
REMERCIEMENTS

« Rien n'est plus important que d'accueillir avec gratitude l'aide que peuvent nous donner les autres »

Les efforts fournis pendant plusieurs années de recherche sans relâche pour aboutir à ce résultat, m'incitent à remercier tous ceux qui ont, directement ou indirectement, contribué à la réalisation de cette thèse. Je profite de cette occasion pour exprimer ma gratitude envers les personnes qui m'ont aidé durant mes travaux de recherche.

Tout d'abord, je remercie vivement mes directeurs de thèse le Professeur **Youssef KANDRI RODI** et le Professeur **Fouad OUAZZANI CHAHDI**, pour leur aide précieuse, leurs conseils judicieux et leur disponibilité permanente.

Je remercie également, tous les membres du jury : Professeur **El Mostafa EL HADRAMI**, Professeur **Mohammed FAHIM**, Professeur **Bahia BENNANI**, Professeur **Mostafa KHOULI**, Professeur **Abdellatif BOUKIR**, et Professeur **Mouhcine SFAIRA**.

J'exprime toute ma sincère gratitude envers le Professeur **Khalid MISBAHI**, qui m'a apporté son soutien infaillible, et m'a guidé avec ses conseils précieux tout au long de mes travaux.

Mes remerciements s'adressent aussi au chef de département de chimie de la faculté des sciences et techniques de Fès, le Professeur **Said CHAKROUNE** pour sa modestie et sa disponibilité.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au directeur du laboratoire de chimie organique appliquée, le Professeur **Abdeslam BENTAMA**, qui n'a ménagé aucun effort pour m'aider à avancer dans mes recherches.

Je suis très reconnaissant au Professeur **Abdellatif BOUKIR**, qui a permis de rendre facile ce qui me paraissait inaccessible.

En outre, je n'oublie pas de remercier le personnel du C.U.R.I, et particulièrement, le Professeur **Abdelali KERBAL**, et Monsieur **Mohamed Akhazzane**, pour leur contribution inestimable.

Finalement, je remercie profondément le Professeur **Bahia BENNANI**, et Mademoiselle **Ghita TOUIMI BENJELLOUN** pour leur apport efficace.

J'adresse tous mes remerciements et ma profonde gratitude à mes chers parents pour tous les sacrifices consentis et les efforts déployés pour faire de moi la personne dont je suis fier aujourd'hui.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	i
TABLE DES MATIÈRES	ii
LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	vii
LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES SCHÉMAS	xii
LISTE DES ABREVIATIONS	xv
Introduction générale	1
Références bibliographiques	3
 Chapitre I : Mise au point sur la synthèse, la réactivité et l'activité biologique des quinoxalines	4
I. Introduction.....	5
II. Intérêt biologique.....	5
III. Méthodes de synthèse des quinoxalines.....	14
III.1. Synthèse d'un motif quinoxaline à partir de l' <i>o</i> -phénylènediamine et ses dérivés .	15
III.1.1. Réaction avec les pyruvates	15
III.1.2. Réaction avec les cétones	16
III.1.3. Réaction avec les cétones halogénées	17
III.1.4. Réaction avec les alcools.....	18
III.1.5. Réaction avec les acétylènedicarboxylates de diméthyles (DMAD) et de diéthyles (DEAD).....	19
III.1.6. Réaction avec les α -hydroxycétones	19
III.1.7. Réaction avec les nitrooléfinés.....	21
III.1.8. Réaction avec les époxydes.....	22
III.2. Synthèse d'un motif quinoxaline à partir de l'aniline et ses dérivés.....	22
III.3. Synthèse d'un motif quinoxaline à partir des systèmes hétérocycliques	25
IV. Réactivité des quinoxalines.....	29
IV.1. Réduction	29
IV.2. Oxydation.....	29
IV.3. Substitution nucléophile.....	30
IV.4. Substitution électrophile	31
IV.5. Réactions de cyclisation impliquant les positions 2 et 3 de la quinoxaline	32
IV.6. Réactions d'alkylation.....	35

IV.7. Réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 sur les quinoxalines	37
V. Synthèse et réactivité des quinoxaline-2,3-diones	40
V.1. Réactions d'alkylation des quinoxaline-2,3-diones.....	45
VI. Conclusion	47
Références bibliographiques	48
 Chapitre II : Synthèse et réactivité de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione... 53	
I. Synthèse de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione	54
II. Alkylation de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione	56
II.1. Action du chlorure de benzyle	57
II.2. Action du 2-chlorométhylpyridine	59
II.3. Action du 1-chlorométhyl-4-nitrobenzène	62
II.4. Action du bromoacétate d'éthyle.....	64
II.5. Action du bromure d'allyle et de propargyle.....	65
II.6. Action des chaînes carbonées mono-halogénées.....	70
II.7. Action des chaînes carbonées di-halogénées.....	75
II.8. Synthèse d'oxazolidinone par alkylation de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione	78
III. Condensation des dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione avec.....	82
des nucléophiles aminés	82
III.1. Rappel bibliographique	82
III.2. Action de l'hydrazine	84
III.3. Action de l'éthylènediamine	86
IV. Conclusion	88
V. Partie expérimentale	89
V.1. Matériels et méthodes.....	89
V.2. Protocoles expérimentaux	89
V.2.1. Synthèse de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione.....	89
V.2.2. Synthèses des composés par réaction d'alkylation dans les conditions de la CTP	90
V.2.3. Synthèse d'oxazolidinone dérivée de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione.....	98
V.2.4. Action de l'hydrazine et de l'éthylènediamine sur la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione	99
Références Bibliographiques.....	101

Chapitre III : Synthèse de nouvelles molécules polyhétérocycliques dérivées de la 6-méthyl quinoxalin-2,3-dione par cycloaddition dipolaire-1,3..... 102

I. Introduction.....	103
II. Cycloaddition dipolaire-1,3 avec les nitriles oxydes	103
II.1. Intérêt biologique des isoxazoline.....	103
II.2. Synthèse des isoxazoline par cycloaddition dipolaire-1,3	105
II.2.1. Les nitriloxydes (oximes)	105
II.2.2. Réactions de cycloaddition d'oxyde de nitrile conduisant à des isoxazoline.	105
II.3. Synthèse d'isoxazoline dérivées de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione	107
II.3.1. Synthèse des oximes	107
II.3.2. Action des oximes sur la 1,4-diallyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione (28a) ..	107
III. Cycloaddition dipolaire-1,3 avec les azides	112
III.1. La chimie click	112
III.2. La cycloaddition dipolaire-1,3 azoture-alcyne catalysée par le Cuivre (I) (CuAAC)	114
III.2.1. Mécanisme réactionnel.....	114
III.2.2. Limitations de la cycloaddition azoture/alcyne catalysé par le cuivre (I).....	115
III.2.3. Facteurs influençant la réaction de cycloaddition azoture/alcyne catalysé par le cuivre (I).....	116
III.3. Les 1,2,3-triazoles	118
III.3.1. Intérêt biologique	118
III.3.2. Synthèse des 1,2,3-triazoles	119
III.3.3. Synthèse des 1,2,3-triazoles dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione ..	120
IV. Conclusion	127
V. Partie expérimentale	128
I. Synthèse des isoxazoline par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.....	128
I.1. Mode opératoire général	128
II. Synthèse des 1,2,3-triazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire (CuAAC)	133
II.1. Préparation des azotures	133
II.2. Protocol général de la cycloaddition 1,3-dipolaire (CuAAC)	135
Références bibliographiques	139

Chapitre IV : Étude de l'effet inhibiteur de corrosion de quelques dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione..... 141

I. Introduction.....	142
II. Aspects de la corrosion.....	142

III. Types de corrosion	145
III.1. Corrosion chimique	145
III.2. Corrosion bactérienne	145
III.3. Corrosion électrochimique	145
IV. Inhibiteurs de corrosion	146
IV.1. Inhibiteurs anodiques	147
IV.2. Inhibiteurs cathodiques	147
IV.3. Inhibiteurs organiques.....	147
IV.4. Inhibiteurs minéraux	147
V. Méthodes d'étude de l'effet inhibiteur de corrosion	148
V.1. Méthode gravimétrique	148
V.2. Courbes de polarisation	148
V.3. La spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE).....	149
VI. Étude du pouvoir inhibiteur de deux dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione ..	150
VI.1. Matériau et solution utilisés	150
VI.2. Inhibiteurs étudiés	150
VI.3. Études gravimétriques.....	151
VI.4. Étude électrochimique.....	152
VI.4.1. Courbes de polarisation.....	152
VI.4.2. Spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)	154
VI.4.3. Isotherme d'adsorption	156
VII. Conclusion	158
Références bibliographiques	159
 Chapitre V : Évaluation de l'activité biologique de quelques dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione	 160
I. Introduction.....	161
II. Techniques d'études <i>in vitro</i> du pouvoir antimicrobien	161
II.1. Technique d'étude en vapeur.....	162
II.2. Technique d'étude sur milieu solide.....	162
III. Évaluation de l'activité antibactérienne des dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione	163
III.1. Micro-organismes utilisés	163
III.2. Produits à tester	165
III.3. Méthodes d'évaluation de l'activité antibactérienne.....	167
III.3.1. Méthode de diffusion en milieu gélosé	167
III.3.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI).....	167

III.3.3 Résultats et discussions	168
IV. Conclusion	173
Références bibliographiques	175
Conclusion générale et perspectives	176

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Publications :

1. **A. Zouitini**, Y. Kandri Rodi, H. Elmselem, H. Steli, F. Ouazzani Chahdi, Y. Ouzidan, N.K. Sebbar, E.M. Essassi, F. El-Hajjaji and B. Hammouti (**2016**) Theoretical evaluation of 1,4-dihydro-6-methyl-quinoxaline-2,3-dione (P2) as a corrosion inhibitor for mild steel in HCl solution. *Der Pharma Chemica*, 8(10), 23-31.
2. **Ayman Zouitini**, Youssef Kandri Rodi, Younes Ouzidan, Jerry P. Jasinski, Manpreet Kaur and El Mokhtar Essassi (**2017**) 2,3-Bis(benzylthio)-6-methylquinoxaline *IUCrData*. 2, x171258.
3. **A. Zouitini**, Y. Kandri Rodi, H.Elmsellem, F. Ouazzani Chahdi , K. Misbahi , A. E. Janati , Y. Ouzidan, M. Akhazzane , E. M. Essassi (**2017**) A novel route to 1,4-dihydroquinoxaline for biological and electrochemical properties *Mor. J. Chem.* 5 (3),461-466.
4. **A. Zouitini**, Y. Kandri Rodi, F. Ouazzani Chahdi, J. P. Jasinski, M. Kaur and E. M. Essassi (**2017**) 6-Methyl-1,4-bis[(pyridin-2-yl)methyl]quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione. *IUCrData*. 2, x171651.
5. **A. Zouitini**, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, H. Steli, F. Ouazzani Chahdi, M. Ali Shariati, A. E. Janati, Y. Ouzidan, N. K. Sebbar, E. M. Essassi (**2017**) Experimental and theoretical studies on inhibition of Quinoxaline derivatives against corrosion of mild steel in acidic medium. *J. Mater. Environ. Sci.* 8 (11), 4105-4116.
6. **A. Zouitini**, Y. Kandri Rodi, H. Elmselem, F. Ouazzani Chahdi, H. Steli, C. Ad, Y. Ouzidan, E. M. Essassi, A. Chetouani and B. Hammouti (**2018**) Corrosion Inhibition Behavior of Quinoxaline Derivative as a Green Corrosion Inhibitor for Mild Steel in Hydrochloric Acid: Electrochemical, Weight Loss and DFT Simulations Studies *Mor.J.Chem.* 6 (3) 391- 403.

Communications :

- (1) **A. Zouitini**, Y. Kandri Rodi, K. Misbahi, F. Ouazzani Chahdi, M.Akhazzane, E.M.Essassi. Synthesis of 6-methyl-1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione and its derivatives.
Rencontre Nationale sur les Molécules Bioactives et Matériaux Organiques le 27 Mars 2017.
Fès, Maroc. (**Communication orale**)
- (2) **A. Zouitini**, Y. Kandri Rodi, K. Misbahi, F. OuazzaniChahdi, M.Akhazzane, E.M.Essassi. Synthesis and reactivity of 7-methyl-4-(2-oxopropylidene)-1,5-benzodiazepin-2-one.

Rencontre Nationale sur les Molécules Bioactives et Matériaux Organiques le 27 Mars 2017.
Fès, Maroc. (**Communication par affiche**).

(3) **A. Zouitini** , Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem , F. Ouazzani Chahdi , Y. Ouzidan , N. K. Sebbar , E. M. Essassi , and B. Hammouti. Evaluation of 1,4-dihydro-6-methyl-quinoxaline-2,3-dione as a corrosion inhibitor for mild steel in HCl solution.

Rencontre Nationale sur les Molécules Bioactives et Matériaux Organiques le 27 Mars 2017.
Fès, Maroc. (**Communication par affiche**).

(4) **A. Zouitini** , Y. Kandri Rodi , K. Misbahi , F. Ouazzani Chahdi , E.M.Essassi. Synthesis of novel derivatives of 6-methyl-quinoxaline-2,3-dione and 6-methyl-quinoxaline-2,3-dithione. TRANSMEDITERRANEAN COLLOQUIUM ON HETEROCYCLIC CHEMISTRY (TRAMECH IX 2017) 22-25 Novembre 2017, Fès Maroc. (**Communication par affiche**).

(5) **A. Zouitini** , Y. Kandri Rodi , K. Misbahi , F. Ouazzani Chahdi , E.M.Essassi. Synthesis and evaluation of new derivatives of quinoxaline-2,3-dione.

TRANSMEDITERRANEAN COLLOQUIUM ON HETEROCYCLIC CHEMISTRY (TRAMECH IX 2017) 22-25 Novembre 2017, Fès Maroc. (**Communication par affiche**).

(6) **A. Zouitini**, Y. Kandri Rodi, F. Ouazzani Chahdi, E. M. Essassi. Synthesis of new polyheterocyclic molecules containig quinoxalin-2,3-dione moeity by 1,3- dipolar cycloaddition. 2nd International Meeting on Bioactive Molecules and Organic Materials FST Fès, 25-26 Avril, 2018. (**Communication orale**)

(7) **A. Zouitini**, Y. Kandri Rodi, F. Ouazzani Chahdi, E. M. Essassi. Evaluation of new quinoxaline-2,3-dione derivatives as a corrosion inhibitor for mild steel in HCl solution.

2nd International Meeting on Bioactive Molecules and Organic Materials FST Fès, 25-26 Avril, 2018. (**Communication par affiche**).

(8) **A. Zouitini** , Y. Kandri Rodi , K. Misbahi , F. Ouazzani Chahdi. Synthesis and evaluation of antibacterial activity of new quinoxaline-2,3-dione derivatives. 2nd International Meeting on Bioactive Molecules and Organic Materials FST Fès, 25-26 Avril, 2018. (**Communication par affiche**).

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la vitamine B ₂ .	5
Figure 2 : Activité antifongique.	6
Figure 3 : Structure de l'échinomycine.	6
Figure 4 : Structure de la triostine.	7
Figure 5 : Structure de la quinacilline.	7
Figure 6 : Structure de la 2-carboxyquinoxaline-1,4-dioxyde.	8
Figure 7 : Structure du carbadox.	8
Figure 8 : Activité antituberculeuse.	9
Figure 9 : Activité antibactérienne des spiro[quinoxaline-thiadiazoline].	9
Figure 10 : Activité antibactérienne des pyridazino[3,4-b]quinoxalines.	9
Figure 11 : Activité antitumorale.	10
Figure 12 : Activités anti-inflammatoires et analgésiques.	10
Figure 13 : Activité antiamibienne.	10
Figure 14 : Activité antidépressive.	11
Figure 15 : Structure de la (2-{4-[(7-Chloro-2-quinoxalinyloxy]phenoxy}propionate).	11
Figure 16 : Activité anticancéreuse.	12
Figure 17 : Structure des Benthocyanins A, B et C.	12
Figure 18 : Activité antibactérienne des sulfaquinoxalines.	13
Figure 19 : Structure de l'oxythioquinox.	13
Figure 20 : Activité inhibitrice de phosphodiesterase des imidazo-[1,2-a]-quinoxaline.	13
Figure 21 : Spectre de RMN ¹ H du composé 11 (DMSO).	55
Figure 22 : Spectre de RMN ¹³ C du composé 11 (DMSO).	56
Figure 23 : Spectre de RMN ¹ H du composé 24 (CDCl ₃).	58
Figure 24 : Spectre de RMN ¹³ C du composé 24 (CDCl ₃).	59
Figure 25 : Spectre de RMN ¹ H du composé 25 (CDCl ₃).	60
Figure 26 : Spectre de RMN ¹³ C du composé 25 (CDCl ₃).	61
Figure 27 : ORTEP du composé 25 .	62
Figure 28 : Spectre de RMN ¹ H du composé 26 (CDCl ₃).	63
Figure 29 : Spectre de RMN ¹ H du composé 27 (CDCl ₃).	64
Figure 30 : Spectre de RMN ¹³ C du composé 27 (CDCl ₃).	65
Figure 31 : Spectre de RMN ¹ H du composé 28a (CDCl ₃).	67
Figure 32 : Spectre de RMN ¹³ C du composé 28a (CDCl ₃).	68
Figure 33 : Spectre de RMN ¹ H du composé 28b (DMSO).	69
Figure 34 : Spectre de RMN ¹ H du composé 28b (DMSO).	70
Figure 35 : Spectre de RMN ¹ H du composé 29b (CDCl ₃).	72
Figure 36 : Spectre de RMN ¹³ C du composé 29b (CDCl ₃).	73
Figure 37 : Spectre de RMN ¹ H du composé 30a (CDCl ₃).	74
Figure 38 : Spectre de RMN ¹³ C du composé 30a (CDCl ₃).	75
Figure 39 : Spectre de RMN ¹ H du composé 31a (CDCl ₃).	77
Figure 40 : Spectre de RMN ¹³ C du composé 31a (CDCl ₃).	78
Figure 41 : Structure du linézolide.	79
Figure 42 : Spectre de RMN ¹ H du composé 32 (CDCl ₃).	81
Figure 43 : Spectre de RMN ¹³ C du composé 32 (CDCl ₃).	82
Figure 44 : Spectre de RMN ¹ H du composé 33 (DMSO).	85
Figure 45 : Spectre de RMN ¹³ C du composé 33 (DMSO).	85
Figure 46 : Spectre de RMN ¹ H du composé 34 (DMSO).	86

Figure 47 : Spectre de RMN ^{13}C du composé 34 (DMSO).....	87
Figure 48 : Herbicide contenant un motif isoxazoline.	104
Figure 49 : Isoxazoline tricyclique ayant un effet antidépresseur.....	104
Figure 50 : Dérivé synthétique de nucléoside contenant un motif isoxazoline.....	104
Figure 51 : Spectre RMN ^1H du composé 35 (CDCl_3).	108
Figure 52 : Spectre RMN ^{13}C du composé 35 (CDCl_3).	109
Figure 53 : Allure du spectre RMN ^1H du composé 35 à 25, 50 et 80 °C.	110
Figure 54 : Spectre RMN ^1H du composé 36a (CDCl_3).	111
Figure 55 : Spectre RMN ^{13}C du composé 36a (CDCl_3).	112
Figure 56 : Critères définissant la Chimie Click.	113
Figure 57 : Cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne de Huisgen.....	114
Figure 58 : Cycloaddition sélective catalysée par le cuivre (I)	114
Figure 59 : Mécanisme de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I).....	115
Figure 60 : Exemples d'azotures potentiellement explosifs.....	116
Figure 61 : Exemples de composés 1,2,3-triazoles biologiquement actifs.	118
Figure 62 : Activité anticancéreuse des quinoxalines contenant le motif 1,2,3-triazole.....	119
Figure 63 : Spectre RMN ^1H du composé 37a (CDCl_3).	123
Figure 64 : Spectre RMN ^{13}C du composé 37a (CDCl_3).	124
Figure 65 : Spectre RMN ^1H du composé 37c (CDCl_3).....	125
Figure 66 : Spectre RMN ^{13}C du composé 37c (CDCl_3).	126
Figure 67 : Corrosion généralisée.	143
Figure 68 : Corrosion par piqûres.	143
Figure 69 : Corrosion intergranulaire.....	144
Figure 70 : Corrosion galvanique.....	144
Figure 71 : Mécanisme de corrosion du fer.	146
Figure 72 : Structures des inhibiteurs testés.....	150
Figure 73 : Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M contenant différentes concentrations du produit 30a	152
Figure 74 : Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M contenant différentes concentrations du produit 28a	153
Figure 75 : Diagrammes de Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec différentes concentrations du composé 30a à 308K.....	155
Figure 76 : Diagrammes de Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec différentes concentrations du composé 28a à 308K.....	155
Figure 77 : L'isotherme d'adsorption de Langmuir des produits 28a et 30a	157
Figure 78 : Illustration de la méthode de diffusion sur disque.....	162
Figure 79 : Structures des composés de la série I.	165
Figure 80 : Structures des composés de la série II.	166

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Synthèse des quinoxalines substituées à partir des hydroxycétones.....	20
Tableau 2 : Données cristallographiques du composé 3	62
Tableau 3 : Données spectroscopiques des composés 9a et 9b	76
Tableau 4 : Principaux systèmes catalytiques pour la CuAAC.	117
Tableau 5 : Propriétés spectroscopiques RMN 1H et 13C des composés (37a-37c).....	122
Tableau 6 : Composition chimique de l'acier utilisé.	150
Tableau 7 : Vitesse de corrosion (C_R) et efficacités inhibitrices (EI) des composés 6a et 8a à différentes concentrations (C) dans HCl (1M) à T=308K.....	151
Tableau 8 : Paramètres électrochimiques de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans addition des inhibiteurs.	153
Tableau 9 : Paramètres d'impédance de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans addition concentrations des composé 6a et 8a	156
Tableau 10 : Paramètres d'adsorption thermodynamique des composé 28a et 30a	158
Tableau 11 : Bactéries utilisées pour l'étude de l'activité antimicrobienne.	164
Tableau 12 : Résultats des diamètres de zone d'inhibition des produits de la série I.....	168
Tableau 13 : Résultats des diamètres de zone d'inhibition des produits de la série II.....	169
Tableau 14 : Sensibilité des différentes souches étudiées aux antibiotiques standards.....	170
Tableau 15 : Résultats des concentrations minimales inhibitrices des produits de la série I.	171
Tableau 16 : Résultats des concentrations minimales inhibitrices des produits de la série II.	172

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1 : Les différentes méthodes de synthèse des quinoxalines.....	15
Schéma 2 : Synthèse des quinoxaline-2-ones à partir de l'o-phénylènediamine et des pyruvates.	15
Schéma 3 : Synthèse de la 3-éthylquinoxalin- 2-one.	16
Schéma 4 : Synthèse des quinoxalines à partir des cétones.	16
Schéma 5 : Mécanisme réactionnel de préparation des quinoxalines substituées.....	16
Schéma 6 : Synthèse des quinoxalines à partir des 1,2-dicétones et l'o-phénylènediamine...	17
Schéma 7 : Approche catalysée pour la synthèse des quinoxalines.	17
Schéma 8 : Synthèse des quinoxalines à partir des cétones halogénées.....	17
Schéma 9 : Synthèse des quinoxalines à partir des cétones halogénées et des diamines dissymétriques.	18
Schéma 10 : Mécanisme de la réaction de formation des dérivés de la quinoxaline à partir de l'o-phénylènediamine et le bromure de phénacyle.	18
Schéma 11 : Synthèse des quinoxalines à partir des alcools et des composés 1,2-diaminobenzènes.	19
Schéma 12 : Synthèse des quinoxalines à partir des acétylènedicarboxylates de diméthyles (DMAD) et de diéthyles (DEAD)	19
Schéma 13 : Synthèse des quinoxalines substitués à partir des hydroxycétones.	20
Schéma 14 : Synthèse des quinoxalines substituées à partir des nitrooléfines.	21
Schéma 15 : Mécanisme proposé pour la formation des quinoxalines à partir des nitrooléfines.....	21
Schéma 16 : Synthèse des quinoxalines substituées à partir des époxydes.....	22
Schéma 17 : Synthèse des 2,3-bis(perfluoroalkyl)quinoxalines à partir des époxydes.....	22
Schéma 18 : Synthèse des 3-chloroquinoxalin-2-one-4-oxyde à partir de l'aniline.	22
Schéma 19 : Mécanisme proposé pour la formation des quinoxalines à partir de l'aniline. ...	23
Schéma 20 : Synthèse des quinoxalines à partir de l'acide pipécolinique.....	23
Schéma 21 : Synthèse des quinoxalines à partir de la 4-fluoronitroaniline.	24
Schéma 22 : Synthèse des quinoxalines à partir des dérivés de la nitroaniline.....	24
Schéma 23 : Synthèse des quinoxalines à partir du pyrrole-2-carboxamide.....	24
Schéma 24 : Synthèse des quinoxalines à partir de la 4-bromo-5-nitrophthalonitrile.	25
Schéma 25 : Synthèse des quinoxalines à partir du benzofuroxane.....	25
Schéma 26 : Synthèse des 1,4-dioxyde-quinoxalines.....	26
Schéma 27 : Synthèse des 1,4-dioxyde-quinoxalines à partir du 2-nitrobenzèneacétonitrile. 26	
Schéma 28 : Synthèse des 1,4-dioxyde-quinoxalines phosphonylées.....	27
Schéma 29 : Synthèse des quinoxalines à partir du benzofuroxane et des composés	27
Schéma 30 : Synthèse des quinoxalines à partir du 2,3-diaminomalonitrile.....	27
Schéma 31 : Synthèse des quinoxalines à partir des azirines.....	28
Schéma 32 : Synthèse des quinoxalines à partir des benzoxépine-4-carboxylates.	28
Schéma 33 : Synthèse des quinoxalines à partir des 1,5-benzodiazépines-2,4-disubstituées. 28	
Schéma 34 : Synthèse des 1,2,3,4-tétrahydroquinoxalines par réaction de réduction des quinoxalines simples.	29
Schéma 35 : Réaction d'oxydation de la quinoxaline simple.....	29
Schéma 36 : Synthèse des 1-oxyde de 2-chloroquinoxaline par réaction d'oxydation.....	30
Schéma 37 : Réaction de substitution nucléophile de la 6-chloroquinoxaline.....	30
Schéma 38 : Réaction de substitution nucléophile de la 2-chloroquinoxaline.....	30

Schéma 39 : Synthèse de la 2,3-diallyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline par réaction de substitution nucléophile.....	31
Schéma 40 : Synthèse des quinoxaline-2,3-di-substituées par réaction de substitution électrophile.	31
Schéma 41 : Synthèse des nitroquinoxaline par réaction de substitution électrophile.....	31
Schéma 42 : Sulfonation et nitration des quinoxaline-2,3-diones.	32
Schéma 43 : Réactions de cyclisation des quinoxaline-2-ones.	32
Schéma 44 : Réactions cyclisation des dérivés soufrés des quinoxalines.	33
Schéma 45 : Synthèse de la furoquinoxaline par réaction cyclisation des dérivés de la quinoxaline-2-one.....	33
Schéma 46 : Synthèse de la thiazoloquinoxaline-2-one par réaction cyclisation des dérivés de la quinoxaline-2-one.....	34
Schéma 47 : Synthèse des dérivés indoles de la quinoxaline par réaction cyclisation des dérivés de la quinoxaline-2-one.	34
Schéma 48 : Réaction de cyclisation de la 3-aryl-méthyl-quinoxaline-2-one.....	34
Schéma 49 : Réaction de cyclisation de la 3-méthylquinoxalin-2-one.	35
Schéma 50 : Réactions d'alkylation des dérivés de la quinoxalin-2-one.	35
Schéma 51 : Réactions d'alkylation des dérivés de la 6,7-diméthylquinoxalin-2-one.	35
Schéma 52 : Réactions d'alkylation de la 3-chloro-6-fluoro-quinoxalin-2-one-4-oxyde.	36
Schéma 53 : Synthèse des quinoxalines O- et N-alkylés par réaction d'alkylation.	36
Schéma 54 : Synthèse des N-alkyl-quinoxaline-2-ones par réaction d'alkylation.....	37
Schéma 55 : Synthèse d'isoxazolines renfermant le motif quinoxalin-2-one.	37
Schéma 56 : Synthèse des dérivés triazoles renfermant le motif quinoxalin-2-one.....	38
Schéma 57 : Synthèse des dérivés spiro thiadiazoline-quinoxalines par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.....	38
Schéma 58 : Synthèse des dérivés de la 1-allyl-3-(éthoxycarbonylméthylène)-2-oxo-quinoxaline par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.	39
Schéma 59 : Synthèse des dérivés pyrazolines renfermant le motif quinoxaline-2-one par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.	40
Schéma 60 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione à partir de l'o-phénylènediamine.	41
Schéma 61 : Synthèse de la 6,7-dichloro-quinoxaline-2,3-dione à partir de l'o-phénylènediamine.....	41
Schéma 62 : Synthèse des quinoxaline-2,3-diones N-substituées à partir des dérivés de l'o-phénylènediamine.....	41
Schéma 63 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione à partir de l'o-phénylènediamine et l'oxalate de diéthyle.	42
Schéma 64 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione sous micro-ondes.....	42
Schéma 65 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione à partir du perfluoro-3-méthyl-2-oxobutyrate d'éthyle.....	42
Schéma 66 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione par oxydation de la 3-(éthoxycarbonylméthylène)-2-oxoquinoxaline.	43
Schéma 67 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione par oxydation de la 3-(éthoxycarbonylméthylène)-2-oxoquinoxaline en présence d'eau oxygénée.	43
Schéma 68 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione à partir de la 4(3',4'-dihydroquinoxaline-2'-yl)-pyrazolone.....	43
Schéma 69 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione à partir de l'imidazole-2,3,5-trione.	44
Schéma 70 : Synthèse des 6-alkyl-quinoxaline-2,3-diones.....	44
Schéma 71 : Synthèse des 1-hydroxy-méthyl-quinoxaline-2,3-diones.	44
Schéma 72 : Synthèse des di-N-alkyl-1,4-quinoxalinacyclophanes.	45
Schéma 73 : Synthèse des 1,4-bis-aryl-méthyl-quinoxaline-2,3-diones.	45

Schéma 74 : Synthèse de la 1,4-diallylquinoxaline-2,3-dione par réaction d'alkylation.	46
Schéma 75 : Réaction d'alkylation des dérivés de quinoxaline-2-one.	46
Schéma 76 : Réactions d'alkylation de la 1-(3-phénylpyrazol-5-yl)-quinoxaline-2,3-dione..	47
Schéma 77 : Synthèse de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione	54
Schéma 78 : Réaction de synthèse du composé 2	57
Schéma 79 : Réaction de synthèse du composé 3	60
Schéma 80 : Réaction de synthèse du composé 4	63
Schéma 81 : Réaction de synthèse du composé 5	64
Schéma 82 : Réaction de synthèse des composés 6a et 6b	66
Schéma 83 : Alkylation du composé 1 avec les chaînes carbonées mono-halogénées.	71
Schéma 84 : Alkylation du composé 1 avec les chaînes carbonées di-halogénées.	75
Schéma 85 : Synthèse d'oxazolidinone renfermant le motif 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione.	79
Schéma 86 : Mécanisme réactionnel de formation du composé 10	80
Schéma 87 : Synthèse de la 2-pipéridinoquinoxaline.....	83
Schéma 88 : Réactions de substitution nucléophile sur la 2,6-dichloroquinoxaline-4-N-oxyde.	83
Schéma 89 : Synthèse de la 2-(2-oxo-3-phénylquinoxalin-1-yl)-acétohydrazide.....	84
Schéma 90 : Réaction de substitution nucléophile du composé 5 avec l'hydrazide.	84
Schéma 91 : Réaction de substitution nucléophile du composé 5 avec l'éthylènediamine....	86
Schéma 92 : Réaction de préparation des oximes.	105
Schéma 93 : Synthèse des isoxazoline à partir de l'allylamine.	105
Schéma 94 : Synthèse d'isoxazoline renfermant le motif quinoxaline.....	106
Schéma 95 : Synthèse d'isoxazoline à partir de la 1-allyl-3-phénylquinoxaline-2-one.	106
Schéma 96 : Réaction de préparation des oximes.	107
Schéma 97 : Synthèse d'isoxazoline à partir de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione.	107
Schéma 98 : Synthèse d'isoxazoline à partir de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione et d'aryloximes.....	110
Schéma 99 : Synthèse de nouveaux triazoles dérivant du benzophénone.....	119
Schéma 100 : Synthèse de composés triazoles renfermant le motif quinoxaline.....	120
Schéma 101 : Réaction de synthèse des composés azotures.	120
Schéma 102 : Réaction de synthèse du glucose-azide.....	121
Schéma 103 : Synthèse de nouveaux triazoles renfermant le motif 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione.	121

LISTE DES ABREVIATIONS

Δ	Chauffage	EI	Efficacité inhibitrice
$\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$	L'énergie libre d'adsorption	EIS	Spectroscopie d'impédance électrochimique
$\Delta H^{\circ}_{\text{ads}}$	L'enthalpie standard	EtOH	Ethanol
$\Delta S^{\circ}_{\text{ads}}$	L'entropie d'adsorption	EtOAc	Acétate d'éthyle
δ	Déplacement chimique	K₂CO₃	Carbonate de potassium
θ	Couverture de surface	K	Degré Kelvin
β	Pente de Tafel	k	Constante de vitesse
AcOH	Acide acétique	K	Constante liée à K_{ads}
ADN	Acide désoxyribonucléique	KOH	Hydroxyde de potassium
ARN	Acide ribonucléique	m	Multiplet
Arom	Aromatique	MH	Muller Hinton
BMH	Bouillon de Muller Hinton	o	<i>Ortho</i>
BTBA	Bromure de tétra-n-butylammonium	p	<i>Para</i>
CCM	Chromatographie sur couche mince	ppm	Partie par million
CDCl₃	Chloroforme deutéré	Rdt	Rendement
CDK	kinases dépendantes des cyclines	RMN¹³C	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.
C_{dl}	Capacité de double couche	RMN¹H	Résonance magnétique nucléaire du proton.
CHCl₃	Chloroforme	RX	Rayon X
CMI	Concentration minimale inhibitrice.	s	Singulet
C_R	Vitesse de corrosion	t	Triplet
C_{inh}	Concentration de l'inhibiteur	t	Temps
Cq	Carbone quaternaire	T°	Température
CTP	Catalyse par transfert de phase	TA	Température ambiante
CuAAC	Cycladdition azide-alcyne catalysée par le cuivre	THF	Tétrahydrofurane
d	Doublet	Tf	Point de fusion
DMAD	Éthynedicarboxylate de diméthyle	TTC	Chlorure de triphényltétrazolium
DEAD	Éthynedicarboxylate de diéthyle	UFC	Unité faisant colonie
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	VIH	Virus d'immunodéficience humain
DMSO	Diméthylsulfoxyde		
E_{corr}	Potentiel de corrosion		

Introduction générale

Depuis plusieurs années, notre laboratoire a commencé à développer un axe de recherche consacré principalement à la synthèse des composés hétérocycliques présentant d'innombrables propriétés pharmaceutiques et thérapeutiques, en utilisant des réactions d'alkylation et de cycloaddition. Notre équipe de recherche étudie la synthèse et la réactivité des molécules porteuses de noyaux hétérocycliques mono et/ou biazotés notamment les quinoxalines, les benzimidazoles, les benzodiazépines, les indoles, et les quinolines^{1,2,3}.

Les quinoxalines sont des hétérocycles bicycliques constitués d'un cycle benzénique fusionné à une pyrazine, c'est pourquoi une quinoxaline est aussi appelée Benzo[a]pyrazine, Benzopyrazine, Benzoparadiazine, 1,4-Benzodiazine, Phénopiazine, Phenpiazine, Quinazine et Chinoxaline. Les quinoxalines sont des produits de la condensation spontanée de l'o-phenylènediamine avec des composés 1,2-dicarbonylés⁴.

Il est désormais bien établi que le squelette quinoxalinique constitue un outil efficace pour le développement de nouvelles molécules hétérocycliques biologiquement actives. En effet, la quinoxaline est considérée parmi les plus anciens systèmes hétérocycliques dont la synthèse n'a cessé d'évoluer, et son exploitation fut très variée en partant de l'agrochimie et la biologie, jusqu'à la médecine et la thérapie.

Dans le domaine de la médecine, plusieurs antibiotiques à base de quinoxaline ont été découverts, l'échinomycine et la triostine A, constituent les exemples les plus connus^{5,6,7}.

D'autres quinoxalines ont montré des activités antivirales importantes, citons l'exemple le plus révolutionnaire, celui des quinoxalines actives contre le VIH-1^{8,9}.

Par ailleurs, des chercheurs ont démontré qu'une seule molécule peut présenter une multitude d'activités biologiques, en effet, certaines quinoxalines peuvent avoir à la fois des activités antibactériennes antifongiques anticancéreuses et anti VIH^{10,11}.

En agrochimie, les quinoxalines sont présentes sous forme d'herbicides¹², d'insecticides¹³ et de pesticides¹⁴. L'exemple le plus connu est l'Oxythioquinox commercialisé sous le nom : Morestan, reste parmi les meilleurs insecticides utilisés de nos jours^{15,16}.

Vu l'importance de cette classe de composés hétérocycliques, et la diversité de leurs propriétés, nous nous sommes intéressés dans le présent travail à préparer de nouvelles séries de quinoxaline-2,3-diones, qui feront l'objet d'autres réactions chimiques, ainsi que de tests biologiques. Ce travail se répartit, ainsi, en cinq chapitres :

Le premier chapitre est un rappel bibliographique sous forme d'une mise au point qui rapporte les différentes voies de synthèse des quinoxalines et leurs dérivés, leurs réactivités et leurs activités biologiques et thérapeutiques.

Le deuxième chapitre discutera la synthèse et la réactivité de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione via des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Ce chapitre rassemblera aussi, les résultats des réactions des nucléophiles avec 1,4-(2,2'-éthoxycarbonylméthyl)-6-méthylquinoxalin-2,3-dione.

Afin de préparer des systèmes polyhétérocycliques contenant le motif quinoxaline, nous avons consacré le troisième chapitre à la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques polyfonctionnels de type 1,2,3 triazole et isoxazoline dérivés de la 6-méthyl-quinoxalin-2,3-dione, par des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 en faisant appel à la technique de la chimie « click ».

Le quatrième chapitre portera sur l'étude de l'effet inhibiteur de corrosion de l'acier doux dans un milieu HCl 1M de quelques molécules synthétisées par alkylation de la 6-méthyl-quinoxalin-2,3-dione.

Enfin, le dernier chapitre de ce mémoire regroupera les résultats des tests antibactériens effectués sur la série des produits d'alkylation et la série des produits de cycloaddition dipolaire-1,3 de la 6-méthyl-quinoxalin-2,3-dione.

Références bibliographiques

- 1- Southon I. W., Buckingham J., (1989), *Chapman & Hall*, New York.
- 2- Gothelf K.V and Jørgensen K. A., (1998), *Chem. Rev.*, 98, 863.
- 3- Komeilizadeh H., (2006), *Iranian J. of Pharm. Res.*, 4, 229.
- 4- Hinsberg. O (1884). *Ber Dtsch Chem Ges.*, 17, (1), 318–323.
- 5- Kim Y. B., Kim Y. H., Park J. Y., Kim S. K., (2004), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,14, 541.
- 6- Waring M., Makoff A., (1974), *Mol. Pharmacol.*, 10, 214.
- 7- Kuroya M., Ishida N., (1961), *J. Antibiotics Ser. A.*, 14, 324.
- 8- Campiani G., Fabbrini M., Morelli E., Nacci V., Greco G., Novellino E., Maga G., Spadari S., Bergamini A., Faggioli E., Uccella I., Bolacchi F., Marini S., Coletta M., Fracasso C., Caccia S., (2000), *Antivir. Chem. Chemoth.*, 11, 141.
- 9- Campiani G., Aiello F., Fabbrini M., Morelli E., Ramunno A., Armaroli S., Nacci V., Garofalo A., Greco G., Novellino E., Maga G., Spadari S., Bergamini A., Ventura L., Bongiovanni B., Capozzi M., Bolacchi F., Marini S., Coletta M., Guiso G., Caccia S., J. (2001), *Med. Chem*, 44, 305.
- 10- Carta A., Sanna P., Loriga M., Setzu M. G., La Colla P., Loddo R., (2002), *Il Farmaco*, 57, 19.
- 11- Sanna P., Carta A., Loriga M., Zanetti S., Sechi L., (1999), *Il Farmaco*, 54, 169.
- 12- Cerecetto H., Dias E., Di Maio R., González M., Pacce S., Saenz P., Seoane G., Suescun L., Mombrú A., Fernández G., Lema M., Villalba J., J. Agric. (2000), *Food Chem.*, 48, 2995.
- 13- Sasse K., Weger R., Untersten Hoefer G., Grewe F., (1960), *Angew. Chem.*, 72, 973.
- 14- Knowles O. C., (1976), *Environ. Health Persp.*, 14, 93.
- 15- Meister R. T., Berg G. L., Sine C., Meister S., Poplyk J., (1984), *Farm Chemicals Handbook*, 70.
- 16- Worthing C. R., (1983), *The Pesticide Manual: A World Compendium*, 7e édition. *British Crop Protection Council*, 7, 695.

Chapitre I :

**Mise au point sur la synthèse, la
réactivité et l'activité biologique des
quinoxalines**

I. Introduction

Au cours de cette dernière décennie, la chimie des quinoxalines (en particulier sa synthèse) a connu un développement considérable, cela s'explique par l'activité biologique importante que présente ce type de composés.^{1,2}

La présence de produits tels que la riboflavine³ et le XK 469⁴ dans les différents tests cliniques laisse prévoir un avenir prometteur à cette famille dans le domaine pharmaceutique. Dans ce contexte, l'intérêt biologique et la grande diversité structurale des dérivés de la quinoxaline nous ont poussé à mettre en évidence de nouveaux dérivés de la quinoxaline-2,3-dione différemment fonctionnalisés sur les azotes amidiques, de telles structures sont susceptibles d'être utilisés comme précurseurs pour la préparation et l'élaboration de nouveaux composés de cette série des quinoxalines.

Ainsi, ce chapitre sera structuré comme suit : nous commençons par donner un aperçu détaillé sur les intérêts biologiques des dérivés de la quinoxaline, puis nous terminons par un rappel bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse du noyau quinoxaline.

II. Intérêt biologique

La présence du noyau quinoxaline dans la structure de nombreux composés naturels et synthétiques a revu une grande importance biologique suscitant un grand intérêt auprès de la communauté scientifique. Ainsi, de nombreux exemples ont été rapportés la littérature. La **vitamine B₂** par exemple (**riboflavine**) est une quinoxaline naturelle impliquée dans différents processus biologiques tels que la formation des hématies et des anticorps^{5,6} (figure 1).

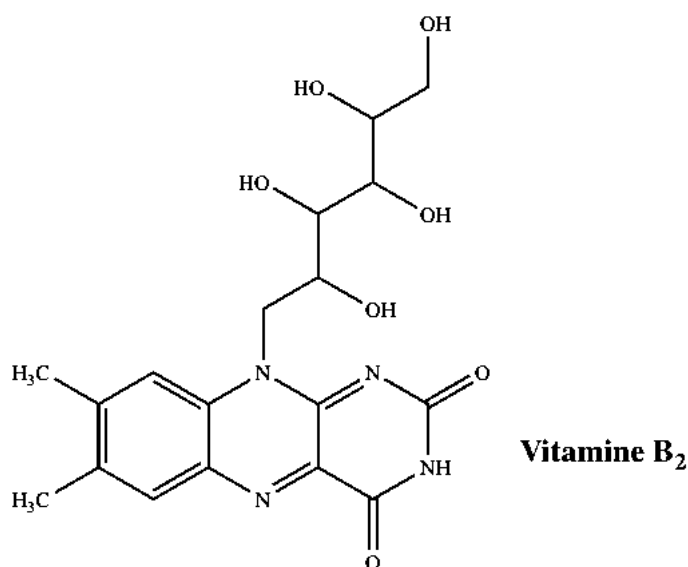


Figure 1 : Structure de la vitamine B₂.

Par ailleurs, l'activité antifongique des dérivés 5,6-dihydro-indolo[1,2-a] quinoxalines (figure 2) a été prouvée contre cinq phytopathogénies fongiques⁷.

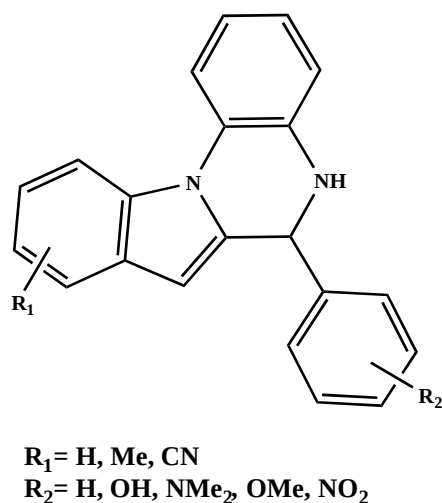


Figure 2 : Activité antifongique des dérivés 5,6-dihydro-indolo[1,2-a] quinoxalines.

En pharmacologie, la découverte d'antibiotiques à base de quinoxaline a fait une vraie révolution dans le monde des médicaments. Nous citons à titre d'exemple le cas des antibiotiques suivants : **L'échinomycine** et le **trioistine**.^{8,9}

Il est à noter que l'**échinomycine** (figure 3) est le premier agent bis-intercalant de l'ADN identifié en 1974¹⁰. C'est un anticancéreux inhibiteur de la biosynthèse de l'ARN^{11,12} empêchant la réplication rapide des cellules cancéreuses.

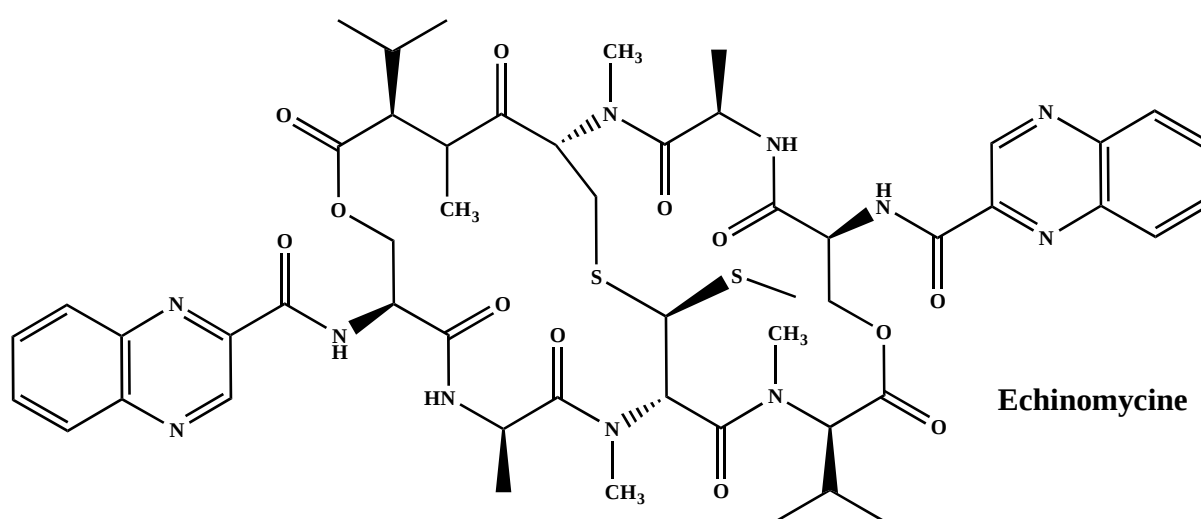


Figure 3 : Structure de l'échinomycine.

D'un autre côté, le **trioistine** (figure 4) reste l'antibiotique antitumoral le plus étudié dans la famille des quinoxalines. Il bloque à la fois efficacement suite à sa cytotoxicité la transcription et la réplication de l'ADN des cellules cancéreuses¹³.

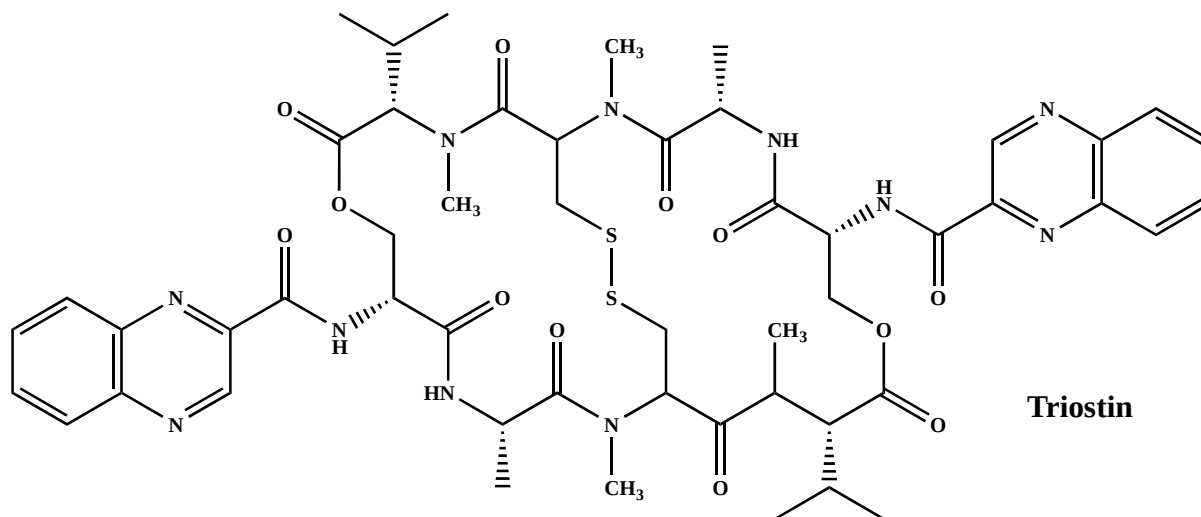


Figure 4 : Structure de la triostine.

La **quinacilline** est un antibiotique semi-synthétique qui exerce une haute activité contre les *staphylococcus aureus*^{14,15} (figure 5).

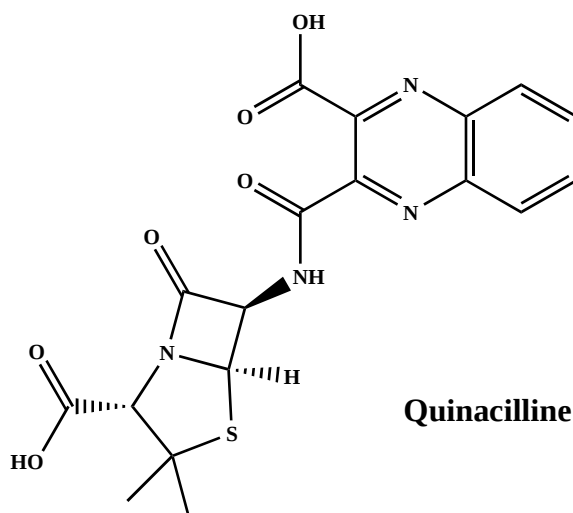


Figure 5 : Structure de la quinacilline.

Lors des deux dernières décennies, les N-dioxydes quinoxalines ont fait l'objet d'une étude bibliographique exhaustive. Les **1-oxydes quinoxalines** sont connus comme des agents antibactériens qui agissent sur plusieurs bactéries à *gram-positif* et *gram-négatif*^{16,17}.

De même, il a été montré que l'oxydation des deux azotes de la quinoxaline élargit d'une manière significative la diversité des propriétés biologiques. En effet, le **1,4-dioxyde-2-carboxyquinoxaline** (figure 6) est considéré comme un antibiotique produit naturellement par des cultures de *Streptomyces ambofaciens*¹⁸.

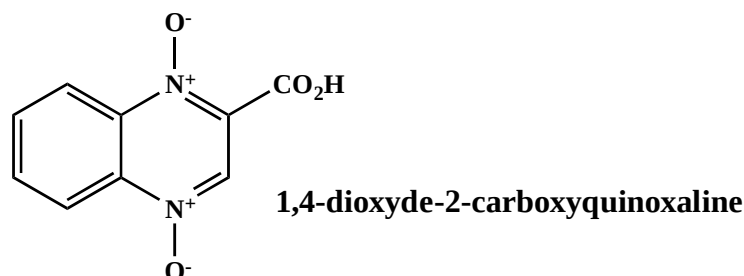


Figure 6 : Structure de la 1,4-dioxyde-2-carboxyquinoxaline.

Le **carbadox** connu chimiquement sous le nom de méthyl-3-(2-quinoxalinylméthylène)-carbazate-N1,N4-dioxyde est un antibactérien synthétique qui agit contre les bactéries à *gram négatif*¹⁹ (figure 7).

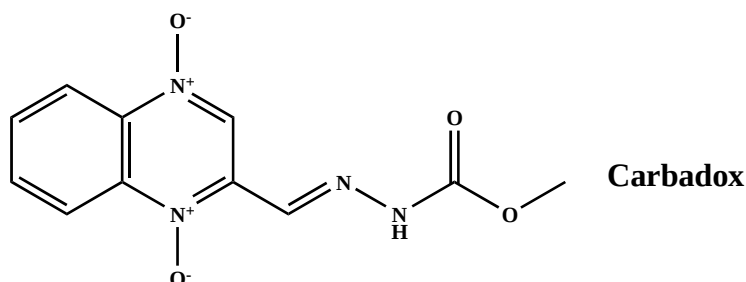


Figure 7 : Structure du méthyl-3-(2-quinoxalinylméthylène)-carbazate-N1,N4-dioxyde.

D'un autre côté, Moreno et coll.²⁰ ont synthétisé une nouvelle série de dérivés de **quinoxaline-2-carboxamide-1,4-di-N-oxyde** et ont étudié leur activité antituberculeuse *in vitro* vis-à-vis de la souche *Mycobacterium tuberculosis*. Les résultats obtenus montrent que les composés ayant un groupement méthyle en position 3 et un groupement benzyle sur le groupe carboxamide constituent une approche efficace pour le développement nouveaux agents antituberculeux. (figure 8).

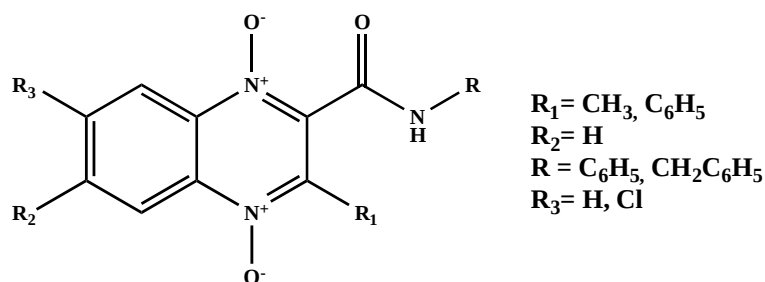


Figure 8 : Activité antituberculeuse des dérivés de la quinoxaline-2-carboxamide-1,4-di-N-oxyde.

Par ailleurs, Essassi et coll.²¹ ont synthétisé une série de nouveaux dérivés de **1-alkyl-3-méthyl-3',5'-diphényl-1H,3'H-Spiro(quinoxalines-2,2'-(1,3,4))-thiadiazoline** montrant une importante activité antibactérienne (figure 9).

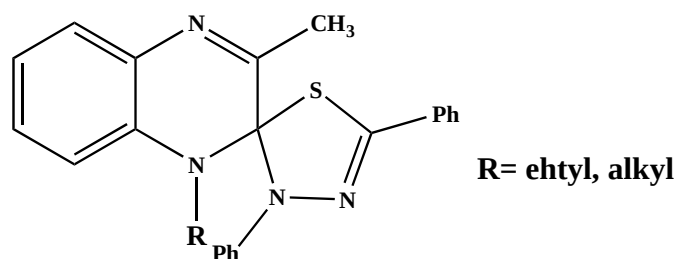


Figure 9 : Activité antibactérienne des spiro[quinoxaline-thiadiazoline].

Une série de **pyridazino[3,4-b]quinoxaline** a également montré une activité antibactérienne vis-à-vis de la *Bacillus Subtilis*²³ (figure 10).

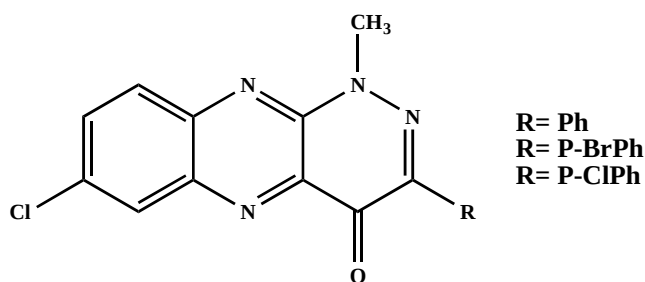


Figure 10 : Activité antibactérienne des pyridazino[3,4-b]quinoxalines.

De même, la littérature a rapporté que plusieurs dérivés de la quinoxaline présentent une activité antitumorale. En effet, Corona et coll.²² ont montré que la **5,7-diamino-3-phényl-2-[(3,5 diméthoxy)-phénoxy]-quinoxaline** (figure 11) possède une activité antitumorale *in vitro* vis-à-vis de plusieurs types de tumeurs.

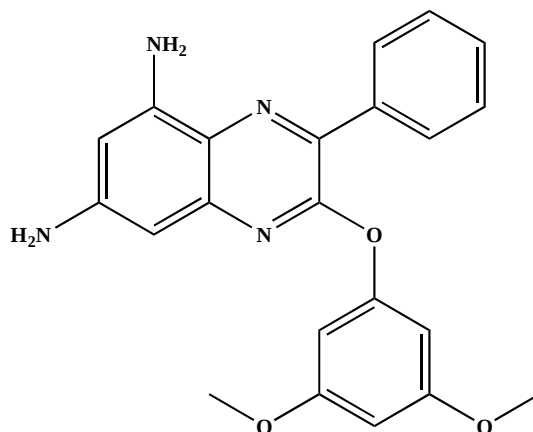


Figure 11 : Activité antitumorale de la 5,7-diamino-3-phényl-2-[(3,5 diméthoxy)-phénoxy]-quinoxaline.

Par ailleurs, Abu Hashem et coll.²⁴ ont prouvé que les **pyrimidothiazoloquinoxalines** peuvent montrer des activités anti-inflammatoires et analgésiques (figure 12).

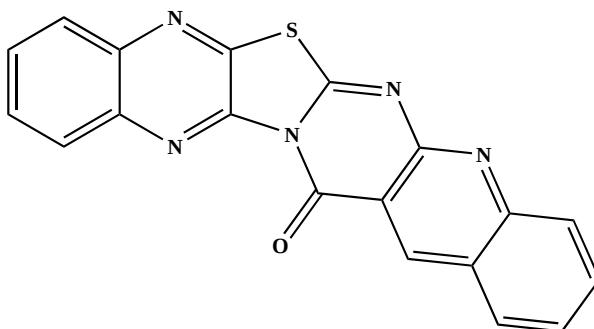


Figure 12 : Activités anti-inflammatoire et analgésiques des pyrimidothiazoloquinoxalines.

D'autres activités des dérivés de la quinoxaline sont décrites dans la littérature. Ainsi, la **2-(3-(3-chlorophényl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazolo[4,5-b]-quinoxaline** (figure 13) se présente comme un produit qui exerce une activité antimicrobienne très intéressante.²⁵

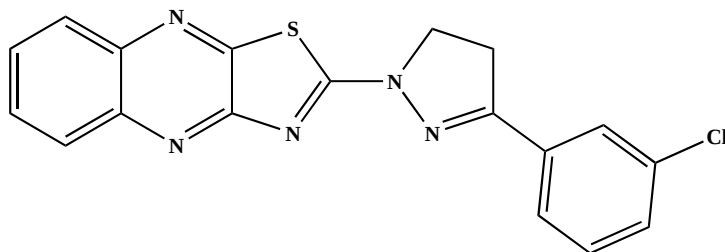


Figure 13 : Activité antimicrobienne de la 2-(3-(3-chlorophényl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazolo[4,5-b]-quinoxaline.

Reddy et coll.²⁶ ont rapporté que le dérivé **1, 2, 4-triazolo-[4, 3-a]-quinoxaline** possède une activité antidépressive puissante (Figure 14).

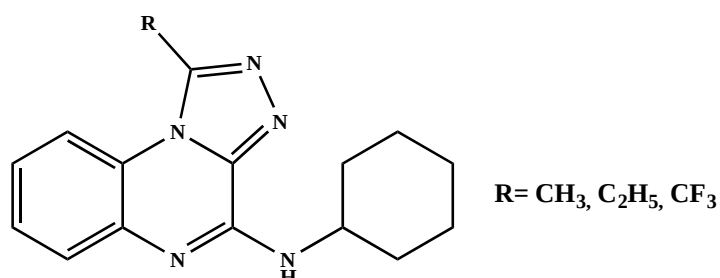


Figure 14 : Activité antidépressive du 1, 2, 4-triazolo-[4, 3-a]-quinoxaline.

Au niveau de la santé, les cancers sont considéré comme des problème majeurs de notre époque. Ainsi, l'élaboration de nouveaux médicaments plus sélectifs et moins toxiques, reste donc une priorité de nos jours. Parmi les dérivés quinoxaliniques synthétisés utilisés dans ce domaine on trouve la **XK469** (2-{4-[(7-chloro-2-quinoxalinyloxy]phénoxy}propionate) (figure 15). Cette molécule exerce une activité inhibitrice de la topoisomérase I, empêchant ainsi la reconstitution du brin de l'ADN.²⁷

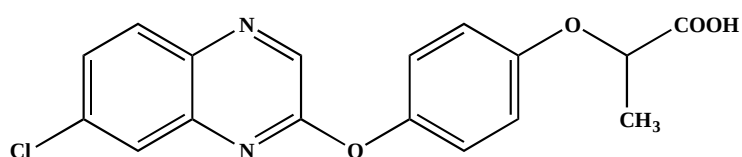


Figure 15 : Structure de la (2-{4-[(7-chloro-2-quinoxalinyloxy]phénoxy}propionate).

D'autres molécules anticancéreuses comme le dérivé de la 2-hydroxyquinoxaline présente un mode d'action différent et agit comme inhibiteur de la kinase dépendante des cyclines (**CDK**) qui est une enzyme impliquée dans la modulation du développement et de la différenciation cellulaire. De tel produit constitue donc une cible pour la préparation des médicaments anticancéreux²⁸ (figure 16).

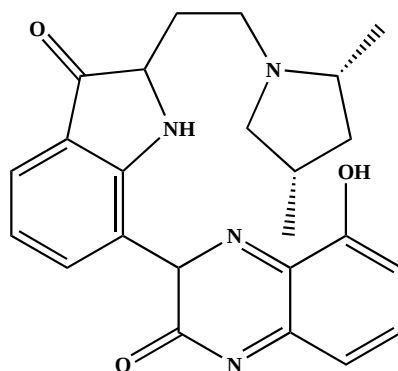


Figure 16 : Activité anticancéreuse des dérivés de la 2-hydroxyquinoxaline.

D'autres études ont montré que les dérivés de la phénazine comme la benthocyanine **A**, la benthocyanine **B** et la benthocyanine **C** de *Streptomyces prunicolor*, sont connus comme de nouveaux piègeurs de radicaux libres et dont l'effet de ces deux dernières substances s'est révélé plus important que celui de la vitamine **E**^{29,30} (figure 17).

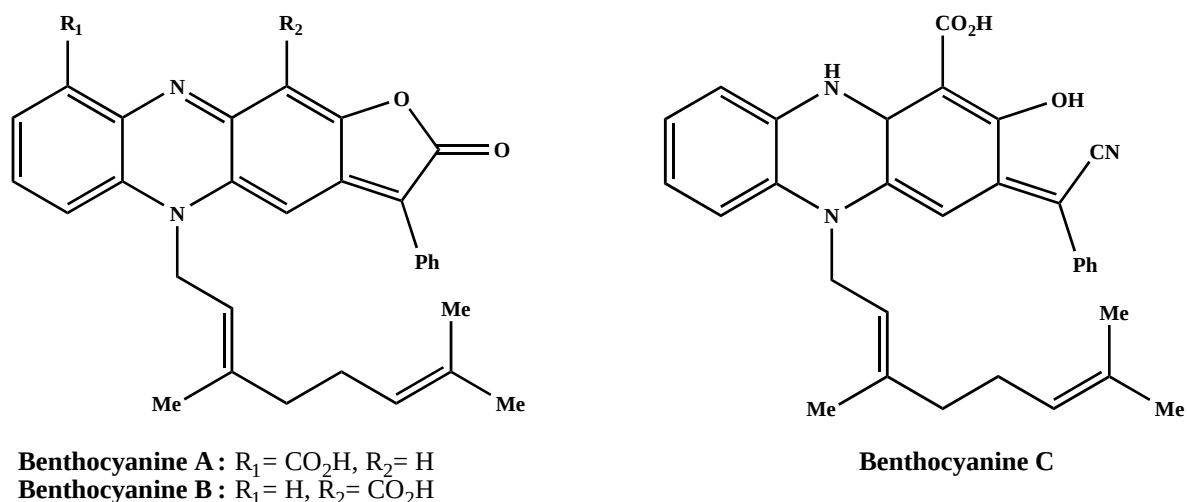


Figure 17 : Structure des benthocyanines A, B et C.

En médecine vétérinaire, parmi les antibiotiques utilisés on trouve les **sulfamidequinoxalines** qui présentent un large spectre. Ce type de composé se montre très actif contre les bactéries à *grams positif et négatif*³¹ (figure 18).

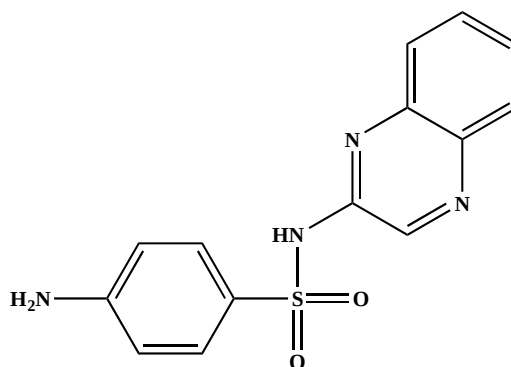


Figure 18 : Activité antibactérienne des sulfamidoquinoxalines.

En agrochimie, il existe un grand nombre d'herbicides^{32,33}, d'insecticides^{34,35} à base de quinoxaline. On peut citer à titre d'exemple, l'**oxythioquinox** qui est connu par son nom commercial Morestan, et reste parmi les meilleurs insecticides les plus utilisés jusqu'à nos jours^{36,37} (figure 19).

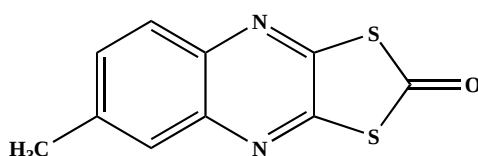


Figure 19 : Structure de l'oxythioquinox.

Par ailleurs, des dérivés d'imidazo-[1,2-a]-quinoxaline ont été synthétisés par condensation d'un α -aminoalcool approprié avec le noyau quinoxaline. Leur activité inhibitrice de phosphodiesterase a été évaluée sur l'isoforme **PDE4** épuré d'une lignée cellulaire épithéliale alvéolaire humaine (**A549**). Ces études ont montré que de tels composés présentent des propriétés inhibitrices importantes³⁸ (figure 20).

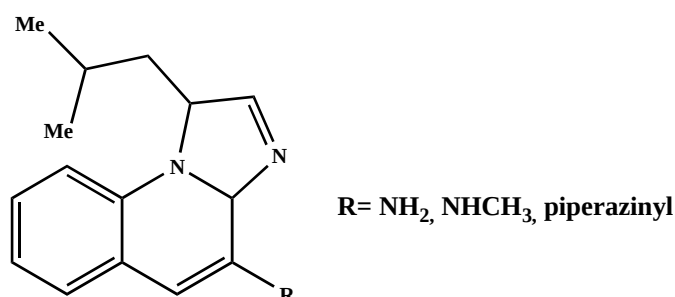
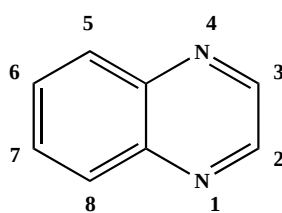


Figure 20 : Activité inhibitrice de phosphodiesterase des imidazo-[1,2-a]-quinoxaline.

III. Méthodes de synthèse des quinoxalines

La synthèse des quinoxalines a été largement étudiée, en raison des diverses activités biologiques attribuées à de nombreux composés de cette classe d'hétérocycles. Par conséquent, une grande variété de méthodes de synthèse pour la préparation des quinoxalines fonctionnalisées a été rapportée dans la littérature. La première méthode a été publiée il y a plus d'un siècle par Hinsberg en 1884³⁹, aujourd'hui, les chimistes s'efforcent toujours de créer et d'améliorer de nouvelles stratégies de synthèse des quinoxalines.



Quinoxaline

La quinoxaline est un hétérocycle bicyclique constitué d'un cycle benzénique fusionné à une pyrazine, par conséquent, une quinoxaline est également appelée Benzo[a]pyrazine, Benzopyrazine, Benzoparadiazine, ou encore 1,4-Benzodiazine. Il existe au moins quatre méthodes actuellement utilisées pour la synthèse d'un motif quinoxaline. La première et principale méthode est basée sur la condensation des *o*-phenylènediamine (1,2-diaminobenzène) avec un composé α -dicarbonylé, comme le glyoxal^{40,41} **(a)** (schéma 1), la deuxième méthode consiste en la condensation de la 2-nitroaniline avec l'éthylène glycol⁴² **(b)** (schéma 1), la troisième est l'auto-condensation des dérivés de l'aniline, comme la N-éthyl-2-nitroaniline⁴³ **(c)** (schéma 1), la quatrième méthode est basée sur la condensation du benzofurazan (benzo [c] [1,2,5] oxadiazole) avec le 2-aminoéthanol⁴⁴ **(d)** (schéma 1).

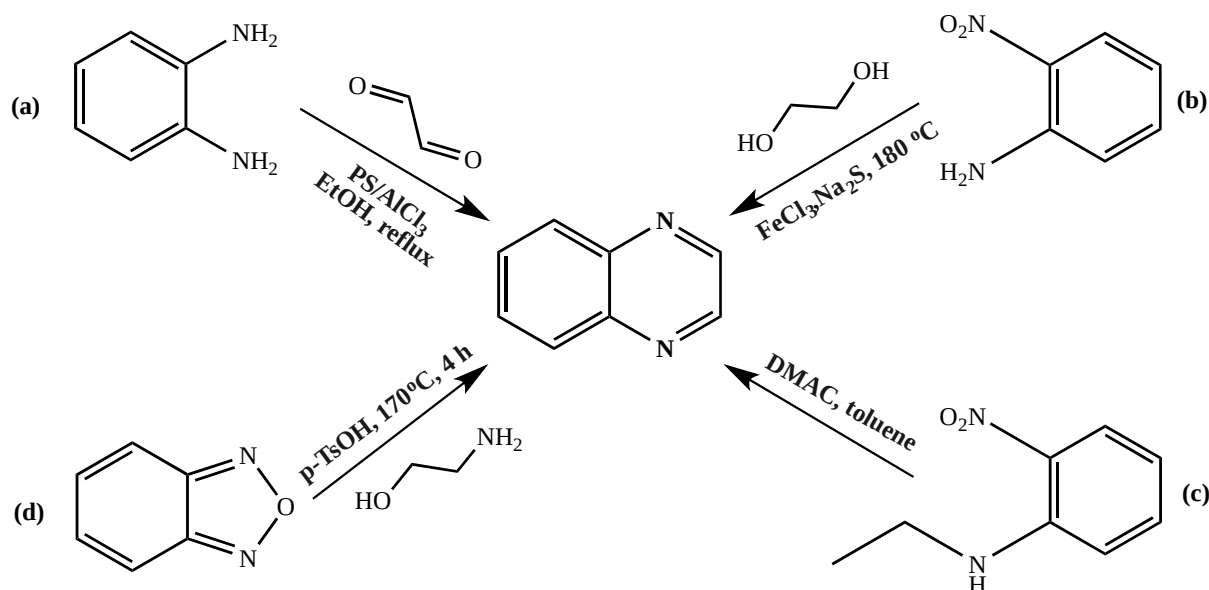


Schéma 1 : Les différentes méthodes de synthèse des quinoxalines.

III.1. Synthèse d'un motif quinoxaline à partir de l'*o*-phénylènediamine et ses dérivés

III.1.1. Réaction avec les pyruvates

La réaction des pyruvates avec l'*o*-phénylènediamine ou réaction de Hinsberg reste la méthode la plus appropriée pour la synthèse des quinoxalin-2-ones substituées en position 3.⁴⁵

En effet, Murthy et coll.⁴⁶ ont développé une méthode de synthèse facile et rapide des quinoxalin-2-ones substituées en position 3 dans de l'eau et sans catalyseur. Ainsi, des quinoxaline-2-ones ont été obtenues lorsque les esters pyruviques ou le phénylgyoxylate sont utilisés en réaction avec l'*o*-phénylènediamine (schéma 2).

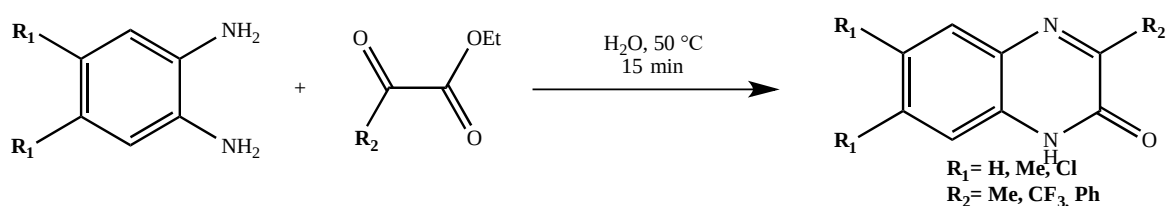


Schéma 2 : Synthèse des quinoxaline-2-ones à partir de l'*o*-phénylènediamine et des pyruvates.

Une nouvelle et efficace procédure a été développée pour la synthèse de la 3-éthylquinoxalin-2-one à partir du 1,2-diamino-benzène et du 2-oxobutanoate d'éthyle. Ce dernier a été préparé par la réaction de Grignard en faisant réagir le diéthyl oxalate avec du bromure ou iodure d'éthylmagnésium⁴⁷ (schéma 3).

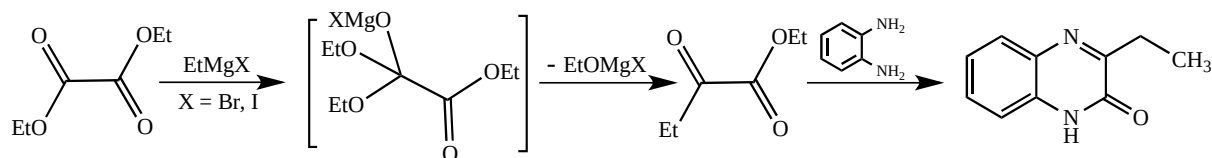


Schéma 3 : Synthèse de la 3-éthylquinoxalin-2-one.

III.1.2. Réaction avec les cétones

Cho et coll.⁴⁸ ont montré que l'*o*-phénylènediamine réagit avec différents types de cétones dans le polyéthylèneglycol (PEG-400) à 60 ° C en présence de KOH pour donner les quinoxalines correspondantes avec de bons rendements (schéma 4).

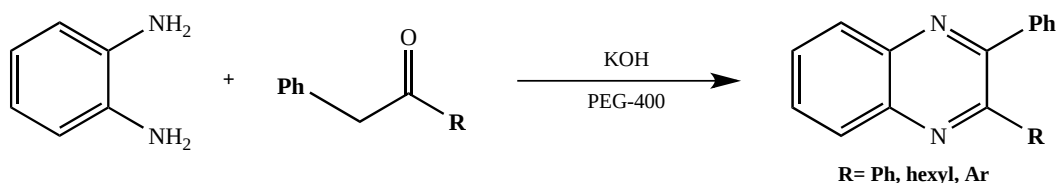


Schéma 4 : Synthèse des quinoxalines à partir des cétones.

Pour expliquer la formation des différentes quinoxalines synthétisées, Les mêmes auteurs⁴⁸ ont proposé un mécanisme réactionnel illustré dans le schéma 5.

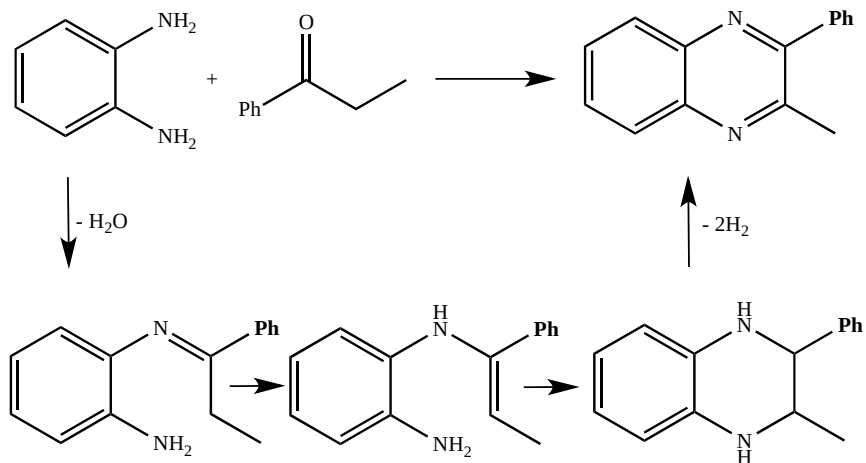


Schéma 5 : Mécanisme réactionnel de préparation des quinoxalines substituées.

Bhosale et coll.⁴⁹ ont proposé une méthode originale permettant d'accéder aux quinoxalines, et qui consiste à faire réagir des dérivés de l'*o*-phénylènediamine avec des 1,2-dicétones en utilisant l'iode moléculaire comme catalyseur. Le plus intéressant de cette la réaction c'est qu'elle est onduite à température ambiante et les produits sont obtenus avec des rendements satisfaisants (schéma 6).

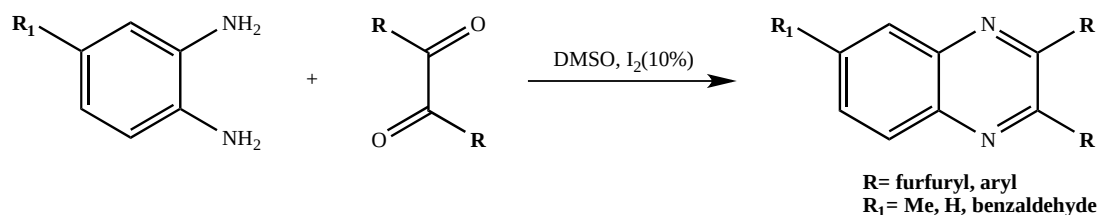


Schéma 6 : Synthèse des quinoxalines à partir des 1,2-dicétones et l'o-phénylènediamine.

D'une façon similaire, Heravi et coll.⁵⁰ ont montré que la condensation de l'o-phénylènediamine avec des composés de type 1,2-dicarbonylés peut également conduire aux différents dérivés quinoxaliniques, en faisant appel à un catalyseur à base de cuivre (schéma 7).

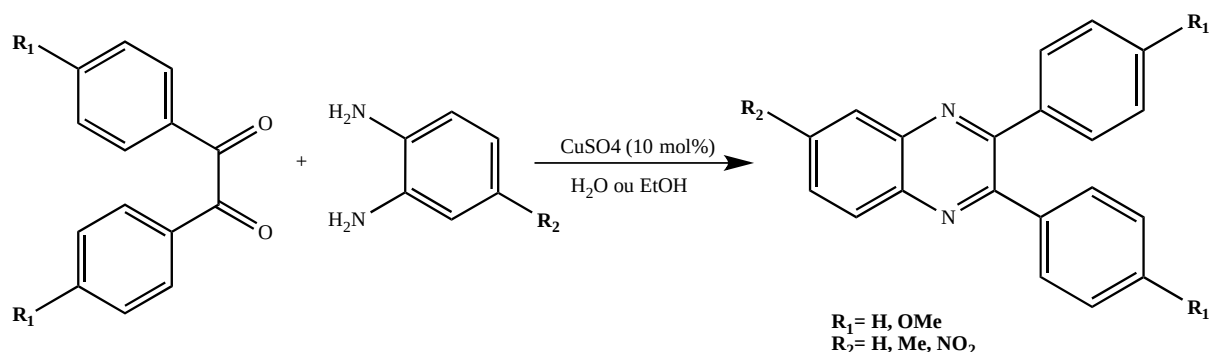


Schéma 7 : Approche catalysée pour la synthèse des quinoxalines.

III.1.3. Réaction avec les cétones halogénées

Une approche plus écologique de synthèse des quinoxalines et sans utilisation de catalyseur est effectuée à partir de l'o-phénylènediamine et le bromure de phénacyle via une réaction de cyclisation oxydative dans l'eau a été décrite par Kumar et coll.⁵¹. En effet, les expériences ont été effectuées avec diverses diamines symétriques et des bromures de phénacyle substitués contenant des groupements électro-attracteurs ainsi que des groupements donneurs d'électrons. Les résultats sont illustrés dans le schéma 8.

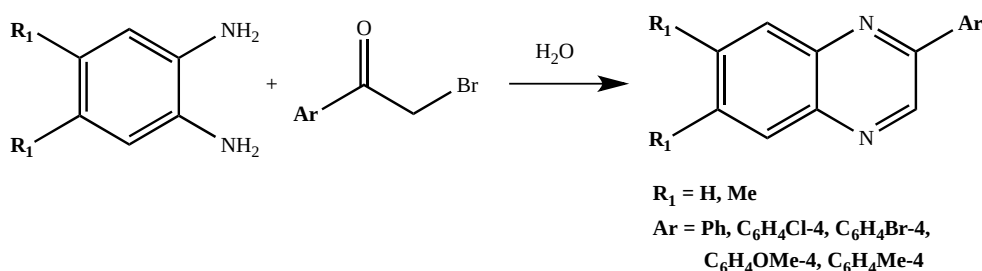


Schéma 8 : Synthèse des quinoxalines à partir des cétones halogénées.

Les mêmes auteurs ont examiné par la suite la faisabilité de la réaction en utilisant des diamines dissymétriques, puis ont montré que la substitution par des groupements électro-attracteurs sur l'*o*-phénylènediamine permet l'obtention de deux régioisomères de la quinoxaline substituantées en position 6 et 7 facilement séparables. Cependant, l'utilisation des groupements donneurs d'électrons conduit à un mélange non séparable de régioisomères (schéma 9).

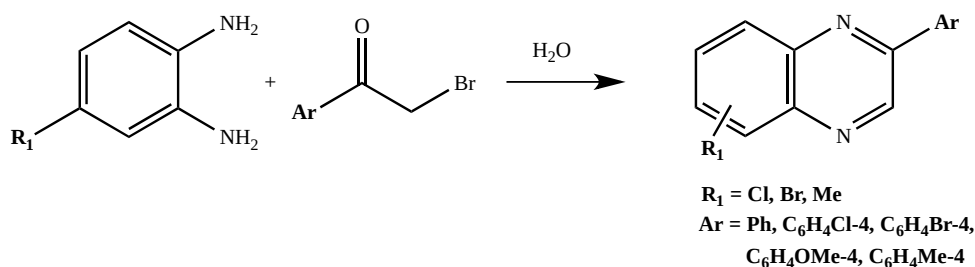


Schéma 9 : Synthèse des quinoxalines à partir des cétones halogénées et des diamines dissymétriques.

Un mécanisme plausible de la réaction de formation des dérivés de la quinoxaline à partir de l'*o*-phénylènediamine et le bromure de phénacyle est illustré dans le schéma 10. Initialement, une substitution nucléophile se produit sur le bromure de phénacyle pour produire un intermédiaire qui se cyclise spontanément pour former la 3-phényl-1,2-dihydroquinoxaline, qui par la suite, subit une déshydrogénation pour donner la 2-phénylquinoxaline comme produit final.

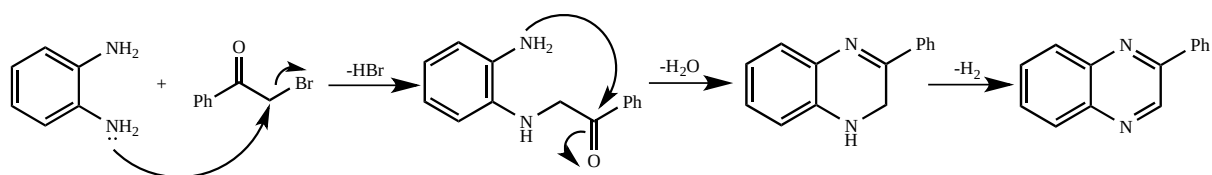


Schéma 10 : Mécanisme de la réaction de formation des dérivés de la quinoxaline à partir de l'*o*-phénylènediamine et le bromure de phénacyle.

III.1.4. Réaction avec les alcools

Dans d'autres réactions catalysées par le ruthénium, les 1,2-diaminobenzènes réagissent avec des diols vicinaux dans le diglyme en présence de KOH pour donner les quinoxalines correspondantes avec de bons rendements⁵² (schéma 11).

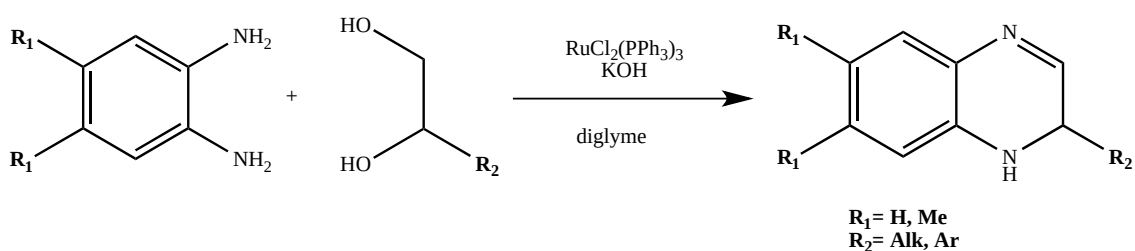


Schéma 11 : Synthèse des quinoxalines à partir des alcools et des composés 1,2-diaminobenzènes.

III.1.5. Réaction avec les acétylènedicarboxylates de diméthyles (DMAD) et de diéthyles (DEAD)

Une méthode rapide et efficace faisant appel au dialkylacétylènedicarboxylates et l'*o*-phenylènediamine, a été établie pour la synthèse des quinoxalin-2-ones dans des conditions douces et en utilisant l'eau comme solvant.⁵³ Les réactions de l'*o*-phenylènediamine avec le diméthyle ou le diéthyle acétylènedicarboxylates ont été effectuées à 50 °C pour fournir les 3-(alcoycarbonylméthylène)-quinoxalin-2-ones avec des rendements quantitatifs de 96% et 95% (schéma 12).

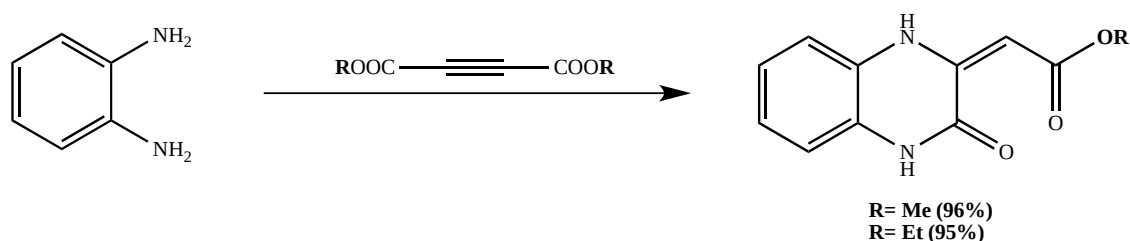


Schéma 12 : Synthèse des quinoxalines à partir des acétylènedicarboxylates de diméthyles (DMAD) et de diéthyles (DEAD)

III.1.6. Réaction avec les α -hydroxycétones

Une voie générale et pratique pour la synthèse des quinoxalines substituées en position 2 en utilisant le HgI_2 comme catalyseur a été rapporté par Kotharkar et coll.⁵⁴ (schéma 13). En présence d'iodure mercurique (HgI_2), la réaction de l'hydroxycétone et de l'*o*-phenylènediamine a été réalisée à une température de 60 °C et a entraîné la formation des dérivés de la quinoxaline avec des rendements allant de 60 à 85% (tableau 1).

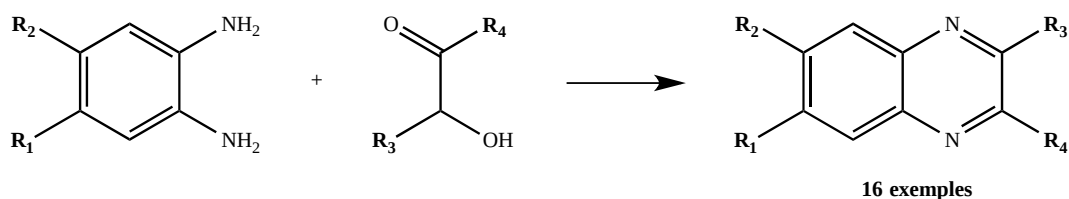


Schéma 13 : Synthèse des quinoxalines substituées à partir des hydroxycétones.

Les quinoxalines substituées en position 2 peuvent être préparées également par des réactions one-pot à partir des hydroxycétones en utilisant un procédé d'oxydation faisant intervenir le MnO_2 , ou encore le FeCl_3 /morpholine (tableau 1)^{55,56}.

Tableau 1 : Synthèse des quinoxalines substituées à partir des hydroxycétones.

Exemples	R_1	R_2	R_3	R_4	Rendements (%)		
					HgI_2	MnO_2	$\text{FeCl}_3/\text{morph}$
1	H	H	Ph	Ph	85	75	95
2	H	H	H	Ph	80	79	-
3	H	H	H	Me	80	79	-
4	H	H	H	furanyl-2	80	89	-
5	H	H	H	c-Hexyl	85	78	-
6	Me	Me	H	Ph	75	66	-
7	Me	Me	H	c-Hexyl	80	89	-
8	Me	Me	H	$(\text{CH}_2)_4\text{Me}$	60	62	-
9	H	H	H	$\text{C}_6\text{H}_3\text{-di-Cl-2,4}$	75	-	-
10	H	H	H	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$	80	-	-
11	H	H	H	$\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$	82	-	-
12	Me	Me	H	$\text{C}_6\text{H}_3\text{-di-Cl-2,4}$	83	-	-
13	H	H	H	$\text{C}_6\text{H}_3\text{-di-F-2,4}$	83	-	-
14	H	H	furanyl-2	furanyl-2	-	-	93
15	NO_2	H	furanyl-2	furanyl-2	-	-	90
16	Me	H	Ph	Ph	-	-	96

III.1.7. Réaction avec les nitrooléfines

Une autre méthode facile et efficace catalysée par le cuivre a été mise au point par Chen et coll.⁵⁷ pour la synthèse des quinoxalines à partir de l'*o*-phénylènediamine et des nitro-oléfines (schéma 14).

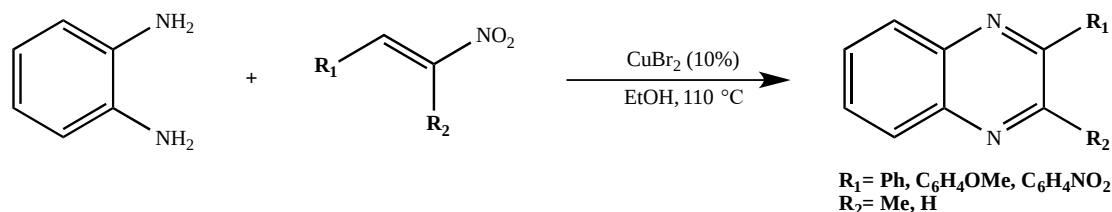


Schéma 14 : Synthèse des quinoxalines substituées à partir des nitrooléfines.

Basés sur les résultats obtenus, les mêmes auteurs ont proposé un mécanisme plausible pour la formation des quinoxalines à partir des nitrooléfines illustré dans le schéma 15. La nitrooléfine réagit initialement avec le 1,2-diaminobenzène pour produire l'intermédiaire **G**, qui peut être oxydé par le cuivre (II) pour former le radical cationique **H**. Ensuite, **I** est généré à partir de **H** par abstraction d'atome d'hydrogène, puis **J** est formé par élimination de proton. Finalement, le transfert de protons et la cyclisation intramoléculaire suivis d'une élimination de H₂O et de HNO au niveau de l'intermédiaire **K** aboutissent à la quinoxaline désirée.

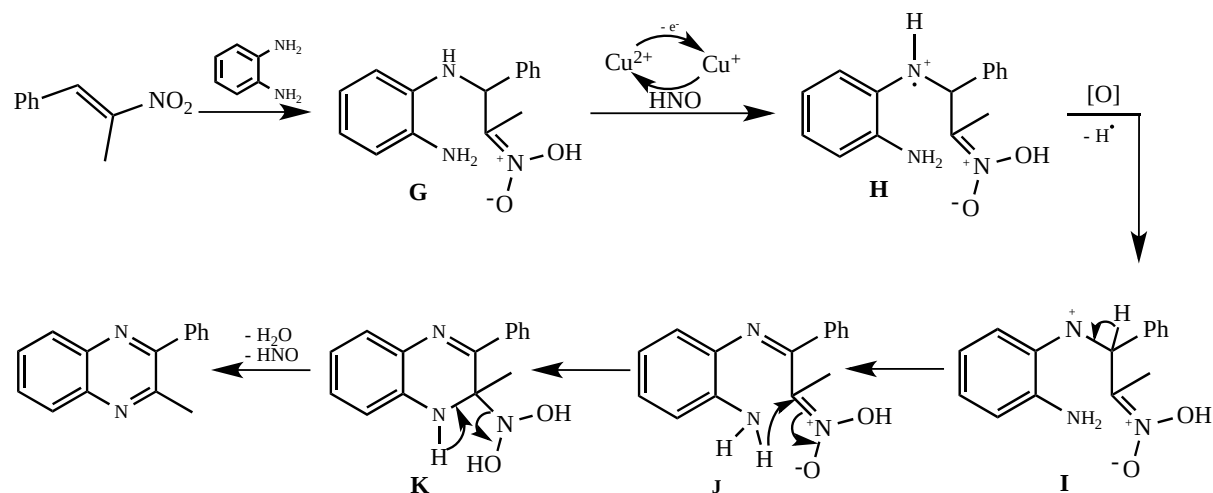


Schéma 15 : Mécanisme proposé pour la formation des quinoxalines à partir des nitrooléfines.

III.1.8. Réaction avec les époxydes

Une nouvelle stratégie permettant la préparation des quinoxalines différemment substituées à partir d'époxydes simples et de composés diaminoaryles a été décrite par Antoniotti et coll.⁵⁸ La réaction se déroule dans le DMSO sous oxygène moléculaire en présence de quantités catalytiques de poudre de bismuth et de triflate de cuivre ou d'acide triflique comme additifs (schéma 16).

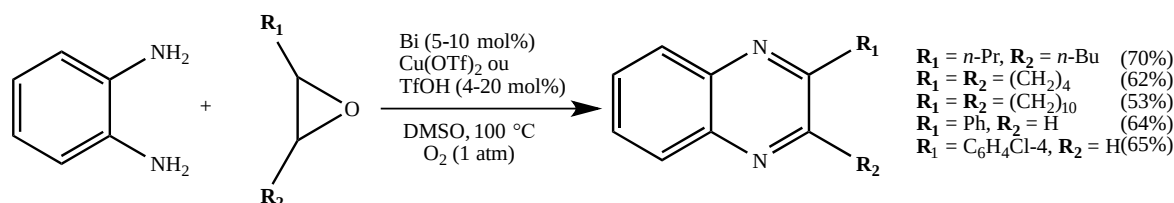


Schéma 16 : Synthèse des quinoxalines substituées à partir des époxydes.

Cette étude a été reprise par d'autres auteurs⁵⁹ qui ont pu mettre au point une nouvelle méthode pour synthétiser de nouveaux dérivés de la 2,3-bis(perfluoroalkyl)quinoxaline. La réaction a été appliquée sur différents époxydes dans le dioxane (schéma 17).

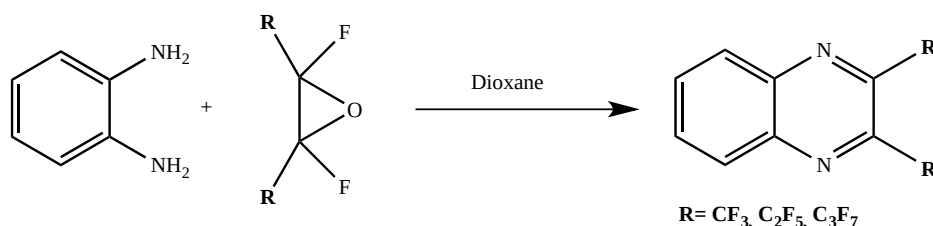


Schéma 17 : Synthèse des 2,3-bis(perfluoroalkyl)quinoxalines à partir des époxydes.

III.2. Synthèse d'un motif quinoxaline à partir de l'aniline et ses dérivés

La réaction d'aniline et ses dérivés avec le 1,1,2-trichloro-2-nitroéthène a été développée par Meyer et coll.⁶⁰. La réaction conduit à la formation du 3-chloroquinoxalin-2-one-4-oxyde avec de bons rendements (schéma 18).

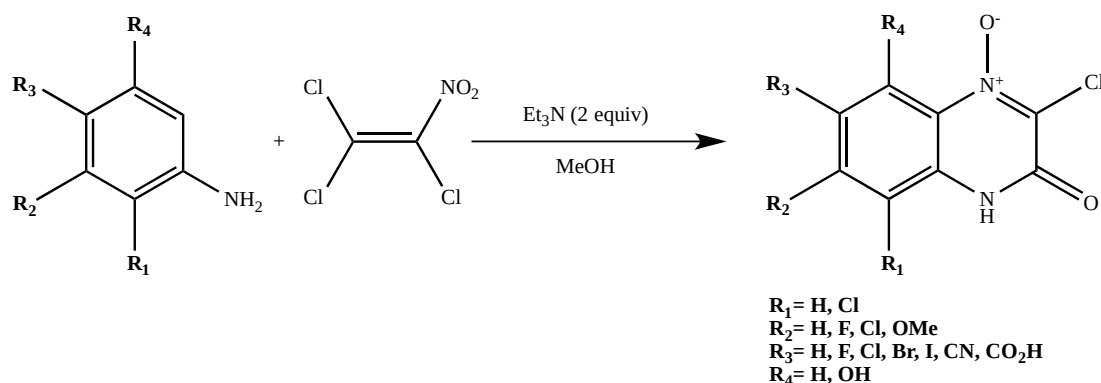


Schéma 18 : Synthèse des 3-chloroquinoxalin-2-one-4-oxyde à partir de l'aniline.

Le mécanisme de cette réaction entre le 1,1,2-trichloro-2-nitroéthène et les anilines a été largement étudié et cinq voies différentes ont été proposées par les mêmes auteurs. Les étapes principales de ce mécanisme comprennent une réaction d'addition de Michael entre l'amine aromatique et le carbone en position 2 du 1,1,2-trichloro-2-nitroéthène formant ainsi un intermédiaire. Ensuite, le proton ammonium migre vers le groupe nitro formant ainsi l'acide nitronique. On assiste après à une cyclisation par la formation de liaisons C-N, une élimination de l'eau, puis la génération du 2,2,3-trichloro-1,2-dihydroquinoxaline 4-oxyde, l'hydrolyse de ce dernier dans le mélange réactionnel conduit à la formation de la quinoxaline-N-oxyde correspondante (schéma 19).

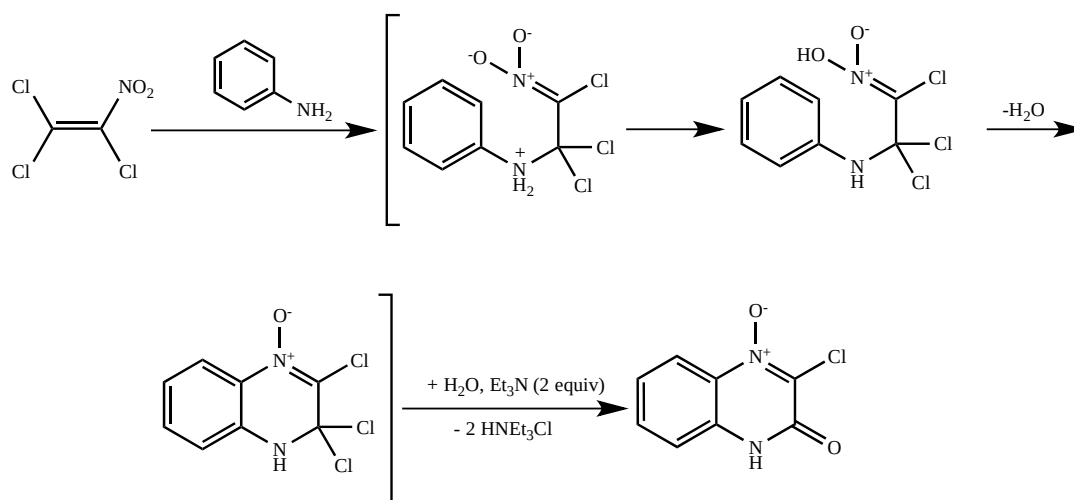


Schéma 19 : Mécanisme proposé pour la formation des quinoxalines à partir de l'aniline.

En 2009, Tanimori et coll.⁶¹ ont rapporté une nouvelle méthode efficace pour synthétiser les quinoxalin-2-ones à partir des 2-halogéno-anilines et une variété d' α -aminoacides, tels que l'acide pipécolinique. Une telle réaction est conduite dans le DMSO en présence du carbonate de césium et du cuivre I à une température élevée (schéma 20).

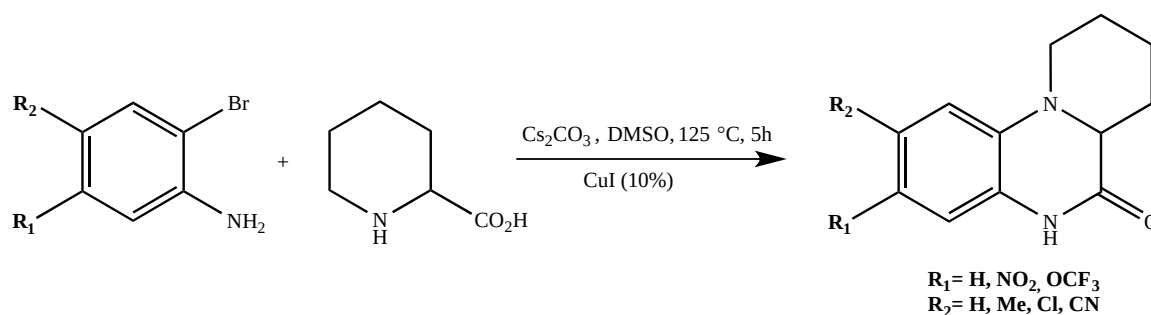


Schéma 20 : Synthèse des quinoxalines à partir de l'acide pipécolinique.

Par ailleurs, Takano et ses collaborateurs⁶² ont proposé une stratégie de synthèse des quinoxalines à partir des nitroanilines, la réaction se déroule en deux étapes : la première

consiste à introduire un groupement fonctionnel capable de réagir avec la fonction amine de la nitroaniline, et la deuxième étape de la réaction implique une cyclisation intramoléculaire pour former les quinoxalines correspondantes (schéma 21).

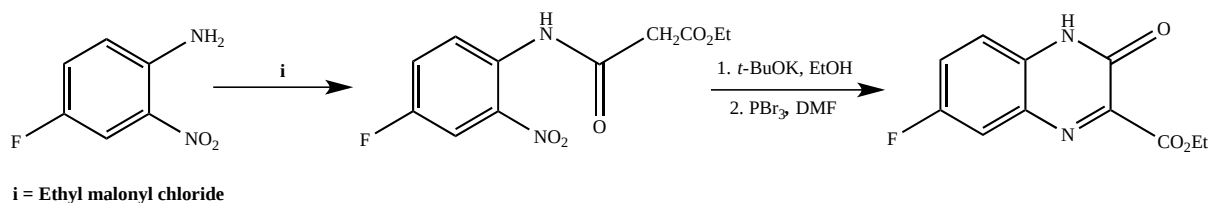


Schéma 21 : Synthèse des quinoxalines à partir de la 4-fluoronitroaniline.

De la même façon, Wallace et coll.⁶³ ont suivi la démarche décrite précédemment pour la synthèse des dérivés de la quinoxaline en utilisant comme réactifs des dérivés de la nitroaniline et le 2-méthylpropanal en présence du palladium comme catalyseur (Schéma 22).

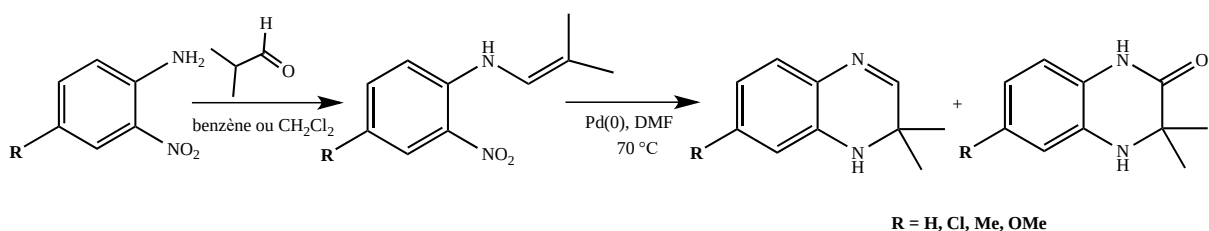


Schéma 22 : Synthèse des quinoxalines à partir des dérivés de la nitroaniline.

Une variété de dérivés de pyrrolo[1,2-a]quinoxaline a été synthétisée lorsque le pyrrole-2-carboxamide a été utilisé en réaction avec le 1-fluoro-2-nitrobenzène et le 1-chloro-2-nitrobenzène⁵⁸ (schéma 23).

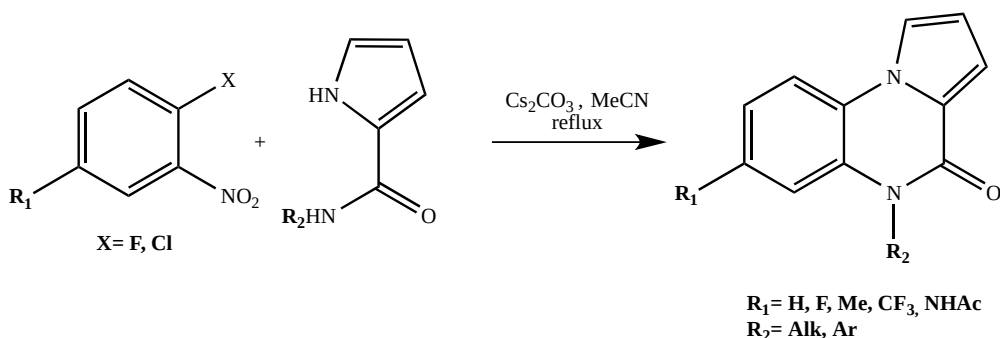


Schéma 23 : Synthèse des quinoxalines à partir du pyrrole-2-carboxamide.

De leur côté, Abramov et coll.⁵⁹ ont développé une stratégie de synthèse des quinoxalines à partir de la 4-bromo-5-nitrophthalonitrile et un groupement binucléophile à base d'amine

secondaire (schéma 24). La réaction commence par l'attaque de l'un des groupements amino du binucléophile sur l'atome de carbone de la 4-bromo-5-nitrophthalonitrile lié directement à l'atome de brome conduisant à un composé intermédiaire qui contient simultanément un groupe nitro et un centre nucléophile, ce dernier participe alors à une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire du groupe nitro conduisant ainsi à la quinoxaline désirée.

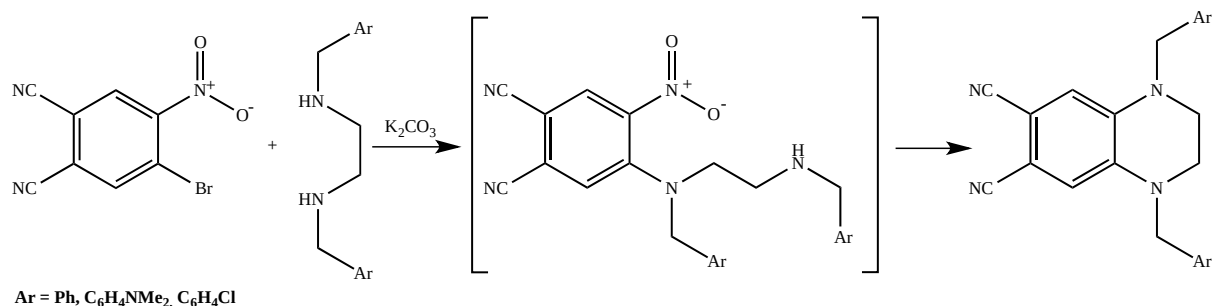


Schéma 24 : Synthèse des quinoxalines à partir de la 4-bromo-5-nitrophthalonitrile.

III.3. Synthèse d'un motif quinoxaline à partir des systèmes hétérocycliques

Les méthodes de synthèse des quinoxalines à partir de divers composés hétérocycliques peuvent être divisés en trois groupes : celles basées sur différents hétérocycles azotés contenant un fragment de pyrazine, par exemple le benzofuroxane, le benzimidazole, et les benzodiazépine, celles basées sur divers systèmes hétérocycliques, qui ne contiennent ni un cycle pyrazine ni un fragment benzénique dans leur composition, par exemple, l'époxyde, l'azirine, la furanone, la thiazolidine, et celles basées sur des systèmes hétérocycliques contenant une pyrazine dans leur composition comme les quinoxalines.

Une méthode a été décrite par Vicente et coll.⁶⁰ conduisant à la formation de di-oxydes quinoxalines avec de bon rendements à partir du benzofuroxane et des composés β-céto ester (schéma 25).

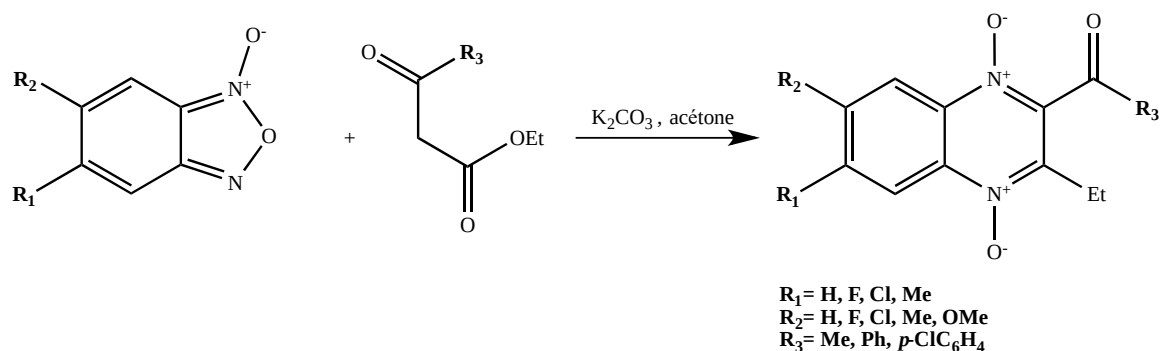


Schéma 25 : Synthèse des quinoxalines à partir du benzofuroxane.

L'utilisation du sulfure d'acétonylphényle et de l'arylacétonitrile au lieu des cétones habituelles, comme réactifs nucléophiliques, permet l'obtention des 1,4-dioxyde-quinoxalines⁶¹ (schéma 26).

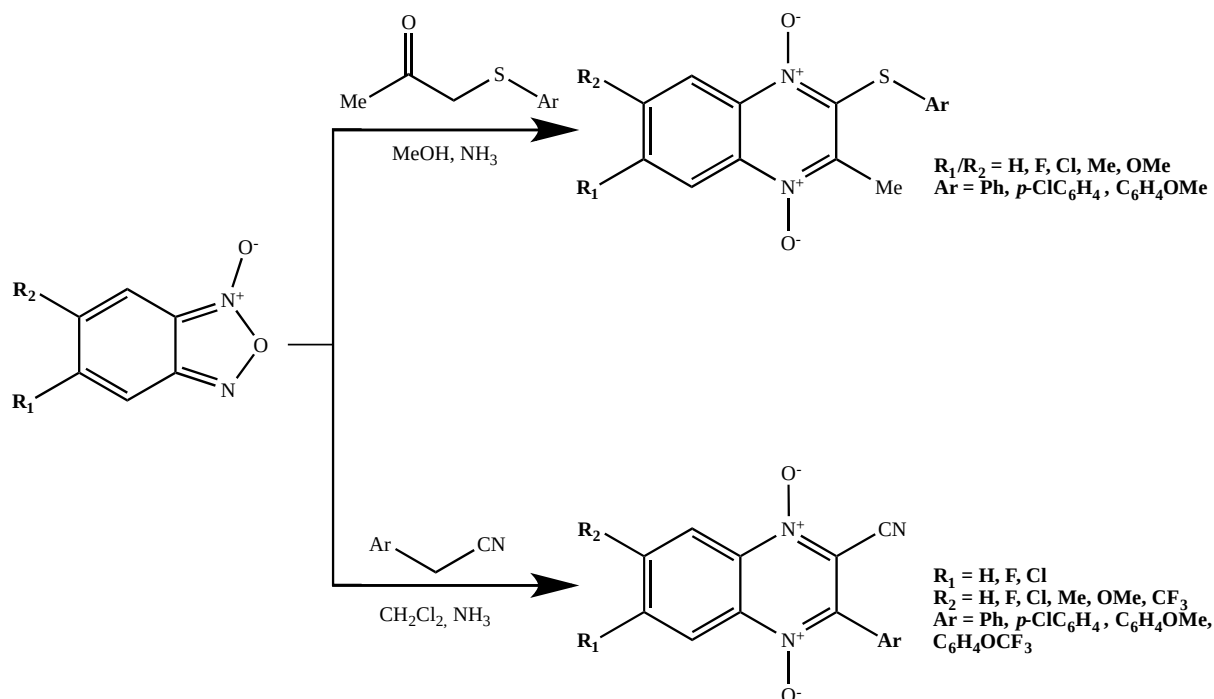


Schéma 26 : Synthèse des 1,4-dioxyde-quinoxalines.

En 2011, Haddadin et coll.⁶² ont montré que la réaction d'un certain nombre d'oxydes de benzofurazane avec le 2-nitrobenzèneacétonitrile dans l'acétonitrile à température ambiante en utilisant la pyrrolidine en tant que catalyseur, a permis d'accéder à la formation du 1,4-dioxyde de 2-amino-3-(2-nitrophényl)-quinoxaline-1,4-dioxyde, accompagné d'un second produit qui est le 2-amino-3-(2-nitrophényl)-quinoxaline de cette réaction, formé en quantité presque équivalente au premier (schéma 27).

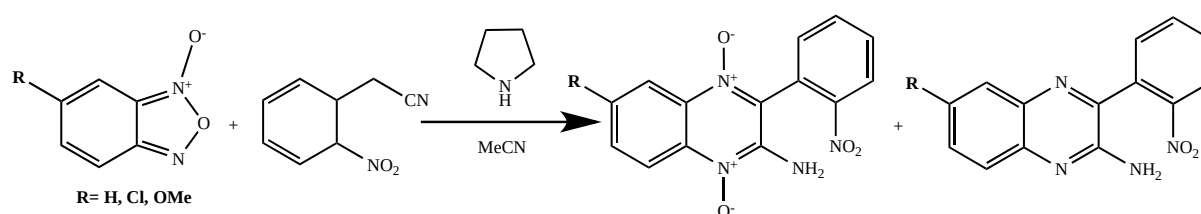


Schéma 27 : Synthèse des 1,4-dioxyde-quinoxalines à partir du 2-nitrobenzèneacétonitrile.

Une nouvelle méthode pour la préparation de la 1,4-dioxyde-quinoxaline phosphonylée en position 2 a été décrite par Dahbi et coll.⁶³. La préparation de ces nouveaux composés ne pouvait

être atteinte dans des conditions basiques, mais nécessite l'utilisation de tamis moléculaire (schéma 28).

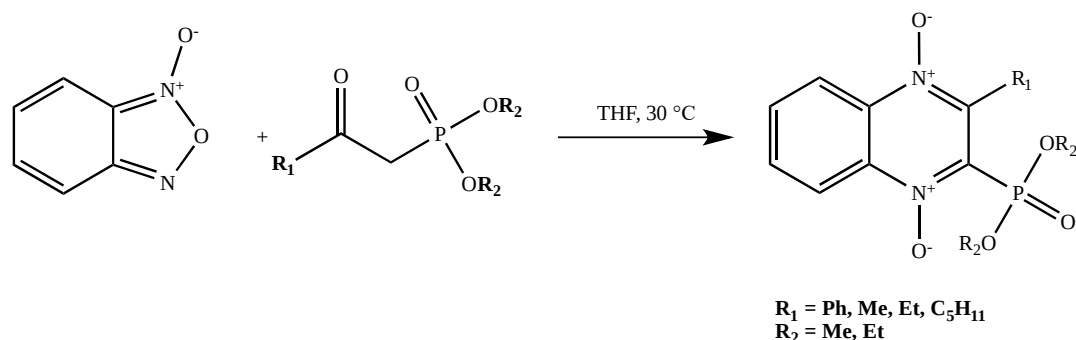


Schéma 28 : Synthèse des 1,4-dioxyde-quinoxalines phosphonylées.

Selon Shi et coll.⁶⁴ la réaction des composés α-dicarbonylés avec la benzofuroxane en présence du chlorure d'étain (SnCl_2 , $2\text{H}_2\text{O}$) permet d'obtenir des quinoxalines simples avec des rendements intéressants (schéma 29).

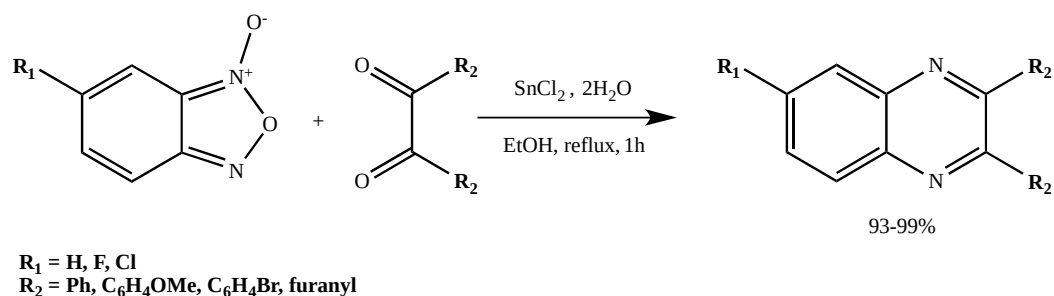


Schéma 29 : Synthèse des quinoxalines à partir du benzofuroxane et des composés α-dicarbonylés.

Par ailleurs, la réaction de condensation du 2,3-diaminomalonitrile et les 1,2-époxy-cyclohexane conduit aux dérivés de la tétrahydroquinoxaline correspondantes⁶⁵ (schéma 30).

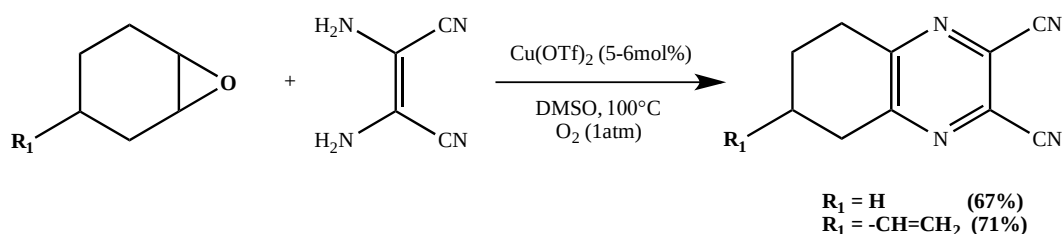


Schéma 30 : Synthèse des quinoxalines à partir du 2,3-diaminomalonitrile.

Plusieurs quinoxalines ont été obtenues en mettant en jeu la réaction de l'o-phénylènediamine et de différentes azirines sous ultra-sons⁶⁶. L'ouverture du cycle aziridine obtenu suivie d'une

réaction d'élimination de l'ammoniac conduit à la formation des quinoxalines attendues avec de bons rendements (schéma 31).

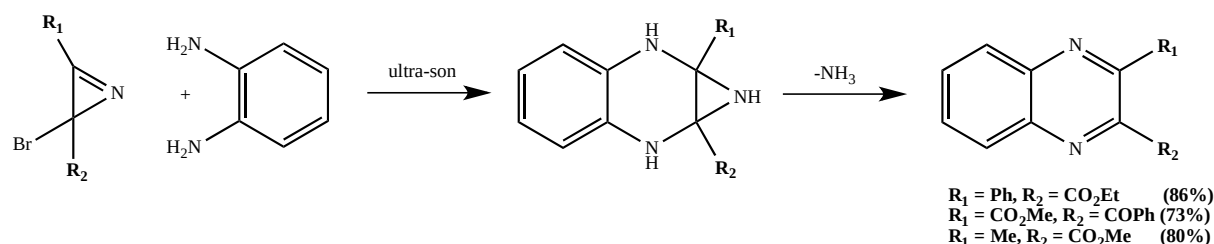


Schéma 31 : Synthèse des quinoxalines à partir des azirines.

Une autre méthode de synthèse des dérivés de la quinoxaline a été développée par d'autres auteurs⁶⁷, et consiste en la condensation des benzoxépine-4-carboxylates avec l'éthylène-diamine (schéma 32).

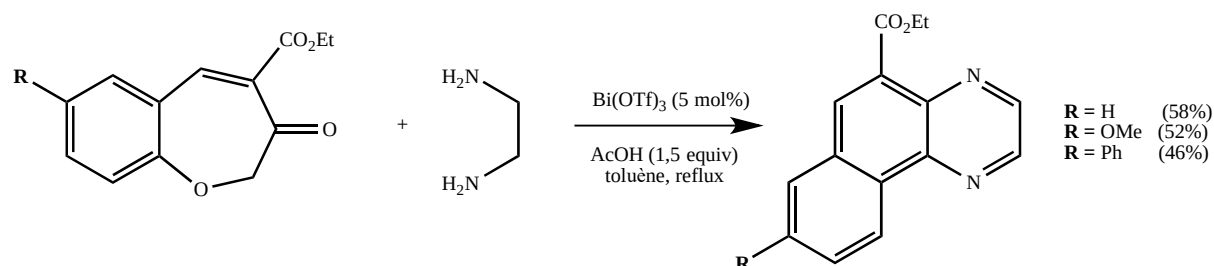
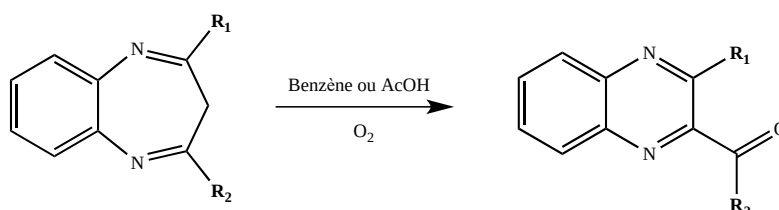


Schéma 32 : Synthèse des quinoxalines à partir des benzoxépine-4-carboxylates.

L'irradiation des 1,5-benzodiazépines-2,4-disubstituées avec du mercure à haute pression sous atmosphère d'oxygène dans le benzène ou dans l'acide acétique glacial conduit à la formation des 2-acylquinoxalines (schéma 33).⁶⁸



R_1	R_2	Solvant	Temps (h)	Rendement (%)
Me	Me	Benzène	8	29
Me	Me	AcOH	5	31
Me	Ph	Benzène	6	25
Ph	Me	AcOH	8	34

Schéma 33 : Synthèse des quinoxalines à partir des 1,5-benzodiazépines-2,4-disubstituées.

IV. Réactivité des quinoxalines

IV.1. Réduction

La réaction d'hydrogénation de la quinoxaline simple en hydroquinoxaline a été obtenue en utilisant un catalyseur à base de nickel. Les quinoxalines sont réduites en 1,4-di-N-hydroquinoxaline et en 1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline (schéma 34).⁶⁹

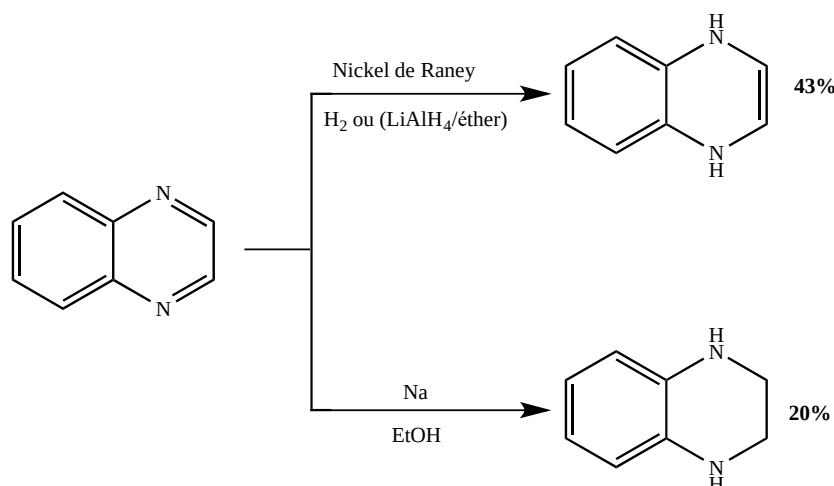


Schéma 34 : Synthèse des 1,2,3,4-tétrahydroquinoxalines par réaction de réduction des quinoxalines simples.

IV.2. Oxydation

Par ailleurs, Obafemi et coll.⁷⁰ ont montré que l'utilisation du permanganate de potassium facilite l'oxydation de la quinoxaline simple en acide-2,3-quinoxalinedicarboxylique (schéma 35).

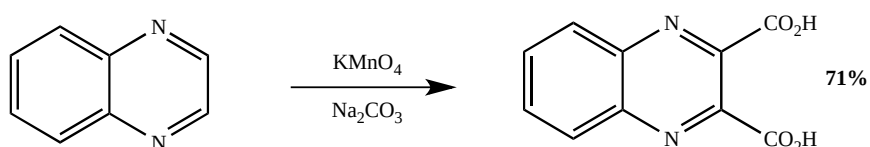


Schéma 35 : Réaction d'oxydation de la quinoxaline simple.

La N-oxydation des quinoxalines est considérablement influencée par la nature et le nombre de substituants sur le cycle. La présence des groupements donneurs d'électrons, tels que les groupes amino ou acétylamino en position α de l'azote du cycle pyrazine active le cycle vers une réaction de N-oxydation. En effet, Kim et coll.⁷¹ ont montré que la réaction d'oxydation de la 2-chloroquinoxaline en présence du persulfate de potassium dans de l'acide sulfurique conduit à la formation de la 1-oxyde de 2-chloroquinoxaline (schéma 36).

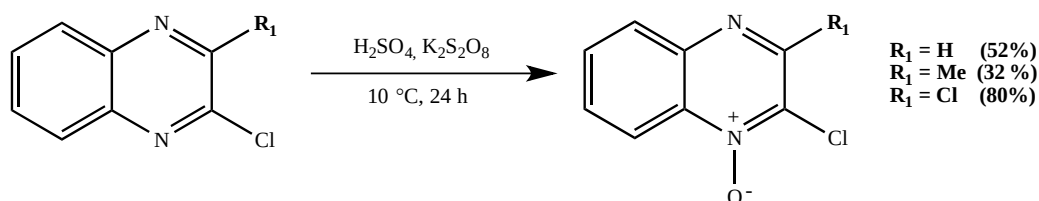


Schéma 36 : Synthèse des 1-oxyde de 2-chloroquinoxaline par réaction d'oxydation.

IV.3. Substitution nucléophile

Poradowska et coll.⁷² ont montré que la substitution nucléophile du groupement chloro de la 6-chloroquinoxaline s'effectue avec l'amidure de potassium en présence de l'ammoniac liquide et conduit à la formation d'un mélange de deux produits, qui est la 2-amino-7-chloro quionoxaline et la 2,3-diamino-6-chloroquinoxaline (schéma 37).

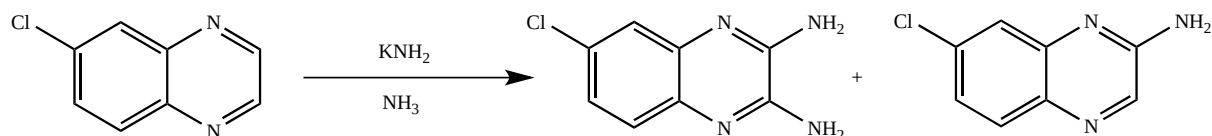


Schéma 37 : Réaction de substitution nucléophile de la 6-chloroquinoxaline.

Par ailleurs, il a été rapporté que la 2-chloroquinoxaline réagit avec des anions dérivant des composés méthyléniques en α - d'un groupement attracteur et en présence d'une base . Ainsi, la 2-chloroquinoxaline a été condensée avec divers acétonitriles substitués permettant de générer des quinoxalines substituées en position 2 (schéma 38)⁷³.

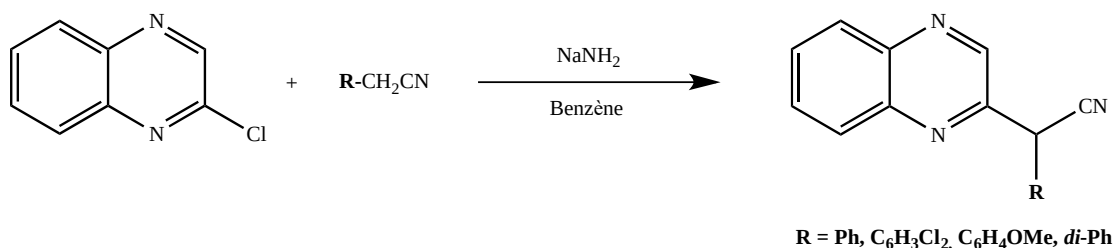


Schéma 38 : Réaction de substitution nucléophile de la 2-chloroquinoxaline.

Les quinoxalines subissent facilement des réactions de substitution nucléophile en présence d'agents nucléophiles tels que les réactifs de Grignard. En effet, la réaction de la quinoxaline avec le bromure de l'allylmagnésien dans le THF conduit après hydrolyse à la formation du 2,3-diallyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline avec un rendement de 86% (schéma 39)⁷⁴.



Schéma 39 : Synthèse de la 2,3-diallyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline par réaction de substitution nucléophile.

IV.4. Substitution électrophile

Récemment, Ndumiso et coll.⁷⁵ ont préparé des quinoxaline-2,3-di-substituées avec de bons rendements via des réactions de substitution électrophile et en présence d'organolithien (schéma 40).

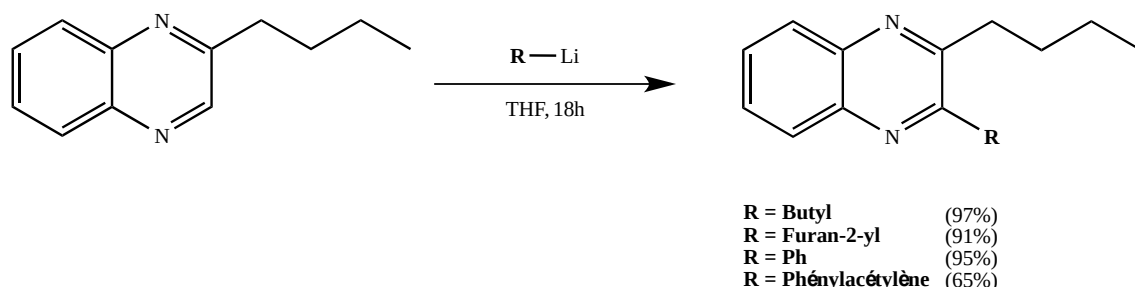


Schéma 40 : Synthèse des quinoxaline-2,3-di-substituées par réaction de substitution électrophile.

Le noyau benzénique dans les quinoxalines s'est montré résistant vis à vis des réactifs électrophiles employés habituellement dans les réactions de substitution électrophile sur substrats aromatiques. Ainsi, la nitration de la quinoxaline simple a été conduite dans des conditions trop acides engendrant la formation de la 5-nitro et 5,6-dinitroquinoxalines avec un faible rendement (schéma 41)⁷⁶.

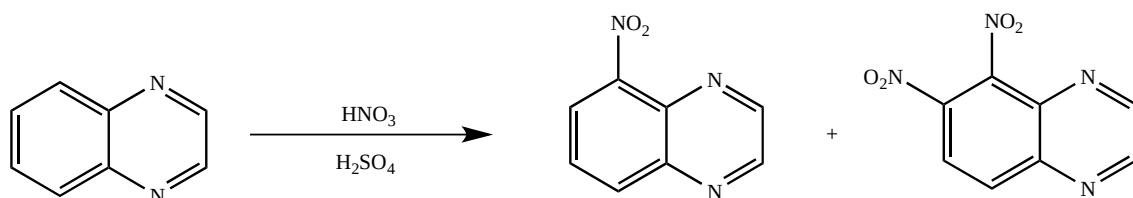


Schéma 41: Synthèse des nitroquinoxaline par réaction de substitution électrophile.

La substitution électrophile sur le noyau aromatique des quinoxalines s'effectue principalement en position 6. En effet, la sulfonation de la quinoxaline-2,3-dione avec l'acide sulfurique a

abouti au dérivé de l'acide sulfonique **(i)** (schéma 42). La présence des groupes donneurs d'électrons sur le noyau benzénique ou sur le noyau hétérocyclique des quinoxalines facilite la substitution électrophile. Ainsi, la nitration de la 1,4-dialkyl-quinoxaline-2,3-dione par le nitrate de potassium dans l'acide sulfurique concentré conduit au dérivé 6,7-dinitro-quinoxaline-2,3-dione avec un rendement élevé **(ii)** (schéma 42)⁷⁷.

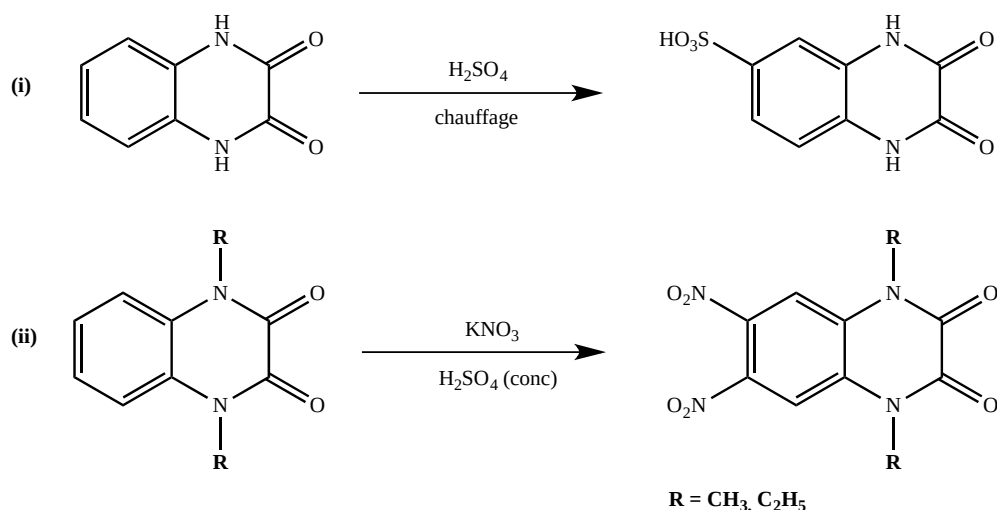


Schéma 42 : Sulfonation et nitration des quinoxaline-2,3-diones.

IV.5. Réactions de cyclisation impliquant les positions 2 et 3 de la quinoxaline

La littérature rapporte des travaux concernant les réactions de cyclisation des quinoxalines conduisant à l'obtention de systèmes hétérocycliques condensés oxygénés ou soufrés associés à la quinoxaline à partir des quinoxalines. La réaction de Marchlewski et Sosnowski⁷⁸ réalisée en présence de l'acide chlorhydrique, en constitue un très ancien exemple (schéma 43).

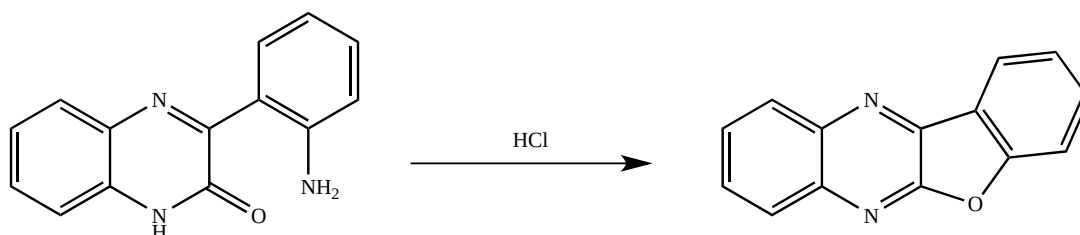


Schéma 43 : Réactions de cyclisation des quinoxaline-2-ones.

Des travaux de recherche de Terpetschnig et coll.⁷⁹ ont montré que la cyclisation des dérivés soufrés des quinoxalines insaturés peuvent engendrer un hétérocycle de type furane ou thiophène selon les conditions opératoires (schéma 44).

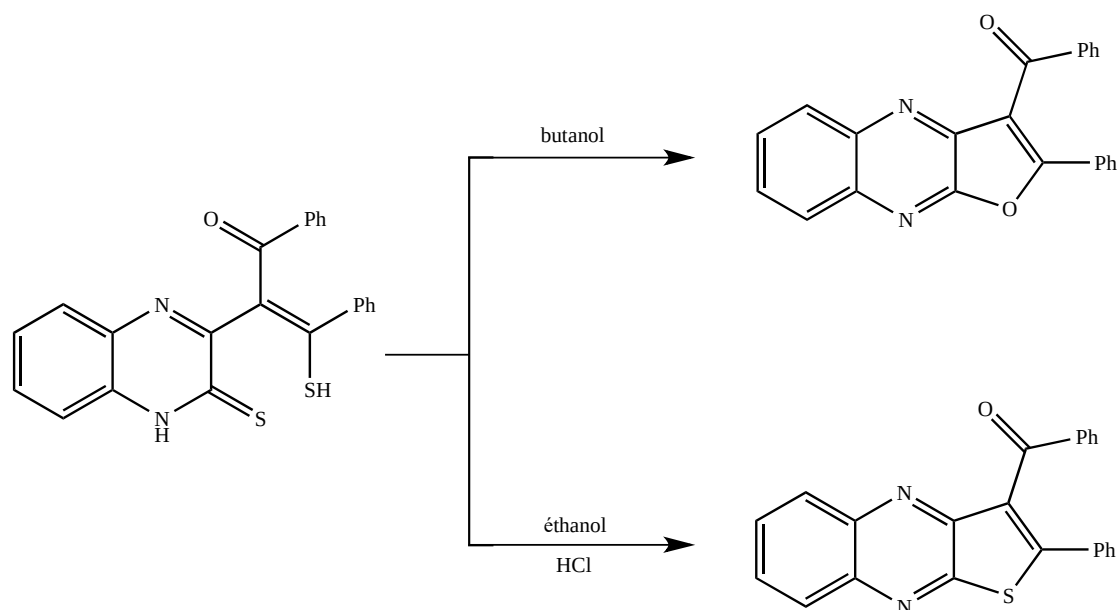


Schéma 44 : Réactions cyclisation des dérivés soufrés des quinoxalines.

Par ailleurs, Kurasawa et coll.⁸⁰ ont préparé la furoquinoxaline en chauffant la 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-méthylquinoxalin-2-one dans le DMF en présence de l'oxychlorure de phosphore (schéma 45).

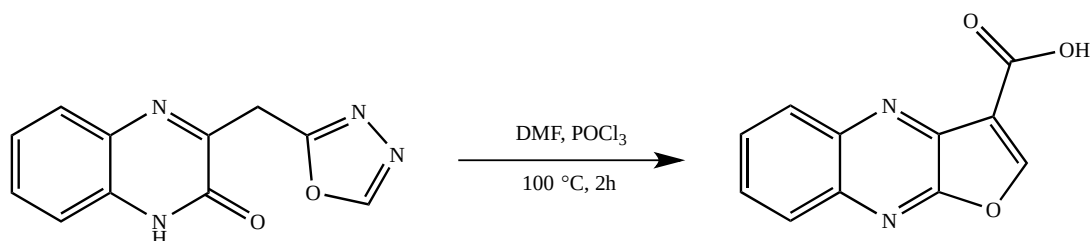


Schéma 45 : Synthèse de la furoquinoxaline par réaction cyclisation des dérivés de la quinoxaline-2-one.

Benchidmi et coll.⁸¹ ont décrit une méthode de préparation des systèmes tricycliques renfermant la quinoxaline associée au thiazole en exploitant le synthon β -énaminoester. Ainsi, la bromation de la 1-alkyl-3-(éthoxycarbonylméthylidène)-quinoxalin-2-one par du brome en présence de l'acide acétique et de l'acétate de sodium, conduit au dérivé bromé qui subit ultérieurement l'action du thiocyanate de potassium pour donner la thiazoloquinoxaline-2-one (schéma 46).

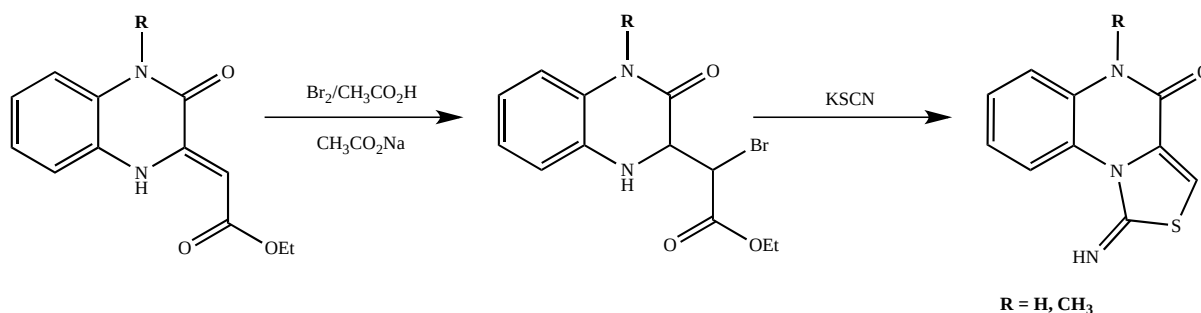


Schéma 46 : Synthèse de la thiazoloquinoxaline-2-one par réaction cyclisation des dérivés de la quinoxaline-2-one.

Une méthode d'obtention des quinoxalines fusionnées à des noyaux hétérocycliques azotés comme l'indole et le pyrazole a été décrite par Wiendermanova et coll.⁸² permettant de cycliser la 3-(o-aminophényl)-quinoxalin-2-one au reflux de l'acide acétique (schéma 47).

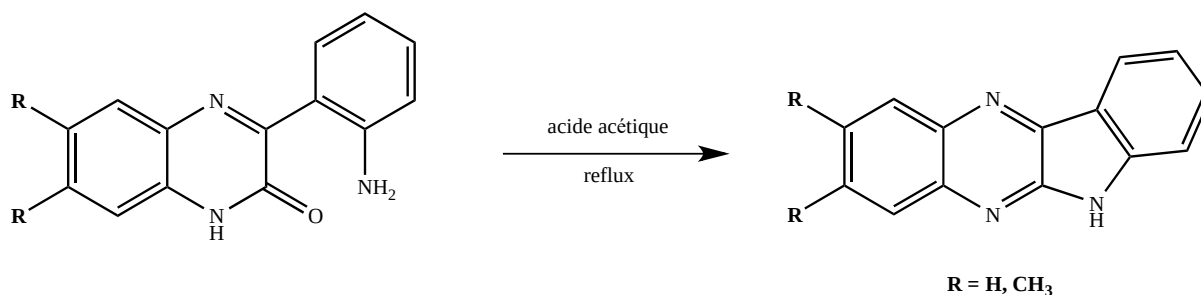


Schéma 47 : Synthèse des dérivés indoles de la quinoxaline par réaction cyclisation des dérivés de la quinoxaline-2-one.

Une autre voie de cyclisation des quinoxalines a été décrite par Andrejčikov et coll.⁸³ et met en jeu le groupement carbonyle de la fonction lactame. La cyclisation de la 3-aryl-méthyl-quinoxaline-2-one s'est déroulée en présence de l'acide polyphosphorique et a conduit à la formation de la furoquinoxaline correspondante (schéma 48).

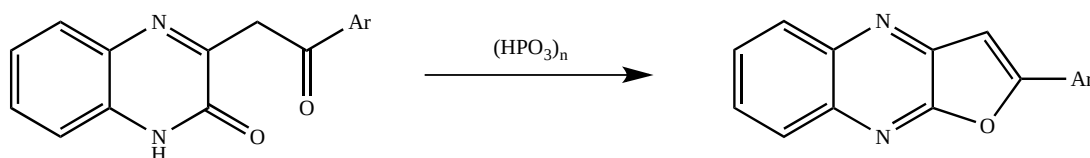


Schéma 48 : Réaction de cyclisation de la 3-aryl-méthyl-quinoxaline-2-one.

D'autres auteurs⁸⁴ ont réalisé la condensation de la 3-méthylquinoxalin-2-one avec le 3-formylthiophène à 150°C, pour obtenir la 2-(3-thiényl)-2,3-dihydrofurano[2,3-b]-quinoxaline (schéma 49).

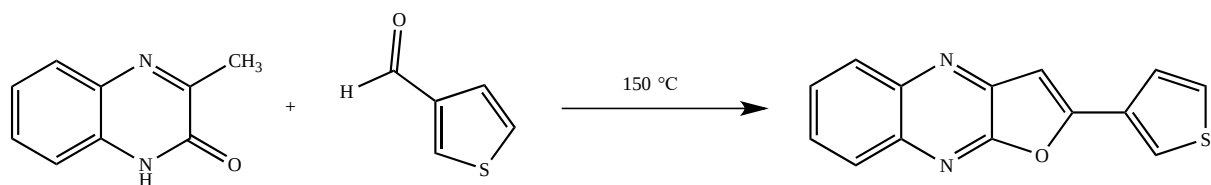


Schéma 49 : Réaction de cyclisation de la 3-méthylquinoxalin-2-one.

IV.6. Réactions d'alkylation

Des réactions d'alkylation de la quinoxalin-2-one substituée en position 3 ont été réalisées par Mohga et coll.⁸⁵ en utilisant différents agents d'alkylation dans un reflux d'acétone pour engendrer des 1-alkyl-quinoxalin-2-ones (schéma 50).

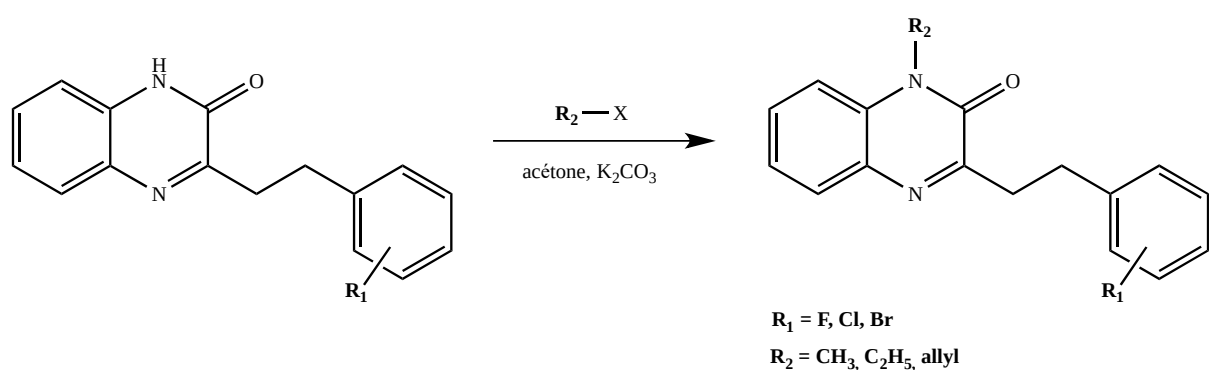


Schéma 50 : Réactions d'alkylation des dérivés de la quinoxalin-2-one.

Par ailleurs, Ali et coll.⁸⁶ ont examiné l'action du bromure d'allyle et du 3-bromopropanol sur des dérivés de la 6,7-diméthylquinoxalin-2-one. Ils ont montré que la réaction conduisait toujours à la formation d'un mélange de produits *O*- et *N*-alkylés (schéma 51).

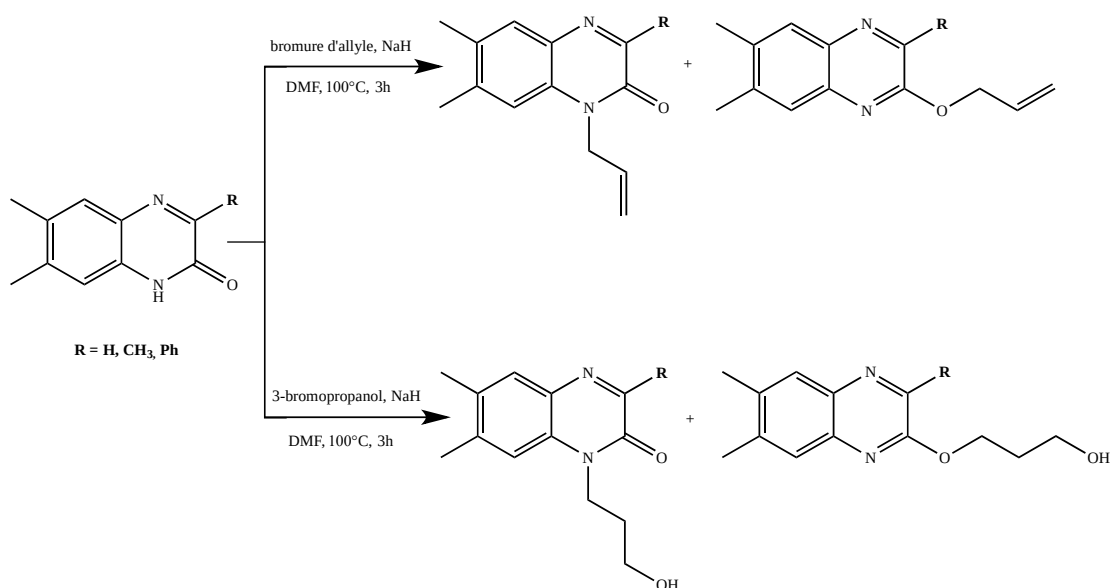


Schéma 51 : Réactions d'alkylation des dérivés de la 6,7-diméthylquinoxalin-2-one.

Une autre voie de synthèse des N-oxydes quinoxalinone par N-alkylation de la fonction lactame a été décrite⁸⁷. Ainsi, la réaction d'alkylation de la 3-chloro-6-fluoro-quinoxalin-2-one-4-oxyde avec l'iodométhane et le bromure du 4-bromobenzyle conduit aux produits N-alkylés avec de bon rendements (schéma 52).

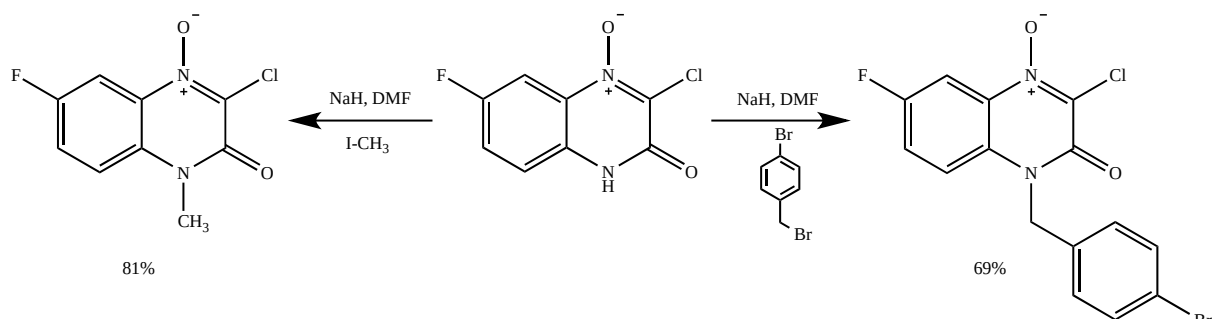


Schéma 52 : Réactions d'alkylation de la 3-chloro-6-fluoro-quinoxalin-2-one-4-oxyde.

D'autres travaux de recherche concernant l'alkylation des quinoxalines ont été rapporté par Ivanova et coll.⁸⁸ et qui ont essayé d'introduire 2 équivalent du 4-bromobutyl acétate mis en réaction avec différentes fluoro-quinoxalin-2-ones au reflux d'acétone et en milieu basique fournissant ainsi des quinoxalines O- et N-alkylés (schéma 53).

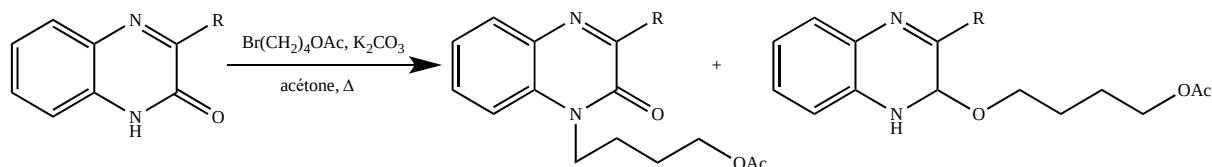


Schéma 53 : Synthèse des quinoxalines O- et N-alkylés par réaction d'alkylation.

Récemment, Boraei et coll.⁸⁹ ont synthétisé des N-alkyl-quinoxalin-2-ones substituées en position 3 par des réactions d'alkylation en utilisant le bromure de benzyle et le chloroacétate d'éthyle comme agents d'alkylation (schéma 54).

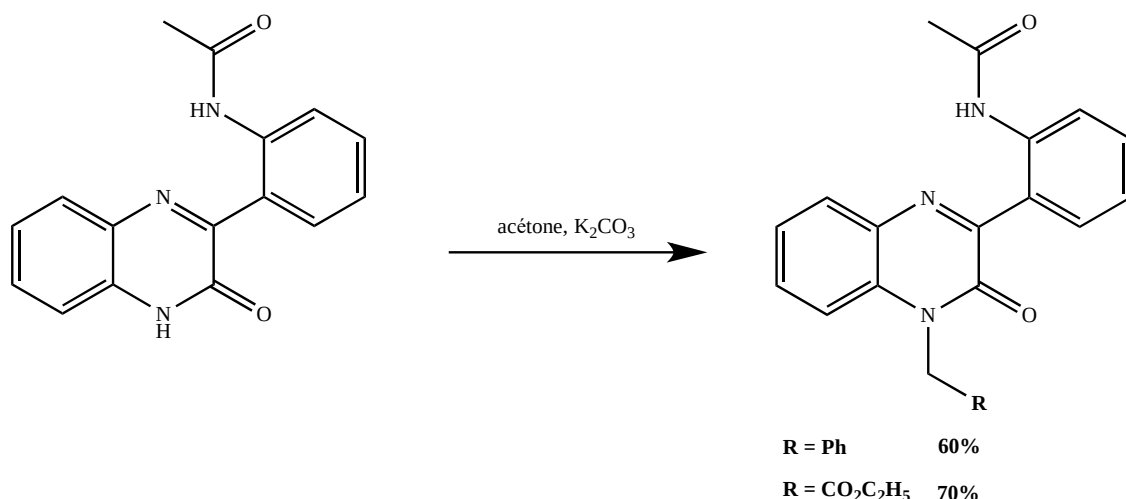


Schéma 54 : Synthèse des N-alkyl-quinoxaline-2-ones par réaction d'alkylation.

IV.7. Réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 sur les quinoxalines

La littérature rapporte peu de travaux concernant la synthèse de systèmes hétérocycliques renfermant le motif quinoxaline lié à divers noyaux pentagonaux de type, isoxazole, isoxazoline et 1,2,3-triazole. Ainsi, Essassi et coll.⁹⁰ ont étudié l'action de différentes aryloximes sur la 1-allyl-3-phénylquinoxalin-2-one dans le chloroforme en utilisant l'hypochlorite de sodium pour la génération *in-situ* de l'oxyde de nitrile, dans tous les cas la réaction conduit à un seul cycloadduit résultant d'une réaction de cycloaddition au niveau de la double liaison du dipolarophile (schéma 55).

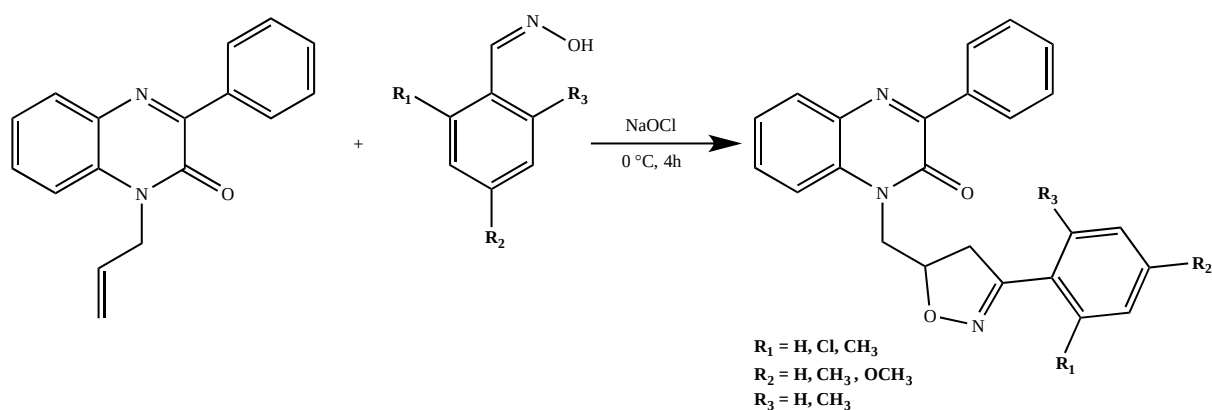


Schéma 55 : Synthèse d'isoxazoles renfermant le motif quinoxalin-2-one.

Les mêmes auteurs⁹⁰ ont réalisé la condensation de la 3-phényl-1-propargylquinoxalin-2-one avec le benzylazide au reflux d'éthanol pendant 24 heures, la réaction conduit à deux produits triazolique, le triazole-1,4-disubstitué et le le triazole-1,5-disubstitué (schéma 56).

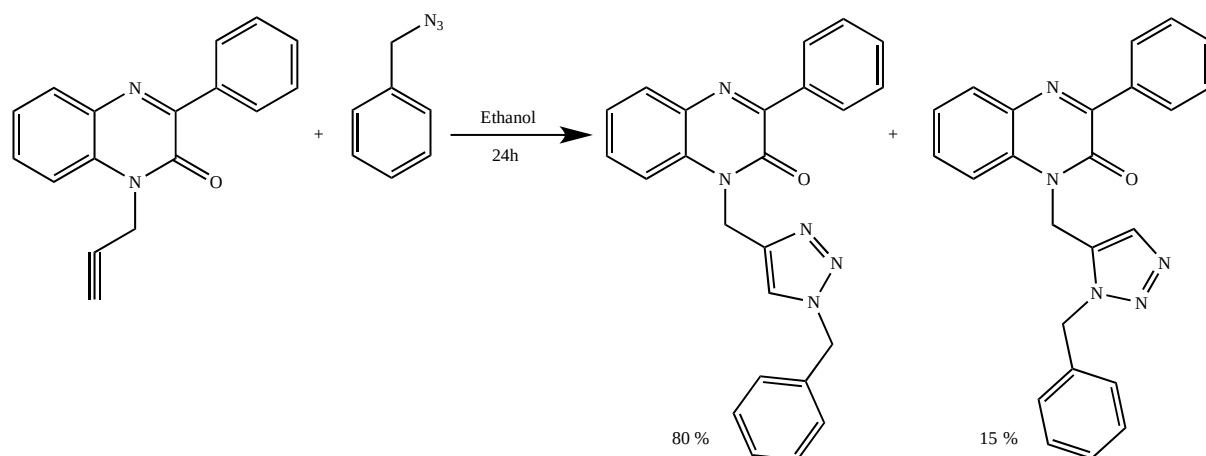


Schéma 56 : Synthèse des dérivés triazoles renfermant le motif quinoxalin-2-one.

Afin d'examiner l'effet du groupe alkyle des quinoxalines substituées sur la cycloaddition dipolaire-1,3, Essassi et coll.⁹¹ ont fait réagir la N-allyl-3-méthylquinoxaline-2-thione avec la diphénylnitrilimine. Les résultats obtenus ont montré que la réaction de cycloaddition se fait sur la double liaison C=S et C=C du groupe allyle conduisant ainsi à de nouvelles spiro thiadiazoline-quinoxalines avec de bons rendements (schéma 57).

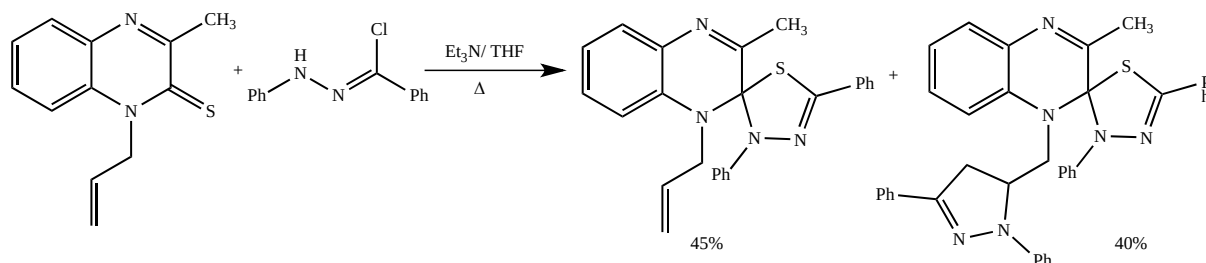


Schéma 57 : Synthèse des dérivés spiro thiadiazoline-quinoxalines par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

Par ailleurs, Ferfra et coll.⁹² ont examiné l'action de la *p*-chlorobenzaldoxime sur la 1-allyl-3-(éthoxycarbonylméthylène)-2-oxo-quinoxaline dans le chloroforme en présence d'hypochlorite de sodium, la réaction dans ces conditions conduit à un mélange de trois produits (schéma 58).

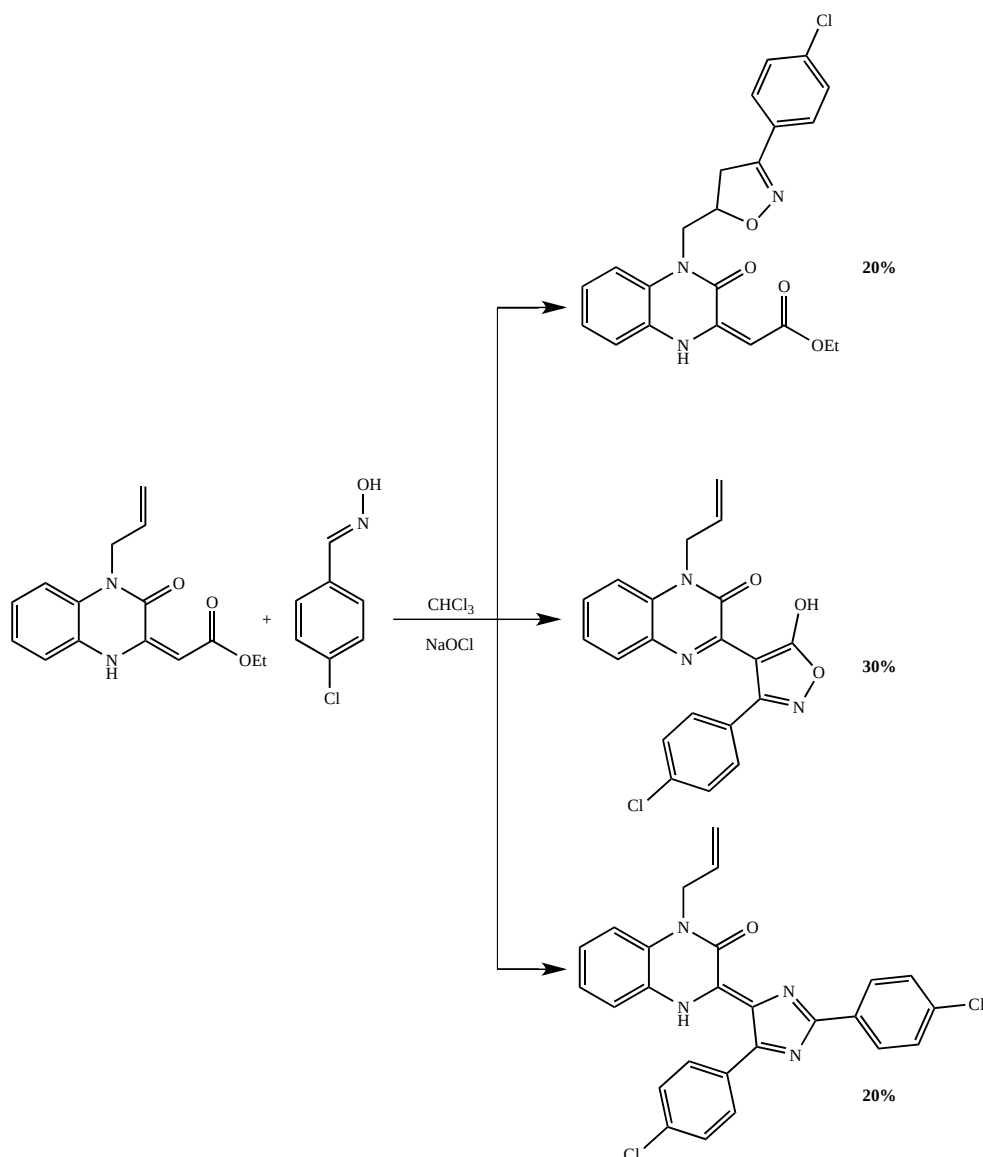


Schéma 58 : Synthèse des dérivés de la 1-allyl-3-(éthoxycarbonylméthylène)-2-oxo-quinoxaline par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

Dans un autre travail, Ferfra et coll.⁹³ ont étudié l'action de l'hydrazono- α -bromoglyoxylate d'éthyle sur la 1-allyl-3-(éthoxycarbonylméthylène)-2-oxo-quinoxaline en présence de la triéthylamine. La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 conduit à un mélange de trois produits provenant de deux réactions compétitives : une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 mettant en jeu la double liaison du groupe allyle, conduisant à la formation de la pyrazoline, ainsi qu'une réaction de cyclocondensation engageant le synthon énaminoester donnant le pyrazole (schéma 59).

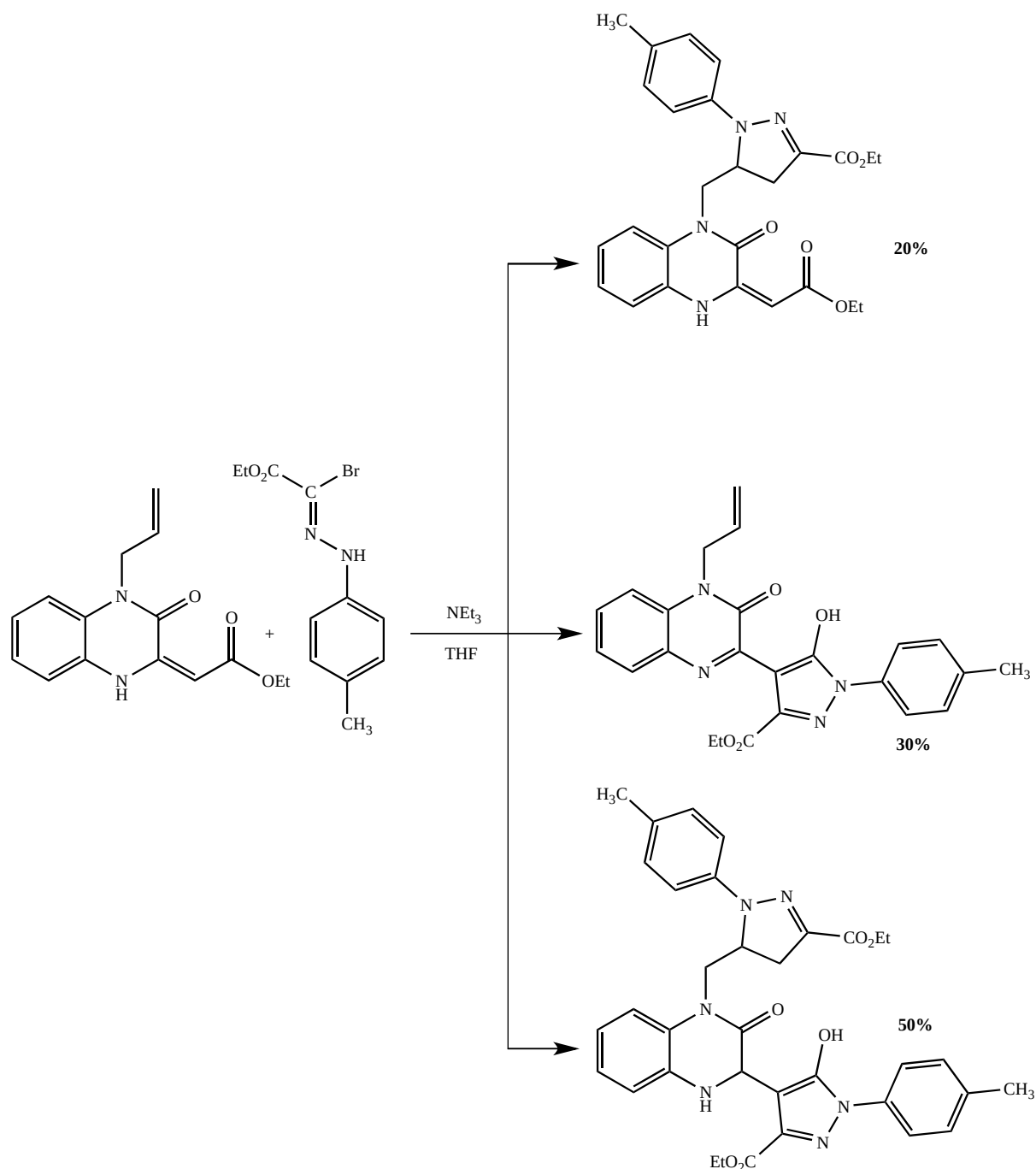


Schéma 59 : Synthèse des dérivés pyrazolines renfermant le motif quinoxaline-2-one par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

V. Synthèse et réactivité des quinoxaline-2,3-diones

Une méthode simple et efficace de synthèse de la quinoxaline-2,3-dione a été rapportée par Thakuria et Das⁹⁴ en 2006, montrant que la condensation de l'*o*-phénylènediamine avec l'acide oxalique s'effectue par un simple broyage dans un mortier de pilon (schéma 60).

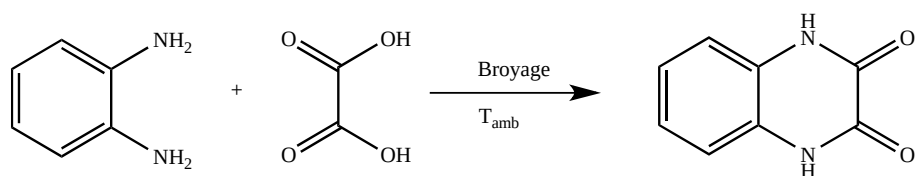


Schéma 60 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione à partir de l'o-phénylènediamine.

Les dérivés de l'acide oxalique ont été également utilisés pour la préparation des quinoxalines-2,3-diones, en les faisant réagir avec l'o-phénylènediamine et/ou ses dérivés pour former les tétrahydroquinoxaline-2,3-diones.^{95,96} Il est à noter que généralement, la cyclisation du noyau quinoxalinique est induite sous l'action des acides forts ou par simple chauffage (schéma 61).

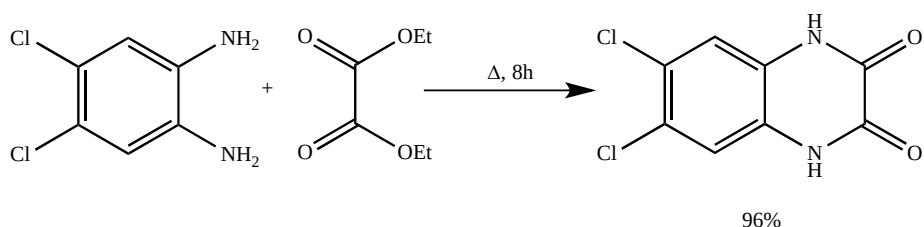


Schéma 61 : Synthèse de la 6,7-dichloro-quinoxaline-2,3-dione à partir de l'o-phénylènediamine.

Une autre méthode a été proposée par Shu-KunLin.⁹⁷, permettant d'obtenir des 1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline-2,3-diones avec un chauffage doux et sans utilisation de catalyseur. L'oxalate de diéthyle utilisé en excès sert comme solvant doux et peut être facilement éliminé par un simple lavage avec de l'éther (schéma 62).

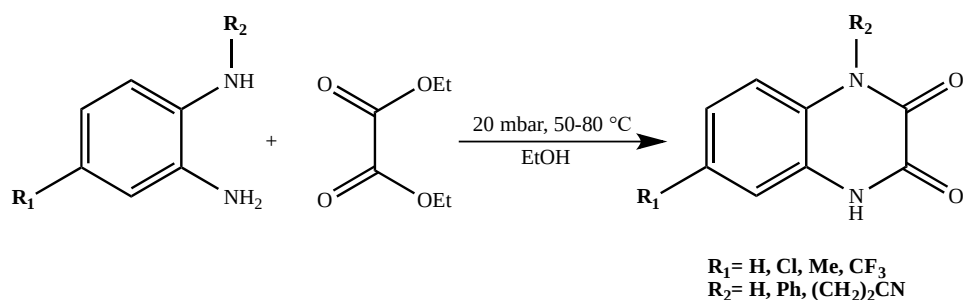


Schéma 62 : Synthèse des quinoxaline-2,3-diones N-substituées à partir des dérivés de l'o-phénylènediamine.

De son côté, Lecolier.⁹⁸ a fait réagir l'o-phénylènediamine en présence de l'oxalate de diéthyle au reflux de l'éthanol pour accéder à la quinoxaline-2,3-dione (schéma 63).

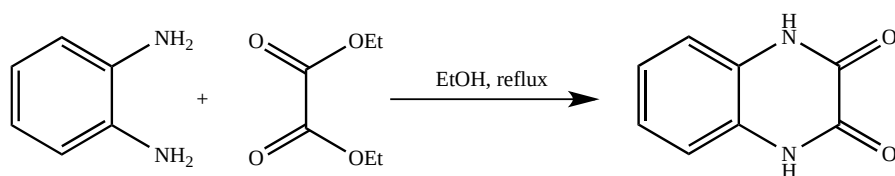


Schéma 63 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione à partir de l'o-phénylènediamine et l'oxalate de diéthyle.

Un résultat similaire a été obtenu par Vasquez et coll.⁹⁹ en conduisant cette fois-ci la réaction sous micro-ondes et en utilisant les mêmes réactifs (schéma 64).

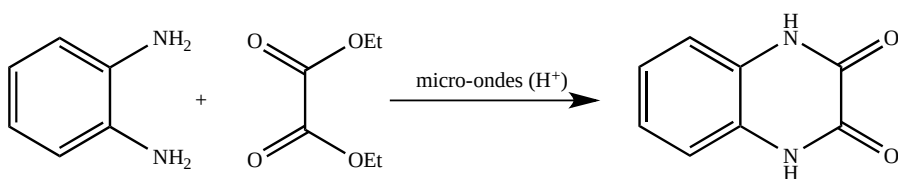


Schéma 64 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione sous micro-ondes.

Suyama et coll.¹⁰⁰ ont obtenu la quinoxaline-2,3-dione en faisant réagir l'o-phénylènediamine avec le perfluoro-3-méthyl-2-oxobutyrate d'éthyle dans l'acétonitrile à température ambiante (schéma 65).

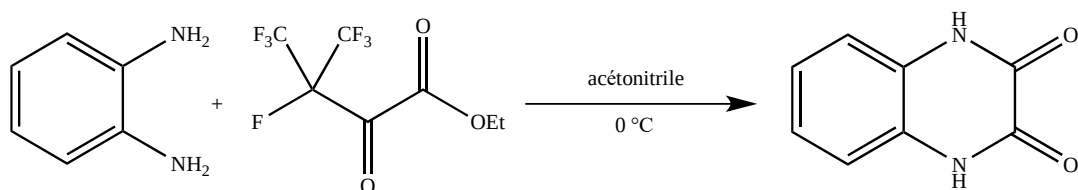


Schéma 65 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione à partir du perfluoro-3-méthyl-2-oxobutyrate d'éthyle.

Par ailleurs, l'oxydation de la 3-(éthoxycarbonylméthylène)-2-oxoquinoxaline par l'acide peracétique pendant 8 heures conduit à la formation de la quinoxaline-2,3-dione (schéma 66).¹⁰¹

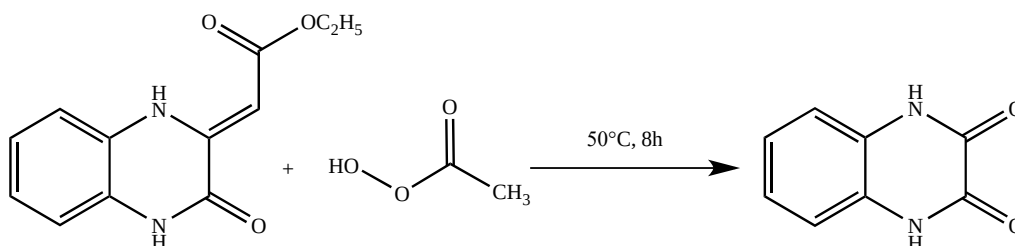


Schéma 66 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione par oxydation de la 3-(éthoxycarbonylméthylène)-2-oxoquinoxaline.

Le même résultat a été obtenu par Mondelli et Merlini,¹⁰² en utilisant de l'eau oxygénée sur la 3-(éthoxycarbonylméthylène)-2-oxoquinoxaline en présence de l'acide acétique (schéma 67).

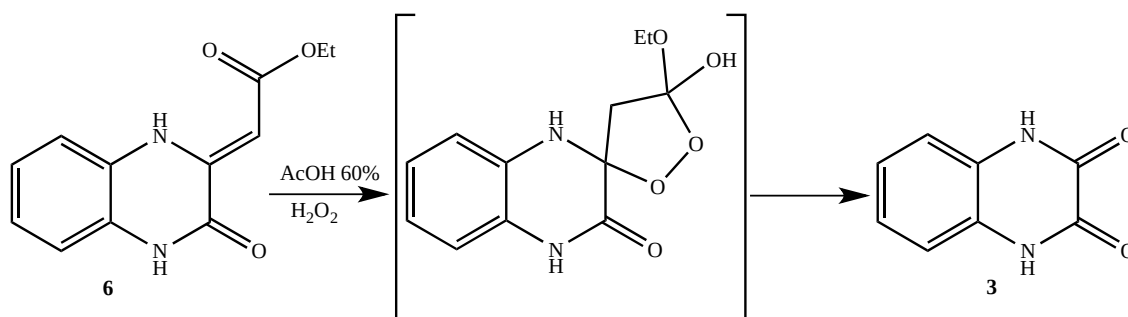
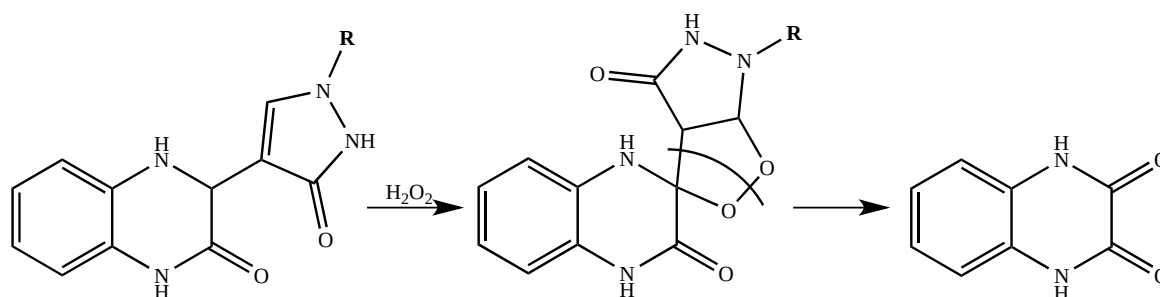


Schéma 67 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione par oxydation de la 3-(éthoxycarbonylméthylène)-2-oxoquinoxaline en présence d'eau oxygénée.

Kurasawa et Takada,¹⁰³ ont examiné de leur côté l'action de l'eau oxygénée sur la 4(3',4'-dihydroquinoxaline-2'-yl)-pyrazolone, cette réaction leur a permis ainsi l'obtention de la quinoxaline-2,3-dione (schéma 68).



R= H, Me, C₆H₅

Schéma 68 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione à partir de la 4(3',4'-dihydroquinoxaline-2'-yl)-pyrazolone.

Une autre méthode de synthèse de la quinoxaline-2,3-dione a été décrite par Altural et coll.¹⁰⁴ et consiste en la condensation de l'*o*-phénylènediamine sur l'imidazole-2,3,5-trione (schéma 69).

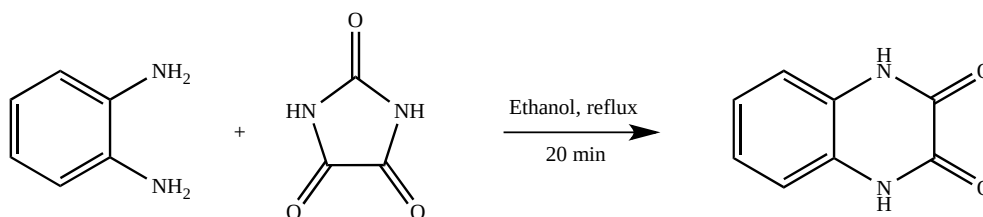


Schéma 69 : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione à partir de l'imidazole-2,3,5-trione.

D'autre part, Kiyoshi et coll.¹⁰⁵ ont synthétisé des quinoxaline-2,3-diones en faisant réagir l'*o*-phénylènediamine avec l'acide oxalique dans une solution d'acide chlorhydrique de normalité 4N (schéma 70).

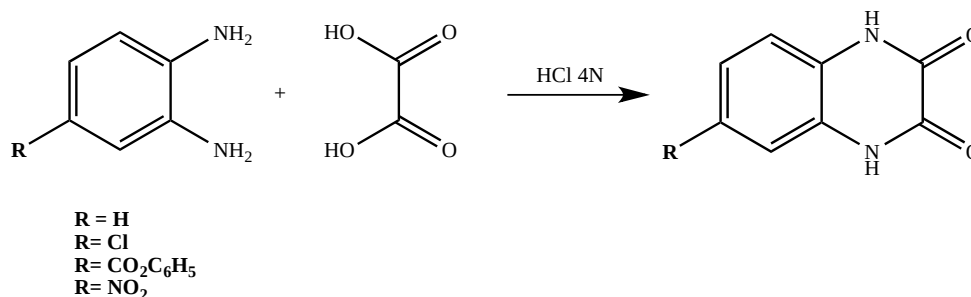


Schéma 70 : Synthèse des 6-alkyl-quinoxaline-2,3-diones.

McFarlane et Smith.¹⁰⁶ ont étudié l'action de différentes bases sur les esters éthyléniques de la N-(O-nitroaryl)-sacrosine éthyl esters, la réaction a conduit à la formation des 1-hydroxy-méthyl-quinoxaline-2,3-diones (schéma 71).

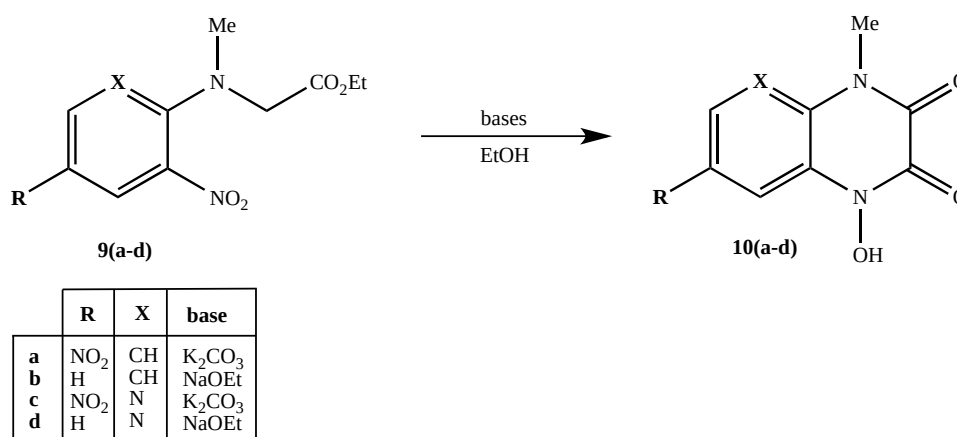


Schéma 71 : Synthèse des 1-hydroxy-méthyl-quinoxaline-2,3-diones.

V.1. Réactions d'alkylation des quinoxaline-2,3-diones

Plusieurs études concernant l'alkylation des quinoxalines ont été rapportés dans la littérature. En effet, Ferfra et coll.¹⁰⁷ ont montré que l'action de 1,10-dibromodécane et de 1,11-dichloro-3,6,8-trioxaundécane sur la quinoxaline-2,3-dione en présence d'une base forte NaH conduit aux produits di-N-alkyl-1,4-quinoxalinacyclophanes (schéma 72).

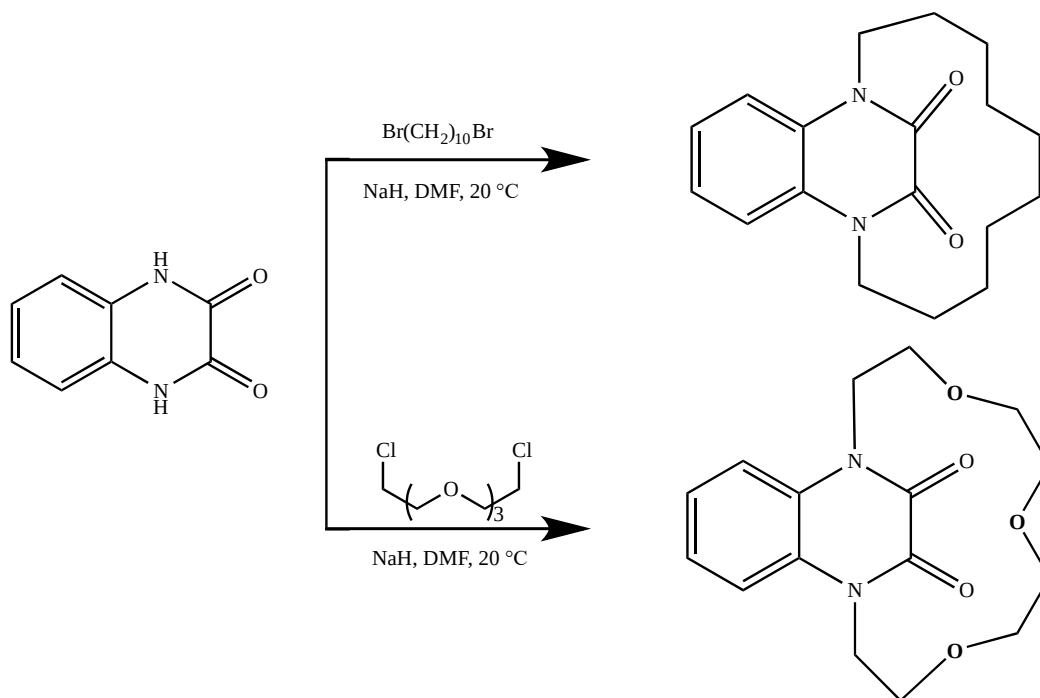


Schéma 72 : Synthèse des di-N-alkyl-1,4-quinoxalinacyclophanes.

Par ailleurs, Hariharakrishnan et coll.¹⁰⁸ ont étudié la réaction d'alkylation des quinoxaline-2,3-diones avec le bromure de phénacyle au reflux d'acétone et ont obtenu des 1,4-bis-aroyle-méthyl-quinoxaline-2,3-diones avec de bons rendements (schéma 73).

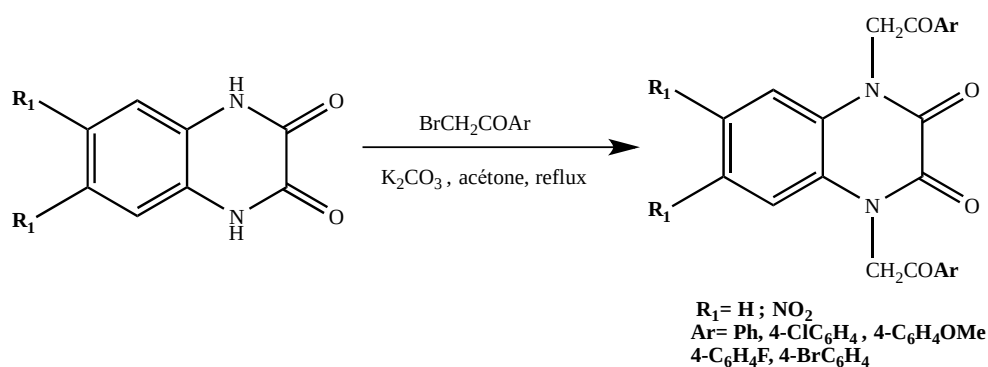


Schéma 73 : Synthèse des 1,4-bis-aroyle-méthyl-quinoxaline-2,3-diones.

De leur côté, Mustaphi et coll.¹⁰⁹ ont préparé la 1,4-diallylquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione à partir de la quinoxaline-2,3-dione et le chlorure d'allyle dans le diméthyl formamide, en

présence de deux équivalents de carbonate de potassium et d'une quantité catalytique de bromure de tétra-n-butylammonium comme catalyseur (schéma 74).

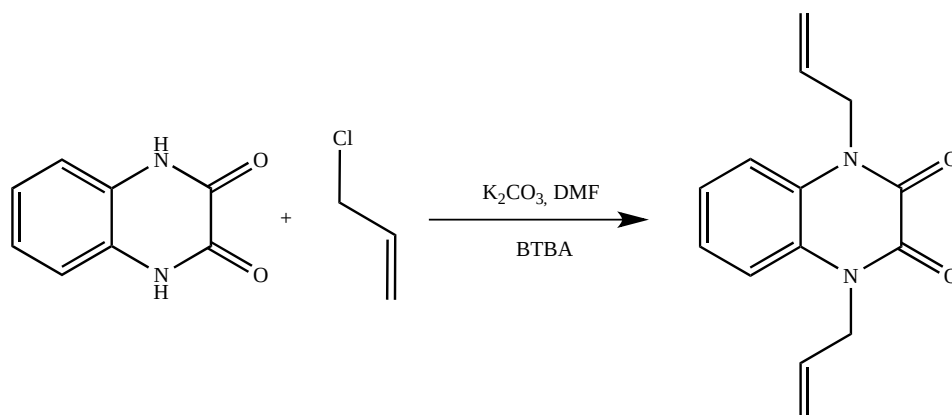


Schéma 74 : Synthèse de la 1,4-diallylquinoxaline-2,3-dione par réaction d'alkylation.

Galal et coll.¹¹⁰ ont examiné l'action du bromure d'allyle et du bromoacétate d'éthyle sur un dérivé de la quinoxaline-2-one et ont obtenu deux produits différemment substitués résultant d'une mono ou disubstitution (schéma 75).

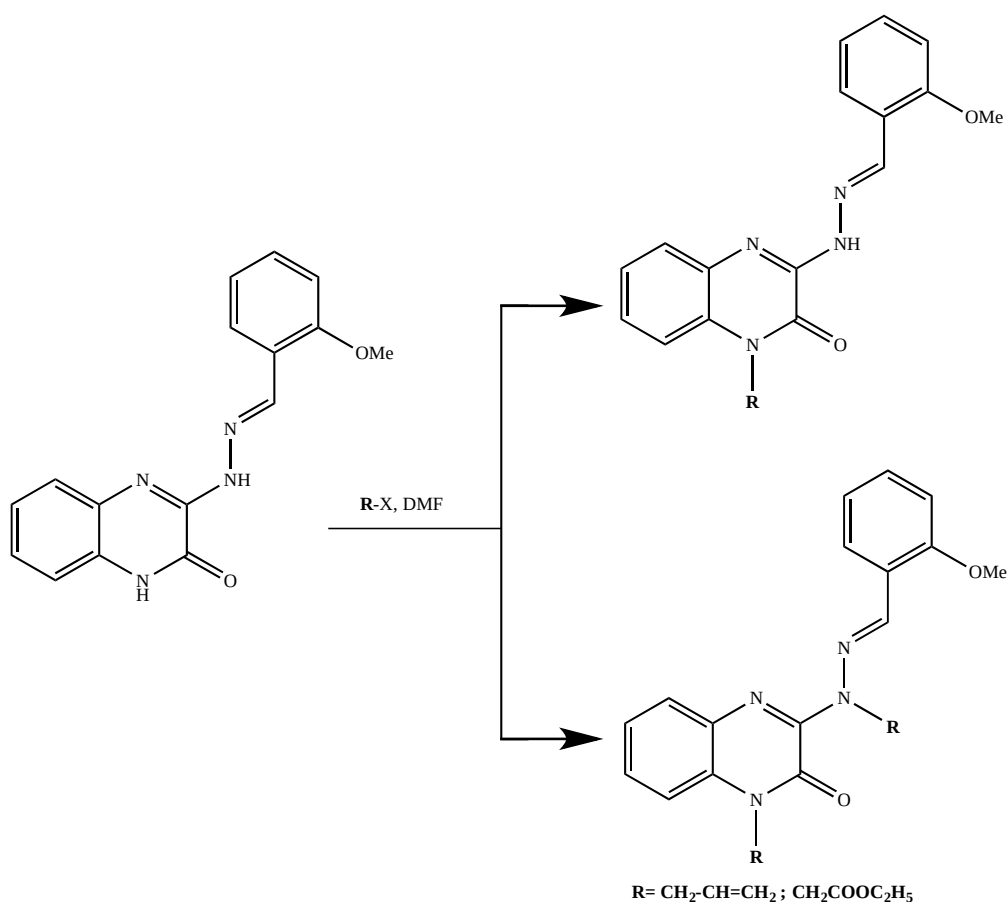


Schéma 75 : Réaction d'alkylation des dérivés de quinoxaline-2-one.

Ghoms et coll.¹¹¹ ont montré que l'alkylation du 1-(3-phénylpyrazol-5-yl)-quinoxaline-2,3-dione par différents agents alkylants monohalogénés dans les conditions de la catalyse par transfert de phase conduit à la formation de dérivés mono et di-substitués du composé étudié (schéma 76).

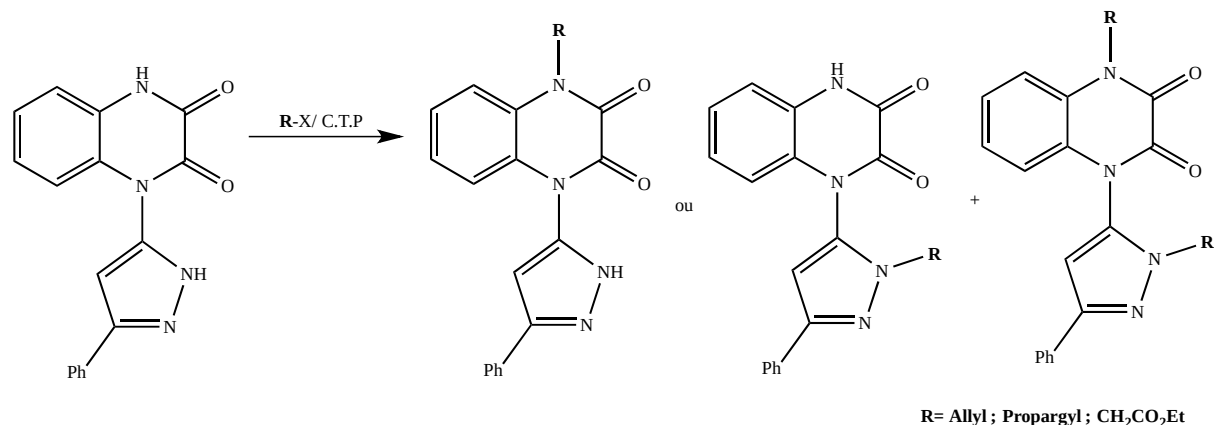


Schéma 76 : Réactions d'alkylation de la 1-(3-phénylpyrazol-5-yl)-quinoxaline-2,3-dione.

VI. Conclusion

Les dérivés de la quinoxaline présentent un intérêt très important dans plusieurs domaines, notamment dans le domaine pharmaceutique et thérapeutique, dû à la présence de nombreux sites réactifs pouvant être engagés dans différentes réactions d'alkylation, de cyclocondensation, et de cycloaddition dipolaire-1,3.

Cette mise au point nous a permis de montrer les différentes méthodes de synthèse des quinoxalines, ainsi que leurs réactivités. Il nous a été possible également de donner un aperçu sur les multiples applications biologiques de cette classe d'hétérocycles.

Par conséquent, notre travail aura pour objectif principal, la synthèse de nouveaux dérivés de la quinoxaline en empruntant deux voies de synthèse, à savoir, la réaction d'alkylation, ainsi que la cycloaddition dipolaire-1,3. Par la suite, les produits synthétisés seront testés pour leur pouvoir antibactérien et anticorrosif.

Références bibliographiques

- 1- A.K. Patidar, M. Jeyakandan, A.K. Mobiya, G. Selvam, (2011), *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, 3 (1), 386–392.
- 2- D. Sherman, J. Kawakami, H.Y. He, A. Majhi, (2007), *Tetrahedron Lett.*, 48 (51), 8943–8946.
- 3- F. Dorvault, (1982), *Officine*, XXIe Ed, Ed Vigot, Paris, p.17778.
- 4- Z. Ding, R.E. Parchment, P.M. Lorusso, J.Y. Zhou, J. Li, T.S. Lawrence, Y. Sun, G.S. Wu, (2001), *Clin. Cencer. Res.*, 7, 3336.
- 5- A. Iqbal., H. David., C. Rapson, (1990), *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 8, 217-223.
- 6- P. Fournié, S. Galiacy, J.L. Arné, F. Malecaze, (2009), *J. Fr. Ophtalmol.*, 32, 1-7.
- 7- L. Gavara, (2010), *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 5520 .
- 8- Y.B. Kim, Y.H. Kim, J.Y. Park, S.K. Kim, (2004), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 541.
- 9- M. Kuroya, N. Ishida, (1961), *J. Antibiotics Ser. A.*, 14, 324.
- 10- M. Nasr, A. Nasr, (2002), *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 8, 389-394.
- 11- C. Jarmoumia, (2009), *Journal Of Physical Organic Chemistry.*, 22, 585–592.
- 12- K. Watanabe, K. Hotta, A.P. Praseuth, M. Searcey, Clay.C. C. Wang, H. Oguri, and H. Oikawa, (2009), *Chem. Bio. Chem.*, 10, 1965-1968.
- 13- J. Parka., (2006), *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 38, 244–254.
- 14- R. Virden, F. Adrian., B. Roger, H. Pain, (1978), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 82, 951–956.
- 15- E.P. Abraham, D. Phil, (1965), *Am. J. Med.*, 39, 692–707.
- 16- K. Toshima, T. Kimura, R. Takano, T. Ozawa, A. Ariga, Y. Shima, S. Matsumura, (2003), *Tetrahedron*. 59, 7057–7066.
- 17- M.J. Waring, A. Makoff, (1974), *Mol. Pharmacol.*, 10, 214.
- 18- A. Carta, M. Loriga, G. Paglietti, A. Mattana, P.L. Fiori, P. Mollicotti, S. Zanetti, (2004), *Eur. J. Med. Chem.*, 39, 195–203.
- 19- E. Degny., (1981), Réactivité des chalcones : Synthèses en série Quinoxaline et Pyrimidine., Thèse de doctorat, Université'Abidjan.
- 20- E. Moreno, S. Ancizu, S. Pérez-Silanes, E. Torres, I. Aldana, A. Monge, (2010), *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 4418.
- 21- E.M. Essassi, C. Ahoya, R. Bouhfid, B. Daouda, A. Hancali. H. Zouihri, *ARKIVOC. II.* 217, 2011, 26.
- 22- P. Corona, A. Carta, M. Loriga, G. Vitale, G. Paglietti, *Eur. J. Med. Chem.* . 44, 2008, 1579.
- 23- Y. Kurasawa, S. Ohshima, Y. Kishimoto, M. Ogura, Y. Okamoto, H.S. Kim, (2001), *Heterocycles.*, 54, 35.
- 24- A.A. Abu-Hashem., M.A. Gouda., F.A. Badria, (2010), *Eur. J. Med Chem.*, 45, 1976-1981.
- 25- M. Abid, A. Azam, (2006), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 2812.
- 26- C.V. Sasrty, A.K. Marwah, G.S. Rao, (1989), *Indian J. Chem.*, 28 (B), 885.

- 27- F. Valeriote, T. Corbett, M. Edelstein, L. Baker, **(1996)**, *Clin.Sci.Rev.*, 14 , 124.
- 28- N. Kawanishi, T. Sugimoto, J. Shibata, K. Nakamura, K. Masutani, M. Ikuta, H. Hirai, **(2006)**, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 , 5122.
- 29- K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, **(1991)**, *Tetrahedron lett.*, 32 , 943.
- 30- K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, **(1993)**, *J. Org. Chem.*, 58, 4170.
- 31- W. C. Campbell, **(2008)**, *J. Parasitol.*, 94, 934– 945.
- 32- K. Makino, **(1987)**, *J. Fluorine. Chem.*, 37, 119–124.
- 33- P. Bergkvist, S. Ledin, **(1997)**, *Biomass. Bioenergy.*, 12, 25-33.
- 34- G.W.H. Cheeseman, E.S.G. Werstiuk, **(1978)**, *Heterocycl. Chem.*, 22, 367-431.
- 35- S. Riediger, A. Behrends, B. Croll, I. Vega-Naredo, N. Hänig, B. Poeggeler, R. Hardeland, **(2007)**, *Inc. Environ Toxicol.*, 22, 33-43.
- 36- S. Riediger, A. Behrends, B. Croll, I. Vega-Naredo, N. Hänig, B. Poeggeler, R. Hardeland, **(2007)**, *Inc. Environ Toxicol.*, 22, 33-43.
- 37- G. Carrera, C. Cambon-Gros, S. Mitjavila, **(1983)**, *Toxicol. Lett.*, 39, 59-164.
- 38- C.D. Masquéfa, G. Gerebtzoff, G. Subra, J.R. Fabreguettes, A. Ovens, M. Carraz, M.P. Strub, J. Bompard, P. George, P.A. Bonnet, **(2004)**, *Bio. Med. Chem.*, 12, 1129.
- 39- O. Hinsberg, **(1884)**, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 17(1), 318–323.
- 40- A. Chandra Shekhar, A. Ravi Kumar, G. Sathaiah, K. Raju, P. Srinivas, P. Shanthan Rao, B. Narsaiah, **(2014)**, *J. Heterocyclic. Chem.*, 51, 1504–1508.
- 41- A. Rahmatpour, **(2012)**, *Heteroatom. Chem.*, 23(5), 472–477.
- 42- T.B. Nguyen, L. Ermolenko, A. Al-Mourabit, **(2015)**, *Synthesis.*, 47, 1741–1748.
- 43- C. Walczak, T.J. Payne, C.B. Wade, M. Yonkey, M. Scheid, A. Badour, D.K. Mohanty, **(2015)**, *J. Heterocyclic. Chem.*, 52, 681–687.
- 44- V.A. Samsonov, **(2007)**, *Russ. Chem .Bull.*, 5(12), 2510–2512.
- 45- D.P. Singh, S.K. Deivedi, S.R. Hashim, R.G. Singhal, **(2010)**, *Pharmaceuticals.*, 3(8), 2416–2425.
- 46- S.N. Murthy, B. Madhav, Y.V.D. Nageswar, **(2010)**, *Helv. Chim. Acta.*, 93(6), 1216–1220.
- 47- V.A. Mamedov, A.A. Kalinin, A.T. Gubaidullin, O.G. Isaikina, I.A. Litvinov, **(2005)**, *Russ. J. Org. Chem.*, 41(4), 599–606.
- 48- C.S. Cho, W.X. Ren, S.C. Shim, **(2007)**, *Tetrahedron. Lett.*, 48(27), 4665–4667.
- 49- R.S. Bhosale, S.R. Sarda, S.S. Ardhapure, W.N. Jadhav, S.R. Bhusareb, R.P. Pawara, **(2005)**, *Tetrahedron. Lett.*, 46, 7183.
- 50- M.M. Heravi, S. Taheri, K. Bakhtiari, H.A. Oskooie, **(2007)**, *Catal. Commun.*, 8(2), 211–214.
- 51- K. Kumar, S.R. Mudshinge, S. Goyal, M. Gangar, V.A. Nair, **(2015)**, *Tetrahedron. Lett* 56, 1266–1271.
- 52- C.S. Cho, S.G. Oh, **(2006)**, *Tetrahedron. Lett.*, 47(32), 5633–5636.
- 53- Q.Y. Zhang, B.K. Liu, W.Q. Chen, Q. Wu, X.F. Lin, **(2008)**, *Green. Chem.*, 10(9), 972–977.

- 54- S.A. Kotharkar, D.B. Shinde, (2006), *Bull. Korean. Chem. Soc.*, 27(9), 1466–1468.
- 55- S.A. Raw, C.D. Wilfered, R.J.K. Taylor, (2004), *Org. Biomol. Chem.*, 2, 788–796.
- 56- W. Song, P. Liu, M. Lei, H. You, X. Chen, H. Chen, L. Ma, L. Hu, (2012), *Synth. Commun.*, 42, 236–245.
- 57- Y. Chen, K. Li, M. Zhao, Y. Li, B. Chen, (2013), *Tetrahedron. Lett.*, 54, 1627–1630.
- 58- S. Antoniotti, E. Duñach, (2002), *Tetrahedron. Lett.*, 43(22), 3971–3973.
- 59- V. Saloutina, A. Zapevalov, (2005), *J. Fluorine. Chem.*, 126, 976.
- 60- C. Meyer, V.A. Zapolskii, A.E.W. Adam, D.E. Kaufmann, (2008), *Synthesis.*, 16, 2575–2581.
- 61- S. Tanimori, T. Nishimura, M. Kirihata, (2009), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19(15), 4119–4121.
- 62- Y. Takano, F. Shiga, J. Asano, N. Ando, H. Uchiki, T. Anraku, (2003), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13(20), 3521–3525.
- 63- J.M. Wallace, B.C.G. Söderberg, J. Tamariz, N.G. Akhmedov, M.T. Hurley, (2008) *Tetrahedron.*, 64(41), 9675–9684.
- 64- A. Huang, F. Liu, C. Zhan, Y. Liu, C. Ma, (2011), *Org. Biomol. Chem.*, 9, 7351–7357.
- 65- I.G. Abramov, A.V. Smirnov, M.B. Abramova, S.A. Ivanovskii, M.S. Belysheva, (2002), *Chem. Heterocycl. Compd.*, 38(5), 576–580.
- 66- E. Vicente, L.M. Lima, E. Bongard, S. Charnaud, R. Villar, B. Solano, A. Burguete, S. Perez-Silanes, I. Aldana, L. Vivas, A. Monge, (2008), *Eur. J. Med. Chem.*, 43(9), 1903–1910.
- 67- A. Carta, M. Loriga, G. Paglietti, A. Mattana, P.L. Fiori, P. Mollicotti, L. Sechi, S. Zanetti, (2004), *Eur. J. Med. Chem.*, 39(2), 195–203.
- 68- M. Matsumoto, Y. Matsumura, A. Ito, T. Yonezawa, (1970), *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 43, 1496.
- 69- J. Harmer, R.E. Holliday, (1963), *J. Org. Chem.*, 28, 2488.
- 70- C.A. Obafemi, W.R. Pfleiderer, (1994), *Helv. Chem. Acta.*, 77, 1549.
- 71- K.S. Kim, L. Qian, J.E. Bird, K.E.J. Dickinson, S. Moreland, T.R. Schaeffer, T.L. Waldron, C.L. Delaney, H.N. Weller, A.V. Miller, (1993), *J. Med. Chem.*, 36, 2335.
- 72- H. Poradowska, W. Czuba, (1975), *Univ. Adama Mickiewicza Poznaniu. Wyd. Mat., Fiz.Chem., (Pr) Ser. Chem.*, 18, 299.
- 73- R.N. Castle, A. Aldous, C. Moore, (1956), *J. Org. Chem.*, 21, 139.
- 74- A. Marxer, U. Salsmann, F. Hofer, (1971), *Helv. Chem. Acta.* 54, 2507.
- 75- T.N. Ndumiso, N. Winston, (2016), *Molecules.*, 21, 1304.
- 76- M.J.S. Dewar, P.M. Maitlis, (1957), *J. Chem. Soc.*, 2518.
- 77- R.G. Jones, E.C. Kornfeld, K.C. McLaughlin, (1950), *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 3539.
- 78- L. Marchlewski, J. Sosnowski, (1901), *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 34, 1108.
- 79- E. Terpetschnig, W. Ott, G. Kollenz, K. Peters, E.M. Peters, G.H. Von Schnering, (1988), *Monatsh. Chem.*, 119, 367.
- 80- Y. Kurasawa, Y. Moritaki, T. Ebukuro, A. Takada, (1983), *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 3897.
- 81- M. Benchidmi, E.M. Essassi, S. Ferfra, J. Fifani, (1993), *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 102, 679.

- 82- I. Wiedermannová, D. Jirovský, J. Hlaváč, J. Slouka, (2001), *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis, Facultas Rerum Naturalium*, 40, 79.
- 83- J.S. Andrejčikov, R.F. Saraeva, A.L. Fridman, (1973), *Khim. Geter. Soed.*, 259.
- 84- C. Anothane, R. Bouhfid, E.M. Essassi, (2007), *Molbank.*, M536.
- 85- M.B. Mohga, A.M. Ashraf, M.R. Hanan, E.M. Afaf, (2007), *J. Chin. Chem. Soc.*, 54, 469-478.
- 86- I.A.I. Ali, W. Fathalla, (2006), *Heteroatom. Chem.*, 17, 280.
- 87- J. Maichrowski, M. Gjikaj, Eike. G.H, Bärbel. B, Ingrid. B.M, Dieter. E.K., (2013), *Eur. J. Org. Chem.*, 2091–2105.
- 88- A.E. Ivanova, O.G. Khudina, Ya.V. Burgart, V.I. Saloutin, (2011), *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.*, 60 (5), 937-938.
- 89- A.T.A. Boraei, E.S.H. El Tamany, I.A.I. Ali, S.M. Gebriel, (2017), *J. Heterocyclic Chem.*, 7, 4-11.
- 90- E.M. Essassi , H. Benzeid, S.E. Haddar, S. Massip, R. Bouhfid, J.M. Leger, A. Benjouad, (2012). *Front. Sci. Eng.*, 3, 90-106.
- 91- E.M. Essassi, C. Ahoya, R. Bouhfid, B. Daouda, A. Hançali, H. Zouihri, A. Zerzouf , R.E. Aouad, (2011), *Arkivoc.*, (ii), 217-226.
- 92- S. Ferfra, N.H. Ahabchane, E.M. Essassi, B. Garrigues, (2002), *J. Mar. Chim. Heterocycl.*, 1, 12.
- 93- S. Ferfra, N.H. Ahabchane, E.M. Essassi, B. Garrigues, (2004), *Indian J. Chem.*, 43, 947-951.
- 94- H. Thakuria, G. Das, (2006), *J. Chem. Sci.*, 118(5), 425-428.
- 95- R. Sarges, H.R. Howard, R.G. Browne, L.A. Lebel, P.A. Seymour, B. Koe, (1990), *J. Med. Chem.*, 33, 2240.
- 96- J.J. Li, K.G. Carson, B.K. Trivedi, W.S. Yue, Q. Ye, R.A. Glynn, S.R. Millerv, D.T. Connor, B.D. Roth, J.R. Luly, J.E. Low, D.J. Heilig, W. Yang, S. Qin, S. Hunt., (2003) *Bioorg. Med. Chem.*, 11, 3777.
- 97- S.K. Lin, (1996), *Molecules.*, 1, 37.
- 98- S. Lecolier, (1976), *Chem Abstr*, 84.
- 99- E. Vazquez, A. de la Hoz, N. Elander, (2001), *Heterocycles.*, 55 (1), 109-113.
- 100- T. Suyama, S. Kato, Y. Mizutani, (1992), *J. Fluorine Chem.*, 56 (1), 93-99.
- 101- J. Toman, J. Klicnar, (1984), *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 49, 976-983.
- 102- R. Mondelli, L. Merlini, (1996), *Tetrahedron.*, 22 (10), 3253-3273.
- 103- Y. Kurasawa, A. Takada, (1980), *Heterocycles.*, 14, 281.
- 104- B. Altural, Y. Akcamur, G. Kollenz, (1991), *Org. Prep. Proced. Int.*, 23 (2), 147-151.
- 105- T. Kiyoshi, T. Hideki, T. Kozo, S. Masahiko, M. Keiry, (1992), *J.Heterocyclic. Chem.*, 29, 771.
- 106- M. D. McFarlane, D. M. Smith, (1987), *Tetrahedron Lett.*, 28, 6363-6366.
- 107- S. Ferfra, N.H. Ahabchane, E.M. Essassi, J. Bellan, M. Pierrot, (2005), *J Mar Chim Heterocycl.*, 4, 49–58.

- 108- V.S. Hariharakrishnan, Kodali Hariprasad, B.V.Rao & A.N. Singh., (2008), *Indian J. Chem.*, 47B, 1281–1283.
- 109- N. E. Mustaphi, S. Ferfra, E. M. Essassi, M. Pierrot, (2001), *Acta Cryst.*, 57, 176-177.
- 110- S.A. Galal, A.S. Abdelsamie, H. Tokuda, N. Suzuki, A. Lida, M.M. Elhefnawi, H.I. El Diwani, (2011), *European Journal of Medicinal Chemistry.*, 46(1), 327–340.
- 111- N.T. Ghomsi, N.H. Ahabchane, N. Es-Safi, B. Garrigues, E.M. Essassi, (2007), *Spectroscopy Letters.*, 40(5), 741–751.

Chapitre II :

Synthèse et réactivité de la 6-méthyl- quinoxaline-2,3dione

I. Synthèse de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

Étant donné l'importance que présente les systèmes hétérocycliques contenant le motif quinoxaline, et dans le cadre la recherche de nouvelles molécules actives, nous avons consacré ce deuxième chapitre à la synthèse de nouveaux dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione. Le choix de ce composé est basé sur la présence de sites favorables qui peuvent être le siège de différentes transformations chimiques permettant d'accéder aux composés ciblés.

Pour notre part, et dans le but de synthétiser la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione **1**, nous nous sommes appuyé sur la méthode décrite par Kiyoshi et coll.¹

La réaction a été réalisée pendant 8h au reflux d'une solution d'acide chlorhydrique 4N conduit à la formation de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione **1** avec un rendement de 90% (schéma 77).

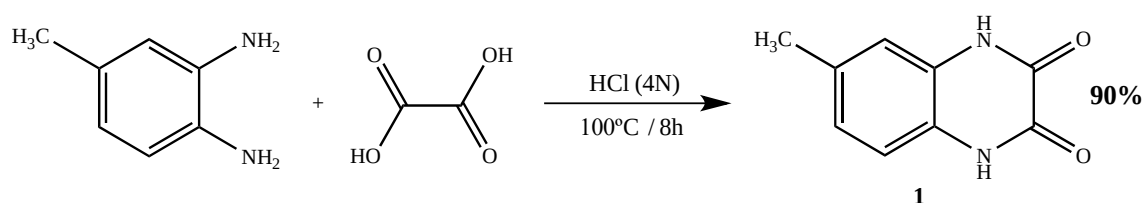


Schéma 77 : Synthèse de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

Le composé **1** obtenu a été identifié par spectroscopie RMN ^1H , et ^{13}C . Sur le spectre de RMN ^1H , on note particulièrement la présence d'un signal sous forme de singulet à 2,26 ppm relatif aux protons du groupement méthyle, des signaux sous forme de multiplets entre 6,87 et 7,28 ppm relatifs aux 3 protons aromatiques, et un signal sous forme de singulet à 11,83 ppm attribuable aux deux groupements NH quinoxaliniques (figure 21).

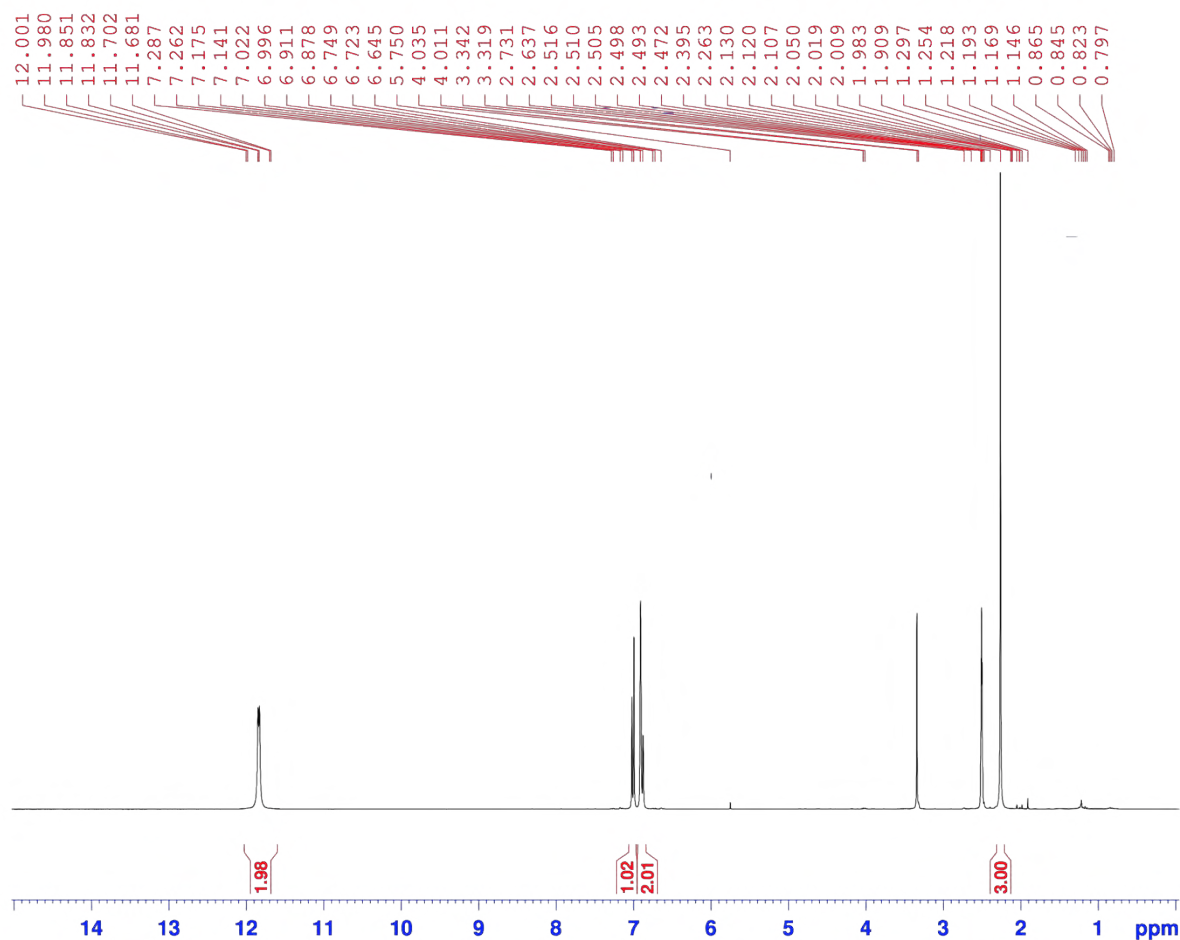


Figure 21 : Spectre de RMN ^1H du composé **11** (DMSO).

Le spectre de RMN ^{13}C met en évidence la présence des signaux à 155,76 et 155,44 ppm attribuables aux deux fonctions carbonyle, et un signal à 21,01 ppm correspondant au groupement méthyle porté par le cycle benzénique (figure 22).

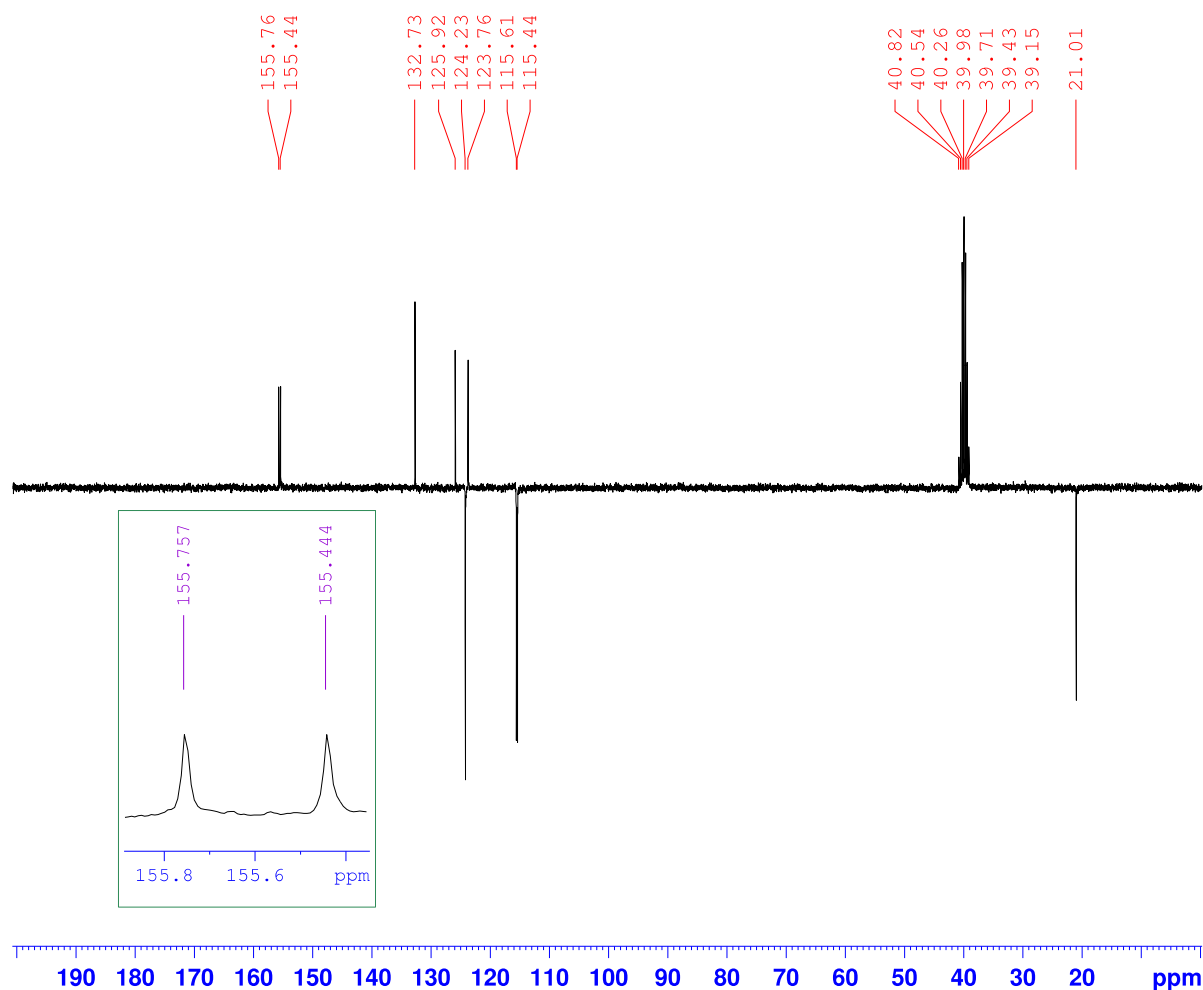


Figure 22 : Spectre de RMN ^{13}C du composé **11** (DMSO).

II. Alkylation de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

Les techniques classiques d'alkylation peuvent faire appel, soit à des bases fortes (les alcoolates de sodium ou de potassium, l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide ou le diméthylformamide), soit à des bases faibles (le carbonate de potassium dans l'acétone). Ces réactions présentent un certain nombre d'inconvénients : elles sont coûteuses, très lentes et les produits formés sont difficiles 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).

Selon la nature de la base, on distingue deux types de catalyse :

- 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 comme le carbonate de potassium dans la DMF en présence d'un catalyseur comme le bromure de tétra-n-buthylammonium.

Les quinoxaline-2,3-diones présentent différents sites réactifs :

- Les azotes amidiques en position 1 et 4.
- Les groupements carbonyles en position 2 et 3.

Pour notre part, et afin de préparer de nouvelles quinoxaline-2,3-diones mono et di-substituées qui peuvent être également des substrats pour la synthèse de nouveaux hétérocycles, nous avons procédé par des réactions de N-alkylation et qui nous semble être la voie de synthèse la plus efficace. Pour cela, nous avons adopté l'alkylation de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione **1** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant le bromure de tétra-n-buthylammonium (BTBA) comme catalyseur et le carbonate de potassium (K_2CO_3) comme base.

II.1. Action du chlorure de benzyle

L'action de 2 équivalents du chlorure de benzyle sur la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione **11** dans le DMF pendant 12 heures à température ambiante et dans les conditions de la catalyse par transfert de phase permettant l'alkylation sur les deux positions 1 et 4 conduisant à la formation du nouveau produit **2** avec un bon rendement de 87% (schéma 78).

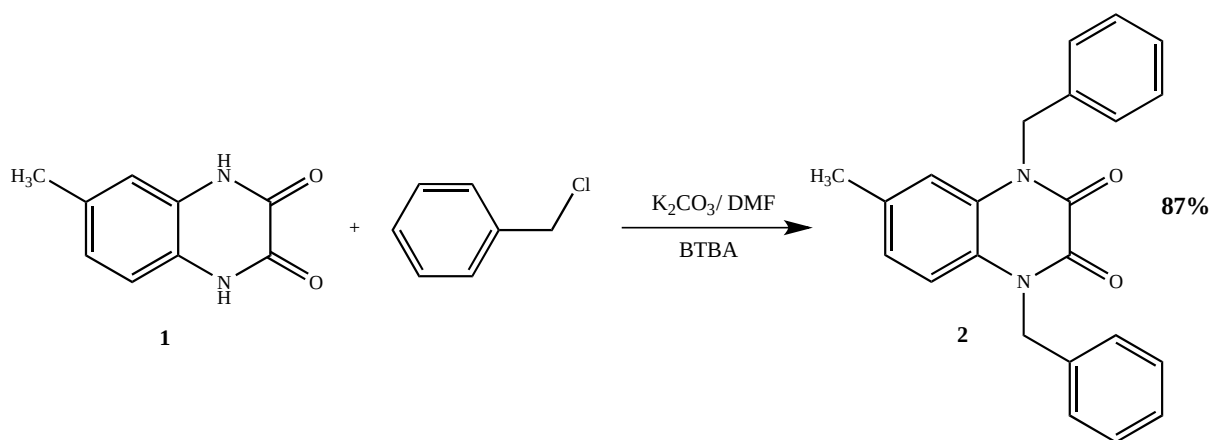


Schéma 78 : Réaction de synthèse du composé **2**.

Les expériences d'alkylation réalisées sur la quinoxaline nous ont montré que quelle que soit la quantité utilisée de l'agent alkylant, on obtient toujours des dérivés dialkylés, justifiant le même degré de réactivité au niveau des deux sites nucléophiles azotés.

La caractérisation spectrale du composé **2** fournit les résultats suivants :

On observe sur le spectre RMN ^1H la présence d'un singulet à 5,49 ppm correspondant aux protons méthyléniques adjacents aux atomes d'azote, on peut noter également la présence d'un multiplet entre 7,25 et 7,36 ppm correspondant aux dix protons aromatiques des deux groupements benzyles (figure 23).

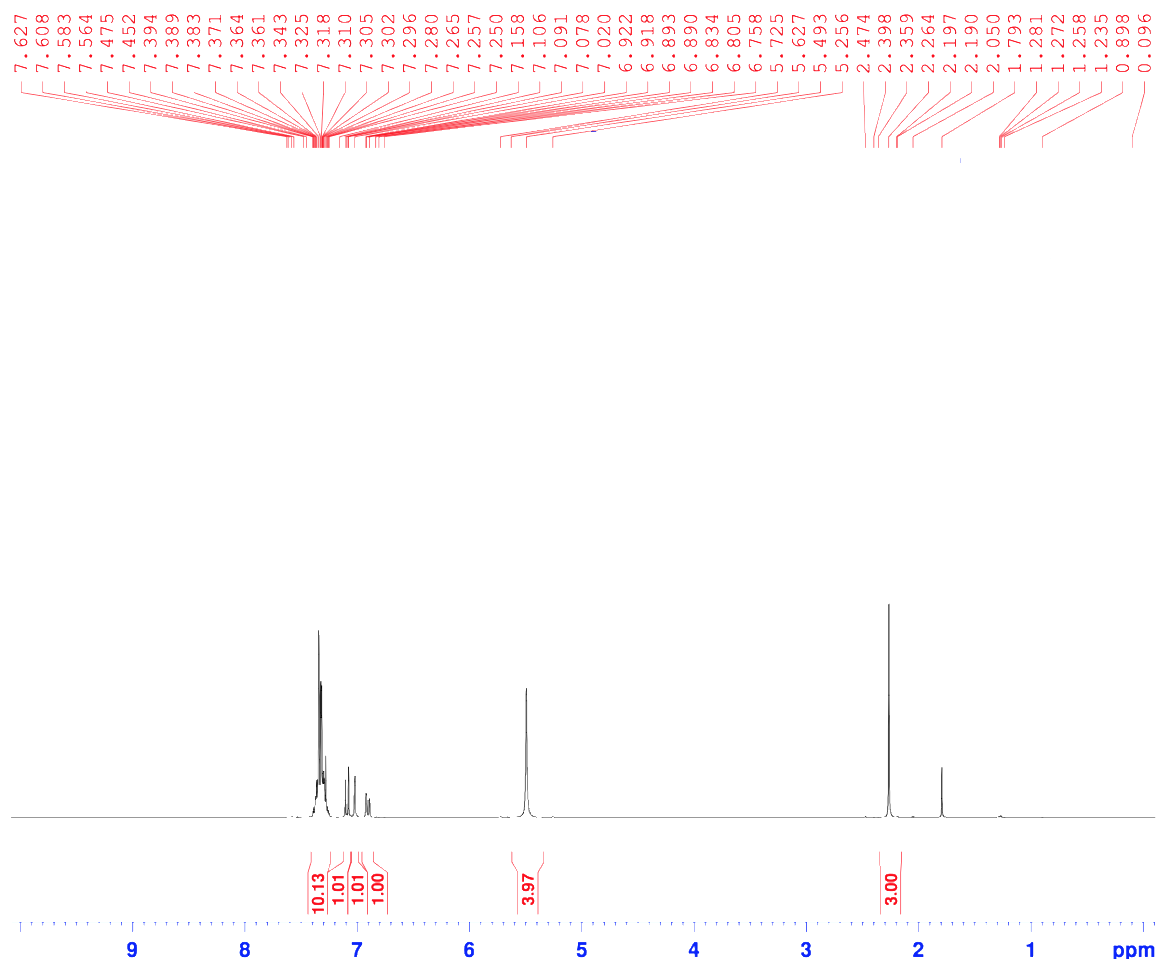


Figure 23 : Spectre de RMN ^1H du composé **2** (CDCl_3).

Le spectre de RMN ^{13}C du composé **2** révèle la présence de deux signaux à 47,05 et 47,03 ppm attribuables aux deux groupements méthylènes adjacents aux atomes d'azote, et un signal à 21,01 ppm correspondant au groupement méthyle porté par le cycle benzénique (figure 24).

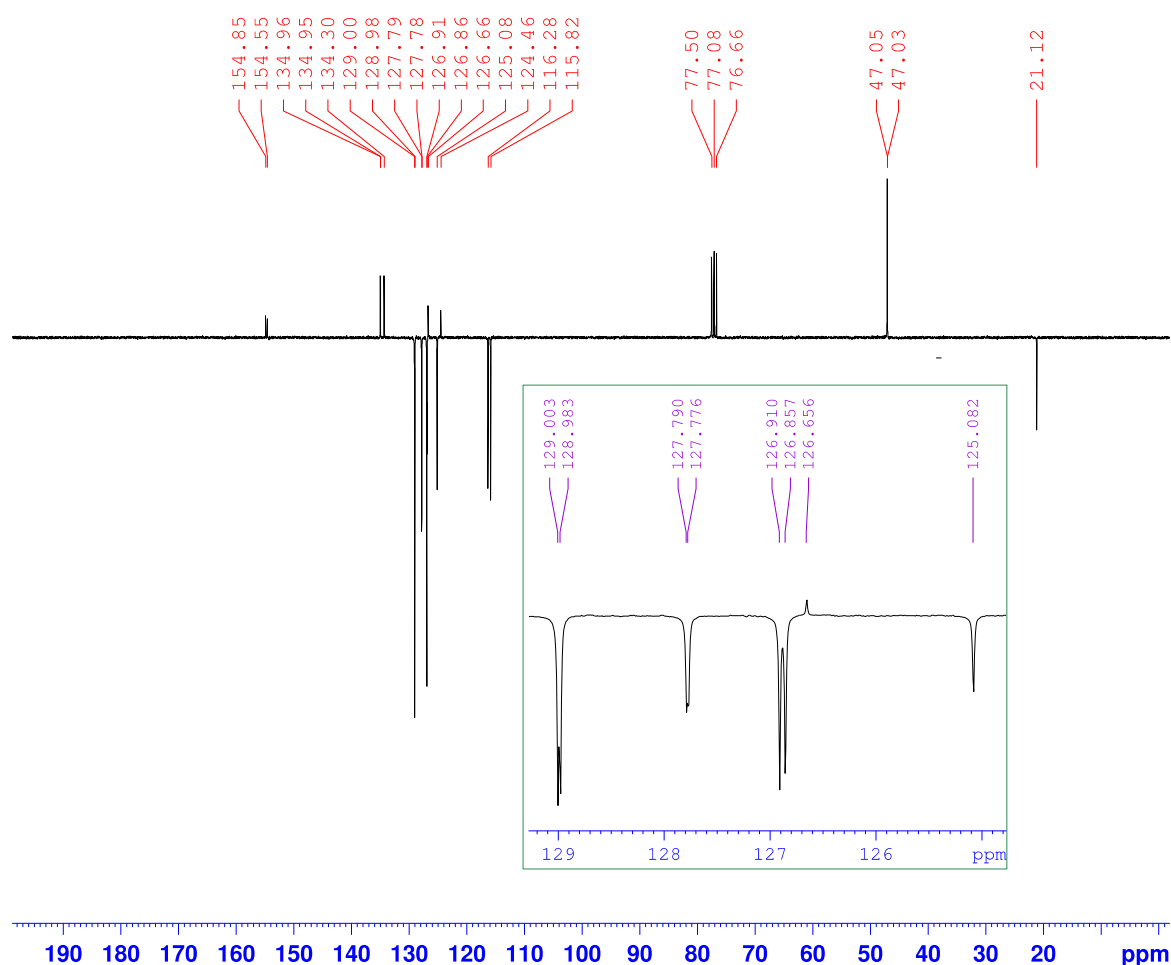
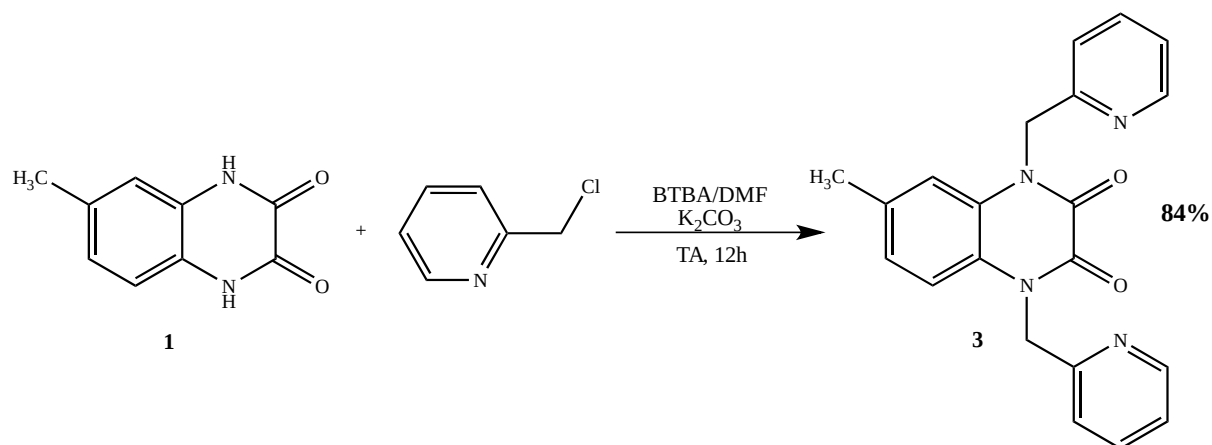


Figure 24 : Spectre de RMN ^{13}C du composé **2** (CDCl_3).

II.2. Action du 2-chlorométhylpyridine

La même réaction qu'en page 57 a été appliquée en utilisant d'autres réactifs et dans le but de préparer d'autres modèles renfermant la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione susceptibles de présenter des activités potentielles. Ainsi, nous avons étudié l'action de la 2-(chlorométhyl)pyridine vis-à-vis du composé **1** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, cette réaction nous a permis d'accéder à un nouveau composé renfermant deux noyaux pyridiniques : la 6-méthyl-1,4-bis(pyridin-2-ylméthyl)-1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione **3** (schéma 79).



Le spectre RMN ^1H du composé 3 montre la présence en particulier, d'un singulet à 5,57 ppm intégrant les protons méthyléniques, ainsi qu'un massif entre 8,55 et 8,57 ppm relatif aux deux protons portés par les carbones adjacents aux deux azotes de chacun des noyaux pyridiniques (figure 25).

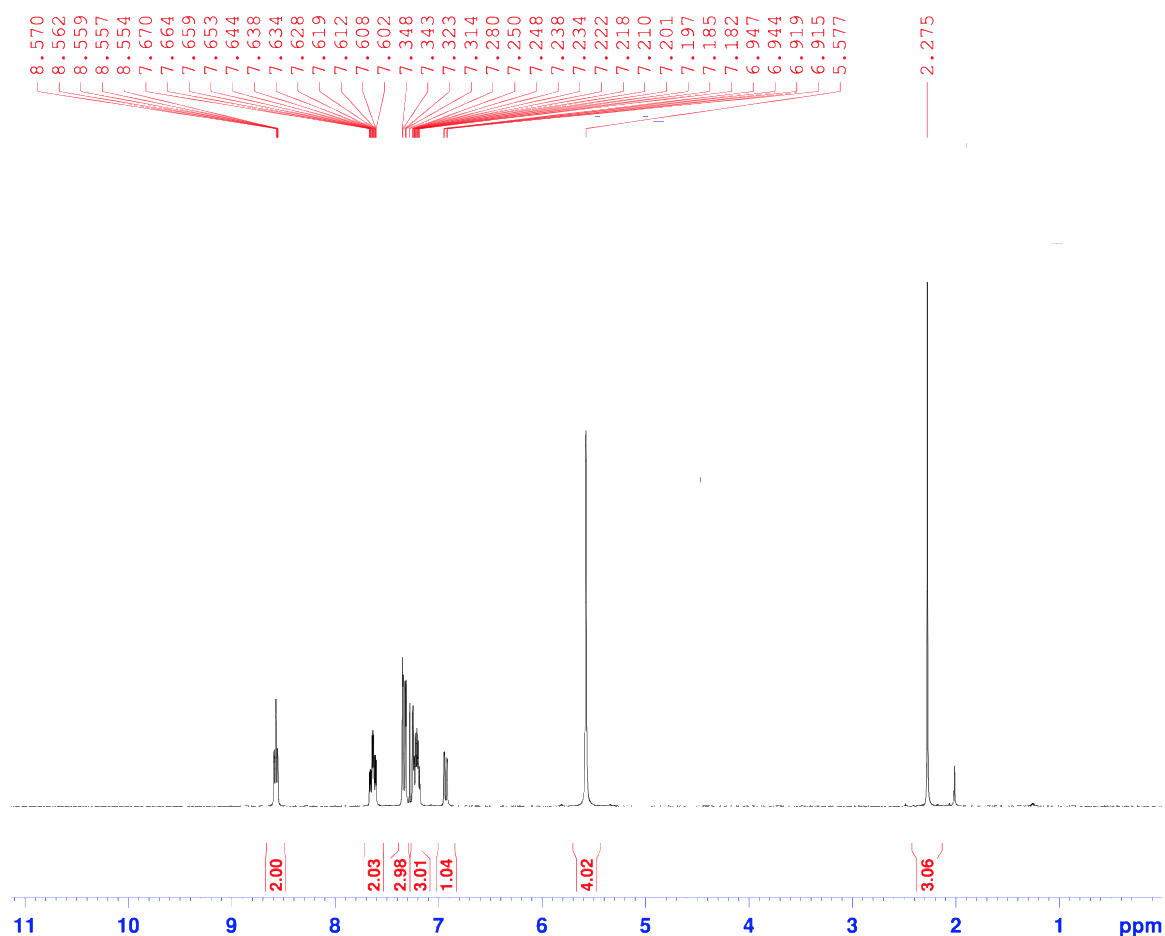


Figure 25 : Spectre de RMN ^1H du composé 3 (CDCl_3).

La RMN du ^{13}C met en évidence la présence d'un signal à 49,10 ppm attribuable aux deux groupements méthylènes. On observe également l'apparition de deux signaux à 155,21 et 155,23 ppm relatifs aux deux carbones quaternaires des cycles pyridiniques et de deux signaux correspondant aux deux groupements carbonyles hétérocycliques qui résonnent à 154,48 et 154,81 ppm (figure 26).

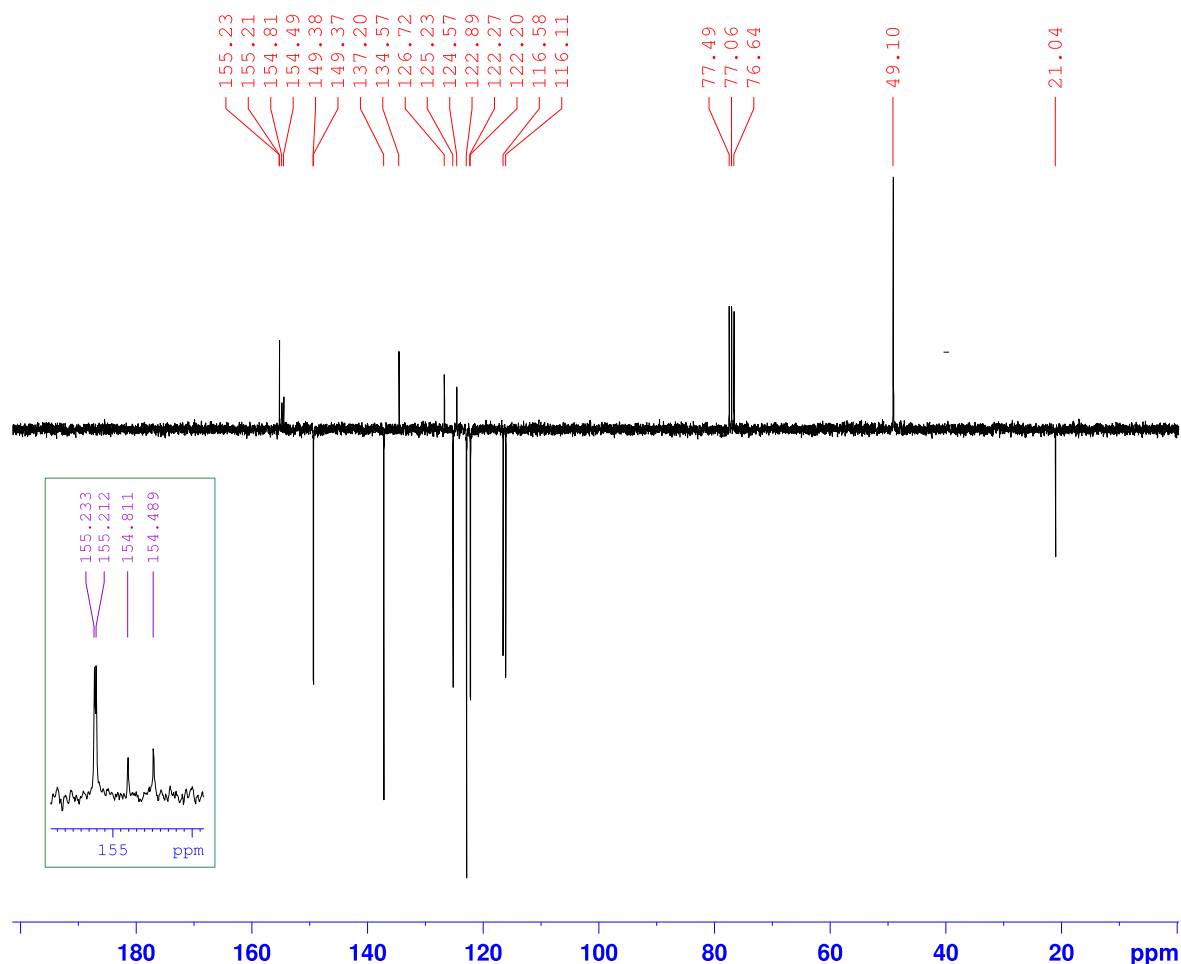


Figure 26 : Spectre de RMN ^{13}C du composé **3** (CDCl₃).

Étude cristallographique du composé **3** :

La structure moléculaire du composé **3** est présentée dans la figure 27 quant aux données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 3. Les cristaux utilisés dans cette étude ont été obtenus après évaporation d'une solution du composé **3** dans l'éthanol à température ambiante, et se présentent sous forme d'aiguilles incolores cristallisant dans un système cristallin de type monoclinique et dont le groupe d'espace est P2₁/n.

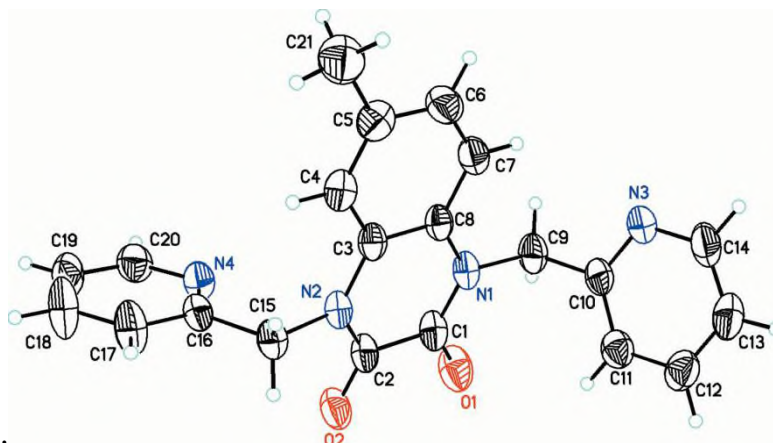


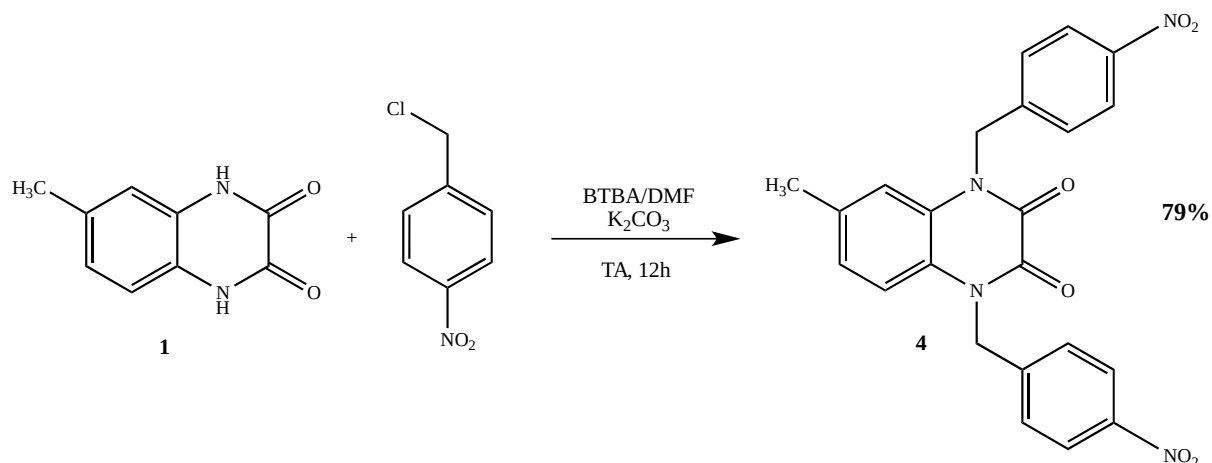
Figure 27 : ORTEP du composé 3

Tableau 2 : Données cristallographiques du composé 3

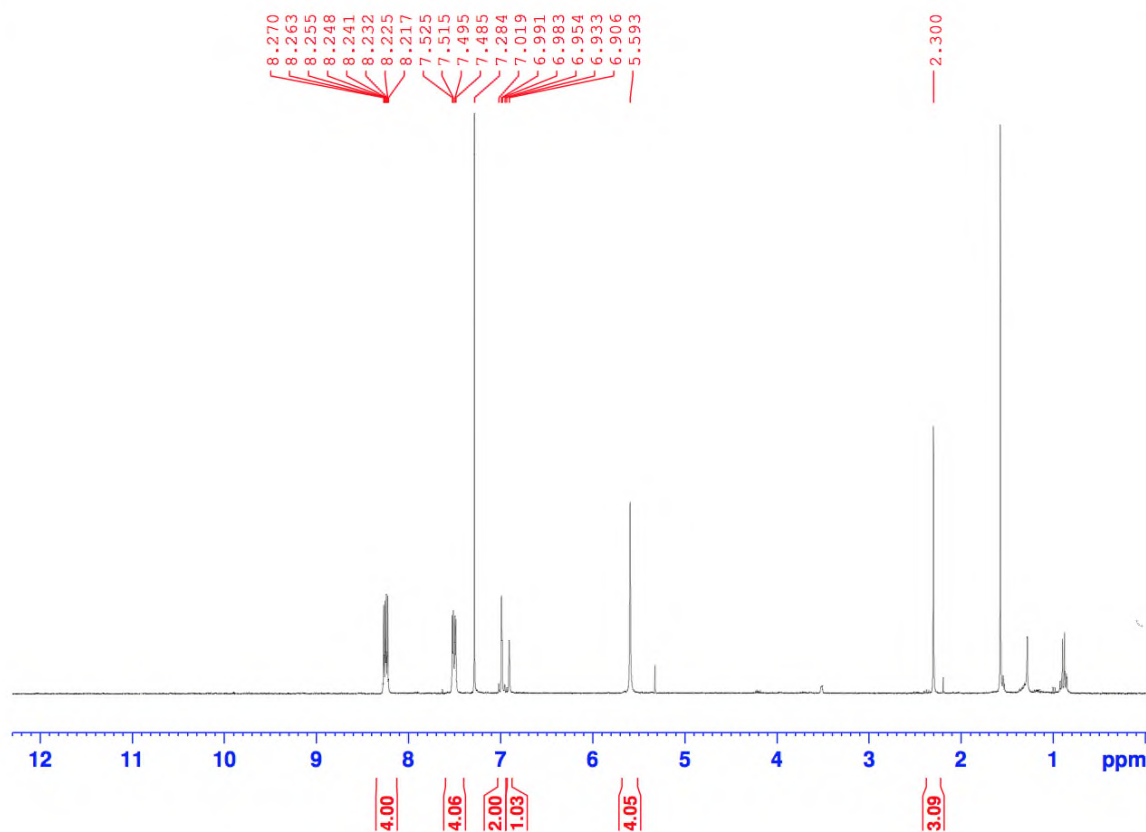
Formule chimique	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂	
Masse moléculaire	358.39 g/mol	
Température	293 K	
Longueur d'onde (λ)	1.54184 Å	
Taille de cristal	0.24 x 0.12 x 0.08 mm	
Nature de cristal	aiguilles incolores	
Système de cristal	Monoclinique	
Groupe spatial	P2 ₁ /n	
Dimensions	a = 12.465 (1) Å	β = 102.761 (8)°
	b = 9.1221 (6) Å	
	c = 16.1585 (12) Å	
Volume	1792.0 (2) Å ³	
Z	4	
Densité (calculée)	1.328 g/cm ³	
Coefficient d'absorption	0.71 mm ⁻¹	
F(000)	752	

II.3. Action du 1-chlorométhyl-4-nitrobenzène

Nous avons examiné l'action du 1-chlorométhyl-4-nitrobenzène sur la quinoxaline **1** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en présence de K₂CO₃ comme base (schéma 80). La réaction conduit à la formation du composé **4** avec un rendement de 79% résultant d'une alkylation des deux sites 1 et 4.

Schéma 80 : Réaction de synthèse du composé **4**.

La structure du produit dialkylé **4** a été déterminée par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H, ¹³C). Ainsi, le spectre RMN ¹H présente, un singulet à 5,59 ppm correspondant aux quatre protons méthyléniques et d'autres signaux entre 6,90 et 8,27 ppm attribuables aux onze protons aromatiques.

Figure 28 : Spectre de RMN ¹H du composé **4** (CDCl₃).

II.4. Action du bromoacétate d'éthyle

La réaction d'alkylation de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione par le bromo-acétate d'éthyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, conduit à la formation du produit dialkylé **5** avec un rendement de 89% (schéma 81). Dans ce cas aussi, on constate que l'alkylation a eu lieu sur les deux positions 1 et 4.

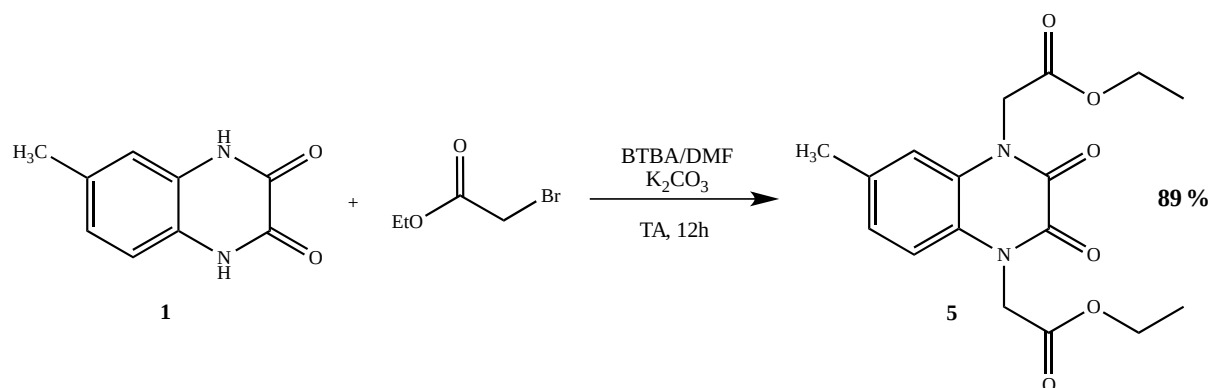


Schéma 81 : Réaction de synthèse du composé **5**.

Sur le spectre RMN ^1H du composé **5** (figure 29), on peut noter la présence d'un singulet à 4,99 ppm correspondant aux quatre protons des deux groupements méthylènes adjacents aux atomes d'azotes ($\text{CH}_2\text{-N}$), ainsi qu'un signal sous forme de deux quadruplets chevauchés entre 4,22 et 4,31 ppm relatif aux deux groupements méthylènes liés directement à l'atome d'oxygène ($\text{CH}_2\text{-O}$).

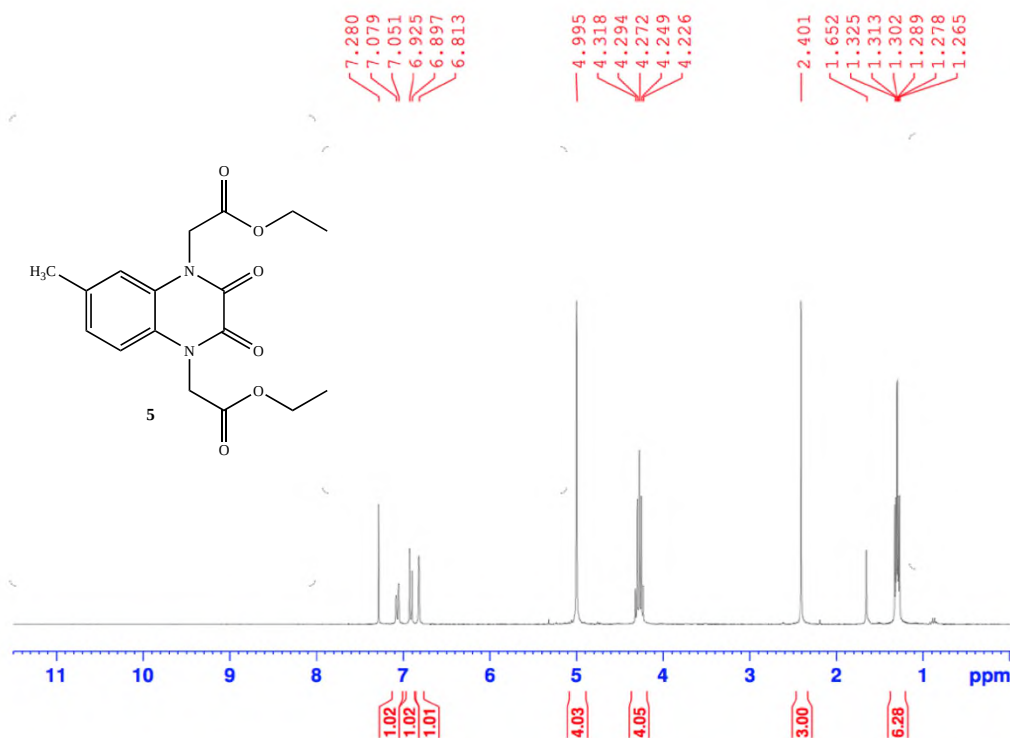


Figure 29 : Spectre de RMN ^1H du composé **5** (CDCl_3).

Le spectre RMN ^{13}C du composé **5** (figure 30), révèle la présence des signaux à 44,55 et 44,54 ppm correspondant aux carbones des groupement méthylènes adjacents aux atomes d'azotes ($\text{CH}_2\text{-N}$), et d'un signal à 62,12 ppm relatif aux deux carbones liés aux atomes d'oxygène des deux fonctions ester ($\text{CH}_2\text{-O}$).

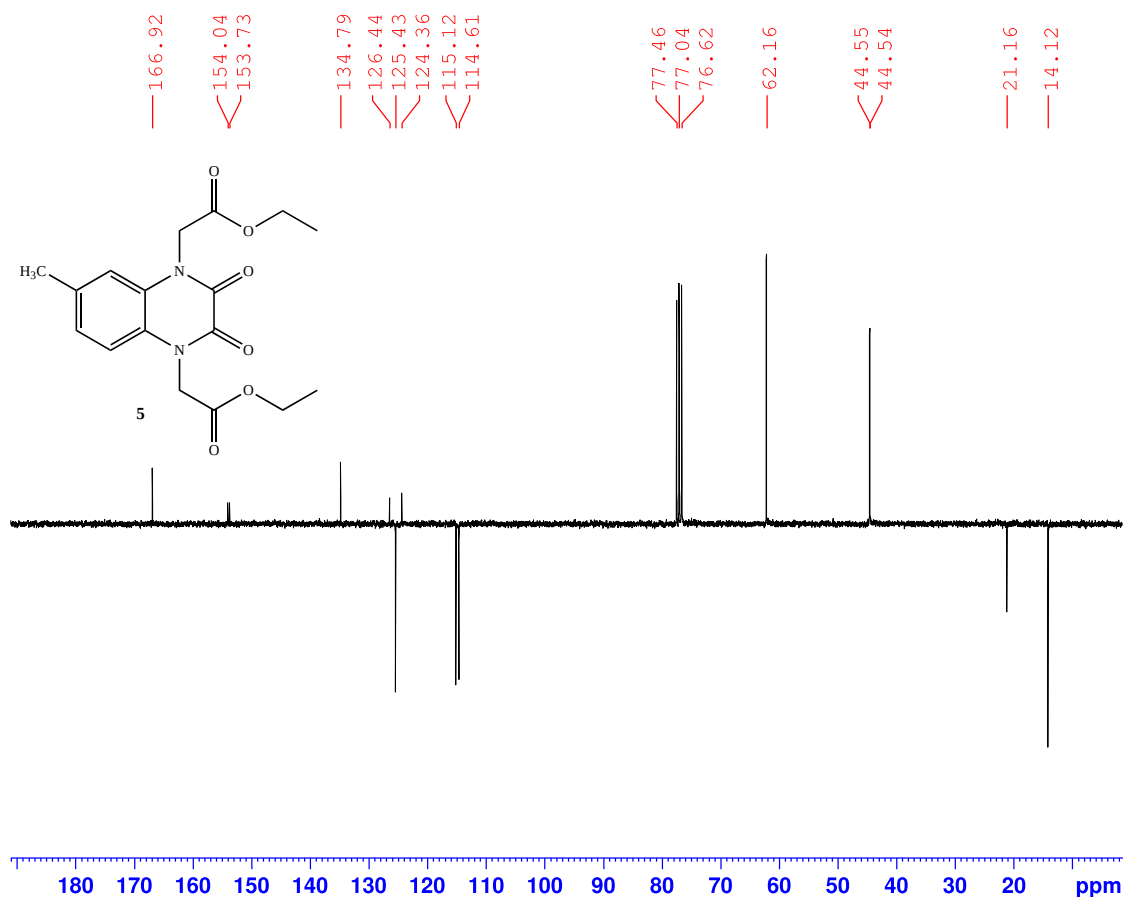


Figure 30 : Spectre de RMN ^{13}C du composé **5** (CDCl_3).

II.5. Action du bromure d'allyle et de propargyle

Dans le but de mettre au point de nouveaux dipolarophiles utilisés comme précurseurs dans les réactions de cycloaddition avec la série de quinoxaline-2,3-dione, nous avons fait réagir la 6-méthyle-quinoxaline-2,3-dione **11**, à température ambiante, avec le bromure d'allyle et le bromure de propargyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, en utilisant K_2CO_3 comme base et le BTBA comme catalyseur de transfert. Il nous a été possible d'obtenir les produits dialkylés **6a** et **6b** résultant également d'une double alkylation du substrat de départ (schéma 82).

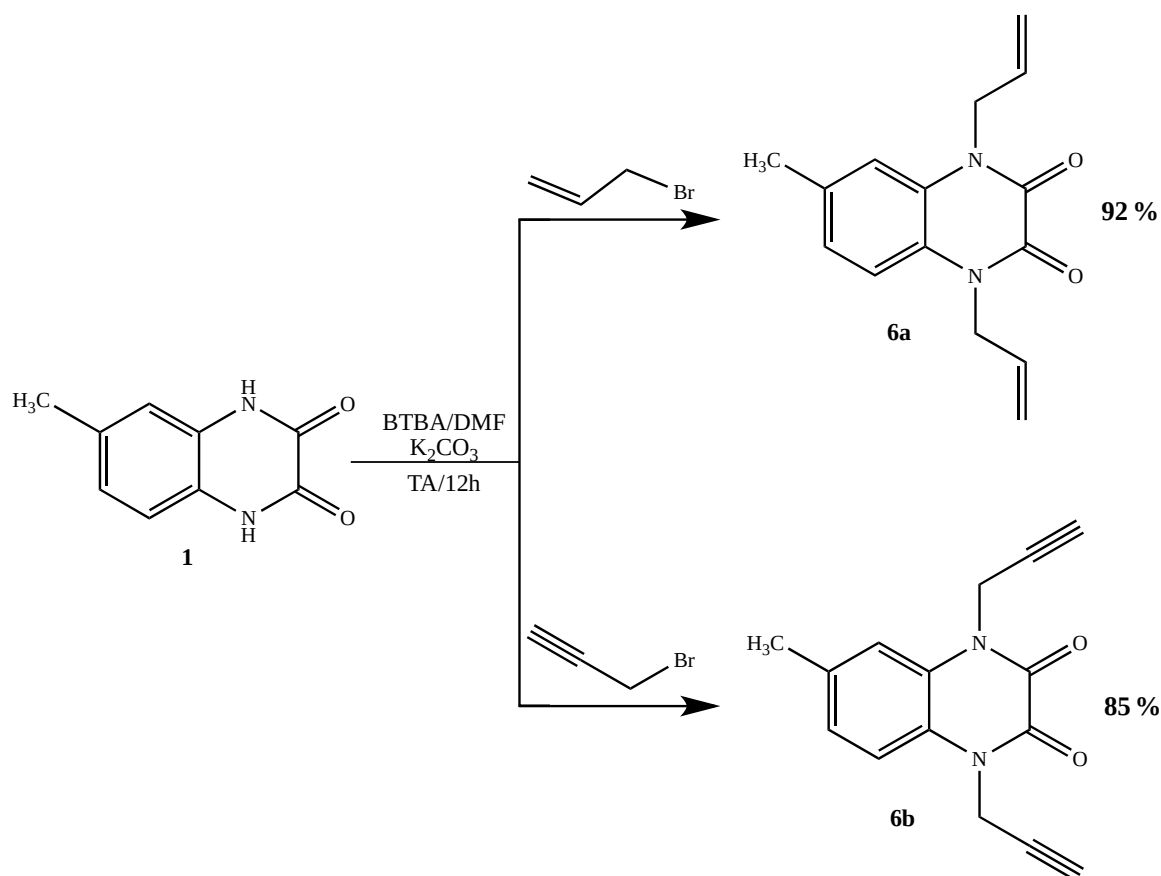


Schéma 82 : Réaction de synthèse des composés **6a** et **6b**.

Caractérisation spectroscopique des composés 6a et 6b :

L'identification structurale des composés **6a** et **6b** a été rendu possible grâce aux méthodes spectroscopiques usuelles. Ainsi, le spectre de RMN ¹H du composé **6a** (figure 31) révèle en particulier, la présence du signal des deux protons allyliques -CH= sous forme d'un massif à 5,94 ppm, et d'un multiplet à 5,31 ppm attribuable aux deux méthylène de l'allyle C=CH₂. On note également, la présence d'un multiplet entre 4.85 et 4.88 ppm correspondant aux groupements méthylène (CH₂-N).

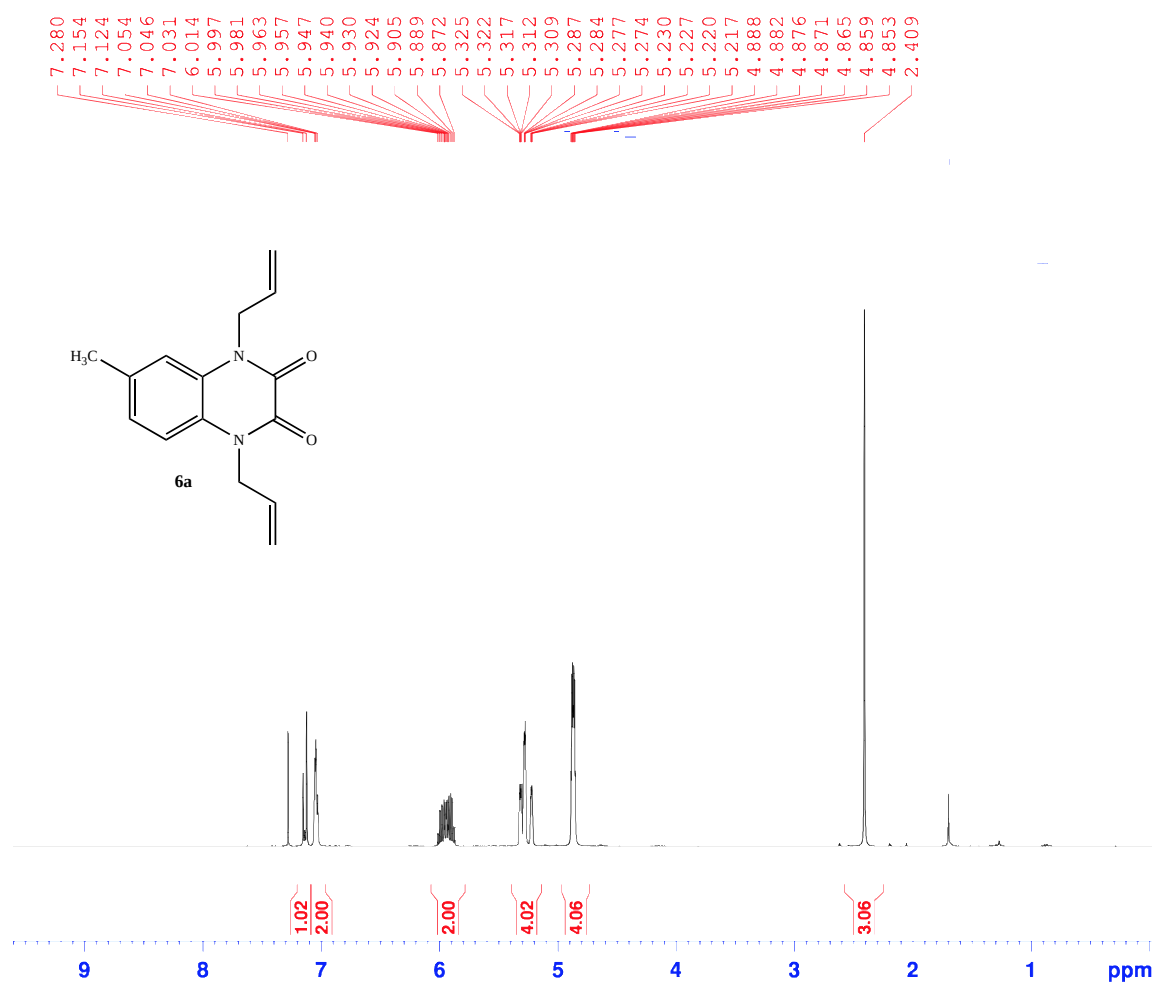


Figure 31 : Spectre de RMN ¹H du composé **6a** (CDCl₃).

Sur le spectre RMN du ¹³C, l'alkylation par le groupement allyle en position 1 et 4 est confirmée par la présence de deux signaux des deux CH allyliques (=CH) à 130,56 et 130,62 ppm et par les deux signaux sortant à 118,02 correspondant aux deux =CH₂ de l'allyle. Il est à noter aussi la présence de deux signaux à 45,39 et 45,45 ppm correspondant aux groupements méthylènes adjacents aux atomes d'azote (CH₂-N) (figure 32).

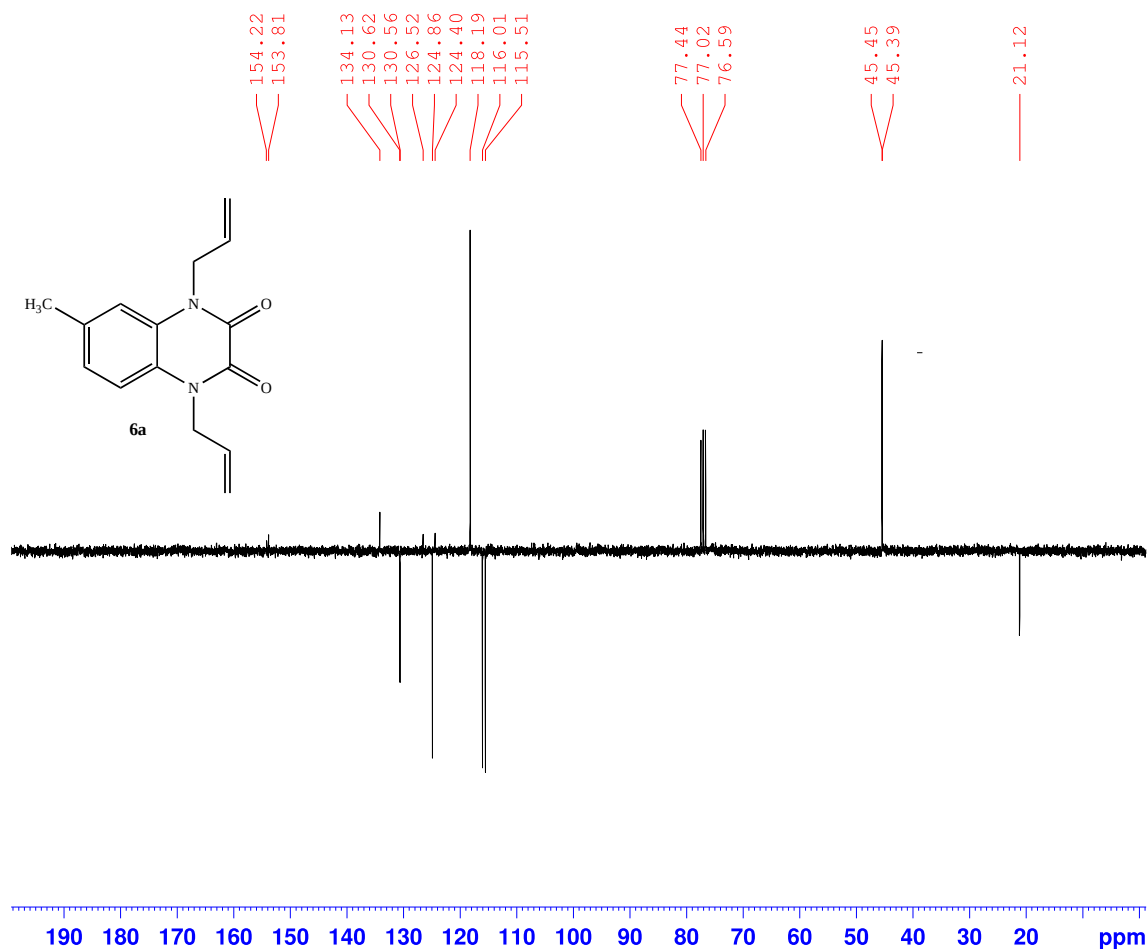


Figure 32 : Spectre de RMN ^{13}C du composé **6a** (CDCl_3).

Spectre RMN ^1H du composé **6b** :

Le spectre de RMN ^1H du composé **6b** (figure 33), présente les signaux relatifs au groupement propargyle sous forme de deux singulets à 4,97 et 4,98 ppm intégrant les protons méthyléniques et un doublet à 3,35 ppm correspondant aux deux protons CH de l'alcyne vrai présentant un couplage à longue distance ^4J .

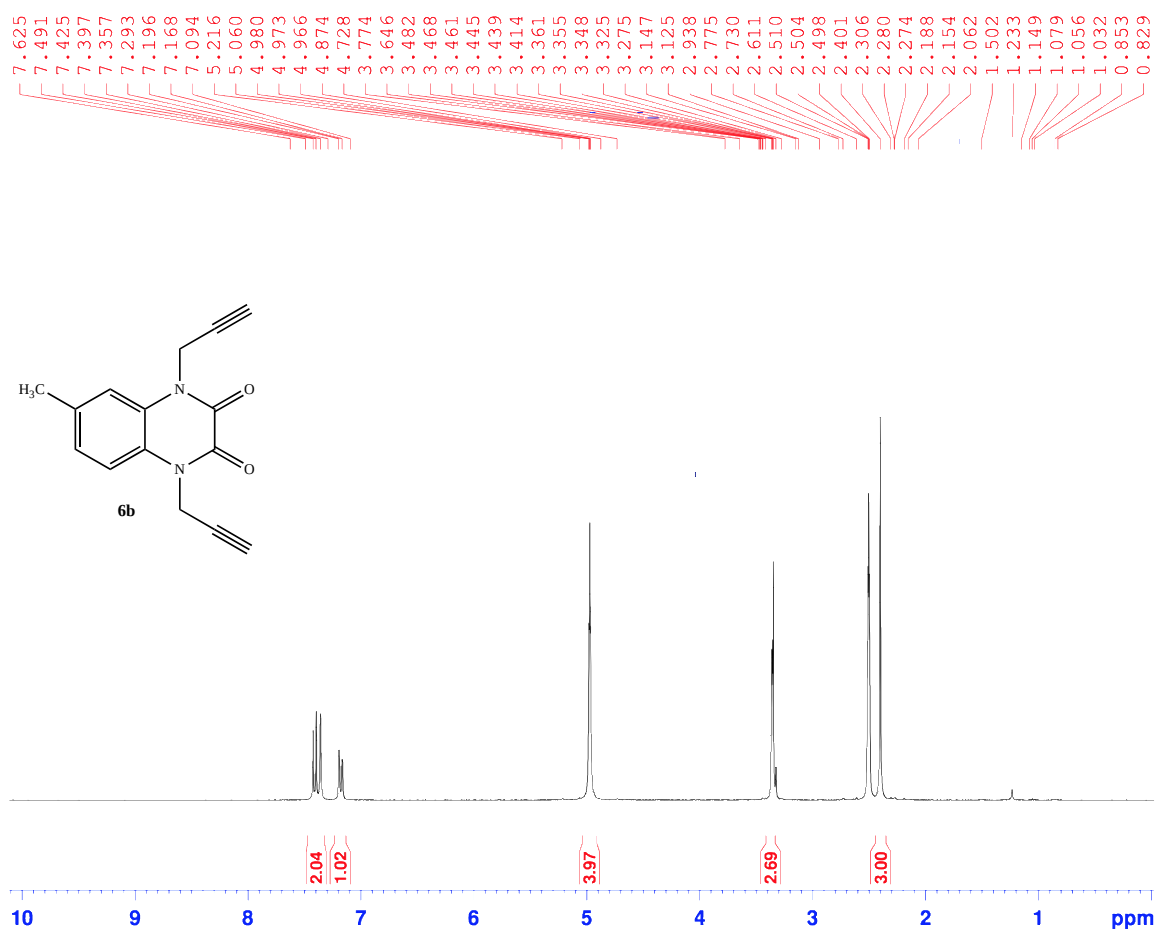


Figure 33 : Spectre de RMN ¹H du composé **6b** (DMSO-d₆).

Spectre RMN ¹³C du composé **6b** :

Le spectre RMN du ¹³C du composé **6b** (figure 34) montre la présence de deux signaux à 83,12 et 83,16 ppm correspondant aux deux carbones quaternaires propargylique, et deux autres signaux à 80,52 et 80,54 ppm qui sont relatifs aux deux CH de l'alcyne vrai.

Un blindage très marqué a été subi par le CH₂-N qui résonne à 37,41 ppm au lieu de 45 ppm habituellement. Il est à noter aussi que les autres différents signaux du noyau quinoxaline ont été perturbés subissant un déblindage très marqué sous l'effet du substituant propargyle.

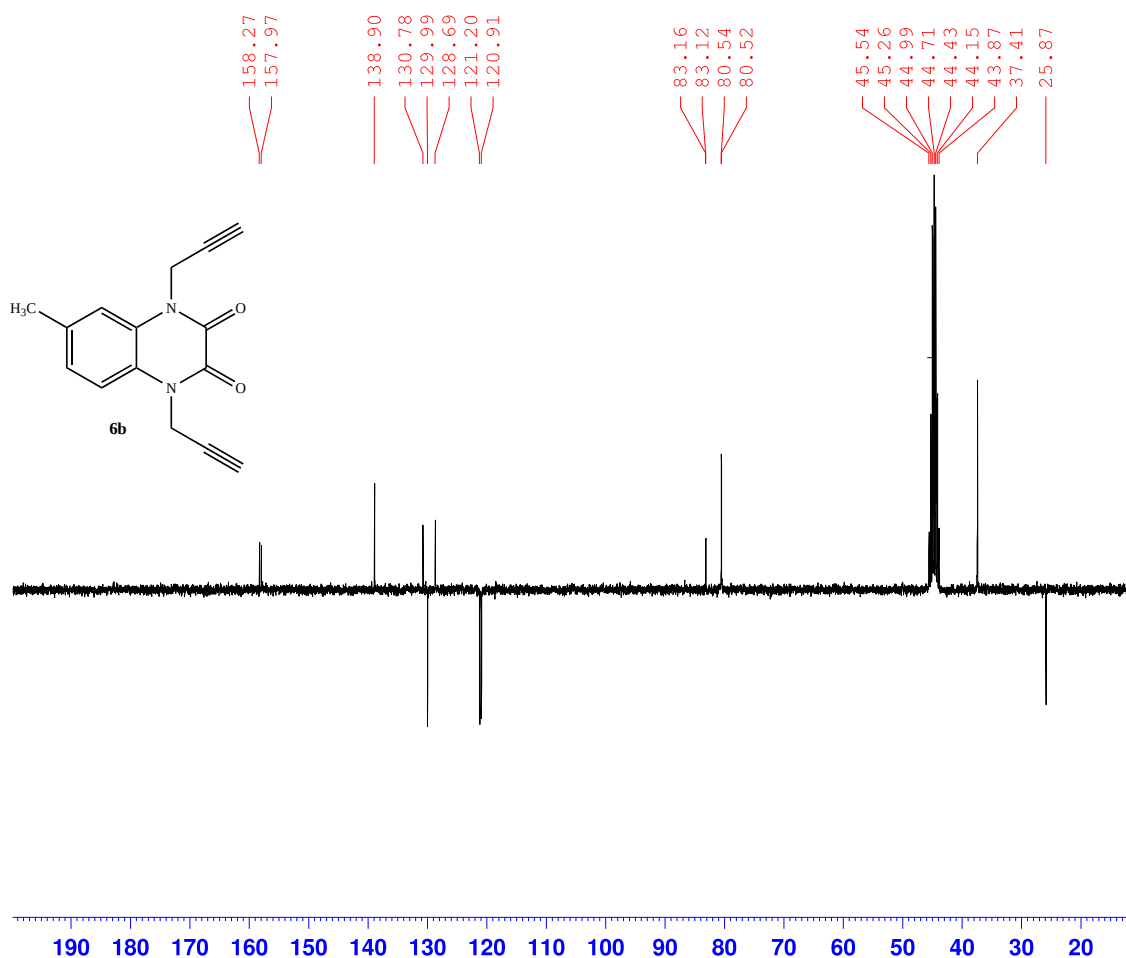


Figure 34 : Spectre de RMN ¹H du composé **6b** (DMSO-d₆).

II.6. Action des chaînes carbonées mono-halogénées

Dans le but de synthétiser de nouvelles molécules dérivées de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione, nous nous sommes intéressés à la préparation de nouveaux systèmes à longues chaînes associant le motif quinoxaline-2,3-dione. Pour cela, nous avons réalisé la condensation de quelques bromures d'alkyles avec le composé **1** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (schéma 83).

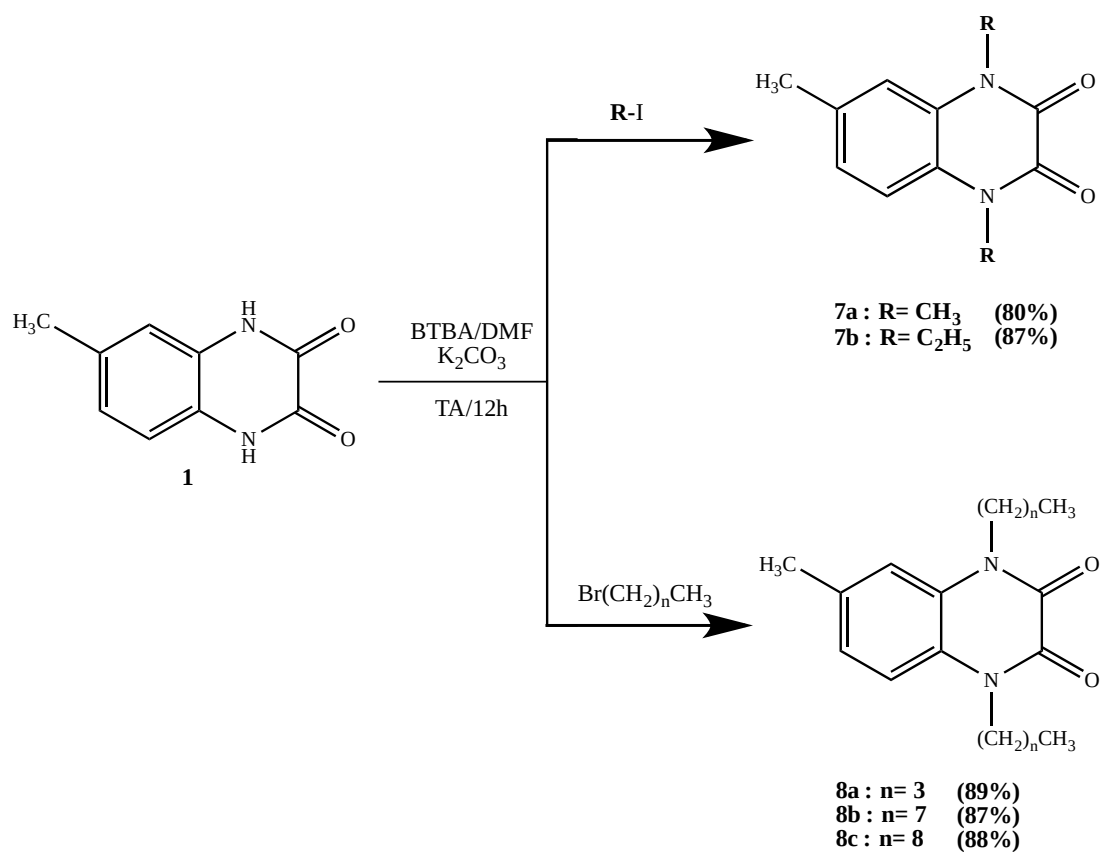


Schéma 83 : Alkylation du composé **1** avec les chaînes carbonées mono-halogénées.

Les produits synthétisés ont été identifiés en utilisant les méthodes spectroscopiques de la RMN ¹H et ¹³C. Ainsi, sur le spectre RMN ¹H du composé **7b** (figure 35), on peut distinguer les deux triplets à 1,38 et 1,39 ppm intégrant les deux groupements méthyles (CH₃-CH₂), ainsi que deux quadruplets à 4,28 et 4,29 ppm correspondant aux deux méthylènes des groupements éthyles (CH₂-CH₃).

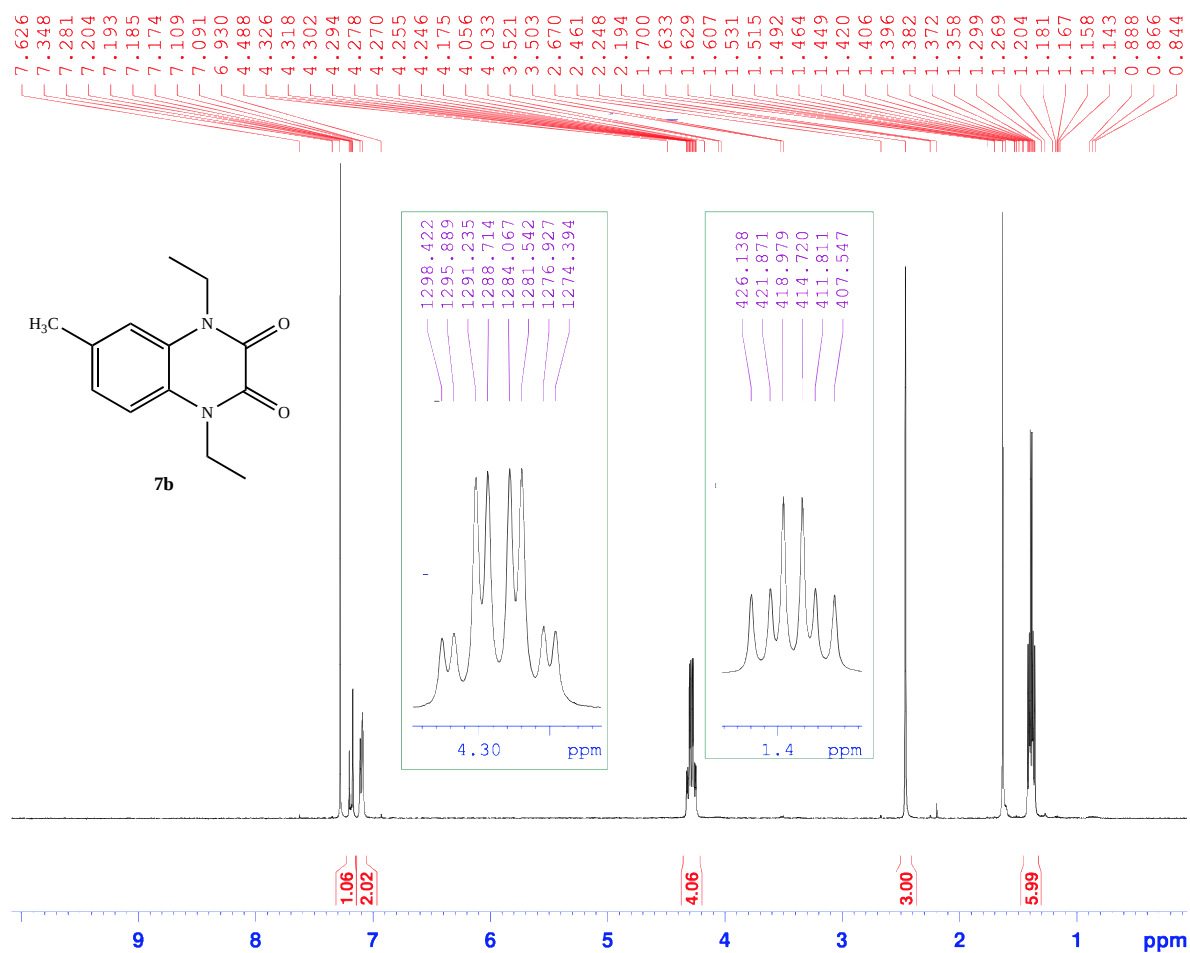


Figure 35 : Spectre de RMN ^1H du composé **7b** (CDCl_3).

Le spectre RMN du ^{13}C du composé **7b** montre la présence des signaux relatifs aux groupements méthyles résonnant à 21,22 et 12,16 ppm, ainsi que des signaux à 38,16 et 38,13 ppm correspondants aux carbones $\text{CH}_2\text{-N}$ liés aux atomes d'azotes (figure 36).

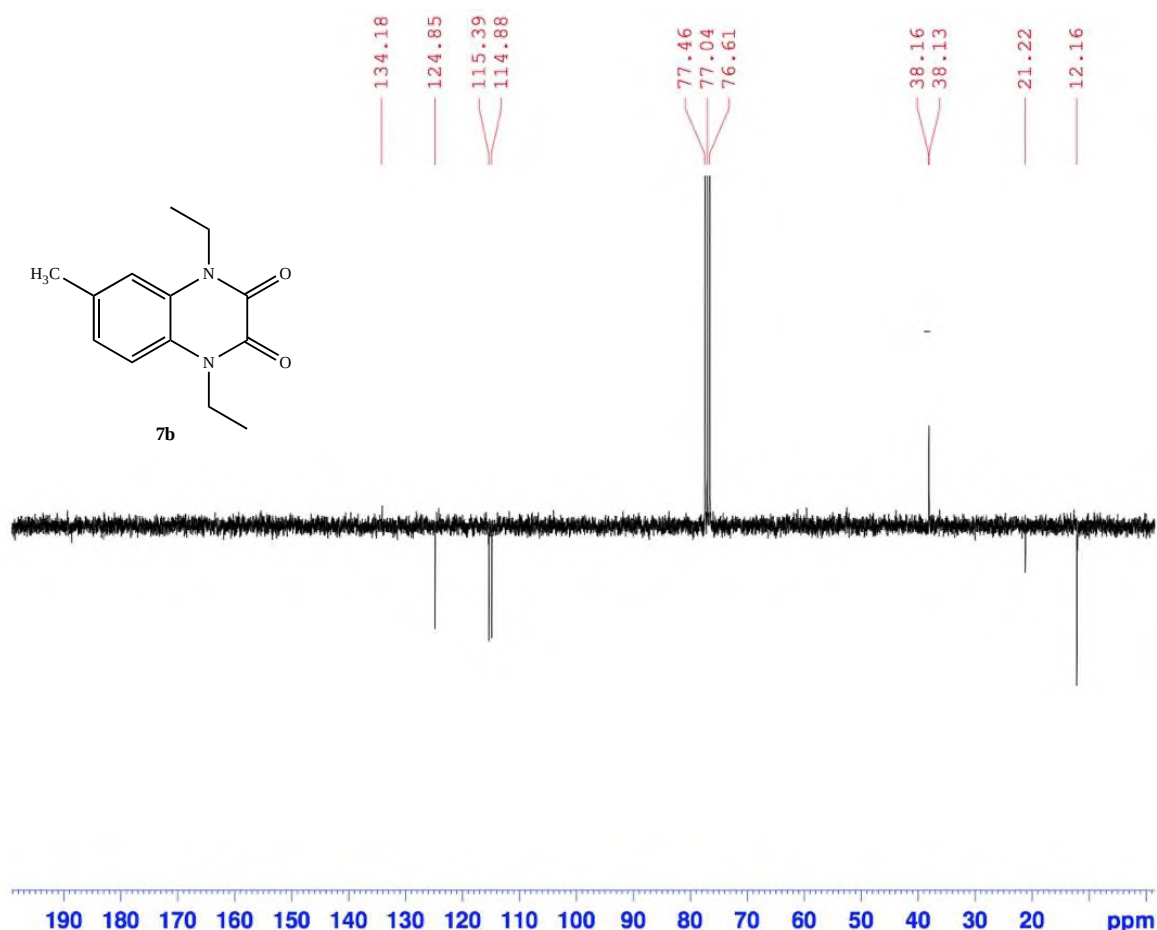


Figure 36 : Spectre de RMN ¹³C du composé **7b** (CDCl₃).

Spectre RMN ¹H du composé **8a** :

Sur le spectre RMN ¹H du composé **8a** représenté dans la figure 37, on peut noter la présence de deux triplets chevauchés relatifs aux protons des groupements CH₃ de la chaîne butyle entre 0,96 et 1,03 ppm, d'un singulet à 2,44 ppm relatif au méthyle de la quinoxaline, et de deux autres triplets chevauchés entre 4,17 et 4,43 ppm correspondant aux groupements méthylènes CH₂-N adjacents aux atomes d'azotes en position 1 et 4.

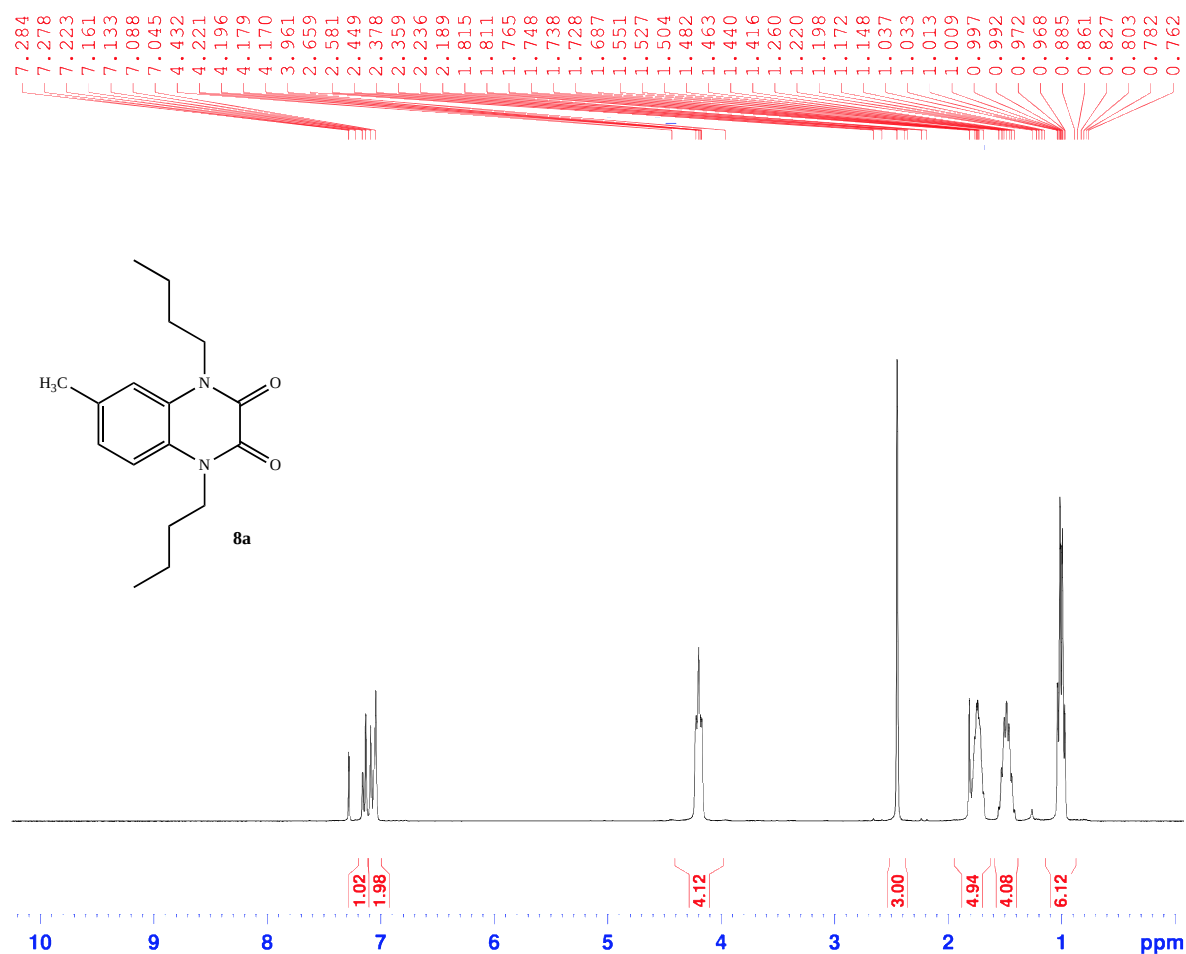


Figure 37 : Spectre de RMN ¹H du composé **8a** (CDCl₃).

Spectre RMN ¹³C du composé **8a** :

Le spectre RMN ¹³C du composé **8a** montre notamment la présence des signaux relatifs aux deux carbones des fonctions C=O à 154,23 et 153,89 ppm, et des signaux correspondants aux deux carbones liés aux atomes d'azotes à 42,90 et 42,82 ppm (figure 38).

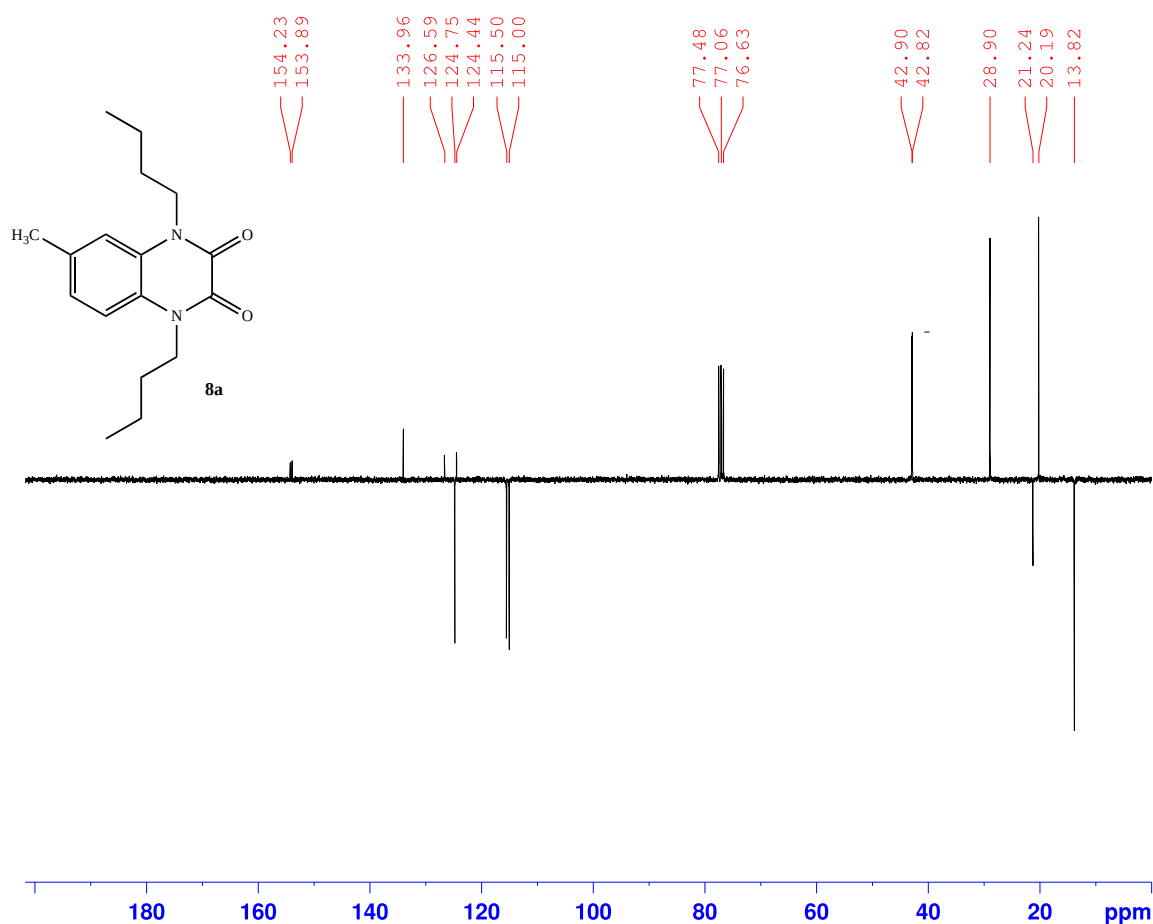


Figure 38 : Spectre de RMN ^{13}C du composé **8a** (CDCl_3).

II.7. Action des chaînes carbonées di-halogénées

Dans le but de synthétiser davantage des dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione, nous nous sommes intéressés à l'association de longues chaînes carbonnées di-halogénées au noyau quinoxalinique. Pour cela, nous avons réalisé la condensation du 1,6-dibromohexane et du 1,12-dibromododécane avec le composé **1** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (schéma 84).

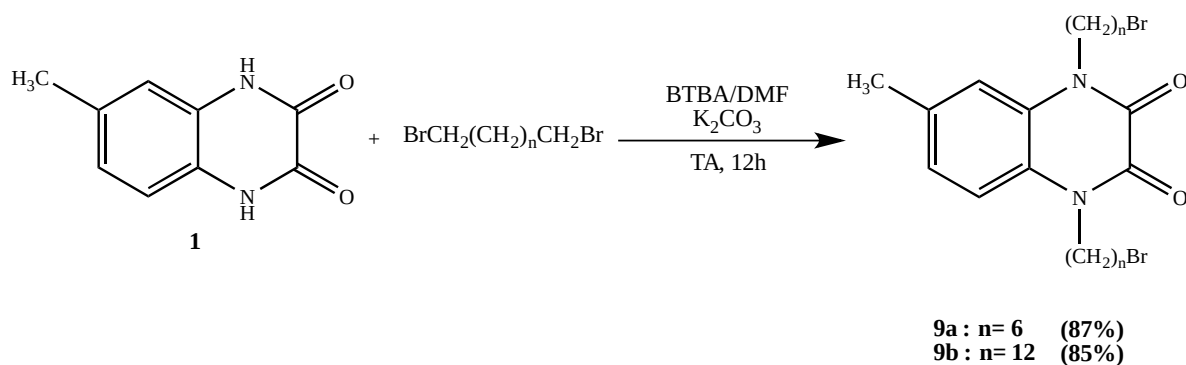


Schéma 84 : Alkylation du composé **1** avec les chaînes carbonées di-halogénées.

Caractérisation spectrale des composés **9a** et **9b** :

Les produits dialkylés synthétisés ont été isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice et identifiés par les méthodes spectroscopiques classiques RMN ^1H , RMN ^{13}C . Les résultats d'analyse des deux produits sont représentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Données spectroscopiques des composés **9a** et **9b**

Produits	Substituant	Rdt%	RMN ^1H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)
9a	$(\text{CH}_2)_6\text{Br}$	87	3,43 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{-Br}$) ; 4,21 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{-N}$) ; 7,04-7,16 (m, 3H, CH_{arom}).	154,23 (C=O) ; 153,89 (C=O) ; 42,93 (CH_2) ; 42,86 ($\text{CH}_2\text{-N}$) ; 33,79 (CH_2) ; 33,78 (CH_2) ; 32,51; 27,80; 26,74; 26,06 (8 CH_2) 21,25 (CH_3).
9b	$(\text{CH}_2)_{12}\text{Br}$	85	2,45 (s, 3H, CH_3) ; 3,42 (t, 4H, $2\text{CH}_2\text{-Br}$) ; 4,18 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{-N}$) ; 7,04-7,16 (m, 3H, CH_{arom}).	154,21 (C=O) ; 153,87 (C=O) ; 43,15 (CH_2) ; 43,06 ($\text{CH}_2\text{-N}$) ; 34,08 (2CH_2) ; 32,84 (2CH_2) ; 29,49; 29,47; 29,45; 29,40; 29,30; 29,27; 28,75; 28,17; 26,91; 26,88; 26,82 (20CH_2) 21,12 (CH_3).

Spectre RMN ^1H du composé **9a** :

Le spectre RMN ^1H du composé **9a** enregistré dans le CDCl_3 montre l'apparition d'un signal sous forme de deux triplets chevauchés intégrant les protons des groupement méthylènes adjacents aux deux atomes de brome vers 3,43 ppm, d'un autre signal à 4,21 ppm sous forme de deux triplets qui chevauchent correspondant aux protons des méthylènes liés aux atomes d'azotes, et d'un multiplet entre 7,04 et 7,16 ppm relatif au trois protons aromatiques (figure 39).

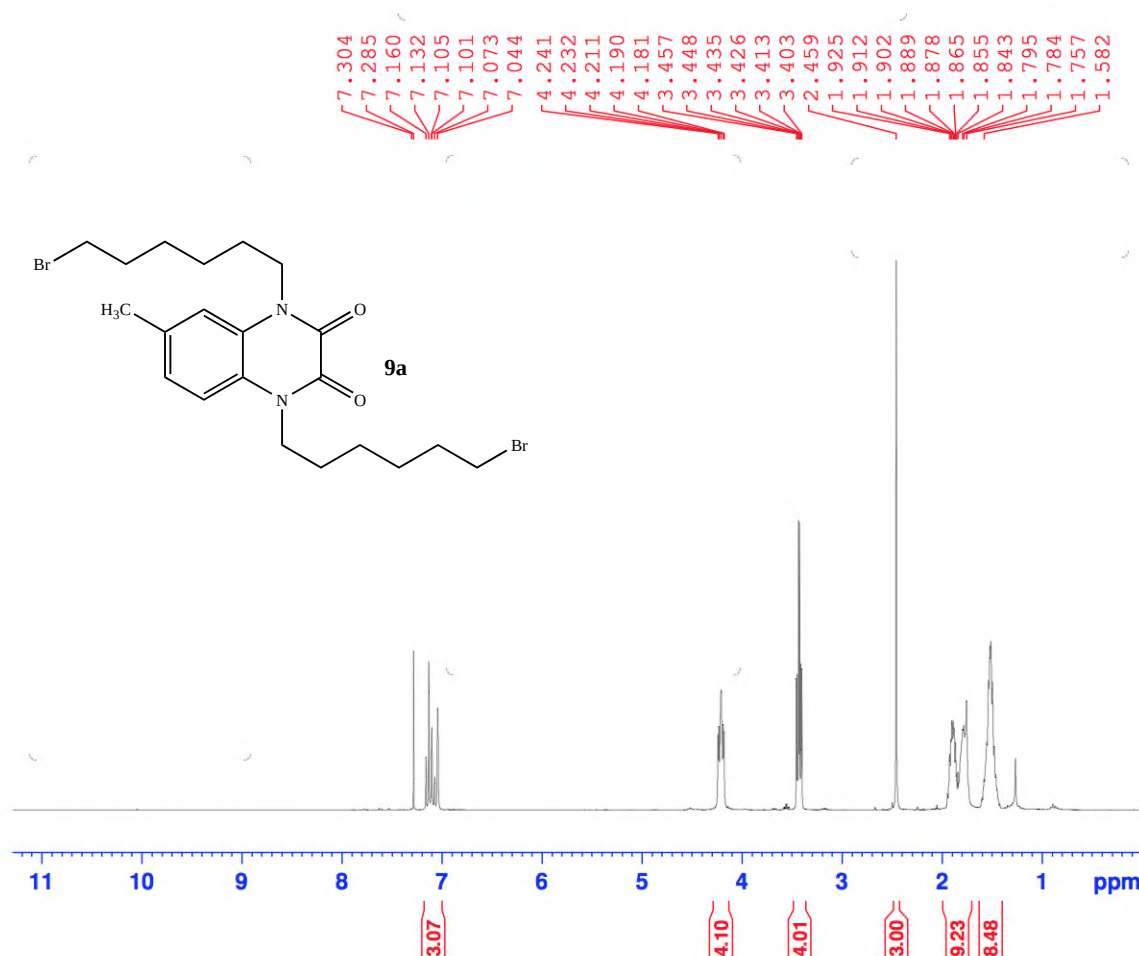


Figure 39 : Spectre de RMN ¹H du composé **9a** (CDCl₃).

Spectre RMN ¹³C du composé **9a** :

Sur le spectre RMN ¹³C du composé **9a** représenté dans la figure 38, on peut distinguer :

Les signaux relatifs aux CH aromatiques à 124,89 ; 115,47 et 114,99 ppm, ainsi que les signaux des carbones méthyléniques liés aux atomes d'azotes à 42,93 et 42,86 ppm (figure 40).

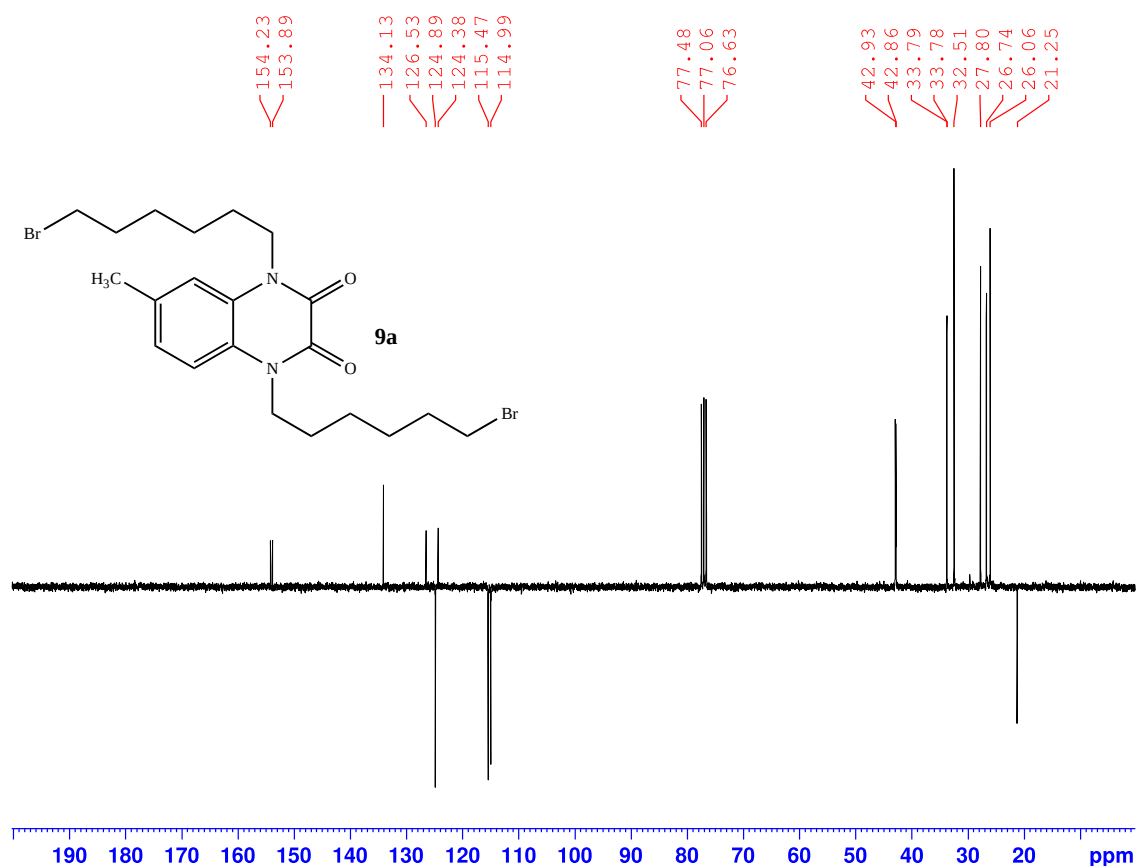
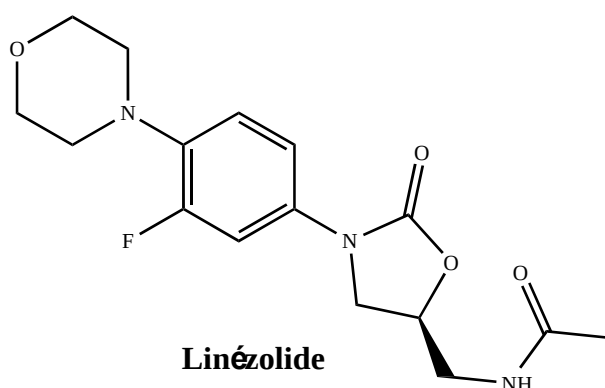


Figure 40 : Spectre de RMN ^{13}C du composé **9a** (CDCl_3).

II.8. Synthèse d'oxazolidinone par alkylation de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

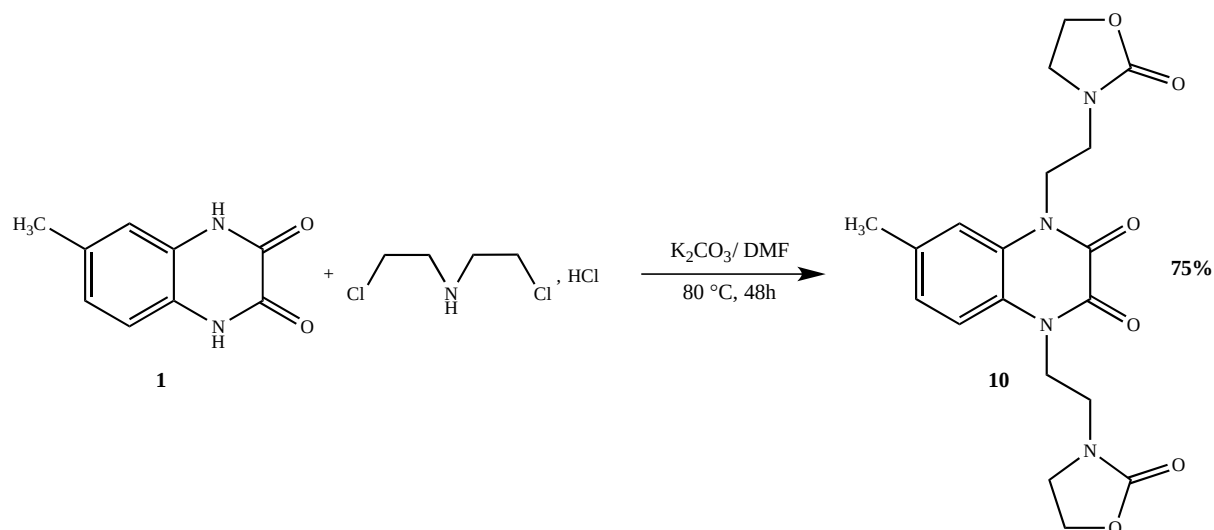
Les oxazolidinones constituent une classe d'agents antibactériens synthétiques actifs par voie orale ou intraveineuse contre les bactéries à Gram-positif multi-résistantes, leur mécanisme d'action unique et leur activité contre les bactéries qui posent des problèmes thérapeutiques dans les traitements hospitaliers en font des candidats prometteurs pour l'élaboration de nouveaux agents antimicrobiens.²

Le linézolide est le premier représentant développé de la famille des oxazolidinones, c'est un inhibiteur de la synthèse protéique, qui agit par un mécanisme original en bloquant à un stade très précoce la traduction au niveau de la phase d'initiation, il a été mis sur le marché en 2000 sous son nom commercial Zyvox (figure 41).^{3,4}

**Figure 41** : Structure du linézolide

Vue l'importance de cette classe de molécules, nous avons essayé d'associer le squelette oxazolidinique avec la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione dans le but de synthétiser un nouveau analogue des oxazolidines.

Pour cela, nous nous sommes appuyés sur la méthode de synthèse développée dans notre laboratoire par Cherif Alaoui et al.⁵ Ainsi, l'action de la bis(2-chloroéthyl)amine sur le composé **1** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide dans le DMF à une température d'environ 80 °C, nous a permis d'isoler un nouveau dérivé quinoxaline disubstitué renfermant le noyau oxazolidinique **10** (schéma 85).

**Schéma 85** : Synthèse d'oxazolidinone renfermant le motif 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione.

Mécanisme réactionnel

La première étape de cette réaction consiste en l'introduction du nucléophile par une alkylation d'azote de la quinoxaline, ensuite, l'intermédiaire formé subit une attaque nucléophile par le K_2CO_3 suivie d'une cyclisation intramoléculaire conduisant à la formation du motif oxazolidinone (schéma 86).

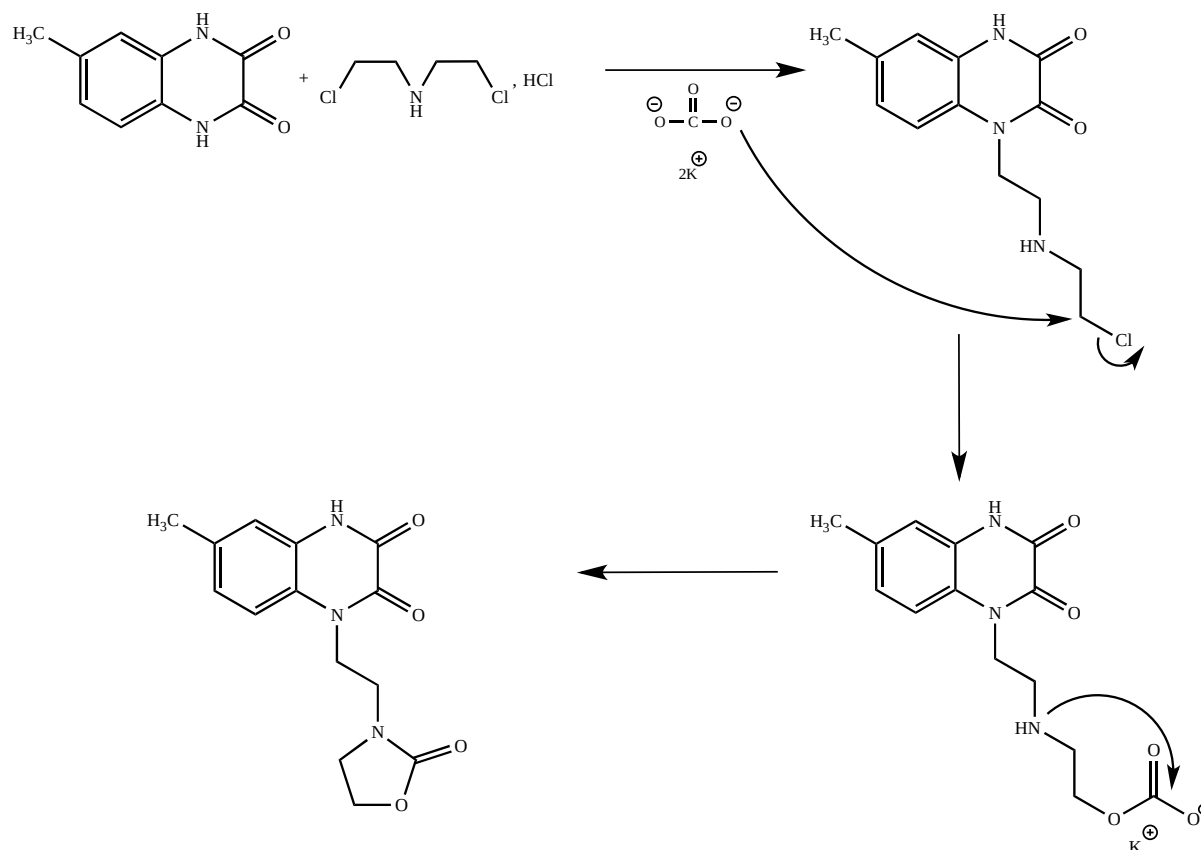


Schéma 86 : Mécanisme réactionnel de formation du composé **10**.

Le composé **10** a été identifié par RMN 1H et ^{13}C . Le spectre RMN 1H illustré dans la figure 42 présente deux multiplets à 3,48 et 4,35 ppm intégrant les huit protons méthyléniques des deux cycles oxazolidinones, un signal sous forme de deux triplets chevauchés à 4,15 ppm relatifs aux quatre protons des CH_2-N adjacents aux atomes d'azotes de la quinoxaline en position 1 et 4, et un singulet à 2,39 ppm correspondant au méthyle de la quinoxaline.

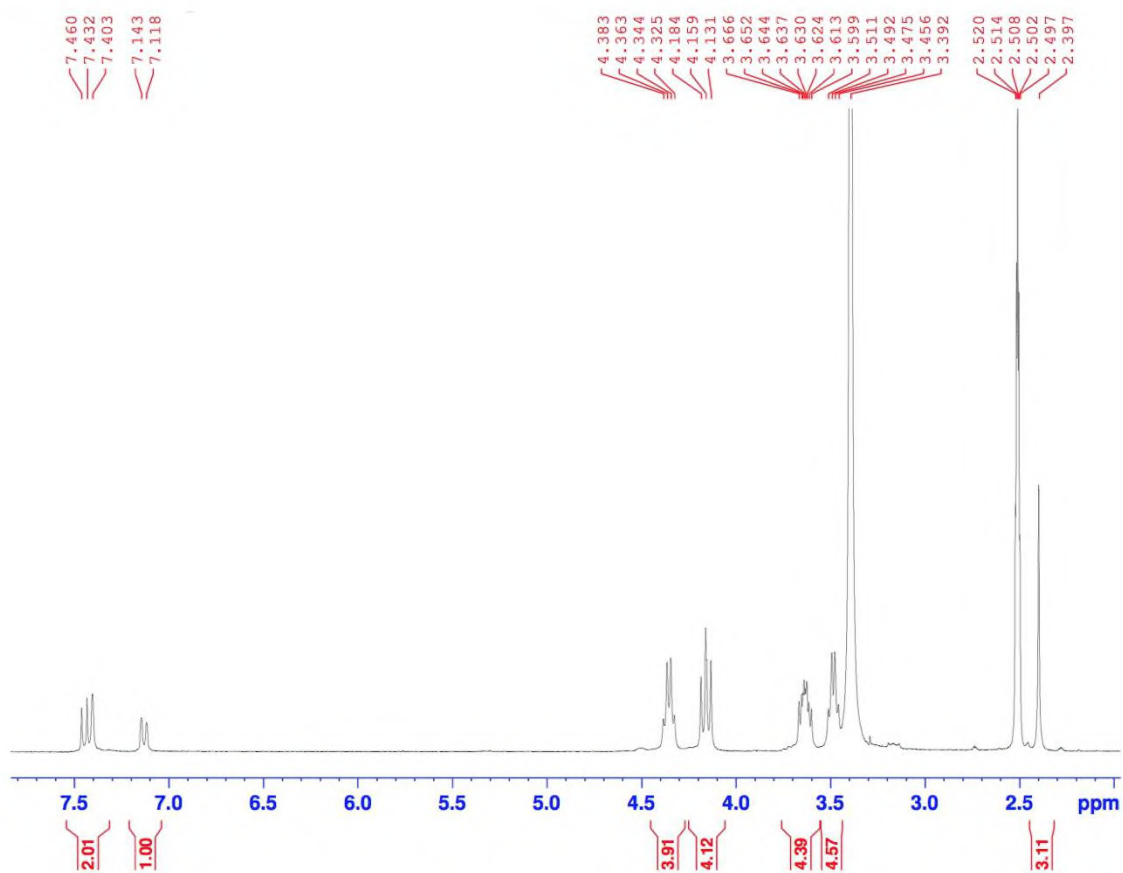


Figure 42 : Spectre de RMN ^1H du composé **10** (DMSO-d_6).

Sur le spectre RMN ^{13}C du composé **10**, on peut remarquer en particulier, la présence des signaux relatifs aux deux fonctions carbonyles des cycles oxazolidinones à 158,52 et 158,50 ppm, on peut noter également, la présence du signal correspondant aux carbones des deux CH_2 liés aux oxygènes dans l'oxazolidinone ($\text{CH}_2\text{-O}$) à 62,38 ppm (figure 43).

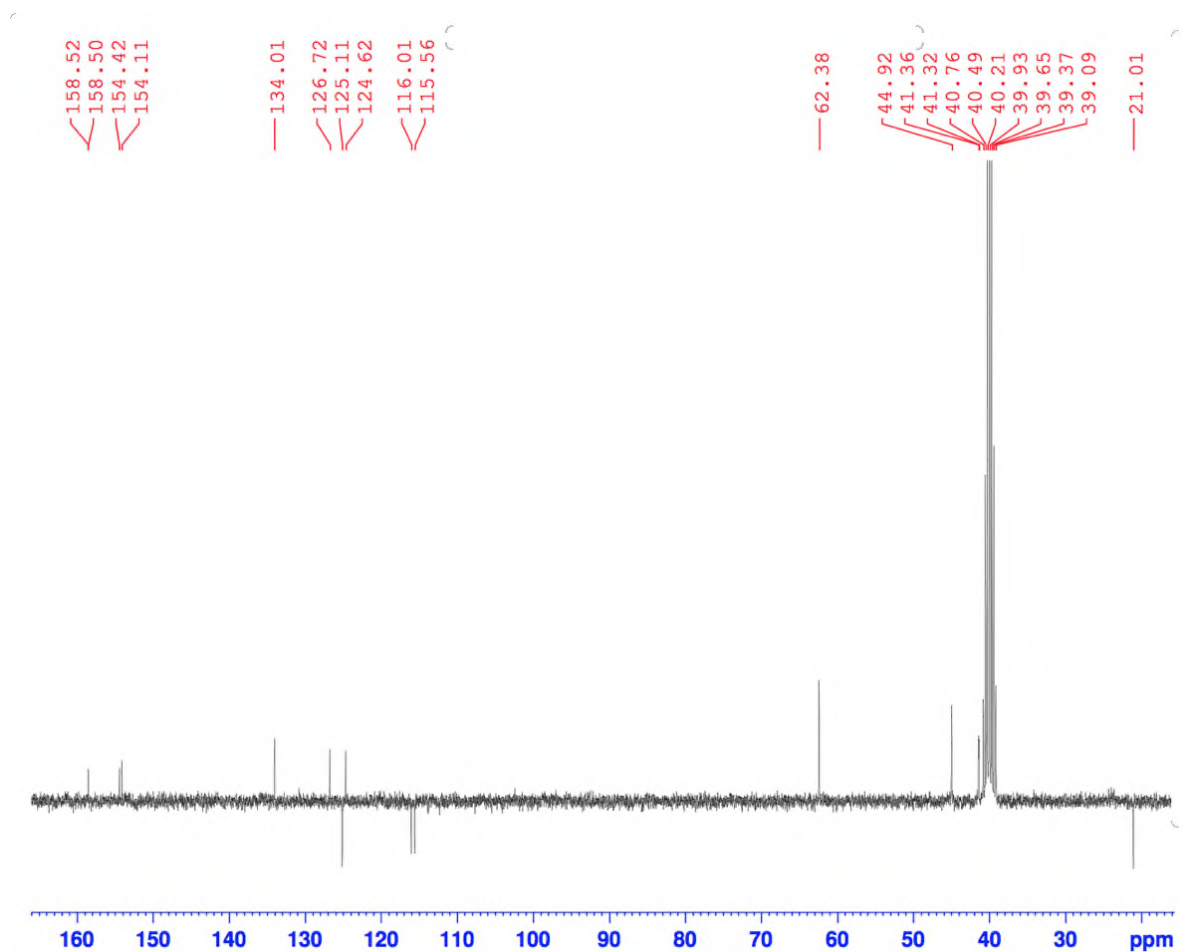


Figure 43 : Spectre de RMN ^{13}C du composé **10** (DMSO- d_6).

III. Condensation des dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione avec des nucléophiles aminés

III.1. Rappel bibliographique

La littérature rapporte plusieurs travaux concernant les réactions de substitution nucléophile sur les quinoxalines, les attaques peuvent mettre en jeu le groupe carbonyle et les chaînes latérales fonctionnalisées portées par le noyau de la quinoxaline.^{6,7,8}

La 2-chloroquinoxaline est considérée comme une parfaite cible pour les réactions nucléophiles car le chlore en position 2 de la quinoxaline constitue un bon nucléofuge, ainsi, la réaction de substitution par les pipéridinyles dans l'éther diéthylique conduit à la formation de la 2-pipéridinoquinoxaline⁹ (schéma 87).

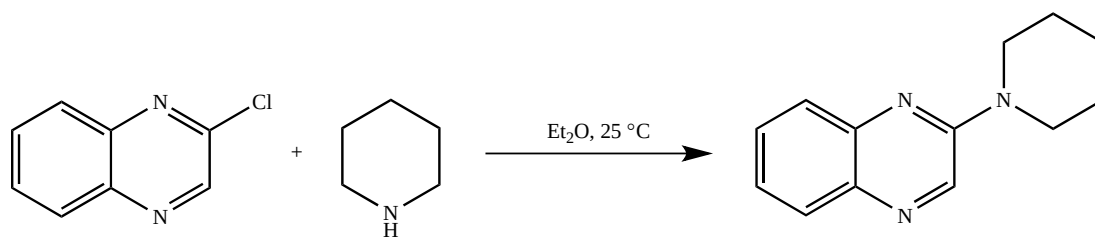


Schéma 87 : Synthèse de la 2-pipéridinoquinoxaline.

Par ailleurs, il a été montré que la 2,6-dichloroquinoxaline-4-N-oxyde ne réagit avec les nucléophiles que par le chlore en position 2,¹⁰⁻¹⁴ nous rapportons dans le schéma 88 plusieurs exemples.

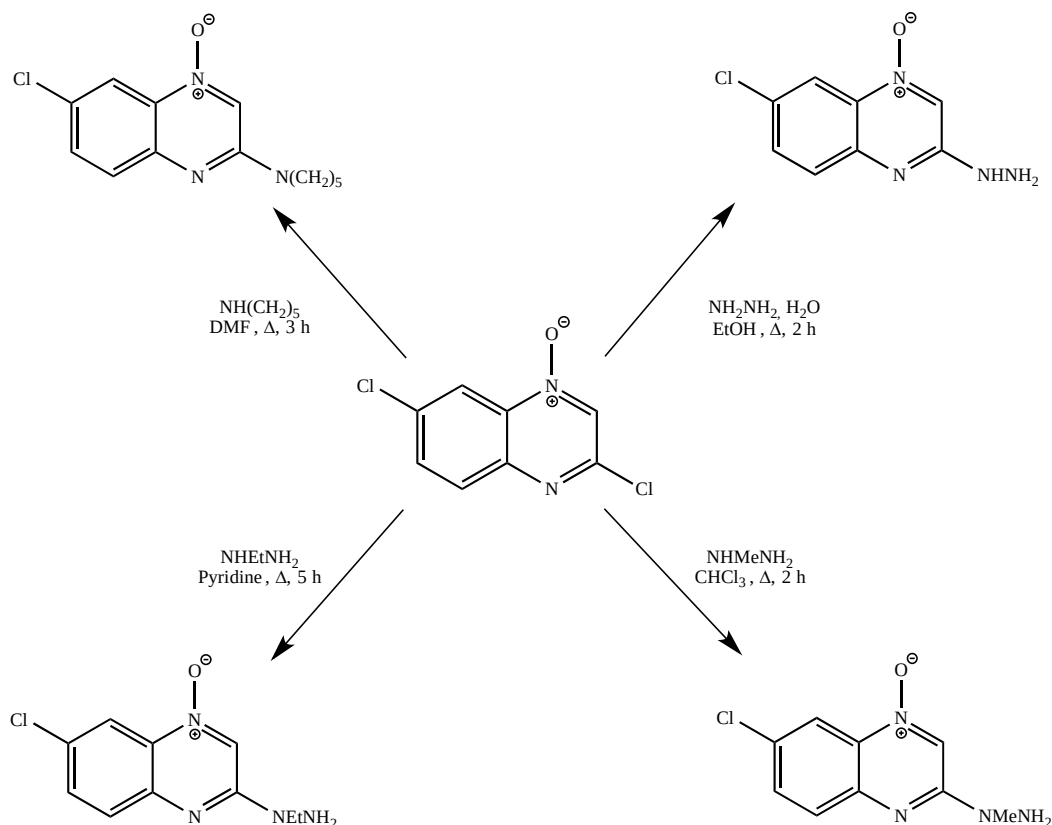


Schéma 88 : Réactions de substitution nucléophile sur la 2,6-dichloroquinoxaline-4-N-oxyde.

Dans un autre travail de recherche, Benzeid.¹⁵ a pu synthétiser la 2-(2-oxo-3-phénylquinoxalin-1-yl) acétohydrazide en faisant réagir la 1-(2-méthoxycarbonylméthyl)-3-phénylquinoxalin-2-one, ou la 1-(2-éthoxycarbonylméthyl)-3-phénylquinoxalin-2-one avec l'hydrazine dans l'éthanol (schéma 89).

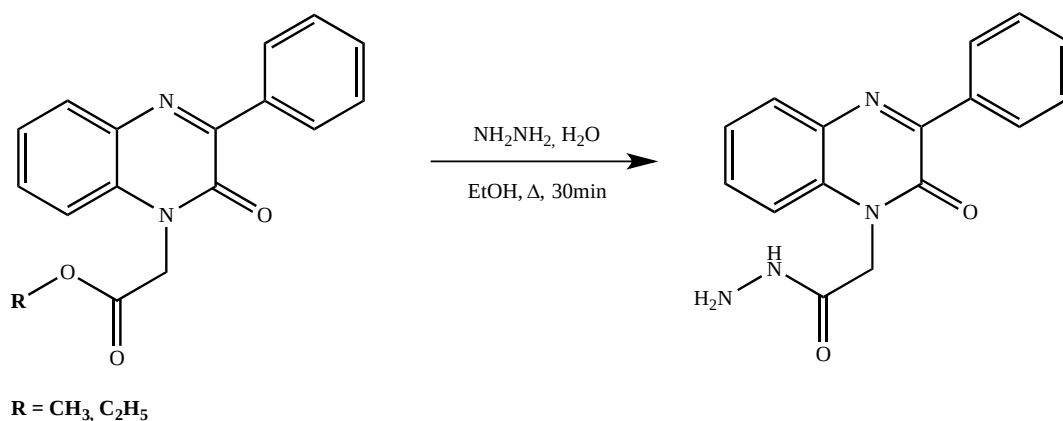


Schéma 89 : Synthèse de la 2-(2-oxo-3-phénylquinoxalin-1-yl)-acétohydrazide.

III.2. Action de l'hydrazine

Pour notre part, dans le but de synthétiser de nouveaux dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione par des réactions mettant en jeu des nucléophiles, nous nous sommes principalement inspirés du protocole décrit par Benzeid.¹⁵. Ainsi, l'action de l'hydrazine sur la 1,4-(2,2'-éthoxycarbonylméthyl)-6-méthylquinoxalin-2,3-dione **5** conduit exclusivement à la formation d'un dérivé hydrazide renfermant le motif quinoxaline-2,3-dione (schéma 90). Il est à noter que la modification apportée a concerné les deux sites réactionnels d'une façon similaire.

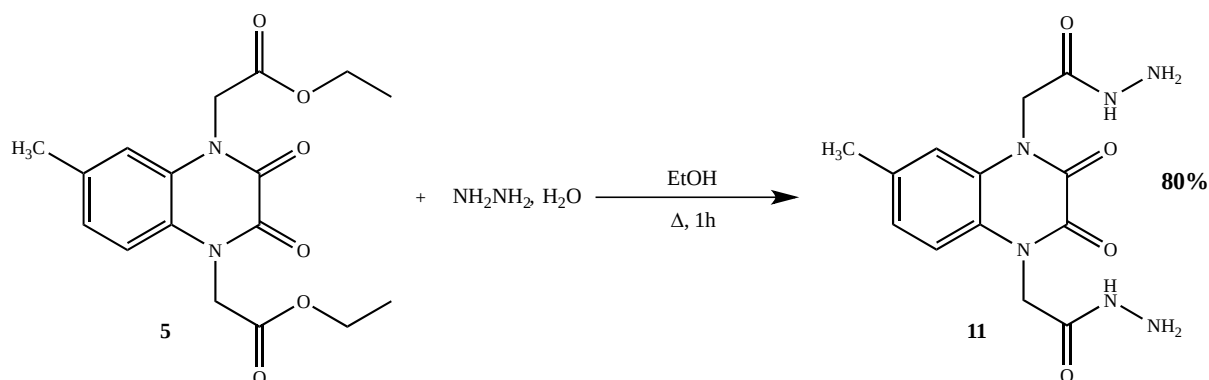


Schéma 90 : Réaction de substitution nucléophile du composé **5** avec l'hydrazide.

La structure du composé **11** a été élucidée grâce aux méthodes spectroscopiques de la RMN ^1H , et ^{13}C . Ainsi, nous remarquons sur le spectre RMN ^1H du produit **11**, la disparition des signaux correspondant aux protons des groupes éthyles des esters, l'apparition d'un signal large sous forme de singulet à 4,3 ppm correspondant aux protons des deux fonctions amines ($-\text{NH}_2$), et un signal intégrant les protons portés par les azotes de la fonction amide ($\text{CO}-\text{NH}$) vers 9,22 ppm (figure 44).

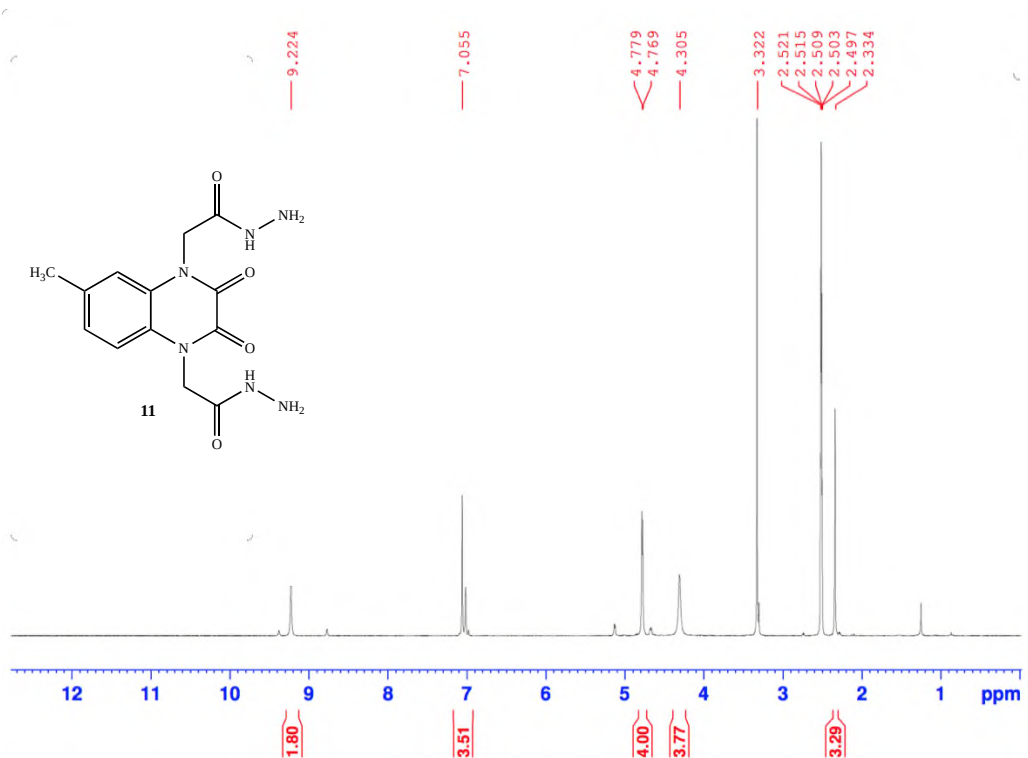


Figure 44 : Spectre de RMN ¹H du composé **11** (DMSO-d₆).

Le spectre RMN ¹³C du composé **11** présente en particulier, un signal à 165,78 et 165,81 ppm correspondant aux carbones des deux fonctions amides (figure 45).

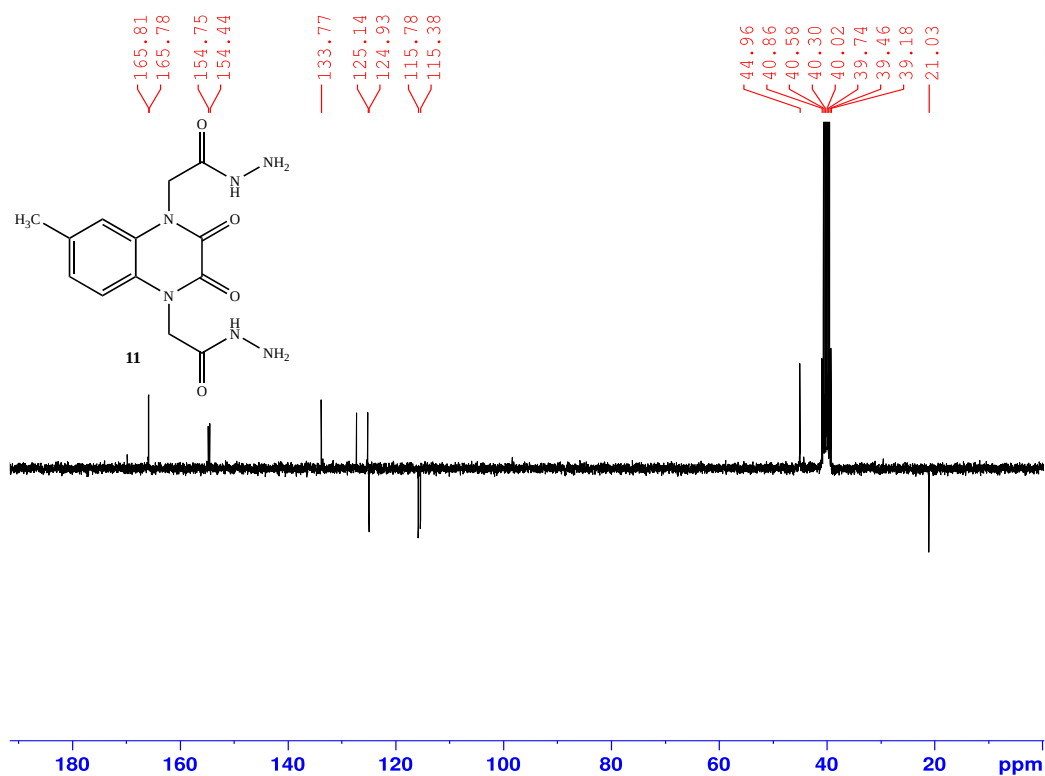


Figure 45 : Spectre de RMN ¹³C du composé **11** (DMSO-d₆).

III.3. Action de l'éthylènediamine

En utilisant la même réaction décrite précédemment, nous avons fait réagir la 1,4-(2,2'-éthoxycarbonylméthyl)-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione **5** avec l'éthylènediamine dans l'éthanol à reflux, la réaction conduit comme prévu à un nouveau dérivé hydrazide renfermant la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione **12** (schéma 91).

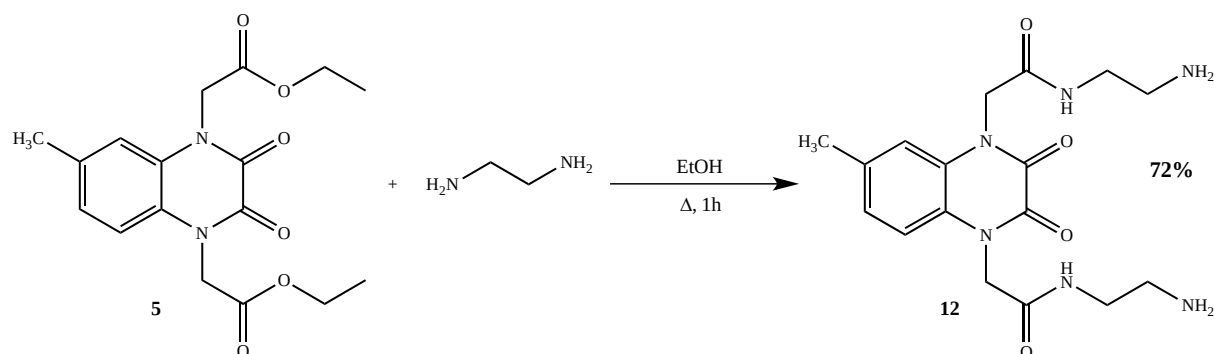


Schéma 91 : Réaction de substitution nucléophile du composé **5** avec l'éthylènediamine.

Le spectre RMN ^1H du composé **12** (figure 46), présente un signal large sous forme de singulet à 3,4 ppm relatif aux protons des deux fonctions NH_2 , un multiplet à 2,56 ppm intégrant les méthylènes adjacents aux deux fonctions amines ($\text{CH}_2\text{-NH}_2$), et deux singulets à 4,78 et 4,79 ppm correspondants aux protons des $\text{CH}_2\text{-N}$ du noyau quinoxaline.

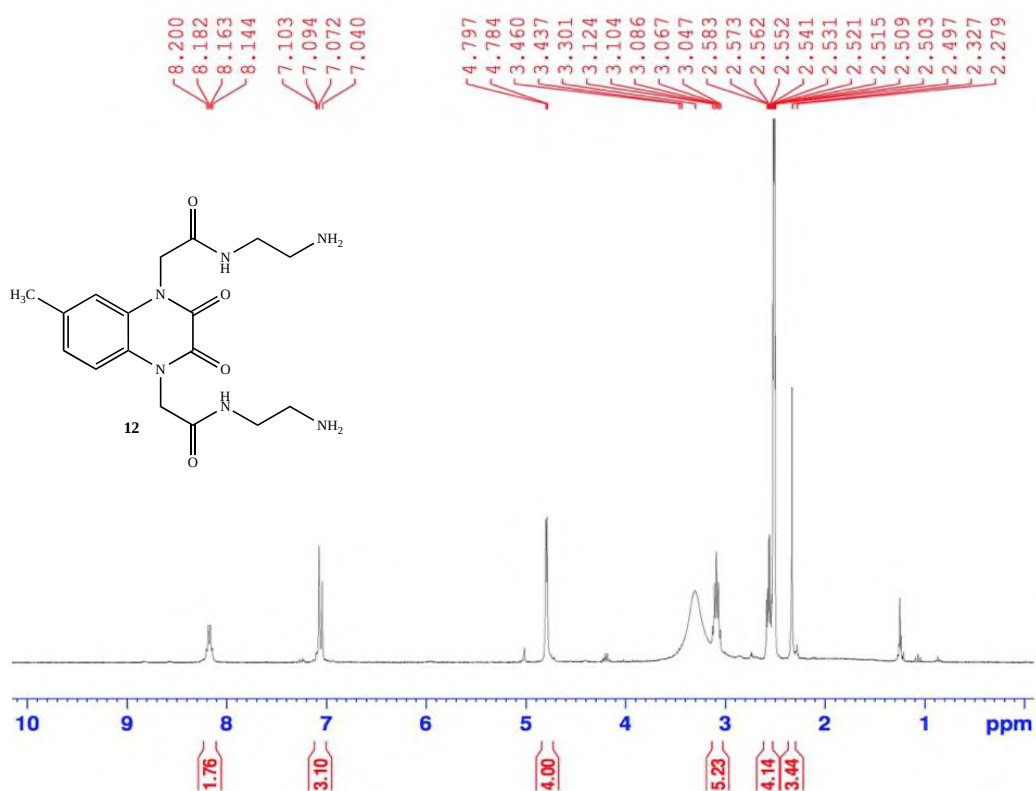


Figure 46 : Spectre de RMN ^1H du composé **12** (DMSO-d_6).

Sur le spectre RMN ^{13}C (figure 47), on note la présence de deux signaux à 166,45 et 166,42 ppm relatifs aux carbonyles des deux fonctions amides, ainsi que des signaux à 46,07 ; 42,84 et 41,63 ppm attribuables aux groupements $\text{CH}_2\text{-N}$.

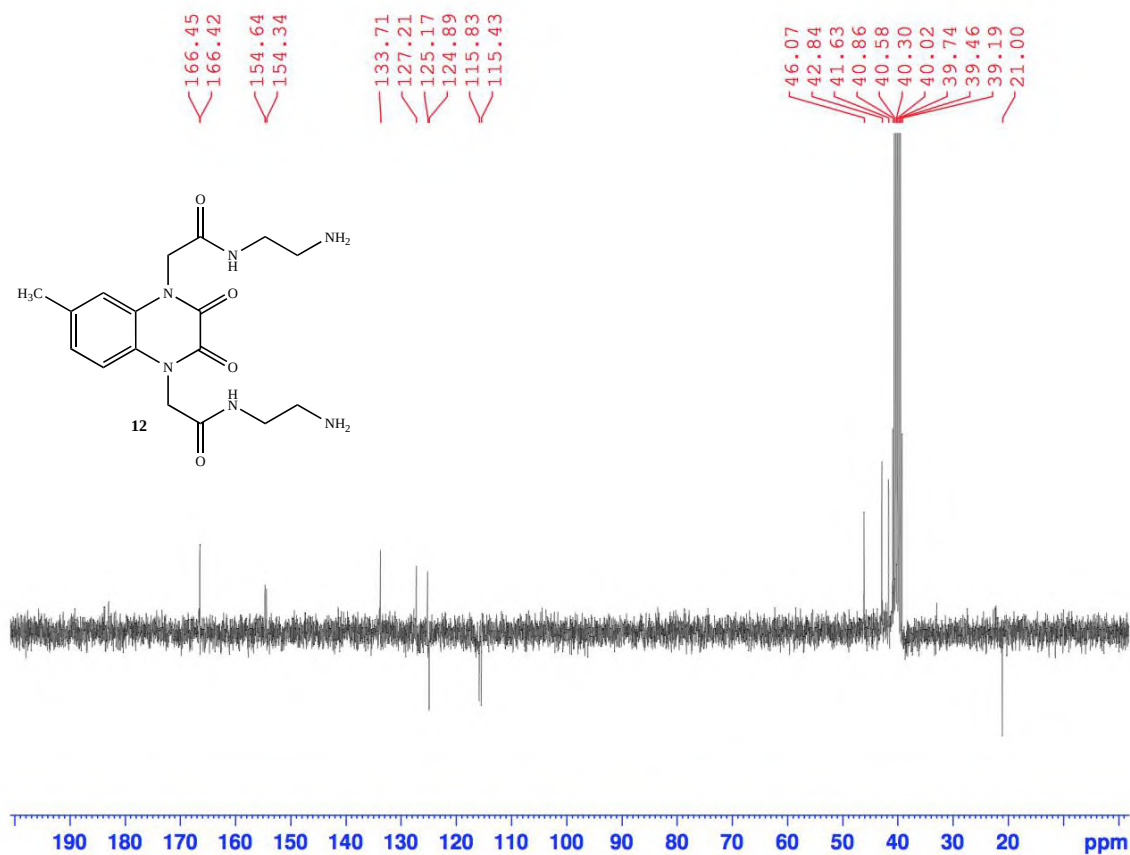


Figure 47 : Spectre de RMN ^{13}C du composé **12** (DMSO-d_6).

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons élaboré de nouvelles molécules dérivées de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione, en faisant appel à des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Nous n'avons pu obtenir que les composés dialkylés en position 1 et 4 pour tous substituants utilisés. Nous avons examiné aussi, l'action de différents composés nucléophiles vis-à-vis des fonctions esters portées par la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione.

Ainsi il nous a été possible d'exploiter la grande réactivité de la fonction lactame de la quinoxaline-2,3-dione dans des réactions d'alkylation.

Par ailleurs, l'introduction des groupements fonctionnalisés sur les atomes d'azote et notamment, les fonctions allyle et propargyle permettra d'engager les dérivés de la quinoxaline-2,3-dione dans des réactions de cycloaddition 1,3- dipolaire dans le but d'aboutir à de nouvelles quinoxalines renfermant des structures triazoliques, et isoxazoliniques.

V. Partie expérimentale

V.1. Matériels et méthodes

Les réactions réalisées ont été suivies par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2nm). La révélation a été réalisée sous lampe à ultra-violet à 254 nm.

Les purifications ont été assurées par chromatographie sur colonne en utilisant le gel de silice (60-200 mesh E. Merck).

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés en solution dans le CDCl_3 ou le DMSO sur un spectromètre AC BRUKER au Centre Universitaire Régional de l'Interface (CURI) à Fès, fonctionnant respectivement à des fréquences de 300 MHz (^1H) et 75 MHz (^{13}C). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz (Hz).

Les abréviations s, d, t, m, signifient respectivement : singulet, doublet, triplet, et multiplet.

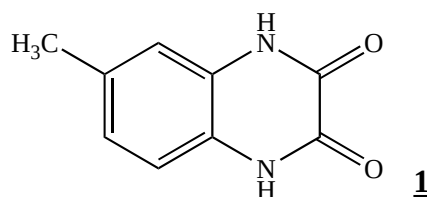
Les températures de fusion ont été mesurées à l'aide des capillaires sur un appareil Electrothermal 9300 et ne sont pas corrigés.

V.2. Protocoles expérimentaux

V.2.1. Synthèse de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

À une masse de 1g (8,18 mmol) du 4-méthyl-o-phénylènediamine, on ajoute 0,74g (8,22 mmol) d'acide oxalique dans 20 ml de HCl 4N, on porte le mélange à reflux pendant 5 heures et on laisse refroidir. Le solide noir formé est filtré, lavé avec de l'eau distillée, séché et récupéré avec un rendement de 90%.

Composé 1 : 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione



$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ [M = 176,18 g/mol]

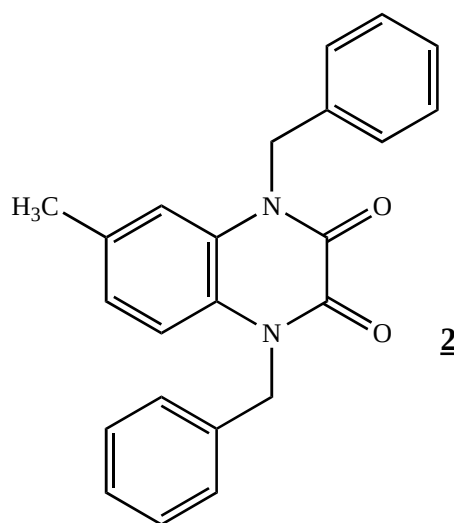
Cristaux noirs.

Rdt (%) = 90 % ; **Tf** = 361 °C

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,26 (s, 3H, CH_3) ; 6,87-7,28 (m, 3H, CH_{arom}) ; 11,83 (s, 2H, 2 NH). **RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6)** δ : 155,76 (C=O) ; 155,44 (C=O) ; 132,73 (Cq) ; 125,92 (Cq) ; 124,23 (CH_{arom}) ; 123,76 (Cq) ; 115,61 (CH_{arom}) ; 115,44 (CH_{arom}) ; 21,01 (CH_3).

V.2.2. Synthèses des composés par réaction d'alkylation dans les conditions de la CTPMode opératoire général :

À une solution de 0,3g (1,73 mmol) de la 6-méthyl-1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione dans 20 ml du DMF, nous avons ajouté 0,47g (3,61 mmol) de carbonate de potassium et 0,1 mmol de bromure de tétra-n-butyl ammonium (BTBA), après 10 min d'agitation 3,46 mmol d'agent alkylant halogéné sont ajoutés, puis le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Après filtration des sels, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans du dichlorométhane, la phase organique a été séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée. Le mélange obtenu est ensuite séparé par chromatographie sur colonne en utilisant le gel de silice comme phase stationnaire, et comme phase mobile le mélange hexane/acétate d'éthyle 3:1 (v/v).

Composé 2 : 1,4-dibenzyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

C₂₃H₂₀N₂O₂ [M = 356,43 g/mol]

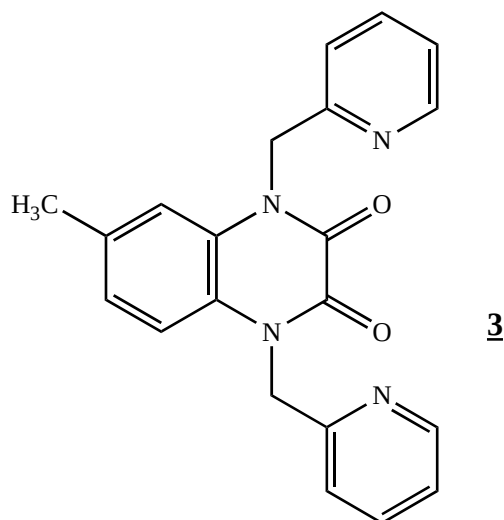
Poudre jaune.

Rdt (%) = 87 % ; Tf = 220,5 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,26 (s, 3H, CH₃) ; 5,49 (s, 4H, 2(CH₂-N)) ; 6,89-7,10 (m, 3H, CH_{arom}) ; 7,25-7,36 (m, 10H, CH_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 154,85 (C=O) ; 154,55 (C=O) ; 134,96 (Cq) ; 134,95 (Cq) ; 134,30 (Cq) ; 129,00 (2CH_{arom}) ; 128,98 (2CH_{arom}) ; 127,79 (CH_{arom}) ; 127,78 (CH_{arom}) ; 126,91 (2CH_{arom}) ; 126,85 (2CH_{arom}) ; 126,66 (Cq) ; 125,08 (CH_{arom}) ; 124,84 (Cq) ; 116,28 (CH_{arom}) ; 115,82 (CH_{arom}) ; 47,05 (CH₂-N) ; 47,03 (CH₂-N) ; 21,24 (CH₃).

Composé 3 : 6-méthyl-1,4-bis(pyridin-2-yl-méthyl)-quinoxaline-2,3-dione



$C_{21}H_{18}N_4O_2$ [M = 358,40 g/mol]

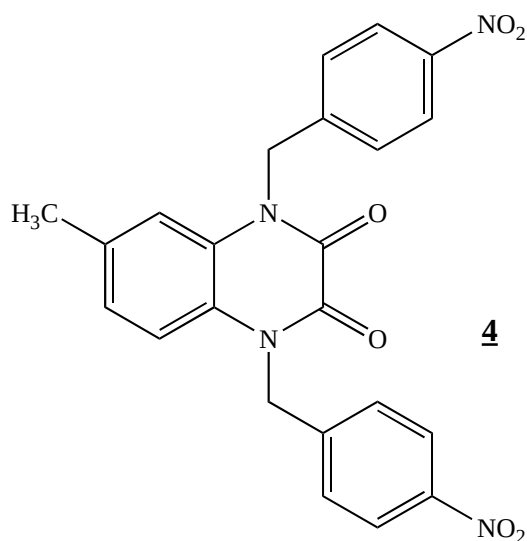
Poudre jaune.

Rdt (%) = 84 % ; **Tf** = 217,9 °C

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,27 (s, 3H, CH_3) ; 5,57 (s, 4H, 2(CH_2 -N)) ; 6,91-8,57 (m, 3H, CH_{arom}) ; 7,25-7,36 (m, 11H, CH_{arom}).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 155,23 (C=O) ; 155,21 (C=O) ; 154,81 (Cq) ; 154,49 (Cq) ; 149,38 (CH_{arom}) ; 149,37 (CH_{arom}) ; 137,20 (2 CH_{arom}) ; 134,57 (Cq) ; 126,72 (Cq) ; 125,23 (CH_{arom}) ; 124,57 (Cq) ; 122,89 (2 CH_{arom}) ; 122,20 (CH_{arom}) ; 116,58 (CH_{arom}) ; 116,11 (CH_{arom}) ; 49,10 (2 CH_2 -N) ; 21,04 (CH_3).

Composé 4 : 6-méthyl-1,4-bis(4-nitrobenzyl)-quinoxaline-2,3-dione



$C_{23}H_{18}N_4O_6$ [M = 446,42 g/mol]

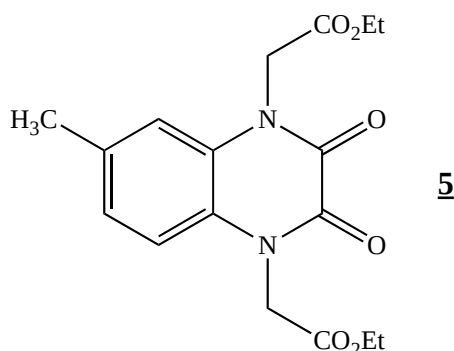
Poudre blanche.

Rdt (%) = 79 % ; **Tf** = 267,4 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,30 (s, 3H, CH₃) ; 5,59 (s, 4H, 2(CH₂)) ; 6,90 (s, 1H, CH_{arom}) ; 7,01 (s, 2H, CH_{arom}) ; 7,50 (m, 4H, CH_{arom}) ; 8,24 (m, 4H, CH_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 153,76 (C=O) ; 153,44 (C=O) ; 145,2 (2Cq) ; 142,15 (Cq) ; 142,09 (Cq) ; 135,05 (Cq) ; 127,76 (2CH_{arom}) ; 127,72 (2CH_{arom}) ; 126,12 (Cq) ; 125,68 (CH_{arom}) ; 124,37 (2CH_{arom}) ; 124,37 (2CH_{arom}) ; 124,20 (Cq) ; 116,03 (CH_{arom}) ; 115,58 (CH_{arom}) ; 46,62 (2CH₂) ; 21,12 (CH₃).

Composé 5 : 1,4-(2,2'-éthoxycarbonylméthyl)-6-méthylquinoxalin-2,3-dione



C₁₇H₂₀N₂O₆ [M = 348,36 g/mol]

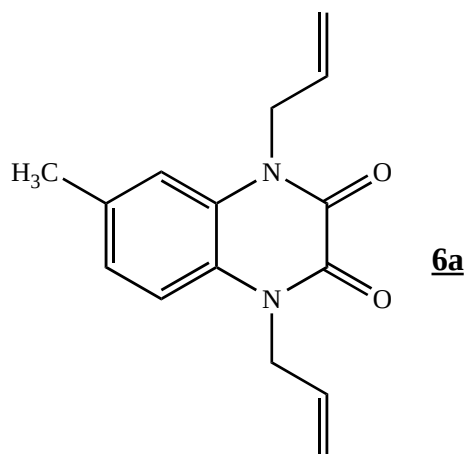
Solide blanc.

Rdt (%) = 89 % ; **Tf** = 202 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,28 (t, 3H, CH₃-CH₂, ³J = 7,2 Hz) ; 1,30 (t, 3H, CH₃-CH₂, ³J = 7,2 Hz) ; 2,40 (s, 3H, CH₃) ; 4,27 (2q, 4H, 2(CH₂-CH₃) ³J = 7,2 Hz) ; 4,99 (s, 4H, 2(CH₂-N)) ; 6,81 (s, 1H, CH_{arom}) ; 6,90 (d, 2H, CH_{arom}, ²J = 8,4 Hz) ; 7,06 (d, 2H, CH_{arom}, ²J = 8,4 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 166,92 (2(C=O ester)) ; 154,04 (C=O) ; 153,73 (C=O) ; 145,2 (Cq) ; 134,79 (Cq) ; 126,44 (Cq) ; 125,43 (CH_{arom}) ; 124,36 (Cq) ; 115,11 (CH_{arom}) ; 114,61 (CH_{arom}) ; 62,16 (2CH₂-O) ; 44,55 (CH₂-N) ; 44,54 (CH₂-N) ; 21,16 (CH₃) ; 14,12 (2CH₃).

Composé 28a : 1,4-diallyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione



$C_{15}H_{16}N_2O_2$ [M = 256,31 g/mol]

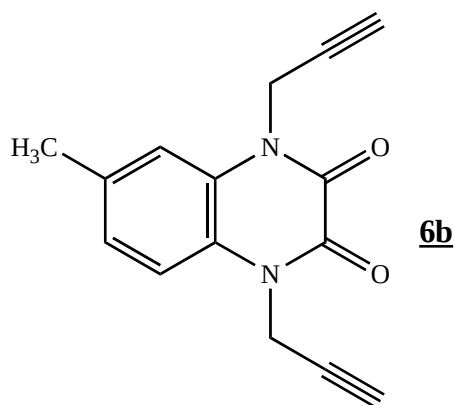
Solide blanc.

Rdt (%) = 92 % ; Tf = 131,2 °C

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,40 (s, 3H, CH_3) ; 4,87 (dd, 4H, $2CH_2-N$) ; 5,31 (m, 4H, $2CH=CH_2$) ; 5,94 (m, 2H, $2CH=CH_2$) ; 7,03-7,15 (m, 3H, CH_{arom}).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 154,22 (C=O) ; 153,81 (C=O) ; 134,13 (Cq) ; 130,56 (CH_{arom}) ; 126,52 (Cq) ; 124,85 ($2CH_{arom}$) ; 124,75 (CH_{arom}) ; 124,40 (Cq) ; 118,19 ($2CH_2$) ; 116,01 ($CH=CH_2$) ; 115,51 ($CH=CH_2$) ; 45,45 (N- CH_2) ; 45,39 (N- CH_2) ; 28,90 ($2CH_2$) ; 21,12 (CH_3).

Composé 6b : 6-méthyl-1,4-di-(prop-2-yn-1-yl)-quinoxaline-2,3-dione



$C_{15}H_{12}N_2O_2$ [M = 252,27 g/mol]

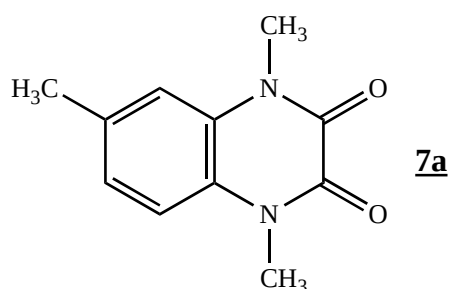
Solide jaunâtre.

Rdt (%) = 85 % ; **Tf** = 263 °C

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,40 (s, 3H, CH_3) ; 3,35 (d, 2H, $2(\equiv\text{CH})$, $^4J = 2,3$ Hz) ; 4,97 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{-N}$) ; 7,16 (d, 1H, CH_{arom} , $^3J = 8,2$ Hz) ; 7,39 (s, 1H, CH_{arom}) ; 7,5 (d, 1H, CH_{arom} , $^3J = 8,4$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 158,27 (C=O) ; 157,97 (C=O) ; 138,90 (Cq) ; 130,78 (Cq) ; 129,99 (2CH_{arom}) ; 128,69 (Cq) ; 121,20 (CH_{arom}) ; 120,91 (CH_{arom}) ; 83,16 (Cq) ; 83,12 (Cq) ; 80,54 ($\text{C}\equiv\text{CH}$) ; 80,52 ($\text{C}\equiv\text{CH}$) ; 37,41 ($2(\text{CH}_2\text{-N})$) ; 25,87 (CH_3).

Composé 7a : 1,4,6-triméthyl-quinoxaline-2,3-dione



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ [M = 204,23 g/mol]

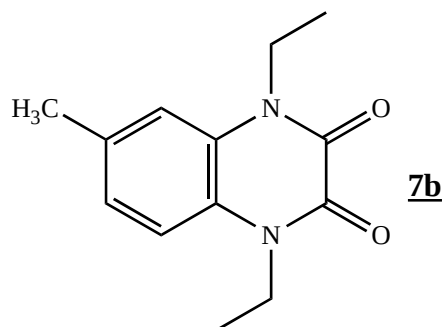
Solide jaune.

Rdt (%) = 80 % ; **Tf** = 201 °C

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,42 (s, 3H, CH_3) ; 3,65 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$) ; 3,66 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$) ; 7-7,27 (m, 3H, CH_{arom}).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 154,52 (C=O) ; 154,20 (C=O) ; 134,39 (Cq) ; 127,24 (Cq) ; 123,76 (Cq) ; 125,02 (CH_{arom}) ; 115,36 (CH_{arom}) ; 114,74 (CH_{arom}) ; 30,21 ($\text{CH}_3\text{-N}$) ; 30,20 ($\text{CH}_3\text{-N}$) ; 21,16 (CH_3).

Composé 7b : 1,4-diéthyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ [M = 232,28 g/mol]

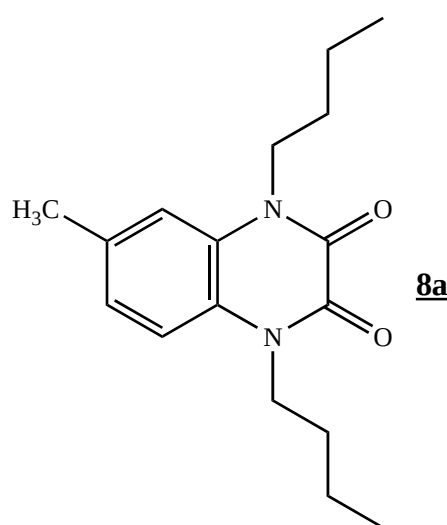
Solide jaune.

Rdt (%) = 87 % ; Tf = 76 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,38 (t, 3H, CH₃, ³J = 7,2 Hz) ; 1,39 (t, 3H, CH₃, ³J = 7,2 Hz) ; 2,46 (s, 3H, CH₃) ; 4,28 (q, 2H, CH₂, ³J = 7,2 Hz) ; 4,29 (q, 2H, CH₂, ³J = 7,2 Hz) ; 7,09-7,20 (m, 3H, CH_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 154,53 (C=O) ; 154,18 (C=O) ; 134,18 (Cq) ; 125,01 (Cq) ; 124,85 (CH_{arom}) ; 123,5 (Cq) ; 115,39 (CH_{arom}) ; 114,88 (CH_{arom}) ; 38,16 (CH₂) ; 38,13 (CH₂) ; 21,22 (CH₃) ; 12,16 (2CH₃).

Composé 8a : 1,4-dibutyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione



C₁₃H₁₆N₂O₂ [M = 232,28 g/mol]

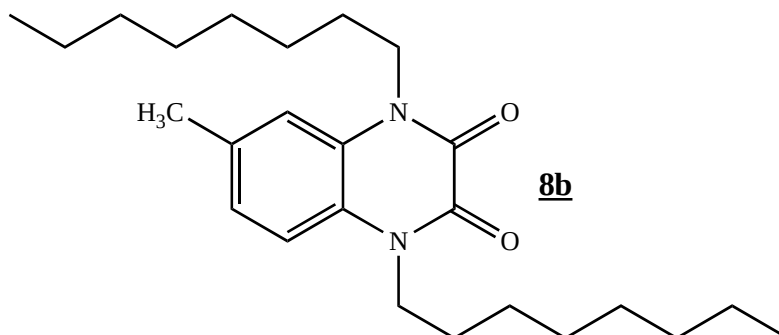
Poudre jaune.

Rdt (%) = 89 % ; Tf = 118,3 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0,96-1,03 (m, 6H, 2CH₃) ; 1,44-1,55 (m, 4H, 2CH₂) ; 1,73 (m, 4H, 2CH₂) ; 2,44 (s, 3H, CH₃) ; 4,17-4,43 (m, 4H, 2CH₂-N) ; 7,04-7,27 (m, 3H, CH_{arom}) ;

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 154,23 (C=O) ; 153,89 (C=O) ; 133,96 (Cq) ; 126,59 (Cq) ; 124,75 (CH_{arom}) ; 124,44 (Cq) ; 115,50 (CH_{arom}) ; 115 (CH_{arom}) ; 42,90 (CH₂-N) ; 42,82 (CH₂-N) ; 28,90 (2CH₂) ; 21,24 (CH₃) ; 20,19 (2CH₂) ; 13,82 (2CH₃).

Composé 8b : 6-méthyl-1,4-dioctyl-quinoxaline-2,3-dione



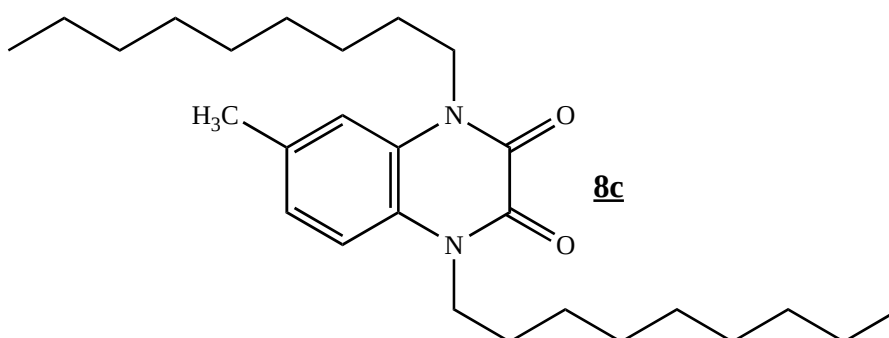
$C_{25}H_{40}N_2O_2$ [M = 400,61 g/mol]

Solide blanc.

Rdt (%) = 87 % ; **Tf** = 79,1 °C

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,88 (m, 6H, 2 CH_3) ; 1,37-1,46 (m, 20H, 10 CH_2) ; 1,69-1,80 (m, 4H, 2 CH_2) ; 2,23 (s, 3H, CH_3) ; 4,15-4,21 (m, 4H, 2(CH_2 -N)) ; 6,77-7,15 (m, 3H, CH_{arom}) ; **RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6)** δ : 154,12 (C=O) ; 153,87 (C=O) ; 133,93 (Cq) ; 126,59 (Cq) ; 124,73 (CH_{arom}) ; 124,44 (Cq) ; 115,49 (CH_{arom}) ; 114,99 (CH_{arom}) ; 43,15 (CH_2 -N) ; 43,06 (CH_2 -N) ; 31,78 (2 CH_2) ; 29,29 (CH_2) ; 29,25 (CH_2) ; 29,16 (2 CH_2) ; 26,92 (2 CH_2) ; 26,89 (CH_2) ; 26,86 (CH_2) ; 26,80 (CH_2) ; 22,65 (CH_2) ; 21,24 (CH_3) ; 14,11 (2 CH_3).

Composé 8c : 6-méthyl-1,4-dinonyl-quinoxaline-2,3-dione



$C_{27}H_{44}N_2O_2$ [M = 428,66 g/mol]

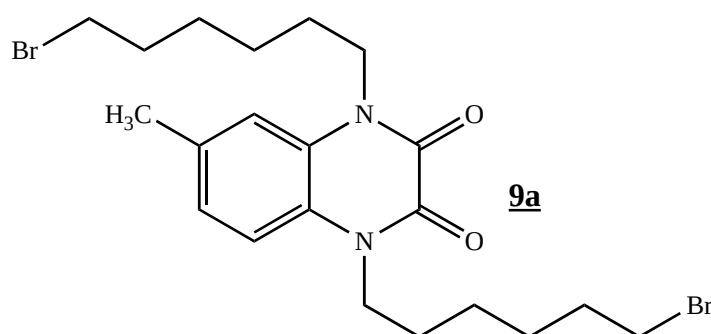
Solide blanc.

Rdt (%) = 88 % ; **Tf** = 90,5 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0,89 (m, 6H, 2CH₃) ; 1,28-1,46 (m, 24H, 12CH₂) ; 1,66-1,75 (m, 4H, 2CH₂) ; 2,24 (s, 3H, CH₃) ; 4,18 (m, 4H, 2(CH₂-N)) ; 6,93-7,15 (m, 3H, CH_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 154,21 (C=O) ; 153,87 (C=O) ; 133,92 (Cq) ; 126,60 (Cq) ; 124,72 (CH_{arom}) ; 124,46 (Cq) ; 115,49 (CH_{arom}) ; 115,01 (CH_{arom}) ; 43,16 (CH₂) ; 43,07 (CH₂) ; 31,86 (CH₂) ; 29,46 (2CH₂) ; 29,34 (2CH₂) ; 29,30 (2CH₂) ; 29,25 (2CH₂) ; 26,92 (2CH₂) ; 26,89 (CH₂) ; 26,81 (CH₂) ; 22,76 (2CH₂) ; 21,24 (CH₃) ; 14,13 (2CH₃).

Composé 9a : 1,4-bis(6-bromohexyl)-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione



C₂₁H₃₀Br₂N₂O₂ [M = 502,29 g/mol]

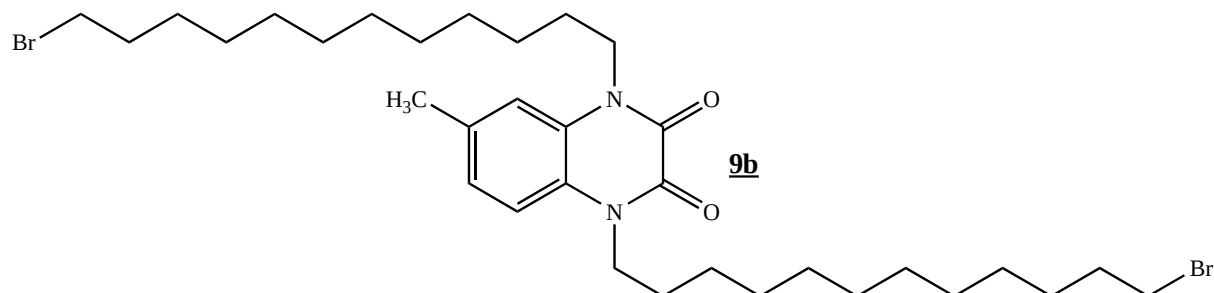
Solide blanc.

Rdt (%) = 87 % ; **Tf** = 76,8 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,58-1,92 (m, 16H, 8CH₂) ; 2,45 (s, 3H, CH₃) ; 3,43 (m, 4H, 2(Br-CH₂)) ; 4,21 (m, 4H, 2(CH₂-N)) ; 7,04-7,16 (m, 3H, CH_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 154,23 (C=O) ; 153,89 (C=O) ; 134,13 (Cq) ; 126,53 (Cq) ; 124,89 (CH_{arom}) ; 124,38 (Cq) ; 115,47 (CH_{arom}) ; 114,99 (CH_{arom}) ; 42,93 (CH₂) ; 42,86 (CH₂) ; 33,79 (CH₂) ; 33,78 (CH₂) ; 32,51 (2CH₂) ; 27,80 (2CH₂) ; 26,74 (2CH₂) ; 26,06 (2CH₂) ; 21,25 (CH₃).

Composé 9b : 1,4-bis(12-bromododecyl)-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione



C₃₃H₅₄Br₂N₂O₂ [M = 670,62 g/mol]

Solide blanc.

Rdt (%) = 85 % ; **Tf** = 59,3 °C

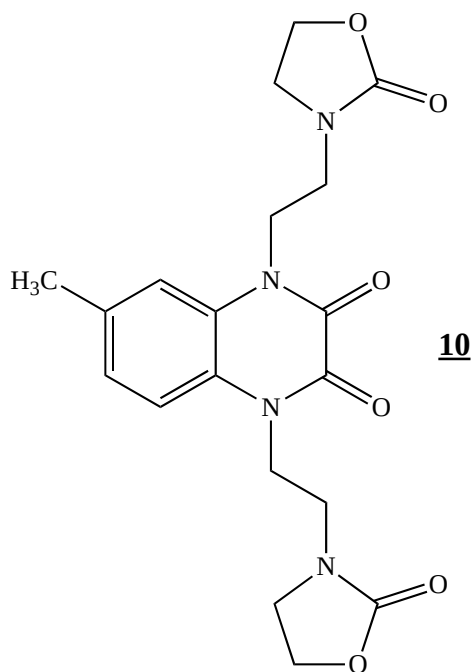
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,29 (s, 3H, 16CH₂) ; 1,39-1,45 (m, 4H, 2CH₂) ; 1,85 (m, 4H, 2CH₂) ; 2,45 (s, 3H, CH₃) ; 3,42 (t, 4H, 2(Br-CH₂), ³J = 6,9Hz) ; 4,18 (m, 4H, 2(CH₂-N)) ; 7,04-7,15 (m, 3H, CH_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 154,21 (C=O) ; 153,87 (C=O) ; 133,91 (Cq) ; 126,63 (Cq) ; 124,70 (CH_{arom}) ; 124,48 (Cq) ; 115,49 (CH_{arom}) ; 114,99 (CH_{arom}) ; 43,15 (CH₂) ; 43,06 (CH₂) ; 34,08 (2CH₂) ; 32,84 (2CH₂) ; 29,49 (CH₂) ; 29,30 (CH₂) ; 29,27 (CH₂) ; 28,75 (2CH₂) ; 28,17 (2CH₂) ; 26,91 (CH₂) ; 26,88 (2CH₂) ; 26,82 (CH₂) ; 21,12 (CH₃).

V.2.3. Synthèse d'oxazolidinone dérivée de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

À une solution de 0,3g (1,73 mmol) de la 6-méthyl-1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione dans 20 ml du DMF, on ajoute 4 éq de carbonate de potassium, 0.2 éq de bromure de tétra-n-butylammonium et 2.2éq de chlorhydrate de bis-2-chloroéthylamine, ensuite, le mélange est porté sous agitation magnétique à 80°C pendant 6h. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans du dichlorométhane. Le mélange obtenu est séparé par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/méthanol 6:1 (v/v)).

Composé 10 : 6-méthyl-1,4-bis(2-(2-oxooxazolidin-3-yl)éthyl)-quinoxaline-2,3-dione



C₁₉H₂₂N₄O₆ [M = 402,41 g/mol]

Solide blanc.

Rdt (%) = 75 % ; **Tf** = 238,4 °C

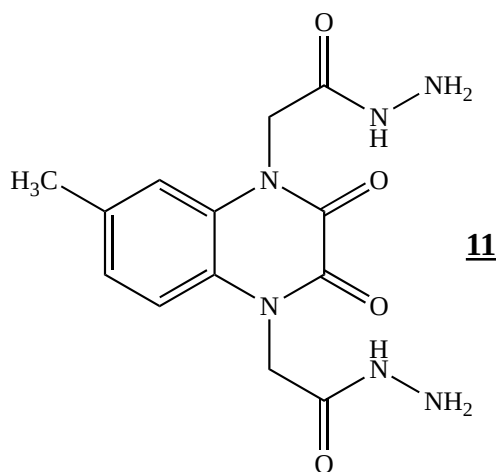
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,39 (s, 3H, CH₃) ; 3,48 (m, 4H, 2(CH₂)_{oxaz}) ; 3,68 (m, 4H, 2CH₂), 4,15 (m, 4H, 2CH₂) ; 4,35 (m, 4H, 2(CH₂)_{oxaz}) ; 7,13 (d, 1H, CH_{arom}, ³J = 7,5 Hz) ; 7,42 (d, 1H, CH_{arom}, ³J = 7,5 Hz) ; 7,45 (s, 1H, CH_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 158,52 (C=O_{oxazo}) ; 158,50 (C=O_{oxazo}) ; 154,42 (C=O_{quinox}) ; 154,11 (C=O_{quinox}) ; 134,01 (Cq) ; 126,72 (Cq) ; 125,11 (CH_{arom}) ; 124,62 (Cq) ; 115,01 (CH_{arom}) ; 115,56 (CH_{arom}) ; 62,38 (2CH₂-O_{oxazo}) ; 44,92 (2CH₂-N_{quinox}) ; 41,36 (2CH₂-N_{oxazo}) ; 41,32 (2CH₂-N_{oxazo}) ; 21,01 (CH₃).

V.2.4. Action de l'hydrazine et de l'éthylènediamine sur la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

0,3g du diester **5** est dissoute dans 30 ml d'éthanol, puis 4,1 mmoles d'hydrazine pour le composé **11**, ou l'éthylènediamine dans le cas du composé **12** sont ajoutées; le mélange est porté à reflux. Après 1 heure, le produit précipite, il est ensuite filtré puis lavé avec de l'éthanol et ensuite séché.

Composé 11 : 2,2'-(6-méthyl-2,3-dioxo-quinoxaline-1,4-diyl)-di-acétohydrazide



C₁₃H₁₆N₆O₄ [M = 320,31 g/mol]

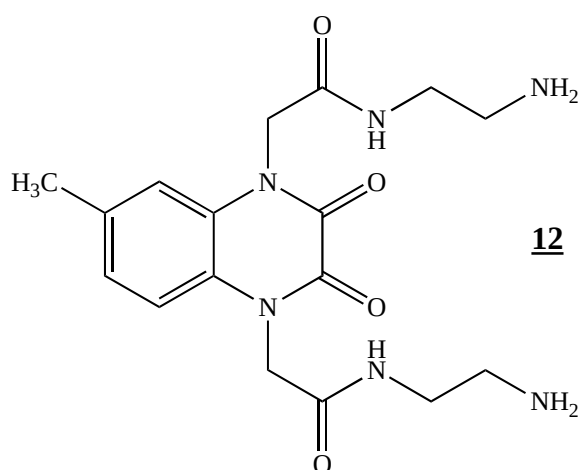
Solide blanc.

Rdt (%) = 80 % ; **Tf** = 288,5 °C

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,33 (s, 3H, CH₃) ; 4,30 (s, 4H, 2NH₂) ; 4,76 (s, 2H, CH₂) ; 4,77 (s, 2H, CH₂) ; 7,05 (m, 3H, CH_{arom}) ; 9,22 (s, 2H, 2NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 165,81 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amide}}$) ; 165,78 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amide}}$) ; 154,75 ($\text{C}=\text{O}_{\text{quinox}}$) ; 154,44 ($\text{C}=\text{O}_{\text{quinox}}$) ; 133,77 (Cq) ; 125,14 (Cq) ; 125,01 (CH_{arom}) ; 124,93 (Cq) ; 115,78 (CH_{arom}) ; 115,38 (CH_{arom}) ; 44,96 ($2\text{CH}_2\text{-N}$) ; 21,03 (CH_3).

Composé 12 : 2,2'-(6-méthyl-2,3-dioxo-quinoxaline-1,4-diyl)-bis(*N*-(2-aminoéthyl)acétamide)



$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$ [$M = 376,42 \text{ g/mol}$]

Solide blanc.

Rdt (%) = 72 % ; Tf = 247,6 °C

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,27 (s, 3H, CH_3) ; 2,56 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{-NH}_2$) ; 3,08 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{-N}$) ; 3,4 (s, 4H, 2NH_2) ; 4,78 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{quinox}}$) ; 4,79 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{quinox}}$) ; 7,04-7,10 (m, 3H, CH_{arom}) ; 8,17 (m, 2H, 2NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 166,45 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amide}}$) ; 166,42 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amide}}$) ; 154,64 ($\text{C}=\text{O}_{\text{quinox}}$) ; 154,34 ($\text{C}=\text{O}_{\text{quinox}}$) ; 133,71 (Cq) ; 127,21 (Cq) ; 125,17 (CH_{arom}) ; 124,89 (Cq) ; 115,83 (CH_{arom}) ; 115,43 (CH_{arom}) ; 46,07 ($2\text{CH}_2\text{-N}$) ; 42,84 ($2\text{CH}_2\text{-N}$) ; 41,63 ($2\text{CH}_2\text{-N}$) ; 21,00 (CH_3).

Références Bibliographiques

- 1- T. Kiyoshi, T. Hideki, T. Kozo, S. Masahiko, M. Keiryu, **(1992)**, *J.Heterocyclic., Chem*, 29, 771.
- 2- A.M. Snee, M.A. Wuonola, R.J. McRipley, L. Zajac, M.J. Zawada, P.T. Bartholomew, W.A. Gregory, M. Forbes, **(1987)**, *Antimicrob. Agents Chemother*, 31, 1791-1797.
- 3- C.W. Ford, G.E. Zurenko, M.R. Barbachyn, **(2001)**, *Curr. Drug. Targets Infect. Disord*, 1, 181-199.
- 4- Swaney S.M, Aoki H, Ganoza M.C, Shinabarger D.L, **(1998)**, *Antimicrob Agents Chemother*, 42, 3251-5.
- 5- I. Cherif Alaoui, Y. Kandri Rodi, A.Haoudi, E.M. Essassi & S. Obbade, **(2010)**, *J. Mar. Chim. Heterocycl*, 9, 68-73.
- 6- Rewcastle. G.W, Denny. W.A, Bridges. A.J, Zhou. H, Cody. D.R, McMichael. A, Fry. D.W, **(1995)**, *J. Med. Chem*, 1995, 38, 3482.
- 7- Campiani. G, Cappelli. A, Nacci. V, Anzini. M, Vomero. S, Hamon. M, Cagnotto. A, Fracasso. C, Uboldi. C, Caccia. S, Consolo. S, Mennini. T, **(1997)**, *J. Med. Chem*, 40, 3670.
- 8- Luger. P, Malkowski. J, Skrabal. P, **(1977)**, *Helv. Chim. Acta*, 60, 1545.
- 9- Nasielski. J, Rypens. C, **(1994)**, *J. Phys. Org. Chem*, 7, 545.
- 10- Kim. H.S, Kurasawa. Y, Yoshii. C, Masuyama. M, Takada. A, Okamoto. Y, **(1990)**, *J. Heterocycl. Chem*, 27, 1111.
- 11- Kim. H.S, Nam. S.H, Kurasawa. Y, **(1990)**, *Taehan Hwahakhoe Chi*, 34, 469.
- 12- Kim. H.S, Kurasawa. Y, Takada. A, **(1989)**, *J. Heterocycl. Chem*, 26, 1511.
- 13- Kim. H.S, Kurasawa. Y, Takada. A, **(1989)**, *J. Heterocycl. Chem*, 26, 871.
- 14- Kim. H.S, Kurasawa. Y, Yoshii. C, Masuyama. M, Takada. A, Okamoto. Y, **(1990)**, *J. Heterocycl. Chem*, 27, 1119.
- 15- Benzeid. H, **(2010)**, Synthèse de nouvelles quinoxalines et évaluation de leurs propriétés antitumorales et fluorescentes, Thèse de doctorat, Faculté des Sciences Rabat.

Chapitre III :

Synthèse de nouvelles molécules polyhétérocycliques dérivées de la 6- méthyl-quinoxaline-2,3-dione par cycloaddition dipolaire-1,3

I. Introduction

Dans le domaine de la chimie organique, les noyaux hétérocycliques constituent une pièce maîtresse dans la synthèse de molécules présentant une activité biologique et/ou activité thérapeutique. Les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 constituent une catégorie de réactions permettant l'obtention d'une large gamme de composés hétérocycliques pentagonaux¹, permettant la préparation des isoxazolines et des 1,2,3-triazoles de structures chimiques diversifiées.

En 1963, Huisgen¹ fut le premier chercheur à diriger des travaux de recherche approfondis sur les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 permettant la synthèse des 1,2,3-triazoles en utilisant des dipôles et des dipolarophiles.

Afin d'étudier la régiosélectivité de ce type de réactions, plusieurs méthodes ont été développées mettant en jeu des métaux de transition. On peut citer la réaction de cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre(I) et celles découvertes par Rostovtsev et coll.² et Tornøe et coll.³ au début de ce siècle. Cette méthode a été connue sous le nom de chimie «click» a permis d'accélérer la réaction de manière considérable et d'obtenir sélectivement le 1,4-triazole parmi l'un des deux isomères possibles.

Ainsi, ce chapitre sera dédié à la synthèse de nouvelles molécules par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 associant les oxydes de nitriles et les azides en présence de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione et ce dans le but d'obtenir de nouvelles molécules polyfonctionnelles susceptibles de présenter des activités biologiques importantes.

II. Cycloaddition dipolaire-1,3 avec les nitriles oxydes

II.1. Intérêt biologique des isoxazolines

Les isoxazolines sont des hétérocycles à cinq atomes comportant des atomes d'oxygène et d'azote voisins ainsi qu'une liaison double sur l'azote, formant une classe importante de pharmacophores présents dans de nombreux agents thérapeutiques, et présentent des propriétés biologiques importantes.

En 2005, Hwang et coll.⁴ ont synthétisé une isoxazoline utilisée comme herbicide contre une plante parasite se trouvant dans les cultures de riz (figure 48).

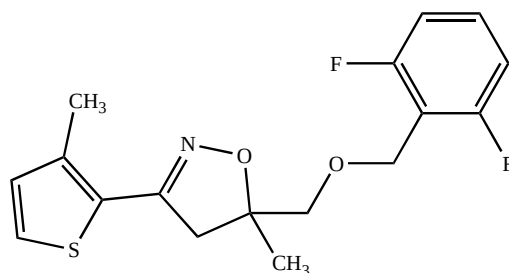


Figure 48 : Herbicide antiparasitaire contenant un motif isoxazoline.

Des isoxazolines contenues dans des structures tricycliques ont aussi démontré une activité pharmacologique importante. En effet, l'isoxazoline représentée dans la figure 49 a été développée pour surpasser l'effet antidépresseur du Napamezole au niveau des récepteurs de la sérotonine.⁵

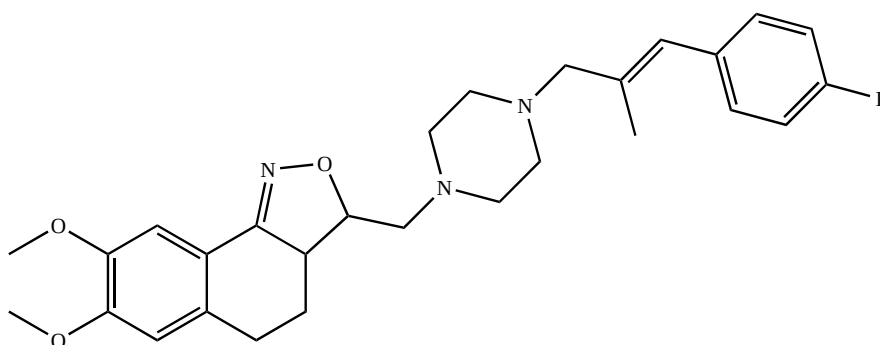


Figure 49 : Isoxazoline tricyclique ayant un effet antidépresseur.

La synthèse des isoxazolines par cycloaddition dipolaire-1,3 a été aussi utilisée pour la génération de nouveaux dérivés synthétiques de nucléosides inhibant l'activité du virus de l'herpès⁶ (figure 50)

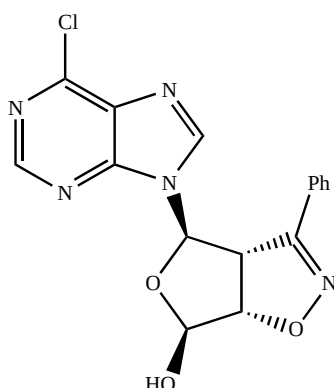


Figure 50 : Isoxazoline à base de nucléoside agissant sur l'herpès.

II.2. Synthèse des isoxazolines par cycloaddition dipolaire-1,3

II.2.1. Les nitriloxydes (oximes)

Les oxydes de nitrile sont des dipôles-1,3 très efficaces vis-à-vis des doubles et triples liaisons^{7,8,9}.

Ils sont généralement générés *in situ*, car ils ont une forte tendance à se dimériser ou à se polymériser en se transformant en isocyanate et en 2-oxyde-1,2,5-oxydiazolefuroxane¹⁰.

Les oximes peuvent être préparées par action de l'hydroxylamine sur les aldéhydes. En milieu réactionnel basique et biphasique, l'oxime est converti *in situ* pour réagir avec le dipolarophile dans la phase organique (schéma 92).

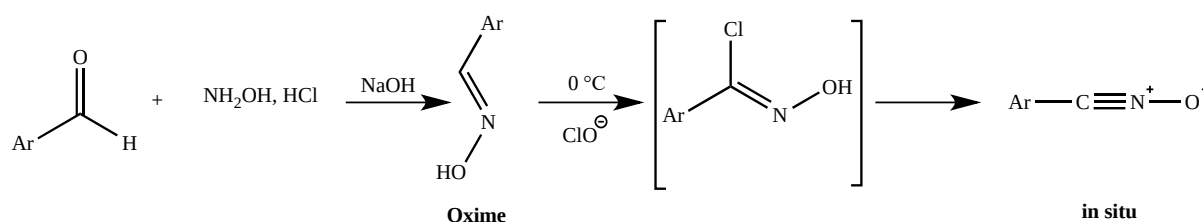


Schéma 92 : Réaction de préparation des oximes.

II.2.2. Réactions de cycloaddition d'oxyde de nitrile conduisant à des isoxazolines

Parmi les plus anciennes réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 engageant les oxydes de nitrile, on peut citer celle décrite par Albini et coll.¹¹ utilisant comme dipolarophile l'allylamine, et conduisant exclusivement à un seul régioisomère (schéma 93).

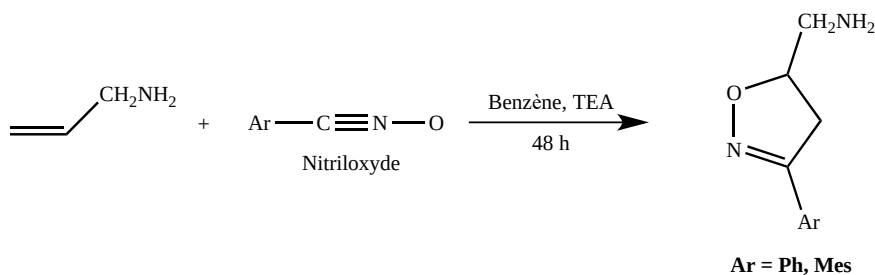
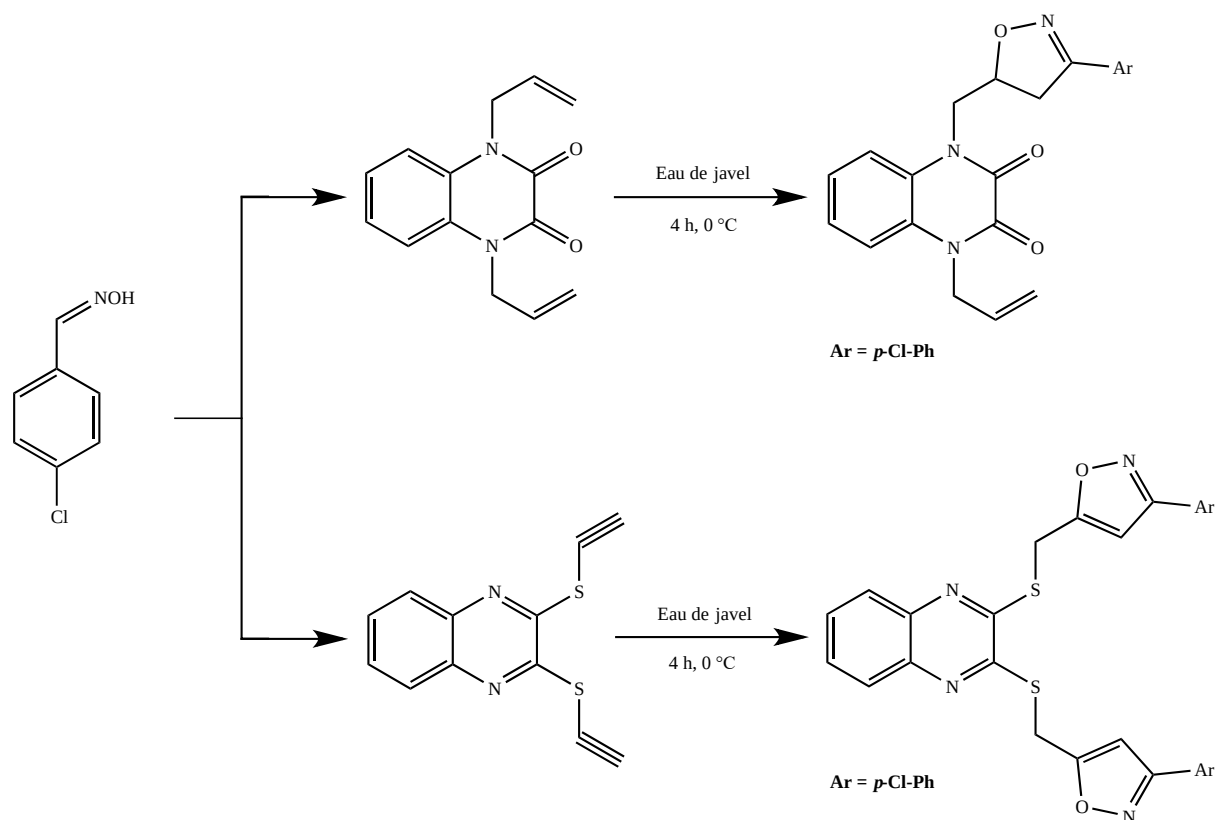
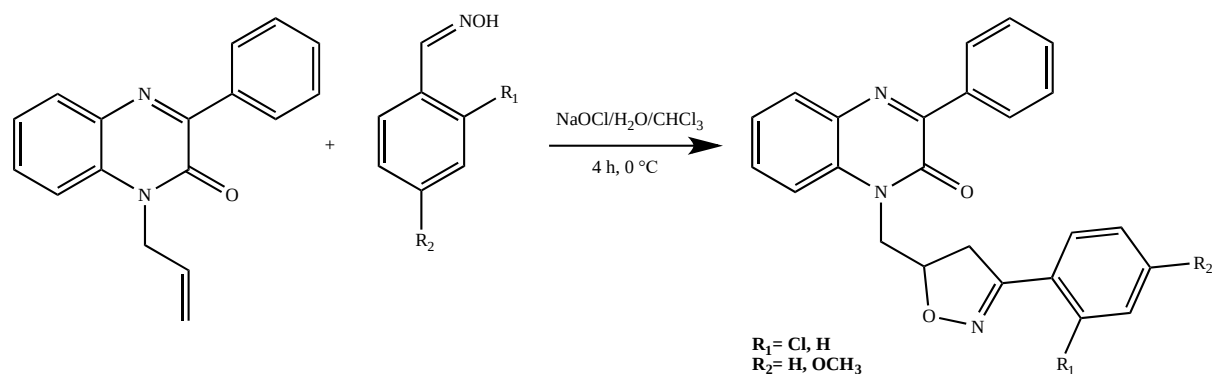


Schéma 93 : Synthèse des isoxazolines à partir de l'allylamine.

Concernant les réactions de cycloaddition des oximes sur les quinoxalines, Mustaphi et coll.^{12,13} ont étudié l'action du *p*-chlorobenzaldoxime sur la 1,4-diallylquinoxaline-2,3-dione et la 2,3-bis(propargyl-2-thio)quinoxaline. Dans les mêmes conditions opératoires, les résultats issus des deux réactions sont tout à fait différents, du fait que dans le premier cas, une seule double liaison allylique a été attaquée, tandis que dans le deuxième cas, les deux triples liaisons ont été engagées dans la réaction (schéma 94).



En se référant aux travaux de Benzeid¹⁴ faisant réagir la 1-allyl-3-phénylquinoxaline-2-one avec le *p*-méthoxybenzaldoxime puis avec l'*o*-chlorobenzaldoxime dans un milieu biphasique en utilisant le mélange chloroforme/eau à 0°C, un seul cycloadduit a été obtenu (schéma 95).



II.3. Synthèse d'isoxazolines dérivées de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à la réactivité des oxydes de nitrile vis-à-vis des doubles liaisons carbone-carbone du dérivé allylique de la N,N-diallyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione (composé **6a**).

II.3.1. Synthèse des oximes

Les oximes utilisées dans ces réactions ont été obtenues par action des benzaldéhydes para substitués ($R = H, Cl, OCH_3$) avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de NaOH¹⁵ (schéma 96), ainsi qu'une oxime commerciale la 4-pyridine-aldoxime.

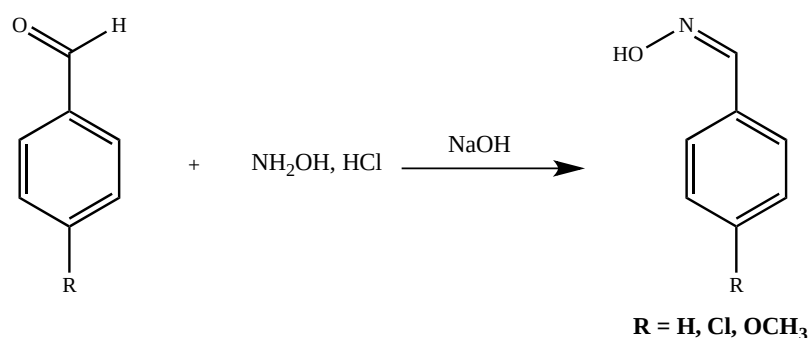


Schéma 96 : Réaction de préparation des oximes.

II.3.2. Action des oximes sur la 1,4-diallyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione (**28a**)

a)- Action de la 4-pyridine-aldoxime :

Le 1,4-diallyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione a été mis en réaction avec la 4-pyridine-aldoxime générant la 4-pyridinenitrile oxide *in situ*, grâce à l'action de l'eau de javel. La durée de la réaction est de 4 heures en un milieu biphasique chloroforme/eau à 0°C. Seul le produit **13** (schéma 97) issu d'une monocyclisation a été obtenu dont on a pas pu déterminer exactement la position du produit obtenu issu du dipolarophile.

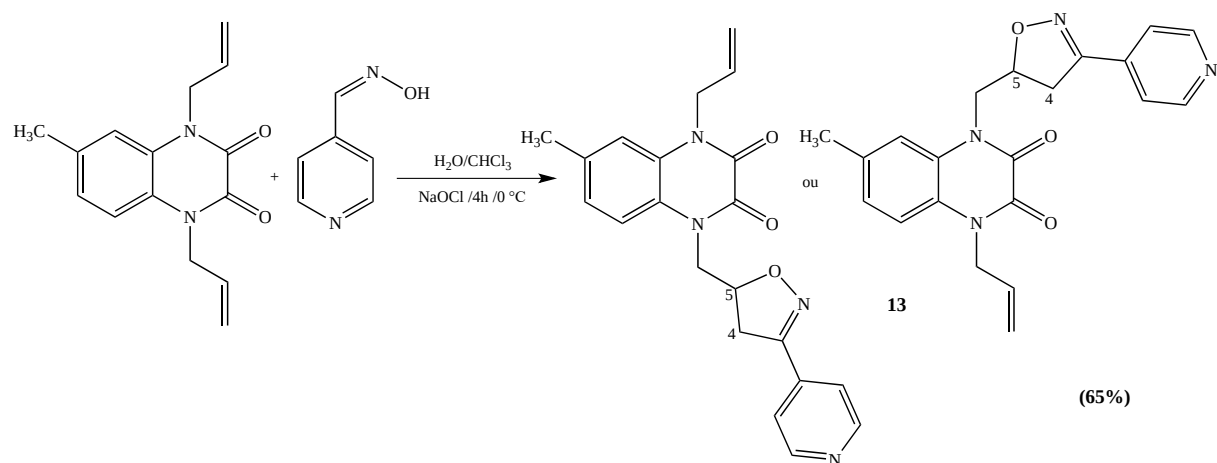


Schéma 97 : Synthèse d'isoxazolines à partir de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione.

Le composé **13** obtenu résulte donc d'une réaction sélective car les deux autres sites dipolarophiles à savoir, l'une des doubles liaisons C=C du groupe allyle et C=O existant sur le cycle quinoxalinique n'ont pas été affectées. De même, la réaction est régiospécifique puisqu'elle conduit à un seul régioisomère correspondant à l'attaque de l'atome d'oxygène du dipôle sur le carbone le moins hydrogéné du groupe allyle¹⁶.

L'analyse du composé **13** par RMN ^1H révèle particulièrement la présence de deux signaux presque de même intensité à 2,43 et 2,45 ppm attribuable au CH_3 porté par l'aromatique (signal dédoublé). D'autres raies caractéristiques du CH_2 du cycle isoxazoline (les deux protons diastéréotopes) apparaissent sous forme de « dd » chacun à 3,42 et 3,53 ppm, et un autre « ddt » à 5,93 ppm correspondant au proton de la double liaison du groupement allyle $\text{CH}=\text{CH}_2$. On note également, la présence des signaux relatifs aux groupements méthylènes portés par les atomes d'azote en position 1 et 4 de la quinoxaline entre 4,3 et 4,9 ppm (figure 51).

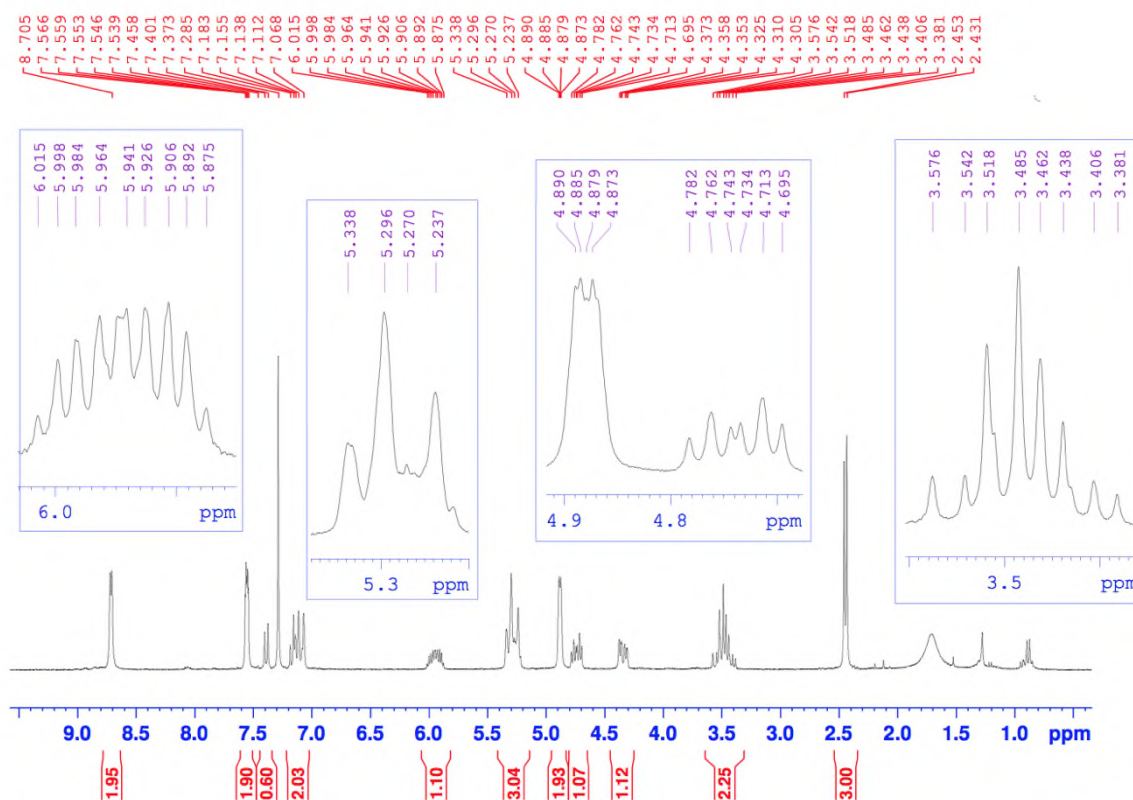


Figure 51 : Spectre RMN ^1H du composé **13** (CDCl_3).

Sur le spectre RMN ^{13}C du composé **13**, on peut noter principalement, la présence des signaux relatifs aux déplacements chimiques des carbones isoxazoliniques en positions 4 et 5 qui apparaissent respectivement à 38,1 et 79,27 ppm (figure 52).

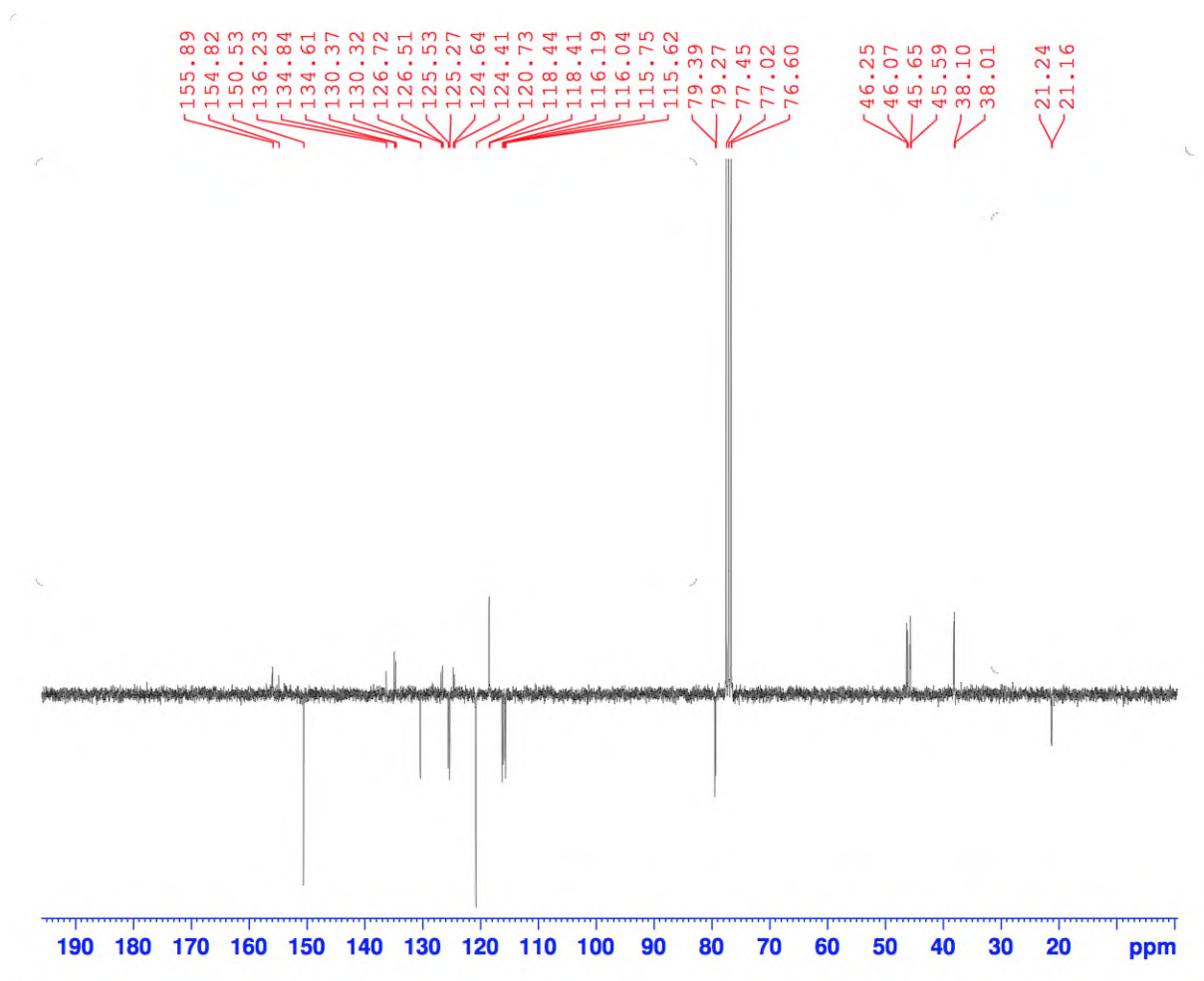


Figure 52 : Spectre RMN ^{13}C du composé **13** (CDCl_3).

L'analyse spectrale du composé **35** montre l'apparition d'un dédoublement de l'ensemble des signaux enregistrés, dû à l'interaction du méthyle avec le support moléculaire auquel il est attaché et aussi avec les groupements N-alkylés. Ce dédoublement peut probablement être lié à une rotation lente du CH_3 à $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ se traduisant par un équilibre entre deux conformations A et B.

Pour mieux expliquer ce phénomène de dédoublement de signal, nous avons effectué une RMN dynamique du ^1H reprenant le spectre du composé **13** à des températures variables (25, 50 et $80\text{ }^\circ\text{C}$ dans le DMSO-d_6). Il est à noter que l'allure du spectre RMN dépend de la variation de la température montrant un profil différent de celui de départ (figure 53) :

- à température ambiante, le spectre de RMN du composé **13** donne un signal dédoublé sous forme de deux singulets à 2,36 et 2,37 ppm attribuable aux 3 atomes d'hydrogène du groupement méthyle en utilisant le DMSO-d_6 comme solvant.
- Lorsque la température augmente, on favorise la rotation rapide de CH_3 autour de sa liaison avec l'aromatique du support moléculaire et les deux signaux commencent à

coalescer à partir de la température de 50 °C jusqu'à atteindre la température de coalescence $T_c = 80$ °C. Ainsi, les deux singulets coalescent en un seul signal à 2,38 ppm ($T_c = 80$ °C) au lieu de deux signaux à la température de 25 °C (2,36 et 2,37 ppm).

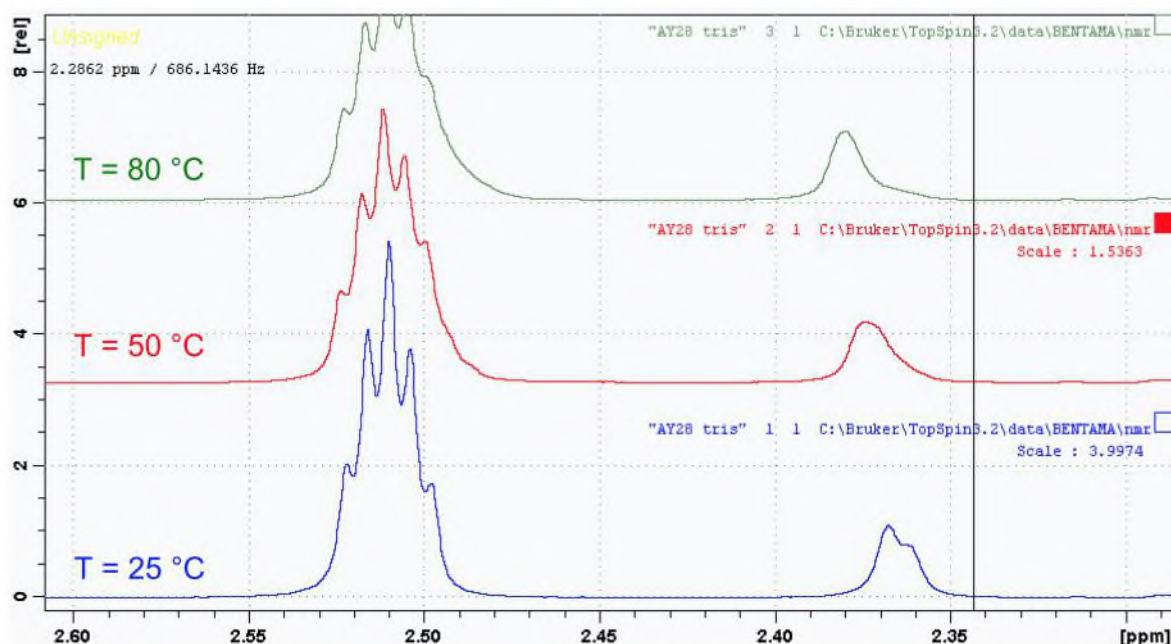


Figure 53 : Allure du spectre RMN ^1H du composé **13** à 25, 50 et 80 °C (DMSO- d_6).

b)- Action des aryloximes :

La déshydrohalogénéation de la 4-méthoxybenzaldoxime, 4-chlorobenzaldoxime et du benzaldoxime avec de l'eau de javel qui génère les oxydes de nitriles correspondants pouvant réagir par la suite avec le dipolarophile **6a** dans les mêmes conditions de la réaction précédente, pour donner dans chaque cas un seul cycloadduit **14a** et **14b** et **14c** (schéma 98).

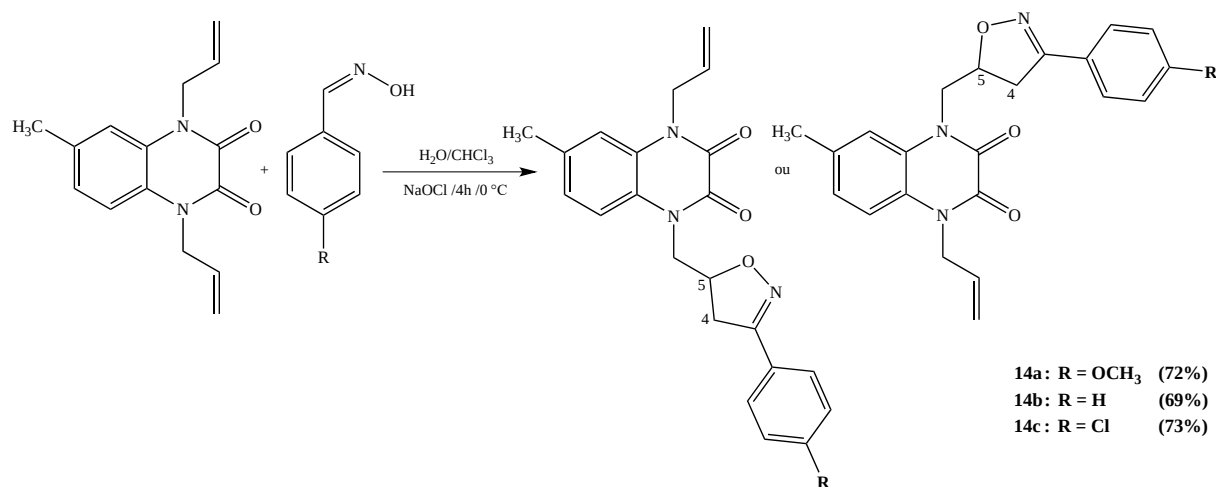


Schéma 98 : Synthèse d'isoxazoline à partir de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione et d'aryloximes.

Comme précédemment, nous n'avons obtenu qu'un seul régioisomère dans les trois réactions, et les structures des différents produits **14a**, **14b** et **14c** ont été confirmées grâce aux méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H et ^{13}C .

Ainsi, le spectre RMN ^1H du composé **14a** (figure 54), révèle la présence des signaux relatifs aux deux protons diastéréotopes de CH_2 du cycle isoxazoline qui apparaissent sous forme de « dd » chacun à 3,43 et 3,52 ppm, un autre multiplet à 5,15 ppm relatif au proton isoxazolinique. On peut noter également, la présence d'un signal intégrant les protons du groupement $\text{CH}_3\text{-O}$ sous forme de singulet à 3,85 ppm.

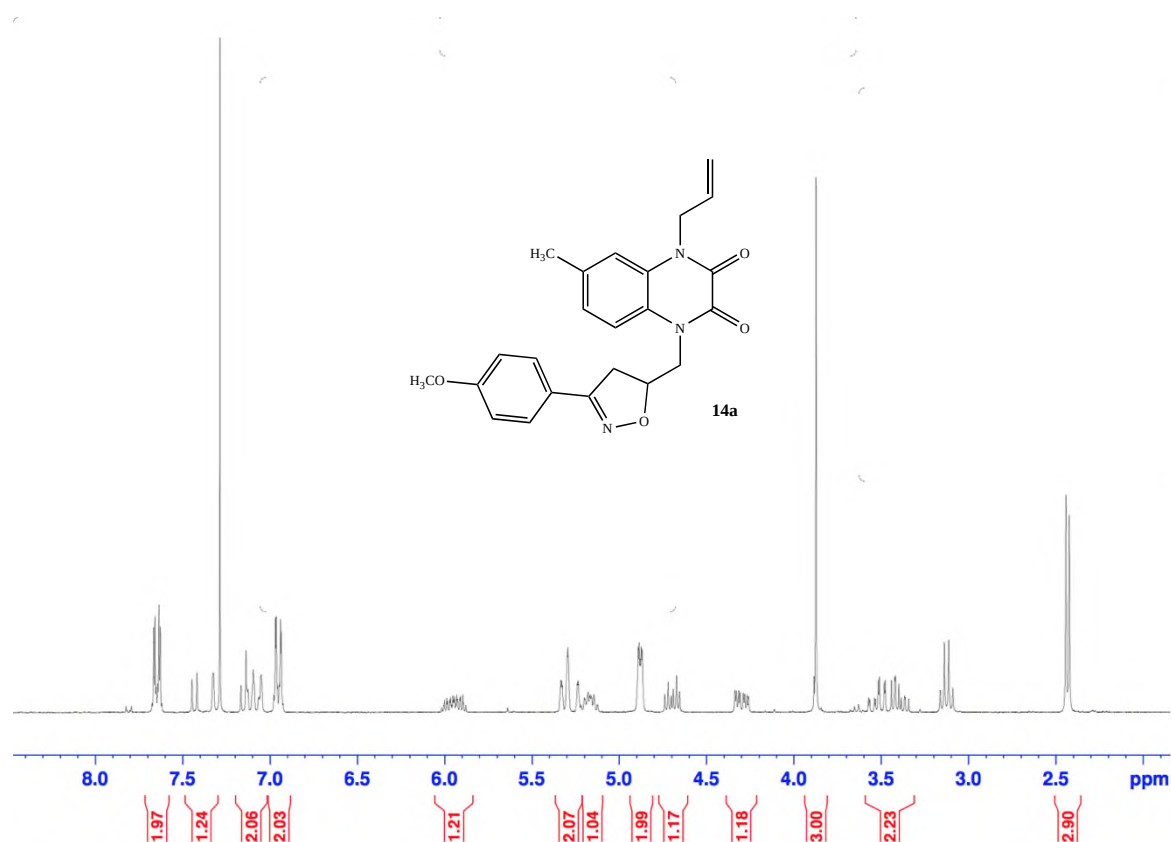


Figure 54 : Spectre RMN ^1H du composé **14a** (CDCl_3).

Sur le spectre ^{13}C du composé **14a** (figure 55), on peut relever la présence d'un signal relatif au groupement méthylène du cycle isoxazoline à 39,26 ppm, un signal correspondant au CH isoxazolinique à 78,25 ppm, et un signal qui apparaît à 55,40 ppm attribuable au carbone du groupement méthoxy $\text{CH}_3\text{-O}$.

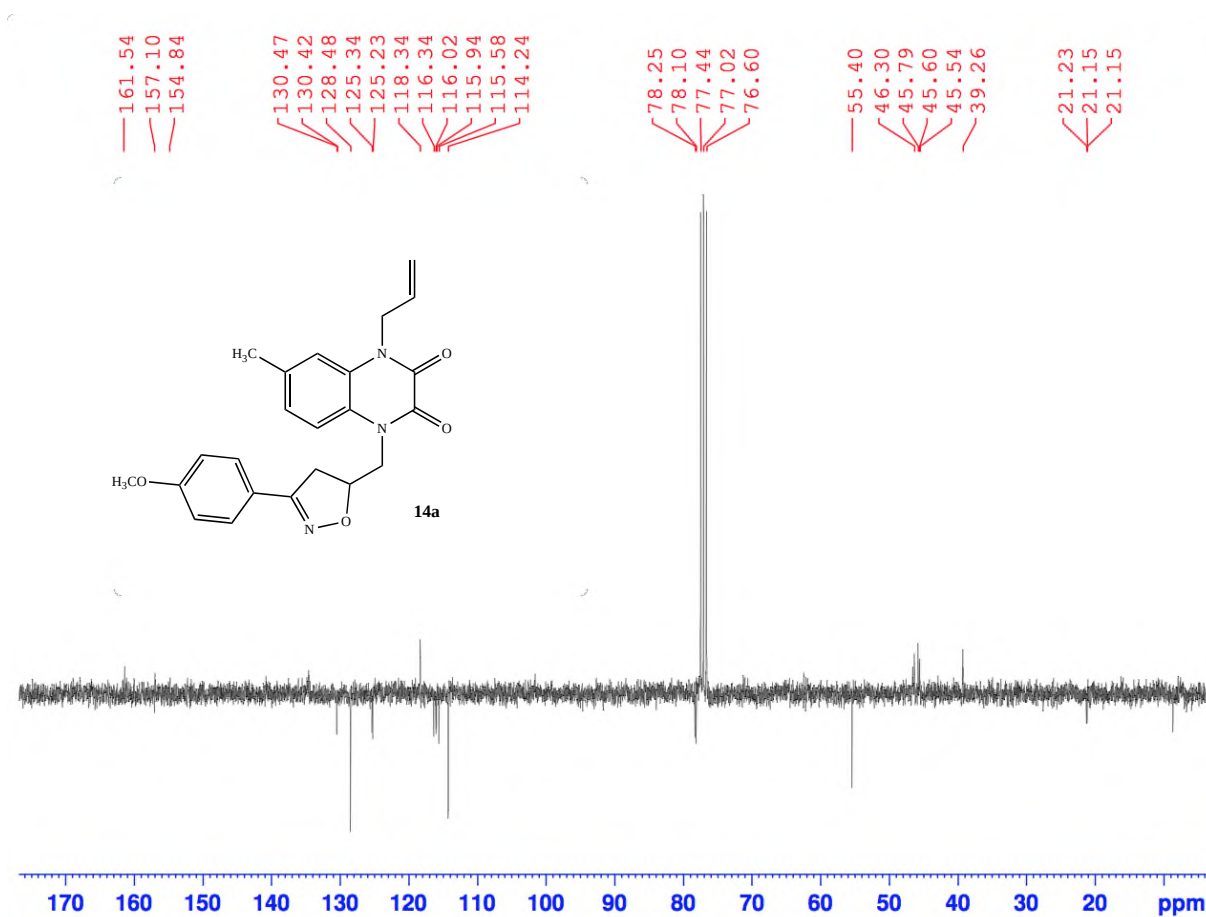


Figure 55 : Spectre RMN ^{13}C du composé **14a** (CDCl_3).

Nous avons remarqué que les spectres RMN ^1H et ^{13}C des composés **14a**, **14b** et **14c** présentent aussi un dédoublement sur l'ensemble des signaux enregistrés, et cela peut probablement être expliqué par une rotation lente du groupement CH_3 à se traduisant par un équilibre entre deux conformations A et B.

III. Cycloaddition dipolaire-1,3 avec les azides

III.1. La chimie click

En chimie organique, la synthèse de composés hétérocycliques est très recherchée, dans la mesure où l'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de molécules d'intérêt chimique et pharmacologique¹⁷. Il est devenu donc indispensable de développer de nouvelles voies de synthèse permettant d'accéder rapidement à divers composés hétérocycliques. Depuis sa découverte la chimie « click » constitue une méthode de synthèse de choix très répandue pour la préparation des hétérocycles, car elle regroupe un ensemble de réaction ayant pour principaux avantages d'être rapides, régiospécifiques et donnant de grands rendements (figure 56).

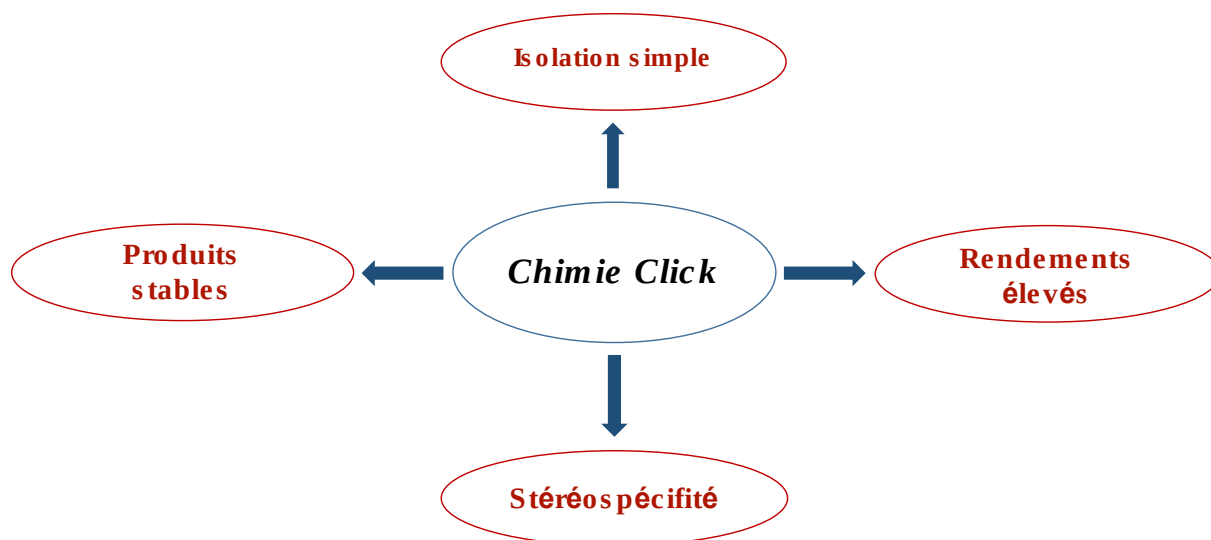


Figure 56 : Critères définissant la Chimie Click.

Le concept de la «Chimie Click» suscite de plus en plus l'engouement des chercheurs, en témoigne le grand nombre de travaux de recherche est disponible sur ce sujet. En 2003, Kolb et coll.¹⁸ ont présenté une revue scientifique qui soulignait la nature particulière de la chimie du triazole en mettant l'accent sur l'utilisation potentielle de la réaction dans des études biochimiques allant de la découverte et l'optimisation jusqu'au marquage de systèmes biologiques tels que les protéines et les nucléotides. Ainsi la notion de la chimie « click » englobe plusieurs familles de transformations chimiques :

- Les cycloadditions, en particulier les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires, et aussi les réactions du type Diels-Alder.
- Les réactions nucléophiles d'ouverture de cycles, et en particulier les hétérocycles tels que les époxydes, les aziridines, les sulfates cycliques, et les sulfamides cycliques.
- La chimie des carbonyles, de type "non-aldol" (formation d'urées, de thiourées, d'hétérocycles aromatiques, d'éthers d'oximes, d'hydrazones et d'amides).
- Les réactions d'addition sur des liaisons multiples carbone-carbone, en particulier les réactions d'oxydation telles que l'époxydation, la dihydroxylation.

Cependant, ces dernières réactions ont rapidement été éclipsées par la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le Cu(I) entre un alcyne et un azoture (CuAAC) découverte en 2002 par les équipes de Rostovtsev et coll.² et Tornøe et coll.¹⁹. Sa simplicité et sa fiabilité font d'elle l'objet d'un grand nombre de publications dans le domaine.

III.2. La cycloaddition dipolaire-1,3 azoture-alcyne catalysée par le Cuivre (I) (CuAAC)

la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne vrai et un azide, conduisant à la formation d'un 1,2,3-triazole, est l'exemple le plus rencontré de chimie click. En effet, La cycloaddition dipolaire de Huisgen permet d'obtenir de manière rapide, reproductible et quantitative une grande variété d'hétérocycles à cinq membres, les conditions classiques de cette réaction nécessitent des températures élevées, des temps de réactions longs et conduisent à un mélange de deux produits triazoles isomères disubstitués 1,4 et 1,5 (figure 57)^{20,21}.

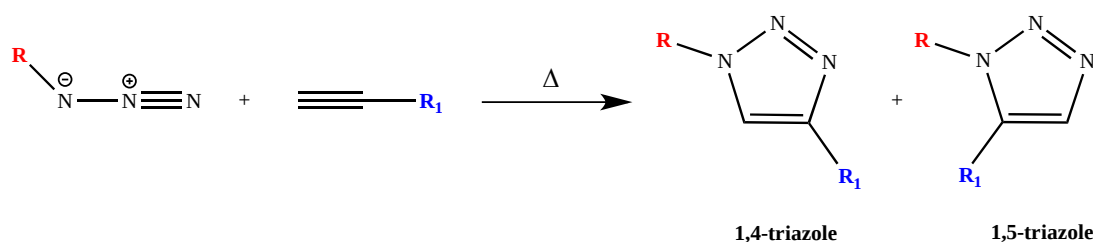


Figure 57 : Cycloaddition dipolaire-1,3 azoture/alcyne de Huisgen.

L'utilisation de cuivre (I) comme catalyseur a donné naissance à la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC). Cette réaction permet d'obtenir exclusivement le 1,2,3- triazole 1,4-disubstitué avec un rendement élevé et diminue considérablement le temps et la température de réaction (figure 58).

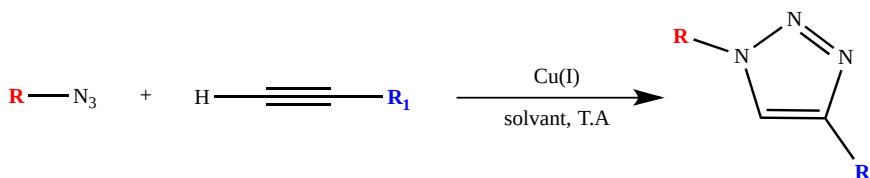
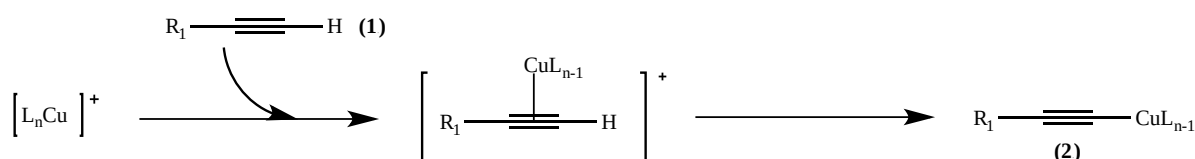


Figure 58 : Cycloaddition sélective catalysée par le cuivre (I)

III.2.1. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I) a été proposé par Himo et coll.²², il est composé de cinq étapes principales détaillées dans la figure 59 :

Étape A: L'alcyne (**1**) forme un complexe avec le cuivre puis un acétylénure de cuivre (**2**) par déprotonation de l'alcyne de la manière suivante:



Étape B: L'atome de cuivre active la fonction azoture, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire (3).

Étape C: L'attaque du carbone 2 de l'acétylénure sur l'azote 3 de l'azoture pour donner le métallacycle à 6 chaînons (4).

Étape D: La contraction du métallacycle (4) conduit au dérivé cuivre-triazole (5).

Étape E: Enfin, la protonation du dérivé cuprate de triazole permet d'isoler le composé triazolique 1,4-disubstitué (6) souhaité et de régénérer le catalyseur de cuivre.

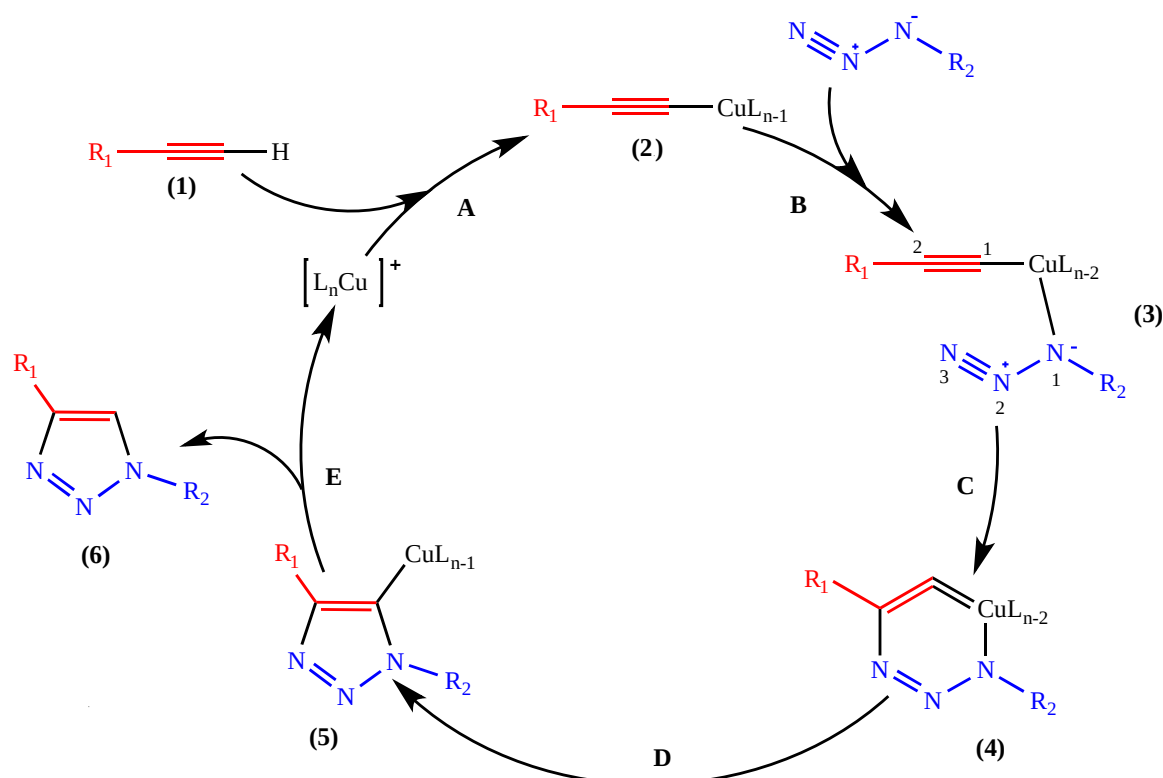


Figure 59 : Mécanisme de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre (I).

III.2.2. Limitations de la cycloaddition azoture/alcyne catalysé par le cuivre (I)

La réaction de cycloaddition CuAAC est une réaction fiable et efficace. Il existe désormais des réactions secondaires qui peuvent limiter son rendement et provoquer la formation de sous-produits, telles que l'homo-couplage de deux fonctions alcynes terminales, également catalysé par le cuivre qui peut empêcher la réalisation de certaines réactions de CuAAC²³.

Le faible nombre de travaux de recherche concernant la cycloaddition azide-alcyne avant les années 2000 peut s'expliquer en partie par le phénomène d'azidophobie, dû au caractère inflammable, voire explosif, de certains dérivés azotures. En effet, suivant l'exemple de l'azide d'hydrogène, de nombreux composés azides se décomposent en libérant de l'azote sous l'effet

de la pression ou de la chaleur. Il est important de signaler également que certains azides organiques de faible taille peuvent se décomposer de façon explosive. Dans la catégorie des composés azides synthétisés mais potentiellement explosifs on trouve le triazidotrinitrobenzène (a), l'azidotétrazole (b), le diazidométhane (c) et l'azidométhane (d) (figure 60)²⁴. Cependant, il est possible que d'autres dérivés azide de faible masse molaire puissent également se décomposer de façon imprévisible.

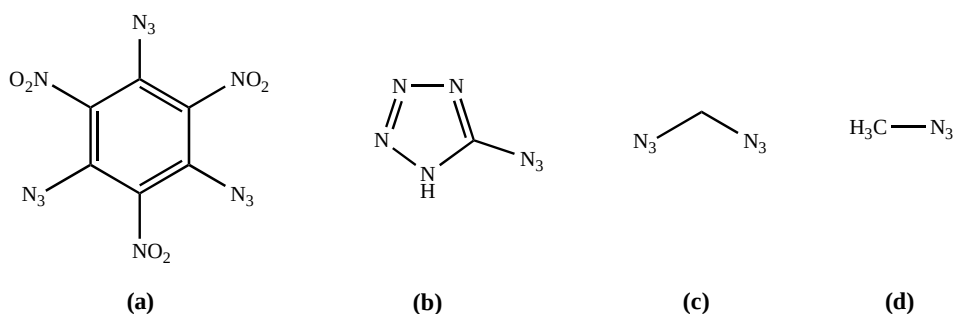


Figure 60 : Exemples d'azotures potentiellement explosifs.

Au niveau du laboratoire, il est impératif de prendre des précautions particulières lors de la manipulation de l'azoture de sodium (NaN_3), un produit très utilisé dans la préparation des azotures mais qui est très toxique et peut être absorbé par contact direct avec la peau.

III.2.3. Facteurs influençant la réaction de cycloaddition azoture/alcyne catalysée par le cuivre (I).

Plusieurs paramètres peuvent être pris en considération pour la réalisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre (I).

- **Influence du solvant**

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 peut être réalisée dans différents solvants polaires ou apolaires, quelle que soit l'origine des sels de cuivre (I), ainsi que la nature des azotures et des alcynes employés. Le mélange tert-butanol/eau est le plus couramment rencontré, mais on trouve également d'autres solvants tels que le toluène, le tétrahydrofurane, l'acétone, le chloroforme, ou encore l'acétonitrile. Plusieurs études montrent que l'eau joue un rôle important au cours de cette réaction. Les réactions de la chimie « clic » peuvent fonctionner dans l'eau, même lorsque un ou plusieurs réactifs ou produits apparaissent insolubles dans ce milieu.

Le tableau 4 résume les principaux systèmes [catalyseur-solvant] cités dans la majorité des publications de chimie click. Meldal et coll.²⁵ ont, par ailleurs, établi la liste des sources de Cu (I) utilisées entre 2001 et 2008 ainsi que les conditions expérimentales associées.

Tableau 4 : Principaux systèmes catalytiques pour la CuAAC.

Degré d'oxydation initial	Catalyseurs (0.25-2 mol%)	Agent réducteur ou oxydant	Bases additionnelles	Solvants
Cu(II)	CuSO ₄ .5H ₂ O	Ascorbate de sodium	Aucune	1:1 H ₂ O : t-BuOH 1:1 H ₂ O : EtOH
Cu(I)	CuI CuBr [Cu(PPh ₃) ₃ Br]	Aucun	Triéthylamine 2,6-lutidine DIPEA PMDETA	DMF THF Toluène MeCN
Cu(0)	Cuivre métallique Poudres/ nanoparticules	Sel d'ammonium	Aucune	2:1 H ₂ O: t-BuOH

- **Effets stériques et électroniques**

La cycloaddition dipolaire CuAAC n'est pas affectée par la nature et les effets électroniques apportées par les groupements fonctionnels des azotures ou des alcynes, par exemple, des azotures portant des groupements riches ou pauvres en électrons, et des substituants aliphatiques ou aromatiques, réagissent bien avec des alcynes terminaux variablement substitués^{26,27,28}.

- **Sources du cuivre (I)**

La littérature propose plusieurs méthodes permettant d'obtenir des ions Cu(I) dans le mélange réactionnel :

Réduction *in situ* de sels de Cu(II) :

C'est la méthode la plus utilisée car elle ne nécessite pas d'addition d'une base, elle consiste en la réduction *in situ* des sels de cuivre (II) apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate CuSO₄.H₂O ou l'acétate de cuivre Cu(OAc)₂, et nécessite l'introduction d'un agent réducteur, généralement l'ascorbate de sodium²⁹.

Oxydation du cuivre métallique Cu(0) :

Une autre façon pour générer le cuivre(I) est l'oxydation du cuivre métallique. C'est une procédure qui consiste à ajouter un large excès de tournure de cuivre au mélange azide/alcyne. Cependant, cette méthode nécessite un temps de réaction long ainsi qu'une grande quantité de cuivre^{30,31}.

Utilisation directe du sel de Cu(I) :

Cette dernière méthode apparaît comme la plus sensible aux conditions réactionnelles. Elle s'est avérée complexe en raison d'un possible couplage entre deux fonctions propargyliques.

Généralement le cuivre(I) est apporté sous forme d'iodure CuI, ou encore par des complexes de cuivre tels que $[\text{Cu}(\text{OTf})(\text{C}_6\text{H}_6)]$, $[\text{Cu}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Br}]^{32}$. Cette approche nécessite la présence d'une base azotée telle que la triéthylamine, la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA), la pyridine.

III.3. Les 1,2,3-triazoles

III.3.1. Intérêt biologique

Les 1,2,3-triazoles sont des hétérocycles penta-atomiques d'origine synthétique et n'existent pas à l'état naturel. Ils constituent une classe de composés très recherchée du fait de leurs diverses applications dans différents domaines³³. En effet, on les trouve comme agent anticancéreux tel que le carboxyamidotriazole (CAI)³⁴, ou encore comme antibiotique de type inhibiteur de bêta-lactamase, par exemple, le Tazobactam et la Céfatrizine³⁵ (figure 61).

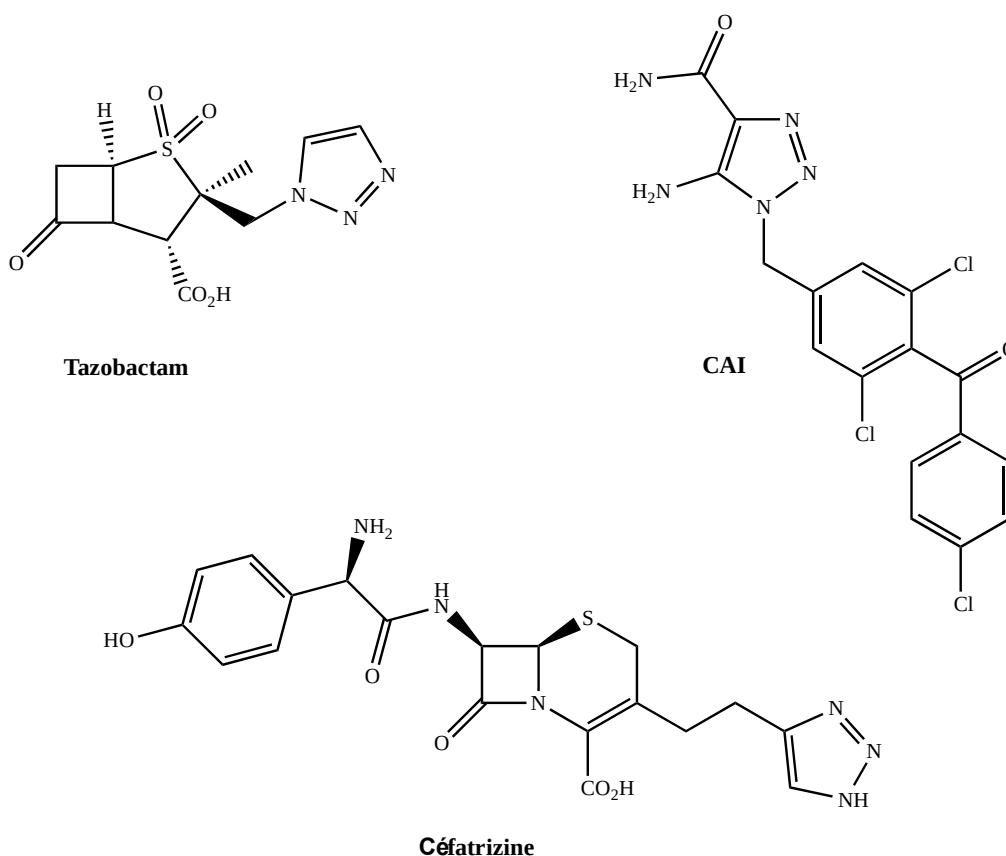


Figure 61 : Exemples de composés 1,2,3-triazoles biologiquement actifs.

Concernant les quinoxalines triazoliques, Fray et coll.³⁶ ont rapporté une série de 6,7-dichloro-1,4-dihydro-(1H,4H)-quinoxaline-2,3-diones présentant une activité anticancéreuse remarquable (figure 62). Le composé le plus puissant de la série était le 6,7-dichloro-5-[1 (1,2,4-triazol-4-yl)propyl]-1,4-dihydro-(1H,4H)-quinoxaline-2,3-dione.

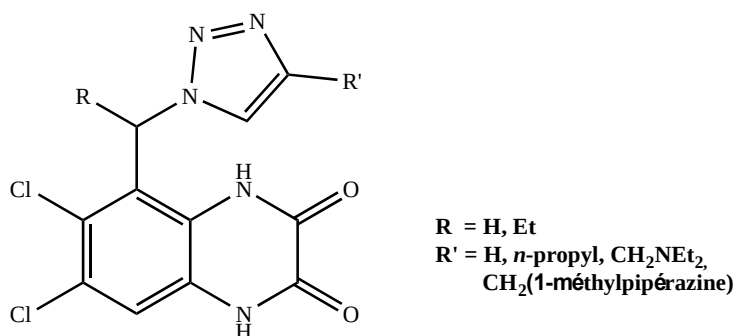


Figure 62 : Quinoxalines contenant le motif 1,2,3-triazole présentant une activité anticancéreuse.

III.3.2. Synthèse des 1,2,3-triazoles

L'ensemble des travaux relatifs à la synthèse des triazoles par action des azotures sur les composés acétyléniques a été rapporté dans plusieurs travaux de recherche. En effet, au sein de notre laboratoire El Hadrami et coll.³⁷ ont synthétisé une série de nouvelles benzophénones dérivées de 1,2,3-triazoles via la réaction de cycloaddition CuAAC (schéma 99).

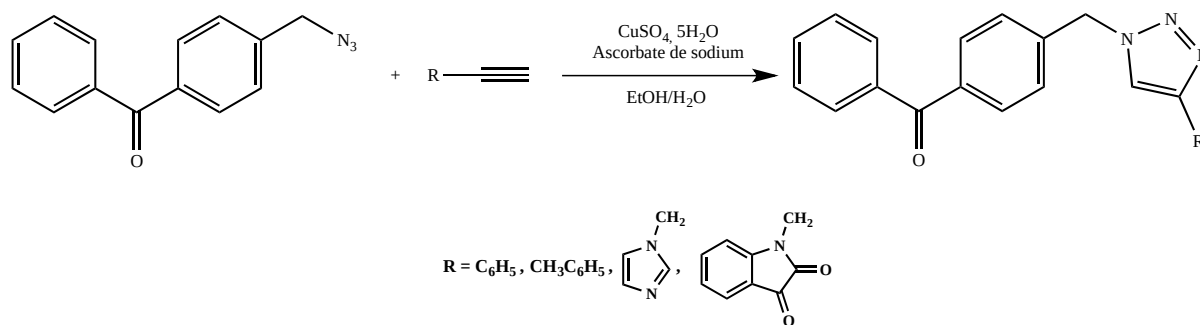


Schéma 99 : Synthèse de nouveaux triazoles dérivant du benzophénone.

En série des quinoxalines, Mekhzoum et coll.³⁸ ont synthétisé des 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués dérivés de la 3-phényl-1-(prop-2-yn-1-yl)-quinoxalinone par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en utilisant comme catalyseur la montmorillonite-Cu(I) et l'eau comme solvant (schéma 100).

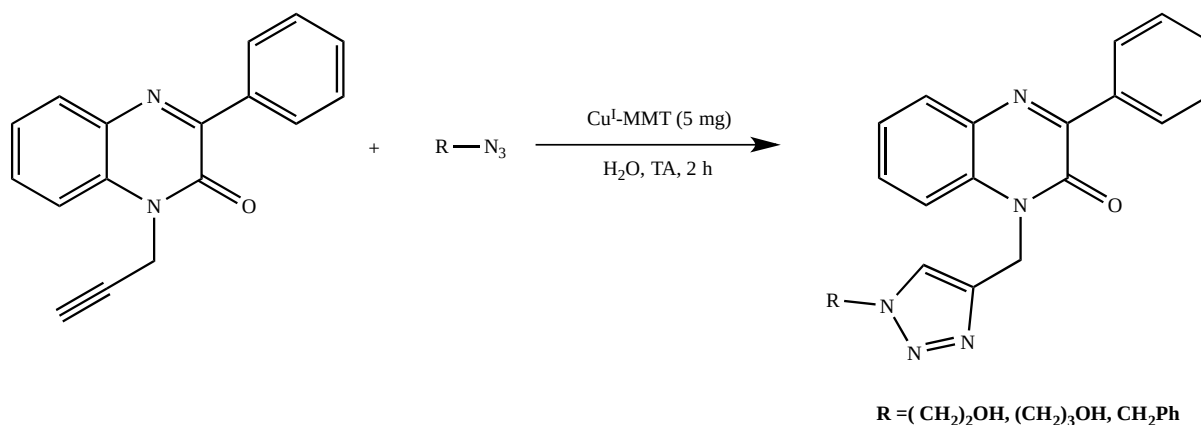


Schéma 100 : Synthèse de composés triazoles renfermant le motif quinoxaline.

III.3.3. Synthèse des 1,2,3-triazoles dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

a)- Synthèse des azides

Les azotures utilisés dans ce travail ont été préparés en faisant réagir deux dérivés halogénés, le chlorure de benzyle et le chlorure de picolyle, avec l'azoture de sodium dans un reflux d'acétone pendant 24 à heures (schéma 101)^{39,40}.

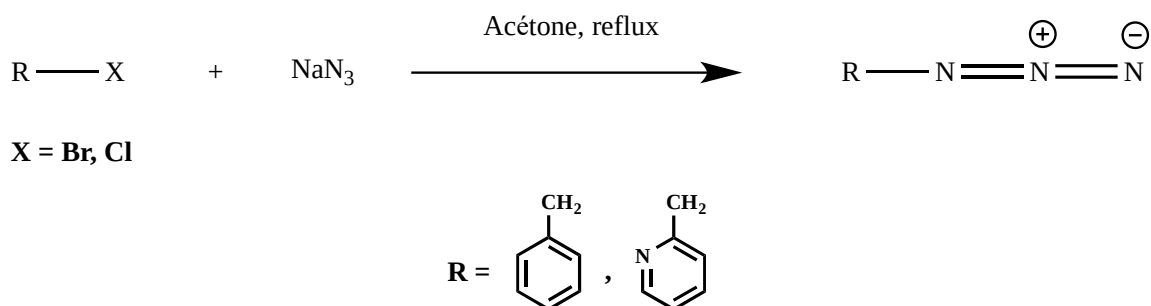


Schéma 101 : Réaction de synthèse des composés azotures.

Un troisième azoture de glucose a été utilisé afin de synthétiser un nouveau composé triazole associant un sucre au motif 6-méthyle-quinoxaline-2,3-dione. Pour se faire, nous avons commencé par la protection des cinq fonctions alcools du (*D*)-glucose, par des groupements acétyles permettant de préserver la réactivité anomérique afin d'y accrocher un azoture.

Une procédure α -sélective a été utilisée pour préparer le 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(*D*) glucopyranose (**i**)⁴¹, en effet, la réaction d'anhydride acétique avec le D-glucose en présence d'acide perchlorique comme catalyseur conduit à la formation du composé (**i**) avec un rendement de 63%. Le composé (**i**) subit par la suite, une réaction de substitution nucléophile par action d'azoture de triméthylsilyle ($TMSN_3$) en présence de chlorure d'étain ($SnCl_4$) dans

le dichlorométhane à température ambiante, conduisant ainsi à l'azoture de 2,3, 4,6 -tétra-O-acétyl-(D) -glucopyranosyle (**ii**) avec un rendement de 76% (schéma 102). Le composé (**ii**) a été purifié par chromatographie sur colonne, recristallisé dans l'éthanol, et caractérisé par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , ^{13}C).

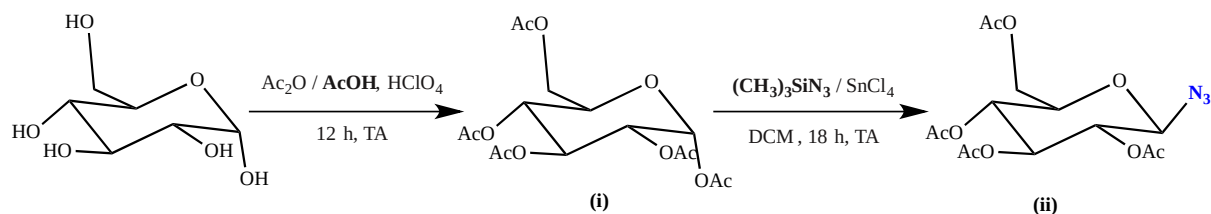


Schéma 102 : Réaction de synthèse du glucose-azide.

b)- Action des azotures sur la 6-méthyl-1,4-di-(prop-2-yn-1-yl)-quinoxaline-2,3-dione

Pour notre part, nous avons adopté le principe de la chimie click pour accéder à de nouveaux composés 1,2,3-triazoles comportant le motif quinoxaline-2,3-dione. Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la 6-méthyl-1,4-di-(prop-2-yn-1-yl)-quinoxaline-2,3-dione et deux équivalents des azotures préparés ont été réalisées dans un mélange eau-éthanol (1/1) en présence de sulfate de cuivre ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) et d'ascorbate de sodium (schéma 103).

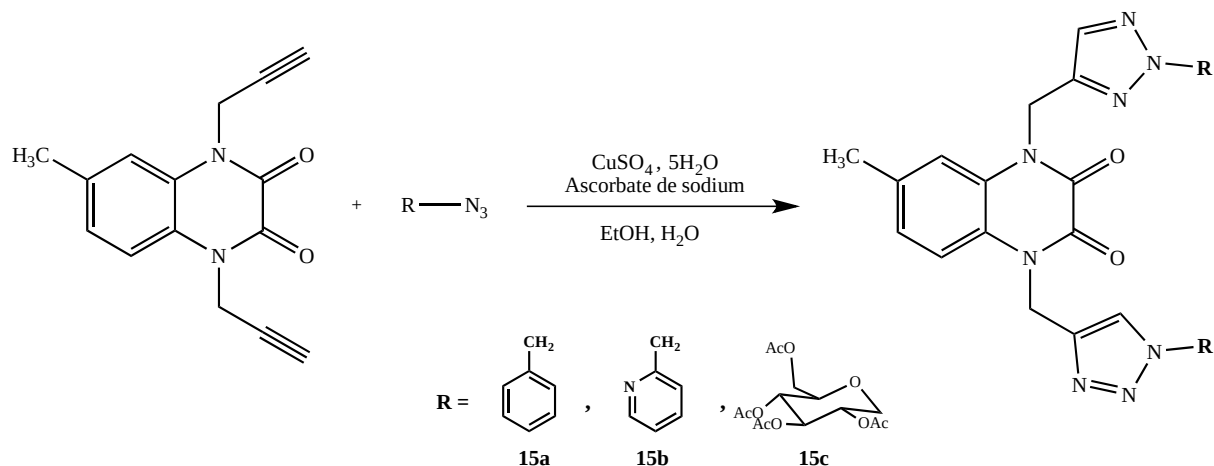
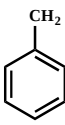
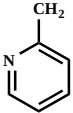
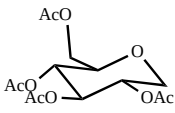


Schéma 103 : Synthèse de nouveaux triazoles renfermant le motif 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione.

Les produits obtenus ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle), et caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H et ^{13}C , dont toutes les données illustrées dans le tableau 5 confirment la présence des produits souhaités.

Tableau 5 : Propriétés spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C des composés (**37a-37c**).

Produits	R	Rdt%	RMN ^1H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)
15a		87	2,43 (s, 3H, CH_3) ; 5,41 (s, 4H, CH_2) ; 5,44 (s, 4H, CH_2) ;	54,40 (2CH_2) ; 39,12 (2CH_2) ; 21,21 (CH_2).
15b		85	2,42 (s, 3H, CH_3) ; 5,46 (s, 4H, CH_2) ; 5,59 (s, 4H, CH_2) ; 7,81 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$)	5,77 (2CH_2) ; 39,12 (2CH_2) ; 21,21 (CH_2).
15c		90	1,81, 2,01, 2,04, 2,24 (4s, 24H, 8 CH_3 , OAc),	61,18 ($2\text{O}-\text{CH}_2$) ; 38,99 ($2\text{N}-\text{CH}_2$) ; 38,41 ($\text{O}-\text{CH}_2$), 21,17 (CH_3), 20,52 ($2\text{CH}_3-\text{O}$), 20,14 ($2\text{CH}_3-\text{O}$).

- Caractérisation spectroscopique des composés **37a** et **37c** :

Spectre RMN ^1H du composé **15a** :

L'analyse du spectre de la RMN ^1H nous a permis de distinguer les différents signaux du composé **15a**, on remarque ainsi, la présence de deux singulets à 5,64 et 5,67 ppm correspondant respectivement aux huit protons des groupements CH_2-N , et les deux CH_2-Ar , on note également la présence d'un signal sous forme de singulet à 7,67 ppm correspondant aux deux protons triazoliques (figure 63).

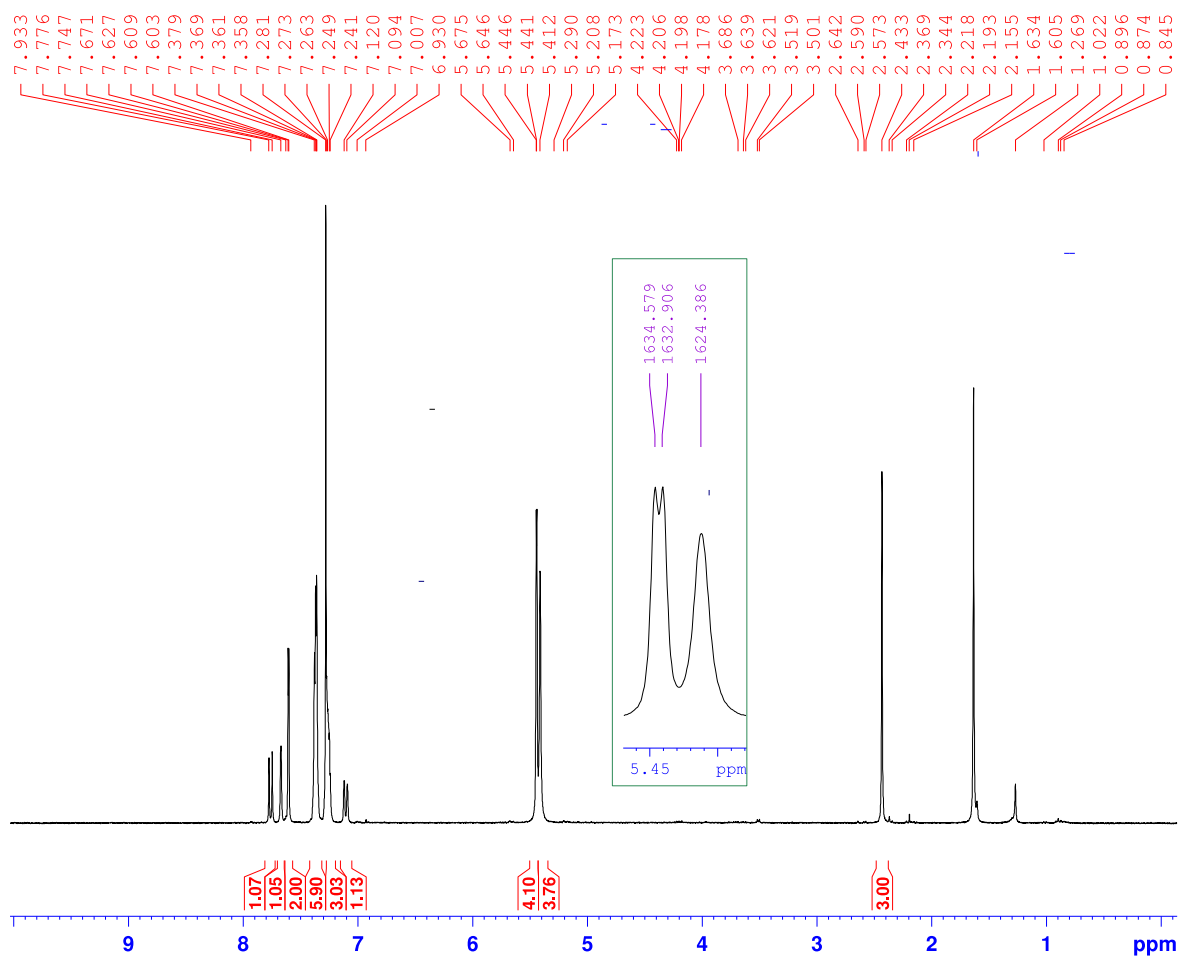


Figure 63 : Spectre RMN ^1H du composé **15a** (CDCl_3).

Spectre RMN ^{13}C du composé **15a** :

Sur le spectre RMN ^{13}C du composé **15a**, on note la présence de quatre signaux à 143.49, 142.40, 134.24 et 134.17 ppm correspondant respectivement aux deux carbones quaternaires aromatiques et aux deux carbones quaternaires triazoliques, les signaux des CH triazoliques résonnent à 123,82 ppm. On peut également signaler la présence de deux signaux à 39,12 et 54,40 ppm relatifs aux quatre groupements CH_2 (figure 64).

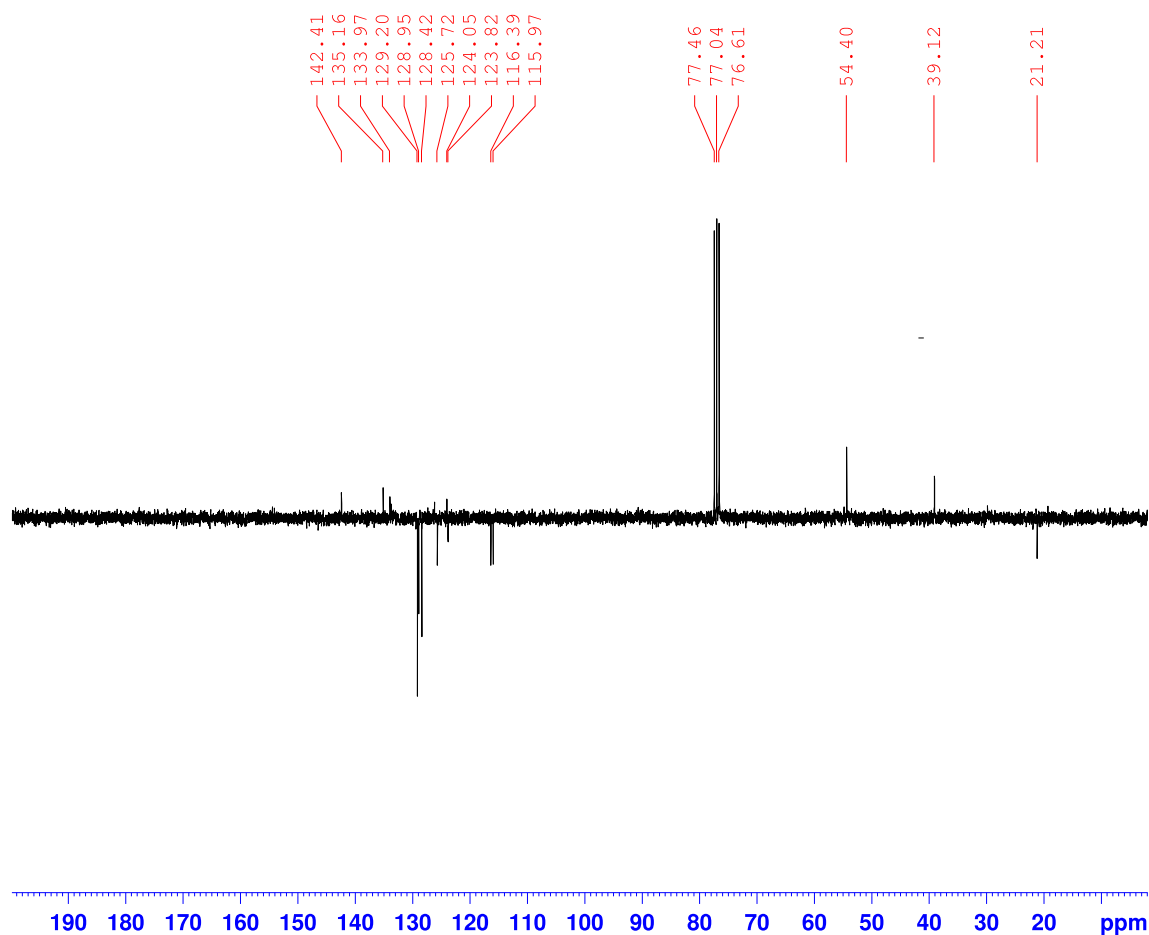


Figure 64 : Spectre RMN ^{13}C du composé **15a** (CDCl_3).

Spectre RMN ^1H du composé **15c** :

Le spectre RMN ^1H du composé **15c** enregistré dans le CDCl_3 révèle la présence, de quatre singulets à 1,81, 2,01, 2,04, 2,27 ppm correspondants aux protons des groupements acétyles. Un multiplet entre 5,36 et 5,61 ppm assigné au protons des groupements CH_2 . On note aussi la présence de deux singulets à 8,04 et 8,05 ppm intégrant les protons des deux CH triazoliques (Figure 65).

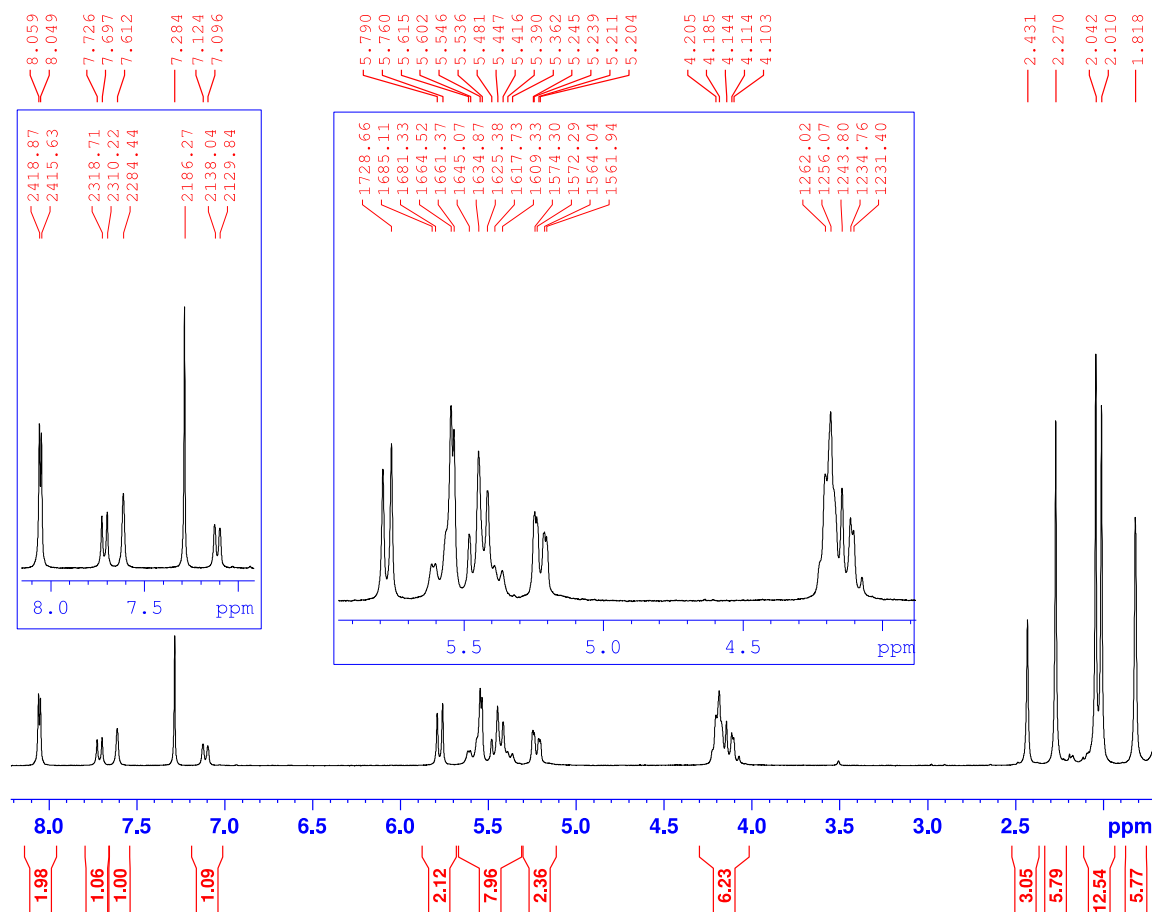


Figure 65 : Spectre RMN ^1H du composé **15c** (CDCl_3).

Spectre RMN ^{13}C du composé **15c** :

L'analyse du spectre RMN ^{13}C du composé **15c** montre l'apparition des signaux à 61,18 et 38,99 ppm correspondant respectivement aux quatre carbones des groupements O-CH_2 et N-CH_2 , et un signal à 122,83 ppm correspondant aux deux CH_2 triazoliques (figure 66).

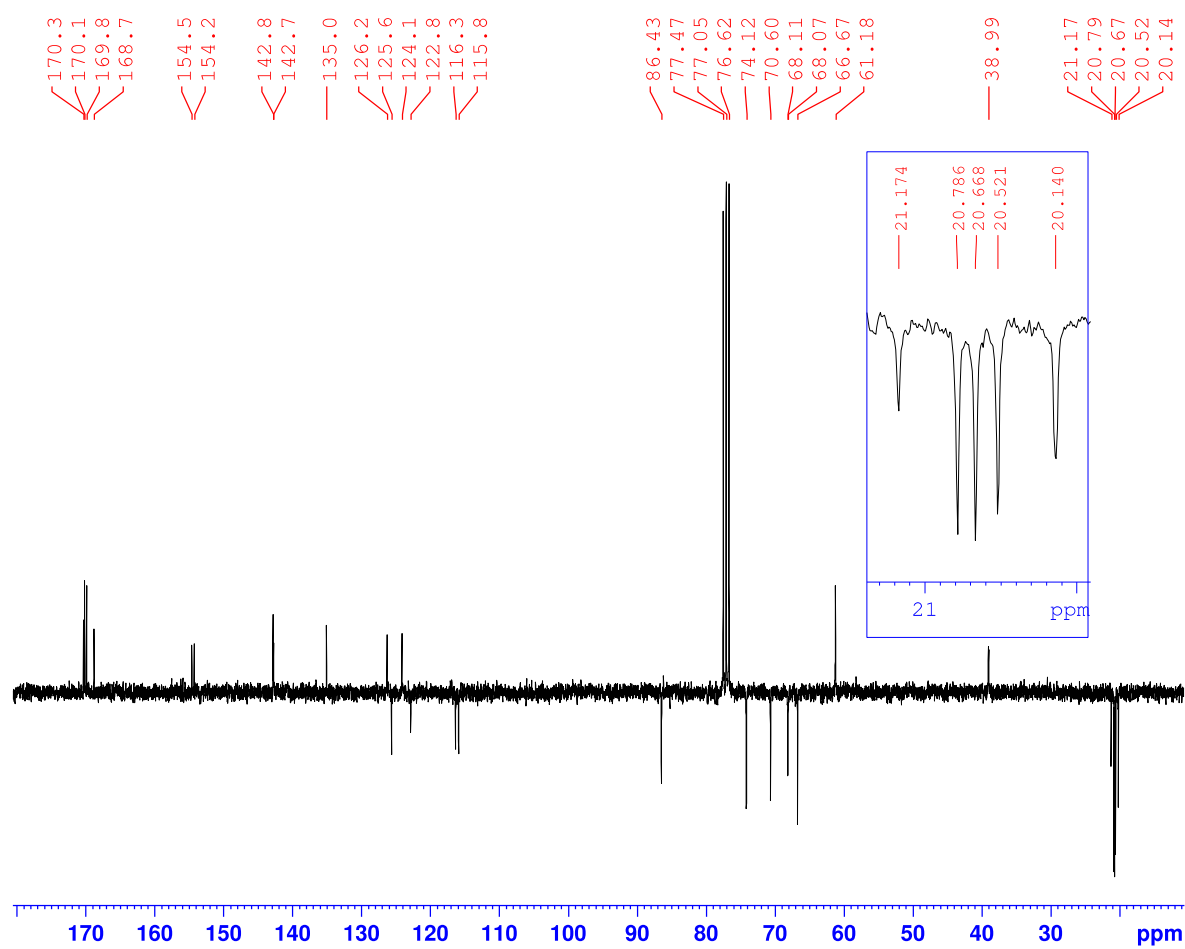


Figure 66 : Spectre RMN ^{13}C du composé **15c** (CDCl_3).

IV. Conclusion

La cycloaddition dipolaire-1,3, nous a permis, dans ce chapitre, de préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques renfermant le cycle 1,2,3-triazole et isoxazoline par réaction avec les azides et les oxydes de nitriles utilisés comme dipôle, et la 6-méthyl-quinoxalin-2,3-dione substituée avec le propargyle et l'allyle utilisées comme dipolarophiles.

Les oxydes de nitriles réagissent préférentiellement avec une seule des doubles liaisons des groupes allyles portés par les azotes en position 1 et 4.

En utilisant la chimie « Click » nous avons pu obtenir, de manière régiosélective, des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués originaux avec de bons rendements, en un temps réduit et dans des conditions douces.

Les produits préparés vont faire l'objet d'une étude des activités antimicrobiennes vis-à-vis de souches à *Gram* positif et à *Gram* négatif.

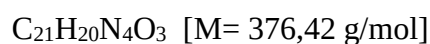
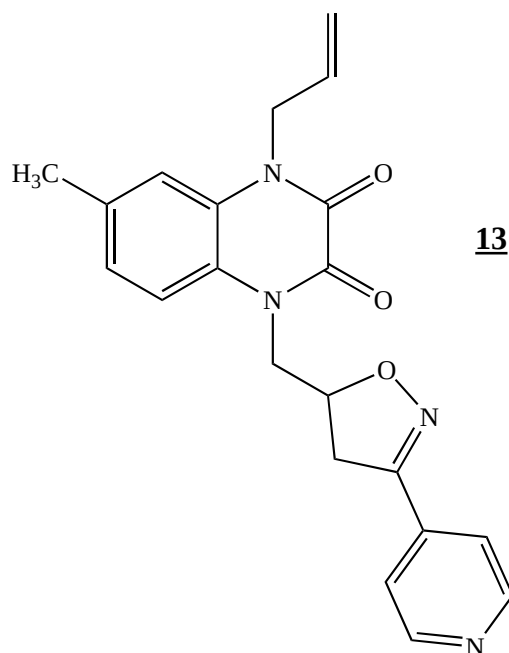
V. Partie expérimentale

I. Synthèse des isoxazolines par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

I.1. Mode opératoire général

Dans un ballon, on dissout 10^{-3} mole du 1,4-diallyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione **6a** dans 20ml de chloroforme, 2 éq d'oxime sont ajoutés, puis on ajoute goutte à goutte à 0°C et sous agitation forte, 5 ml d'une solution du NaOCl (eau de javel 24°). L'agitation est maintenue pendant 4 heures à 0 °C. Ensuite, la phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre, concentrée à l'aide de l'évaporateur rotatif. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle : 2/1).

Composé 13 : 4-allyl-6-méthyl-1-((3-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-quinoxaline-2,3-dione



Solide blanc.

Rdt (%) = 65 %, Tf = 127,8 °C.

Conformation A :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,43 (s, 3H, CH_3) ; 3,42 (dd, 1H, $\text{CH}_2(\text{isoxazol})$, $^2\text{J} = 17,1 \text{ Hz}$, $^3\text{J} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 3,53 (dd, 1H, $\text{CH}_2(\text{isoxazol})$, $^2\text{J} = 17,1 \text{ Hz}$, $^3\text{J} = 10,2 \text{ Hz}$) ; 4,35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{isoxazol})$) ; 4,87 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{allyle})$) ; 5,29 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH-O}(\text{isoxazol})$) ; 5,94 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 7,06-7,45 (m, 3H, CH_{arom}) ; 7,55 (m, 2H, CH_{pyr}) ; 8,70 (m, 2H, CH_{pyr}).

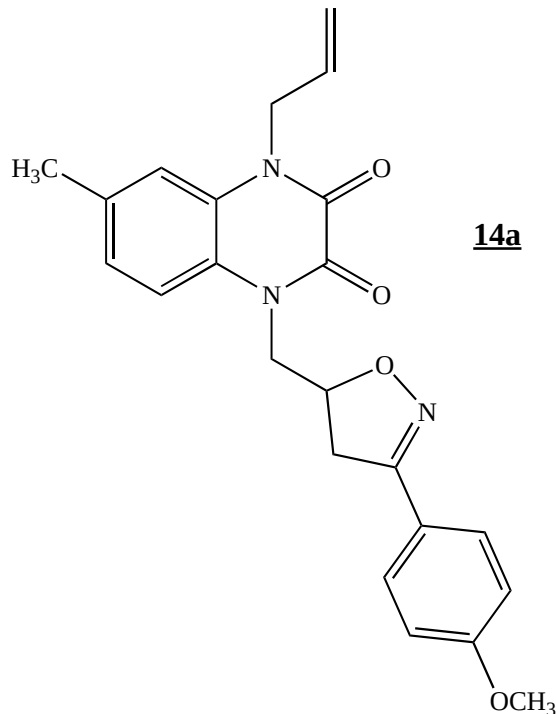
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 156,73 (Cq) ; 155,89 (C=O) ; 154,82 (C=O) ; 150,53 (2CH_{pyr}) ; 136,23 (C_{qpyr}) ; 134,61 (Cq) ; 130,32 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ; 126,51 (Cq) ; 125,27 (CH_{arom}) ; 124,41 (Cq) ; 120,72 (2CH_{pyr}) ; 118,41 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ; 116,04 (CH_{arom}) ; 115,62 (CH_{arom}) ; 79,27 ($\text{CH}_{\text{isoxazol}}$) ; 46,07 ($\text{CH}_2\text{-N}$) ; 45,59 ($\text{CH}_2\text{-N}$) ; 38,01 ($\text{CH}_2(\text{isoxazol})$) ; 21,16 (CH_3).

Conformation B :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,45 (s, 3H, CH_3) ; 3,42 (dd, 1H, $\text{CH}_2(\text{isoxazol})$, $^2\text{J} = 17,1$ Hz, $^3\text{J} = 7,5$ Hz) ; 3,53 (dd, 1H, $\text{CH}_2(\text{isoxazol})$, $^2\text{J} = 17,1$ Hz, $^3\text{J} = 10,2$ Hz) ; 4,74 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{isoxazol})$) ; 4,88 (m, 2H, N-CH_2) ; 5,29 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{isoxazol})$) ; 5,94 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 7,06-7,45 (m, 3H, CH_{arom}) ; 7,55 (m, 2H, CH_{pyr}) ; 8,70 (m, 2H, CH_{pyr}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 156,73 (Cq) ; 155,89 (C=O) ; 154,82 (C=O) ; 150,53 (2CH_{pyr}) ; 136,23 (C_{qpyr}) ; 134,84 (Cq) ; 130,37 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ; 126,72 (Cq) ; 125,53 (CH_{arom}) ; 124,63 (Cq) ; 120,72 (2CH_{pyr}) ; 118,44 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ; 116,19 (CH_{arom}) ; 115,74 (CH_{arom}) ; 79,39 ($\text{CH-O}_{\text{isoxazol}}$) ; 46,25 ($\text{CH}_2\text{-N}$) ; 45,65 ($\text{CH}_2\text{-N}$) ; 38,10 ($\text{CH}_2(\text{isoxazol})$) ; 21,24 (CH_3).

Composé 14a : 4-allyl-1-((3-(4-méthoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione



$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ [$M = 405,45$ g/mol]

Solide blanc.

Rdt (%) = 72 %, Tf = 111,7 °C.

Conformation A :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,43 (s, 3H, CH₃) ; 3,35 (dd, 1H, CH₂(isoxazol), ²J = 17,1 Hz, ³J = 7,5 Hz) ; 3,58 (dd, 1H, CH₂(isoxazol), ²J = 17,1 Hz, ³J = 7,5 Hz) ; 3,85 (s, 3H, CH₃-O) ; 4,25-4,78 (m, 2H, CH₂-N) ; 4,89 (m, 2H, CH₂-N) ; 5,15(m, 1H, CH(isoxazol)) ; 5,3 (m, 3H, CH=CH₂) ; 5,95 (m, 1H, CH=CH₂) ; 6,9 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7,06-7,2 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7,41 (s, 1H, CH_{arom}) ; 7,65 (m, 2H, CH_{arom}).

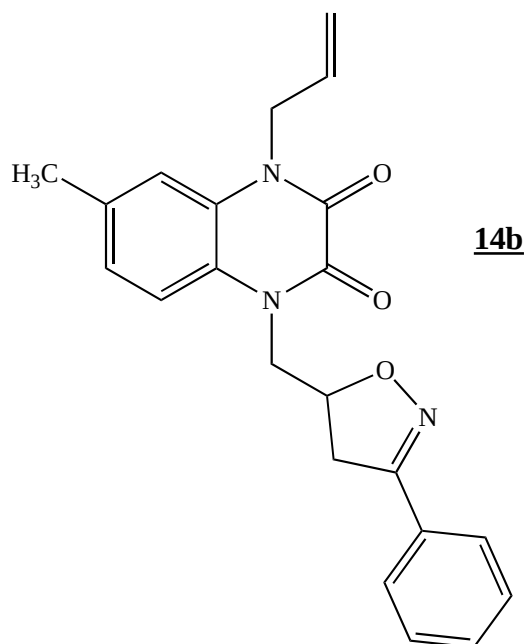
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 161,54 (Cq) ; 157,10 (Cq) ; 154,84 (C=O) ; 154,10 (C=O) ; 134,80 (Cq) ; 132,80 (Cq) ; 130,42 (CH₂=CH) ; 128,48 (2CH_{arom}) ; 125,34 (CH_{arom}) ; 125,23 (Cq) ; 125,23 (Cq) ; 123,84 (Cq) ; 118,34 (CH₂=CH) ; 116,02 (CH_{arom}) ; 115,58 (CH_{arom}) ; 114,14 (2CH_{arom}) ; 78,10 (CH_{isoxazol}) ; 55,40 (CH₃-O) ; 45,79 (CH₂) ; 45,54 (CH₂) ; 39,26 (CH₂) ; 21,15 (CH₃).

Conformation B :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,45 (s, 3H, CH₃) ; 3,58 (dd, 1H, CH₂(isoxazol), ²J = 17,1 Hz, ³J = 7,5 Hz) ; 3,35 (dd, 1H, CH₂(isoxazol), ²J = 17,1 Hz, ³J = 7,5 Hz) ; 3,85 (s, 3H, O-CH₃) ; 4,25-4,78 (m, 2H, N-CH₂) ; 4,89 (m, 2H, N-CH₂) ; 5,15(m, 1H, CH(isoxazol)) ; 5,3 (m, 3H, CH=CH₂) ; 5,95 (m, 1H, CH=CH₂) ; 6,9 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7,06-7,2 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7,41 (s, 1H, CH_{arom}) ; 7,65 (m, 2H, CH_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 161,54 (Cq) ; 157,10 (Cq) ; 154,84 (C=O) ; 154,10 (C=O) ; 134,80 (Cq) ; 132,80 (Cq) ; 130,47 (CH₂=CH) ; 128,48 (2CH_{arom}) ; 125,34 (CH_{arom}) ; 125,23 (Cq) ; 123,84 (Cq) ; 118,34 (CH₂=CH) ; 116,18 (CH_{arom}) ; 115,94 (CH_{arom}) ; 114,14 (2CH_{arom}) ; 78,25 (CH_{isoxazol}) ; 55,40 (CH₃-O) ; 46,30 (CH₂) ; 45,60 (CH₂) ; 39,26 (CH₂) ; 21,23 (CH₃).

Composé 14b : 4-allyl-6-méthyl-1-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-quinoxaline-2,3-dione



C₂₂H₂₁N₃O₃ [M= 375,43 g/mol]

Solide blanc.

Rdt (%) = 69 %, Tf = 78,3 °C.

Conformation A :

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,42 (s, 3H, CH₃) ; 3,45 (m, 1H, CH₂(isoxazol)) ; 3,52 (m, 1H, CH₂(isoxazol)) ; 4,32-4,50 (m, 2H, CH₂-N) ; 4,80 (m, 2H, CH₂-N) ; 5,13-5,20 (m, 3H, CH=CH₂, CH(isoxazol)) ; 5,94 (m, 1H, CH=CH₂) ; 7,05-7,45 (m, 6H, CH_{arom}) ; 7,70 (m, 2H, CH_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 157,65 (Cq) ; 154,89 (C=O) ; 154,05 (C=O) ; 133,70 (Cq) ; 131,92 (CH_{arom}) ; 130,70 (CH₂=CH) ; 129,63 (Cq) ; 129,31 (CH_{arom}) ; 127,18 (2CH_{arom}) ; 126,63 (Cq) ; 124,93 (CH_{arom}) ; 124,79 (CH_{arom}) ; 124,55 (Cq) ; 117,43 (CH₂=CH) ; 116,05 (CH_{arom}) ; 115,65 (CH_{arom}) ; 78,37 (CH_{isoxazol}) ; 45,86 (CH₂) ; 45,59 (CH₂) ; 39,13 (CH₂) ; 21,05 (CH₃).

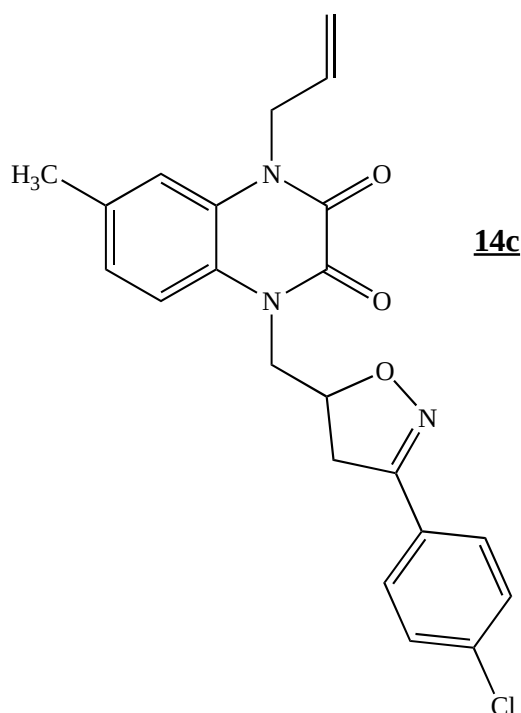
Conformation B :

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,44 (s, 3H, CH₃) ; 3,46 (m, 1H, CH₂(isoxazol)) ; 3,54 (m, 1H, CH₂(isoxazol)) ; 4,32-4,50 (m, 2H, N-CH₂) ; 4,80 (m, 2H, N-CH₂) ; 5,13-5,20 (m, 3H,

$\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}_{(\text{isoxazol})}$) ; 5,94 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 7,05-7,45 (m, 6H, CH_{arom}) ; 7,70 (m, 2H, CH_{arom}).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 157,65 (Cq) ; 154,89 (C=O) ; 154,05 (C=O) ; 133,70 (Cq) ; 131,92 (CH_{arom}) ; 130,70 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ; 129,63 (Cq) ; 129,31 (CH_{arom}) ; 127,18 (2CH_{arom}) ; 126,63 (Cq) ; 124,93 (CH_{arom}) ; 124,79 (CH_{arom}) ; 124,55 (Cq) ; 117,43 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ; 116,28 (CH_{arom}) ; 115,98 (CH_{arom}) ; 78,56 ($\text{CH}_{\text{isoxazol}}$) ; 45,86 (CH_2) ; 45,59 (CH_2) ; 39,13 (CH_2) ; 21,05 (CH_3).

Composé 14c : 4-allyl-1-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione



$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$ [M= 409,87 g/mol]

Solide blanc.

Rdt (%) = 73 %, Tf = 154,7 °C.

Conformation A :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,42 (s, 3H, CH_3) ; 3,47 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{isoxazol})$) ; 4,32-4,70 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 4,86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 5,23 (m, 1H, $\text{CH}_{(\text{isoxazol})}$) ; 5,23-5,33 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 5,94 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 7,05-7,65 (m, 7H, CH_{arom}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 157,12 (Cq) ; 154,85 (C=O) ; 154,01 (C=O) ; 136,52 (Cq) ; 133,68 (Cq) ; 130,35 (CH_{arom}) ; 129,13 ($\text{CH}_2=\text{CH}$) ; 128,14 (2CH_{arom}) ; 127,81 (Cq) ; 127,54

(Cq) ; 125,45 (CH_{arom}) ; 125,26 (CH_{arom}) ; 124,55 (Cq) ; 118,35 (CH₂=CH) ; 116,12 (CH_{arom}) ; 115,68 (CH_{arom}) ; 78,61 (CH_{isoxazol}) ; 46,16 (CH₂) ; 45,57 (CH₂) ; 38,87 (CH₂) ; 21,16 (CH₃).

Conformation B :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,44 (s, 3H, CH₃) ; 3,47 (m, 2H, CH₂(isoxazol)) ; 4,32-4,70 (m, 2H, CH₂-N) ; 4,88 (m, 2H, CH₂-N) ; 5,23 (m, 1H, CH(isoxazol)) ; 5,23-5,33 (m, 2H, CH=CH₂) ; 5,94 (m, 1H, CH=CH₂) ; 7,05-7,65 (m, 7H, CH_{arom}).

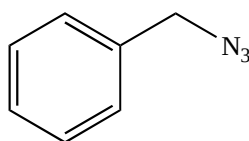
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 157,17 (Cq) ; 154,85 (C=O) ; 154,01 (C=O) ; 136,52 (Cq) ; 133,68 (Cq) ; 130,41 (CH_{arom}) ; 129,13 (CH₂=CH) ; 128,14 (2CH_{arom}) ; 127,81 (Cq) ; 127,54 (Cq) ; 125,45 (CH_{arom}) ; 125,26 (CH_{arom}) ; 124,55 (Cq) ; 118,35 (CH₂=CH) ; 116,18 (CH_{arom}) ; 115,78 (CH_{arom}) ; 78,75 (CH_{isoxazol}) ; 46,37 (CH₂) ; 45,79 (CH₂) ; 38,87 (CH₂) ; 21,16 (CH₃).

II. Synthèse des 1,2,3-triazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire (CuAAC)

II.1. Préparation des azotures

3 éq d'azoture de sodium sont mises en réaction avec le bromure de benzyle, ou la 2-(chlorométhyl)-pyridine (1 éq.) à température ambiante dans un mélange de 20 ml d'eau/acétone (1/4). Après 24 heures d'agitation magnétique, le mélange réactionnel est filtré puis le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est extrait par le dichlorométhane et la phase organique est lavée avec une solution de NH₄Cl et séchée sur Na₂SO₄. Ensuite la phase organique est filtrée et évaporée sous pression réduite pour obtenir les azotures correspondants.

- Benznyl azide :



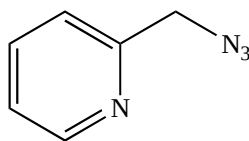
Rdt (%) = 95 %

Formule chimique : C₇H₇N₃

Masse molaire : 133,15 g. mole⁻¹

État physique : huile jaune

- 2- (azidométhyl) pyridine :



Rdt (%) = 78 %

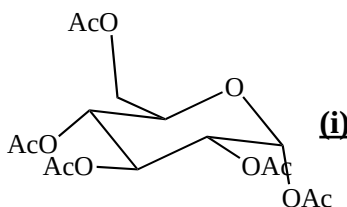
Formule chimique : $C_6H_6N_4$

Masse molaire : 134,14 g. mole⁻¹

État physique : huile Marron.

Composé (i) : 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-glucopyranose

Dans un ballon de 250 ml on introduit (5 g, 27.8 mmol) de (D)-glucose, puis 15 ml d'anhydride acétique (AC_2O) et 25 ml d'acide acétique glaciale (CH_3COOH). On porte le mélange réactionnel sous agitation magnétique à température ambiante, puis on ajoute goutte à goutte un mélange d'acide perchlorique/anhydride acétique (1/3, 1 ml). Après une nuit d'agitation on ajoute à la solution pâteuse formée de l'eau froide et on filtre puis on lave avec de l'eau froide. Le solide formé est recristallisé dans l'éthanol. Le (D)- glucose peracétylé **(i)** est obtenu avec un rendement de 63 %.



$C_{16}H_{22}O_{11}$ [M= 390 g/mol]

cristaux blancs.

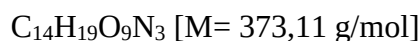
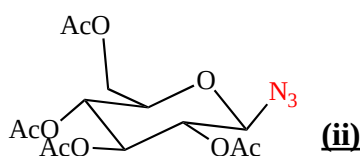
Rdt (%) = 63 %, Tf = 133 °C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300Hz) : 6.33 (d, 1H, 3J = 8.3 Hz, CHO) ; 5.47 (t, 1H, 3J = 9.4 Hz, CHO) ; 5.17-5.05 (m, 2H, 2 CHO) ; 4.29 (dd, 1 H, 3J = 12.6 Hz, 4J = 4.5 Hz, CH_2 - OAc) ; 4.14-4.06 (m, 2H, CH, CH_2 -OAc et CHO) ; 2.18-2.01 (5s, 15H, 5 CH_3 , OAc).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75Hz) : 171.70, 171.14, 171.14, 171.14, 170.41 (5 C=O, OAc) ; 88.90 (CHO) ; 71.10 (CHO) ; 70.75 (CHO) ; 70.07 (CHO) ; 67.89 (CHO) ; 62.83 (CH_2 -OAc) ; 21.24, 21.24, 21.24, 20.65 (5 CH_3 , OAc).

Composé (ii) : 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle

À une masse de 2 g (5.12 mmole) du 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-glucopyranose (**i**), on ajoute 10 ml de dichlorométhane, et on agite jusqu'à dissolution complète, puis on ajoute 1.7 ml (12.8 mmole) de triméthylsilyl azide ($C_3H_9N_3Si$) et 0.3 ml (2.56 mmole) de chlorure d'étain (Cl_4Sn). On laisse agiter pendant 18 heures à température ambiante. Ensuite, le mélange réactionnel est solubilisé dans le CH_2Cl_2 , et extrait deux fois avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$, puis avec une solution saturée en $NaCl$. La phase organique est séchée par Na_2SO_4 puis filtrée. Après évaporation du solvant, le produit visqueux se solidifie immédiatement. On obtient un solide blanc qu'on recristallise dans un mélange éthanol/dichlorométhane (2/1) avec un rendement de 76 %.



cristaux blancs.

Rdt (%) = 76 %, **Tf** = 95 °C.

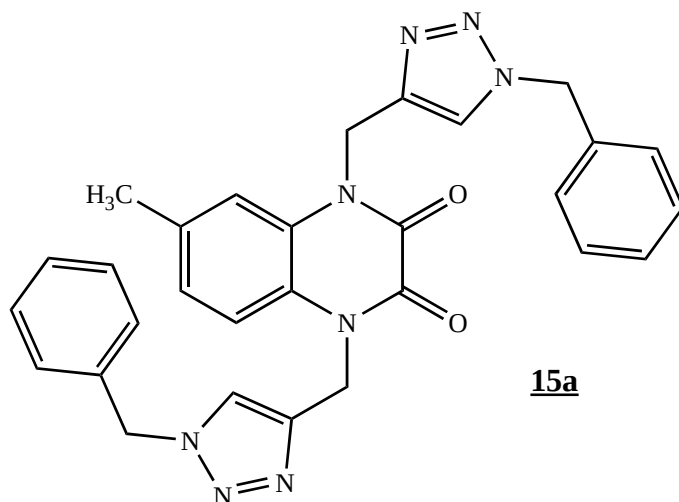
RMN 1H ($CDCl_3$, 300Hz) : 1.99, 2.02, 2.09, 2.14 (4s, 12H, 4 CH_3 , OAc) ; 3.81 (ddd, 3H, $^3J=9.81Hz$, $^3J=4.63Hz$, $^4J = 2.28Hz$, CHO, 2H) ; 4.19 (dd, 1H, $^4J=2.26Hz$, $^3J=12.47Hz$, 1H, CH_2-N_3) ; 4.3 (dd, 1 H, $^3J = 12.48 Hz$, $^3J = 4.68 Hz$, CH_2-OAc) ; 4.67 (d, 1 H, $^3J = 8.83 Hz$, CHO) ; 4.98 (t, 1H, $^3J = 9.21 Hz$, CHO) ; 5.13 (t, 1H, $^3J = 9.06 Hz$, CHO) ; 5.24 (t, 1H, $^3J = 9.39 Hz$, CHO).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75Hz) : 169.3-170.7 (4 (C=O), 4 OAc) ; 87.9 (CHO) ; 74.0 (CHO) ; 72.6 (CHO) ; 70.6 (CHO) ; 67.8 (CHO) ; 61.6 (CH_2-OAc) ; 20.6-20.8 (4 (CH_3), OAc).

II.2. Protocole général de la cycloaddition 1,3-dipolaire (CuAAC)

Dans un ballon de 100 ml, on dissout $5,9 \cdot 10^{-3}$ mole du composé **6b** et 2 éq d'azoture dans un mélange d'eau et éthanol ($H_2O/EtOH$) à température ambiante. On rajoute 0,5 éq de sulfate de cuivre pentahydrate ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$) et 1 éq d'ascorbate de sodium. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures. Après évaporation du solvant, on ajoute de l'eau distillée au produit résiduel, puis on réalise une extraction au dichlorométhane (3 fois). On élimine les traces d'eau de la phase organique avec le Na_2SO_4 , puis on filtre et on évapore le CH_2Cl_2 . Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange d'acétate d'éthyle / méthanol (2/1).

Composé 15a : 1,4-bis((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione



15a

$C_{29}H_{26}N_8O_2$ [M= 518,58 g/mol]

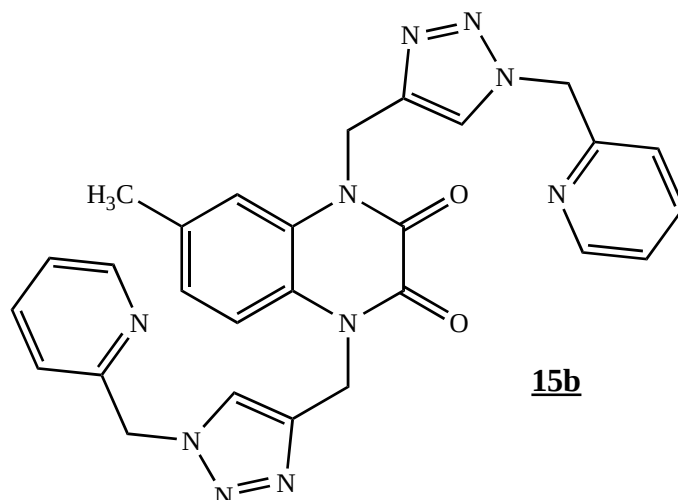
Solide blanc.

Rdt (%) = 87 % ; **Tf** = 251,4 °C

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,43 (s, 3H, CH_3) ; 5,41 (s, 4H, $2CH_2$) ; 5,44 (s, 4H, $2CH_2$) ; 7,11 (d, 1H, CH_{arom}) ; 7,24-7,36 (m, 10H, CH_{arom}) ; 7,62 (s, 2H, CH_{arom}) ; 7,67 (s, 2H, CH_{arom}) ; 7,75 (d, 1H, CH_{arom}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 153,17 (C=O) ; 150,01 (C=O) ; 142,41 (Cq) ; 135,16 (2Cq) ; 133,97 (2Cq) ; 129,20 (4 CH_{arom}) ; 128,95 (2 CH_{arom}) ; 128,42 (2 CH_{arom}) ; 126,01 (Cq) ; 125,72 (CH_{arom}) ; 124,05 (Cq) ; 123,82 (CH_{arom}) ; 116,39 (CH_{arom}) ; 115,97 (CH_{arom}) ; 54,40 (2 CH_2) ; 39,12 (2 CH_2) ; 21,21 (CH_3).

Composé 15b : 6-méthyl-1,4-bis-((1-(pyridin-2-ylméthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-méthyl)-quinoxaline-2,3-dione



$C_{27}H_{24}N_{10}O_2$ [M= 520,56 g/mol]

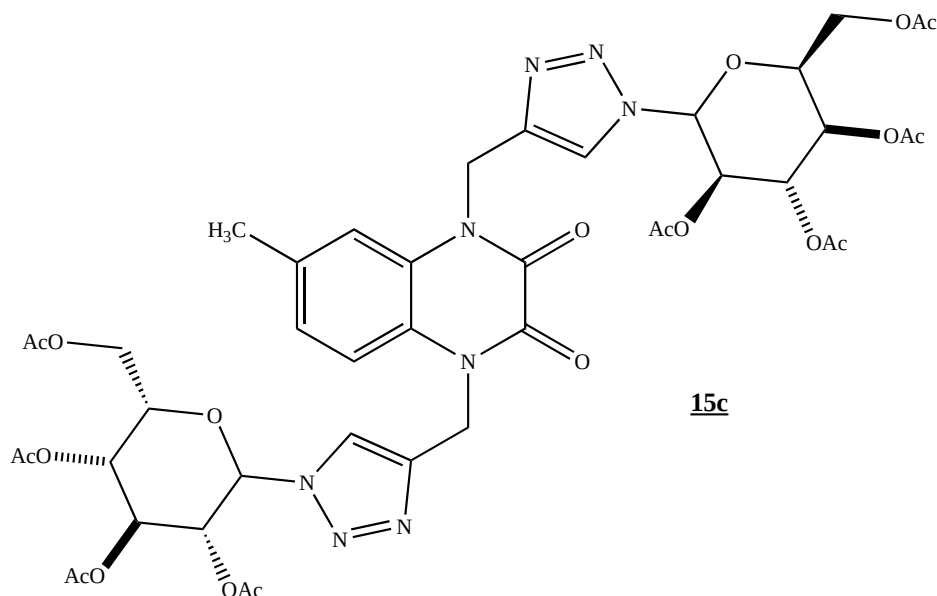
Solide blanc.

Rdt (%) = 85 % ; Tf = 247,9 °C

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,42 (s, 3H, CH_3) ; 5,46 (s, 4H, $2CH_2$) ; 5,59 (s, 4H, $2CH_2$) ; 7,10 (m, 1H, CH_{arom}) ; 7,17 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7,29 (m, 5H, CH_{arom}) ; 7,66-7,76 (m, 3H, CH_{arom}) ; 7,81 (s, 2H, $2CH_{triazol}$) ; 8,60 (m, 2H, CH_{arom}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 153,92 (C=O) ; 153,89 (C=O) ; 149,96 (CH_{arom}) ; 142,10 (Cq) ; 137,33 ($4CH_{arom}$) ; 135,04 (2Cq) ; 125,65 (CH_{arom}) ; 124,46 (CH_{arom}) ; 123,51 ($4CH_{arom}$) ; 122,51 (CH_{arom}) ; 120,01 (Cq) ; 116,40 (CH_{arom}) ; 115,98 (CH_{arom}) ; 55,77 ($2CH_2$) ; 39,13 ($2CH_2$) ; 21,18 (CH_3).

Composé 15c : (2S,3S,4R,5R)-5-(acétoxyméthyl)-6-(4-((6-méthyl-2,3-dioxo-4-((1-((3R,4S,5R,6S)-3,4,5-triacétoxy-6-(acétoxyméthyl) tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-quinoxalin-1-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) tétrahydro-2H-pyran-2,3,4-tri-yl triacetate



$C_{43}H_{50}N_8O_{20}$ [M= 998,91 g/mol]

Solide blanc.

Rdt (%) = 90 % ; **Tf** = 147,7 °C

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,81 (s, 6H, 2 CH_3 , OAc) ; 2,01 (s, 6H, 2 CH_3 , OAc) ; 2,04 (s, 6H, 2 CH_3 , OAc) ; 2,27 (s, 6H, 2 CH_3 , OAc) ; 2,43 (s, 3H, CH_3) ; 4,10-4,20 (m, 6H, 6 CHO) ; 5,20-5,24 (m, 2H, 2 CHO) ; 5,36-5,61 (m, 8H, 4 CH_2) ; 5,77 (d, 2H, 2 CHO , 3J = 9 Hz) ; 7,10 (d, 1H, CH_{arom} , 3J = 8,4 Hz) ; 7,61 (s, 1H, CH_{arom}) ; 7,70 (d, 1H, CH_{arom} , 3J = 8,7 Hz) ; 8,04 (s, 1H, $CH_{triazol}$) ; 8,05 (s, 1H, $CH_{triazol}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 170,31 (2C=O) ; 170,15 (2C=O) ; 169,86 (2C=O) ; 168,79 (2C=O) ; 154,58 (C=O) ; 154,23 (C=O) ; 142,81 (Cq) ; 142,75 (Cq) ; 135,04 (Cq) ; 126,24 (Cq) ; 125,60 (CH_{arom}) ; 124,10 (Cq) ; 122,83 (CH_{arom}) ; 116,00 (CH_{arom}) ; 115,87 (CH_{arom}) ; 86,43 (2CHO) ; 74,12 (2CHO) ; 70,60 (2CHO) ; 68,11 (2CHO) ; 68,07 (2CHO) ; 61,18 (2 O- CH_2) ; 38,99 (2 N- CH_2) ; 21,17 (CH_3) ; 20,79 (2 O CH_3) ; 20,67 (2 O CH_3) ; 20,52 (2 O CH_3) ; 20,14 (2 O CH_3).

Références bibliographiques

- 1- R. Huisgen, (1963), *Angew. Chem Int. Ed*, 2,565.
- 2- V.V. Rostovtsev, L.G. Grenn, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, (2002), *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 2596.
- 3- C. W. Tornoe, C. Christensen, M. Meldal, (2002), *J. Org. Chem*, 67, 3057.
- 4- T. Hwang, H.R. Kim, D.J. Jeon, K.S. Hong, J.H. Song, K.Y. Cho, (2005), *J. Agric. Food. Chem.*, 53, 8639-8643.
- 5- J.I. Andres, J. Alcazar, J.M. Alonso, R.M. Alvarez, M.H. Bakker, I. Biesmans, J.M. Cid, A.I. De Lucas, W. Drinkenburg, J. Fernandez, L.M. Font, L. Iturrino, X. Langlois, I. Lenaerts, S. Martinez, A.A. Megens, J. Pastor, S. Pullan, T. Steckler, (2007), *Bioorg. Med. Chem.*, 15,3649-3660.
- 6- P. Quadrelli, R. Scrocchi, P. Caramella, A. Rescifina, A. Piperno, (2004), *Tetrahedron.*, 60, 3643-3651.
- 7- D. C. Iffland, G. X. Criner, (1953), *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4047.
- 8- S. Galifano, R. Moccia, R. Scarpati, G. Speroni, (1957), *J. Chem. Phy.*, 26, 1777.
- 9- R.H. Wiley, B.J. Wakefield, (1960), *J. Org. Chem.*, 25, 546.
- 10- K.C. Liu, B.R. Shelton, R.K. Howe, (1980), *J. Org. Chem.*, 45, 3916.
- 11- Bandiera. T, Albini. F.M., Albini. E, (1987), *J. Heterocyclic. Chem.*, 24, 1597.
- 12- N.E.H. Mustaphi, (2004), *Synthèse de nouveaux dérivés de la quinoxaline-2,3-dione (dithione). Evaluation de leurs propriétés biologiques et fluorescentes*, Thèse de doctorat, Faculté des Sciences de Rabat.
- 13- N.E.H. Mustaphi , S. Ferfra , E.M. Essassi, B. Garrigues, (2005), *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 180, 2193-2200.
- 14- H. Benzeid, (2010), *Synthèse de nouvelles quinoxalines et évaluation de leurs propriétés antitumorales et fluorescentes*, Thèse de doctorat, Faculté des Sciences Rabat.
- 15- G. A. Lee, (1982), *Synthesis*, 508.
- 16- K. Rama.Rao, Y.V.D. Nageswar, P.B. Sattutr, (1989), *J. Heterocyclic Chem.*, 26, 553.
- 17- A. Brandi, S. Cicchi, F.M. Cordero, A. Goti, (2003), *Chem. Rev.*, 103, 1213.
- 18- H.C. Kolb, K.B. Sharpless, (2003), *Drug. Discovery. Today.*, 8, 1128 –1137.
- 19- C.W. Tornoe, C. Christenson, M. Meldal, (2002), *J. Org. Chem.*, 67, 3057-3064.
- 20- R. Huisgen, (1984), 1,3-dipolar cycloadditional chemistry, Pawda A. Ed; Wiley : New York. Chapter 1, 1-176.
- 21- Z. Wang, H. Qin, (2003), *Chem. Commun.*, 2450-2451.
- 22- F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V.V. Rostovtsev, L. Noodleman, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, (2005), *J. Am. Chem. Soc.*, 127,210.
- 23- B. Henlms, J.L. Mynar, C.J. Hawker, J.M. Frechet, (2004), *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 15020.
- 24- S. Brase, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, (2005), *Ang Cchem. Int. Ed.*, 44, 5188-5240.
- 25- M. Meldal, C.W. Tornoe, (2008), *Chemical Reviews.*, 108, 2952-3015.

- 26- S. Chassaing, M. Kumarraja, A.S. Sido, P. Pale, J. Sommer, (2007), *Org. Lett.*, 9 , 883.
- 27- L.D. Pachón, J.H. Maarseveen, G. Rothenberg, (2005), *Adv. Synth. Catal.*, 347 , 811.
- 28- S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto, (2004), *J. Org. Chem.*, 69 , 2386.
- 29- B.F. Straub, (2007), *Chem. Commun.*, 37, 3868.
- 30- V.D. Bock, H. Hiemstra, J.H. Van.Maarseveen, (2006), *Eur. J. Org. Chem.*, 51-68.
- 31- V.O. Rodinov, V.V. Fokin, M.G. Finn, (2005), *Ang. Chem. Int. Ed.*, 44, 2210-2215.
- 32- R. Gujadhur, D. Venkataramand, J.T. Kintigh, (2001), *Tetra.lett.*, 42, 4791-4793.
- 33- M. Mader, (2008), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 179.
- 34- M.J. Soltis, H.J. Yeh, K.A. Cole, N. Whittaker, R.P. Wersto, E.C. Kohn, (1996), *Drug Metab. Dispos.*, 24, 799-806.
- 35- M. Anzini, L. Mennuni, F. Ferrari, F. Makovec, S. Kleinrath Vomero, (2006), *J. Med Chem.*, 49, 6451.
- 36- M.J. Fray, D.J. Bull, C.L. Carr, E.C.L. Gautier, C.E. Mowbray, A. Stobie, (2001), *J. Med. Chem.*, 44, 1951-1962.
- 37- I. Fichtali, M. Chraibi, F. El Aroussi, A. Ben-tama, E.M. El Hadrami, K.F. Benbrahim, S. Stiriba, (2016), *Der. Pharma. Chem.*, 8, 236-242.
- 38- M.E.M. Mekhzoum, H. Benzeid, A.E.K. Qaiss, E.M. Essassi, R. Bouhfid. (2016), *Catal. Lett.*, 146, 136-143.
- 39- N. Hooper, L.J. Beeching, J.M. Dyke, A. Morris, J.S. Ogden, A.A. Dias, M.L. Costa, M.T. Barros, M.H. Cabral, A.M. Moutinho, (2002), *J. Phys. Chem.*, 106, 9968.
- 40- A. J. Scheel, H. Komber, B. I. Voit, (2004), *Macromol. Rapid. Comm.*, 25, 1175, 104.
- 41- M. L. Wolfrom, A. Thompson, (1963), *Method. Carbohydr. Chem.*, 211-215.

Chapitre IV :

Étude de l'effet inhibiteur de corrosion des dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

I. Introduction

La corrosion peut être définie comme une dégradation chimique d'un métal et l'altération de ses propriétés physiques sous l'influence du milieu environnant. En effet, les matériaux métalliques, et plus particulièrement les aciers sont largement exposés à la corrosion lorsqu'ils sont au contact d'atmosphères humides, immergés en eau douce ou saline, ou implantés dans les sols.

La corrosion est principalement due à la nature chimique de l'eau géothermale, en effet, c'est une eau chargée en chlorures et en gaz dissous tels que le dioxyde de carbone et l'hydrogène sulfuré, ce qui la rend donc très corrosive, particulièrement pour les aciers au carbone.

Dans l'industrie, Les solutions acides sont les plus souvent utilisées, notamment dans le décapage ou le nettoyage à l'acide, la stimulation des puits de pétrole, et l'élimination de dépôts localisés (tartre, rouille, dépôts bactériens). Afin de limiter la détérioration des matériaux métalliques par ces solutions acides, il est devenu indispensable d'utiliser des inhibiteurs de corrosion.

Les inhibiteurs en milieu acide sont souvent des composés organiques contenant un groupe polaire (N, NH₂, S et OH) par lequel la molécule peut s'attacher à la surface du métal.^{1,2,3}

De ce fait, les composés N-hétérocycliques sont connus pour leurs propriétés inhibitrices et leurs mode d'action à fait l'objet de plusieurs travaux de recherche.^{4,5}

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'effet anticorrosif de nouveaux dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione, dans un milieu acide HCl 1M. L'étude de l'activité inhibitrice de corrosion de ces composés organiques a été effectuée en utilisant différentes techniques, à savoir, l'étude gravimétrique, l'étude des courbes de polarisation potentiodynamique et la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS). Les paramètres de la cinétique et d'adsorption du processus d'inhibition de la corrosion sont également évalués.

II. Aspects de la corrosion

Les principales formes de corrosion les plus rencontrées sont :

- **La corrosion généralisée** : l'ensemble de la surface du métal en contact avec l'électrolyte est affectée, elle se caractérise par l'existence de plusieurs processus électrochimiques individuels qui se produisent uniformément sur toute la surface considérée (figure 67).



Figure 67 : Corrosion généralisée.

- **La corrosion par piqûres :** les attaques sont très ponctuelles dues à une dissymétrie entre les 2 parties anode et cathode, elle est produite par certains anions, notamment le chlorure. Cette forme de corrosion (figure 68) peut conduire à des perforations ayant de graves conséquences sur le métal.



Figure 68 : Corrosion par piqûres.

- **La corrosion intergranulaire :** on observe une décohésion des grains de la structure métallique et la résistance mécanique du métal se trouve affaiblie (figure 69).

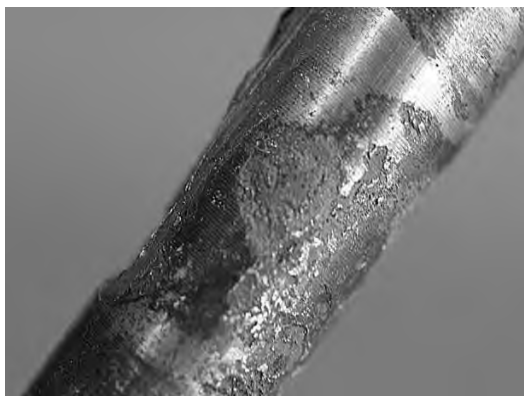


Figure 69 : Corrosion intergranulaire.

- **La corrosion galvanique :** La corrosion galvanique ou bimétallique peut se définir simplement par l'effet résultant du contact de deux métaux ou alliages différents dans un environnement corrosif conducteur. Ce contact conduit à la formation d'une pile électrochimique entre les deux métaux ou alliages. Le métal le moins résistant, moins noble, se dégrade et sa dégradation s'intensifie avec le temps. (figure 70).



Figure 70 : Corrosion galvanique.

- **La corrosion caverneuse :** Due à une différence d'accessibilité de l'oxygène entre deux parties d'une structure, créant ainsi une pile électrochimique. On observe une attaque sélective du métal dans les fentes et autres endroits peu accessibles à l'oxygène.
- **La corrosion-érosion :** Elle est liée à l'action conjointe d'une corrosion électrochimique et d'une abrasion mécanique du fait de la vitesse d'écoulement d'un fluide.

III. Types de corrosion

Selon la nature du milieu environnant avec lequel le matériau rentre en interaction, la corrosion peut être classée en trois grandes classes : chimique, bactérienne et électrochimique.

III.1. Corrosion chimique

C'est la réaction entre un métal et une phase gazeuse ou liquide. Au cours de la corrosion chimique, l'oxydation du métal et la réduction de l'oxydant se fait en une seule action, c'est-à-dire les atomes du métal forment directement des liaisons chimiques avec l'oxydant qui arrache les électrons de valence des atomes métalliques, c'est une réaction qui ne fait pas intervenir le passage d'un courant électrique.

III.2. Corrosion bactérienne

Appelée aussi bio-corrosion, cette classe de corrosion rassemble tous les phénomènes de corrosion dans lesquels les bactéries agissent directement ou par l'intermédiaire de leur métabolisme en jouant un rôle primordial, soit en accélérant un processus déjà établi, soit en créant les conditions favorables à son établissement en produisant des substances corrosives telles que le CO_2 , H_2S , H_2SO_4 , NH_3 .

III.3. Corrosion électrochimique

La corrosion électrochimique, ou encore corrosion humide, est le type de corrosion le plus fréquent, elle procède par un processus électrochimique, qui fait appel à la fois à une réaction chimique et un transfert de charges électriques, elle nécessite la présence d'un agent réducteur tels que H_2O , O_2 et H_2 . Généralement, la corrosion électrochimique d'un métal correspond à une réaction d'oxydo-réduction dont :

- La réaction d'oxydation du métal se produit au niveau de l'anode d'où l'appellation « réaction anodique ».



- La réaction de réduction de l'agent oxydant qui se fait à la surface du métal est appelée « réaction cathodique ».



La réaction d'oxydation conduit à la désagrégation de la surface métallique, c'est-à-dire à la corrosion. Dans le cas où ses électrons peuvent être consommés en d'autres endroits de la surface du métal, cette réaction peut se poursuivre dans le temps. On a alors formation de piles entre les zones anodiques (lieu de réaction d'oxydation du métal) et les zones cathodiques où

une ou plusieurs réactions de réduction du milieu se produisent (figure 71). Deux cas se présentent :

- En absence d'oxygène dissous, la seule réduction possible est celle des protons avec dégagement d'hydrogène :



- En présence d'oxygène, il y a alcalinisation du milieu :

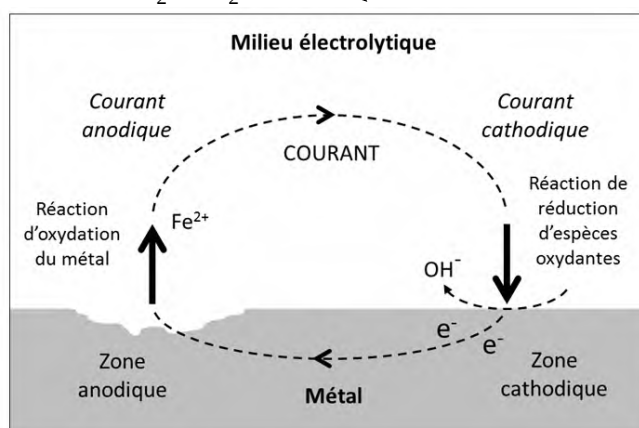


Figure 71 : Mécanisme de corrosion du fer.

En général, on appelle "produits de corrosion" des composés à l'état solide qui résultent de précipitations à partir des espèces chimiques contenues dans l'électrolyte et de celles obtenues par les réactions électrochimiques. En l'absence d'oxygène, il s'agira du sel métallique formé avec l'anion correspondant à l'acide (carbonate, sulfure...), en outre en présence d'oxygène, ce sera un ensemble d'oxydes plus ou moins hydratés qui, dans le cas de l'acier, constituent la rouille.

IV. Inhibiteurs de corrosion

Les inhibiteurs de corrosion sont des substances qui, ajoutées en très faibles quantités dans un milieu corrosif, limitent son agressivité sans le modifier. Leur mode d'action consiste à filmer la surface du métal neutralisant alors le contact métal/eau, empêchant ainsi le processus de corrosion et réduisant l'apport de fer en solution. Les inhibiteurs de corrosion peuvent être classés selon :

- Leur mécanisme d'action électrochimique (inhibiteurs cathodiques, anodiques ou mixtes).
- la nature des produits (inhibiteurs organiques ou minéraux).
- Leur domaine d'application.

IV.1. Inhibiteurs anodiques

Le filmage se réalise au niveau de l'anode, les produits réagissent essentiellement avec le fer émis à l'anode et vont former un dépôt qui va colmater l'anode, la cathode quant à elle restera sans protection. Il est impératif de colmater toute l'anode sinon, le processus de corrosion étant sous contrôle cathodique, on aura simplement réduit la surface d'attaque et non l'intensité du phénomène.

IV.2. Inhibiteurs cathodiques

Dans ce cas, les produits inhibiteurs par leur charge positive, ont une grande affinité pour les électrons émis à la cathode et vont filmer préférentiellement cette zone. Dans la plupart du temps, il s'agit de produits organiques et essentiellement des dérivés azotés : aminés primaires, secondaires, tertiaires, imines. Ce sont de grosses molécules ayant un site actif électrophile et un radical R lipophile. Ces composés s'adsorbent sur la surface métallique par leur site actif et le radical R va constituer le film protecteur ce qui va réduire l'intensité d'attaque quel que soit le pouvoir filmant du produit.

IV.3. Inhibiteurs organiques

Le mode d'inhibition de ces composés organiques se traduit par la formation (par adsorption) d'une couche protectrice qui empêche l'accès de la solution au métal.

Les composés organiques utilisés comme inhibiteurs doivent posséder au moins un hétéroatome servant de centre actif pour leur fixation sur le métal tel que l'azote (amines, amides, triazoles, quinoxaline), l'oxygène (alcools acétyléniques, carboxylates), ou le soufre (dérivé de la thiourée, sulfoxydes, thiazoles). L'une des limitations de l'utilisation de ces produits peut être l'élévation de la température, les molécules organiques étant souvent instables à haute température. En plus du rôle important joué par l'adsorption de ces composés à la surface des métaux comme il a déjà été signalé au paragraphe précédent, les composés azotés peuvent avoir des effets spécifiques : la neutralisation ou l'alcalinisation du milieu corrosif, action filmante à la surface du métal et l'hydrophobisation de la surface du métal.

IV.4. Inhibiteurs minéraux

Ce sont des molécules minérales utilisées le plus souvent en milieu proche de la neutralité. Les produits de dissociation de ces inhibiteurs en solution (anions et cations) assurent les phénomènes d'inhibition. Les cations inhibiteurs sont essentiellement Ca^{2+} et Zn^{2+} et ceux qui

forment des sels insolubles avec certains anions tels que l'hydroxyle (OH^-). Les principaux anions inhibiteurs sont les oxoanions de type XO_4^{n-} tels que les chromates, les molybdates, les phosphates.^{6,7}

Le nombre de molécules en usage à l'heure actuelle s'amoindrit de plus en plus, car la plupart des produits efficaces présentent un côté nuisible pour l'environnement. Cependant, de nouveaux complexes organiques de chrome III et d'autres cations (Sr^{2+} , Al^{3+} , Zr^{4+} , Fe^{2+}) efficaces contre la corrosion et non toxiques ont été développés.⁸

V. Méthodes d'étude de l'effet inhibiteur de corrosion

V.1. Méthode gravimétrique

Cette méthode consiste à mesurer la perte de poids ΔM ($\text{mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$) que subit un échantillon de surface S , pendant un temps d'immersion t dans une solution corrosive maintenue à température constante. C'est une méthode qui a pour avantage, d'être simple à mettre en œuvre et ne nécessitant pas un appareillage important.

La vitesse de corrosion est déterminée après 24h d'immersion à une température de 25°C. Elle est calculée par la formule suivante :

$$W = \frac{\Delta M}{S \times t}$$

ΔM : la perte de masse exprimée en mg.

t : le temps de l'immersion en heure.

S : la surface du métal exposée à la solution d'étude en cm^2 .

La valeur de l'efficacité inhibitrice est donnée par la formule suivante:

$$\text{EI}(\%) = \frac{W_0 - W}{W} \times 100$$

Où W_0 et W représentent respectivement les vitesses de corrosion en absence et en présence de l'inhibiteur.

V.2. Courbes de polarisation

La détermination de la courbe de polarisation s'établit en appliquant différents potentiels entre l'électrode de travail et une électrode de référence, et ce à l'aide d'un potentiostat. Cette méthode permet de déterminer d'une façon précise les paramètres électrochimiques d'un métal au contact

d'un électrolyte à savoir: la vitesse instantanée de corrosion (i_{corr}), le potentiel de corrosion (E_{corr}), les pentes de Tafel, la résistance de polarisation (R_p), et les courants limites de diffusion.

Cependant, cette méthode stationnaire reste toutefois insuffisante pour caractériser des mécanismes complexes, mettant en jeu plusieurs étapes réactionnelles et ayant des cinétiques caractéristiques différentes ce qui est le cas lors des processus d'inhibition.

V.3. La spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE)

la spectroscopie d'impédance électrochimique est une méthode non-stationnaire qui permet en particulier de déterminer le mode d'action du produit inhibiteur, elle permet aussi d'avoir des informations sur les étapes élémentaires du processus électrochimique global, se déroulant à l'interface électrode/électrolyte qui y prennent place en termes de circuits électriques équivalents. Son principe consiste à appliquer un signal sinusoïdal en potentiel de faible amplitude à un système électrochimique et à suivre la réponse en courant pour différentes fréquences du signal perturbateur. L'analyse des spectres d'impédance dans le plan de Nyquist Z pour différentes concentrations en inhibiteurs permet de mettre en évidence la formation d'une couche protectrice.

La SIE présente un certain nombre d'avantages. En effet, elle permet de déterminer avec précision la vitesse de corrosion même dans le cas où le métal est recouvert d'une couche protectrice, elle permet aussi l'évaluation du taux d'inhibition, la caractérisation des différents phénomènes de corrosion et l'étude des mécanismes réactionnels à l'interface électrochimique.

L'expression la plus courante pour exprimer l'efficacité inhibitrice est donnée par l'équation :

$$\varepsilon (\%) = \frac{R_{\text{tc}} - R_{\text{tc0}}}{R_{\text{tc}}} \times 100$$

ε : Efficacité inhibitrice.

R_{tc0} : Résistance de transfert de charge en absence d'inhibiteur.

R_{tc} : Résistance de transfert de charge en présence d'inhibiteur.

VI. Étude du pouvoir inhibiteur de deux dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

Nous avons étudié le pouvoir inhibiteur de la corrosion de l'acier doux en milieu acide 1M de deux composés en série quinoxaline-2,3-dione à savoir : 1,4-diallyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione **6a**, et la 1,4-dibutyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione **8a**.

VI.1. Matériau et solution utilisés

La composition chimique (en % en poids) de l'acier doux utilisé, lors de cette étude, est résumée dans le tableau 6 :

Tableau 6 : Composition chimique de l'acier utilisé.

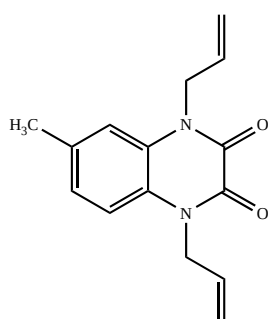
Éléments	Fe	C	Si	P	Mn	Al	S
% en masse	99.21	0.21	0.38	0.09	0.05	0.01	0.05

Les échantillons d'acier doux ont été préparés avant immersion dans les solutions, par un polissage au papier abrasif, rincés à l'eau distillée puis séchés à l'air chaud.

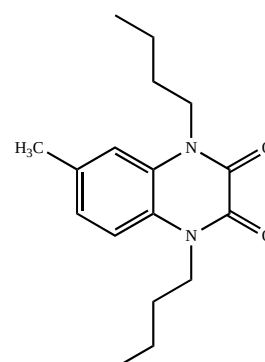
Les solutions agressives de HCl 1M ont été préparées par dilution de HCl à 37% de qualité analytique avec de l'eau distillée. La température a été fixée à 35 °C La gamme de concentration des composés **6a** et **8a** était de 10^{-6} M à 10^{-3} M.

VI.2. Inhibiteurs étudiés

La figure 72 présente les structures des deux composés testés en tant qu'inhibiteurs contre la corrosion de l'acier doux dans un milieu HCl 1M.



Composé 6a : 1,4-diallyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione



Composé 8a : 1,4-dibutyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

Figure 72 : Structures des inhibiteurs testés.

VI.3. Études gravimétriques

L'étude gravimétrique a été réalisée en utilisant des plaques en acier de 1,5cm x 1,5cm x 0,25cm, elles ont été abrasées par différentes qualités de papiers émeri (180, 400, 800, 1000, 1200), lavées avec de l'eau distillée, puis séchées. Les expériences ont été réalisées dans une solution de HCl 1M. Le temps d'immersion était de 6 h à température ambiante, ensuite, les plaques ont été enlevées, lavées, séchées et pesées avec précision. Toutes les mesures ont été effectuées plusieurs fois pour avoir une bonne reproductibilité, et les valeurs moyennes ont été signalées. L'efficacité d'inhibition (**EI** %) et la couverture de surface (θ) ont été calculées en utilisant les formules suivantes :

$$(1) : C_R = \frac{M_2 - M_1}{S \times t}$$

$$(2) : EI(\%) = \frac{C_{R0} - C_{Ri}}{C_{Ri}} \times 100$$

Avec M_1 et M_2 sont, respectivement, les poids des plaques avant et après exposition à l'acide chlorhydrique 1 M, C_{R0} et C_{Ri} représentent respectivement les vitesses de corrosion en absence et en présence de l'inhibiteur, S est la surface totale de l'échantillon d'acier doux (cm^2), t est le temps de l'exposition (h).

Les valeurs de la vitesse de corrosion C_R et de l'efficacité inhibitrice pour les différentes concentrations des composés **6a** et **8a** sont réunis dans le tableau 7 :

Tableau 7 : Vitesse de corrosion (C_R) et efficacités inhibitrices (EI) des composés **6a** et **8a** à différentes concentrations (C) dans HCl (1M) à T=308K.

Inhibiteur	C (mol/l)	C_R ($\text{mg.cm}^{-2}\text{h}^{-1}$)	EI (%)
1M HCl	--	0.82	--
8a	10^{-6}	0.23	72
	10^{-5}	0.19	77
	10^{-4}	0.11	87
	10^{-3}	0.09	89
6a	10^{-6}	0.41	50
	10^{-5}	0.30	63
	10^{-4}	0.23	72
	10^{-3}	0.11	86

D'après les résultats du tableau 7, on peut conclure que, la vitesse de corrosion diminue avec l'augmentation de la concentration des produits **6a** et **8a**. Ceci est dû à la formation d'un film protecteur sur la surface de l'acier après adsorption des inhibiteurs. En absence de l'inhibiteur, la vitesse de corrosion est de $0,82 \text{ mg/cm}^2.\text{h}$, et à une concentration de 10^{-3} des produits **8a** et **6a**, la vitesse de corrosion atteint respectivement $0,09 \text{ mg/cm}^2.\text{h}$ et $0,11 \text{ mg/cm}^2.\text{h}$.

L'efficacité inhibitrice des composés utilisés atteint sa valeur maximale à une concentration de 10^{-3} , 89 % pour le composé **8a** et 86 % pour le composé **6a**.

Les résultats montrent également que pour toutes les concentrations, l'efficacité inhibitrice du produit **8a** est supérieur à celle du produit **6a**. On peut donc dire que le produit **8a** est plus efficace que le produit **6a**.

VI.4. Étude électrochimique

VI.4.1. Courbes de polarisation

Les courbes de polarisation potentiodynamiques représentatives de l'électrode en acier doux dans une solution de HCl 1M obtenus avec et sans diverses concentrations de produits **6a** et **8a** sont représentées dans les figures 73 et 74. Les paramètres électrochimiques tels que les pentes de Tafel (calculées à partir des droites de Tafel (β_c)), la densité de courant de corrosion (I_{corr}), l'efficacité d'inhibition ($E_I\%$) et le potentiel de corrosion (E_{corr}) ont été déterminés par la méthode d'extrapolation de Tafel et sont donnés dans le tableau 8.

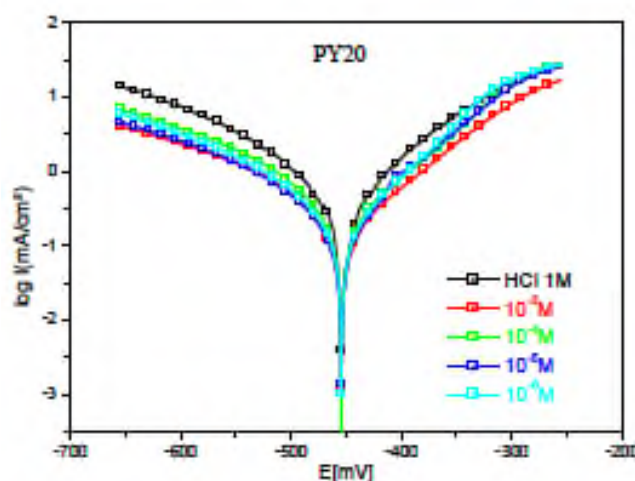


Figure 73 : Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M contenant différentes concentrations du produit **8a**.

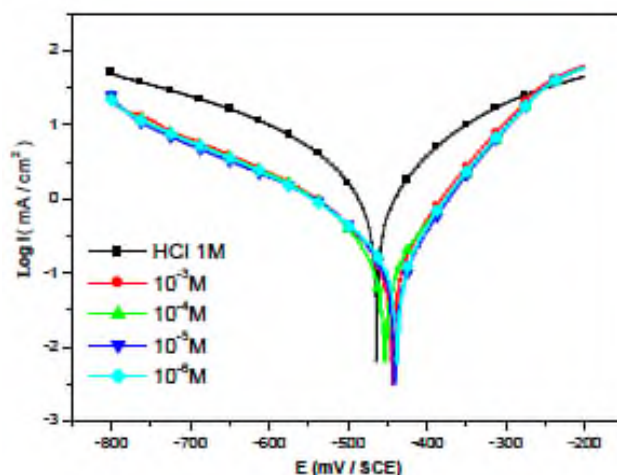


Figure 74 : Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M contenant différentes concentrations du produit **6a**.

Afin d'obtenir des informations sur la cinétique de la corrosion, certains paramètres électrochimiques sont illustrés dans le tableau 8, avec I_{corr} et $I_{\text{corr(inh)}}$ sont respectivement les valeurs des densités de courant de corrosion de l'acier sans et avec l'addition des inhibiteurs, qui ont été déterminées par extrapolation des droites cathodiques de Tafel au potentiel de corrosion E_{corr} . Les valeurs de l'efficacité d'inhibition E_I (%) ont été calculées en utilisant l'équation suivante :

$$E_I \% = \frac{I_{\text{corr}} - I_{\text{corr(inh)}}}{I_{\text{Corr}}} \times 100$$

Tableau 8 : Paramètres électrochimiques de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans addition des inhibiteurs.

Inhibiteur	Concentrations (M)	E_{corr} (mV)	I_{corr} ($\mu\text{A} \cdot \text{cm}^{-2}$)	$-\beta_c$ (mV/dec)	E_I (%)
1M HCl	--	-450	1381	140	--
8a	10⁻⁶	-455	395	119	71
	10⁻⁵	-454	247	124	82
	10⁻⁴	-455	188	131	86
	10⁻³	-457	139	111	90
6a	10⁻⁶	-449	591	185	59
	10⁻⁵	-447	432	175	70
	10⁻⁴	-451	250	191	84
	10⁻³	-448	137	183	89

D'après Les résultats du tableau 8 et des figures 73 et 74, nous remarquons qu'en présence de l'inhibiteur :

- ✓ La densité de corrosion (I_{corr}) diminue avec l'augmentation de la concentration en composés **6a** et **8a**. Cette diminution est due à l'effet de blocage des sites actifs sur la surface métallique par les molécules adsorbées du composé.
- ✓ L'addition des composés **6a** et **8a** modifie légèrement les valeurs de E_{corr} .
- ✓ Les pentes de droite de Tafel ainsi que les potentiels de corrosion sont légèrement modifiée, d'où, les composés **6a** et **8a** peuvent être considérés comme des inhibiteurs mixtes en milieu acide.
- ✓ L'efficacité inhibitrice (E_i) augmente avec la concentration de l'inhibiteur et atteint approximativement 90 % pour le composé **8a** et 89 % pour le composé **6a** pour la même valeur de concentration 10^{-3} M.
- ✓ Les résultats obtenus par le tracé des courbes de polarisation, sont en bonne concordance avec ceux obtenus par les mesures gravimétriques.

VI.4.2. Spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)

Les diagrammes d'impédance de Nyquist (figures 75 et 76) de l'acier doux en milieu acide HCl 1M en présence et en absence de différentes concentrations des composés **6a** et **8a** sont tracés dans les mêmes conditions que précédemment. Ce type de diagrammes est généralement interprété comme un mécanisme de transfert de charges. À partir de ces diagrammes, nous avons pu accéder aux valeurs de la résistance R_t et de la capacité de la double couche C_{dl} et par conséquent à l'efficacité inhibitrice des composés étudiés.

L'efficacité inhibitrice de corrosion de l'acier doux est déterminée par la relation suivant :

$$E_R \% = \frac{R_{tc}^{inh} - R_{tc}^0}{R_{tc}^{inh}} \times 100$$

Où R_{tc}^{inh} et R_{tc}^0 sont respectivement les valeurs de la résistance de transfert de charge de l'acier doux sans et avec l'ajout des inhibiteurs.

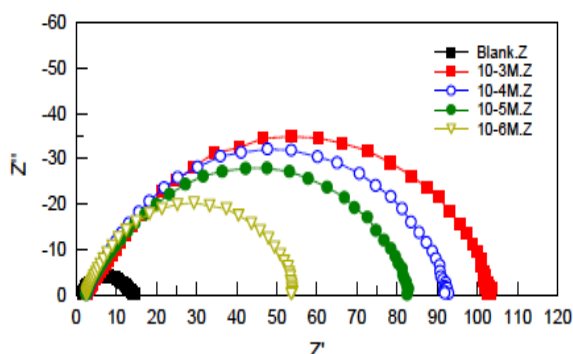


Figure 75 : Diagrammes de Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec différentes concentrations du composé **8a** à 308K.

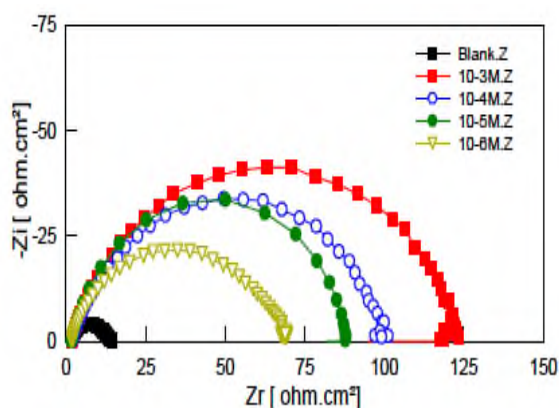


Figure 76 : Diagrammes de Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec différentes concentrations du composé **6a** à 308K.

Nous constatons que pour toutes les concentrations utilisées, les tailles des boucles capacitives, déphasées par rapport à l'axe des réels, augmentent avec la concentration croissante en inhibiteurs **6a** et **8a**.

Les valeurs des paramètres électrochimiques et de l'efficacité inhibitrice (E%) pour différentes concentrations en inhibiteur, obtenues par la spectroscopie d'impédance électrochimique sont rassemblées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Paramètres d'impédance de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans addition concentrations des composé **6a** et **8a**

Inhibiteur	C(M)	$R_t(\Omega.cm^2)$	$C_{dl}(F.cm^{-2})$	E (%)
1M HCl	-	16.64	7.11	--
8a	10^{-6}	53.98	4.53	77
	10^{-5}	83.14	2.41	85
	10^{-4}	92.58	2.12	87
	10^{-3}	103.35	1.87	89
6a	10^{-6}	91.43	6.70	77
	10^{-5}	115.04	5.78	82
	10^{-4}	129.09	4.43	84
	10^{-3}	134.79	4.13	88

En se basant sur ces résultats, nous pouvons constater que plus la concentration en inhibiteurs augmente, plus les valeurs de la résistance de transfert de charges R_{ct} augmentent alors que les valeurs de la capacité de la double couche C_{dl} diminuent. Cette diminution de C_{dl} est due à l'adsorption des inhibiteurs à la surface métallique.

Les efficacités inhibitrices augmentent avec la concentration de l'inhibiteur pour atteindre une valeur maximale de 89 % à $10^{-3}M$ pour le composé **8a** et 88 % à $10^{-3}M$ pour le composé **6a**. Ces résultats sont en bon accord avec ceux déterminés à partir des courbes de polarisation.

VI.4.3. Isotherme d'adsorption

Les inhibiteurs organiques agissent généralement par adsorption sur la surface du métal. La détermination du type d'adsorption et des grandeurs thermodynamiques caractérisant cette adsorption aide souvent à élucider le mode d'action de ces inhibiteurs. Pour cela, la valeur du taux de recouvrement de la surface du métal par l'inhibiteur adsorbé θ , est définie par la relation suivante :

$$\theta = \frac{i_{corr} - i_{corr}^{inh}}{i_{corr}}$$

Où i_{corr} et i_{corr}^{inh} sont les densités de courant de l'acier en absence et en présence d'inhibiteur respectivement.

Plusieurs isothermes d'adsorption ont été testées et l'isotherme d'adsorption de Langmuir a permis de fournir la meilleure description du comportement d'adsorption de l'inhibiteur étudié^{9,10}. Cette isotherme est donnée par l'équation :

$$\frac{C}{\theta} = \frac{1}{K} + C$$

Avec : C la concentration de l'inhibiteur, K la constante d'équilibre adsorption et θ le taux de recouvrement

Ainsi, la figure 77 montre les isothermes d'adsorption de Langmuir correspondant aux inhibiteurs testés **6a** et **8a**.

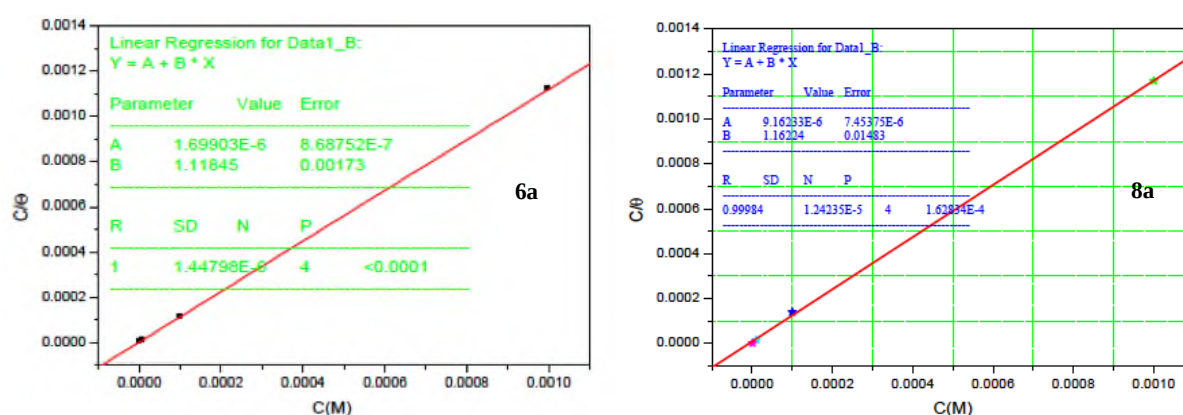


Figure 77 : L'isotherme d'adsorption de Langmuir des produits **6a** et **8a** sur l'acier doux dans HCl 1M.

les courbes C/θ en fonction de la concentration sont linéaires dans tout le domaine de température étudié, on constate que les coefficients de corrélation linéaires sont proches de 1 (figure 76), cela montre que l'adsorption des composés **6a** et **8a** sur la surface de l'acier doux en milieu acide obéit à l'isotherme d'adsorption de Langmuir.

Les grandeurs thermodynamiques, énergie libre d'adsorption (ΔG^0_{ads}), l'enthalpie standard d'adsorption (ΔH^0_{ads}) et l'entropie d'adsorption (ΔS^0_{ads}), peuvent être calculés en fonction des valeurs estimées de K_{ads} provenant des isothermes d'adsorption, à différentes températures. La constante d'adsorption, K_{ads} , est liée à l'énergie libre standard d'adsorption ΔG^0_{ads} , selon l'équation suivante :

$$\ln K = \ln \frac{1}{C} - \frac{\Delta G^0_{ads}}{RT}$$

R : est la constante des gaz parfaits **8,31 J/mol.K**

T : est la température en Kelvin.

C : est la concentration de l'eau dans la solution **55,5 mol/l**

Les valeurs des constantes d'adsorption et de ΔG^0_{ads} calculées à toutes les températures étudiées, sont données dans le tableau 10.

Tableau 10 : Paramètres d'adsorption thermodynamique des composé **28a** et **30a**.

Inhibiteur	$K_{\text{ads}} (\text{M}^{-1})$	$\Delta G^0_{\text{ads}} (\text{KJ/mol})$
8a	$5,89 \cdot 10^5$	-44.22
6a	$1,09 \cdot 10^5$	-34.03

En général, Les valeurs négatives de l'énergie libre d'adsorption ΔG^0_{ads} et les valeurs élevées de K_{ads} indiquent la spontanéité du processus d'adsorption et la stabilité de la double couche adsorbée sur la surface métallique¹¹. Les chercheurs proposent que pour des valeurs de ΔG^0_{ads} voisines ou inférieures à -20 KJ/mol , cette énergie correspond aux interactions entre les molécules chargé et le métal chargé (**adsorption physique**), alors que, si ces valeurs sont proches de -40 KJ/mol ou plus négatives, elles impliquent un transfert de charges entre les molécules organiques et la surface métallique ou encore **chimisorption**^{12,13}.

Les valeurs de ΔG^0_{ads} calculées dans le tableau 10 sont voisines de -40 KJ.mol⁻¹, montre que nos inhibiteurs sont chimisorbés sur la surface métallique.

VII. Conclusion

D'après les différents résultats obtenus dans ce chapitre, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- L'étude comparative entre la 1,4-diallyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione **6a**, et la 1,4-dibutyl-6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione **8a**, comme inhibiteurs de la corrosion, a révélé que les deux produits sont considérés comme de bons inhibiteurs pour la corrosion de l'acier doux dans HCl 1M. Leur efficacité inhibitrice augmente avec l'augmentation des concentrations pour atteindre une valeur maximale de 90 % pour le composé **8a** et 89 % pour **6a** à 10^{-3}M .
- L'étude des courbes de polarisation montre que les composés **6a** et **8a** agissent comme des inhibiteurs de type mixte.
- Les valeurs très négatives de ΔG^0_{ads} indiquent que l'adsorption de ces inhibiteurs se fait spontanément sur la surface de l'acier selon une chimisorption.

Références bibliographiques

1. Obot, N. Obi-Egbedi, (2010) *Corros. Sci.*, 52, 198 -204.
2. E. Meresht, T. Farahani, J. Neshati, (2010) *Corros. Sci.*, 54, 36-44.
3. E. Machnikova, K. Whitmire, N. Hackerman, (2008) *Electrochim. Acta.*, 53, 6024-6032.
4. I. El Ouali, B. Hammouti, A. Aouniti, Y. Ramli, M. Azougagh, E.M. Essassi, M. Bouachrine, (2010) *J. Mater. Envir. Sci.*, 1, 1-8.
5. A. Zarrouk, A. Dafali, B. Hammouti, H. Zarrok, S. Boukhris, M. Zertoubi, (2010) *Int. J. Electrochem. Sci.*, 5, 46-55.
6. C. Nathan, (1973) *Corrosion Inhibitors*, NACE, Houston.
7. I.L. Rozenfeld, (1981) *Corrosion Inhibitors*, McGraw-Hill.
8. S. Locquet, M. Lagrenée, J. Bonnans, F. Bentiss, (2002) Patent Wo, 10179.
9. H. Elmsellem, M. H. Youssouf, A. Aouniti, T. Ben Hadd, A. Chetouani, B. Hammouti, Russian, (2014) *J. Appl. Chem.*, 87, (6), 744–753.
10. M.A. Hegazy, H.M. Ahmed, A.S. El-Tabei, (2011) *Corr. Sci.*, 53, 671–678.
11. S. Martinez et I. Stern, (2002) *Appl. Surf. Sci.*, 83, 199.
12. F. M. Donahue et K. Nobe, J. (1965) *Electrochem. Soc.*, 112, 886.
13. G. Benerjee et S.N. Malhotra, (1992) *Corros*, 48, 10.

Chapitre V :

Évaluation de l'activité biologique des dérivés de la 6-méthyl- quinoxaline-2,3-dione

I. Introduction

Les microbes sont considérés comme des micro-organismes très bénéfiques et inoffensifs pour les êtres vivants, mais ils peuvent aussi être à l'origine de nombreuses maladies infectieuses. En effet, certaines bactéries, virus et les levures peuvent être pathogènes causant ainsi des maladies très dangereuses chez l'homme.

Pour combattre les bactéries pathogènes, il est important de posséder de moyens efficaces. La découverte des antibiotiques est considérée comme l'une des plus grandes révolutions du monde médical. Ces antibiotiques sont des substances naturelles, semi-synthétiques ou synthétiques qui ont le pouvoir de détruire les bactéries sans perturber le fonctionnement des cellules de l'hôte.

Après la découverte de la pénicilline en 1929 par Fleming, puis d'autres antibiotiques, tels que la Streptomycine, le Chloramphénicol, l'Erythromycine par Waksman en 1949, le progrès dans le développement d'agents antimicrobiens a connu un grand essor¹. Les produits de synthèse se virent ainsi être d'excellents agents antimicrobiens.

Le mécanisme d'action de ces derniers a été établi, et a permis de les classer suivant leurs sites d'action. Ceux agissant sur la paroi cellulaire, d'autres sur la membrane, une troisième catégorie sur la synthèse d'acides nucléiques, une autre sur le ribosome bactérien et une dernière sur les métabolites^{2,3}.

La progression importante des infections bactériennes et l'accroissement des résistances aux antibiotiques utilisés incitent les chercheurs à développer de nouvelles méthodologies de synthèse, et la recherche de nouvelles molécules biologiquement actives. Depuis 2000, deux nouvelles classes d'antibiotiques ont été approuvées pour le traitement des infections bactériennes, à savoir les lipopeptides cycliques et les oxazolidinones.

Dans ce contexte, nous avons procédé à l'évaluation de l'activité antimicrobienne de la majorité des composés originaux que nous avons synthétisés, et sélectionnés arbitrairement, vis-à-vis d'une variété de micro-organismes.

L'évaluation antibactérienne *in vitro* des différents produits synthétisés a été réalisée au sein du laboratoire de Microbiologie et de Biologie Moléculaire, à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

II. Techniques d'études *in vitro* du pouvoir antimicrobien

La bibliographie rapporte diverses méthodologies utilisées pour mettre en évidence l'activité antimicrobienne.

Les différents protocoles peuvent être classés selon :

- Le milieu dans lequel se fait la diffusion du composé : liquide, solide ou gazeux^{4,5}.
- La nature du contact avec le germe : diffusion sur disque, solution alcoolique ou dispersion dans un émulsionnant^{6,7}.

II.1. Technique d'étude en vapeur

Cette technique a été rapportée par Beylier-Maurelen⁸, et est employée spécialement pour mettre en évidence l'activité des produits chargés de composants volatiles comme les huiles essentielles.

II.2. Technique d'étude sur milieu solide

C'est une technique utilisée en bactériologie médicale, appelée antibiogramme ou encore méthode des disques. Elle a l'avantage d'être d'une grande souplesse dans le choix des antibiotiques testés, de s'appliquer à un très grand nombre d'espèces bactériennes. Il s'agit d'une méthode en milieu gélosé à l'agar réalisée dans une boîte de Pétri. Le contact se fait par l'intermédiaire d'un disque en papier sur lequel on dispose une quantité donnée du produit à tester (figure 78). Cette technique permet une bonne estimation du pouvoir antimicrobien, surtout pour les produits ayant une bonne diffusion dans le milieu solide.

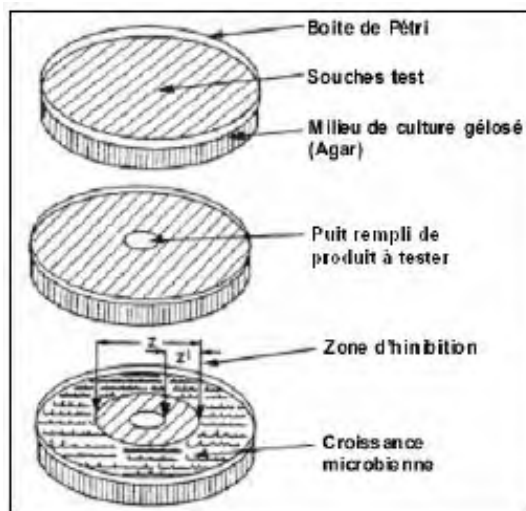


Figure 78 : Illustration de la méthode de diffusion sur disque.

La technique consiste à utiliser des petits disques en papier filtre imprégnés des différents produits à tester. Les disques sont déposés à la surface d'une gélose uniformémentensemencée avec une suspension de la bactérie à étudier. Chaque antibiotique diffuse à partir du disque au sein de la gélose et y détermine un gradient de concentration. Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante

pour inhiber leur croissance. Ainsi, une zone circulaire dépourvue de colonies, appelée zone d'inhibition est observée autour du disque.

Plus le diamètre de cette zone est grand, plus la souche est sensible à l'antibiotique. Plus il est petit, plus la bactérie est résistante.

III. Évaluation de l'activité antibactérienne des dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione

III.1. Micro-organismes utilisés

Dans cette étude, une large gamme de bactéries a été utilisée afin de donner une idée sur l'étendue du champ d'activité antibactérienne des produits synthétisés.

Escherichia coli, autrement appelé colibacille ou *E. coli* : est une bactérie intestinale des mammifères très commune chez l'être humain, elle a été découverte en 1885 par Théodore Escherich, dans des selles de nourrissons. Cependant, certaines souches d'*E. coli* peuvent être pathogènes. *E. coli* est un bacille gram négatif de la famille des entérobactéries, sa taille varie en fonction des conditions de croissance (entre 0,5 à 3 µm).

Klebsiella pneumoniae, fait partie de la famille des entérobactéries et est décrite comme une bactérie gram-négatif, encapsulée et non mobile, impliquée dans les cas des pneumonies nosocomiales.

Vibrio cholerae, est une bactérie à gram négatif, en forme de bâtonnet incurvé, de 1 à 3 µm de longueur et de 0,5 à 0,8 µm de diamètre. C'est un bacille mobile qui appartient à la famille des *vibrionaceae* et partage des caractéristiques communes avec la famille des entérobactéries, il est responsable chez l'homme du choléra, une maladie épidémique contagieuse.

Staphylococcus saprophyticus, est un coccus à Gram positif, non hémolytique, qui est une cause courante d'infections urinaires non compliquées (IVU), en particulier chez les jeunes femmes. Elle présente une résistance naturelle à la novobiocine et à la fosfomycine. *S. saprophyticus* fait partie de la flore gastro-intestinale commune chez les porcs et les vaches et peut donc être transmise à l'homme en mangeant ces aliments.

Staphylococcus aureus, est l'espèce la plus pathogène du genre *Staphylococcus*. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées, et dans certains cas extrêmes, de septicémie. L'espèce *S. aureus* est commensale de l'homme et se révèle être pathogène opportuniste. Elle a la capacité de se multiplier et de se disséminer dans l'organisme, et le pouvoir d'élaborer une toxine qui exerce des propriétés toxiques et antigéniques chez l'hôte.

Listeria monocytogenes, est une bactérie à Gram positif, du genre *Listeria* largement répandue dans la nature. Cette bactérie responsable d'infections sévères chez l'homme et les animaux est invasive, capable de traverser le placenta et de pénétrer le système nerveux central.

Salmonella spp, est un bacille Gram négatif, appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae* et au genre *Salmonella*, de 0,7 à 1,5 µm de diamètre, pour 2 à 5 µm de longueur et comportant des flagelles. Sa pathogénicité se présente dans les infections gastroentérites.

Salmonella typhimurium, est une bactérie à Gram négatif, sa toxicité est due principalement aux lipopolysaccharides qui constituent en grande partie sa membrane externe. *S. typhimurium* provoque chez l'homme des maladies telles que la fièvre typhoïde, la fièvre paratyphoïde.

Bacillus cereus, est une bactérie à Gram positif, observés souvent en paires ou en courtes chaînes. *B. cereus* est un bacille mobile et capable de former des endospores, ses colonies blanches font entre 2 et 7 mm de diamètre, il est fréquemment responsable d'intoxications alimentaires opportunistes.

Le tableau 11 regroupe les différents micro-organismes utilisés dans notre étude. Ils ont été isolés et identifiés au laboratoire de Microbiologie et de Biologie Moléculaire à la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

Tableau 11 : Bactéries utilisées pour l'étude de l'activité antimicrobienne.

Bactéries Gram positif	Bactéries Gram négatif
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella spp</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Salmonella typhi</i>
	<i>Escherichia coli</i> S (sensible)
	<i>Escherichia coli</i> R (résistante)

III.2. Produits à tester

Deux séries de produits ont été évalué, et leurs structures chimiques sont regroupés dans les figures 79 et 80. La série I correspond aux différents composés issus des réactions d'alkylation et de substitution nucléophile, en outre, la deuxième série contient les produits de la cycloaddition.

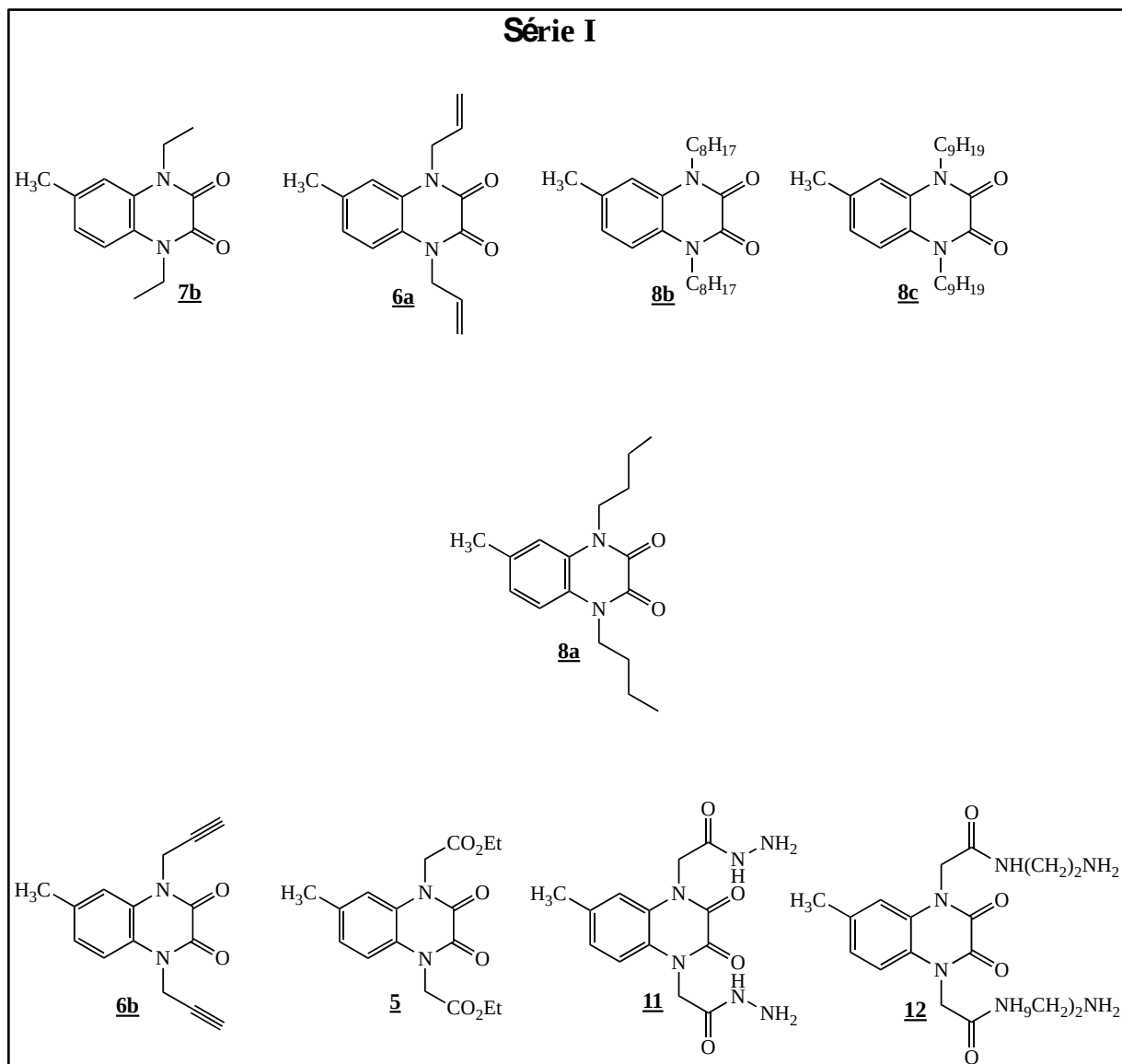


Figure 79 : Structures des composés de la série I.

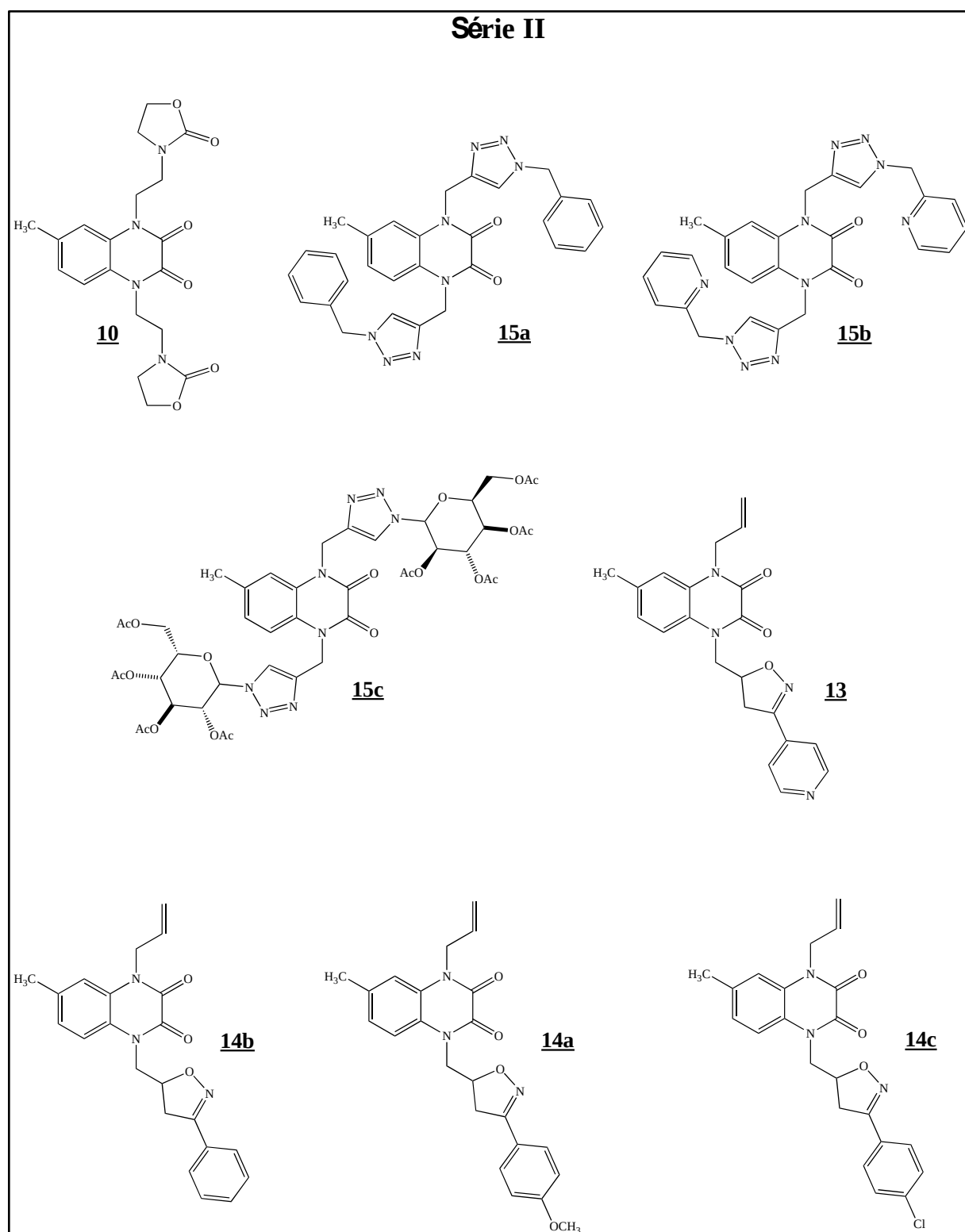


Figure 80 : Structures des composés de la série II.

III.3. Méthodes d'évaluation de l'activité antibactérienne

Pour évaluer l'activité antimicrobienne des différents composés décrits antérieurement, nous avons utilisés deux méthodes, à savoir, la méthode de diffusion en milieu gélosé et la méthode de détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

III.3.1. Méthode de diffusion en milieu gélosé

La technique utilisée est une modification de la méthode de Fauchère⁹. Elle consiste à déposer sur une gélose ensemencée avec la bactérie à étudier, un disque stérile de papier filtre imbibé du composé à tester solubilisé préalablement dans le DMSO, et de mesurer ensuite la zone où les microorganismes n'ont pas pu se développer. Le diamètre d'inhibition, qui traduit l'activité antibactérienne du produit testé, est ainsi déterminé comme un halo translucide autour du disque.

Ainsi, une suspension microbienne de densité équivalente au standard 0,5 de Mac-Farland (10^8 UFC.ml⁻¹) est préparée en mettant quelques colonies bactériennes en suspension dans une solution saline (0,9% NaCl). Les boîtes de Pétri contenant le milieu de culture gélosé Mueller Hinton (MH) sont ensemencées en nappe avec l' inoculum. À la surface de chaque boîte, un disque de papier filtre (Wattman n°4) stérile de 6 mm de diamètre imbibé avec 20 µl du produit à tester est déposé. Les boîtes sont laissées une heure à température ambiante pour permettre la diffusion du produit testé, puis elles sont incubées à 37°C pendant 18 à 24 heures. Après incubation, le diamètre d' inhibition est mesuré en millimètres, disque inclus.

III.3.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

Cette technique consiste à ensemencer, par un inoculum standardisé, une gamme de concentration décroissante du produit à tester. Après incubation, la valeur de la CMI, qui correspond à la plus faible concentration en produit capable d'inhiber la croissance de 90% de la population microbienne est révélée.

Une microdilution des produits à tester, est produite dans une microplaque contenant 20 µl de DMSO, de manière à générer une gamme de dilution de base 2. La gamme de concentration est alors produite dans une plaque à 96 puits (Greiner, VWR). 20 µl de chaque produit sont ajoutés dans le premier puits de chaque ligne à partir duquel est effectuée une dilution géométrique de base 2. Puis, 160 µl de bouillon Mueller Hinton (BMH) inoculé avec 20 µl d'une suspension bactérienne à 10^6 UFC.ml⁻¹ sont ajoutés à chaque puits.

Chaque ligne est réservée à une souche déterminée. Des puits contenant du BMH inoculés par la souche déterminée sont utilisés comme contrôles positifs, ceux contenant le DMSO et BMH

non inoculés sont utilisés comme contrôle négatif. Après 18 heures d'incubation à 37°C, la CMI des produits testés est déduite à partir du premier puits de la gamme dépourvu de croissance microbienne. La lecture s'effectue en utilisant un indicateur coloré le chlorure 2,3,5-triphényltétrazolium (TTC, le rouge tétrazolium) dilué dans de l'eau distillée stérile et à une concentration de 0,2 g.ml⁻¹ (par l'ajout de 40 µl de TTC) suivit d'une incubation pendant 10 min à 37°C, le TTC révèle la présence de bactéries vivantes par l'apparition d'une coloration rouge¹⁰.

III.3.3 Résultats et discussions

Méthode de diffusion en milieu gélosé

Les différentes valeurs des diamètres d'inhibition correspondantes aux produits testés sont regroupés dans les tableau 12 et 13.

Il est à noter, que les produits de la série I ont été testés pour leurs effet antibactérien vis à vis de toutes les souches bactériennes décrites auparavant (tableau 12), tandis que les produits de la série II ont été testés sur les mêmes souches sauf sur la *Bacillus cereus* et *Salmonella typhi*, les diamètres de zone d'inhibition des produits de cette deuxième série obtenus sont représentés dans le tableau 13.

Tableau 12 : Résultats des diamètres de zone d'inhibition des produits de la série I.

	Diamètres des zones d'inhibition en (mm)								
	Série I								
	5	6a	6b	7b	8a	8b	8c	11	12
<i>S.saprophyticus</i>	15	20	-	-	13	14	13	-	-
<i>L.monocytogenes</i>	16	12	-	15	17	-	-	-	-
<i>S.aureus</i>	14	-	-	12	21	20	21	-	13
<i>K.pneumoniae</i>	19	14	-	-	15	-	-	13	10
<i>V.cholerae</i>	-	-	-	-	14	-	-	13	12
<i>S.spp</i>	-	15	-	13	18	-	-	16	12
<i>E.coli S</i>	-	17	-	13	14	20	-	10	11
<i>E.coli R</i>	14	-	-	-	20	-	-	14	11
<i>S.typhi</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>B.cereus</i>	-	14	-	14	18	15	13	-	-

(-) : Absence d'inhibition

Tableau 13 : Résultats des diamètres de zone d'inhibition des produits de la série II.

	Diamètres des zones d'inhibition en (mm)							
	Série II							
	10	13	14a	14b	14c	15a	15b	15c
<i>S.saprophyticus</i>	11	14	10	12	12	-	15	-
<i>L.monocytogenes</i>	-	13	13	-	-	-	-	14
<i>S.aureus</i>	13	-	18	15	-	13	16	-
<i>K.pneumoniae</i>	12	14	-	12	-	15	-	17
<i>V.cholerae</i>	15	-	-	-	-	-	12	15
<i>S.spp</i>	18	-	14	-	-	-	-	16
<i>E.coli S</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E.coli R</i>	13	-	15	-	-	11	-	-

L'analyse des résultats des tableaux 12 et 13 nous permet de tirer d'importantes conclusions :

- Les produits testés ont montré un effet antibactérien remarquable sur toutes les souches bactériennes utilisées excepté le composé **6b** qui n'a montré aucune activité.
- Les diamètres des zones d'inhibition des produits de la série I sont supérieurs à ceux de la série II, ce qui laisse dire que les dérivés alkylés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione sont plus actifs que les dérivés de la cycloaddition.
- Dans la série I, les composés **8a**, **8b** et **8c** ont présenté des zones d'inhibition supérieures à celles des autres composés, avec des diamètres d'inhibition compris entre 13 et 21 mm . En comparant les composés **6a** et **6b**, on peut conclure que la présence du groupement allyl rend notre quinoxaline plus active que lorsque cette dernière est alkylée avec le propargyl, car le composé **28a** a exercé une inhibition sur six des neuf souches testées, alors que le composé **6b** s'est montré inactif sur toute la gamme étudiée.
- Les zones d'inhibitions obtenues avec des bactéries à gram négatif sont supérieures à ceux observées avec des bactéries à gram positif dans le cas des composés **11** et **12**.
- Tous les composés de la série II n'ont montré aucune activité sur la souche *E.coli* sensible.
- En comparant l'effet des composés **13**, **14a**, **14b** et **14c**, qui correspondent à des isoxazolino-quinoxalines différemment substitués, on remarque que le composé **14a** est le plus actif dans cette famille d'hétérocycles.

- Les 1,2,3-triazolo-quinoxaline **15a**, **15b** et **15c** ont montré un effet d'inhibition remarquable sur les deux types de bactéries, et le composé **15c** s'est montré le plus actif, en présentant des diamètres d'inhibition plus importants, notamment, sur les souches *K.pneumoniae*, *V.cholerae* et la *Salmonella.spp*.
- Le composé **10** a montré un effet d'inhibition plus important sur les bactéries à Gram négatif que sur celles à Gram positif, en formant des zones d'inhibition de diamètres de 12,13, 15, et 18 mm, en contact avec les souches *K.pneumoniae*, *E.coli* R, *V.cholerae* et *Salmonella.spp* respectivement.

Comparaison de l' activité inhibitrice des antibiotiques standards et celle des composés testés

Cette étude a permis d'établir une comparaison intéressante entre l' activité inhibitrice de la croissance des germes par des antibiotiques standards et l'effet antimicrobien de nos composés synthétisés, et dont les résultats sont illustrés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Sensibilité des différentes souches étudiées aux antibiotiques standards

	GRAM +		GRAM -		
	<i>S.aureus</i>	<i>L.m</i>	<i>E.coli</i>	<i>S.spp</i>	<i>K.p</i>
Erythromycine	-	R (6mm)	R (6mm)	R (6mm)	R (6mm)
Ofloxacine	S (26mm)	-	R (6mm)	R (16mm)	S (27mm)
Ticarcilline	-	-	R (6mm)	-	-
Oxacilline	R (6mm)	R (6mm)	R (6mm)	R (6mm)	R (6mm)
Ampicilline	-	R (6mm)	R (6mm)	S (22mm)	R (6mm)
Norfloxacine	-	-	R (6mm)	S (20mm)	S (25mm)
Ceftazidime	R (14mm)	-	R (6mm)	-	R (15mm)
Cefotaxime	R (18mm)	-	R (6mm)	S (20mm)	S (20mm)
R : Résistant ; S : Sensible ; K.p : Klebsiella pneumoniae ; S.aureus : Staphylococcus aureus ; E. coli : Escherichia coli ; S.spp : Salmonella spp ; L.m : Listeria monocytogenes - : l'antibiotique n'est pas étudié pour la souche déterminée					

Les résultats obtenus ont montré une efficacité très remarquable, puisque la plupart des souches sélectionnées pour cette étude présentent une résistance presque totale à tous les antibiotiques standards testés (tableau 14).

En effet, *Escherichia coli* qui est résistante à tous les antibiotiques standards, s'est montré sensible au composé **8a** avec un diamètre de zone d'inhibition de 20 mm. On peut noter également, que les composés ayant montré une activité inhibitrice contre la souche *Listeria monocytogenes* (composés : **5**, **6a**, **7b**, **8a**, **13**, **14a**, **15c**) présentent un diamètre de zone d'inhibition supérieur à celui présenté par les antibiotiques standards (6 mm).

Détermination de la concentration minimale inhibitrice

La détermination précise de la CMI a été réalisée afin de mieux préciser le niveau d'activité des molécules testées, les résultats de cette techniques sont regroupés dans les tableaux 15 et 16.

Tableau 15 : Résultats des concentrations minimales inhibitrices des produits de la série I.

	Concentration minimale inhibitrice (mg/ml)								
	Série I								
	5	6a	6b	7b	8a	8b	8c	11	12
<i>S.saprophyticus</i>	2,5	0,078	-	-	2,5	5	2,5	-	-
<i>L.monocytogenes</i>	2,5	5	-	0,625	2,5	-	-	-	-
<i>S.aureus</i>	0,15	-	-	5	1,25	1,25	1,25	-	-
<i>K.pneumoniae</i>	0,625	0,625	-	-	0,312	-	-	5	-
<i>V.cholerae</i>	-	-	-	-	0,625	-	-	5	-
<i>S.spp</i>	-	2,5	-	0,625	0,625	-	-	0,312	-
<i>E.coli S</i>	-	0,312	-	1,25	0,078	0,625	-	-	-
<i>E.coli R</i>	0,078	-	-	-	0,312	-	-	5	-
<i>S.typhi</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>B.cereus</i>	-	0,625	-	2,5	0,312	0,625	5	-	-

Tableau 16 : Résultats des concentrations minimales inhibitrices des produits de la série II.

	Concentration minimale inhibitrice (mg/ml)							
	Série II							
	10	13	14a	14b	14c	15a	15b	15c
<i>S.saprophyticus</i>	-	0,625	-	-	-	-	0,312	-
<i>L.monocytogenes</i>	-	0,312	0,078	-	-	-	-	2,5
<i>S.aureus</i>	-	-	0,625	0,625	-	5	2,5	-
<i>K.pneumoniae</i>	-	2,5	-	-	-	2,5	-	0,625
<i>V.cholerae</i>	0,625	-	-	-	-	-	2,5	1,25
<i>S.spp</i>	0,15	-	1,25	-	-	-	-	2,5
<i>E.coli S</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E.coli R</i>	5	-	0,625	-	-	-	-	-

Les résultats obtenus dans cette étude soutiennent ceux de l'étude effectuée auparavant, par la méthode de diffusion sur gélose. En effet, l'activité antibactérienne testée *in vitro* par la méthode de micro dilution a montré que les composés testés présentaient un effet antimicrobien contre la majorité des souches testées à l'exception des composés **6b**, **12** et **14c** qui étaient dépourvus d'activités.

Pour la série I (tableau 15), *S.typhi* a montré une résistance pour tous les produits testés, en outre, *S.saprophyticus* a montré une grande sensibilité vis-à-vis du composé **6a** et a été inhibé à partir d'une très faible concentration de 0,078 mg/ml. De plus la même valeur de concentration de 0,078mg/ml était suffisante au composé **5** pour arrêter la croissance de la souche *E.coli R*. On peut noter également, que le composé **8a** était le seul de la série à exercer un effet inhibiteur sur toutes les souches Gram négatif sauf pour la *S.typhi*, avec des valeurs de CMI comprises entre 0,078 et 0,625 mg/ml. Ces résultats permettent de confirmer, que le composé **8a** est considéré comme le composé le plus actif de cette série I.

Par ailleurs, les résultats de la CMI des composés de la série II (tableau 16) se révèlent moins importants que ceux de la série I. En effet, *E.coli S* a montré une résistance totale pour tous les composés testés, les composés **13** et **15b** ont montré un effet inhibiteur important sur la souche *S.saprophyticus* avec des valeurs de CMI de 0,625 et 0,312 mg/ml respectivement.

L.monocytogenes a montré une grande sensibilité aux composés **13** et **14a**, elle a été inhibée à partir de faibles concentrations de 0,312 mg/ml pour le composé **13** et de 0,078 mg/ml pour le composé **14a**. D'un autre côté, le composé **10** a inhibé la croissance des bactéries à Gram négatif (0,625 mg/ml pour *V.cholerae*, et 0,15 mg/ml pour *S.spp*), par contre, il était inactif vis-à-vis des bactéries à Gram positif.

Pour discuter l'activité antibactérienne des dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione, plusieurs explications peuvent être mises au point :

- Les réactions d'alkylation engendrent des quinoxalines plus actives que celles issues des réactions de cycloaddition, surtout sur les bactéries à Gram négatif.
- L'introduction du groupe propargyle dans le composé **6b**, provoque une perte totale d'activité sur les deux types de souches testées.
- La formation des acétohydrazides **11** et **12** conduit à une diminution de l'activité par rapport au produit de départ **5**.
- En comparant les résultats de la CMI des composés dialkylés **14a**, **14b** et **14c** on peut conclure, que l'augmentation de la chaîne carbonée provoque une diminution de l'effet antibactérien.

IV. Conclusion

Ce chapitre a porté sur l'évaluation de l'activité antibactérienne de 17 dérivés de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione. Les résultats obtenus, dans cette étude, montrent que la majorité des produits testés, présentent une activité inhibitrice importante sur les neuf bactéries testées.

L'activité antibactérienne a été évaluée in vitro vis-à-vis de différentes souches à Gram positif et à Gram négatif. Ces bactéries sont connues pour être à l'origine de plusieurs maladies infectieuses.

La meilleure activité a été enregistrée par les molécules **8a** et **5** vis-à-vis des bactéries à Gram négatif, et par les composés **6a** et **14a** contre des bactéries à Gram positif, où la plus faible concentration d'inhibition est de 78 µg/ml et le plus grand diamètre de la zone d'inhibition exhibée est de 20 mm.

L'introduction des groupements allyle, ester et butyle en positions 1 et 4 de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione permet d'avoir des molécules présentant des activités antibactériennes importantes vis-à-vis des bactéries à Gram négatif et à Gram positif.

La présence du groupe méthoxy sur le phényle des isoxazolino-quinoxalines synthétisées permet d'avoir l'activité la plus élevée avec une concentration minimale inhibitrice de 78 µg/ml vis-à-vis de la bactérie *L.monocytogenes*.

Il est intéressant de remarquer qu'il y a plus de molécules actives sur les souches de la famille des entérobactéries (bactérie à Gram négatif) que sur les staphylocoques (bactérie à Gram positif), cette différence peut être liée à la structure de la paroi de ces deux familles de bactéries : l'enveloppe cellulaire des entérobactéries est plus rigide que celle de staphylocoques, qui ne possède pas de membrane externe. C'est en particulier cette dernière qui confère aux bactéries à Gram négatif leur relative imperméabilité par rapport aux bactéries à Gram positif ; les molécules trop encombrées ou trop hydrophobes ne pourront passer à travers les porines de la membrane externe.

Ainsi, nous pouvons dire que le test réalisé n'est qu'une première étape dans l'évaluation des produits synthétisés, et que d'autres tests seront ensuite réalisés avant d'espérer aboutir à un bon agent antibactérien.

Références bibliographiques

1. H. C. Neu, (1988), *Med. Clin. N. Am.*, 72, 555.
2. M. Ghannoun, L.B. Rice, (1999), *Clin. Microbiol. Rev.*, 12, 501.
3. V. Lorian, (1991), *Antibiotics in laboratory medicine*, 3rd Ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1248 p.
4. L. L. Zaika, (1988), *J. Food Safety.*, 9, 97.
5. M.D. Smith, P.L. Navilliat, (1997), *J. Microbiol. Meth.*, 28, 21.
6. C. M. Mann, J. L. Markham, (1998), *J. Appl. Microbiol.*, 84, 538.
7. M. Lahlou, (2004), *Phytotherap. Research.*, 18, 435.
8. M.F. Beylier-Maurel, (1976), *Rivista Italia.*, 58, 283-286.
9. J.-L. Fauchère, J.-L. Avril, (2002), *Bactériologie générale et médicale*. Paris : Ellipses Editions, 365 p.
10. J.N. Eloff. (1998), *Planta Medica.*, 64, 711–3.

Conclusion générale et perspectives

Le présent travail avait pour objectif, la synthèse d'une nouvelle gamme de quinoxalines, en ayant recours à des réactions d'alkylation et de cycloaddition dipolaire-1,3. Les propriétés biologiques et anticorrosives ont été évaluées.

Nous avons synthétisé une série de 24 nouveaux dérivés de la 6-méthyl-quinoxalin-2,3-dione via des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant différents agents alkylants. Dans tous les cas, il nous a été possible d'isoler des composés di-N-alkylés en position 1 et 4 avec de bons rendements. Nous avons également pu synthétiser différents dipolarophiles de types alcénique et alcynique, utilisés par la suite comme substrats pour réaliser des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. De nouveaux systèmes hétérocycliques portant différents groupes acétamides ont été préparés par l'attaque des nucléophiles sur le dérivé ester **5**.

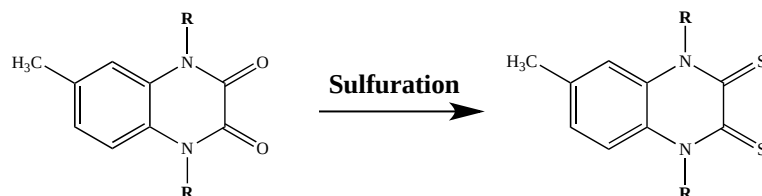
De nouveaux systèmes hétérocycliques renfermant le motif quinoxaline lié à différentes isoxazolines et à des 1,2,3- triazoles par un groupe méthylène ont été synthétisés par les réactions de cycloaddition-1,3-dipolaire, engageant la 6-méthyl-quinoxalin-2,3-dione et ses dérivés, portant une double ou triple liaison comme dipolarophiles, et les oxydes de nitriles ou les azides comme dipôles.

Tous les produits ont été identifiés par les techniques spectroscopiques usuelles (RMN ^1H et RMN ^{13}C).

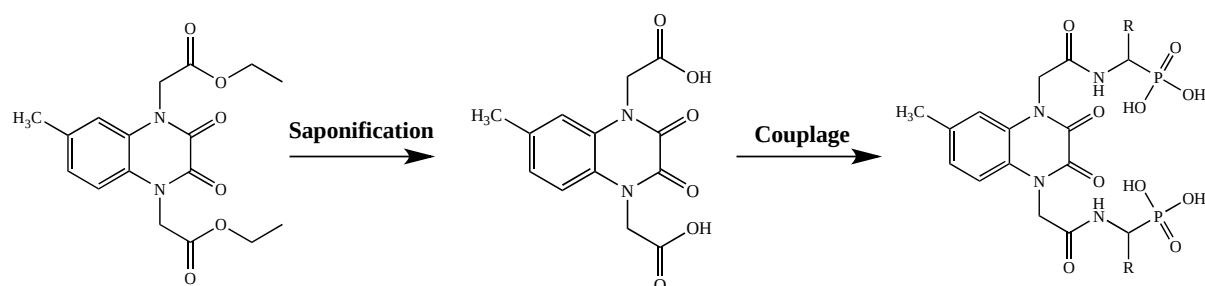
L'effet d'inhibition de la corrosion de l'acier doux par des quinoxaline-2,3-dione N-alkylés a été étudié et les produits testés se sont révélés comme étant de bons inhibiteurs de la corrosion de l'acier doux en milieu acide HCl 1M.

Enfin, différents tests antimicrobiens ont été effectués sur l'ensemble des produits synthétisés, permettant de corréler la relation structure-activité pour quelques produits préparés. Les composés **8a** et **5** ont montré une activité antibactérienne considérable contre les bactéries à *Gram* négatif, en outre, les composés **6a** et **14a** ont été plus actifs contre les bactéries à *Gram* positif.

En perspective, nous envisageons de réaliser la sulfuration de la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione et de ses dérivés alkylés afin de transformer les deux fonctions carbonyles en des groupements thiones et de les associer à des réactions d'alkylation et de cycloaddition.



Nous allons essayer également d'approfondir nos études sur le dérivé ester **5** puisqu'il a montré une activité antibactérienne intéressante, et ce en transformant les deux groupements esters en des groupements acides et d'associer par la suite le nouveau dérivé acide avec des composés aminométhylène phosphonates dans la perspective d'obtenir de nouveaux dérivés quinoxaliniques présentant d'autres propriétés biologiques.



Et dans l'objectif de synthétiser d'avantage des dérivés polyhétérocycliques renfermant le motif 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione, d'autres réactions de cycloaddition mettant en jeu de nouveaux dipôles tels que les nitrones et les ylures d'azométhine peuvent être réalisées conduisant ainsi à de nouveaux systèmes polyhétérocycliques diversement substitués tels que les isoxazolidines et les pyrrolidines ou encore des pyrroles.

