

N° d'ordre 3346

# THESE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

**Centre de Recherche** : CENTRE DE RECHERCHE DES SCIENCES DES MEDICAMENTS,  
POLE DE COMPETENCES PHARMACOCHEMIE

**Structure de Recherche** : LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE HETEROCYCLIQUE

**Discipline** : Chimie

**Spécialité** : Chimie Organique/ Pharmacochimie

Présentée et soutenue le: 10/10/2020 par :

**Nadeem Thabet Saad ABAD**

**Synthèse, réactivité, propriétés biologiques et inhibitrices de  
corrosion de nouveaux dérivés de la quinoxaline**

## JURY

<b>M'Hammed ANSAR</b>	PES à la Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat.	<b>Président</b>
<b>Souad FERFRA</b>	PES à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat.	<b>Directeur de thèse</b>
<b>El Mokhtar ESSASSI</b>	PES et Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et techniques.	<b>Co-directeur de thèse</b>
<b>Youssef RAMLI</b>	PH à la Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat.	<b>Examineur /Rapporteur</b>
<b>Youssef KANDRI RODI</b>	PES à la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah- Fès	<b>Examineur /Rapporteur</b>
<b>L'Houssaine EL GHAYATI</b>	PH à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat.	<b>Examineur /Rapporteur</b>
<b>Nada Kheira SEBBAR</b>	PA à la Faculté des Sciences Appliquées Ait Melloul, Université IBN Zohr, Agadir.	<b>Invité</b>

Année Universitaire : 2019-2020

## Dédicaces

*A mes parents*

*À ma chère épouse (W)*

*A mes chers enfants (A. M)*

*A mon cher frère (M.W.A)*

*A toute ma famille*

*A mon cher Abdullah,*

*A mes meilleurs amis (es) qui ont partagé avec moi les bons et  
les mauvais moments durant mes études,  
pour leur présence à tous les instants,  
pour le soutien qu'ils m'ont apporté,  
avec toute mon affection et ma reconnaissance,  
à tous ceux qui me sont chers ,  
je dédie ce travail*

## **Remerciements**

*Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique (LCOH), Centre de Recherche des sciences des médicaments, de la Faculté des Sciences de l'Université Mohammed-V de Rabat, sous la direction conjointe de Madame la Professeure **Souad Ferfra** et Monsieur **El Mokhtar ESSASSI**, membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et techniques.*

*Tout d'abord, je voudrais exprimer mes profonds remerciements à Madame la Professeure **Souad Ferfra** pour m'avoir accepté au sein de son équipe de recherche et donné sa confiance et son appui pour la réalisation de ce travail. J'ai été très sensible à sa disponibilité et à sa franchise. Je lui demande de croire à ma profonde gratitude.*

*J'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur **El Mokhtar ESSASSI**, de m'avoir accueilli dans son équipe de recherche, pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa rigueur scientifique. Ses compétences et son efficacité ont fortement contribué à la réalisation de ce travail. Qu'il trouve ici toute ma gratitude.*

*Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements à mon co-directeur de thèse, Monsieur **Youssef RAMLI**, Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, pour sa confiance, ses conseils et ses encouragements. Je suis honoré par sa présence dans le jury de ma thèse*

*Je remercie vivement Monsieur **M'hammed ANSAR**, Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, d'avoir accepté l'examen de ce travail. Je vous suis reconnaissant pour avoir bien voulu me faire l'honneur d'être président de jury.*

*Je me sens très honoré par la présence dans ce jury de Monsieur **Youssef KANDRI RODI**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès qui a bien voulu juger mon travail comme rapporteur et d'avoir fait le voyage pour siéger à ce jury de thèse, je le prie de bien vouloir trouver ici mes vifs remerciements*

*Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements à Monsieur **L'houssaine El Ghayati**, Professeur à la Faculté des Sciences de Rabat, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de siéger dans ce jury, comme rapporteur et membre du jury. Je tiens encore à lui exprimer ma profonde gratitude pour son aide et tous ses précieux conseils.*

*Je remercie le Professeur **Joel T. Mague** de l'Université Tulane de New Orleans-USA pour la réalisation des études cristallographiques et d'avoir partagé son savoir faire sur l'utilisation de cet outil de confirmation des structures*

*Je remercie très vivement **Mlle. Nada Kheira SEBBAR**, professeure à la Faculté des Sciences, Université Ibn Zohr, Agadir, d'avoir accepté de faire partie de ce jury et pour le soutien moral qu'elle m'a toujours accordé.*

*Je remercie également tous mes anciens et actuels collègues du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique qui m'ont apporté une assistance permanente et indispensable à fin de ce travail. Je remercie particulièrement le Dr Mohamed El Hafi, Yunus Al-Bakri, Sanae Lahmdi, Marim Eljamli, Karim Chkirate et Abdelhakim Bouyahya pour toutes ses suggestions scientifiques et leurs aides précieuses.*

## Résumé

Le présent travail entre dans le cadre des recherches réalisées au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique concernant la synthèse, la réactivité et les études des propriétés pharmacologiques et physicochimiques des nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la 3-phénylquinoxaline-2-one.

Dans la première partie, nous avons synthétisé une nouvelle série des dérivés de la 3-phénylquinoxaline-2-one, en faisant appel à des réactions de *N*-alkylation et *O*-alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (CTP) par différents agents alkylants, ainsi que des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire engageant comme dipôles les oxydes de nitrile et les azides sur les dipolarophiles préparés précédemment. Les structures des composés hétérocycliques obtenus ont été établies sur la base des méthodes spectroscopiques usuelles (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C) et confirmées par des études cristallographiques de diffraction aux rayons X des monocristaux obtenus.

Dans la deuxième partie, parmi les produits synthétisés, certains ont fait l'objet d'une étude de l'efficacité inhibitrice de corrosion. D'autres molécules ont été soumises à l'évaluation de l'activité antibactérienne, vis-à-vis de quatre souches pathogènes à Gram positif et négatif. Les résultats observés se sont révélés être intéressants pour certains composés.

**Mots clés :** 3-phénylquinoxaline-2-one, alkylation, Rayons X, cycloaddition 1,3-dipolaire, activité antibactérienne, activité antioxydante, corrosion.

## ***ABSTRACT***

This work is part of the research carried out within the Heterocyclic Organic Chemistry Laboratory concerning the synthesis, reactivity and studies of the pharmacological and physicochemical properties of new heterocyclic systems derived from 3-phenylquinoxaline-2-one.

In the first part, we synthesized a new series of 3-phenylquinoxaline-2-one derivatives, using N-alkylation and O-alkylation reactions under the conditions of phase transfer catalysis (CTP) by different alkylating agents, as well as 1,3-dipolar cycloaddition reactions engaging nitrile oxides and azides as dipoles on the dipolarophiles prepared previously. The structures of the heterocyclic compounds obtained were established on the basis of the usual spectroscopic methods (NMR-  $^1\text{H}$ , NMR- $^{13}\text{C}$ ) and confirmed by crystallographic studies of X-ray diffractions of the single crystals obtained.

In the second part, among the synthesized products, some are the subject of a study of the corrosion inhibiting efficiency. Other molecules were subjected to the evaluation of the antibacterial activity, vis-à-vis four pathogenic strains with Gram positive and negative. The results observed have been shown to be interesting for certain compounds.

**Key words:** 3-phenylquinoxaline-2-one, alkylation, X-rays, 1.3-dipolar cycloaddition, antibacterial activity, antioxidant activity, corrosion.

## Liste des abréviations

<b><math>\Delta</math></b>	Chauffage	<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.
<b>s</b>	Singulet	<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Résonance magnétique nucléaire du proton
<b>q</b>	Quadruplet	<b>RX</b>	Rayon X
<b>t</b>	Triplet	<b>T<sub>amb</sub></b>	Température ambiante
<b>m</b>	Multiplet	<b>CMI</b>	Concentration minimale inhibitrice
<b>quin</b>	Quintuplé	<b>CMB</b>	Concentration minimale bactérienne
<b>dd</b>	Doublet dédoublé	<b>PCA</b>	Plan de continuité d'activité
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Chloroforme deutéré	<b>Rdt</b>	Rendement
<b>CH<sub>arom</sub></b>	Carbone (C-H) aromatique	<b>°C</b>	Degré Celsius
<b>Cq</b>	Carbone quaternaire	<b>Ar</b>	Aromatique
<b>CTP</b>	Catalyse par Transfert de Phase	<b>BTBA</b>	Bromure de Tétrabutyle Ammonium
<b>DMF</b>	N,N-diméthylformamide	<b>CCM</b>	Chromatographie sur Couche Mince
<b>DMF-DMA</b>	N,Ndiméthylformamidediméthylacétal	<b>ppm</b>	Partie par million
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde	<b>min</b>	Minute
<b>DMSO<sub>d6</sub></b>	Diméthylsulfoxyde deutéré	<b>J</b>	Constante de couplage
<b>DCM</b>	Dichlorométhane	<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b><math>\delta</math></b>	Déplacement chimique	<b>SA</b>	Sulfamic acid (SA; H <sub>3</sub> NSO <sub>3</sub> )
<b>Eq</b>	Equivalent	<b>SDS</b>	Sodium dodécyl sulfate
<b>F (°C)</b>	Point de fusion	<b>MO</b>	Micro-ondes
<b>H</b>	Heure	<b>TosMic</b>	Tosylméthylisotrile
<b>MOVP</b>	Molybdophospho-vanadate	<b>DCE</b>	Dichloroéthane
<b>CyCN</b>	Cyclohexylisotrile	<b>NBS</b>	N-bromosuccinimide
<b>cat.</b>	Catalyseur	<b>TMS</b>	Tétraméthylsilane

# Sommaire

Introduction générale.....	1
<b>Chapitre I: Mise au point sur la synthèse, la réactivité et l'activité biologique des dérivés de la quinoxaline.....</b>	<b>2</b>
I. Introduction.....	3
II. Synthèse des dérivés de la quinoxaline.....	3
II.1. A partir de l' <i>o</i> -phénylènediamine et ses dérivés.....	4
II.1.1. Condensation de l' <i>o</i> -phénylènediamine et ses dérivés avec les composés monocarbonylés.....	4
II.1.2. Condensation de l' <i>o</i> -phénylènediamine et ses dérivés avec les composés dicarbonylés.....	5
II.1.3. Condensation de l' <i>o</i> -phénylènediamine avec les acides $\alpha$ -cétocarboxyliques et les cétoesters ..	8
II.2. Synthèses des quinoxalines à partir de systèmes hétérocycliques.....	11
II.2.1. Par contraction de cycle.....	12
a. À partir des dérivés 1,5-benzodiazépin-2-one.....	12
b. À partir des dérivés de la 1,4-benzodiazépin-2-one.....	12
II.2.2. A partir d'élargissement de cycle.....	14
a. A partir de composés à cinq chaînons dicarbonylés et polycarbonylés.....	14
b. A partir d'hétérocycles azotés poly carbonylés.....	14
c. A partir de l'acide déhydroascorbique.....	15
d. A partir de la 1,4-naphtoquinone.....	15
e. A partir des dérivés de l'oxirane.....	15
f. A partir de la 4-arylidène-2-méthyl-1,3-oxazolidin-5-one,.....	16
g. A partir du 6-nitroindazole.....	16
h. A partir de la pyridinecarbaldéhyde.....	17
i. A partir d'aryldéhydés et ses dérivés.....	17
j. A partir des dérivés de l'imidazole.....	19
II.3. Synthèse des quinoxalines à partir de multi composants.....	19
II.4. Synthèses des dérivés de la quinoxaline à partir des dérivés de l'aniline.....	26
II.5. Synthèse d'analogues de la quinoxaline 1,4-di-N-oxyde.....	29
III. La réactivité des quinoxalines.....	30
III.1. Réduction.....	30
III.2. Oxydation.....	31
III.3. Halogénéation.....	31
III.4. Réactions d'arylation.....	32
III.5. Réactions d'alkylation.....	33
III.6. Synthèse des styrylquinoxalines.....	35
III.7. Réactions de condensation des dérivés de la quinoxaline.....	35
III.8. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires.....	42

III.9. Réactions de cyclocondensation .....	43
III.10. Réarrangement de dérivés de la quinoxaline.....	44
III.11. Propriétés complexantes de dérivés de la quinoxaline.....	46
IV. Intérêt biologiques des dérivés de la quinoxaline.....	47
IV.1. Activités anticancéreuse .....	47
IV.2. Activité antimicrobienne .....	49
IV.3. Activités anti-inflammatoires .....	49
IV.4. Activités antifongiques.....	49
IV.5. Activités antitumorales.....	50
IV.6. Activités anticonvulsivantes.....	50
IV.7. Activités anti-trypanosomiques .....	51
IV.8. Activités antidepressives .....	52
IV.9. Activités antibactériennes.....	52
IV.10. Activités antituberculeuses.....	53
IV.11. Activités antimalariales .....	54
IV.12. Activités antidiabétiques .....	54
IV.13. Activités antioxydants .....	55
V. Conclusion.....	55

**Chapitre II : Étude de la réactivité de la 3-phénylquinoxalin-2-one et de la 3-(éthoxycarbonylméthylidène) -2-oxo-quinoxaline ..... 56**

I. Synthèses des quinoxaline-2-ones.....	57
II. Réactivité de la 3-phénylquinoxalin-2-one .....	60
II.1. Réaction d'alkylation de 3-phénylquinoxalin-2-one .....	60
II.1.1. Rappel sur la réaction d'alkylation.....	60
II.1.2. Action des composés monohalogénés à longues chaînes carbonées sur la 3-phénylquinoxalin-2-one .....	62
II.1.3. Action des 1,n- dihalogéno alcanes.....	75
II.1.4. Action de chlorure de benzyle.....	82
II.1.5. Synthèses de dipôlarophiles dérivés de la 3-phénylquinoxalin-2-one.....	86
II.1.6. Action de bromure acétate d'éthyle et de l'oxirane .....	91
II.2. Alkylations de la 3-(éthoxycarbonylméthylène) -2-oxoquinoxaline .....	96
II.3. Action du N,N-diméthylformamide diméthyl acétal sur la 3 (éthoxycarbonylméthylène) -2-oxo quinoxaline .....	102
III. Conclusion.....	107

**Chapitre III : Synthèse de nouvelles molécules polyhétérocycliques dérivés da la 3-phénylquinoxalin-2-one via des réactions de cycloaddition .....125**

I. Introduction .....	126
II. Les principaux dipôles-1,3 .....	126
III. Cycloaddition avec les azides .....	127

III.1. Généralités sur les azides .....	127
III.2. Synthèse et réactivité des azides .....	128
III.3. Synthèses de nouvelles molécules renfermant le 1, 2,3-triazole lié à la 3-phénylquinoxalin-2-one (conditions thermiques).....	131
III.4. Cycloaddition via la réaction de la «chimie click»: .....	139
III.4.1. introduction.....	139
III.4.2. Approche mécanistique.....	140
III.4.3. Sources de Cuivre (I) .....	142
a. Utilisation directe de sels de Cuivre (I).....	142
b. Oxydation du cuivre métallique .....	142
c. Réduction in situ de sels de Cu (II).....	143
III.4.4. Les facteurs qui influencent la réaction de cycloaddition catalysée par Cu (I).....	143
III.4.5. Synthèse des 1,2,3-triazoles liés aux dérivés 3-phénylquinoxalin-2-one (par chimie click ) .....	144
IV. Cycloaddition 1,3-dipolaire avec les oxydes de nitrile .....	156
IV.1. Généralités .....	156
IV.2. Synthèse des précurseurs des oxydes de nitrile.....	156
IV.3. Synthèse d'isoxazolines liées aux dérivés de la 3-phénylquinoxalin-2-one .....	158
IV.4. Synthèse des isoxazoles liés à la 3-phénylquinoxalin-2-one .....	165
V. Conclusion .....	168
Partie Expérimental.....	169
DEUXIEME PARTIE.....	183

## **Chapitre I : Evaluation de l'activité antibactérienne, antioxydants, toxicité et antityrosinas de quelques des dérivés de la 3-phénylquinoxalin-2-one ..... 184**

<b>A. Activité antibactérienne et antioxydant des produits synthétisés (la série I) .....</b>	<b>185</b>
I. Activité antibactérienne .....	185
I.1. Introduction .....	185
I.2. Les Bactéries.....	185
I.2.1. Bactéries à Gram négatif .....	186
I.2.2. Bactéries à Gram positif .....	187
I.3. Effet antibactérien des antibiotiques.....	187
I.3.1. Résistance aux antibiotiques.....	188
I.4. Méthodes d'évaluation de l'activité des antibactériens .....	189
I.5. Matériel et méthodes.....	190
I.5.1. Souches bactériennes .....	190
I.5.2. Produits testés.....	190
I.5.3. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) sur microplaque: .....	190
I.5.4. Détermination de la Concentration Minimale Bactéricide (CMB).....	191
I.6. Résultats et discussion .....	191
II. Test in vitro de l'activité antioxydant des produits synthétisés .....	193

II.1. Introduction .....	193
II.2. Définition du stress oxydatif .....	193
II.2.1. Les radicaux libres.....	193
II.2.2. Les conséquences du stress oxydant.....	194
II.2.3. Les antioxydants.....	194
II.3. Matériel et méthodes .....	194
II.3.1. DPPH.....	194
II.3.2. FRAP (Ferric ion Reducing Antioxidant Parameter) .....	195
II.4. Résultats .....	196
II.5. Discussion .....	197
<b>B. Etude de la toxicité aiguë anti-tyrosinase des produits synthétisés (la série II) .....</b>	<b>197</b>
III. Etude de la toxicité aiguë.....	197
III.1. Toxicité aiguë.....	198
III.2. Toxicité chronique .....	198
III.3. Matériel et méthodes.....	199
III.3.1. Animaux.....	199
III.3.2. Méthodologie .....	199
III.4. Résultats et discussion .....	200
IV. Evaluation de l'effet anti-tyrosinase des produits synthétisés .....	200
IV.1. Matériel et méthodes.....	201
IV.2. Résultats et discussion .....	201
V. Conclusion .....	202
<b>Chapitre II : Etude du pouvoir inhibiteur de corrosion de quelques dérivés de la 3-phénylquinoxalin-2(1H)-one). .....</b>	<b>205</b>
I. Etude du pouvoir inhibiteur de corrosion .....	206
I.1. Introduction .....	206
I.2. Généralités sur l'utilisation des inhibiteurs de corrosion.....	206
I.2.1. Définition.....	206
I.2.2. Classement selon la nature de l'inhibiteur .....	207
I.2.3. Les Méthodes d'évaluation de la corrosion.....	207
a. Méthode pondérale «La gravimétrie».....	207
b. Méthodes électrochimiques .....	208
I.3. Matériel et méthode.....	209
I.3.1. Inhibiteurs testés.....	209
I.3.2. Préparation des électrodes et de la solution d'essai .....	209
I.3.3. Expériences électrochimiques .....	209
I.3.4. Résultat et discussion.....	209
I.4. Isothermes et paramètres thermodynamiques d'adsorption .....	212
II. Conclusion.....	213
Conclusion générale .....	215



## Introduction générale

Les molécules hétérocycliques jouent un rôle très important dans les processus de la vie et présentent un intérêt majeur dans le développement industriel des colorants, des produits pharmaceutiques, des pesticides<sup>[1,2]</sup>, des produits naturels<sup>[3]</sup>. C'est pourquoi les scientifiques ont consacré énormément d'efforts pour mettre au point des méthodes de synthèse efficaces pour une grande variété de composé hétérocyclique. La synthèse de plusieurs classes d'hétérocycles, y compris celle des molécules biologiquement actives, a eu souvent recours à des réactions de condensation et de cycloaddition.

Parmi ces molécules les dérivés de la quinoxaline ont fait l'objet de nombreux travaux. Pour notre part nous avons utilisé le motif quinoxaline comme précurseur dans la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques polyfonctionnels dérivés de la quinoxaline, en faisant appel à des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase et les réactions par cycloaddition 1,3-dipolaire. Les composés, ainsi, préparés ont été évalués pour leurs propriétés biologiques et inhibitrices de corrosion.

Les résultats que nous avons, obtenus lors de cette étude, seront exposés en deux parties. La première partie sera consacrée à la synthèse de nouvelles molécules dérivées de la quinoxaline. Le premier chapitre de cette partie rapporte un aperçu bibliographique sur la synthèse, la réactivité, ainsi que sur les activités biologiques des dérivés quinoxaliniques.

Le deuxième chapitre traitera la réactivité de la quinoxaline vis-à-vis de différents agents alkylants dans les conditions de la catalyse transfert de phase, nous montrerons que dans ce type de réactions, les deux atomes d'azote et d'oxygène de la fonction lactame du noyau quinoxaline, ont été mis en jeu, permettant de préparer de nouvelles quinoxalines *N* et *O*-alkylées.

Nous consacrerons le troisième chapitre à la synthèse de nouveaux systèmes polyhétérocycliques par des réactions de cycloaddition dipolaires avec différents azides et oxydes de nitriles utilisés comme dipôles sur la 1-allyl-3-phénylquinoxalin-2(1*H*)-one et 3-phényl-1-(prop-2-yn-1-yl) quinoxalin-2(1*H*)-one

La deuxième partie sera consacrée à diverses propriétés de nouvelles 3-phénylquinoxalin-2(1*H*)-one et se présentera en deux chapitres. Le premier chapitre sera consacré à l'évaluation de l'activité antibactérienne, antioxydante, toxicité et antityrosinase de quelques dérivés de la 3-phénylquinoxalin-2-one, préparés dans la première partie.

Le deuxième chapitre présentera une étude de l'effet inhibiteur de la 3-phénylquinoxalin-2-one, nous montrerons que quelques dérivés de la 3-phénylquinoxalin-2-one présentent des propriétés biologiques encourageantes et inhibitrices de corrosion très satisfaisantes.

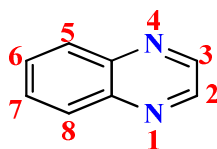
Enfin, nous terminerons par une conclusion générale.

---

**Chapitre I: Mise au point sur la synthèse, la réactivité  
propriétés biologiques des dérivés de la quinoxaline**

## I. Introduction

La quinoxaline, également appelée benzopyrazine, est un système hétérocyclique constitué d'un noyau benzénique, accolé à un motif pyrazine qui peut contenir différents groupements fonctionnels (Figure 1).



**Figure 1: structure dérivé de la quinoxaline.**

Les dérivés de la quinoxaline sont ces composés à fort potentiel thérapeutique<sup>[4]</sup>. En effet, certains de ces composés ont été utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires (asthme, rhumatisme), celles liées à la dépression et des maladies infectieuses (bactériennes, virales), ainsi que celles liées aux cancers. Ils sont, également utilisés comme agents anti-HIV<sup>[5]</sup>.

Il est à noter que peu de composés naturels. Parmi eux possèdent le motif quinoxaline, nous pouvons citer la famille de l'octadepsipeptide-1 bicyclique qui a été isolé à partir de diverses streptomyces. Ils possèdent une activité antibactérienne tout particulièrement des Gram-positifs et une activité anticancéreuse envers certaines tumeurs animales<sup>[6]</sup>.

Cette famille de composés forme, aussi, une classe d'antibiotiques qui englobent deux séries de composés, semblables en composition, l'échinomycine et la triostine. À leurs fixations à l'ADN, comme agents intercalants, conduit à une inhibition de la synthèse d'ARN<sup>[7]</sup>. Les dérivés de la quinoxaline présentent un grand intérêt pour les pharmaciens et les biochimistes. Ils ont été utilisés, depuis longtemps, et leur utilisation s'est poursuivie jusqu'à nos jours. Ils sont bien connus et bien utilisés dans l'industrie pharmaceutique où le noyau quinoxaline est présent dans les structures de plusieurs antibiotiques et de dévers actifs contre plusieurs tumeurs<sup>[8]</sup>.

Cette mise au point sera consacrée à la description de différentes méthodes de synthèse des dérivés de la quinoxalin-2-one. Sera également présentées, leurs réactivités et propriétés biologiques et pharmacologiques.

## II. Synthèse des dérivés de la quinoxaline

D'une manière générale, les dérivés de la quinoxaline sont obtenus, soit par condensation de l'*o*-phénylènediamine et ses dérivés avec les composés 1,3-difonctionnels aliphatiques, dans des conditions conventionnelles, ou en présence de sels métalliques en solution ou sur support solide sous micro-ondes; soit par des réactions d'ouverture ou de réarrangements des hétérocycles azotés et/ou oxygénés de

différents chaînons, conduisant dans diverses conditions à des intermédiaires ouverts qui se cyclisent ultérieurement pour donner les dérivés de la quinoxaline.

## II.1. A partir de l'*o*-phénylènediamine et ses dérivés

### II.1.1. Condensation de l'*o*-phénylènediamine et ses dérivés avec les composés monocarbonylés

Rezaei *et al*<sup>[9]</sup> ont décrit une méthode de la synthèse des dérivés des arylquinoxalin-2-amines **3** avec de bons rendements, par condensation l'*o*-phénylènediamine **1**, avec des aldéhydes aromatiques **2**, en présence du cyanure de sodium dans *N,N*-diméthylformamide à une température de 50°C pendant 12 heures (Schéma 1).

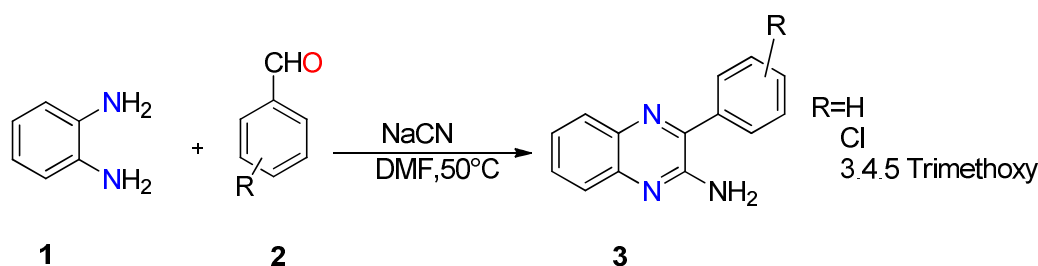


Schéma 1.

Il est à noter que la condensation de l'*o*-phénylènediamine **1** avec un large excès de la sérine **4**, a permis d'obtenir en plus de la 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one **5**, le composé pentacyclique de structure benzimidazopyridoquinoxaline **6**<sup>[10]</sup> (Schéma 2).

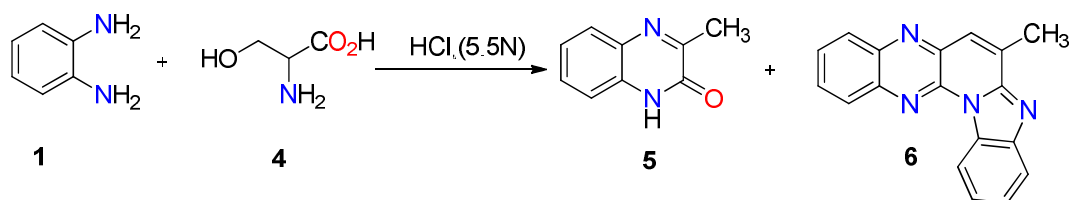


Schéma 2.

Les auteurs ont proposé des mécanismes plausibles illustrés dans le Schéma 3, pour expliquer la formation des composés **5** et **6**. La sérine en milieu acide, subit une réaction déshydration pour conduire à l'intermédiaire [A] qui réagit ultérieurement avec l'*o*-phénylènediamine pour conduire au composé [B] qui élimine une molécule d'ammoniac et d'eau pour conduire au composé **5** (Schéma 3).

Dans une deuxième étape, la quinoxaline **5** formée réagit avec l'intermédiaire [A] pour donner le composé [C] qui perd une molécule d'ammoniac pour conduire à l'intermédiaire [D]. Ce dernier réagit avec une molécule d'*o*-phénylènediamine pour donner le composé [E] qui subit une cyclisation intermoléculaire pour former le composé pentacyclique **6** (Schéma 4).

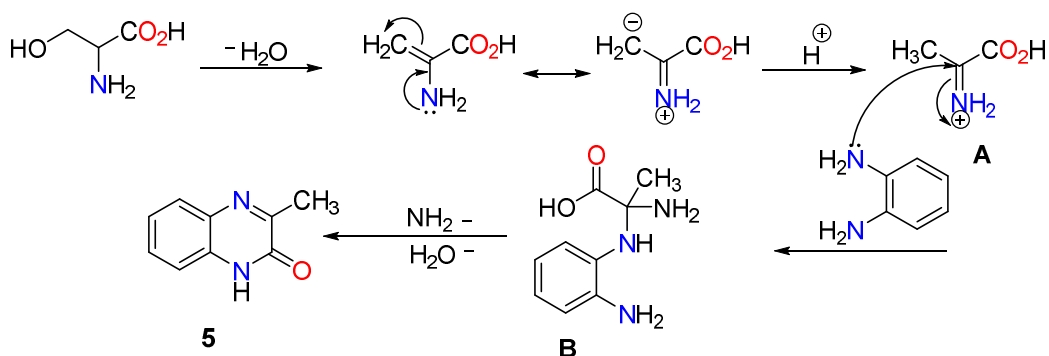


Schéma 3.

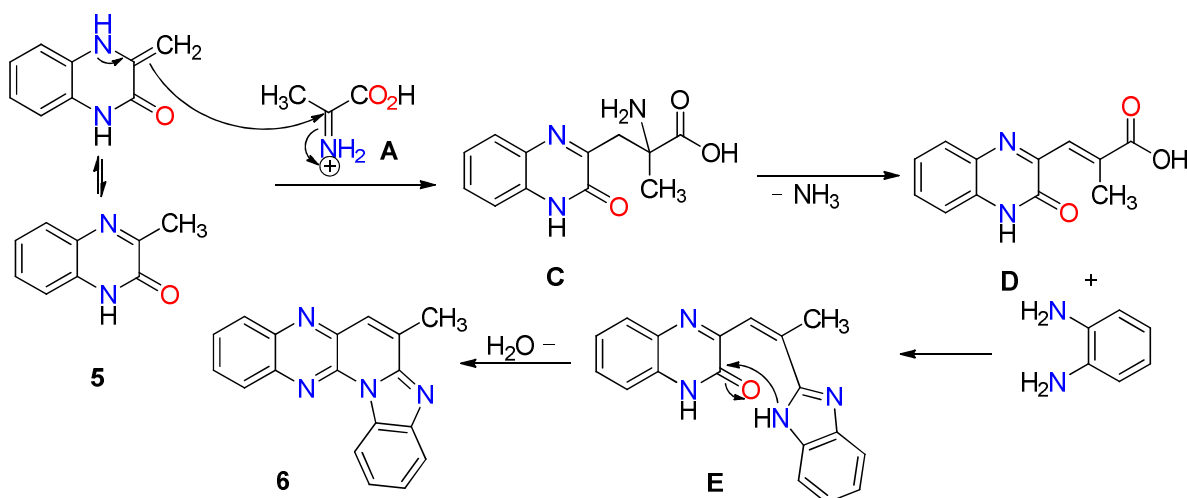


Schéma 4.

Une nouvelle méthode en une seule étape pour la synthèse des différents quinoxalin-2-ones **9** a été développée en utilisant le triflate d'ytterbium (Yb(OTf)<sub>3</sub>) comme catalyseur. La condensation directe du triméthoxyacétate de méthyle **8** avec l'*o*-phénylènediamine substituée **7**, a été effectuée à reflux, dans le toluène, pendant 4 heures<sup>[11]</sup> (Schéma 5).

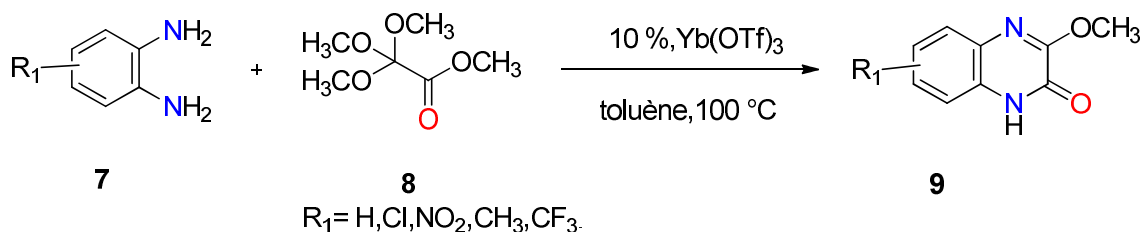


Schéma 5.

### II.1.2. Condensation de l'*o*-phénylènediamine et ses dérivés avec les composés dicarboxylés

La condensation de l'*o*-phénylènediamine, avec un composé dicarboxylé, est une méthode très facile et largement utilisée pour la synthèse de diverses quinoxalines. Ainsi, la 2-méthylquinoxaline **11** a été

préparée par la réaction de l'*o*-phénylènediamine **1** avec le 2-oxopropionaldéhyde **10**, dans le DMF<sup>[12]</sup>, ce composé a été identifié comme données d'un agent antibactérien (Schéma 6).

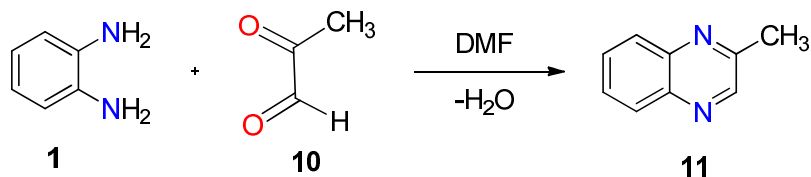


Schéma 6.

**Bhosale et al**<sup>[13]</sup> ont proposé une méthode de synthèse originale, donnant accès aux quinoxalines. Il s'agit de l'addition de dérivés de l'*o*-phénylènediamine **12** sur les 1,2-dicétones **13** par l'emploi de la diode moléculaire comme catalyseur. La réaction est effectuée à température ambiante et donne les dérivés de la quinoxaline **14** avec de bons rendements (Schéma 7).

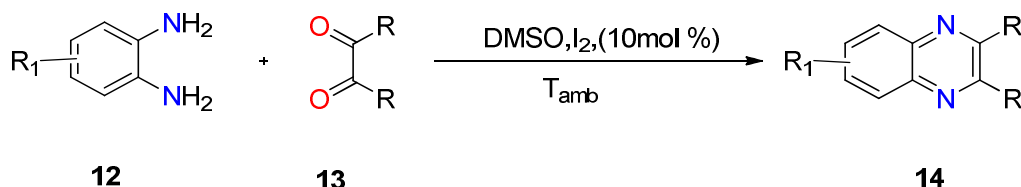


Schéma 7.

**Das et al**<sup>[14]</sup> ont rapporté une méthode efficace pour la préparation de dérivés de la quinoxaline **17**. Ils ont fait réagir les *o*-phénylènediamines monosubstituées **15** sur les 1,2-dicétones **16**, en présence du bromure de tétraéthylammonium comme catalyseur dans l'eau, en tant que solvant à température ambiante, pour conduire aux composés **17** avec un bon rendement (Schéma 8).

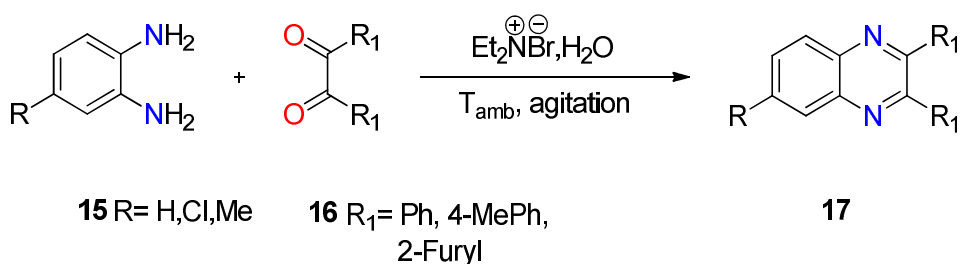


Schéma 8.

**Rostamizadeh et al**<sup>[15]</sup> ont préparé les dérivés de la quinoxaline **20** par condensation des dérivés de l'*o*-phénylènediamine **18**, avec des dérivés dicarbonylés **19**, dans l'éthanol, sous irradiation microondes, les rendements obtenus sont excellents (Schéma 9).

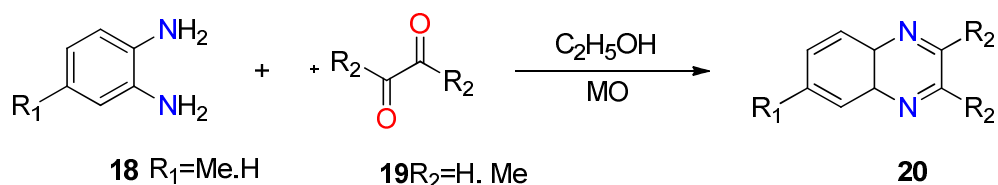


Schéma 9.

**Glomb et al** <sup>[16]</sup> ont rapporté la préparation d'un dérivé de quinoxaline **22** par action du 1-désoxy-4,5-isopropylidène-D-érythrohexo-2,3-diulose **21** sur l'*o*-phénylènediamine **1** (réaction de Maillard) en présence du tamis moléculaire (Schéma 10).

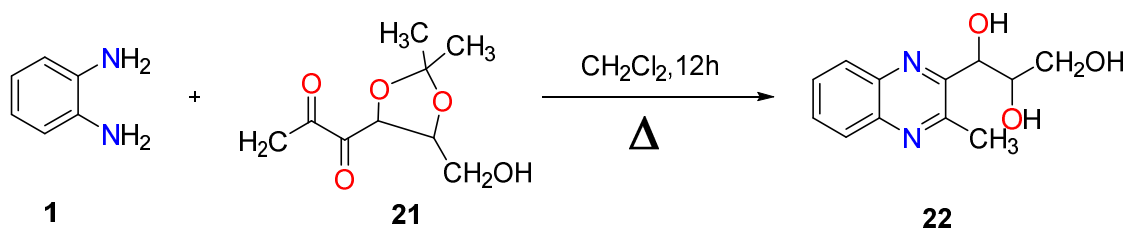


Schéma 10.

**Bandyopadhyay et al** <sup>[17]</sup> ont développé une méthode de synthèse efficace et pratique de nouveaux dérivés de la 3-phénylquinoxaline **25**, utilisant l'iode comme catalyseur dans l'éthanol et l'eau, et réalisant une condensation des dérivés de l'*o*-phénylènediamine **23**, avec des dérivés dicarbonylés **24**, par irradiation sous microondes (Schéma 11).

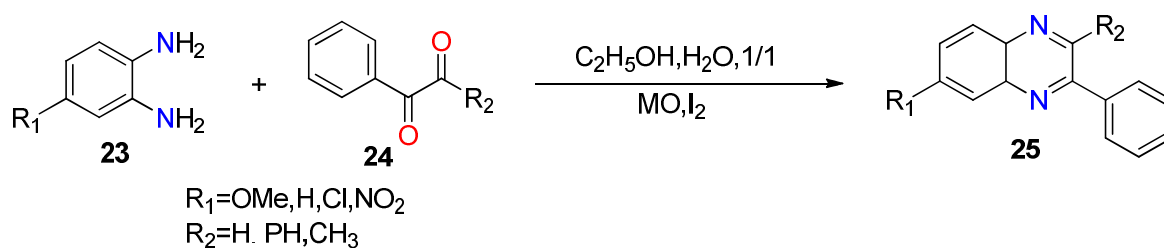


Schéma 11.

Il est à noter qu'un réactif de l'iode hypervalent disponible s'est révélé très efficace pour préparer des dérivés de la quinoxaline **28**, en faisant réagir les 1,2-dicétones **26**, avec les *o*-phénylènediamines **27** à température ambiante en présence du molybdophospho-vanadate (MOVP), en tant que catalyseurs dans le toluène en tant que solvant <sup>[18]</sup> (Schéma 12).

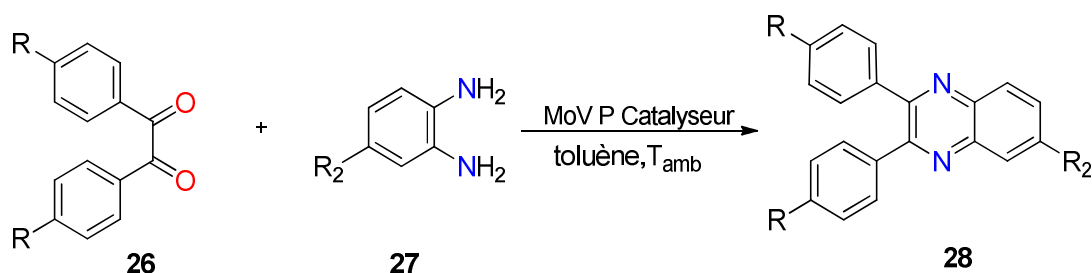


Schéma 12.

La condensation de l'o-phénylènediamine **1** avec des dérivés 1,2-dicarbonylés **29**, dans le propan-1-ol, en absence d'un catalyseur et de l'acide chlorhydrique ou l'acide *p*-toluène sulfonique <sup>[19]</sup> conduit aux dérivés de la quinoxaline-2-ones **30** (Schéma 13).

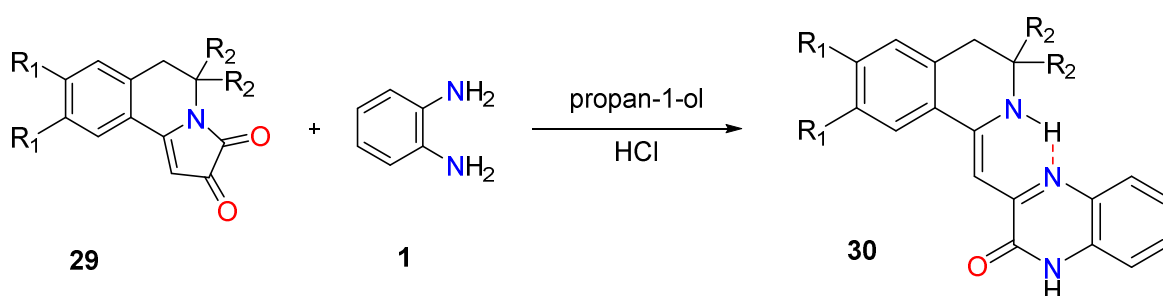


Schéma 13.

En 2016, Yan, Xu et al <sup>[20]</sup> ont décrit la préparation de divers composés quinoxaline-3-carbonyle **32** avec de bons rendements, en condensant les o-phénylènediamines **1**, avec le 2-( $\alpha$ -oxy-2, 2, 6,6-tétraméthylpiperidin-1-yl acétoacétate d'éthyl) **31**, dans l'acide acétique à température ambiante pendant 5min (Schéma 14).

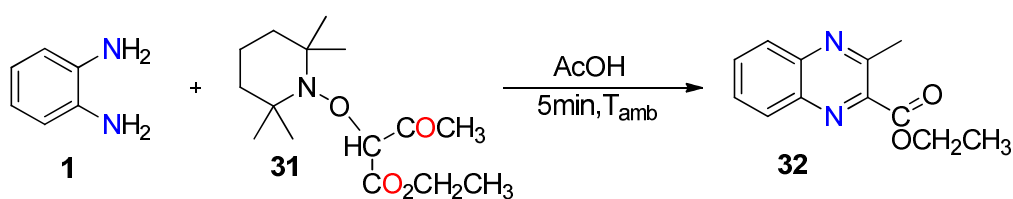


Schéma 14.

### II.1.3. Condensation de l'o-phénylènediamine avec les acides $\alpha$ -cétocarboxyliques et les cétoesters

La réaction de condensation de l'o-phénylènediamine **1** avec les acides  $\alpha$ -cétocarboxyliques<sup>[21]</sup>, ou leurs esters **33**, est considérée comme étant la méthode la plus utilisée pour la préparation de la quinoxaline **34** (Schéma 15). Cette réaction connue sous le nom de la réaction de Hinsberg <sup>[22]</sup>, a permis de préparer plusieurs quinoxaline-2-(1*H*)-ones.

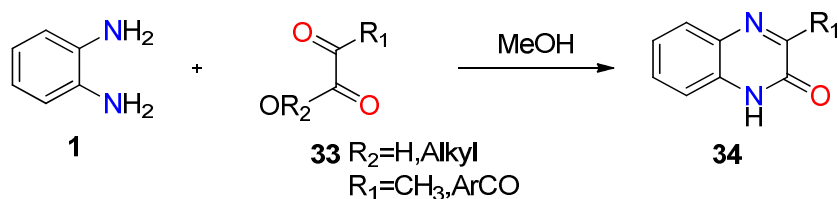


Schéma 15.

Gris et al<sup>[23]</sup> ont synthétisé des dérivés de la quinoxalinone **37**, par réaction du 2,3-diamino-naphtalène **35** avec divers  $\alpha$ -cétoacides (acide 2-oxopropanoïque) **36**, en utilisant une catalyse enzymatique et une irradiation sous microondes (Schéma 16).

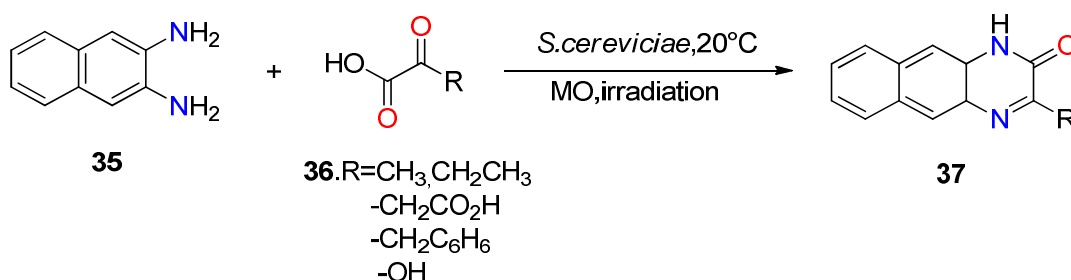


Schéma 16.

Il est à noter que lorsque la réaction met en jeu les *o*-phénylènediamines monosubstituées sur noyau benzénique<sup>[24]</sup>, il a été possible d'obtenir un mélange de deux isomères<sup>[25]</sup> **40a** et **40b** (Schéma 17).

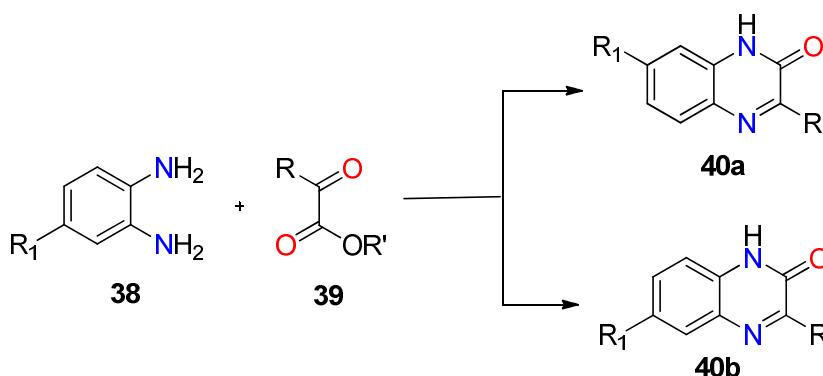


Schéma 17.

Gorbunova et al, ont réalisé une condensation de dérivés de l'ester éthylique de l'acide 3-bromo-2-oxo-3-phényl-propionique **41** avec l'*o*-phénylènediamine **1** dans l'acide acétique conduisant aux dérivés de la quinoxaline-2(1H)-ones **42** qui subissent, une oxydation dans du DMSO pour donner les dérivés de la quinoxaline-2(1H)-one **43**<sup>[26]</sup> (Schéma 18).

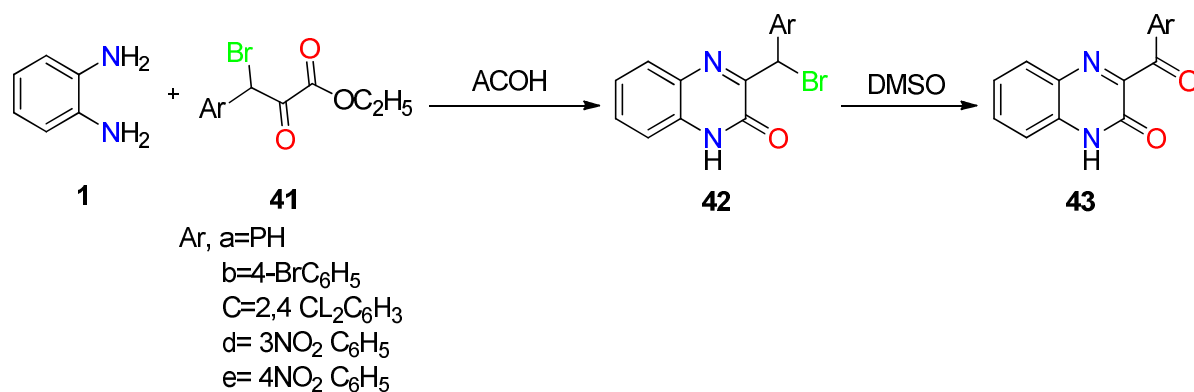


Schéma 18.

D'une manière similaire, **Hanan et al.**<sup>[27]</sup> ont préparé la 3-(2-(5-méthyl-1-(*p*-tolyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-oxoethyl)quinoxalin-2(1H)-on **45**, par condensation de l'*o*-phényldiamine **1**, avec le éthyle 4-(5-méthyl-1-(*p*-tolyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2,4-dioxobutanoate d'éthyle et dérivées **44**, en présence de l'acide acétique, à reflux pendant 4 heures. (Schéma 19).

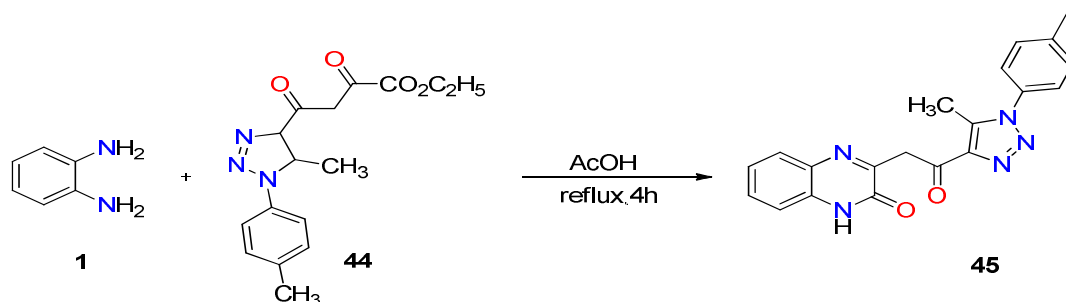


Schéma 19.

Plusieurs dérivés de la quinoxaline ont été préparés<sup>[28,29]</sup> par condensation de dérivés de l'*o*-phényldiamine avec de nombreux réactifs électrophiles carbonyles ( $\alpha$ -céto-acide,  $\alpha$ -céto-ester)<sup>[30-31]</sup>. Tous les composés obtenus ont été identifiés comme étant des agents antibactériens, antifongiques et anticancéreux<sup>[32]</sup> (Schéma 20).

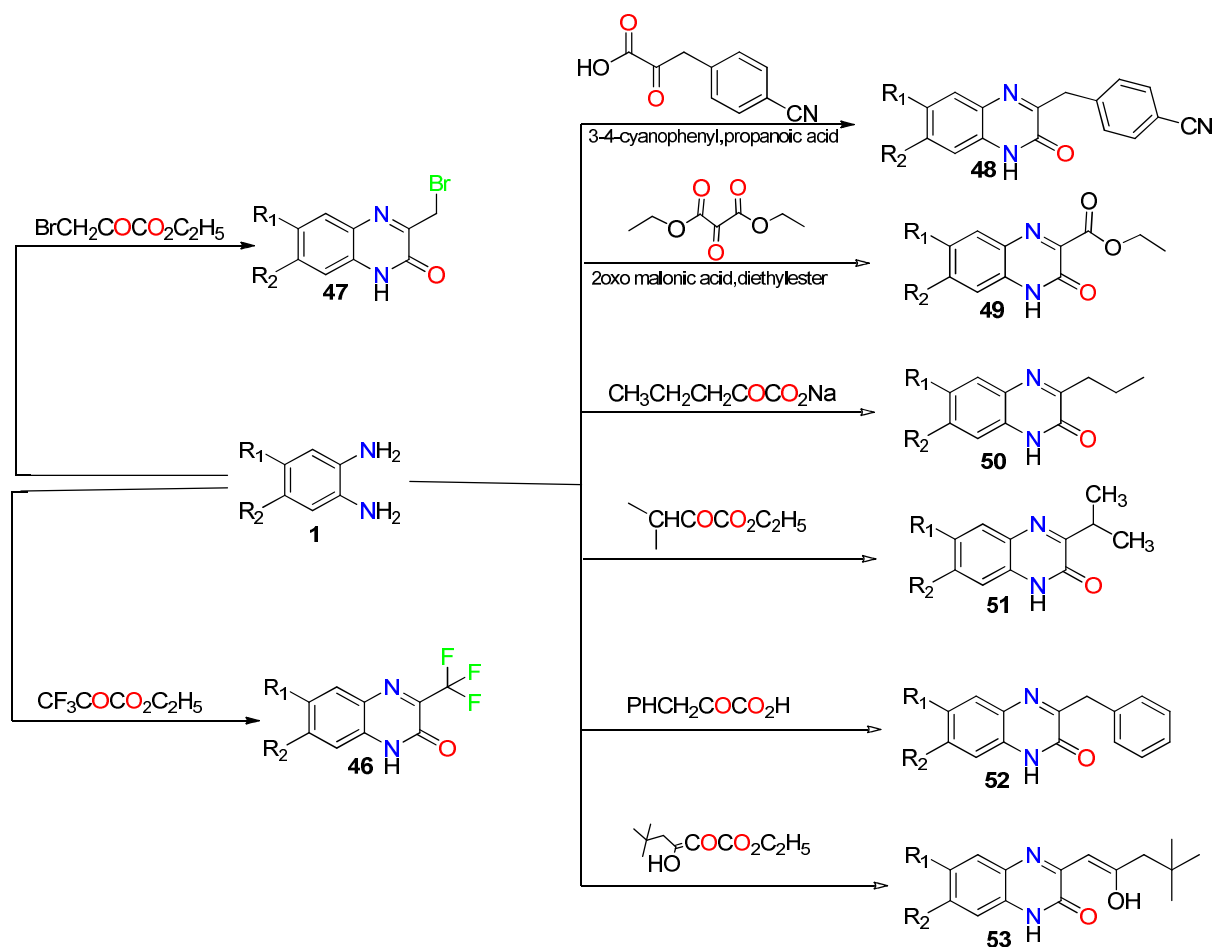


Schéma 20.

Un nouveau dérivé de la 3,4 dihydroquinoxaline-2 (1H)-one **55** a été synthétisé <sup>[33]</sup> en faisant réagir par l'*o*-phénylènediamine **1** avec l'hexane-2, 3, 5-trione **54** dans l'éthanol, à reflux (Schéma 21).

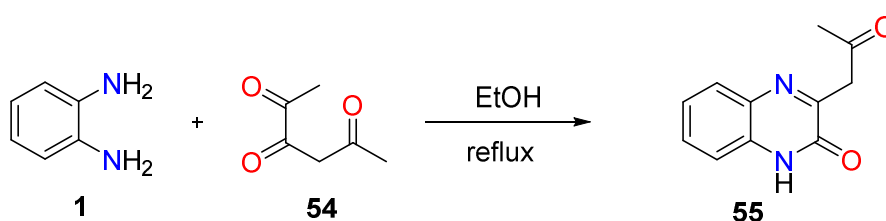


Schéma 21.

## II.2. Synthèses les quinoxalines à partir de systèmes hétérocycliques

Les méthodes de synthèse des quinoxalines à partir de divers composés hétérocycliques, peuvent être en plusieurs groupes : celles basées sur divers composés considérés comme des voies de synthèse très intéressantes permettant de préparer des dérivés de la quinoxaline, difficiles à synthétiser par d'autres types de réactions.

## II.2.1. Par contraction de cycle

### a. À partir des dérivés 1,5-benzodiazépin-2-thione

**Doumbia et al** <sup>[34]</sup> ont pu préparer la quinoxaline **59** à partir de la 1,5-benzodiazépine-2-thione **56** en deux étapes. Ouverture du cycle à sept éléments du composé **56**, sous l'influence de l'hydrate d'hydrazine. L'*o*-aminophénylaminopyrazole **57**, ainsi obtenu, subit ultérieurement une condensation avec l'acétylène dicarboxylate d'éthyle **58**, pour conduire, à côté de la benzimidazoline **60**, à un nouveau dérivé de la quinoxaline **59** qui se présente sous deux formes tautomères (Schéma 22).

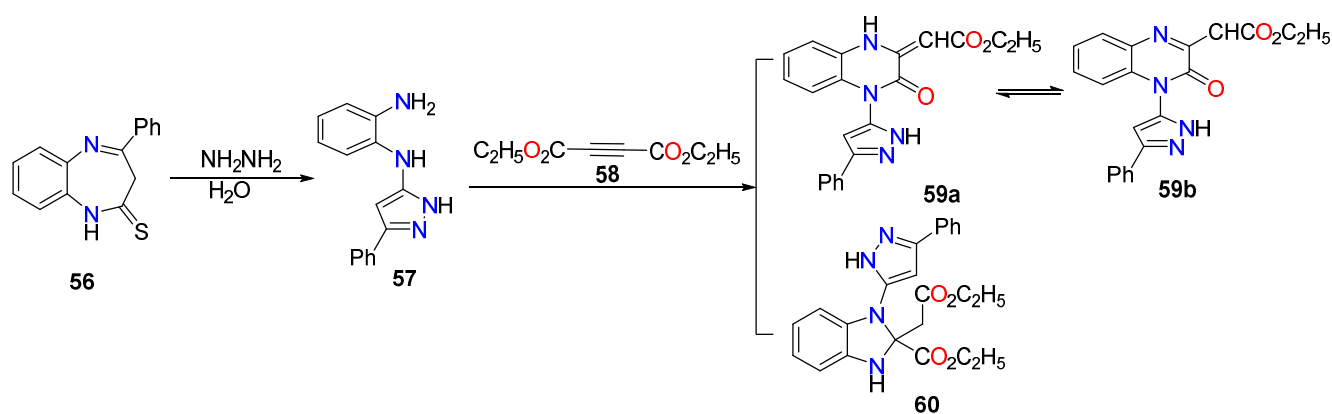


Schéma 22.

### b. À partir des dérivés de la 1,4-benzodiazépin-2-one

L'irradiation de la 1,4-benzodiazépine **61**, donne la quinoxaline **62** dans le cas où X = Cl, dans le cas où X = SMe, les auteurs isolent également la 1,3,5-oxadiazocine **63** <sup>[35]</sup> (Schéma 23)

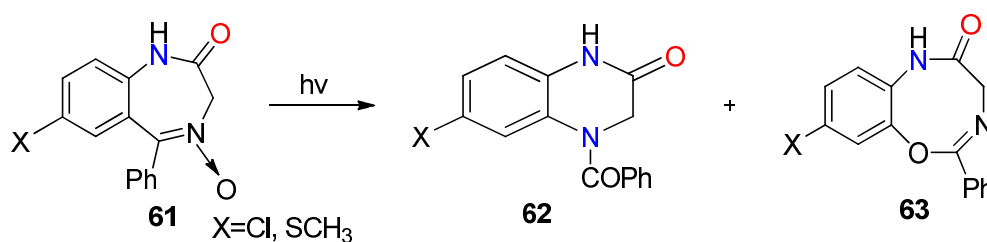


Schéma 23.

Une nouvelle synthèse intéressante et efficace de la 3-benzoylquinoxalin-2(1H)-ones **66-72** a été rapportée par **Mtiraoui et al** <sup>[36]</sup> utilisant comme précurseur le 1,5-benzodiazépine-2-ones **64** qui subit des réactions, d'alkylation par différents agents alkylants. Les composés alkylés ainsi obtenus, réagissent avec le *N*-bromosuccinimide dans le DMSO à reflux, pour conduire aux composés **66-72**, selon des réactions de réarrangement, correspondant à une régression du cycle à sept éléments des 1,5-benzodiazépines **65-71** (Schéma 24).

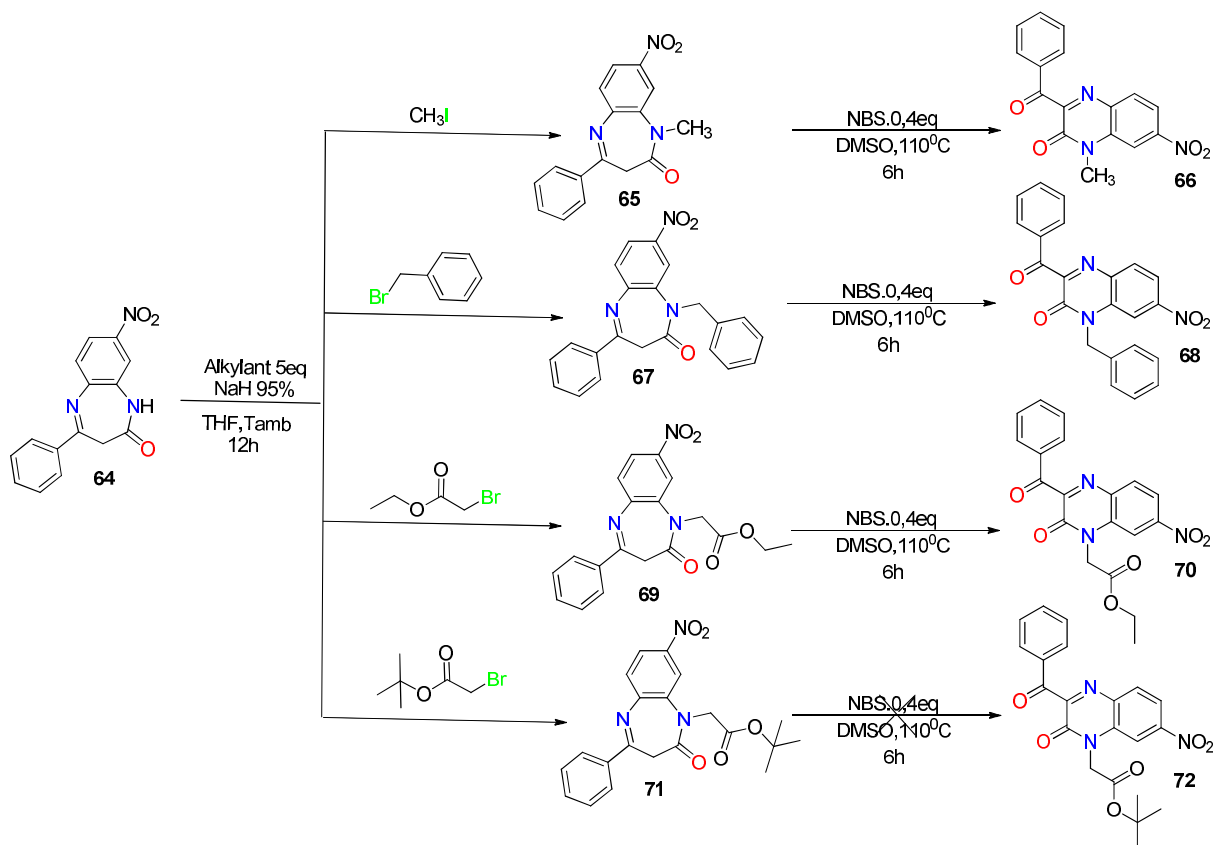


Schéma 24.

Le mécanisme proposé pour expliquer la formation des composés 66-72 est illustrée dans le schéma 25.

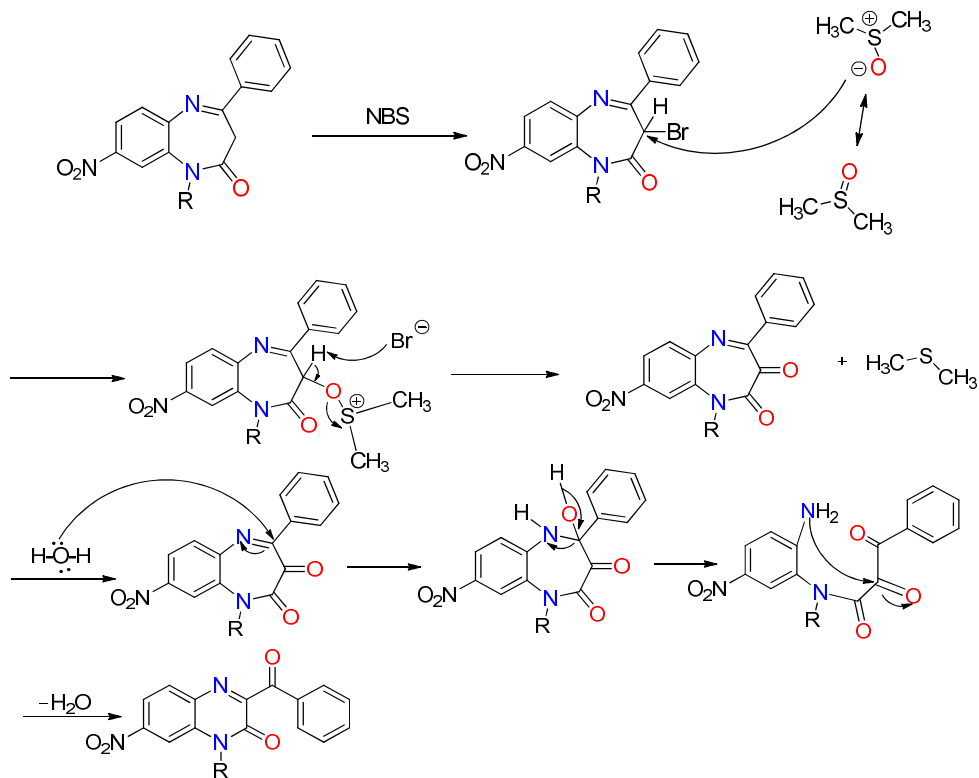


Schéma 25.

## II.2.2. A partir d'élargissement de cycle

### a. A partir de composés à cinq chaînons dicarboxylés et polycarboxylés

Des auteurs <sup>[37,38]</sup> ont obtenu les quinoxalines **76-78**, en condensant l'*o*-phénylènediamine avec les composés hétérocycliques dicarboxylés **73-75** (Schéma 26).

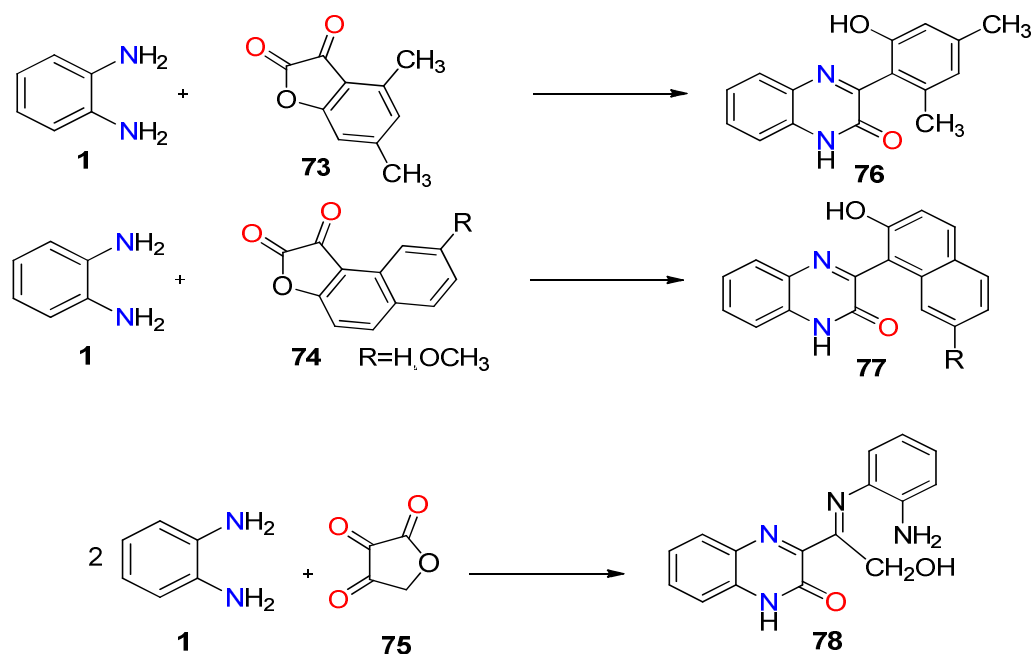


Schéma 26.

### b. A partir d'hétérocycles azotés poly carbonylés

D'autres composés renfermant des fonctions lactames **79** et **80**, ont été également utilisés, comme agents de cyclisation, pour la préparation des quinoxalines <sup>[39]</sup> **81** et **82** (Schéma 27).

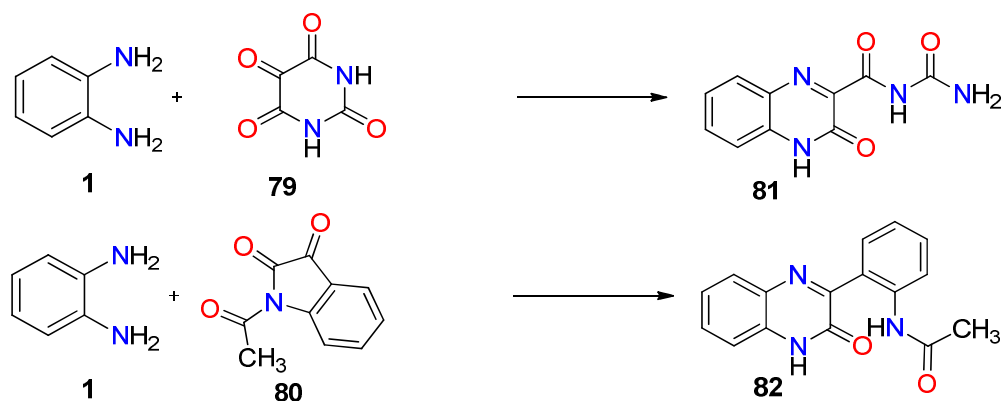


Schéma 27.

### c. A partir de l'acide déhydroascorbique

De même, la condensation de l'acide déhydroascorbique **83** avec l'*o*-phénylènediamine **1**, en présence des arylhydrazines, conduit au composé **84** tricyclique qui se transforme selon une cyclisation intramoléculaire en pyrazolylquinoxalinone **85** <sup>[40]</sup> (Schéma 28).

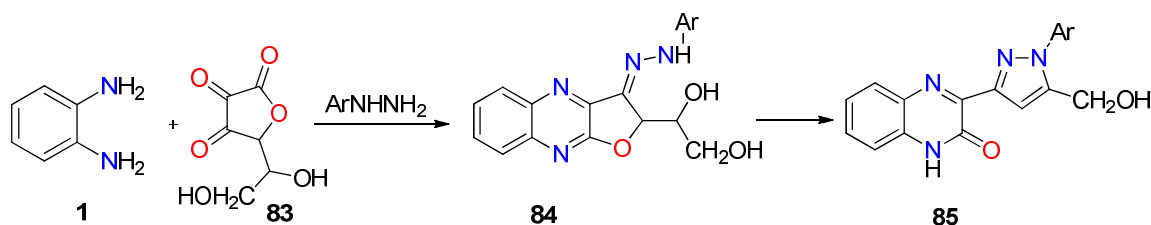


Schéma 28.

### d. A partir de la 1,4-naphtoquinone

La condensation du diaminomalonitrile **86** avec la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone **87** dans l'acide acétique, à température ambiante, pendant 24 heures conduit au 6-hydroxy-benzo [f] - quinoxaline-2,3-dicarbonitrile **88** <sup>[41]</sup> (Schéma 29).

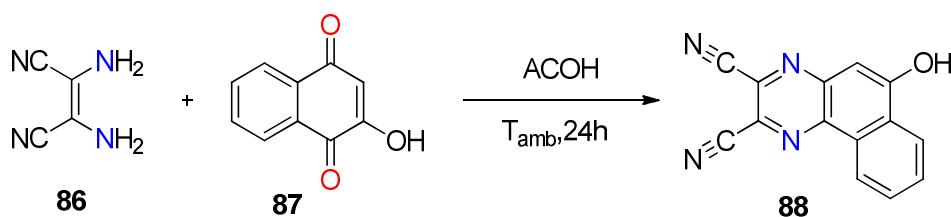


Schéma 29.

### e. A partir des dérivés de l'oxirane

Une série de nouvelles quinoxalines **90** a été préparée avec des rendements de 55 à 61%, par condensation de l'époxycétone **89**, avec l'*o*-phénylènediamine **1** dans l'éthanol à reflux en présence de quantité catalytique d'acide acétique <sup>[42]</sup> (Schéma 30).

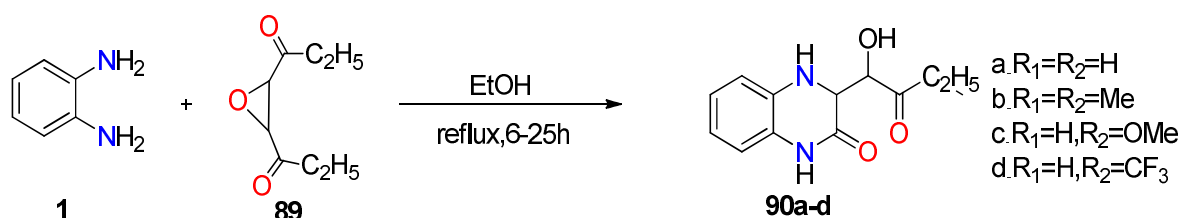


Schéma 30.

Les mêmes auteurs ont préparé une série de nouvelles quinoxalines **93** en faisant réagir (2-arylsulfanyl-3-aryl-2-oxiranyl)(aryl) **92**, méthanones avec l'*o*-phénylènediamine en présence d'une

quantité catalytique d'acide acétique, sous irradiation, des microondes. Cette réaction implique, vraisemblablement, une séquence réactionnelle correspondant à une aminolyse – cyclisation – élimination – oxydation à l'air-condensation<sup>[43]</sup> (Schéma 31):

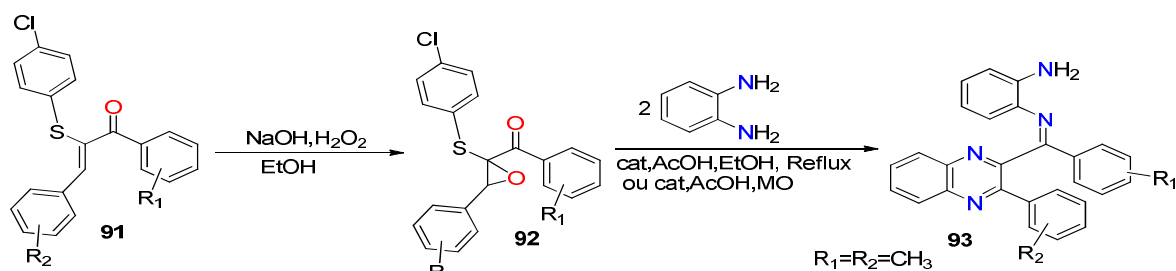


Schéma 31.

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

Jellal *et al*<sup>[44]</sup> ont réalisé la condensation, dans le n-butanol à reflux, de l'*o*-phénylènediamine **1** avec les arylidène-2-méthyl-oxazolin-5-ones **94**, permettant d'accéder aux 3-aryl-méthylquinoxalin-2-ones **95** (Schéma 32).

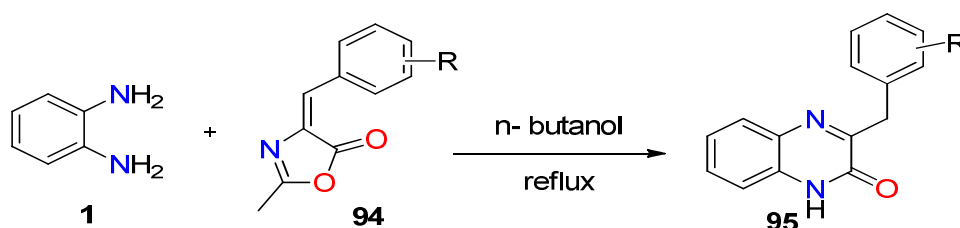


Schéma 32.

#### g. A partir du 6-nitroindazole

La synthèse des dérivés de la 1H-pyrazolo [3,4-g] quinoxaline **100** a été réalisée à partir de la 1-Hindazole-5, 6-diamine **98**, qui a été préparée en deux étapes; nitration du 6-nitroindazole **96** par H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/KNO<sub>3</sub>, suivie d'une réduction ultérieure, en présence du formiate d'ammonium et de 10% de Pd/C. La diamine **98** est, en outre, utilisée dans des réactions de condensation avec diverses 1,2-dicétones ou chlorocétones, pour donner des dérivés de la pyrazolo [3,4-g] quinoxaline avec des bons rendements. Par exemple, la condensation avec la camphoquinone **99** conduit à deux régioisomères (**100a**) et (**100b**) séparables par chromatographie avec des rendements respectifs de **50%** et **35%**<sup>[45]</sup> (Schéma 33).

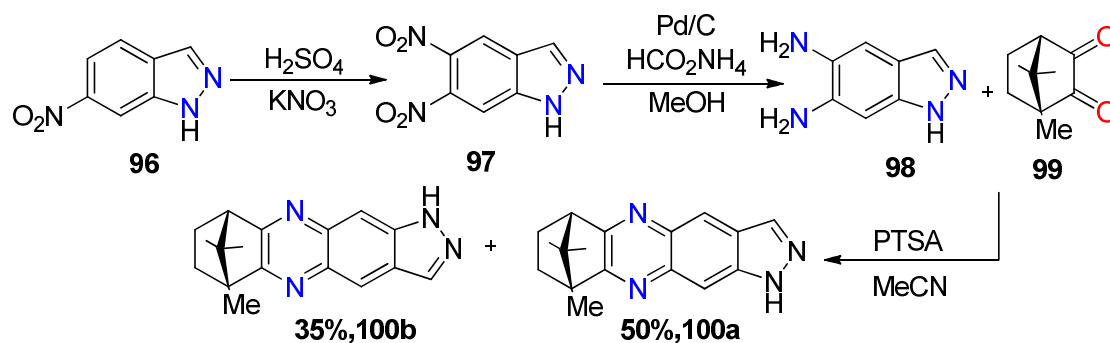


Schéma 33.

### h. A partir de la pyridinecarbaldéhyde

El ghayati *et al* ont réagir les imines **101a** (R=H) et **101b** (R= CH<sub>3</sub>) obtenue par condensation de l'*o*-phénylènediamine avec l'acide déhydrocétique, avec le 2-pyridine carbaldéhyde **102** dans l'éthanol à reflux, ils ont obtenu, à côté des benzodiazépines **103a** et **103b**, des produits isomères de structure quinoxalinique **104a** et **104b** [46].

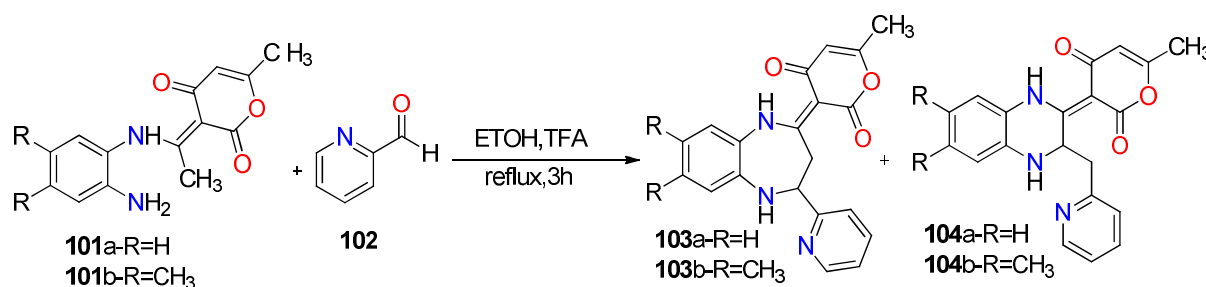


Schéma 34.

### i. A partir d'aryaldéhydes et ses dérivés

En 2013, Verma *et al.* [47] ont développé une méthode efficace pour la synthèse sélective du dérivé **107**, en utilisant une réaction modifiée de Pictet-Spengler, mettant en jeu la 2-imidazolylaniline **105**, et le composé tricyclique des aryaldéhydes **106**, en présence du benzotriazole (BtH) comme activateur de l'acide *p*-toluène sulfonique, au reflux du toluène, pendant deux heures (Schéma 35).

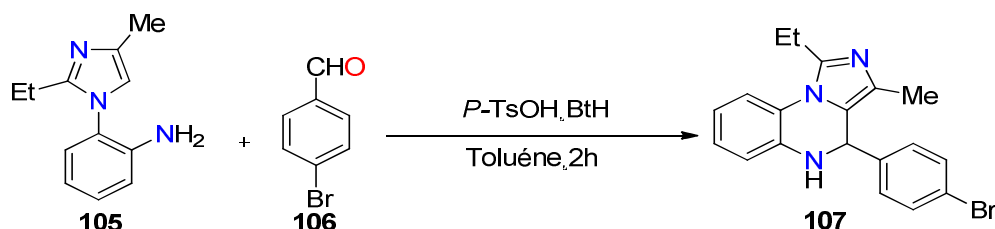


Schéma 35.

une méthode de synthèse économique a été récemment utilisant le chlorure de fer( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) en tant que catalyseur, et conduisant à la formation des 5,6-dihydroindolo [1,2-a]quinoxalines **110** (Schéma 36) <sup>[48]</sup>. Ces réactions ont été effectuées en faisant appel à une cyclisation intramoléculaire de *Spengler* avec d'excellents rendements, à partir des 2-(indole-1-yl) phénylamine **108** et des aldéhydes aromatiques **109**, différemment substitués.

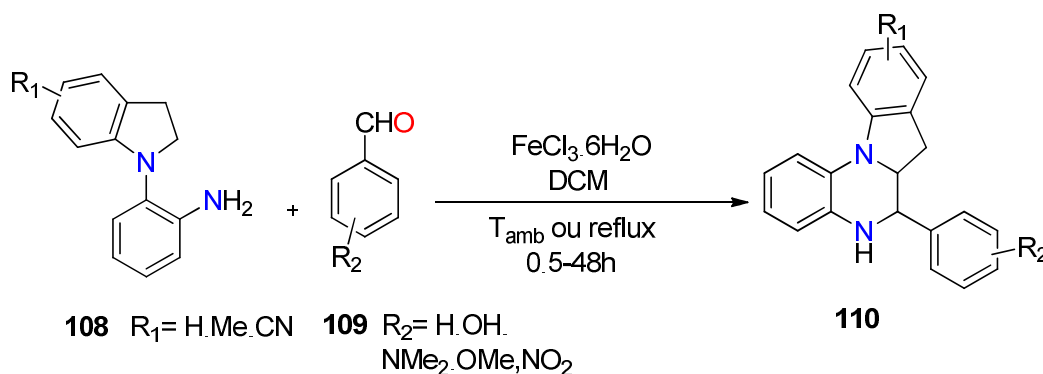


Schéma 36.

**Kamal, et al** <sup>[49]</sup> ont développé la synthèse d'une série de 4-phénylpyrrolo [1,2-a] quinoxalines **113a-f**, de 4- (1,3-diphényl-1H-pyrazol-4-yl) pyrrolo [1,2-a] quinoxalines **115a-d** et 5'H-spiro [indoline 3,4'-pyrrolo [1,2-a] quinoxaline] -2-one **117a-f**, en condensant la 1- (2 aminophényl)pyrrole **111**, avec différents benzaldéhydes **112**, 1,3-diphényl-1Hpyrazole-4 carbaldéhydes **114** et isatines **116** <sup>[50]</sup> en utilisant l'amberlite IR, comme catalyseur et en l'absence du solvant pendant 120 heures (Schéma 37).

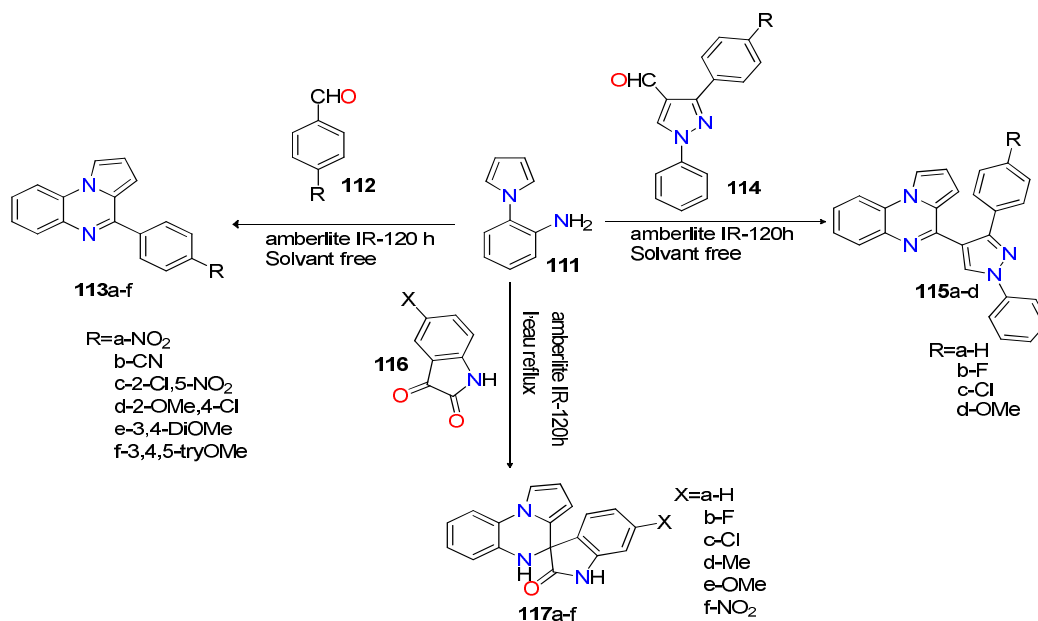


Schéma 37.

### j. A partir des dérivés de l'imidazole

L'imidazo [1,5-*a*]quinoxalines **119** a été obtenue par condensation de l'acétamide **118** avec l'oxychlorure de phosphore (POCl<sub>3</sub>) en présence du pentoxyde de phosphore (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) à 115°C. Cette méthode met jeu une cyclisation de type Bischler Napieralski <sup>[51]</sup> (Schéma 38).

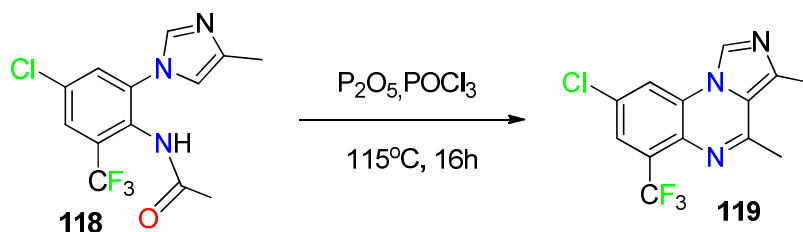


Schéma 38.

En 2017, la même équipe <sup>[52]</sup> a développé une nouvelle méthode de la synthèse des imidazo [1,5-*a*]quinoxalines, en utilisant le DMSO comme réactif et solvant, en faisant réagir la 2-(1H-imidazol-1-yl)aniline **120** avec le DMSO dans l'acide acétique à 130°C, pour conduire au imidazo [1,5*a*]quinoxalines **121** avec de bons rendements (Schéma 39).

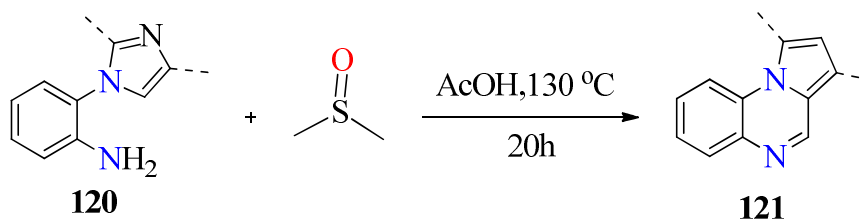


Schéma 39.

### II.3. Synthèse des quinoxalines à partir des réactions multicomposants

**Chari. et al** <sup>[53]</sup> ont réalisé la synthèse des dérivés de la 3,4-dihydroquinoxalin-2-amine **125** (Schéma 40), par l'utilisation des *o*-phénylenediamines, des isocyanures **124** et des cétones **123**, en présence de catalyseurs hétérogènes, en particulier l'amberlyst-15, à température ambiante (2-3h) dans différents solvants comme le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, et l'acétonitrile. Cependant, les condensations effectuées dans l'éthanol, ont donné les produits attendus avec de très bons rendements (85-99 %).

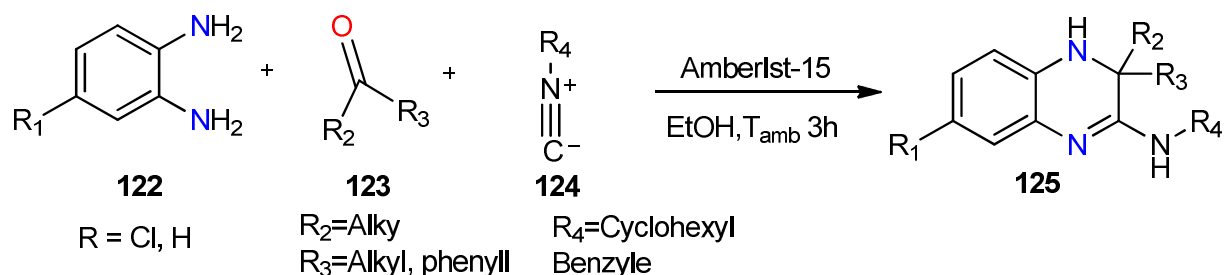


Schéma 40.

Shaabani *et al* ont décrit une méthode de synthèse efficace et pratique des nouveaux dérivés de 3,4-dihydrobenzo[g]quinoxalin-2-amines **129**, utilisant l'acide *p*-toluène sulfonique (TsOH) comme catalyseur dans l'éthanol à 0°C pendant 4h, en réalisant une réaction multicomposants, mettant en jeu, des cétones, l'acide 3-oxopentanedioïque, des dérivés de l'*o*-phénylènediamine et des isocyanures<sup>[54]</sup> (Schéma 41)

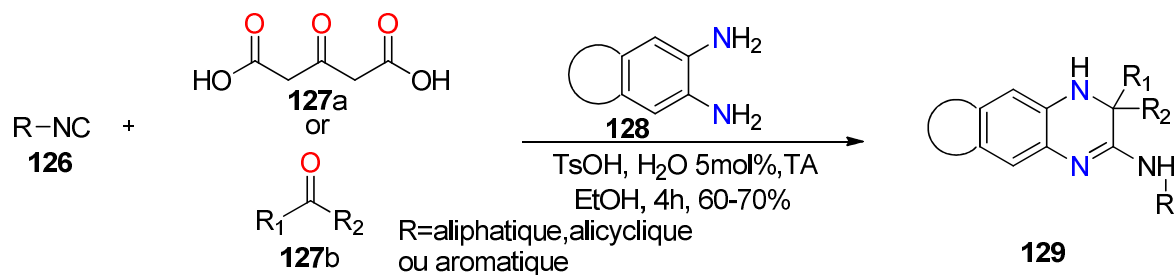


Schéma 41.

Azuaje *et al*<sup>[55]</sup> ont développé une méthode de synthèse efficace et pratique de nouveaux dérivés de la 1,4-dihydroquinoxaline **134**, utilisant TsOH comme catalyseur dans le méthanol à 25°C pendant 48h, et réalisant la condensation à quatre composants, mettant en jeu des dérivés de l'arylglyoxal **130**, avec l'*o*-phénylènediamine mono protégée **132**, de l'isocyanure **131** et de l'acide **133**. Ou dans le dichloroéthane (DCE), en présence de l'acide trifluoroacétique sous agitation à 80°C (Schéma 42).

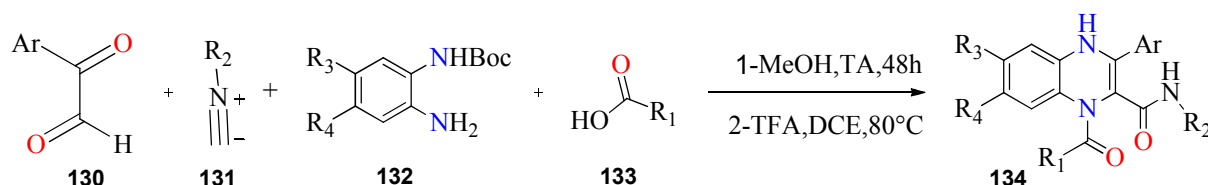


Schéma 42.

Des réactions multicomposants ont été également effectuées pour préparer des dérivés de la quinoxaline **136**, impliquant de l'*o*-phénylènediamine, des aldéhydes **135** et des isocyanures<sup>[56-57]</sup> (Schéma 43).

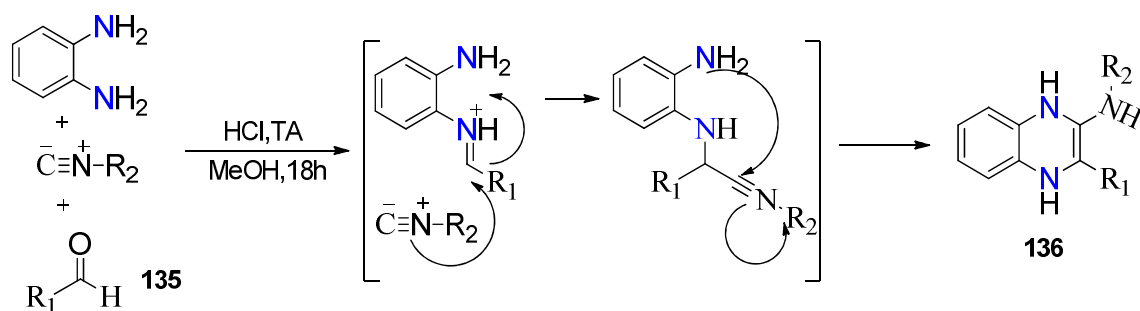


Schéma 43.

Alizadeh *et al* ont décrit une procédure efficace pour la synthèse des spiro [indéno [1,2-b] quinoxaline-1,1,2- [1,3,4] oxadiazole] **139a-c**, en réalisant la condensation de la ninhydrine **137**, l'*o*-phénylènediamine **1** et le chlorure d'hydrazonoyle **138**, en présence de la triéthylamine dans l'éthanol à température ambiante <sup>[58]</sup> (Schéma 44).

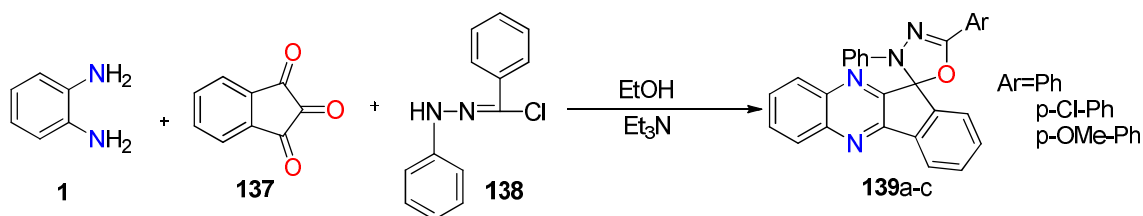


Schéma 44.

D'autres réactions ont été réalisées faisant réagir le glyoxylate d'éthyle **141** avec les N-Boc- l'*o*-phénylènediamines **140**, dans le DMF sous irradiation microondes à 100°C, pendant 5-20 minutes, pour conduire à l'intermédiaire **142**, qui subit une cyclisation intramoléculaire, en présence d'un dérivé de l'isocyanure, en présence carbonate de potassium, sous microondes, pendant 10-20 minutes, pour donner les imidazoquinoxalines **143** (Schéma 45) <sup>[59,60]</sup>.

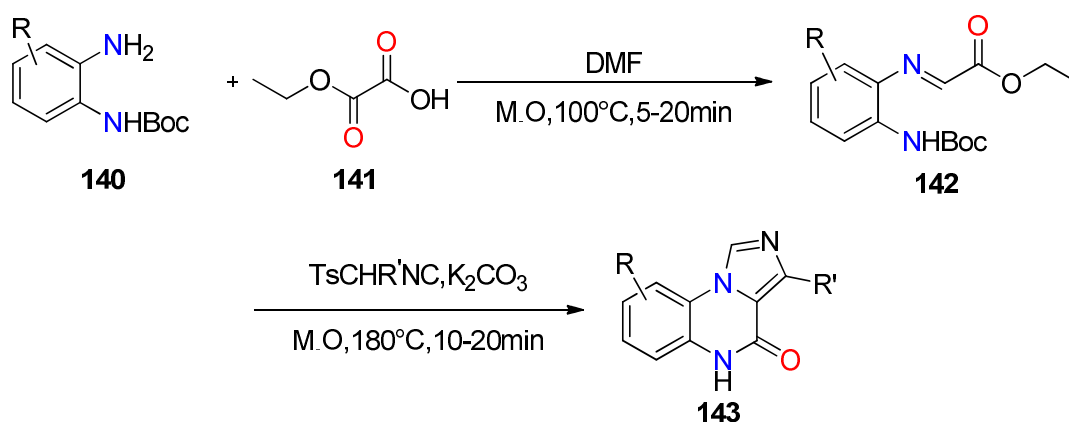


Schéma 45.

Des réactions multicomposants, sans catalyseur, ont été réalisées par **Piltan et al** <sup>[61]</sup> en faisant réagir les 1,2-diaminobenzène **144**, les acétylènedicarboxylates de dialkyle **58** et le bromopyruvate d'éthyle **145**, pour obtenir les dérivés de la pyrrolo [1,2-a] quinoxaline **146** avec de bon rendement (Schéma46).

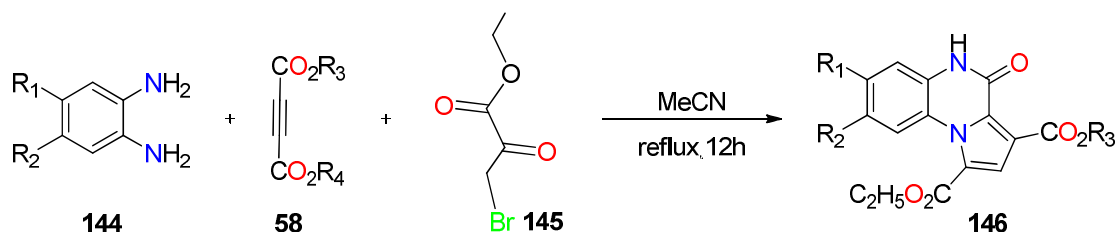


Schéma 46.

Les auteurs ont proposé un mécanisme plausible, expliquant la formation des pyrroloquinoxalines **146**, illustré dans le schéma 47 :

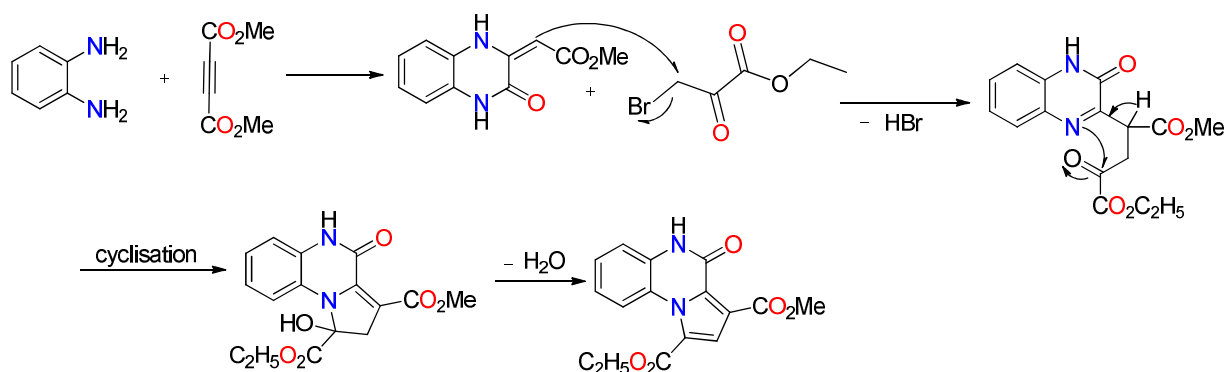


Schéma 47.

Les mêmes auteurs ont réalisé un protocole de synthèse simple, impliquant la réaction a trios composant, entre l'*o*-phénylènediamine **1**, le pyruvate d'éthyle **147** et le bromoacétate d'éthyle **145**, en présence du chlorure de fer ( $\text{FeCl}_3$ ), en tant que catalyseur. pour obtenir la pyrrolo[1,2-a]quinoxaline **148**, avec un excellent rendement<sup>[62]</sup>(Schéma 48).

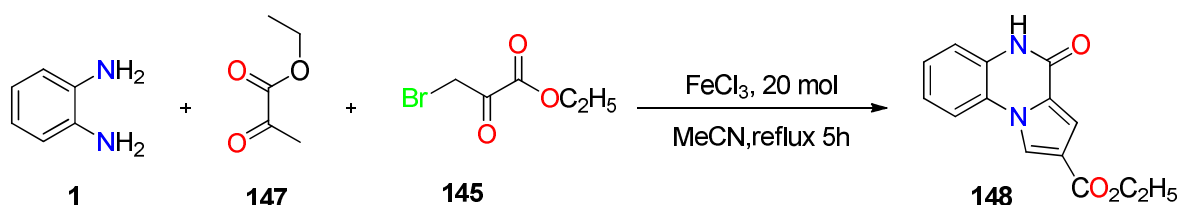


Schéma 48.

Un mécanisme plausible pour expliquer la formation du composé 148, est présenté dans le schéma 49 :

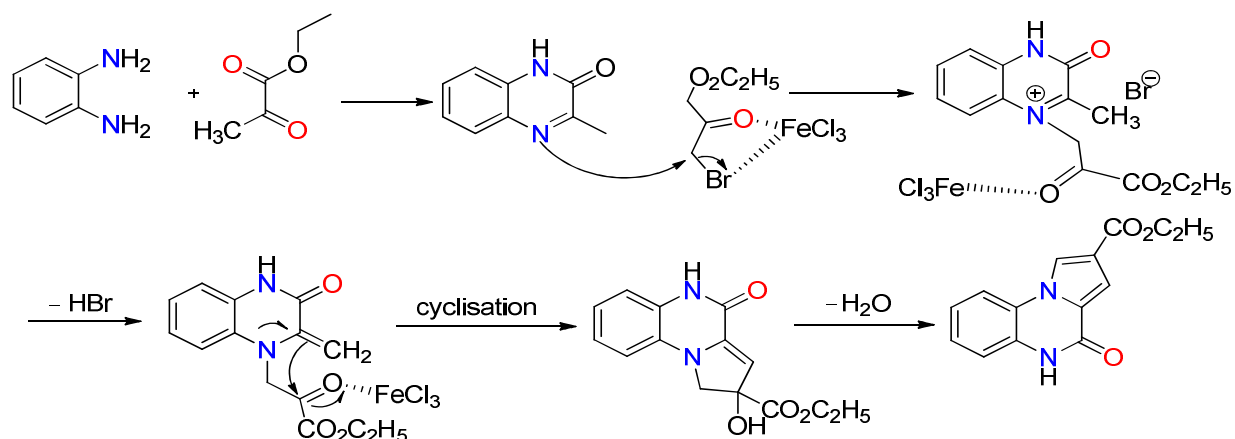


Schéma 49.

Loghman, et al<sup>[63]</sup> ont étudié la réaction multicomposant, engageant l'*o*-phénylènediamine, les acétylènedicarboxylates de dialcyle **58** et des dérivés de  $\beta$ -nitrostyrène **150**, en présence de l'acide sulfamique est obtenu des dérivés de la pyrrolo [1,2-*a*] quinoxalin-4(5H)-one **151**, susceptible de présenter un intérêt pharmacologique (Schéma 50).

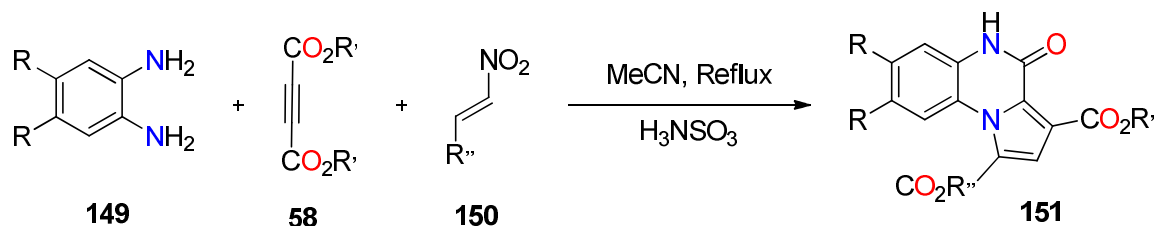


Schéma 50.

D'une manière similaire, des auteurs<sup>[64]</sup> ont décrit la synthèse du 3-amino-1,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylated'éthyle **154** avec un bon rendement, en faisant réagir l'*o*-phénylènediamine **1** avec l'urée **152** et cyanocétate d'éthyle **153**, en présence de la triéthylamine dans l'éthanol à reflux pendant 6 heures (Schéma 51).

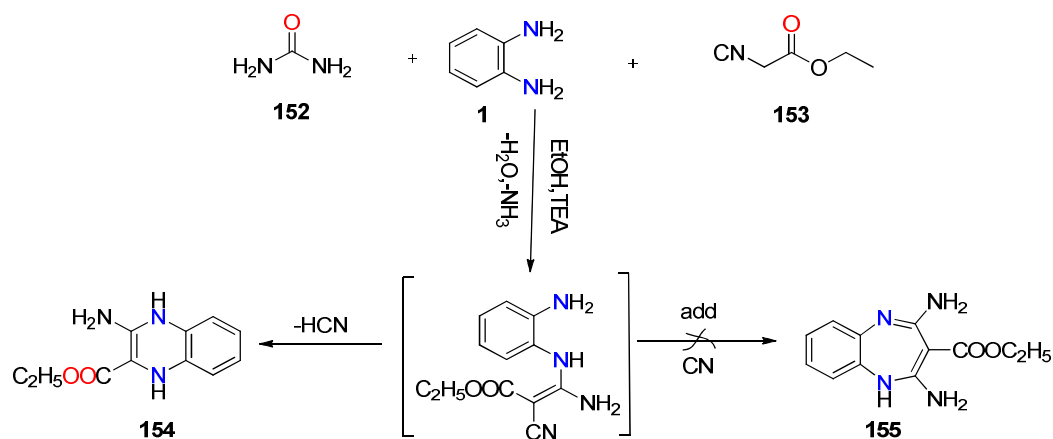


Schéma 51.

Les auteurs ont expliqué la formation du composé 148 en proposant le mécanisme illustré dans le schéma 52:

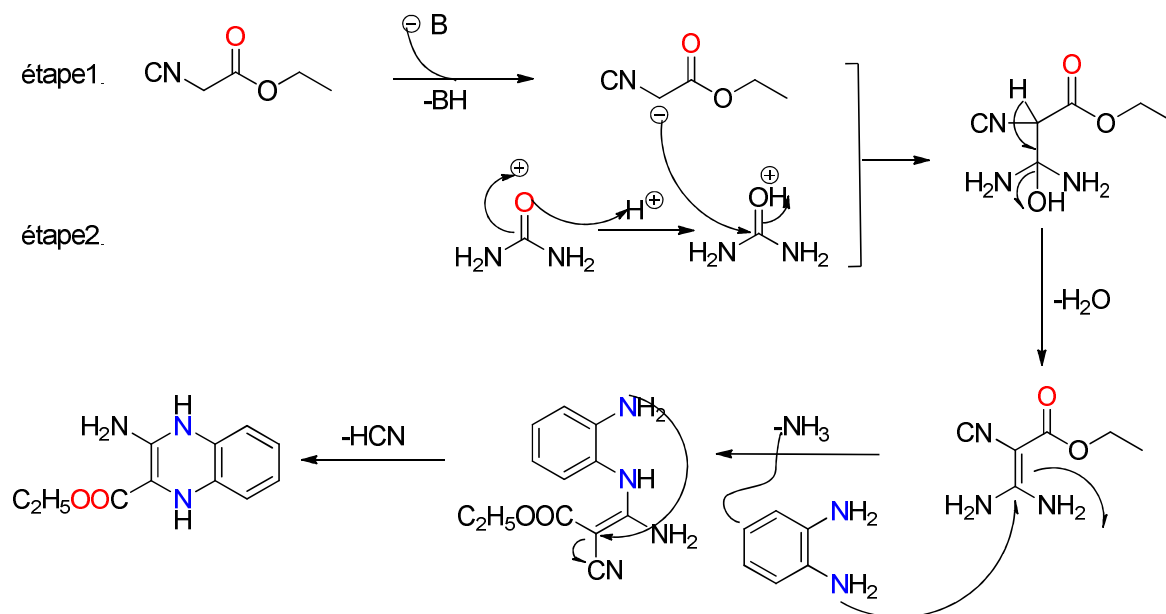


Schéma 52.

D'autre part, Alizadeh et al<sup>[65]</sup> ont préparé les 2-(6-méthyl-3-phényl-quinoxalin-2-yl)-1H-inden-1-one **160a** et **160b**. Dans une première étape la triéthylamine a été ajoutée goutte à goutte à un mélange de ninhydrine **157** et de thiocyanates de phénacyle **156** dans l'éthanol absolu. Les composés **158**, ainsi obtenus, réagissent, dans une seconde étape, avec l'iodure de méthyle dans l'éthanol absolu, à température ambiante pendant 4 heures, pour conduire aux composés **159** qui se condensent, à température ambiante pendant 3 heures, avec l'*o*-phénylènediamine monosubstituée, pour donner un mélange de quinoxalines isomères **160a-160b** (Schéma 53)

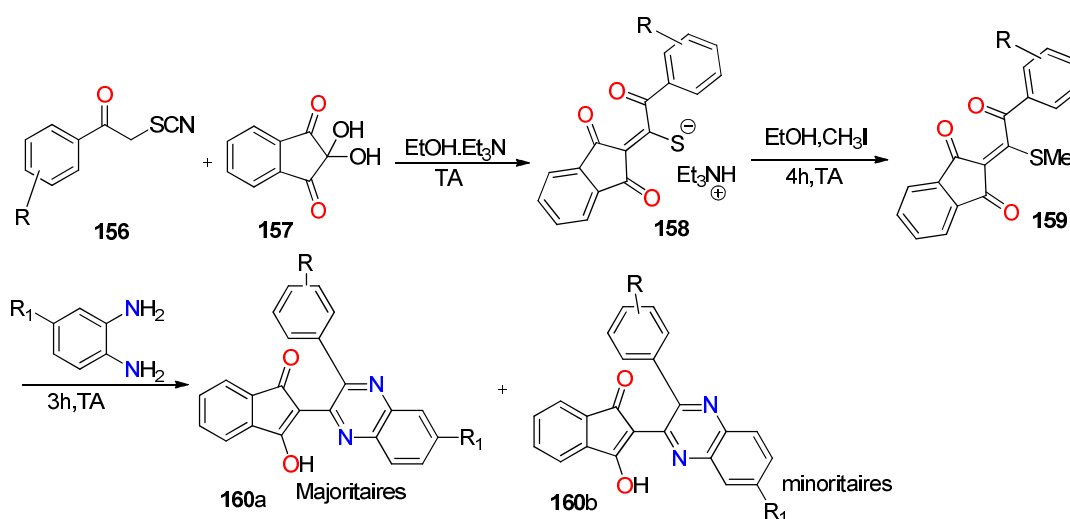


Schéma 53.

Un mécanisme plausible a été proposé pour expliquer les formations des composés **160a** et **160b**. La première étape concerne la condensation de la ninhydrine **157** avec le thiocyanate de phénacyle **156**, en présence de la triéthylamine dans l'éthanol à température ambiante, pour conduire au sel **158** qui subit une méthylation par l'iodure de méthyle pendant 4 heures à température ambiante, pour donner la composante **159**. La seconde étape consiste en l'action des *o*-phénylènediamines monosubstituées, sur le composé tricarbonylé **159**, à température ambiante, pendant 3 heures, pour conduire aux mélanges des composés **160a** (majoritaires) et **160b** (minoritaires) (Schéma 54)

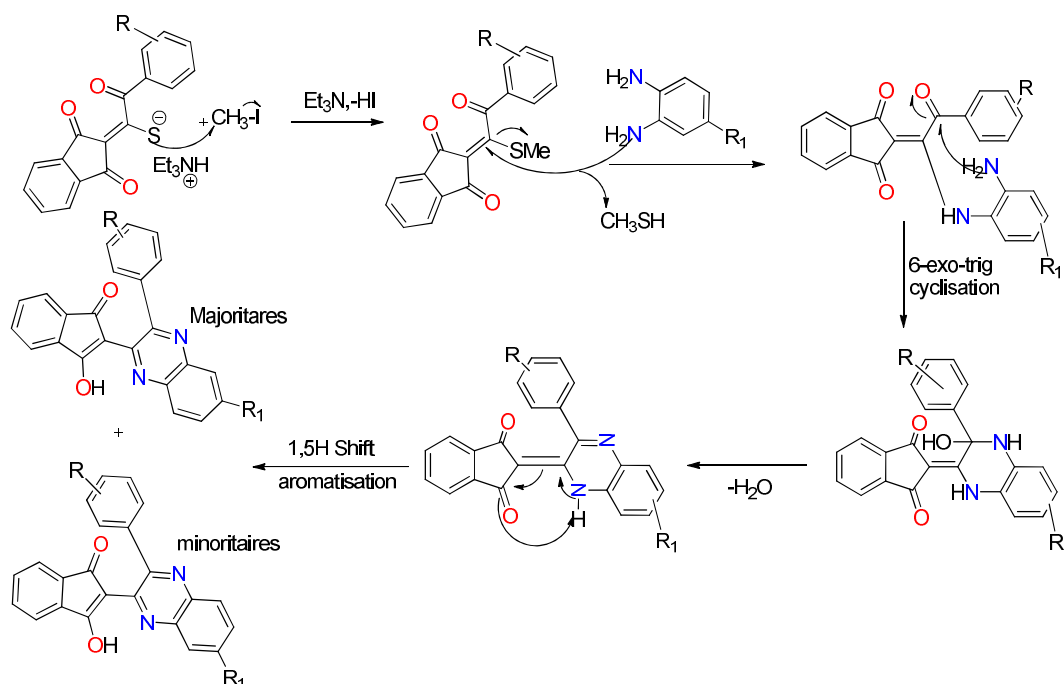


Schéma 54.

Oble *et al.*<sup>[66]</sup>, ont décrit la préparation du composé quinoxalinique **165**, selon une réaction, sans isoler l'adduit d'Ugi-Smiles, mettant en jeu, l'*o*-nitrophénol **164**, le propionaldéhyde **161**, la méthoxyéthylamine **162** et le cyclohexylisonitrile **163**, dans le méthanol à 60°C. L'hydrogénation du groupe nitro de l'intermédiaire (F) formé, en présence du palladium sur carbone dans le méthanol à température ambiante, pendant 12 heures, suivie d'une cyclisation intramoléculaire en présence de l'acide *p*-toluène sulfonique, dans le méthanol, à température ambiante, pendant 24 heures, conduit au composé **165** avec un rendement de 47%<sup>[67]</sup> (Schéma 55).

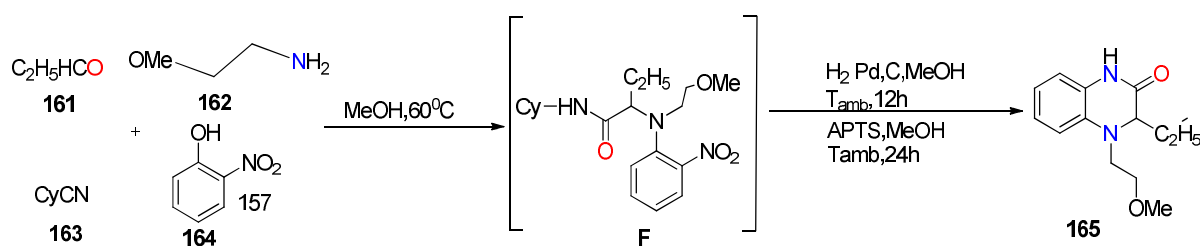


Schéma 55.

En 2014.<sup>[67]</sup>, pyrrolo [1,2-a] quinoxaline-4-ones **169** ont été isolées à côté de pyrrolo [1,2-a] benzimidazoles **170**, en utilisant des réactions à trois composants, les benzimidazoles substitués **166**, le bromoacétate d'éthyle **167** et des alcynes **168** dans le 1,2-époxybutane, à reflux (Schéma 56). L'influence des conditions expérimentales sur le déroulement de la réaction a été étudiée. Ainsi l'utilisation comme composants les benzimidazoles **171**, Les bromoacétates d'alkyle **172** et les alcynes **173** dans le rapport molaire de 1: 2: 1, dans le 1,2-époxybutane à reflux, a permis aux auteurs d'obtenir exclusivement les pyrrolo [1,2-a] quinoxaline-2-ones avec de bons rendements (Schéma 57).

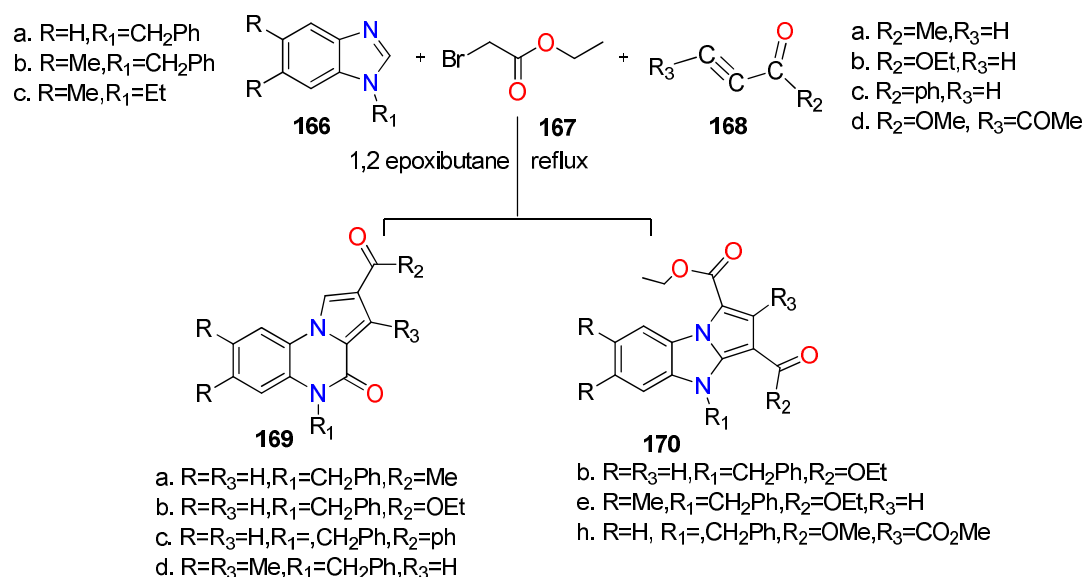


Schéma 56.

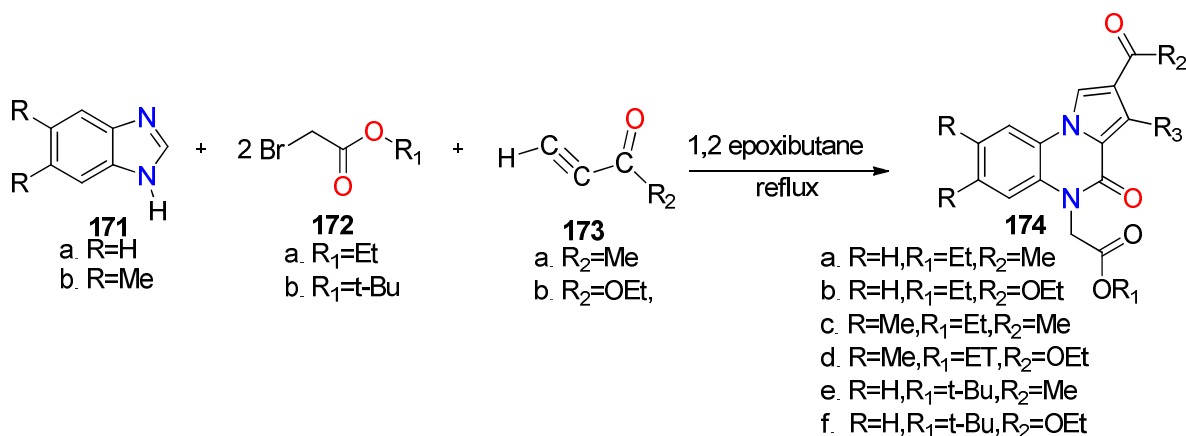


Schéma 57.

#### II.4. Synthèses des dérivés de la quinoxaline à partir des dérivés de l'aniline

Une réaction de condensation des **176** et ses dérivés substitués **176** avec le 1,1,2-trichloro-2-nitroéthène (TCNiE) **175**, a été mise au point, pour fournir exclusivement les 4-oxydes de la 3-chloroquinoxaline-2 (1H) -one **177** avec un bon rendement<sup>[68]</sup> (Schèmes 58).

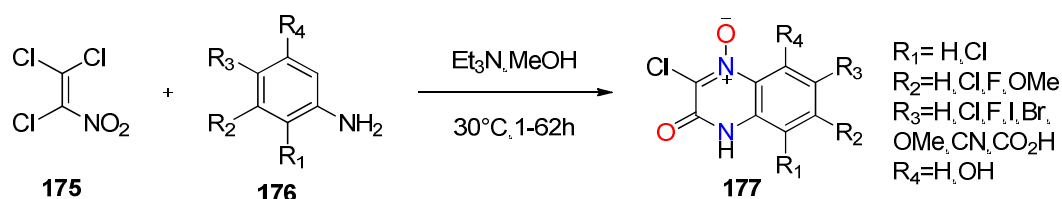


Schéma 58.

Les auteurs ont proposé un mécanisme expliquant la formation des composés 175, présenté dans le schéma 59 :

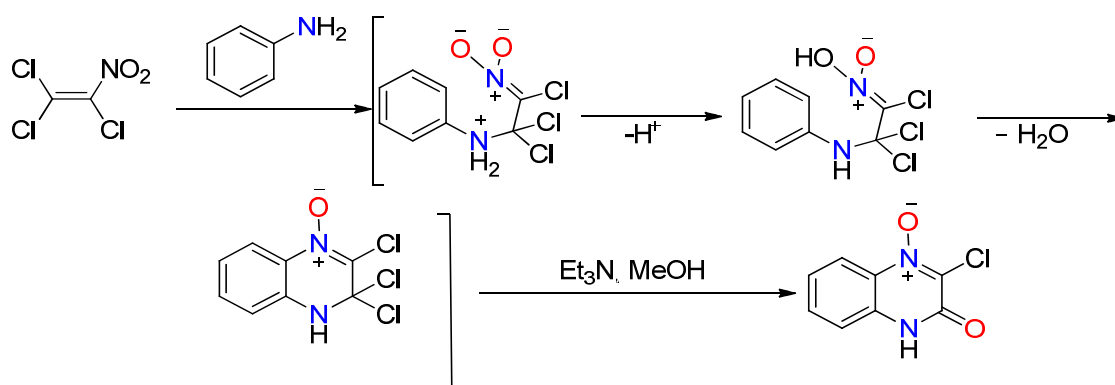


Schéma 59.

En 2009, **Tanimori et al** ont proposé une nouvelle méthode de synthèse efficace des quinoxaline-2-ones **180**, avec un rendement allant jusqu'à 86%, selon les réactions des 1,2-haloanilines **179** avec une variété d' $\alpha$ -aminoacides, tels que l'acide pipécolinique ou la D, L-proline **178** en présence de l'iodure de cuivre (I)<sup>[69]</sup> (Schéma 60).

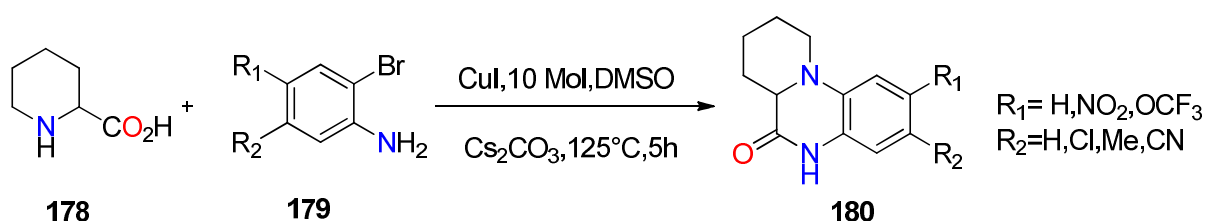


Schéma 60.

**Reeves et al**<sup>[70]</sup> ont utilisé la réaction d'Ullman pour synthétiser des imidazo [1,2-*a*]quinoxalines **183**. La condensation de l'*o*-iodoaniline **181** avec le 2-formylimidazole **182** en présence d'iodure de cuivre (I) comme catalyseur, conduit à la formation du composé de structure imidazo [1,2-*a*]quinoxaline **183** (Schéma 61). Cette même méthode a été utilisée, récemment, par Li et al, afin de préparer de nouveaux imidazo [1,2-*a*]quinoxalines.

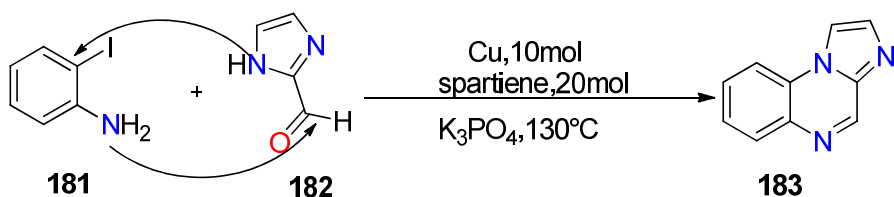


Schéma 61.

**Moradi et al** <sup>[71]</sup> ont préparé des pyrrolo [1,2-a] quinoxalines **187** en faisant réagir des 2-nitroanilines **184** avec le 2,5-diméthoxy-tétrahydrofurane pour conduire aux N-*o*-nitroarylpyrrole **185**, qui subit une réaction de réduction par le chlorure stanneux, conduisant aux aminés **186** qui, ultérieurement, réagissent avec le carbonate de bis (trichlorométhyle) (Schéma 62).

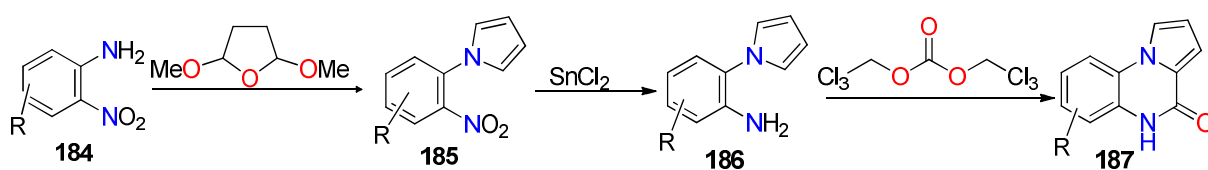


Schéma 62.

**Nguyen et al** <sup>[72]</sup> ont fait réagir les *o*-nitroanilines **188** sur le 2-aryléthylamines **189** pour obtenir, les 2-arylquinoxalines **190**. Les auteurs ont utilisé une quantité catalytique de fer générée *in situ* à partir du chlorure de fer ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) non toxique et du soufre élémentaire dans des conditions sans solvant à  $120^\circ\text{C}$ , pendant 24 heures, intéressante à fin de préparation et de développement durable (Schéma 64).

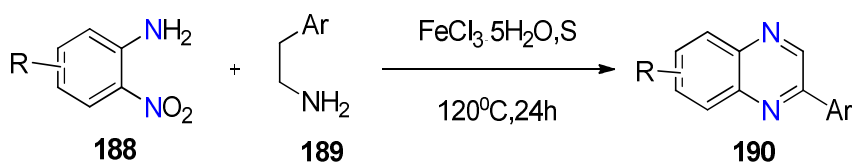


Schéma 63.

Les auteurs ont proposé un mécanisme de formation des composés **187** Schéma 64.

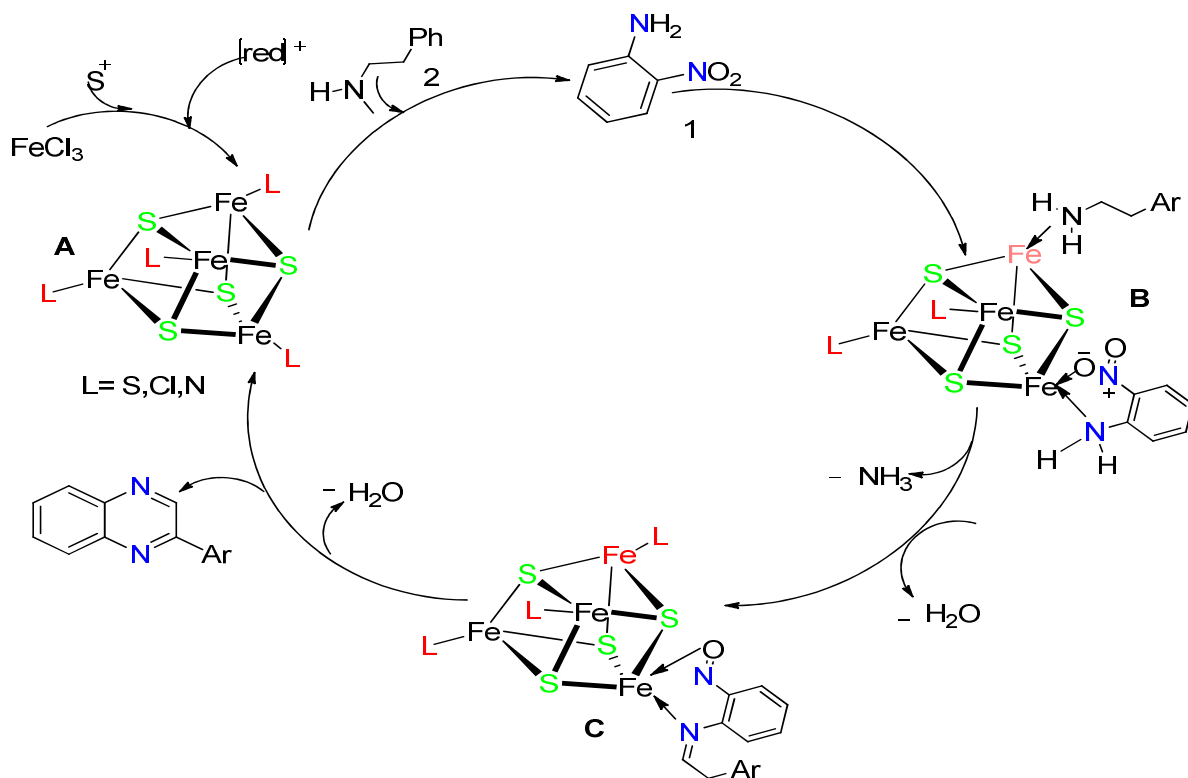


Schéma 64.

Wróbel *et al* <sup>[73-74]</sup> ont rapporté une méthode efficace pour préparer de divers quinoxaline-3-carboxylates de méthyle substitués **193**, par cyclocondensation de 2-nitrosoanilines substituées **191**, avec le malonate de diméthyle **192**, dans l'acétonitrile en présence du carbonate de potassium (Schéma 65).

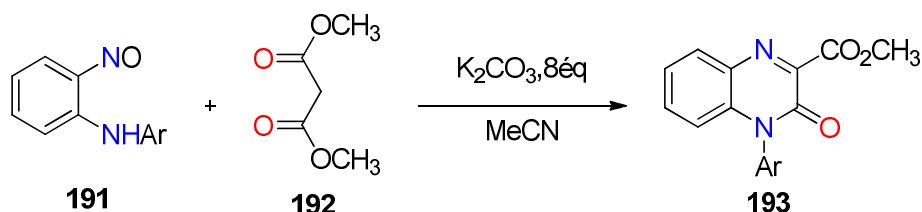


Schéma 65.

## II.5. Synthèse d'analogues du quinoxaline 1,4-di-N-oxyde

Les dérivés du quinoxaline *N*-oxyde, ont été préparés, en utilisant, comme agents de cyclisation les dérivés du benzofuroxane (BFO) **194**. Ainsi, Yingjun *et al*,<sup>[75]</sup> ont synthétisé une série de quinoxaline 1,4-di-*N*-oxydes **196**, avec des rendements allant de 60% à 80%, en condensant les composés **194** avec les 1,3-diester **195**, dans le THF, en présence de l'hydruire de sodium, selon une variante de la réaction de Beirut (Schéma 66).

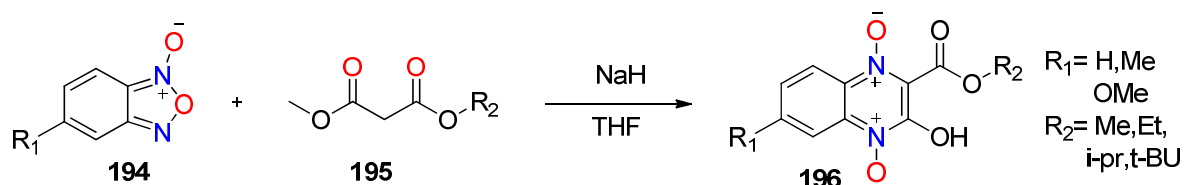


Schéma 66.

**Moreno et al**, ont préparé des quinoxaline-2-carboxamide 1,4, -di-N-oxydes en faisant réagir de l'oxadiazole substitué **197**, sur le 3-oxo-3-phényl-*N*-phényl propionamide **198a** ou le *N*-benzyl-3-oxo-3-phénylpropionamide **198b**, donnant un (6,7) disubstitué -1,4-dioxy-3-phényl quinoxaline-2-yl)-2-phényl-aminoéthanone **199a** et 1- (6,7-dioxy-3-phénylquinoxalin-2-yl) 2-phénéthylamino-éthanone substituée **199b**, Les composés ci-dessus possèdent une activité antituberculeuse<sup>[76]</sup>(Schéma 67).

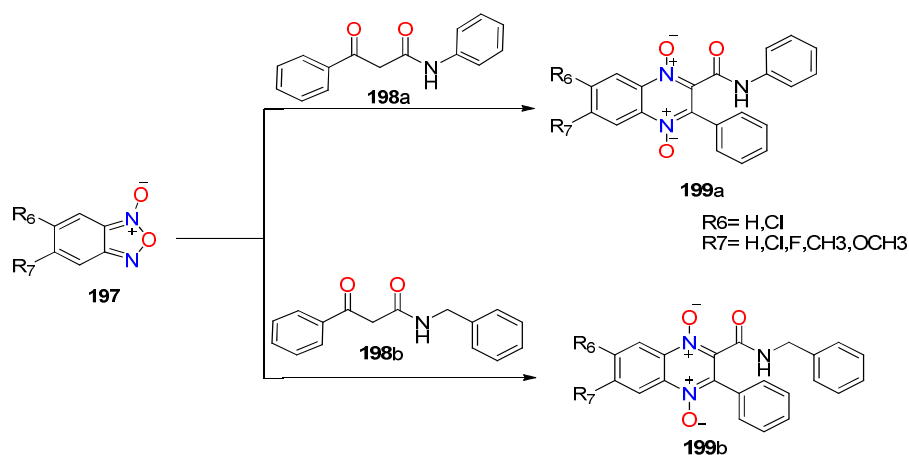


Schéma 67.

### III. La réactivité des quinoxalines

#### III.1. Réduction

Les dérivés de la quinoxaline aromatiques sont susceptibles de subir des réactions de réduction dans différentes conditions. Ainsi, la réduction du noyau pyrazine de la quinoxaline en 1,4-dihydroquinoxaline a été réalisée par l'utilisation d'un catalyseur de type de Nickel Raney ou l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther. La 1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline est obtenue, lorsque le mélange sodium-éthanol est utilisé<sup>[77]</sup>(Schéma 68).

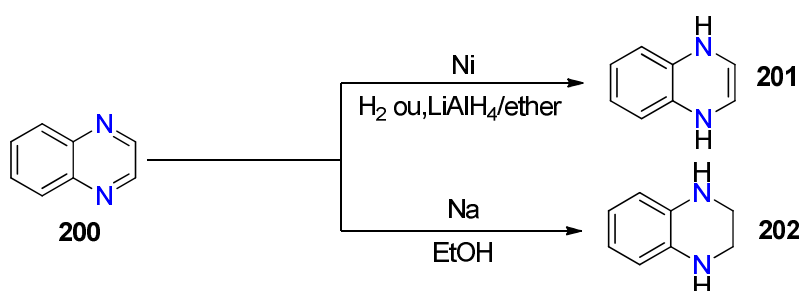


Schéma 68.

Uçar et al<sup>[78]</sup> ont réalisé l'hydrogenation de la quinoxaline **200** en utilisant la réaction de Birch sous argon pendant 15 minutes, dans le t-butanol. Les auteurs ont employé comme mélange réducteur le sodium-ammoniac (a) ou le lithium-ammoniac (b). Les composés de structure tétrahydroquinoxaline **202** ont été obtenus avec un excellent rendement (Schéma 69).

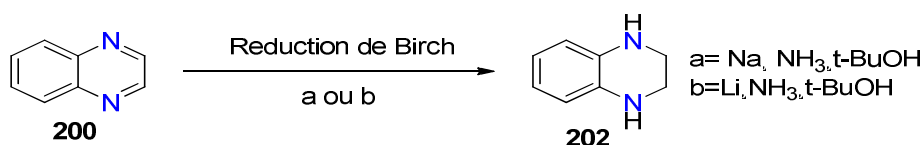


Schéma 69.

### III.2. Oxydation

Le traitement des quinoxalines **203** avec certains peracides donne un mélange de quinoxaline 1 *N*-oxyde 1,4-di *N*-oxydes **204a** et **204b**<sup>[79]</sup> (Schéma 70).

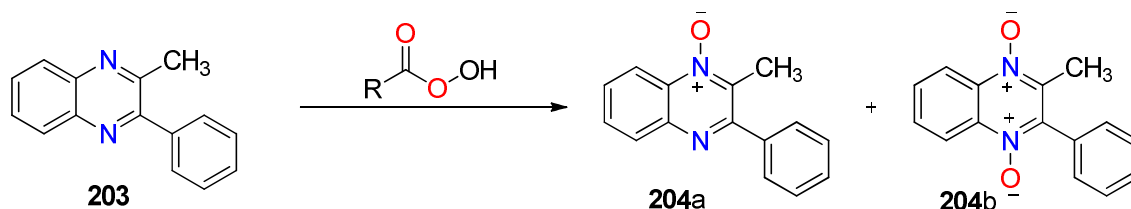


Schéma 70.

### III.3. Halogénéation

Réactions d'oxydation de la quinoxaline **200** par le N-bromosuccinimide (NBS) ou le brome permettent d'obtenir des quinoxalines bromées **205a-f**, sur les différentes positions du noyau benzénique du composé bi cyclique<sup>[97]</sup>.

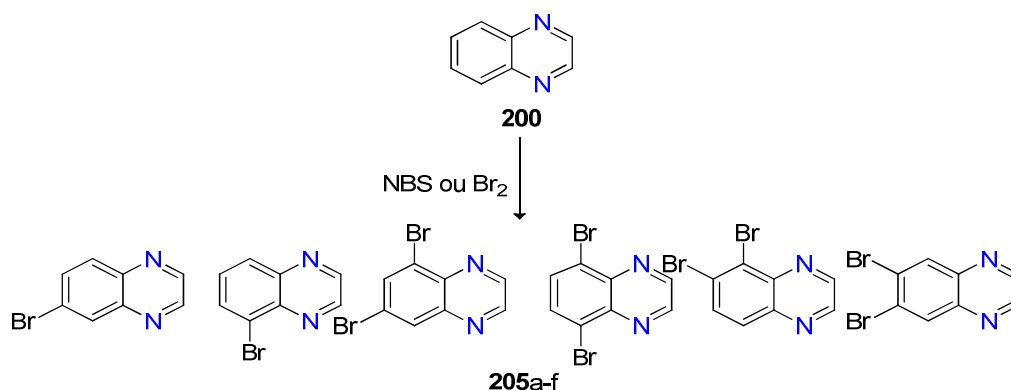
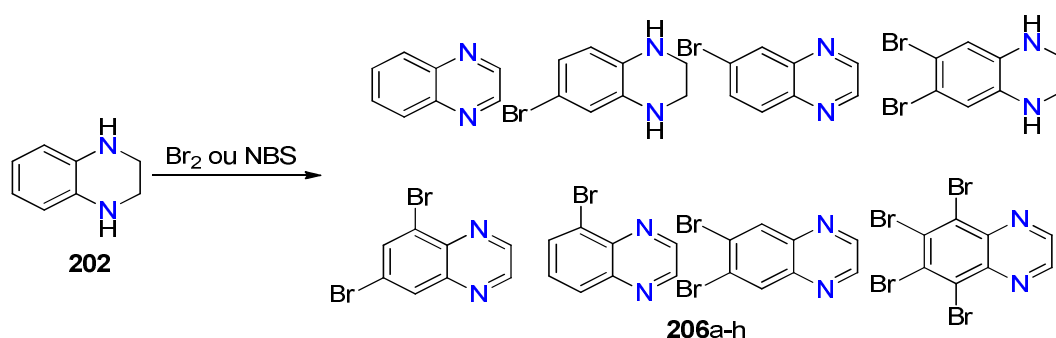


Schéma 71.

Par contre, la bromation de la 1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **202**, dans les mêmes conditions réactionnelles, a permis d'affecter les noyaux benzène et pipérazine, pour obtenir différents composés

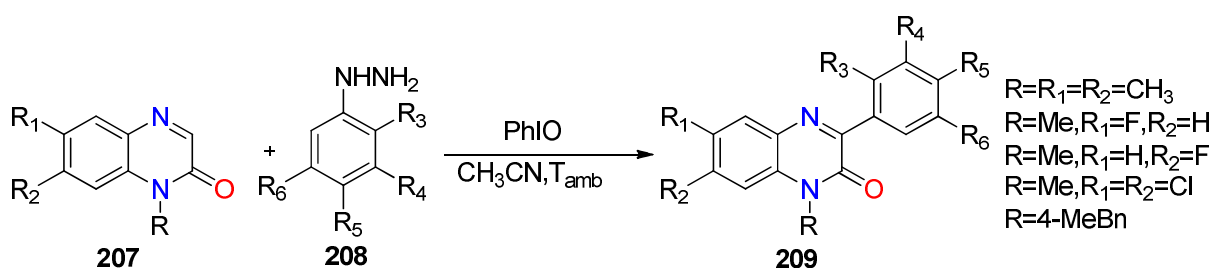
bromés. les auteurs ont observé, des réactions d'aromatisation, du noyau pipérazine, condensant à des dérivés aromatiques bromés. Les résultats peuvent être expliqués par des réactions de bromation du noyau piérazine, les composés bromés, ainsi obtenu s'aromatisent en éliminant des molécules d'acide bromhydrique <sup>[97]</sup>.



**Schéma 72.**

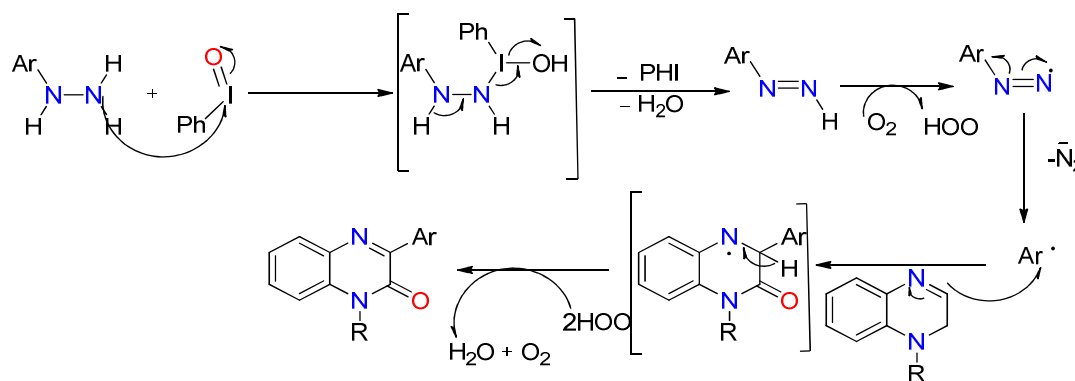
### III.4. Réactions d'arylation

L'arylation des quinoxaline-2(H) –ones **207** en positions 3 a été réalisée, en faisant réagir diverses arylhydrazines **208**, sous argon dans l'acétonitrile, en présence de l'iodoso benzène (PhIO) à température ambiante. Les 3-arylquinoxaline-2(H)-one **209** ont été obtenues avec des rendements modérés à bons <sup>[80]</sup>(Schéma 73).



**Schéma 73.**

Les auteurs ont proposé un mécanisme de formation des composés **212**, illustré dans le schéma 74.



Une arylation en C-3 de la quinoxalin 2(1H)-ones **210** avec des tétrafluoroborates d'aryldiazonium **211** a été développée par **Kwon et al** [81]. Les réactions ont été conduites à température ambiante en présence de l'éosine Y dans le diméthyl sulfoxy de par irradiation sous lumière visible. Les 3-aryl-quinoxalin-2 (1H) -ones différemment fonctionnalisées **212** ont été, ainsi, obtenues (Schéma 75).



Schéma 75.

Les auteurs ont proposé un mécanisme plausible, de formation des quinoxalines 212, illustre schéma 76.

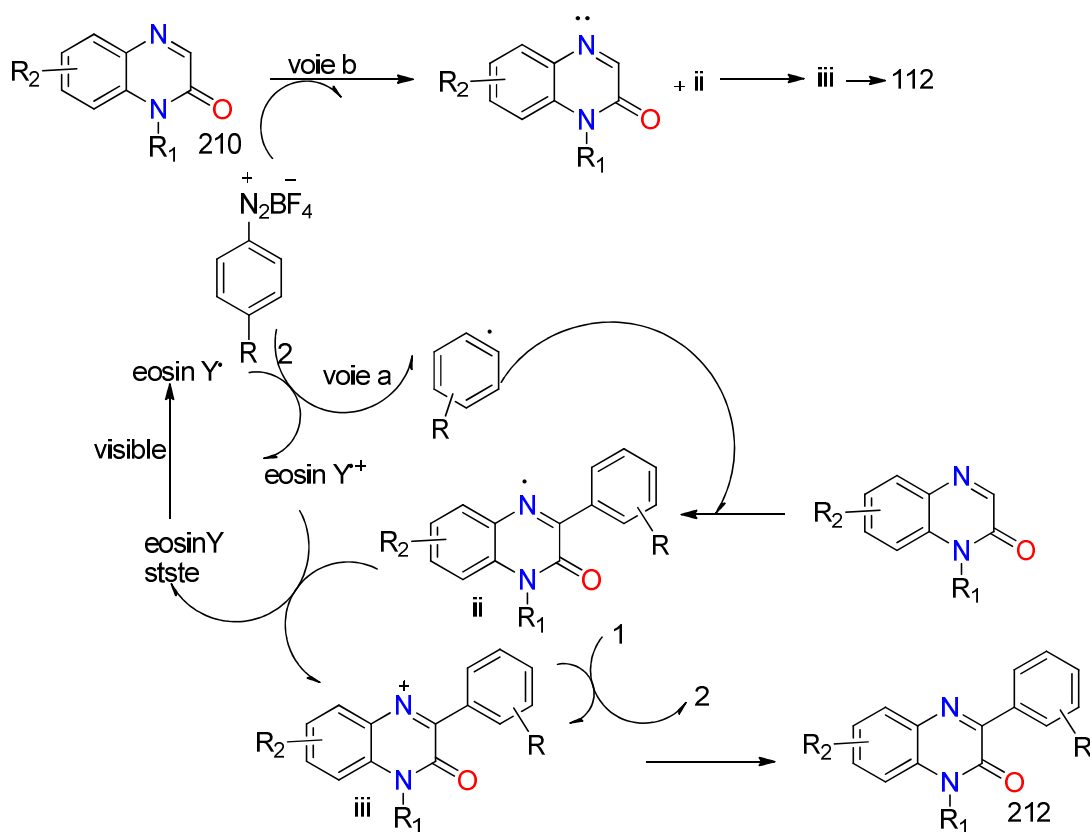


Schéma 76.

### III.5. Réactions d'alkylation

Le 1,3-bis (3-benzoyl-2-oxoquinoxalin-1-ylméthyl) benzène **215** a été obtenu par alkylation de la 3-benzoyl-1H-quinoxaline-2-one **213** avec le 1,3-bis (dibromométhyl) benzène **214**, dans le dioxane à reflux en présence de la potasse (KOH) [82] (Schéma77).

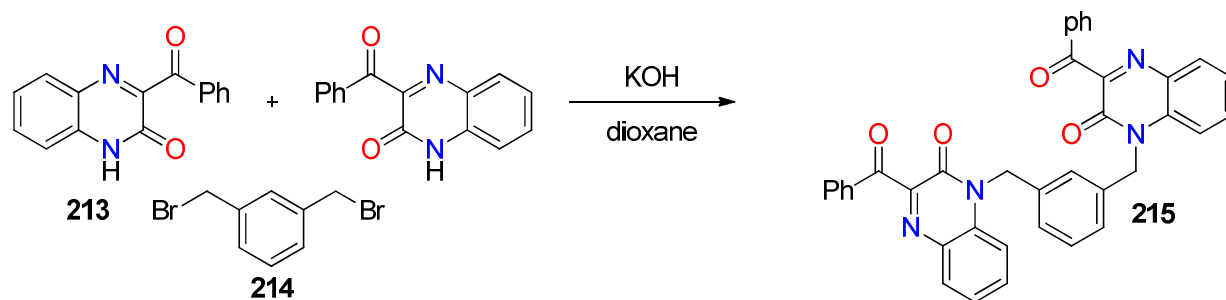


Schéma 77.

Caleb *et al* <sup>[83]</sup> ont préparé des composés de structure 3-(2-(3-méthyl-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)éthyl) oxazolidin-2-one **217** et 3-(2-(3-méthyl-1,2-dihydro-quinoxalin-2-yloxy)éthyl)oxazolidin-2-one **218**, en procédant à l'alkylation de la quinoxaline-2-one **5** par chlorhydrate de bis (dichloro-éthylamine) **216**, en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et du tétra n-butylammonium (BTBA) dans le DMF à reflux (Schéma 78).

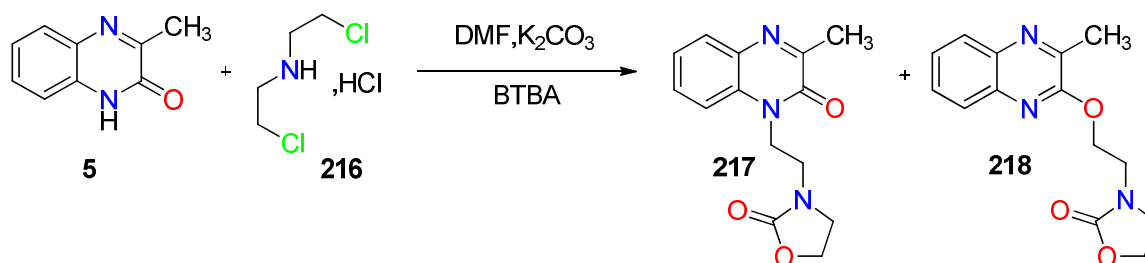


Schéma 78.

La condensation des quinoxalines **5** avec le 5,6-anhydro-1,2-*o*-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucifuranose **219**, dans le DMF à 110°C, en présence du carbonate de potassium et du tétra n-butylammonium (BTBA), pendant 24 heures, conduit aux *o*-glucoquinoxalines **220a-b**, cette réaction met en jeu un réarrangement du 5,6-anhydro-1,2-*o*-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucifuranose en 3,6-anhydro correspondant, qui réagit, préférentiellement, avec l'atome d'oxygène de la fonction lactame de la quinoxaline <sup>[84]</sup>(Schéma 79).

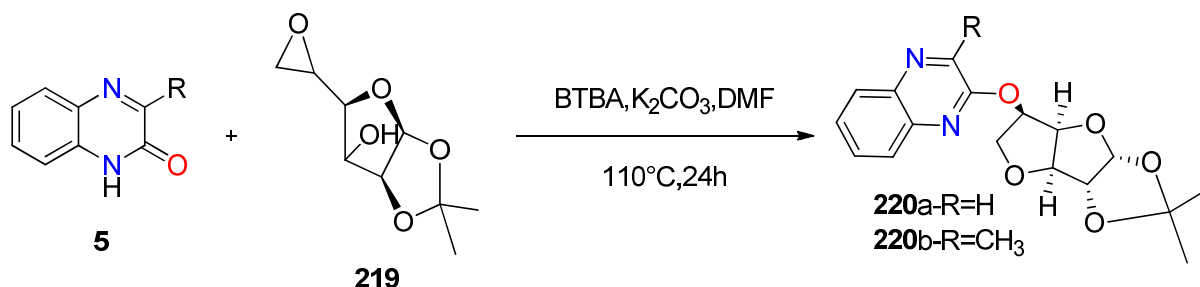


Schéma 79.

Benksim *et al*, <sup>[85]</sup> ont mis au point une méthode de synthèse efficace, permettant d'obtenir des analogues de nucléosides **223** et **224**, à partir de la quinoxaline en faisant réagir les dérivés 1,2-*o*-

sulfonyles de structure gluco- **221** et arabino- **222**, avec la 3-méthylquinoxalin-2-one **5** en présence d'une base faible  $K_2CO_3$  dans le DMF à  $80^\circ C$  (Schéma 80).

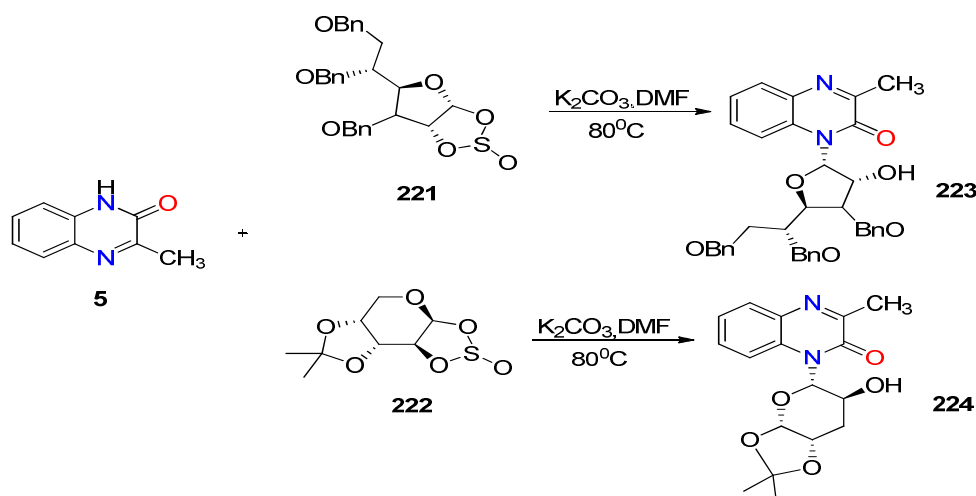


Schéma 80.

### III.6. Synthèse des styrylquinoxalines

La littérature rapporte différentes méthodes pour préparer les styrylquinoxalines. **Ramli et al** <sup>[86]</sup> ont préparé une série de styrylquinoxalines **226a-e**, par condensation à fusion de la 3-méthyl-2(1H)quinoxalin-2-one **5** avec plusieurs aldéhydes aromatiques **225**, cette méthode réalisée, en l'absence de solvant, a permis d'isoler les composés attendus avec de bons rendements variant entre 76% et 85% (Schéma 81).

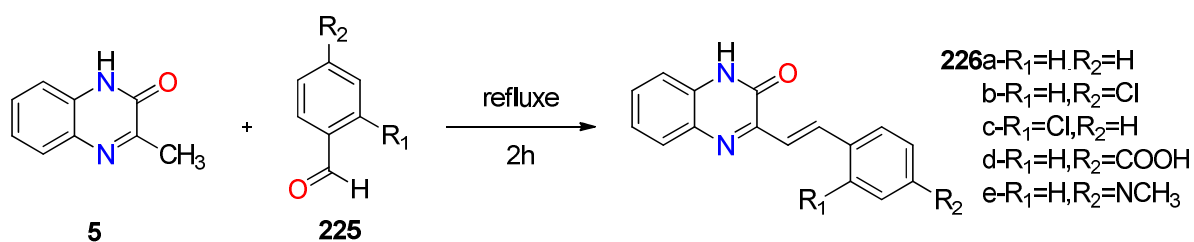
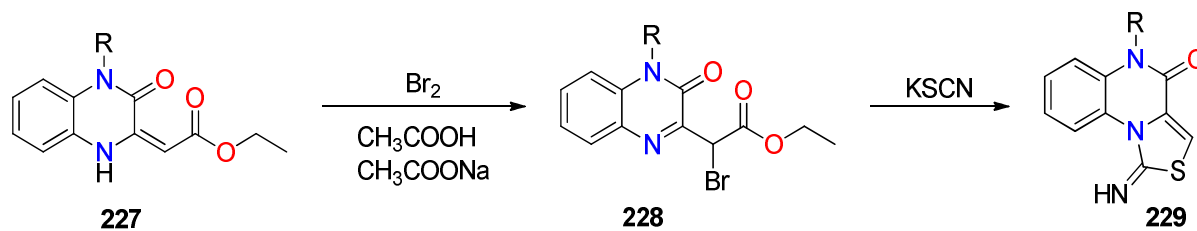


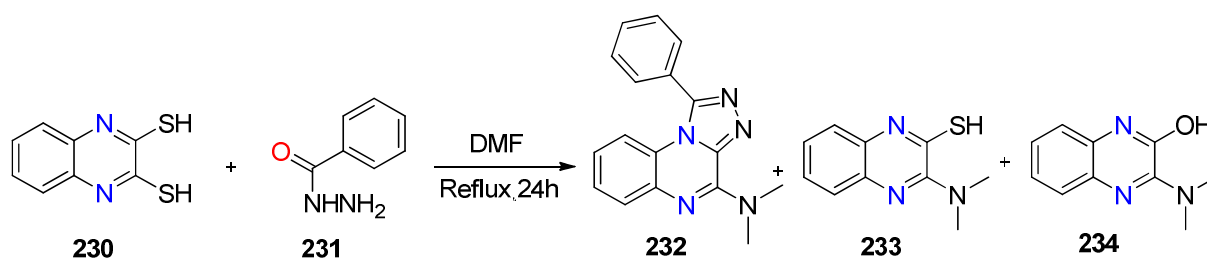
Schéma 81.

### III.7. Réactions de condensation des dérivés de la quinoxaline

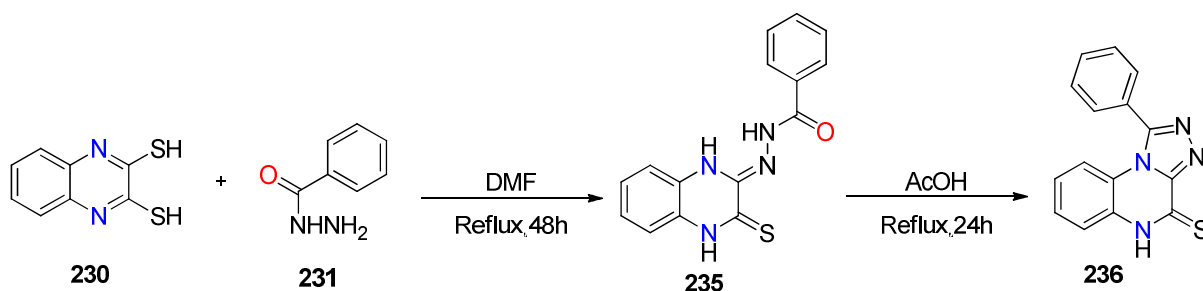
La préparation de systèmes polyhétérocycliques condensés possédant le motif quinoxaline, a fait l'objet de plusieurs études. Une méthode de préparation de dérivés tricycliques de structure thiazoloquinoxaline a été rapportée par **Ferfer et al** <sup>[87]</sup>. La réaction consiste en une bromation de la 1-alkyl-3-(éthoxycarbonylméthylidène) quinoxalin-2-one **227** par le brome en présence de l'acétate de sodium dans l'acide acétique pour former un intermédiaire bromé. Ce dernier subit une cyclisation intramoléculaire en présence du thiocyanate de potassium  $KSCN$  pour conduire aux composés **229** (Schéma 82).



Une méthode intéressante, permettant de préparer un composé polycyclique de structure triazoloquinoxaline **232** a été décrite par **Mustaphi et al** [88]. Il s'agit de la condensation de la quinoxalin-2,3-dithionl **230** avec le benzoylhydrazide **231**, dans le DMF à reflux pendant 24 heures. Des composés quinoxaliniques **233** et **234**, ont été également mis en évidence (Schéma 83).



D'une façon similaire **Zenzoul et al** [89] ont réexaminé cette réaction en utilisant un équivalent de quinoxalin-2,3-dithiol **230** et 2 équivalents de benzoylhydrazide **231** dans le DMF à reflux pendant 48 heures, et obtenu l'hydrazide **235** sous forme de cristaux avec un rendement de 46%, qui subit une cyclisation dans l'acide acétique à reflux pendant 24 heures pour conduire au composé tricyclique **236** avec un rendement de 98% (Schéma 84).



**Keivanloo et al**, ont mis au point un nouveau protocole pour la préparation des dérivés de la pyrrolo [2,3-b] quinoxaline **239**. La condensation d'alcynes monosubstitués **238**, avec la 3-chloro-quinoxaline **237**, en présence de la triphénylphosphine, dodécylsulfate de sodium (*SDS*), d'une quantité

catalytique de  $\text{PdCl}_2$  (5 mol%) et d'une solution aqueuse de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , conduit aux pyrroloquinoxalines **239** avec d'excellents rendements <sup>[90]</sup>(Schéma 85).

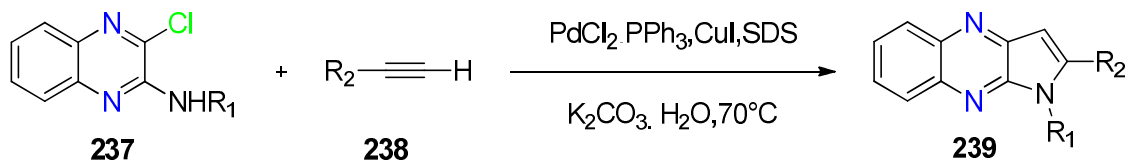


Schéma 85.

**Bakherad et al** ont réalisé la synthèse avec un bon à excellent rendement, la pyrrolo [2,3-b] quinoxaline, selon une réaction multicomposante. Ainsi le benzaldéhyde, le phénylacétylène **241**, l'hydrazine et la 1,2-dichloroquinoxaline **240**, en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre ( $\text{CuI}$ ) et d'une base, conduisent, en une seule étape, à la pyrrolo [2,3-b] quinoxaline **242**<sup>[91]</sup>(Schéma 86).



Schéma 86.

La réaction multicomposants, impliquant le 6-hydroxy-benzo [f] quinoxaline-2,3-dicarbonitrile **243** avec l'aldéhyde aromatique **244**, et l'acide de Meldrum **245**, dans un mélange acétonitrile éthanol (2:1) ou acétonitrile méthanol (2:1) en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine à température ambiante <sup>[92]</sup> conduit aux composés **246** et **247** (Schéma 87).

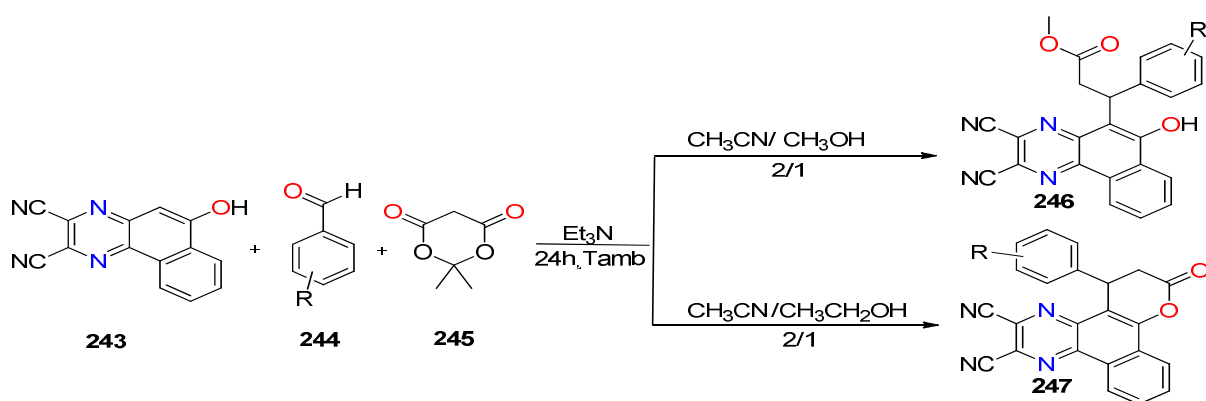


Schéma 87.

Les auteurs ont proposé un mécanisme de formation des composés **246** et **247**, montrant que le méthanol agit également dans cette réaction comme un réactif nucléophile schéma 88.

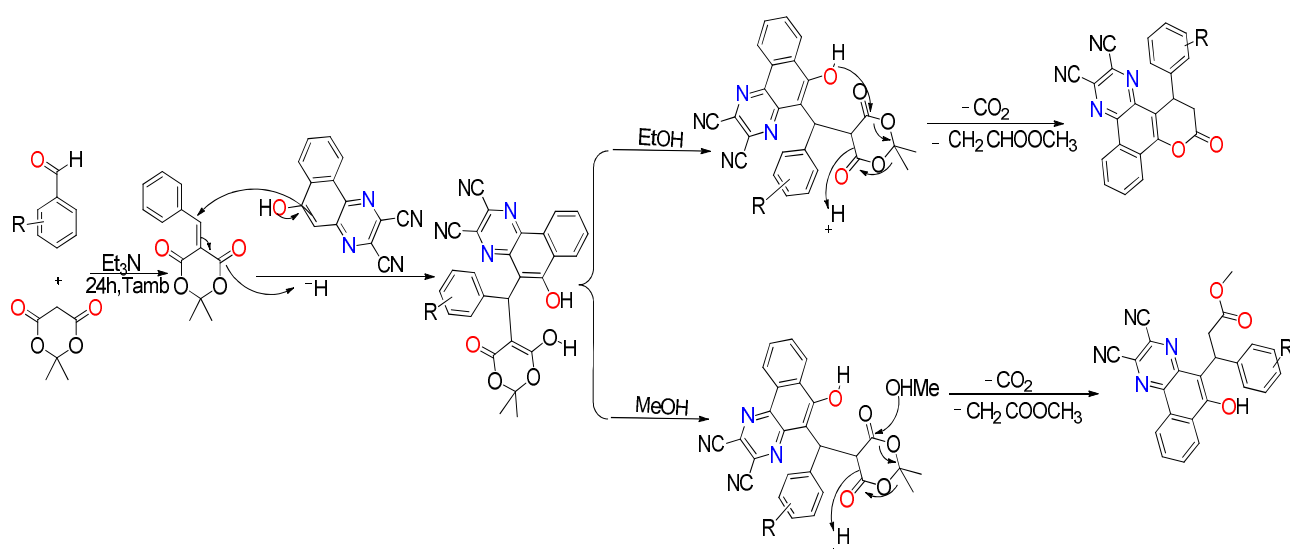


Schéma 88.

De même, la condensation entre du 6-hydroxybenzo-benzo [f] quinoxaline-2,3-dicarbonitrile **243**, avec les aldéhydes **244** et le malononitrile **248**, dans le mélange acétonitrile éthanol en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine à température ambiante, pendant 24 heures<sup>[94]</sup> conduit aux composés **249** (Schéma 89).

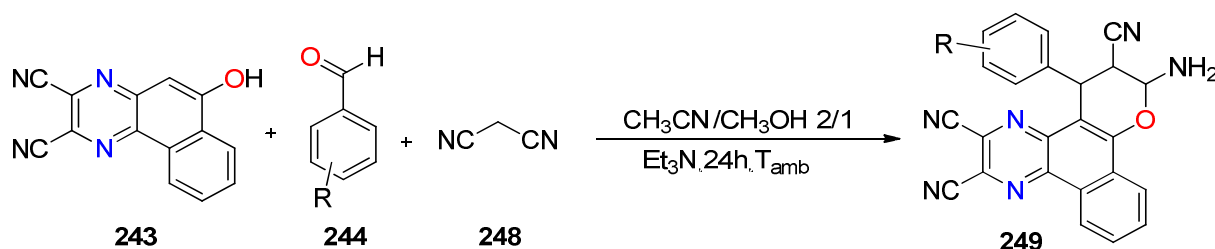


Schéma 89.

Hajri *et al*<sup>[93]</sup> ont décrit récemment, la préparation des pyrido[4,3-b]quinoxalin-1(2H)-ones **253a-h** en deux étapes. Un dérivé de l'acétylène **251**, réagit avec 3-chloro- quinoxaline-2-carboxylate d'éthyle **250**, en présence de la triméthylamine et d'iodure de cuivre (CuI), éthyle 3-(aryléthynyl) quinoxaline-2-carboxylate d'éthyle **252a-h**, ces derniers recondensent avec l'aniline, en présence de l'acide acétique 100°C pendant 2 heures pour donner les composés **254a-h** (Schéma 90).

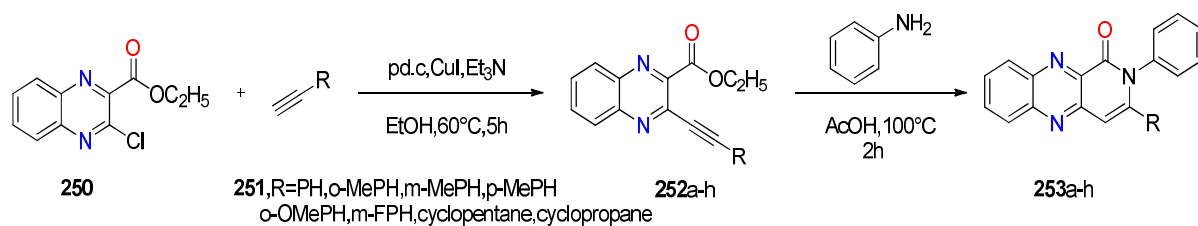


Schéma 90.

Un processus récent a été développé par **Yao et al** pour la préparation de la 2,3-diphénylfuro [3,2-b]-quinoxaline **255**. Cette réaction consiste à traiter la 3-(2-oxo-1,2-diphényléthyl) quinoxalin-2(1H)-one **254**, par un mélange de l'étherate de trifluorure de bore ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ), et de la triéthylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), au reflux du dichlorométhane pendant 30 minutes. Le produit, ainsi obtenu est isolé avec un excellent rendement <sup>[94]</sup>(Schéma 91).

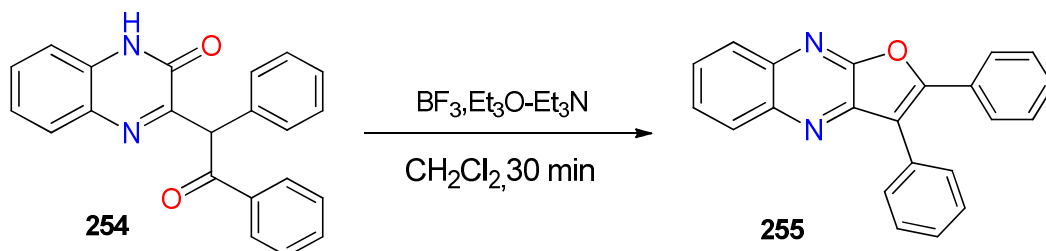


Schéma 91.

Récemment, **Kolli et al** <sup>[95]</sup> ont décrit une méthode de synthèse de thieno [2,3-b] quinoxalines **257**, à partir de la 3-alkynyl-2-chloroquinoxaline **256**, en utilisant l'hydrogénosulfure de sodium dans le *N,N*-Diméthylformamide à  $90^\circ\text{C}$ . Une série de 18 produits ont été obtenus avec des rendements de 62 à 85% dans un temps de réaction relativement court (Schéma 92).

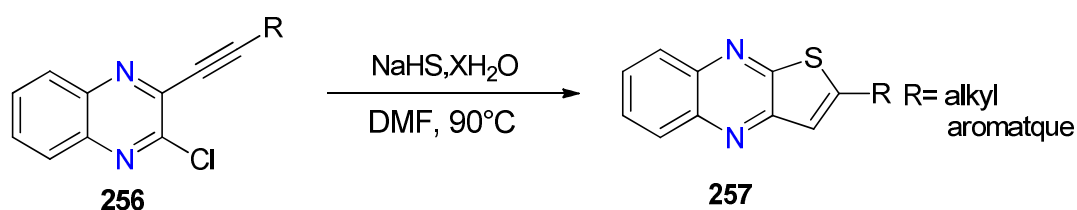


Schéma 92.

La littérature rapporte d'autres travaux concernant l'obtention de quinoxalines accolées à des hétérocycles azotés tels que les dérivés de la 3-benzyl-2-arylthieno [2,3-b] quinoxaline **260**, préparés par **Saoudi et al** <sup>[96]</sup> via une condensation de la 3-méthylquinoxaline-2-thione **258** avec un dérivé, benzaldéhyde **259**, au reflux dans l'éthanol en présence de l'acide sulfurique (Schéma 93).

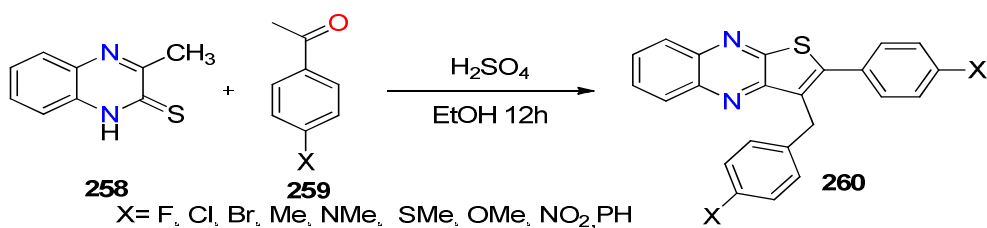


Schéma 93.

Les auteurs ont proposé un mécanisme pour expliquer la formation des composés tricycliques schéma 94

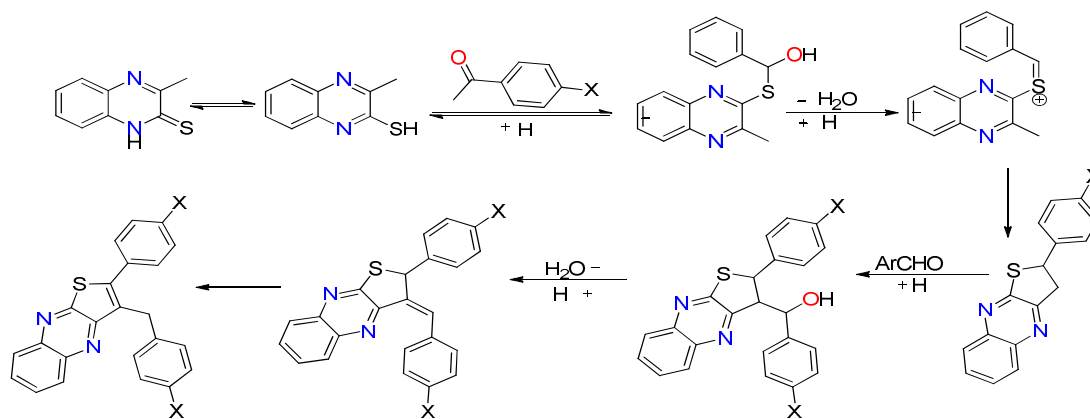


Schéma 94.

Un travail similaire a été effectué par **Ramli et al.**<sup>[87]</sup> concernant la condensation de le 3-méthyl-quinoxaline-2-thione **258**, avec différents dérivés du benzaldéhyde **261**. Les auteurs obtiennent les thienoquinoxalines **262** avec de bons rendements (Schéma 95).

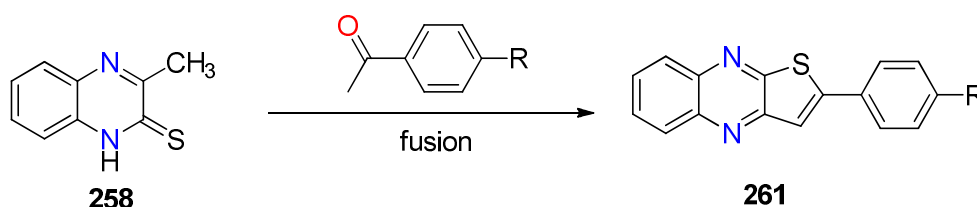


Schéma 95.

Ils ont proposé un mécanisme expliquant la formation de ces composés **261**, illustrées dans le schéma 96.

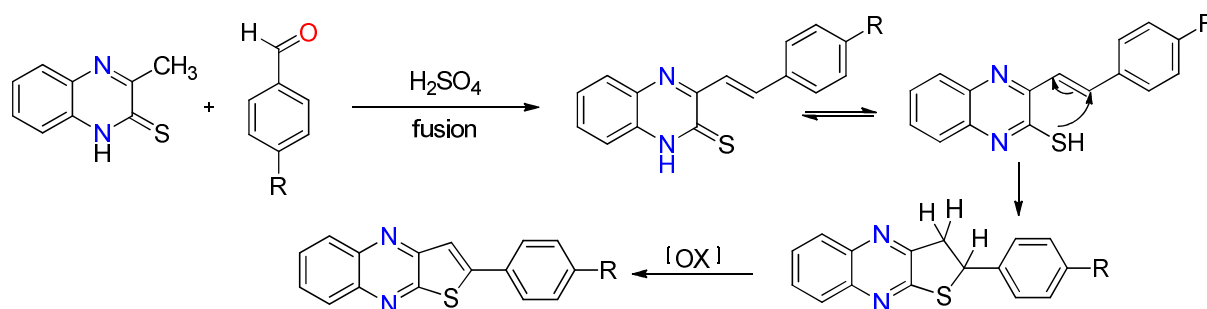


Schéma 96.

Les auteurs ont également montré que la sulfuration par le pentasulfure de phosphore dans la pyridine des 3-styryl-quinoxaline-2-one **262**, conduit directement aux composés tricycliques précédemment préparés<sup>[87]</sup> (Schéma 97).

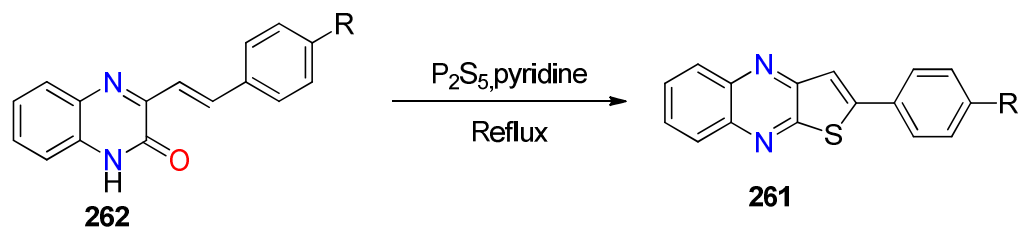


Schéma 97.

Dans même, **Benzeid et al** <sup>[97]</sup> ont également utilisé le réactif de Lawesson dans la réaction de cyclisation de styrylquinoxalines en dihydrothiénoquinoxalines **265a-d**, au reflux du toluène pendant 30 minutes, le produit désiré avec de très bon rendement (Schéma 98).

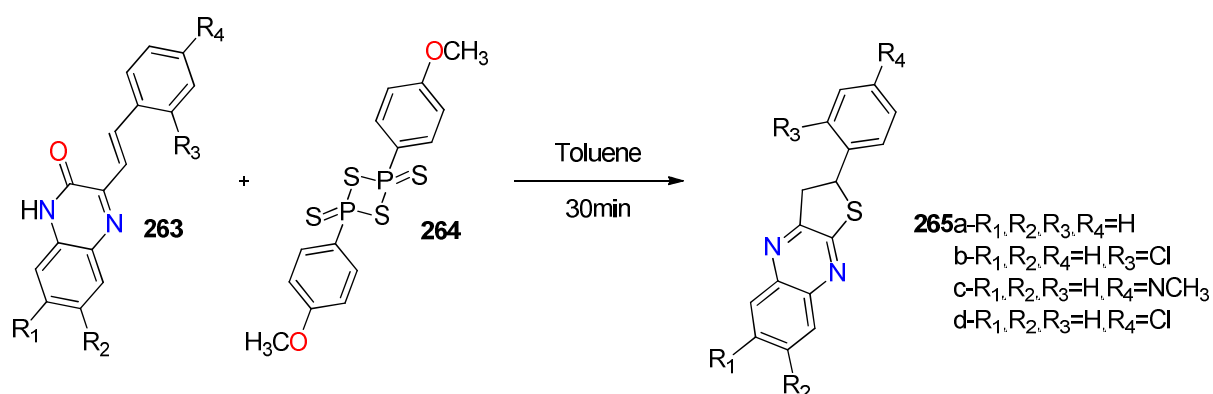


Schéma 98.

**Bakavoli et al** <sup>[98]</sup> ont fait réagir le 2-amino-3-quinoxalinéthiol **266**, avec des composés  $\alpha$ -halogénocarbonylés, **267**, **268**, dans l'acide acétique glacial à reflux, pour préparer les quinoxalines condensées **269** et **270**.

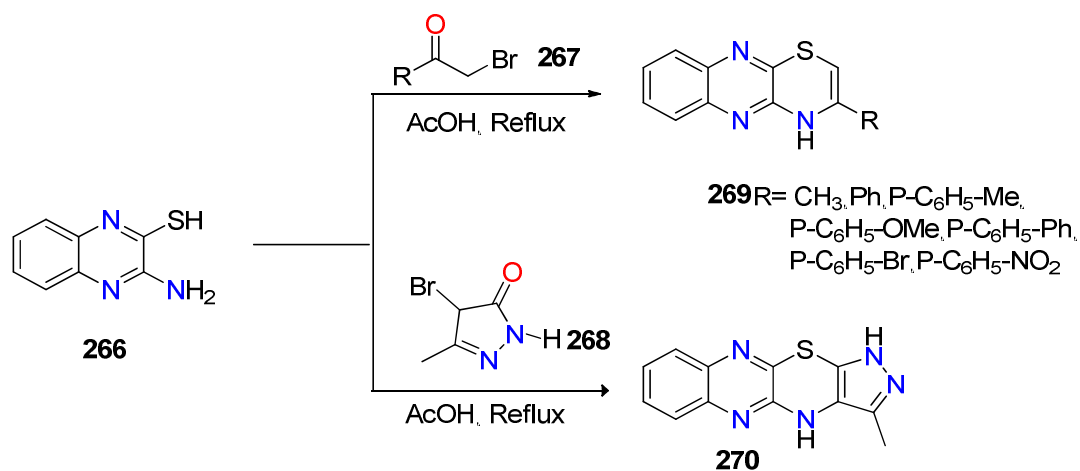
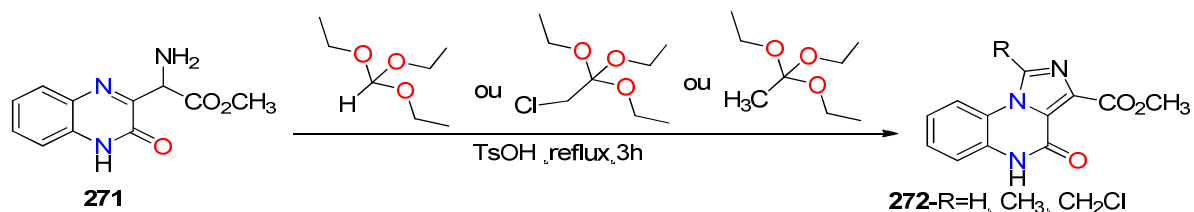


Schéma 99.

**Malamas et al**, ont décrit la synthèse des imidazo [1,5-a]quinoxalin-4-one **272**. Ainsi, la condensation du composé **271** avec l'orthoformiate d'éthyle, l'orthoacétate de triéthyle ou le 2-chloro-

1,1,1-triméthoxyéthane, en présence de l'acide *p*-toluène sulfonique (TsOH) pendant 2-3 heures à reflux, conduit aux imidazoquinoxalines **272**<sup>[99]</sup> (Schéma 100).

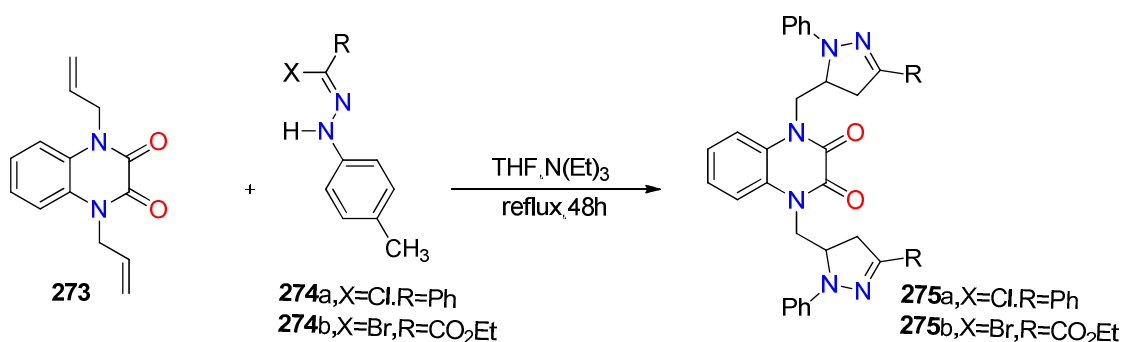


**Schéma 100.**

### III.8. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires

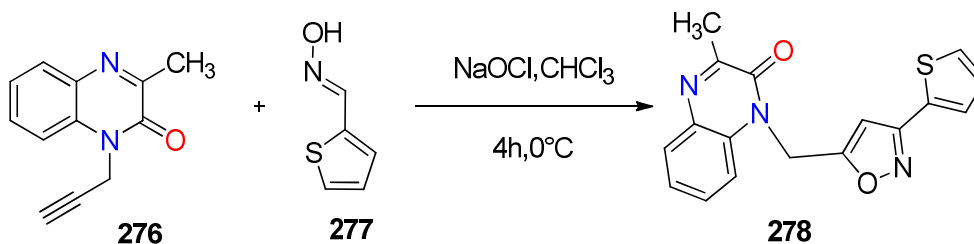
La littérature rapporte plusieurs travaux concernant la synthèse de systèmes hétérocycliques renfermant la quinoxaline-2-one liée à divers noyaux pentagonaux de type isoxazole et 1,2,3-triazole.

**Mustaphi et al**<sup>[23]</sup> a examiné l'action des nitrilimines **274a** et **274b** sur la 1,4-diallyl-quinoxaline-2,3-dione **273**. L'attaque se fait uniquement sur les liaisons allyliques et dans les deux cas, l'auteur isole exclusivement un seul produit **275a** et **275b** (Schéma 101).



**Schéma 101.**

**Ramli et al**, ont étudié l'action de la thiophène-2-carbaldehyde oxime **277** sur 1-pro-pargyl-3-méthylquinoxalin-2-one **276**, en présence un milieu biphasique chloroforme – eau de javel, à une température de 0°C. Cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire conduit au composés **278**<sup>[87]</sup> (Schéma 102).



**Schéma 102.**

### III.9. Réactions de cyclocondensation

Mamedov *et al* ont fait réagir la 3- (2-aryl-2-oxoéthylidène) -3,4-dihydroquinoxalin-2 (IH) -one **279** avec l'*o*-phénylènediamine **1**, en présence de l'hydrazine hydratée (ou la phénylhydrazine), au reflux de l'acide acétique <sup>[100]</sup>, pour obtenir le produit spiro **280**, qui chauffé dans le DMF subit un réarrangement, pour conduire aux benzimidazolylquinoxalines **281** (Schéma 103).

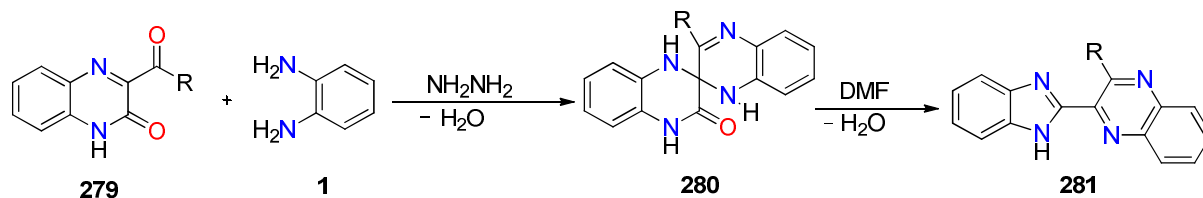


Schéma 103.

Les auteurs ont proposé un mécanisme permettant d'expliquer le réarrangement du composé spiro **280** en composé **281** schéma.104.

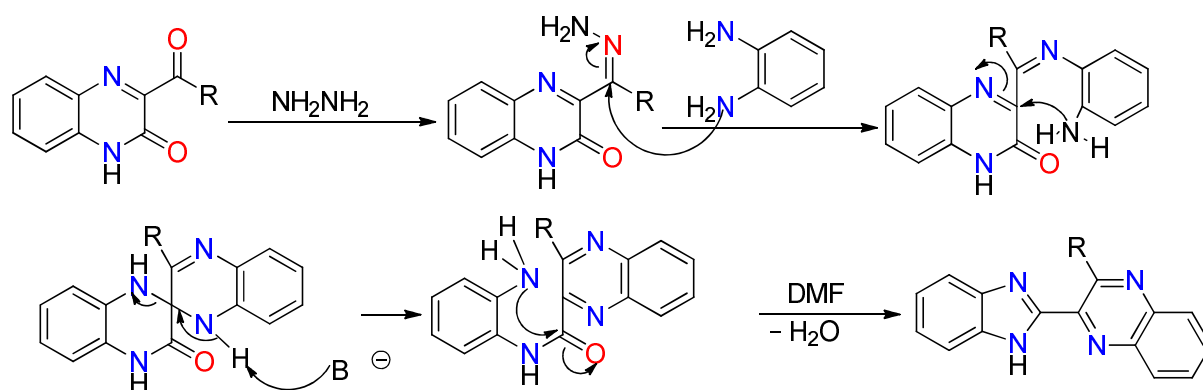


Schéma 104.

Lorsque le composé **282** est amené à réagir avec la diphenylnitrilimine générée à partir du chlorure d'hydrazonoyle **283**, en présence de la triéthylamine, pendant 48 heures *caleb et al* <sup>[101]</sup> ont préparé les spiro-1,3,4-thiadiazoline quinoxalin **284**, issu d'une cycloaddition 1,3-dipolaire sur le groupe thiocarbonyle de la quinoxaline **282** (Schéma105).

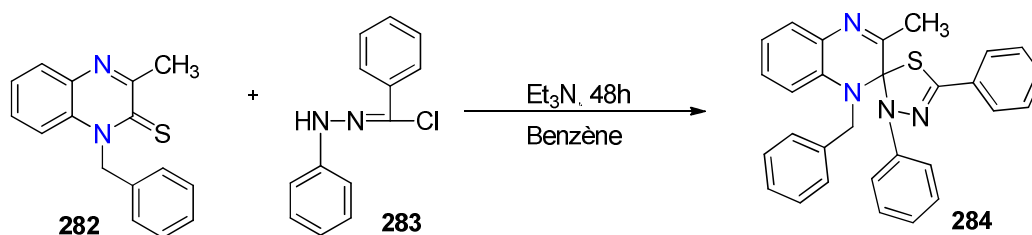


Schéma 105.

Rad *et al* <sup>[102]</sup> ont mis au point la synthèse de nouvelles indéno [1,2-b] quinoxaline lactames spirocycliques **287a-d** et **288a-d**, en utilisant une réaction de Staudinger modifiée, mettant en jeu entre les

dérivés la N-aryl-indéno [1,2-b] quinoxaline-11-imine **285** et divers dérivés de l'acide phénoxyacétique **286**, en présence de la triéthylamine et de chlorure de tosylo dans le chlorure de méthylène à la température ambiante (Schéma106).

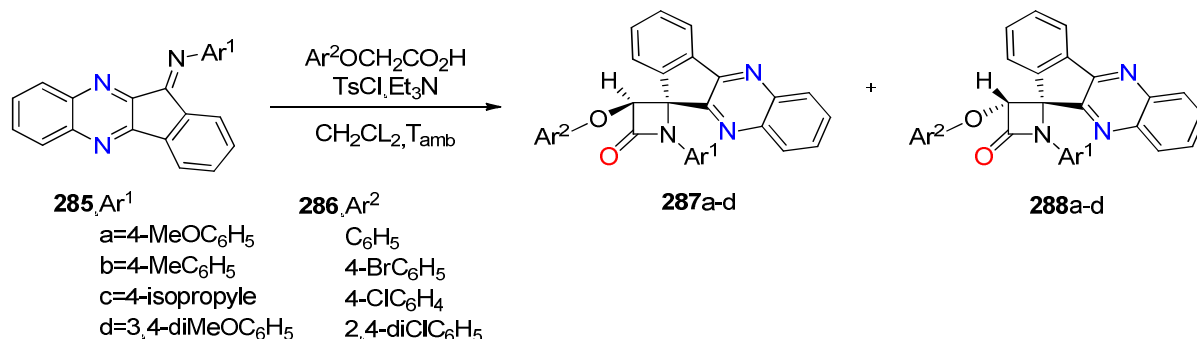


Schéma 106.

### III.10. Réarrangement de dérivés de la quinoxaline

Mamedov *et al* ont développé une stratégie de synthèse de la 2-benzimidazol-2-ylquinolines **290**, en préconisant une approche directe et efficace et mettant en jeu un réarrangement de 3-(b-2-aminostyryl)quinoxaline-2(1H)ones **289**, en milieu acide, au reflux du méthanol et en présence du carbonate de potassium<sup>[103]</sup> (Schéma107).

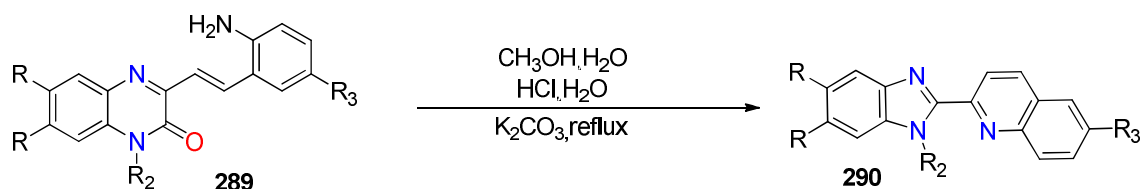


Schéma 107.

Un mécanisme expliquant ces réactions est illustré dans le schéma 108.

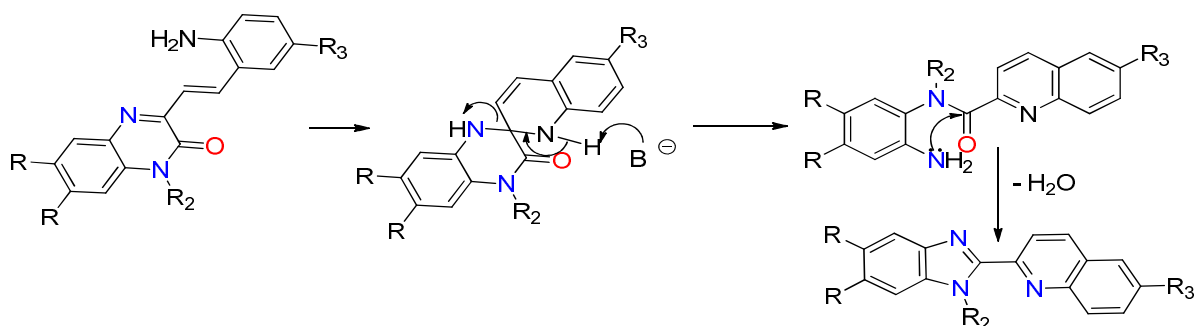


Schéma 108.

La condensation des 3-benzoylquinoxalin-2(1H)-ones **291**, avec des énamines (générées, in situ, à partir d'acétate d'ammonium et de méthylaryl (hétaryl) cétones), a été effectuée au reflux du méthanol pour donner des 1-(pyrrolyl) benzimidazolones substitués **292**<sup>[104]</sup> (Schéma 109).

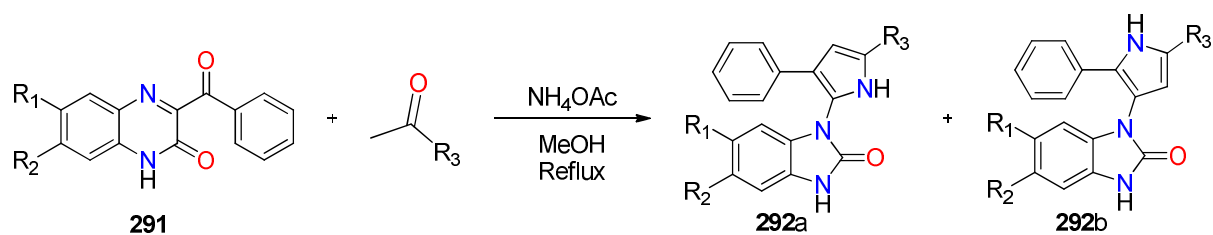


Schéma 109.

Les auteurs ont proposé un mécanisme présent dans le schéma 109, expliquant les formations des 1-(pyrrolyl) benzimidazolones **292**<sup>[104]</sup>.

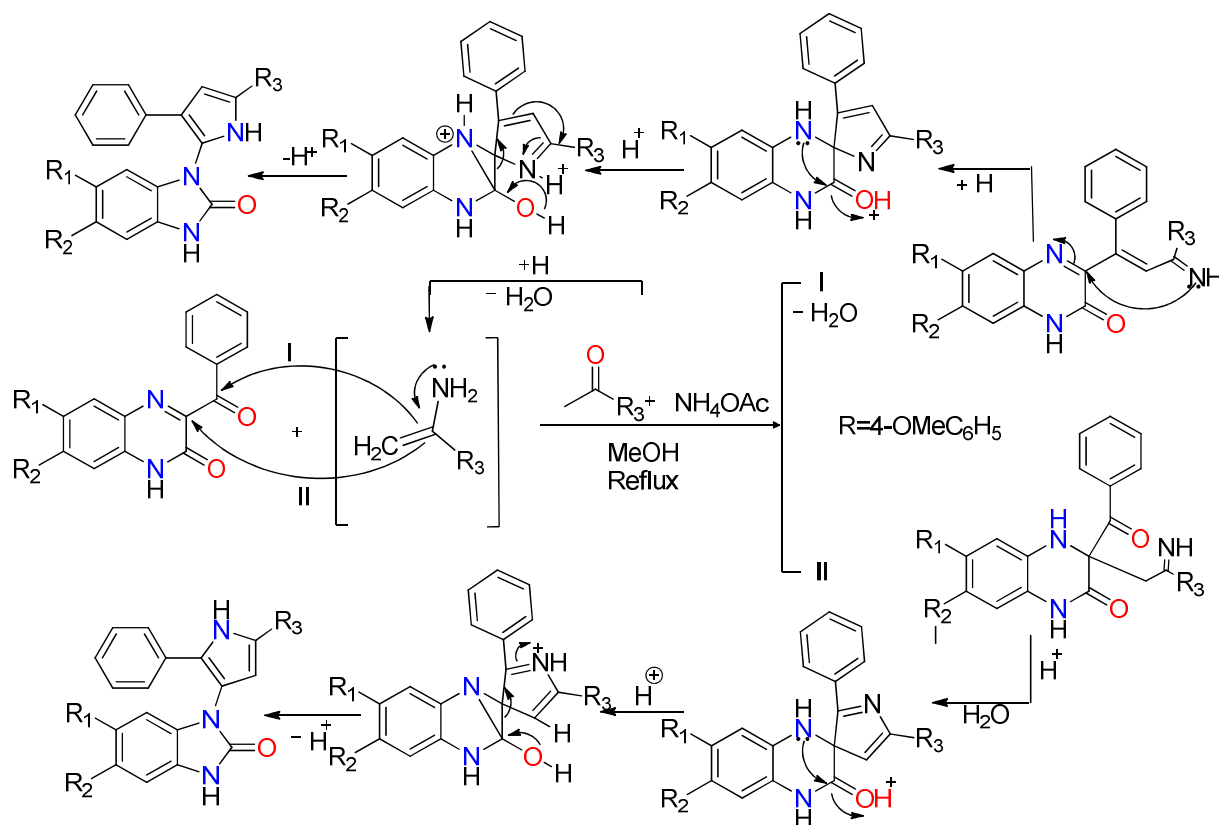


Schéma 110.

En 2017, les mêmes auteurs ont étudié la condensation du 1,3-diacétylbenzène **294** avec une suspension de la 3-benzoylquinoxalin-2(1H)-one **293**, en présence de l'acétate d'ammonium dans le méthanol à reflux, ils ont, ainsi obtenu un mélange 1-(pyrrol-2-yl) benzimidazolones **295** et **296**<sup>[105]</sup>(Schéma 111).

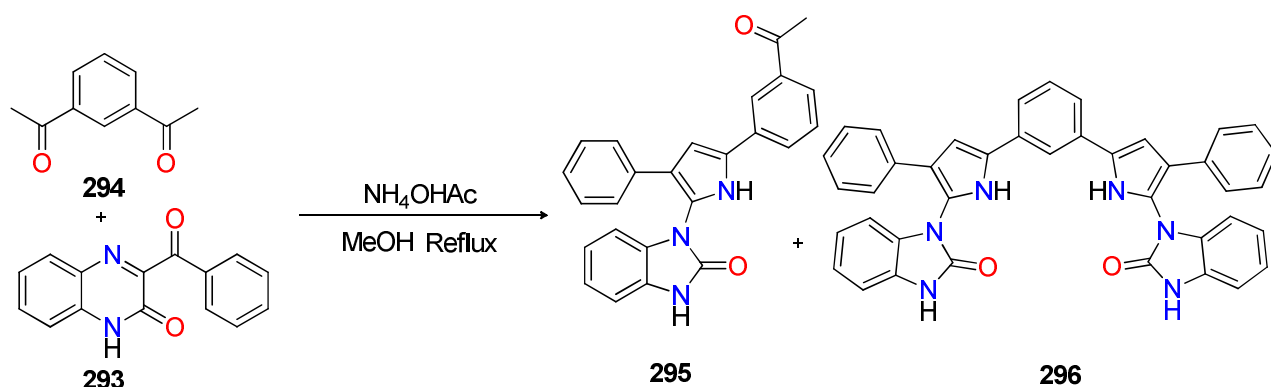


Schéma 111.

### III.11. Propriétés complexantes de dérivés de la quinoxaline

Tarallo *et al.*, ont étudié la complexation des quinoxaline-1,4-N-oxys des 297, par le nitrate de fer et obtenu les complexes de fer correspondants 298<sup>[106]</sup> (Schéma 112).

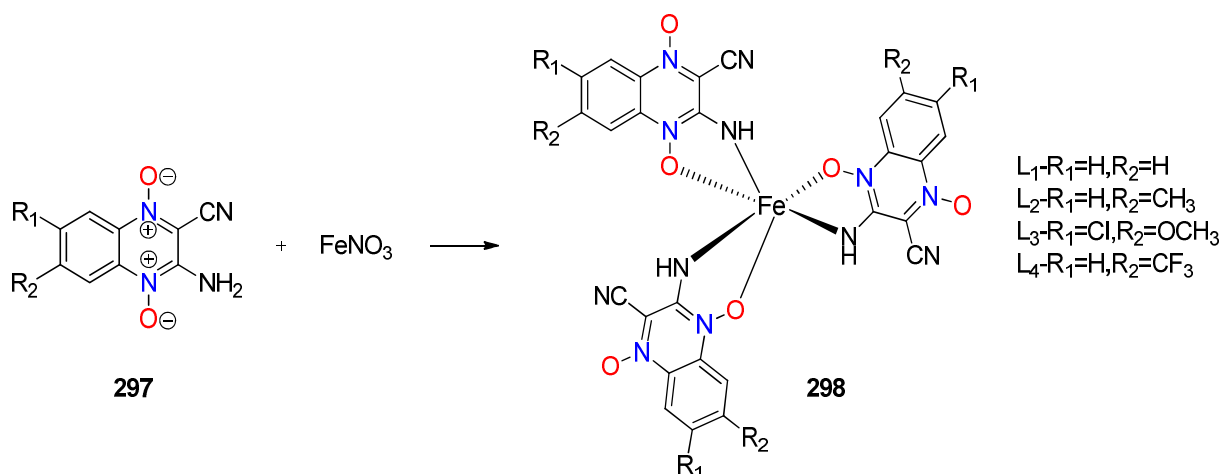


Schéma 112.

Bouanane *et al.*<sup>[107,108]</sup> ont réalisé la condensation de l'acétylacétone avec les 2,3-dihydrino quinoxaline substituées 300 dans le méthanol, et ont obtenu les ligands bispyrazolylquinoxalines des structure 2,3-bis(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)quinoxaline 301a et 2,3-bis(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-6-nitroquinoxaline 301b avec de bons rendements. Six nouveaux complexes de cuivre (II) et de nickel (II) avec les ligands 301a et b ont été isolés et caractérisés. Ces composés agissent comme des ligands bis bidentés neutres *N,N* donneurs d'électrons, et forment des complexes polynucléaires (Schéma 113).

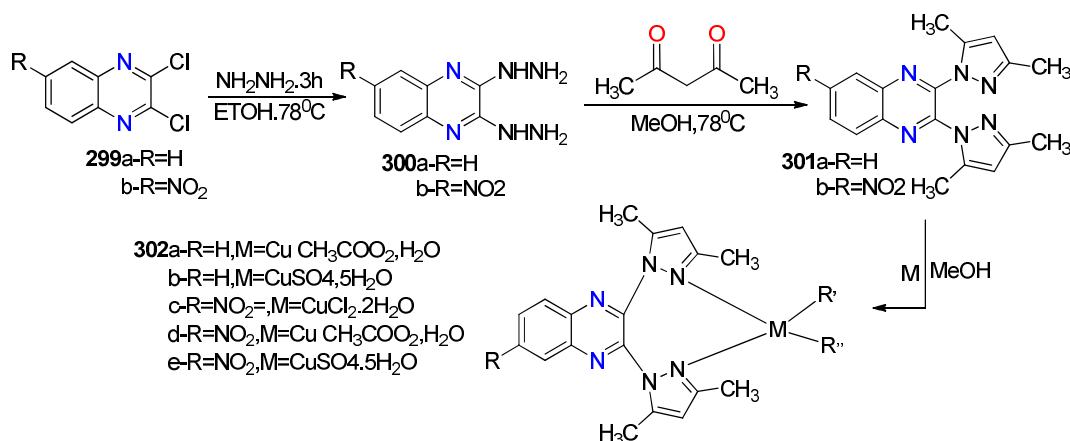


Schéma 113.

#### IV. Intérêt biologiques des dérivés de la quinoxaline

Les dérivés de la quinoxaline constituent une classe de composés hétérocycliques présentant diverses applications dans divers domaines. Ils ont été étudiés de manière intensive pour la synthèse de composés biologiquement actifs allant d'herbicides et de fongicides à des médicaments utilisables en chimie thérapeutique. À titre d'exemple, la quinacilline (Figure 2) est un médicament efficace comme les pénicillines<sup>[109]</sup>. Ces études ont conduit à la découverte d'une grande variété de composés qui sont d'un grand intérêt du point de vue antimicrobien, antifongique, antiviral, anti-inflammatoire et anti-tumoral.

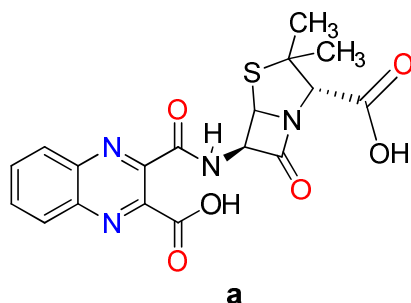
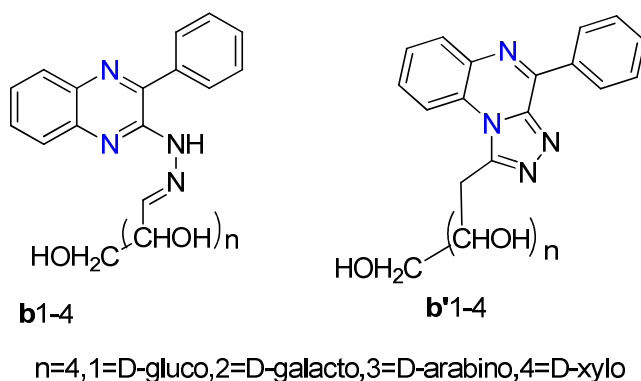


Figure 2.

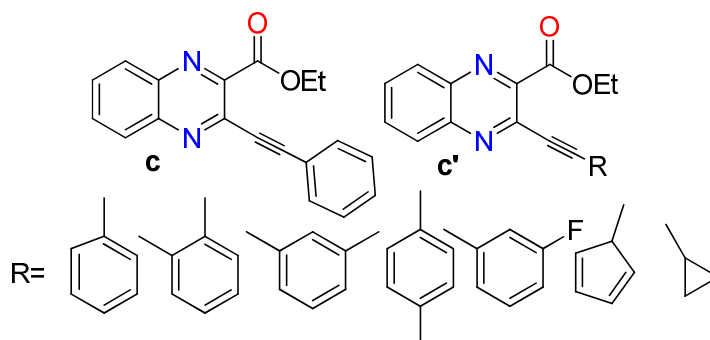
##### IV.1. Activités anticancéreuse

Parmi les dérivés quinoxaliniques synthétisés utilisés, nous citons *N*- (3-phénylquinoxalin-2-yl) hydrazones **b1-4** et leurs analogues acycliques C-nucléosides, le 1- (4-phényl- [1,2,4] triazolo,3-a] quinoxaline-1-yl) alditols **b'1-4** (figure 3) synthétisés par **Tombarry et al.** Les composés **b4** et **b'3** ont été évalués pour leur activité anticancéreuse *in vitro*. Les résultats obtenus, ont révélé que les deux composés présentaient une activité à large spectre non sélective contre toutes les lignées de cellules cancéreuses, à des concentrations comprises entre 10<sup>-6</sup> et 10<sup>-5</sup> M<sup>[110]</sup>.



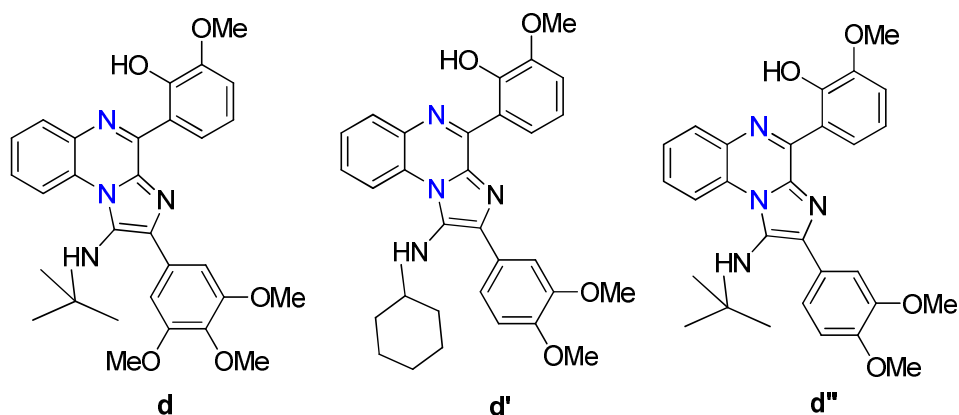
**Figure 3.**

**Hajri et al.**<sup>[95]</sup> ont synthétisé des dérivés du 3- (aryléthynyl) quinoxaline-2-carboxylates d'éthyle **c**, **c'**, présentant des activités antiprolifératives, les dérivés **c** et **c'** (figure 4) se sont révélés les plus cytotoxiques avec une valeur de  $CI_{50}$  de 3,3  $\mu$ M pour les lignées cellulaires A549 et U87-MG.



**Figure 4.**

**Rezaei et al.**<sup>[111]</sup> ont préparé des dérivés de la N-alkyl-2,4-diphénylimidazo [1,2-a] quinoxaline-1-amine, et montré que les composés **d-d''** étaient les plus vis-à-vis actifs de trois lignées de cellules cancéreuses après 24 et 72 heures, avec une valeur de concentration inhibitrice médiane  $CI_{50}$  de 9,77 à 15,84  $\mu$ mol/l contre les cellules K-562 (Figure 5).



**Figure 5.**

#### IV.2. Activité antimicrobienne

Srinivas et al, ont montré que le composé de structure (4,5-dihydro-5-aryl-3 - ((2 - ((2,3-diphénylquinoxalin-6- yl) méthyl) -6H-indolo [2,3-b] quinoxalin-6-yl) méthyl)pyrazol-1-yl) phényl) méthanonée, présente une activité antimicrobienne<sup>[112]</sup>(Figure 6).

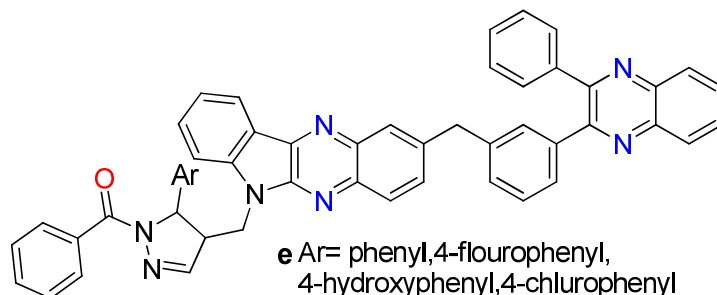


Figure 6.

#### IV.3. Activités anti-inflammatoires

Abu-Hashem et al, ils ont montré que les dérivés de quinoxalines **f**<sub>1</sub>-**f**<sub>4</sub> possèdent de puissantes activités anti-inflammatoires et analgésiques<sup>[113]</sup> (Figure 7).

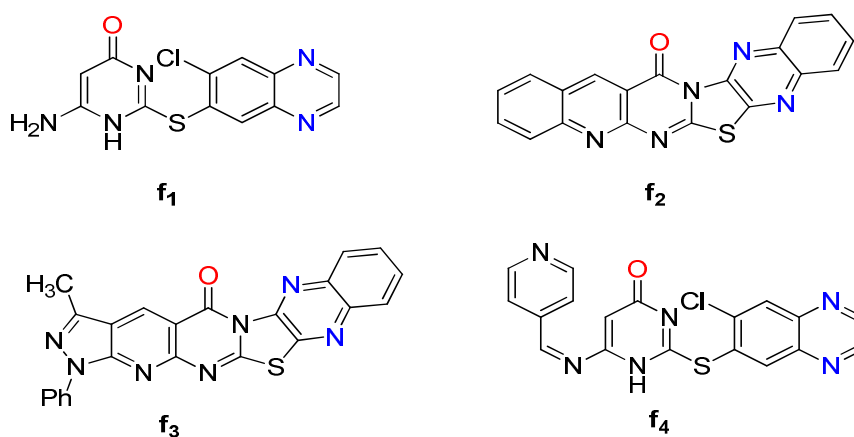


Figure 7.

#### IV.4. Activités antifongiques

L'activité antifongique des 5,6-dihydro-indolo [1,2-a]quinoxalines **g** est mise en évidence contre cinq champignons phytopathogènes (*Fusarium graminearum*, *Pyricularia oryzae*, *Fusarium oxysporum* f.sp. *vasinfectum*, et *Alternaria brassicae*)<sup>[114]</sup>(Figure 8).

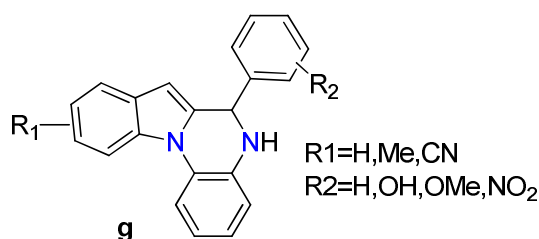
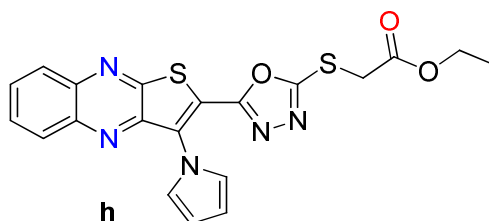


Figure 8.

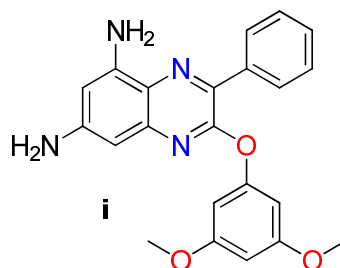
**Geies et al.** ont rapporté que le dérivé 2-((5-(3-(pyrrol-1-yl) thiéno [2,3-*b*]quinoxalin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thio acétate d'éthyle, présente une activité antifongique <sup>[115]</sup>. (Figure 9).



**Figure 9.**

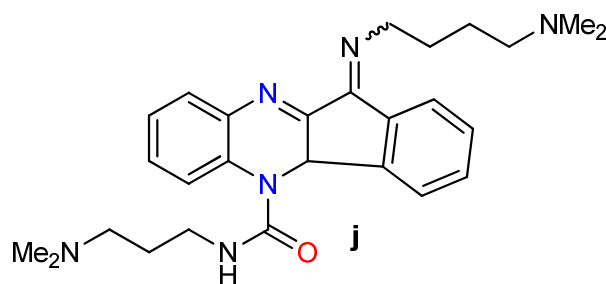
#### IV.5. Activités antitumorales

**Corona et al.**,<sup>[116]</sup> ont montré que la 5,7-diamino-3-phényl-2-[(3,5 diméthoxy) phénoxy] quinoxaline **i** possède une activité antitumorale, *in vitro*, vis-à-vis de plusieurs types de tumeurs (Figure 10).



**Figure 10.**

**Chih-Hua al.**,<sup>[117]</sup> ont montré que le 11- (3-(diméthylamino) propoxyimino) -N- (3-(diméthylamino) propyl) -11H-indéno [1,2-*b*] quinoxaline-6-carboxamide **j**, est d'une activité inhibitrice de la topoisomérase-1 et de la topoisomérase-2 (Figure 11).



**Figure 11.**

#### IV.6. Activités anticonvulsivantes

**Elkaeed et al.**, ont montré que la quinoxaline **k**, présente une propriété anticonvulsivante très intéressante<sup>[118]</sup> (Figure 12).

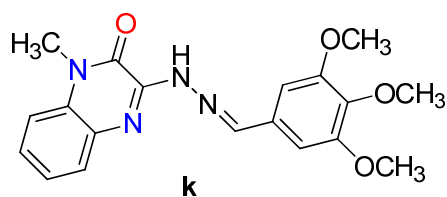


Figure 12.

**Eslam et al.**, ont préparé différentes quinoxaline-2,3-diones : le 6-isocyano-7 nitroquinox- aline-2,3 (1H, 4H) -dione **I<sub>1</sub>**, 6,7-dinitroquinoxaline-2,3 (1H, 4H) -dione **I<sub>2</sub>** et le 6- (1Himidazol-1-yl) -7-nitroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione **I<sub>3</sub>** qui ont montré une excellente activité anticonvulsivante <sup>[119]</sup>. **Alswah et al.**, ont rapporté que le 1- (2 - ([1,2,4] triazolo [4,3-a] quinoxaline-4-ylthio) acétyl) -4-cyclohexylsemicarbazide **I<sub>4</sub>** et le 1- (2 - ([1,2,4] triazolo [4,3- un] quinoxaline-4-ylthio) acétyl) -4-phényle semicarbazide **I<sub>5</sub>** possèdent une excellente et remarquable activité anticonvulsivante dû à la présence de substituant en position 4 du système hétérocyclique condensé dérivant de la quinoxaline <sup>[120]</sup>(Figure 13).

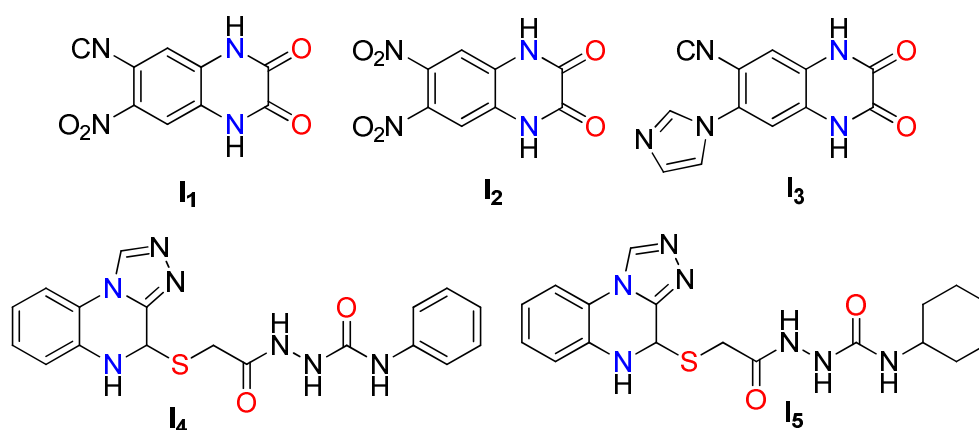


Figure 13.

#### IV.7. Activités anti-trypanosomiques

De nouveaux dérivés de la quinoxaline 1, 4-di-N-oxyle (Figure 14) ont été préparés **Silanes et al.** <sup>[121]</sup> évalués contre les épimastigotes de *trypanosoma cruzi*. Les composés **m<sub>1-3</sub>** se sont avérés plus puissants que les médicaments de référence, le nifurtimox et le benznidazole ( $IC_{50} < 1,5$  mM).

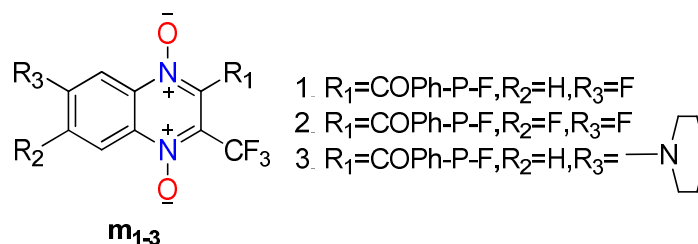
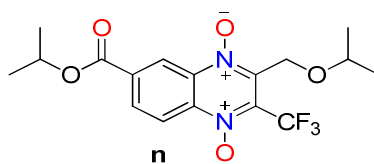


Figure 14.

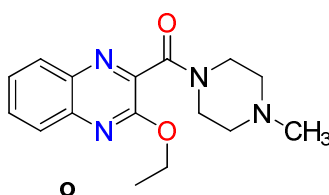
**Chacon et al.**,<sup>[122]</sup> ont évalué l'activité *in vitro* de dérivés de 7-quinoxaline 1,4-di-N-oxyde carboxylate d'isopropyle contre les épimastigotes et les trypanomastigotes de *Trypanosoma cruzi*. Le composé **n** a montré une activité trypanocide meilleure que les références le nifurtimox et le benznidazole. Une étude structure activité relative aux composés évalués a montré que les composés ayant un groupe trifluorométhyle en position 3, ont une meilleure efficacité que les composés possédant un groupe méthyle (Figure 15).



**Figure 15.**

#### IV.8. Activités antidépresseives

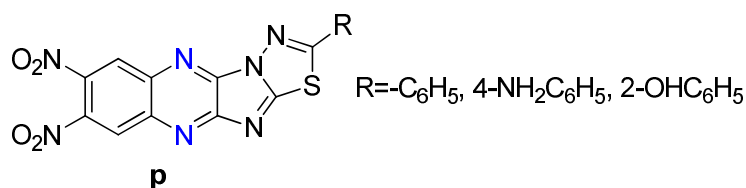
**Mahesh et al.**, ont mis au point une série de 3-éthoxyquinoxalin-2-carboxamides. L'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> a été évalué dans une préparation de plexus myentérique de muscle longitudinal provenant d'iléon de cobaye contre le 5-HT<sub>3</sub> agoniste et le 2-méthyl-5-HT. Le composé (3-éthoxyquinoxalin-2-yl) (4-méthylpipérazin-1-yl) **o** méthanoné s'est avéré être, le composé le plus actif<sup>[123]</sup>.



**Figure 16.**

#### IV.9. Activités antibactériennes

En 2016, **Teja et al.**<sup>[124]</sup> ont synthétisé et évalué des 1,3,4-thiadiazolo [2', 3': 2,3] imidazo [4,5-b] quinoxalines (Figure 17) et leurs activités antibactériennes contre des bactéries à Gram positif (*S. aureus* et *B. cereus* et les bactéries à Gram négatif *coli*, *P. aeruginosa*). Certains composés se sont avérés avoir une bonne activité antibactérienne et antifongique. Il a été montré que des composés comme noyau un cycle phényle non substitué ou porteur de groupes donneurs d'électrons possèdent une meilleure activité par rapport à ceux contenant un cycle phényle porteur de groupes électro-attractifs.



**Figure 17.**

Des dérivés de structure spiro [thiadiazolinequinoxaline], ont été évalués pour leurs propriétés antibactériennes, qui se sont avérées intéressantes<sup>[122]</sup>.

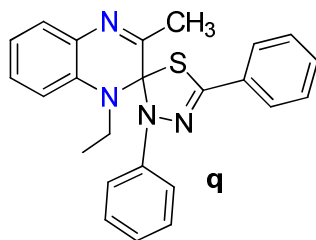


Figure 18.

#### IV.10. Activités antituberculeuses

En 2016, **Yuan et al.**<sup>[125]</sup> ont préparé des dérivés de la quinoxaline 1, 4-di-*N*-oxyde **r** et ont montré que, ils possèdent des activités anti-tuberculeuses.

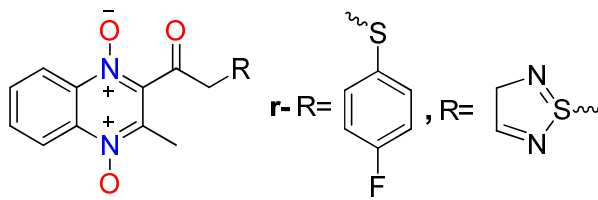


Figure 19.

**Ramalingam et al.**, ont montré que des dérivés de la quinoxaline-2,3 (1H, 4H) -dione présentent des activités antituberculeuses contre les mycobactéries tuberculeuses, les composés illustrés (Figure 20) se sont avérés, les plus efficaces<sup>[126]</sup>.

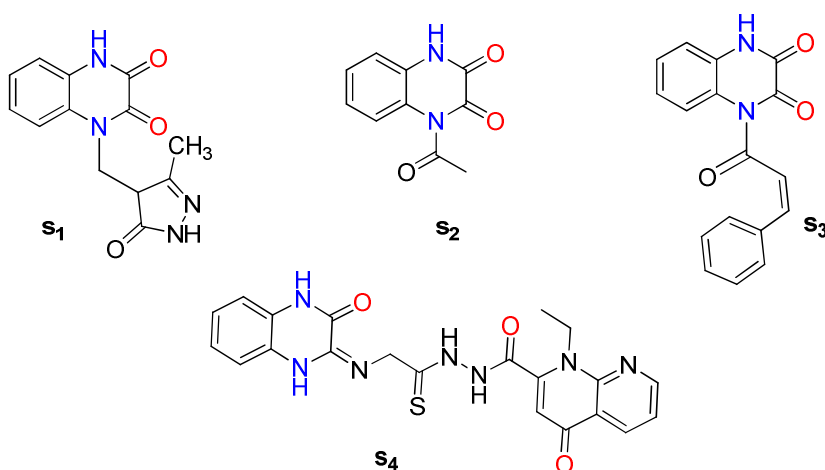
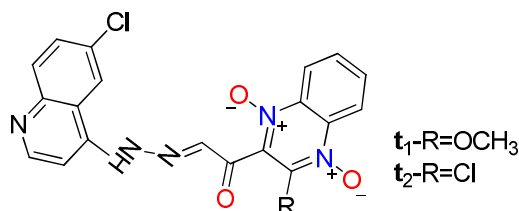


Figure 20.

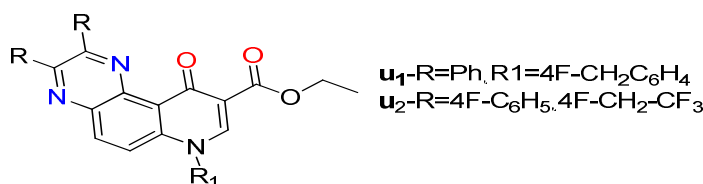
#### IV.11. Activités antimalariales

**Quiliano et al.**, ont préparée de nouveaux dérivés de quinoxaline-1,4-di-N-oxydes, qui ont été contre la souche sensible à la chloroquine (3D7) et la souche multirésistante FCR-3 de *Plasmodium falciparum*. Les composés **t**<sub>1,2</sub> ont été identifiés comme étant les plus actifs<sup>[127]</sup>.



**Figure 21.**

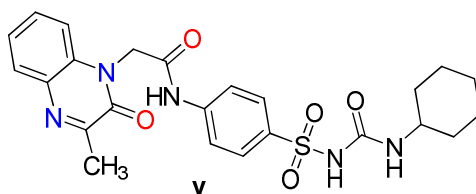
Une série de nouveaux dérivés de la *N*-alkyl dihydro pyrido quinoxaline ont été préparés en utilisant la réaction de Gould – Jacobs par **Shekhar et al.**, et évalués pour leurs activités antimalariale *in vitro* contre les souches sensibles à la chloroquine (3D7) et aux médicaments résistants (Dd2) de *Plasmodium falciparum*. Les composés **u**<sub>1</sub> et **u**<sub>2</sub> (Figure 22) se sont révélés être 3,3 à 7,4 fois plus puissants que la ciprofloxacine, à la fois contre les parasites souches. Les résultats obtenus sont indiqués que la présence des groupes trifluoroéthyle et fluorobenzyle en position 1 du motif pyridine confère aux composés, offrent une activité antimalariale correspondante optimale<sup>[128]</sup>.



**Figure 22.**

#### IV.12. Activités antidiabétiques

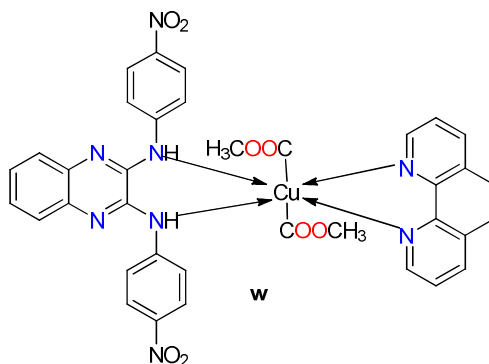
En 2017, **Eissa et al.**<sup>[129]</sup> ont préparé et évalué des dérivés de la quinoxaline, en tant que, anti-hyperglycémiques. Le dérivé 1-cyclohexyl-3-(4-(2-(3-méthyl-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)) acétamido) phénylesulfonyl) urée **v** présentait la meilleure activité antihyperglycémique avec une diminution de la glycémie de 50,58% et se lie au PPAR $\gamma$  avec une CI50 = 0,482  $\mu$ M, ils ont montré également une bonne activité, sécrétion de l'insuline avec une CE50 = 0,92  $\mu$ M.



**Figure 23.**

#### IV.13. Activités antioxydantes

**Dhanaraj et al.**, ont étudié la complexation de la (4-nitrophényl) quinoxaline-2,3-diamine par les métaux de transition, en présence de la phénanthroline Co (II), Ni (II), Cu (II), ils ont montré que le complexe de cuivre (II) **w** présente une activité antioxydante accrue, lorsque la concentration du composé augmentait, ainsi, que l'activité antioxydante dépend de la dose utilisée <sup>[130]</sup>.



**Figure 24.**

#### V. Conclusion

Dans cette mise au point, nous avons présenté les méthodes de synthèse des dérivés de la quinoxaline. Comme matières premières, les différents auteurs ont utilisé en particulier *o*-phénylédiamines. Les dérivés de l'oxirane qui interviennent comme réactifs nucléophiles qui se condensent avec divers réactifs électrophiles à l'instar des composés mono carbonylé,  $\alpha$ -dicarbonylés et  $\beta$ -dicarbonylés. Les réactions ont été réalisées sous chauffage conventionnelle ou sous irradiation microondes. Les réactions multicomposants ont été également employées. Les dérivés de la quinoxaline ont été également préparés selon des réarrangements des 1,5-benzodiazépines, de sels hétérocycles et d'autres quinoxalines substituées en positions 2 et (ou) 3. Les dérivés de la quinoxaline réagissent avec divers réactifs permettant d'affecter les différentes positions du système bicyclique. Enfin la littérature met en évidence les propriétés biologiques des dérivés de la quinoxaline. Ainsi les composés présentent une richesse exceptionnelle tout du point de vue synthèse, réactivité et propriétés biologiques.

**Chapitre II : Étude de la réactivité de la 3-phénylquinoxalin-2-  
one et de la 3-(éthoxycarbonylméthylidène) -2-oxo-  
quinoxaline**

## I. Synthèses des quinoxaline-2-ones

Différentes réactions de synthèse des dérivés de la quinoxalin-2-one ont été rapportées par la littérature. Nous nous contentons dans ce paragraphe de citer quelques synthèses de quinoxalines de structures 3-phénylquinoxalin-2-one, et la 3-(éthoxycarbonyl méthylidène) -2-oxo-quinoxaline.

**Gris, et al** <sup>[21]</sup> ont synthétisé des dérivés de la quinoxalin-2-one **304** par condensation de l'*o*-phénylènediamine **1** avec divers  $\alpha$ -cétoacides (acide 2-oxopropanoïque) **303**, en utilisant une catalyse enzymatique sous irradiation micro-ondes (Schéma 114).

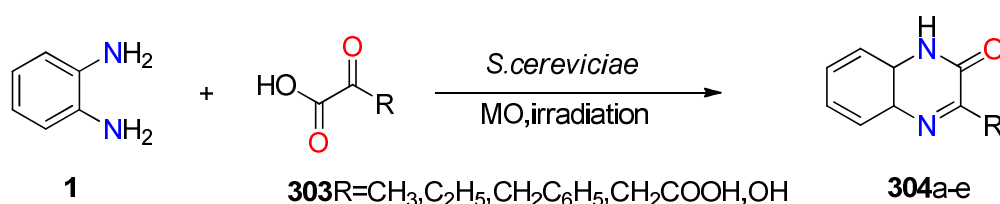


Schéma 114.

**El Janatilet al** <sup>[131]</sup> ont réalisées des réactions de cyclocondensation utilisant comme précurseurs les dérivés de l'*o*-phénylènediamine. Ainsi, la 6-chloroquinoxaline-2,3(1H, 4H)-dione **307** a été obtenue par condensation de la 4-Chloro-*o*-phénylènediamine **305**, avec l'acide oxalique au reflux dans une solution aqueuse hydrochloré (Schéma 115).

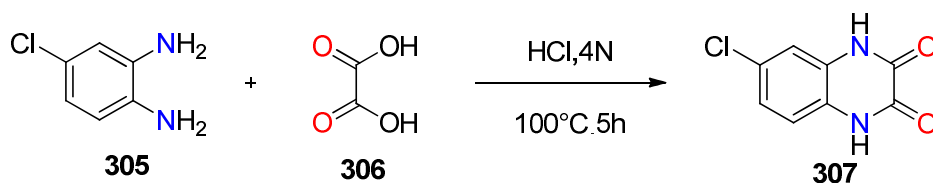


Schéma 115.

La littérature rapporte un certain nombre de publications à la synthèse de la 3-méthylquinoxaline <sup>[132,133]</sup>, la 3-phénylquinoxaline <sup>[134-135]</sup>, et 3-(éthoxy carbonyl méthylidène) -2-oxo quinoxaline.

Pour notre part, nous avons utilisé la méthode de Krishnan <sup>[136]</sup> pour préparer des dérivés de la quinoxaline-2-ones en adoptant deux voies :

Selon la voie 1, la condensation de l'*o*-phénylènediamine avec l'acide pyruvique dissous dans l'eau à température ambiante pendant 10 minutes permet d'obtenir la 3-méthylquinoxaline, lorsque l'agent de cyclisation est l'acide glyoxalique, dans les mêmes conditions, la 3-phénylquinoxaline est isolée.

Selon la voie 2, l'*o*-phénylènediamine réagit avec le pyruvate d'éthyle dissous dans un mélange (H<sub>2</sub>O-HCl 5.5N) à température ambiante pendant 15 minutes, pour donner la 3-méthylquinoxaline. L'utilisation du phénylglyoxalate d'éthyle dans les mêmes conditions, permet d'obtenir la 3-phénylquinoxalin-2-one (Schéma 116).

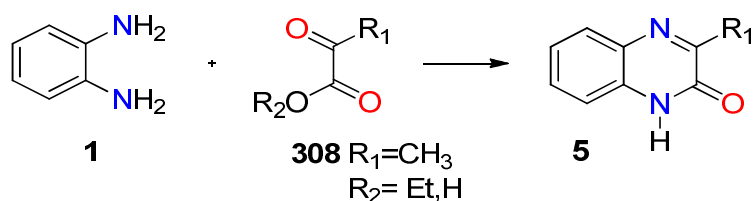


Schéma 116.

Nous avons également mis au point la synthèse de la 3-phénylquinoxalin-2-one en faisant réagir l'*o*-phénylènediamine avec l'acide glyoxalique ou le phénylglyoxalate d'éthyle dans l'éthanol, à température ambiante pendant 30 minutes, ou au reflux de l'éthanol pendant seulement 5 minutes. La 3-phénylquinoxaline formée précipite sous forme de cristaux jaunes<sup>[137]</sup> (Schéma 117).

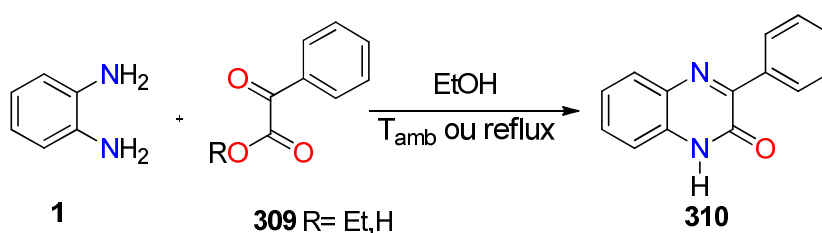


Schéma 117.

De même, nous avons préparé le 2-(3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl) acétate d'éthyle **311** par la condensation de l'*o*-phénylènediamine avec l'acétylène dicarboxylate d'éthyle **58**, dans l'éthanol pendant 30 minutes, il est à noter que le composé **311**, peut se présenter sous deux formes tautomères (Schéma 118).

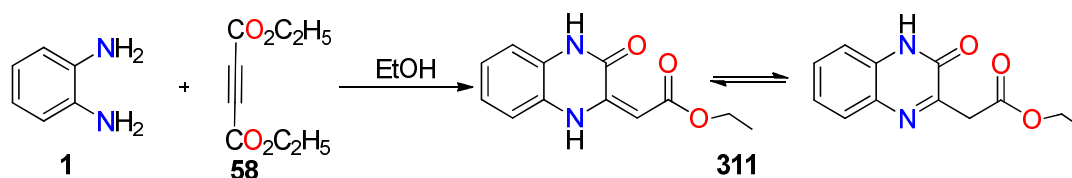
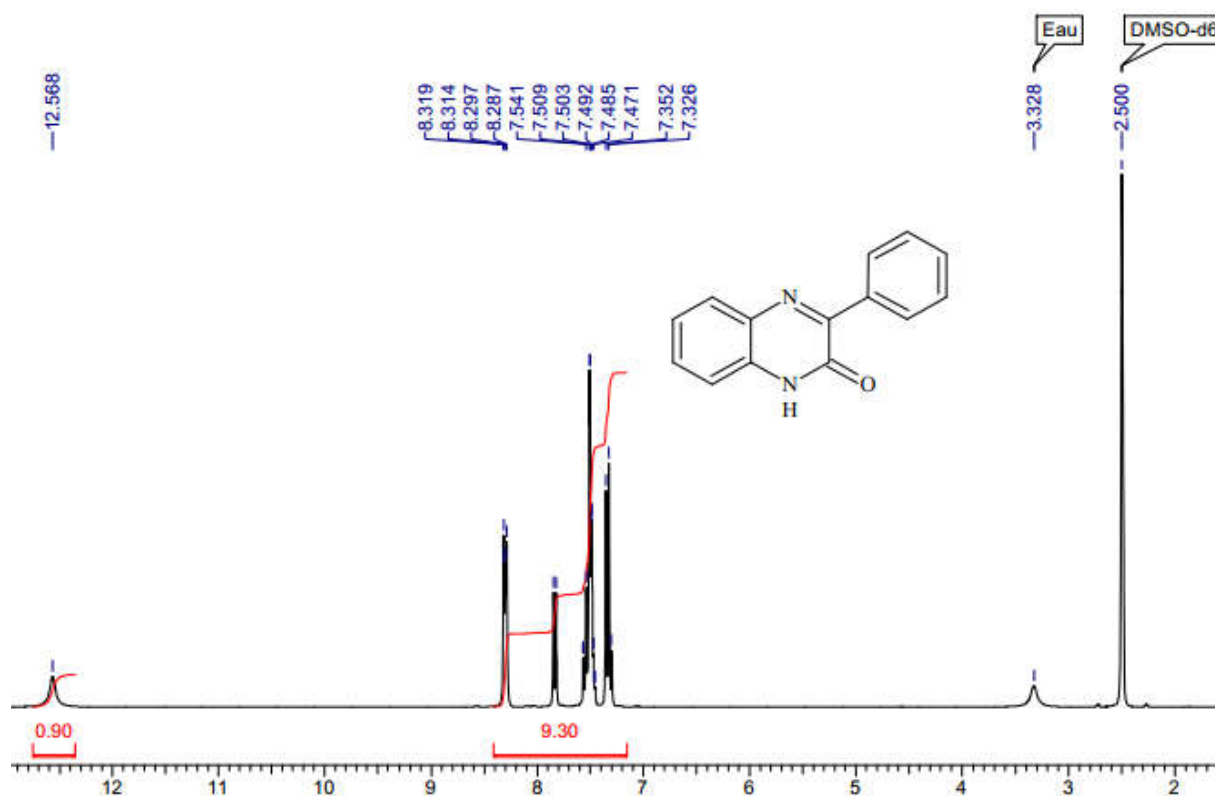


Schéma 118.

Les structures des composés **5** et **310** ont été élucidées grâce aux données spectrales RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, nous présentons les résultats de RMN dans le tableau 1 :

**Tableau 1. Données spectroscopiques RMN des composés 5 et 310.**

P	RMN <sup>1</sup> H(ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
<b>5</b>	12.29(s ,H) : 7.33-8.32(m ,4H <sub>arom</sub> ) : 2.40(s ,H,CH <sub>3</sub> )	132.1, 132.4, 155.4,159.7 (Cq): 115.7, 123.5,128.3, 129.7(CH <sub>arom</sub> ): 21.0(CH <sub>3</sub> )
<b>310</b>	12.57(s ,H) : 7.33-8.32(m ,9H <sub>arom</sub> )	132.0, 132.1, 135.6,154.1, 154.4 (Cq): 115.1,123.4,127.8,127.8,128.7,129.2,129.2,130.2,130.3 129.7(CH <sub>arom</sub> ).



**Figure 25. Spectre RMN<sup>1</sup>H du composé 310.**

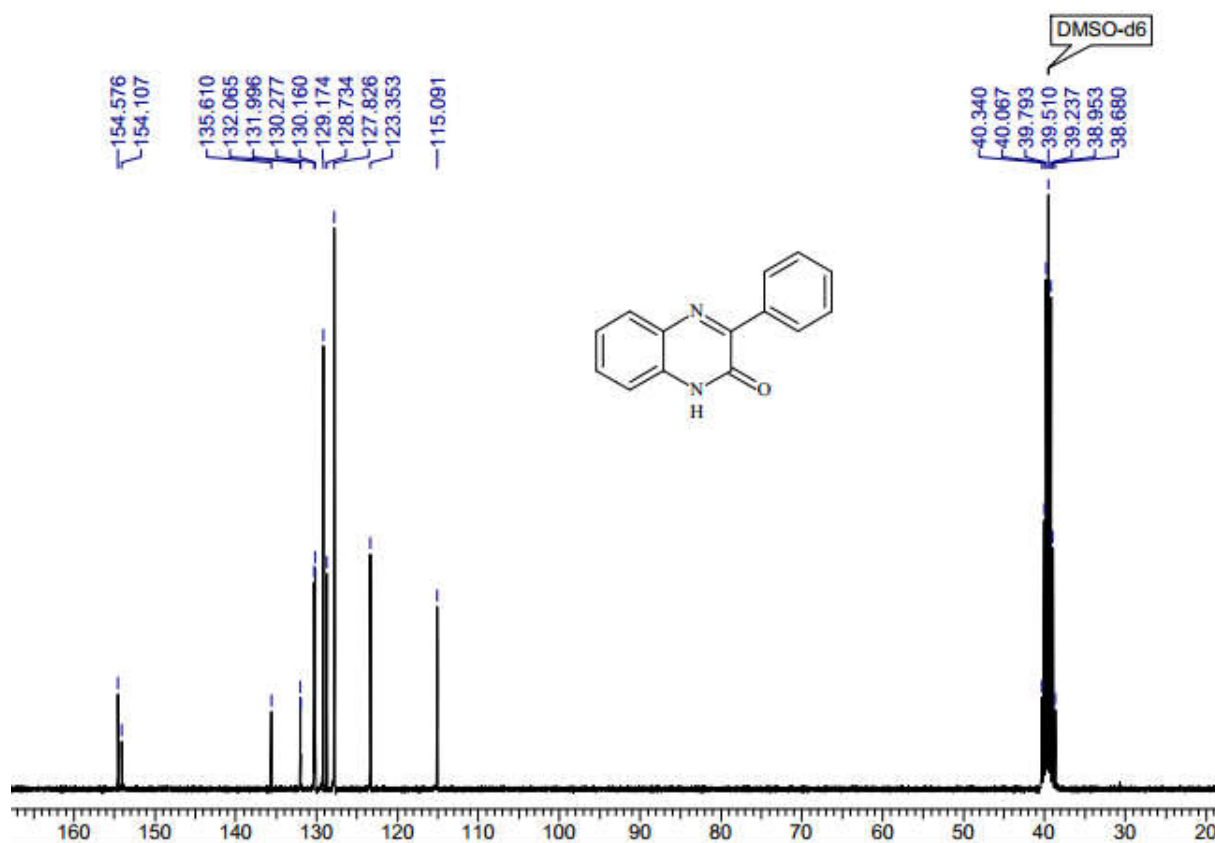


Figure 26. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 310.

## II. Réactivité de la 3-phénylquinoxalin-2-one

### II.1. Réaction d'alkylation de la 3-phénylquinoxalin-2-one

#### II.1.1. Rappel sur la réaction d'alkylation

Le noyau 3-phénylquinoxaline-2-one comporte plusieurs sites réactifs. Il peut donc, subir des réactions d'alkylation, de condensation et d'halogénéation etc. Nous nous sommes exclusivement intéressés, dans ce chapitre, à des réactions de *N*- et *O*- alkylation. Les méthodes 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 <sup>[138]</sup>, soit à des bases faibles (le carbonate de potassium dans l'acétone <sup>[139,140]</sup>. L'alkylation par les méthodes classiques présente un certain nombre d'inconvénients <sup>[141]</sup> (coûteuses, très lentes et produits formés difficiles à séparer).

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). Cette méthode présente plusieurs avantages (gain d'énergie, bon rendement et facilité d'exécution).

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 : fait intervenir une base moins forte comme le carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) dans le DMF en présence d'un catalyseur comme le bromure de tétra-n-butylammonium (BTBA).

Dans la catalyse par transfert de phase solide/liquide, le sel insoluble de l'espèce anionique est en suspension dans le solvant organique qui contient le catalyseur de transfert de phase : le bromure de tétra-n-butylammonium et le substrat.

Dans le but de préparer de nouvelles quinoxalin-2-ones substituées qui peuvent être également utilisées comme substrats pour la synthèse de nouveaux hétérocycles, les réactions de *N*-alkylation et *O*-alkylation, nous ont paru être la voie la plus efficace de synthèse. Pour cela, nous avons choisi comme méthode de synthèse, la catalyse par transfert de phase. Le BTBA comme catalyseur,  $K_2CO_3$  comme base et le DMF comme solvant.

Récemment, **Ramli et al** <sup>[87]</sup> ont effectué la réaction d'alkylation de la 3-méthylquinoxalin-2-one par différents agents alkylants dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, en utilisant le *N,N*-diméthylformamide comme solvant, le carbonate de potassium comme base et le bromure de tétra-n-butylammonium comme catalyseur à température ambiante. Ils ont pu isoler les *N*-alkylquinoxalines **312a-e** et *O*-alkyl quinoxalines **313f-i** (Schéma 119).

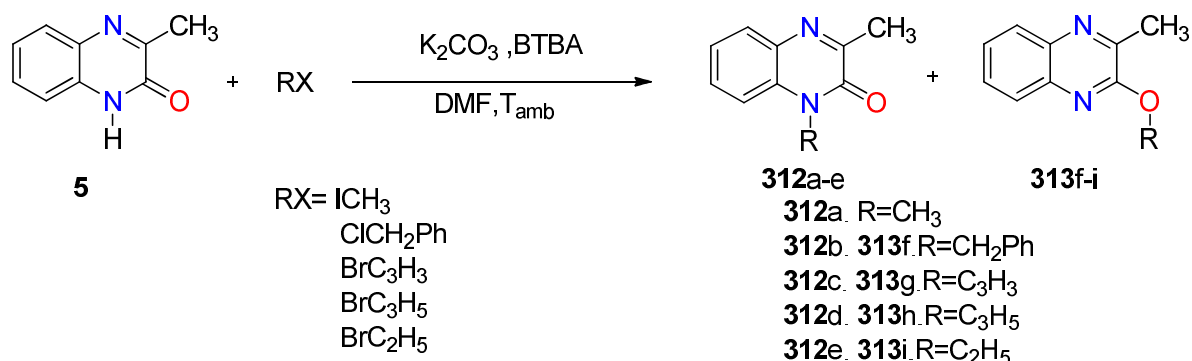


Schéma 119.

Notons que pour orienter la sélectivité de la réaction, permettant d'isoler un seul produit d'alkylation. **Lawrence et al** <sup>[142]</sup> ont étudié la condensation de la 2-amino-1-méthylamine **314** avec l'acide pyruvique dans l'éthanol à 50°C, (Schéma 120).

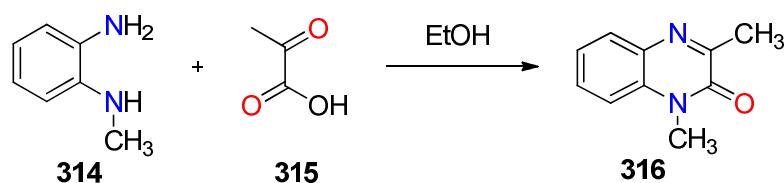


Schéma 120.

Pour notre part, nous avons réalisé l'alkylation de la 3-phénylquinoxalin-2-one, en utilisant différents agents alkylants en présence de  $K_2CO_3$ . Une étude de l'influence de différents paramètres tels que la longueur de la chaîne carbonée ou la nature du dérivé halogéné, sur la sélectivité de la réaction de substitution a été conduite, afin de déterminer les conditions optimales pour obtenir le produit alkylé avec un meilleur rendement. Dans tous les cas, la réaction conduit à la formation des produits *N*- et *O*-alkylés correspondants avec des meilleurs rendements.

### II.1.2. Action des composés monohalogénés à longues chaînes carbonées sur la 3-phénylquinoxalin-2-one

Nous nous sommes intéressés à réaliser ces réactions, afin de préparer des composés présentant des propriétés tensioactives et/ou lipophiles.

Il est à noter que le composé **310**, peut se présenter sous les deux formes tautomères **310a** et **310b**. Il possède comme sites réactifs vis-à-vis des agents alkylants, les atomes d'azote et d'oxygène de la fonction lactame et l'atome d'azote en position 1 dans le cas d'une réaction de quaternisation.

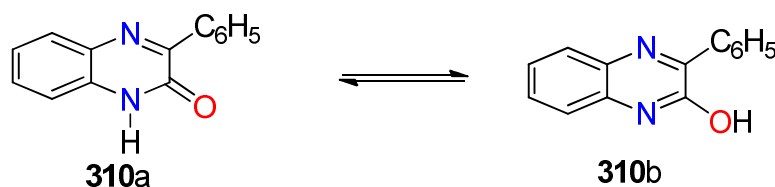


Schéma 121.

Dans ce travail, nous avons adopté l'alkylation de la 3-phénylquinoxalin-2(1H)-one dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide, en utilisant le carbonate de potassium comme base dans le DMF, en présence du tétran-butylammonium comme catalyseur (BTBA). La réaction nous a permis d'isoler à la fois les composés *N*- et *O*-alkylés, permettant de montrer que les atomes d'azote et d'oxygène de la fonction lactame, ont été mis en jeu pour conduire aux composés majoritaires **317a-k** (Schéma 122), de même, les composés **317a-k** et **318a-k** ont été facilement séparés par chromatographie sur gel de silice (tableau 2). Les structures des composés ont été élucidées grâce aux données (tableau 3 et 4) spectral les (RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C) et confirmées dans certains cas par des études cristallographiques.

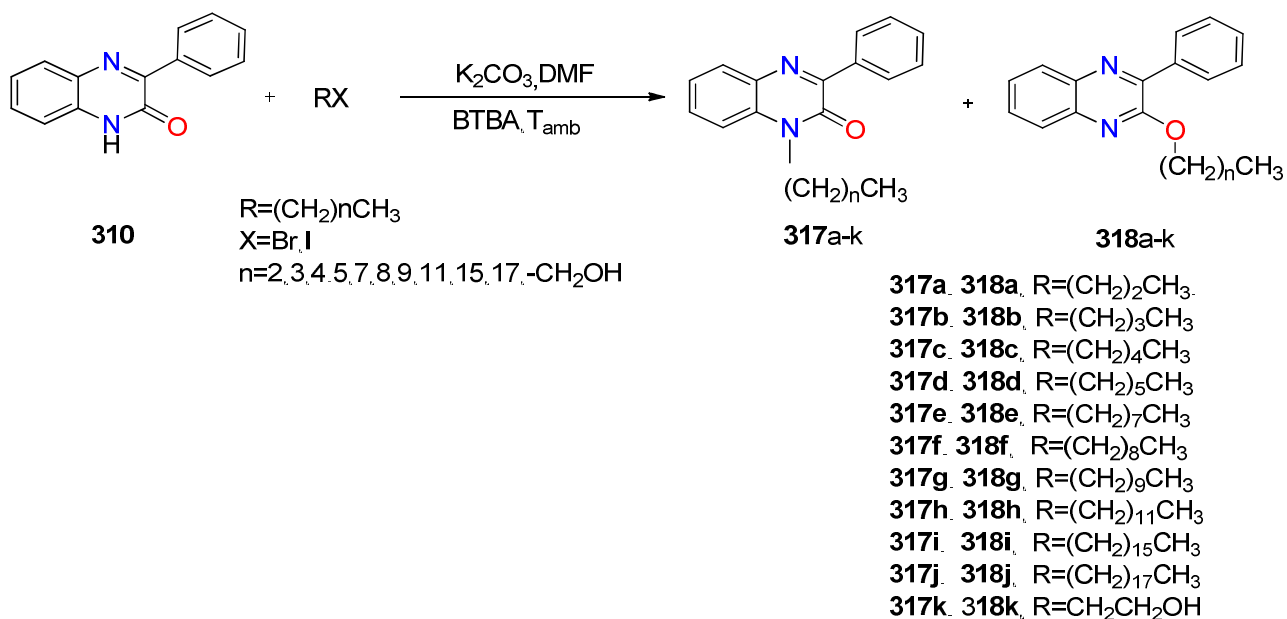


Schéma 122.

Tableau 2. Les rendements des produit N- et O-alkyle

Chaines carbonés	Produit N-alkyle	Rendement %	Produit O-alkyle	R <sup>dt</sup> %
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	<b>317a</b>	60	<b>318a</b>	30
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	<b>317b</b>	60	<b>318b</b>	35
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	<b>317c</b>	65	<b>318c</b>	28
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	<b>317d</b>	70	<b>318d</b>	20
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	<b>317e</b>	68	<b>318e</b>	30
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	<b>317f</b>	80	<b>318f</b>	15
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -	<b>317g</b>	70	<b>318g</b>	26
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -	<b>317h</b>	72	<b>318h</b>	20
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -	<b>317i</b>	73	<b>318i</b>	23
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> -	<b>317j</b>	65	<b>318j</b>	25
CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	<b>317k</b>	40	<b>318k</b>	22

Tableau 3. Quelques données spectrales de la RMN<sup>1</sup>H des composés 317a-k et 318a-k

RMN <sup>1</sup> H (ppm) des composés de N-alkylation			RMN <sup>1</sup> H (ppm) des composés d'O-alkylation		
Composé	(t, 3H, CH <sub>3</sub> )	(t, 3H, N-CH <sub>2</sub> )	Composé	(t, 3H, CH <sub>3</sub> )	(t, 3H, O-CH <sub>2</sub> )
<b>317a</b>	0.92	4.17	<b>318a</b>	1.09	4.53
<b>317b</b>	0.94	4.50	<b>318b</b>	1.04	4.59
<b>317c</b>	0.98	4.32	<b>318c</b>	1.04	4.62
<b>317d</b>	0.95	4.22	<b>318d</b>	1.01	4.52
<b>317e</b>	0.81	4.23	<b>318e</b>	0.95	4.58
<b>317f</b>	0.89	4.20	<b>318f</b>	0.95	4.58
<b>317g</b>	0.90	4.22	<b>318g</b>	0.93	4.57
<b>317h</b>	0.87	4.20	<b>318h</b>	1.01	4.55
<b>317i</b>	0.85	4.18	<b>318i</b>	1.03	4.67
<b>317j</b>	0.82	4.13	<b>318j</b>	0.90	4.37
<b>317k</b>	3.24CH <sub>2</sub> OH	4.12	<b>318k</b>	3.90CH <sub>2</sub> OH	4.52

**Tableau 4. Quelques données spectrales de la RMN<sup>13</sup>C des composés 317a-k et 318a-k.**

RMN <sup>13</sup> C (ppm) des composés de N-alkylation			RMN <sup>13</sup> C (ppm) des composés d' O-alkylation		
Composé	(S, <u>C</u> H <sub>3</sub> )	(S, N- <u>C</u> H <sub>2</sub> )	Composé	(S, <u>C</u> H <sub>3</sub> )	(S, O- <u>C</u> H <sub>2</sub> )
<b>317a</b>	11.65	26.47	<b>318a</b>	14.16	28.49
<b>317b</b>	14.16	66.88	<b>318b</b>	14.04	67.02
<b>317c</b>	14.03	42.63	<b>318c</b>	14.16	66.93
<b>317d</b>	13.13	43.61	<b>318d</b>	14.16	56.33
<b>317e</b>	14.10	42.81	<b>318e</b>	14.29	67.01
<b>317f</b>	14.12	42.68	<b>318f</b>	14.27	67.00
<b>317g</b>	13.29	44.11	<b>318g</b>	14.29	67.01
<b>317h</b>	13.10	43.61	<b>318h</b>	13.53	64.56
<b>317i</b>	13.09	41.15	<b>318i</b>	13.42	62.18
<b>317j</b>	12.03	40.78	<b>318j</b>	13.23	59.68
<b>317k</b>	45.69	60.17	<b>318k</b>	60.69	68.47

✚ Spectre RMN <sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C du Composé **317a** :

Le spectre RMN<sup>1</sup>H du composé **317a**, pris dans le DMSO-d<sub>6</sub>, montre, en particulier, la présence des signaux sous forme triplet vers 0.92 ppm correspondant aux groupements méthyles, un triplet vers 4.17ppm correspondant au groupe CH<sub>2</sub>lié à l'atome d'azote amidique, et un multiplet entre 7.34-8.21 ppm, représentant les protons aromatiques.

Sur le spectre RMN <sup>13</sup>C de composé **317a**, on peut aisément signaler la présence d'un signal à 154.17 ppm, dû au carbone quaternaire du groupe carbonyle (C=O) et de quatre signaux à 132.84, 132.97, 136.41, 153.49 ppm relatifs aux carbones quaternaires.

✚ Spectre RMN <sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C du Composé **318a**:

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **318a**, pris dans le CDCl<sub>3</sub>, met en évidence en particulière la présence des signaux sous forme de triplet vers 1.09ppm correspondant aux groupements méthyles, un triplte vers 4.53ppm correspondant au CH<sub>2</sub>lié à l'atome d'oxygène de la fonction lactame, et un multiplet entre 7.48-8.15 ppm, attribuable aux protons aromatiques. Sur le spectre RMN<sup>13</sup>C du composé **318a**, on note la présence d'un signal à 155.73ppm, dû au carbone quaternaire de carbonyle (C-O) et quatre signaux à 136.35, 138.96, 140.09, 146.53 ppm relatifs aux carbones quaternaires.

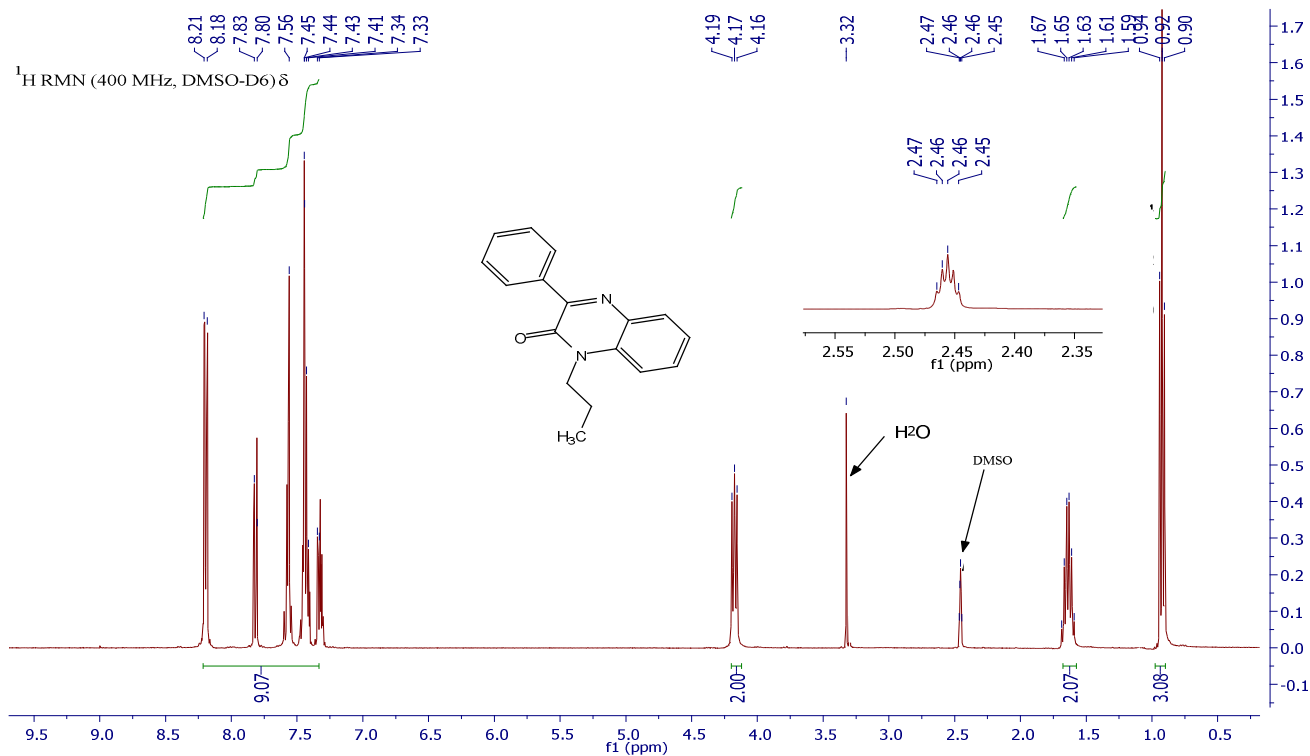


Figure 27. Spectre RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) du composé 317a.

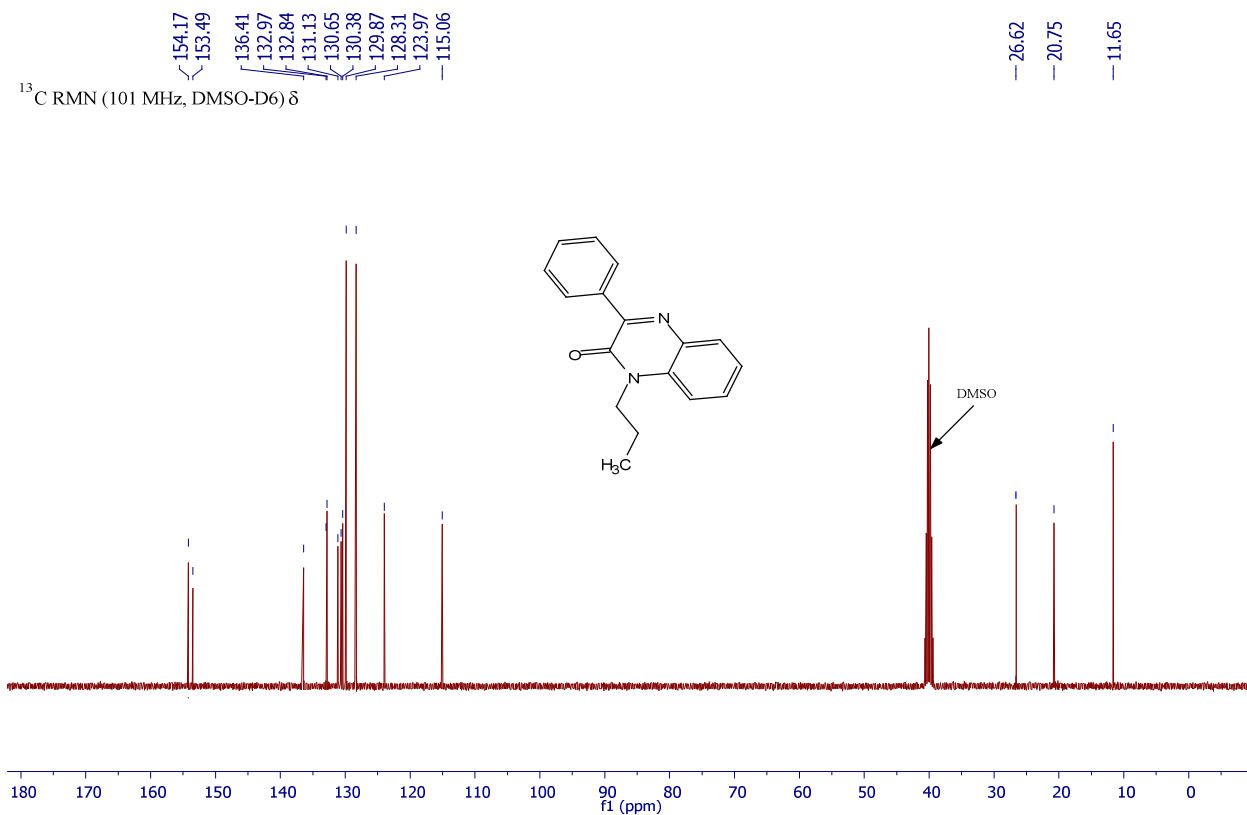


Figure 28. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 101MHz) du composé 317a.

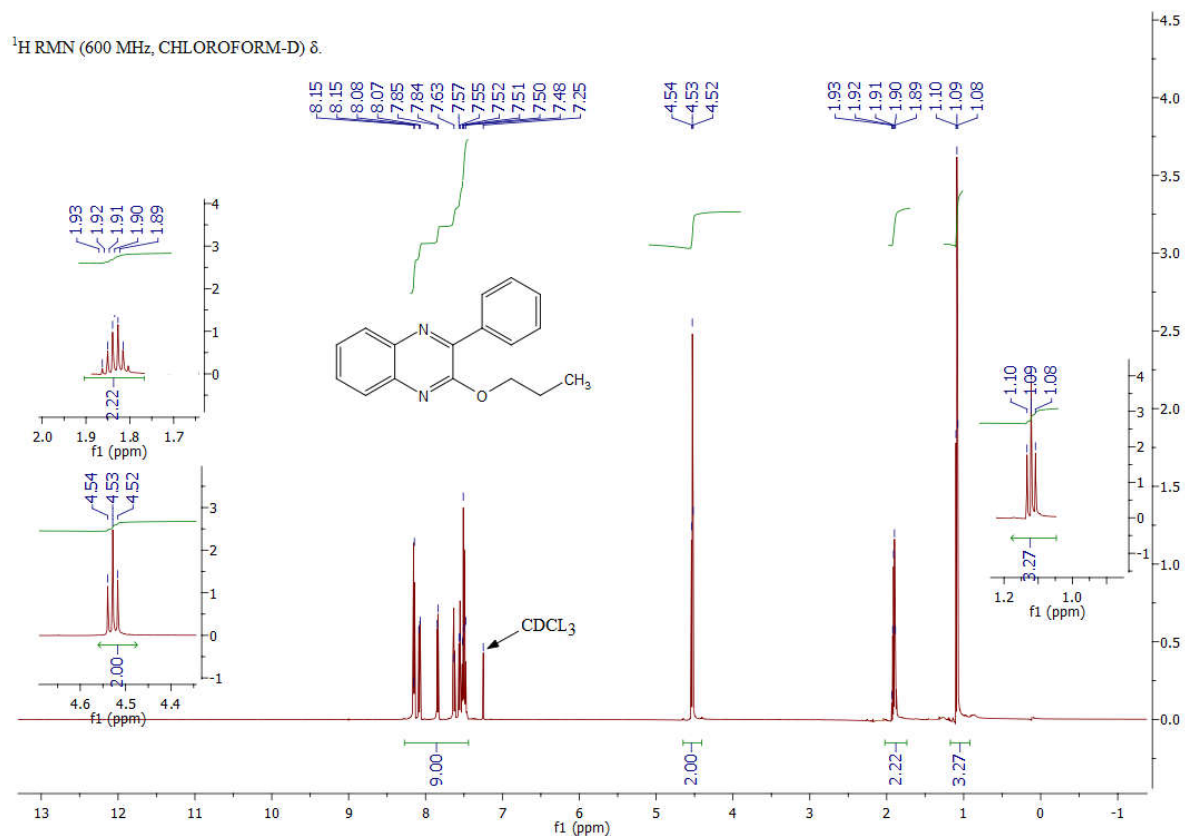


Figure 29. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600MHz) du composé 318a.

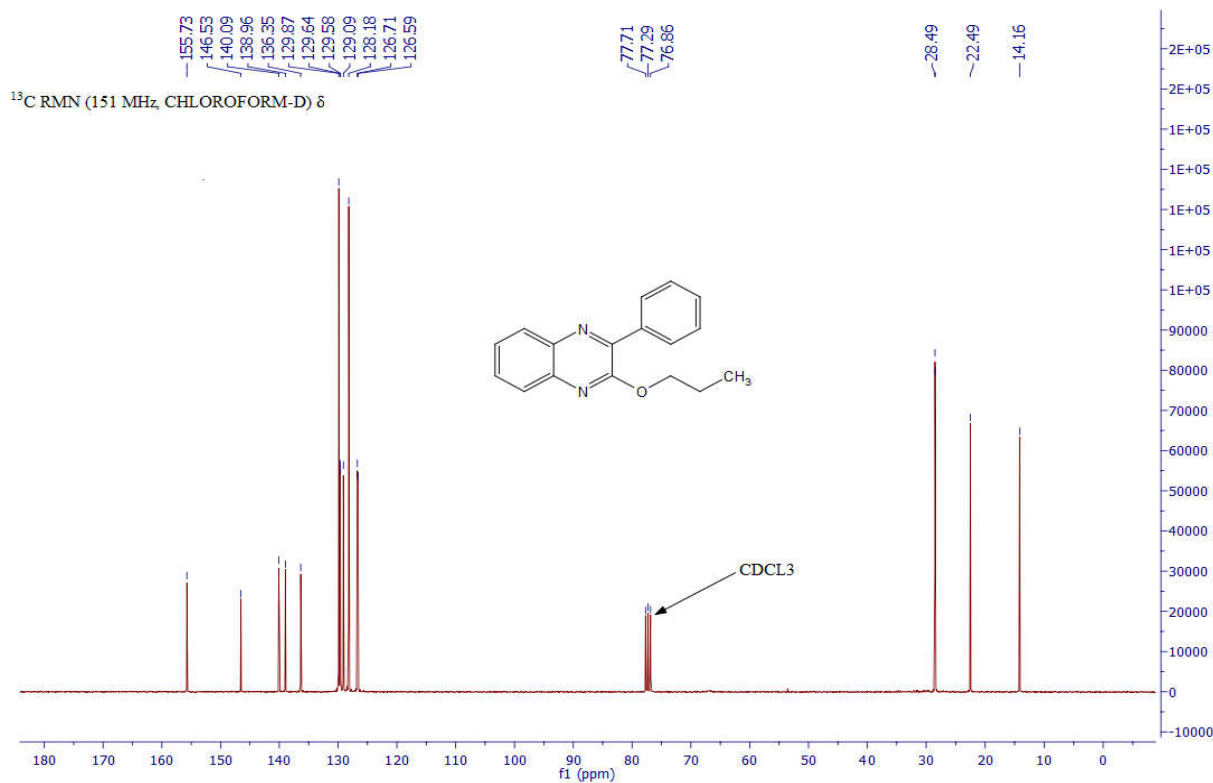


Figure 30. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151MHz) du composé 318a.

Etude cristallographique du composé **317a**.

La cristallisation du composé **317a** dans l'éthanol et l'obtention de monocristaux incolores, nous ont permis d'effectuer une étude cristallographique par diffraction des rayons X afin de confirmer la structure proposée. Cette étude cristallographique a, permis de déterminer la structure complète de ce dérivé. Il cristallise dans le système triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P -1. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont illustrées dans le tableau 5.

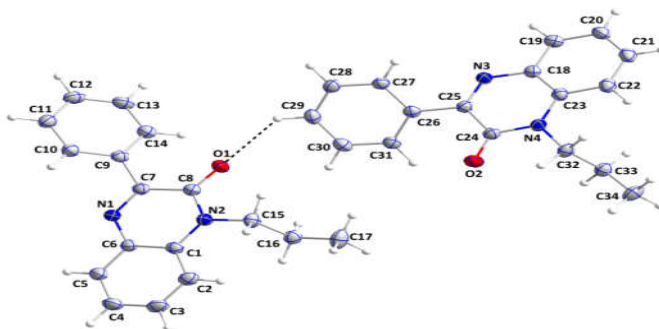


Figure 31. ORTEP du composé **317a**.

Tableau 5. Données cristallographiques du composé **317a**.

Formule empirique		$C_{17}H_{16}N_2O$
Masse moléculaire		264.32 g/mol
Couleur du cristal		Incolore
Système cristallin		triclinique
Groupe spatial		P-1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	9.8368(2)
	b(Å)	11.2765(3)
	c(Å)	13.5787(3)
	$\alpha$ (deg)	100.6850(10)
	$\beta$ (deg)	106.9380(10)
	$\gamma$ (deg)	104.4090(10)
Volume (Å <sup>3</sup> )		1340.39(5)
Z		4
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.310
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.653
F(000)		560
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.198 x 0.216 x 0.233
Température (K)		150(2)
wR(F <sub>2</sub> )		13.45
$\lambda$ (Å)		1.54178

🌈 Spectre RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  des composés **317c** et **318c**

Les spectres de RMN de  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des composés **317c** et **318c** sont illustrés dans les figures 35-38 qui présentent les signaux relatifs aux protons des chaînes carbonées, ainsi que les signaux correspondant aux protons aromatiques.

La RMN de  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  permettent de différencier les 2 isomères obtenus. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  mettent en évidence en particulier, un triplet vers 4,30 ppm relatif au groupe méthylène lié à l'atome d'azote amidique du composé **317c**. Alors que le groupe méthylène lié à l'atome d'oxygène du composé **318c**, est représenté par un triplet à 4,62ppm.

Les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  de ces isomères mettent en évidence, en particulier deux signaux à 42,53 et 66,93ppm correspondant respectivement aux groupes méthylènes liés à l'atome d'azote et à l'atome d'oxygène de la fonction lactame.

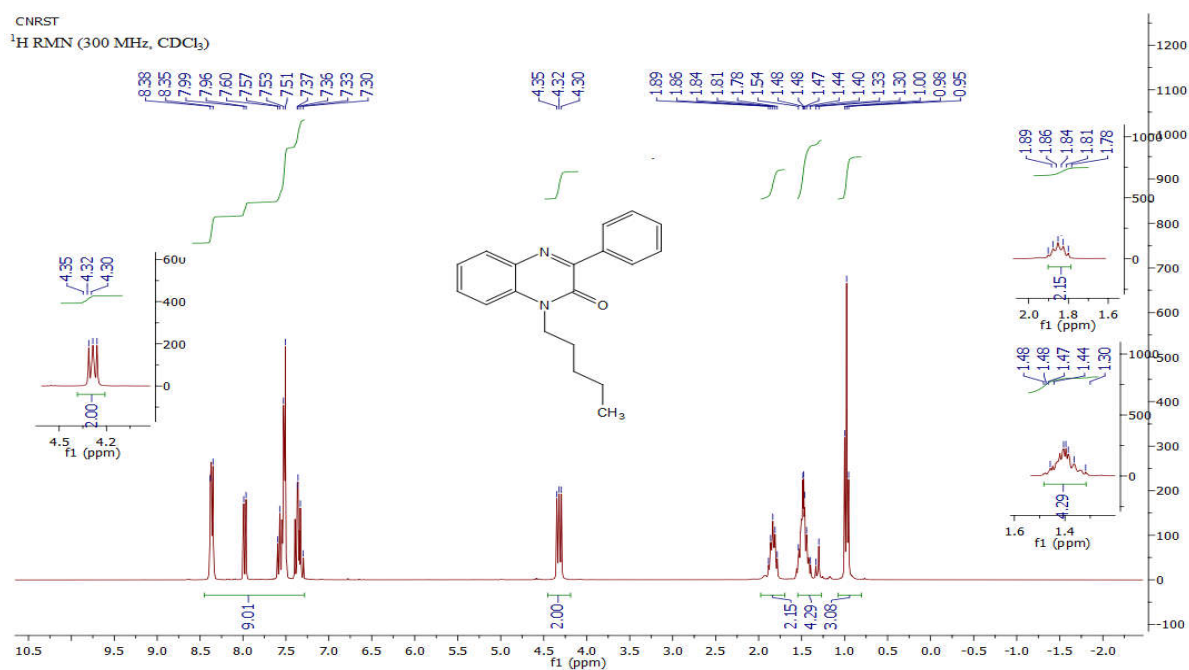


Figure 32. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) du composé **317c**.

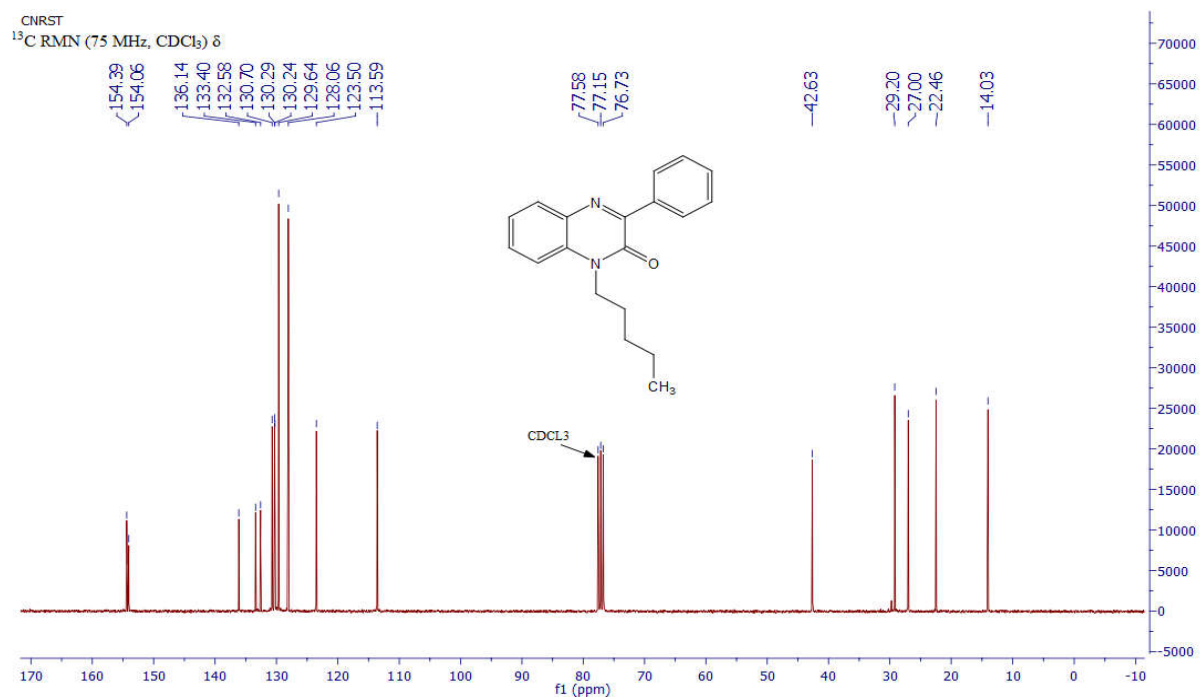


Figure 33. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) du composé 317c.

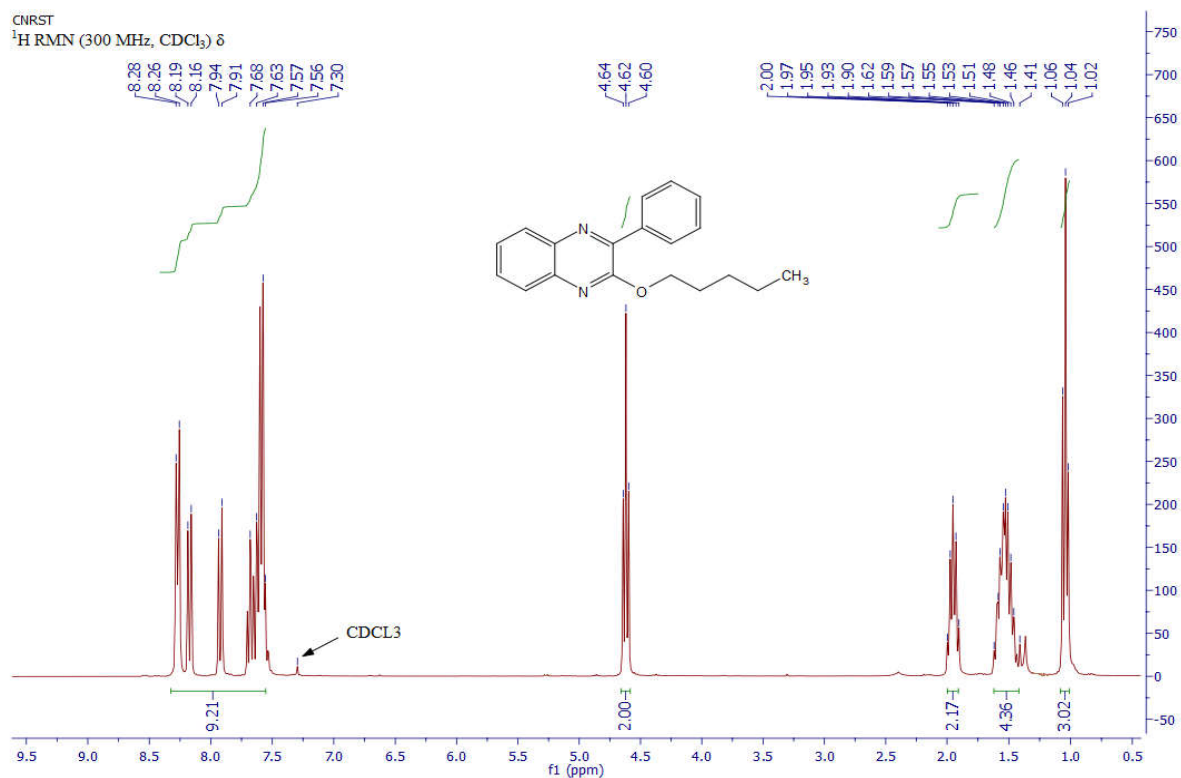


Figure 34. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) du composé 318c.

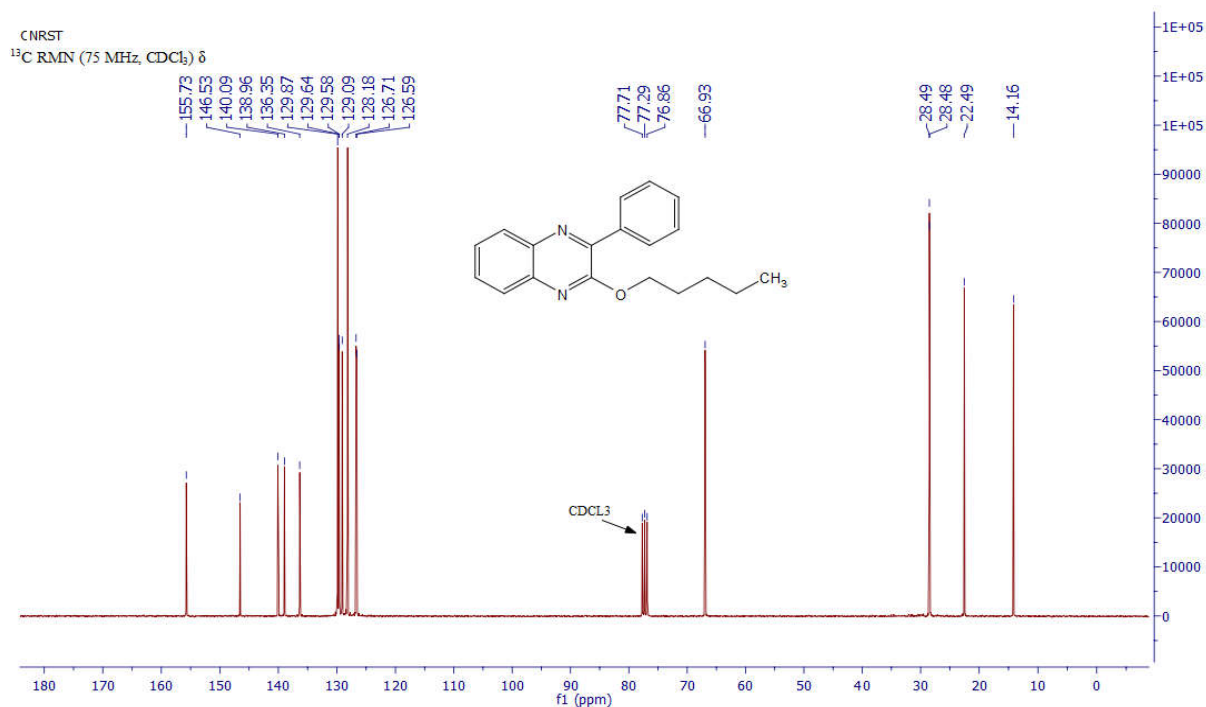


Figure 35. Spectre RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) du composé 318c.

#### Etude cristallographique du composé 317c.

Les cristaux sous forme de prisme, incolores, utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation lente à température ambiante d'une solution du composé 317c dans l'éthanol. L'analyse par diffraction aux RX du monocristal, nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé. Il cristallise dans le système triclinique avec le groupe d'espace P-1. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont représentées ci-dessous (Figure 36 et tableau 6).

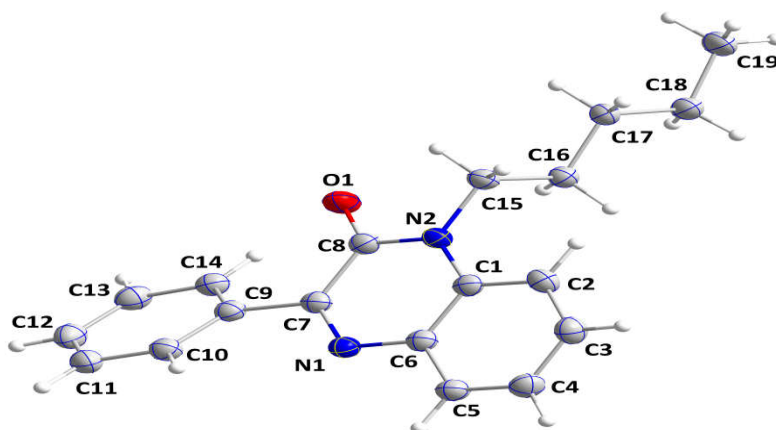


Figure 36. ORTEP du composé 317c.

**Tableau 6. Données cristallographiques du composé 317c.**

Formule empirique		C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O
Masse moléculaire		292.37 g/mol
Couleur du cristal		Incolore
Système cristallin		triclinique
Groupe spatial		P-1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	8.3165(3)
	b(Å)	8.5940(3)
	c(Å)	11.7254(4)
	α (deg)	73.723(2)
	β (deg)	72.426(2)
	γ (deg)	88.957(2)
Volume (Å <sup>3</sup> )		764.88(5)
Z		2
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.269
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.620
F(000)		312
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.031 x 0.109 x 0.139
Température (K)		150(2)
wR(F <sub>2</sub> )		10.56
λ (Å)		1.54178
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )		0.41–0.21

✚ Spectre RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C du composé 317f

Le spectre RMN<sup>1</sup>H (Figure 37), du composé 317f, pris dans le CDCl<sub>3</sub>, montre la présence des signaux sous forme de triplet vers 0.79ppm correspondant au groupe méthyle, des signaux sous forme triplet vers 4.20ppm correspondant au CH<sub>2</sub> lié à l'atome d'azote amidique et un multiplet entre 7.22-8.24ppm, attribuables aux protons aromatiques.

Sur le spectre RMN <sup>13</sup>C (Figure 38), du composé 317f, on note la présence d'un signal à 154.40 ppm, dû au carbone quaternaire de groupe carbonyle (C=O) et quatre signaux à 132.61, 133.42, 136.14 et 154.11 ppm, relatifs aux autres carbones quaternaires.

En RMN<sup>13</sup>C DEPT135 (Figure 39), on note la présence un signal positifs à 14.13ppm attribuables au groupe méthyle et 8 signaux négatifs 22.68, 27.12, 27.32, 29.25, 29.36, 29.52, 31.86 et à 42.69 ppm attribuables aux groupements méthylènes de la chaîne alkyle.

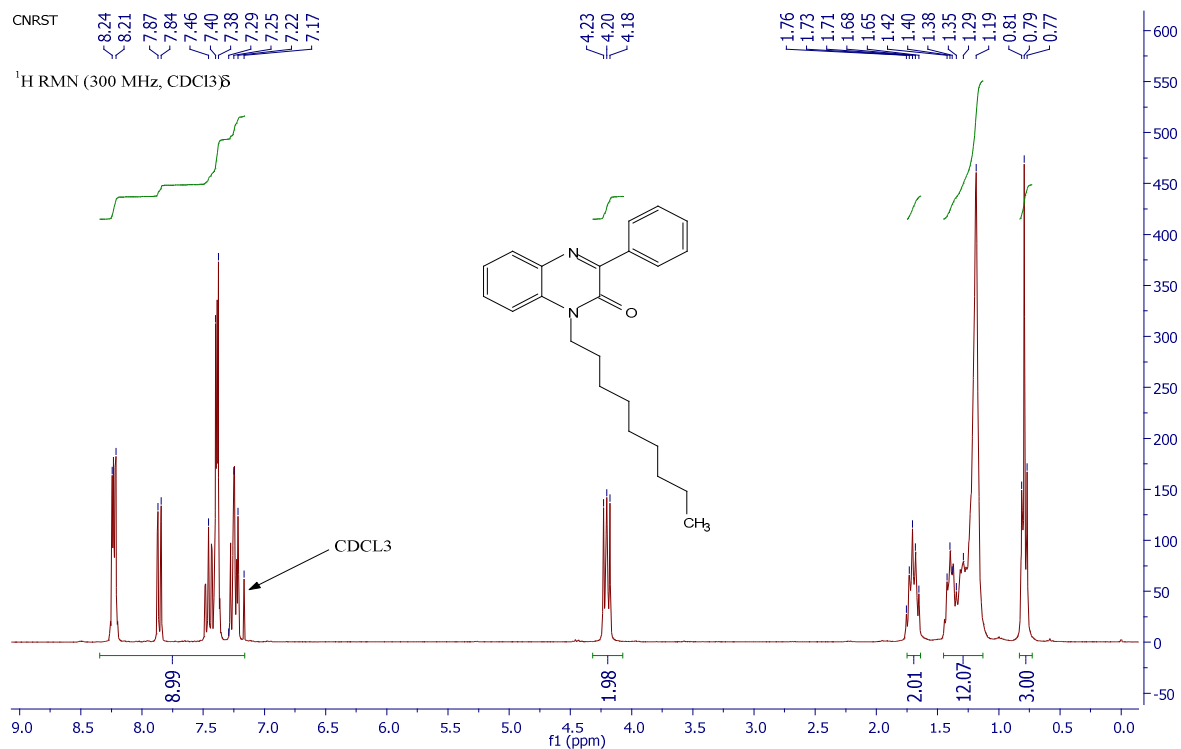


Figure 37. Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) du composé 317f.

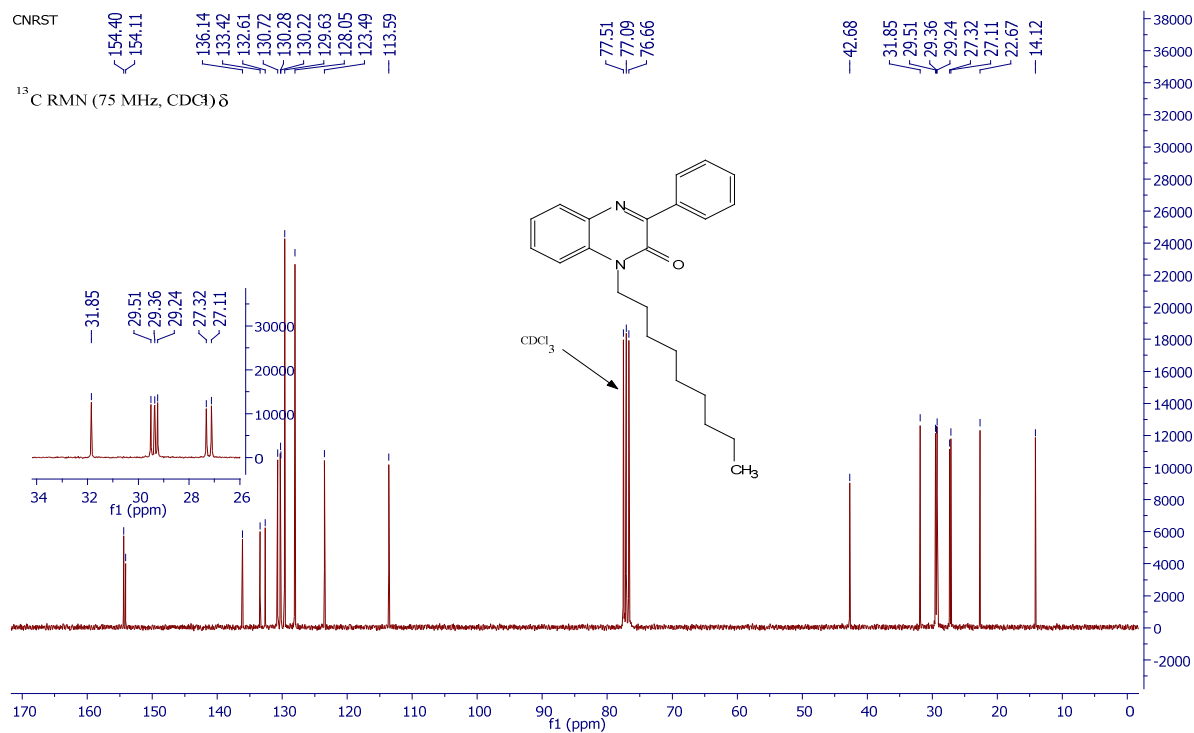


Figure 38. Spectre RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) du composé 317f.

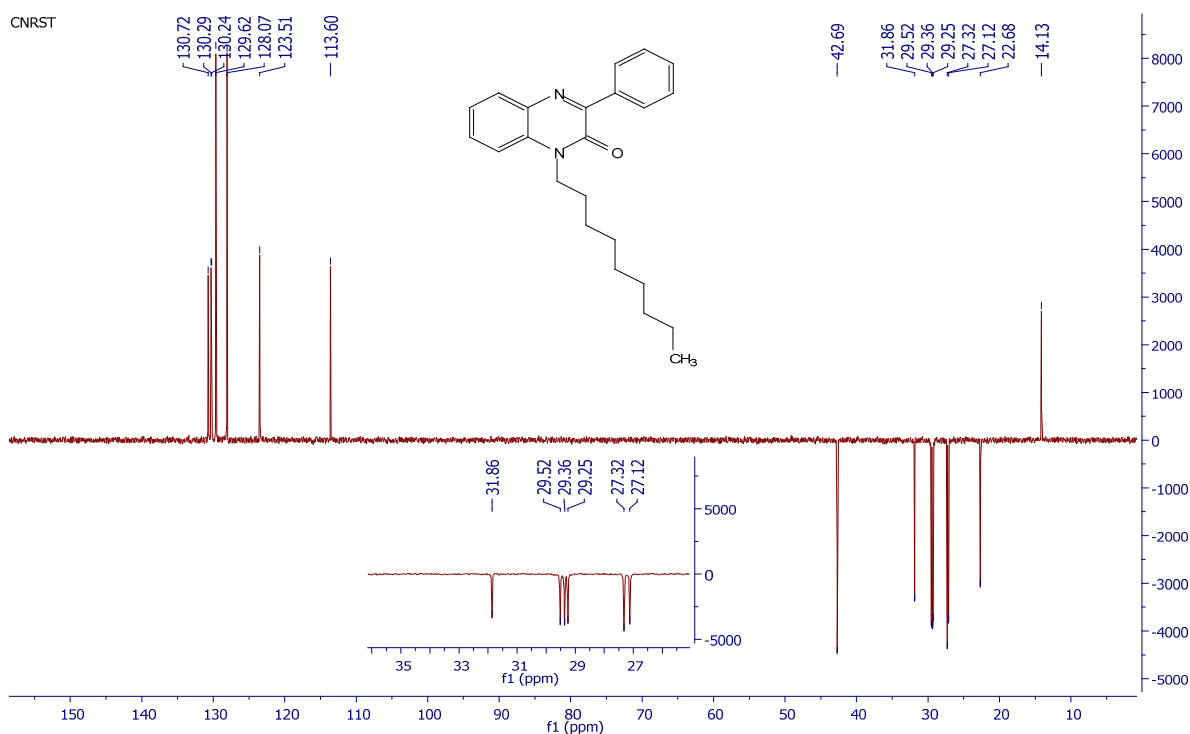


Figure 39. Spectre DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>) du composé 317f.

✚ Etude cristallographique du composé 317e.

La cristallisation du composé 317e dans l'éthanol et l'obtention de monocristaux incolores, nous a permis d'effectuer une étude cristallographique, afin de confirmer la structure proposée. Cette étude a permis de déterminer la structure complète de ce dérivé. Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace C2/c. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans la figure 40 et le tableau 7.

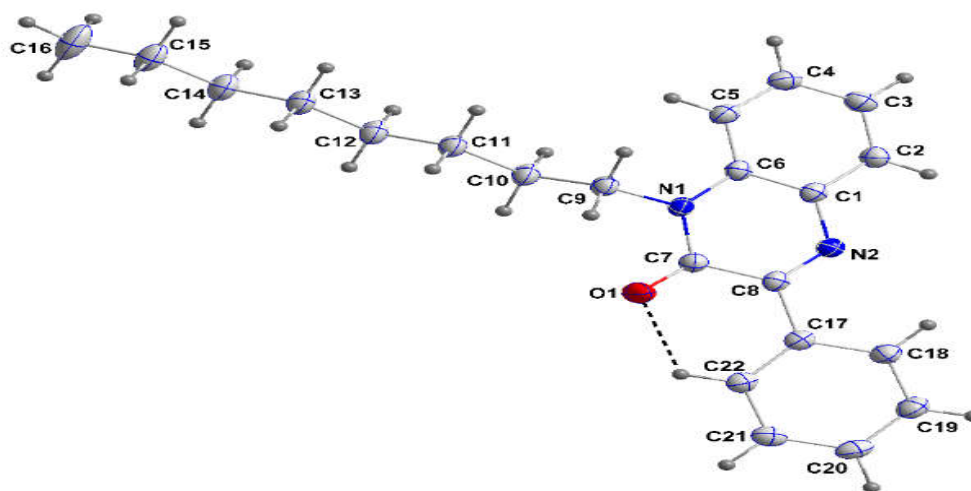


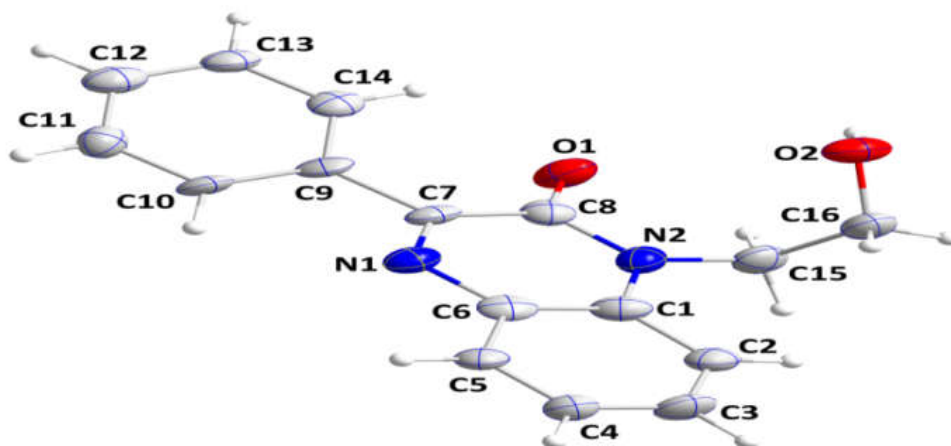
Figure 40. ORTEP du composé 317e.

**Tableau 7. Données cristallographiques du composé 317e.**

Formule empirique		C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O
Masse moléculaire		334.45 g/mol
Couleur du cristal		Incolore
Système cristallin		monoclinique
Groupe spatial		C2/c
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	47.4887 (9)
	b(Å)	5.0220 (1)
	c(Å)	16.4551 (3)
	α(deg)	90.262 (1)
	β(deg)	108.993 (1)
	γ(deg)	108.395 (1)
Volume (Å <sup>3</sup> )		3710.70 (12)
Z		8
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.343
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.57
F(000)		586
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.18 × 0.14 × 0.12
Température (K)		150
wR(F <sub>2</sub> )		1.01
λ (Å)		1.54178
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )		0.22, -0.19

✚ Etude cristallographique du composé 317k.

Un échantillon incolore sous forme de plaque de C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, de dimensions de 0.016mm x 0.124mm x 0.152mm, a été utilisé pour l'analyse cristallographique. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans la figure 41 et le tableau 8.



**Figure 41. ORTEP du composé 317k.**

**Tableau 8. Données cristallographiques du composé 317k.**

Formule empirique		C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Masse moléculaire		266.29 g/mol
Couleur du cristal		Incolore
Système cristallin		monoclinique
Groupe spatial		C1 2/c 1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	30.178(3)
	b(Å)	5.0004(4)
	c(Å)	17.0297(16)
	α (deg)	90
	β (deg)	98.179(4)
	γ (deg)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )		2543.7(4)
Z		8
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.391
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.755
F(000)		1120
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.016 x 0.124 x 0.152
Température (K)		150(2)
wR(F <sub>2</sub> )		19.53
λ (Å)		1.54178
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )		0.38 -0.19

### II.1.3. Action des 1,n- dihalogéno alcanes

La littérature rapporte un certain nombre de publication concernant l'alkylation de différents hétérocycles oxygénés, azotés et soufrés par, les 1,n-dihalogénoalcanes, les composés, ainsi obtenus, présentent des applications dans divers domaines. Tout particulièrement les systèmes bis-hétérocycliques présentent des propriétés complexantes intéressantes<sup>[143-144]</sup>.

Dans notre laboratoire, **Moussaïf**,<sup>[145]</sup> a étudié l'action des n-dibromoalcanes sur la benzimidazole-2-thione **319** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide solide, en utilisant le diméthylformamide comme solvant, le carbonate de potassium comme base et le bromure de tétra-n-butylammonium (BTBA) comme catalyseur à température ambiante. Il a pu isoler les produits de type 1, n-bis-(2-mercaptobenzimidazolyl) alcanes **320** en plus des composés tricycliques **321** avec un faible rendement (Schéma123).

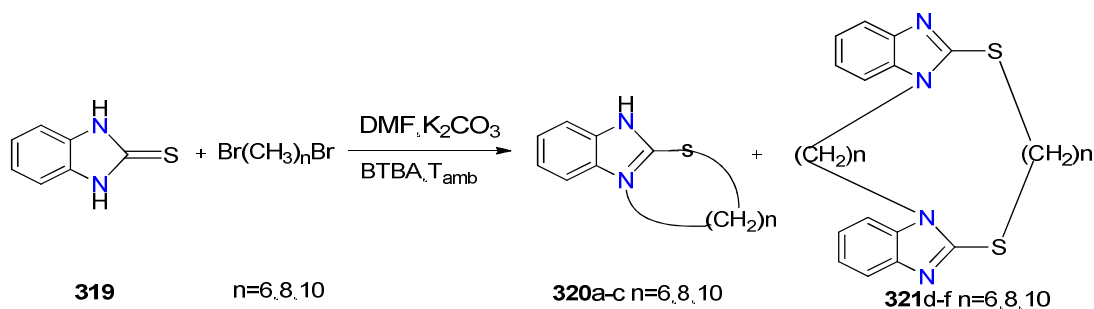


Schéma 123.

Elabbassi *et al.*<sup>[146]</sup> ont montré que la réaction d'alkylation de la 4-acétylidène-2, 3,4,5-tétrahydro-1,5-benzodiazépin-2-one **322** par les dibromoalcanes dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-liquide, dépend de la nature de l'agent d'alkylation utilisé. Dans le cas du dibromoalcane ( $n=1$ ) il a réalisé plusieurs essais en modifiant les conditions opératoires (durée de la réaction, nombre d'équivalents alkylant) seul le 1,1'-bis [2-oxo-4-acétylidène-1,5-benzodiazépin-yl] méthane, est isolé avec un rendement de 58%. Pour  $n \geq 2, 3$ , l'excès de l'agent alkylant, conduit exclusivement aux produits N-bromoalkylés correspondants **323a-c**, **324d-f** (Schéma 124).

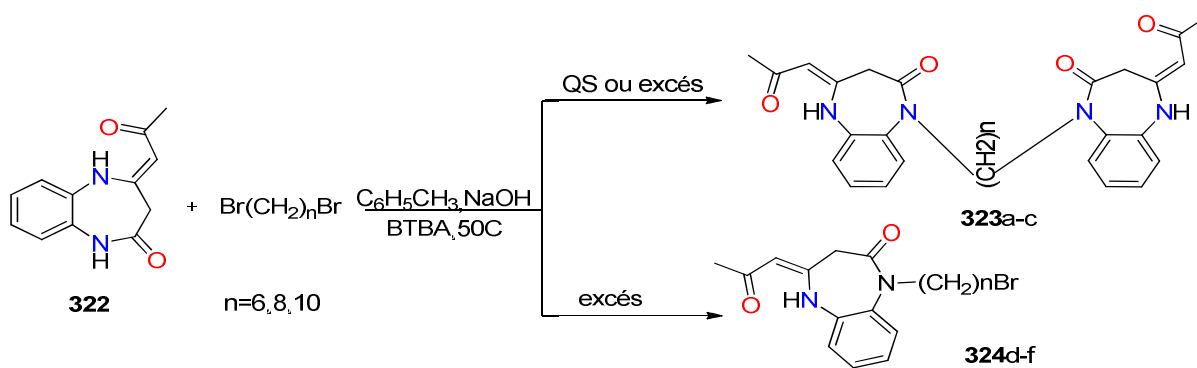


Schéma 124.

Ramli *et al.*<sup>[87]</sup> ont réalisé la synthèse de la 3-méthyl-1-(2-(3-méthyl-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)éthyl) quinoxalin-2(1H)-one **325**, en utilisant des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, pendant 3 heures (Schéma 125).

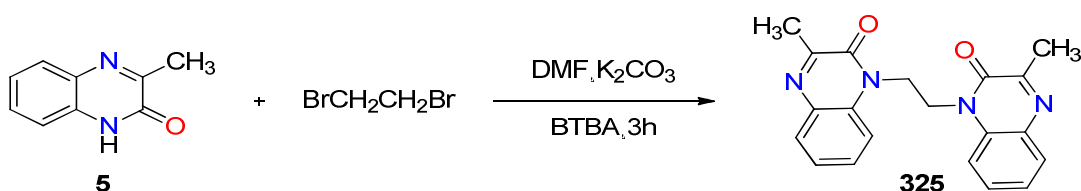


Schéma 125.

Pour notre part, nous avons étudié l'action de 1,2-dibromoéthane sur la quinoxaline **310** comme agent alkylant dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, il nous a été possible d'isoler deux

composés mono-alkylés engageant les atomes d'azote et d'oxygène de la fonction lactame de la quinoxaline **310**. Par contre, lorsque nous avons utilisé les 1, n-dihalogénoalkanes, avec  $n \geq 3$ , dans les mêmes conditions, la réaction conduit à la formation quatre produits;

- Un composé bihétérocyclique obtenu après engagement, d'un atome d'azote et d'un atome d'oxygène des fonctions lactames.
- Un composé bihétérocyclique engageant les deux atomes d'azote simultanément.
- Un composé bihétérocycle issu de l'alkylation des deux atomes d'oxygène de la fonction lactame.
- Un composé monoalkylé au niveau de l'atome d'azote amidique (Schéma 126).

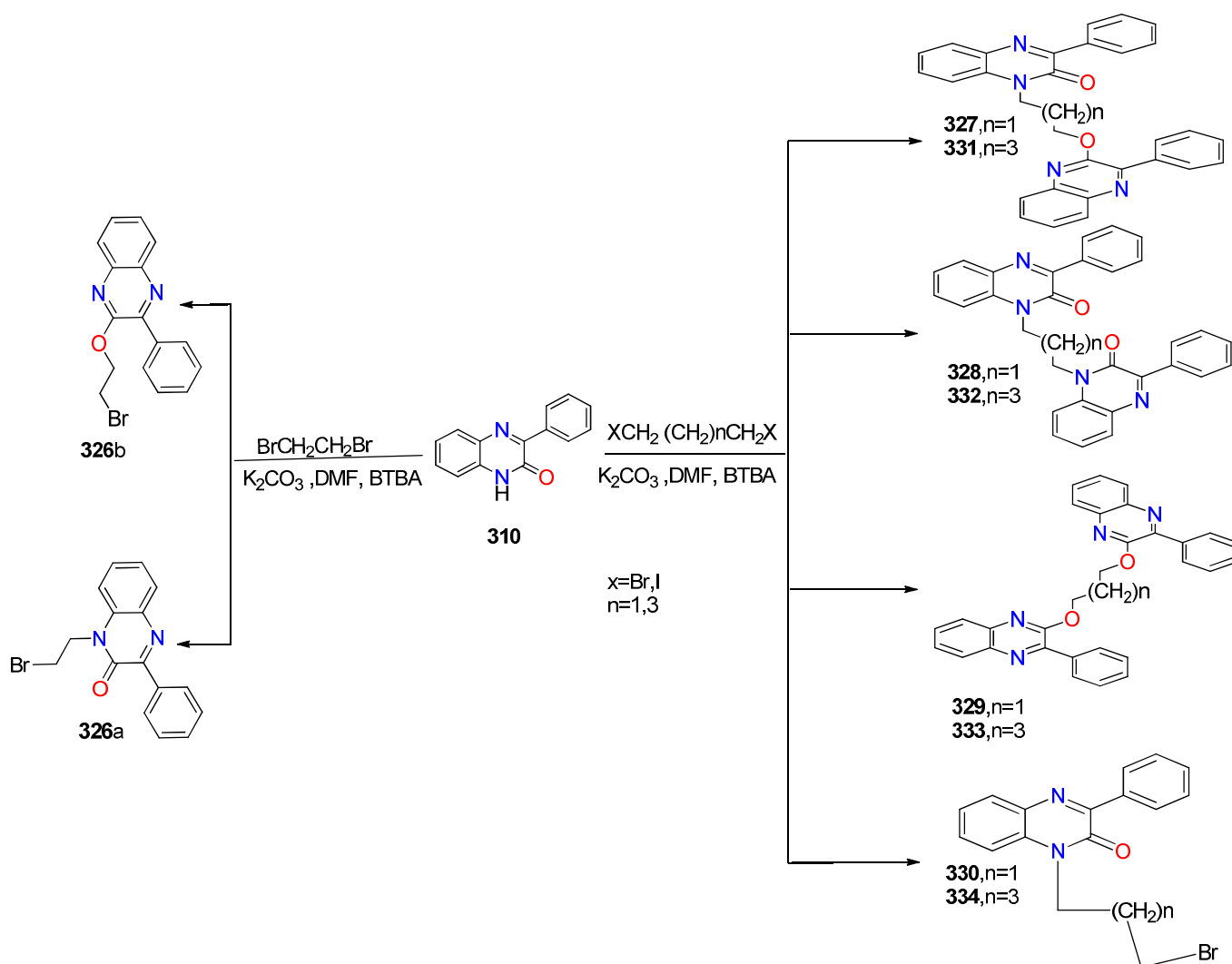


Schéma 126.

🚦 Spectre RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  des composés **327** et **331** :

Le spectre de RMN  $^1\text{H}$  du composé **327**, pris dans le chloroforme deutérié (Figure 42) révèle, la présence, en particulier, deux signaux centrés à 3.52 et à 4.44 ppm attribuable, respectivement, aux

groupes méthylènes liés respectivement aux atomes d'azote et d'oxygène des noyaux quinoxalinique, signaux quintuplés vers 1.95-2.03 ppm attribuables aux protons du groupe méthylène central de la chaîne n-propyle et des signaux multipliés vers 7.30 - 8.23 ppm attribuables aux protons aromatique. Sur le spectre RMN<sup>13</sup>C (Figure 43), on note la présence d'un signal à 26.66 ppm du groupement méthyle -CH<sub>2</sub>- et deux signaux à 40.27 et 64.28 ppm attribuables, respectivement aux groupes méthylène liés aux atomes d'azote et d'oxygène des systèmes bicycliques et deux signaux à 154.48 et à 155.22 ppm dus aux groupements quaternaires (C-O- et C=O). les spectre de RMN<sup>1</sup>H des composé **331** (Figure 44), pris dans le CDCl<sub>3</sub>, met en évidence, en particulier, deux triplet centrés à 3.46 et 4.36 ppm attribuable respectivement aux protons N-CH<sub>2</sub> et O-CH<sub>2</sub>, et trois signaux desquintuplé 1.64-2.04 ppm intégrant les protons de la chaîne n-pentyle. D'autre part, sur le spectre de RMN<sup>13</sup>C (Figure 45), on peut noter la présence de signaux à 153.26 et 155.43 ppm correspondant aux carbones quaternaires.

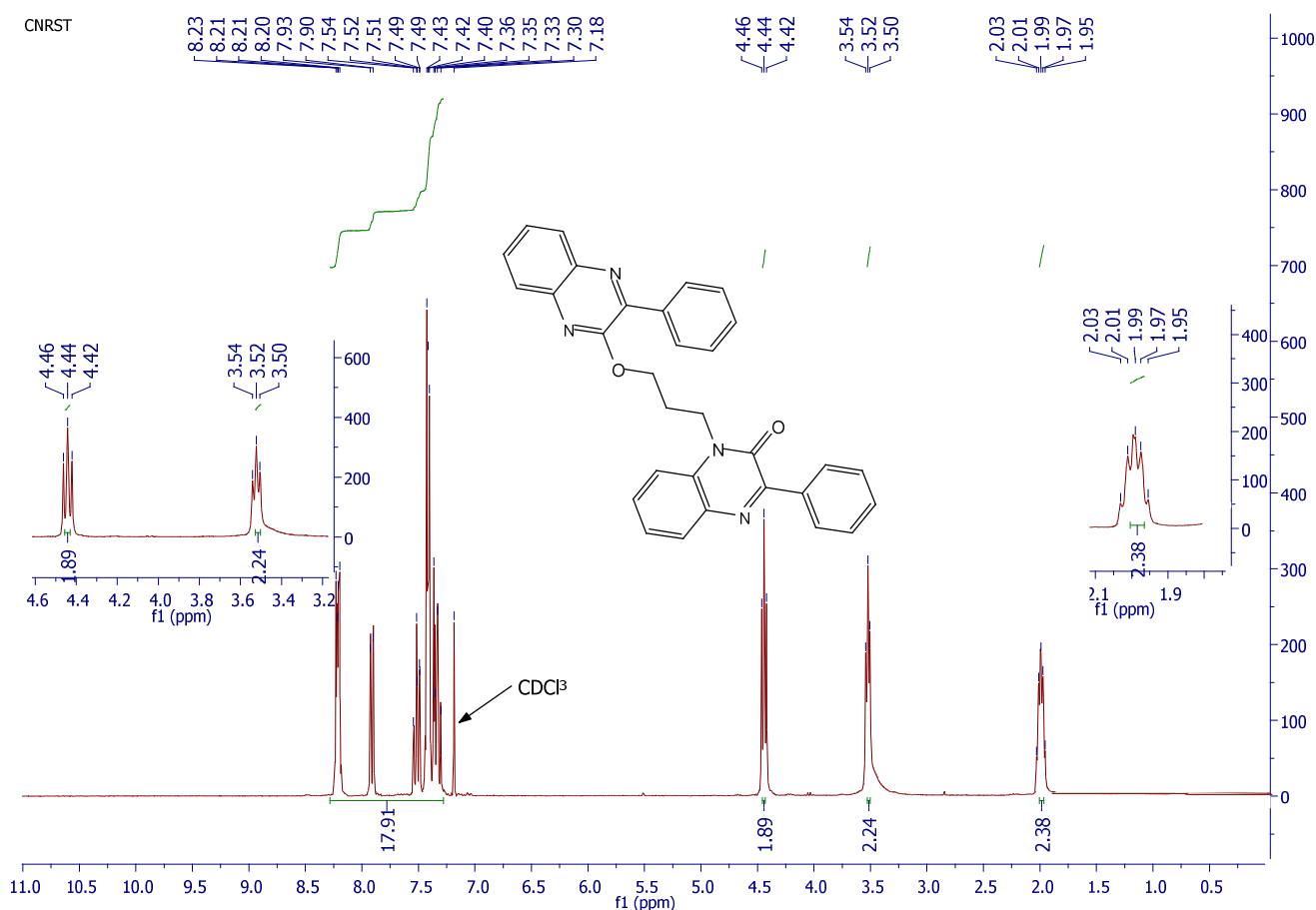


Figure 42. Spectre RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) du composé 327.

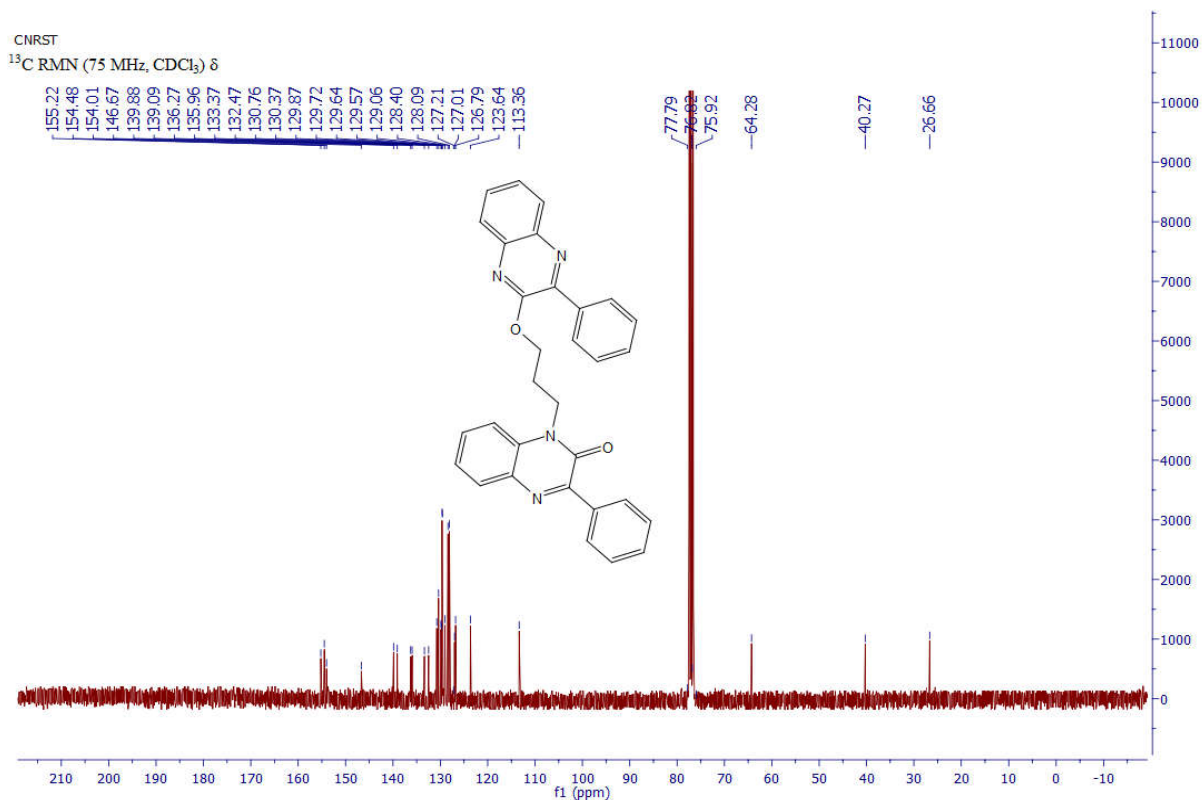


Figure 43. Spectre RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) du composé 327.

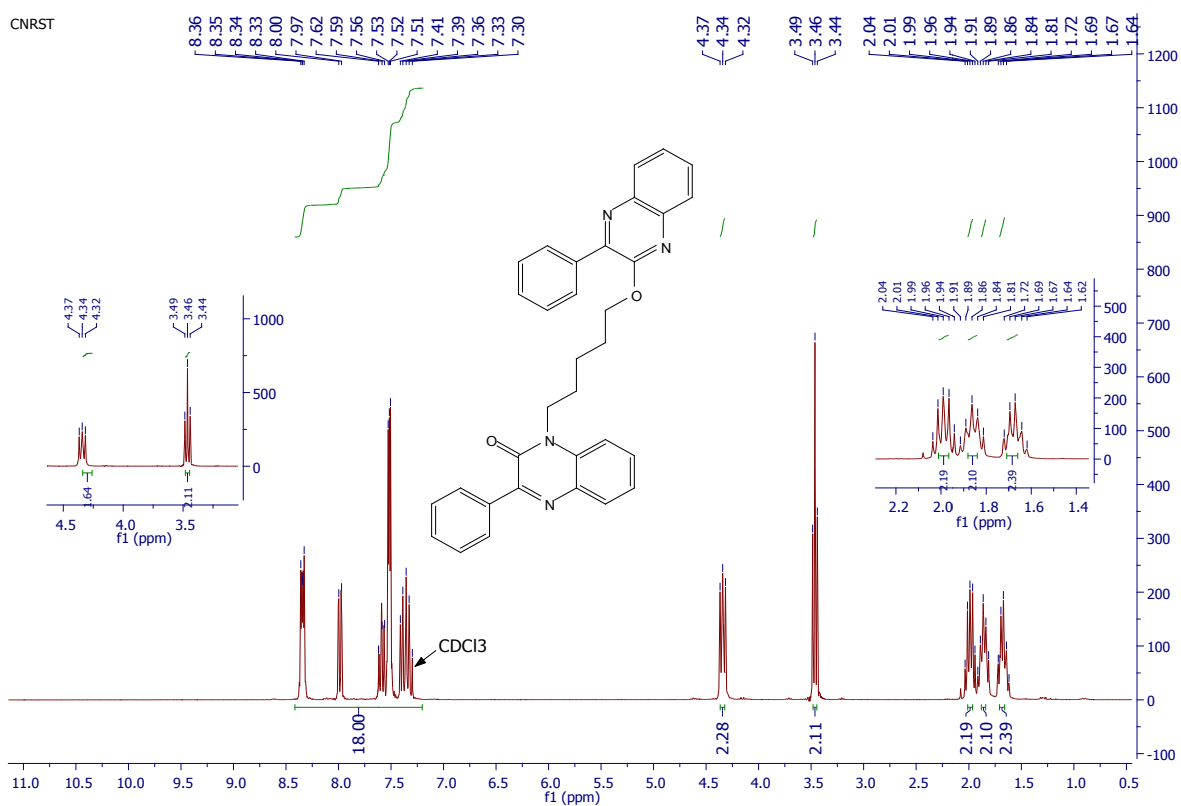


Figure 44. Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) du composé 331.

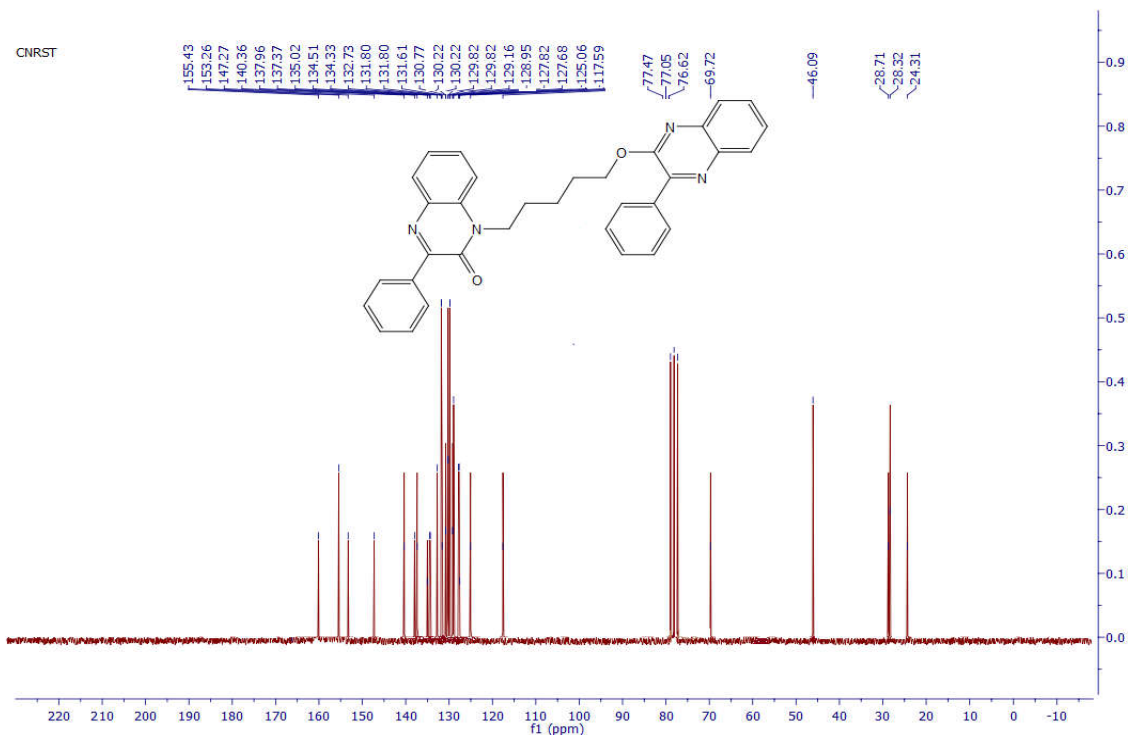


Figure 45. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) du composé 331.

Etude cristallographique des composés 327 et 328.

Des cristaux incolores des composés nettement visualisables sont obtenus après purification du produit à l'aide d'une colonne chromatographique à gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane (9/1)), suivie d'une évaporation lente du solvant. Nous avons soumis un monocristal isolé à une étude cristallographique. Les résultats expérimentaux obtenus, par cette technique d'analyse, confirment bien les structures complètes des composés 327 et 328 (Figure 46 et 47). Ces composés cristallisent dans un système triclinique. Les déterminations et l'affinement des structures sont conduits dans les groupes d'espace P. L'essentiel des résultats de cette analyse est présenté dans le tableau 9.

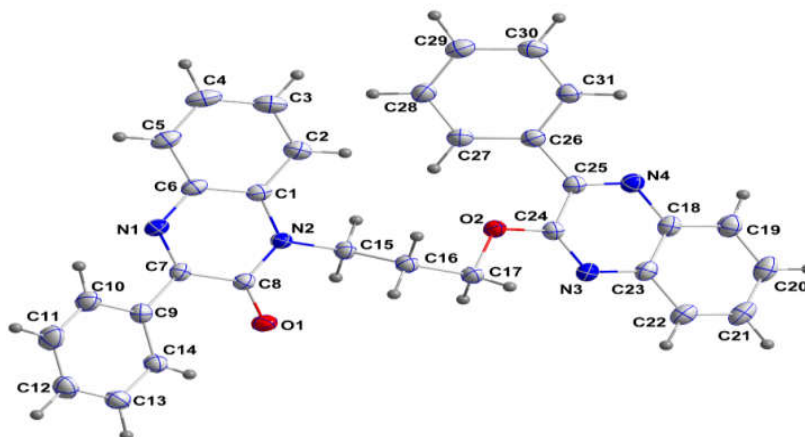


Figure 46. ORTEP du composé 327.

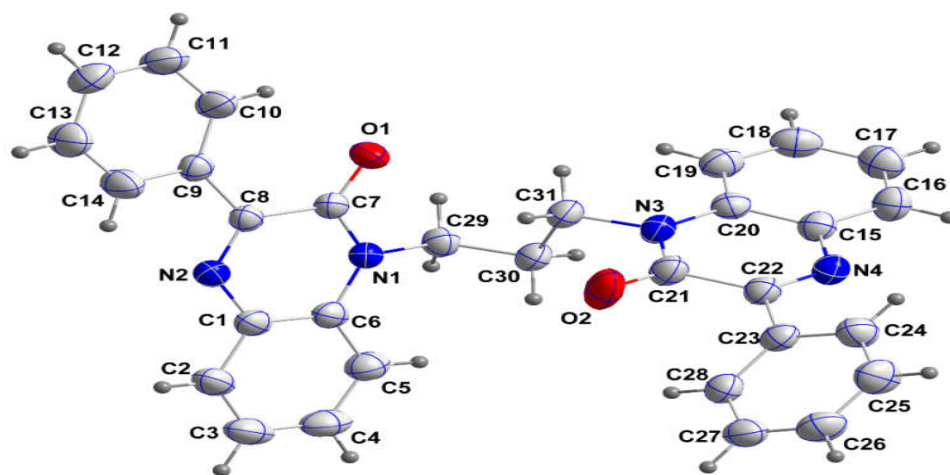


Figure 47. ORTEP du composé 328.

Tableau 9. Données cristallographiques des composés 327 et 328.

Formule empirique		$C_{31}H_{24}N_4O_2$	$C_{31}H_{24}N_4O_2$
Masse moléculaire		484.54 g/mol	484.54 g/mol
Couleur du cristal		Incolore	Incolore
Système cristallin		triclinique	triclinique
Groupe spatial		P	P
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	8.8038 (6)	9.0384 (3)
	b(Å)	10.2277 (7)	9.4484 (4)
	c(Å)	14.0937 (10)	14.9524 (6)
	$\alpha$ (deg)	90.262 (1)	77.267 (1),
	$\beta$ (deg)	96.630 (1)	83.991 (1)
	$\gamma$ (deg)	108.395 (1)	72.708 (1)
Volume (Å <sup>3</sup> )		1195.00 (14)	1188.16 (8)
Z		2	2
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.343	1.347
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.724	0.624
F(000)		586	576
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.41 × 0.34 × 0.10	0.35 × 0.30 × 0.10
Température (K)		120	298
wR(F <sub>2</sub> )		1.01	1.08
$\lambda$ (Å)		1.54178	1.54178
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )		0.40, -0.22	0.30, -0.16

#### Etude cristallographique des composés 334

Un échantillon sous forme bloc incolore de  $C_{19}H_{19}BrN_2O$ , de dimensions de 0.318 x 0.322 x 0.445 mm, a été utilisé pour l'analyse cristallographique des rayons X

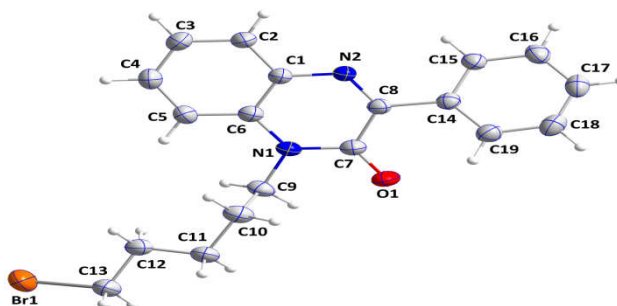


Figure 48. ORTEP du composé 334.

Tableau 10. Données cristallographiques du composé 334.

Formule empirique		C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O
Masse moléculaire		371.27 g/mol
Couleur du cristal		Bloc Incolore
Système cristallin		Triclinique
Groupe spatial		p-1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	8.4702(14)
	b(Å)	8.5095(14)
	c(Å)	11.8896(19)
	α (deg)	83.111(6)
	β (deg)	86.385(6)
	γ (deg)	87.682(7)
Volume (Å <sup>3</sup> )		848.6 (2)
Z		2
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.453
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.755
F(000)		380
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.318 × 0.322 × 0.445
Température (K)		150(2)
wR(F <sub>2</sub> )		1.15
λ (Å)		1.54178
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )		0.42, -0.61

#### II.1.4. Action de chlorure de benzyle

L'action du chlorure de benzyle sur la 3-phénylquinoxalin-2(1H)-one dans le DMF pendant 24 heures dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, permet l'alkylation des deux sites O, N, de la fonction lactame pour conduire comme précédemment, aux composés O, N- alkylés avec un bon rendement (Schéma127).

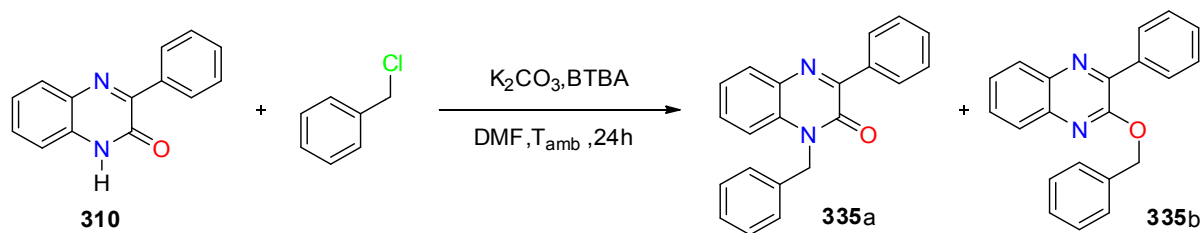


Schéma 127.

Les structures des composés *N* et *O*-alkylés **335a** et **335b** ont été identifiées, grâce aux données spectrales (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et Dept 135) et RX.

🔗 Spectre RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **335b** :

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **335b**, pris dans le  $\text{CDCl}_3$ , montre la présence d'un singlet vers 5.70ppm correspondant aux  $\text{CH}_2$  du groupement benzyle, un multiplet entre 7.37-7.45 ppm, attribuable aux protons aromatiques du groupe benzyle et un multiplet entre 7.52-8.20ppm, correspondant aux protons aromatiques de la 3-phénylquinoxalin-2(1H)-one. De même on note l'absence du signal qui correspondent an proton amidique confirmant sur engagement dans la réaction d'alkylation.

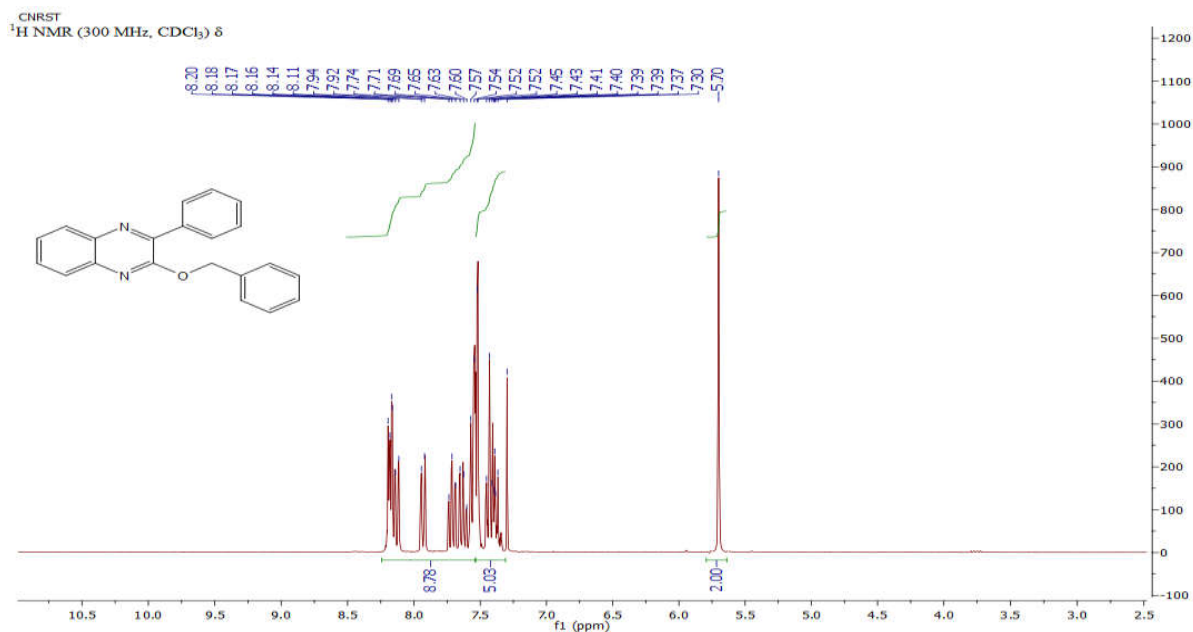


Figure 49. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) du composé **335b**.

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **335b**, on peut noter la présence d'un signal à 155.24 ppm, dû au carbone quaternaire du groupe carbonyle ( $\text{C}=\text{O}$ ) et cinq signaux à 136.04, 136.63, 139.10, 139.84, 146.06 ppm relatifs aux carbones quaternaires.

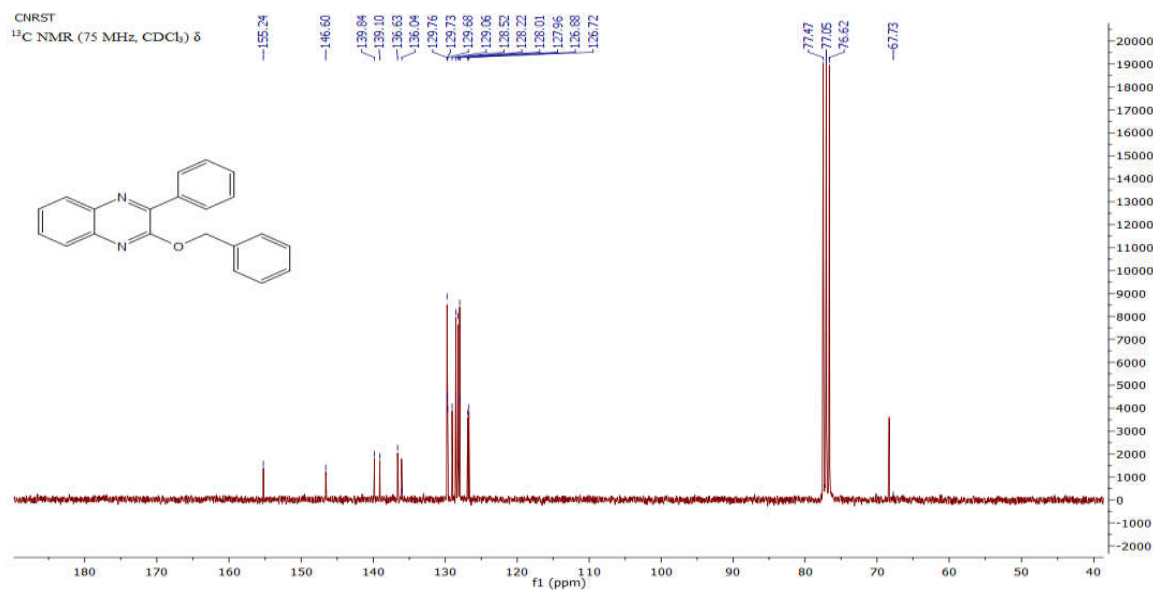


Figure 50. Spectre RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) du composé 335b.

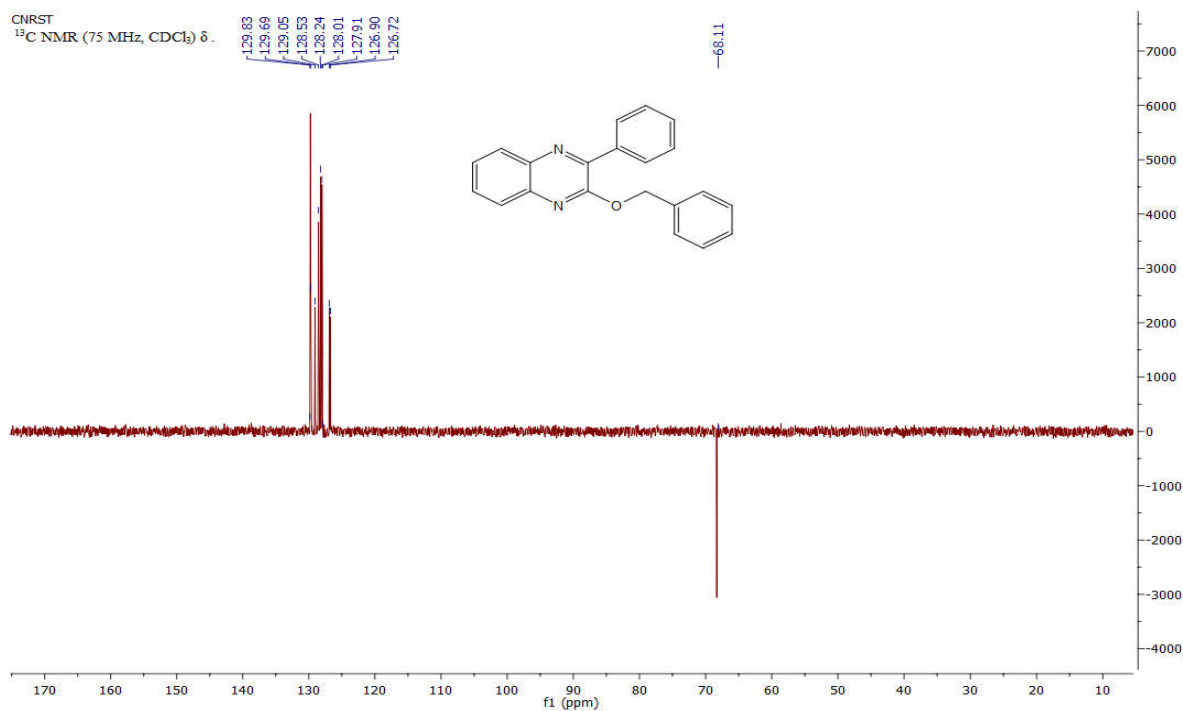


Figure 51. Spectre DEPT 135(CDCl<sub>3</sub>) du composé 335b.

Il est à noter que l'étude cristallographique du composé : 1-benzyl-3-phénylquinoxalin-2(1H) -one **335** réalisés par **Benzeid et al.**<sup>[147]</sup>, montre que le composé cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace triclinique, p-1.

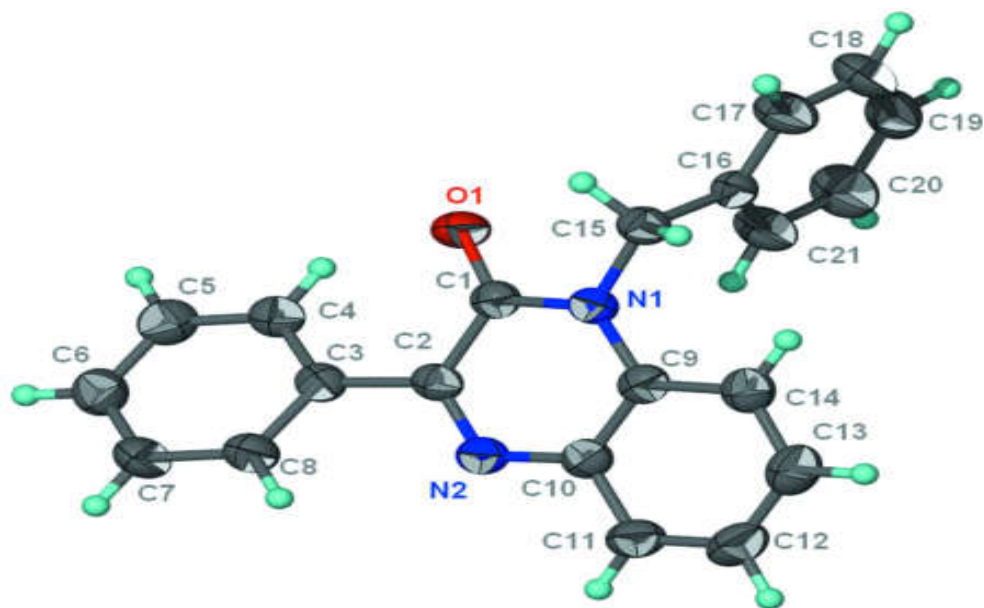


Figure 52. ORTEP du composé 335a.

✚ Etude cristallographique du composé 335b.

Pour notre part nous avons réalisé l'étude cristallographique sur un monocristal du composé 335b, elle nous a permis de confirmer la structure complète de ce produit. Il cristallise dans le système triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont représentées ci-dessous (Figure 53 et tableau 11).

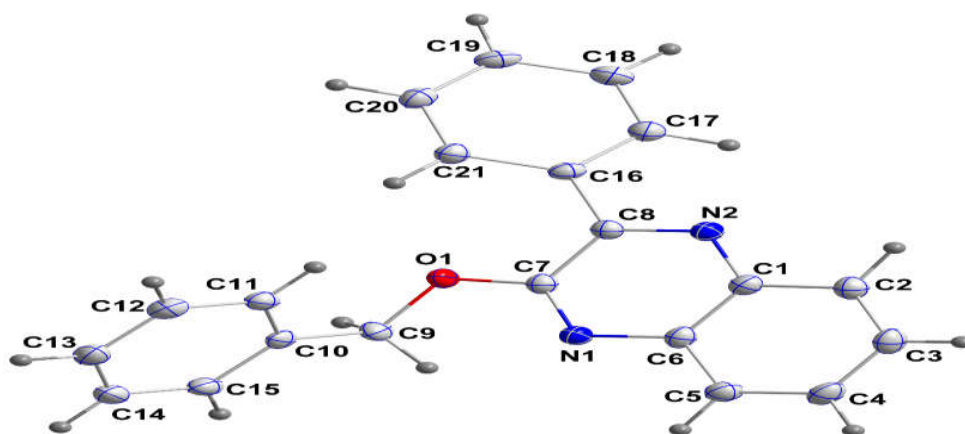


Figure 53. ORTEP du composé 335b.

**Tableau 11. Données cristallographiques du composé 335b.**

Formule empirique		C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O
Masse moléculaire		312.36 g/mol
Couleur du cristal		Incolore
Système cristallin		Triclinique
Groupe spatial		P
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	9.4293 (15)
	b(Å)	9.4652 (15)
	c(Å)	10.1338 (16)
	α (deg)	108.263 (2)
	β (deg)	113.207 (2)
	γ (deg)	94.309 (2)
Volume (Å <sup>3</sup> )		768.7 (2)
Z		2
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.391
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.755
F(000)		1120
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.50 × 0.36 × 0.18
Température (K)		120
wR(F <sub>2</sub> )		1.15
λ (Å)		1.54178
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )		0.52, -0.21

### II.1.5. Synthèses de dipôlarophiles dérivés de la 3-phénylquinoxalin-2-one

Les dipôlarophiles contenant les groupes allyle et /ou propargyle, sont des systèmes de base utilisés dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Dans le but de préparer des systèmes hétérocycliques à cinq chaînons, nous avons greffé l'allyle et le propargyle sur le composé 3-phénylquinoxalin-2-one dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, ce qui nous a permis d'obtenir les produits *O*-,*N*-allylés ou/et *O*-,*N*-propargylés correspondants. Les structures des produits ont été déterminées sur la base des données spectrales de RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et certaines structures ont été confirmées par RX.

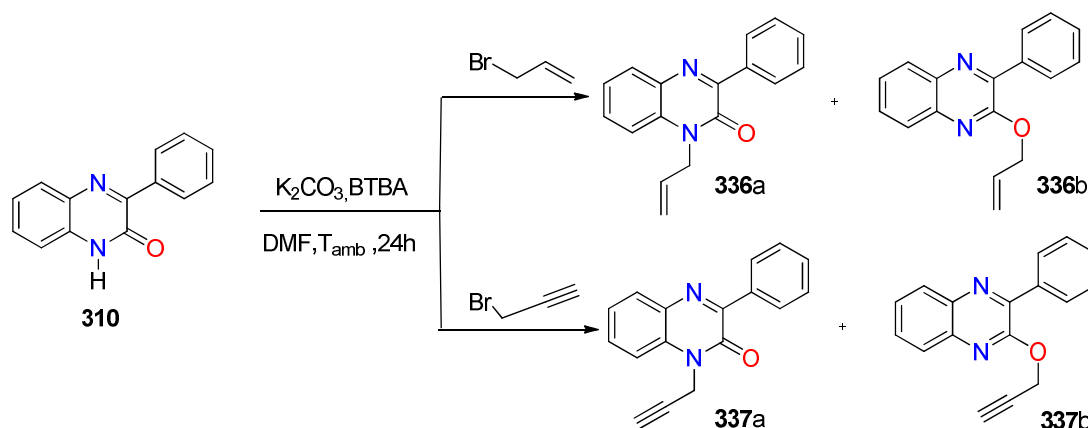


Schéma 128.

🚦 Spectre RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C du Composé **336b** :

Le spectre RMN<sup>1</sup>H du composé **336b** a mis en évidence ; un multiplet qui résonne entre 4.97-4.99 ppm (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>CH) correspondant aux protons méthyléniques et entre 5.27-5.33 ppm (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>) caractéristique de proton vinylique. On peut aussi observer un multiplet attribuable aux CH allylique vers 5.94-6.07 ppm (m, H, CH<sub>2</sub>=CH) (Figure 54).

Le spectre RMN<sup>13</sup>C du composé **336b** dévoile l'existence de signal à 67.14 ppm correspondant de carbone méthylénique (N-CH<sub>2</sub>-CH), ainsi que la présence signal caractéristique de carbone vinylique (CH=CH<sub>2</sub>) à 117.99 ppm. Ce spectre révèle aussi La présence des carbones primaires allyliques (CH=CH<sub>2</sub>) 139.89 ppm (figure 55).

🚦 Spectre RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C du Composé **337b** :

Le spectre RMN<sup>1</sup>H du composé **337b** a mis en évidence ; un triplet qui résonne entre 2.54-2.55 ppm (t, H, ≡CH) correspondant au proton acétylénique et un doublet entre 5.26-5.27 ppm (d, 2H, O-CH<sub>2</sub>-) caractéristique du proton méthylénique. On peut aussi observer un multiplet attribuable aux CH proton aromatique vers 7.55-8.20 ppm (m, H, CH<sub>arom</sub>) (Figure 56).

Le spectre RMN<sup>13</sup>C du composé **337b** dévoilé l'existence de signal 53.93 ppm correspondant de carbone méthylénique (O-CH<sub>2</sub>-), ainsi que la présence signal caractéristique de carbone acétylénique (≡CH) à 74.85 ppm. Ce spectre révèle aussi le carbone quaternaire (-C≡) 78.57 ppm (Figure 57).

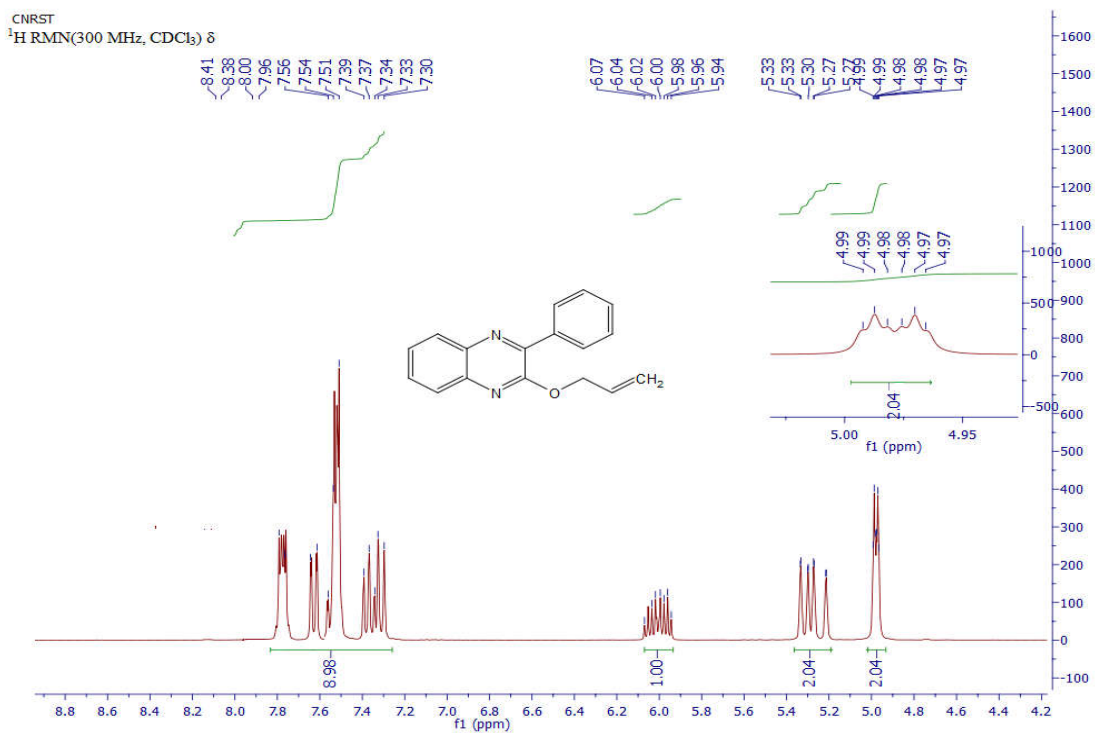


Figure 54. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) du composé 336b.

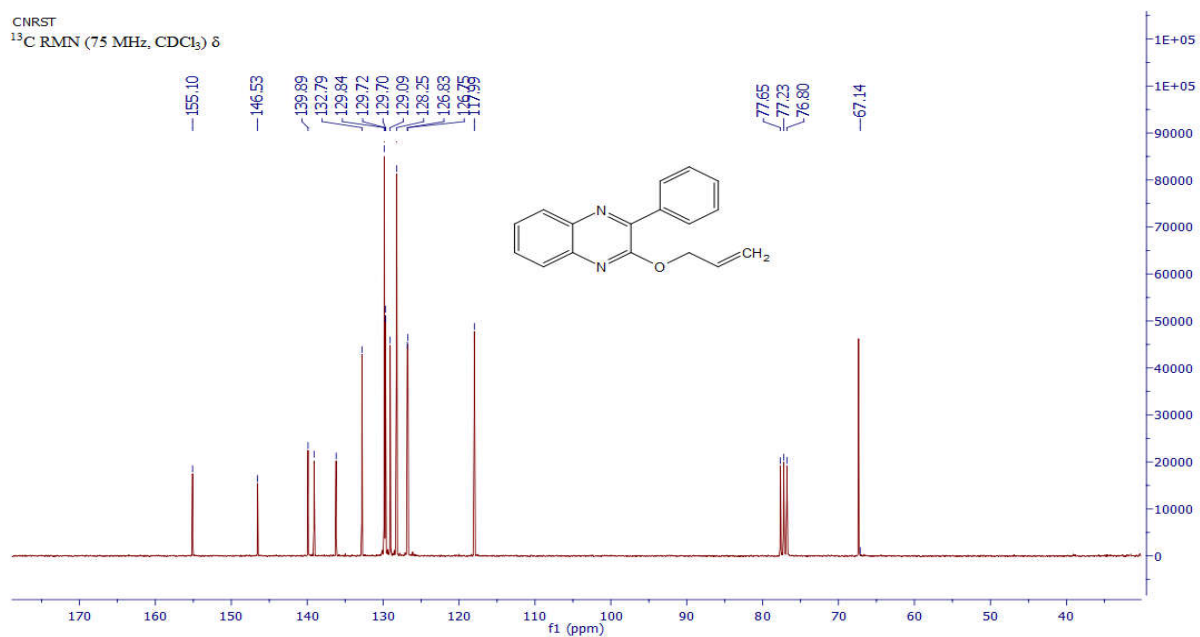


Figure 55. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) du composé 336b.

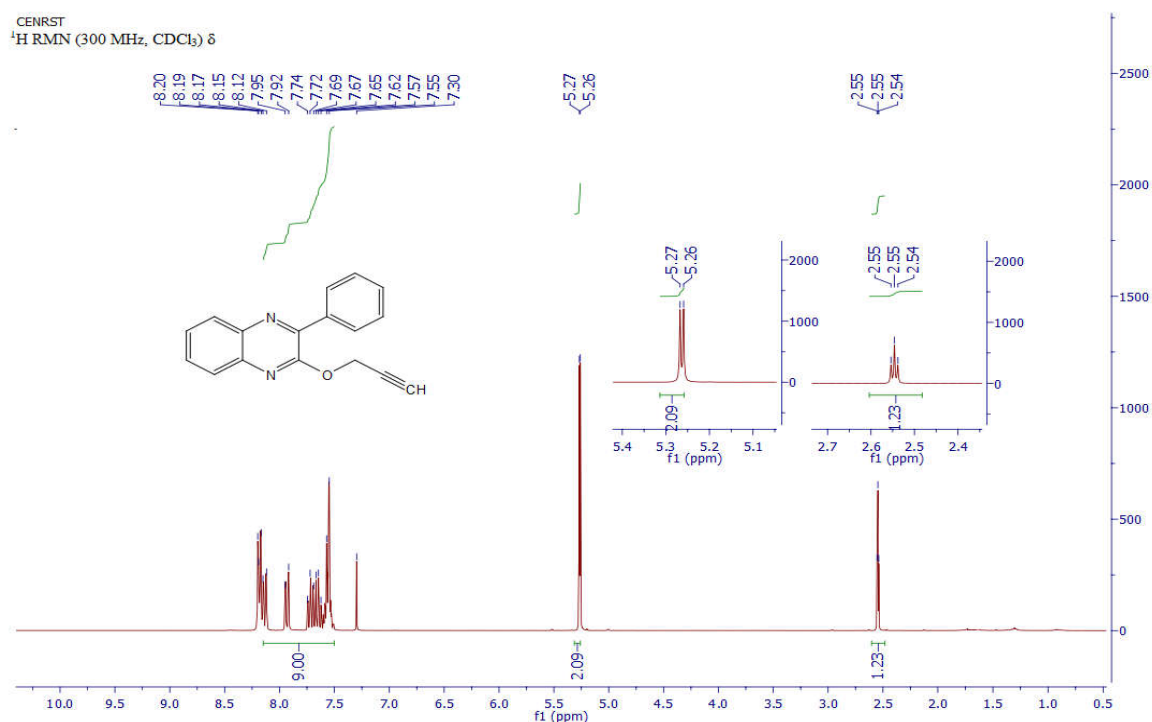


Figure 56. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) du composé 337b.

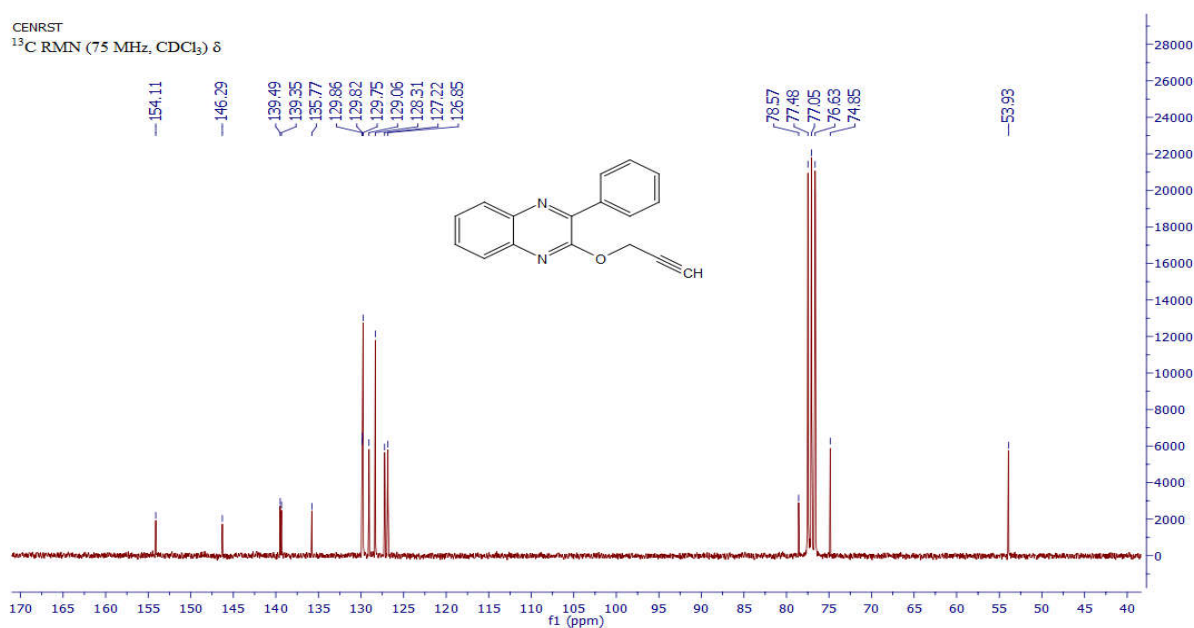


Figure 57. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) du composé 337b.

#### Etude cristallographique et infrarouge des composés 337a et 337b

La cristallisation des composés 337a et 337b dans l'éthanol a donné des monocristaux incolores. L'étude cristallographique a permis de confirmer la structure complète des composés, le composé 337a. Il cristallise dans le système monoclinique (P1c1). Tandis que, le composé 337b cristallise dans le système

triclinique (P). Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement des structures sont représentées ci-dessous (Figure 58, 59 et tableau 12).

Les spectres infrarouges des deux composés, présentent une bande d'absorption à  $3500\text{cm}^{-1}$  attribuables aux alcynes, et une bande à  $1700\text{cm}^{-1}$  correspondant au groupe carbonyle pour le composé **337a** et la disparition de cette bande dans le spectre du composé **337b** due à la liaison O-alkyle (Figure 60).

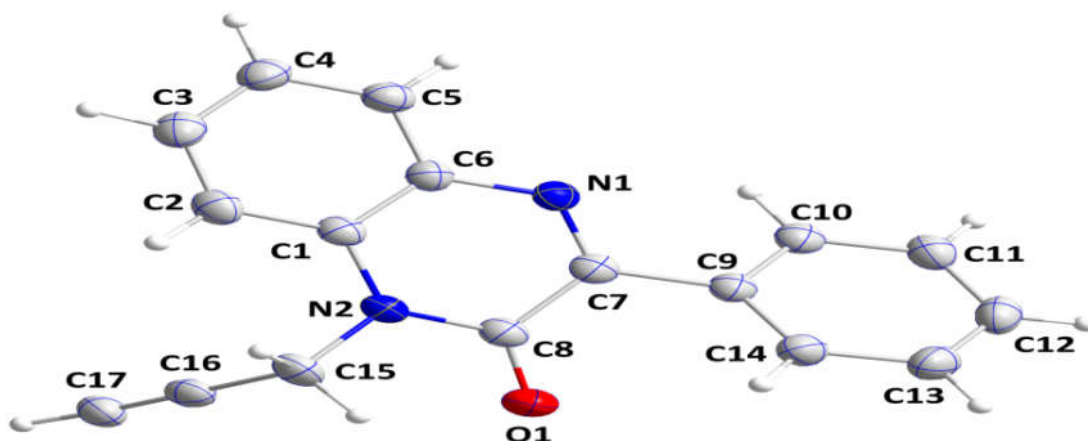


Figure 58. ORTEP du composé 337a.

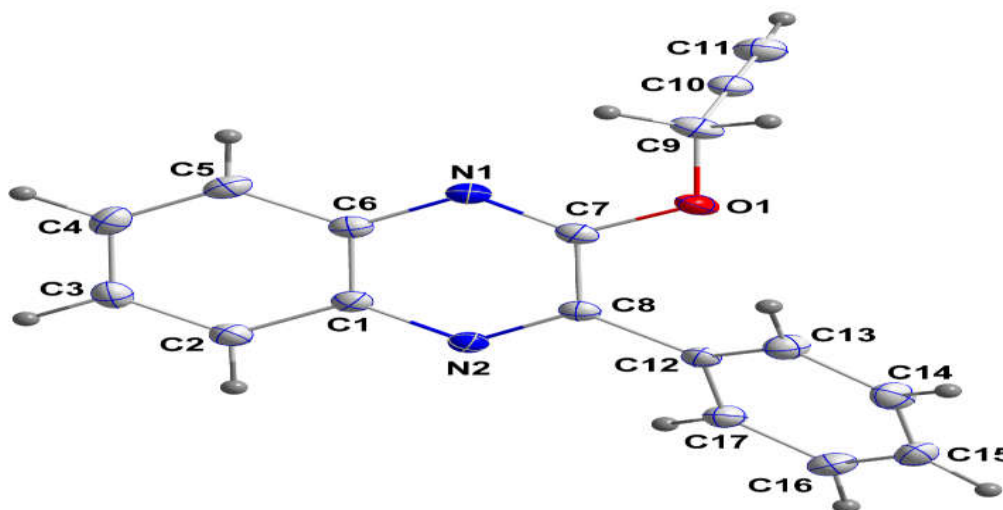
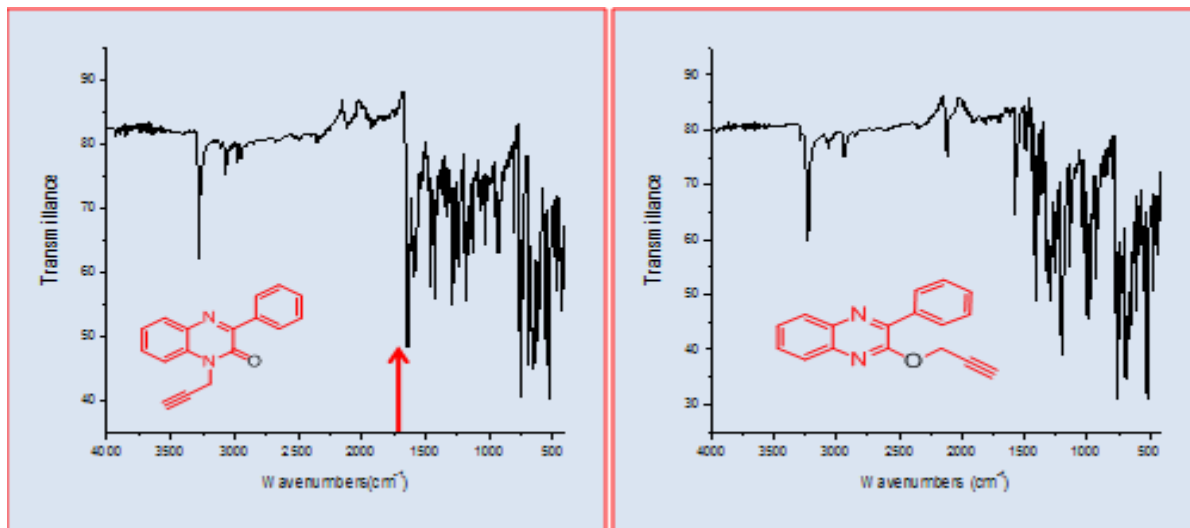


Figure 59. ORTEP du composé 337b.

**Tableau 12. Données cristallographiques des composés 337a et 337b.**

Formule empirique		C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O
Masse moléculaire		260.29 g/mol	260.29 g/mol
Couleur du cristal		Incolore	Incolore
Système cristallin		monoclinique	Triclinique
Groupe spatial		P1c1	P
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	4.2164(3)	8.4614 (14)
	b(Å)	8.5073(6)	9.0947 (15)
	c(Å)	17.8505(11)	9.5360 (16)
	α (deg)	90	87.739 (2)
	β (deg)	95.088(3)	72.963 (2)
	γ (deg)	90	69.028 (2)
Volume (Å <sup>3</sup> )		637.78(8)	653.39 (19)
Z		2	2
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.355	1.355
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.686	0.686
F(000)		262	262
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.065 x 0.134 x 0.242	0.34 × 0.33 × 0.14
Température (K)		150	150
wR(F <sub>2</sub> )		9.42	9.42
λ (Å)		1.54178	1.54178
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )		0.196, -0.159	0.40, -0.24



**Figure 60. Spectre Infra-Rouge du composé 337a et 337b.**

### II.1.6. Action de bromure acétate d'éthyle et de l'oxirane

Afin de fonctionnaliser la 3-phénylquinoxalin-2-one et préparer de nouveaux composés qui peuvent être utilisés comme précurseurs dans les réactions de condensation ou d'estérification, nous avons choisi de faire réagir la 3-phénylquinoxalin-2-one avec le bromure acétate d'éthyle et le chlorométhylépoxyde

dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le DMF comme solvant(Schéma 129).La réaction a conduit, dans les deux cas, aux composés *N*- et *O*- alkyle.

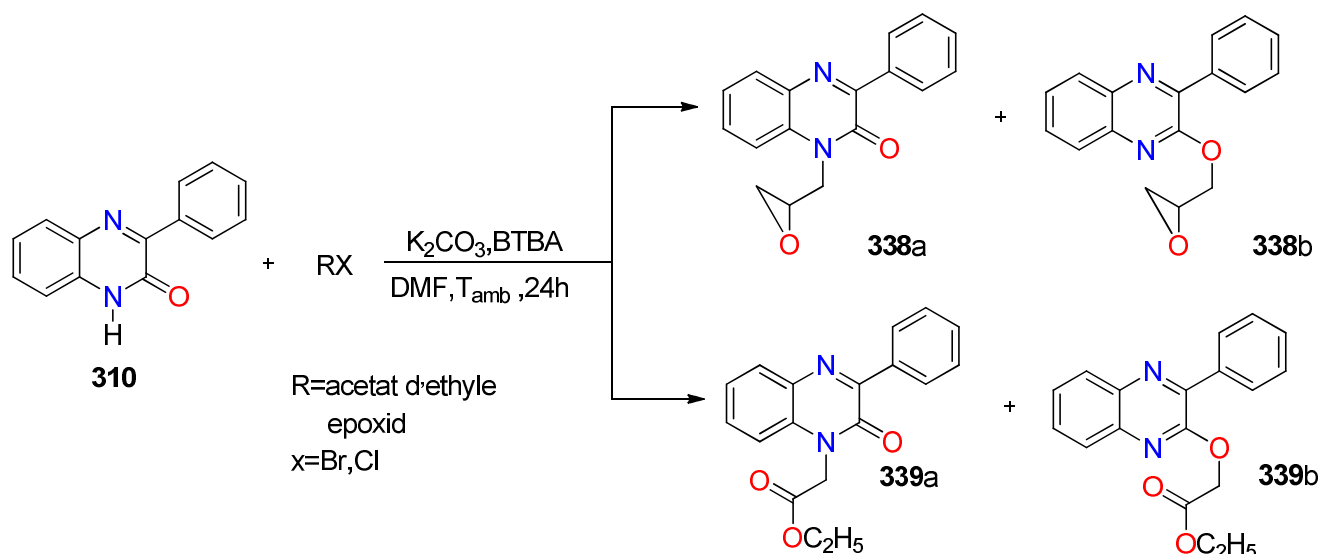


Schéma 129.

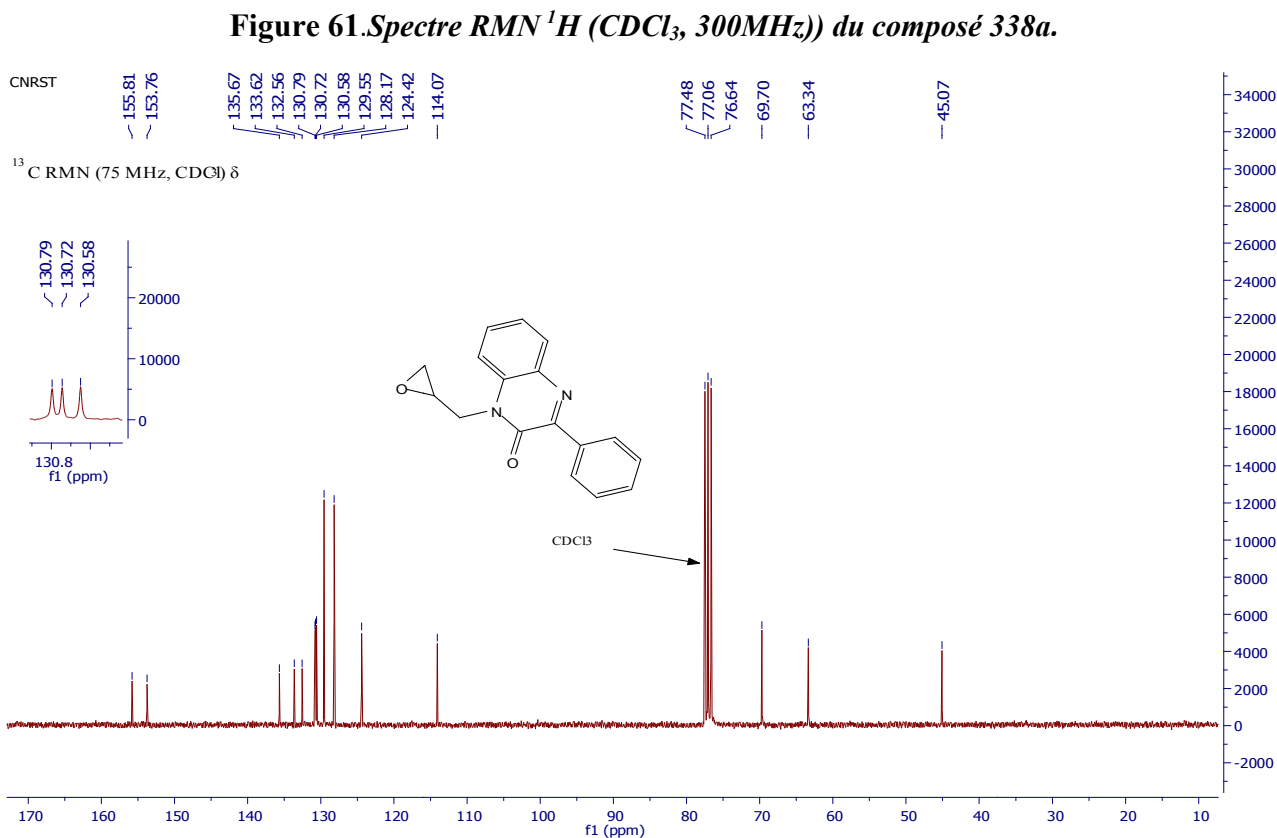
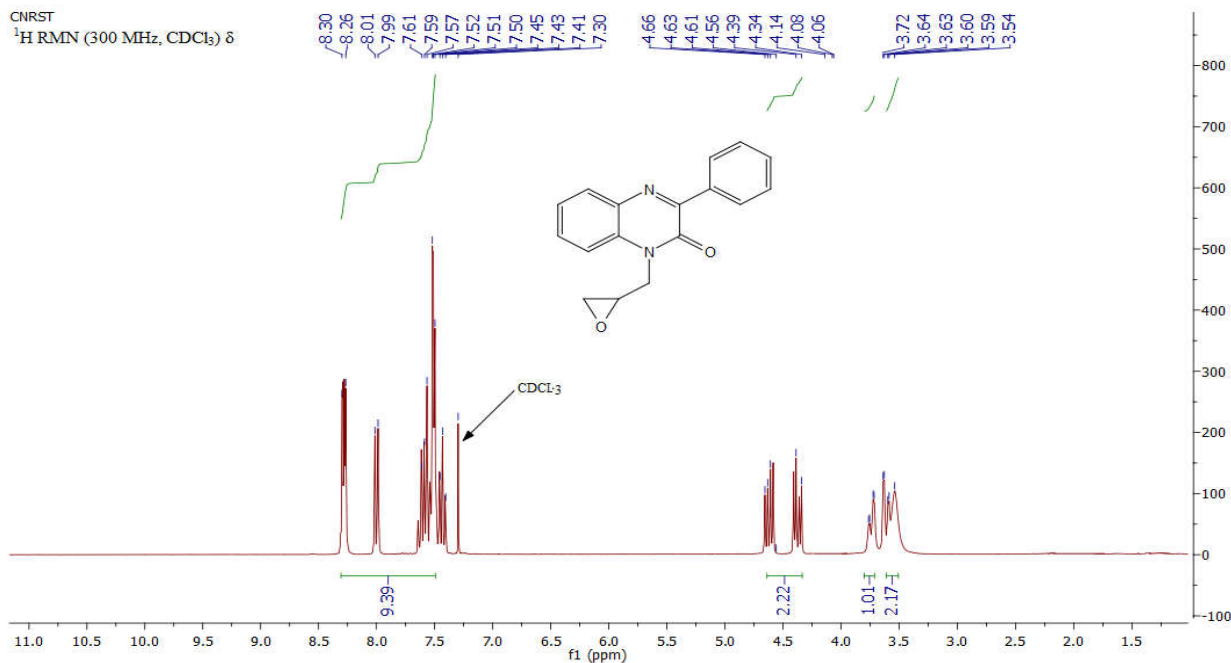
✚ Spectre RMN  $^1H$  et RMN  $^{13}C$  du Composé 338a :

En effet, le spectre de RMN  $^1H$ , révèle la présence d'un multiplet attribuable aux protons  $CH_2$  du groupe oxirane situe entre 3.54-3.63ppm, un multiplet vers 3.75-4.06ppm attribuable au proton CH du groupe oxirane. On note également la présence d'un multiplet vers 4.14-4.66 ppm relatif aux protons du groupe N- $CH_2$ (Figure61).Le spectre de RMN $^{13}C$  du composé 338a, mis en évidence un signal à 45.07corsspondantN- $CH_2$ , un signal à 63.34 relatif au carbone  $CH_2-O$  du cycle oxirane .et un signal à 69.70 ppm dû au carbone de CH-O du groupe oxirane(Figure 62)..

✚ Spectre RMN  $^1H$  et RMN  $^{13}C$  du Composé 339a et 339b:

L'analyse du spectre de la RMN $^1H$ ( $CDCl_3$ ) des composés 339a et 339b nous a permis de distinguer tous les différents signaux. On distingue alors : deux triplets à 1.29 et 1.30 ppm ( $J= 6Hz$ ) caractéristique des six protons des deux groupements éthyléniques ( $CH_2CH_3$ ), deux signaux quadruplets centrés à 4.31 et 4.33 ppm correspondants respectivement aux quatre protons de groupement éthylène ( $O-CH_2CH_3$ ) et deux signaux singlets à 5.12 et 5.16 ppm attribuables aux quatre protons des deux groupements N- $CH_2$  et O- $CH_2$ .

Sur le spectre RMN $^{13}C$ , on peut noter la présence de deux signaux à 167.22 et 169.12ppm correspondants aux deux carbones quaternaires ( $C=O$ ) des deux groupements acétate, et deux signaux caractéristiques des deux ( $CH_3$ ) vers 1.29 et 1.30 ppm et on note la présence d'un signal caractéristique du groupement méthylène vers62.10 et 62.79 ppm correspondant respectivement au N- $CH_2$  et groupe O- $CH_2$ , Où le groupe méthoxye déblindés par l'effet oxygène.



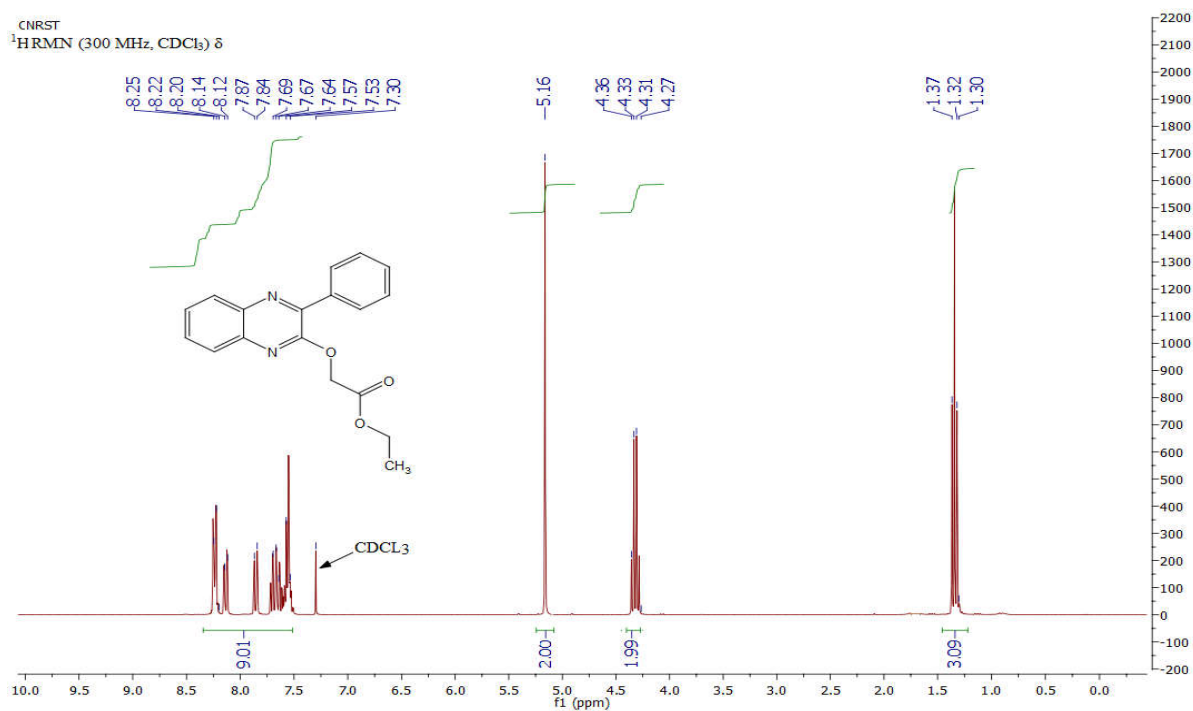


Figure 63. Spectre  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) du composé 339b.

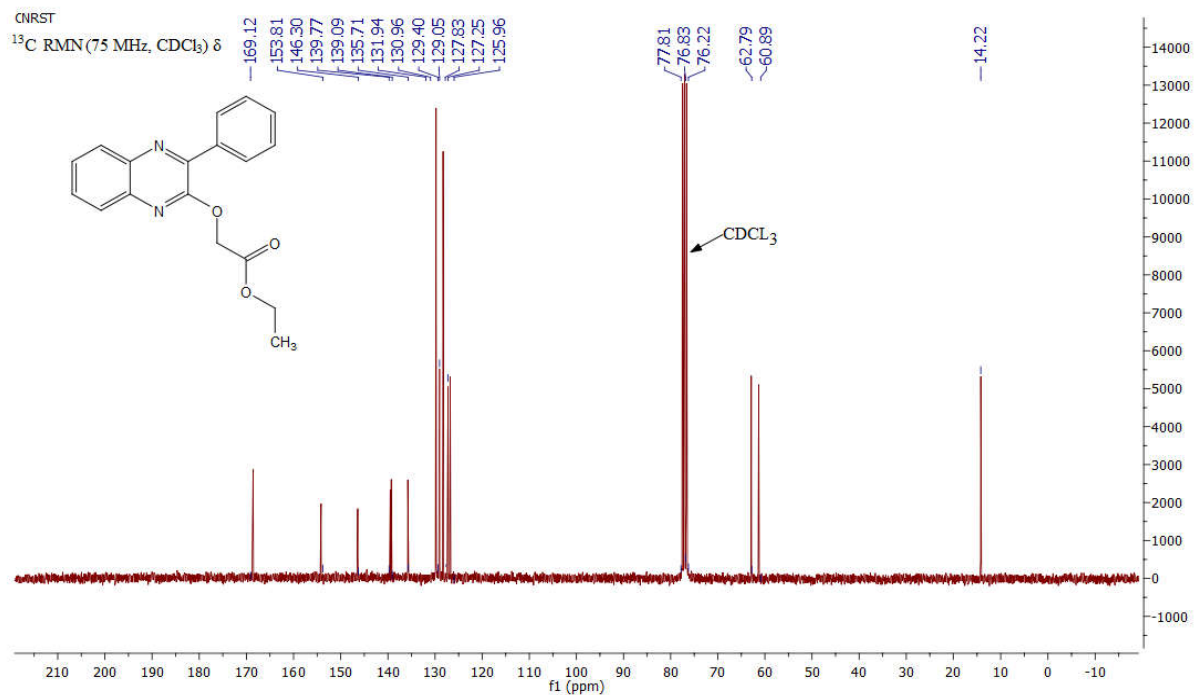


Figure 64. Spectre  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) du composé 339b.

✚ Etude cristallographique des composés **338a** et **339a**.

L'échantillon utilisé pour l'étude cristallographique du composé **338a** se présente sous forme de plaquettes planche, qui se cristallisent dans le système cristallin de type monoclinique la détermination et l'affinement sont conduits dans le groupe d'espace P21/c. La structure moléculaire du composé **338a** est présentée dans la figure 63. Les données cristallographiques les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 10. Tandisque pour étude cristallographique du composé **339a** a permis de déterminer la structure complète de composé**339a**, il cristallise dans le système monoclinique. Dans le groupe d'espace P<sub>21</sub>.

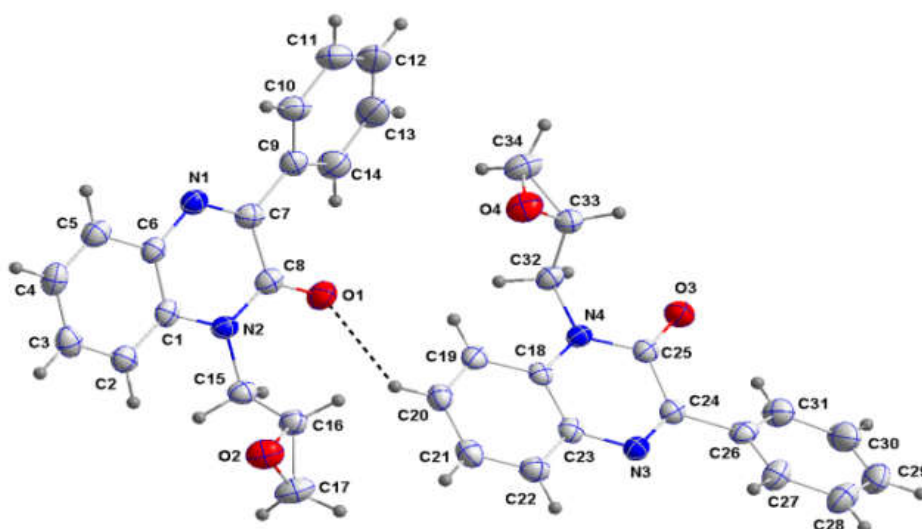


Figure 65.ORTEP du composé 338a.

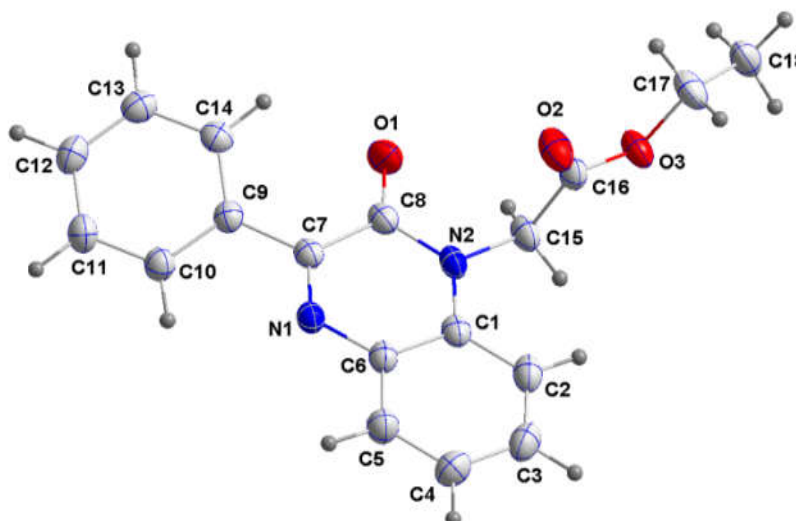


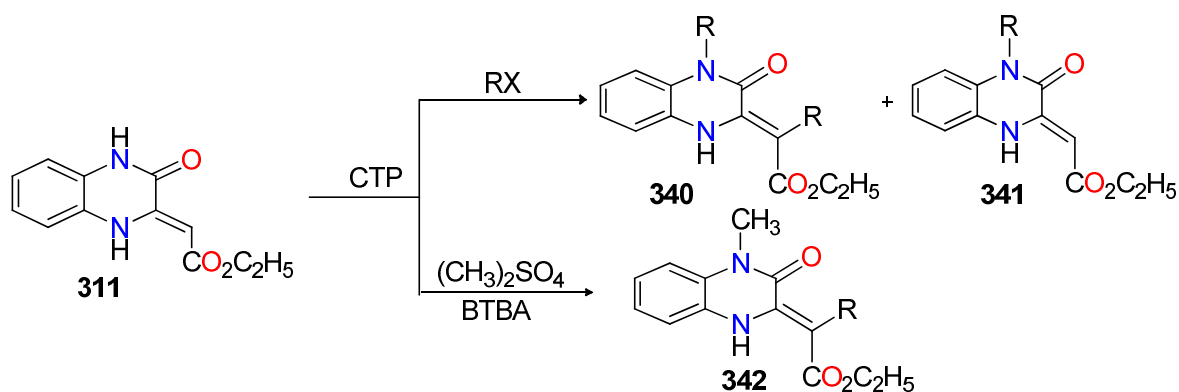
Figure 66.ORTEP du composé 339a.

**Tableau 13. Données cristallographiques des composés 338a et 339b.**

Formule empirique		C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Masse moléculaire		308.33 g/mol	278.30 g/mol
Couleur du cristal		Incolore	Incolore
Système cristallin		Monoclinique	Monoclinique
Groupe spatial		<i>P21/c</i>	<i>P21</i>
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	18.1710(5)	12.7853(3)
	b(Å)	4.9012(1)	7.0167(2)
	c(Å)	16.9492(5)	15.4215(4)
	α (deg)	87.739(2)	90°
	β (deg)	91.923(1)	95.7180(10)
	γ (deg)	69.028 (2)	90°
Volume (Å <sup>3</sup> )		1508.64(7)	1376.59(6)
Z		4	4
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.341	1.343
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.689	0.724
F(000)		648	584
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.32 × 0.11 × 0.04	0.32 × 0.09 × 0.02
Température (K)		150	200(2)
wR(F <sub>2</sub> )		0.121	0.14
λ (Å)		1.54178	1.54178
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )		0.20 -0.24	0.20-0.19

## II.2. Alkylations de la 3-(éthoxycarbonylméthylène) -2-oxoquinoxaline

Dans notre laboratoire **Ferfra et al.**<sup>[148]</sup>, ont étudié l'alkylation de la 3-(éthoxycarbonylméthylène) -2-oxoquinoxaline **311** effectuée dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, solide-liquide, les auteurs ont montré que le résultat dépend de la nature de l'agent d'alkylation utilisé. Ainsi, si les halogénures d'alkyle réagissent préférentiellement sur le carbone énaminique, le sulfate de méthyle affecte exclusivement l'azote amidique (Schéma 130).



**Schéma 130.**

Pour notre part, nous avons procédé à l'alkylation de la 3-(éthoxycarbonylméthylène) -2-oxoquinoxaline **311** par différents agents d'alkylation, les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide solide, dans le *N,N*-diméthylformamide DMF en présence de carbonate du potassium comme base, et du bromure de tétra nbutylammonium comme catalyseur, nous avons isolé que le produit mono alkylé. Alors que dans les conditions de la CTP liquide- liquide en utilisant une base forte dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le benzène. Les résultats obtenus montrent que l'atome d'azote amidique a été mis en jeu, ainsi que le carbone en position de la fonction ester. L'alkylation du composé **344**, pour azoture de benzyle, permet d'obtenir le composé **345** issu d'une benzylation du carbone en  $\alpha$  de la fonction ester.

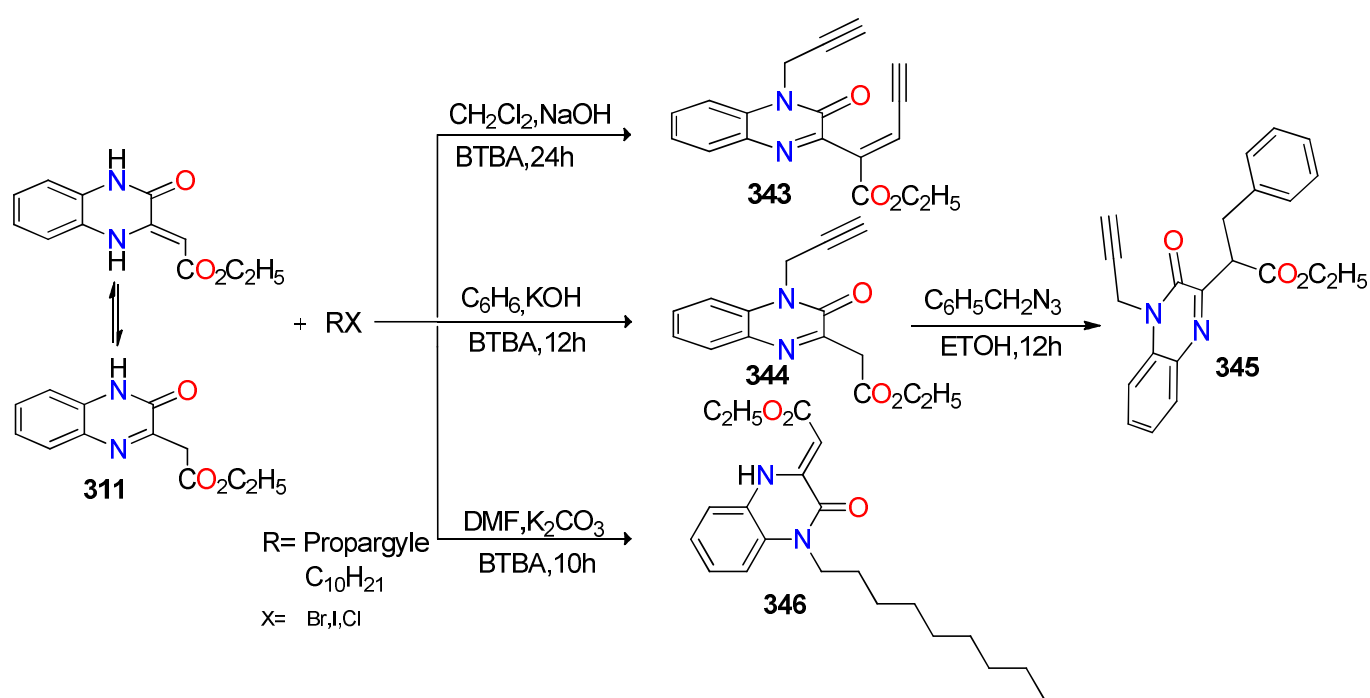


Schéma 131.

Pour expliquer la formation du composé **343** obtenu par alkylation dans les conditions de la CTP liquide- liquide dans le chlorure de méthylène, nous avons proposé le mécanisme suivant : l'alkylation par bromure de propargyle, conduit au composé dialkylé, issu de l'alkylation de l'atome d'azote de la fonction lactame et du carbone en  $\alpha$  de la fonction ester. Le composé (**A**) peut exister sous deux formes tautomères A<sub>1</sub> et A<sub>2</sub>. la forme énamine A<sub>2</sub> subit une réaction d'oxydation par l'oxygène de l'air pour conduire au dioxetane (**B**). Ce dernier, après ouverture du motif dioxetane donne l'intermédiaire (**C**) qui perd une molécule d'eau oxygénée pour conduire au composé **343** (Schéma 130).

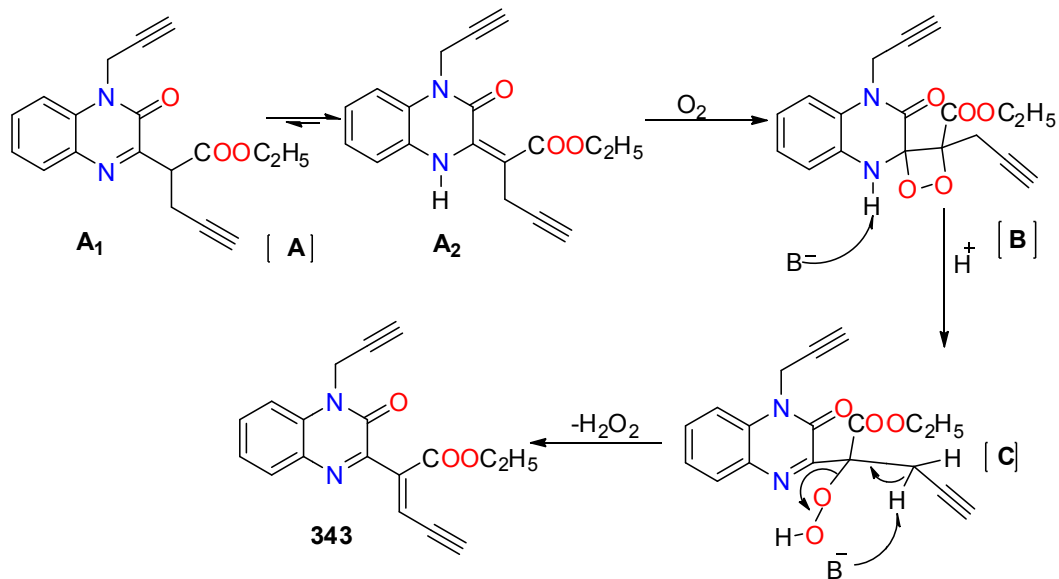


Schéma 132.

Le spectre de masse pris selon le mode d'ionisation electrospray IES(mode positif)montre la présence le pic correspondant à l'ion moléculaire protoné  $M^+H(m/z)= 307.0077$  (Figure 67).

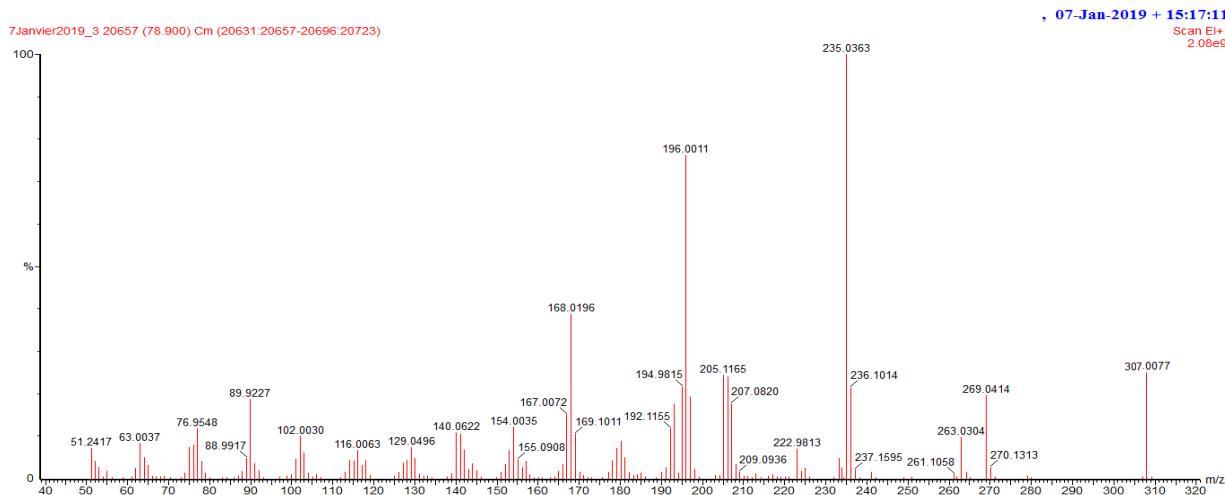


Figure 67.Spectre de masse du produit 343.

#### Etude cristallographique 343.

La cristallisation du composé 343 dans l'éthanol donne des monocristaux incolores, l'étude cristallographique a permis de confirmer la structure. Le composé cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace p1 21/c 1 La structure moléculaire du composé 343 est présentée dans la (Figure 68). Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 14.

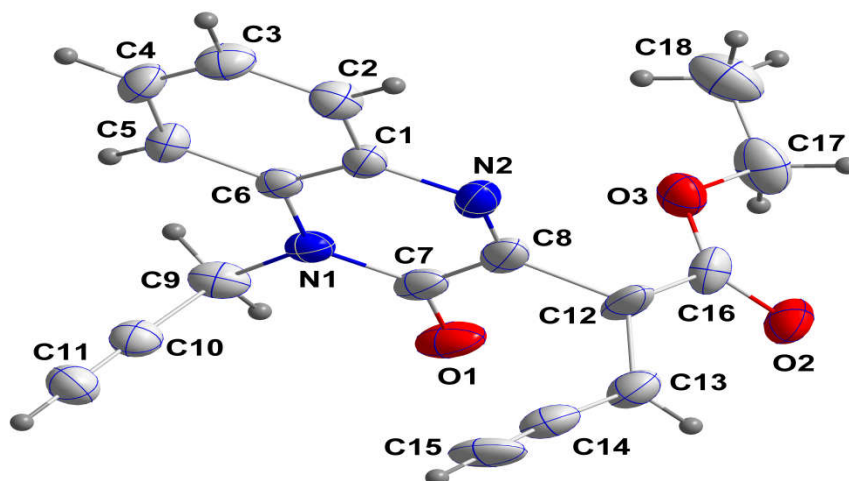


Figure 68. ORTEP du composé 343.

Tableau 14. Données cristallographiques du composé 343.

Formule empirique		$C_{18}H_{14}N_2O_3$
Masse moléculaire		306.31 g/mol
Couleur du cristal		Incolores
Système cristallin		Monoclinique
Groupe spatial		P 1 21/c 1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	11.9012(3)
	b(Å)	8.3157(2)
	c(Å)	15.9489(4)
	$\alpha$ (deg)	90
	$\beta$ (deg)	97.5000(10)
	$\gamma$ (deg)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )		1564.91(7)
Z		4
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.300
F(000)		640
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.076 x 0.219 x 0.244
Température (K)		150(2)
wR(F <sub>2</sub> )		21.45
$\lambda$ (Å)		1.54178
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )		0.42–0.24

🚧 Etude cristallographique du composé 345:

Une étude cristallographique réalisée sur le composé 345 met en évidence la régiochimie de la réaction et la structure complète de ce composé. Les cristaux, utilisés dans cette étude, ont été obtenus lors après l'évaporation du solvant de cristallisation (hexane et acétate d'éthyle 8/2) à température ambiante (Figure 69). Le système cristallin est de type monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace  $P2_1/n$ .

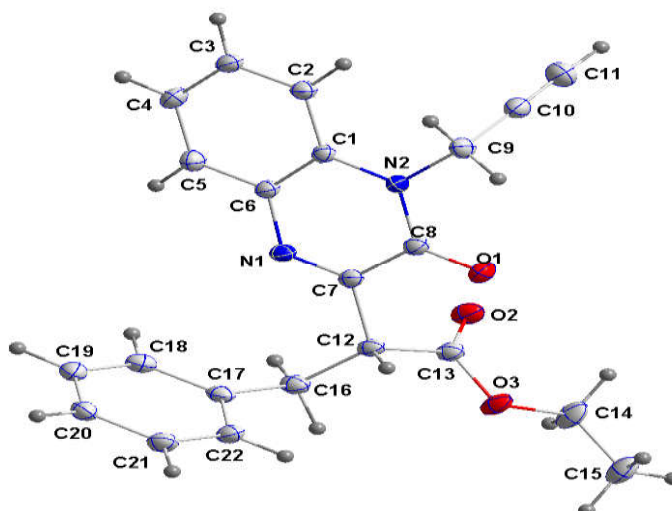


Figure 69. ORTEP du composé 345.

Tableau 15. Données cristallographiques du composé 345.

Formule empirique		$C_{22}H_{20}N_2O_3$
Masse moléculaire		360.40 g/mol
Couleur du cristal		Incolore
Système cristallin		monoclinique
Groupe spatial		$P2_1/n$
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	10.8032 (6)
	b(Å)	10.4777 (6)
	c(Å)	16.2256 (9)
	$\alpha$ (deg)	77.267 (1)
	$\beta$ (deg)	93.751 (1)
	$\gamma$ (deg)	72.708 (1)
Volume (Å <sup>3</sup> )		1832.68 (18)
Z		4
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.347
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.626
F(000)		586
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.43 × 0.36 × 0.10
Température (K)		100
wR(F <sub>2</sub> )		1.07
$\lambda$ (Å)		1.54178
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )		0.48, -0.22

✚ Etude cristallographique du composé **346**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique se présentent sous forme de plaquettes incolores, qui cristallisent dans le système cristallin de type monoclinique la détermination et l'affinement sont conduits dans le groupe d'espace P 1 21/c 1. La structure moléculaire du composé **346** est présentée dans la (Figure 70). Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont représentées dans le tableau 16.

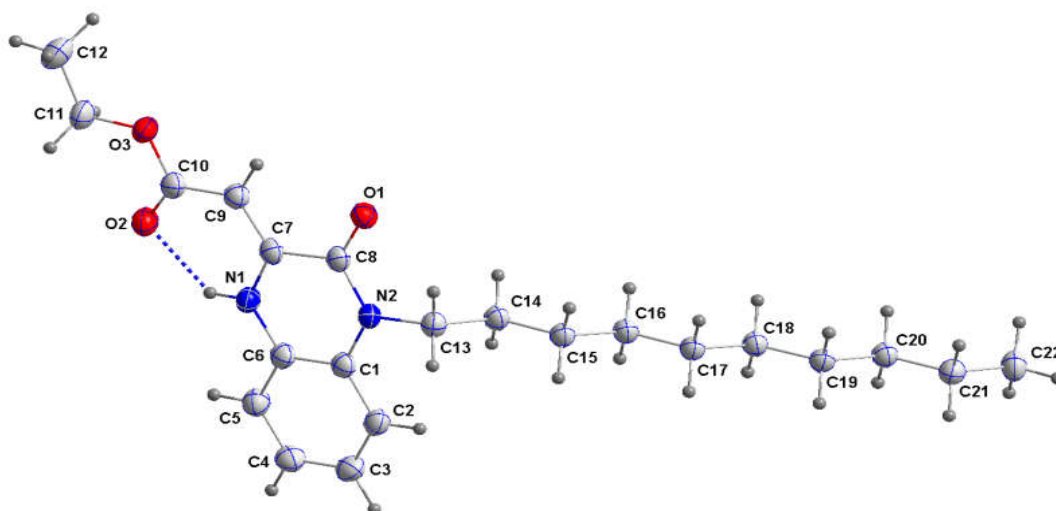


Figure 70. ORTEP du composé 346.

Tableau 16. Données cristallographiques du composé 346.

Formule empirique		$C_{22}H_{32}N_2O_3$
Masse moléculaire		372.49 g/mol
Couleur du cristal		Jaune
Système cristallin		Monoclinique
Groupe spatial		P 1 21/c 1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	28.0610(8)
	b(Å)	4.76500(10)
	c(Å)	15.3667(4)
	$\alpha$ (deg)	90
	$\beta$ (deg)	91.5030(10)
	$\gamma$ (deg)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )		2053.98(9)
Z		4
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.205
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.634
F (000)		808
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.031 x 0.065 x 0.211
Température (K)		150(2)
wR(F <sub>2</sub> )		0.10
$\lambda$ (Å)		1.54178
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )		0.41, -0.20

### II.3. Action du *N,N*-diméthylformamide diméthyl acétal sur la 3 (éthoxycarbonylméthylène) -2-oxoquinoxaline

Les acétals de formamide sont des réactifs utilisés dans la synthèse organique, surtout les énaminones. Ces dernières se révèlent être des précurseurs très utiles dans la synthèse de divers composés hétérocycliques. Il est à noter que le DMF-DMA réagit avec les composés possédant un groupe méthylène activé<sup>[149]</sup> et peut être considéré comme;

- un agent de diméthylamino alcénylation
- un réactif de méthylation
- une source de groupe méthoxy.

**Eman et al.**<sup>[150]</sup>, ont préparé le composé **348**, en utilisant le DMF-DMA à fusion. Cette réaction a mis en évidence une grande affinité du DMF-DMA vis-à-vis du groupe méthylène en position 2 de la benzothiazin-3-one **347** (Schéma 133).

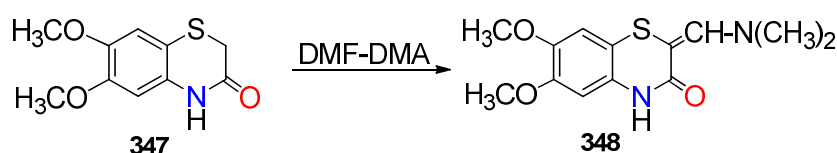


Schéma 133.

Dans notre laboratoire **Ballo et al.**<sup>[138]</sup>, ont préparé le composé **350**, en faisant réagir le DMF-DMA sur 1-benzyl-4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-thione à reflux pendant 6 heures (Schéma 134).

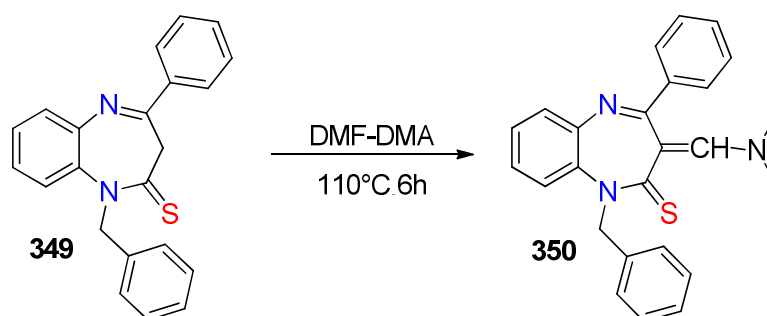


Schéma 134.

Très récemment **Lahmidi et al.**<sup>[151]</sup>, ont procédé par condensation du *N,N*-diméthylformamidediéthyl acétal (DMF/DEA) avec la triazolopyrimidine sans solvant et à une température de 150°C. La réaction conduit à la formation du *E*-3-diméthylamino-2-(5-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)prop-2-énoate d'éthyle **352** avec un rendement de 70% (Schéma 135).

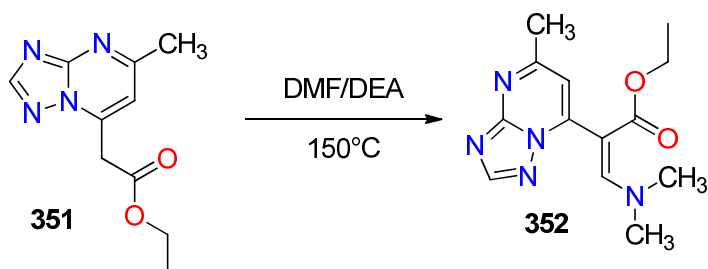


Schéma 135.

Pour notre part, nous avons, effectué la condensation de la 3-(éthoxycarbonylméthylidène) -2-oxoquinoxaline **311**, avec le DMF-DMA au reflux à 110°C pendant 4 heure. la réaction conduit au (z)- 3 (diméthylamino)-2-(3-méthoxy-1,2-dihydroquinoxalin-2-yl) acrylate d'éthyle **353**, avec un très bon rendement, ce résultat montre que l'action du DMF-DMA a joué comme agent de N,N-diméthylamine du groupe méthylène en position  $\alpha$  de la fonction ester de la forme tautomère **311** et comme agent de méthylation de l'atome d'oxygène de la fonction lactame (Schéma 136).

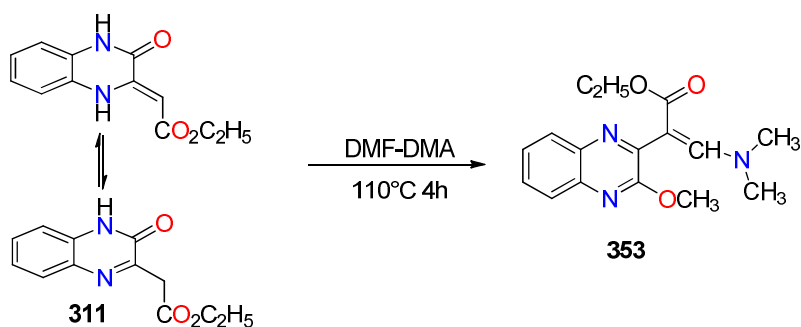


Schéma 136.

Les composés obtenus ont été à identifiés et caractérisé grâce aux données spectrales RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  et diffraction des rayons X.

#### 🔪 Spectre RMN $^1\text{H}$ et RMN $^{13}\text{C}$ du Composé **353**

Dans le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **353**, pris dans le  $\text{CDCl}_3$ , on note, outre les signaux entre 7.05 -7.89 ppm dû aux protons aromatiques et protons vinyliques du groupe diméthyl aminovinyle, un quadruplet à 4.22-4.29 ppm attribuable au groupe méthylène de la fonction ester et deux singlets à 3.99 et 3.77 ppm correspondant respectivement aux groupe méthoxy et diméthylamines et un triplet centré à 1.31 ppm dû au groupe méthyle de la fonction ester.

D'autre part, le spectre de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 présente, en particulier, un signal à 152.07 ppm attribuable au carbonyle du groupe ester, des signaux entre 137.85 et 154.74 ppm correspondant aux carbones quaternaire, des signaux à 41.17 ppm et 53.96 ppm attribuables respectivement aux carbones groupes méthyle ( $\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ ), ( $\text{O}-\text{CH}_3$ ) et un signal à 14.70 ppm attribuable

des groupe méthyle de fonction ester, et un signal à 103,47ppm dû au carbone vinylique lié au groupe dimeéthylamino.

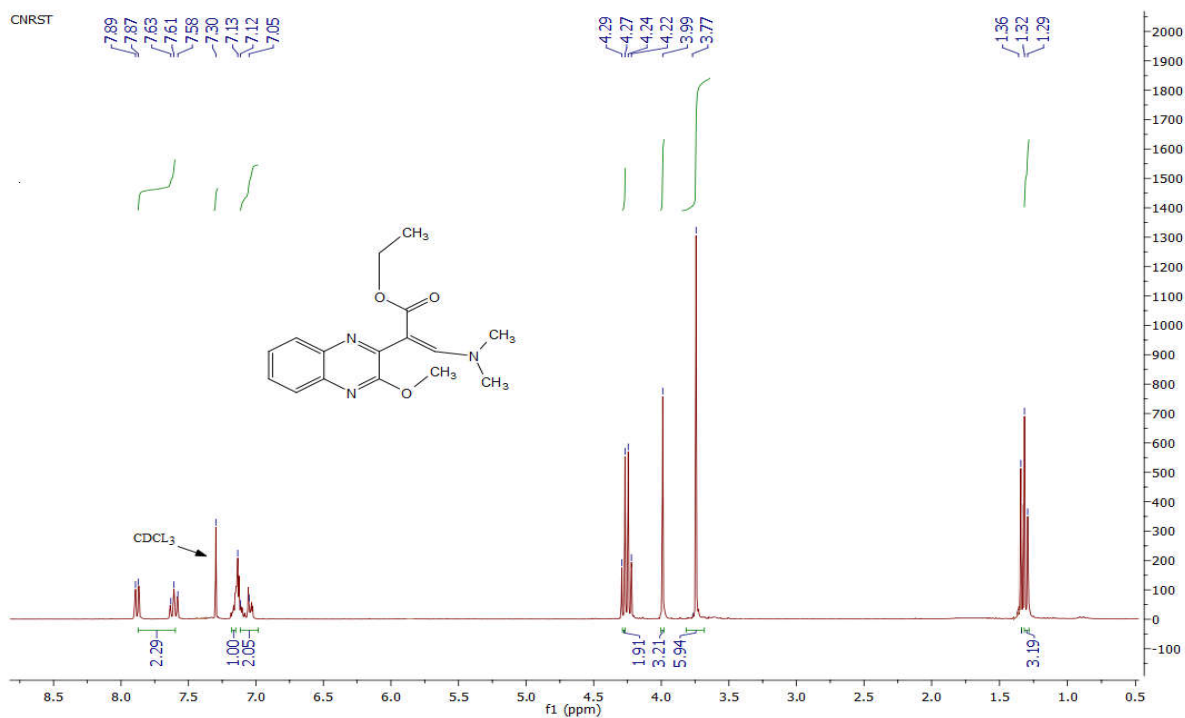


Figure 71. Spectre RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300MHz) du composé 353.

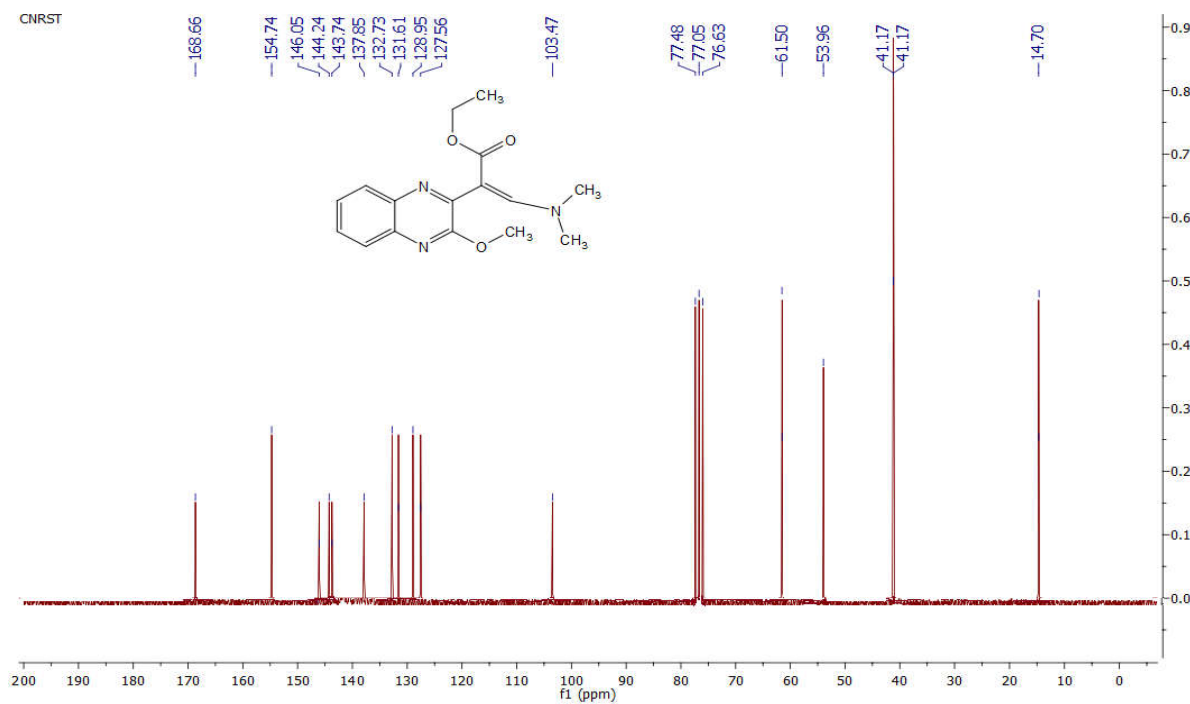


Figure 72. Spectre RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75MHz) du composé 353.

✚ Etude cristallographique du composé **353**:

La structure du composé **353** à été confirmée par diffraction des rayons X. Le diagramme *ORTEP* montre que la structure cristalline dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de structures **353** sont conduits dans le groupe d'espace  $P2_1/c$ . les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement et d'affinement de la structure **353** sont représentées ci-dessous (Figure 73 et Tableau 17).

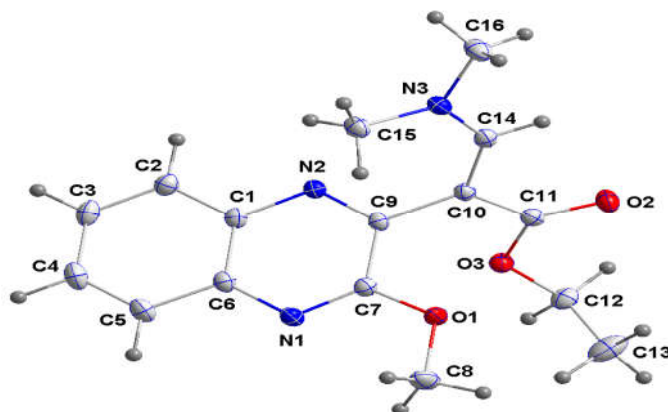


Figure 73. *ORTEP* du composé 353.

Tableau 17. Données cristallographiques du composé 353.

Formule empirique		$C_{16}H_{19}N_3O_3$
Masse moléculaire		301.34 g/mol
Couleur du cristal		Jaune
Système cristallin		Monoclinique
Groupe spatial		$P2_1/c$
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	10.0232 (8)
	b(Å)	20.5060 (16)
	c(Å)	7.7370 (6)
	$\alpha$ (deg)	90
	$\beta$ (deg)	105.107 (1)
	$\gamma$ (deg)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )		1535.3 (2)
Z		4
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.308
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.638
F (000)		805
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.30 × 0.24 × 0.17
Température (K)		100
wR(F <sub>2</sub> )		1.06
$\lambda$ (Å)		1.54178
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )		0.44, -0.18

#### II.4. Hydrogénation de la 3-(éthoxycarbonylméthylène) -2-oxo quinoxaline

L'hydrogénation du composé a été effectuée par l'hydrogénée présence du palladium sur charbon dans l'éthanol, pour conduire au composé de réduction, issu de la réduction de la double liaison énaminique de la forme tautomère **311** (Schéma 137), la structure composé a été élucidée par une étude cristallographique.

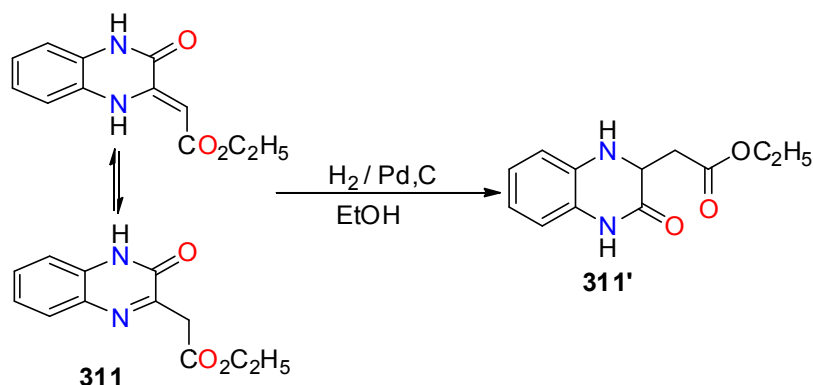


Schéma 137.

#### ✚ Etude cristallographique du composé 311'

Les cristaux jaunes utilisés pour l'étude cristallographique, ont été obtenus par évaporation lente à température ambiante dans l'éthanol. L'analyse par diffraction des RX d'un monocristal, nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé. Il cristallise aussi dans le système triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P-1 (tableau 18) (Figure 74).

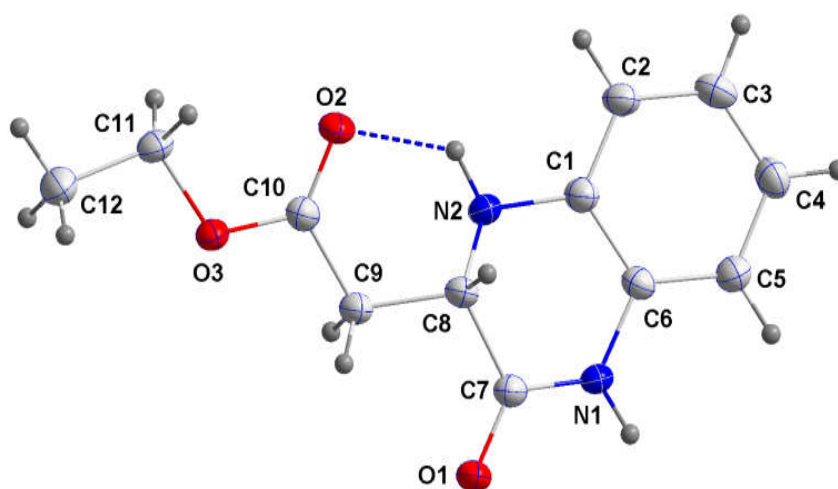


Figure 74. ORTEP du composé 311'.

**Tableau 18. Données cristallographiques du composé 311'.**

Formule empirique		C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Masse moléculaire		234.25g/mol
Couleur du cristal		Jaune
Système cristallin		Triclinique
Groupe spatial		P -1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	4.8082(18)
	b(Å)	8.260(3)
	c(Å)	14.413(6)
	α(deg)	84.072(7)
	β (deg)	81.473(5)
	γ(deg)	85.140(5)
Volume (Å <sup>3</sup> )		1535.3 (2)
Z		2
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.385
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.101
F (000)		248
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.127 x 0.144 x 0.185
Température (K)		100
wR(F <sub>2</sub> )		1.06
λ (Å)		0.71073
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )		0.217-0.823

### III. Conclusion

Ainsi dans ce chapitre nous avons synthétisés des dérivés de la quinoxaline à partir d'une réaction de cyclocondensation de l'*o*-phénylènediamine avec l'acide glyoxalique ou l'acétylène dicarboxylate d'éthyle et nous avons montré que les dérivés de la quinoxaline présentent une réactivité très riche, les réactions d'alkylation les dérivés de 3-phenylquinoxaline-2-one, mettent en jeu les atomes d'azote et d'oxygène de la fonction lactame du système bicyclique. Ainsi, nous avons synthétisé de nouveaux systèmes, bishétérocycliques dérivés de la quinoxaline, susceptibles de présenter des activités biologiques potentielles, ainsi que des propriétés complexantes intéressantes. Par contre la 3-(éthoxycarbonylméthylène) -2-oxoquinoxaline, dans les réactions d'alkylation engagent les atomes d'azote et d'oxygène de la fonction lactame ainsi que le carbone en α de la fonction ester. la réaction d'hydrogénation concerne la double liaison de la forme énaminique du composé étudié.

D'autre part, la réaction d'alkylation par le bromure de propargyle, a conduit à la formation de composé dipropargylé sur l'atome d'azote de la fonction lactame et sur l'atome de carbone en α des groupes ester. Ce produit intéressante réaction d'oxydation, pour conduire au composé conjugué correspondant. Enfin, le DMF-DMA a permis une diméthylamino vinylation du carbone en α de la fonction ester et une méthylation de l'atome d'oxygène de la fonction lactame du composé bicyclique.

## Partie expérimentale

### 🚧 Matériels et méthodes

#### a. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés en solution dans le  $\text{CDCl}_3$  ou le DMSO sur un spectromètre AC Bruker fonctionnant respectivement à des fréquences de 300, 400 et 600 ( $^1\text{H}$ ), 75, 101 et 151 ( $^{13}\text{C}$ ) MHz. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) 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 caractérisations sont rapportées de la façon suivante  $\delta$  déplacement chimique en ppm (multiplicité, nombre de protons, attribution). L'abréviation s, d, t, q, m signifient respectivement : singul et, doublet, triplet, quadruplet et multiplet. L'abréviation C est utilisée pour préciser le caractère quaternaire de l'atome de carbone q désigné, (UATRS CNRST-Rabat).

#### b. Analyses cristallographiques

Les analyses cristallographiques sont réalisées sur le diffractomètre Bruker Smart APEX avec des radiations de types  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) et à température ambiante ( $T=293\text{K}$ ). Département de chimie, Université Tulane, Nouvelle-Orléans, États-Unis.

#### c. Chromatographies

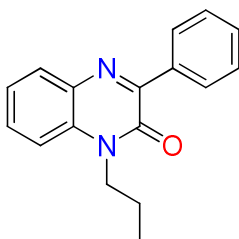
Les chromatographies sur colonne ont été réalisées en utilisant le gel de silice (60-200 mesh E. Merck). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaques de gel de silice de type 60F (254 nm) puis révélées à une lampe UV.

### 2. Synthèses des composés par réaction d'alkylation dans les conditions de la CTP.

#### 🚧 Mode opératoire général :

À une solution de 0.00225 moles du composé **310**, dans 15 ml de DMF on ajoute 1,5 éq d'halogénure d'alkyle déférant 0.4g (0.029 mole) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $0,01 \cdot 10^{-3}$  mole du bromure de tétrabutylammonium (BTBA). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante, pendant 24h. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis concentrée sous vide. Le mélange obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane (10/90)).

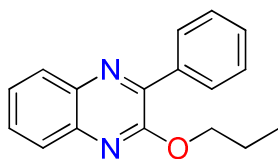
**3-phényl-1-propylquinoxalin-2(1H)-one 317a**



**C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O**, Cristaux Jaune.

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle (95/5%))**Rdt**=60%, **F**(°C)= 60-62, **RMN<sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) **δ ppm**:0.92(t, 3H, CH<sub>3</sub>, J=8 Hz); 1.59-1.67 (quin, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.17 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>, J=8 Hz); 7.33-8.21 (m, 9H, CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C** (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**δ ppm**:11.65 (CH<sub>3</sub>); 20.75(CH<sub>2</sub>); 26.62(NCH<sub>2</sub>);115.06, 123.97, 128.31, 129.87,130.38, 130.65, 131.13, (CH<sub>arom</sub>); 132.84, 132.97, 136.41, 153.49(Cq); 154.17 (C=O).

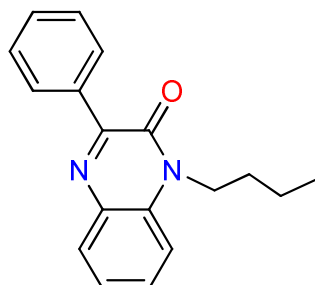
**2-phényl-3-propoxyquinoxaline318a**



**C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O**, Huile

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle (95/5%), **Rdt**=30%, **RMN<sup>1</sup>H** (600MHz, CDCl<sub>3</sub>)**δ ppm**:1.09(t,3H,CH<sub>3</sub>, J=6Hz); 1.89-1.93 (quin, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.53(t, 2H, O-CH<sub>2</sub>, J=6Hz);7.25-8.15 (m, 9H, CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C** (151MHz, CDCl<sub>3</sub>)**δ ppm**:14.16 (CH<sub>3</sub>); 22.49(CH<sub>2</sub>); 28.49(O-CH<sub>2</sub>); 126.59, 126.71, 128.18, 129.09, 129.58, 129.64, 129.87, (CH<sub>arom</sub>); 136.35, 138.96, 140.09, 146.53, 155.73(Cq);

**1-butyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 317b**

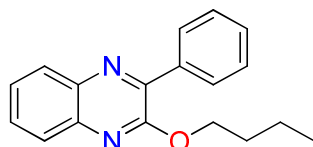


**C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O**, Poudre blanche

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle (95/5%), **Rdt**=60 %, **F**(°C)=67-69, **RMN<sup>1</sup>H** (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) **δ ppm**:0.94(t, 3H, CH<sub>3</sub>, J=6Hz); 1.50-1.58(quin, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.83-1.87(quin, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.50(t,2H, N-CH<sub>2</sub>, J=6Hz); 7.48-8.18 (m, 9H, CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C**(151MHz, CDCl<sub>3</sub>)**δ ppm**:14.16 (CH<sub>3</sub>); 13.22,

29.80(CH<sub>2</sub>); 66.88(N-CH<sub>2</sub>); 125.85, 126.62, 126.75, 128.22, 129.55, 129.69, 129.88 (CH<sub>arom</sub>); 136.83, 138.71, 139.39, 144.88(Cq); 155.89 (C=O).

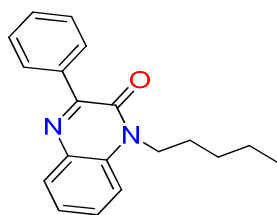
**2-butoxy-3-phénylquinoxaline 318b**



**C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O, Huile**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle (95/5%), **Rdt** =35%, **RMN<sup>1</sup>H** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm:1.04(t, 3H,CH<sub>3</sub>,*J*=6Hz);1.55-1.60 (quin, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.86-1.91 (quin, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.59 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>, *J*=6Hz);7.52-8.20(m, 9H, CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C**(151,MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:14.04(CH<sub>3</sub>); 19.27, 29.94(CH<sub>2</sub>),67.02(O-CH<sub>2</sub>); 125.95, 126.66, 126.77, 128.25, 129.14, 129.65,129.89 (CH<sub>arom</sub>); 135.85, 138.71, 140.39, 145.73, 155.61(Cq).

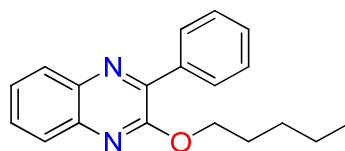
**1-pentyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 317c**



**C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O, Cristaux jaunes**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle (95/5%),**Rdt**= 65%, **F(°C)**=130-132, **RMN<sup>1</sup>H** (300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm: 0.98(t, 3H,CH<sub>3</sub>, *J*=9Hz); 1.30-1.54 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 1.78-1.89 (quin, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.32 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>, *J*=9Hz);7.33-8.38(m, 9H, CH<sub>arom</sub>). **RMN<sup>13</sup>C**(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:14.03 (CH<sub>3</sub>); 22.46, 27.00, 29.20(CH<sub>2</sub>); 42.63(N-CH<sub>2</sub>); 113.59, 123.50, 128.06, 129.64, 130.24,130.29, 130.70(CH<sub>arom</sub>); 132.58, 133.40, 136.14 ,154.06(Cq); 154.39 (C=O).

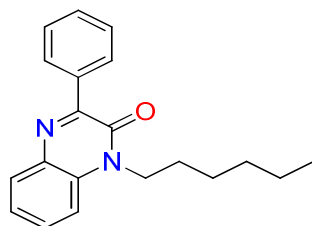
**2-(pentyl-oxo)-3-phénylquinoxaline 318c**



**C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O, poudre jaune**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle (95/5%), **Rdt**=28%, **RMN<sup>1</sup>H**(300 MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:1.04(t, 3H,CH<sub>3</sub>,*J*=6Hz); 1.41-1.62 (m, 4H,CH<sub>2</sub>); 1.90-2.00 (quin, 2H,O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.62 (t, 2H,O-CH<sub>2</sub>, *J*=6Hz); 7.56-8.28 (m, 9H, CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:14.16 (CH<sub>3</sub>); 22.49, 28.48, 28.29(CH<sub>2</sub>); 66.93(O-CH<sub>2</sub>); 126.59, 126.71,128.18, 129.09,129.58, 129.64, 129.87 (CH<sub>arom</sub>); 136.35, 138.96, 140.09, 146.53, 155.73(Cq).

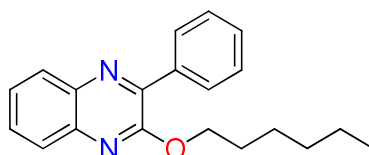
**1-hexyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 317d**



**C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O, Cristaux jaunes**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle(95/5%),**Rdt**=70%, **F(°C)**=120-122, **RMN<sup>1</sup>H** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  ppm:0.95(t,3H,CH<sub>3</sub>,*J*=6Hz); 1.28-1.46 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1.69-1.78 (quin,2H,N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.22(t,2H,N-CH<sub>2</sub>,*J*=6Hz);7.32-8.30(m, 9H, CH<sub>arom</sub>). **RMN<sup>13</sup>C**(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:13.13 (CH<sub>3</sub>); 22.36, 27.15, 29.22, 29.70(CH<sub>2</sub>); 43.61(N-CH<sub>2</sub>); 113.51, 122.10,128.01, 129.64,129.66, 130.24, 130.30(CH<sub>arom</sub>); 132.58, 132.18, 136.18, 153.11(Cq); 154.03 (C=O).

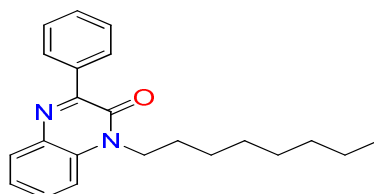
**2-(hexyloxy)-3-phénylquinoxaline 318d**



**C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O, poudre jaune**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle (95/5%), **Rdt**=24%, **RMN<sup>1</sup>H**(300 MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm:1.01(t, 3H,CH<sub>3</sub>,*J*=6Hz); 1.36-1.61 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1.88-2.40 (quin, 2H,O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.52 (t, 2H,O-CH<sub>2</sub> ,*J*=6Hz); 7.55-8.29 (m, 9H, CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:14.16 (CH<sub>3</sub>); 22.39, 27.48, 28.29, 29.82(CH<sub>2</sub>); 56.33(O-CH<sub>2</sub>); 126.59, 126.71,128.18,129.58, 129.64, 129.77,130.12 (CH<sub>arom</sub>); 136.15, 138.96, 140.09, 155.33, 154.56, (Cq).

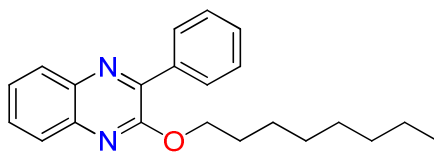
**1-octyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 317e**



**C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O, cristaux incolores**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%), **Rdt**=68%, **F(°C)**=108-110, **RMN<sup>1</sup>H**(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:0.81(t, 3H, CH<sub>3</sub>,*J*=6Hz); 1.21-1.45 (m,10H,CH<sub>2</sub>); 1.67-1.78 (quin, 2H,N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.23(t,2H, N-CH<sub>2</sub>,*J*=9Hz);7.26-8.25(m,9H,CH<sub>arom</sub>);**RMN<sup>13</sup>C**(75 MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  ppm:14.10 (CH<sub>3</sub>); 22.56, 27.12, 27.32, 29.13, 29.21, 31.79(CH<sub>2</sub>);42.81(N-CH<sub>2</sub>); 113.60, 123.52,128.07,128.17,129.61, 130.24, 130.29 (CH<sub>arom</sub>); 130.72, 132.61, 133.42, 154.18(Cq); 154.42 (C=O).

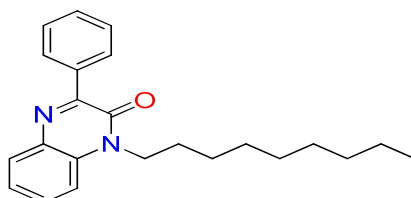
**2-(octyloxy)-3-phénylquinoxaline 318e**



**C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O, Huile**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%),**Rdt**= 30%**RMN<sup>1</sup>H** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.95 (t,3H, CH<sub>3</sub>  $J$ =6.01 Hz,); 1.30 - 1.53 (m, 10H CH<sub>2</sub>); 1.87 - 1.92 (quin, 2H,O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.58 (t, 2H O-CH<sub>2</sub>  $J$ =6.89 Hz);7.49 - 8.22 (m, 4H, CH<sub>arom</sub>);**RMN<sup>13</sup>C** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 14.29 ( CH<sub>3</sub>); 22.84, 26.39, 28.86, 29.40,29.41,31.95 (CH<sub>2</sub>), 67.01 (O-CH<sub>2</sub>), 126.63, 126.76, 128.23,128.66, 129.88, 129.91, 130.16(CH<sub>arom</sub>);136.40, 139.02, 140.16, 146.61, 155.80 (Cq).

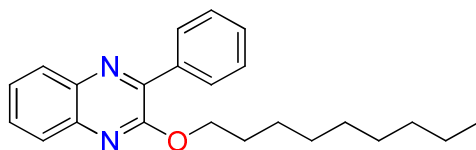
**1-nonyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 317f**



**C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O, cristaux blancs**

**éluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%), **Rdt**=80%, **F(°C)**=128-130, **RMN<sup>1</sup>H**(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:0.89(t, 3H, CH<sub>3</sub>, $J$ =6Hz); 1.19-1.42 (m,12H,CH<sub>2</sub>); 1.65-1.76 (quin, 2H,N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.20 (t,2H,N-CH<sub>2</sub>, $J$ =6Hz); 7.22-8.24 (m, 9H,CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C**(75 MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  ppm:14.12 (CH<sub>3</sub>); 22.67, 27.11, 27.32, 29.24, 29.36, 29.51, 31.85(CH<sub>2</sub>); 42.68(N-CH<sub>2</sub>); 113.59, 123.49,128.05,129.63, 130.22, 130.28, 130.72(CH<sub>arom</sub>); 132.61, 133.42, 136.14 ,154.11(Cq); 154.40 (C=O).

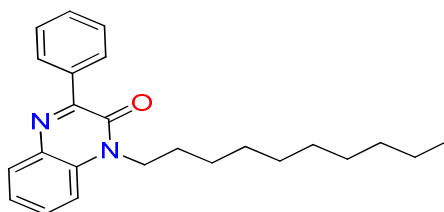
**2-(nonyloxy)-3-phénylquinoxaline 318f**



**C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O, poudre blanche**

**éluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%),**Rdt**=15%,**F(°C)**=98-100, **RMN<sup>1</sup>H**(600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.95 (t, 3H,CH<sub>3</sub>,  $J$ =6.01Hz) ; 1.30 - 1.53 (m,12 ,CH<sub>2</sub>) ;1.87 - 1.92 (quin, 2H,O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>);4.58(t, 2H,OCH<sub>2</sub>, $J$ =6.89Hz);7.49-8.22(m, 9H, CH<sub>arom</sub>)**RMN<sup>13</sup>C**(151MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm: 14.27(CH<sub>3</sub>);22.84, 26.37, 28.84, 28.85,29.45,29.68,32.06, 128.77(CH<sub>2</sub>); 67.00 (OCH<sub>2</sub>); 126.62,126.76,128.20,128.21, 128.57, 128.77, 129.87 (CH<sub>arom</sub>); 136.38, 139.00, 140.15, 146.64,155.81 (Cq).

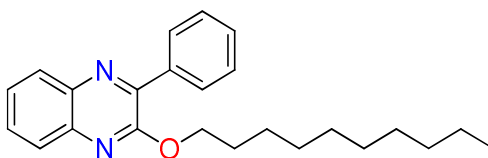
**decyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 317g**



**C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O**, cristaux incolores

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%),**Rdt**= 70% **F**(°C)=117-119,**RMN<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.92 (t,3H,CH<sub>3</sub>, *J*=6 Hz);1.30 - 1.65 (m, 14H,CH<sub>2</sub>);1.84 (quin, 2H,N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.35 (t, 2H,N-CH<sub>2</sub>, *J*=6 Hz.);7.30- 8.35 (m, 9H,CH<sub>arom</sub>)**RMN<sup>13</sup>C** (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 14.11 (CH<sub>3</sub>); 22.68, 27.11, 27.31, 29.29, 29.34, 29.42, 29.53, 31.88 (CH<sub>2</sub>);42.70 (N-CH<sub>2</sub>);113.59, 123.51, 128.06, 129.61, 130.16, 130.28, 130.73, 132.62(CH<sub>arom</sub>); 132.62 133.43, 136.13, 154.18(Cq); 154.42 (C=O).

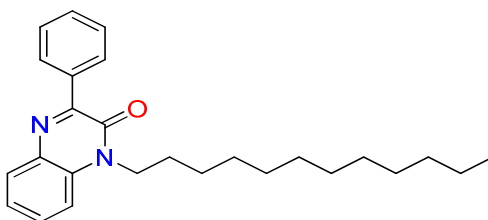
**2-(décyloxy)-3-phénylquinoxaline 318g**



**C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O**, poudre jaune

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%),**Rdt**= 26% **F**(°C)=78-80,**RMN<sup>1</sup>H** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.93 (t,3H,CH<sub>3</sub>, *J*=6 Hz) ;1.28 - 1.55 (m, 14H,CH<sub>2</sub>) ;1.89 (quin, 2H,O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 4.57 (t, 2H,O-CH<sub>2</sub>, *J*=6 Hz.);7.48 - 8.19 (m, 9H,CH<sub>arom</sub>), **RMN<sup>13</sup>C** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 14.27 ( CH<sub>3</sub>); 22.84, 26.37, 28.84, 28.89, 29.45,29.68,31.01 32.08,(CH<sub>2</sub>); 67.01 (OCH<sub>2</sub>);126.62, 126.76, 128.21, 128.46, 128.66,129.86, 129.87(CH<sub>arom</sub>); 136.38, 139.00, 140.15, 146.64, 155.81 (Cq).

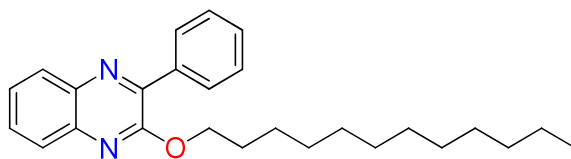
**1-dodecyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 317h**



**C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O**, poudre blanche

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle(95/5%),**Rdt**=72%, **F**(°C)=120-122, **RMN<sup>1</sup>H** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm:0.80(t,3H,CH<sub>3</sub>,*J*=6Hz); 1.18-1.57 (m,18H,CH<sub>2</sub>); 1.73 (quin,2H,N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.23(t,2H,N-CH<sub>2</sub>,*J*=6Hz); 7.26-8.25(m,9H,CH<sub>arom</sub>). **RMN<sup>13</sup>C**(75 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:14.16 (CH<sub>3</sub>); 22.71, 27.12, 27.32, 29.28, 29.36, 29.56, 29.59, 29.64, 29.65, 31.94,42.71(CH<sub>2</sub>); 43.61(N-CH<sub>2</sub>); 113.62, 123.53,128.08, 129.61, 130.25, 130.30,130.72 (CH<sub>arom</sub>); 132.65, 133.42, 136.11 ,154.19(Cq); 154.42 (C=O).

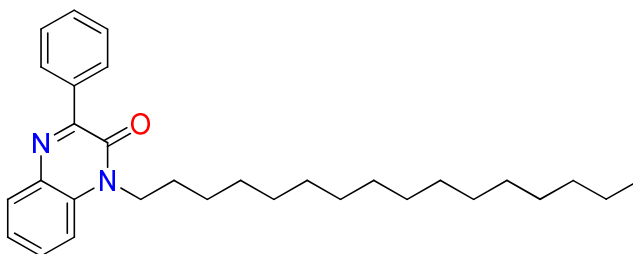
**2-(dodécyloxy)-3-phénylquinoxaline 318h**



**C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O, poudre blanche**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt**=20%, **F**(°C)=120-122, **RMN<sup>1</sup>H** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  ppm:1.01(t,3H,CH<sub>3</sub>,*J*=6Hz); 1.29-1.55(m,18H,CH<sub>2</sub>); 1.79-1.98 (quin,2H,O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>);4.55 (t,2H,O-CH<sub>2</sub>,*J*=6Hz); 7.33-8.31(m,9H,CH<sub>arom</sub>).**RMN<sup>13</sup>C**(75 MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:13.53 (CH<sub>3</sub>); 21.27, 21.71, 22.29, 22.42, 27.25, 27.28, 28.32, 28.19, 29.25, 29.71(CH<sub>2</sub>);64.56(O-CH<sub>2</sub>); 114.11, 122.10,128.01, 129.64, 130.29, 131.33,131.39, (CH<sub>arom</sub>); 132.58, 132.19, 136.22 ,152.52,154.11(Cq).

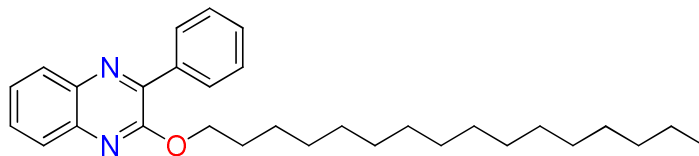
**1-hexadécyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 317i**



**C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O, poudre blanche**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt**=73%, **F**(°C)=114-116, **RMN<sup>1</sup>H** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  ppm:0.85(t,3H,CH<sub>3</sub>,*J*=6Hz); 1.24-1.62 (m,26H,CH<sub>2</sub>); 1.55-1.65 (quin,2H,N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>);4.18(t,2H,N-CH<sub>2</sub>,*J*=6Hz);7.29-8.27(m,9H,CH<sub>arom</sub>). **RMN<sup>13</sup>C**(75 MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:13.09 (CH<sub>3</sub>); 21.25, 21.67, 22.35, 22.39, 27.14, 27.19, 27.15, 28.06, 28.19, 29.08, 29.55, 29.56, 30.04, 30.11(CH<sub>2</sub>); 41.15(N-CH<sub>2</sub>); 112.32, 123.11,128.17, 129.39,129.67, 130.24, 131.30(CH<sub>arom</sub>); 132.50, 134.08, 135.19 ,153.51(Cq); 154.11 (C=O).

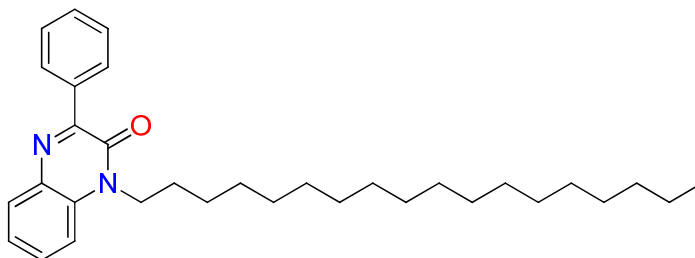
**2-(hexadécyloxy)-3-phénylquinoxaline 318i**



**C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O, poudre blanche**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt**=23%, **F**(°C)=89-91, **RMN<sup>1</sup>H** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  ppm:1.89(t,3H,CH<sub>3</sub>,*J*=6Hz); 1.27-1.69 (m,26H,CH<sub>2</sub>); 1.65-1.71 (quin,2H,O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>);4.67(t,2H,O-CH<sub>2</sub>,*J*=6Hz);7.35-8.30(m,9H,CH<sub>arom</sub>). **RMN<sup>13</sup>C**(75 MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:13.42 (CH<sub>3</sub>); 21.35, 21.77, 22.45, 22.59, 27.24, 27.29, 27.25, 28.16, 28.29, 29.18, 29.65, 29.66, 30.14, 30.21(CH<sub>2</sub>); 62.18(O-CH<sub>2</sub>); 113.42, 123.21,128.21, 129.49,129.77, 130.34, 131.37(CH<sub>arom</sub>); 132.49, 134.18, 134.21 155.17,155.71(Cq).

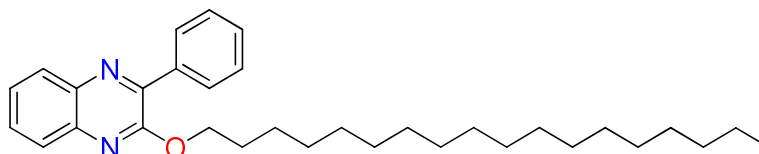
**1-octadecyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 317j**



**C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O, poudre blanche**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt**=65%, **F**(°C)=165-167, **RMN<sup>1</sup>H** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm:0.82(t,3H,CH<sub>3</sub>,*J*=6Hz); 1.19-1.43(m,30H,CH<sub>2</sub>); 1.50-1.61 (quin,2H,N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.13(t,2H,N-CH<sub>2</sub>,*J*=6Hz); 7.19-8.31(m,9H,CH<sub>arom</sub>). **RMN<sup>13</sup>C**(75 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:12.03 (CH<sub>3</sub>); 20.24, 20.66, 21.34, 21.38, 26.13, 27.19, 27.25, 28.09, 28.19, 29.09, 29.43, 29.61, 30.14, 30.91, 31.07, 31.12(CH<sub>2</sub>); 40.78(N-CH<sub>2</sub>); 111.22, 123.19,125.91, 128.38,129.65, 130.23,130.27(CH<sub>arom</sub>); 122.50, 135.18, 135.65, 153.09(Cq); 154.78 (C=O).

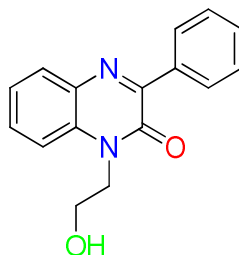
**2-(octadecyloxy)-3-phénylquinoxaline 318j**



**C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O, poudre blanche**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt**=23%, **F**(°C)=89-91, **RMN<sup>1</sup>H** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm:0.94(t,3H,CH<sub>3</sub>,*J*=6Hz); 1.32-1.55 (m,30H,CH<sub>2</sub>); 1.88-1.97 (quin,2H,O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.61(t,2H,O-CH<sub>2</sub>,*J*=6Hz); 7.30-8.18(m,9H,CH<sub>arom</sub>).**RMN<sup>13</sup>C**(75 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:13.23 (CH<sub>3</sub>); 21.15, 21.57, 22.30, 22.31, 25.24, 26.29, 27.15, 28.06, 28.25, 29.18, 29.55, 29.76, 30.04, 30.23, 31.17, 31.25(CH<sub>2</sub>); 59.68(O-CH<sub>2</sub>); 113.31, 123.32,128.33,128.38, 129.86, 130.45, 131.48(CH<sub>arom</sub>); 133.09, 134.60, 134.23, 155.91, 155.30(Cq).

**1-(2-hydroxyethyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 317k**

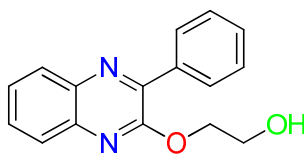


**C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, cristaux blancs**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt** = 40 %, **F** (°C)= 86-88,**RMN<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:2.06.(s,H,OH); 3.24(t,2H,CH<sub>2</sub>OH,*J*=3H); 4.12 (t, 2H,N-CH<sub>2</sub>*J*=3H); 7.20-7.74 (m, 9H,

$H_{\text{arom}}$ ). $\text{RMN}^{13}\text{C}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 45.69 (N- $\text{CH}_2$ -); 60.17( $\text{CH}_2$ .OH) ; 117.59, 125.06, 127.82,129.82,130.22,133.21,134.33 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 134.82, 135.49,137.96, 153.26 (Cq); 160.09(C=O).

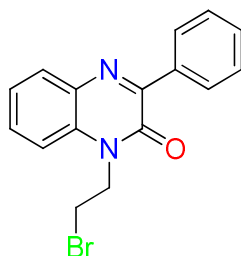
**2-((3-phénylquinoxalin-2-yl)oxy)éthanol 318k**



$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ , poudre blanche

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%), **Rdt**=22%, **F** (°C) = 73-75, $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:3.90(t,2H, $\text{CH}_2\text{OH}$ ,J=3H); 4.52 ( t, 2H,O- $\text{CH}_2$ J=3H); 6.06.(S,H,OH); 7.35-8.24 (m, 9H,  $H_{\text{arom}}$ ). $\text{RMN}^{13}\text{C}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 60.69 ( $\text{CH}_2$ -OH); 68.47(N- $\text{CH}_2$ -); 117.18, 125.16, 128.82,129.82,130.22, 133.21,134.03 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 134.13, 134.49,135.06, 154.26, 155.19 (Cq).

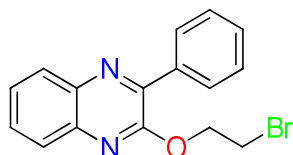
**1-(2-bromoéthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 325**



$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ , Poudre blanche

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt** = 60 %, **F** (°C) = 156-159, $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:3.98(t,2H, $\text{CH}_2\text{Br}$ ,J=6Hz); 4.46 ( t, 2H,N- $\text{CH}_2$ , J=6Hz); 7.27-8.20 (m, 9H,  $H_{\text{arom}}$ ). $\text{RMN}^{13}\text{C}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 45.20 ( $\text{CH}_2$ .Br); 60.63(N- $\text{CH}_2$ -); 113.82, 124.00, 128.14,129.5,130.44,130.46,130.76 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 132.82, 133.49,135.80, 154.01 (Cq); 155.64(C=O).

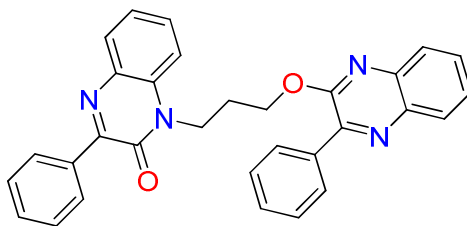
**2-(2-bromoéthoxy)-3-phénylquinoxaline 326**



$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ ,Poudre blanche

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt** = 30 %, **F**(°C) = 119-120, $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:4.89(t,2H, $\text{CH}_2\text{Br}$ ,J=6Hz); 4.99 (t, 2H,O- $\text{CH}_2$ , J=6Hz); 7.37-8.12 (m, 9H,  $H_{\text{arom}}$ ). $\text{RMN}^{13}\text{C}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 48.18 ( $\text{CH}_2$ -Br); 61.53(O- $\text{CH}_2$ ); 114.82, 124.50,128.19,129.95,130.14,130.96,131.40 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 132.92, 134.49,135.90, 154.71,155.74(Cq).

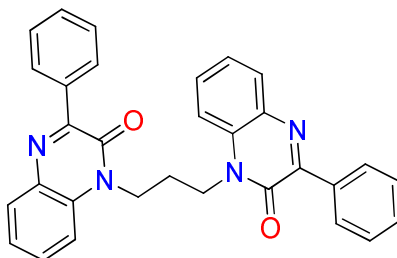
**3-phényl-1-(3-((3-phénylquinoxalin-2-yl)oxy)propyl)quinoxalin-2(1H)-one 327**



**C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, Cristaux Jaunes**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle(90/10%), **Rdt** = 30 %, **F** (°C) = 170-172, **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:1.95-2.03 (quin,2H,CH<sub>2</sub>); 3.53(t,2H,N-CH<sub>2</sub>, J=6Hz) ;4.44(t, 2H,O-CH<sub>2</sub>,J=6Hz) ; 7.30-8.23(m, 18H,CH<sub>arom</sub>).**RMN**<sup>13</sup>C(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 26.66 (CH<sub>2</sub>); 40.27 (N-CH<sub>2</sub>); 64.28(O-CH<sub>2</sub>); 113.36 - 130.76 (CH<sub>arom</sub>); 132.47 - 154.01 (Cq); 154.48(C-O); 155.22(C=O).

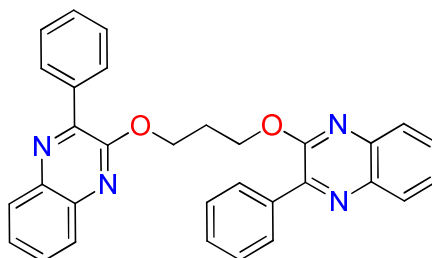
**1,1'-(propane-1,3-diyl)bis(3-phénylquinoxalin-2(1H)-one) 328**



**C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, cristaux Jaunes**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle(90/10%), **Rdt** = 30 %, **F** (°C) = 123-125, **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:2.10-2.97 (quin,2H,CH<sub>2</sub>); 3.85(t,2H,N-CH<sub>2</sub>, J=6Hz); 3.96(t, 2H,CH<sub>2</sub>-N,J=6Hz) ; 7.33-8.12(m, 18H,CH<sub>arom</sub>).**RMN**<sup>13</sup>C(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 22.16 (CH<sub>2</sub>); 33.19 (N-CH<sub>2</sub>); 34.87(N-CH<sub>2</sub>); 113.43 - 134.23 (CH<sub>arom</sub>); 134.33 - 144.11 (Cq); 155.34(C=O); 155.65(C=O).

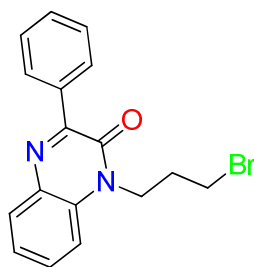
**1,3-bis((3-phénylquinoxalin-2-yl)oxy)propane 329**



**C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, poudre Jaune**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (90/10%), **Rdt** = 20 %, **F** (°C) = 108-110, **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:2.29-2.36 (quin,2H,CH<sub>2</sub>); 4.44(t,2H,O-CH<sub>2</sub>, J=6Hz);4.55(t, 2H,O-CH<sub>2</sub>,J=3Hz); 7.10-8.21(m, 18H,CH<sub>arom</sub>).**RMN**<sup>13</sup>C(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 30.13 (CH<sub>2</sub>); 63.12 (O-CH<sub>2</sub>); 64.32(O-CH<sub>2</sub>); 117.36 - 133.46 (CH<sub>arom</sub>); 134.13 - 154.46, 155.17 (Cq).

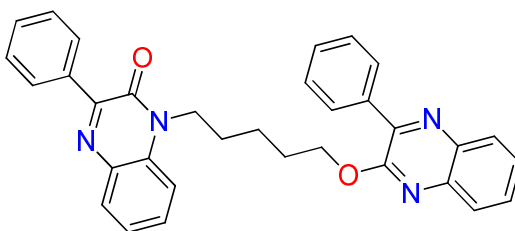
**1-(3-bromopropyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 330**



**C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O, Poudre blanche**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%), Rdt = 10 %, F (°C) = 86-87, **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:2.21-2.31 (quin,2H,CH<sub>2</sub>); 3.72(t,2H,CH<sub>2</sub>Br,J=6Hz); 4.34 ( t, 2H,N-CH<sub>2</sub>, J=6Hz); 7.31-8.23 (m, 9H, H<sub>arom</sub>).**RMN**<sup>13</sup>C(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:30.07 (CH<sub>2</sub>); 31.92 (N-CH<sub>2</sub>-Br); 40.90(N-CH<sub>2</sub>); 114.26, 123.64, 127.80,129.35, 129.95,130.15, 130.67,(CH<sub>arom</sub>); 132.39, 133.57, 135.85, 153,14(Cq); 153.84(C=O).

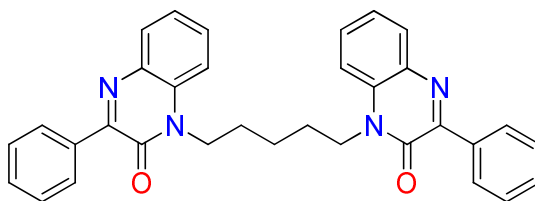
**3-phényl-1-(5-((3-phénylquinoxalin-2-yl)oxy)pétyl)quinoxalin-2(1H)-one 331**



**C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, cristaux Jaunes**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle(90/10%), Rdt = 30 %, F (°C) = 118-120, **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:1.64-1.81(quin,2H,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>);1.84-1.91(quin,2H,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>);1.94-2.04 (quin,2H,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.46(t,2H,N-CH<sub>2</sub>, J=6Hz);4.34(t, 2H,O-CH<sub>2</sub>,J=6Hz); 7.33-8.36(m, 18H,CH<sub>arom</sub>).**RMN**<sup>13</sup>C(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 26.31, 28.32, 28.81 (CH<sub>2aliph</sub>); 46.09 (N-CH<sub>2</sub>); 69.72(O-CH<sub>2</sub>); 117.59-131.80(CH<sub>arom</sub>); 132.73-147.27(Cq); 153.46(C-O) ; 155.43(C=O).

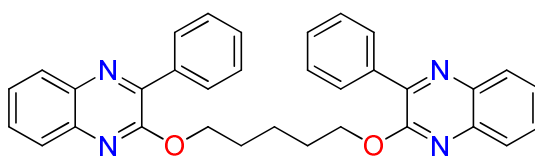
**1,1'-(pentane-1,5-divyl)bis(3-phénylquinoxalin-2(1H)-one) 332**



**C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, poudre**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle(90/10%), Rdt = 20 %, F (°C) = 88-90, **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz,CDC<sub>3</sub>)δppm:1.22-1.29(quin,2H,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>);1.34-1.36(quin,2H,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>);1.41-1.044 (quin,2H,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.38(t,2H,N-CH<sub>2</sub>, J=6Hz) ;4.34(t, 2H,N-CH<sub>2</sub>,J=6Hz) ; 7.26-8.66(m, 18H,CH<sub>2</sub> arom).**RMN**<sup>13</sup>C(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 25.21, 27.22, 27.71 (CH<sub>2aliph</sub>); 45.09 (N-CH<sub>2</sub>); 46.12(N-CH<sub>2</sub>); 117.59-131.85(CH<sub>arom</sub>); 132.75-147.37(Cq); 154.96(C=O) ; 155.43(C=O).

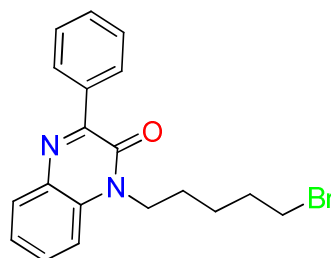
**1,5-bis((3-phénylquinoxalin-2-yl)oxy)pentane 333**



**C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, poudre**

**Éluent** (hexane/acétate d'éthyle(90/10%), **Rdt** = 20 %, **F** (°C) = 105-107, **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35-1.39(quin, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.34-1.36(quin, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.41-1.49 (quin, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.54(t, 2H, O-CH<sub>2</sub>, J=6Hz); 4.96(t, 2H, O-CH<sub>2</sub>, J=6Hz); 7.26-8.66(m, 18H, CH<sub>2</sub> arom). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 24.21, 25.12, 27.70 (CH<sub>2</sub>aliph); 45.88 (O-CH<sub>2</sub>); 47.02(O-CH<sub>2</sub>); 119.59-132.15(CH<sub>arom</sub>); 131.75, 148.37, 153.91, 154.14 (Cq).

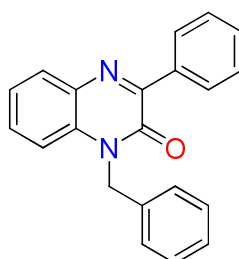
**1-(5-bromopentyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 334**



**C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O, cristaux incolores**

**Éluent**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%), **Rdt**=15%; **F**(°C)=128-130; **RMN** <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.53-1.61(quin, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.78-1.92(m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.36 (t, 2H, CH<sub>2</sub>Br, J=6Hz); 4.49(t, 2H, N-CH<sub>2</sub>, J=Hz); 7.41-8.04 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 24.94, 27.88, 32.34(CH<sub>2</sub>); 33.67(CH<sub>2</sub>Br); 66.43(N-CH<sub>2</sub>); 126.65, 126.72, 128.23, 129.04, 129.39, 129.65, 129.70(CH<sub>arom</sub>); 136.18, 138.93, 139.95, 146.65(Cq); 155.57 (C=O).

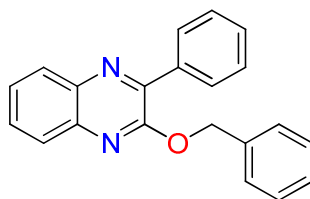
**1-benzyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 335a**



**C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O, cristaux incolores**

**Éluent**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%), **Rdt**=75%, **F**(°C)= 154-156 **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.50(S, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 7.17-8.30 (m, 14H<sub>arom</sub>), **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 46.15 (CH<sub>2</sub>); 114.38, 123.82, 127.01, 127.72, 128.13, 128.96, 129.68, 130.33, 130.45, 130.62(CH<sub>arom</sub>); 132.78, 133.36, 135.40, 136.05, 154.24(Cq); 155.82 (C=O).

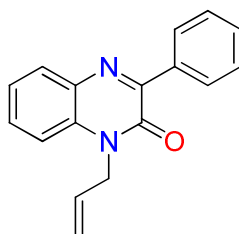
**2-(benzyloxy)-3-phénylquinoxaline 335b**



**C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O, Cristaux incolores**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt** = 25%, **F**(°C)= 97-99 **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:5.70(S, 2H, O-CH<sub>2</sub>); 7.37-8.20 (m, 14H<sub>arom</sub>); **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:67.73 (CH<sub>2</sub>); 126.72, 126.88, 127.96,128.01,128.22, 128.52,129.06, 129.68, 129.73, 129.76 (CH<sub>arom</sub>); 136.04, 136.63, 139.10, 139.84, 146.60,155.24(Cq).

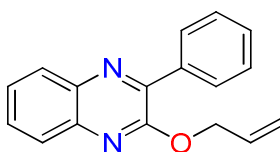
**1-allyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 336a**



**C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O, Cristaux Jaune**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt** = 75 %, **F** (°C) = 186-188, **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:4.90-4.92(m,2H,N-CH<sub>2</sub>); 5.11-5.33 ( m, 2H,CH=CH<sub>2</sub>); 5.93-6.06 ( m,1H,CH=CH<sub>2</sub>); 7.33-8.01(m,9H,H<sub>arom</sub>).**RMN**<sup>13</sup>C(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm: 44.75(N-CH<sub>2</sub>); 118.14(CH=CH<sub>2</sub>);133.27(CH=CH<sub>2</sub>); 114.6, 123.73,12 8.09, 129.66,130.26,130.40,130.55 (CH<sub>arom</sub>); 13075, 132.60,136.03, 154.01 (Cq); 154.25(C=O).

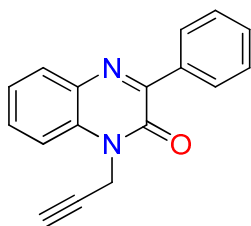
**2-(allyloxy)-3-phénylquinoxaline 336b**



**C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O, Huile jaune**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%), **Rdt** = 20 %, **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:4.97-4.99(m,2H,O-CH<sub>2</sub>); 5.27-5.33 (m, 2H,CH=CH<sub>2</sub>); 5.94-6.07( m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>);7.33-8.41 (m,9H,H<sub>arom</sub>).**RMN**<sup>13</sup>C(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm: 67.14 (OCH<sub>2</sub>); 117.99(CH=CH<sub>2</sub>) ;139.89(CH=CH<sub>2</sub>); 126.75,126.83,126.83, 128.25,128.25, 129.70, 129.72, (CH<sub>arom</sub>); 129.72, 129.84, 132.79, 146,53,155.10 (Cq).

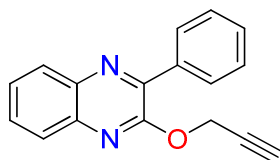
**3-phényl-1-(prop-2-yn-1-yl)quinoxalin-2(1H)-one 337a**



**C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O, Cristaux Jaunes**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt** = 75 %, **F**(°C) = 195-199,**RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:2.35(t, H, ≡CH,*J*=3Hz); 5.15-5.16 (d, 2H, N-CH<sub>2</sub>,*J*=3Hz); 7.41-8.36 (m,9H,CH<sub>arom</sub>);**RMN**<sup>13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:31.69 (N-CH<sub>2</sub>); 73.19(≡CH);76.96(-C≡); 114.07,124.15,128.13, 129.61, 130.45, 130.53, 130.63(CH<sub>arom</sub>); 131.87, 133.31, 135.78, 153.72(Cq); 153.98 (C=O).

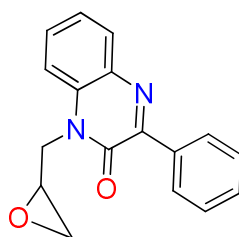
**2-phényl-3-(prop-2-yn-1-yloxy)quinoxaline 337b**



**C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O, Cristaux incolores**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt** = 23 %, **F** (°C) = 189-191,**RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:2.55(t,H, ≡CH,*J*=3Hz); 5.26-5.27 (d, 2H,O-CH<sub>2</sub>,*J*=3Hz); 7.55-8.20 (m, 9H,CH<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:53.93 (O-CH<sub>2</sub>); 74.85(≡CH);78.57(-C≡); 126.85, 127.22, 128.31,129.06, 129.75, 129.82, 129.86 (CH<sub>arom</sub>); 136.77, 139.35, 139.49, 146.29(Cq); 154.11 (C-O).

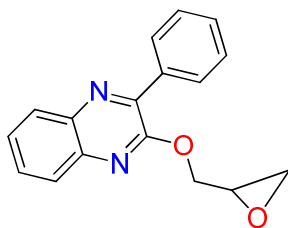
**1-(oxiran-2-ylmethyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 338a**



**C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Cristaux Jaunes**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle(80/20%), **Rdt** = 60 %, **F** (°C) = 213-215, **RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:3.54-3.63 (dq, 2H,CH<sub>2</sub>-O); 3.75- 4.06 ( m, H,CH-O); 4.14-4.66 ( dq, 2H, N-CH<sub>2</sub>);7.41-8.30(m,9H,H<sub>arom</sub>). **RMN**<sup>13</sup>**C**(75MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm 45.07(N-CH<sub>2</sub>);63.34(O-CH<sub>2</sub>); 69.70(O-CH);114.7, 124.42, 128.17, 129.55, 130.58, 130.72,130.79 (CH<sub>arom</sub>); 132.56, 133.62, 135.67, 153.76 (Cq); 155.81(C=O).

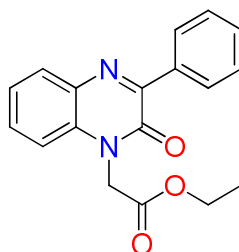
**2-(oxiran-2-ylméthoxy)-3-phénylquinoxaline 338b**



**C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Poudre Jaune**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle(80/20%),**Rdt** = 27%, **F** (°C) = 170-172, **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:3.69-3.75(dq,2H,CH<sub>2</sub>-O); 3.86- 4.20 (m, H,CH-O); 4.48-4.98 (dq, 2H,OCH<sub>2</sub>);7.45-8.32(m, 9H, H<sub>arom</sub>).**RMN**<sup>13</sup>C(75MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm46.07(N-CH<sub>2</sub>); 65.14(O-CH<sub>2</sub>); 70.30(O-CH); 114.9, 124.22, 128.78, 129.65,130.5, 130.82, 131.07 (CH<sub>arom</sub>); 132.86, 133.72, 135.66, 154,06 ,155.59 (Cq).

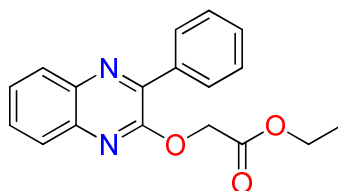
**2-(2-oxo-3-phénylquinoxalin-1(2H)-yl)acétate deéthyl 339a**



**C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Cristaux incolores**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt** = 70 %, **F** (°C)=103-105,**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:1.29-1.34(t, 3H, CH<sub>3</sub>,J=6Hz); 4.26-4.33 (q, 2H,O-CH<sub>2</sub>);5.12 (s, 2H,N-CH<sub>2</sub>C=O); 7.12-8.37 (m, 9H<sub>arom</sub>).**RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:13.67 (CH<sub>3</sub>); 44.31 (O-CH<sub>2</sub>); 62.10 (O-CH<sub>2</sub>C=O); 113.07, 124.06, 128.11, 129.61, 130.50 130.51, 130.79 (CH<sub>arom</sub>); 132.55, 133.20, 135.76, 153.86(Cq); 154.32(C=O); 167.22 (C=O).

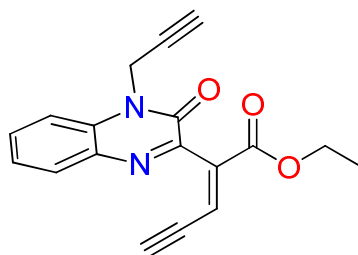
**2-((3-phénylquinoxalin-2-yl)oxy)acétate deéthyl 339b**



**C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Cristaux incolores**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(90/10%),**Rdt** = 30 %, **F** (°C)= 89-90, **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:1.32-1.37(t, 3H, CH<sub>3</sub>,J=6Hz); 4.27-4.36(q, 2H,J=6Hz ,O-CH<sub>2</sub>); 5.16(s, 2H,O-CH<sub>2</sub>C=O); 7.53-8.25 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:14.22 (CH<sub>3</sub>); 60.89 (O-CH<sub>2</sub>); 62.79 (O-CH<sub>2</sub>C=O); 125.96, 127.25, 127.83, 129.05, 129.40, 130.96, 131.94 (CH<sub>arom</sub>); 135.71, 139.09, 139.77, 146.30,153.81(Cq); 169.12 (C=O).

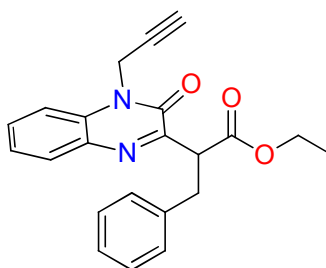
**(E)-éthyl 2-(3-oxo-4-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)pent-2-en-4-ynoate 343**



**C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, cristaux blanche**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle (80/20%),**Rdt** = 47 %, **F(°C)** = 132-124,**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:1.37(t,3H,O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,J=3Hz); 1.95(t,1H,(≡CH)); 3.09(s,1H,(≡CH)); 4.24-4.31(q,2H,O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,J=6Hz); 4.56-4.70(d,1H,CH-C≡); 5.87-4.70(s,1H,C=CH-C≡); 7.20-7.52(m,4H,H<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>C(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 14.71 (O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 34.14(N-CH<sub>2</sub>-C≡); 44.17(CH); 61.77(O-CH<sub>2</sub>); 72.14(≡CH); 74.31(≡C-); 124.25(=C-); 128.08, 128.68, 129.68, 129.70 (CH<sub>arom</sub>); 130.18, 137.56, 138.33, 153.71(Cq); 157.18(C=O); 169.29(C=O).

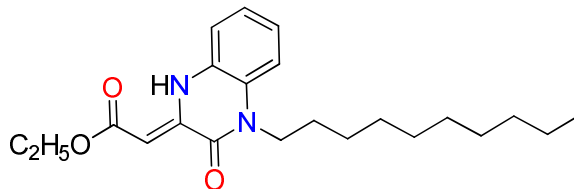
**éthyl 2-(3-oxo-4-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)-3-phénylpropanoate 345**



**C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, cristaux blanche**

**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle (80/20%),**Rdt** = 40 %, **F(°C)** = 146-148,**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:1.39(t,3H,O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,J=3Hz); 1.99(t,1H,(≡CH)); 3.20-3.59(dq,2H, CH<sub>2</sub>benzyl,J=6Hz); 4.18-4.20(q,2H,O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,J=6Hz); 4.76-4.77(d,1H,CH-C≡); 5.04-5.08(t,1H,-CH-, J=6Hz); 7.12-7.49(m,9H,H<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>C(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 14.70 (O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 33.03(CH<sub>2</sub>benzyl); 34.14(N-CH<sub>2</sub>-C≡); 44.17(CH); 61.80(O-CH<sub>2</sub>); 74.14(≡CH); 74.32(≡C-); 116.93, 127.43, 127.43, 127.44, 128.08, 128.68, 128.68,129.58 (CH<sub>arom</sub>); 129.58, 137.46, 138.23, 152.97(Cq); 157.36(C=O); 176.59(C=O).

**(Z)-éthyl 2-(4-decyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-ylidene)acetate 346**



**C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, cristaux jaune**

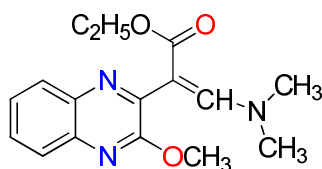
**Éluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%),**Rdt** = 32%, **F(°C)** = 110-112,**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm: 0.99(t,3H,CH<sub>3</sub>aliphatic,J=3Hz); 1.33-1.37(m,14H,CH<sub>2</sub>); 1.39(t,3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,J=3Hz); 1.72-1.77(quin,2H,N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,J=6Hz); 4.23-4.26(q,2H,O-CH<sub>2</sub>); 4.88(t,2H,N-CH<sub>2</sub>,J=6Hz); 6.45(s,H,=CH); 7.02(s,H,NH); 6.74-7.25(m, 4H, H<sub>arom</sub>).**RMN**<sup>13</sup>C(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 14.02 (CH<sub>3</sub>aliphatic); 14.70 (CH<sub>3</sub>ester); 22.94, 27.55, 28.32, 28.96, 28.96, 28.28, 29.06, 31.65, (CH<sub>2</sub>) 46.09 (N-

$\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 61.16(O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 101.61( $\underline{\text{C}}\text{H}$ ) ; 118.80, 118.96,123.49,125.62( $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{arom}}$ )129.96, 132.50, 153.88(Cq); 158.95(C=O); 169.37(C=O).

**Mode opératoire de la synthèse du(Z)-ethyl 3-(diméthylamino)-2-(3-méthoxyquinoxalin-2-yl) acrylate**

Une solution de 0,5 g (0,00215 mmole) de l'éthyle 2-(3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl) acétate **312** dans 4 ml de *N,N*-diméthylformamide-diméthylacétal (DMF-DMA) est agitée à léger reflux (température comprise entre 100 et 110°C) pendant 4 heures. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. Après refroidissement, un précipité jaune est formé, après filtration et lavage à l'éther on a isolé le (Z)-ethyl 3-(diméthylamino)-2-(3-méthoxyquinoxalin-2-yl) acrylate et purification par colon élue avec hexane et acétate de éthyle.

**(Z)-éthyl 3-(diméthylamino)-2-(3-méthoxyquinoxalin-2-yl)acrylate 353**



**C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, cristaux jaune**

**Éluant** (hexane/acétate d'éthyle (80/20%), **Rdt** = 58%, **F(°C)** = 158-160, **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.29-1.36(t, 3H, O-CH<sub>2</sub>- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , J=9Hz); 3.77(s, 6H, N-( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )<sub>2</sub>); 3.99(s, 3H, O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 4.22-4.29(q, 3H, O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CH<sub>3</sub>, J=6Hz); 7.13(s, 1H, = $\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 7.05-7.89 (m, 4H, H<sub>arom</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 14.70(O-CH<sub>2</sub>- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 41.17(N-( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )<sub>2</sub>); 53.96(O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 61.50(O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CH<sub>3</sub>); 103.47(= $\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 127.56, 128.95, 131.61, 132.73(CH<sub>arom</sub>); 137.85, 143.74, 144.24, 146.05, 154.74(Cq); 168.66(C=O).

**Chapitre III: Synthèse de nouvelles molécules  
polyhétérocycliques dérivées de la 3-phénylquinoxalin-2-one  
via des réactions de cycloaddition**

Ce chapitre est consacré à la réactivité du motif 3-phénylquinoxalin-2-one vis-à-vis des réactions de cycloaddition. Pour ce faire, il nous a paru essentiel de commencer cette partie par quelques rappels bibliographiques concernant ces réactions.

## I. Introduction

La cycloaddition 1,3 -dipolaire est une réaction qui s'accomplit entre un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle ou nitrile) et un composé 1,3-dipolaire (azoture, oxyde de nitrile, diazoalcane). Elle représente l'une des méthodes les plus utilisées pour obtenir des hétérocycles à cinq chaînons de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées. De nombreux travaux ont été réalisés à partir de ces réactions depuis la découverte des 1,3-dipôles par R. Huisgen <sup>[152,153]</sup>.

## II. Les principaux dipôles-1,3

Les dipôles-1,3 sont définis comme des composés ABC, représentés par des structures zwitterioniques (Figure 75), pouvant participer à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (ou cycloaddition [3+2]), sur un partenaire possédant une insaturation appelée dipolarophile. Lors de cette réaction deux liaisons  $\sigma$  sont formées impliquant quatre électrons du dipôle et deux électrons  $\pi$  du dipolarophile, ce sont des réactions à trois plus deux (3+2) centres conduisant à la formation des cycles pontagonaux non chargés, comme indiqué dans la (Figure 75).

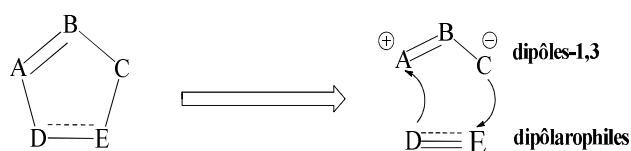


Figure 75. Schéma simplifié de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Il existe deux catégories de dipôles-1,3 (Figure 76). Ceux présentant quatre électrons répartis dans trois orbitales  $\pi$  parallèles avec l'atome Y hybridé  $sp^2$ , sont appelés dipôles de type allylique. D'autres dipôles possèdent une quatrième orbitale  $\pi$  située dans le plan perpendiculaire à l'orbitale moléculaire de type anion allylique et n'est donc pas impliquée dans la réactivité du dipôle. Ces dipôles sont dits de type propargylique, et dans ce cas, l'atome Y est hybridé  $sp$ .

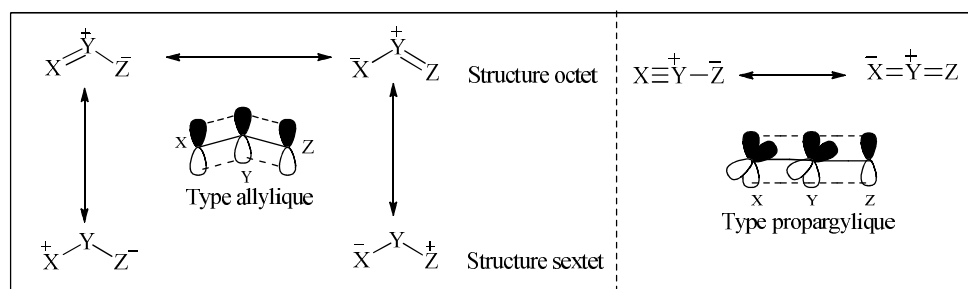


Figure 76. Différents types de dipôles-1,3.

La présence d'une orbitale supplémentaire impose une géométrie linéaire aux dipôles de type propargylique et l'atome Y ne peut être qu'un atome d'azote. Les dipôles de type allylique eux, ont une structure coudée et l'atome central peut être un azote, un oxygène ou un soufre. Certains dipôles, comme les azotures, sont stables et peuvent être conservés plusieurs mois. D'autres sont très instables et doivent être synthétisés quelques heures avant leur utilisation, certains sont même formés, *in situ*, à partir de précurseurs stables.

L'utilisation des dipôles-1,3 (Figure 77) en synthèse s'est généralisée grâce notamment aux travaux d'Huisgen dans les années 1963<sup>[154]</sup>, mais, aussi, avec l'apparition du concept de conservation de la symétrie orbitale, proposé par Woodward et Hoffman<sup>[155]</sup>, qui leur a valu le prix Nobel de chimie en 1985. Les travaux de Houk, par la suite, ont énormément facilité les capacités de prédiction de la réactivité et de la sélectivité. Ses études ont permis de prédire et d'expliquer la régio-, la diastéréo- et l'énantio sélectivité dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires.

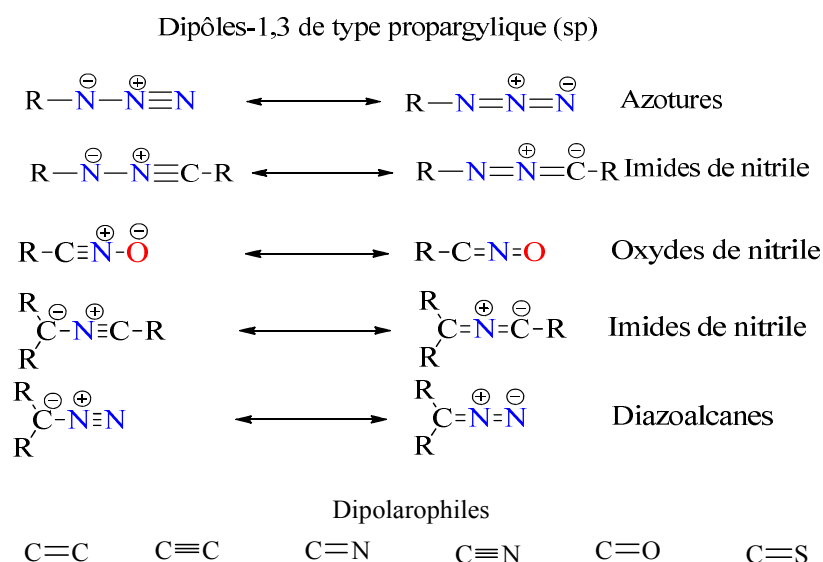


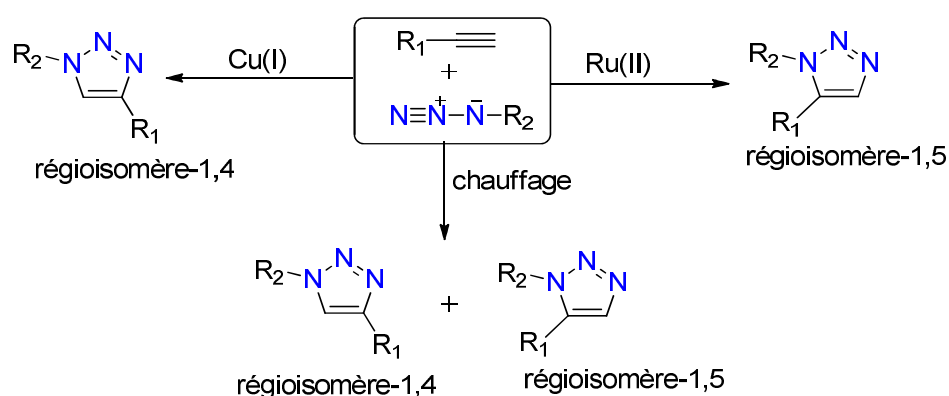
Figure 77. Différents dipôles-1,3 et dipolarophiles.

### III. Cycloaddition avec les azides

#### III.1. Généralités sur les azides

La recherche des réactions chimiques, à la fois générales, modulables et efficaces, est une des priorités de la communauté des chimistes organiciens. Les triazoles font partie de la famille chimique des azoles, composés hétérocycliques à cinq atomes, contenant trois atomes d'azote. Ils possèdent une structure aromatique qui se traduit notamment par une interaction entre les liaisons  $\pi$ , ainsi qu'un grand moment dipolaire et une grande capacité à former des liaisons hydrogènes. Ce sont des composés très stables vis-à-vis d'autres réactifs chimiques d'oxydation et de réduction. Les cycles 1, 2,3-triazoles peuvent présenter des activités biologiques intéressantes et des propriétés anticorrosion<sup>[156,157]</sup>.

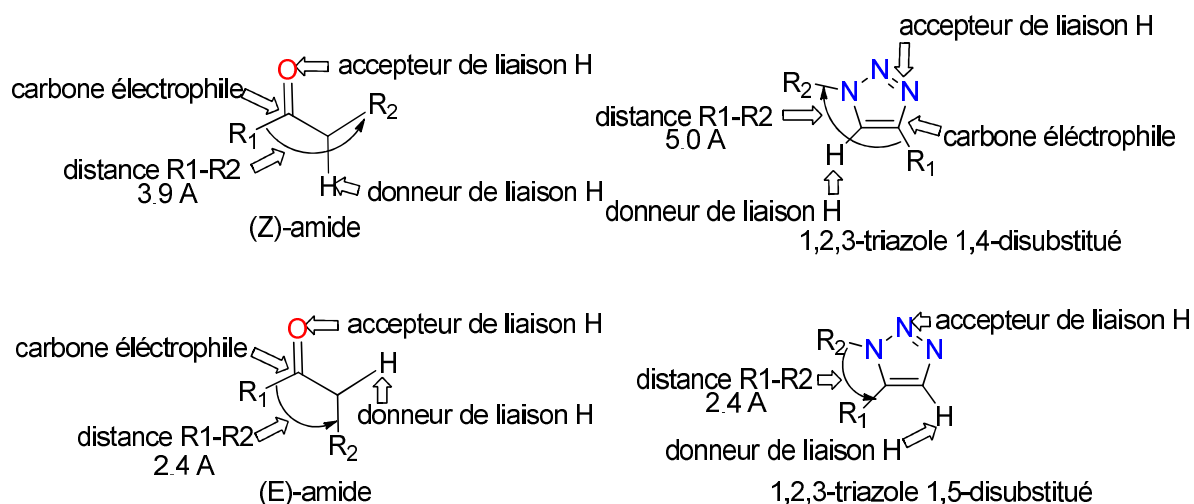
Dans cet esprit, la cycloaddition est apparue comme un type de réaction important, aujourd'hui largement représenté en «clickchemistry». Ce concept a été développé par **Scharpless et al**<sup>[158]</sup>. Ces dernières années, la chimie clic est devenue un outil très exploité à l'interface chimie biologie, en catalyse, et pour la fonctionnalisation de matériaux. Parmi les «réactions clic» développées, la cycloaddition «CuAAC» est à ce jour la plus utilisée. La première publication citant l'usage de la catalyse au cuivre (I) dans des réactions de cycloaddition entre un azoture et un alcyne pour la préparation de triazoles di substitués en position 1,4, est publiée par l'équipe de Meldal<sup>[159]</sup>. Cette même équipe à plus tard, décrit, en parallèle avec le groupe de Sharpless, une méthode permettant d'obtenir le triazole di substitué en position 1,5 en utilisant un catalyseur au ruthénium (II). Le schéma 138 résume le principe de la cycloaddition dipolaire -1,3 de Huisgen et la cycloaddition entre un azoture et un alcyne, avec deux types de catalyseur.



**Schéma 138.**

### III.2. Synthèse et réactivité des azides

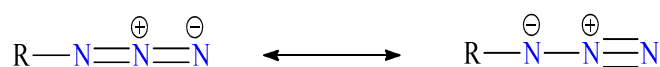
Parmi les nombreuses méthodes de préparation des hétérocycles pentagonaux, la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 constitue un protocole de synthèse très important. La structure des 1,2,3-triazoles suggère qu'ils peuvent agir comme mimes de la liaison peptidique, et donc de fonctions amides en configuration cis ou trans: le noyau 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué présente. Ainsi, une similitude avec l'isomère transe, la paire libre de l'azote imitant l'oxygène du carbonyle de l'amide. La polarité de la liaison C(5)-H est par ailleurs un mime du caractère donneur de liaison hydrogène de la liaison N-H, tandis que l'atome C(4) est électroniquement semblable au carbone du carbonyle de l'amide<sup>[160]</sup>. Le moment dipolaire du noyau 1,2,3-triazole étant plus élevé que celui de la fonction amide, son pouvoir donneur/accepteur de liaison hydrogène est plus important, et par conséquent permet une exaltation du mimétisme peptidique. Une différence notable entre le noyau 1,2,3-triazole et la liaison trans-peptidique concerne cependant la distance entre les substituant R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>. D'autre part, certains 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués peuvent imiter la liaison cis-peptidique, mais avec une polarité différente (Figure 78).



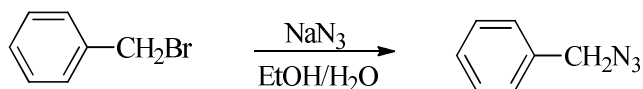
**Figure 78. Mimétisme topologique et électronique des unités amides par les 1,2,3-triazoles.**

La bibliographie donne beaucoup d'exemples de réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Nous nous sommes intéressés particulièrement à la réaction de Huisgen, ou cycloaddition d'azotures avec des alcynes conduisant à des 1,2,3-triazoles.

Les azides sont des composés très réactifs, dont la synthèse remonte à 1863, lorsque Griess met au point la synthèse du phényl azide. Ce dipôle peut exister sous deux formes limites :



Les azides sont des dipôles-1,3 qui réagissent surtout avec les composés acétyléniques pour former des régioisomères de type 1,2,3-triazole. Leur préparation a été mise au point par **Loubinoux et al.**<sup>[161]</sup>, L'azide est obtenu par un simple chauffage du chlorure de benzyle en présence de l'azoture de sodium dans un mélange d'éthanol/eau (1/1), (Schéma 138).



**Schéma 139.**

Classiquement, la synthèse d'hétérocycles 1,2,3-triazoles se fait entre un azoture d'alkyle et un alcyne dans les conditions de la cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen. C'est une méthode particulièrement puissante à cause de sa grande fiabilité, sa spécificité absolue, et la compatibilité des réactifs. Elle s'effectue souvent à température ambiante, et nécessite des temps de réaction prolongés. Elle conduit souvent à des mélanges de régioisomères 1,4 et 1,5 dans le cas d'un alcyne non symétrique.

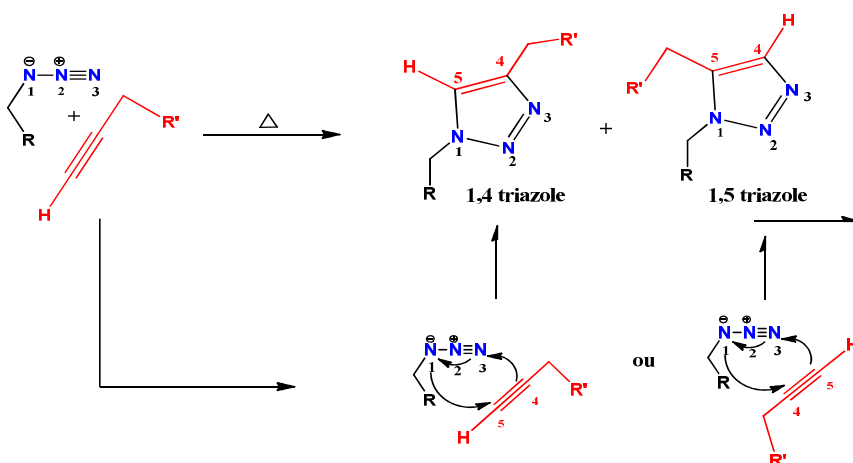


Schéma 140.

Dans notre laboratoire et dans la série des benzothiazoles, l'action du benzylazide, étudiée par **Baryala *et al.***<sup>[162]</sup> sur le composé **354**, conduit à la formation de deux cycloadduits **355** et **356** résultant respectivement d'une mono et d'une double condensation du dipôle azidométhyl benzène avec le dipolarophile **354** (Schéma 141).

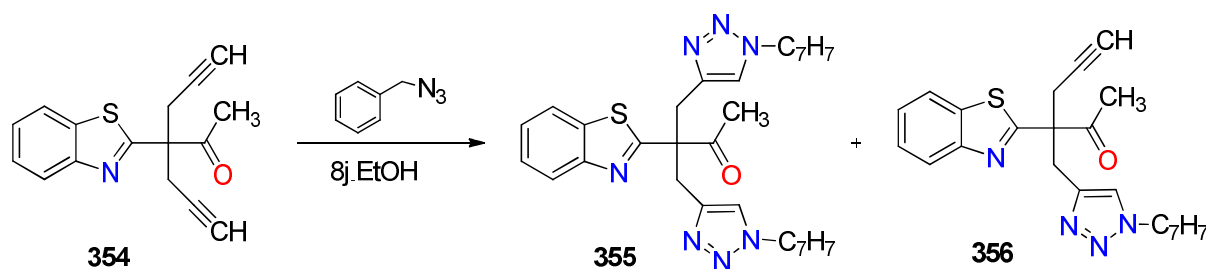


Schéma 141.

**Ahabchane et al.**<sup>[163]</sup> ont synthétisé les 1-triazolyméthyl-1,5-benzodiazépines **358**, **359** par cycloaddition du benzylazide avec la 1-propargyl-3-Méthyl-1,5-benzodiazépin-2-one **357**. Cette réaction est périsélective (la triple liaison est seule affectée) (Schéma 142).

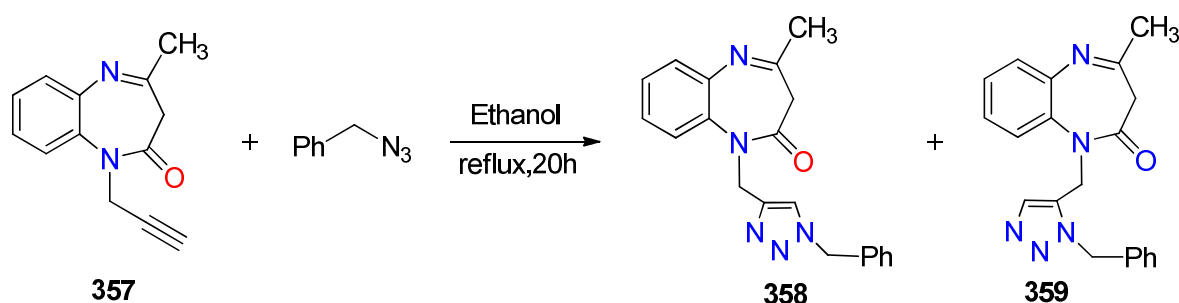


Schéma 142.

La synthèse d'azotures à partir d'halogénures procède par un mécanisme SN<sub>2</sub>. La source d'azoture la plus couramment utilisée est l'azoture de sodium (NaN<sub>3</sub>), mais d'autres, réactifs, peuvent être utilisés,

tels que des azotures de tétra-alkylammonium, l'azoture de cuivre (hautement explosif) utilisé initialement par Curtius, ou des résines d'azotures <sup>[164]</sup>.

Dans le cadre des travaux réalisés dans notre laboratoire pour la synthèse de nouveaux bi-hétérocycles, nous avons entrepris dans ce travail la préparation de nouveaux systèmes hétérocycliques en mettant à profit la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la 1-propargylequinoxaline pris comme dipôlarophile, différents azides **360-372** utilisés comme dipôles (Schéma 143 et 144).

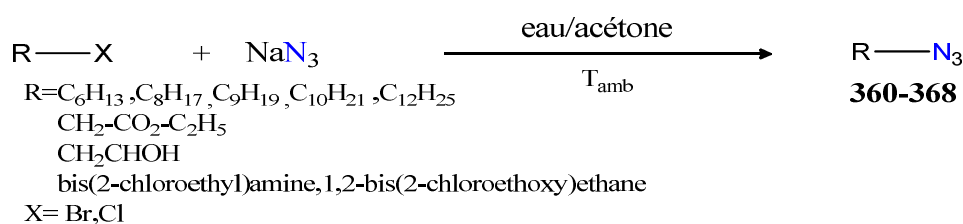


Schéma 143.

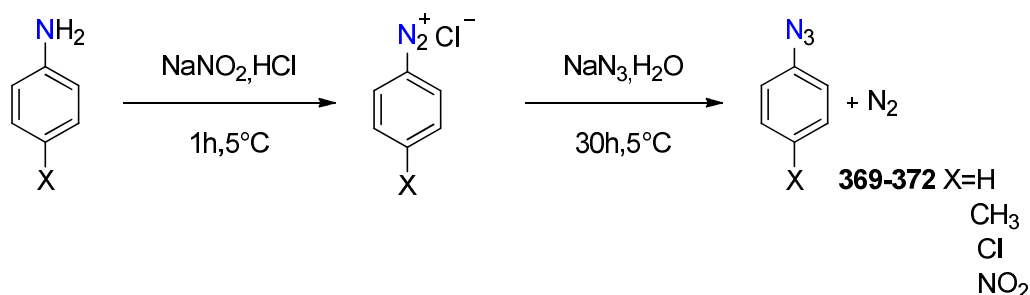


Schéma 144.

### III.3. Synthèses de nouvelles molécules renfermant le 1, 2,3-triazole lié à la 3-phénylquinoxalin-2-one (conditions thermiques)

Vu l'importance que les 1,2,3-triazoles apportent aux domaines biologique et thérapeutiques, et afin d'élargir cette classe de composés, il nous apparut intéressant d'associer le motif 1,2,3-triazole-3-phénylquinoxalin-2-one via des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires. Nous avons dans un premier temps examiné l'action des azides sur la 3-phényl-1-(prop-2-yn-1-yl) quinoxaline-2(1H)-one selon la méthode de Huisgen: les réactions ont été conduites à reflux de l'éthanol pendant 36 heures. Nous avons isolé deux régioisomères (Schéma 145) avec un rendement de 20% à 40% pour le régioisomère triazolique-1,5-disubstitué et un rendement de 55% jusqu'à 70% pour le régioisomère triazolique-1,4-disubstitué.

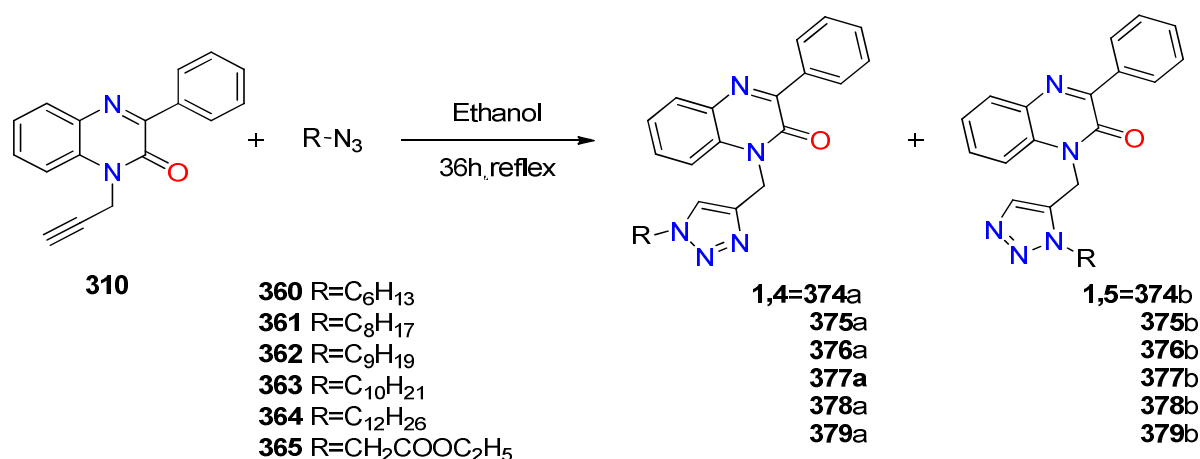


Schéma 145.

Les structures des deux régioisomères ont été établies sur la base des données spectrales de RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$  et masse.

Le spectre de RMN du proton du composé **374a**, pris dans le  $CDCl_3$  (Figure 79), présente les signaux caractéristiques suivants :

- Un triplet centré à 0.87 ppm dû au groupement  $-CH_3$  de la chaîne aliphatique
- Un multiplet centré à 1.30 ppm correspondant aux protons des groupements  $-CH_2$  de la chaîne aliphatique
- Un quintuplé centré à 1.87 ppm correspondant aux protons de groupe  $N-CH_2CH_2$
- Un singulet à 5.63 ppm attribuable aux deux protons du groupe méthylène lié à l'atome d'azote
- Un singulet à 7.95 ppm correspondant au proton triazolique en position 5

Le spectre de RMN  $^{13}C$  (Figure 80), présente, en particulier, un signal à 154.64 ppm correspondant au groupe carbonyle amidique, et un signal à 124.06 ppm attribuable au CH triazolique.

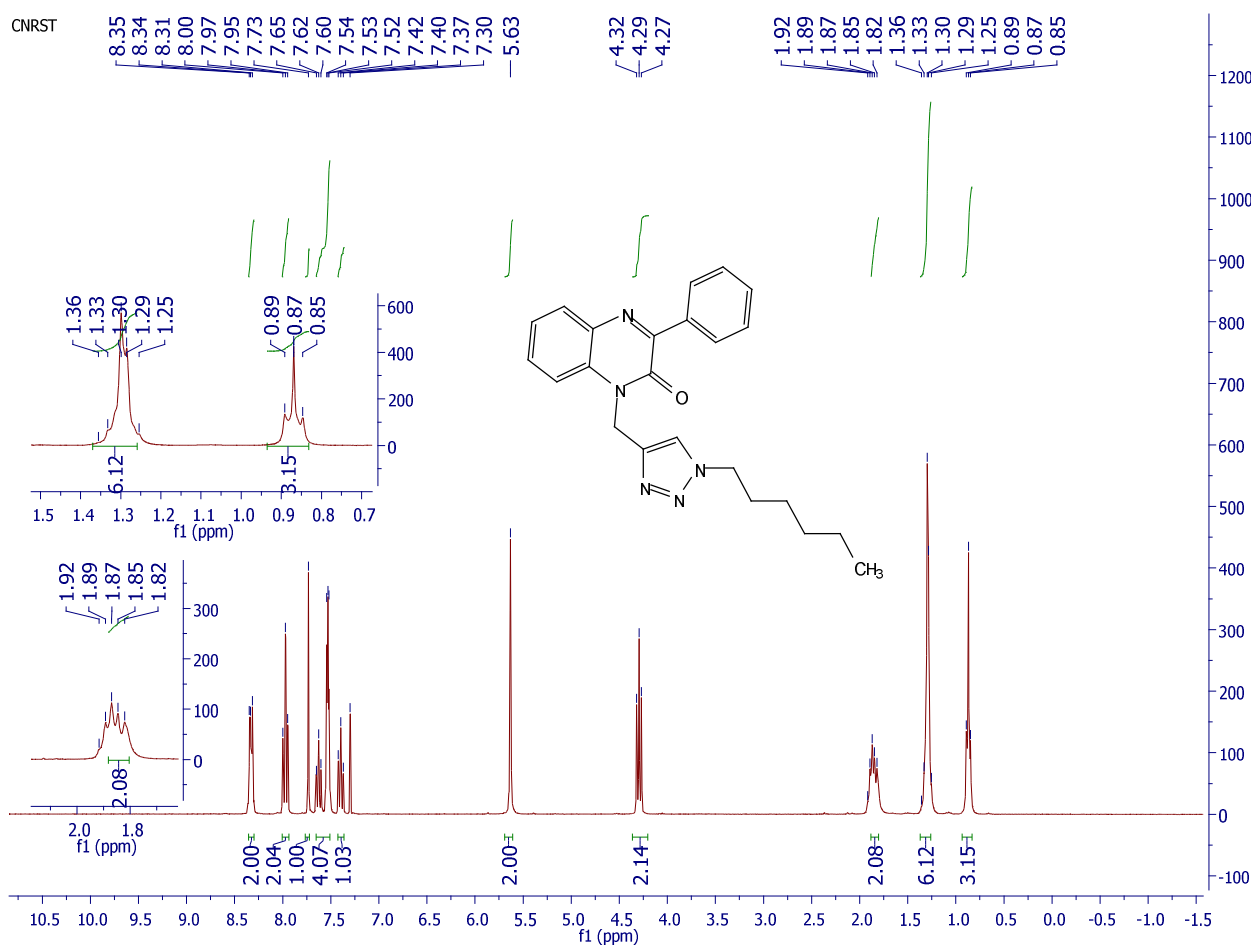
Le spectre RMN  $^{13}C$  Dept 135, présente en particulier 8 signaux correspondant aux carbones  $-CH$  aromatiques, et triazolique, la disparition de 6 signaux quaternaires, la présence de 6 signaux de groupements  $-CH_2$  et un singulet à 13.88 ppm dû au groupe  $CH_3$  de la chaîne alkyle (Figure 81)

Le second régioisomère **374b** (Figure 82) issu de la cycloaddition est identifié par son spectre RMN du proton, qui présente, en particulier :

- Un triplet centré à 0.89 ppm attribuables au groupement  $-CH_3$  de la chaîne aliphatique
- Un multiplet centré à 1.31 ppm correspondant aux protons des groupements  $-CH_2$  des chaînes aliphatiques
- Un quintuplé centré à 1.90 ppm correspondant aux protons de groupe  $N-CH_2CH_2$

- Un singulet à 5.63 ppm attribuable aux deux protons du groupe méthylène lié à l'atome d'azote de la fonction lactame
- Un singulet à 7.57 ppm correspondant au proton triazolique en position 4

Ces résultats confirment ceux observés dans la littérature qui montrent que le signal dû au proton triazolique en position 5 du noyau triazole est plus déblindé que celui relatif au proton en position 4 du 1,2,3-triazole<sup>[165-166]</sup>.



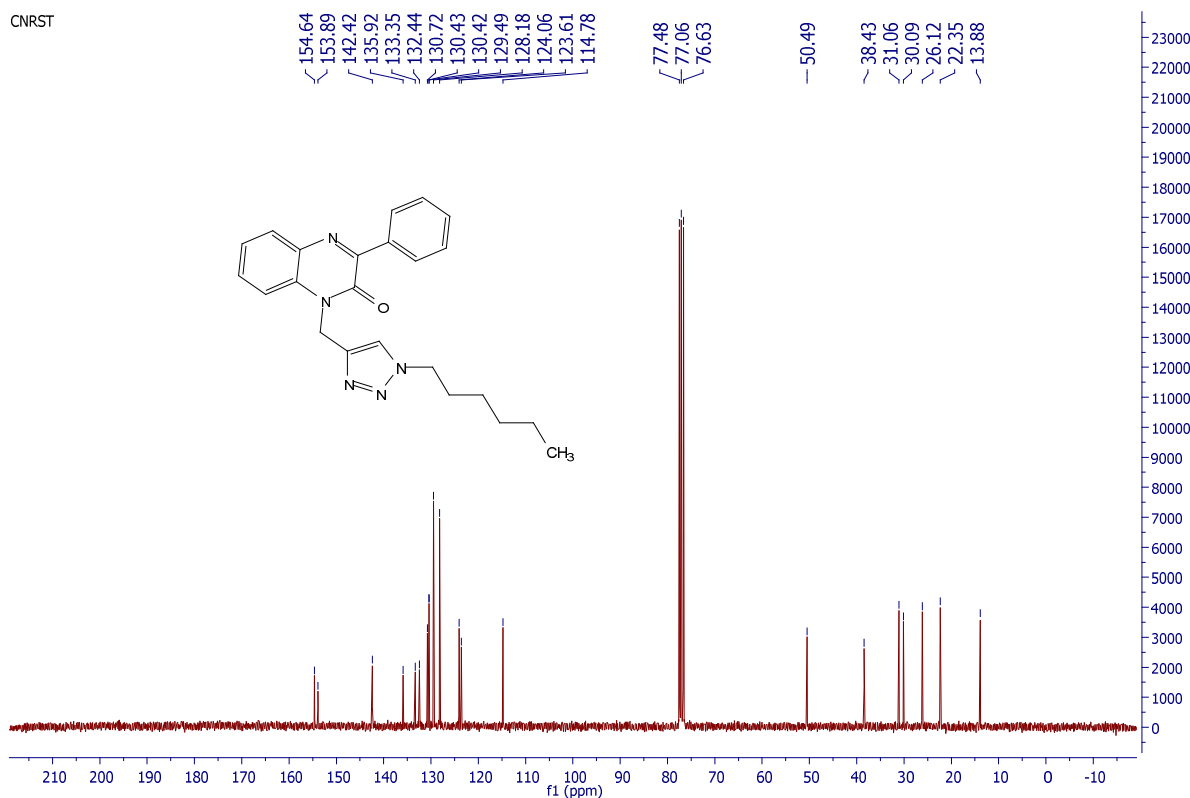


Figure 80. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) du composé 374a.

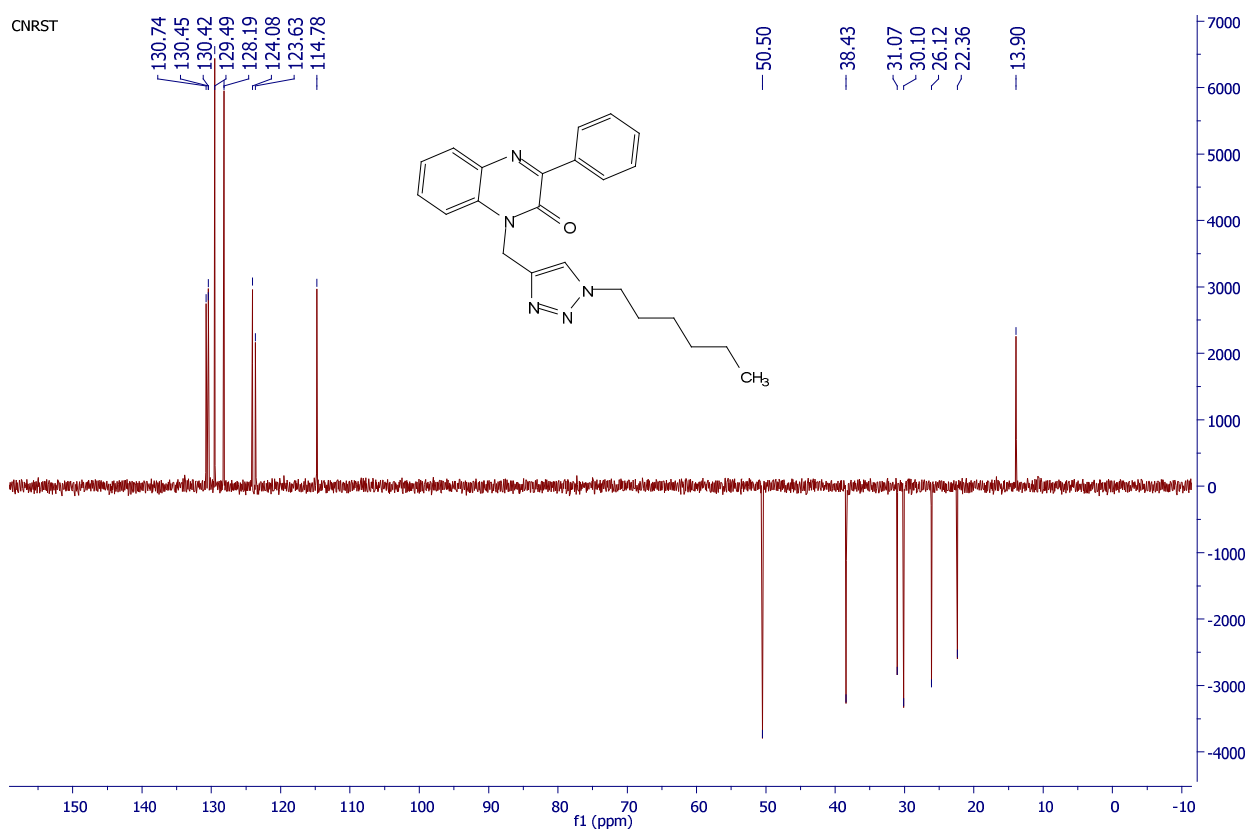


Figure 81. Spectre DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé 374a.

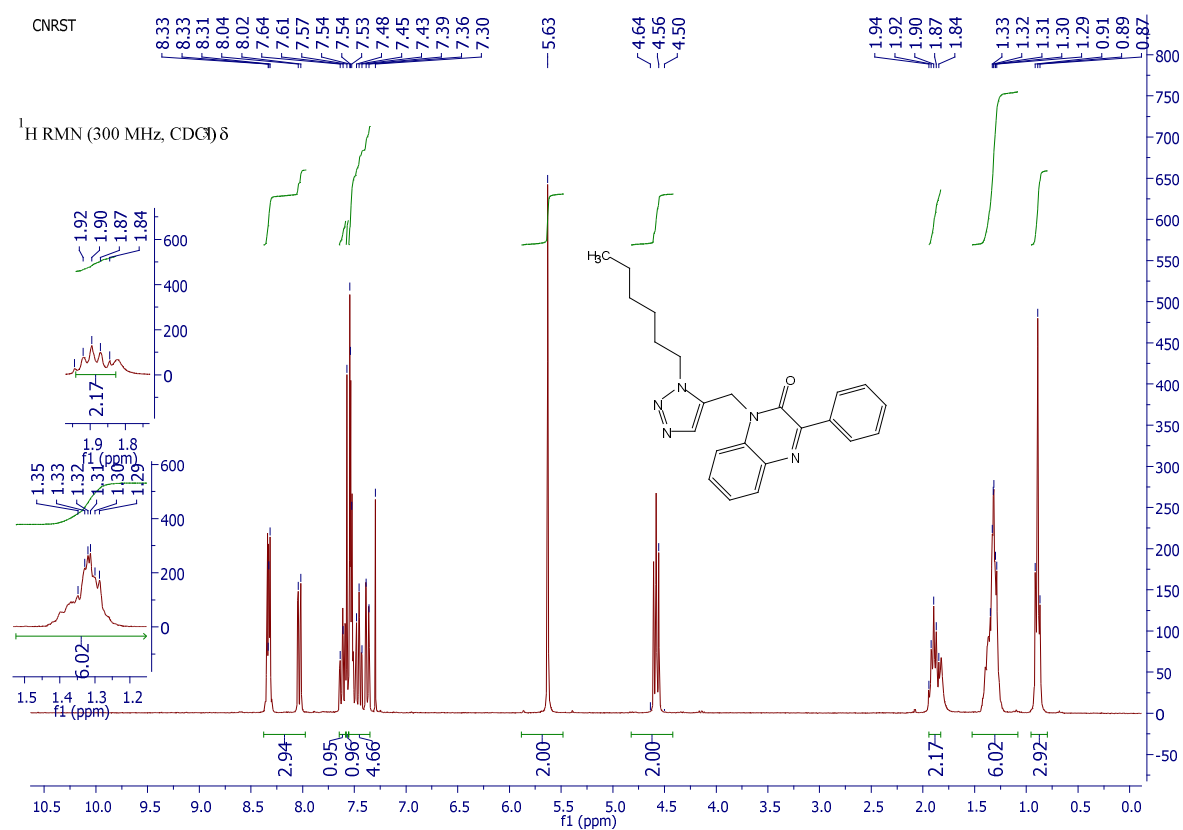


Figure 82. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) du composé 374b.

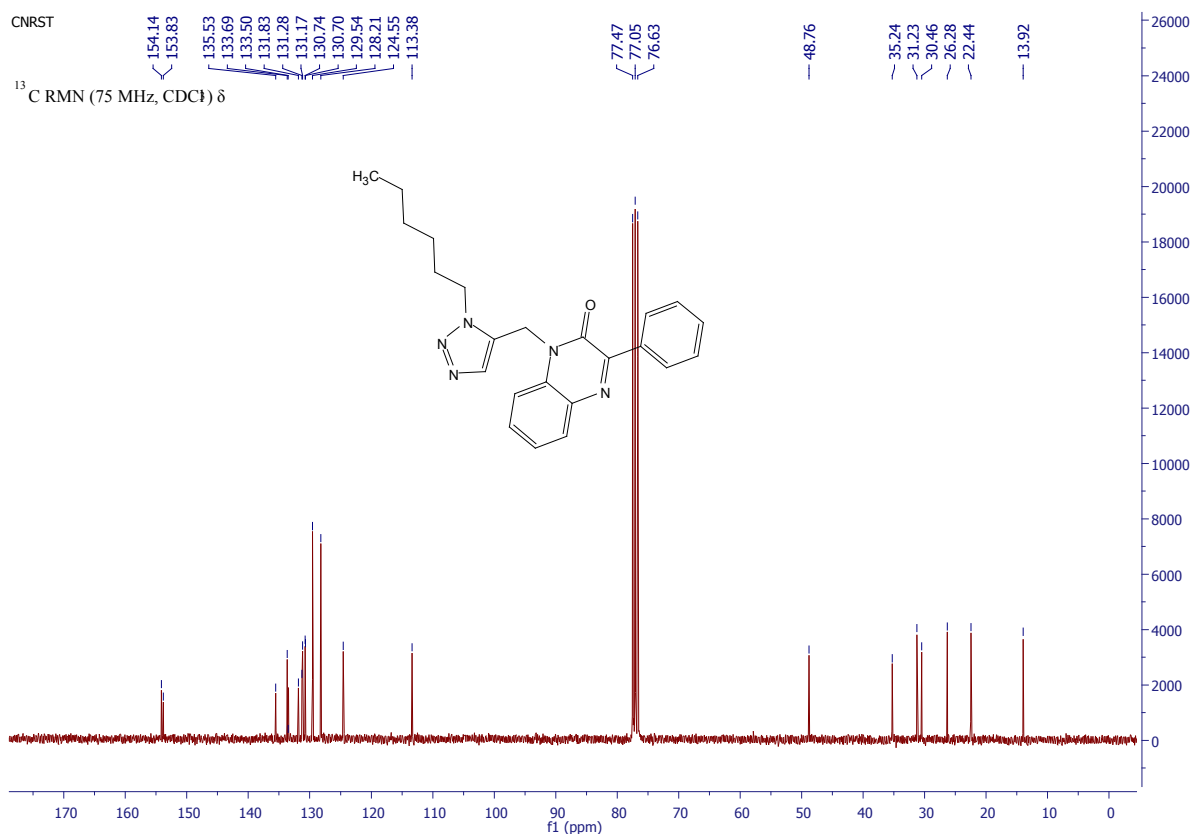


Figure 83. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) du composé 374b.

Sur son spectre de masse par (impact électronique) (IE), le pic correspondant à l'ion moléculaire apparaît à  $m/z=415.2849$  (Figure 84).

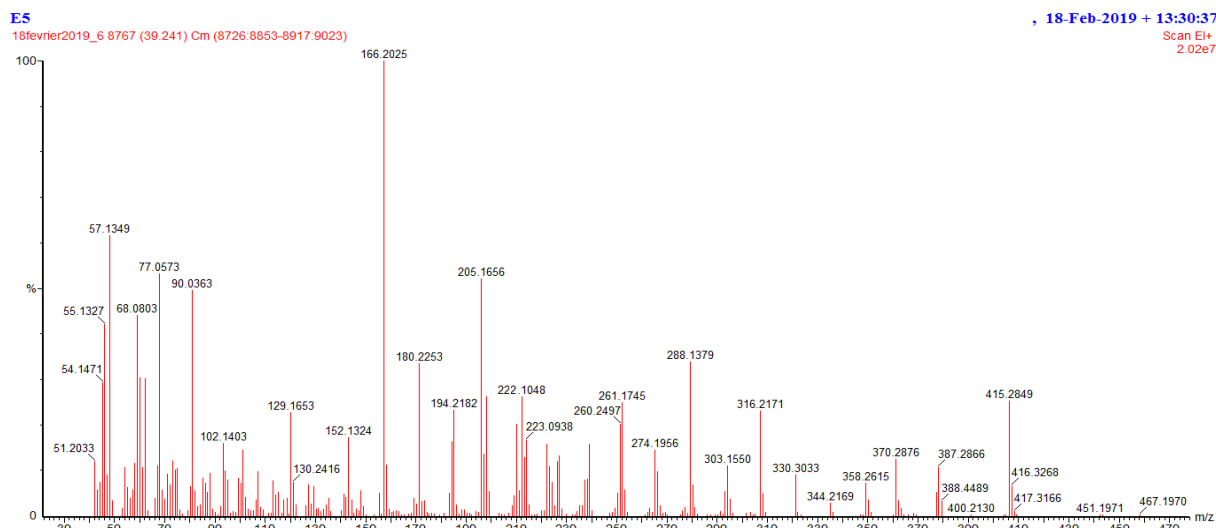


Figure 84. Spectre de masse du produit 375a.

L'ion moléculaire  $M^+$  ( $m/z=415$ ) subit principalement les fragmentations suivantes (Schéma 146) Perte d'un radical, conduisant à un ion à  $m/z=387$ , qui perd, à son tour, une molécule  $C_2H_5$  pour donner un ion à  $m/z=358$ , de structure 3-((2-oxo-3-phénylquinoxalin-1(2H)-yl)méthyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,2-a]pyridazin-9-ium. qui élimination d'une molécule du éthane, donnant naissance à l'ion à  $m/z=330$ . qui élimine une molécule **E** pour conduire à la départ 222  $m/z$ . Ce dernier éliminé groupe carbonyle pour conduire **G**  $m/z=194$ .

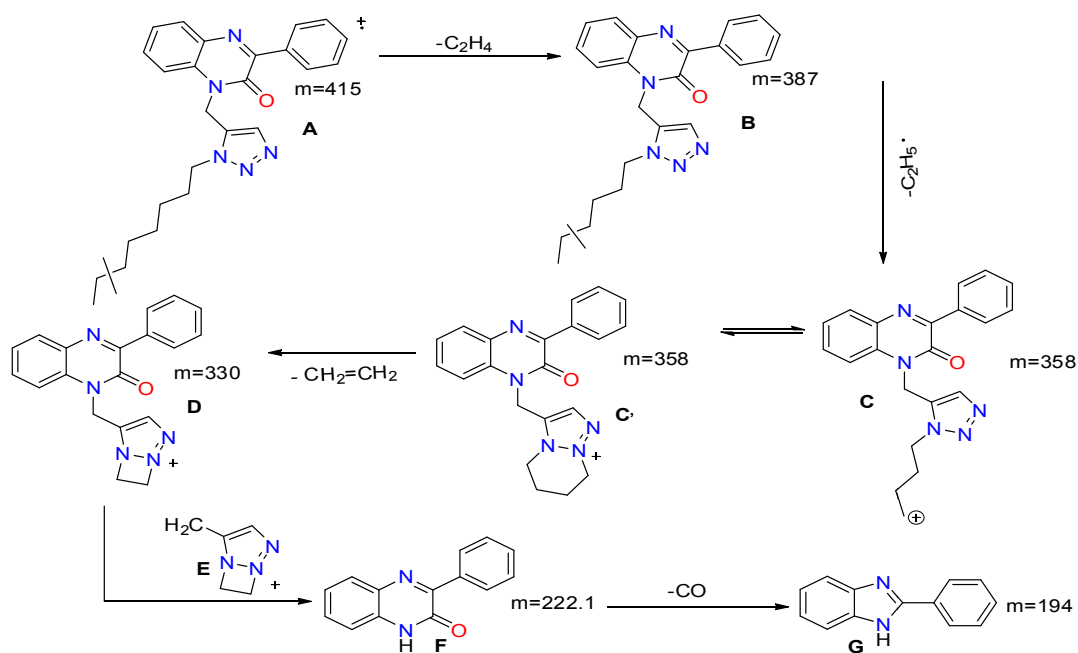
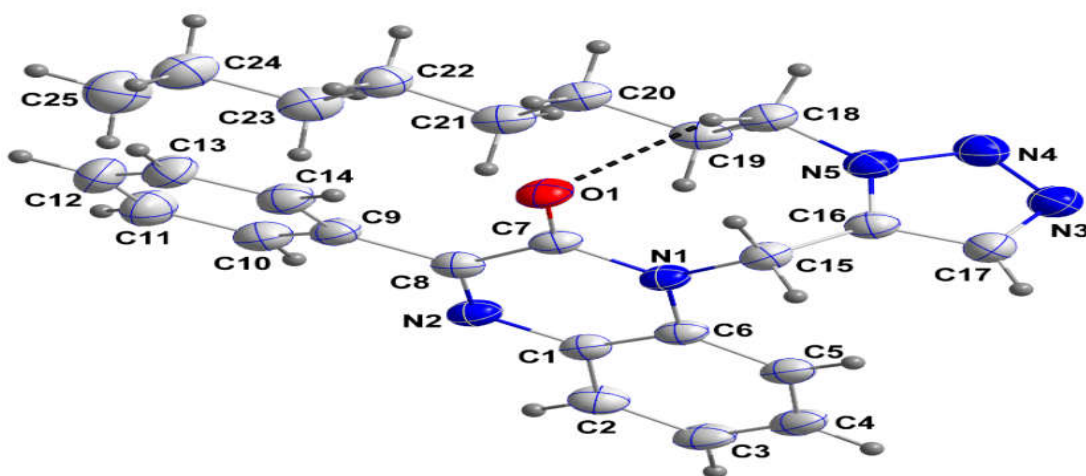


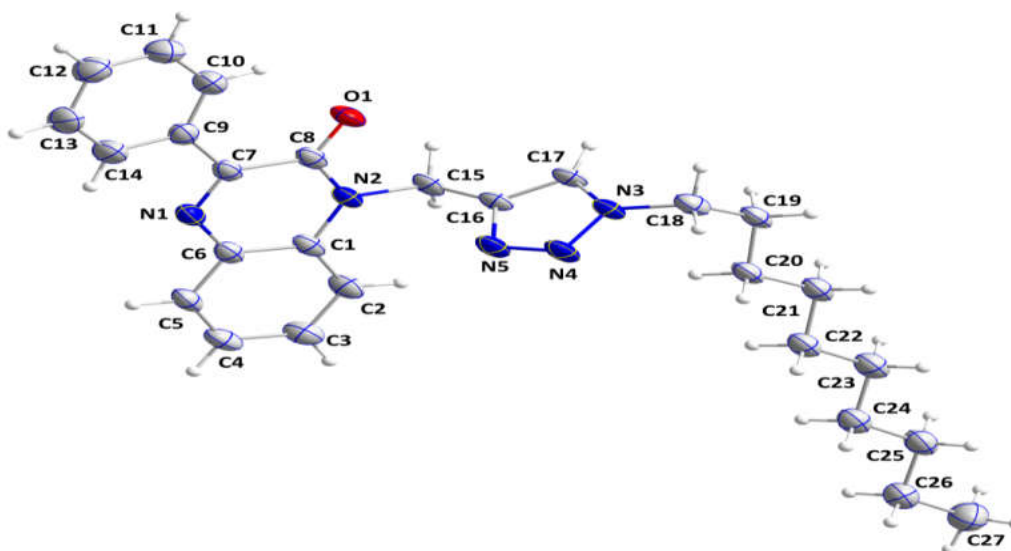
Schéma 146.

✚ Etude cristallographique des composés **375b** et **377a**:

La recristallisation des composés **375b** et **377a** a été effectuée dans l'éthanol pour obtenir des monocristaux, permettant de réaliser une étude cristallographique par diffraction des rayons X, afin de confirmer les structures proposées. Ces études cristallographiques ont, donc, permis de déterminer les structures complètes de ces dérivés (Figure 85 et 86). Le composé **375b** cristallise dans le système monoclinique (P21/n). Tandis que, le composé **377a** cristallise dans le système triclinique (P-1). Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de ces structures sont illustrées dans le tableau 19.



*Figure 85.: ORTEP du composé 375b.*



*Figure 86. ORTEP du composé 377a.*

**Tableau 19. Données cristallographiques des composés 375b et 377a.**

Formule empirique		C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O
Masse moléculaire		415.53 g/mol	443.58 g/mol
Couleur du cristal		Incolore	Incolore
Système cristallin		monoclinique	triclinique
Groupe spatial		P21/c	p-1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	22.5143 (9)	5.3044(6)
	b(Å)	10.5927 (4)	11.3142(13)
	c(Å)	9.4449 (3)	20.153(2)
	α (deg)	108.263 (2)	89.732(2)
	β (deg)	94.439 (2)	83.354(2)
	γ (deg)	94.309 (2)	83.692(2)
Volume (Å <sup>3</sup> )		2245.73 (14)	1194.0(2)
Z		4	2
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.391	1.234
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.758	0.077
F(000)		1120	476
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.22 × 0.14 × 0.03	0.035 x 0.153 x 0.358
Température (K)		150	150
wR(F <sub>2</sub> )		1.08	14.96
λ (Å)		1.54178	0.71073
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )		0.28, -0.25	0.280 -0.240

#### 🚧 Etude cristallographique du composé 379b

Des cristaux incolores sont obtenus après purification du produit à l'aide d'une colonne chromatographique à gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane), suivie d'une évaporation lente du solvant. Nous avons soumis un monocristal isolé à une étude cristallographique par diffraction des rayons X. Les résultats expérimentaux obtenus, par cette technique d'analyse, confirment bien la structure complète du composé 379b (Figure 87). Il cristallise dans le système orthorhombique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace *Pbca*. L'essentiel des résultats de cette analyse est présenté dans le tableau 20.

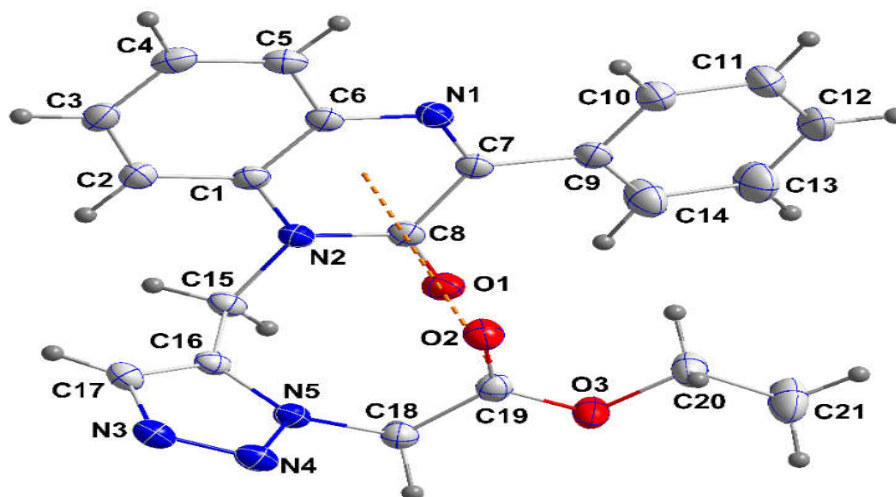


Figure 87. ORTEP du composé 379b.

Tableau 20. Données cristallographiques du composé 379b.

Formule empirique		$C_{21}H_{19}N_5O_3$
Masse moléculaire		389.41 g/mol
Couleur du cristal		Incolore
Système cristallin		Orthorhombique
Groupe spatial		<i>Pbca</i>
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	8.8585 (3)
	b(Å)	18.0405 (5)
	c(Å)	23.1961 (7)
	$\alpha$ (deg)	108.263 (2)
	$\beta$ (deg)	94.439 (2)
	$\gamma$ (deg)	94.309 (2)
Volume (Å <sup>3</sup> )		3707.0 (2)
Z		8
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.392
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.754
F(000)		1121
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.21 × 0.10 × 0.02
Température (K)		150
wR(F <sub>2</sub> )		1.05
$\lambda$ (Å)		1.54178
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )		0.24, -0.21

### III.4. Cycloaddition via la réaction de la «chimie click»

#### III.4.1. Introduction

La chimie click est un concept introduit par Barry Sharpless en 2001<sup>[167]</sup>, décrivant toute réaction chimique capable de former très rapidement et efficacement des intermédiaires synthétiques en établissant des connexions covalentes entre différentes entités, selon des processus analogues à ceux qui sont mis en œuvre par la nature.

Cette réaction présente de très nombreux avantages. En particulier, elle mène à des produits purs, requiert des conditions de réactions très simples, utilise des solvants peu dangereux, conduit à des rendements très importants, ne génère pas de produits secondaires et peut être appliquée à de nombreux domaines<sup>[168]</sup>.

Selon cette première définition, la « chimie click » englobe les réactions répondant à une série d'avantage précis rappelé sur la (Figure 88).

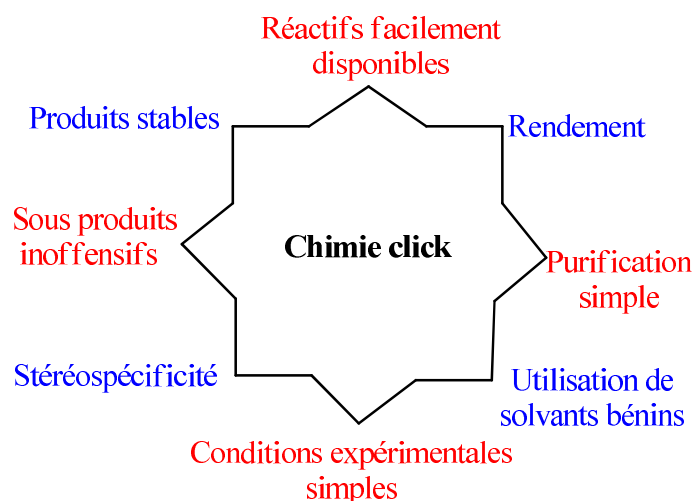


Figure 88. Avantages définissant une réaction de « chimie click ».

#### III.4.2. Approche mécanistique

Plusieurs propositions ont été faites quant au rôle du cuivre dans l'accélération surprenante de cette réaction de cycloaddition. En se basant sur l'inertie des alcynes internes, le concept d'un acétylénure de cuivre comme espèce réactive était déjà bien accepté, mais les efforts communs ne permettaient toujours pas d'en expliquer la suite des événements avec certitude. C'est Sharpless en 2005 qui a permis de résoudre l'énigme du mécanisme réactionnel<sup>[169]</sup>, (Schéma 147).

L'avantage de cette transformation est le fait qu'elle est totale et sélective ; ce qui ne nécessite même pas une purification. Cette transformation est particulièrement appropriée pour la découverte de médicaments non seulement à cause de sa fiabilité, mais aussi à cause des propriétés physicochimiques favorables des 1,2,3-triazoles. Le mécanisme proposé en 2002 par Sharpless est présenté sur (Schéma 146).<sup>[170]</sup>

- Mécanisme réactionnel:

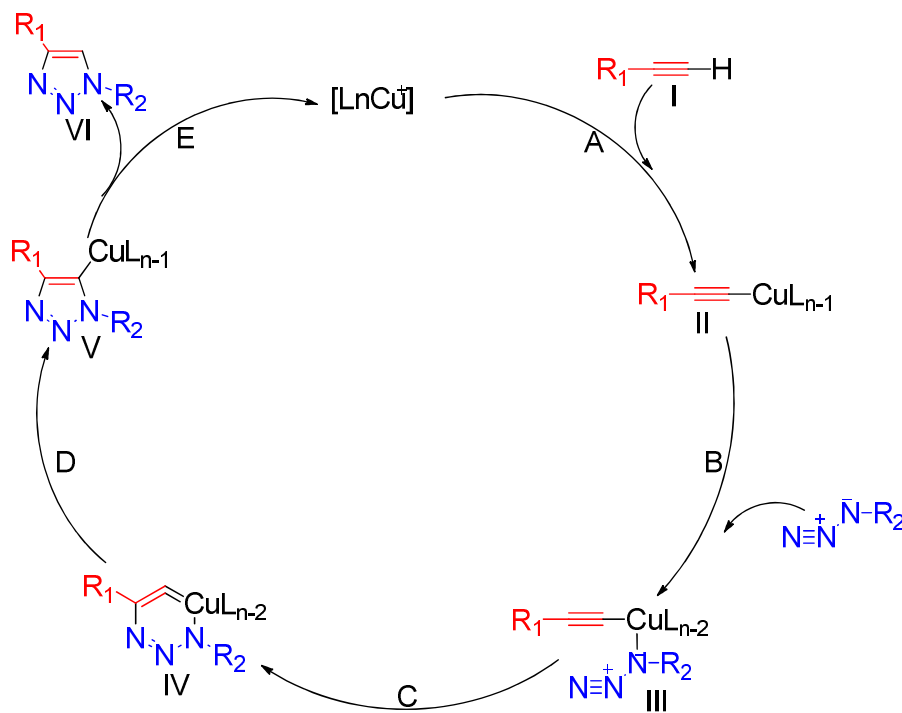
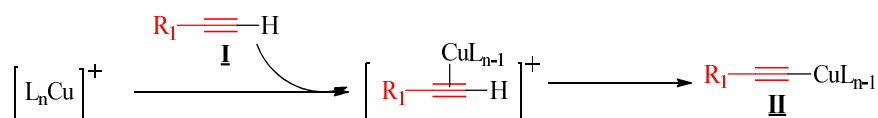


Schéma 147.

**Le mécanisme comprend cinq étapes:**

- Etape A: L'alcyne (I) forme un complexe avec le cuivre nommé "Cu-acétylure" (II) de la manière suivante :



Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre, afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azide.

- Etape B : L'atome de cuivre active la fonction azide, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire (III).
- Etape C : Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone-2 de l'acétylide sur l'azote-3 de l'azide pour donner le métallacycle à 6 chaînons (IV), avec le cuivre au degré d'oxydation III.
- Etape D : La contraction du métallacycle (IV) conduit au dérivé cuivre-triazole (V).
- Etape E : Enfin, la protonation du dérivé cuivre-triazole permet d'isoler le composé 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué (VI) souhaité et de régénérer le catalyseur cuivre.

Les stratégies de synthèse adoptées pour préparer de tels systèmes polyhétérocycliques, engagent les dérivés de la quinoxaline comme dipolarophiles dans les réactions de cycloaddition.

### III.4.3. Sources de Cuivre (I)

Dans la littérature, il existe plusieurs méthodes permettant d'obtenir des ions Cu(I) dans le mélange réactionnel.

#### a. Utilisation directe de sels de Cuivre (I)

L'utilisation directe des sels de cuivre (I) apparaît comme la méthode la plus sensible aux conditions réactionnelles. En effet, cette dernière s'est avérée délicate en raison de possibles duplication des fonctions propargylées. Généralement le cuivre (I) est apporté sous la forme de iodure de cuivre, CuI, ou encore par de complexes tels que [Cu(OTf)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)], [Cu(Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>Br] ou [Cu(NCCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>][PF<sub>6</sub>]. Cette approche nécessite la présence d'une base azotée telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine (DIPEA), la pyridine, la 2,6-lutidine ou encore la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU). Un exemple est présenté sur (Schéma148).<sup>[171,172]</sup>

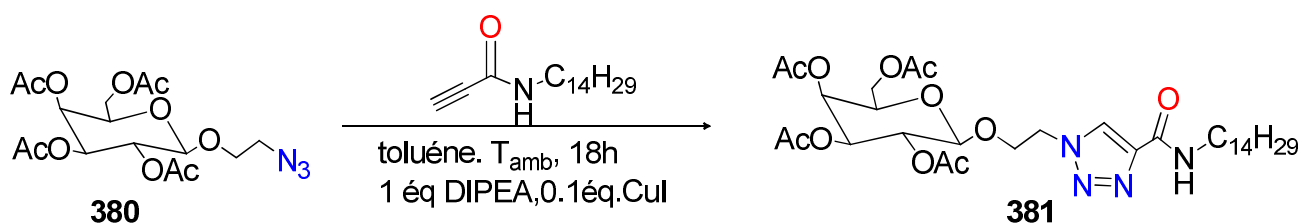


Schéma 148.

#### b. Oxydation du cuivre métallique

L'oxydation du cuivre métallique est une autre façon de générer du cuivre (I). La réaction se fait en ajoutant un large excès de tournure de cuivre au mélange azide/alcyne. Cette méthode nécessite cependant des temps de réaction longs, ainsi qu'une plus grande quantité de cuivre. Le cuivre solide peut également être utilisé sous forme de poudre, en présence de sels de chlorhydrate de triéthylamine pour catalyser l'oxydation. L'inconvénient majeur qui limite l'application de ce protocole reste la nécessité d'opérer en milieu légèrement acide pour dissoudre ces particules dont le coût est environ sept fois plus élevé que les autres formes de cuivre. Cette méthode s'avère toutefois être une bonne alternative pour le couplage de composés ne tolérant pas l'utilisation de bases telles que l'ascorbate de sodium par exemple. À titre d'exemple, le (Schéma148) présente le couplage d'un benzoazide **382** en présence de tournure de cuivre avec un prop-2-yn-1-ol **383**, un rendement de plus de 99% est obtenu<sup>[173]</sup>.

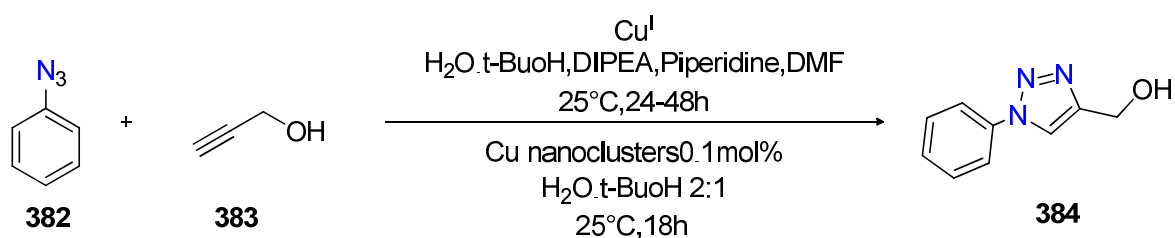


Schéma 149.

### c. Réduction *in situ* de sels de Cu (II)

La réduction *in situ* des sels de cuivre (II), apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydraté (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O) ou d'acétate de cuivre ([Cu(OAc)<sub>2</sub>]), est la méthode la plus couramment rencontrée. Elle nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium<sup>[174]</sup>, (Schéma 149).

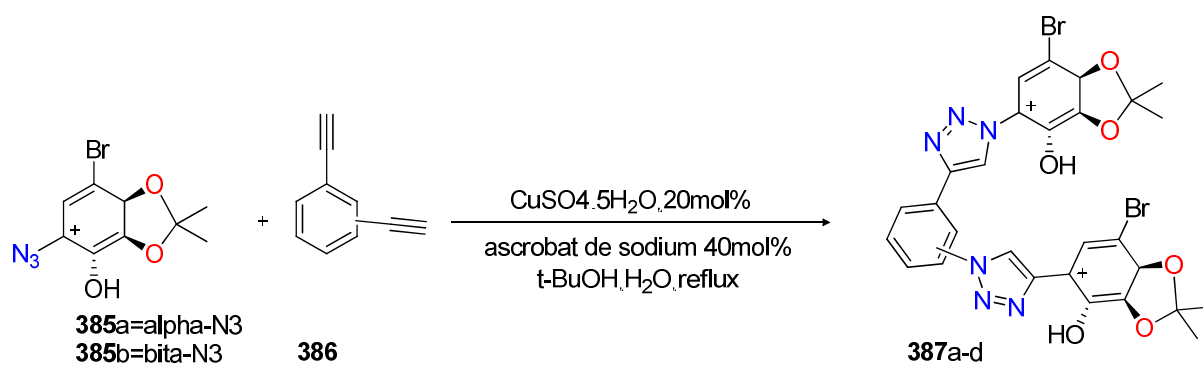


Schéma 150.

### III.4.4. Les facteurs qui influencent la réaction de cycloaddition catalysée par Cu(I)

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour la réalisation de la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre (I).

#### a. Effets électroniques et stériques

La réaction n'est pas affectée par les propriétés stériques et électroniques apportées par des groupements fonctionnels attachés aux centres réactionnels azotures ou alcynes. Par exemple, des azotures portant des groupements, primaires, secondaires, tertiaires ; des groupements riches ou pauvres en électrons, et des substituents aliphatiques, aromatiques, hétéroaromatiques, réagissent bien avec des alcynes terminaux variablement substitués<sup>[175]</sup>.

#### b. Influence de solvants

Quelle que soit l'origine des sels de cuivre (I), ainsi que la nature des azotures et des alcynes employés, la réaction «chimie click» peut fonctionner avec une grande variété de solvants, polaires ou apolaires. Le

mélange tert-butanol/eau (t-BuOH/H<sub>2</sub>O) est le plus couramment utilisé, mais on trouve également d'autres solvants (seuls ou en mélange avec de l'eau) tels que le toluène, le tétrahydrofurane, le *N,N*-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'acétone, le chloroforme, l'acétonitrile ou encore l'eau seule. 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 lorsqu'un ou plusieurs réactifs ou produits apparaissent insolubles dans ce milieu<sup>[176]</sup>.

### III.4.5. Synthèse des 1,2,3-triazoles liés aux dérivés 3-phénylquinoxalin-2-one (par chimie click )

**Zhang et al.**<sup>[177]</sup>, ont préparé la glucosyl-triazolyl anthraquinone **390**, via une réaction click à partir de l'azidoglucoside **389** et de la dipropargyle anthraquinone **388**, en présence de l'ascorbate de sodium et du CuSO<sub>4</sub>, 5H<sub>2</sub>O. Le rendement moyen du composé obtenu (59,6%) peut être expliqué par la faible solubilité du composé propargylé dans le mélange DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O.

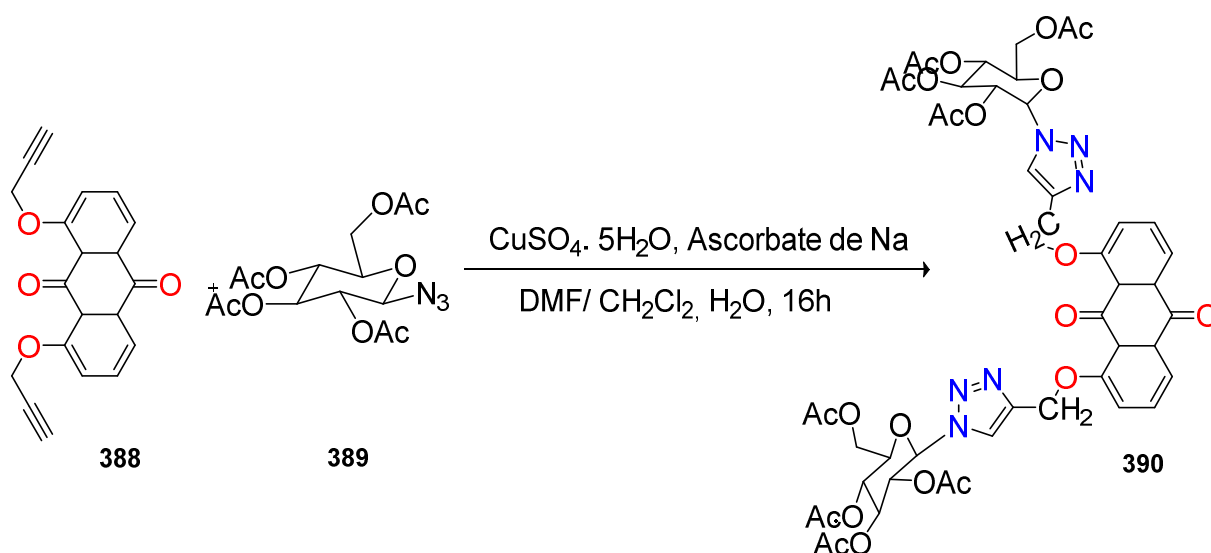


Schéma 151.

**Filali baba.**<sup>[178]</sup>, a étudié Les réactions de cycloaddition entre le 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de prop-2-yn-1-yle **391** et deux équivalents des azotures **392a-c** dans un mélange eau-éthanol (1/1) en présence de 0.1 équivalent de sulfate de cuivre (CuSO<sub>4</sub>, 5H<sub>2</sub>O) et de 0.2 équivalent d'ascorbate de sodium. Les produits obtenus **393a-c** ont été isolés avec de bons rendements (Schéma 151).

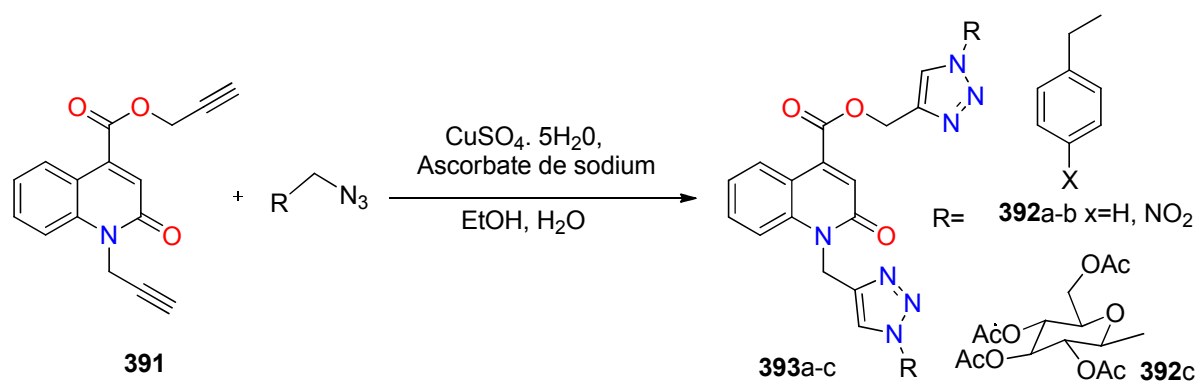


Schéma 152.

Dans le même contexte, il est à noter que de nouvelles séries de 1,2, 3 -triazoles 1,4-disubstitués, ont été récemment synthétisées au sein par l'équipe de El Hadrami et al, via la chimie Click, en utilisant le sulfate de cuivre et l'ascorbate de sodium dans un mélange eau-éthanol, à température ambiante pendant 24 heures <sup>[179,180]</sup>(Schéma 152).

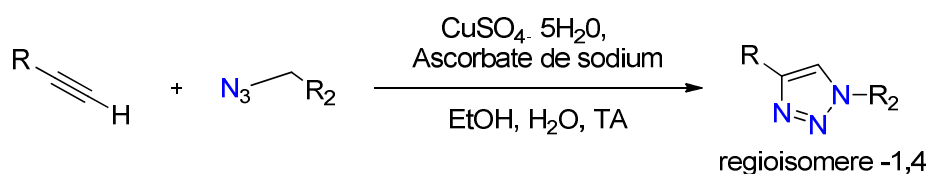


Schéma 153.

Pour notre part, nous avons fait appel à la méthode Chimie Click, en faisant réagir la 1-propargylquinoxaline **337a**, avec les azides, en présence de Cu(I), issu de l'action l'ascorbate de sodium sur un sel de cuivre (II) ( $\text{CuSO}_4$ ) dans le dichlorureméthane a permis l'obtention sélective du régioisomère triazolique-1,4-disubstitué avec des rendements allant de 85% à 90%. L'évolution des réactions a été suivie par l'utilisation de la chromatographie CCM, après une durée de 6 heures, la conversion du produit de départ est généralement complète et la purification du produit est réalisée par des lavages successifs à l'aide du dichlorométhane et de l'eau, et par chromatographie sur colonne (Schéma153).

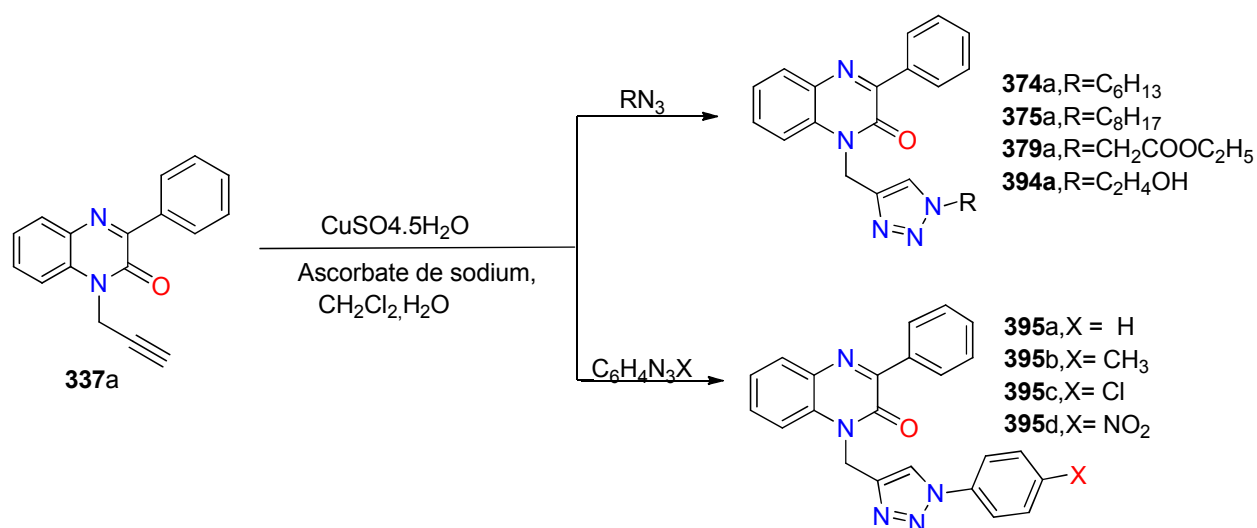


Schéma 154.

Ainsi le spectre de RMN <sup>1</sup>H du produit **379a**, met en évidence, en particulier un signal à 7.90ppm attribuable au proton triazolique, un singlet à 5.64 ppm, attribuable au groupe méthylène lié à l'atome d'azote amidique et un quadruplé à 4.23 ppm correspondant au proton de méthylène de l'acétate. Le spectre RMN <sup>13</sup>C, révèle, en particulière la présence des signaux 165.48 et 154.58 correspondant aux groupe carbonyle de l'ester et de l'amide, ainsi que trois autres signaux à 62.47, 50.90, et 38.27ppm attribuables aux groupes méthylènes.

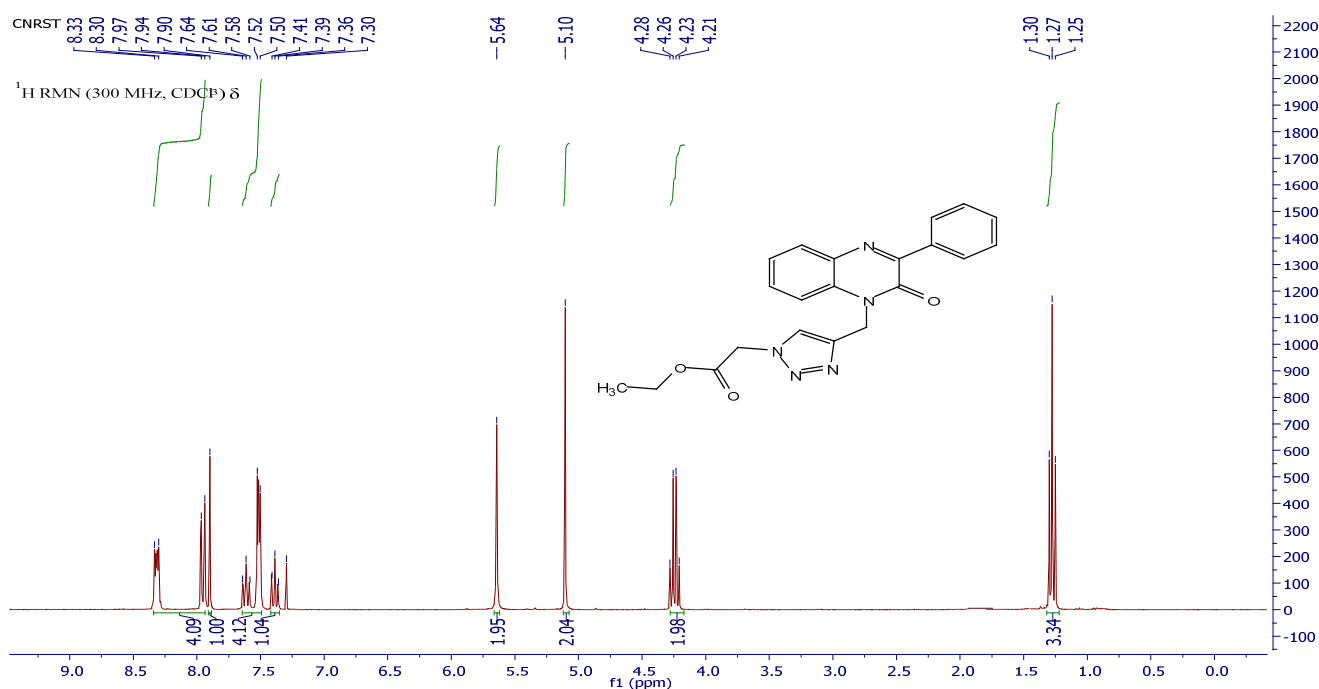


Figure 89. Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) du composé **379a**.

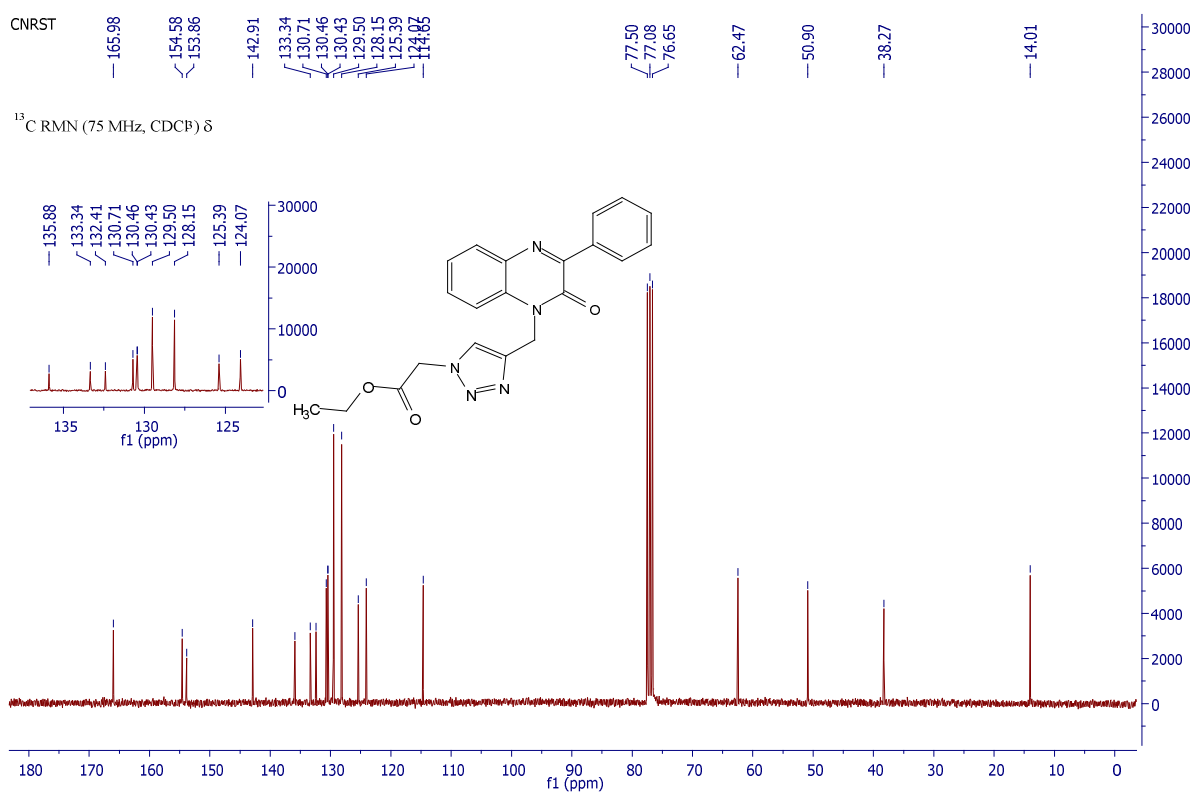


Figure 90. Spectre RMN CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) du composé 379a.

✚ Etude cristallographique du composé 394.

L'analyse structurale par diffraction des rayons X permet de montrer que le composé se cristallisé dans le système monoclinique et dans le groupe d'espace P-c (Figure 91).

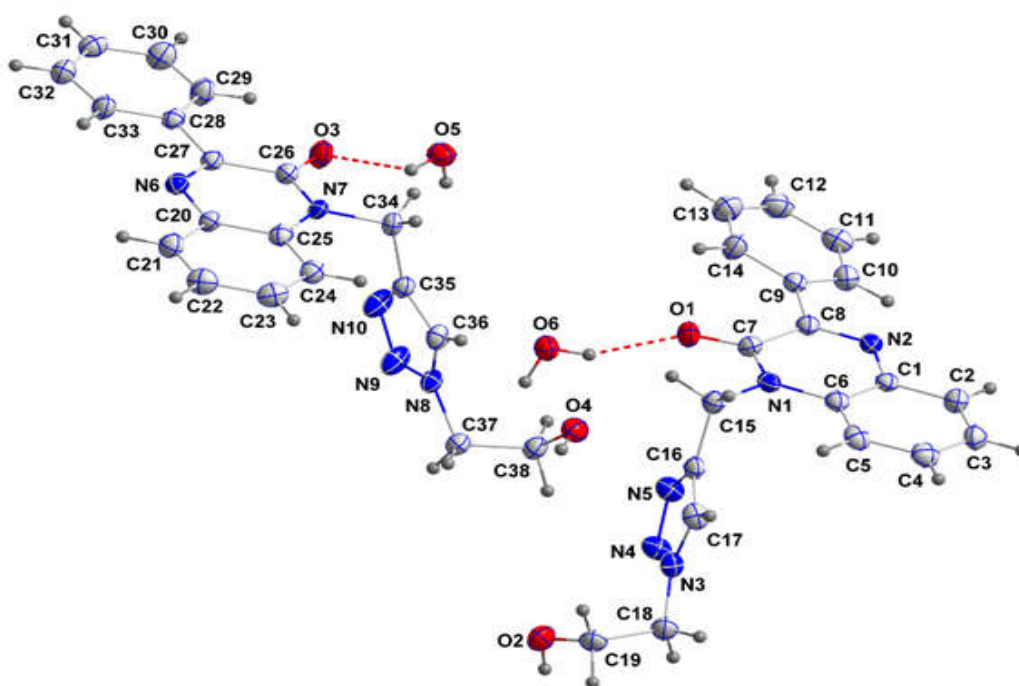


Figure 91. ORTEP du composé 394.

**Tableau 21. Données cristallographiques du composé 394.**

Formule empirique		C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O
Masse moléculaire		365.39 g/mol
Couleur du cristal		incolores block
Système cristallin		Monoclinique
Groupe d'espace		P-c
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	19.118 (3)
	b(Å)	5.2944 (8)
	c(Å)	17.127 (4)
	α (deg)	103.0768(11)
	β (deg)	96.824 (11)
	γ (deg)	99.0237(12)
Volume (Å <sup>3</sup> )		1721.3 (5)
Z		4
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.406
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.767
F(000)		436
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.29 × 0.20 × 0.07
Température (K)		150(2)
wR(F <sub>2</sub> )		1.01
λ (Å)		1.54178
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )		0.85- 0.95

Les structures des différents produits **395a-d** ont été identifiées grâce aux données spectrales : RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C (Tableau 22) et confirmées dans certains cas par des études cristallographiques.

**Tableau 22. Données spectrales de RMN<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C des composés 395a-d.**

produit	RMN <sup>1</sup> H ppm de composé			RMN <sup>13</sup> C ppm de composé		
	(s, 2H, NCH <sub>2</sub> )	(s, CH <sub>triazolique</sub> )	(m, CH <sub>arom</sub> )	(N-CH <sub>2</sub> )	(CH <sub>triazolique</sub> )	(C <sub>q</sub> carbonyle)
<b>395a</b>	5.61	7.91	7.27-8.21	38.33	124.16	154.68
<b>395b</b>	5.59	8.08	7.25-8.23	37.35	124.18	154.64
<b>395c</b>	5.62	8.09	7.29-8.25	38.37	124.23	154.70
<b>395d</b>	5.64	8.24	7.33-8.32	38.38	124.31	154.92

En effet, sur le spectre de RMN<sup>1</sup>H du composé **395a** (Figure 92), on note en particulier la présence d'un singlet à 5.61 ppm correspondant aux protons de l'azote NCH<sub>2</sub>, un signal à 7.88 ppm correspondant au proton triazolique. Ainsi que des signaux entre 7.27-8.21 ppm attribuables aux protons aromatiques. Le spectre RMN<sup>13</sup>C (Figure 93), présente, en particulier, un signal à 154.68 ppm correspondant au

groupement carbonyle amidique, et deux singulets à 38.33ppm et 124.16ppm attribuables au groupe N-CH<sub>2</sub> et au carbone triazolique respectivement.

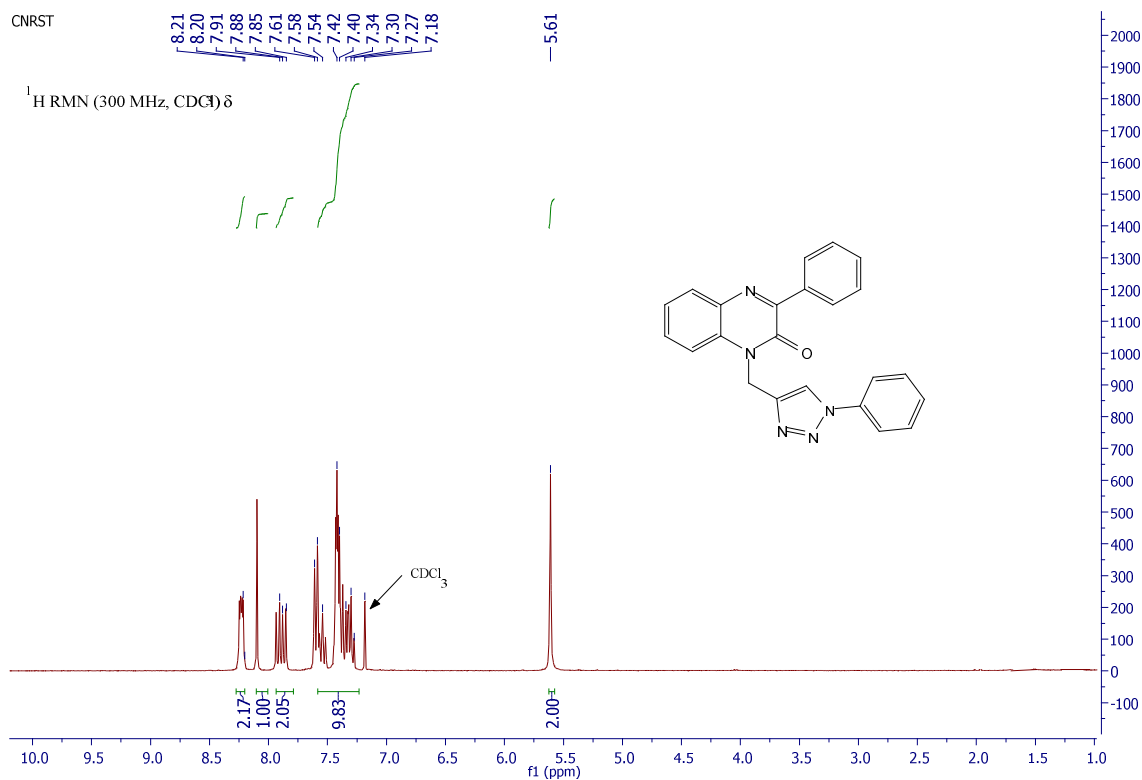


Figure 92. Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) du composé 395a.

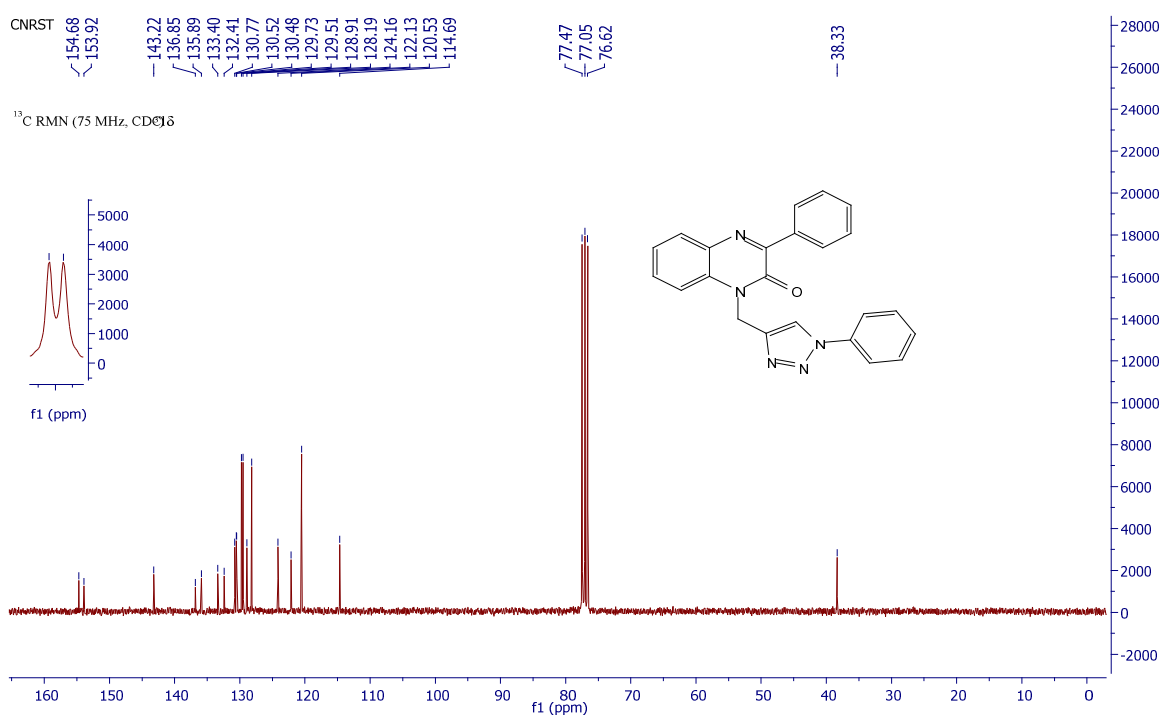


Figure 93. Spectre RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) du composé 395a.

✚ Etude cristallographique du composé **395d**

Les cristaux sous forme de blocs incolores ont été utilisés pour cette l'étude obtenus par évaporation lente d'une solution du composé **395d** dans l'éthanol. L'analyse par diffraction aux RX nous a permis de confirmer de ce composé. Il cristallise dans le système monoclinique avec le groupe d'espace P 1 21/c 1.

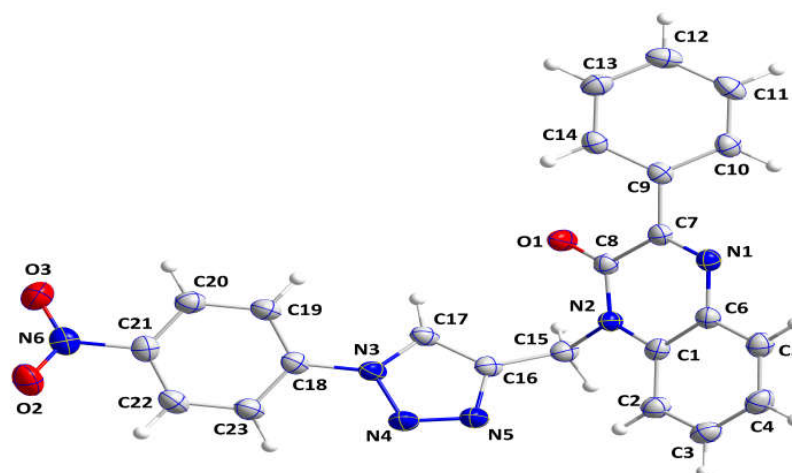


Figure 94. ORTEP du composé **395d**.

Tableau 23. Données cristallographiques du composé **395d**.

Formule empirique		$C_{23}H_{16}N_6O_3$
Masse moléculaire		424.42 g/mol
Couleur du cristal		parallélépipède incolore
Système cristallin		monoclinique
Groupe spatial		P 1 21/c 1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	7.2934(8)
	b(Å)	13.1230(15)
	c(Å)	20.289(2)
	$\alpha$ (deg)	90
	$\beta$ (deg)	90.72
	$\gamma$ (deg)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )		1941.7(4)
Z		2
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.452
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.767
F(000)		880
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.133 x 0.133 x 0.221
Température (K)		150(2)
wR(F <sub>2</sub> )		9.24
$\lambda$ (Å)		0.71073
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )		0.378 -0.288

Dans le même contexte nous nous sommes intéressés à faire réagir le 1,2-bis (azidoéthoxy) éthane et bis (2-azidoéthyl) amine sur le 1-propargyl-3-phénylquinoxaline, afin de préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques renfermant un ou deux motifs triazoles. Ces réactions ont été effectuées en faisant appel à la chimie click, dans les mêmes conditions utilisées précédemment. (Schéma 154).

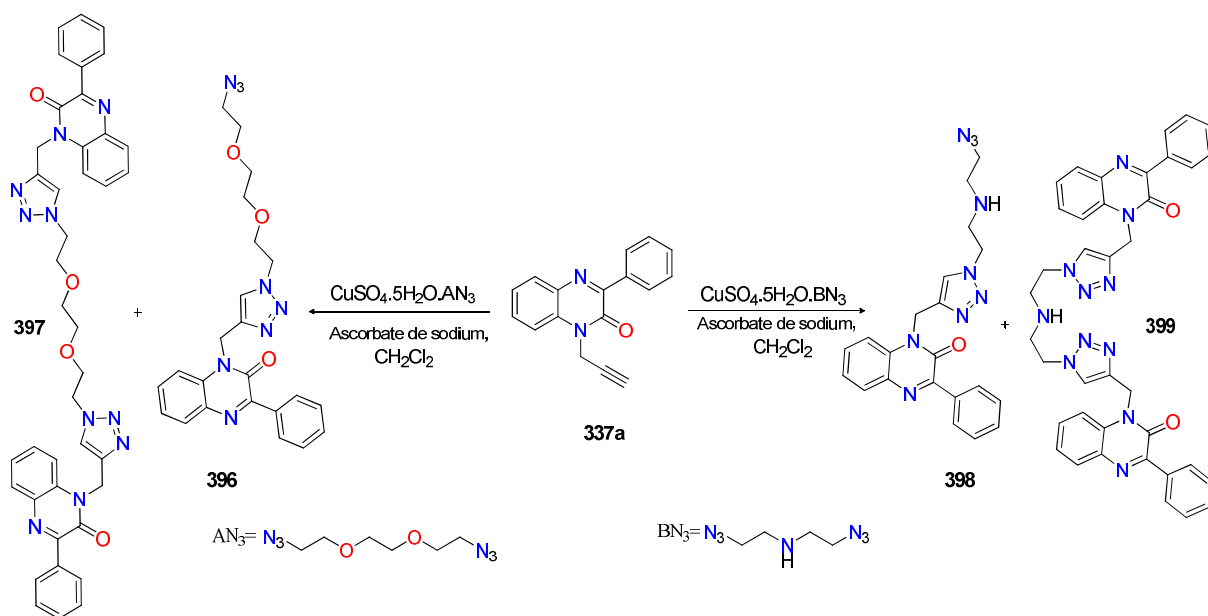


Schéma 155.

Les structures des régioisomères obtenus ont été établies sur la base des données spectrales RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ .

Le spectre RMN du proton du cycloadduit 397 met en évidence outre les signaux à 7.30-8.26ppm correspondant aux protons aromatiques (proton des noyaux benzénique et 2 proton triazolique), un signal à 5.57ppm attribuable aux 4 protons des deux groupes méthylènes liant les motifs quinoxaline et 1,2,3 triazoles, un triplet centre à 4.37ppm intégrant 4 protons des groupes méthylènes liés aux atomes d'azote des noyaux triazoles, un triplet centré à 3.66ppm dû aux 4 protons des groupe  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ - et un triplet centre à 3.38ppm relatif au 4 protons du groupes  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - (figure 95).

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de composé 397, on note la présence de deux signaux 154.49 et 153.78ppm correspondant aux groupes carbonyles amidiques des motifs quinoxalines, de quatre signaux à 38.29, 50.14, 69.22 et 70.28ppm attribuables respectivement aux groupes méthylènes d, a, b et c et de signaux à 114.76-135.88ppm dûs aux carbones des motifs quinoxalines et 1,2,3 triazoles (Figure 96)

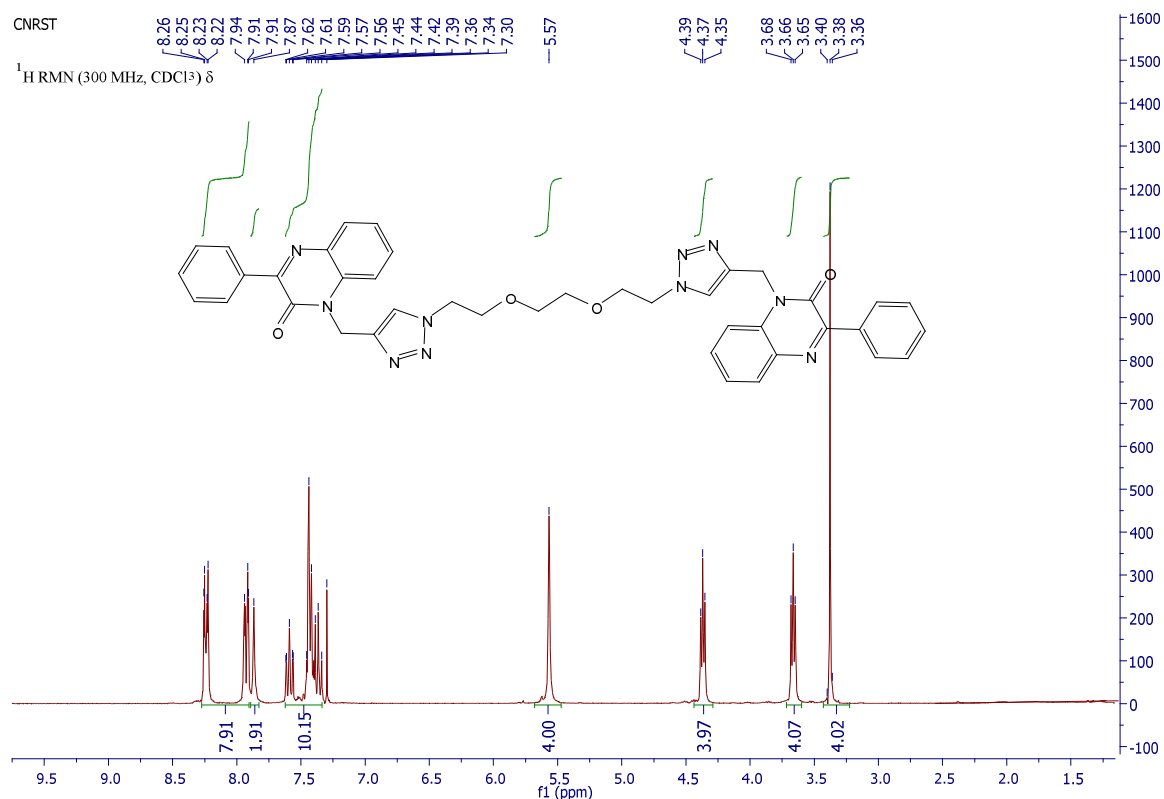


Figure 95. Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) du composé 397.

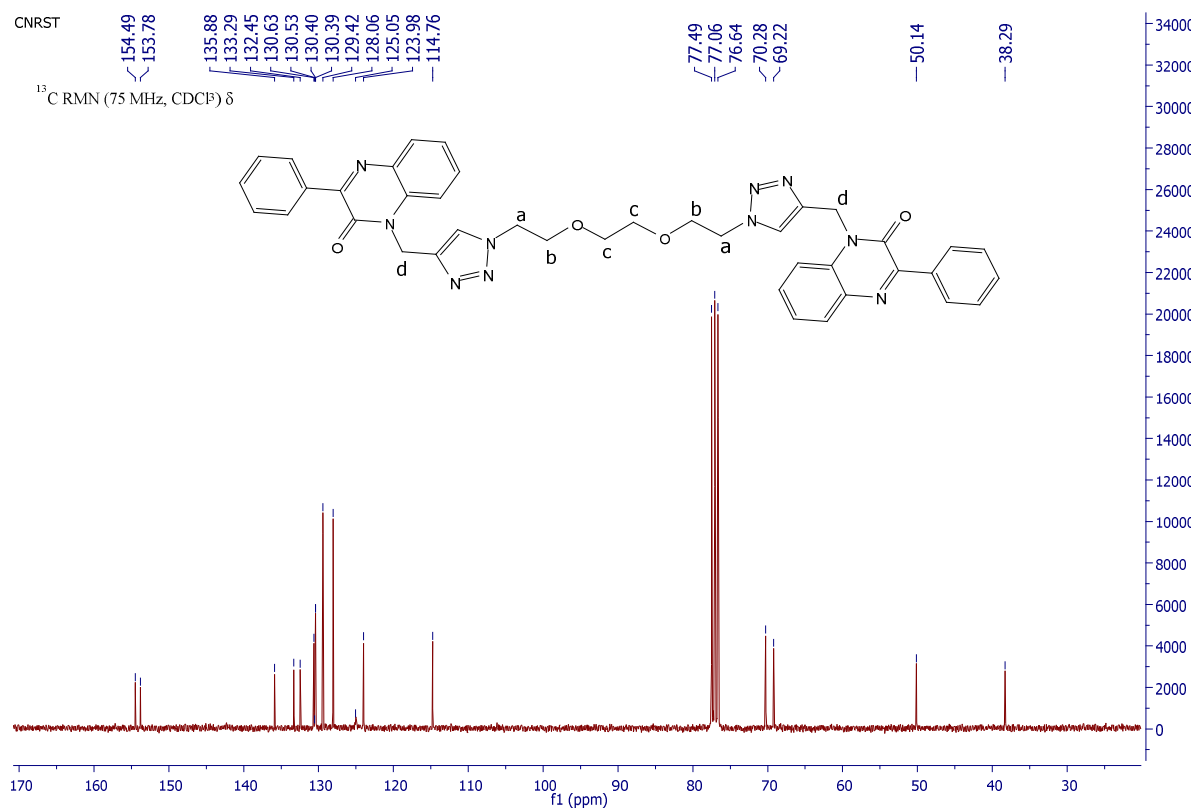


Figure 96. Spectre RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) du composé 397.

Dans le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **398**, pris dans le  $\text{CDCl}_3$ , on note, outre les signaux dûs aux protons portés par les cycles benzéniques apparaissant sous forme d'un multiplet entre 7.37 et 8.34ppm, un singlet à 7.83 ppm correspondant au proton triazolique en position 5, un singlet à 5.63 ppm attribuable au groupe méthylène lié à l'atome d'azote de la quinoxaline, un triplet centré à 4.40 ppm attribuable au groupe méthylène lié à l'atome d'azote triazolique  $\text{N-N-CH}_2$ , un multiplet des signaux à 2.75-2.79ppm relatif au groupe méthylène  $\text{HN-CH}_2$ , un multiplet entre 3.32 et 3.36 ppm correspondant aux protons portés par les groupes méthylènes de la  $\text{CH}_2\text{-NH}$ , un triplet centré à 3.11 ppm attribuable au protons portés par le groupe méthylène lié à l'atome du  $\text{CH}_2\text{-N}_3$  ainsi qu'un singlet à 1.75ppm dû proton du groupe N-H.

D'autre part, le spectre de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 présente, en particulier, un signal à 154.60 ppm attribuable au carbonyle amidique de la quinoxaline, un signal à 124.52ppm attribuable de carbone triazolique et des signaux à 48.13, 48.59, 50.48, 51.21ppm attribuables aux groupe méthylènes de la chaine et ceux à 38.32ppm liant les motifs quinoxaline et triazole.

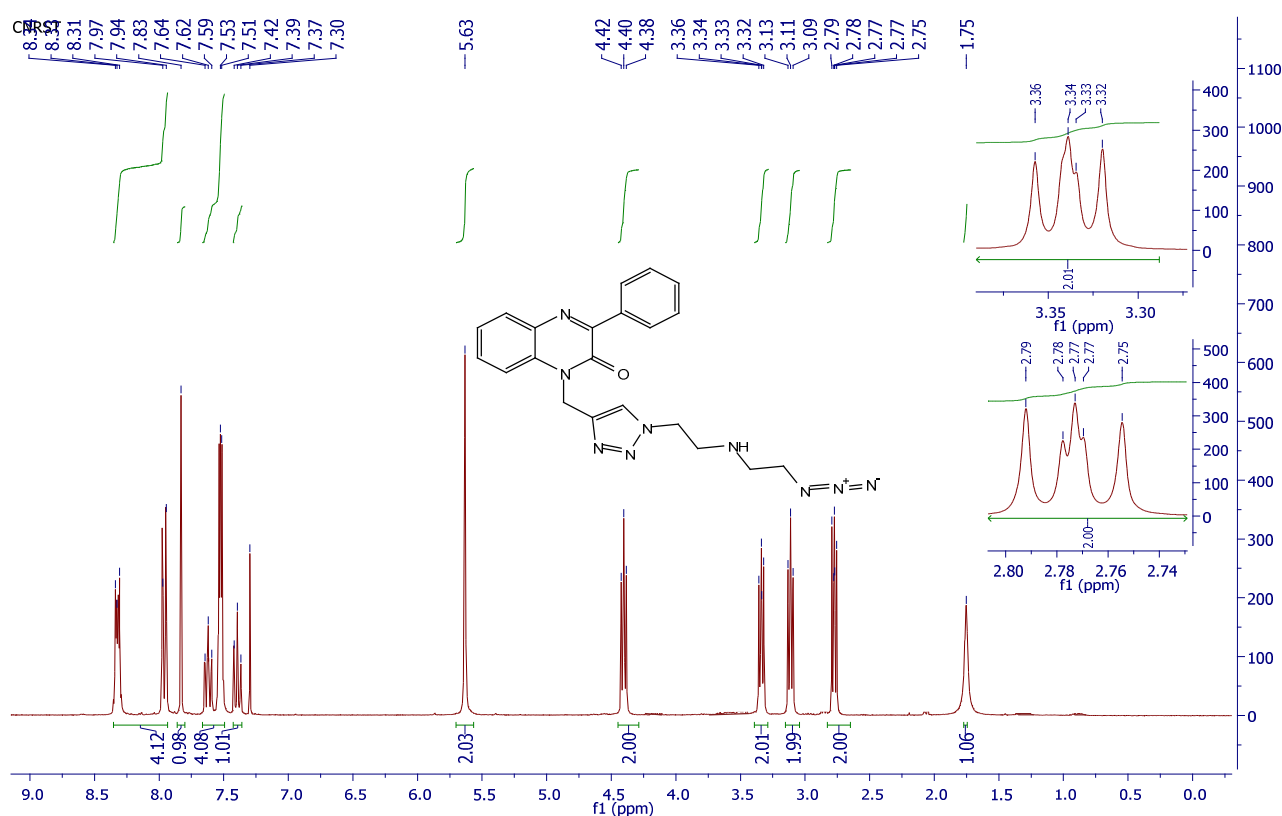


Figure 97. Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) du composé **398**.

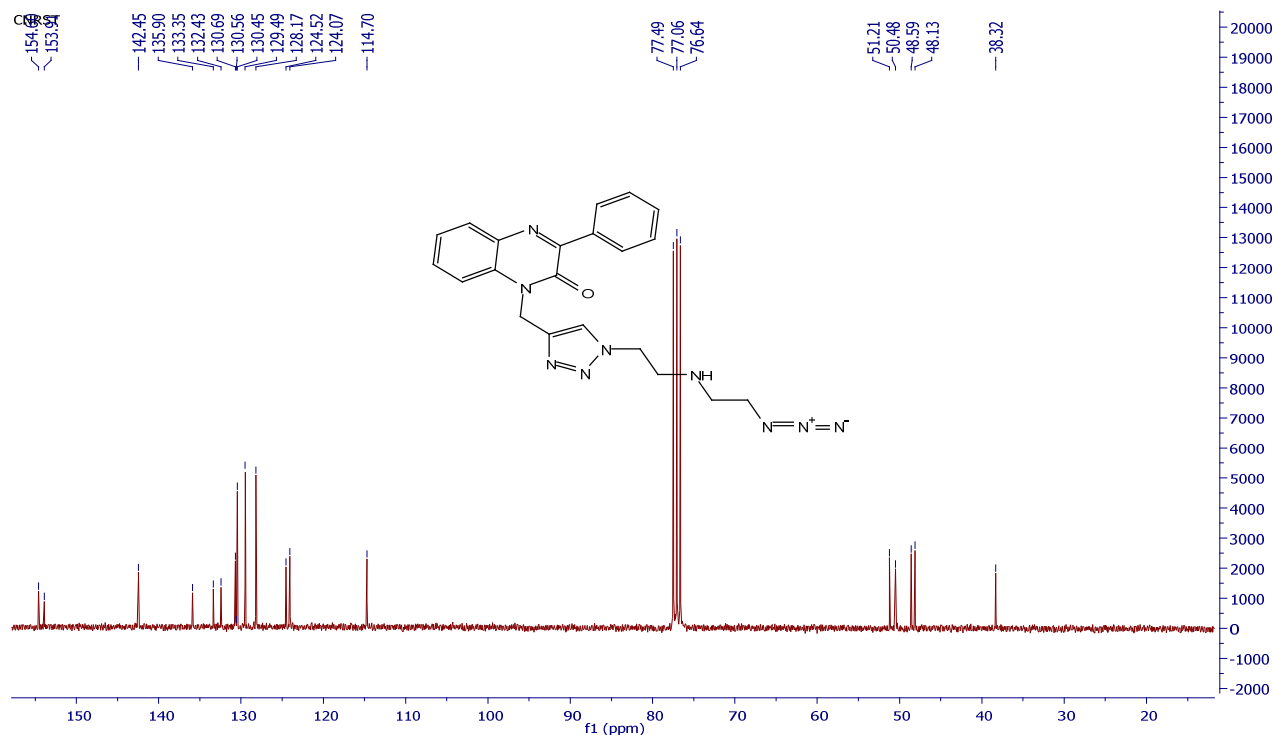


Figure 98. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) du composé 398.

En spectrométrie de masse utilisant l'électrospray comme mode d'ionisation, on relève la présence d'un pic relatif à l'ion moléculaire protoné  $[\text{MH}^+]$  ( $m/z=416$ ) (Figure 99.)

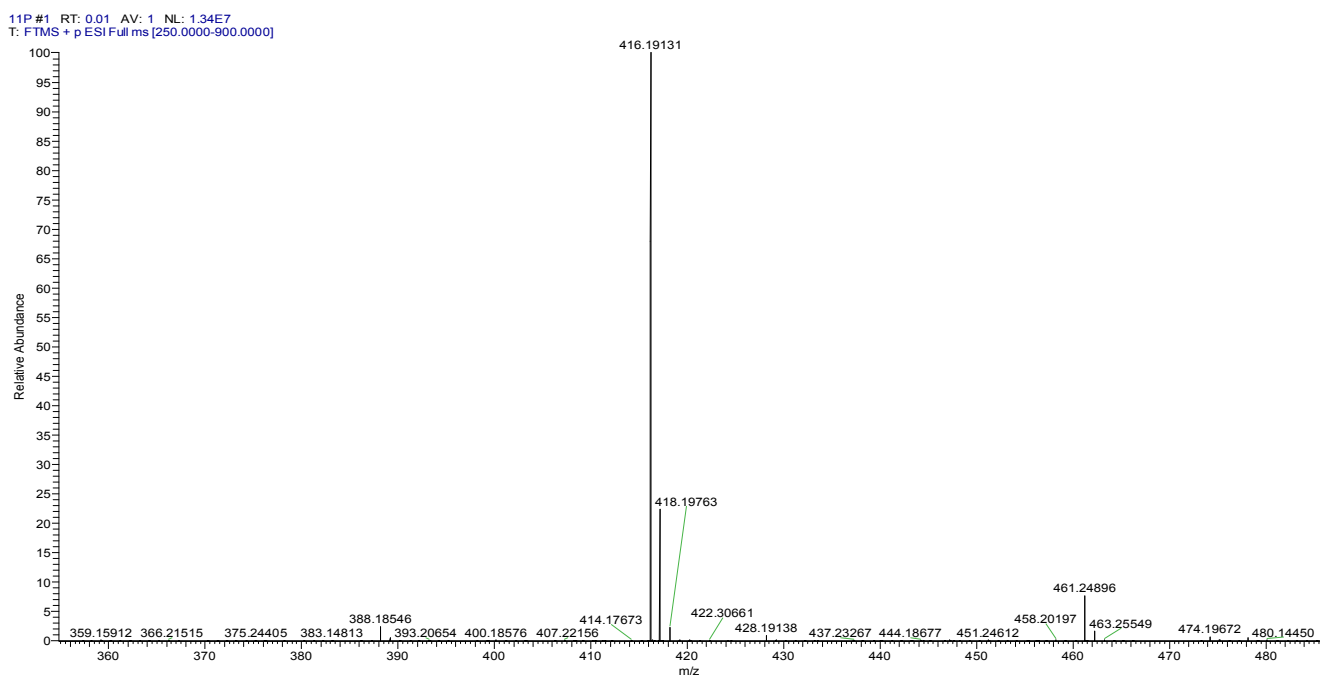


Figure 99. Spectre de masse (ESI) du composé 398.

✚ Etude cristallographique du composé **398**

Les résultats expérimentaux obtenus (Figure 100 et Tableau 24), par cette technique d'analyse, montrent bien que le composé **398** cristallise dans le système triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P-1. L'essentiel des résultats de cette analyse est exposé dans ce qui suit :

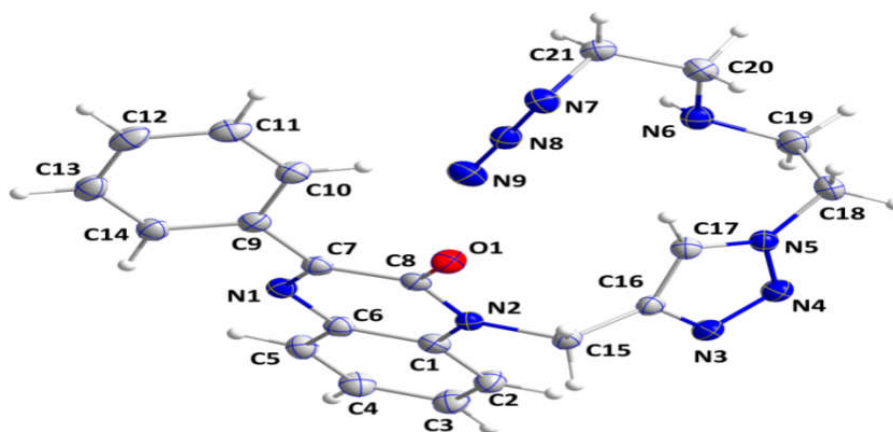


Figure 100. ORTEP du composé **398**.

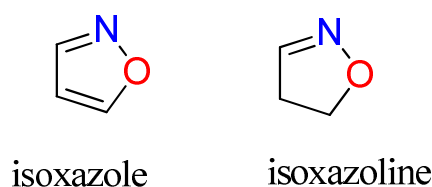
Tableau 24. Données cristallographiques du composé **398**.

Formule empirique		C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>9</sub> O
Masse moléculaire		415.47 g/mol
Couleur du cristal		incolores block
Système cristallin		tricliniques
Groupe spatial		P-1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	9.6198(3)
	b(Å)	10.1053(3)
	c(Å)	11.4633(3)
	α (deg)	103.0768(11)
	β (deg)	110.5698(9)
	γ (deg)	99.0237(12)
Volume (Å <sup>3</sup> )		981.54(5)
Z		2
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.406
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.767
F(000)		436
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.095 x 0.164 x 0.181
Température (K)		150(2)
wR(F <sub>2</sub> )		9.24
λ (Å)		1.54178
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )		0.220 -0.157

## IV. Cycloaddition 1,3-dipolaire avec les oxydes de nitrile

### IV.1. Généralités

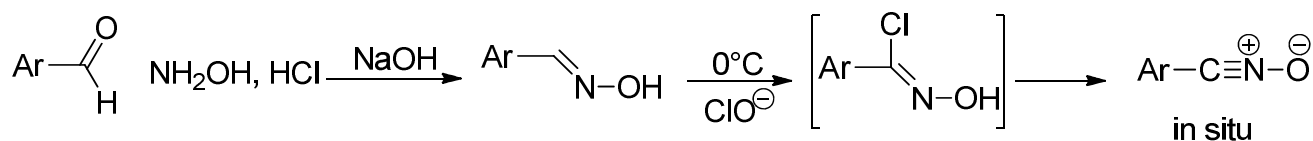
La cycloaddition 1,3 dipolaire est une excellente méthode pour former des hétérocycles à 5 membres. La possibilité de faire réagir une multitude de dipôles différents sur le même dipolarophile, confère une diversité intéressante à ce type de réactions. Les oxydes de nitrile sont des dipôles-1,3 réactifs, vis-à-vis, des liaisons multiples carbone-carbone ou carbone-hétéroatome (azote, soufre ou oxygène). Ils se présentent sous la forme  $\text{Ar-C}\equiv\text{N}^+\text{-O}^-$  et sont préparés, *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-oxydiazolefuroxane.<sup>[181]</sup> Les isoxazoles ou isoxazolines, obtenus de la cycloaddition des oxydes de nitrile avec différents acétylènes et oléfines, sont des hétérocycles à 5 atomes comportant des atomes d'oxygène et d'azote contigus, ainsi qu'une liaison double sur l'azote. Ils sont apparentés aux oxazoles qui sont les hétérocycles de base de cette famille.



*Figure 101. Structure générale des isoxazoles et isoxazolines.*

### IV.2. Synthèse des précurseurs des oxydes de nitrile

Les oximes sont préparées par action de l'hydroxylamine sur les aldéhydes. En milieu réactionnel basique et biphasique, l'oxime est convertie, *in situ*, pour réagir avec le dipolarophile dans la phase organique (Schéma 156).



Les oxydes de nitrile se condensent très facilement et d'une façon hautement régiosélective sur les dipolarophiles éthyléniques et acétyléniques monosubstitués, conduisant respectivement aux isoxazolines aux isoxazoles<sup>[182]</sup>, avec de bons rendements (Schéma 157).

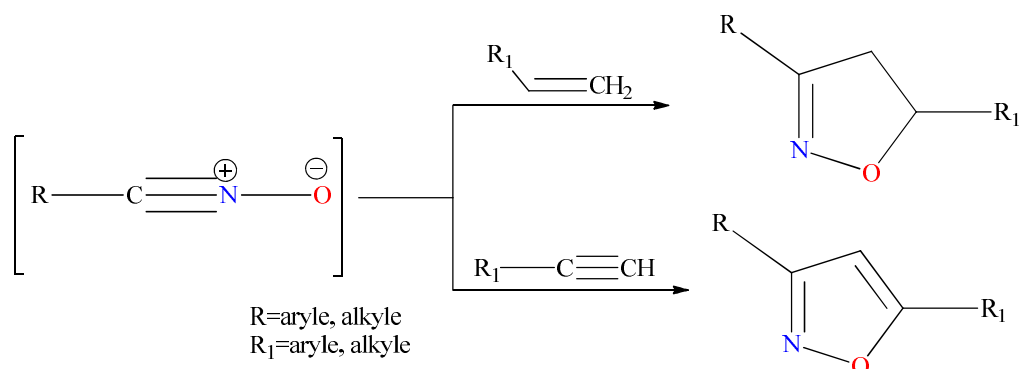


Schéma 157.

Concernant les benzothiazines, **Sebbar et al.** <sup>[183]</sup>, ont réalisé la condensation des oximes d'arylonitrile **401a** et **402b** avec les dipôlarophiles **400a** et **400b**. Dans tous les cas, un seul type de cycloadduits **402a-d** a été obtenu avec de bons rendements. Ces réactions de cycloaddition 1,3- dipolaire sont totalement régiosélectives (Schéma 158).

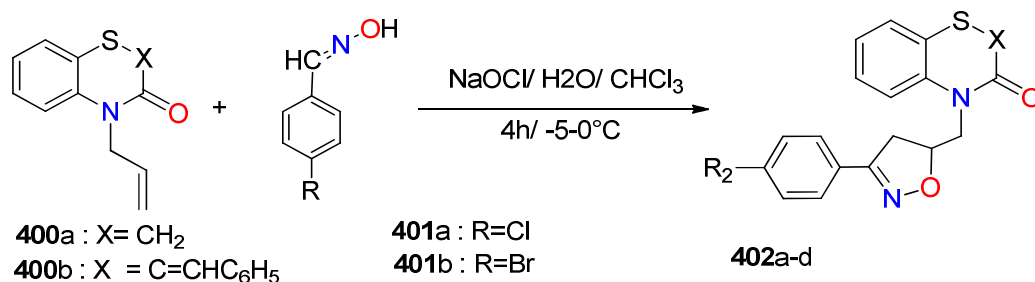


Schéma 158.

La réaction de condensation de l'oxyde *p*-méthoxyarylnitrile, préparé, *in situ* par, action de l'hypochlorite de sodium sur la *p*-méthoxybenzaldehyde oxime **404**, avec l'isatine **403a** et la N-benzylisatine **403b** dans un milieu biphasique (eau/éthanol) à 0°C pendant 5 heures. Elle conduit, dans chaque cas, à la formation d'un seul cycloadduit **405a** (**405b**), issu de la cycloaddition de dipôle sur le groupement dipolarophile C=O en position 3<sup>[184]</sup> (Schéma 159).

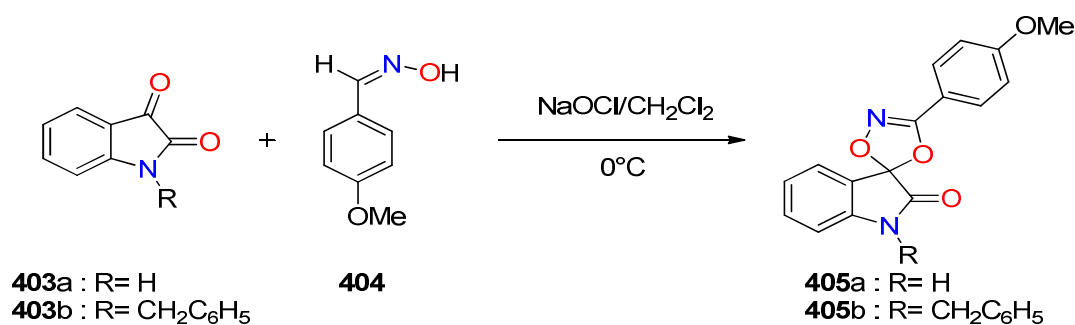


Schéma 159.

En continuation des travaux réalisés dans notre laboratoire pour la synthèse de nouveaux bi-hétérocycles, nous avons entrepris la préparation de nouveaux systèmes hétérocycliques en mettant à

profil la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les propargyle (allyl) quinoxqlines pris comme dipôlarophyles et, les différents nitriles oxydes préparés *in situ* à partir des oximes **406a-g** (Schéma 160). Ces composés ont été conservés au réfrigérateur et manipulés à l'abri de la lumière.

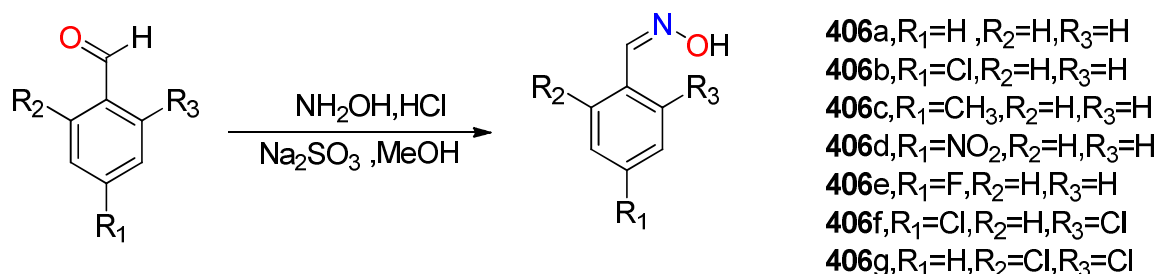


Schéma 160.

### IV.3. Synthèse d'isoxazolines liées aux dérivés de la 3-phénylquinoxalin-2-one

Pour notre part, nous nous sommes intéressés, particulièrement, à la réactivité des oxydes de nitrile vis-à-vis des doubles liaisons extra cycliques C=C. Ainsi, la déshydrohalogénéation de benzaldoximes **406a-g**, par l'eau de Javel 24° chlorométrique, génère les arylnitriloxydes. Ces derniers réagissent avec les dipôlarophiles **336a** dans un milieu biphasique (eau/dichloromethane) à une température qui varie entre -5 et 0°C, pendant 6h, pour conduire aux cycloadduits **407a-g** avec de bons rendements (Schéma 160).

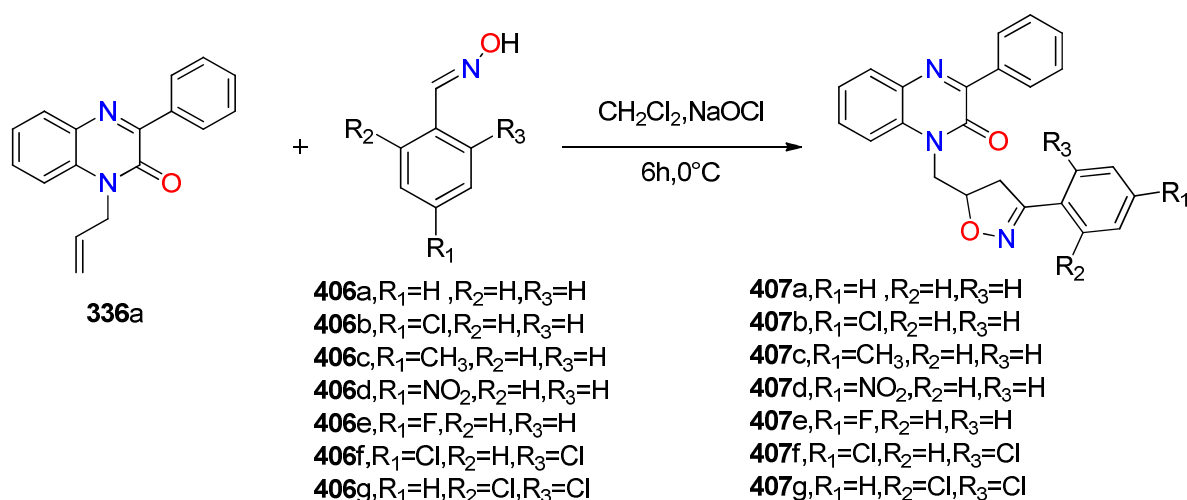


Schéma 161.

Il est à noter que la réaction s'est montrée à la fois, périsélective dans la mesure où seule la chaîne allyle est affectée et régiospécifique puisque l'hétéroatome du dipôle attaque le carbone le moins hydrogéné du groupe allyle; de tels résultats sont en parfait accord avec ceux déjà décrit dans la littérature <sup>[185]</sup>.

Les structures des composés isolés ont été élucidées grâce aux données spectrales (RMN<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) et spectrométrie de masse.

En effet, le spectre de RMN<sup>1</sup>H révèle, en particulier, la présence de signaux à 3.38-3.58 ppm (**407c**), 3.30- 3.60 ppm (**407g**), relatifs aux protons des groupes CH<sub>2</sub> isoxazoliniques, des signaux au groupe méthylène lié à l'atome d'azote NCH<sub>2</sub> entre ( 4.45-4.78 et (4.56-4.74) ppm relatifs respectivement aux composés (**407c** et **407g**); ainsi que de signaux attribuables au CH isoxazolinique à 5.22-5.29 ppm (**407c**), 5.30-5.37 ppm (**407g**).

Pour le spectre de RMN<sup>13</sup>C, la régiospécificité se traduit par des déplacements chimiques des carbones CH isoxazoliniques qui apparaissent à 78.45 ppm (**407c**), 78.79 ppm (**407g**), et deux signaux à 46.23 et 45.44 ppm correspondant au groupe méthylène lié à l'atome d'azote NCH<sub>2</sub> relatifs respectivement aux composés **407c** et **407g**.

Le spectre DEPT (135°) corrobore les structures des composés **407c** et **407g** mettant en évidence les deux groupes (-CH<sub>2</sub>-).

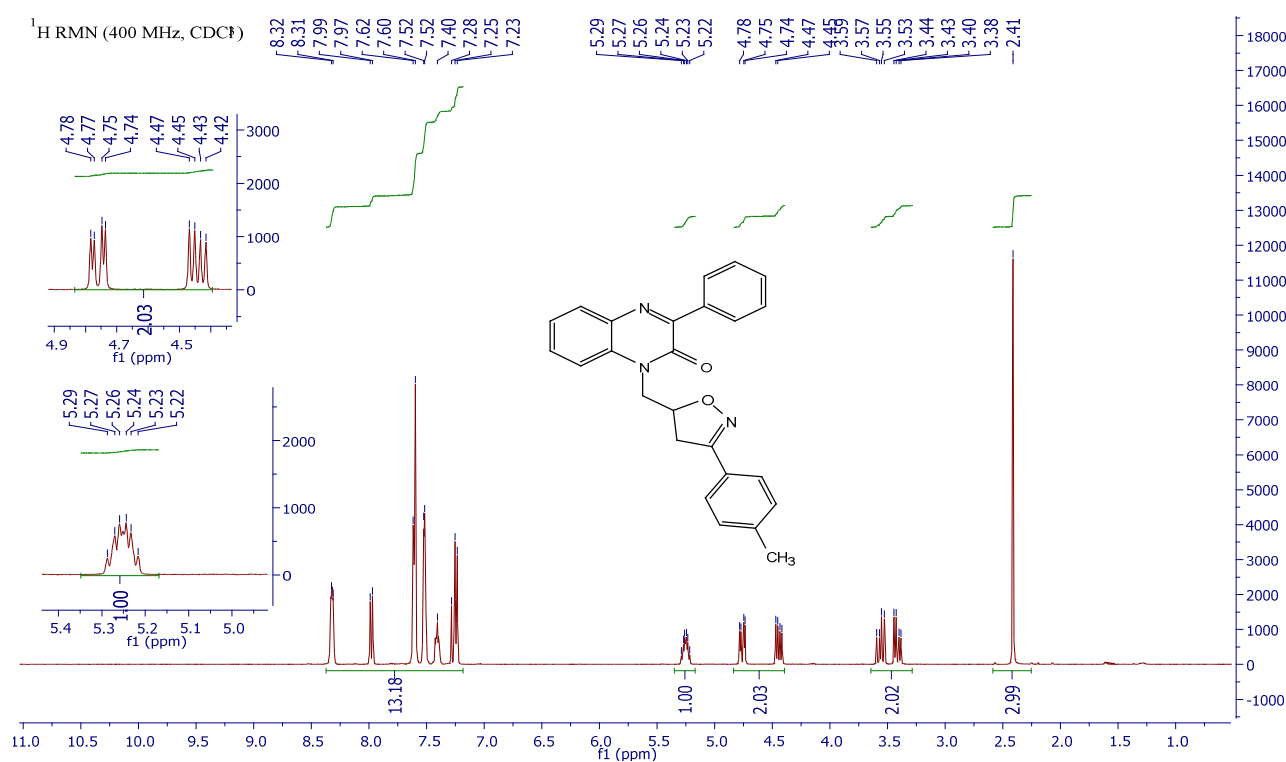


Figure 102. Spectre RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) du composé **407c**.

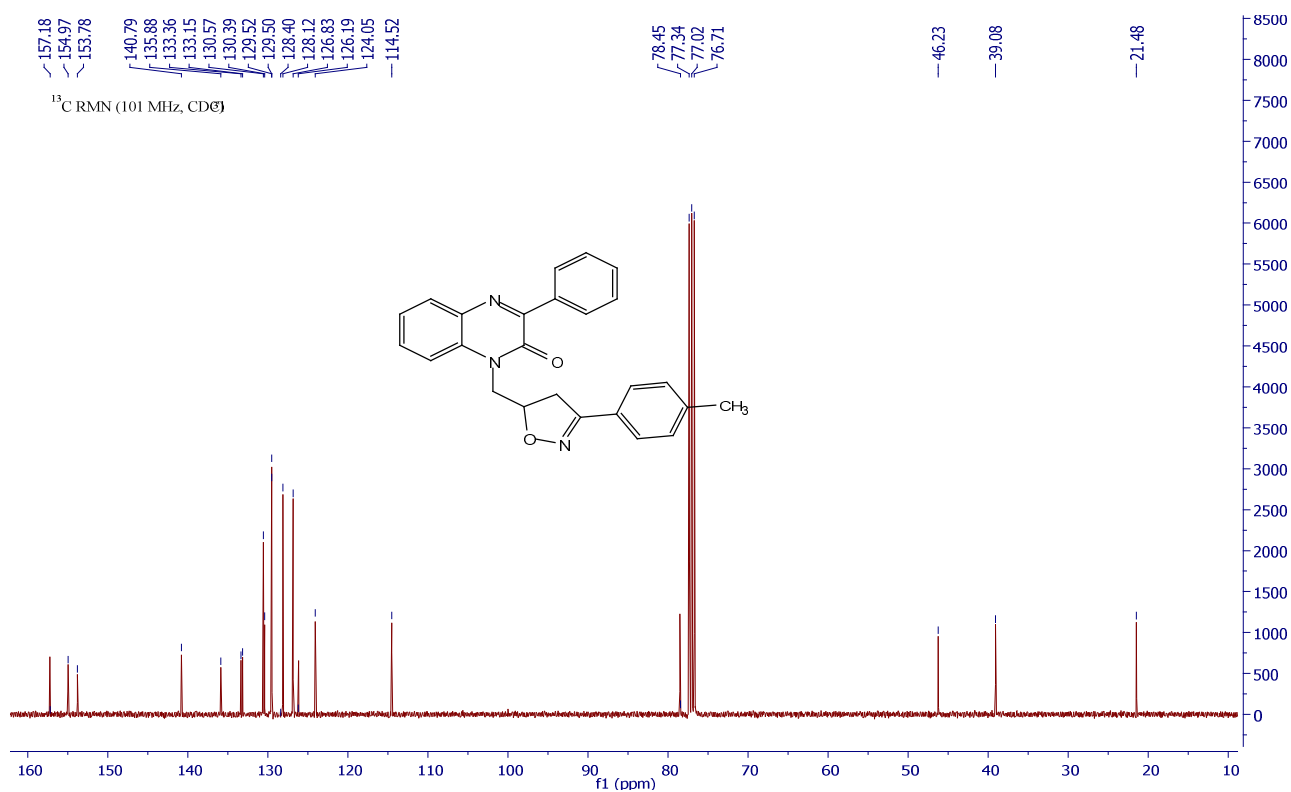


Figure 103. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101MHz) du composé 407c.

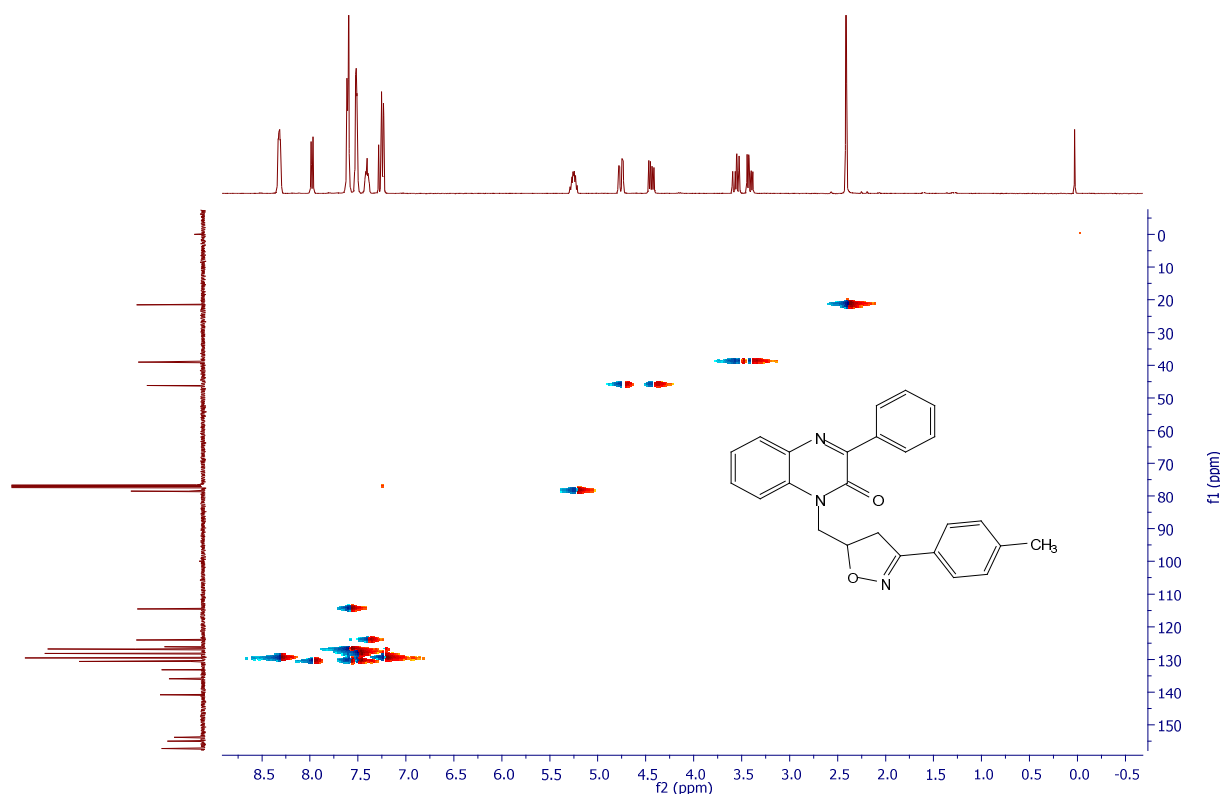


Figure 104. Spectre HMQC du composé 407c.

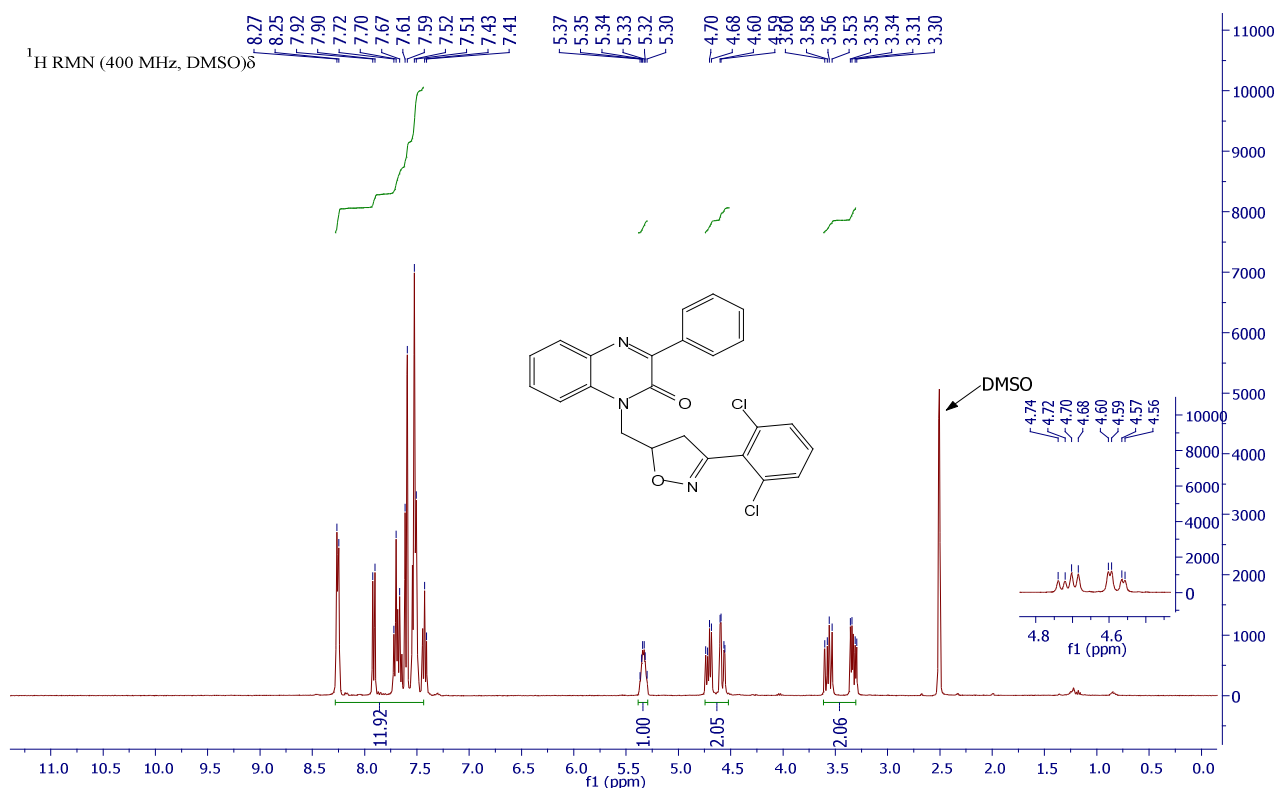


Figure 105. Spectre RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400MHz) du composé 407g.

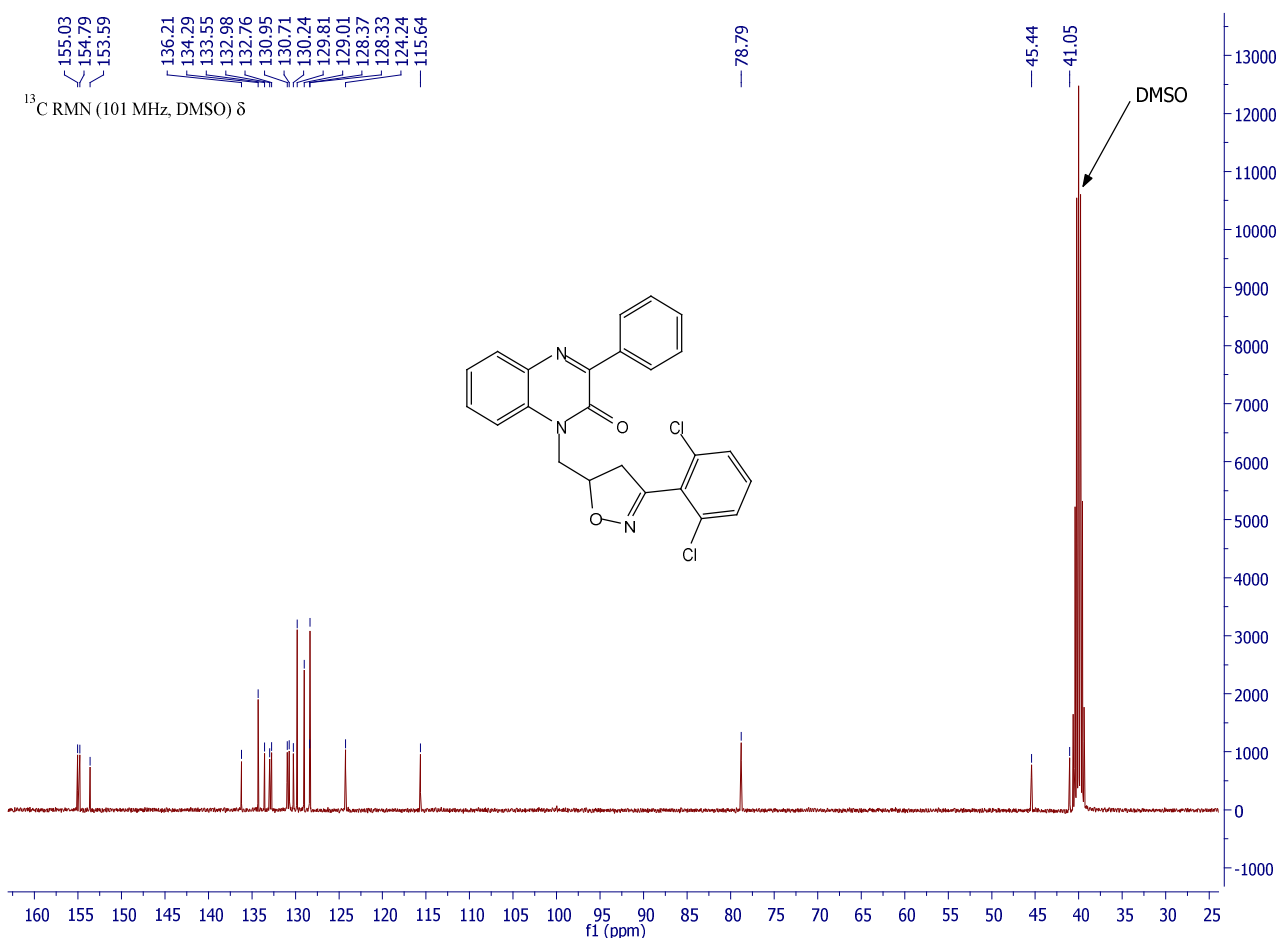
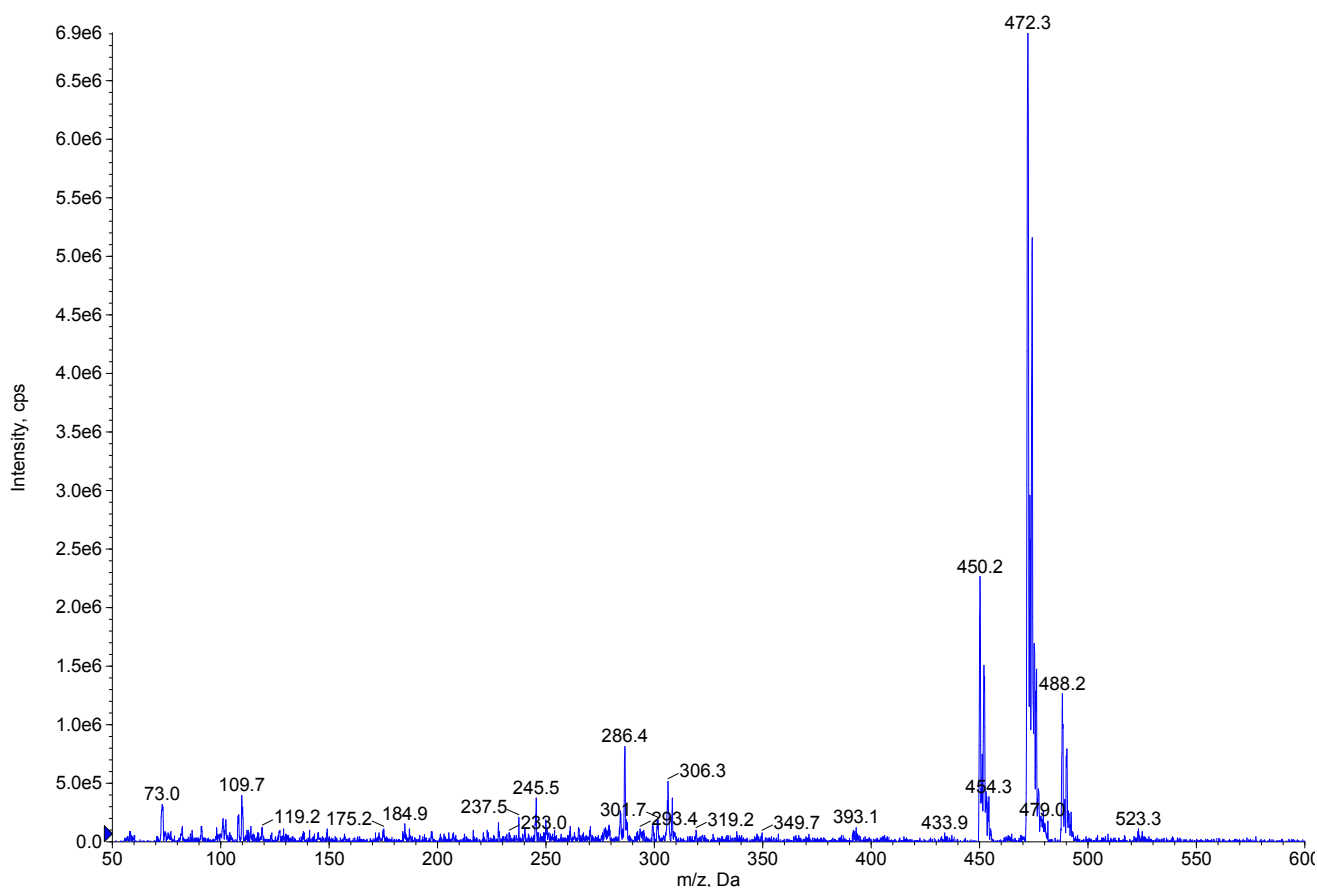


Figure 106. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO, 101MHz) du composé 407g.

Le spectre de masse du composé **407g**, pris en utilisant comme méthode d'ionisation ESI, met en évidence en particulier deux pics à  $m/z=472$  et  $m/z=450$ , correspondant respectivement aux ions moléculaire sodie ( $MNa^+$ ) et protoné ( $MH^+$ ). Il est à noter que les amas isotopiques correspondants à ces deux ions montrent que le composé étudié possède deux atomes de chlore.



**Figure 107. Spectre de masse du produit 407g.**

#### Etude cristallographique des composés **407b**, **407c** et **407g**

La recrystallisation des composés **407b**, **407c** et **407g** a été effectuée dans l'éthanol pour obtenir des monocristaux, permettant de réaliser une étude cristallographique par diffraction des rayons X afin de confirmer les structures proposées. Ces études cristallographiques ont, donc, permis de déterminer les structures complètes de ces dérivés (Figure 108-110). Les composés **407b** et **407c** cristallisent dans le système monoclinique ( $P121/c1$ ,  $C12/c1$ ). Tandis que, le composé **407g** cristallise, respectivement, dans le système triclinique ( $P-1$ ). Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de ces structures sont illustrées dans le tableau 25.

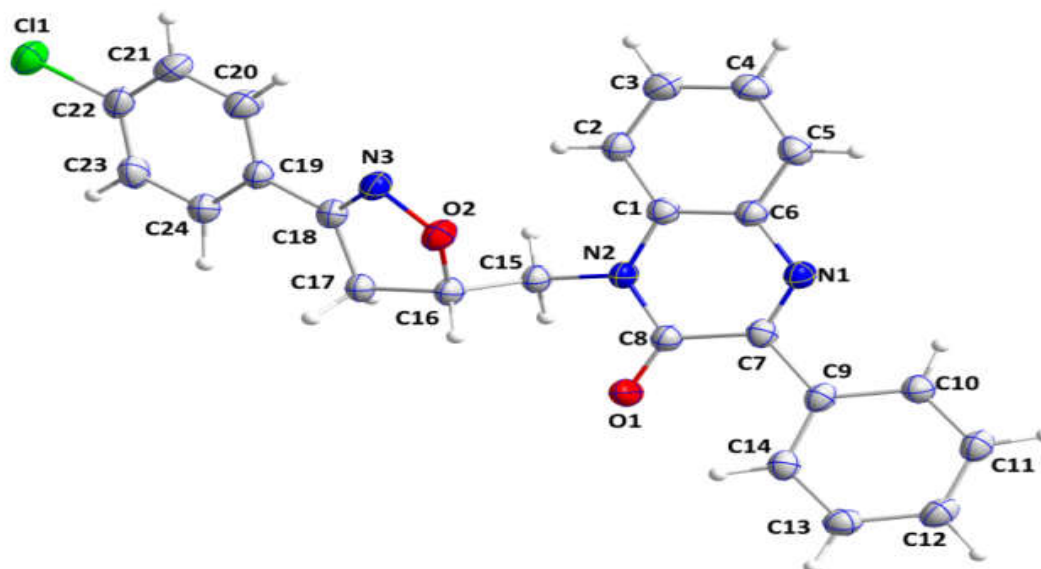


Figure 108. ORTEP du composé 407b.

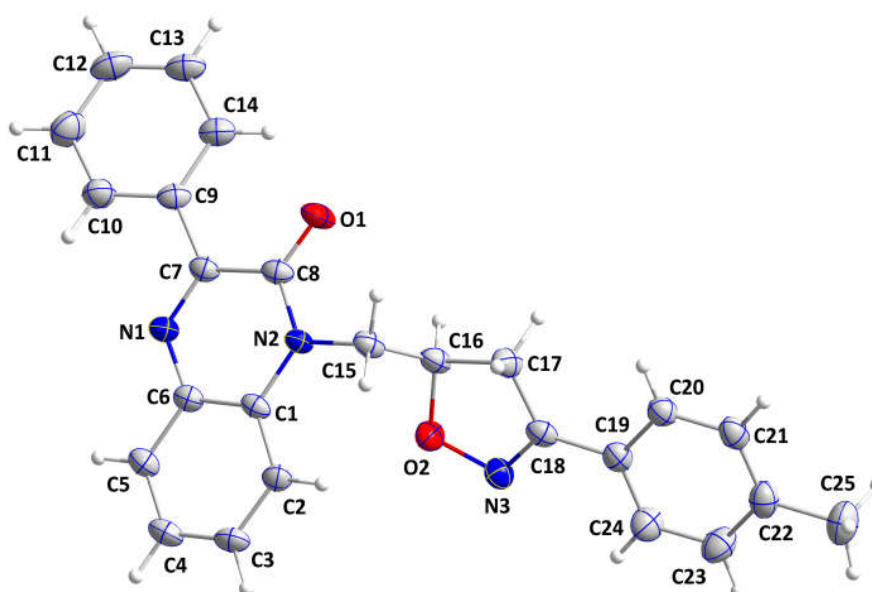


Figure 109. ORTEP du composé 407c.

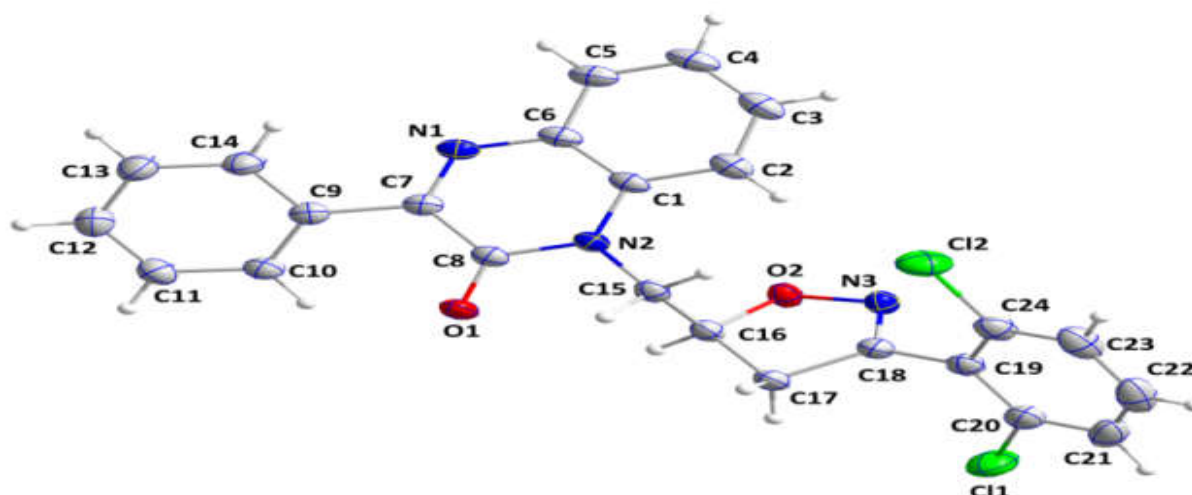


Figure 110. ORTEP du composé 407g.

Tableau 25. Données cristallographiques des composés 407b, 407c et 407g.

Formule empirique	$C_{24}H_{18}ClN_3O_2$	$C_{25}H_{21}N_3O_2$	$C_{24}H_{17}Cl_2N_3O_2$	
Masse moléculaire	415.86 g/mol	495.45 g/mol	450.30 g/mol	
Couleur du cristal	incolores block	incolores block	incolores block	
Système cristallin	triclinique	monoclinique	monoclinique	
Groupe spatial	P -1	P1 2/c 1	C 1 2/c 1	
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	5.1786(2)	15.9437(6)	32.160(3)
	b(Å)	13.2702(6)	16.3936(6)	9.1806(9)
	c(Å)	14.5611(6)	7.4913(3)	13.8736(13)
	$\alpha$ (deg)	71.162(2)	90	90
	$\beta$ (deg)	86.992(2)	94.17	91.5610(10)
	$\gamma$ (deg)	88.418(2)	90	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	945.69(7)	1952(13)	4094.6(7)	
Z	2	4	4	
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )	1.460	1.345	1.461	
Coefficient d'absorption(mm <sup>-1</sup> )	2.017	0.694	0.345	
F(000)	432	432	1856	
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )	0.038 x 0.138 x 0.190	0.025 x 0.117 x 0.276	0.197 x 0.209 x 0.305	
Température (K)	150(2)	150(2)	150(2)	
wR(F <sub>2</sub> )	15.74	12.70	12.62	
$\lambda$ (Å)	1.54178	1.54178	0.71073	
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0.402 -0.458	0.246-0.246	0.572 -0.327	

#### IV.4. Synthèse des isoxazoles liés à la 3-phénylquinoxalin-2-one

La réaction du composé propargyl**337a** avec les aryle oxyde générés, *in situ* à partir des aldoximes conduit aux isoxazoles correspondants **308a,b,c,e** et g.

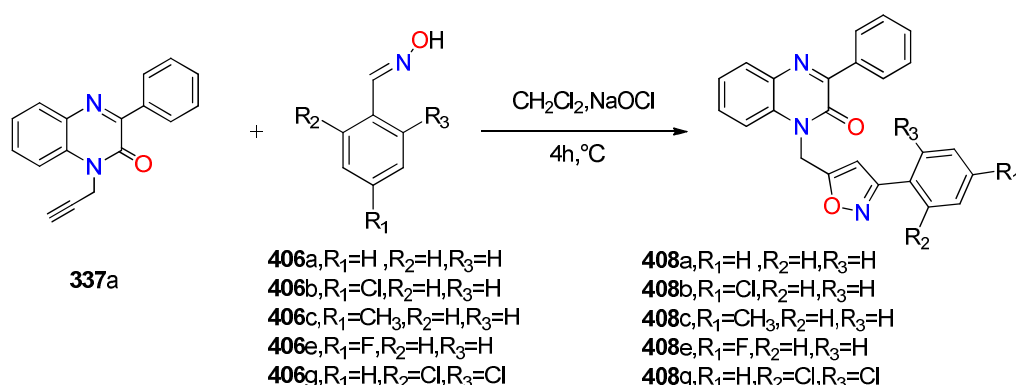


Schéma 162.

Les structures des composés obtenus ont été élucidées grâce aux données spectrales (RMN<sup>1</sup>Het <sup>13</sup>C), confirmées dans certains cas par diffraction des rayons X et spectre de masse.

Ainsi pour les produits isoxazoliques **408a,b,c,e** et g les spectres de RMN <sup>1</sup>H révèle en particulier la présence d'un signal à 6.55, 6.53, 6.54, 6.62 et 6.64 ppm relatif au proton isoxazolique en position 4 respectivement. Les spectres de RMN <sup>13</sup>C présentent, en particulier, des signaux vers 102.11, 102.00, 102.10, 102.99 et 104,01 ppm dus au carbones isoxazoliques en position 4 respectivement.

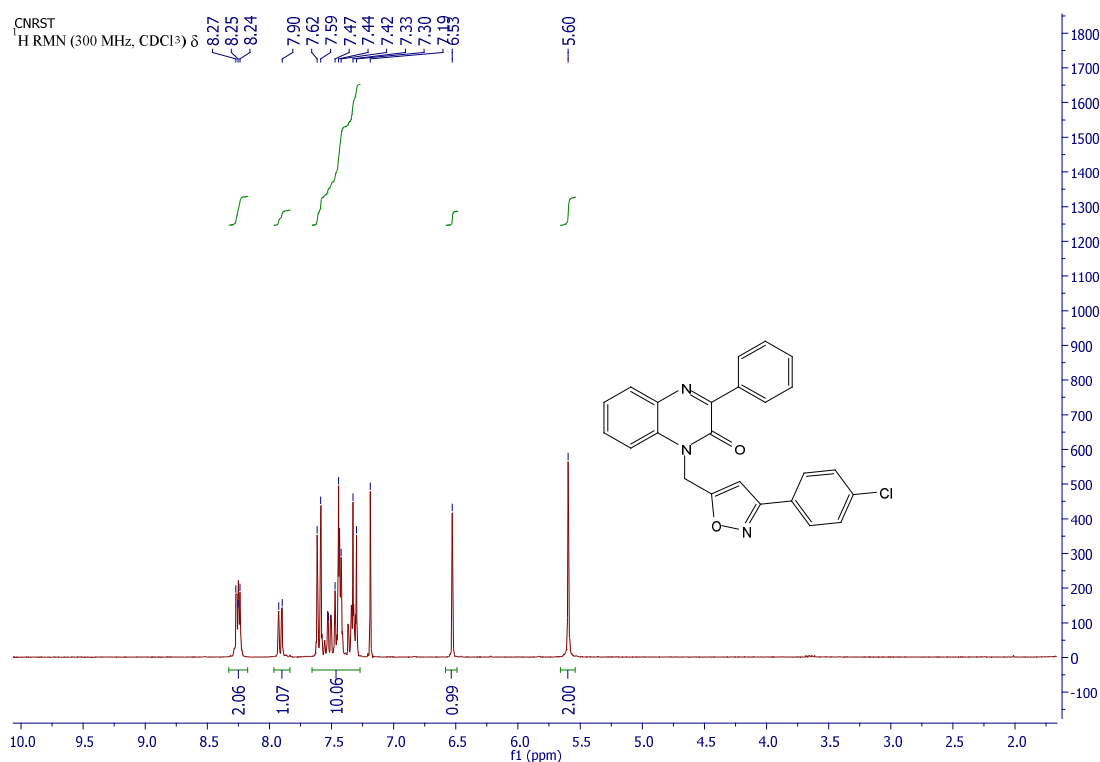


Figure 111. Spectre RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) du composé **408b**.

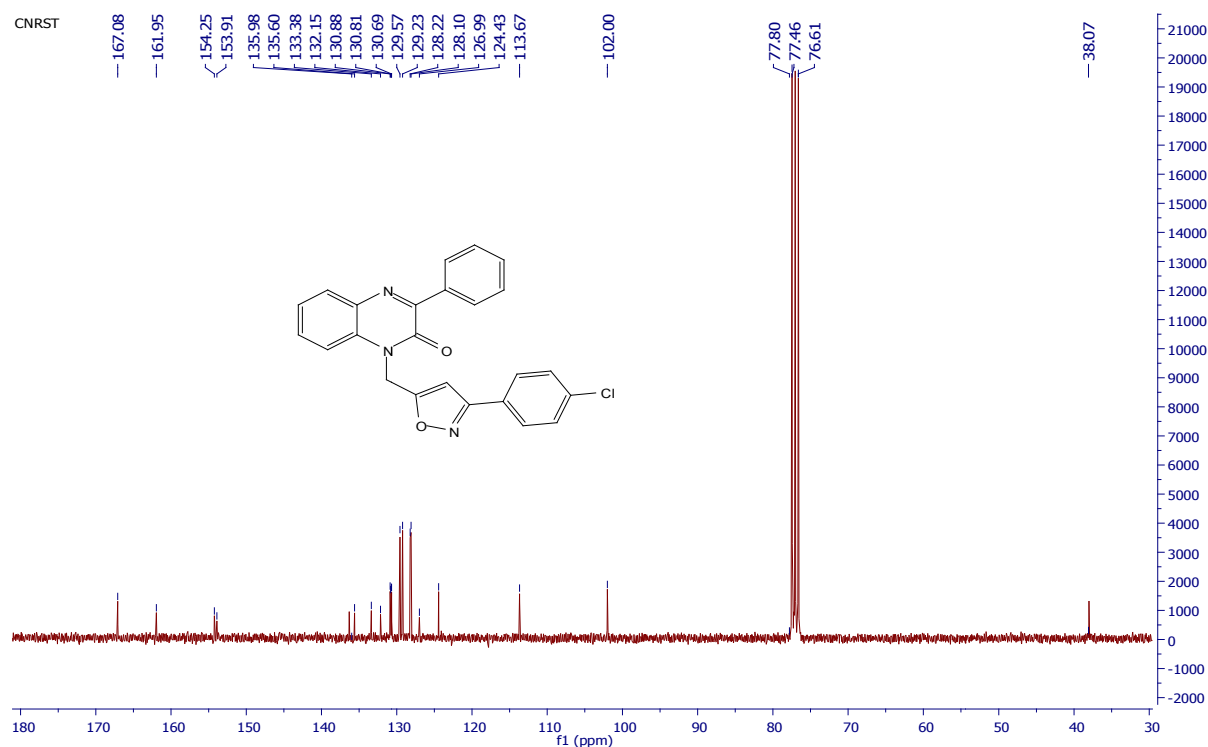


Figure 112. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) du composé 308b.

#### Etude cristallographique et spectre de Masse du composé 408g.

L'analyse par diffraction des rayons X du composé a permis de confirmer la structure complète (Figure 113). Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P 121/c. Les données cristallographiques correspondant à ce composé 408g sont rassemblées dans le Tableau 26.

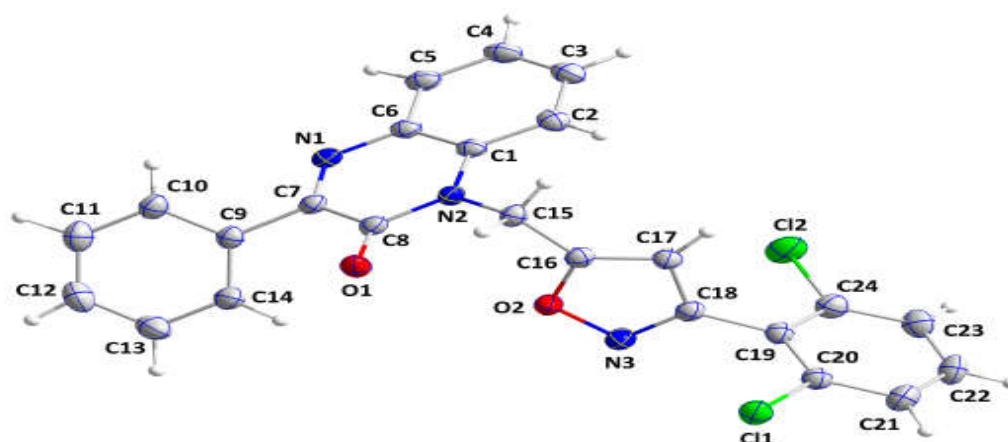


Figure 113. ORTEP du composé 408g.

**Tableau 26. Données cristallographiques du composé 408g.**

Formule empirique		$C_{24}H_{15}Cl_2N_3O_2$
Masse moléculaire		448.29 g/mol
Couleur du cristal		incolores block
Système cristallin		monocliniques
Groupe spatial		P121/c1
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	15.328(2)
	b(Å)	8.8288(13)
	c(Å)	16.333(2)
	$\alpha$ (deg)	90
	$\beta$ (deg)	111.149(2)°
	$\gamma$ (deg)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )		2061.4(5)
Z		4
Densité (g.cm <sup>-3</sup> )		1.444
Coefficient d'absorption (mm <sup>-1</sup> )		0.767
F(000)		920
Taille du cristal (mm <sup>3</sup> )		0.130 x 0.288 x 0.302
Température (K)		150(2)
wR(F <sub>2</sub> )		12.53
$\lambda$ (Å)		0.710
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )		0.565 -0.207

Le spectre de masse du composé **408g**, utilisant comme méthode d'ionisation l'électrospray(ESI), met en évidence en particulier deux pics correspondant à l'ion moléculaire sodié ( $MNa^+$ , m/z=470) et à l'ion moléculaire proton( $MH^+$ , m/z=448) de même les masses isotopiques correspondantes à ces deux ions permettent de montrer que le composé étudié possède deux atomes de chlore (Figure 114).

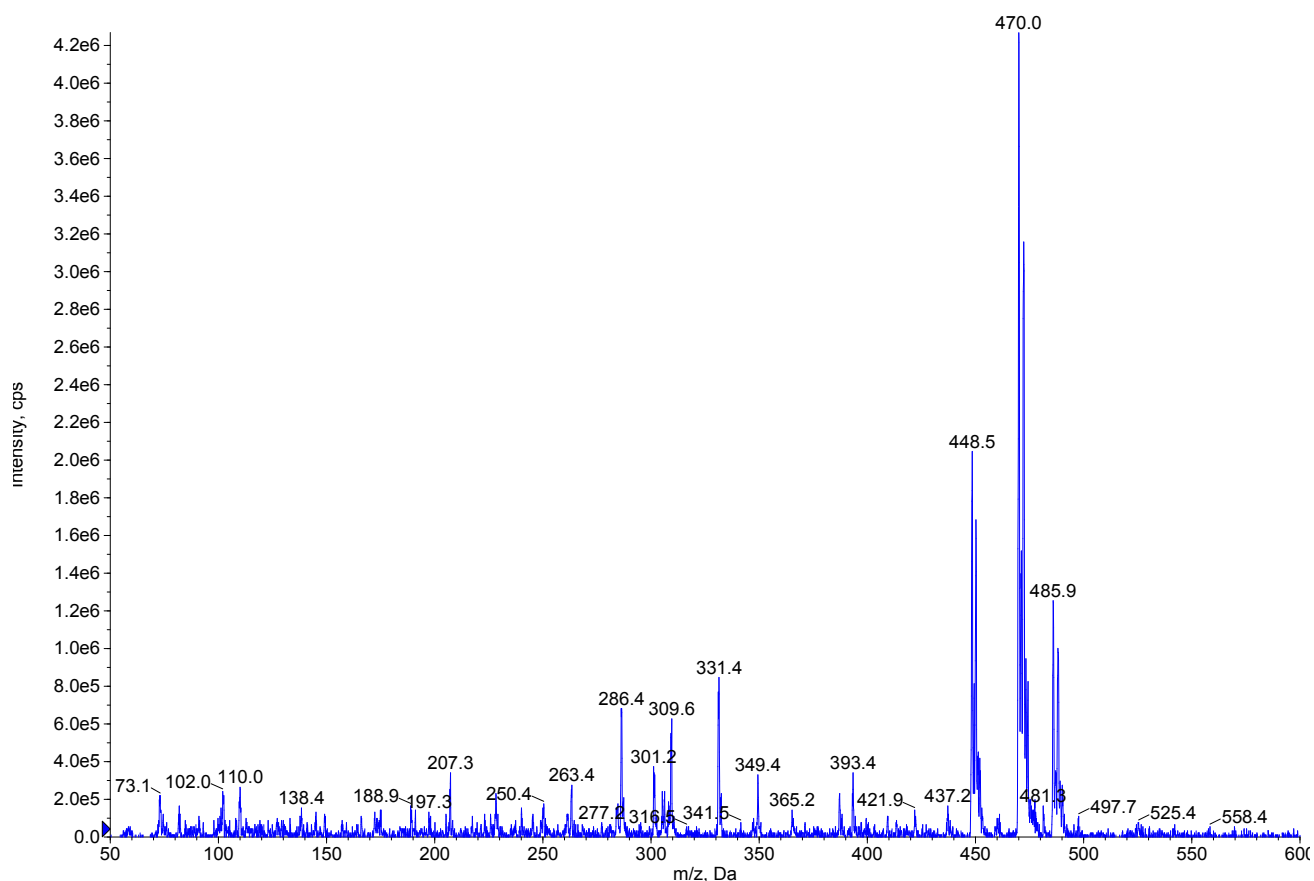


Figure 114. Spectre de masse du produit 408g.

## V. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons fait un rappel bibliographique sur les réaction cycloaddition de Huisgen et cycloaddiion alcyne-azides catalysées par cuivre, nous avons utilisé dans ce type de réaction, comme dipolarophile et les dérivés de la 3-phénylquinoxalin-2-one comme dipôles pour préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés des 3-phénylquinoxalin-2-one renfermant le 1,2,3-triazole et l'isoxazole.

Ainsi, lorsque nous avons utilisé les azotures d'alkyle comme dipôle, nous avons montré que les résultats obtenus sont étroitement liés aux conditions réaction mises en jeu. Dans les conditions de Huisgen nous avons isolé deux régioisomères possédant des motifs 1,2,3-triazoles 1,4 et 1,5-disubstitués correspondant au deux sens d'addition, par contre les composés le 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués sont exclusivement obtenus via une cycloaddition alcyne -azide catalysée par le cuivre(I).

De même nous avons montré que lorsque les oxydes de nitrile sont utilisés, les réactions sont régiosélective, permettant d'obtenir un seul regioisomère dérive de l'isoxazole dans chaque cas.

## Partie Expérimental

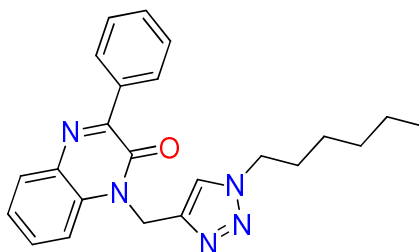
### 🔧 Préparation des azotures

L'azoture de sodium (3éq) et le bromure d'alkyle (1éq.) sont additionnés successivement à température ambiante à un mélange de 20 ml d'eau/acétone (4/16). Après 24 heures d'agitation magnétique à température ambiante, 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  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Ensuite la phase organique est filtrée et évaporée sous pression réduite pour obtenir les composés (360-365).

### 🔧 Procédure générale de la cycloaddition thermique :

A 0.5 g (0.0020 mmol) de la 3-phényl-1-(prop-2-yn-1-yl) quinoxalin-2(1H)-one, on ajoute (1.3 équiv.) des azotures (360-365), dans (20 mL) d'éthanol. On laisse agiter à reflux et suit la réaction par CCM. Après élimination de solvant, les produits de réaction sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane (10/90%)).

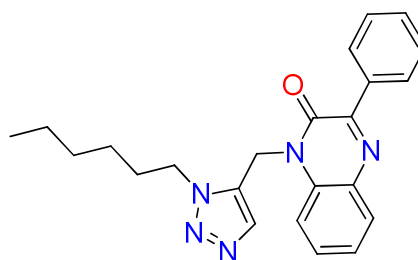
#### 1-((1-hexyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 374a



$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ , cristaux jaune

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%); **Rdt** = (the/cat 60/90)%; **F**(°C)=97-99; **RMN**<sup>1H</sup> (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.85-0.89 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=6$  Hz); 1.25-1.36 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ); 1.82-1.92 (quin, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.27-4.32 (t, 2H, N- $\text{NCH}_2$ ,  $J=6$  Hz); 5.63 (s, 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 7.95 (s, H,  $\text{CH}_{\text{Triazol}}$ ); 7.37-8.35 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13C</sup> (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 13.88 ( $\text{CH}_3$ ); 22.35, 26.12, 30.09, 31.06, 38.43 ( $\text{CH}_2$ ); 50.49 (N-CH); 114.78, 123.61, 124.06<sub>Triazol</sub>, 128.18, 129.49, 130.42, 130.43, 130.72( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 132.44, 133.35, 135.92, 142.42, 153.89(Cq); 154.64 (C=O).

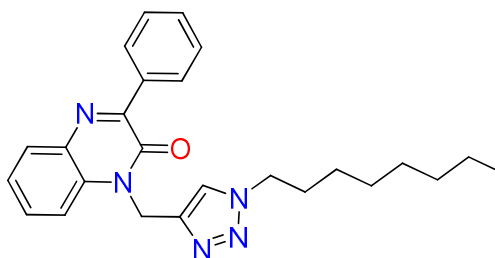
#### 1-((1-hexyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 374b



$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ , Cristaux incolores

**Eluent**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%); **Rdt** = 30%; **F**(°C)= 125-127; **RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.87-0.91(t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=6 Hz); 1.29-1.33(m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1.84-1.94(quin, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.50-4.64 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>, *J*=6 Hz); 5.63(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 7.64 (s, H, CH<sub>Traizol</sub>); 7.36-8.33 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.92 (CH<sub>3</sub>); 22.44, 26.28, 30.46, 31.23, 35.24 (CH<sub>2</sub>); 48.76(N-CH<sub>2</sub>); 113.38, 124.55, 128.21<sub>Traizol</sub>, 129.54, 130.70, 130.74, 131.17, 131.28 (CH<sub>arom</sub>); 131.83, 133.50, 133.69, 135.53, 153.83(Cq); 154.14 (C=O).

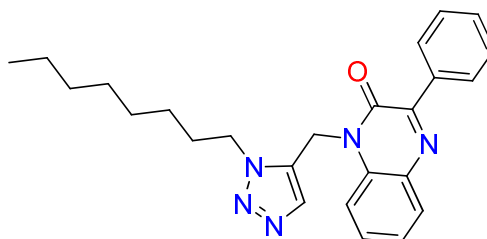
**1-((1-octyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 375a**



**C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O, poudre**

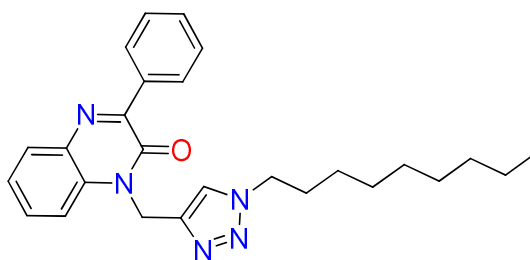
**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%); **Rdt** = (the/cat 60/90)%; **F** (°C)=122-124, **RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.86-0.91(t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=6 Hz); 1.26-1.37 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 1.83-1.92 (quin, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.27-4.32 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>, *J*=6 Hz); 5.64 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 7.98 (s, H, CH<sub>Traizol</sub>); 7.37-8.35 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 14.04 (CH<sub>3</sub>); 22.56, 26.47, 28.89, 28.98, 30.14, 31.66, 38.43(CH<sub>2</sub>); 50.51 (N-CH<sub>2</sub>); 114.78, 123.60, 124.06<sub>Traizol</sub>, 127.45, 128.18, 129.49, 130.42, 130.72 (CH<sub>arom</sub>); 132.45, 133.35, 135.93, 142.42, 153.90 (Cq); 154.64 (C=O).

**1-((1-octyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 375b**

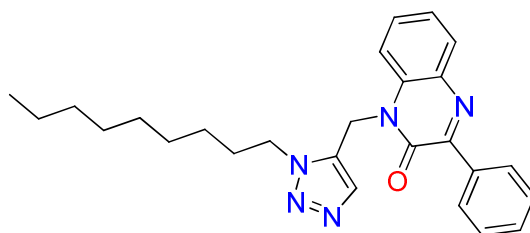


**C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O, cristaux plans**

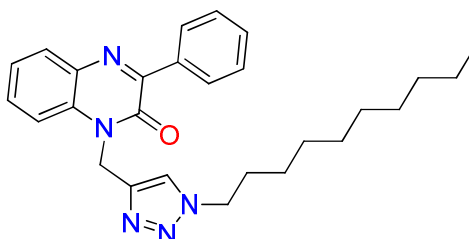
**éluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%); **Rdt** = 30 %; **F**(°C)=135-137; **RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.88-0.93(t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=6 Hz); 1.26-1.34(m, 10H, CH<sub>2</sub>); 1.84-1.94(quin, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.56-4.60 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>, *J*=6 Hz); 5.63 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 7.62 (s, H, CH<sub>Traizol</sub>); 7.36-8.35 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 14.07 (CH<sub>3</sub>); 22.61, 26.12, 26.62, 29.06, 30.51, 31.69, 35.24 (CH<sub>2</sub>); 48.77 (N-CH); 113.38, 124.55, 128.21<sub>Traizol</sub>, 129.54, 130.70, 130.74, 131.18, 131.27, (CH<sub>arom</sub>); 131.83, 133.47, 133.71, 135.53, 153.84(Cq); 154.15 (C=O).

**1-((1-nonyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 376a****C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O, poudre**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%);**Rdt** =70%;**F** (°C)=112-114,**RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.87-.91(t, 3H, CH<sub>3</sub>,*J*=6 Hz); 1.25-1.30(m, 12H,CH<sub>2</sub>); 1.73-1.88 (quin, 2H,CH<sub>2</sub>); 4.29-4.34 (t, 2H,N-NCH, *J*=6 Hz); 5.63 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 7.95 (S, H,CH<sub>Traizol</sub>); 7.38-8.34 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:14.08 (CH<sub>3</sub>); 22.62, 26.51, 28.93, 29.13, 29.28, 30.11, 31.78, 38.48(CH<sub>2</sub>); 50.57 (N-CH<sub>2</sub>); 114.77, 124.08, 128.19<sub>Traizol</sub>, 129.49, 130.43, 130.44, 130.75, 131.52 (CH<sub>arom</sub>); 132.45, 133.35, 133.39, 135.99, 136.38 (Cq); 153.91 (C=O).

**1-((1-nonyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 376b****C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O, poudre**

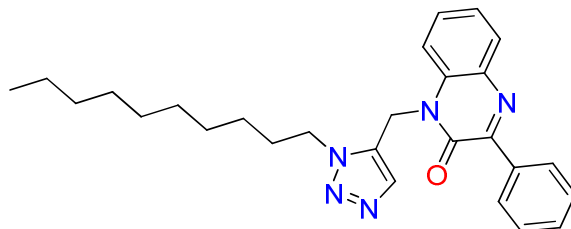
**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (90/10%);**Rdt** =20%; **F** (°C)=128-130, **RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.85-.90(t, 3H, CH<sub>3</sub>,*J*=6 Hz); 1.27-1.28(m, 12H,CH<sub>2</sub>); 1.75-1.90 (quin, 2H,CH<sub>2</sub>); 4.30-4.36 (t, 2H,N-NCH, *J*=6 Hz); 5.65 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 7.87 (S, H,CH<sub>Traizol</sub>); 7.28-8.30 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:14.09 (CH<sub>3</sub>); 22.46, 26.41, 28.83, 29.13, 30.29, 30.11, 31.78, 38.48(CH<sub>2</sub>); 51.55 (N-CH<sub>2</sub>); 114.75, 123.18, 124.56<sub>Traizol</sub>, 129.49, 130.43, 130.44, 130.75, 131.52 (CH<sub>arom</sub>); 132.47, 133.35, 134.35, 135.99, 136.25 (Cq); 154.86 (C=O).

**1-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 377a****C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O, Cristaux jaune**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (90/10%); **Rdt**= (the/cat 55/90)%;**F**(°C)=136-138; **RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:0.88-0.92(t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=6Hz); 1.26 -1.30 (m, 14H,CH<sub>2</sub>);1.83-1.92 (quin,2H,CH<sub>2</sub>);

4.27-4.32(t, 2H, N-NCH,  $J=6$  Hz); 5.64(s, 2H,N-CH<sub>2</sub>); 7.98(S, H,CH<sub>Traizol</sub>); 7.38-8.35 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:14.09 (CH<sub>3</sub>); 22.65, 26.48, 28.93, 29.22, 29.32, 29.43, 30.14, 31.83, 38.44(CH<sub>2</sub>); 50.52 (N-CH); 114.78, 123.60, 124.07<sub>Traizol</sub>, 128.18, 129.49,129.70, 130.43, 130.73 (CH<sub>arom</sub>); 132.45, 133.36, 135.93, 142.42, 153.88(Cq); 154.65 (C=O).

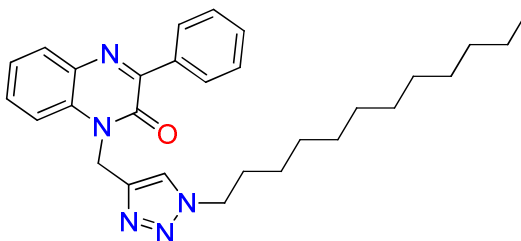
**1-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 377b**



**C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O, poudre jaune**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (90/10%); **Rdt**=40%; **F(°C)**=126-128; **RMN<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:0.89-0.94(t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J=6$ Hz); 1.27 -1.68 (m, 14H,CH<sub>2</sub>);1.85-1.94 (quin,2H,CH<sub>2</sub>); 4.56-4.61(t, 2H, N-NCH,  $J=6$  Hz); 5.64(s, 2H,N-CH<sub>2</sub>); 7.65(S, H,CH<sub>Traizol</sub>); 7.37-8.35 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:14.10 (CH<sub>3</sub>); 22.64, 26.50, 28.91, 29.20, 29.32, 30.13, 30.24, 30.83, 31.84(CH<sub>2</sub>); 50.55(N-CH); 114.68, 123.63, 124.11<sub>Traizol</sub>, 128.14, 129.59, 129.73, 130.42, 131.13(CH<sub>arom</sub>); 132.48, 134.16, 135.73, 142.42, 153.84(Cq); 154.64 (C=O).

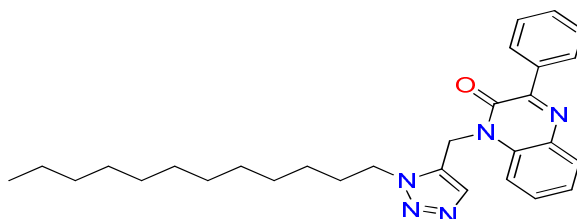
**1-((1-dodecyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 378a**



**C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O, poudre**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%);**Rdt** = 65 %;**F(°C)**=148-150;**RMN<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:0.77-0.82(t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J=6$  Hz); 1.14 -1.26 (m, 18H,CH<sub>2</sub>); 1.67-1.81 (quin, 2H,CH<sub>2</sub>); 4.16-4.21(t,2H,N-NCH, $J=6$ Hz); 5.53(s,2H,N-CH<sub>2</sub>); 7.84(S, H,CH<sub>Traizol</sub>);7.26-8.24 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:14.12 (CH<sub>3</sub>); 22.68, 26.48, 28.94, 29.32, 29.38, 29.48,29.58,30.14, 30.25, 31.90, 38.51 (CH<sub>2</sub>); 50.51 (N-CH<sub>2</sub>); 114.78, 123.61, 124.06<sub>Traizol</sub>, 128.18, 129.49, 130.42, 130.44, 130.72 (CH<sub>arom</sub>); 132.45, 133.35, 135.92, 142.41,153.90(Cq); 154.64 (C=O).

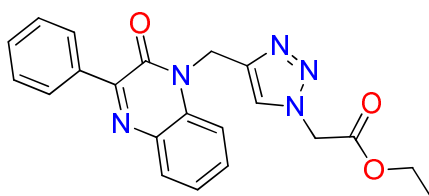
**1-((1-dodecyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 378b**



**C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O, poudre**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (90/10%); **Rdt** = 30 %; **F** (°C)=153-155; **RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.89-0.93 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=6 Hz); 1.26 -1.32 (m, 18H, CH<sub>2</sub>); 1.85-1.96 (quin, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.54-4.59 (t, 2H, N-NCH, *J*=6 Hz); 5.62 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 7.61 (s, H, CH<sub>Traizol</sub>); 7.34-8.35 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 14.14 (CH<sub>3</sub>); 22.70, 26.63, 29.11, 29.35, 29.42, 29.51, 29.61, 29.62, 30.48, 31.92, 35.30 (CH<sub>2</sub>); 48.85 (N-CH); 113.42, 124.52, 128.20<sub>Traizol</sub>, 129.55, 130.69, 130.73, 130.96, 131.13 (CH<sub>arom</sub>); 131.82, 132.85, 133.44, 135.53, 153.75 (Cq); 154.12 (C=O).

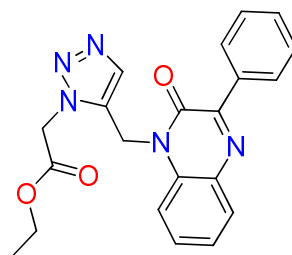
**2-(4-((2-oxo-3-phénylquinoxalin-1(2H)-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate d'éthyle 379a**



**C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O, poudre**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (90/10%); **Rdt** = (the/cat 67/90)%; **F** (°C)=118-120; **RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.25-1.30 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=6 Hz); 4.21 -4.28 (q, 2H, O-CH<sub>2</sub>, *J*=6 Hz); 5.10 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 5.64 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 7.97 (s, H, CH<sub>Traizol</sub>); 7.36-8.33 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 14.01 (CH<sub>3</sub>); 38.27 (O-CH<sub>2</sub>); 50.90 (N-CH<sub>2</sub>C=O); 62.47 (N-CH<sub>2</sub>); 114.65, 124.07, 125.29<sub>Traizol</sub>, 128.15, 129.50, 130.43, 130.46, 130.71 (CH<sub>arom</sub>); 132.41, 133.34, 135.88, 142.91, 153.86 (Cq); 154.58 (C=O); 165.98 (C=O).

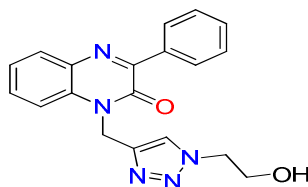
**2-(5-((2-oxo-3-phénylquinoxalin-1(2H)-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate d'éthyle 379b**



**C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O, Cristaux incolores**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (90/10%); **Rdt** = 30 %; **F** (°C)=136-138; **RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.22-1.26 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=6 Hz); 4.12 -4.19 (q, 2H, O-CH<sub>2</sub>, *J*=6 Hz); 5.57 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 5.60 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 7.72 (s, H, CH<sub>Traizol</sub>); 7.44-8.31 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 13.95 (CH<sub>3</sub>); 34.99 (O-CH<sub>2</sub>); 50.01 (N-CH<sub>2</sub>C=O); 62.48 (N-CH<sub>2</sub>); 113.48, 124.61, 128.19<sub>Traizol</sub>, 129.52, 130.70, 130.85, 131.16, 131.79 (CH<sub>arom</sub>); 132.79, 133.53, 134.34, 135.52, 153.69 (Cq); 154.32 (C=O); 166.80 (C=O).

**1-((1-(2-hydroxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 394**

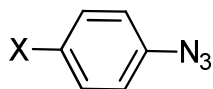


**C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, cristaux**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%); **Rdt**=(cat 70)%; **F**(°C)=95-97; **RMN<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.61 (s, H,OH); 4.04 (t, 3H, CH<sub>2</sub>.OH,  $J=6$  Hz); 4.25 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>,  $J=6$  Hz); 5.43 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 7.87 (s, H, CH<sub>Traizol</sub>); 7.22-7.98 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 13.88 (CH<sub>3</sub>); 22.35, 26.12, 30.09, 31.06, 38.43 (CH<sub>2</sub>); 50.49(N-CH); 114.78, 123.61, 124.06<sub>Traizol</sub>, 128.18, 129.49, 130.42, 130.43, 130.72(CH<sub>arom</sub>); 132.44, 133.35, 135.92, 142.42, 153.89(Cq); 154.64 (C=O).

#### ✚ Synthèse des azotures à partir des dérivés d'aniline

Un mélange de 6,2g d'aniline para substituée, 80 mL d'eau distillée et 45mL d'acide chlorhydrique concentré, est mis dans un ballon tricol de 500 mL muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à une température inférieure à 5°C. L'hydrochlorure de l'aniline est ensuite diazoté par addition, goutte à goutte, d'une solution de 14,5g de nitrite de sodium(NaNO<sub>2</sub>) dans 50mL d'eau distillée. Le mélange est maintenu sous agitation à basse température pendant une heure, puis on ajoute une solution de 3,5g d'azoture de sodium dans 13 mL d'eau distillée, l'azide formé est qui extrait à la vapeur par le dichlorométhane, puis séché sur sulfate de sodium anhydre. Le solvant a été concentré sous pression réduite. L'azoture d'aryle est obtenu avec un bon rendement.

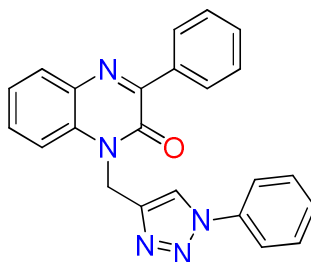


X= H, CH<sub>3</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>

#### ✚ Protocol général de la cycloaddition 1,3-dipolaire (CuAAC)

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 1 éq de la 3-phényl-1-(prop-2-yn-1-yl) quinoxalin-2(1H)-one et (2 éq) d'azoture(369-372) dans un mélange d'eau et dichlorométhane(H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) à température ambiante. On ajoute du sulfate de cuivre pentahydrate CuSO<sub>4</sub>. 5H<sub>2</sub>O (0,5 éq) et d'acrobate de sodium (1 éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures, puis évaporé sous vide. De l'eau distillée est ensuite ajoutée au produit résiduel qui est ensuite extrait au dichlorométhane 3 fois. La phase organique est séchée au Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, puis filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange d'acétate d'éthyle / hexane (1/3).

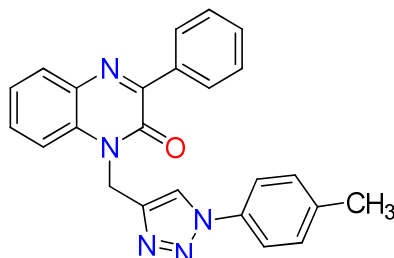
#### 3-phényl-1-((1-phényl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)quinoxalin-2(1H)-one 395a



C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O, poudre

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%);**F**(°C)=88-90, **Rdt** = 90%; **RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:5.61 (S, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 7.91(S, H,CH<sub>Traizol</sub>);7.27-8.21(m, 14H,CH<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 38.33 (N-CH<sub>2</sub>);114.69, 120.53, 122.13, 124.16<sub>Traizol</sub>, 128.19,128.91, 129.51,129.73,130.48, 130.52, 130.77(CH<sub>arom</sub>); 132.41, 133.40, 135.89, 136.85, 143.22, 153.92(Cq); 154.68(C=O).

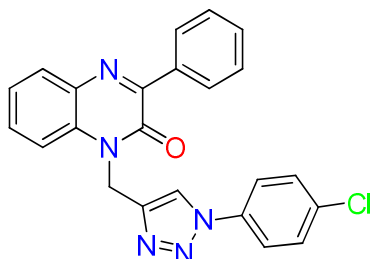
**3-phényl-1-((1-(p-tolyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)quinoxalin-2(1H)-one 395b**



**C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O, poudre**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%);**F**(°C)=98-100, **Rdt** = 85%; **RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δppm:2.32(S, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.59(S, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 8.08 (S, H,CH<sub>Traizol</sub>);7.25-8.23 (m,13H,CH<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm:21.13(CH<sub>3</sub>);37.35(N-CH<sub>2</sub>);113.77, 120.97, 123.08, 124.18<sub>Traizol</sub>, 124.98,128.02, 129.43,129.85,130.43, 130.55(CH<sub>arom</sub>); 131.51,132.21, 132.35, 133.39, 133.41, 135.23, 141.26(Cq); 154.64(C=O).

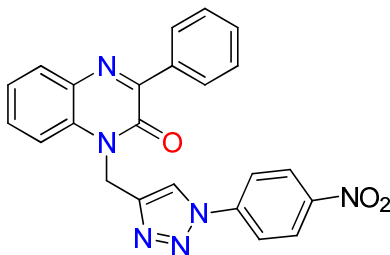
**1-((1-(4-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 395c**



**C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>O, poudre**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%);**F**(°C)=108-110, **Rdt** = 85%; **RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:5.62 (S, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 8.09 (S, H,CH<sub>Traizol</sub>);7.29-8.25 (m, 13H, CH<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 38.37 (N-CH<sub>2</sub>);114.60,121.67, 122.12, 124.23<sub>Traizol</sub>, 125.38,128.22,129.49,129.95,130.53, 130.57 (CH<sub>arom</sub>); 130.81,132.31, 132.35, 133.38, 133.41, 134.77, 143.46(Cq); 154.70(C=O).

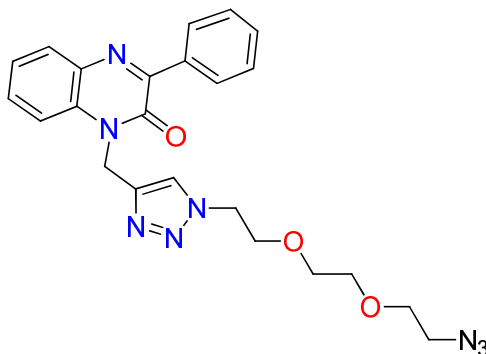
**1-((1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 395d**



**C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, cristaux**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle (90/10%);**F**(°C)=123-125, **Rdt** = 87%; **RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:5.64 (S, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 8.24 (S, H,CH<sub>Traizol</sub>);7.33-8.32 (m, 13H, CH<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C**(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 38.38 (N-CH<sub>2</sub>);114.66,121.8, 123.10, 124.31<sub>Traizol</sub>, 124.38,128.72, 129.70,129.95,130.57, 130.75 (CH<sub>arom</sub>); 131.11,132.33, 132.78, 133.18, 133.54, 134.79, 144.02(Cq); 154.92(C=O).

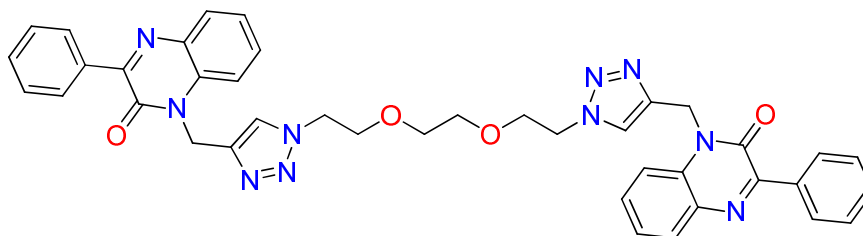
**1-((1-(2-(2-(2-azidoéthoxy)éthoxy)éthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 396**



**C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, cristaux**

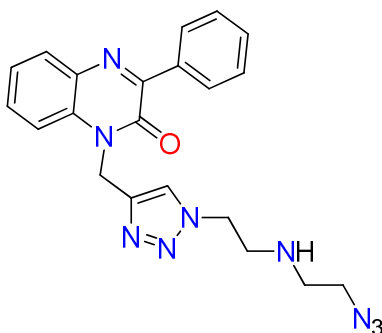
**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(80/20%); **Rdt**=80%;**F**(°C)=118-120;**RMN**<sup>1</sup>**H**(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:3.18(t,2H,CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>,J=6Hz); 3.42-3.53(m,6H,OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 3.74 (t, 2H,CH<sub>2</sub>-O,J=6Hz); 4.39(t,2H,N-NCH<sub>2</sub>,J=6Hz);5.52(S,2H,N-CH<sub>2</sub>); 7.85 (S, H,CH<sub>Traizol</sub>);7.24-8.24 (m, 9H<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C**(75MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:38.31, 42.83, 50.35, 69.34, 70.07, 70.50, 71.29 (CH<sub>2</sub>); 114.76, 123.99, 124.87<sub>Traizol</sub>, 128.13, 129.52, 129.65, 130.41,130.64 (CH<sub>arom</sub>); 132.48, 133.31, 135.95, 142.3,153.83(Cq); 154.52 (C=O).

**1,1'-((1,1'-(éthane-1,2-diylobis(oxy))bis(éthane-2,1-diylobis(1H-1,2,3-triazole-4,1diyl))bis(méthylène))bis(3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 397**

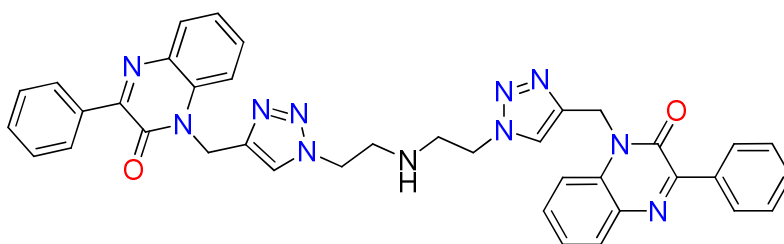


**C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>,cristaux**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (80/20);**Rdt**=25%;**F**(°C)=178-180;**RMN**<sup>1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δppm: 3.36-3.40(t, 4H,OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O,J=6Hz); 3.65-3.68 (t, 4H,CH<sub>2</sub>O,OCH<sub>2</sub>, J=6Hz);4.35-4.39(t,4H,N-N-CH<sub>2</sub>,J=6Hz); 5.57(S,4H,N-CH<sub>2</sub>); 7.94(S,2H,CH<sub>Traizol</sub>);7.34-8.26(m,18H<sub>arom</sub>); **RMN**<sup>13</sup>**C**(75MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm: 38.29(N-CH<sub>2</sub>,C<sub>18</sub>,C<sub>46</sub>)<sub>d</sub>; 50.14(N-NCH<sub>2</sub>,C<sub>24</sub>,C<sub>54</sub>)<sub>a</sub>; 69.22(CH<sub>2</sub>,C<sub>25</sub>,C<sub>53</sub>)<sub>b</sub>; 70.28(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O,C<sub>27</sub>,C<sub>51</sub>)<sub>c</sub>; (2×114.76, 123.98, 125.05<sub>Traizol</sub>, 128.06, 129.42, 130.39, 130.40, 130.53(CH<sub>arom</sub>)); (2×130.63, 132.45, 133.29,135.88, 153.78(Cq); 154.49 (C=O)).

**1-((1-(2-((2-azidoéthyl)amino)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 398****C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>9</sub>O, cristaux**

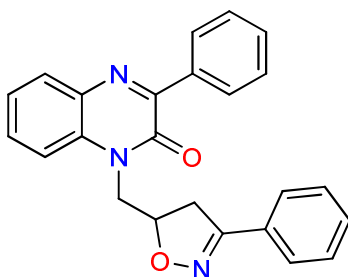
**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(80/20%); **Rdt**=60%; **F(°C)**=160-162; **RMN<sup>1</sup>H**(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  ppm:1.75(S, H, N-H); 2.75-2.79 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>); 3.09 -3.13 (t, 2H,CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>, J=6 Hz); 3.32-3.36(m,2H,CH<sub>2</sub>-NH );4.38-4.42(t, 2H, N-N-CH<sub>2</sub>, J=6Hz);5.63 (S, H,N-CH<sub>2</sub>); 7.83 (S, H,CH<sub>Traizol</sub>);7.37-8.34 (m, 9H<sub>arom</sub>);**RMN<sup>13</sup>C**(75MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  ppm:38.32, 48.13, 48.59, 50.48, 51.21(CH<sub>2</sub>); 114.70, 124.07, 124.52<sub>Traizol</sub>, 128.17, 129.49, 130.45, 130.56, 130.69(CH<sub>arom</sub>); 132.43, 133.35, 135.90, 142.45,153.91(Cq); 154.60 (C=O).

**1,1'-((1,1'-(azanediylbis(ethane-2,1-diyl))bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))bis(méthylène))bis(3-phénylquinoxalin-2(1H)-one) 399****C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>N<sub>11</sub>O<sub>2</sub>,poudre**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (80/20); **Rdt**=25%; **F(°C)**=160-162; **RMN<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm: 1.04(S,NH); 3.05-3.12(m,4H,CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>); 3.70-4.00(m, 4H,N-N CH<sub>2</sub>); 5.53(S,4H,N-CH<sub>2</sub>); 7.79(S,2H,CH<sub>Traizol</sub>);7.35-8.25(m,18H<sub>arom</sub>)**RMN<sup>13</sup>C**(75MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm: 37.35 (N-CH<sub>2</sub>,C<sub>23</sub>, C<sub>39</sub>); 49.24 (N-NH,C<sub>41</sub>,C<sub>43</sub>); 49.53(CH<sub>2</sub>,C<sub>40</sub>,C<sub>44</sub>); (2 $\times$ 114.75, 117.17, 125.08<sub>Traizol</sub>, 127.19, 128.35, 129.82, 130.39, 130.53(CH<sub>arom</sub>)); (2 $\times$ 130.22, 132.45, 133.20,135.81, 153.78(Cq); 160.74 (C=O)).

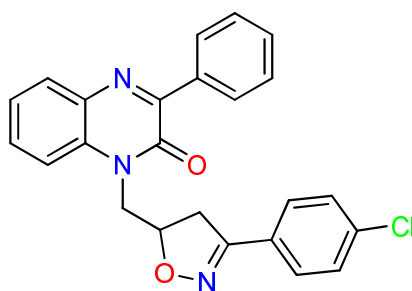
**🧪 Procédure des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec les oxydes de nitrile**

A une solution de la 3-phénylquinoxaline-2-one(3.8mmol) et d'une oxime (1,3mmol) dans 20 ml dedichlorométhane, estajouté un excès d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (15 ml d'eau de Javel 12°) goutte àgoutte à l'aide d'une ampoule à brome, sous agitation à une température de 0°C. La réaction est suivie parCCM. A la fin de la réaction, une simple décantation est effectuée, ensuite le solvant est évaporé souspression réduite, le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en utilisant unmélange d'hexane et d'acétate d'éthyle, comme éluant.

**3-phényl-1-((3-phényl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)quinoxalin-2(1H)-one 407a**

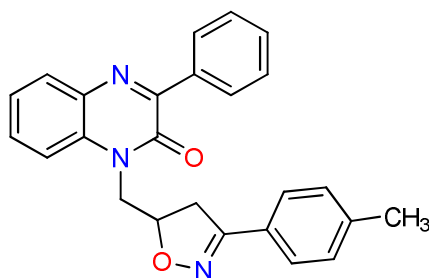
$C_{24}H_{19}N_3O_2$ , poudre

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (80/20); **F**(°C)= 95-97; **Rdt** = 60%; **RMN**  $^1H$  (400 MHz  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 3.25-3.28 (dq, 2H,  $CH_2$  isoxazoline,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 4$  Hz); 4.42-4.33 (dq, 2H, N- $CH_2$ ,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 4$  Hz); 5.10-5.25 (m,  $H_{isoxazoline}$ ); 7.22-8.28 (m, 14H,  $CH_{arom}$ ); **RMN**  $^{13}C$  (101 MHz  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 38.17 ( $CH_2$  isoxazoline); 45.21 (N- $CH_2$ ); 78.37 ( $CH_{isoxazoline}$ ); 113.22, 123.11, 125.89, 126.83, 128.07, 128.40, 129.12, 130.39, 131.50, 133.13 ( $CH_{arom}$ ); 133.35, 135.88, 146.69, 153.16, 154.94 (Cq); 155.11 (C=N); 156.32 (C=O).

**1-((3-(4-chlorophényl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 407b**

$C_{24}H_{18}ClN_3O_2$ , cristaux incolores

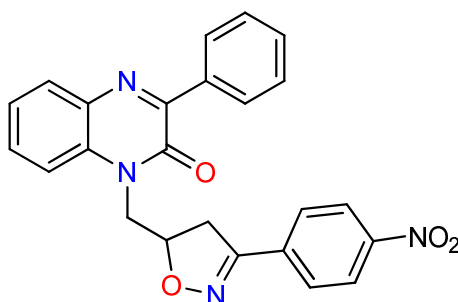
**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (80/20); **F**(°C)=161-163; **Rdt** = 70%; **RMN**  $^1H$  (400 MHz  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 3.40-3.58 (dq, 2H,  $CH_2$  isoxazoline,  $J_1 = 4$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz); 4.47-4.81 (dq, 2H, N- $CH_2$ ,  $J_1 = 4$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz); 5.24-5.31 (m,  $H_{isoxazoline}$ ); 7.28-8.32 (m, 13H,  $CH_{arom}$ ); **RMN**  $^{13}C$  (101 MHz  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 38.81 ( $CH_2$  isoxazoline); 46.04 (N- $CH_2$ ); 78.94 ( $CH_{isoxazoline}$ ); 114.37, 124.14, 127.48, 128.10, 128.14, 129.10, 129.50, 130.46, 130.59 ( $CH_{arom}$ ); 130.66, 133.02, 133.37, 135.81, 136.49, 153.79 (Cq); 154.99 (C=N); 156.36 (C=O).

**3-phényl-1-((3-(p-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)quinoxalin-2(1H)-one 407c**

$C_{25}H_{21}N_3O_2$ , cristaux

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (80/20); **F**(°C)= 131-133; **Rdt** = 65%; **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.38-3.59 (dq, 2H, CH<sub>2</sub> isoxazoline  $J_1 = 8 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 4 \text{ Hz}$ ); 4.42-4.78 (dq, 2H, N-CH<sub>2</sub>,  $J_1 = 8 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 4 \text{ Hz}$ ); 5.22-5.29 (m, H isoxazoline); 7.23-8.32 (m, 13H, CH<sub>arom</sub>); **RMN** <sup>13</sup>**C** (101MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 21.48 (CH<sub>3</sub>); 39.08 (CH<sub>2</sub>isoxazoline); 46.23 (N-CH<sub>2</sub>); 78.45 (CH<sub>isoxazoline</sub>); 114.52, 124.05, 126.19, 126.83, 128.12, 128.40, 129.50, 129.52, 130.39, 130.57 (CH<sub>arom</sub>); 133.15, 133.36, 135.88, 140.79, 153.78, (Cq); 154.97 (C=N); 157.18 (C=O).

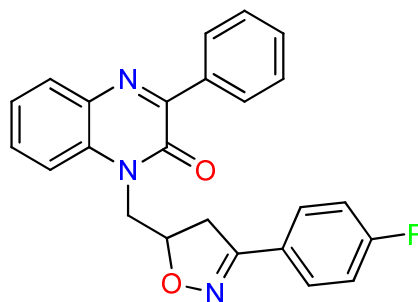
**1-((3-(4-nitrophényl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 407d**



**C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, poudre**

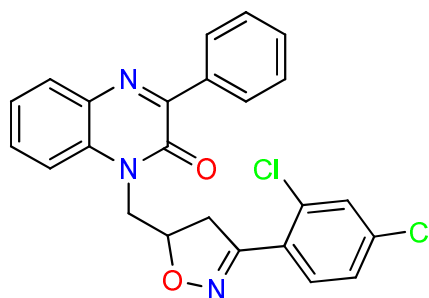
**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (80/20); **F**(°C)=112-114; **Rdt** = 65%; **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.87-3.21 (dq, 2H, CH<sub>2</sub>isoxazoline  $J_1 = 4 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8 \text{ Hz}$ ); 3.93-4.44 (dq, 2H, N-CH<sub>2</sub>,  $J_1 = 4 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8 \text{ Hz}$ ); 5.18-5.24 (m, H<sub>isoxazoline</sub>); 7.29-7.96 (m, 13H, CH<sub>arom</sub>); **RMN** <sup>13</sup>**C** (101MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 43.18 (CH<sub>2</sub>isoxazoline); 46.65 (N-CH<sub>2</sub>); 78.37 (CH<sub>isoxazoline</sub>); 113.70, 115.92, 125.95, 127.81, 127.82, 128.01, 129.82, 129.83, 130.22 (CH<sub>arom</sub>); 130.32, 134.10, 134.51, 136.40, 148.15, 153.26 (Cq); 155.03 (C=N); 156.55 (C=O).

**1-((3-(4-fluorophényl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 407e**

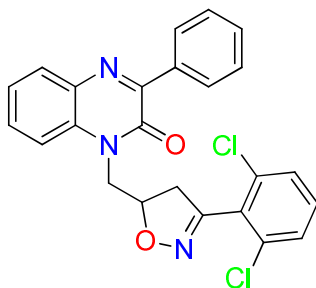


**C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, poudre**

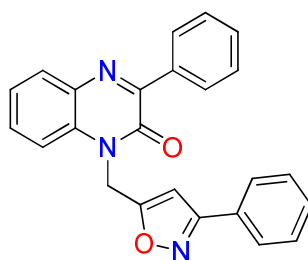
**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle (80/20); **F**(°C)=125-127; **Rdt**=70%; **RMN** <sup>1</sup>**H** (300MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.30-3.52 (dq, 2H, CH<sub>2</sub> isoxazoline  $J_1 = 6 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 12 \text{ Hz}$ ); 4.36-4.73 (dq, 2H, N-CH<sub>2</sub>,  $J_1 = 6 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 12 \text{ Hz}$ ); 5.14-5.23 (m, H<sub>isoxazoline</sub>); 7.04-8.22 (m, 13H, CH<sub>arom</sub>); **RMN** <sup>13</sup>**C** (75MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 39.04 (CH<sub>2</sub>isoxazoline); 46.06 (N-CH<sub>2</sub>); 78.81 (CH<sub>isoxazoline</sub>); 114.43, 115.87, 116.19, 124.17, 125.23, 128.17, 128.84, 128.92, 129.52 (CH<sub>arom</sub>); 130.52, 130.63, 133.06, 133.40, 135.84, 153.80 (Cq); 155.02 (C=N); 156.35 (C=O).

**1-((3-(2,4-dichlorophényl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 407f****C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, poudre**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(80/20);**F**(°C)=158-160;**Rdt**=70%; **RMN<sup>1</sup>H** (400MHzCDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.55-3.72 (dq, 2H, CH<sub>2</sub> isoxazoline  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz); 4.49-4.78 (dq, 2H, N-CH<sub>2</sub>,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz); 5.28-5.35 (m, H<sub>isoxazoline</sub>); 7.32-8.32 (m, 12H, CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C**(101MHzCDCl<sub>3</sub>)δ ppm: 40.97 (CH<sub>2isoxazoline</sub>); 45.86 (N-CH<sub>2</sub>); 79.31 (CH<sub>isoxazoline</sub>); 114.39, 124.13, 127.10, 127.52, 128.13, 129.50, 130.45, 130.49, 130.57, 130.63 (CH<sub>arom</sub>); 131.34, 133.10, 133.32, 133.63, 135.86, 136.65, 153.78(Cq); 154.96 (C=N); 156.31(C=O).

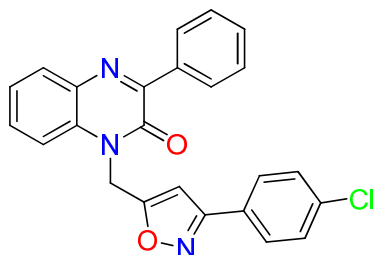
**1-((3-(2,6-dichlorophényl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 407g****C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, cristaux jaune**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(80/20);**F**(°C)=148-150; **Rdt**=72%; **RMN<sup>1</sup>H** (400MHzDMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.30-3.60 (dq, 2H, CH<sub>2isoxazoline</sub>  $J_1 = 4$  Hz;  $J_2 = 8$  Hz); 4.56-4.74 (dq, 2H, N-CH<sub>2</sub>,  $J_1 = 4$  Hz;  $J_2 = 8$  Hz); 5.30-5.37 (m, H<sub>isoxazoline</sub>); 7.41-8.27 (m, 12H, CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C** (101MHzDMSO-d<sub>6</sub>)δppm: 41.05(CH<sub>2isoxazoline</sub>); 45.44(N-CH<sub>2</sub>); 78.79 (CH<sub>isoxazoline</sub>); 115.64, 124.24, 128.33, 128.37, 129.01, 129.81, 130.24, 130.71, 130.95 (CH<sub>arom</sub>); 132.76, 132.98, 133.55, 134.29, 136.21, 153.59(Cq); 154.79 (C=N); 155.03(C=O).

**3-phényl-1-((3-phénylisoxazol-5-yl)méthyl)quinoxalin-2(1H)-one 408a****C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, poudre**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(80/20);**F**(°C)=88-90, **Rdt** = 77%; **RMN<sup>1</sup>H** (300MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:5.60 (S, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 6.55 (S, H<sub>isoxazoline</sub>);7.33-8.28 (m, 15H, CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C** (75MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 38.04 (N-CH<sub>2</sub>); 102.11 (CH<sub>isoxazoline</sub>);113.76, 124.34, 126.83, 128.20,128.50, 128.93,129.58,130.22, 130.65, 130.79 (CH<sub>arom</sub>); 130.83, 132.20, 133.37, 135.66, 153.96, 154.25,(Cq); 162.91 (C=O); 166.74(C-O).

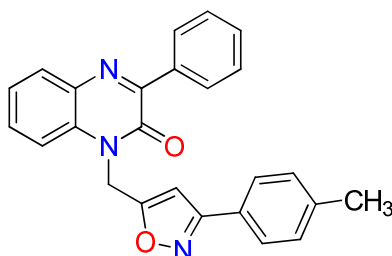
**1-((3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 408b**



**C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, poudre**

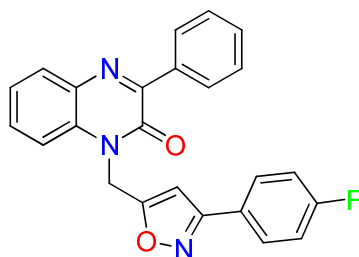
**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(80/20);**F**(°C)=142-144, **Rdt**=75%; **RMN<sup>1</sup>H** (300MHzCDCl<sub>3</sub>) δ ppm:5.60 (S, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 6.53 (S, H<sub>isoxazoline</sub>);7.30-8.28 (m, 13H, CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C** (75MHzCDCl<sub>3</sub>)δ ppm: 38.07 (N-CH<sub>2</sub>); 102.00 (CH<sub>isoxazoline</sub>); 113.67, 124.43, 126.99, 128.10,128.22, 129.23,129.57,130.69, 130.81(CH<sub>arom</sub>); 130.88,132.15, 133.38, 135.60, 135.98, 153.91, 154.25(Cq); 161.95 (C=O); 167.08(C-O).

**3-phényl-1-((3-(p-tolyl)isoxazol-5-yl)méthyl)quinoxalin-2(1H)-one 408c**



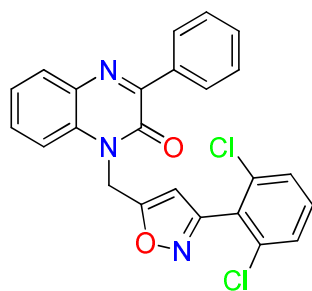
**C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>,poudre**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(80/20);**F**(°C)=112-114, **Rdt** = 70%; **RMN<sup>1</sup>H** (300MHzCDCl<sub>3</sub>)δ ppm:2.47 (S, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.58 (S, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 6.54 (S, H<sub>isoxazoline</sub>);7.28-8.28 (m, 15H, CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C** (75MHzCDCl<sub>3</sub>)δppm:21.57(CH<sub>3</sub>); 38.04 (N-CH<sub>2</sub>); 102.10 (CH<sub>isoxazoline</sub>); 112.01, 113.75, 124.38, 125.13, 127.90,128.50, 128.93,129.18,129.28(CH<sub>arom</sub>); 130.07,130.13, 132.26, 133.17, 135.34, 153.19, 154.11,(Cq); 162.20 (C=O); 166.72(Cq-O).

**1-((3-(4-fluorophényl)isoxazol-5-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 408e**

**C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, poudre**

**Eluant** (hexane/acétate d'éthyle(80/20); **F(°C)**=110-112, **Rdt**=73%; **RMN<sup>1</sup>H** ((300MHzCDCl<sub>3</sub>)δppm: 5.69(S,2H,N-CH<sub>2</sub>); 6.62 (S, H<sub>isoxazoline</sub>);7.09-8.37 (m, 13H, CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C**(75MHzCDCl<sub>3</sub>)δppm: 38.01 (N-CH<sub>2</sub>); 102.99 (CH<sub>isoxazoline</sub>); 113.70,115.92, 116.21, 124.40,128.21, 128.73,128.85,129.58, 130.67 (CH<sub>arom</sub>); 130.79,130.85, 132.16, 133.37, 153.88, 154.24(Cq); 162.07(C=O); 162.26 (Cq-O); 166.96(Cq-F).

**1-((3-(2,6-dichlorophényl)isoxazol-5-yl)méthyl)-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one 408g**

**C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, cristaux**

**Eluant**(hexane/acétate d'éthyle(80/20);**F(°C)**=146-168, **Rdt** = 87%; **RMN<sup>1</sup>H** ((300MHzCDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.68 (S, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 6.64 (S, H<sub>isoxazoline</sub>);7.30-8.38 (m, 12H, CH<sub>arom</sub>); **RMN<sup>13</sup>C** (75MHzCDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 38.91 (N-CH<sub>2</sub>); 104.01 (CH<sub>isoxazoline</sub>); 113.78, 114.12, 116.27, 124.37,127.11, 128.13,128.83,129.55, 130.65(CH<sub>arom</sub>); 130.87, 131.15, 133.39, 134.07 153.85, 154.28(Cq); 162.17(Cq-O); 162.25 (C=O); 166.88(Cq=N).

## **DEUXIEME PARTIE**

---

**Chapitre I: Evaluation des propriétés pharmacologiques de  
quelques dérivés de la 3-phénylquinoxalin-2-one: Toxicité,  
activités antibactérienne, antioxydante et antityrosinase**

Dans son environnement, l'homme est entouré d'un grand nombre de microorganismes colonisant sa peau, ses muqueuses, son tube digestif et même son système respiratoire et son appareil urinaire. Ces microorganismes constitués par des bactéries, des champignons, des parasites et des virus peuvent être des saprophytes comme la flore digestive ou pathogènes déterminant une infection chez l'hôte <sup>[186]</sup>.

Dans le but de valoriser davantage la 3-phénylquinoxalin-2-one et ses dérivés, sur le plan pharmacologique, nous avons évalué la toxicité, les activités antibactérienne, antioxydante, et antityrosinase en comparaison avec des produits utilisés en clinique.

## **A. ACTIVITES ANTIBACTERIENNE ET ANTIOXYDANTE (LA SERIE I)**

### **I. Activité antibactérienne**

#### **I.1. Introduction**

Les bactéries sont des êtres unicellulaires n'appartenant ni au règne animal ni au règne végétal, mais autonomes, de formes très variées, pouvant vivre en saprophytes (saprophytes = vivent sur la matière organique en décomposition (sol, eau)), ou en parasites (homme, animaux et plantes). Leur pouvoir peut être soit commensal, soit pathogène. Les bactéries pathogènes provoquent chez l'homme des infections dont les symptômes sont caractérisés par des éruptions cutanées, toux, écoulement nasal, fatigue, nausée, douleurs musculaires, fièvre, et c/30; alors que les bactéries commensales participent au maintien de la santé en stimulant, le système de la défense et en permettant de reconstruire l'immunité. Elles peuvent devenir pathogènes chez les sujets aux défenses immunitaires altérées. Elles occupent des places au niveau de la muqueuse accessible : nez, bouche, pharynx, intestin, etc..... Les infections bactériennes sont traitées par des antibiotiques.

Dans ce contexte, nous avons donc envisagé de procéder à la préparation de nouveaux analogues comportant un noyau quinoxalin portant diverses fonctions (généralement présentes dans la structure des composés biologiquement actifs), puis d'évaluer l'activité antibactérienne de quelques dérivés de la 3-phénylquinoxalin-2-one. Les tests ont été conduits au Laboratoire de biologie des pathologies humaines, Faculté des sciences.

#### **I.2. Les Bactéries**

Les bactéries sont séparées en deux classes, soit les bactéries à Gram négatif et les bactéries à Gram positif. Les bactéries à Gram positif possèdent une paroi formée majoritairement de peptidoglycane (10 à 80 nm d'épaisseur) <sup>[187,188]</sup>. Ce sont des protéines qui englobent la bactérie. Les bactéries à Gram négatif quant à elles, contiennent moins de peptidoglycane (2 à 6 nm d'épaisseur) dans leur paroi et ils ont une structure plus complexe. Celles-ci sont souvent plus résistantes aux antibiotiques

à cause de leur membrane externe, par-dessus la couche de peptidoglycane, composée de lipopolysaccharides qui empêche la pénétration d'agents néfastes pour la bactérie<sup>[189]</sup>.

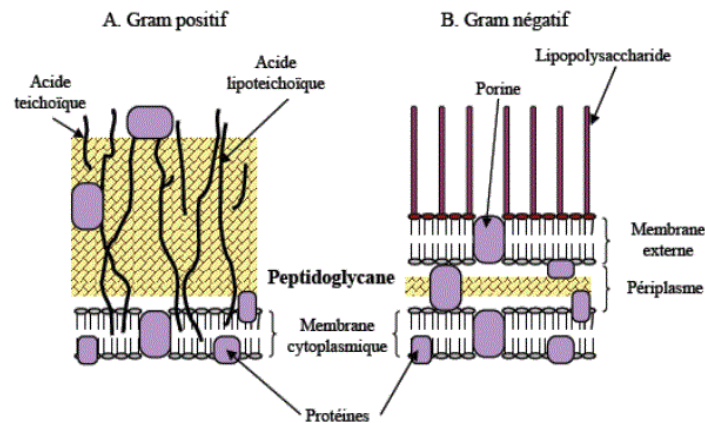


Figure 115. Représentation schématique de la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif (A) et à Gram négatif (B).

### I.2.1. Bactéries à Gram négatif

✚ Le genre *Escherichia*

Ce genre appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*. Les entérobactéries sont les hôtes du tube digestif de l'homme et des animaux, mais aussi de nombreuses souches de cette famille ont été isolées de l'environnement aquatique ou terrestre. Les bactéries de cette famille cultivent facilement sur milieux ordinaires et utilisent une très large variété de composés organiques simples comme source d'énergie. La plupart des entérobactéries pathogènes se multiplient à la température optimale de 37°C.

Ce genre comprend cinq espèces, mais *E. coli* (*Escherichia coli*) est la plus importante. C'est un hôte commun de l'intestin de l'homme et des animaux. À l'intérieur de l'espèce il y a des pathotypes souvent associés à des sérotypes particuliers. Certains de ses pathotypes sont responsables d'infections intestinales (gastro-entérites et diarrhées). Leur pouvoir pathogène est induit par des facteurs d'adhésion et/ou par la production d'entérotoxines<sup>[190]</sup>.

✚ *Pseudomonas aeruginosa*

De la famille des *Enterobacteriaceae*, c'est un saprophyte de l'eau, du sol humide ou des végétaux et peut vivre en commensal dans le tube digestif de l'homme et de divers animaux. Il est cité parmi les germes opportunistes des infections hospitalières et compte parmi les espèces les plus résistantes<sup>[191]</sup>. C'est un bacille Gram négatif, Oxidase positif, fructose positif, Rouge de méthyle, lactose et H<sub>2</sub>S négatifs qui se cultive facilement à 30°C et 37°C en produisant des pigments fluorescents ou non Pyoverdine et de pigment bleu soluble dans l'eau et le chloroforme : Pyocyanine.

### I.2.2. Bactéries à Gram positif

#### ✚ Le genre *Staphylocoques*

Les staphylocoques, bactéries à Gram positif, sont de forme sphérique et se divisent sur plusieurs plans pour former des amas réguliers ou irréguliers à la façon d'une grappe de raisin, d'où leur nom (staphylos tiré du grec). Ce sont des germes ubiquistes largement distribués dans l'environnement naturel de l'homme (air, eau et sol) et en plus forte densité sur les surfaces cutano-muqueuses des mammifères. Les staphylocoques ont un pouvoir pathogène opportuniste extrêmement large qui s'exerce avec une grande fréquence en milieu hospitalier. L'espèce *S. aureus* (*Staphylococcus aureus*) est responsable d'infections pyogènes de la peau et des muqueuses, mais aussi osseuses, digestives et septicémiques<sup>[192]</sup>.

Shah, C. P et al<sup>[193]</sup>, ont défini les germes du genre *Staphylococcus* comme étant des bactéries immobiles à gram positif, aérobie ou anaérobie facultative, possédant une enzyme catalase, un cytochrome oxydase et capable de dégrader le glucose avec production d'acide.

#### ✚ Le genre *Listeria monocytogenes* serovar

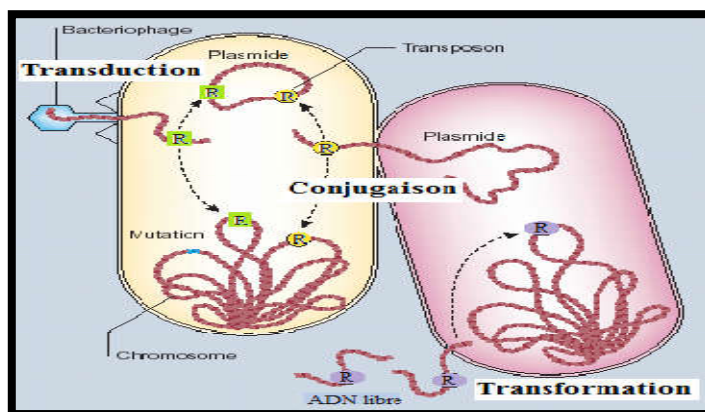
*L. monocytogenes* est une bactérie saprophyte à Gram positif, largement répandue dans la nature. Cette bactérie responsable d'infections sporadiques sévères chez l'homme et les animaux est invasive, capable de traverser le placenta et de pénétrer le système nerveux central (méningo-encéphalites). C'est une bactérie intracellulaire facultative, capable de survivre et de croître à l'intérieur de la plupart des cellules de l'hôte infecté. Chez l'homme, la majorité des patients sont fragilisés (immuno-déprimés, femmes enceintes, nouveau-nés)<sup>[194]</sup>.

### I.3. Effet antibactérien des antibiotiques

Les antibiotiques sont, par définition, « des produits microbiens, ou leurs dérivés, capables de tuer les micro-organismes sensibles ou d'inhiber leur croissance ». L'étendue de l'activité antibactérienne d'un antibiotique définit son spectre d'action. Plus un antibiotique agit sur des espèces bactériennes différentes, plus son spectre est large. L'action des antibiotiques peut s'exercer sur des structures ou des mécanismes essentiels à la croissance ou à la survie des bactéries. Ainsi, ceux qui inhibent la croissance bactérienne sont qualifiés de «bactériostatiques» alors que ceux qui tuent les bactéries sont dits «bactéricides». L'administration d'antibiotiques bactériostatiques suffit généralement pour arrêter un processus infectieux, le système immunitaire de l'hôte se chargeant d'éliminer les bactéries restantes. Cependant, chez les sujets immunodéprimés, le recours à un antibiotique bactéricide est recommandé<sup>[195]</sup>.

### I.3.1. Résistance aux antibiotiques

L'usage extensif des antibiotiques chez l'homme est la cause majeure de l'apparition des résistances. Cette dernière est accentuée par le mauvais suivi de traitements <sup>[196]</sup>. De plus, l'usage des antibiotiques chez les animaux compte également une part de responsabilité dans le développement général de la résistance. Cette résistance dite naturelle lorsque toutes les souches d'une même espèce sont résistantes à un antibiotique. L'expression d'un caractère inné, partagé par l'ensemble de la communauté bactérienne, rend inappropriée l'utilisation de certains antibiotiques. Des particularités structurales de la paroi cellulaire, empêchant les antibiotiques d'accéder à leur cible, ou l'absence de cible sont autant de facteurs, qui conditionnent la résistance naturelle. Les bactéries du genre *Mycoplasmasp* illustrent ce dernier exemple. Le composant principal de la paroi des bactéries est le peptidoglycane, un réseau tridimensionnel d'acides aminés et de chaînes polysaccharidiques, constituées de N-acétylglucosamine (NAG) et d'acide N acétylmuramique (NAM). Dépourvus de cet élément constitutif, les mycoplasmes présentent une résistance intrinsèque aux  $\beta$ -lactames, dont le mode d'action consiste en une inhibition de la synthèse du peptidoglycane<sup>[197]</sup>. La résistance acquise survient lorsque, seules, quelques souches d'une même espèce, normalement sensibles à un antibiotique, deviennent résistantes. Cette résistance peut être acquise par mutation ou par transfert de gènes. La résistance acquise par mutation est aussi qualifiée de résistance chromosomique. Le phénomène de mutation est conditionné par l'utilisation des antibiotiques. Ces derniers ne sont pas des agents mutagènes mais ils contribuent à sélectionner, de manière spontanée, des mutants résistants au sein d'une population bactérienne. En éliminant les bactéries sensibles, les antibiotiques permettent aux mutants résistants de se multiplier plus facilement. La cause principale de l'évolution et de l'extension des résistances aux antibiotiques est leur prescription à grande échelle en thérapeutique humaine <sup>[198]</sup>. Ces prescriptions sont souvent mal ciblées, comme dans les cas d'infections virales, ou incorrectement dosées. L'utilisation d'antibiotiques, nécessitant de longues périodes de traitement ou à large spectre d'action, est aussi un facteur de risque pour la propagation des résistances<sup>[11]</sup>. La transmission d'éléments génétiques mobiles, comme les plasmides et les transposons, favorise également l'acquisition des résistances par les bactéries. Elle peut s'effectuer par transduction, conjugaison ou transformation (Figure 116).



**Figure 116.** Les différents modes d'acquisition des gènes de résistance (R) aux antibiotiques chez les bactéries<sup>[199]</sup>.

Les bactéries sont capables de se protéger de l'action des antibiotiques en réduisant la concentration intracellulaire de ces derniers. Pour cela, leur absorption dans les cellules peut être limitée par une modification de la perméabilité membranaire. Pour les antibiotiques ayant pénétré dans le milieu intracellulaire, une deuxième option est envisageable: leur prise en charge par les pompes d'efflux membranaires, qui assurent leur exportation active hors des cellules<sup>[200]</sup>.

#### I.4. Méthodes d'évaluation de l'activité des antibactériens

Il existe Plusieurs techniques sont réalisables pour évaluer *in vitro* l'activité des antibactériens. Parmi eux deux méthodes sont couramment utilisées<sup>[201]</sup>.

##### ✚ La méthode de dilution en milieu liquide:

La méthode de dilution est effectuée en milieu liquide. Elle consiste à mettre un inoculum bactérien fixe dans une série de dilution de l'antibiotique. Un tube sans antibiotique servira de témoin. Les tubes sont placés à l'étuve à 37°C. Après 24h d'incubation<sup>[258]</sup>, ils sont observés macroscopiquement. Aux faibles concentrations, on constate un effet sub-inhibiteur, mais au fur et à mesure que les concentrations augmentent, et à partir d'une concentration seuil, l'effet devient inhibiteur, on parle d'une faible concentration de l'antibiotique pour laquelle l'effet bactéricide recherché est de 99.99%<sup>[202]</sup>, c'est la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).

##### ✚ La méthode de la diffusion sur gélose (antibiogramme) :

Elle est réalisée en déposant des disques en papier buvard (6mm de diamètre), imprégnés d'une concentration fixe d'antibiotique à tester. Ces disques sont déposés à la surface d'une gélose inoculée par une suspension bactérienne contenant une quantité fixe de bactéries (inoculum bactérien). Après une incubation à 35°C pendant 18-24 heures, il s'établit un gradient de concentration entre la culture bactérienne et la diffusion du disque et qui s'exprime par un diamètre d'inhibition de la culture<sup>[203]</sup>, La

zone d'inhibition circulaire est mesurée par le diamètre en mm, puis il sera possible de calculer la CMI de l'antibiotique pour la souche examinée en reportant ce diamètre sur une courbe de concordance. Ces courbes sont construites pour chaque antibiotique à partir d'échantillons représentatifs des différentes espèces bactériennes.

## I.5. Matériel et méthodes

### I.5.1. Souches bactériennes

Pour réaliser l'activité antibactérienne, nous avons testé quatre souches : deux bactéries à Gram<sup>-</sup> et deux bactéries à Gram<sup>+</sup> (Tableau 27).

Tableau 27. Souches bactériennes testées.

Souches bactériennes	Origine
<i>Escherichia coli</i> K12 MBLA	Laboratoire de Microbiologie nutritionnelle, Belgique
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IH	Institut d'hygiène
<i>Listeria monocytogenes</i> serovar 4b CECT 4032	Collection Espagnole des Cultures Types (CECT)
<i>Staphylococcus aureus</i> CECT 976	Collection Espagnole des Cultures Types (CECT)

### I.5.2. Produits testés

Les produits testés sont des dérivés de la 3-phénylquinoxaline-2-one qui ont été synthétisés au laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique de la Faculté des Sciences-Rabat, (voir le chapitre II, partie I).

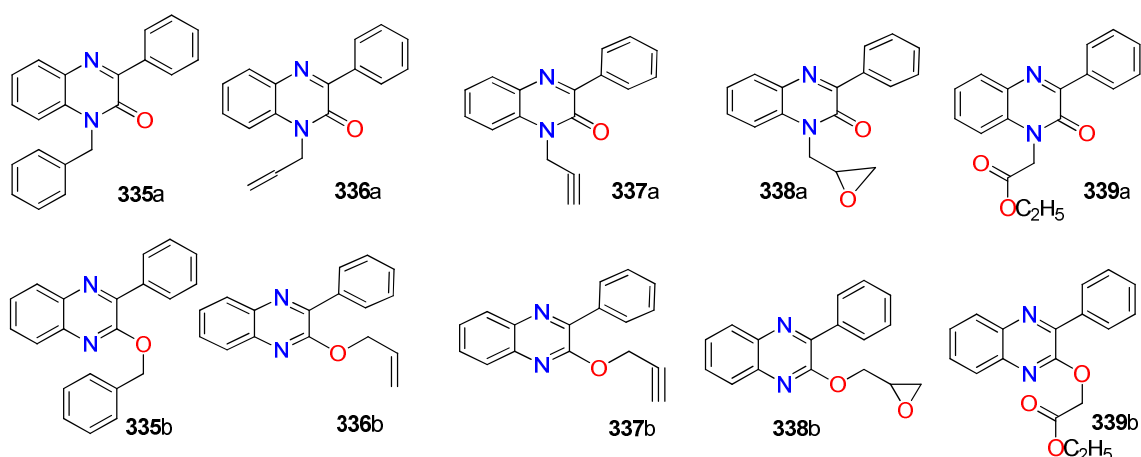


Figure 117. Structure des molécules testées (la série I)

### I.5.3. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) sur microplaque:

La CMI a été déterminée par la méthode décrite par la méthode micro-dilution. Cette technique consiste à inoculer, une gamme de concentration décroissante en molécule. Après incubation,

l'observation de la gamme permet de déterminer la CMI, qui correspond à la plus faible concentration en molécule capable d'inhiber la croissance bactérienne (figure 118). On a réalisé ce protocole expérimental sur une plaque stérile de micro-dilution contenant 96 puits. Des séries de dilutions des molécules ont été préparées dans le milieu LB agar à 0,15%. Ensuite à chaque puit sont ajoutées 50  $\mu$ L du milieu LB à 0.15% d'agar inoculés à partir d'une culture bactérienne en phase exponentielle de croissance (106 UFC/mL). Les puits servant de contrôle ne contiennent pas de molécules. Les plaques sont ensuite incubées à 37°C pour la croissance de la bactérie, pendant 18h. Après on ajoute la résazurine (10  $\mu$ L) pour faciliter la lecture de la CMI par le fait de changement de coloration qui se traduit par la croissance bactérienne. Quand la résazurine garde sa couleur, cela correspond à la CMI.

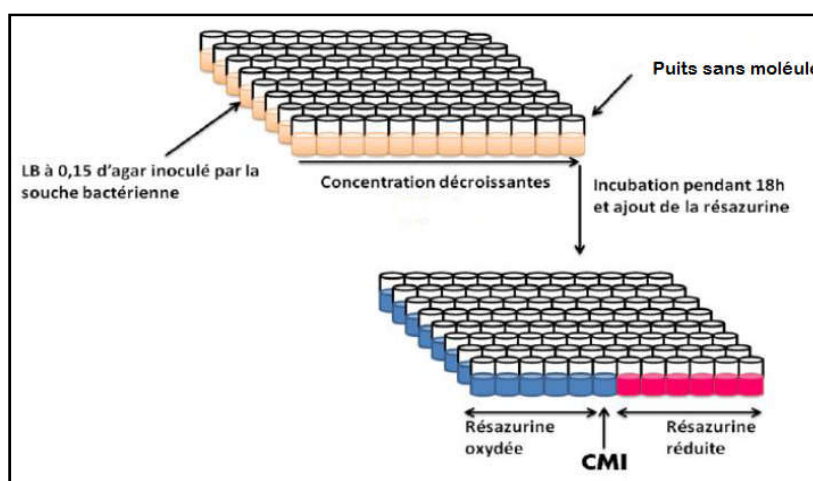


Figure 118. Méthode de détermination de CMI

#### I.5.4. Détermination de la Concentration Minimale Bactéricide (CMB)

La CMB correspond à la plus faible concentration de produit capable de tuer plus de 99,9 % de l'inoculum bactérien initial (soit moins de 0,01 % de survivants). Elle définit l'effet bactéricide d'une substance à tester. On prélève 10  $\mu$ L à partir de puits qui n'a subi aucune transformation de couleur de résazurine pour qu'on l'étale dans les boîtes de Pétri contenant le milieu PCA, et on incube les boîtes à température ambiante (37 °C), pendant 24h. La CMB ( $\mu$ g/mL) correspond à la plus petite concentration qui ne donne aucune subculture bactérienne, donc la CMB d'extrait est déduite à partir de la première boîte dépourvue de bactérie.

#### I.6. Résultats et discussion

L'évaluation de l'activité antibactérienne des molécules testées a été réalisée par la méthode de micro-dilution en utilisant une micro-plaque. Les résultats obtenus sont exprimés en termes des concentrations minimales inhibitrices (CMI) et des concentrations minimales bactéricides (CMB) (Tableau 28). Comme indiqué dans ce tableau, les dix molécules testées montrent des effets antibactériens importants mais plus au moins différents les unes aux autres. Les molécules 337a, 337b, 338a, 338b, 339a

et 339b ont montré des valeurs de CMI importantes par rapport les autres molécules. En effet, les molécules 338a et 338b ont donné des valeurs de  $CMI=CMB=62.5\mu\text{g}/\text{MI}$  contre *S.aureus* et  $CMI=CMB=62.5\mu\text{g}/\text{mL}$  contre *L.monocytogenes* (tableau 28). Par ailleurs, les molécules 339a et 339b ont révélé une valeur de  $CMI=CMB=31.25\mu\text{g}/\text{mL}$  contre Les mêmes bactéries. (*S.aureus*, *L.monocytogenes*) et  $CMI=CMB=62.5\mu\text{g}/\text{mL}$  contre *E. coli* et *P. aeruginosa*. On note également que les bactéries à Gram+ (*S. aureus* et *L. monocytogenes*) sont plus sensibles aux molécules testées que les bactéries à Gram- (*E. coli* et *P. aeruginosa*). En effet, des études antérieures ont montré que les bactéries à Gram développent plus de résistance par rapport aux bactéries à Gram+ [204]. Aussi En effet, les bactéries à Gram- ont une double membrane qui leur permet d'inhiber la pénétration des molécules antibactériennes [207].

Généralement, les bactéries Gram-positives sont les agents bactériens les plus sensibles que les bactéries Gram-négatives. Cette différence est expliquée par les lipopolysaccharides supplémentaires et la paroi cellulaire protéique des bactéries Gram-négatives qui fournissent une barrière de perméabilité à l'agent antibactérien. D'autre part, la sensibilité des bactéries Gram positives est liée à la couche unique de leur paroi cellulaire, tandis que la double membrane des bactéries Gram-négatives les rend moins sensibles.

Par comparaison des effets inhibiteurs des dérivés alkylés de la 3-phénylquinoxalin-2-one, nous pouvons déduire que la présence des groupes esters et époxyde sur l'hétérocycle (*N*-alkyle et *O*-alkyle) a augmenté considérablement l'activité antibactérienne.

**Tableau 28.: Activité antibactérienne des molécules de synthèse contre quatre souches**

Souche	<i>E. coli</i>		<i>P.aeruginosa</i>		<i>S. aureus</i>		<i>L.monocytogenes</i>	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
335a	500	500	500	500	125	125	250	250
335b	500	500	500	500	250	250	250	500
336a	500	500	500	500	250	250	500	500
336b	500	500	250	250	250	250	250	125
337a	250	125	250	125	250	125	250	125
337b	250	125	250	250	125	125	125	125
338a	250	125	125	125	62.5	62.5	62.5	62.5
338b	125	125	125	125	62.5	62.5	62.5	62.5
339a	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25	31.25	31.25	31.25
339b	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25	31.25	31.25	31.25

Pour compléter ce travail, il serait intéressant d'élargir cette étude vis-à-vis d'autres dérivés 3-phénylquinoxaline-2-one et d'autres souches de bactéries pathogènes et des levures, étudier leurs effets synergiques avec d'autres antibiotiques ou antifongiques afin de tester leurs index thérapeutiques, étudier leurs mécanismes d'action en déterminant leurs cibles, et évaluer leurs toxicités *in vitro* et *in vivo*.

## **II. Test *in vitro* de l'activité antioxydante de quelques dérivés de la 3-phénylquinoxalin-2-one**

### **II.1. Introduction**

L'activité antioxydante d'un composé correspond à sa capacité à résister à l'oxydation. Les antioxydants les plus connus sont le  $\beta$ -carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E) ainsi que les composés phénoliques. En effet, les propriétés antioxydantes sont attribuées en partie, à la capacité de ces composés naturels à piéger les radicaux libres tels que les radicaux hydroxyles ( $\text{OH}\cdot$ ) et superoxydes ( $\text{O}_2\cdot$ ) [205]. Les antioxydants sont définis comme étant des composés réducteurs ou inhibiteurs des oxydants par l'inhibition de l'initiation ou de la propagation de la chaîne des réactions d'oxydation. Ils peuvent aussi se mêler dans le processus d'oxydation par réaction avec les radicaux libres, chélation des métaux catalyseurs et encore par l'intervention comme étant un délateur d'oxygène. Dans ce cadre, notre étude s'est intéressée à l'évaluation des activités antioxydantes des molécules synthétisées en vue de leur valorisation en tant qu'antioxydants par deux méthodes différentes DPPH et FRAP.

### **II.2. Définition du stress oxydatif**

Le stress oxydatif est le déséquilibre entre la production des radicaux libres, et la capacité du corps à les neutraliser. Il correspond à une perturbation du statut oxydatif intracellulaire, ce qui rend la cellule incapable de réparer les dommages oxydatifs [206].

Le stress oxydant résulte du déséquilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydants, au profit des premiers. Il est impliqué dans de nombreuses pathologies, comme cause ou conséquence. Bien que la relation entre le stress oxydatif et les maladies demeure imprécise, les radicaux libres sont produits en plus grandes quantités lors de certaines maladies dégénératives. Pour renforcer le système antioxydant spontané qui peut être défaillant dans certaines conditions, une supplémentation en molécules antioxydantes est nécessaire. En effet, il devient indispensable d'intensifier l'effort de recherche pour développer de nouveaux médicaments ayant une capacité antioxydante importante.

#### **II.2.1. Les radicaux libres**

Les radicaux libres, souvent appelé espèces réactives de l'oxygène, sont des molécules ou des atomes extrêmement réactifs avec un ou plusieurs électrons non appariés. Elle inclut les radicaux libres de

l'oxygène proprement dit, mais aussi certains dérivés oxygénés réactifs non radicalaires dont la toxicité est importante tel peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), peroxydinitrite (ONOO<sup>-</sup>)<sup>[207]</sup>.

### II.2.2. Les conséquences du stress oxydant

Le déséquilibre entre la production des radicaux libres, et la capacité du corps à les neutraliser provoque des lésions directes des molécules biologiques, tel que l'oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides et des glucides. Le stress oxydant, peut être la cause principale de plusieurs maladies tel le cancer, la cataracte, la sclérose latérale amyotrophique, le syndrome de détresse respiratoire aigu, le vieillissement accéléré, le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires, la maladie de Parkinson, les inflammations gastro-intestinales, les ulcères<sup>[208]</sup>.

### II.2.3. Les antioxydants

Un antioxydant est défini comme étant toute substance qui peut retarder ou empêcher l'oxydation des substrats biologiques. Ce sont des composés qui réagissent avec les radicaux libres et les rendent ainsi inoffensifs<sup>[209]</sup>.

## II.3. Matériel et méthodes

Les produits testés sont des dérivés de la 3-phénylquinoxaline-2-one qui ont été synthétisés au laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique de la Faculté des Sciences-Rabat, (voir le chapitre II, partie I). (Figure 117).

### II.3.1. DPPH

Le rapport DPPH•/antioxydant doit être adapté à la stœchiométrie du composé (nombre de radicaux réduits par molécule d'antioxydant) et le DPPH• doit être en excès. Ce test, largement utilisé, est rapide et facile à réaliser; il permet donc de comparer un grand nombre de composés. De plus, les conditions utilisées (solvants organiques, faible température) évitent l'antioxydation des molécules testées.

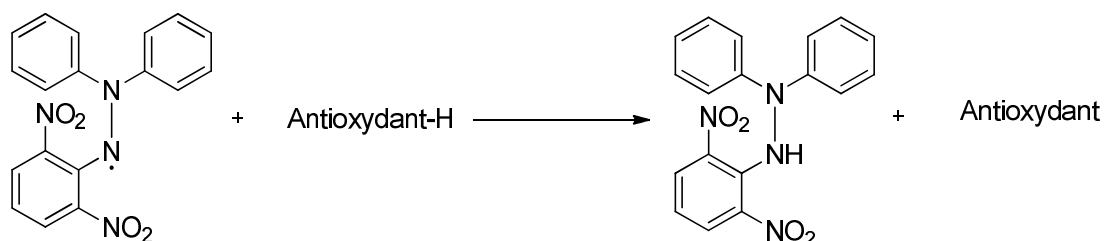


Schéma 163.

La capacité des produits testés à réduire les radicaux libres fournis par le 2,2'-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) est déterminée selon la méthode de **Sahin et al.**,<sup>[210]</sup>. Ces radicaux libres de couleur violette présente une absorption maximale à 517 nm et passe au jaune lorsqu'ils sont réduits par

un capteur de radicaux, ce qui conduit ainsi à une diminution de l'absorbance. Après plusieurs essais préliminaires, des gammes de concentration des produits à testés et des contrôle positifs (Quercétine, Butylhydroxytoluène (BHT)) ont été préparées dans le méthanol. 50µl de chaque concentration ou du méthanol (contrôle négatif) a été ajouté à 2 ml d'une solution DPPH préparée également dans le méthanol à raison de (60 µM). Après homogénéisation, Le mélange a été incubé à l'obscurité pendant 20 min à température ambiante en triplicata. La baisse d'absorption du DPPH dans la solution a été mesurée à 517 nm puis convertie en pourcentage de réduction du DPPH selon l'équation suivante :

$$I\% = (A_{\text{blanc}} - A_{\text{échantillon}}) / A_{\text{blanc}}$$

La concentration responsable de 50% d'inhibition des radicaux DPPH (IC<sub>50</sub>) est déterminée à partir du graphique représentant le pourcentage d'inhibition du DPPH en fonction des concentrations des extraits et des antioxydants de référence [211].

### II.3.2. FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Parameter)

Ce test est basé sur le principe de réduction du Fe<sub>3</sub><sup>+</sup> présent dans le complexe Ferricyanure de potassium (K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>) en Fe<sub>2</sub><sup>+</sup>. La capacité réductrice des échantillons testés est déterminée selon la méthode d'Oyaizu [212]. Différentes concentrations des produits étudiés et des contrôle positifs (Quercétine ; Butylhydroxytoluène (BHT)) ont été préparées dans le méthanol, puis 0.2 ml de chaque concentration a été mélangé avec 2.5 ml d'une solution tampon phosphate 0.2 M (pH 6.6) et 2.5ml d'une solution de ferricyanure de potassium K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> à 1%. Le mélange a été incubé à 50°C pendant 20min, puis 2.5 ml d'acide trichloroacétique à 10% est ajouté pour stopper la réaction. Les tubes sont ensuite centrifugés à 3000rpm pendant 10min. Le surnageant (2,5 ml) a été mélangé à 2,5 ml d'eau distillée et 0,5 ml de chlorure de fer (FeCl<sub>3</sub>) à 0,1%. L'absorbance est mesurée à 700 nm contre un blanc semblablement préparé, en remplaçant le produit par du methanol qui permet de calibrer le spectrophotomètre. Le test a été réalisé en triplicata et la concentration responsable de 50% de son inhibition (IC<sub>50</sub>) a été calculée.

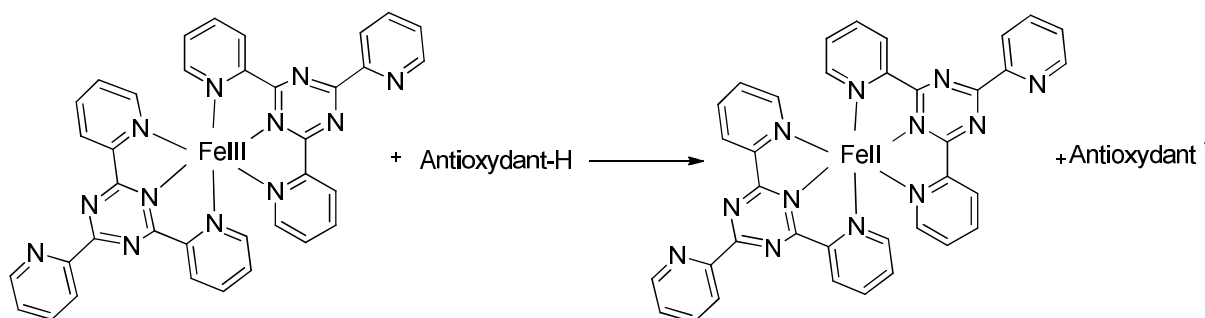


Schéma 164.

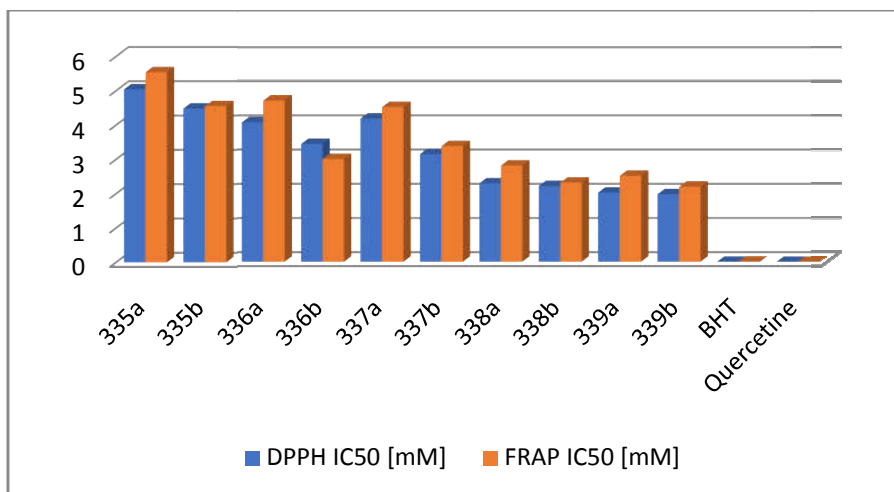
## II.4. Résultats

L'effet antioxydant des produits étudiés a été évalué à l'aide du test DPPH et le test FRAP. Ainsi, selon les résultats de notre étude (tableau 26),

Nous pouvons noter que chaque produit étudié (figure 117) a une faible capacité de neutralisation des radicaux libres et un faible pouvoir réducteur des ions  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$  par rapport au BHT utilisé comme produit de référence. En effet, la concentration requise pour réduire les 50% de radical DPPH ( $IC_{50}$ ) est de  $5.05 \pm 0.11$  pour **335a**,  $4.49 \pm 0.24$  pour **335b**,  $4.08 \pm 0.09$  pour **336a**,  $3.01 \pm 0.23$  pour **336b**,  $4.19 \pm 0.09$  pour **337a**,  $3.15 \pm 0.06$  pour **337b**,  $2.30 \pm 0.02$  pour **338a**,  $2.12 \pm 0.02$  pour **338b**,  $2.03 \pm 0.08$  pour **339a** et  $1.98 \pm 0.03$  pour **339b** (tableau 29). Au contraire, la concentration requise pour réduire 50% de  $Fe^{3+}$  est de  $5.55 \pm 0.21$  pour **335a**,  $4.56 \pm 0.00$  pour **335b**,  $4.72 \pm 0.11$  pour **336a**,  $3.21 \pm 0.16$  pour **336b**,  $4.23 \pm 0.00$  pour **337a**,  $3.39 \pm 0.09$  pour **337b**,  $2.82 \pm 0.01$  pour **338a**,  $2.32 \pm 0.03$  pour **338b**,  $2.52 \pm 0.04$  pour **339a** et  $2.20 \pm 0.07$  pour **339b**, par rapport à la molécule de référence (BHT).

Tableau 29. Activité d'élimination des radicaux libres et pouvoir réducteur des ions  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$ .

Produits synthétisés	DPPH $IC_{50}$ [mM]	FRAP $IC_{50}$ [mM]
<b>335a</b>	$5.05 \pm 0.11$	$5.55 \pm 0.21$
<b>335b</b>	$4.49 \pm 0.24$	$4.56 \pm 0.00$
<b>336a</b>	$4.08 \pm 0.09$	$4.72 \pm 0.11$
<b>336b</b>	$3.01 \pm 0.23$	$3.21 \pm 0.16$
<b>337a</b>	$4.19 \pm 0.09$	$4.23 \pm 0.00$
<b>337b</b>	$3.15 \pm 0.06$	$3.39 \pm 0.09$
<b>338a</b>	$2.30 \pm 0.02$	$2.82 \pm 0.01$
<b>338b</b>	$2.12 \pm 0.02$	$2.32 \pm 0.03$
<b>339a</b>	$2.03 \pm 0.08$	$2.52 \pm 0.04$
<b>339b</b>	$1.98 \pm 0.03$	$2.20 \pm 0.07$
BHT	$4.20 \text{ E-}3 \pm 0.02$	$7.02 \text{ E-}3 \pm 0.02$
Quercitrine	$1.29 \text{ E-}3 \pm 0.01$	$2.06 \text{ E-}3 \pm 0.01$



**.Figure 119.DPPH et FRAP activité.**

## II.5. Discussion

D'après les résultats obtenus, Il est clair que tous les composés ont une capacitéantioxydante inférieure par rapport aux antioxydants standards (BHT et QUERCETINE), c'est bon résultat par rapporte aux autres études.

Nos résultats montrent que les produits (**338a**, **338b**,**339a** et **339b**) représententle pouvoir réducteur le plus fort ( $2.30 \pm 0.02$ ,  $2.12 \pm 0.02$ ,  $2.03 \pm 0.08$  et  $1.98 \pm 0.03$  Mm pour le test DPPH et  $2.82 \pm 0.01$ ,  $3.32 \pm 0.03$ ,  $2.52 \pm 0.04$  et  $2.20 \pm 0.07$ Mm pour le test FRAP), puis les produits ( **336b**, et **337b**) avec un pouvoir réducteur ( $3.01 \pm 0.23$  et $3.15 \pm 0.06$ Mm pour le test DPPH et  $3.21 \pm 0.16$  et $3.39 \pm 0.09$ Mm pour le test FRAP).

Cesrésultats permettent de confirmer queles produitsO-alkylés présentent le pouvoir reducteur le plus fort par rapport aux produitsN-alkylés

Les valeurs d'IC50 des produits testés par les deux méthodes DPPH et FRAP sont proches mais la première méthode reste fiable.

## **B. ETUDE DE LA TOXICITE AIGUË ET ANTI-TYROSINASE (LA SERIE II)**

### III. Etude de la toxicité aiguë

L'efficacité d'une molécule dans le domaine pharmacologique n'est pas suffisante pour motiver son éventuelle utilisation dans le domaine médicale. En effet, en plus de l'effet biologique, la substance ne doit pas produire, d'effets toxiques ou néfastes pour l'organisme.

La toxicité d'une molécule peut être évaluée soit par l'étude de sa toxicité aiguë : une seule administration ou bien par l'étude de sa toxicité chronique: administration répétée de la substance. Toutefois l'étude de la toxicité aiguë reste le jalon indispensable dans toute étude toxicologique.

L'étude de la toxicité aiguë permet de déterminer la dose létale de 50% des animaux d'expérience ( $DL_{50}$ ) (OCDE). Les tests de toxicité peuvent être réalisés sur plusieurs espèces animales, mais ce sont généralement les rongeurs en particulier les rats et les souris qui sont le plus souvent utilisés. La  $DL_{50}$  peut être déterminée par diverses voies d'administration, la plus courante étant les deux voies, orale et intra-péritonéale.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à tester la toxicité aiguë, des produits synthétisés par voie orale car c'est la voie usuelle impliquée dans les conditions normales pour l'Homme. Les essais ont été effectués chez la souris selon la méthode décrite dans le guideline de l'OCDE423.

### **III.1. Toxicité aiguë**

La toxicité aiguë est induite par une exposition ponctuelle à une dose importante de pesticide susceptible d'entraîner des effets immédiats ou rapprochés tels que la manipulation des produits non dilués (ORSB, 2001). La toxicité aiguë des substances chimiques est évaluée à l'aide de tests réglementaires réalisés sur des animaux de laboratoire. La notion retenue est celle de la dose létale 50 ( $DL_{50}$ ) correspondant à la quantité de matière active qui, administrée en une seule fois, par ingestion, inhalation ou voie cutanée, entraîne la mort de 50% des animaux traités. Les principales connaissances sur les effets aigus des pesticides chez l'homme sont issues d'observations rapportées en milieu professionnel et des cas d'intoxications documentés par les centres antipoison (ORSB, 2001). L'exposition professionnelle se fait essentiellement par voie cutanée et respiratoire tandis que la voie orale concernerait davantage la population générale par ingestion accidentelle ou intentionnelle de pesticides. D'après le réseau de toxivigilance agricole, les produits les plus souvent incriminés sont par ordre décroissant les insecticides, les fongicides et les herbicides. Les troubles observés concernent les muqueuses et la peau dans 40% des cas. Enfin, les intoxications massives entraînant hospitalisation ou les décès qui peuvent être facilement repérées lorsque les manifestations biochimiques sont plus difficilement identifiables.

### **III.2. Toxicité chronique**

La toxicité chronique est induite par une exposition prolongée à de petites quantités des substances incriminées et à leur accumulation dans l'organisme pouvant dépasser le seuil de concentration toxique (ORSB, 2001). L'étude de la toxicité chronique est complexe car de nombreux paramètres sont à considérer. Bien souvent, le décalage entre l'exposition et la découverte d'une anomalie rend délicat l'établissement de la causalité. Cette toxicité est évaluée de façon normalisée par expérimentation sur des

animaux de laboratoire. L'ensemble des tests réalisés permettent de fixer la dose journalière admissible (DJA). Les maladies potentiellement liées aux expositions à long terme aux pesticides sont essentiellement étudiées dans les populations professionnellement exposées.

### **III.3. Matériel et méthodes**

#### **III.3.1. Animaux**

Dans le but de réaliser une étude de la toxicité aiguë de certains produits préparés, nous avons utilisé des souris suisses dont les poids étaient compris entre 20 et 30 g. Ces animaux ont été élevés au Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Tous les animaux étaient logés dans des cages collectives à température contrôlée ( $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ), humidité relative (40 et 70%), et des chambres éclairées artificiellement sur un cycle de 12h de lumière/12h d'obscurité avec le libre accès à l'eau et à la nourriture. L'utilisation des animaux a été effectuée conformément aux directives d'utilisation des animaux de laboratoire<sup>[213]</sup>.

#### **III.3.2. Méthodologie**

Cette étude a été réalisée conformément aux directives de l'OCDE<sub>423</sub><sup>[214]</sup>. Les souris, femelles et en bonne santé sont à jeun avec accès à l'eau pendant 3 à 6h avant l'administration des produits. Les animaux ont été répartis en plusieurs groupes. Le premier groupe (groupe témoin) a reçu une solution aqueuse de gomme arabique VO (10%). Les autres groupes sont chacun traités avec l'un des produits testés aux doses 300 et 2000 mg/kg. Pour chaque dose, le test est effectué deux fois pour s'assurer du résultat obtenu. La dose létale à 50% (DL50) a été estimée selon la méthode décrite dans les Lignes directrices de l'OCDE 423.

Immédiatement après l'administration orale des molécules testées et durant les 4 heures qui suivent, les souris sont observées pour noter tout signe anormal ou changement du comportement. De même, un suivi de 14 jours est assuré pour chaque lot et durant lequel sont notés les paramètres suivants:

- Le nombre des décès dans chaque lot en précisant le moment du décès.
- Le poids corporel des animaux est pesé quotidiennement pour déterminer l'évolution du poids corporel.
- Le comportement de la souris et les signes de toxicité (vomissements, piloérection, activité motrice, crampes).

### III.4. Résultats et discussion

Durant les 14 jours qui suivent l'administration orale des produits N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, N<sub>4</sub>, N<sub>6</sub>, N<sub>7</sub>, N<sub>8</sub>, N<sub>9</sub> et N<sub>10</sub> figure 120 aux doses de 300 et 2000 mg/kg, aucun décès n'a été enregistré chez les souris traitées et leurs comportements sont restés normaux et comparables à ceux des souris témoins. Par conséquent, tous ces produits n'ont pas d'effets toxiques chez la souris aux doses étudiées. Par ailleurs, le poids des souris n'a pas subi de modification significative pendant toute la période d'observation et ne montre aucune différence remarquable par rapport aux souris témoins. Ce qui nous permet de déduire, l'absence de signes de toxicité des produits testés et la tolérance de ces produits chez la souris. Ces observations nous permettent de conclure que la dose létale 50% (DL<sub>50</sub>) des produits de synthèse étudiés est supérieure à 5000 mg/kg. Ce qui implique que les produits testés peuvent être classés dans la catégorie V (OCDE, 423)

### III.5. Produits testés

Les produits testés sont des dérivés de la 3-phénylquinoxaline-2-one qui ont été synthétisés au laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique de la Faculté des Sciences-Rabat, (voir le chapitre III, partie I).

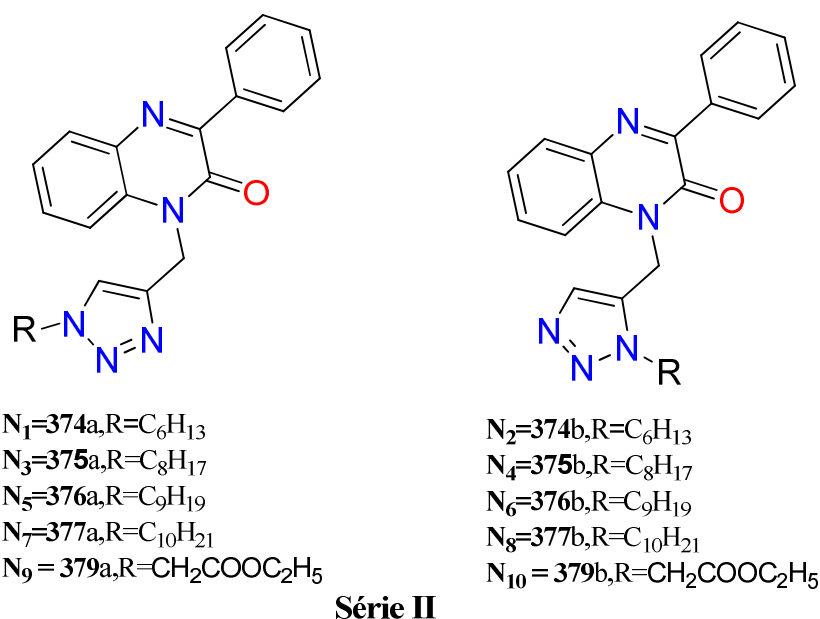


Figure 120. Structures des molécules testées (la série II)

## IV. Evaluation de l'effet anti-tyrosinase des produits synthétisés

Au cours des dernières décennies, les inhibiteurs de la tyrosinase ont été une grande préoccupation uniquement en raison du rôle clé de la tyrosinase dans la mélanogenèse des mammifères et le brunissement enzymatique des fruits ou des champignons. La mélanogenèse a été définie comme l'ensemble du processus conduisant à la formation de pigments macro-moléculaires noirs, c'est-à-dire la

mélanine. La mélanine est formée par une combinaison de réactions catalysées enzymatiquement et chimiques<sup>[215]</sup>.

Ces phénomènes ont encouragé les chercheurs à rechercher des nouveaux inhibiteurs puissants de la tyrosinase afin de les utiliser dans les aliments et les produits cosmétiques.

#### **IV.1. Matériel et méthodes**

Les produits testés sont des dérivés de la 3-phénylquinoxaline-2-one qui ont été synthétisés au laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique de la Faculté des Sciences-Rabat, (voir le chapitre III, partie I). (Figure 120).

La capacité inhibitrice de la tyrosinase est déterminée selon la méthode décrite par **Batubara et al**<sup>[216]</sup>. Les produits ont été solubilisés dans le méthanol à différentes concentrations, par la suite 25 µL de chaque échantillon est ajouté à 100 µL d'une solution de tyrosinase préparée dans du tampon phosphate. Après 10 minutes d'incubation à 37°C, 300 µL de substrats (L-DOPA, 5 mM) sont ajoutés. Après 30 min d'incubation à 37°C, l'absorbance est mesurée à 510 nm. Le pourcentage d'inhibition de la tyrosinase a été calculé et l'IC<sub>50</sub> est déterminée. La quercétine a été utilisée comme témoin positif.

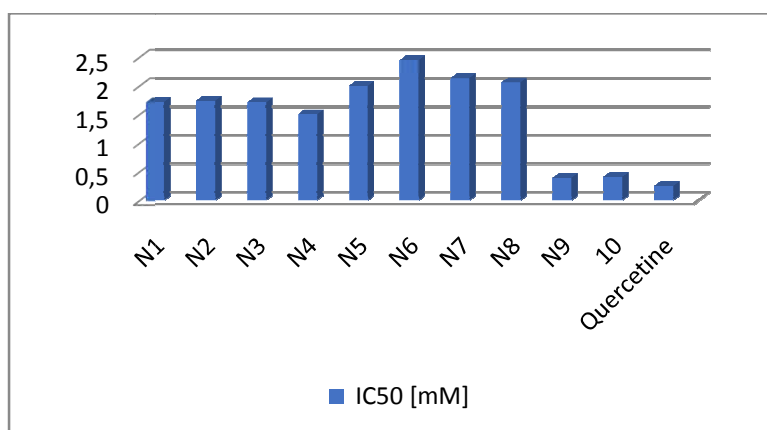
#### **IV.2. Résultats et discussion**

L'étude de l'activité anti tyrosinase des molécules testées a montré que les molécules N1 jusqu'à N10 sont dotés d'un pouvoir anti tyrosinase modéré. En effet, leurs IC<sub>50</sub> varient entre 1,10 et 2,46 Mm ce qui est largement supérieure à celle de Quercetine utilisé comme référence dont la valeur est de l'ordre de 0,25 Mm. Par contre, pour les deux autres molécules N9 et N10, les valeurs de IC<sub>50</sub> varient entre 0,39 Mm et 0,41 Mm, proches à celle de la référence.

Il convient d'attirer l'attention sur le fait que ces résultats sont obtenus in vitro seulement. Leur intérêt réside dans le fait qu'ils permettent ainsi de rechercher directement l'activité anti tyrosinase de ces composés in vivo pour corréler les résultats observés dans les deux cas.

**Tableau 30. Pouvoir des produits testés à inhiber la tyrosinase**

Référence de produit	IC <sub>50</sub> [Mm]
374a=N1	1.37±0.08
374b=N2	1.75±0.07
375a=N3	1.72±0.04
375b=N4	1.10±0.21
376a=N5	2.01±0.03
376b=N6	2.46±0.03
377a=N7	2.15±0.01
377b=N8	2.07±0.32
379a=N9	0.39±0.01
379b=N10	0.41±0.09
Quercetine	0.25±0.55



**Figure 121. Résultats de l'activité antityrosinase**

## V. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons évalué, le pouvoir antibactérien, antioxydant, antityrosinase ainsi que la toxicité de certains composés synthétisés dans les chapitres II et III de la partie I. Nous avons déterminé les concentrations minimales inhibitrices des dix composés dérivés de la 3-phénylquinoxalin-2-one (*N*-alkylés et *O*-alkylés) contre différents micro-dilution de Gram positif et négatifs. Les dix produits ont montré une activité modérée vis-à-vis des souches bactériennes étudiées, notamment les deux composés **339a** et **339b**, qui ont donné des concentrations inhibitrices significatives sur les souches utilisées.

En parallèle, nous avons réalisé une étude de toxicité aiguë afin de prévoir les dangers pour l'Homme en cas d'une exposition massive et nous avons étudié l'effet anti-tyrosinase de dix autres composés dérivés

de la 3-phénylquinoxali-2-one associés à des triazoles, synthétisés par cycloaddition 1,3 dipolaire (chapitre III de la partie 1). Nous avons, donc, prouvé que les produits testés ne présentent aucune toxicité aiguë par voie orale chez les souris et ils ont un effet anti-tyrosinase, la meilleure activité anti-tyrosinase est attribuée aux composés **N9** et **N10**.

**Chapitre II: Etude du pouvoir inhibiteur de corrosion de la  
1-nonyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one.**

## **I. Etude du pouvoir inhibiteur de corrosion**

### **I.1. Introduction**

La corrosion est une dégradation chimique d'un matériau et l'altération de ses propriétés physiques (notamment mécaniques) sous l'influence du milieu environnant. Ce phénomène est influencé par la nature et la charge de surface sur le métal, le type d'électrolyte agressif et la structure chimique de l'inhibiteur. Les inhibiteurs d'acides les plus connus sont les composés organiques contenant des atomes d'azote, de soufre, de phosphore et d'oxygène. L'adsorption de ces composés dépend de la structure électronique des molécules inhibitrices, du facteur stérique, de l'aromaticité et la densité électronique dans le site du donneur, de la présence du groupe fonctionnel, de la surface moléculaire, du poids moléculaire de la molécule, de la température et du potentiel électrochimique à l'interface métal/solution [217-218].

### **I.2. Généralités sur l'utilisation des inhibiteurs de corrosion**

#### **I.2.1. Définition**

Un inhibiteur de corrosion est « une substance chimique qui, ajoutée à faible concentration au milieu corrosif, ralentit ou stoppe le processus de corrosion d'un métal placé au contact de ce milieu » [219].

Les types de corrosion Selon la nature du système étudié (matériau/milieu) se définit le type de corrosion qui se développe lors de l'attaque du matériau par le milieu hostile. Sur le plan thermodynamique, la corrosion est traduite par un décroissement d'énergie libre, de ce fait, elle s'effectue spontanément. Ainsi, nous distinguons plusieurs types de corrosion:

**Corrosion chimique:** ce type de corrosion ne fait pas intervenir le passage d'un courant électrique. Elle se produit en absence d'électrolytes et le plus souvent, à température élevée, sans échange d'électrons entre un métal et un oxydant.

**Corrosion électrochimique:** Elle se produit en présence d'un électrolyte par transfert d'électrons entre deux sites du métal, anodiques et cathodiques. Ce type de corrosion est responsable des plus grandes pertes de métaux.

La corrosion électrochimique est donc un phénomène d'oxydo-réduction qui se produit lorsque le métal est en contact de l'électrolyte. A l'anode, il y a oxydation des atomes métalliques avec formation de cations (dissolution). A la cathode, il y a réduction de l'oxydant dissous dans la solution. En milieu acide, la réaction cathodique est une réaction de réduction des ions hydrogène et de l'oxygène dissous dans l'électrolyte.

Corrosion bactérienne (biologique) : C'est l'attaque bactérienne des métaux en particulier dans les canalisations enterrées. Le mécanisme du monde de corrosion peut être de type chimique par production de substances corrosives telles que  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NH}_3$  ou d'un acide organique.

## I.2.2. Classement selon la nature de l'inhibiteur

### Les inhibiteurs minéraux

Les molécules minérales sont utilisées le plus souvent en milieu proche de la neutralité, voire en milieu alcalin et plus rarement en milieu acide. Les produits se dissocient en solution et ce sont souvent leurs produits de dissociation qui assurent les phénomènes d'inhibition (anions et cations). Les cations inhibiteurs sont essentiellement  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Zn}^{2+}$  et ceux qui forment des sels insolubles avec certains anions tels que l'hydroxyle ( $\text{OH}^-$ ). Les principaux anions inhibiteurs sont les oxoanions de type  $\text{XO}_4^{n-}$  tels que les chromates, les molybdates, les phosphates, les silicates<sup>[220]</sup>.

### Les inhibiteurs organiques

Les molécules organiques sont destinées à un développement plus que certain en tant qu'inhibiteurs de corrosion leur utilisation est actuellement préférée à celle des inhibiteurs inorganiques pour des raisons d'écotoxicité essentiellement. L'action inhibitrice de ces composés organiques est liée à la formation (par adsorption) d'une barrière plus ou moins continue, mais d'épaisseur finie, 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, imidazoles, triazoles...), l'oxygène (alcools acétyléniques, carboxylates, oxadiazoles...), le soufre (dérivé de la thiourée, mercaptans, sulfoxydes, thiazoles...) ou le phosphore (phosphonates). L'une des limitations dans l'utilisation de ces produits peut être l'élévation de la température, les molécules organiques étant souvent instables à haute température<sup>[221]</sup>.

## I.2.3. Les Méthodes d'évaluation de la corrosion

### a. Méthode pondérale «La gravimétrie»

C'est une méthode ancienne, cette méthode d'analyse quantitative a pour but d'obtenir une séparation quantitative qui constitue une mesure directe de la vitesse moyenne de corrosion. Cependant, sa reproductibilité n'est pas toujours appréciable ; car son emploi impose les conditions d'une dissolution générale et l'absence de la formation d'une couche épaisse au cours de la corrosion ou de son inhibition ; ce qui peut en limiter l'emploi. Sa mise en œuvre est relativement simple et ne nécessite pas un appareillage compliqué. Cependant, cette méthode ne permet pas l'approche des mécanismes mis en jeu

lors de la corrosion <sup>[222]</sup>. Elle consiste à mesurer la perte de masse  $\Delta m$  des échantillons de surface  $S$  pendant le temps  $t$  d'immersion de l'échantillon dans une solution corrosive. La vitesse de corrosion est donnée par la relation :

$$W = \Delta m / S.t$$

$\Delta m$  : la perte de masse exprimée en mg ;

$t$  : le temps de l'immersion en heure ;

$S$  : surface de l'échantillon en  $\text{cm}^2$ ;

## b. Méthodes électrochimiques

Les méthodes électrochimiques permettent la caractérisation de l'interface métal/électrolyte. On peut classer ces méthodes selon deux principales catégories : Méthodes stationnaires et transitoires.

### ✚ Méthodes stationnaires (courbes de polarisation):

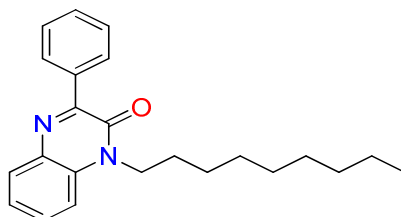
Cette méthode permet l'accès à la cinétique régissant les processus interfacial métal-solution. Le tracé des courbes de polarisation de l'interface métal-solution est une caractéristique fondamentale de la cinétique électrochimique et ne rend compte que de l'étape la plus lente du processus global à l'interface métal-solution. Ces courbes permettent de déterminer d'une façon précise les paramètres électrochimiques du métal-solution; parmi les caractéristiques de ces courbes <sup>[223]</sup>, nous citons. La vitesse instantanée de corrosion ( $I_{\text{corr}}$ ), le potentiel de corrosion ( $E_{\text{corr}}$ ), les pentes de Tafel ( $b$ ) et les courants limites de diffusion.

### ✚ Technique de la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)

L'EIS permet en particulier de déterminer le mode d'action du produit. L'analyse des spectres d'impédance dans le plan de Nyquist  $Z$  pour différentes concentrations en inhibiteurs met bien en évidence la formation d'une couche protectrice. Il existe plusieurs façons d'exprimer l'efficacité inhibitrice, l'expression la plus courante est donnée par l'équation (2):  $E$  : Efficacité inhibitrice;  $R$ : Résistance de transfert de charge en absence d'inhibiteur;  $R_i$ : Résistance de transfert de charge en présence d'inhibiteur.

### I.3. Matériel et méthode

#### I.3.1. Inhibiteurs testés



**Figure 122. Illustre le produit organique testé (inhibiteur) contre la corrosion de l'alliage acier au carbone dans le milieu HCl 1M.**

#### I.3.2. Préparation des électrodes et de la solution d'essai

Les solutions corrosives ont été préparées par dilution de réactif analytique à 37% de HCl avec de l'eau bidistillée. Les concentrations testées varient entre  $10^{-4}$  à  $5 \cdot 10^{-3}$  mM. L'électrode d'acier contient ce qui suit : 0.36% C, 0.66% Mn, 0.27% Si, 0.02% S, 0.015% P, 0.21% Cr, 0.02% Mo, 0.22% Cu, 0.06% Al et le reste de fer. La surface de travail de  $1 \text{ cm}^2$  a ensuite été polie avec du papier abrasif de grains de 100 à 1500, nettoyé avec de l'eau distillée et séchée à l'air chaud.

#### I.3.3. Expériences électrochimiques

Les effets de tous les inhibiteurs étudiés sur la corrosion de l'acier au carbone ont été étudiés à l'aide de techniques électrochimiques: la spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE) et la polarisation potentiodynamique (PDP), dans une solution de concentrations de  $10^{-4}$  à  $5 \cdot 10^{-3}$  mM. L'expérience électrochimique a été effectuée dans une cellule électrolytique à trois électrodes constituée d'une électrode de platine en tant que contre-électrode, une électrode à calomel saturé comme électrode de référence et l'acier au carbone comme électrode de travail avec une surface exposée de  $1 \text{ cm}^2$ . L'échantillon d'acier au carbone a été immergé dans une solution d'essai pendant 30 minutes jusqu'à l'obtention du potentiel d'équilibre en utilisant un potentiostat de type PGZ100. Les mesures SIE ont été effectuées avec un intervalle de fréquence de 100 KHz à 10 mHz et une amplitude de 10 mV avec 10 points par déc. Les courbes de polarisation ont été enregistrées par polarisation avec une vitesse de balayage de  $2 \text{ mV/s}$ .

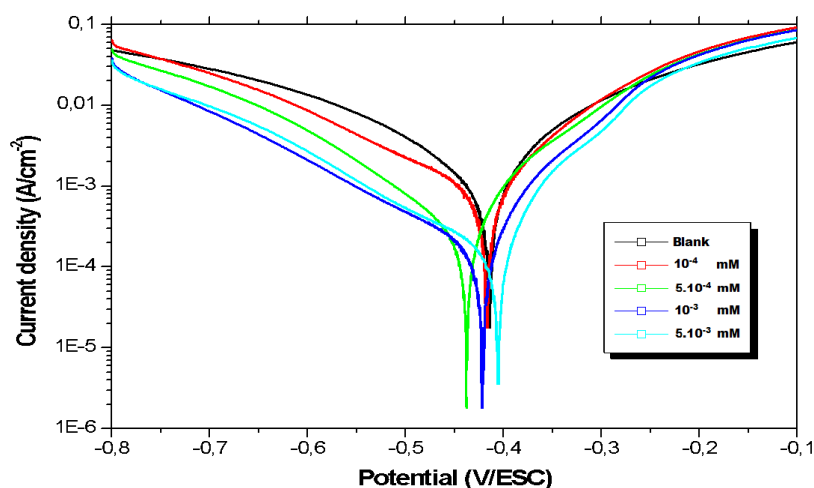
#### I.3.4. Résultat et discussion

##### ✚ Les courbes de polarisation potentiodynamique

Les courbes de polarisation en absence et en présence de composé, à différentes concentrations entre  $10^{-4}$  et  $5 \cdot 10^{-3}$  mM, en milieu HCl à  $38^\circ\text{C}$  sont reportées sur la (figure 123). Les paramètres électrochimiques extrapolés à partir des courbes sont présentés au tableau 31. Les données de (figure 123) indiquent que le courant de corrosion ( $i_{\text{corr}}$ ) diminue avec l'augmentation de concentration du composé de

**317f**, indiquant que le composé testé joue un rôle important dans l'inhibition de la corrosion de l'acier au carbone C38 dans l'acide chlorhydrique 1 M.

Il convient également de noter que l'efficacité de l'inhibition augmente avec l'augmentation de la concentration en inhibiteur, qui atteint une valeur élevée de 83.5% pour la concentration à  $5.10^{-3}$  mM de **317f**. Le résultat révèle que la classification de l'efficacité d'inhibition de dérivé de la 3-phénylquinoxalin-2(1H)-one est la diminution de pente anodique avec la pente cathodique du Tafel après l'ajout d'inhibiteur implique que le inhibiteur retardent le mécanisme anodique ainsi que les réactions de dégagement d'hydrogène. On peut conclure alors que le dérivé de la 3-phénylquinoxalin-2(1H)-one peut être défini comme inhibiteur de type mixte <sup>[224]</sup>. L'inhibition de la corrosion de l'acier C38 dans l'HCl 1M peut être élucidée en termes d'adsorption sur la surface du métal.



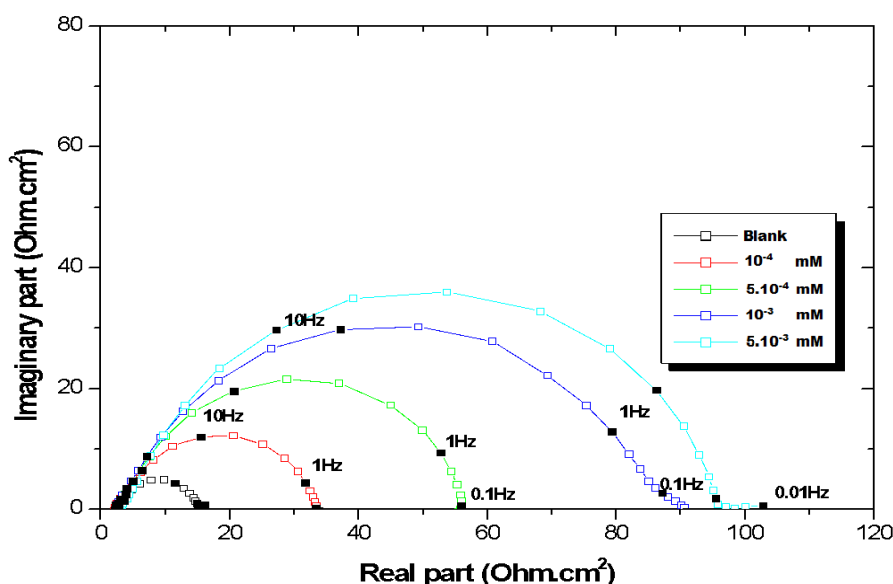
**Figure 123.** La courbe de polarisation potentiométrique pour l'acier C38 en absence et en présence de différentes concentrations d'inhibiteurs étudiés **317f**.

**Tableau 31.** Paramètres électrochimiques de polarisation Tafel de composé **317f** à différentes concentrations vis-à-vis de la corrosion d'acier C38 dans HCl 1M.

C (mM)	$E_{corr}$ (mV/SEC)	$i_{corr}$ ( $\mu$ A/cm <sup>2</sup> )	$-b_c$ (mV/dec)	$b_a$ (mV/dec)	E %
0	-419	879,6	148,0	92,5	
$10^{-4}$	-438	764,2	177,9	98,8	43,12
$5.10^{-4}$	-417	240,6	119,2	68,1	72,65
$10^{-3}$	-422	162,6	167,9	62,9	81,51
$5.10^{-3}$	-406	149,1	170,8	54	83,05

### La spectroscopie d'impédance électrochimique:

Concernant les mesures d'impédance électrochimique, la (figure124) représente le diagramme de Nyquist de l'acier C38 dans une solution HCl 1M, sans et avec addition de l'inhibiteur à différentes concentrations. Ce diagramme est obtenu après 30min d'immersion au potentiel de corrosion naturel. Dans la (figure124), un seul demi-cercle est observé ce qui indique le transfert de charge du processus de corrosion. La couche de surface augmente avec l'augmentation du diamètre du demi-cercle. Le spectre d'impédance est en dépression et non en demi-cercle idéal. Ce fait observable correspond souvent à une hétérogénéité de surface [225].



**Figure 124.** Courbes de Nyquist après immersion de l'acier C38 dans HCl 1M en présence de différentes concentrations de composé 317f

L'efficacité inhibitrice de l'acier est calculée à partir de la résistance de transfert de charge selon l'équation suivante:

$$E(\%) = \frac{(R - R_{inh})}{R} \times 100$$

Les  $R$  et  $R_{inh}$  sont les valeurs de résistance de transfert de charge sans et avec inhibiteur respectivement. Les valeurs  $E\%$  obtenues sont également présentées dans le tableau 32

**Tableau 32. Paramètres électrochimiques de l'impédance de composé 317f à différentes concentrations vis-à-vis de la corrosion d'acier C38 dans HCl 1M.**

C (mM)	$R_s$ ( $\Omega \cdot \text{cm}^2$ )	$R_{ct}$ ( $\Omega \cdot \text{cm}^2$ )	$C_{dl}$ ( $\mu\text{F} \cdot \text{cm}^{-2}$ )	E %
0	2,73	12,51	804,03	-
$10^{-4}$	2,344	32,05	784,4	40,97
$5 \cdot 10^{-4}$	3,043	53,81	467,2	76,75
$10^{-3}$	2,562	83,96	299,4	85,10
$5 \cdot 10^{-3}$	3,857	92,42	230,5	86,46

La valeur E (%) augmente à mesure que la concentration de l'inhibiteur augmente, exactement comme prévu, et elle est présentée dans le tableau 32. Il est également évident à partir des résultats représentés dans le tableau 32 que la valeur de  $R_{ct}$  augmente alors que la valeur de  $C_{dl}$  diminue en présence d'inhibiteur. Cette augmentation de  $R_{ct}$  et cette diminution de  $C_{dl}$  sont attribuées à une modification du constant diélectrique local et de l'épaisseur de la double couche électrique [226]. Il est bien connu que la capacité est l'inverse de l'épaisseur de la double couche.

Une faible valeur de capacité peut également entraîner un remplacement plus important de molécule d'eau par la molécule étudiée par adsorption à la surface de l'électrode. La molécule plus grande de l'inhibiteur peut également réduire la capacité par une augmentation de la capacité de la double couche. De plus, l'épaisseur de la couche protectrice est augmentée en augmentant la concentration en inhibiteur ce qui entraîne une diminution significative du  $C_{dl}$ . L'efficacité d'inhibition, déterminée à partir de résultats de Tafel, montre la même tendance que celles obtenues à partir d'EIS et des mesures de polarisation.

#### 1. 4. Isothermes et paramètres thermodynamiques d'adsorption

La vitesse de corrosion apparente est proportionnelle à la surface de métal non recouverte par l'inhibiteur, et le taux de recouvrement ( $\theta$ ) de la surface par les molécules de l'inhibiteur, peut, donc, être exprimé par le rapport  $E\%/100$ . Si nous supposons que l'adsorption de ces inhibiteurs suit l'isotherme d'adsorption de Langmuir, le taux de recouvrement de surface ( $\theta$ ) pour différentes concentrations, en milieu acide, est évalué par l'équation suivante :

$$\theta = (i_{\text{corr}} - i_{\text{corrinh}}) / i_{\text{corr}}$$

Avec :  $\Delta G_{\text{ads}}$  est l'énergie libre d'adsorption, C est la concentration de l'inhibiteur et A est une constante. Les valeurs du taux de recouvrement de surface ( $\theta$ ) sont représentées graphiquement selon l'isotherme d'adsorption. La courbe  $C/\theta$  en fonction de la concentration C (C : concentrations de l'inhibiteur) sont sous forme de droite (figure 125), indiquant que l'adsorption de ce inhibiteur en milieu HCl 1M se fait selon le modèle d'isotherme de Langmuir d'équation générale :

$$C/\theta = 1/k + C$$

Avec :  $\Delta G_{\text{ads}}$  est l'énergie libre d'adsorption et K une constante.

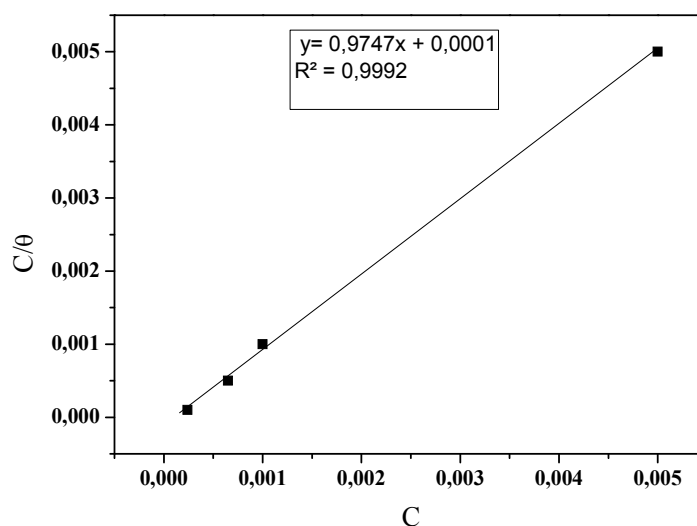
D'où :

$$K = 1/55.5 \exp(-\Delta G^\circ/RT)$$

L'isotherme de Langmuir trouvé, donne une relation linéaire entre  $C/\theta$  et  $C$  avec de pente inférieure à l'unité pour le composé étudié, (théoriquement la pente devrait être égale à 1).

Cette déviation de l'unité peut être expliquée sur la base des interactions entre les espèces adsorbées sur la surface du métal, contrairement aux hypothèses de Langmuir (la pente qui devrait être égale à 1, est due à l'adsorption idéale ; les sites d'adsorption sont équiprobables et il n'y a pas d'interaction entre les molécules de l'inhibiteur). Cela est compréhensible dans le cas des molécules organiques ayant des groupements ou des atomes polaires qui sont adsorbés sur les sites anodiques ou cathodiques de la surface métallique. De telles espèces adsorbées peuvent interagir par des répulsions ou des attractions mutuelles.

Les valeurs de l'énergie d'adsorption  $\Delta G_{\text{ads}}$  calculées à partir de l'isotherme de Langmuir sont -42.17 (kJ/mol).



**Figure 125. Isotherme d'adsorption de Langmuir d'inhibiteur 317f étudié sur la surface de l'acier à 38°C**

La valeur négative de l'énergie libre d'adsorption ( $\Delta G_{\text{ads}}$ ) indique la spontanéité du processus d'adsorption de molécule à la surface de l'acier <sup>[227]</sup>, et la stabilité de la couche formée qui est due à la forte interaction entre le molécule inhibitrice et la surface métallique.

## II. Conclusion

L'étude de l'effet inhibiteur de la 1-nonyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one vis-à-vis de la corrosion d'un acier au carbone C38 en milieu HCl 1M, nous a permis de montrer la performance de ce dernier et de tirer les conclusions suivantes :

Le produit étudié est un bon inhibiteur et son efficacité atteint une valeur maximale de  $5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ .

La courbe de polarisation montre que le composé 1-nonyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one est un inhibiteur mixte en milieu  $\text{HCl } 1 \text{ M}$ .

La valeur très négative de  $\Delta G_{\text{ads}}^{\circ}$  indique que l'adsorption de cet inhibiteur se fait spontanément sur la surface de l'acier selon une physisorption. Et l'adsorption de l'inhibiteur à la surface de l'acier se fait selon le modèle de Langmuir.

## Conclusion générale

Le présent travail a pour but, la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la quinoxaline, en utilisant comme matières premières la 3-phénylquinoxalin-2-one et la 3-(éthoxycarbonylméthylidène)-2-oxo-quinoxaline.

Les résultats obtenus ont été présentés en deux parties :

La première partie est divisée en trois chapitres :

Dans le premier chapitre consacré à une mise au point, nous avons présenté les méthodes de synthèse des dérivés de la quinoxaline. Comme matières premières, les différents auteurs ont utilisé, en particulier, les *o*-phénylènediamines qui interviennent comme réactifs binucléophiles s'en condensent avec divers réactifs électrophiles à l'instar des composés monocarbonylés,  $\alpha$ -dicarbonylés et  $\beta$ -dicarbonylés. Les réactions ont été réalisées sous chauffage conventionnelle ou sous irradiation microndes. Les dérivés de la quinoxaline ont été également préparés selon des réarrangements de 1,5-benzodiazépines, de sels hétérocycles et d'autres quinoxalines substituées en positions 2 et (ou) 3.

Les dérivés de la quinoxaline réagissent avec divers réactifs permettant d'affecter les différentes positions du système bicyclique. Enfin, la littérature met en évidence les propriétés biologiques des dérivés de la quinoxaline. Ainsi, ces composés présentent une richesse exceptionnelle tant du point de vue synthèse, réactivité que propriétés biologiques.

Dans le deuxième chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse des dérivés de la quinoxaline, en réalisant des réactions de cyclocondensation de l'*o*-phénylènediamine avec l'acide glyoxalique ou l'acétylène dicarboxylate d'éthyle. Nous avons montré que les dérivés de la quinoxaline présentent une réactivité très riche, en s'engageant dans des réactions d'alkylation, d'hydrogénation et de N,N-diméthylaminovinylation.

Nous avons montré que la 3-phényl-quinoxalin-2-one, engagée dans des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, met en jeu les atomes d'azote et d'oxygène de la fonction lactame du système bicyclique, pour conduire à un mélange de deux isomères facilement séparables par chromatographie sur gel de silice.

Par contre, la 3-(éthoxycarbonylméthylidène)-2-oxo-quinoxaline, dans les réactions d'alkylation étudiées, engage les atomes d'azote et d'oxygène de la fonction lactame ainsi que le carbone en  $\alpha$  de la fonction ester.

Il est à noter que lorsque le bromure de propargyle, est utilisé comme agent d'alkylation, il nous a été possible de préparer un composé dipropargylé sur l'atome d'azote de la fonction lactame et sur l'atome

de carbone  $\alpha$  du groupe ester. Le composé, ainsi obtenu, subit une intéressante réaction d'oxydation, pour conduire au composé conjugué correspondant.

Nous avons montré également que la 3-(éthoxycarbonylméthylidène)-2-oxoquinoxaline subit une réaction d'hydrogénation catalytique, affectant la double liaison carbone-carbone en  $\alpha$  de la fonction ester, pour conduire au quinoxalinyl acétate d'éthyle correspondant.

Enfin, la condensation du N,N-diméthylformamide diméthylacétal (DMF-DMA) avec la 3-(éthoxycarbonylméthylidène)-2-oxo-quinoxaline, a permis une diméthylaminovinylation du carbone  $\alpha$  de la fonction ester et une méthylation de l'atome d'oxygène de la fonction lactame du composé bicyclique, pour donner un dérivé quinoxaline que polyfonctionnel.

Dans le troisième chapitre, après avoir fait un rappel bibliographique sur les réactions de cycloaddition de Huisgen, ainsi que sur les cycloadditions alcyne-azide catalysées par le cuivre I, nous avons examiné les réactions decycloaddition-1,3-dipolaire, engageant la 3-phényl-1-(prop-2-yn-1-yl)quinoxalin-2(1H)-one et la 1-allyl-3-phénylquinoxalin-2(1H)-one comme dipolarophiles, et les azotures d'alkyle et les oxydes de nitrile comme dipôles

Lorsque les azotures d'alkyle sont utilisés, nous avons montré que les résultats obtenus, sont étroitement liés aux conditions réactionnelles mises en jeu. Ainsi, dans les conditions de Huisgen, nous avons obtenu un mélange de deux régioisomères correspondant aux deux sens d'addition, possédant des structures renfermant respectivement des 1,2, 3-triazoles 1,4 et 1,5 disubstitués. Par contre, dans les conditions de la click chemistry (Cycloaddition Alcyne-Azide Catalysée par le Cu(I)), nous avons obtenu exclusivement, dans chaque cas, un seul régioisomère possédant le motif 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué, avec un bon rendement.

De même, nous avons montré que lorsque les oxydes de nitrile sont utilisés comme dipôles, les réactions étudiées sont régiosélectives, permettant d'obtenir, dans chaque cas, un seul régioisomère dérivé de l'isoxazole.

La seconde partie est divisée en deux chapitres,

Dans le premier chapitre, nous avons évalué, le pouvoir antibactérien, antioxydant, anti-tyrosinase, ainsi que la toxicité de certains composés précédemment synthétisés. Nous avons déterminé les concentrations minimales inhibitrices de dix quinoxalines N ou O-alkylées qui ont montré une activité vis-à-vis des souches bactériennes étudiées (*S. aureus*, *L. monocytogenes*, *E. coli* et *P. aeruginosa*), notamment les deux composés **339a** et **339b**, qui ont donné des concentrations inhibitrices significatives sur les quatre bactéries utilisées. Les différents tests réalisés montrent que ces produits possèdent une activité antibactérienne modérée par rapport à la référence, le chloramphénicol.

L'évaluation de l'activité antioxydante, par la méthode DPPH et FRAP, a montré le piégeage des radicaux par les composés testés.

De même, nous avons réalisé une étude de toxicité aiguë de plusieurs dérivés de la quinoxaline. Nous avons également étudié l'effet anti-tyrosinase, en utilisant comme référence : la quercétine, de dix composés dérivés de 1,2,3-triazoles 1,4 et 1,5-disubstitués, synthétisés dans le chapitre III de la première partie. Nous avons, ainsi, observé que les produits testés, ne présentent aucune toxicité aiguë par voie orale chez les souris et présentent un effet anti-tyrosinase. La meilleure activité anti-tyrosinase est attribuée aux composés N9 et N10.

L'évaluation de l'activité antioxydante, par la méthode DPPH et FRAP, a montré le piégeage des radicaux par les composés testés.

Enfin, dans le deuxième chapitre, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'efficacité inhibitrice de la 1-nonyl-3-phényl-quinoxaline. Ainsi, la gravimétrie et l'étude électrochimique ont montré que le composé quinoxalinique agit comme un bon inhibiteur de la corrosion de l'acier C38 dans une solution de HCl 1,0 M. L'efficacité d'inhibition maximale a atteint 86.46%.

## Références bibliographiques

- <sup>1</sup>Meunier, B. (2008). Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality?. *Accounts of chemical research*, 41(1), 69-77.
- 2Dinér, P., Alao, J. P., Söderlund, J., Sunnerhagen, P., & Grötl, M. (2012). Preparation of 3-substituted-1-isopropyl-1 H-pyrazolo [3, 4-d] pyrimidin-4-amines as RET kinase inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 55(10), 4872-4876.
- 3 Yang, L. L., Li, G. B., Yan, H. X., Sun, Q. Z., Ma, S., Ji, P., ... & Yang, S. Y. (2012). Discovery of N6-phenyl-1H-pyrazolo [3, 4-d] pyrimidine-3, 6-diamine derivatives as novel CK1 inhibitors using common-feature pharmacophore model based virtual screening and hit-to-lead optimization. *European journal of medicinal chemistry*, 56, 30-38.
- 4 Carta, A., Piras, S., Loriga, G., Paglietti, G. (2006). Chemistry, biological properties and SAR analysis of quinoxalinones. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 6(11), 1179-1200.
- 5 Burguete, A., Pontiki, E., Hadjipavlou-Litina, D., Villar, R., Vicente, E., Solano, B., ... & Monge, A. (2007). Synthesis and anti-inflammatory/antioxidant activities of some new ring substituted 3-phenyl-1-(1, 4-di-N-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one derivatives and of their 4, 5-dihydro-(1H)-pyrazole analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(23), 6439-6443.
- 6 Kim, Y. B., Kim, Y. H., Park, J. Y., Kim, S. K. (2004). Synthesis and biological activity of new quinoxaline antibiotics of echinomycin analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(2), 541-544.
- 7 Toshima, K., Kimura, T., Takano, R., Ozawa, T., Ariga, A., Shima, Y., & Matsumura, S. (2003). Molecular design, chemical synthesis and biological evaluation of quinoxaline-carbohydrate hybrids as novel and selective photo-induced DNA cleaving and cytotoxic agents. *Tetrahedron*, 59(35), 7057-7066.
- 8 Bailly, C., Echepare, S., Gago, F., & Waring, M. J. (1999). Recognition elements that determine affinity and sequence-specific binding to DNA of 2QN, a biosynthetic bis-quinoline analogue of echinomycin. *Anti-cancer drug design*, 14(3), 291-303.
- 9 Rezaei, Z., Didehvar, M. M., Mahdavi, M., Azizian, H., Hamedifar, H., Mohammed, E. H., ... & Amini, M. (2019). Anticancer properties of N-alkyl-2, 4-diphenylimidazo [1, 2-a] quinoxalin-1-amine derivatives; kinase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 103055
- 10.Zanzoul, A., Ramli, Y., Essassi, E. M., & Pratiel, G. (2014). A benzimidazopyridoquinoxaline as promising scaffold for G-quadruplex DNA targeting. *Medicinal Chemistry Research*, 23(9), 4042-4049.
- 11 Venable, J. D., Kindrachuk, D. E., Peterson, M. L., & Edwards, J. P. (2010). Synthesis of 3-methoxy-quinoxalin-2-ones from methyl trimethoxyacetate and phenylenediamines. *Tetrahedron Letters*, 51(2), 337-339.
- 12Asif, M. (2016). *Synthetic Methods and Exploring Biological Potential of Various Substituted Quinoxalin-2-one Derivatives.*
- 13Bhosale, R. S., Sarda, S. R., Ardhpure, S. S., Jadhav, W. N., Bhusare, S. R., & Pawar, R. P. (2005). An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature using molecular iodine as the catalyst. *Tetrahedron letters*, 46(42), 7183-7186.
- 14 Das, P. J., & Sarkar, S. U. D. E. S. H. N. A. (2011). An Efficient Synthesis of Quinoxalines in Water Mediated by Tetraethylammonium Bromate. *International Journal of Chemical Research*, 3(2), 56-60
- 15Rostamizadeh, S., & Jafari, S. (2001). The synthesis of quinoxalines under microwave irradiation. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 10(4), 303-304.
- 16Glomb, M. A., Pfahler, C. (2000). Synthesis of 1-deoxy-D-erythro-hexo-2, 3-diulose, a major hexose Maillard intermediate. *Carbohydrate Research*, 329(3), 515-523.
- 17 Bandyopadhyay, D., Mukherjee, S., Rodriguez, R. R., Banik, B. K. (2010). An effective microwave-induced iodine-catalyzed method for the synthesis of quinoxalines via condensation of 1, 2-diamines with 1, 2-dicarbonyl compounds. *Molecules*, 15(6), 4207-4212.
- 18 Ruiz, D. M., Autino, J. C., Quaranta, N., Vázquez, P. G., Romanelli, G. P. (2012). An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature using recyclable alumina-supported heteropolyoxometalates. *The Scientific World Journal*, 2012.
- 19 Surikova, O. V., Aliev, Z. G., Polygalova, N. N., Mikhailovskii, A. G., & Vakhrin, M. I. (2008). Synthesis of isoquinoline derivatives of quinoxalin-2-one from pyrrolo [2, 1-a] isoquinoline-2, 3-diones and o-phenylenediamine. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 44(6), 901-905.
- 20 Yan, J., Xu, Y., Zhuang, F., Tian, J., & Zhang, G. (2016). Highly efficient synthesis of quinoxaline derivatives from 1, 2-benzenediamine and alpha -aminoxylated 1, 3-dicarbonyl compounds. *Molecular diversity*, 20(2), 567-573.
21. Badran, M. M., Moneer, A. A., Refaat, H. M., El-Malah, A. A. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of novel quinoxaline derivatives. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 54(2), 469-478
- 22Hinsberg, O. (1887). Ueber chinoxalinbasen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 237(3), 327-372.

- 23 Gris, J., Glisoni, R., Fabian, L., Fernández, B., & Moglioni, A. G. (2008). Synthesis of potential chemotherapeutic quinoxalinone derivatives by biocatalysis or microwave-assisted Hinsberg reaction. *Tetrahedron Letters*, 49(6), 1053-1056.
- 24 Abasolo, M. I., Gaozza, C. H., & Fernández, B. M. (1987). Kinetic study on the anelation of heterocycles. 1. Quinoxalinone derivatives synthesized by hinsberg reaction. *Journal of heterocyclic chemistry*, 24(6), 1771-1775.
- 25 Ali, M., Ismail, M., El-Gaby, M., Zahran, M., & Ammar, Y. (2000). Synthesis and antimicrobial activities of some novel quinoxalinone derivatives. *Molecules*, 5(6), 864-873.
- 26 Gorbunova, E. A., & Mamedov, V. A. (2006). Oxidative dehydrobromination of 3-( $\alpha$ -bromobenzyl) quinoxalin-2 (1H)-ones according to Kornblum as a simple and efficient synthetic route to quinoxalyl aryl ketones. *Russian journal of organic chemistry*, 42(10), 1528-1531.
- 27 Mohamed, H. A., Alotaibi, M. H., Kariuki, B. M., & El-Hiti, G. A. (2020). Convenient Synthesis of New Heterocycles Containing the Quinoxaline Ring System. *Letters in Organic Chemistry*, 17(2), 121-126.
- 28 Kumar, B. A., Madhav, B., Reddy, K. H. V., & Nageswar, Y. V. D. (2011). Quinoxaline synthesis in novel tandem one-pot protocol. *Tetrahedron letters*, 52(22), 2862-2865.
- 29 Aghapoor, K., Darabi, H. R., Mohsenzadeh, F., Balavar, Y., & Daneshyar, H. (2010). Zirconium (IV) chloride as versatile catalyst for the expeditious synthesis of quinoxalines and pyrido [2, 3-b] pyrazines under ambient conditions. *Transition Metal Chemistry*, 35(1), 49-53.
- 30 b- Meshram, H. M., Kumar, G. S., Ramesh, P., & Reddy, B. C. (2010). A mild and convenient synthesis of quinoxalines via cyclization-oxidation process using DABCO as catalyst. *Tetrahedron Letters*, 51(19), 2580-2585.
- 31 Chandrasekhar, S., Reddy, N. K., & Kumar, V. P. (2010). Oxidation of alkynes using PdCl<sub>2</sub>/CuCl<sub>2</sub> in PEG as a recyclable catalytic system: one-pot synthesis of quinoxalines. *Tetrahedron Letters*, 51(28), 3623-3625.
- 32 Wallace, J. M., Söderberg, B. C., Tamariz, J., Akhmedov, N. G., & Hurley, M. T. (2008). Palladium-catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives. *Tetrahedron*, 64(41), 9675-9684.
- 33 Shabaan, M., Taher, A. T., & Osman, E. O. (2011). Synthesis of novel 3, 4-dihydroquinoxalin-2 (1H)-one derivatives. *European Journal of Chemistry*, 2(3), 365-371.
- 34 Doumbia, M. L., Bouhfid, R., & Ahabchane, N. H. (2008). A convenient synthesis of new 1-pyrazolylquinoxalin-2-one derivatives from 1, 5-benzodiazepine-2-thione. *Arkivoc*, 13, 36-44.
- 35 Ning, R. Y., Field, G. F., & Sternbach, L. H. (1970). Quinazolines and 1, 4-benzodiazepines. XLVI. Photochemistry of nitrones and oxaziridines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 7(3), 475-478.
- 36 Mтираoui, H., Renault, K., Sanselme, M., Msaddek, M., Renard, P. Y., & Sabot, C. (2017). Metal-free oxidative ring contraction of benzodiazepinones: an entry to quinoxalinones. *Organic & biomolecular chemistry*, 15(14), 3060-3068.
- 37 Terpetschnig, E., Ott, W., Kollenz, G., Peters, K., PETERS, E. M., & von Schnering, H. G. (1988). Reactions of Cyclic Oxalyl Compounds. Part 26. Cyclocondensation Reaction of 4, 5-Substituted Thiophene and N-Alkylpyrrol-2, 3-diones with o-Phenylenediamine. *ChemInform*, 19(27), no-no.
- 38 Murthy, S. N., Madhav, B., & Nageswar, Y. V. D. (2010). Revisiting the Hinsberg Reaction: Facile and Expeditious Synthesis of 3-Substituted Quinoxalin-2 (1H)-ones under Catalyst-Free Conditions in Water. *Helvetica Chimica Acta*, 93(6), 1216-1220.
- 39a- Barlow, R. B., Ing, H. R., & Lewis, I. M. (1951). 715. The structure of the product formed from alloxan and o-phenylenediamine in the absence of acid. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 3242-3245. b- King F.B., Clark-Lewis J.W., *J. Chem. Soc.*, 1951, 3379. c-. Schunk, E., & Marchlewski, L. (1895). Zur Kenntniss der rothen Isomeren des Indigotins und über einige Derivate des Isatins. *Chemische Berichte*, 28, 2525-2531. d- Schunk E., Marchlewski L., *Ber. Deutch. Chem. Ges.*, 1896, 29, 194
- 40 Massry, A. M., & El Sayed, H. (1990). Structure of the reaction products from dehydroascorbic acid analogues, o-phenylenediamine, and arylhydrazines. X-Ray molecular structure of 3-[L-threo-2, 3, 4-triacetoxy-1-(phenylhydrazono) butyl] quinoxalin-2 (1 H)-one hemihydrate. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (9), 2513-2518.
- 41 Ghadari, R., Hajjishaabaha, F., Aghaei, M., Shaabani, A., & Ng, S. W. (2012). A facile three-and four-component procedure toward the synthesis of functionalized pyrano-and benzo [f] quinoxaline derivatives. *Molecular diversity*, 16(3), 453-461.
- 42 a- Woydowski, K. (1999). Optisch aktive Heterocyclen durch Ringtransformation von Oxiran-2-carbonsäurederivaten. b- Mamedov, V. A., & Zhukova, N. A. (2013). Progress in quinoxaline synthesis (Part 2). In *Progress in heterocyclic chemistry* (Vol. 25, pp. 1-45). Elsevier.
- 43 Nasar, M. K., Kumar, R. R., & Perumal, S. (2007). Three-component tandem reactions of (2-arylsulfanyl-3-aryl-2-oxiranyl)(aryl) methanones and o-phenylenediamine: formation of quinoxalines. *Tetrahedron letters*, 48(12), 2155-2158.
- 44 Jellal, M., Ramlia, Y., Moussaïfa, A., Rodib, Y. K., Fifania, J., Essassia, E. M., & Pierrotc, M. (2005). étude de la condensation de l'o-phenylènediamine avec la 4-arylidène oxazolin-5-one dans le n-butanol. *Journal de la Société Chimique de Tunisie*, 7, 19-26

- 45 Gavara, L., Saugues, E., Alves, G., Debiton, E., Anizon, F., & Moreau, P. (2010). Synthesis and biological activities of pyrazolo [3, 4-g] quinoxaline derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 45(11), 5520-5526.
- 46 EL ghayati .H Thèse de doctorat, (Faculté des Sciences de Rabat), 2012
- 47 Verma, A. K., Jha, R. R., Sankar, V. K., & Singh, R. P. (2013). Selective synthesis of 4, 5-dihydroimidazo-and imidazo [1, 5-a] quinoxalines via modified Pictet–Spengler reaction. *Tetrahedron Letters*, 54(45), 5984-5990.
- 48 Xu, H., & Fan, L. L. (2011). Synthesis and antifungal activities of novel 5, 6-dihydro-indolo [1, 2-a] quinoxaline derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 46(5), 1919-1925
- 49 Alizadeh, A., & Mokhtari, J. (2013). Synthesis of spiro [indoline-3, 4'-pyrrolo [1, 2-a] quinoxalin]-2-one catalyzed by molecular iodine. *Tetrahedron*, 69(30), 6313-6316.
- 50 Kamal, A., Babu, K. S., Kovvuri, J., Manasa, V., Ravikumar, A., & Alarifi, A. (2015). Amberlite IR-120H: an efficient and recyclable heterogeneous catalyst for the synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines and 5' H-spiro [indoline-3, 4'-pyrrolo [1, 2-a] quinoxalin]-2-ones. *Tetrahedron letters*, 56(50), 7012-7015.
- <sup>51</sup>Nour Bou Karroum(2018). thèse de doctorat Synthèse et développement de nouvelles molécules hétérocycliques : étude de leurs propriétés immunomodulatrices, université Montpellier,
- 52 Xie, C., Zhang, Z., Li, D., Gong, J., Han, X., Liu, X., & Ma, C. (2017). Dimethyl Sulfoxide Involved One-Pot Synthesis of Quinoxaline Derivatives. *The Journal of organic chemistry*, 82(7), 3491-3499.
- 53 Chari, M. A. (2011). Amberlyst-15: an efficient and reusable catalyst for multi-component synthesis of 3, 4-dihydroquinoxalin-2-amine derivatives at room temperature. *Tetrahedron letters*, 52(46), 6108-6112.
- 54 Shaabani, A., Hajishaababha, F., Mofakham, H., Mahyari, M., & Lali, B. (2012). Isocyanide-Based Three-Component Synthesis of Highly Substituted 1, 6-Dihydro-6, 6-dimethylpyrazine-2, 3-dicarbonitrile, 3, 4-Dihydrobenzo [g] quinoxalin-2-amine, and 3, 4-Dihydro-3, 3-dimethylquinoxalin-2-amine Derivatives. *Helvetica Chimica Acta*, 95(2), 246-254.
- 55 Azuaje, J., El Maatougui, A., Garcia-Mera, X., & Sotelo, E. (2014). Ugi-based approaches to quinoxaline libraries. *ACS combinatorial science*, 16(8), 403-411
- 56a. Krasavin, M., & Parchinsky, V. (2008). Expedient entry into 1, 4-dihydroquinoxalines and quinoxalines via a novel variant of isocyanide-based MCR. *Synlett*, 2008(05), 645-648.
- 57 Khaksar, S., Rostamnezhad, F. (2012). A novel one-pot synthesis of quinoxaline derivatives in fluorinated alcohols. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 33(8), 2581-2584.
- 58 Alizadeh, A., & Moafi, L. (2017). Simple access to spirooxadiazole compounds containing a quinoxaline moiety using a nitrile imine intermediate generated in situ. *Heterocyclic Communications*, 23(5), 375-378.
- 59 De Moliner, F., & Hulme, C. (2012). Straightforward assembly of phenylimidazoquinoxalines via a one-pot two-step MCR process. *Organic letters*, 14(5), 1354-1357.
- 60 De Moliner, F., & Hulme, C. (2012). A Van Leusen deprotection-cyclization strategy as a fast entry into two imidazoquinoxaline families. *Tetrahedron letters*, 53(43), 5787-5790.
- 61 Piltan, M., Moradi, L., Abasi, G., & Zarei, S. A. (2013). A one-pot catalyst-free synthesis of functionalized pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline derivatives from benzene-1, 2-diamine, acetylenedicarboxylates and ethyl bromopyruvate. *Beilstein journal of organic chemistry*, 9(1), 510-515.
- 62 Piltan, M. (2014). One-pot synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline and pyrrolo [1, 2-a] pyrazine derivatives via the three-component reaction of 1, 2-diamines, ethyl pyruvate and  $\alpha$ -bromo ketones. *Chinese Chemical Letters*, 25(11), 1507-1510.
- 63 Moradi, L., Piltan, M., & Abasi, G. (2014). One Pot Synthesis of Novel Pyrrolo [1, 2a] quinoxaline-4 (5H) ones Using Benzene-1, 2-diamine, Acetylenedicarboxylates, and  $\beta$ -Nitrostyrene Derivatives. *Helvetica Chimica Acta*, 97(5), 646-651.
- 64 El Azab, I. H., Elkanzi, N. A., & Gobouri, A. A. (2018). Design and Synthesis of Some New Quinoxaline-Based Heterocycles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(1), 65-76.
- 65 Abdolali Alizadeha, Hossein Ghasemzadeha, Reza Rezaiyehraada and Hong-Ping Xiaob.(2019). Triethylammonium thiolate as an efficient reagent for synthesis of quinoxaline containing indandione substitution via sequential one-pot multicomponent reaction. *journal of sulfur chemistry*. 1741599
- 66 Oble, J., El Kaim, L., Gizzi, M., & Grimaud, L. (2007). Ugi-Smiles access to quinoxalines derivatives.

- 67 Georgescu, E., Nicolescu, A., Georgescu, F., Teodorescu, F., Marinescu, D., Macsim, A. M., & Deleanu, C. (2014). New highlights of the syntheses of pyrrolo [1, 2-a] quinoxalin-4-ones. *Beilstein journal of organic chemistry*, 10(1), 2377-2387.
- 68 Meyer, C., Zapol'skii, V. A., Adam, A. E., & Kaufmann, D. E. (2008). Chemistry of halonitroethenes, 1: first synthesis of functionalized 3-chloroquinoxalin-2 (1H)-one 4-oxides. *Synthesis*, 2008(16), 2575-2581.
- 69 Tanimori, S., Nishimura, T., & Kirihata, M. (2009). Synthesis of novel quinoxaline derivatives and its cytotoxic activities. *Bioorganic medicinal chemistry letters*, 19(15), 4119-4121.
- 70 J.T. Reeves, D.R. Fandrick, Z. Tan, J.J. Song, H. Lee, N.K. Yee, C.H. (2010) Senanayake, CopperCatalyzed Annulation of 2-Formylazoles with o-Aminoiodoarenes, *J. Org. Chem.* 75 992–994.doi:10.1021/jo9025644.
- 71 Moradi, L., Piltan, M., & Abasi, G. (2014). OnePot Synthesis of Novel Pyrrolo [1, 2a] quinoxaline4 (5H)ones Using Benzene1, 2diamine, Acetylenedicarboxylates, and  $\beta$ -Nitrostyrene Derivatives. *Helvetica Chimica Acta*, 97(5), 646-651.
- 72 Nguyen, T. B., Retailleau, P., & Al-Mourabit, A. (2013). A simple and straightforward approach to quinoxalines by iron/sulfur-catalyzed redox condensation of o-nitroanilines and phenethylamines. *Organic letters*, 15(20), 5238-5241.
- 73 Wrobel, Z., Stachowska, K., Kwast, A., Gościak, A., Krolkiewicz, M., Pawłowski, R., & Turska, I. (2013). Efficient Synthesis of 1-Arylquinoxalin-2 (1H)-ones via Cyclocondensation of N-Aryl-Substituted 2-Nitrosoanilines with Functionalized Alkyl Acetates. *Helvetica Chimica Acta*, 96(5), 956-968.
- 74 Xie, L. Y., Peng, S., Fan, T. G., Liu, Y. F., Sun, M., Jiang, L. L., He, W. M. (2019). Metal-free C3-alkoxycarbonylation of quinoxalin-2 (1H)-ones with carbazates as ecofriendly ester sources. *Science China Chemistry*, 62(4), 460-464.
- 75 Xu, Y., Wu, F., Yao, Z., Zhang, M., & Jiang, S. (2011). Synthesis of Quinoxaline 1, 4-di-N-Oxide Analogues and Crystal Structure of 2-Carbomethoxy-3-hydroxyquinoxaline-di-N-oxide. *Molecules*, 16(8), 6894-6901.
- 76 Moreno, E., Ancizu, S., Pérez-Silanes, S., Torres, E., Aldana, I., Monge, A. (2010). Synthesis and antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-carboxamide 1, 4-di-N-oxide derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 45(10), 4418-4426.
- 77 Hamer, J., & Holliday, R. E. (1963). On the reduction of quinoxaline. *The Journal of Organic Chemistry*, 28(9), 2488-2488.
- 78 Uçar, S., Eşsiz, S., & Daştan, A. (2017). Bromination of quinoxaline and derivatives: Effective synthesis of some new brominated quinoxalines. *Tetrahedron*, 73(12), 1618-1632.
- 79 Ghallia, M. Synthèse des nouveaux styryles quinoxalines. 2013 Thèse maste universite constantine1,
- 80 Paul, S., Ha, J. H., Park, G. E., & Lee, Y. R. (2017). Transition Metal Free Iodosobenzene Promoted Direct Oxidative 3Arylation of Quinoxalin-2 (H)-ones with Arylhydrazines. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 359(9), 1515-1521.
- 81 Kwon, S. J., Jung, H. I., & Kim, D. Y. (2018). Visible Light Photoredox-Catalyzed Arylation of Quinoxalin-2 (1H)ones with Aryldiazonium Salts. *ChemistrySelect*, 3(21), 5824-5827.
- 82 Mamedov, V. A., Kalinin, A. A., Gorbunova, E. A., & Habicher, W. D. (2004). Fused polycyclic nitrogen-containing heterocycles: IX. Oxidative fusion of imidazole ring to 3-benzoylquinoxalin-2-ones. *Russian journal of organic chemistry*, 40(7), 1041-1046.
- 83 Ahoya, C. A., Bouhfid, R., Daouda, B., Essassi, E. M., & El Ammari, L. (2010). 3-[2-(3-Methylquinoxalin-2-yloxy) ethyl]-1, 3-oxazolidin-2-one. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 66(5), o1050-o1050.
- 84 Jarmoumi, C., Lakhrissi, B., Mondieig, D., Négrier, P., Léger, J. M., Massip, S., ... & Essassi, E. M. (2009). Synthesis and Xray structures of unexpected 2 (5deoxy1, 2isopropylideneadglucofuranos5yloxy) quinoxalines. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 22(6), 585-592.
- 85 Benksim A., Thèse doctorat Amiens, France 2006.
- 86 Ramli. y., Thèse de doctorat, (Faculté des Sciences de Rabat), 2011
- 87 Ferfra, S., Ahabchane, N., & Essassi, E. M. (2006). 1-(ethoxycarbonylmethyl)-3-(1'-tolyl-3'-(ethoxycarbonyl) 5'-hydroxypyrazolyl)-2-oxo quinoxaline. *Molbank*, 2006(2), M472.
- 88 Mustaphi, N. E. H., Ferfra, S., Essassi, E. M., Garrigues, B., & Pierrot, M. (2004). Condensation de la quinoxaline-2, 3-dithione avec le benzoylhydrazide dans le DMF. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 179(11), 2265-2271.
- 89 Zanzoul, A., Essassi, E. M., Pratiel, G., Saadi, M., & El Ammari, L. (2013). N'-(3-Sulfanylidene-3, 4-dihydroquinoxalin-2-yl) benzohydrazide dimethylformamide monosolvate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 69(8), o1268-o1268.
- 90 Keivanloo, A., Bakherad, M., Rahimi, A., & Taheri, S. A. N. (2010). One-pot synthesis of 1, 2-disubstituted pyrrolo [2, 3-b] quinoxalines via palladium-catalyzed heteroannulation in water. *Tetrahedron Letters*, 51(18), 2409-2412.

- 91 Bakherad, M., Keivanloo, A., & Jajarmi, S. (2012). Synthesis of pyrrolo [2, 3-b] quinoxalines by the Pd/C-catalyzed multicomponent reaction of 1, 2-dichloroquinoxaline with hydrazine hydrate, phenylacetylene, and a variety of aldehydes in water. *Tetrahedron*, 68(9), 2107-2112
- 92 Ghadari, R., Hajjishaabanha, F., Aghaei, M., Shaabani, A., & Ng, S. W. (2012). A facile three-and four-component procedure toward the synthesis of functionalized pyrano-and benzo [f] quinoxaline derivatives. *Molecular diversity*, 16(3), 453-461.
- 93 Hajri, M., Esteve, M. A., Khoumeri, O., Abderrahim, R., Terme, T., Montana, M., Vanelle, P. (2016). Synthesis and evaluation of in vitro antiproliferative activity of new ethyl 3-(arylethynyl) quinoxaline-2-carboxylate and pyrido [4, 3-b] quinoxalin-1 (2H)-one derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 124, 959-966.
- 94 Yao, Q. C., Wu, D. E., & Xia, M. (2013). Synthesis, crystal structure, property research, and DFT calculation of 2, 3-diphenylfuro [3, 2-b] quinoxaline. *Journal of Molecular Structure*, 1042, 78-85.
- 95 Kolli, S. K., Nakhi, A., Medishetti, R., Yellanki, S., Kulkarni, P., Raju, R. R., & Pal, M. (2014). NaSH in the construction of thiophene ring fused with N-heterocycles: A rapid and inexpensive synthesis of novel small molecules as potential inducers of apoptosis. *Bioorganic medicinal chemistry letters*, 24(18), 4460-4465.
- 96 Saudi, B., Teniou, A., Debache, A., Roisnel, T., Soulé, J. F., Doucet, H. (2015). Cyclisation reaction between 3-methylquinoxaline-2-thione and benzaldehydes into 3-benzyl-2-aryl-thieno [2, 3-b] quinoxaline promoted by Brønsted acids. *Comptes Rendus Chimie*, 18(8), 808-815.
- 97 Binzaid, H., Thèse de doctorat, (Faculté des Sciences de Rabat), 2010
- 98 Bakavoli, M., Eshghi, H., Azizollahi, H., Saberi, S., & Bazrafshan, F. (2014). One-pot, procedure for the preparation of some thiazino [2, 3-b] quinoxaline derivatives. *Journal of Chemical Research*, 38(3), 189-191.
- 99 Malamas, M., Ni, Y., Erdei, J., Egerland, U., Langen, B. (2010). Substituted imidazo [1, 5-a] quinoxalines as inhibitors of phosphodiesterase 10. WO Patent, 138833(02).
- 100 Mamedov, V. A., Murtazina, A. M., Gubaidullin, A. T., Khafizova, E. A., Rizvanov, I. K., & Litvinov, I. A. (2010). Benzimidazoles and related heterocycles. *Russian Chemical Bulletin*, 59(8), 1645-1655.
- 101 Caleb, A. A., Ballo, D., Rachid, B., Amina, H., Mostapha, B., Abdelfettah, Z., ... & Mokhtar, E. E. (2011). Synthesis and antibacterial activity of new spiro [thiadiazoline-quinoxaline] derivatives. *Arkivoc*, 2, 217-226.
- 102 Rad, J. A., Jarrahpour, A., Ersanli, C. C., Atioğlu, Z., Akkurt, M., Tuross, E. (2017). Synthesis of some novel indeno [1, 2-b] quinoxalin spiro-β-lactam conjugates. *Tetrahedron*, 73(8), 1135-1142.
- 103 Mamedov, V. A., Saifina, D. F., Gubaidullin, A. T., Ganieva, V. R., Kadyrova, S. F., Rakov, D. V., & Sinyashin, O. G. (2010). Acid-catalyzed rearrangement of 3-(β-2-aminostyryl) quinoxalin-2 (1H) ones a new and efficient method for the synthesis of 2-benzimidazol-2-ylquinolines. *Tetrahedron Letters*, 51(50), 6503-6506.
- 104 Mamedov, V. A., Zhukova, N. A., Beschastnova, T. Y. N., Syakaev, V. V., Krivolapov, D. B., Mironova, E. V., ... & Latypov, S. K. (2015). Rearrangement of Quinoxalin-2-ones When Exposed to Enamines Generated in Situ from Ketones and Ammonium Acetate: Method for the Synthesis of 1-(Pyrrolyl) benzimidazolones. *The Journal of organic chemistry*, 80(3), 1375-1386.
- 105 Mamedov, V. A., Zhukova, N. A., & Sinyashin, O. G. (2017). Advances in the synthesis of benzimidazolones via rearrangements of benzodiazepinones and quinoxalin (on) es. *Mendeleev Communications*, 27(1), 1-11.
- 106 Tarallo, M. B., Urquiola, C., Monge, A., Costa, B. P., Ribeiro, R. R., Costa-Filho, A. J., ... & Gambino, D. (2010). Design of novel iron compounds as potential therapeutic agents against tuberculosis. *Journal of inorganic biochemistry*, 104(11), 1164-1170.
- 107 Bouanane Z., M. Bounekhel, M. Ellkoli, A. Takfaoui, F. Abridgach, R. Boyaala, R. Touzani. *Maghr. J. (2015) Pure Appl. Sci.*, 1 62- 73
- 108 Chkirate, K., Karrouchi, K., Essassi, E. M., & Kheira, S. N. (2017) etude des proprietes complexantes des derives du pyrazole et du bezimidazole vis-a-vis des metaux. *moroccan journal of heterocyclic chemistry*, 17(2).
- 109 Kumar, K., Mudshinge, S. R., Goyal, S., Gangar, M., & Nair, V. A. (2015). A catalyst free, one pot approach for the synthesis of quinoxaline derivatives via oxidative cyclisation of 1, 2-diamines and phenacyl bromides. *Tetrahedron letters*, 56(10), 1266-1271.
- 110 El-Tombary A, A., & AM El-Hawash, S. (2014). Synthesis, antioxidant, anticancer and antiviral activities of novel quinoxaline hydrazone derivatives and their acyclic C-nucleosides. *Medicinal Chemistry*, 10(5), 521-532.
- 111 Rezaei, Z., Didehvar, M. M., Mahdavi, M., Azizian, H., Hamedifar, H., Mohammed, E. H., ... & Amini, M. (2019). Anticancer properties of N-alkyl-2, 4-diphenylimidazo [1, 2-a] quinoxalin-1-amine derivatives; kinase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 103055.
- 112 Srinivas, M., Tejasri, A., Anjaneyulu, N., & Satyanarayana, K. (2013). Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of some novel quinoxaline compounds. *International Journal of Pharma Sciences*, 3(1), 142-146.

- 113 Abu-Hashem, A. A., Gouda, M. A., & Badria, F. A. (2010). Synthesis of some new pyrimido [2', 1': 2, 3] thiazolo [4, 5-b] quinoxaline derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents. *European journal of medicinal chemistry*, 45(5), 1976-1981.
- 114 Gavara, L., Saugues, E., Alves, G., Debiton, E., Anizon, F., Moreau, P. (2010). Synthesis and biological activities of pyrazolo [3, 4-g] quinoxaline derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 45(11), 5520-5526.
- 115 Geies, A. A., Elossaily, Y. A., Moustafa, O. S. (2012). Synthesis and reactions of some new pyrrolythieno [2, 3-D] quinoxaline and pyrrolopyrazinothienquinoxalines. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 38(5), 526-532
- 116 Corona, P., Carta, A., Loriga, M., Vitale, G., Paglietti, G. (2009). Synthesis and in vitro antitumor activity of new quinoxaline derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 44(4), 1579-1591.
- 117 Tseng, C. H., Chen, Y. R., Tzeng, C. C., Liu, W., Chou, C. K., Chiu, C. C., & Chen, Y. L. (2016). Discovery of indeno [1, 2-b] quinoxaline derivatives as potential anticancer agents. *European journal of medicinal chemistry*, 108, 258-273.
- 118 Elkaeed, E., Ghiaty, A., El-Morsy, A., El-Gamal, K., & Sak, H. (2014). Synthesis and biological evaluation of some quinoxaline-2-one derivatives as novel anticonvulsant agents. *ChemSciRevLett*, 3(12), 1375-1387.
- 119 Elkaeed, E., Ghiaty, A., El-Morsy, A., El-Gamal, K., & Sak, H. (2014). Synthesis and biological evaluation of some quinoxaline-2-one derivatives as novel anticonvulsant agents. *Chem Sci Rev Lett*, 3(12), 1375-1387.
- 120 Alswah, M., Ghiaty, A., El-Morsy, A., & El-Gamal, K. (2013). Synthesis and biological evaluation of some [1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinoxaline derivatives as novel anticonvulsant agents. *ISRN organic chemistry*, 2013.
- 121 Pérez-Silanes, S., Torres, E., Arbillaga, L., Varela, J., Cerecetto, H., González, M., ... & Moreno-Viguri, E. (2016). Synthesis and biological evaluation of quinoxaline di-N-oxide derivatives with in vitro trypanocidal activity. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(3), 903-906.
- 122 K.F. Chacon-Vargas, B. Nogueta-Torres, L.E. Sanchez-Torres, E. Suarez-Con-treras, J.C. Villalobos-Rocha, Y. Torres-Martinez, E.E. Lara-Ramirez, G. Fiorani, R.L. Krauth-Siegel, M.L. Bolognesi, A. Monge, G. Rivera, (2017) Trypanocidal activity of quinoxaline 1,4 di-N-oxide derivatives as trypanothione reductase inhibitors, *Molecules* 22 220e238, <https://doi.org/10.3390/molecules22020220>
- 123 Mahesh, R., Devadoss, T., Pandey, D. K., & Bhatt, S. (2011). Discovery of new anti-depressants from structurally novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists: design, synthesis and pharmacological evaluation of 3-ethoxyquinoxalin-2-carboxamides. *Bioorganic medicinal chemistry letters*, 21(4), 1253-1256
- 124 Teja, R., Kapu, S., Kadiyala, S., Dhanapal, V., & Raman, A. N. (2016). Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Synthesis and antimicrobial activity of thiadiazolo [2', 3': 2, 3] imidazo [4, 5-B] quinoxaline. *Journal of Saudi Chemical Society*, 20, S387-S392.
- 125 Pan, Y., Li, P., Xie, S., Tao, Y., Chen, D., Dai, M., ... & Liu, Z. (2016). Synthesis, 3D-QSAR analysis and biological evaluation of quinoxaline 1, 4-di-N-oxide derivatives as antituberculosis agents. *Bioorganic medicinal chemistry letters*, 26(16), 4146-4153.
- 126 Peraman, R., Varma, R. V., & Reddy, Y. P. (2015). Re-engineering nalidixic acid's chemical scaffold: a step towards the development of novel anti-tubercular and anti-bacterial leads for resistant pathogens. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 25(19), 4314-4319.
- 127 Quiliano, M., Pabón, A., Ramirez-Calderon, G., Barea, C., Deharo, E., Galiano, S., & Aldana, I. (2017). New hydrazine and hydrazide quinoxaline 1, 4-di-N-oxide derivatives: In silico ADMET, antiplasmodial and antileishmanial activity. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 27(8), 1820-1825.
- 128 Shekhar, A. C., Rao, P. S., Narsaiah, B., Allanki, A. D., & Sijwali, P. S. (2014). Emergence of pyrido quinoxalines as new family of antimalarial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 77, 280-287.
- 129 Ibrahim KM, Eissa HI, Abdallah EA, Metwaly MA, Radwanc MM, ElSohly AM. (2017). Design, synthesis, molecular modeling and anti hyperglycemic evaluation of novel quinoxaline derivatives as potential PPAR $\gamma$  and SURs agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2017.01.015>
- 130 Dhanaraj, C. J., & Johnson, J. (2015). Quinoxaline based bio-active mixed ligand transition metal complexes: Synthesis, characterization, electrochemical, antimicrobial, DNA binding, cleavage, antioxidant and molecular docking studies. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 151, 100-109.
- 131 El Janati, A., Misbahi, K., Chahdi, F. O., Zouitini, A., & Essassi, E. M. (2018). synthesis of new heterocyclic systems containing quinoxaline moiety. *Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17(1).
- 132 Cazaux, L., Faher, M., Picard, C., & Tisnès, P. (1993). Styrylbenzodiazinones 1. Synthèse, structure et propriétés photophysiques. *Canadian journal of chemistry*, 71(12), 2007-2015.

- 133 Cazaux, L., Faher, M., Picard, C., & Tisnès, P. (1993). Styrylbenzodiazinones 2. Chromo-et fluoroionophores dérivés du monoaza-15-couronne-5. Synthèse et structure. *Canadian journal of chemistry*, 71(8), 1236-1246.
- 134 Olagbemiro, T. O., Nyakutse, C. A., Lajide, L., Agho, M. O., Chukwu, C. E. (1987). Synthesis and Reactions of 3-Phenyl-3,4-Dihydro-1,4-Quinoxalin-2 (1H)-One and its Heterocyclic Analogues. *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*, 96(6), 473-480.
- 135 Taylor, E. C., Maryanoff, C. A., & Skotnicki, J. S. (1980). Heterocyclization with cyano and sulfonyl epoxides. Preparation of quinoxalines and tetrahydroquinoxalines. *The Journal of Organic Chemistry*, 45(12), 2512-2515.
- 136 Krishnan, V. S. H., Chowdary, K. S., Dubey, P. K., & Vijaya, S. (2001). Studies on the synthesis of 2-phenylsulphonyl-3-styrylquinoxalines.
- 137 Schoultz, X., Gerber, T. I., Hosten, E. C., & Betz, R. (2015). Crystal structure of 3-phenylquinoxalin-2 (1H)-one, C14H10N2O. *Zeitschrift für Kristallographie-New Crystal Structures*, 230(2), 147-149.
- 138 Curran D. P., Ed. *Advances in Cycloaddition*, JAI: Greenwich., (1990), 1, 2. (b) Padwa A., Trost B., Fleming I. M., Eds.; Pergamon: Oxford., (1991), 4, 1069.
- 139 DeShong, P., Leginus, J. M., & Lander Jr, S. W. (1986). A stereoselective approach to the synthesis of allylic and homoallylic amines. *The Journal of Organic Chemistry*, 51(4), 574-576.
- 140 Kametani, T., Chu, S. D., & Honda, T. (1988). Chiral synthesis of 3-[(R)-1-hydroxyethyl]-4-oxoazetidin-2-yl acetate using an asymmetric 1, 3-bipolar cycloaddition reaction. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (6), 1593-1597.
- 141 Annunziata, R., Cinquini, M., Cozzi, F., & Raimondi, L. (1987). Stereoselective intramolecular nitron cycloadditions to chiral allyl ethers. *Tetrahedron*, 43(17), 4051-4056.
- 142 Lawrence, D. S., Copper, J. E., & Smith, C. D. (2001). Structure- activity studies of substituted quinoxalinones as multiple-drug-resistance antagonists. *Journal of medicinal chemistry*, 44(4), 594-601.
- 143 Wang, X. L., Zhang, J. X., Liu, G. C., Lin, H. Y., Chen, Y. Q., & Kang, Z. H. (2011). Effect of flexibility of organic dicarboxylates anions on the four 3D metal-organic frameworks constructed from flexible benzimidazolyl-based ligand. *Inorganica Chimica Acta*, 368(1), 207-215
- 144 Fang, B., Zhou, C. H., & Rao, X. C. (2010). Synthesis and biological activities of novel amine-derived bis-azoles as potential antibacterial and antifungal agents. *European journal of medicinal chemistry*, 45(9), 4388-4398.
- 145A. Moussaif, Thèse de doctorat, Chimie organique, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Aqdal, Rabat, 2002
- 146M. Elabbassi, EM. Essassi, A. Dard, M. Barka, 5ème Rencontre Nationale sur la Chimie Hétérocyclique, Kénitra 8-9 Mai, 2002
- 147Benzeid, H., Saffon, N., Garrigues, B., Essassi, E. M., & Ng, S. W. (2009). 1-Benzyl-3-phenylquinoxalin-2 (1H)-one. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 65(11), o2685-o2685.
- 148 Ferfra S., Thèse de Doctorat d'État, Faculté des Sciences de Rabat, 2001.
- 149 El Bakri, Y., Marmouzi, I., Sayah, K., Ramli, Y., Faouzi, M. E. A., Essassi, E. M., & Mague, J. T. (2018). Potential antidiabetic activity and molecular docking studies of novel synthesized 3,6-dimethyl-5-oxo-pyrido [3, 4-f][1, 2, 4] triazepino [2, 3-a] benzimidazole and 10-amino-2-methyl-4-oxo pyrimido [1, 2-a] benzimidazole derivatives. *Journal of Molecular Modeling*, 24(7), 179.
- 150 Abbas, E. M., & Farghaly, T. A. (2010). Synthesis, reactions, and biological activity of 1, 4-benzothiazine derivatives. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 141(6), 661-667.
- 151 Lahmidi.s , Thèse de doctorat, Faculté des Sciences de Rabat, 2019
- 152 Huisgen, R. (1963). Kinetics and mechanism of 1, 3-dipolar cycloadditions. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 2(11), 633-645.
- 153 Huisgen, R. (1963). 1,3dipolar cycloadditions. Past and future. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 2(10), 565-598.
- 154 Huisgen, R. (1963). 1,3-Dipolare Cycloadditionen Rückschau und Ausblick. *Angewandte Chemie*, 75(13), 604-637.
- 155 Woodward and R, R. B. (1970). Hoffmann, "The Conservation of Orbital Symmetry," Verlag Chemie.
- 156 Guerin, D. J., & Miller, S. J. (2002). Asymmetric Azidation Cycloaddition with Open-Chain Peptide-Based Catalysts. A Sequential Enantioselective Route to Triazoles. *Journal of the American Chemical Society*, 124(10), 2134-2136.
- 157 Tullis, J. S., VanRens, J. C., Natchus, M. G., Clark, M. P., De, B., Hsieh, L. C., & Janusz, M. J. (2003). The development of new triazole based inhibitors of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) production. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 13(10), 1665-1668.
- 158 K. B. Sharpless, H. Ckolb, M. G. Finn, (2001). *Angew. Chem. Int. Ed.*, , 40, 2004-2021.
- 159 Zhou, L., Shan, Y., Hu, H., Yu, B., & Cong, H. (2018). Synthesis and Biomedical Applications of Dendrimers. *Current Organic Chemistry*, 22(6), 600-612.

- 160 Brik, A., Alexandratos, J., Lin, Y. C., Elder, J. H., Olson, A. J., Wlodawer, A., ... & Wong, C. H. (2005). 1, 2, 3-Triazole as a peptide surrogate in the rapid synthesis of HIV 1 protease inhibitors. *ChemBioChem*, 6(7), 1167-1169.
- 161 Loubinoux, B., Colin, J. L., & Tabbache, S. (1984). Préparation d'aryloxyméthyl 1, 2, 3-triazoles. *Journal of heterocyclic chemistry*, 21(6), 1669-1672.
- 162 Baryala, Y. (2007). Synthèse et réactivité de nouveaux dérivés hétérocycliques de structures 1, 4-benzothiazine et 1, 3-benzothiazole.
- 163 Ahabchane, N. H., Essassi, E. M., Lopez, L., Bellan, J., & Lamandé, L. (2000). Synthèse de 2-pyrazoliny, isoxazoliny, 1, 2, 3-triazoly et 1, 3, 4-oxadiazoly méthylmercapto-1-pyrazoly benzimidazole. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series IIC-Chemistry*, 3(4), 313-319.
- 164 Looper, R. E., Pizzirani, D., & Schreiber, S. L. (2006). Macrocycloadditions leading to conformationally restricted small molecules. *Organic letters*, 8(10), 2063-2066.
- 165a) R. Dardouri, Y. Kandri Rodi, N. Saffon, E. M. Essassi and S. W. Ng, (2010). *Acta Cryst.*, E66, o632. b) R. Dardouri, Y. Kandri Rodi, N. Saffon, E. M. Essassi and S. W. Ng, (2010). *Acta Cryst.*, E66, o633.
- 166 Sebbar N.K, Mekhzoum M.E.M, Essassi E.M, Zerzouf A, Talbaoui A, Bakri Y, Saadi M, Ammari L.E (2016) Novel 1,4-benzothiazine derivatives: synthesis, crystal structure, and anti bacterial properties. *Res Chem Intermed* 42(9): 6845–6862
- 167 Demko, Z. P., & Sharpless, K. B. (2002). *Angewandte Chemie International Edition*, 41(12), 2110-2113.
- 168 Kolb, H. C., & Sharpless, K. B. (2003). The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug discovery today*, 8(24), 1128-1137.
- 169 Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L., Sharpless, K. B., & Fokin, V. V. (2005). Copper (I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 127(1), 210-216.
- 170 Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., & Sharpless, K. B. (2002). A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(14), 2596-2599.
- 171 Gujadhur, R., Venkataraman, D., & Kintigh, J. T. (2001). Formation of aryl • nitrogen bonds using a soluble copper (I) catalyst. *Tetrahedron Letters*, 42(29), 4791-4793.
- <sup>172</sup>Fazio, F., Bryan, M. C., Blixt, O., Paulson, J. C., & Wong, C. H. (2002). *Journal of the American Chemical Society*, 124(48), 14397-14402.
- 173 Pachón, L. D., Van Maarseveen, J. H., & Rothenberg, G. (2005). Click chemistry: Copper clusters catalyze the cycloaddition of azides with terminal alkynes. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 347(6), 811-815.
- 174 Carrau, G., Drewes, C. C., Shimada, A. L. B., Bertucci, A., Farsky, S. H., Stefani, H. A., & Gonzalez, D. (2013). Synthesis and preliminary biological evaluation of a compound library of triazolylcyclitols. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21(14), 4225-4232.
- <sup>175</sup> Chassaing, S., Kumarraja, M., Sani Souna Sido, A., Pale, P., & Sommer, J. (2007). Click chemistry in CuI-zeolites: The Huisgen [3+2]-cycloaddition. *Organic letters*, 9(5), 883-886.
- 176 Carrau, G., Drewes, C. C., Shimada, A. L. B., Bertucci, A., Farsky, S. H., Stefani, H. A., & Gonzalez, D. (2013). Synthesis and preliminary biological evaluation of a compound library of triazolylcyclitols. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21(14), 4225-4232.
- 177 Zhang, Y.J., He, X. P., Hu, M., Li, Z., Shi, X. X., & Chen, G. R. (2011). Highly optically selective and electrochemically active chemosensor for copper (II) based on triazole-linked glucosyl anthraquinone. *Dyes and Pigments*, 88(3), 391-395.
- 178 Filali baba, Y. Thèse, Faculté des Sciences et techniques de fés. 2018.
- 179 Fichtali, I., Laaboudi, W., Hadrami, E. E., Aroussi, F. E., Ben-Tama, A., Benlemlih, M., & Stiriba, S. (2016). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel benzophenone derived 1, 2, 3-triazoles. *J. Mater. Environ. Sci*, 7(5), 1633-1641.
- 180 Gaamoussi, I., Fichtali, I., Tama, A. B., Armentano, D., De Munno, G., Julve, M., & Stiriba, S. E. (2013). Synthesis, characterization and X-ray structure of glycosyl-1, 2-isoxazoles and glycosyl-1, 2-isoxazolines prepared via 1, 3-dipolar cycloaddition. *Journal of Molecular Structure*, 1048, 130-137.
- <sup>181</sup> Liu, K. C., Shelton, B. R., & Howe, R. K. (1980). A particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (nitrile oxide precursors). *The Journal of Organic Chemistry*, 45(19), 3916-3918.
- <sup>182</sup> Katritzky, A. R., & Singh, S. K. (2002). Synthesis of C-carbamoyl-1, 2, 3-triazoles by microwave-induced 1, 3-dipolar cycloaddition of organic azides to acetylenic amides. *The Journal of organic chemistry*, 67(25), 9077-9079.

- 
- <sup>183</sup>Sebbar, N. K., Thèse de doctorat., Rabat., **2015**.
- <sup>184</sup>Bouhfid, R., Thèse de doctorat., Rabat., **2007**.
- 185 Bandiera, T., Albini, F. M., & Albini, E. (1987). Synthesis and antifungal activity of some allylamine derivatives. *Journal of heterocyclic chemistry*, 24(6), 1597-1598.
- <sup>186</sup> Khiati, M. (1998). Guide des maladies infectieuses et parasitaires. *OPU, Alger*.
- 187 Bouhdid, S., Abrini, J., Zhiri, A., Espuny, M. J., & Manresa, A. (2009). Investigation of functional and morphological changes in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* cells induced by *Origanum compactum* essential oil. *Journal of applied microbiology*, 106(5), 1558-1568.
- 188Bouhdid, S., Abrini, J., Amensour, M., Zhiri, A., Espuny, M. J., & Manresa, A. (2010). Functional and ultrastructural changes in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* cells induced by *Cinnamomum verum* essential oil. *Journal of Applied Microbiology*, 109(4), 1139-1149.
- 189 Bouyahya, A., Bakri, Y., Et-Touys, A., Talbaoui, A., Khouchlaa, A., Charfi, S., ... & Dakka, N. (2017). Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie*, 1-11.
- 190 Buckstein, M. H., He, J., & Rubin, H. (2008). Characterization of nucleotide pools as a function of physiological state in *Escherichia coli*. *Journal of bacteriology*, 190(2), 718-726.
- 191 Le Minor, L., & Véron, M. (Eds.). (1982). *Bactériologie médicale*. Flammarion médecine-sciences.
- 192 Song, Y., Liu, C. I., Lin, F. Y., No, J. H., Hensler, M., Liu, Y. L., ... & Wang, A. H. J. (2009). Inhibition of staphyloxanthin virulence factor biosynthesis in *Staphylococcus aureus*: in vitro, in vivo, and crystallographic results. *Journal of medicinal chemistry*, 52(13), 3869-3880.
- 193 Shah, C. P., Patel, D. M., Dhimi, P. D., Kakadia, J., Bhavsar, D., Vachhani, U. D., ... & Joshi, V. J. (2011). In vitro screening of antibacterial activity of cow urine against pathogenic human bacterial strains. *Int J Curr Pharm Res*, 3(2), 91-92.
- 194 Ziuzina, D., Patil, S., Cullen, P. J., Keener, K. M., Bourke, P. (2014). Atmospheric cold plasma inactivation of *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and *Listeria monocytogenes* inoculated on fresh produce. *Food microbiology*, 42, 109-116.
- 195 Chaudhary, A. S. (2016). A review of global initiatives to fight antibiotic resistance and recent antibiotics' discovery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(6), 552-556.
- 196M.Turner, (2011) "German *Escherichia coli* outbreak caused by previously unknown strain", *Nature*, bl doi: 10.1038/news..345, 2011.
- 197 Allen, H. K., Donato, J., Wang, H. H., Cloud-Hansen, K. A., Davies, J., & Handelsman, J. (2010). Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews Microbiology*, 8(4), 251.
- 198 World Health Organization. (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. World Health Organization.
- 199 Levy, S. B., & Marshall, B. (2004). Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature medicine*, 10(12s), S122.
- 200 Otero, F., Tamayo, M., Santiso, R., Gosálvez, J., Bou, G., & Fernández, J. L. (2017). Rapid assessment of resistance to antibiotic inhibitors of protein synthesis in the Gram-positive pathogens, *Enterococcus faecalis* and *Streptococcus pneumoniae*, based on evaluation of the lytic response. *Microbial Drug Resistance*, 23(3), 267-271.
- 201 Seitz, L. E., Suling, W. J., & Reynolds, R. C. (2002). Synthesis and antimycobacterial activity of pyrazine and quinoxaline derivatives. *Journal of medicinal chemistry*, 45(25), 5604-5606.
- 202 Smith-Palmer, A., Stewart, J., & Fyfe, L. (1998). Antimicrobial properties of plant essential oils and essences against five important food-borne pathogens. *Letters in applied microbiology*, 26(2), 118-122.
- 203 Bssaibis, F., Gmira, N., & Meziane, M. (2009). Activite antibacterienne de *Dittrichia viscosa* (L.) W. Greuter. *Revue de Microbiologie Industrielle, Santé et environnement*, 3, 44-55.
- <sup>204</sup>Andersson, D. I., Nicoloff, H., Hjort, K. (2019). Mechanisms and clinical relevance of bacterial heteroresistance. *Nature Reviews Microbiology*, 1.
- 205 Antolovich, M., Prenzler, P. D., Patsalides, E., McDonald, S., & Robards, K. (2002). Methods for testing antioxidant activity. *Analyst*, 127(1), 183-198.
- 206 Boyd, B., Ford, C., Koepke Michael, C., Gary, K., Horn, E., McAnelley, S., & McAnelley, C. (2003). Etude pilote ouverte de l'effet antioxydant d'Ambrotose AOTM sur des personnes en bonne santé. *GlycoScience et Nutrition*, 4(6), 7.

- 
- 207 Favier, A. (2003). Le stress oxydant. L'actualité chimique, 108.
- 208 Atawodi, S. E. (2005). Antioxidant potential of African medicinal plants. African Journal of Biotechnology, 4(2), 128-133.
- 209 Hale, A. L. (2005). Screening potato genotypes for antioxidant activity, identification of the responsible compounds, and differentiating Russet Norkotah strains using AFLP and microsatellite marker analysis (Doctoral dissertation, Texas A&M University).
- 210 Şahin, F., Çakmakçı, R., & Kantar, F. (2004). Sugar beet and barley yields in relation to inoculation with N<sub>2</sub>-fixing and phosphate solubilizing bacteria. Plant and Soil, 265(1-2), 123-129.
- 211 Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., & Berset, C. L. W. T. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. LWT-Food science and Technology, 28(1), 25-30.
- 212 Oyaizu, M. (1986). Studies on products of browning reaction. The Japanese journal of nutrition and dietetics, 44(6), 307-315.
- 213 Derrell, C. (1996). Guide for the care and use of laboratory animals. Institute of Laboratory Animal Resources.
- 214 Scanu, M., Mancuso, L., & Cao, G. (2011). Evaluation of the use of human mesenchymal stem cells for acute toxicity tests. Toxicology in vitro, 25(8), 1989-1995.
- 215 Chang, T. S. (2009). An updated review of tyrosinase inhibitors. International journal of molecular sciences, 10(6), 2440-2475.
- 216 Batubara, I., Darusman, L. K., Mitsunaga, T., Rahminiwati, M., & Djauhari, E. (2010). Potency of Indonesian medicinal plants as tyrosinase inhibitor and antioxidant agent. Journal of Biological Sciences, 10(2), 138-144.
- 217 Saadouni, M., Larouj, M., Salghi, R., Lgaz, H., Jodeh, S., Zougagh, M., Souizi, A. (2016). Corrosion control of carbon steel in hydrochloric acid by Sulfaguandine: Weight loss, electrochemical and theoretical studies. Pharm Lett, 8, 65-76.
- 218 El Guerraf, A., Titi, A., Cherrak, K., Mechbal, N., El Azzouzi, M., Touzani, R., Lgaz, H. (2018). The Synergistic Effect of Chloride Ion and 1, 5-Diaminonaphthalene on the Corrosion Inhibition of Mild Steel in 0.5 M Sulfuric Acid: Experimental and Theoretical Insights. Surfaces and Interfaces, 13, 168-177.
- 219 Norman, E. H. (1965). NACE Glossary of Corrosion Terms. Materials Protection, 4(1), 79.
- 220 Feng, L., Yang, H., Wang, F. (2011). Experimental and theoretical studies for corrosion inhibition of carbon steel by imidazoline derivative in 5% NaCl saturated Ca(OH)<sub>2</sub> solution. Electrochimica Acta, 58, 427-436.
- 221 Chakri, S. (2015). Compréhension des mécanismes d'inhibition de la corrosion des armatures métalliques des bétons par des molécules d'origine biologique (Doctoral dissertation).
- 222 Migahed, M. A. (2005). Electrochemical investigation of the corrosion behaviour of mild steel in 2 M HCl solution in presence of 1-dodecyl-4-methoxy pyridinium bromide. Materials chemistry and physics, 93(1), 48-53.
- 223 Umoren, S. A., Li, Y., & Wang, F. H. (2010). Synergistic effect of iodide ion and polyacrylic acid on corrosion inhibition of iron in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> investigated by electrochemical techniques. Corrosion Science, 52(7), 2422-2429.
- 224 Verma C, Ebenso EE, Bahadur I, Obot IB, Quraishi MA. 5-(Phenylthio)-3H-pyrrole-4-carbonitriles as effective corrosion inhibitors for mild steel in 1 M HCl: Experimental and theoretical investigation. Journal of Molecular Liquids. 2015 Dec 1;212:209-18.
- 225 Yadav M, Gope L, Kumari N, Yadav P. Corrosion inhibition performance of pyranopyrazole derivatives for mild steel in HCl solution: Gravimetric, electrochemical and DFT studies. Journal of Molecular Liquids. 2016 Apr 1;216:78-86.
- 226 Ansari KR, Quraishi MA, Singh A. Corrosion inhibition of mild steel in hydrochloric acid by some pyridine derivatives: An experimental and quantum chemical study. Journal of Industrial and Engineering Chemistry. 2015 May 25;25:89-98.
- 227 Cruz, J., Martinez, R., Genesca, J., & Garcia-Ochoa, E. (2004). Experimental and theoretical study of 1-(2-ethylamino)-2-methylimidazoline as an inhibitor of carbon steel corrosion in acid media. Journal of Electroanalytical Chemistry, 566(1), 111-121.



## Résumé

Le présent travail entre dans le cadre des recherches réalisées au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique concernant la synthèse, la réactivité et les études des propriétés pharmacologiques et physicochimiques de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la 3-phénylquinoxaline-2-one.

Dans la première partie, nous avons synthétisé une nouvelle série de dérivés la 3-phénylquinoxaline-2-one, en faisant appel à des réactions de N-alkylation et O-alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (CTP) par différents agents alkylants, ainsi que des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 engageant comme dipôles les oxydes de nitrile et les azides sur les dipolarophiles préparés précédemment, Les structures des composés hétérocycliques obtenus ont été établies sur la base des méthodes spectroscopiques usuelles (RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C) et confirmées par des études cristallographiques de diffractions aux rayons X des monocristaux obtenus.

Dans la deuxième partie, parmi les produits synthétisés, certains ont fait l'objet d'une étude de l'efficacité inhibitrice de corrosion. D'autres molécules ont été soumises à l'évaluation de l'activité antibactérienne, vis-à-vis de quatre souches pathogènes à Gram positif et négatif. Les résultats observés se sont révélés être intéressants pour certains composés et antioxydante.

**Mots-clés :** 3-phénylquinoxaline-2-one, alkylation, Rayons X, cycloaddition 1.3-dipolaire, activité antibactérienne, activité antioxydante, corrosion.

### Abstract

This work is part of the research carried out within the Heterocyclic Organic Chemistry Laboratory concerning the synthesis, reactivity and studies of the pharmacological and physicochemical properties of new heterocyclic systems derived from 3-phenyl quinoxaline-2-one.

In the first part, we synthesized a new series of 3-phenylquinoxaline-2-one derivatives, using N-alkylation and O-alkylation reactions under the conditions of phase transfer catalysis (CTP) by different alkylating agents, as well as 1,3-dipolar cycloaddition reactions engaging nitrile oxides and azides as dipoles on the dipolarophiles prepared previously. The structures of the heterocyclic compounds obtained were established on the basis of the usual spectroscopic methods (NMR- <sup>1</sup>H, NMR-<sup>13</sup>C) and confirmed by crystallographic studies of X-ray diffractions of the single crystals obtained.

In the second part, among the synthesized products, some are the subject of a study of the corrosion inhibiting efficiency. Other molecules were subjected to the evaluation of the antibacterial activity, vis-à-vis four pathogenic strains with Gram positive and negative. The results observed have been shown to be interesting for certain compounds and antioxidants.

**Keywords:** 3-phenylquinoxaline-2-one, alkylation, X-rays, 1.3-dipolar cycloaddition, antibacterial activity, antioxidant activity, corrosion.