

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.**

**UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS - SÉTIF
FACULTÉ DES SCIENCES DE L'INGÉNIEUR
DÉPARTEMENT DE GÉNIE DES PROCÉDÉS**

MÉMOIRE

Présenté par :

M^r MAKHLOUFI Abdesselam

En vue de l'obtention du diplôme de **MAGISTER**

Option : **GÉNIE DES POLYMÈRES.**

THÈME :

**SYNTHESE ET CARACTÉRISATION DE NOUVEAUX DERIVES
DE LA 2-HYDROXYQUINOXALINE**

Devant le Jury composé de :

Dr. A. BENDAAS	Maître de Conférences	Université de BBA	Président
Dr. M. BAITICHE DJERBOUA	Maître de Conférences	Université de Sétif	Examineur
Dr L. SIBOUS	Maître de Conférences	Université de Sétif	Examineur
Dr. M. ELKOLLI	Maître de Conférences	Université de Sétif	Rapporteur

Année : **2007**

Sommaire

Introduction générale	1
I- Généralité sur la quinoxaline et ses dérivées	3
I-1-Biologie.....	3
1-Les quinoxalines antibactériens	3
a-Les 1,4-di-N-oxydequinoxalines	3
b- Les Quinoxalines-2 - carboxamide 1,4-di-N-oxydes et ses dérivés	4
c- Les, 9,10-trisubstitue-6-oxo-7,12-dihydro-chromeno[3,4-b]quinoxalines....	5
2-Quinoxaline anti-inflammatoire.....	7
-Thieno- et isothiazolo [3,4-]quinoxalines	7
3- Effet des dérivés de la Quinoxaline sur les calculs urinaires.....	8
4-Quinoxalines antibiotique	9
5-Quinoxalines anticancéreux	9
I-2-Chimie	11
1- Par thermolyse.....	11
1-1- A partir de la thermolyse du N-(Phénylhydrazonoéthylidène)anilines	11
1-2- A partir de la thermolyse du N-(Phénylhydrazonoéthylidène)anilines	11
2-Parcyclisation	12
2-1- La Cyclisation du N-(Hydroxyiminoéthylidène)anilines	12
2-2- La Cyclisation du o-(Ethylamino)aniline	12
i- A partir du o-(Alk-2-ynylamino)anilines	12
ii- A partir du o-(2-Halogèneéthylamino)anilines	12
2-3- Par cyclisation directe du o-(Ethylamino)nitrobenzène	13
i- A partir de o-[(Alkoxy-carbonylméthyl)amino]nitrobenzènes	13
ii- A partir du o-Acétamidonitrobenzène	13
iii- A partir du o-(Ethylidène-amino)nitrobenzènes	14
iv- à partir d'un substrat benzénique	14

<i>II- Partie synthese</i>	<i>15</i>
1. Thiation	15
i. Avec le décasulfure de tétraphosphore	15
ii. Avec le réactif de Lawesson	17
2- Thioétherification	18
3. Chloration	22
4. Amination	24
5. Nitration aromatique	25
IV-Partie experimentale	26
1-Schema générale de synthèse	26
2-Materiel et méthodes d'analyses.....	27
3-Mode opératoire	28
Conclusion	42

Remerciements

Je remercie tout particulièrement mon directeur de thèse, Mme M. El kolli, pour tout ce

qu'elle m'a appris depuis deux ans, et en particulier pour sa rigueur scientifique. La liberté qu'elle m'a laissé dans mon travail, la confiance qu'elle m'a témoigné et aussi des moments de détente ont rendu agréables les deux années passées à ses côtés.

Je remercie les membres du jury de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, les examinateurs : le professeur Ben Daas, le professeur L. Sibous, le docteur Mme M. Djerboua.

Je remercie le professeur Dj. Benachour de m'avoir donné la chance de travailler dans ce laboratoire (LMPMP).

Je remercie vivement l'ensemble du laboratoire, cette mosaïque de personnalités diverses et contrastées qui en font un laboratoire bien agréable. Il y a toujours quelqu'un pour conseiller un autre protocole, pour montrer comment faire, pour dépanner quand il n'y a plus de stock ; il y a aussi toujours quelqu'un pour répondre à la question la plus compliquée ou la plus saugrenue, suggérer une autre approche expérimentale ou pour faire des critiques constructives. Pour tout cela un grand merci à tous.

Ceci est une Dédicace.

A celui qui m'a indiqué la bonne voie en me rappelant que la volonté fait toujours les grands hommes...

A mon Père.

A celle qui a attendu avec patience les fruits de sa bonne éducation,...

A ma Mère.

A Celle qui je me sens avec elle le début de ma vie.

A S. Mansouri

A celui qui a été le modeste exemple dans tout mon parcours universitaire

A Mr. F. Djarboua.

A mes deux frères ; Kamel et Fouaz.

Aux trois petits bijoux de notre maison ; Adem et Marwa et Khadidja.

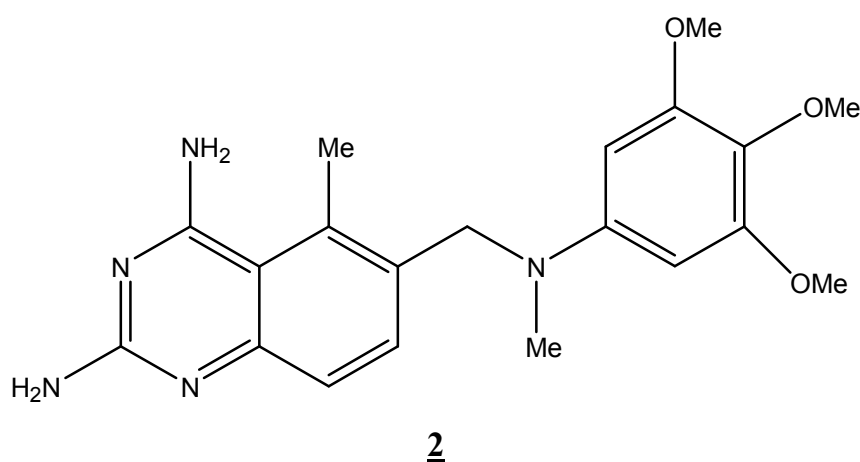
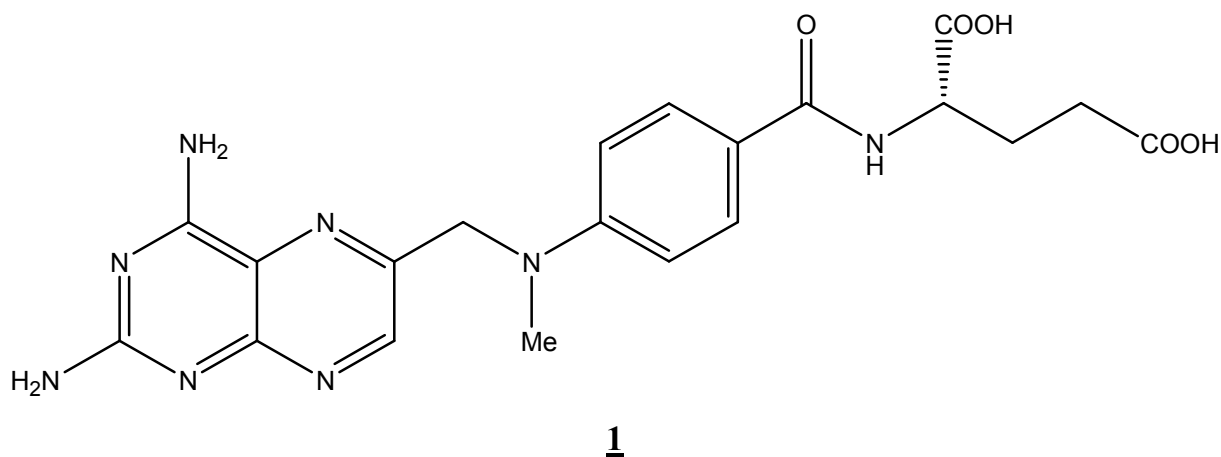
A tous ceux et toutes celles qui m'ont accompagné et soutenu durant les années de ma formation.

M.Salim

INTRODUCTION GENERALE

Le remplacement bioisostérique du cycle pteridine qui compose les antifolates classiques et non classiques par les analogues quinoxalines a montré que ces derniers peuvent être d'excellents substrats dans l'évaluation de l'activité biologique à savoir l'activité anti-cancéreuse et anti-DHFR.

On peut citer le Méthotrexate **1** (MTX), médicament très sollicité en chimiothérapie anticancéreuse et analogue à la quinoxaline en remplaçant la ptéridine par le phényle. Aussi, nous avons le trimétrexate **2** (TMT) un dérivé quinazolinique.



Malheureusement, une résistance est développée par ces agents. Elle entraînera, par la suite, une chute dramatique de l'efficacité de la chimiothérapie. Cette résistance est souvent due à une diminution de l'accumulation intracellulaire du cytotoxique.

En ce qui nous concerne, nous nous sommes intéressés à la modification de la fonctionnalité en position 2 de notre molécule mère qui est la 2-hydroxyquinoxaline. Pour ce faire, différentes réactions ont été étudiées à savoir :

- La thionation qui est réalisée selon deux méthodes en milieu basique dans la pyridine soit en présence de décasulfure de tétraphosphore, ou soit en présence du réactif de Lawesson.

- Ensuite, la thione formée subit une S-alkylation. La réaction se fait par catalyse par transfert de phase (CTP) dans le toluène, en utilisant le bromure de tétrabutylammonium comme dispersant, pendant $t = 24\text{h}$ et à $T = 110^\circ\text{C}$. La base utilisée pour cette réaction est le KOH à 50%.

- Nous avons aussi tenté de transformer le groupement hydroxyle en groupement chloré.

La chloration se fait selon la réaction de Vilsmeier-Haack, en présence de l'oxychlorure de phosphore (POCl_3) à 80°C .

- Ensuite, nous avons greffé sur la 2-chloroquinoxaline différentes amines. Nous avons travaillé à haute température à 140°C pendant un temps $t = 3\text{heures}$.

La neutralisation du milieu réactionnel se fait par une forte base, la potasse à 10%.

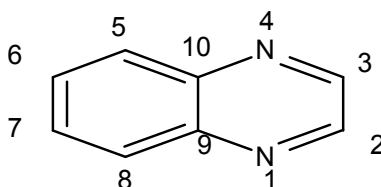
- Enfin, plusieurs tentatives de nitration dans l'acide nitrique et l'acide sulfurique ont été étudiés.

Notre travail a été réalisé au laboratoire des Matériaux polymériques multiphasiques ; alors que la purification ainsi que l'identification de ces composés par RMN ^1H et ^{13}C ont été réalisées au laboratoire de chimie minérale et structurale- GERCTOP- à la faculté de Pharmacie d'Aix Marseille II.

GENERALITE SUR LA QUINOXALINE ET SES DERIVES

I-1.Biologie

La quinoxaline **3** est un hétérocyclique biazoté. Elle est aussi appelée quinazine, phenopyrazine, 1,4-benzodiazine, 1,4-naphtiridine, benzoparadiazine, benzopyrazine, ou aussi 1,4-benzanaphtalène.



3

Cet hétérocycle est très utilisé dans le domaine des médicaments, notamment

1- dans le traitement :

i- du cancer. [Kamelia. M *et al*, 2006]

ii- de la tuberculose [Carta. A, 2003],

et

iii- des lithiases urinaires, [Khan. SR, 1999]

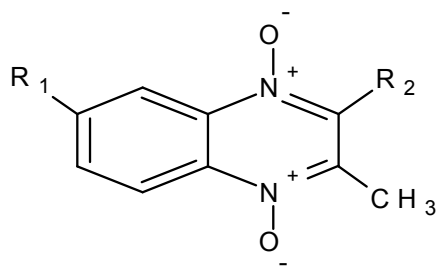
2- comme antibiotiques et anti-inflammatoire. [Chung. H. J., 2005 ; Diez. R. P., 2006 ; Abid M. *et al.* , 2006]

Un bref aperçu sur les principales classes de la quinoxaline est donné selon leurs activités thérapeutiques.

1-Les quinoxalines antibactériens :

a- Les 1,4-di-N-oxydequinoxalines

Ce sont des N-oxydes aromatiques hétérocycliques ayant la structure chimique **4** :



3

Avec :

$R_1 = \text{Cl} ; \text{OCH}_3.$

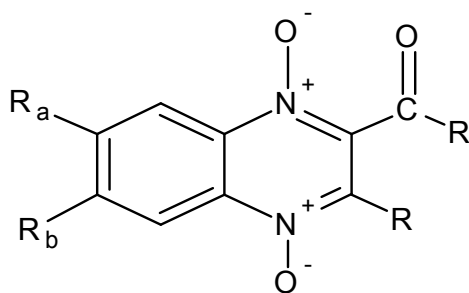
$R_2 = \text{COPh} ; \text{COCH}_3.$

Ces composés empêchent la synthèse de l'ADN microbienne, particulièrement dans des conditions anaérobiques. [Allyn. C, 2005]

Ils sont en cours d'évaluations sur deux variétés de cellules épithéliales (la variété de cellule T-84 et la variété de cellule de keratinocyte SP-1) en tant que drogues bioréductives dans le traitement des tumeurs solides. [Amin K. M. , 2006]

Aussi, ils se sont avérés des drogues hypoxi-cytotoxiques dont l'activité change selon les substituant portés par l'hétérocycle de 1,4-bioxyde quinoxaline. [Rahhal N., 2001]

b- Les Quinoxaline-2-carboxamide-1,4-di-N-oxydes et ses dérivés :



4

Ce sont des antimycobactériens. [Res. J. M., 1999 ; BEH, 2006 ; Dye. C, 2006]

Parmi ces dérivés, il y a :

1- les 7-chloro-3-phenylaminoquinoxaline-2-carbonitrile-1,4-di-N-oxides. Ils ont montré une inhibition du M. tuberculosis (à 99 %).

2- Les 6,7-dichloro-2-ethoxycarbonyl-3-methylquinoxaline-1,4-di-N-oxide et les 3- les

3-acetamide-6,7-dichloroquinoxaline-2-carbonitrile-1,4-di-N-oxides. Ces derniers donnent une inhibition de 100 %.(voir tableau ci-dessous).

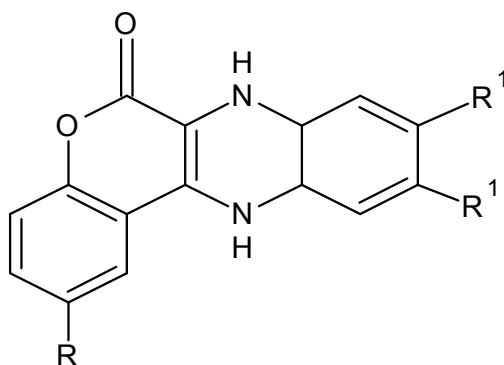
Tableau 1: Evaluation in vitro de l'activité *antituberculosis*. [Zarranz B. et al., 2003]

composé	R _a	R _b	R _c	R _d	IC (%)
1	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	100
2	Cl	H	CH ₃	CH ₃	100
3	H	H	CH ₃	CH ₃	100
4	CH ₃	H	CH	CH ₃	96
5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	100
6	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	100
7	Cl ₅	Cl	C ₆ H	CH ₃	100
8	Cl	H	C ₆ H ₅	CH ₃	100
9	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	100
10	CH ₃	H	C ₆ H ₅	CH ₃	98
11	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	44
12	OCH ₃	H	C ₆ H ₅	CH ₃	68
13	H	H	CH ₃	CH ₂ Br	32
14	Cl	Cl	CH ₃	CH ₂ Br	27
15	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Br	CH ₂ Br	0

Avec IC (%) : Inhibition de la croissance du H37Rv *M. tuberculosis*.

c- Les 2,9,10-trisubstitué-6-oxo-7,12-dihydrochromeno[3,4-b]quinoxalines.

Là, les drogues (**5**) appartenant à cette classe possèdent des activités antimicrobiennes : antibactériens et/ou antifongiques. [M. Lorikal , 1990, Heravi. M. M., 2006 ; Baek. J. W., 2006]



Tableaux 2 : Activité antibactérienne des dérivées de la quinoxaline selon Sandeep.
[Sandeep. A, 2006]

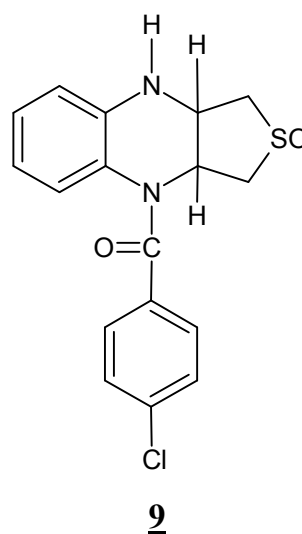
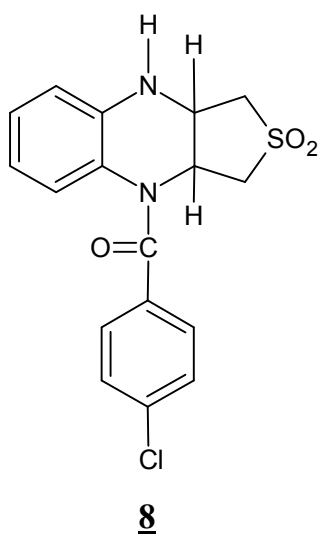
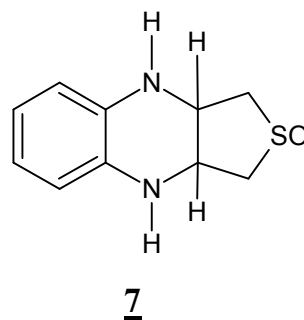
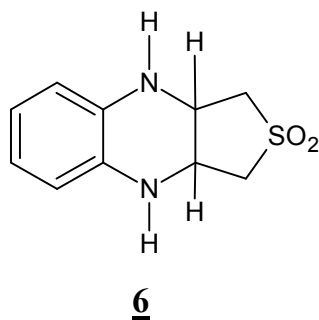
Composé à 100 µg/ml	R	R ¹	Souches bactériennes			
			<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
a	H	H	2	1	2	3
b	CH ₃	H	3	2	3	4
c	OCH ₃	H	8	5	6	7
d	Br	H	8	4	5	6
e	Cl	H	6	3	4	5
f	F	H	5	3	3	4
g	NO ₂	H	5	4	4	4
h	H	CH ₃	4	2	3	4
i	CH ₃	CH ₃	5	3	4	5
j	OCH ₃	CH ₃	11	9	9	10
k	Br	CH ₃	9	7	6	7
l	Cl	CH ₃	7	5	8	9
m	F	CH ₃	6	5	7	8
n	NO ₂	CH ₃	5	4	4	5
antibiotique standard			12	10	11	10

2-Quinoxaline anti-inflammatoire

- Thieno- et isothiazolo [3,4-b]quinoxalines :

En général, les sulfones et les sulfonanilides sont connus pour leur action anti-inflammatoires. [Moore.G, 1975 ; Kamalova. E *et al.* , 1999]. Ils sont le plus souvent, peu toxiques. Ce sont aussi des analgésiques. [Diallo. B, 2000 ; Donnadieu. S, 2006].

Dans cette optique, une série d'un groupe de thiéno-[3,4-b]quinoxaline monoxydes et dioxydes et de isothiazolo-[3,4-b]quinoxaline dioxydes (**6** à **9**) a été développée et s'est avérée de potentiel anti-inflammatoire. En plus, ils ne présentent aucune toxicité. [Vierfondl J. M *et al.*, 1989]



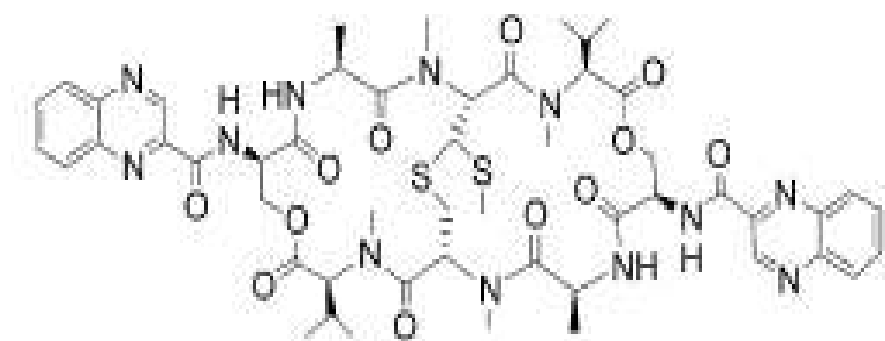
3- Effet des dérivés de la quinoxaline sur les calculs urinaires :

Des études préliminaires réalisées chez des rats lithiasiques montrent qu'un dérivé de la quinoxaline empêche la formation des calculs d'oxalate de calcium dans les reins. Il est proposé ainsi de réaliser les travaux suivants :- Tester l'effet anti-lithiasique de toute une série de dérivés de la quinoxaline dans des modèles de cristallisation d'OxCa *in vitro*. - Tester l'effet anti-lithiasique de ces dérivés de la quinoxaline dans un modèle de cristallisation d'OxCa *in vivo* chez des rats rendus expérimentalement néphrétiques. Au cours de ces expériences *in vivo* plusieurs paramètres seront suivis comme suit :- Les analyses biochimiques urinaires seront effectuées notamment le dosage de l'oxalate, le calcium, le sodium, le potassium, le magnésium et d'autres - Le pouvoir inhibiteur de la cristallisation de l'urine sera évalué *in vitro* avant et après traitement.- L'analyse histologique des reins sera effectuée à la fin de l'expérience.

L'ensemble des médicaments a des effets secondaires inévitables parfois très importants. Ce qui oblige l'arrêt du traitement. Les dérivés de la quinoxaline qui sont proposés comme de nouveaux médicaments pour le traitement de la lithiase oxalo-calcique n'ont pas d'effets secondaires surtout aux doses prescrites. C'est que les résultats préliminaires obtenus *in vivo* chez des rats lithiasiques montrent qu'un dérivé de la quinoxaline empêche la formation des calculs rénaux. En plus, les tests de cristallisation *in vitro* montrent que ces dérivés réduisent la cristallisation des particules d'oxalate de calcium dans les urines. [Hannedouche. T, 1999 ; Atmani F., 2000 ; Saussine. Pr, 2005 ; Rossant. L, 2006].

4-Quinoxaline antibiotique :

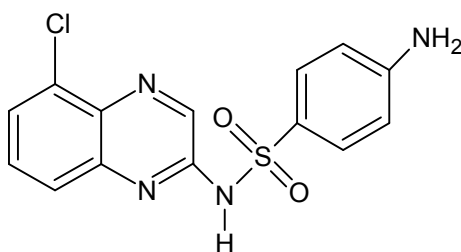
Beaucoup d'antibiotiques porte le motif quinoxaline : inomycine, enchinomycine, levomycine , et actinoleutine, qui sont actifs contre plusieurs tumeur, à titre d'exemple, l'enchinomycine 10. [Yun. B. K et *al.*, 2003 ; Heravi M. M., 2006]



5-Quinoxaline anticancéreux :

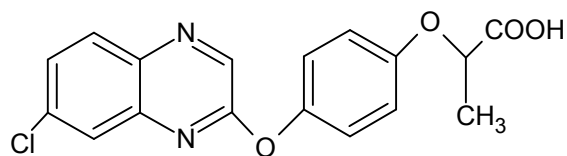
On peut citer :

- les Inhibiteur de la topoisomerase cas du CQS 11.



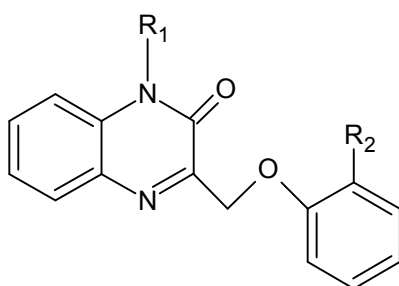
11

-les Inhibiteurs des protéines Kinases. Cas du XK46912.



12

- les Intercalants de l'ADN (13).



Avec R₁: benzyle

R₂: CO-NH-phényle

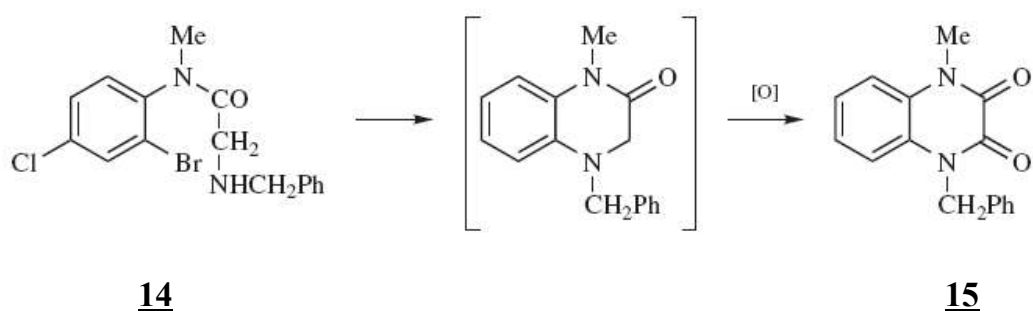
13

Les différentes méthodes de préparation de la quinoxaline, ainsi que ses dérivées se font comme suit :

1- Par thermolyse : .[Brown. D. J, 2004]

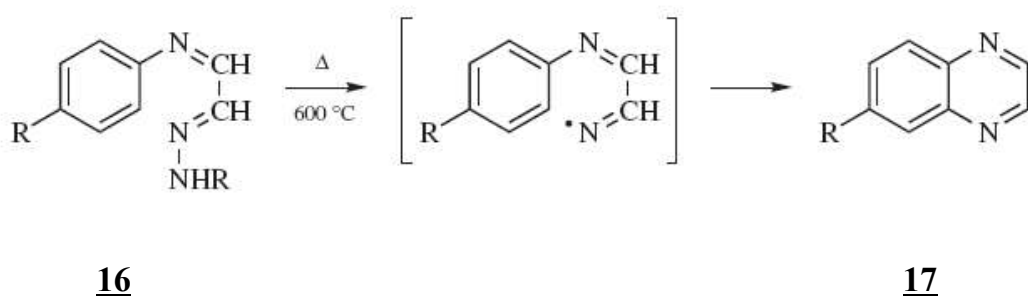
1-1- A partir de la N-(Phénylhydrazonoéthylidène)aniline:

Le mélange réactionnel du N-(Benzylaminoacétyl)-2-bromo-4-chloro-N-méthylaniline **14** en présence des Bu_3N , Ph_3P , $\text{Pd}(\text{OAc})_3$ et le $\text{OP}(\text{NMe}_2)_3$, à 110°C , et sous une pression de 4atm, donne le 1-benzyl-4 – méthyl-2,3-quinoxalinedione **15**.



1-2- A partir du N-(Phénylhydrazonoéthylidène)anilines:

Le quinoxaline est préparée par thermolyse du N-(Phénylhydrazonoéthylidène)aniline **16** à 600°C .



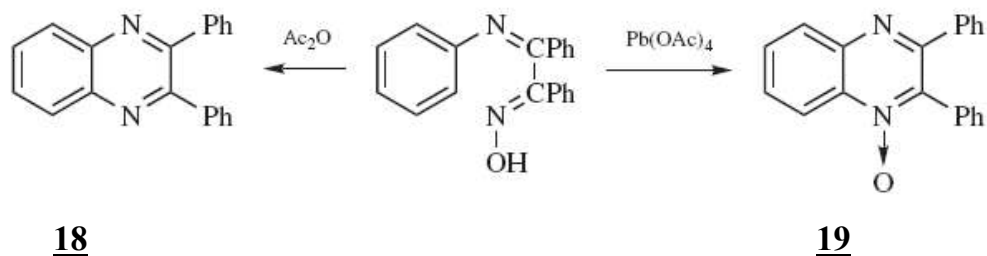
2- Par cyclisation [Eicher .T, 2003]

2-1- de la N-(Hydroxyiminoéthylidène) aniline :

La réaction de la N-(2-Hydroxyimino-1,2-diphenylethylidene)aniline **18** se fait :

-Soit en présence du Ac_2O à reflux.

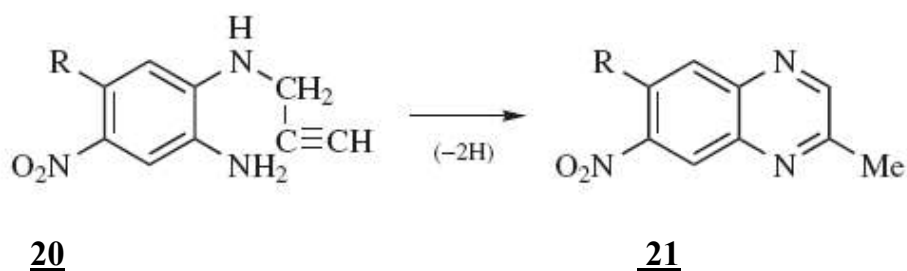
-Soit en présence du $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , à 25°C pendant une heure pour donner la 2,3-diphenylquinoxaline.



2-2- de l'o-(Ethylamino)aniline :

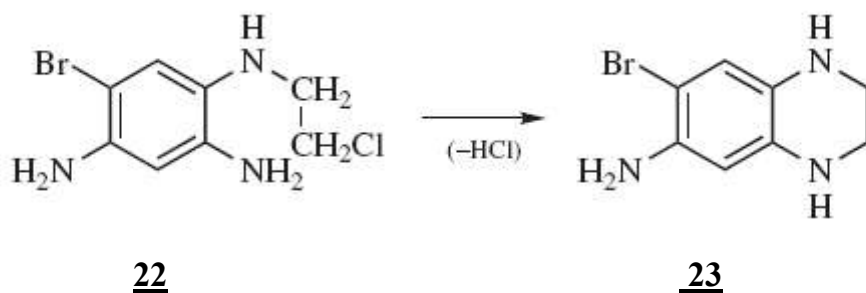
i- à partir du o-(Alkyl-2-ynylamino)anilines :

La 2-méthyl-7-nitroquinoxaline **21** est obtenue à partir de la 3-Nitro-6-(propyl-2-ynylamino)aniline **20**, $(\text{MeCN})_4\text{CuBF}_4$, PhMe , à $T=85^\circ\text{C}$.



ii- A partir de l'o-(2-Halogénoéthylamino)anilines :

C'est une réaction intramoléculaire de la 4-Bromo-6-(2-chloroéthylamino)-1,3-benzenediamine **22** présence de Na_2CO_3 et le Me_2NCHO et à reflux.

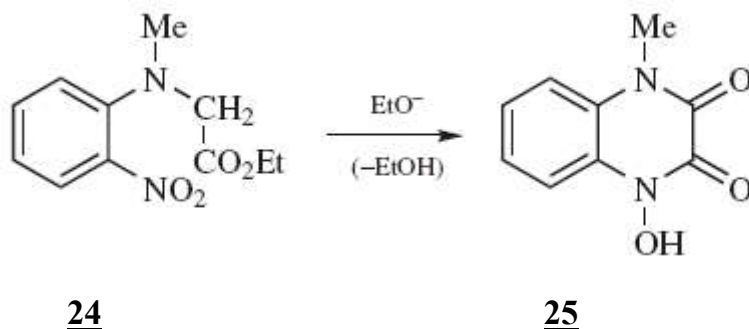


2-3- Par cyclisation directe de l'o-(Ethylamino)nitrobenzène :

Cette voie de cyclisation appelée aussi cyclisation directe se produit habituellement dans un milieu basique pour donner la N-Oxidequinoxaline.

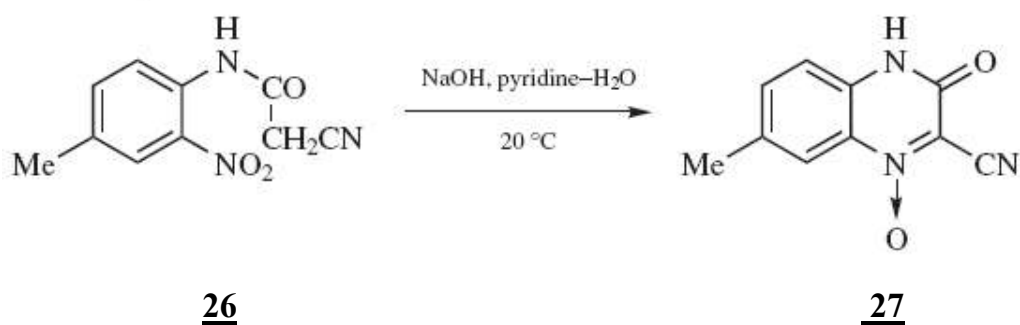
i- à partir o-[(Alkoxycarbonylmethyl)amino]nitrobenzènes :

Pendant 15 heures et à $T < 5^{\circ}\text{C}$, l'o-[(Alkoxycarbonylmethyl)amino]nitrobenzènes 24, EtONa, EtOH, a donné le 1-hydrox4-methyl-2,3-quinoxalinedione 25.



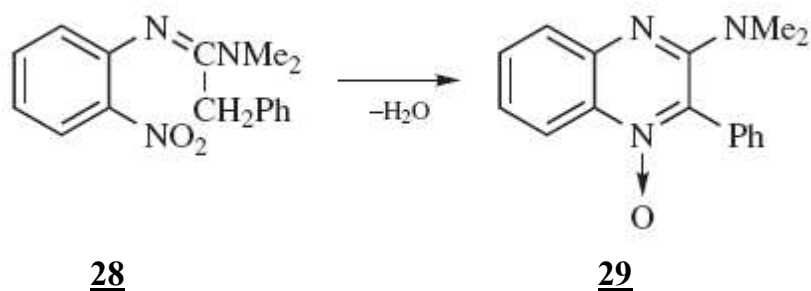
ii- à partir de l' o-Acétamidonitrobenzène :

A $T = 20^{\circ}\text{C}$ et pendant 30 minutes, le mélange de 1-(2-Cyanoacetamido)-4-méthyl-2-nitrobenzène 26, NaOH, pyridine-H₂O donne la 7-méthyl-3-oxo-3,4-dihydro-2-quinoxalinecarbonitrile 1-oxide 27.



iii- à partir de l'o-(Ethylidèneamino)nitrobenzènes :

La réaction de l'o-(1-Diméthylamino-2-phényléthylidèneamino)nitrobenzène, EtONa, EtOH et $T = 20^{\circ}\text{C}$, pendant 30 minutes conduit au 2-diméthylamino-3-phénylquinoxaline- 4-oxide 29.



iv- à partir d'un substrat benzénique : [Milcent. R, 2003]

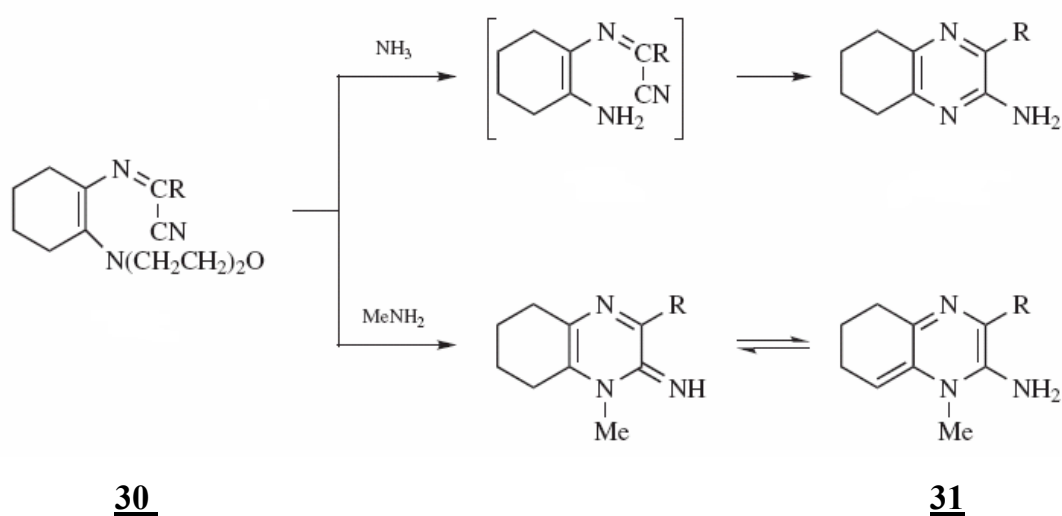
La quinoxaline peut être aussi obtenue selon d'autres voies :

a- Le mélangeage de du 1-(Dicyanométhylèneamino)-2-morpholinocyclohexène **30**

Avec :

- Le NH_3 , $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, à la température $20\text{ }^\circ\text{C}$, a donné le méthyl 3-amino-2-quinoxalinecarboxylate.

- Le MeNH_2 , $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$, pendant 12 heures, à la température $20\text{ }^\circ\text{C}$, a donné le 3-imino-4-méthyl-2-quinoxalinecarboxylate **31**.



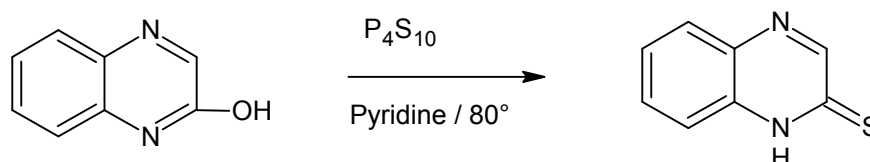
PARTIE SYNTHÈSE

1. Thiation

La thiation est appelée aussi thionation. Elle se fait selon deux méthodes : soit par action directe du P_4S_{10} dans la pyridine ; soit en présence du réactif de Lawesson dans la pyridine.

i. Avec le décasulfure de tétraphosphore

La 2-thioquinoxalinone est obtenue à partir de la 2-quinoxalinol selon la réaction suivante :



Le rendement de la réaction est de 64 %.

L'identification a été faite par RMN¹H et ¹³C. En particulier le $C_2=S$ résonne vers 174 ppm appartenant au composé d'arrivée au lieu de 154 ppm observé pour le $C=O$ de la quinoxalinol.

Pour le spectre IR-TF montre un pic moyen vers 1559 cm^{-1} qui représente les vibrations de valence de $C=S$.

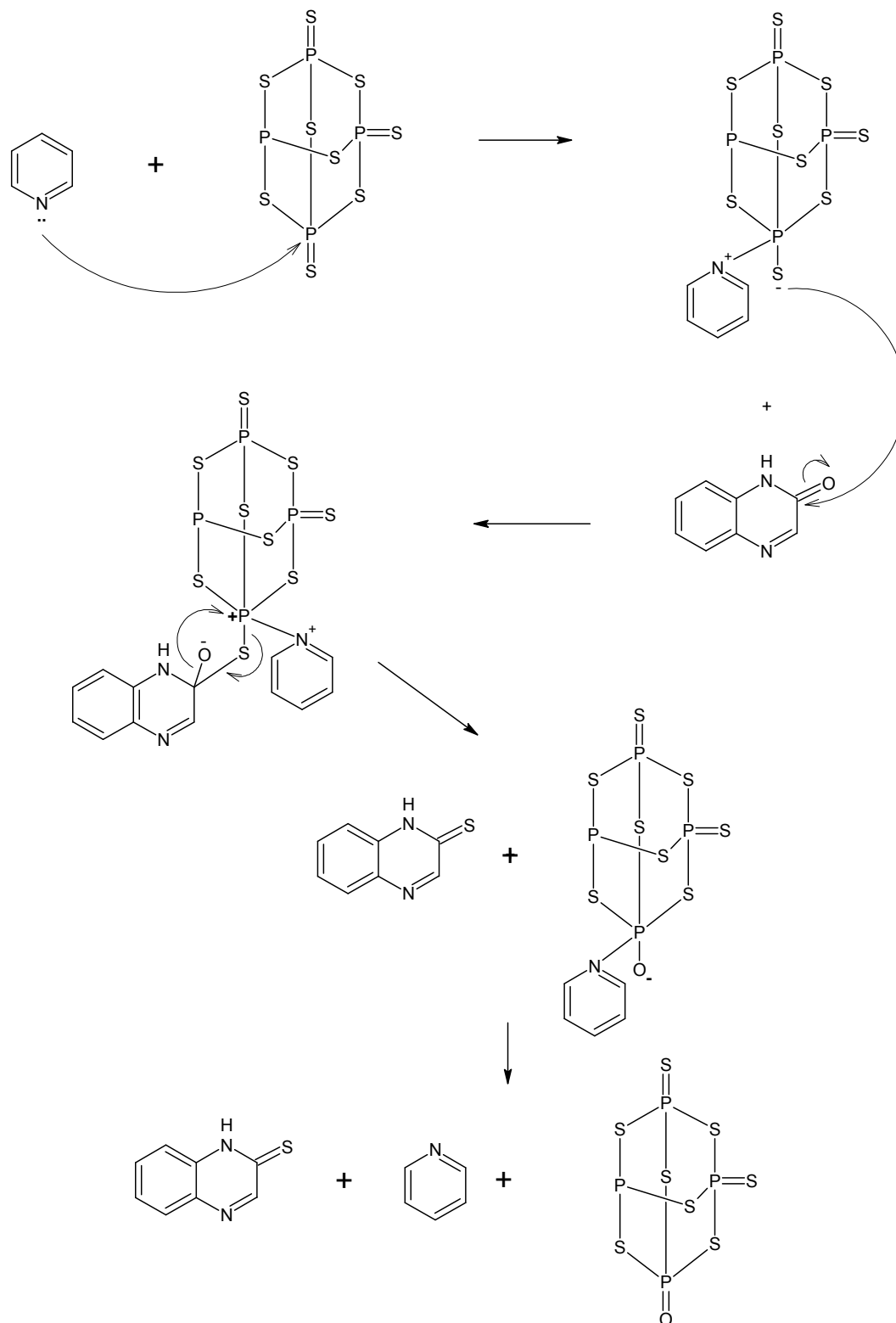
Par contre pour l'UV-Vis, nous avons pour le produit formé trois bandes d'absorption qui apparaissent :

- 406 nm, 254 nm et 225 nm.

Alors que pour le produit de départ, les longueurs d'ondes sont les suivantes :

- 348 nm, 285 nm et 206 nm.

Le mécanisme réactionnel de la thiation de la 2-quinoxalinol proposé se fait comme suit :

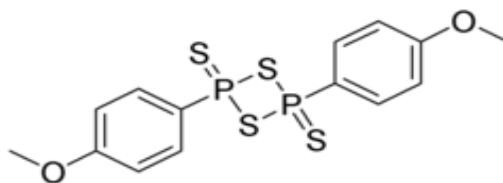
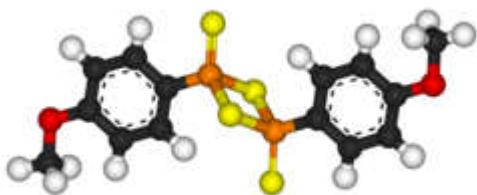


La thiation est alors le fait d'une attaque nucléophile de l'anion formé entre la pyridine et P_4S_{10} sur le C=O de la 2-hydroxyquinoxaline en position 2.

ii- Avec le réactif de Lawesson :

Le réactif de Lawesson, est un composé chimique utilisé dans la synthèse organique comme agent de thiation. Il a été rendu la première fois par Sven-Olov Lawesson.

Sa structure chimique est la suivante :



C'est un agent de thionation doux et commode pour les cétones, les esters et les amides. Il permet la préparation des thiocétones, des thio-esters et des thioamides.

[Braytonet. D, 2006]

Il est aussi dénommé : 2,4-bis(4-méthoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide. **[Levinson. C, 1985]**

Selon cette méthode, nous avons obtenu un rendement de 43% qui est inférieur à celui obtenu selon la méthode précédente.

Le mécanisme réactionnel est identique à celui qui a été donné précédemment.

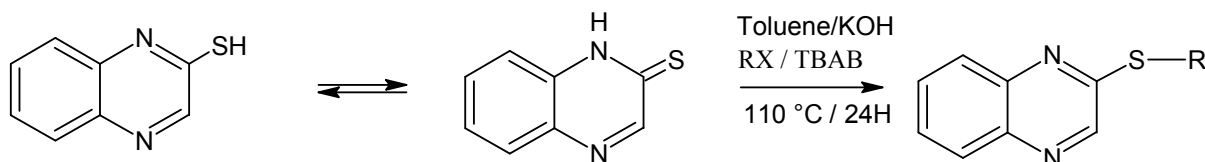
2. Thioétherification

La thioétherification est une S-alkylation. C'est une réaction chimique constituée du transfert d'un groupement alkyle ou alkylaminoalkyle d'une molécule organique vers une autre. [Herman. C, 1982].

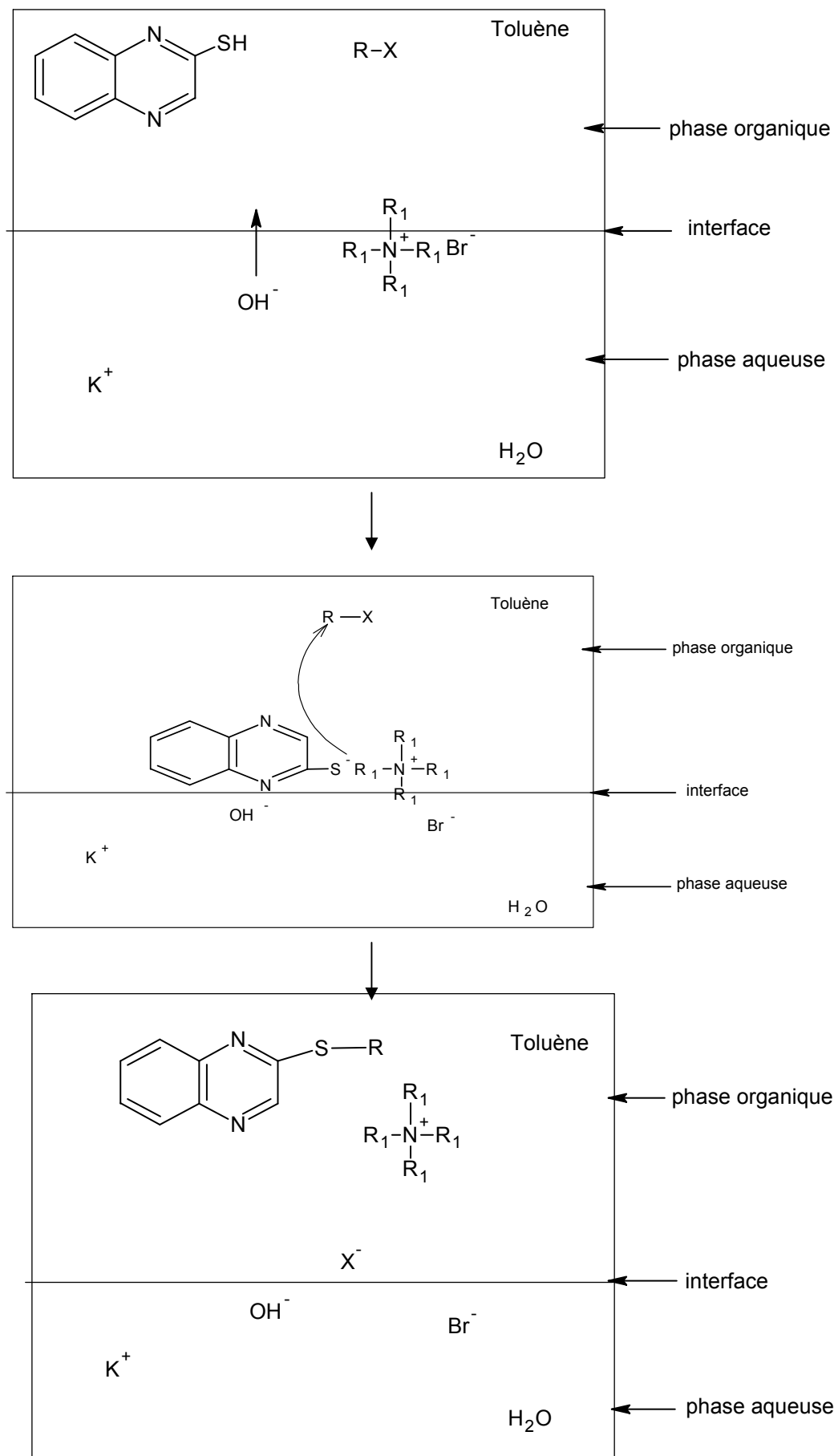
Les différents thioethers sont obtenus par catalyse par transfert de phase. Cette dernière est une méthode de synthèse permettant de réaliser, dans un milieu biphasé (liquide-liquide ou liquide-solide), des réactions de substitution nucléophile impossible ou difficile à réaliser en milieu biphasique.

Le principe de cette méthode repose sur le fait qu'un réactif nucléophile anionique, formé en milieu aqueux par action d'une base forte sur un acide ou pseudo-acide, se trouve concentré dans ce milieu auquel le substrat organique n'est pas ou peu miscible et présente une réactivité très atténuée par la solvation spécifique due au solvant protique. [Caubère. P , 1982]

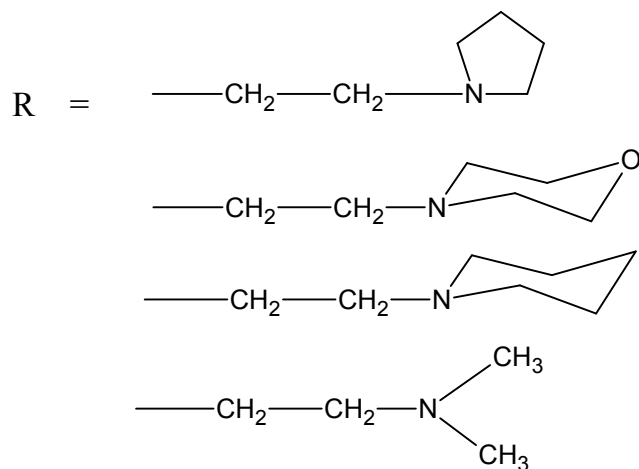
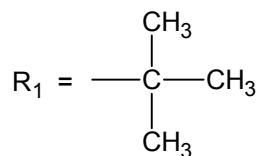
Le schéma réactionnel est donné comme suit :



Le mécanisme de la réaction par catalyse par transfert de phase est le suivant :



Avec :



Notre substrat se trouve dans la phase organique alors que la potasse est dans la phase aqueuse. Le sel de bromure de tétrabutylammonium possède un groupement polaire (N^+) et des chaînes latérales portées par le groupement chargé. Ces dernières sont solubles dans la phase organique.

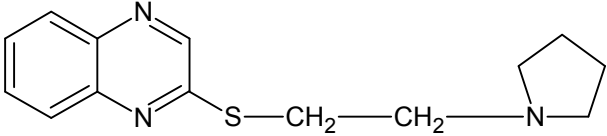
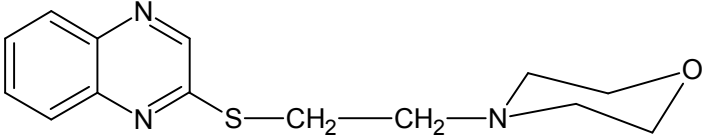
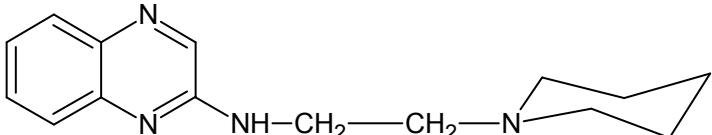
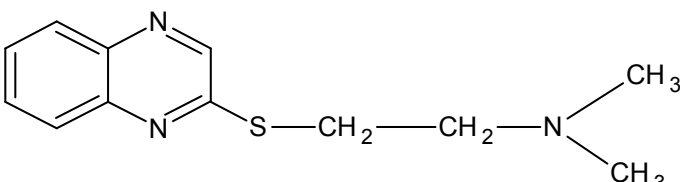
Le sel d'ammonium permet à une faible concentration d'ions hydroxyde de passer dans la phase organique où ils servent de catalyseur basique pour la réaction.

Cette méthode est appelée la catalyse par transfert de phase parce que les sels de tétrabutylammonium servent d'agents dispersants ou d'agents de transfert entre les phases en permettant aux ions de passer dans la phase organique.

Les thioalkylaminoalkyles obtenus sont solubles dans la phase organique. Le traitement final se fait par décantation des phases qui permet d'enlever le KOH en excès et le sous-produit inorganique qui est le KCl. [Clayden J., 2003 ; Sundberg. C, 1996]

Cette méthode conduit aux composés suivants :

Composé	Etat de phase	Rendement
---------	---------------	-----------

	huile	48
	huile	47
	huile	44
	solide	41

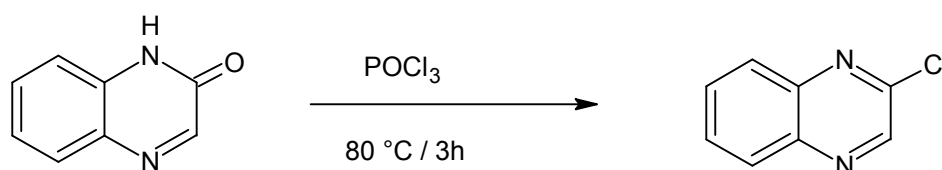
Le spectre IR à TF de l'huile montre l'apparition des pics à 2900 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations de valences des C-H de la chaîne aliphatique.

La RMN¹H confirme que la S-alkylation a eu lieu. Toute la chaîne latérale greffée apparaît sur le spectre.

3. Chloration :

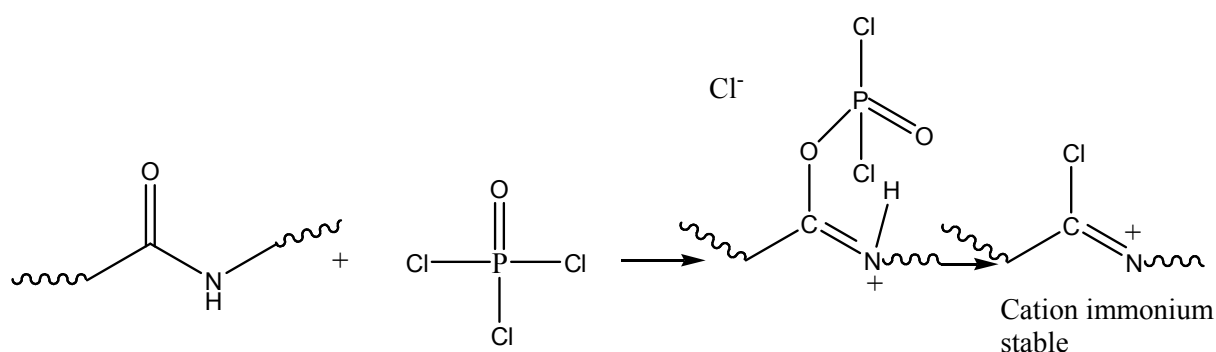
Elle se fait selon la méthode de Vilsmeier-Haack. C'est une réaction chimique d'un amide substitué avec l'oxychlorure de phosphore et un arène activé pour donner un dérivé chloré. [Fieser . F, 1955]

La 2-chloroquinoxaline a été obtenue avec un bon rendement (60%), par action de l'oxychlorure de phosphore (POCl_3) sur la 2-quinoxalinol. [Denny. C, 1992]



La RMN¹H confirme aussi la structure du composé (absence du signal à 12,5 ppm qui indique la disparition du proton d'azote).

Le mécanisme de la réaction est proposé comme suit :



La première étape est la formation du cation immonium stable (réactif de Vilsmeier). Ensuite, vient la libération du composé chloré formé suite à une neutralisation du milieu fortement acide par l'ammoniaque à un pH = 8-9.

4. Amination :

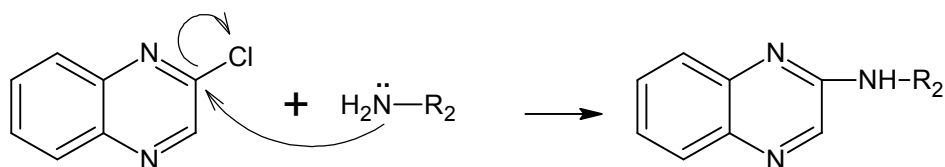
L'amination est l'insertion d'un groupement amine dans une molécule organique. Elle peut s'effectuer de nombreuses manières, notamment par réaction avec l'ammoniac, par réaction avec une autre amine au cours d'une réaction d'alkylation, par amination réductrice ou par la réaction de Mannich. [Gree. R, 1997]

Les amines, par la présence du doublet libre sur l'azote, peuvent effectuer des réactions de substitution nucléophile dans des molécules électrophiles tels que les

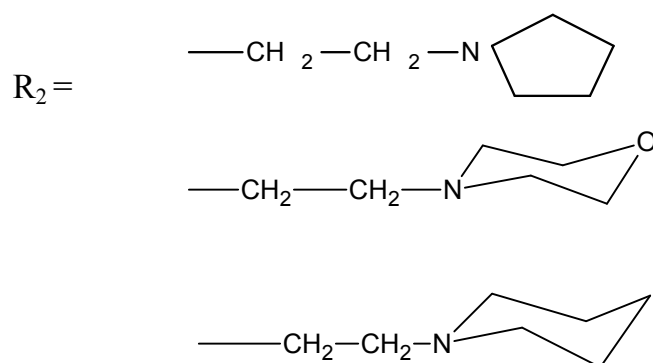
dérivés halogénés. Ainsi, nous avons fait réagir des amines primaires sur la 2-chloroquinoxaline préparé précédemment. [Kayirere. M, 1997]

Pour obtenir le produit recherché, il faut travailler à haute température (130 °C) et pendant un temps assez court (3heures au maximum). La neutralisation par une base du milieu réactionnel acide en raison de la formation d'acide chlorhydrique, permet de précipiter le produit.

Le mécanisme de la réaction proposé est comme suit :



Avec :



Composé	Etat de phase	Rendement (%)
	huile	10
	huile	10
	huile	10

La RMN du proton montre que l'amination a eu lieu mais elle révèle aussi l'existence des produits de départ. Nous avons la présence du produit aminé.

La purification est faite soit sur colonne chromatographique sur gel de silice, soit par des lavages répétés dans différents solvants organiques, ou soit directement en transformant le résidu obtenu en chlorhydrates (dans l'éther/HCl).

Les pics caractéristiques :

- 1H à 5,6 ppm qui correspond au NH de la chaîne greffée.

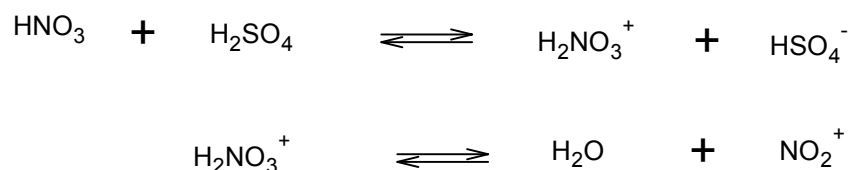
et

- aux valeurs des ppm inférieures à 3,5 ppm, nous avons le reste de la chaîne ethylaminoalkyle.

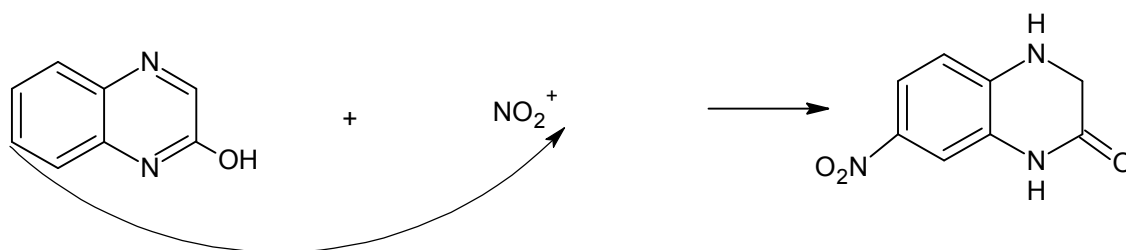
5. Nitration aromatique

La nitration en série aromatique est une réaction de substitution électrophile. Elle est conduite classiquement en milieu acide fort afin de générer l'ion nitronium, espèce active et électrophile de la nitration. La formation de NO_2^+ passe par la protonation de HNO_3 , réaction difficile, d'où la nécessité d'utiliser un acide très fort.

[Olah .G.S., 1989 ; Albright. L et *al.*, 1996]



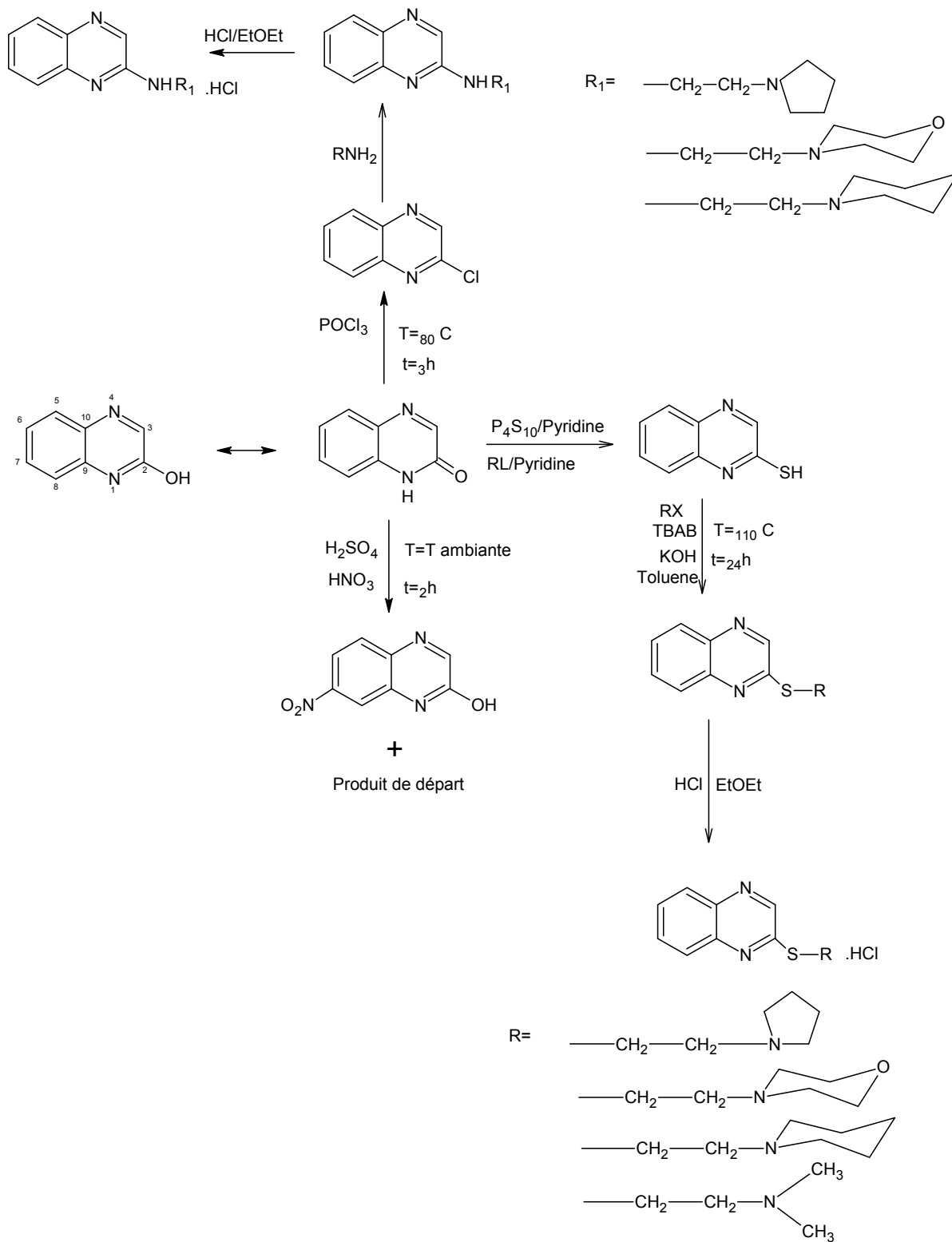
La nitration de la 2-quinoxalinol est une substitution électrophile aromatique particulière au cours de laquelle un atome d'hydrogène lié à un atome de carbone du cycle aromatique est substitué par un groupement nitro ($-\text{NO}_2$) pour former la 7-nitroquinoxaline.



Le spectre infrarouge présente un pic d'absorption vers 1340 cm^{-1} qui représente le $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{NO}_2$.

Alors que le spectre RMN^1H nous confirme la présence de la 7-nitroquinoxalinone accompagnée probablement du produit de départ.

Schéma général de synthèse



Matériel et méthodes d'analyse.

- Point de fusion :

Il est mesuré sur un banc de KOFFLER pour des températures inférieures à 160 °C.

- Pour des températures supérieures à cette dernière, il est pris sur un fusiomètre à capillaire de type ISO 9000.

- Chromatographie sur couche mince :

Les plaques de CCM utilisées sont du gel de silice déposées sur un support en aluminium.

La lampe UV : est de type FICHER BIOBLACK SCIENTIFIC à deux fréquences 254 & 365 nm.

- Spectroscopie uv-vis :

Le spectrophotomètre utilisé est de type UNICAM UV-VIS à double faisceau.

- Spectroscopie IR-TF :

L'appareil utilisé est de type SPECTUM1000, de marque PERKIN ELMER.

- Spectroscopie RMN :

Les spectres RMN du proton et du carbone 13 ont été enregistrés à température ambiante sur un spectromètre BRUKER ARX 200.

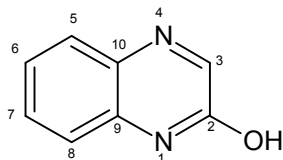
Les déplacements chimiques (δ en ppm) sont donnés par rapport au tétraméthylsilane (TMS). les constantes de couplage (J), lorsqu'elles sont indiquées, sont exprimées en Hertz.

Les abréviations s, d, dd, t, qt, m, smr ont ici leur signification usuelle :

Singulet, doublet, doublet dédoublé, triplet, quintuplet, multiplet, signal mal résolu.

-

2-Quinoxalinol (produit de départ):



2-Quinoxalinol : solide blanc (Aldrich).

PM = 146 g/mole.

Point de fusion = 273 °C

Spectres UV-VIS :

206 nm ; 285 nm ; 348 nm

Spectre IR -TF

$\lambda = 3594 \text{ cm}^{-1}$: vibration d'élongation du O-H ;

$\lambda = 3400 \text{ cm}^{-1}$: vibration d'élongation de N-H ;

$\lambda = 3078 \text{ cm}^{-1}$: vibration d'élongation de C-H aromatique ;

$\lambda = 2000\text{-}1600 \text{ cm}^{-1}$: harmonique ou bandes de combinaison d'un noyau aromatique bis substitués en 1,2 (ortho) ;

$\lambda = 1699 \text{ cm}^{-1}$: vibration d'élongation de C-O d'amide ;

$\lambda = 1638 \text{ cm}^{-1}$: vibration d'élongation C=C ;

$\lambda = 1613 \text{ cm}^{-1}$: vibration d'déformation N-H ;

$\lambda = 1600\text{-}1400 \text{ cm}^{-1}$: vibration C=C et C=N du cycle ;

$\lambda = 1350 \text{ cm}^{-1}$: vibration d'élongations de C – N ;

$\lambda = 1200 \text{ cm}^{-1}$: vibration d'élongation C-O ;

$\lambda = 754 \text{ cm}^{-1}$: vibration déformation angulaire de C-H hors du plan ;

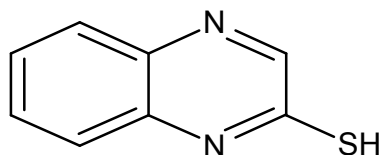
Spectre RMN¹H de la 2-quinoxalinol (DMSO / δ (ppm)) :

8,12 (s 1 H ; C₃H) ; 7,73 (smr ; 1H ; C₈-H) ; 7,51 (m ; 1H ; C₅H) ; 7,27 (m ; 2H ; C₆HC₇H).

Spectre RMN¹³ C (DMSO) / δ (ppm) :

154,876 (C₂) ; 151,531 (C₃) ; 131,978 (C₅) ; 131,765 (C₁₀) ; 130,689 (C₇) ;
128,717(C₈) ; 123,198 (C₉) ; 115,669 (C₆).

-Quinoxaline-2-thiol



PM = 162 g/mole

-1^{ère} méthode :

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, 0,6 g (4 mmoles) de 2-quinoxalinol sont dissouts dans 15 ml de pyridine. Ensuite, 2 g (4,5 mmoles) de la dècasulfure de tétraphosphore sont ajoutés à la solution de départ.

Le tout est porté à 80°C pendant 4 heures.

Puis, on laisse la solution qui est devenu marron mais limpide retourner à la température ambiante.

Le tout est jeté dans l'eau froide.

Un précipite orange apparaît. On filtre sur papier filtre sur entonnoir et on rince abondamment à l'eau froide.

Après séchage, la recristallisation est faite dans l'éthanol (dans un volume de 20ml).

La pureté de ce produit a été vérifiée par CCM. Le système d'élution est (Acétate d'éthyle / Chloroforme) × (7/3). On a remarqué la présence d'une seule tache.

Rendement = 64 %

Point de fusion = 211 ° C.

SPECTRE UV –VIS : 225 nm, 254 nm et 406 nm.

SPECTRE IR-TF/ λ (cm⁻¹):

$\lambda = 1559 \text{ cm}^{-1}$: vibrations de valence de C=S.

$\lambda = 1580 \text{ cm}^{-1}$: vibration de déformation du N – H

$\lambda = 1612 \text{ cm}^{-1}$: C = C du noyau aromatique.

SPECTRE RMN ^1H (CDCl_3)/ δ (ppm) :

8,74(s , 1 H ; C3H) ; 7,93 (d ; 1H ; C8-H ; $J=1,24$) ; 7,62 (m ; 1H ; C5-H) ; 7,44(m ; 2H ; C_6HCH_7).

SPECTRE RMN ^{13}C (δ (ppm) :

174,931(C_2) ; 155,807(C_3) ; 131,651(C_5) ; 135,306(C_{10}) ; 131,365(C_7) ; 128,746(C_8) ; 125,705(C_9) ; 116,117(C_6).

- 2^{ème} méthode :

Dans ce cas, on utilise le réactif de lawesson : avec les quantités suivantes 0,6g de 2-quinoxalinol (4,10 mmoles) ; 10 ml de pyridine ; 2g (4,95 mmoles) de réactif de lawesson.

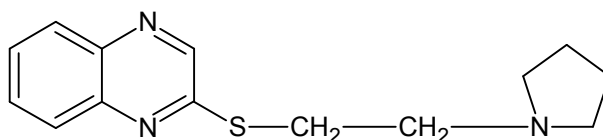
Le précipité est de couleur orange.

Rendement = 43 %

Point de fusion = 213 ° C.

L'analyse spectroscopique nous donne les mêmes spectres que la méthode précédente.

- 2-[2'-(N-Pyrrolidino)éthyl]thioéterquinoxaline



P.M=256 g/mol

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 0,5 g de quinoxalinethiol (3,08mmoles) dans 30ml de toluène. Puis, on lui ajoute 0,3g de bromure tétrabutylammonium (3,10 mmoles), 15ml de KOH (50%), 0,85 g de chlorhydrate du 1-chloro-2-pyrrolidinoéthane (3,08mmoles).

Le mélange est porté à 110 ° C sous forte agitation pendant 24 heures.

On laisse la solution reposer une nuit. On filtre sur papier filtre, sur entonnoir. Puis, on extrait 3 fois la phase aqueuse dans une ampoule à décanter avec du toluène.

Le lavage de la phase organique se fait dans l'eau.

La phase organique ainsi récupérée et séchée sur MgSO₄.

Après filtration, la solution est concentrée à l'évaporateur rotatif. (Le toluène est complètement éliminé).

On obtient une huile.

La purification passe tout d'abord par la transformation de l'huile en chlorhydrate.

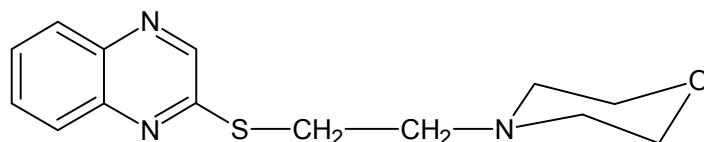
On prépare le chlorhydrate correspondant : on dissout dans 10 ml d'éther éthylique, puis sous une agitation, on ajoute de l'éther/acide (éther éthylique rajouté à l'acide chlorhydrique). Un précipité se forme. On filtre. On lave avec de l'éther ; et on le met dans le dessiccateur.

Rendement =48 %

SPECTRE RMN ¹H (D₂O) / δ (ppm) :

8,08 (S ; 1H ; C₃H) ; 7,49 (m ; 4H ; CH_{Aromatique}) ; 3,61 (smr ; 2H ; CH₂N) ; 3,30 (smr ; 4H ; NCH₂) ; 3,07 (m ; 2H ; SCH₂) ; 2,1 (m ; 4H ; NCH₂CH₂).

- **2-[2'-(N-Morpholino)éthylthioéter]quinoxaline**



PM=259 g/mol

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, sont additionnés 0,5g de quinoxalinethiol (3,08mmoles), 0,3g de bromure de tétrabutylammonium, 15ml de KOH (50%), 30 ml de toluène , 0,93 g chlorhydrate de 1-chloro-2-morpholinoéthane (5mmoles).

Le mélange réactionnel est porté à 110 °C sous forte agitation pendant 24 heures.

Après repos d'une nuit et refroidissement, nous procédons ensuite à une extraction au toluène (3 x 10ml).

Le séchage de la phase organique se fait sur Na₂SO₄. On filtre puis on évapore à l'évaporateur rotatif. On obtient une huile.

Le spectre nous indique que la réaction a eu lieu mais il présente la présence d'impuretés. (Voir spectre)

La purification passe tout d'abord par la transformation de l'huile en chlorhydrate.

On prépare le chlorhydrate selon la méthode suivante: on dissout dans 10 ml d'éther éthylique, puis sous une agitation, on ajoute de l'éther acide (éther éthylique rajouté à l'acide chlorhydrique). Un précipité se forme. On filtre. On lave avec de l'éther ; et on le met dans le dessiccateur.

Rendement = 47 %

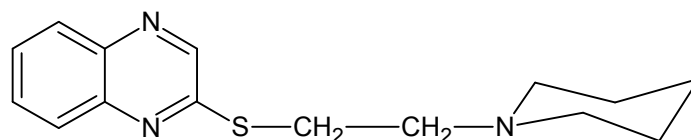
SPECTRE RMN ¹H (D₂O) / δ (ppm) :

8,15 (s;1H ;C₃H) ; 7,49(smr ;4H ; CH_{aromatique}) , 3,86 (t ; 4H ; OCH₂) ; 3,30 (smr ; 8H ; NCH₂CH₂O + SCH₂CH₂N).

SPECTRE RMN ¹³C (D₂O)/ δ (ppm):

152,55 C₂ ; 141,09 C₃ ; 139,75 C₁₀ ; 136,26 C₉ ; 131,54 C₅ ; 128,57 C₈ ;
126,12 C₇ ; 125,25 C₆ ; 64,62(CH₂O) ; 57,56(CH₂N); 53,24(NCH₂); 36,25(SCH₂).

-2-[2'-(N-piperidino)éthylthioether]quinoxaline :



PM=255 g/mol

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 0,35 g (2,16mmoles) de quinoxaline-2-thiol dans 30ml de toluène.

Ensuite, on ajoute 15 ml de KOH à 50 % ; 0,3 g de bromure de tétrabutylamonium ; 0,64g de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine (3,5 mmoles).

Le reflux est porté à 110 ° C pendant 24 heures.

On laisse la solution reposer une nuit .On filtre sur papier filtre et sur entonnoir. Puis, on extrait trois fois la phase aqueuse dans une ampoule à décanter avec du toluène (10ml).

Le lavage de la phase organique se fait dans l'eau. La phase organique ainsi récupérée est séchée dans le MgSO₄.

Après filtration, la solution est concentrée au évaporateur rotatif. Le toluène est complètement éliminé

On obtient une huile marron.

RMN ¹H (CDCl₃) / δ (ppm) :

8,58(s ; 1H; C₃H) ; 7,98 (dd ; 1H ; C₈H) ; 7,90 (m ; 1H ; C₅H) ; 7,64 (m; 2 H; CH_{aromatique}) ; 3,48(t ; 2H ; NCH₂ ; J=1,98) ; 2,71(t ; 2H ; SCH₂ ; J=1,92) , 2,52 (t; 4H ; CH₂ cycle) ; 1,7 (m ; 4H; CH₂cycle) ; 1,4 (m; 2H ; CH₂cycle).

La purification se fait par la transformation de l'huile en chlorhydrate.

On prépare le chlorhydrate correspondant : on dissout dans 10 ml d'éther éthylique, puis sous une agitation, on ajoute de l'éther acide (éther éthylique rajouté à l'acide chlorhydrique). Un précipité se forme. On filtre. On lave avec de l'éther ; et on le met dans le dessiccateur.

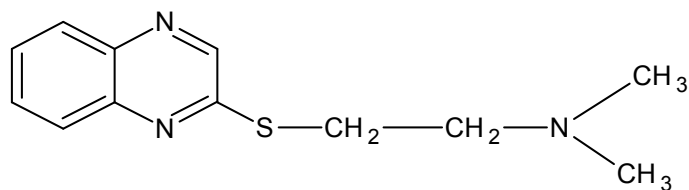
Rendement =46 %

RMN ¹H (D₂O) / δ (ppm) :

8,1 (s ; 1H ; C₃H) ; 7,5 (m ; 4H ; CHaromatique) ; 3,5 (smr ; 8H) ; 2,9 (m; 2H; NCH₂) ;
1,8 (m ; 6H ; CH₂ cycle).

-

-2-(2'-N-Diméthylaminoéthyl)thioéterquinoxaline :



PM = 201 g/mol

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, 0,6g (3,7mmoles) de quinoxalinethiol, 0,3 de Bromure de tétrabutylammonium (TBAB), 30ml de toluène, 15 ml de KOH (55%), 0,8 g de chlorhydrate de 1-chloro-N,N-diméthylaminoéthane DMAE (5mmoles) sont introduits. Le mélange réactionnel est porté à 110°C sous forte agitation pendant 24 heures ; puis il est décanté et enfin, filtré.

La phase aqueuse est extraite avec 10 ml de toluène (X 3 fois).

La phase organique est récupérée puis lavée à l'eau. Elle est séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation à sec du toluène, on obtient une l'huile.

Après repos de 24 heures, on prépare le chlorhydrate selon la méthode suivante : on dissout dans 10 ml d'éther éthylique, puis sous une agitation, on ajoute de l'éther acide (éther éthylique rajouté à l'acide chlorhydrique). Un précipité se forme. On filtre. On lave avec de l'éther ; et on le met dans le dessiccateur.

Rendement = 41%

Point de fusion = 202° C.

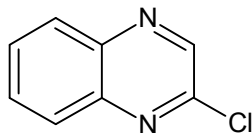
RMN ¹H (D₂O) / δ (ppm) :

8,04 (s ; 1H ; C₃H) ; 7,47 (smr ; 3H ; CH_{aromatique}) ; 7,35(d ; 1H ; C₈H ; J=5,26) ; 3,35 (smr ; 4H ; SCH₂CH₂N) ; 2,96(smr ; 6H ; N(CH₃)₂) .

SPECTRE RMN ¹³C (D₂O) / δ (ppm):

153,94(C₂) ; 143,54(C₃) ; 141,45(C₁₀) ; 137,83(C₉) ; 131,21(C₅) ; 129,43(C₈) ; 127,28(C₆) ; 127,28(C₇) ; 56,35 (CH₂N & N(CH₃)₂) ; 43,31(SCH₂) .

-2-Chloroquinoxaline:



PM=164g

On dissout, dans ballon de 100 ml, 1,4g (9,6mmoles) de quinoxaline2-ol dans 30 ml de l'oxychlorure de phosphore (POCl₃) (0,32moles).

Le mélange est porté à 80 °C, sous une forte agitation pendant 3heures.

Après repos et refroidissement, dans de la glace pilée, on jette progressivement et doucement le contenu du ballon. Puis, on basifie avec de l'ammoniac jusqu'à pH=7-9.

Un précipité rose apparaît qu'on filtre. Le lavage se fait dans l'eau.

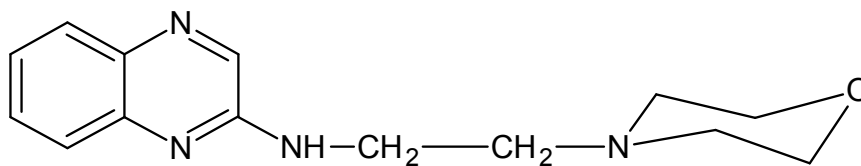
Rendement = 60%

Point de fusion = 40-50°C.

SPECTRE RMN ¹H (CDCl₃) / δ (ppm) :

8,8 (s ; 1H ; C₃H) ; 8,07 (smr ; 2H ; CHaromatique) ; 7,82 (m ; 2H ; CHaromatique).

- **2- (N-morpholinoethylamino)quinoxaline**



PM=268 g/mol

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique chauffante, nous avons introduit 0,3g (2,12mmoles) du 2-chloroquinoxaline et 3ml (22,8mmoles) du chlorhydrate de 1-amino2-morpholinoéthane.

Le mélange est chauffé à 140 °C, pendant 3 heures.

Après repos d'une nuit et refroidissement, le milieu réactionnel est neutralisé avec 100ml de potasse à 5%.

On agite vigoureusement puis on procède à une filtration et enfin à une extraction au chloroforme (15ml x 4).

Le séchage de la phase organique chloroformique se fait sur sulfate de magnésium.

On filtre et on évapore à sec.

Une huile de couleur caramélisée est obtenue. Elle est soluble dans tous les solvants (polaires et apolaires). On la laisse pendant plusieurs jours. Puis, on la triture dans un minimum d'acétate d'éthyle

Par conséquent, il est nécessaire d'effectuer rapidement un lavage dans l'acétate d'éthyle pour entraîner le produit de départ qui est le 1-amino 2-morpholinoéthane.

SPECTRE RMN ¹H (CDCl₃) / δ (ppm):

8,22(s ; 1H ; C₃H) ; 8,85(s ; 1H ; C₈H) ; 8,58(s ; 2H ; CH_{aromatique}) ; 8,38(s ; 1H ; C₅H) ; 3,68(m ; 8H) ; 2,74 (smr ; 4H ; NCH₂CH₂N) ; 2,35 (m ; 8H ; NCH₂CH₂O)

La purification passe tout d'abord par la transformation de l'huile en chlorhydrate. On dissout dans 10 ml d'éther éthylique, puis sous une agitation, on ajoute de l'éther acide (éther éthylique rajouté à l'acide chlorhydrique). Un précipité se forme. On filtre. On lave avec de l'éther ; et on le met dans le dessiccateur.

Rendement = 10 %

Point de fusion = 82 °C.

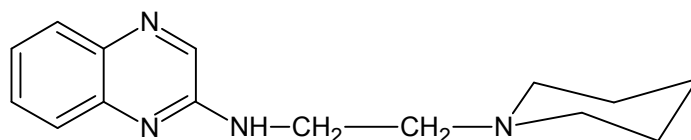
SPECTRE RMN ^1H (D_2O) / δ (ppm):

8,18 (s ; 1H ; C_3H) ; 7,82 (m ; 4H ; CHaromatique) ; 3,84 (m ; 4H) ; 7,53 (m ; 8H).

SPECTRE RMN ^{13}C (D_2O) / δ (ppm):

151,75 C_2 ; 140,09 C_3 ; 139,48 C_{10} ; 135,48 C_9 ; 130,73 C_5 ; 127,67 C_8 ;
125,09 C_7 ; 124,17 C_8 ; 63,72 CH_2O ; 56,80 CH_2N . 52,16 NCH_2 ; 35,13 CH_2 .

2- (N-pipéridinoéthylamino)quinoxaline



P.M= 266 g/mol

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, sont additionnés 0,43 ml (2,15mmoles) du chlorhydrate de 1-(2-aminoéthyl)piperolidine, 0,50g (3,05 mmoles) du 2-chloroquinoxaline.

Le mélange réactionnel est chauffé à 140 °C, pendant 45 minutes heures.

Après repos d'une nuit et refroidissement, le milieu est neutralisé dans 100 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 5%.

Nous procédons ensuite à une extraction au chloroforme (4 x 10ml).

Le séchage de la phase organique se fait sur Na₂SO₄. On filtre puis on évapore au évaporateur rotatif.

On obtient une huile.

La purification se fait sur une colonne chromatographique. La phase stationnaire est le gel de silice. L'éluant est l'acétate d'éthyle (100%).

Sur la CCM, nous distinguons 3 taches :

1^{ère} tâche : le R_f = 0,8 (impureté)

2^{ème} tâche : le R_f = 0,55 (composé aminé)

3^{ème} tâche : le R_f = 0 (l'amine)

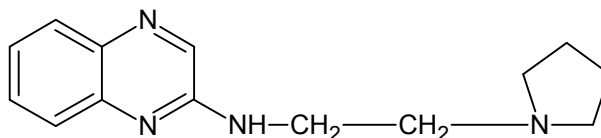
Rendement = 10 %

Point de fusion = 60 ° C.

SPECTRE RMN ¹H (CDCl₃) / δ (ppm):

8,22 (s ; 1H ; C₃H) ; 7,82 (dd ; 1H ; C₈-H ; J=7,24) ; 7,65 (m ; 1H ; C₅H ; J=6,91Hz) ; 7,53 (m ; 1H ; C₆H) ; 7,34 (m ; 1H ; C₇H) ; 3,71 (smr ; 4H) ; 3,57 (q ; 2H ; NCH₂ ; J=5,45Hz) ; 2,64 (t; 2H ; CH₂N ; J=6,21Hz) ; 2,48 (m ;4H ; NCH₂cycle).

- **2-(N-pyrrolidinoethylamino)quinoxaline**



PM = 242 g/mol

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, sont additionnés 0,25g (2,19mmoles) du chlorhydrate de 1-(2-aminoéthyl)pyrrolidine, 0,22g (1,34 mmoles) du 2-chloroquinoxaline.

Le mélange réactionnel est chauffé à 140 °C, pendant 2 heures.

Après repos d'une nuit et refroidissement, le milieu est neutralisé dans 100 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 5%.

Nous procédons ensuite à une extraction au chloroforme (4 x 10ml).

Le séchage de la phase organique se fait sur Na₂SO₄. On filtre puis on évapore au évaporateur rotatif.

On obtient une huile qui contient le produit de départ (1-(2-aminoéthyl)pyrrolidine).

Rendement = 10 %

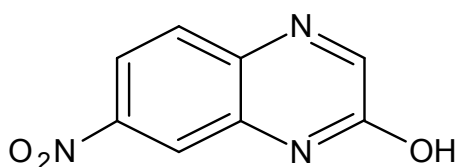
Point de fusion = 90 ° C.

La conversion de cette base en chlorhydrate donne un composé hygroscopique difficile à manipuler.

SPECTRE RMN ¹H (CDCl₃)/ δ (ppm) :

8,22 (s ; 1H ; C₃H) ; 7,86 (dd ; 1H ; C₈H ; J=1,58) ; 7,67 (m ; 1H ; C₅H) ; 7,53 (m ; 1H ; C₆H) ; 7,35 (m ; 1H ; C₇H) ; 3,63 (m ; 2H ; NCH₂) ; 2,79 (m ; 2H ; CH₂N) ; 2,56 (smr ; 4H ; NCH₂CH₂) ; 1,77 (smr; 4H ; NCH₂CH₂).

- **7- Nitro 2-quinoxalinol**



PM = 191 g/mole

On dissout 0,78 g de 2-quinoxalinol (5,34mmoles) dans 6 ml d'acide sulfurique concentré (95%) puis le mélange est placé dans un bain de glace, on ajout progressivement 0,6 ml d'acide nitrique.

Le mélange est agité à température ambiante pendant deux heures. Puis, il est jeté sur un mélange eau glace.

Le précipité ainsi formé est récupéré par filtration, est lavé abondement à l'eau.

Rendement = 56 %

Point de fusion = 211 ° C.

SPECTRE UV - VIS: 268 nm, 330 nm

SPECTRE IR-TF (λ cm ⁻¹):

λ = 1340 cm ⁻¹ : vibration d'élongation symétrique du groupement Ar-NO₂.

λ = 886 cm ⁻¹ : vibration d'élongation du C – N.

SPECTRE RMN ¹H (DMSO) / δ (ppm) :

8,51 (S ; 1 H ; C₃H) ; 8,36 (smr ; 2H ; CHaromatique) ; 7,44 (m ; 2H ; CHaromatique)

CONCLUSION

La réaction de thiation a eu lieu dans la pyridine soit en présence du P_4S_{10} soit en présence du réactif de Lawesson. Le rendement selon la première méthode est supérieur à celui de la seconde. Nous avons obtenu 64 et 43 % respectivement.

Ensuite, une série de réaction d'alkylation a été réalisée par CTP dans le toluène en présence de KOH, du TBAB (dispersant) et de l'agent alkylant.

Les différents spectres de RMN-1H des composés correspondants nous indiquent que les huiles obtenues présentent certaines impuretés. D'où nécessité d'une purification. L'obtention de chlorhydrates correspondants donne des composés purs.

Il est à signaler que ce type de réaction a été investigué selon la méthode où on utilise le K_2CO_3 /DMF. Les huiles obtenues donnent approximativement les mêmes spectres IR-TF et UV-Vis .

Aussi, la chloruration de la 2-hydroxyquinoxaline a été produite dans l'oxychlorure de phosphore ($POCl_3$).

Une fois le dérivé chloré est isolé. Il est soumis à des réactions d'amination. L'opération suivie pour cette réaction présente un grand inconvénient. Nous avons travaillé dans des conditions où l'amine primaire utilisée est en excès. Elle a joué le rôle de réactif et de solvant. Mais, en fin de réaction, il est pratiquement impossible de l'éliminer même si on passe par une colonne chromatographique. Là, il est recommander de travailler à des quantités équimolaires en rajoutant si c'est nécessaire une faible quantité de solvant tels que le MeOH ou EtOH absolu.

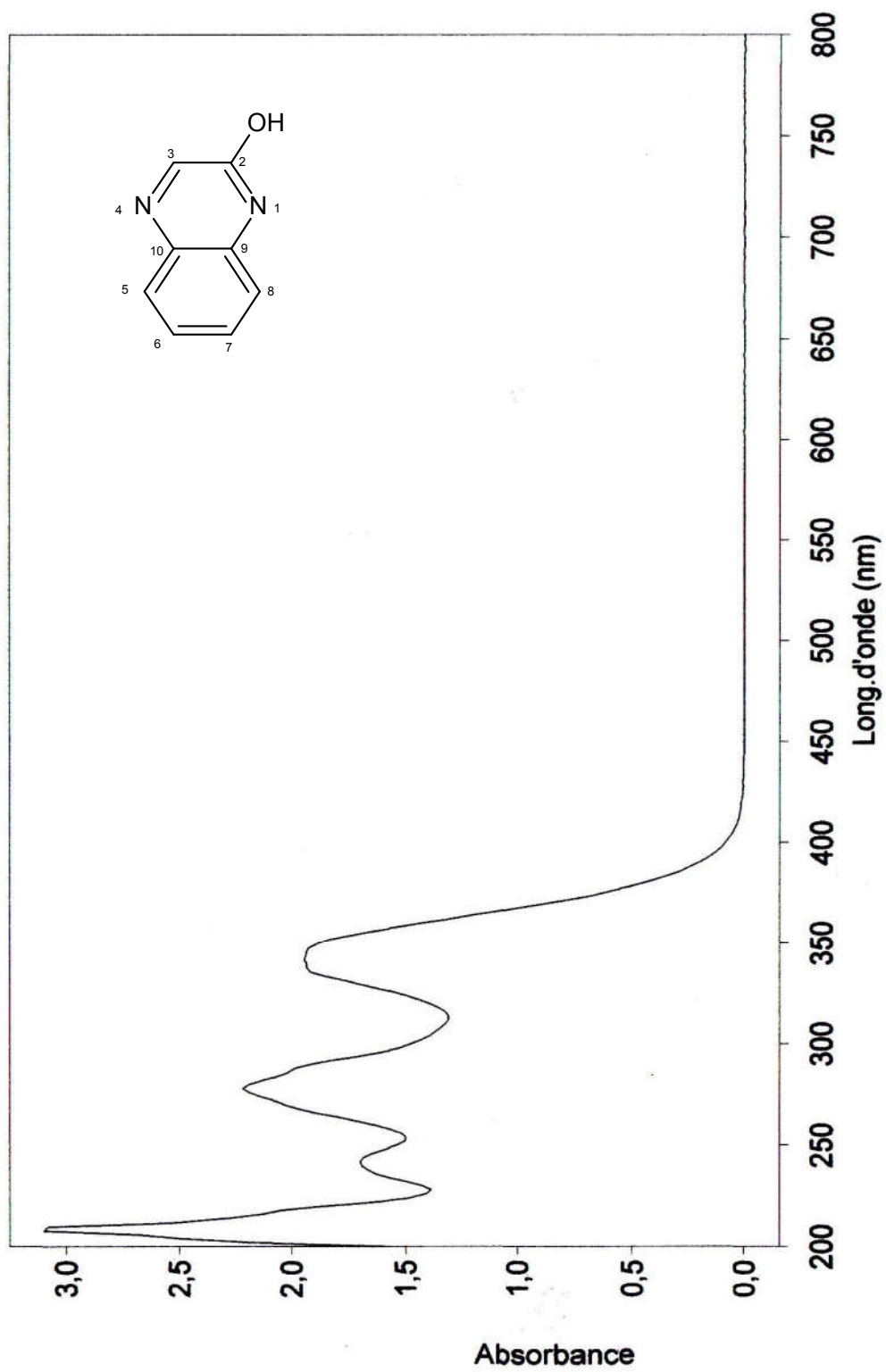
En revanche, concernant la réaction de nitration, selon le mode opératoire suivi, la spectroscopie RMN-1H nous informe que le groupement nitro s'est greffé sur le phényle de la 2-hydroxyquinoxaline et que la réaction est incomplète.

En perspective, pour une étude relation structure activité approfondie, nous serons appelé :

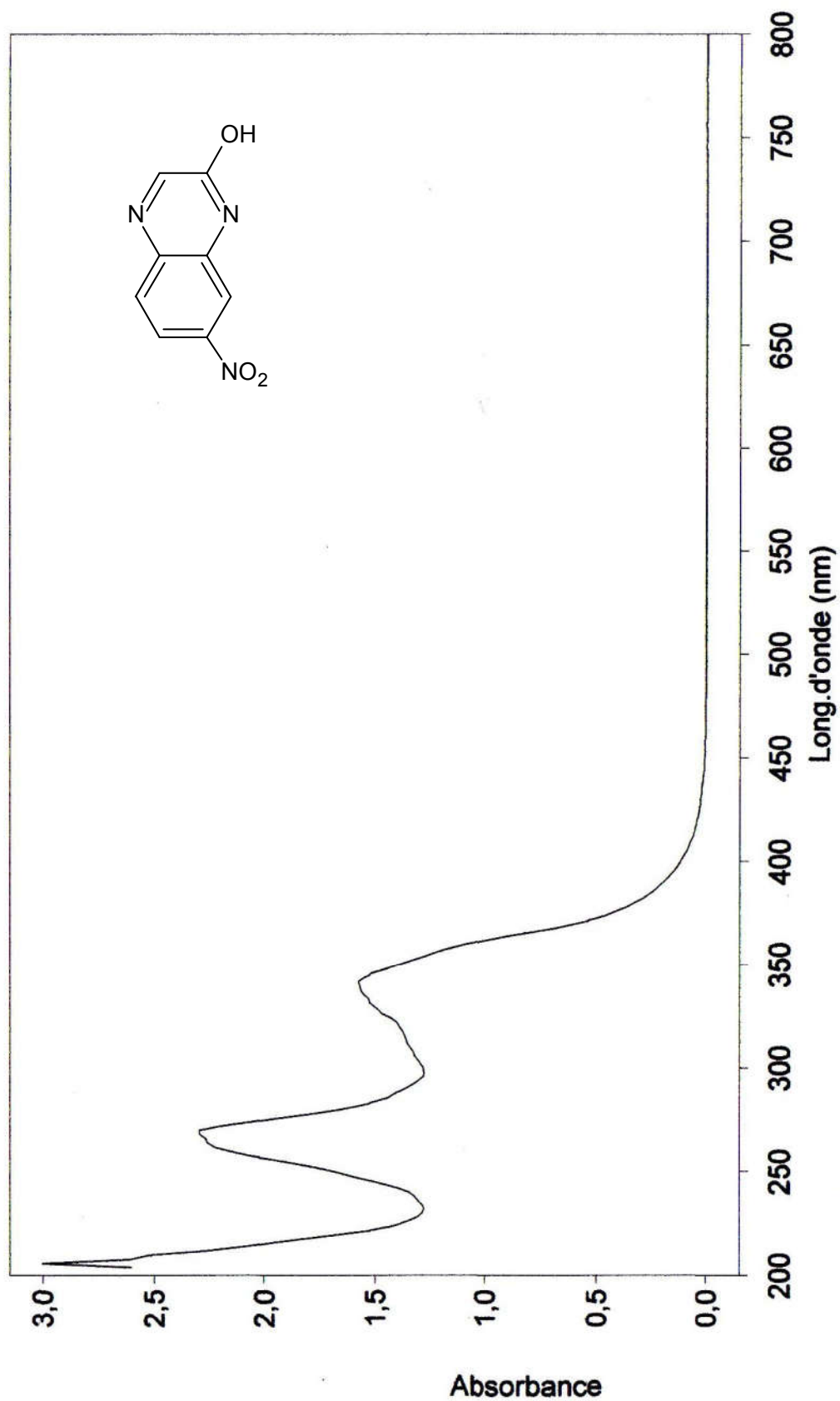
- 1- à synthétiser :
 - a- des O-alkyles ou des O-alkylaminoalkyles en position 2,
 - b- des N- alkyles ou des N-alkylaminoalkyles en position 1 et 2 ;
- 2- à terminer la série des S-alkyles et S-alkylaminoalkyles
- 3- à trouver les conditions idéales pour la nitration de cette molécule. Puis, comme substrat, elle sera support pour les différentes modifications sus citées.
- 4- et enfin, à les tester biologiquement.

ANNEXES

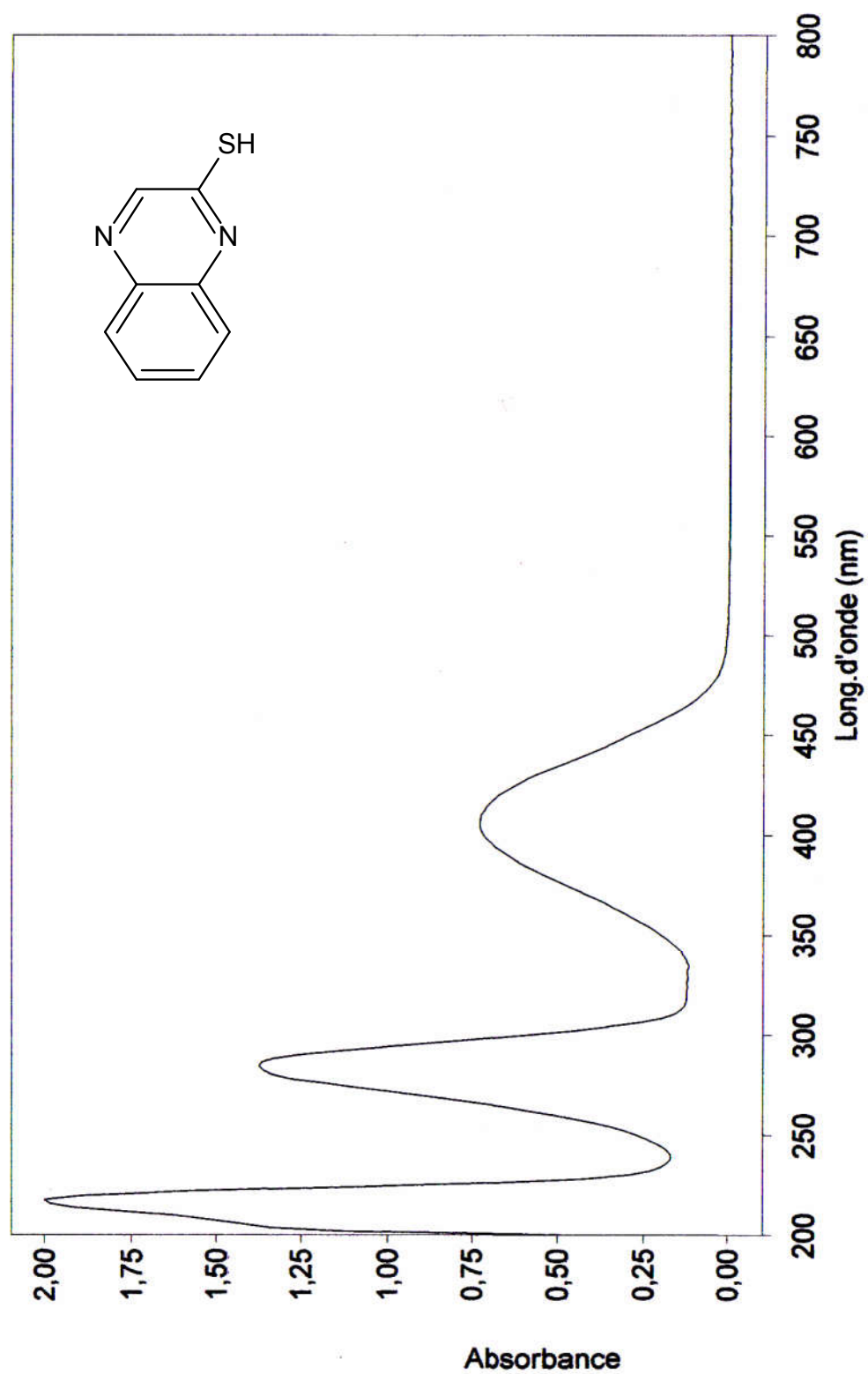
ANNEXE 1 : SPECTRE UV-VIS



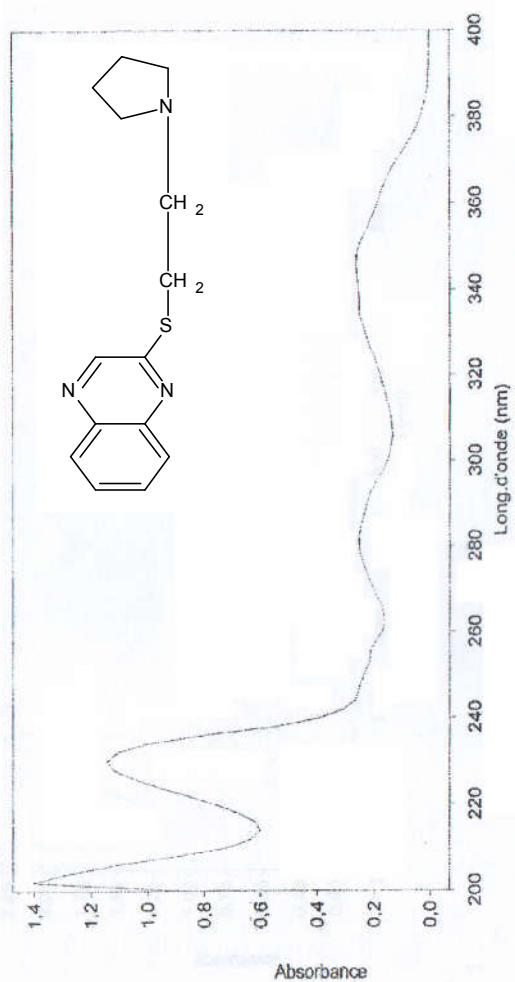
Spectre UV de la 2-quinoxalinol (Ethanol)



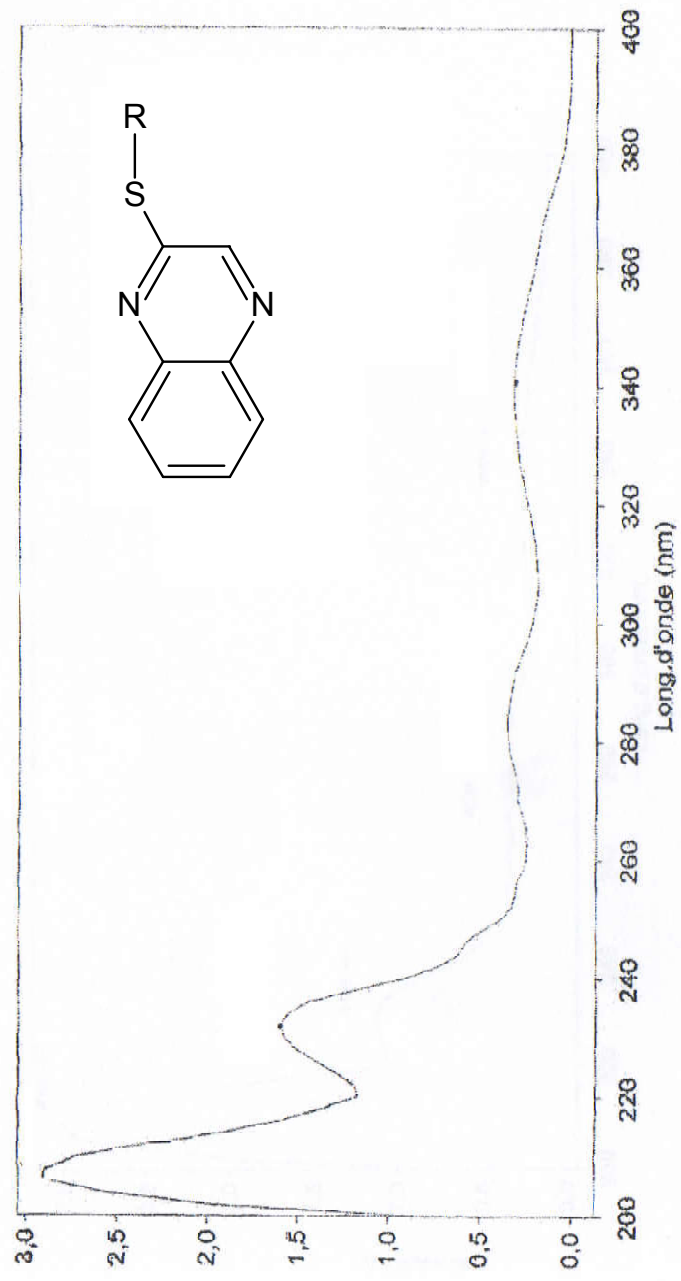
Spectre UV de la Nitro-2-quinoxalinol (Ethanol)



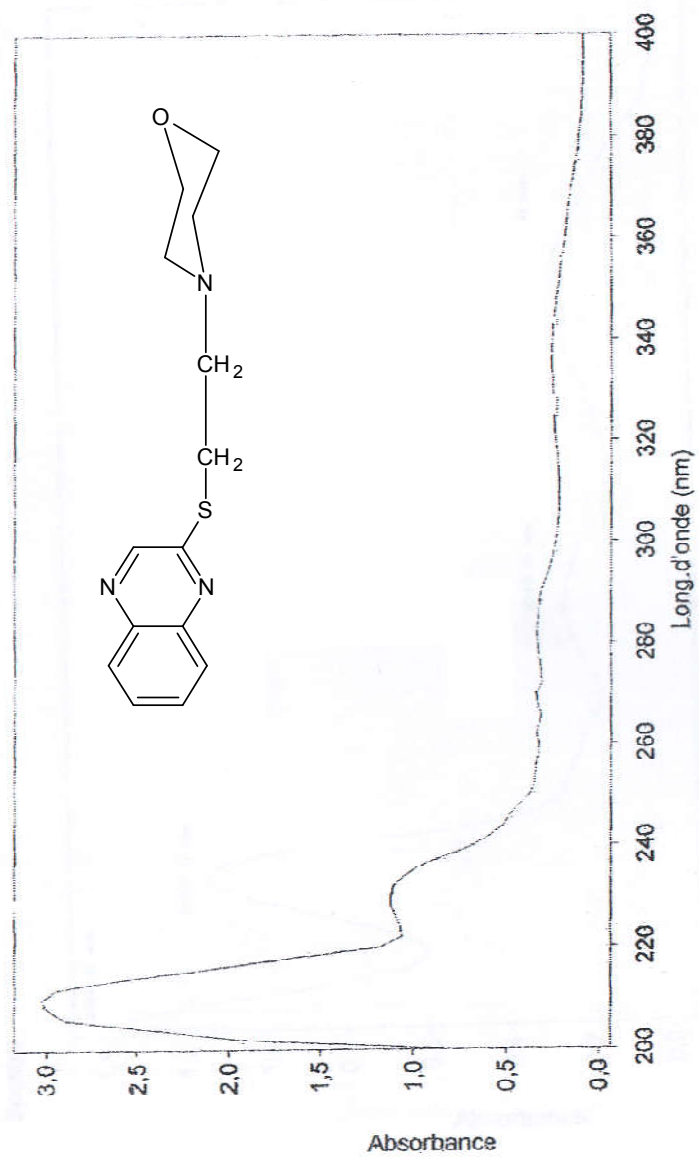
Spectre UV de la 2-thioquinoxalinol (Ethanol)



**Spectre UV de la 2-[2'-(N-Pyrrolidino)éthyl]thioetherquinoxaline
(Ethanol)**

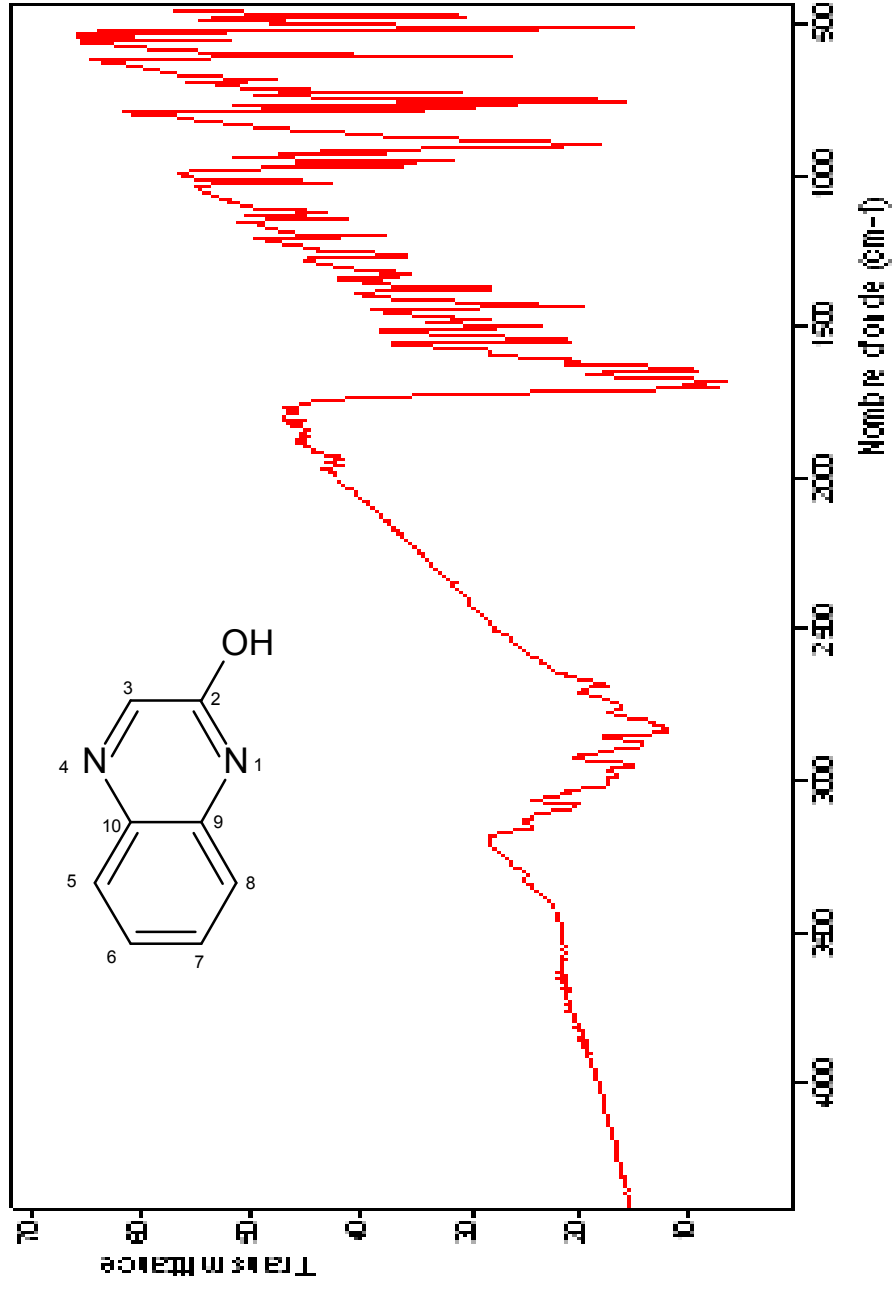


Spectre UV des S-alkylation de la quinoxaline (Ethanol)

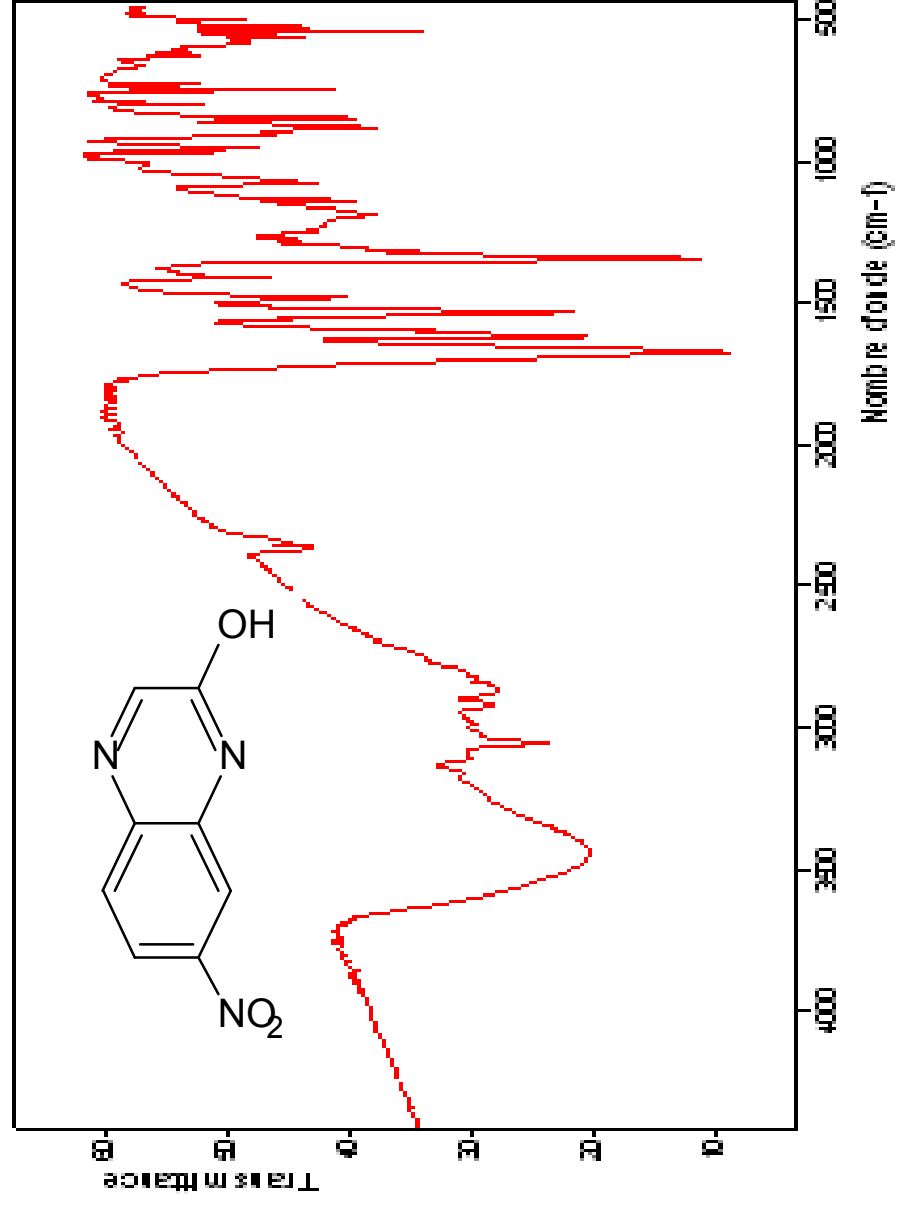


Spectre UV de la 2-[2'-(N-piperidino)éthylthio]éthylthioquinoline(Ethanol)

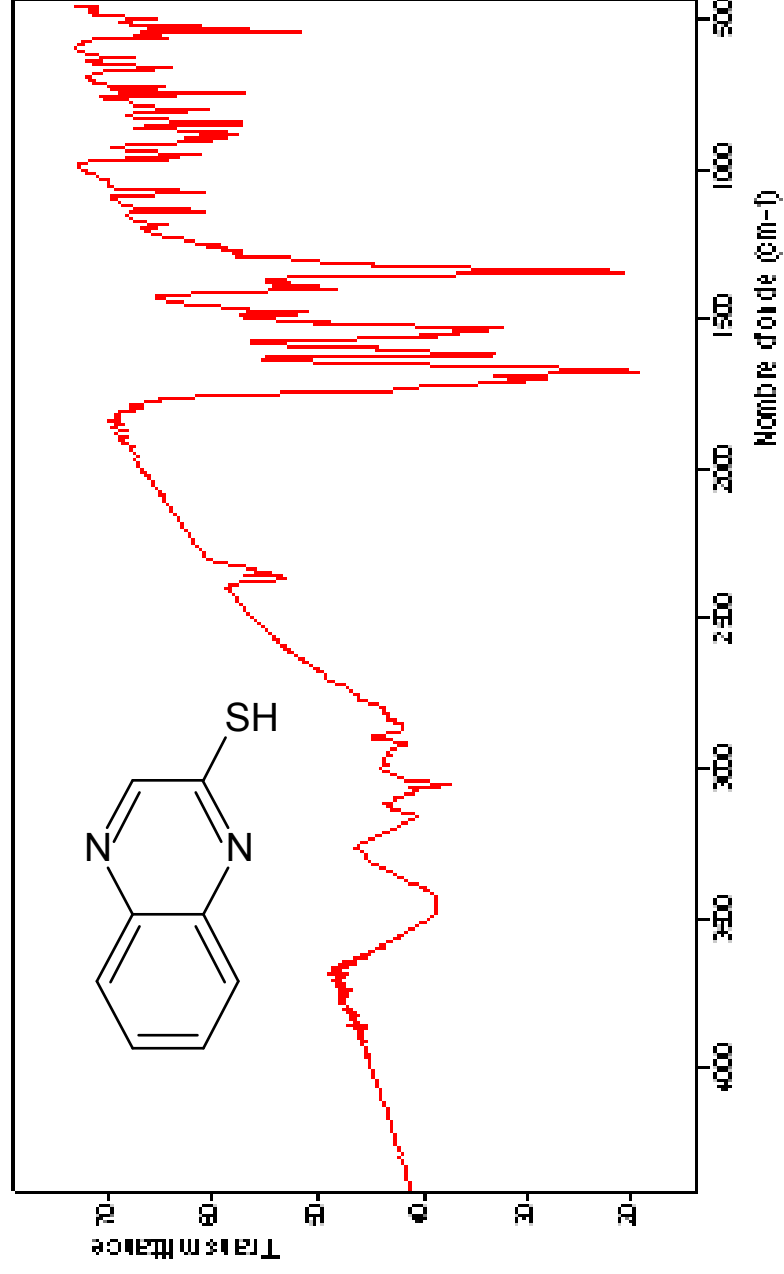
ANNEXE 2 : SPECTRE IR-TF



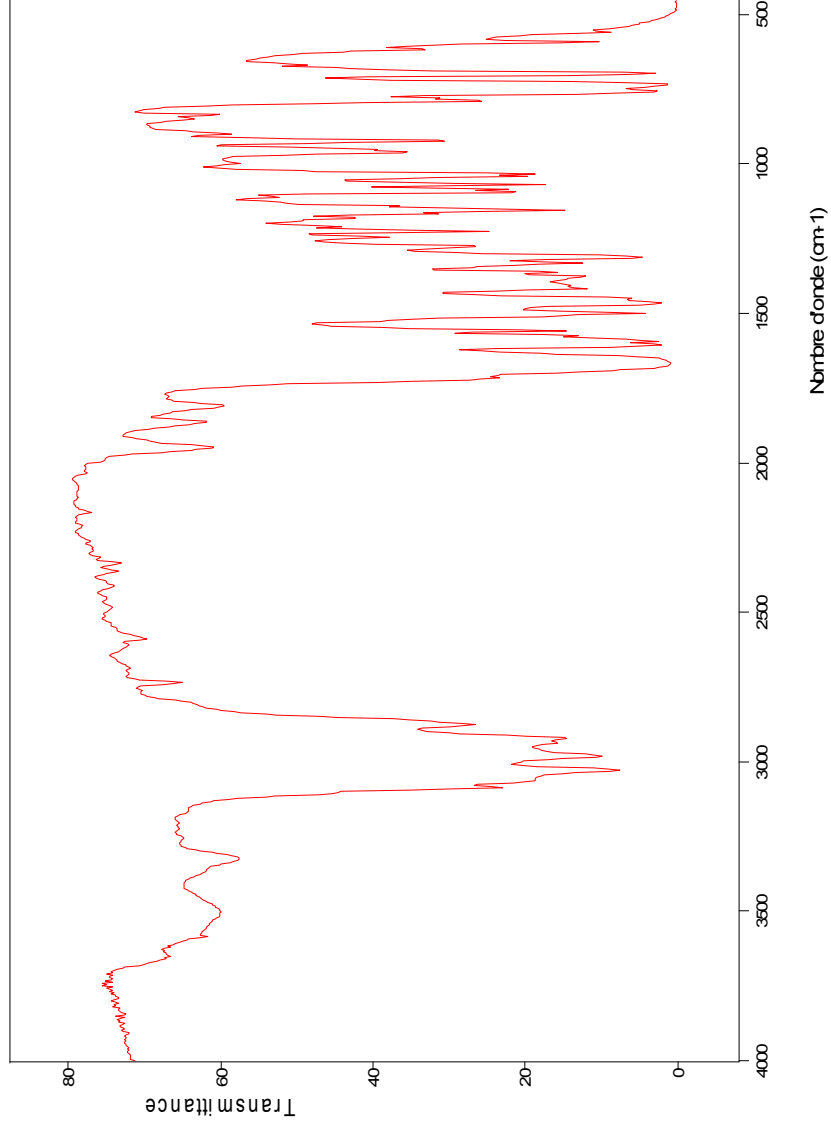
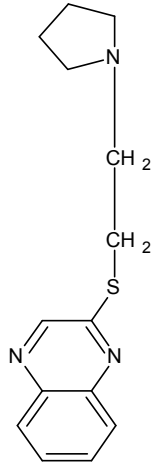
Spectre IR de la 2-quinoxalinol (KBr)



Spectre IR de la Nitro 2-quinoxalinol (kBr)



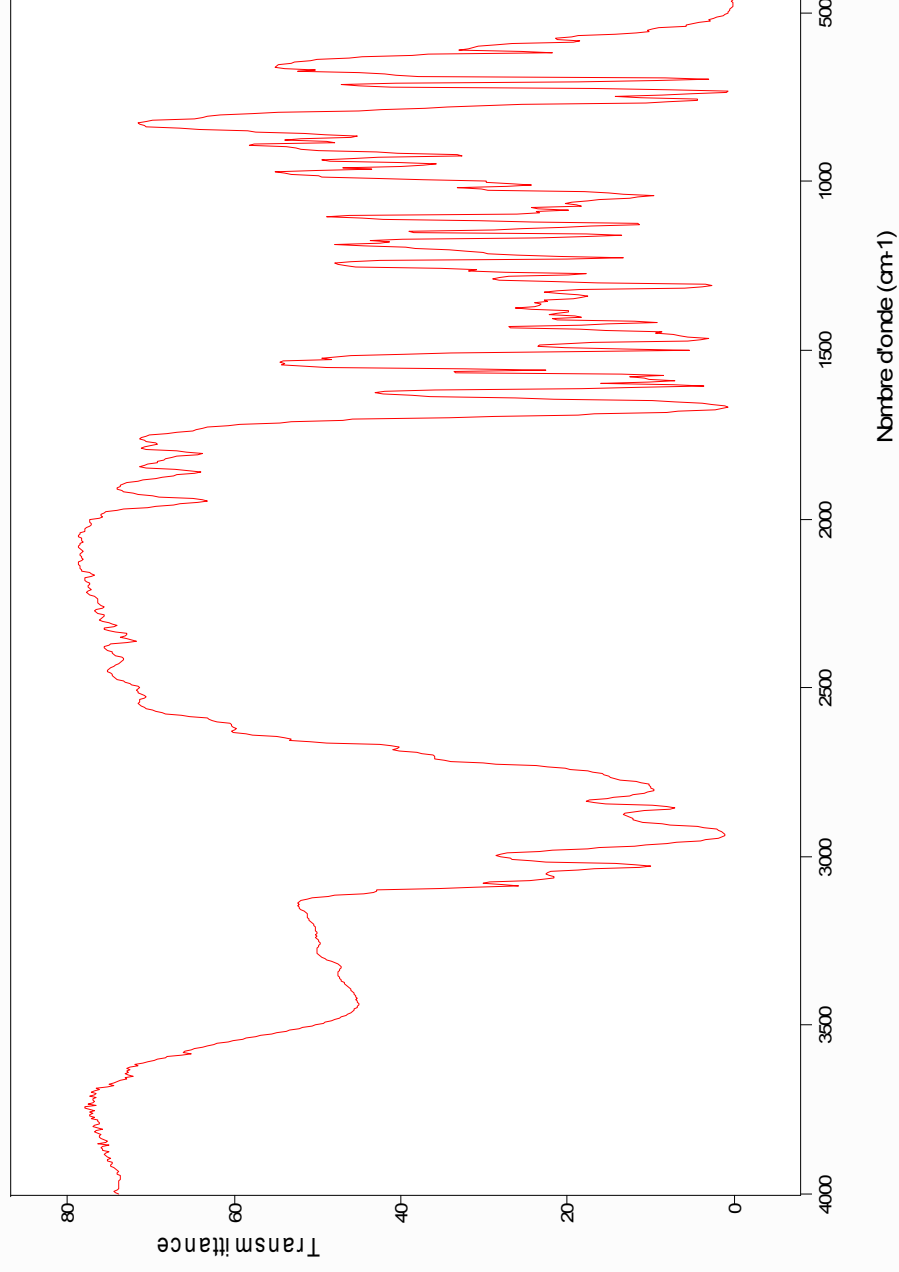
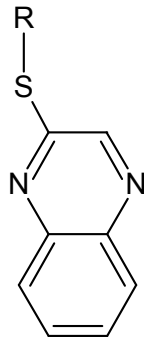
Spectre IR de la 2-quinoxalinethiol (KBr)



radici

Spectre IR de la 2-[2'-(N-Pyrrolidino)éthyl]thioéthéraqinoxaline

ME-NB

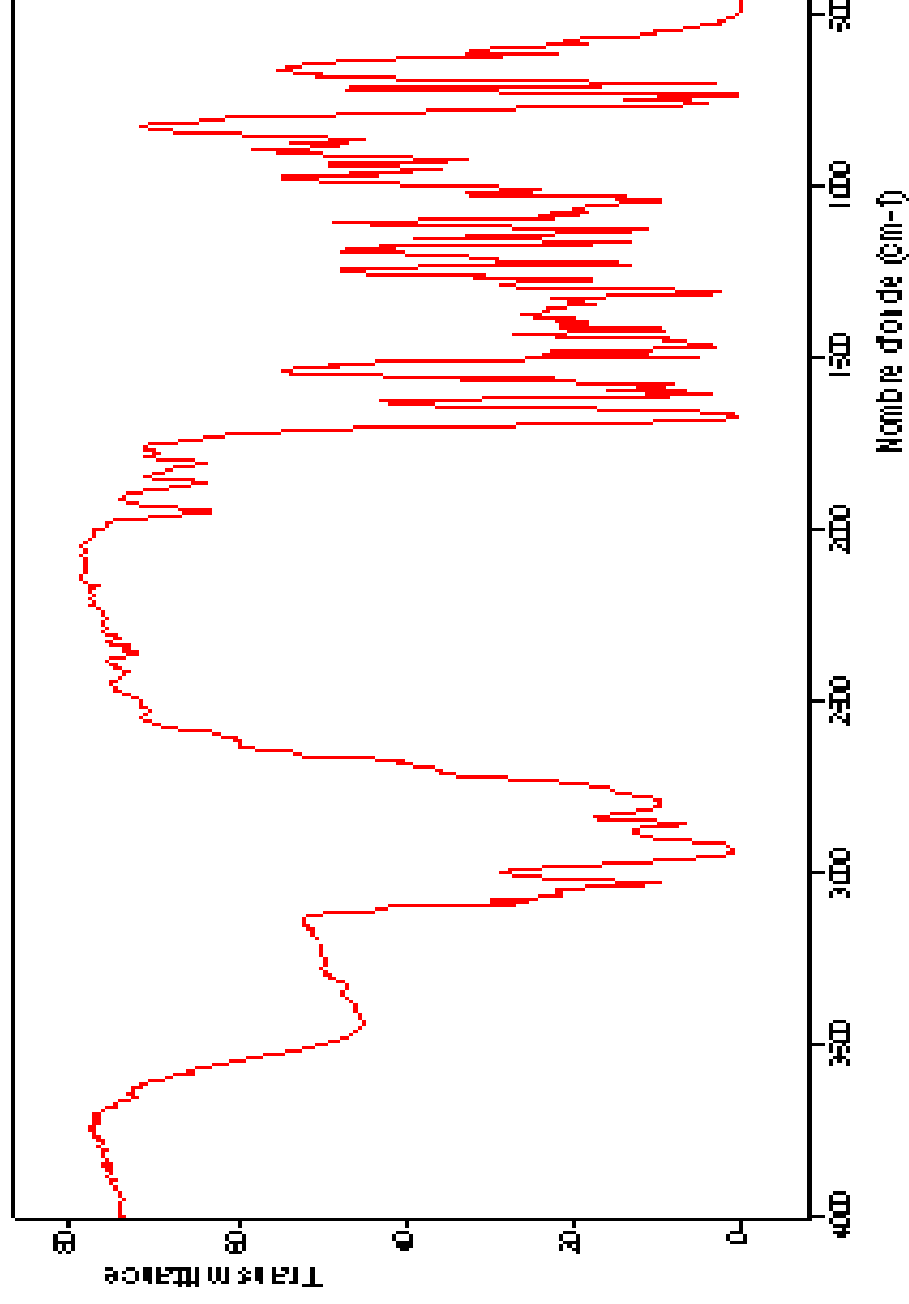
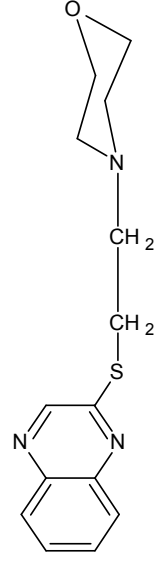


radhid

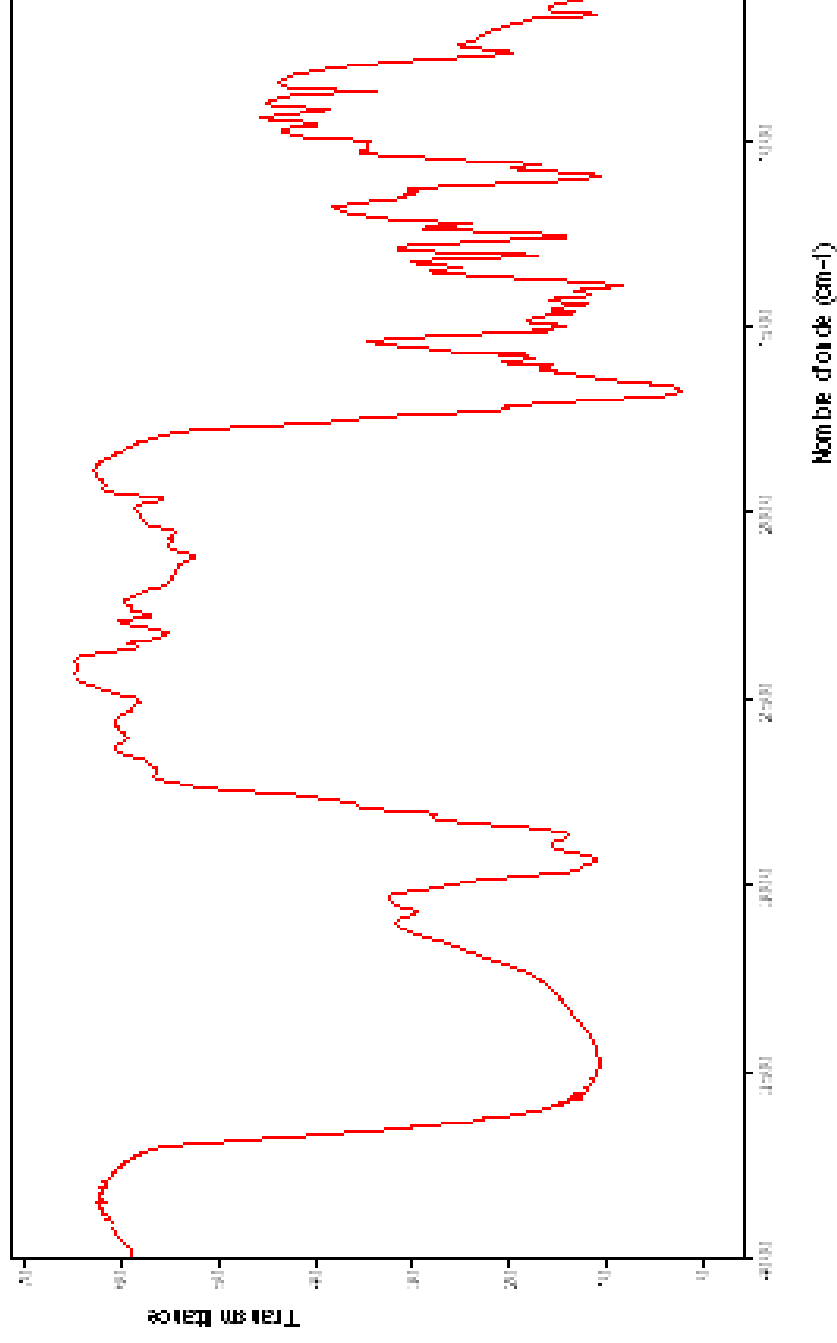
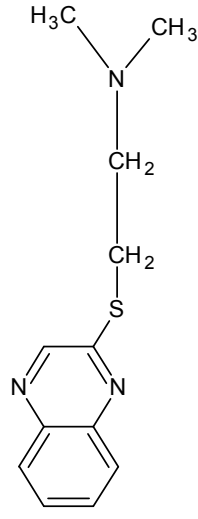
Spectre IR des S-alkylation de la quinoxaline

Mit-arg 0.5 cec

Mit-Na

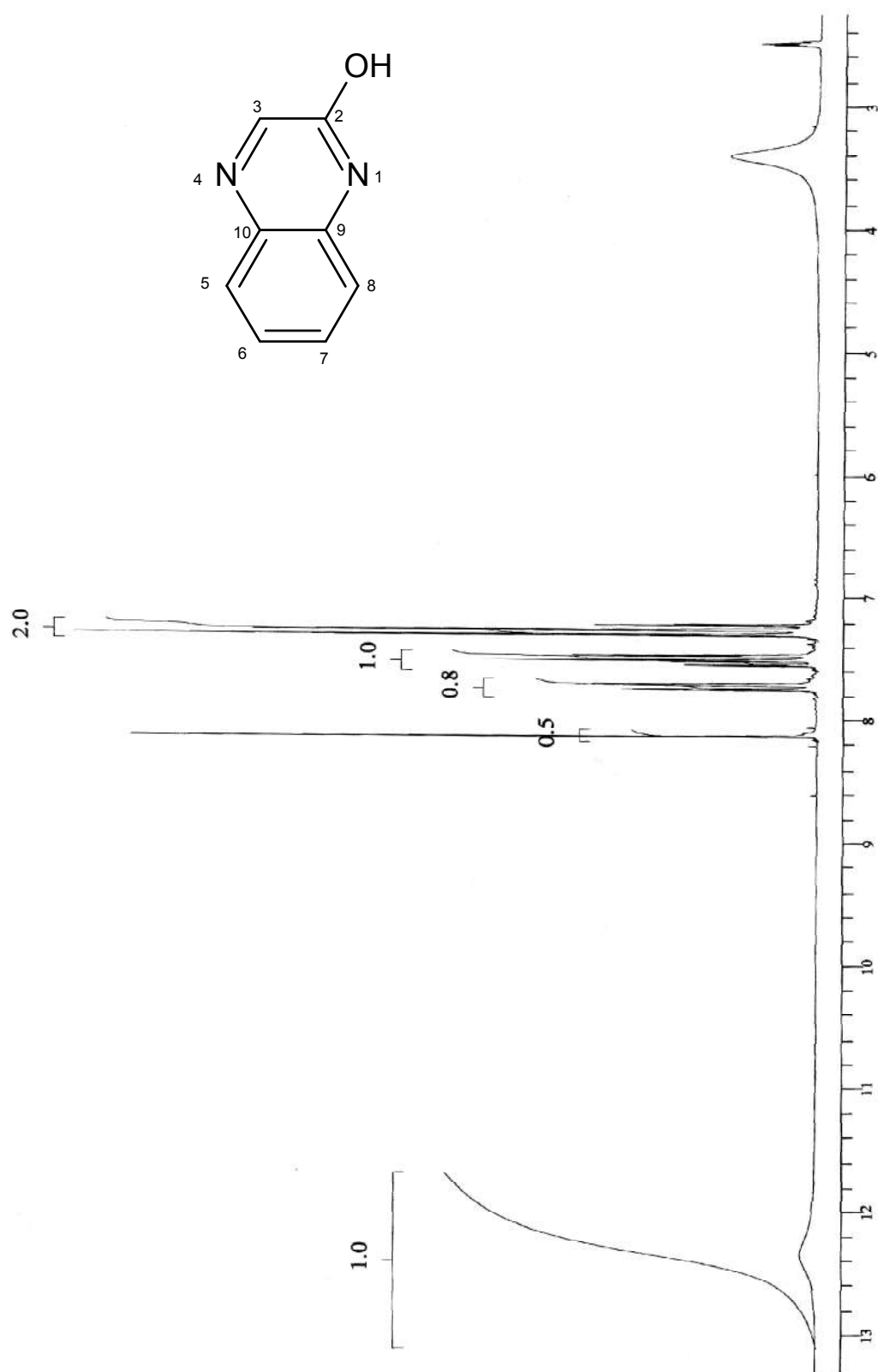


Spectre IR de la 2-[2'-(N-piperidino)éthylthioether]quinoxaline

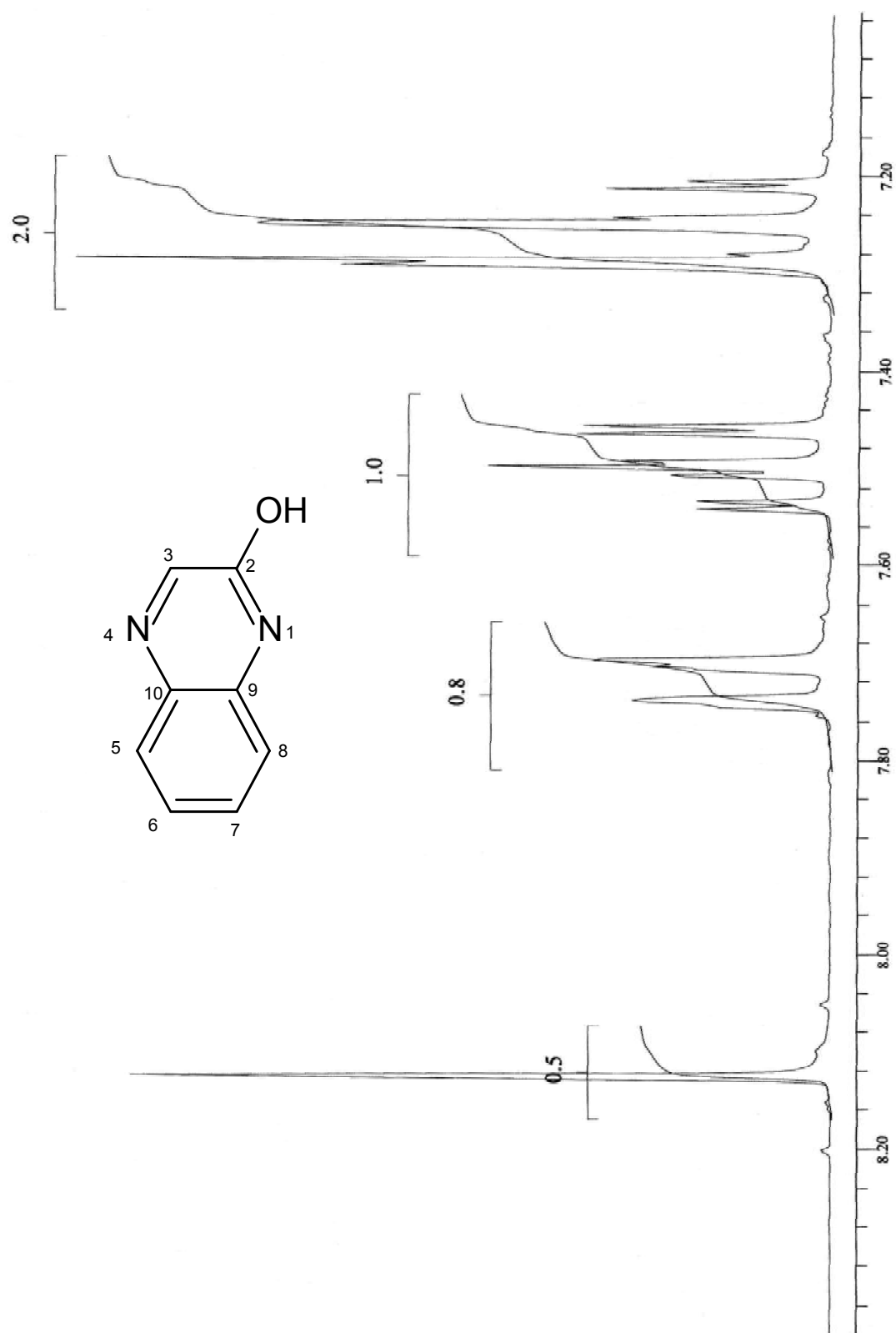


Spectre IR de la 2-(2'-N-Diméthylaminoéthyl)thioétherquinoxaline

ANNEXE 3 :
SPECTRE RMN¹H et RMN¹³C

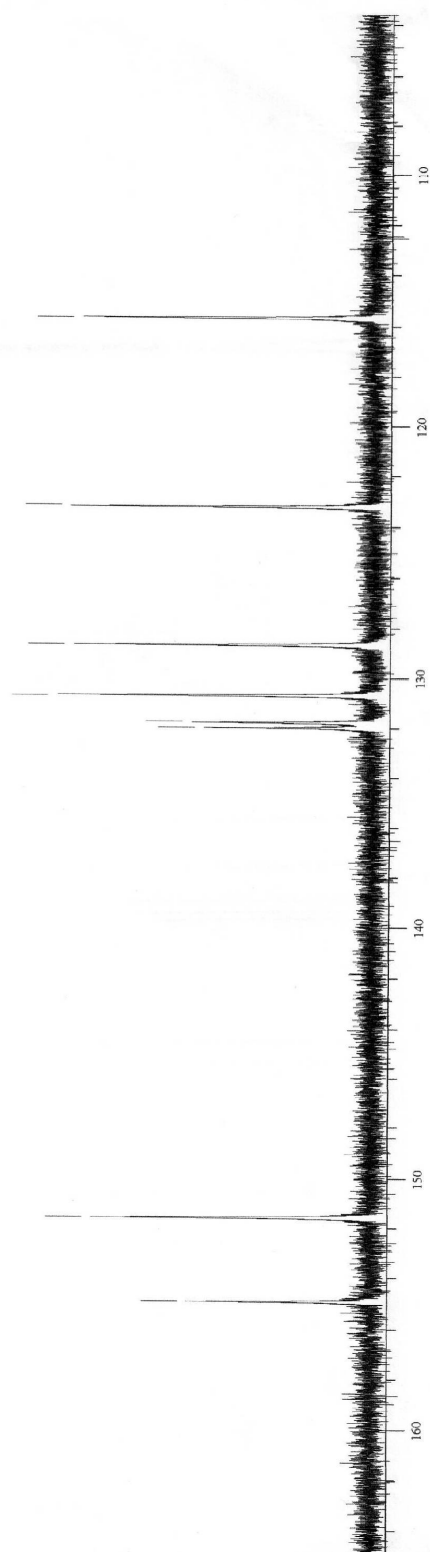
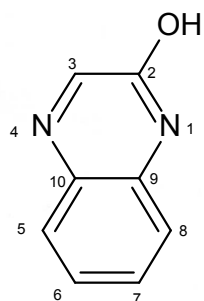


Spectre RMN ^1H de la 2-quinoxalinol (DMSO)



Spectre RMN ^1H de la 2-quinoxalinol (DMSO)

Spectre RMN ^{13}C de la 2-quinoxalinol (DMSO)



115.669

123.198

128.717

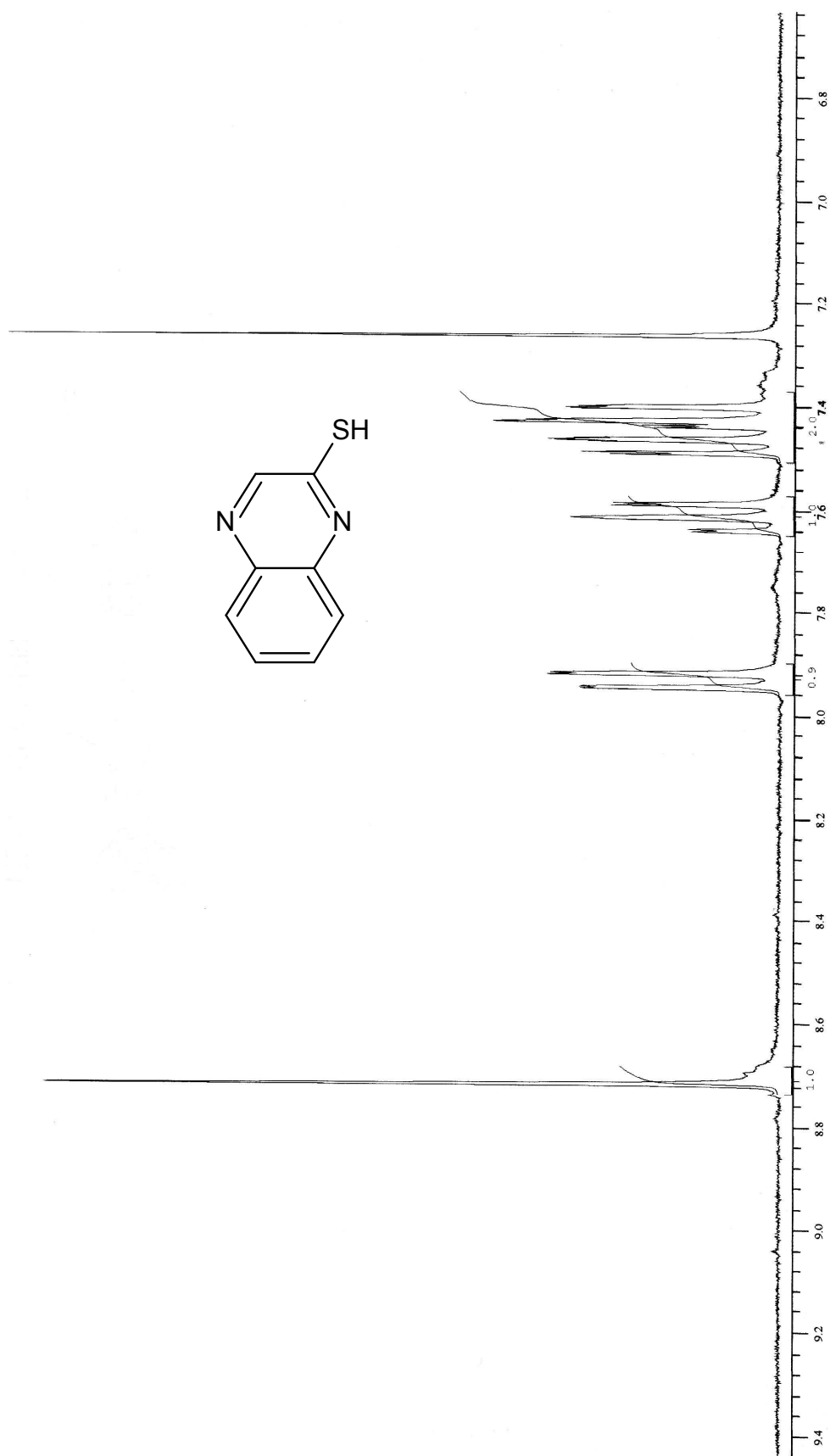
130.689

131.765

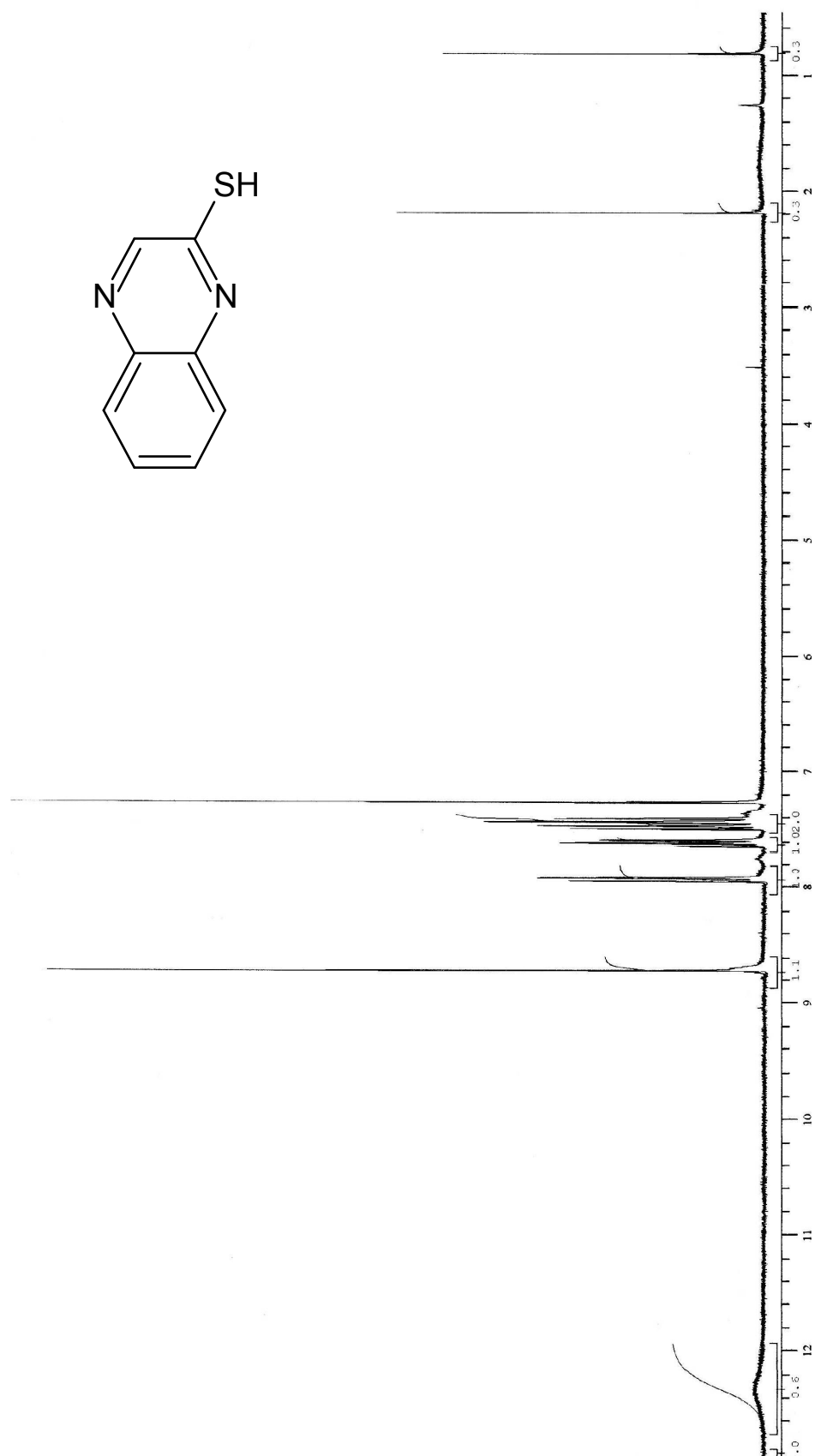
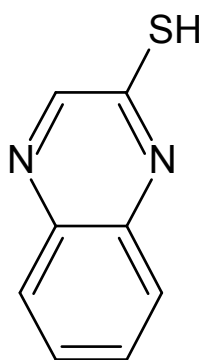
131.978

151.531

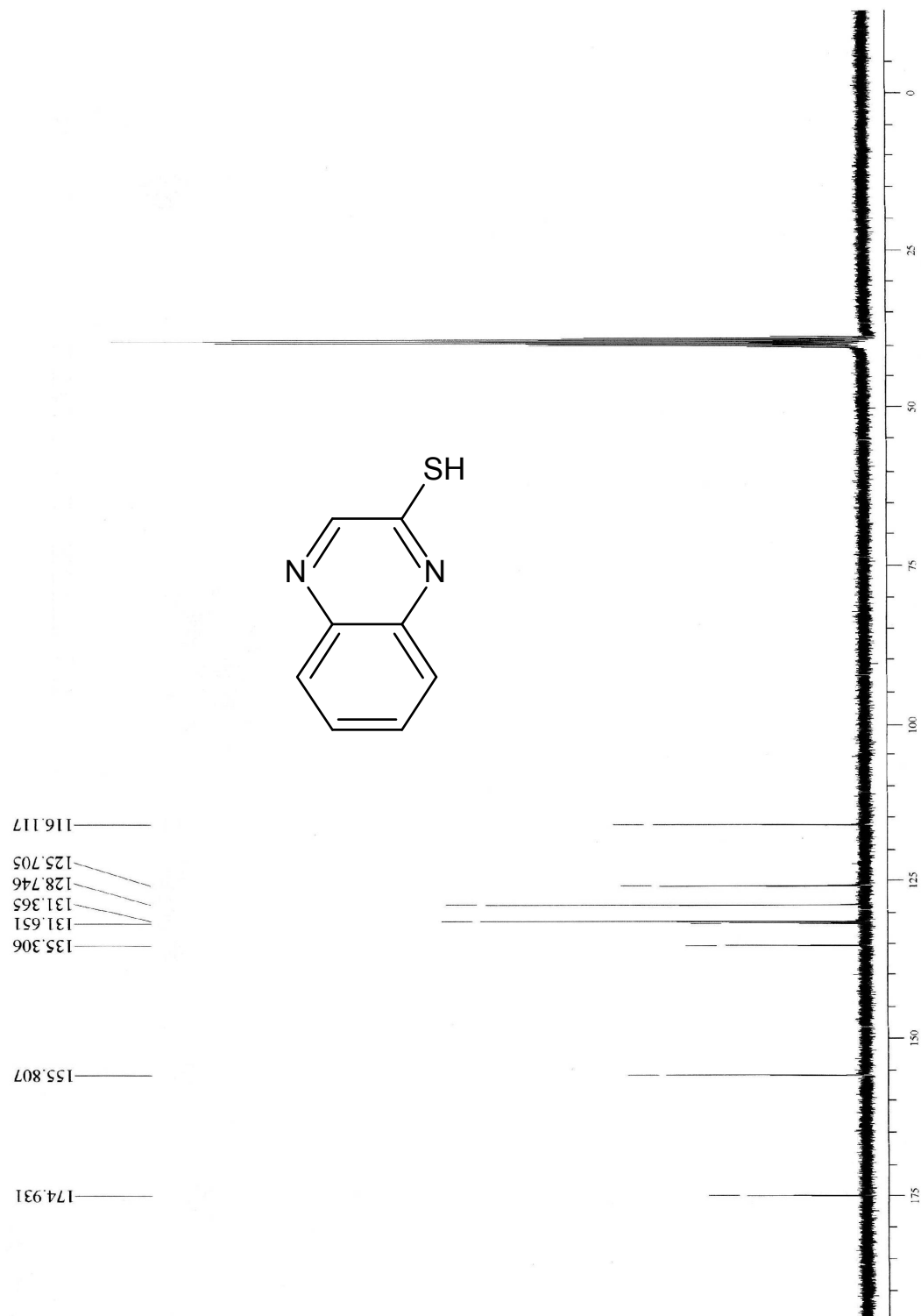
154.876



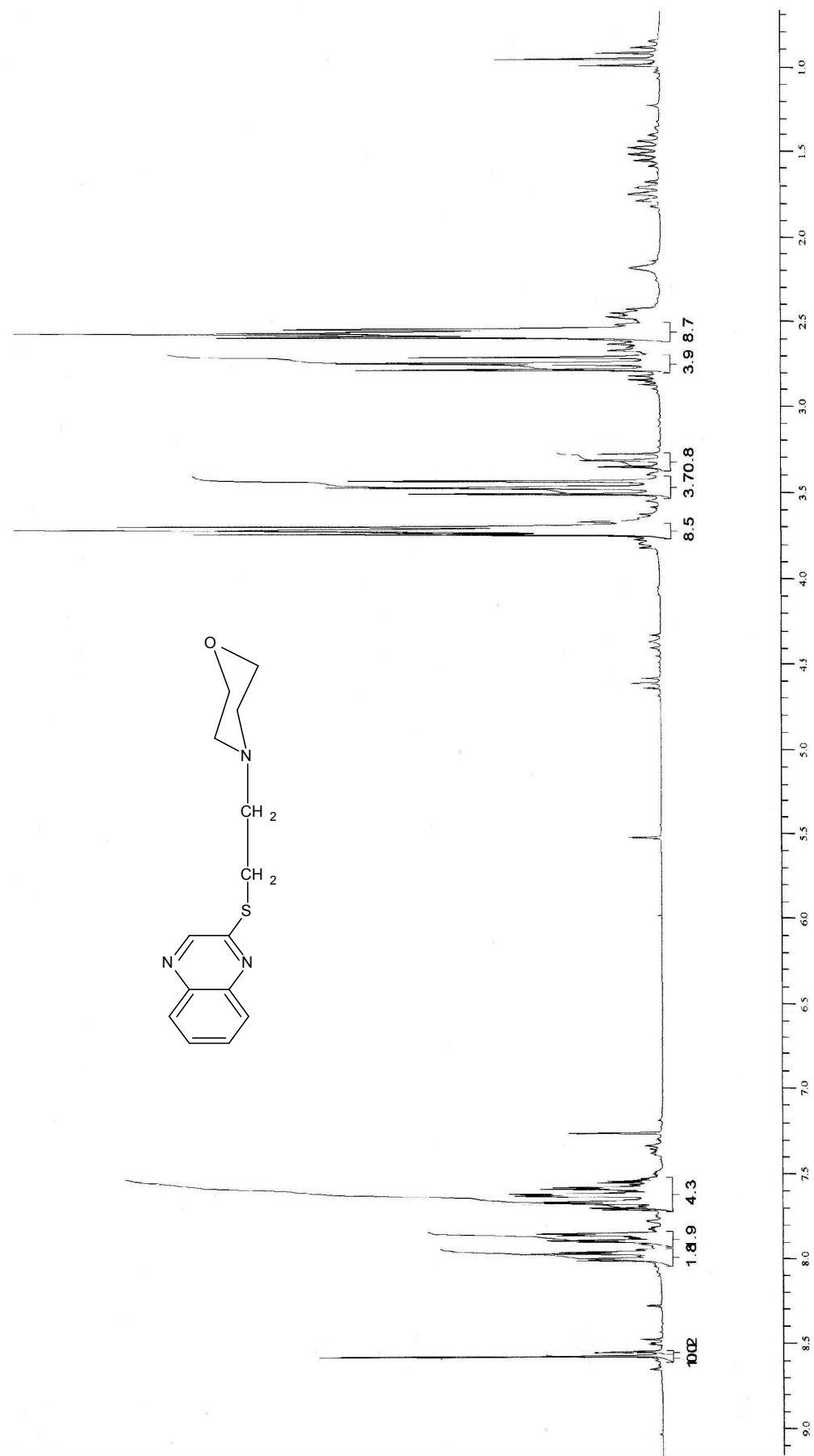
Spectre RMN ^1H de la 2-thioquinoxalinol (DMSO)



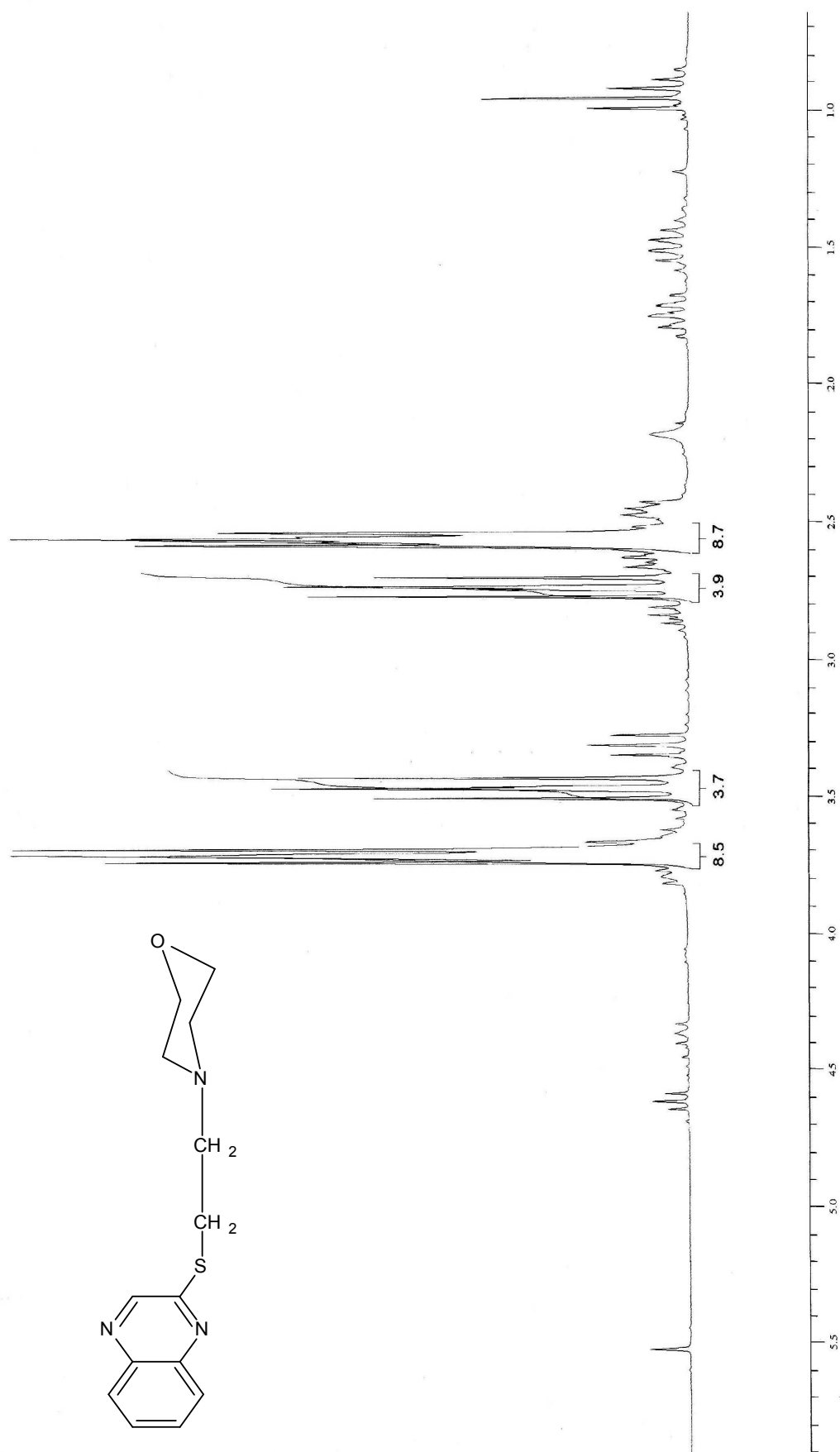
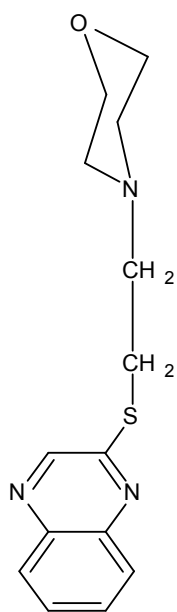
Spectre RMN ¹H de la 2-thioquinoxalinol (DMSO)



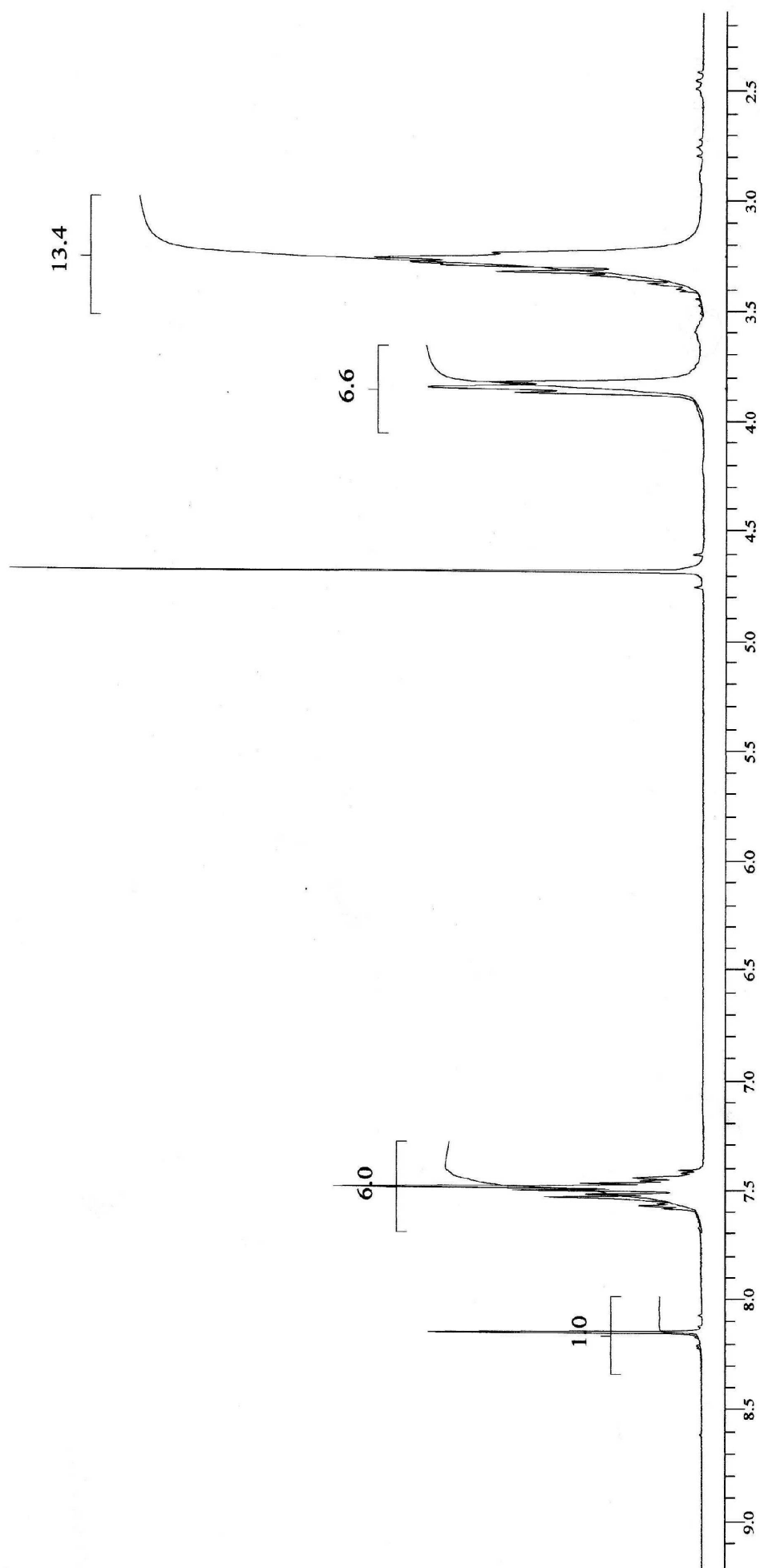
Spectre RMN ^{13}C de la 2-thioquinoxalinol (DMSO)



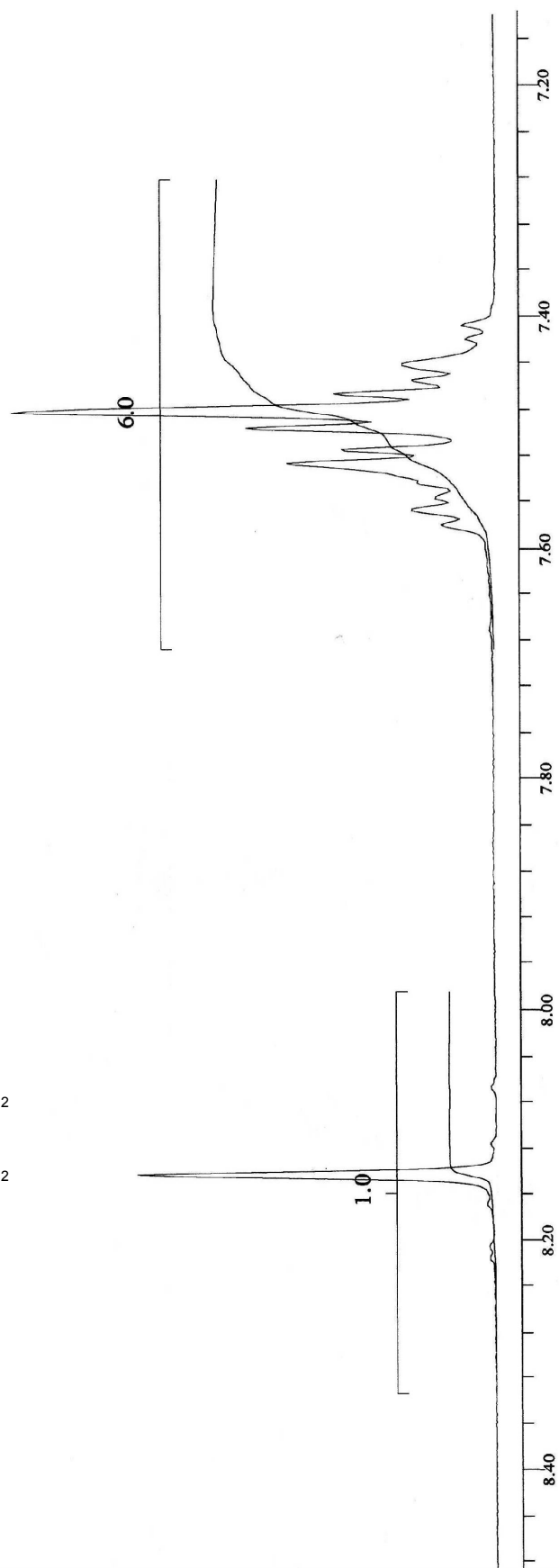
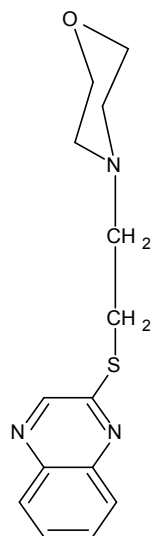
Spectre RMN ¹H de la 2-[2'-(N-Morpholino)éthylthioéthyl]quinoxaline (CDCl₃)



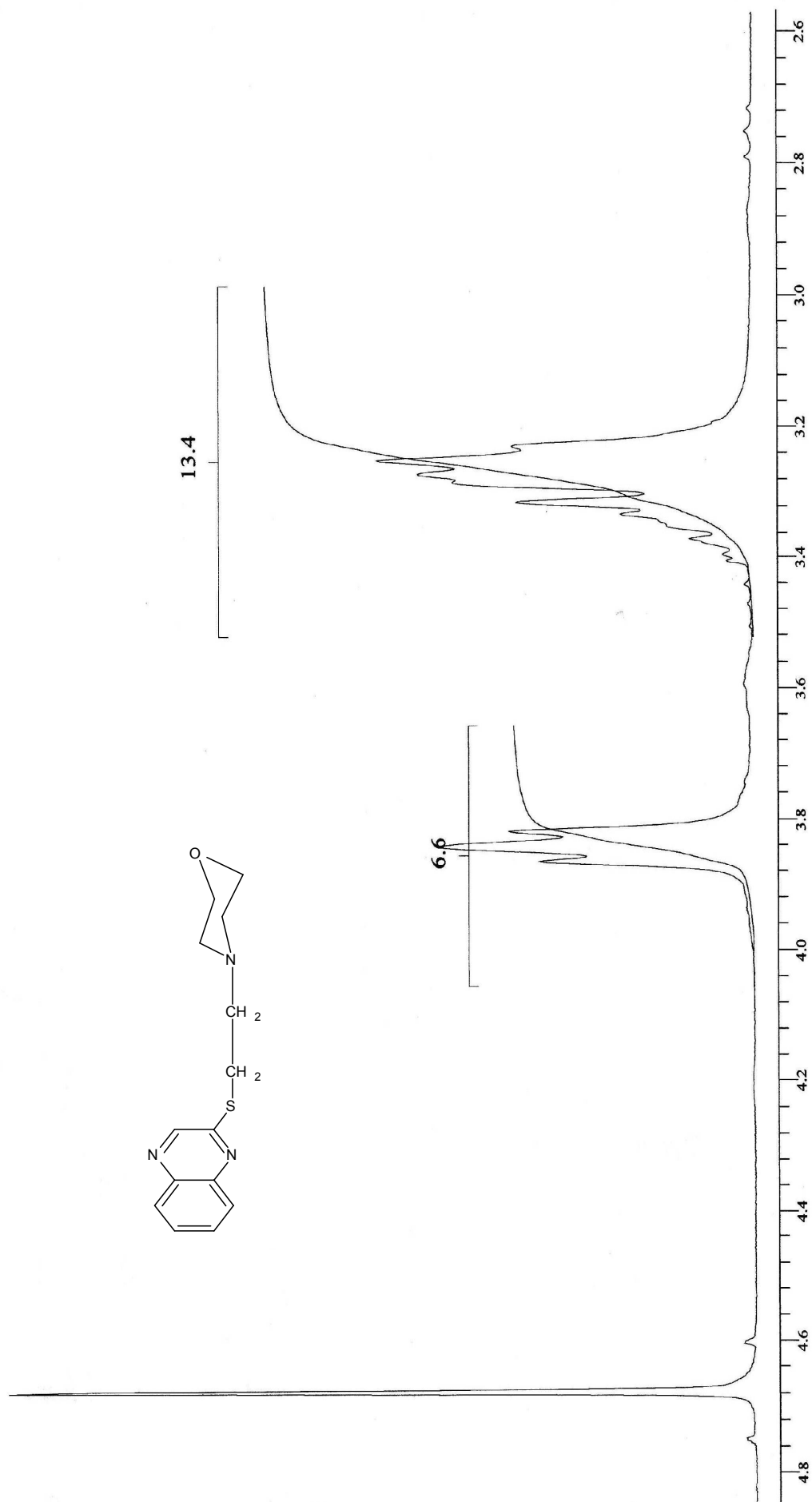
Spectre RMN ¹H de la 2-[2'-(N-Morpholino)éthylthioéthér]quinoxaline (CDCl₃)



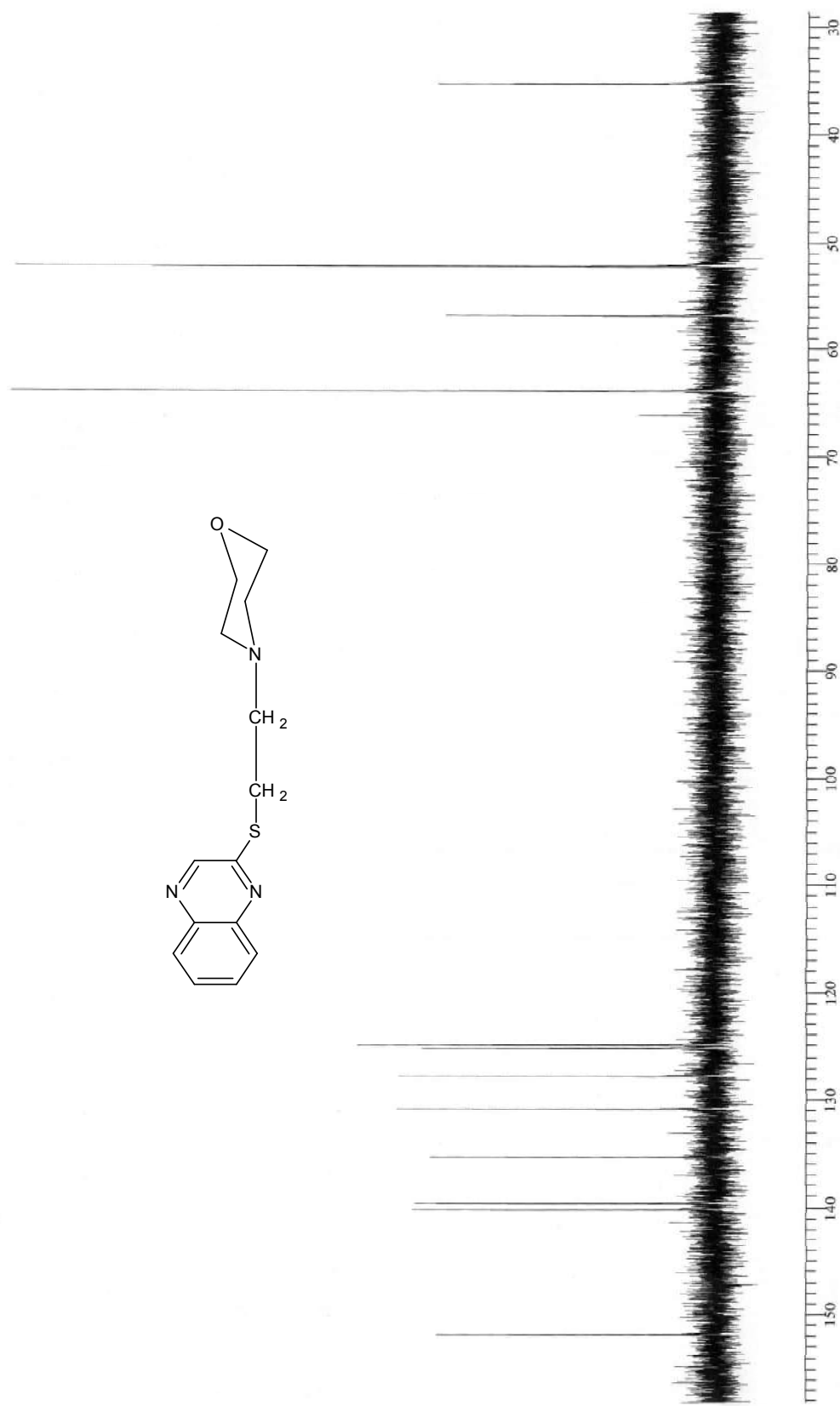
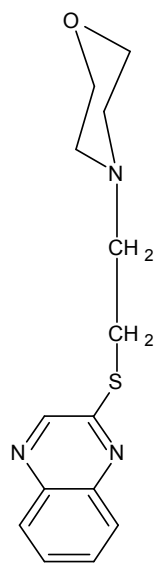
Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-Morpholino)éthylthioéthér]quinoxaline (D_2O)



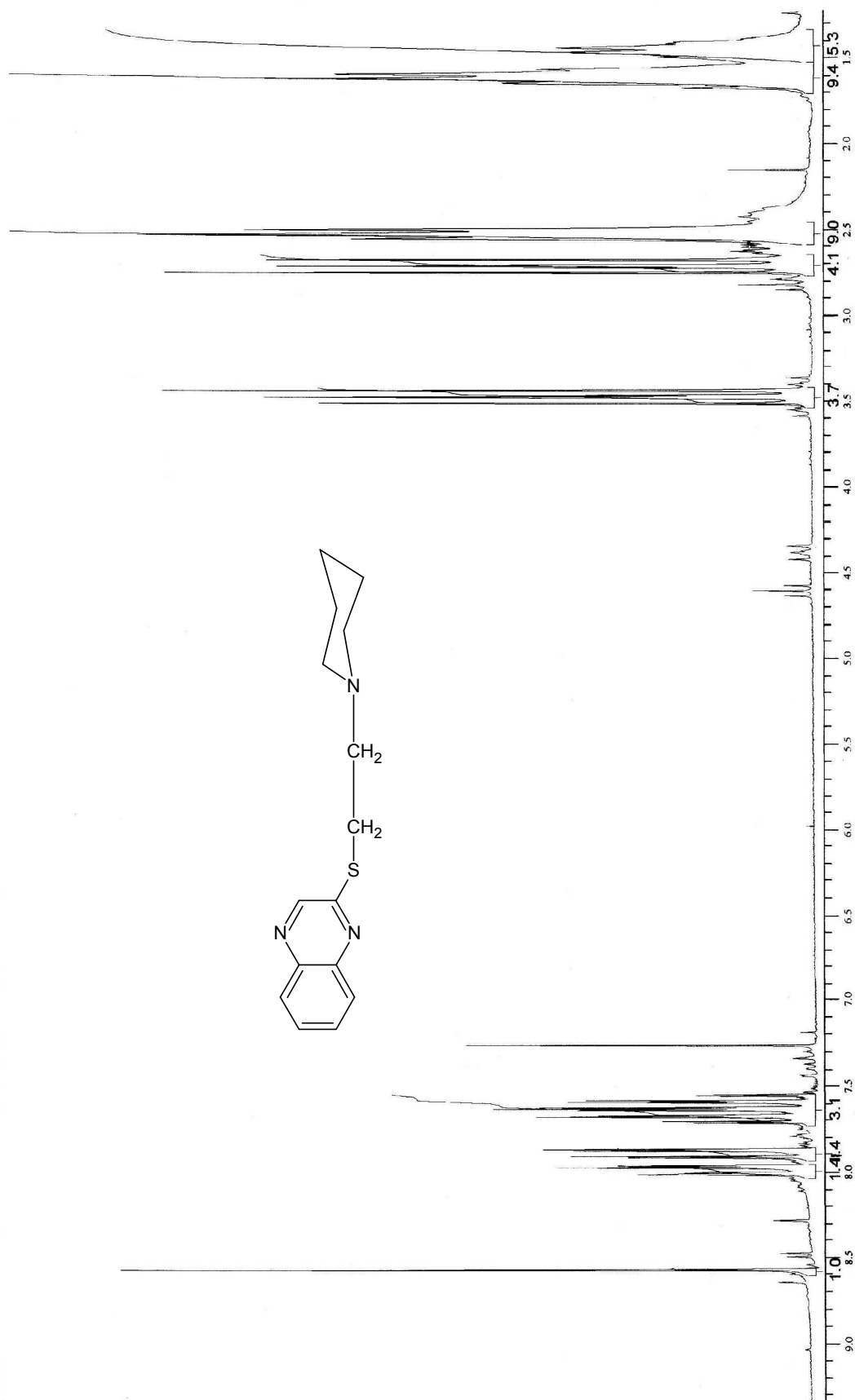
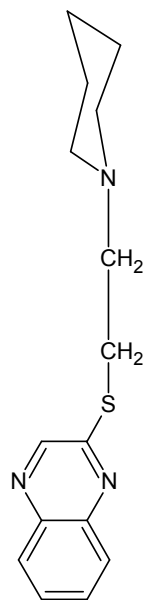
Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-Morpholino)éthylthioéthér]quinoxaline (D_2O)



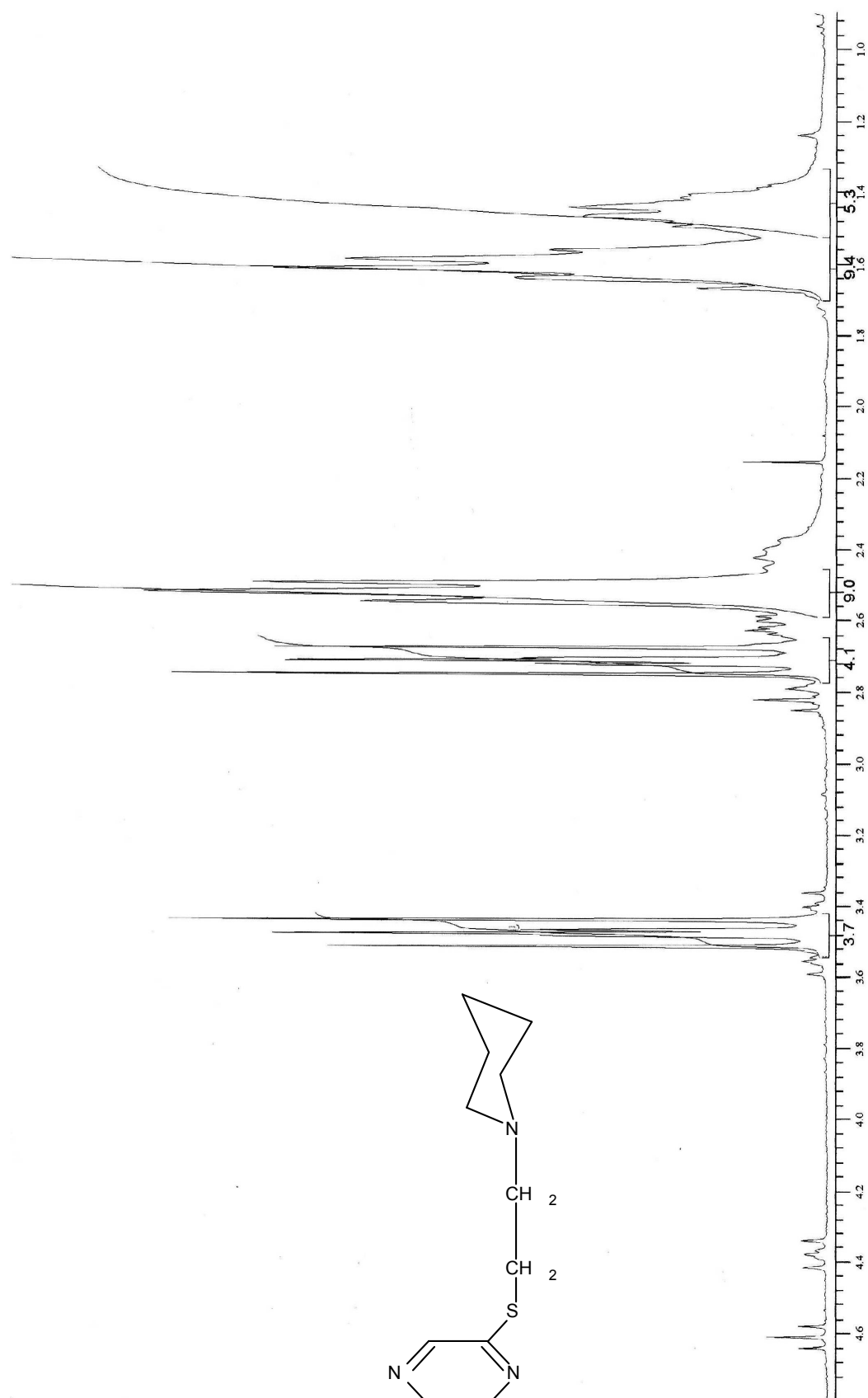
Spectre RMN ¹H de la 2-[2'-(N-Morpholino)éthylthioéthér]quinoxaline (D₂O)



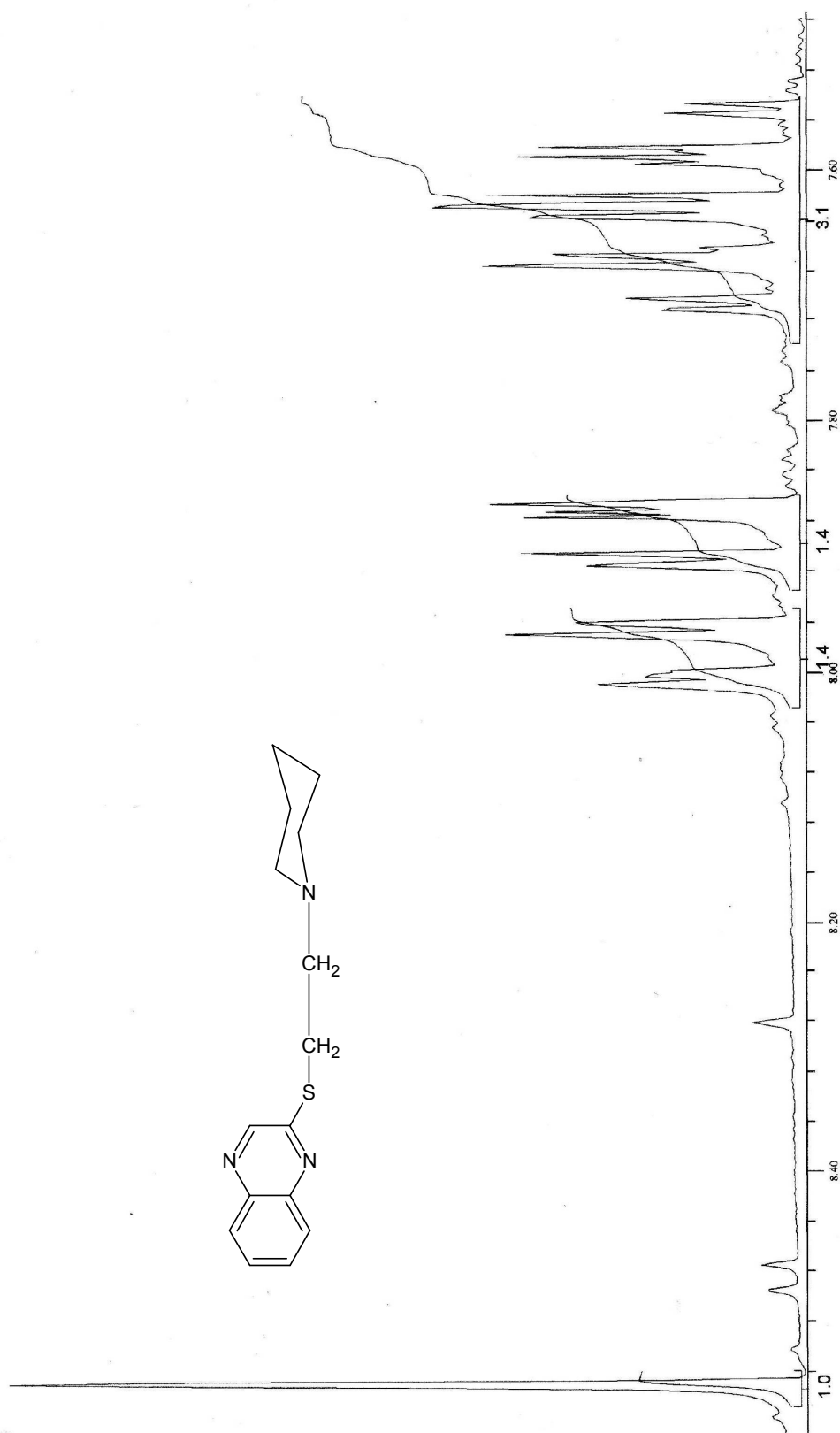
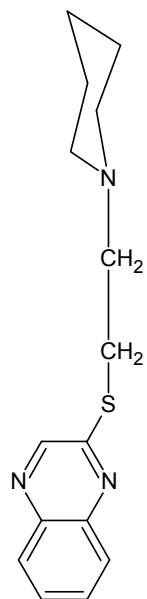
Spectre RMN ^{13}C de la 2-[2'-(N-Morpholino)éthylthioéthér]quinoxaline (D_2O)



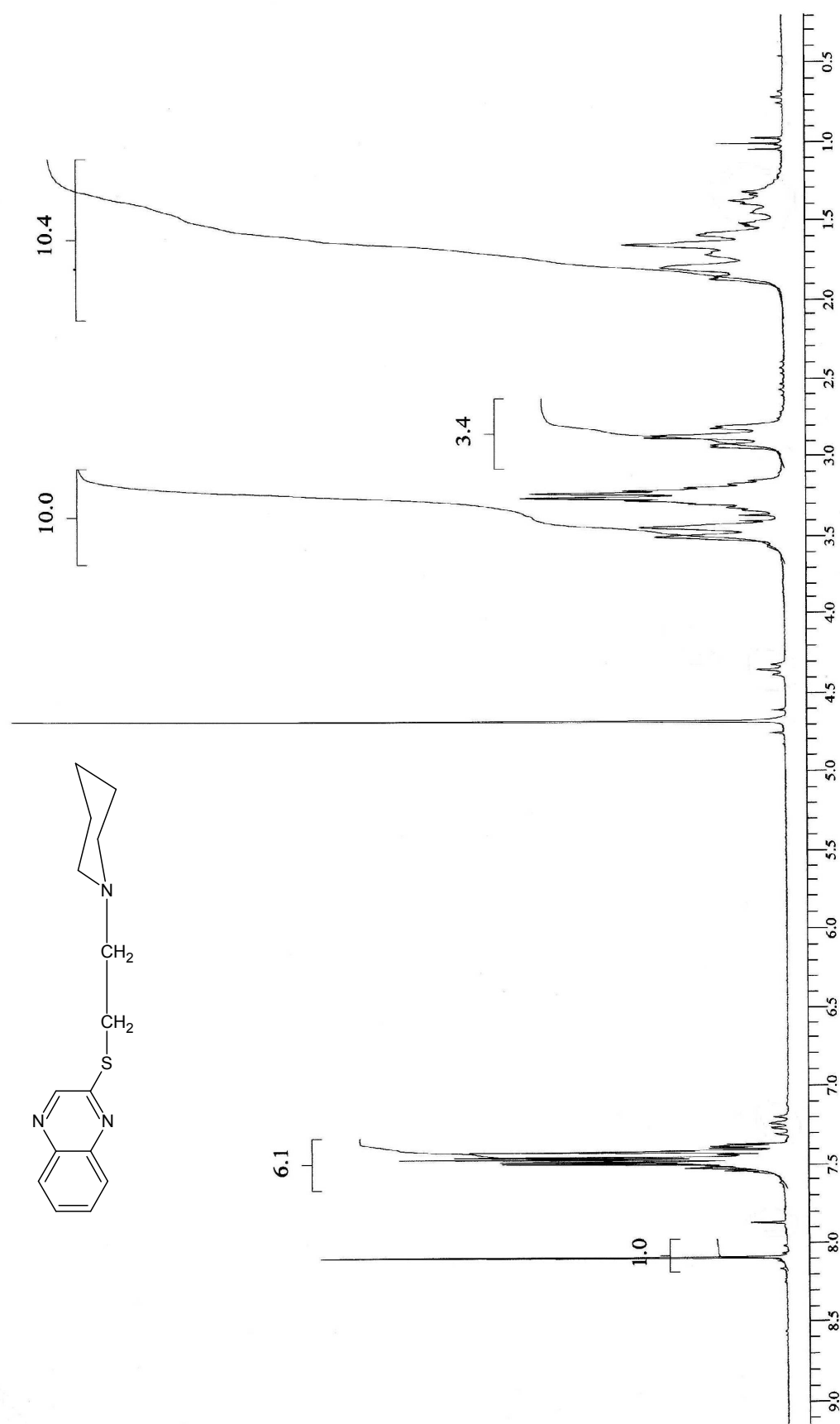
Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-piperidino)éthylthioether]quinoxaline (CDCl_3)



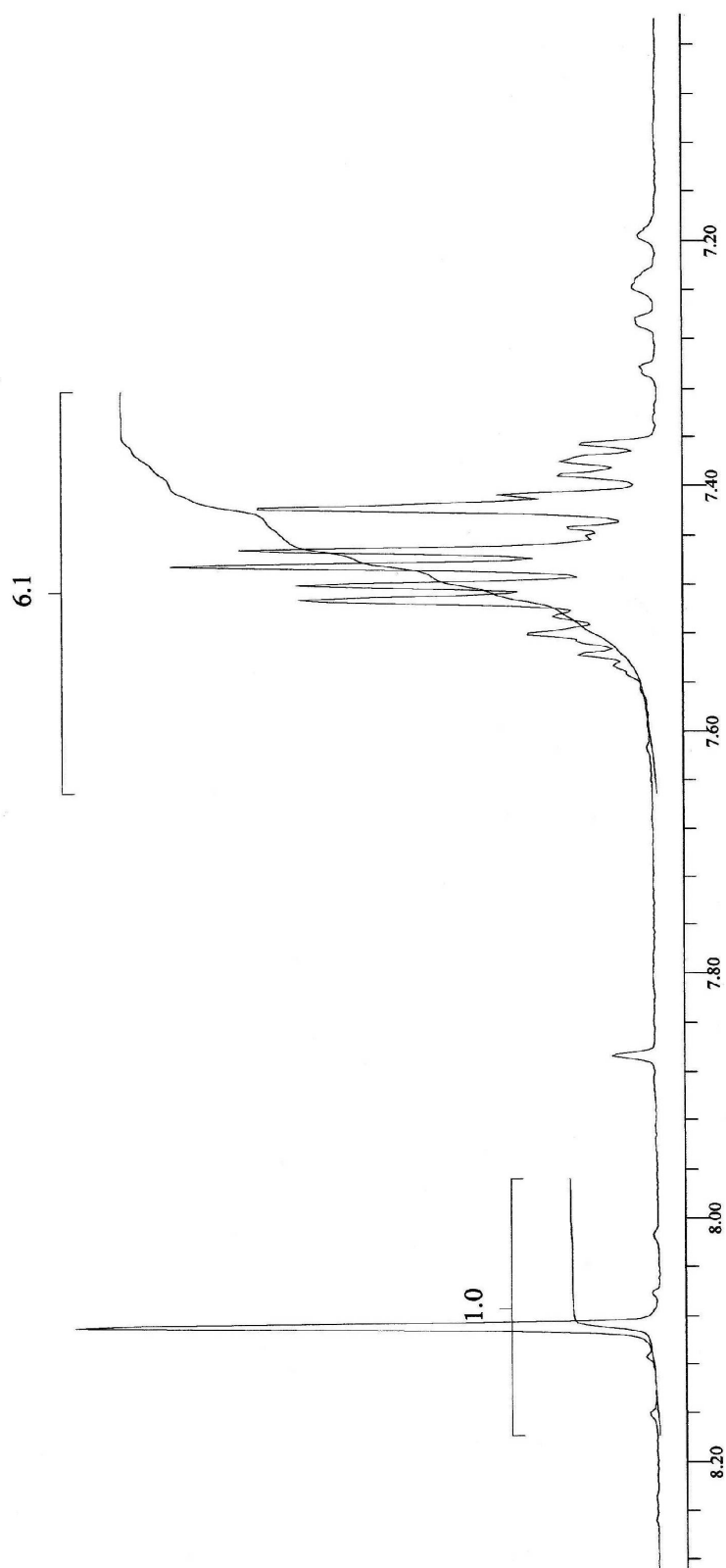
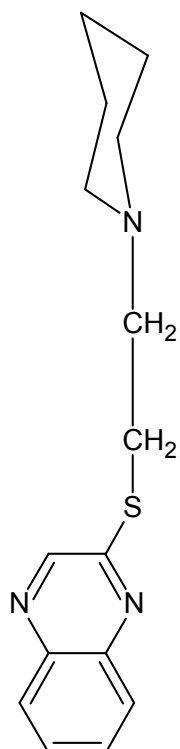
Spectre RMN H de la 2-[2'-(N-piperidino)éthylthioether]quinoxaline (CDCl₃)



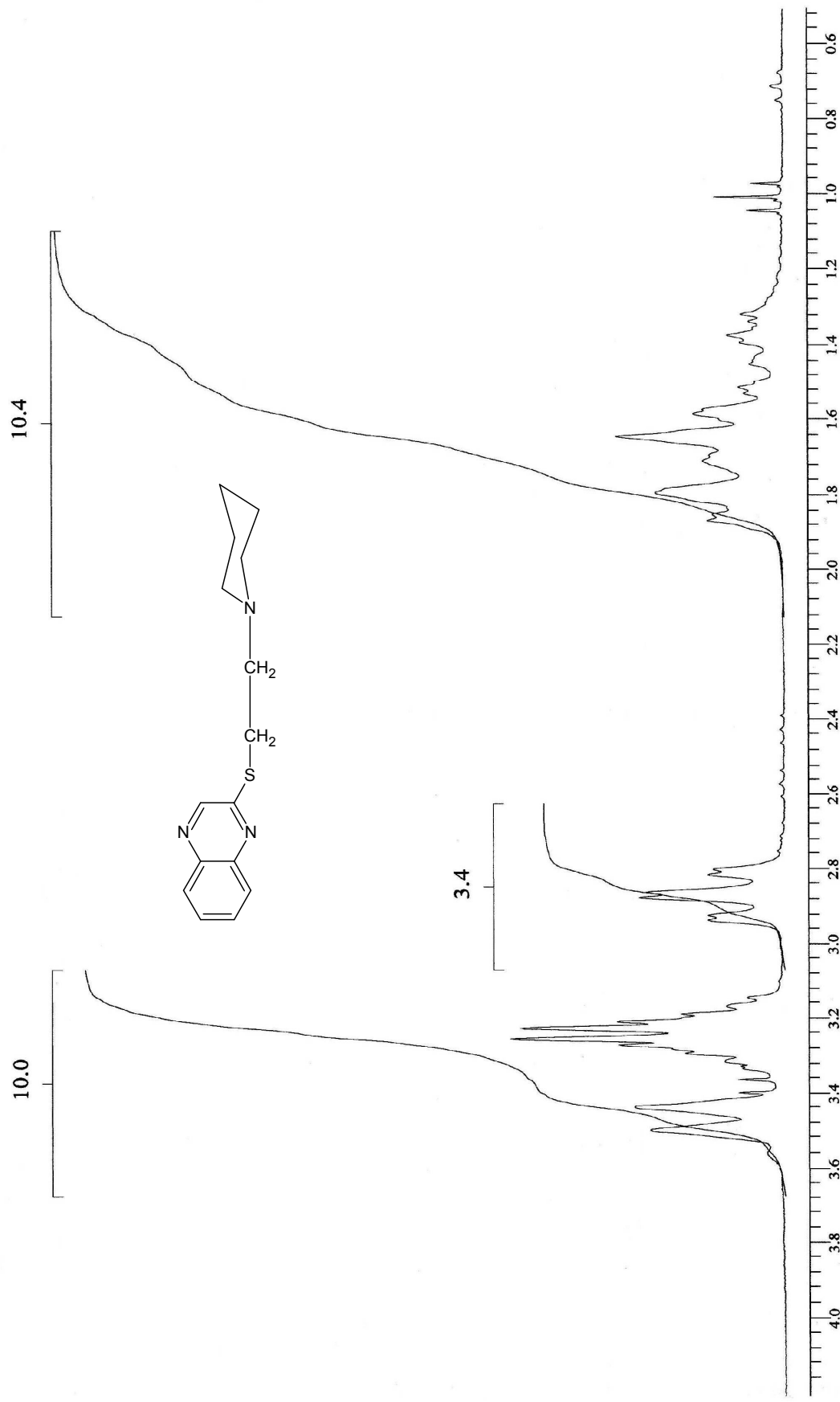
Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-piperidino)éthylthioether]quinoxaline (CDCl_3)



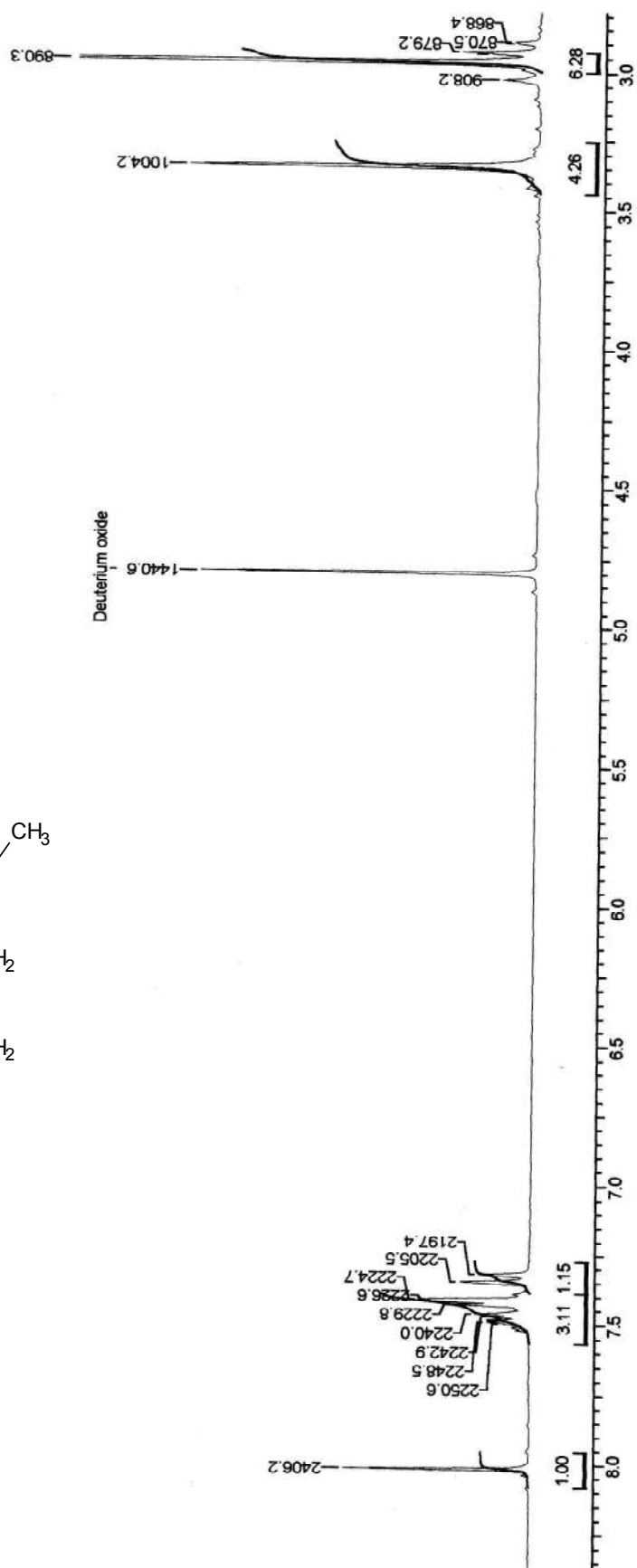
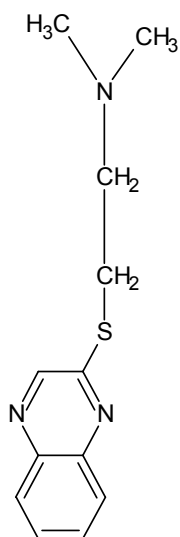
Spectre RMN 1H de la 2-[2'-(N-piperidino)éthylthioether]quinoxaline (D_2O)



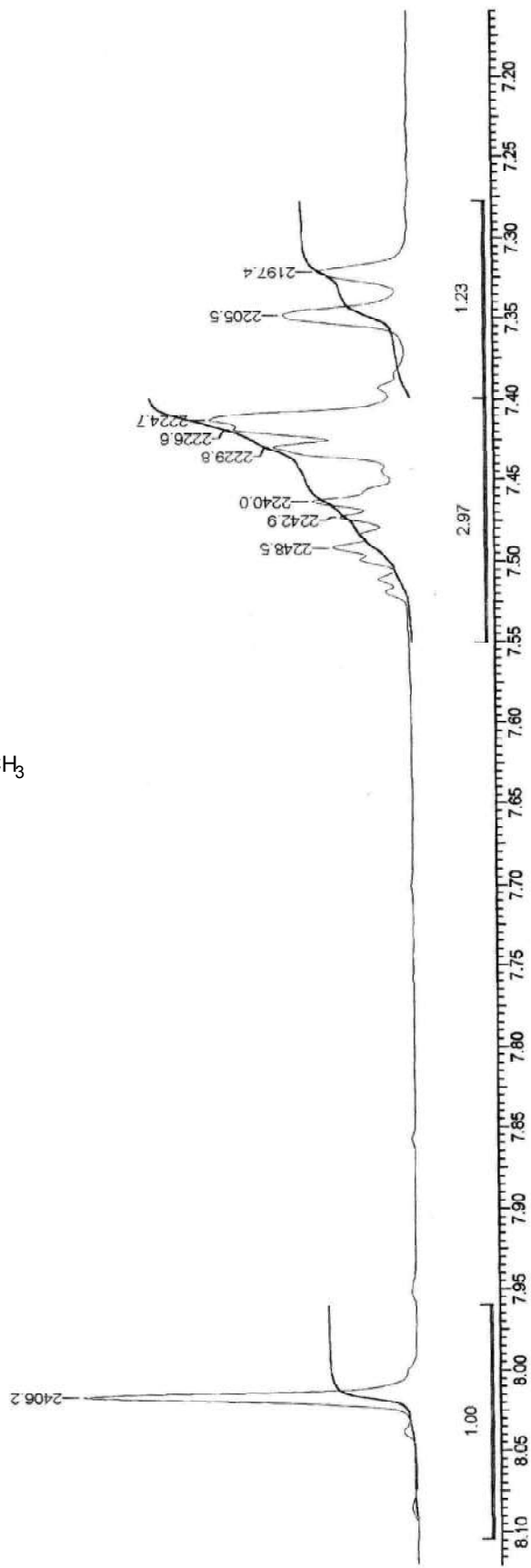
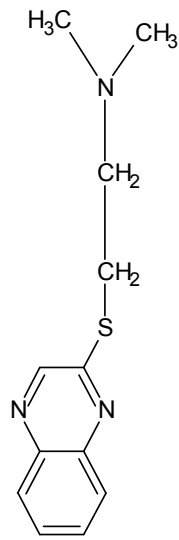
Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-piperidino)éthylthioether]quinoxaline (D_2O)



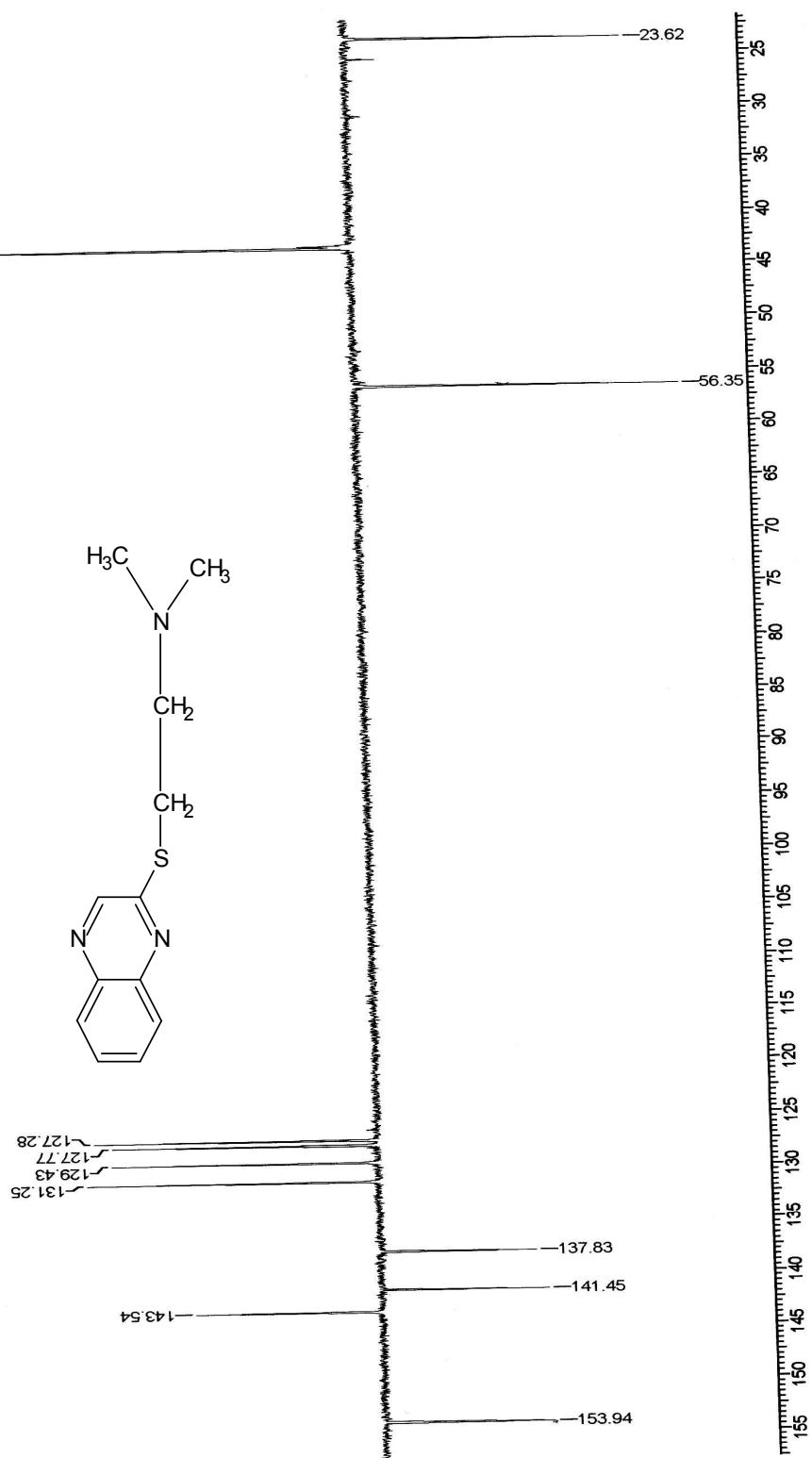
Spectre RMN ¹H de la 2-[2'-(N-piperidino)éthylthioether]quinoxaline (D₂O)



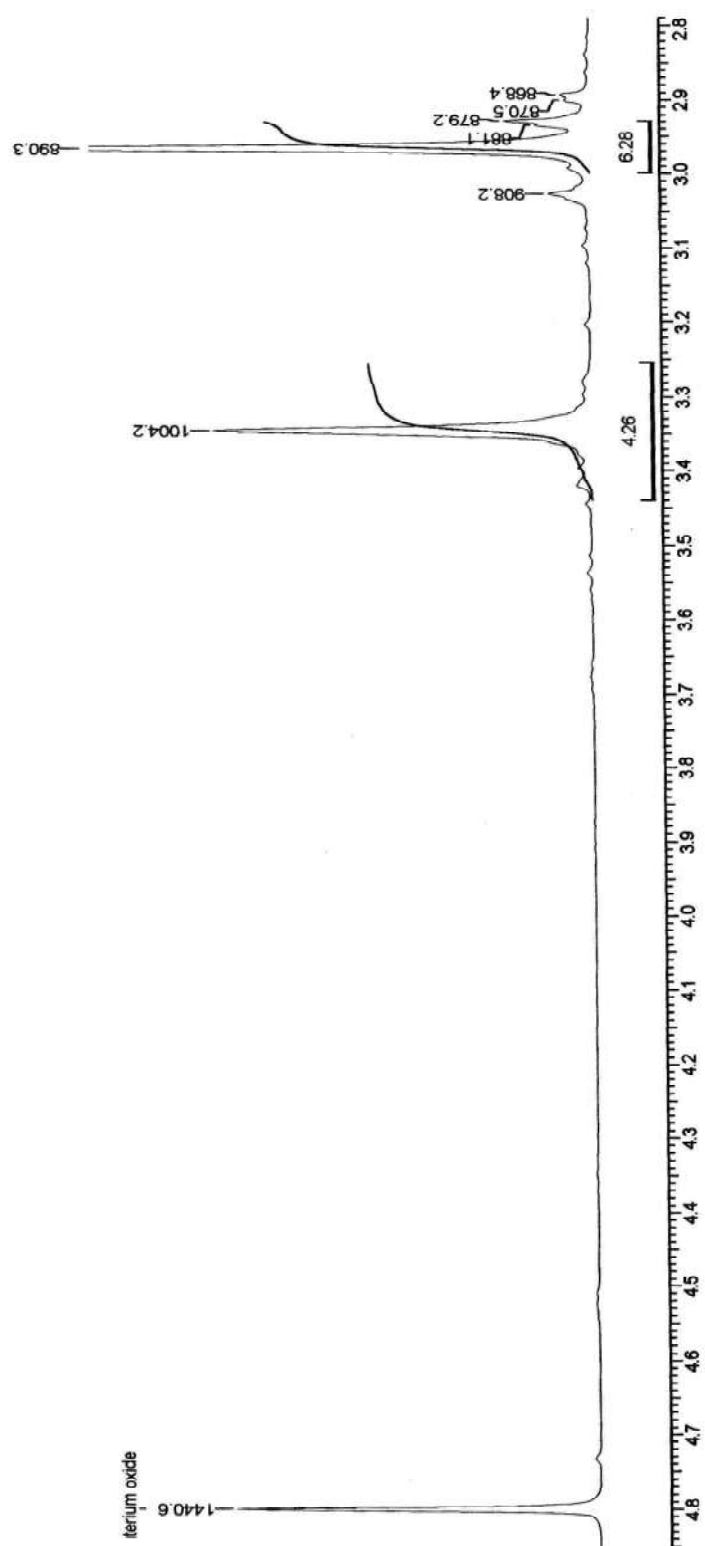
-2-(2'-N-Dimethylaminoethyl)thioetherquinoxaline



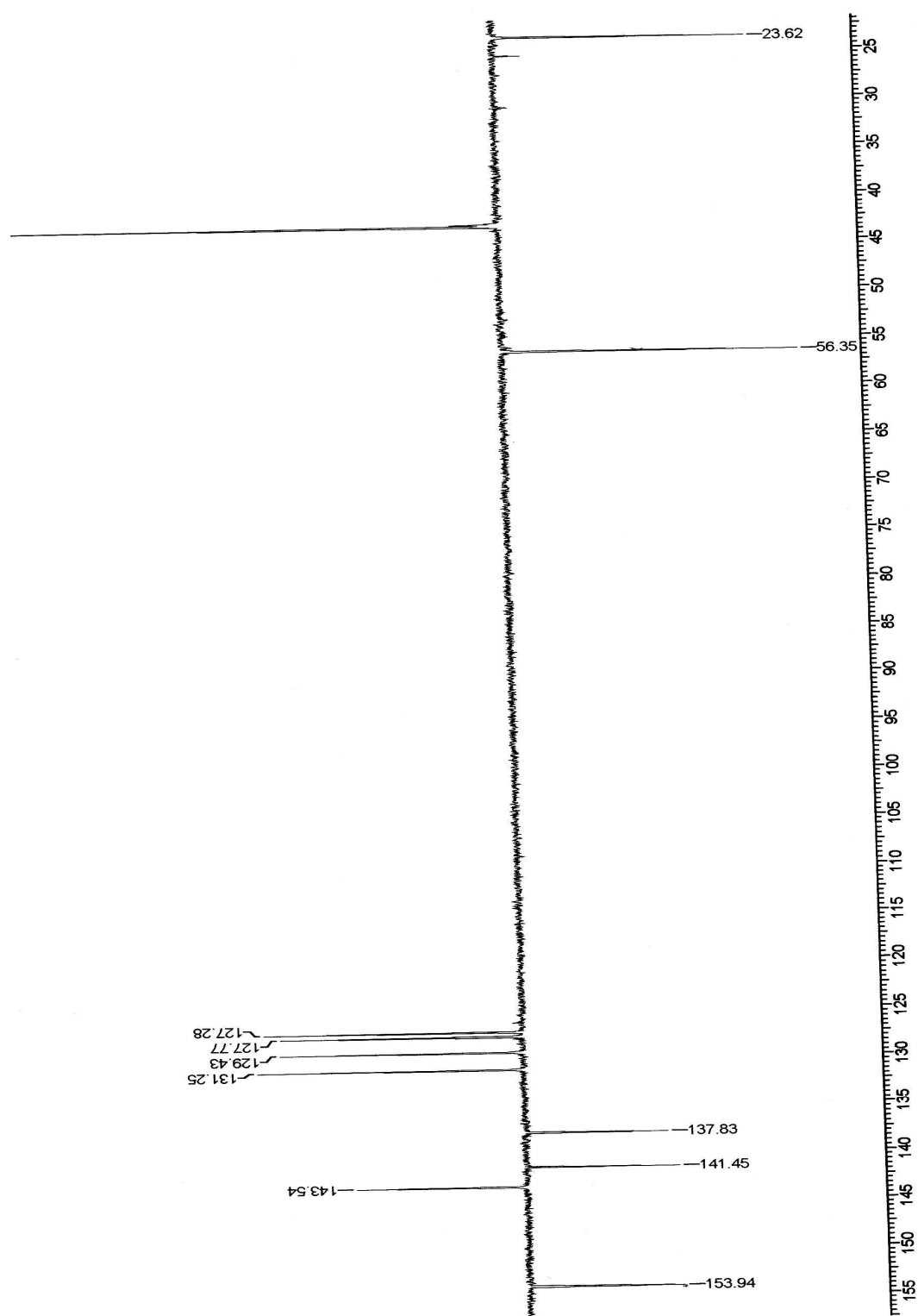
Spectre RMN ¹H de la diméthylaminoéthylquinoxaline(D₂O)



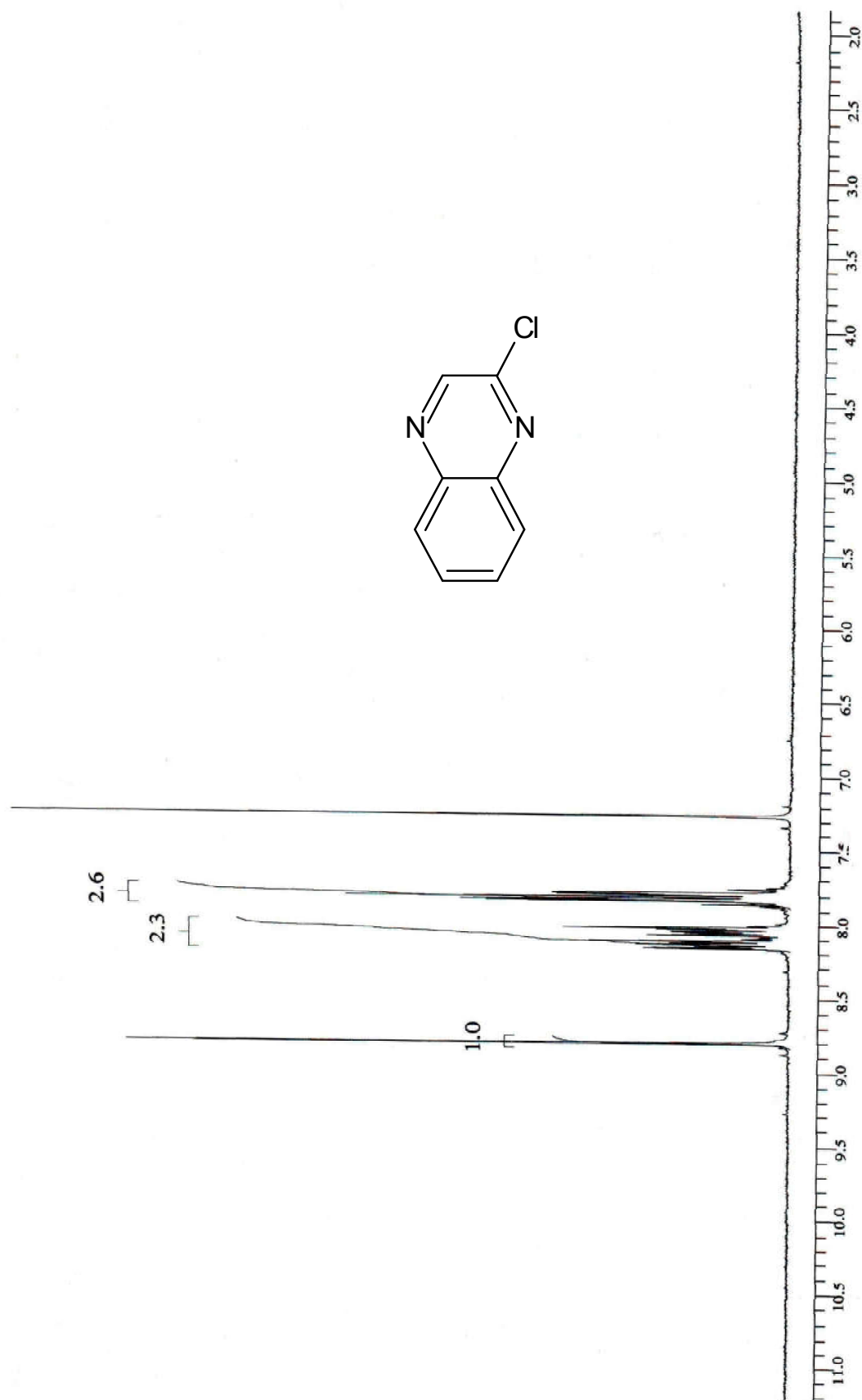
Spectre RMN ¹³C de la diméthylaminoéthylquinoxaline(D₂O)



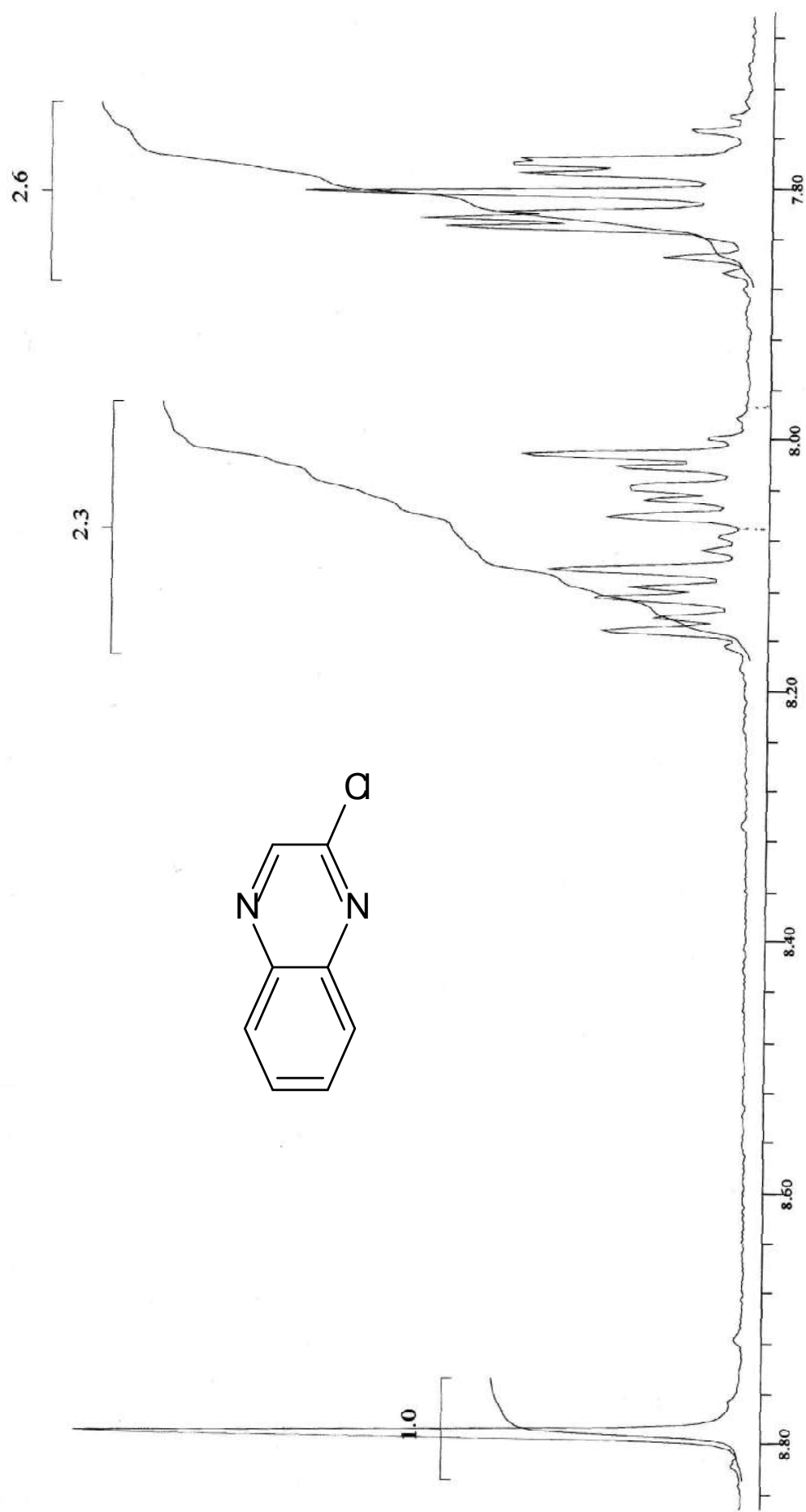
Spectre RMN ^1H de la diméthylaminoéthylquinoxaline(D_2O)



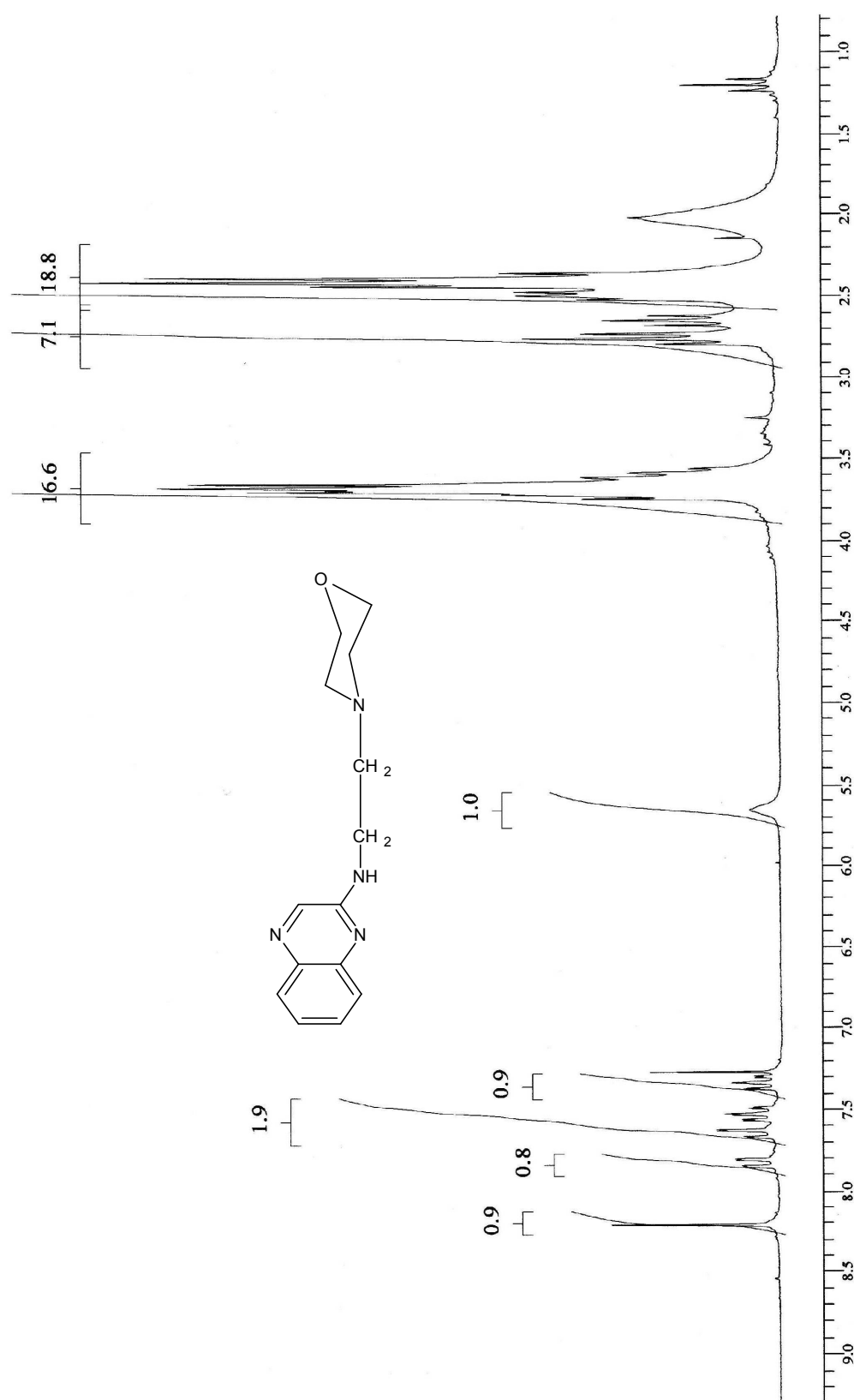
Spectre RMN ^{13}C de la diméthylaminoéthylquinoxaline (D₂O)



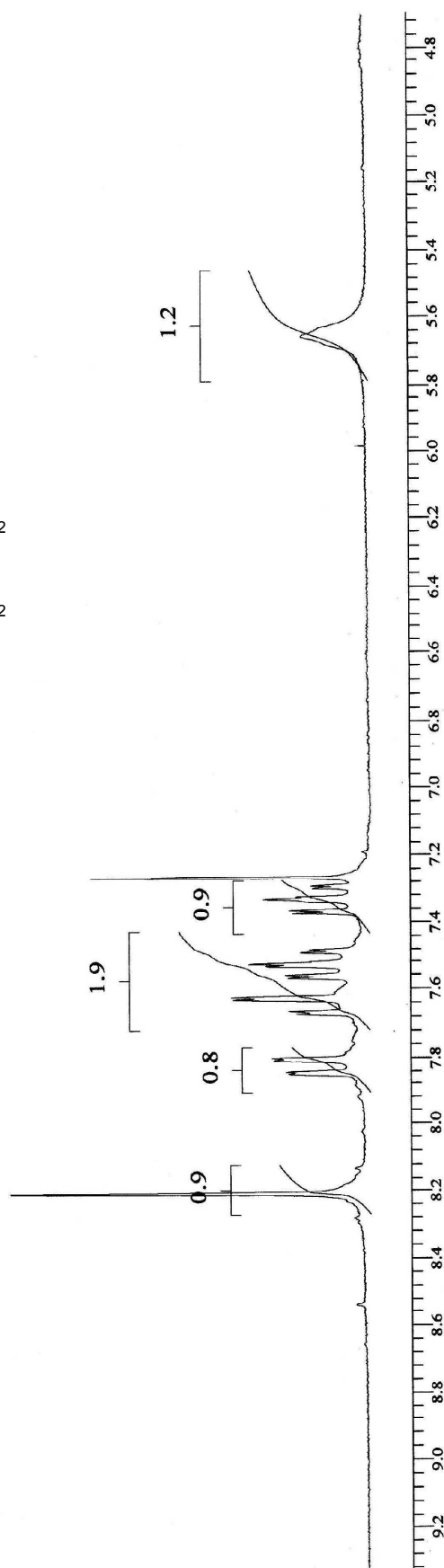
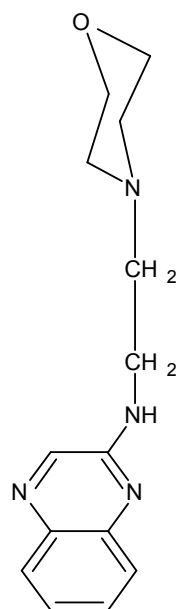
Spectre RMN ^1H de la 2-chloro-quinoline (CDCl_3)



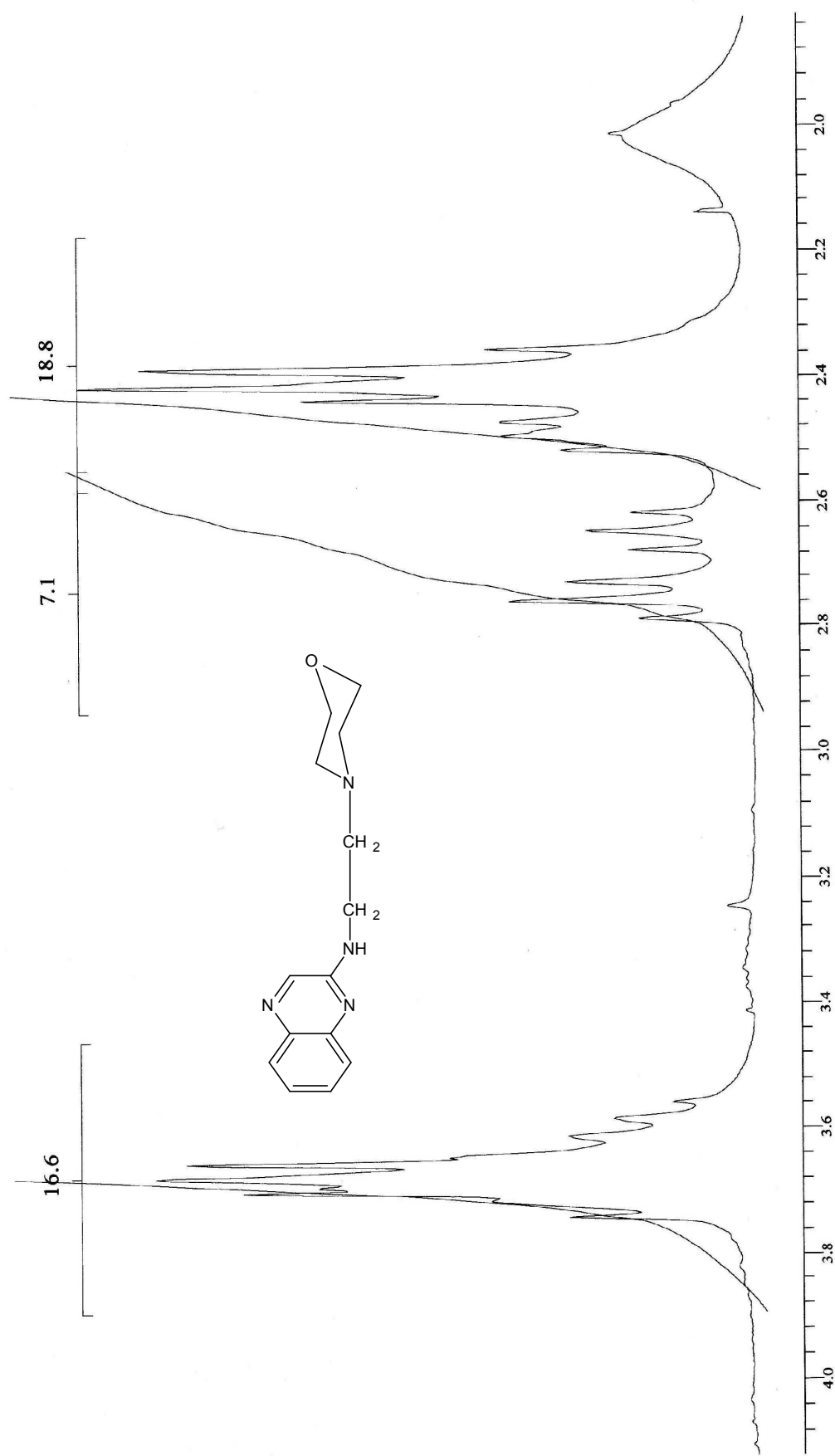
Spectre RMN ^1H de la 2-chloro-quinoxaline(CDCl_3)



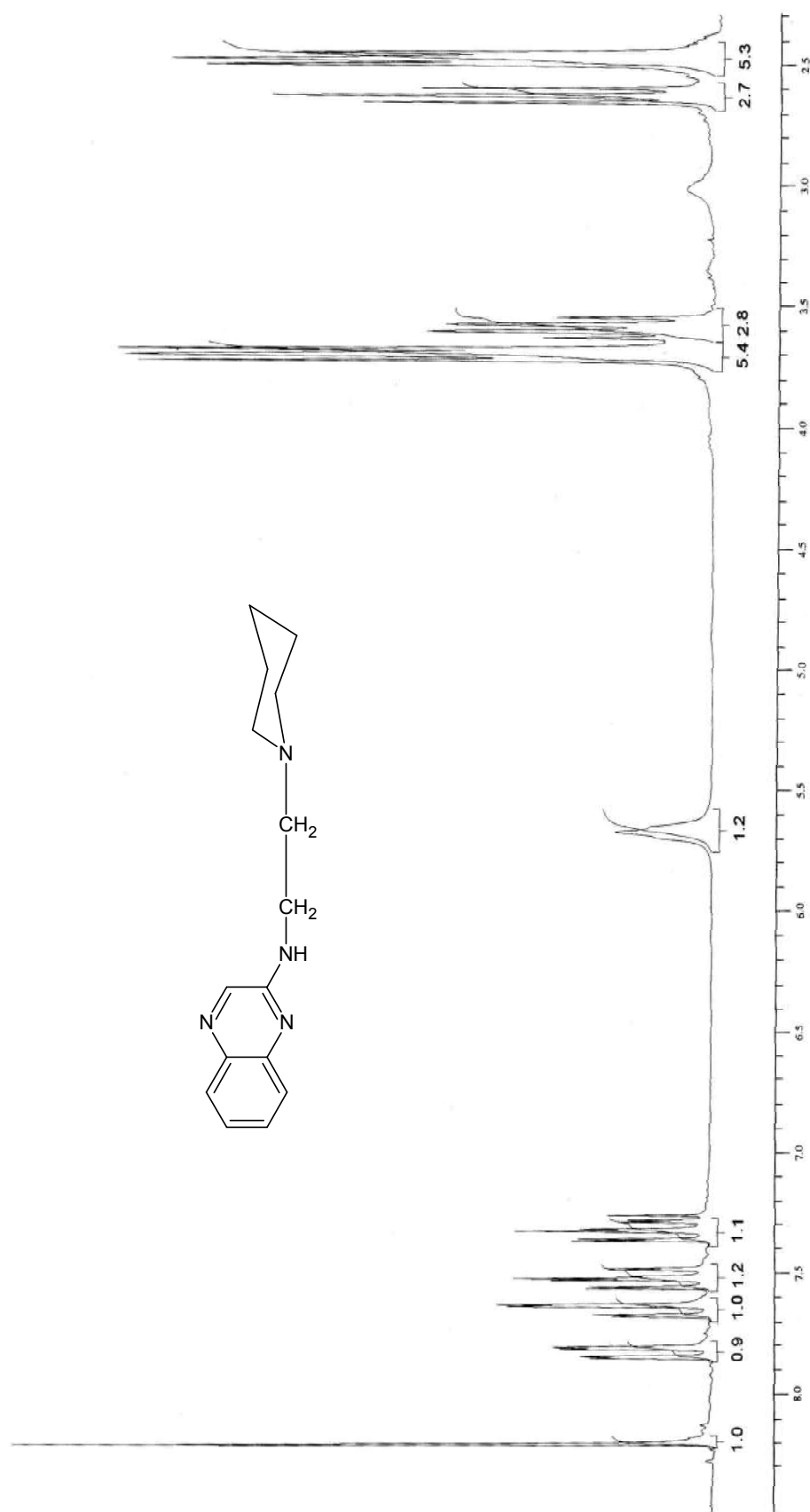
Spectre RMN ¹H de la (N-morpholinoethylamino) 2-quinoxaline (CDCl₃)



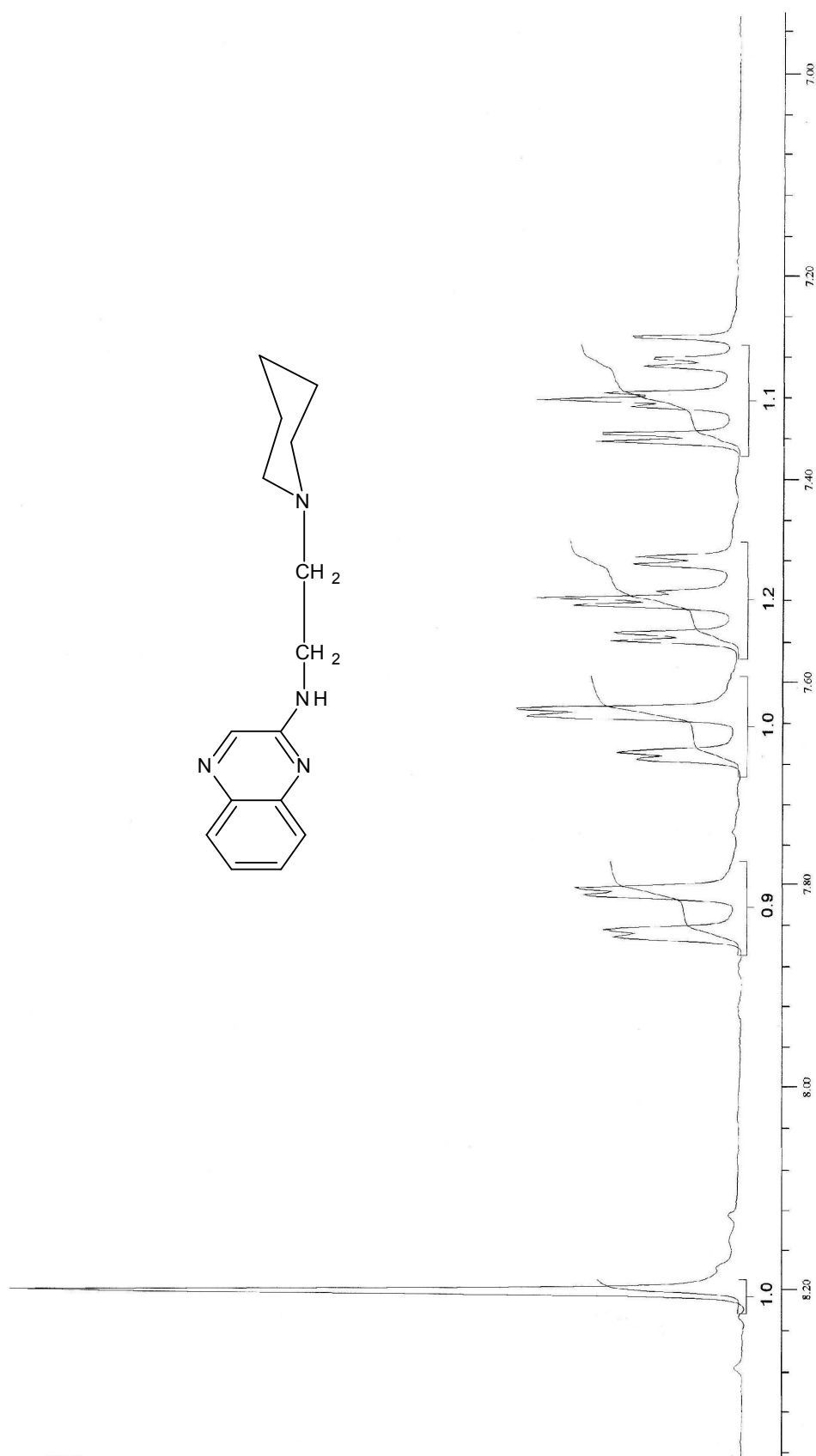
Spectre RMN ¹H de la (N-morpholinoethylamino) 2-quinoxaline (CDCl₃)



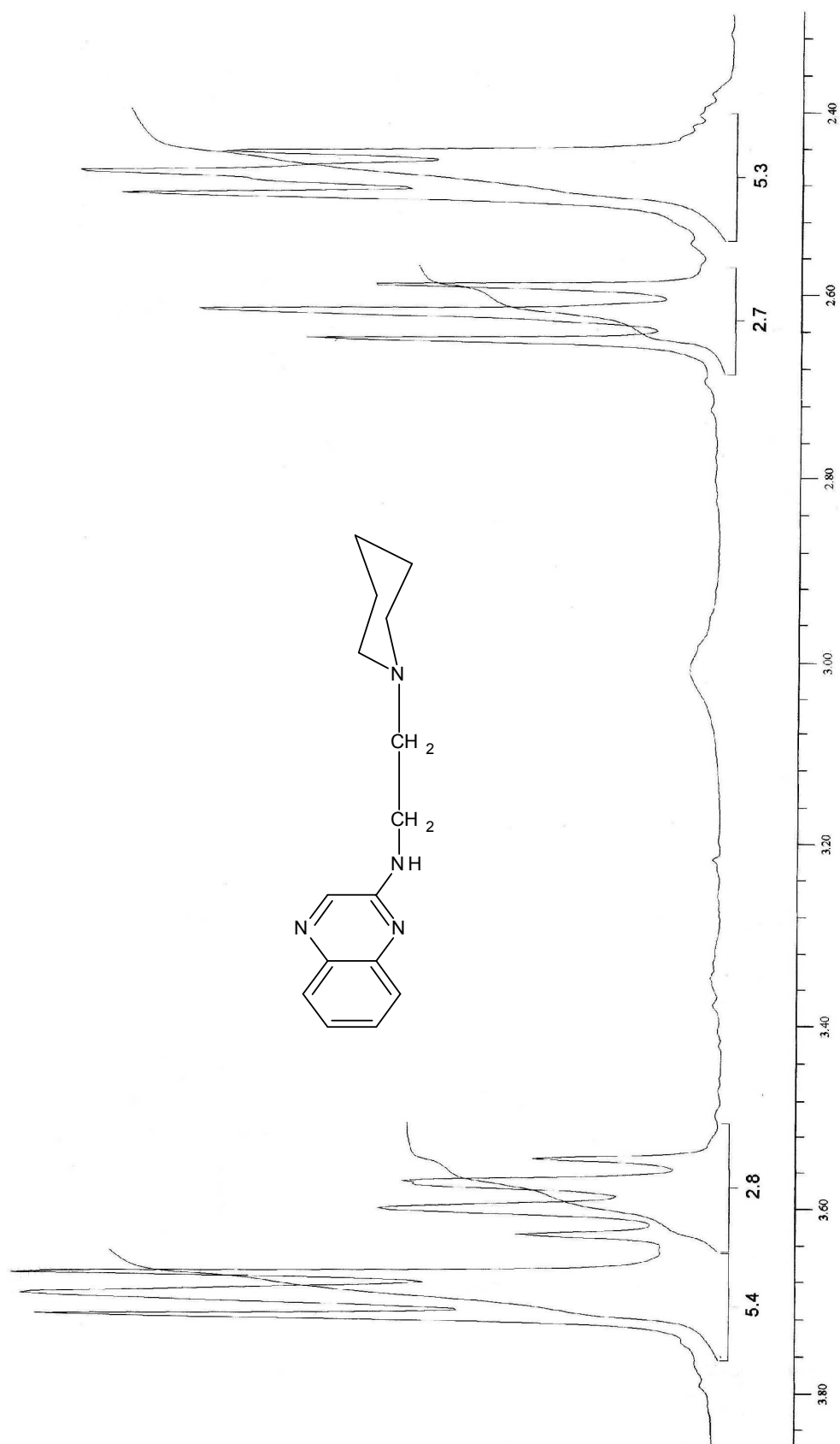
Spectre RMN ^1H de la 2-(N-morpholinoethylamino) 2-quinoxaline (CDCl_3)



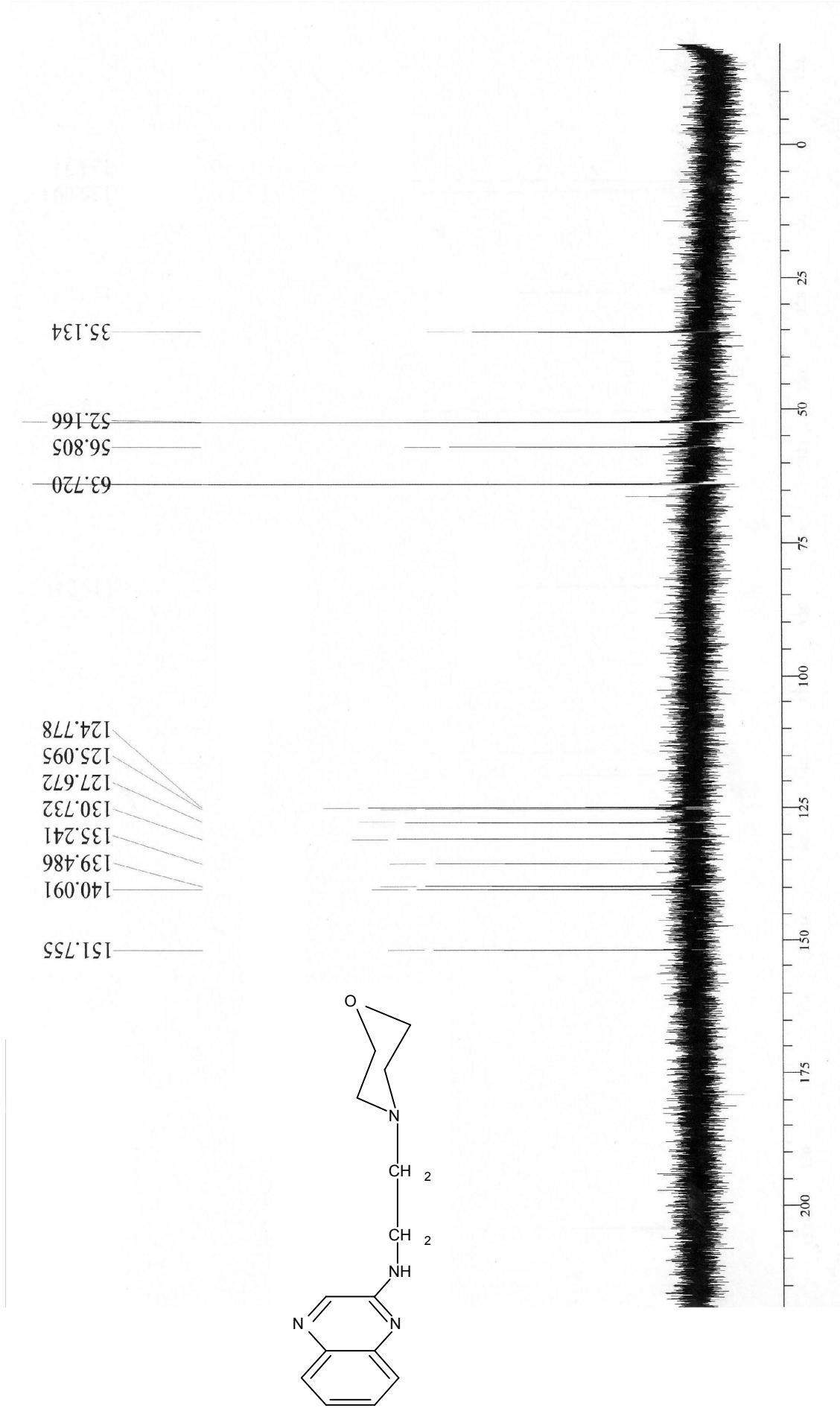
Spectre RMN H de la 2- (N-piperolidinoethylamino)quinoxaline (D_2O)



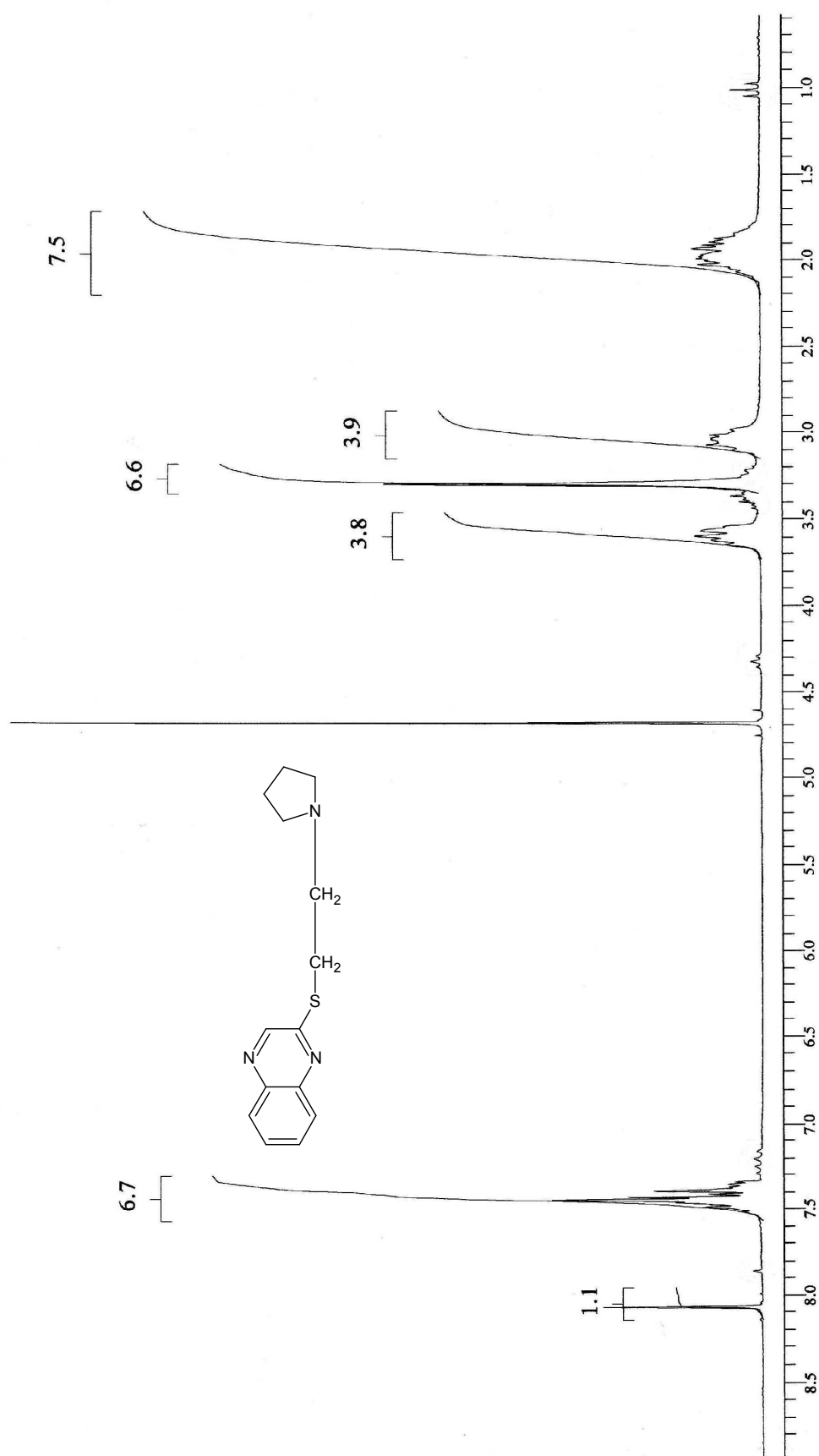
Spectre RMN ^1H de la (2- (N-piperolidinoethylamino)quinoxaline (D_2O))



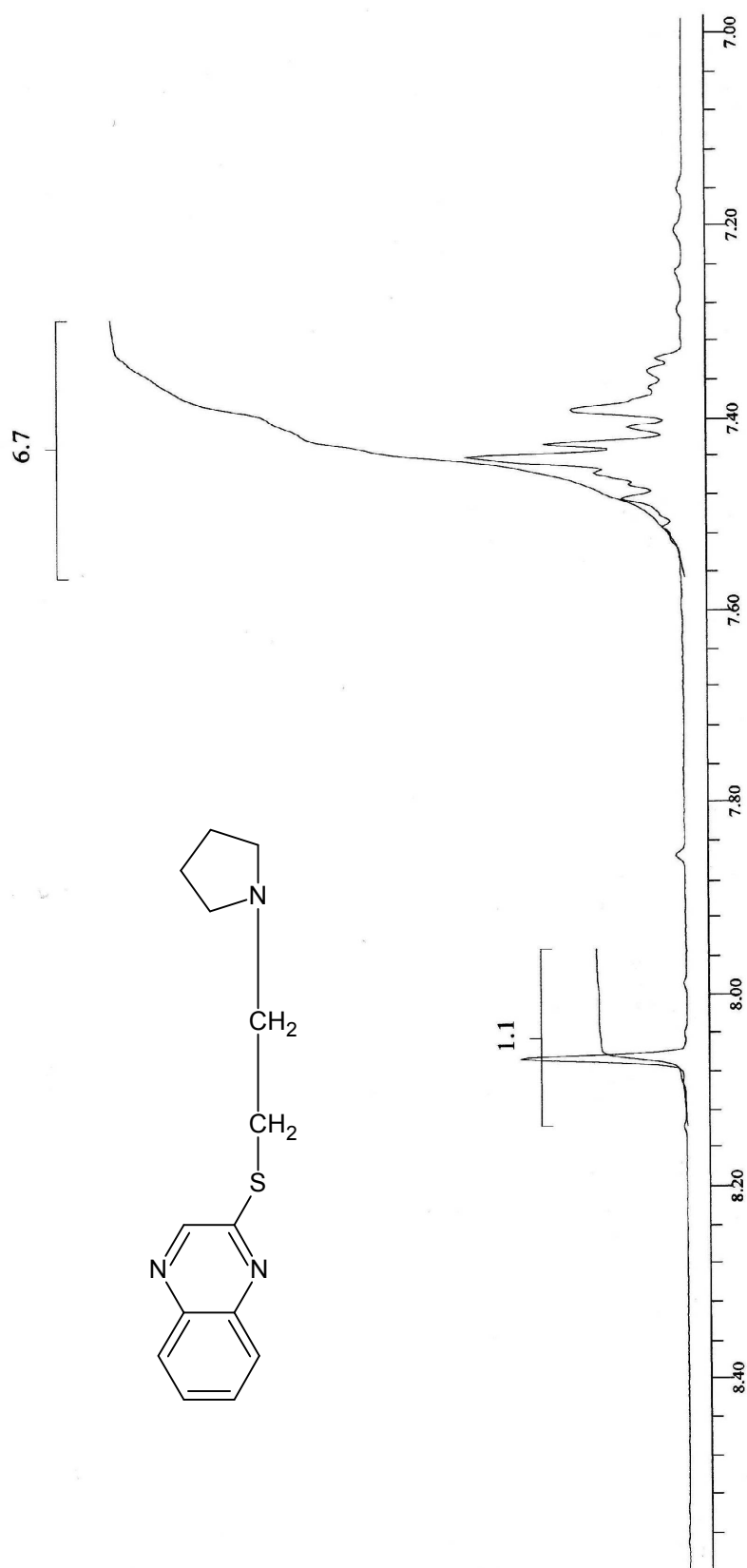
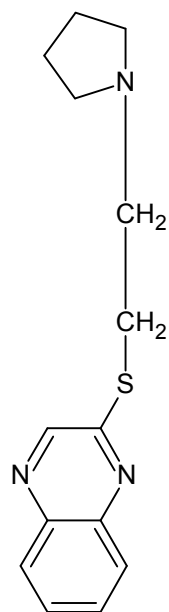
Spectre RMN ^1H de la 2- (N-piperolidinoethylamino)quinoxaline



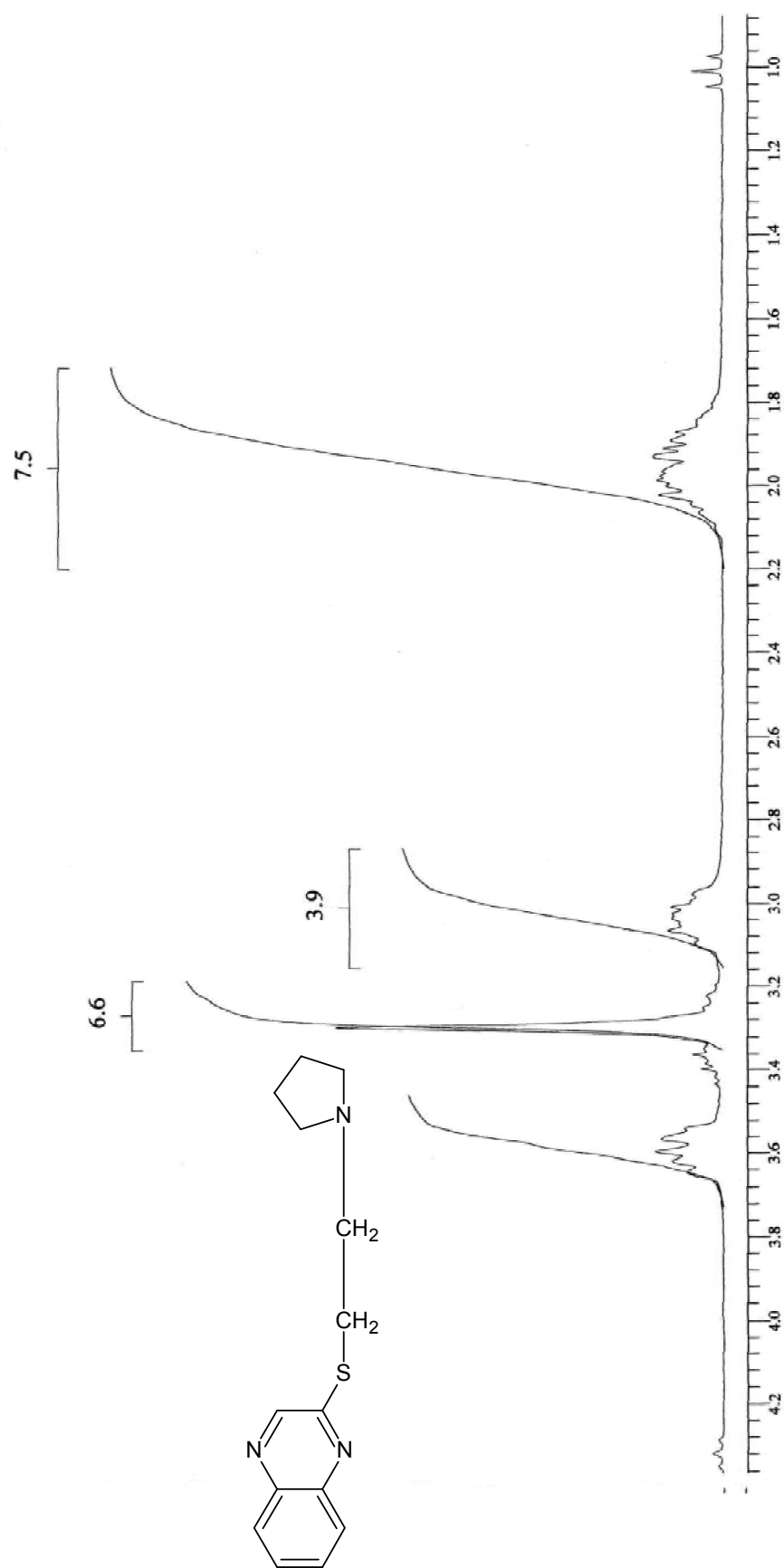
Spectre RMN ¹³C de la (N-morpholinoethylamino) 2-quinoxaline (D₂O)



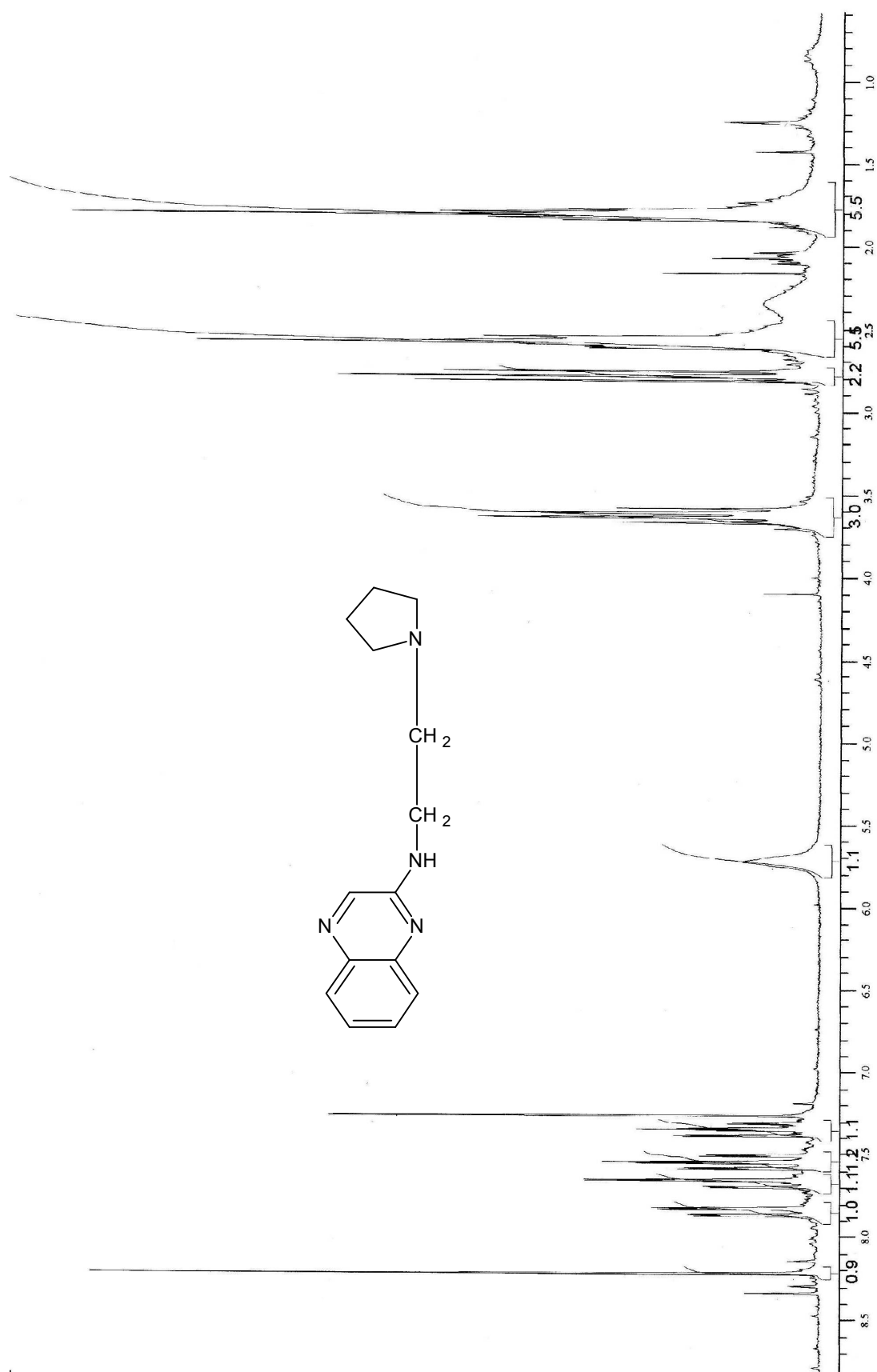
Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-Pyrrolidino)éthyl]thioétherquinoline (D_2O)



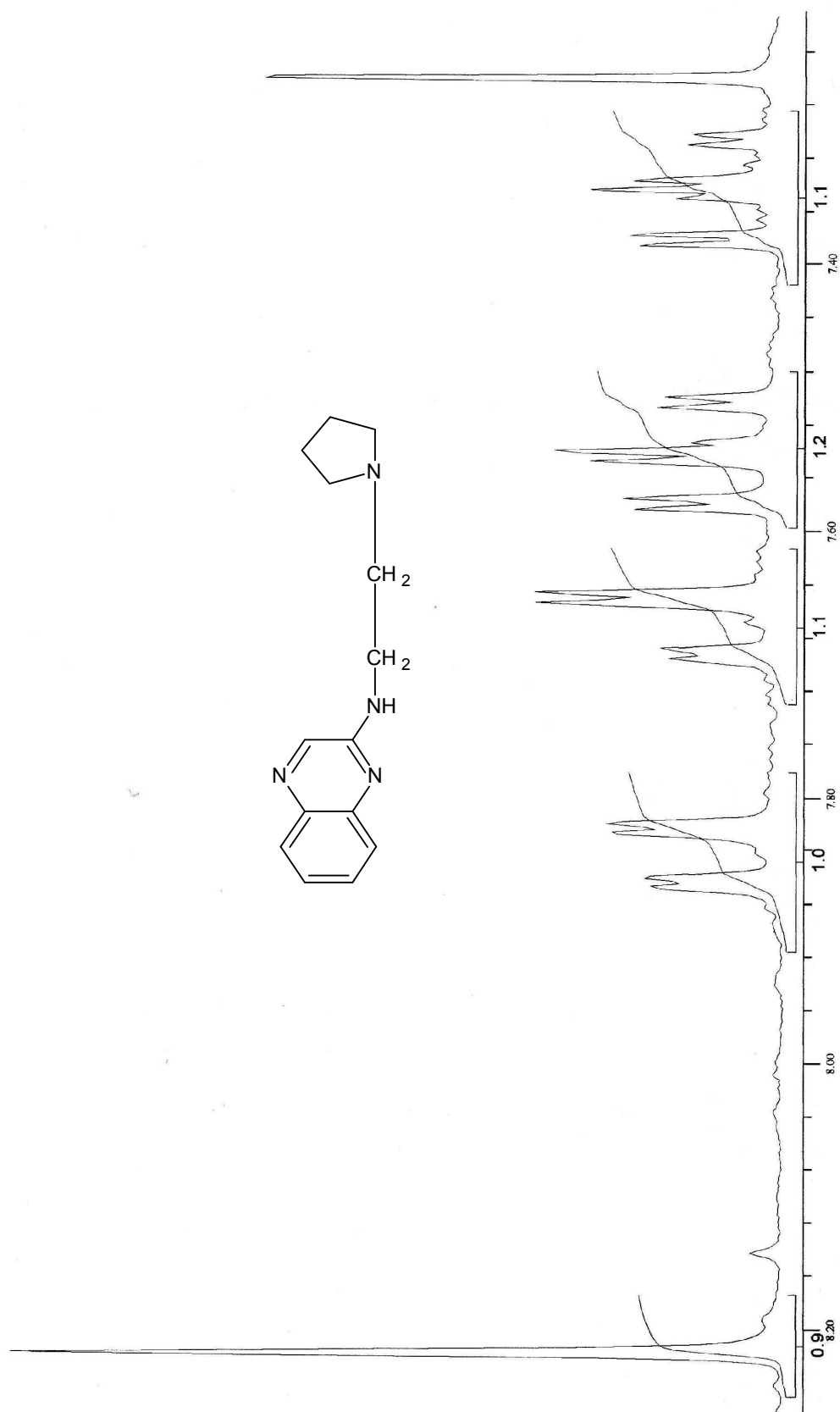
Spectre RMN H de la 2-[2'-(N-Pyrrolidino)éthyl]thioéterquinoxaline (D_2O)



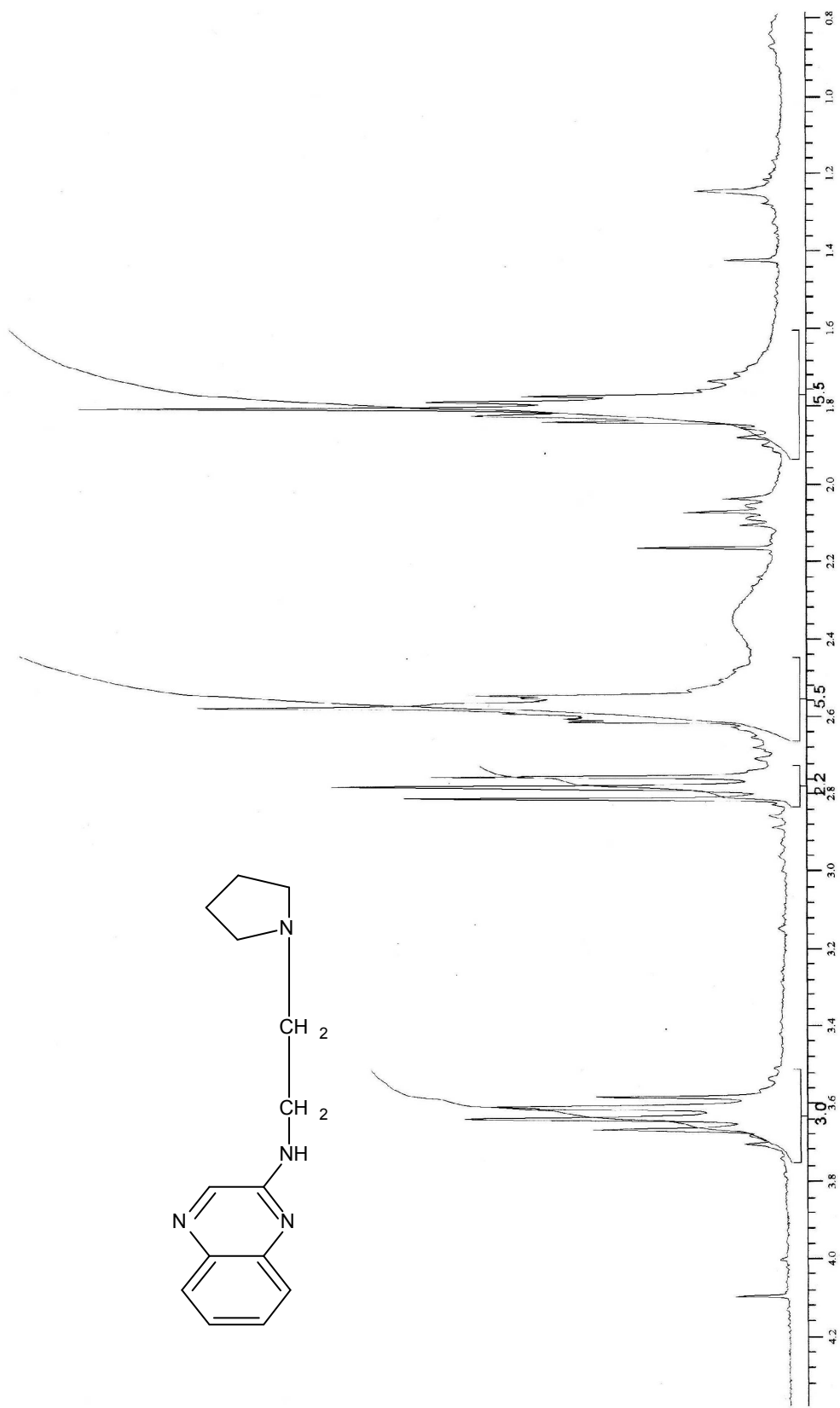
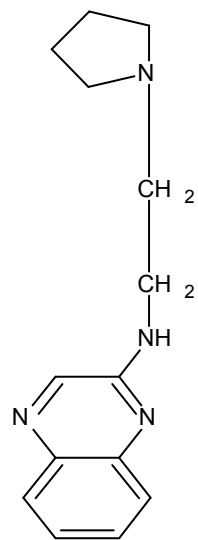
Spectre RMN ^1H du 2-[2'-(N-Pyrrolidino)éthyl]thioéterquinoxaline (D_2O)



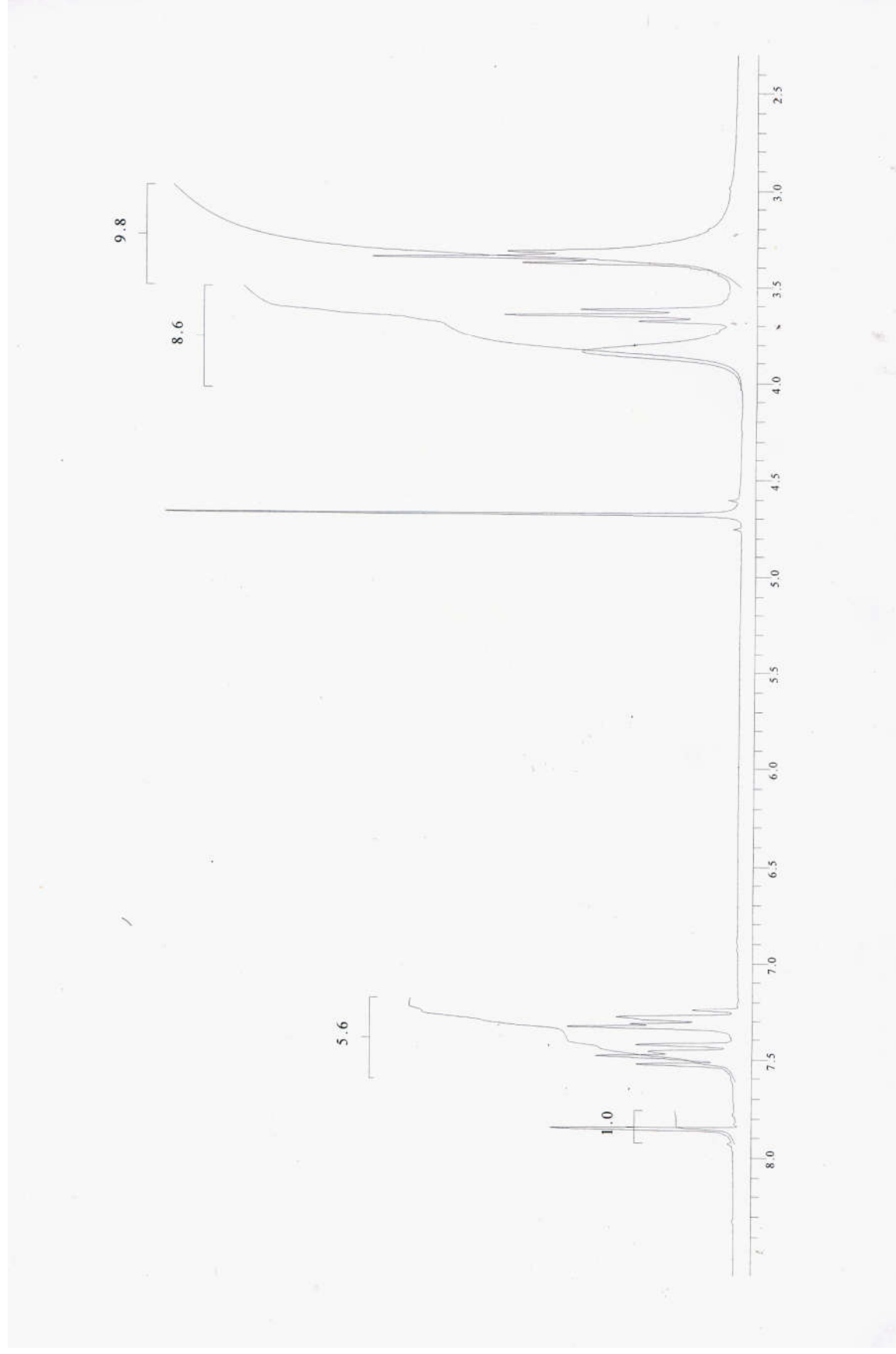
Spectre RMN ^1H de la pyrrolidinoethylaminoquinoline (CDCl_3)



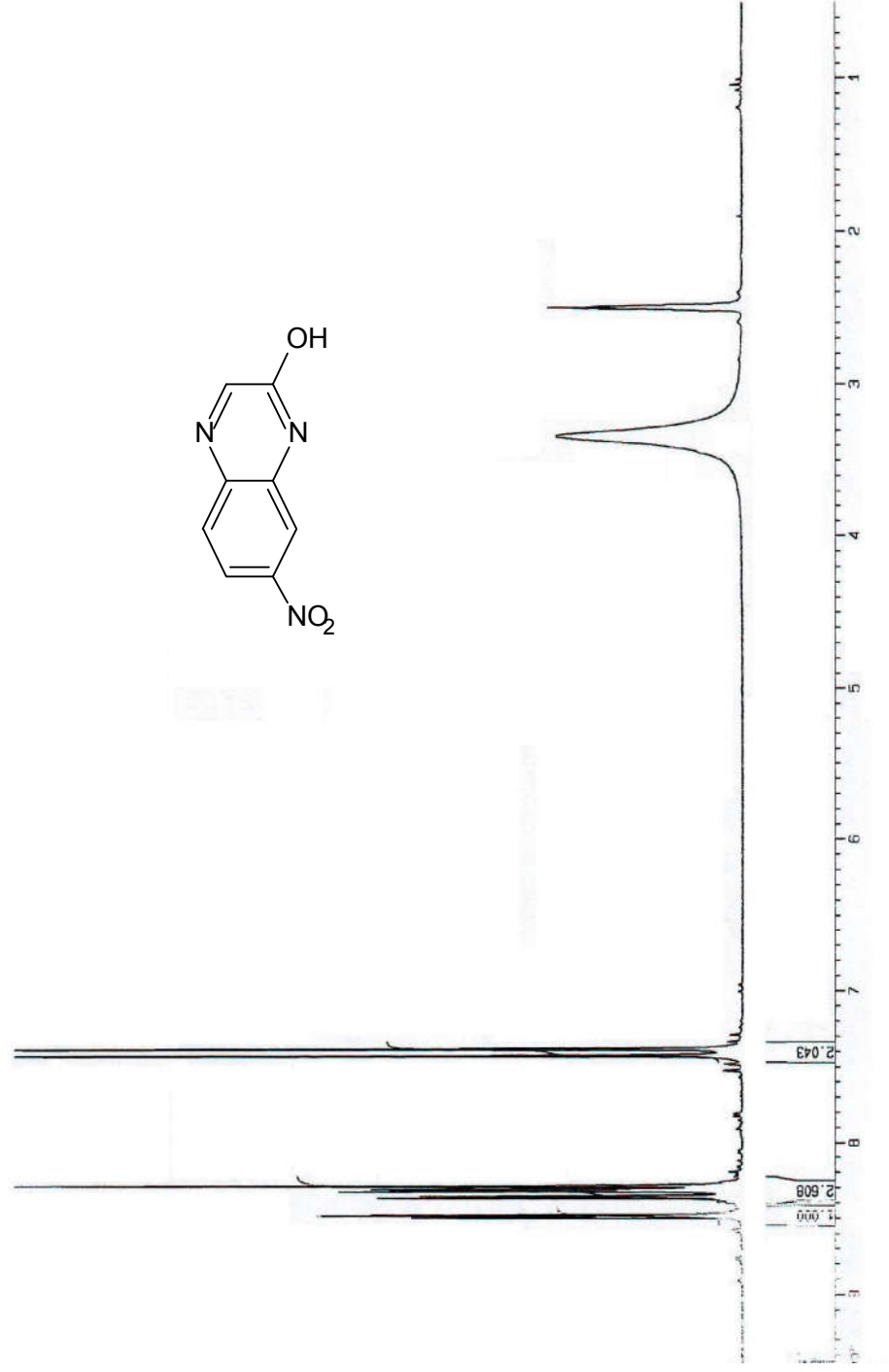
Spectre RMN ^1H de la pyrrolidinoethylaminoquinoxaline (CDCl_3)



Spectre RMN ¹H de la pyrrolidinoethylaminoquinoxaline (CDCl₃)



Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-Morpholino)ethylamino]quinoxaline (D_2O)



Spectre RMN¹ H de la Nitro 2-quinoxalinol (DMSO)

Bibliographie

- Amin K. M., «New quinoxaline 1,4-di-N-oxides. Part 1: Hypoxia-selective cytotoxins and anticancer agents derived from quinoxaline 1,4-di-N-oxides», *Bioorganic & Medicinal*, Vol. 14, pp: 6917–6923, (2006).
- Atmani F., «Effect of herb extract from *Herniaria hirsuta* on calcium oxalate crystallization *in vitro*», *British Journal of Urology*, Vol. 85, pp: 621-625, (2000).
- Allyn C., «Synthesis, characterization, and aqueous chemistry of cytotoxic Au(III) polypyridyl complexes», *Inorganica Chimica Acta*, University of Wyoming, Vol. 359, pp 44-52, (2006).
- Abid M. et Azam A., «Synthesis, characterization and antiamebic activity of 1-(thiazolo[4,5-b]quinoxaline-2-yl)-3-phenyl-2-pyrazoline derivatives», *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol.16, pp: 2812–2816, (2006).
- Albright L., Carr R.V.C., "Nitration", *Recent laboratory and industrial developments*, Vol. 623, (1996).
- Aldana I., «Synthesis and anticancer activity evaluation of new 2-alkylcarbonyl and 2-benzoyl-3-trifluoromethyl-quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives», *Bioorganic and medicinal chemistry*, Vol. 12, pp: 3711-3721, (2004).
- Brown D. J., «Quinoxalines: Supplement II», *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 61, (2004).
- Braytonet D., «A novel heterocyclic atom exchange reaction with Lawesson's reagent: a one-pot synthesis of dithiomaltol», *Chemical Communications*, pp: 206-208, (2006).
- Chung. H. J., «Synthesis and biological evaluation of quinoxaline-5,8-diones that inhibit vascular smooth muscle cell proliferation», *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 15, pp: 3380–3384, (2005).
- Clayden J., «Chimie organique», De beock, Paris, (2003).
- Caubère P., «Le transfert de phase et son utilisation en chimie organique», Masson, Paris, pp: 174, (1982).
- Carta A., «Synthesis, anti-mycobacterial, anti-trichomonas and anti-candida *in vitro* activities of 2-substituted-6,7-difluoro-3-methylquinoxaline 1,4-dioxides», *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 39, pp: 195–203, (2003).
- Denny W., Atwell G. J., Roberts P., Anderson R., Boyd M. et Wilson W., «Hypoxia-selective antitumor agents», *J. Med. Chem.*, Vol. 35, pp: 4832-4841, (1992).
- Diez R. P., «Theoretical study of a family of new quinoxaline derivatives», *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, Vol. 25, pp: 487–494, (2006).
- Dye C., «Global epidemiology of tuberculosis», *Lancet*, Vol. 367, pp: 938-940, (2006).
- Diallo B., « étude de l'activité analgesique », Vol. 92, (2000).
- Eicher. T, S. Hauptmann «The Chemistry of Heterocycles», Second Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, (2003).

- Figade`re. B, « Synthesis and antiprotozoal activity of some new synthetic substituted quinoxalines», *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 16, pp: 815–820, (2006).
- Fieser. F , «Formylation of anthracene », *Org. Syn.*, Vol. 3, pp: 98, (1955).
- Gree. R, «Amination électrophile», *Chem Eur. J.*, vol. 3, pp: 1691-1709, (1997).
- Heravi. M, «Facile synthesis of quinoxaline derivatives using o-iodoxybenzoic acid (IBX) at room temperature », *Oskooie ARKIVOC*, Vol.06, pp: 16-22, (2006).
- Herman. C, «Chimie fondamentale», Edition ellipses, France, (1982).
- Kayirere M., «Synthèse de quinoleines-4substituées étude leurs activités antibactérienne, antimalarique, et de leur pouvoir revertant de la résistance multidrogue», Thèse de doctorat, Faculté de pharmacie de Marseille, Soutenue le 09/11/1997.
- Kamelia. M, Magda M. F. Ismail. B, Eman N, Dalia. H, «New quinoxaline 1,4-di-N-oxides. Part 1: Hypoxia-selective cytotoxins and anticancer agents derived from quinoxaline 1,4-di-N-oxides», *Bioorganic & Medicinal Chemistry* , Vol. 14, pp: 6917–6923, (2006).
- Kamalova E., «Hydrogen bonds formed by methyl groups of acetonitrile» *Farmakol Toksikol*, Vol. 42, pp: 261-265, (1979).
- Khan. SR, «Role of urinary bikunin in the inhibition of calcium oxalate crystallization.» , 2nd Finlyson Colloquium on Urolithiasis, vol. 66, pp: 90-96, (2000).
- Levinson C., «Thionation reactions of Lawesson's reagents», *Tetrahedron*, pp: 5061-5087, (1985).
- Lorikal M., «6-R-substituted quinoxalines N-oxides.Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity», *Eur J Med Chem*, Vol. 25, pp: 527-532, (1990).
- Malo M. et al., environnement cellulaire, PAI-1 et migration cancéreuse», *C. R. Biologies* vol.329, pp : 919–927, (2006).
- Milcent. R., « chimie organique hétérocyclique », EDP sciences, France, (2003).
- Moore G., « les sulfonanilides », *Eur J. MedChem*, pp : 1386-1391, (1975).
- Olah G. S., «Nitration methods and mechanism», Publishers New York, (1989).
- Paglietti G., «Quinoxaline chemistry. Part 13: 3-carboxy-2-benzylaminosubstituted quinoxalines and N-[4-[(3-carboxyquinoxalin-2-yl) aminomethyl]benzoyl]-L-glutamates: synthesis and evaluation of in vitro anticancer activity»; *Il Farmaco, Il Farmaco*, Vol. 55, Issue 2, pp: 77-86, (2000).
- Rahhal. N, «Quinoxaline 1,4-dioxides as anticancer and hypoxia-selective drugs», *Biochem Pharmacol*, pp: 679-84, (2001).
- Res. J. M, «Fifteen year follow up trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention », Vol. 110, pp: 56-69, (1999).
- Sundberg .C, «chimie organique avancée», Tome 1, 3^{eme} édition, Boeker Larcier, Paris, (1996).

- Sandeep. A, Kotharkar, Devanand, B. Shinde. «Synthesis of antimicrobial 2,9,10-trisubstituted-6-oxo-7,12-dihydro-chromeno[3,4-b]quinoxalines», Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 16, 2006, pp: 6181-6184, (2006).
- Sanna P, «Novel substituted quinoxaline 1,4-dioxides with in vitro antimycobacterial and anticandida activity», Eur. J. Med. Chem., Vol. 37, pp: 355–366, (2002).
- Vierfondl. JM, Legendrez L, Martin. C, Rinjards. P & Miocque M, «Thieno- et isothiazolo [3,4-b]quinoxalines: Synthèse, structure et étude pharmacologique», Eur JMed Chem , 25, pp251-255 (1990).
- Yun. B. K, Yong H. K, Ju Y. P & Soo. K. K, «Synthesis and biological activity of new quinoxaline antibiotics of echinomycin analogues», Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Vol. 14, pp: 541–544 , (2003).
- Zarranz. B, Jaso. A, Aldana. G, Monge. A, « Synthesis and anticancer activity evaluation of new 2-alkylcarbonyl and 2-benzoyl-3-trifluoromethyl-quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives», Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 12, pp: 3711-3721, (2003).

Bibliographie internet

- Baek. J. W., «Effective synthesis of various quinoxalines promoted by lithium carbonate under ionic liquid», (2006). Disponible sur : <<http://acs.confex.com/acs/mwrm06/techprogram/P34943.HTM>>, Consulté le : 10/10/2006.
- Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH), «Tuberculose : traitement et prévention », (1997). Disponible sur : <<http://www.invs.sante.fr/beh/1997/97janvier/>>, Consulté le : 20/10/2006.
- Donnadieu. S, «Thérapeutique anti-inflammatoire et antalgique», Disponible sur : < http://www.educ.necker.fr/cours/poly/CSCT/Anti-inflammatoire/Therapeutique_anti-inflammatoire_et_antalgique.htm>, Consulté le : 10/05/2006.
- Hannedouche T., «lithiase urinaires : formes cliniques», 1999, Disponible sur : <<http://www.nephrohus.org/uz/>>, Consulté le : 02/08/2006.
- Rossant L., «Lithiase urinaires», Disponible sur : <http://www.nephrohus.org/uz/article.php3?id_article=67>, Consulté le 13/06/2006.
- Saussine P., «Lithiase urinaire», Faculté de Médecine de Strasbourg. Disponible sur : http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/module_15/lithiase_urinaire.pdfPath. Consulté le : 14/04/2006.

