

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE FERHAT ABBAS –SETIF-1
UFAS-1 (ALGERIE)



THÈSE

Présentée à :

La Faculté de technologie
Département de Génie des Procédés
Pour l'obtention du Diplôme de

DOCTORAT EN SCIENCES

Option : Génie des procédés pharmaceutiques

Par : *Mme Zohra BOUANANE*

THÈME

**SYNTHÈSE DE NOUVEAUX DÉRIVÉS PYRAZOLOQUINOXALINIQUES
ET ÉTUDE CATALYTIQUE DE LEURS COMPLEXES PRÉPARÉS
IN SITU DANS L'OXYDATION DU CATÉCHOL**

Présentée et soutenue le : 04 /07 / 2017

Mr Djafer BENACHOUR	Professeur	UFAS-1	Président
Mr Mahmoud BOUNEKHEL	Professeur	UFAS-1	Directeur de thèse
Mme Meriem M. ELKOLLI	Professeur	UFAS-1	Co-directrice de thèse
Mme Hassina HARKAT	Professeur	U.Batna-1	Examinatrice
Mr Touhami LANEZ	Professeur	U. El-oued	Examinateur
Mr Dehimi OUALI	Professeur	ENS-Bousaada	Examinateur
Mr Abdenacer FLILISSA	M.C.A.	UFAS-1	Membre invité

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire des matériaux polymériques multiphasiques « LMPMP » au Département de génie des procédés de la Faculté de technologie, à l'Université Ferhat Abbas.

*Tout d'abord, j'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur **Mahmoud Bounekhel**, de m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa rigueur scientifique. Ses compétences et son efficacité ont fortement contribué à la réalisation de ce travail.*

*Je tiens tout particulièrement à remercier Madame La Professeure **Elkolli Merbah Meriem** qui a codirigé cette thèse. Pour son soutien et ses conseils qui ont été nombreux et importants. J'ai appris beaucoup de choses avec elle. Je lui adresse toute ma reconnaissance et mon affection.*

*Je tiens à remercier vivement le directeur de notre laboratoire le professeur **Djafer Benachour** de m'avoir accueillie dans son laboratoire. Je suis profondément sensible à l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider mon jury de soutenance. Je lui transmets toutes les expressions de mes profonds respects et de mes distinguées considérations.*

*Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements à Monsieur **Dehimi Ouali** Professeur à l'ENS de Bousaada, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de siéger dans ce jury.*

*Je remercie très vivement Madame la professeure **Hassina Harket**, Professeur à l'université de Batna-1, pour avoir bien voulu juger cette thèse en tant que membre de jury.*

*Je tiens à adresser mes remerciements à Monsieur **Touhami Lanez** Professeur à L'université d'El-Oued, qui a porté un intérêt considérable à ce travail et qui n'a ménagé aucun effort pour siéger au jury de cette thèse.*

*Je tiens à remercier Monsieur le docteur **Abdnaser Flilissa**, Professeur à la Faculté de Médecine de l'université Ferhat Abbas, pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse en tant que membre invité.*

*Mes remerciements vont en premier à **Warda, Asma, Saida, Sabrina, Khadija, Leila** et **Lamia** qui ont toujours été là dans les moments difficiles. Merci pour votre amitié, votre gentillesse, votre disponibilité et tout ce que vous m'avez appris. Que ces années vécues ensemble laissent persister une amitié durable et solide, et je pars vraiment avec d'excellents souvenirs.*

*Je remercie également le professeur **A. Teniou**, qui m'a fait bénéficier de ses conseils et ses compétences, soulignant ainsi l'intérêt qu'il porte à mes travaux. Je remercie également **A. Hellal** d'avoir toujours été disponible par son aide et ces conseils précieux.*

*Je suis vivement reconnaissante au professeur **Rachid Touzani** qui m'a accueillie durant mon stage au laboratoire de Chimie Appliquée et Environnement à l'Université Mohamed Premier-Maroc, son expérience et ses grandes qualités m'ont permis de parfaire ma formation et d'élargir mes champs de compétences. Je souhaite également remercier l'ensemble des membres de son laboratoire : **A. Takfaoui, R. Bouyaala, F. Abrigach et M. Khoutoul.***

*Je dois surtout exprimer mes remerciements à tous les membres du LMPMP-UFAS de Sétif-1 et spécialement **S. Bazid, M. Djerboua, F. Djerboua, T. Benaniba, D. Boudemagh,** et **Z. Djetoui** pour leur aide, leur soutien et leur gentillesse.*

*Je remercie tous mes étudiants de master: **Chawki, Mohamed, Kamel, Salsabil, Fatiha, Djamila, Kenza, Imane, Marwa, Mounira,** et **Mouna,** pour ces années que je viens de passer. J'ai vraiment trop de choses à dire pour vous remercier, mais je dirai tout simplement que cette période a été formidable tant sur le plan scientifique que personnel.*

*Mes remerciements s'adressent également à Messieurs **S. Chafaa** responsable du laboratoire « LEMMC », **A. Naamoune** du laboratoire « LEES », **F. Chebira** du laboratoire «LPCHP » pour leur disponibilité.*

*Mes remerciements vont aussi aux membres des laboratoires de chimie analytique et de bactériologie du département de pharmacie spécialement Messieurs **A. Flilissa** et Madame **N. Boulaachab.***

Je remercie tous les ingénieurs des laboratoires du département de génies des procédés soit pédagogiques ou de recherches pour leur sympathie et leur aide sur le plan scientifique et humain.

Merci à toutes les personnes qui ont contribué, d'une façon ou d'une autre, au bon déroulement de cette thèse.

Merci à tous les professeurs qui m'ont donné l'envie d'apprendre, la curiosité intellectuelle, et le goût de la recherche.

Merci à mon père de m'avoir toujours encouragé, soutenu et donné l'opportunité de faire ces études.

اللهم لك الحمد كما ينبغي
لجلال وجهك وعظيم سلطانك

*A mes chers parents ;
A mon mari ;
A mes enfants ;
A mon cher frère et mes chères sœurs ;
A toute ma famille ;
A mes amis ;
A tous ceux qui me sont chers ;
Pour leur présence ;
Pour le soutien qu'ils m'ont apporté,
Avec toute mon affection et ma reconnaissance.*

LISTE DES ABBREVIATIONS

Molécules chimiques

DMSO Diméthylsulfoxyde.
DMF Diméthylformamide.
THF Tétrahydrofurane.
EtOH Ethanol.
MeOH Méthanol.
35-DTBC 3,5-ditertio-butylcatéchol.
DTBQ 3,5-ditertio-butylquinone.
DPPH 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

Autres

CO Catéchol Oxydase.
CCM Chromatographie sur Couches Minces.
RMN Résonance magnétique nucléaire.
UV-vis Ultraviolet visible.
IR Infra rouge.
Ac Acétyle.
Het Hétérocycle.
His Histidine.
Abs Absorbance.
°C Degré Celsius.
 R_{dt} rendement.
 R_f Rapport frontal.
 T_f Température de fusion
 Δ Chauffage au reflux.
 ϵ coefficients d'extinction molaire.
équiv Équivalent.
 J Constante de couplage.
 K_M Constante de Michaelis.
L Ligand.
M Métal.
DFT *Density Functional Theory*.
HOMO *Highest Occupied Molecular Orbital*.
LUMO *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*.

SOMMAIRE

Remerciements.....	i
Dédicace.....	iii
Abréviation.....	iv
Sommaire	v
Introduction générale	1

CHAPITRE I

Synthèse des Pyrazoloquinoxalines

I. Généralités sur la synthèse et les activités biologiques des quinoxalines, des pyrazoles et des pyrazoloquinoxalines.....	8
I.1 Quinoxalines	8
I.1.1 Synthèse.....	8
I.1.2 Activités biologiques	12
I.2 Pyrazoles	16
I.2.1 Synthèse.....	17
I.2.2 Activités biologiques	18
I.3 Pyrazoloquinoxalines	20
I.3.1 Synthèse.....	20
I.3.2 Activités biologiques	21
II. Synthèse chimique.....	22
II.1 Préparation dérivés de l'hydroxyquinoxalines substitués	23
II.2 Nouvelle synthèse des 2,3-dichloroquinoxaline substituées.....	24
II.2.1 Mécanisme réactionnel	26
II.2.2 Spectroscopie RMN ¹ H et RMN ¹³ C	28
II.3 Préparation des dérivés pyrazoloquinoxaline.....	34
II.3.1 Préparation des dérivés hydrazinoquinoxaline (2a-e).....	34
II.3.2 Préparation des ligands bis-pyrazoloquinoxalines (L ¹ -L ³)	38
II.3.3 Synthèse des ligands mono-pyrazoloquinoxalines (L ⁴ -L ⁶).....	41
II.4 Synthèse de complexes de cuivre (II)	45
II.4.1 Analyse par spectrophotométrie d'infrarouge (IR).....	46

II.4.2	Analyse par spectrophotométrie d'ultraviolet-visible.....	47
II.4.3	Analyse par spectrophotométrie de masse.....	48
III.	Partie expérimentale	49
III.1	Matériels et méthodes d'identification	49
III.1.1	Chromatographie sur couche mince	49
III.1.2	Point de fusion	49
III.1.3	Spectrophotométrie ultraviolet visible (UV-Vis)	49
III.1.4	Spectrophotométrie infrarouge à transformée de fourrier (IR-TF).....	49
III.1.5	Spectrophotométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN).....	49
III.1.6	Spectrophotométrie de masse (MALDI-TOF (ES))	49
III.2	Méthodes de préparation	50
III.2.1	Préparation des dérivés hydroxyquinoxalines	50
III.2.2	Préparation des dérivés chloroquinoxalines	53
III.2.3	Préparation des dérivés hydrazinoquinoxalines.....	57
III.2.4	Synthèse de la 2,3-dihydrazino-6-méthylquinoxaline 2c	58
III.2.5	Préparation des dérivés bis-pyrazoloquinoxalines.....	60
III.2.6	Préparation des dérivés mono-pyrazoloquinoxalines	63
III.2.7	Synthèse du complexe CP ₁ de cuivre(II) en utilisant le ligand L ¹	65
IV.	Conclusion	66

CHAPITRE II

Evaluation Des Propriétés Antibactériennes Et Antioxydantes

Des Pyrazoloquinoxalines Et Etude De Leur Propriétés Electrochimiques

Comme Inhibiteur De Corrosion

I.	Activité antibactérienne.....	68
I.1	Partie expérimentale.....	68
I.1.1	Matériels	68
I.1.2	Méthodes	69
I.2	Résultats et discussion.....	70
I.2.1	Criblage préliminaire	70

I.2.2	Inhibition de croissance de <i>S.aureus</i>	70
I.2.3	Inhibition de croissance d' <i>E. Coli</i> après incubation avec L ¹ -L ⁴	71
I.2.4	Inhibition de croissance de <i>P.aeruginosa</i> après incubation avec L ¹ -L ⁴	71
II.	Activité antioxydante (par la méthode du DPPH [•])	72
II.1	Partie expérimentale.....	73
II.1.1	Matériels	73
II.1.2	Méthode	74
II.2	Résultats et discussion.....	74
III.	Propriétés électrochimiques des inhibiteurs de corrosion dans le milieu acide	76
II.3	Partie expérimentale	76
II.3.1	Matériels	76
II.3.2	Méthode	77
II.4	Résultats et discussion.....	78
II.4.1	Exploitation des courbes de polarisation	78
II.4.2	Exploitation des courbes d'impédance	80
II.4.3	Influence de la concentration	82
II.4.4	Isotherme de Langmuir	83
IV.	Conclusion	85

CHAPITRE III

Généralités Sur La Catécholase Et Etude

De l'Activité Catalytique Des Pyrazoloquinoxalines Et de

Leurs Complexes De Cuivre (II)

I.	La catécholase : Généralités	88
I.1	Introduction	88
I.2	Les métallo-enzymes.....	88

I.3	La tyrosinase et la catécholase	89
I.4	La catéchol oxydase (CO) : structure et fonction.....	90
I.4.1	La catécholase	90
I.4.2	La structure du site actif	91
I.4.3	Les systèmes de type catéchol oxydase (CO).....	92
I.5	Mécanisme enzymatique	94
I.6	Activité catalytique	96
I.6.1	Vitesse de formation du produit	96
I.6.2	Cinétique enzymatique Michaelienne	96
II.	Etude catalytique des pyrazoloquinoxalines et de leurs complexes	99
II.1	Partie expérimentale : Matériels et méthodes	99
II.1.1	Matériels	99
II.1.2	Méthodes.....	100
II.2	Résultats et discussion.....	101
II.2.1	Études de l'activité catalytique sans catalyseur	101
II.2.2	Effet de la concentration du ligand sur l'activité catécholase	102
II.2.3	Effet de la nature du ligand.....	104
II.2.4	Effet de la nature du métal et de l'anion.....	106
II.2.5	Effet du substrat	111
II.2.6	Effet du solvant	112
II.2.7	Étude cinétique	114
II.2.8	Mécanisme du Catécholase.....	116
II.2.9	L'étude spectrophotométrique UV-vis pour le catéchol oxydase du complexe CP ₁	117
II.2.10	L'activité tyrosinase (oxydation du phénol)	118
III.	Conclusion -----	119

CHAPITRE IV

Etude Théorique Des Pyrazoquinoxalines

Et Leurs Complexes De Cuivre(II)

I. Introduction	121
II. Programme et logiciel utilisés dans les calculs théoriques.....	121
III. Calculs théoriques par la méthode DFT	122
III.1 Optimisation des structures des ligands L ¹ -L ⁶	122
III.2 Optimisation des structures des complexes CP ₁ et CP ₂	123
III.3 La théorie des orbitales frontières	124
III.3.1 Indices de réactivité chimique	128
III.3.2 Le potentiel d'ionisation (I)	128
III.3.3 L'affinité électronique (A).....	128
III.3.4 La dureté (η)	129
III.3.5 La mollesse (Douceur global)(σ).....	129
IV. Conclusion.....	131
Conclusion générale	132
Références	135
Annexes.....	143
<i>Résumé</i>	

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'évolution technologique rapide dans le vingtième siècle a radicalement changé notre mode de vie au cours des dernières années. Nous pouvons partager et recevoir des informations en quelques secondes ; notre vie quotidienne ne peut pas être imaginée sans matières chimiques. Cependant, ces inventions ont apporté avec eux un inconvénient majeur : la pollution de l'environnement et la perte de la durabilité. Ce qui pourrait bien avoir des conséquences désastreuses à l'avenir. Ces polluants peuvent également être la cause de nombreuses maladies, telles que : les cancers, les maladies du système immunitaire, les allergies et l'asthme. La nécessité de limiter ces déchets et de mettre au point des procédés industriels économes en énergie et en produits de base se traduit pour les chercheurs par des défis scientifiques totalement nouveaux et fascinants. Dans ce contexte, pour la chimie qui a l'ambition de devenir «verte», ces nouveaux développements passent en particulier par la recherche et l'exploitation de nouveaux catalyseurs. L'une des approches les plus attrayantes pour développer ces catalyseurs verts est celle qui consiste à mieux comprendre la nature et à s'en inspirer pour inventer, en associant la biologie à la chimie. Ce dernier champ d'étude est si prometteur que l'on a créé une nouvelle science : *la chimie biomimétique*, du grec *bios*, "vie", et *mimêsis*, "imitation".

Les enzymes sont parmi les espèces macromoléculaires les plus fascinantes dans la nature. Elles catalysent les réactions biologiques avec une forte sélectivité et sans aucun changement permanent dans leur propre structure. Ces enzymes sont impliquées dans de nombreux processus tels que le transport d'oxygène, l'hydroxylation, le transfert d'électrons, et l'oxydation catalytique¹. Le processus de l'activation de l'oxygène moléculaire, catalysée par des métallo-enzymes est primordial dans le monde du vivant puisqu'il permet d'utiliser l'oxygène de l'air dans des réactions d'oxydation désirées et contrôlées. Il existe aujourd'hui des approches bio-inspirées de cette catalyse chimique qui consiste à mimer en partie la structure d'un site actif d'enzymes pour essayer de reproduire son activité. Parmi ces approches, la tyrosinase et la catécholase sont parmi les métallo-enzymes les plus étudiées en raison de leur importance comme des outils modernes dans les domaines de la médecine et de l'industrie^{2,3}.

¹ B. Pignataro, «Tomorrow's Chemistry Today » 2nd Ed, John Wiley & Sons, Germany, **2009**.

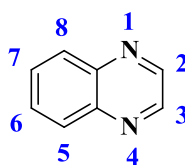
² S. Kr Dey, A. Mukherjee, Catechol Oxidase and Phenoxazinone Synthase: Biomimetic Functional Models and Mechanistic Studies, *Coord. Chem. Rev.*, **2016**, 310, 80.

³ E. K. van den Beuken, B. L. Feringa, Bimetallic catalysis by late transition metal complexes, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 12985.

Les pyrazoles diversement substitués par des groupements aromatiques et hétéroaromatiques possèdent de nombreuses activités biologiques, ce qui les rend particulièrement intéressants⁴. Le motif pyrazole est une structure hétérocyclique très importante, c'est un isomère structural de l'imidazole, utilisé dans de nombreux composés biologiquement actifs, principalement pour les propriétés catalytiques de ses complexes de métaux de transition. Cela a encouragé beaucoup de chercheurs à mettre au point de nouveaux ligands polyazotés contenant un ou plusieurs groupements aromatiques⁵.

De même, le nombre croissant de travaux consacrés à l'obtention de nouveaux dérivés de la quinoxaline s'explique par l'activité biologique importante de ces composés. L'avancement des produits tels que XK469⁶ et la Riboflavine⁷ dans les différents tests cliniques laisse présumer un grand avenir à cette famille dans la recherche pharmaceutique. En effet, l'intérêt biologique et la grande diversité structurale des dérivés de la quinoxaline en font d'eux des cibles de choix pour les chimistes organiciens.

Le noyau quinoxaline constitue un motif possédant un potentiel d'application très important en raison de ses propriétés coordinantes. Ainsi, le développement de la quinoxaline fonctionnalisées présente un grand intérêt pour l'accès en particulier à de nouveaux matériaux. Les fonctionnalisations en positions 2 et 3 d'une part, 6 et 7 d'autre part, sont parmi les positions plus importantes.



Quinoxaline

La modélisation et la simulation numérique sont devenues, quant à elles, des pratiques courantes dans de nombreux domaines scientifiques et techniques ; et en particulier, en chimie. Elle permet, actuellement, non seulement l'élaboration des

⁴S. Ningaiah, U.K. Bhadraiah, S.D. Doddaramappa, S. Keshavamurthy, C. Javarasetty, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, 24, 245–248.

⁵M. F. Khan, M. M. Alam, G. Verma, W. Akhtar, M. Akhter, M. Shaquiquzzaman, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, **120**, 170-201.

⁶Z. Ding, R.E. Parchment, P.M. Lo Russo, J.-Y. Zhou; J. Li; T. S. Lawrence, Y. Sun; G. S. Wu, The investigational new drug XK469 induces G(2)-M cell cycle arrest by p53-dependent and -independent pathways, *Clin. Cancer Res.*, **2001**, 7, 3336.

⁷F. Daurvault, "Officine", XXI^e Ed, Ed Vigot, Paris, **1982**, pp.1778.

mécanismes de complexation et des profils énergétiques, mais également de justifier et de prédire les conformères les plus stables et les interactions ligands-substrats⁸.

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité ou DFT de l'anglais Density Functional Theory s'est considérablement développée au cours de ces trois dernières décennies pour l'étude des systèmes chimiques et elle s'est imposée comme une alternative et performante méthode.

Dans ce contexte, notre travail s'est orienté vers la synthèse et l'étude de nouveaux catalyseurs dans la réaction d'oxydation du catéchol en *o*-quinone dans le but de mimer une des fonctions de la tyrosinase qui est la catéchol oxydase.

Les objectifs essentiels et généraux de cette thèse de Doctorat sont alors comme suit :

- ✱ *L'élaboration d'une nouvelle stratégie de synthèse, permettant d'accéder aux dérivés chlorés des hydroxyquinoxalines.*
- ✱ *La réalisation de la synthèse de nouveaux dérivés pyrazoloquinoxalines comportant différents substituants sur le cycle benzo et sur le cycle pyrazine, ainsi que les évaluations de leurs propriétés antibactériennes, antioxydantes et de leurs comportements électrochimiques comme inhibiteurs de corrosion.*
- ✱ *L'étude des propriétés catalytiques des complexes préparés in-situ à base de ligands pyrazoloquinoxaline avec des sels métalliques dans la réaction d'oxydation du catéchol en *o*-quinone.*
- ✱ *Et enfin, l'étude théorique de la structure et de la réactivité chimique des pyrazoloquinoxalines et de leurs complexes.*

Ce manuscrit se compose de quatre principaux chapitres. Il est agencé de la manière suivante :

- Le premier chapitre est lui-même scindé en trois parties distinctes. Nous trouvons dans la première partie une recherche bibliographique sur les modes de synthèse chimique des quinoxalines, des pyrazoles et des pyrazoloquinoxalines, qui sont accompagnés à chaque fois des intérêts biologiques que peuvent avoir ces molécules.

⁸W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople, "Ab Initio Molecular Orbital Theory", John Wiley and Sons, New York, **1986**.

Pour ce qui est de la seconde partie, elle est consacrée à la synthèse chimique de tous les composés que nous avons préparés et caractérisés. Au départ, à l'exception de la 2,3-dihydroquinoxaline et de la 2-hydroxyquinoxaline qui sont deux réactifs déjà commercialisés, nous avons préparé à partir de l'*o*-phénylène diamine substitué soit par le NO₂ ou le CH₃ en présence de l'acide oxalique deux différentes quinoxaline 2,3-diols qui sont substituées en position 6 par le groupement nitro ou par le méthyle, respectivement.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux réactions de chloration de nos quinoxalines en se servant du SOCl₂/DMF dans le chlorobutane. Nous avons voulu améliorer les rendements de nos composés chlorés et réduire les temps de la réaction. Pour ce faire, nous avons mis au point en utilisant d'autres solvants organiques comme le dioxane, le 1-chlorobutane ou le 1-bromobutane une nouvelle stratégie de synthèse en se basant sur une approche similaire à celle de la génération du réactif de Vilsmeier Haack *in situ*.

Puis, les dérivés chlorés obtenus ont été soumis à des réactions de substitution nucléophile par l'hydrazine. Ce qui va permettre l'obtention de composés intermédiaires conduisant aux dérivés bis-pyrazoloquinoxalines et mono-pyrazoloquinoxalines en faisant appel à des réactions d'addition-élimination entre les 1,3-dicétones (exemple, l'acétylacétone) et les groupements hydrazines portés par nos quinoxalines préparées.

Tous nos composés et sans exception ont été purifiés (sur colonne chromatographique, par des lavages ou encore par recristallisation). Leurs identifications ont été confirmées par différentes méthodes de caractérisations spectroscopiques usuelles (RMN ¹H, RMN-¹³C, IR, UV-Vis).

Les modes opératoires de chacun des dérivés synthétisés sont illustrés dans la troisième partie de ce chapitre.

- Le second chapitre décrit les évaluations antibactérienne et antioxydante des dérivés bis-pyrazoloquinoxalines et mono-pyrazoloquinoxalines préparés. Nous y trouvons aussi une étude électrochimique de ces dérivés comme inhibiteurs de la corrosion de l'acier.

- Le troisième chapitre comporte une synthèse bibliographique sur les métallo-enzymes, et notamment sur la catécholase. Nous avons envisagé de rechercher de nouveaux catalyseurs pour reproduire l'activité catalytique de l'enzyme catéchol oxydase (CO) afin de mettre en évidence les paramètres structuraux essentiels à la réactivité de l'enzyme et de comprendre son mécanisme d'action. Nous avons examiné les potentialités des complexes formés *in-situ*, en tant que catalyseurs de la réaction d'oxydation de la

catéchol et le 3,5-di-tertio-butylcatechol (DTBC), en mélangeant des ligands pyrazoloquinoxalines avec différents sels métalliques. Nous avons aussi examiné la réactivité du dérivé bis-pyrazoloquinoxalines dans les réactions de complexation avec le $\text{Cu}(\text{COOCH}_3)_2$, et l'utilisation de ce complexe comme catalyseur dans l'oxydation du catéchol.

- Le quatrième chapitre quant à lui est consacré à une étude théorique par modélisation moléculaire des structures et des réactivités chimiques des pyrazoloquinoxalines et de leurs complexes.

CHAPITRE I

SYNTHÈSE

DES PYRAZOLOQUINOXALINES.

I. Généralités sur la synthèse et les activités biologiques des quinoxalines, des pyrazoles et des pyrazoloquinoxalines.

I.1 Quinoxalines

Les dérivés de la quinoxaline sont des composés connus pour leurs activités antibactériennes et utilisés depuis les années 40. Aujourd'hui, ces hétérocycles sont très sollicités dans le domaine des médicaments. Ils possèdent diverses propriétés biologiques. Ce sont des antifongiques, des antiviraux, des anticancéreux et des insecticides.

La quinoxaline est un hétérocycle contenant un noyau benzénique et un cycle pyrazine. Elle est exploitée en synthèse organique. Elle est aussi appelée quinazine, benzopyrazine, 1,4-benzodiazine, 1,4-naphtéridine, benzoparadiazine, et 1,4-benzanaphtalène⁹.

I.1.1 Synthèse

Les quinoxalines sont des produits issus d'une condensation spontanée entre le 1,2-diaminobenzène et les composés 1,2-dicarbonyle (**schéma I.1**). Cette réaction a été découverte en 1884 par Hinsberg¹⁰ et Körner¹¹.

Hinsberg a été le premier à suggérer de nommer cette série de composés par **quinoxalines** [**Quin**(oléine) + (gly)**oxal** (qui est le composé 1,2-dicarbonyle) + **ine** (hétérocycle insaturé à six chaînons).

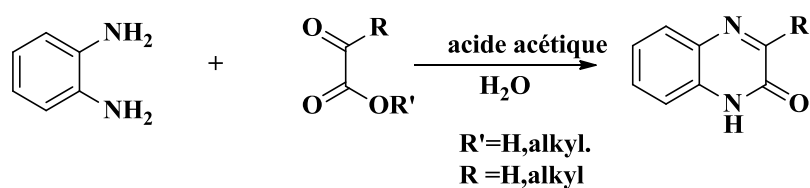


Schéma I.1: Voie de synthèse des quinoxalines selon Hinsberg et Körner^{10,11}.

I.1.1.1 Synthèse du noyau quinoxaline

Il existe au moins cinq méthodes de préparation qui permettent d'aboutir au noyau quinoxaline. La première méthode est basée sur la condensation des *o*-phénylènediamines avec des molécules sources de deux carbones, telles que le glyoxal, l'éthane-1,2-diol, le 2-

⁹Vakhid A. Mamedov, "Quinoxalines, Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure", 1 Ed, Springer International Publishing AG Switzerland, **2016**, pp.1-10.

¹⁰O. Hinsberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17(1), 318–323.

¹¹G. Körner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17(2), A566–A584.

aminoéthanol ou le 1,4-dioxane-2,3-diol. La deuxième méthode quant à elle s'appuie sur la réaction du 2-nitroaniline avec l'éthane-1,2-diol. La troisième est l'auto-condensation des dérivés de l'aniline tels que le N-éthyl-2-nitroaniline. Et la quatrième méthode repose sur la condensation du benzofurazan avec le 2-aminoéthanol (**schéma I.2**)⁹.

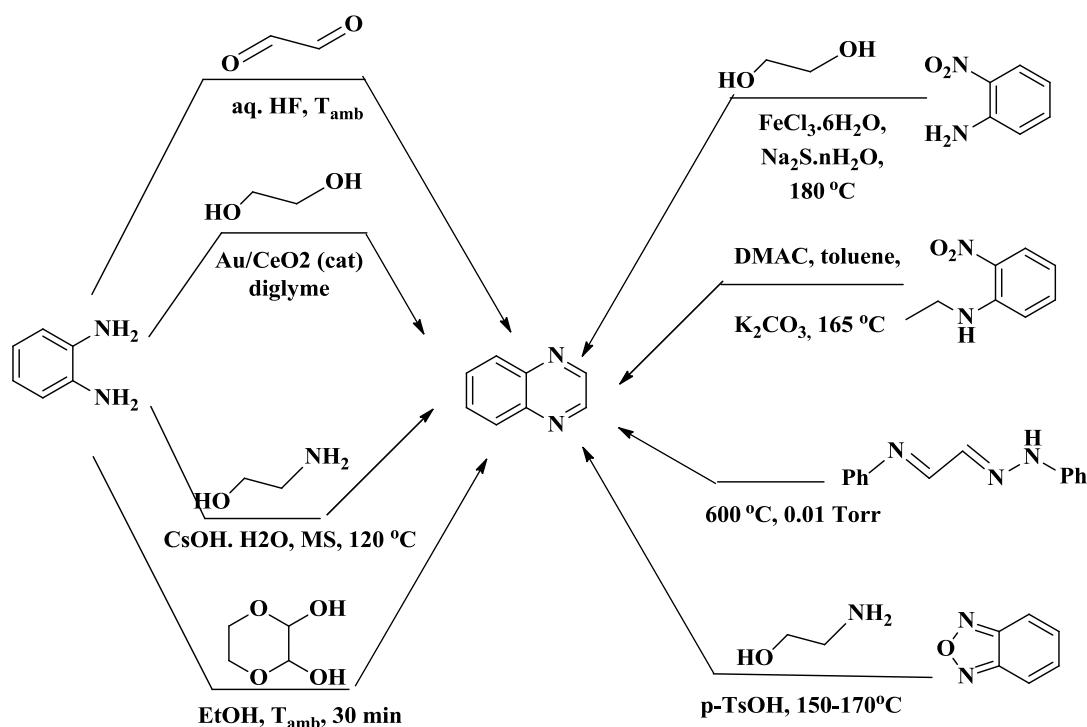


Schéma I.2 : Principales méthodes de synthèse du noyau quinoxaline.⁹

I.1.1.2 Synthèse des quinoxalinones

La condensation d'un halogéno ester avec l'*o*-phénylenediamine conduit au dérivé 1,4-dihydroquinoxalinone qui par déshydrogénation par action de H₂O₂ mène au dérivé quinoxaline-2(1*H*)-one (**schéma I.3**)¹².

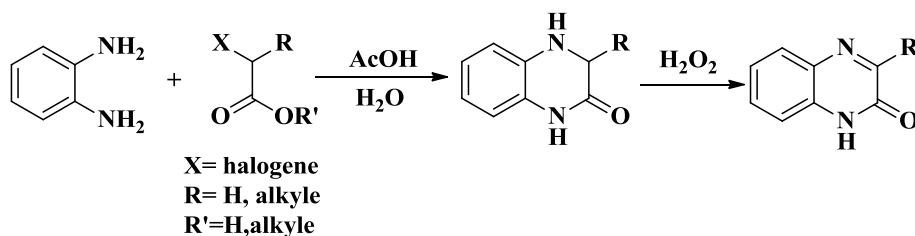


Schéma I.3 : Synthèse du dérivé quinoxaline-2(1*H*)-one.

¹²F. B. King, J. Clark-Lewis, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 3379.

L'acylation de l'*o*-nitroaniline par l'acide cyanoacétique en présence de carbonate de sodium donne accès au composé intermédiaire [2-cyano-*N*-(2-nitrophényl)acétamide] qui en présence de la base donne la *N*-oxyde quinoxaline (**schéma I.4**)¹³.

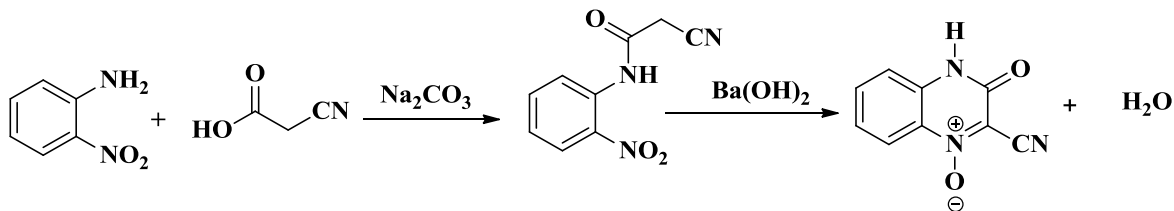


Schéma I.4 : Synthèse du dérivé *N*-oxyde quinoxaline

La réaction de l'*o*-phénylenediamine et l'alloxane en milieu acide mène à la formation d'une carboxamide quinoxalinone avec un rendement de 50% (**schéma I.5**)¹⁴.

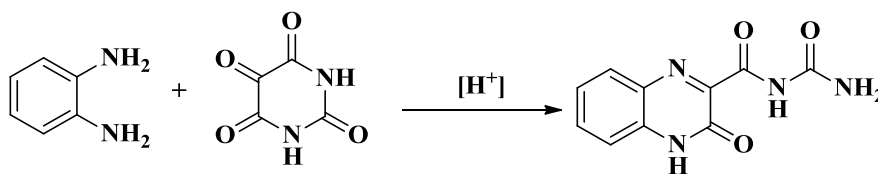


Schéma I.5

Les synthèses basées sur les réactions d'addition sont également très intéressantes. Nous pouvons mentionner, par exemple, la réaction d'*o*-phénylenediamine et ses dérivés avec les alcynes (**schéma I.6**)¹⁵.

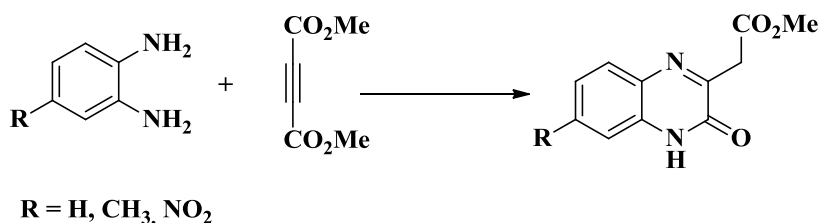


Schéma I.6

Shu-Kun Lin¹⁶ a synthétisé des quinoxaline-2,3-diones par condensation des dérivés de l'*o*-phénylenediamine et l'oxalate d'alkyle (**schéma I.7**).

¹³J. D. London, I. Wellings, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3462.

¹⁴J. Wolf, R. H. Beutel, J. R. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 2572.

¹⁵Y. Iwanami, *J. Chem. Soc. Japan*, **1962**, *83*, 316.

¹⁶Shu-Kun Lin; *Molecules*, **1996**, *1*, 37.

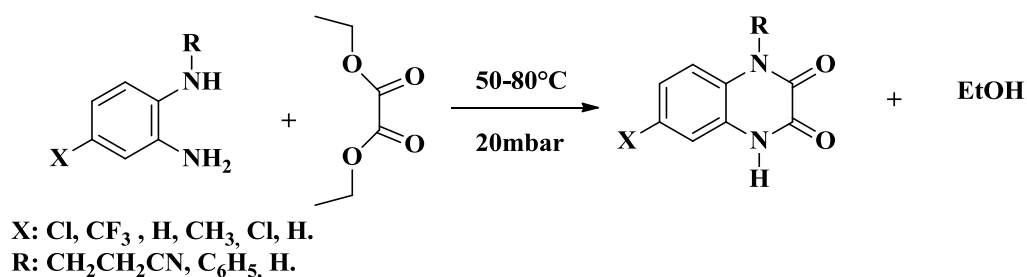


Schéma I.7

1.1.1.3 Synthèse des 2,3-dichloroquinoxalines

Plusieurs stratégies de synthèse de dérivés halogénés quinoxalines ont déjà été mis au point par différents chercheurs (**schéma I.8**). L'oxychlorure de phosphore (POCl₃) ou le pentachlorure de phosphore (PCl₅) sont les agents les plus fréquemment utilisés¹⁷. Récemment, Zimcik¹⁸ a établi la synthèse de dérivés 2,3-dichloroquinoxaline à partir de la 2,3-dihydroxyquinoxaline, à l'aide de chlorure de thionyle en présence de faibles quantités de *N,N*-diméthylformamide (DMF). De même, la synthèse des dérivés halogénés par action d'un excès de chlorure de thionyle (SOCl₂) en présence du DMF dans le 1,4-dioxane ou le dichloroéthane comme solvants, a été reportée par Tanaka¹⁹ et Romer²⁰.

¹⁷ (a) C. V. R. Sastry, M. Jogibhukta, V. S. H. Krishnan, P.S. Rao, K. Vemana, D. R. Shridhar, R. M. Tripathi, R. K. Verma, R. Kaushal, *Ind. J. Chem.*, **1988**, 27B, 1110; (b) L. Zhang, B. Qiu, B. Xiong, X. Li, J. Li, X. Wang, J. Li, J. Shen, *Bioorganic Med.Chem. Lett.*, **2007**, 17, 2118; (c) G. W. H. Cheeseman, G. W. H., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 1170-1176; (d) J. K. Landquist, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2816-2821; (e) J. Liu, A. Wu, M. Huang, C. Wu, W.Chung, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3395-3403; (f) E. H. Usherwood, M. A. Whiteley, *J. Chem. Soc.*, **1923**, 1084.

¹⁸ P. Zimcik, Z. Musil, M. Miletin, K. Kopecky, J. Lenco, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 27, 4535-4542.

¹⁹ K. Tanaka, H. Takahashi, K. Takimoto, M. Sugita, K. Mitsuhashi, *J. Heterocycl Chem.*, **1992**, 29, 771-777.

²⁰ D. R. Romer, *J. Heterocyclic Chem.*, **2009**, 46, 317-319.

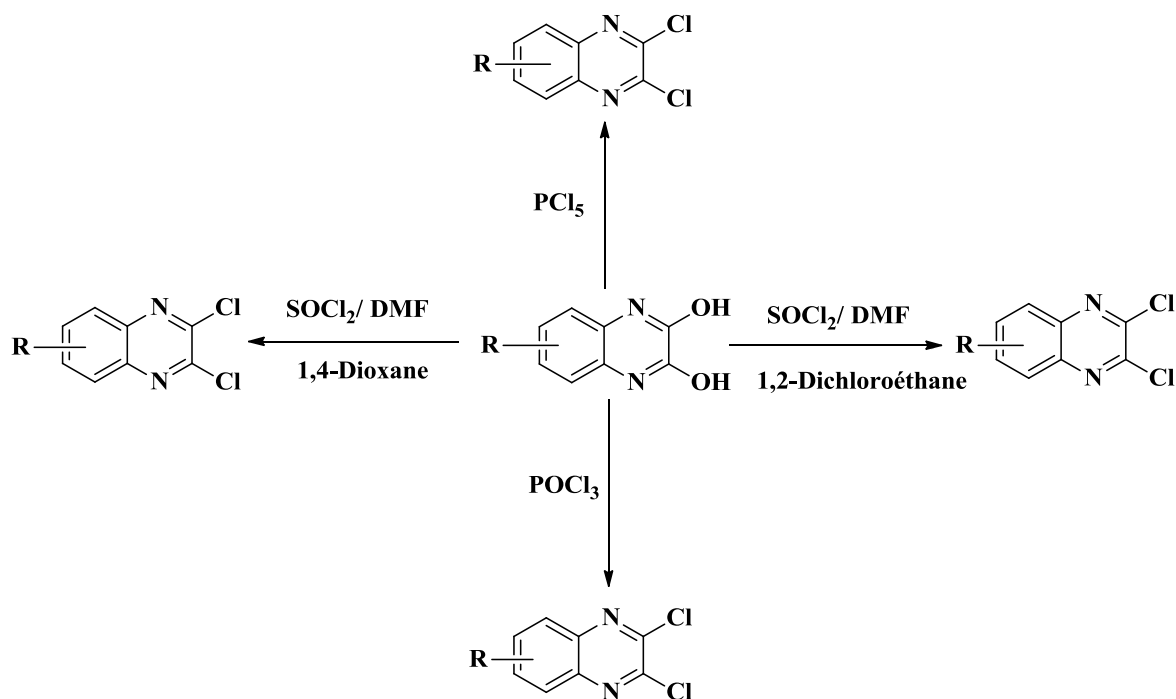


Schéma I.8 : Méthodes les plus utilisées dans la synthèse des dérivés 2,3-dichloroquinoxaline.

I.1.2 Activités biologiques

Le noyau quinoxaline est présent dans une grande variété de composés biologiquement actifs (**Figure I.1**). Ce sont des antiviraux²¹, et notamment des antirétroviraux contre le VIH^{22,23,24}, des antimicrobiens^{25,26}, des anti-inflammatoires²⁷, des agents antiprotozoaires²⁸, des anticancéreux²⁹, des antidépresseurs³⁰, et des inhibiteurs de la kinase³¹. Il s'est révélé, par ailleurs, au cours de la dernière décennie que le noyau

²¹ T. Fonseca, B. Gigante, M. M. Marques, T. L. Gilchrist, C. E. De, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 103–112.

²² M. Loriga, S. Piras, P. Sanna, G. Paglietti, *Farmaco*, **1997**, *52*, 157–166.

²³ J. Balzarini, E. De Clercq, A. Carbonez, V. Burt, J. P. Kleim, *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **2000**, *16*, 517–528.

²⁴ M. Patel, R. J. Jr. McHugh, B. C. Cordova, R. M. Klabe, S. Erickson-Viitanen, G. L. Trainor, J.D. Rodgers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 1729–1731.

²⁵ R. K. Griffith, S. V. Chittur, Chen YC, *Med. Chem. Res.*, **1992**, *2*, 467–473.

²⁶ O. I. El-Sabbagh, M. E. El-Sadek, S. M. Lashine, S.H. Yassin, S. M. El-Nabtity, *Med. Chem. Res.*, **2009**, *18*, 782–797.

²⁷ O. I. El-Sabbagh, M. E. El-Sadek, S.M. Lashine, S. H. Yassin, S. M. El-Nabtity, *Med. Chem. Res.*, **2009**, *18*, 782–797.

²⁸ X.Hui, J. Desrivot, C. Bories, P. M. Loiseau, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadere, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 815–820.

²⁹ A. Carta, M. Loriga, S. Prira, G. Paglietti, P. La Colla, B. Busonera, G. Collu, R. Loddo, *Med. Chem.*, **2006**, *2*, 113–122.

³⁰ R. Sarges, J. W. Lyga, *J. Heterocyclic Chem.*, **1988**, *25*, 1475–1479.

³¹ C. W. Lindsley, Z. Zhao, W. H. Leiste, R. G. Robinson, S. F. Barnett, D. Defeo-Jones, R. E. Jones, H. D. Hartman, J. R. Huff, H. E. Huber, M. E. Duggan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 761–764.

quinoxaline est présent dans un grand nombre de molécules bioactives qui sont utilisées aussi bien en médecine, qu'en agriculture comme fongicides ou herbicides⁹.

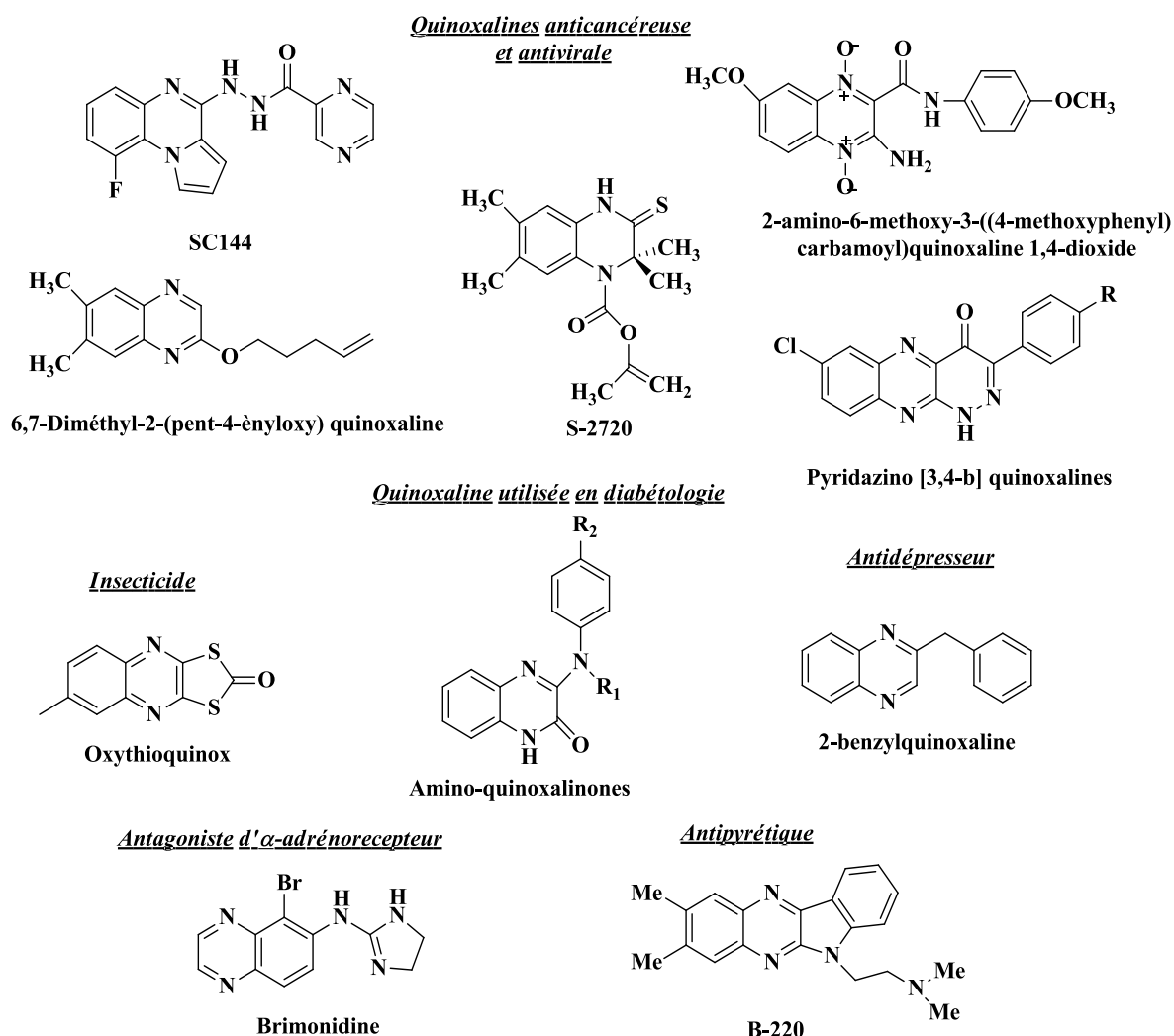


Figure I.1 : Quelques exemples de molécules quinoxaliniques pourvues d'activités biologiques⁹.

Il est intéressant d'évoquer que les quinoxalines, en plus de leurs activités biologiques précédemment citées, sont également présentes dans la structure de divers antibiotiques (**Figure I.2**) tels que l'échinomycine et le triostin. Elles sont actives sur les bactéries à gram positif et à gram négatif³². Les dérivés de la quinoxaline sont également utilisés dans les teintures en tant que matériaux fluorescents, et ils sont des semi-conducteurs organiques⁹.

³² (a) H. Otsuka, J. Shoji, K. Kawano, Y. Kyogoku, *J. Antibiotics*, **1976**, 29, 107. (b) D. A. Martin, S. A. Mizesak, C. Biles, P. A. Meulman, *J. Antibiotics*, **1975**, 28, 332. (c) J. Shoji, K. Katakiri, *J. Antibiotics Ser. A*, **1961**, 14, 335. (d) M. J. Waring, A. Makoff, *Mol. Pharmacol.*, **1974**, 10, 214.

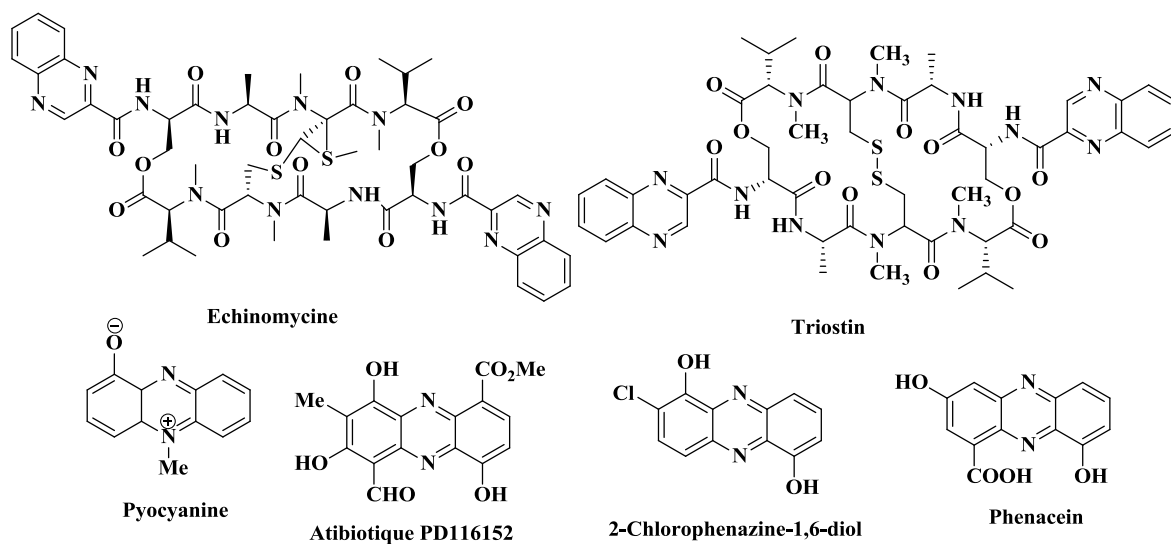


Figure I.2 : Les quinoxalines présentes dans les structures chimiques des antibiotiques^{32,9}.

Les quinoxalines sont dotées de pouvoirs inhibiteurs de la corrosion des aciers et des aciers doux en milieu acide (HCl et H₂SO₄)^{33,34,35} (**Figure I.3**). Ils peuvent réduire, voire stopper la corrosion des métaux exposés à des milieux agressifs^{36,37}.

³³H. Benzeid, L. Vendier, Y. Ramli, B. Garrigues, E. Essassi, *Acta Cryst.*, **2008**,64, 2234.

³⁴J. Fu, H. Zang, Y. Wang, S. Li, T. Chen, X. Liu, / *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2012**, 51, 6377–6386.

³⁵Y. Abboud, A. Abourriche, T. Saffaj, M. Berrada, M. Charrouf, A. Bennamara, N. Al Himidi, H. Hannache, *Materials Chemistry and Physics*, **2007**, 105, 1–5.

³⁶S.Chitral, K.Parameswari, M.Vidhya1, M.Kalishwar1,A.Selvaraj, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2011**, 6,4593 – 4613.

³⁷I.B. Obot, N.O. Obi-Egbedi, N.W. Odozi, *Corrosion Science*, **2010**, 52, 923–926.

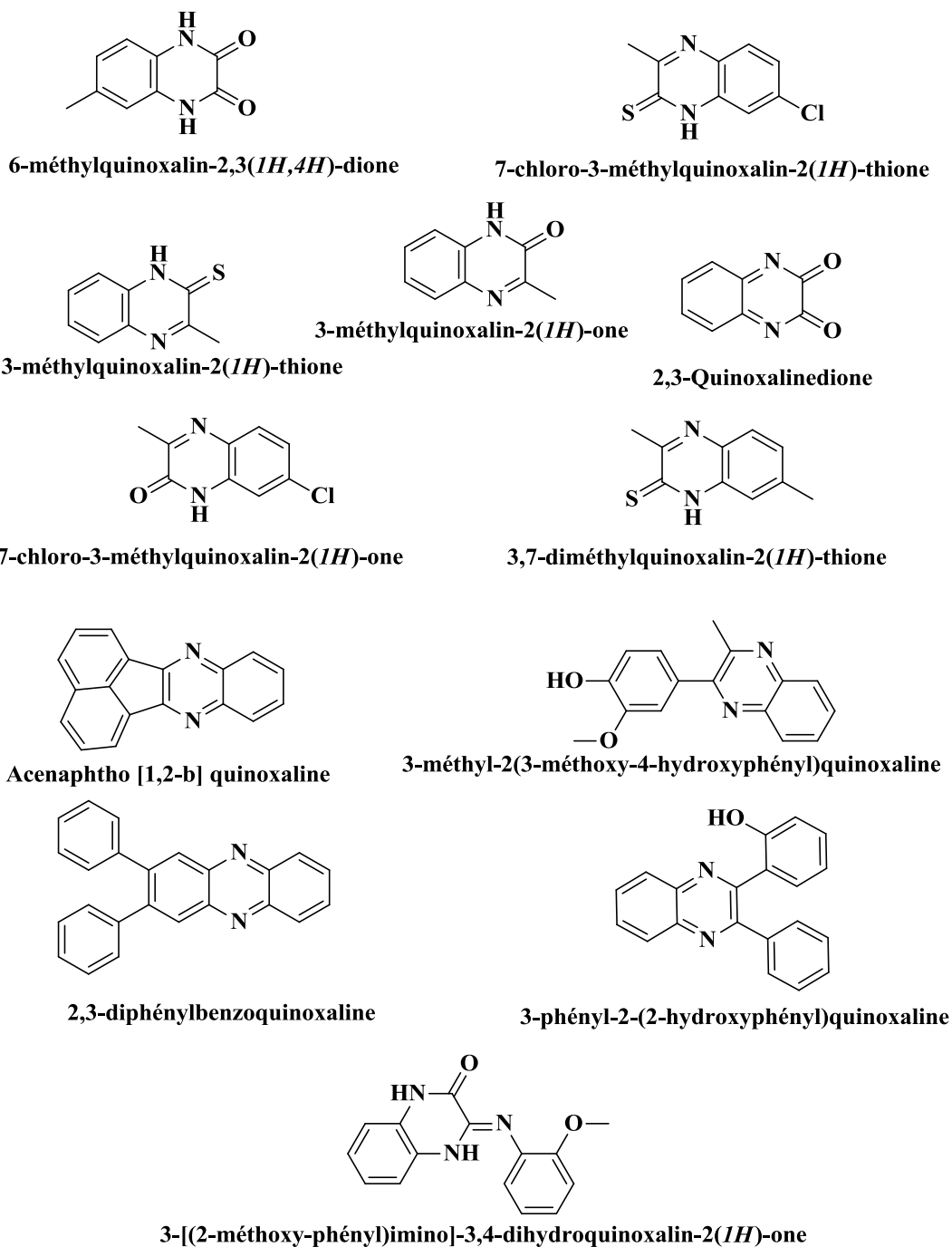


Figure I.3.: Les quinoxalines inhibiteurs de la corrosion en milieu HCl et H₂SO₄³³⁻³⁷.

Selon la structure chimique de la molécule et celles des ions métalliques, les dérivés quinoxaliniques peuvent donner lieu à des complexes monodentés, bidentés, tridentés ou tétradentés. L'existence d'atomes électrodonneurs comme l'azote, l'oxygène et le soufre, confère à la structure des complexes formés une grande stabilité chimique. Les ligands

quinoxaliniques les plus utilisés dans la synthèse des complexes sont donnés dans la **Figure I.4**^{38,39}.

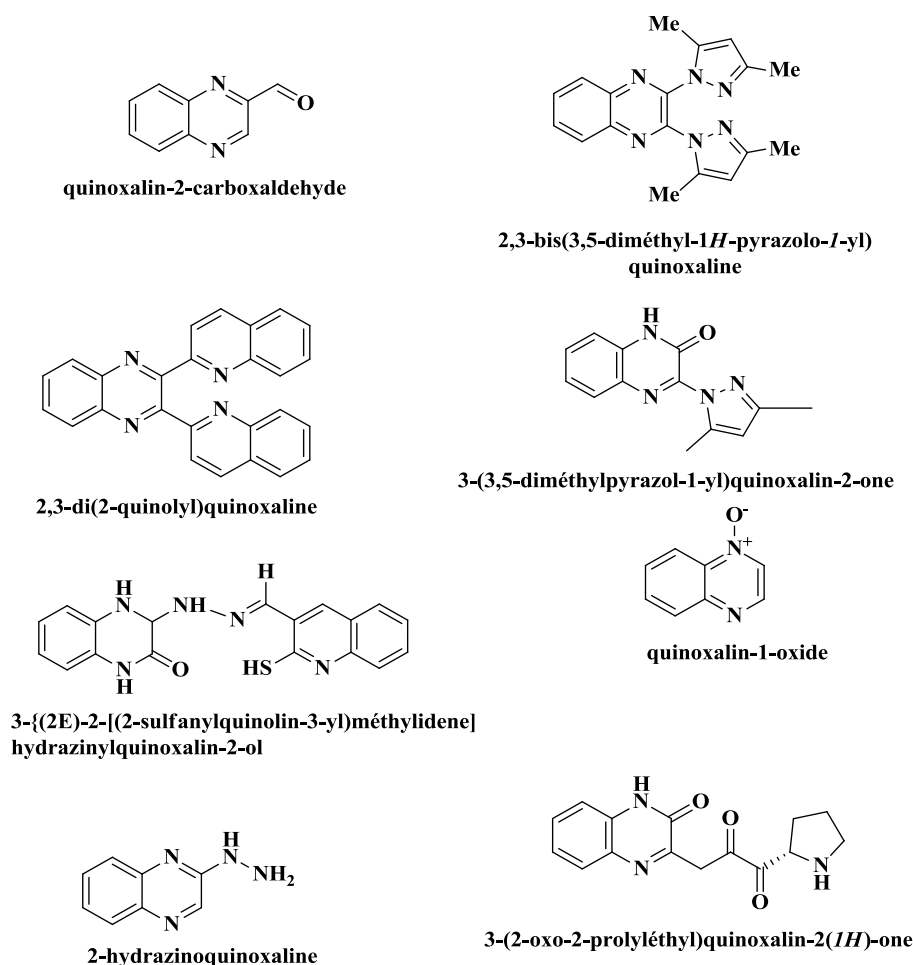


Figure I.4: Structure des ligands utilisés dans la synthèse chimique des différents complexes de Cu (II), Fe (III), Co (II), Ni (II) et Mn (II)^{38,39}.

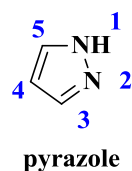
I.2 Pyrazoles

Les pyrazoles sont des hétérocycles à cinq chaînons (**Figure ci-après**). Ils constituent une classe de composés particulièrement utiles en synthèse organique et certains d'entre eux ont prouvé leurs efficacités dans les domaines pharmaceutique et médicale. Le terme "pyrazole" a été donné à cette classe de composés par *Ludwig Knorr* en 1883⁴⁰.

³⁸ C. J. Dhanaraj, J. Johnson, Metal Complexes of Quinoxaline Derivatives: Review (Part-I), *Res. J. chem. sci.*, **2014**, 4, 80-102.

³⁹ C. J. Dhanaraj, J. Johnson, Metal Complexes of Quinoxaline Derivatives: Review (Part-II), *Res. J. chem. sci.*, **2015**, 5, 64-84.

⁴⁰ T. Nagametsu, T. Fujita, K. Endo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2000**, 1, 33.



I.2.1 Synthèse

Les réactifs les plus utilisés pour la préparation des pyrazoles sont les dérivés de l'hydrazine. La première synthèse de pyrazole a été effectuée en 1883 par Knorr *et coll.*,⁴¹ qui ont fait réagir la β -dicétone avec les dérivés de l'hydrazine (**schéma I.9**).

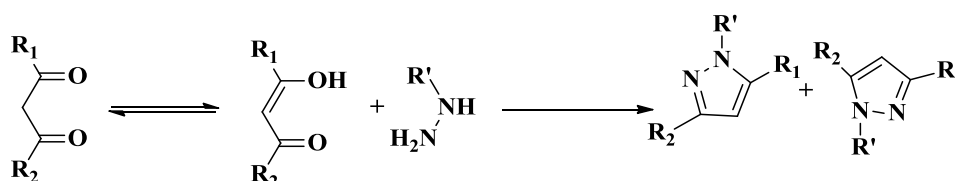


Schéma I.9

L'hydrazine hydratée réagit également avec les époxydes activés selon une réaction d'addition sélective pour conduire aux dérivés du 3,5-diphénylpyrazole (**schéma I.10**)⁴².

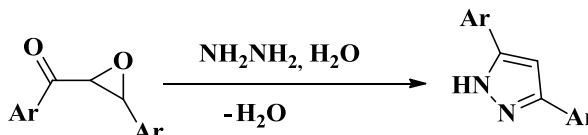


Schéma I.10

Selon le même procédé, le chauffage du chloroépoxy méthane avec l'hydrazine en présence de dichlorure de zinc (ZnCl_2) comme catalyseur conduit au pyrazole (**schéma I.11**)⁴².

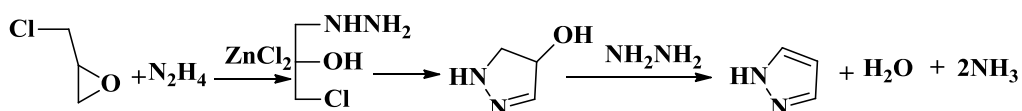


Schéma I.11

⁴¹ I. L. Finar, "Organic Chemistry, Stereochemistry and the Chemistry of Natural products", Ed 4, Vol 2, **1969**, p.527-528.

⁴² A. Neubauer, G. Litker, R. Bognar, *Tetrahedron*, **1972**, 28, 3241.

Récemment, les hydrazones se trouvent parmi les composés les plus utilisés dans la synthèse du noyau pyrazolique (**schéma I.12**). Parmi ces méthodes, on peut citer celles de Zhao et Shi⁴³, de Ancel et coll.,⁴⁴, et la synthèse de Kamitori et coll.,⁴⁵.

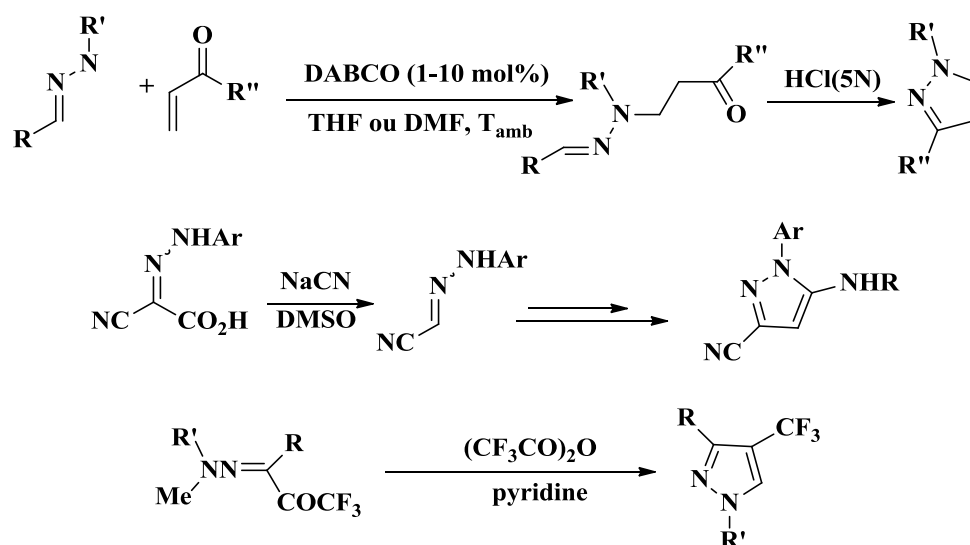


Schéma I.12

I.2.2 Activités biologiques

Les molécules possédant un noyau hétérocyclique azoté, telles que les pyrazoles, sont à l'origine du développement d'un nombre important de médicaments, tandis que d'autres produits appartenant à cette même famille (**Figure I.5**) sont soumis par plusieurs équipes de recherche à travers le monde à différentes études tant sur le plan chimique, biologique que clinique.

Les pyrazoles sont surtout une grande famille chimique appartenant à la classe thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens. On y trouve la phenazone connue sous le nom amidopyrine. Elle entre dans la composition de la pommade HEC[®] utilisée par voie rectale dans le traitement hémorroïdaire, par voie cutanée dans le traitement des brûlures, et nasale contre les saignements de nez comme hémostatique⁴⁶. Quant à L'Otipax[®] qui est utilisé dans le traitement des otalgies de l'enfant, il est composé de la phénazone et d'un anesthésiant local, la lidocaïne.

⁴³G. L. Zhao, M. Shi, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 7277.

⁴⁴J. E. Ancel, L. El Kaïm, A. Gadras, L. Grimaud, N. K. Jana, *Tetra.Lett.*, **2002**, 43, 8319.

⁴⁵Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, S. Ohara, K. Kawasaki, N. Yoshikawa, *Tetra.Lett.*, **1988**, 29, 5281.

⁴⁶C. R. Rowe, J. P. Sheskey, E. M. Quinn, "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 6^{ème} édition, Royal Pharmaceutical Society, **2009**, 195.

Il y a aussi la noramidopyrine méthane sulfate de sodium additionnée à d'autres antalgiques, qui est utilisée pour les douleurs intenses et rebelles ; cas du Salgydal[®] et l'Optalidon[®] qui malheureusement après des usages intensif et abusif ont été tous les deux retirés du marché⁴⁷. La Viscéralgine forte[®] et l'Avaforton[®] sont également deux médicaments composés de la noramidopyrine⁴⁸.

Nous citons également le Celecoxib (Celebrex[®]) qui est un anti-inflammatoire connu pour son action sélective sur la COX₂ (cyclooxygénase impliquée dans le processus inflammatoire) sans pour autant affecter la COX₁ (cyclooxygénase responsable de la protection contre l'ulcération des muqueuses gastriques)⁴⁹.

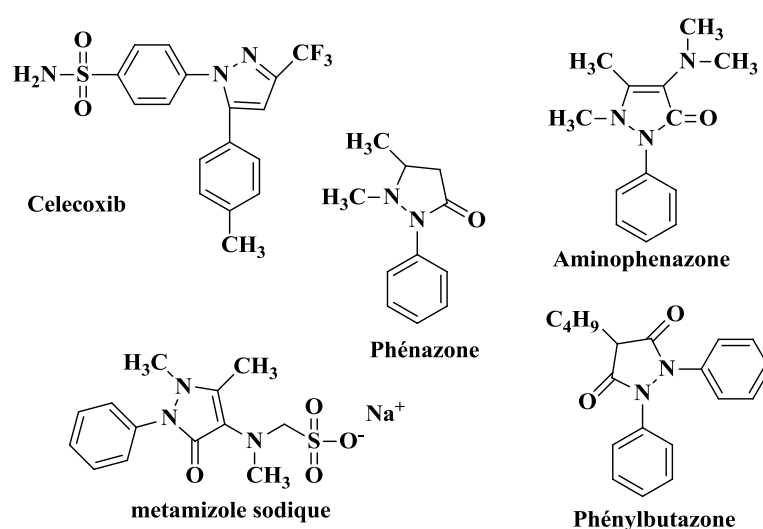


Figure I.5 : Pyrazoles utilisés comme médicaments ⁴⁶⁻⁴⁹.

⁴⁷ H. J. Roth, A. Liemann, *Pharmaceutical Chemistry*, **1988**, 11, 213.

⁴⁸ C. R. Rowe, J. P. Sheskey, E. M. Quinn, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6^{ème} édition, Royal Pharmaceutical Society, **2009**, 195.

⁴⁹ A. Palomer, F. Cabre, J. Pascual, J. Campos, M. A. Trujillo, A. Entrena, M. A. Callo, L. Garcia, D. Mauleon, A. Espinosa, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 1402.

I.3 Pyrazoloquinoxalines

I.3.1 Synthèse

Henske et *coll.*,⁵⁰ ont réalisé la synthèse de la 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoxaline par la cyclisation oxydative de la quinoxaline-2-phenylhydrazone en présence d'acide acétique (**schéma I.13**).

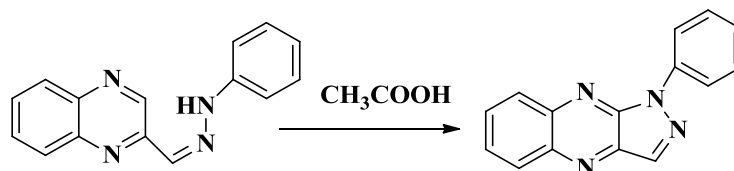


Schéma I.13

Par ailleurs, la condensation de l'acide déhydroascorbique avec l'*o*-phénylènediamine en présence des arylhydrazines conduit à la formation d'un dérivé d'hydrofuro[3,2-*b*]quinoxalin-3(2*H*)-ylidène)-2-arylhiazine, qui se transforme ensuite en dérivé de pyrazolylquinoxalinone (**schéma I.14**)⁵¹.

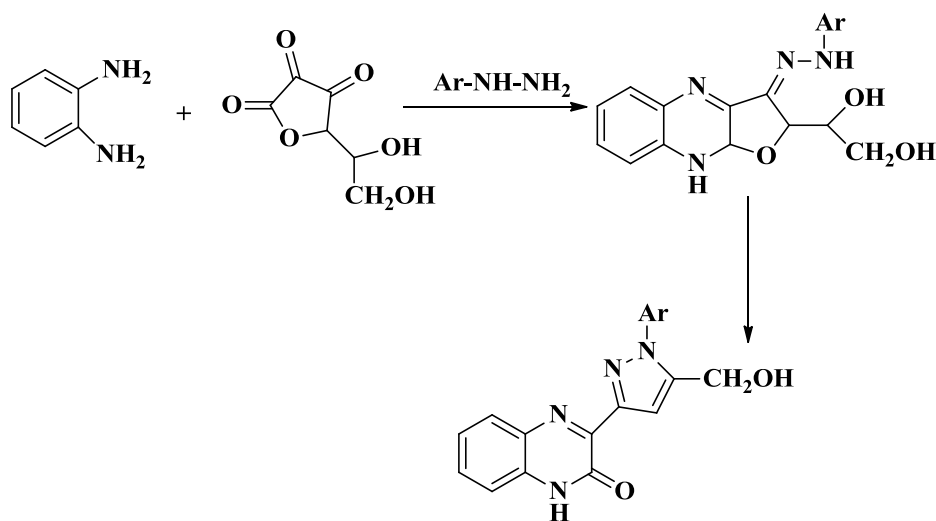


Schéma I.14

Romenko et Burnistrov⁵² ont préparé la 1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]quinoxaline par la réaction entre la 2-chloroquinoxaline-3-carboxaldehyde et l'hydrazine (**Schéma I.15**).

⁵⁰ G. Henske, N. Dose, K. Dittrich, *Angew. Chem.*, **1957**, 69,479.

⁵¹ J. Gris, R. Glisoni, L. Fabian, B. Fernandez, G. Albertina, *Tetra. Lett.*, **2008**, 49, 1053.

⁵² B. Romenko, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 4144.

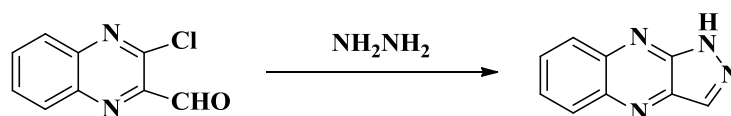


Schéma I.15

I.3.2 Activités biologiques

Les pyrazoloquinoxalines (**Figure I.6**) sont des composés de synthèse qui possèdent eux aussi des propriétés biologiques très diversifiées. Ce sont des antifongiques, des antiviraux, des anticancéreux et des insecticides⁵³.

Le noyau pyrazolo[3,4-*b*]quinoxaline est connu sous le nom « *Flavazole* » qui est l'association de la quinoxaline et du pyrazole. Ces dérivés ont été identifiés comme inhibiteurs secondaires de *CDK/cyclinB*⁵⁴. La substitution du noyau flavazole en position 3 par un hétéroaromatique conduit à la formation d'un composé qui possède une large activité fongicide⁵⁵. Aussi, le dérivé 1-(4-nitrophényl)-*1H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoxaline-3-carbohydrazide a montré une activité antibactérienne contre les grams positif et négatif⁵⁶.

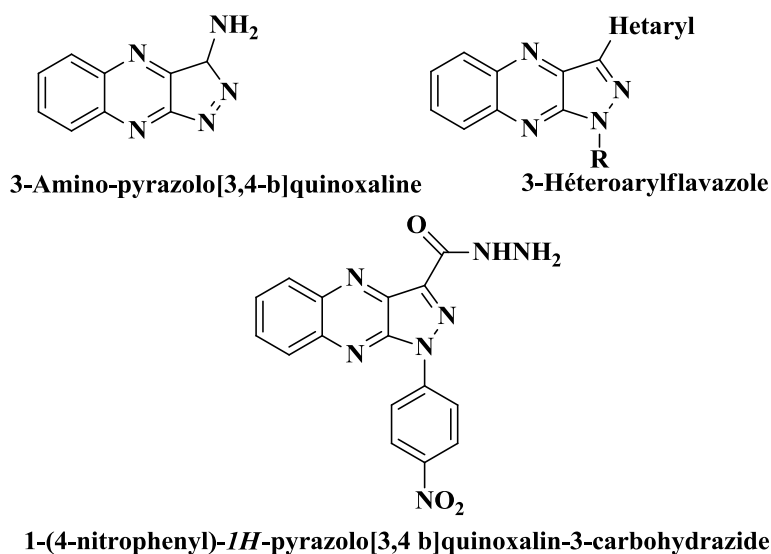


Figure I.6 : Les dérivés flavazole⁵³⁻⁵⁶.

⁵³ A. Carta, P. Corona, M. Loriga, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 2259-2272.

⁵⁴ M. A. Ortega, M. E. Montoya, B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, S. Leclerc, L. Meijerc, A. Mongea, *Bio. Med. Chem.*, **2002**, 10, 2177.

⁵⁵ Y. Kurasawa, M. Muramatsu, K. Yamazaki, S. Tajima, Y. Okamoto, A. J. Takada, *Heterocycl. Chem.*, **1986**, 23, 1379.

⁵⁶ H. S. Kim, J. Y. Chung, E. K. Kim, Y. T. Park, Y. S. Hong, M. K. Lee, Y. Kurasawa, A. J. Takada, *Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1855.

II. Synthèse chimique

Là, nous nous sommes intéressés à la synthèse des différentes hydrazinoquinoxalines dans le but de les engager dans la synthèse des dérivés pyrazoloquinoxalines. Pour préparer ces hétérocycles, nous avons utilisé des hydroxyquinoxalines commerciaux (**a** et **d**) et des hydroxyquinoxalines que nous avons préparés au laboratoire (**b**, **c** et **e**) (**Figure I.7**). Puis, nous avons synthétisé les dérivés chlorés. Durant cette dernière étape, nous avons élaboré une nouvelle méthode de chloration selon *Vilsmeier Haäck*. Ces dérivés chlorés sont soumis ensuite à une réaction de substitution nucléophile du chlore par l'hydrazine.

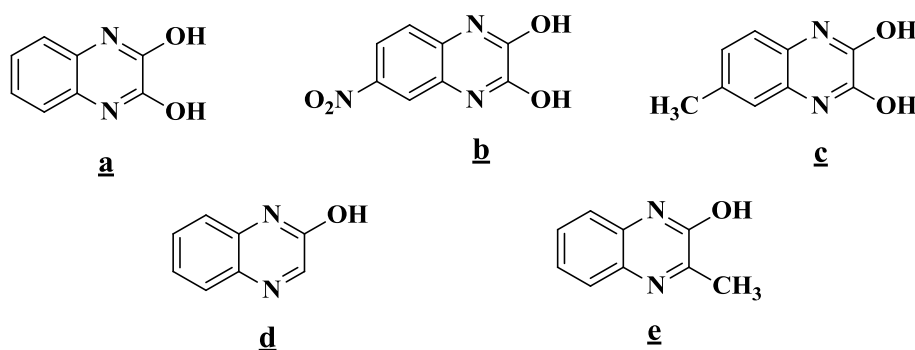


Figure I.7 : Structures moléculaires des dérivés hydroxyquinoxalines utilisés.

Pour ce qui est de la préparation des bis-pyrazoloquinoxalines et leurs complexes, un schéma (voir ci-après) général résume les différentes étapes entreprises dans le cadre de cette thèse :

- ✚ Synthèse des hydroxyquinoxalines (**b**, **c** et **e**).
- ✚ Synthèse des dérivés chloroquinoxalines (**1a-e**).
- ✚ Synthèse des hydrazinoquinoxalines substitués (**2a-e**).
- ✚ Synthèse des pyrazoloquinoxalines substitués (**L¹-L⁶**).
- ✚ Synthèse du complexe **CP₁**

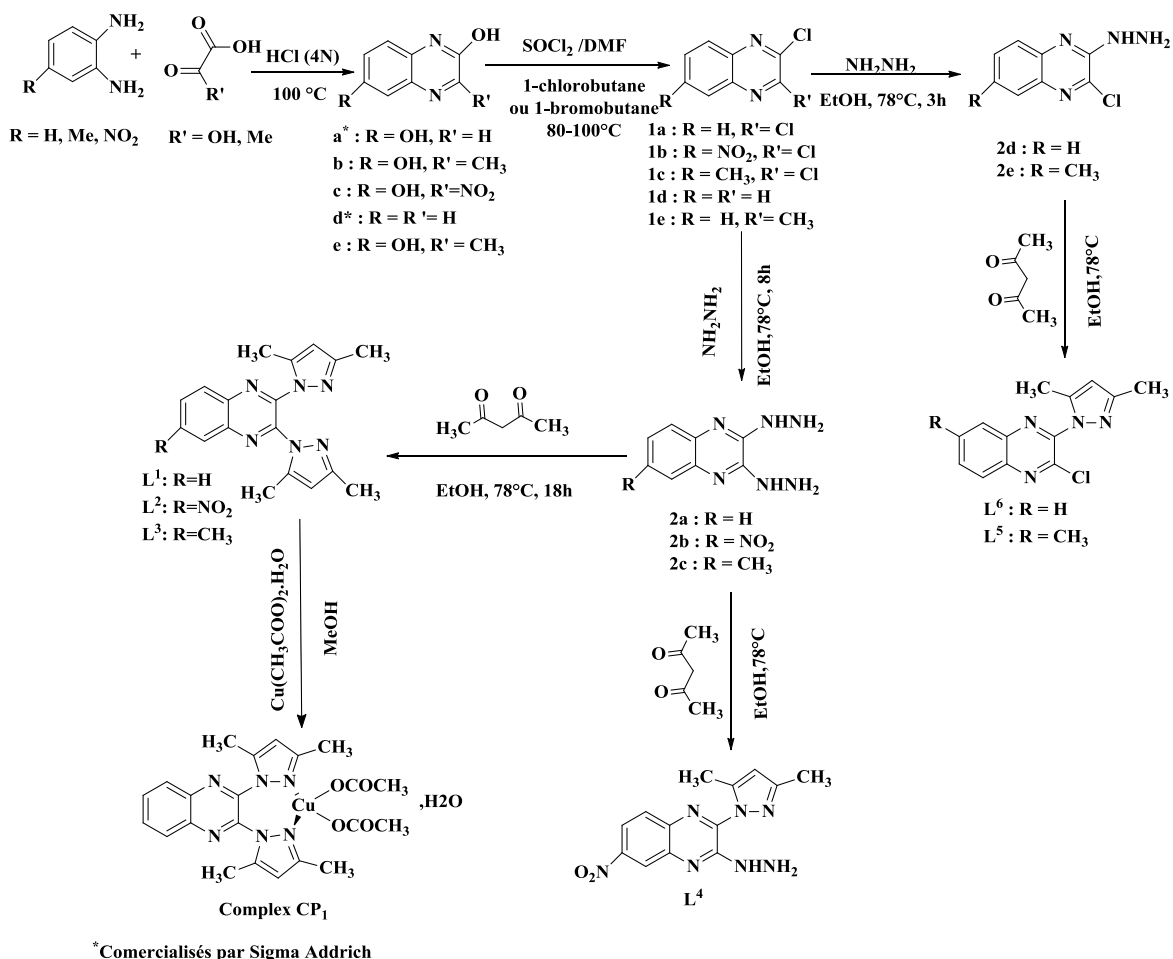


Schéma I.16 : Schéma réactionnel de synthèse des ligands **pyrazoloquinoxalines** et le complexe de cuivre(II) **CP₁**.

II.1 Préparation dérivés de l'hydroxyquinoxaline substitués

La synthèse des dérivés de l'hydroxyquinoxaline **b**, **c** et **e** substitués est résumée dans le **schéma I.17**. Ces dérivés sont obtenus par action directe de l'acide oxalique ou de l'acide pyruvique sur l'o-phénylenediamine correspondant dans l'acide chlorhydrique⁵⁷.

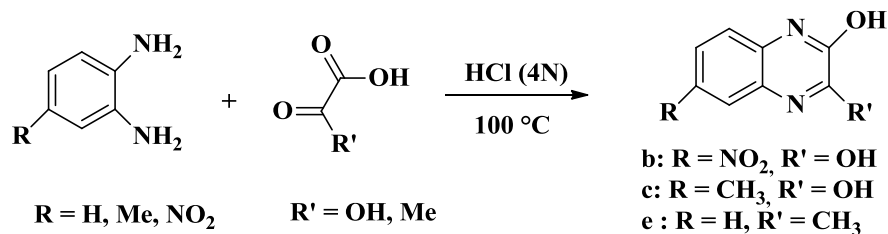


Schéma I.17 : Synthèse des dérivés hydroxyquinoxalines **b**, **c** et **e**.

⁵⁷J. Wolf, R. H. Beutel; J. R. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**,70, 2572–2574.

Le tableau **I.1** résume les propriétés physiques des produits préparés ainsi que les rendements obtenus.

Tableau I.1: Propriété physiques des différentes hydroxyquinoxalines **b**, **c** et **e**.

Comp.	R _f	T _f (°C)	Rdt. (%)
b	0,40	>300	93
c	0,41	>300	78
e	0,45	246	87

II.2 Nouvelle synthèse des 2,3-dichloroquinoxaline substituées

La chloration des composés hydroxylés permet de remplacer la fonction hydroxyle par un chlore. Il existe de nombreux agents de chloration tels que le trichlorure de phosphore (PCl₃), l'oxyde de trichlorure de phosphore (POCl₃), le pentachlorure de phosphore (PCl₅) et le chlorure de thionyle (SOCl₂).⁵⁸

La chloration des dérivés hydroxyquinoxalines est réalisée selon les travaux faites par Tanaka et *coll.*¹⁶ dans le 1-chlorobutane comme solvant par action du chlorure de thionyle (agent de chloration), en présence d'un catalyseur, le *N,N*-diméthylformamide (DMF) (**Schéma I.18**).

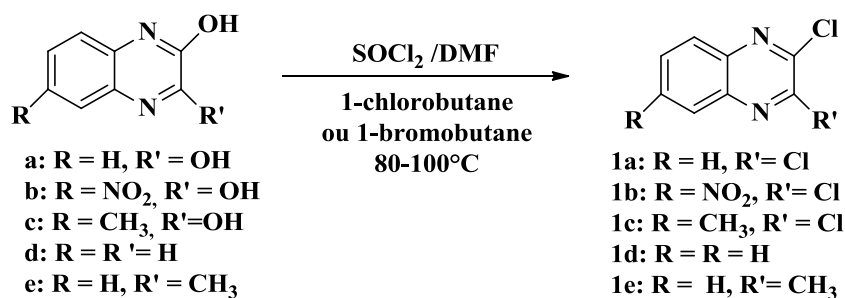
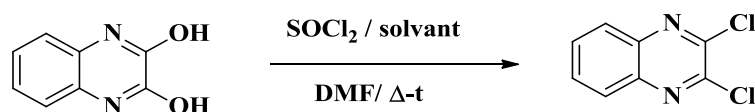


Schéma I.18 : Synthèse des dérivés chloroquinoxalines **1a-e**.

⁵⁸ N. Rabassos, «Chimie Organique Généralités, études des grandes fonctions et méthodes spectroscopiques», De Boeck Supérieur, **2006**, Vol. 14, pp.173-174.

Nous avons entrepris cette étude par la chloration de la 2,3-dihydroxyquinoxaline **1a** avec 2 équivalents de chlorure de thionyle dans le 1-chlorobutane comme solvant et 4mol% de DMF. La réaction s'est déroulée durant 1 heure conduisant à un rendement maximum de 50 %. L'augmentation de la quantité de DMF de 4mol% à 5,5Mol% (**Tableau I.2, entrée 3-6**) est évidemment favorable pour améliorer le rendement (jusqu'à 98%) (**Tableau I.2, entrée 6**). Suite à ces résultats encourageants, nous avons suivi notre étude en remplaçant le 1-chlorobutane par le 1-bromobutane (**Tableau I.2, les entrées 8-12**).

Tableau I.2 : Optimisation des conditions de la réaction de chloration ^a



Entrée	DMF ^c (mol %)	Solvant	Temp(h)	R _{dt} (%)
1	4	Dioxane	3	85 ¹⁵
2	10	1,2-Dichloroethane	2	95 ¹⁶
3	4	1-Chlorobutane	1	50
4	4,5	1-Chlorobutane	1	55
5	5	1-Chlorobutane	1	76
6	5,5	1-Chlorobutane	1	98
7	6	1-Chlorobutane	1	95 ^{b, c}
8	4	1-Bromobutane	3	33 ^c
9	4,5	1-Bromobutane	3	42 ^c
10	5	1-Bromobutane	3	65 ^c
11	5,5	1-Bromobutane	3	93 ^c
12	6	1-Bromobutane	3	90 ^{b, d}

^a Conditions de réaction: 2,3-dihydroxyquinoxaline (3.1mmol), solvant (5mL), chlorure de thionyle (2equiv.), reflux (79-100 °C).

^b excès de DMF.

^c aucune réaction n'est observée en absence du catalyseur DMF.

^d Recristallisation dans le Toluène.

Les 2,3-dichloroquinoxalines **1b-c** ont été facilement formées par l'addition d'une quantité catalytique de DMF (5,5 mol%) aux dérivés 2,3-dihydroxyquinoxalines **b-c** dispersés dans le 1-chlorobutane et un excès de chlorure de thionyle (**Tableau I.3**). Il a été constaté que l'utilisation de 5,5 mol % du *N,N*-DMF conduisent à un meilleur rendement. D'autre part, le 1-chlorobutane facilite l'obtention directe de cristaux sans purification.

Ces dérivés sont aussi préparés selon la même méthode dans le 1-bromobutane comme solvant. Les produits qui en résultent ont été purifiés par recristallisation du produit brut dans le mélange CH₃CN/H₂O avec un rendement entre 70 à 93%.

En outre, nous devons mentionner que d'autres halogénures d'alkyles comme solvants ont été utilisés lors de cette réaction, mais seulement des traces des quinoxalines halogénées souhaitées ont été obtenues. D'autres paramètres, tels que la température et la concentration des réactifs, ont aussi été étudiés dans cette transformation chimique ; toutefois, aucune amélioration significative du rendement n'a été observée.

Tableau I.3: Propriétés physiques des dérivés chloroquinoxaline **1a-e**.

Entrée	Substrat	Produit	T _f (°C)	1,2-dichloroethane ¹⁵		1-chlorobutane		1-bromobutane	
				Temp(h)	*R _{dt} (%)	Temp (h)	*R _{dt} (%)	Temp (h)	*R _{dt} (%)
1	a	1a	100	2	95 ^c	1	98	3	93
2	c	1c	154	4	99 ^c	2	93	3	70
3	b	1b	113	2	93 ^c	1	96	3	92
4	d	1d	48	-	-	15 min	25 ^{a, b}	-	-
5	e	1e	78	-	-	15 min	35 ^{a, b}	-	-

^a Après 20 min le mélange réactionnel devient noir et la réaction de chloration est incomplète.

^b conditions: 0°C, 25°C, 79-100°C.

^c Recristallisé dans un mélange CH₃CN/H₂O.

* Rendement en produit pur

- : non réalisée

Cependant, diverses tentatives de chloration des mono-hydroxyquinoxalines (**d** et **e**) avec le chlorure de thionyle et le DMF dans le 1-chlorobutane sous différentes conditions n'ont donné que 25 à 35 % de quinoxalines halogénées **1d** et **1e** (Tableau I.3). Le suivi de la réaction par CCM montre l'apparition du dérivé chloré durant les premières 15 min. Le mélange réactionnel devient noir et la réaction de chloration est arrêtée. Le dérivé disparaît au bout de 30 min de réaction. La même réaction a été reprise à 0°C et 25 °C. Des traces du solide sont obtenues après 24 heures.

II.2.1 Mécanisme réactionnel

La réaction du chlorure de thionyle avec le *N,N*-diméthylformamide fait intervenir la formation d'un intermédiaire chloro-méthylène-iminium, que l'on connaît sous le nom de

réactif de Vilsmeier-Haack. L'addition lente du DMF au mélange réactionnel mène à la formation de ce complexe et à une catalyse efficace⁵⁹.

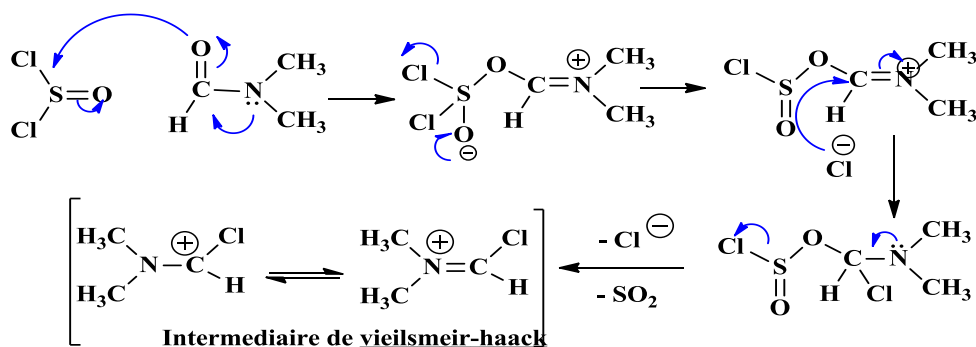


Schéma I.19 : Formation du complexe de Vilsmeier-Haack.

Les deux premières étapes sont une substitution nucléophile de Cl^- sur le groupement carbonyle *via* l'intermédiaire tétraédrique. Le nucléophile peut attaquer la liaison $\text{C}=\text{N}$ comme il peut attaquer la liaison $\text{C}=\text{O}$. L'intermédiaire réactif est très électrophile, il réagit rapidement avec l'amide. Ce qui donne un autre intermédiaire qui capte le Cl^- pour donner le dérivé chloré et régénérer le DMF (**Schéma ci-après**).

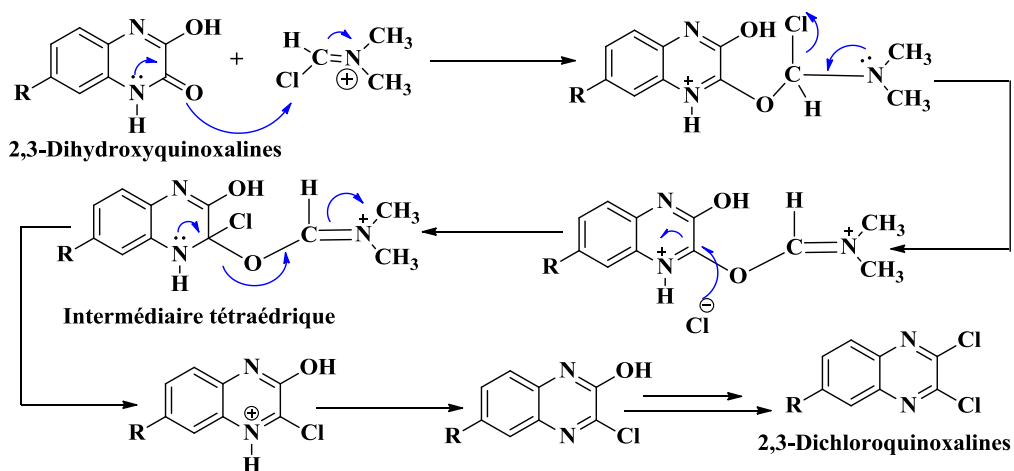


Schéma I.20 : Mécanisme réactionnel de la chloration selon Vilsmeier.

L'identification des dérivés **1a-e** a été établie par les analyses spectroscopiques usuelles (RMN^1H , RMN^{13}C , IR-FT, UV-Vis).

⁵⁹ A. P. Rajput, P. D. Girase, review article on vilsmeier-haack reaction, *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.*, **2012**, 3, 25-43.

II.2.2 Spectroscopie RMN¹H et RMN¹³C

II.2.2.1 Spectroscopie RMN¹H

Les données fournies par la RMN du proton sont rassemblées dans le **tableau I.4**

Tableau I.4: RMN ¹H des dérivés de la 2,3-dichloroquinoxaline.

Composé	H ₈	H ₇	H ₆	H ₅	H ₃	OH	CH ₃	
a		7,20-7,00, m, 4H				--	12, s 2H	---
1a	8.07- 7.02 m, 2H	7.85-7.80 m, 2H		8.07-7.02 m 2H	--		---	
b	7.21, d 1H ³ J=8	7.95, dd 1H ³ J=8 ⁴ J=2.5	---	7.97 d 1H ⁴ J=2.5	--	12.35 (s, 1H); 12.15 (s, 1H)	---	
1b	8,21, d 1H ³ J=9	8,59, dd 1H ³ J=9 ⁴ J=2.5	---	8,94 d 1H ⁴ J=2.5	--	---	---	
c	7.00, d 1H ³ J=7Hz	6.85, d 1H ³ J=7	---	6.90 s 1H	--	11.82 (s, 1H); 11.84 (s, 1H)	2.26 s 3H	
1c	7.91, d 1H ³ J=8.5	7.63, dd 1H ³ J=8.5 ⁴ J=2.0	---	7,76 sl 1H	--	---	2.6 s 3H	
d	7.75, dd 1H ³ J=7.0 ⁴ J=3.5	7.50, ddd 1H ³ J=7.0 ⁴ J=3.5	7.20 -7.40 m 2H		8.25, s 1H	12.5 s 1H	---	
1d	8.04, dd 1H ³ J=7.0 ⁴ J=3.5	7.97, ddd 1H ³ J=7.0 ⁴ J=3.5	7.76-7.71 m 2H		8.71, s 1H	---	---	
e	7.84, dd 1H ³ J=7.5 ⁴ J=1.5	7.52, ddd 1H, ³ J=7.5 ³ J=8.1 ³ J=1.3	7.40-7.34 m, 1H		7.40-7.34 m 1H	12.00, s 1H	2.67 s 3H	
1e	8.07-7.9 m, 2H	7.80-7.73, m, 2H		8.07-7.97 m, 2H	---	---	2.86 s 3H	

Les analyses des spectres RMN ^1H des produits obtenus nous ont donné les résultats suivants:⁶⁰

- **Pour le composé 1a (Annexe1, Figure A.3):** on enregistre la disparition du groupement hydroxyle (OH) qui apparait dans le produit de départ a sous forme d'un singulier à 12 ppm. La présence de deux multiplets l'un entre 8,07 et 8,02 ppm correspond aux protons H₈ et H₅, et l'autre dans l'intervalle 7,85 et 7,80 ppm appartenant aux protons H₆ et H₇.
- **Pour le composé 1b (Annexe1, Figure A.4) :** on observe la présence d'un doublet à 7,97 ppm correspondant au proton H₅. Le proton H₇ résonne sous forme d'un doublet dédoublé (dd) à 7,95 ppm avec la constante de couplage $^3J = 8$ Hz et $^4J = 2,5$ Hz. Un doublet à 7,21 ppm est attribué au proton H₈ avec $^3J = 8$ Hz.
- **Pour le composé 1b (Annexe1, Figure A.5) :** on note la présence d'un doublet à 8,94 ppm correspondant au proton H₅. Le proton H₇ résonne sous forme d'un doublet dédoublé (dd) à 8,59 ppm avec la constante de couplage $^3J = 9$ Hz et $^4J = 2,5$ Hz. Un doublet à 8,21 ppm est attribué au proton H₈ avec $^3J = 9$ Hz.
- **Pour le composé 1c (Figure I.8) :** le spectre RMN ^1H présente 2 pics correspondant aux groupements hydroxyles (OH) l'un à 11,84 ppm et l'autre à 11,82 ppm. Le proton H₅ résonne sous forme de singulet à 6,90 ppm. Le proton H₇ résonne sous forme d'un doublet à 6,85 ppm avec la constante de couplage $^3J = 7$ Hz. Un doublet à 7,00 ppm est attribué au proton H₈ avec $^3J = 7$ Hz.
- **Pour le composé 1c (Figure I.9) :** on enregistre la disparition des groupements hydroxyles entre 11,82 et 11,84 ppm et la présence d'un singulet dans la zone de champs faible correspondant aux protons du groupement méthyle à ppm 2.66. Pour ce qui est des autres protons du noyau quinoxaline, ils apparaissent dans la zone 7,91 et 7,63 ppm comme suit:
 - Le proton H₇ apparait sous forme d'un doublet à 7,63 ppm avec $^3J = 8.5$ Hz.
 - Le proton H₅ apparait sous forme d'un singulet à 7,76 ppm.
 - Le proton H₈ apparait sous forme d'un doublet à 7,91 ppm avec $^3J = 8.5$ Hz.

⁶⁰ A. Römer, *Org. Magn. Reson.* **1983**, 21, 130.

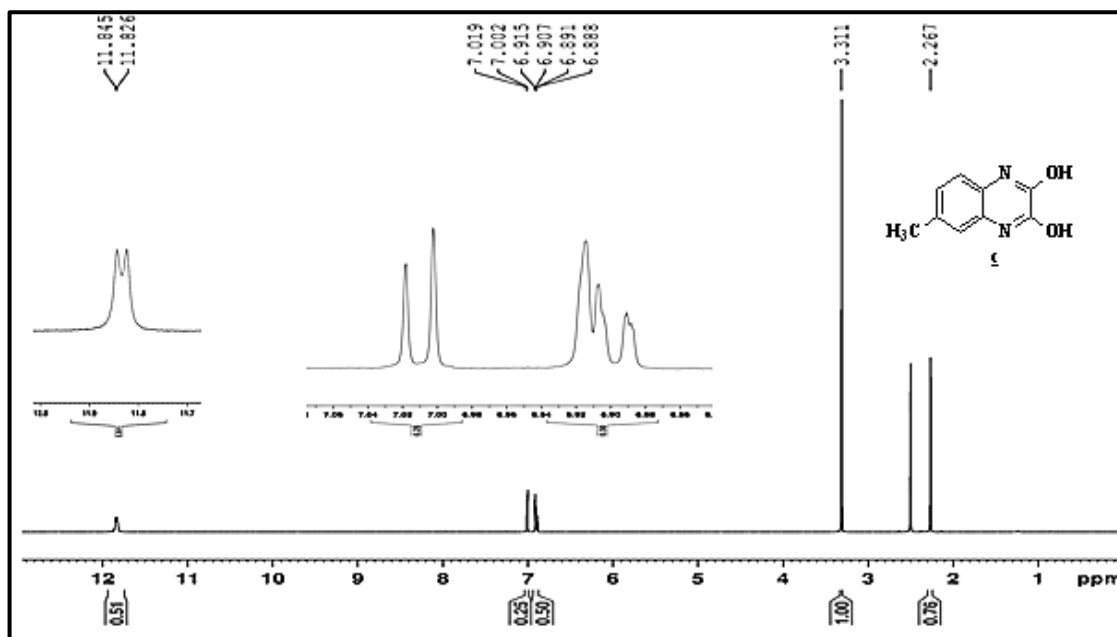


Figure I.8: Spectre RMN- ^1H de la 2,3-dihydroxy-6-méthylquinoxaline **1c** dans le **DMSO-d₆**.

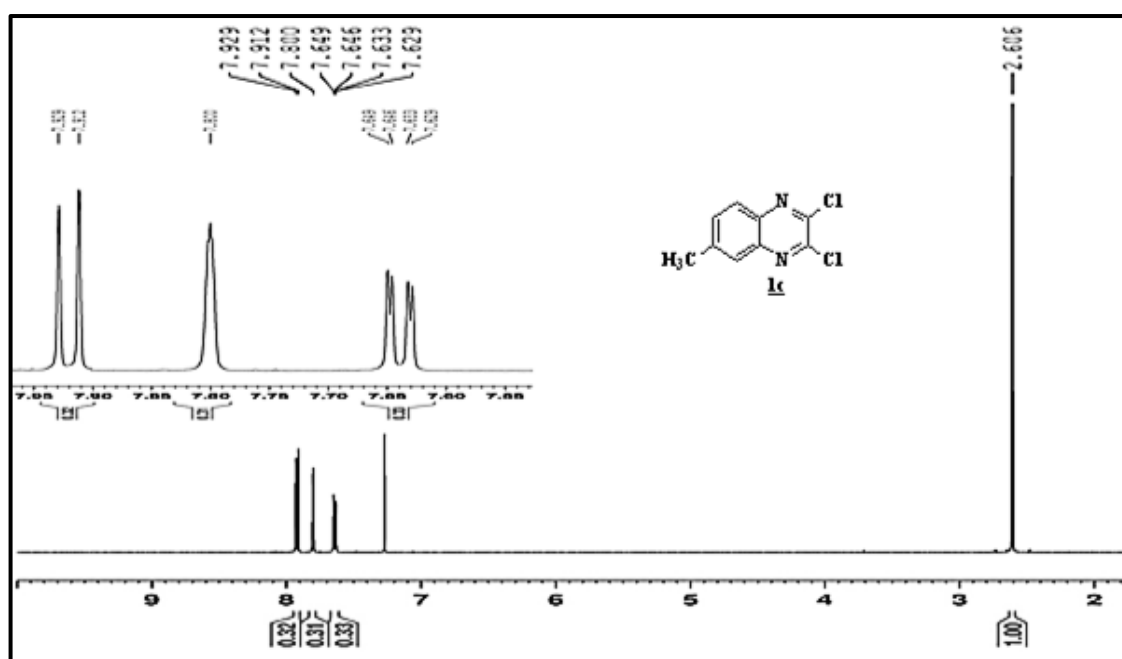


Figure I.9: Spectre RMN- ^1H de la 2,3-dichloro-6-méthylquinoxaline **1c** dans le **CDCl₃**

- **Pour le composé **d** (Annexe1, Figure A.1):** On enregistre dans la zone des champs faibles la présence d'un large singulet à 12.5 ppm, correspondant au proton du groupement hydroxyle. Le proton H₈ résonne sous forme de doublet dédoublé à 7.75 ppm, suivis d'un doublet de doublet dédoublé à 7.50 ppm correspondant au

proton H₇. Les autres protons aromatiques (H₅, H₆) résonnent sous forme de multiplet entre 7.20 et 7.40 ppm.

- **Pour le dérivé chloré 1d** (Annexe1, **Figure A.2**): On remarque la disparition du groupement hydroxyle et la présence d'un singulet à 8.71 ppm correspond au H₃, et un doublet dédoublé à 8.04 ppm correspondant au proton H₈, suivis d'un doublet de doublet dédoublé, à 7.97 ppm correspondant au proton H₇, et un multiplet entre 7.76-7.71 ppm appartenant aux protons H₆ et H₅.
- **Pour le composé e** : On enregistre dans la zone des champs faibles la présence d'un large singulet à 12 ppm, correspondant au proton du groupement hydroxyle. Le proton H₈ résonne sous forme de doublet dédoublé à 7.84 ppm avec les constantes de couplage $J_{H8-H7}=7.5\text{Hz}$ et $J_{H8-H6}=1.5\text{Hz}$, suivis d'un doublet de doublet dédoublé à 7.52 ppm avec $J_{H7-H6}=8.1\text{ Hz}$, $J_{H7-H8}=7.5\text{ Hz}$ et $J_{H7-H5}=1.3\text{Hz}$. Les autres protons aromatiques (H₅, H₆) résonnent sous forme de multiplet entre 7.40 et 7.34 ppm.
- **Pour le dérivé chloré 1e** : On remarque la disparition du groupement hydroxyle et la présence de deux multiplets, l'un entre 8.07 et 7.97 ppm appartenant aux protons H₈ et H₅, l'autre dans l'intervalle 7.80-7.73 ppm correspond aux protons H₇ et H₆.

II.2.2.2 Spectroscopie RMN¹³C

Les valeurs des déplacements chimiques des différents carbones sont réunies dans le **tableau I.5**.

Tableau I.5 : RMN ¹³C des dérivés de la 2,3-dichloroquinoxaline.

Composé	C _{aromatique}	2 C-Cl	2 C-OH	CH ₃
<u>a</u>	142.1-110	--	155.1-154.6	--
<u>1a</u>	131-128	145-140.5	--	--
<u>b</u>	142-102	--	155.9-154	--
<u>1b</u>	147-123	148.3-148.2	--	--
<u>C</u>	132-114	--	155.5-154	20,5
<u>1c</u>	127-142.2	145.5-144.6	--	21,1

- ✿ Pour les composés **a** et **1a**, on enregistre 4 signaux à cause de l'existence d'un centre de symétrie. Dans le spectre du composé **1a**, on remarque dans la zone des champs faibles deux signaux d'intensité faible entre 145 ppm et 140,5 ppm qui sont assignés aux deux carbones C₂ et C₃ porteurs de l'atome de chlore et les autres carbones sp² aromatiques apparaissent entre 131-128 ppm.
- ✿ Le spectre RMN ¹³C du composé **1c** présente dans la zone des champs faibles deux signaux entre 145 et 144 ppm qui correspondent aux carbones C₂ et C₃ porteurs de la fonction chlorée. Ils sont blindés par rapport aux carbones C₂ et C₃ porteurs du groupement hydroxyle (OH) du produit de départ **c**. Les autres carbones quaternaires apparaissent dans la zone habituelle entre 144 et 127 ppm, alors que le carbone primaire hybridé en sp³ qui est le groupement méthyle apparaît à 21,9 ppm.
- ✿ Le spectre RMN ¹³C du composé **1d** montre dans la zone des champs faibles deux signaux propres aux carbones C₂ et C₃ porteurs du chlore entre 148,3 et 148,2 ppm. Les carbones aromatiques apparaissent entre 147 et 123 ppm.

II.2.2.3 Spectroscopie IR-FT

Les bandes caractéristiques des fonctions C=O et C=N à partir du noyau quinoxaline changent d'un dérivé à un autre principalement à cause de l'existence des différents tautomères. L'assignement des fréquences s'avère alors difficiles.⁶¹

Les spectres infrarouges (Annexe 2, **Figure A.11-12**) des dérivés de la 2-hydroxyquinoxaline et la 2,3-dihydroxy quinoxaline indiquent:

- ✿ Une bande large aux environs de 3458-3038 cm⁻¹ est attribuable au groupement OH du noyau pyrazinique.
- ✿ Une autre bande d'absorption large et forte entre 1719 et 1681 cm⁻¹ qui peut correspondre au ν_(OH) du tautomère iminol (-N=C-OH) ou au ν_(NH) dans le tautomère amide (-NH-C=O).

La disparition de cette dernière bande caractéristique et l'apparition d'une bande intense entre 994 et 986 cm⁻¹ sont dues à la vibration d'élongation de la liaison C-Cl dans les spectres IR des dérivés mono-chloroquinoxalines et bis-chloroquinoxalines **1a-e**. Ce qui confirme que la chloration a bien eu lieu.

⁶¹R. M. Ramadan, M. S. A. Hamza, A. E. M. Salem, F. M. El-Zawawy, *Transition Metal Chemistry*, **1999**, 24, 193.

Les bandes d'intensité moyennes observées dans la région de 3038 et 3048 cm^{-1} correspondent aux vibrations asymétriques et symétriques des C-H aromatiques.

Pour les deux composés (**Figure I.10**), la 2,3-dihydroxy-6-nitroquinoxaline **b** et la 2,3-dichloro-6-nitroquinoxaline **1b**, on observe la présence d'une absorption due à l'élongation asymétrique et symétrique du groupe NO_2 . L'absorption asymétrique donne une bande intense à 1542 cm^{-1} et l'absorbance symétrique à 1337 cm^{-1} .

Remarque : Le chevauchement entre la fréquence de la déformation angulaire hors du plan du NO_2 et celle de la déformation angulaire hors du plan des C-H du cycle empêche une interprétation fiable du mode de substitution observé pour les nitro-aromatiques dans la région du spectre correspondant aux grandes longueurs d'onde⁶².

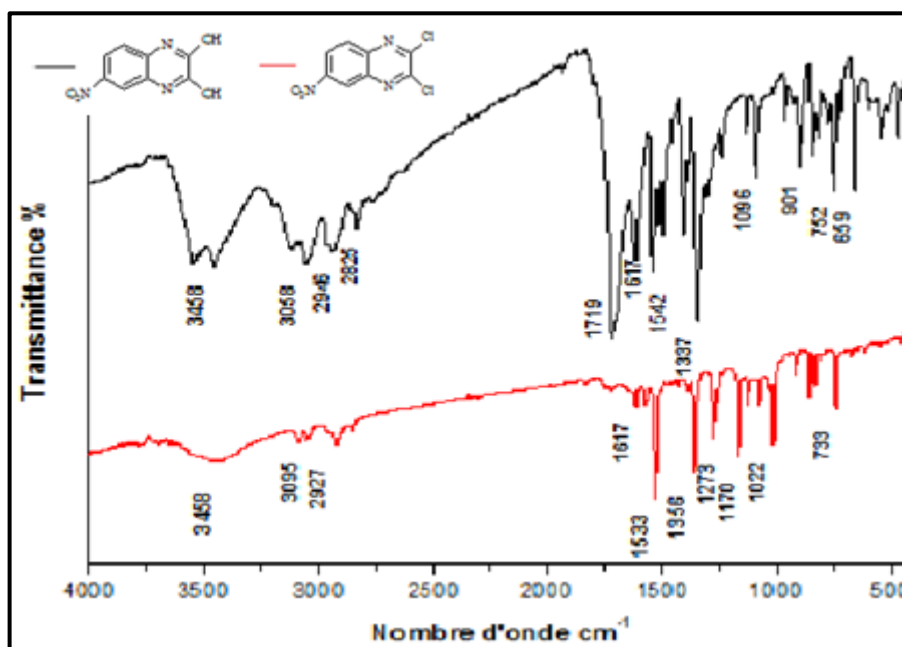


Figure I.10 : spectres IR de la 2,3-dihydroxy-6-nitroquinoxaline **b** et de la 2,3-dichloro-6-nitroquinoxaline **1b**.

Pour le dérivé 2,3-dihydroxy-6-méthylquinoxaline **c** et la 2,3-dichloro-6-méthylquinoxaline **1c**, on observe des bandes moyennes voire faibles au voisinage de 2827 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation des C-H aliphatiques du méthyle. Les vibrations de déformation hors du plan des liens C-H apparaissent dans la région comprise entre 884 et 698 cm^{-1} .

⁶² R. M. Silverstein, G. C. Basler, T. C. Morill, « Identification spectrométrique de composés organiques », 5ed, De Boeck & Larcier, Paris, 2000, p.127.

II.2.2.4 Spectroscopie UV-Vis

Nous nous contentons dans cette étude à rassembler les résultats des longueurs d'ondes d'absorption de chaque produit. Les échantillons ont été solubilisés dans le diméthylsulfoxyde (DMSO).

A partir des différents spectres UV (**Annexe 3, Tableaux A.1**), on remarque d'une manière générale le déplacement des bandes d'absorption des produits chlorés vers les grandes longueurs d'onde (effet bathochrome) d'environ 20 nm par rapport aux molécules mères hydroxylées.

II.3 Préparation des dérivés pyrazoloquinoxalines

La préparation de ces dérivés passe tous d'abord par la synthèse des hydrazinoquinoxalines **2a-c** suivie ensuite d'une réaction d'addition-élimination avec l'acétylacétone pour donner les pyrazoloquinoxaline **L¹-L⁶** (**Schéma I.22**).

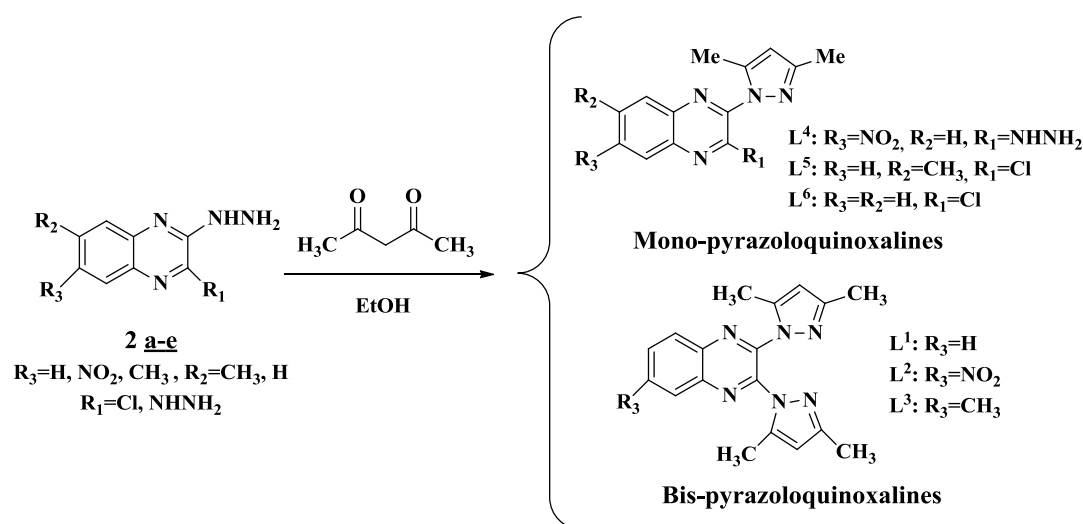


Schéma I.22 : synthèse des ligands **L¹-L⁶**

II.3.1 Préparation des dérivés hydrazinoquinoxalines (**2a-e**)

II.3.1.1 Préparation des 2,3-dihydrazinoquinoxalines substitués (**2a-c**)

La substitution des chlorures par les hydrazines est en général, facile à réaliser. Ces halogénures sont très sensibles aux attaques nucléophiles. On note aussi que les hydrazines ainsi que ces dérivés sont d'excellents agents nucléophiles. Ils sont plus réactifs que les amines primaires et secondaires.

Les différents 2,3-dihydrazinoquinoxalines **2a-c** sont préparés à partir des composés 2,3-dichloroquinoxalines **1a-c** en présence de l'hydrazine hydratée dans l'éthanol (**Schéma I.23**)^{63,64}. Le **Tableau I.7** résume les propriétés physiques des produits préparés.

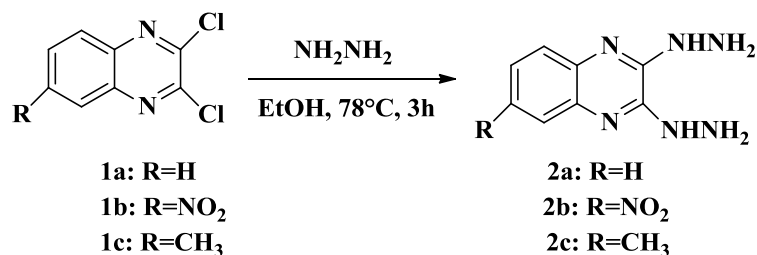


Schéma I.23: Synthèse des ligands **2a-c**

Tableau I.7: Propriétés physiques des dérivés 2,3-dihydrazinoquinoxaline **2a-c**.

Composé	T _f (°C)	R _f	*Rdt%
2a	240	0,33	92
2b	250	0,30	95
2c	280	0,32	85

* Rendement en produit pur

✿ Spectrophotométrie IR-FT

Les spectres IR-TF des dérivés de la 2,3-dihydrazinoquinoxaline **2a-c** (**figures I.12, Annexe 2 : Figures A.13-14**) indiquent la présence des deux bandes caractéristiques du groupement hydrazine. La première bande entre 3138 et 3100 cm⁻¹ correspond à la fonction formée (NH). Et la deuxième bande entre 3308 et 3240 cm⁻¹ à la fonction amine (NH₂). Les absorptions dans la région de 1626 et 1562 cm⁻¹ pourraient être dues aux ν_(C=N) du noyau quinoxaline. Notons surtout la disparition des bandes d'élongation C-Cl entre 986 et 808 cm⁻¹ ; indication majeure de la bi-substitution⁶⁵.

⁶³ M. M. Badran, K. A. M. Abouzeid, M. H. M. Hussein, *Arch. Pharm. Res.*, **2003**, 26, 107-113.

⁶⁴ D. S. Rani, V. A. P. Lakshmi, V. Jayatyagaraju, *Transition Metal Chemistry*, **1994**, 19, 75-77.

⁶⁵ P. Crews, J. Rodriguez, M. Jaspars, "organic structure analysis", Oxford University Press Inc, New York, **1998**.

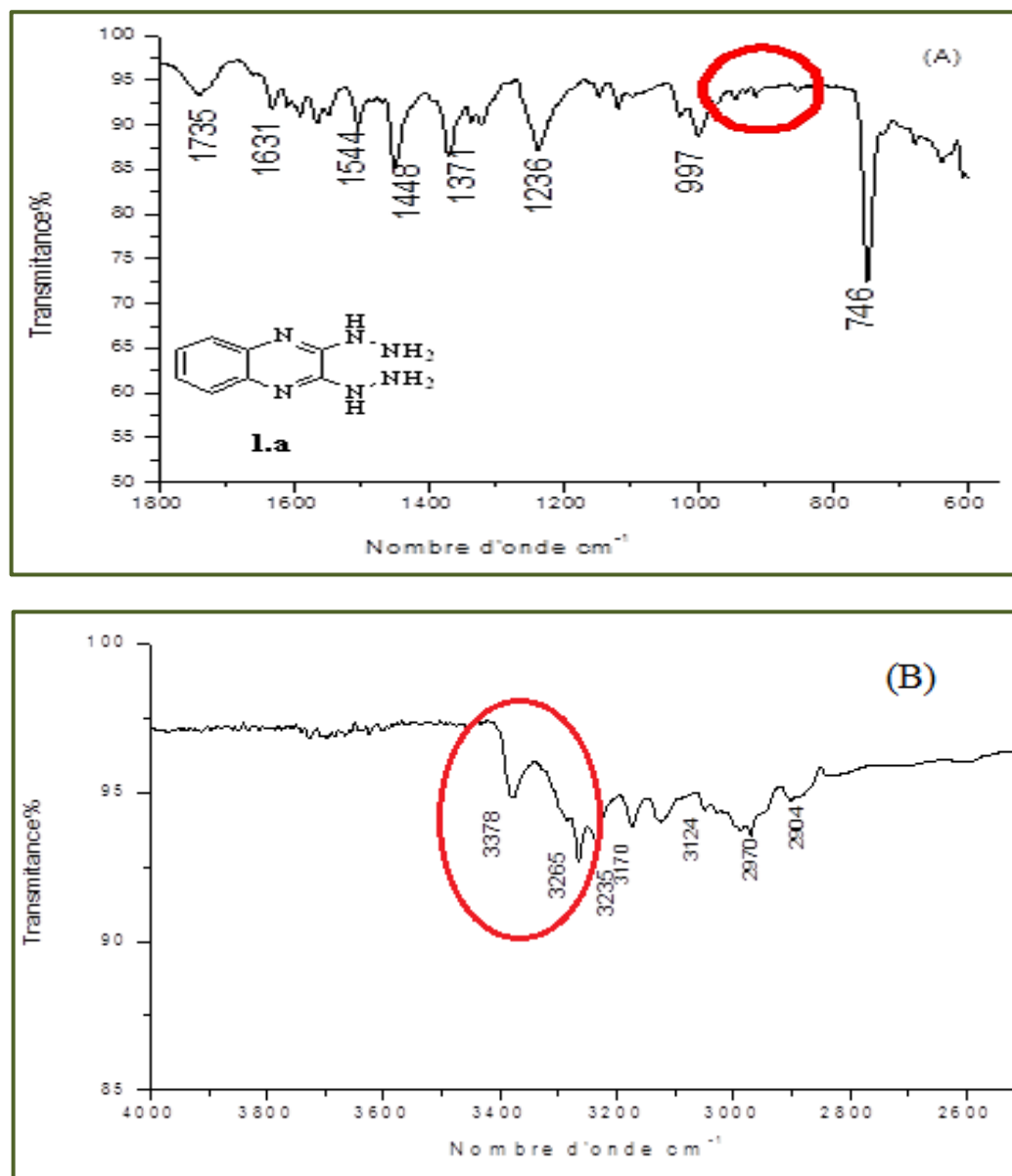


Figure I.12: Spectres IR de la 2,3-dihydrazinoquinoxaline **2a**, (A) dans l'intervalle de 1800 à 600 cm^{-1} , (B) dans l'intervalle de 4000 à 2500 cm^{-1} .

II.3.1.2 Préparation de la 2-hydrazinoquinoxaline substituées (**2d-e**)

Nous devons signaler que, selon la recherche bibliographique, les deux atomes de chlore présents dans les dérivés de la 2,3-dichloroquinoxaline sont très réactifs envers les entités nucléophiles. La réactivité de ces deux atomes en positions **2** et **3** dépend de la nature du groupe en position **6**. L'étude a déjà été menée par **Haworth** et **Robinson**⁶⁶ qui ont décelé que le groupement électroattracteur en position **6** active la substitution nucléophile en position **2** et le départ nucléofuge du chlore, groupement libérable et

⁶⁶ R. D. Haworth, S. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 777-782.

partant. Par contre, le groupement électro-donneur favorise l'attaque nucléophile en position 3.

Les différents 3-hydrazinoquinoxalines **2d** et **2e** sont préparés à partir des composés 2,3-dichloroquinoxalines **1a** et **1c** en présence de l'hydrazine hydratée dans l'éthanol absolu selon le schéma I.24

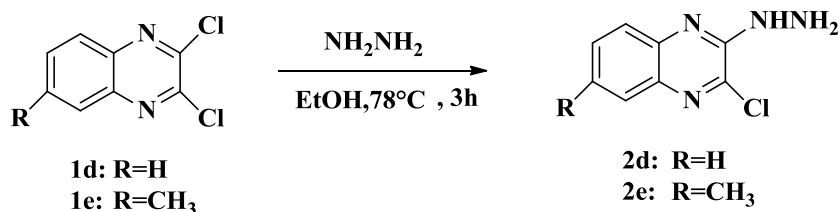


Schéma I.24

Le **Tableau I.8** résume les propriétés physiques des produits préparés.

Tableau I.8: Propriétés physiques des dérivés hydrazinoquinoxalines.

Composé	T _f (°C)	R _f	*Rdt%
2d	182	0.45	70
2e	200	0.55	66

* Rendement en produit pur

✿ Spectrophotométrie IR-FT

Les spectres IR-TF des chloro-hydrazinoquinoxalines (**Annexes 2 : figures A.15-16**) indiquent la présence des deux bandes caractéristiques du groupement hydrazine. La première bande entre 3130 et 3100 cm⁻¹ correspond à la fonction formée (NH), et la deuxième bande entre 3408 et 3320 cm⁻¹ à la fonction amine (NH₂). Les absorptions dans la région de 1600 et 1559 cm⁻¹ pourraient être dues aux ν_(C=N) du noyau quinoxaline. Notons surtout la diminution dans l'intensité de la bande d'élongation C-Cl entre 986 et 808 cm⁻¹. C'est une indication majeure de la mono substitution.

✿ Spectrophotométrie UV-Vis

L'étude par UV de la substitution des chloroquinoxalines préparées nous donne des résultats assez irréguliers avec principalement une diminution de l'absorption, et notamment de l'intensité des bandes d'absorbance (voir **Annexe 3, Tableaux A.1**).

II.3.2 Préparation des ligands bis-pyrazoloquinoxalines (L^1 - L^3)

Les dérivés bis-pyrazoloquinoxalines L^1 - L^3 sont préparés à partir des composés hydrazinoquinoxalines **2a-b** (Schéma I.25). C'est une réaction de condensation avec l'acétylacétone dans de l'éthanol absolu à reflux⁶⁷.

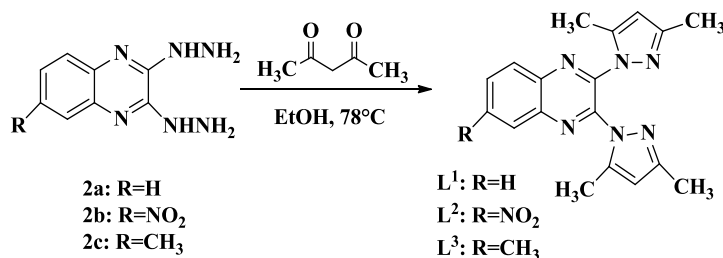


Schéma I.25 : synthèse des ligands L^1 - L^3

Le Tableau I.10 résume les propriétés physiques des produits préparés.

Tableau I.10: Propriétés physiques des bis-pyrazoloquinoxalines L^1 - L^3 .

Composé	T _f (°C)	R _f	*Rdt%
L ¹	210	0.69	70
L ²	179	0.53	83
L ³	190	0.52	85

* Rendement en produit pur

II.3.2.1 Spectroscopie RMN¹H et RMN¹³C

✿ Spectroscopie RMN¹H

Les données fournies par la RMN du proton sont rassemblées dans le **tableau I.11**

⁶⁷ D. Sandhya Rani, P.V. Anantha Lakshmi, V. Kamala Prasad, V. Jayatyaga Raju., *Chin. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 28, 1245-1250.

Tableau I.11: RMN ^1H des dérivés bis-pyrazoloquinoxaline.

Composé	H ₈	H ₇	H ₆	H ₅	H _{pyrazol}	CH ₃ pyrazol	CH ₃
L ¹	8.19-8.16 m 2H	7.86-7.83 m 2H		8.19-8.16 m 2H	5.95 s 2H	2.23 s 12H	---
L ²	8.24 dd 1H	8.56 dd 1H	---	9.00 s 1H	6.01 sl 2H	2.42(s, 6H); 2.15 (s,6H)	---
L ³	8.58 dd 1H	8.15 d 1H	---	8.25 s 1H	6.09 s 2H	2.42(s, 6H) ; 2.15 (s,6H)	2.53 s 3H

L'analyse des spectres RMN ^1H des bis-pyrazoles **L¹-L³** montre la disparition des protons caractéristiques de la fonction hydrazine et l'apparition des protons entre 6.01 et 5.95 ppm qui confirme la formation du noyau pyrazole (H_{Pyrazole}).

- Pour le ligand **L¹** (**Figure I.13**) : Les protons aromatiques résonnent sous forme de deux multiplets : l'un entre 8,19 et 8,16 ppm correspond aux deux protons H₈ et H₅, l'autre entre 7,86 et 7,83 ppm correspond aux protons H₇ et H₆. Les groupements méthyles résonnent sous forme de deux singulets entre 2,23 et 2,16 ppm.

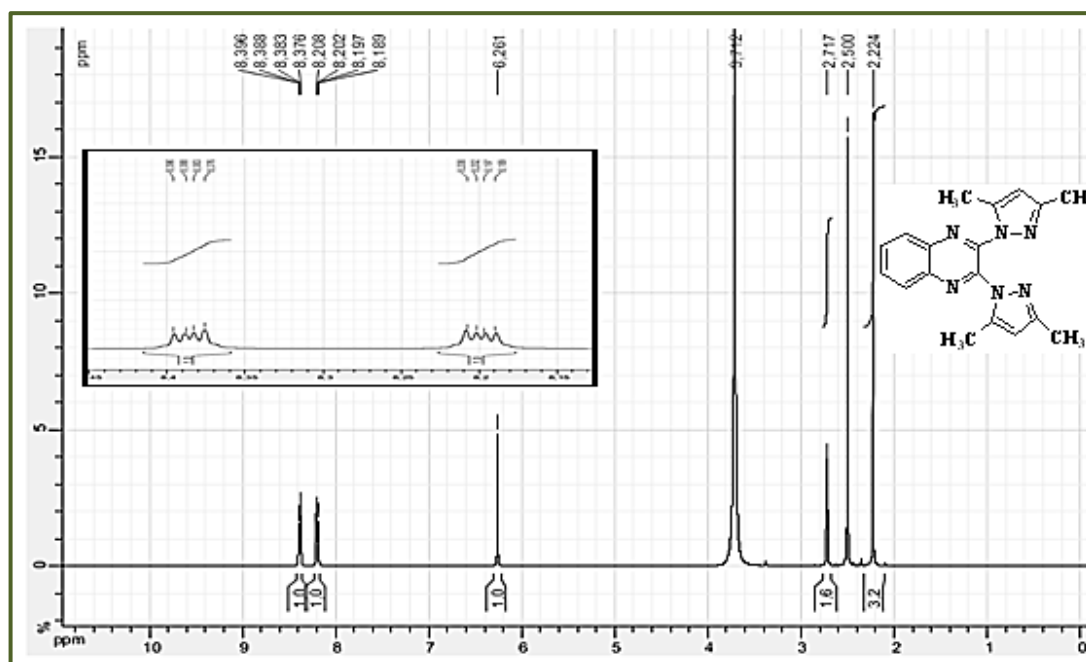


Figure I.13: Spectre RMN- ^1H de la 2,3-bis(3',5'-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)quinoxaline **L¹** dans **DMSO-d₆**.

- Pour le ligand **L²** (**Annexe 1 : Figure A.7**) : Les deux protons H₇ et H₈ apparaissent respectivement sous forme de doublet dédoublé (dd) à 8,56 ppm et à 8,24 ppm. Un singulet à 9,00 ppm correspondant au proton H₅. Les groupements méthyles de ce dérivé résonnent sous forme de singulet entre 2,42 et 2,15 ppm.
- Pour le ligand **L³** (**Annexe 1 : Figure A.8**) : le spectre RMN ¹H présente 3 pics correspondant aux protons aromatiques entre 8,58 et 8,15 ppm. Le proton H₅ résonne sous forme de singulet à 8,25 ppm. Le proton H₇ résonne sous forme d'un doublet à 8,15 ppm. Un doublet de doublet à 8,58 ppm est attribué au proton H₈. Les groupements méthyles résonnent sous forme de deux singulet entre 2,42 et 2,15 ppm. Tandis que le groupement méthyle du noyau benzylique sort sous forme de singulet à 2,53 ppm.

✿ Spectroscopie RMN¹³C

A partir des spectres RMN ¹³C (**Figure I.14** et **Annexe 1 : Figure A.7-8**), nous avons des pics entre 152,0 ppm et 139,5 ppm correspondant aux carbones quaternaires. Les carbones sp² de la quinoxaline apparaissent entre 144,2 ppm et 128,3 ppm. On enregistre la présence d'un pic caractéristique, celui du carbone de noyau pyrazole (CH) entre 108,4 ppm et 106 ppm, suivi par les carbones sp³ des groupements méthyles entre 13,5 ppm et 11,5 ppm.

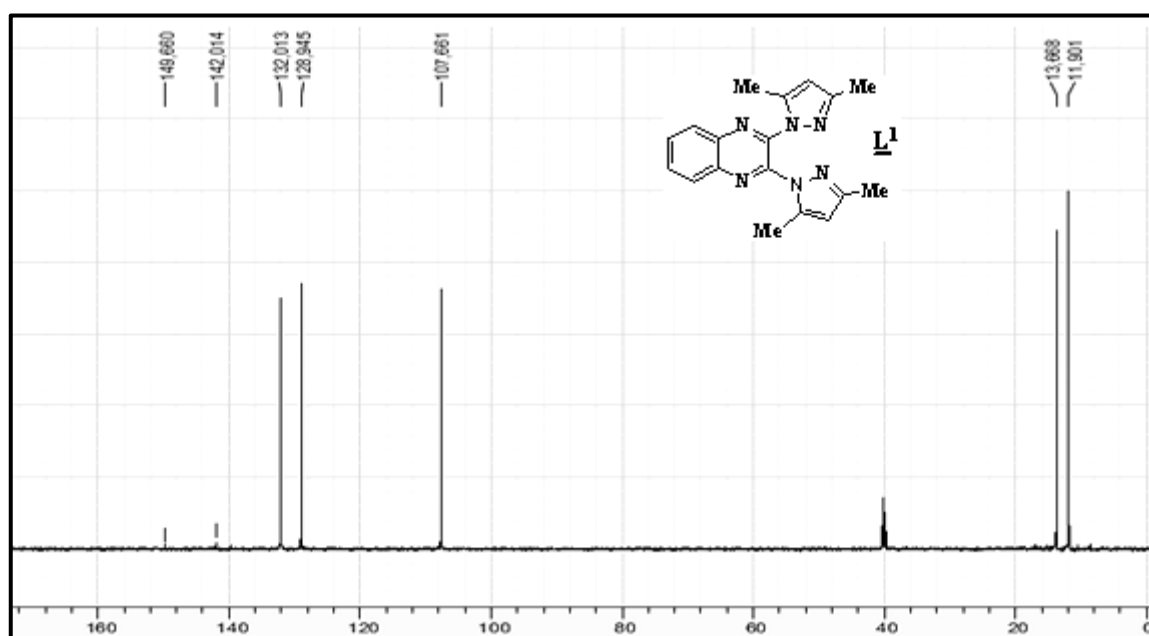


Figure I.14 : Spectre RMN ¹³C du composé **L¹** dans **DMSO-d₆**.

II.3.2.2 Analyse par spectrophotométrie IR-FT

Les bandes caractéristiques observées dans les spectres IR des bis-pyrazoles (**Annexes 2 : figures A.18**) sont :

- entre 736-968 cm^{-1} : vibration de déformation des liaisons C-H aromatiques.
- Entre 1091-1120 cm^{-1} : vibration de valence de la liaison (C-N).
- A 1346 cm^{-1} : vibration d'élongation des liaisons C-H dans CH_3 .
- autour de 1500 cm^{-1} : vibration de déformation des liaisons C-C aromatiques.
- aux nombres d'ondes supérieure à 3000 cm^{-1} : vibrations de valence correspondant aux liaisons C-H aromatiques.
- A 2933 cm^{-1} : vibration d'élongation C-H du groupement méthyle.

On remarque la disparition des vibrations des fonctions hydrazine, précédemment observées aux alentours de 3400 et 3000 cm^{-1} .

II.3.3 Synthèse des ligands mono-pyrazoloquinoxalines (L^4 - L^6)

Les mono-pyrazoloquinoxalines L^4 - L^6 sont préparés à partir des composés hydrazinoquinoxalines **2b**, **2d** et **2e** (**Schéma I.26**). Ces mono-pyrazoles sont obtenus avec des rendements de 66 à 92%. Les structures chimiques sont confirmées par RMN¹H et ¹³C. De plus les spectres IR démontrent la présence d'une nouvelle bande de vibration des alkyles(CH_3 Pyrazo) vers 2900 cm^{-1} .

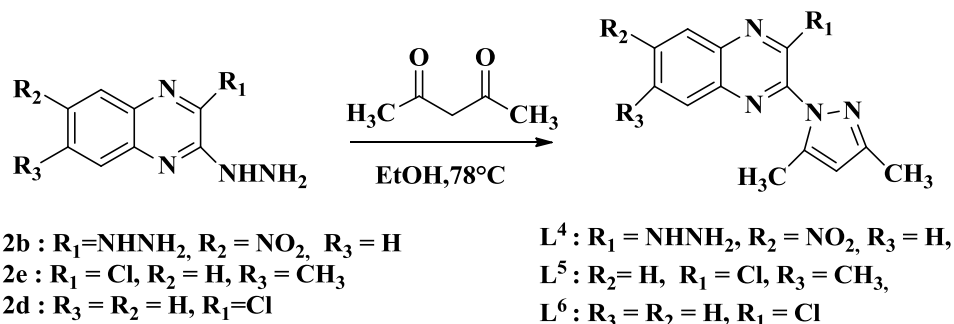


Schéma I.26 : Synthèse des ligands L^4 - L^6

Le tableau **I.12** résume les propriétés physiques des produits préparés ainsi que les rendements obtenus.

Tableau I.12: Propriétés physiques des mono-pyrazoloquinoxalines **L⁴-L⁶**.

Composé	T _f	R _f	Rdt%
L⁴	180	0.55	66
L⁵	190	0.60	92
L⁶	123	0.66	89

II.3.3.1 Spectroscopie RMN¹H et RMN¹³C* **Spectroscopie RMN¹H**

Les données fournies par la RMN du proton sont rassemblées dans le **tableau I.13**:

Tableau I.13: RMN ¹H des dérivés des mono-pyrazoloquinoxalines.

Composé	H ₈	H ₇	H ₆	H ₅	H _{pyrazol}	CH ₃ Pyrazol	CH ₃	NHNH ₂
L⁴	8.02 d 1H	---	8.50 dd 1H	8.91 s 1H	6.18 s 1H	2.43(s,3H); 2.36 (s,3H)	---	4.24 s 3H
L⁵	7.98 d 2H	7.68d dd 1H	---	7.88 sl 1H	6.00 s 1H	2.33(s, 3H); 2.31 (s,3H)	2.60 s 3H	---
L⁶	8.17-8.01 dd 2H	7.88-7.78 dd 2H	---	8.17-8.01 dd 2H	6.10 s 2H	2.35(s, 3H); 2.31 (s, 3H)	---	---

L'analyse des spectres RMN ¹H des mono-pyrazoles **L⁴-L⁶** montre la disparition des protons caractéristiques de la fonction hydrazine et l'apparition des protons entre 6.18 et 5.95 ppm qui confirme la formation du noyau pyrazole (H_{Pyrazole})⁶³. Les analyses des spectres **RMN¹H** des produits obtenus nous ont donné les résultats suivants:

* **Pour le composé L⁴ (Annexe1, Figure A.9)** : Le proton H₈ apparaît sous forme de doublet à 8,02 ppm, suivi d'un doublet de doublet à 8,50 ppm correspondant au proton H₆. Le proton aromatique H₅ résonne sous forme d'un large singulet à 8,91 ppm. Les groupements méthyles apparaissent sous forme de deux singulets entre 2,43 et 2,36 ppm.

* **Pour les dérivés L⁵ (Figure I.15) et L⁶ (Annexe 1, Figure A.10)** : On remarque la disparition du groupement hydrazine et la présence d'un singulet entre 6,10 et 6,00

ppm qui correspond aux protons pyrazoliques, tandis que les groupements méthyles résonnent sous forme de deux singulets entre 2,35 et 2,31 ppm. Les autres protons aromatiques résonnent entre 8,17 et 7,68 ppm, avec la même multiplicité des dérivés chloroquinoxalines.

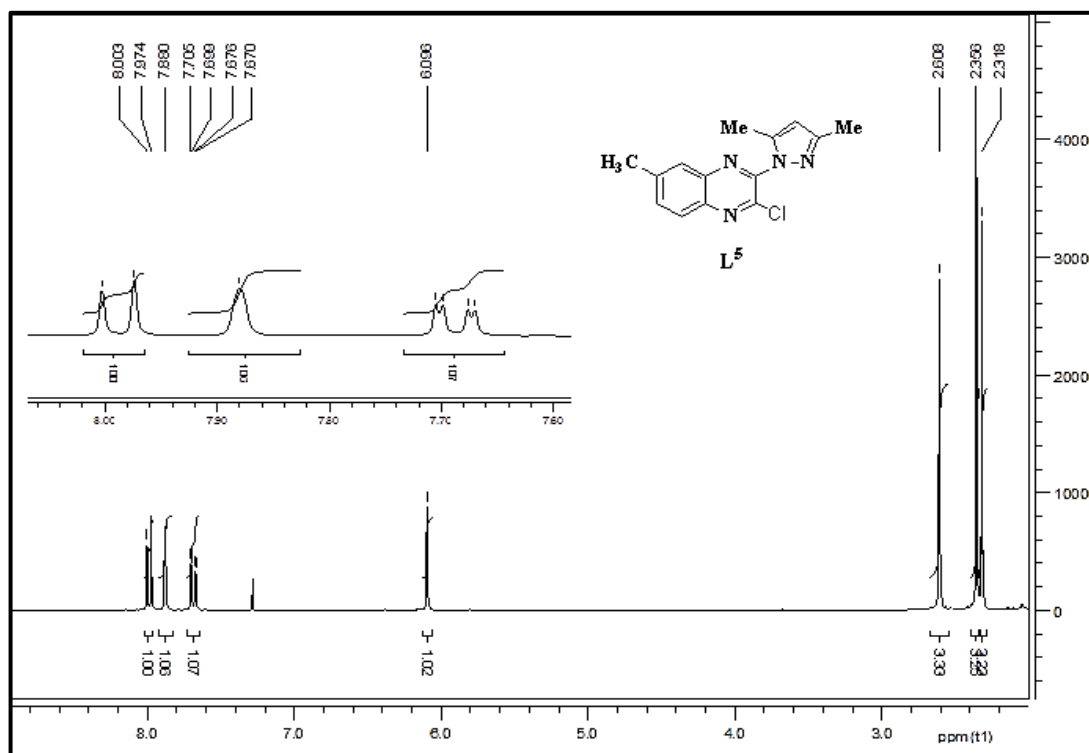


Figure I.15 : Spectre RMN ¹H de la 2-Chloro-6-méthyl-3-(3',5'-diméthyl-1H-pyrazolo-1'-yl) quinoxaline **L⁵**.

✿ Spectroscopie RMN¹³C

La formation des mono-pyrazoles **L⁴-L⁶** a été aussi confirmée par les spectres RMN-¹³C (**Figure I.16**, Annexe 1 : **FigureA.9-10**). On peut distinguer des pics entre 153.0 et 138 ppm correspondant aux carbones quaternaires, les carbones hybridés sp² de la quinoxaline apparaissent entre 145.5 et 127.2 ppm. On enregistre la présence de deux pics caractéristiques : l'un est celui du carbone de noyau pyrazole (CH) entre 107.4 et 106 ppm, l'autre entre 150.9 et 150 ppm correspond au carbone C-Cl, suivi par les carbones hybridés en sp³ des groupements méthyles entre 13.7 et 11.2 ppm.

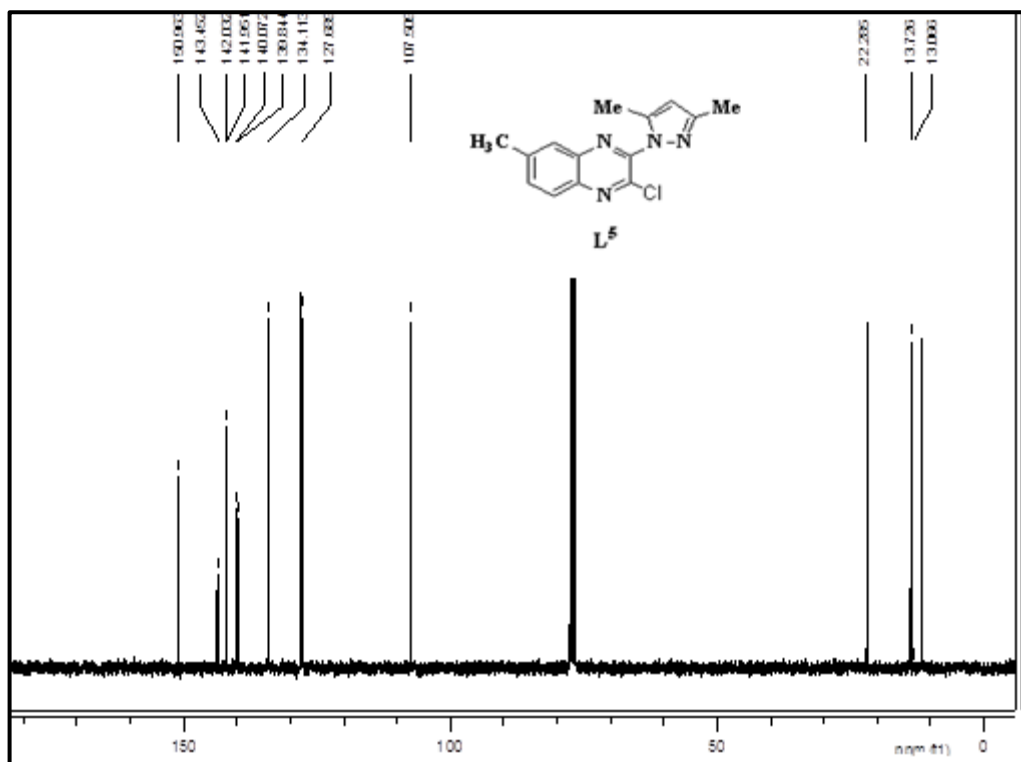


Figure I.16: Spectre RMN ^{13}C mono-pyrazoloquinoxalines **L⁵**.

II.3.3.2 Spectrophotométrie IR-FT

Dans les spectres IR (Annexe 2, Figure A.16-17) des dérivés mono-pyrazoloquinoxalines **L⁴-L⁶**, on remarque la disparition de la bande aux environs de 3100-3300 cm^{-1} attribuable aux groupements (NH) et (NH₂) pour les composés **L⁵** et **L⁶**. Les bandes dans la zone 1628 et 1462 cm^{-1} pourraient être dues aux $\nu(\text{C}=\text{N})$ du noyau quinoxaline.

Les dérivés synthétisés sont caractérisés par l'apparition des bandes suivantes :

- Apparition des pics caractéristiques des groupements CH₃ à 2922 cm^{-1} .
- A 1470 cm^{-1} : δ_{as} de la liaison C-H du groupement CH₃.
- Entre 1124 et 1282 cm^{-1} : des vibrations de valence de la liaison (C-N).

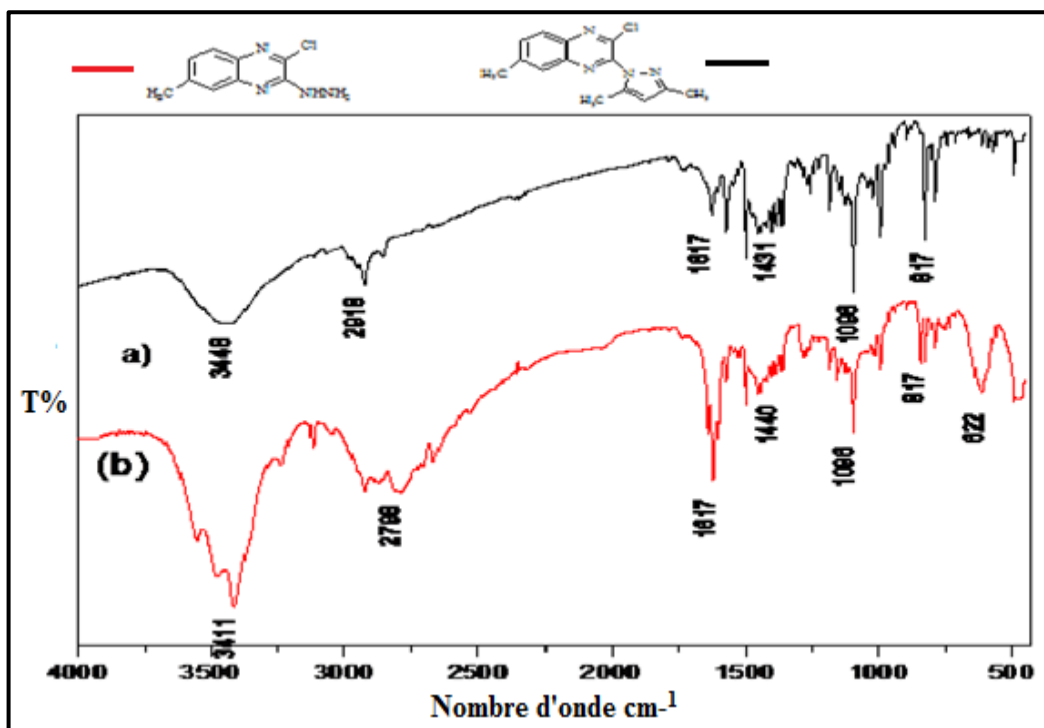


Figure I.17: Spectres IR du composé 2-hydrazinoquinoline et du pyrazoloquinoline L^5 .

II.4 Synthèse de complexes de cuivre (II)

la complexation du ligand (métal-pyrazoloquinoline) est faite par action du sel de métal $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ dans le méthanol à température ambiante sous reflux (Schéma I.27).

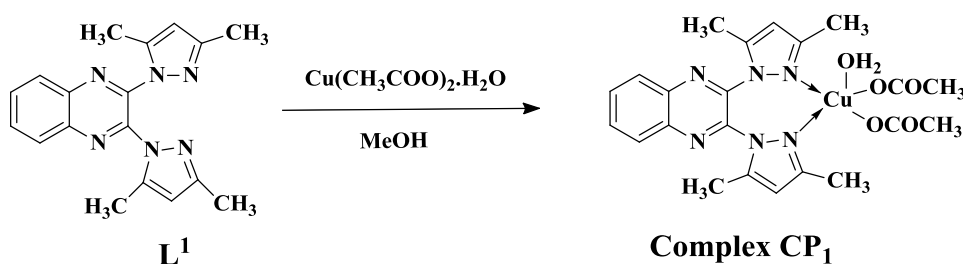


Schéma I.27 : Synthèse du complexe CP_1

La mesure de la conductivité molaire des espèces solides dans des solvants à températures ambiante nous permet de déterminer la nature des complexes ionique ou neutre. Les valeurs des conductivités molaires mesurées pour nos échantillons, ligand et complexe, pour des concentrations de $10^{-3}M$ dans le DMF, varient entre $\Lambda = 24$ et 67 ($\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mole^{-1}$). Ce qui signifie que le bis-pyrazole ainsi que son complexe ne sont pas

conducteurs. La littérature a montré qu'une conductivité est significative pour une structure quelconque en solution liquide si sa valeur serait supérieure à $75 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mole}^{-1}$ ⁶⁸.

Les propriétés analytique et physique du complexe **CP₁** et le ligand **L¹** sont regroupées dans le tableau **I.14**.

Tableau I.14: Les propriétés analytique et physique des ligands **L¹** et le complexe **CP₁**.

Composés	Métal	T _f (°C)	R _{dt} (%)	Conductivité (μS/cm)
L¹	-	179	70	24
CP₁	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	196	44	67

II.4.1 Analyse par spectrophotométrie d'infrarouge (IR)

L'analyse des spectres IR est effectuée par comparaison du spectre du complexe **CP₁** avec celui du ligand **L¹**. En effet, s'il y a complexation, on observe un déplacement de certaines bandes du ligand et apparition de nouvelles bandes de faibles intensités qui sont apparues entre 778 et 400 cm⁻¹, indiquant que la coordination des ligands s'est bien établie avec le cation central. Les spectres d'absorption IR du complexe synthétisé sont donnés dans la **figure I.18** et la **Figure A.19** dans l'**annexe 2**.

- L'absorption enregistrée à 1693cm⁻¹ est attribuée à la vibration d'élongation du groupement (C=O) de l'acétate du sel de métal⁶⁵. Cette liaison est confirmée par la présence des bandes d'élongation d'acétate (-C(=O)-O) entre 1302 et 1242 cm⁻¹.
- La stabilité des absorptions attribuables aux vibrations d'élongation $\nu_{\text{(C=N)quinoxaline}}$ entre 1622 et 1576 cm⁻¹ sur le spectre du complexe par rapport à celui du ligand libre, ce qui explique que cette fonction ne participe pas à la coordination du métal.
- L'absorption attribuée aux vibrations $\nu_{\text{(N-N)}}$ apparaît dans le spectre de ligand vers 968 cm⁻¹. Cette valeur va diminuer vers 883 cm⁻¹ dans le spectre du complexe **CP₁** ce qui montre bien le déplacement bathochrome de cette bande⁶⁵. Cette diminution confirme la participation du noyau pyrazole dans la coordination avec le cuivre.
- Deux nouvelles bandes caractéristiques, l'une à 480 et l'autre à 435 cm⁻¹ peuvent être attribuées aux deux vibrations Cu-N et Cu-O, respectivement.

⁶⁸A. A. Osowole, *E-Journal of Chemistry*, **2008**, 5, 130.

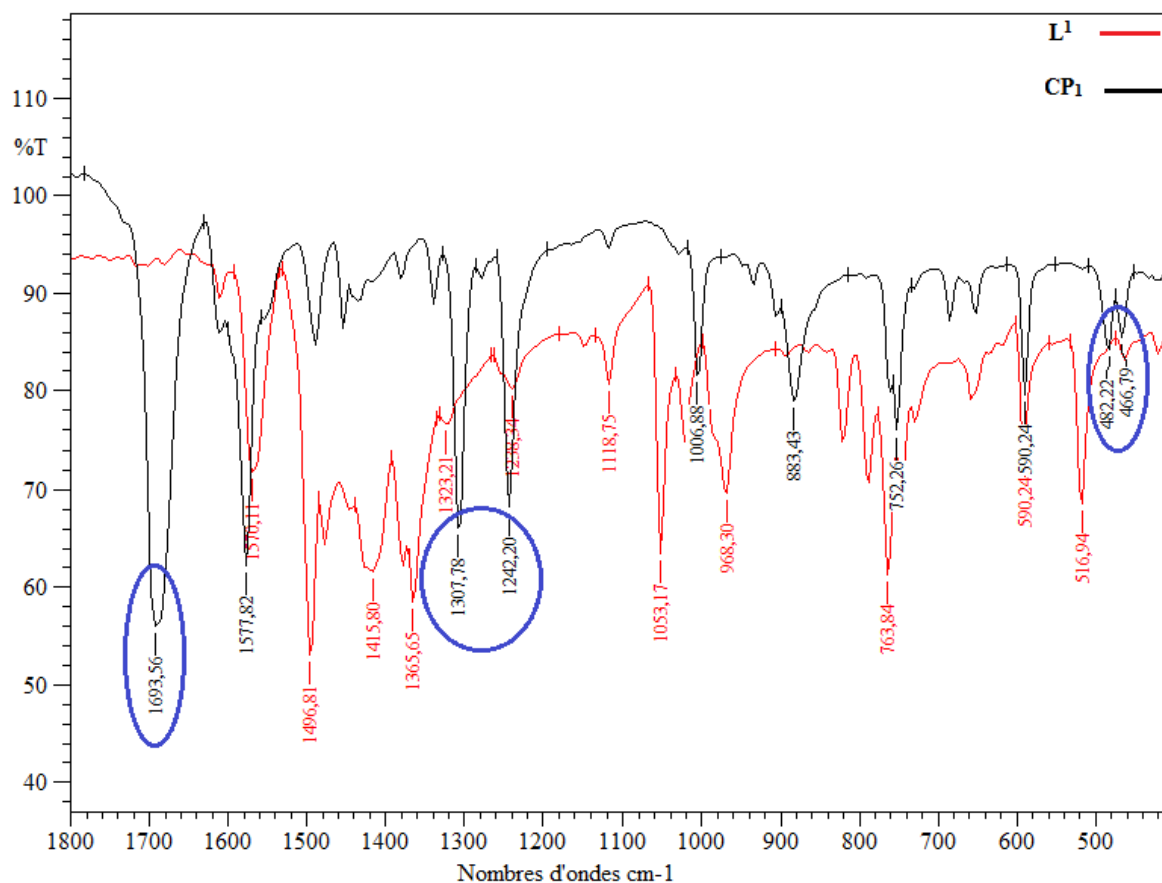


Figure I.18: Spectres IR du ligand 2,3-bis-(3,5-diméthyl-*IH*-pyrazol-1-yl) quinoxaline (**L¹**), et du complexes **CP₁** dans l'intervalle de 1800 à 400cm⁻¹.

II.4.2 Analyse par spectrophotométrie d'ultraviolet-visible

Le spectre UV-vis du complexe est enregistré dans le domaine (200-1100) nm dans le DMF. Ainsi, le spectre obtenu exhibe une bande d'absorption vers 257 nm attribuée à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$, une bande à 433 nm qui est due à la transition $n \rightarrow \pi^*$ du groupe azométhine (C=N) et deux autres bandes l'une à 580 nm et l'autre à 839 nm assignées à la transition d-d de l'espèce de Cu(II), qui caractérise le complexe de Cu comme le montre la figure **I.19**.

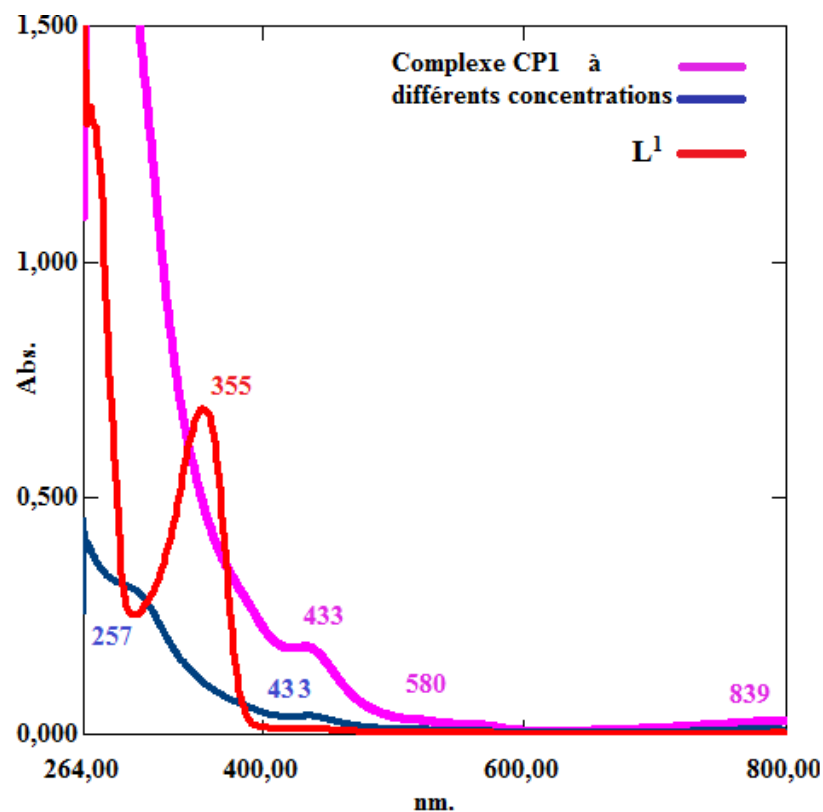


Figure I.19: Spectres ultra-violet du ligand L^1 et son complexe.

II.4.3 Analyse par spectrophotométrie de masse

Le complexe CP_1 a été caractérisé par la spectroscopie de masse MALDI-TOF. Le pic M (m/z) = 517.16, dans la **Figure I.20** correspond à la masse du complexe additionnée à une molécule d'eau [$L^1Cu(CO_2CH_3)_2H_2O$] $^+$.

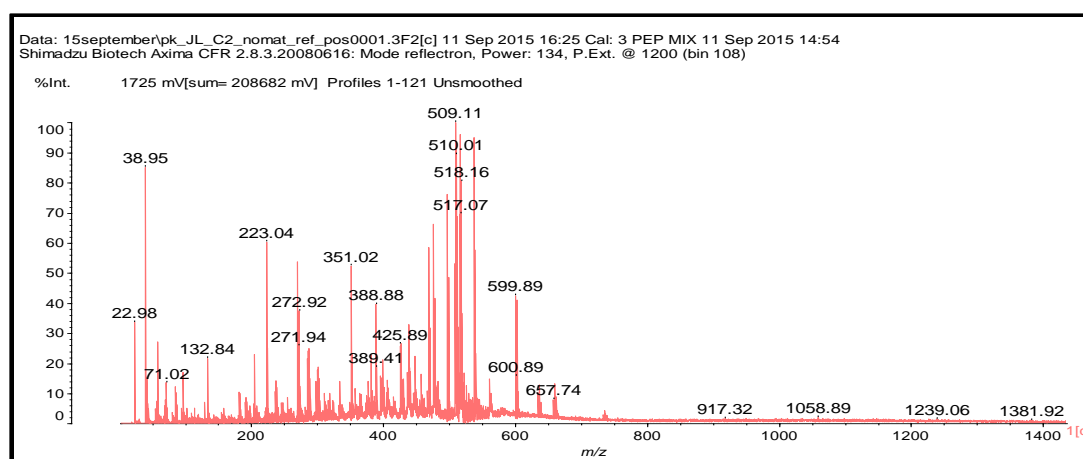


Figure I.20 : Spectre de masse MALDI-TOF du complexe CP_1

III. Partie expérimentale

III.1 Matériels et méthodes d'identification

III.1.1 Chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couches minces est effectuée sur des plaques de CCM en gel de silice. Le solvant est précisé dans le texte.

Les produits ont été révélés sous une lampe UV de type Fisher Bioblock Scientific à deux fréquences 254nm et 365nm.

III.1.2 Point de fusion

Il est mesuré sur un banc de Koffler pour des températures inférieures à 260°C. Les valeurs n'ont pas été corrigées.

III.1.3 Spectrophotométrie ultraviolet visible (UV-Vis)

Les spectres UV-Vis sont enregistrés sur un appareil de type Pye Unicam UV 300 à doubles faisceaux.

III.1.4 Spectrophotométrie infrarouge à transformée de fourrier (IR-TF)

Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un appareil de type Spectrum1000 Perkin Elmer. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} .

III.1.5 Spectrophotométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

L'appareil utilisé est un Brüker Avance DPX à transformée de Fourier (350 MHz pour la RMN ^1H et 100MHz pour la RMN ^{13}C).

Les déplacements chimiques quand les spectres sont donnés en chapitre synthèse, sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz. Les abréviations suivantes ont été utilisées pour décrire la multiplicité des signaux: **s** (singulet), **d** (doublet), **t** (triplet), **q** (quadruplet), **dd** (doublet dédoublé), **m** (multiplet), **ddd** (doublet de doublet dédoublé).

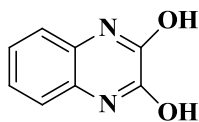
III.1.6 Spectrophotométrie de masse (MALDI-TOF (ES))

L'appareil utilisé est un Shimadzu Biotech Axima CFR

III.2 Méthodes de préparation

III.2.1 Préparation des dérivés hydroxyquinoxalines

III.2.1.1 2,3-Dihydroxyquinoxaline a



a

C₈H₆N₂O₂ (MM = 162,04)

Concernant la 2,3-dihydroxyquinoxaline, elle est commercialisée par Sigma-Aldrich.

Point de fusion >300°C

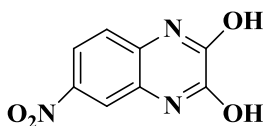
Solubilité dans le DMSO

Spectre UV-Vis λ_{max} (DMSO /nm) : 248, 300, 312, 326, 344.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 3434, 3039, 2881, 1681.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 12(OH, s, 2H) ; 7,20-7,00 (m, H₈, H₇, H₅, H₆, 4H).

III.2.1.2 2,3-Dihydroxy 6-nitroquinoxaline b



b

C₈H₅N₃O₄ (MM = 207,03)

Dans un ballon de 250 mL équipé d'un réfrigérant, 5 g (0,041 moles) de 4-nitro-*o*-phénylène diamine et 5,9 g (0,072 moles) d'acide oxalique sont additionnés à 40 mL d'acide chlorhydrique (4N). Le mélange réactionnel est porté à reflux à 100°C et sous agitation pendant 3heures. Après filtration, un précipité est obtenu. Il est lavé abondamment à l'eau jusqu'à ce que le pH de filtrat devienne neutre. Le séchage se fait à l'air libre. Une poudre rose de masse, m = 6.28 g est récupérée.

Point de fusion > 300°C.

Rendement = 93%.

Rapport frontale (Acétate d'éthyle/n-hexane) (9/1) (V/V) = 0,40.

Solubilité dans le DMSO.

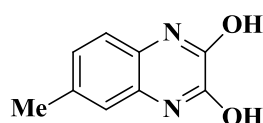
Spectre UV-Vis λ_{max} (DMSO/nm) : 250, 272, 282, 292, 336, 350.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 3458, 1719, 1617, 1542.

Spectre RMN ¹H (DMSO- d₆, δ ppm, J Hz) : 11,15 (s, 1H, OH) ; 11,35 (s, 1H, OH) ; 8,84 (d, J = 2,5, 1H, H₅) ; 8,59 (dd, J = 9,0, J = 2,5, 1H, H₇) ; 7,21 (d, J = 9,0, 1H, H₈).

Spectre RMN ¹³C (DMSO- d₆, δ ppm, J Hz) : 155,0 ; 154,6 ; 142,1 ; 131,6 ; 126,1 ; 118,6 ; 115,5 ; 110,3.

III.2.1.3 2,3-Dihydroxy 6-méthylquinoxaline c



c

C₉H₈N₂O₂ (MM = 176,06)

Selon le même mode opératoire décrit pour la synthèse de la 2,3-dihydroxy-6-nitroquinoxaline, nous avons utilisé les quantités suivantes: 6 g (0,031 moles) de 4-méthyl-1,2-phénylenediamine et 6,78 g (0,072 moles) d'acide oxalique. 6,70 g d'une poudre grise sont récupérés.

Point de fusion > 300°C.

Rendement = 77,5 %.

Rapport frontal (Acétate d'éthyle/n-hexane) (9/1) (v/v) = 0,41.

Solubilité dans le DMSO.

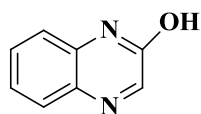
Spectre UV-Vis λ_{max} (DMSO /nm) : 246, 304, 318, 332, 352.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 3504, 3188, 1700, 1403.

Spectre RMN ¹H (350MHz, DMSO- d₆, δ ppm, J Hz) : 12,84 (s, 1H, OH) ; 12,84(s, 1H, OH) ; 7,00 (d, j=8,5, 1H, H₈) ; 6,91 (s, 1H, H₅) ; 6,89 (d, j=8,5, 1H, H₇) ; 2,26 (s, 3H, CH₃).

Spectre RMN ¹³C (DMSO- d₆, δ ppm, J Hz) : 155,3 ; 154,9 ; 132,2 ; 125,4 ; 123,7 ; 123,2 ; 115,1 ; 114,9, 20 (CH₃).

III.2.1.4 2-hydroxyquinoxaline d



d

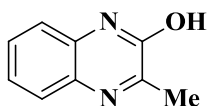
C₈H₆N₂O (MM = 146,05)

Dans ce cas aussi la 2-hydroxyquinoxaline est commercialisée par Sigma-Aldrich.

Point de fusion = 271-272°C.

Solubilité dans le DMSO.

III.2.1.5 2-hydroxy-3-méthylquinoxaline e



e

C₉H₈N₂O (MM = 146,05)

Dans un ballon de 100 mL équipé d'un réfrigérant, on place 1,26 g (10 mmoles) d'acide pyruvique, 1,50 g (10 mmoles) de l'*o*-phénylenediamine et 30 mL d'acide chlorhydrique (4N). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 30 minutes. Puis, on refroidit le mélange jusqu'à environ 5°C. On filtre et on lave le précipité avec de l'eau glacée.

Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau : 9/1. On obtient 2,00 g de cristaux jaunes.

Point de fusion = 246°C.

Rendement = 87 %.

Rapport frontal (Acétate d'éthyle/n-hexane) (7/3) (v/v) = 0,45.

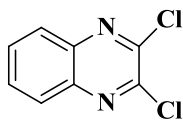
Solubilité dans le CHCl₃.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 2929, 1625.

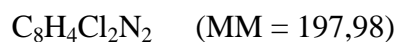
RMN ¹H (DMSO- d₆, δ ppm, *J* Hz) : 12,00 (OH, s, 1H) ; 7,84 (dd, *J*=7,5, *J*=1,5, 1H, H₈) ; 7,52 (ddd, *J*=8,1, *J*=7,5, *J*=1,3, 1H, H₇) ; 7,40-7,34 (m, 2H, H₆, H₅) ; 2,67 (CH₃, s, 3H).

III.2.2 Préparation des dérivés chloroquinoxalines

III.2.2.1 2,3-Dichloroquinoxaline 1a



1a



☀ Méthode 1

Dans un ballon de 100mL équipé d'un réfrigérant, 2g (0,025 moles) de 2,3-dihydroxy-6-quinoxaline a, 5mL de chlorure de thionyl ($SOCl_2$) et 0,7mL de *N,N*-diméthylformamide (DMF) sont versés dans 14 mL de 1,4-dioxane. L'évaporation du solvant se fait sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le précipité récupéré est recristallisé dans un mélange d'acétonitrile /eau.

Pour ce qui est de la recristallisation, on procède par une solubilisation dans l'acétonitrile puis une filtration à chaud. L'eau est ajoutée progressivement avec un ratio équivalent à celui de l'acétonitrile. Un précipité blanc de masse 1,24g est obtenu, filtré et séché à l'air ambiant.

Rendement = 65%.

☀ Méthode 2

Dans un ballon de 100 mL surmonté d'un réfrigérant, 3g (0,086 moles) de 2,3-dihydroxyquinoxaline a sont versés sous agitation magnétique dans 30 mL de chlorobutane. Ensuite, 7mL de chlorure de thionyle ($SOCl_2$) et 1mL de *N,N*-diméthylformamide (DMF) sont ajoutés progressivement goutte à goutte au mélange qui est maintenu à température ambiante. Une fois, l'addition est terminée, la température du milieu est augmentée à reflux à 80 °C. Le temps de la réaction est de 3heures. Après refroidissement, 3,33g de cristaux de couleur blanche sont isolés par filtration et lavés à l'éther éthylique.

Point de fusion = 153-154°C.

Rendement = 98%.

Rapport frontal (n-hexane/Acétate d'éthyle) (7/3) (V/V) = 0,57.

Solubilité dans le chloroforme.

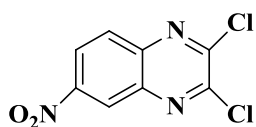
Spectre UV-Vis λ_{max} (Chloroforme/nm) : 248, 260, 326, 340.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 3049, 1618, 1562, 753.

Spectre RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 8,07-7,02 (m, 2H, H₅, H₈) ; 7,85-7,80 (m, 2H, H₆, H₇).

Spectre RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 143,3 ; 140,9 ; 131,6 ; 127,8.

III.2.2.2 2,3-Dichloro 6-nitroquinoxaline **1b**



1b

C₈H₃Cl₂N₃ (MM = 242,96)

Selon le mode opératoire décrit précédemment (méthode 2), les quantités utilisées sont : 3,8 g (0,018moles) de 2,3-dihydroxy 6-nitroquinoxaline **b**, 40 mL du chlorobutane, 7,5mL de SOCl₂ et 0,85mL de *N,N*-diméthylformamide (DMF). 4,14g de fibres roses sont récupérés.

Point de fusion = 152°C.

Rendement = 93%.

Rapport frontal (n-hexane/Acétate d'éthyle) (7/3) (V/V) = 0,62.

Solubilité dans le chloroforme.

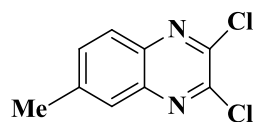
Spectre UV-Vis λ_{max} (Chloroforme/nm) : 246, 260, 336, 344, 346.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 3015, 1542, 1337, 994, 986.

Spectre RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 7,87 (d, *J* = 9,0, 1H, H₈) ; 7,76 (s, 1H, H₅) ; 7,70 (dd, *J* = 9,0, *J* = 2,0, 1H, H₇).

Spectre RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 148,3 ; 148,2 ; 147,4 ; 142,4 ; 139,0 ; 129,3 ; 124,8 ; 123,7.

III.2.2.3 2,3-Dichloro 6-méthylquinoxaline 1c



1c

$C_9H_6Cl_2N_2$ (MM = 211,99)

La préparation se fait selon le mode opératoire décrit en méthode 2 pour l'obtention du composé 1a. Le mélange réactionnel se compose de 3,15g (0,018 moles) de la 2,3-dihydroxy 6-méthylquinoxaline c, 31,5mL de chlorobutane et 7,35 mL de $SOCl_2$. Après retour à la température ambiante, des cristaux gris sont isolés par filtration. Ils sont lavés à l'éther.

Point de fusion = 112°C.

Rendement = 96%.

Rapport frontal (n-hexane/Acétate d'éthyle) (7/3) (V/V) = 0,47.

Solubilité dans le chloroforme.

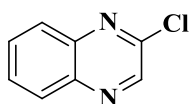
Spectre UV-Vis λ_{max} (Chloroforme/nm) : 252, 260, 332, 344, 346.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 2927, 1625, 826.

Spectre RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 7,92 (d, J = 8,5, 1H, H₈) ; 7,80 (s, 1H, H₅) ; 7,63 (dd, J = 8,5, J = 1,5, 1H, H₇) ; 2,60 (s, 3H, CH₃).

Spectre RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 145,5 ; 144,6 ; 142,4 ; 141,0 ; 139,3 ; 133,7 ; 127,9 ; 127,4 ; 22,1.

III.2.2.4 2-Chloroquinoxaline 1d



1d

$C_8H_6N_2Cl$ (MM = 164,01)

Dans un ballon de 50 mL, on place 0,5g (3,1 mmoles) du composé 2-hydroxyquinoxaline (d) et 5 mL de 1-chlorobutane. On ajoute goutte à goutte un mélange de 0,73mL (6,2 mmoles) de $SOCl_2$ et 0,13mL du DMF. Le mélange réactionnel est

maintenu à reflux pendant 15min. Le solide obtenu est filtré et rincé avec du CH₂Cl₂. Le filtrat récupéré après lavage et celui de la solution de départ sont regroupés dans un même ballon. Il est évaporé sous vide. On obtient un précipité gris de masse m = 0,14g.

Point de fusion = 48°C.

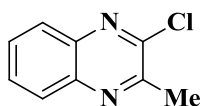
Rendement = 25%.

Rapport frontal (n-hexane/Acétate d'éthyle) (7/3) (V/V) = 0,42.

Solubilité dans le chloroforme.

Spectre RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 8,10 (s, 1H, H₃) ; 7,75 (dd, 1H, H₈) ; 7,55 (ddd, 1H, H₇) ; 7,30 (m, 2H, H₅, H₆).

III.2.2.5 2-Chloro-3-méthylquinoxaline **1e**



1e

C₉H₇ClN₂ (MM = 178,03)

Selon le même protocole expérimental décrit pour la synthèse de la 2-Chloroquinoxaline **1d**. Nous avons utilisé les quantités suivantes : 0,5g (2,8 mmol), 10 mL de 1-chlorobutane, 0,73mL (6,2 mmol) de SOCl₂ et 0,13mL du DMF. 0,21 g de fibres rose pâle sont récupérés.

Point de fusion = 77-78°C.

Rendement = 35%

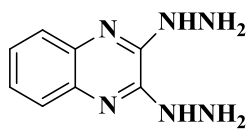
Rapport frontal (n-hexane/Acétate d'éthyle) (7/3) (V/V) = 0,52.

Solubilité dans le chloroforme.

Spectre RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 8,07-7,97 (m, 2H, H₅, H₈) ; 7,80-7,73 (m, 2H, H₆, H₇) ; 2,86 (s, 3H, CH₃).

III.2.3 Préparation des dérivés hydrazinoquinoxalines

III.2.3.1 Synthèse de la 2,3-dihydrazinoquinoxaline **2a**



2a

C₈H₁₀N₆ (MM=190)

Dans un ballon de 250 mL équipé d'un réfrigérant, 2,3g (0,001 moles) de 2,3-dichloroquinoxaline **1a** sont additionnées à 50 mL de méthanol. Ensuite, sous agitation magnétique et à température ambiante, 2,24 mL (0,04 moles) d'hydrazine hydratée sont ajoutés goutte à goutte au mélange réactionnel. La température est montée à reflux à 78°C pendant 6 heures. La précipitation d'un solide se fait au cours de la réaction. Après repos et retour à la température ambiante, on filtre et on lave le précipité avec le méthanol. On obtient une poudre d'une couleur jaune.

Point de fusion= 240-242°C (lit. ⁶⁹ T_f:240 °C).

Rendement = 92%.

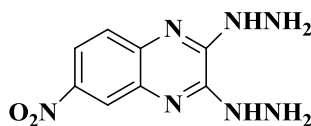
Rapport frontal (Acétate d'éthyle /n-hexane) (7/3) (V/V) = 0,33.

Solubilité dans le DMSO.

Spectre UV-Vis λ_{max} (DMSO/nm) :

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 4230, 3110, 2931, 1544, 997, 746.

III.2.3.2 Synthèse de la 2,3-dihydrazino-6-nitroquinoxaline **2b**



2b

C₈H₉N₇O₂ (MM = 235,08)

Nous avons suivi le même mode opératoire décrit précédemment. Pour ce faire, on utilise 14 g (0,06 moles) de 2,3-dichloro-6-nitroquinoxaline **1b**, 16,52g (0,3 moles)

⁶⁹ Desmond J. Brown, Edward C. Taylor, Jonathan A. Ellman, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Quinoxalines: Supplement II", John Wiley & Sons, **2004**.

d'hydrazine hydratée et 300 mL de méthanol. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation pendant 6 heures. Après repos et retour à la température ambiante, on filtre et on lave le précipité avec le méthanol. On obtient une poudre de couleur rouge.

Point de fusion= 250°C

Rendement = 95%.

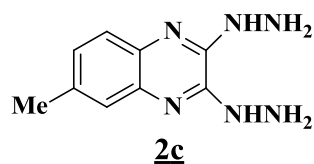
Rapport frontal (Acétate d'éthyle /n-hexane) (7/3) (V/V) = 0,30.

Solubilité dans le DMSO.

Spectre UV-Vis λ_{\max} (DMSO/nm) : 300, 375.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 4330, 3112, 1544, 1330, 987.

III.2.4 Synthèse de la 2,3-dihydrazino-6-méthylquinoxaline 2c



C₉H₁₂N₆ (MM = 204,11)

Selon les mêmes conditions opératoires décrites précédemment pour la synthèse de la 2,3-dihydrazinoquinoxaline 2a, on utilise dans ce cas : 15 g (0,06 moles) de 2,3-dichloro 6-méthylquinoxaline 1c, 16mL (0,3 moles) d'hydrazine hydratée et 300 mL de méthanol. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation pendant 6 heures. Après repos et retour à la température ambiante, on filtre et on lave le précipité avec le méthanol. On obtient une poudre orange.

Point de fusion= 280°C.

Rendement = 95%.

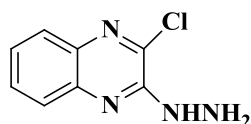
Rapport frontal (Acétate d'éthyle /n-hexane) (7/3) (V/V) = 0,30.

Solubilité dans le DMSO.

Spectre UV-Vis λ_{\max} (DMSO/nm) : 350, 361

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 4308, 3010, 2988, 1620, 998.

III.2.4.1 2-Chloro 3-hydrazinoquinoxaline 2d



2d

C₈H₇ClN₄ (MM = 194,04)

Dans un ballon de 100 mL équipé d'un réfrigérant, sont introduits 1 g (0,015 moles) de 2,3-dichloroquinoxaline 1a et 15 mL d'éthanol absolu. Ensuite, sous agitation à température ambiante, 0,335 g (0,02 moles) d'hydrazine hydratée sont additionnés goutte à goutte au mélange réactionnel. Ce dernier est maintenu à température ambiante pendant 30 minutes. Un précipité se forme au cours de la réaction. On le filtre et on le lave avec de l'éthanol. 0,65g de cristaux jaunes sont isolés.

Point de fusion = 182-183°C (lit. ⁷¹T_f = 181°C).

Rendement = 66%.

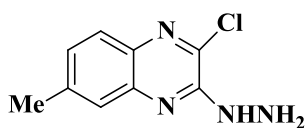
Rapport frontal (n-hexane/Acétate d'éthyle) (7/3) (V/V) = 0,55.

Solubilité dans le DMSO.

Spectre UV-Vis λ_{max} (DMSO/nm) : 248, 258, 312, 326, 340.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 3400, 3195, 2927, 1626, 782.

III.2.4.2 2-Chloro-3-hydrazino- 6-méthylquinoxaline 2e



2e

C₉H₉ClN₄ (MM = 208,06)

Dans un ballon de 100 mL surmonté d'un réfrigérant, 1g (0,015 moles) de 2,3-dichloro 6-méthylquinoxaline 1b, 0,335 g (0,02 moles) d'hydrazine hydratée sont additionnées à 15 mL d'éthanol absolu. Le traitement de la réaction se fait de la même manière que pour la synthèse de 2-chloro-3-hydrazinoquinoxaline 2d. Un solide jaune est récupéré.

Point de fusion = 200°C (lit.⁷⁰ T_f = 200 °C).

Rendement = 55%.

Rapport frontal (n-hexane/Acétate d'éthyle) (7/3) (V/V) = 0,51.

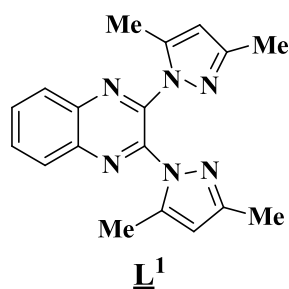
Solubilité dans le DMSO.

Spectre UV-Vis λ_{max} (DMSO/nm) : 260, 354, 384, 410.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 3408, 2918, 1617, 1431, 817.

III.2.5 Préparation des dérivés bis-pyrazoloquinoxalines

III.2.5.1 2,3-bis (3',5'-diméthyl-1H-pyrazolo-1-yl)quinoxaline L¹



C₁₈H₁₈N₆ (MM = 318,16)

Dans un ballon de 250 mL, on introduit sous agitation à température ambiante 6,88g (0,03 moles) de 2,3-hydrazinoquinoxaline 2a et 150 mL de méthanol. 15 mL (0,26 moles) d'acétylacétone sont ajoutés goutte à goutte au mélange réactionnel qui est maintenu ensuite à reflux à 64-65°C et sous agitation magnétique. Après repos et refroidissement, le contenu du ballon est filtré. Le précipité formé est lavé à l'éthanol puis séché à l'air libre. On obtient une poudre rouge foncée.

Point de fusion = 205°C.

Rendement = 70%.

Rapport frontal (Acétate d'éthyle / n-hexane) (2/1) (V/V) = 0,69.

Solubilité dans le DMSO.

Spectre UV-Vis λ_{max} (DMSO/nm) : 355, 269.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 3120, 2926, 1573, 1609, 1495.

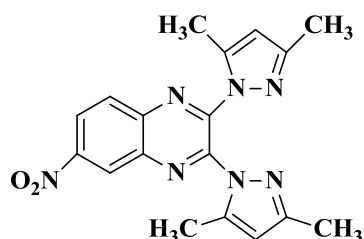
RMN ¹H (CDCl₃, δppm, J Hz) : 8,19-8,16 (H₈, H₅,m, 2H) ; 7,86-7,83 (H₇, H₆,m, 2H) ; 5,95 (H_{pyrazole}, s, 2H) ; 2,23(pyrazoleCH₃, s, 6H) ; 2,19 (pyrazoleCH₃, s, 6H).

⁷⁰ M.S. Noorulla, N. Sreenivasulu, A. Khan, A. Sayeed, *Int. J. Res. Pharm. Chem.*, **2011**, *1*, 491-497.

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : 150,7-140,2 (C) ; 130,9-128,9(CH) ; 107,5 (CH_{Pyrazole}) ; 13,5 (CH₃) ; 11,5 (CH₃).

HR-MS (MALDI-TOF) : m/z(%) C₁₈H₁₈N₆ :calculée (318,16) ; trouvée (317,16).

III.2.5.2 2,3-bis (3',5'-diméthyl-1H-pyrazolo-1-yl)-6-nitroquinoxaline L²



L²

C₁₈H₁₇N₆O₂ (MM =364,14)

Selon les mêmes conditions du mode opératoire décrit auparavant, on traite 8,04 g de 2,3-hydrazino 6-nitroquinoxaline 2b, 12,86 mL d'acétylacétone et 200 mL de méthanol. On obtient 10,28 g de poudre jaune foncée.

Point de fusion= 179°C.

Rendement = 83%.

Rapport frontal (n-hexane / Acétate d'éthyle) (7/3) (V/V) = 0,53.

Solubilité dans le chloroforme.

Spectre UV-Vis λ_{max} (DMSO/nm) : 377, 291.

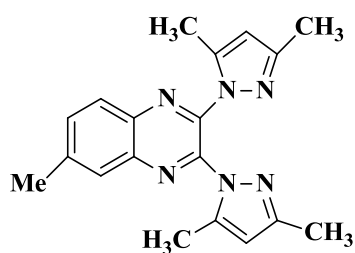
Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 3176, 2892, 2978, 1599, 1393.

RMN ¹H (CDCl₃, δppm, J Hz) : 9,00 (s, 1H, H₅) ; 8,56 (dd, 1H, H₇) ; 8,24 (dd, 1H, H₈) ; 6,01(s, 2H,H_{pyrazole}) ; 2,42 (s, 6H, pyrazole CH₃) ; 2,15 (s, 6H, pyrazole CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm) : 151,4-138,5 (C) ; 148,2-124,2(CH) ; 108,4-108,1(CH_{Pyrazole}) ; 13,5 (CH₃) ; 12,0 (CH₃).

HR-MS (MALDI-TOF): m/z(%) C₁₈H₁₇N₆O₂ : calculée (364,14) ; trouvée (364,24).

III.2.5.3 2,3-bis (3',5'-diméthyl-1H-pyrazolo-1-yl)-6-méthylquinoxaline L³



L³

C₁₉H₂₀N₆ (MM =333,17)

Selon les mêmes conditions des deux modes opératoires décrits précédemment, on utilise : 8 g de 2,3-hydrazino 6-méthylquinoxaline 2c, 12,86 mL d'acétylacétone et 200 mL de méthanol. On obtient une poudre marron de masse m = 10 g.

Point de fusion = 190°C.

Rendement = 85%.

Rapport frontal (n-hexane / Acétate d'éthyle) (7/3) (V/V) = 0,52.

Solubilité dans le chloroforme.

Spectre UV-Vis λ_{\max} (DMSO/nm) : 377, 291.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 2940, 2850, 1595.

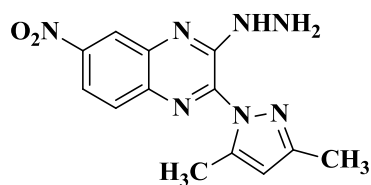
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 8,58 (dd, H8, 1H) ; 8,25 (s, H5,1H) ; 8,15 (dd, H7,1H) ; 6,09 (s, H-pz, 2H) ; 2,53 (Aromatique-CH₃) ; 2,42 (s, pz- CH₃, 6H) ; 2,15 (s, pz-CH₃, 6H).

RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm) : 149,9-138,0 (C); 130,2-124,3(CH); 108,0-107,8 (CH-pz); 20,6 (Aromatique-CH₃); 13,2 (CH₃); 11,6 (CH₃).

MALDI-TOF (ES) : m/z(%) C₁₉H₂₀N₆: calculée (333,18) ; trouvée (333,24).

III.2.6 Préparation des dérivés mono-pyrazoloquinoxalines

III.2.6.1 2-(3',5'-diméthyl-1H-pyrazolo-1-yl)-3-hydrazinyl-6-nitroquinoxaline L⁴



L⁴

C₁₃H₁₃N₇O₂ (MM = 299,11)

Dans un ballon de 250 mL, on introduit sous agitation et à température ambiante, 2,7g (1mole) de 2,3-dihydrazino-6-nitroquinoxaline **2b** et 100mL de méthanol. 1,1mL (1,1mmoles) d'acétylacétone sont ajoutés goutte à goutte au mélange réactionnel qui est ensuite maintenu à reflux à 64-65°C et sous agitation magnétique pendant 18 heures. Après repos et retour à la température ambiante, le contenu du ballon est filtré. Le précipité formé est lavé à l'éthanol puis séché à l'air libre. On obtient une poudre jaune claire.

Point de fusion = 190°C.

Rendement = 78%.

Rapport frontal (Acétate d'éthyle/n-hexane) (9/1) (V/V) = 0,65.

Solubilité dans le DMSO.

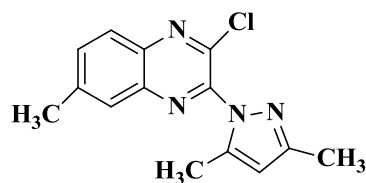
Spectre UV-Vis λ_{max} (DMSO/nm) : 330, 268.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 3448, 3281, 1629, 1552, 1487.

Spectre RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 8,91 (d, H8, 1H) ; 8,50 (dd, H6, 1H) ; 8,02 (d, H5, 1H) ; 6,18(s, H-pz, 1H) ; 4,24 (hydrazine-NHNH₂) ; 2,43(s, pz-CH₃, 3H).

Spectre RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 149,9-138,0 (C) ; 130,2-124,3 (CH) ; 107,8 (CH-pz) ; 13,2 (CH₃) ; 11,6 (CH₃).

III.2.6.2 2-Chloro-6-méthyl-3-(3',5'-diméthyl-1H-pyrazolo-1'-yl) quinoxaline L⁵



L⁵

C₁₄H₁₃ClN₄ (MM = 272,08)

Selon le mode opératoire décrit précédemment, sont additionnés : 0,5g (0,002 moles) de 2-chloro-3-hydrazino-6-méthylquinoxaline 2e, 0,3mL d'acétylacétone et 12mL d'éthanol absolu. Un précipité sous forme de fibres rouges est isolé.

Point de fusion = 180°C.

Rendement = 92%.

Rapport frontal (n-hexane/Acétate d'éthyle) (9/1) (V/V) = 0,60.

Solubilité dans le DMSO.

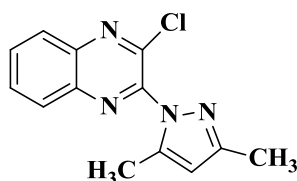
Spectre UV-Vis λ_{\max} (DMSO/nm) : 360, 252.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 3039, 2915, 1635, 770.

Spectre RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 7,88 (d, H₅, 1H) ; 8,25 (s, H₈, 1H) ; 8,15 (dd, H, 1H) ; 6,10 (s, H-pz, 2H) ; 2,60 (Aromatique-CH₃) ; 2,35 (s, pz-CH₃, 3H) ; 2,31 (s, pz-CH₃, 3H).

Spectre RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 150,9-139,8 (C) ; 142,0-127,7 (CH) ; 107,5 (CH-pz) ; 21,9 (Aromatique-CH₃) ; 13,7 (CH₃) ; 11,7 (CH₃).

III.2.6.3 2-Chloro 3-(3',5'-diméthyl-1H-pyrazolo-1'-yl)quinoxaline L⁶



L⁶

C₁₃H₁₁ClN₄ (MM = 258,07)

Dans un ballon de 50mL, on introduit sous agitation magnétique 0,4 g (0,03moles) de 2-chloro-3-hydrazinoquinoxaline 2d et 6mL d'éthanol absolu. 0,34 mL (0,06moles) d'acétylacétone sont ajoutés goutte à goutte au mélange réactionnel qui est maintenu sous

agitation magnétique à reflux à 78°C. Après repos et refroidissement, le contenu du ballon est filtré. Les cristaux formés sont lavés à l'éthanol puis séché à l'air libre. On obtient des cristaux jaunes.

Point de fusion =123°C.

Rendement = 89%.

Rapport frontal (n-hexane/Acétate d'éthyle) (9/1) (V/V) = 0,66.

Solubilité dans le DMSO.

Spectre UV-Vis λ_{max} (DMSO/nm) : 354, 262.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 2766, 1617, 1440, 817.

Spectre RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 8,17-8,01 (m, 2H, H₈, H₅) ; 7,87-7,78 (m, 2H, H₆, H₇) ; 8,15 (dd, 1H, H₇) ; 6,08(s,1H, H-pz) ; 2,34 (Aromatique-CH₃) ; 2,34(s, pz-CH₃, 3H) ; 2,32 (s, pz-CH₃, 3H).

Spectre RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 149,9-138,0 (C) ; 130,2-124,3 (CH) ; 108,0-107,8 (CH₂pz) ; 20,6 (Aromatique-CH₃) ; 13,2 (CH₃) ; 11,6 (CH₃).

III.2.7 Synthèse du complexe CP₁ de cuivre(II) en utilisant le ligand L¹

Dans un ballon de 50 ml équipé d'un réfrigérant, 3,5g (1 mmoles) de 2-(3,5-diméthyl-1H-pyrazolo-1'-yl)-quinoxaline **L¹** et 0,672 g (1 mmoles) d'acétate de cuivre sont additionnés à 30 ml de méthanol. Le mélange réactionnel est porté à reflux et sous agitation pendant 3 à 4 heures. Après filtration et lavage avec le méthanol, 1,99g de cristaux bleu-vert sont obtenus.

Point de fusion : 192-195°C.

Rendement = 44%.

Solubilité dans le DMSO, DMF.

Insoluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétone.

Spectre UV-Vis λ_{max} (DMSO /nm) : 839, 580, 433, 257.

Spectre IR –TF ν (KBr/cm⁻¹) : 3440, 2978 , 2850,1693, 1307, 1242, 883.

IV. Conclusion

Les réactifs halogénés représentent une véritable "plaque tournante" en chimie organique. Ce sont des intermédiaires importants et nécessaires pour l'accès à un grand nombre de molécules. Ils permettent suite à des réactions de substitution nucléophile de greffer différents groupements fonctionnels. Dans notre cas, nous avons développé une nouvelle méthode de chloration en se basant sur la réaction de Vilsmeier Haack afin d'améliorer le rendement en composés chlorés et de réduire le temps de la réaction. Les substrats utilisés sont des 2,3-dihydroxyquinoxalines diversement substituées.

Le chlorure de thionyle en présence du N,N-diméthylformamide forment un électrophile puissant qui est lui-même l'agent de chloration. En plus de l'étude des effets de la quantité de SOCl_2 et de DMF, différents solvants ont été utilisés. Parmi ces derniers, seuls le chlorobutane et le bromobutane ont été retenus. Ils conduisent à des temps de réaction inférieurs à 4 heures et à des rendements allant jusqu'à 95%.

Nous notons aussi que le temps de la chloration de la 2,3-dihydroxyquinoxaline dans le 1-chlorobutane est de 1 heure alors que dans le 1-bromobutane et dans le dioxane il est de 3 heures.

En revanche, concernant l'étude menée dans le 1-bromobutane sur la 2,3-dihydroxy-6-nitroquinoxaline, il semble que la nature du groupement fonctionnel attracteur, le NO_2 , sur le noyau aromatique augmente le temps de la réaction et réduit son rendement.

La préparation des hydrazinoquinoxalines à partir des 2,3-dichloroquinoxalines en présence de l'hydrazine dans l'éthanol se révèle facile à réaliser. Les rendements varient de 85 à 95% dans le cas où le **2a**, le **2b** et le **2c** sont utilisés alors qu'ils baissent entre 70 et 66% pour le **2d** et **2e**.

Tous les hydrazinoquinoxalines obtenus ont été soumis à des réactions de cycloaddition avec le 1,3-dicétone dans l'éthanol à 78°C. Des bis-pyrazoloquinoxalines et des mono-pyrazoloquinoxalines sont obtenus avec des rendements respectifs supérieurs à 70% et 66%.

Tous les composés synthétisés ont été identifiés sans aucune ambiguïté par RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , et IR-TF.

Quant à la conversion du dérivé du bis-pyrazoloquinoxaline, le 2,3-bis(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazolo-1-yl)quinoxaline **L¹**, en un complexe de cuivre, elle est faite en présence de l'acétate de Cu (II) dans le MeOH. Les cristaux isolés (avec un rendement de 44%) sont identifiés par l'IR-TF et l'UV-Vis et par la spectroscopie de masse MALDI-TOF.

CHAPITRE II

ÉVALUATION DES PROPRIÉTÉS ANTIBACTÉRIENNES ET ANTIOXYDANTES DES PYRAZOLOQUINOXALINES ET ÉTUDE DE LEUR PROPRIÉTÉS ELECTROCHIMIQUES COMME INHIBITEURS DE CORROSION.

I. Activité antibactérienne

I.1 Partie expérimentale

I.1.1 Matériels

La **figure II.1** présente les quatre pyrazoloquinoxalines (**L¹-L⁴**) soumis aux tests antibactériens.

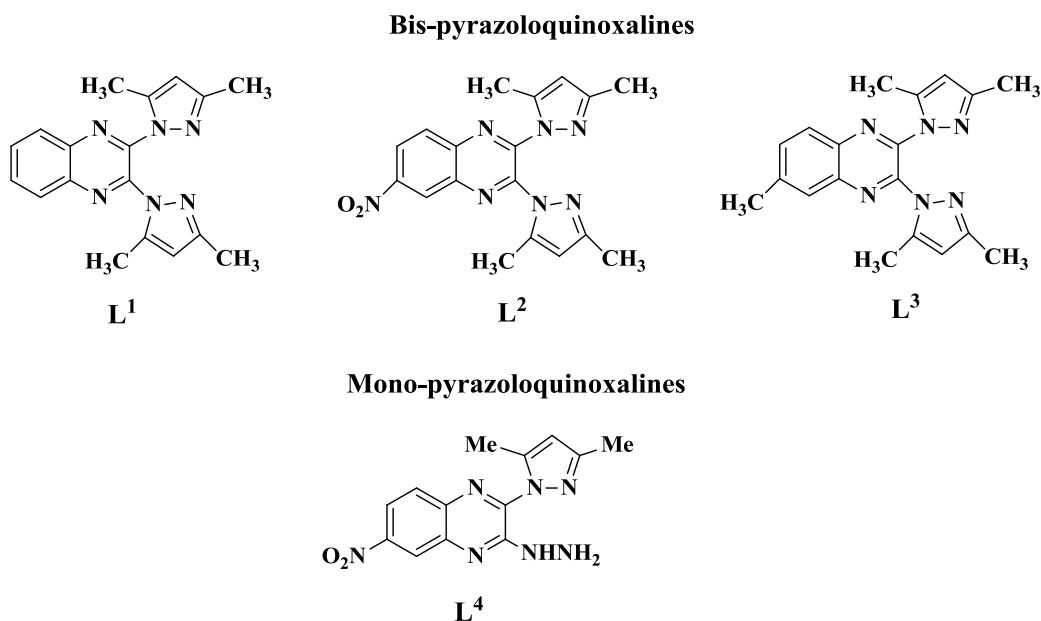


Figure II.1: Structures moléculaires des composés testés.

Les essais ont été faits sur les souches bactériennes du *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 et *Escherichia coli* ATCC 25922, qui nous ont été fournies par le laboratoire de microbiologie du département de pharmacie de l'université Ferhat Abbas-1.

Nous avons utilisé la méthode de diffusion sur les disques sur milieu gélosé solide. Les milieux de culture sont alors la gélose nutritive pour l'isolement et l'entretien des souches bactériennes, et la gélose Mueller Hinton pour l'étude de la sensibilité des bactéries aux testés. La gentamicine (15 µg / disque) a été utilisée comme composé de référence.

1.1.2 Méthodes

1.1.2.1 Conservation des souches bactériennes

Elles sont conservées à 5°C dans des tubes stériles contenant 10 mL de milieu de culture incliné (gélose nutritive).

1.1.2.2 Préparation des précultures

Les souches bactériennes sont cultivées dans des boîtes de Pétri contenant de la gélose nutritive. On racle à l'aide d'une anse de platine les colonies bien isolées. Après 18h d'incubation à 37°C, les suspensions bactériennes d'une densité optique de 1 McFarland ont été préparées dans 10 mL d'eau distillée stérile⁷¹.

1.1.2.3 Dilution des composés à tester

Les composés **L¹-L⁴** sont dissous au départ dans le DMSO à 10mg/mL. Nous avons ensuite procédé à des dilutions de cette solution à 1/10, 1/100, 1/250, 1/500 et 1/1000 dans l'eau distillée stérile. Nous avons cependant les concentrations respectives de nos composés de 62,5 µg/mL, 125 µg/mL, 250 µg/mL, 500 µg/mL et 1000 µg/mL⁷².

1.1.2.4 Test préliminaires

Les témoins de croissance, en l'absence de produits mais en présence de solvant, le DMSO, sont réalisés suivants les mêmes conditions. Le solvant s'avère inactif sur la croissance bactérienne⁷³.

1.1.2.5 Ensemencement et dépôt des disques

L'ensemencement est réalisé par écouvillonnage sur boîtes de Petri. Un écouvillon est trempé dans la suspension puis essoré en pressant fermement sur la paroi interne du tube. L'écouvillon est frotté sur la totalité de la surface gélosée de haut en bas en stries serrées. L'opération est répétée 2 fois en inclinant la boîte de 60° à chaque fois.

L'écouvillon est rechargé à chaque fois qu'on ensemence les boîtes de Petri avec la même souche bactérienne. Les disques imprégnés de solutions sont déposés délicatement à

⁷¹ Clinical and Laboratory Standards Institute, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI Document M100-S24; CLSI: Wayne, PA, USA, 2014.

⁷² Seham Y. Hassan, *Molecules*, 2013, 18, 2683-271

⁷³ Clinical and Laboratory Standards Institute, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing, Approved 11th ed.; CLSI Document M02-A11; CLSI:Wayne, PA, USA, 2012.

la surface gélosée inoculée à l'aide d'une pince stérile. Il est à noter que l'inoculation des disques se fait à des doses de 15µL.

I.2 Résultats et discussion

I.2.1 Criblage préliminaire

Pour cette étude, nous avons sélectionné les composés cités ci-dessous. Nous avons rassemblé dans le **tableau II.1** les résultats indiquant l'activité ou la non activité de non composés.

Les composés **L²** et **L⁴** sont actifs sur la souche *S. aureus* contrairement aux composés **L¹** et **L³** qui ne manifestent aucune activité sur cette bactérie.

Dans le cas où le test est réalisé sur *E. coli*, tous les composés testés n'ont aucun effet sur le pouvoir inhibiteur.

Chez le *P. aeruginosa* en revanche, l'activité semble être présente ; et cela quel que soit la nature de notre composé.

Tableau II.1 : Criblage préliminaire des tests antibactériens des dérivés **L¹-L⁴**.

Bactérie	Composés testés					
	Témoin	L ¹	L ²	L ³	L ⁴	Gentamicine
<i>S. aureus</i>	-	-	+	-	+	+
<i>E. Coli</i>	-	-	-	-	-	+
<i>P. aeruginosa</i>	-	+	+	+	+	+

+ : Composé actif

- : composé inactif.

I.2.2 Inhibition de croissance du *S. aureus*

Les résultats ont montré une faible inhibition par les composés **L²** et **L⁴** (**tableau II.2**) avec une zone de 10mm de diamètre pour le composé **L⁴** et de 12 mm de diamètre pour le composé **L²**, à une concentration égale à 1000µg/mL. Par contre, nous avons observé une absence d'inhibition pour les autres composés (**L¹** et **L³**).

Tableau II. 2 : Diamètres d'inhibition *S. aureus* avec L¹-L⁴.

Composé/ C (µg/mL)	Diamètre d'inhibition (mm)				
	62,5	125	250	500	1000
L ¹	-	-	-	-	-
L ²	-	-	8	9	12
L ³	-	-	-	-	-
L ⁴	-	-	7	8	10
Gentamicine	25mm				

1.2.3 Inhibition de croissance d'E. coli après incubation avec L¹-L⁴

Les résultats obtenus ont montré une absence de zone d'inhibition chez la bactérie utilisée et ce quel que soit la concentration du composé étudié. Ce qui signifie que ces dérivés pyrazoliques sont inactifs à l'égard de *E. coli*.

1.2.4 Inhibition de croissance de P. aeruginosa après incubation avec L¹-L⁴

Les résultats de l'activité antibactérienne des pyrazoloquinoxalines ont montré une inhibition de *P. aeruginosa* avec une zone de 14mm de diamètre pour les dérivés L² et L³, une zone de 12 mm de diamètre pour L¹. Cette activité semble dépendre de la concentration des composés étudiés.

Par contre, dans le cas du composé L⁴, aux concentrations inférieures à 250 µg/mL, aucune activité n'est détectée mais aux concentrations allant au-delà de 250 µg/mL, l'inhibition croît là aussi avec la concentration pour atteindre à 1000 µg/mL un pouvoir inhibiteur de 11mm de diamètre (**tableau II.3**).

Tableau II.3 : Diamètres d'inhibition de *P. aeruginosa* avec L¹-L⁴.

Composé / C (µg/mL)	Diamètre d'inhibition (mm)				
	62,5	125	250	500	1000
L ¹	7	8	9	10	12
L ²	7	8	10	13	14
L ³	7	8	10	12	14
L ⁴	-	-	7	9	11
Gentamicine	20mm				

II. Activité antioxydante (par la méthode du DPPH)

La méthode la plus courante pour l'évaluation du piégeage des radicaux libres issus des composés organiques est l'utilisation du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH)⁷⁴. Cette méthode est basée sur l'addition du radical DPPH à une solution éthanolique (ou méthanolique) contenant un composé antioxydant qui peut céder un atome d'hydrogène entraînant une diminution de la coloration violette qui indique l'apparition de la forme réduite du DPPH⁷⁵.

Dans le test au DPPH, l'antioxydant réduit le radical DPPH en un composé coloré en jaune, le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazine (**Figure II.2**).

⁷⁴ R. Elboutachfaiti, E. Petit, M. Pillon, B. Courtois, J. Courtois, C. Delattre, *Food Chemistry*, **2011**, 127, 976–983.

⁷⁵ E. J Prenner, R. N. A.H. Lewis, N. R. McElhaney, *Biochim. Biophys. Acta.* **1999**, 1462, 201-221.

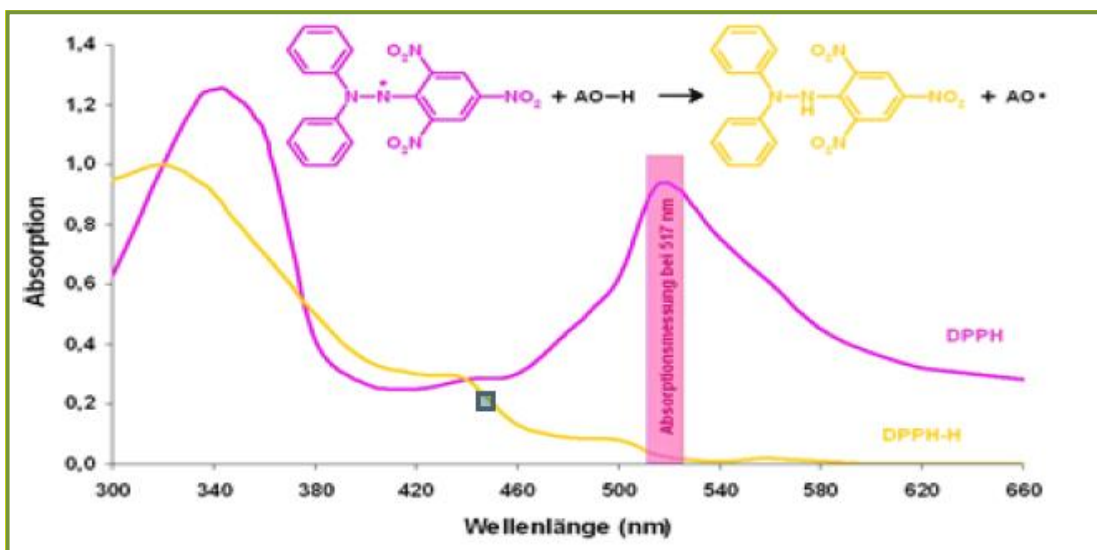


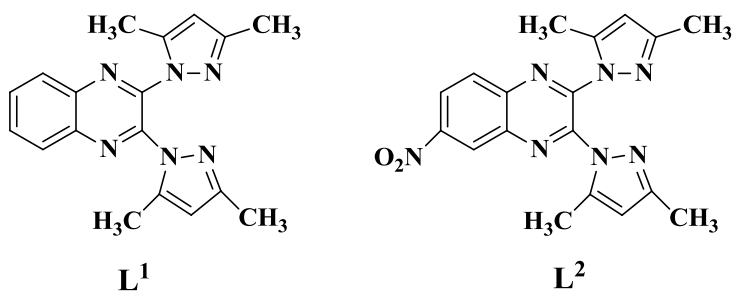
Figure II.2 : Spectres UV-Vis du radical 1,1-diphényl-2-Picrylhydrazyl et de sa forme réduite.

II.1 Partie expérimentale :

II.1.1 Matériels

Les composés testés témoins sont listés dans la **figure II.3**.

Bis-pyrazoloquinoxalines



Mono-pyrazoloquinoxalines

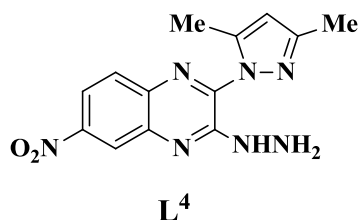


Figure II.3: Structures moléculaires des composés testés.

L'évaluation du piégeage des radicaux libres a été réalisée par l'utilisation du radical libre le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH).

L'appareil utilisé est un spectrophotomètre UV-visible de type Pye Unicam UV 300 à doubles faisceaux.

II.1.2 Méthode

Un volume de 2 mL de la solution méthanolique de DPPH (à 4%) est mélangé à 0,5 mL de produit solubilisé dans le méthanol. Après 30 min d'incubation à l'obscurité et à température ambiante, l'absorbance est lue à $\lambda=517$ nm. Le pourcentage de l'activité anti-radicalaire est calculé selon l'équation suivante :

L'effet inhibiteur du radical DPPH[•] est calculé en se servant de l'équation suivante :

$$IC\% = \left[1 - \left(\frac{\text{absorbance d'échantillon}}{\text{absorbance de controle}} \right) \right] \times 100\%$$

Avec :

IC₅₀ ou concentration inhibitrice de 50 % est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50 % du radical DPPH[•]. La IC₅₀ est déterminée graphiquement par les régressions linéaires des graphes tracés. Les pourcentages d'inhibition dépendent des différentes concentrations des échantillons.

II.2 Résultats et discussion

Afin de déterminer le pouvoir anti-radicalaire des trois ligands **L¹**, **L²** et **L⁴** et le composé de référence, la vitamine C, nous avons tracé les courbes de la variation du pourcentage d'inhibition (IC%) en fonction de la concentration massique (mg/mL) (**Figures II.4**). À partir de ces courbes, nous avons pu calculer les valeurs des IC₅₀ de chaque composé (**Tableau II.4**). On remarque que le pourcentage d'inhibition du radical libre augmente avec l'augmentation de la concentration des produits **L²** et **L⁴**.

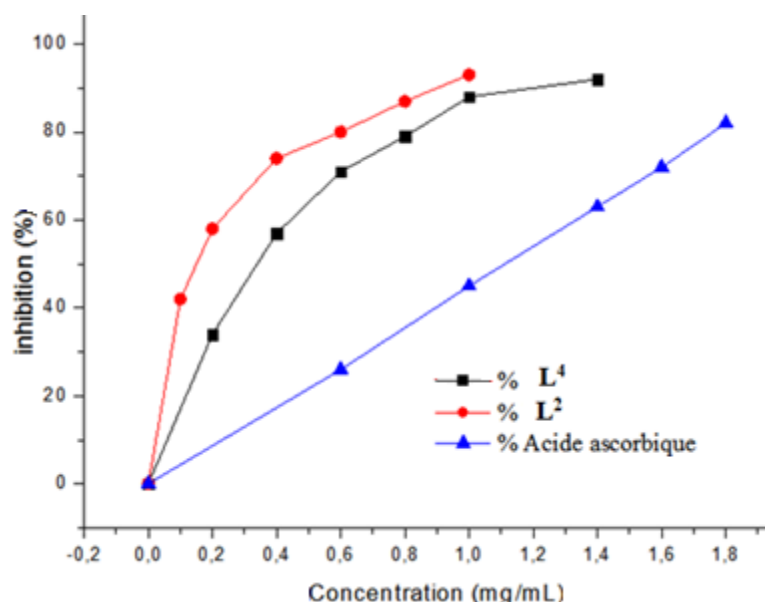


Figure II.4: Variation du pouvoir réducteur en fonction de la concentration des composés testés.

Ces résultat (**tableau II.8**) montre que ces deux dérivés sont dotés d'un bon pouvoir antioxydant parce que plus la IC_{50} est faible, plus l'activité anti-oxydante du composé est importante. Une comparaison établie avec la IC_{50} de la vitamine C qui est 4 fois plus grande que celle de nos produits permet de confirmer l'activité antiradicalaires des deux ligands L^2 et L^4 .

Dans le cas de L^1 , nous n'avons pas remarqué de changement de couleur (même à la concentration maximale de 10 mg/mL). Donc, nous déduisons que le L^1 est dépourvu d'activité anti-oxydante.

Tableau II.4 : Le résultat du calcul du pouvoir antioxydant.

$IC_{50 L^2}$ (mg/mL)	0,28
$IC_{50 L^4}$ (mg/mL)	0,38
IC_{50} acide ascorbique (mg/mL)	1,12

III. Propriétés électrochimiques des inhibiteurs de corrosion dans le milieu acide

L'étude de l'inhibition de la corrosion de l'acier en milieu acide par des inhibiteurs organiques est l'un des sujets les plus importants de la recherche actuelle dans différents domaines⁷⁶.

Les inhibiteurs de corrosion sont généralement des molécules minérales ou organiques qui, ajoutées dans une solution en petite quantité, permettent de réduire sensiblement la corrosivité du milieu en interférant directement sur la réaction de corrosion⁷⁷.

On distingue trois types de corrosion : chimique, électrochimique et biochimique (bactérienne).

Les molécules inhibitrices contiennent des atomes tels que l'azote, le soufre ou l'oxygène qui sont susceptibles d'échanger des électrons avec le métal à protéger. Ces composés agissent par un mécanisme d'adsorption selon le modèle de Langmuir. Ces inhibiteurs permettent d'obtenir de bons rendements en termes d'inhibition de la corrosion de l'acier en milieu acide⁷⁸.

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'adsorption des inhibiteurs. Citons la charge électronique du métal à l'interface métal-milieu, la structure moléculaire et les groupements fonctionnels de l'inhibiteur, les interactions avec le solvant, avec d'autres inhibiteurs, les réactions d'oxydo-réduction que subit l'inhibiteur⁷⁸.

La double action de ces inhibiteurs est probablement due à la présence de groupement donneur d'électrons dans leurs structures moléculaires. La présence de pair d'électrons libres sur les atomes d'azote et des électrons π des noyaux aromatiques peut conduire à une conjugaison qui facilite l'adsorption de l'inhibiteur.

II.3 Partie expérimentale :

II.3.1. Matériels

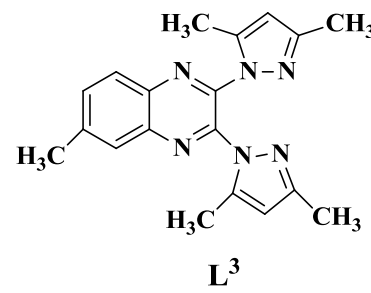
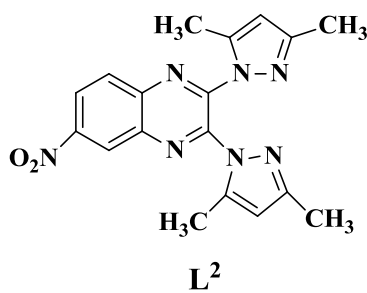
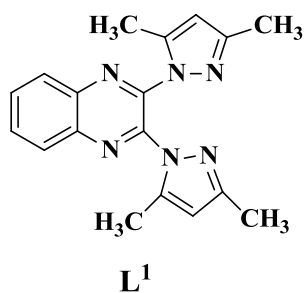
La **figure II.5** présente les quatre composés organiques testés comme inhibiteurs contre la corrosion de l'acier au carbone X48 dans un milieu acide.

⁷⁶ D. Landolt ; « corrosion et chimie de surfaces des métaux », 1^{ère} Ed, Presses polytechniques et universitaires romandes, Paris, **1977**.

⁷⁷ D. Nadir, R. Rabah ; « introduction à la corrosion et inhibiteurs de corrosion ». Office des publications universitaire, Ben Aknoun, Alger, **2002**.

⁷⁸ F. Bentiss, M. Lebrini, M. Lagrenee, *Corros. Sci.*, **2005**, 47, 2915-2931.

Bis-pyrazoloquinoxalines



Mono-pyrazoloquinoxalines

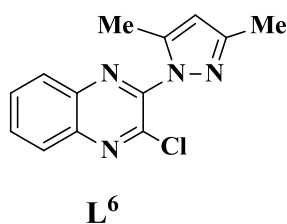


Figure II.5 : Structures moléculaires des composés testés comme inhibiteurs de corrosion.

II.3.2. Méthodes

Les courbes de polarisation et la spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE) ont été effectuées à température ambiante sans agitation dans une cellule cylindrique thermostatée équipée d'un système à trois électrodes. La contre-électrode (CE) est constituée d'un barreau de graphite. L'électrode de référence est une électrode au calomel saturé (ECS) et l'électrode de travail (ET) est un cylindre en acier au carbone X48 avec une superficie de 1 cm². La composition du matériau étudié est illustrée dans le **tableau II.5**.

À la fin de chaque manipulation, il faut bien décaper la section de l'électrode de travail à l'aide de papier abrasif de différentes granulométries décroissantes (de 800, 1200 et 2000) puis on la rince plusieurs fois à l'eau bi-distillé et à l'acétone. Et en enfin, on la sèche avec du papier Josef.

Tableau II.5 : Composition (% en poids) de l'acier au carbone X48 utilisé.

Elément	P	Si	Mn	S	C
%	0,035	0,40	0,5-0,80	≤0,035	0,52-0,50

II.4 Résultats et discussion

II.4.1 Exploitation des courbes de polarisation

La **figure II.6** montre les courbes de polarisation de l'acier dans HCl (1M), en présence et en absence du ligand L^2 à différentes concentrations, tracées après une demi-heure de maintien en circuit ouvert. Il est clair que l'addition d'inhibiteurs empêche l'attaque de l'acide sur l'électrode d'acier. Les courbes ont montré que l'augmentation de la concentration des inhibiteurs a donné lieu à une baisse des densités de courant anodiques et cathodiques, indiquant que l'inhibiteur agit comme inhibiteur de type mixte.

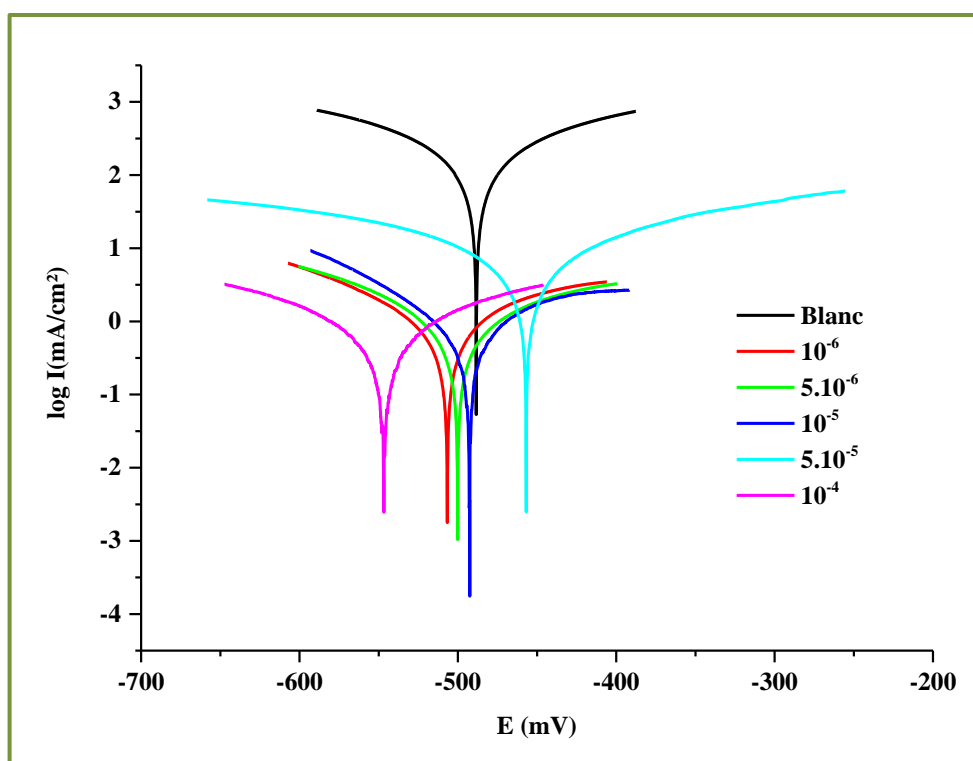


Figure II.6 : Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M enregistré à différentes concentrations de L^2 .

L'efficacité inhibitrice $E\%$ obtenue à partir des courbes de polarisation potentiodynamique a été calculée selon l'équation suivante:

$$E\% = \frac{i^{\circ}\text{corr} - i_{\text{corr}}}{i_{\text{corr}}}$$

avec : i_{corr}° et i_{corr} représentent respectivement les densités de courant de corrosion obtenus par extrapolation des droites de Tafel, en milieu acide chlorhydrique 1 M en absence et en présence de différentes concentrations de l'inhibiteur.

Les différents paramètres de corrosion du composé L^2 obtenus à partir de cette méthode, tels que le potentiel de corrosion E_{corr} (mV/ECS), les pentes de Tafel anodique β_a et cathodique β_c (mV/dec), la densité de courant de corrosion i_{corr} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$) et l'efficacité inhibitrice $E\%$ sont donnés dans le **tableau II.6**.

Tableau II.6 : Paramètres de polarisation de l'acier au carbone X48 dans le milieu HCl 1M contenant différentes concentration de L^2 .

Inhibiteur	Concentration (mol/L)	Tafel		E_{corr} (mV)	i_{corr} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Inhibition (%)
		β_a	β_{ca}			
Blanc	0	178,6	-113,8	-483,4	1158,9	-
L^2	10^{-6}	98,6	-81,4	-492,8	637,7	45
	$5 \cdot 10^{-6}$	95,4	-78,1	-500,2	564,5	51
	10^{-5}	120,3	-72,8	-514,3	430,1	61
	$5 \cdot 10^{-5}$	172,4	-185,3	-457,0	7.3512	86
	10^{-4}	86,7	-90	-546,3	0,4220	99

L'examen du tableau permet de conclure que les valeurs des densités de courant de corrosion i_{corr} de l'acier au carbone X48 en milieu HCl 1M avec l'ajout d'inhibiteur sont inférieures à celles trouvées sans inhibiteur, on note que l'addition du ligand ou bien du composé L^2 au milieu corrosif étudié conduit à une baisse de densité de courant de corrosion.

L'efficacité inhibitrice augmente avec la concentration en présence du composé L^2 à une concentration de 10^{-4}M . Ceci montre une protection presque totale du métal contre l'attaque du milieu HCl 1M ($E = 99\%$).

Les valeurs des pentes de Tafel cathodique varient légèrement par rapport au témoin (HCl 1M), ceci indique que ces composés agissent seulement par simple blocage des sites

actifs de la surface de l'acier sans modification du mécanisme de réduction de l'hydrogène. Dans le domaine anodique, l'action du composé L^2 se traduit aussi par une légère diminution des courants partiels anodiques.

Les valeurs de E_{corr} se déplacent vers les valeurs anodiques puis cathodique. Ce résultat indique que le ligand L^2 a un effet cathodique et anodique. Ce qui peut nous laisser penser que le composé L^2 peut être classé comme inhibiteur mixte.

II.4.2 Exploitation des courbes d'impédance

Pour confirmer les résultats des courbes de polarisation, nous avons étudié l'action inhibitrice du composé L^2 sur la corrosion de l'acier après 30 min d'immersion en milieu HCl 1M pour différentes concentrations par spectroscopie d'impédance électrochimique. Les diagrammes de la spectroscopie d'impédance électrochimique sont obtenus au potentiel de circuit ouvert, en absence et en présence de différentes concentrations du composé L^2 . Ils sont présentés dans la **figure II.7**.

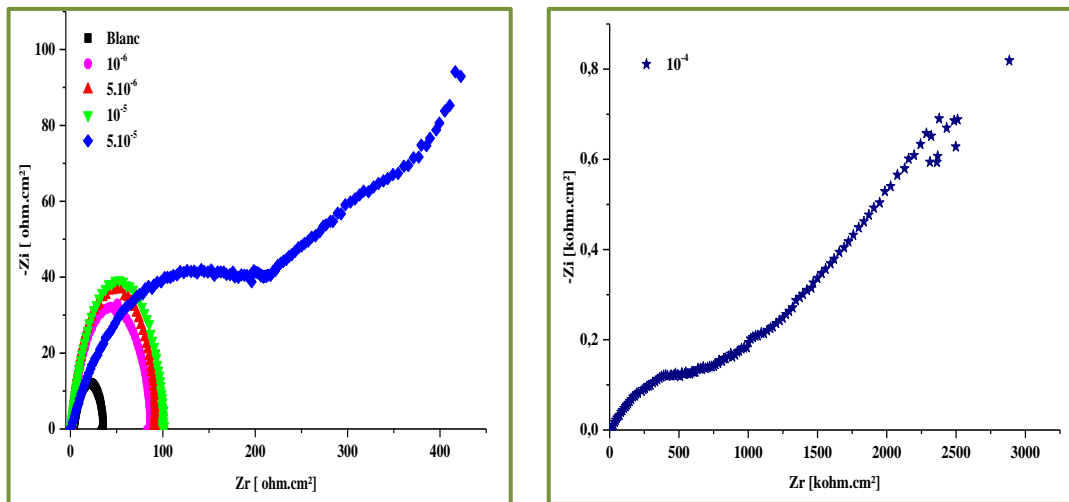


Figure II.7: Courbes des impédances de l'acier dans HCl 1M enregistrées à différentes concentration du ligand L^2 .

L'efficacité inhibitrice de corrosion de l'acier est calculée à partir de R_t selon la relation :

$$E(\%) = \frac{R_t^{-1} - R_{t(inh)}^{-1}}{R_t^{-1}}$$

avec : R_t et $R_{t(inh)}$ sont respectivement les valeurs des résistances de transfert de charge de l'acier en l'absence ou en présence de l'inhibiteur.

Les valeurs des paramètres électrochimiques et de l'efficacité inhibitrice (E%) pour différentes concentrations du ligand L^2 pour la corrosion de l'acier en milieu HCl obtenus sont rassemblés dans le **tableau II.7**.

Tableau II.7 : Paramètres d'impédance de l'acier au carbone XC48 dans le milieu HCl contenant différentes concentrations de l'inhibiteur L^2 .

Inhibiteur	Concentration C_{inh} (mol/L)	R_t (Ohm.cm ²)	C_{dl} (μ F/cm ²)	η_p (%)	Θ
Blanc	0	29,84	1,70	-	
L^2	10^{-6}	85,02	368,5	64	0,45
	$5 \cdot 10^{-6}$	92,16	341,8	67	0,51
	10^{-5}	98,93	282,3	69	0,61
	$5 \cdot 10^{-5}$	201,66	$1,598 \cdot 10^{-3}$	87	0,86
	10^{-4}	931,3	$4,768 \cdot 10^{-2}$	97	0,99

Suite à ces résultats, nous pouvons faire les remarques suivantes :

- Les tailles des boucles capacitatives augmentent avec des concentrations croissantes en inhibiteur (L). Ceci peut être expliqué par l'augmentation de R_t .
- L'efficacité inhibitrice (E%), de cet inhibiteur évolue de la même façon que R_t et atteint la valeur de 97%.
- Avec l'addition de L^2 , la capacité de la double couche (C_{dl}) diminue et passe de **1,70 μ F/cm²**, pour la référence, à **47,68nF/cm²** pour 10^{-4} M de L^2 . Cette diminution est associée à l'adsorption des molécules organiques sur la surface de l'acier⁷⁹. En effet, plus l'inhibiteur s'adsorbe, plus l'épaisseur du dépôt organique augmente et plus la capacité de la double couche diminue selon l'expression de la capacité de la double couche présentée dans le modèle d'Helmutz :

$$C_{dl} = \frac{\epsilon_0 \epsilon}{e} S$$

⁷⁹M.Stern, A. L. Geary, *J. Electrochem. Soc.*, **1957**, 104, 56-63. DOI: [10.1149/1.2428496](https://doi.org/10.1149/1.2428496)

Où : e est l'épaisseur du dépôt, S est la surface de l'électrode, ϵ_0 est la permittivité et ϵ est la constante diélectrique.

Le composé L^2 doit son efficacité à la présence du groupement nitro du noyau benzénique qui apporte, en plus de la densité électronique, un poids supplémentaire qui contribue à stabiliser l'adsorption de la molécule. Par contre, pour les autres composés organiques testés, L^3 et L^6 , on note une absence de l'efficacité d'inhibition de ces ligands (**Figure II.8**) et même un effet corrosif pour le ligand L^1 . Nous avons remarqué la présence des piqures sur l'électrode d'acier.

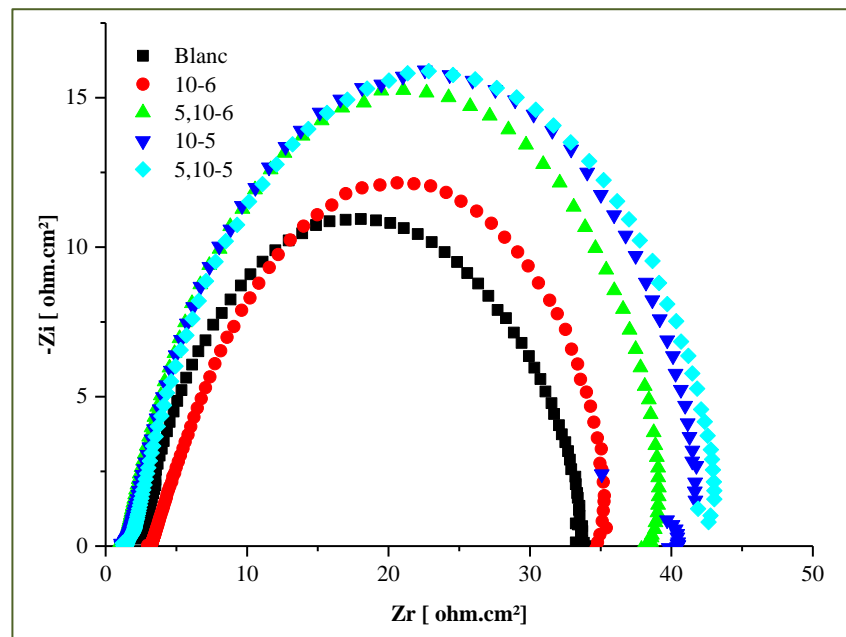


Figure II.8: Courbes des impédances de l'acier dans HCl 1M enregistré à différentes concentrations du ligand L^3 .

II.4.3 Influence de la concentration

L'efficacité inhibitrice augmente avec la concentration de l'inhibiteur. Nous constatons qu'il y a un bon accord entre les valeurs de l'efficacité inhibitrice déterminées par les mesures d'impédance et celles issues des courbes de polarisation.

La variation de l'efficacité inhibitrice du ligand L^2 en fonction de la concentration en milieu HCl (1M) est illustrée dans la **figure II.9**.

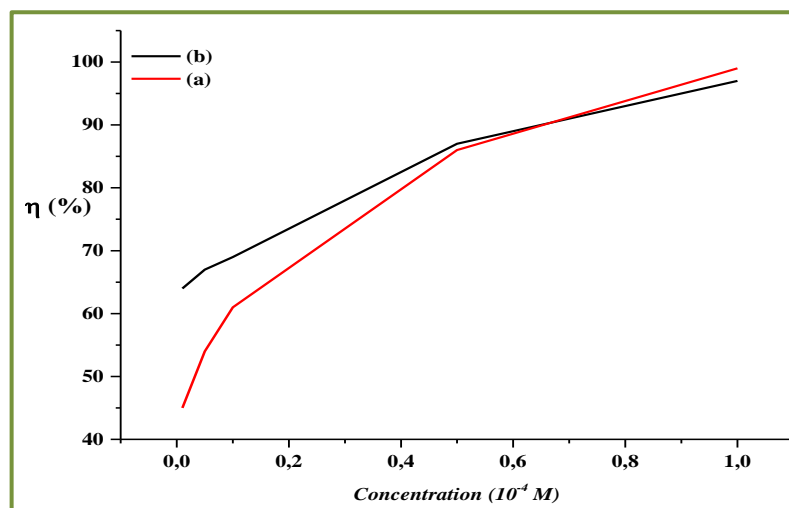


Figure II.9 : Variation de l'efficacité inhibitrice du ligand L^2 en fonction de sa concentration dans HCl (1M) : (a) les courbes de polarisation, (b) les mesures de l'impédance.

II.4.4 Isotherme de Langmuir

Les valeurs des taux de recouvrement (θ) pour différentes concentrations du ligand, obtenues à partir des mesures de polarisation à une température ambiante, ont été utilisées pour déterminer l'isotherme correspondante au processus d'adsorption de ce ligand. Ainsi, différents isothermes comprenant **Langmuir**, **Temkin** et **Frumkin** ont été testés afin de trouver l'isotherme d'adsorption convenable⁸⁰.

Selon l'isotherme de Langmuir, θ est relié à la concentration en inhibiteur C_{inh} par l'équation suivante:

$$\frac{\theta}{1 - \theta} = KC_{inh}$$

Dans ce modèle, on suppose que le nombre de sites d'adsorption à la surface du matériau est fixe et que chaque site ne peut adsorber qu'une seule particule. La courbe C_{inh}/θ en fonction de la concentration du ligand L^2 est linéaire avec un coefficient de corrélation supérieur à 0,98 (**Figure II.10**). La valeur de pente est très proche de 1, ce qui confirme que L^2 en milieu acide chlorhydrique obéit à l'isotherme d'adsorption de Langmuir (formation d'une monocouche)⁸¹.

⁸⁰ X. H. Li, S. D. Deng, G. N. Mu GN, Fu H, F. Z. Yang, *Corros. Sci.*, **2008**, 50, 420–430.

⁸¹M. Outrite, « synthèse et étude des propriétés complexantes et inhibitrices de corrosion des oxadiazoles et des pyrazoles substitués par des groupements potentiellement chélatants », thèse de doctorat, Université de Lille, **2008**.

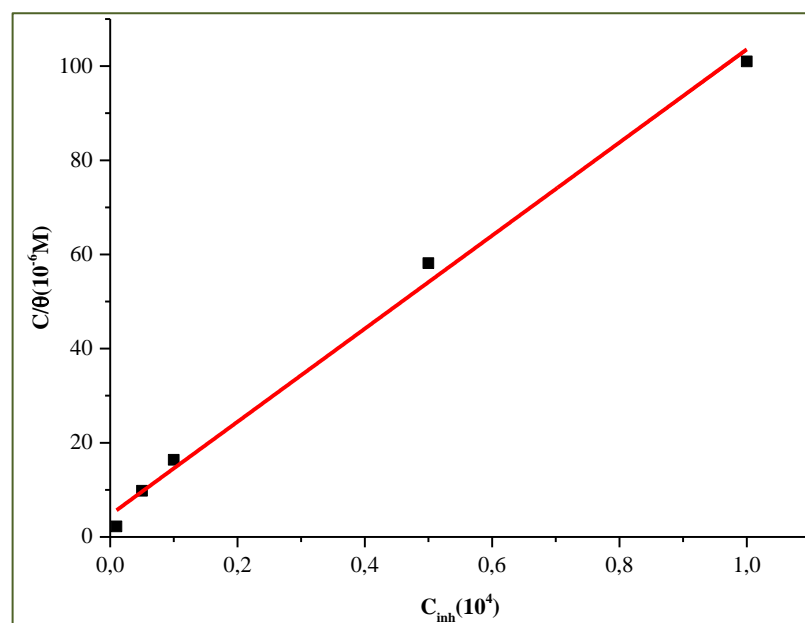


Figure I.10 : Isotherme d'adsorption de Langmuir de l'acier dans HCl IM en présence du ligand (L^2) à différentes concentrations.

L'isotherme d'adsorption de Langmuir a été utilisée, afin de déterminer les paramètres thermodynamiques (**Tableau II.4**). La valeur de la constante d'équilibre du processus K est liée à l'énergie libre d'adsorption standard (ΔG^0_{ads}) par l'équation suivante⁸² :

$$K = \frac{1}{55,5} \exp\left(\frac{-\Delta G^0_{ads}}{RT}\right)$$

La valeur 55,5 est la concentration de l'eau en solution (mol.L^{-1})⁸³.

⁸² M. Lebrini, M. Lagrenée, F. Gengembre, F. Bentiss, *Corros. Sci.*, **2005**, 47, 485-505.

⁸³ J. Filis, T. Zakroczymski, *J. Electrochem. Soc.*, **1996**, 143, 2458-2464.

Tableau II.4 : Paramètres thermodynamiques relatifs à l'adsorption (hypothèse de Langmuir sur l'acier XC 48).

Inhibiteur	ΔG^0_{ads} (kJ. mol ⁻¹)	K (L. mol ⁻¹)
Ligand L ²	-44.88	990000

La valeur négative de ΔG^0_{ads} indique la spontanéité du processus d'adsorption et la stabilité de la couche adsorbée sur la surface métallique. D'après la littérature, les valeurs de ΔG^0_{ads} , voisines de -20 kJ mol⁻¹ sont liées à des interactions électrostatiques entre les molécules chargées et le métal chargé (adsorption physique)⁸⁴, alors que celles proches de -40 kJ.mol⁻¹ impliquent un transfert de charge entre les molécules organiques et la surface métallique (chimisorption)⁸⁵. La valeur de ΔG^0_{ads} calculée est plus négative que -40 kJ.mol⁻¹. Ce qui montre que ce ligand peut être adsorbé chimiquement sur la surface métallique.

IV. Conclusion

Nous avons étudié, dans ce chapitre, l'activité antibactérienne des dérivés pyrazoliques sur trois souches bactériennes : *E. coli*, *S. aureus* et *P. aeruginosa*, utilisant la méthode des disques sur milieu gélosé.

Les résultats ont révélé que nos pyrazoles (**L¹-L⁴**) sont actifs contre le *E. coli* et le *P. aeruginosa*. Mais, cette activité reste inférieure à celle de l'antibiotique utilisé comme référence qui est la gentamicine. Par contre, aucune activité n'est observée sur le *S. aureus*.

Quant à l'étude de l'activité antioxydante des dérivés des pyrazoloquinoxalines selon la méthode de piégeage du radical libre DPPH., elle a montré que les dérivés **L²** et **L⁴** possèdent une activité antioxydante alors que le **L¹** en est dépourvu.

Pour ce qui est de l'étude électrochimique, le ligand **L²** se révèle un excellent inhibiteur de la corrosion de l'acier en milieu acide, même à de très faibles concentrations. Il présente une efficacité inhibitrice de l'ordre de 99% pour la concentration de **10⁴** M en milieu HCl. Le ligand **L²** agit par adsorption sur la surface de l'acier selon l'isotherme de

⁸⁴ R. Ganapathi Sundaram, M. Sundara vadivelu, *Egyptian Journal of Petroleum*, In Press, Corrected Proof, 2017.

⁸⁵ A. Yurt, S. Ulutas, H. Dal, *Appl. Surf. Sci.*, 2006, 253, 919–925

Langmuir. La valeur de ΔG^0_{ads} calculée montre qu'il est chimisorbé sur la surface métallique. Nous avons remarqué désormais que tous les autres ligands **L¹**, **L³** et **L⁶** testés ne possèdent pas d'activité inhibitrice envers la corrosion de l'acier.

CHAPITRE III

GÉNÉRALITÉS SUR LA CATÉCHOLASE ET ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ CATALYTIQUE DES PYRAZOLOQUINOXALINES ET DE LEURS COMPLEXES DE CUIVRE (II).

I. La catécholase : Généralités

I.1 Introduction

De nombreuses denrées alimentaires subissent des changements de coloration avec le temps. Ces changements de coloration consistent en un phénomène de brunissement qui se produit aussi bien au cours du vieillissement d'aliments frais que pendant la mise en œuvre des différents procédés de fabrication ou de conservation. Ce brunissement est enzymatique, il est dû à une oxydation catalysée par les polyphénoloxydases (PPO), des composés phénoliques endogènes par l'oxygène moléculaire où les premiers produits de réaction sont les quinones. Ensuite, les quinones se polymérisent, provoquant l'apparition de pigments généralement bruns ou noirs (mélanines).

L'industrie agroalimentaire cherche alors à éviter ces réactions ou au contraire elle essaie de les faciliter pour satisfaire les propriétés organoleptiques du produit. Deux types principaux de réactions peuvent être appréhendés, il s'agit des réactions de brunissement non enzymatique plus connues sous le vocable de « réaction de Maillard » d'une part ; et d'autre part, des réactions de brunissement enzymatiques qui ne se retrouvent que dans le traitement des fruits et légumes et de certains crustacés.

I.2 Les métallo-enzymes

Les métallo-enzymes sont des protéines contenant des ions métalliques (cofacteurs métalliques) qui sont directement liés à la protéine ou enzyme liée à des composants protéiques (groupes prothétiques). Environ un tiers de toutes les enzymes connues jusqu'à présent sont des métallo-enzymes⁸⁶.

Les enzymes sont parmi les macromolécules les plus fascinantes espèces dans la nature. Elles catalysent les réactions biologiques avec une forte sélectivité et sans aucun changement permanent dans leur propre structure^{87,88,89,90}. Ces dernières décennies ont été témoins de nombreuses tentatives pour imiter les enzymes, leurs structures et leurs fonctions. Il y a un nombre incalculable de mimants pour ces structures avec différentes propriétés et fonctions, et de nouveaux complexes artificiels avec des caractéristiques

⁸⁶ R. H. Holm, P. Kennepohl, E. I. Solomon, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 2239-2314.

⁸⁷ D. Bordo, D. Matak, K. Djinovic-Carugo, C. Rosano, A. Pesce, M. Bolognesi, A. Desideri, *J. Mol. Biol.*, **1999**, *285*, 283-296.

⁸⁸ A. Myari, G. Malandrinos, Y. Deligiannakis, J. C. Plakatouras, N. Hadjiliadis, Z. Nagy, *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, *85*, 253-261.

⁸⁹ J. H. Li, J. T. Wang, Z. W. Mao, L. N. Ji, *Inorg. Chem. Comm.*, **2008**, *11*, 865-868.

⁹⁰ X. Zhou, Y. Wang, Q. Gu, W. Li, *Aquaculture*, **2009**, *291*, 78-81.

améliorées sont déclarées^{91,92,93}. La plupart des résultats décrits utilisent des catalyseurs dans le but d'imiter l'environnement du site actif métallique de ces enzymes (**Figure III.1**) comme la tyrosinase et la catécholase.

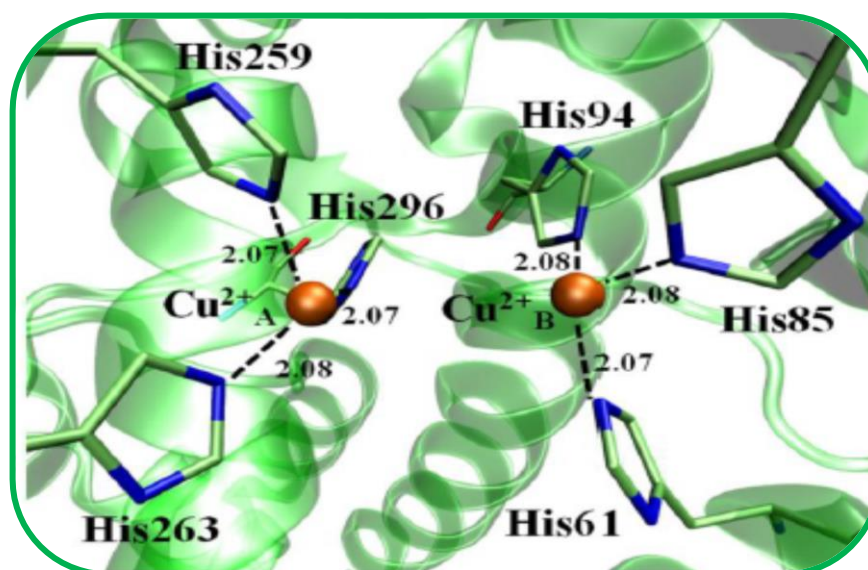


Figure III.1 : Site actif de la tyrosinase⁹⁴.

I.3 La tyrosinase et la catécholase

Les réactions catalytiques qui impliquent des substrats aromatiques sont parmi les plus importantes dans la nature. La catalyse de la tyrosine en *o*-quinone est l'une de ces réactions⁹⁵. Les métallo-enzymes comme la tyrosinase (EC 1.14.18.1) et la catécholase (EC 1.10.3.1) sont impliquées dans ce processus. La tyrosinase effectue la première étape en catalysant l'hydroxylation de la tyrosine en Dopa (activité crésolase ou monooxygénase) puis des couples un transfert d'électrons à la molécule d'oxygène à l'oxydation de Dopa à Dopaquinone (activité catécholase). La catécholase agit spécifiquement sur les catéchols et catalyse leur oxydation en Dopaquinones (**Schéma III.1**)^{96,97}.

⁹¹ W. Hua-Zhou, L. Hong-Xi, C. Mei-Ling, Z. Wen-Hua, Z. Yong, L. Jian, *Inorg. Chem. Comm.*, **2008**,11, 8–10.

⁹² H. Jin, L. Dong-Feng, L. Shu-An, Y. De-Xi, S. Wei-Yin, T. Wen-Xia, *J. Inorg. Biochem.*, **2004**,98, 502–509.

⁹³ R. Silavi, A. Divsalar, A. A. Saboury, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **2012**, 30, 752–772.

⁹⁴ C. R. Lima, J. R. A. Silva, E. T. C. Cardoso, E. O. Silva, J. Lameira, J. L. M. Nascimento, D. S. B. Brasil, C. N. Alves, *Molecules*, **2014**, 19, 9591–9605.

⁹⁵ K. Chia-Hong, W. Ho-Hsiang, L. Yi-Hung, L. Gene-Hsiang, W. Yu, L. Chin-Jhan, *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, 84, 171–178.

⁹⁶ P. Gentshev, M. Luken, N. Moller, A. Rompel, B. Krebs, *Inorg. Chem. Commun.*, **2001**, 4, 753–756.

⁹⁷ J. Maciejewska, K. Pisarek, I. Bartosiewicz, P. Krysinski, K. Jackowska, A. T. Bieguinski, *Electrochimica Acta*, **2011**,56, 3700–3706.

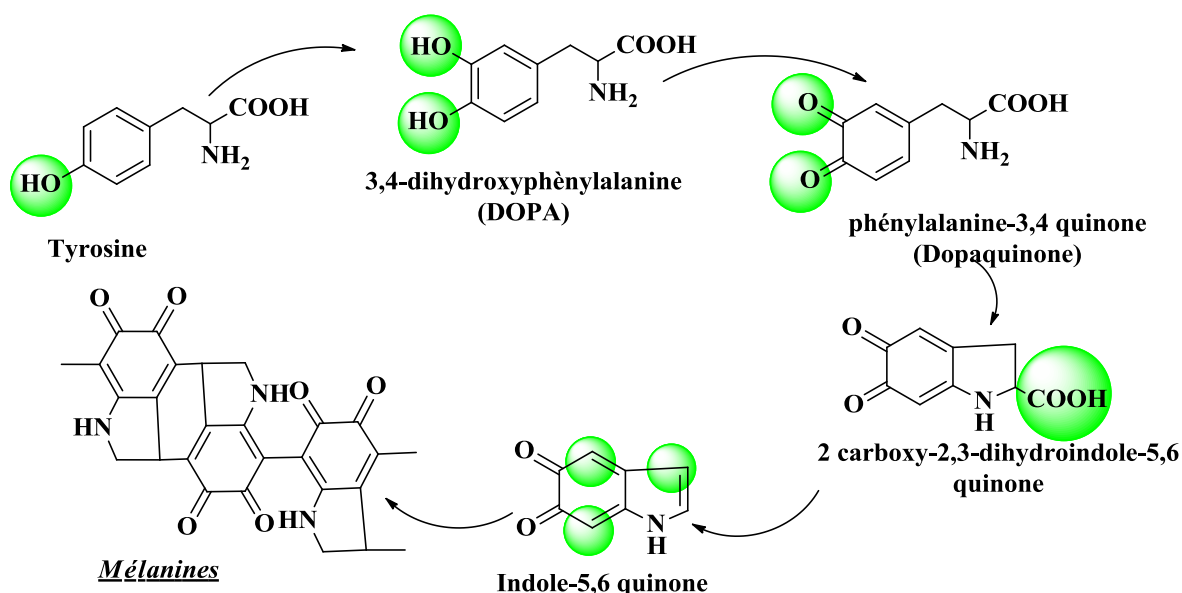


Schéma III.1 : Principales étapes de la formation des mélanines.

Ces réactions se produisent dans une grande variété de plantes, d'animaux, d'insectes, des champignons, et des bactéries⁹⁸. Un autre aspect intéressant de ces enzymes est leur potentielle application potentielle dans le marché industriel pour l'activation de l'oxygène. De plus, ils sont utilisés dans le diagnostic médical des maladies du cerveau humain. Un exemple est la détection de catécholamines (Dopa, adrénaline, noradrénaline) et de troubles neurologiques⁹⁹. Cependant, dans les plantes, la catécholase oxyde les catéchols comme mécanismes de défense contre les insectes et les agents pathogènes dans les tissus blessés^{100,101}.

I.4 La catéchol oxydase (CO) : structure et fonction

I.4.1 La catécholase

La catéchol oxydase (CO) est une métallo-enzyme qui catalyse l'oxydation d'une large gamme d'*o*-diphénols (catéchols), tels que l'acide caféique, en quinones correspondantes dans un processus connu sous le nom *d'activité catécholase* (schéma III.2). Ces derniers composés très réactifs font l'objet d'une auto-polymérisation

⁹⁸ K. S. Banu, T. Chattopadhyay, A. Banerjee, S. Bhattacharya, E. Zangrando, D. Das, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2009**, 310, 34–41.

⁹⁹ A. Kupán, J. Kaizer, G. Speier, M. Giorgi, M. Réglie, F. Pollreisz, *J. Inorg. Biochem.*, **2009**, 103, 389–395.

¹⁰⁰ A. A. Wendel, W.A., De Almeida-Filho, S.A. De Almeida, M.V., Paduan-Filho, A., C. C. Becerra, A. A. D. C. Ferreira, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2003**, 1198, 63–75.

¹⁰¹ R. Xiao, X.Y. Su, R. G. Xie, *Chinese Chemical Letters*, **2007**, 18, 1278.

conduisant à la formation d'un pigment polyphénolique marron, appelé la mélanine¹⁰². La première CO a été isolée en 1937 par Kubowitz¹⁰³ des tissus végétaux et des crustacés. Par la suite, ils ont été purifiés à partir d'une large gamme de légumes et fruits (p. ex. les pommes de terre, épinards et pommes)¹⁰⁴. Le poids moléculaire des CO varie en fonction des tissus et d'organismes d'où elle a été extraite. Deux plages de masse moléculaire peuvent parfois être trouvées, même dans une seule source : une dans la gamme de 38-45 kDa, et une autre de l'ordre de 55 à 60 kDa¹⁰⁵.

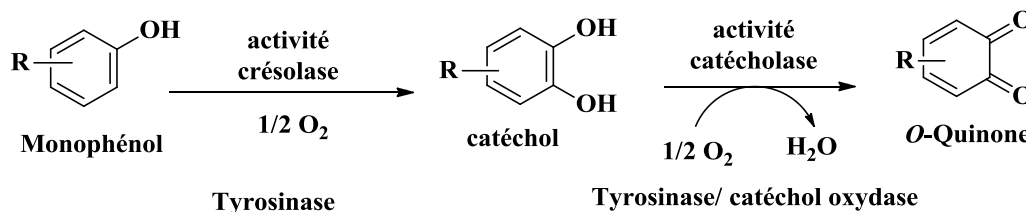


Schéma III.2 : Crésolase et catécholase.

1.4.2 La structure du site actif

La catécholase est classée comme une protéine contenant un site actif de type-3. Ce type d'enzyme contient deux ions de cuivre entourés par trois atomes donneurs d'azote provenant de l'histidine¹⁰⁶. Les protéines avec ce site actif possèdent la capacité de réagir de façon réversible avec le dioxygène à température ambiante⁹⁶. Ces enzymes peuvent se trouver sous 3 formes réactionnelles (**Figure III.2**) : formes *Oxy*, *Désoxy* et *Met*. La forme *Met* ($\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}$) représente l'état majoritaire (état oxydé) dans les extraits enzymatiques. Dans cette forme, les deux ions de cuivre sont couplés antiferromagnétique par un pont hydroxyle. Le site actif passe alors sous forme *Désoxy* ($\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{I}}$) dans laquelle les deux atomes de cuivre sont sous forme réduite. Ils deviennent alors capables de fixer l'oxygène moléculaire pour passer sous la forme *Oxy*. Le passage d'une forme à l'autre entraîne des modifications de la géométrie des six atomes d'azote des résidus histidine et le rapprochement des deux atomes de cuivre l'un par rapport à l'autre (forme *Désoxy*) (**Figure**

¹⁰² B. Pignataro, «Tomorrow's Chemistry Today » 2nd Ed, John Wiley & Sons, Germany, 2009.

¹⁰³ F. Kubowitz, Über die chemische Zusammensetzung der Kartoffel Oxidase (A propos de la composition chimique de l'oxydase de pommes de terre), *Biochem. Z.*, 1937, 292, 221-229.

¹⁰⁴ A. M. Mayer, E. Harel, *Phytochem.* 1979, 18, 193.

¹⁰⁵ C. Gerdemann, C. Eicken, B. Krebs, *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 183.

¹⁰⁶ E. I. Solomon, M. J. Baldwin, M. D. Lowery, *Chemical Reviews*, 92 (1992) 521-542.

III.4). Ces phénomènes sont liés à de légères modifications de la conformation tridimensionnelle de l'enzyme au cours de la catalyse¹⁰⁷.

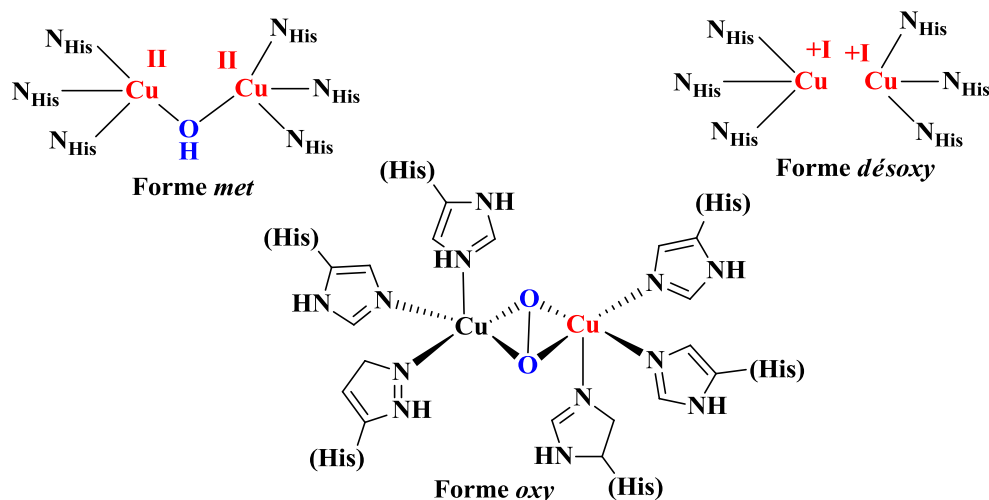


Figure III.2 : Les différentes formes du cuivre dans les polyphénols oxydases

I.4.3 Les systèmes de type catéchol oxydase (CO)

Parmi les protéines connues, une sur trois contient un métal dans son site actif. La majorité de ces métalloprotéines sont des enzymes appelées aussi "catalyseurs biologiques". Les ions métalliques ne représentent que 1% du poids total de ces protéines. Mais, leur capacité à exister dans de multiples états d'oxydation et à différentes géométries leur permet de favoriser des réactions biochimiques complexes et de participer à des fonctions biologiques hautement spécialisées telles que l'activation de l'oxygène(CO)¹⁰⁸.

Dans la littérature, nous avons trouvé des études concernant la synthèse des catalyseurs d'oxydation biomimétique pour reproduire cette activité¹⁰⁹. La plupart des résultats décrits utilisent des catalyseurs dans le but d'imiter l'environnement du site actif métallique de l'enzyme catécholase et aussi de comprendre les propriétés catalytiques pour activer le dioxygène moléculaire. Parmi les métaux les plus utilisés dans ce domaine, on peut citer le cuivre, le cobalt¹¹⁰, le zinc¹¹¹, le manganèse¹¹² et le nickel^{113,114}. L'un des

¹⁰⁷ I. A. Koval, P. Gamez, C. Belle, K. Selmeçzi, J. Reedijk, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**,35, 814–840.

¹⁰⁸ K. S. Banu, T. Chattopadhyay, A. Banerjee, S. Bhattacharya, E. Zangrando, D. Das, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2009**, 310, 34–41.

¹⁰⁹ C. T. Yang, M. Vetrichelvan, X. Yang, B. Moubaraki, K. S. Murray, J. J. Vittal, *Dalton Trans.*, **2004**, 113–121.

¹¹⁰ L. I. Simandi, T. Barna, G. Argay, T. L. Simandi, *Inorg. Chem.*, **1995**, 34, 6337–6340.

¹¹¹ A. Guha, T. Chattopadhyay, N.D. Paul, M. Mukherjee, S. Goswami, T.K. Mondal, E. Zangrando, D. Das, *Inorg. Chem.*, **2012**, 51, 8750–8759.

¹¹² D. Kovala-Demertzi, S. K. Hadjikakou, M. A. Demertzis, Y. Deligiannakis, *J. Inorg. Biochem.*, **1998**, 69, 223–229.

¹¹³ S. Das, P. Maiti, T. Ghosh, E. Zangrando, D. Das, *Inorg. Chem. Commun.*, **2012**, 15, 266–268.

principaux inconvénients de ces complexes est leur faible activité catalytique en comparaison avec les enzymes¹¹⁵.

Le cuivre(II) étant le métal natif pour l'enzyme catéchol oxydase (CO). Un grand nombre de complexes de cuivre(II) (**CuL1- CuL7**) ont été étudiées (**Figure III.3**)¹¹⁶. Les complexes de cuivre participent à de nombreux processus biochimiques et peuvent être utilisés en tant que catalyseurs dans de nombreuses réactions d'oxydation. Le développement des catalyseurs d'oxydation biomimétiques, impliquant l'ion Cu(II) comme centre métallique actif, a connu une grande attention dans les dernières décennies, et de nombreuses approches biomimétiques ont été consacrées à la synthèse de complexes d'ion Cu(II) avec divers ligands pour reproduire l'activité catalytique de systèmes biologiques contenant dans leurs sites actifs l'ion Cu(II)¹¹⁷.

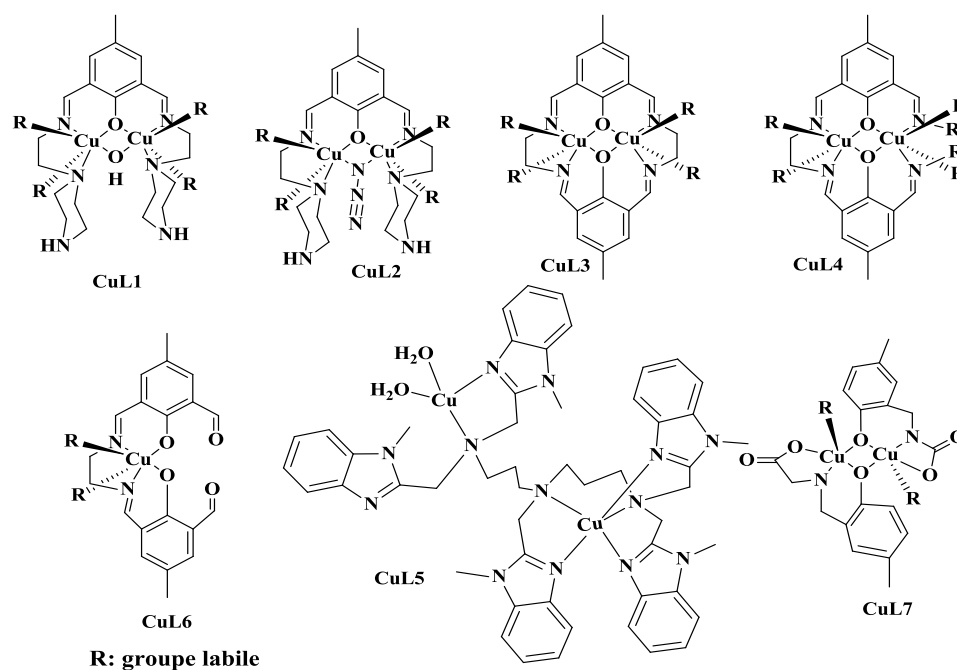


Figure III.3 : Les modèles du cuivre(II) les plus actifs pour la catéchol oxydase (CO).

¹¹⁴ L. K. Das, A. Biswas, J. S. Kinyon, N. S. Dalal, H. Zhou, A. Ghosh, *Inorg. Chem.*, **2013**, 52, 11744–11757.

¹¹⁵ L. I. Simandi, T. L. Simandi, Kinetics and mechanism of the cobaloxime (II)-catalysed oxidative dehydrogenation of 3,5-di-tert-butylcatechol by O₂. A functional oxidase model, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 19, 3275–3279.

¹¹⁶ K. S. Banu, T. Chattopadhyay, A. Banerjee, S. Bhattacharya, E. Suresh, M. Nethaji, E. Zangrando, D. Das, *Inorg. Chem.*, **2008**, 47, 7083–7093.

¹¹⁷ B. Sreenivasulu, F. Zhao, S. Gao, J. J. Vittal, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 2006, 2656–267.

I.5 Mécanisme enzymatique

Jusqu'à maintenant, deux mécanismes majeurs du cycle catalytique de la catécholase ont été proposés : l'un par Krebs et *coll.*¹¹⁸ et l'autre par Solomon et *coll.*¹¹⁹. Les premiers ont proposé que la première étape de la réaction est une coordination asymétrique monodentate du catéchol à un centre du cuivre, alors qu'une coordination symétrique bidentate du catéchol aux deux centres de cuivre a été trouvée par Solomon (**Schéma III.3**). Mis à part ces différences, toutes les autres étapes sont quasi similaires^{120,121}.

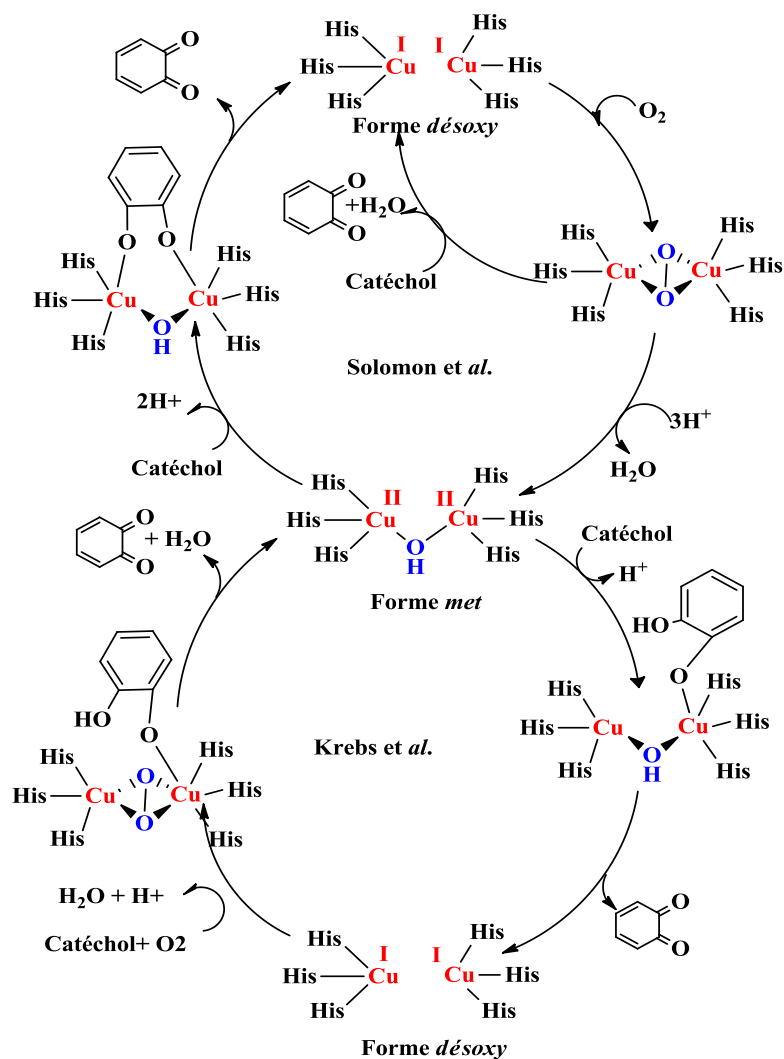


Schéma III.3 : Mécanismes Proposés pour l'oxydation du catéchol¹¹⁶⁻¹¹⁷.

¹¹⁸ C. Eicken, B. Krebs, J. C. Sacchettini, *Current Opinion in Structural Biology*, **1999**, 9, 677.

¹¹⁹ E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 2563.

¹²⁰ C. Belle, K. Selmeçzi, S. Torelli, J. L. C.R. Pierre, *Chimie*, **2007**, 10, 271.

¹²¹ P. Gentshev, M. Luken, N. Moller, A. Rompel, B. Krebs, *Inorg. Chem. Commun.*, **2001**, 4, 753.

Par ailleurs, Siegbahn¹²² a été le premier à proposer un mécanisme radicalaire de la catécholase (**Schéma III.4**). Il a étudié le mécanisme de l'oxydation du catéchol par le catéchol oxydase à l'aide de la théorie de la densité fonctionnelle hybride (B3LYP). Bien qu'aucune preuve expérimentale ne soutienne cette idée à l'heure actuelle, mais elle reste plausible et continue de poser des problèmes aux chercheurs qui travaillent là-dessus.

Tous les mécanismes proposés nécessitent plus d'investigations, non seulement parce que les propositions des mécanismes catécholase diffèrent les uns des autres, mais aussi parce que les mécanismes généraux des protéines de type-3 comme la tyrosinase ne sont toujours pas clairs.

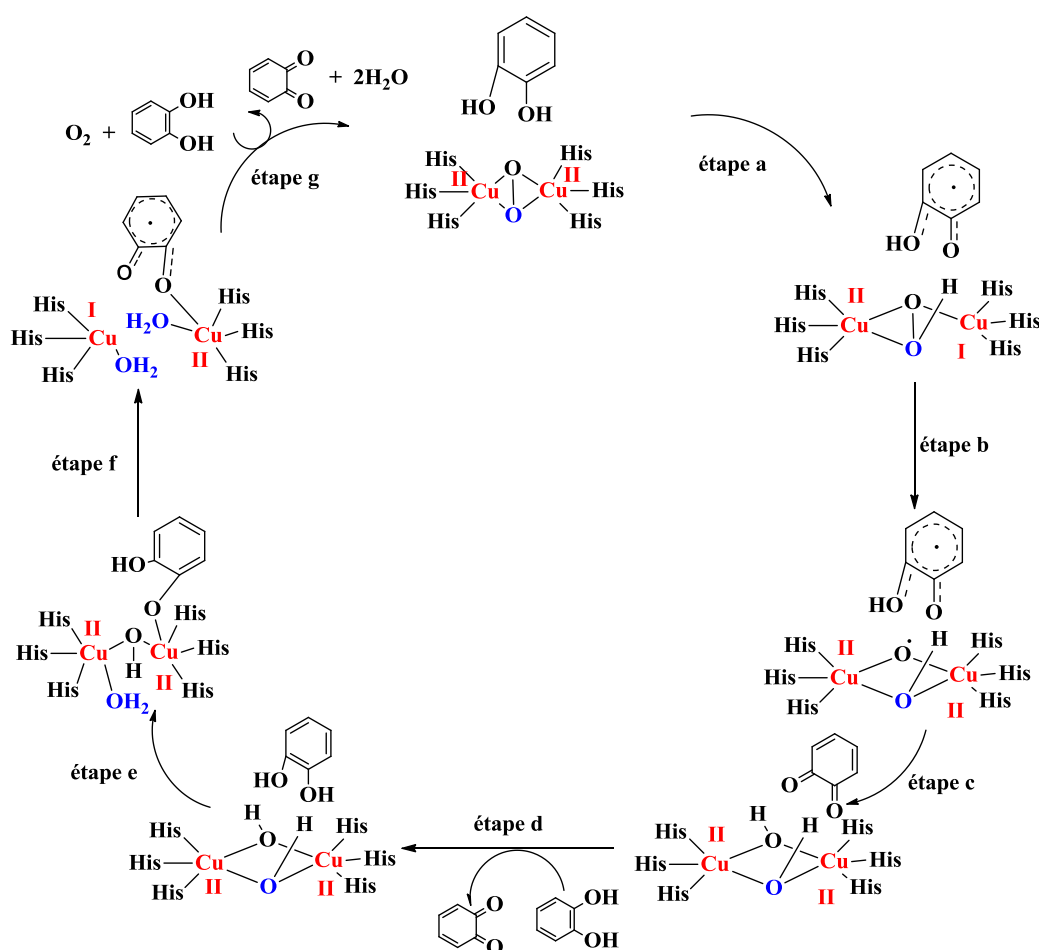


Schéma III.4 : Cycle catalytique de la catéchol oxydase proposé par Siegbahn¹²⁰, basé sur les calculs DFT.

¹²² P.E.M. Siegbahn, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2004**, 9, 577.

I.6 Activité catalytique

L'activité catalytique représente l'efficacité d'un catalyseur dans une réaction donnée. Cette activité peut être illustrée par différents moyens tels que la vitesse de formation du produit, la concentration d'activité catalytique, l'activité catalytique spécifique ou le nombre de rotations du catalyseur par unité de temps Turnover.

I.6.1 Vitesse de formation du produit

La vitesse d'une réaction chimique (catalysée ou non) est définie comme une variation de concentration par unité de temps :

$$V = \frac{dc}{dt} \quad (1)$$

La variation de l'absorbance est proportionnelle à la concentration en produit formé dans le milieu réactionnel, elle est définie par la loi de Beer-Lambert :

$$A = \varepsilon \cdot L \cdot C \quad (2)$$

Avec :

- ✚ A : est l'absorbance.
- ✚ ε : est le coefficient d'extinction molaire, il s'exprime en $\mathbf{L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}}$.
- ✚ L : est le trajet optique de la cuve, en général égal à 1cm.
- ✚ C : est la concentration du produit formé (dans notre cas c'est l'o-quinone).

La vitesse de la réaction est définie par l'équation (3) et s'exprime en $\mathbf{mol \cdot L^{-1} \cdot S^{-1}}$.

$$V = \frac{\Delta A}{\Delta t} \frac{1}{\varepsilon \cdot L} \quad (3)$$

I.6.2 Cinétique enzymatique Michaelienne

La cinétique enzymatique Michaelienne concerne la vitesse des réactions enzymatiques qui donnent une information indirecte sur le mécanisme d'une réaction, et sur la spécificité de l'enzyme.

1.6.2.1 La vitesse initiale d'une réaction catalytique

Lorsqu'une enzyme (E) est mise en présence de son substrat (S), la formation du complexe enzyme-substrat (ES) est très rapide selon le schéma cinétique suivant :



Cette étape initiale, appelée phase pré-stationnaire est généralement de l'ordre de la milliseconde. A la fin de cette étape commence la phase stationnaire durant laquelle l'enzyme est saturée par son substrat et le complexe enzyme-substrat est à concentration maximale. La vitesse initiale V_0 de la formation du produit P est donnée par :

$$V_0 = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S]} \quad (4)$$

Où V_{\max} est la vitesse maximale de la réaction qui ne dépend plus de la concentration et K_M est la constante de Michaelis-Menten qui est donnée par l'équation suivante :

$$K_M = \frac{K_2 + K_{\text{cat}}}{K_1} \quad (5)$$

1.6.2.2 Détermination de V_{\max} et K_M

Pour déterminer les constantes K_M et V_{\max} , il faut faire une étude cinétique. Une première méthode consiste à tracer le graphique représentant les V_0 en fonction de la concentration en substrat utilisé. D'après l'équation de Michaelis-Menten,¹²³ on détermine donc graphiquement V_{\max} , et connaissant V_{\max} , on détermine graphiquement K_M comme étant égal à la valeur de $[S]$ pour laquelle $V_0 = \frac{1}{2} V_{\max}$ (**Figure III.4**).

¹²³ L. Michaelis, M. L. Menten, Die Kinetik der Invertin wirkung (La cinétique efficace de l'invertase), *Biochem. Z.*, **1913**, 49, 333–369.

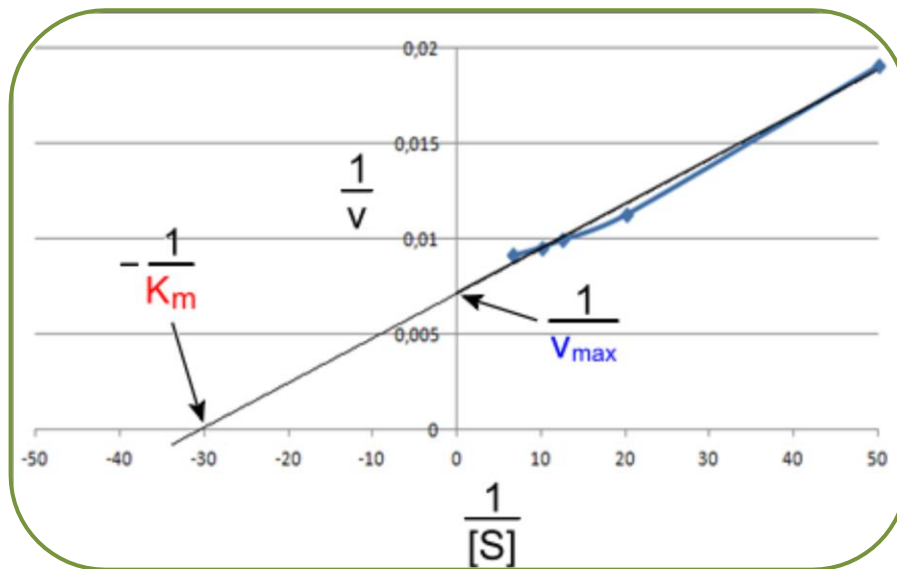


Figure III.4 : La représentation de Lineweaver-Burk.

II. Etude catalytique des pyrazoloquinoxalines et de leurs complexes

II.1 Partie expérimentale : Matériels et méthodes

II.1.1 Matériels

Les composés testés témoins sont listés dans la **figure III.5**.

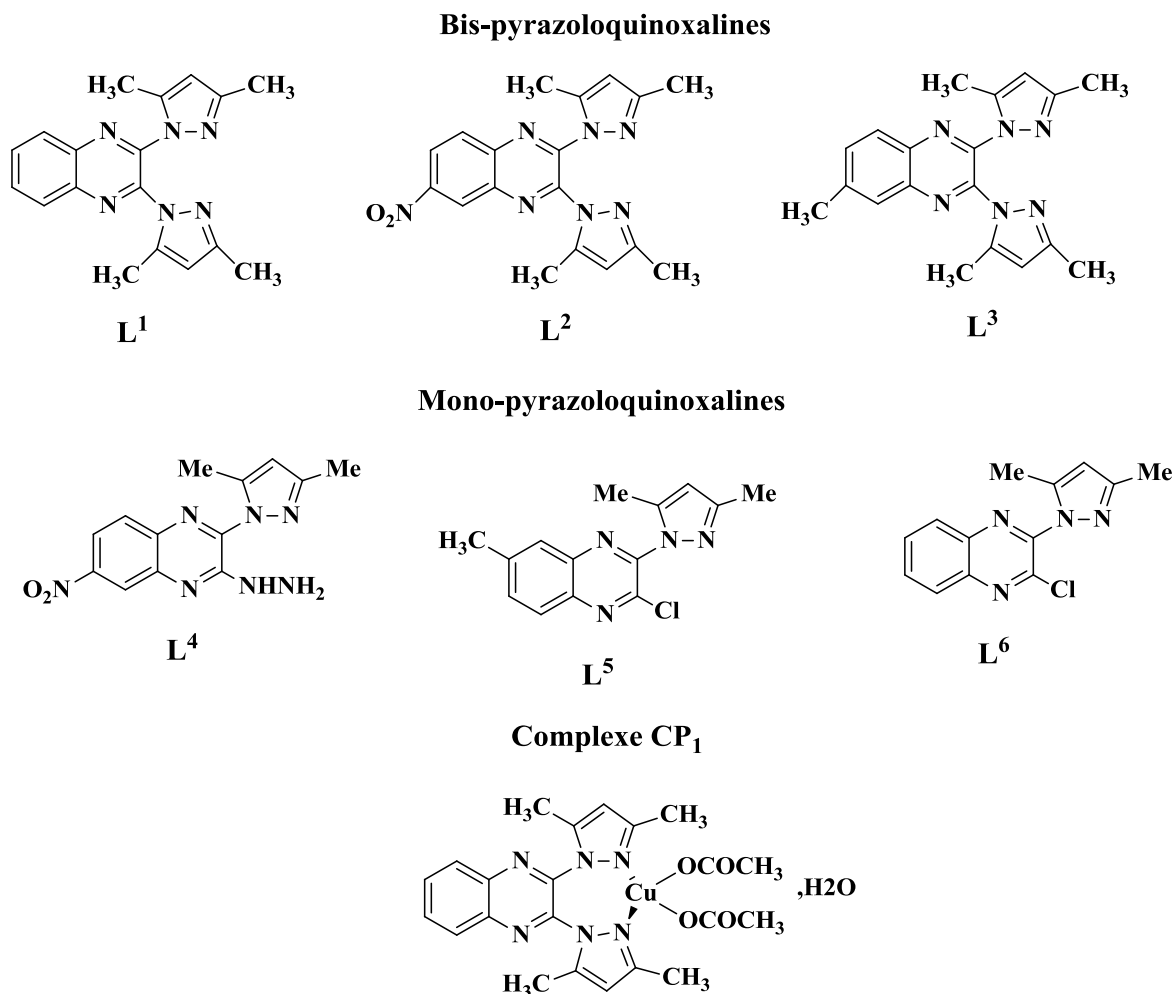


Figure III.5 : Structures moléculaires des composés testés.

Les sels métalliques utilisés sont : CuCl_2 , $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, CuSO_4 , $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, CdCl_2 , $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, CoCl_2 et $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$.

L'appareil utilisé est un spectrophotomètre UV-visible de type Pye Unicam UV 300 à doubles faisceaux. Ce qui va permettre le suivi de la formation de l'*o*-quinone et la 3,5-ditertio-butylquinone (DTBQ) en fonction du temps à 25°C. Les bandes caractéristiques de

ces deux composés sont entre 390 et 400 nm¹²⁴. Les coefficients d'extinction molaire sont 1600 M⁻¹.cm⁻¹ dans le méthanol, 1900 M⁻¹.cm⁻¹ dans le THF et 1600 M⁻¹.cm⁻¹ dans l'acétonitrile. La réaction d'oxydation du catéchol (DTBC) est donnée dans le schéma ci-après.

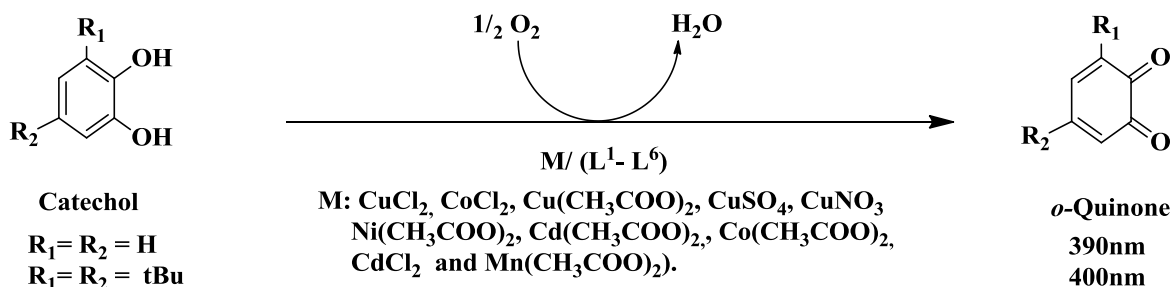


Schéma III.6 : Oxydation du catéchol en *ortho*-quinone

II.1.2 Méthodes

II.1.2.1 L'oxydation *in situ* par les ligands L¹-L⁶

Dans une cellule spectrophotométrique non fermée (pour permettre à l'oxygène de l'air de jouer son rôle dans le mécanisme catalytique), on place 1 mL d'une solution de concentration de 2.10⁻³M du complexe formé *in situ* préparé extemporanément d'une solution de concentration de 2.10⁻³M contenant le ligand et une solution de 2.10⁻³M de sel métallique. Les volumes utilisés pour les ligands L¹-L⁶ et les sels de métaux utilisés dépendent de la combinaison L/M testés (1L/1M, 1L/2M, 2L/1M). On y ajoute 2 mL de catéchol (ou DTBC) de concentration 10⁻¹M. On suit ensuite l'évolution de l'absorbance à 390 nm en fonction du temps¹²⁵.

Les réactions ont été réalisées dans différents solvants, à savoir : le méthanol, le THF et l'acétonitrile.

II.1.2.2 L'oxydation avec le complexe CP₁

Dans une cuve en quartz non fermée, on ajoute 2 mL d'une solution de catéchol (DTBC) (10⁻¹ mol.L⁻¹) à 1 mL du complexe CP₁ (2.10⁻³ mol.L⁻¹). L'évolution de l'absorbance de l'*o*-quinone est suivie pendant 2 heures avec des mesures toutes les 20

¹²⁴ K. Fhayli, S. Gatard, A. Mohamadou, L. Dupont, S. Bouquillon, *Inorg. Chem. Commun.*, **2013**, 27, 101-104.

¹²⁵ A. Mouadili, A. Attayibat, S. El Kadiri, S. Radi, R. Touzani, *Applied Catalysis A: General*, **2013**, 454, 93-99.

min. La manipulation a été réalisée dans un mélange méthanol-DMF (50/1, V/V). On note que notre complexe est soluble dans le DMF.

II.1.2.3 L'activité tyrosinase (oxydation du phénol)

L'oxydation du phénol a été réalisée en ajoutant successivement 0,334mL du ligand **L¹** ($2 \cdot 10^{-3}$ M) et 0,668mL de sel métallique **Cu(CH₃COO)₂** ($2 \cdot 10^{-3}$ M) dans 2mL de phénol (10^{-1} M). L'évolution de l'absorbance de l'orthoquinone a été enregistrée toutes les 20 minutes.

II.2 Résultats et discussion

Les résultats obtenus dans les études de l'activité antioxydantes de nos dérivés pyrazolique (**Chapitre II**), nous ont incité à étendre notre travail à l'étude de l'activité catalytique de ces dérivés.

Notre but est de déterminer l'activité catalytique des complexes préparés *in situ* à base de ligands **L¹-L⁶** avec différents sels métalliques pour l'oxydation du catéchol. Les combinaisons formées agissent comme des catalyseurs pour l'activité catécholase. Des solutions de complexes formés *in-situ* par l'action des ligands **L¹-L⁶** en présence des différents sels métalliques ont été traités avec 100 équivalents de catéchol à température ambiante.

En plus, pour comprendre les paramètres qui influent sur l'activité catalytique des complexes étudiés et pour comprendre les principales propriétés des solvants qui jouent un rôle important dans l'activité catécholase, l'effet de la concentration du ligand, la nature du substrat, et l'effet de la nature du métal et de l'anion sont étudiés¹²⁶.

II.2.1 Études de l'activité catalytique sans catalyseur

Nous avons voulu vérifier que dans les conditions expérimentales utilisées le catéchol ne s'oxyde pas en absence du catalyseur à base du cuivre. La **figure III.7** montre alors que les absorbances de l'ortho-quinone qui devrait apparaître à 390 cm^{-1} dans le méthanol sont quasiment nulles en absence du catalyseur.

¹²⁶ Z. Bouanane, M. Bounekhel, M. Elkolli, F. Abridach, M. Khoutoul, R. Bouyala, R. Touzani, A. Hellal, *Journal of Molecular Structure*, **2017**, 1139, 238-246. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.03.052>.

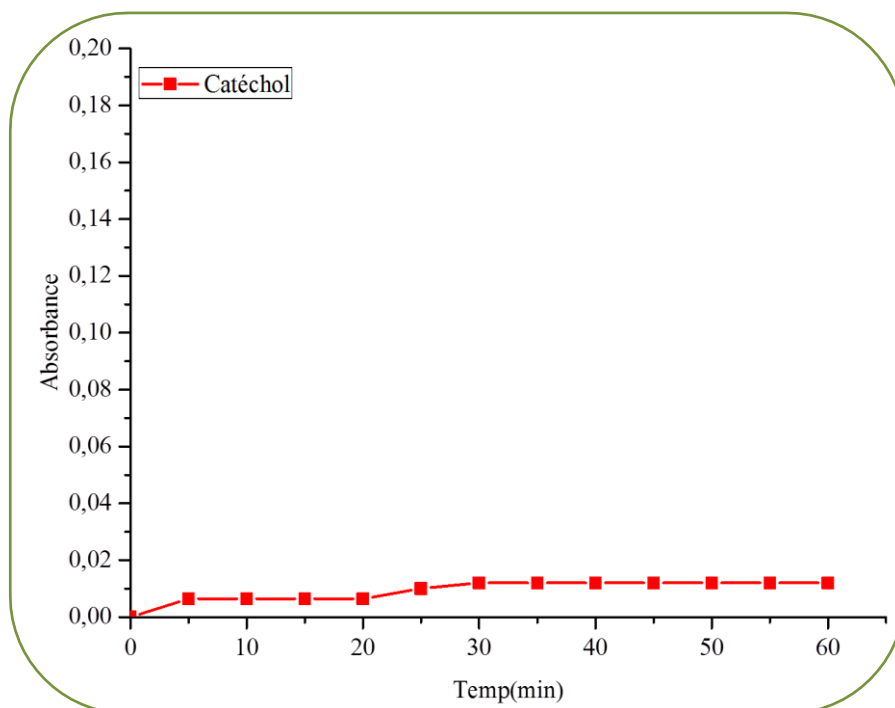


Figure III.7 : Suivi de la réaction d'oxydation du catéchol (10^{-1} mol/L) en absence du catalyseur à $\lambda_{\max}=390\text{nm}$ dans le méthanol.

II.2.2 Effet de la concentration du ligand sur l'activité catécholase

Pour comprendre l'effet de la concentration du ligand pour former le catalyseur de la réaction d'oxydation du catéchol en *o*-quinone, nous avons réalisé cette réaction à l'aide de différentes concentrations de ligand et d'ion métallique (**L/M : 1/1 ; 2/1 ; 1/2**), en suivant les absorbances de l'*o*-quinone pour chaque combinaison (**Figure III.7**). Les résultats obtenus ont montré une augmentation de l'absorbance à 390 nm en fonction du temps au cours de la première heure de la réaction. Il est clair qu'il y a des différences dans les valeurs des absorbance pour chaque combinaison. En fonction de ces valeurs, l'ensemble formé par 2 moles de métal et 1 mole de ligand, semble être la meilleure combinaison pour cette réaction. Aussi, il apparait clairement que dans les combinaisons où le ratio de cuivre s'élève dans l'ordre : **1L/2M > 1L/1M > 2L/1M**, les absorbances augmentent également. Cela nous informe que la réaction d'oxydation est d'autant plus favorable que la teneur en métal dépasse celle du ligand.

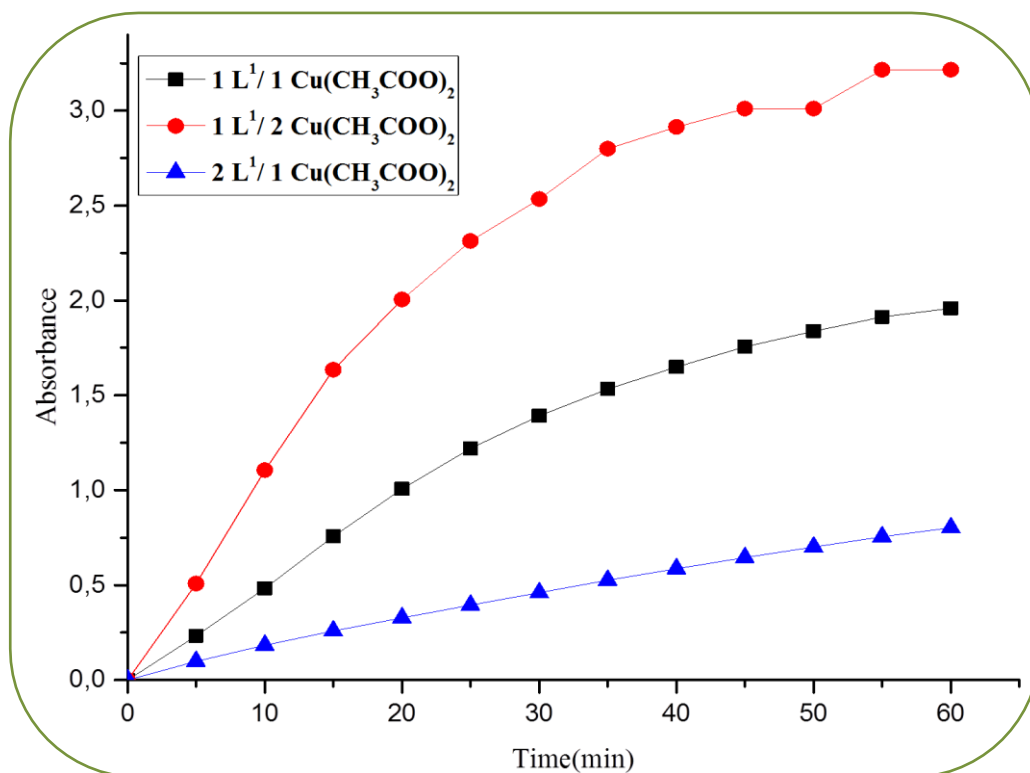


Figure III.8 : oxydation du catéchol en présence des complexes formés avec le ligand L^1 à $\lambda_{\max}=390\text{nm}$.

Après comparaison des résultats regroupés dans le **tableau III.1**, on détecte qu'il y a une différence dans les valeurs des taux d'oxydation ; cette différence peut être liée à l'effet de la concentration du ligand, cela peut être expliqué par la nature de la coordination du ligand avec le centre métallique. En se basant sur l'information qui confirme que le site actif de l'enzyme catécholase contient deux Cu(II) et sur les résultats obtenus, nous déduisons que nos complexes doivent contenir deux ions cuivriques Cu(II). Ainsi, nous pouvons proposer qu'une molécule de ligand peut participer à la coordination avec deux ions de Cuivre (II).

Table III.1 : Vitesses d'oxydation ($\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$) du catéchol en présence des ligands **L¹-L⁶** avec $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ dans le MeOH.

Ligand / sel métallique	1equiv / 1equiv	1equiv / 2equiv	2equiv/ 1equiv
L¹	20,04	33,48	8,36
L²	25,08	31,95	15,83
L³	23,15	26,58	18,31
L⁴	18,35	24,08	10,79
L⁵	17,98	20,16	12,75
L⁶	12,41	17,02	18,07

II.2.3 Effet de la nature du ligand

La nature du ligand, en particulier l'influence électronique du groupement substituant peuvent modifier la coordination avec le métal. La présence d'un groupement attracteur (NO_2) fait augmenter le taux d'oxydation, contrairement au substituants donneur (CH_3). Si nous examinons les structures de tous les ligands **L¹-L⁶** et les résultats obtenus sur leurs activités catécholase (**Figure III.9-11**), nous remarquons que la présence de deux noyaux pyrazoles donne un fort impact sur la réaction d'oxydation.

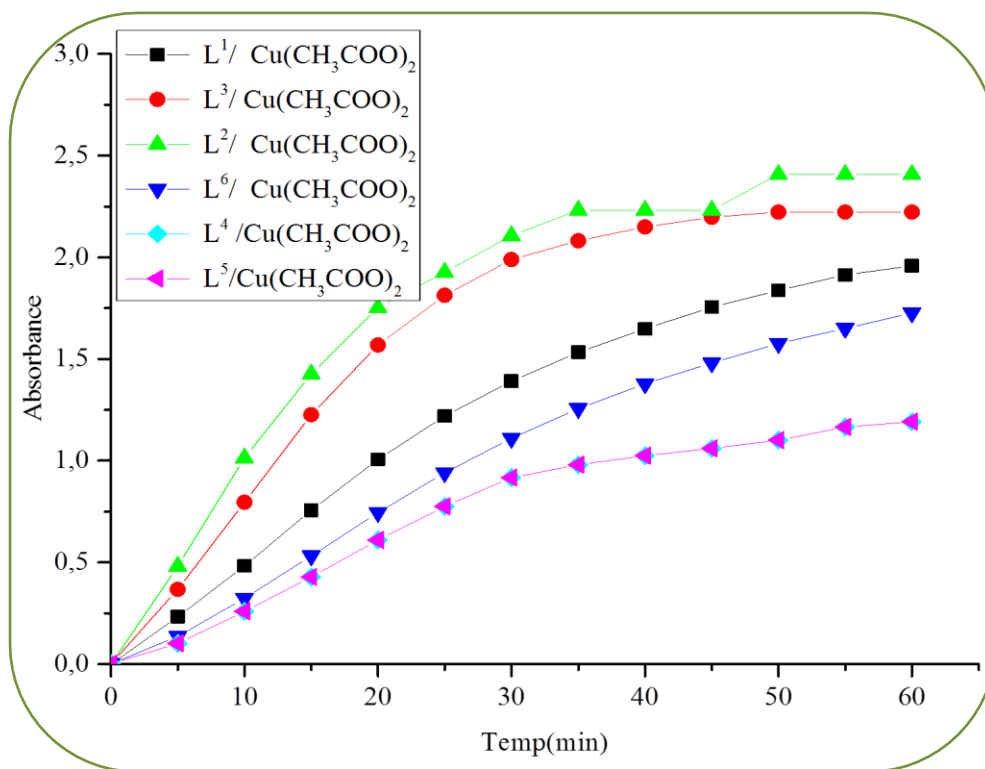


Figure III.9 : Oxydation du catéchol en présence des complexes formés avec les ligands L^1 - L^6 et le sel métallique $Cu(CH_3COO)_2$ (1equiv L /1equiv M).

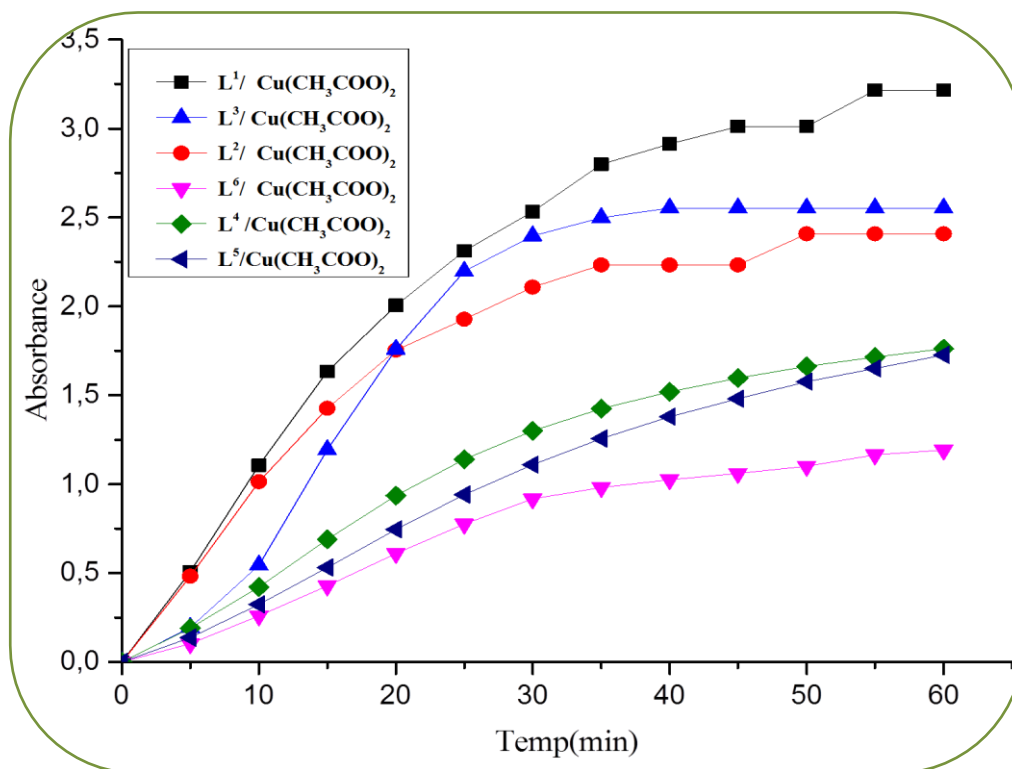


Figure III.10 : Oxydation du catéchol en présence des complexes formés avec les ligands L^1 - L^6 et le sel métallique $Cu(CH_3COO)_2$ (1equiv L/2equiv M).

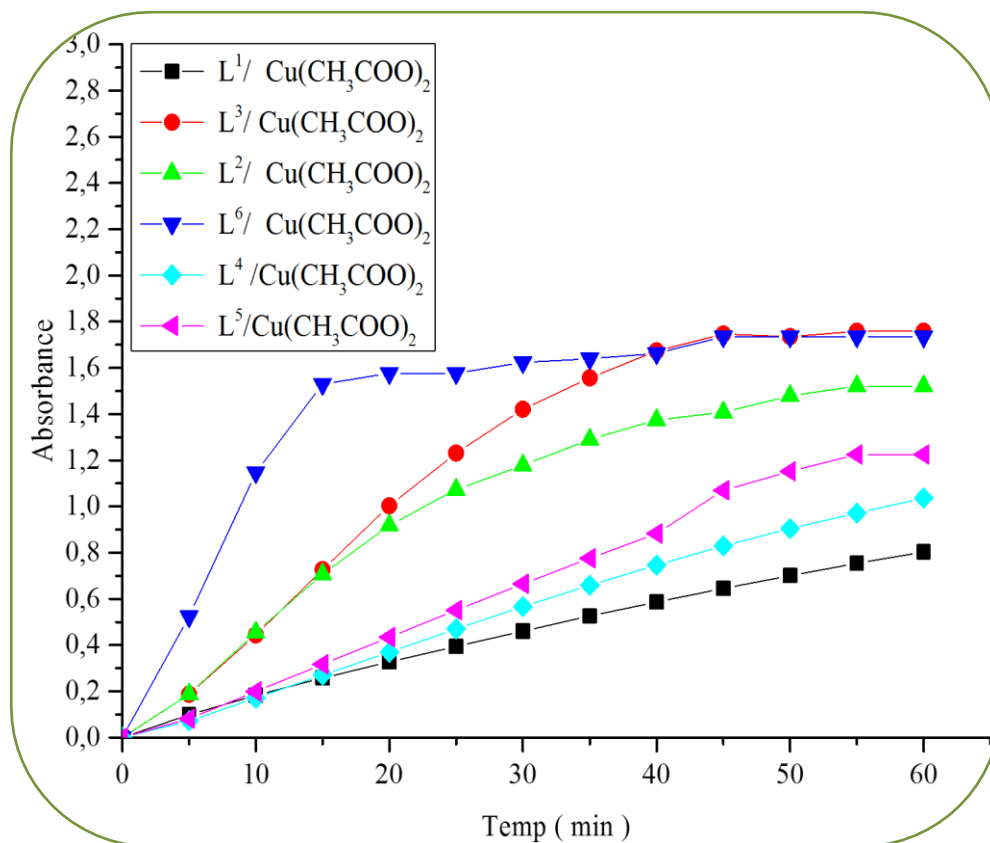


Figure III.11 : Oxydation du catéchol en présence des complexes formés avec les ligands L^1 - L^6 et le sel métallique $Cu(CH_3COO)_2$ (2equiv L /1equiv M).

II.2.4 Effet de la nature du métal et de l'anion

Les résultats que nous avons obtenus (**Figure III.12-17**) montrent bien que tous les complexes formés *in situ* à partir des combinaisons ($L/M : 1/2$) de différents métaux avec les ligands L^1 - L^6 , présentent des activités catalytiques pour l'oxydation du catéchol.

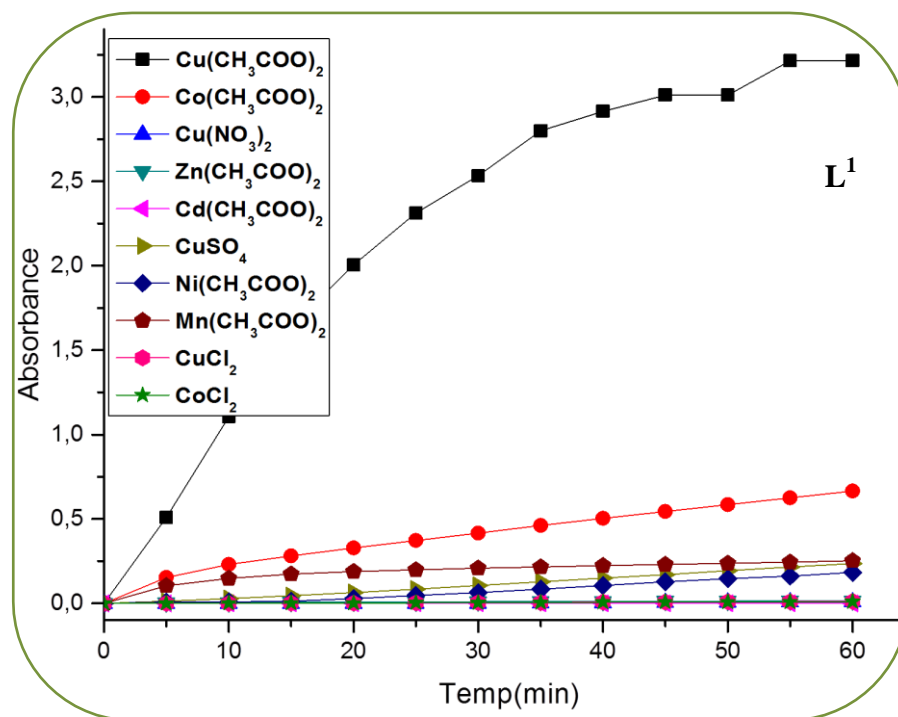


Figure III.12 : oxydation du catéchol en présence des complexes formés avec le ligand L^1 (1 equiv L /2 equiv M) à $\lambda_{\max}=390\text{nm}$.

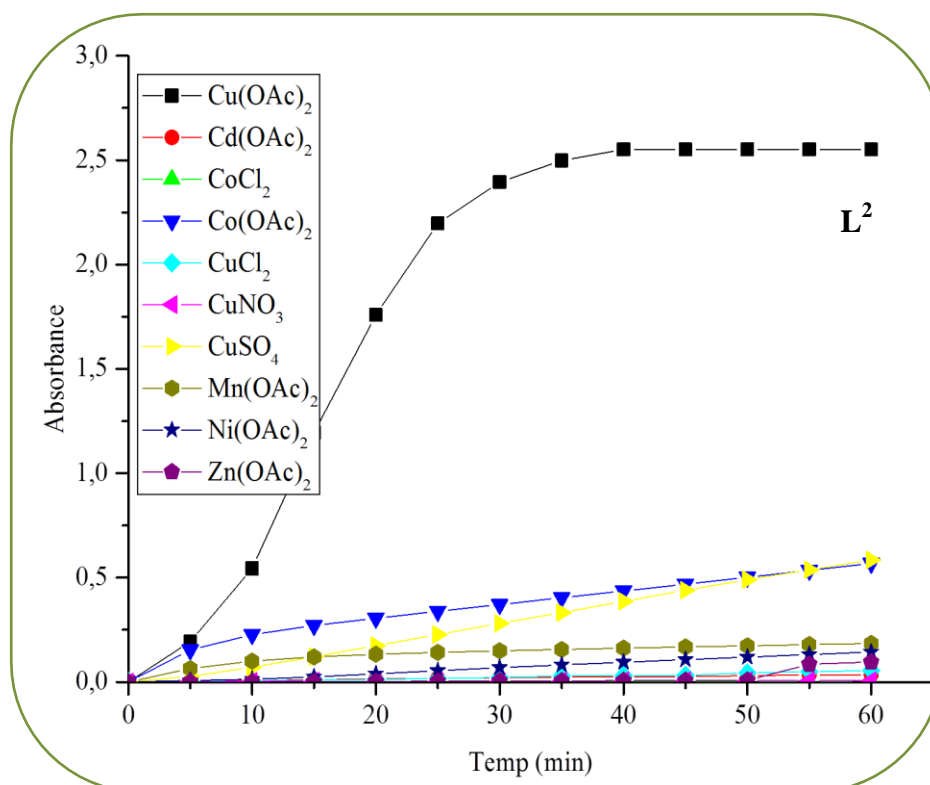


Figure III.13 : oxydation du catéchol en présence des complexes formés avec le ligand L^2 (1 equiv L /2 equiv M) à $\lambda_{\max}=390\text{nm}$.

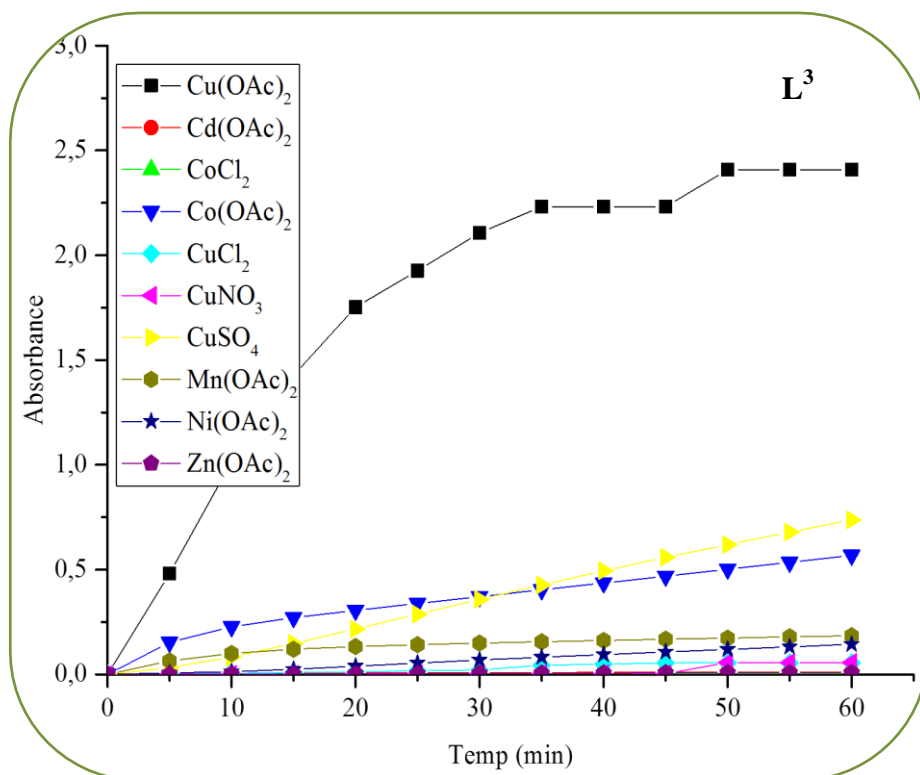


Figure III.14 : oxydation du catéchol en présence des complexes formés avec le ligand L^3 (1 equiv L /2 equiv M) à $\lambda_{max}=390nm$.

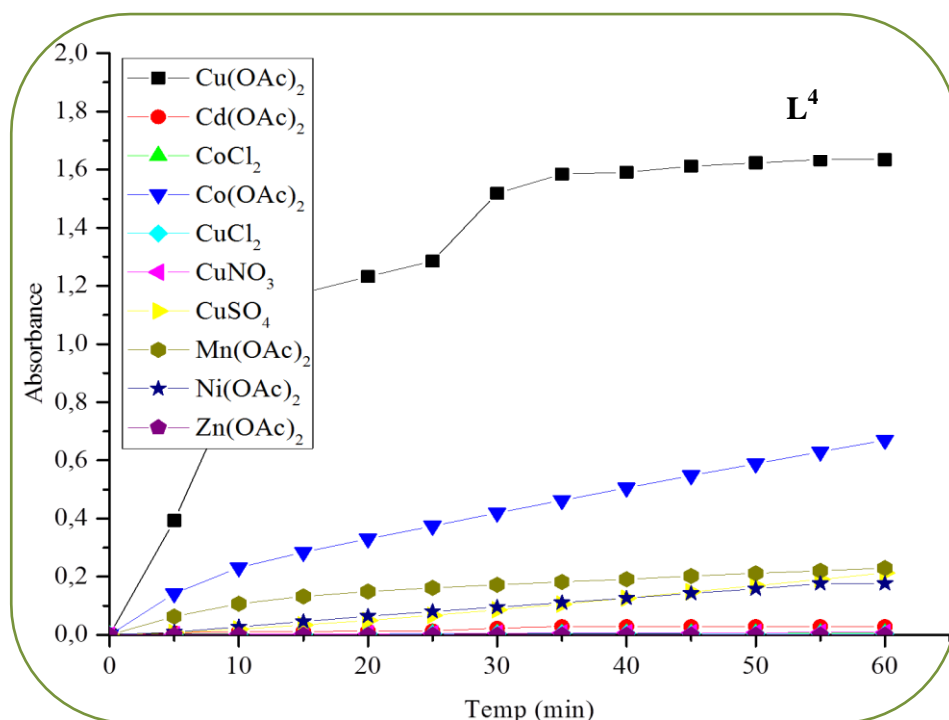


Figure III.15 : oxydation du catéchol en présence des complexes formés avec le ligand L^4 (1 equiv L /2 equiv M) à $\lambda_{max}=390nm$.

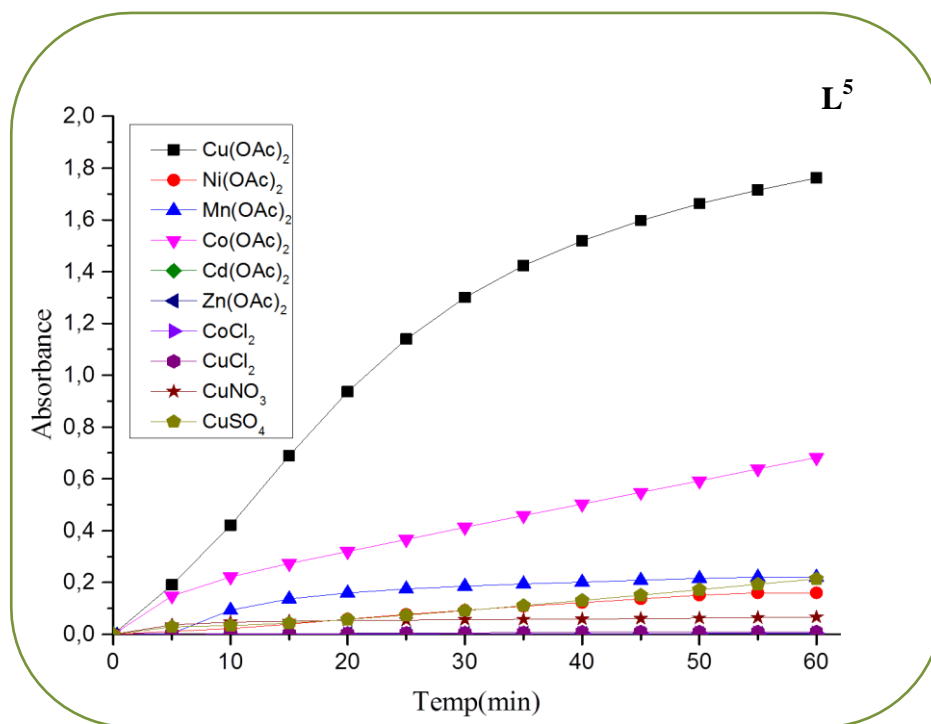


Figure III.16 : oxydation du catéchol en présence des complexes formés avec le ligand **L⁵** (1 equiv L /2 equiv M) à $\lambda_{\max}=390\text{nm}$.

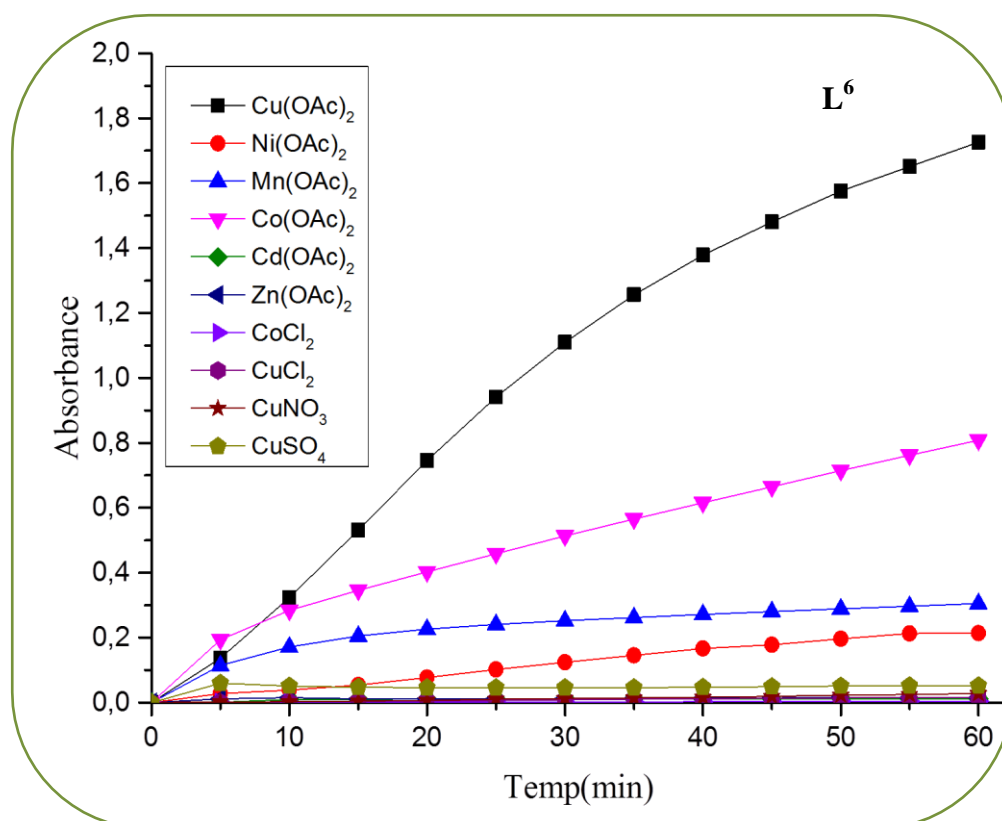


Figure III.17 : oxydation du catéchol en présence des complexes formés avec le ligand **L⁶** (1 equiv L /2 equiv M) à $\lambda_{\max}=390\text{nm}$.

Le taux d'oxydation dépend fortement des ligands et du type de métaux, puisque ces métaux participent à l'environnement de coordination, et la nature de leurs anions influencent l'activité catalytique (**Tableau III.2**).

- ✚ Dans le cas de l'anion NO_3^- : les complexes formés avec les ligands pyrazoliques donnent des vitesses d'oxydation très faibles entre 0,06 et 0,68 $\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$.
- ✚ L'anion Cl^- donne des vitesses d'oxydation entre 0,04 et 1,02 $\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pour les complexes formés avec les sels de cobalt et de cuivre.
- ✚ L'anion SO_4^{2-} : on remarque que les taux d'oxydations pour cet anion ont augmentés par rapport au deux anions précédents mais avec des valeurs qui ne dépassent pas 6,08 $\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$.
- ✚ Pour le cas de l'anion CH_3COO^- , les résultats obtenus montrent des activités très importantes pour les six ligands (L^1 - L^6) qui atteignent des valeurs entre 17,02 et 33,48 $\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pour les complexes du sel $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, et 8,42 $\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ avec le $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, tandis que les valeurs des taux d'oxydations sont très faibles pour les autres métaux spécialement le sel de cadmium.

Les complexes préparés à partir des ligands pyrazoliques et le sel $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ sont alors les plus actifs.

Les ions CH_3COO^- forment des liaisons relativement faibles avec le cation. Dans ce cas, le substrat peut aisément se substituer à l'anion avec formation du complexe Cu-ligand. Cependant, les anions SO_4^{2-} , NO_3^- et Cl^- forment des liaisons plus fortes avec le cation. Ce qui explique le changement de l'activité catalytique entre ces différents sels métalliques.

Table III.2 : Les vitesses d'oxydation ($\mu\text{mol. L}^{-1}.\text{min}^{-1}$) du catéchol par les différents sels de métaux.

L/M	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	CuSO_4	$\text{Co}(\text{OAc})_2$	$\text{Mn}(\text{OAc})_2$	$\text{Cd}(\text{OAc})_2$	$\text{Ni}(\text{OAc})_2$	CoCl_2	CuCl_2
L^1	33,48	0,09	2,45	6,92	2,62	0,04	1,90	1,02	1,10
L^2	31,95	0,06	6,08	5,92	1,92	0,36	1,49	0,06	0,11
L^3	26,58	0,50	2,14	6,89	2,38	0,03	1,61	0,30	0,06
L^4	24,08	0,68	2,22	7,10	2,29	0,03	1,66	0,04	0,10
L^5	20,16	0,29	0,53	8,42	3,18	0,13	2,23	0,04	0,17
L^6	17,02	0,08	2,21	6,97	2,39	0,03	1,83	0,06	0,04

II.2.5 Effet du substrat

Une étude de l'activité catécholase a été réalisée à l'aide de la 3,5-ditertio-butylcatéchol (3,5-DTBC). L'absorbance a été constamment surveillée à $\lambda = 400$ nm, en présence de combinaisons L^1 - L^6 / $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ (1L/2M) dans le méthanol. Les résultats obtenus sont présentés dans la **Figure III.18**.

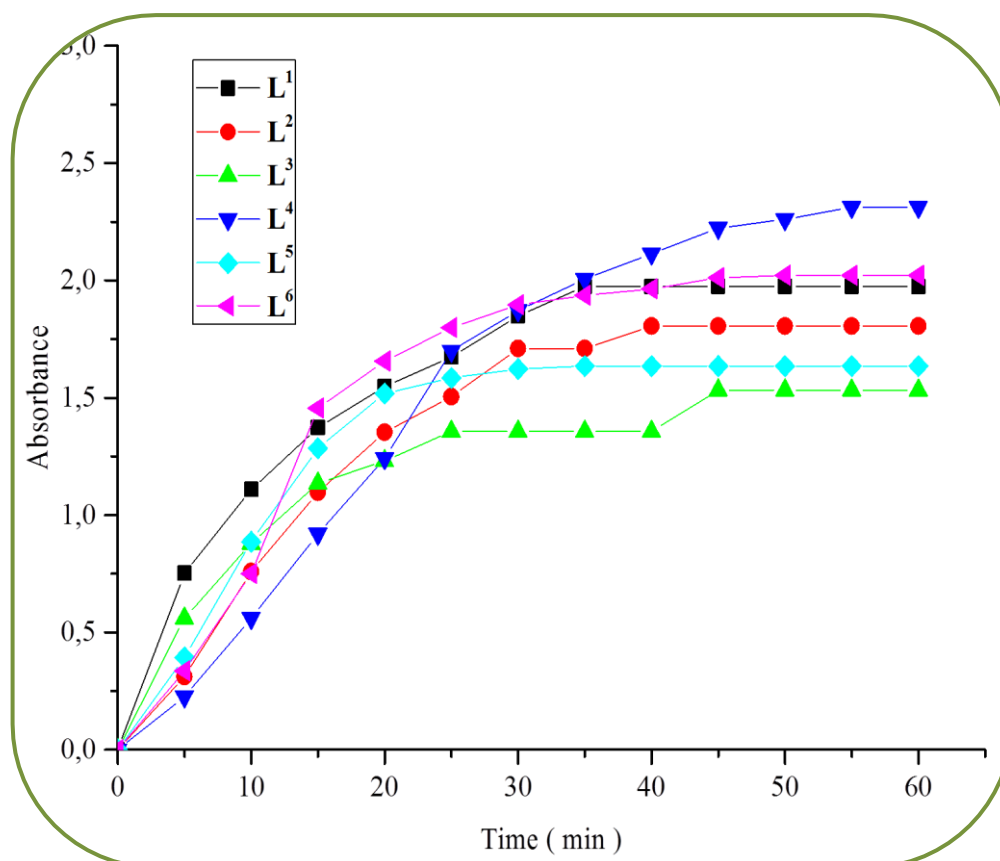


Figure III.18 : Oxydation du 3,5-DTBC en présence des complexes formés avec les ligands L^1 - L^6 (1equiv L / 2 equiv $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) à $\lambda_{\text{max}}=400\text{nm}$ dans le méthanol.

Des valeurs plus faibles de l'activité catalytique ont été trouvées. Il semble être beaucoup plus difficile d'oxyder la 3,5-DTBC, en raison de la présence de substituants encombrants.

Les complexes formés *in situ* catalysent l'oxydation de la 3,5-DTBC en di-tert-butyl quinone (3,5-DTBQ) avec des taux variant d'un maximum de $20,56 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pour le complexe $L^1[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2]$, $18,75 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pour $L^2[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2]$, $15,96 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pour $L^3[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2]$, $12,77 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pour la $L^5[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2]$, $7,29 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pour $L^4[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2]$ et enfin $5,34 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pour le complexe $L^6[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2]$.

Par contre, en comparant les activités des complexes formés avec les ligands mono-pyrazoliques L^4 - L^6 et ceux formés avec les ligands bis-pyrazoliques L^1 - L^3 , on constate que ces derniers présentent des activités inférieures en comparaison avec ceux formés avec les ligands L^4 - L^6 . Cela peut être expliqué par la présence d'un seul noyau pyrazolique. Ce qui minimise l'encombrement géométrique et facilite la coordination avec le substrat (3,5-DTBC). Pour expliquer ces résultats nous avons cherché à comprendre l'effet des mono-pyrazoles sur l'activité catalytique du substrat 3,5-DTBC en présence des sels métalliques (**tableau III.3**).

Les résultats de cette études ont été totalement différentes de ceux de la catéchol, le $Cu(CH_3COO)_2$ a montré des taux très faibles par rapport au $Mn(CH_3COO)_2$. Ce dernier présente un taux d'oxydation de $26,78 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pour le complexe L^5 [$Mn(CH_3COO)_2$]. Il convient de noter aussi que les valeurs des vitesses d'oxydations sont devenues plus importantes pour les autres sels métalliques spécialement en présence de $CuSO_4$.

Table III.3 : Vitesses d'oxydation du 3,5-di-tert-butyl-benzoquinone en ($\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

Ligand/ sel métallique	Cd(OAc) ₂	CoCl ₂	Co(OAc) ₂	CuCl ₂	CuNO ₃	Cu(OAc) ₂	CuSO ₄	Mn(OAc) ₂	Ni(OAc) ₂
L^4	7,68	0,41	6,80	6,98	4,41	05,34	20,11	23,97	10,58
L^5	9,14	0,26	16,6	7,48	4,42	12,77	18,16	26,78	13,82
L^6	8,93	0,58	17,92	6,99	5,21	07,29	20,31	16,42	13,53

les complexes mononucléaires du manganèse sont les meilleurs modèles. L'efficacité du complexes mononucléaires de Mn(II) peut être dû au fait que des états d'oxydation Mn(IV) et Mn(III) sont accessibles durant l'oxydation du catéchol¹¹⁰.

II.2.6 Effet du solvant

Pour mieux comprendre l'effet du solvant sur la catalyse de la réaction d'oxydation du catéchol, nous avons effectué les mêmes expériences dans les mêmes conditions thermodynamiques, mais en utilisant l'acétonitrile et le THF comme solvant, l'évolution de l'absorbance de l'*o*-quinone est présentée dans la **Figure III.19**.

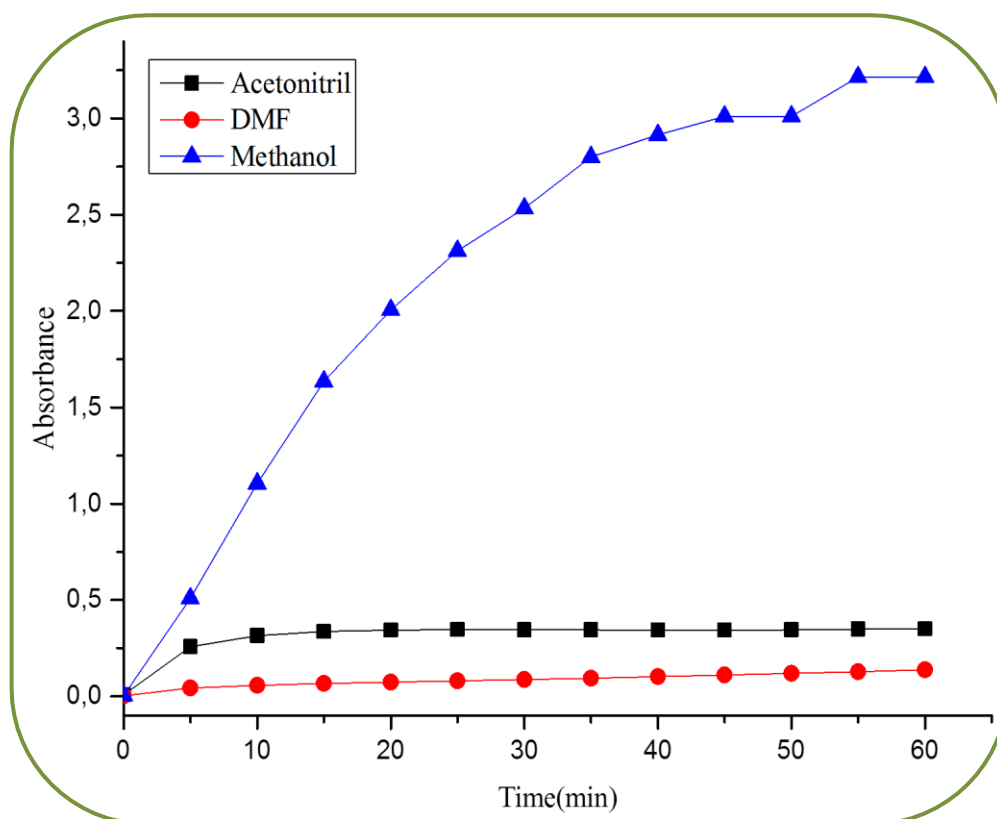


Figure III.19 : Oxydation du catéchol en présence de $L^1/Cu(CH_3COO)_2$ (1 L /2M) dans différent solvants à $\lambda_{max}=390nm$.

D'après les résultats obtenus dans le **tableau III.4** pour le calcul des taux d'oxydation du catéchol en présence des complexes du cuivre avec les ligands L^1-L^6 dans l'acétonitrile et le THF, nous avons observé que la nature du solvant utilisé a un effet important sur les activités catalytiques de l'étude des complexes. Le méthanol (qui est un solvant polaire et aprotique) apparaît comme étant le meilleur solvant par rapport à l'acétonitrile (qui est un solvant polaire protique). Si nous considérons que les paramètres physiques des solvants comme la constante diélectrique, le moment dipolaire, la polarité..., n'ont pas de rôle significatif dans l'évolution de l'activité des complexes envers l'oxydation du catéchol, il devra être la puissance de coordination ou la nature des solvants protiques qui jouent le rôle clé dans l'évolution de l'activité des complexes¹²⁷.

¹²⁷ K.S. Banu, M. Mukherjee, A. Guha, S. Bhattacharya, E. Zangrando, D. Das, *Polyhedron*, **2012**, *45*, 245–254.

Tableau III.4 : Vitesses d'oxydation ($\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$) du catéchol en présence des Ligands **L¹-L⁶** (1 equiv L /2 equiv M) dans différent solvants.

Ligand / Cu(CH ₃ COO) ₂	DMF	Méthanol	Acetonitrile
L ¹	1,38	33,48	3,65
L ²	1,04	31,95	1,53
L ³	0,36	26,58	0,94
L ⁴	-	18,53	-
L ⁵	-	17,98	-
L ⁶	-	17,02	-

II.2.7 Étude cinétique

La cinétique de la réaction a été étudiée par l'observation de la variation de l'absorbance en fonction du temps à une longueur d'onde de 390nm pour la catalyse dans le méthanol avec le ligand **L¹**, la concentration des ligands a été fixé à 10^{-3} mol/L. 0,04 ml de la solution de ligand, avec une concentration constante de 1M, a été ajouté à 2 ml du catéchol d'une concentration donnée (concentration variant de 1.10^{-3} M à 1.10^{-2} M) pour atteindre la concentration ultime du ligand de 10^{-2} M¹²⁸. La conversion du catéchol en *o*-quinone a été suivie à une longueur d'onde de 390 nm. Les données des taux en fonction de la concentration de substrat ont été analysées sur la base de l'approche de Michaelis-Menten¹²³ de la cinétique enzymatique pour obtenir le Lineweaver-Burk (double plot réciproques) ainsi que les valeurs des différents paramètres cinétiques ($V_{\text{max}} = 8,95\mu\text{mol.L}^{-1} \text{min}^{-1}$, $K_M = 9,8\text{mmol. L}^{-1}$).

¹²⁸ D. Kovala-Demertzi, S. K. Hadjikakou, M. A. Demertzis, Y. Deligiannakis, *J. Inorg. Biochem.*, **1998**, 69, 223–229.

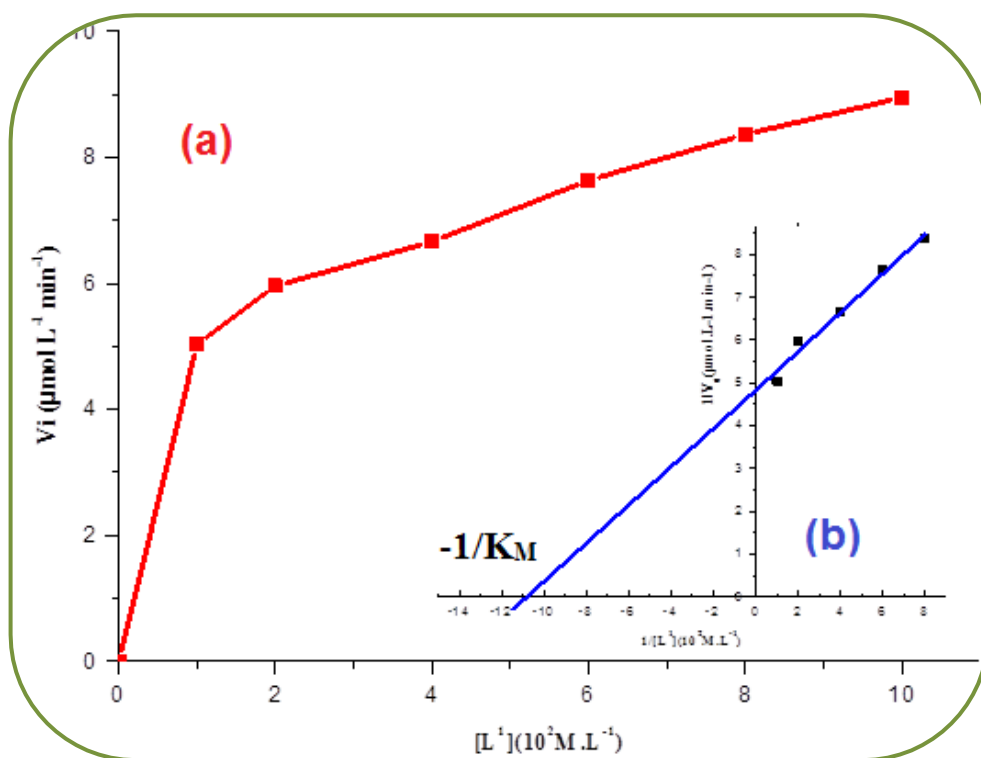


Figure III.20: Représentation des vitesses d'oxydation en fonction de la concentration du substrat pour la combinaison $1 \text{ L}^1 / 2 \text{ Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ dans le méthanol.

On peut remarquer des changements immédiats dans le spectre du ligand L^1 en solution dans le méthanol après l'ajout de l'*o*-quinone. À partir de la **Figure III.21**. Il est clair que les bandes à 268 nm et 355 nm disparaissent immédiatement après l'ajout du catéchol, et trois nouvelles bandes apparaissent à 400 nm, 500 nm et 680 nm. Aussi les bandes d-d sont conservées même après 2 h de réaction, ce qui indique la présence de l'espèce Cu (II).

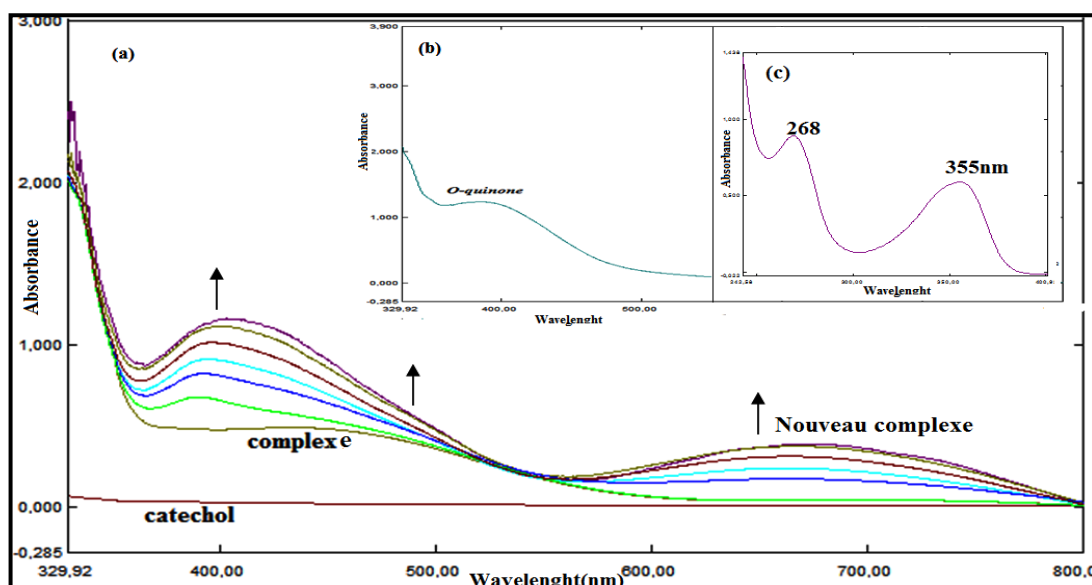


Figure III.21 : La variation du comportement spectral après l'addition du catéchol (1:100) à une solution méthanolique contenant $1 \text{ L}^1 / 2 \text{ Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$. (a) L'évolution de l'absorbance de l'*o*-quinone suivie pendant 2 heures avec des mesures toutes les 20 min. (b) Spectre final de solution après 24 h. (c) Spectre de ligand L^1 dans le méthanol.

II.2.8 Mécanisme du Catécholase

Dans la première étape de la réaction, le complexe bi-cuivrique (II) **1** réagit avec le dioxygène pour créer un complexe de forme *oxy* ($\text{Cu}^{\text{II}}-\text{O}_2^{2-}-\text{Cu}^{\text{II}}$, espèce **2**). Cette espèce oxyde un équivalent du catéchol dans une réaction stoechiométrique par un transfert d'électrons à partir du catéchol au noyau peroxyde. Après, une molécule quinone est relâchée, le complexe **4** ($\text{Cu}^{\text{II}}-\text{OH}-\text{Cu}^{\text{II}}$, *met*) est formé, et le cycle catalytique peut continuer (**Schéma III.6**). Deux équivalents de la quinone sont ainsi générés par un cycle catalytique. Ce mécanisme est en fait très similaire aux mécanismes proposés par Wagner et coll.¹²⁹, et Rolff et coll.¹³⁰ pour des complexes dinucléaires Cu(II), et par Krebs et coll.¹³¹ pour le catéchol oxydase. Mais, le mode de liaison du substrat avec les centres dimérique reste non élucidé.

¹²⁹ R. Wegner, M. Gottschaldt, H. Görls, E. G. Jäger, D. Klemm, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 2143-2157.

¹³⁰ A. Hoffmann, C. Citek, S. Binder, A. Goos, M. Rübhausen, O. Troepfner, I. I. Burmazović, E. C. Wasinger, T.D.P. Stack, S. Herres-Pawlis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2013**, 52, 5398-5401.

¹³¹ C. Eicken, B. Krebs, J.C. Sacchettini, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **1999**, 9, 677-683.

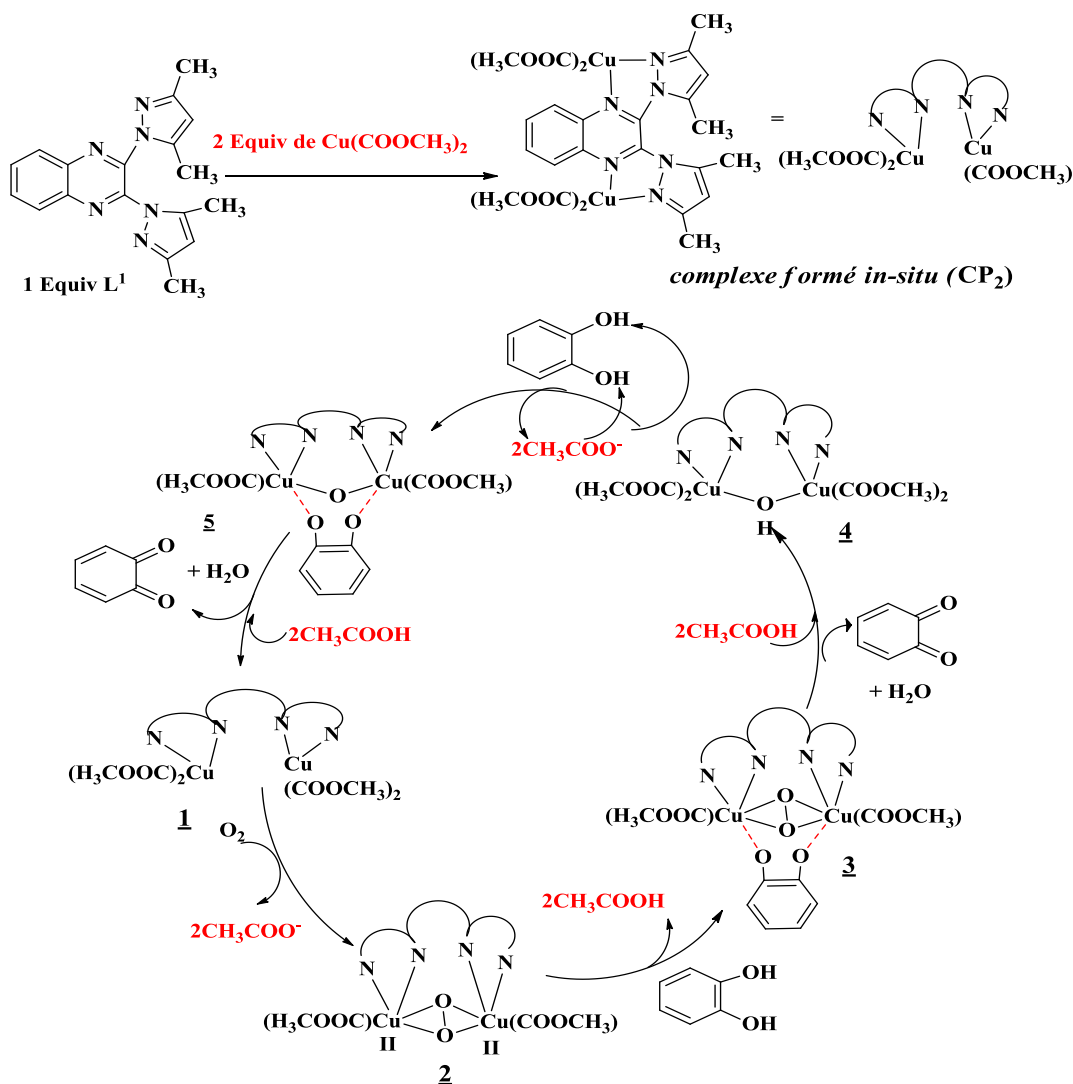


Schéma III.6 : Mécanisme Proposé pour l'oxydation du catéchol par l'utilisation du système $L^1/ Cu(CH_3COO)_2$.

II.2.9 L'étude spectrophotométrique UV-vis pour le catéchol oxydase du complexe CP_1

L'activité catalytique du complexe CP_1 a été étudiée dans le méthanol-DMF (50:1, V/V). La **Figure III.22** montre le changement du comportement spectral après ajout d'une solution de catéchol. On peut observer la disparition des bandes caractéristiques du complexe.

L'*o*-quinone obtenue a été purifiée par chromatographie sur colonne avec des rendements de 65,5 % et caractérisée par la détermination de son point de fusion (75°C) qui est en accord avec ceux rapportés dans la littérature¹³².

¹³² K. T. Finley, Polyhedron, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Benzoquinone*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, **2002**, pp.343-347.

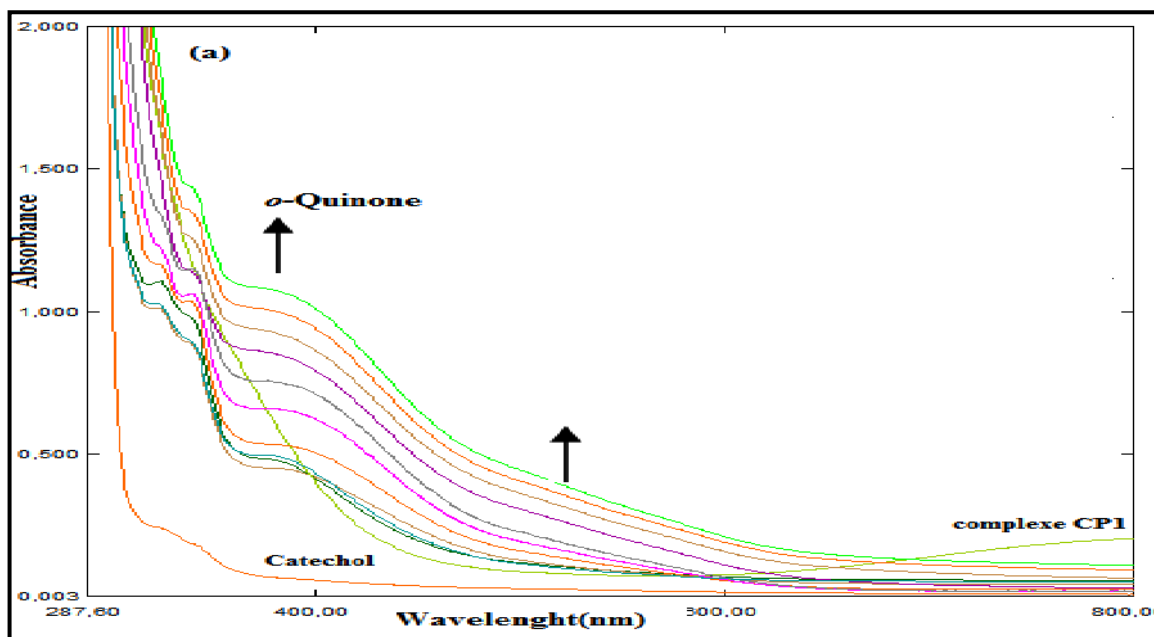


Figure III.22: (a) La variation du comportement spectral après l'addition du catéchol (1:100) à la solution du complexe CP_1 dans le méthanol-DMF (50/1, V/V) suivie pendant 2 h. Les spectres sont enregistrés toutes les 20 min.

II.2.10 L'activité tyrosinase (oxydation du phénol)

L'oxydation du phénol a été réalisée en ajoutant successivement 0,334mL du ligand L^1 ($2 \cdot 10^{-3}M$) et 0,668mL de sel métallique $Cu(CH_3COO)_2$ ($2 \cdot 10^{-3}M$) dans 2mL de phénol ($10^{-1}M$). L'évolution de l'absorbance de l'orthoquinone a été enregistrée toutes les 20 minutes. L'absence d'une nouvelle bande à 390 nm confirme que nos ligands L^1 - L^6 ne possèdent pas une activité tyrosinase, exemples **Figure III.22**.

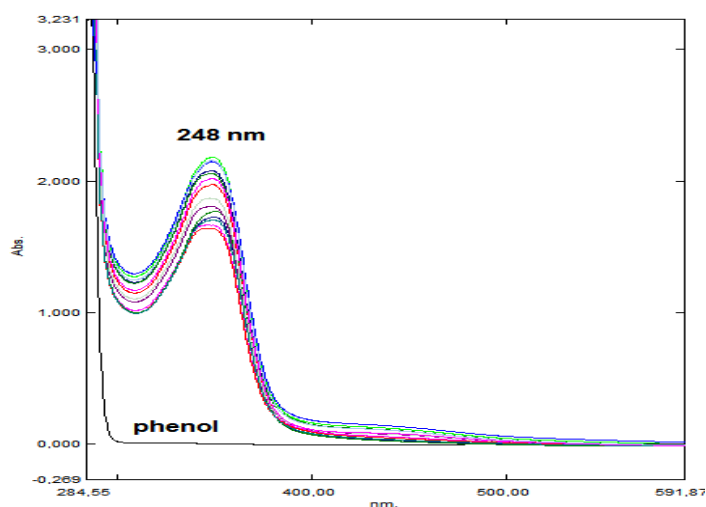


Figure III.22 : La variation du comportement spectral après l'addition du phénol pour la combinaison $1L^1/ 2Cu(CH_3COO)_2$ dans le MeOH.

III. Conclusion

Ce chapitre comporte une synthèse bibliographique sur les métallo-enzymes, et notamment sur la catécholase. Nous avons relevé des études concernant la synthèse des catalyseurs d'oxydation biomimétiques pour reproduire l'activité catécholase.

Six ligands (L^1-L^6) et un complexe (CP_1) ont été examinés pour leurs activités catécholase. Les complexes métalliques formés *in-situ* à partir de ces ligands et des différents sels métalliques (MX_2 : $CuCl_2$, $Cu(CH_3COO)_2$, $CuSO_4$, $Cu(NO_3)_2$, $Ni(CH_3COO)_2$, $Cd(CH_3COO)_2$, $CoCl_2$, $Mn(CH_3COO)_2$) montrent des effets catalytiques sur l'oxydation du *catéchol* et de la **3,5-DTBC** *via* la formation d'espèces complexes *in situ*. Après comparaison des résultats obtenus, il semble qu'il y a une différence entre les valeurs de la vitesse d'oxydation. Cette différence peut être liée à l'effet de la concentration du ligand et de la nature de l'environnement de sa coordination. En se basant sur l'information qui confirme que le site actif de l'enzyme catécholase contient deux ions Cu (II), nous avons considéré que nos complexes doivent contenir deux ions Cu (II) pour être de bons catalyseurs. On peut proposer dans ce cas que chaque molécule du ligand participe à la coordination de deux ions de Cu(II) pour les bis-pyrazoles. L'effet de la nature du contre-anion sur l'activité catalytique a aussi été observé. Nous remarquons également que les meilleurs résultats sont obtenus avec l'anion CH_3COO^- . Cela nous permet de considérer que le contre-anion joue un rôle important dans l'environnement de coordination.

A partir des données fournies par l'étude cinétique, nous avons proposé un mécanisme réactionnel pour la réaction d'oxydation du catéchol.

CHAPITRE IV.

ETUDE THEORIQUE DES PYRAZOQUINOXALINES

ET DE LEURS COMPLEXES DE CUIVRE(II).

I. Introduction

Les méthodes théoriques ayant pour but la détermination des propriétés physiques et chimiques des molécules sont nombreuses. Parmi ces propriétés, nous citons les propriétés thermodynamiques comme l'enthalpie de liaison, l'énergie relative de différents conformères, ou les simulations des spectres infrarouge, Raman ou électronique, l'énergie des orbitales moléculaires, les indices de réactivités....etc.

Par ailleurs, l'une des méthodes de la chimie quantique qui permet de déterminer avec précision les propriétés électroniques des molécules est la DFT¹³³ (Théorie de la fonctionnelle de la densité, ou aussi *Density Functional Theory*) ; celle que nous avons utilisée pour étudier théoriquement nos molécules.

II. Programmes et logiciel utilisés dans les calculs théoriques

Les ligands L^4-L^6 et Les complexes CP_1 et CP_2 sont étudiées avec la DFT en utilisant la corrélation fonctionnelle (B3LYP) avec la base 6-31G (d,p)^{134,135}. Cependant, nous nous sommes servis de la méthode B3LYP qui est la variante la plus réussie des méthodes DFT¹³⁶ tandis que la base LanL2DZ a été choisie pour les complexes de Cu(II)¹³⁷. Le choix de cette dernière méthode est justifié car elle tient compte de la corrélation électronique, d'une part. Et d'autre part, elle n'est pas coûteuse et ne nécessite pas un temps de calcul long en la comparant aux autres méthodes de corrélation comme la CI (*Configuration Interaction*) ou la MP2 (Moller-Plesset d'ordre 2).

Le logiciel utilisé est le Gaussian 09. Il a été élaboré pour la première fois en 1970 par John Pople.

¹³³ W. Kohn, L.J. Sham, *Phys. Rev.*, **1965**, *140*, 1133-1138.

¹³⁴ M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

¹³⁵ Roy Dennington, Todd Keith, John Millam, GaussView, Version 5, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, **2009**.

¹³⁶ a) A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; b) C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev B*, **1988**, *37*, 785.

¹³⁷ P.J. Hay, W.R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, **1985**, *82*, 270-299.

III. Calculs théoriques par la méthode DFT

III.1 Optimisation des structures des ligands L¹-L⁶

Pour réaliser les différents calculs, nous avons au départ optimisé les géométries des structures des molécules. Cette optimisation est exécutée en modifiant les coordonnées atomiques de manière itérative jusqu'à atteindre un vrai minimum dans la surface d'énergie potentielle. Les géométries des six molécules sont réalisées par la minimisation de l'énergie. Les structures les plus stables correspondent alors à l'énergie la plus faible. Les structures moléculaires optimisées des molécules (L¹-L⁶) sont données dans la **Figure IV.1**.

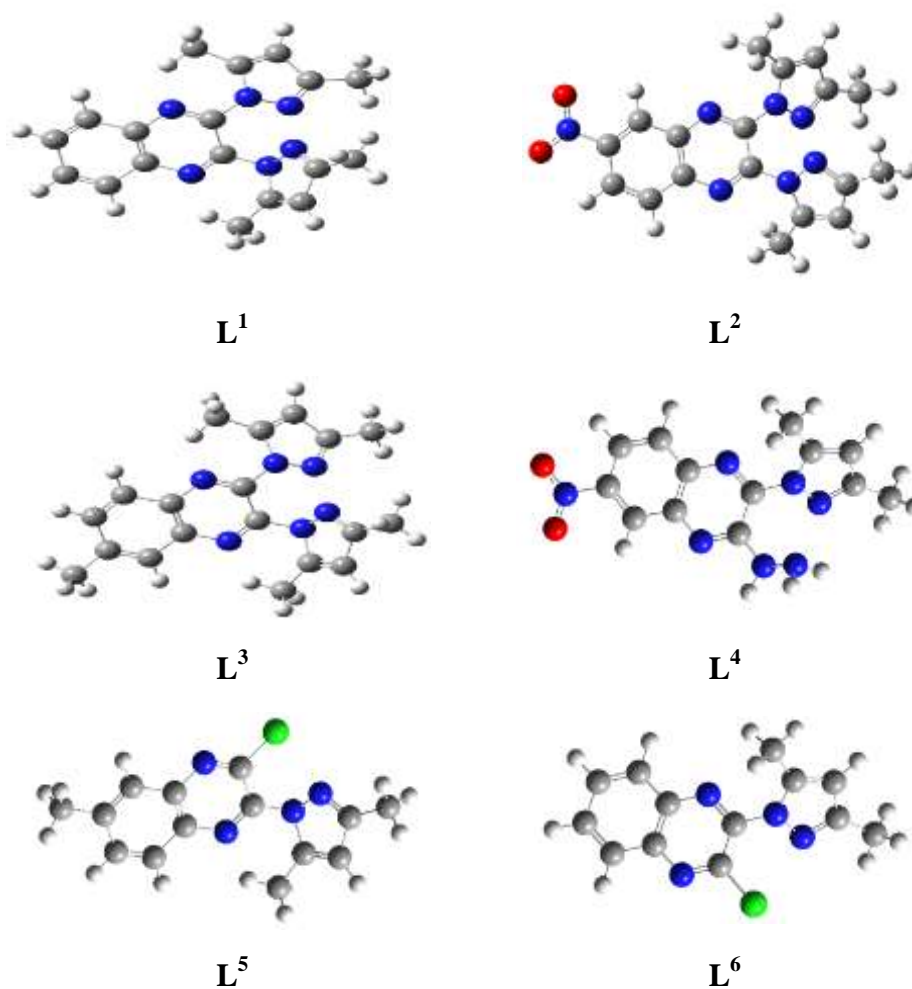


Fig. IV.1: Structures optimisées des molécules L¹-L⁶.

III.2 Optimisation des structures des complexes CP₁ et CP₂

Les structures optimisées (**Figure IV.2**) de CP₁ affichent un site de coordination de sept atomes, qui est formé à partir des deux noyaux pyrazoliques. La distance entre l'azote sp² et le cuivre (N-Cu) est de 1,96 Å. Les deux liaisons (N-Cu-N) constituent un angle de torsion de 102,65°.

Pour le CP₂, les atomes de cuivres sont coordonnés dans de petites cavités à cinq atomes, qui sont formées à partir de l'azote sp² du pyrazole et celui appartenant au cycle quinoxaline. L'angle que forme N-Cu-N est égal à 82,43°. Et, la longueur de la liaison N-Cu varie entre 1,93 Å et 1,99 Å.

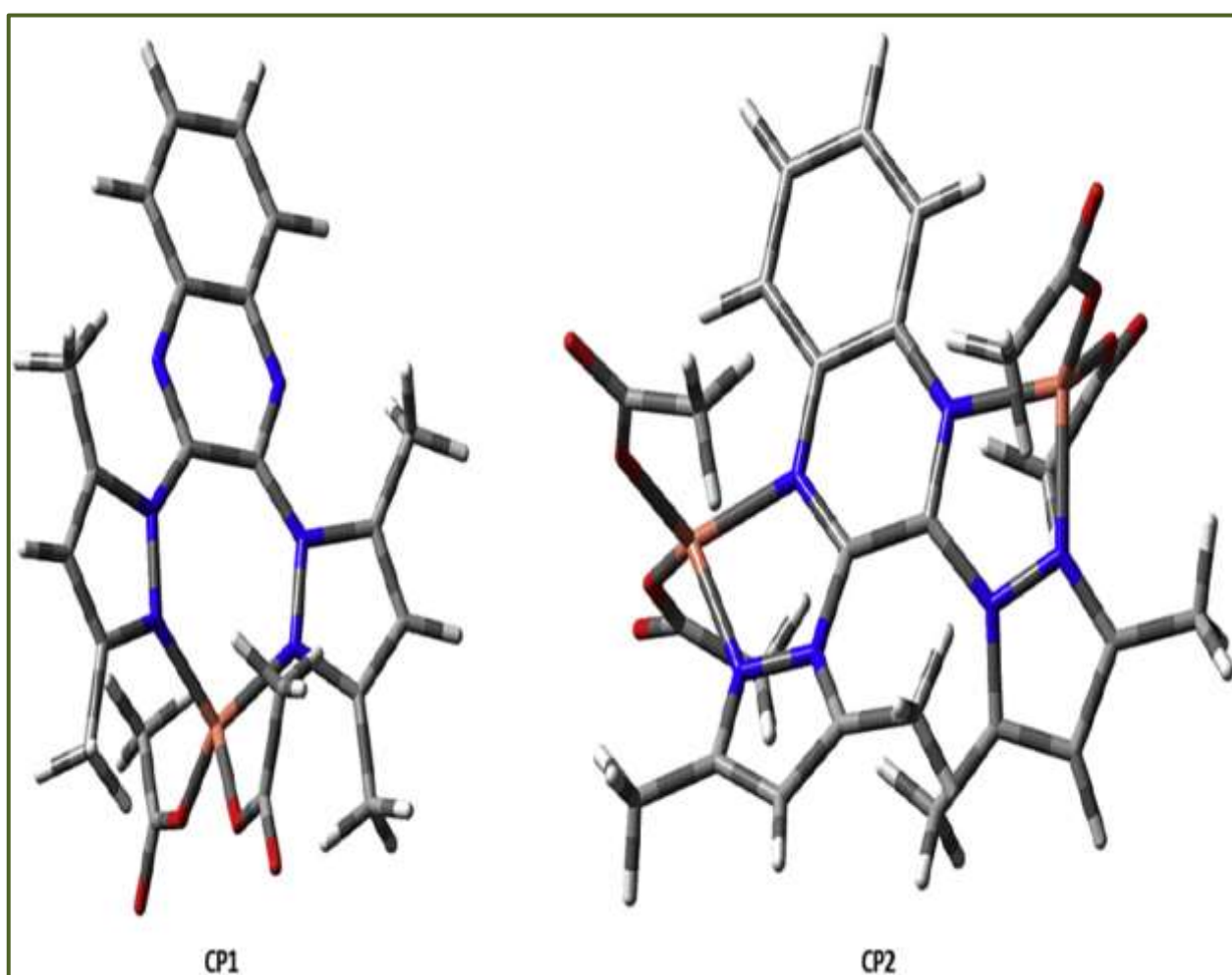


Figure IV.2 : Structures optimisées des complexes CP₁ et CP₂.

III.3 Théorie des orbitales frontières

Les orbitales moléculaires (HOMO-LUMO) sont des paramètres très importants en chimie quantique. L'orbitale HOMO (acronyme de *highest occupied molecular orbital*), en français HO (pour Haute Occupée) est l'orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée par au moins un électron, et l'orbitale LUMO (acronyme de *lowest unoccupied molecular orbital*), en français BV (pour Basse Vacante) est l'orbitale la plus basse en énergie non occupée par un électron. Ces deux orbitales jouent un rôle particulier dans les mécanismes réactionnels en chimie organique.

Quant à l'énergie E_{HOMO} , elle est généralement associée à la capacité de donner des électrons par une molécule. Lorsque cette énergie est élevée, elle désigne la tendance de la molécule à donner des électrons. En revanche, l'énergie E_{LUMO} indique la capacité de la molécule à accepter des électrons¹³⁸. La différence entre l'orbital HOMO et LUMO est appelée énergie de gap (ΔE) qui est un paramètre important qui détermine la réactivité et la stabilité des structures moléculaires^{139,140}. La différence des énergies de l'HOMO et de la LUMO est une mesure de l'excitabilité de la molécule. Plus ΔE est petite, plus l'excitation est facile. Plus la valeur de gap énergétique est grande, plus la stabilité cinétique est élevée et la réactivité chimique diminue, car elle est énergiquement défavorable à l'ajout d'électrons à une LUMO élevée¹⁴¹.

Les schémas 3D des orbitales frontières, HOMO et LUMO, pour les molécules $\mathbf{L}^1\text{-L}^6$ sont donnés dans la figure VI.3. Les régions vertes et rouges dans cette figure représentent les orbitales moléculaires(OM) avec des phases totalement opposées. La phase positive de la molécule est représentée en couleur rouge et la phase négative en couleur verte.

Pour les ligands $\mathbf{L}^1\text{-L}^6$, on constate que la HOMO est délocalisée presque sur l'ensemble du système *p*-conjugué, alors que la LUMO est également délocalisée sur l'ensemble des molécules.

¹³⁸ Z. Zhou, R. G Parr, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5720.

¹³⁹ R. Franke, *Theoretical Drug Design Method*, **1984**, 123.

¹⁴⁰ K. Fukui, "Theory of Orientation and Stereoselection", Springer Verlag- New York, **1975**.

¹⁴¹ R. G. Pearson, *Coord. Chem. Rev.*, **1994**, 24, 401.

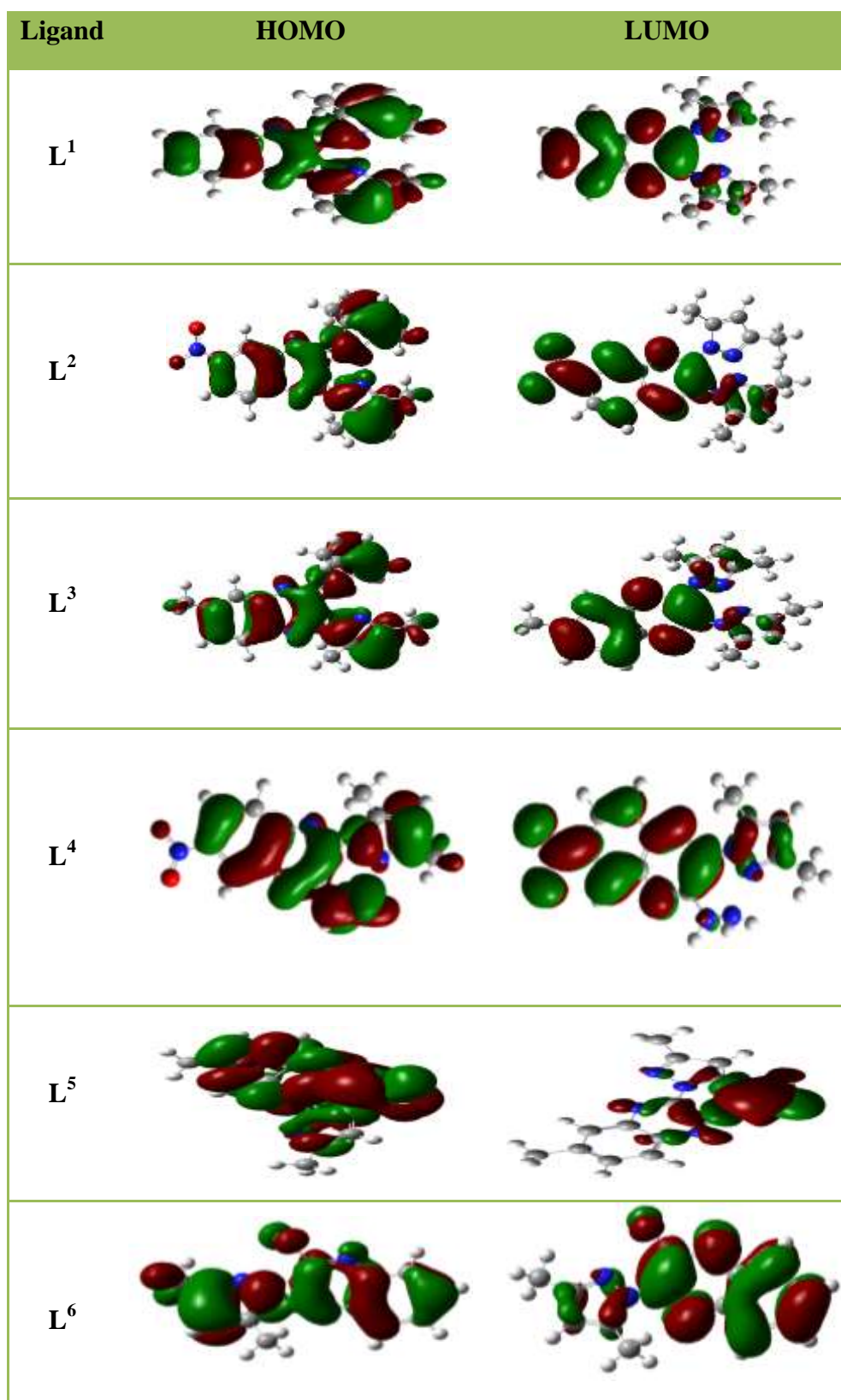


Figure VI.3 : Représentation des orbitales moléculaires frontières (HOMO, LUMO) des chromophores L¹-L⁶ déterminées par la DFT.

Pour le complexe CP_1 , les régions occupées sont les orbitales localisées principalement sur le fragment de l'acétate et du cuivre, tandis que les orbitales inoccupées ont leur contribution majeure du ligand. Ces résultats suggèrent que la transition électronique implique le transfert de charge à partir du métal au ligand (MLCT). À partir de la MOs de CP_2 , il semble qu'il y ait un transfert de charge métal-métal (MMCT) (**Figure IV.4**).

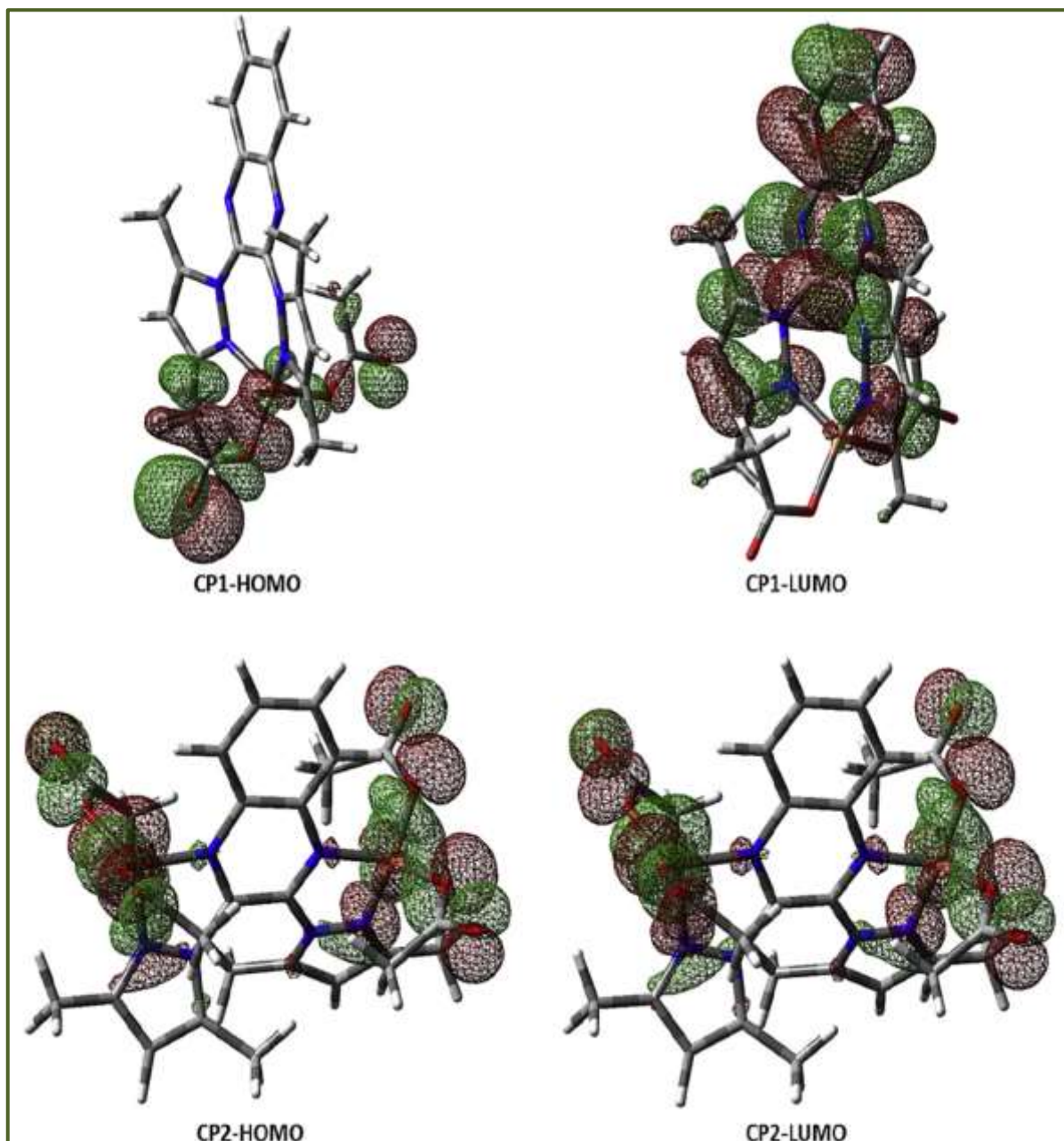
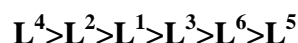


Figure IV.4 : Représentation des orbitales moléculaires frontières (HOMO, LUMO) des complexes CP_1 et CP_2 .

L'énergie de l'orbitale la plus basse inoccupée (E_{LUMO}) d'une molécule est associée à son pouvoir accepteur d'électrons : plus cette énergie est faible, plus la probabilité d'accepter des électrons par la molécule est grande. Par conséquent, plus la différence d'énergie entre les orbitales frontières du donneur et de l'accepteur est faible, plus la réactivité chimique sera élevée (l'énergie nécessaire pour enlever un électron de la dernière couche occupée étant faible)¹⁴². Les paramètres quantiques tels que : E_{HOMO} , E_{LUMO} et l'écart énergétique (ΔE) sont calculés pour les six dérivés L^1 - L^6 et sont regroupés dans le **Tableau IV.1**.

Le composé L^4 présente l'écart énergétique le plus bas que les autres ligands et le ligand L^5 possède l'énergie de gap la plus importante par rapport aux autres ligands. L'ordre de réactivité est comme suit :

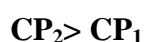


Donc, le ligand L^4 est le dérivé le plus réactif et le moins stable que les autres molécules. Ceci est peut être dû à l'existence du groupement Nitro.

Tableau IV.1: Les énergies E_{HOMO} , E_{LUMO} et ΔE des ligands L^1 - L^6 .

Energies (a.u)	L^1	L^2	L^3	L^4	L^5	L^6
E_{LUMO}	-0,07422	-0,10500	-0,07129	-0,09496	-0,06811	-0,08095
E_{HOMO}	-0,21921	-0,23216	-0,21657	-0,22221	-0,22179	-0,23484
Ecart énergétique	0,14499	0,12716	0,14528	0,1013	0,15468	0,15389

Le **tableau IV.2** montre que CP_2 a un écart d'énergie (0,404 a.u.) plus faible que celui de CP_1 (2,514a.u). CP_2 est le complexe le plus réactif et le moins stable que CP_1 . L'ordre de réactivité est :



¹⁴² A. C. Gaudio, A. Korolkovas, *J. Pharma. Sci.*, **1994**, 83, 1110.

Tableau IV.2 : Les énergies E_{HOMO} , E_{LUMO} et ΔE des complexes CP_1 et CP_2 .

Energies	CP_1	CP_2
E_{LUMO}	-3,189	-5,459
E_{HOMO}	-5,703	-5,863
Energie de gap(Δ)	2,514	0,404

III.3.1 Indices de la réactivité chimique

En utilisant les valeurs des énergies HOMO et LUMO pour une molécule, les descripteurs de la réactivité chimique globale des molécules telles que la dureté (η), la douceur (S), le potentiel d'ionisation, peuvent être mesurés.

III.3.2 Le potentiel d'ionisation (I)

Le potentiel d'ionisation ou l'énergie d'ionisation d'un atome ou d'une molécule est l'énergie qu'il faut fournir à un atome neutre pour arracher un électron et former un ion positif, il est calculé par la formule (1)^{144,145}:

$$I = -E_{\text{HOMO}} \quad (1)$$

C'est une grandeur qui est toujours positive, ce qui signifie qu'il faut fournir de l'énergie à un atome pour lui arracher un électron.

III.3.3 L'affinité électronique (A)

L'affinité électronique se réfère à l'aptitude d'un atome neutre ou molécule à capter un électron supplémentaire, elle est calculée par la formule (2)^{143,146}:

$$A = -E_{\text{LUMO}} \quad (2)$$

¹⁴⁴ C. R. Zhang, H. S. Chen, G. H. Wang, *Chem. Res. Chin.*, **2004**, U20, 640.

¹⁴⁵ F. Lamchouri, H. Toufik, Z. Elmalki, S. M. Bouzzine, H. Ait Malek, M. Hamidi, M. Bouachrine, *Res. Chem. Intermed.*, **2013**, 39, 2219–2236. DOI: [10.1007/s11164-012-0752-1](https://doi.org/10.1007/s11164-012-0752-1)

¹⁴⁶ A. Vektariene, G. Vektaris, *J. Svoboda, Arkivoc.*, **2009**, 7, 311-319.

III.3.4 La dureté (η)

La dureté absolue est une propriété importante qui mesure à la fois la stabilité et la réactivité d'une molécule. Elle donne une idée sur la durée relative d'une molécule à conserver les électrons dans son environnement. Elle est calculée par la formule (3)^{145,146} :

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})/2 \quad (3)$$

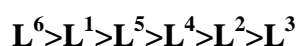
III.3.5 La mollesse (Douceur global)(σ)

La mollesse est la facilité avec laquelle la molécule cationique A^+ peut recevoir des électrons, ou anionique A^- à perdre des électrons. Elle est calculée par la formule(4)^{145,146} :

$$\sigma = 1/2\eta \quad (4)$$

Avec η : la dureté.

En utilisant les relations ci-dessus (**formule1-4**), nous avons pu calculés les caractéristiques moléculaires des ligands L^1 - L^6 et celles des complexes CP_1 et CP_2 . Les **tableaux VI.3** et **VI.4** résument les résultats obtenus. On constate que la molécule L^6 (0,23484a.u) nécessite plus d'énergie pour être ionisées par rapport à L^3 (0,21657a.u) qui est facilement ionisable. Donc, de point de vue énergie d'ionisation, l'ordre de stabilité est le suivant:



Pour l'affinité électronique (A) des molécules L^1 - L^6 , le **Tableau IV.3** indique clairement que le ligand L^6 présente plus d'affinité pour capter les électrons par rapport aux autres.

Pour la dureté (η) et la mollesse (S), on note que la molécule L^4 est plus molle et donc c'est la molécule la plus réactive par contre L^5 est le ligand le plus dur et le plus stable par rapport aux autres ligands.

Les indices de réactivité sont donnés dans le **tableau IV.3**.

Tableau VI.3 : Indices de réactivité des ligands L^1 - L^6 .

Energies (a.u)	L^1	L^2	L^3	L^4	L^5	L^6
Potentiel d'ionisation (I)	0,21921	0,23216	0,21657	0,22221	0,22179	0,23484
Affinité électronique (A)	0,07422	0,10500	0,07129	0,09496	0,06811	0,08095
Dureté globale(η)	0,07249	0,06358	0,07264	0,07560	0,07734	0,076948
Douceur globale(S)	6,89702	7,86410	6,88325	9,87166	6,46495	6,49810

Les potentiels d'ionisation (I) des complexes CP_1 et CP_2 sont respectivement de 5,703a.u et 5,863a.u. L'affinité électronique (A) du complexe CP_1 est de 3,189a.u, alors qu'elle est de 5,459a.u pour CP_2 . Ce qui indique clairement que CP_2 est plus stable que CP_1 et que ce dernier a plus d'affinité à accepter les électrons.

Le complexe CP_2 possède une dureté inférieure (0,202a.u) à celle de CP_1 , avec une douceur importante (2,4752a.u) et un faible écart énergétique, le complexe CP_2 est plus doux, moins stable et plus réactif que CP_1 .

Tableau IV.4 : Indices de réactivité des complexes CP_1 et CP_2

Energies (a.u)	CP_1	CP_2
Potentiel d'ionisation(I)	5,703	5,863
Affinité électronique(A)	3,189	5,459
Dureté globale(η)	1,257	0,202
Douceur globale(S)	0,3977	2,4752

IV. Conclusion

La réalisation de ce travail nous a permis d'apprendre et de maîtriser le calcul théorique par un logiciel fondamental de la chimie quantique qui est le GAUSSIAN 09. Nous avons pu optimiser les structures de $\mathbf{L}^1\text{-L}^6$, \mathbf{CP}_1 et \mathbf{CP}_2 afin d'obtenir la conformation la plus stable de ces molécules.

Selon la théorie des orbitales frontalières, la HOMO est souvent associée à la capacité de don d'électrons d'une molécule. Les valeurs élevées d' E_{HOMO} indiquent que la molécule a tendance à donner des électrons. L'isomère avec la plus grande énergie HOMO est \mathbf{L}^3 (-0,21657a.u). C'est au fait la molécule qui a un pouvoir donneur d'électron le plus important que celui de $\mathbf{L}^1\text{-L}^2$ et $\mathbf{L}^4\text{-L}^6$. Par contre, la E_{LUMO} indique la capacité de la molécule à accepter des électrons. Par conséquent, la tendance à former une liaison dépend de la valeur d' E_{LUMO} . Plus l'énergie E_{LUMO} est bas, plus il est facile à accepter les électrons. Sur la base des valeurs E_{LUMO} , la molécule \mathbf{L}^2 (-0,10500a.u) est la molécule qui présente plus de capacité à accepter des électrons.

L'écart entre les niveaux d'énergie LUMO et HOMO des molécules est un autre indice important. Les faibles valeurs de l'écart d'énergie ($\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$) signifient une bonne réactivité. Les résultats obtenus indiquent que le composé \mathbf{L}^4 , avec le plus petit écart LUMO/HOMO, est plus réactif que $\mathbf{L}^1\text{-L}^3$, \mathbf{L}^5 et \mathbf{L}^6 . Les valeurs de la dureté chimique calculées pour tous les ligands indiquent que le composé \mathbf{L}^6 est plus stable et plus dur que les autres composés. Les potentiels d'ionisation des ligands $\mathbf{L}^1\text{-L}^6$ montrent clairement que \mathbf{L}^6 nécessite plus d'énergie pour être ionisé. Les autres ligands sont par conséquent jugés plus nucléophiles que \mathbf{L}^6 qui est un électrophile fort.

Les résultats de l'étude des deux complexes \mathbf{CP}_1 et \mathbf{CP}_2 révèle clairement que \mathbf{CP}_1 est plus stable que \mathbf{CP}_2 . Et, que ce dernier possède une dureté inférieure (0,202a.u) à celle de \mathbf{CP}_1 (1,257a.u.). Sa douceur la plus importante (2,4752a.u) indique que ce complexe avec un faible écart énergétique, est plus doux, moins stable et plus réactif que \mathbf{CP}_1 .

CONCLUSION GÉNÉRALE

Une nouvelle méthode de chloration des dérivés de la 2,3-dihydroxyquinoxaline a été développée. Il s'est montré dans ce type de réaction que l'utilisation de solvant fait partie des paramètres susceptibles d'influencer la réaction. Ainsi, une modulation des conditions de la réaction a été entreprise par l'étude de l'influence de la quantité du catalyseur DMF sur la réaction, d'une part ; et celle des halogénures d'alkyles cas du 1-chlorobutane et du 1-bromobutane comme solvants, d'autre part. Cette voie de chloration a donné l'accès direct aux dérivés halogénés correspondants pendant des temps de réaction courts par rapport aux autres méthodes décrites dans la littérature et sous forme de cristaux purs avec de bons rendements. Ces composés halogénés ont servis dans la synthèse des dérivés hydrazinoquinoxalines qui eux même ont été convertis sous l'action de la 1,3-dicétone par cycloaddition à des mono- et bis- pyrazoloquinoxalines.

Toutefois, nous nous sommes intéressés aux activités antibactériennes. Il s'agit des composés (L^2 et L^4) qui ont manifesté des effets sur le *E. coli* et le *P. aeruginosa* à des concentrations inhibitrices. En revanche, les études des capacités antioxydantes par la méthode du DPPH ont montré que les dérivés possédant un substituant nitro en position 6 tels que le L^2 et L^4 ont un fort pouvoir antioxydant comparable à celui de la vitamine C.

Quant aux études électrochimiques, il n'en demeure pas moins que le ligand L^2 est un inhibiteur efficace de la corrosion de l'acier dans un milieu HCl (1M). L'efficacité d'inhibition maximale est de 99%.

Nous avons cherché à comprendre et à étudier l'action catalytique de six ligands à base de pyrazoloquinoxalines (L^1 - L^6) vis-à-vis de la réaction d'oxydation du catéchol en ortho-quinone. Les mesures cinétiques de l'oxydation du catéchol sont faites en présence des différents ligands avec différents sels métalliques (sels de cuivre : SO_4^{2-} , CH_3COO^- , NO_3^- et Cl^- , et sels d'acétates : Zn (II), Mn (II) Co (II), Ni (II) et Cd (II)). Il apparaît que nos complexes doivent contenir deux ions Cu (II) pour pouvoir agir comme de bons catalyseurs. Et, nous suggérons que chaque molécule du ligand participe à la coordination de deux ions Cu(II) dans la réaction d'oxydation du catéchol en ortho-quinone.

Les résultats ont montré que les ligands bis-pyrazoles (L^1 - L^3) sont plus efficaces dans la réaction d'oxydation du catéchol contrairement à leurs analogues structurels, les mono-pyrazoles (L^4 - L^6).

Les meilleurs résultats sont observés dans le cas des complexes formés par l'acétate de cuivre, cas du ligand 2,3-bis (3,5-diméthyl-1*H*-pyrazolo-1-yl)quinoxaline L^1 qui a donné le meilleur taux d'oxydation (d'environ $33,48 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

En revanche, dans la réaction d'oxydation du DTBC en DTBQ, les résultats sont totalement différents de ceux du catéchol. Le $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ a montré des taux très faibles par rapport au $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$. Ce dernier présente un taux d'oxydation de $26,78 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pour le complexe $\text{L}^5[\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2]$. Nous avons aussi décelé que les mono-pyrazolés testés ont donné de meilleures activités.

Cette étude nous a permis de mettre en évidence que certains de nos composés testés (voir ci-dessus) présentent une activité catécholase mais ils sont sans action tyrosinase. Par ailleurs, nous avons montré que cette activité est directement liée à différents paramètres :

- ✿ La nature de ligand et la chaîne fonctionnelle liant les pyrazoles.
- ✿ La nature du contre anion.
- ✿ La concentration du ligand.
- ✿ La nature du solvant.
- ✿ La nature du substrat.

Les propriétés structurales et de la réactivité des molécules préparées sont étudiées par la méthode DFT à l'aide du logiciel Gaussian9. Les résultats obtenus lors de cette étude indiquent que le L^4 , avec le plus petit écart LUMO/HOMO, est plus réactif que les composés L^1 - L^3 , L^5 et L^6 . Les valeurs de la dureté chimique calculées pour tous les composés montrent que le composé L^6 est le plus stable et le plus dur par rapport aux autres composés. Les potentiels d'ionisation des ligands L^1 - L^6 soulignent clairement que le L^6 nécessite plus d'énergie pour être ionisé. Les autres ligands sont jugés plus nucléophiles que L^6 qui est un électrophile fort.

À partir des valeurs de l'énergie des orbitales moléculaires, la plus haute occupée (la HOMO) et la plus basse vacante (la LUMO), le caractère donneur et accepteur d'électrons est évalué. L'énergie de la HOMO nous renseigne sur les capacités réductrices de la molécule : plus l'énergie de la HOMO est élevée, plus son potentiel d'ionisation est faible et plus son caractère réducteur est grand.

L'étude théorique des deux complexes CP_1 et CP_2 indique clairement que le CP_1 est plus stable que CP_2 mais que ce dernier est plus réactif. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés lors de l'étude catalytique catécholase qui ont déjà confirmé que le complexe CP_2 (combinaison **1ligand/2métal**) donne les meilleurs taux d'oxydation par rapport au complexe CP_1 (combinaison **1ligand/1métal**).

RÉFÉRENCES

Références

- [1]- B. Pignataro, «Tomorrow's Chemistry Today» 2nd Ed, John Wiley & Sons, Germany, **2009**.
- [2]- S. Kr Dey, A. Mukherjee, *Coord. Chem. Rev.*, **2016**, *310*, 80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2015.11.002>
- [3]- E. K. van den Beuken, B. L. Feringa, Bimetallic catalysis by late transition metal complexes, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 12985.
- [4]- S. Ningaiah, U.K. Bhadraiah, S. D. Doddaramappa, S. Keshavamurthy, C. Javarasetty, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 245–248. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.11.029>
- [5]- M. F. Khan, M. M. Alam, G. Verma, W. Akhtar, M. Akhter, M. Shaquiquzzaman, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *120*, 170-201. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.04.077>
- [6]- Z. Ding, R.E. Parchment, P.M. Lo Russo, J.-Y. Zhou; J. Li; T. S. Lawrence, Y. Sun; G. S. Wu, The investigational new drug XK469 induces G(2)-M cell cycle arrest by p53-dependent and -independent pathways, *Clin. Cancer Res.*, **2001**, *7*, 3336.
- [7]- F. Daurvault, “Officine”, XXI^e Ed, Ed Vigot, Paris, **1982**, pp.1778.
- [8]- W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, J. A. Pople, “Ab Initio Molecular Orbital Theory”, John Wiley and Sons, New York, **1986**.
- [9]- Vakhid A. Mamedov, “ Quinoxalines, Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure”, 1 Ed, Springer International Publishing AG Switzerland, **2016**, pp.1-10. [DOI:10.1007/978-3-319-29773-6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-29773-6)
- [10]- O. Hinsberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1848**, *17*(1), 318–323. [DOI:10.1002/cber.18840170193](https://doi.org/10.1002/cber.18840170193).
- [11]- G. Körner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1848**, *17*(2), A566–A584. [DOI: 10.1002/cber.188401702314](https://doi.org/10.1002/cber.188401702314)
- [12]- F. B. King; J. Clark-Lewis., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 3379.
- [13]- J. D. London; I. Wellings, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3462.
- [14]- J. Wolf; R. H. Beutel; J. R. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 2572.
- [15]- Y. Iwanami, *J. Chem. Soc. Japan*, **1962**, *83*, 316.
- [16]- Shu-Kun Lin; *Molecules*, **1996**, *1*, 37.
- [17]- (a) C. V. R. Sastry, M. Jogibhukta, V. S. H. Krishnan, P.S. Rao, K. Vemana, D. R. Shridhar, R. M. Tripathi, R. K. Verma, R. Kaushal, *Ind. J. Chem.*, **1988**, *27B*, 1110; (b) L. Zhang, B. Qiu, B. Xiong, X. Li, J. Li, X. Wang, J. Li, J. Shen, *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 2118; (c) G. W. H. Cheeseman, G. W. H., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 1170-1176; (d) J. K. Landquist, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2816-2821; (e) J. Liu, A. Wu, M. Huang, C. Wu, W. Chung, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3395-3403; (f) E. H. Usherwood, M. A. Whiteley, *J. Chem. Soc.*, **1923**, 1084.
- [18]- P. Zimcik, Z. Musil, M. Miletin, K. Kopecky, J. Lenco, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, *27*, 4535-4542.
- [19]- K. Tanaka, H. Takahashi, K. Takimoto, M. Sugita, K. Mitsuhashi, *J. Heterocycl Chem.*, **1992**, *29*, 771-777.
- [20]- D. R. Romer, *J. Heterocyclic Chem.*, **2009**, *46*, 317-319.
- [21]- T. Fonseca, B. Gigante, M. M. Marques, T. L. Gilchrist, C. E. De, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 103–112. [DOI:10.1016/j.bmc.2003.10.013](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.10.013)

- [22]- M. Loriga, S. Piras, P. Sanna, G. Paglietti, *Farmaco*, **1997**, *52*, 157–166. [DOI: 10.1002/chin.199740197](https://doi.org/10.1002/chin.199740197)
- [23]- J. Balzarini, E. De Clercq, A. Carbonez, V. Burt, J. P. Kleim, *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **2000**, *16*, 517–528. [DOI:10.1089/088922200308936](https://doi.org/10.1089/088922200308936)
- [24]- M. Patel, R. J. Jr. McHugh, B. C. Cordova, R. M. Klabe, S. Erickson-Viitanen, G. L. Trainor, J.D. Rodgers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 1729–1731. [DOI:10.1016/S0960-894X\(00\)00321-8](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00321-8)
- [25]- R. K. Griffith, S. V. Chittur, Chen YC, *Med. Chem. Res.*, **1992**, *2*, 467–473.
- [26]- O. I. El-Sabbagh, M. E. El-Sadek, S. M. Lashine, S.H. Yassin, S. M. El-Nabtity, *Med. Chem. Res.*, **2009**, *18*, 782–797. [DOI:10.1007/s00044-009-9203-y](https://doi.org/10.1007/s00044-009-9203-y)
- [27]- O. I. El-Sabbagh, M. E. El-Sadek, S.M. Lashine, S. H. Yassin, S. M. El-Nabtity, *Med. Chem. Res.*, **2009**, *18*, 782–797. [DOI:10.1007/s00044-009-9203-y](https://doi.org/10.1007/s00044-009-9203-y)
- [28]- X.Hui, J. Desrivot, C. Bories, P. M. Loiseau, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadere, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 815–820. [DOI:10.1016/j.bmcl.2005.11.025](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.11.025)
- [29]- A. Carta, M. Loriga, S. Prira, G. Paglietti, P. La Colla, B. Busonera, G. Collu, R. Loddo, *Med. Chem.*, **2006**, *2*, 113–122. [DOI:10.2174/157340606776056197](https://doi.org/10.2174/157340606776056197)
- [30]- R. Sarges, J. W. Lyga, *J. Heterocyclic Chem.*, **1988**, *25*, 1475–1479. [DOI:10.1002/jhet.5570250543](https://doi.org/10.1002/jhet.5570250543)
- [31]- C. W. Lindsley, Z. Zhao, W. H. Leiste, R. G. Robinson, S. F. Barnett, D. Defeo-Jones, R. E. Jones, H. D. Hartman, J. R. Huff, H. E. Huber, M. E. Duggan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 761–764. [DOI:10.1016/j.bmcl.2004.11.011](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.11.011)
- [32]- (a) H. Otsuka, J. Shoji, K. Kawano, Y. Kyogoku, *J. Antibiotics*, **1976**, *29*, 107. (b) D. A. Martin, S. A. Mizensak, C. Biles, P. A. Meulman, *J. Antibiotics*, **1975**, *28*, 332. (c) J. Shoji, K. Katakiri, *J. Antibiotics Ser. A*, **1961**, *14*, 335. (d) M. J. Waring, A. Makoff, *Mol. Pharmacol.*, **1974**, *10*, 214.
- [33]- H. Benzeid, L. Vendier, Y. Ramli, B. Garrigues, E. Essassi, *Acta Cryst.*, **2008**, *64*, 2234.
- [34]- J. Fu, H. Zang, Y. Wang, S. Li, T. Chen, X. Liu, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2012**, *51*, 6377–6386.
- [35]- Y. Abboud, A. Abourriche, T. Saffaj, M. Berrada, M. Charrouf, A. Bennamara, N. Al Himidi, H. Hannache, *Materials Chemistry and Physics*, **2007**, *105*, 1–5.
- [36]- S. Chitral, K. Parameswari, M. Vidhya, M. Kalishwarl, A. Selvaraj, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2011**, *6*, 4593–4613.
- [37]- I.B. Obot, N.O. Obi-Egbedi, N.W. Odozi, *Corrosion Science*, **2010**, *52*, 923–926.
- [38]- C. J. Dhanaraj, J. Johnson, Metal Complexes of Quinoxaline Derivatives: Review (Part-I), *Res. J. chem. sci.*, **2014**, *4*, 80-102.
- [39]- C. J. Dhanaraj, J. Johnson, Metal Complexes of Quinoxaline Derivatives: Review (Part-II), *Res. J. chem. sci.*, **2015**, *5*, 64-84.
- [40]- T. Nagametsu, T. Fujita, K. Endo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2000**, *1*, 33.
- [41]- I. L. Finar, “Organic Chemistry, Stereochemistry and the Chemistry of Natural products”, Ed 4, Vol 2, **1969**, p.527-528.
- [42]- A. Neubauer, G. Litker, R. Bogner, *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 3241.
- [43]- G. L. Zhao, M. Shi, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7277.

- [44]- J. E. Ancel, L. El Kaïm, A. Gadras, L. Grimaud, N. K. Jana, *Tetra.Lett.*, **2002**, *43*, 8319.
- [45]- Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, S. Ohara, K. Kawasaki, N. Yoshikawa, *Tetra.Lett.*, **1988**, *29*, 5281.
- [46]- C. R. Rowe, J. P. Sheskey, E. M. Quinn, "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 6^{ème} edition, Royal Pharmaceutical Society, **2009**, 195.
- [47]- H. J. Roth, A. Liemann, *Pharmaceutical Chemistry*, **1988**, *11*, 213.
- [48]- C. R. Rowe, J. P. Sheskey, E. M. Quinn, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6^{ème} edition, Royal Pharmaceutical Society, **2009**, 195.
- [49]- A. Palomer, F. Cabre, J. Pascual, J. Campos, M. A. Trujillo, A. Entrena, M. A. Callo, L. Garcia, D. Mauleon, A. Espinosa, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1402.
- [50]- G. Heneske, N. Dose, K. Dittrich, *Angew. Chem.*, **1957**, *69*, 479.
- [51]- J. Gris, R. Glisoni, L. Fabian, B. Fernandez, G. Albertina, *Tetra. Lett.*, **2008**, *49*, 1053.
- [52]- B. Romenko, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *155*, 4144.
- [53]- A. Carta, P. Corona, M. Loriga, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, *12*, 2259-2272. <https://doi.org/10.2174/0929867054864831>.
- [54]- M. A. Ortega, M. E. Montoya, B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, S. Leclerc, L. Meijerc, A. Mongea, *Bio. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 2177.
- [55]- Y. Kurasawa, M. Muramatsu, K. Yamazaki, S. Tajima, Y. Okamoto, A. J. Takada, *Heterocycl. Chem.*, **1986**, *23*, 1379.
- [56]- H. S. Kim, J. Y. Chung, E. K. Kim, Y. T. Park, Y. S. Hong, M. K. Lee, Y. Kurasawa, A. J. Takada, *Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 1855.
- [57]- J. Wolf, R. H. Beutel; J. R. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 2572–2574. [DOI: 10.1021/ja01187a082](https://doi.org/10.1021/ja01187a082)
- [58]- N. Rabassos, «Chimie Organique Généralités, études des grandes fonctions et méthodes spectroscopiques», De Boeck Supérieur, **2006**, Vol. 14, pp.173-174.
- [59]- A. P. Rajput, P. D. Girase, review article on vilsmeier-haack reaction, *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.*, **2012**, *3*, 25-43.
- [60]- A. Römer, *Org. Magn. Reson.* **1983**, *21*, 130.
- [61]- R. M. Ramadan, M. S. A. Hamza, A. E. M. Salem, F. M. El-Zawawy, *Transition Metal Chemistry*, **1999**, *24*, 193.
- [62]- R. M. Silverstein, G. C. Basler, T. C. Morill, « Identification spectrométrique de composés organiques », 5ed, De Boeck & Larcier, Paris, **2000**, p.127.
- [63]- M. M. Badran, K. A. M. Abouzid, M. H. M. Hussein, *Arch. Pharm. Res.*, **2003**, *26*, 107-113. [DOI: 10.1007/BF02976653](https://doi.org/10.1007/BF02976653)
- [64]- D. S. Rani, V. A. P. Lakshmi, V. Jayatyagaraju, *Transition Metal Chemistry*, **1994**, *19*, 75-77. [DOI: 10.1007/BF00166272](https://doi.org/10.1007/BF00166272)
- [65]- P. Crews, J. Rodriguez, M. Jaspars, "organic structure analysis", Oxford University Press Inc, New York, **1998**.
- [66]- R. D. Haworth, S. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 777-782. [DOI: 10.1039/JR9480000777](https://doi.org/10.1039/JR9480000777)
- [67]- D. Sandhya Rani, P.V. Anantha Lakshmi, V. Kamala Prasad, V. Jayatyaga Raju., *Chin. J. Inorg. Chem.*, **2012**, *28*, 1245-1250.
- [68]- A. A. Osowole, *E-Journal of Chemistry*, **2008**, *5*, 130.

- [69]- D. J. Brown, E. C. Taylor, J. A. Ellman, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Quinoxalines: Supplement II", John Wiley & Sons, **2004**.
- [70]- M.S. Noorulla, N. Sreenivasulu, A. Khan, A. Sayeed, *Int. J. Res. Pharm. Chem.*, **2011**, *1*, 491-497.
- [71]- Clinical and Laboratory Standards Institute, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI Document M100-S24; CLSI: Wayne, PA, USA, **2014**.
- [72]- Seham Y. Hassan, *Molecules*, **2013**, *18*, 2683-2711; [DOI: 10.3390/molecules18032683](https://doi.org/10.3390/molecules18032683)
- [73]- Clinical and Laboratory Standards Institute, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing, Approved 11th ed.; CLSI Document M02-A11; CLSI: Wayne, PA, USA, **2012**.
- [74]- R. Elboutachfai, E. Petit, M. Pillon, B. Courtois, J. Courtois, C. Delattre, *Food Chemistry*, **2011**, *127*, 976–983.
- [75]- E. J Prenner, R. N. A.H. Lewis, N. R. McElhaney, *Biochim. Biophys. Acta.* **1999**, *1462*, 201-221.
- [76]- D. Landolt ; « corrosion et chimie de surfaces des métaux », 1^{ère}Ed, Presses polytechniques et universitaires romandes, Paris, **1977**.
- [77]- D. Nadir, R. Rabah ; « introduction à la corrosion et inhibiteurs de corrosion ». Office des publications universitaire, Ben Aknoun, Alger, **2002**.
- [78]- F. Bentiss, M. Lebrini, M. Lagrennee, *Corros. Sci.*, **2005**, *47*, 2915-2931.
- [79]- M.Stern, A. L. Geary, *J. Electrochem. Soc.*, **1957**, *104*, 56-63.[DOI: 10.1149/1.2428496](https://doi.org/10.1149/1.2428496)
- [80]- X. H. Li, S. D. Deng, G. N. Mu GN, Fu H, F. Z. Yang, *Corros. Sci.*, **2008**, *50*, 420–430.<https://doi.org/10.1016/j.corsci.2007.08.014>
- [81]- M. Outrite, « synthèse et étude des propriétés complexantes et inhibitrices de corrosion des oxadiazoles et des pyrazoles substitués par des groupements potentiellement chélatants », thèse de doctorat, Université de Lille, **2008**.
- [82]- M. Lebrini, M. Lagrenée, F. Gengembre, F. Bentiss, *Corros. Sci.*, **2005**, *47*, 485-505.<https://doi.org/10.1016/j.corsci.2004.06.001>
- [83]- J. Filis, T. Zakroczymski, *J. Electrochem. Soc.*, **1996**, *143*, 2458-2464.[DOI: 10.1149/1.1837031](https://doi.org/10.1149/1.1837031)
- [84]- R. GanapathiSundaram, M. Sundaravadivelu, *Egyptian Journal of Petroleum*, In Press, Corrected Proof, **2017**. <https://doi.org/10.1016/j.ejpe.2017.01.008>
- [85]- A.Yurt, S. Ulutas, H. Dal, *Appl. Surf. Sci.*, **2006**, *253*, 919–925.<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2006.01.026>
- [86]- R. H. Holm, P. Kennepohl, E. I. Solomon, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 2239-2314.[DOI: 10.1021/cr9500390](https://doi.org/10.1021/cr9500390)
- [87]- D. Bordo, D. Matak, K. Djinovic-Carugo, C. Rosano, A. Pesce, M. Bolognesi, A. Desideri, *J. Mol. Biol.*, **1999**, *285*, 283–296. <http://dx.doi.org/10.1006/jmbi.1998.2267>
- [88]- A. Myari, G. Malandrinos, Y. Deligiannakis, J. C. Plakatouras, N. Hadjiliadis, Z. Nagy, *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, *85*, 253–261.[http://dx.doi.org/10.1016/S0162-0134\(01\)00204-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0162-0134(01)00204-5)
- [89]- J. H. Li, J. T. Wang, Z. W. Mao, L. N. Ji, *Inorg. Chem. Comm.*, **2008**, *11*, 865–868. [DOI: 10.1016/j.inoche.2008.03.033](https://doi.org/10.1016/j.inoche.2008.03.033)

- [90]- X. Zhou, Y. Wang, Q. Gu, W. Li, *Aquaculture*, **2009**,291, 78–81.
[DOI:10.1016/j.aquaculture.2009.03.007](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2009.03.007)
- [91]- W. Hua-Zhou, L. Hong-Xi, C. Mei-Ling, Z. Wen-Hua, Z. Yong, L. Jian, *Inorg. Chem. Comm.*, **2008**, 11, 8–10. [DOI: 10.1016/j.inoche.2007.09.031](https://doi.org/10.1016/j.inoche.2007.09.031)
- [92]- H. Jin, L. Dong-Feng, L. Shu-An, Y. De-Xi, S. Wei-Yin, T. Wen-Xia, *J. Inorg. Biochem.*, **2004**,98, 502–509. [DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2003.12.016](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2003.12.016)
- [93]- R. Silavi , A. Divsalar, A. A. Saboury, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **2012**, 30, 752-772, [DOI: 10.1080/07391102.2012.689704](https://doi.org/10.1080/07391102.2012.689704)
- [94]- C. R. Lima, J. R. A. Silva, E. T. C. Cardoso, E. O. Silva, J. Lameira, J. L. M. Nascimento, D. S. B. Brasil, C. N. Alves, *Molecules*, **2014**, 19, 9591-9605.
[DOI:10.3390/molecules19079591](https://doi.org/10.3390/molecules19079591)
- [95]- K. Chia-Horng, W. Ho-Hsiang, L. Yi-Hung, L. Gene-Hsiang, W. Yu, L. Chin-Jhan,*J. Inorg. Biochem.*,**2001**, 84, 171-178, [http://dx.doi.org/10.1016/S0162-0134\(01\)00170-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0162-0134(01)00170-2)
- [96]- P. Gentshev, M. Luken, N. Moller, A. Rompel, B.Krebs, *Inorg. Chem. Commun.*, **2001**, 4, 753–756. [http://dx.doi.org/10.1016/S1387-7003\(01\)00317-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1387-7003(01)00317-3)
- [97]- J. Maciejewska, K. Pisarek, I. Bartosiewicz, P. Krysinski, K. Jackowska, A. T. Bieguinski, *Electrochimica Acta*, **2011**,56, 3700–3706.
[DOI:10.1016/j.electacta.2011.01.043](https://doi.org/10.1016/j.electacta.2011.01.043)
- [98]- K. S. Banu, T. Chattopadhyay, A. Banerjee, S. Bhattacharya, E. Zangrando, D. Das, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2009**, 310, 34–41.[DOI: 10.1016/j.molcata.2009.05.016](https://doi.org/10.1016/j.molcata.2009.05.016)
- [99]- A. Kupán, J. Kaizer, G. Speier, M. Giorgi, M. Réglie, F. Pollreisz, *J. Inorg. Biochem.*,**2009**, 103, 389–395. [DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2008.11.015](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.11.015)
- [100]- A. A. Wendel , W.A., De Almeida-Filho, S.A. De Almeida, M.V., Paduan-Filho, A., C. C. Becerra, A. A. D. C. Ferreira, *J. Mol. Catal. A: Chemica*, **2003**, 1198, 63–75.
[DOI:10.1016/S1381-1169\(03\)00003-7](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(03)00003-7)
- [101]- R. Xiao, X.Y. Su, R. G. Xie, *Chinese Chemical Letters*, **2007**, 18, 1278.
[DOI:10.1016/j.ccllet.2007.07.013](https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2007.07.013)
- [102]- B. Pignataro, «Tomorrow's Chemistry Today » 2nd Ed, John Wiley & Sons, Germany, **2009**.
- [103]- F. Kubowitz, Über die chemische Zusammensetzung der Kartoffel Oxidase (A propos de la composition chimique de l'oxydase de pommes de terre), *Biochem. Z.*, **1937**, 292, 221-229.
- [104]- A. M. Mayer, E. Harel, *Phytochem.* **1979**, 18, 193-. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(79\)80057-6](https://doi.org/10.1016/0031-9422(79)80057-6)
- [105]- C. Gerdemann, C. Eicken, B. Krebs, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 183,
[DOI:10.1021/ar990019a](https://doi.org/10.1021/ar990019a)
- [106]- E. I. Solomon, M. J. Baldwin, M. D. Lowery, *Chemical Reviews*, 92 (**1992**) 521-542. [DOI: 10.1021/cr00012a003](https://doi.org/10.1021/cr00012a003)
- [107]- I. A. Koval, P. Gamez, C. Belle, K. Selmeczi, J. Reedijk, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**,35, 814–840. [DOI: 10.1039/b516250p](https://doi.org/10.1039/b516250p)
- [108]- K. S. Banu, T. Chattopadhyay, A. Banerjee, S. Bhattacharya, E. Zangrando, D. Das, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2009**, 310, 34–41.<https://doi.org/10.1016/j.molcata.2009.05.016>

- [109]- C. T. Yang, M. Vetrichelvan, X. Yang, B. Moubaraki, K. S. Murray, J. J. Vittal, *Dalton Trans.*, **2004**, 113–121. DOI: [10.1039/B310262A](https://doi.org/10.1039/B310262A)
- [110]- L. I. Simandi, T. Barna, G. Argay, T. L. Simandi, *Inorg. Chem.*, **1995**, *34*, 6337–6340. DOI: [10.1021/ic00129a020](https://doi.org/10.1021/ic00129a020)
- [111]- A. Guha, T. Chattopadhyay, N.D. Paul, M. Mukherjee, S. Goswami, T.K. Mondal, E. Zangrando, D. Das, *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 8750–8759. DOI: [10.1021/ic300400v](https://doi.org/10.1021/ic300400v)
- [112]- D. Kovala-Demertzi, S. K. Hadjikakou, M. A. Demertzis, Y. Deligiannakis, *J. Inorg. Biochem.*, **1998**, *69*, 223–229. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(97\)10024-1](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(97)10024-1)
- [113]- S. Das, P. Maiti, T. Ghosh, E. Zangrando, D. Das, *Inorg. Chem. Commun.*, **2012**, *15*, 266–268. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2011.10.041>
- [114]- L. K. Das, A. Biswas, J. S. Kinyon, N. S. Dalal, H. Zhou, A. Ghosh, *Inorg. Chem.*, **2013**, *52*, 11744–11757. DOI: [10.1021/ic401020m](https://doi.org/10.1021/ic401020m)
- [115]- L. I. Simandi, T. L. Simandi, Kinetics and mechanism of the cobaloxime (II)-catalysed oxidative dehydrogenation of 3,5-di-tert-butylcatechol by O₂. A functional oxidase model, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, *19*, 3275–3279.
- [116]- K. S. Banu, T. Chattopadhyay, A. Banerjee, S. Bhattacharya, E. Suresh, M. Nethaji, E. Zangrando, D. Das, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 7083–7093. DOI: [10.1021/ic701332w](https://doi.org/10.1021/ic701332w)
- [117]- B. Sreenivasulu, F. Zhao, S. Gao, J. J. Vittal, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, *2006*, 2656–2670. DOI: [10.1002/ejic.200600022](https://doi.org/10.1002/ejic.200600022)
- [118]- C. Eicken, B. Krebs, J. C. Sacchettini, *Current Opinion in Structural Biology*, **1999**, *9*, 677. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607672>
- [119]- E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 2563. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11848837>
- [120]- C. Belle, K. Selmeçzi, S. Torelli, J. L. C.R. Pierre, *Chimie*, **2007**, *10*, 271. DOI: [10.1016/j.crci.2006.10.007](https://doi.org/10.1016/j.crci.2006.10.007)
- [121]- P. Gentshev, M. Luken, N. Moller, A. Rompel, B. Krebs, *Inorg. Chem. Commun.*, **2001**, *4*, 753. [http://dx.doi.org/10.1016/S1387-7003\(01\)00317-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1387-7003(01)00317-3)
- [122]- P.E.M. Siegbahn, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2004**, *9*, 577. DOI: [10.1007/s00775-004-0551-2](https://doi.org/10.1007/s00775-004-0551-2)
- [123]- L. Michaelis, M. L. Menten, Die Kinetik der Invertin wirkung (La cinétique efficace de l'invertase), *Biochem. Z.*, **1913**, *49*, 333–369.
- [124]- K. Fhayli, S. Gatard, A. Mohamadou, L. Dupont, S. Bouquillon, *Inorg. Chem. Commun.*, **2013**, *27*, 101–104, <http://dx.doi.org/10.1016/j.inoche.2012.10.030>
- [125]- A. Mouadili, A. Attayibat, S. El Kadiri, S. Radi, R. Touzani, *Applied Catalysis A: General*, **2013**, *454*, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2013.01.011>.
- [126]- Z. Bouanane, M. Bounekhel, M. Elkolli, F. Abridach, M. Khoutoul, R. Bouyala, R. Touzani, A. Hellal, *Journal of Molecular Structure*, **2017**, *1139*, 238–246. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.03.052>.
- [127]- K.S. Banu, M. Mukherjee, A. Guha, S. Bhattacharya, E. Zangrando, D. Das, *Polyhedron*, **2012**, *45*, 245–254.
- [128]- D. Kovala-Demertzi, S. K. Hadjikakou, M. A. Demertzis, Y. Deligiannakis, *J. Inorg. Biochem.*, **1998**, *69*, 223–229. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(97\)10024-1](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(97)10024-1)
- [129]- R. Wegner, M. Gottschaldt, H. Görls, E. G. Jäger, D. Klemm, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 2143–2157.

[DOI:10.1002/1521-3765\(20010518\)7:10<2143::AID-CHEM2143>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20010518)7:10<2143::AID-CHEM2143>3.0.CO;2-D)

- [130]- A. Hoffmann, C. Citek, S. Binder, A. Goos, M. Rübhausen, O. Troeppner, I. I. Burmazović, E. C. Wasinger, T.D.P. Stack, S. Herres-Pawlis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2013**, *52*, 5398–5401. [DOI: 10.1002/anie.201301249](https://doi.org/10.1002/anie.201301249)
- [131]- C. Eicken, B. Krebs, J.C. Sacchettini, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **1999**, *9*, 677-683. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(99\)00029-9](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(99)00029-9)
- [132]- K. T. Finley, Polyhedron, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Benzoquinone*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, **2002**, pp.343-347.
- [133]- W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.*, **1965**, *140*, 1133-1138.
- [134]- M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [135]- R. Dennington, T. Keith, J. Millam, GaussView, Version 5, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, **2009**.
- [136]- a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; b) C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev B*, **1988**, *37*, 785.
- [137]- P.J. Hay, W.R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, **1985**, *82*, 270-299.
- [138]- Z. Zhou, R. G Parr, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5720.
- [139]- R. Franke, *Theoretical Drug Design Method*, **1984**, 123.
- [140]- K. Fukui, “Theory of Orientation and Stereoselection”, Springer Verlag- New York, **1975**.
- [141]- R. G. Pearson, *Coord. Chem. Rev.*, **1994**, *24*, 401.
- [142]- A. C. Gaudio, A. Korolkovas, *J. Pharma. Sci.*, **1994**, *83*, 1110.
- [143]- C. R. Zhang, H. S. Chen, G. H. Wang, *Chem. Res. Chin.*, **2004**, *U20*, 640.
- [144]- F. Lamchouri, H. Toufik, Z. Elmalki, S. M. Bouzzine, H. Ait Malek, M. Hamidi, M. Bouachrine, *Res. Chem. Intermed.*, **2013**, *39*, 2219–2236. [DOI: 10.1007/s11164-012-0752-1](https://doi.org/10.1007/s11164-012-0752-1)
- [145]- A. Vektariene, G. Vektaris, *J. Svoboda, Arkivoc.*, **2009**, *7*, 311-319.

ANNEXES

Annexe 1 : Spectroscopie RMN ^1H et RMN ^{13}C

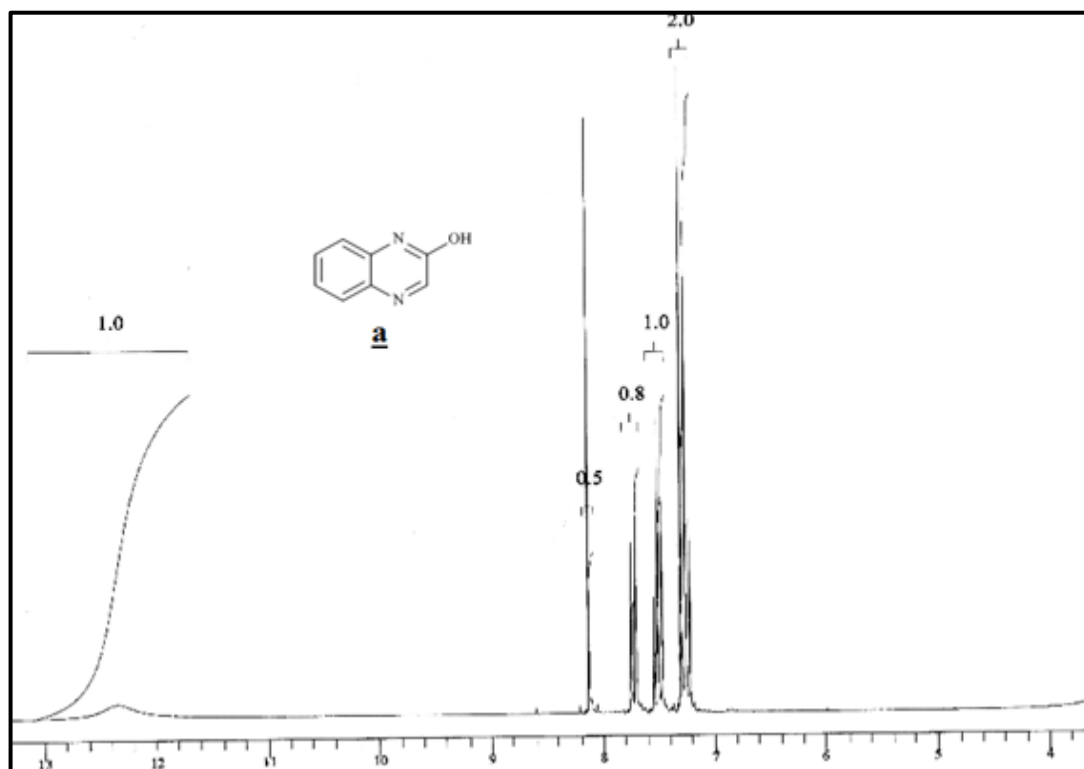


Figure A.1 : spectre RMN ^1H de la 2-hydroxyquinoxaline **1a**

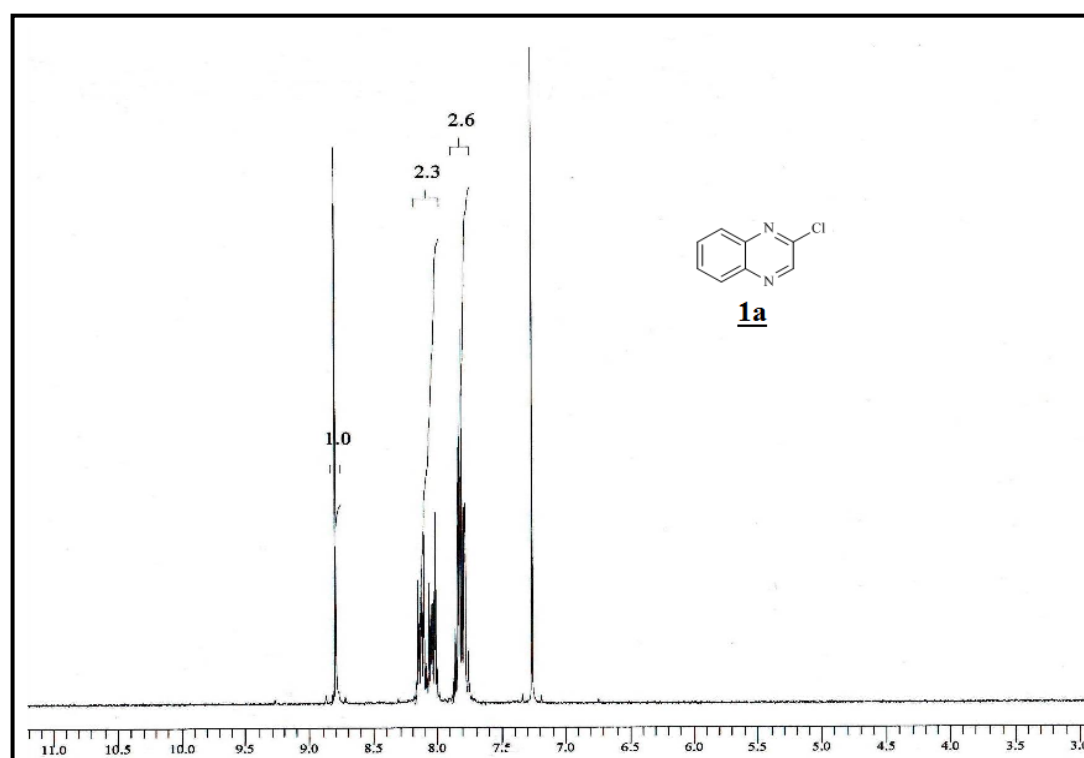


Figure A.2 : spectre RMN ^1H de la 2-chloroquinoxaline **1a**

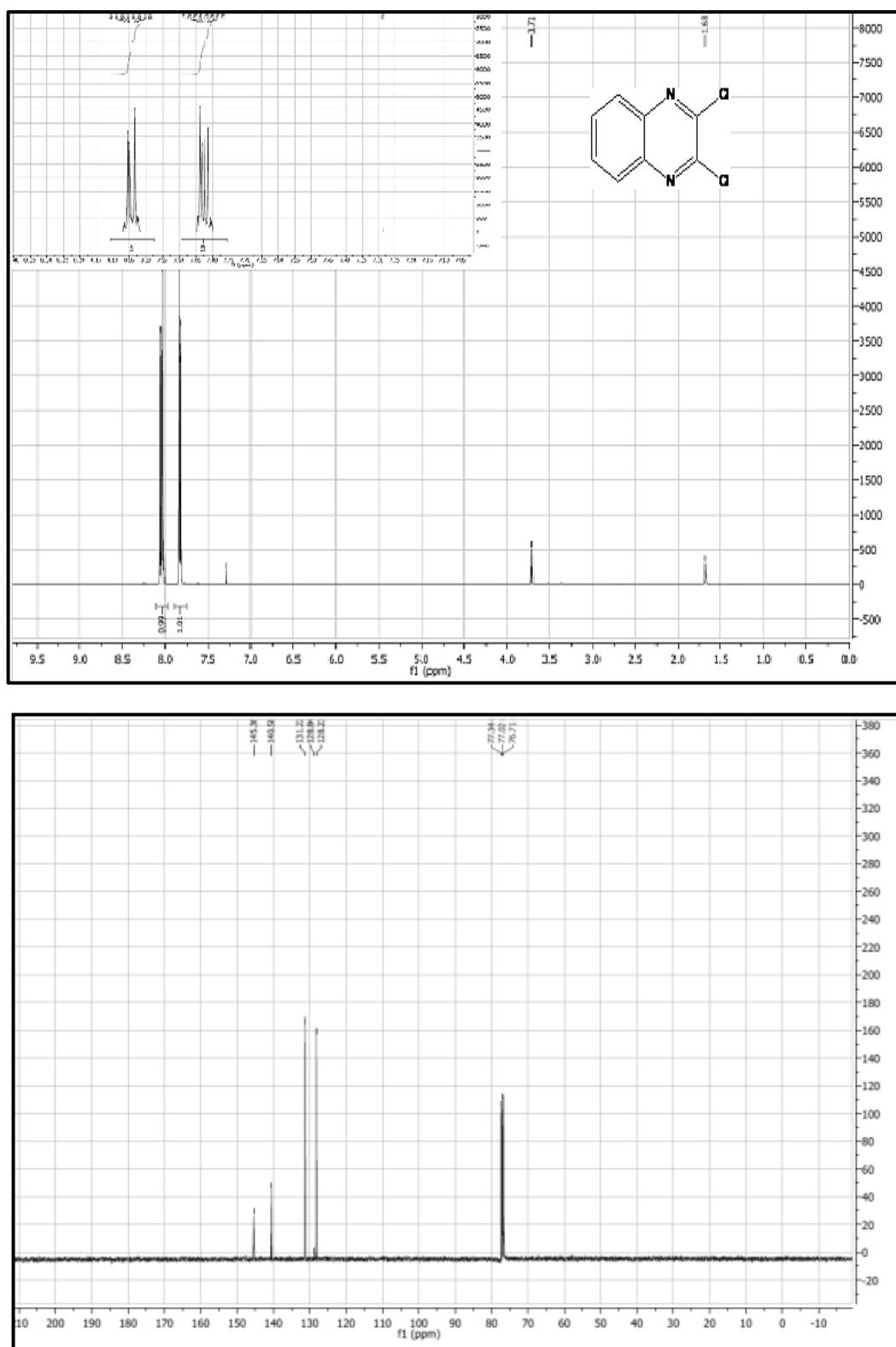


Figure A.3: Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C de la 2,3-dichloroquinoxaline **1a**.

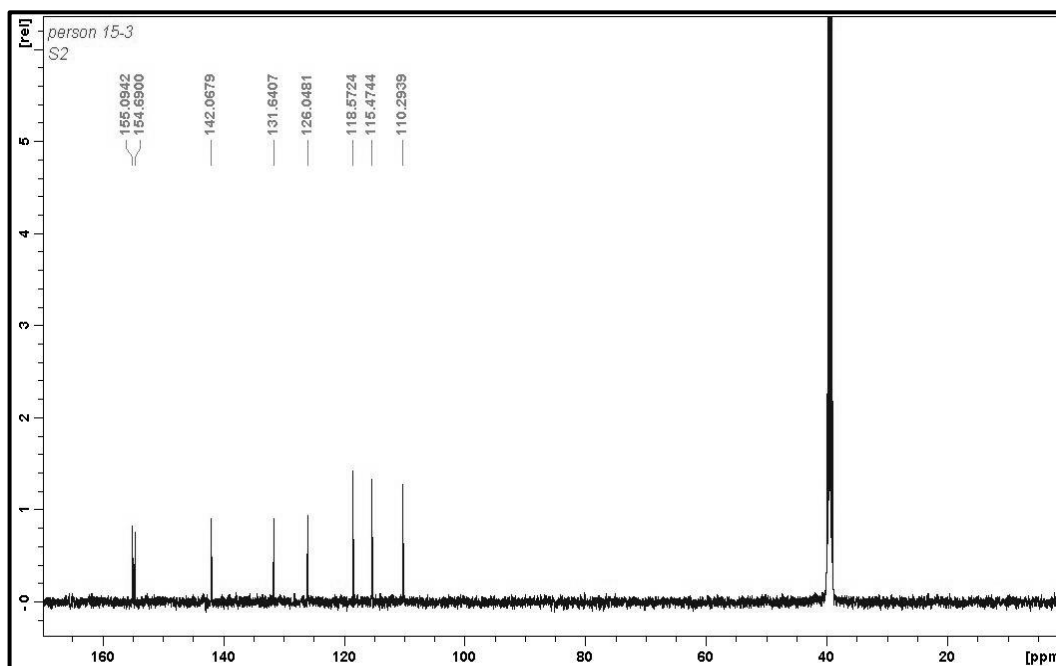
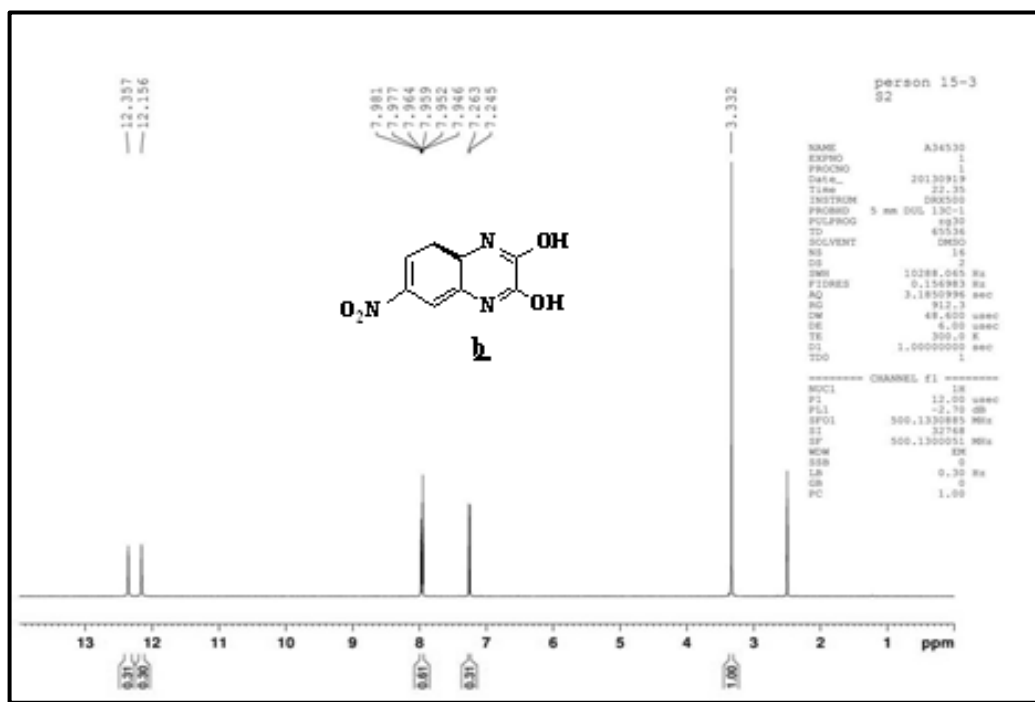


Figure A.4: Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C de la 2,3-dihydroxy-6-nitroquinoxaline **b**.

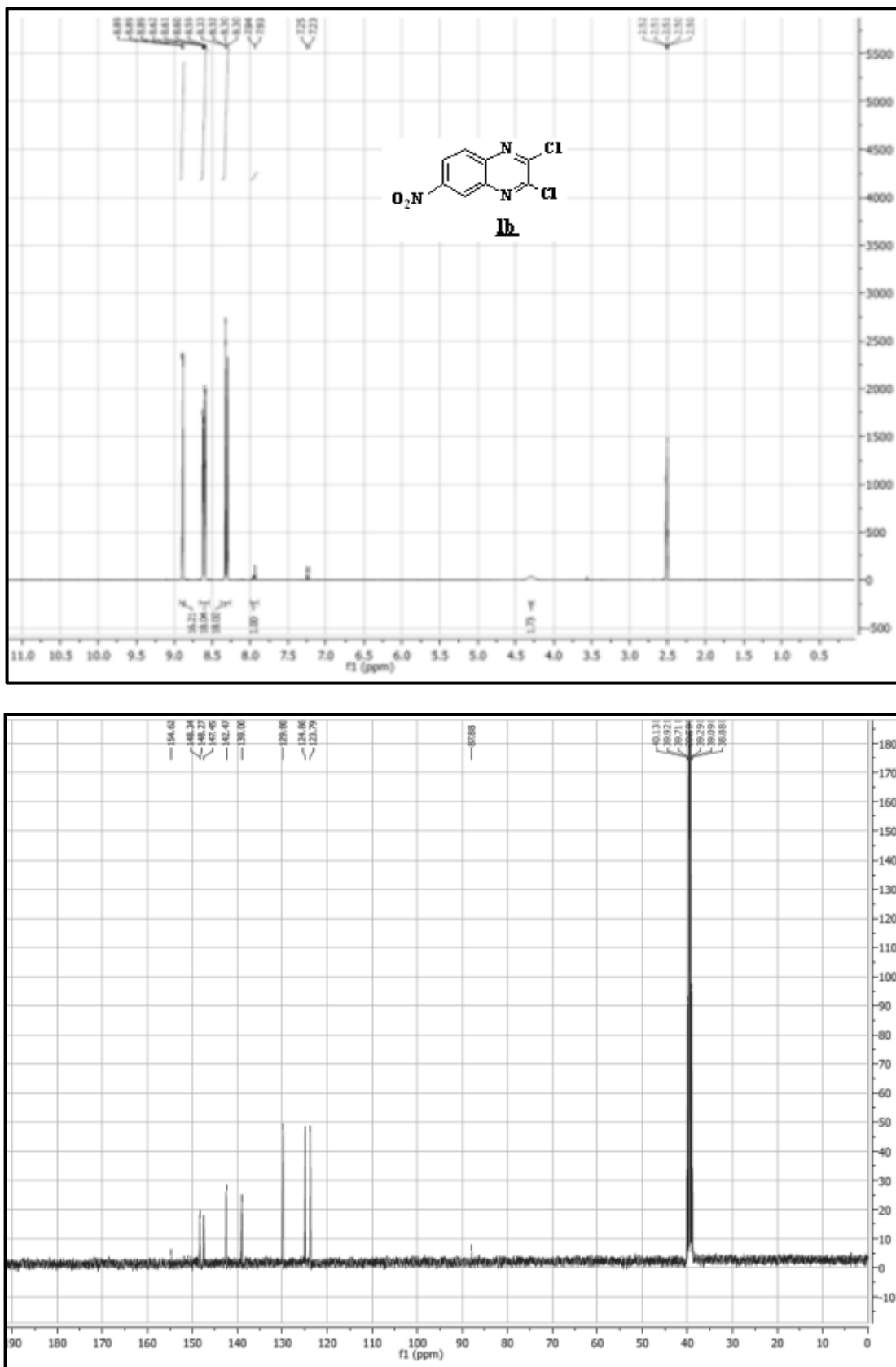


Figure A.5: Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C de la 2,3-dichloro 6-nitroquinoxaline **1b**

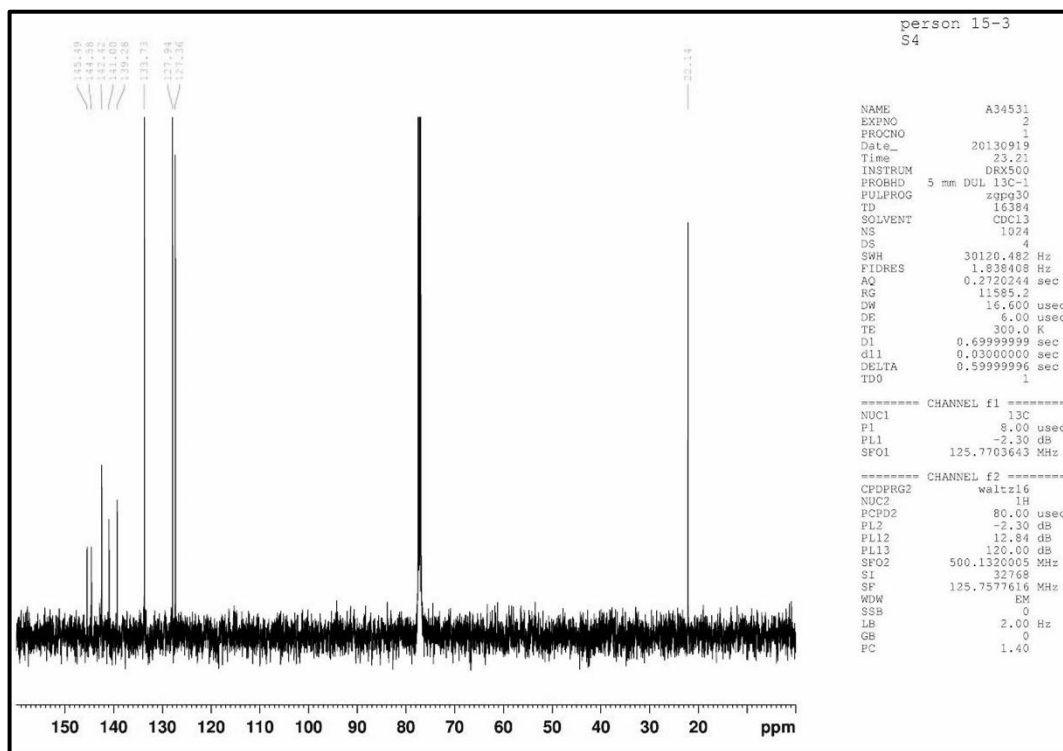


Figure A.6: Spectre RMN ^{13}C de la 2,3-dichloro 6-méthylquinoxaline **1c** dans le CDCl_3 .

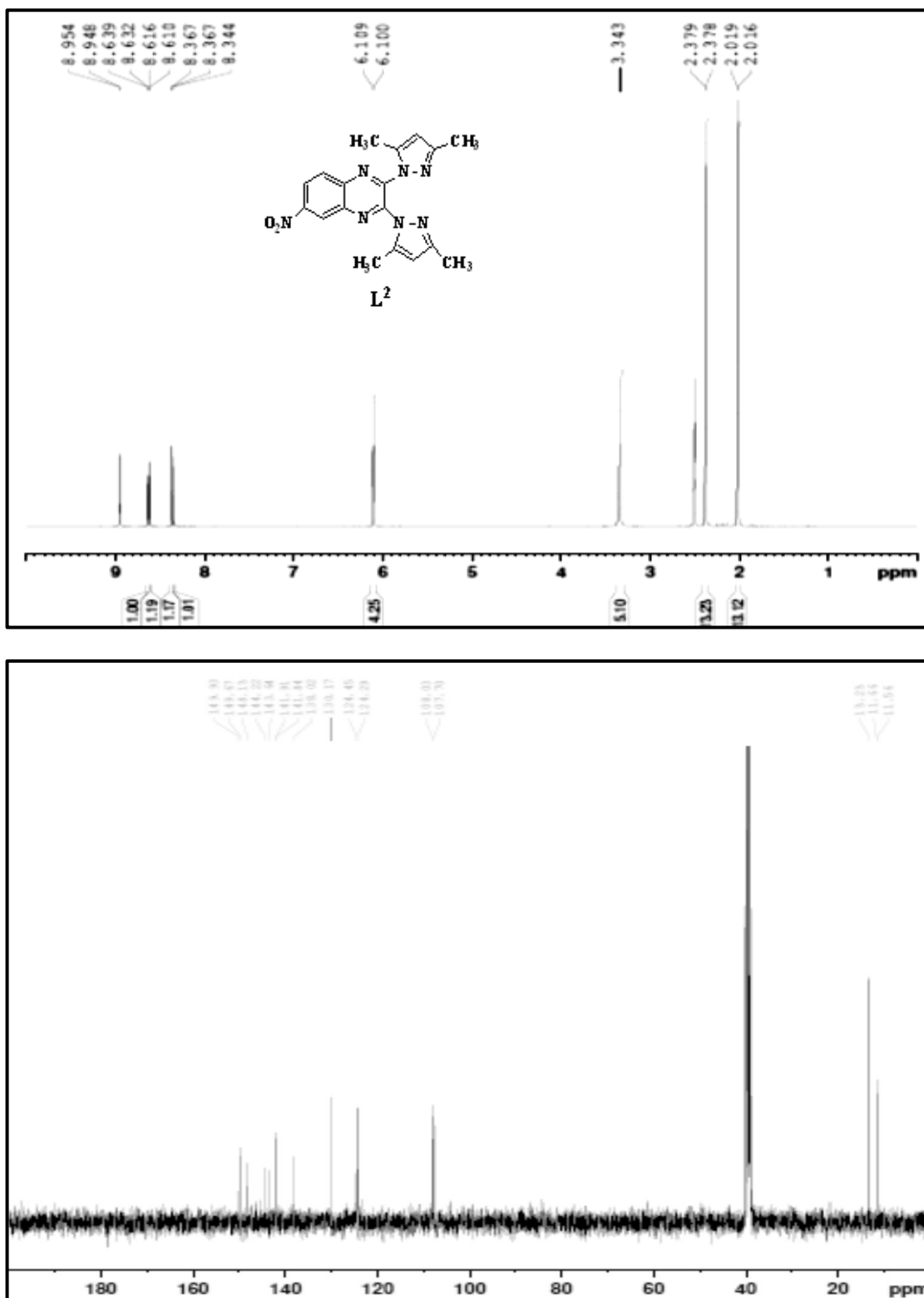


Figure A.7: Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C de la 2,3-bis-(3',5'-diméthyl-1H-pyrazolo-1-yl)-6-nitroquinoline **L²** dans le DMSO-d₆.

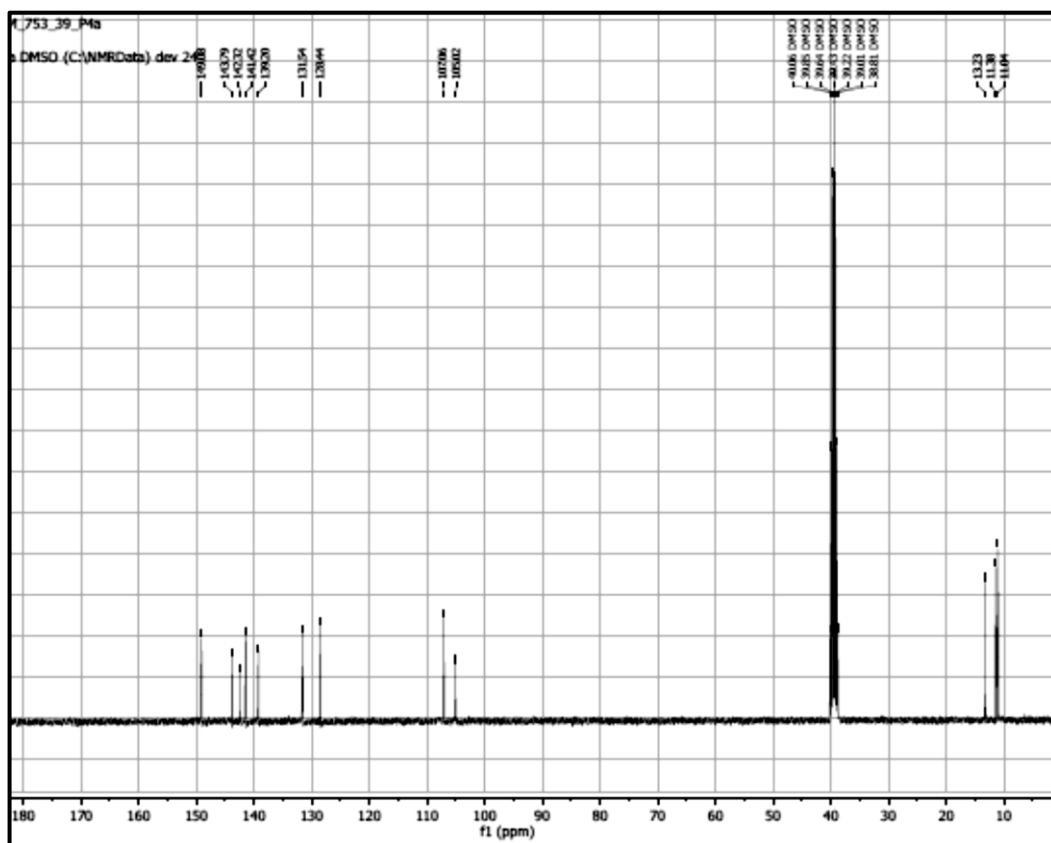
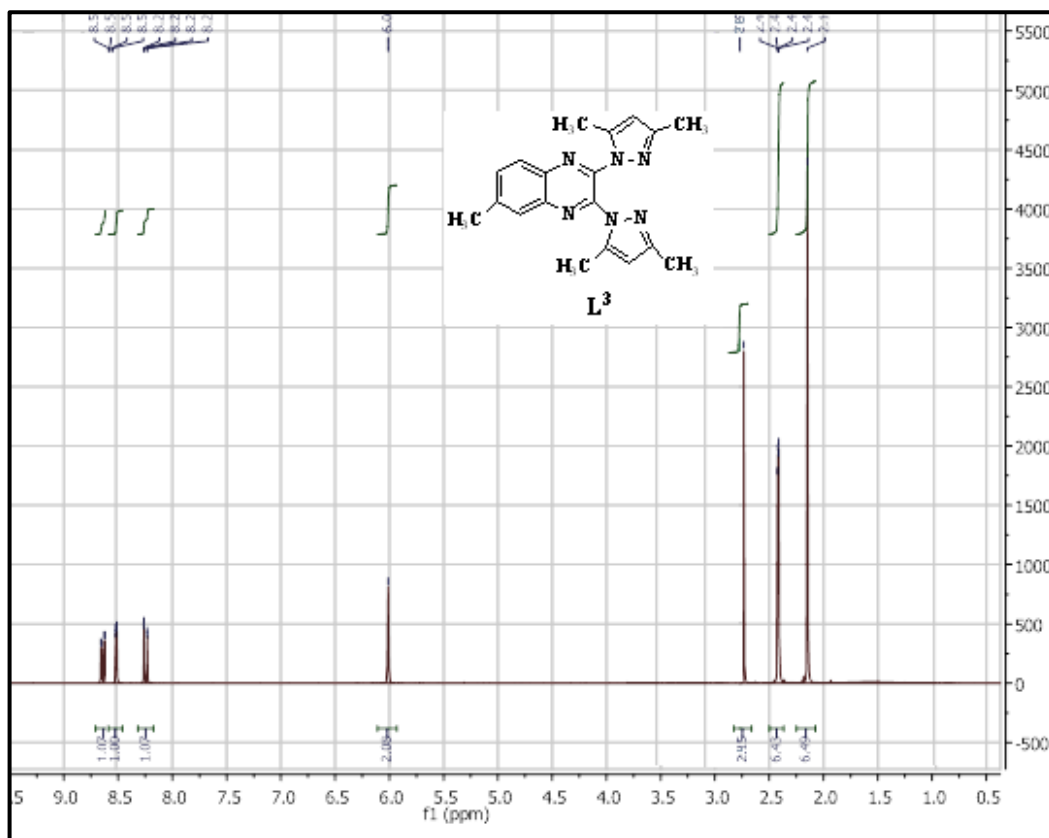


Figure A.8: Spectre RMN 1H et RMN ^{13}C de la 2,3-bis-(3',5'-diméthyl-1H-pyrazolo-1-yl)-6-méthylquinoxaline L^3 dans le DMSO-d₆.

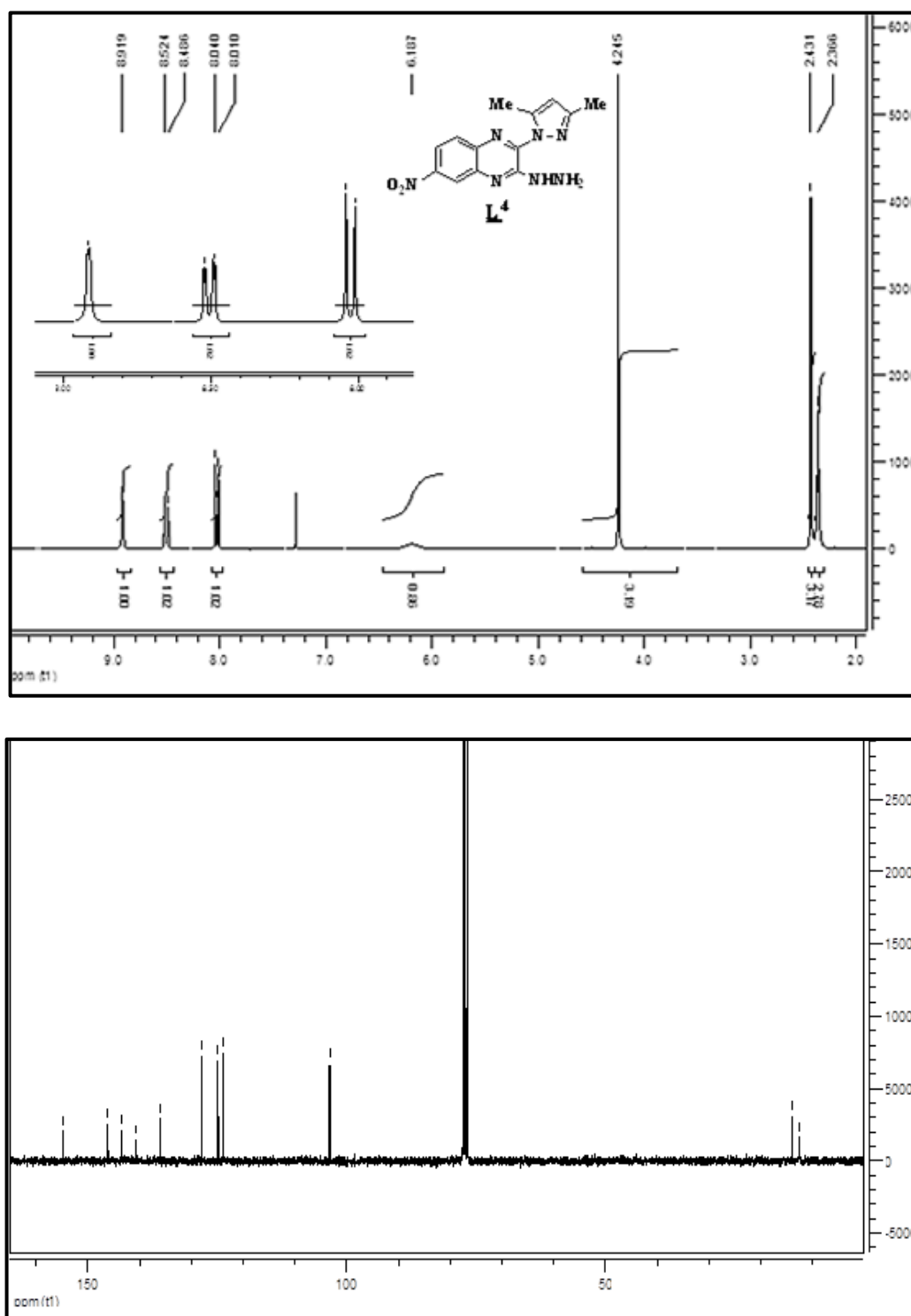


Figure A.9: Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C de la 2-(3',5'-diméthyl-1H-pyrazolo-1-yl)-3-hydrazinyl-6-nitroquinoxaline **L⁴**.

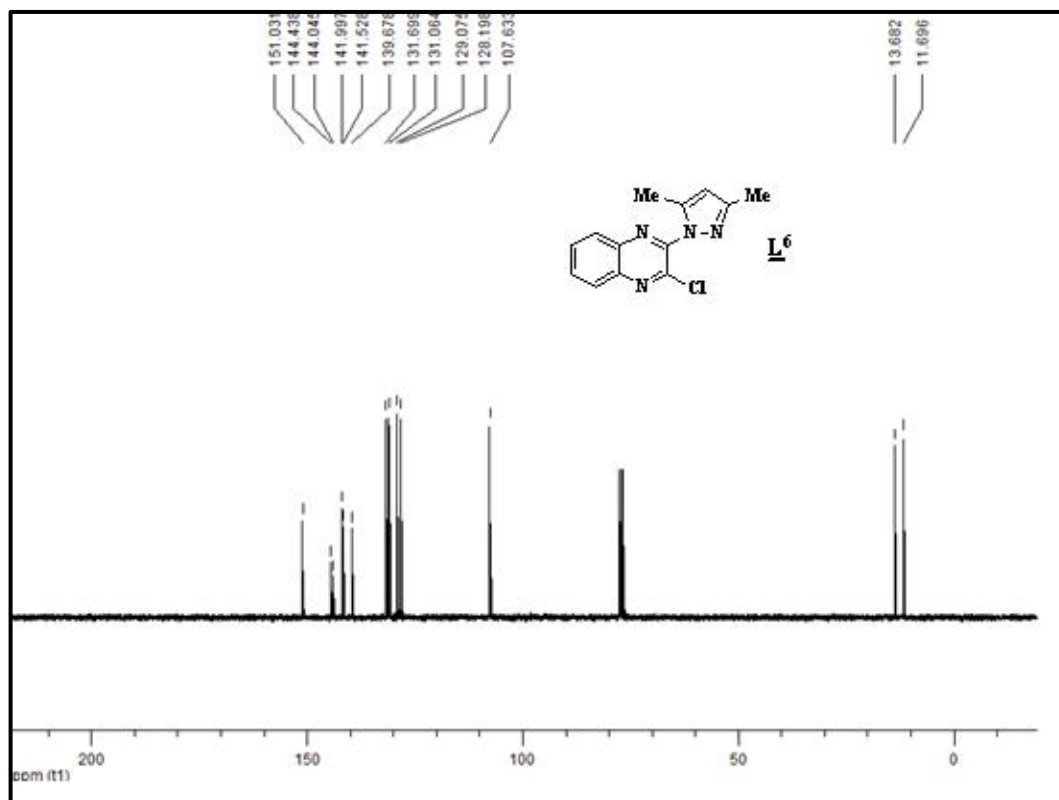
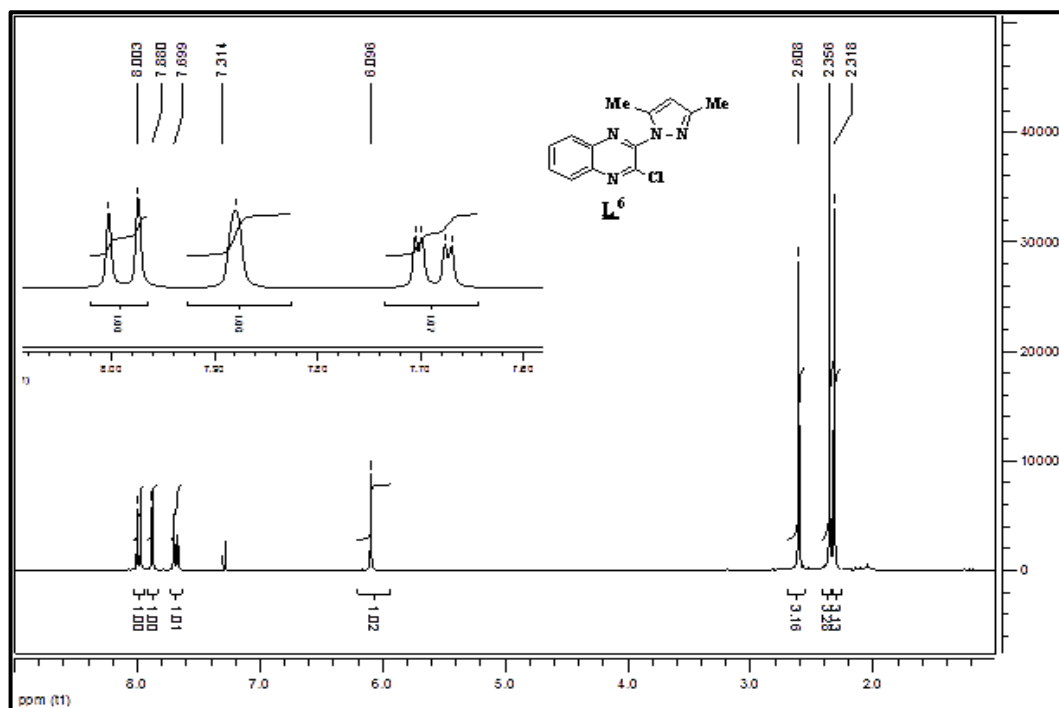


Figure A.10: Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C de la 2-Chloro-3-(3',5'-diméthyl-1*H*-pyrazolo-1'-yl) quinoxaline **L⁶**.

Annexe 2 : Spectroscopie IR-FT

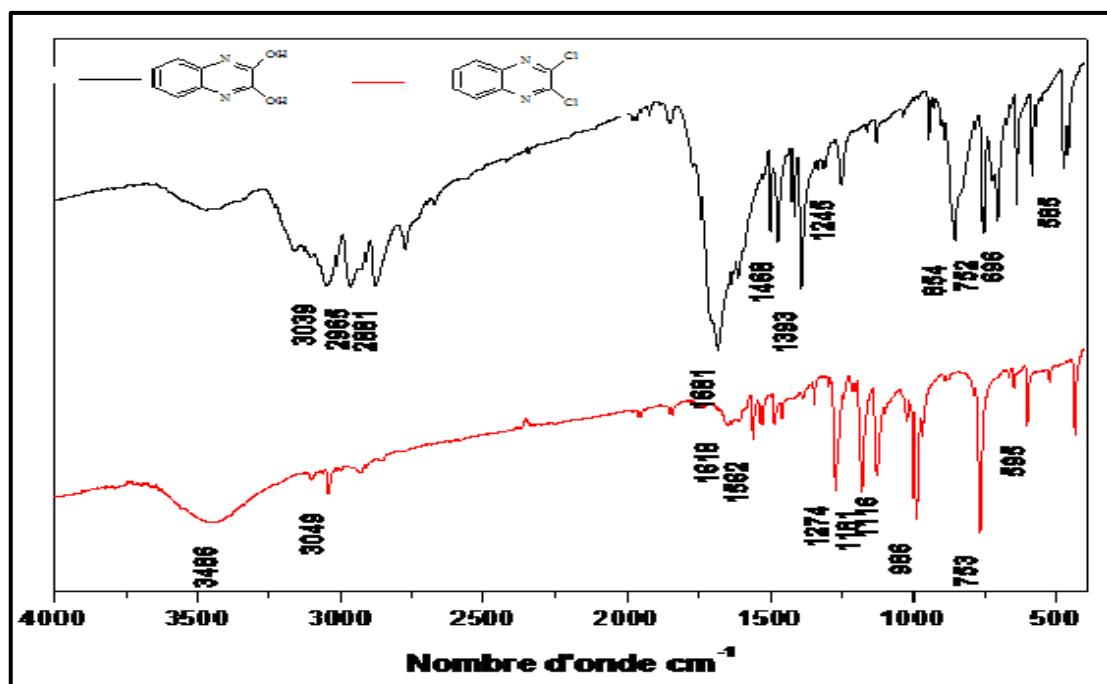


Figure A.11 : Spectres IR de la 2,3-dihydroxyquinoxaline et de la 2,3-dichloroquinoxaline.

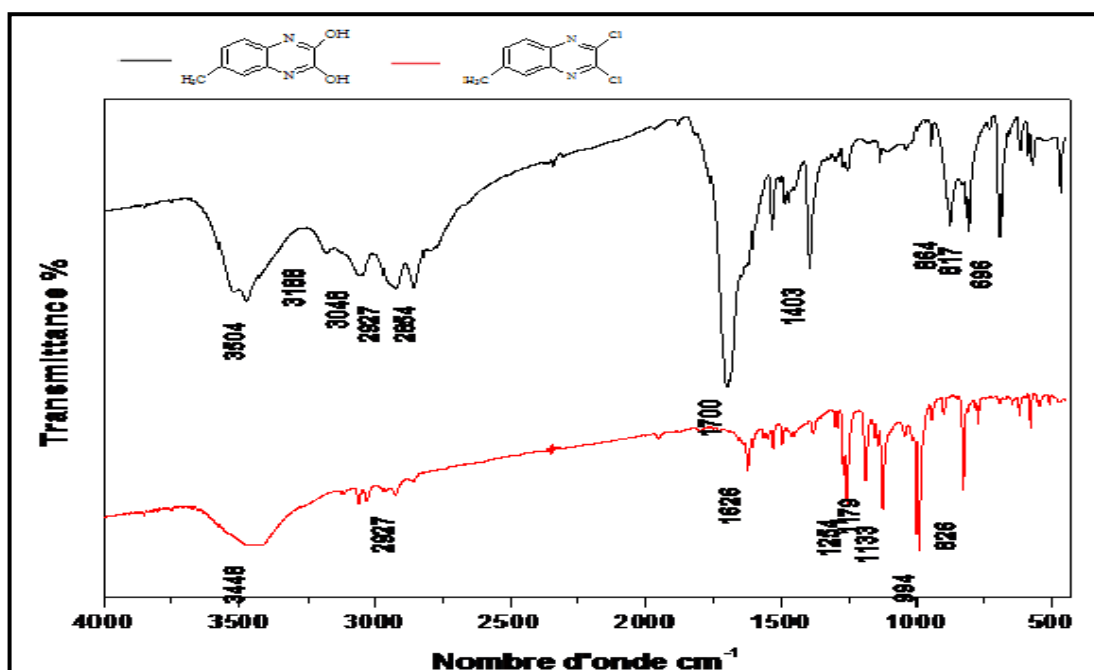


Figure A.12: Spectres IR de la 2,3-dihydroxy-6-méthylquinoxaline et de la 2,3-dichloro-6-méthylquinoxaline.

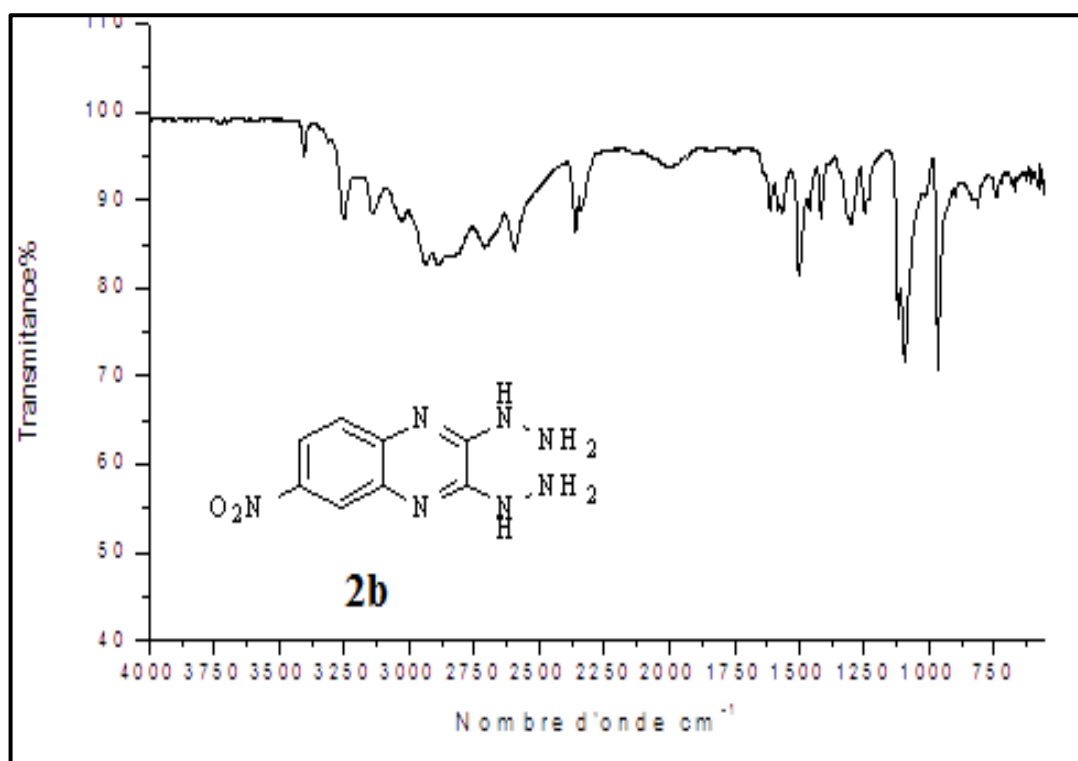


Figure A.13 : Spectres IR de la 2,3-dihydrazino-6-nitroquinoxaline **2b**.

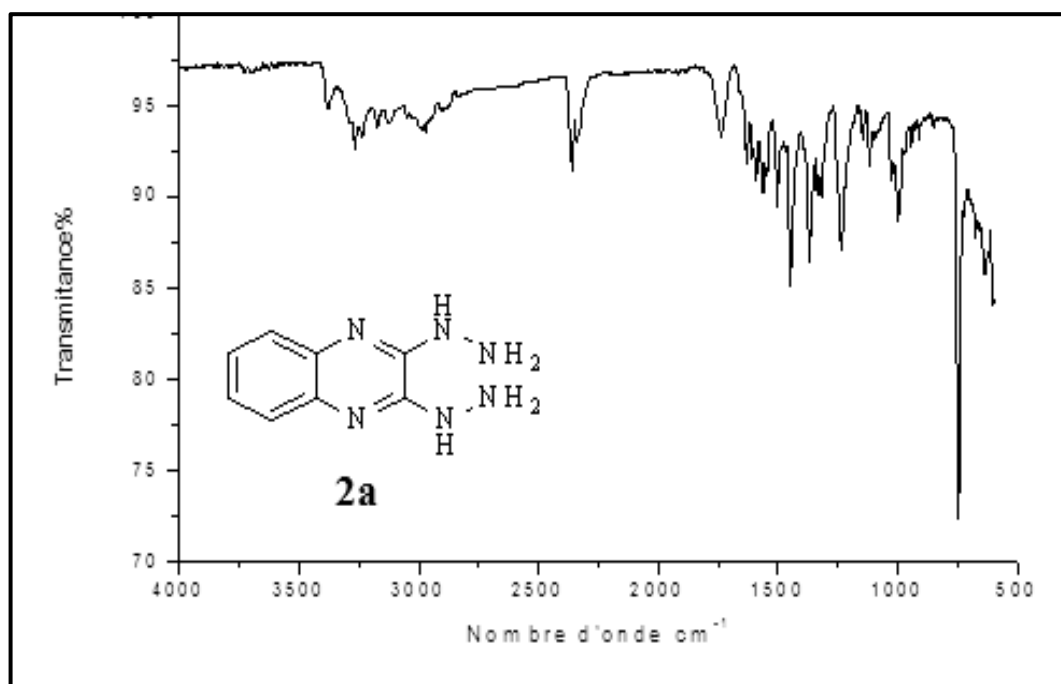


Figure A.14 : Spectres IR de la 2,3-dihydrazinoquinoxaline **2c**.

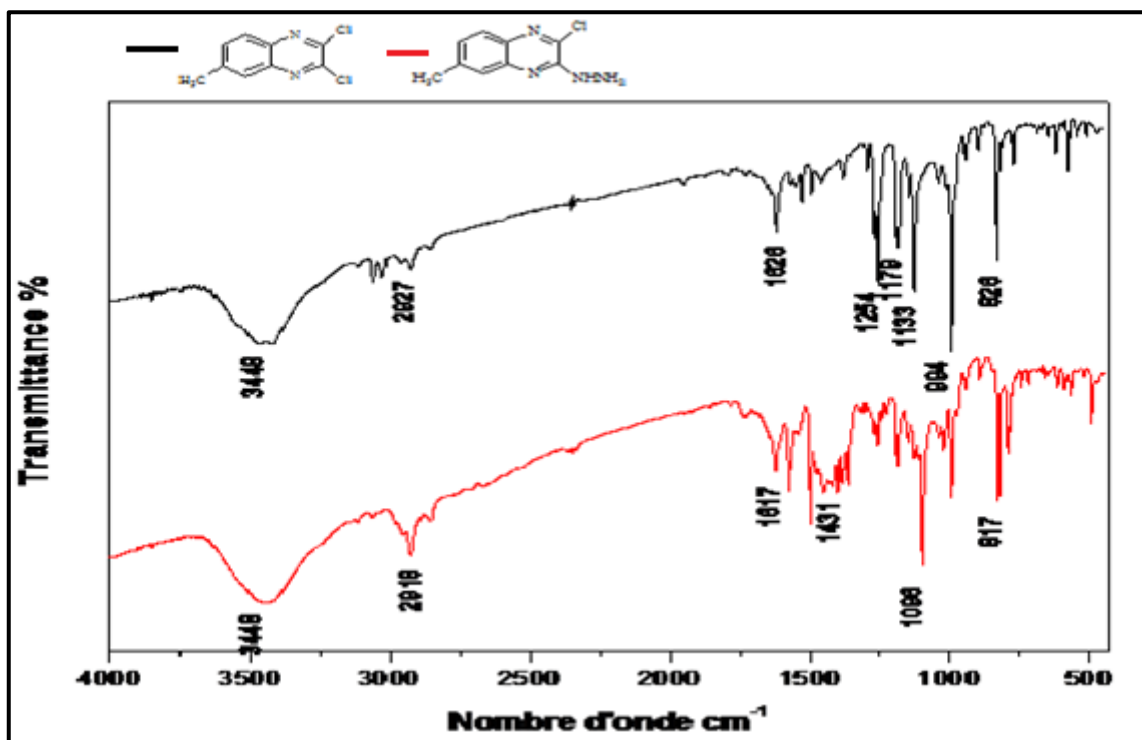


Figure A.15: Spectres IR de la 2,3-dichloro-6-méthylquinoxaline et du dérivé 2-chloro-3-hydrazino-6-méthylquinoxaline.

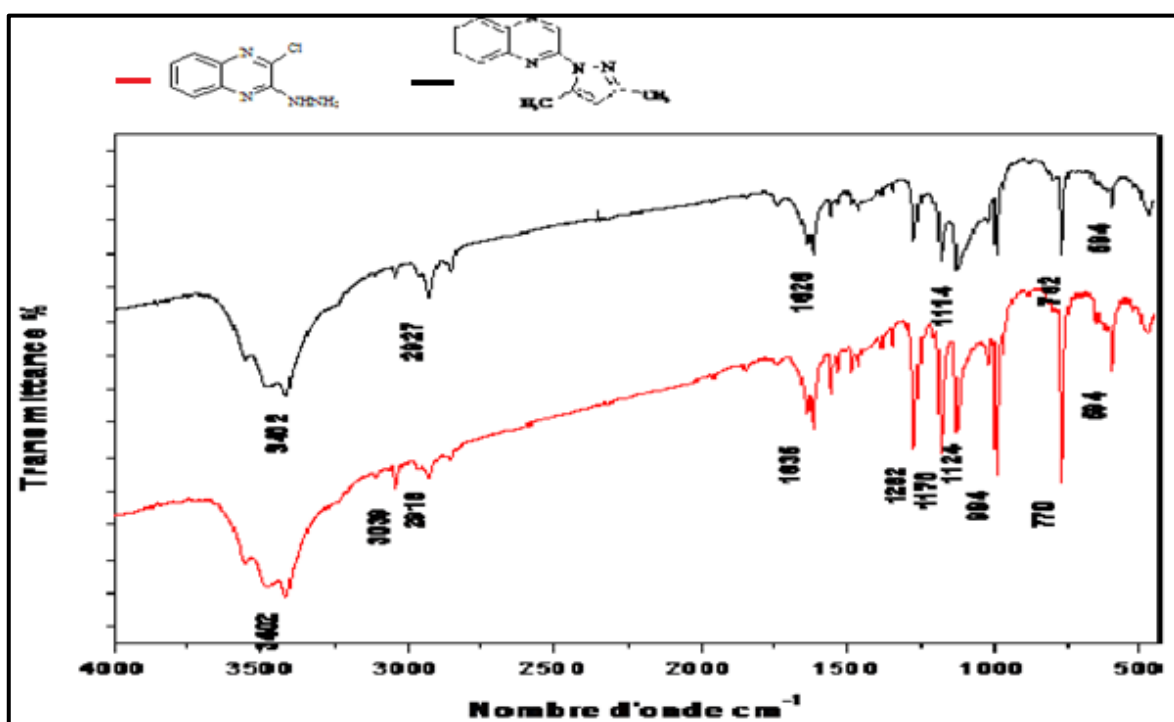


Figure A.16 : Spectres IR de la 2-chloro-3-hydrazinoquinoxaline et de la 3-chloro-2-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) quinoxaline.

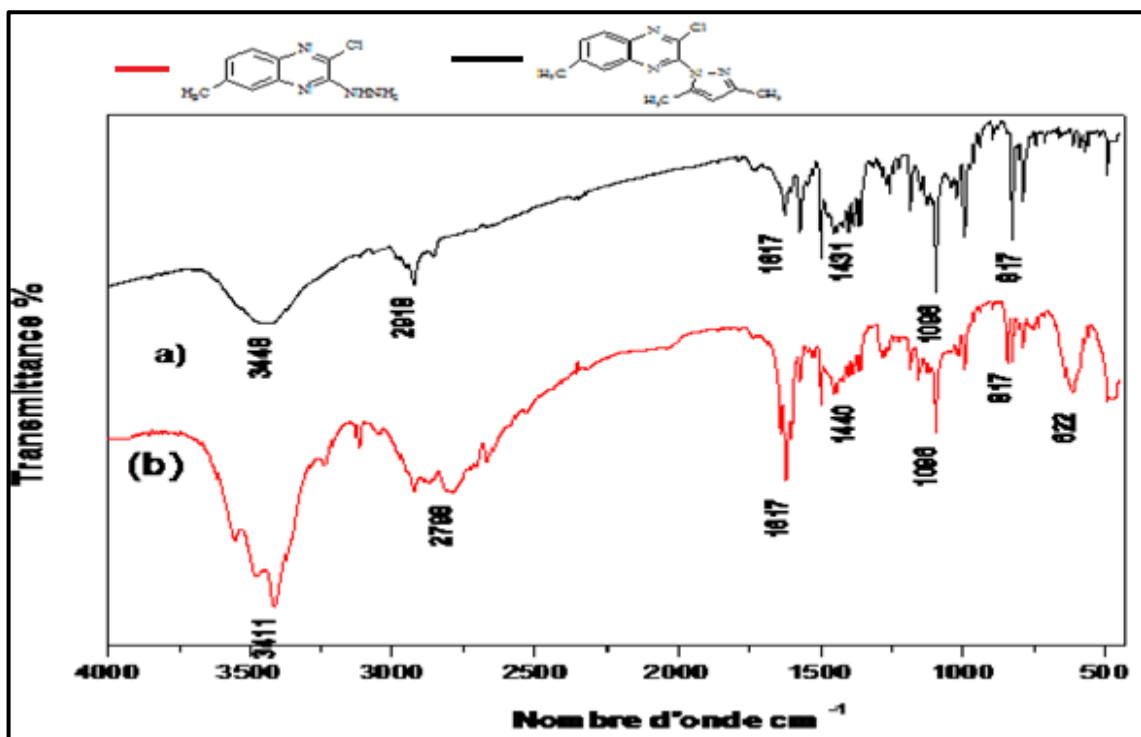


Figure A.17 : Spectres IR de la 2-chloro-3-hydrazino-6-méthylquinoxaline et de la 3-chloro-2-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-6-méthylquinoxaline.

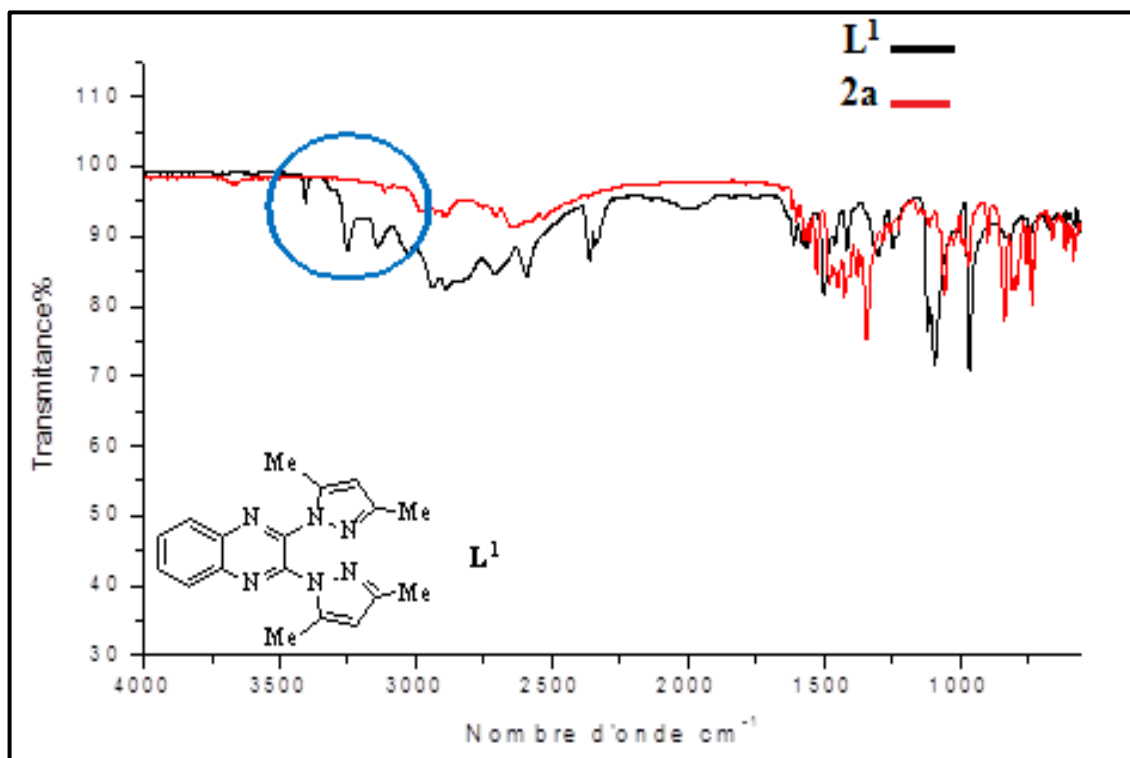


Figure A.18 : Spectres IR de la 2,3-dihydrazinoquinoxaline **2a** et de la 2,3-bis-(3',5'-diméthyl-1H-pyrazolo-1-yl)-6-nitroquinoxaline **L²**.

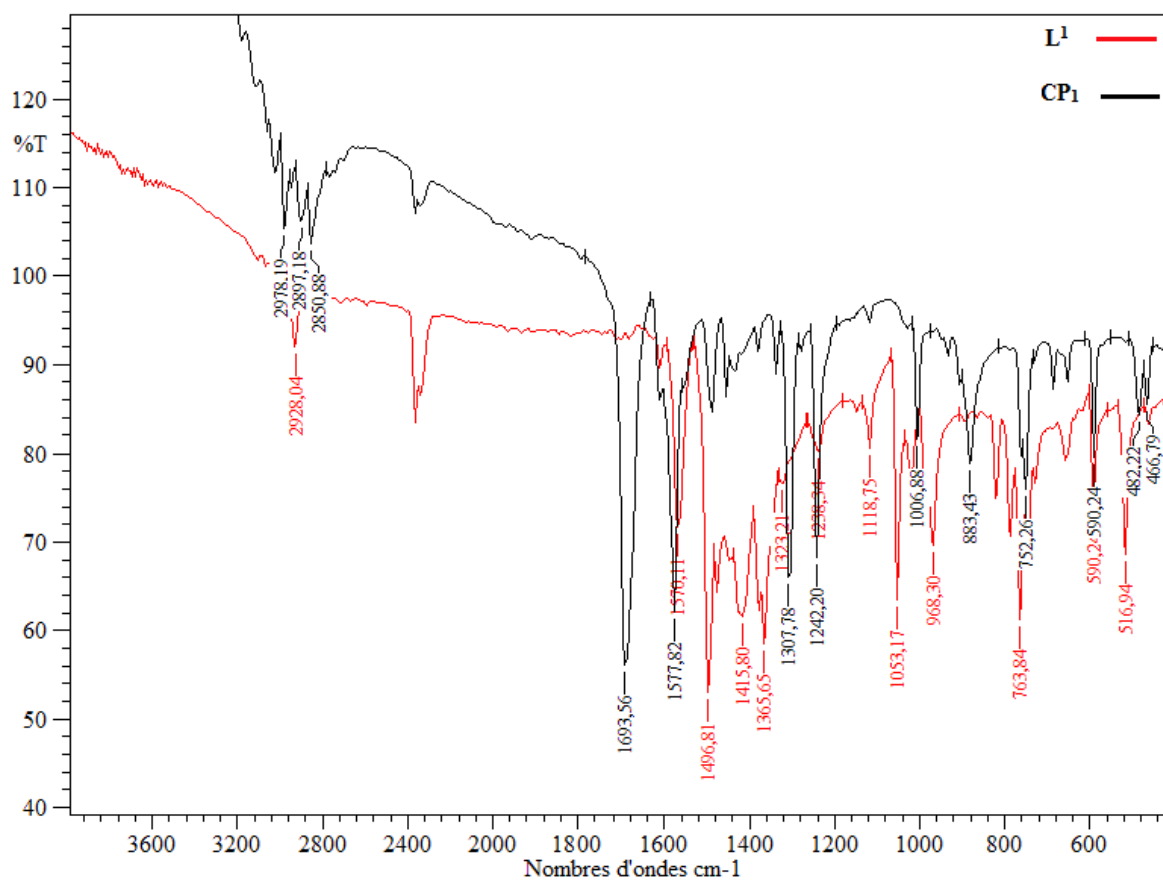


Figure A.19: Spectres IR du ligand 2,3-bis-(3,5-diméthyl-*1H*-pyrazol-1-yl) quinoxaline (**L¹**), et du complexes **CP₁** dans l'intervalle de 3600 à 400cm⁻¹.

Annexe 3 : Spectroscopie UV-Vis

Tableau A.1 : Valeurs des longueurs d'ondes maximales (nm) à partir des spectres UV-Visible propres au dérivé chloré de la 2,3-dihydroquinoxaline.

Composés	Abs _{max} (nm)	Composés	Abs _{max} (nm)
<u>a</u>	224	<u>1a</u>	320
	236		328
	346		362
	362		370
<u>b</u>	248	<u>1b</u>	252
	300		260
	324		334
	342		344
<u>c</u>	246	<u>1c</u>	252
	318		260
	332		334
	348		344
<u>d</u>	254	<u>1d</u>	260
	282		330
	342		346
	352		352

Tableau A.2 : Valeurs des longueurs d'ondes maximales (nm) à partir des spectres UV-Visible des hydrazinoquinoxalines.

Composés	Abs _{max} (nm)	Composés	Abs _{max} (nm)
<u>1d</u>	260	<u>2d</u>	258
	330		324
	338		338
	344		340
<u>1e</u>	252	<u>2e</u>	260
	260		346
	334		350
	344		360

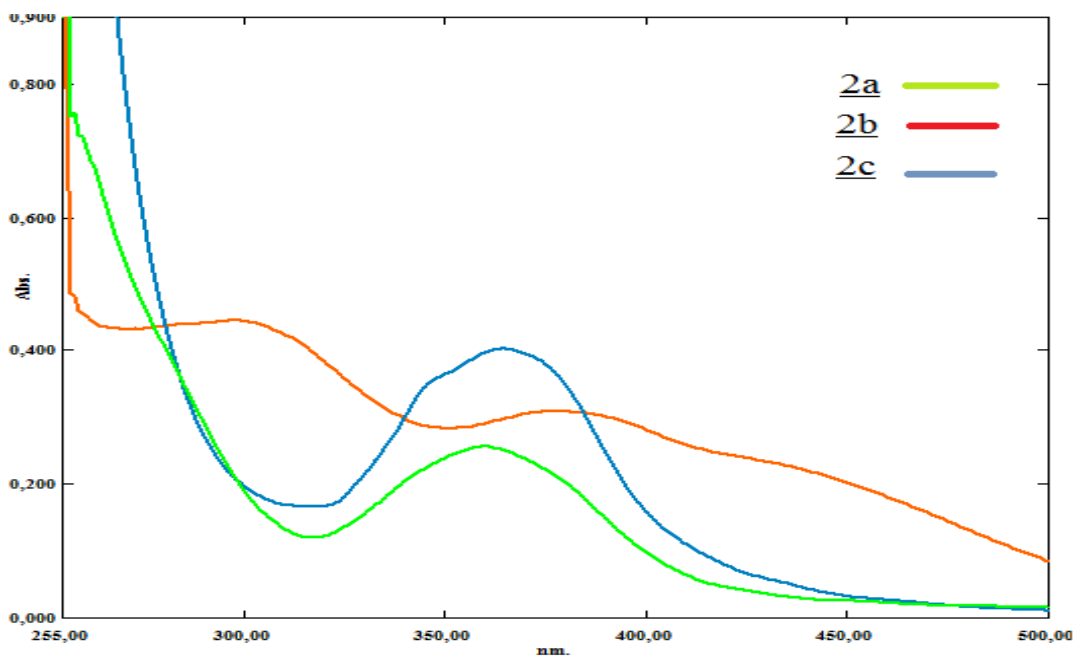


Figure A.20 : spectres UV visible des dérivés 2,3-dihydrazone-quinoxalines **2a-c**.

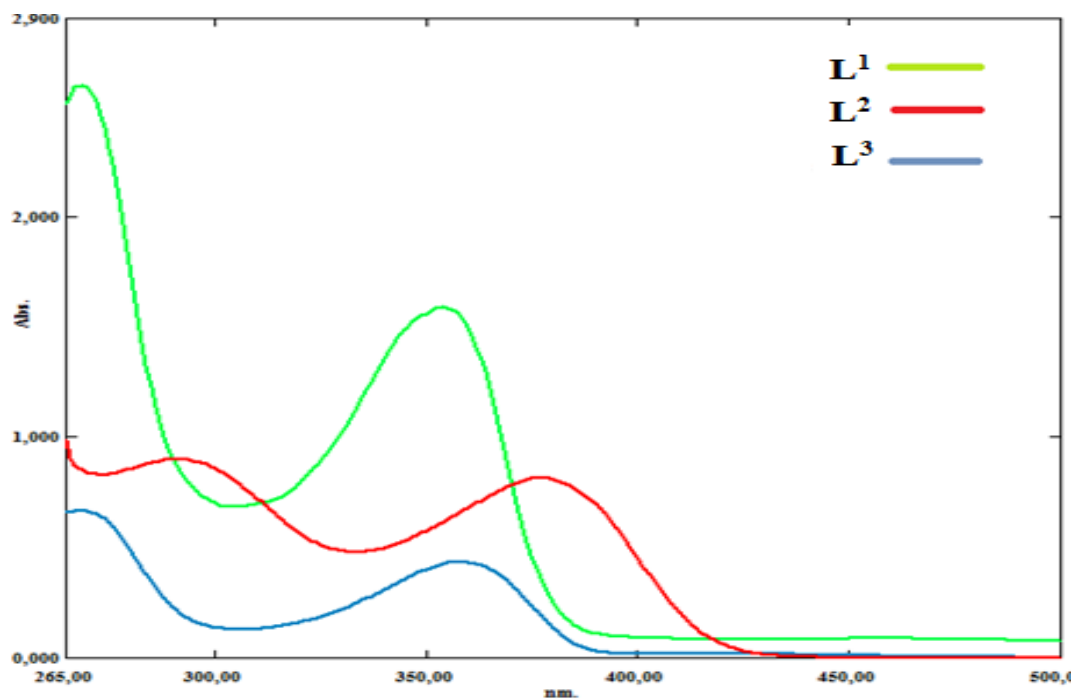


Figure A.21 : spectres UV visible des dérivés 2,3-bis-pyrazoloquinoxaline **L¹-L³**.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES REALISES

Publications

- 1- **Z. Bouanane**, M. Bounekhel, M. Elkolli, F. Abrigach, M. Khoutoul, R. Bouyala, R. Touzani, A. Hellal, Synthesis, structural, catecholase, tyrosinase and DFT studies of pyrazoloquinoxaline derivatives, *Journal of Molecular Structure*, **2017**, 1139, 238-246.
- 2- **Z. Bouanane**, M. Bounekhel, M. Ellkoli, A. Takfaoui, F. Abrigach, R. Boyaala, R. Touzani, Synthesis and IR, UV characterization of Cu(II) and Ni(II) complexes of bispyrazoloquinoxaline ligands. Part 1, *Maghrebian Journal of Pure and Applied Science*, 1 N° 1 (2015) 62- 73.
- 3- **Z. Bouanane**, M. Bounekhel, M. Ellkoli, A. Takfaoui, F. Abrigach, R. Boyaala, R. Touzani, Synthesis and IR characterization of Cd(II) ; Co(II) and Mn(II) complexes of bispyrazoloquinoxaline ligands. Part 2, *Maghrebian Journal of Pure and Applied Science*, 1 N° 2 (2015) 74- 78.

Communications

❖ Communications internationales

1. **Bouanane Zohra** et A. Teniou, VII^{èmes} journées internationales de chimie « **07-09 Décembre 2009** » communication par affiche intitulée : « synthèse de nouveaux dérivés quinoxaline a activité biologiques », Constantine, Algérie.
2. Chetouani Asma, Elkolli Meriem, **Bouanane Zohra**, Soltani Elkhamssa, 2nd international symposium of chemistry in organic materials and renewable energies « **28-29 Mai 2012** » communication orale, intitulée : « caractérisation physicochimique des films contenant la Gélatine et la CMC pour application dans le domaine biomatériau » Tebessa, Algérie.
3. Chetouani Asma, Elkolli Meriem, **Bouanane Zohra**, Soltani Elkhamssa, 5^{ème} congrés Maghrébin de génie des procédés « **2-4 juin 2013** » communication orale, intitulée : « Propriétés physico-chimique des films hydrocolloides à base de NaCMC et de gélatine en vue d'applications dans le domaine des biomatériaux » Boumerdes, Alger.
4. **Bouanane Zohra**, M. Bounekhel, M. Elkolli et R. Touzani, 1^{er} séminaire international de pharmacie de sétif (SIPS2016) « **11-12 May 2016** » communication orale, intitulée : « biomimetic catecholase studies : using *in situ* prepared complexes by pyrazoloquinoxalines and different salts », Sétif, Algérie.

❖ Communications nationales

1. **Bouanane Zohra**, M. Bounekhel, M. Elkolli et A. Teniou, 1^{ère} journée d'étude des doctorants (JED'11) « **25 Mai 2011** » communication par affiche intitulée : « synthèse et caractérisation des quinoxalines et leurs activités biologiques », Sétif, Algérie.
2. **Bouanane Zohra**, M. Bounekhel, A. Teniou, 2^{ème} journée d'étude du doctorant (JED'12) « **24 Avril 2012** » communication orale, intitulée : « développement d'une nouvelle voie de préparation des dérivés 1,2,4-triazoles », Sétif, Algérie..
3. **Bouanane Zohra**, M. Bounekhel, A. Teniou, II^{èmes} journées nationales de chimie d'Annaba (JNCA'13) « **10-11 Avril 2013** » communication par affiche intitulée : « une nouvelle méthode pour la synthèse des dérivés 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxaline catalysé par le chlorure de fer » Anaba, Algérie..
4. **Bouanane Zohra**, M. Bounekhel, M. Elkolli, 3^{ème} journée du doctorant (JED'13) « **24 Avril 2013** » communication par affiche intitulée : « the oxidation of heterocyclic hydrazones using ferric chloride », Sétif, Algérie.
5. **Bouanane Zohra**, A. Teniou, M. Bounekhel et A. Chetouani, First seminar of engineering, health and analysis (Seha 2013) « **05 Mai 2013** » communication par affiche intitulée: « a practical and efficient synthesis of 1,2,4-triazoles quinoxalines derivatives catalysed by ferric chloride » USTHB, Alger.
6. **Bouanane Zohra**, M. Elkolli, 4^{ème} journée d'étude du doctorant (JED'14) « **07 May 2014** » communication orale, intitulée : « A new solvent for the reaction of chlorination of 2,3-dihydroxyquinoxaline derivatives with *Vilsmeier reagent* », Sétif, Algérie..
7. **Bouanane Zohra**, M. Elkolli, 4^{ème} journée d'étude du doctorant (JED'14) « **07 May 2014** » communication poster, intitulée : « Synthèse et activité Antioxydante des dérivés pyrazoloquinoxaline », Sétif, Algérie. .
8. **Bouanane Zohra**, M. Bounekhel, M. Elkolli, 5^{ème} journée d'étude du doctorant (JED'15) « **06 May 2015** » communication poster, intitulée : « Synthesis and IR characterization of Cu(II) ; Fe(II) and Co(II) complexes of 2,3-bis (3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl) quinoxaline », Sétif, Algérie.
9. **Bouanane Zohra**, M. Bounekhel, M. Elkolli, 6^{ème} journée d'étude du doctorant (JED'16) « **04 May 2016** » communication orale, intitulée : « Synthèse, caractérisation et étude des propriétés catalytiques des dérivés bispirazoloquinoxaline », Sétif, Algérie.

Résumé : Les dérivés de la 2-hydroxyquinoxaline et de la 2,3-dihydroxyquinoxaline occupent une place appréciable dans plusieurs domaines, notamment dans le domaine pharmaceutique. De nouvelles modifications de la structure de base de ces deux substrats ont permis l'apparition de nouvelles molécules présentant de larges spectres d'activités biologiques. Pour l'étude entreprise lors de la réalisation de cette thèse de Doctorat, nous avons choisi comme support ces deux molécules mais qui sont dans certains cas substituées en position 6 par un groupement méthyle ou un groupement nitro. Nous avons au départ développé une nouvelle méthode de chloration de ces dérivés de la 2,3-dihydroxyquinoxaline. Nous avons montré que l'utilisation des solvants halogénés améliore le rendement et réduit le temps de réaction. De nouveaux pyrazoloquinoxalines ont été synthétisés et étudiés. Ces composés sont facilement accessibles suite à une condensation entre la 2,3-dihydrazinoquinoxaline et diverses 1,3-dicétones. Les substrats ainsi préparés ont servi dans l'évaluation des activités antibactérienne, antioxydante et dans l'étude de l'efficacité inhibitrice de corrosion. Nous avons également examiné les propriétés catalytiques des complexes formés *in situ* pour catalyser la réaction d'oxydation des catéchols en *o*-quinones dans le but était de rechercher des bons modèles pour reproduire l'activité catalytique de l'enzyme (catécholase). Nous avons démontré que la nature et la concentration de ligand, la nature du solvant, et la nature du sel métallique, affectent l'efficacité de l'activité catécholase. Enfin, une étude théorique par la méthode DFT a été menée sur les ligands pyrazoloquinoxalines et leurs complexes de cuivre (II).

Mots clefs : Quinoxalines ; pyrazoloquinoxalines ; réactif de Vilsmeier Haack ; activités biologique ; catécholase ; DFT.

Abstract : 2-Hydroxyquinoxaline and 2,3-dihydroxyquinoxaline derivatives occupy a substantial place in several fields, mainly in the pharmaceutical field. New modifications in the basic structure of these two substrates have led to new molecules with broad spectra of biological activities. During the realization of this Doctoral Thesis, we have chosen as support these two molecules, but which are in some cases substituted in position 6 by a methyl group or a nitro group. We initially developed a new method of chlorination of these derivatives of the 2,3-dihydroxyquinoxaline., a new method has been applied to improve the yield and gain time of chlorination reaction of 2,3-dihydroxyl quinoxaline with halogenated solvents. New pyrazoloquinoxalines were synthesized and studied. These compounds were easily accessible by condensation of 2,3-dihydrazinoquinoxaline and various 1,3-diketones in the presence of methanol. These compounds were used in the evaluation of antibacterial, antioxidant activities and the study of the corrosion effect. The catalytic properties of some obtained complexes were evaluated for the oxidation of catechols. Among these complexes, some of them showed good catalytic activity for this reaction. It has been found that the nature and concentration of ligand, type of solvent and metal salt influence the efficiency of the catecholase activity. Finally a theoretical study by means of DFT method was undertaken on the pyrazoloquinoxaline ligands and their Cu(II) complexes.

Keywords : Quinoxalines; pyrazoloquinoxalines; Vilsmeier Haack reagent; biological activities ; catecholase ; DFT.

المُلخَص : تلعب مشتقات 2-هيدروكسي كينوكساليين و 2,3-ثنائي هيدروكسي كينوكساليين دورا هاما في عديد المجالات خاصة في مجال الصيدلة. كذلك تغيير الهيكل الأساسي لـ 2,3-ثنائي هيدروكسي الكينوكساليين إلى عدة مشتقات جديدة ذات فعالية بيولوجية متنوعة. أردنا من خلال هذا العمل تطوير طريقة جديدة لكثورة مشتقات 2,3-ثنائي هيدروكسي الكينوكساليين حيث تم تحسين المردود، تقليص زمن التفاعل وتقادي مشكل التنقية وثبت ذلك من خلال استعمال المحفز ثنائي المثيل فورماميد في وجود 1-كلوروبوتان أو 1-بروموبوتان كمذيب. كما تمت دراسة مركبات جديدة البيرازولوكينوكساليين المحضرة مسبقا بواسطة التكتيف لـ 2,3-ثنائي هيدروكسي الكينوكساليين مع كل من 1,3-ثنائي الكيتون في وجود الميثانول. تم استعمال هذه المركبات لتحديد النشاط المضاد البكتيري و المضاد الأكسدة ودراسة الفعالية المثبطة للتآكل. تم تقييم خصائص التحفيز لبعض المعقدات التي استعملت في أكسدة الكاتيكول. من بين هذه المعقدات، أظهرت لبعض منها نشاط حفز جيد للتفاعل من خلال النتائج المحصل عليها ثبت أن نوع وتركيز الساندة، نوع المذيب و الشاردة المعدنية تؤثر على فعالية نشاط الكاتيكولاز. أخيرا، أجريت دراسة نظرية بتطبيق طريقة DFT على سندات بيرازولوكينوكساليين ومعقدات النحاس (II).

الكلمات المفتاحية: كينوكساليين - بيرازولوكينوكساليين- كاشف فيلسماير - النشاط البيولوجي -الكاتيكولاز - DFT.