

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SETIF 1
Faculté de Technologie
Département de génie des Procédés

THESE

Présentée par

Mr. MAKHLOUFI ABDESSELAM

En vue de l'obtention du titre de

DOCTORAT EN SCIENCES

Option : Génie des polymères

SYNTHESE ET CARACTERISATION DE NOUVEAUX DERIVES DE LA 2-HYDROXYQUINOXALINE ET EVALUATION BIOLOGIQUE

Soutenue devant un jury composé de :

-Pr. M. BOUNEKHAL	(Univ. Sétif 1)	Président
-Pr. M. EL-KOLLI	(Univ. Sétif 1)	Rapporteur
-Pr. M. BAITICHE	(Univ. Sétif 1)	Co-rapporteur
-Pr. A. BENDAAS	(Université de BBA)	Examineur
-Pr. D. ZAGHOUGH	(Université de M'sila)	Examineur
-Pr. A. TENIOU	(Université de Constantine)	Examineur

Année : 2013

«La vie est comme une bicyclette. Pour garder l'équilibre, il faut avancer».
«N'essayez pas de devenir un homme qui a du succès. Essayez de devenir un homme qui a de la valeur»-

Albert Einstein

Dédicace

A toute ma famille

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire des matériaux polymériques multiphasiques de l'Université Ferhat Abbas de Sétif (L.M.P.M.P).

J'adresse mes plus vifs remerciements à Madame Meriem El-Kolli pour m'avoir accueilli dans son équipe et guidé durant mes premières années de thèse. Pour ces précieux conseils, sa collaboration fructueuse, sa compétence et sa disponibilité qui ont été des atouts précieux pour moi.

J'exprime également toute ma gratitude Madame Milad Baitiche. Ce travail témoigne de sa confiance et de son soutien dans les moments les plus difficiles. Elle m'a soutenu jusqu'à la dernière minute, accordé une attention que je n'oublierai jamais. Je lui exprime ici toute ma gratitude.

Je remercie profondément le Professeur M. Bounekhal pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

J'adresse mes remerciements aux Professeurs : D. Zaghough, A. Bendaas et A. Teniou pour avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à remercier très vivement Monsieur le Professeur S. Khannouf, du département de la biologie, pour sa qualité de collaboration. Je lui exprime toute ma reconnaissance pour l'intérêt porté à ce travail.

Je remercie sincèrement et de tout mon cœur, le Professeur D. Benachour pour m'avoir accueilli au sein de laboratoire de matériaux polymériques multiphasiques.

Je tiens à exprimer aussi toute ma reconnaissance à Monsieur F. Djerbouaa, pour son soutien, son aide et ses précieux conseils.

J'aimerais également remercier, Mr Hani Belhadj du département de biologie pour ses conseils et son assistance lors de la réalisation des tests antibactériens.

Un grand merci à toute l'équipe du laboratoire des matériaux polymériques multiphasiques (surtout Madame Z. Bouaanane) qui, grâce à leur disponibilité et à leur bonne humeur, m'ont soutenue en rendant agréables les moments passés ensemble.

Mes remerciements vont également à tous mes amis, particulièrement Yacine, Yacine, Azeddine, Abderrahim et tous les autres car trop nombreux pour les nommer tous.

Pour finir, je tiens à remercier mes parents, mon épouse et toute ma famille pour tout l'amour et le soutien qu'ils m'ont apportés jour après jour. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde affection.

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AcEt	Acétate d'éthyle
Ala	Alanine
ARN	Acide ribonucléique
BHI	Brain Heart Infusion
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDK	Cyclin-dependent kinase
CTP	Catalyse par transfert de phase
DHFR	Dihydrofolate réductase
DEAE	Diéthyleaminoéthyle
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMAE	Diméthylaminoéthyle
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CHCl ₃	Trichlorométhane
E. coli	Escherichia coli
EP	Éther de pétrole
HCl	Acide chlorhydrique
HNO ₃	Acide nitrique
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
IRTF	Infrarouge à transformé de Fourier
IVU	Infections des voies urinaires
KCl	Chlorure de potassium
K.p	Klebsiella
Leu	Leucine
Lys	Lysine
mmol	Millimole
MgSO ₄	Sulfate de magnésium
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
NAD ⁺	Nicotinamide adénine dinucléotide
NADP	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
N, N-DMF	N, N-Diméthylformamide

PCl ₃	Trichlorure de phosphore
PCl ₅	Pentachlorure de phosphore
POCl ₃	Oxychlorure de phosphore
POCl ₃	Trichlorure de phosphoryle
ppm	Partie par million
P ₂ S ₅	Pentasulfure de phosphore
P ₄ S ₁₀	Pentasulfure de phosphore
QdNOs	Quinoxaline 1,4-dioxides
Q39	3-(4-bromophenyl)-2-(ethylsulfonyl)-6 methylquinoxaline 1,4-dioxide
Rf	Rapport frontal
RL	Reactif de Lawesson
RMN ¹³ C	Résonance magnétique nucléaire du proton
RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire du proton
SOCl ₂	Chlorure de thionyle
TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilane
Val	Valine
UV-VIS	Ultra-violet Visible

Liste des tableaux

Tableau II.1 : Les données de RMN ^1H des dérivés 2-alkylthioéterquinoxaline.

Tableau II.2 : Les propriétés physico-chimiques des composés 6.

Tableau II.3 : Les données RMN ^1H des composés 6.

Tableau II.4 : Propriétés physico-chimiques du composé 7.

Tableau II.5 : Propriétés physico-chimiques des composés 8.

Tableau II.6 : Les données RMN ^1H des composés 8.

Tableau IV.1 : Résultats des activités antibactériennes (tests préliminaires/V= 15 ml).

Tableau IV.2 : Résultats des activités antibactériennes (tests préliminaire/V= 25 ml).

Tableau IV.3 : Résultats des tests antibactériens.

Tableau IV.4 : Résultats des tests antifongiques.

Liste des figures

Figure II.1 : Schéma global des principales réactions réalisées.

Figure II.2 : Mécanisme réactionnel proposé pour la thiation par le P_4S_{10} de la 2- hydroxyquinoxaline.

Figure II.3 : Mécanisme réactionnel proposé pour la thiation de la 2-hydroxyquinoxaline par le réactif de Lawesson'.

Figure II.4 : La S-alkylation de la 2-thioquinoxaline.

Figure II.5 : Formation du réactif de Vieilsmeir Haäk par action du DMF dans le $SOCl_2$

Figure II.6 : Mécanisme réactionnel de la chloration de la 2- hydroxyquinoxaline dans le $SOCl_2/DMF$.

Figure II.7 : Influence de la quantité de DMF sur le rendement de la réaction de chloration de la 2-hydroxyquinoxaline.

Figure II.8 : Influence du rapport molaire de chlorure de thionyle sur le rendement de la 2-chloroquinoxaline.

Figure II.9 : Mécanisme de la formation de l'ion nitronium.

Figure II.10 : Représentations schématiques de la génération de l'ion nitronium.

Figure VI.1 : Morphologie des champignons *Aspergillus*.

Figure IV.2 : Illustration de la méthode de diffusion sur boîte de Pétri.

Figure IV.3 : Mode d'action des nitroimidazoles.

Figure IV.4 : Mode d'action des azoles sur les souches fongiques.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	i
LISTE DES TABLEAUX.....	ii
LISTE DES FIGURES	iii
INTRODUCTION GENERALE.....	1

CHAPITRE I : BIOLOGIE DES QUINOXALINES

L'échinomycine.....	7
Le triostin	7
La quinacilline.....	8
Le 1,4-dioxyde de l'acide quinoxaline-2-carboxylique	8
Le carbadox	9
Le 1,4-di-N-oxyde quinoxalines antiparasitaires	9
La sulfaquinoxaline	10
Le 3-phenyl-1-(1,4-di-N-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one	10
Les 1,4-dioxyde Quinoxalines antifongiques.....	11
Les thiazoloquinoxalines.....	11
Les 2-trifluorométhyl-1,4-di-N-oxyde quinoxalines	12
Le XK469	12
Le Q39.....	12
L'EQC	13
Le macrocycle quinoxaline-2-one	13
Les quinoxaline 5,8-diones	14
Le DC838	14
La vitamine B2.....	15
L'oxythioquinox.....	15

CHAPITRE II : SYNTHÈSE

II.1 Alkylation	19
II.2 Thiation.....	21
Le pentasulfure de phosphore	22
Le réactif de Lawesson'	22
Réactifs de Davy	22
Réactif de Belleau	23
II.3. S-alkylation.....	28
II.4. Chloration	30
II.4.1. Chloration dans le SOCl_2	31
II.4.2. Chloration dans le POCl_3	32
II.4.3. Chloration dans le $\text{SOCl}_2 / \text{DMF}$	34
II.5. Amination	37
II.6. Nitration.....	32

CHAPITRE III :

ANALYSE CONFORMATIONNELLE PAR MODELISATION

MOLECULAIRE

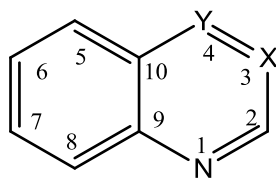
CHAPITRE IV : PARTIE EXPERIMENTALE

IV.1 Chimie.....	54
IV.1.1 Matériels et méthodes d'identification	54
IV.1.2 Mode opératoire	55
IV.2 Biologie.....	75
IV.2.1 Aperçu sur les bactéries et les champignons testés.....	75
a-Bactéries.....	75
b- Champignons	77

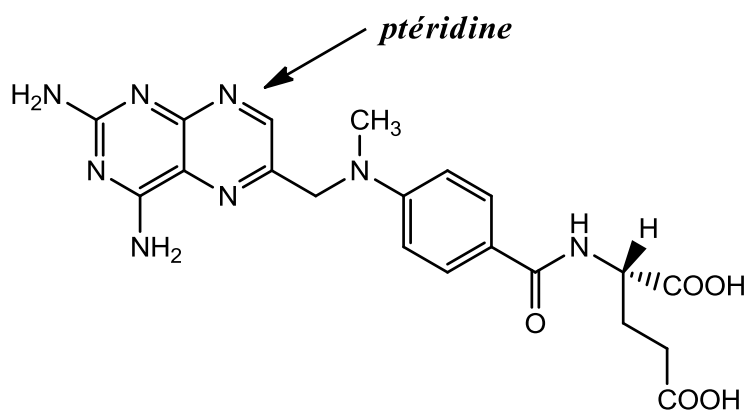
IV.2.2 Tests antimicrobiens	79
IV.2.1.1 Matériels et méthodes	80
IV.2.2 Résultats et discussion des Tests Biologiques	83
CONCLUSION GENERALE	90
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	93
ANNEXE	106

INTRODUCTION GENERALE

Depuis plusieurs années, notre équipe de recherche en « synthèse de molécules à usage thérapeutiques » du laboratoire de recherche en « modification des matériaux polymères multiphasiques » étudie les molécules porteuses de noyaux hétérocycliques mono et/ou biazotés : quinoxalines, quinoléines et quinazolines^{1, 2, 3}.



Ces molécules présentent des analogies, au moins topologiques, avec la ptéridine du méthotrexate qui est un cytotoxique à effet métabolique breveté en 1950⁴ et dont la structure s'apparente aussi à celle de l'acide folique, composé ayant un rôle biochimique déterminant pour la croissance cellulaire⁵.



Méthotrexate

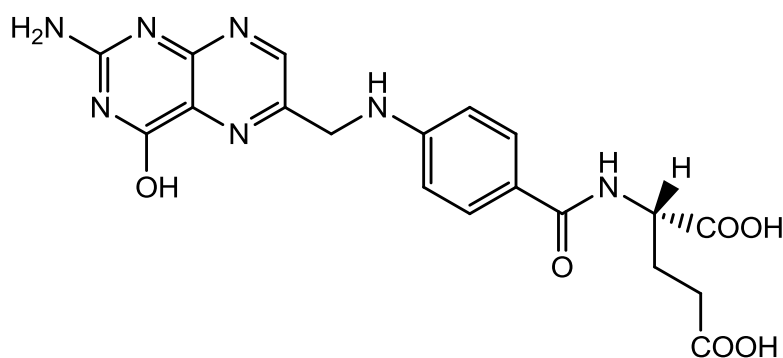
¹ M. Baitiche, A. Mahamoud, D. Benachour, M. merbah, J. barbe., Synthesis Of New Quinazoline Derivatives., Heterocyclic communication. Vol. 10, pp. 269-272, 2004.

² D. Ghisalberti, A. Mahamoud, J. Chevalier, M. Baitiche, M. Martino, J-M. Pages, J. Barbe., Chloroquinolines Block Antibiotic Efflux Pumps In Antibiotic-Resistant Enterobacter Aerogenes Isolates., International Journal Antimicrob Agents. Vol. 27, pp. 565–569, 2006.

³ A. Carta, S. Piras, G. Loriga, G. Paglietti., Chemistry, biological properties and SAR analysis of quinoxalinones. Mini. Rev. Med. Chem. Vol. 6, pp. 1179–200, 2006.

⁴ K. M. Amin., New quinoxaline 1,4-di-N-oxides. Part 1: Hypoxia-selective cytotoxins and anticancer agents derived from quinoxaline 1,4-di-N-oxides., Bioorganic & Medicinal. Vol. 14, pp. 6917–6923, 2006.

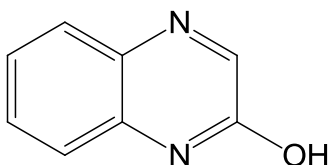
⁵ A. Gonda *et al.*, Folic Acid Increases Global DNA Methylation and Reduces Inflammation to Prevent Helicobacter-Associated Gastric Cancer in Mice., Gastroenterology. Vol. 142, pp. 824–833, 2012.



Acide folique

Il faut rappeler à ce propos, qu'un des facteurs majeur qui contribue à la détérioration de la situation des pathologies infectieuses et cancéreuses est l'apparition de la résistance aux drogues et à leurs analogues, ce qui représente à l'heure actuelle des problèmes de santé publique.

Au départ, la position 4 des deux noyaux aromatiques quinoléique et quinazolique était le centre de notre intérêt. Les résultats biologiques obtenus nous ont été prometteurs^{6, 7, 8, 9}. Ce qui nous a stimulé de continuer dans cette thématique. Nous nous sommes proposés alors d'entreprendre un nouveau substrat 1,4-diazanaphtaline 2-substitué : la 2-hydroxyquinoxaline.



2-hydroxyquinoxaline

⁶ V. Alagarsamy, V. R.Solomonb, K. Dhanabala., Synthesis and pharmacological evaluation of some 3-phenyl-2-substituted-3H-quinazolin-4-one as analgesic, anti-inflammatory agents., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Vol. 15, pp. 235–241, 2007.

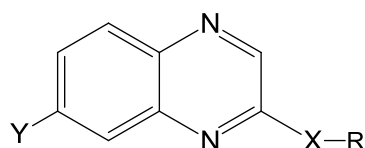
⁷ P. M.Chandrika, *et al.*, Synthesis of novel 4,6-disubstituted quinazoline derivatives, their anti-inflammatory and anti-cancer activity (cytotoxic) against U937 leukemia cell lines., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Vol. 43., pp. 846-852., 2008.

⁸ W. Jianlong., Microbial degradation of quinoline by immobilized cells of *Burkholderia pickettii*., *Water Research*. Vol. 36, pp. 2288–2296, 2002.

⁹ T. Suzuki *et al.*, In vivo mutagenesis by the hepatocarcinogen quinoline in the lacZ transgenic mouse: evidence for its in vivo genotoxicity., *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. Vol. 412, pp. 161-166, 1998.

Notre objectif fut alors de modifier la structure pour en tirer ultérieurement les meilleures informations possibles sur la relation structure activité.

Pour l'étude engagée, nous avons préparé un certain nombre de composés analogues à la 2-hydroxyquinoxaline de formule générale donnée ci-dessous en introduisant à la place du groupement hydroxyle en position 2 et/ou de l'atome d'hydrogène en position 7 d'autres isostères qui sont soit des atomes ou des groupements d'atomes de fonctionnalité différente ayant le pouvoir de manifester des activités biologiques *via* des interactions liantes avec le récepteur biologique cible.



X= O, S, N.

Y = H, NO₂.

R= H, Alkyle, alkylaminoakyle, phenyle...

Il faut souligner qu'en plus de l'analogie structurale avec les foliques, les dérivés quinoxalines sont déjà connus pour leur potentiel à activité thérapeutique. Ce sont des antibiotiques^{10, 11}, des anticancéreux^{12, 13}, des antifongiques¹⁴, des anti-inflammatoires¹⁵, des antiviraux¹⁶ et des anticonvulsivants¹⁷....

¹⁰ B.K. Yun, H.K. Yong, Y.P. Ju., Synthesis and biological activity of new quinoxaline antibiotics of echinomycin analogues., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 14, pp. 541–544, 2003.

¹¹ K. Watanabe *et al.*, Rationally Engineered Total Biosynthesis of a Synthetic Analogue of a Natural Quinomycin Depsipeptide in *Escherichia coli.*, *Chem. Bio. Chem.* Vol. 10, pp. 1965-1968, 2009.

¹² M. Kamelia *et al.*, New quinoxaline 1,4-di-N-oxides. Part 1: Hypoxia-selective cytotoxins and anticancer agents derived from quinoxaline 1,4-di-N-oxides., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Vol. 14, pp. 6917–6923, 2006.

¹³ B. Zarranz, A. Jaso, G. Aldana, A. Monge., Synthesis and anticancer activity evaluation of new 2-alkylcarbonyl and 2-benzoyl-3-trifluoromethyl-quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Vol. 12, pp. 3711-3721., 2003.

¹⁴ H. Xua., Synthesis and antifungal activities of novel 5,6-dihydro-indolo[1,2-a]quinoxaline derivatives., *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 46, pp. 1919–1925, 2011.

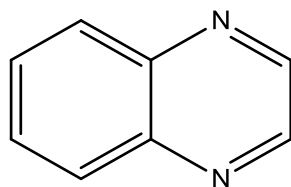
¹⁵ A. Burguete *et al.*, Synthesis and anti-inflammatory/antioxidant activities of some new ring substituted 3-phenyl-1-(1,4-di-N-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one derivatives and of their 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole analogues., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 17, pp. 6439–6443, 2007.

¹⁶ B. Figadere., Synthesis and antiprotozoal activity of some new synthetic substituted quinoxalines., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 16, pp. 815–820, 2006.

¹⁷ A. Elhelby *et al.*, Synthesis and biological evaluation of some novel quinoxaline derivatives as anticonvulsant agents. Vol. 61, pp. 379-381, 2011.

CHAPITRE I :
BIOLOGIE DES QUINOXALINES

Les quinoxalines suscitent ces dernières années un grand intérêt vu l'importance de leurs activités biologiques et thérapeutiques pour lesquelles les besoins sont permanents. Ce sont des 1,4-diazabiheterocycles. Leurs méthodes de synthèse en chimie organique ont connu une disparité considérable^{18, 19, 20}. Leur exploitation est adoptée selon le domaine d'application.



Quinoxaline

En médecine, les produits naturels d'origine bactérienne de la famille des octadepsipeptide-1-bicycliques isolées à partir de diverses *streptomyces* manifestent une activité antibactérienne surtout à gram-positifs et une activité anticancéreuse envers certaines tumeurs animales^{21, 22}. Cette famille de composés forme aussi une classe d'antibiotiques qui englobe deux séries de composés, semblables en composition, l'*echinomycine* et le *triostin*.

Il faut noter que l'*echinomycine* est le premier agent bis-intercalant de l'ADN identifié en 1974²³. C'est un anticancéreux inhibiteur de la biosynthèse de l'ARN^{24, 25}. Il empêche la réplication rapide des cellules cancéreuses. Mais, sa toxicité à l'égard des cellules saines présente un inconvénient majeur pour son usage²⁶.

¹⁸ T.T. Su *et al.*, Préparation of 2- hydroxyquinoxaline., United States Patents. US4450272., 1984.

¹⁹ W. S. El-Hamouly., E.M.H. Abbas., H.A. Tawfik., One-pot synthesis of some (1H)-quinoxalin-2-ones., African Journal of Pure and Applied Chemistry. Vol. 4, pp. 7- 10, 2010.

²⁰ H. Kobayashi *et al.*, Process of producing 2- hydroxyquinoxaline derivatives., United States Patents. US5169955 A, 1992.

²¹ S. Piras, M. Loriga, G. Paglietti., Quinoxaline chemistry. Part XVII. Methyl [4-(substituted2-quinoxalinyloxy) phenyl] acetates and ethyl N-{[4-(substituted2-quinoxalinyloxy) phenyl] acetyl} glutamates analogs of methotrexate: synthesis and evaluation of in vitro anticancer activity., IL Farmaco. Vol. 59, pp. 185-194, 2004.

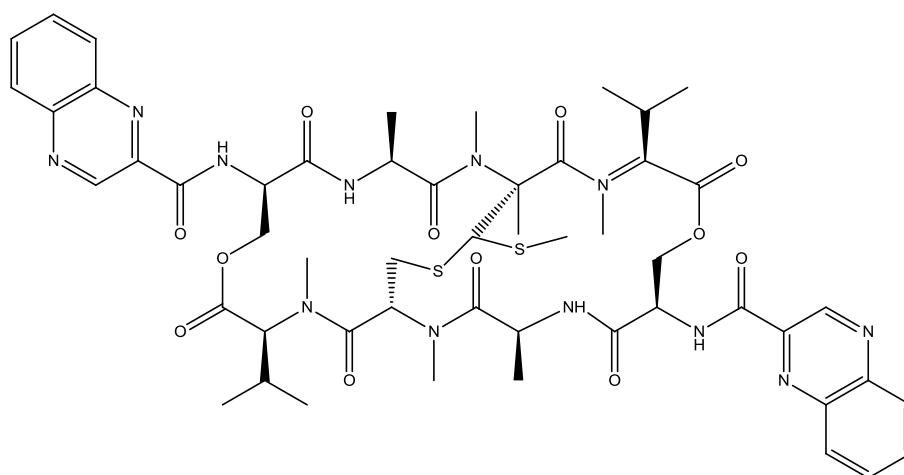
²² A. Hadj-Bouazza., Utilisation de bases pyrimidiques pour l'obtention de nouveaux agents anti-viraux et anti-cancéreux., Université de Limoges, 2006.

²³ M. Nasr., A. Nasr., Synthesis and Antibacterial Activity of Fused 1,2,4-Triazolo[4,3-a]quinoxaline and Oxopyrimido[2,1-:5,1]-1,2,4-triazolo[4,3- α]quinoxaline Derivatives., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. Vol. 8, pp. 389-394, 2002.

²⁴ C. Jarmoumia *et al.*, Synthesis and X-ray structures of unexpected 2-O-(5-deoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-glucofuranos-5-yloxy)quinoxalines., Journal Of Physical Organic Chemistry. Vol. 22, pp. 585-592, 2009

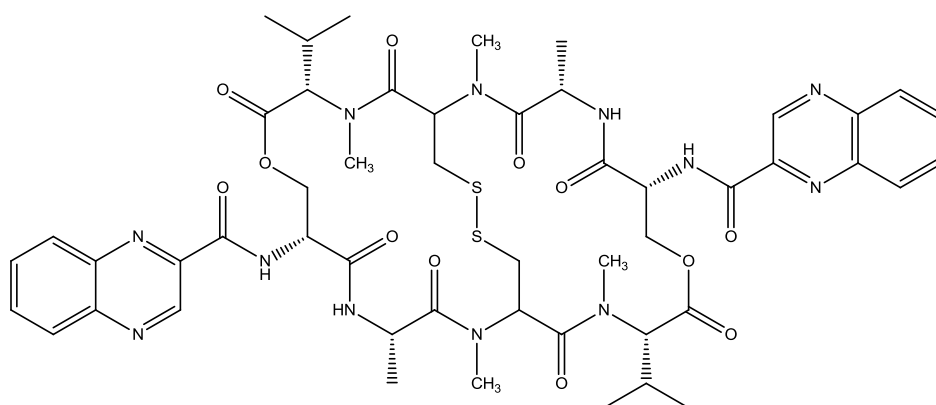
²⁵ K. Watanabe *et al.*, Rationally engineered total biosynthesis of a synthetic analogue of a natural quinomycin depsipeptide in *escherichia coli*., Chem. Bio. Chem. Vol. 10, pp. 1965-1968, 2009.

²⁶ L. Bouffier., Synthèse d'hétérocycles azotés dérivés d'acridine et de leur interaction avec l'ADN., Université Joseph Fourier-Grenoble1, 2005.



Echinomycine

Alors que le *trioistin* est l'antibiotique antitumoral le plus étudié dans la famille des quinoxalines. Il bloque à la fois efficacement suite à sa cytotoxicité la transcription et la réplication de l'ADN des cellules cancéreuses²⁷.



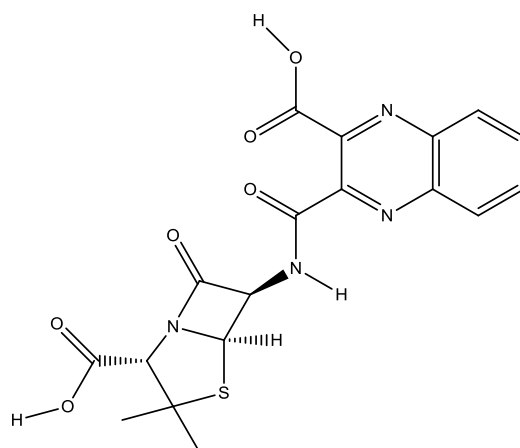
Trioistin

La *quinacilline*, quand à elle, est un antibiotique semi synthétique à haute activité contre *Staphylococcus aureus*^{28, 29}.

²⁷ J. Parka., Molecular signaling cascade in DNA bisintercalator, echinomycin-induced apoptosis of HT-29 cells: Evidence of the apoptotic process via activation of the cytochrome c-ERK-caspase-3 pathway., The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. Vol. 38, pp. 244–254, 2006.

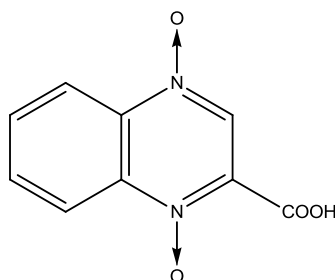
²⁸ R. Virden, F. Adrian., B. Roger.,H. Pain., Reversible inhibition of penicillinase by quinacillin: Evaluation of mechanisms involving two conformational states of the enzyme., Biochemical and Biophysical Research. Vol. 82, pp. 951–956, 1978.

²⁹ E.P. Abraham, D. Phil., The chemistry of new antibiotics., The American Journal of Medicine. Vol. 39, pp. 692–707, 1965.



Quinacilline

Par ailleurs, lors des deux dernières décennies, les quinoxalines N-dioxydes ont fait l'objet d'une étude bibliographique exhaustive. Les *quinoxaline 1-oxydes* sont des agents antibactériens puissants qui agissent sur plusieurs bactéries à gram-positif et gram-négatif³⁰.³¹ L'oxydation des deux azotes de la quinoxaline élargit énormément la diversité des propriétés biologiques. Le *1,4-dioxyde de l'acide quinoxaline-2-carboxylique* est aussi un antibiotique produit naturellement par des cultures de *Streptomyces ambofaciens*³².



1,4-dioxyde de l'acide quinoxaline-2-carboxylique

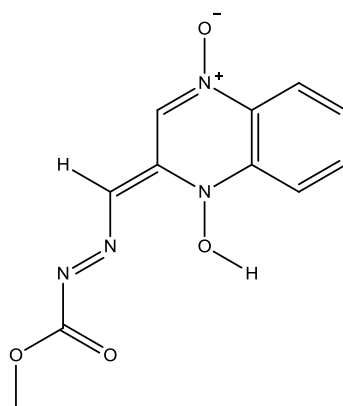
Le *carbadox*, dont le nom chimique est le méthyl-3-(2-quinoxalinylméthylène) carbazate-N1,N4-dioxyde CBX, est un antibactérien synthétique actif contre les bactéries à gram-négatif. Il est utilisé principalement dans la prévention de la dysenterie du porc causée par *Brachyspira hyodysenteriae*³³.

³⁰ K.Toshima, *et al.*, Molecular design, chemical synthesis and biological evaluation of quinoxaline-carbohydrate hybrids as novel and selective photo-induced DNA cleaving and cytotoxic agents., *Tetrahedron*. Vol. 59, pp. 7057-7066, 2003.

³¹ M. J.Waring, A. Makoff., Breakdown of Pulse-Labeled Ribonucleic Acid and Polysomes in *Bacillus megaterium*: Actions of Streptolydigin, Echinomycin, and Triostins., *Mol. Pharmacol.*, Vol. 10, pp. 214, 1974.

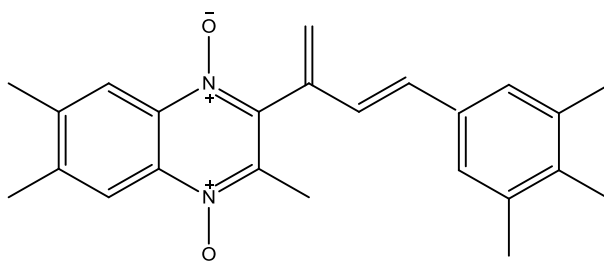
³² A. Carta *et al.*, Synthesis, anti-mycobacterial, anti-trichomonas and anti-candida in vitro activities of 2-substituted-6,7-difluoro-3-methylquinoxaline 1,4-dioxides., *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 39, pp. 195-203, 2004.

³³ E. Degny., Réactivité des chalcones : Synthèses en série Quinoxaline et Pyrimidine., Thèse de doctorat, Université d'Abidjan, 1981.



Carbadox

Toutefois, Burguete *et al.*³⁴, ont décrit les effets notoires leishmanicide et antiprotozoaires des *quinoxalines oxydés* contre le *Trypanosoma cruzi* et le *Plasmodium falciparum*.

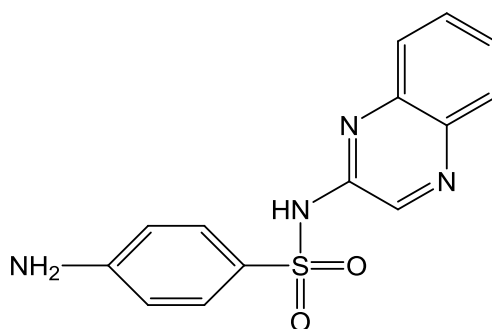


1,4-di-N-oxyle quinoxalines antiparasitaires

En médecine vétérinaire, les antibiotiques utilisés sont des *sulfaquinoxalines* à large spectre, actifs contre les bactéries à grams positif et négatif³⁵.

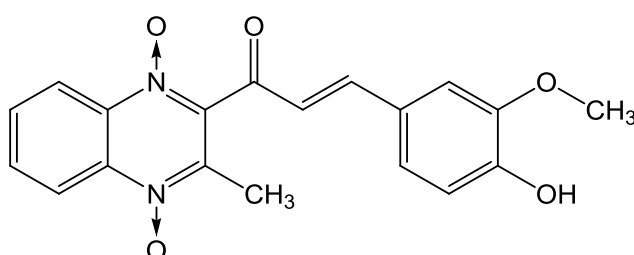
³⁴ E. Yannick., Activité leishmanicide de plantes issues de la pharmacopée traditionnelle Péruvienne et de molécules de synthèse; étude relation structure activité., Thèse de doctorat, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2009.

³⁵ W. C. Campbell., History of the discovery of sulfaquinoxaline as a coccidiostat., J. Parasitol. Vol. 94, pp. 934–945, 2008.



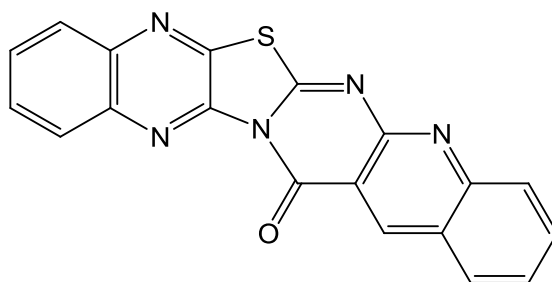
Sulfaquinoxaline

Cependant, d'autres quinoxalines N-dioxydes diversement substituées cas du **3-phenyl-1-(1,4-di-N-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one** exhibent des actions anti-inflammatoires³⁶.



3-phenyl-1-(1,4-di-N-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one

Abu-Hashem *et al.*³⁷ ont étayé l'évidence que les *pyrimidothiazoloquinoxalines* sont de potentiels anti-inflammatoires et analgésiques.

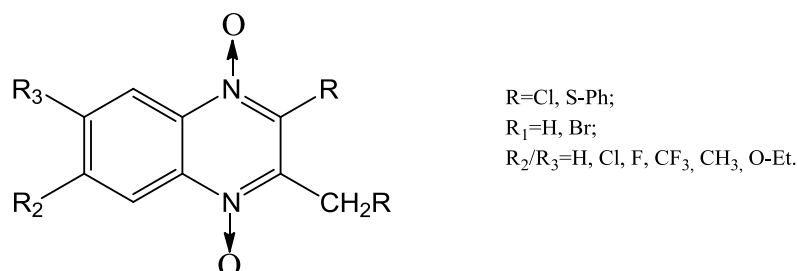


Pyrimido[2',1':2,3]thiazolo[4,5-b]quinoxalines

³⁶ A. Burguete., E. Pontiki., Synthesis and anti-inflammatory/antioxidant activities of some new ring substituted 3-phenyl-1-(1,4-di-N-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one derivatives and of their 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole analogue., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 17, pp.6439–6443, 2007.

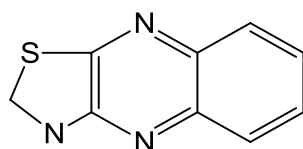
³⁷ A.A. Abu-Hashem., M.A. Gouda., F.A. Badria., Synthesis of some new pyrimido[20,10:2,3]thiazolo[4,5-b]quinoxaline derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents., *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 45, pp.1976-1981, 2010.

En revanche, il a été reporté que l'activité antimycobactérienne est exaltée par la présence du méthyle en position 2 des différentes quinoxalines 1,4-dioxydes qui se sont révélés aussi d'excellents antifongiques³⁸.



1,4-dioxyde Quinoxalines antifongiques

Une étude de résistance aux drogues comparative à l'amoxicilline *in vitro* des *thiazoloquinoxalines* a donné des résultats concluants sur *l'Escherichia coli*³⁹.



Thiazoloquinoxalines

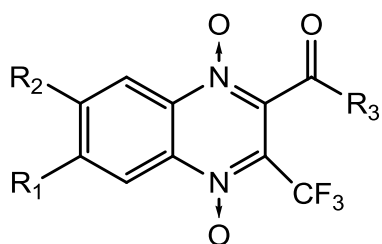
Les *1,4-di-N-oxyde quinoxalines* portant le trifluorométhyle en position 2 sont des inhibiteurs de croissance de la lignée cellulaire de *Leucémie*⁴⁰ alors que les *2-(4'-substitué phenoxy)quinoxalines* sont des anti-DHFR, inhibiteurs de la dihydrofolate réductase⁴¹.

³⁸ A. Carta *et al.*, Synthesis, anti-mycobacterial, anti-trichomonas and anti-candida in vitro activities of 2-substituted-6,7-difluoro-3-methylquinoxaline 1,4-dioxides., European Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 39, pp. 195–203, 2004.

³⁹ S.A. Khan., K. Saleem., Z. Khan., Synthesis., characterization and in vitro antibacterial activity of new steroidal thiazolo quinoxalines., European Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 29, pp. 1-6, 2006.

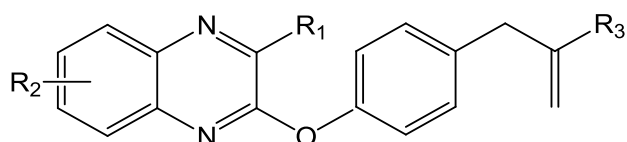
⁴⁰ M. Loriga *et al.*, Quinoxaline chemistry. Part 15. 4-[2 Quinoxalylmethylenimino]- benzoylglutamates and - benzoates, 4-[2-quinoxalylmethyl-Nmethylamino]- benzoylglutamates as analogues of classical antifolate agents. Synthesis, elucidation of structures and in vitro evaluation of antifolate and anticancer activities., IL Farmaco, Vol. 58, pp. 51-61, 2003.

⁴¹ S. Piras, M. Loriga, G. Paglietti., Quinoxaline chemistry. Part XVII. Methyl [4-(substituted2-quinoxalinyloxy) phenyl] acetates and ethyl N-[4-(substituted2-quinoxalinyloxy) phenyl] acetyl} glutamates analogs of methotrexate: synthesis and evaluation of in vitro anticancer activity., IL Farmaco. Vol. 59, pp. 185-194, 2004.



$R_1 = \text{H, Cl, F.}$
 $R_2 = \text{H, Cl, F,}$
 $R_3 = \text{Ph, } t\text{-butyl, } i\text{-propyl}$

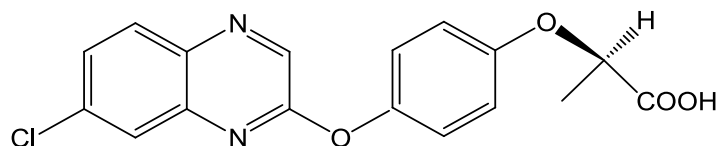
2-trifluorométhyl-1,4-di-N-oxyle quinoxalines



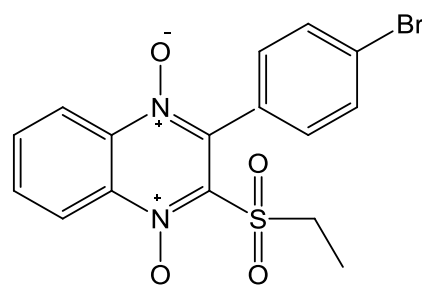
$R_1 = \text{H, Ph, COOEt, COOH.}$
 $R_2 = \text{H, F, CF}_3.$
 $R_3 = \text{OMe, OH.}$

2-(4'-substitué-phenoxy)quinoxalines

Parmi les antitumoraux dont les mécanismes d'action ne sont pas complètement élucidés, l'acide 2-[4-[(7-chloro-2-quinoxalinyloxy]phenoxy]-propanoïque, le **XK469**, le 3-(4-bromophenyl)-2-(éthylsulfonyl)-6-méthylquinoxaline-1,4-dioxyde, le **Q39**, et le 3-chloroquinoxaline sulfamides, le **EQC**, empêchent la reconstitution de l'ADN par inhibition de la topoisomérase I^{42, 43, 44}.



XK469

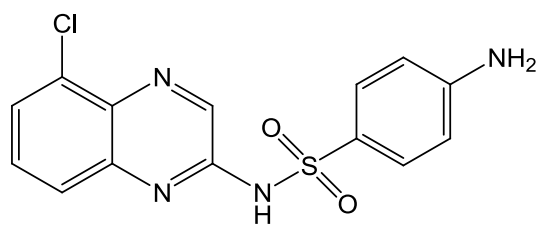


Q39

⁴² H.Gao, E.F. Yamasaki, K.K. Chan, L.L. Shen., DNA Sequence Specificity for Topoisomerase II Poisoning by the Quinoxaline Anticancer Drugs XK469 and CQS., Mol Pharmacol. Vol. 63, pp.1382–1388, 2003

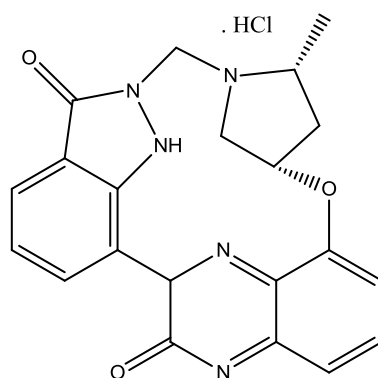
⁴³ Q. Weng *et al.*, Q39: a novel synthetic Quinoxaline 1,4-Di-N-oxide compound with anti-cancer activity in hypoxia., European Journal of Pharmacology. Vol. 581, pp. 262–269, 2008.

⁴⁴ N. Kawanishi, *et al.*, Structure-based drug design of a highly potent CDK1,2,4,6 inhibitor with novel macrocyclic quinoxalin-2-one structure..., J.Bioorg.Med.Chem.Lett. Vol. 16, pp. 5122–5126, 2006.



EQC

Le *macrocycle quinoxaline-2-one* est aussi une drogue anticancéreuse mais agissant selon l'inhibition d'une autre enzyme la cyclin-dépendent kinase (CDK) qui est impliquée dans le développement et la différenciation cellulaire; les interactions avec le CDK sont des liaisons hydrogène avec Val83 et Lys33 et hydrophobes avec Ala144, Leu134 et Asn132^{45, 46}.



Macrocycle quinoxaline-2-one

D'autres quinoxalines, analogues par la présence des deux carbonyles en position 5 et 8 aux anthraquinones, principaux médicaments antinéoplasiques par inhibition de la topoisomérase II, agissent sur la leucémie L1210 et le sarcome 180^{47, 48, 49, 50}.

⁴⁵ Dahbi, E. Methnani, P. Bissere., First synthesis of 2-phosphonylated quinoxaline 1,4-dioxides: an extension to the Beirut reaction., *Tetrahedron Letters*. Vol. 51, pp. 5516-5520, 2010.

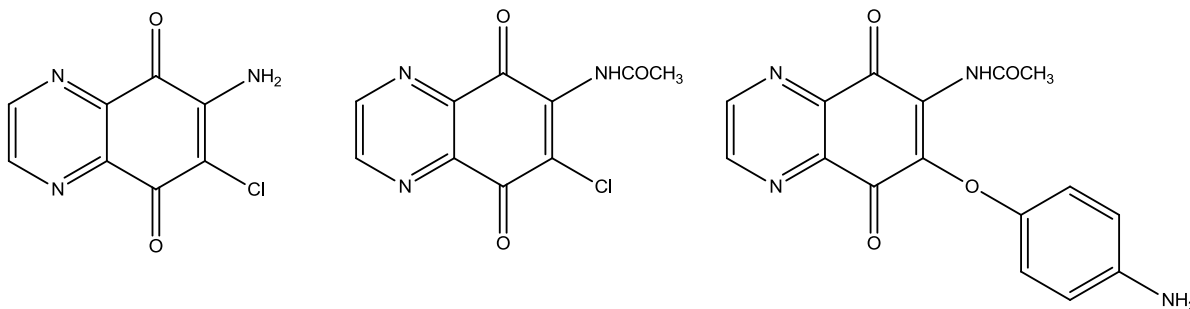
⁴⁶ M.M.F. Ismail., New quinoxaline 1, 4-di-N-oxides: Anticancer and hypoxia-selective therapeutic agents., *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 45, pp. 2733-2738, 2010.

⁴⁷ Y. Chen., L. Hu., Design of Anticancer Prodrugs for Reductive Activation., *Medicinal Research Reviews*, Vol. 29, pp. 29-64, 2009.

⁴⁸ D. Mousset., Synthèse de l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine. Synthèse et réactivité de bis vinylphosphates dérivés d'imides., Thèse de doctorat, Université d'Orléans, 2007.

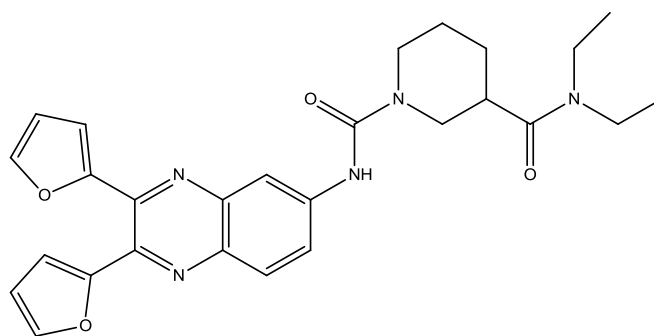
⁴⁹ L. Bouffier., Synthèse d'hétérocycles azotés dérivés d'acridine et de leur interaction avec l'ADN., Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier-Grenoble1, 2005.

⁵⁰ H.W. Yoo *et al.*, Cytotoxic Effects of Quinoxaline Derivatives on Human Cancer Cell Lines., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. Vol. 331, pp. 331-333, 1998.



Quinoxaline 5,8-diones

Le **2,3-di(furane-2-yl)-6-(3-*N,N*-diéthylcarbamoyl-pipéridino)carbonylaminoquinoxaline (DC838)** est un immunosuppresseur par inhibition du cytochrome P450⁵¹.



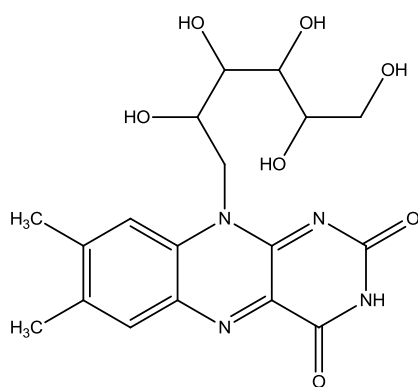
DC838

La **riboflavine** qui est la **vitamine B2** est une quinoxaline naturelle impliquée dans différents processus biologiques telle que la formation des hématies et des anticorps. Elle est utilisée dans les affections gastro-intestinales et oculaires^{52, 53}.

⁵¹ J. Li *et al.*, One novel quinoxaline derivative as a potent human cyclophilin: A inhibitor shows highly inhibitory activity against mouse spleen cell proliferation., *J. Bioorg.Med.Chem.* Vol. 14, pp. 5527–5534, 2006.

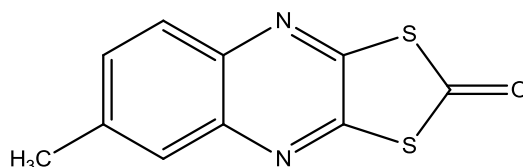
⁵² A. Iqbal., H.David., C. Rapson., Multicomponent spectrophotometric assay of riboflavine and photoproducts., *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* Vol. 8, pp. 217-223, 1990.

⁵³ P. Fournié, S. Galiacy, J.L. Arné, F. Malecaze., Cross-linking du collagène cornéen induit par ultraviolet-A et riboflavine dans le traitement du kératocône évolutif., *Journal Français d'Ophtalmologie.* Vol. 32, pp. 1-7, 2009.



Vitamine B2

En agrochimie, notons l'existence d'herbicides^{54, 55}, d'insecticides⁵⁶ et de pesticides⁵⁷ à base de quinoxaline. L'*Oxythioquinox* connu par son nom commercial : Morestan, est parmi les meilleurs insecticides utilisés de nos jours^{58, 59}.



Oxythioquinox

⁵⁴ K. Makino., Synthesis of ethyl 2-[4-(3-fluoro-2-quinoxalinyloxy)phenoxy]propanoate as herbicide., Fluorine Chemistry. Vol. 37, pp. 119–124, 1987.

⁵⁵ P. Bergkvist, S. Ledin., Effects of the herbicides propaquizafop and primisulfuronmethyl on Salix plants and weeds in energy plantations., Biomass and Bioenergy. Vol. 12, pp. 25-33., 1997.

⁵⁶ G.W.H. Cheeseman, E.S.G. Werstiuk., Quinoxaline Chemistry: Developments 1963-1975., Heterocyclic Chemistry. Vol. 22, pp. 367-431,1978.

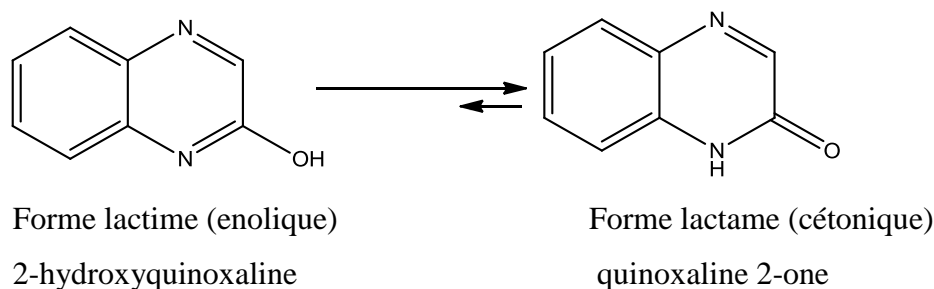
⁵⁷ S. Riediger *et al.*, Toxicity of the Quinalphos Metabolite 2-Hydroxyquinoxaline: Growth Inhibition, Induction of Oxidative Stress, and Genotoxicity in Test Organisms., Inc. Environ Toxicol. Vol. 22, pp. 33-43, 2007.

⁵⁸ S. Riediger *et al.*, Toxicity of the Quinalphos Metabolite 2-Hydroxyquinoxaline: Growth Inhibition, Induction of Oxidative Stress, and Genotoxicity in Test Organisms., Inc. Environ Toxicol. Vol. 22, pp. 33-43, 2007.

⁵⁹ G. Carrera, C. Cambon-Gros, S. Mitjavila, Oxythioquinox-induced hepatomegaly., Toxicology Letters. Vol. 39, pp. 159-164, 1983.

CHAPITRE II :
SYNTHESE CHIMIQUE

La 2-hydroxyquinoxaline appelée aussi quinoxaline 2-ol ou quinoxaline 2-one a fait l'objet de nombreux travaux. Elle se présente sous deux principales formes tautomériques :



Les calculs théoriques par modélisation moléculaire ont montré que le niveau énergétique de la forme cétonique est plus faible que celui de la forme énolique. Les valeurs des énergies potentielles par la méthode de B3LYP/6-311++G** sont +3,86 et +26,48 Kcal mol⁻¹ respectivement⁶⁰. Les analyses spectroscopiques que nous avons utilisées nous attestent aussi que l'équilibre tautomérique est déplacé vers la forme cétonique :

- 1- La RMN ¹³C montre un signal à 154,88 ppm qui correspond au carbonyle en position 2, d'une part.
- 2- D'autre part, nous avons en RMN ¹H un pic large à champs faible à 12,48 ppm qui est celui de N₁H.

Si c'était le proton de l'iminol, le pic apparaîtrait vers les champs moins faibles entre 8 et 4 ppm. La densité électronique (c'est-à-dire l'effet écran) autour du proton est élevée et déplacera ainsi l'absorption du proton vers les champs forts⁶¹.

- 3- Par ailleurs, la spectroscopie IR à transformée de Fourier révèle une bande d'absorption forte à 1702cm⁻¹ qui est attribuée au C₂=O et une autre à 3440 cm⁻¹ du N₁H.

Nous devons souligner que les coefficients d'extinction molaire ou d'absorptivité des carbonyles en général, sont élevés ; ce qui se traduit par l'apparition d'une bande fine et intense.

⁶⁰ S. Yurdakul., T. Polat., FT-IR, FT-Raman spectra, density functional computations of the vibrational spectra and molecular geometry of 2-hydroxyquinoxaline., Journal of Molecular Structure. Vol. 963, pp. 194-201, 2010.

⁶¹ F.A. Kang, Z. Sui, W. V. Murray., Phosphonium Coupling in the Direct Bond Formations of Tautomerizable Heterocycles via C–OH Bond Activation., European Journal Of Chemistry. Vol. 23, pp. 461–479, 2009.

Une fois la structure de notre molécule de base est définie, nous en avons préparé, des O, S et N-alkyles.

Dans un premier temps, les O-alkylations se sont produites directement sur la 2-hydroxyquinoxaline. Les réactions ont eu lieu dans le DMF en présence de K_2CO_3 et au moyen de l'agent alkylant.

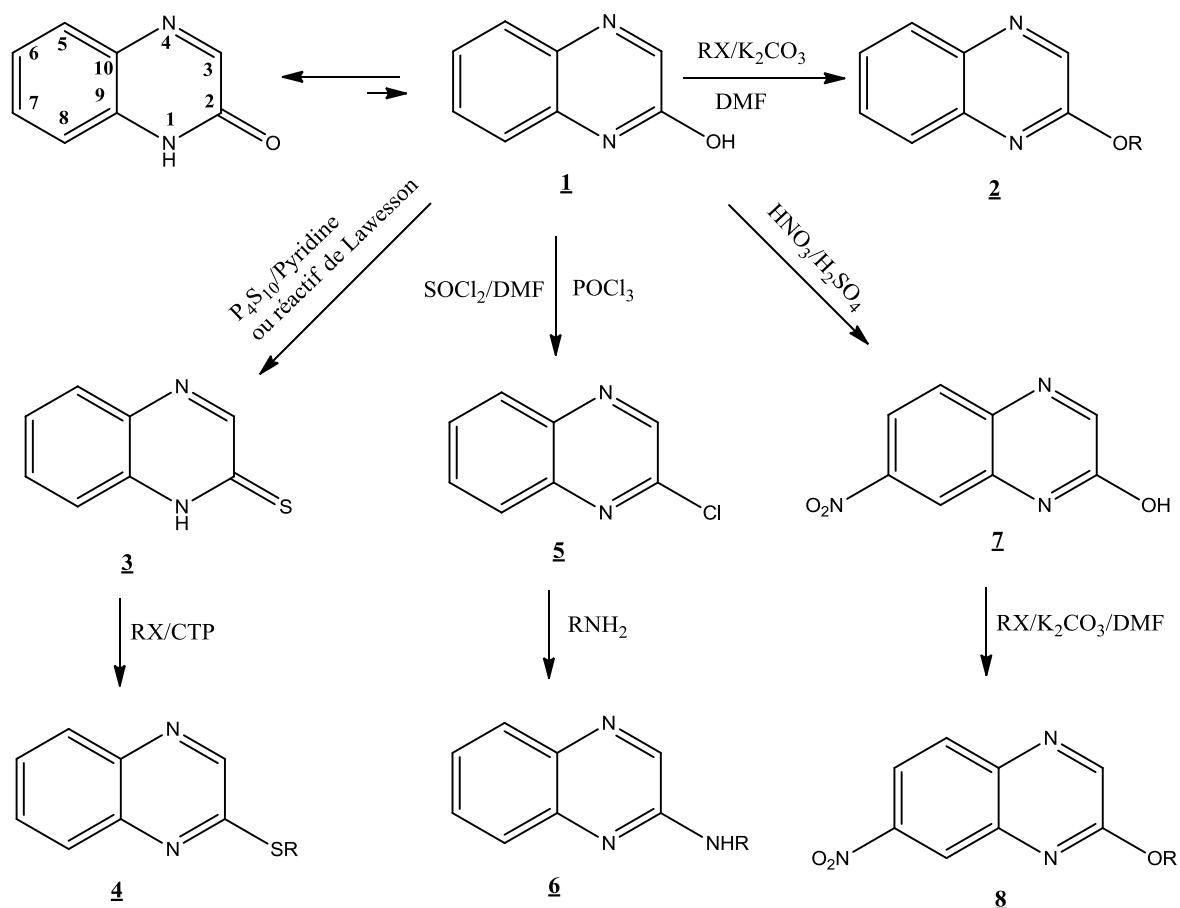
En revanche, la S-alkylation s'est déroulée *via* la catalyse par transfert de phase, dans le toluène en présence d'un agent dispersant, le bromure de tetrabutylammonium, et d'une base, l'hydroxyde de potassium.

L'obtention de ces dérivés passe tout d'abord par le greffage de l'atome de soufre en position 2. Deux méthodes de thiation nous ont permis d'aboutir à la quinoxaline-2-thione. Pour ce faire, nous avons utilisé le décasulfure de tetraphosphore et le réactif de Lawesson', tous les deux sont deux réactifs potentiels pour générer la thione correspondante.

Par ailleurs, nous avons réussi à chlorer notre substrat. Il a fallu aménager les méthodes décrites. La réaction s'est faite selon Vilsmeier-Haack dans le $POCl_3$ ou dans le $SOCl_2$ en présence d'un catalyseur : le DMF. Nous avons ensuite aussi cherché à amener par différentes chaînes de différentes natures la 2-chloroquinoxaline. La synthèse de ces molécules a été envisagée en faisant réagir, dans de l'éthanol absolu, les réactifs à haute température (130 ou 140°C), d'une part.

D'autre part, et à l'instar des réactions décrites ci-dessus, nous avons réussi à O-alkyler la 2-hydroxyquinoxaline qui a subi au préalable une nitration en position 7 dans l'acide nitrique et l'acide sulfurique. La thiation et la chloration et par conséquent, les S- et N-alkylations de la 7-nitroquinoxalinol ne nous ont pas permis d'obtenir les dérivés escomptés.

Un schéma global des réactions réalisées est donné dans la figure II.1.



R= éthyl (a), méthyl (a'), phényl (a''), piperidinoéthyl (b), pyrrolidinoéthyl (c), morpholinoéthyl (d), diméthylaminoéthyl (e)

Figure II.1 : Schéma global des principales réactions réalisées.

II-1 Alkylation :

Antérieurement, différents auteurs^{62, 63, 64, 65, 66, 67} préconisent l'usage des solvants aprotiques polaires cas du DMF, DMSO, Dioxane et autres, dans l'attaque nucléophile de l'anion énolate, carboxylate en présence d'une base.

⁶² F.A. Carey, R.J. Sundberg., Chimie organique avancée: Réactions et synthèses., De Boeck Supérieur, 1997.

⁶³ R. Milcent., Chimie organique: Stéréochimie, entités réactives et réactions., EDP Sciences, 2007.

⁶⁴ D. Mijin, V. Jankovi, S.D. Petrovi., Alkylation of N-substituted 2-phenylacetamides: Benzoylation of N-(4-chlorophenyl)-2-phenylacetamide., journal serbian chemistry society. Vol. 69, pp. 85–92, 2004.

⁶⁵ J. McMurry., Organic Chemistry, 7^{ème} édition, Brooks/Cole Cengage Learning-Singapore, 2008.

⁶⁶ M.A. Fox., J.K. Whitesell., Organic Chemistry., 3^{ème} édition, Jones Bartlett-Toronto, 2004.

⁶⁷ D. Bogdal., Fast Solvent-free Alkylation of Amides and Lactams under Microwave Irradiation., Molecules. Vol. 4, pp. 333-337, 1999.

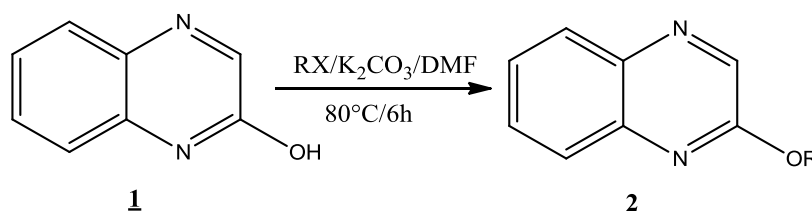
Le carbonate de potassium est le plus utilisé dans ces réactions mais l'existence de différentes formes tautomériques de la 2-hydroxyquinoxaline peut envisager une compétition entre la N- et la O-alkylation.

Concernant ces réactions, l'amidure, généré *in situ* par arrachement d'un proton sur l'azote en α du carbonyle à partir de l'énone peut s'équilibrer en passant par l'énol par addition de K_2CO_3 en présence de l'halogénure d'alkyle dans des conditions douces (à $80^\circ C$). Ce qui favorise le caractère nucléophile de l'anion.

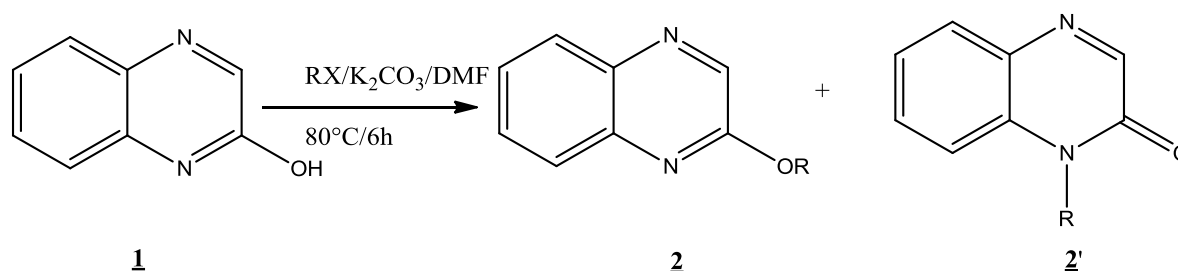
En outre, le DMF possède un caractère dissociant élevé (constante diélectrique ξ égale à 37) ce qui va aussi exalter le caractère nucléophile de l'entité formée et donc formation de paire d'ions lâches.

En fait, suivant la méthode décrite, nous avons obtenus les O-alkyles avec des rendements de 60% dans le cas où le bromure d'éthyle est utilisé et de 30% dans le cas du chlorhydrate de N-(2-chloroethyl) pipéridine.

En plus de la présence des chaînes alkyle ou alkylaminoalkyle sur la 2-hydroxyquinoxaline, les pics à 4,50 ppm et à 62,3 ppm sur les spectres de RMN 1H et ^{13}C respectivement nous confirment que le greffage a eu lieu sur l'oxygène lié au carbone **2** et non pas sur l'azote en position **1**.

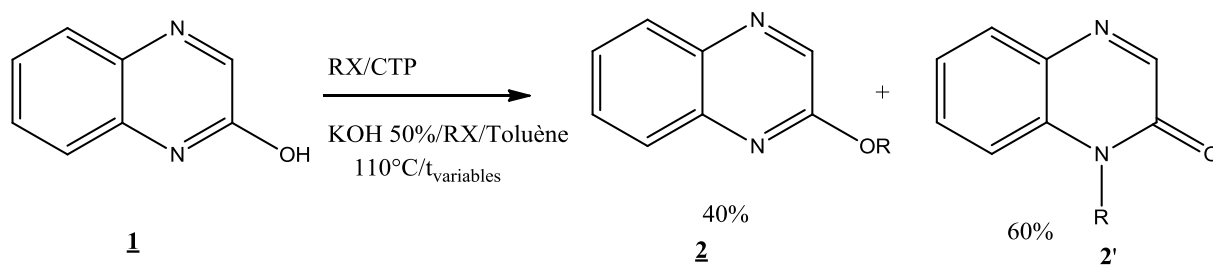


Toutefois dans quelques cas particuliers (R = butyl, hexyl), les conditions retenues ici ont conduit à des mélanges de N- et O-alkyles avec des ratios variables d'environ respectivement 50/50 et 80/20%.



Les spectres RMN nous identifient sans aucune ambiguïté l'existence des deux isomères. Les pics à 4,50 et à 4,30 ppm approximativement sont attribués respectivement aux O- et N-alkylations.

Nous devons signaler que des tentatives de réaction ont été faites par CTP (méthode décrite *en infra*), catalysée par transfert de phase, dans le toluène en présence de KOH aqueux à 50%, du bromure de tétrabutylammonium, et notamment des agents d'alkylation comme le bromure d'éthyle et le chlorhydrate de N-(2-chloroéthyl)pipéridine qui ont généré par la méthode précédente une étherification (O-alkylation). Le produit isolé qui dans tous les cas se présente sous forme huileuse renferme les deux isomères mais avec des ratios de 60/40%.



II.2 Thiation :

La thiation ou aussi appelée thionation est la conversion d'un groupement carbonyle en un thiocarbonyle. Il existe différents agents de thiation. Parmi eux, le réactif de Lawesson' est le plus utilisé car il permet de travailler à des températures plus élevées que celles avec le sulfure d'hydrogène, d'une part. Et d'autre part, il est plus soluble dans les solvants organiques que le pentasulfure de diphosphore P₂S₅^{68,69,70}.

A côté de ce composé thiophosphoré cyclique, le réactif de Davy est aussi employé pour la sulfuration des carbonyles pour la préparation de thioamides, de thiopéptides, de thiolactames et de dithioesters⁷¹.

⁶⁸ D. Cho *et al.*, P₄S₁₀/diméthicone tandem: efficient reagent for thionation of various aromatic amides and esters., *Tetrahedron*. Vol. 66, pp. 5583-5588, 2010.

⁶⁹ R. Markovi., Thionation of *N*-methyl- and *N*-unsubstituted thiazolidine enamines., *Journal Serbian Chemistry Society*. Vol. 69, pp. 909-918, 2004.

⁷⁰ M. Szostak., J. Aubé., Synthesis and rearrangement of a bridged thioamide., *The Royal Society of Chemistry*, Vol.23, pp.2009.

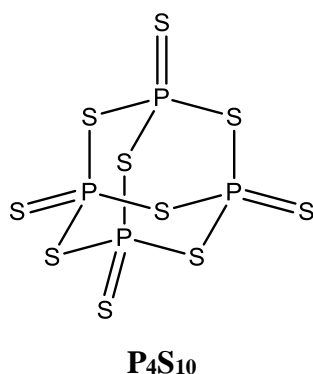
⁷¹ A. Duréault., Utilisation de dérivés thiophosphorés pour la polymérisation radicalaire., *Thèse de doctorat, Université Bordeaux XI*, 2003.

Les thiones ainsi formées sont en général instables et ont tendance à s'énoliser, sauf pour la benzothione⁷².

Un aperçu sur les agents de thiation est illustré comme suit :

▪ **Le pentasulfure de phosphore :**

Il est connu également sous sa forme P_4S_{10} . Il permet la thionation à des températures plus élevées que le sulfure d'hydrogène. L'inconvénient de ce réactif est sa faible solubilité dans les solvants organiques. Les solvants les plus utilisés dans cette voie de synthèse sont le benzène, la pyridine et le 1,2-dichlorobenzène. La stabilité thermique de ce réactif peut être une de ses plus importantes caractéristiques. Ceci permet de le manipuler à des hautes températures dans la gamme 165-175°C⁷³.



▪ **Le réactif de Lawesson' :**

C'est un composé chimique organique utilisé comme agent de thionation. Il a été introduit par Sven-Olov Lawesson. Il est synthétisé pour la première fois en 1956^{74, 75}. Ce réactif versatile et efficace de thionation est utilisé pour des nombreux composés carbonyles aromatiques, aliphatiques, insaturés et carboxamides hétérocycliques. Il a été signalés qu'il se décompose à des températures supérieures à 110°C^{76, 77}.

⁷² M. Szostak., J. Aubé., Synthesis and rearrangement of a bridged thioamide., The Royal Society of Chemistry 2009.

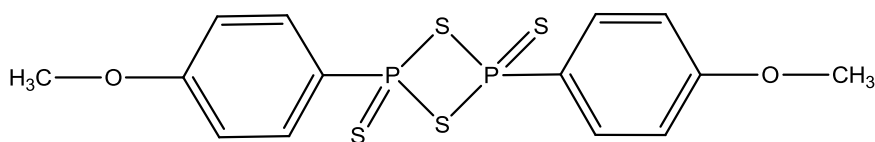
⁷³ T. Murai., Thio-, Seleno-, Telluro-Amides., Top Curr Chem. Vol. 251, pp. 247–272, 2005.

⁷⁴ D. Braytonet., A novel heterocyclic atom exchange reaction with Lawesson's reagent: a one-pot synthesis of dithiomaltol., Chemical Communications. Vol. 251, pp. 206-208, 2006.

⁷⁵ C. Levinson ., Thionation reactions of Lawesson's reagents., Tetrahedron. Vol. 25, pp. 5061-5087, 1985.

⁷⁶ J. Li., Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms., Springer, Heidelberg, 2006.

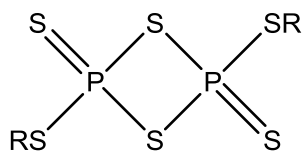
⁷⁷ Z. Kaleta.,B.T. Makowski., T. Soós., R. Dembinski., Thionation Using Fluorous Lawesson's Reagent., Org. Lett. Vol. 8, pp. 1625–1628, 2006.



Réactif de Lawesson'

▪ Réactifs de Davy :

C'est une famille de composés chimiques organiques utilisés comme agents de thionation. Ils sont composés d'un centre 2,4-disulfure de 1,3-dithia-2,4-diphosphétane et de deux extrémités qui sont des groupes thioalkyles où les alkyles sont un méthyle, éthyle, isopropyle ou butyle. Ils sont beaucoup plus réactifs que les réactifs de Lawesson' et Belleau⁷⁸.

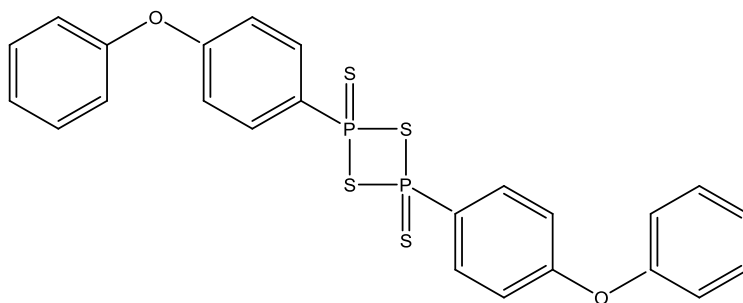


R= Me, Et, iPr, Bu

Réactifs de Davy

▪ Réactif de Belleau :

Il est moins réactif comme agent de thionation. Sa structure est identique à celle du réactif de Lawesson dans laquelle les substituants méthoxyles sont remplacés par des groupes phénoxyles⁷⁹.



Réactif de Belleau

⁷⁸ J. Andraos., Named organic reagents., John Wiley & Sons, England, 2005.

⁷⁹ C.B. Philip., Organosulfur chemistry., Springer, Heidelberg, 1999.

Ces différents réactifs agissent selon le même mécanisme, mais en fonction des différents substituants qui les composent. Ils réagissent de manière plus ou moins rapide. Par un judicieux choix du réactif, une thionation sélective de certains groupes est possible. Le réactif de Lawesson' est le plus utilisé actuellement pour la thionation des groupes carbonyles. Il est plus réactif que le réactif de Belleau, mais moins que les réactifs de Davy ^{80, 81, 82}.

La littérature montre que le réactif de Lawesson' (RL) et le P₄S₁₀ sont les deux réactifs les plus utilisés pour la transformation des carbonyles en thiocarbonyles^{83, 84}. Dans un solvant approprié, tel que le toluène ou le xylène, ceci représente l'une des méthodes les plus utilisées pour de nombreux substrats. Le réactif de Lawesson s'est révélé plus efficace que le pentasulfure de phosphore. D'une part, les conditions de thionation impliquant le RL nécessitent des quantités de réactif moins importantes et des temps de réaction plus courts qu'avec le P₄S₁₀. Pour cette raison, le RL a largement remplacé le pentasulfure de phosphore dans la plupart des protocoles de thionation depuis les années 80^{85, 86, 87}.

Dans le cas de la 2-hydroxyquinoxaline, la substitution de l'atome d'oxygène en position 2 par l'atome de soufre se fait aisément en utilisant soit du décasulfure de tétraphosphore soit du réactif de Lawesson'. Le solvant utilisé dans les deux cas est la pyridine à 80°C.

⁸⁰ G. Lajoie *et al.*, p-Phenoxy derivative of Lawesson's reagent., *Tetrahedron*, Vol. 24, 3815, 1983.

⁸¹ A.G. Belyuga, V.S. Brovarets, B.S. Drach., Phosphorus pentasulfide and lawesson reagent in synthesis of 1,3-thiazole-4-thiol derivatives., *Russian Journal Of General Chemistry*. Vol. 39, pp. 1929-1933, 2004.

⁸² C. Dongho *et al.*, P₄S₁₀/dimethicone tandem: efficient reagent for thionation of various aromatic amides and esters., *Tetrahedron*. Vol. 66, pp. 24, 2010.

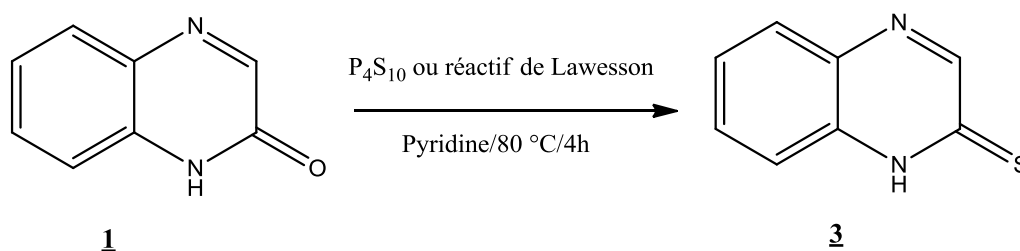
⁸³ J.J. Li., *Name Reactions.*, Springer. Vol. 4, pp. 243, 2009.

⁸⁴ V. Jakubkiene, R. Paulauskate, P. Vainilavicius., Synthesis and properties of (6-methyl-2-oxo-4-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)acetic acid methyl ester., *Chemistry of heterocyclic compounds*. Vol. 43, pp. 22, 2007.

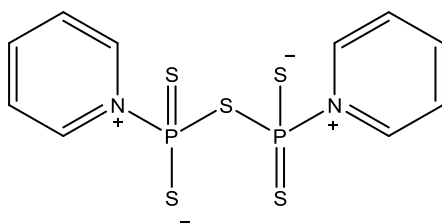
⁸⁵ T.J. Curphey., Thionation with the Reagent Combination of Phosphorus Pentasulfide and Hexamethyldisiloxane., *J. Org. Chem*. Vol. 67, pp. 66, 2002.

⁸⁶ L. Dastychova *et al.*, Reactions of P₄S₁₀ with N,N-diphenylurea and N,N-diphenylthiourea., *Polyhedron*. Vol. 26, pp. 4250-4256, 2007.

⁸⁷ A.A. El-Barbary., Reaction of Esters, Ortho Esters, Acetals, Thioacetals and Epoxides with 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide (Lawesson Reagent)., *Monatshefte für Chemie*. Vol. 115, pp. 769-777, 1984.



Bien que le P_4S_{10} dans la pyridine a été utilisé pour thioner les composés carbonylés pendant des années, sa structure n'a été déterminé que récemment. Il réagit facilement avec de la pyridine à chaud pour former un zwitterion (structure ci-dessous)^{88, 89}. Dans d'autres travaux, il a été évoqué que le P_4S_{10} peut être solubilisé dans l'acétonitrile et même dans le DMSO.



Réactif zwitterionique du P_4S_{10} dans la pyridine

Le rendement de la réaction sous l'action du P_4S_{10} est de 64%. Le mécanisme réactionnel est donné dans la figure ci-après. C'est alors le fait d'une attaque nucléophile de l'anion formé entre la pyridine et le P_4S_{10} sur le $\text{C}=\text{O}$.

⁸⁸ A. Sudalai, S. Kanagasabapathy., B.C. Benicewicz., Phosphorus Pentasulfide: A Mild and Versatile Catalyst/Reagent for the Preparation of Dithiocarboxylic Esters., *Organic letters*. Vol. 2, pp. 3213-3216, 2000.

⁸⁹ J. Bergman, B. Pettersson, V. Hasimbegovic, P.H. Svensson., Thionations using a P_4S_{10} -pyridine complex in solvents such as acetonitrile and dimethyl sulfone., *Journal of Organic Chemistry*. Vol. 76, pp. 1546-1553, 2011.

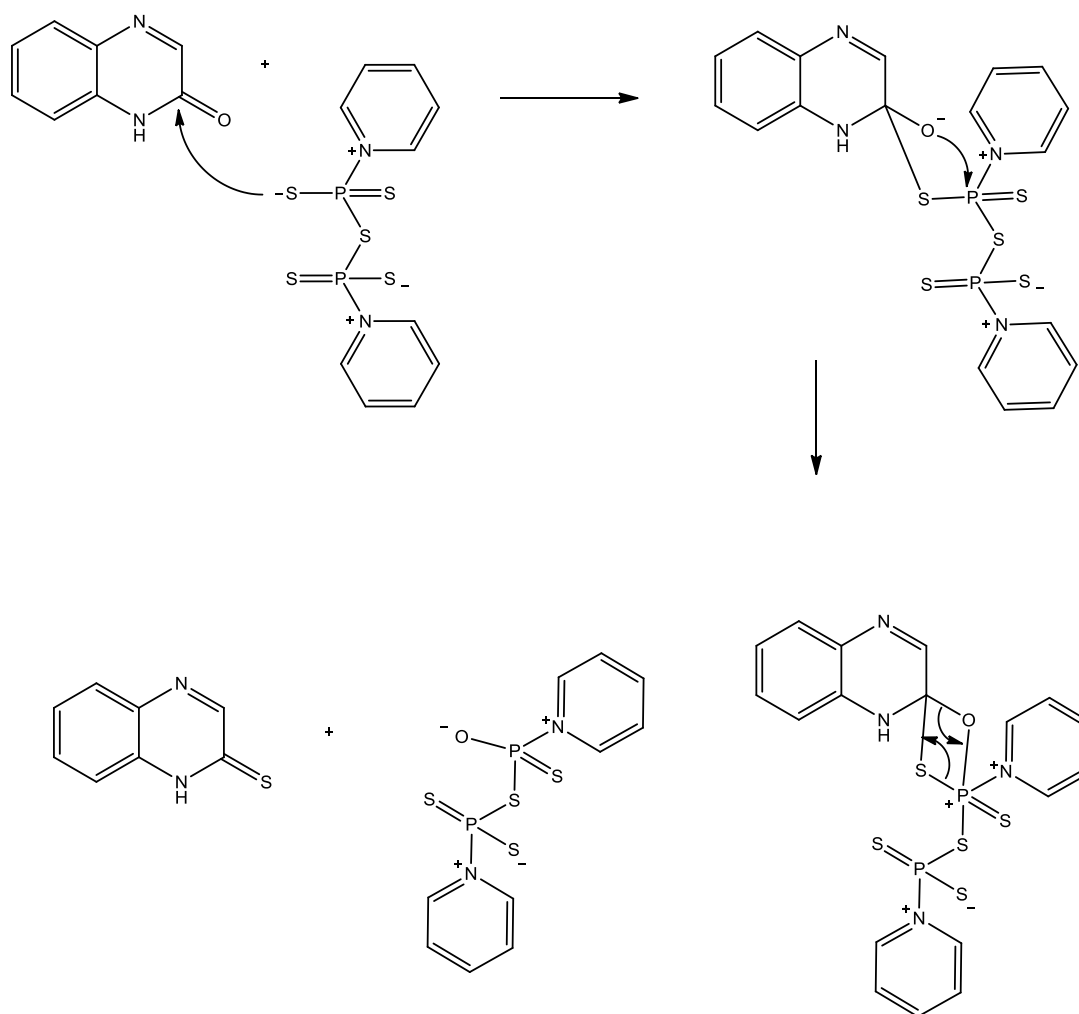


Figure II.2 : Mécanisme réactionnel proposé pour la thiation par le P₄S₁₀ de la 2-hydroxyquinoxaline

Pour ce qui est du réactif de Lawesson', malgré son coût élevé, il a pu ces dernières années remplacer le P₄S₁₀. Il est considéré comme un réactif de choix pour de nombreuses thionations. Les propriétés de cette dernière ont été d'abord étudiées par Schumacher⁹⁰ à la fin des années 1960. Mais, le champ d'application et les limites du réactif ont été largement inconnus pendant assez longtemps alors que des travaux d'un groupe danois ont attiré l'attention généralisée à l'utilité de ce réactif. La littérature montre que le réactif de Lawesson est le meilleur agent de thionation pour la fonction carbonyle, ainsi que pour les amides, aussi il est plus sélectif que le P₄S₁₀ en cas d'amides primaires⁹¹.

⁹⁰ E. Airiau., Synthèse d'hétérocycles azotés par réaction multi-composantes et domino basées sur l'hydroformulation., Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2009.

⁹¹ B. Pettersson., Synthetic studies towards 7-and 8-membered N-heterocycles, particularly 1,4-Pyrrolobenzodiazepines Total synthesis of Fuligocandin A and B, Karolinska Institute, Stockholm, 2011.

En se basant sur la littérature, nous avons procédé de la même manière qu'avec le P_4S_{10} . Malheureusement, tous les essais n'ont pas pu améliorer le rendement qui ne dépassait pas les 43% et restait cependant inférieur à celui obtenu par la méthode précédente.

L'action du réactif de Lawesson sur la 2-quinoxalinone se fait selon le mécanisme réactionnel suivant :

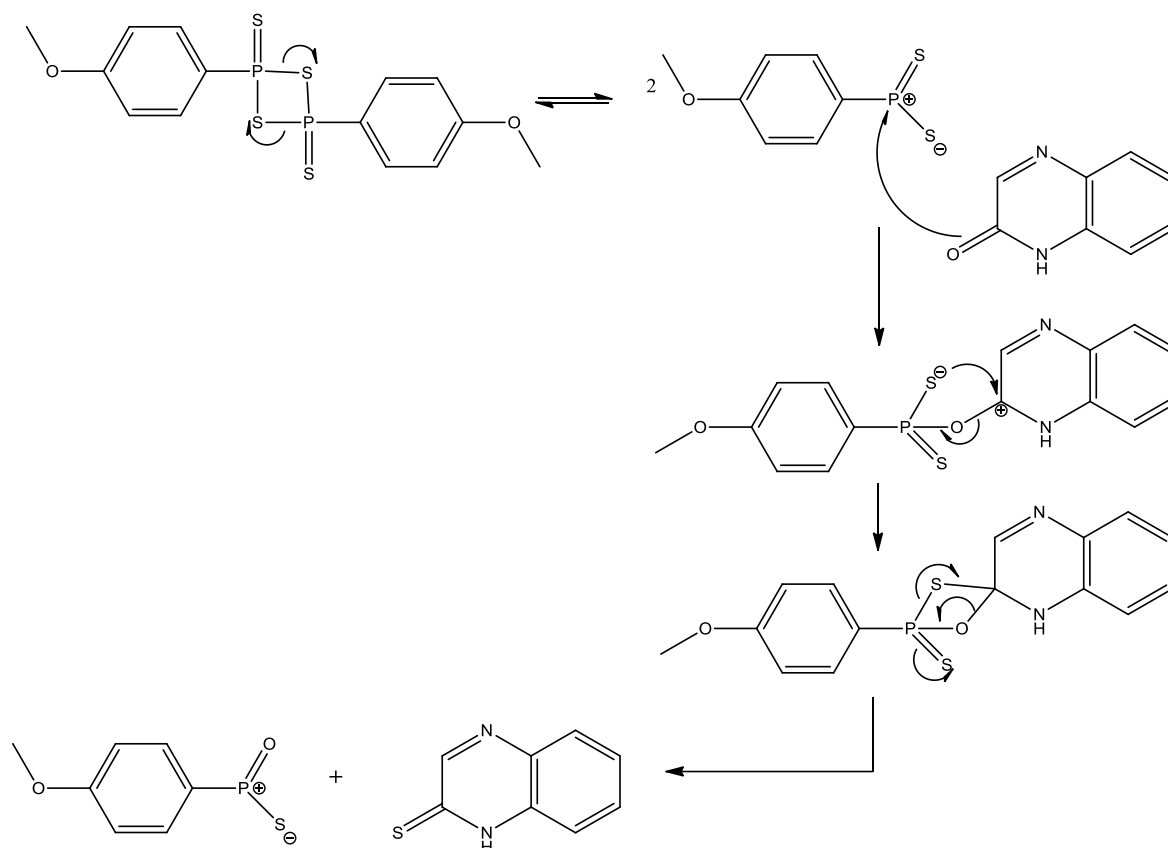


Figure II.3 : Mécanisme réactionnel proposé pour la thiation de la 2-hydroxyquinoline par le réactif de Lawesson'

Toutes les méthodes physicochimiques d'analyse nous ont montré clairement que la 2-thioquinoline s'est formée.

Les trois bandes d'absorption en UV-Vis apparaissent à 406, 254 et 225 nm alors que les longueurs d'ondes appartenant au produit de départ étaient à 348, 285 et 206 nm.

En spectroscopie Infrarouge, le pic d'intensité moyenne vers 1559 cm^{-1} est caractéristique de la bande de vibrations de valence de $C=S$.

Pour le spectre RMN ^{13}C , le $C_2=S$ résonne à 174 ppm alors que le $C=O$ de la 2-quinoxalinone s'observait à 154 ppm.

II.3. S-alkylation :

La catalyse par transfert de phase est une méthode de synthèse permettant de réaliser, dans un milieu biphasé (liquide-liquide ou liquide-solide), des réactions de substitution nucléophile impossibles ou difficiles à réaliser en milieu monophasé⁹².

Elle consiste à solubiliser un des réactifs dans l'eau et l'autre dans un solvant organique non miscible, exemple le toluène et d'y ajouter un catalyseur dont le rôle sera de permettre le passage du réactif contenu dans la phase aqueuse vers la phase organique afin que la réaction ait lieu⁹³.

Il existe deux grandes classes de catalyseurs de phase. Dans la première, on trouve les sels d'ammonium quaternaires et les sels de phosphonium, et dans l'autre, les éthers-couronnes^{94,95}.

S'étant révélée adéquate pour l'alkylation des 4,6-alkylthiopyrido[3.2-g]quinoleines⁹⁶, nous avons employé la CTP pour l'alkylation de la 2-thioquinoxaline. Le catalyseur est le bromure de tertabutylammonium.

Dans ces conditions, la réaction a conduit aux 2-alkylthioquinoxalines **4** (Figure II.4).

Les substituants sont le piperidinoéthyle, le pyrrolidinoéthyle, le morpholinéthyle et le diméthylaminoéthyle.

En plus de l'agent dispersant, le TBAB, le milieu réactionnel est basifié avec de l'hydroxyde de potassium à 50%. Le solvant de la réaction est le toluène qui représente la phase organique⁹⁷. Le temps de la réaction est de 24 heures et la température est de 110°C.

⁹² F.A. Carey, R.J. Sundberg., Chimie organique avancée: Réactions et synthèses. Volume 2, De Boeck Supérieur, Paris, 1997.

⁹³ C.M. Starks, C.L. Liotta, M. Halpern., Phase-Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications, and Industrial Perspectives., Chapman & Hall, New York, 1994.

⁹⁴ H.M. Yang, C.L. Lin., Phase-transfer catalyzed benzylation of sodium benzoate using aliquat 336 as catalyst in liquid-liquid system., Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. Vol, 206, pp. 67-76, 2003.

⁹⁵ Y. Moussaoui, R. Ben Salem., Catalyse par transfert de phase solide/liquide en l'absence de solvant., C. R. Chimie. Vol, 10, pp. 630-636, 2007.

⁹⁶ M. Carole., Synthèse et caractérisation des dérivés quinoleiniques., Thèse de doctorat. Université Marseille II., 1997.

⁹⁷ K. Attara, H. Camaraa, M. Benchidmia, E.M. Essassia., Synthèse de nouveaux dérivés du 1-hydroxyindole et du pyrazole., C. R. Chimie. Vol, 5, pp. 551-557, 2002.

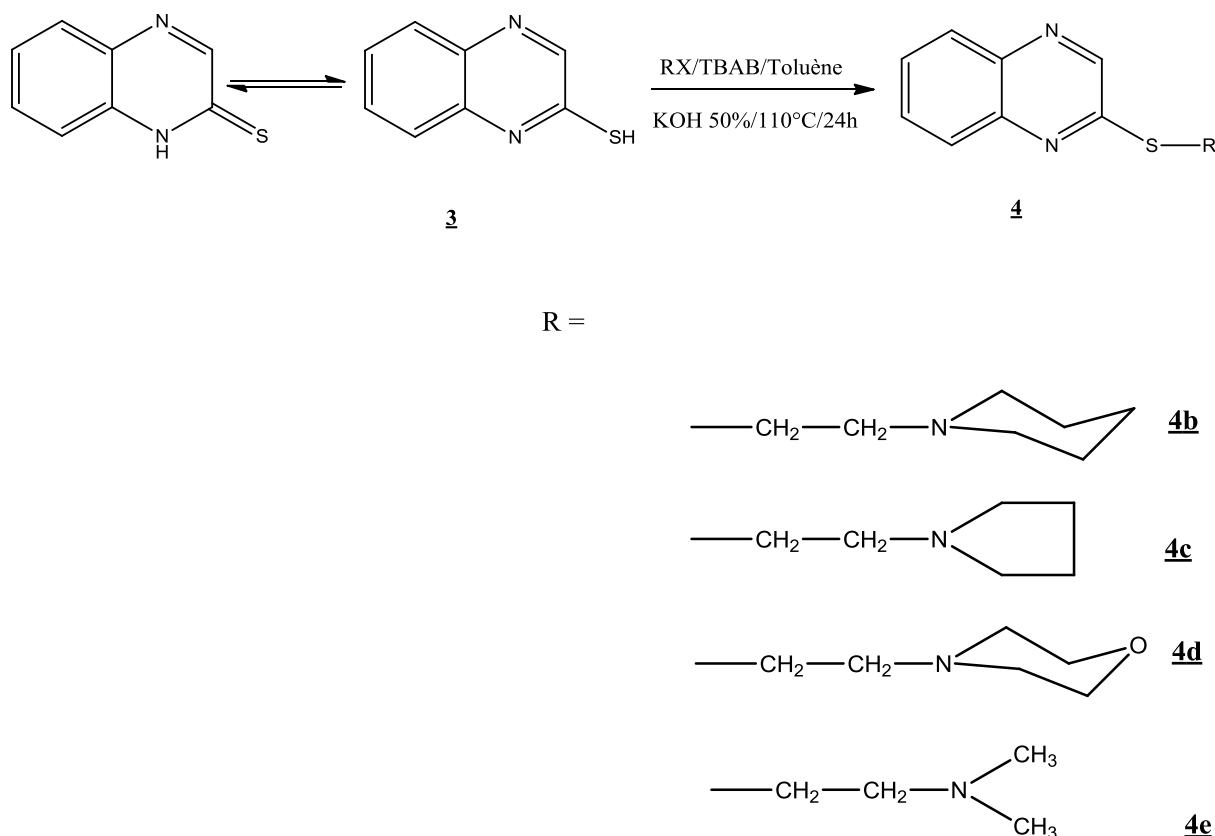


Figure II.4 : La S-alkylation de la 2-thioquinoxaline

Notre substrat se trouve dans la phase organique alors que la potasse est dans la phase aqueuse. Le sel de bromure de tétrabutylammonium possède un groupement polaire (N^+) et des chaînes latérales portées par le groupement chargé. Ces dernières sont solubles dans la phase organique. Le sel d'ammonium permet à une faible concentration d'ions hydroxyde de passer dans la phase organique où ils servent de catalyseur basique pour la réaction.

Aussi, le KOH permet de basifier le chlorhydrate provenant de l'agent alkylant. Les ammoniums vont s'échanger avec le K^+ lié à la quinoxaline-2-thiolate ($\text{R S}^- \text{K}^+$). Le nucléophile formé va attaquer le RX pour libérer les thioalkylaminoalkyles correspondants, solubles dans la phase organique.

Le traitement final se fait par décantation des phases pour éliminer le KOH en excès et le sous-produit inorganique, le KCl.

Les rendements sont d'environ 45% ; ils sont de 46% pour le **4b**, 48% pour le **4c**, 47% pour le **4d** et 41% pour le **4e**. Ils sont en effet calculés avant purification sur colonne chromatographique en gel de silice dans l'acétate d'éthyle/méthanol (7/3) (V/V).

Ils sont convertis ensuite en chlorhydrates correspondants dans l'éther acide (HCl).

Les résultats de la RMN¹H des composés ainsi obtenus sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau II.1 : Les données de RMN ¹H des dérivés 2-alkylthioétherquinoxaline.

Attributions	Composés 4b (D ₂ O/δ (ppm))	Composés 4c (D ₂ O/δ (ppm))	Composés 4d (D ₂ O/δ (ppm))	Composés 4e (D ₂ O/δ (ppm))
C ₃ H	8,1 s, 1H	8,08 s, 1H	8,15 s, 1H	8,04 s, 1H
CH _{aromatiques}	7,5 m, 4H	7,49 m, 4H	7,49 m, 4H	7,47 smr, 3H
C ₈ H	-	-	-	7,35 smr, 1H
SCH ₂ CH ₂ N	-	-	3,30 smr, 4H	3,35 smr, 4H
N(CH ₃) ₂	-	-	-	2,96 smr, 6H
CH ₂ N	2,90 m, 2H	3,61 smr, 2H	-	-
NCH ₂	3,25 m, 6H	3,30 m, 4H	-	-
SCH ₂	3,50 smr, 2H	3,07 m, 2H	-	-
NCH ₂ CH ₂	-	-	-	-
OCH ₂	-	-	3,86 smr, 4H	-
NCH ₂ CH ₂ O	-	-	3,30 smr, 4H	-
CH _{cycle}	1,80 m, 6H	2,10 m, 4H	-	-

II.4. Chloration :

En général, les halogénures d'acyle, de sulfonyle ou d'amide sont préparés à partir des dérivés hydroxylés tels que les acides carboxyliques, les acides sulfoniques ou les amides^{98,99}. Les réactifs usuels sont les POCl₃, PCl₃, PCl₅, SOCl₂^{100,101}.

Les différentes réactions de chloration de la 2-hydroxyquinoxaline ont été étudiées selon des modes opératoires différents à savoir :

⁹⁸ J.B. Rangisetty *et al.*, P. Parimoo, A. Veeranjanyulu., Synthesis of new arylaminoquinoxalines and their antimalarial activity in mice., *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol, 53, pp.1409-1413, 2001.

⁹⁹ A. B. Pandey *et al.*, K. C. Pandey, V. S. Chauhan., Mechanism of malarial haem detoxification inhibition by chloroquine., *Biochem Journal*. Vol, 355 pp. 333-338, 2001.

¹⁰⁰ A. Cuenca *et al.*,, An Efficient and Expeditious Microwave-assisted Synthesis of Quinoxaline Derivatives via Nucleophilic Heteroaromatic Substitution., *Journal of Heterocyclic Chemistry*. Vol, 45, pp. 1199, 2008.

¹⁰¹ J.P. Kleim *et al.*, Synthesis of a novel class of phosphonoaziridines as interesting antibacterial agents., *The Open Conference Proceedings Journal*. Vol. 2, pp. 28-35, 2011.

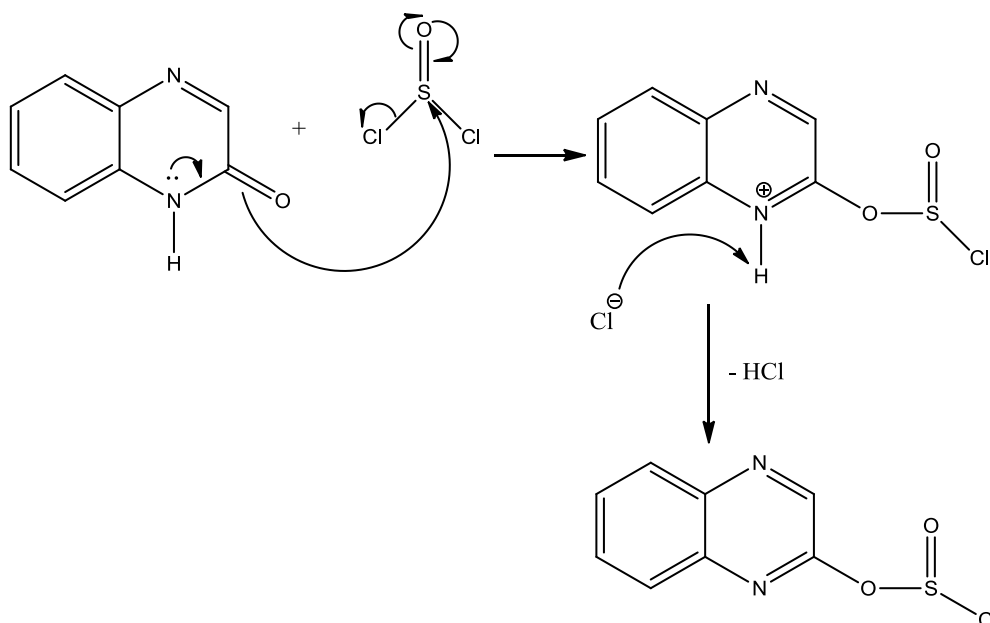
II.4.1. Chloration dans le SOCl₂:

Plusieurs essais de chloration dans le SOCl₂ n'ont pas conduit au produit désiré. Les principaux paramètres pris en considération sont: le temps, la température et la quantité de l'agent de chloration.

A l'exception du changement de couleur du mélange réactionnel qui au démarrage était blanc devient par la suite jaune, toutes les méthodes usuelles d'identification telles que la chromatographie sur couche mince, le point de fusion, les spectres UV-Vis, infra rouge à transformée de fourrier, ainsi que la RMN ¹H et ¹³C nous indiquent que le précipité formé instantanément après sa solubilisation dans le SOCl₂ n'est que le produit de départ.

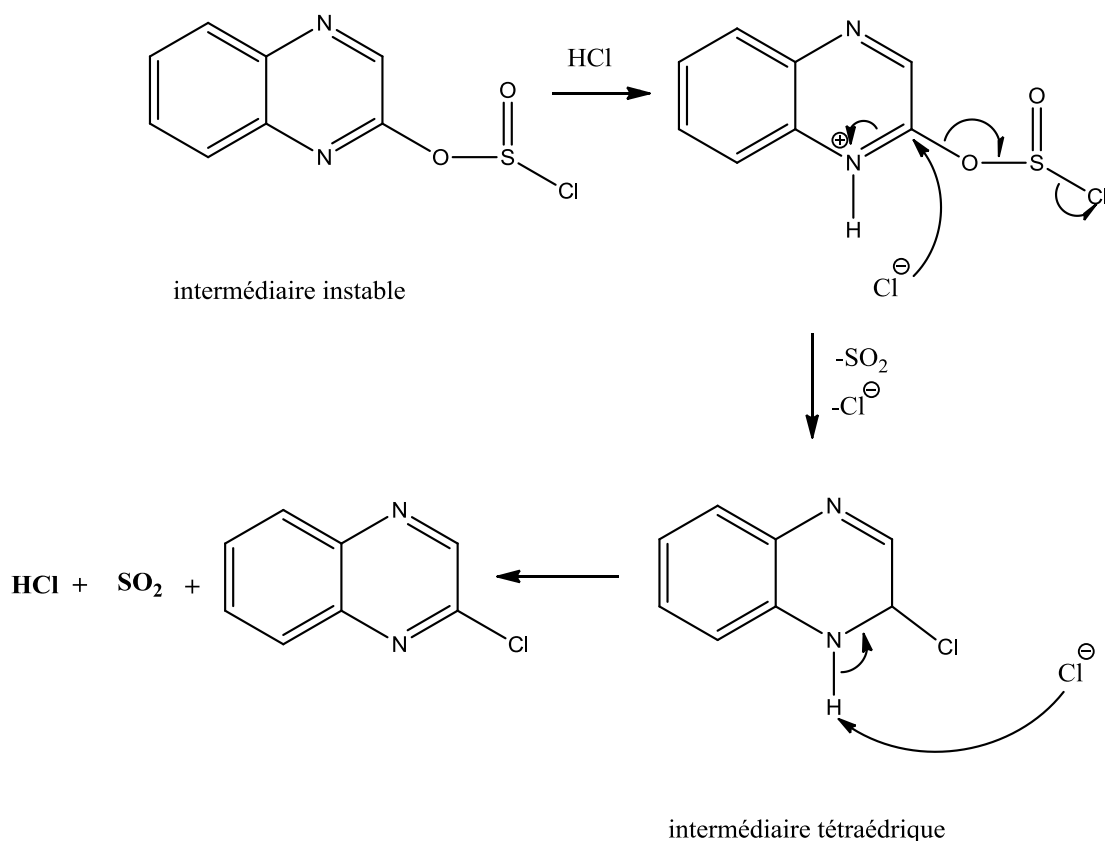
Il serait intéressant d'aborder ce type de réaction en évoquant ses majeurs avantages et inconvénients.

Le SOCl₂ est un liquide d'odeur suffocante. C'est un électrophile par l'atome de soufre puisqu'il porte deux atomes de chlore et un atome d'oxygène, il est attaqué par les amides pour donner un intermédiaire instable et très électrophile.



La protonation de cet intermédiaire par le HCl qui vient d'être produit donne un électrophile assez puissant pour réagir avec un faible nucléophile Cl⁻ (**voir réaction ci-après**).

L'intermédiaire tétraédrique qui en résulte peut évoluer pour donner le dérivé chloré, du dioxyde de soufre et du chlorure d'hydrogène. Cette étape est irréversible parce que le SO₂ et le HCl sont des gaz qui quittent le milieu réactionnel et présentent les principaux avantages de cette réaction.



Après cette étude, le facteur qui peut être mis en jeu est le temps. Nous avons travaillé alors dans les mêmes conditions précédentes pendant un temps de plus de 5 heures, Nous avons obtenu la 2- chloroquinoxaline avec un rendement de 30%.

II.4.2. Chloration dans le POCl₃:

Bien que l'HCl soit impliqué dans la réaction de chloration, il ne peut pas être utilisé comme un réactif unique pour préparer les amides chlorés. Il est nécessaire d'avoir un composé de soufre ou de phosphore pour extraire l'atome d'oxygène. Pour cela, les réactions de chloration ont été réalisées dans l'oxychlorure de phosphore^{102, 103, 104}.

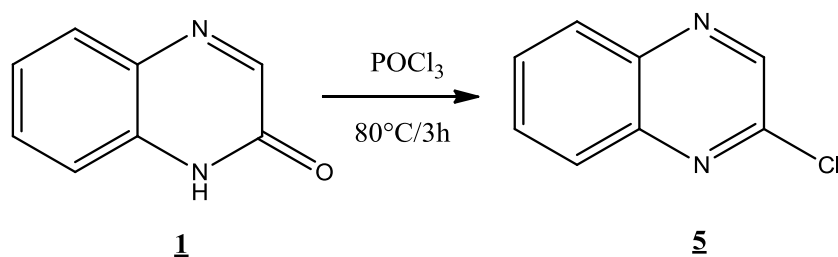
La 2-chloroquinoxaline a été obtenue avec le rendement de 60% par la méthode de Vilsmeier-Haack, selon le schéma réactionnel suivant :

¹⁰² Y. Bong Kim, Y. Hae Kim, J. Youn Park, S. Kie Kim., Synthesis and biological activity of new quinoxaline antibiotics of echinomycin analogues., *Bioorganic, Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 14, pp. 541–544, 2004.

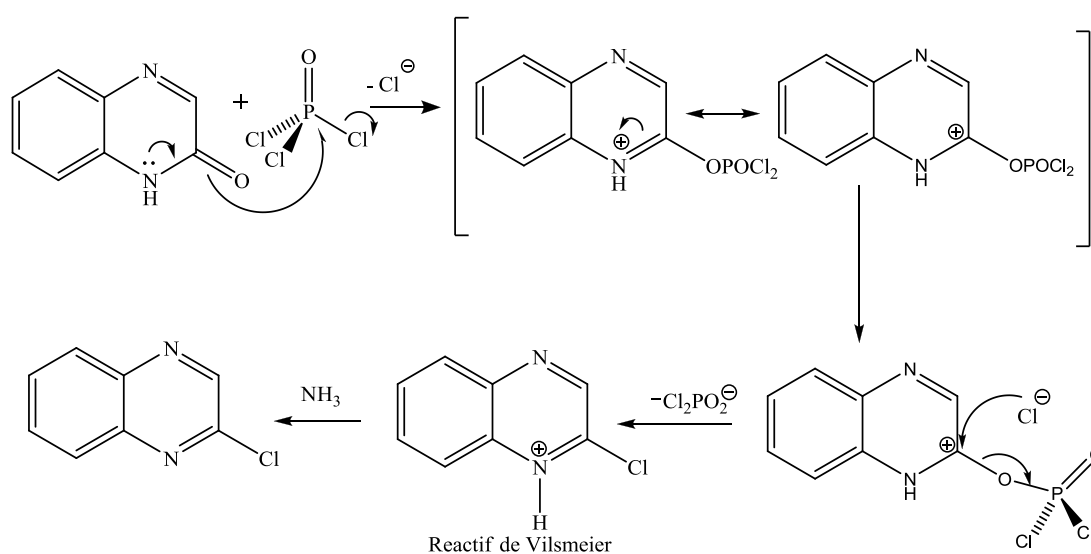
¹⁰³ M. Bollyn *et al.*, Thermal Hazards of the Vilsmeier-Haack Reaction on N,N-Dimethylaniline

Chemical Process Development, Organic Process Research & Development. Vol. 93, pp. 982-996, 2005.

¹⁰⁴ Z. Cui, S. Zhang, J. Yang, L. Tang., Sulfonyl chlorination of sulfonate-containing naphthol azo compounds., *Front Chem China*. Vol. 3, pp. 425–431, 2008.



La première étape est la formation d'un cation immonium stable (réactif de Vilsmeier). Puis vient la libération des composés chlorés formés à la suite de la neutralisation de milieu fortement acide avec de l'ammoniaque à pH=8-9. Le mécanisme réactionnel proposé se résume comme suit¹⁰⁵.



La chromatographie sur couche mince révèle, selon l'éluant utilisé, que le produit de départ est complètement converti. Les rapports frontaux correspondants sont distincts.

Aussi, le point de fusion qui était à 273°C devient 45°C d'une part. D'autre part, au niveau de la spectroscopie UV-Vis, les nouvelles bandes d'absorption apparaissent à 248 et 310 nm. Ce qui correspond à un déplacement bathochrome de l'équivalent de + 37 nm.

En revanche, la spectroscopie infrarouge nous montre l'apparition du pic correspondant à la vibration d'élongation de C-Cl à 750 cm⁻¹ et la disparition de celles de NH qui absorbe fortement à 3440 cm⁻¹.

¹⁰⁵ W. Pluemanupat., W. Chavasiri., An efficient method for chlorination of alcohols using PPh₃/Cl₃C(=O)NH₂., Tetrahedron. Vol. 47, pp. 6821-6823, 2006.

La RMN ^1H confirme la structure de la 2-chloroquinoxaline par l'absence du signal qui représente le pic du proton de NH à 12,48 ppm.

II.4.3. Chloration dans le SOCl_2 / DMF:

Une modification des deux méthodes précédentes pour préparer le chlorure d'imine utilise le chlorure de thionyle en présence d'un catalyseur qui peut être soit le formamide mono ou bisubstitué par des chaînes allant de C_1 à C_6 , soit la pyridine ou le triéthylamine^{106, 107, 108}.

Aussi, dans certains cas, il est préconisé d'ajouter au milieu réactionnel un solvant inerte à savoir l'acétate d'éthyle, le chlorobenzène, les éthers, le tétrahydrofurane (THF), l'oxyde de tertbutyle (MTBE), le chloroforme, le chlorure de méthylène, le dichlorométhane, le toluène, le benzène et le mélange de ces solvants^{109, 110, 111}.

Dans notre cas, le catalyseur choisi est le DMF et le solvant est le toluène.

Le SOCl_2 réagit avec le DMF à une quantité catalytique d'une façon assez remarquable pour donner un intermédiaire cationique très électrophile. Comme lors de la réaction avec le SOCl_2 , le sous-produit est gazeux (**voir réaction suivante**):

¹⁰⁶ R. Brückner, P. A. Wender., Organic mechanisms: reactions, stereochemistry and synthesis., Springer, Heidelberg, 2010.

¹⁰⁷ D. R. Romer., Synthesis of 2,3-Dichloroquinoxalines via Vilsmeier Reagent Chlorination., Journal of Heterocyclic Chemistry. Vol. 46, pp. 317, 2009.

¹⁰⁸ M. Bollyn., Thermal Hazards of the Vilsmeier-Haack Reaction on N,N-Dimethylaniline Chemical Process Development., Organic Process Research & Development., Vol. 9, pp. 982-996, 2005.

¹⁰⁹ R. B. Grossman., The art of writing reasonable organic reaction mechanisms., Springer, Heidelberg, 2003.

¹¹⁰ J. Clayden., S. Warren., N. Greeves., Organic chemistry., De Boeck Supérieur. pp. 1534, 2002.

¹¹¹ A.J. Miller, P. Solomon., Writing reaction mechanisms in organic chemistry., Academic Press, USA, 2000.

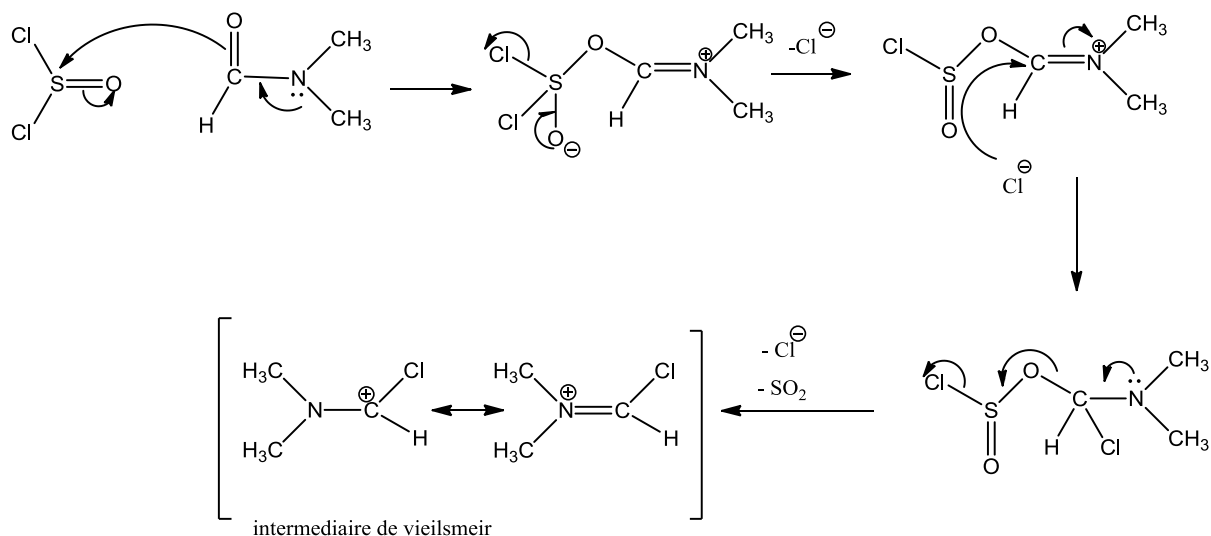


Figure II.5: Formation du réactif de Vilsmeier Haäk par action du DMF dans le SOCl_2

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 (**Fig. ci-après**).

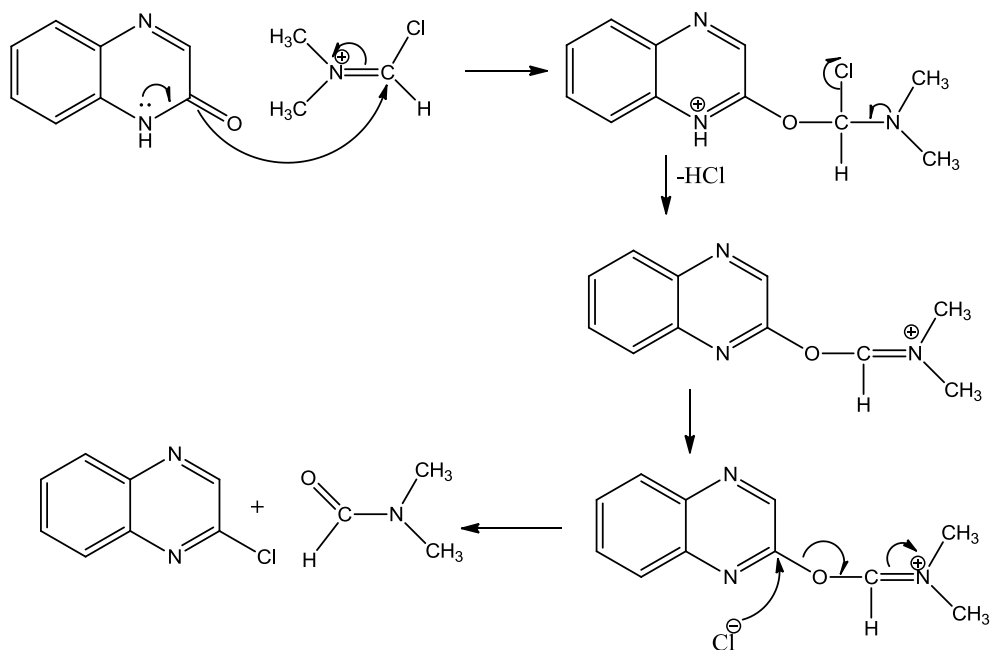
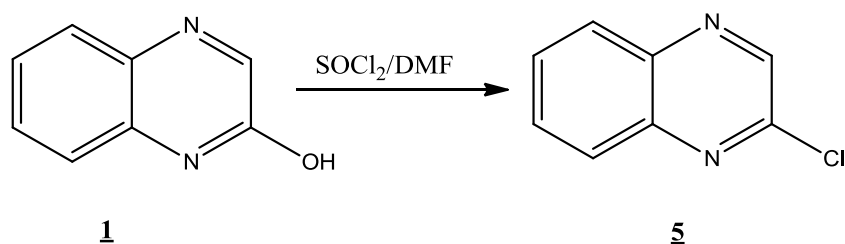


Figure II.6 : Mécanisme réactionnel de la chloration de la 2-hydroxyquinoline dans le SOCl_2/DMF

Cette voie a permis d'obtenir la 2-chloroquinoxaline. Il est à signaler que le rendement de la réaction dépend du volume de SOCl_2 ainsi que celui du DMF.

La chromatographie sur couche mince révèle que la tache ainsi formée est identique à celle déjà obtenue selon la méthode précédente.

Aussi, le point de fusion ainsi que les différents spectres UV-Vis, IR-TF, RMN ^1H et ^{13}C montrent la formation du dérivé en l'absence de tout composé secondaire indésirable. La réaction est la suivante:



Une étude préliminaire pour voir l'effet des quantités de DMF ainsi que du SOCl_2 sur le rendement de la chloration a été menée. Les résultats sont schématisés sur les deux figures suivantes.

Les résultats montrent que le rendement de la réaction atteint un maximum de 65% lors de l'usage d'une quantité catalytique de 0,3 ml de DMF et un rapport molaire de 5 du SOCl_2 par rapport à la 2-hydroxyquinoxaline.

Nous devons signaler qu'avec le POCl_3 , le rendement peut aller au-delà de 60%.

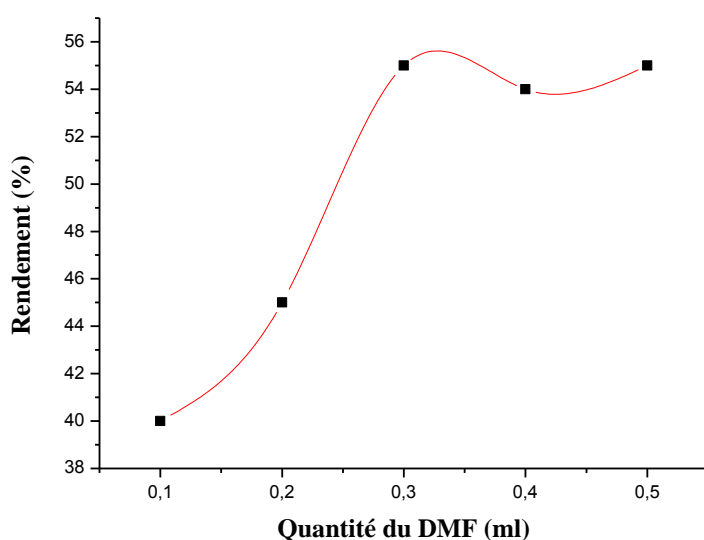


Figure II.7 : Influence de la quantité de DMF sur le rendement de la réaction de chloration de la 2-hydroxyquinoxaline

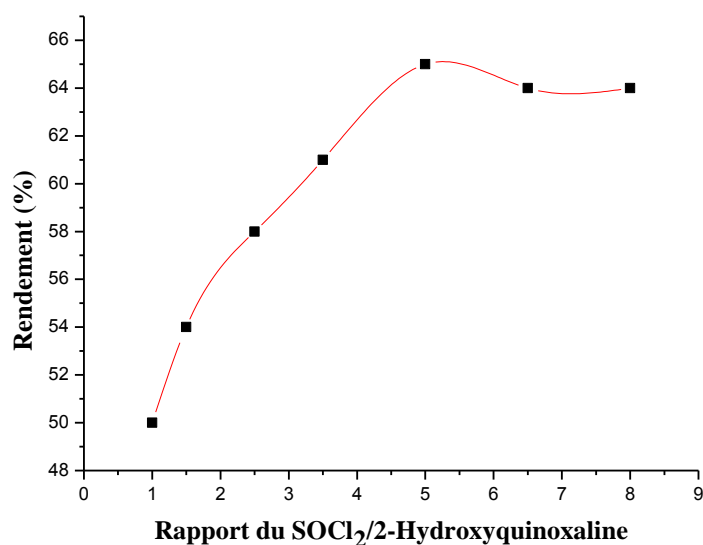


Figure II.8 : Influence du rapport molaire de chlorure de thionyle sur le rendement de la 2-chloroquinoxaline

II.5. Amination :

La substitution des chlorures d'amides par les amines est en général, facile à réaliser et à contrôler^{112, 113}. Ces halogénures sont très sensibles aux attaques nucléophiles en raison de l'effet électromère (-E) de l'amide correspondante qui autorise une attaque nucléophile et un départ nucléofuge (A_N) successif. Ce type de substitution bénéficie de la nucléophilie de l'atome d'azote dû à la présence du doublet électronique et qui lui permet, dans la plupart des cas, d'effectuer des attaques nucléophiles sans avoir à former au préalable un anion amidure.

Dans notre cas, les dérivés 2-phenylalkyl et 2-alkylaminoalkylaminoquinoxaline **6** sont les produits d'alkylation de l'intermédiaire chloré **6**. L'alkylation se fait par substitution nucléophile des chlores par des amines primaires RNH_2 .

Il est à noter qu'au départ, lorsque les amines sont liquides, elles jouaient à la fois le rôle de solvant et de réactif. Mais malheureusement cette méthode conduit à chaque fois à la formation du composé désiré, accompagné du réactif, l'amine primaire. La purification passe impérativement par des colonnes chromatographiques.

¹¹² J. Mathieu., R. Panico., J. Weil-raynal., Introduction à la synthèse organique., Hermann Paris, 1985.

¹¹³ R. Gree., Amination électrophile., European Chemistry Journal. Vol. 3, pp. 1691-1709, 1997.

L'ajout de MeOH ou de l'EtOH absolu, comme solvants de réaction mais à de faibles volumes n'excédant pas les 10ml, et en travaillant à des quantités équimolaires entre les deux réactifs, nous ont permis de récupérer nos dérivés **6** sans aucune trace de produit de départ.

Les réactions se déroulent à 130°C pendant 3heures. La neutralisation du milieu réactionnel acide en raison de la formation d'acide chlorhydrique par une base, permet la précipitation du produit.

Les chaînes greffées sont : l'alanine, l'ainoéthylpipéridine, l'ainoéthylpyrrolidine et l'ainoéthylmorpholine.

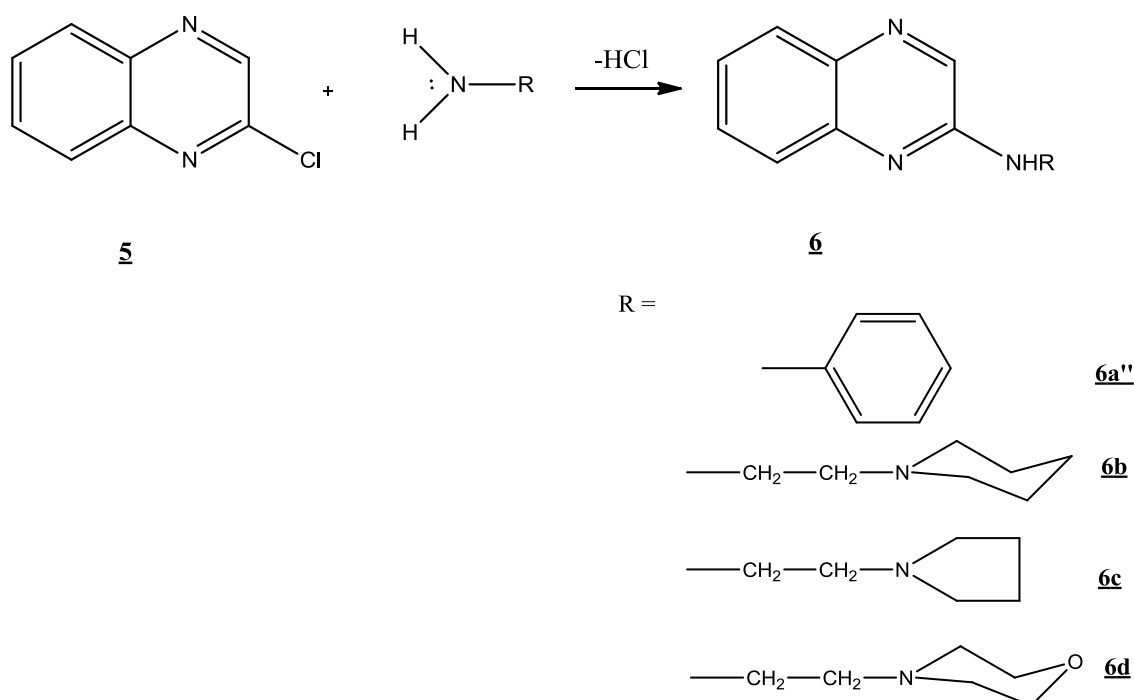


Tableau II.2 : Les propriétés physico-chimiques des composés **6**

<i>Composé</i>	<i>Pf (C°)</i>	<i>Aspect</i>	<i>Rendement (%)</i>
6a''	110-112	poudre	67
6b	60	Poudre	60
6c	90	Poudre	54
6d	82	Poudre	52

Tableau II.3 : Les données RMN-¹H des composés 6.

<i>Attributions</i>	<i>Composé <u>6a''</u></i> <i>(DMSO-d₆/ δ ppm)</i>	<i>Composé <u>6b</u></i> <i>(CDCl₃/δ ppm)</i>	<i>Composé <u>6c</u></i> <i>(CDCl₃ /δ ppm)</i>	<i>Composé <u>6d</u></i> <i>(CDCl₃ / δ ppm)</i>
C₃H	8,70 s, 1H	8,22 s, 1H	8,42 s, 1H	8,22 s, 1H
C₈H	8,02 dd, 1H	7,82 dd, 1H	7,96 dd, 1H	7,85 m, 1H
C₅H	8,02 smr, 1H	7,65m, 1H	7,46 m, 1H	-
C₆H	7,88 smr, 1H	7,53m, 1H	7,67 m, 1H	7,85 m, 1H
C₇H	7,88 ddd, 1H	7,34 ddd, 1H	7,67 ddd, 1H	7,85 m, 1H
NH	10,05 s, 1H	5,56 s, 1H	-	5,58 s, 1H
OCH₂	-	-	-	3,85 m ; 4H
NCH₂	-	3,57 q, 2H, <i>J</i> = 5,45 Hz	3,72 m, 2H	-
CH₂N	-	2,64 t, 2H, <i>J</i> = 6,21Hz	3,72 m, 2H	-
NCH₂CH₂	-	-	2,20 smr, 4H	3,65 smr, 2H
NCH₂CH₂	-	-	1,25 smr, 4H	3,35 smr, 2H
NCH₂cycle	-	2,48 m, 4H	-	3,35 smr, 4H
C_{aniline}	7,45 smr, 5H	-	-	-

II.6. Nitration :

La nitration permet d'introduire un groupement NO₂ sur un cycle aromatique. Elle a été l'un des premiers procédés chimiques utilisés pour fonctionnaliser un dérivé aromatique. Elle permet d'obtenir des composés nitroaromatiques, qui peuvent être intéressants, mais ils sont essentiellement des composés intermédiaires¹¹⁴.

C'est une réaction de substitution électrophile. Elle est conduite en milieu acide fort afin de générer l'ion nitronium, espèce active et électrophile de la nitration^{115, 116}.

¹¹⁴ S. Bernasconi., liquid phase nitration of toluene and 2-nitrotoluene using acetyl nitrate: zeolite beta as para-selective catalyst., Swiss federal institute of technology; Zurich, 2003.

¹¹⁵ G. Cheng, X. Duan, X. Qi, C. Lu., Nitration of aromatic compounds with NO₂/air catalyzed by sulfonic acid-functionalized ionic liquids., Catalysis Communications. Vol. 10. 2008, pp. 201–204, 2008.

¹¹⁶ I.J. Lochert, H.E. Dorsett., Nucleophilic nitration of selected aza-aromatics: Experiments and Modelling., Aeronautical and Maritime Research Laboratory, Australie, 2001.

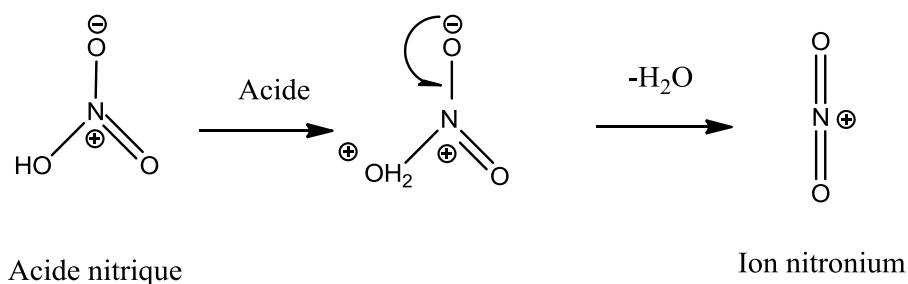
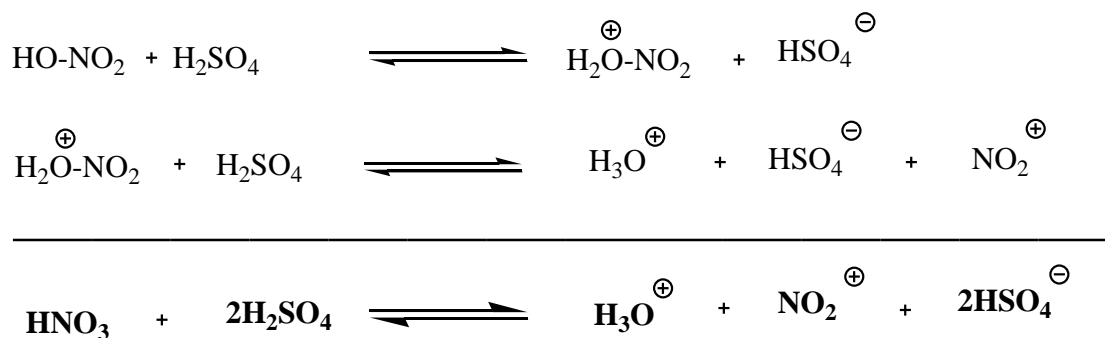


Figure II.9: Mécanisme de la formation de l'ion nitronium

La formation de l'ion nitronium NO_2^+ passe par la protonation d'acide nitrique, réaction difficile, d'où la nécessité d'utiliser un acide très fort. Les agents de nitration sont à base d'acide nitrique, cet acide est de loin, le réactif nitrant le plus utilisé. L'espèce active est le plus souvent l'ion nitronium issu d'une déshydratation de l'acide nitrique. On utilise souvent un co-acide pour maintenir l'acidité et les propriétés déshydratantes du milieu. Le mélange le plus utilisé est le mélange acide nitrique-acide sulfurique, mais il est aussi possible d'utiliser de l'acide nitrique seul en excès, ou alors en mélange avec l'acide ou l'anhydride acétique, ou l'acide phosphorique^{117, 118}.

a)



b)

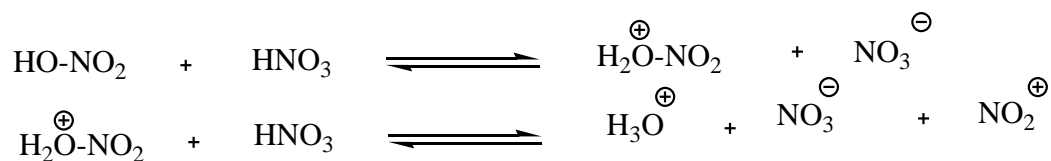


Figure II.10 : Représentations schématiques de la génération de l'ion nitronium¹¹⁹

¹¹⁷ P. Metivier., Nitration des composés aromatiques., Techniques de l'Ingénieur, J 5 720.

¹¹⁸ V.A. Tartakovskii, B.G. Gribov, I.A. Savost'yanova, S.S. Novikov., Intramolecular o-alkylation of gem-dinitro compounds intramolecular o-alkylation of gem-dinitro compounds., The Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science. Vol. 9, pp. 1644-1648, 1965.

¹¹⁹ S.Sarker. L. Nahar., Chemistry for Pharmacy Students General, Organic and Natural Product Chemistry., Hoboken, Chichester, England, 2007.

La nitration de notre molécule **1** a été entreprise. Dans un premier temps, les essais visant à faire réagir la 2-hydroxyquinoxaline en présence d'acide nitrique seul n'a pas permis d'accéder au composé attendu. Nous avons ensuite effectué la nitration en présence d'acide sulfurique concentré associé à de l'acide nitrique fumant. La réaction a été faite à 0°C, pendant une heure, puis à la température ambiante pendant 4 heures. Nous avons obtenu les résultats suivants :

Tableau II.4: Propriétés physico-chimiques du composé **7**

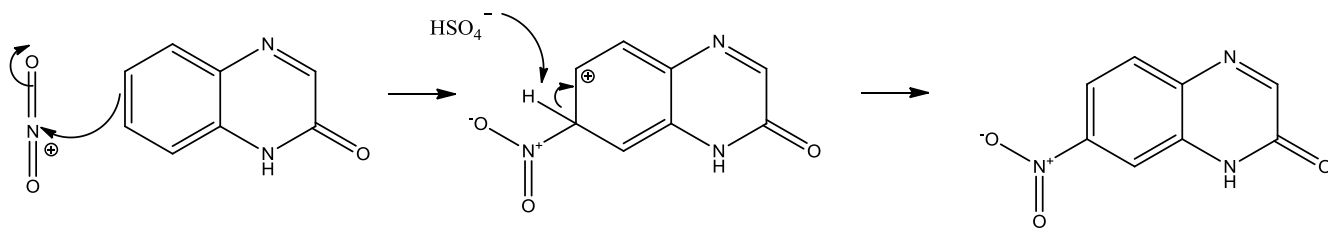
<i>Composé</i>	<i>Pf(°C)</i>	<i>Aspect</i>	<i>Rendement</i>
7	291	Poudre rose	74

L'analyse par spectroscopie IRTF montre l'apparition de la bande caractéristique du groupement nitro à travers de la vibration d'élongation asymétrique observée à 1480 cm⁻¹ et celle de la vibration d'élongation symétrique observée à 1340cm⁻¹, d'une part.

D'autre part, le spectre RMN ¹H nous révèle quatre signaux (δ, ppm) à: 7,30(1H), 8,13 (2H) et 8,25 (1H) qui correspondent aux C₈H, C₅H, C₆H, et C₃H respectivement. Un pic large à 12,8 ppm est attribué au NH en position 1.

Le mécanisme réactionnel de la nitration de la 2-hydroxyquinoxaline peut s'expliquer de la façon suivante : la quinoxaline peut subir des réactions de substitution électrophile. L'agent électrophile nitronium est attaqué par le cycle phényle de la quinoxaline. La présence des hydrogènes sur le cycle aromatique rend possible la fixation du groupement nitro. L'orientation des attaques des réactifs électrophiles est souvent fonction de l'effet électronique de leurs substituants (règle de Holleman). Le substituant électroattracteur (cas de l'amide) oriente en méta c'est-à-dire en position 5 et 7 ; par contre le substituant électrodonneur de la fonction imine par le doublet libre de l'azote oriente en ortho et en para c'est-à-dire là encore c'est la position 5 et 7 qui est mise en question. Mais cette dernière fonction est aussi affectée par l'effet attracteur de l'oxygène en position 2.

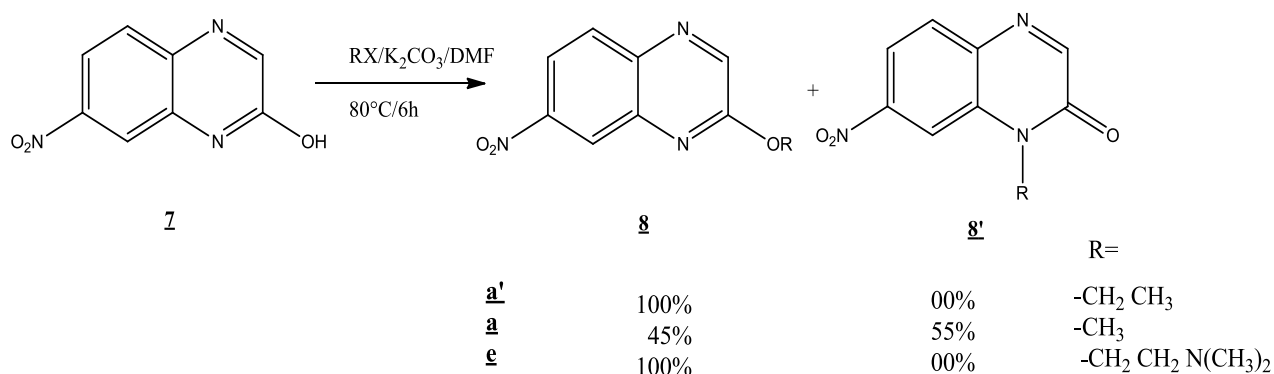
Les calculs des charges partielles (méthode de Huckel) montrent que le carbone 7 porte la plus grande charge. En cette position de fixation, nous avons une valeur minimale d'énergie (*cf. infra*, chapitre III).



II.7. Alkylation:

Pour réaliser l'alkylation de la 7-nitro 2-hydroxyquinoxaline, nous avons suivi les conditions d'alkylation de la 2-hydroxyquinoxaline, le solvant est le DMF et la base est le bicarbonate de potassium. Les détails de la réaction sont donnés dans ce chapitre *en supra*.

L'alkylation s'est faite au niveau de l'atome d'oxygène en position 2, dans le cas où nous avons utilisé de l'iodure de méthyle et le chlorhydrate du chlorure de diméthylaminoéthyle. En revanche, avec le bromure d'éthyle, la réaction a eu lieu sur les O- et N- positions. Nous avons procédé par une séparation physique des deux isomères suite à une cristallisation de la 2-éthoxy 7-nitroquinoxaline **8b**.



Les caractéristiques des composés **8** sont données dans le tableau ci-dessous.

Tableau II.5: Propriétés physico-chimiques des composés **8.**

Composé	Pf(°C)	Aspect	Rendement
8a'	217	Poudre orange claire	70
8a	151	Cristaux jaunes	30
8e	149	Poudre orangé	50

Tableau II.6 : Les données RMN-1H des composés 8.

<i>Attributions</i>	<i>Composé <u>8a'</u></i> <i>(DMSO-d6)/δ (ppm)</i>	<i>Composé <u>8a</u></i> <i>(DMSO-d6)/δ (ppm)</i>	<i>Composé <u>8e</u></i> <i>(DMSO-d6)/δ (ppm)</i>
C₃<u>H</u>	8,50 s, 1H	8,91 s, 1H	8,92 s, 1H
C₈<u>H</u>	8,21 s, 1H	8,62s, 1H	8,22 s, 1H
C₅<u>H</u>	8,40 m, 1H	8,45m, 1H	8,68 m, 1H
C₆<u>H</u>	7,80 m, 1H	7,80m, 1H	8,68 m, 1H
OCH₃	3,66 s, 3H	-	-
OCH₂	-	4,66 q, 2H, <i>J</i> = 7 Hz	4, 48 t, 2H <i>J</i> = 7,2 Hz
OCH₂CH₃	-	1,51 t, 3H, <i>J</i> = 7Hz	
CH₂N	-	-	2,68 t, 2H <i>J</i> = 7,5 Hz
N(CH₃)₂	-	-	2,42 s, 6H

CHAPITRE III :
ANALYSE CONFORMATIONNELLE PAR
MODELISATION MOLECULAIRE

Une étude théorique par modélisation moléculaire avec le logiciel *chembiooffice 8.0* a été réalisée afin de déterminer les énergies inhérentes à chaque molécule et d'optimiser la structure en comparaison avec ce qui a déjà été trouvé expérimentalement par RMN. Les charges partielles de chaque atome sont aussi calculées et données en annexe.

Le *Chembiooffice* est une suite de logiciels incluant :

- Le *ChemDraw* : qui sert au dessin des structures;
- Le *Chem3D* : permet leur conversion en 3D, le calcul des énergies par la mécanique quantique et la dynamique moléculaires ;
- Le *ChemSAR* : apte à la prédiction des relations structure-activités ;
- Le *ChemFinder* : est le moteur de recherche de base de données chimiques relationnelles avec une interface intégrée à MS Excel ;
- Le *ChemINDEX* et le *ChemRXN* : permettent les accès à une multitude de données sur les propriétés et les réactions chimiques.

Cette suite de logiciel est beaucoup plus destinée aux chimistes. Pour les biologistes, il comprend aussi le BioDraw, le BioAssay et le BioVizpour et pour tout autre scientifique, on y trouve l'Inventory et le e-Notebook^{120, 121, 122, 123, 124}.

Au départ, les différents tautomères de la 2-hydroxyquinoxaline ont été soumis à une optimisation de la géométrie par le calcul direct des énergies moléculaires E. Les structures sont sans équivoque planes à l'exception du conformère e. Elles sont entièrement aromatiques dans le cas de la 2-hydroxyquinoxaline ou pseudo-aromatiques pour les autres formes qui comportent d'ores et déjà dans leur noyau des atomes hybridés en sp² et seulement un atome en sp³ susceptible d'avoir des configurations spatiales à 3D. Elles sont à faible degré de liberté conformationnelle.

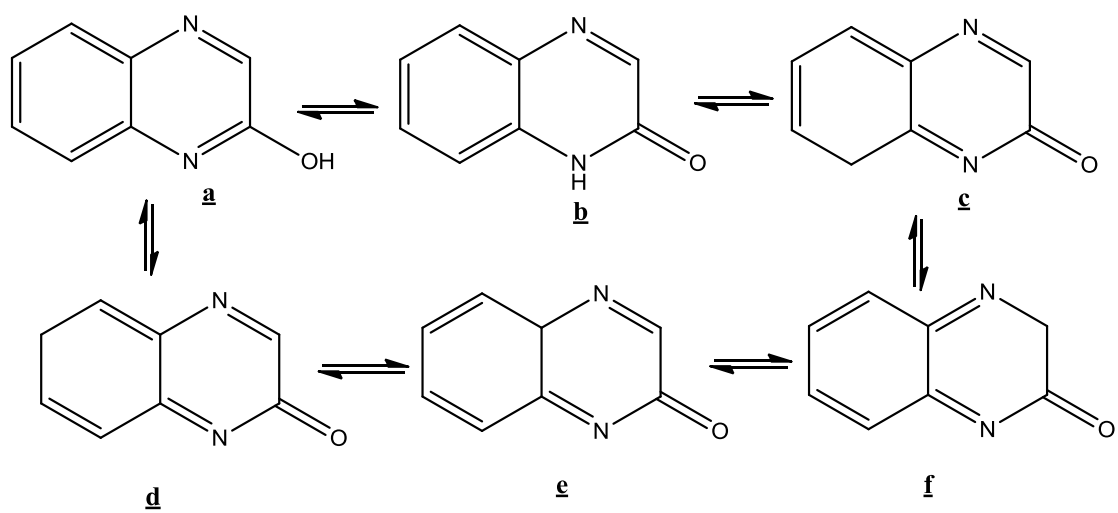
¹²⁰ J. Leszczynski., Handbook of Computational Chemistry., Springer, 2012.

¹²¹ K.N. Kouk., Theory and Modeling of stereoselective Organic Reactions., Science. Vol. 231, pp. 1108, 1986.

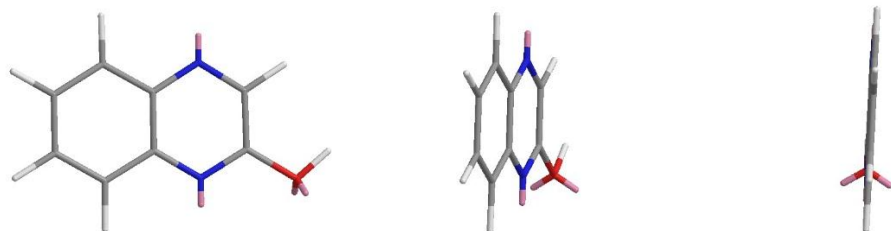
¹²² T. Beghyn., P. Carato., N. Lebegue., Travaux pratiques de chimie thérapeutique., 2010.

¹²³ A. Hinchliffe, Molecular Modelling for Beginners, John Wiley & Sons, 2011

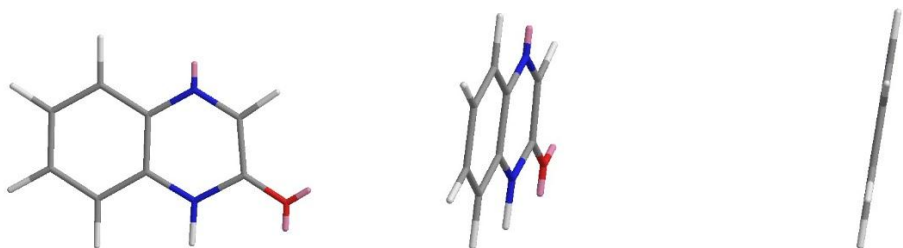
¹²⁴ F. Haiyan., Chemical Genomics., Cambridge, University Press, 2012.



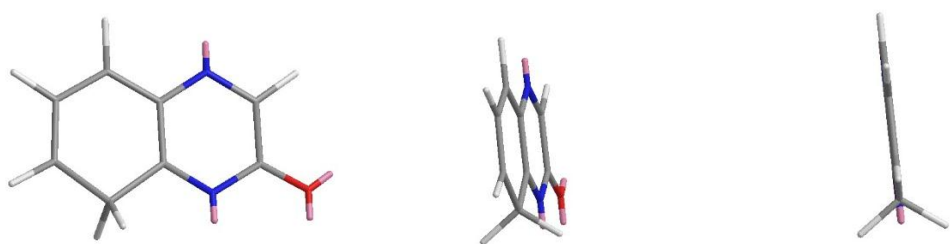
a



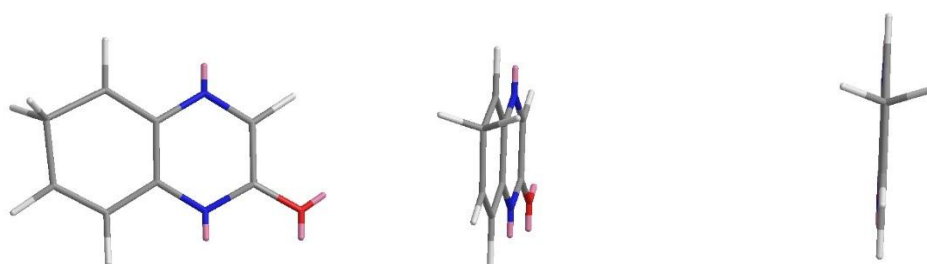
b



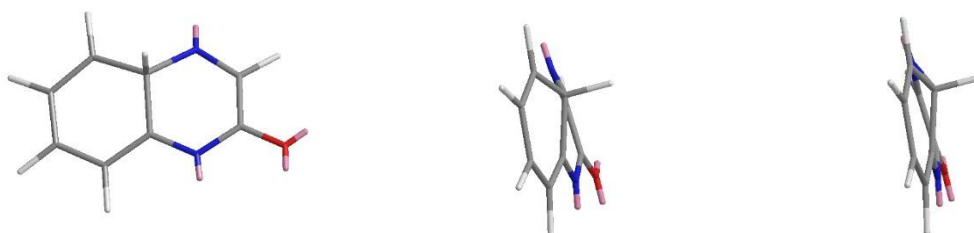
c



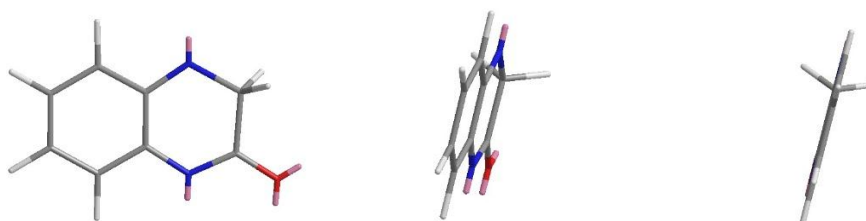
d



e



f



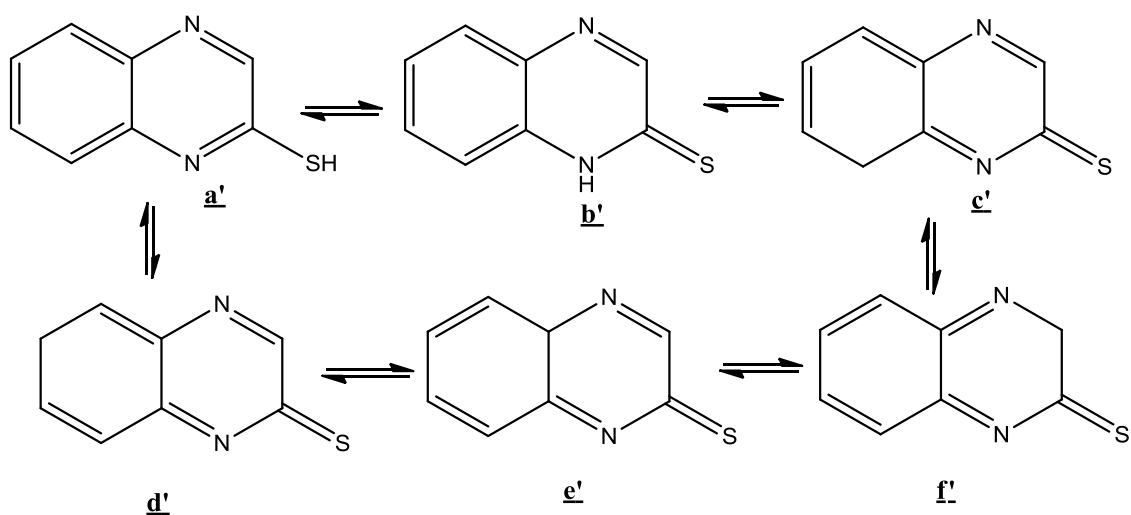
Les données énergétiques sont résumées le tableau ci-dessous :

Forme tautomérique	Energie totale (kcal/mole)
<u>a</u>	8,0909
<u>b</u>	3,1310
<u>c</u>	16,2504
<u>d</u>	17,0171
<u>e</u>	22,1392
<u>f</u>	13,3967

Les charges partielles sur les N₁ et O lié au C₂ pour la forme **a** présente des valeurs presque similaires, ce qui fait que la réaction peut avoir lieu en ces deux positions. En revanche, les formes **b-f** montrent bien que l'oxygène est en basse charge par rapport aux autres atomes, donc la réaction est en faveur de la O-alkylation mais d'après les résultats expérimentaux, la réaction se fait tantôt sur l'oxygène, tantôt sur l'oxygène et l'azote **1**. Pour surmonter ce problème, une étude supplémentaire de l'effet de solvant ainsi que celle des contrions des bases utilisées s'imposent.

Forme tautomérique	Atome	Charge partielle
<u>a</u>	N1	-0,282
	N4	-0,199
	O (C2-O)	-0,287
<u>b</u>	N1	0,447
	N4	-0,186
	O (C2=O)	-0,854
<u>c</u>	N1	0,264
	N4	0,390
	O (C2=O)	-0,869
<u>d</u>	N1	0,273
	N4	0,337
	O (C2=O)	-0,898
<u>e</u>	N1	-0,082
	N4	-0,032
	O (C2=O)	-0,791
<u>f</u>	N1	0,312
	N4	-0,169
	O (C2=O)	-0,781

Pour la 2-thioquinoxaline, ses formes tautomériques sont schématisées comme suit. Les structures sont planes dans ce cas aussi.



Les énergies minimales sont récapitulées dans le tableau suivant :

Forme tautomérique	Energie totale (kcal/mole)
<u>a'</u>	8,0065
<u>b'</u>	3,1540
<u>c'</u>	10,9337
<u>d'</u>	11,6030
<u>e'</u>	14,7439
<u>f'</u>	8,8385

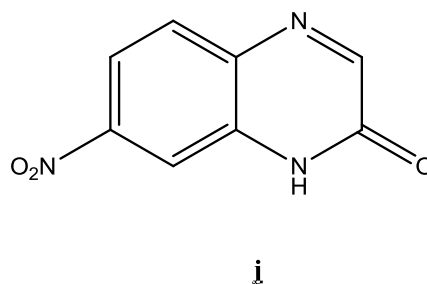
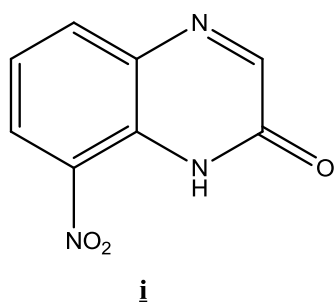
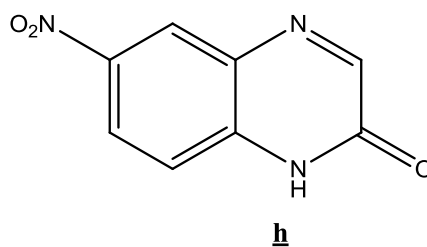
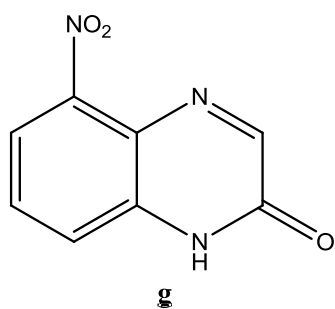
Nous devons aussi mentionner que les charges partielles des thioquinolines nous indiquent que les formes thiones **b'-f'** présentent des valeurs minimales en position C₂=S par rapport à la celle de la configuration thiol **a'**.

Selon l'expérimental, la RMN nous informe que la réaction d'alkylation a bien eu lieu sur l'atome de soufre et selon ces calculs théoriques, nous déduisons que la thioalkylation passe tout d'abord par la thione.

Les valeurs des charges aux atomes d'azote en position 1 et 4 et de l'atome de soufre lié au carbone 2 sont données ci-dessous :

Forme tautomérique	Atome	Charge partielle
<u>a'</u>	N1	-0,291
	N4	-0,203
	S (C2=S)	0,095
<u>b'</u>	N1	0,510
	N4	-0,199
	S (C2=S)	-0,658
<u>c'</u>	N1	0,295
	N4	0,360
	S (C2=S)	-0,638
<u>d'</u>	N1	0,293
	N4	0,311
	S (C2=S)	-0,690
<u>e'</u>	N1	-0,037
	N4	-0,153
	S (C2=S)	-0,406
<u>f'</u>	N1	0,382
	N4	-0,228
	S (C2=S)	-0,515

Le calcul des énergies des différents isomères de position des nitroquinoxaline 2-ones a confirmé que la position 7 est la plus adéquate à la formation d'un dérivé le plus stable.



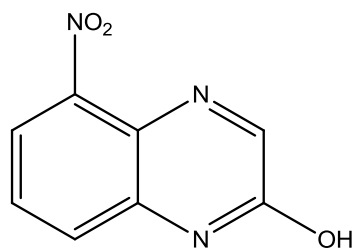
Isomère de position de la nitroquinoxaline 2-one	Energie totale (kcal/mole)
g	-3,3256
h	-13,7712
i	-6,7531
j	-14,3370

En plus, la charge partielle précisément en position 7 de la molécule mère, la 2-quinoxalinone, permet de prédire qu'à cette position l'attaque électrophile est la plus favorable.

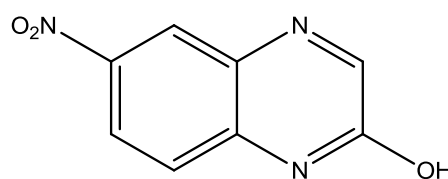
Atome	Charge partielle
C5	-0.096
C6	-0.041
C7	-0.105
C8	0.142

Charge partielles d'isomère **j**:

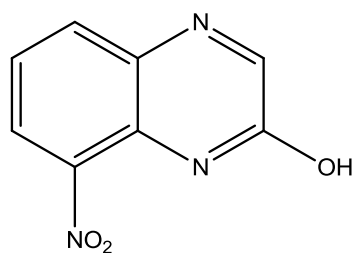
Atome	Charge partielle
N1	0.451
O	-0.186
N4	-0.188



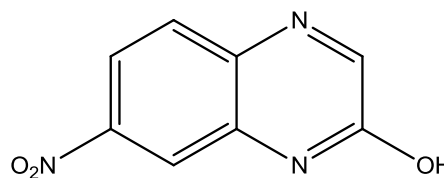
g'



h'



i'



j'

Isomère de position de la 7-nitro2-hydroxyquinoline	Energie totale (kcal/mole)
g'	14.773
h'	5.565
i'	16.985
j'	6.399

CHAPITRE IV :
PARTIE EXPERIMENTALE

IV.1 Chimie

IV.1.1 Matériels et méthodes d'identification :

❖ Chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince a été 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 254 & 365 nm.

❖ Point de fusion

Il est mesuré sur un banc de Koffler pour des températures inférieures à 260°C; alors que pour des températures supérieures, il est pris sur un fusiomètre de type Büchi melting point B-545. Les valeurs n'ont pas été corrigées.

❖ Spectrophotométrie ultraviolet visible (UV-Vis) :

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

❖ Spectrophotométrie infrarouge à transformée de fourier (IR-TF)

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

Les abréviations: F, m, f, ont leur signification usuelle: Fort, moyen et faible.

❖ Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres RMN du proton et du carbone 13 sont enregistrés à température ambiante sur un spectromètre Brüker Avance Dpx 250 MHz.

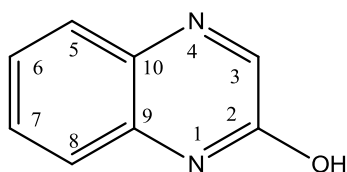
Les déplacements chimiques (δ en ppm) sont donnés par rapport au tétraméthylsilane (TMS).

Les constantes de couplage (J), lorsqu'elles sont indiquées, sont exprimées en Hertz.

Les abréviations: s, smr, m, d, t ont ici leur signification usuelle: singulet, signal mal résolu, multiplet, doublet et triplet.

IV.1.2 Mode opératoire :

2-Hydroxyquinoxaline 1



$C_8H_6ON_2$ (PM = 146 g/mole)

Solide blanc (Aldrich) ;

Point de fusion = 273°C.

Spectre UV-Vis λ_{max} ($CHCl_3/nm$):

206 ; 285 ; 348.

Spectre IR –TF (KBr/cm^{-1}):

3440 (ν_{NH}) ; 3078 ($\nu_{CH_{arom}}$) ; 1702 ($\nu_{C=O}$ d'amide).

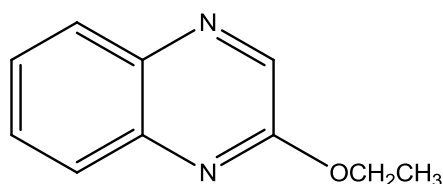
Spectre RMN¹H δ (DMSO- d_6/ppm):

12,48 (s, 1H, NH) ; 8,15 (s, 1H, C₃H) ; 7,73 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=1.5$, 1H, C₈H) ; 7,51 (ddd, $J=8.1$ Hz, $J=7.5$, $J=1.3$ Hz, 1H, C₇H) ; 7,26 (m, 2H, C₅HC₆H).

Spectre RMN¹³C δ (DMSO- d_6/ppm):

154,8 ($C_2=O$) ; 151,5 (C_3) ; 131,9 (C_9) ; 131,7 (C_{10}) ; 130,6 (C_7) ; 128,7 (C_5) ; 123,1 (C_6) ; 115,5 (C_8).

2-Ethoxyquinoxaline 2a



C₁₀H₁₀ON₂ (PM = 174 g/mole)

On additionne successivement sous une forte agitation dans un ballon de 100 ml, surmonté d'un réfrigérant, 5 mmoles (0,731 g) de la 2-hydroxyquinoxaline 1 dans 15 ml de DMF, puis 8 mmoles (1,11 g) de K₂CO₃, et enfin goutte à goutte 5 mmoles (0,37 ml) de bromoéthane. Le mélange réactionnel est porté à 80 °C pendant 6 heures. Après repos et retour à la température ambiante, le contenu du ballon est jeté dans 150 ml d'eau froide tout en maintenant une bonne agitation. Un précipité apparaît. Il est filtré, lavé abondamment à l'eau puis laissé sécher à l'air. Une poudre beige claire est récupérée. La recristallisation se fait dans l'éthanol.

Nous devons signaler qu'il est impératif de suivre la réaction par CCM, si le composé de départ est toujours présent, une augmentation de la température de la réaction de 80°C vers 100°C favorisera aussi la conversion en 2-éthoxyquinoxaline 2a.

La masse obtenue = 0,56 g ; Rendement = 64%.

Rapport frontal = 0,52 ((AcEt /MeOH) ; (7/3); (v/v)).

Rapport frontal du produit de départ 1 = 0,68 ((AcEt /MeOH) ; (7/3); (v/v)).

Point de fusion = 64°C.

Spectre IR –TF v (KBr /cm⁻¹):

3062 (v C_{Har}) ; 2938-2922 (v C_{H alkyl}) ; 1582 (v C=C) ; 1228 (v C-N).

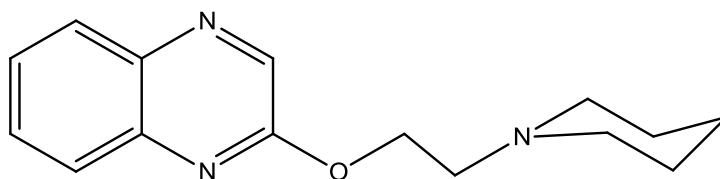
Spectre RMN¹H δ (CDCl₃/ppm):

8,45 (s, 1H, C₃H) ; 8,00 (dd, J=7.5 Hz, J=1.5 Hz, 1H, C₈H) ; 7,83 (m, 1H, C₇H) ; 7,55 (m, 2H, C₅HC₆H) ; 4,50 (qd, 2H, OCH₂, J=7,1Hz) ; 1,49 (t, 3H, CH₃, J=7,1Hz).

Spectre RMN¹³C δ (DMSO-d₆/ppm):

139,8 (C₂) ; 130,0 (C₃) ; 128,9 (C₉) ; 127,1 (C₁₀) ; 126,3, (C₇) ; 62,3 (OCH₂) ; 14,3 (OCH₂CH₃).

2-[2'-(N-piperidino)éthoxy]quinoxaline 2b



C₁₅ H₁₉ON₃ (PM=257 g/mole)

On opère de la même manière que précédemment. Les quantités sont : 15 ml de DMF, 5 mmoles (0,731 g) de la 2-hydroxyquinoxaline, 8 mmoles (1,11 g) de K₂CO₃, et 5 mmoles (0,92 g) de chlorhydrate de N-(2-chloroéthyl)pipéridine.

La réaction est portée à 80°C, sous une agitation pendant 6 heures. Après refroidissement, le mélange est versé dans l'eau froide. Le précipité formé est filtré. On laisse sécher la poudre obtenue à l'air.

La température de 100°C permet aussi la réaction d'alkylation d'avoir lieu.

Masse obtenue = 0,38g ; Rendement = 30%.

Rapport frontal = 0,55 ((AcEt /MeOH) ; (7/3) ; (v/v)).

Point de fusion = 63,7°C.

Spectre UV-Vis λ_{\max} (EtOH/nm):

288 ; 324 ; 336.

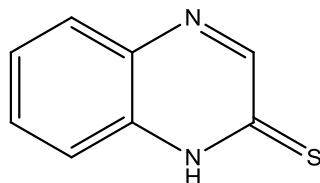
Spectre IR –TF ν (KBr /cm⁻¹):

3062 (ν C_{Har}) ; 2938-2922 (ν C_{Halkyl}).

Spectre RMN¹H δ (DMSO-d₆/ppm):

8,60 (s, 1H, C₃H) ; 8,01 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=1.5$ Hz, 1H, C₈H) ; 7,72 (smr, 3H, C₅H, C₆H, C₇H) ; 4,62 (t, 2H, OCH₂, $J=5,9$ Hz) ; 2,70 (t, 2H, CH₂N, $J=5,9$ Hz) ; 2,46 (m, 4H, NCH₂) ; 1,48 (m, 6H, NCH₂CH₂).

Quinoxaline-2-thione 3



C₈H₆N₂S (PM=162 g/mole)

Méthode N°1:

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, 0,6 g (4 mmoles) de 2-hydroxyquinoxaline sont dissous dans 15 ml de pyridine. Ensuite, 2 g (4,5 mmoles) du décasulfure de tétraphosphore sont ajoutés à la solution de départ. Le tout est porté à 80°C pendant 4heures. On laisse la solution qui est devenue marron et limpide revenir à la température ambiante. Le tout est versé dans l'eau froide. Un précipité orange apparaît. Après séchage, la recristallisation est faite dans l'éthanol.

Masse obtenue = 0,45 g ; Rendement = 70%.

Rapport frontal = 0,66 ((AcEt / CCl₄ / Toluène) ; (6/2 /1) ; (v/v/v)) ;

Rapport frontal du produit de départ 1 = 0,72 ((AcEt / CCl₄ / Toluène) ; (6/2 /1) ; (v/v/v)).

Point de fusion = 211°C.

Spectre UV-Vis λ_{max} (EtOH/nm):

225 ; 254 ; 408.

Spectre IR –TF ν (KBr /cm⁻¹):

3076 (ν_{CHar}), 1559 (ν_{C=S}).

Spectre RMN¹H δ (CDCl₃/ppm):

12,17 (s, 1H, NH) ; 8,74 (s, 1 H ; C₃H) ; 7,93 (m ; 1H ; C₈H) ; 7,62 (m ; 1H ; C₅H) ;

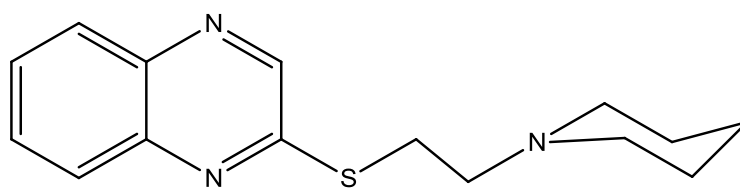
7,44 (m ; 2H ; C₆HCH₇).

Spectre RMN¹³C δ (CDCl₃/ppm):

174,9 (C₂=S) ; 155,8 (C₃) ; 135,3 (C₁₀) ; 131,6 (C₆) ; 131,3(C₇) ; 128,7 (C₈) ; 125,7 (C₉) ; 116,1 (C₅).

Méthode N°2 : Nous suivons les mêmes étapes que la méthode précédente, seulement le P_4S_{10} est remplacé par le réactif de Lawesson. Masse obtenue est de 0,27 g, soit un rendement de 43 %.

2-[2'-(N-pipéridino)éthylthioether]quinoxaline **4b**



C₁₅H₁₉N₃S (PM=273 g/mole)

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 0,35 g (2,16 mmoles) de quinoxaline-2-thione dans 30ml de toluène. Ensuite, on ajoute 15 ml de KOH à 50%, 0,3 g de bromure de tétrabutylammonium (TBAB) et 0,64 g (3,5 mmoles) de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)pipéridine. La réaction est portée à reflux à 110°C pendant 24 heures. On laisse la solution reposer une nuit. On filtre. On extrait trois fois la phase organique dans une ampoule à décanter avec du toluène (10ml). Le lavage de la phase organique se fait à l'eau. La phase organique ainsi récupérée est séchée sur le MgSO₄. Après filtration, la solution est concentrée sous vide à l'évaporateur rotatif. Le toluène est complètement éliminé, on obtient une huile.

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

Masse obtenue = 0,24 g ; Rendement = 41%.

Rapport frontal = 0,60 ((AcEt /CCl₄/Toluène) ; (6 /2/1) ; (v/v/v)).

Spectre UV-Vis λ_{\max} (EtOH/nm):

238 ; 262 ; 358.

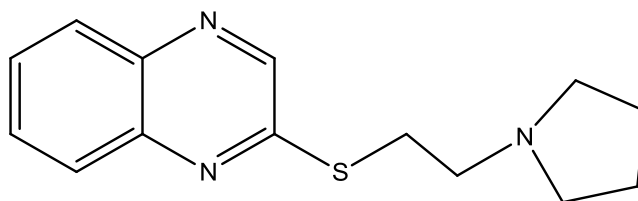
Spectre IR –TF ν (CCl₄ /cm⁻¹):

3042 (ν_{CHar}) ; 2934 (ν_{CHalkyl}) ; 1229 ($\nu_{\text{C-N}}$) ; 1088 ($\nu_{\text{C-S-C}}$).

Spectre RMN¹H δ (D₂O/ppm):

8,10 (s, 1H, C₃H) ; 7,50 (m, 4H, CH_{aromatiques}) ; 3,50 (smr, 6H, CH₂N(CH₂)₂) ; 2,90 (m, 2H, SCH₂) ; 1,80 (smr, 6H, NCH₂CH₂CH₂CH₂).

2-[2'-(N-Pyrrolidino)éthyl]thioétherquinoxaline **4c**



C₁₄H₁₇N₃S (PM=259 g/mole)

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 0,5 g de quinoxaline-2-thione (3 mmoles) dans 30 ml de toluène. Puis, on ajoute 0,3 g (3 mmoles) de bromure de tétrabutylammonium, 15 ml de KOH (à 50%), 0,85 g de chlorhydrate du 1-chloro-2-pyrrolidinoéthane (3 mmoles). Le mélange est porté à reflux à 110°C sous une forte agitation pendant 24 heures. On laisse la solution reposer une nuit. On filtre sur papier, puis on extrait 3 fois la phase aqueuse dans une ampoule à décanter avec du toluène (3x 10 ml). Le lavage de la phase organique se fait dans l'eau. La phase organique ainsi récupérée est séchée sur MgSO₄. Après filtration, la solution est concentrée sous vide. On obtient une huile.

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

Masse obtenue = 0,37 g ; Rendement = 48%.

Rapport frontal = 0,53 ((AcEt / CCl₄/ Toluène); (6/2/1); (v/v/v)).

Spectre UV-Vis λ_{\max} (EtOH/nm) :

238 ; 262 ; 358.

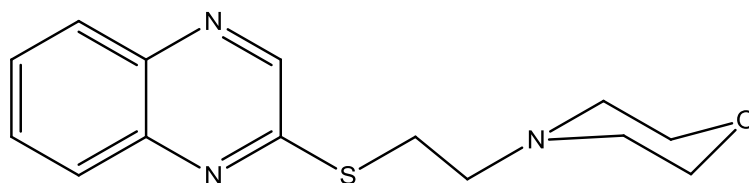
Spectre IR –TF ν (CCl₄ /cm⁻¹):

3045 (ν_{CHar}) ; 2932 (ν_{CHalkyl}).

Spectre RMN¹H δ (D₂O/ppm):

8,08 (s, 1H, C₃H) ; 7,49 (m, 4H, CH_{Aromatiques}) ; 3,61 (smr, 2H, CH₂N) ; 3,30 (smr, 4H, N(CH₂)₂) ; 3,07 (m, 2H, SCH₂) ; 2,10 (m, 4H, NCH₂(CH₂)₂).

2-[2'-(N-Morpholino)éthylthioéther]quinoxaline 4d



C₁₄H₁₇ON₃S (PM=275 g/mole)

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, sont additionnés 0,5g (3 mmoles) de quinoxaline-2-thione 3, 0,3 g de bromure de tétrabutylammonium, 15ml de KOH (50%), 30 ml de toluène, 0,93 g (5 mmoles) chlorhydrate de 1-chloro-2-morpholinoéthane. Le mélange réactionnel est porté à 110°C sous forte agitation pendant 24 heures. Après repos d'une nuit et refroidissement, nous procédons ensuite à une extraction au toluène (3 x 10 ml). Le séchage de la phase organique se fait sur Na₂SO₄. On filtre puis on évapore sous vide. On obtient une huile.

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

Masse obtenue = 0,38 g ; Rendement = 47%.

Rapport frontal = 0,76 ((AcEt / CCl₄/ Toluène)) ; (6/2/1) ; (v/v/v)).

Spectre UV-Vis λ_{max} (EtOH/nm):

238 ; 262 ; 358.

Spectre IR –TF ν (CCl₄ /cm⁻¹):

3045 (ν CH_{ar}) ; 2933(ν CH_{alkyl}).

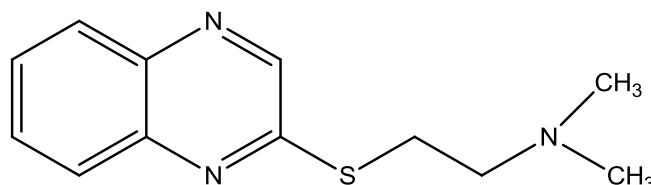
Spectre RMN¹H δ (D₂O/ppm):

8,15 (s, 1H, C₃H) ; 7,49 (smr, 4H, CH_{aromatique}) ; 3,86 (m, 4H, O(CH₂)₂) ; 3,30 (smr, 8H, N(CH₂)₂CH₂O + SCH₂CH₂N).

Spectre RMN¹³C δ (D₂O/ppm):

152,5 (C₂) ; 141,0 (C₃) ; 139,7 (C₁₀) ; 136,2 (C₉) ; 131,5 (C₅) ; 128,5 (C₈) ; 126,1 (C₇) ; 125,2 (C₆) ; 64,6 (CH₂O) ; 57,5 (CH₂N) ; 53,2 (NCH₂) ; 36,2 (SCH₂).

2-[2'-(N, N-Diméthylaminoéthyl)thioéthér]quinoxaline 4e



C₁₂H₁₅N₃S (PM = 233 g/mole)

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, 0,6 g (3,7 mmoles) de quinoxaline-2-thione 3, 0,3 de Bromure de tétrabutylammonium (TBAB), 30 ml de toluène, 15 ml de KOH (55%), 0,8 g (5 mmoles) de chlorhydrate de 1-chloro-N,N-diméthylaminoéthane sont introduits. Le mélange réactionnel est porté à 110°C sous forte agitation pendant 24 heures ; puis il est décanté et enfin, filtré.

La phase aqueuse est extraite avec 10 ml de toluène (x3 fois).

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

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

Masse obtenue = 0,38 g ; Rendement = 41%.

Rapport frontal = 0,50 ((AcEt / CCl₄/ Toluène); (6/2/1); (v/v/v)).

Point de fusion = 202° C.

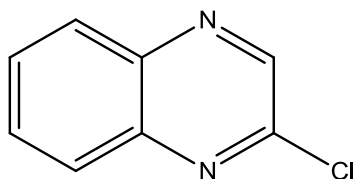
Spectre RMN¹H δ (D₂O/ppm):

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

Spectre RMN¹³C δ (D₂O/ppm):

153,9 (C₂) ; 143,5 (C₃) ; 141,4 (C₁₀) ; 137,8 (C₉) ; 131,2 (C₅) ; 129,4 (C₈) ; 127,2 (C₆) ; 127,2 (C₇) ; 56,3 (CH₂N & N(CH₃)₂) ; 23,3 (SCH₂).

2-Chloroquinoxaline 5



$C_8H_5ClN_2$ (PM=164 g/mole)

Méthode 1: Dans un ballon de 100 ml, on dissout 1,46 g (10 mmoles) de la 2-hydroxyquinoxaline 1 dans 30 ml de $POCl_3$. Le mélange réactionnel est chauffé à $80^\circ C$, sous une forte agitation, pendant 3 heures. Après repos et refroidissement, la solution est versée lentement dans de l'eau additionnée à la glace pilée. Puis, le mélange est basifié par une solution ammoniacale à 70 % jusqu'à $pH = 7-9$. Après filtration, on récupère le précipité. Le lavage se fait à l'eau. Après séchage à l'air libre, on recueille une poudre rose.

Masse obtenue = 0,98 g ; Rendement = 60%.

Rapport frontal = 0,44 ($CHCl_3$ / AcEt); (7/3); (v/v);

Rapport frontal du produit de départ 1 = 0,54 ($CHCl_3$ / AcEt); (7/3); (v/v)).

Point de fusion = $45-50^\circ C$.

Spectre UV-Vis λ_{max} (EtOH/nm):

242 ; 282 ; 346.

Spectre IR –TF ν (KBr / cm^{-1}):

758 (ν_{C-Cl}) ; 1698. La disparition du ($\nu_{C=O}$).

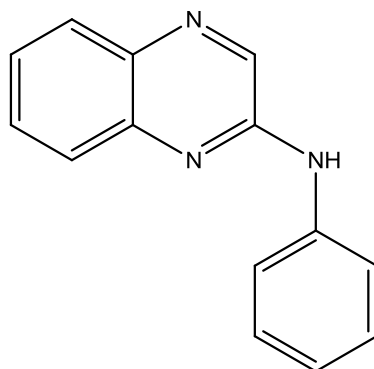
Spectre RMN¹H δ ($CDCl_3$ /ppm):

8,80 (s, 1H, C_3H) ; 8,07 (smr, 2H, $CH_{aromatique}$) ; 7,82 (m, 2H, $CH_{aromatiques}$) ; absence de NH à 11,50 ppm.

Méthode 2: Dans un ballon de 100 ml, on mélange 0,87 g (6 mmoles) de la 2-hydroxyquinoxaline, un petit volume de DMF et un excès de chlorure de thionyle (voir chapitre II : conditions optimales de la chloration). Le tout est porté à 80°C pendant 5 heures. Après refroidissement, 15 ml de toluène sont ajoutés au mélange. L'agitation est maintenue pendant 20 min. Une huile se forme. Après évaporation sous pression réduite, on récupère un solide poudreux de couleur jaune.

Masse obtenue = 0,64 g ; Rendement = 65%.

2-(N-phenylamino)quinoxaline 6a'



C₁₄H₁₁N₃ (PM = 221 g/mole)

Dans un ballon de 100 ml, on ajoute à 1 g (6 mmoles) de la 2-chloroquinoxaline 5, 0,55 ml (6 mmoles) d'aniline et 1,5 ml d'éthanol absolu. Le mélange est chauffé à 130°C pendant 3 heures. Après repos, on additionne 50 ml de KOH (10 %) pour neutraliser le milieu qui est acide. Au bout de 2 heures d'agitation, un précipité se forme. Il est filtré, lavé abondamment à l'eau puis laissé sécher à l'air libre. Une poudre marron claire est obtenue.

Masse obtenue = 0,88 g ; Rendement = 67%.

Rapport frontal = 0,50 ((CHCl₃ / AcEt) ; (7/3) ; (v/v)).

Point de fusion = 100-112°C.

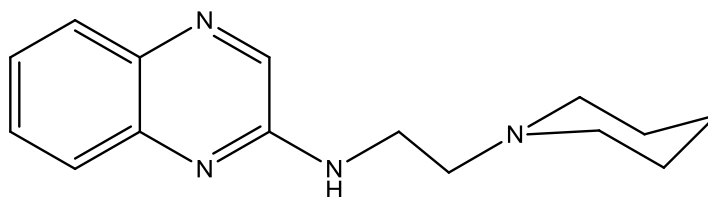
Spectre RMN¹H δ (DMSO-d₆/ppm):

10,05 (s, 1H, NH) ; 8,70 (s, 1H, C₃H) ; 8,02 (dd, *J*=7.5 Hz, *J*=1.5, 1H, C₈H) ; 7,80-7,75 (ddd, *J*=8.1 Hz, *J*=7.5, *J*=1.3 Hz, 1H, C₇H) ; 7,68 (m, 2H, C₆H et C₅H) ; 7,45 (m, 5H, CH phényle).

Spectre RMN¹³C δ (DMSO-d₆/ppm):

150,1 (C₂) ; 141,0 (C₁) ; 141,0 (C₉) ; 140,8 (C₃) ; 137,2 (C₁₀) ; 130,4 (C₇) ; 129,2 (C₃, C₅) ; 128,8 (C₈) ; 126,8 (C₅) ; 125,3 (C₆) ; 122,4 (C₄) ; 119,0 (C₂ et C₆).

2-[2'(N-pipéridino)éthylamino]quinoxaline **6b**



C₁₄H₁₁N₄ (PM = 256 g/mole)

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, sont additionnés 0,43 ml (3 mmoles) du chlorhydrate de 1-(2-aminoéthyl)pipéridine, 0,50 g (3mmoles) du 2-chloroquinoxaline et quelques ml d'éthanol absolu. Le mélange réactionnel est chauffé à 140 °C, pendant 3 heures. Après repos d'une nuit et refroidissement, le milieu est neutralisé dans 50 ml de KOH (10 %). Nous procédons ensuite à une extraction au chloroforme (4 x 10 ml). Le séchage de la phase organique se fait sur Na₂SO₄. On filtre puis on évapore sous vide. On obtient une huile. La purification se fait sur une colonne chromatographique. La phase stationnaire est le gel de silice. L'éluant est l'acétate d'éthyle/éther de pétrole (5/5) (v/v).

Rapport frontal = 0,51 ((AcEt /EP) ; (7/3) ; (v/v)).

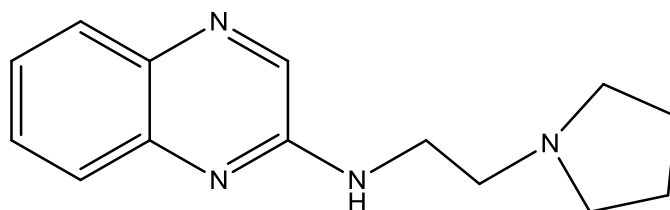
Masse obtenue = 0,46 g ; Rendement = 60 %.

Point de fusion = 60 °C.

RMN ¹H δ (CDCl₃) / ppm):

8,22 (s, 1H, C₃H) ; 7,82 (dd, J=7.24 Hz, J=1.3 Hz, 1H, C₈H) ; 7,65 (ddd, J=8.1 Hz, J=7.5, J=1.3 Hz, 1H, C₇H) ; 7,53 (m, 2H, C₅HC₆H) ; 7,34 (m, 1H, C₅H) ; 5,72 (s, 1H, NH) ; 3,71 (smr, 4H, NCH₂cycle) ; 3,57 (q ; 2H, NCH₂, J=5,4Hz) ; 2,64 (t, 2H, CH₂N, J=6,2Hz) ; 2,48 (m, 4H, NCH₂cycle).

2-(2'-(N-pyrrolidino)éthylamino)quinoxaline 6c



C₁₄H₁₈N₄ (PM = 242 g/mole)

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, sont mélangés 0,25 g (2,19 mmoles) du chlorhydrate de 1-(2-aminoéthyl)pyrrolidine et 0,22 g (1,34 mmoles) du 2-chloroquinoxaline. Le mélange réactionnel est chauffé à 140°C, pendant 3heures. Après repos d'une nuit et refroidissement, le milieu est neutralisé dans 100 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 10%. Nous procédons ensuite à une extraction au chloroforme (4 x 10 ml). Le séchage de la phase organique se fait sur Na₂SO₄. On filtre puis on évapore à l'évaporateur sous vide. On obtient une huile qui contient le produit de départ 1-(2-aminoéthyl)pyrrolidine.

La purification sur colonne se fait dans l'acétate d'éthyle/éther de pétrole (5/5) (v/v).

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

Masse obtenue = 0,27 g; Rendement = 54%.

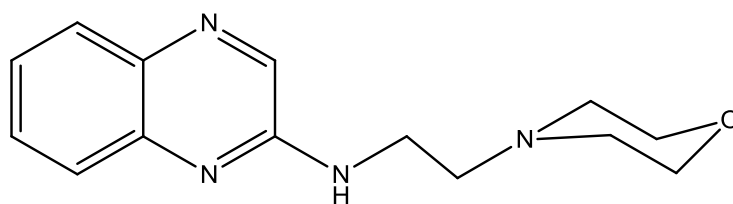
Rapport frontal = 0,49 ((CHCl₃ / AcEt) (7/3) (v/v)).

Point de fusion = 90°C.

RMN 1H δ (CDCl₃) / ppm):

8,42 (s, 1H, C₃H) ; 7,96 (dd, J=7.5 Hz, J=1.5, 1H, C₈H) ; 7,67 (ddd, J=8.1 Hz, J=7.5, J=1.3 Hz, 1H, C₇H) ; 7,46 (m, 2H, C₅HC₆H) ; 3,72 (m, 4H, CH₂NCH₂), 2,10 (m, 2H, NCH₂), 1,77 (smr, 4H, NCH₂(CH₂)).

2-[2'-(N-morpholino)éthylamino]quinoxaline **6d**



C₁₄H₁₈N₄O (PM =258 g/mole)

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique chauffante, on introduit 0,3 g (2,12 mmoles) du 2-chloroquinoxaline et 3 ml (22,8 mmoles) du chlorhydrate de 1-amino 2-morpholinoéthane. Le mélange est chauffé à 140°C, pendant 3 heures. Après repos et refroidissement, le milieu réactionnel est neutralisé avec 100 ml de KOH à 10 %. On agite vigoureusement puis on procède à une filtration et enfin à une extraction au chloroforme (15ml x 4). Le séchage de la phase organique chloroformique se fait sur sulfate de magnésium. On filtre et on évapore à sec. Une huile de couleur caramel est obtenue. Elle est soluble dans tous les solvants (polaires et apolaires). On la laisse pendant plusieurs jours. Puis, on la triture dans un minimum d'acétate d'éthyle. Par conséquent, il est nécessaire d'effectuer rapidement un lavage dans l'acétate d'éthyle pour entraîner le produit de départ qui est le 1-amino 2-morpholinoéthane.

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

Masse obtenue = 0,28 g; Rendement = 52%.

Rapport frontal = 0,52 ((CHCl₃/AcEt) ; (7/3) (v/v)).

Point de fusion = 82°C.

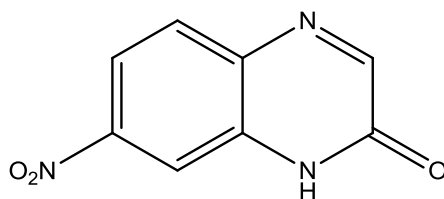
RMN ¹H δ (CDCl₃) / ppm):

8,22(s, 1H, C₃H) ; 7,85(s, 1H, C₈H) ; 8,58(m, 2H, C₆HC₇H) ; 8,38(s, 1H, C₅H) ; 5,58(s, 1H, NH) ; 2,78 (smr, 4H, OCH₂) ; 2,35 (m, 8H, NCH₂CH₂N(CH₂)₂).

RMN ¹³C δ (CDCl₃/ppm):

151,7 (C2) ; 140,1 (C3) ; 139,4 (C10) ; 135,4 (C9) ; 130,7 (C5) ; 127,6 (C8) ; 125,1 (C7) ; 124,1 (C8) ; 63,7 (CH₂O) ; 56,8 (CH₂N) ; 52,1 (NCH₂) ; 35,1 (CH₂).

7-nitro 2-quinoxalinone 7



C₈H₅ON₃ (PM =191 g/mole)

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 0,78 g (5 mmoles) de la 2-hydroxyquinoline dans 6 ml d'acide sulfurique. Le ballon est mis dans un bain de glace sous agitation jusqu'à dissolution. On ajoute goutte à goutte 0,6 ml d'acide nitrique pendant 1h puis on retire le bain de glace, et on laisse le mélange à température ambiante pendant 4h. Le mélange réactionnel est versé dans 200 ml d'eau et porté sous agitation jusqu'à précipitation complète. Le produit est filtré et lavé abondamment à l'eau. 0,73 g de produit est récupéré sous forme d'une poudre de couleur rose claire. La recristallisation se fait dans un mélange eau/MeOH.

Masse obtenue = 0,72 g ; Rendement = 91%.

Rapport frontal = 0,9 ((AcEt/MeOH); (7/3); (v/v)).

Pont de fusion = 292°C.

Spectre UV-Vis λ_{\max} (EtOH/nm) :

328 ; 270 ; 238.

Spectre IR –TF ν (KBr /cm⁻¹):

3225 ($\nu_{\text{C-NH}}$) ; 3074 (ν_{CHar}) ; 1674 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1481($\nu_{\text{as N=O}}$) ; 1338 ($\nu_{\text{s N=O}}$) .

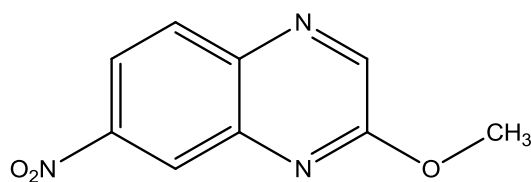
Spectre RMN¹H δ (DMSO-d₆)/ppm):

12,4 (s, 1H, NH) ; 8,5 (s, 1H, C₃H) ; 8,3 (d, 2H, C₅HC₆H, J=9,5) ; 8,1 (s, 1H, C₈H).

Spectre RMN¹³C δ (DMSO-d₆)/ppm):

160,04 (C2) ; 152,88 (C7) ; 148,86 (C9) ; 144,96 (C3) ; 129,01 (C10) ; 128,19 (C5); 122,69 (C8) ; 121,88 (C6).

2-Méthoxy-7-nitroquinoxaline 8a'



C₇H₉O₃N₃ (PM =215 g/mole)

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 0,76 g (4 mmoles) de la 7-nitroquinoxaline 7 dans 15 ml de DMF sous une forte agitation jusqu'à dissolution. Ensuite, on ajoute 1,13g (8mmol) de K₂CO₃ et 0,32 ml (4 mmoles) d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est porté à 100°C pendant 6h. Ensuite, le mélange est versé dans l'eau. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'eau ; une poudre orange clair est obtenue.

Masse obtenue = 0,61 g ; Rendement = 71%.

Rapport frontal = 0.76 ((CHCl₃/MeOH/AcEt) ; (5/2/3) ; (v/v/v)).

Rapport frontal du produit de départ 7 = 0.81 ((CHCl₃/MeOH/AcEt) ; (5/2/3) ; (v/v/v)).

Point de fusion = 217°C.

Spectre UV-Vis λ_{max} (Ethanol/nm):

326 ; 270 ; 238.

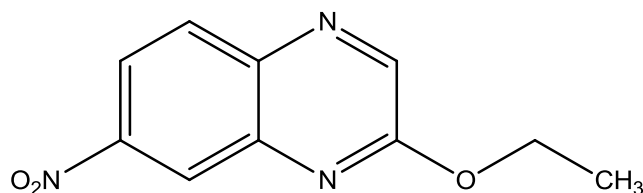
Spectre IR –TF ν (KBr /cm⁻¹):

3076 (ν_{Char}) ; 2928 (ν_{CH alkyl}) ; 1346 (ν_{s N=O}).

RMN¹H δ (DMSO)/ppm):

8,58 (s, 1H, C₃H) ; 8,40-7,70 (smr, 3H, CH_{aromatiques}) ; 3,60 (s, 3H, CH₃).

2-Ethoxy-7-nitroquinoxaline **8a**



C₁₀H₉O₃N₃ (PM =219 g/mole)

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 0,76 g (4 mmoles) de la 7-nitroquinoxaline **7** dans 15 ml de DMF sous une forte agitation jusqu'à dissolution. Ensuite, on ajoute 1,13g (8 mmoles) de K₂CO₃ et 0,27 ml (4 mmoles) de bromure d'éthyle. Le mélange réactionnel est porté à 100 °C pendant 6h. Ensuite, le mélange est versé dans l'eau. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'eau.

Les différentes méthodes d'analyses nous révèlent que l'alkylation a eu lieu en position 1 sur l'azote et en position 2 sur l'oxygène lié au C₂.

Pour séparer les deux isomères, nous avons solubilisé le précipité dans le chloroforme. Au bout de 24 heures et après évaporation du solvant, le mélange est trituré par le méthanol. 0,35 g de produit (**8a**) pur est recueilli, soit un rendement de 31% sous forme de cristaux jaunes. On récupère également 31 % du composé N-alkylé sous forme d'un solide rouge foncé.

Masse obtenue = 0,27 g ; Rendement = 31%.

Rapport frontal = 0.75 ((CHCl₃/MeOH/AcEt) ; (5/2/3) ; (v/v/v)).

Point de fusion = 151°C.

Spectre UV-Vis λ_{max} (EtOH/nm):

326 ; 260 ; 238.

Spectre IR –TF ν (KBr /cm⁻¹):

3076 (ν_{Char}) ; 2928 (ν_{CH alkyl}) ; 500 (ν_{as N=O}) ; 1364 (ν_{s N=O}).

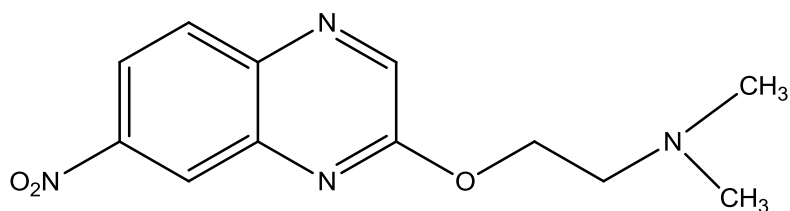
RMN¹H δ (DMSO-d₆)/ppm):

8,9 (s, 1H, C₃H) ; 8,6 (s, 1H, C₈H) ; 8,45 (m, 1H, C₆H) ; 7,8 (m, 1H, C₅H) ; 4,6 (q, 2H, J=7,07 Hz) ; 1,5 (t, 3H, J=7,09 Hz).

RMN¹³C δ (DMSO-d6)/ppm):

158,9 (C2) ; 145,0 (C3) ; 144,3 (C9) ; 142,5 (C7) ; 137,3 (C4) ; 128,3 (C5) ; 125,2 (C8) ;
123,8 (C6) ; 63,3 (CH₂) ; 14,1 (CH₃).

7-Nitro-2-[2'(N,N-diméthylamino)éthoxy]quinoxaline 8e



C₁₂H₁₄O₃N₄ (PM =262 g/mole)

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 0,76 g (4mmoles) de la 7-nitro 2-quinoxalinol 7 dans 15 ml de DMF. Après dissolution, on ajoute 1,11 g (8mmoles) de K₂CO₃. Ensuite, 0,74 g (4mmoles) de chlorhydrate de 1-chloro-N,N-diméthylaminoéthane sont introduits à température égale à 100°C. On laisse la réaction pendant 6 heures. Au retour à l'ambient, on verse le mélange dans 200 ml d'eau. On le laisse sous agitation pendant 2 heures. Un précipité se forme. On filtre. On lave à l'eau abondamment.

Masse obtenue = 0,53 g ; Rendement = 51 %.

Rapport frontal = 0,41 ((CHCl₃/ EP/MeOH); (5/2/3); (v/v/v)).

Rapport frontal du produit de départ 7 = 0.74 ((CHCl₃/ EP/MeOH); (5/2/3); (v/v/v)).

Point de fusion = 149°C.

RMN¹H δ (CDCl₃/ppm):

8,91 (s, 1 H, C₃H) ; 8,46 (smr, 2H, C₆H C₅H) ; 7,38(s, 1H, C₈H) ; 4,47 (m ; 2H ; OCH₂) ; 2,72 (m ; 2H ; CH₂N) ; 2,43 (smr ; 6H ; N(CH₃)₂).

IV.2 Biologie

IV.2.1 Aperçu sur les bactéries et les champignons testés :

a-Bactéries:

- *Salmonella*

Les salmonelles sont des bacilles à Gram négatif, mobiles dans toutes les directions grâce à des flagelles. Elles appartiennent au genre des entérobactéries *Salmonella*. Elles provoquent deux types de maladies : des gastro-entérites par intoxication alimentaire (salmonellose), et des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes¹²⁵.

- *K.p*

La bactérie *Klebsiella*, appelée également bactérie de Friedländer, Gram négatif en forme de bâtonnet, non mobile et généralement encapsulée. Fait partie de la flore intestinale et peut être responsable d'infections urinaires et respiratoires. Elle ne peut provoquer de maladies que si la personne est déjà vulnérabilisée, fragilisée. La sous-catégorie de *Klebsiella pneumoniae* est une bactérie qui agit sur les voies respiratoires, les poumons, et qui peut causer des maladies récurrentes, comme les angines, les bronchites, etc.,¹²⁶.

- *Staphylococcus*

Les bactéries du genre *Staphylococcus* sont des coques (cocci) à Gram positif. Les principales sont *Staphylococcus aureus*, *S.epidermidis* et *S.saprophyticus*. On les trouve habituellement sur la peau ou dans les narines des personnes. En général, les staphylocoques ne causent pas d'infections chez les personnes en bonne santé. Parfois, ils peuvent causer des infections de la peau (ex. : furoncles) ou des infections de plaies et, plus rarement, des pneumonies ou des infections du sang¹²⁷.

- *Bacillus*

Les *Bacillus* sont des bacilles rectilignes, à extrémités carrées ou arrondies, sporulés, à Gram positif ou à Gram variable. *Bacillus anthracis* est l'espèce la plus pathogène, responsable du "charbon" qui atteint les animaux, et occasionnellement l'homme. D'autres espèces sont des pathogènes opportunistes notamment pour les individus débilisés. Les *Bacillus* sont également pathogènes opportunistes notamment pour les individus débilisés. Les *Bacillus* sont également

¹²⁵ A. Brands., I. Alcamo., *Salmonella*., Chelsea House Publishers, Philadelphia, 2006.

¹²⁶ P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. L. Landry., *Manual of Clinical Microbiology*., 9^{ème} édition, ASM Press, Washington, 2007.

¹²⁷ A. Honeyman., H. Friedman., M. Bendinelli., *Staphylococcus Aureus Infection and Disease*., Kluwer Academic, New York, 2001.

pathogènes opportunistes notamment pour les individus débilisés. Les *Bacillus* sont également fréquemment en cause dans les infections oculaires succédant à des traumatismes accidentels ou chirurgicaux¹²⁸.

- ***Pseudomonas***

Le genre *Pseudomonas*, regroupe des bactéries mobiles aérobies Gram négatif, de 2 à 4 µm de longueur, en forme de bâtonnets renflés, avec un flagelle polaire qui joue un rôle important dans la pathogénicité.

Pseudomonas aeruginosa est peu virulente chez les individus normaux et, au contraire, très pathogène chez les sujets dont les moyens de défense sont altérés. Elle est le prototype des bactéries pathogènes opportunistes^{129, 130, 131}.

- ***Escherichia coli***

Escherichia coli, également appelé colibacille ou *E. coli*, est une bactérie intestinale très commune chez l'être humain. En général, elle est inoffensive et fait partie de notre flore intestinale, mais certaines souches d'*E. coli* peuvent entraîner des gastro-entérites (des infections urinaires). Certaines sont pathogènes, elle cause principalement des infections du tractus digestif, la plus connue étant la diarrhée du voyageur, en raison de la contamination de l'eau ou des aliments par la flore fécale des malades ou des porteurs¹³².

- ***Enterobacter***

Les souches du genre *Enterobacter* sont souvent responsables d'infections nosocomiales. Ce sont des bacilles Gram négatif anaérobies facultatifs mesurant 0,6 à 1 µm de diamètre et 1,2 à 3 µm de longueur; ils se déplacent grâce à un flagelle péritriche. Leur température optimale de croissance est de 30 °C¹³³.

- ***Morganella***

- ***Morganella***

¹²⁸ W. Kluwer Microbiologie., 2^{ème} édition, De Boeck, Bruxelles, 2002.

¹²⁹ M. D Willcox., *Pseudomonas aeruginosa* infection and inflammation during contact lens wear., *Optometry and Vision Science* : Official Publication of the American Academy of Optometry, Vol. 84, pp. 273-278, 2007.

¹³⁰ N. Arora., R. Ramphal., FleN, a gene that regulates flagellar number in *Pseudomonas aeruginosa*., *Journal of Bacteriology*. Vol. 182, pp. 357-364, 2000.

¹³¹ F. H. Kayser, K. A. Bienz, J. Eckert., *Medical Microbiology*, 10^{ème} édition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2001.

¹³² G.C. Ramos., Effets génotoxiques des souches de *Escherichia coli* produisant la Colibactine., Thèse de doctorat, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2010.

¹³³ C.A. Hart., *Klebsiella., Citrobacter, Enterobacter, Serratia spp.*, Principles and practice of Clinical Bacteriology., 2nd ed., John Wiley and Sons Ltd., England, 2006.

- ***Morganella***

Les souches du genre *Morganella* sont constituées de bacilles de 0,6 à 1,0 µm de diamètre sur 1,0 à 3,0 µm de longueur. *Morganella morganii* et tout particulièrement les souches *Morganella morganii* subsp., sont responsable d'infections opportunistes (Infections urinaires)¹³⁴.

- ***Proteus***

Les bactéries du genre *Proteus* sont des bacilles (en forme de bâtonnets). Elles font partie de la flore gastro-intestinale normale de l'humain¹³⁵. Les espèces du genre *Proteus* sont fréquemment en cause dans les infections des voies urinaires (IVU) compliquées. Les bacilles sont habituellement observés dans les voies urinaires hautes (siège fréquent de l'infection)¹³⁶.

- ***Stenotrophomonas***

Bacille à Gram-négatif répandu dans l'environnement, opportuniste. Elle cause des infections nosocomiales variées et septicémies, souvent graves et difficiles à traiter en raison de la résistance multiple¹³⁷.

b- Champignons

- **Le genre *Aspergillus***

Les champignons du genre *Aspergillus* ont été décrits pour la première fois en 1729. Ce sont des champignons saprophytes, c'est-à-dire qui tirent leur nourriture de substances organiques en décomposition. Ce sont des moisissures à filaments hyalins, cloisonnés, et ils sont haploïdes^{138, 139}. Ils sont caractérisés par un thalle végétatif formé de filaments mycéliens hyalins. Ces filaments sont de diamètre fin et régulier, ils sont septés et ramifiés.¹⁴⁰

¹³⁴ P.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Pfaller, F.C. Tenover., Manual of Clinical Microbiology, 7^{ème} édition, ASM Press, Washington., 1999.

¹³⁵ B. N. Kim, J. H. Woo., J. Ryu., Bacteraemia due to tribe Proteeae: a review of 132 cases during a decade (1991-2000)., *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. Vol. 35, pp. 98-103, 2003.

¹³⁶ A. Ronald., The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens., Vol. 49, pp. 71-82, 2003.

¹³⁷ R. Amin1, V. Waters., Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis., John Wiley & Sons, Ltd, 2012.

¹³⁸ M.F. Madelin., The fungus spore., Butterworths edition, London, 1966.

¹³⁹ R.A. Samson, E.S. Hoekstra., Introduction to food -borne fungi., CBS édition, Baarn, Hollande, 1988.

¹⁴⁰ N. Quatresous., Aspergillose Humaine : Epidémiologie, diagnostic biologique., Thèse de doctorat, Université de Limoges, 2011.

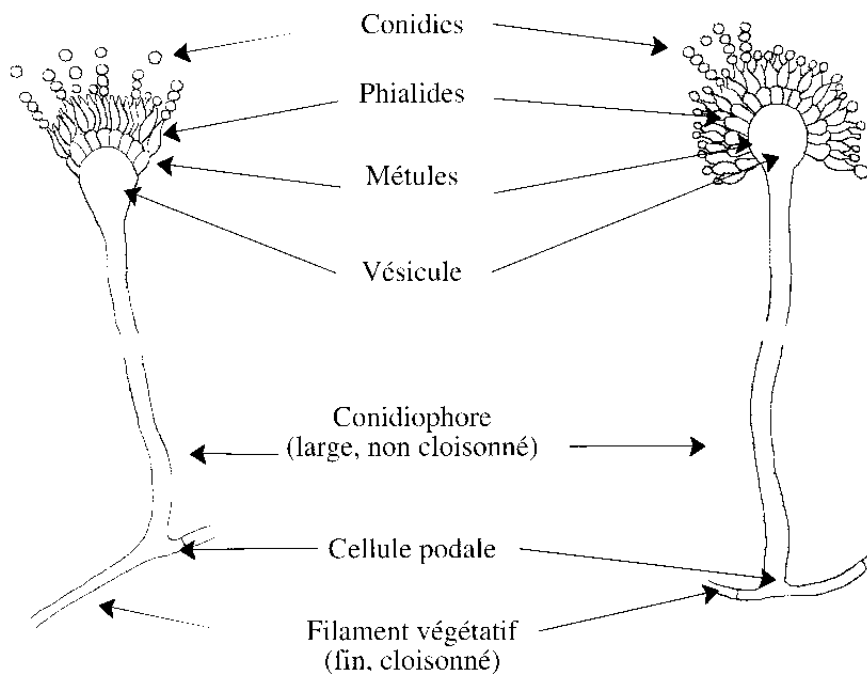


Figure VI.1: Morphologie des champignons *Aspergillus*.

▪ ***Aspergillus flavus***

Il est responsable d'aspergillose pulmonaire ou généralisée chez l'immunodéprimé. D'un point de vue morphologique, il se distingue des autres espèces d'*Aspergillus* par la couleur vert-jaune de ses colonies et par ses conidiophores à paroi verruqueuse.

Ce champignon est présent dans toutes les régions du globe, mais on le trouve plus fréquemment dans les zones tropicales et subtropicales^{141, 142}.

▪ ***Aspergillus niger***

Ce champignon peut provoquer chez le sujet non immunodéprimé des aspergillomes, mais aussi des otites ou des sinusites. On le rencontre plus rarement chez l'immunodéprimé, où il est responsable d'infections cutanées, pulmonaires ou généralisées. Au niveau morphologique, il se caractérise par des têtes aspergillaires radiées, bisériées, noires à maturité.

¹⁴¹ M. Klich., *Aspergillus flavus* : le producteur important d'aflatoxine. Pathologie D'équipement moléculaire. Vol. 8, pp. 713-22, 2007.

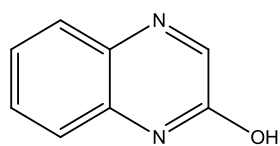
¹⁴² J. Crawford., La Base de Pathologie de Maladie, le rédacteur Kumar V, et autres., Elsevier Saunders., Philadelphie, 2005.

IV.2.2 Tests antimicrobiens :

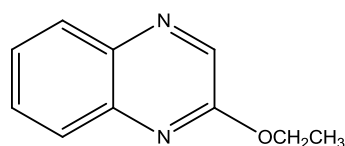
Cette étude a pour but d'évaluer l'activité antibactérienne et antifongique de la 2-hydroxyquinoxaline et ses dérivés. Les tests ont été menés au laboratoire de recherche de microbiologie du département de biologie (Université de Sétif).

La majorité des molécules quinoxaliniques synthétisées ont été étudiées pour leur capacité potentielle à inhiber la croissance bactérienne et fongique des souches sélectionnées. L'activité de nos composés a été comparée à celle d'un antibiotique de référence de ces souches bactériennes, il s'agit de l'ampicilline.

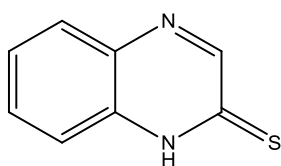
Ces dérivées quinoxaliniques répondent aux formules générales suivantes :



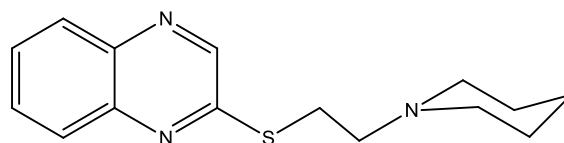
1



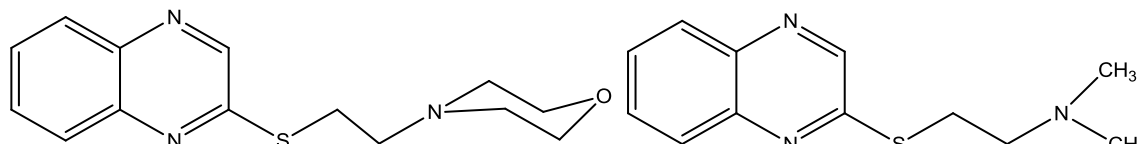
2a



3

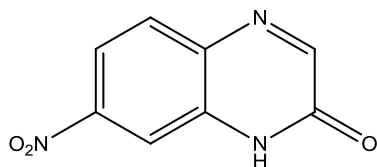


4b

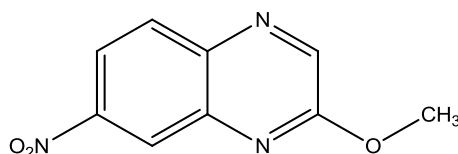


4d

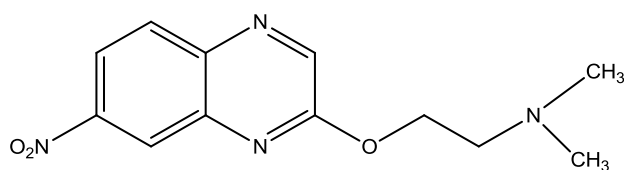
4e



7



8a'



8e

IV.2.2.1 Matériels et méthodes :

▪ Souches bactériennes et champignons :

Nous avons utilisé neuf souches sensibles à l'ampicilline dont huit sont à gram négatif et trois à gram positif.

- Bactéries à gram négatif:
- *Salmonella typhimurium* CLAM 1717;
- *K.P* : *Klebsiella pneumoniae* CLAM 25H7 ;
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853;
- *Escherichia coli* ATCC 25922;
- *Escherichia coli* L.K 12 ;
- *Entérobacter cloacae* CLAM 23H2 ;
- *Stenotrophomonas maltophilia* CLAM HB200 ;
- *Morganella sp* CLAM HB208.
- Bactérie à gram positif:
- *Staphylococcus aureus* ATTC 22923;
- *Bacillus subtilis* CLAM 20302;
- *Proteus sp* CLAM H1917.
- Deux champignons : *Asper.flavrus* et *Niger*.

▪ Milieux de culture

Ils sont préparés puis stérilisés à l'autoclave à $121^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ pendant 15min. Les milieux nutritifs sont composés d'une gélose spécifique " Agar Mueller Hinton ". Ils nous ont été fournis par le laboratoire central de C.H.U Sétif.

Ils permettent des conditions de croissance favorable. Leur composition est totalement exempte d'antagonistes aux sulfamides. L'addition d'amidon permet la neutralisation des facteurs toxiques produits lors de la croissance des germes, et sa présence est souvent indispensable à un bon développement de germes dans de très faibles inoculums.

L'usage du milieu "Agar Mueller Hinton" nous laissera apprécier la sensibilité ou la résistance de la bactérie pour la lecture de l'antibiotique ou des nouvelles molécules à tester à cette visée.

▪ Méthodes d'étude sur milieu solide :

C'est une méthode qui consiste à déposer à la surface d'une gélose spécifique (Muller Hinton) coulée en boîte de pétri uniformémentensemencée d'une suspension de 100ml de la

solution des produits à tester. Les boîtes de pétri sont mises au réfrigérateur pendant 30 min pour assurer une bonne diffusion.

Dès l'application des disques, les produits diffusent de manière uniforme si bien que leurs concentrations sont inversement proportionnelles à la distance du disque. Après incubation à 37 °C pendant 24 h, les disques s'entourent de zones d'inhibition circulaires correspondant à une absence de culture, les diamètres des zones d'inhibition dépendent uniquement de la sensibilité du germe (Figure IV.2).

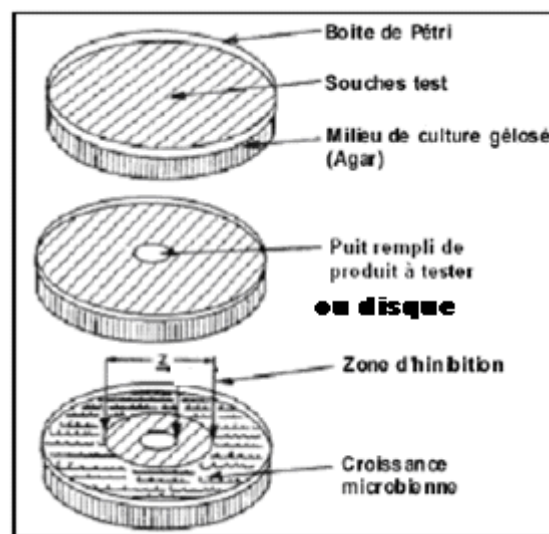


Figure IV.2: Illustration de la méthode de diffusion sur boîte de Pétri

▪ **Cultures bactériennes :**

Les études d'inhibition de croissance bactérienne ont été faites sur différentes souches bactériennes. Les cultures ont été faites dans un milieu BHI (Brain Heart Infusion), en aérobiose, à 37°C pendant 18 à 24 heures.

▪ **Préparation de la gamme de concentration de la substance :**

30 mg de chaque composé à étudier ont été dissous dans 1000µl diméthylsulfoxyde (DMSO). Cette première dilution constitue la solution mère.

▪ **Méthode de diffusion en puits :**

La méthode consistait à déposer sur une couche basale du milieu gélose spécifique (Muller Hinton) coulée en boîte de pétri, un volume de 10ml du même milieu contenant une culture fraîche de 1ml de la bactérie. Après solidification, à l'aide d'un tube stérile de 6 mm de diamètre, on aménage des cavités (puits) dans la deuxième couche de gélose, puis à l'intérieur de chaque puits on verse 50µl du produit à tester.

Les boîtes de pétri sont mises au réfrigérateur pendant 30 min pour assurer une bonne diffusion. Après incubation à 37 °C pendant 24 h, les composés diffusant radialement créaient une zone d'inhibition circulaire à la surface de la gélose préalablementensemencée avec une suspension bactérienne.

IV.2.3 Résultats et discussion des tests anti-bactériens:

Les résultats de l'activité antibactérienne des produits sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV.1: Résultats des activités antibactériennes (tests préliminaires/V= 15 ml)

Composé	1	2a	3	7	8e	DMSO
Bactéries						
<i>Salmonella</i>	-	-	+	-	+	-
<i>K.P</i>	-	-	-	+	-	-
<i>Staphylococcus</i>	-	-	-	+	+	-
<i>Bacillus</i>	-	-	+	-	-	-
<i>Pseudomonas</i>	-	-	+	-	+	-
<i>Enterobacter</i>	-	-	+	-	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	+	+	+	-
<i>Stenotrophomonas</i>	-	-	+	-	+	-
<i>Morgaella</i>	-	-	+	-	+	-

Avec:

+ : composé actif.

- : composé non actif.

Tableau IV.2: Résultats des activités antibactériennes (tests préliminaire/V= 25 ml)

Composé	1	2a	3	7	8e	DMSO
Bactérie						
<i>Salmonella</i>	12	11	21	18	16	14
<i>K.P</i>	10	11	18	15	16	12
<i>Staphylococcus</i>	12	13	15	13	21	12
<i>Bacillus</i>	11	13	17	15	14	12
<i>Pseudomonas</i>	10	14	16	14	16	10
<i>E. coli</i>	11	12	22	16	12	10
<i>Enterobacter</i>	11	12	17	15	15	12
<i>Stenotrophomonas</i>	10	13	18	17	15	11
<i>Morganella</i>	10	14	22	15	24	12

Tableau IV.3 : Résultats des tests antibactériens

: Composé soluble partiellement dans le DMSO; * : Résistance interne; **: Résistance externe.

Composé Bactérie	Composé										
	1	2a	3	4b	4d	4e	7	8a'	8e	DMSO	Ampicilline
<i>Salmonella</i>	12	20	15	17	15	15	15	-#	12	12	25
<i>K.P</i>	15	21	21#	21	19	17	20	20	20	15	32
<i>Staphylococcus</i>	12**	14	16#	15	12	10	12	10#	10	12*	38
<i>Bacillus</i>	15	20	13#	15	-	13	16	12	12	14	28
<i>Pseudomonas</i>	12	12#	12#	17	18#	-	19	12#	15#	12	26
<i>E. Coli ATTC</i>	12	-	-	14	12	12	18	-	10	12	28
<i>Enterobacter</i>	14	21	19	20	19	19	18	22	21	13	31
<i>E. coli L</i>	12	13	20	19	14	13	22	15	13	14	34
<i>Proteus</i>	-	-	-	15	-	12	15	15	-	-	22

Tableau IV.4 : Résultats des tests antifongiques

Composé	1	2a	3	4b	4d	4e	7	8a'	8e	DMSO
Champignon										
<i>Asper.flavrus</i>	-	15	26	16	20	15	-	16#	16	-
<i>Asper.niger</i>	-	23	23	24	23	23	24	24	24	-

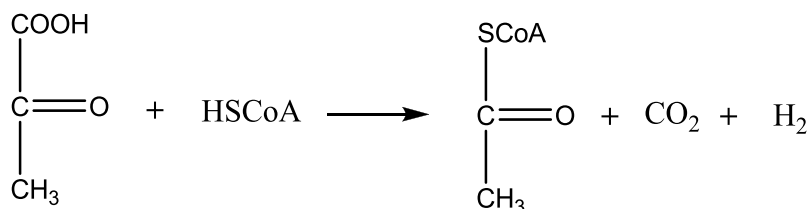
L'action antibactérienne des produits testés se traduit par l'apparition de zones d'inhibition autour des puits ou des disques. Le diamètre de ces dernières diffère d'une bactérie à une autre et va de 10 mm à 26 mm.

En premier lieu, il faut noter que tous les dérivés quinoxaliniques testés ont montré des diamètres d'inhibition convenable devant celui de l'ampicilline.

D'autre part, on peut ressortir de cette étude plusieurs caractéristiques :

- Presque tous les composés synthétisés présentent une activité très modérée contre la souche *Enterobacter*, les produits **8e**, **8a'** et **4b** qui ont les meilleurs résultats de 21, 22 et 20 mm respectivement.
- Ce qui concerne les produits nitrés, ils s'avèrent une importante activité contre différentes souches bactériennes à savoir : *Enterobacter*, *E. coli* *L* et *K.P.*, en effet le composé **7** présente des valeurs de 18-20 mm.

A partir de ces résultats, plusieurs constatations peuvent être dégagées, la littérature montre que la présence du groupement nitro pour les dérivés imidazolés qui ont la même activité que la quinoxaline confère à ces molécules l'activité antibactérienne ciblée spécifiquement sur les bactéries anaérobies, ainsi que sur certaines espèces microaérophiles (*Helicobacter*, *Campylobacter*, *Gardnerella vaginalis*).



L'hydrogène ainsi produit réduit progressivement la fonction nitro selon la séquence :



Après pénétration dans la bactérie par simple diffusion, l'antibiotique est activé par réduction de son groupement nitro. Ces bactéries anaérobies sont capables de métaboliser le pyruvate en acétylCoA en produisant de l'hydrogène par une réaction catalysée par la pyruvateferrédoxine oxydoréductase:

La réduction du NO₂ du nitro-imidazole s'opère préférentiellement à celle des coenzymes bactériens (NAD⁺ et NADP⁺), conduisant à une diminution du stock des enzymes réduits importants pour le métabolisme de la bactérie. Par ailleurs, certains des radicaux libres et

produits intermédiaires sont très réactifs et dès lors susceptibles de causer directement des dommages à l'ADN (figure IV.3)¹⁴³.

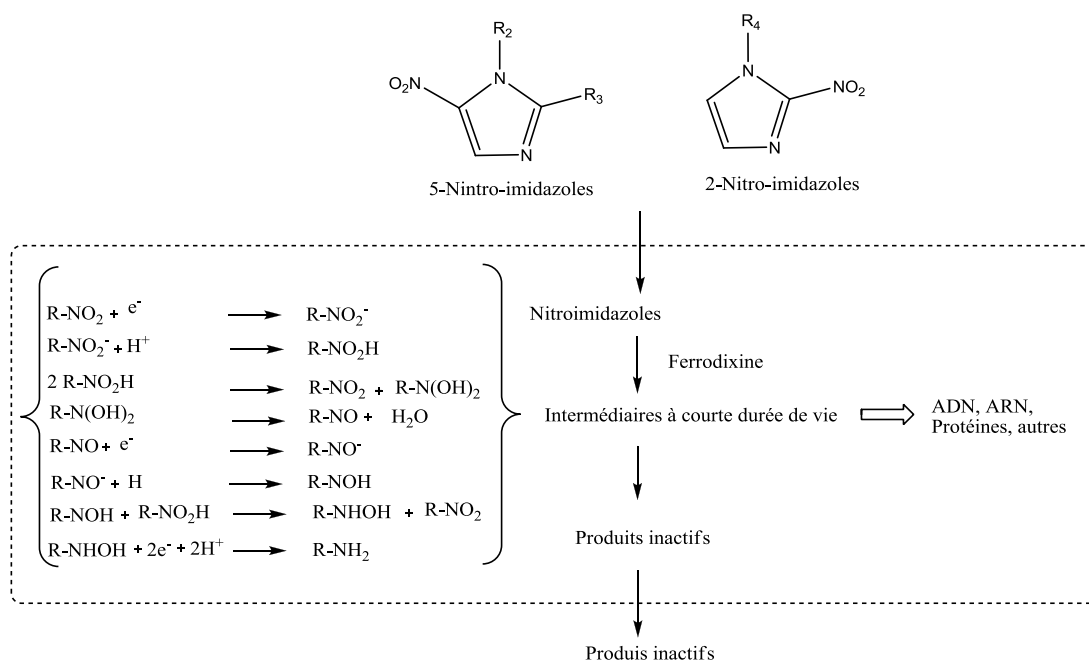


Figure IV.3: Mode d'action des nitroimidazoles

Du point de vue stérique nous avons constaté que la molécule dont le substituant présente une chaîne linéaire DMAE **8e** et ou groupement CH_3 **8a'**, a une activité inférieure à celle substitué par un H (**7**), au contraire l'activité observée pour le composé **7** dont le diamètre d'inhibition pour les souches *Staphylococcus Salmonella* est presque semblable à celui de composés **8e** et **8a'**.

- Parmi les composés synthétisés lors de cette étude, le composé **2a** comportant un groupement éthyle présente une efficacité importante contre les souches : *Salmonella*, *K.P Bacillus* et *Enterobacter* avec une zone d'inhibition voisine de 20 mm.
- Les composés thionés aussi possèdent une activité très intéressante surtout contre la souche *K.P*, malgré la non solubilité totale du produit **3**, il révèle des résultats assez modérés, les meilleurs zones d'inhibitions sont observées pour le composé **4b**.

Dans la littérature il a été déjà mentionné que le groupement thione exhibe une inhibition de l'activité de l'uréase (enzyme catalysant la réaction de transformation de l'urée en II a été mentionné aussi que le soufre est capable de chélater les atomes de fer présents dans

¹⁴³ P. Tulkens., Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse., Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université Catholique de Louvain, **2009**.

dioxyde de carbone et en ammoniac). Cette enzyme est présente dans la plupart des souches bactériennes. Il a été mentionné aussi que le soufre est capable de chélater les atomes de fer présents dans l'hémoglobine bactérienne, d'une part. Et d'autre part la thionation d'un composé accroît sa lipophilie et de ce fait, elle permet au composé de traverser plus facilement les membranes dans les milieux biologiques et accroît sa biodisponibilité. En comparaison avec leurs homologues, urées et amides, les thiourées et les thioamides ont également des NH dont le proton est également un élément qui peut accroître l'activité biologique du composé.

- Il apparaît clairement d'après ces résultats que la taille du substituant pourrait jouer un rôle dans l'activité. Puisque le remplacement isostérique par le cycle de morpholine (**4b**) et la piperidine en bout de chaîne augmente l'activité (**4d**), par apport au groupement méthyle (**4e**).

L'activité antifongique a été étudiée vis-à-vis de deux souches fongiques, les différentes molécules synthétisées ont une influence très forte contre l'*Asper.niger*, elles possèdent des zones d'inhibitions de 23-24 mm. En outre, la souche *Asper.flavrus* présente une sensibilité remarquable vis à vis le composé thioné **3**, qui possède un diamètre d'inhibition 26 mm.

- Les deux souches fongiques étudiées notamment l'*Asper.niger* sont extrêmement sensible aux hétérocycles, la bibliographie montre que sont les azoles qui sont responsables d'inhiber la synthèse d'Ergostérol, composant majeur de la membrane de la cellule fongique (Il est comme un biorégulateur de la fluidité membranaire). Ils empêchent la déméthylation du lanostérol en ergostérol dans la synthèse d'ergostérol¹⁴⁴.

¹⁴⁴ M. Kathiravan *et al.*, The biology and chemistry of antifungal agents, «Cysteine based novel noncompetitive inhibitors of urease(s)—Distinctive inhibition susceptibility of microbial and plant ureases., Sinhgad College of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Vadgaon(Bk), India, 2012.

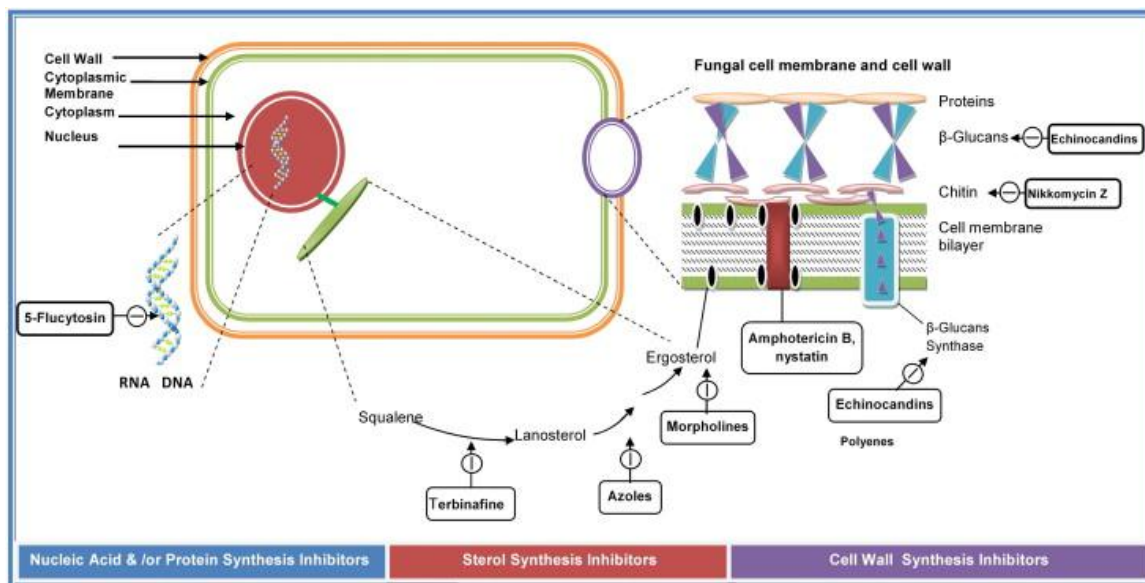


Figure IV.4: Mode d'action des azoles sur les souches fongiques.

Devant ces résultats obtenus et en particulier, l'intérêt potentiel présenté par les composés **7** et **4b** en raison de leurs activités on peut les considérer comme têtes de série intéressantes.

Cette étude devrait s'étendre sur des tests anti-inflammatoires, antiparasitaires, car la littérature donne énormément des résultats intéressants sur ces sujets. Aussi d'autres bactéries et champignons devrait être sélectionnés pour élargir l'investigation.

CONCLUSION GENERALE

Les travaux de pharmacochimie rapportés dans cette thèse ont permis de mettre en évidence le double intérêt synthétique et pharmacologique des séries quinoxaliniques.

Dès lors, ces résultats ouvrent de très larges perspectives pour la synthèse de nouvelles molécules bioactives, ainsi que pour la réalisation d'un travail de pharmacomodulation visant à augmenter l'activité biologique des structures les plus prometteuses et aboutir à de nouveaux candidats médicamenteux issus du squelette quinoxalinique.

L'alkylation de la 2-hydroxyquinoxaline s'est révélée délicate. Elle peut mener à une O-alkylation dans le cas où les halogénures d'alkyles tels que l'iodure de méthyle, le bromure d'éthyle et le chlorhydrate de la N-(2-chloroéthylpiperidine), le DMF et le K_2CO_3 sont utilisés.

Par contre, et dans les mêmes conditions en augmentent la longueur de la chaîne de l'halogénure d'alkyle exemple, bromure de butyle ou d'hexyle, la N-alkylation entre en compétition avec la O-alkylation.

En revanche, la catalyse par transfert de phase n'a pas pu résoudre ce problème.

La réaction par CTP de la thione correspondante avec des agents alkyles à conduire sélectivement à une S-alkylation.

L'amination via la chloration de la 2-hydroxyquinoxaline dans la $POCl_3$ et/ou le $SOCl_2/DMF$ a montré que l'ajout de MeOH ou d'EtOH absolu à un mélange équimolaire de réactifs donne le produit qui ne nécessite pas de purification.

L'usage d'un excès de réactif aminés difficile à éliminer en fin de réaction nécessite une purification sur colonne chromatographique.

L'introduction du groupement nitro au position 7 dans la 2-hydroxyquinoxaline n'a pas pu surmonter le problème du totaumerisme, les produits obtenus demeurent des O et N alkyles.

Nous avons procédé aux calculs des énergies de contrainte à la déformation et des charges partielles des atomes concernés, qui nous ont indiqué, en accord avec ce qui est obtenu expérimentalement, que chaque cas qui se présente, les valeurs des énergies minimales correspondent respectivement aux isomères les plus stables et aux positions les plus favorables aux réactions ciblées.

L'évaluation de l'activité biologique s'est montrée assez erratique.

En premier lieu, il faut noter que tous les dérivés quinoxaliniques testés ont montré des diamètres d'inhibition convenable devant celui de l'ampicilline (antibiotique de référence).

Presque tous les composés synthétisés présentent une activité très modérée contre la souche *Enterobacter*, les produits **8e**, **8a'** et **4b** présentent les meilleurs résultats.

Le composé **2a** comportant un groupement éthyle présente une efficacité importante contre les souches : *Salmonella*, *K .P Bacillus* et *Enterobacter* avec une zone d'inhibition convenable.

La faible solubilité dans l'eau des composés soufrés principalement crée des difficultés pour l'évaluation de leurs activités bien qu'ils révèlent des résultats promoteur du surtout contre la souche *K .P*. Les meilleurs zones d'inhibitions sont observées pour le composé **4b**.

Aussi, une tentative de modulation par l'introduction de différentes chaînes latérales révéler que les produits **4b** et **4d** améliorant leur pouvoir inhibant par rapport au **4e**.

En ce qui concerne les produits nitrés, ils s'avèrent une importante activité contre les différentes souches bactériennes à savoir : *Enterobacter*, *E. coli L* et *K.P*, en effet le composé **7** montre les valeurs optimales.

Les différentes molécules synthétisées ont une influence très forte contre l'*Asper.niger*, et possédant un effet significatif sur la croissance des champignons. En outre, la souche *Asper.flavrus* présente une sensibilité remarquable vis à vis le composé thioné **3**.

A la fin de ce travail nous rapportons les résultats pharmacologiques obtenus à l'issue des tests antibactériens et antifongiques et dégageons des perspectives visant à mettre en place un programme d'optimisation pharmacochimique des résultats acquis, et à poursuivre le développement de la valorisation des dérivés les plus prometteurs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- M. Baitiche, A. Mahamoud, D. Benachour, M. merbah, J. barbe., Synthesis Of New Quinazoline Derivatives., *Heterocyclic communication*. Vol. 10, pp. 269-272, 2004.
- 2- D. Ghisalberti, A. Mahamoud, J. Chevalier, M. Baitiche, M. Martino, J-M. Pages, J. Barbe., Chloroquinolines Block Antibiotic Efflux Pumps In Antibiotic-Resistant Enterobacter Aerogenes Isolates., *International Journal Antimicrob Agents*. Vol. 27, pp. 565–569, 2006.
- 3- A. Carta, S. Piras, G. Loriga, G. Paglietti., Chemistry, biological properties and SAR analysis of quinoxalinones. *Mini. Rev. Med. Chem*. Vol. 6, pp. 1179–200, 2006.
- 4- K. M. Amin., New quinoxaline 1,4-di-N-oxides. Part 1: Hypoxia-selective cytotoxins and anticancer agents derived from quinoxaline 1,4-di-N-oxides., *Bioorganic & Medicinal*, Vol. 14, pp. 6917–6923, 2006.
- 5- A. Gonda *et al.*, Folic Acid Increases Global DNA Methylation and Reduces Inflammation to Prevent Helicobacter-Associated Gastric Cancer in Mice., *Gastroenterology*. Vol. 142, pp. 824–833, 2012.
- 6- V. Alagarsamy, V. R.Solomonb, K. Dhanabala., Synthesis and pharmacological evaluation of some 3-phenyl-2-substituted-3H-quinazolin-4-one as analgesic, anti-inflammatory agents., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Vol. 15, pp. 235–241, 2007.
- 7- P. M.Chandrika, *et al.*, Synthesis of novel 4,6-disubstituted quinazoline derivatives, their anti-inflammatory and anti-cancer activity (cytotoxic) against U937 leukemia cell lines., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Vol. 43., pp. 846-852., 2008.
- 8- W. Jianlong Microbial degradation of quinoline by immobilized cells of Burkholderia pickettii., *Water Research*. Vol. 36, pp. 2288–2296, 2002.
- 9- T. Suzuki *et al.*, In vivo mutagenesis by the hepatocarcinogen quinoline in the lacZ transgenic mouse: evidence for its in vivo genotoxicity., *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. Vol. 412, pp. 161-166, 1998.
- 10- B. K. Yun, H. K. Yong, Y. P. Ju., Synthesis and biological activity of new quinoxaline antibiotics of echinomycin analogues., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 14, pp. 541–544, 2003.
- 11- K. Watanabe *et al.*, Rationally Engineered Total Biosynthesis of a Synthetic Analogue of a Natural Quinomycin Depsipeptide in Escherichia coli., *Chem. Bio. Chem*. Vol. 10, pp. 1965-1968, 2009.

- 12-** M. Kamelia *et al.*, New quinoxaline 1,4-di-N-oxides. Part 1: Hypoxia-selective cytotoxins and anticancer agents derived from quinoxaline 1,4-di-N-oxides., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Vol. 14, pp. 6917–6923, 2006.
- 13-** B. Zarranz, A. Jaso, G. Aldana, A. Monge., Synthesis and anticancer activity evaluation of new 2-alkylcarbonyl and 2-benzoyl-3-trifluoromethyl-quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Vol. 12, pp. 3711-3721., 2003.
- 14-** H. Xua., Synthesis and antifungal activities of novel 5,6-dihydro-indolo[1,2-a]quinoxaline derivatives., *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 46, pp. 1919–1925, 2011.
- 15-** A. Burguete *et al.*, Synthesis and anti-inflammatory/antioxidant activities of some new ring substituted 3-phenyl-1-(1,4-di-N-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one derivatives and of their 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole analogues., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 17, pp. 6439–6443, 2007.
- 16-** B. Figadere., Synthesis and antiprotozoal activity of some new synthetic substituted quinoxalines., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 16, pp. 815–820, 2006.
- 17-** A. Elhelby *et al.*, Synthesis and biological evaluation of some novel quinoxaline derivatives as anticonvulsant agents. Vol. 61, pp. 379-381, 2011.
- 18-** T.T. Su et al., Préparation de 2- hydroxyquinoxaline., *United States Patents*. US4450272, 1984.
- 19-** W. S. El-Hamouly., E.M.H. Abbas., H.A. Tawfik., One-pot synthesis of some (1H)-quinoxalin-2-ones., *African Journal of Pure and Applied Chemistry*. Vol. 4, pp. 7- 10, 2010.
- 20-** H. Kobayashi et al., Process of producing 2- hydroxyquinoxaline derivatives., *United States Patents*. US5169955 A, 1992.
- 21-** S. Piras, M. Loriga, G. Paglietti., *Quinoxaline chemistry*. Part XVII. Methyl [4-(substituted-2-quinoxalinyloxy) phenyl] acetates and ethyl N-{{4-(substituted-2-quinoxalinyloxy) phenyl} acetyl} glutamates analogs of methotrexate: synthesis and evaluation of in vitro anticancer activity., *IL Farmaco*. Vol. 59, pp. 185-194, 2004.
- 22-** A. Hadj-Bouazza., *Utilisation de bases pyrimidiques pour l'obtention de nouveaux agents anti-viraux et anti-cancéreux.*, Université de Limoges, 2006.

- 23-** M. Nasr., A. Nasr., Synthesis and Antibacterial Activity of Fused 1,2,4-Triazolo[4,3-a]quinoxaline and Oxopyrimido[2,1:5,1]-1,2,4-triazolo[4,3- α]quinoxaline Derivatives., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. Vol. 8, pp. 389,394, 2002.
- 24-** C. Jarmoumia *et al.*, Synthesis and X-ray structures of unexpected 2-O-(5-deoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-glucofuranos-5-yloxy)quinoxalines., Journal Of Physical Organic Chemistry. Vol. 22, pp. 585–592, 2009
- 25-** K. Watanabe *et al.*, Rationally Engineered Total Biosynthesis of a Synthetic Analogue of a Natural Quinomycin Depsipeptide in *Escherichia coli.*, Chem. Bio. Chem. Vol. 10, pp. 1965-1968, 2009.
- 26-** L. Bouffier., Synthèse d'hétérocycles azotés dérivés d'acridine et de leur interaction avec l'ADN., Université Joseph Fourier-Grenoble1, 2005.
- 27-** J. Parka., Molecular signaling cascade in DNA bisintercalator, echinomycin-induced apoptosis of HT-29 cells: Evidence of the apoptotic process via activation of the cytochrome c-ERK-caspase-3 pathway., The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. Vol. 38, pp. 244–254, 2006.
- 28-** R. Virden, F. Adrian., B. Roger.,H. Pain., Reversible inhibition of penicillinase by quinacillin: Evaluation of mechanisms involving two conformational states of the enzyme., Biochemical and Biophysical Research. Vol. 82, pp. 951–956, 1978.
- 29-** E.P. Abraham, D. Phil., The chemistry of new antibiotics., The American Journal of Medicine. Vol. 39, pp. 692–707, 1965.
- 30-** K.Toshima, *et al.*, Molecular design, chemical synthesis and biological evaluation of quinoxaline–carbohydrate hybrids as novel and selective photo-induced DNA cleaving and cytotoxic agents., Tetrahedron. Vol. 59. pp. 7057–7066, 2003.
- 31-** M. J.Waring, A. Makoff., Breakdown of Pulse-Labeled Ribonucleic Acid and Polysomes in *Bacillus megaterium*: Actions of Streptolydigin, Echinomycin, and Triostins., Mol. Pharmacol., Vol. 10 pp. 214, 1974.
- 32-** A. Carta *et al.*, Synthesis, anti-mycobacterial, anti-trichomonas and anti-candida in vitro activities of 2-substituted-6,7-difluoro-3-methylquinoxaline 1,4-dioxides., European Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 39, pp. 195–203, 2004.
- 33-** E. Degny., Réactivité des chalcones : Synthèses en série Quinoxaline et Pyrimidine., Thèse de doctorat, Université d'Abidjan, 1981.

- 34-** E. Yannick., Activité leishmanicide de plantes issues de la pharmacopée traditionnelle Péruvienne et de molécules de synthèse; étude relation structure activité., Thèse de doctorat, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2009.
- 35-** W. C. Campbell., History of the discovery of sulfaquinoxaline as a coccidiostat., *J. Parasitol.* Vol. 94, pp. 934–945, 2008.
- 36-** A. Burguete., E. Pontiki., Synthesis and anti-inflammatory/antioxidant activities of some new ring substituted 3-phenyl-1-(1,4-di-N-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one derivatives and of their 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole analogue., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* Vol. 17, pp.6439–6443, 2007.
- 37-** A.A. Abu-Hashem., M.A. Gouda., F.A. Badria., Synthesis of some new pyrimido[20,10:2,3]thiazolo[4,5-b]quinoxaline derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents., *European Journal of Medicinal Chemistry.* Vol. 45, pp.1976-1981, 2010.
- 38-** A. Carta *et al.*, Synthesis, anti-mycobacterial, anti-trichomonas and anti-candida in vitro activities of 2-substituted-6,7-difluoro-3-methylquinoxaline 1,4-dioxides., *European Journal of Medicinal Chemistry.* Vol. 39, pp. 195–203, 2004.
- 39-** S.A. Khan., K. Saleem., Z. Khan., Synthesis., characterization and in vitro antibacterial activity of new steroidal thiazolo quinoxalines., *European Journal of Medicinal Chemistry.* Vol. 29, pp. 1-6, 2006
- 40-** M. Loriga *et al.*, Quinoxaline chemistry. Part 15. 4-[2 Quinoxalylmethylenimino]-benzoylglutamates and -benzoates, 4-[2-quinoxalylmethyl-Nmethylamino]-benzoylglutamates as analogues of classical antifolate agents. Synthesis, elucidation of structures and in vitro evaluation of antifolate and anticancer activities., *Il Farmaco*, Vol. 58, pp. 51-61, 2003.
- 41-** S. Piras, M. Loriga, G. Paglietti., Quinoxaline chemistry. Part XVII. Methyl [4-(substituted2-quinoxalinyloxy) phenyl] acetates and ethyl N-{{4-(substituted2-quinoxalinyloxy) phenyl] acetyl} glutamates analogs of methotrexate: synthesis and evaluation of in vitro anticancer activity., *IL Farmaco.* Vol. 59, pp. 185-194, 2004.
- 42-** H.Gao, E.F. Yamasaki, K.K. Chan, L.L. Shen., DNA Sequence Specificity for Topoisomerase II Poisoning by the Quinoxaline Anticancer Drugs XK469 and CQS., *Mol Pharmacol.* Vol. 63, pp.1382–1388, 2003

- 43-** Q. Weng *et al.*, Q39: a novel synthetic Quinoxaline 1,4-Di-N-oxide compound with anti-cancer activity in hypoxia., *European Journal of Pharmacology*. Vol. 581, pp. 262–269, 2008.
- 44-** N. Kawanishi, *et al.*, Structure-based drug design of a highly potent CDK1,2,4,6 inhibitor with novel macrocyclic quinoxalin-2-one structure., *J.Bioorg.Med.Chem.Lett*. Vol. 16, pp. 5122–5126, 2006.
- 45-** Dahbi, E. Methnani, P. Bissere., First synthesis of 2-phosphonylated quinoxaline 1,4-dioxides: an extension to the Beirut reaction., *Tetrahedron Letters*. Vol. 51, pp. 5516-5520, 2010.
- 46-** M.M.F. Ismail., New quinoxaline 1, 4-di-N-oxides: Anticancer and hypoxia-selective therapeutic agents., *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 45, pp. 2733-2738, 2010.
- 47-** Y. Chen., L. Hu., Design of Anticancer Prodrugs for ReductiveActivation., *Medicinal Research Reviews*, Vol. 29, pp. 29-64, 2009.
- 48-** D. Mousset., Synthèse de l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine. Synthèse et réactivité de bis vinylphosphates dérivés d'imides., Thèse de doctorat, Université d'Orléans, 2007.
- 49-** L. Bouffier., Synthèse d'hétérocycles azotés dérivés d'acridine et de leur interaction avec l'ADN., Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier-Grenoble1, 2005.
- 50-** H.W. Yoo *et al.*, Cytotoxic Effects of Quinoxaline Derivatives on Human Cancer Cell Lines., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. Vol. 331, pp. 331-333, 1998.
- 51-** J. Li *et al.*, One novel quinoxaline derivative as a potent human cyclophilin: A inhibitor shows highly inhibitory activity against mouse spleen cell proliferation., *J. Bioorg.Med.Chem*. Vol. 14, pp. 5527–5534, 2006.
- 52-** A. Iqbal., H.David., C. Rapson., Multicomponent spectrophotometric assay of riboflavine and photoproducts., *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Vol. 8, pp. 217-223, 1990.
- 53-** P. Fournié, S. Galiacy, J.L. Arné, F. Malecaze., Cross-linking du collagène cornéen induit par ultraviolet-A et riboflavine dans le traitement du kératocône évolutif., *Journal Français d'Ophtalmologie*. Vol. 32, pp. 1-7, 2009.
- 54-** K. Makino., Synthesis of ethyl 2-[4-(3-fluoro-2-quinoxalinyloxy)phenoxy]propanoate as herbicide., *Fluorine Chemistry*. Vol. 37, pp. 119–124, 1987.

- 55-** P. Bergkvist, S. Ledin., Effects of the herbicides propaquizafop and primisulfuronmethyl on Salix plants and weeds in energy plantations., *Biomass and Bioenergy*. Vol. 12, pp. 25-33., 1997.
- 56-** G.W.H. Cheeseman, E.S.G. Werstiuk., Quinoxaline Chemistry: Developments 1963-1975., *Heterocyclic Chemistry*. Vol. 22, pp. 367-431, 1978.
- 57-** S. Riediger *et al.*, Toxicity of the Quinalphos Metabolite 2-Hydroxyquinoxaline: Growth Inhibition, Induction of Oxidative Stress, and Genotoxicity in Test Organisms., *Inc. Environ Toxicol*. Vol. 22, pp. 33-43, 2007.
- 58-** S. Riediger *et al.*, Toxicity of the Quinalphos Metabolite 2-Hydroxyquinoxaline: Growth Inhibition, Induction of Oxidative Stress, and Genotoxicity in Test Organisms., *Inc. Environ Toxicol*. Vol. 22, pp. 33-43, 2007.
- 59-** G. Carrera, C. Cambon-Gros, S. Mitjavila, Oxythioquinox-induced hepatomegaly., *Toxicology Letters*. Vol. 39, pp. 159-164, 1983.
- 60-** S. Yurdakul., T. Polat., FT-IR, FT-Raman spectra, density functional computations of the vibrational spectra and molecular geometry of 2-hydroxyquinoxaline., *Journal of Molecular Structure*. Vol. 963, pp. 194-201, 2010.
- 61-** F.A. Kang, Z. Sui, W. V. Murray., Phosphonium Coupling in the Direct Bond Formations of Tautomerizable Heterocycles via C–OH Bond Activation., *Eur. J. Org. Chem*. Vol. 23, pp. 461–479, 2009.
- 62-** F.A. Carey, R.J. Sundberg., *Chimie organique avancée: Réactions et synthèses.*, De Boeck Supérieur, 1997.
- 63-** R. Milcent., *Chimie organique: Stéréochimie, entités réactives et réactions.*, EDP Sciences, 2007.
- 64-** D. Mijin, V. Jankovi, S.D. Petrovi., Alkylation of N-substituted 2-phenylacetamides: Benzoylation of N-(4-chlorophenyl)-2-phenylacetamide., *J.Serb.Chem.Soc*. Vol. 69, pp. 85–92, 2004.
- 65-** J. McMurry., *Organic Chemistry*, 7^{ème} édition, Brooks/Cole Cengage Learning-Singapore, 2008.
- 66-** M.A. Fox., J.K. Whitesell., *Organic Chemistry.*, 3^{ème} édition, Jones Bartlett-Toronto, 2004.

- 67-** D. Bogdal., Fast Solvent-free Alkylation of Amides and Lactams under Microwave Irradiation., *Molecules*. Vol. 4, pp. 333-337, 1999.
- 68-** D. Cho *et al.*, P4S10/dimethicone tandem: efficient reagent for thionation of various aromatic amides and esters., *Tetrahedron*. Vol. 66, pp. 5583-5588, 2010.
- 69-** R. Markovi., Thionation of N-methyl- and N-unsubstituted thiazolidine enaminones., *Journal Serbian Chemistry Society*. 69, pp. 909-918, 2004.
- 70-** M. Szostak., J. Aubé., Synthesis and rearrangement of a bridged thioamide., *The Royal Society of Chemistry*, Vol.23, pp.2009.
- 71-** A. Duréault., Utilisation de dérivés thiophosphorés pour la polymérisation radicalaire., Thèse de doctorat, Université Bordeaux XI, 2003.
- 72-** M. Szostak., J. Aubé., Synthesis and rearrangement of a bridged thioamide., *The Royal Society of Chemistry* 2009.
- 73-** T. Murai., Thio-, Seleno-, Telluro-Amides., *Top Curr Chem*. Vol. 251, pp. 247–272, 2005.
- 74-** D. Braytonet., A novel heterocyclic atom exchange reaction with Lawesson's reagent: a one-pot synthesis of dithiomaltol., *Chemical Communications*. Vol. 251, pp. 206-208, 2006.
- 75-** C. Levinson ., Thionation reactions of Lawesson's reagents., *Tetrahedron*. Vol. 25, pp. 5061-5087, 1985.
- 76-** ¹ J. Li., *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms.*, Springer, Heidelberg, 2006.
- 77-** Z. Kaleta., B.T. Makowski., T. Soós., R. Dembinski., Thionation Using Fluorous Lawesson's Reagent., *Org. Lett.* Vol. 8, pp. 1625–1628, 2006.
- 78-** J. Andraos., *Named organic reagents.*, John Wiley & Sons, England, 2005.
- 79-** C.B. Philip., *Organosulfur chemistry.*, Springer, Heidelberg, 1999.
- 80-** G. Lajoie *et al.*, p-Phenoxy derivative of Lawesson's reagent., *Tetrahedron* , Vol. 24, 3815, 1983.
- 81-** A.G. Belyuga, V.S. Brovarets, B.S. Drach., Phosphorus Pentasulfide and Lawesson Reagent in Synthesis of 1,3-Thiazole-4-thiol derivatives., *Russian Journal Of General Chemistry*. Vol. 39, pp. 1929-1933, 2004.

- 82-** C. Dongho *et al.*, P₄S₁₀/dimethicone tandem: efficient reagent for thionation of various aromatic amides and esters., *Tetrahedron*. Vol. 66. pp. 24, 2010.
- 83-** J.J. Li., *Name Reactions.*, Springer. Vol. 4, pp. 243, 2009.
- 84-** V. Jakubkiene, R. Paulauskate, P. Vainilavicius., Synthesis and properties of (6-methyl-2-oxo-4-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)acetic acid methyl ester., *Chemistry of heterocyclic compounds*. Vol. 43, pp. 22, 2007.
- 85-** T.J. Curphey., Thionation with the Reagent Combination of Phosphorus Pentasulfide and Hexamethyldisiloxane., *J. Org. Chem.* Vol. 67, pp. 66, 2002.
- 86-** L. Dastychova *et al.*, Reactions of P₄S₁₀ with N,N-diphenylurea and N,N-diphenylthiourea., *Polyhedron*. Vol. 26, pp. 4250–4256, 2007.
- 87-** A.A. El-Barbary., Reaction of Esters, Ortho Esters, Acetals, Thioacetals and Epoxides with 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide (Lawesson Reagent), *Monatshefte für Chemie*. Vol. 115, pp. 769-777, 1984.
- 88-** A. Sudalai, S. Kanagasabapathy., B.C. Benicewicz., Phosphorus Pentasulfide: A Mild and Versatile Catalyst/Reagent for the Preparation of Dithiocarboxylic Esters., *Organic letters*. Vol. 2, pp. 3213-3216, 2000.
- 89-** J. Bergman, B. Pettersson, V. Hasimbegovic, P.H. Svensson., Thionations using a P₄S₁₀-pyridine complex in solvents such as acetonitrile and dimethyl sulfone., *Journal of Organic Chemistry*. Vol. 76, pp. 1546-1553, 2011.
- 90-** E. Airiau., Synthèse d'hétérocycles azotés par réaction multi-composantes et domino basées sur l'hydroformulation., *Thèse de doctorat, Université de Strasbourg*, 2009.
- 91-** B. Pettersson., Synthetic studies towards 7- and 8-membered N-heterocycles, particularly 1,4-Pyrrolobenzodiazepines Total synthesis of Fuligocandin A and B, Karolinska Institute, Stockholm, 2011.
- 92-** F.A. Carey, R.J. Sundberg., *Chimie organique avancée: Réactions et synthèses*. Volume 2, De Boeck Supérieur, Paris, 1997.
- 93-** C.M. Starks, C.L. Liotta, M. Halpern., *Phase-Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications, and Industrial Perspectives.*, Chapman & Hall, New York, 1994.

- 94-** H.M. Yang, C.L. Lin., Phase-transfer catalyzed benzylation of sodium benzoate using aliquat 336 as catalyst in liquid–liquid system., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. Vol, 206, pp. 67–76, 2003.
- 95-** Y. Moussaoui, R. Ben Salem., Catalyse par transfert de phase solide/liquide en l'absence de solvant., *C. R. Chimie*. Vol, 10, pp. 630-636, 2007.
- 96-** M. Carole., Synthèse et caractérisation des dérivés quinoleinques., Thèse de doctorat. Université Marseille II., 1997.
- 97-** K. Attara, H. Camaraa, M. Benchidmia, E.M. Essassia., Synthèse de nouveaux dérivés du 1-hydroxyindole et du pyrazole., *C. R. Chimie*. Vol, 5, pp. 551–557, 2002.
- 98-** J.B. Rangisetty *et al.*, P. Parimoo, A. Veeranjanyulu., Synthesis of new arylaminoquinoxalines and their antimalarial activity in mice., *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol, 53, pp.1409-1413, 2001.
- 99-** A. B. Pandey *et al.*, K. C. Pandey, V. S. Chauhan., Mechanism of malarial haem detoxification inhibition by chloroquine., *Biochem Journal* Vol, 355 pp. 333-338, 2001.
- 100-** A. Cuenca *et al.*, An Efficient and Expeditious Microwave-assisted Synthesis of Quinoxaline Derivatives via Nucleophilic Heteroaromatic Substitution., *Journal of Heterocyclic Chemistry*. Vol, 45, pp. 1199, 2008.
- 101-** J.P. Kleim *et al.*, Synthesis of a novel class of phosphonoaziridines as interesting antibacterial agents., *The Open Conference Proceedings Journal*. Vol. 2, pp. 28-35, 2011.
- 102-** Y. Bong Kim, Y. Hae Kim, J. Youn Park, S. Kie Kim., Synthesis and biological activity of new quinoxaline antibiotics of echinomycin analogues., *Bioorganic, Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 14, pp. 541–544, 2004.
- 103-** M. Bollyn *et al.*, Thermal Hazards of the Vilsmeier-Haack Reaction on N,N-Dimethylaniline Chemical Process Development, *Organic Process Research & Development*. Vol. 93, pp. 982-996, 2005.
- 104-** Z. Cui, S. Zhang, J. Yang, L. Tang., Sulfonyl chlorination of sulfonate-containing naphthol azo compounds., *Front. Chem. China*. Vol. 3, pp. 425–431, 2008.
- 105-** W. Pluempanupat., W. Chavasiri., An efficient method for chlorination of alcohols using PPh₃/Cl₃CCONH₂., *Tetrahedron*. Vol. 47, pp. 6821-6823, 2006.

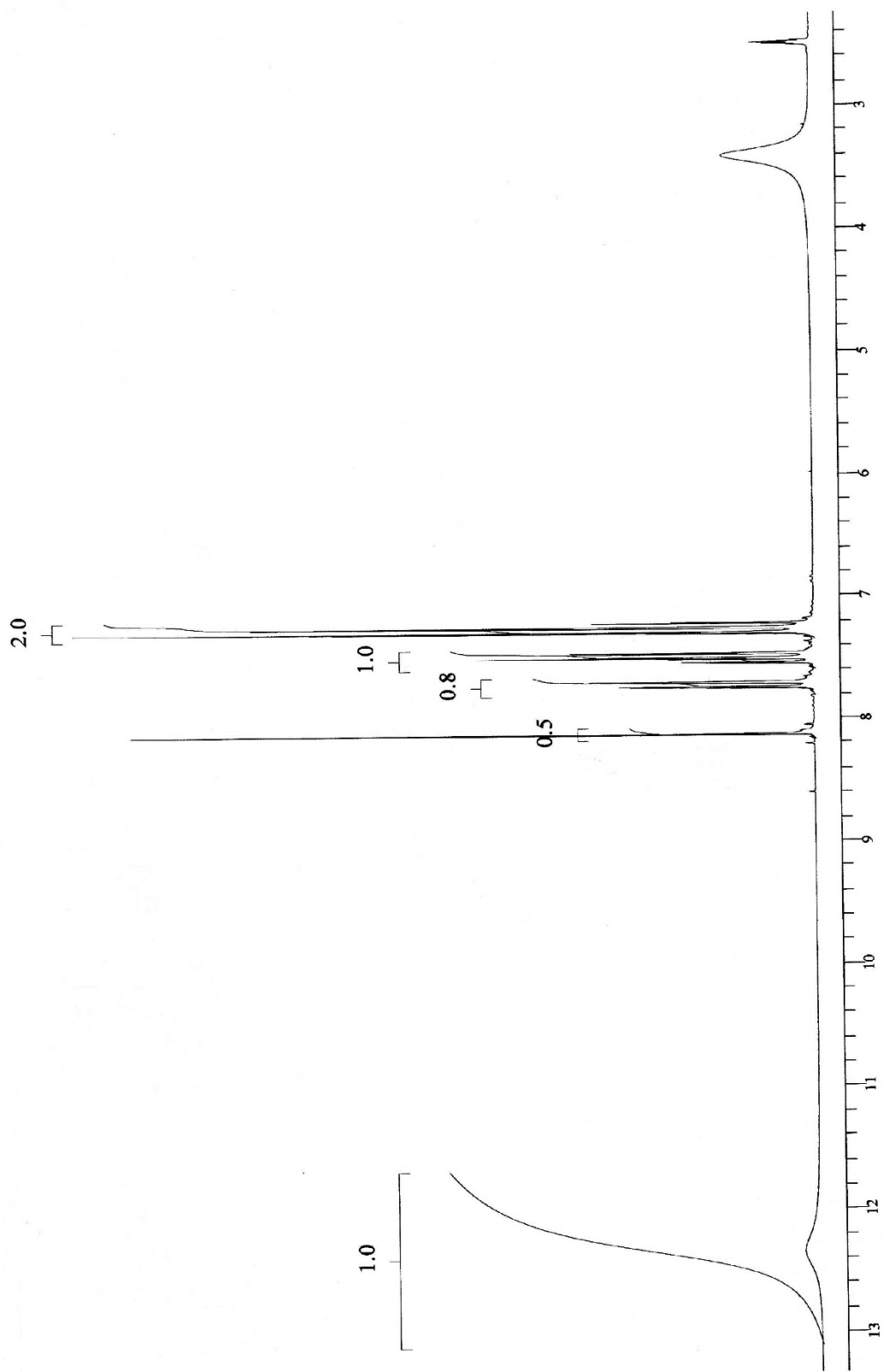
- 106-** R. Brückner, P. A. Wender., Organic mechanisms: reactions, stereochemistry and synthesis., Springer, Heidelberg, 2010.
- 107-** D. R. Romer., Synthesis of 2,3-Dichloroquinoxalines *via* Vilsmeier Reagent Chlorination., Journal of Heterocyclic Chemistry. Vol. 46, pp. 317, 2009.
- 108-** M. Bollyn., Thermal Hazards of the Vilsmeier-Haack Reaction on N,N-Dimethylaniline Chemical Process Development., Organic Process Research & Development., Vol. 9, pp. 982-996, 2005.
- 109-** R. B. Grossman., The art of writing reasonable organic reaction mechanisms., Springer, pp. 355, 2003.
- 110-** J. Clayden., S. Warren., N. Greeves., Organic chemistry., De Boeck Supérieur. pp. 1534, 2002.
- 111-** A.J. Miller, P. Solomon., Writing reaction mechanisms in organic chemistry., Academic Press, USA, 2000.
- 112-** J. Mathieu., R. Panico., J. Weil-raynal., Introduction à la synthèse organique., Hermann Paris, 1985.
- 113-** R. Gree., Amination électrophile., European Chemistry Journal. Vol. 3, pp.1691-1709, 1997.
- 114-** S. Bernasconi., liquid phase nitration of toluene and 2-nitrotoluene using acetyl nitrate: zeolite beta as para-selective catalyst., Swiss federal institute of technology; Zurich, 2003.
- 115-** G. Cheng, X. Duan, X. Qi, C. Lu., Nitration of aromatic compounds with NO₂/air catalyzed by sulfonic acid-functionalized ionic liquids., Catalysis Communications. Vol. 10. 2008, pp. 201–204, 2008.
- 116-** I.J. Lochert, H.E. Dorsett., Nucleophilic nitration of selected aza-aromatics: Experiments and Modelling., Aeronautical and Maritime Research Laboratory, Australie, 2001.
- 117-** P. Metivier., Nitration des composés aromatiques., Techniques de l'Ingénieur, J 5 720.
- 118-** V.A. Tartakovskii, B.G. Gribov, I.A. Savost'yanova, S.S. Novikov., Intramolecular o-alkylation of gem-dinitro compounds intramolecular o-alkylation of gem-dinitro compounds., The Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science. Vol. 9, pp. 1644-1648, 1965.

- 119-** S.Sarker. L. Nahar., Chemistry for Pharmacy Students General, Organic and Natural Product Chemistry., Hoboken, Chichester, England , 2007.
- 120-** J. Leszczynski., Handbook of Computational Chemistry., Springer, 2012.
- 121-** K.N. Kouk., Theory and Modeling of stereoselective Organic Reactions., Science. Vol. 231, pp. 1108, 1986.
- 122-** T. Beghyn., P. Carato., N. Lebegue., Travaux pratiques de chimie thérapeutique., 2010.
- 123-** A. Hinchliffe, Molecular Modelling for Beginners, John Wiley & Sons, 2011
- 124-** F. Haian., Chemical Genomics., Cambridge, University Press, 2012.
- 125-** A. Brands., I. Alcamo., Salmonella., Chelsea House Publishers, Philadelphia, 2006.
- 126-** P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. L. Landry., Manual of Clinical Microbiology., 9ème edition, ASM Press, Washington, 2007.
- 127-**A. Honeyman., H. Friedman., M. Bendinelli., Staphylococcus Aureus Infection and Disease., Kluwer Academic, New York, 2001.
- 128-** W. Kluwer Microbiologie., 2ème édition, De Boeck, Bruxelles, 2002.
- 129-** M. D Willcox., Pseudomonas aeruginosa infection and inflammation during contact lens wear., Optometry and Vision Science : Official Publication of the American Academy of Optometry, Vol. 84, pp. 273-278, 2007.
- 130-** N. Arora., R. Ramphal., FleN, a gene that regulates flagellar number in Pseudomonas aeruginosa., Journal of Bacteriology. Vol. 182, pp. 357-364, 2000.
- 131-** F. H. Kayser, K. A. Bienz, J. Eckert., Medical Microbiology, 10ème édition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2001.
- 132-** G.C. Ramos., Effets génotoxiques des souches de Escherichia coli produisant la Colibactine., Thèse de doctorat, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2010.
- 133-** C.A. Hart., Klebsiella., Citrobacter, Enterobacter, Serratia spp., Principles and practice of Clinical Bacteriology., 2nd ed., John Wiley and Sons Ltd., England, 2006.
- 134-** P.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Pfaller, F.C. Tenover., Manual of Clinical Microbiology, 7ème edition, ASM Press, Washington., 1999.

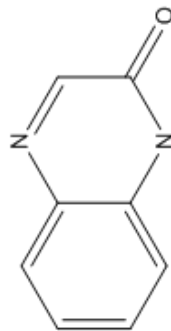
- 135-** B. N. Kim, J. H. Woo., J. Ryu., Bacteraemia due to tribe Proteaceae: a review of 132 cases during a decade (1991-2000)., *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. Vol. 35, pp. 98-103, 2003.
- 136-** A. Ronald., The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens., Vol. 49, pp. 71-82, 2003.
- 137-** R. Amin¹, V. Waters., Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis., John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
- 138-** M.F. Madelin., The fungus spore., Butterworths edition, London, 1966.
- 139-** R.A. Samson, E.S. Hoekstra., Introduction to food -borne fungi., CBS édition, Baarn, Hollande, 1988.
- 140-** N. Quatresous., Aspergillose Humaine : Epidémiologie, diagnostic biologique., Thèse de doctorat, Université de Limoges, 2011.
- 141-** M. Klich., *Aspergillus flavus* : le producteur important d'aflatoxine. Pathologie D'équipement moléculaire. Vol. 8, pp. 713-22, 2007.
- 142-** J. Crawford., La Base de Pathologie de Maladie, le rédacteur Kumar V, et autres., Elsevier Saunders., Philadelphie, 2005.
- 143-** P. Tulkens., Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse., Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université Catholique de Louvain, 2009.
- 144-** M. Kathiravan *et al.*, The biology and chemistry of antifungal agents, «Cysteine based novel noncompetitive inhibitors of urease(s)—Distinctive inhibition susceptibility of microbial and plant ureases., Sinhgad College of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Vadgaon(Bk), India, 2012.

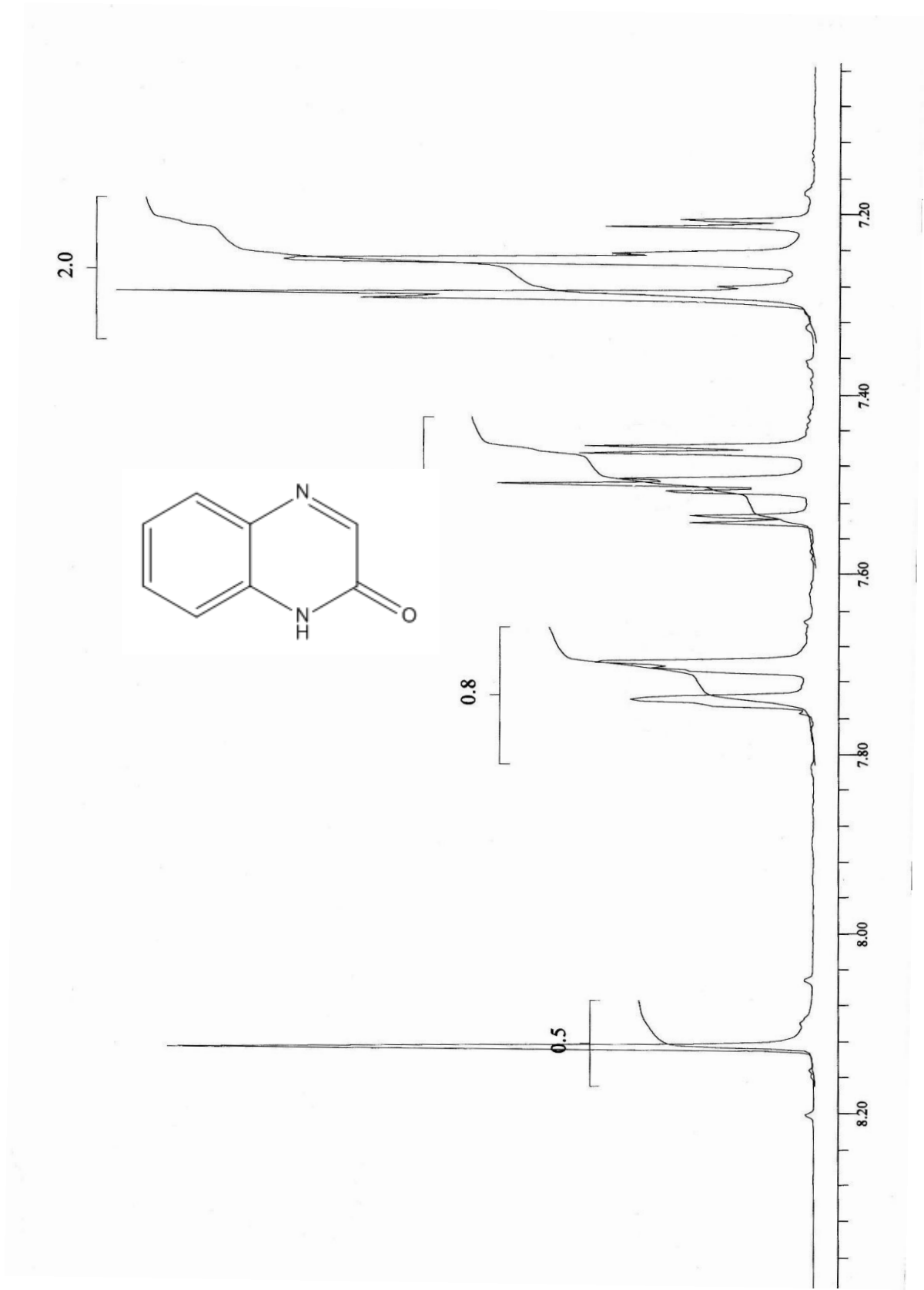
ANNEXES

ANNEXE 1 :
SPECTRE RMN¹H et RMN¹³C

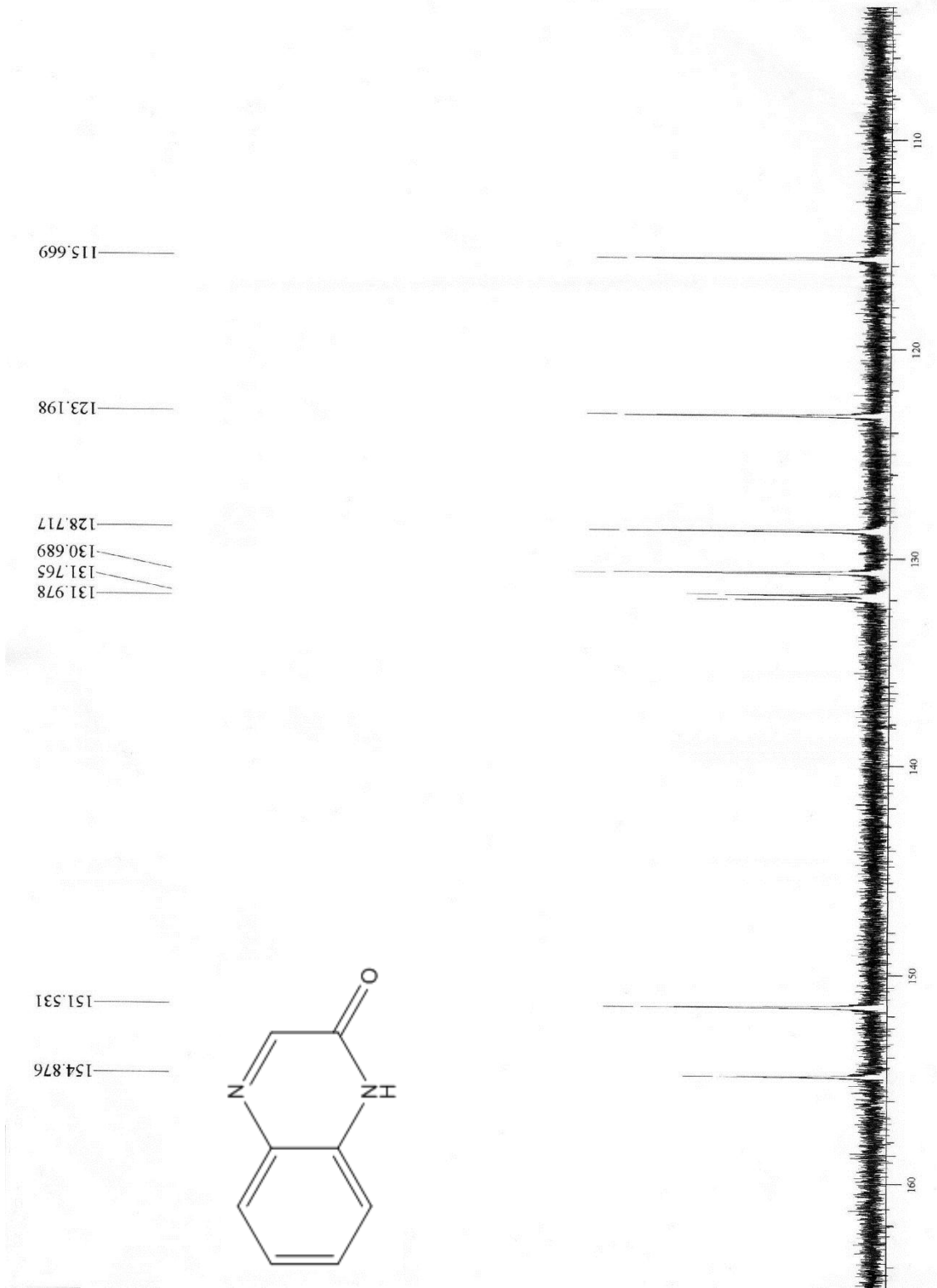


centre RMN ^1H de la quinoxaline 2-one (DMSO- d_6) **1**

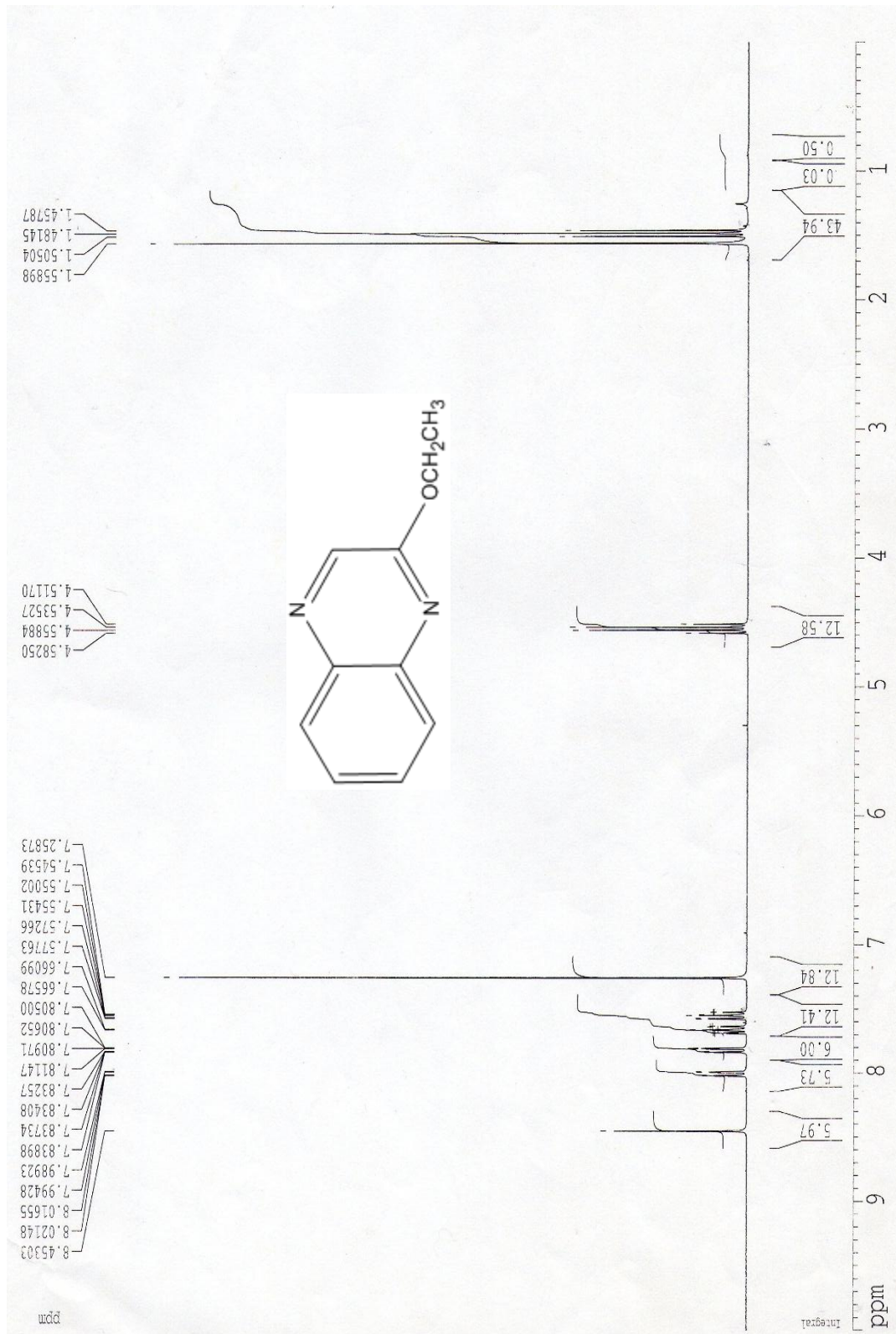




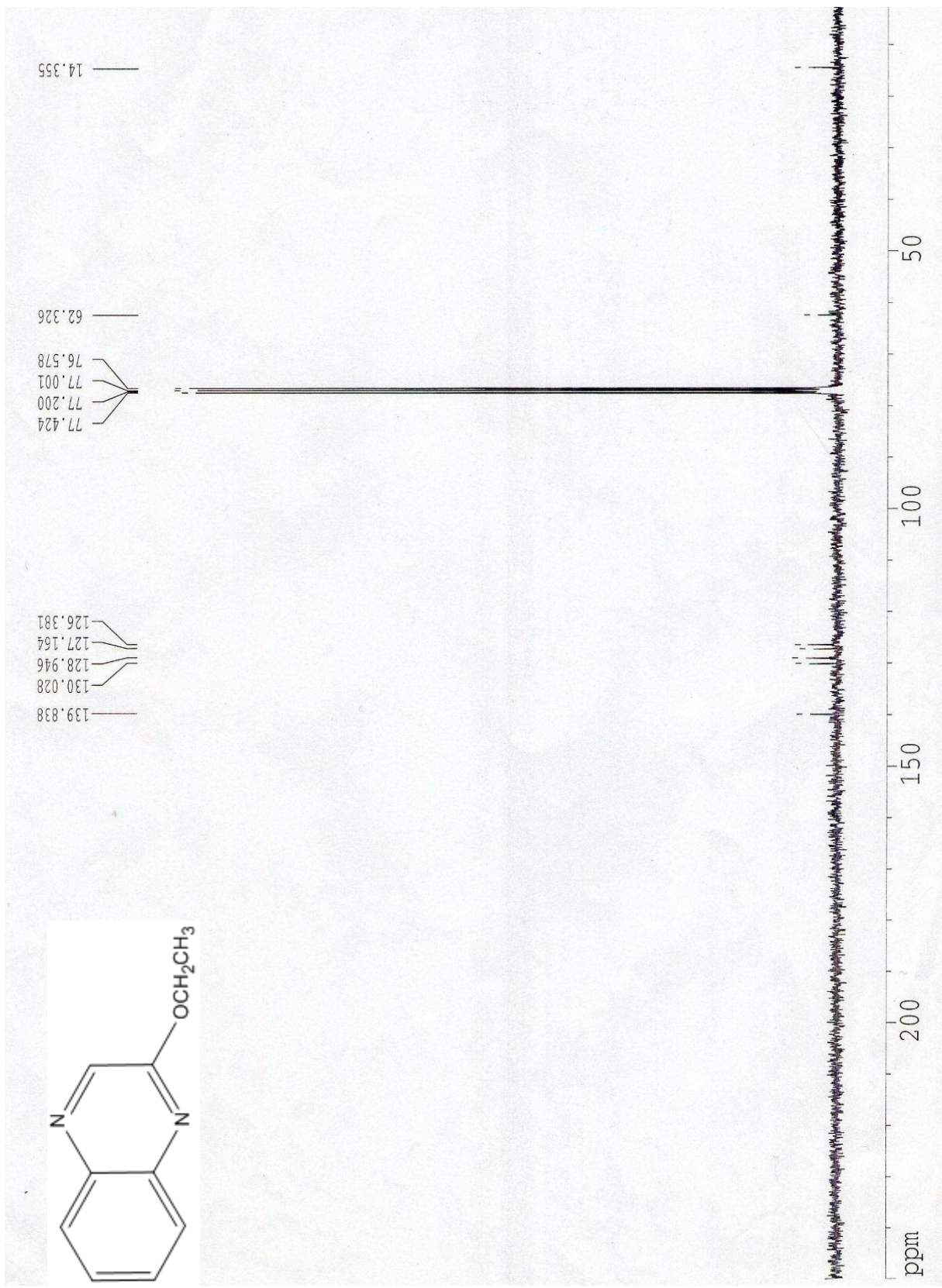
Spectre RMN ^1H de la quinoxaline 2-one (DMSO-d_6) **1**



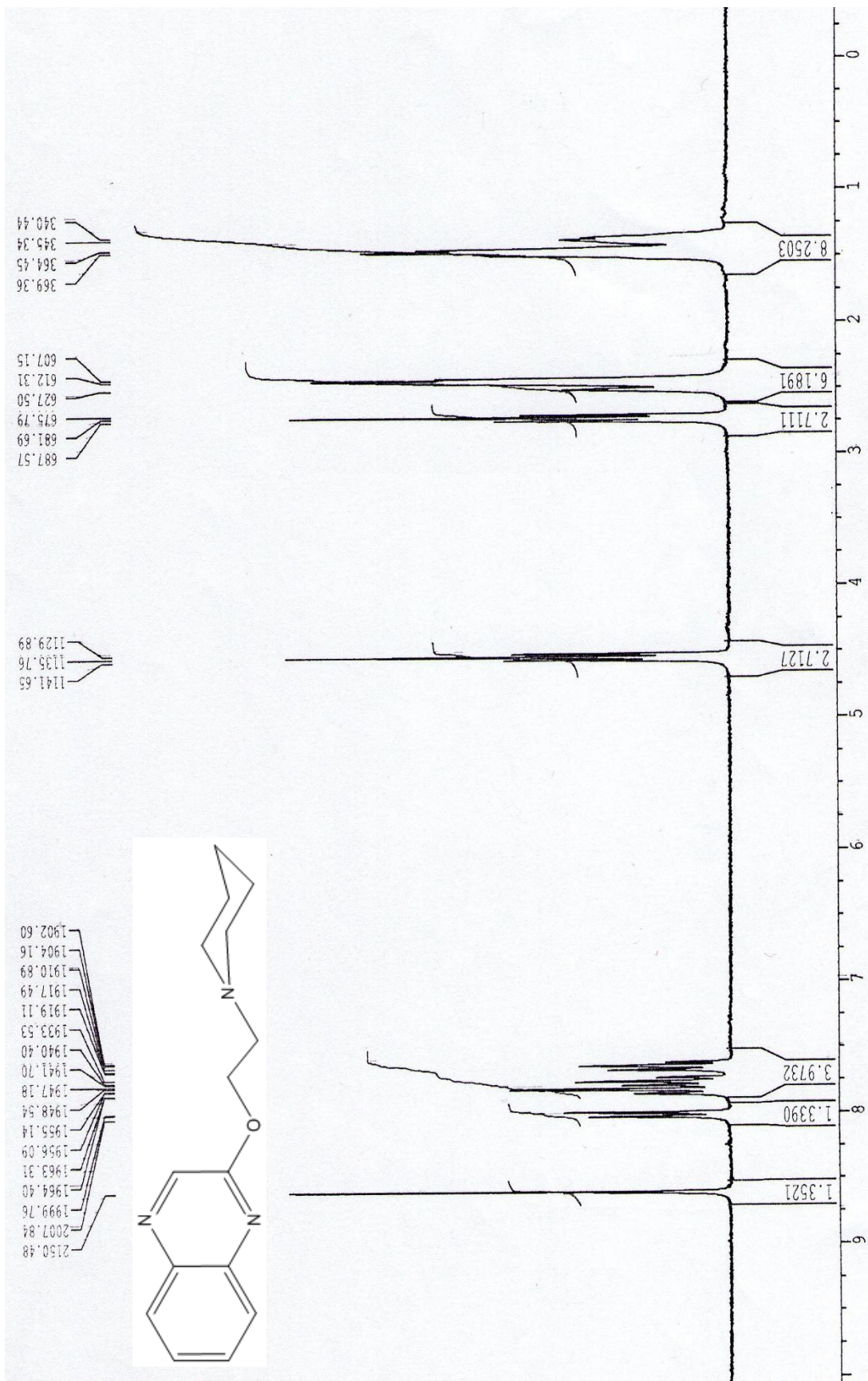
Spectre RMN ^{13}C de la quinoxaline 2-one (DMSO-d_6) **1**



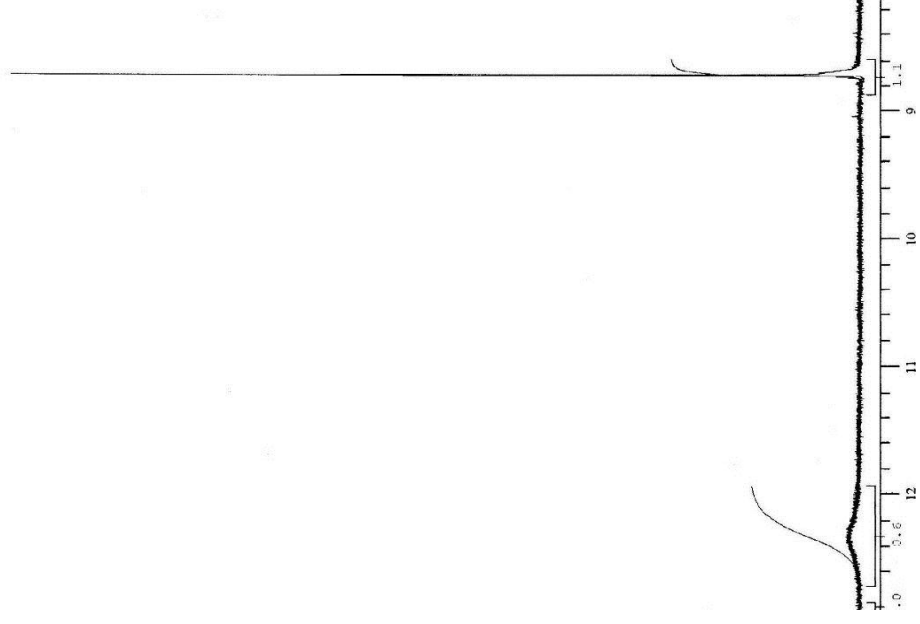
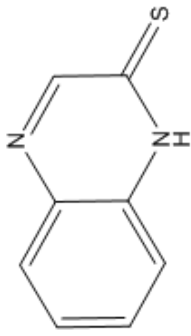
Spectre RMN ¹H de la 2-Ethoxyquinoline (CDCl₃) 2a



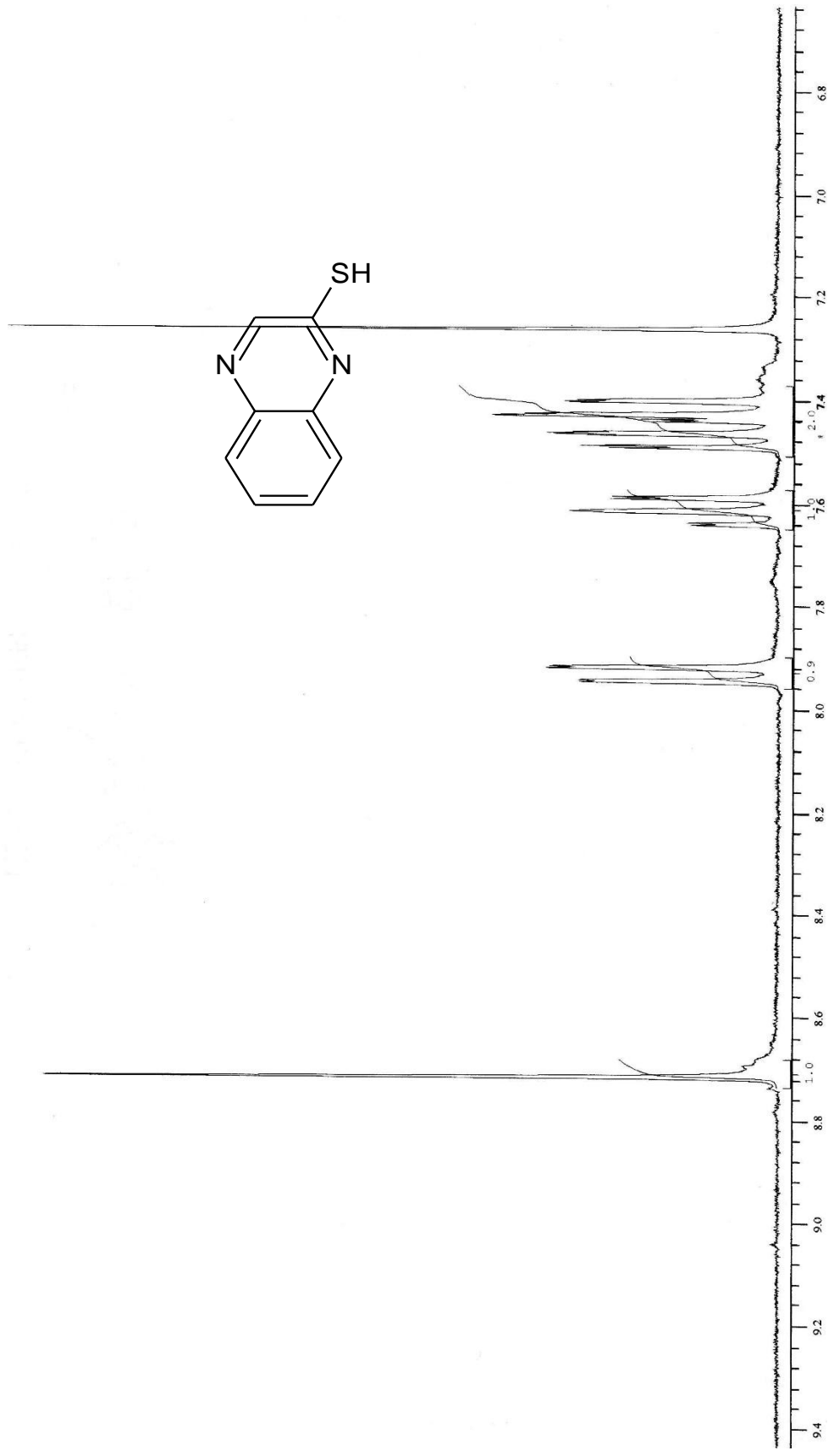
Spectre RMN ¹³C de la 2-Ethoxyquinoline (DMSO-d₆) **2a**



Spectre RMN ¹H de la 2-[2'-(N-piperidino)éthoxy]quinoxaline (DMSO-d₆) **2b**

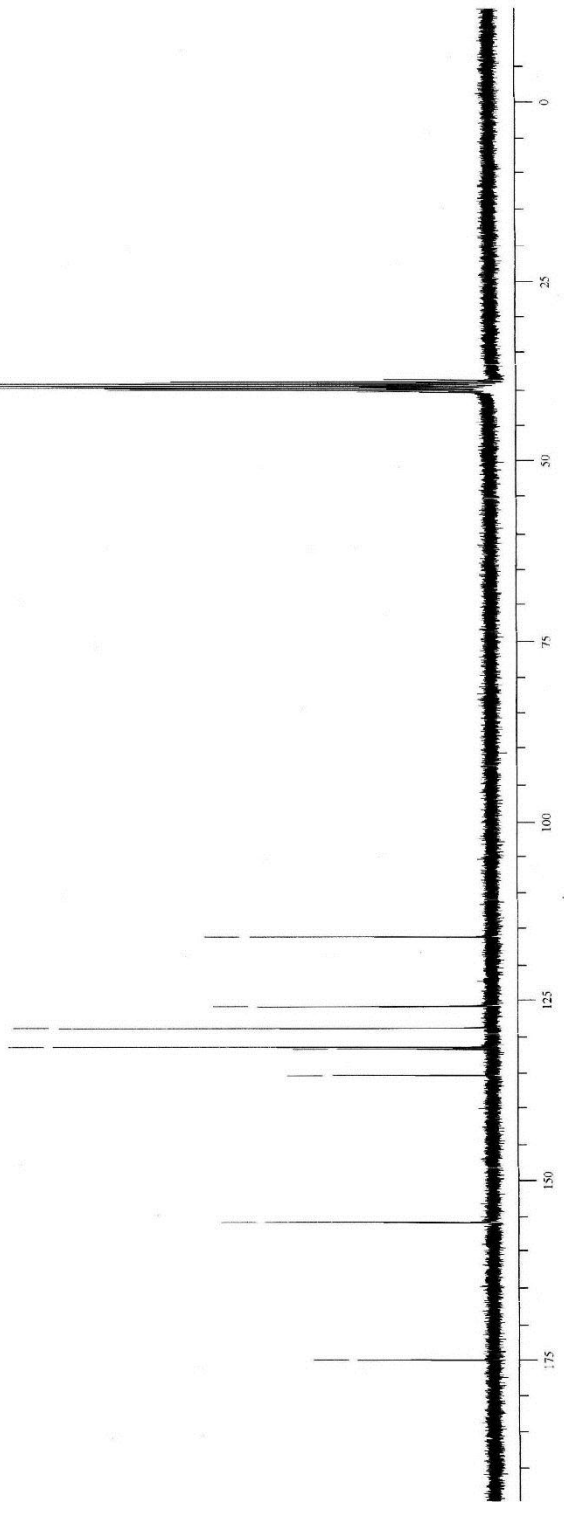
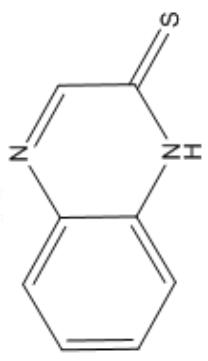


Spectre RMN ^1H de la quinoxaline-2-thione (CDCl_3) 3

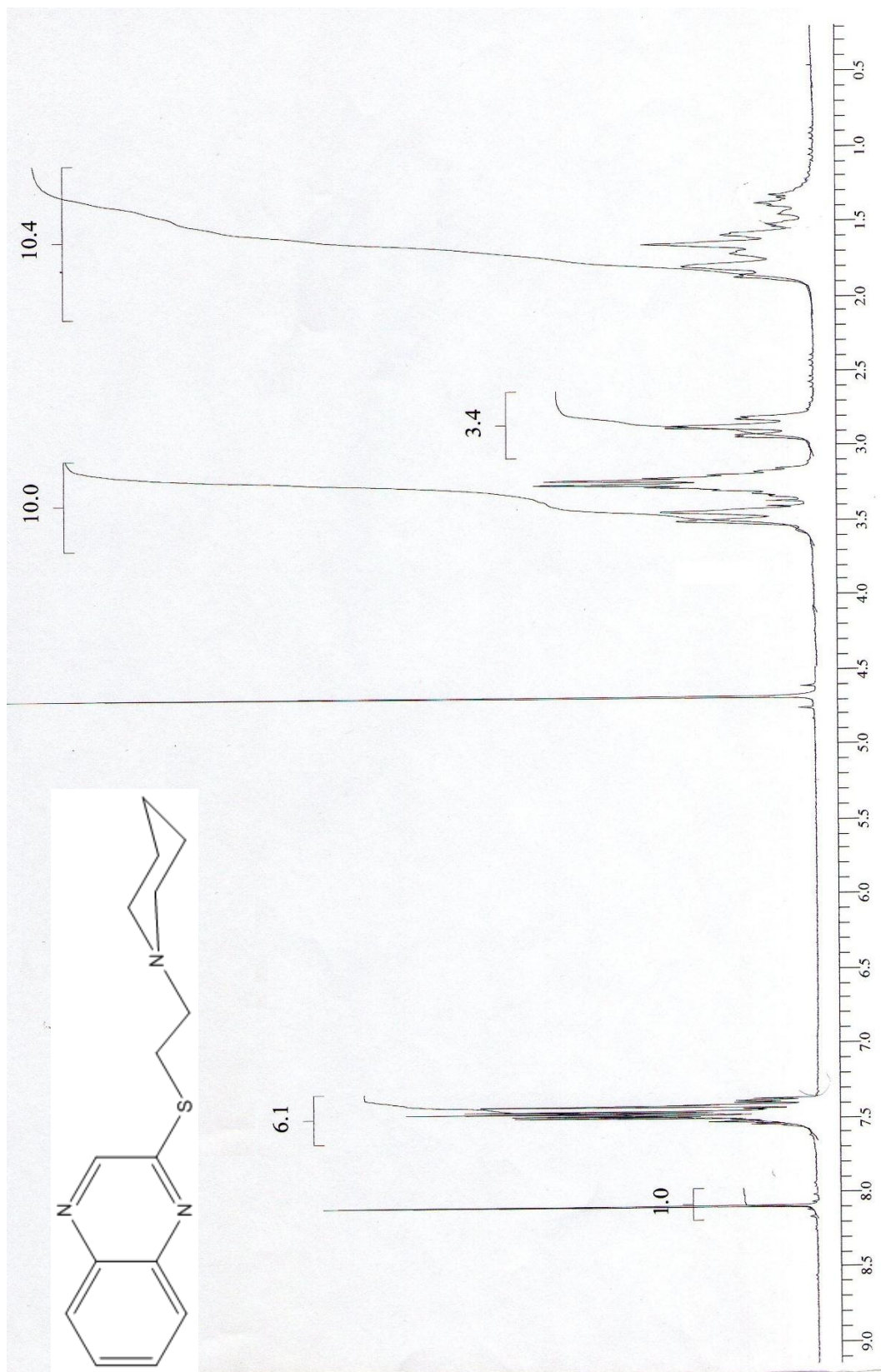


Spectre RMN ¹H de la quinoxaline-2-thione (CDCl₃) 3

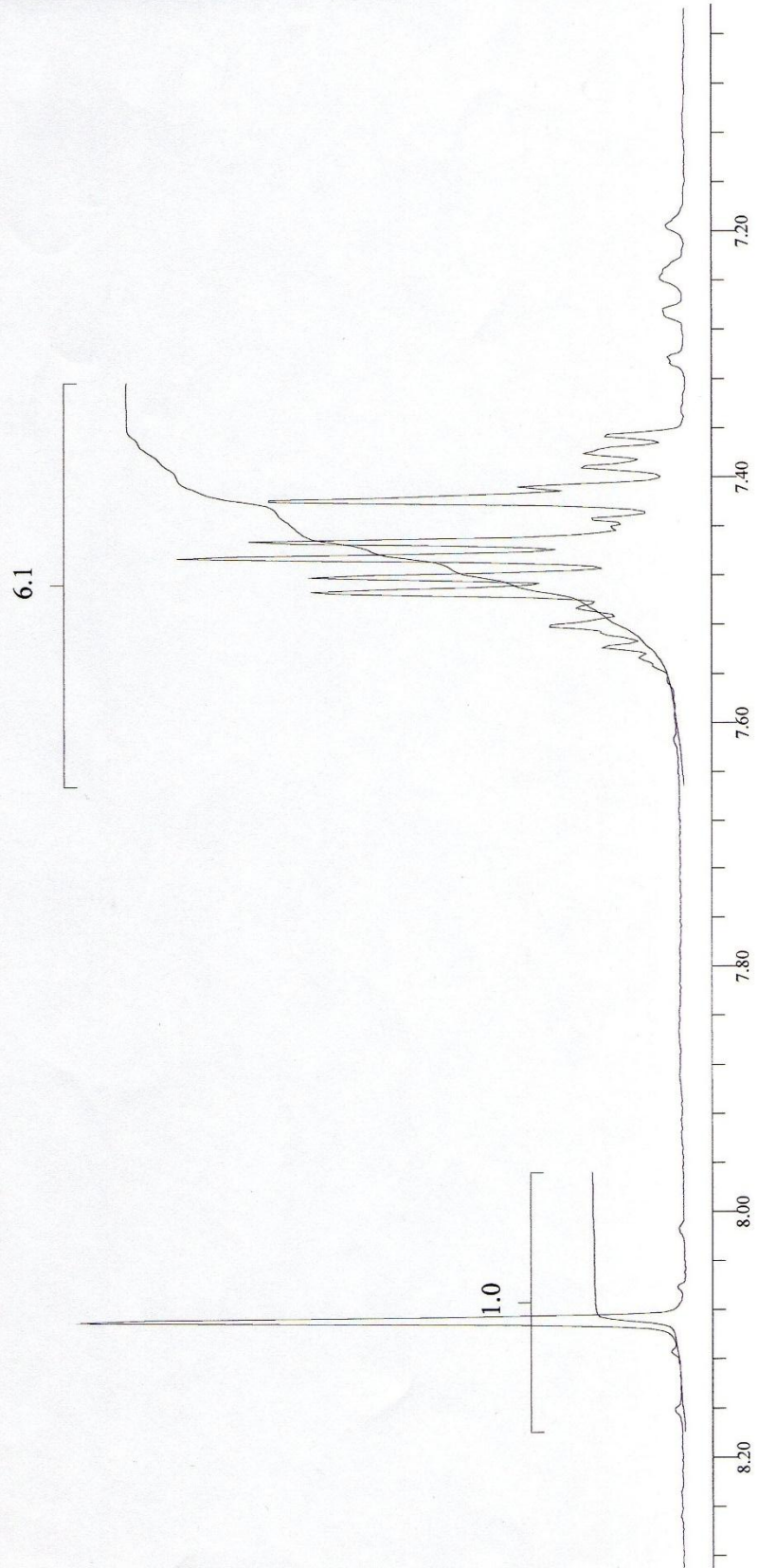
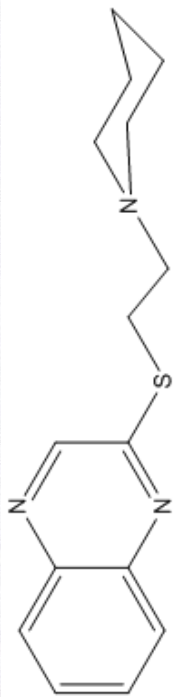
174.931
155.807
135.306
131.651
131.365
128.746
125.705
116.117



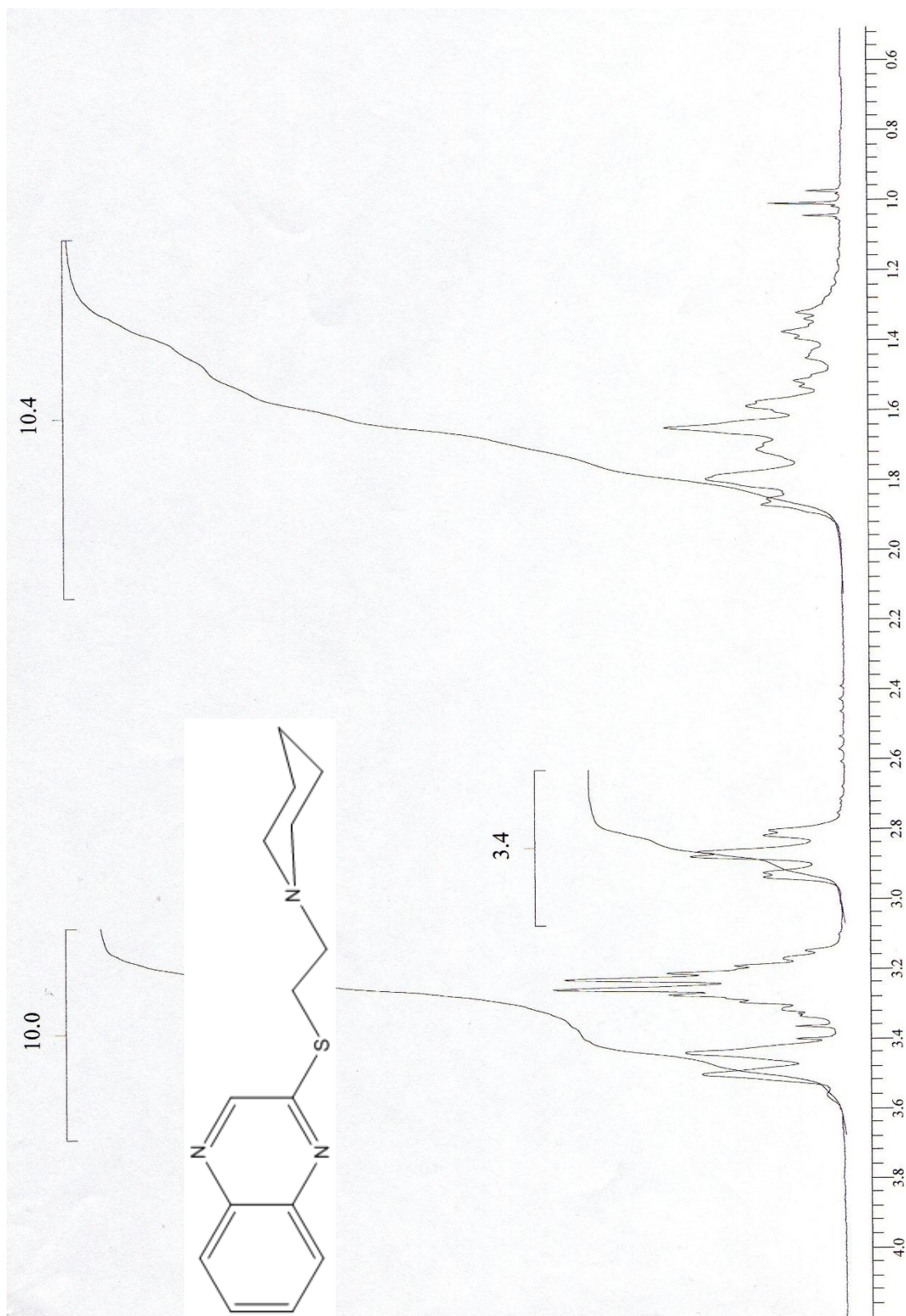
Spectre RMN ¹³C de la quinoxaline-2-thione (DMSO-d₆) 3



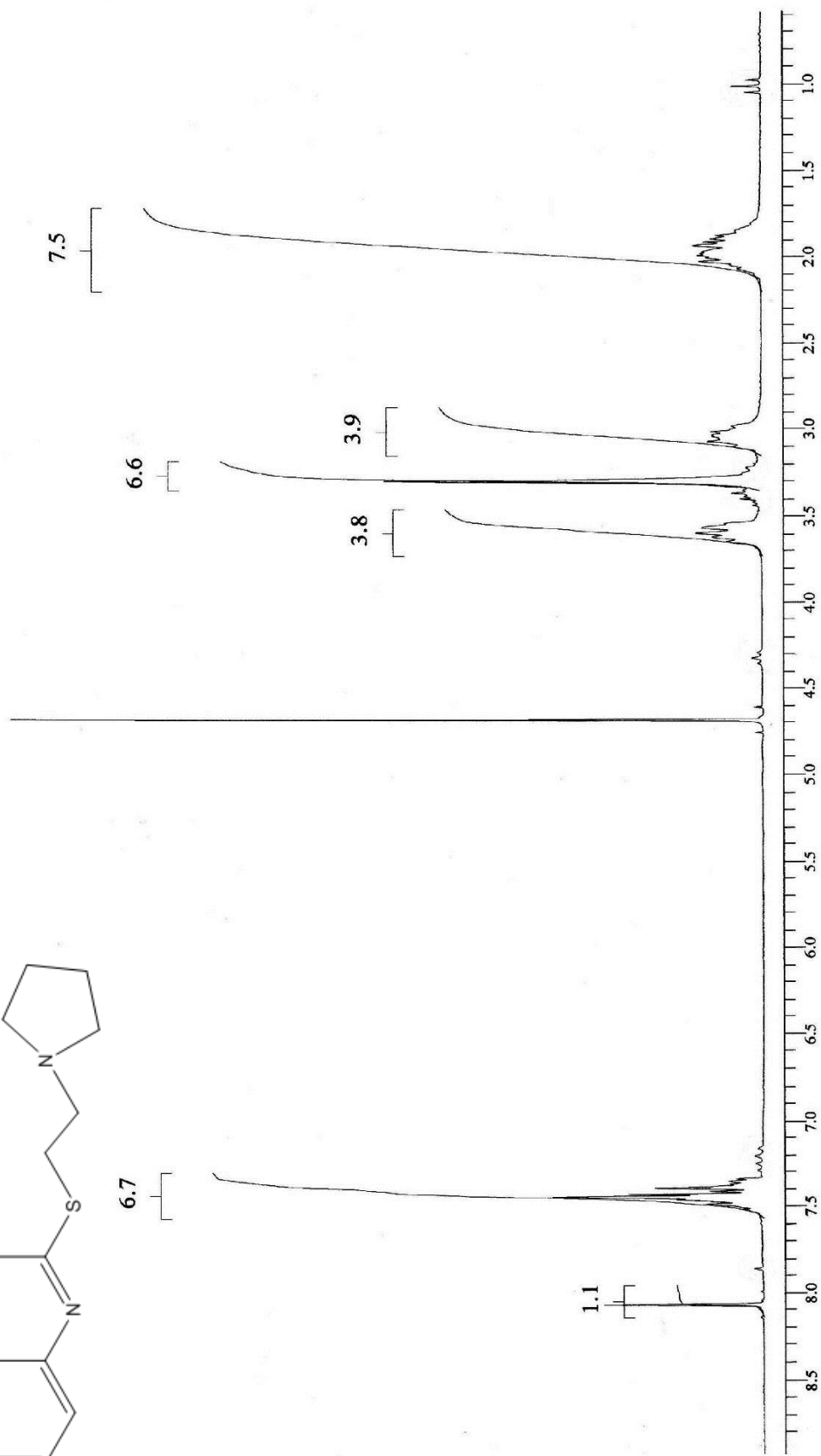
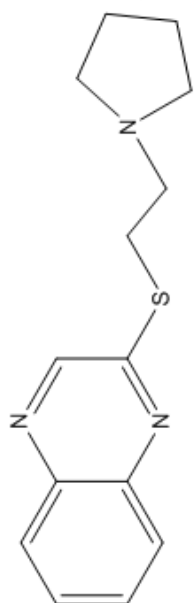
Spectre RMN ¹H de la 2-[2'-(N-pipéridino)éthylthioéthyl]quinoxaline (D₂O) **4b**



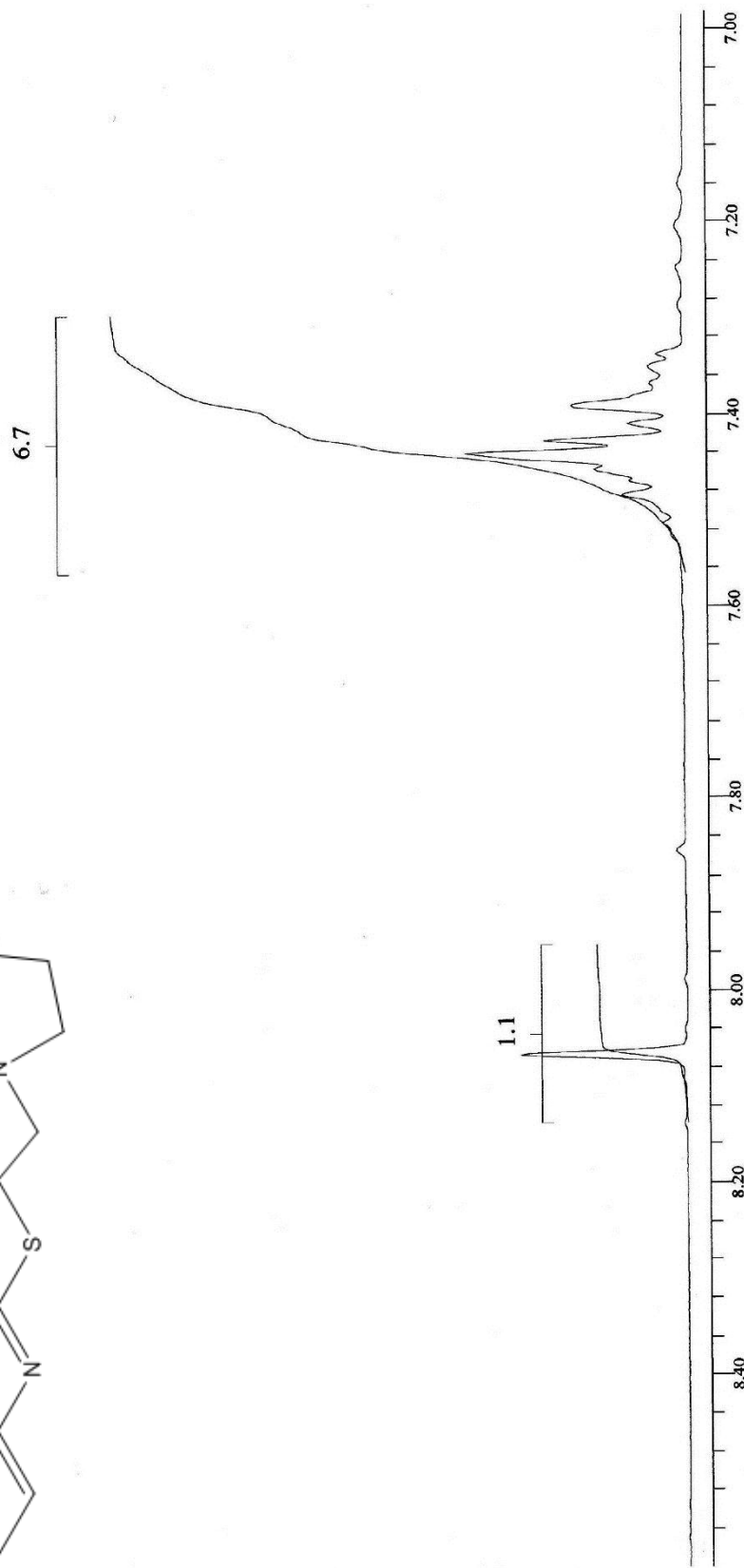
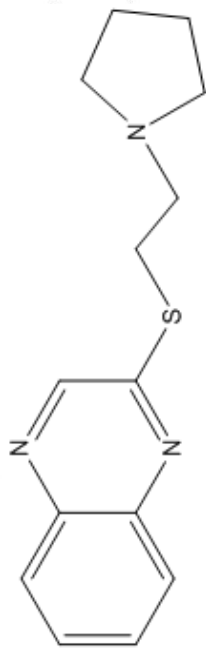
Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-pipéridino)éthylthioéthyl]quinoxaline (D_2O) 4b



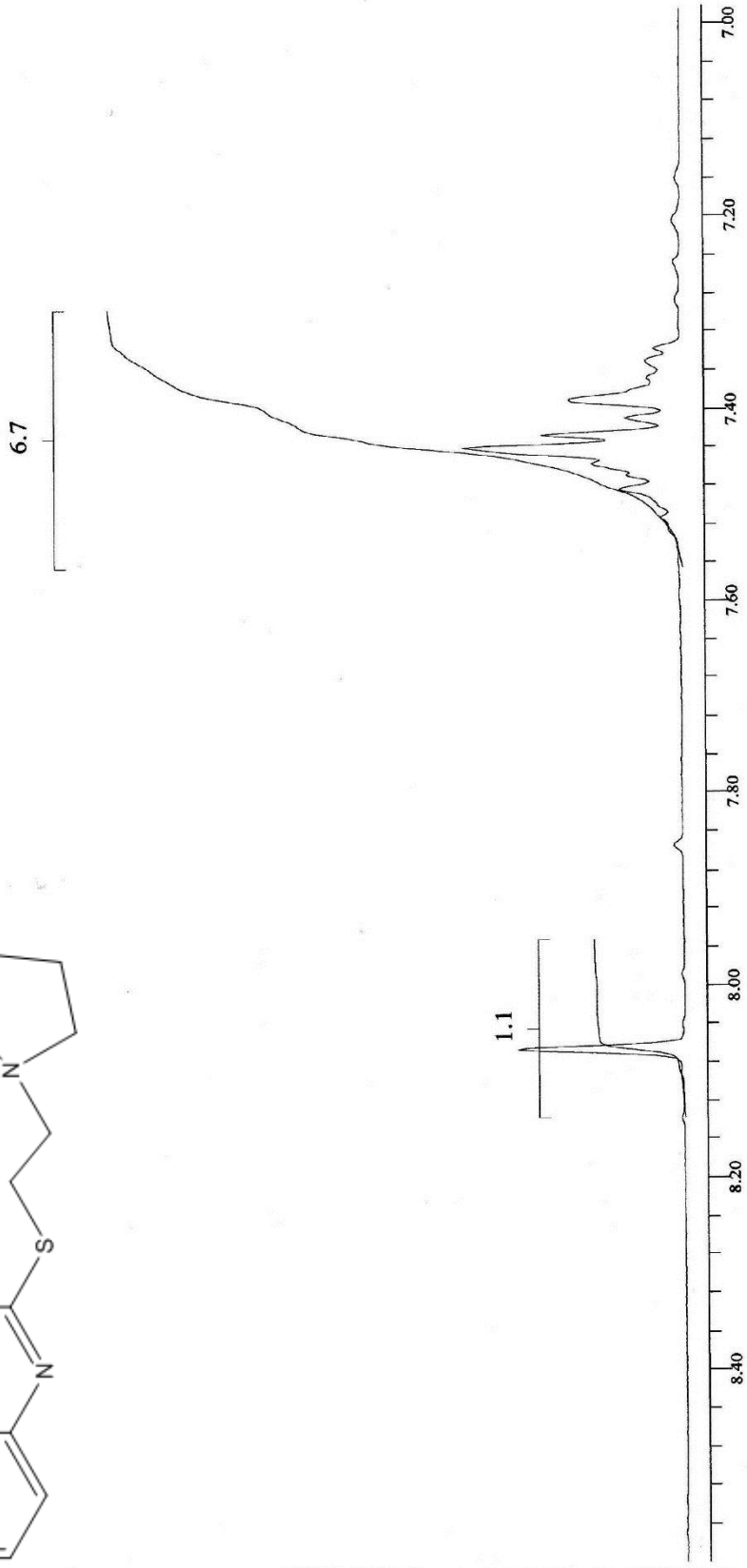
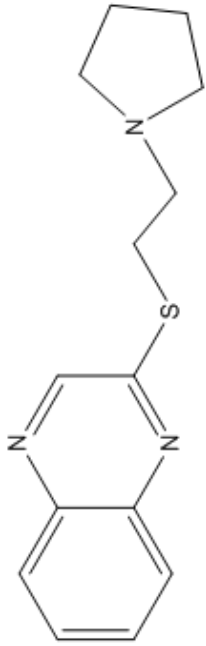
Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-pipéridino)éthylthio]quinoxaline (D_2O) **4b**



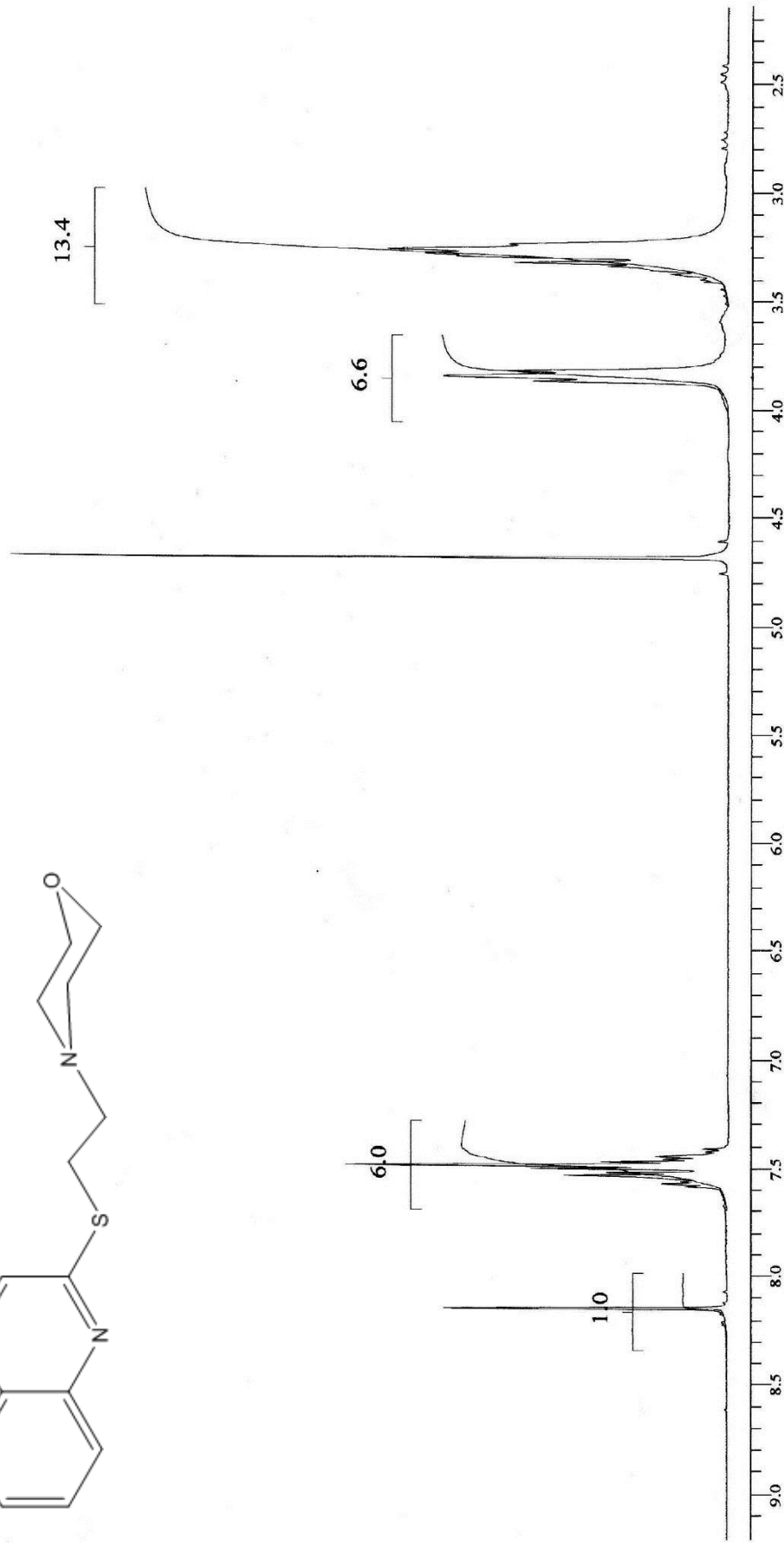
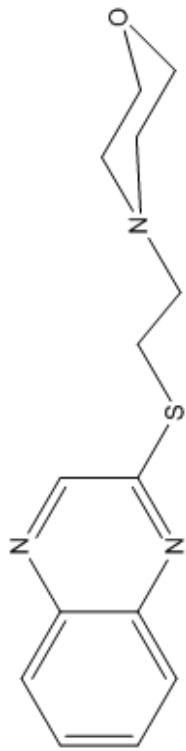
Spectre RMN ¹H de la 2-[2'-(N-Pyrrolidino)éthyl]thioétherquinoxaline (D₂O) **4c**



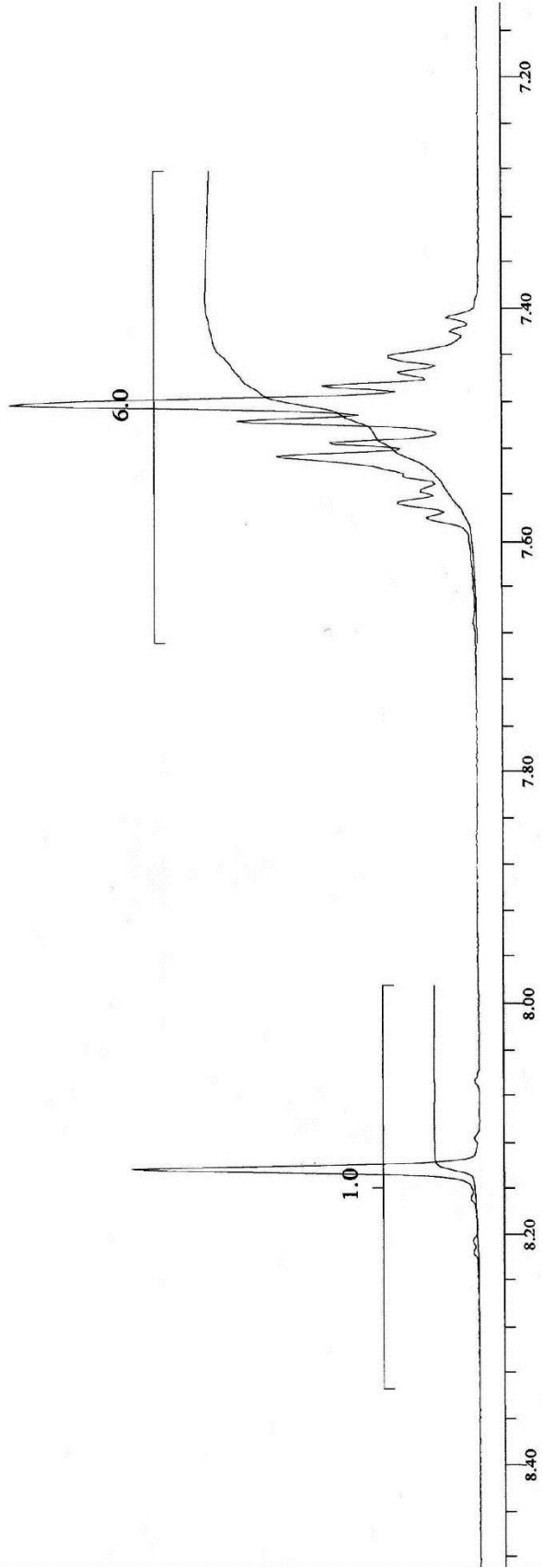
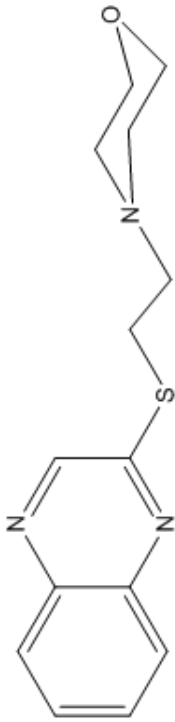
Specre RMN H de la 2-[2'-(N-Pyrrolidino)éthyl]thioétherquinoxaline (D₂O) **4c**



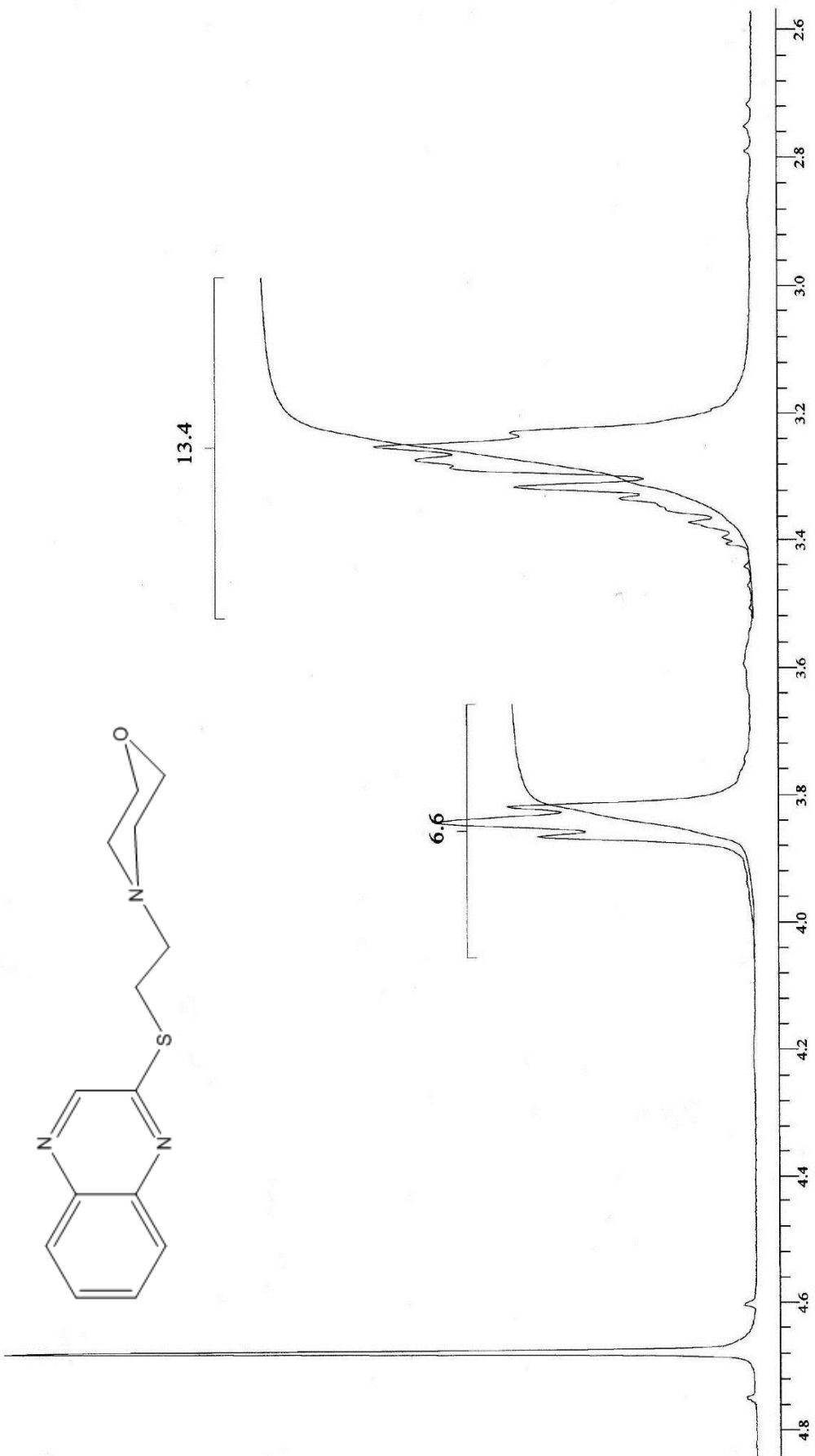
Spectre RMN H de la 2-[2'-(N-Pyrrolidino)éthyl]thioétherquinoxaline (D₂O) **4c**



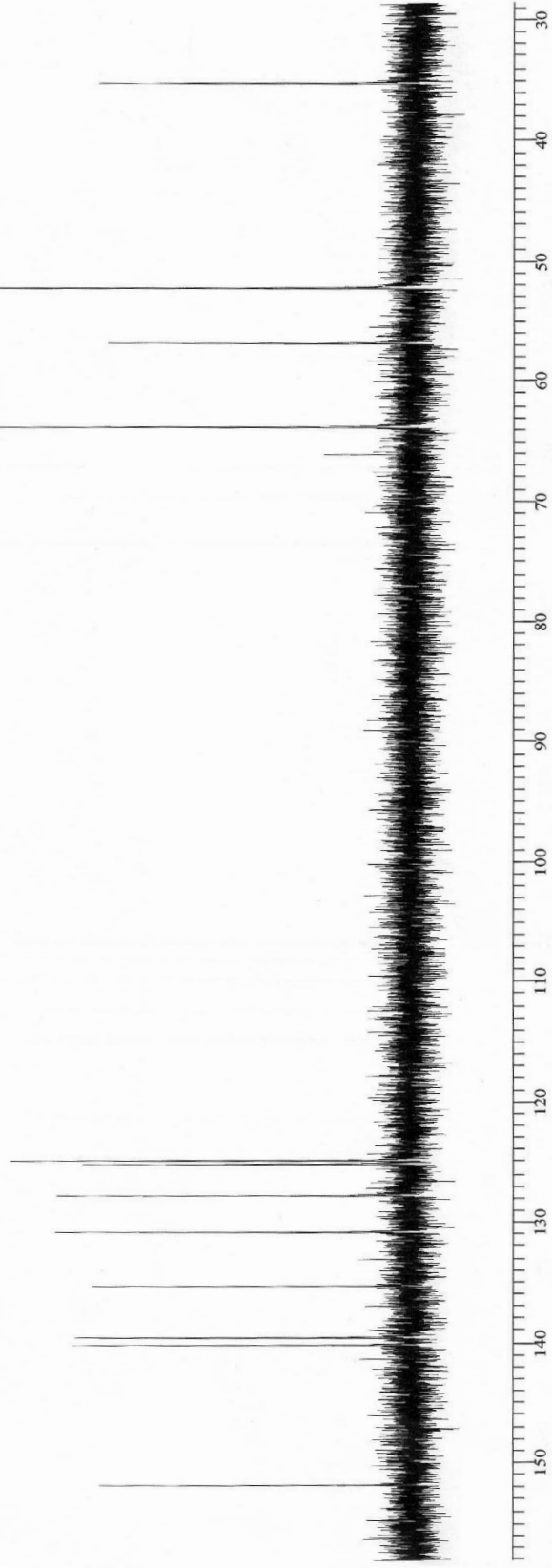
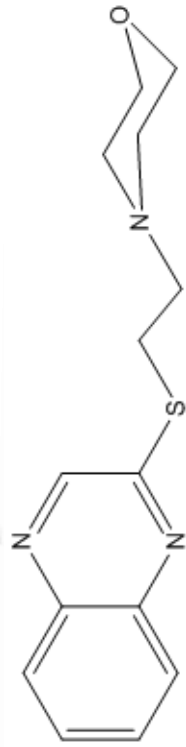
Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-Morpholino)éthylthioéter]quinoxaline (D_2O) **4d**



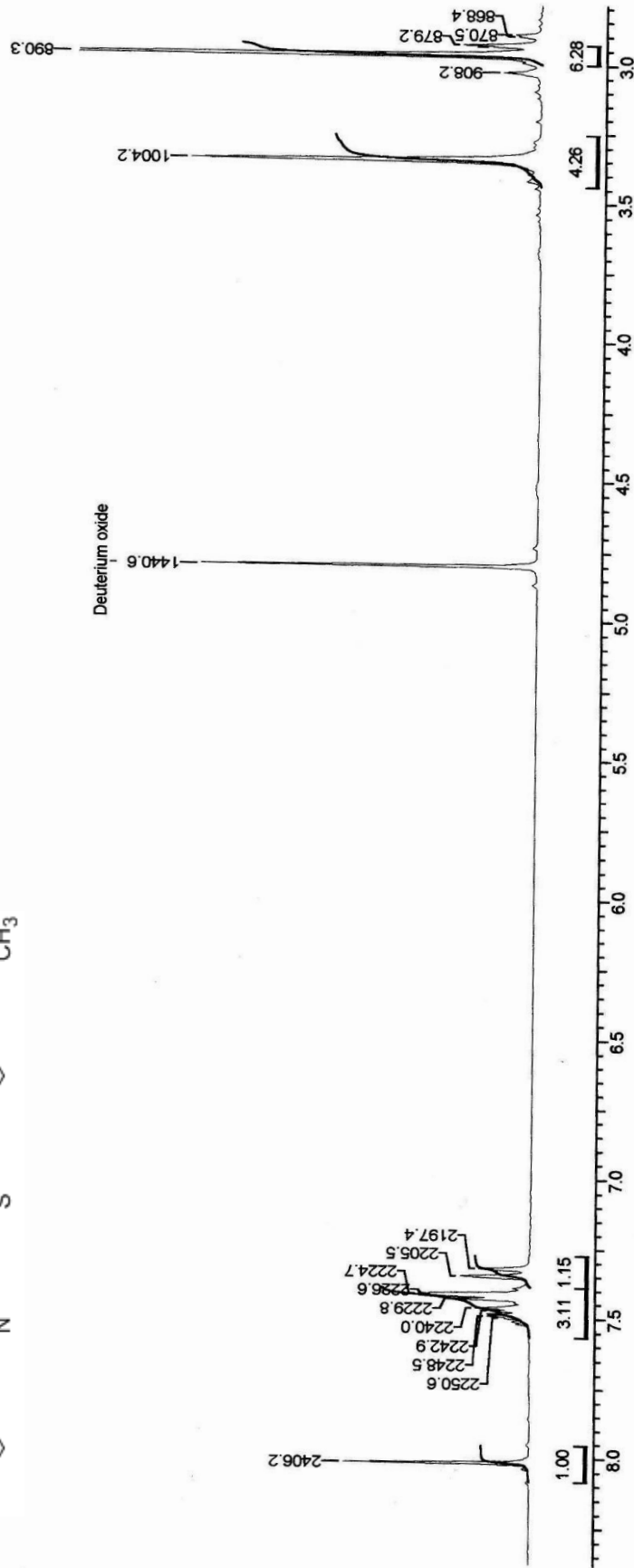
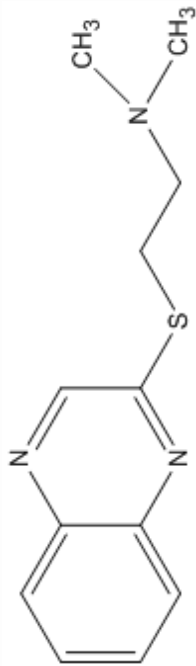
Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-Morpholino)éthylthioéthyl]quinoxaline (D_2O) 4d



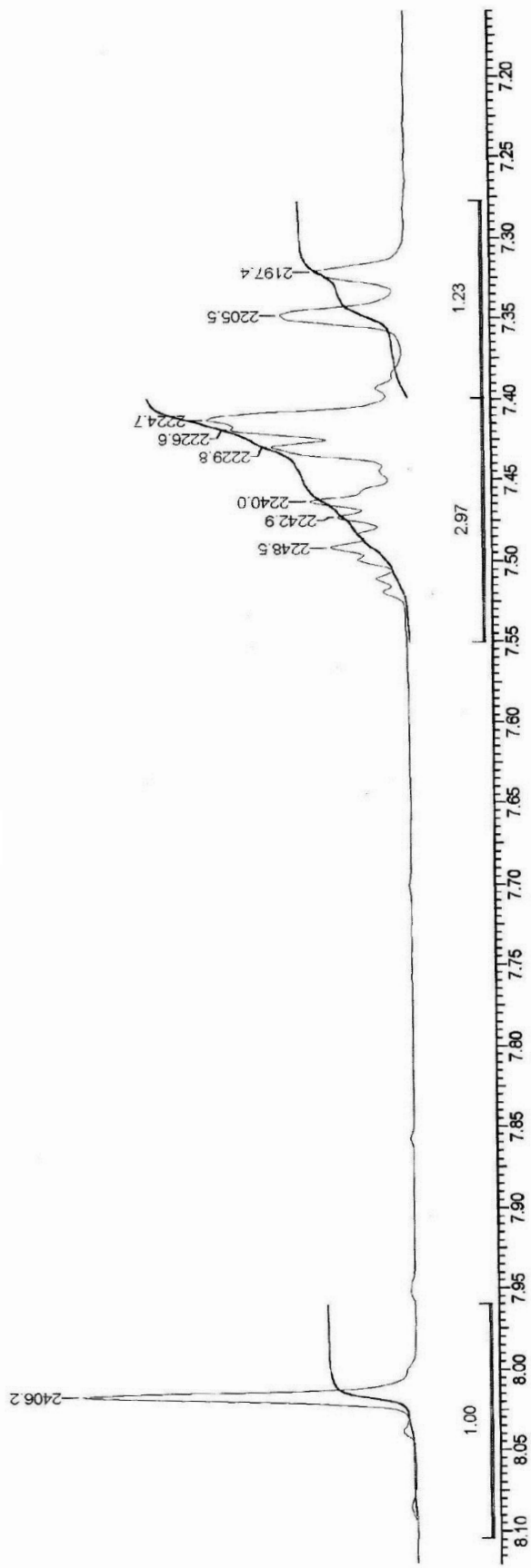
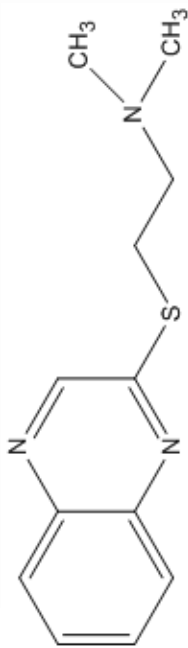
Spectre RMN ¹H de la 2-[2'-(N-Morpholino)éthylthioéthér]quinoxaline (**4d**)



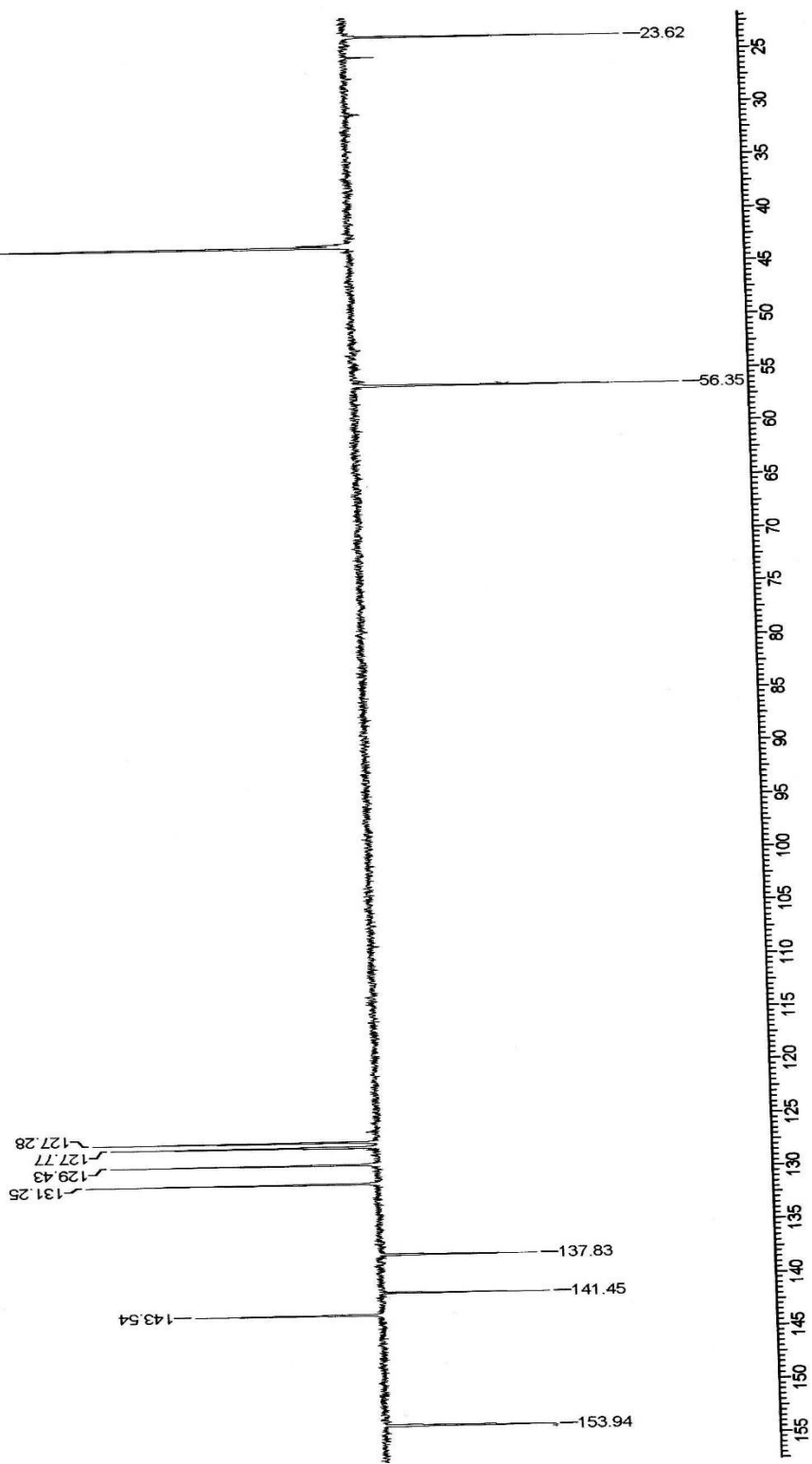
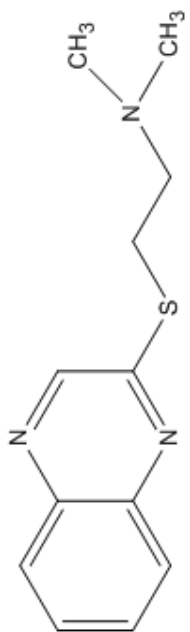
Spectre RMN ^{13}C de la 2-[2'-(N-Morpholino)éthylthioéthyl]quinoxaline (4d)



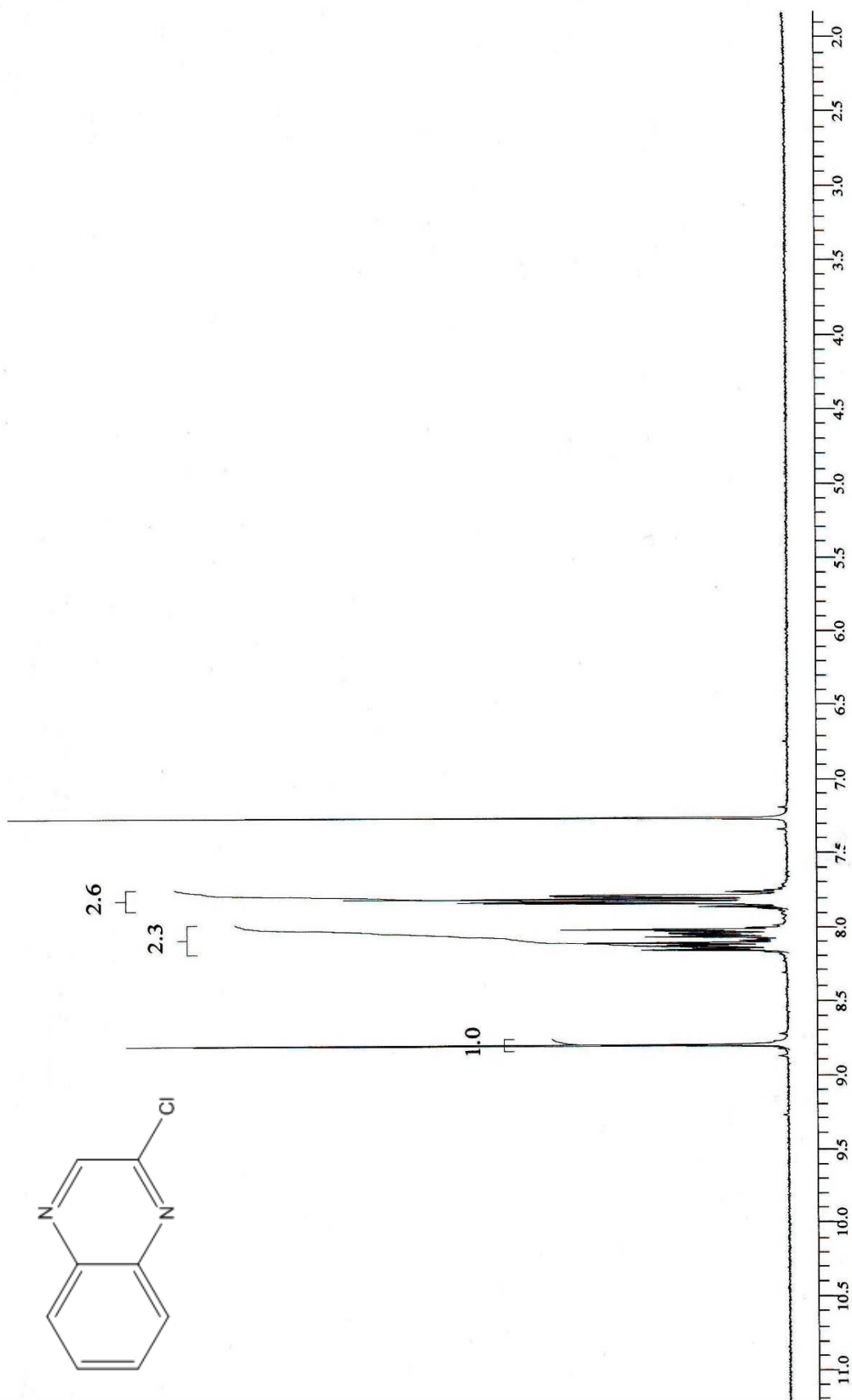
Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N, N-Diméthylaminoéthyl)thioéthyl]quinoline (**4e**)



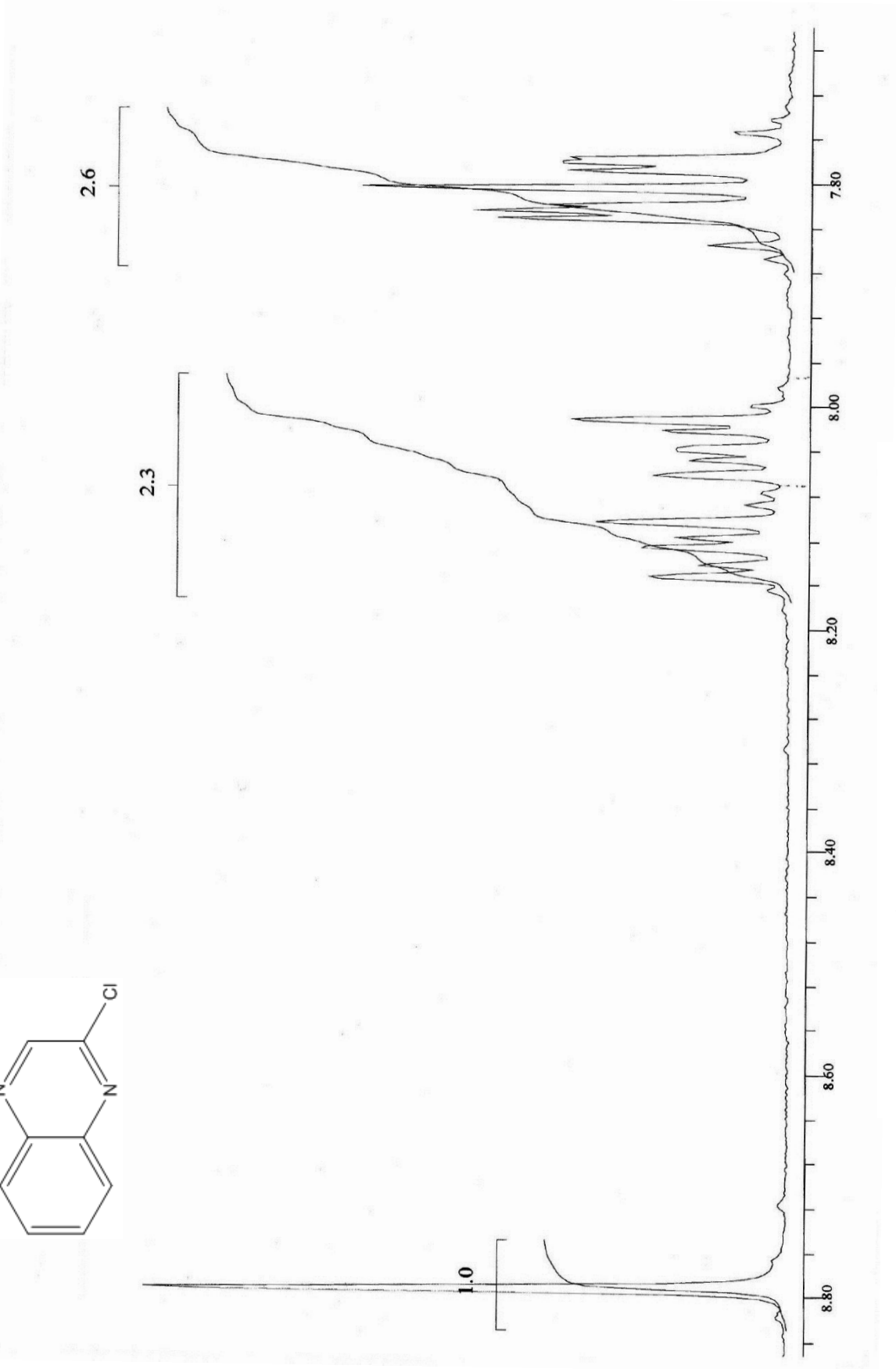
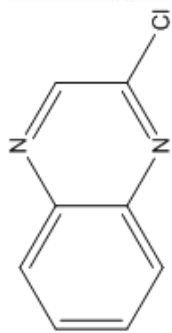
Spectre RMN ¹H de la 2-[2'-(N, N-Diméthylaminoéthyl)thioéter]quinoxaline (**4e**)



Speetre RMN ¹³C de la -2-(2'-N-Dimethylaminoéthyl)thioétherquinoline (D₂O) 4e

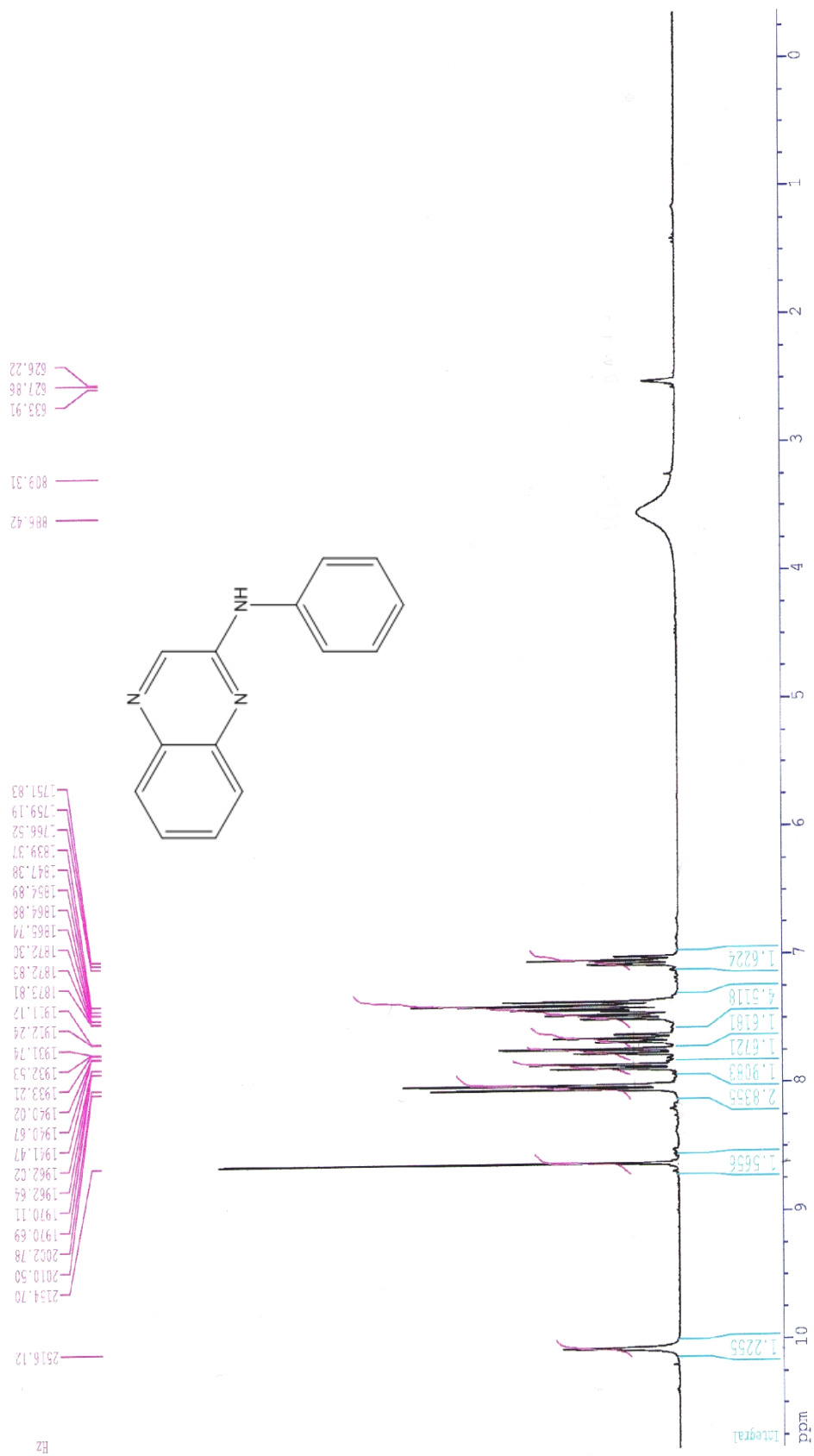


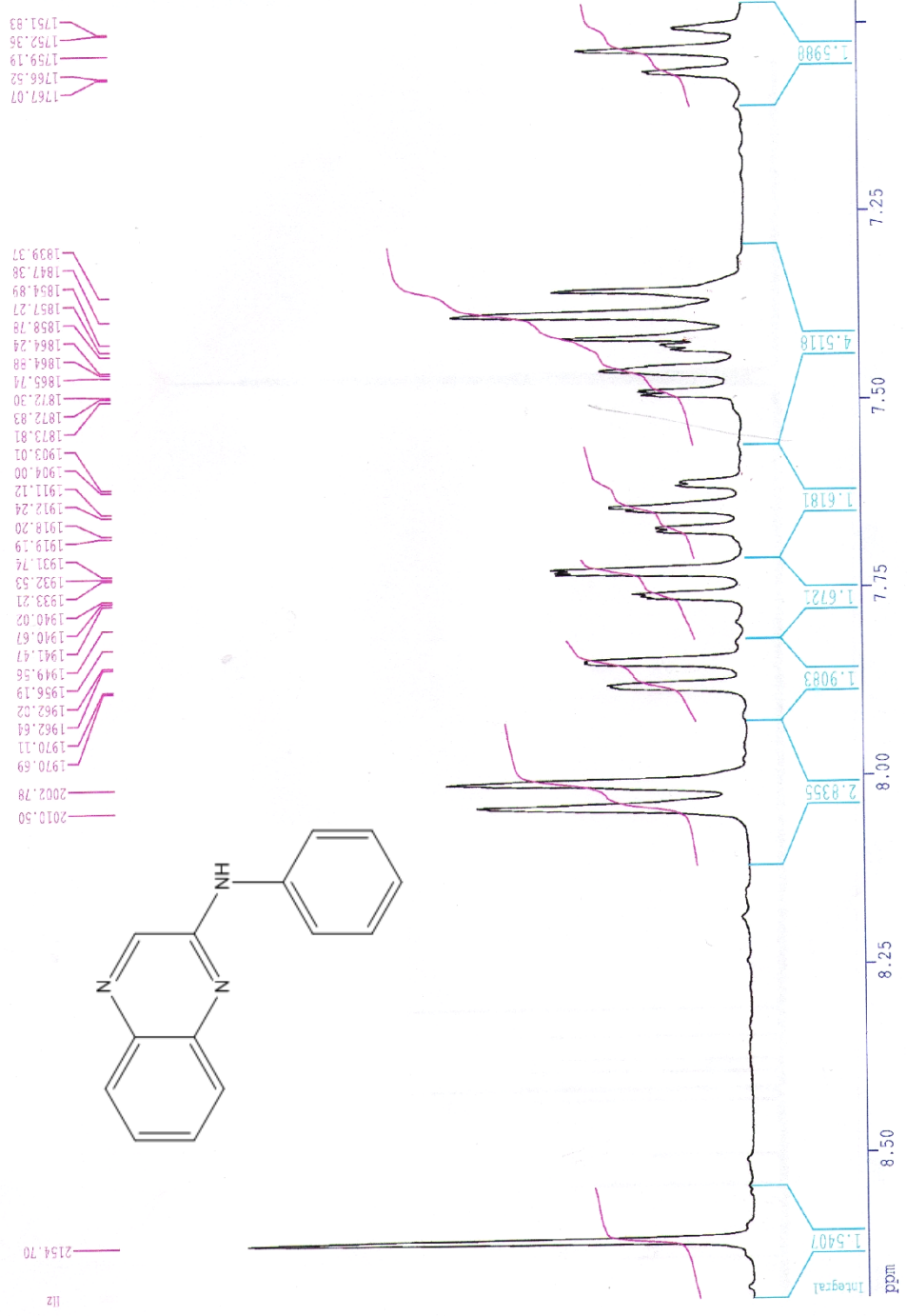
Spectre RMN ¹H de la 2-chloro-quinoline (CDCl₃) 5



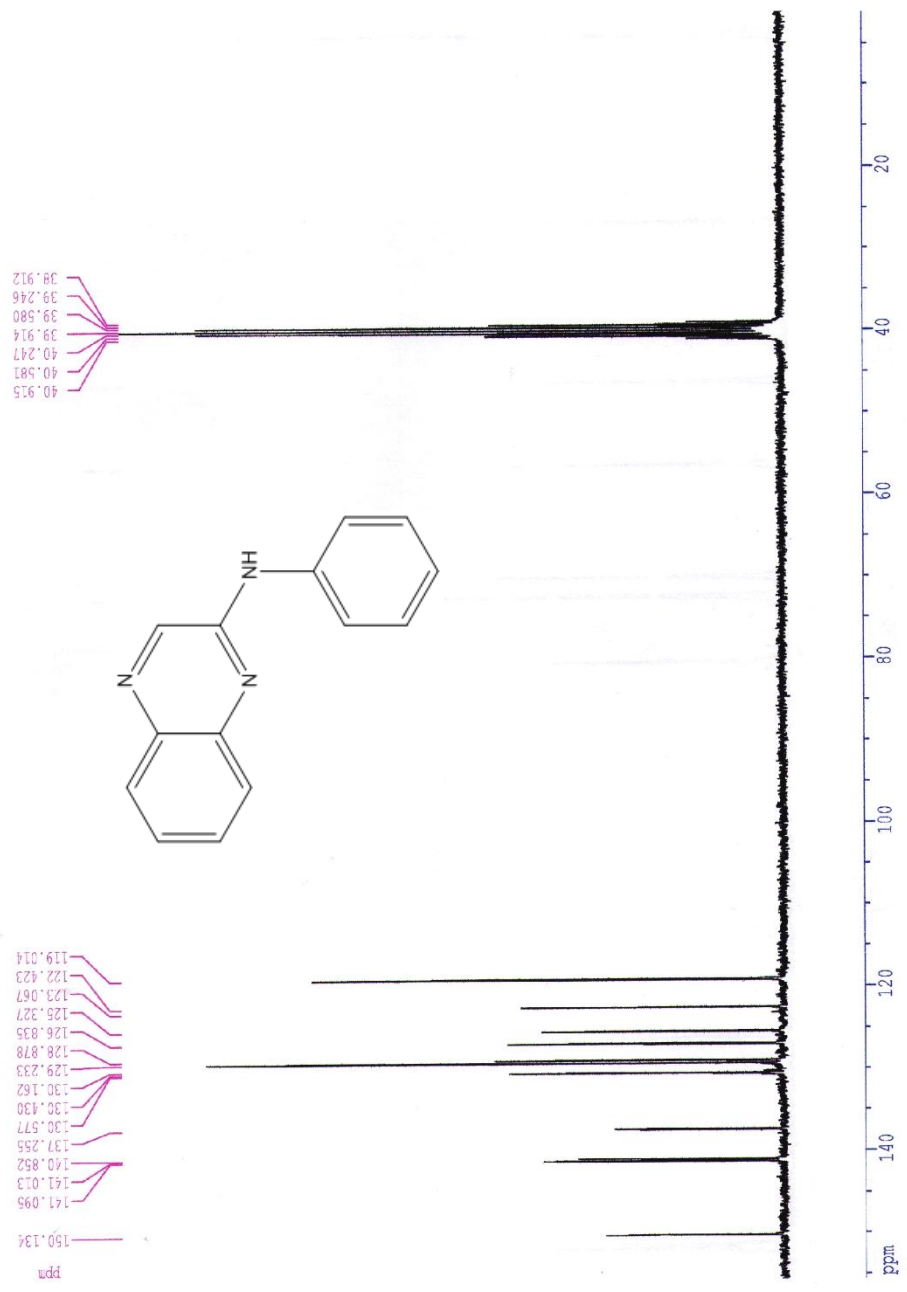
Spectre RMN ^1H de la 2-chloro-quinoline (CDCl_3) **5**

Spectre RMN ¹H de la 2-(N-phenylamino)quinoxaline (DMSO-d₆) 6a'

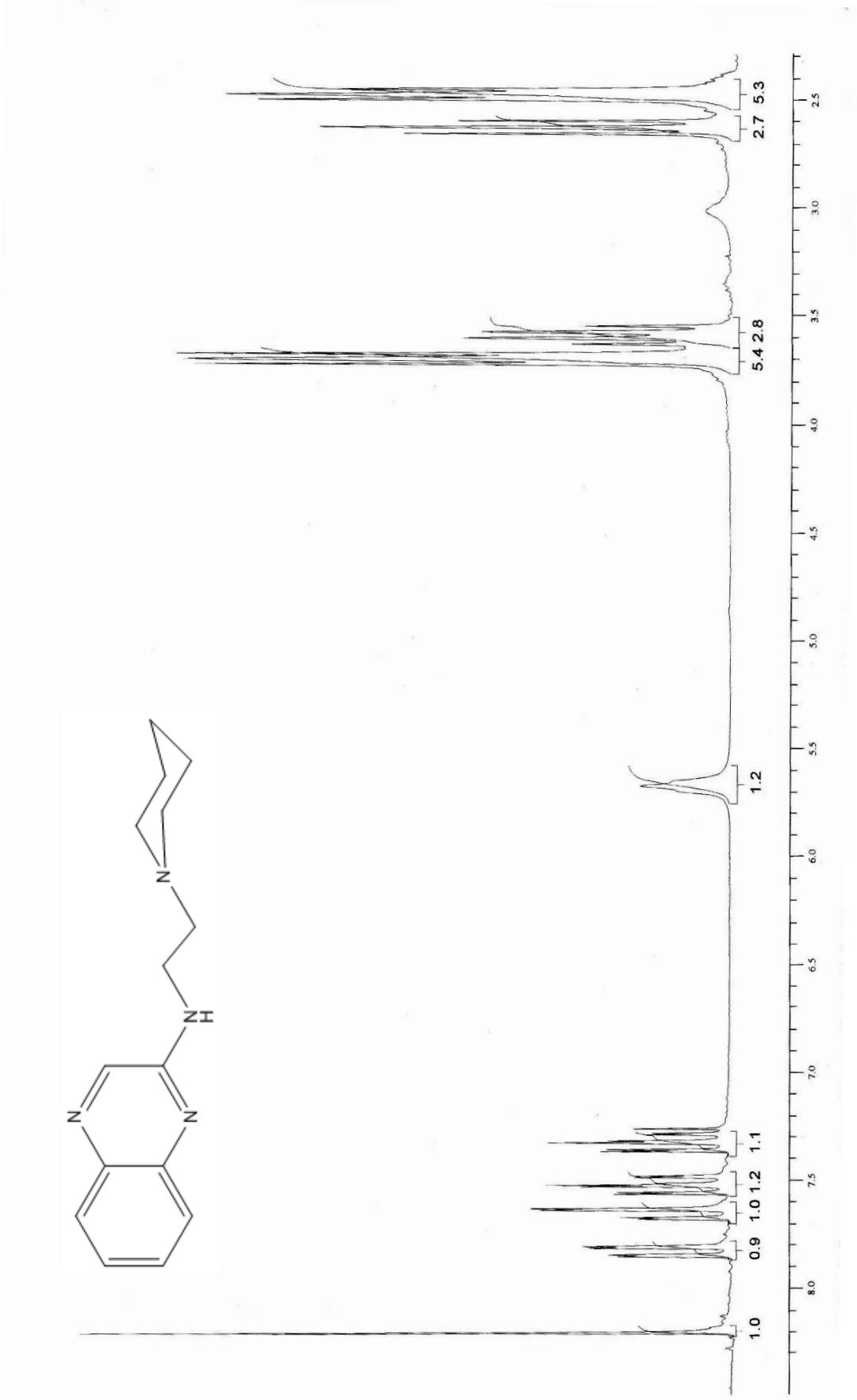
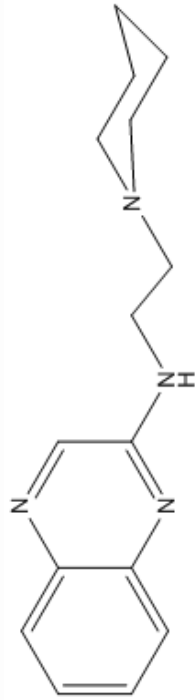




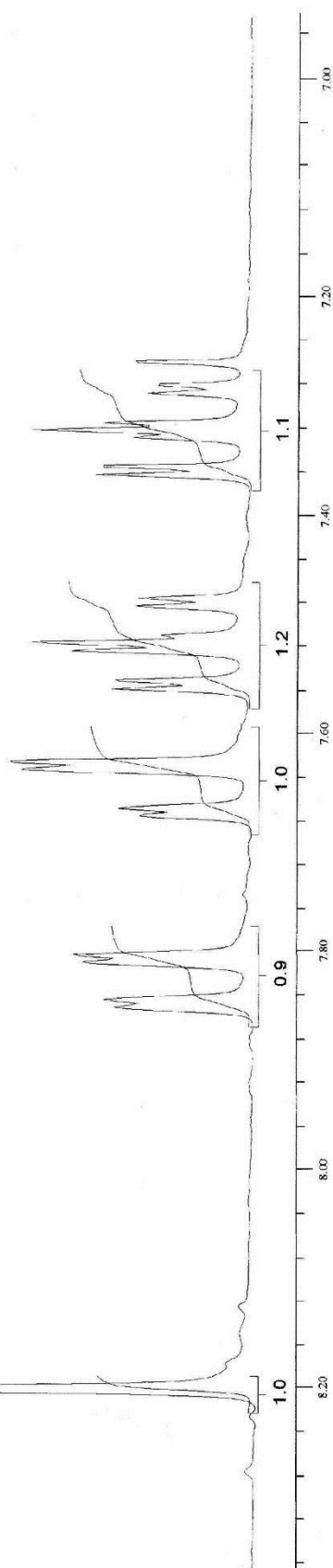
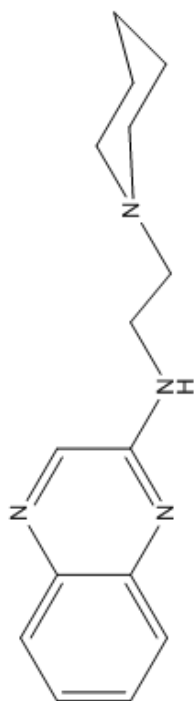
Spectre RMN ¹H de la 2-(N-phenylamino)quinoxaline (DMSO-d₆) 6a''



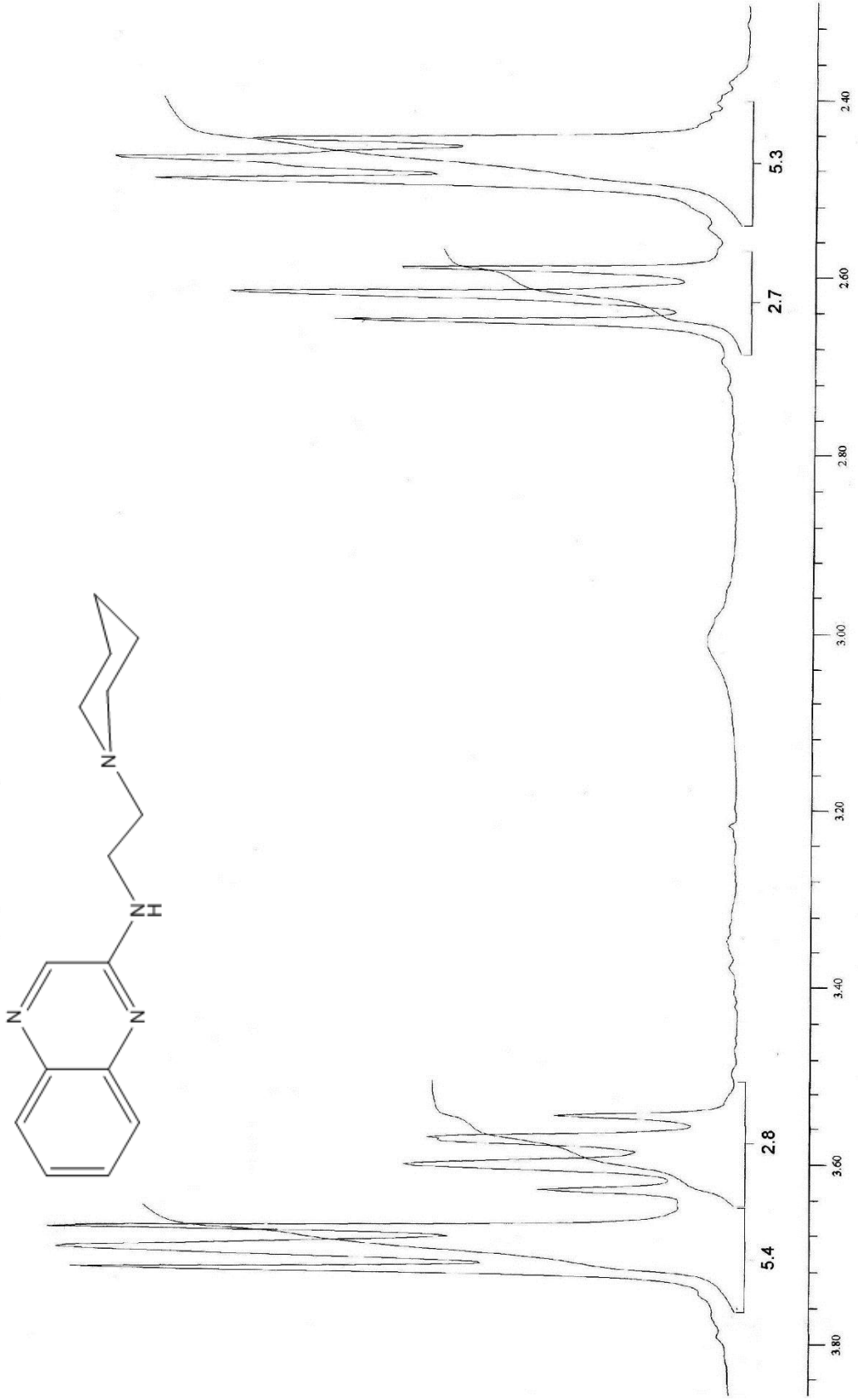
Spectre RMN ¹³C de la 2-(N-phenylamino)quinoxaline (DMSO-d₆) 6a''



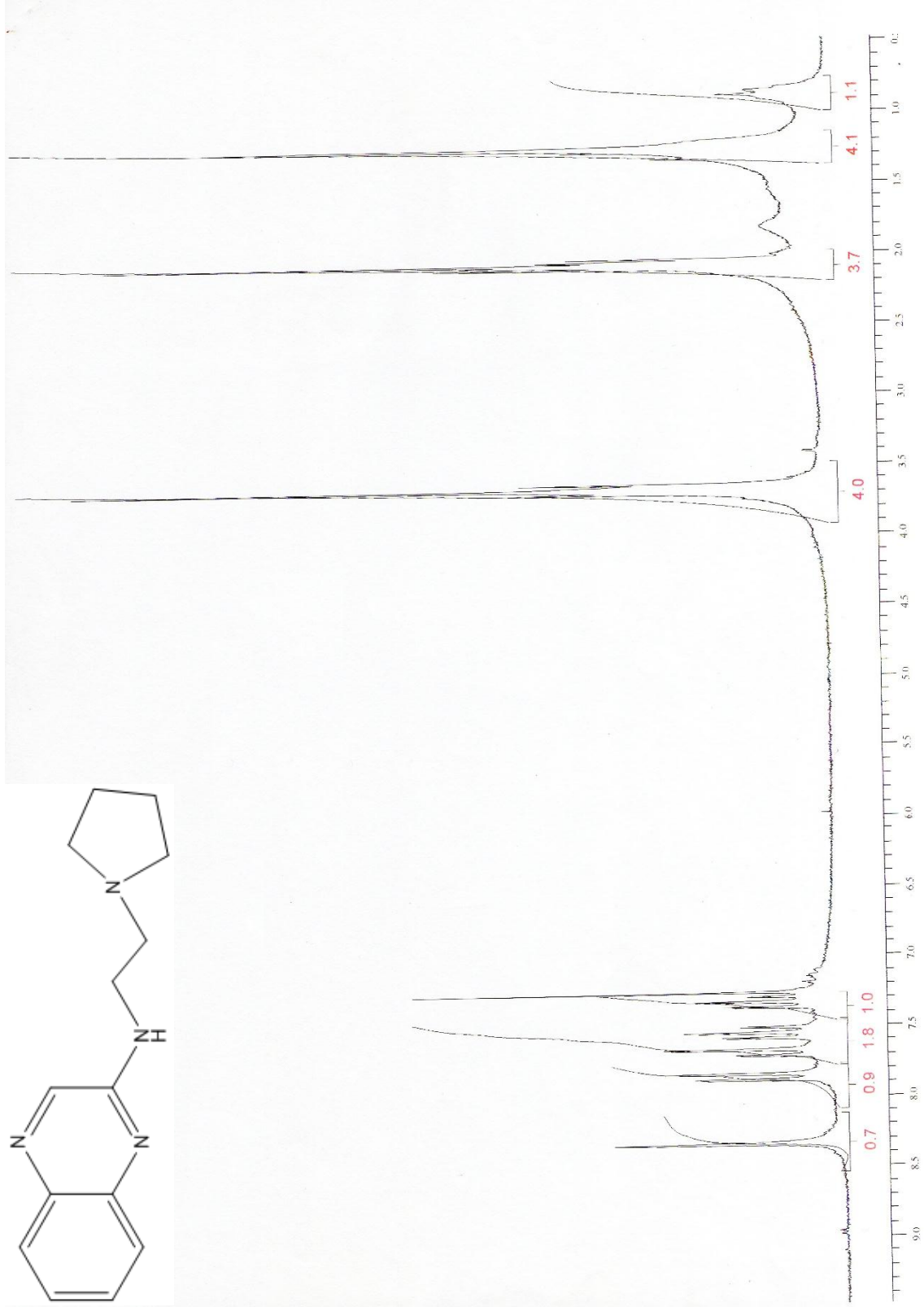
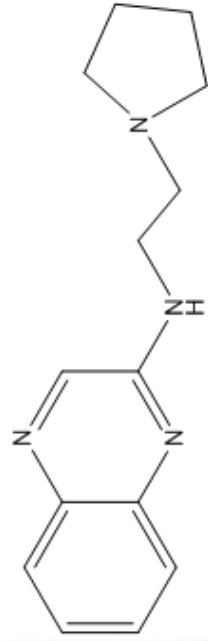
Spectre RMN ^1H de la 2-(N-piperoldinoethylamino)quinoxaline (CDCl_3) **6b**



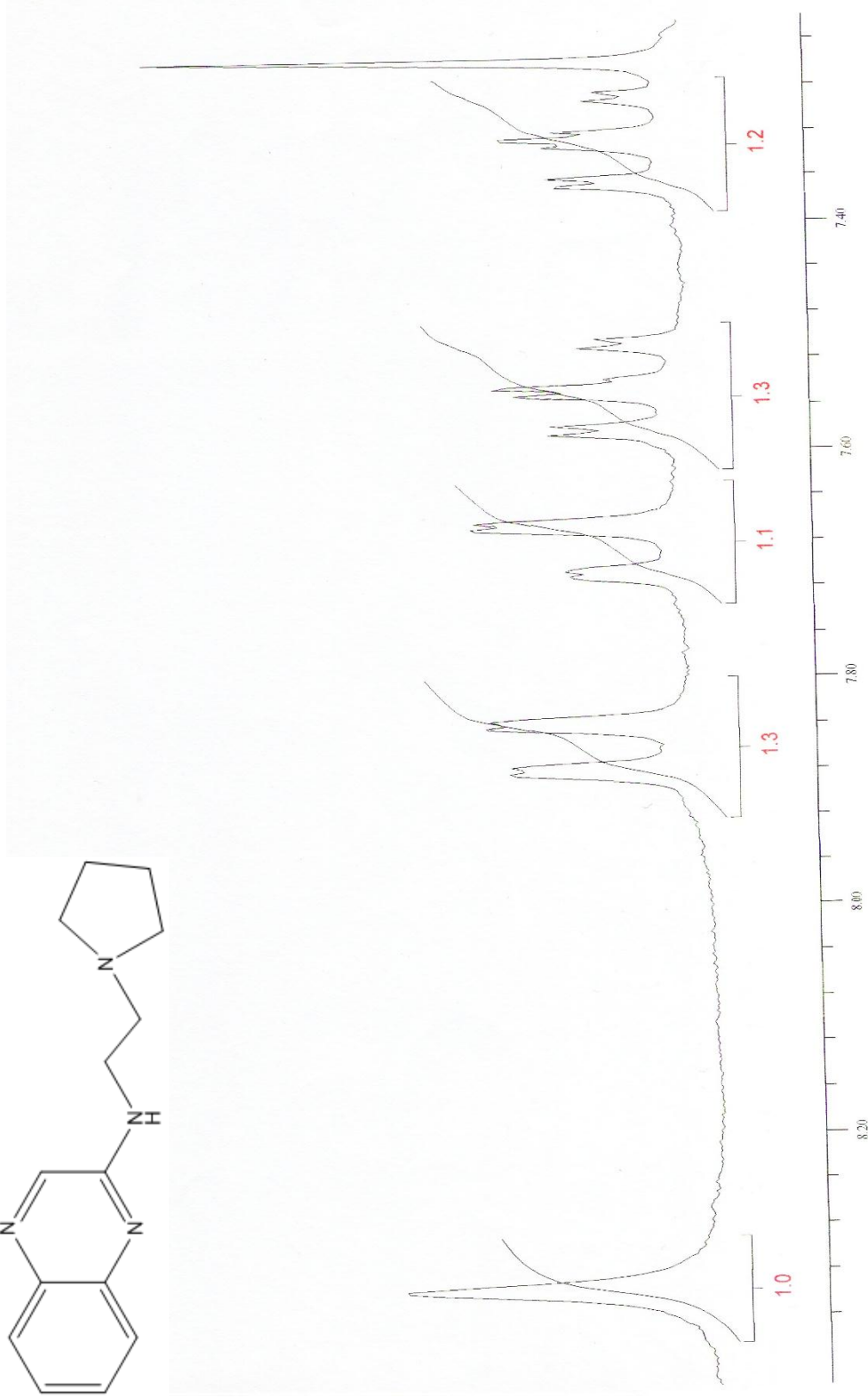
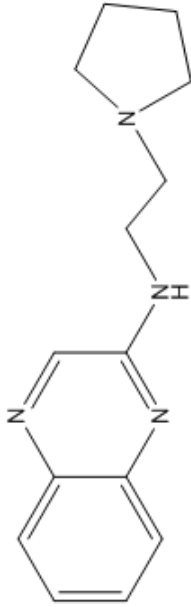
Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-pipéridino)éthylamino]quinoxaline (CDCl₃) **6b**



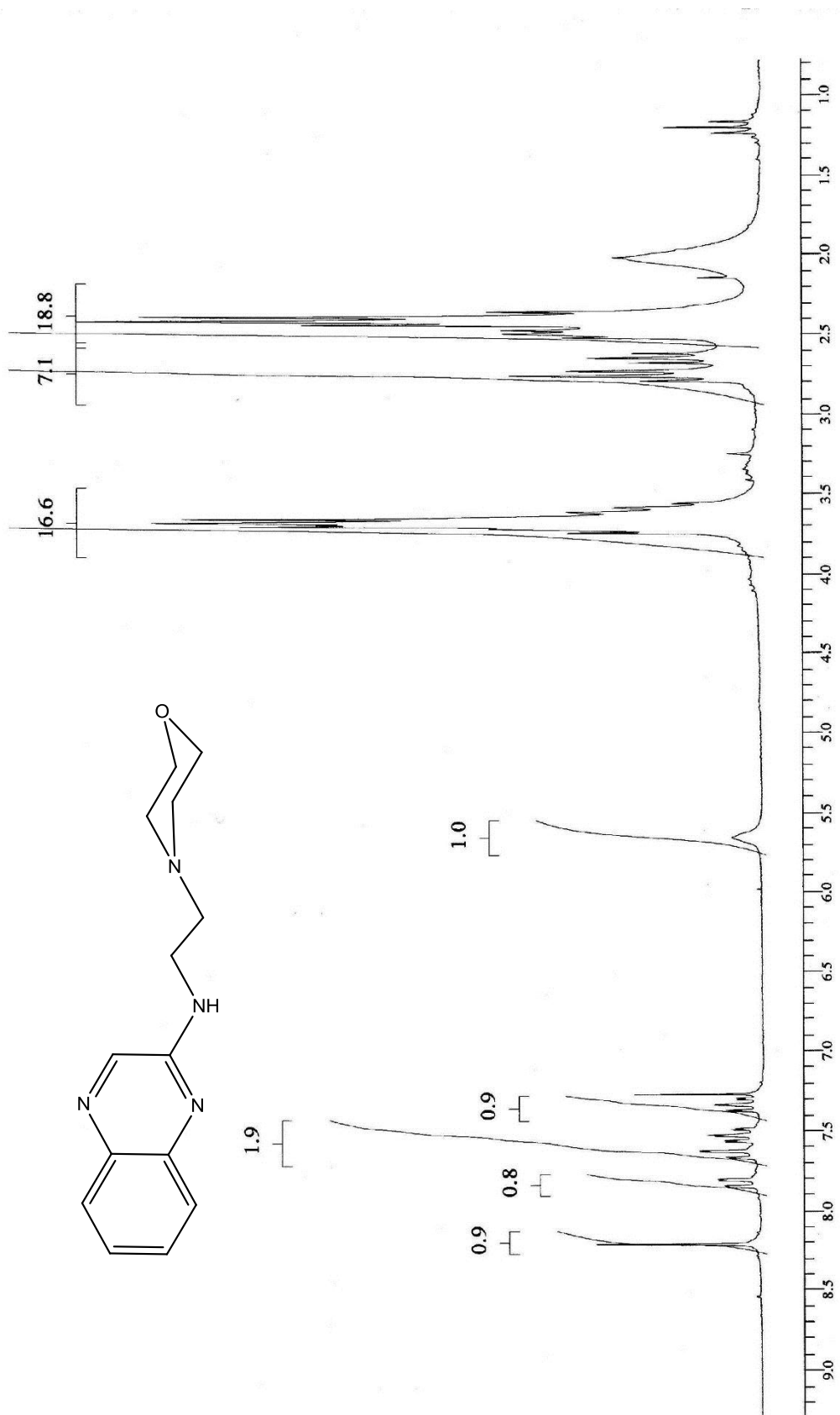
Spectre RMN ¹H de la 2-(N-piperolidinoethylamino)quinoxaline (6b)



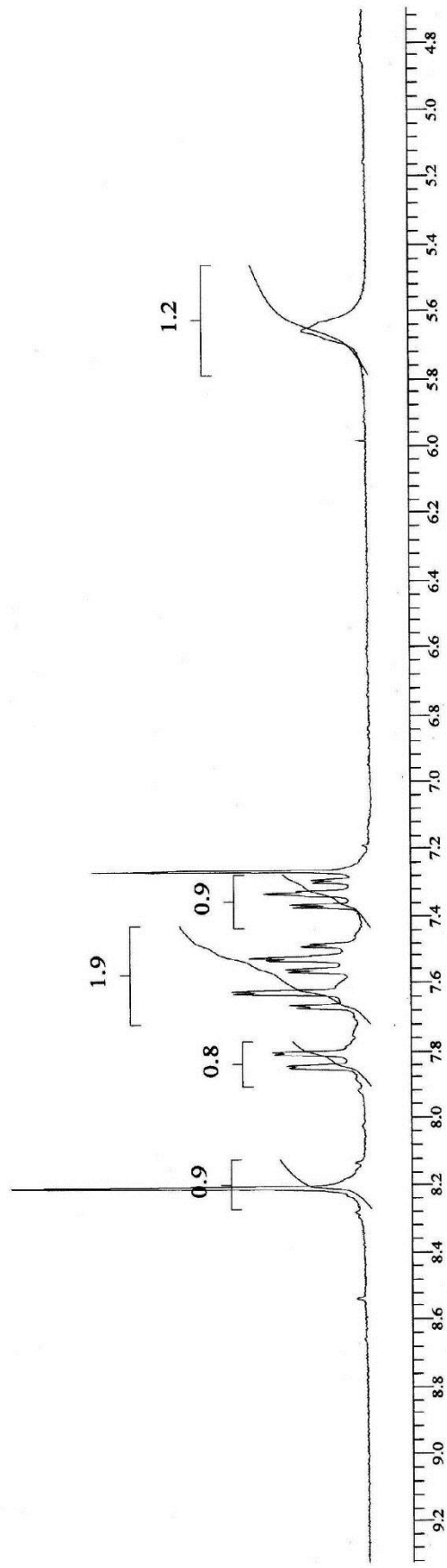
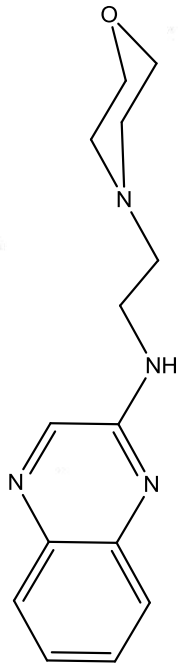
Spectre RMN ¹H de la 2-(2-(N-pyrrolidino)éthylamino)quinoxaline (CDCl₃) **6c**



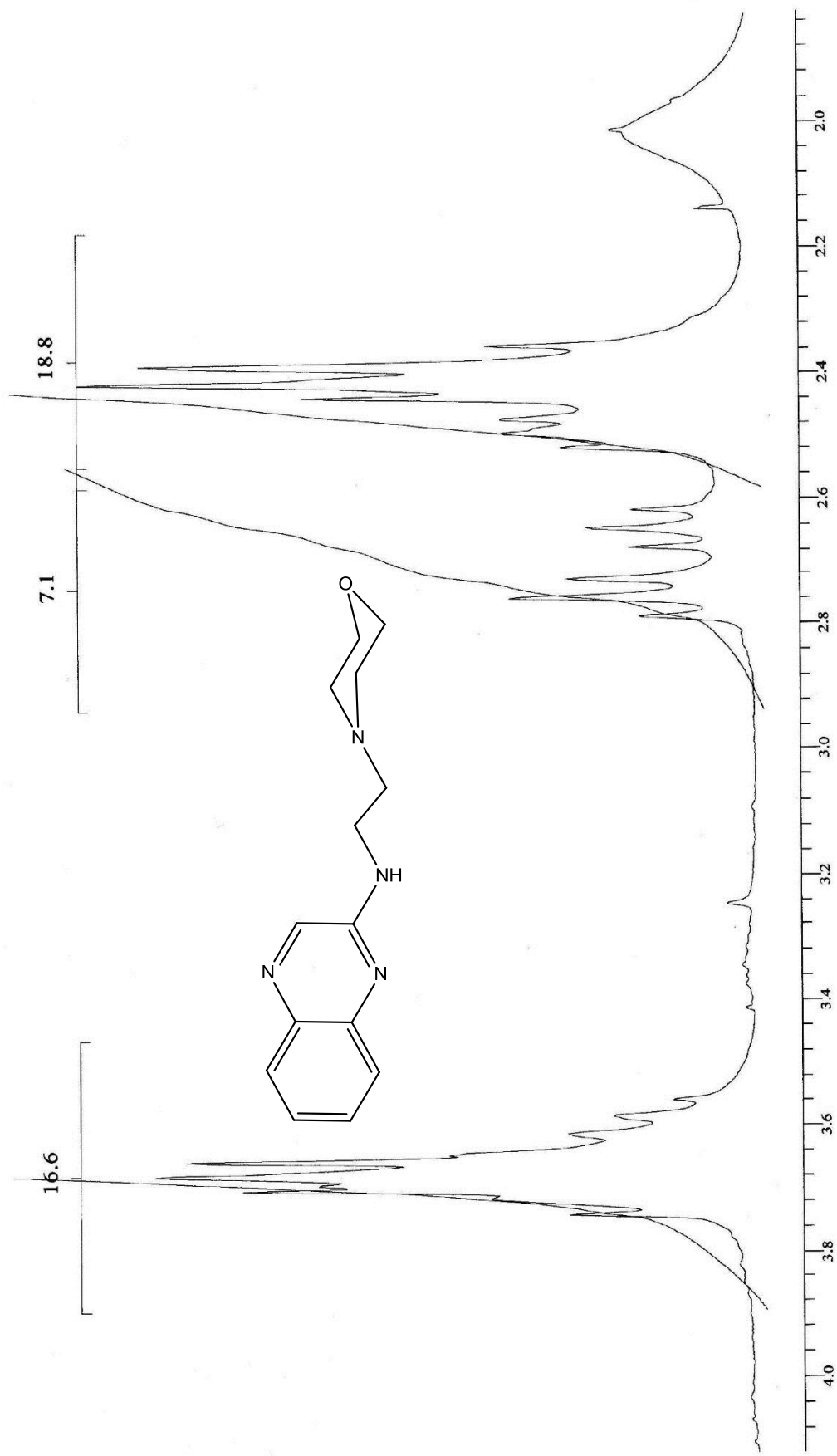
Spectre RMN ^1H de la 2-(2'-(N-pyrrolidino)éthylamino)quinoxaline (CDCl_3) **6c**



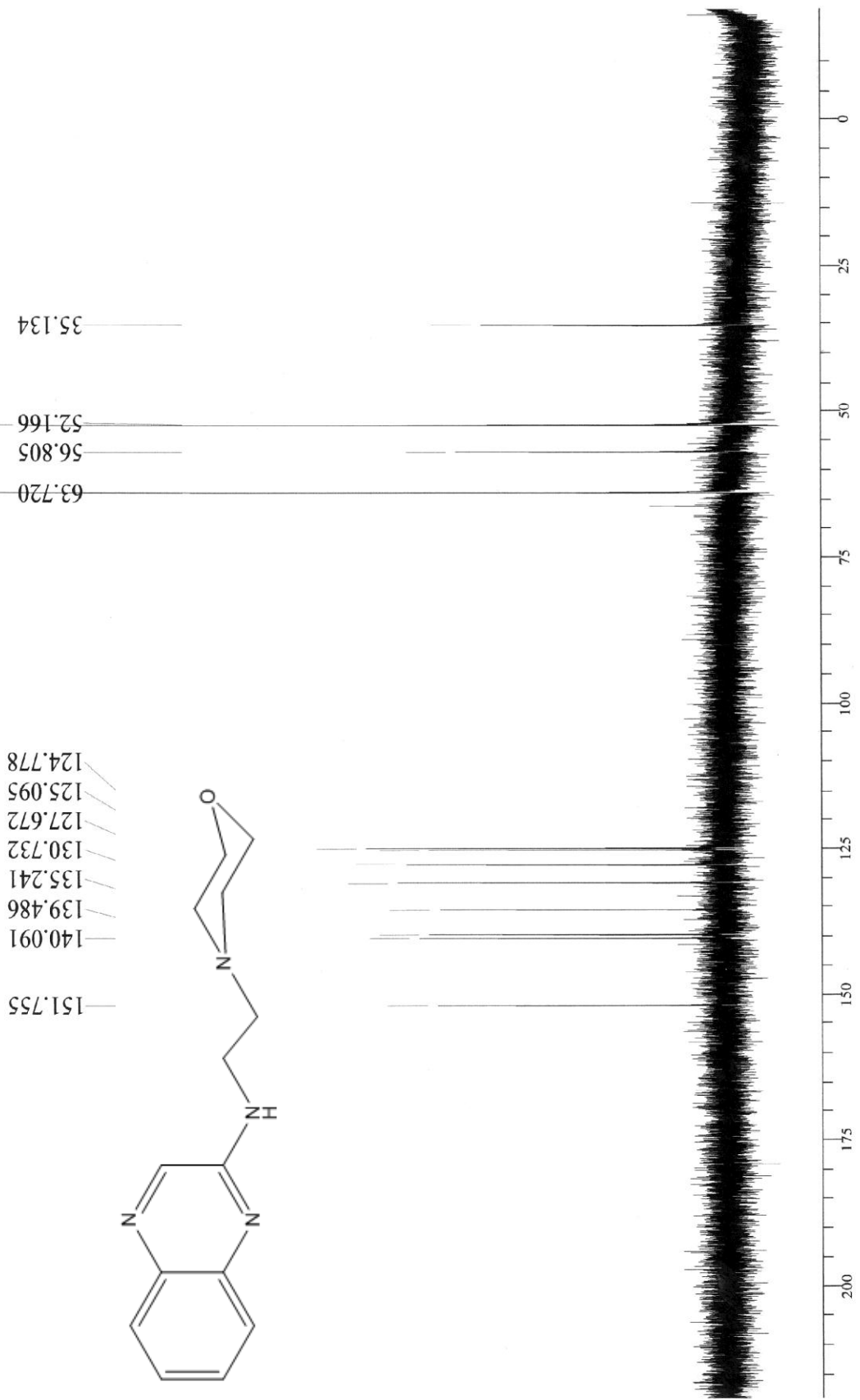
Spectre RMN ¹H de la 2-[2'-(N-morpholino)éthylamino]quinoxaline (CDCl₃) **6d**



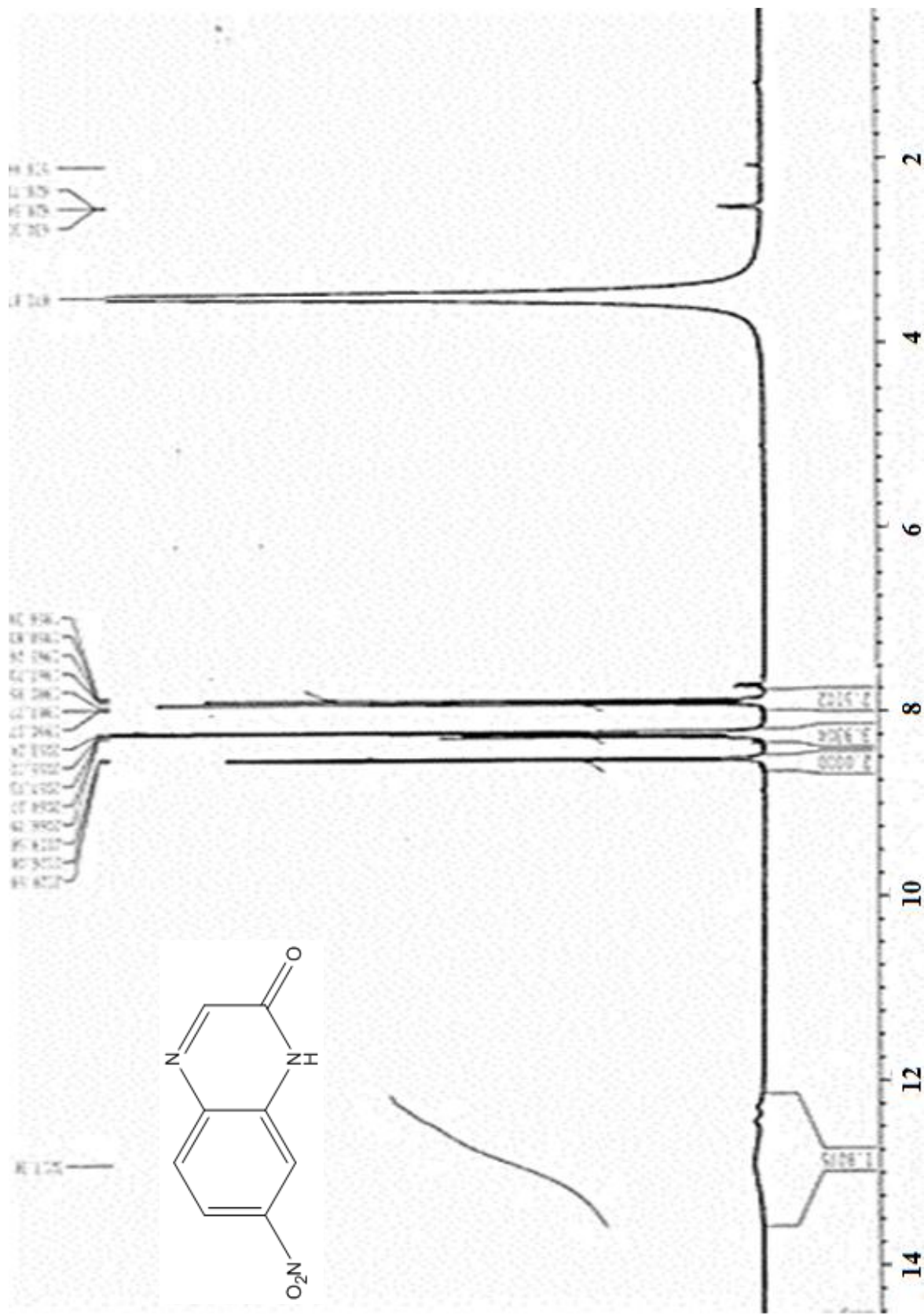
Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-morpholino)éthylamino]quinoxaline (CDCl_3) **6d**



Spectre RMN ^1H de la 2-[2'-(N-morpholino)éthylamino]quinoxaline (6d) (CDCl_3)



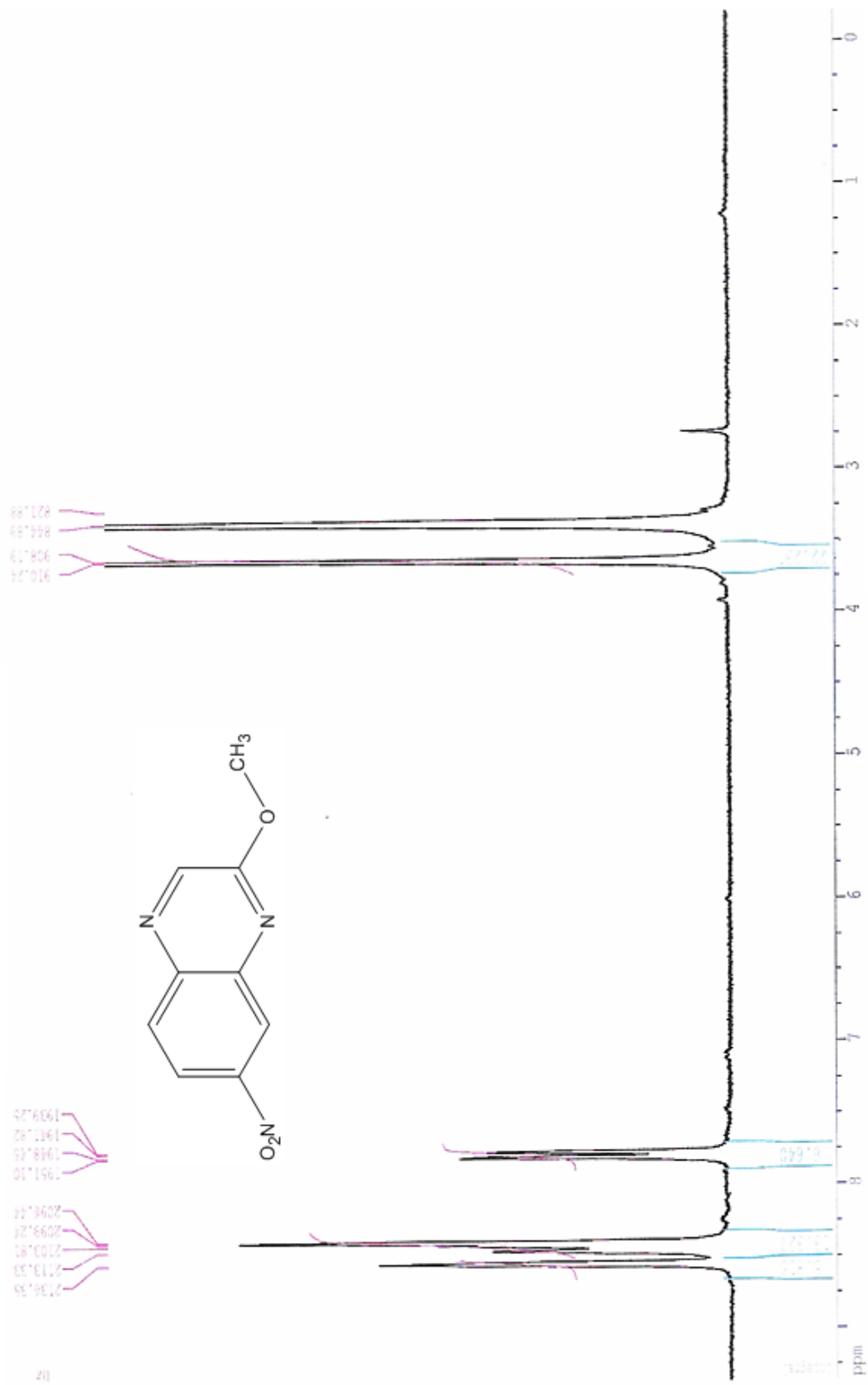
Spectre RMN ¹³C de la 2-[2'-(N-morpholino)éthylamino]quinoxaline (D₂O) **6d**



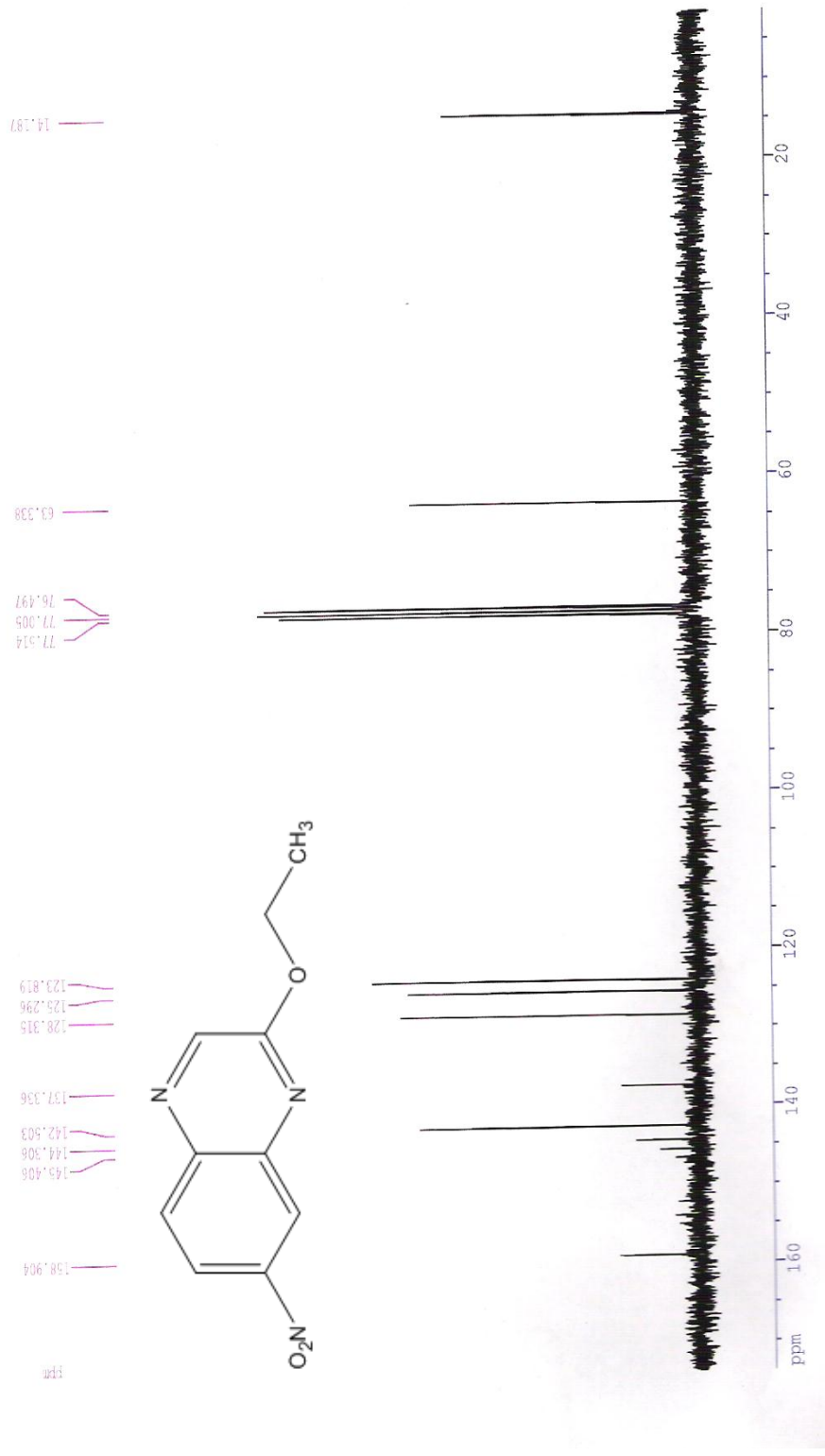
Spectre RMN ^1H de la 7-nitro 2-quinoxalinone (DMSO-d_6) 7



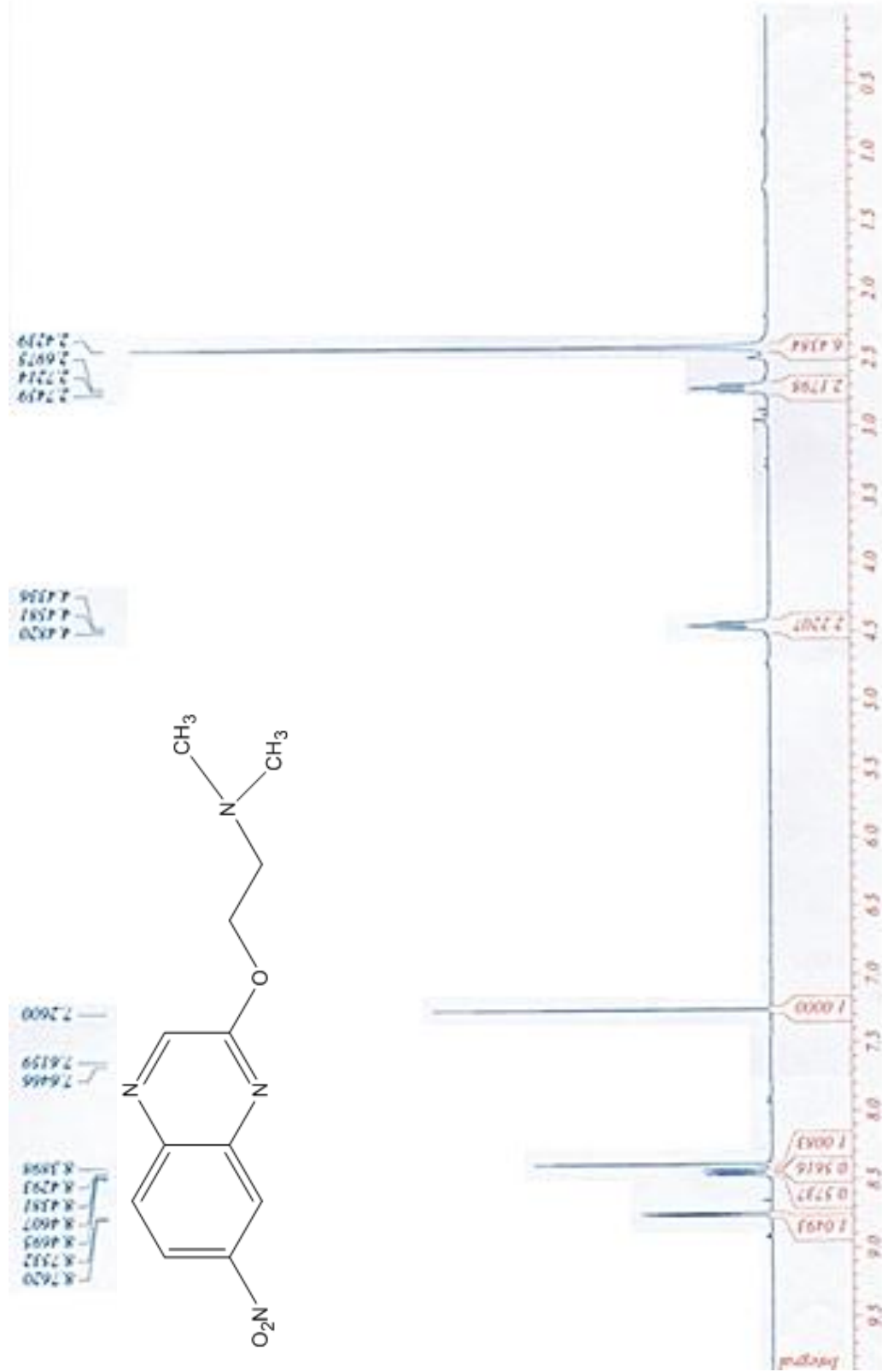
Spectre RMN ¹³C de la 7-nitro 2-quinoxalinone (DMSO-d₆) I



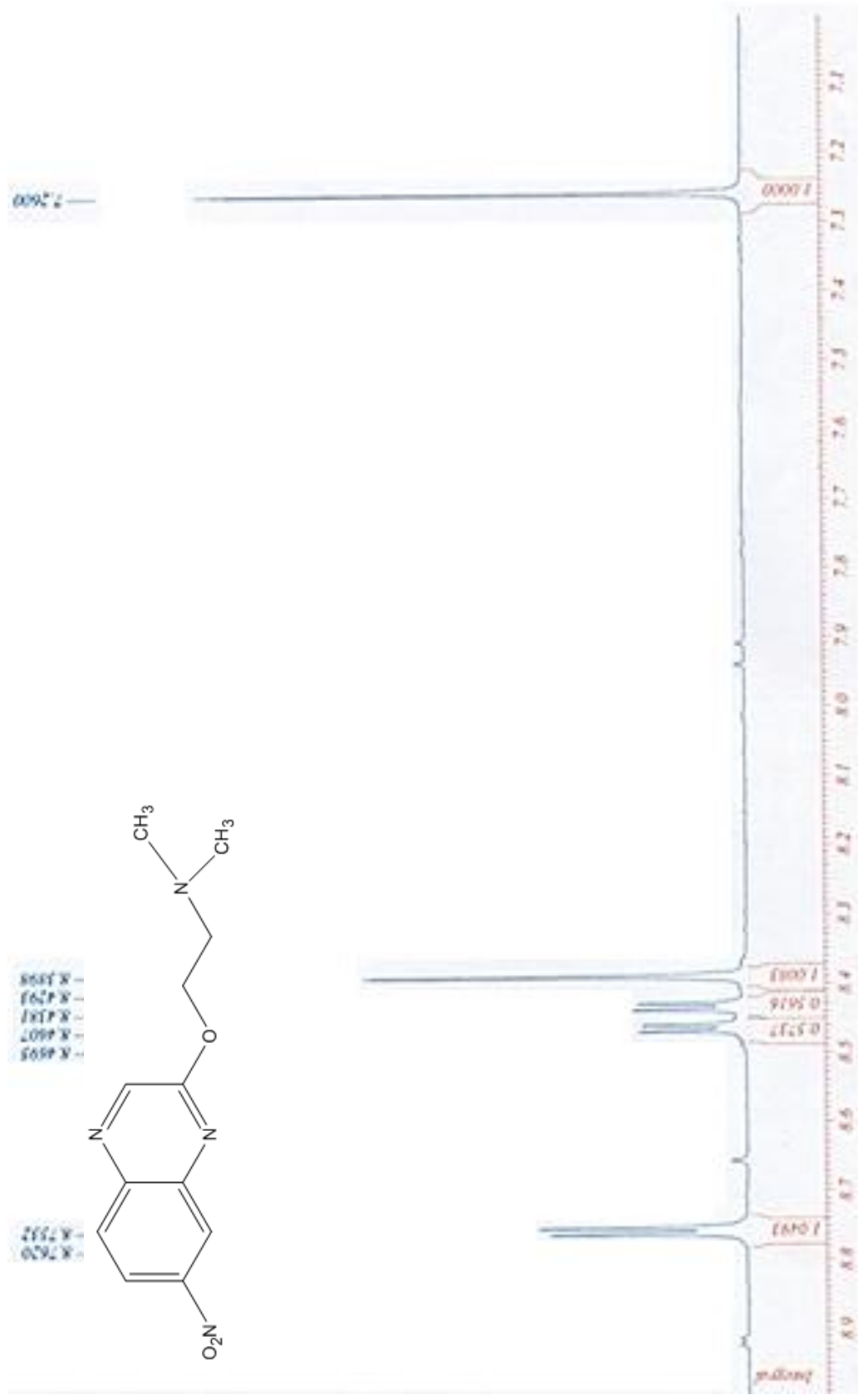
Spectre RMN ^1H de la 2-Méthoxy-7-nitroquinoline (DMSO- d_6) **8a'**



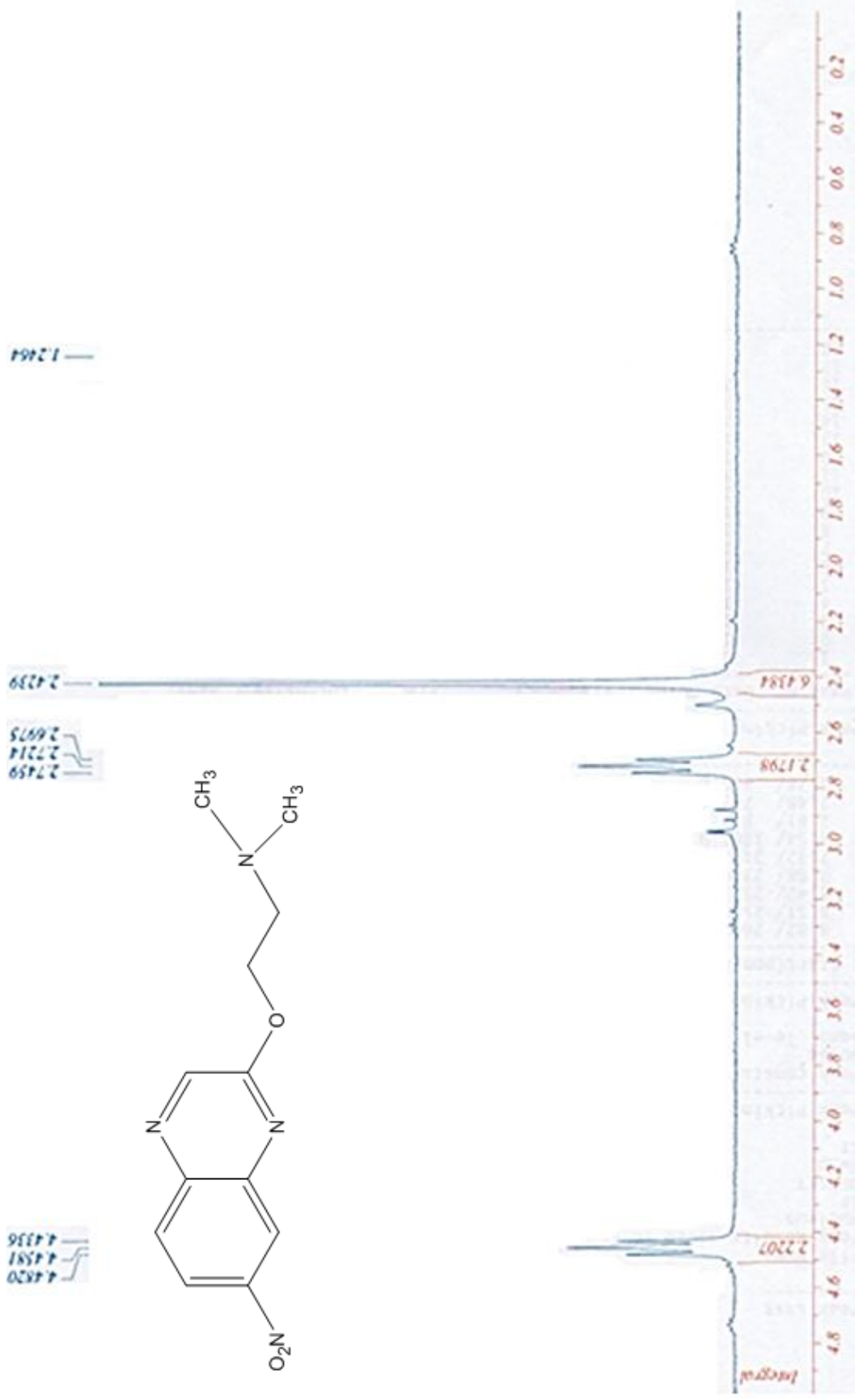
Spectre RMN ¹³C de la 2-Ethoxy-7-nitroquinoline (DMSO-d₆) **8a**



Spectre RMN ¹H de la 7-Nitro-2-[2'(N,N-diméthylamino)éthoxy]quinoline (CDCl₃) **8e**

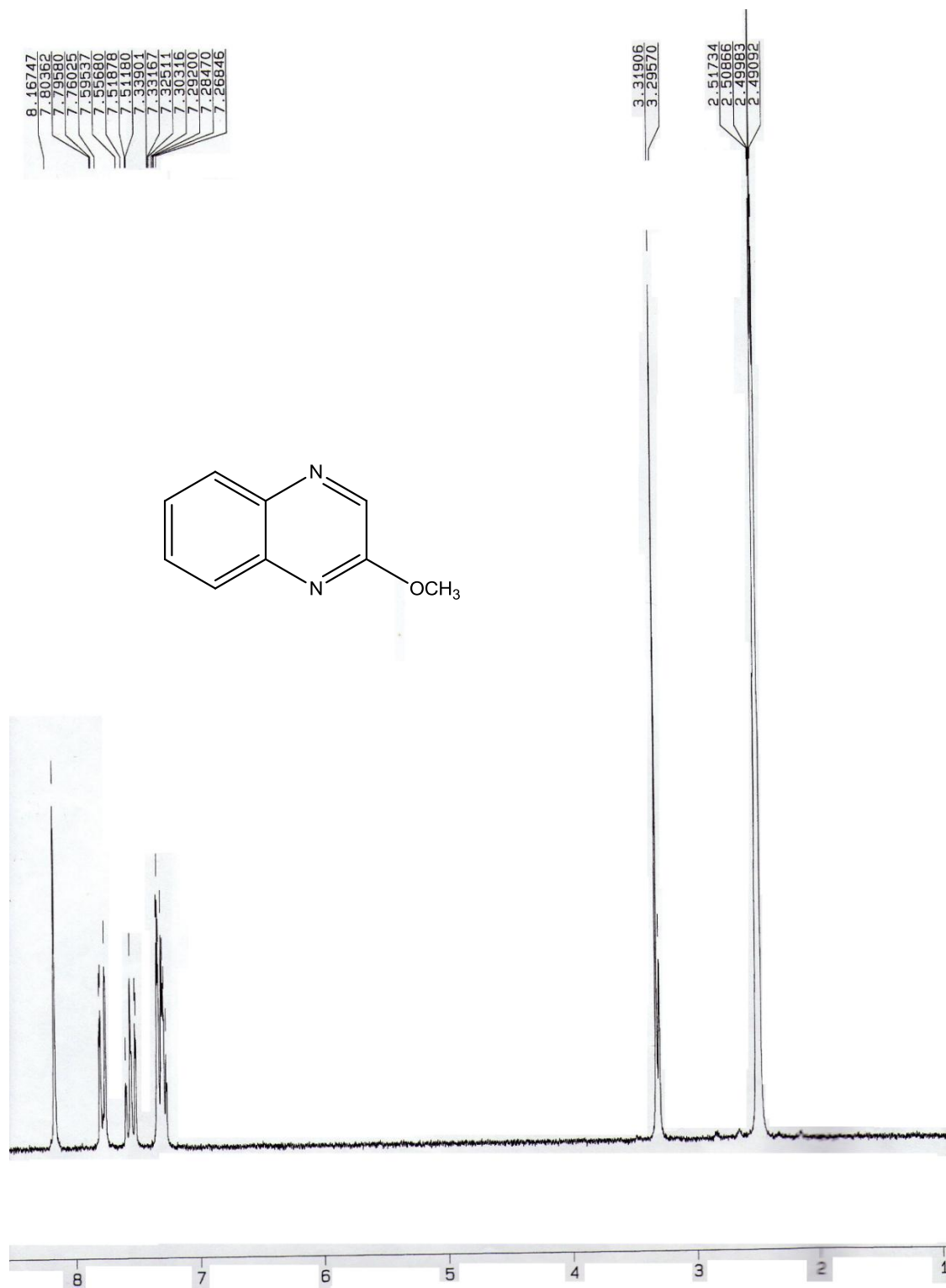


Spectre RMN ¹H de la 7-Nitro-2-[2'(N,N-diméthylamino)éthoxy]quinoxaline (CDCl₃) **8e**



Spectre RMN¹H de la 7-Nitro-2-[2'-(N,N-diméthylamino)éthoxy]quinoxaline (CDCl₃) **8e**

ANNEXE 2
SPECTRE RMN¹H DES COMPOSES
PRESENTANT DES MELANGES

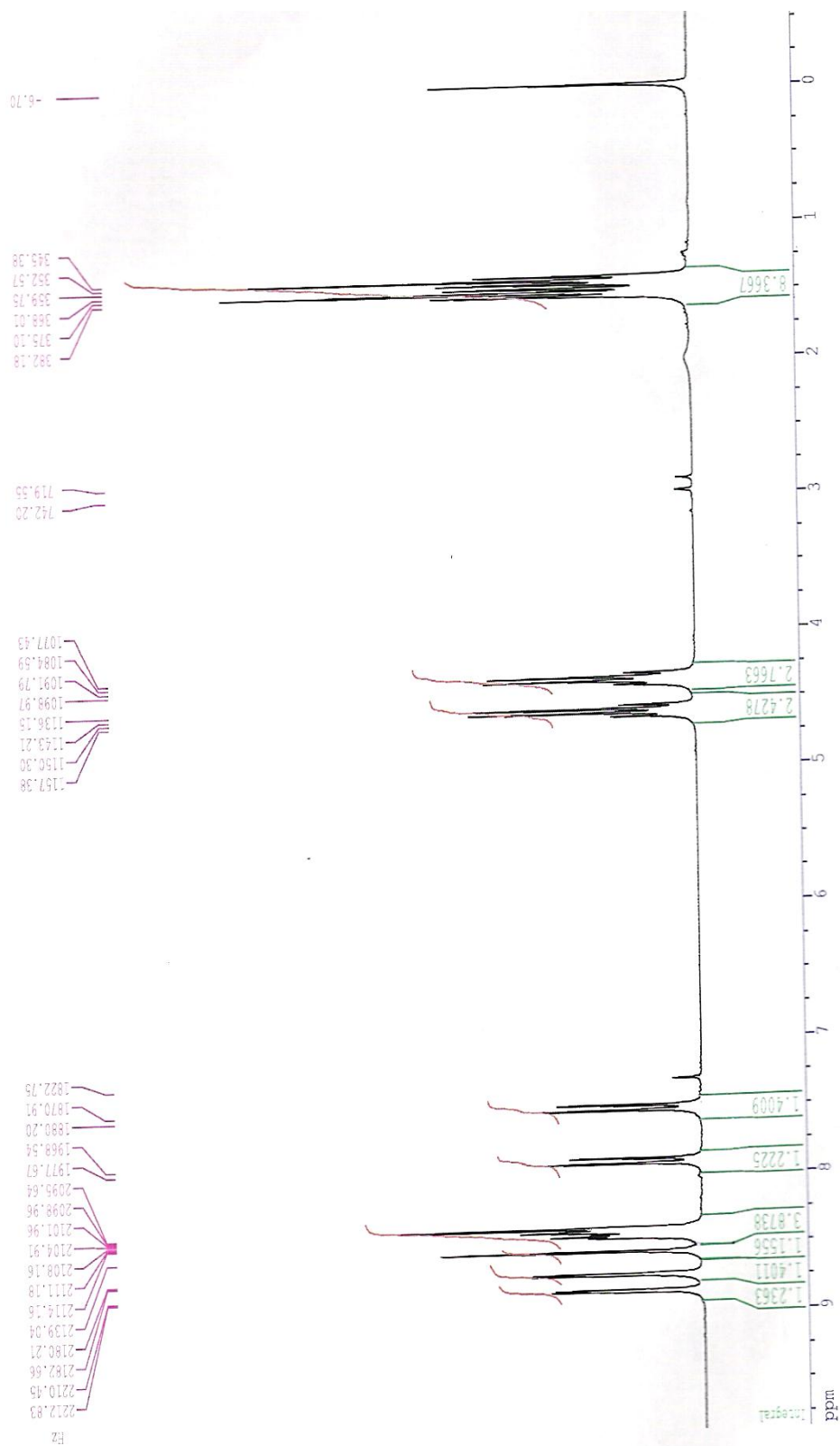


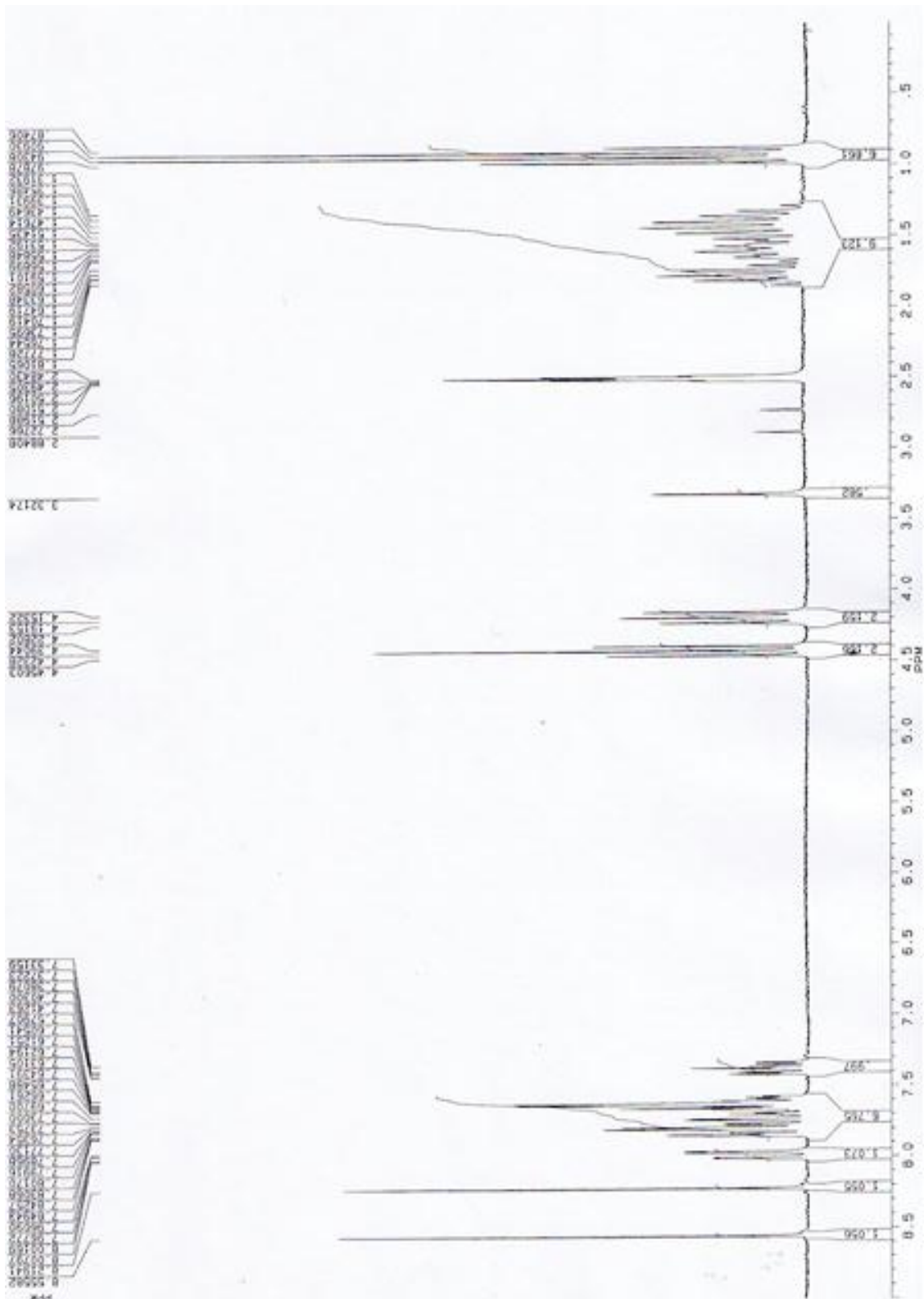
Spectre RMN ¹H de la 2-Méthoxyquinoxaline (DMSO-d₆)



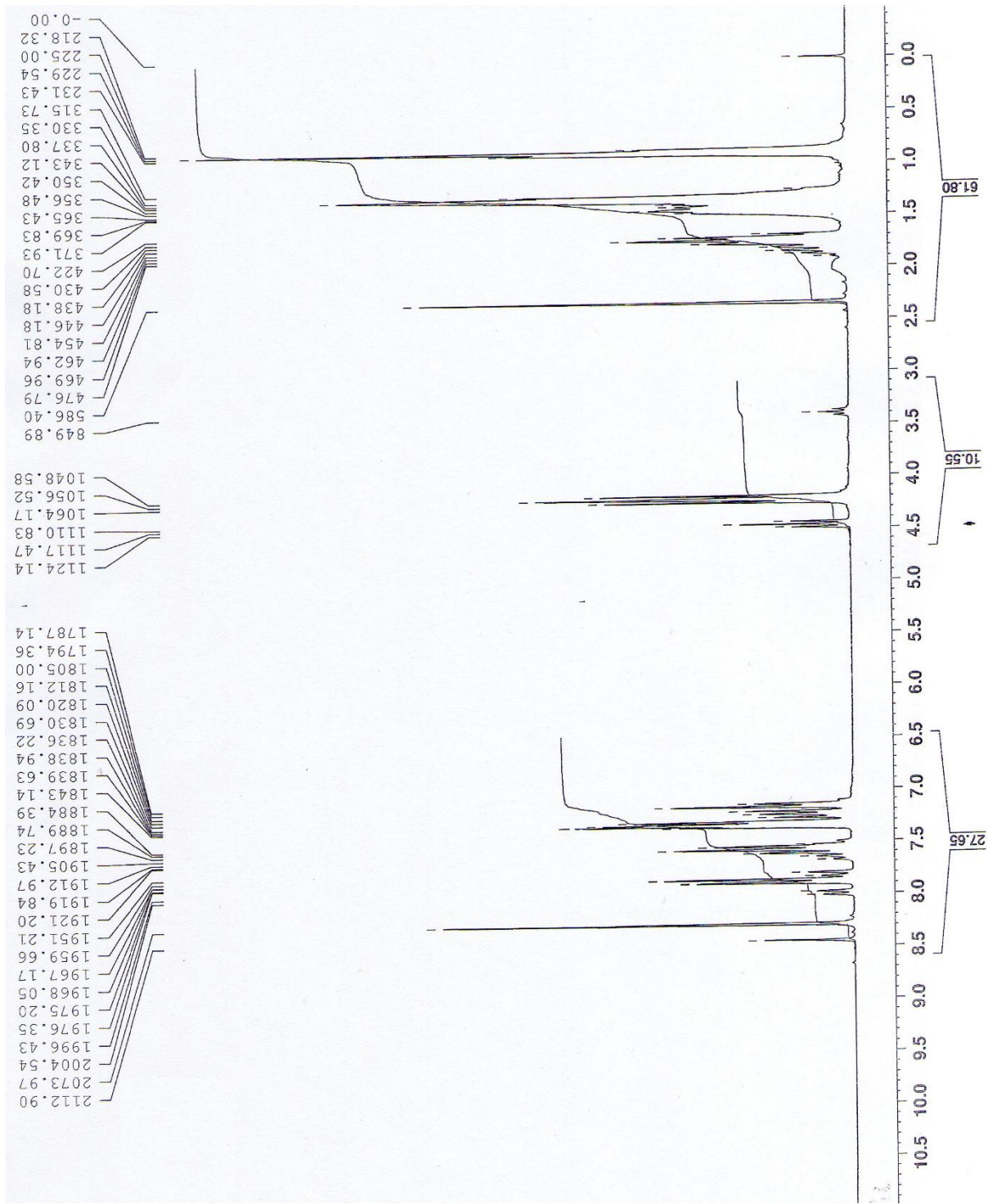
Spectre RMN ^1H de la 2-Méthoxyquinoxaline (DMSO-d₆)

Spectre RMN ¹H du mélange N-O-éthyle quinoxaline (DMSO-d₆)

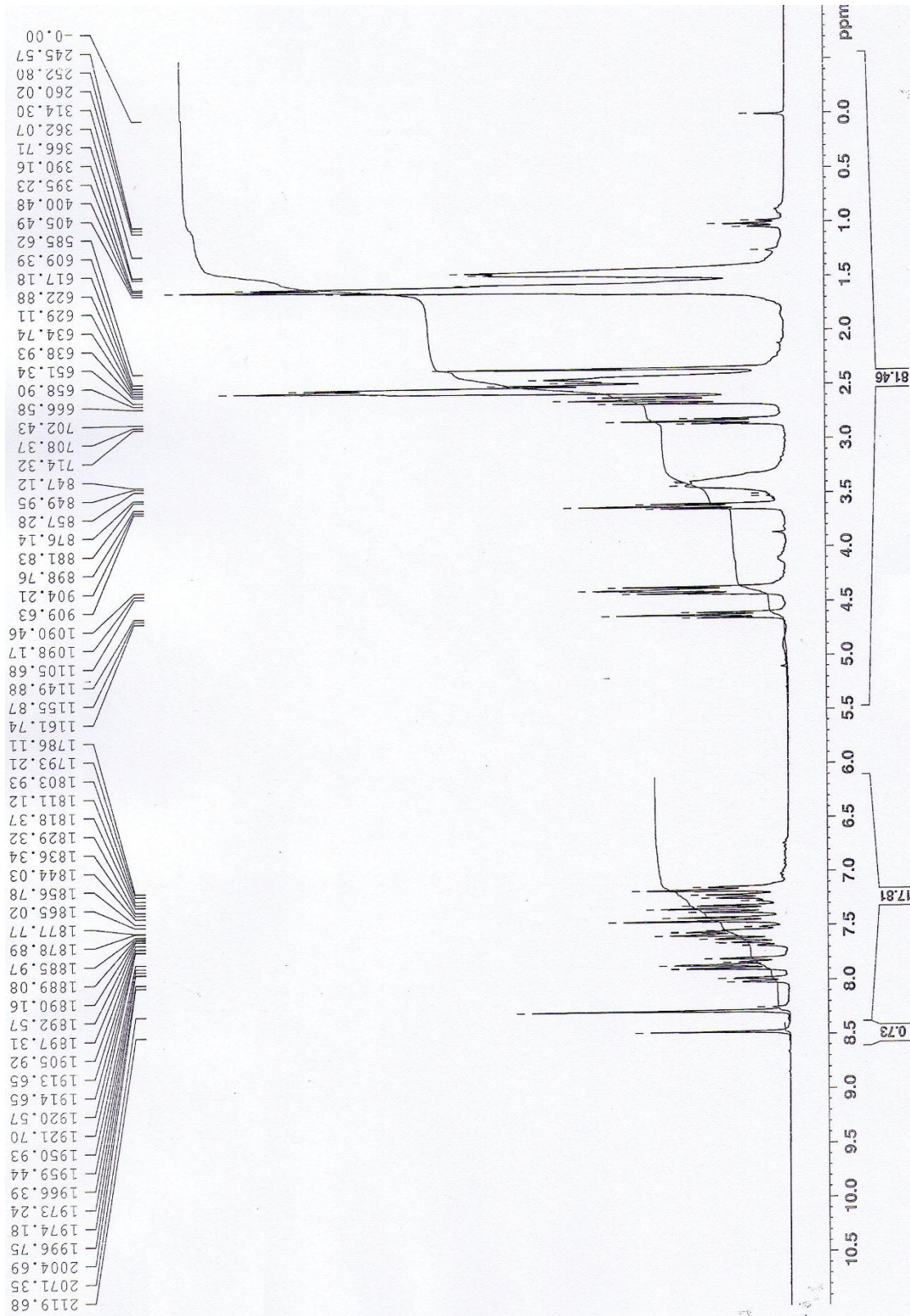




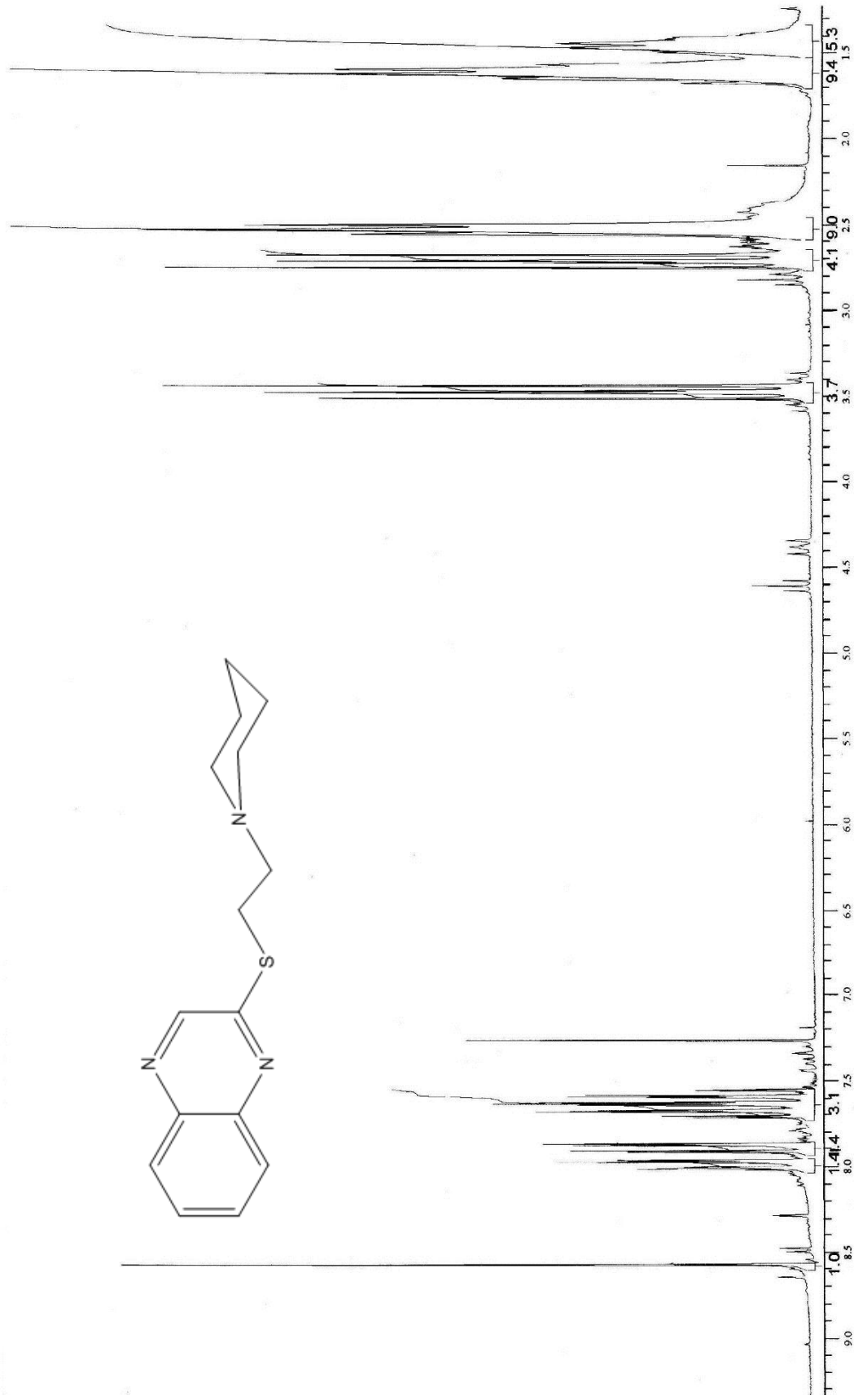
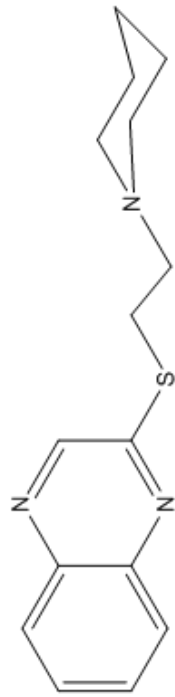
Spectre RMN ^1H du mélange N- O- butyle quinoxaline (CDCl_3)



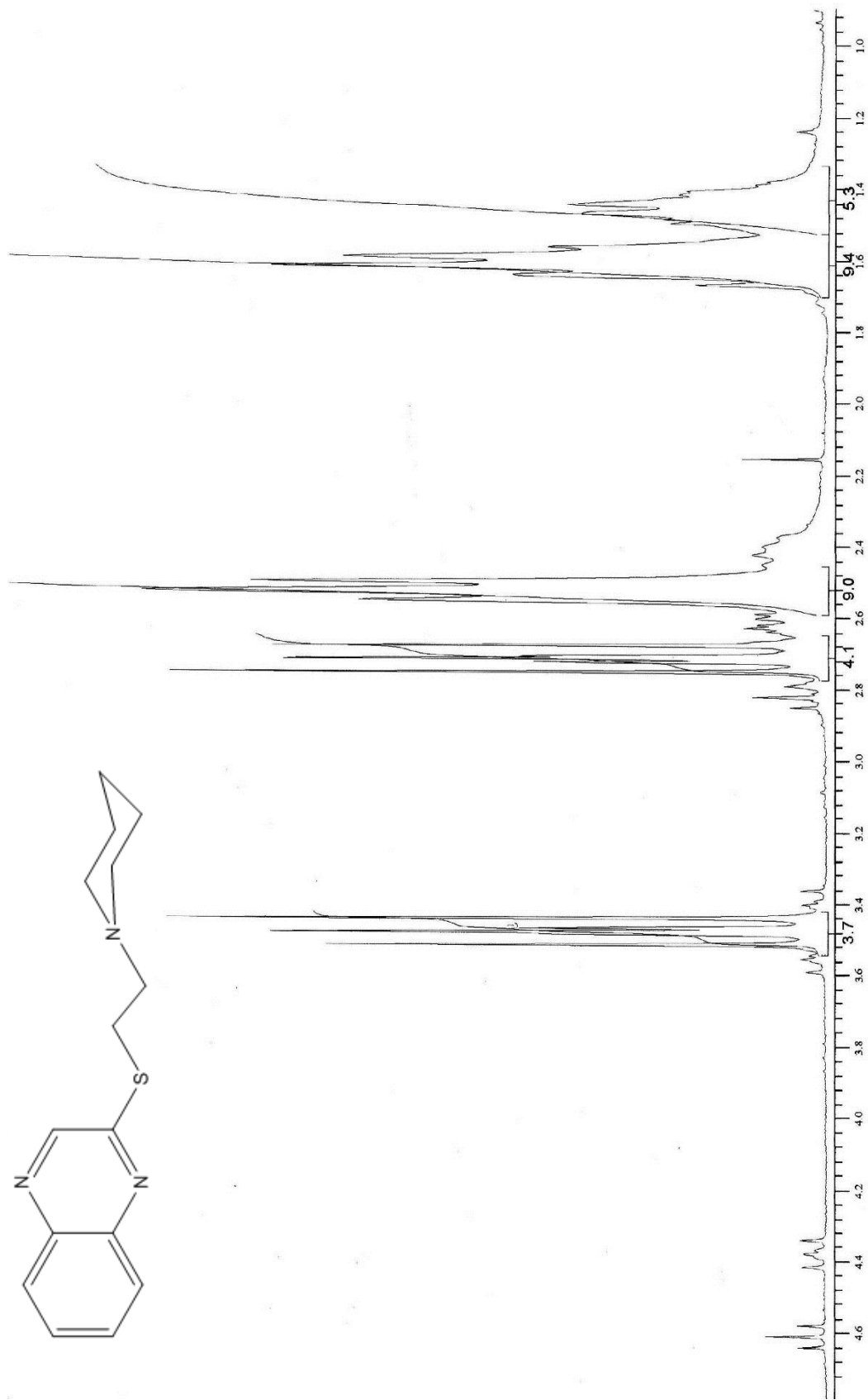
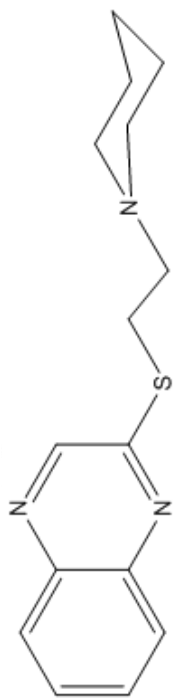
Spectre RMN ^1H du mélange N-O-hexyle quinoxaline (CDCl_3)



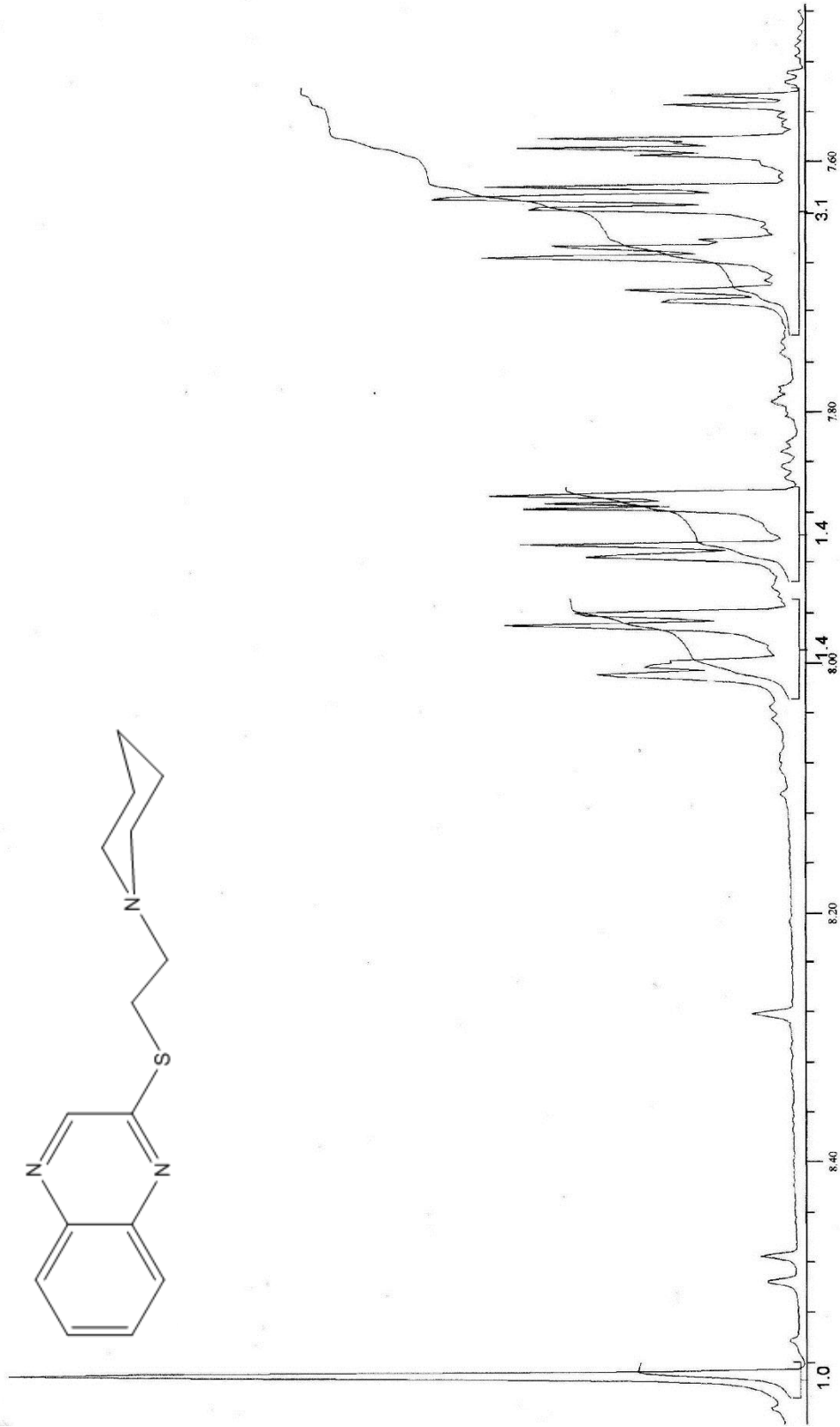
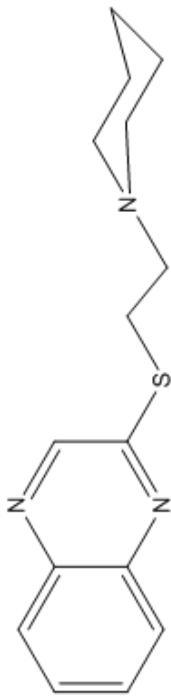
Spectre RMN ¹H du mélange N-O- pipéridino [quinoxaline (CDCl₃)



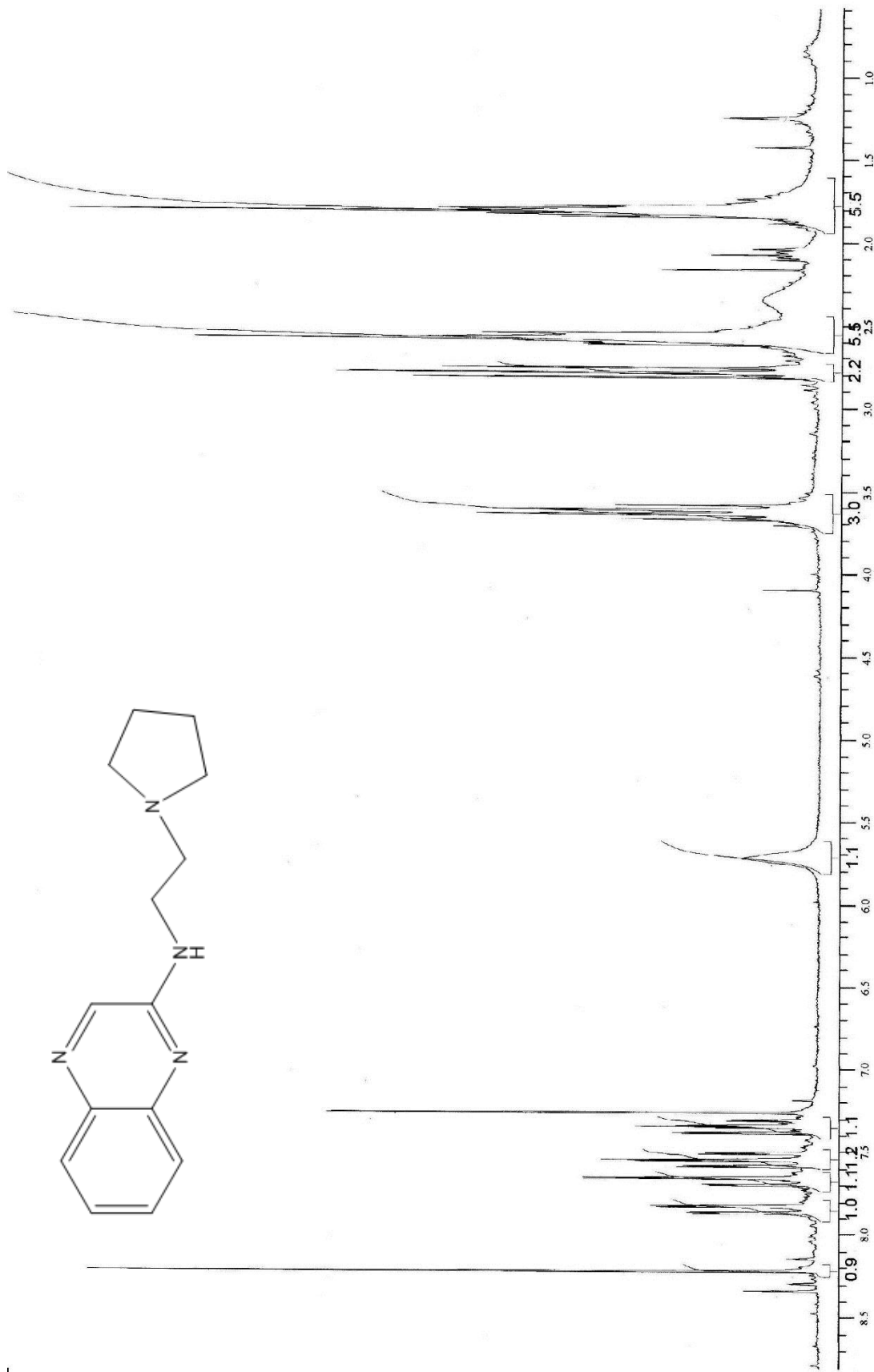
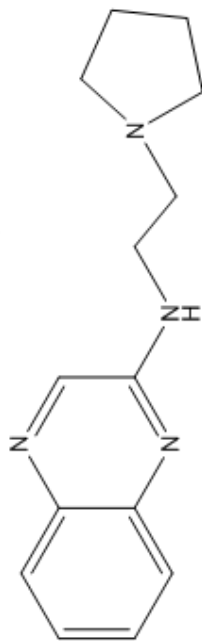
Spectre RMN ¹H de la 2-[2'-(N-piperidino)éthylthioéthyl]quinoxaline (CDCl₃) **4b**



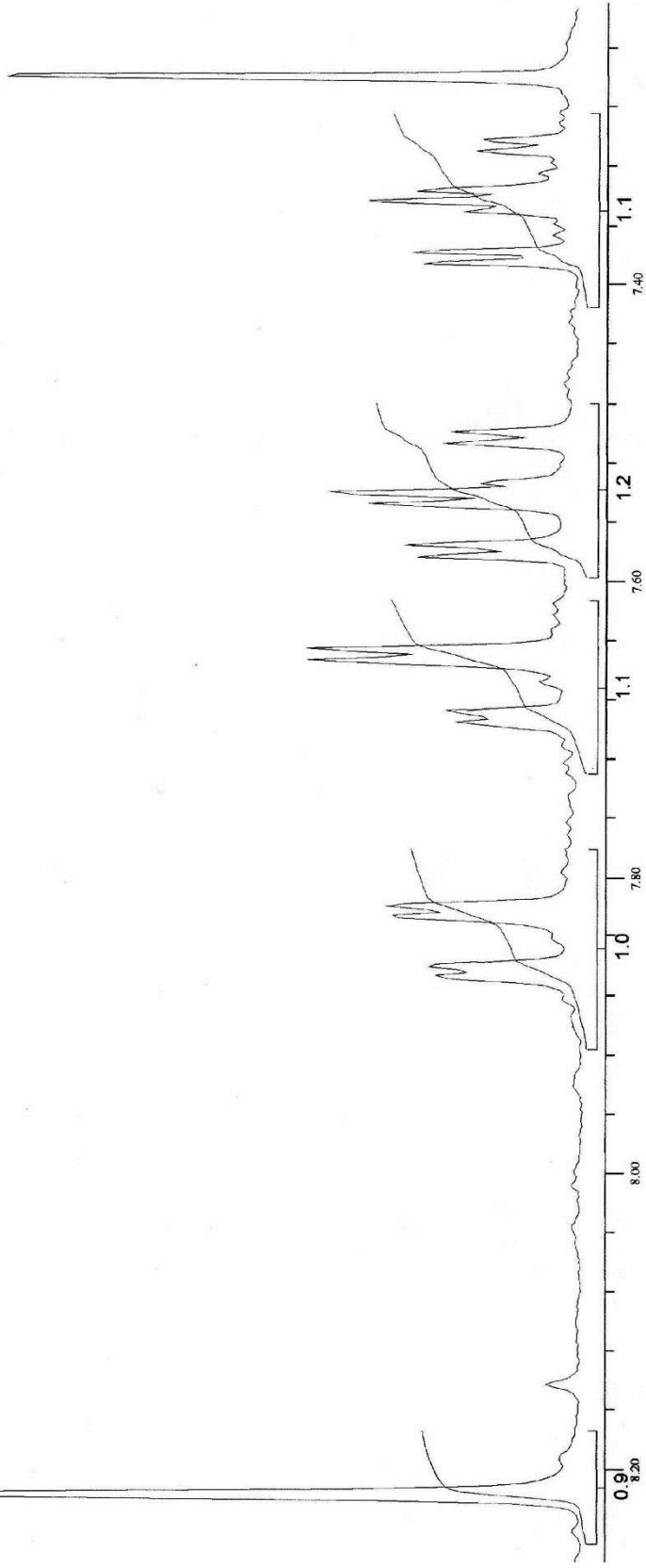
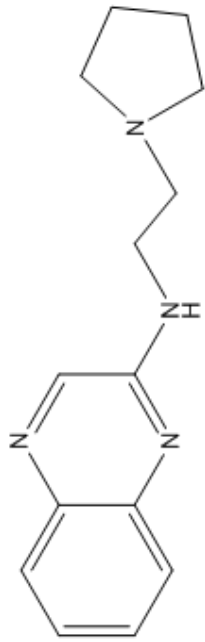
Spectre RMN H de la 2-[2'-(N-piperidino)éthylthioéthyl]quinoxaline (CDCl₃) 4b



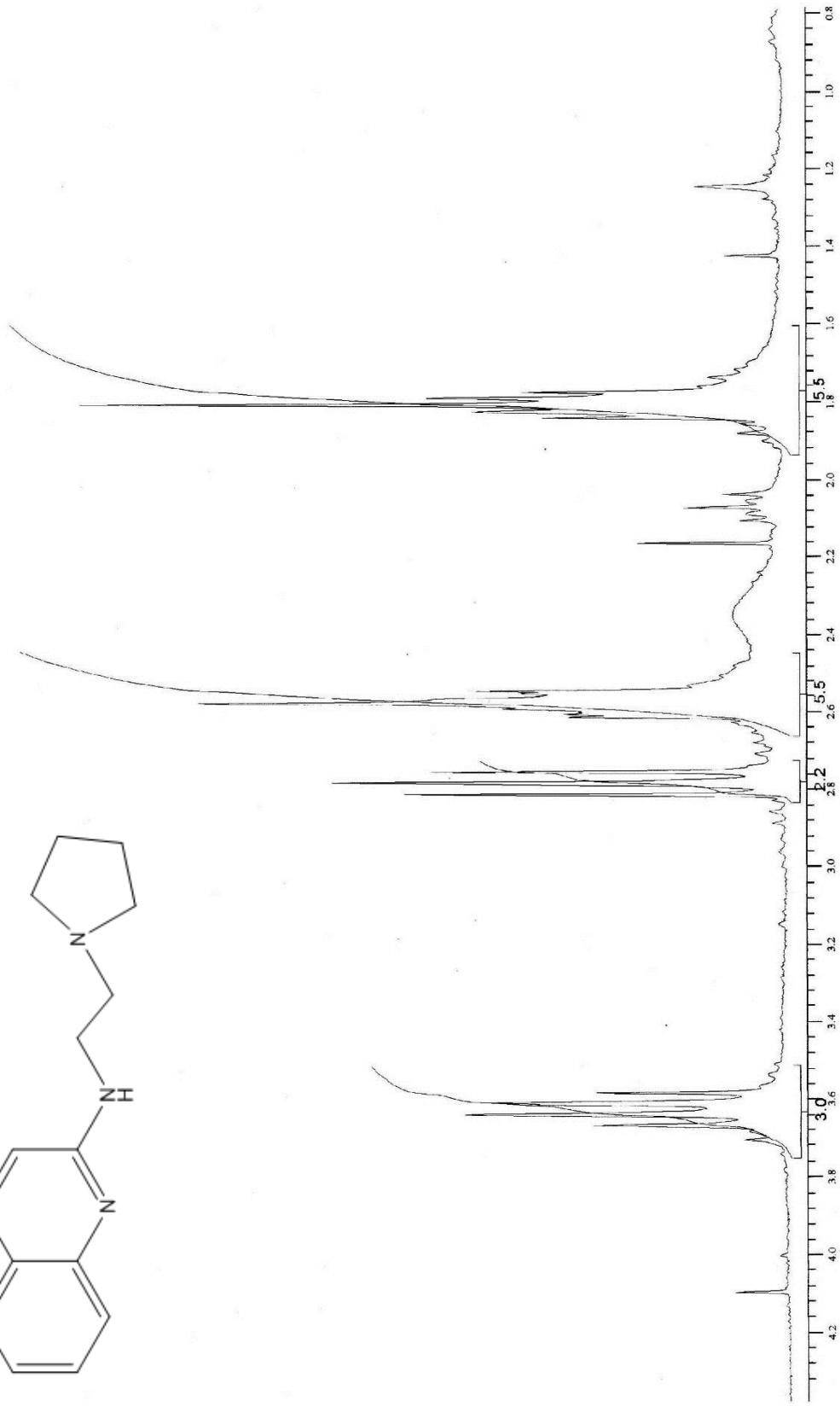
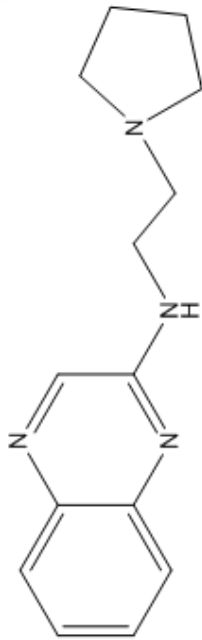
Spectre RMN ¹H de la 2-[2'-(N-piperidino)éthylthioether]quinoxaline (CDCl₃) **4b**



Spectre RMN ^1H de la 2-(2'-(N-pyrrolidino)éthylamino)quinoxaline (CDCl_3) **6c**

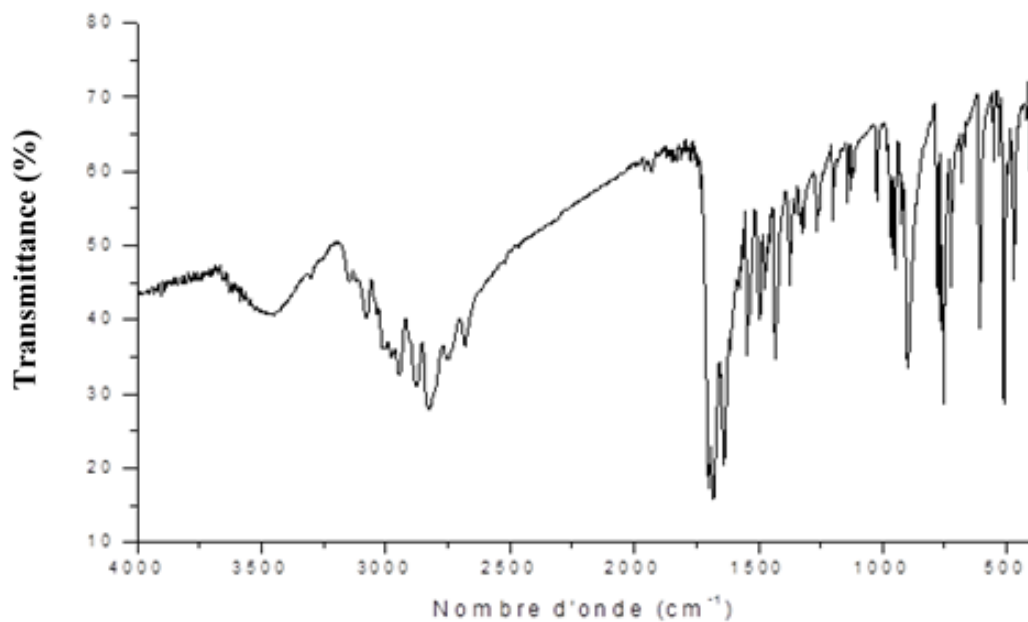


Spectre RMN ^1H de la 2-(2'-(N-pyrrolidino)éthylamino)quinoxaline (CDCl_3) **6c**

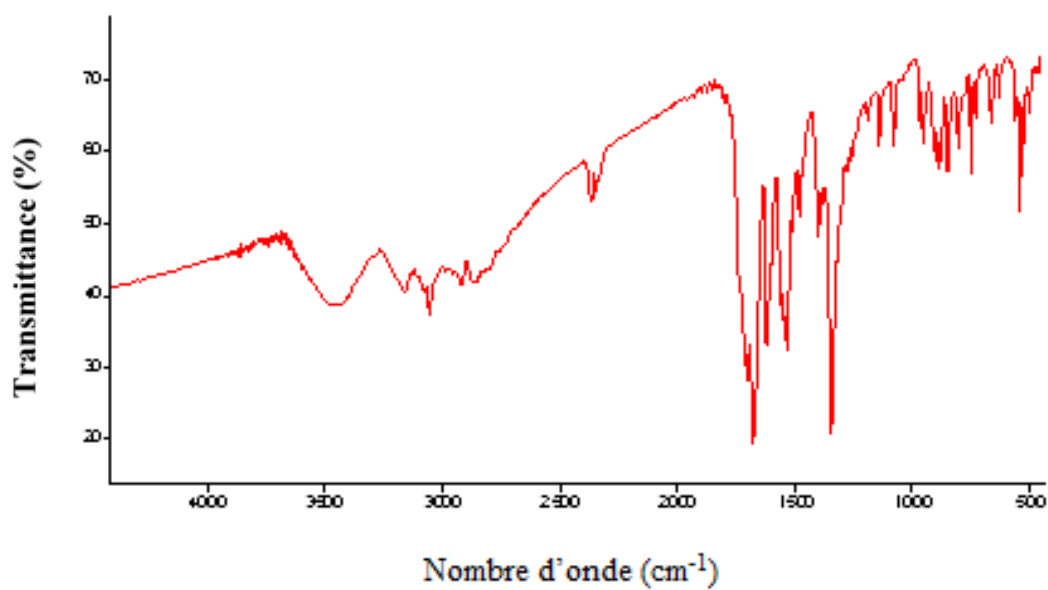


Spectre RMN ¹H de la 2-(2'-(N-pyrrolidino)éthylamino)quinoxaline (CDCl₃) **6c**

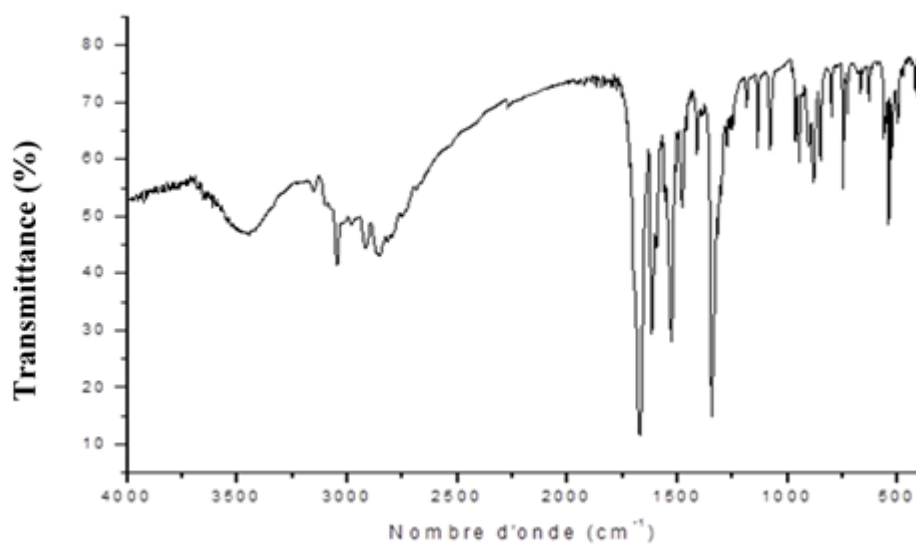
ANNEXE 3 :
SPECTRE IR-TF



Spectre IR-TF de la 2-hydroxyquinoxaline (KBr) 1

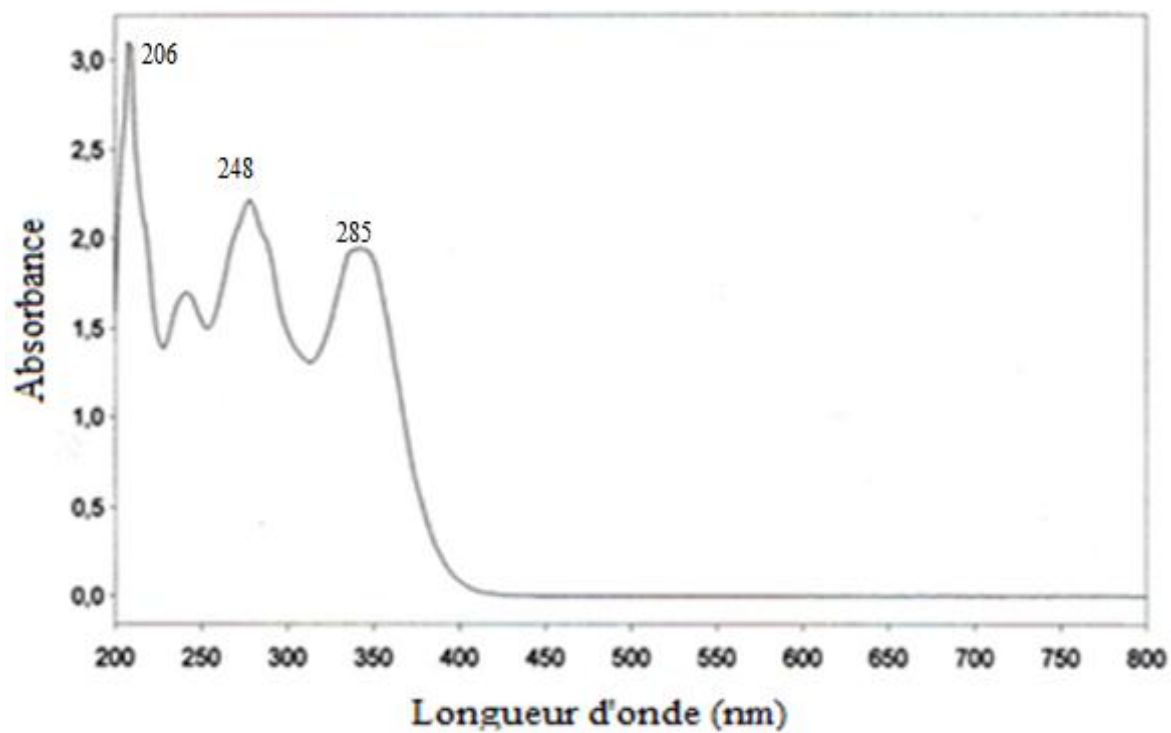


Spectre IR-TF de la 2-thioquinoxalinone (KBr) 3

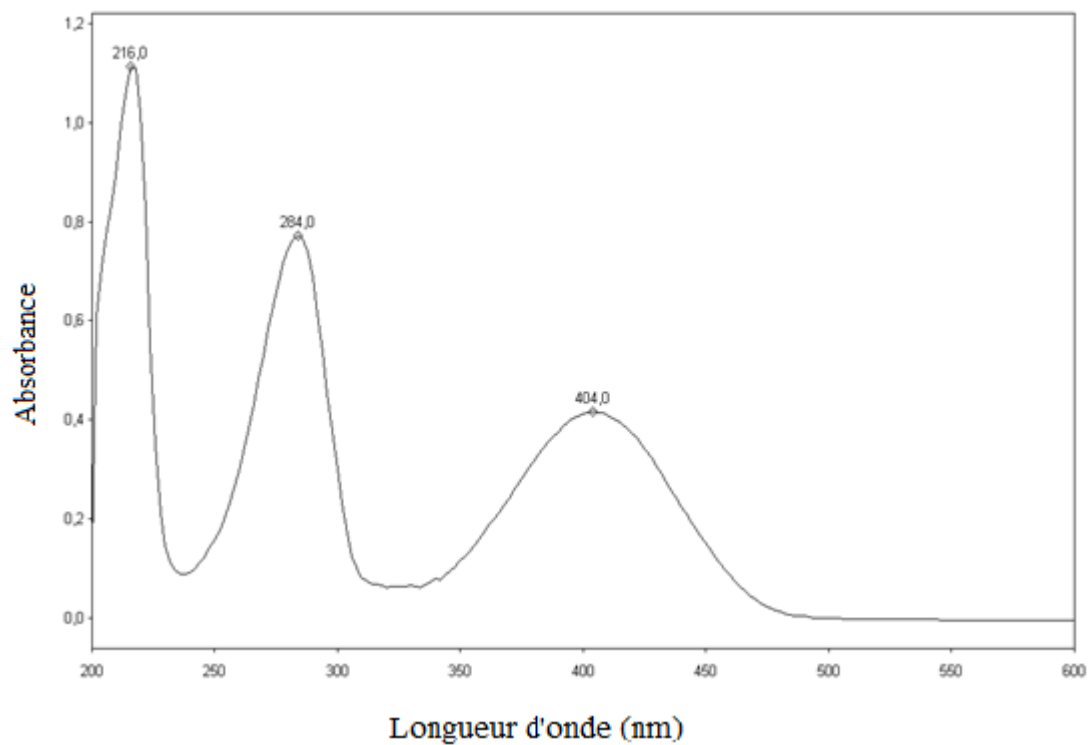


Spectre IR-TF la 7-nitroquinoxalinone (KBr) 7

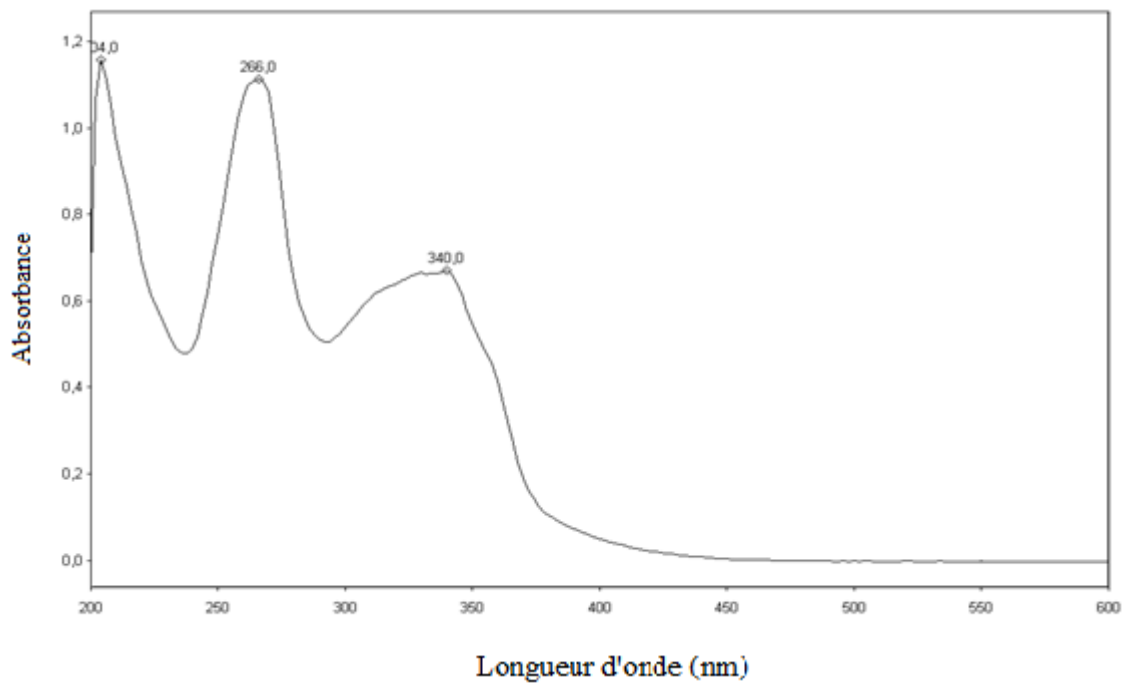
ANNEXE 4 :
SPECTRE UV-VIS



Spectre UV la 2-hydroxyquinoxaline (EtOH) 1



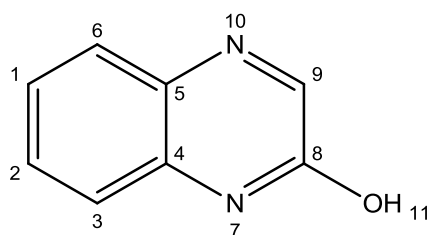
Spectre UV la thioquinoxalinone (EtOH) 3



Spectre UV la 7-nitroquinoxalinone (EtOH) 7

ANNEXE 5 :
CALCULS DES ENERGIES ET DES CHARGES
PARTIELLES

a)

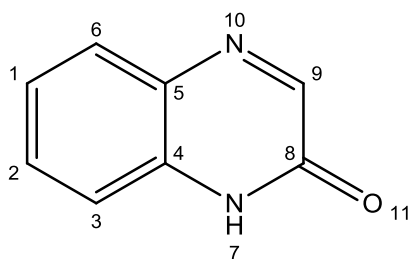


Stretch:	0.4325
Bend:	0.8099
Stretch-Bend:	0.0140
Torsion:	-5.5800
Non-1,4 VDW:	-1.6208
1,4 VDW:	11.1275
Dipole/Dipole:	2.9077
Total Energy:	8.0909 kcal/mol

Charges

C -0.058 [C(1)]	N -0.282 [N(7)]	H 0.020 [H(13)]
C -0.035 [C(2)]	C 0.358 [C(8)]	H 0.015 [H(14)]
C -0.069 [C(3)]	C 0.063 [C(9)]	H 0.015 [H(15)]
C 0.154 [C(4)]	N -0.199 [N(10)]	H -0.001 [H(16)]
C 0.126 [C(5)]	O -0.287 [O(11)]	H 0.206 [H(17)]
C -0.047 [C(6)]	H 0.020 [H(12)]	

b)

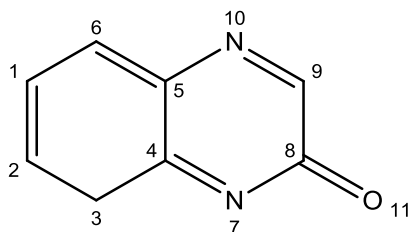


Stretch:	0.4636
Bend:	2.0708
Stretch-Bend:	0.0111
Torsion:	-4.7400
Non-1,4 VDW:	-1.5380
1,4 VDW:	7.2442
Dipole/Dipole:	-6.6427
Total Energy:	-3.1310 kcal/mol

Charges

C -0.071 [C(1)]	N 0.447 [N(7)]	H 0.020 [H(13)]
C -0.026 [C(2)]	C 0.332 [C(8)]	H 0.017 [H(14)]
C -0.080 [C(3)]	C 0.058 [C(9)]	H 0.016 [H(15)]
C 0.135 [C(4)]	N -0.186 [N(10)]	H 0.089 [H(16)]
C 0.128 [C(5)]	O -0.854 [O(11)]	H -0.002 [H(17)]
C -0.042 [C(6)]	H 0.020 [H(12)]	

c)

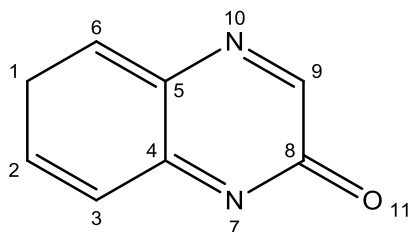


Stretch:	0.5102
Bend:	1.4123
Stretch-Bend:	0.0142
Torsion:	-2.1596
Non-1,4 VDW:	-1.5626
1,4 VDW:	11.5024
Dipole/Dipole:	6.5334
Total Energy:	16.2504 kcal/mol

Charges

C -0.056 [C(1)]	N 0.264 [N(7)]	H 0.021 [H(13)]
C -0.427 [C(2)]	C 0.412 [C(8)]	H 0.028 [H(14)]
C -0.050 [C(3)]	C 0.101 [C(9)]	H 0.028 [H(15)]
C 0.253 [C(4)]	N 0.390 [N(10)]	H 0.019 [H(16)]
C 0.208 [C(5)]	O -0.869 [O(11)]	H 0.049 [H(17)].
C -0.397 [C(6)]	H 0.024 [H(12)]	

d)

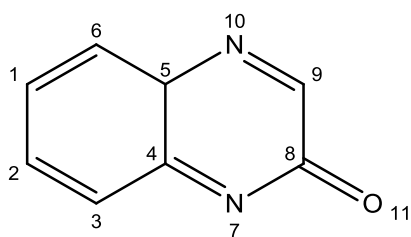


Stretch:	0.5515
Bend:	1.5452
Stretch-Bend:	0.0075
Torsion:	-2.1598
Non-1,4 VDW:	-1.4403
1,4 VDW:	11.7266
Dipole/Dipole:	6.7865
Total Energy:	17.0171 kcal/mol

Charges

C -0.078 [C(1)]	N 0.273 [N(7)]	H 0.020 [H(13)]
C -0.124 [C(2)]	C 0.361 [C(8)]	H 0.022 [H(14)]
C -0.018 [C(3)]	C 0.147 [C(9)]	H 0.021 [H(15)]
C 0.176 [C(4)]	N 0.337 [N(10)]	H 0.019 [H(16)]
C 0.249 [C(5)]	O -0.898 [O(11)]	H 0.048 [H(17)]
C -0.573 [C(6)]	H 0.020 [H(12)]	

e)

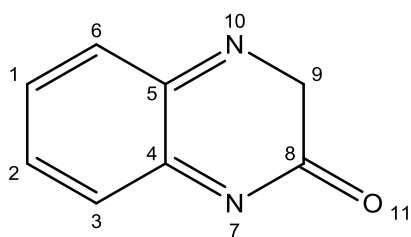


Stretch:	0.5008
Bend:	3.3196
Stretch-Bend:	-0.0043
Torsion:	2.3921
Non-1,4 VDW:	-1.4622
1,4 VDW:	10.0144
Dipole/Dipole:	7.3789
Total Energy:	22.1392 kcal/mol

Charges

C -0.057 [C(1)]	N -0.082 [N(7)]	H 0.021 [H(13)]
C -0.042 [C(2)]	C 0.420 [C(8)]	H 0.021 [H(14)]
C -0.068 [C(3)]	C 0.141 [C(9)]	H 0.100 [H(15)]
C 0.203 [C(4)]	N -0.032 [N(10)]	H 0.022 [H(16)]
C 0.115 [C(5)]	O -0.791 [O(11)]	H 0.024 [H(17)]
C -0.020 [C(6)]	H 0.024 [H(12)]	

f)

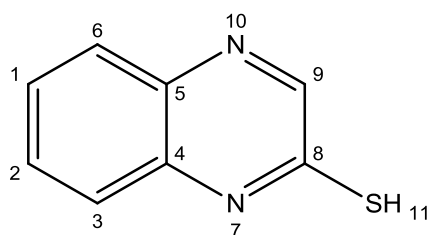


Stretch:	0.4784
Bend:	3.1765
Stretch-Bend:	0.0553
Torsion:	-6.8012
Non-1,4 VDW:	-1.4993
1,4 VDW:	10.8509
Dipole/Dipole:	7.1359
Total Energy:	13.3967 kcal/mol

Charges

C -0.090 [C(1)]	N 0.312 [N(7)]	H 0.022 [H(13)]
C -0.198 [C(2)]	C 0.474 [C(8)]	H 0.016 [H(14)]
C -0.104 [C(3)]	C 0.135 [C(9)]	H 0.019 [H(15)]
C 0.207 [C(4)]	N -0.169 [N(10)]	H 0.036 [H(16)]
C 0.283 [C(5)]	O -0.781 [O(11)]	H 0.036 [H(17)]
C -0.218 [C(6)]	H 0.020 [H(12)]	

a')

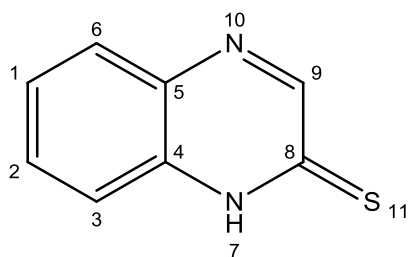


Stretch:	0.4208
Bend:	0.4057
Stretch-Bend:	0.0270
Torsion:	-5.5800
Non-1,4 VDW:	-1.4153
1,4 VDW:	12.1607
Dipole/Dipole:	1.9876
Total Energy:	8.0065 kcal/mol

Charges

C -0.064 [C(1)]	N -0.291 [N(7)]	H 0.020 [H(13)]
C -0.035 [C(2)]	C 0.179 [C(8)]	H 0.015 [H(14)]
C -0.077 [C(3)]	C 0.077 [C(9)]	H 0.015 [H(15)]
C 0.152 [C(4)]	N -0.203 [N(10)]	H -0.005 [H(16)]
C 0.123 [C(5)]	S 0.095 [S(11)]	H 0.028 [H(17)]
C -0.049 [C(6)]	H 0.020 [H(12)]	

b')

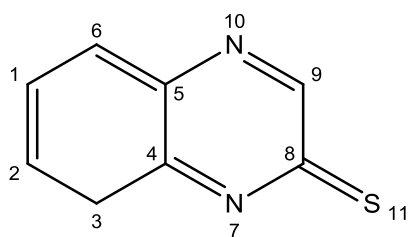


Stretch:	0.3645
Bend:	0.5778
Stretch-Bend:	0.0284
Torsion:	-6.6400
Non-1,4 VDW:	-1.4584
1,4 VDW:	11.2325
Dipole/Dipole:	-0.9508
Total Energy:	3.1540 kcal/mol

Charges

C -0.096 [C(1)]	N 0.510 [N(7)]	H 0.020 [H(13)]
C -0.033 [C(2)]	C 0.163 [C(8)]	H 0.016 [H(14)]
C -0.101 [C(3)]	C 0.078 [C(9)]	H 0.016 [H(15)]
C 0.138 [C(4)]	N -0.199 [N(10)]	H 0.070 [H(16)]
C 0.116 [C(5)]	S -0.658 [S(11)]	H -0.007 [H(17)]
C -0.051 [C(6)]	H 0.020 [H(12)]	

c')

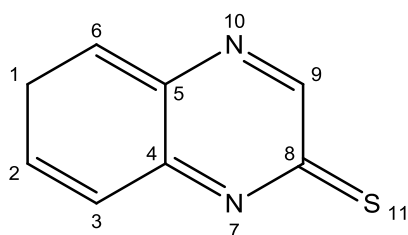


Stretch:	0.3773
Bend:	0.6639
Stretch-Bend:	0.0563
Torsion:	-2.1596
Non-1,4 VDW:	-1.6055
1,4 VDW:	11.4300
Dipole/Dipole:	2.1713
Total Energy:	10.9337 kcal/mol

Charges

C -0.066 [C(1)]	N 0.295 [N(7)]	H 0.021 [H(13)]
C -0.440 [C(2)]	C 0.272 [C(8)]	H 0.028 [H(14)]
C -0.064 [C(3)]	C 0.100 [C(9)]	H 0.028 [H(15)]
C 0.258 [C(4)]	N 0.360 [N(10)]	H 0.019 [H(16)]
C 0.173 [C(5)]	S -0.638 [S(11)]	H 0.022 [H(17)]
C -0.392 [C(6)]	H 0.024 [H(12)]	

d')

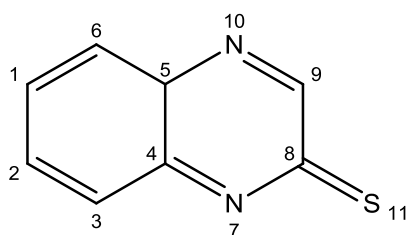


Stretch:	0.4294
Bend:	0.7680
Stretch-Bend:	0.0458
Torsion:	-2.1598
Non-1,4 VDW:	-1.4749
1,4 VDW:	11.6772
Dipole/Dipole:	2.3173
Total Energy:	11.6030 kcal/mol

Charges

C -0.078 [C(1)]	N 0.293 [N(7)]	H 0.019 [H(13)]
C -0.129 [C(2)]	C 0.222 [C(8)]	H 0.021 [H(14)]
C -0.031 [C(3)]	C 0.156 [C(9)]	H 0.021 [H(15)]
C 0.174 [C(4)]	N 0.311 [N(10)]	H 0.018 [H(16)]
C 0.228 [C(5)]	S -0.690 [S(11)]	H 0.021 [H(17)]
C -0.575 [C(6)]	H 0.019 [H(12)]	

e')

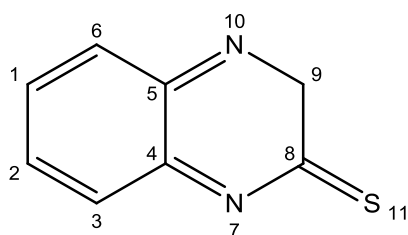


Stretch:	0.3263
Bend:	1.4154
Stretch-Bend:	0.0606
Torsion:	1.7478
Non-1,4 VDW:	-1.5170
1,4 VDW:	9.7827
Dipole/Dipole:	2.9280
Total Energy:	14.7439 kcal/mol

Charges

C -0.056 [C(1)]	N -0.037 [N(7)]	H 0.020 [H(13)]
C -0.073 [C(2)]	C 0.250 [C(8)]	H 0.021 [H(14)]
C -0.052 [C(3)]	C 0.172 [C(9)]	H 0.071 [H(15)]
C 0.149 [C(4)]	N -0.153 [N(10)]	H 0.021 [H(16)]
C 0.088 [C(5)]	S -0.406 [S(11)]	H 0.011 [H(17)]
C -0.050 [C(6)]	H 0.024 [H(12)]	

f)

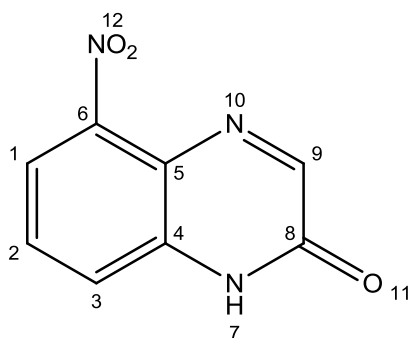


Stretch:	0.4012
Bend:	2.6112
Stretch-Bend:	0.0569
Torsion:	-6.8006
Non-1,4 VDW:	-1.4443
1,4 VDW:	10.9836
Dipole/Dipole:	3.0306
Total Energy:	8.8385 kcal/mol

Charges

C -0.110 [C(1)]	N 0.382 [N(7)]	H 0.021 [H(13)]
C -0.197 [C(2)]	C 0.298 [C(8)]	H 0.017 [H(14)]
C -0.141 [C(3)]	C 0.125 [C(9)]	H 0.019 [H(15)]
C 0.204 [C(4)]	N -0.228 [N(10)]	H 0.030 [H(16)]
C 0.272 [C(5)]	S -0.515 [S(11)]	H 0.030 [H(17)]
C -0.225 [C(6)]	H 0.020 [H(12)]	

g)

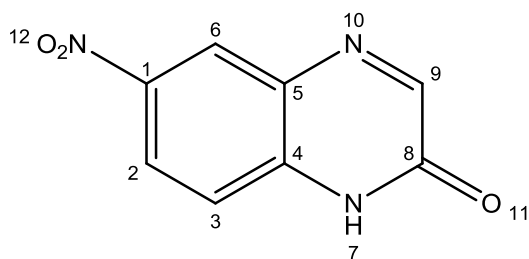


Stretch:	1.0869
Bend:	4.8601
Stretch-Bend:	0.1088
Torsion:	-4.7400
Non-1,4 VDW:	0.3542
1,4 VDW:	9.4443
Charge/Charge:	0.0000
Charge/Dipole:	-13.3004
Dipole/Dipole:	-1.1395
Total Energy:	-3.3256 kcal/mol

Charges

C 0.014 [C(1)]	C 0.327 [C(8)]	H 0.017 [H(15)]
C -0.034 [C(2)]	C 0.071 [C(9)]	H 0.020 [H(16)]
C -0.003 [C(3)]	N -0.190 [N(10)]	H 0.015 [H(17)]
C 0.138 [C(4)]	O -0.857 [O(11)]	H 0.089 [H(18)]
C 0.147 [C(5)]	N 1.273 [N(12)]	H -0.004 [H(19)]
C 0.065 [C(6)]	O -0.787 [O(13)]	
N 0.460 [N(7)]	O -0.760 [O(14)]	

h)

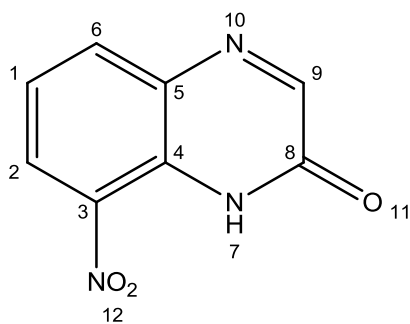


Stretch:	0.6369
Bend:	2.6556
Stretch-Bend:	0.0289
Torsion:	-4.7400
Non-1,4 VDW:	-0.2012
1,4 VDW:	9.7965
Charge/Charge:	0.0000
Charge/Dipole:	-18.0002
Dipole/Dipole:	-3.9477
Total Energy:	-13.7712 kcal/mol

Charges

C 0.054 [C(1)]	C 0.346 [C(8)]	H 0.017 [H(15)]
C 0.010 [C(2)]	C 0.065 [C(9)]	H 0.017 [H(16)]
C -0.079 [C(3)]	N -0.179 [N(10)]	H 0.013 [H(17)]
C 0.165 [C(4)]	O -0.823 [O(11)]	H 0.089 [H(18)]
C 0.126 [C(5)]	N 1.268 [N(12)]	H -0.002 [H(19)]
C 0.025 [C(6)]	O -0.786 [O(13)]	
N 0.457 [N(7)]	O -0.781 [O(14)]	

i)

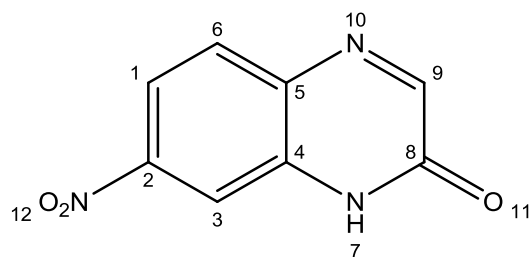


Stretch:	0.9304
Bend:	4.4770
Stretch-Bend:	0.0379
Torsion:	-4.7400
Non-1,4 VDW:	0.4732
1,4 VDW:	10.0192
Charge/Charge:	0.0000
Charge/Dipole:	-17.8623
Dipole/Dipole:	-0.0884
Total Energy:	-6.7531 kcal/mol

Charges

C -0.071 [C(1)]	C 0.342 [C(8)]	H 0.019 [H(15)]
C 0.041 [C(2)]	C 0.059 [C(9)]	H 0.018 [H(16)]
C 0.041 [C(3)]	N -0.178 [N(10)]	H 0.013 [H(17)]
C 0.155 [C(4)]	O -0.829 [O(11)]	H 0.099 [H(18)]
C 0.133 [C(5)]	N 1.262 [N(12)]	H -0.002 [H(19)]
C 0.025 [C(6)]	O -0.767 [O(13)]	
N 0.439 [N(7)]	O -0.798 [O(14)]	

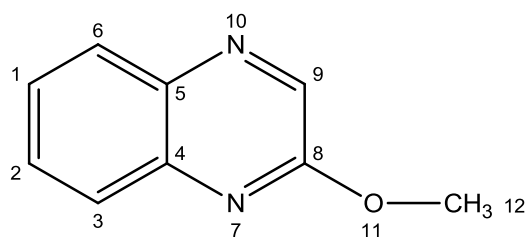
i)



Stretch:	0.5869
Bend:	2.6603
Stretch-Bend:	0.0172
Torsion:	-4.7400
Non-1,4 VDW:	-0.2583
1,4 VDW:	9.8139
Charge/Charge:	0.0000
Charge/Dipole:	-18.7933
Dipole/Dipole:	-3.6237
Total Energy:	-14.3370 kcal/mol

Charges

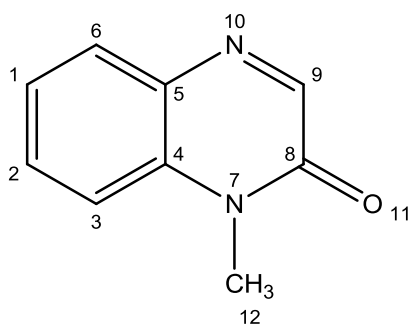
C -0.035 [C(1)]	C 0.331 [C(8)]	H 0.017 [H(15)]
C 0.092 [C(2)]	C 0.085 [C(9)]	H 0.015 [H(16)]
C -0.017 [C(3)]	N -0.189 [N(10)]	H 0.016 [H(17)]
C 0.126 [C(4)]	O -0.853 [O(11)]	H 0.089 [H(18)]
C 0.159 [C(5)]	N 1.279 [N(12)]	H -0.002 [H(19)]
C -0.047 [C(6)]	O -0.763 [O(13)]	
N 0.453 [N(7)]	O -0.756 [O(14)]	



Stretch:	0.6986
Bend:	2.2905
Stretch-Bend:	0.1089
Torsion:	-5.5772
Non-1,4 VDW:	-1.0059
1,4 VDW:	14.7347
Dipole/Dipole:	2.6175
Total Energy:	13.8669 kcal/mol

Charges

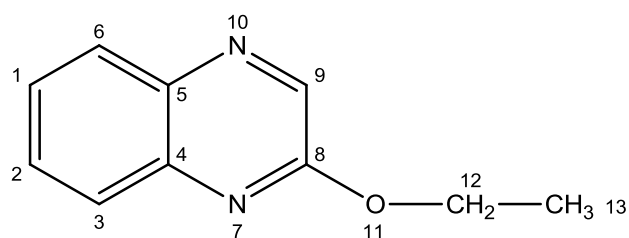
C -0.056 [C(1)]	C 0.346 [C(8)]	H 0.015 [H(15)]
C -0.035 [C(2)]	C 0.062 [C(9)]	H 0.015 [H(16)]
C -0.067 [C(3)]	N -0.199 [N(10)]	H 0.002 [H(17)]
C 0.151 [C(4)]	O -0.239 [O(11)]	H 0.028 [H(18)]
C 0.128 [C(5)]	C 0.080 [C(12)]	H 0.024 [H(19)]
C -0.047 [C(6)]	H 0.020 [H(13)]	H 0.024 [H(20)]
N -0.274 [N(7)]	H 0.020 [H(14)]	



Stretch:	0.5978
Bend:	2.0765
Stretch-Bend:	0.0708
Torsion:	-4.8202
Non-1,4 VDW:	0.3288
1,4 VDW:	12.8720
Dipole/Dipole:	-7.5438
Total Energy:	3.5820 kcal/mol

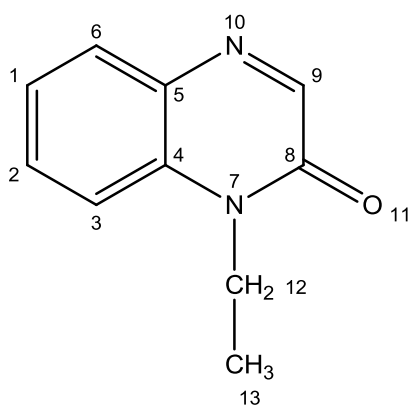
Charges

C -0.069 [C(1)]	C 0.311 [C(8)]	H 0.021 [H(15)]
C -0.030 [C(2)]	C 0.054 [C(9)]	H 0.015 [H(16)]
C -0.083 [C(3)]	N -0.195 [N(10)]	H -0.002 [H(17)]
C 0.103 [C(4)]	O -0.861 [O(11)]	H 0.035 [H(18)]
C 0.132 [C(5)]	C -0.062 [C(12)]	H 0.044 [H(19)]
C -0.041 [C(6)]	H 0.020 [H(13)]	H 0.044 [H(20)]
N 0.544 [N(7)]	H 0.020 [H(14)]	



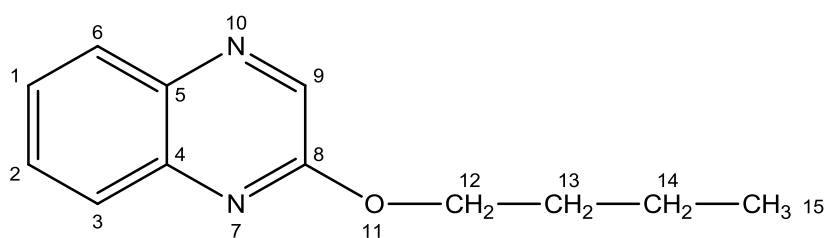
Stretch:	0.7745
Bend:	2.2779
Stretch-Bend:	0.1324
Torsion:	-5.5794
Non-1,4 VDW:	-1.3096
1,4 VDW:	15.6118
Dipole/Dipole:	2.6191
Total Energy:	14.5265 kcal/mol

Charges	N -0.199 [N(10)]	H 0.014 [H(20)]
C -0.055 [C(1)]	O -0.252 [O(11)]	H 0.043 [H(21)]
C -0.035 [C(2)]	C 0.158 [C(12)]	H 0.041 [H(22)]
C -0.067 [C(3)]	C -0.141 [C(13)]	H 0.041 [H(23)]
C 0.151 [C(4)]	H 0.020 [H(14)]	
C 0.128 [C(5)]	H 0.020 [H(15)]	
C -0.047 [C(6)]	H 0.015 [H(16)]	
N -0.274 [N(7)]	H 0.015 [H(17)]	
C 0.346 [C(8)]	H 0.002 [H(18)]	
C 0.062 [C(9)]	H 0.014 [H(19)]	



Stretch:	0.7127
Bend:	2.4615
Stretch-Bend:	0.1017
Torsion:	-5.0300
Non-1,4 VDW:	-0.2599
1,4 VDW:	13.6535
Dipole/Dipole:	-7.6011
Total Energy:	4.0385 kcal/mol

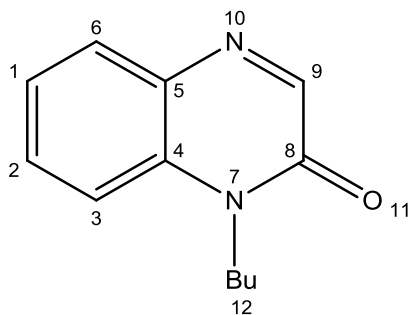
Charges		
C 0.346 [C(8)]		H 0.020 [H(16)]
C -0.056 [C(1)]	C 0.062 [C(9)]	H 0.020 [H(17)]
C -0.035 [C(2)]	N -0.199 [N(10)]	H 0.015 [H(18)]
C -0.067 [C(3)]	O -0.251 [O(11)]	H 0.015 [H(19)]
C 0.151 [C(4)]	C 0.148 [C(12)]	H 0.002 [H(20)]
C 0.128 [C(5)]	C -0.070 [C(13)]	H 0.014 [H(21)]
C -0.047 [C(6)]	C -0.049 [C(14)]	H 0.013 [H(22)]
N -0.274 [N(7)]	C -0.132 [C(15)]	



Stretch:	0.9337
Bend:	3.1698
Stretch-Bend:	0.2120
Torsion:	-4.6484
Non-1,4 VDW:	-2.0367
1,4 VDW:	17.1606
Dipole/Dipole:	2.6163
Total Energy:	17.4073 kcal/mol

Charges

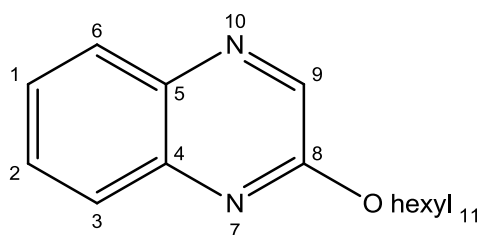
C -0.056 [C(1)]	C -0.047 [C(6)]	O -0.251 [O(11)]
C -0.035 [C(2)]	N -0.274 [N(7)]	C 0.148 [C(12)]
C -0.067 [C(3)]	C 0.346 [C(8)]	C -0.070 [C(13)]
C 0.151 [C(4)]	C 0.062 [C(9)]	C -0.049 [C(14)]
C 0.128 [C(5)]	N -0.199 [N(10)]	C -0.132 [C(15)]



Stretch:	0.8654
Bend:	2.9160
Stretch-Bend:	0.1587
Torsion:	-4.5668
Non-1,4 VDW:	-0.9404
1,4 VDW:	15.1105
Dipole/Dipole:	-7.6021
Total Energy:	5.9413 kcal/mol

Charges

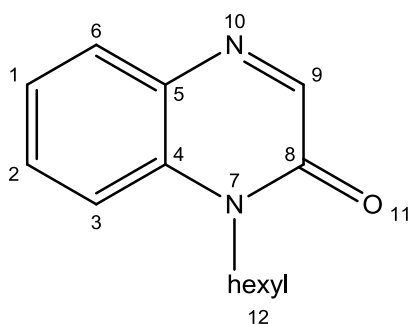
C -0.070 [C(1)]	O -0.862 [O(11)]	H 0.031 [H(21)]
C -0.032 [C(2)]	C 0.004 [C(12)]	H 0.030 [H(22)]
C -0.082 [C(3)]	C -0.047 [C(13)]	H 0.030 [H(23)]
C 0.099 [C(4)]	C -0.049 [C(14)]	H 0.030 [H(24)]
C 0.132 [C(5)]	C -0.131 [C(15)]	H 0.031 [H(25)]
C -0.041 [C(6)]	H 0.020 [H(16)]	H 0.030 [H(26)]
N 0.542 [N(7)]	H 0.020 [H(17)]	H 0.039 [H(27)]
C 0.308 [C(8)]	H 0.022 [H(18)]	H 0.041 [H(28)]
C 0.051 [C(9)]	H 0.015 [H(19)]	H 0.039 [H(29)]
N -0.197 [N(10)]	H -0.002 [H(20)]	



Stretch:	1.0572
Bend:	2.6003
Stretch-Bend:	0.2126
Torsion:	-5.5651
Non-1,4 VDW:	-2.2628
1,4 VDW:	18.3916
Dipole/Dipole:	2.6186
Total Energy:	17.0524 kcal/mol

Charges

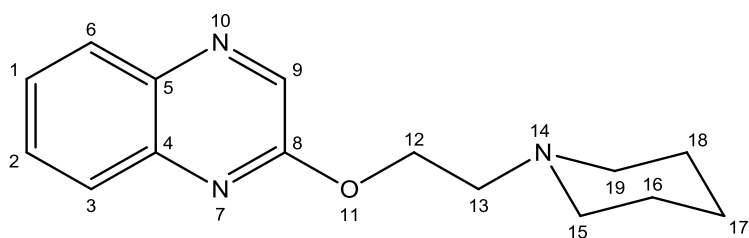
C -0.055 [C(1)]	C -0.069 [C(13)]	H 0.030 [H(25)]
C -0.035 [C(2)]	C -0.055 [C(14)]	H 0.030 [H(26)]
C -0.067 [C(3)]	C -0.057 [C(15)]	H 0.029 [H(27)]
C 0.151 [C(4)]	C -0.050 [C(16)]	H 0.029 [H(28)]
C 0.128 [C(5)]	C -0.129 [C(17)]	H 0.029 [H(29)]
C -0.047 [C(6)]	H 0.020 [H(18)]	H 0.029 [H(30)]
N -0.274 [N(7)]	H 0.020 [H(19)]	H 0.030 [H(31)]
C 0.346 [C(8)]	H 0.015 [H(20)]	H 0.030 [H(32)]
C 0.062 [C(9)]	H 0.015 [H(21)]	H 0.039 [H(33)]
N -0.199 [N(10)]	H 0.002 [H(22)]	H 0.039 [H(34)]
O -0.253 [O(11)]	H 0.013 [H(23)]	
C 0.150 [C(12)]	H 0.013 [H(24)]	



Stretch:	1.0950
Bend:	3.6273
Stretch-Bend:	0.2605
Torsion:	0.0408
Non-1,4 VDW:	-2.6385
1,4 VDW:	17.6627
Dipole/Dipole:	-7.6000
Total Energy:	12.4478 kcal/mol

Charges

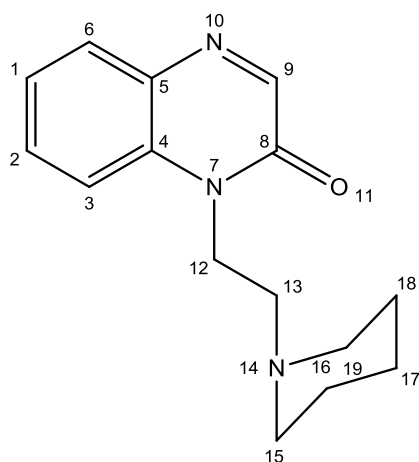
C -0.070 [C(1)]	C -0.056 [C(13)]	H 0.032 [H(25)]
C -0.032 [C(2)]	C -0.060 [C(14)]	H 0.031 [H(26)]
C -0.084 [C(3)]	C -0.059 [C(15)]	H 0.031 [H(27)]
C 0.099 [C(4)]	C -0.058 [C(16)]	H 0.030 [H(28)]
C 0.132 [C(5)]	C -0.127 [C(17)]	H 0.031 [H(29)]
C -0.041 [C(6)]	H 0.020 [H(18)]	H 0.030 [H(30)]
N 0.541 [N(7)]	H 0.020 [H(19)]	H 0.033 [H(31)]
C 0.309 [C(8)]	H 0.024 [H(20)]	H 0.033 [H(32)]
C 0.051 [C(9)]	H 0.015 [H(21)]	H 0.039 [H(33)]
N -0.197 [N(10)]	H -0.002 [H(22)]	H 0.040 [H(34)]
O -0.862 [O(11)]	H 0.028 [H(23)]	H 0.039 [H(35)]
C 0.010 [C(12)]	H 0.031 [H(24)]	



Stretch:	1.5683
Bend:	3.6924
Stretch-Bend:	0.3991
Torsion:	-3.2183
Non-1,4 VDW:	-2.4845
1,4 VDW:	22.6517
Dipole/Dipole:	2.6051
Total Energy:	25.2139 kcal/mol

Charges

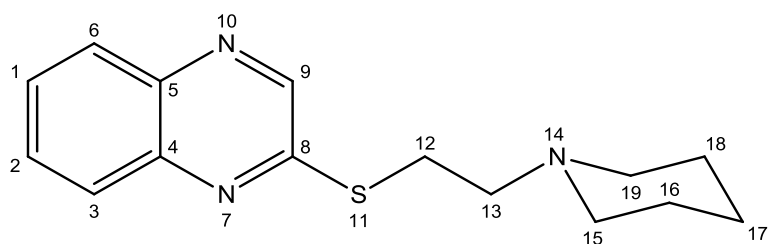
C -0.055 [C(1)]	N -0.128 [N(14)]	H 0.023 [H(27)]
C -0.035 [C(2)]	C 0.035 [C(15)]	H 0.002 [H(28)]
C -0.067 [C(3)]	C -0.065 [C(16)]	H 0.019 [H(29)]
C 0.151 [C(4)]	C -0.059 [C(17)]	H 0.000 [H(30)]
C 0.128 [C(5)]	C -0.063 [C(18)]	H 0.029 [H(31)]
C -0.047 [C(6)]	C 0.029 [C(19)]	H 0.027 [H(32)]
N -0.274 [N(7)]	H 0.020 [H(20)]	H 0.026 [H(33)]
C 0.346 [C(8)]	H 0.020 [H(21)]	H 0.029 [H(34)]
C 0.062 [C(9)]	H 0.015 [H(22)]	H 0.029 [H(35)]
N -0.199 [N(10)]	H 0.015 [H(23)]	H 0.027 [H(36)]
O -0.254 [O(11)]	H 0.002 [H(24)]	H 0.022 [H(37)]
C 0.140 [C(12)]	H 0.014 [H(25)]	H 0.000 [H(38)]
C 0.021 [C(13)]	H 0.013 [H(26)]	



Stretch:	1.4961
Bend:	3.9555
Stretch-Bend:	0.3661
Torsion:	-2.6127
Non-1,4 VDW:	-1.6555
1,4 VDW:	20.6421
Dipole/Dipole:	-7.8135
Total Energy:	14.3781 kcal/mol

Charges

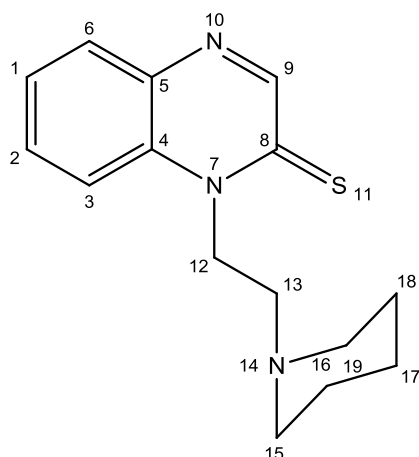
C -0.070 [C(1)]	N -0.127 [N(14)]	H 0.022 [H(27)]
C -0.032 [C(2)]	C 0.036 [C(15)]	H 0.001 [H(28)]
C -0.082 [C(3)]	C -0.065 [C(16)]	H 0.019 [H(29)]
C 0.098 [C(4)]	C -0.059 [C(17)]	H -0.000 [H(30)]
C 0.132 [C(5)]	C -0.063 [C(18)]	H 0.029 [H(31)]
C -0.041 [C(6)]	C 0.029 [C(19)]	H 0.027 [H(32)]
N 0.543 [N(7)]	H 0.020 [H(20)]	H 0.026 [H(33)]
C 0.307 [C(8)]	H 0.020 [H(21)]	H 0.029 [H(34)]
C 0.051 [C(9)]	H 0.022 [H(22)]	H 0.029 [H(35)]
N -0.198 [N(10)]	H 0.015 [H(23)]	H 0.027 [H(36)]
O -0.863 [O(11)]	H -0.002 [H(24)]	H 0.022 [H(37)]
C -0.005 [C(12)]	H 0.031 [H(25)]	H 0.000 [H(38)]
C 0.043 [C(13)]	H 0.031 [H(26)]	



Stretch:	1.2817
Bend:	2.5031
Stretch-Bend:	0.3678
Torsion:	-5.7146
Non-1,4 VDW:	-2.9751
1,4 VDW:	21.0130
Dipole/Dipole:	1.0195
Total Energy:	17.4955 kcal/mol

Charges

C -0.070 [C(1)]	N -0.133 [N(14)]	H 0.019 [H(27)]
C -0.036 [C(2)]	C 0.035 [C(15)]	H 0.000 [H(28)]
C -0.083 [C(3)]	C -0.065 [C(16)]	H 0.019 [H(29)]
C 0.153 [C(4)]	C -0.059 [C(17)]	H 0.000 [H(30)]
C 0.121 [C(5)]	C -0.063 [C(18)]	H 0.029 [H(31)]
C -0.052 [C(6)]	C 0.029 [C(19)]	H 0.027 [H(32)]
N -0.302 [N(7)]	H 0.020 [H(20)]	H 0.026 [H(33)]
C 0.145 [C(8)]	H 0.020 [H(21)]	H 0.029 [H(34)]
C 0.085 [C(9)]	H 0.015 [H(22)]	H 0.029 [H(35)]
N -0.210 [N(10)]	H 0.015 [H(23)]	H 0.027 [H(36)]
S 0.214 [S(11)]	H -0.006 [H(24)]	H 0.022 [H(37)]
C -0.095 [C(12)]	H 0.028 [H(25)]	H 0.000 [H(38)]
C 0.040 [C(13)]	H 0.026 [H(26)]	



Stretch:	1.8630
Bend:	7.4908
Stretch-Bend:	0.6524
Torsion:	-4.2866
Non-1,4 VDW:	-0.2266
1,4 VDW:	23.1207
Dipole/Dipole:	-2.3309
Total Energy:	26.2827 kcal/mol

Charges

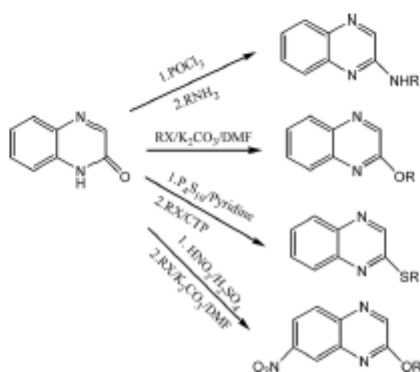
C -0.094 [C(1)]	C -0.028 [C(12)]	H 0.015 [H(23)]
C -0.037 [C(2)]	C 0.032 [C(13)]	H -0.009 [H(24)]
C -0.113 [C(3)]	N -0.129 [N(14)]	H 0.033 [H(25)]
C 0.104 [C(4)]	C 0.036 [C(15)]	H 0.030 [H(26)]
C 0.125 [C(5)]	C -0.065 [C(16)]	H 0.023 [H(27)]
C -0.053 [C(6)]	C -0.059 [C(17)]	H 0.003 [H(28)]
N 0.574 [N(7)]	C -0.063 [C(18)]	H 0.019 [H(29)]
C 0.133 [C(8)]	C 0.029 [C(19)]	
C 0.093 [C(9)]	H 0.020 [H(20)]	
N -0.218 [N(10)]	H 0.019 [H(21)]	
S -0.631 [S(11)]	H 0.023 [H(22)]	

SYNTHESIS OF NEW QUINOXALINE DERIVATIVES

A. Makhloufi, M. Baitiche, M. Merbah, and D. Benachour

Faculté des sciences de l'ingénieur, Département de génie des procédés,
Laboratoire des matériaux polymériques multiphasiques, Université Ferhat
Abbas, Sétif, Algeria

GRAPHICAL ABSTRACT



Abstract New quinoxaline derivatives were prepared by the reaction of 2-hydroxyquinoxaline **1** and alkyl or alkylaminoalkyl halides in dimethylformamide using potassium carbonate as a base. The hydroxyl group was readily converted into a thiol function by treatment with phosphorus pentasulfide and/or Lawesson's reagent in pyridine, and the subsequent alkylation of the thiol group was carried out under phase-transfer catalyst conditions. Chlorination of **1** was carried out with phosphorus oxychloride. Branching of alkylamino side chains to the 2-OH, 2-SH, and 2-Cl quinoxalines resulted in the synthesis of several compounds. Synthesis and alkylation of 2-hydroxy 7-nitroquinoxaline are also reported.

Keywords Alkylation; aminoalkylation; chlorination; quinoxalines; thiation

Received January 22, 2010.

Address correspondence to Milad Baitiche, Faculté des sciences de l'ingénieur, Département de génie des procédés, Laboratoire des matériaux polymériques multiphasiques, Université Ferhat Abbas, 19000 Sétif, Algeria. E-mail: baitiche_milad@yahoo.fr

Résumé:

Les composés moléculaires ayant des activités pharmacologiques, font l'objet d'études intenses tant au niveau expérimental qu'au niveau théorique. La recherche des complexes qui possèdent de telles propriétés, est devenue donc un enjeu stratégique pour l'industrie pharmaceutique et ses applications thérapeutiques. Ce travail est consacré à la synthèse, l'évaluation et la modélisation de nouveaux dérivés quinoxaliniques à visée thérapeutique. Nous présentons une bibliographie sur les principales propriétés pharmacologiques du noyau quinoxaline. Par la suite, nous nous sommes intéressés à la préparation de nouvelles molécules comportant ce motif, par la modification de la fonctionnalité de notre substrat. L'évaluation biologique a été réalisée par des tests antibactériens et antifongiques en utilisant des différentes souches bactériennes. La modélisation moléculaire basée sur des calculs des énergies minimales des conformations des molécules synthétisées. Le logiciel *ChemBioOffice 8.0*, nous a permis de lever les ambiguïtés rencontrées dans les données expérimentales.

Mots clé:

2-hydroxyquinoxaline, synthèse, antimicrobien, modélisation.

Abstract:

Molecular compounds with pharmacological activities are the subject of intense studies both experimental at the theoretical level. Research complexes possessing such properties, thus became a strategic issue for the pharmaceutical industry and its therapeutic applications. This work is devoted to the synthesis, evaluation and modeling of new quinoxaliniques derivatives for therapeutic purposes. We present a bibliography on the main pharmacological properties of the quinoxaline nucleus. Subsequently, we were interested in the preparation of new molecules containing this motif by changing the functionality of our substrate. The biological evaluation was carried out by antibacterial and antifungal tests using different bacterial strains. Molecular modeling based on calculations of the minimum energy conformations of the synthesized molecules. The *ChemBioOffice 8.0* software has enabled us to resolve ambiguities encountered in the experimental data.

Keywords:

2-hydroxyquinoxaline, synthesis, antimicrobial, modeling.

الملخص:

المركبات الجزيئية الدوائية هي موضوع لدراسات متعددة سواء على المستوى النظري أو التجريبي، والبحوث عن المركبات التي تمتلك مثل هذه الخصائص، أصبحت قضية استراتيجية للصناعة الدوائية وتطبيقاتها العلاجية. يخصص هذا العمل إلى الاستخلاص والتقييم ووضع نماذج جديدة للمشتقات الكينوكساليينية المستعملة في المجالات العلاجية. أولاً نقدم دراسة نظرية للخصائص الدوائية الرئيسية لجزيئة الكينوكساليين. بعد ذلك، اهتمنا بإعداد جزيئات جديدة، من خلال تغيير وظيفتها الرئيسية، التقييم البيولوجي أجري عن طريق اختبار العوامل المضادة للجراثيم والفطريات باستخدام سلالات بكتيرية مختلفة. النمذجة الجزيئية الحاسوبية بواسطة البرنامج *ChemBioOffice 8.0* تتركز على أساس حساب مستوى الطاقة لمختلف الجزيئات المتحصل عليها. سمحت لنا نتائج لنا بإزالة كل غموض واجهنا خلال المرحلة التجريبية.

كلمات المفتاح:

2-هيدروكينوكساليين، الاستخلاص، مضادات الميكروبات، النمذجة.