

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE FERHAT ABBAS-SETIF  
UFAS (ALGERIE)

## MÉMOIRE

Présenté à la faculté des Sciences de l'Ingénieur  
Département de Génie des procédés  
Pour l'Obtention du Diplôme de

## MAGISTER

ECOLE DOCTORALE D'INFORMATIQUE (STIC)

Option : Génie des polymères

Par

**Mme: AMINA BERCHI ZAABAR**

## THEME

***PRÉPARATION DE NOUVEAUX  
ANALOGUES AZABIHETEROCYCLIQUES  
ET ÉTUDE MICROBIOLOGIQUE***

Soutenu le:

devant le jury composé de :

**D. BENACHOUR**

Prof. à l'université de Ferhat ABBAS- Sétif Président

**M. ELKOLLI MERBAH**

Prof à l'université de Ferhat ABBAS- Sétif Rapporteur

**M. BOUNEKHEL**

Prof. à l'université de Ferhat ABBAS- Sétif Examineur

**M. DJERBOUA BAITICHE**

Dr. à l'université de Ferhat ABBAS- Sétif Examinatrice

**S. KHANOUF**

Dr. à l'université de Ferhat ABBAS- Sétif Examineur

## **REMERCIEMENTS**

**À Mme Pr. M. MERBAH EL KOLLI**

*Pour votre patience, vos précieux conseils et l'intérêt que vous avez témoigné pour suivre ce travail, permettez-moi de vous exprimer ma profonde gratitude, mon profond respect et toute ma reconnaissance.*

**À Mme Dr M. BAITICHE DJERBOUA**

*Pour avoir contribué à ma formation avec beaucoup d'attention, pour avoir répondu sans jamais hésiter à mes sollicitations, je vous pris d'accepter ma profonde gratitude.*

**Aux membres de jury**

*Qui me feront l'honneur de juger ce travail.*

*À mon grand maître et professeur **Mr Pr D.BENACHOUR** : pour m'avoir accueillie au sein de son Laboratoire et qui m'a fait le plus grand honneur d'accepter de présider le jury de mon magistère;*

*À **Mrs Pr. M. BOUNEKHEL, Pr D. HARZALA, Dr. S. KHANOUF et Mr H. BELHADJ** des départements de génie des procédés et de biologie pour leur aide et pour leur patience;*

*À tout le personnel des laboratoires et de la bibliothèque de notre département;  
Pour leur aide, leur patience qui m'ont toujours été réservés;*

*À tout ceux qui m'ont soutenue moralement jusqu'à l'achèvement de mon magistère  
et ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.*

## **DEDICACES**

*Il y a tant de choses que j'aimerais dire à tant de personnes mais une page ne suffirait pas et même cent;*

*Aux êtres les plus chers, ma **mère** et mon **père**;  
En témoignage de ma sincère affection et ma profonde gratitude pour les sacrifices qu'ils ont concédés pour me voir terminer mes études;*

*A mon cher mari **ANIS**,  
Pour son soutien et son affection;*

*A mes **beaux parents**;*

*A mon **frère** et mes **deux sœurs**;*

*A mon **beau frère** et mes **deux belles sœurs** et surtout la petite **RACHA**;*

*A tous mes amis (es) et camarades de la promotion;*

*A tous les miens, avec toute mon affection;*

*Sans oublier ma petite fille que j'attends **inchalah**.*

*Je dédie ce mémoire.*

**AMINA**

*Perfection is attained by slow degrees; it requires the hand of time.*

**VOLTAIRE (1749)**

*So ist denn in der Strategie alles sehr einfach, aber darum nicht auch alles sehr leicht. (Thus in the strategy everything is very simple, but not necessarily very easy).*

**CARL VON CLAUSEWITZ (1793)**

*Le médicament place l'organisme dans des conditions particulières qui en modifient heureusement les procédés physiques et chimiques lorsqu'ils ont été troublés.*

**CLAUDE BERNARD (1848)**

*Medicinal chemistry remains a challenging science, which provides profound satisfaction to its practitioners. It intrigues those of us who like to solve problems posed by nature. It verges increasingly on biochemistry and on all the physical, genetic and chemical riddles in animal physiology which bear on medicine. Medicinal chemists have a chance to participate in the fundamentals of prevention, therapy and understanding of diseases and thereby to contribute to a healthier and happier life.*

**ALFRED BURGER (1905)**

*Only such substances can be anchored at any particular part of the organism, as fit into the molecules of the recipient complex like a piece of mosaic finds its place in a pattern.*

**PAUL EHRLICH (1956)**

*To most of the modern pharmacologists the receptor is like a beautiful but remote lady. He has written her many a letter and quite often she has answered the letters. From these answers the pharmacologist has built himself an image of this fair lady. He cannot, however, truly claim ever to have seen her, although one day he may do so.*

**D. K. DE JONGH (1964)**

*Molecular biology will continue to provide drug research, with extraordinary analytical methods and lend a richer texture to our imaginations.*

**JAMES W. BLACK, Nobel Lecture, (December 8, 1988)**

## SOMMAIRE

<b>Liste des figures</b>	<i>i</i>
<b>Listes des tableaux</b>	<i>ii</i>
<b>Introduction générale</b>	1
<b><i>Chapitre I : Conception de nouveaux médicaments et modes d'action</i></b>	4
I- Découverte et mise au point de médicaments : le passé	5
II- Découverte et mise au point de médicaments : le présent	6
II-1. Médicaments sans tête de série : La Sérendipité	7
II-2. Comment identifier une tête de série?	8
II-3. A la recherche de tête de série	8
II-4. Conception rationnelle "Rational Drug Design"	9
II-5. Développement d'un médicament par modification d'une tête de série	9
III- Comment modifier la structure d'une tête de série pour améliorer ses propriétés pharmacologiques?	
III-1. Identification des pharmacophores	10
III-2. Amélioration de l'efficacité et de l'indice thérapeutique	10
a) Homologation	11
b) Ramification de chaîne	11
c) Cyclisation de chaîne	12
d) Bioisostérisme	12
IV- La modélisation moléculaire	14
IV-1. Placement des substituants divers	14
IV-2. Modification de substituants alkyles	14
IV-3. Substitution sur des cycles aromatiques	16
IV-4. Extension de la molécule	17
IV-5. Allongement et raccourcissement de chaîne	18
IV-6. Agrandissement et contraction des cycles	19
IV-7. Modification de la nature de certains cycles	19
IV-8. Accolement de cycles	20
IV-9. Modification des isostères	20

<b><u>Chapitre II : Synthèse chimique</u></b>	24
I- Chloration	26
I-1. Chloration dans le SOCl <sub>2</sub>	26
I-2. Chloration dans le POCl <sub>3</sub>	28
I-3. Chloration dans le SOCl <sub>2</sub> / DMF	29
II- Amination	31
<b><u>Chapitre III : Partie expérimentale</u></b>	35
I- Méthodes d'identification des produits	36
I-1. Mode opératoire	37
<b><u>Chapitre IV : Biologie   Activité antibactérienne</u></b>	43
I- Matériel et méthodes	44
I-1. Matériels	44
a) Souches bactériennes	44
b) Milieux de culture	44
c) Composés témoin testés	45
I-2. Méthodes	46
a) Méthode sur milieu solide	46
1- Méthode des disques en milieu solide	46
2- Méthode de diffusion en puits	47
b) Préparation des inoculums : Préparation des solution mères	47
II- Résultats et discussion	47
Conclusion	50
Références Bibliographiques	53
Glossaire	
Annexes	

**Fig. 1 :** Modifications des substituants alkyles.

**Fig. 2 :** Conséquences possibles de la modification de position relatives des substituants sur un cycle.

**Fig. 3 :** Conséquences électronique résultant d'un changement de la position d'un substituant d'un cycle aromatique par rapport à un autre.

**Fig. 4 :** Extension d'une molécule de médicament en vue d'y faire apparaître un quatrième groupe apte a créé une interaction liante.

**Fig. 5 :** L'effet d'un allongement d'une chaîne.

**Fig. 6 :** Exemple type du remplacement de la nature des cycles analogues Pyridine/Imidazole, antagonistes des récepteurs de la paradykinin B2.

**Fig. 7 :** Structure et points d'ébullition des isostères Pyridines/Pyridazines.

**Fig. 8 :** Modification du cycle de la quinoxaline.

**Fig. 9 :** Les isostères classiques.

**Fig. 10 :** Isostères non classiques- Les fragments moléculaires schématisés ci-dessus sont biologiquement équivalents et peuvent être utilisés pour remplacer des parties d'une molécule bioactive.

**Fig. 11 :** Le mécanisme proposé par lequel la 2-thioquinoxaline réagit avec la sérine.

**Fig. 12 :** Spectre UV-Vis de la 2-hydroxyquinoxaline.

**Fig. 13 :** Spectre UV-Vis de la 2-chloroquinoxaline.

**Fig. 14 :** Spectre UV-Vis de la 2(N-phénylamino)quinoxaline.

**Fig. 15 :** Spectre UV-Vis de la 2(N-éthylamino)quinoxaline.

**Fig. 16 :** Spectre UV-Vis de la 2(N-pentylamino)quinoxaline.

**Fig. 17 :** Spectre UV-Vis de la 2(N-phenylhydrazino)quinoxaline.

**Fig. 18 :** Spectre FTIR de la 2-hydroxyquinoxaline.

**Fig. 19 :** Spectre FTIR de la 2-chloroquinoxaline.

**Fig. 20, 21 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la 2-hydroxyquinoxaline.

**Fig. 22 :** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de la 2-hydroxyquinoxaline.

**Fig. 23, 24 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la 2-chloroquinoxaline.

**Fig. 25, 26 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la 2(N-phénylamino)quinoxaline.

**Fig. 27, 28 :** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de la 2(N-phénylamino)quinoxaline.

**Fig. 29, 30 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la 2(N-méthylphénylamino)quinoxaline.

**Fig. 31, 32 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la 2(N-éthylamino)quinoxaline.

**Fig. 33, 34 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la 2(N-pentylamino)quinoxaline.

**Fig. 35, 36 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la 2(N-phenylhydrazino)quinoxaline.

## **LISTE DES TABLEAUX**

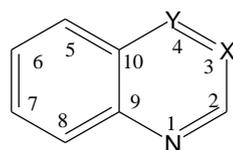
**Tableau. 1 :** Les résultats obtenus de la réaction d'amination.

**Tableau. 2 :** Composés aminés étudiés.

**Tableau. 3 :** Résultats de l'activité antibactérienne.

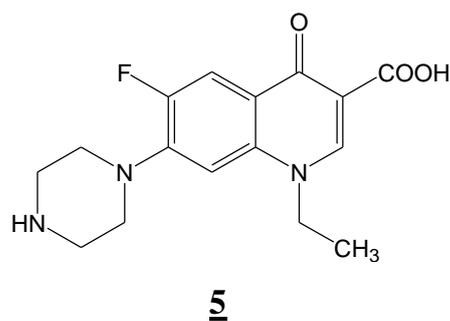
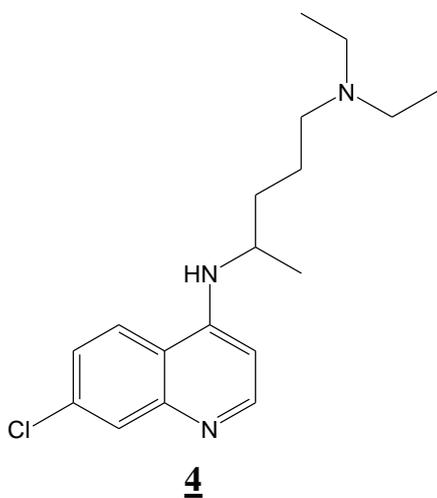
# ***INTRODUCTION GENERALE***

Depuis plusieurs années, notre équipe de recherche en « synthèse et modélisation de molécules bioactives » du laboratoire de recherche en « modification des matériaux polymériques multiphasiques » concentre ses efforts sur la recherche de molécules porteuses de noyaux hétérocycliques mono et biazotés : quinoléines **1**, quinazolines **2** et quinoxalines **3** [1-14].



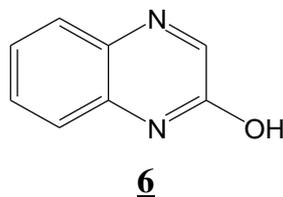
X = Y = CH	quinoléine	<b>1</b>
X = N Y = CH	quinazoline	<b>2</b>
X = CH Y = N	quinoxaline	<b>3</b>

A l'évidence ces molécules présentent des analogies, au moins topologiques, avec la chloroquine **4** (Nivaquine®) qui est un médicament antipaludique de référence et avec le norfloxacin® **5**, un antibiotique de la classe des quinolones.



Il faut rappeler à ce propos, qu'un des facteurs majeur qui a contribué à la détérioration de la situation de ces pathologies ces vingt dernières années, a été l'apparition de la résistance à ces drogues et à leurs analogues, ce qui représente encore à l'heure actuelle des problèmes de santé publique.

Dès lors la position 4 des deux noyaux aromatiques 1 et 2 fut le centre de notre intérêt. Les résultats biologiques se sont révélés ensuite prometteurs [1, 3-4]. Ce qui nous a encouragé de continuer sur cette thématique. Nous nous sommes proposés alors d'entreprendre un nouveau substrat 1,4-diazanaphthaléine 2-substitué : la 2-hydroxyquinoxaline 6.



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

Pour l'étude engagée, nous avons voulu synthétiser un certain nombre de composés analogues à 6 en introduisant à la place du groupement hydroxyle en position 2 d'autres groupements fonctionnels courants ayant le pouvoir de réaliser des interactions liantes avec le récepteur biologique.

En plus, les dérivés quinoxaliniques sont déjà connus pour leur potentiel activité thérapeutique. Ce sont des antibiotiques [15-21], des anticancéreux [22-37], des antifongiques [32], des anti-inflammatoires [29, 36], des antiviraux [28-30, 36] et des anticonvulsivants [38]....

***CHAPITRE I :***

***CONCEPTION DE NOUVEAUX MEDICAMENTS  
ET  
MODES D'ACTION***

La chimie médicinale est une des sous disciplines des sciences chimiques qui concerne la découverte et la conception de composés chimiques exprimant une activité thérapeutique et leur développement en médicaments utiles.

Elle concerne principalement :

- La Synthèse de substances naturelles, de leurs analogues et de nouveaux composés; et leur identification;
  - L'étude des relations « structure-activité »;
  - L'élucidation des modes d'action;
  - L'étude de la biodisponibilité (absorption, transport et distribution);
- et
- L'étude des transformations métaboliques [39-41].

### **I- Découverte et mise au point de médicaments : Le passé**

Avant le XX<sup>e</sup> siècle, les remèdes employés étaient principalement les plantes sous forme de potion. Ce n'était que vers la moitié du XIX<sup>e</sup> siècle que les premiers efforts sérieux étaient réalisés en vue d'isoler et de purifier les principes actifs de ces remèdes (c'est-à-dire les substances chimiques qui sont responsables de leur action pharmacologique. Le succès de tels travaux de recherche aboutissait à la création d'une bonne part de sociétés pharmaceutiques qui sont si connues aujourd'hui. Depuis lors, on a pu extraire et déterminer la structure de nombreuse substance médicamenteuse d'origine naturelle (exemple, la morphine à partir de l'opium, la cocaïne à partir des feuilles de coca et la quinine à partir des écorces du quinquina).

La découverte de ces produits naturels a déclenché de gros efforts de synthèse : les chimistes ont littéralement crée des milliers de molécules analogues en vue d'améliorer les propriétés de ce que la nature avait pu fournir. Une bonne part de ces travaux reposait sur une stratégie du type essai-erreur, encore que les résultats obtenus permettaient de dégager des principes généraux sous tendant ce mode de conception des médicaments.

De nouvelles conceptions concernant la découverte et la mise au point de médicaments ont apparu peu à peu, cependant toujours largement empreintes de la technique

essai-erreur. Il était fort rare de comprendre le mécanisme d'action des médicaments à l'échelle moléculaire, de sorte que la recherche pharmaceutique se focalisait essentiellement sur les molécules têtes de série (en anglais : *Lead compound*), lesquels correspondaient aux principes actifs isolés des plantes [39].

## **II- Découverte et mise au point de médicaments : Le présent**

Ces dernières années, la chimie pharmaceutique a pris un tournant révolutionnaire. Des progrès décisifs dans le secteur des sciences biologiques ont permis de comprendre beaucoup mieux comment les organismes fonctionnent au niveau cellulaire et aussi moléculaire. De ce fait, la plupart des projets de recherche de l'industrie pharmaceutique prennent, pour point de départ, l'identification d'une cible en rapport direct avec la maladie à traiter, après quoi l'accent est mis sur le point d'un médicament capable d'interagir avec cette cible. L'établissement de la structure et du mécanisme de fonctionnement des cibles est donc tout à fait déterminant à ce propos. Lors de ces découvertes ou conceptions de médicaments en fonction des cibles, on distingue en général, les étapes suivantes :

- Le choix d'une maladie;
- Le choix d'une cible pour le médicament;
- La mise au point d'évaluation biologique structurée;
- L'identification d'une molécule tête de série;
- Si nécessaire, l'isolement et la purification de la molécule tête de série;
- L'établissement de la structure de la molécule tête de série;
- L'identification des relations structure-activité (SAR en anglais, structure activity relationships);
- L'identification du pharmacophore;
- L'amélioration des interactions avec la cible;
- L'amélioration des propriétés pharmacocinétiques;
- La protection du médicament par un brevet;
- L'étude du métabolisme du médicament;
- Les tests de toxicité;
- La mise au point d'un procédé de fabrication;

- L'exécution des tests cliniques;
- La commercialisation du médicament;
- La réalisation des profits financiers.

Plusieurs de ces étapes se déroulent en parallèle et dépendent l'une de l'autre. Par exemple, les études ayant trait au métabolisme du médicament, les tests de toxicité et la mise au point d'un procédé de synthèse à grande échelle vont généralement de pair [39].

Les Méthodes de découvrir un nouveau médicament, selon différents pharmacochimistes, se font aussi principalement de trois façons : par Criblage de substances naturelles, par conception rationnelle, ou par Approche combinatoire.

En général, une molécule «tête de série» est d'abord repérée pour son potentiel thérapeutique, puis optimiser par modification structurale selon une logique rationnelle et/ou combinatoire [41].

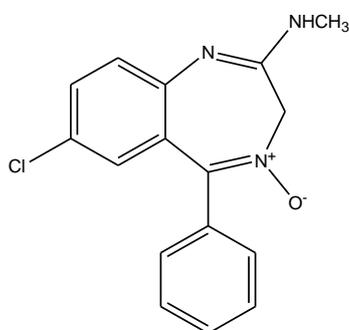
### II-1. Médicaments sans Tête de Série : La sérendipité

Bien souvent, les composés servant de tête de série lors du développement du médicament ont été découvert par pur hasard : On parle de sérendipité.

Pasteur a dit : « *le hasard ne favorise que les esprits préparés* ».

La découverte de Librium et de la pénicilline est deux exemples de sérendipité, mais il y en a beaucoup d'autres (schéma suivant) [42-43].

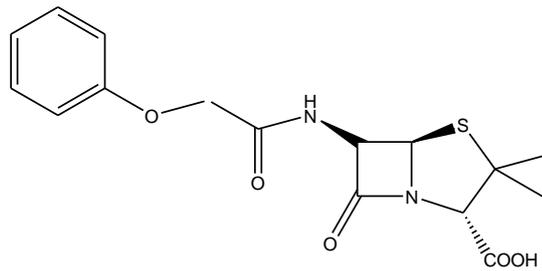
#### - *Le librium (tranquillisant)*



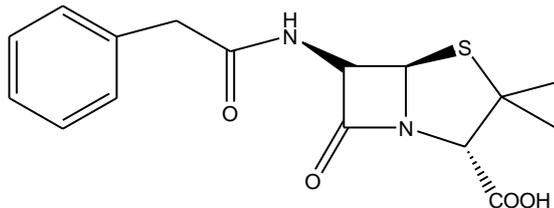
*Librium*

7-chloro-2-(methylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-oxide]

## Les pénicillines (antibiotiques)



*Penicilline V*



*Penicilline G*

**NB:** les pénicillines bloquent la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries.

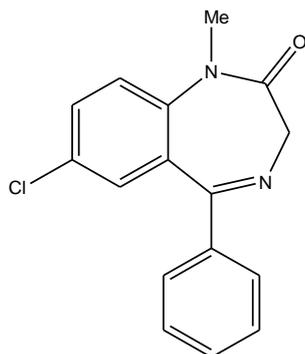
### II-2. Comment identifier une tête de série ?

Il faut tout d'abord avoir un moyen d'évaluer, généralement *in vitro*, l'activité biologique des molécules candidates:

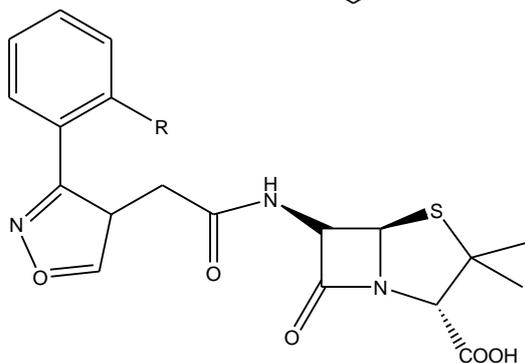
- 1- Par criblage au hasard, exemple, *la streptomycine, les tétracyclines*;
- 2- En faisant des études du métabolisme des drogues, exemple, *la sulfanilamide*, un métabolite du prontosil;
- 3- Par des observations cliniques, exemple, *carbutamide et tolbutamide*;
- 4- Par la conception rationnelle, exemple, le contraceptif (+)-*norgestrel*, les inhibiteurs de protéases du VIH-1 [44].

### II-3. A la Recherche de Têtes de Série

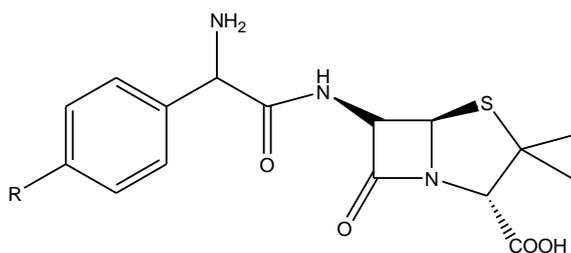
Les pénicillines G/V et le librium sont des médicaments qui ont été découverts sans tête de série, mais ils ont servi de têtes de série pour le développement de nombreux analogues de la famille des  $\beta$ -lactames et des benzodiazepines.



Valium



Oxacilline (R = H)  
Cloxacilline (R = Cl)



Ampicilline (R = H)  
Amoxicilline (R = Cl)

#### II-4. Conception Rationnelle « Rational Drug Design »

L'approche rationnelle à la conception de nouveaux médicaments est aujourd'hui la voie principale de la découverte de nouvelles têtes de série. Cette approche implique une connaissance préalable bien précise du système biologique (i.e., cause moléculaire d'une maladie) à contrôler et se traduit par la recherche spécifique des:

- 1) Antagonistes ou agonistes de récepteurs;
- 2) Inhibiteurs d'enzymes;
- 3) Bloqueurs de la biosynthèse et/ou de la fonction de l'ADN [45].

#### II-5. Développement d'un Médicament par modification d'une Tête de Série

Une fois qu'une tête de série active est identifiée, il n'est pas possible de prévoir avec précision sa toxicité et ses effets secondaires, d'anticiper ni sa biodisponibilité, ni son

métabolisme *in vivo*. Sa structure pourra être modifiée jusqu'à obtenir une molécule répondant à ces différentes caractéristiques, c'est-à-dire un médicament efficace ! [42].

### **III- Comment modifier la structure d'une tête de série pour améliorer ses propriétés pharmacologiques ?**

#### **III-1. Identification des pharmacophores**

Les interactions moléculaires entre une drogue et son récepteur biologique sont très spécifiques, et l'activité qui en découle n'est souvent due qu'à une petite partie de la molécule.

Il s'agit alors d'identifier ces motifs structuraux ou pharmacophores essentiels à l'activité d'une tête de série dans le but d'entreprendre les modifications structurales judicieuses à l'amélioration de l'efficacité, voire à la modification de l'activité, de la drogue [46].

#### **III-2. Amélioration de l'Efficacité et de l'Indice Thérapeutique**

Des années d'études des relations structure-activité de série de drogues ont conduit au développement d'approches systématiques de modifications structurales en vue de l'augmentation de l'efficacité d'un médicament. Cette efficacité peut se déterminer par la mesure de l'indice thérapeutique, c'est-à-dire du rapport entre les effets indésirables et désirables de la drogue:

**e.g.,**  $LD_{50}/ED_{50}$

$LD_{50}$  = dose létale pour 50% des animaux testés,

$ED_{50}$  = dose d'efficacité maximale pour 50% des animaux testés,

Il faut signaler que plus l'indice thérapeutique est grand, plus la marge de sécurité du médicament est grande.

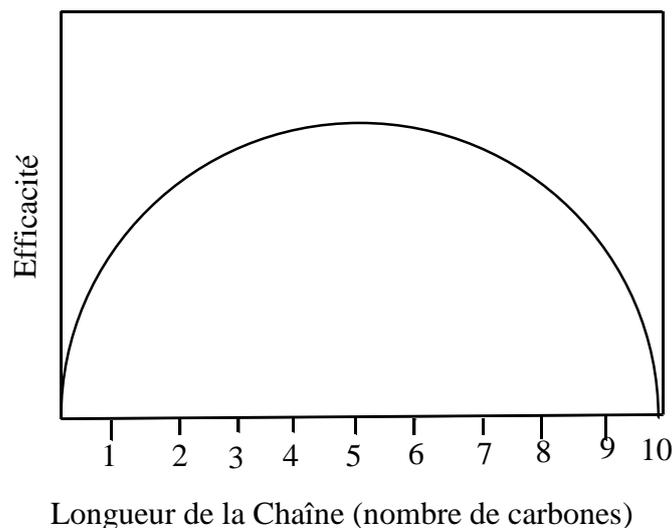
Les modifications structurales systématiquement envisagées sont:

- l'homologation;
- la ramification;

- la cyclisation;
- le bioisostérisme [47-48].

### a) Homologation

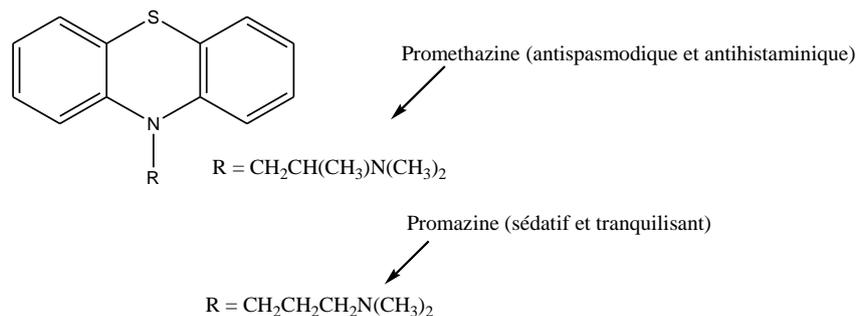
Une série homologue est un groupe de molécules différentes les unes des autres par un motif commun, généralement un groupe méthylène  $\text{CH}_2$ .



Cet effet général de l'augmentation de la longueur d'une chaîne carbonée sur l'efficacité d'une drogue est liée à l'augmentation du caractère lipophile de la molécule et, donc, à sa meilleure pénétration des membranes cellulaires jusqu'à ce que son caractère hydrophobe accru pénalise sa solubilité et, donc, son transport dans les milieux aqueux [47-48].

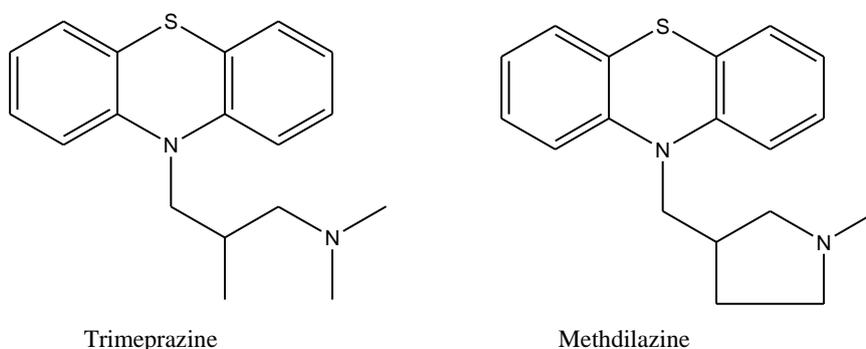
### b) Ramification de Chaîne

En général, la ramification d'une chaîne carbonée occasionne une diminution de l'efficacité lorsque celle-ci est simplement liée au caractère lipophile de la molécule. La ramification perturbe aussi souvent l'interaction entre une drogue et son récepteur biologique. Les amines primaires sont souvent plus efficaces que les amines secondaires, elles-mêmes plus efficaces que les amines tertiaires. Une ramification peut engendrer une modification de l'activité [48]:



### c) Cyclisation de Chaîne

Une autre modification structurale qui peut être envisagée est la transformation d'une chaîne alkyle en son analogue cyclique:

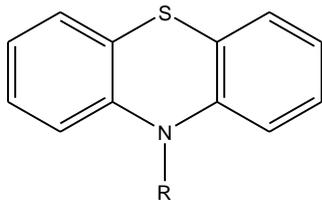


Ces deux composés expriment une activité antipruritique similaire chez l'homme. Le prurit est une sensation de démangeaison provoquée par une lésion locale ou symptomatique d'une maladie [48].

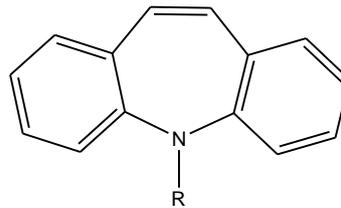
### d) Bioisostérisme

Les bioisostères sont des substituants ou des groupes qui exhibent des similitudes physico-chimiques et qui expriment des propriétés biologiques similaires. Le bioisostérisme est une approche à la modification structurale d'une tête de série qui a démontré à maintes reprises son utilité dans l'atténuation de la toxicité, de la modification de l'activité et dans l'altération du métabolisme d'une tête de série [42].

Exemple :



Phenothiazines neuroleptiques



Dibenzazépines antidépresseurs

Un neuroleptique est un médicament utilisé dans le traitement de psychoses accompagnées d'excitation et comme réducteurs des mécanismes délirants et hallucinatoires. Un antidépresseur est un médicament capable d'améliorer l'état dépressif d'un sujet.

Le succès des modifications bioisostériques est remarquable lorsque l'on considère les nombreux changements de paramètres physico-chimiques qui peuvent en découler: taille et forme de la molécule, répartition électronique, liposolubilité, hydrosolubilité,  $pK_a$ , réactivité chimique, liaisons hydrogène [42].

Les points suivants sont à prendre en considération dans le concept du bioisotérisme :

- Si l'unité remplacée par un bioisostère assure la distribution géométrique de groupes fonctionnels importants, les changements de taille, de forme et de liaisons hydrogènes occasionnés par le bioisostère doivent être considérés avec attention.
- Si l'unité remplacée par un bioisostère est impliquée dans une interaction spécifique avec un récepteur, la taille, la forme, la répartition électronique, le  $pK_a$ , la réactivité chimique et les liaisons hydrogène sont toutes des facteurs importants.
- Si l'unité remplacée par un bioisostère est nécessaire à l'absorption, au transport et/ou à l'excrétion de la molécule, alors les caractères lipophile et hydrophile, le  $pK_a$  et les liaisons hydrogène sont les facteurs importants.
- Si l'unité remplacée par un bioisostère est impliquée dans le blocage ou la facilitation du métabolisme, alors la réactivité chimique est le facteur important [43].

Un autre point très important dans le développement des nouveaux médicaments mérite d'être cité :

## **La Modélisation moléculaire.**

Quel est l'intérêt de cette science.

### **IV- La modélisation moléculaire**

Un leitmotiv important dans la mise au point et de développement de nouveaux médicaments est l'amélioration de l'activité et des propriétés de la molécule choisie comme tête de série.

Les stratégies de la modélisation moléculaire qui sont mises à profit pour améliorer les interactions liantes entre un médicament et sa cible. De telles modifications, visant à créer des interactions plus sélectives vis-à-vis des différentes cibles, ont pour but d'augmenter l'activité du médicament tout en diminuant ses effets secondaires.

On peut faire appel à diverses stratégies pour améliorer les interactions entre le médicament et sa cible :

- Placement des substituants divers ;
- Extension de la molécule;
- Allongement et raccourcissement des chaînes;
- Agrandissement et contraction des cycles;
- Modification de la nature du cycle, accollement des cycles;
- Modifications isostères;
- Simplification de la structure moléculaire;
- Rigidification de la molécule [40, 42].

#### **IV-1. Placement des substituants divers**

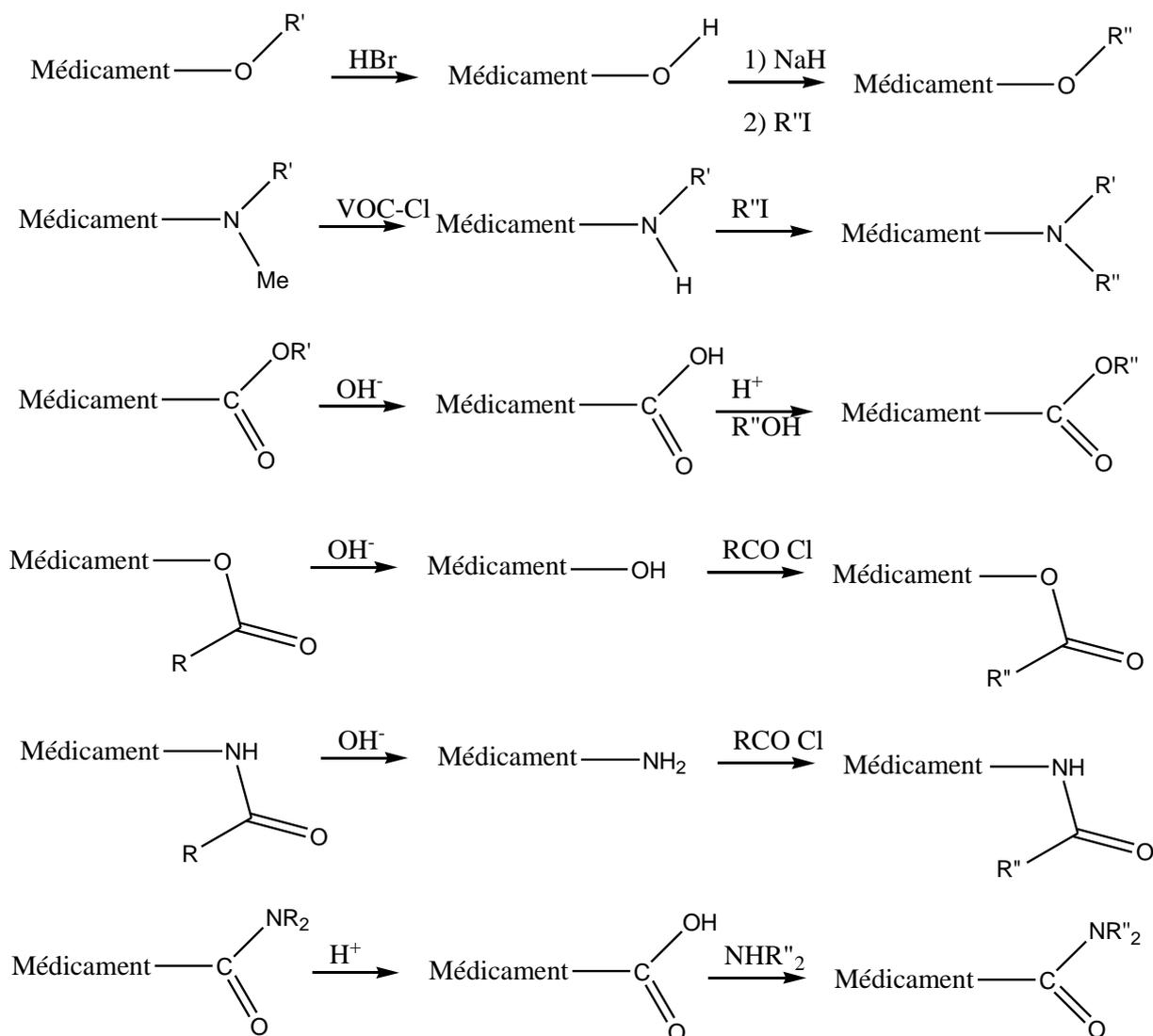
Le Placement des divers substituants, facilement accessibles, est une méthode classique permettant de régler finement l'interaction liante d'un médicament avec son récepteur.

Voici quelques méthodes que l'on peut appliquer de manière systématique :

##### **IV-1-1. Modification de substituants alkyle**

Certains substituants alkyle peuvent être plus facilement modifiés que d'autres. Par exemple, les substituants alkyles propres aux éthers, amines esters et amides sont facilement remplacés par d'autres (**voir Fig. 1**).

Dans de tels cas, le substituant alkyle qui est déjà présent peut être enlevé puis remplacé par un autre substituant. Par contre, les substituants qui font partie intégrante du squelette carbonés de la molécule ne sont pas faciles à enlever, de sorte qu'il est habituellement nécessaire d'avoir recours à une synthèse totale pour faire apparaître un autre substituant alkyle [42-43, 46].



**Fig.1** : Modifications des substituants alkyles d'après PATRICK G. L. [42].

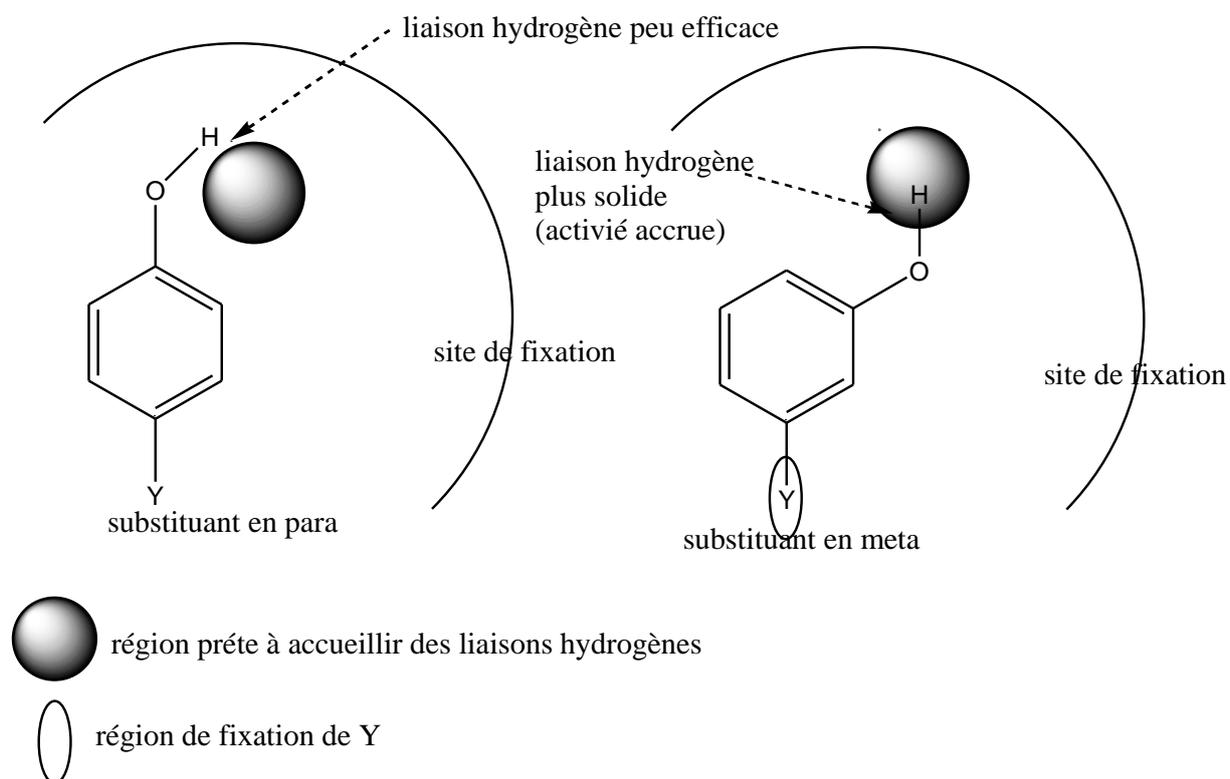
Les substituants alkyles les plus utilisés sont de type méthyle, éthyle, propyle, butyle, *isopropyle*, *isobutyle*, ou *tert-butyle* pour examiner l'effet de la longueur et du volume d'une chaîne sur la qualité de l'interaction ; si de tels groupes sont sensés interagir avec la poche hydrophobe présente dans le récepteur ciblé.

Le fait de faire varier le groupe alkyle permet d'estimer la profondeur et la largeur de la poche.

L'allongement d'une chaîne alkyle a pour effet d'accroître l'encombrement général du composé, ce qui peut également conférer une certaine sélectivité au médicament. Ainsi, par exemple, dans le cas d'un composé qui interagit avec deux récepteurs différents, un substituant alkyle plus volumineux peut empêcher ce médicament de se lier à l'un des récepteurs, ce qui supprime l'effet secondaire correspondant [39].

#### IV-1-2. Substitution sur des cycles aromatiques

Lorsque la molécule d'un médicament contient un cycle aromatique, il est relativement facile de modifier la position des substituants pour essayer d'obtenir de meilleures interactions liantes. Ceci peut se traduire par une exaltation de l'activité, au cas où les substituants ne se trouvent pas déjà aux positions adéquates pour assurer une bonne liaison avec la cible (**Fig.2**).

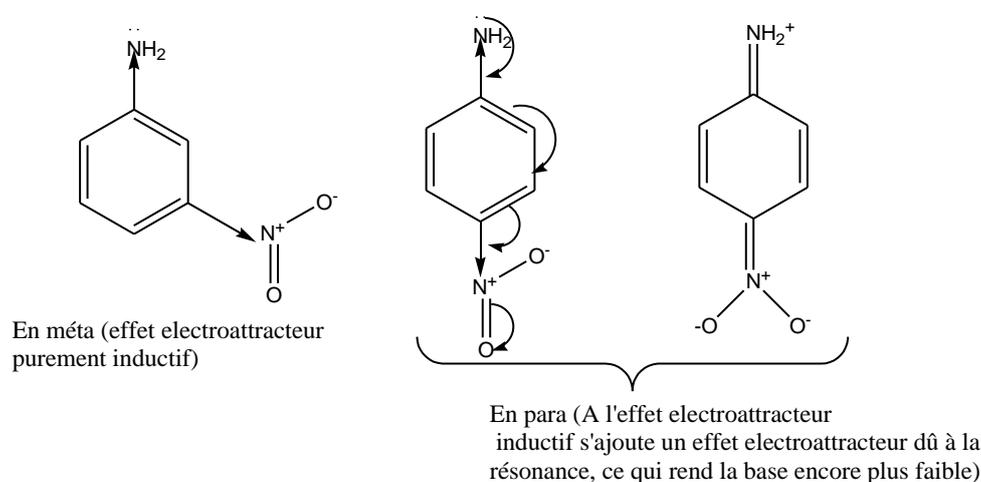


**Fig.2 :** Conséquences possibles de la modification de positions relatives des substituants sur un cycle [42].

Le fait de changer la position d'un substituant peut avoir des répercussions importantes sur un autre substituant. Par exemple, la présence d'un groupement électroattracteur de type nitro affectera d'avantage la basicité d'une amine aromatique s'il est en position para que s'il se trouve en position méta.

En position para par rapport à la fonction amine, le groupe nitro rendra la molécule moins basique, c'est-à-dire moins disposée à se laisser protonner.

Ceci aura pour effet de diminuer l'aptitude de l'amine à interagir avec les groupes ionisés dans le site de fixation de la cible et d'en diminuer l'activité (**Fig.3**) [42].

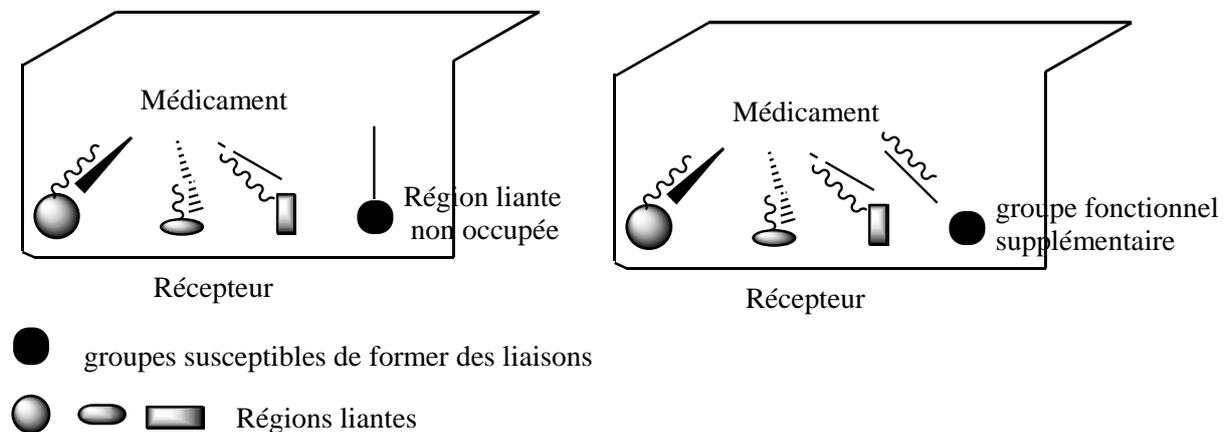


**Fig.3 :** Conséquences électroniques résultant d'un changement de la position d'un substituant d'un cycle aromatique par rapport à un autre [42].

#### IV-2. Extension de la molécule

La stratégie de l'extension implique l'ajout d'un autre groupe fonctionnel au composé tête de série pour explorer si d'éventuelles interactions liantes sont envisageable avec la cible. Les composés de tête de série sont capable de s'emboîter dans le site de fixation et possèdent les groupement fonctionnels voulus pour interagir avec certains groupes liants importants qui y sont présents. Cependant, il est bien possible que ces groupes fonctionnels n'interagissent pas avec la totalité des groupes liants disponibles. Par exemple, un composé tête de série peut s'ancrer grâce à trois points d'interaction dans le site de fixation, alors qu'il pourrait mettre à profit un quatrième (**Fig.4**). C'est pour cette raison qu'il est intéressant de rajouter d'autres groupements fonctionnels, lesquels permettront de vérifier si une quatrième interaction est possible.

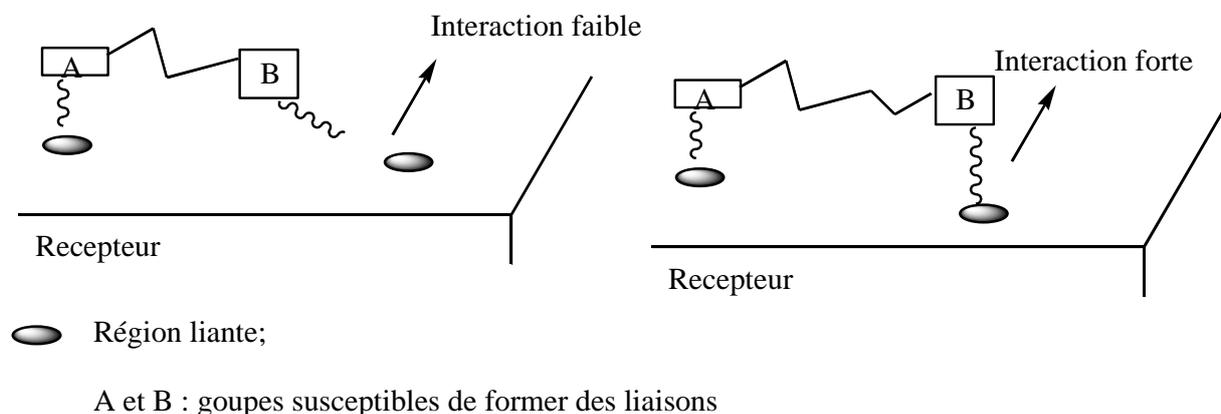
Ces stratégies d'extension d'une molécule sont souvent exécutées dans l'espoir de découvrir des régions hydrophobes supplémentaires dans un site de fixation. En pratique, on rajoute divers groupes alkyles ou arylalkyles. De tels groupes peuvent se fixer sur des fonctions alcool, phénol, amine ou acide carboxylique [46].



**Fig.4 :** Extension d'une molécule de médicament en vue d'y faire apparaître un quatrième groupe apte à créer une interaction liante.

### IV-3. Allongement et raccourcissement des chaînes

Certaines molécules médicamenteuses présentent deux groupes rattachés l'un à l'autre, lesquels sont aptes à interagir de façon fort liantes avec leur site de fixation. Mais il arrive parfois que la distance qui sépare ces deux groupes, c'est-à-dire la longueur de la chaîne carbonée, ne soit pas la meilleure pour assurer une interaction optimale. Il peut dès lors s'avérer intéressant d'allonger ou de raccourcir la longueur d'une telle chaîne carbonée (**Fig.5**) [42].



**Fig.5 :** L'effet d'un allongement d'une chaîne.

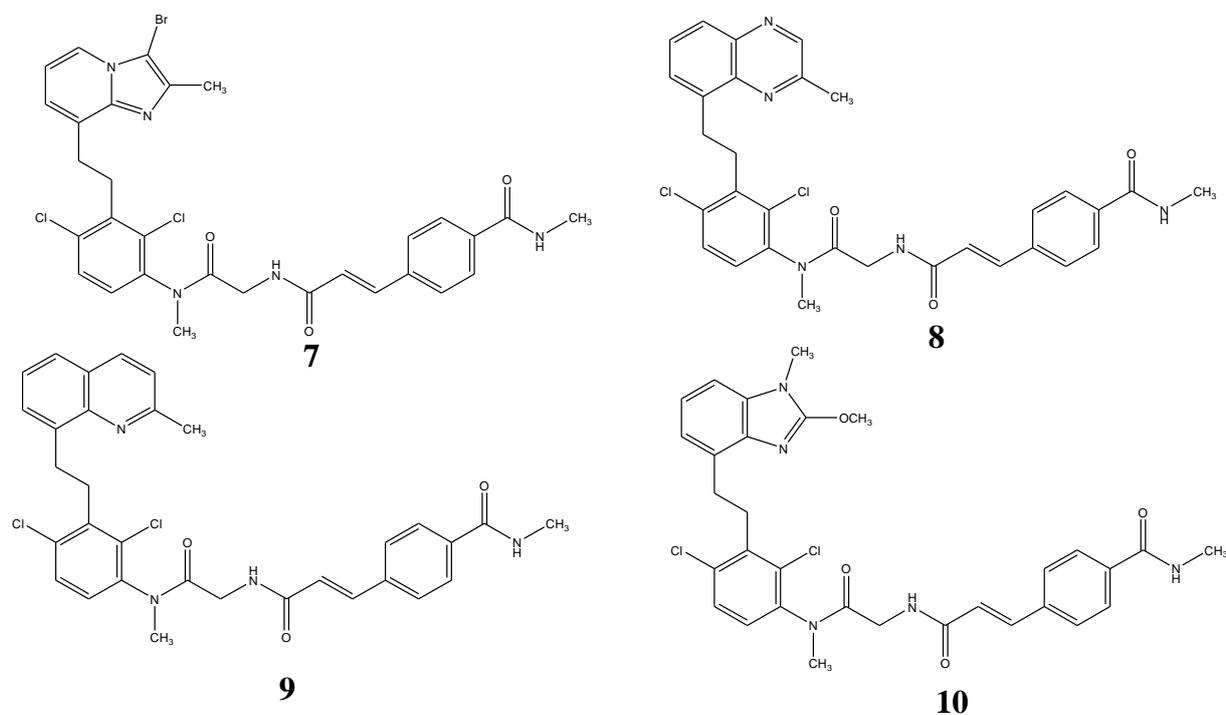
#### IV-4. Agrandissement et contraction des cycles

Lorsqu'une molécule d'un médicament contient un cycle, il est intéressant de synthétiser des analogues dans lesquels lesdits cycles est agrandi ou rapetissé d'un atome. Le principe qui sous tend une telle approche ressemble étroitement aux modifications du profil de substitution des noyaux aromatiques. Le fait d'agrandir ou de contracter un cycle repositionne différemment les groupes aptes à former des liaisons, bref en modifie les distances relatives, ce qui pourra aboutir à de meilleures interactions avec le site de fixation [49].

#### IV-5. Modification de la nature de certains cycles

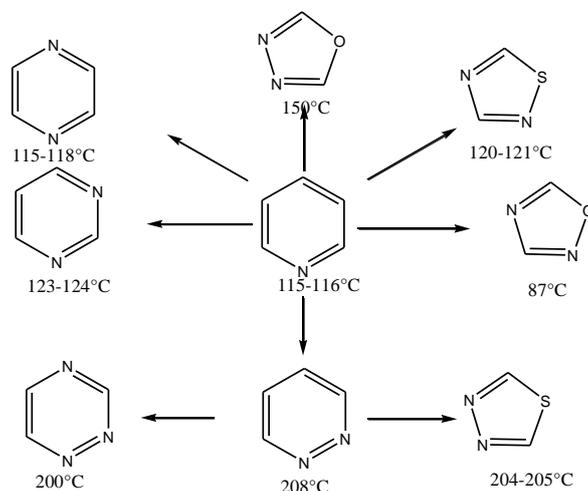
Une stratégie fort en vogue, qui est appliquée aux composés qui contiennent un cycle aromatique ou hétéroaromatique, consiste à remplacer le cycle d'origine par toute une série d'autres cycles hétéroatomiques de tailles différentes et avec de différents atomes en diverses positions.

Ainsi, par exemple, une nouvelle classe active de vasodilatateurs, antagonistes des récepteurs de la baradykinin B2 non peptidique se compose d'hétérocycles à base d'imidazole/pyridine/pyridazine (**Fig.6**) [50].



**Fig.6 :** Exemple type du remplacement de la nature des cycles analogues pyridine/imidazole, antagonistes des récepteurs de la baradykinin B2 selon DELGADO J. N. *et al.* [50].

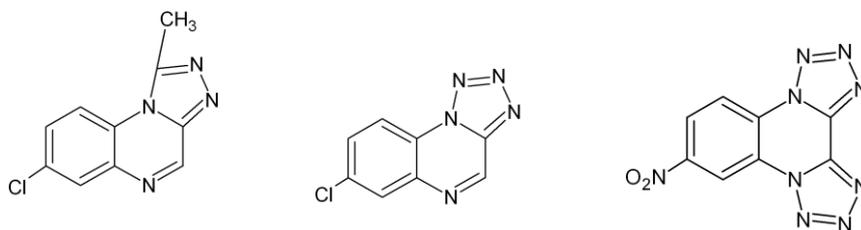
Aussi, les différents isostères de la pyridine sont schématisés sur (la Fig.7) [49].



**Fig.7 :** Structures et points d'ébullition des isostères pyridines/pyridazines d'après HANSCH C. *et al.* [49].

#### IV-6. Accolement de cycles

Le fait d'étendre un cycle en y accolant un autre peut dans certains cas, donner lieu à des interactions meilleures ou à une sélectivité accentuée. L'un des progrès majeurs liés à la mise au point des antifongiques de la famille des quinoxalines a été la fusion des cycles triazoles et tétrazoles (Fig.8) [39].



**Fig.8 :** Modification du cycle de la quinoxaline.

#### IV-7. Modification des isostères

Les isostères sont classés en deux grandes catégories : [40-41]

**1-** Les isostères classiques sont des atomes ou groupes d'atomes, ions ou molécules dont la couche périphérique d'électrons peut être considérée comme identique

(Erlenmeyer, 1948 ; même nombre d'électron de valence, même taille approximative) (**Fig.9**).

Ainsi, par exemple, SH, NH<sub>2</sub> et CH<sub>3</sub> sont des isostères de OH, tandis que S, NH, et CH<sub>3</sub> sont des isostères de O.

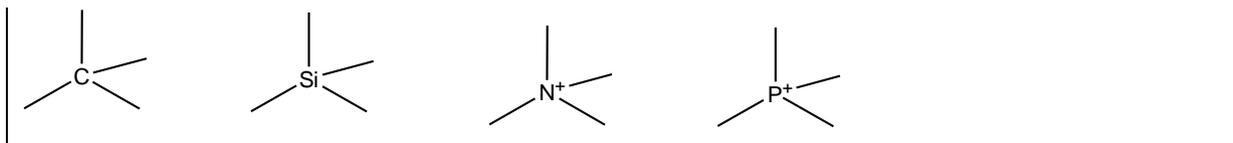
Ces isostères peuvent être mis à profit pour déterminer si un groupe particulier est un groupe liant important ou non.

Pour ce faire, on modifie la structure de la molécule d'une manière aussi contrôlée que possible. Le remplacement d'un O par un CH<sub>2</sub>, par exemple, aura vraiment très peu d'effet sur le gabarit de l'analogue, mais aura une grande influence sur sa polarité, sur la répartition de sa densité électronique, bref sur ses possibilités d'établir des liaisons.

Par contre, le remplacement d'un OH par un SH, plus volumineux, aura moins d'influence sur le caractère électronique et ce seront ici les facteurs stériques qui deviendront les plus importants.

Les groupes isostères peuvent être mis à profit pour examiner si une fonctionnalité particulière est impliquée dans une liaison hydrogène. Ainsi, par exemple, le remplacement de OH par un Cl (ou bien un CH<sub>3</sub>) a pour conséquence l'empêchement total d'établir une liaison hydrogène alors qu'il n'en ai rien si un OH est remplacé par un NH<sub>2</sub> [40-41].

<b>Isostères classiques</b>					
<b>1. Atomes ou groupes d'atomes Monovalents:</b>					
OH	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	F	H
SH	PH <sub>2</sub>				
Br	<i>i</i> -Pr				
<b>2. Atomes ou groupes d'atomes bivalents:</b>					
-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-O-	-S-		
-COCH <sub>2</sub> R	-CONHR	-CO <sub>2</sub> R	-COSR		
<b>3. Atomes ou groupes d'atomes bivalents</b>					
-CH=	-N=				
-P=	-As=				
<b>4. Atomes tétravalents</b>					



**Fig.9** : Les isostères classiques selon WERMUTH C. G. [40].

2. Les isostères non classiques dont le nombre d'atomes, le nombre d'électron de valence et/ou la demande stérique peuvent être différents, mais ils expriment une certaine similarité dans leur activité biologique.

Parmi cette classe, plusieurs ont finis par être adopter en guise de remplacement de groupes fonctionnels particuliers et, parfois, confèrent à la molécule ainsi modifiée un effet réellement bénéfique [40].

Isostères non classiques					
<b>1. remplacements des groupements fonctionnels :</b>					
<b>a. Halogènes :</b>					
X	CF <sub>3</sub>	CN	N(CN) <sub>2</sub>	C(CN) <sub>3</sub>	
<b>b. Groupement hydroxyle :</b>					
OH	CH <sub>2</sub> OH	CH(CN) <sub>2</sub>			
NHCOR	NHSO <sub>2</sub> R	NHCN	NHCONHR		
<b>c. Groupes carbonyles :</b>					
<b>d. Groupes acides carboxyliques :</b>					
COOH	CONH <sub>2</sub>	CONHSO <sub>2</sub> R	CONHCN		
SO <sub>3</sub> H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> NHR			
PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub>	PO <sub>2</sub> HNH <sub>2</sub>	PO <sub>2</sub> HOEt			
<b>e. Amides</b>					
-NHCO-	-CONH-	-NHCH <sub>2</sub> -	-COCH <sub>2</sub> -		

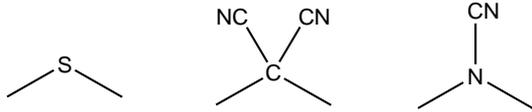
-NHCS-

-NHCO<sub>2</sub>-

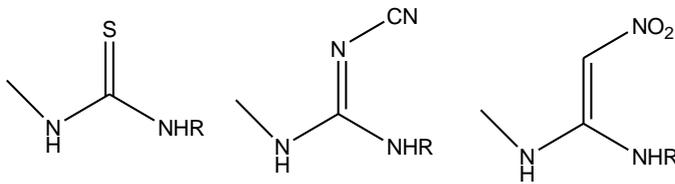
-NHCH<sub>2</sub>-

-NHCOS-

### f. Thioethers



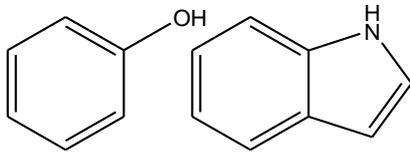
### g. Thiourées



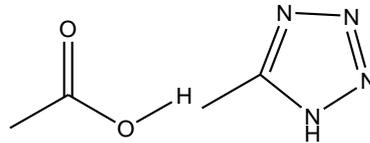
## 2. remplacements des groupements fonctionnels :

### a. Remplacements cycliques versus non cycliques

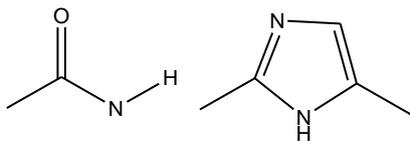
Ex: substitution phenol/indole



substitution acide carboxylique / tetrazole

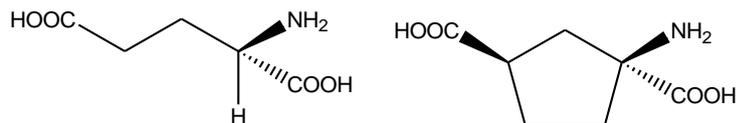


Ex. Substitution amide/imidazoles



### b. Remplacements des chaînes alkyles par des cycles

Ex. L-glutamate et (1S, 3R)-ACPD

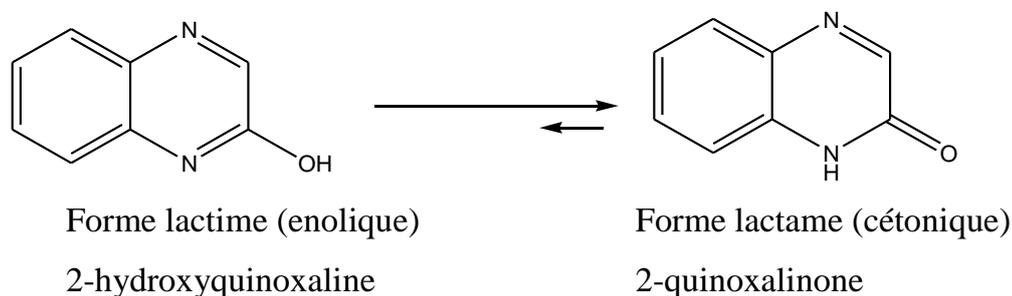


**Fig.10 :** Isostères non classiques-Les fragments moléculaires schématisés ci-dessus sont biologiquement équivalents et peuvent être utilisés pour

remplacer des parties d'une molécule bioactive selon WERMUTH C. G. [40].

***CHAPITRE II :***  
***SYNTHESE CHIMIQUE***

La 2-hydroxyquinoxaline **6** appelée aussi quinoxaline 2-ol a fait l'objet de nombreux travaux. Elle se présente sous deux formes tautomériques :



Les calculs théoriques par modélisation moléculaire ont montré l'existence de sept stéréo-isomères. 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 +26,48Kcal mol<sup>-1</sup> respectivement [51]. Les analyses spectroscopiques que nous avons utilisées nous attestent aussi que l'équilibre tautomérique est déplacé vers la forme cétonique :

1- La RMN <sup>13</sup>C montre un signal à 154,88ppm qui correspond au carbonyle en position 2, d'une part.

2- D'autre part, nous avons en RMN <sup>1</sup>H un pic large à champs faible à 12,48ppm qui est celui de N<sub>1</sub>H.

Si c'était le proton de l'iminol, le pic apparaîtrait vers les champs moins faibles entre 8 et 4ppm. 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 forts [52].

3- Par ailleurs, la spectroscopie IR à transformée de Fourier révèle une bande d'absorption forte à 1702cm<sup>-1</sup> qui est attribuée au C<sub>2</sub>=O et une autre à 3440cm<sup>-1</sup> du N<sub>1</sub>H.

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.

Une fois la structure de notre molécule de base est définie, nous en avons préparé la 2-chloroquinoxaline **11**. Pour ce faire, il a fallu aménager les méthodes décrites. La réaction s'est faite selon Vilsmeier-Haack dans le  $\text{POCl}_3$  ou dans le  $\text{SOCl}_2$  en présence d'un catalyseur : le DMF. Nous avons aussi cherché à greffer des chaînes aminées de différentes natures. La synthèse de ces molécules a été envisagée en faisant réagir, dans de l'éthanol absolu, les réactifs à haute température ( $140^\circ\text{C}$ ).

## **I- 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 [53-58]. Les réactifs usuels sont les  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$ .

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

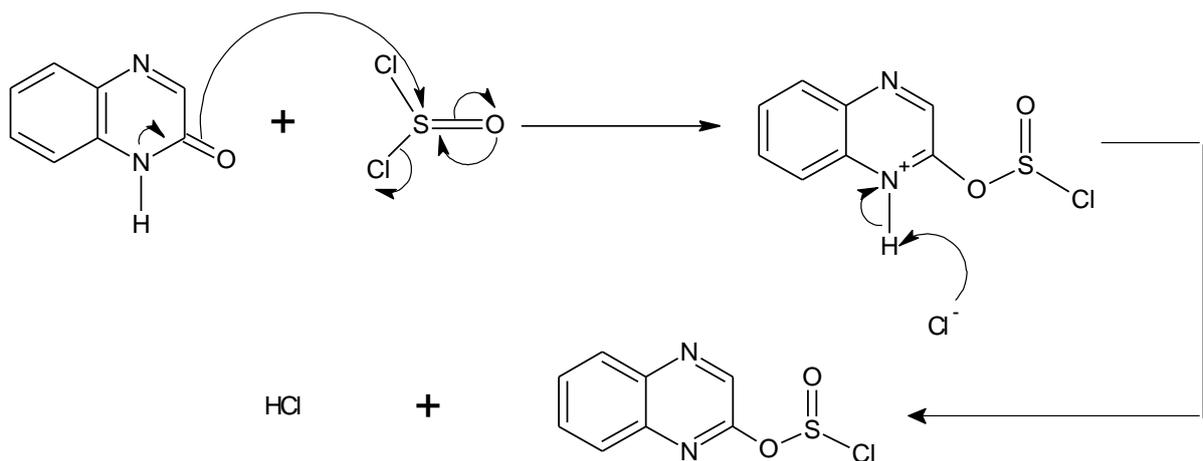
### **I-1. Chloration dans le $\text{SOCl}_2$**

Plusieurs essais de chloration dans le  $\text{SOCl}_2$  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  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  nous indiquent que le précipité formé instantanément après sa solubilisation dans le  $\text{SOCl}_2$  n'est que le produit de départ.

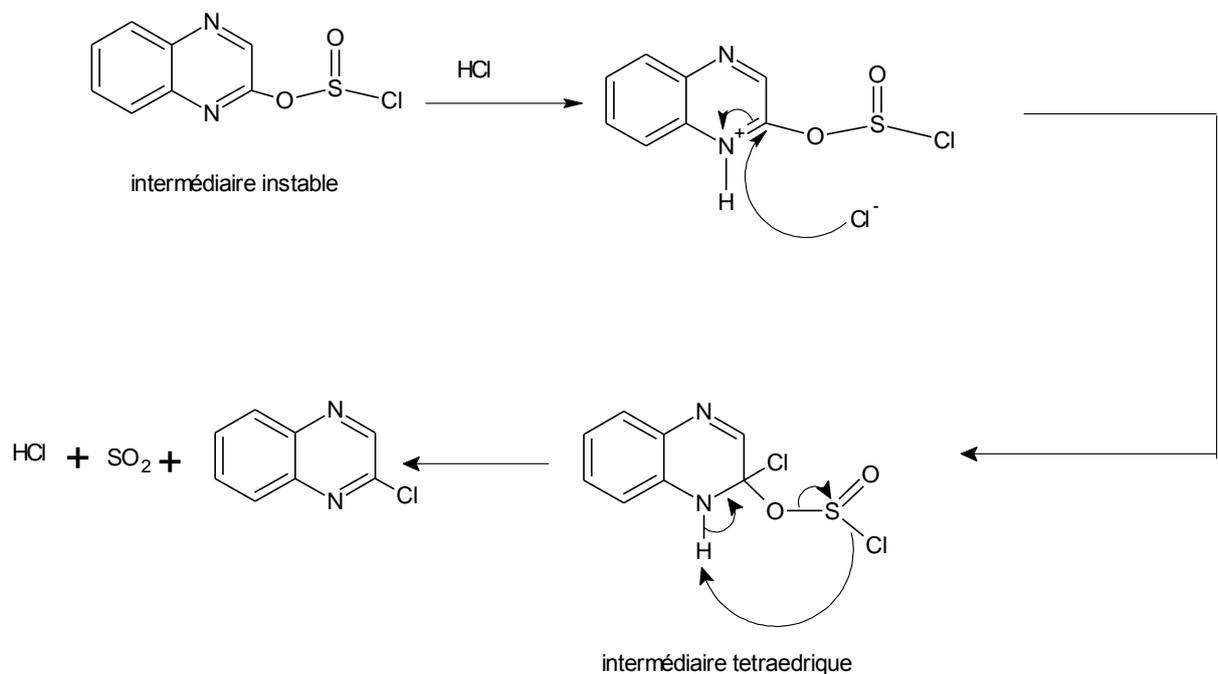
Il serait intéressant d'aborder ce type de réaction en évoquant ses majeurs avantages et inconvénients.

Le  $\text{SOCl}_2$  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 devient d'être produit donne un électrophile assez puissant pour réagir avec un faible nucléophile  $\text{Cl}^-$  (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  $\text{SO}_2$  et le HCl sont des gaz qui quittent le milieu réactionnel et présentent les principaux avantages de cette réaction.





## I-2. Chloration dans le $\text{POCl}_3$

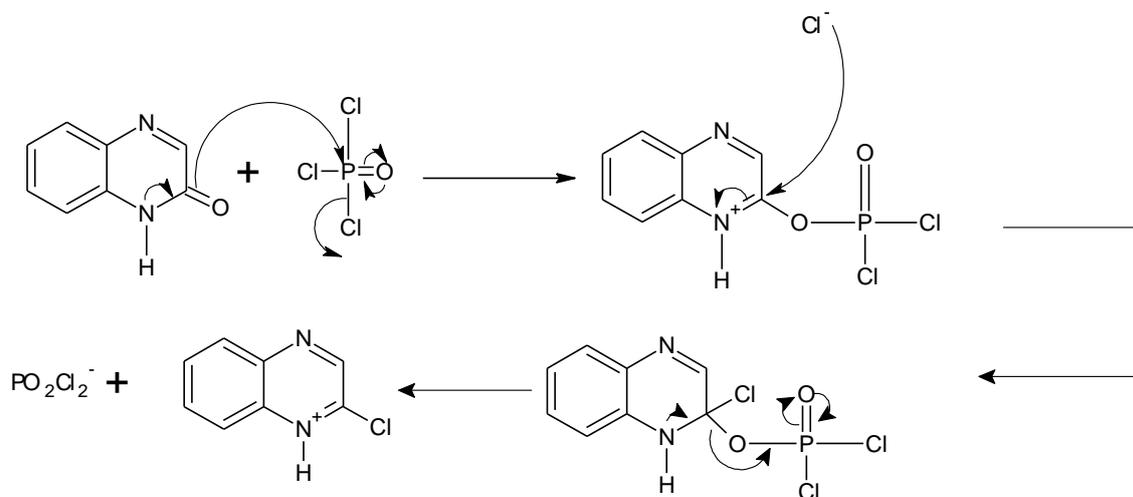
Bien que le  $\text{HCl}$  soit impliqué dans la réaction de chloration, il ne pourra pas être utilisé comme réactif unique pour préparer les chlorures d'amides. Il est nécessaire d'avoir un composé du soufre ou du phosphore pour arracher l'atome d'oxygène.

Pour cela, des réactions de chloration ont été menées dans l'oxychlorure de phosphore puisqu'il transforme lui aussi l'amide en chlorure d'imide [1-2, 5, 59-60].

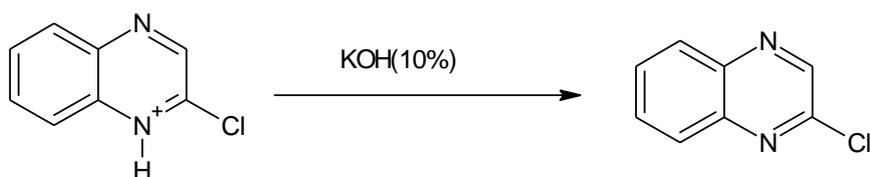
La 2-chloroquinoxaline a été obtenue avec un rendement de 60% selon le schéma réactionnel suivant:



Le mécanisme réactionnel est schématisé comme suit:



Par contre pour ce type de réaction, il est nécessaire de basifier le milieu afin de libérer le composé chloré.



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 310nm. Ce qui correspond à un déplacement bathochrome de l'équivalent de + 37nm.

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

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

Malheureusement, l'utilisation du  $\text{POCl}_3$ , dans l'industrie, présente des problèmes de santé publique. Cet agent de chloration est un précurseur de gaz neurotoxique et l'exposition à ses vapeurs entraîne une pneumonie chimique et un oedème pulmonaire [61].

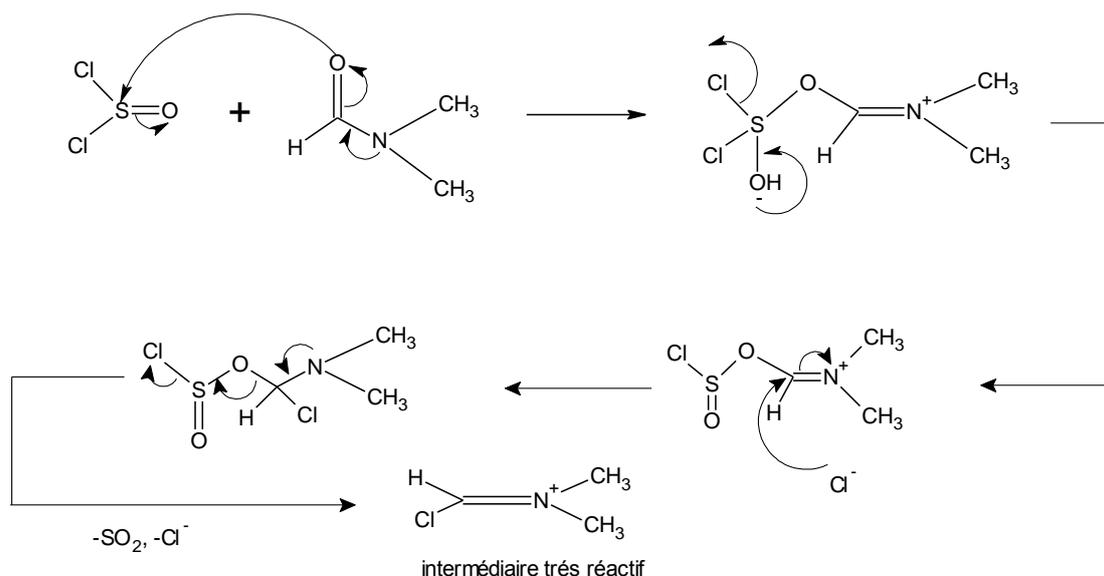
### **I-3. Chloration dans le $\text{SOCl}_2$ / DMF**

Une modification des deux méthodes précédentes pour préparer le chlorure d'amide utilise le chlorure de thionyle en présence d'un catalyseur qui peut être soit le formamide mono ou bisubstitué par des chaînes allant de  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$ , soit la pyridine ou le triéthylamine [6, 9, 62].

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 [62-63].

Dans notre cas, le catalyseur choisi est le DMF et le solvant est toluène puisque ce dernier forme un azéotrope avec l'eau.

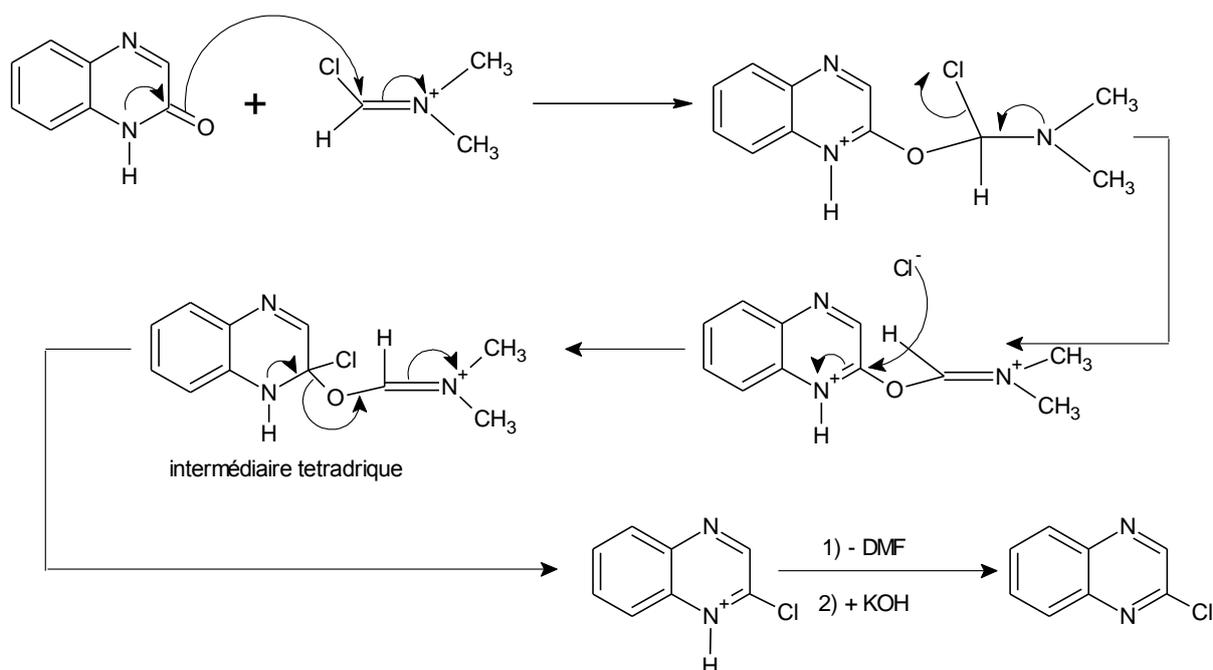
Le  $\text{SOCl}_2$  réagit avec le DMF à une quantité catalytique d'une façon assez remarquable pour donner un intermédiaire cationique très électrophile. Comme lors de la réaction avec le  $\text{SOCl}_2$ , le sous produit est gazeux (**voir réaction suivante**):



Les deux premières étapes sont une substitution nucléophile de  $\text{Cl}^-$  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  $\text{Cl}^-$  pour donner le dérivé chloré et régénérer le DMF (**Fig. ci après**).

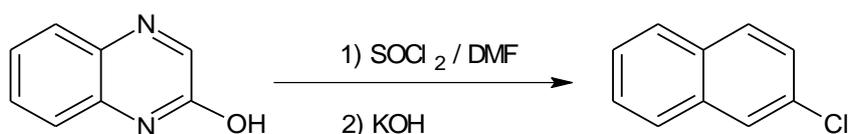


Cette voie a permis d'obtenir la 2-chloroquinoxaline. Il est à signaler que le rendement de la réaction augmente avec le volume du  $\text{SOCl}_2$ .

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  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  montrent la formation du dérivé en l'absence de tout composé secondaire indésirable.

La réaction est la suivante:

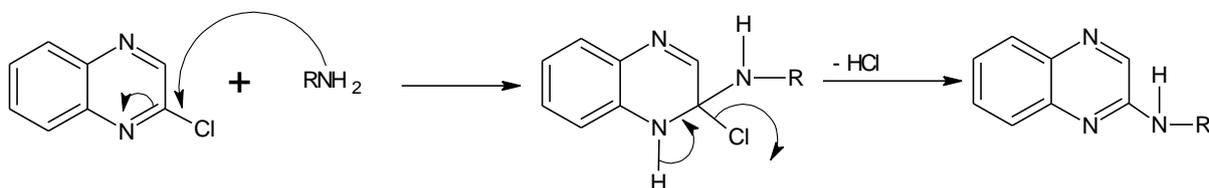


## II- Amination

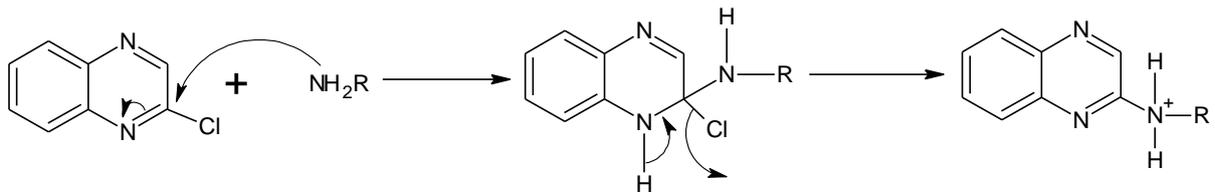
La substitution des chlorures d'amides par les amines est en général, facile à réaliser et à contrôler [64-67].

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 ( $\text{A}_{\text{N}}$ ) successif.

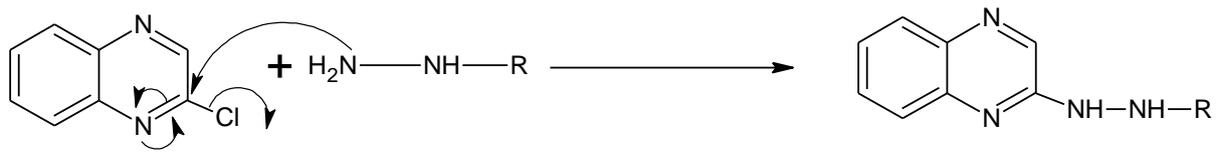
Ce type de substitution bénéficie de la nucléophilie de l'atome d'azote du à la présence du doublet électronique et qui lui permet, dans la plupart des cas, d'effectuer des attaques nucléophiles sans avoir à former au préalable un anion amidure.



La nucléophilie et la basicité des amines diminuent lorsque l'azote est substitué par des groupements accepteurs, cas de l'aniline et l'O-toluidine. La formation de l'ion amidure est alors nécessaire pour effectuer la N-alkylation.



Par ailleurs, l'hydrazine et ses dérivés réagissent mieux que les amines primaires et secondaires. Ils bénéficient, en outre, de la formation linéaire. Ce sont d'excellents agents nucléophiles [64].



Les différents résultats sont comme suit:

**- Dans le cas de la 2(N-phenylamino)quinoxaline**

Le spectre UV-Vis subit un déplacement bathochrome de l'équivalent de +50nm des deux bandes d'absorption de la 2-chloroquinoxaline qui était à 248 et 310nm. Les deux nouvelles longueurs d'ondes sont alors à 280 et 370nm.

La RMN <sup>1</sup>H révèle l'apparition d'un pic à 10ppm qui correspond au NH de la chaîne greffée.

Il est à noter que le groupement phényle de l'aniline subit un shifting de +5ppm par rapport à la molécule de départ qui est l'aniline. Aussi, le déplacement chimique de NH<sub>2</sub> de l'aniline (avant amination de la 2-chloroquinoxaline) apparaît à 3,55ppm, alors qu'une fois réagi avec la chlorée, il subit un déblindage vers les champs les plus faibles à 10,05ppm.

**- Dans le cas de la 2(N-méthylphenylamino)quinoxaline**

La chromatographie sur couche mince a révélé la transformation du composé de départ.

La RMN <sup>1</sup>H montre aussi l'apparition du pic correspondant au NH de la chaîne greffée à 10ppm.

Dans ce cas de figure, la RMN du proton dévoile l'existence d'impuretés. A cet égard, une purification de notre composé sur colonne chromatographique s'avère nécessaire.

***- Dans le cas de la 2(N-ethylamino)quinoxaline***

Là aussi, la chromatographie nous montre la conversion du composé de départ mais la RMN identifie la présence de molécules secondaires non désirées.

Le spectre UV-Vis donne deux bandes d'absorption à 255 et 360nm. Ce qui correspond à un déplacement hypsochrome de +7 et +50nm respectivement.

Dans le cas de l'éthylamine, le NH apparaît à 5ppm c'est à dire à des champs plus fort par rapport à ceux qui portent des noyaux aromatiques.

***- Dans le cas de la 2(N-pentylamino)quinoxaline***

Les mêmes observations que précédemment sur la chromatographie sur couche et en RMN.

En UV-Vis, il y a trois bandes d'absorption à 245, 280 et 348nm.

Le NH sur le spectre de la RMN du  $^1\text{H}$  est à 5ppm.

***- Dans le cas de la 2(N-phenylhydrazino)quinoxaline***

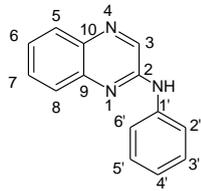
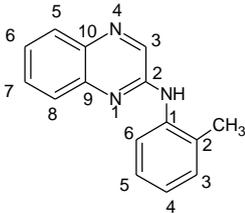
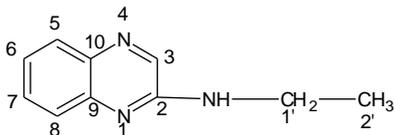
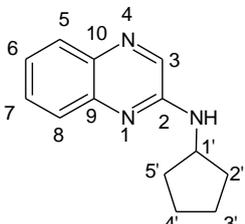
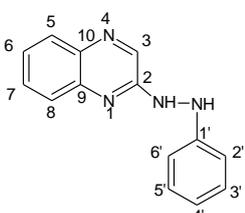
Le spectre UV-Vis montre l'existence de deux bandes d'absorption une à 268nm et l'autre à 308nm.

En ce qui est de la RMN  $^1\text{H}$ , elle nous confirme le greffage de la chaîne aminoaromatique mais il reste difficile à déterminer le site qui a réagi avec la chlorée : Est-ce le  $\text{N}_2\text{H}$  ou le  $\text{N}_1\text{H}$  de la phenylhydrazine.

Pour répondre à cette question, le précipité ainsi isolé doit passer par une purification sur une colonne chromatographique ensuite par une analyse par IR-TF et RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

Un tableau récapitulatif regroupe les résultats obtenus de la réaction d'amination.

**Tableau 1 : Résultats obtenus de la réaction d'amination.**

Composés	Etat de phase	Rendement (%)
<p>2(N-phenylamino)quinoxaline</p> 	poudre	67
<p>2(N-méthylphenylamino)quinoxaline</p> 	poudre	68
<p>2(N-ethylamino)quinoxaline</p> 	poudre	6,46
<p>2(N-pentylamino)quinoxaline</p> 	huile	60
<p>2(N-phenylhydrazino)quinoxaline</p> 	poudre	37

***CHAPITRE III :***  
***PARTIE EXPERIMENTALE***

## **I- Méthodes de caractérisations**

### **\*Chromatographie sur couche mince**

La chromatographie sur couches minces a été effectuée sur gel de silice, déposé sur feuille d'aluminium. Le solvant est précisé dans le texte.

Les produits ont été révélés par fluorescence sous lumière UV.

### **\*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 **BUCHI melting point B-545**. Les valeurs n'ont pas été corrigées.

### **\*Spectrophotométrie ultraviolet visible (UV-Vis)**

Le spectrophotomètre utilisé est de type **PYE UNICAM UV 300** à doubles faisceaux.

### **\*Spectrophotométrie infrarouge à transformée de fourrier (IR-TF)**

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil de type **SPECTUM1000**, de marque **PERKIN ELMER**.

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 ont été enregistrés à température ambiante sur un spectromètre **BRUKER AVANCE DPX 250 MHZ**.

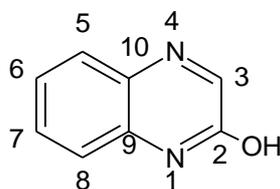
Les déplacements chimiques ( $\delta$  en ppm) sont donnés par rapport au tétraméthylsilane (TMS).

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.

## I-1. Mode opératoire

### 2-Quinoxalinol nommé aussi la 2-hydroxyquinoxaline: 6



Solide blanc (Aldrich);

**C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ON<sub>2</sub> (146)**

**Point de fusion = 273°C**

**Spectre UV-Vis  $\lambda_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>/nm) : 206; 285; 348.**

**Spectre IR –TF  $\nu$  (KBr/cm<sup>-1</sup>) :**

3440 ( $\nu_{\text{NH}}$ , F); 3078 ( $\nu_{\text{CHalcène}}$ ); 2000-1600 (bandes de combinaison);  
1702 ( $\nu_{\text{C=O}}$  d'amide, F); 1638 et 1494 ( $\nu_{\text{C=C}}$  et  $\nu_{\text{C=N}}$  du cycle);  
1538 ( $\delta_{\text{N-H}}$  l'amide secondaire); 1432 ( $\nu_{\text{C-Namide}}$ ); 754 ( $\delta_{\text{C-H}}$ ); 608 ( $\delta_{\text{C=C}}$  hors du plan).

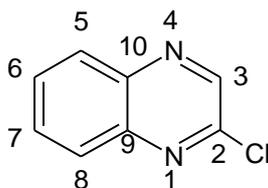
**Spectre RMN<sup>1</sup>H  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm):**

12,48 (s, 1H, NH); 8,12 (smr, 1H, C<sub>5</sub>H et C<sub>8</sub>H); 7,73 (smr, 1H, C<sub>7</sub>H);  
7,51 (smr, 1H, C<sub>3</sub>H); 7,26 (smr, 1H, C<sub>6</sub>H).

**Spectre RMN<sup>13</sup>C  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm):**

154,88 (C<sub>2</sub>); 151,53 (C<sub>3</sub>); 131,98 (C<sub>9</sub>); 131,76 (C<sub>10</sub>); 130,69 (C<sub>7</sub>); 128,72 (C<sub>5</sub>);  
123,19 (C<sub>6</sub>); 115,53 (C<sub>8</sub>).

## 2-Chloroquinoxaline: 11



**C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub> (164)**

**Méthode1:** Dans un ballon de 100ml, on dissout 1,4g (9,6mmoles) de la 2-hydroxyquinoxaline **6** dans 30ml de POCl<sub>3</sub>. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°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 à de l'ammoniac jusqu'à pH = 7-9. Après filtration, on récupère un précipité. Le lavage se fait à l'eau. Après séchage à l'air libre, on recueille une poudre rose.

-R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub> / acétate d'éthyle) (7 / 3) (V/V) = 0,87;

-Le rendement = 60%;

- P<sub>f</sub>: 45°C.

**Spectre UV-Vis λ<sub>max</sub> (CHCl<sub>3</sub>/nm) :** 248; 310.

**Spectre RMN<sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm):**

8,77 (s, 1H, C<sub>3</sub>H); 8,01 (smr, 2H, C<sub>5</sub>H et C<sub>8</sub>H); 7,75 (smr, 2H, C<sub>6</sub>H et C<sub>7</sub>H).

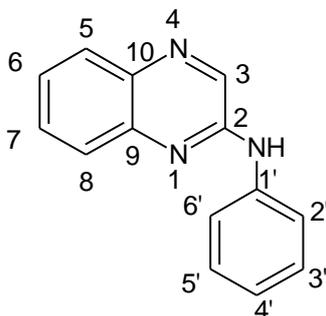
**Spectre RMN<sup>13</sup>C δ (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm):**

147,21 (C<sub>2</sub>); 144,81 (C<sub>3</sub>); 141,8 (C<sub>9</sub>); 140,81 (C<sub>10</sub>); 131,16 (C<sub>7</sub>); 130,10 (C<sub>5</sub>); 129,19 (C<sub>6</sub>); 128,42 (C<sub>8</sub>).

**Méthode2:** Dans un ballon de 100ml, on mélange 0,73g (5mmoles) de la 2-hydroxyquinoxaline **6**; 5 à 6 gouttes de DMF et en excès le chlorure de thionyle. Le tout est porté à 80°C pendant 5 heures. Après refroidissement, 15ml de toluène sont ajoutés au mélange. L'agitation est maintenue pendant 20min. Une huile se forme. Après évaporation sous pression réduite, on récupère un solide poudreux de couleur jaune et de masse m = 0,36g.

-Le rendement = 44%.

## 2(N-phenylamino)quinoxaline: 12a



Dans un ballon de 100ml, on ajoute à 1g (6mmoles) de la 2-chloroquinoxaline **11** 0,55ml (6mmoles) d'aniline et 5 gouttes d'éthanol absolu. Le mélange est chauffé à 130°C pendant 3 heures. Après repos, on additionne 50ml 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 de masse 0,9g est obtenue.

-R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub> / acétate d'éthyle) (7 / 3) (V/V) = 0,7;

-Le rendement = 67%;

-P<sub>f</sub> : 100-109°C.

**Spectre UV-Vis λ<sub>max</sub> (CHCl<sub>3</sub>/nm) : 280; 370.**

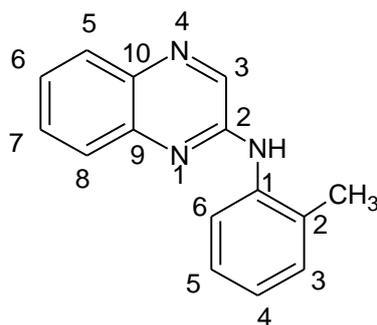
**Spectre RMN<sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm):**

10,05 (s, 1H, NH); 8,70 (s, 1H, C<sub>3</sub>H); 8,02 (smr, 2H, C<sub>5</sub>H et C<sub>8</sub>H); 7,88 (smr, 2H, C<sub>6</sub>H et C<sub>7</sub>H); 7,45 (smr, 5H, CH phényle).

**Spectre RMN<sup>13</sup>C δ (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm):**

150,13 (C<sub>2</sub>); 141,09 (C<sub>1'</sub>); 141,03 (C<sub>9</sub>); 140,85 (C<sub>3</sub>); 137,25 (C<sub>10</sub>); 130,43 (C<sub>7</sub>); 129,23 (C<sub>3'</sub> ; C<sub>5'</sub>); 128,88 (C<sub>8</sub>); 126,83 (C<sub>5</sub>); 125,33 (C<sub>6</sub>); 122,42 (C<sub>4'</sub>); 119,01 (C<sub>2'</sub> et C<sub>6'</sub>).

### 2(N-méthylphénylamino)quinoxaline: 12b



Dans un ballon de 100ml, 1g (6mmoles) de la 2-chloroquinoxaline **11** est mélangé à 0,64ml (6mmoles) d'O-toluidine additionnés à 5 gouttes d'éthanol absolu. Le chauffage est maintenu pendant 3 heures à 130°C. Après refroidissement, on ajoute 50ml de KOH (10%). L'agitation est lancée pendant 2 heures. Un précipité se forme. On filtre. On lave à l'eau. Puis, on laisse sécher à l'air. Une poudre marron foncée est obtenue. La masse récupérée est de 0,98g.

-R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub> / acétate d'éthyle) (7 / 3) (V/V) = 0,77;

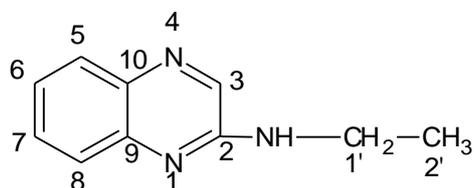
-Le rendement = 68%;

-P<sub>f</sub>: 130-138°C ;

#### **Spectre RMN<sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm):**

10,25 (s, 1H, NH); 8,51 (s, 1H, C<sub>3</sub>H); 7,8 (smr ; 2H ; C<sub>5</sub>H et C<sub>8</sub>H); 7,69 (smr, 2H, C<sub>6</sub>H et C<sub>7</sub>H); 7,2 (smr, 4H, CH phenyl); 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

### 2(N-ethylamino)quinoxaline: 12c



Dans un ballon de 100ml, on introduit successivement 1g (6mmoles) de la 2-chloroquinoxaline **11**, 0,4ml (6mmoles) de l'éthylamine et 5 gouttes d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est porté à 130°C pendant 3 heures. Après

refroidissement, on ajoute 50ml de KOH (10%). Le mélange sous une agitation pendant 2 heures. Un précipité se forme, on le filtre. On lave à l'eau. Après séchage, on récupère une poudre marron de masse 0,07g.

-R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub> / acétate d'éthyle) (7 / 3) (V/V) = 0,63;

-Le rendement = 6,46%;

- P<sub>f</sub>: 65-70°C.

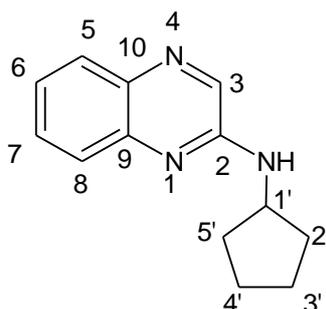
**Spectres UV-Vis λ<sub>max</sub> (CHCl<sub>3</sub>/nm) : 255; 360.**

**Spectre RMN<sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>/ppm):**

8,24 (s, 1H, C<sub>3</sub>H); 7,52 (smr, 2H, C<sub>5</sub>H et C<sub>8</sub>H); 7,40 (smr, 2H, C<sub>6</sub>H et C<sub>7</sub>H);

5,15 (s, 1H, NH); 3,87 (qt, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 6,5Hz); 1,30 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 6,5Hz).

### **2(N-pentylamino)quinoxaline: 12d**



**C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> (208)**

Dans un ballon de 100ml, on introduit 0,7g (4mmoles) de la 2-chloroquinoxaline **11**. On ajoute ensuite 0,4ml (4mmoles) de cyclopentylamine et, 5 gouttes d'éthanol absolu. Le mélange est chauffé à 130°C pendant 3 heures. Après retours à la température ambiante, on ajoute 50ml de KOH (10%) afin de neutraliser le HCl formé. On laisse le mélange sous agitation pendant 2 heures. On obtient un produit huileux. On procède à une extraction au chloroforme. Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre pendant une nuit, on évapore le solvant sous vide réduit à l'évaporateur rotatif. On recueille une huile.

-R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub> / acétate d'éthyle) (7 / 3) (V/V) = 0,72;

-Le rendement = 60%.

**Spectres UV-Vis  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3/\text{nm}$ ) :** 245; 280; 348.

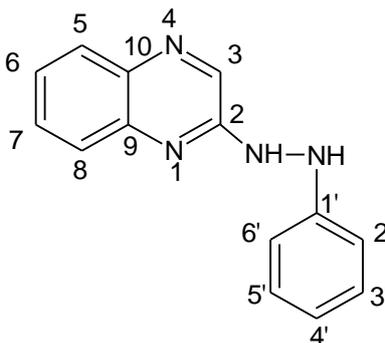
**Spectre RMN<sup>1</sup>H  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3/\text{ppm}$ ):**

8,25 (s, 1H,  $\text{C}_3\text{H}$ ); 8,01 (smr, 1H,  $\text{C}_8\text{H}$ ); 7,80 (m, 1H,  $\text{C}_5\text{H}$ ); 7,70 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}$ );

7,30 (m, 1H,  $\text{C}_7\text{H}$ ); 5,55 (s, 1H,  $\text{NH}$ ); 4,40 (m, 1H,  $\text{C}_1\text{H}$ ); 2,12 (smr, 4H,  $\text{C}_2\text{H}$  et  $\text{C}_5\text{H}$ );

1,80 (smr, 4H,  $\text{C}_3\text{H}$  et  $\text{C}_4\text{H}$ ).

**2(N-phenylhydrazino)quinoxaline: 12e**



**$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4$  (236)**

Dans un ballon de 100ml, on porte le mélange de 0,7g (4mmoles) de la 2-chloroquinoxaline **11** et 0,2ml (2mmoles) de phénylhydrazine et 5 gouttes d'éthanol absolu à 130°C pendant 3 heures.

Après refroidissement, on ajoute 50ml de KOH (10%). On laisse le mélange sous agitation pendant 2 heures. On obtient une huile. Après extraction au chloroforme et séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre pendant une nuit, on évapore le solvant sous vide. On récupère une poudre marron de masse 0,17g.

- $R_f$  ( $\text{CHCl}_3$  / acétate d'éthyle) (7 / 3) (V/V) = 0,74;

-Le rendement =37%;

-  $P_f$  = 90-95°C.

**Spectres UV-Vis  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3/\text{nm}$ ) :** 268; 380.

**Spectre RMN<sup>1</sup>H  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3/\text{ppm}$ ):**

9,50 (s, 1H,  $\text{NH}$ ); 8,80 (s, 1H,  $\text{NH}$ ); 8,50 (s, 1H,  $\text{C}_3\text{H}$ ); 7,50 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{phényle quinoxalinique}}$ ); 7,25 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{phényle}}$ ).

***CHAPITRE IV : BIOLOGIE***  
***ACTIVITE ANTIBACTERIENNE***

Cette étude a pour but d'évaluer l'activité antibactérienne de la 2-hydroxyquinoxaline et ses dérivés. Les tests ont été faits au laboratoire de recherche de microbiologie du département de biologie-Université de Sétif en présence de Mr H. BELHADJ et sous la direction du Prof D. HARZALLAH.

## **I- Matériels et méthodes**

### **I-1. Matériels**

#### **a) Souches bactériennes**

Nous avons utilisés cinq souches sensibles à l'ampicilline dont trois sont à gram négatif et deux à gram positif.

Bactéries à gram négatif: -*Escherichia coli* ; *Salmonella* ; *Entérobacter*.

Bactérie à gram positif: - *Bacillus ATCC*; *Staphilococcus aureus*.

#### **b) Milieux de culture**

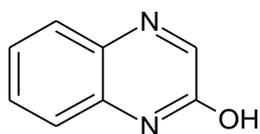
Ils sont préparés au laboratoire de recherche de microbiologie-UFAS–Sétif et stérilisé à l'autoclave à  $121^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  pendant 15min et 1bar. Les milieux nutritifs sont composés d'une gélose spécifique " Agar Mueller Hintton ". Ils nous ont été fournis par le laboratoire central du 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.

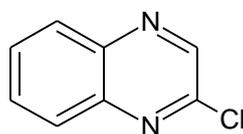
L'usage du milieu "Agar Mueller Hintton" nous laissera apprécier la sensibilité ou la résistance de la bactérie pour la lecture de l'antibiotique ou de nouvelles molécules à tester à cette visée.

### c) Composés témoin testés

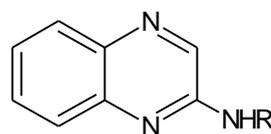
Ce sont des dérivés de la 2-hydroxyquinoxaline ayant les formules générales suivantes:



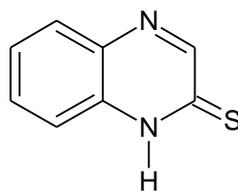
**6**



**11**



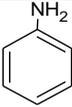
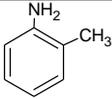
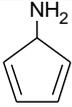
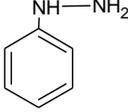
**12**



**13\***

Les composés **12** sont listés dans le tableau suivant:

**Tableau 2 : Composés aminés étudiés.**

Composés	R	Structure du radical
<b><u>12a</u></b>	phénylamine	
<b><u>12b</u></b>	2-méthylphénylamine	
<b><u>12c</u></b>	éthylamine	NH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b><u>12d</u></b>	cyclopentylamine	
<b><u>12e</u></b>	phénylhydrazine	

\* Composé préparé par Mr A. MAKHLOUFI [5].

## **I-2. Méthodes**

### **a) Méthode sur milieu solide**

Elle est très sollicitée en bactériologie médicale, appelée aussi antibiogramme ou méthode de disques. Elle a l'avantage d'être d'une grande souplesse dans le choix des antibiotiques testés, de s'appliquer à un très grand nombre d'espèces bactériennes, et d'avoir été largement utilisée il y a plus d'une cinquantaine d'années [58]. Il s'agit d'une méthode en milieu gélosé d'agar réalisée dans des boîtes de pétri. Le contact se fait par l'intermédiaire d'un disque de papier sur lequel on dépose une quantité donnée du produit à tester.

Cette technique consiste à utiliser des disques en papier qui sont imprégnés de différents produits à tester. Ils sont mis à la surface d'une gélose uniformémentensemencée avec la suspension de la bactérie à analyser. Chaque produit diffuse à partir du disque au sein de la gélose et y détermine un gradient de concentration. Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber leur croissance. On observe ainsi autour des disques une zone circulaire qui ressemble à une colonie, appelée zone d'inhibition.

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

Elle permet une bonne estimation du pouvoir antimicrobien, surtout pour les produits ayant une bonne diffusion dans le milieu solide.

La détermination de la zone d'inhibition peut se faire par deux méthodes:

#### **1- Méthode des disques en milieu solide**

Cette méthode consiste à ensemencer en surface d'un milieu solide par inonulation (en coulé) uniforme d'une suspension de 100ml de la bactérie à étudier; puis, à déposer des disques en papier filtre de diamètre de 6mm déjà imprégnés dans 50µl d'une solution d'une concentration de 2mg/ml de produit à tester.

Dans les mêmes conditions, l'ampicilline est testée à une concentration de 10µg/disque.

Les boîtes de pétri ainsi préparées sont mises au réfrigérateur pendant 30min pour assurer une meilleure diffusion.

Les produits diffusent de manière uniforme. Il s'établit un gradient de concentration qui varie avec le temps et devient inversement proportionnel à la distance du disque.

Après incubation à 37°C pendant 24 heures, il est possible de voir la croissance bactérienne (au milieu de la boîte) ainsi que des zones d'inhibition circulaires à proximale de chaque disque.

Les diamètres des zones d'inhibition dépendent uniformément de la sensibilité du germe.

## **2- Méthode de diffusion en puits**

Elle nécessite le dépôt sur une couche basale du milieu gélosé spécifique (Müeller Hinton) coulée dans des boîtes de pétri, un volume de 10ml du même milieu contenant une culture fraîche de 1ml de la bactérie. Après solidification et à l'aide d'un tube stérile de 6mm de diamètre, nous aménageons des cavités appelons aussi (puits) dans la deuxième couche de gélose. Puis, à l'intérieur de chaque puits, nous versons 50µl du composé à analyser, à une concentration de 2mg/ml.

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

### **b) Préparation des inoculums: Préparation des solutions mères**

Les différents dérivés retenus ont été dissous à 2% dans le DMSO c'est à dire 20mg dans 100µl de solvant.

## **II- Résultats et discussion**

Les résultats sont donnés dans le tableau 3.

En milieu solide, l'action antibactérienne des composés analysés se manifeste par l'apparition de zones d'inhibition autour des puits ou des disques. Le diamètre diffère d'une bactérie à une autre.

**Tableau 3 : Résultats de l'activité antibactérienne.**

Composés	Zone d'inhibition à une concentration de 20mg/ml (mm)				
	<i>Bacillus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Staphilococcus</i>	<i>Enterobacter</i>
<b><u>6</u></b>	-	-	-	-	-
<b><u>11</u></b>	-	-	-	-	-
<b><u>12a</u></b>	-	-	-	-	-
<b><u>12b</u></b>	-	-	-	-	-
<b><u>12c</u></b>	-	-	-	-	-
<b><u>12d</u></b>	-	-	-	-	-
<b><u>12e</u></b>	-	-	-	-	-
<b><u>13*</u></b>	-	-	<b>25</b>	<b>15</b>	-
<b>Ampicilline</b>	<b>28</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>38</b>	<b>31</b>
<b>DMSO</b>	-	-	-	-	-

**Avec:**

- : composé non actif.

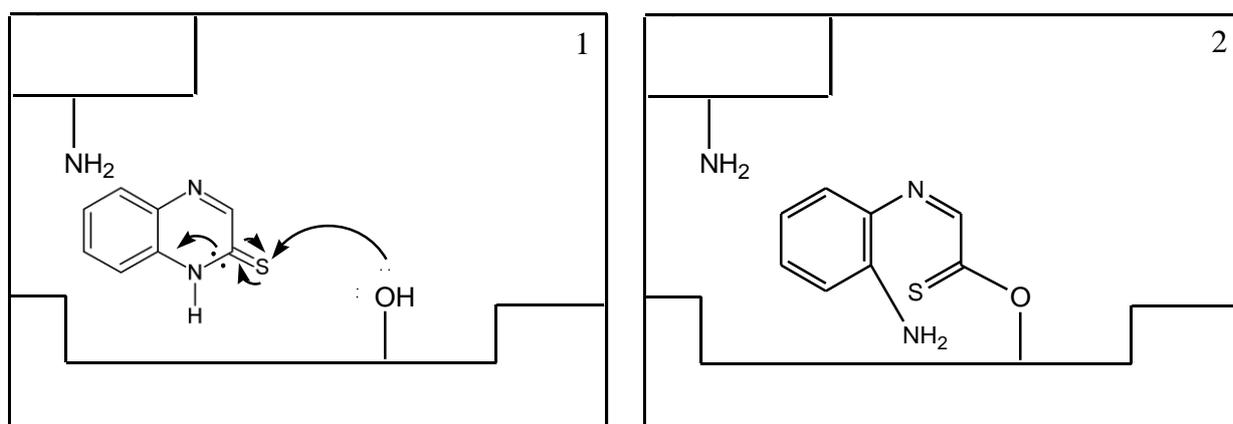
Les composés testés sur les bactéries sélectionnées n'ont donné aucun résultat positif à l'exception de la 2-quinoxalinethiol qui a manifesté une activité suffisamment remarquable. Par contre l'introduction d'une variété de groupements aminoalkyles n'a pas apporté d'amélioration des propriétés antibactériennes. Le diamètre d'inhibition est inférieur à 16mm par rapport au diamètre d'inhibition de l'antibiotique.

Il est plausible que cette absence d'activité antibactérienne de ces derniers est due à la présence des groupements nuisant à l'activité à savoir l'encombrement stérique causé par le phényle d'une part ; et d'autre part, le masquage d'un groupement échangeur de liaison hydrogène qui est le NH de la chaîne latérale.

Pour ce qui est de la 2-thioquinoxaline **13**, il a été déjà mentionné dans la littérature que le groupement thione exhibe une inhibition de l'activité de l'uréase (enzyme catalysant la réaction de transformation de l'urée en 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 c'est un groupement

lipophile [69]. En comparaison avec leurs homologues ayant des groupements hydroxyles, les molécules comportant des thiols ou thiones sont de meilleurs chélateurs de métaux tels que : le Mg, le Ca, le Fe, le Hg...etc, d'où le terme de mercaptan qui désigne capteurs de mercure [68]. En plus, l'oxygène étant plus électronégatif que le soufre mais ce dernier est plus polarisable, ce qui rend ses complexes plus stables [70]. Ce fait peut expliquer l'activité supérieure de la 2-mercaptoquinoxaline devant celle de la 2-hydroxyquinoxaline. En prenant en considération la forme thione du produit actif, on peut même postuler un mécanisme moléculaire dans lequel le OH de la sérine de la protéine bactérienne attaque de manière nucléophile le groupement de la thione quinoxalinique provoquant une ouverture de l'hétérocycle et une liaison covalente entre l'acide aminé et la molécule testée. Cette inhibition enzymatique est expliquée par analogie au mécanisme d'action rencontré avec certains antibiotiques (les  $\beta$ -lactamines) (Fig.11) [71].



**Fig.11** : Le mécanisme proposé par lequel la 2-thioquinoxaline réagit avec la sérine.

## ***CONCLUSION***

Des travaux antérieurs sur la 2-hydroxyquinoxaline ont montré que, suite aux calculs théoriques des énergies potentielles des différents stéréo-isomères existants, la forme cétonique est la plus stable.

Nos résultats trouvés par les méthodes spectroscopiques confirment eux aussi la structure de la 2-quinoxalinone. Nous avons :

- 1- des pics d'absorption de NH à  $3440\text{cm}^{-1}$  et de C=O à  $1702\text{cm}^{-1}$  en IR-TF;
- 2- un déplacement chimique propre au groupement carbonyle à 154,88ppm en RMN  $^{13}\text{C}$ ;
- 3- et enfin, un pic de NH à 12,48ppm au lieu de O-H qui devrait sortir à des champs forts inférieurs à 8ppm, étant donné qu'en plus de l'effet écran du à l'oxygène, le proton porté par l'oxygène est apte à former rapidement des liaisons hydrogène ; et nous aurons un phénomène de blindage.

La 2-quinoxalinone est ensuite soumise à des modifications fonctionnelles. Nous sommes intéressés au départ à la transformation du carbonyle en position 2 en son analogue chloré.

Des tentatives de chloration dans le chlorure de thionyle n'ont donné aucun résultat. Mais, en remplaçant le  $\text{SOCl}_2$  par l'oxychlorure de phosphore ou par le  $\text{SOCl}_2$  additionné au DMF comme catalyseur, la 2-chloroquinoxaline est obtenue selon la réaction de Vilsmeier-Haack avec des rendements de 60 et 44% respectivement.

Nous avons procédé ensuite à la synthèse des dérivés aminés. Les chaînes ainsi greffées sont de natures différentes. Nous avons des noyaux aromatiques, des alkyles et des cycloalkyles.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  montrent que le NH peut subir un déplacement vers les champs forts ou vers les champs faibles et cela selon la nature du groupement latéral.

Si ce dernier est aromatique, le NH qui lui est lié n'a pas le pouvoir de former des liaisons hydrogènes puisque le doublet de cet azote entre en résonance avec le cycle aromatique, et par conséquent il sera déblindé.

Alors que dans le cas où nous avons à faire à des groupements alkyles ou cycloalkyles, en plus de leur pouvoir électrodonneur, le doublet de l'azote est apte à se lier *via* un pont hydrogène. Le déplacement chimique aura lieu à des ppm plus faibles.

L'évaluation de l'activité antibactérienne s'est montrée assez décevante quoique parmi les composés testés, le composé 2-thioquinoxaline ait manifesté une bonne activité antibactérienne vis-à-vis du *Staphylococcus aureus* et de la *Salmonella*.

En conclusion, dans l'optique d'une optimisation éventuelle, il serait plus intéressant de se mettre à étudier les relations structure activité du composé thié et découvrir quelles parties de la molécule sont indispensables pour conserver ou améliorer l'activité biologique et lesquelles ne le sont pas. Pour ce faire, nous devons synthétiser un nombre de composés dont la structure est à chaque fois modifiée par rapport au modèle actif et nous examinerons quel sera l'impact de ces modifications sur l'activité biologique.

## ***REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES***

- [1] M. BAITICHE, **2007**, «Synthèse De Nouveaux Dérivés Quinazoliniques Et 7-Chloroquinoléiniques Et De Leur Activité Inhibitrice De L'efflux Chez *Enterobacter Aerogenes*.», *Thèse de Doctorat*, Universités de Sétif & Aix-Marseille II.
- [2] M. BAITICHE, A. MAHAMOUD, D. BENACHOUR, M. MERBAH & J. BARBE, **2004**, «Synthesis Of New Quinazoline Derivatives.», *Heterocyclic communication*, vol. 10 N°4-5 pp. 269-272.
- [3] D. GHISALBERTI, A. MAHAMOUD, J. CHEVALIER, M. BAITICHE, M. MARTINO, J-M. PAGES & J. BARBE, **2006**, «Chloroquinolines Block Antibiotic Efflux Pumps In Antibiotic-Resistant *Enterobacter Aerogenes* Isolates.», *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 27, pp. 565–569.
- [4] O. BELHADAD, **2009**, «Synthèse Et Caractérisation Des Dérivés De La Pyrazine Et De La Pyrimidine. Evaluation De Leurs Propriétés Microbiologiques.», *Mémoire de Magister en génie des procédés*, Université de Sétif.
- [5] A. MAKHLOUFI, **2007**, «Synthèse Et Caractérisation De Nouveaux Dérivés De La 2-Hydroxyquinoxaline.», *Mémoire de Magister en génie des procédés*, Université de Sétif.
- [6] H. LAOUAR, **2009**, «Préparation Et Caractérisation De Nouveaux Bioisostères Des Dérivés Quinoléiques.», *Mémoire d'Ingéniorat en génie des procédés*, Université de Sétif.
- [7] M. BENHAMIDA & F. ANGAL, **2007**, «Synthèse Et Caractérisation De Nouvelles Quinoléines.», *Mémoire d'Ingéniorat en génie des procédés*, Université de Sétif.
- [8] E. SOLTANI, **2007**, «Synthèse Et Caractérisation De Dérivés Quinoléiques Et Quinoxaliniques A Visée Antibactérienne. Etude Bactériologique Et Résistance Aux Antibiotiques.», *Mémoire d'Ingéniorat en génie des procédés*, Université de Sétif.
- [9] A. HAKIM, **2007**, «Modification Et Caractérisation Des Dérivés De La 2-Quinoxalinol.» *Mémoire d'Ingéniorat en génie des procédés*, Université de Sétif.

- [10] H. ELKOLLI, **2006**, «Synthèse De Nouveaux Dérivés Hétérocycliques Biazotés.»  
*Mémoire d'Ingéniorat en génie des procédés*, Université de Sétif.
- [11] L. HAMZAOUI & S. KHLFOUNE, **2005**, «Etude Théorique Des Maladies Parasitaires Et Cancéreuses. Synthèse De Dérivés Diazahétérocycliques.»  
*Mémoire d'Ingéniorat en génie des procédés*, Université de Sétif.
- [12] R. GHARIBI & Z. ZEGADI, **2005**, «Etude Théorique Des Maladies Paludiques Et Bactériologiques. Synthèse De Quelques Dérivés Hétérocycliques Biazotés.»  
*Mémoire d'Ingéniorat en génie des procédés*, Université de Sétif.
- [13] H. YENNOUNE & H. KHEBBACHE, **2002**, «Etude Et Synthèse Des Dérivés Quinoléiques Antimalariques.»  
*Mémoire de DEUA en génie des procédés*, Université de Sétif.
- [14] F. BENATIA, **2001**, «Etude Chimique Et Thérapeutique Des Dérivés De La Quinoléine.»  
*Mémoire de DEUA en génie des procédés*, Université de Sétif.
- [15] B. K. YUM, H. K. YUNG, Y. P. JU & K. K. SOO, **2004**, «Synthesis and Biological Activity of New Quinoxaline Antibiotics of Echinomycin Analogues.»  
*Bioorganic and medicinal Chemistry Letters*, Vol. 14, issue, 2, pp. 541-544.
- [16] J. FRANCIS, J. K. LANDQUIST, A. A. LEVI, J. A. SILK & J. M. THORPE, **1956**, «2-Hydroxymethyl-3-Methylquinoxaline 1:4-Dioxide:A Metabolite Of 2,3-Dimethylquinoxaline 1,4-Dioxide Active Against Gram-Negative Bacteria.»  
*Biochem. J.*, vol. 64, pp. 455-457.
- [17] Y. KURASAWA, A. SATOH, S. NINOMIYA, H. ARAI, K. I. ARAI, Y. OKAMOTO & A. TAKADA, **2009**, «A New Method For The Synthesis Of Novel 6-Quinoxalinylylpyrazolo[5,1-C][1,2,4]Triazines.»  
*Journal of Heterocyclic Chemistry*, Vol. 24, Issue 4, pp.1229–1231.
- [18] A. SATOH & H. MIZUNO, **1997**, «Studies On Pyrazines. Synthesis Of 2,3-Diaminopyrazines via [1,2,5]Thiadiazolo- [3,4-B]Pyrazines.»  
*J. Chem. Research (S)*, Part :33, N°1, pp. 250–251.

- [19] A. A. EL-GENDY & A. M. AHMEDY, **2000**, «Synthesis and Antimicrobial Activity Of Some New 2-Indolinone Derived Oximes And Spiro-Isoxazolines.», [\*Archives of Pharmacol. Research\*, Vol. 23, N° 4, pp. 310-314.](#)
- [20] L. A. MITSCHER, H. E. GRACEY, G. W. III. CLARK & T. SUZUKI, **1978**, «Quinolone Antimicrobial Agents. 1. Versatile New Synthesis Of 1-Alkyl-1,4-Dihydro-4-Oxo-3-Quinolinecarboxylic Acids.», *J. Med. Chem*, Vol. 2, N°5, pp. 485–489.
- [21] W. P. CRAWFORD, R. G. SCAMEHORN, U. HOLLSTEIN, M. D. RYAN & P. KOVACIC, **1986**, «Cyclic Voltammetry Of Phenazines And Quinoxalines Including Mono- And Di-N-Oxides. Relation to Structure and Antimicrobial Activity.» *Chemico-Biological Interactions*, Vol. 60, Issue 1, pp. 67-84.
- [22] M. KEPEZ, **1989**, «Zur Oxydation von 2,3-Dimethylchinoxalin And 2,4-Dimethylchinazolin mit Selendioxid.», *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*, [Vol. 120, N° 2](#), pp. 27-130.
- [23] H. M. REFAAT, A. A. MONEER & O. M. KHALIL, **2004**, «Synthesis and Antimicrobial Activity of Certain Novel Quinoxalines.», *Arch. Pharm. Res.*, Vol. 27, N° 11, pp. 1093-1098.
- [24] Z. A. BADRM, S. A. MAHGOUB, F. M. ATTA & O. S. MOUSTAFA, **1997**, «Chemistry And Cyclisation Reactions Of Pyrimidothienoquinoxaline Derivatives. Part-IV.», *Journal of the Indian Chemical Society*, Vol. 74, N° 1, pp. 30-32.
- [25] O. S. MOUSTAFA, **1997**, «Synthesis And Reactions Of New Triazino Thiadiazino And Pyrimido Thieno[2,3-B]-Quinoxaline.», [\*Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements\*](#), Vol. [131](#), Issue [1](#), pp. 49-57.
- [26] O. S. MOUSTAFA, **2000**, «Synthesis and Some Reactions of Quinoxalinecarboazides.», *Journal of the Chinese Chemical Society*, Vol. 47, pp. 351-357.
- [27] S. A. OTHARKAR & D. B. SHINDE, **2006**, «Synthesis Of Antimicrobial 2,9,10-Trisubstituted 6-Oxo 7,12-DihydroChromeno [3,4-b]Quinoxalines.», *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol. 16, pp. 6181-6184.

- [28] N. KAWANISHI, T. SUGIMOTO, J. SHIBATA, K. NAKAMUBA, K. MASUTANI, M. IKUTA & H. HIRAI, **2006**, «Structure-based drug design of a highly potent CDK 1,2,4,6 inhibitor with novel macrocyclic quinoxalin-2-one structure.», *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 16, pp.5122.
- [29] J. GUILLON, I. FORFAR, M. MAMANI-MATSUDA, V. DESPLAT, M. SALIEGE, D. THIOLAT, S. MASSIP, A. TABOURIER, J. M. LEGER, B. DUFAURE, G. HAUMONT, C. JARRY & D. MOSSALAYI, **2007**, «Synthesis, analytical behaviour and biological evaluation of new 4-substituted pyrrolo[1,2-a]quinoxalines as antileishmanial agents.» *Bioorg. Med. Chem.*, Vol: 15, pp. 194-210.
- [30] K. M. AMIN, M. M. F. ISMAIL, E. NOAMAN, D. H. SOLIMAN, Y. A. AMMAR, **2006**, «New quinoxaline 1,4-di-N-oxides. Part 1: Hypoxia-selective cytotoxins and anticancer agents derived from quinoxaline 1,4-di-N-oxides.» *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 14, pp. 6917-6923.
- [31] P. CORONA, A. CARTA, M. LORIGA, G. VITALE & G. PAGLIETTI, **2009**, «Synthesis and *in vitro* antitumor activity of new quinoxaline derivatives.», *Eur.J. Med. Chem*, vol. 44, pp. 1579-1591.
- [32] V. K. TANDON, D. B. YADAV, H. K. MAURYA, A. K. CHATURVEDI & P. K. SHUKLA, **2006**, «Design, synthesis, and biological evaluation of 1,2,3-trisubstituted-1,4-dihydrobenzo[g]quinoxaline-5,10-diones and related compounds as antifungal and antibacterial agents.» *Bioorg. Med. Chem*, Vol. 14, pp. 6120-6126.
- [33] B. ZARRANZ, A. JASO, I. ALDANA & A. MONGE, **2004**, «Synthesis and anticancer activity evaluation of new 2-alkylcarbonyl and 2-benzoyl-3-trifluoromethyl-quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives.», *Bioorg. Med. Chem*, Vol. 12, pp. 3711-3721.
- [34] S. R. BHOSALE, S. R. SARDA, S. S. ARDHAPURE, W. N. JADHAV, S. R. BHUSARE & R. P. PAWAR, **2005**, «An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature using molecular iodine as the catalyst.», *Tetrahedron. Lett.*, Vol. 46, pp. 7183-7186.

- [35] S. PIRAS, M. LORIGA & G. PAGLIETTI, **2004**, « 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.
- [36] D. CATARZI, V. COLOTTA, F. VARANO, G. FILACCHIONI, C. MARTINI, L. TRINCAVELLI & A. LUCACCHINI, **2004**, « 1,2,4-Triazolo[1,5-a]quinoxaline derivatives: synthesis and biological evaluation as adenosine receptor antagonists.», *Il Farmaco*, Vol. 59, pp. 71-81.
- [37] M. J. WARING, T. BEN HADDA, A. T. KOTCHEVAR, A. RAMDANI, R. TOUZANI, S. EIKADIRI, A. HAKKAI, M. BOUAKKA & T. ELLII, **2002**, «2,3-Bifunctionalized quinoxaline : Synthesis , DNA Interactions and Evaluation of Anticancer , Anti tuberculosis and Antifungal activity.», *J. Molecules*, Vol. 7, pp. 645 – 646.
- [38] G. OLAYIWOLA, C. A. OBAFEMI & F. O. TAIWO, **2007**, «Synthesis and Neuropharmacological Activity Of Some Quinoxalinone Derivatives.», *African Journal of Biotechnology*, Vol. 6, N° 6, pp. 777-786.
- [39] G. THOMAS, **2000**, «Medicinal Chemistry – An Introduction.», John Wiley & Sons Ltd Chichester.
- [40] C. G. WERMUTH, **2003**, «The Practice of Medicinal Chemistry.», 2<sup>nd</sup> edition, Academic Press London.
- [41] D. A. WILLIAMS, O. WILLIAM, W. O. FOYE, L. LEMKE THOMAS, **2002**, «Foye's principles of Medicinal Chemistry.», 5<sup>nd</sup> edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- [42] <sup>a</sup> L. G. PATRICK, **2005**, «An Introduction to Medicinal Chemistry.», 3<sup>ème</sup> edition, Oxford University Press Inc, New York, <sup>b</sup> G. L. PATRICK, **2003**, «Chimie pharmaceutique.», 2<sup>ème</sup> édition, De Boeck Paris.
- [43] F. D. KING, **1994**, «Medicinal Chemistry. Principles and practice.», The Royal Society of Chemistry-Cambridge.
- [44] M. GUMBLETON & W. SNEADER, **1994**, «Pharmacokinetic considerations in rational drug design.», *Clinical pharmacokinetics*, Vol. 26, N°3, pp. 161-168.

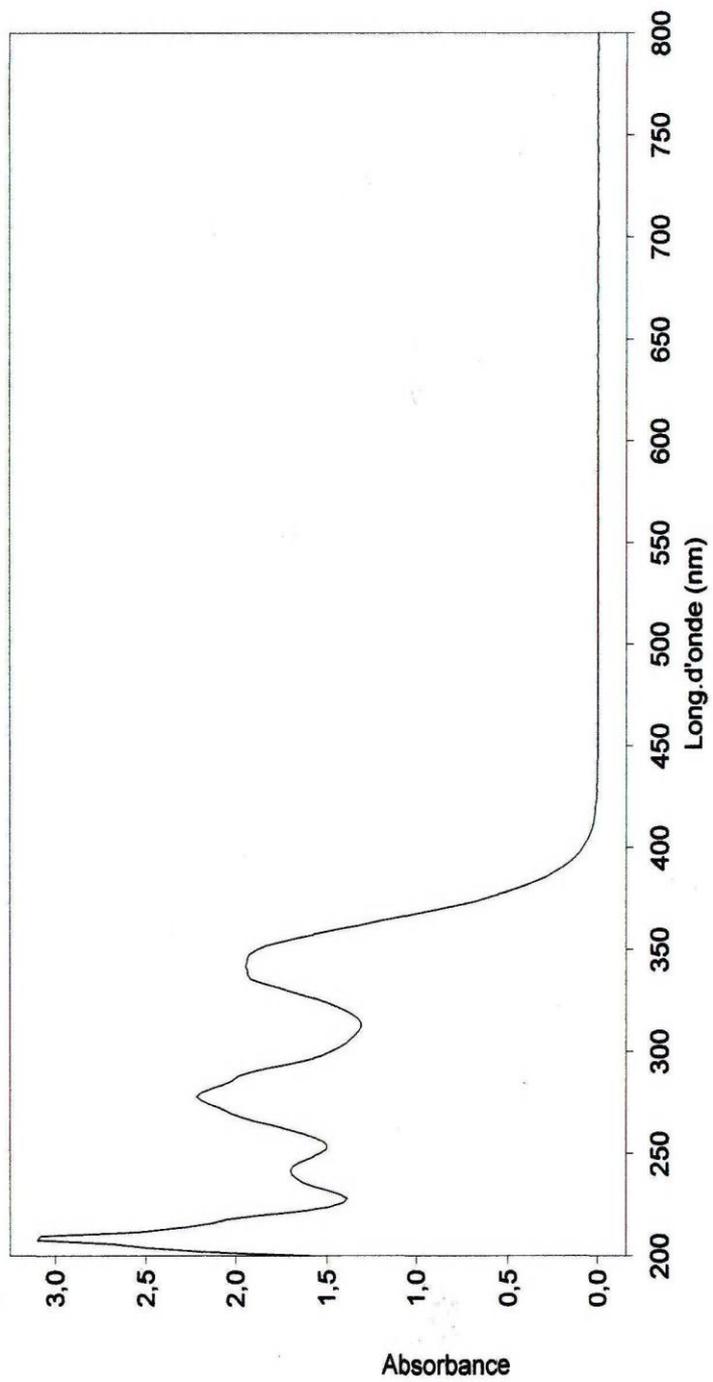
- [45] <sup>a</sup> L. M. Lima & E. J. Barreiro, **2005**, «Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design», *Current Medicinal Chemistry*, vol. 12, pp. 23-49 ; <sup>b</sup> A. BALABAN, A. CHIRIAC, J. MOTOC & Z. SIMON, **1980**, «Steric Fit in Quantitative Structure – Activity Relation.», Springer-Berlin.
- [46] K. C. CHU, **1980**, «The quantitative analysis of structure–activity relation ship.», In : M. Wolffi, «The Basis of Medicinal Chemistry.», 4<sup>ème</sup> edition Wiley–Interscience. New York, Vol. 1, pp.393-418.
- [47] H. KUBINYI, **1993**, «Methods and principles Medicinal Chemistry.», Hansch analysis and related approaches, Weinheim, V.C.H. In: R .Mannhold, Vol 1.
- [48] <sup>a</sup> U. Diederichsen, T. K. Lindhorst, B. Westermann, L. A. Wessjohann, **1999**, «Bioorganic Chemistry.», , Wiley-VCH ; <sup>b</sup> R. B. Silverman, **1992**, «The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action.», Academic Press.
- [49] C. HANSCH, A. LEO, **1995**, «Fundamentals and Applications in Biology and Chemistry.», Exploring QSAR, American chemical Society, Washington, Vol. 1.
- [50] J. N. DELGADO, W. A. REMES, WILSON and GISVOLDS, **1998**, «Textbook of organic Medicinal Pharmaceutical chemistry.», 10<sup>ème</sup> edition, Lippincott, Williams and Wilkins, New York.
- [51] S. YURDAKUL & T. POLAT, **2010**, «FT-IR, FT-Raman spectra, density functional computations of the vibrational spectra and molecular geometry of 2-hydroxyquinoxaline.», *Journal of Molecular Structure*, Vol. 963, Issues 2-3, pp. 194-201.
- [52] R. M. SILVERSTEIN, C. G. BASLER & C. T. MORILL, **2007**, «Identification [spectrométrique des composés organiques.](#)», 7<sup>ème</sup> édition, De Boeck Paris.
- [53] M. A. FOX & J. K. WHITESELL, **2004**, «Organic Chemistry.», 3<sup>ème</sup> edition, Jones Bartlett-Toronto.
- [54] R. MILICENT, F. CHAU, **2003**, «Chimie organique hétérocyclique.», 1<sup>ère</sup> édition, maison EDP science- Paris.
- [55] G. SOLMONS & C. FRYHLE, **2002**, «Organic Chemistry.», 7<sup>ème</sup> edition, John Wiley, New York.

- [56] B. BROWN, C. FOOTE, **2002**, «General Organic Chemistry Textbooks.», 3<sup>ème</sup> edition, Organic Chemistry, Harcourt, New York.
- [57] J. CLAYDEN, N. GREEVES, S. WARREN & P. WOTHERS, **2001**, «Organic Chemistry.», Oxford-New York.
- [58] P. Vogel, **1997**, «Chimie organique. Méthodes et modèles.», De Boeck, Bruxelles, Paris.
- [59] M. [Mendelovici](#), N. N. [Gershon](#), G. [Pilarski](#), G. [Sterinbaum](#) et T. [Greta](#), **2003**, «Method for preparing benzisoxazole methane sulfonyl chloride and its amidation to form zonisamide.», *US Patent 6936720* [Pharmaceutical Industries Ltd.](#)
- [60] M. Kayirere, **1997**, «Synthèse de quinoléines-4substituées. Etude de leurs activités antibactérienne, antimalarique, et leur pouvoir révertant de la résistance multidrogue.», *Thèse De Doctorat*, Faculté de pharmacie de Marseille-France.
- [61] C. P. HAMMET, **1970**, «Physical Organic Chemistry.», 2<sup>ème</sup> edition, Mc Graw –Hill, New York.
- [62] Z. H. Cui, S. F. Zhang, J. Z. Yang, L. J. Tang, **2005**, «Research on the Chlorination of Acid Red G.», *The Proceedings of the 3<sup>rd</sup> International Conference on Functional Molecules*, Dalian University of Technology, Dalian, 116012, P.R China.
- [63] <sup>a</sup> F. A. Saeed Al-Asmari, **2007**, «Synthesis and Study of Some Quinoxaline Derivatives.», *Master's Degree in the Department of Chemistry At the College of Science King Saud University* ; <sup>b</sup> C. MONGIN, **2006**, «Synthèse et évaluation de nouveaux agents modérateurs de la polymérisation radicalaire. Nouvelles préparations d'hétérocycles azotés.» *Thèse de doctorat en chimie organique*. Rhodia-Aubervilliers- France.
- [64] J. Mathieu, R. Panico et J. Weil-Raynal, **1985**, «Introduction à la synthèse organique.», Hermann-Paris.
- [65] R. Gree, **1997**, «Amination électrophile.», *Chem. Eur. J.*, Vol. 3, pp.1691–1709.
- [66] R. B. Ruckner, **1999**, «Mécanisme réactionnel en chimie organique.», De Boeck, Paris.

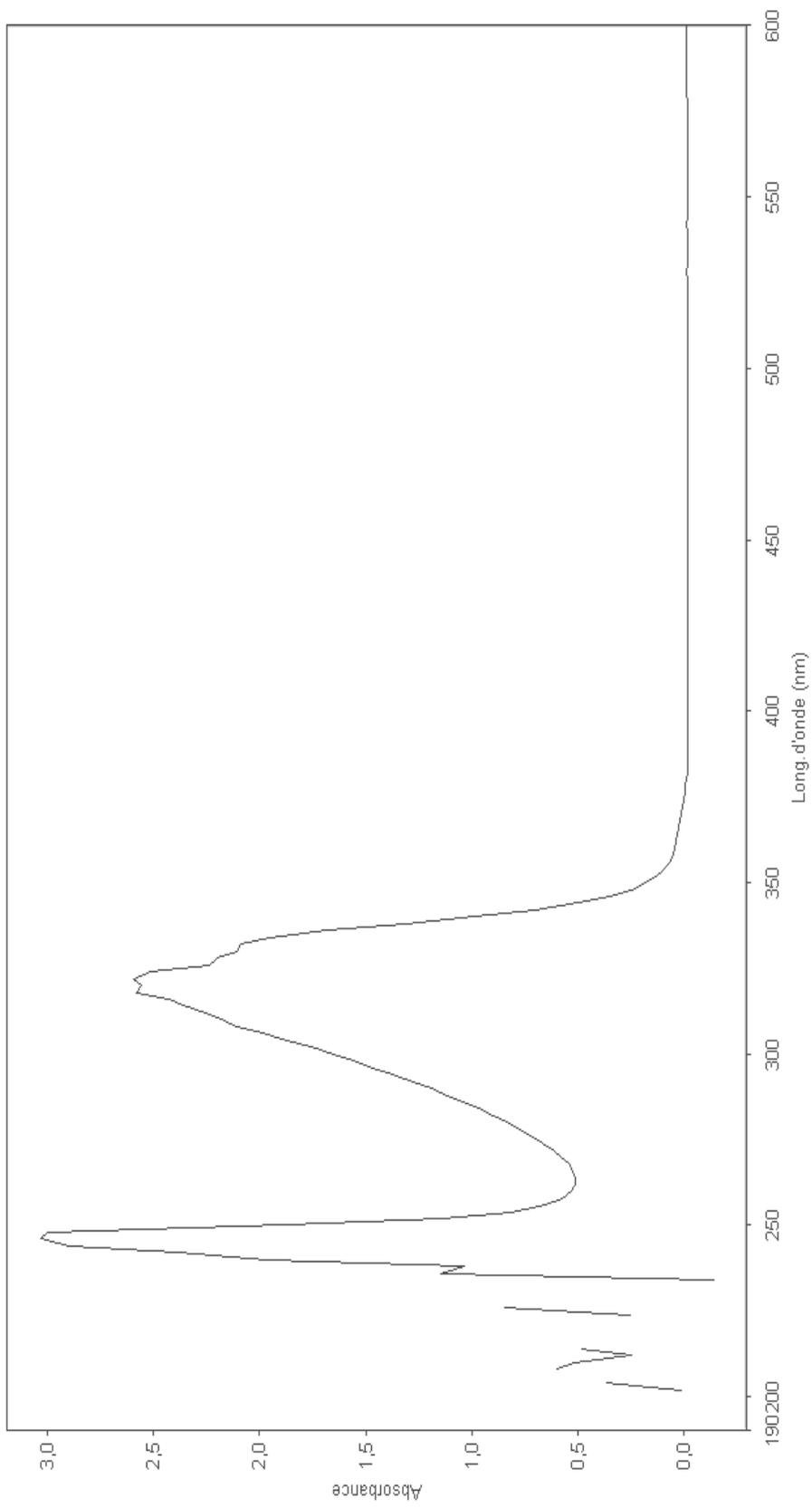
- [67] T. D. Davies, **1997**, «Chimie des hétérocycles aromatiques.», édition Campin, Belgique.
- [68] J. L. Fauchere, J. L. Avril, **2002**, «Bactériologie générale et médicale.», Ellipses.
- [69] Z. Amtul, N. Kausar, C. Follmer, R. Rozmahel, **2006**, «Cysteine based novel noncompetitive inhibitors of urease(s)—Distinctive inhibition susceptibility of microbial and plant ureases.», *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 14, pp. 6737-6744.
- [70] Pharmacorama. Connaissance des médicaments : Caractéristiques générales des complexes. ([www.pharmacorama.com](http://www.pharmacorama.com))
- [71] *AFECT*, **1992**, «Traité de Chimie Thérapeutique : Médicaments antibiotiques.», Lavoisier, Paris



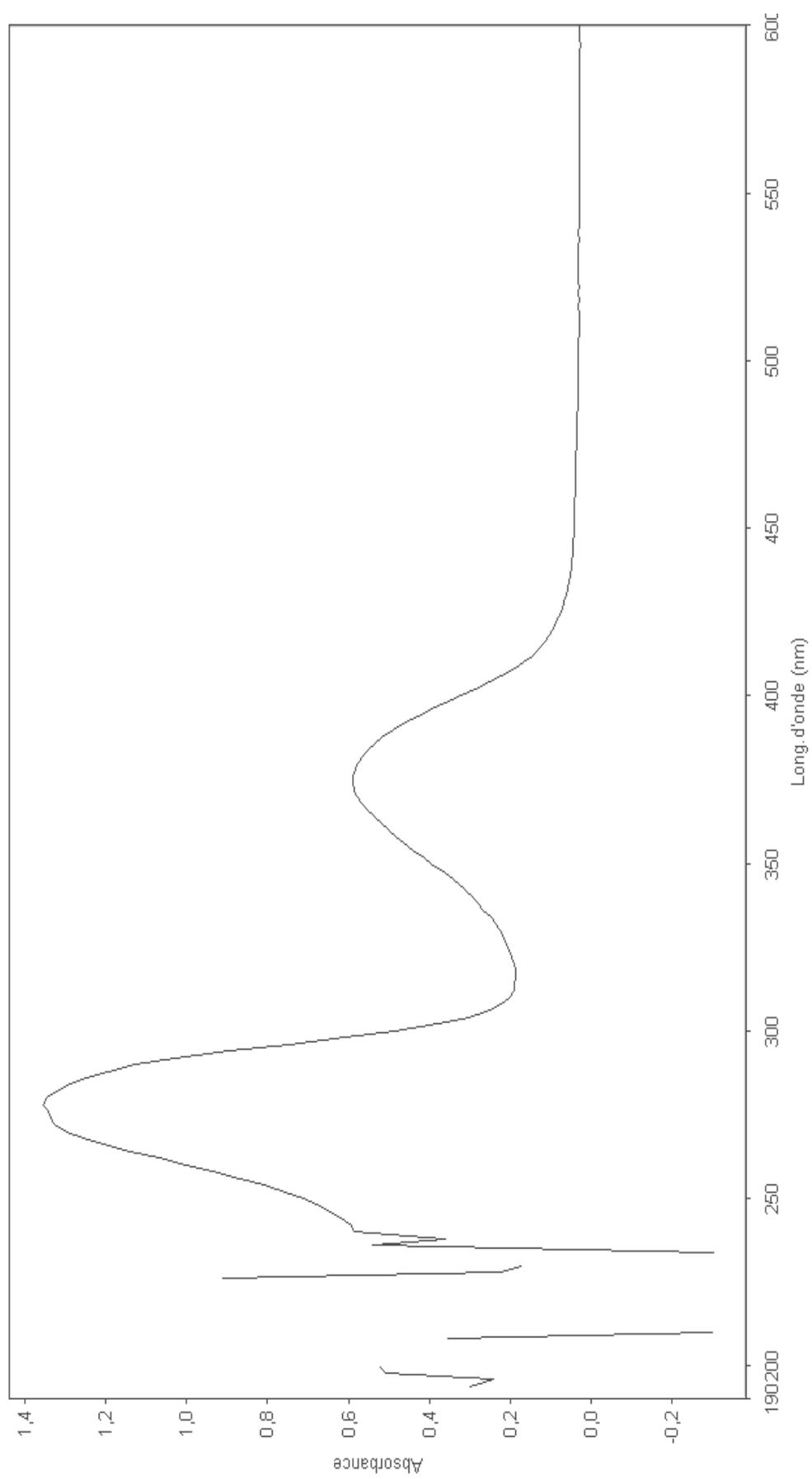
## **ANNEXES**



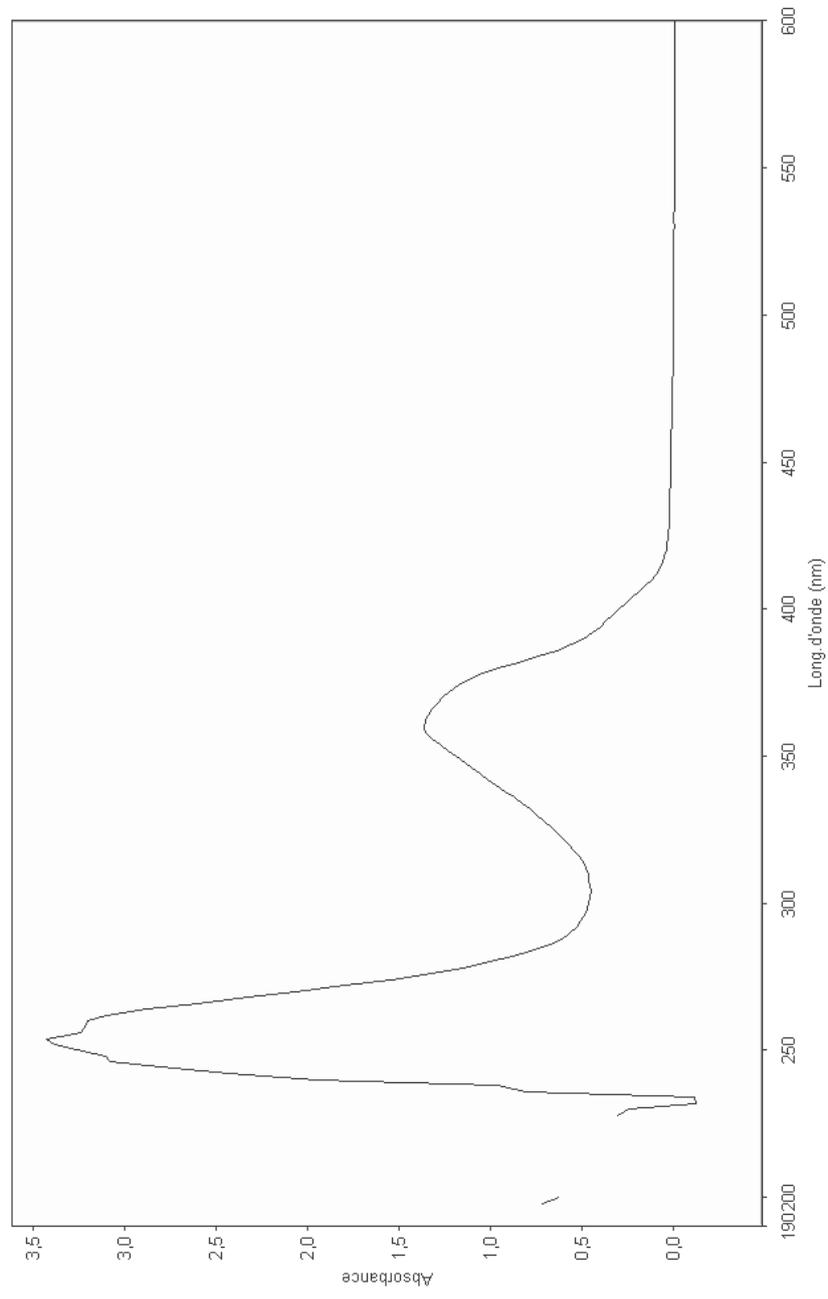
**Fig. 12: Spectre UV-Vis de la 2-hydroxyquinoxaline**



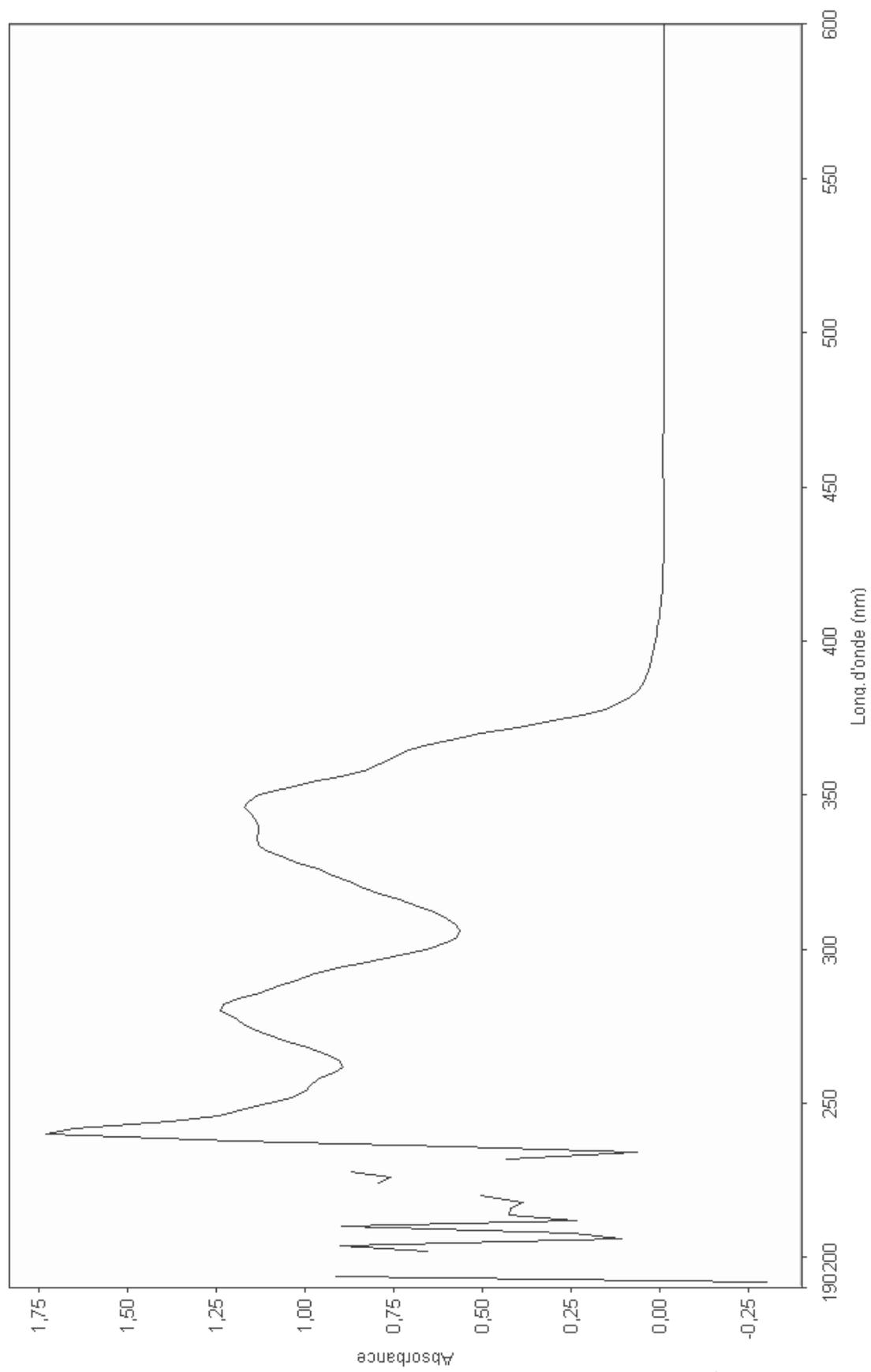
**Fig. 13: Spectre UV-Vis de la 2-chloroquinoline.**



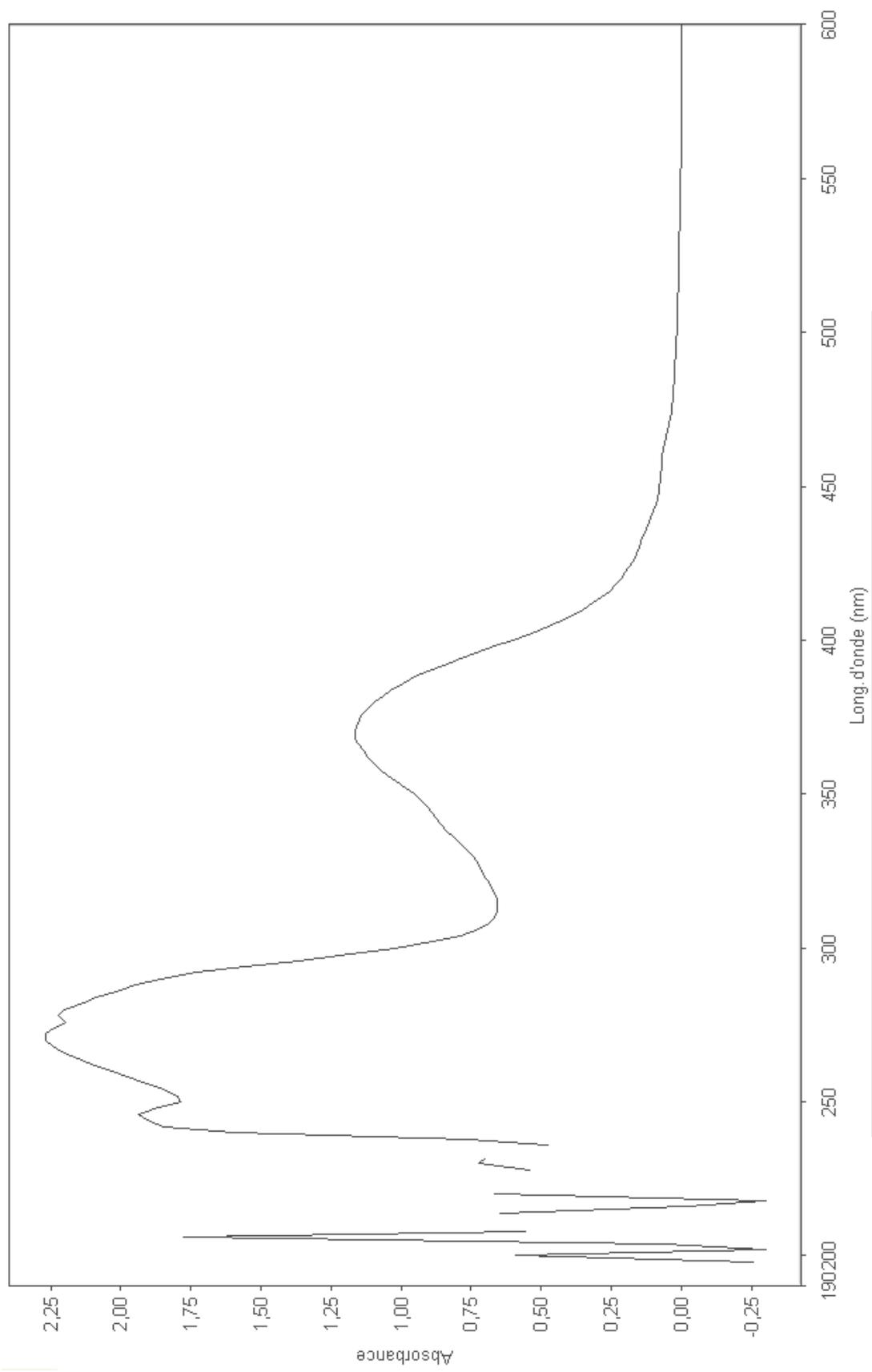
**Fig. 14 : Spectre UV-Vis de la 2(N-phenylamino)quinoxaline.**



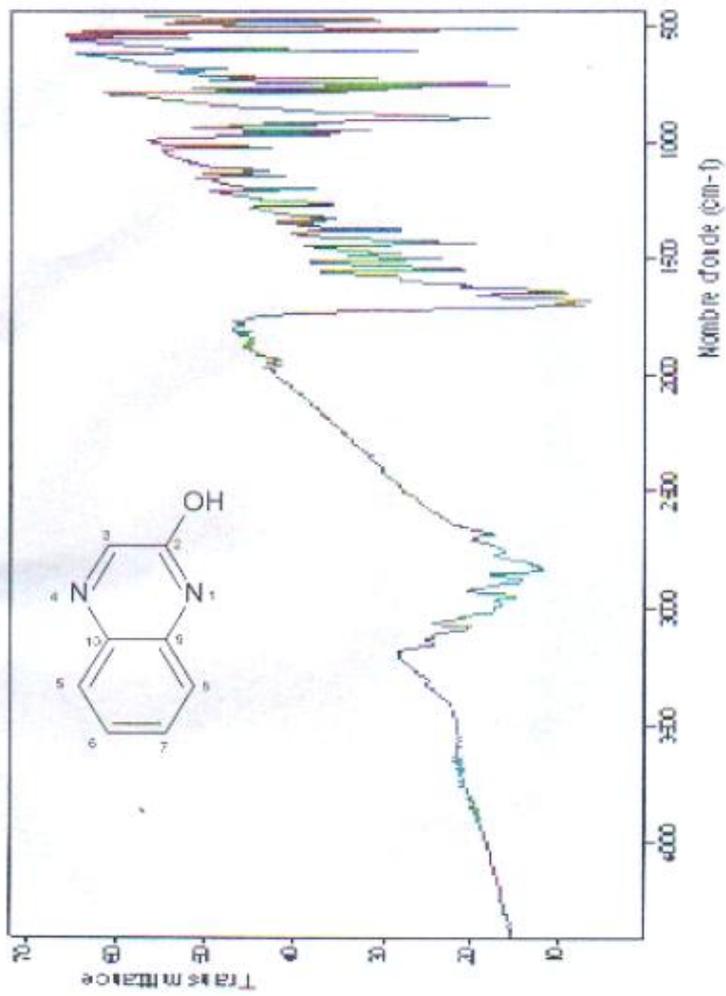
**Fig. 15 : Spectre UV-Vis de la 2(N-éthylamino)quinoxaline.**



**Fig. 16 : Spectre UV-Vis de la 2(N-pentylamino)quinoxaline .**

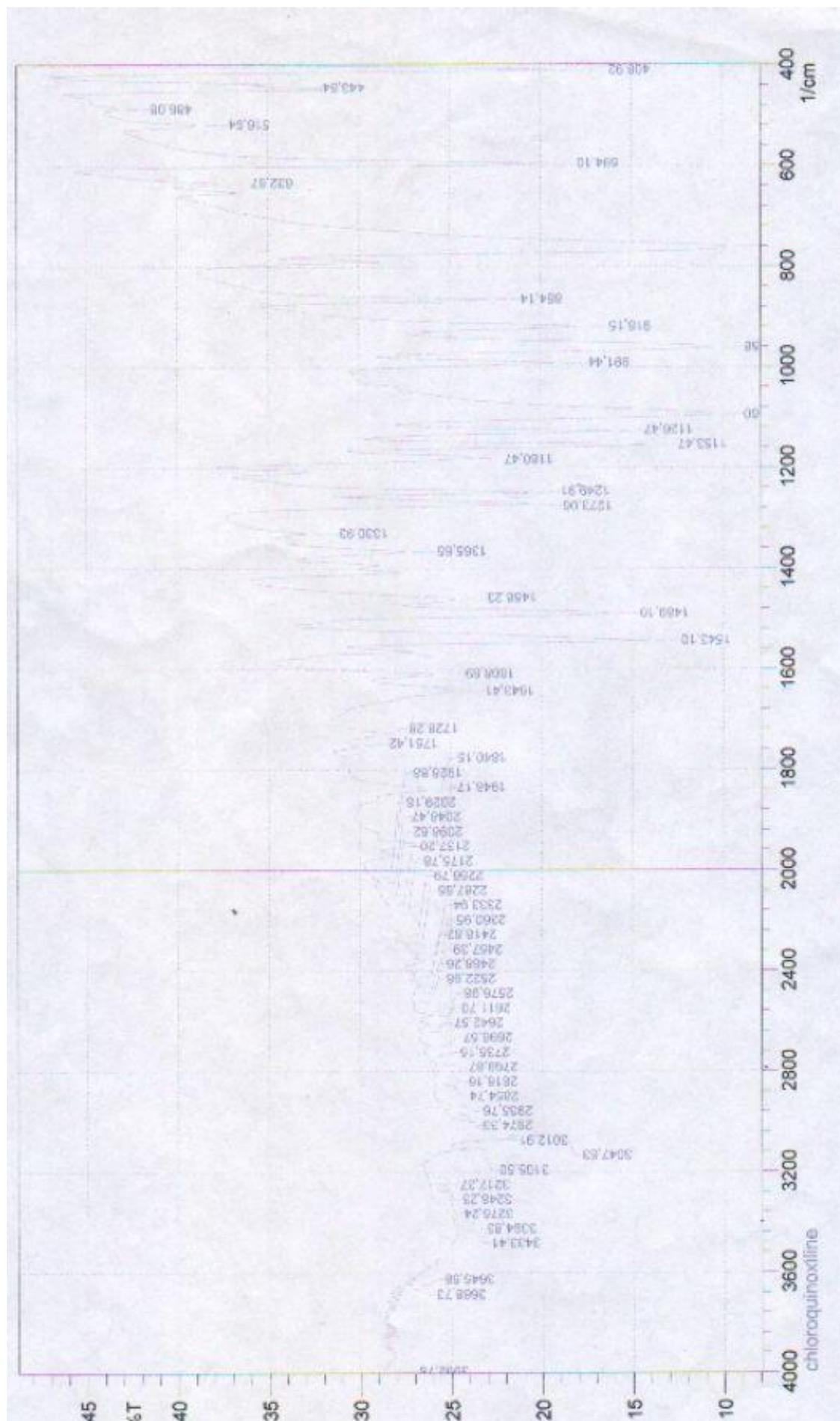


**Fig. 17 : Spectre UV-Vis de la 2(N-phenylhydrazino)quinoxaline.**

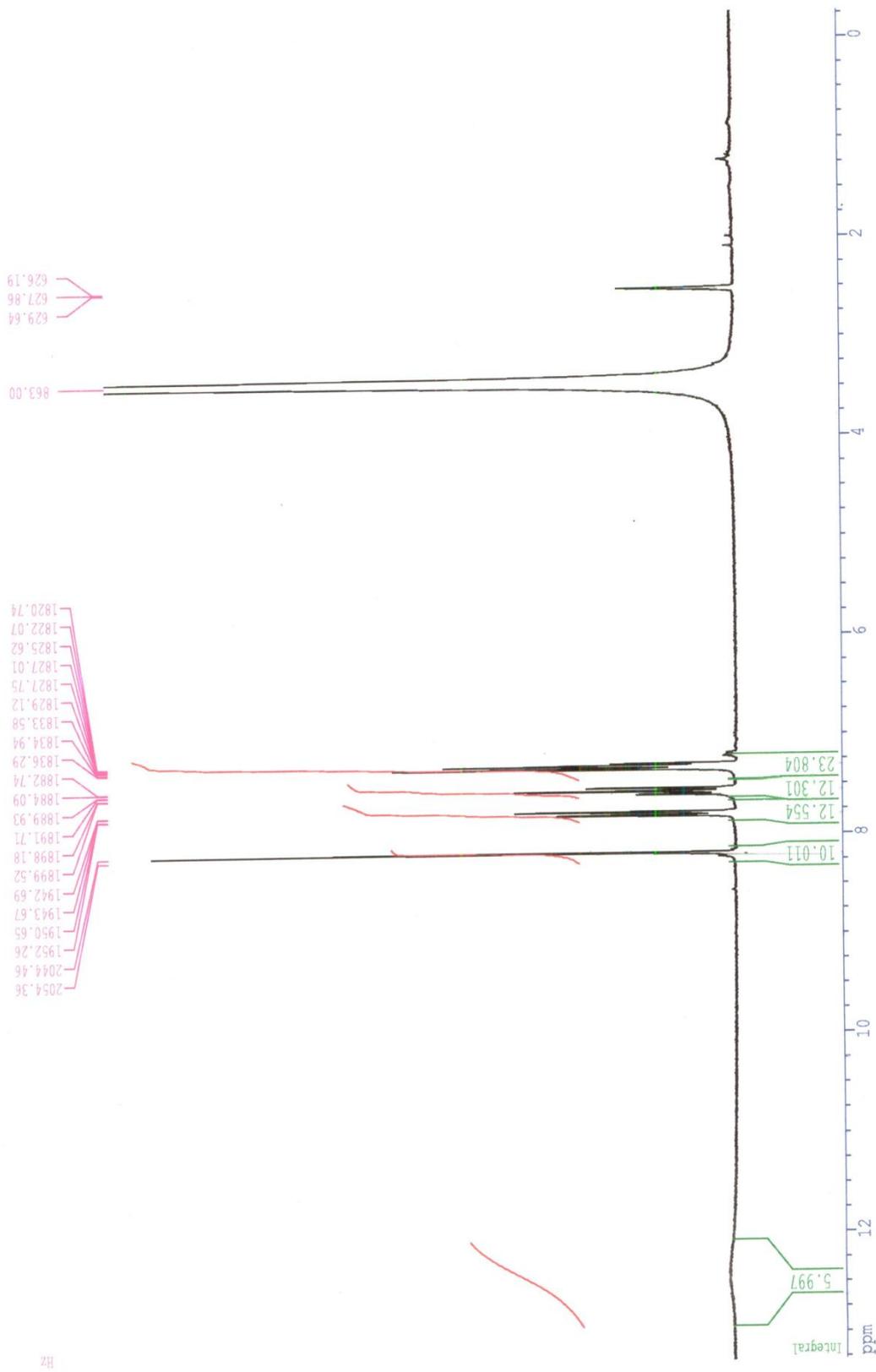


Spectre IR de la 2-quinoxalino (KBr)

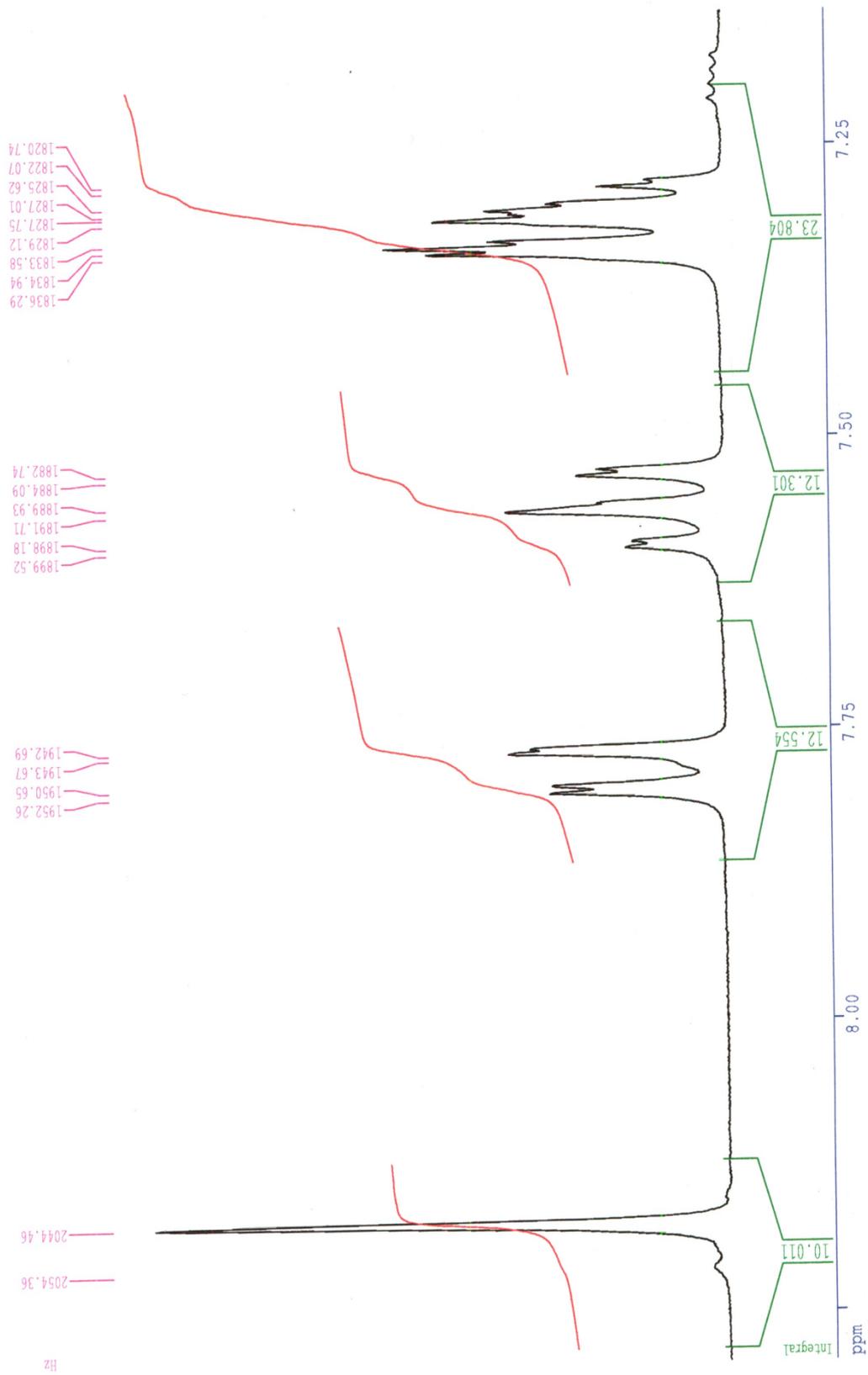
**Fig. 18 : Spectre FTIR de la 2-hydroxyquinoline.**



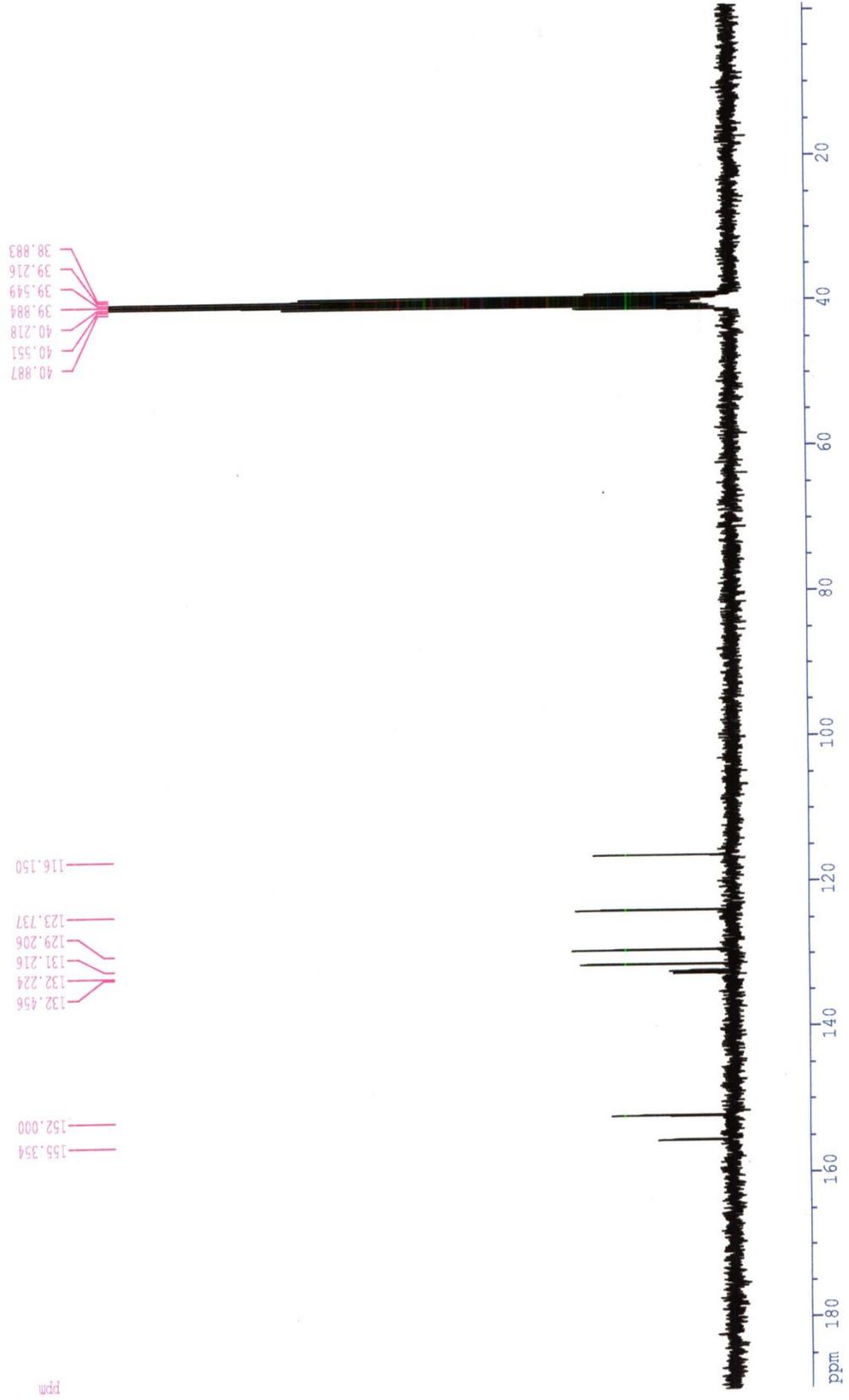
**Fig. 19 : Spectre FTIR de la 2-chloroquinoxaline.**



**Fig. 20 : Spectre RMN <sup>1</sup>H de la 2-hydroxyquinoline.**

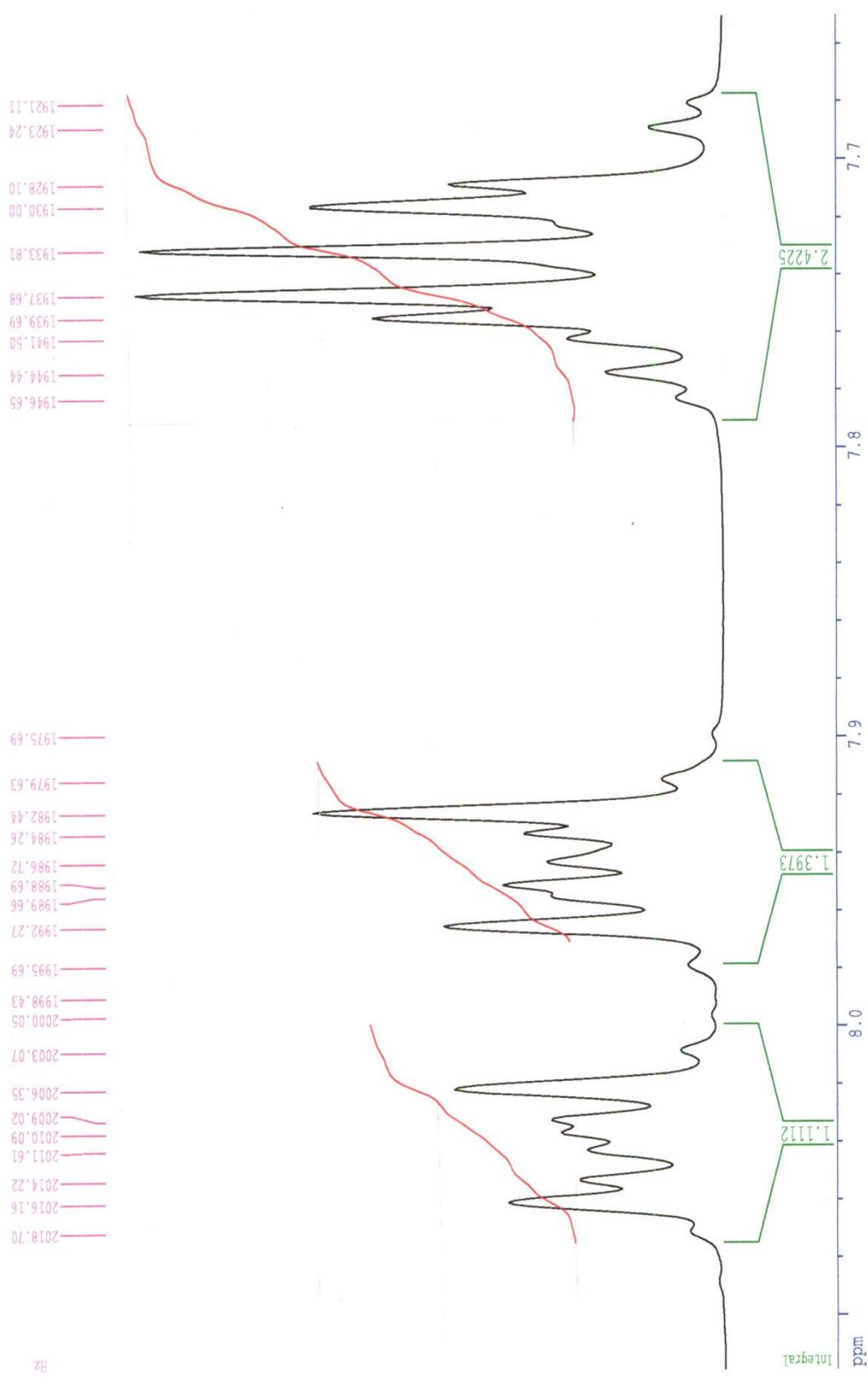


**Fig. 21 : Spectre RMN <sup>1</sup>H de la 2-hydroxyquinoline.**

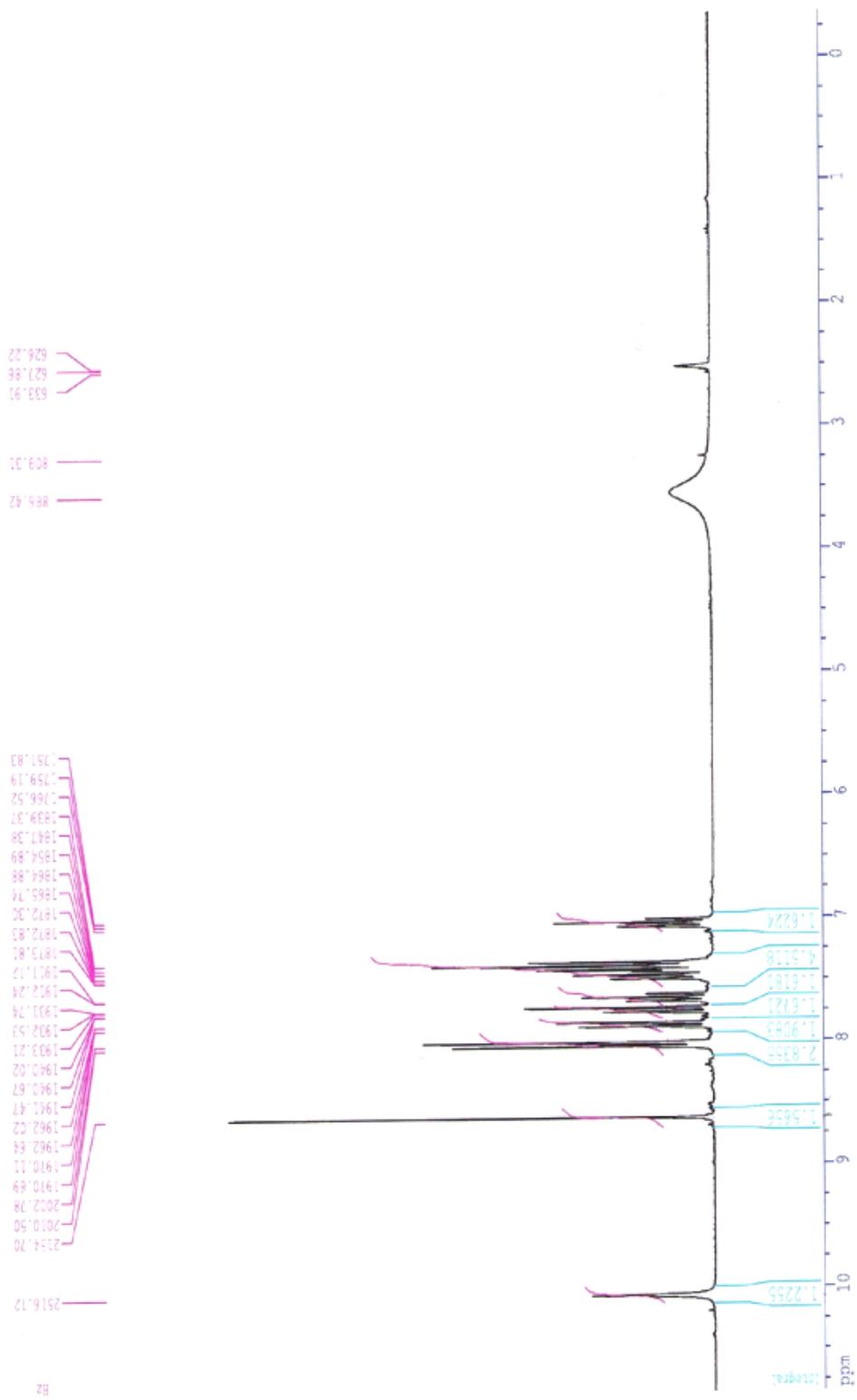


**Fig. 22 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de la 2-hydroxyquinoline.**

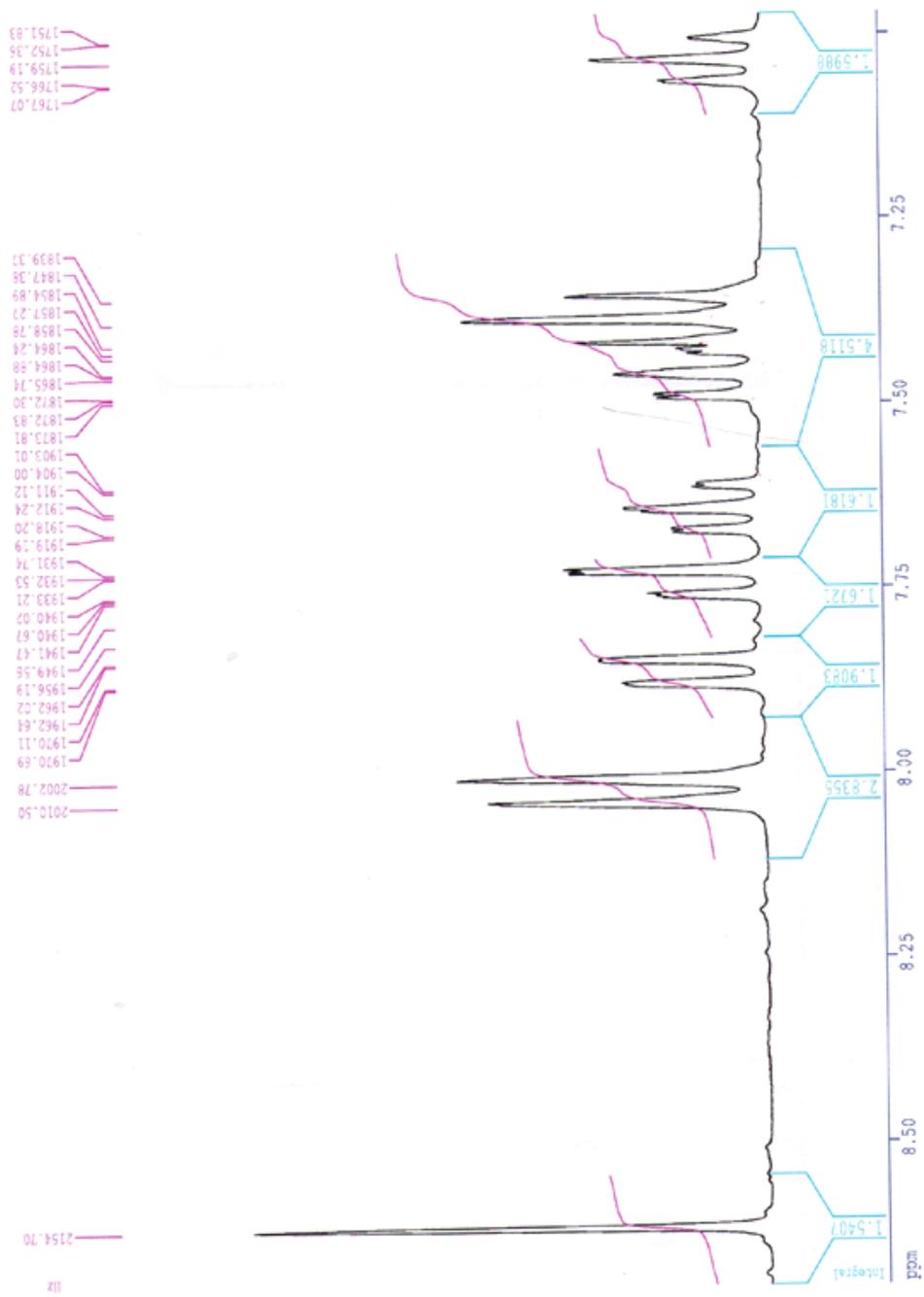




**Fig. 24: Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la 2-chloroquinoxaline.**



**Fig. 25 : Spectre RMN <sup>1</sup>H de la 2(N-phenylamino)quinoxaline.**



**Fig. 26 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la 2(N-phenylamino)quinoxaline.**



**Fig. 27 : Spectre RMN <sup>13</sup>C de la 2(N-phenylamino)quinoxaline.**