

N°d'ordre :

N° de série :

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



UNIVERSITE D'EL-OUED



DOMAINE : SCIENCES DE MATIERE

DEPARTEMENT de CHIMIE

MEMOIRE

***PRESENTE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE MASTER
ACADEMIQUE***

EN CHIMIE ORGANIQUE

OPTION :

SYNTHÈSE ORGANIQUE

Intitulé :

***SYNTHESE DE NOUVEAUX HETEROCYCLIQUES
FUSIONNES A VISEES THERAPEUTES : LES
PYRROLO-QUINOXALINES***

Par :

- **HAMLAOUI Imane**
- **OUBBICHE Nabila**

Devant le jury :

M.BAYOU Samir	MCA	Univ.EL-OUED	Président
M.DEHAMCHIA Mohamed	MCA	Univ. EL-OUED	Rapporteur
M.NEGHMOUCHE Nacer Salah	MAA	Univ. EL-OUED	Examineur

2019/2020

Dédicace

A ma mère

A mon père

A ma famille

A mes amies

Remerciements

Avant tout, nous remercions le bon Allah qui nous a donné la patience .la vaillance et la force d'esprit afin de réaliser ce travail, merci donc à vous tous pour votre implication dans ce mémoire .néanmoins, nous tenons à remercier particulièrement :

Mr. **Mohamed DEHAMCHIA** docteur de l'université El' Oued pour avoir accepté de nous encadrer durant notre travail. Nous le remercions pour son enseignement, son support à chaque instant, ses précieux conseils .merci encore pour disponibilité et tout ce que tu nous avons appris.

Nous tenons à remercier sincèrement tous les informateurs de **VTRS** pour leurs conseils, Sans oublier les membres de notre groupe, nous nous souhaitons également bonne chance et succès ainsi qu'à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin.

Merci à tout

Table de matière

Liste des abréviations.....	I
Liste des Figures	II
Liste des Schémas.....	III
Liste des Tableaux	IV
Résumé.....	V
Abstract.....	VI
الملخص.....	VII
Introduction Générale	01
Référence bibliographique	04

Chapitre 01

Intérêts biologiques et méthodes de synthèses des pyrrolo- quinoxalines.

Introduction.....	06
I.Intérêt biologique et thérapeutiques des pyrroles, quinoxalines et pyrrolo-quinoxalines	06
I.1.Activité biologique de quinoxaline	07
I.1.1.Activité anti-cancéreuses.....	07
I.1.2.Activité anti-tumorale.....	07
I.1.3.Activité antituberculeuse	08
I.1.4.Activité antidiabétique.....	08
I.1.5.Activité anticonvulsif	08
I.2.Activité biologique de pyrrole.....	09
I.2.1.Activité antioxydant	09

I.2.2.Activité antifongique	09
I.2.3.Activitéantimicrobienne	10
I.2.4.Activité anti-coccidiose	10
I.2.5.Activité anti-inflammatoire	11
I. 3.Activité biologique de pyrrol-quinoxaline	11
I.3.1.Activité anti-parasitaire	11
I.3.2.Activité antimicrobienne	11
I.3.3.Activité antifongique	12
I.3.4.Activité antihérétique	12
I.3.5.Activité antiparasitaire.....	13
II. Méthodes générales de synthèses des dérivés de pyrrolo- quinoxaline:	13
II.1.Synthèse de pyrrolo [1,2-a]quinoxalin-4-one-5substitués	13
II.2. Synthèse des dérivés pyrrolo [1,2-a]quinoxaline par la réaction deBischlerNapieralski	14
II.3. Synthèse de bispyrrolo-quinoxaline.....	16
II.4.Synthèse de pyrrolo [2,3-b] quinoxaline.....	16
II.5.Synthèse de 2-phényl pyrrolo [3, 4, b] quinoxaline-1,3-dione..	16
II.6.Synthèse de methyl4-(2-methoxy-2-oxoethyl) pyrrolo [1,2-a]quinoxalin-4- carboxylate.....	17
II.7.Synthèse de N, N-dimethyl-1-(pyrrolo [1,2-a]quinoxalin-4-yl) methanaminiumiodide	18
I.8.Synthèse de pyrrolo-quinoxaline par réarrangement intramoléculaire	18
I.9.Synthèse de 4-(5-éthoxytétrahydrofuran-2-yl) pyrrolo [1,2-a]quinoxaline.....	18
Conclusion	19
Référence bibliographique	20

Chapitre II

Synthèse des nouveaux pyrrolo-quinoxaline

I. Synthèse de <i>N</i> -benzènesulfonylpyrrole (Protection du groupement NH de pyrrole).	
.....	25
II. Synthèse de 3,4 dibromo <i>N</i> -benzènesulfonyl pyrrole	25
III. Synthèse de 2, 3, 4,5-tétraiodo-pyrrole	26
IV.Synthèse de nouveaux pyrrolo-quinoxaline	27
V.Synthèse de nouveaux bis-pyrrolo-quinoxaline.....	27
CONCLUTION GENERAL ET PERSPECTIVE	29

Chapitre II

Partie expérimentale

Conditions Générales	31
Partie expérimental du chapitre II	32

ANNEXE

Liste des abréviations

Molécules chimiques

DCM	Dichlorométhane
Br ₂	Di brome
BsCl	BenzèneSulfonyl Chlorite
NaOH	Hydroxyde de sodium
Cs ₂ CO	Carbonate de silicium
CH ₃ CN	Acétyl nitrile
EtOH	Ethanol
BF ₃ OEt ₂	Borotrifluoriteetherat
AcOH	Acide acétique
I ₂	Iode
KI	Iodure de potassium
H ₂ O ₂	Eau de oxygénée
H ₂ SO ₄	acide sulfurique
CaCl ₂	Chlorure de calcium
POCl ₃	Oxychlorure de phosphore
NaN ₃	Azide de sodium
DMF	Diméthylformamide

Groupe chimique

Ac	Acétyl
Ar	Aryl
Ph	Phényl
Me	Méthyl
Et	Ethyle

Autres abréviations :

IR	Spectroscopie Infrarouge
RMN ¹ H	Résonance Magnétique nucléaire de ¹ H
RMN ¹³ C	Résonance Magnétique nucléaire de ¹³ C
R _f	Rapport frontale
R _{dt}	Rendement (%)
T _{fus}	point de fusion
PH	Potentiel d'hydrogène
°C	Degré Celsius
h	Heure
mol	Mole
ml	Millilitre
g	Gramme
CCM	Chromatographie sur couche mince

FT-IR	Infrarouge avec transformation de Fourier
UV	Ultraviolet
MS	Spectrométrie de masse
ppm	Partie par million
s	Singlet
d	Doublet
t	Triplet
δ	Déplacement chimique

Liste de figure

Figure 01: Structure de chlorophylle.....	1
Figure 02: Structure de dérivé quinoxaline (antioxydant)	1
Figure 03: Structure de l'hème (dérive de pyrrole).....	2
Figure 04: Pyrrolo-quinoxaline (anti-parasitaire)	2
Figure 05: Structure de pyrrole et de quinoxaline	6
Figure 06: Structure des dérivé quinoxaline.....	7
Figure 07 : structure de 5,7-diamino-3-phényl-2-[(3,5-diméthoxy) phénoxy] quinoxaline.....	7
Figure 08: structure quinoxaline-1,4-di-N-oxyde	8
Figure 09: structure de dérivé quinoxaline.....	8
Figure 10: structure de dérivé quinoxaline (activité anticonvulsif)	9
Figure 11: Structure de lamellarine.....	9
Figure 12: Structure de diéthyl-3,5-diméthyl-1H-pyrrol-2,4-dicarboxylate	10
Figure 13: structure de dérivé de pyrrole	10
Figure 14: structure des dérivés de pyrrole.....	10
Figure 15: Structure de dérivé de pyrrole	11
Figure 16: ..structure de dérivé de pyrrolo [1,2-a]quinoxaline	11
Figure 17: structure de dérivé pyrrolo-quinoxaline	12
Figure 18: structure de 5,6-dihydro-indolo[1,2-a]quinoxaline	12
Figure 19: structure de B220.....	12
Figure 20: structure de 4-styryl pyrrolo [1,2-a]quinoxaline	13

Liste de schéma

Schéma 01: Synthèse de pyrrolo-quinoxalin-4-one 5 substitués	13
Schéma02: Synthèse par la réaction Bischler Napieralski	14
Schéma 03: synthèse de pyrrolo[1,2-a]quinoxaline	14
Schéma04: Synthèse d'ethynyl-4-oxo-4,5-dihydro pyrrolo [1,2-a]quinoxalin-2-carboxylate	15
Schéma05: Synthèse multicomposant de pyrrolo [1,2-a]quinoxaline	15
Schéma 06: synthèse de bispyrrolo-quinoxaline	16
Schéma07: Synthèse de pyrrolo [2,3-b] quinoxaline	16
Schéma08: Synthèse de 2-phényl pyrrolo [3, 4, b] quinoxaline-1,3-dione	17
Schéma09: Synthèse de methyl4-(2-methoxy-2-oxoethyl) pyrrolo [1,2-a]quinoxaline 4-carboxylate.....	17
Schéma 10: Synthèse de dérive pyrrolo-quinoxaline.....	18
Schéma 11: Synthèse de 3-(o-amino phényl) quinoxalin-2-one	18
Schéma 12: Synthèse de 4-(5-éthoxytétrahydrofuran-2-yl) pyrrolo[1,2-a]quinoxaline	19
Schéma 13: Protection du groupement NH de pyrrole	25
Schéma 14: Synthèse de 3,4 dibromo N-benzène sulfonyl pyrrole	26
Schéma 15: Synthèse de 2,3,4,5-tétraiodopyrrole	27
Schéma 16 : Synthèse de nouveaux pyrrolo-quinoxaline.....	27
Schéma 17 : Synthèse de nouveaux bis-pyrrolo-quinoxaline.....	28

Liste de tableau

Tableau 01: le rendement et propriétés physico-chimiques de synthés N-benzén-sulfonyl-pyrrole.	25
Tableau 02: le rendement et les propriétés physico-chimiques de synthèse de 3,4-dibromo N-benzén sulfonylpyrrole.....	26
Tableau 03 : le rendement et les propriétés physico-chimiques de synthèse de 2, 3, ,4 ,5-tétraiodo-pyrrole	27
Tableau 04 : le rendement et les propriétés physico-chimiques de synthèse nouveaux pyrrolo-quinoxaline	27
Tableau 05 : le rendement et les propriétés physico-chimiques de synthèse De nouveaux di-iodo-pyrroloquinoxaline.....	28

Résumé :

Cette recherche s'inscrit dans le cadre du programme souligné par le laboratoire, qui consiste à synthétiser de nouvelles composées hétérogènes pour l'objectif thérapeutique de la pyrrolo-quinoxaline à une efficacité biologique.

Le premier chapitre comprenait une étude de l'importance biologique du pyrrole, quinoxaline et pyrrolo-quinoxaline en plus des méthodes générales de préparation des dérivés de cette dernière. Comme pour le deuxième chapitre, nous avons fait en synthétisant la pyrrol-quinoxaline par condensation de l'O-phényldiamine avec des dérivés pyrroliques, ces composés ont été inventés au niveau de la préparation ainsi que pour l'activité biologique, tous ces composés ont été confirmés par les méthodes spectroscopiques suivantes (IR, RMN¹H.....).

Mots clés :

- Pyrrole.
- Quinoxaline.
- Pyrrolo-quinoxaline.

Abstract:

This research falls within the framework of the program underlined by the laboratory, which is to synthesize new heterogeneous compounds for therapeutic goal of pyrrolo-quinoxaline.

The first chapter included a study of the biological importance of Pyrrole, quinoxaline and pyrrolo-quinoxaline in addition to general methods for preparing the derivatives of the latter. As for the second chapter, we have done by synthesizing pyrrolo-quinoxaline by condensing O-phenyl-diamin with pyrrolic derivatives. These derivatives have been invented at the level of preparation as well as for their biological activity .all these compounds have been confirmed by the following spectroscopic methods (IR, RMN¹H.....).

Key words:

- Pyrrole
- Quinoxaline
- Pyrrolo-quinoxaline.

الملخص :

يندرج هذا البحث في إطار البرنامج المسطر من طرف المخبر, و المتمثل في اصطناع مركبات غير متجانسة جديدة لهدف علاجي بيرولو-كينوكساليين ذات فعالية بيولوجية. حيث تضمن الفصل الأول دراسة الأهمية البيولوجية للبيرول, الكينوكساليين, بيرولو-كينوكساليين بالإضافة إلى طرق عامة لتحضير مشتقات هذا الأخير . أما الفصل الثاني فقد قمنا باصطناع بيرولو-كينوكساليين من خلال تكاثف أورثوفينيلان ديامين مع مشتقات بيروولية فهذه المشتقات سجلت براءة اختراع على مستوى التحضير و كذلك بالنسبة للنشاط البيولوجي.

لقد تم التأكيد على كل هذه المركبات بواسطة الطرق الطيفية التالية (الاشعة تحت الحمراء , الاشعة فوق البنفسجية , مطيافية الكتلة , الرنين النووي المغناطيسي) .

الكلمات المفتاحية :

- البيرول.
- الكينوكساليين.
- بيرولو-كينوكساليين.

INTRODUCTION GENERALE

Introduction Générale

Le développement de la chimie hétérocyclique ces dernières années est dû à la mise en place diverses applications et de nouveaux produits dans les secteurs biologique, médical, pharmaceutique et même industriel [1][2][3], ou ces composés sont inclus dans la structure des produit naturels tel que (chlorophylle, pénicilline....etc) ou bien d'autres, des composés d'importance biologique, ainsi que de bonnes propriétés comme médicaments, insecticides, polymères....etc [9].

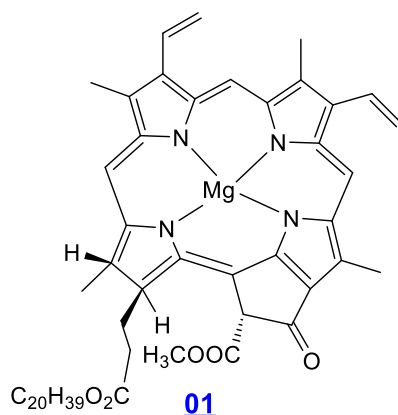


Figure 01.Structure de chlorophylle

Où la chimie des composés azotés est une source importante pour l'étude de la chimie organique, du fait de la présence de l'atome d'azote dans de nombreuses molécules naturelles d'importance biologique.

Le développement de nombreuses méthodes pour prouver l'efficacité des composés azotés par la chimie de la quinoxaline et du pyrrole [12].

La quinoxaline étant un composé hétérocyclique formant la structure de base d'un groupe d'activités antibiotique [5-6], anti-cancéreux [7], antioxydant [4][11]....

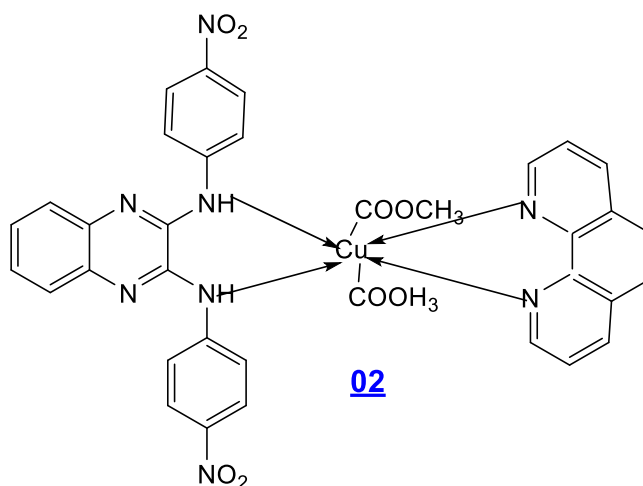


Figure 02.Structure de dérivé quinoxaline (antioxydant)

Introduction Générale

Le pyrrole est considéré comme l'un des composés hétérocycliques à cinq chaînons ayant des propriétés biologiques et pharmacologiques importantes et constitue une structure de base et un motif de départ pour la synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques.

Le cycle pyrrole est inclus dans la structure de nombreux composés naturels tels que l'hème, vitamine B12.....etc.

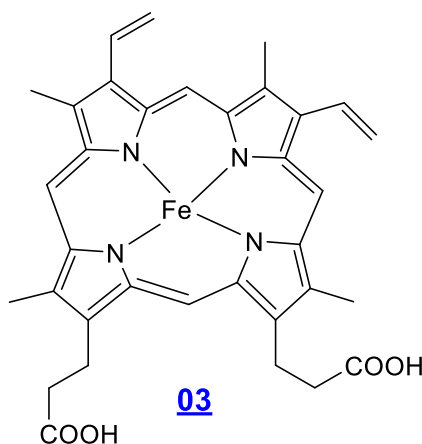


Figure 03.Structure de l'hème (dérive de pyrrole)

Le pyrrole offre une large gamme d'activités tell qu'antifongique [13], anti-inflammatoire [15] et antioxydant. Le pyrrole et ses dérivés ont été reconnus pour inhiber l'enzyme de la transcriptase inverse (VIH-1).

Quant à l'étude qui nous voulons mener dans cette recherché, elle a un objective principal qui est de préparer de nouveaux composés polycycliques à activités thérapeutiques [8][16] constituées de noyaux de pyrrole et de quinoxaline, à savoir pyrrolo-quinoxaline.

Les dérivés de pyrrolo-quinoxaline sont décrits comme médicaments puissants capable de fournir des composés actifs dans divers domaines de la pharmacologie [10][14].

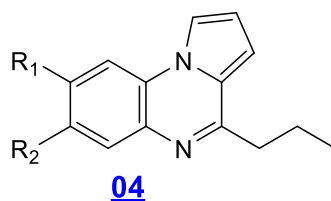


Figure 04.Pyrrolo-quinoxaline (anti-parasitaire)

Introduction Générale

Ce mémoire se divisera donc en trois chapitres. L'objectif du premier chapitre illustrera les intérêts biologiques des dérivés de pyrrole, quinoxaline et de pyrrolo-quinoxaline.

Le deuxième chapitre, sera consacré à l'ensemble des résultats obtenus concernant la méthode de la synthèse de nouveaux dérivés pyrrolo-quinoxalines.

Le troisième chapitre rassemble les protocoles expérimentaux et les caractéristiques structurales (IR, RMN¹H, RMN¹³C et SM) et physico-chimiques des produits synthétisés.

En conclusion de ce travail, nous ferons un récapitulatif de l'ensemble des travaux effectués et nous dégagerons les diverses perspectives de recherches tant au niveau de l'élargissement de la gamme de pyrrolo-quinoxalines et analogues que sur de nouveaux tests de biologiques.

«References bibliographiques »

- [01].A. G. Montalban, « Heterocycles in Natural Product Synthesis ». Eds.Wiley-VCH: New York, **2011**, p. 299.
- [02].Cyril Jovene. Synthèse de tropyliums Fonctionnalisés et de Quinoxalines à partie d'électrophiles fluorés. Chimie Organique. Université de Vesailles-Saint Quentin en Yvelines, **2015**. NNT : 2015VERSO1.15-16
- [03].D. Lednicer, « The Organic Chemistry of Drug Synthesis ». Eds. John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**, Vol. 7, p. 84.
- [04].D. M. Asif Huain. *J. Pharm; Res.* 4 (3) (**2011**) 924-929.
- [05].El-Gendy A.A., El-Meligie S., El-Ansary A. and Ahmedy A.M., Synthesis of some quinoxaline derivatives containing indoline-2,3-dione or thiazolidine residue as potential antimicrobial agents, *Arch. Pharm. Res.*, **1995**,18,44–47.
- [06].Ganapaty S., Ramalingam P. and Rao C.B., Antibacterial, antifungal and antitubercular screening of some novel condensed bridgehead nitrogen heterocycles of quinoxalines, *Indian. J. Heterocycl. Chem.*, **2007**,16,283-286.
- [07].K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron. Lett.* **1975**, 16, 4467.
- [08].Kilani, J.; Fillinger, S. *Front. Microbiol.* **2016**, 7
- [09].L. R. A. Buti ,M. Sc. Theses. University of Mosul .Iraq., (**2011**) , p. 186
- [10].Lee H, Lee J, Lee S, et al. A novel class of highly potent, selective, and non-peptidic inhibitor of Ras farnesy ltransferase (FTase).*Bioorganic Med Chem Lett.* **2001**;11(23):3069-72.
- [11].Patidar, A. K.,Jeyakandan, M.,Mobiya, A . K., & Selvam . G (**2011**). Exploring Potential of Quinoxaline Moiety. International Journal of Pharm Tech Research. *Int. J. Pharm. Tech Research*, (1), 389-390
- [12].S. A. Raw, C. D. Wilfred, R. Taylor. J. K. Org, Biomol. Chem, **2004**, 2, 788.
- [13].Sato. N; Katritzky. A. R; Rees C.W; Scriven. E .F.V., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Oxford 6, **1996**, 233.
- [14].V. Desplat, A. Geneste, M.-A. Begorre, S. B. Fabre, S. Brajot, S. Massip, D. Thiolat, D. Mossalayi, C. Jarry, J. Guillon, J. Enzyme Inhib. *Med. Chem.* **2008**, 23, 648–658.
- [15].Wendel W, William G, Merygrubb H, et al. Anti-inflammatory 4,5-diaryl pyrroles: Synthesis and QSAR. *J Med Chem.***1994**;37:988-99.
- [16].Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Heterocycles.* **1990** , 30, 303.

Chapitre 01

Intérêts Biologiques et Méthodes de Synthèse des Pyrrolo-Quinoxalines

Au cours des dernières années, de plus en plus d'études ont été consacrées à l'obtention de nouveaux dérivés de pyrrolo-quinoxaline, ce que peut s'expliquer par l'activité biologique remarquable de ces composés [21].

Ils ont suscité l'intérêt dans la découverte de nouveaux agents antibactériens, antifongique et anti-tumoraux [11-12]. De même, ils se sont avérés d'excellents agents antiviraux et anti-tumoraux, ce qui a conduit plusieurs chercheurs dans ce domaine [27] [3].

Le pyrrolo-quinoxaline (dans la nomenclature systématique) appartient à une classe de composés organiques poly hétérocycliques condensés, correspondant à la connexion du cycle pyrrole [05](#) et du cycle quinoxaline [06](#) (Figure 5).

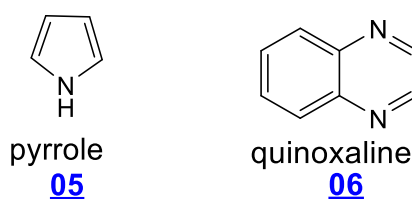


Figure 05. Structure de pyrrole et de quinoxaline

Dans ce chapitre nous allons donner un bref détaillé sur les intérêts biologiques des pyrroles, quinoxalines et de la pyrrolo-quinoxalines. Nous allons présenter également, un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse du noyau pyrrolo-quinoxaline [38][9].

I. Intérêt biologique et thérapeutiques des pyrroles, quinoxalines et pyrrolo-quinoxalines.

Il est connu que le pyrrolo-quinoxaline a une grande efficacité biologique car elle pénètre dans les composés polycyclique azotés on sait qu'elle est classée dans des anneaux hétérocyclique que entrent dans nombreux domaines dont celui de la pharmacie et de la biologie.

Le pyrrolo-quinoxaline contient deux noyau pyrrole et quinoxaline, chacun ayant possède un rôle biologique.

I.1. Activité biologique de quinoxaline

I.1.1. Activité anticancéreuse

Tombary et al. [1] ont synthétisé des N-(3-phényl quinoxaline-2-yl) hydrazones [07](#) et leurs analogues acyclique C-nucléosides, le 1-(4phényl-1, 2,4-triazolo-quinoxalin-1-yl) alditols [08](#) (Figure 06) possèdent de puissantes activité anti-cancéreuses in vitro. Les deux composés [07](#) et [08](#) présentaient une activité à large spectre contre les cellules cancéreuses, à des concentrations entre 10^{-6} et 10^{-5} .

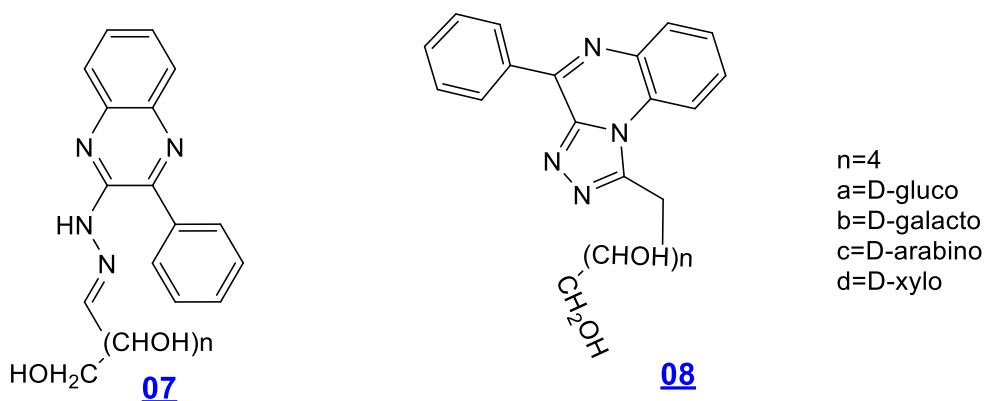


Figure 06. Structure des quinoxaline anti-cancéreux

I.1.2. Activité anti-tumorale

Crona et al. [8] ont rapporté que la 5,7-diamino-3-phényl-2-[(3,5-diméthoxy) phénoxy] quinoxaline [09](#), présente une activité anti-tumorale vis-à-vis de plusieurs type de tumeurs (Figure 07).

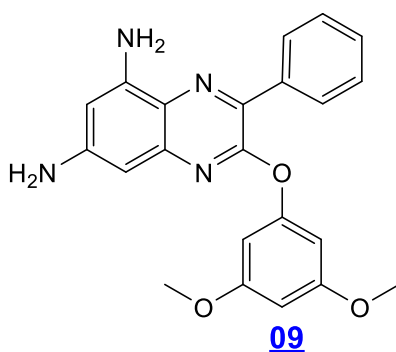


Figure 07. structure de 5,7-diamino-3-phényl-2-[(3,5-diméthoxy) phénoxy] quinoxaline

I.1.3. Activité antituberculeuse

En 2016, Yuan et al. [30] ont synthétisé des quinoxaline-1,4-di-N-oxyde **10** (Figure 08), et évalué leur activité antituberculeuse.

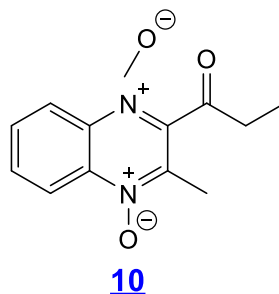


Figure 08.structure quinoxaline-1,4-di-N-oxyde

I.1.4. Activité antidiabétique

En 2017, les dérivés 1-cyclohexyl-3- (4- (2- (3-méthyl-2-oxoquinoxalin-1 (2H)-yl)) acétamido) phényl sulfonyl) urée **11** (Figure. 9) ont synthétisé par Eissa et al. [18] Les composés possèdent une activité antihyperglycémique avec une diminution de la glycémie de 50,58%.

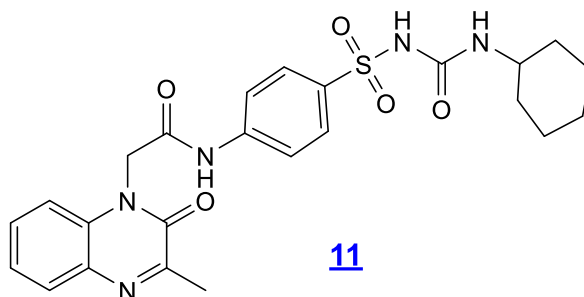


Figure 9.structure de dérivé quinoxaline

I.1.5. Activité anticonvulsif

Le 1- (2 - ([1, 2,4] triazolo [4,3-a] quinoxaline-4-ylthio) acétyl) -4-phényl semicarbazide **13** et 1- (2 - ([1, 2,4] triazolo [4,3-a] quinoxaline-4-ylthio) acétyl) -4-cyclohexyl semicarbazide **12** (Figure 10), ont été rapporté par Alswah et al. [10] Ils ont montré que ces dérivés sont des excellents anticonvulsivants due à la présence de substituant en position 4 du composé hétérocyclique.

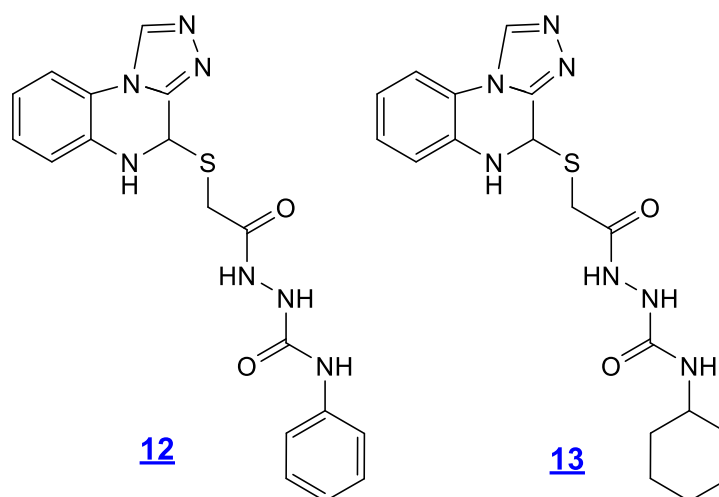


Figure 10.structure de dérivé quinoxaline (activité anticonvulsif)

I.2. Activités biologiques des dérivés de pyrrole

I.2.1. Activité antioxydant

Les résultats indiquent que le lamellarine (**Figure11**) à une activité plus élevée que l'antioxydant actuellement utilisés. Le dérivé de pyrrole **14** à été réalisée par le groupe de Krishnaiah [26].

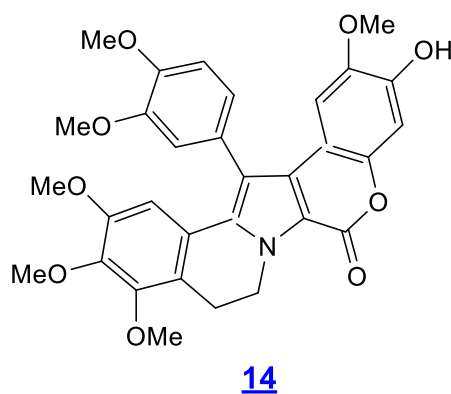
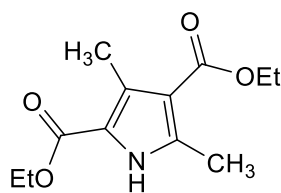


Figure 11.Structure de lamellarine

I.2.2. Activité antifongique

Akbar Idhayadhulla et Coll. [4] ont montre que de diéthyl-3-5-diméthyle-1H-pyrrol-2,4-dicarboxylate **15** (**Figure 12**) présentent des activités antifongique très intéressante

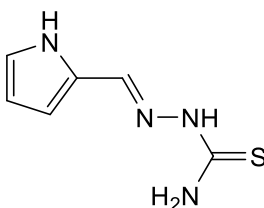


15

Figure12.Structure de diéthyl-3,5-diméthyl-1*H*-pyrrol-2,4-dicarboxylate

I.2.3. Activité antimicrobienne

L'activité antimicrobienne de 2-((1*H*-pyrrol-2-yl) méthylène) hydrazine-1-carbothioamide **16** (**Figure13**) été mise en évidence contre les bactéries à gram positive .les résultats obtenus, ont révèle que de compose présente une activité à large spectre un inhibiteur de accroissement des bactéries à *gram* positive [23].

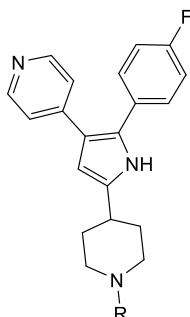


16

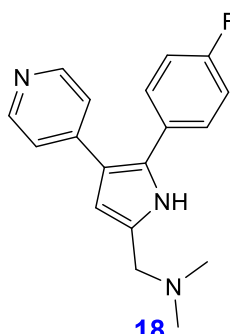
Figure 13.structure de dérivé de pyrrole

I.2.4. Activité anti-coccidiose

Les dérivés de diaryl pyrrole ont été évalués *in vitro* et *in vivo*.ont une activité. Le1-(5-(4-fluorophenyl)-4-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrrol-2-yl)-*N,N*-diméthylméthanamine **18** et 1-(5-(4-fluorophenyl)-4-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrrol-2-yl)-piperidine **17** (**Figure14**)ont été observés comme les dérivés antifongiques les plus efficaces [28] [29].



17



18

Figure 14.Structure desdérivés de pyrrole

I.2.5. Activité anti-inflammatoire

Harrk et al. [17] Ont montré que le 4-amino-1,6-bis (4-methoxy phényl)-3-phényl-1H-pyrrolo [2,3-b] pyridine-5-carbonitrile **19** (Figure 15), possèdent de puissante activité anti-inflammatoire. Ces composés testés possèdent une activité anti-inflammatoire significative comparable à celle du diclofénac.

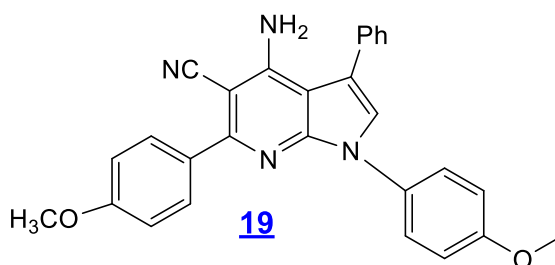


Figure 15. Structure de dérivé de pyrrole

I.3. Intérêts biologiques de pyrrolo-quinoxaline

I.3.1. Activité anti-parasitaire

Le nouveau dérivé de pyrrolo [1,2-a]quinoxaline **20** (Figure16) évalués pour leur activité anti-parasitaire « *in vitro* » contre *leishmania amazonensis* et *leishmania infantum*. Ce dérivé présente une importante activité anti-leishmanial [2].

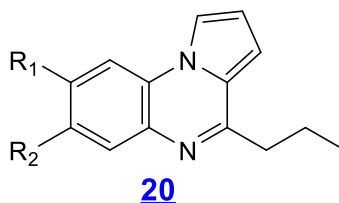


Figure 16. structure de dérivé de pyrrolo [1,2-a]quinoxaline

I.3.2. Activité antimicrobienne

le dérivé (4,5-dihydro-5-aryl-3-((2-((2,3-diphényl-quinoxalin-6-yl) méthyl)-6H-indolo [2,3-b] quinoxalin-6-yl) méthyl) pyrazol-1-yl) phényl) méthanone **21** ont été synthétisés par Srinivas et coll. [35] le composé **21** est doué d'une activité antimicrobienne (Figure 17) .

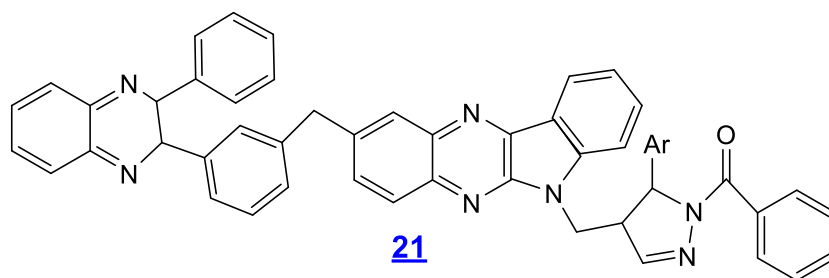


Figure 17.structure de dérivé pyrrolo-quinoxaline

I.3.3. Activité antifongique

Les dérivés de 5,6-dihydro-indolo[1,2-a]quinoxaline **22** (Figure 18), ont été évalués pour leur propriétés antifongique contre cinq champignons [14].

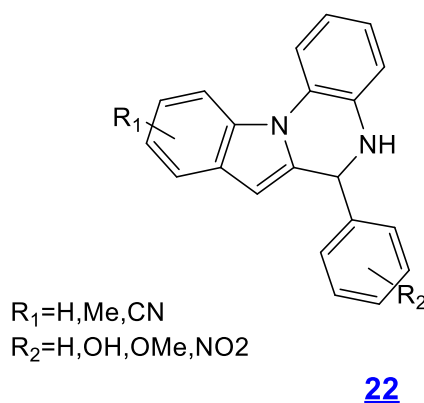


Figure 18.structure de 5,,6-dihydro-indolo[1,2-a]quinoxaline

I.3.4. Activité antihérétique :

Le composé 2-(2,3-diméthyl-6H-indolo [2,3-b] quinoxalin-6-yl)-N, N-diméthyl éthan-1-amine **23** (Figure 19) possède une activité antihérétique contre le virus de l'herpès simple de type 1 (les Cytomégavirus et le virus varicellazoster) [20].

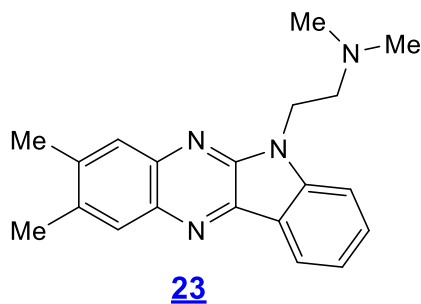


Figure 19.Structure de B220

I.3.5. Activité antiparasitaire

L'activité anti-leishmanial de 4-styryl pyrrolo [1,2-a]quinoxaline **24** (Figure 20), a été mise en évidence contre les bactéries de type : *Leishmania Amazonensis* et *Leishmania Infantum*. Ces produits ont décrit comme des anti-leishmanies potentiels [19-20].

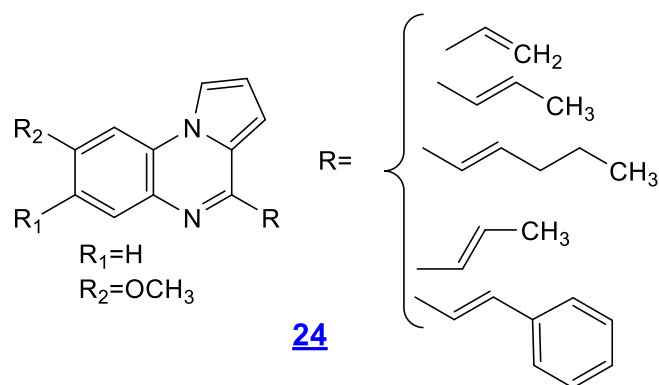


Figure20 .structure de 4-styryl pyrrolo [1,2-a]quinoxaline

II. Méthodes générales de synthèses des dérivés de pyrrolo- quinoxalines

Les pyrrolo-quinoxalines constituent une classe de composés hétérocycliques et ont plusieurs applications dans différents domaines, soit en pharmacologie [38], ou l'industrie chimique où plusieurs brevets ont été déposés. [22][5] Par conséquent, plusieurs nouvelles méthodes de synthèse ont été décrites dans la littérature. Dans cette partie, nous allons présenter les méthodes de synthèse et de quelques dérivés de pyrrolo-quinoxalines.

II.1. Synthèse de pyrrolo [1,2-a]quinoxalin-4-one-5substitués

La préparation de dérivées de pyrrolo-quinoxaline **26** est réalisée en une seule étape (Schéma1) par cyclisation d'acide pyrrole carboxylique **25** en présence de NaH [13].

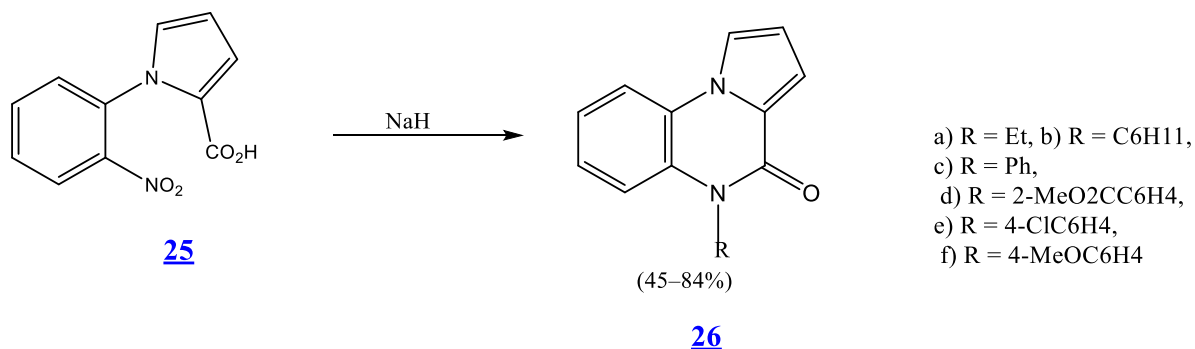


Schéma 1.Synthèse de pyrrolo-quinoxalin-4-one 5 substitués

II.2.Synthèse des dérivés pyrrolo [1,2-a]quinoxaline par la réaction de Bischler Napieralski

Pour synthétiser de nouveaux pyrrolo [1,2-a]quinoxaline [28](#) (Schéma2), J. Guillon et I. Forfar [\[19\]](#) [\[7\]](#) ont utilisé la réaction de Bischler Napieralski. Il s'agit d'une cyclisation de l'amide [27](#) en présence l'oxychlorure de phosphore (POCl_3) au milieu basic dans le toluène à reflux.

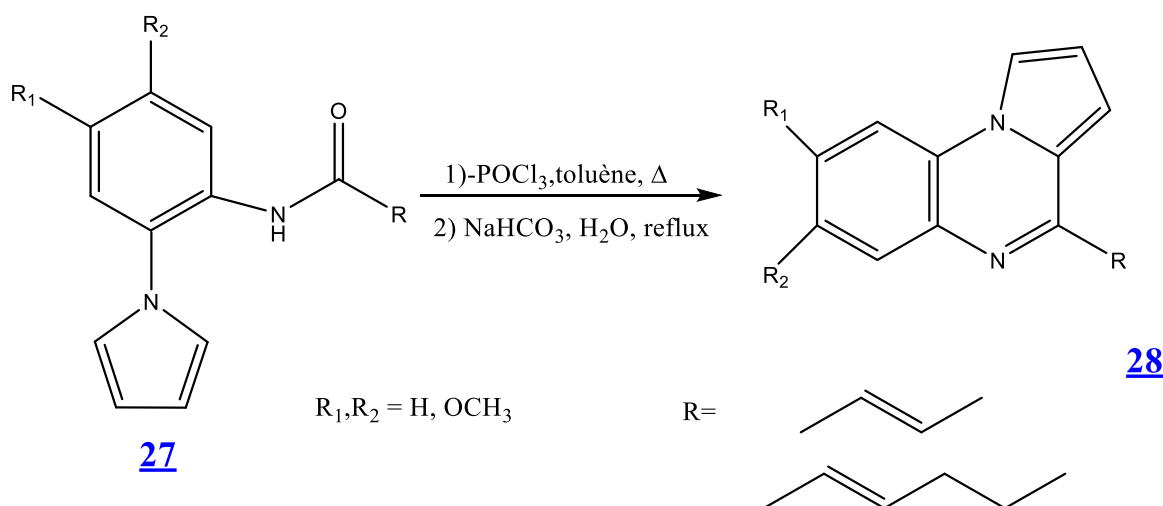


Schéma 2.Synthèse par la réaction Bischler Napieralski

D'autre part, Piltan et al [\[32\]](#) ont rapporté une méthode efficace, pour préparer divers pyrrolo [1,2-a] quinoxaline [32](#) (Schéma 3), par condensation 1,2-diamino benzènes [29](#) avec acétylène dicarboxylate de dialkyle [31](#) et bromopyruvate d'éthyle [30](#).

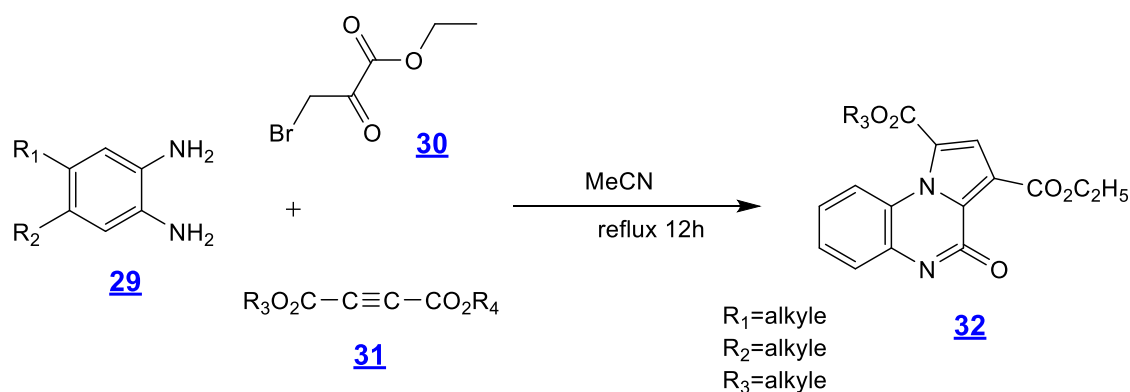


Schéma 3.synthèse de pyrrolo [1,2-a]quinoxaline

De même, des auteurs ont réalisés la synthèse de ethynyl-4-oxo-4,5-dihydro pyrrolo [1,2-a]quinoxalin-2-carboxylate [36](#), en faisant réagir le pyruvate d'éthyle [34](#) avec l'o-

phénylène diamines [33](#) et le bromo acétate d'éthyle [35](#), en présence du chlorure de fer (FeCl_3) [[31](#)].

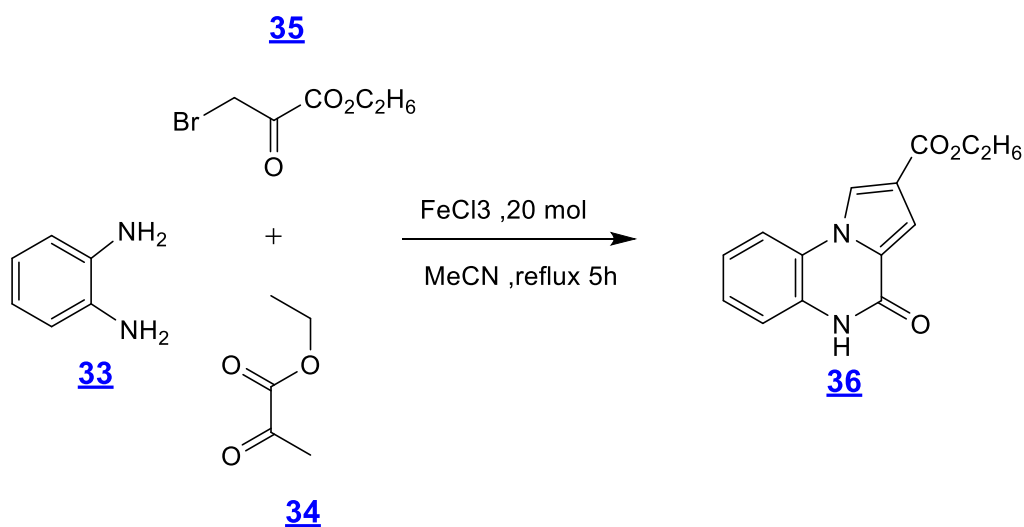


Schéma 4. Synthèse d'ethynyl-4-oxo-4,5-dihydro pyrrolo [1,2-a]quinoxalin-2-carboxylate

En 2014, les auteurs ont décrit la synthèse multicomposante de pyrrolo [1,2-a]quinoxaline [40](#), en utilisant le benzimidazole [37](#), le bromoacétate d'alkyle [38](#) et l'alcyne [39](#) dans le rapport molaire de 1 :2 :1 en présence de 1,2-époxybutane à reflux [[15](#)].

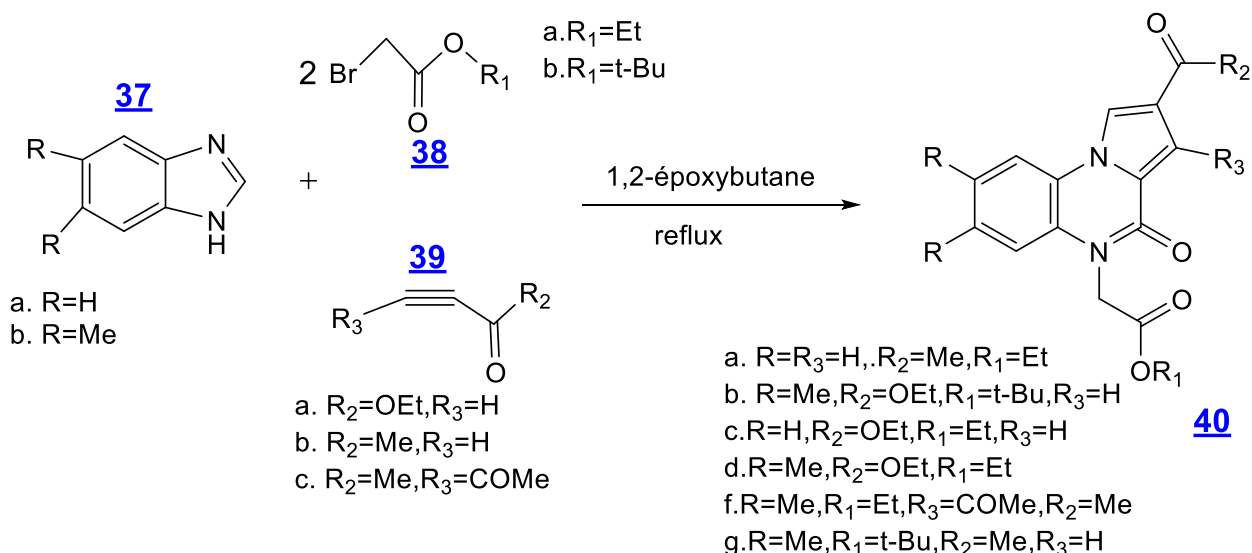


Schéma 5. Synthèse multicomposant de pyrrolo [1,2-a]quinoxaline

II.3. Synthèse de bispyrrolo-quinoxaline

La réaction des bis aldéhydes avec *N*-(2-amino-phényl) pyrrole **41** conduit à la bispyrrolo-quinoxaline **42** (Schéma 6) [34].

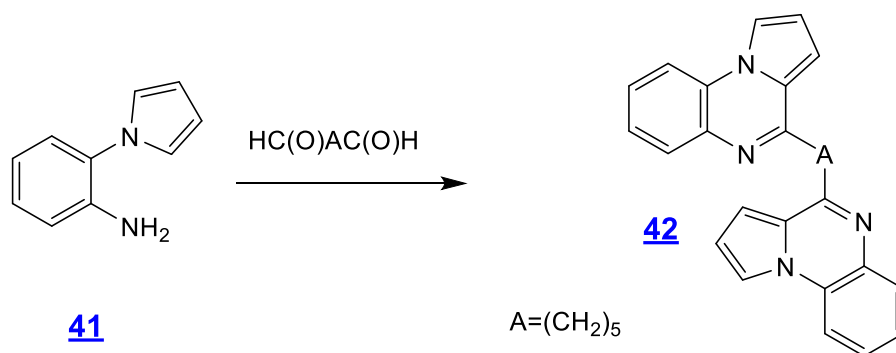


Schéma 6. synthèse de bispyrrolo-quinoxaline

II.4. Synthèse de pyrrolo [2,3-b] quinoxaline :

Bakherad et al., ont décrit une méthode de synthèse de pyrrolo[2,3-b]quinoxaline **47**, à partir de le phényl acétylène **46**, l'hydrazine **44**, le benzaldéhyde **45** et le 1,2-dichloro-quinoxaline **43**, en présence d'iodure de cuivre (CuI) et d'un base (Schéma 7) [6].

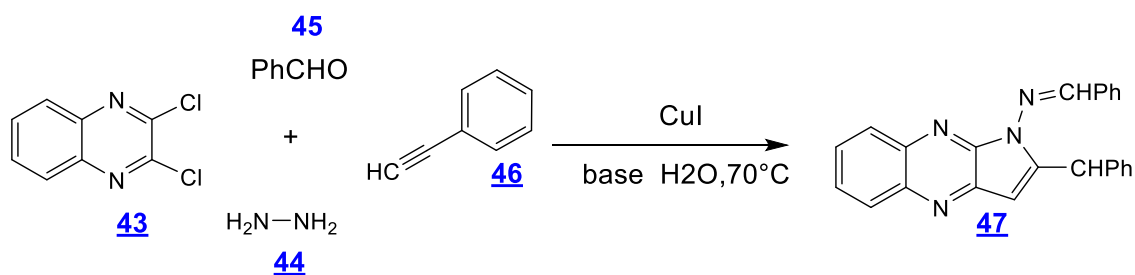


Schéma 7. Synthèse de pyrrolo [2,3-b] quinoxaline

II.5. Synthèse de 2-phényl pyrrolo [3, 4, b] quinoxaline-1,3-dione :

L. Abdenour et al. [38] ont préparé le 2-phényl-pyrrolo [3,4-b] quinoxaline **49** (Schéma 8) à partir d'arylamine et le 3,4-dichloro-pyrrole **48**, la réaction est effectuée à température ambiante en présence de l'azidure de sodium (NaN₃) dans le diméthylformamide (DMF).

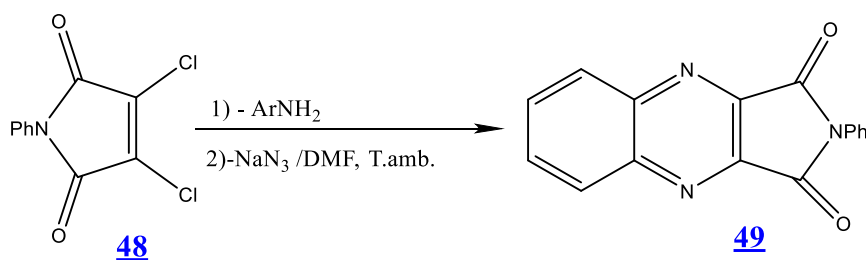


Schéma 8. Synthèse de 2-phényl pyrrolo [3, 4, b] quinoxaline-1,3-dione

II.6. Synthèse de methyl-4-(2-methoxy-2-oxoethyl) pyrrolo [1,2-a]quinoxalin-4-carboxylate :

La cyclisation de *N*-(2-amino-phényl) pyrrole **50** avec diméthyl acétylène dicarboxylate **51** donne les dérivés de pyrrole **52** (Schéma 9). Ces derniers sont utilisés comme précurseurs pour la synthèse des méthyl-4-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxalin-4-carboxylate **53** dans le chloroforme [16].

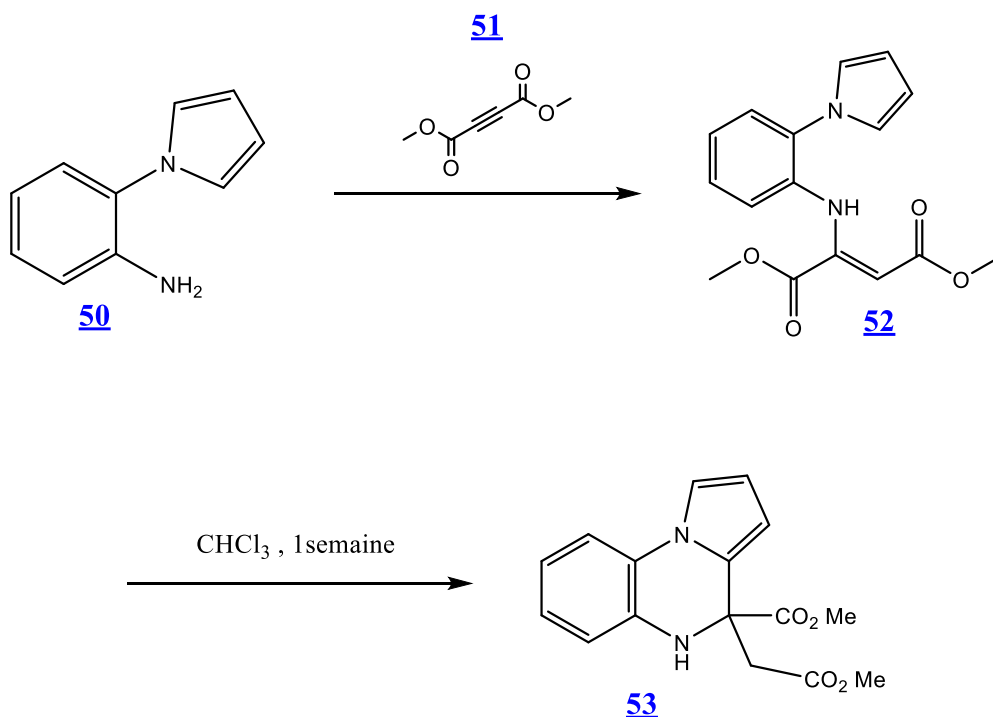


Schéma 9. Synthèse de methyl-4-(2-methoxy-2-oxoethyl) pyrrolo [1,2-a]quinoxaline 4-carboxylate.

II.7. Synthèse de N, N-dimethyl-1-(pyrrolo [1,2-a]quinoxalin-4-yl) methanaminium iodide.

La préparation de N, N-dimethyl-1-(pyrrolo [1,2-a]quinoxalin-4-yl) methanaminium iodide [55](#) à partir 1-(2-isocyano-phényl)-1H-pyrrole [54](#) a été réalisée dans le dichlorométhane à 0°C en présence N-iodo-N, N-diméthyl ammonium (Schéma 10) [24-25].

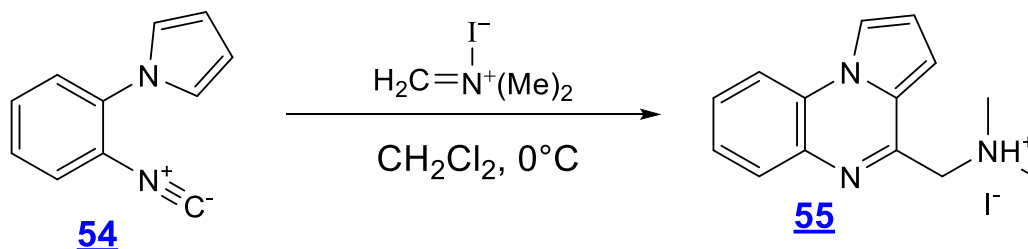


Schéma 10.Synthèse de dérive pyrrolo-quinoxaline

II.8. Synthèse de pyrrolo-quinoxaline par réarrangement intramoléculaire

Schunk et Wiendermanova [\[36\]](#) ont cyclisé la 3-(o-amino phényl) quinoxalin-2-one [56](#) (Schéma 11) au reflux de l'acide acétique ou de l'acide chlorhydrique. La cyclisation donne les pyrrolo-quinoxalines [57](#).

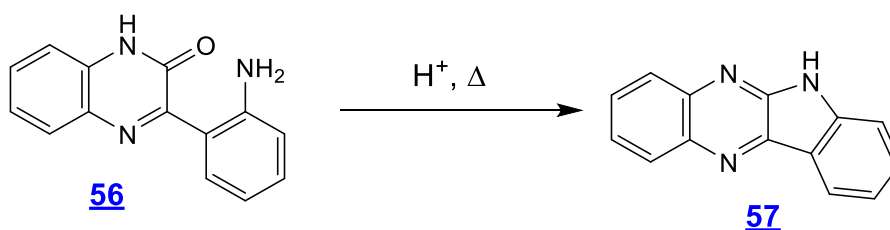


Schéma 11.Synthèse de 3-(o-amino phényl) quinoxalin-2-one

II.9. Synthèse de 4-(5-éthoxy-tétrahydro-furan-2-yl) pyrrolo [1,2-a]quinoxaline

Les dérivés 4-(5-éthoxy-tétrahydro-furan-2-yl) pyrrolo [1,2-a]quinoxaline [59](#) ont été obtenus par la condensation de (2-isocyano-phényl) pyrrole [58](#) sur le diéthoxy-furane (Schéma 12). La réaction est effectuée dans le dichlorométhane (DCM) en présence de boro trifluorite etherat à 0 °C [24-25].

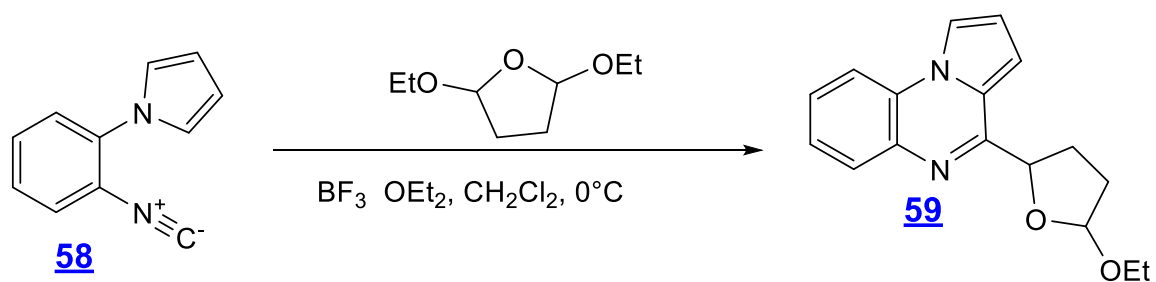


Schéma 12

Conclusion

Dans ce chapitre on a montré un rappel bibliographique sur diverses applications biologique et thérapeutique des quelques dérivés hétérocycliques comme le pyrrole, quinoxalines et les pyrrolo-quinoxalines. On a également donné une mise à jour sur les méthodes les plus connues pour la préparation de ces dérivés.

Références bibliographiques

- [1].A El-Tombary, A., & AM El-Hawash, S. (2014). Synthesis, antioxidant, anticancer and antiviral activities of novel quinoxaline-hydrazone derivatives and their acyclic Cnucleosides. *Medicinal Chemistry*, 10(5), 521-532.
- [2].A . J. Guillon, A. I. Forfar, B. M. Mamani-Matsuda, B. V. Desplat, A. M. Salie`ge, B. D. Thiolat, A. S. Massip, A. A. Tabourier, A. J. Michel L'eger, A. B. Dufaure, B. G. Haumont, C. Jarrya, D. Mossalayib, *Bioorg. Med.Chem*, **2007**, 15, 194.
- [3].AbidM,Teixeira L, Torok B, *Org Lett.*,vol. 10, p. 933,**2008**.
- [4].Akbar Idhayadhulla.; Radha Krishnan Surendra Kumar.; Abdul Jamal Abdul Nasser. "Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of New Pyrrole Derivatives".*J. Mex. Chem. Soc.* Vol. 55, n°.4, pp.218-223, **2011**.
- [5].Bailly, C.; Echepare, S.; Gago, F.; Waring, M. *Anti-Cancer Drug Des.* 1999, 14, 291–303.
- [6].Bakherad, M., Keivanloo, A., &Jajarmi, S. (2012). Synthesis of pyrrolo [2, 3-b] quinoxalines by the Pd/C-catalyzed multicomponent reaction of 1, 2-dichloroquinoxaline with hydrazine hydrate, phenylacetylene, and a variety of aldehydes in water. *Tetrahedron*, 68(9), 2107-2112
- [7]. Bischler, A. B. *Ber*, 1893, 26, 1903
- [8].Corona, P., Carta, A., Loriga, M., Vitale, G., Paglietti, G. (2009). Synthesis and in vitro antitumor activity of new quinoxaline derivatives. *Eur. J. Med.Chem*, 44(4), 1579-1591.
- [9].Cyril Jovene. Synthèse de tropyliums Fonctionnalisés et de Quinoxalines à partie d'électrophiles fluorés. Chimie Organique. Université de Vesailles-Saint Quentin en Yvelines, **2015**. NNT : 2015VERSO1.15-16
- [10].Elkaeed, E ., Ghiaty, A., El-Morsy, A., El-Gamal, K., &Sak, H. (2014). Synthesis and biological evaluation of some quinoxaline-2-one derivatives as novel anticonvulsant agents. *Chem. Sci. Rev. Lett*, 3(12), 1375-1387.

- [11].Facchetti A, Abboto A, Beverina L, vnder Boom M E, Dutta P, Evmenenko G, Pagani G A, Marks T, *J Chem Mater*, vol. 15, p. 1064, **2003**.
- [12].Finar I L, *Organic Chemistry: Stereochemistry and Chemistry of Natural Products*, 5th ed, Vol. 2; Longman: London, pp. 885-913, **1975**.
- [13].G. Rotas, A. Kimbaris, and G. Varvounis, *Tetrahedron*, 60, 10825 (**2004**).
- [14].Gavara, L., Saugues, E., Alves, G., Debiton, E., Anizon, F., Moreau, P. (**2010**). Synthesis and biological activities of pyrazolo [3, 4-g] quinoxaline derivatives. *Eur. J. Med.Chem*, 45(11), 5520-5526.
- [15].Georgescu, E., Nicolescu, A., Georgescu, F., Teodorescu, F., Marinescu, D., Macsim, A. M., & Deleanu, C. (**2014**). New highlights of the syntheses of pyrrolo [1, 2-a] quinoxalin-4-ones. *Beilstein journal of organic chemistry*, 10(1), 2377-2387.
- [16].H. Suschitzky, B. J. Wakefield, and R. A. Whittaker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, 1, 2409 (**1975**).
- [17].Harrak, Y.; Rosell, G.; Daidone, G.; Plescia, S.; Schillaci, D.; Pujol, M. D. Synthesis and biological activity of new anti-inflammatory compounds containing the 1,4-benzodioxine and/or pyrrole system. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 4876–4890.
- [18].Ibrahim KM, Eissa HI, Abdallah EA, Metwaly MA,, Radwanc MM, ElSohly AM. (**2017**). Design, synthesis, molecular modeling and anti hyperglycemic evaluation of novel quinoxaline derivatives as potential PPAR γ and SURs agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2017.01.015>
- [19]. J. Guillon, A. I. Forfar, B. M. Mamani-Matsuda, B. V. Desplat, A. M. Salie`ge, B. D. Thiolat, A. S. Massip, A. A. Tabourier, A. J. Michel L'eger, A. B. Dufaure, B. G. Haumont, C. Jarra, D. Mossalayib, *Bioorg. Med. Chem*, **2007**, 15, 194.
- [20].J. Harmenberg, B. Wahren, J. Bergman S. Akerfeld, L. Lundblund, *Antimicrob, Agents, Chemother*, **1988**, 32, 1720.
- [21].J. March, "Reactions Méchanisms and structures", fourth edition, John Willey & Sons New York, **1992**, 953.

- [22].Jaso, A.; Zarranz, B.; Aldana, I.; Monge, A. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2019–2025. doi:10.1021/jm049952w
- [23].Joshi, S.D.; Vagdevi, H.M.; Vaidya, V.P.; Gadaginamath, G.S. Synthesis, biological activity and molecular modelling of new trisubstituted 8-azaadenines with high affinity for A1adenosine receptors. *Euro. J. Med. Chem.*, **2007**, 42, 3-9.
- [24].K. Kobayashi, S. Irisawa, T. Matoba, T. Matsumoto, K. Yoneda, O. Morikawa, and H. Konishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 74, 1109 (**2001**).
- [25].K. Kobayashi, T. Matoba, S. Irisawa, T. Matsumoto, O. Morikawa, K. Yoneda, and H. Konishi, *Chem. Lett.*, 551 (**1998**).
- [26].Krishnaiah, P.; Reddy, V. L. N.; Venkataramana, G.; Ravinder, K.; Srinivasulu, M.; Raju, T. V.; Ravikumar, K.; Chandrasekar, D.; Ramakrishna, S.; Venkateswarlu, Y.J. *Nat. Prod.*, vol. 67, p. 1168, **2004**.
- [27].Larionov O V, Meijere A, *Angew Chem Int Ed* ., vol. 44, p. 5664, **2005**.
- [28].Liang G, Qian X, Biftu T, et al. Hydroxylated N-alkyl-4-piperidinyl-2,3-diarylpyrrole derivatives as potent broad-spectrum anticoccidial agents. *Bioorganic Med Chem Lett.* **2015**;15:4570-3.
- [29].Massip, A. Tabourier, Jean-Michel Léger, B. Dufaure, G. Haumont, C. Jarrya , D. Mossalayi, *Bioorg. Med. Chem*, **2007**, 15, 197.
- [30].Pan, Y., Li, P., Xie, S., Tao, Y., Chen, D., Dai, M. ... & Liu, Z. (**2016**). Synthesis, 3DQSAR analysis and biological evaluation of quinoxaline 1, 4-di- N-oxide derivatives as antituberculosis agents. *Bioorganic Med Chem Lett*, 26(16), 4146-4153.
- [31].Piltan, M. (**2014**). One-pot synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline and pyrrolo [1, 2-a] pyrazine derivatives via the three-component reaction of 1, 2- (Abad, Ramli, Souad, Ettahiri, & Essassi, 2020) diamines, ethyl pyruvate and αbromo ketones. *Chinese Chemical Letters*, 25(11), 1507-1510.
- [32].Piltan, M., Moradi, L., Abasi, G., & Zarei, S. A. (**2013**). A one-pot catalyst-free synthesis of functionalized pyrrolo [1, 2-a] quinoxaline derivatives from benzene-

- 1, 2-diamine, acetylenedicarboxylates and ethyl bromopyruvate. *Beilstein journal of organic chemistry*, 9(1), 510-515.
- [33]. Qian X, Liang GB, Feng D, et al. Synthesis and SAR studies of diarylpyrrole anticoccidial agents. *Bioorganic Med Chem Lett* **2006**;16(10):2817-21.
- [34]. S. Raines, S. Ye. Chai, and F. P. Palopoli, *J. Heterocyclic Chem.*, 13, 711 (**1976**).
- [35]. Srinivas, M., Tejasri, A., Anjaneyulu, N., & Satyanarayana, K. (**2013**). Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of some novel quinoxaline compounds. *International Journal of Pharma Sciences*, 3(1), 142-146.
- [36]. Supplementary X-ray crystallographic data: Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Lab, Lensfield Road, Cambridge, CB2 1EW, UK. Available online: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/> (accessed 24 January **2020**).
- [37]. V. A. Mamedov and A. A. Kalinin, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 803 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, 46, 641 (**2010**)].
- [38]. Zabat Mohamed. Synthèse de Nouveaux Dérivés de 3-méthyle-Substituée Quinoxaline-Etude de la Condensation de ces Dérivés. *Chimie Organique. Université Mentour I-Constantine*, **2010** ., 1-2

Chapitre 02

Synthèse de Pyrrolo-Quinoxaline

I. Synthèse de *N*-benzène-sulfonyl-pyrrole (Protection du groupement NH de pyrrole).

La synthèse de *N*-benzène-sulfonyl-pyrrole **62** est réalisée par une réaction de protection du groupement NH. Le pyrrole réagit avec le benzène-sulfonyl-chlorure en présence de NaOH dans le CH₂Cl₂ (Schéma 13). La réaction est maintenue sous agitation magnétique à 0 °C pendant 30 min ensuite la réaction est portée au reflux pendant un jour.

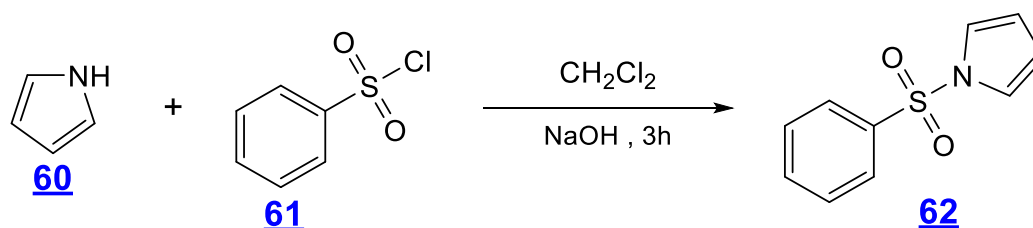


Schéma 13. Protection du groupement NH de pyrrole

Le tableau 1 résume les propriétés physico-chimiques du produit synthétisé ainsi que le rendement obtenu.

Tableau 1.

Réf	R _{dt} (%)	T _f (°C)	R _f
62	75	88	0.8

Le produit obtenu est été identifiée par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H)

IR : L'analyse des résultats en spectroscopie infra-rouge (FT-IR) de ce composé, révèle la présence de quatre bandes caractéristique de la première correspond à la liaison $\nu_{C=C}$ (aromatique)=1450cm⁻¹ et la deuxième ν_{C-N} =1186cm⁻¹ et la troisième ν_{SO_2} =1170cm⁻¹ avec une bande de fréquence ν_{C-H} (Aromatique)=3150cm⁻¹.

II. Synthèse de 3,4 dibromo-*N*-benzène-sulfonyl-pyrrole

Selon le schéma réactionnel ci-après, la synthèse de 3,4 dibromo-*N*-benzène-sulfonyl-pyrrole **63** est effectuée en une seule étape. La réaction de substitution électrophile de l'hydrogène en position 3 et 4 du composé *N*-benzène-sulfonyl-pyrrole **62** par deux atomes du brome est effectuée en utilisant 2.2 équivalents du NBS dans une solution équimolaire de THF (50%) et AcOH (50%) au reflux pendant deux heures (**Schéma 14**).

Le produit 3,4 dibromo-*N*-benzène-sulfonyl-pyrrole **63** est obtenu après simple purification (recristallisation) ou après une chromatographie sur colonne de gel de silice avec de faible rendement.

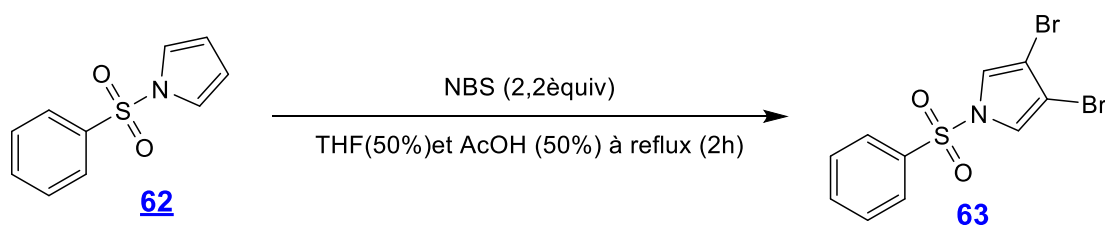


Schéma 14. Synthèse de 3,4 dibromo-*N*-benzène-sulfonyl-pyrrole

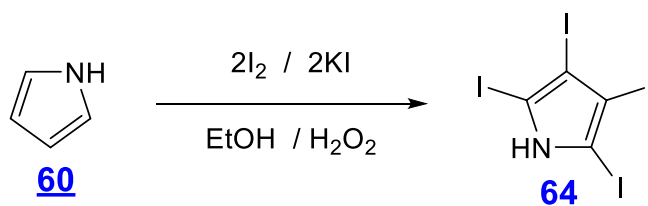
Le rendement et les propriétés physico-chimiques de 3,4 dibromo-*N*-benzène-sulfonyl-pyrrole sont rassemblés dans le **Tableau 2**.

Tableau 2.

Composé	R _{dt} (%)	T _{fus} (°C)	R _f
63	37	117	

III. Synthèse de 2, 3, 4,5-tétraiodo-pyrrole :

L'iodation (substitution électrophile) de pyrrole est réalisée par l'action directe de l'iode (2I₂) et l'iodure de potassium (2KI) (réactifs spéciaux dans des conditions douces pour l'halogénéation des pyrroles). La réaction est effectuée dans le mélange H₂O₂ et l'éthanol (EtOH) (**Schéma 15**). Le produit 2, 3, 4,5-tétra-iodo-pyrrole **64** est obtenu avec de bon rendement.

**Schéma 15.** Synthèse de 2, 3, 4,5-tétraiodo-pyrrole

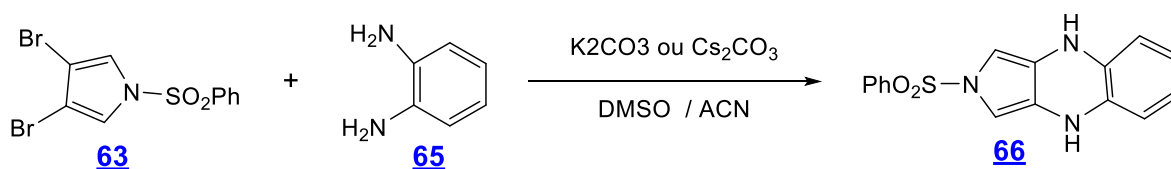
Le rendement et les propriétés physico-chimiques de 2, 3, 4,5-tétraiodo-pyrrole sont rassemblés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3.

Composé	R _{dt} (%)	T _{fus} (°C)	R _f
<u>64</u>		130	

IV. Synthèse de nouveaux pyrrolo-quinoxaline 66

La condensation de dibromo-pyrrole 63 sur les dérivés de l'o-phénylène diamine est effectuée en milieu basique (Cs₂CO₃) dans le mélange DMSO/ACN. La réaction est maintenue à reflux sous agitation magnétique pendant 3 heures.

**Schéma 16.** Synthèse de nouveaux pyrrolo-quinoxaline

Le rendement et les propriétés physico-chimiques de dérivés pyrrolo-quinoxalines 66 sont rassemblés dans le **Tableau 4**.

Composé	R _{dt} (%)	T _{fus} (°C)	R _f
<u>66</u>			

V. Synthèse de nouveaux di-iodo-pyrrolo-quinoxaline [67](#) et bis-pyrrolo-pyrimidines [68](#)

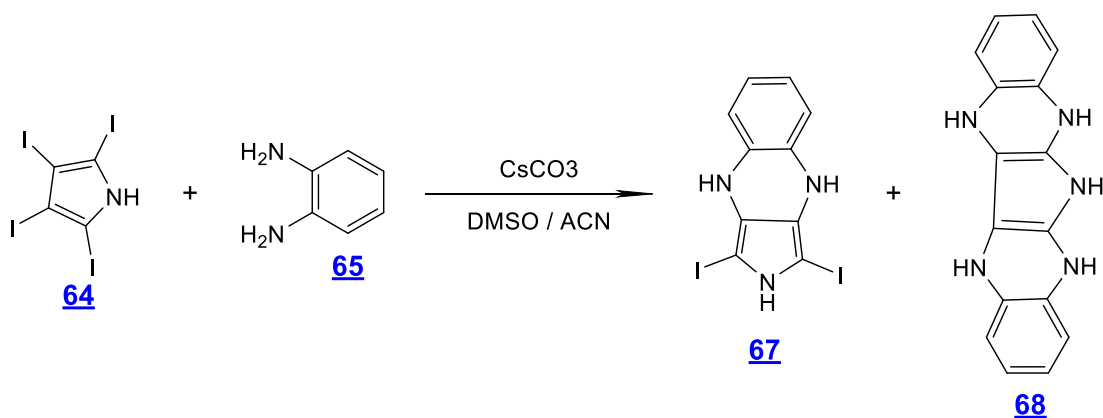


Schéma 17. Synthèse de nouveaux bis-pyrrolo-quinoxaline

Le rendement et les propriétés physico-chimiques de 2, 3, 4,5-tétraiodo-pyrrole sont rassemblés dans le **Tableau 5**.

Composé	R _{dt} (%)	T _{fus} (°C)	R _f
67			
68			

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons présenté la synthèse et la caractérisation de nouveaux composés hétérocycliques de type pyrrolo-quinoxaline et bis-pyrrolo-quinoxalines. Cet axe de recherche est justifié par l'importance des dérivés pyrrolo-quinoxaline en pharmacologie en tant que biomolécule.

Dans le **premier chapitre**, nous avons présenté un aperçu bibliographique qui détail l'importance biologique et thérapeutique des dérivés de la quinoxaline et de pyrrole en générale et les dérivés pyrrolo-quinoxaline en particulier. Nous avons rappelé les potentialités pharmacologiques des différents noyaux hétérocycliques étudiés et mis en évidence la place importance qu'occupant ces molécules dans la biologie en tant qu'anti-inflammatoire, antifongique, anticancéreuse....etc.

Au cours du **deuxième chapitre**, nous avons préparé de nouveaux dérivés pyrrolo-quinoxaline et bis-pyrrolo-quinoxalines. La stratégie de synthèse suivie tourne autour d'une réaction de cyclocondensation d'o-phénylène diamine avec les dérivés halogénés de pyrrole. Cette réaction s'effectue généralement en milieu basique avec de bons rendements.

Tous les composés synthétisés ont été caractérisés par les méthodes physico-chimiques et spectroscopiques usuelles (IR, RMN¹H, RMN¹³C et spectrométrie de masse).

Chapitre 03

Partie Expérimentale

Conditions générales

1.1.Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

Les appareils utilisés sont:

Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C ont été enregistrés respectivement à (300 ou 400) et 75 MHz sur des spectromètres (Bruker Avance 300 MHz ou Bruker AMX 400 MHz) à température ambiante. Les déplacements chimiques (Δ) sont rapportés en parties par million (ppm) par rapport au signal du Me_4Si pris comme référence interne.

Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) ; pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées :

S : singlet ; d : doublet ; dd: doublet dédoublé; ddd: doublet de doublet dédoublé
m: multiplet; t : triplet; q : quadruplet.

Le logiciel Spin Works 3.0 a été utilisé pour traiter les spectres obtenus.

2-Spectrométrie de masse : SM

Les spectres de Masse ont été enregistrés sur un appareil HP 5989 A MS, à 70 eV pour les spectres IE et avec du méthane comme gaz réactif pour les spectres IC. Les spectres ESI de masse ont été obtenus sur Mariner (TOF EST) et API 365 (EST 3Q) spectromètres de masse avec du méthanol comme un jet de solvant.

1-3-Spectrométrie Infra Rouge : IR

Le spectre infrarouge a été réalisé à l'aide du spectrophotomètre à transformée de Fourier (Bruker Vector 22) à partir d'échantillons dispersés dans une matrice de bromure de potassium. Les fréquences caractéristiques sont repérées par leur nombre d'onde exprimé en cm^{-1} .

1-4-Point de fusion : T_f

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire et «Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9200» et n'ont pas été corrigés.

1-5-Chromatographie :

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice 60 Merck (230-400 Mesh).

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm) et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

Mode opératoire :**Synthèse de N- benzène-sulfonyl-pyrrole**

Dans un ballon de 250 ml contenant un barreau magnétique équipé d'une ampoule de aprom on ajoute NaOH poudre (24g) et avec une seringue on ajoute de pyrrole (10,34mL) et ajoute successivement le benzène-sulfonyl chlorure de (23,6mL), dans dichlorométhane à 0°C. On met quelques gouttes d'acide sulfurique (H₂SO₄) jusqu'à obtention d'une solution neutre (PH=7). nous mettons le montage dans un bain marine glas.

Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est porté à température ambiante puis est agit pendant un jour.

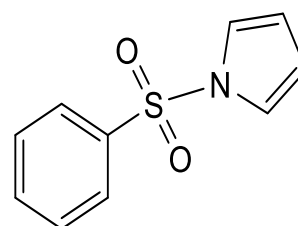
Le mélange réactionnel est alors versé dans une ampoule à décanter et lui ajouter de l'eau distillée.

Après décantation deux phase sont formées (aqueuse et organique). la phase organique est extraite au CH₂Cl₂ et en ajoutant de l'eau distillée (l'opération est répétée trois fois).

Puis séchées sur CaCl₂, après filtration sur papier et évapore sous vide.

Le résidu obtenu est purifiée par Ether de Pétrole on obtient après la recristallisé dans méthanol de produit.

- **Formule chimique** : C₁₀H₉SO₂
- **Masse Molaire** : 207 .065 g/mol
- **T_f** : 88°C
- **R_{dt}** : 75%
- **R_f** : 0.8 (méthanol / dichlorométhane : 0.5/9.5)



- **IR (KBr, ν cm⁻¹)** : 1170(SO₂), 1186(C-N)
- **RMN¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 Hz)** : 6.30 (t, J=2.3 Hz, 2H), 7.17 (t, J=2.3 Hz, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H).
- **RMN¹³C (CDCl₃, 100MHz)**: 113.70, 120.80, 126.75, 129.37, 133.82, 139.07

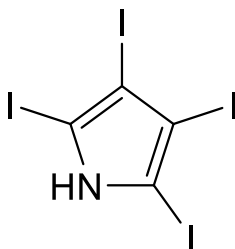
Synthèse de 2, 3, 4,5-tétraiodo-pyrrole

Dans un ballon sec de 250 mL, contenant un barreau magnétique, on ajoute 2,53 g d'iode et 1,65g l'iodure de potassium et on ajoute ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{EtOH}$) jusqu'à ce que les réactifs fondent .et pose dans une ampoule de aprome 0,34 mL de pyrrole et (30mL de $\text{H}_2\text{O}_2 + 30\text{mL}$ de EtOH) tombe goutte à goutte.

Nous mettons le montage dans un bain marie glace. Après 15 minutes, d'agitation à 0°C , on ajoute l'eau distillée dans le milieu.

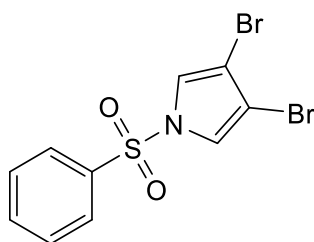
Le mélange est porté à reflux à 90°C on extrait par le chloroforme la phase organique (2 fois). Après séchage sur CaCl_2 , puis filtrée et évaporée sous vide, et après le purifié par recristallisant dans l'éthanol.

- **Formule chimique:** C_4HNI_4
- **Masse Molaire :** 556,616 g /mol
- **T_f** : 130°C
- **R_{dt}** :
- **R_f** :

**Synthèse de 3,4 dibromo-N- benzène-sulfonyl-pyrrole**

Dans un ballon sec de 250 mL, on mélange 0,8 g de N-benzène-sulfonyl-pyrrole avec 5mL de THF et 5mL de AcOH sous agitation magnétique, et pose dans une ampoule de aprom 1,57 g de N-benzène-sulfonyl chlorite avec 5mL de THF et 5mL de AcOH en ajoute le mélange à goutte à goutte dans ballon sec. Après la fin de quantité on porte le mélange à reflux pendant 2 heures, et après refroidissement on extrait le solide obtenu, et évapore sous vide, puis on le purifié par recristallisation dans l'éthanol. On obtient cristaux.

- **Formule chimique :** $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{SO}_2\text{Br}_2\text{N}$
- **Masse Molaire :** 364,873g/mol



- **T_f** : 117 °C
- **R_{dt}** : 37%
- **R_f** :
- **RMN¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 Hz)** : 7.20 (s, 2H), 7.56 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.70 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.6Hz, 2H).
- **RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz)**:105.52, 120 .05, 127.17, 129.76, 134.65, 137.92

ANNEXE

Spectre **IR** du compose 62

