



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



UNIVERSITE D'EL - OUED

FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE

Mémoire de fin d'étude

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

Domaine: Sciences de la Matière

Filière: Chimie

Spécialité : Chimie organique analytique

Présenté par: Mr. BALLEBACI Salem

Thème

Synthèse de Nouveaux Pyrrolo[1,2-a]quinoxalines
à visées thérapeutiques

Soutenu 26/09/2013

Devant le jury composé de:

Mr. Samir BAYOU	Dr. Université d'El-Oued	Président
Mr. Naima BENCHIKHA	Dr. Université d'El-Oued	Examinatrice
Mr. Mohamed DEHAMCHIA	Dr. Université d'El-Oued	Rapporteur

2012/2013

Remerciements

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

Mr. le professeur Touhami LANEZ, directeur de laboratoire de recherche VTRS. Nous voudrions lui exprimer ici notre profonde reconnaissance pour nous accueillir dans son laboratoire et qui a bien voulu accepter la présidence du jury de cette mémoire.

Nous exprimons notre profonde gratitude a monsieur Mohamed DEHAMCHIA docteur de l'université El' Oued qui a accepté de nous encadrer durant notre travail. Nous le remercions pour son enseignement, son soutien pour chaque instant, ses précieux conseils. Merci encore pour ton disponibilité et tout ce que tu nous avons appris.

Nos sincères remerciements vont également aux membres du jury qui ont accepté de juger ce travail :

Madame Naima BENCHIKHA, docteur de l'université El' Oued. Nous tenons à lui exprimer nos sincères reconnaissances pour avoir aimablement accepté de s'associer à ce jury pour examiner ce manuscrit et de juger l'exposé oral de ce travail.

Nous tenons également à exprimer nos sincères remerciements à Monsieur Samir BAYOU, docteur de l'université El' Oued, qui a honorablement accepter d'être membre de ce jury.

Nous ne voudrions surtout pas oublier de remercier toute nos profs et nos enseignants dans tous les niveaux scolaires et universitaires.

A tous nos amis qui nous ont partagés les bons moments, tout au long de la réalisation de notre mémoire, nous vous remercions.

Nous remercions toute la promotion de Master chimie 2012/2013.

Sans oublier ma famille qui ma soutenu profondément durant le réalisation de ce modeste travail.

Table des matières

Liste des abréviations.....	5
Liste des Figures.....	9
Liste des Schémas.....	10
Liste des Tableaux.....	11
Résumé.....	12
Abstract.....	13
ملخص.....	14
INTRODUCTION GENERALE.....	15
Références bibliographique.....	17

CHAPITRE I:INTERETS BIOLOGIQUES DES PYRROLO-QUINOXALINES

Introduction.....	19
I. Mise au point sur l'activité biologique et la synthèse des dérivés quinoxaline.....	19
I.1. Méthode générales de synthèse des pyrrolo-quinoxalines.....	19
I.1.1.Synthèse des phénylpyrrolo[3,4b]quinoxalines.....	20
I.1.2. Synthèse des dérivés pyrido[1,2-a]quinoxalines.....	20
I.1.3. Synthèse de 5-methyl-5,4-dihydropyrrolo[1,2-a]quinoxalines	21
I.1.4. Synthèse des pyrrolo[1,2-a]quinoxalines par annulation 2-alkylquinoxaline	22
I.1.5.Synthèse des pyrrolo[4,3-a]quinoxalines et diazino-quinoxalines.....	22
I.1.6.Synthèse des (4RS)-1,5-dioxo-1,2,3,4,5,6hexahydropyrrolo [4,3a]quinoxalines.....	22
I.1.7.Synthèse des 6-nitro-2-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]quinoxaline tricyclique.....	23
I.1.8. Synthèse des chloropyrrolo[1,2-a:4,5-b]diquinoxalines.....	24
I.2 Intérêts biologiques et thérapeutiques des dérivés pyrrolo-quinoxalines.....	24
I.2.1. Activités antivirales.....	25
I.2.2. Activités anticancéreuses.....	25
I.2.3. Activités Inhibiteurs de poly(ADP-ribose)polymérase – (PARP-1).....	26
I.2.4. Activités antiparasitaires.....	26
I.2.5.Activités anti-inflammatoires.....	27

Conclusion.....	28
Références bibliographiques.....	29

CHAPITRE II: SYNTHÈSE DE PYRROLO[1,2-A]QUINOXALINES

Introduction.....	32
I. Synthèse et caractérisation des pyrrolo[1,2-a]quinoxalines.....	32
I.1 Synthèse.....	32
I.1.2. Caractérisation.....	33
II.2.Synthèse et caractérisation des 5,7-Di-p-tololylpyrrolo[1,2- a]pyrrolo [1c,2a:4,5]pyrazino[2,3-g]quinoxaline-4,8(5h,7h)-dione.....	34
II.2.1.Synthèse.....	35
I.2.2. Caractérisation.....	36
Conclusion.....	37
Références bibliographiques.....	38
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	39

CHAPITRE III: PARTIE EXPERIMENTALE

Conditions Générales.....	40
Partie Expérimentale du Chapitre II.....	42

ANNEXE

ANNEXE: Les spectres RMN ¹ H.....	48
--	----

LISTE DES ABBREVIATIONS

Molécules Chimiques

AcOH	Acide acétique
TEA	Triéthylamine
TIPEA	Triisopropyléthylamine
TMSN ₃	Azidotriméthylsilane
THF	Tetrahydrofurane
TFA	acide Trifluoroacétique
TPP	Triphénylphosphine
TM Phosphite	Triméthylphosphite
DCM	Dichlorométhane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMF	Diméthylformamide
TMS	Tétraméthyle silane
PQs	Pyrolo-quinoxalines

La nomenclature des radicaux

Ac	Acétyl
Ar	Aryl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
Ph	Phényl
Bu	Butyl
Me	Méthyl
Et	Ethyl
Bn	Benzyl
Cyh	Cyclohexyl
iPr	Isopropyl
Fp	Fluorophenyl
Cp	Chlorophenyl
Bp	Bromophenyl

Autres abbreviations

VIH	Virus d'immunodéficience humaine
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
T _{eb}	Température d'ébullition
t.a	Température ambiante
Δ	Chauffage au reflux
Mm	Masse Molaire
R	Rendement
h	Heure
N	Normale
R _f	Référence frontale
T [°] f	Température de fusion
°C	Degré Celsius
CCM	Chromatographie sur couche mince
Mol	Mole
mL	Millilitre
g	Gramme
Coll	Collaborateurs

Techniques analyses

RMN	Résonnance magnétique nucléaire
RMN ¹ H	Résonnance magnétique nucléaire du proton
RMN ¹³ C	Résonnance magnétique nucléaire du carbone 13
IR	Spectroscopie infrarouge
MS	Spectrométrie de masse
MS-ESI	Spectrométrie de masse en mode ElectroSpray
FAB	Fast atom bombardement
SM-IC	Spectrométrie de masse par ionisation chimique
SM-IE	Spectrométrie de masse par impact électronique
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
DMSO- <i>d</i> ₆	Diméthylsulfoxyde deutéré
Hz	Hertz
UV	Ultraviolet

LISTE DES FIGURES

1. Structure de l'Echinomycin (quinoxaline naturel).....	15
2. Dérivés pyrrolo-quinoxaline.....	15
3. Structure de Pyrrole et de quinoxalinique.....	19
4. Pyrrolo-quinoxalines inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH-1).....	25
5. N-(7-fluoro-pyrrol [1,2-a] quinoxaline-4-yl) hydrazide.....	25
6. Pyrroloquinoxaline Inhibiteur ARP-1.....	26
7. Structure de 2-amino -3-heteroaryl quinoxalines.....	26
8. Pyrrolo-quinoxalines anti – <i>Leishmania</i>	27
9. Structure des pyrrolo-quinoxalinones.....	27
10. Spectre RMN 1H de composé 50	34
11. Spectre RMN ¹ H du composé 60	36

LISTE DES SCHEMAS

1. Synthèse des phénylpyrrolo[3,4-b]quinoxalines.....	20
2. Synthèse des dérivés pyrido [2,1-a]quinoxalines.....	20
3. pentacyclique à motif Pyrroloquinoxaline.....	21
4. Synthèse de 5- methyl-4,5-dihydropyrrolo[1,2-a] quinoxalines.....	21
5. Synthèse des pyrrolo[1,2-a] quinoxalines par annulation 2-alkylalquinoxalins.....	22
6. Synthèse multicomposante des pyrrolo[1,2-a]quinoxaline.....	22
7. Synthèse des(4RS)-1,5-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrrolo[4,3-a] quinoxaline.....	23
8. Synthèse des 6-nitro-2-phényl-1H-pyrrolo[1,2-a:4,5b]quinoxaline tricyclique.....	23
9. Synthèse des chloropyrrolo[1,2-a:4,5-b] diquinoxalines.....	24
10. Synthèse des pyrrolo[1,2-a]quinoxalines.....	32
11. préparation de 5,7-Di-p-tolylpyrrolo[1,2-a]pyrrolo[1 ϕ ,2 ϕ :4,5]pyrazino[2,3-g]- quinoxaline -4,8- (5H,7H)-dione.....	35

LISTE DES TABLEAUX

1. Temps et rendement de synthèse de pyrrolo[1,2a]quinoxaline33
2. Temps et rendement de synthèse de 5.7-di-p tolypyrrolo[1,2- a]
pyrrolo[1c,2c:4,5] pyrazin[1,2-g]quinoxalin-4,8-(5H,7H)dione.....35

RÉSUMÉ

«Synthèse de Nouveaux pyrrolo[1,2-a]quinoxalines à visées thérapeutiques»

Depuis quelques années, notre laboratoire a choisi de valoriser et d'approfondir l'étude de ses outils de synthèse, en les intégrant dans de nouvelles thématiques, telles que la synthèse de nouveaux dérivés polyhétérocycliques à motif quinoxaline.

Combinant les acquis de notre équipe concernant la synthèse des dérivés quinoxalinique et l'intérêt croissant porté aux synthons polyhétérocycliques, le but de ce travail de master est la synthèse de nouveaux pyrrolo[1,2-a]quinoxalines pour permettre la préparation de nouveaux pharmacophores potentiels.

Suite aux travaux précédant, ces dérivés ont fait l'objet nombreux dépôts de brevets tant au niveau synthèse qu'activité biologique.

Les méthodes spectroscopiques IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , et Spectrométrie de masse ont été mises en œuvre pour établir les caractéristiques , structurales des produits synthétisés.

Mots-clés : Pyrrole; quinoxaline; Pyrroloquinoxalines; pyrrolo-2-carboxamides, 1,2-dihalobenzenes.

ABSTRACT

«Synthesis of New Pyrrolo[1,2-a]quinoxalines with therapeutic aiming»

For a few years, our laboratory has chosen to develop and look further into the study of its tools for synthesis by integrating them in new sets of themes, such as the synthesis of new derivatives polyheterocyclic to reason quinoxaline.

Combining the assets of our team relating to the synthesis derivatives quinoxalinique and the interest growing carried from synthons polyheterocyclic, the object of this work of master is the new synthesis pyrrolo[1,2-a]quinoxalines to allow the preparation of new pharmacophores potential.

Following precedent work; these derivatives mark many depots patents as well on biological activity.

Spectroscopic methods IR, NMR ¹H NMR ¹³C, and Spectrometry mass were put in oeuvre to establish the characteristics, structural synthesized products.

Keywords: Pyrrolo;quinoxaline;Pyrroloquinoxalines;pyrrolo-2-carboxamides, 1,2-dihalobenzéne

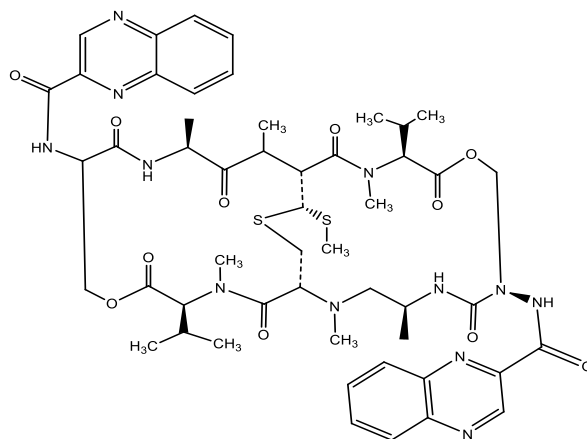
« اصطناع بيرولو [a-2,1]كينوكزالين لهدف علاجي »

منذ بضع سنوات أختار مخابرنا تطوير و تعميق دراسة و أجهزة الاصطناع بد
مجهها في مواضيع جديدة مثل اصطناع وتحضير مشتقات جديدة متعددة الحلقات
الغير متجانسة انطلاقا من الكينوكزالين .
تنظيم لمكتسبات فريقنا المتعلقة بتحضير مشتقات كينوكزالينيك و الفائدة المتزايدة
المأخوذة من متعددة الحلقات الغير متجانسة . الهدف من هذا العمل هو اصطناع
مركبات جديدة بيرولو [a-2,1] كينوكزالين. تسمح بتحضير مواد جديدة ذات تأثير صيدلاني.
تبعاً للأعمال السابقة فهذه المشتقات سجلت براءة اختراع على مستوى
التحضير وكذلك بالنسبة لنشاط البيولوجي.
الطرق IR, RMN ¹H, و طيف الكتلة أخذت بعين الاعتبار من أجل تحديد خصائص
وبنية المركبات المصنع.
الكلمات الدالة: بيرولو; كينوكزالين; بيرولو كينوكزالين; بيرولو-2- كربو كسيد; 2.1
ديهالوبنزان.

INTRODUCTION GENERALE

De nombreux travaux réalisés ces dernières années ont montré que les dérivés de la quinoxaline constituent une classe de composés potentiellement importants en raison de leurs applications diversifiées en synthèse organique et en pharmacologie.

Ce motif constitue l'architecture de base de nombreux composés naturels présentant des activités biologiques très diverses. A titre d'exemple, nous pouvons citer l'Echinomycin **1** (Fig. 01). Ce dernier a fait une vraie révolution dans le monde des médicaments [1].



1

Figure 01. Structure de l'Echinomycin (quinoxaline naturel).

Ce motif constitue aussi la structure principale d'un grand nombre de produits de synthèse dont la plupart possèdent des propriétés biologiques et certains d'entre eux sont utilisés comme agents antiviraux, anticancéreux, antifongiques et antibactériens [2-6].

Nous pouvons citer les pyrrolo[1,2-a]quinoxalines (Fig. 02). Ces dérivés sont utilisés comme agents anti-VIH **2** [7-8], antiparasitaires **3** [9] et anticancéreux **4** [10].

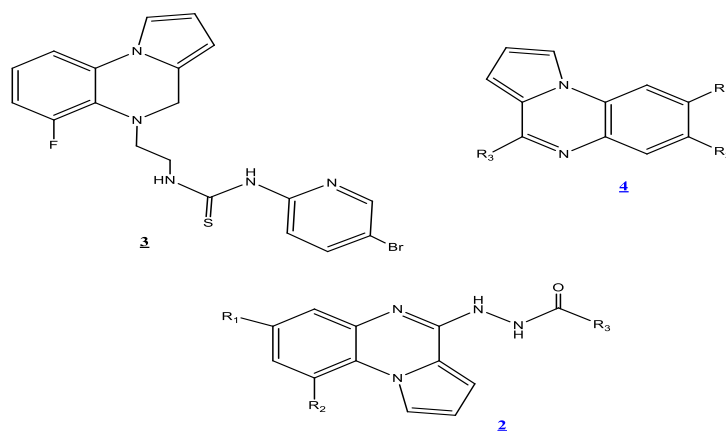


Figure 2. Dérivés pyrrolo-quinoxalines

Ainsi, différentes équipes de recherche ont montré que les composés polyhétérocyclique à base de pyrrole présentent des propriétés biologiques très intéressantes et les méthodes de synthèses des molécules de cette classe ont été développées du fait de leurs nombreuses application en biologie en chimie thérapeutique [11].

Vu l'innombrables propriétés biologiques et thérapeutiques que présentent ces deux hétérocyclique, et dans le but de contribuer au développement de la chimie de la quinoxaline et de pyrrole, nous nous sommes plus particulièrement intéressés dans ce travail, à la synthèse de système polyhétérocyclique appelé pyrrolo[1,2-a]quinoxalines, des composés polyhétérocyclique possédant un noyau quinoxaline et un noyau pyrrole.

Ce manuscrit se divisera donc en trois chapitres. Dans un premier chapitre, nous présenterons brièvement un aperçu bibliographique résumant les structures des principales pyrrolo-quinoxaline d'intérêt thérapeutique et leurs indications dans différentes pathologies, ainsi que les différentes méthodes classiques et modernes réalisées pour la synthèse des pyrrolo-quinoxalines, récemment décrites dans littérature.

De nombreux travaux ont mis en évidence que l'insertion du motif quinoxaline dans des polytétrocycles permet de leur conférer ou d'en augmenter l'activité biologique. Le deuxième chapitre sera consacré à l'ensemble des résultats obtenus concernant la synthèse de nouveaux pyrrolo-quinoxalines ainsi qu'aux discussions qui en découlent.

Les caractéristiques structurales composés synthétisés ont été déterminées par les méthodes spectroscopique IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C et spectrométries de masse et les protocole expérimentaux sont rassemblés dans le troisième chapitre.

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 des quinoxalines et analogues que sur de nouveaux travaux de pharmacomodulation.

Références bibliographiques

- [1]. Kim, Y.B.; Kim, Y. H.; Park, J. Y.; Kim, S. k. “Synthesis and biological activity of new quinoxaline antibiotics of Echinomycin analogues” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol.14, n°.2, pp.541-544, **2004**.
- [2]. S.S. Nikam, j. j. Cordon, D. F. Ortwine, T. H. Heimbach, A. C. Blackbum , M. G.Vartanian, C. B. Schwarz, P. A. Boxer, M. F. Rafferty. “Design and synthesis of novel quinoxaline -2,3-dione AMPA / GlyN receptor antagonists :Amino derivatives”. *J. Med. Chem*, 42, vol. 18, pp. 2266 – 2271, **2004**.
- [3]. Y.P Auberson, S. Bischoff, R. Moretti, M. Shmutz, S. Veenstra. “5-Aminomethylquinoxaline-2, 3-diones. Part I: A novel class of AMPA receptor antagonists ”. *Bioorg . Med. Chem. Lett*, vol. 8, pp. 65-70, **1998**.
- [4]. D. O’Brien, M. S. Weaver, D. G. Lidzey, D. D. C. Bradley. “Use of poly(phenyl quinoxaline) as an electron transport material in polymer light-emitting diodes”. *Appl. Phys. Lett*, vol. 69, n°. 3, pp. 883-893, **1996**.
- [5]. A. Carta, S. Piras, G. Loriga, G. Paglietti. “Chemistry, biological properties and SAR analysis of quinoxalines”. *Mini. Rev. Med. Chem*, vol, 6, pp. 176-200. **2006**.
- [6]. Carta, A.; Corona, P.; Loriga, G. Paglietti. “Quinoxaline 1,4-dioxide: A versatile scaffold endowed with manifold activities”. *Curr. Med. Chem*, vol.12, n°. 1, pp. 2259-2272, **2005**.
- [7]. Campiani, G.; Fabbrini, M.; Morelli, E.; Nacci, V.; Greco, G.; Novellino, E.; Maga, G.; Spadari, S.; Bergamini, A.; Faggioli, E.; Uccella, I.; Bolacchi, F.; Marini, S.; Coletta, M.; Fracasso, C.; Caccia, S. “Non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors: synthesis and biological evaluation of novel quinoxalinyethylpyridyl thiourée as potent antiviral agents”. *Antivir. Chem, Chemother.* **2000**; vol. 11, n°. 2, pp. 141-55.
- [8]. Campiani. G, Aiello. F, Fabbrini. M, Morelli. E, Ramunno, A.; Armaroli, S.; Nacci. V, Garofalo A, Greco. G, Novellino. E, Maga. G, Spadari. S, Bergamini. A, Ventura. L, Bongiovanni. B, Capozzi. M, Bolacchi. F, Marini. S, Coletta. M, Guiso. G, Caccia. S. “Quinoxalinyethylpyridylthiureas (QXPTs) as potent **non-nucleoside** HIV-1 reverse transcriptase (RT) inhibitors. Further SAR studies and identification of a novel orally

- bioavailable hydrazine-based antiviral agent". *J. Med. Chem.*, **2001**, vol. 44, n° 3, pp. 305-315.
- [9]. Guillon, J.; Forfar, I.; Mamani-Matsuda, M.; Desplat, V.; Saliège, M.; Thiolat, D.; Massip, S.; Tabourier, A.; Léger, J.M.; Dufaure, B.; Haumont, G.; Jarry C, Mossalayi D. "Synthesis, analytical behavior and biological evaluation of new 4-substituted pyrrolo[1,2-a]quinoxaline as antileishmanial agents". *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, vol. 15, n° 1, pp. 194-210.
- [10]. G. Fedora, A. Francesca, G. D. Osvaldo, B. Antonella, G. Antonio, N. Nouri. "Synthesis and antitumor activities of a series of novel quinoxalinhydrazides". *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, vol. 17, n° 2, pp. 288-294.

CHAPITRE I

***INTERETS BIOLOGIQUES ET METHODES DE
SYNTHESE DES PYRROLO-QUINOXALINES***

Introduction

L'un des axes de recherche le plus développé ces dernières années consiste en la conception et la synthèse des dérivés de la quinoxaline et d'évaluer leurs propriétés biologiques. Ces dérivés représentent une classe importante de molécules possédant diverses propriétés biologiques et thérapeutiques [1-4].

Il s'est avéré que ces dérivés possédaient des activités dans des domaines variés : anti-inflammatoires (asthme, rhumatisme) [5-6], agents utilisés dans le traitement de certaines pathologies infectieuses (bactériennes, virales), ainsi que celles des cancers [7-8], ils sont aussi utilisés comme agents anti-VIH [9]. Le squelette quinoxalinique constitue donc un outil efficace pour le développement de nouvelles synthèses d'hétérocycles biologiquement actifs.

I. Mise au point sur l'activité biologique et synthèse des dérivés pyrroloquinoxalines .

La synthèse des dérivés de la quinoxalinique, a depuis longtemps attiré l'attention des chimistes dans la mesure où ces dérivés se trouvent dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs.

Le Pyrroloquinoxaline (en nomenclature systématique) appartient à la classe des composés organiques polyhétérocycliques condensés correspond à l'accolement d'un noyau pyrrolique **5** et d'un noyau quinoxalinique **6** (Fig. 03).

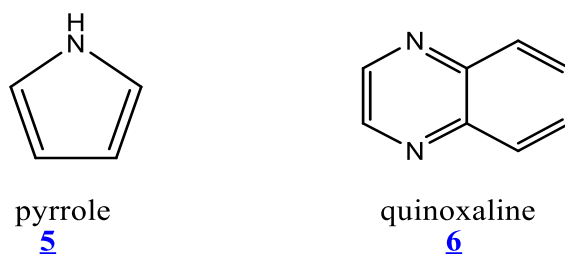


Figure03. Structures des Pyrrole et quinoxalinique.

I.1. Méthodes générales de synthèse des pyrroloquinoxaline.

Les quinoxalines sont des motifs structuraux couramment rencontrés en synthèse organique. Ce système hétérocyclique est à la base de nombreux produits biologiquement actifs. On les retrouve comme antibactériens, antiviraux, anti-inflammatoires et anticancéreux [5-9].

De nombreuses approches ont été citées dans la littérature pour la synthèse des systèmes polyhétérocycliques appartenant à la famille des quinoxalines et qui présentant des propriétés pharmacologiques intéressantes. Avant d'exposer nos résultats, nous citerons

les récentes méthodes décrites pour la synthèse de tels composés polyhétérocycliques avec les noyaux quinoxaline et pyrrole. la littérature a montré que les modifications structurales sur les différents hétérocycles accolés de la molécule de base permet l'apparition de nouveaux dérivés et d'améliorer son profil pharmacologique.

I.1.1. Synthèse des phénylpyrrolo[3,4-b]quinoxalines.

Une nouvelle synthèse mise en ouvre par L. Abdenour et *coll.* [10] pour préparer la 2-phénylpyrrolo[3,4-b]quinoxalines-1,3-dione **8**, à partir de 3,4-dichloro-1-phényl-1H-pyrrole-2,5-dione **7**, a été réalisée à température ambiante en présence de l'azidure de sodium (NaN_3) dans le diméthylformamide (DMF) (Schéma. 01).

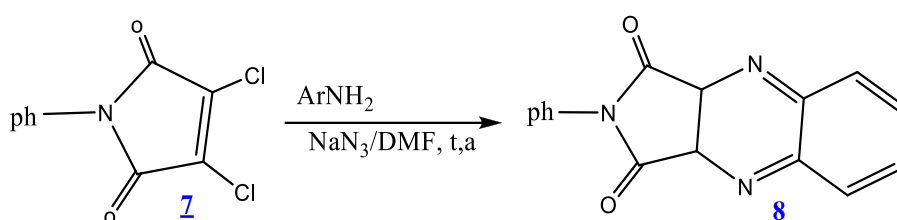


Schéma. 01

I.1.2. Synthèse des dérivés pyrido [2,1-a]pyrrolo[2,1-c]quinoxalines.

Vineeta Rustagi et *coll.* [11] ont préparé les pyrroloquinoxalines **11** en une seule étape (Schéma. 02) par condensation de l'*o*-éthynylbenzaldéhyde **9** sur le 2-(1H-pyrrol – 1 – yl) aniline **10** en présence d'Ag (I) comme catalyseurs.

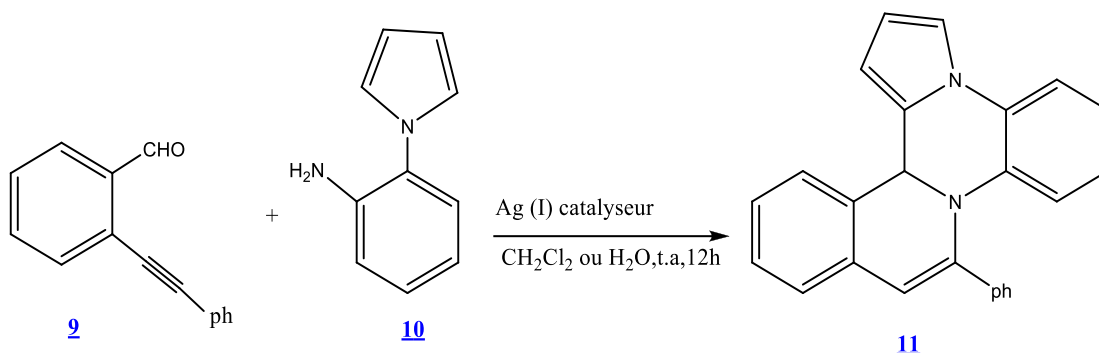


Schéma. 02

une autre série pentacyclique à motif pyrroloquinoxaline **14** (Schéma. 03) a été décrite par Nuray Esra Yazici et *coll.* [12]. La réaction consiste à faire réagir le 2-(1H-pyrrolo-1-yl) aniline **12** avec le 2-propargyloxybenzaldéhyde **13** dans le *p*-xylène en présence de

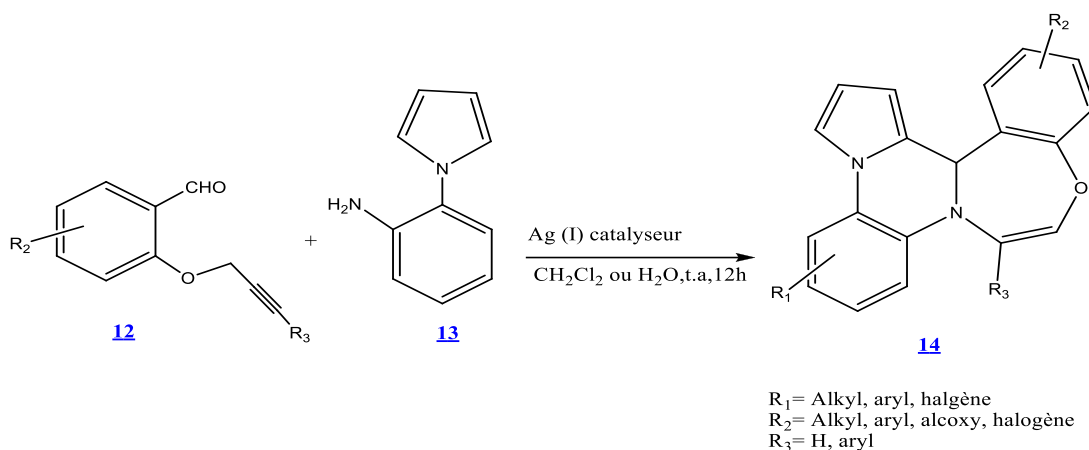
InCl₃.

Schéma. 03

I.1.3. Synthèse de 5-méthyl-4,5-dihydropyrrolo[1,2-a]quinoxaline.

Y. Harrak et *coll.* [13] ont pu préparer le système tricyclique pyrrolo-quinoxaline **18** en trois étapes. La formylation de 1-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole **15** fournit l'intermédiaire 1-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde **16**. Le traitement de ce dernier par méthylamine suivie de réduction par NaBH₄, conduit à la (2-fluorophenyl)-1H-pyrrol-2-yl)-N-méthylmethanamine **17**. La cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire résultant dans des conditions basiques conduit aux dérivés pyrroloquinoxalines **18** (Schéma. 04).

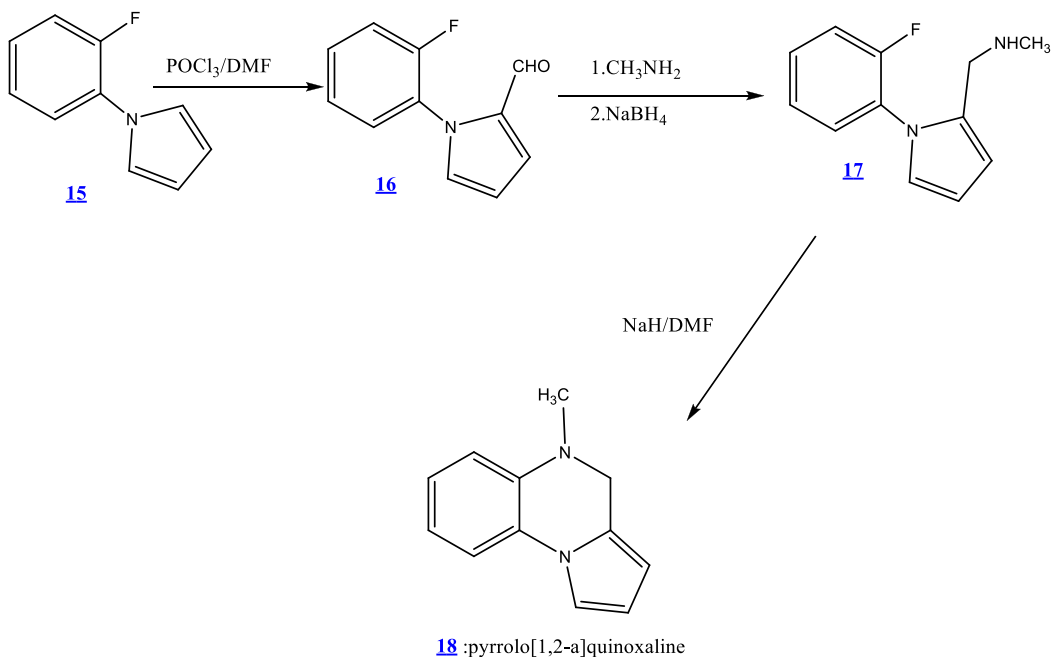


Schéma. 04

I.1.4. Synthèse des pyrrolo[1,2-a] quinoxalines par annulation 2-alkylquinoxaline.

Seven Ammermann et *coll.* [14] ont développé une voie de synthèse efficace permettant d'accéder aux pyrrolo-quinoxaline **20** (Schéma. 05) à partir du 2-alkylquinoxaline **19** en une seule étape. La réaction est faite dans le glycérol en présence de l'iridium acétylacétonate $\text{Ir}(\text{acac})_3$, en chauffant le mélange réactionnel à reflux.

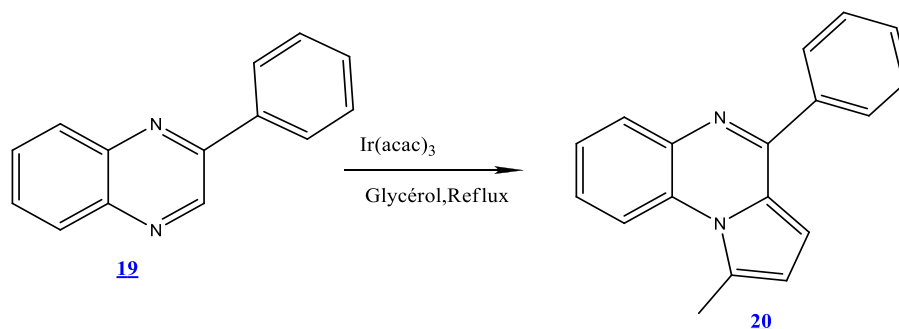


Schéma.05

I.1.5. Synthèse des pyrrolo[4,3-a] quinoxalines et diazino- quinoxalines.

Récemment Mohammad Piltan et *coll.* [15] ont décrit une réaction multicomposante entre des orthodiamines aromatique **21**, des acétylèndicarboxylates **22** et des éthylbromopyruvates **23** (Schéma. 06). Cette synthèse facile à mettre en œuvre permet un accès direct à des structures de type diarylméthylamines pyrrolo[1,2-a]quinoxalines **24** en une seule étape.

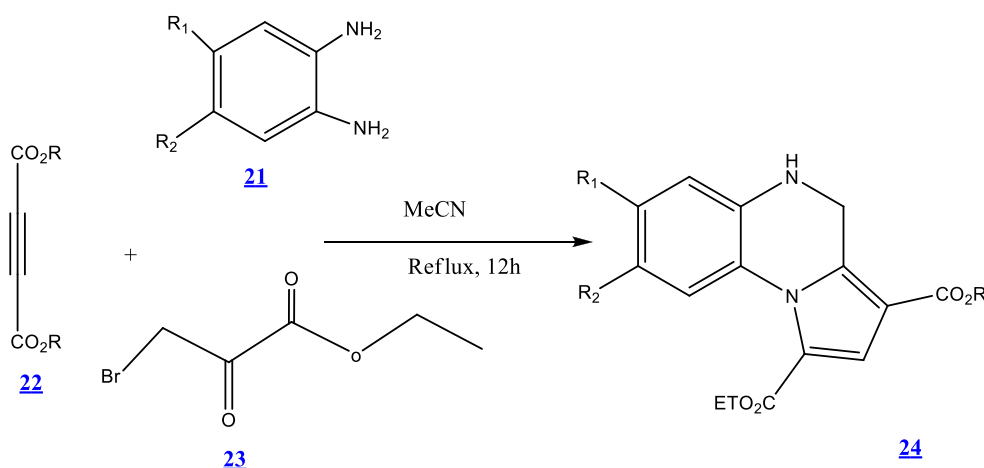


Schéma 06. Synthèse multicomposants des pyrrolo[1,2-a]quinoxalines.

I.1.6. Synthèse des(4RS)-1,5-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrrolo[4,3-a] quinoxalines.

Une méthode a été décrite par les laboratoire d'Upjohn [16], et qui consiste à synthétiser les dérivés pyrrolo-quinoxalines (Schéma. 07) à partir des acides aminés. La synthèse de ce système tricyclique se fait en trois étapes, impliquant dans la première étape, une

réaction condensation classique entre un aminoacide et l'*o*-fluoronitrobenzène. la deuxième étape est une réduction catalytique de la fonction nitro en amine aromatique. La cyclisation intramoléculaire conduit au dérivés 1,5-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahydropyrrolo[1,2-a]quinoxalines [30](#).

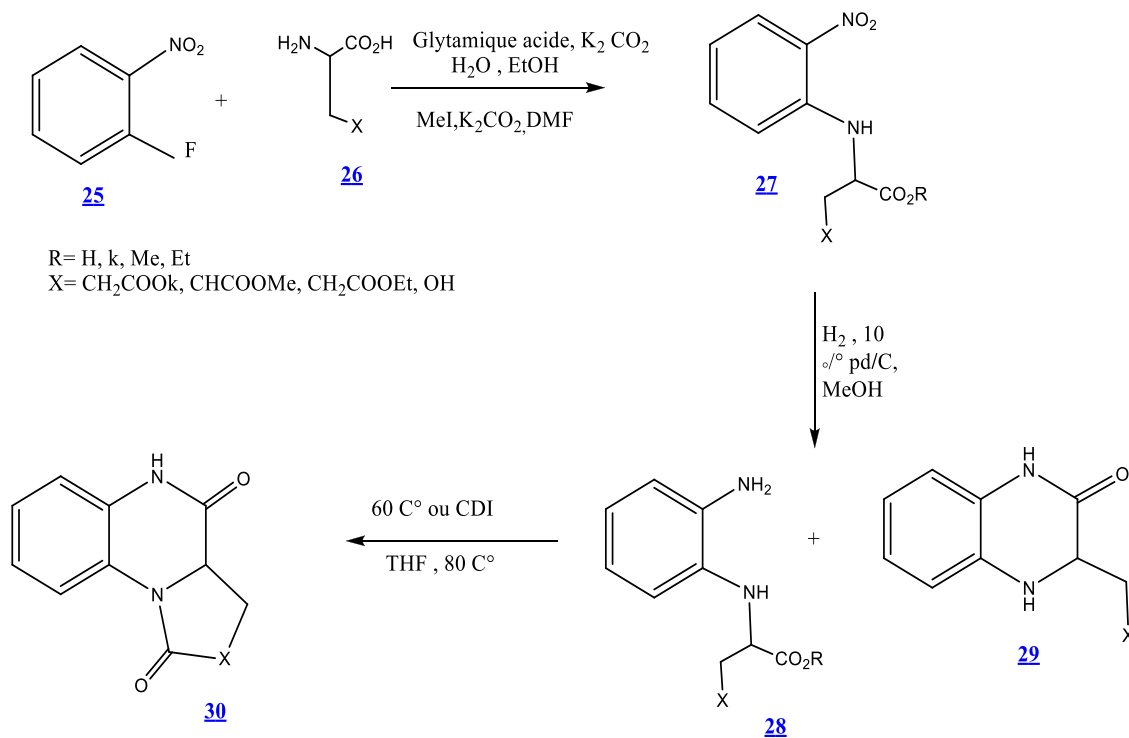


Schéma. 07

I.1.7. Synthèse des 6-nitro-2-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]quinoxaline tricyclique.

Lippman et *coll.* [17] ont procédé à un reflux d'une heure et demie de la 2-azido-6-nitro-3-styrylquinoxaline [31](#) dans le *p*-nitrophenol, après une heure et demie, le 6-nitro-2-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]quinoxaline tricyclique [32](#) est formé avec un dégagement d'azote, (Schéma. 08).

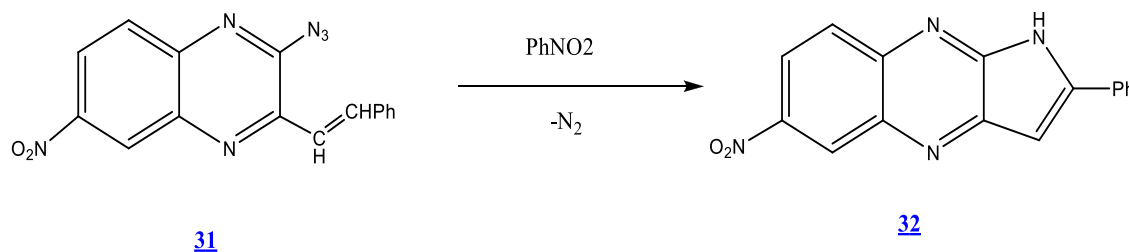


Schéma. 08

I.1.6. Synthèse des chloropyrrolo[1,2-a:4,5-b]diquinoxalines.

Miyashita et coll. [18] ont même pu préparer un système pentacyclique dérivé de la quinoxaline: la 6-chloropyrrolo[1,2-a:4,5-b]diquinoxaline **35** avec un rendement moyen de 46%, en condensant la 2-chloroquinoxaline **33** et la 2-chloro-3-méthylquinoxaline **34**, (Schéma. 09).

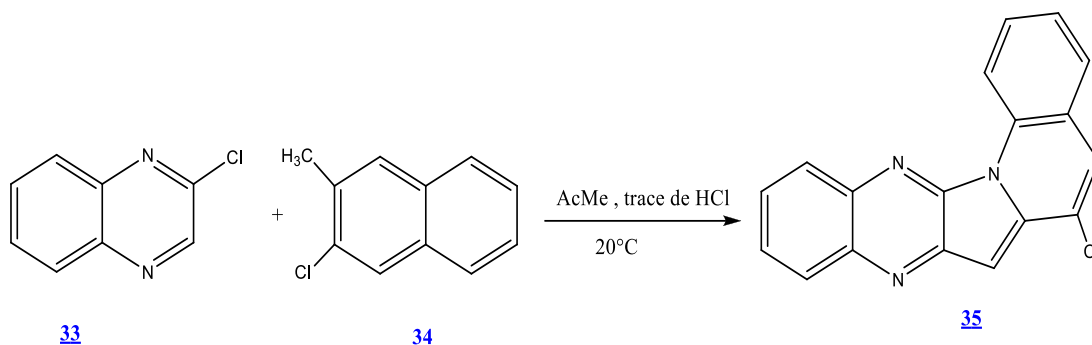


Schéma. 09

I.2. Intérêts biologiques et thérapeutiques des dérivés pyrrolo-quinoxalines.

Ces dernières années, la littérature a rapporté un grand nombre de travaux concernant l'activité biologique des pyrroloquinoxaline. Des polyhétérocycles azotés représentent une classe importante d'hétérocycles très utilisés dans les domaines biologique et médical. Ces activités sont variées et peuvent s'observer dans de nombreuses études en chimie médicinale. Parmi les vertus thérapeutique de ces molécules, on peut citer leurs activités potentielles comme inhibiteurs non-nucléotidiques d'enzymes de la transcriptase inverse du virus d'immuno-déficience humaine de type1 (VIH) responsable du syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA). Nous allons donc au cours de cette partie, faire une étude bibliographique sur les propriétés pharmacologiques des pyrroloquinoxalines.

I.2.1. Activités antivirales.

Plusieurs travaux ont montré l'activité de certaines pyrrolo-quinoxalines vis-à-vis de l'Immunodéficience Humaine (VIH-1) qui est l'agent responsable du SIDA (Syndrome de l'Immunodéficience Acquisée), parmi lesquels le dérivés éthylpyridinylquinoxaline thiourée **36** (Fig. 03), qui agissent au niveau des cellules infectées en inhibant de façon particulière la transcriptase inverse du virus du SIDA (VIH-1) [19-20].

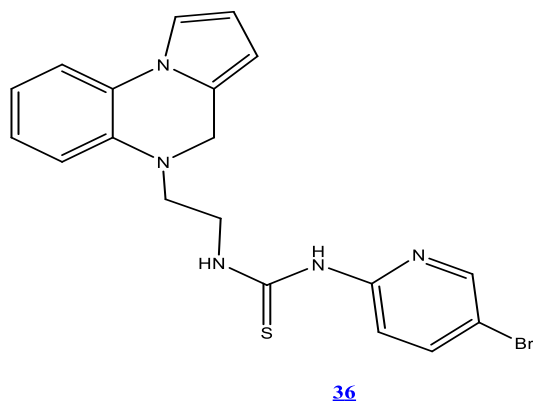
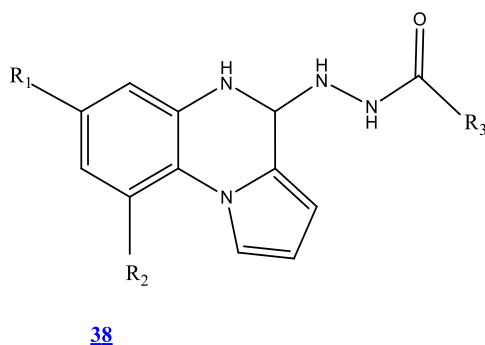


Figure 04. Pyrroloquinoxalines inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH-1.

.I.2.2. Activités anticancéreuses

Les dérivés de la pyrrolo[1,2-a]quinoxalines **37** et **38** (Fig. 05), ayant en position 3 l'hydrazide, ont été préparés par Fedora et coll. [21]. Ces composés ont également révélé une bonne activité *vis-à-vis* de cellules cancéreuses.



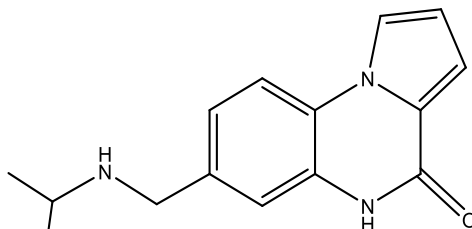
37: R₁ = F, R₂ = H et R₃ = pyridinyl

38: R₁ = H, R₂ = F et R₃ = pyridinyl

Figure 05. N-(7-fluoro-pyrrolo[1,2-a]quinoxaline-4-yl)hydrazide

I.2.3. Activités Inhibiteurs de poly(ADP-ribose)polymérase – (PARP-1)

Le dérivé pyrroloquinoxaline **39** (Fig. 05) a été décrit par Miyashiro. J et coll. [22] comme un inhibiteur potentiel du poly(ADP-ribose) polymérase – (PARP-1). Les PARP-forment une petite famille de protéines paralogueues et coupent le NAD et transfèrent le groupement ADP- ribose qu'il contient à diverses protéines nucléaires.

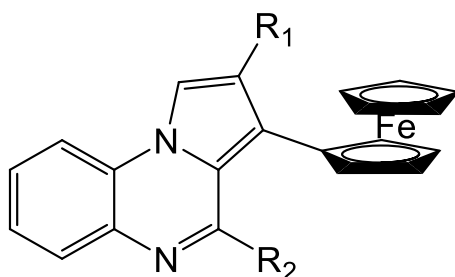


39

Figure 06. Pyrroloquinoxaline Inhibiteur PARP-1.

.I.2.4. Activités antiparasitaires

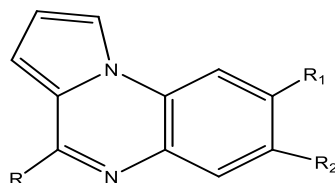
Les infections liées à des parasites sont responsables de millions de morts chaque année dans les pays en voie de développement. Parmi les plus meurtrières, la malaria; elle cause seule plus de 2,7 millions de décès par an. C'est pourquoi la découverte de drogues visant les parasites est actuellement primordiale. certains composés porteurs d'un noyau quinoxaline sont également efficaces vis-à-vis des infections parasitaires. C'est le cas des pyrrolo [1,2-a]quinoxalines substituées par un groupement ferrocenyl (Fig. 05) qui sont également des agents anti-malariques puissants [23].



40

Figure 07. Structure de 2-amino -3-heteroaryl quinoxalines.

D' autres structures, dérivés de la pyrrolo[1,2-a]quinoxalines substitués en position 4 ([41](#)), ([42](#)), ([43](#)), et [44](#) ont montré une activité antiparasitaire "in vitro" sur *la Leishmania amazonensis* et *la Leishmania inflantum* [24].



[41](#): R= 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl

[42](#): R = Prop-1-ènyl

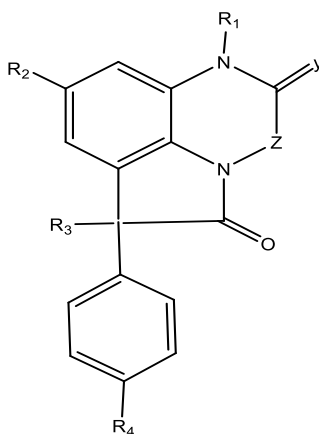
[43](#): R= Ph

[44](#): R= Pr

Figure 08. Pyrrolo-quinoxalines anti – *Leishmania*

1.2.5. Activités anti-inflammatoires.

En ce qui concerne l'activité anti-inflammatoires des dérivé pyrroloquinoxalinique, plusieurs travaux issus de la littérature étudient cette activité. Holmes et coll. [25] ont décrit la synthèse des pyrroloquinoxalinones (Fig.07) en faisant varier les substituasse R_1 , R_2 , R_3 , et R_4 . Il ont rapporté que ces dérivés (Fig.07) agissaient comme agents anti-inflammatoire et comme inhibiteurs de l'agrégation des plaquettes sanguines.



[45](#)

R_1 =H or C1-C3 alkyl. R_2 = H, C1-C3alkyl, C1-C3alkoxy, or Cl
 R_3 = H, OH or phenyl. R_4 = H Cl or F
 Y= O or H2. Z = -CH2-CH2-

Figure 09. Structure des pyrroloquinoxalinones.

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons cité quelques exemples qui justifient l'importance biologique et thérapeutique des pyrrol- quinoxalinique. On a également donné une mise au point concernant les méthodes les plus connues pour la préparation de ces dérivés.

Références bibliographiques

- [1]. S. S. Nikam J. J. Cordon, D. F. Ortwine, T. H. Heimbach, A. C. Blackburn, M. G. Vartanian, C. B. Nelson, R. D. Schwarz, P. A. Boxer, M. F. Rafferty. “Design and synthesis of novel quinoxalines -2,3-dione AMPA /GLYN receptor antagonists: Amino acid derivatives” . *J. Med. Chem.*, vol. 42, n°. 13, pp. 2266 – 2271, **1999**.
- [2]. Y. P. Auberson, S. Bischoff, R. Moretti, M. Schmutz, S. Veenstra. “5 – Amino methyl quinoxaline -2,3dione part I : A novel class of AMPA receptor antagonists ” . *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 8, n°. 2, pp. 65-70, **1998**.
- [3]. D. O’ Brien. M.S Weaver, D. G. Lidzey, D. D. C-Bradley. “Use of poly(phenyl quinoxaline) as an electron transport material in polymer light – emitting diodes ” . *App. Phys. Lett.*, vol. 69, n°. 20, pp. 881-883 **1996**.
- [4]. A. Carta, S. Piras, G. Loriga, G. Paglietti. “ Chemistry, biological properties and SAR analysis of quinoxalinones ” . *Mini. Rev. Med. Chem.*, vol. 6, n°. 2, pp. 176-200, **2006**.
- [5]. C. Deleuze -Masquefa, G. Gerebtzoff, G. Subra, J. R. Fabreguettes, A. Ovens, M. B. Strub, J. Bompart, P. George, P. A. Bonnet. "Design and synthesis of novel imidazol [1,2-a] quinoxaline as PDE4 inhibitors". *J. Bioorg. Med. Chem.* vol. 12, n°. 1, pp. 1129-1139, **2004**.
- [6]. S. A. Kotharkar, D.B. Shinde. “Synthesis of antimicrobial 2,9,10 – trisubstituted -6- oxo-7,12-dihydro- chromeno[3,4-b] quinoxalines” . *J. Bioorg. Med. Chem.*, vol. 16, n°. 2, pp. 1129-1139, **2006**.
- [7]. M. Loriga, M. P. Sanna, G. Paglietti. “ Quinoxaline chemistry, part 4,2-(R)- anilinoquinoxaline as non classical antifolate agents. Synthesis, structure elucidation and evaluation of in vitro anticancer activity” . *Il Farmaco*, vol. 50, n°. 14, pp. 289 – 301, **1995**.
- [8]. A. R. Rees, C. W. Katritzky. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Eds.; Pergamon : New York, vol. 18, n°. 4, pp. 157-197, **1984**.
- [9]. A. Burguete, E. Pontiki, D. Hadjiparlou – Litina, R. Villar . “synthesis and antioxidant activities of some new ring substituted 3-phenyl -1-(1,4- di -N-oxide quinoxaline -2-yl)-2-propen-1-one derivatives and of their 4,5-dihydro –

- (1H) – pyrazol analogues” *J.Bioog. Med. Chem. lett*, vol. 42, n°. 14, pp - 6439 - 6443, **2007**.
- [10]. L. Abdelnour, S. Bayyuk, R. Theodorie. “Some synthetic applications of 2,3-Dichloro-N-phenylmaleimide: A novel synthesis of 2-phenylpyrrolo[3,4-b]quinoxaline1,3-diones” *Tetrahedron*, vol. 55, n°.5, pp. 11859-11870, **1999**.
- [11]. Vineeta Rustagi, Trapi Aggrawal and Akhlesh k. Verma. “Highly efficient Ag(I)-catalyzed regioselective tandem synthesis of diversely substituted quinoxalines and benzimidazoles in water ” *Green Chem.* **2011**, vol.13,n°. 3, pp. 1640-1643.
- [12]. Nuray E., Arif K., Metin Z. “Synthesis of Pyrroloquinoxaline – containing Heterocyclic Molecules in One-pot Manner” *Organik Kimya Öze Kitabıt Organic Chemistry Abstract Book*. pp, 44.
- [13]. Y. Harrak.; S. Weber.; A. B. Gomez.; G.Rosell.; M. D. Pujo. “Two alternative for the synthesis of pyrrolo[1,2-a]quinoxalines derivatives” *Arkivoc*, **2007**, vol. 30, n°. 17. pp. 251-259.
- [14]. Seven Ammermann, Christian Hrib, Peter G. Jones, Wolf-Walther du Mont, Wolfgang Kowalsky, Hans-Hermann Johannes. “Pyrrolo[1,2-a]quinoxaline : Novel Synthesis via Annulation of 2-Alkylquinoxalines” *Org. Lett*, vol. 25, n°. 19, pp. 5090-5093, **2012**.
- [15]. Mohamed piltan, Loghman Moradi, golaleh Abasi, Seyd Amir Zarie. “A one-pot catalyst-free synthesis of functionalized pyrrolo[1,2-a] quinoxalines derivative from benzene -1,2-diamine,acetylenedicarboxylates and ethyl bromopyruvate” *Beilstein J.Org. Chem*, vol. 9, n°. 2, pp. 510, **2013**.
- [16]. Richard E. Holmes. “subistuted pyrroloquinoxalines and diones” *US4075206 A*, **1978**.
- [17]. Lippmann E., Burchhardt H., *Z. chem*, **1985**. 25, 431.
- [18]. Miyashita A., Nagasaki I., Kawano A., Suzuki Y., Iwamoto K. I., Higashino T. “Syntheses of thiocyanatoheteroarenes anstosylheteroarenes from mercaptoheteroarenes using P., toluenesulfonyl cyanide”. *heterocyclic*, vol. 45, n°. 4, pp. 745-755, **1997**.
- [19]. Campiani, G.; Fabbrini, M.; Morilli, E.; Nacci, V.; GRECO, G.; Novellino, E., Maga, G.; Spadari, S.; Bergamini, A.; Faggioli, E.; Uccella, I.; Bolacchi, F.;

- Marini, S.; Colitta, M.; Fracasso, C.; Caccia, S. “Non-nucleoside HIV-1 REV- reverse transcriptase inhibitors: Synthesis and biological evaluation of novel quinoxalinyethylpyridylthioureas as potent antiviral agent” . *Antivir Chem Chemother.* **2000**; Vol. 11, n°. 2 , pp. 41-55.
- [20]. Campiani G, Aiello F, Fabbrini Morelli E, Ramunno, Armaroli, S.; Nacci V, Garofalo A, Greco G, Novellino E, Maga G, Spardari S, Bergamini A, Ventura L, Bonngiovanni B, Capozzi M, Bolacchi F, Marini S, Coletta M, Guiso G, Caccia S. “ Quinoxalinyethylpyridylthioureas (QXPTs) as potent non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase (RT) inhibitors. Further SAR studies and identification of a novel orally bioavailable hydrazine-based antiviral agent” . *J. Med. Chem.* **2011**, vol. 44, n°. 3, pp. 05-15.
- [21]. G. Fedora, A. Francesca, G.D. Osvaldo, B. Antonella, G. Antonio, N.Nouria. “Synthesis and antitumor activates of a series of novel quinoxaline hydrazides”. *Bioorg & Med. Chem.* vol. 15, pp. 288 – 294, **2007**.
- [22] Miyashiro J, Woods KW, Park CH, Liu X, Shi Y, Johnson EF, Bouska JJ, Olson AM, Luo Y, Fry EH, Giranda VL, Penning TD. “Synthesis and SAR of novel Tricyclic quinoxalinone inhibitors of poly (ADP - ribose) polymerase-1 (PARP-1)” . *Bioog. Med. Chem. Lett.* **2009**, vol. 19, n°. 15, pp. 4050-4054.
- [23]. Guillon J., Mouray, E.; Moreau, S.; Mullié, G., Forfar, I., Desplat, V., Belisle – Fabbre , S., pinaud, N., sonnet, P., Grillers, P. “ New ferrocenic pyrrolo[1,2-a] quinoxaline derivative synthesis, and inviters antimalarial activity – part II ” . *eur J. Med. Chem.* vol, 46, n°. 6, pp. 2310 -2326, **2011**.
- [24]. Guillon, J., Forfar, I., Mamani-Matsuda, M.; Desplat, V.; Saliège, M.; Thiolat, D.; Massip, S.; Tabourier, A.; Léger, J. M.; Dufaure, B.; Haumont, G.; Jarry C, Mossalayi D. “Synthesis, analytical behaviour and biological evaluation of new 4-substituted pyrrolo[1,2-a]quinoxalines as antileishmanial agents ” . *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, vol. 15, n°. 1, pp. 194-210.
- [25]. Richard E. Holmes. “ Substituted pyrroloquinoxalinones and diones ” . US4075206 A, **1978**.

CHAPITRE II

***SYNTHESE DES NOUVEAUX
PYRROLO[1,2-a]QUINOXALINES***

Introduction

Le but de notre travail il a été mentionné précédemment, consiste en la mise au point d'une nouvelle famille des composés polyhétérocycliques à base de pyrroloquinoxalines. Ces hétérocycles sont attractifs du point de vue synthétique, car ils constituent des intermédiaires clés en synthèse organique. C'est la raison pour laquelle, plusieurs équipes se sont intéressées durant ces dernières années, à la mise au point des méthodes de préparation de ces produits.

Dans ce contexte, nous avons voulu synthétiser différents hétérocycles fusionnés avec le motif pyrrolo-quinoxaline. Une des approches pour accéder à ces entités concerne la condensation intermoléculaire des 1,2-dinitrobenzène [46](#) sur les pyrrole-2-carboxamides [47](#).

I. Synthèse et caractérisation des pyrrolo[1,2-a]quinoxalines.

I.1 Synthèse :

La synthèse de nouveau pyrrolo[1,2-a]quinoxalines (Schéma. 09) a été réalisée d'après un protocole inspiré de la littérature [01]. Elle s'effectue en une seule étape selon une réaction de type cyclocondensation intermoléculaire entre les 1,2-dinitrobenzènes [46](#) et pyrrole-2-carboxamides [47](#) en présence de 3.5 équivalents de Cs_2CO_3 au reflux de l'acétonitrile.

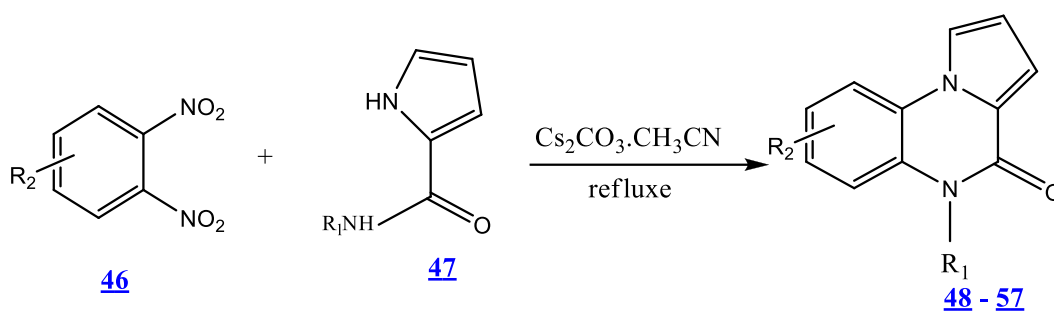


Schéma 10. Synthèse des pyrrolo[1,2-a]quinoxalines

Après traitement acide, les pyrrolo-quinoxalinones sont obtenus avec des rendements compris entre 72% et 96%. On notera pour ces hétérocycles, la présence du groupement carbonyle(C=O) qui nous permettrait d'accéder à des molécules analogues dont la structure est plus complexe.

Les structures des composés pyrrolo[1,2-a]quinoxalines [48](#) - [57](#) sont confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN du protons, IR et spectrométrie de masse). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau01**.

Tableau01. Temps et rendement de synthèse des pyrrolo[1,2-a]quinoxalines [48](#) - [57](#).

<i>Com</i>	<i>R₁,R₂</i>	<i>Temps (h)</i>	<i>F °C</i>	<i>MS-IC (M+1)</i>	<i>Rdt(%)</i>
48	<i>R₁ = Et, R₂=H</i>	14	76-79	213	95
49	<i>R₁ = Pr, R₂=H</i>	16	78 - 80	227	72
50	<i>R₁ = i-Pr, R₂=H</i>	12	78 - 80	227	74
51	<i>R₁ = Cyh, R₂=H</i>	8	99 - 101	267	96
52	<i>R₁ = Bn, R₂=H</i>	13	136 - 139	275	93
53	<i>R₁ = Ph, R₂=H</i>	9	173 - 174	261	93
54	<i>R₁ = 4-FC₆H₄, R₂=H</i>	8	222 - 224	294	94
55	<i>R₁ = 4-ClC₆H₄, R₂=H</i>	13	249 - 250	295	94
56	<i>R₁ = 4-BrC₆H₄, R₂=H</i>	16	258 - 260	339	96
57	<i>R₂ = 5-NO₂, R₁=Tol</i>	14	258-261	319	94

I.2 Caractérisation.

Les spectres IR des pyrrolo-quinoxalines [48](#) - [57](#) obtenus présentent tous les bandes caractéristiques du noyau aromatique vers 1550-1600 cm⁻¹ et vers 700 et 800 cm⁻¹. On observe également des bandes intenses, caractéristiques du groupe carbonyle (C=O) vers 1700 cm⁻¹. La spectrométrie de masse des produits obtenus pris en IC, permettent de confirmer la formation d'une structure de pyrroloquinoxalines. Ceci est attesté par la présence du pic à $m/z = [M+H]^+$ correspondant aux pics d'ions pseudo-moléculaires.

Les spectres RMN du proton des pyrrolo-quinoxalines, enregistrés en solution dans le CDCl₃ avec le TMS comme référence interne, sont caractérisés par: La présence d'un multiplet vers 7.00 ppm intégrant 7 protons que l'on peut attribuer aux protons aromatiques de la fusion. Les 4 protons du noyau benzène et les 3 protons du noyau pyrrole. Ainsi, lorsque R₁ est aromatique, dans le cas des composés [52](#) - [57](#), la courbe d'intégration de ce signal indique aussi la présence des protons du groupement phényle.

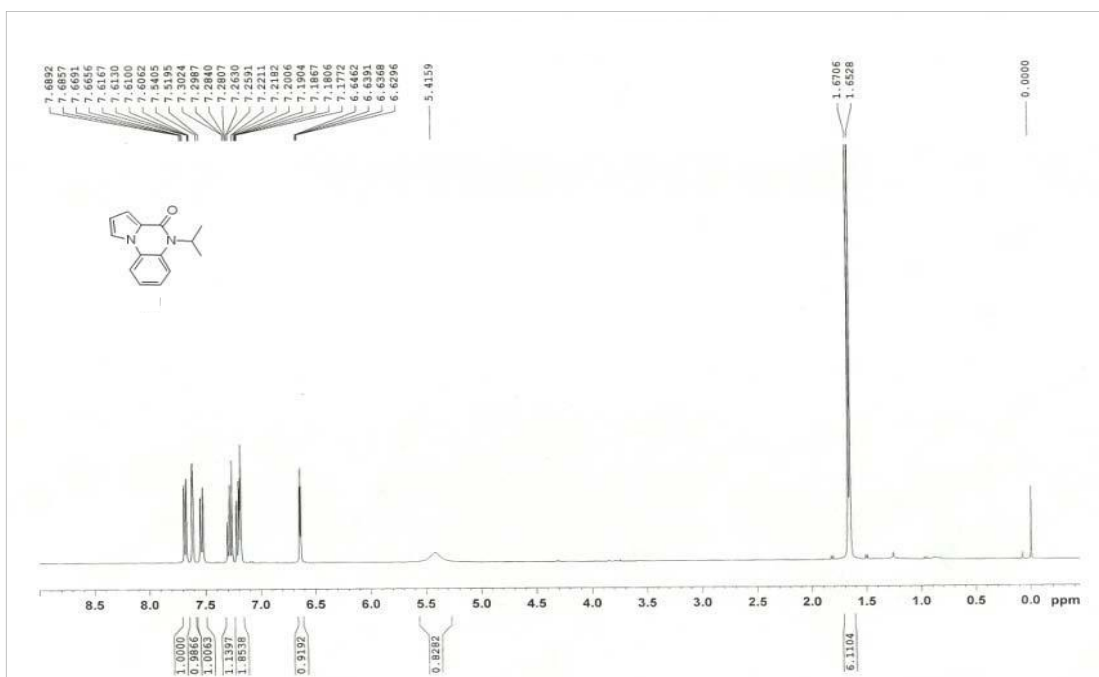


Figure 10. Spectre RMN ¹H du composé [50](#).

II. Synthèse et caractérisation des 5,7-Di-*p*-tololylpyrrolo[1,2-a] pyrrolo[1c',2c':4,5] pyrazino[2,3-g]quinoxaline- 4,8(5*H*,7*H*)-dione.

Durant ces dernières années, la littérature a rapporté un grand nombre de travaux faisant état de l'activité biologique des composés présentant, dans leur squelette de base un noyau pyrrolo-quinoxalines fusionné à d'autres hétérocycles. Il a été montré que certains composés pyrrolo-quinoxaline sont des activités antivirales[02-03] et anti-inflammatoires intéressantes [04]. L'examen de ces molécules révèle un point commun, à savoir la fusion d'un cycle quinoxaline avec un autre hétérocycle de type pyrrole, pyridine ou pyrazole.

Sachant que la modification du squelette original d'une molécule naturelle ou synthétique, présentant une activité pharmacologique, est l'une des stratégies couramment employées pour accéder à de nouvelles molécules biologiquement actives, nous nous sommes décidés, dans cette partie, à synthétiser, en une seule étape le 5,7-di-*p*-tolylpyrrolo[1,2-a]pyrrolo[1c',2c':4,5]pyrazino[2,3-g]-quinoxaline-4,8(5*H*,7*H*)-dione.

II.1. Synthèse

L'accès au 5,7-di-*p*-tolylpyrrolo[1,2-a]pyrrolo[1c',2c':4,5]pyrazino[2,3-g]-quinoxaline-4,8(5*H*,7*H*)-dione **60** a eu lieu dans des conditions expérimentales similaires à celles utilisées dans la synthèse précédente. La méthodologie proposée s'articule autour du schéma réactionnel suivant (Schéma.10).

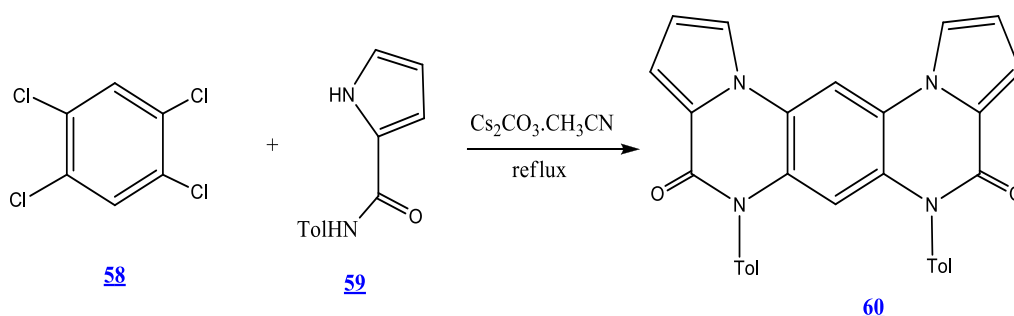


Schéma11. Synthèse de 5,7-Di-*p*-tolylpyrrolo[1,2-a]pyrrolo[1c',2c':4,5]pyrazino[2,3-g]-quinoxaline-4,8(5*H*,7*H*)-dione.

La réaction de cyclocondensation intermoléculaire entre les intermédiaires la 1,2,4,5-tétrachlorobenzène **58** et pyrrole-2-carboxyles **59** est effectuée au reflux de l'acétonitrile à 100°C pendant 7 heures en présence de 3.5 équivalents de carbonate césium (Cs_2CO_3). Le 5,7-Di-*p*-tolylpyrrolo[1,2-a]pyrrolo[1c',2c':4,5]pyrazino[2,3-g]-quinoxaline-4,8(5*H*,7*H*)-dione **60** est obtenu, après purification sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant le dichlorométhane, avec un rendement de 60 %. L'analyse spectroscopique IR, RMN du proton, du carbone 13 ainsi que la spectrométrie de masse a permis de confirmer la structure du produit formé et les résultats physico-chimiques obtenus sont regroupés dans le **Tableau02** suivant.

Tableau02. Temps et rendement de synthèse de 5,7-di-*p*-tolylpyrrolo[1,2-a]pyrrolo[1c',2c':4,5]pyrazino[2,3-g]-quinoxaline-4,8(5*H*,7*H*)-dione **60**.

<i>Com</i>	<i>Temps (h)</i>	F °C	MS-IC (M+1)	<i>Rdt (%)</i>
60	7	273-278	471	60

Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'élaboration de nouveaux pyrrolo[1,2-a]quinoxalines pouvant être utilisées comme précurseurs dans la synthèse d'autres produits renfermant le motif pyrroloquinoxalines. L'accès à ces composés a été réalisé en une seule étape, au moyen de la réaction de cyclocondensation intermoléculaire entre les dérivés 1,2-dihalobenzènes et les pyrrole-2-carboxamides. Les structures de ces composés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN du proton et du carbone 13).

Référence bibliographique :

- [01]. Doz. Dr. M. Knolmüller. 1,2,4,5-Tetrahydro-3,2,4-benzothiadiazepin-3,3-dioxyde und 1,2,3,5,6,7-hexahydro-4,3,5-benzothiadiazonin-4,4-dioxyde” . *Monatsh für Chemie*, vol.105, n°. 1, pp. 114-112, **1974**.
- [02]. Campiani G, Aiello F, Fabbrini Morelli E, Ramunno, Armaroli, S.; Nacci V, Garofalo A, Greco G, Novellino E, Maga G, Spardari S, Bergamini A, Ventura L, Bonngiovanni B, Capozzi M, Bolacchi F, Marini S, Coletta M, Guiso G, Caccia. “Quinoxalinyethylpyridylthioureas (QXPTs) as potent non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase (RT) inhibitors. Further SAR studies and identification of a novel orally bioavailable hydrazine-based antiviral agent” . *J. Med. Chem*, **2011**, vol. 44, n°. 3, pp. 05-15.
- [03]. G. Fedora, A. Francesca, G. D. Osvaldo, B. Antonella, G. Antonio, N. Nouria. “Synthesis and antitumor activities of a series of novel quinoxaline hydrazides”. *Bioorg & Med. Chem.* vol. 15, n°. pp. 288 – 294, **2007**.
- [04]. Richard E. Holmes. “Substituted pyrroloquinoxalinones and diones” . US4075206, A, **1978**.

CHAPITRE III

***PARTIE
EXPERIMENTALE***

CONDITIONS GENERALES

1. Solvants et Produits

Les composés organiques de départ disponibles commercialement (Aldrich, Acros organics) sont utilisés tels que reçus sans purification additionnelle. Toutes les réactions sont effectuées sous atmosphère d'azote, à moins d'avis contraire.

Les solvants de réaction sont préalablement séchés et distillés selon les méthodes usuelles.

L'avancement des réactions et la pureté des produits ont été contrôlées par chromatographie sur couche mince (CCM) de silice sur aluminium (plaques commerciales Marck Kieselgel 60 F254, épaisseur de silice 0,2 mm) et révélées sous rayonnement UV à 254 nm.

La séparation des produits a été effectuée soit par chromatographie sur colonne de gel de silice, soit par recristallisation ou précipitation.

2. Résonance Magnétique Nucléaire du proton et du ^{13}C

Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C ont été enregistrés respectivement à (300 ou 400) et (75 ou 100 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.

La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes:

s:singlet, *d* : doublet, *dd* : double dédoublé, *t* : triplet, *q*: quadruplet, *m*: multiplet...etc.

Les constantes de couplage *J* (valeurs absolues) sont exprimées en Hertz (Hz).Le logiciel Spin Works 3.0 a été utilisé pour traiter les spectres obtenus.

3. Spectrométrie de masse

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

4. Spectre Infrarouge

Les spectres Infrarouge sont réalisés 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} .

5. Point de fusion

Les points de fusion (non corrigées) ont été déterminés en utilisant un Thermovar Reichert ou Electro thermal 9200 appareil. Toutes les réactions ont été effectuées dans un tube en verre de 10 ml scellé avec un bouchon de téflon.

PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE II
--

I. Préparation des pyrrolo[1,2-a]quinoxalines :**I.1. Mode Opérateur:**

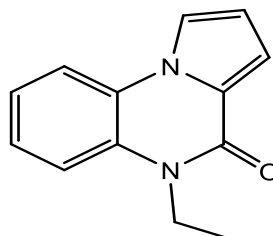
Dans un ballon sec de 100 mL, sous atmosphère d'argon, on introduit 1,2-dinitrobenzènes (1 équ., 1 mmol) du carbonate de césium Cs₂CO₃ (3,5 équ., 3,5 mmol, 0.489g) et pyrrole-2-carboxamides (1,2 équiv, 1mmol, 0.145 g) dans de l'acétonitrile anhydre 50 mL et on porte à reflux pendant 4h.

On refroidi le mélange réactionnel à température ambiante, le précipité blanc est filtré puis le solvant (CH₃CN) est évaporé. Le produit obtenu est dissoudre dans dichlorométhane, lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (3 × 20 mL), avec de l'eau (3 × 20 mL), séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: CH₂Cl₂) pour donner les pyrrolo[1,2-a]quinoxalines sous forme de solides avec de bons rendements.

5-Ethylpyrrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-one: [48](#)Formule Chimique: C₁₃H₁₂N₂O.

Mm = 212.25

Poudre jaune (95%)

T_f °C = 76-79

Masse MS- IC

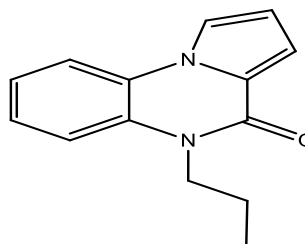
m/z : 213[M+H]⁺IR (KBr , $\bar{\nu}$ cm⁻¹) $\nu = 1700$ cm⁻¹ groupe carbonyle (C=O)RMN¹H (CDCl₃, δ ppm)

7,64(d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.64, 1.48 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 3.84 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 4.08, 1.48 Hz, 1H), 7.18 (q, J= 3.96 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=3.84, 2.88 Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.12 Hz, 2 H), 1.34 (t, J =7.16 Hz, 3H);

5-Propylpyrrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-one: [49](#)formule Chimique: C₁₄H₁₄N₂O

Mm = 226.27

Poudre jaune (72%)

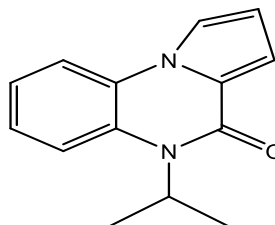
T_f °C = 78-80

Masse MS- IC

m/z : 227 [M+H]⁺IR (KBr , ν cm⁻¹) ν = 1700 cm⁻¹ groupe carbonyle (C=O)RMN¹H (CDCl₃, δ ppm)7.68 (dd, *J* = 8.04, 1.40 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 2.68, 1.48 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 2H) 6.64 (dd, *J* = 3.76, 2.84 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 1.66 (d, 6H).**5-Isopropylpyrrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-one: [50](#)**Formule Chimique: C₁₄H₁₄N₂O

Mm = 226.27

Poudre Brun (74%)

T_f °C = 78-80

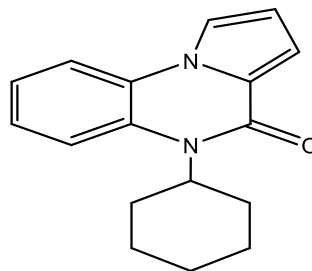
Masse MS- IC

m/z : 227[M+H]⁺IR (KBr , ν cm⁻¹) ν = 1700 cm⁻¹ groupe carbonyle (C=O)RMN¹H (CDCl₃, δ ppm)7.68 (dd, *J* = 8.04, 1.40 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 2.68, 1.48 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.64 (dd, *J* = 3.76, 2.84 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 1.66 (d, 6H).

5-Cyclohexylpyrrolo [1,2-a]quinoxalin-4(5H)-one: [51](#)Formule Chimique: C₁₇H₁₈N₂O

Mm = 266.34

poudre Brun (96%)

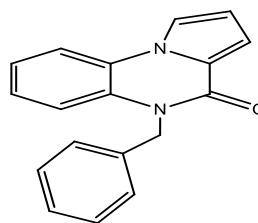
T_f °C = 99-101

Masse MS- IC

m/z : 267 [M+H]⁺IR (KBr , ν cm⁻¹) ν = 1700 cm⁻¹ groupe carbonyle (C=O)RMN¹H (CDCl₃, δ ppm)7.65(dd, *J* = 8.04, 1.40 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 2.64, 1.52 Hz, 1H), 7.56(d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 7.25–7.29 (m, 1H), 7.16–7.20 (m, 2H), 6.62(dd, *J* = 3.68, 2.80 Hz, 1H), 4.76 (s, br, 1H), 2.62 (t, *J* = 4.84 Hz, 2H), 1.74–1.95 (m, 5H), 1.26–1.48 (m, 3H)**5-Benzylpyrrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-one: [52](#)**Formule Chimique: C₁₈H₁₄N₂O

Mm = 274.32

Poudre blanc(93%)

T_f °C = 136-139

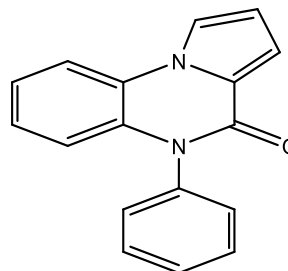
Masse MS- IC

m/z : 275[M+H]⁺IR (KBr , ν cm⁻¹) ν = 1700 cm⁻¹ groupe carbonyle (C=O)RMN¹H (CDCl₃, δ ppm)7.67–7.70(m, 2H), 7.29 –7.32 (m, 5H), 7.16 – 7.23 (m, 4H), 6.70 (dd, *J* = 3.76, 2.80 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H)

5-Phenylpyrrolo [1,2-a]quinoxalin-4(5H)-one: 53Formule Chimique: C₁₇H₁₂N₂O

Mm = 260.29

Poudre blanc(93%).

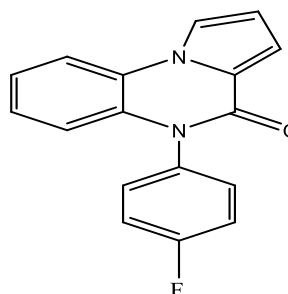
T_f °C = 173-174

Masse MS- IC

m/z : 261[M+H]⁺IR (KBr , ν cm⁻¹) ν = 1700 cm⁻¹ groupe carbonyle (C=O)RMN¹H (CDCl₃, δ ppm)7.71–7.73(m, 2H), 7.57–7.61 (m, 2H), 7.50–7.54 (m, 1H), 7.32–7.34 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 3.84, 1.44 Hz, 1H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.08–7.12 (m, 1H), 6.71 (dd, *J* = 3.76, 2.92 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.28, 1.08 Hz, 1H).**5-(4-Fluorophenyl)pyrrolo [1,2-a]quinoxalin-4(5H)-one: 54**Formule Chimique: C₁₇H₁₁FN₂O

Mm = 293.31

Poudre blanc (94%).

T_f °C = 222-224

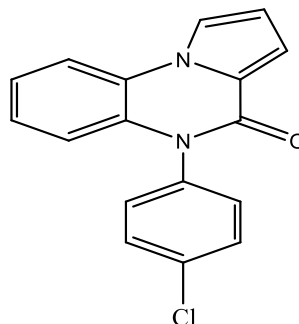
Masse MS- IC

m/z : 294[M+H]⁺IR (KBr , ν cm⁻¹) ν = 1700 cm⁻¹ groupe carbonyle (C=O)RMN¹H (CDCl₃, δ ppm)7.72–7.74 (m, 2H), 7.27–7.32 (m, 5H), 7.21–7.25 (m, 1H), 7.12–7.15 (m, 1H), 6.72 (dd, *J* = 3.80, 2.84 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 9.40, 1.04 Hz, 1H)

5-(4-Chlorophenyl)pyrrolo [1,2-a]quinoxalin-4(5H)-one: [55](#)Formule Chimique: C₁₇H₁₁ClN₂O

Mm = 294.0562.

Poudre jaune (94%).

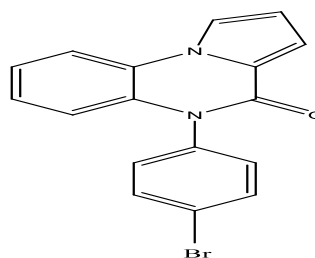
T_f °C = 249-250

Masse HRMS (IC)

m/z : 295[M+H]⁺IR (KBr , ν cm⁻¹) ν = 1700 cm⁻¹ groupe carbonyle (C=O)RMN¹H (CDCl₃, δ ppm)8.30 (q, J = 1.48 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.08, 1.00Hz, 1H), 7.67–7.71 (m, 2H), 7.45–7.49 (m, 2H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.18–7.22 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 3.84, 1.36 Hz, 1H), 6.76(dd, J = 3.60, 2.96 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.28, 0.92 Hz, 1H).**5-(4-Bromophenyl)pyrrolo [1,2-a]quinoxalin-4(5H)-one: [56](#)**Formule Chimique: C₁₇H₁₁BrN₂O

Mm = 338.0044

Poudre jaune (96%).

T_f °C = 258-260

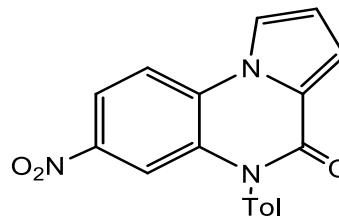
Masse MS- IC

m/z : 339[M+H]⁺IR (KBr , ν cm⁻¹) ν = 1700 cm⁻¹ groupe carbonyle (C=O)RMN¹H (CDCl₃, δ ppm)7.73 (dd, J = 8.52, 6.64 Hz, 4H), 7.29 (dd, J = 3.88, 1.36 Hz, 1H) 7.22 (d, J = 8.56 Hz, 3H), 7.10–7.15 (m, 1H), 6.71–6.73 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.24, 0.88 Hz, 1H)

7-Nitro-5-(p-tolyl)pyrrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-one: 57Formule Chimique: C₁₈H₁₃N₃O₃.

Mm = 319.0949

Poudre blanc (92%)

T_f °C = 258-261

Masse MS- IC

m/z : 320 [M+H]⁺IR (KBr , ν cm⁻¹) $\nu = 1700$ cm⁻¹ groupe carbonyle (C=O)RMN¹H (CDCl₃, δ ppm)8.09 (dd, $J = 9.0, 2.40$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.75 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 3.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 4.20, 2.4$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 3.6, 3.0$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H)

I.1. Préparation de 5,7-di-*p*-tololpyrrolo[1,2-*a*] pyrrolo[1*c'*,2*c'*:4,5] pyrazino[2,3-*g*]quinoxaline- 4,8(5*H*,7*H*)-dione:

Dans un ballon sec de 100 mL, sous atmosphère d'argon, on introduit 1,2,4,5-tétra chlorobenzènes (1éq, 1mmol, 0.204g [58](#)), du carbonate de césium Cs₂CO₃ (3,5 éq.,3,5 mmol, 0.489g) et pyrrole-2-carboxamides (1,2équiv, 1mmol, 0.145 g [59](#)) dans de l'acétonitrile anhydre 50 mL et on porte à reflux pendant 4h.

On refroidi le mélange réactionnel à température ambiante, le précipité est filtré puis le solvant CH₃CN est évaporé. Le produit obtenu est dissoudre dans dichlorométhane, lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (3 × 20 mL), avec du l'eau (3 × 20 mL), séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂) pour donner le 5,7-Di-*p*-tolylpyrrolo [1,2-*a*] pyrrolo[1*c'*,2 *c'*:4,5] pyrazino [2,3-*g*] -quinoxalin - 4,8 (5*H*,7*H*) - dione sous forme de solides avec de bons rendements.

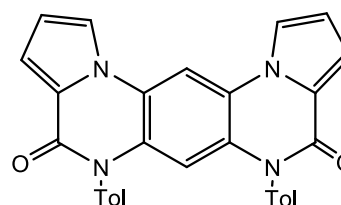
5,7-di-*p*-tolylpyrrolo [1,2-*a*]pyrrolo[1*c'*,2 *c'*:4,5]pyrazino[2,3-*g*]-quinoxaline- 4,8(5*H*,7*H*)-dione [60](#).

Formule Chimique: C₃₀H₂₂N₄O₂

Mm = 470.17

Poudre Orange (60%)

T_f °C = 273-278



Masse HRMS (IC)

m/z : 471[M+H]⁺

IR (KBr , ν cm⁻¹)

ν = (1730,1748) cm⁻¹ groupe carbonyle (C=O)

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm)

8.82 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.08 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.04 Hz, 4H), 7.10 (dd, J = 3.8,1.2 Hz, 2H), 7.00 (d, J =8.12 Hz, 4H), 6.80 (t, J =3.04 Hz,2H), 5.57 (s, 1H), 2.36 (s, 6H)

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ce travail, nous avons développé de nouvelles stratégies pour la synthèse d'hétérocycles azotés tris et tétracycliques de type pyrroloquinoxalines. Nos motivations étaient justifiées par l'importance des dérivés pyrroloquinoxalines en tant que biomolécules et par l'application d'une méthode de préparation one-pot, originale et facilement reproductible.

Au cours du **Chapitre1**, nous nous sommes intéressés à souligner l'importance thérapeutique des dérivés quinoxalines en générale et les dérivés fusionnées en particulier (pyrroloquinoxalines). Nous avons rappelé les potentialités pharmacologiques des différents noyaux hétérocycliques étudiés et mis en évidence la place importante qu'occupent ces molécules dans les thérapies antivirale et anticancéreuse.

Au cours du **Chapitre2**, nous avons présenté nos travaux de synthèse et l'élucidation structurale des dérivés pyrroloquinoxalines tri et tétracycliques. La stratégie de synthèse suivie tourne autour d'une réaction de cyclo-condensation intermoléculaire des dérivés 1,2-halonitrobenzènes ou 1,2-dihalobenzènes sur les dérivés pyrrolo-2-carboxamides.

Tous les composés synthétisés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles: RMN, IR, et spectrométrie de masse, et les protocoles expérimentaux sont rassemblés dans **le troisième chapitre**

Perspectives

Nous avons pu préparer une nouvelle famille de pyrroloquinoxalines. La méthode utilisée peut être étendue à d'autres dérivés, une part et d'autre par ; les intermédiaires obtenus peuvent être le siège d'une multitude de transformations chimiques qui permettent d'accéder à une large gamme de classe de molécules potentielles actives.

Ce travail peut être complété par des études de l'activité biologique et pharmacologique *in vivo et in vitro*.

