



Université Sidi Mohammed Ben Abdellah

Faculté des Sciences et Techniques



Année Universitaire : 2011-2012

Master Sciences et Techniques : CMBA

Chimie des Molécules Bio Actives



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

Synthèse des nouveaux hétérocycles pyrido[2,3-b]pyrazines à visée biologique

Présentée par:

Mlle. QACHCHACHI Fatima Zahrae

Encadré par:

- Pr. F. OUAZZANI CHAHDI
- Pr. Y. KANDRI RODI

Soutenu Le 20 Juin 2012 devant le jury composé de:

- Pr. EL HADRAMI El Mestafa
- Pr. KANDRI RODI Adiba
- Pr. El OUALI LALAMI Abdelhakim
- Pr. OUAZZANI CHAHDI Fouad
- Pr. KANDRI RODI Youssef

Stage effectué à : Laboratoire de Chimie Organique Appliquée

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE.....	4
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	9
I. Synthèse des pyrido[2,3-b]pyrazines	10
I.1. A partir de pyridines.....	10
I.2. A partir de pyrazines	15
II. La réactivité des dérivés pyrido[2,3-b]pyrazines	16
PARTIE THEORIQUE	20
I. Synthèse de 7-bromo-2,3-diphénylpyrido[2,3-b]pyrazine.....	21
II. Réactivité de 7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione	23
II.1. Rappel sur l'alkylation	23
II.2. Réactions d'alkylation	24
II.2.a. Action du bromure d'allyle.....	24
II.2.b. Action d'iodure de méthyle.....	26
II.2.c. Action de bromooctane	28
II.2.d. Action de bromononane	29
II.2.e. Action de bromure de tridécane	30
II.2.f. Action de bromure de hexadécane.....	33
II.3. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire	34
II.3.a. Cycloaddition avec les nitriles oxydes	35
III. Synthèse d'isoxazoles dérivé des pyrido[2,3-b]pyrazines.....	37
III.1. Synthèse à partir du 1,4-diallyl-7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H, 4H)-dione.....	37
PARTIE EXPÉRIMENTALE	41
I. Synthèse 7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione	42
I.1. Action de l'acide oxalique sur le 5-bromo-2,3-diaminopyridine.....	42
II. Réactivité de dérivés 7-bromopyrido [2,3-b] pyrazine-2,3(1H,4H)-dione	42
II.1. Action de bromure d'allyle.....	42
II.2. Action de l'iodure de méthyle.....	43
II.3. Action de bromononane	44
II.4. Action de bromure de tridécane.....	45
II.5. Action de bromure de hexadécane.....	46
II.6. Synthèse du 7-bromo-1,4-bis((3-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl) methyl) pyrido [2,3-b] pyrazine-2,3(1H, 4H)-dione.....	46
CONCLUSION.....	47

Remerciements

Tout d'abord, j'adresse mes plus vifs remerciements aux Messieurs les Professeurs Youssef KANDRI RODI et Fouad OUAZZANI CHAHDI, de m'avoir accueilli dans leur laboratoire. Leur encadrement et rigueur scientifique ont fortement contribué à la réalisation de ce travail.

Je remercie tous les membres du jury de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail.

Mr EL HADRAMI EL Mestafa , Mme KANDRI RODI Adiba, Mr EL OUALI EL LALAMI Abdelhakim .

Je voudrais également remercier Mr. Abdelslem BENTAMA Directeur du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, pour m'avoir ouvert les portes au sein de son laboratoire.

J'aimerais remercier toute personne ayant contribué au bon déroulement de mon stage au sein du laboratoire.

Introduction générale

L'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel ^[1-2]. On note que les deux-tiers des composés organiques, connus dans la littérature, sont des hétérocycles ^[3]. Les exemples les plus populaires de ces composés sont la vitamine C ^[4-6] qui est indispensable pour l'organisme humain du fait de ses activités anti-oxydantes puissantes et les antibiotiques tel que la pénicilline ^[7] qui est active contre les germes à gram positive.

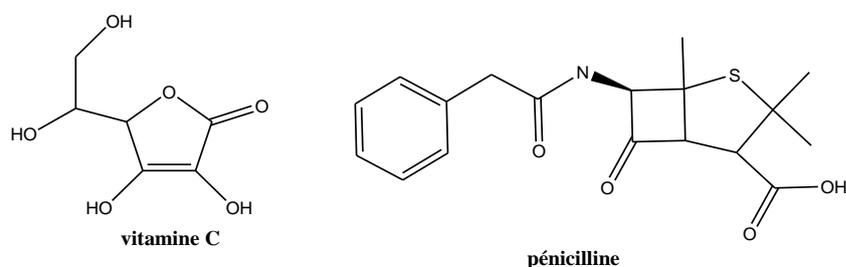


Figure 1

De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens. Par ailleurs, la chimie des hétérocycles est une source inépuisable de nouveaux composés, compte tenu du nombre quasiment illimité de combinaisons entre carbone, hydrogène et hétéroatomes qui confèrent à ces structures des propriétés chimiques, physiques et biologiques diverses.

La chimie des composés azotés est la source privilégiée d'un grand nombre de sujets d'étude au laboratoire. L'atome d'azote est présent dans plusieurs molécules naturelles ou d'intérêt pharmacologique et de très nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder aux composés azotés, notamment hétérocycliques.

La quinoxaline et les dérivés de ptéridine sont de très importants hétérocycles contenant de l'azote, ont été largement utilisés comme des produits pharmaceutiques. Les dérivés du quinoxaline ont également été utilisés comme matières photoélectrochimiques. Les dérivés Pyrido[2,3-b]pyrazine (5-azaquinoxaline) sont des analogues de ptéridine et quinoxaline, ils ont une potentielle activité pharmaceutique ainsi que d'autres applications ^[8-10].

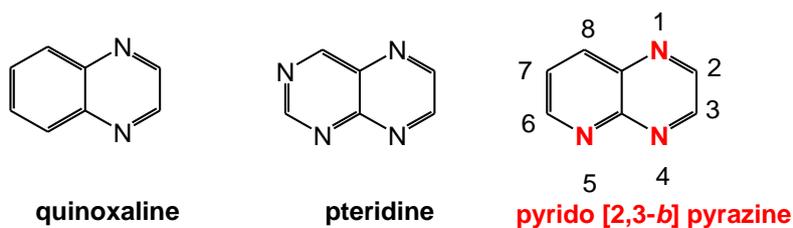
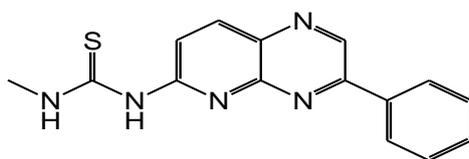


Figure 2

Les molécules possédant le motif pyrido[2,3-b]pyrazine, sont utilisées pour leurs valeur thérapeutique ; elles ont des applications très variées puisqu'elles ont démontré des activités anticancéreuses, antiprolifératives, antibactériennes et autres.

L'inhibition de l'activité découlant de la kinase Erk 1/2 comme une cible thérapeutique est intéressante, car l'inhibition pharmacologique de la Erk 1/2 renverse l'activation de la voie de transduction des signaux Ras-Raf-Mek-Erk par de nombreuses lésions moléculaires communes dérégées en cancer. Cette voie contrôle un certain nombre de processus cellulaires fondamentaux, incluant la survie, la prolifération, la motilité et la différenciation cellulaire. Elle est constitutivement active en cancer du poumon, du côlon, du pancréas, du rein et de l'ovaire.

AEZS-131 est un petit composé moléculaire oralement actif qui inhibe sélectivement Erk 1/2 avec un IC50 de 4nM. L'efficacité antiproliférative *in vitro* s'est avérée excellente pour des lignées de cellules tumorales humaines diversifiées^[11].



CI₅₀ = 4 nM

Figure 3

Une série de dérivés de pyridopyrazine a été synthétisée par *Bini Mathew* et al.^[12] qui montre une activité contre FtsZ de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) *in vitro* et une activité antibactérienne contre Mtb H37Ra et le Mtb H37Rv.

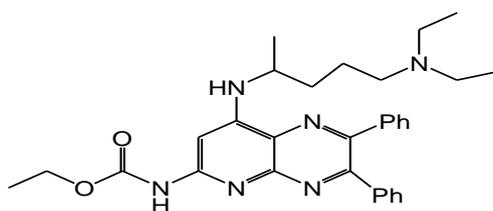


Figure 4

A.Cugola et al.^[13] ont synthétisé le 2,3-dihydro-6,7-dichloro-pyrido [2,3-b] pyrazine-8-oxyde qui a été révélé être un outil très utile pour tester l'efficacité d'un antagoniste de la glycine comme étant un potentiel médicament neuroprotecteur pour les lésions ischémiques.

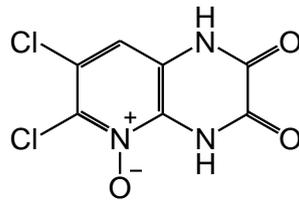


Figure 5

Notre travail sera donc organisé sous forme de deux grandes parties et une conclusion.

La première partie portera sur les différentes méthodes de synthèse de la pyrido[2,3-b]pyrazine. Dans la deuxième partie, nous présenterons la mise au point de la synthèse du pyrido[2,3-b]pyrazine et sa réactivité vis-à-vis de l'alkylation et de la cycloaddition dipolaire 1,3 dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide/liquide, on finira par une conclusion.

Références

- [1] I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), « *Dictionary of Alkaloids*» Chapman &Hall, New York, (1989).
- [2] K. V. Gothelf et K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, 98, 863(1998).
- [3] A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero and A. Goti, *Chem. Rev.*, 103, 1213, (2003).
- [4] Jane C.J. Chao, Mi-Duo Yuan, Pei-Yuan Chen, Shiao-Wen Chien *Journal of Nutritional Biochemistry* 13, 653, (2002).
- [5] Ana I.R.N.A. Barros, Fernando M. Nunes, Berta Gonçalves, Richard N. Bennett, Ana Paula Silva *Food Chemistry* 128, 165 (2011).
- [6] M. Yang, J. Zhou, S. W. Schneller, *Tetrahedron* 62, 1295 (2006).
- [7] S.T. Chen, S.; G. Dost. (Merck) U.S. Patent 5,132,216, (1992).
- [8] Cavier, R. *Chim. Ther.* 1966, **66**, 327-330.
- [9] Haley, T. J.; Flesher A. M.; Vcomelt, R. *Proc. Soc. Biol. Med.* 1957, 96, 579-584.
- [10] Cavallini, G.; Massarani, E.; Nardi, D.; Magrassi, F.; Altucci, P. *J. Med. Pharm. Chem.*
- [11] M. Gerlach, I. Seipelt, G. Mueller, T. Schuster, L. Blumenstein, B. Aicher, E. Guenther et M. Teifel, « Novel pyrido[2,3-b]pyrazines as orally active ERK-inhibitors», Aeterna Zentaris (2011).
- [12] B.Mathew, S. Srivastava, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19 (2011) 7120-7128
- [13] A. Cugola, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 6, No. 22, pp. 2749-2154, **1996**

Partie bibliographique

I. Synthèse des pyrido[2,3-*b*]pyrazines

Une étude bibliographique a montré que les pyrido[2,3-*b*]pyrazines peuvent être synthétisées soit à partir de pyridines, soit à partir de pyrazines.

I.1. A partir de pyridines

La plupart des voies de synthèse des pyrido[2,3-*b*]pyrazines décrites dans la littérature font appel à des pyridines convenablement substituées en position 2 et 3.

Par exemple, les 3-nitropyridines possédant un enchaînement N-C-C en position 2, par réduction du groupement nitro en amine, se cyclisent pour donner des 1,3-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(4*H*)-ones et des 3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazines, qui par oxydation successive, conduisent à des pyrido[2,3-*b*]pyrazines (schémas 1 et 2) ^[14].

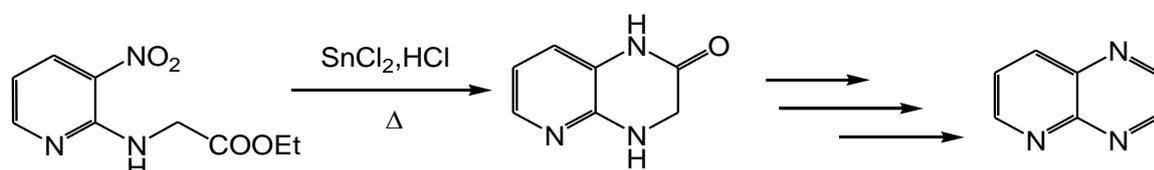


Schéma 1

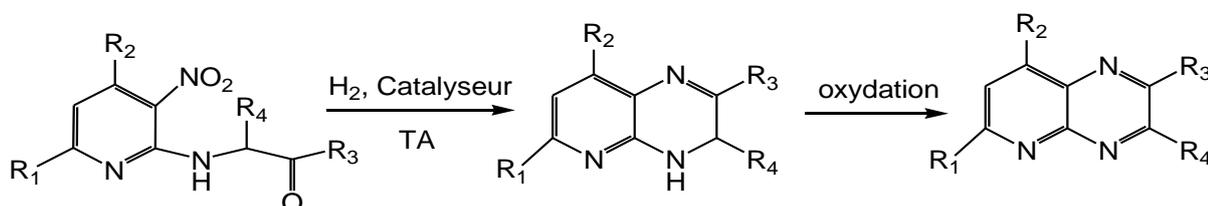


Schéma 2

Les pyridines possédant un groupement nitroso en position 3 et le groupement amino en position 2 ont été condensées avec des composés à méthylène activé tels que des esters maloniques, des -céto-esters, des -dicétones ou des dinitriles en présence d'éthanolate de sodium au reflux de l'éthanol (schéma 3) ^[14].

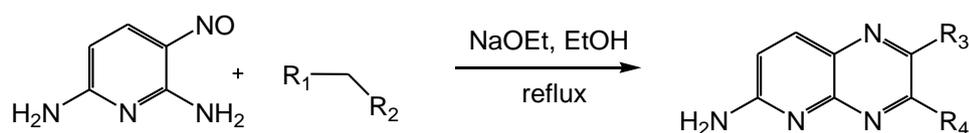


Schéma 3



Ou



La condensation entre la 3-nitroso-2,6-diaminopyridine et le diéthylmésoxalate au reflux de l'éthanol donne le 4-méthyl-3-oxopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle (schéma 4) ^[14].

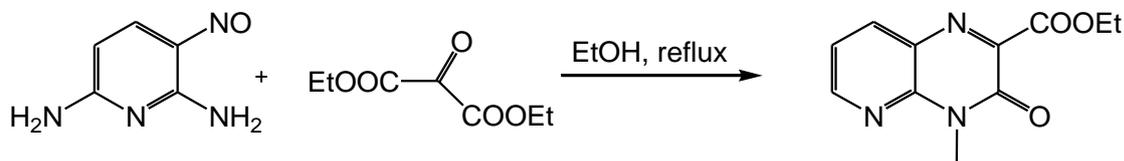


Schéma 4

De même, la condensation entre la *N*²-méthyl-2,3-diaminopyridine et le chlorure d'oxalyle conduit à la 4-méthylpyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1*H*,4*H*)dione (schéma 5) ^[14].

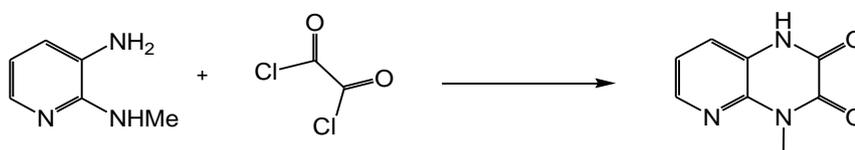


Schéma 5

Y.D.Gong et al. ^[15] ont effectué la condensation de 2,3-diamino pyridine avec l'acide oxalique pour synthétiser le 2,3-dichloropyrido[2,3-*b*]pyrazine.

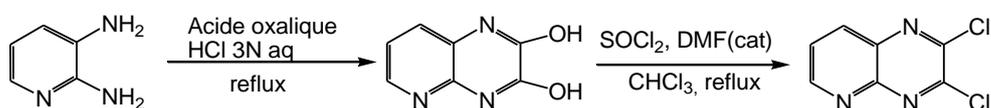


Schéma 6

La 2-amino-3-nitro-6-chloropyridine a été traitée avec du Cl₂ gazeux dans EtOH anhydre à 0 °C par Fabrizio Micheli et al. ^[16] pour obtenir le 5,6-dichloro-3-nitro-2-aminopyridine sous forme d'un solide jaune après filtration avec un rendement de 76%, comme représenté dans le schéma 7.

Après une réduction avec du chlorure stanneux dans l'acide chlorhydrique à 80 °C pendant une heure et demie a conduit à la formation du dérivé 5,6-dichlo-2,3-diaminopyridine avec un rendement de 73%.

Ce produit a été cyclisé avec de l'oxalate de diéthyle à 150 °C pendant 3h pour donner le composé 6,7-dichloropyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1*H*,4*H*)-dione qui va être traité avec le peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique pendant 3h à 45 °C pour obtenir le dernier produit.

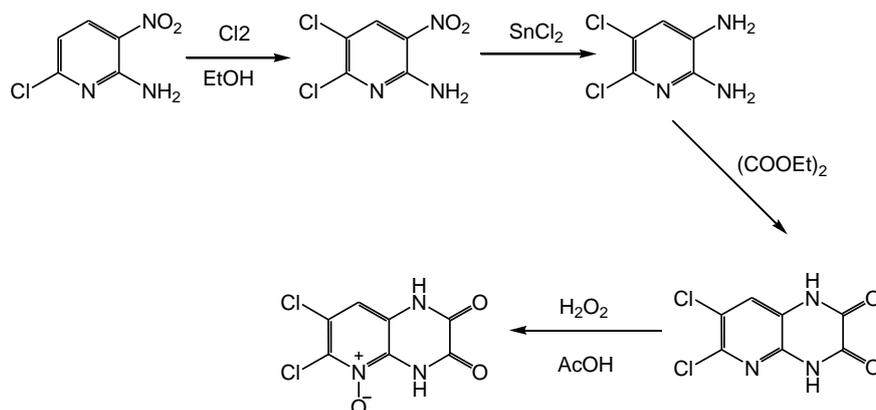


Schéma 7

En 2004, Z.Zhao et al.^[16] ont synthétisé des pyrido[2,3-*b*]pyrazines à partir de la condensation entre la 2,3-diaminopyridine et des dicétones non symétriques. La réaction est réalisée en présence d'un mélange du méthanol et de l'acide acétique à 160 °C pendant 5 min.

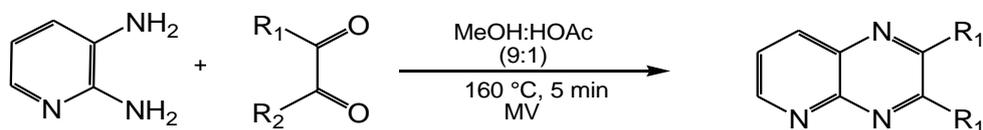


Schéma 8

Une méthode d'accès à des pyrido[2,3-*b*]pyrazines monosubstituées a été décrite en 1982 par S. Kano et al.^[17] elle fait appel à une réaction de condensation entre la 2,3-diamino-4-bromopyridine et des β-cétosulfoxydes en présence d'acide acétique au reflux du benzène, qui donne un mélange de deux régioisomères en proportion 1/1 avec un rendement globale de 90 % (schéma 9).

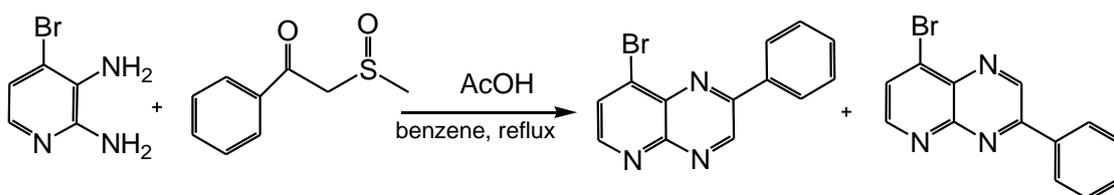


Schéma 9

A. Rosowsky et al.^[18] ont trouvé une autre méthode de synthèse, la réaction entre la 2,3-diamino-4-bromopyridine et les hémithioacétals en présence d'acétate de sodium dans l'acide acétique au reflux ne donne pas un seul régioisomère mais également un mélange des deux. Ceci montre de nouveau que, la régiosélectivité de la réaction dépend de la diaminopyridine mise en jeu.

En effet, la réaction entre la 2,3-diamino-4-bromopyridine et l'hémithioacétal conduit à un mélange de deux régioisomères dans des proportions 1/5 avec un rendement de 69 % (schéma 10).

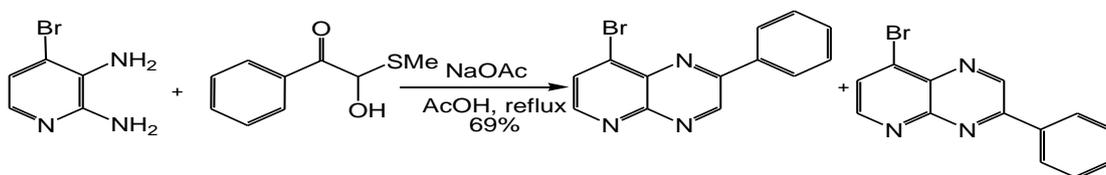


Schéma 10

De même, la réaction entre la 2,3-diamino-4-bromopyridine et l'hémithioacétal conduit à un mélange de deux régioisomères dans des proportions 1/1 avec un rendement de 96 % (schéma 11).

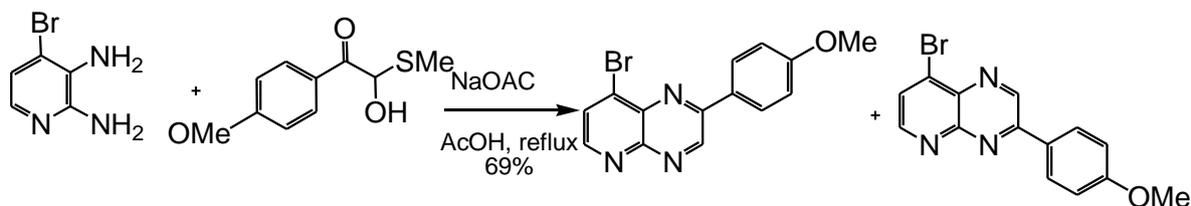


Schéma 11

Ainsi, par voie des glyoxals, C. Temple et al.^[19] ont trouvé que la réaction entre la 2,3-diamino-4-bromopyridine et le phénylglyoxal dans les mêmes conditions que précédemment, conduit à un mélange de deux régioisomères dans des proportions 1/5 selon le schéma suivant.

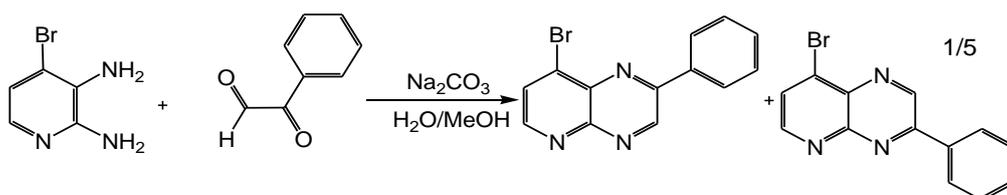


Schéma 12

M.H.Norman et al.^[20] avec H.kropp^[21] ont synthétisé des pyrido[2,3-*b*]pyrazines à partir de la 3-amino-2-nitropyridine selon le schéma 13.

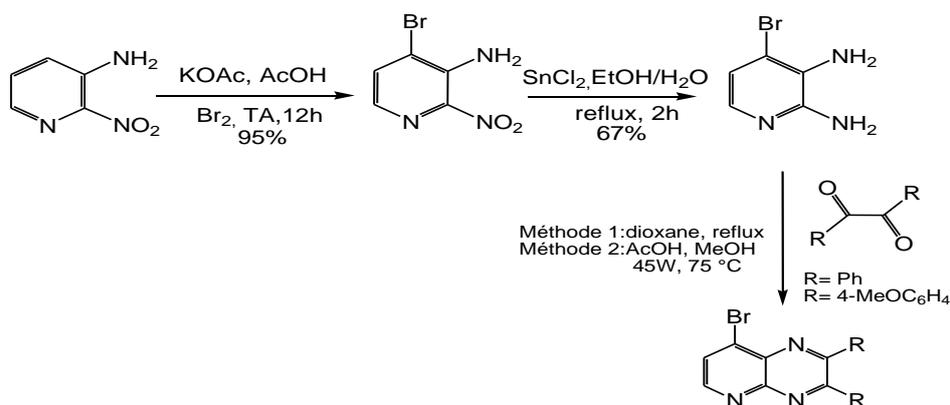


Schéma 13

Chaque étape est décrite séparément ci-dessous :

La bromation de la 3-amino-2-nitropyridine par le brome, en présence d'acétate de potassium dans l'acide acétique, conduit à la formation de la 3-amino-4-bromo-2-nitropyridine, avec un rendement de 95 %. La réduction du groupement nitro a été réalisée par du chlorure stanneux dans un mélange éthanol/eau ^[20] pour conduire au composé 2,3-diamino-4-bromopyridine avec un rendement de 67 % (schéma 14).

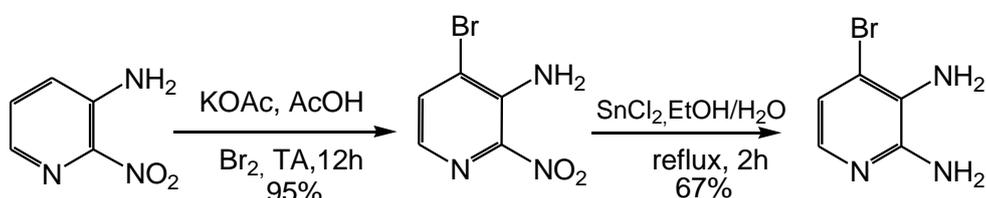


Schéma 14

H. Kropp^[21] a réalisé la condensation de la 2,3-diamino-4-bromopyridine avec des dicétones symétriques.

La réaction de condensation entre la 2,3-diamino-4-bromopyridine et le benzile ou le 4,4'-diméthoxybenzile **2** est réalisée sous des conditions classiques, au reflux du dioxane. Cette réaction donne de bons résultats lorsque les quantités du produit de départ mises en jeu sont faibles ; en revanche, sur des quantités plus importantes, la réaction conduit uniquement à la formation des produits de dégradation dont la structure n'a été élucidée à cause de leur insolubilité.

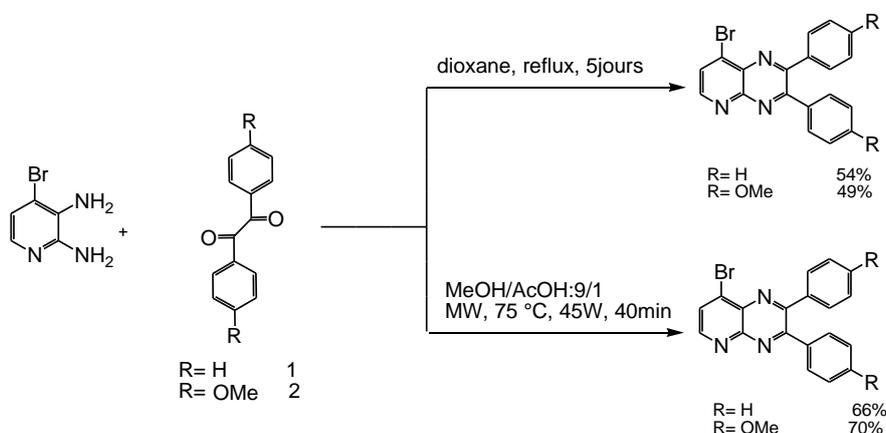


Schéma 15

La condensation de la 2,3-diamino-4-bromopyridine avec le benzile **1** et le 4,4'-diméthoxybenzile **2** a été réalisée par des irradiations micro-ondes à 45 W et 75 °C dans un mélange méthanol/acide acétique ^[22] afin de diminuer le temps réactionnel. De plus, les rendements sont meilleurs que dans les conditions classiques, la réaction peut être réalisée sur des quantités de l'ordre de quelques grammes.

Ainsi *M. Mateu* et al.^[23] ont trouvé une méthode pour synthétiser les composés apparentés pyridopyrazines par le traitement du 2,3-diaminopyridine avec le 2,3-dibromopropionate d'éthyle pour donner deux régioisomères dont le composé **3** est le principal.

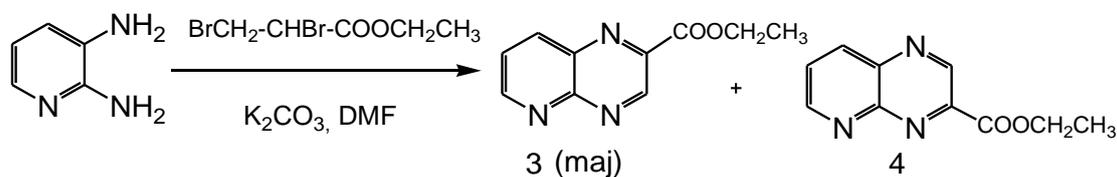


Schéma 16

En général la méthode la plus couramment utilisée afin de synthétiser des pyrido[2,3-*b*]pyrazines consiste à la condensation entre des 2,3-diaminopyridines et des dicétones symétriques ou non symétriques.

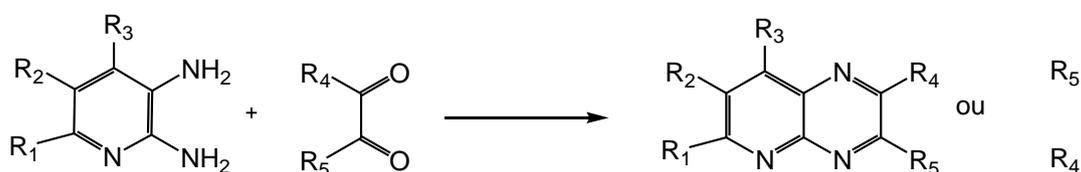


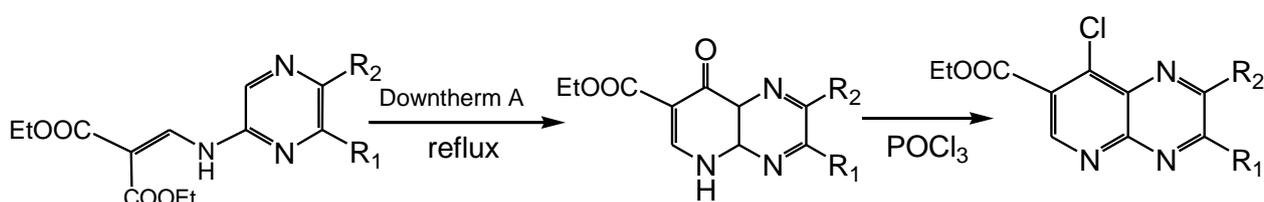
Schéma 17

La réaction est souvent réalisée dans le méthanol anhydre ; elle conduit à la formation d'un mélange de produits, lorsque le dicétone n'est pas symétrique, les produits sont alors difficilement séparables. C'est pourquoi, cette réaction de condensation a été dans la plupart des cas employée pour synthétiser des produits pour lesquels R₄=R₅.

I.2. A partir de pyrazines

Peu d'exemples de synthèse des pyrido[2,3-*b*]pyrazines à partir de pyrazines ont été décrits dans la littérature.

La réaction de *Gould-Jacobs* permet, à partir de [(pyrazin-2-ylamino)méthylène]malonate de diéthyle, l'accès à des pyrido[2,3-*b*]pyrazines *via* des 8-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazine-7-carboxylates d'éthyle selon le schéma 14, par chauffage dans du Downtherm A (mélange biphényle/oxyde de biphényle : 1/1) ^[14].



II. La réactivité des dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazines

L'intérêt biologique du motif pyrido[2,3-*b*]pyrazine, comme nous avons vu avant (anticancéreux, antibactérienne...) nous a poussé à chercher dans la littérature (les travaux et les recherches déjà réalisés) sur des dérivés pyridopyrazines par des réactions d'alkylation, bromation, nitration...

Antoine et al.^[24] ont montré que le 8-bromo-2,3-disubstitué pyrido[2,3-*b*]pyrazine a été transformé en dérivés azido avec de bons rendements par la réaction entre le 8 bromopyrido[2,3-*b*]pyrazines et l'azidure de sodium au reflux du diméthylsulfoxyde.

L'imino-phosphorane a pu être clivé par hydrolyse acide dans le tétrahydrofurane pour conduire à la formation des amines avec des rendements entre 65 % et 72 %.

Une grande catégorie d'urées et thio-urées ont été préparées par la réaction entre le 8-amino-2,3-disubstitué pyrido[2,3-*b*]pyrazine et les isocyanates ou les isothiocyanates (R_2NCO ou R_2NCS) par deux méthodes avec des bons rendements (52-87 %), comme décrit dans le schéma réactionnel.

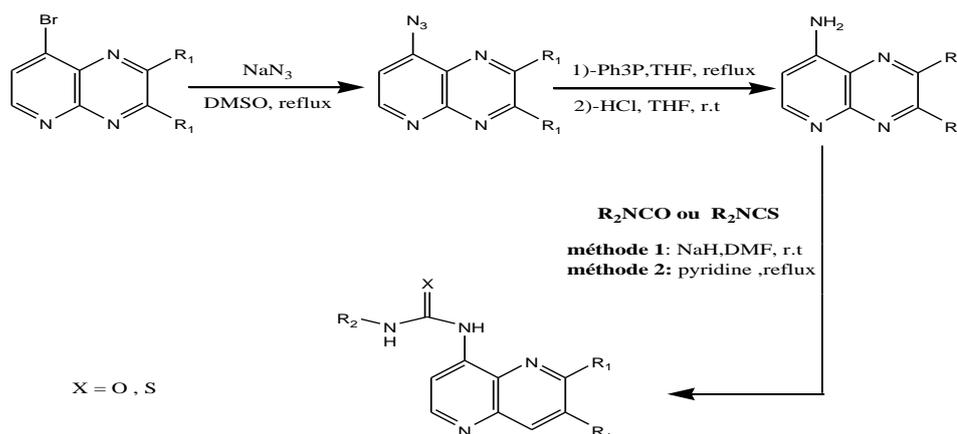


Schéma 19

L.X.Yin et al.^[25] ont prouvé la possibilité du couplage de 7-bromo-2,3-diphénylpyrido[2,3-*b*]pyrazine avec l'acrylate de méthyle, l'acrylonitrile ou/et le N-allyl-phthalimide catalysée à conduire à l'obtention des produits **5** et **6** avec des rendements honorables contrairement au produit **7**.

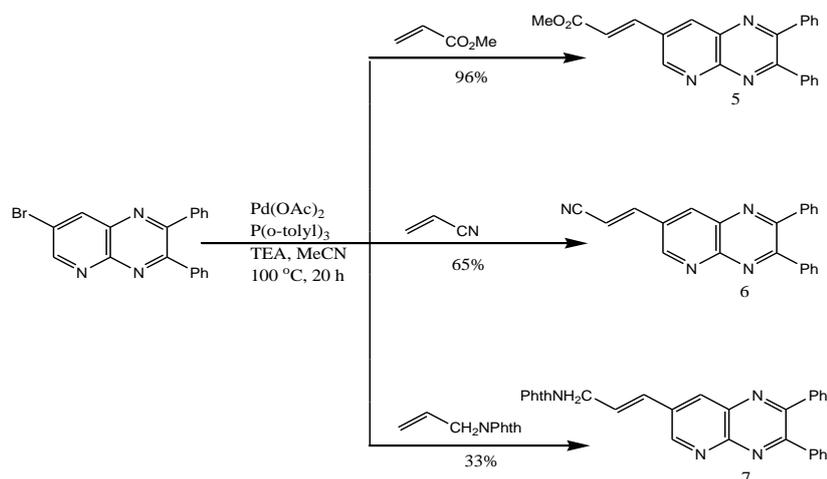


Schéma 20

Young-Dae Gong et al.^[24] ont commencé par le traitement de pyrido[2,3-b]pyrazine-2,3-diol pour arriver au 2,3 dichloropyrido[3,2-b]pyrazine (composé **8**) qui sera mis en contact avec le ethynylbenzène en présence de phénylacétylène triphénylphosphine, l'acétate de cuivre et le palladium (II) pendant 2h à 60 °C pour obtenir le composé **9** qui va aussi être traité avec le 2-(pyridine-2-yl) éthanol en présence de NaH pour obtenir notre dernier produit avec un rendement de 79%.

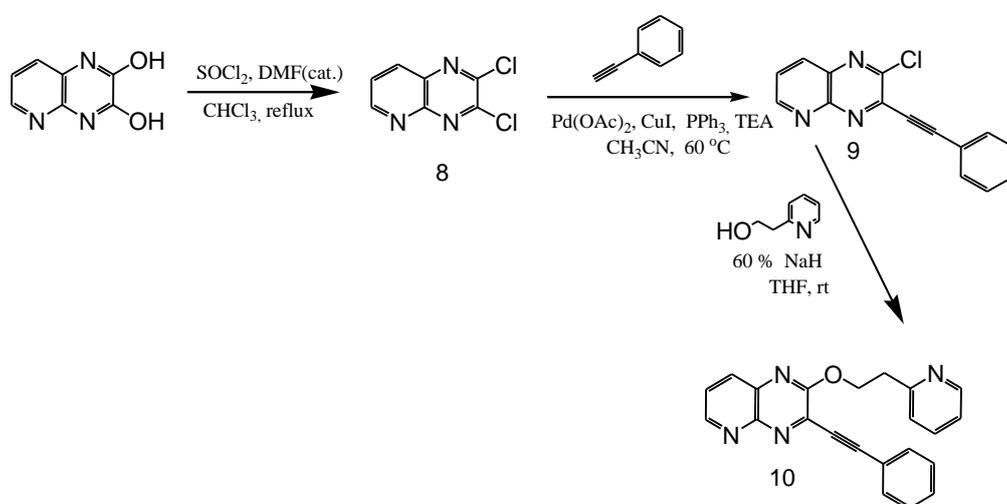


Schéma 21

L.X.Yin et al.^[25] ont traité le diphenylpyrido [2,3-b] pyrazine avec le -méthyl-pipérazine, catalysée par Pd₂ (dba)₃ et BINAP pour donner un seul régioisomère le 7-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-2,3-diphenylpyrido [2,3-b] pyrazine **11** avec un rendement de 68 %.

De la même façon, ils ont utilisé le N, N-diméthyl-1,3-propane-diamine pour avoir le produit N'-(2,3-diphényl-pyrido [2,3-b] pyrazine-7-yl)-N,Ndiméthylpropane-1,3-diamine **12** avec un bon rendement.

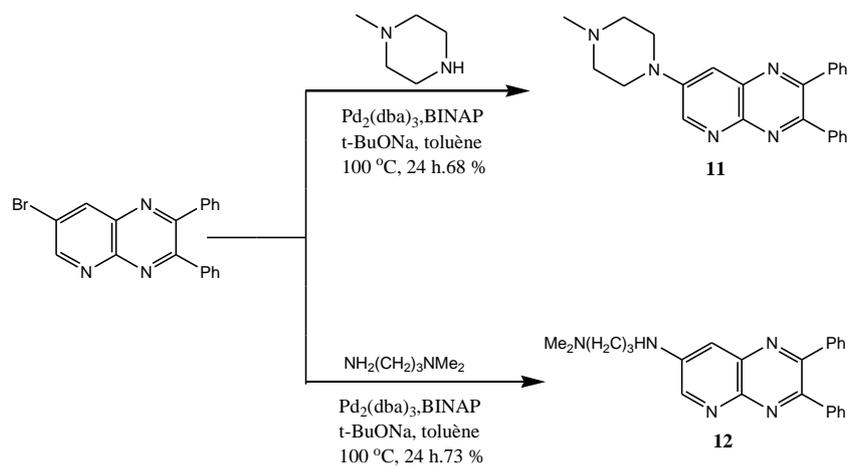


Schéma 22

Un autre exemple, Kumari et al.^[26] ont rapporté la substitution nucléophile de 7-bromo-2,3-diphénylpyrido[2,3-b]pyrazine avec des amines secondaires, ce qui a conduit à la formation de deux régioisomères.

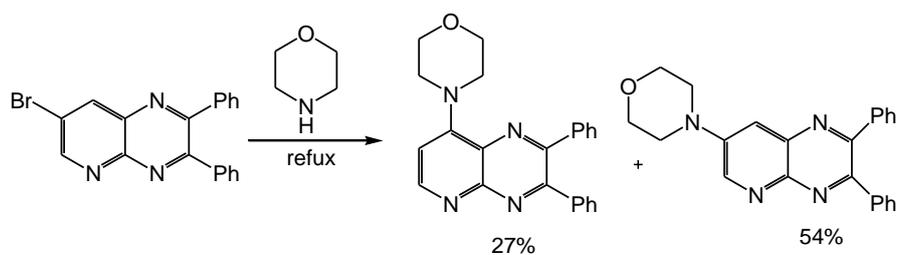


Schéma 23

Références

- [14] E. Schaumann, Heterocycles IV Six-membered and larger heterocycles with maximum unsaturation, Volume E 9c, Pyridopyrazines, **1998**, 227-269.
- [15] Y. D. Gong et al. / *Bioorg. Med. Chem.* **19** (2011) 5639–5647.
- [16] Z. Zhao et al. / *Tetrahedron Letters* **45** (2004) 4873-4876.
- [17] S. Kano et Y. Yuasa, Synthesis of 2-arylpyrido[3,4-*b*]pyrazine derivatives through condensation of 3,4-diaminopyridine with α -keto sulfoxides, *Synthesis*, **1983**, 769-770.
- [18] A. Rosowsky et K.K.N. Chen, Pteridines. I. α -keto sulfoxides and α -keto aldehyde hemithioacetals as pteridine precursors. A new selective synthesis of 6- and 7-substituted pteridines, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38 (11), 2073-2077.
- [19] C. Temple, Jr., A.G. Laseter, J.D. Rose et J.A. Montgomery, Synthesis of potential antimalarial agents. VII. Azaquinolines. I. The preparation of some pteridines and pyrido[3,4-*b*]pyrazines, *J. Heterocyclic Chem.*, **1970**, 7 (5), 1195-1202.
- [20] M.H. Norman, N. Chen, Z. Chen, C. Fotsch, C. Hale, N. Han, R. Hurt, T. Jenkins, J. Kincaid, L. Liu, Y. Lu, O. Moreno, V.J. Santora, J.D. Sonnenberg et W. Karbon, Structureactivity relationships of a series of pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives and related compounds as neuropeptide Y5 receptor antagonists, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 4288-4312.
- [21] H. Kropp, Synthese von substituierten pyridopyrazinen als potentielle Kinaseinhibitoren, thèse soutenue à Wiesbaden, **2000**.
- [22] Z. Zhao, D.D. Wisnoski, S.E. Wolkenberg, W.H. Leister, Y. Wang et C.W. Lindsley, General microwave-assisted protocols for the expedient synthesis of quinoxalines and heterocyclic pyrazines, *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 4873-4876.
- [23] M. Mateu et al. / *Tetrahedron* **58** (2002) 5241-5250.
- [24] Young-Dae Gong, Mi-Sook Dong, Sang-Bum Lee, Nayeon Kim, Mi-Seon Bae, Nam-Sook Kang; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* ;**19** ;5645; (2011) .
- [25] L. X. Yin, J. Liebscher *Synthesis*; 1345-1349; (2004).
- [26] Kumari, S.; Ghai, P.; Sexsena, A. *Indian J. Chem. B*, **1992**, 31, 92-97.

Partie théorique

I. Synthèse de 7-bromo-2,3-diphénylpyrido[2,3-b]pyrazine

La littérature rapporte un certain nombre de travaux concernant la synthèse des pyrido[2,3-*b*]pyrazines consiste généralement à la condensation entre des 2,3-diaminopyridines, substituées ou non, et des dicétones symétriques .

La condensation de la 5-bromo-2,3- diaminopyridine avec benzile (1,2-diphényl-éthane-1 ,2-dione) dans de l'éthanol au reflux, a la présence d'acide chlorhydrique, a donné la 7-bromo-2, 3- diphénylpyrido[2,3-*b*]pyrazine avec un rendement de 73% ^[27-29].

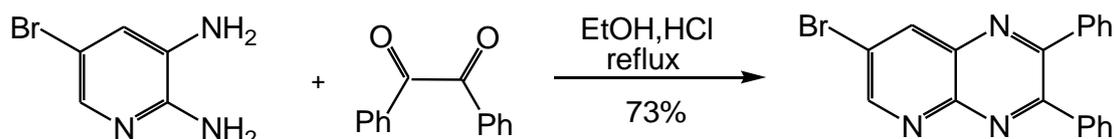


Schéma 24

De notre part, nous avons inspiré cette méthode afin de synthétiser le 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1*H*,4*H*)-dione **13** avec un rendement de 86% par la condensation du 5-bromo-2, 3 – diaminopyridine avec l'acide oxalique au reflux de HCl.

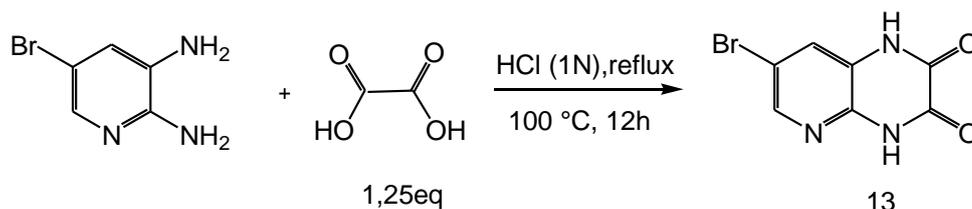


Schéma 25

* Caractérisation spectrale du composé **13**

Sur le spectre RMN¹H on peut noter la présence de deux singlets correspondants aux deux groupements –NH– deblindés par l'effet inductif provoqué par l'atome d'azote à **12.470** et **12.025** ppm. Ainsi un doublet correspond au proton porté sur le carbone adjacent au groupement bromure en position 6 entre **7.557** et **7.550** ppm. On remarque aussi un doublet entre **8.162** et **8.155** ppm correspondant au proton porté sur le carbone adjacent au groupement bromure en position 8 un peu deblindé par l'effet inductif provoqué par l'atome d'azote du cycle pyridinique.

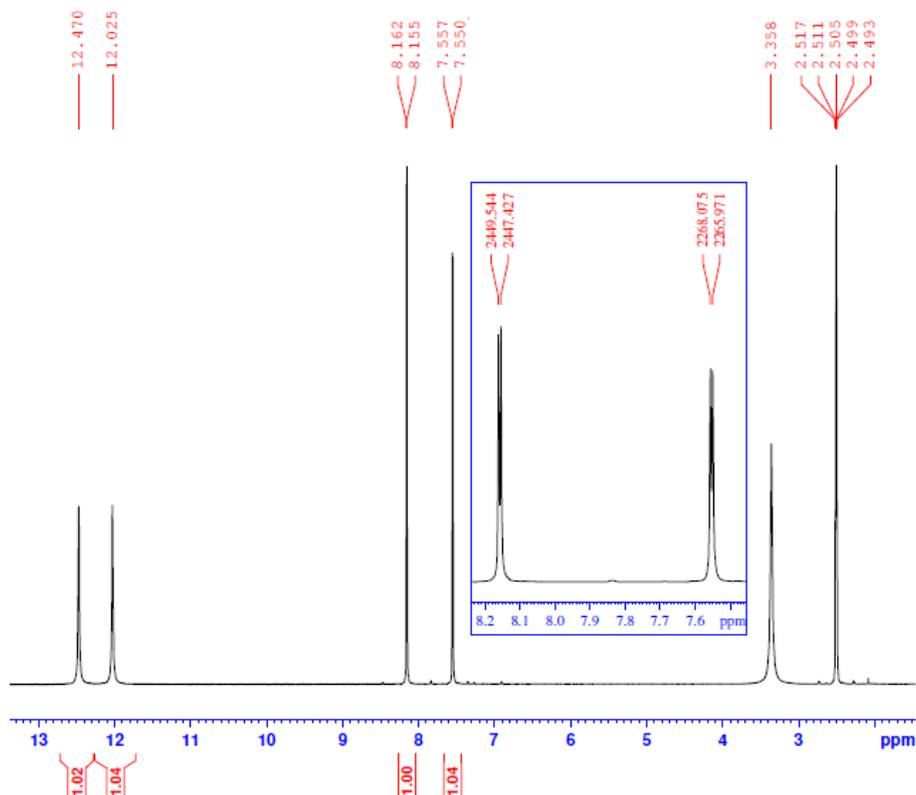


Figure 6 : Spectre de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-}d_6$; 300MHz) du composé 13.

Le spectre de ^{13}C révèle deux signaux à **156.116** et **155.057** ppm correspondants au groupement carbonyle et aussi un signal à **142.316** ppm correspond au carbone quaternaire qui porte le groupement bromure.

On peut noter les deux signaux des carbones quaternaires du cycle aromatique à **123.217**, **112,823** ppm. Ainsi les deux signaux en bas correspondent aux carbones $-\text{CH}=\text{}$ adjacents au carbone porteur du groupement bromure à **142.316** et **124.272** ppm.

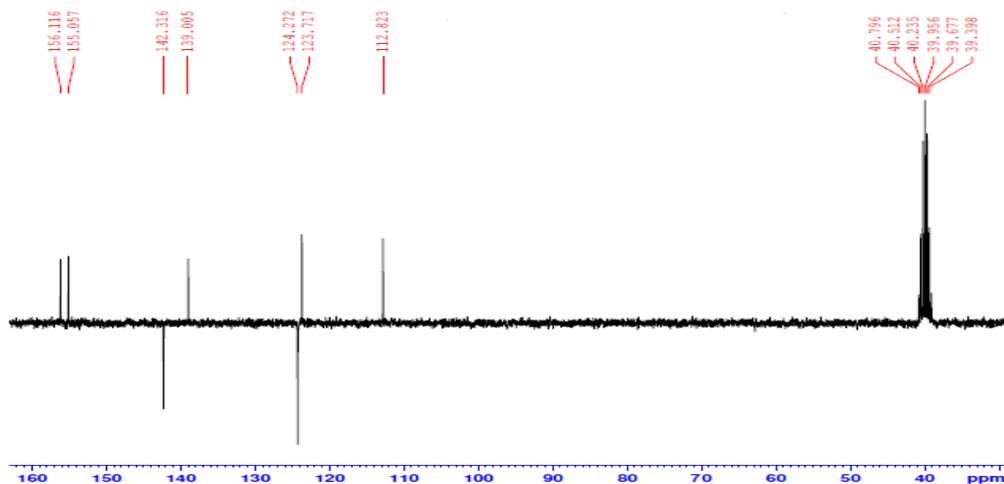


Figure 7 : Spectre de RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$; 300MHz) du composé 13.

Le spectre 2D Heteronucléaire représentant le couplage $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, confirme bien les résultats trouvés dans la RMN ^1H et ^{13}C .

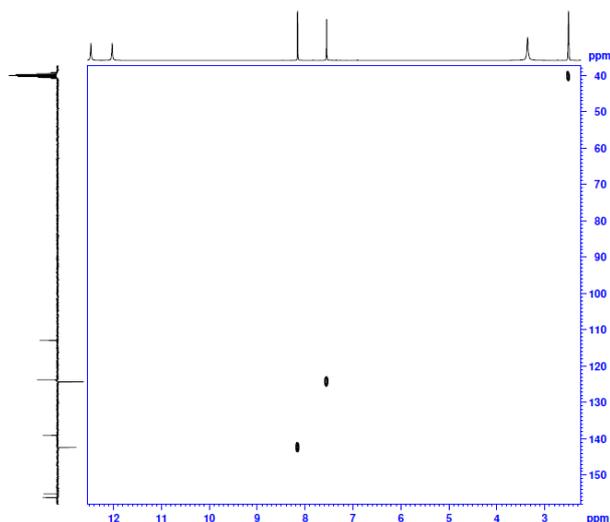


Figure 8 : Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 13.

II. Réactivité de 7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione

Le noyau pyrido[2,3-b]pyrazine comporte deux sites susceptibles d'être alkylés et/ou acylés : l'azote en position 1 et l'azote en position 4.

II.1. Rappel sur l'alkylation

Les techniques classiques d'alkylation peuvent faire appel soit à des bases fortes (les alcoolates de sodium ou de potassium, l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide ou le diméthylformamide [30-33]), soit à des bases faibles. Ces techniques présentent un certain nombre d'inconvénients : elles sont coûteuses, très lentes et les produits formés sont difficiles à purifier. Face à toutes ces difficultés, les chercheurs ont mis en point une autre méthode d'alkylation très efficace : la catalyse par transfert de phase (C.T.P) [34]. Sur le plan de synthèse, cette dernière présente plusieurs avantages :

- ✓ Gain d'énergie (réaction à température ambiante).
- ✓ Bon rendement.
- ✓ Facilité d'exécution.

Selon la nature de la base, on distingue deux types de catalyse :

- ✓ La CTP liquide/liquide : la base utilisée est une solution de soude dans un solvant comme le dichlorométhane, le benzène ou le toluène.

- ✓ La CTP solide/liquide ; fait intervenir une base moins forte comme le carbonate de potassium dans la DMF en présence d'un catalyseur comme le bromure de tétra-n-butylammonium.

Dans la catalyse par transfert de phase solide/liquide, le sel insoluble de l'espèce anionique est en suspension dans le solvant organique qui contient le catalyseur de transfert de phase : le bromure de tétrabutylammonium et le substrat.

Afin de préparer de nouvelles 7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione qui peuvent être également des substrats pour la synthèse de nouveaux hétérocycles, les réactions N-alkylations nous apparurent être la voie la plus efficace de synthèse, pour ce là, nous avons choisi comme méthode de synthèse, la catalyse par transfert de phase, en utilisant le BTBA comme catalyseur et K_2CO_3 comme base.

Dans le but de mettre au point des méthodes de synthèse de nouvelles molécules amphiphiles; nous nous sommes intéressés à la préparation de nouveaux systèmes à longues chaînes associant le motif pyrido[2,3-b]pyrazine.

II.2. Réactions d'alkylation

II.2.a. Action du bromure d'allyle

En vue de préparer de nouveaux hétérocycles en série pyrido[2,3-b]pyrazine, qu'on va utiliser comme précurseur dans les réactions de cycloaddition dipolaire 1,3, nous avons choisi de faire réagir le composé **13** à température ambiante, avec le bromure d'allyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le DMF comme solvant, en utilisant le K_2CO_3 comme base et le BTBA comme catalyseur, Le produit est obtenu sous forme des monocristaux marron avec un rendement de 84%, selon le schéma 26.

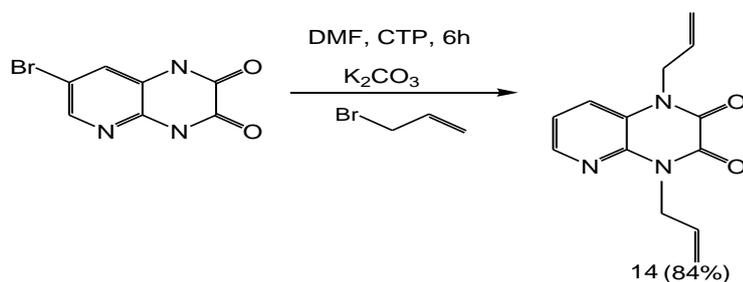


Schéma 26

* Caractérisation spectrale du composé 14

Le spectre de RMN ^1H révèle le signal des deux protons allyliques $-\text{CH}=\text{}$ sous forme d'un massif entre 5,835 et 6,037 ppm et un multiplet entre 5,208 et 5,374 ppm correspondant aux deux CH_2 vinylique $=\text{CH}_2$ deblindé par effet anisotropique. Ainsi un doublet dédoublé à 4,8 et un autre à 5,01 correspondants aux groupements méthylènes.

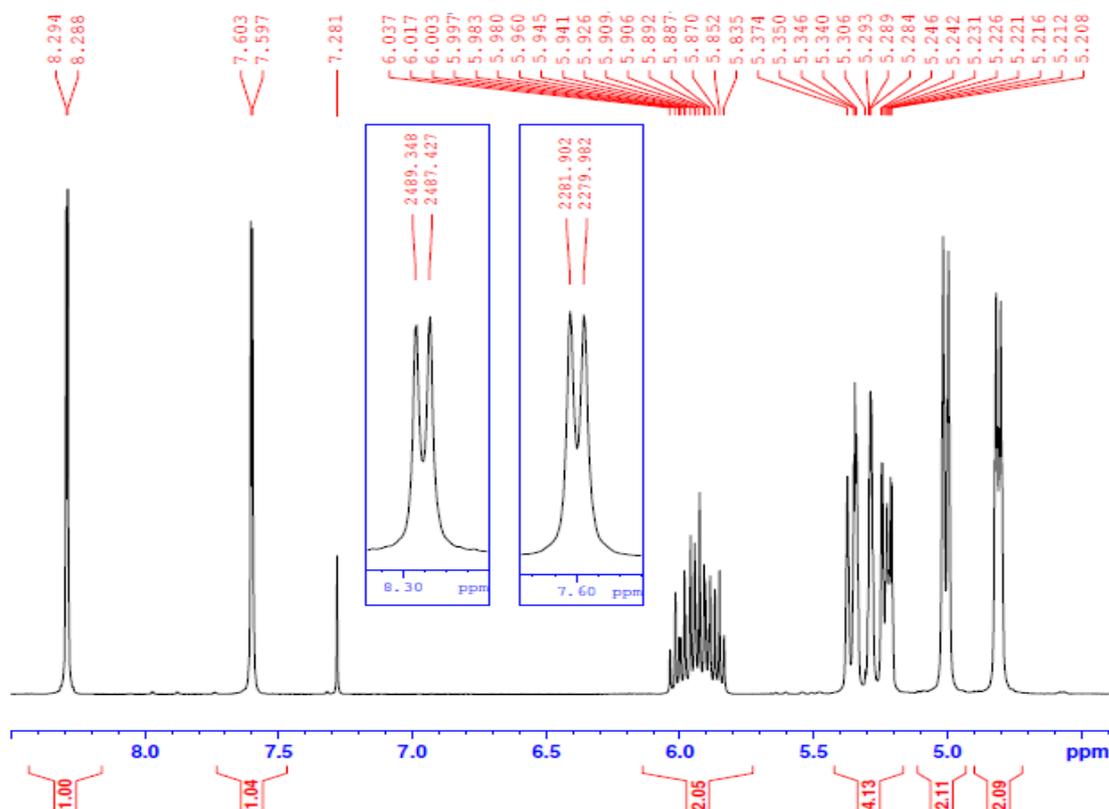


Figure9 : Spectre de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$; 300MHz) du composé 14.

Pour le spectre ^{13}C on peut remarquer les deux signaux CH vinylique à 129.435 et 130.692 ppm, ainsi les deux signaux du groupement CH_2 vinylique deblindé par l'effet du courant induit sortent sous forme d'un seul signal vers 119.096 ppm.

On note aussi la présence de deux signaux correspondants aux groupements méthylènes adjacents à l'atome d'azote à 44.166 et 45.287 ppm.

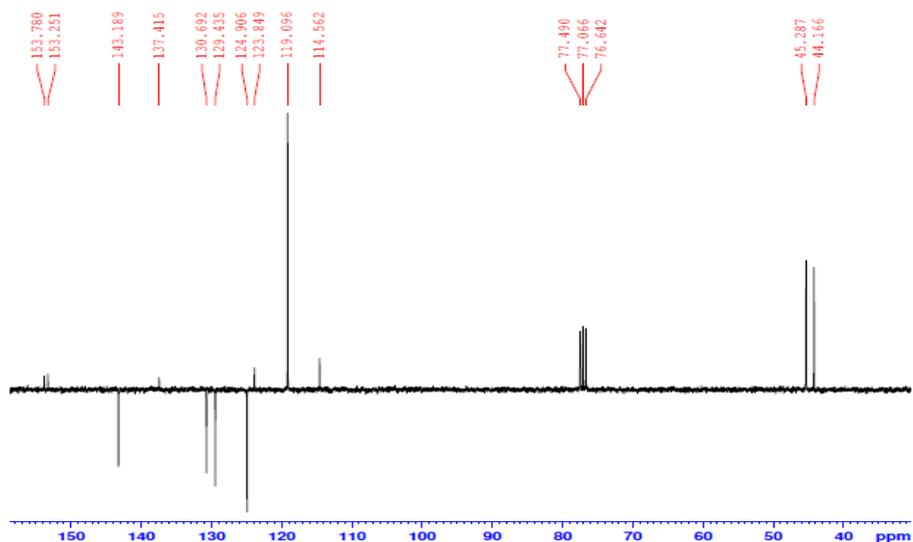


Figure 10 : Spectre de RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$; 300MHz) du composé **14**.

II.2.b. Action d'iodure de méthyle

L'action d'iodure de méthyle sur le 7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione **13** dans le DMF pendant 6 heures dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant le BTBA comme catalyseur et le carbonate de potassium comme base, permet l'alkylation des azotes en position 1 et 4 et conduit, par la suite, à la formation du produit **15** disubstitué avec un très bon rendement.

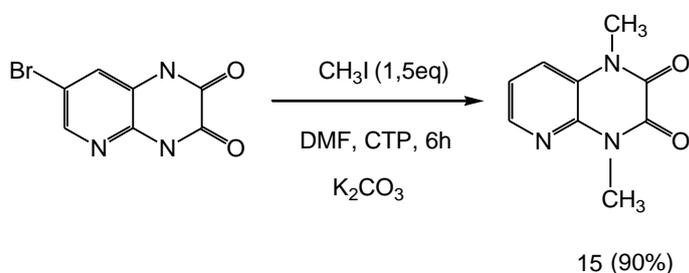


Schéma 27

* Caractérisation spectrale du composé **15**

Le spectre de RMN ^1H du composé **15** révèle la présence de deux singulets deblindés à 3.651 ppm et l'autre à 3.759 ppm par l'atome d'azote correspondant aux deux groupements méthyles.

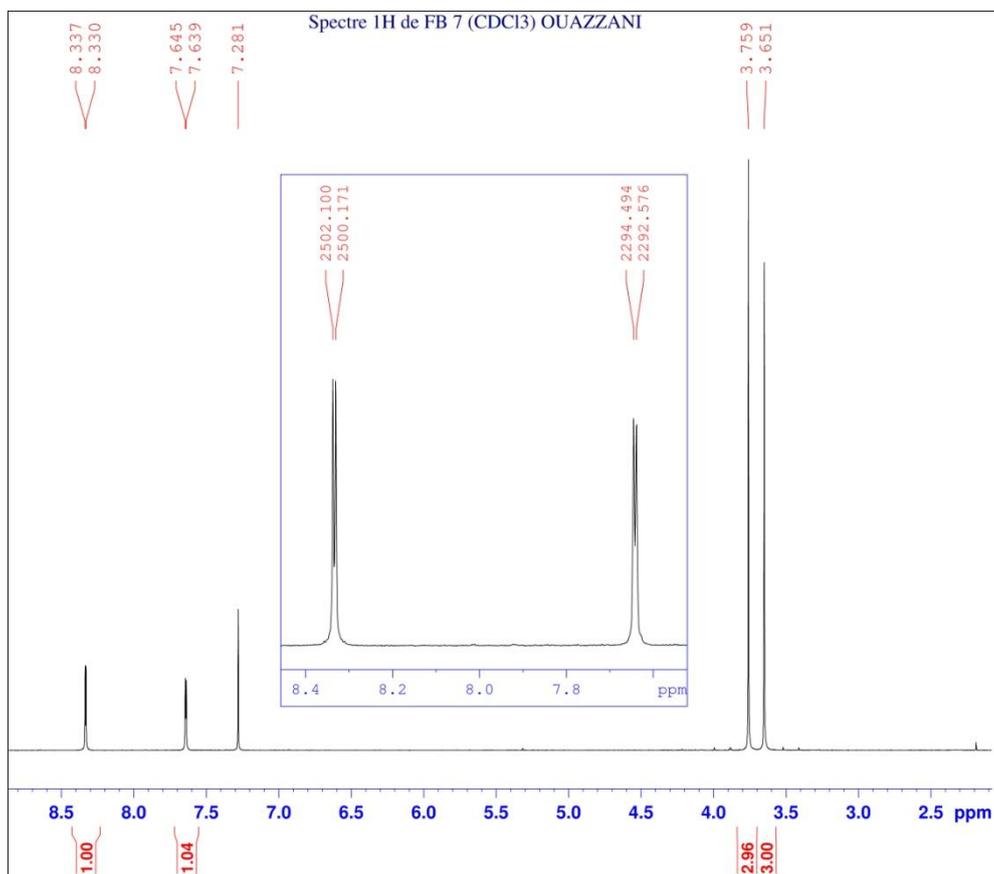


Figure11 : Spectre de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$; 300MHz) du composé 15.

La RMN ^{13}C met en évidence les deux groupements CH_3 à 29.845 et 29.104 ppm.

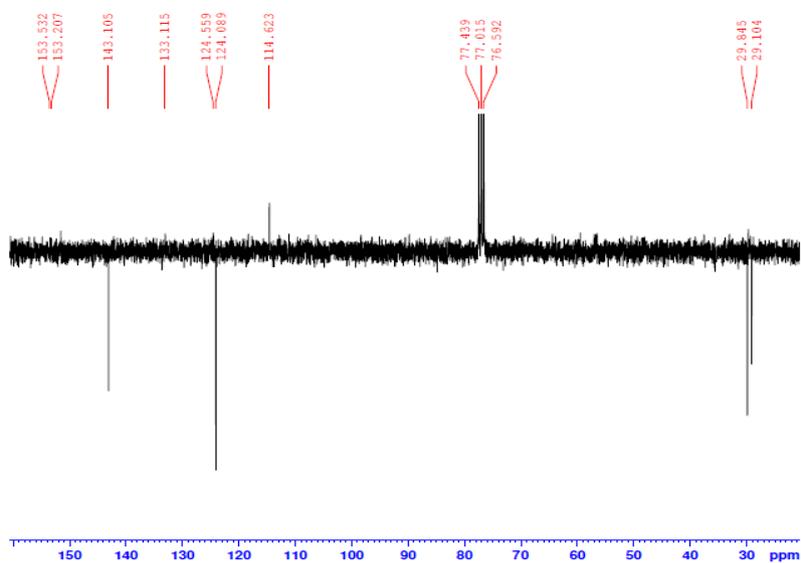


Figure12 : Spectre de RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$; 300MHz) du composé 15.

II.2.c. Action de bromooctane

Nous avons réalisé la condensation d'un équivalent du composé **13** et deux équivalents de bromooctane dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Cette réaction nous a permis d'isoler le produit disubstitué avec un rendement de 83% selon le schéma réactionnel ci-dessous :

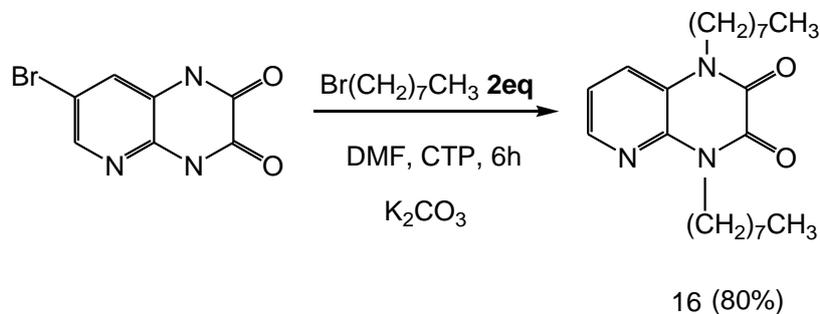


Schéma 28

* Caractérisation spectrale du composé 16

La RMN ^1H révèle deux triplets presque superposés entre 0.848 et 0.892 ppm correspondant aux deux groupements méthyles extrêmes. Ainsi on peut observer la présence de deux signaux sous forme de deux triplets deblindés à 4.117 et 4.349 ppm par l'effet inductif exercé par l'atome d'azote.

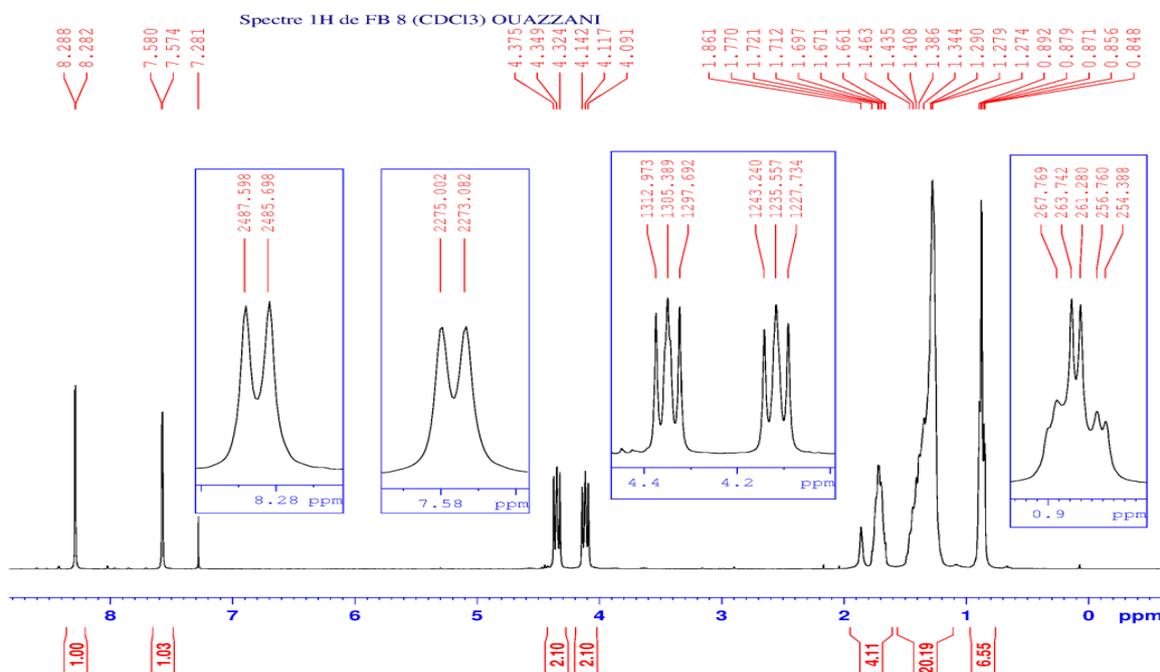


Figure13 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 - d_6 ; 300MHz) du composé 16.

Sur le spectre RMN ^{13}C on remarque l'existence de deux signaux reflétant les deux carbones méthyléniques adjacents à l'atome d'azote deblindé à 42.407 et 43.046 ppm. Ainsi que deux signaux superposables à 14.121 ppm correspondants aux groupements méthyles extrêmes.

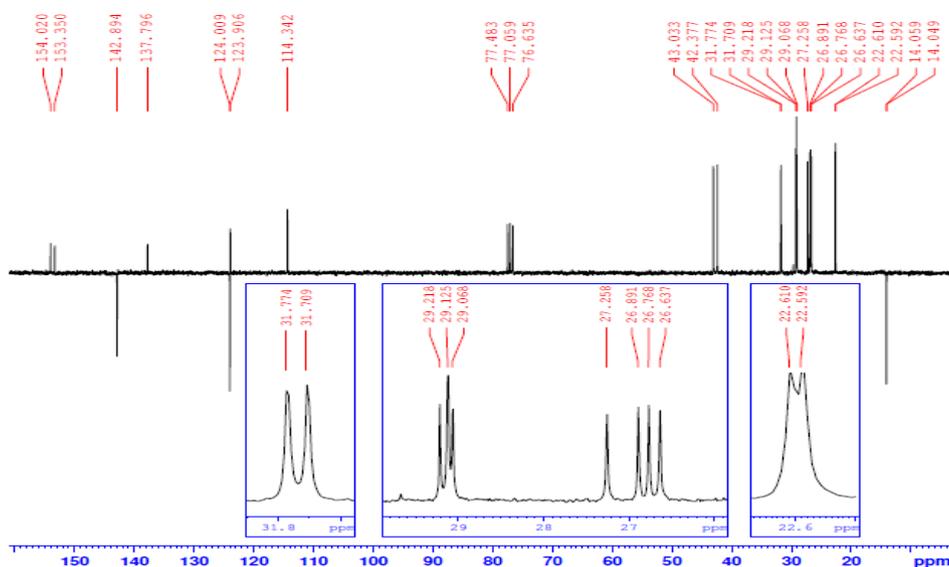


Figure 14 : Spectre de RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-}d_6$; 300MHz) du composé 16

II.2.d. Action de bromononane

L'action de bromononane sur le 7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione dans le DMF pendant 6 heures dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant le BTBA comme catalyseur et le carbonate de potassium comme base, permet l'alkylation des azotes en position 1 et 4, et par la suite à la formation du produit **17** disubstitué avec un très bon rendement.

Nous avons fait réagir le composé **13** avec 2.2 équivalents d'agent alkylant. Dans ce cas, seulement les produits dialkylés sont obtenus.

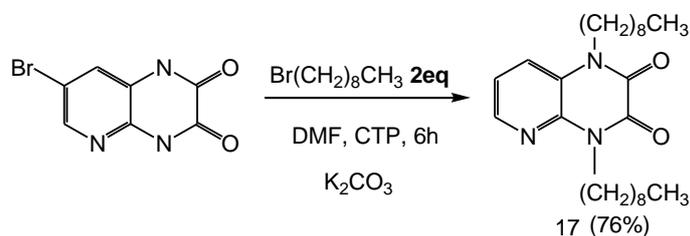


Schéma 29

* Caractérisation spectrale du composé 17

Sur le spectre RMN ^1H révèle deux triplets presque superposés entre 0.873 et 0.913 ppm correspondant aux deux groupements méthyles extrêmes. Ainsi on peut observer la présence de deux signaux sous forme de deux triplets deblindés à 4.129 et 4.370 ppm par l'effet inductif exercé par l'atome d'azote.

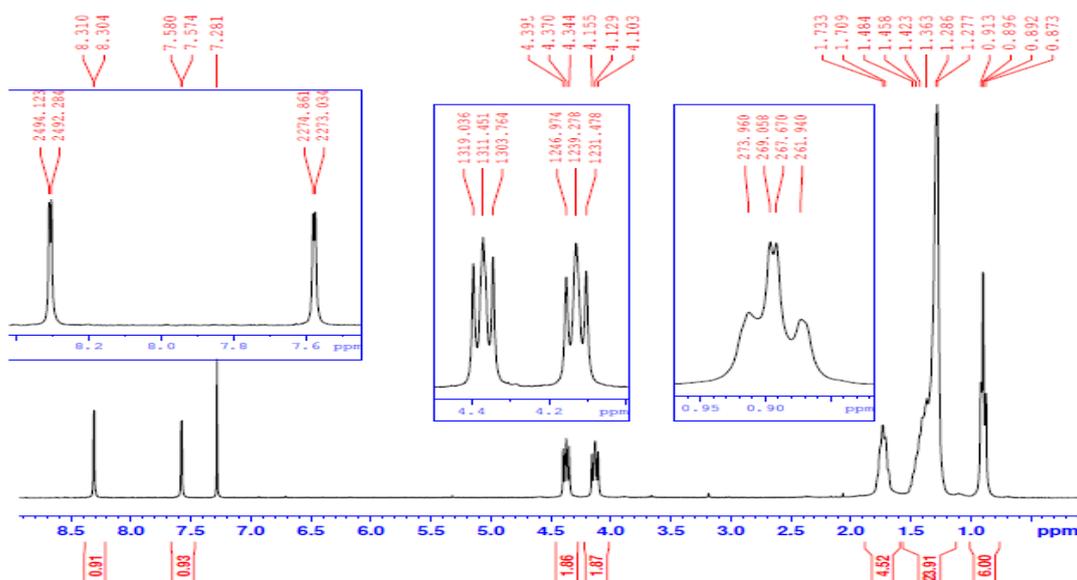


Figure15 : Spectre de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$; 300MHz) du composé 17

Pour la RMN ^{13}C on remarque l'existence de deux signaux reflétant les deux carbones méthyléniques adjacents à l'atome d'azote deblindé à 42.407 et 43.046 ppm. Ainsi que deux signaux superposables à 14.121 ppm correspondant aux groupements méthyles extrêmes.

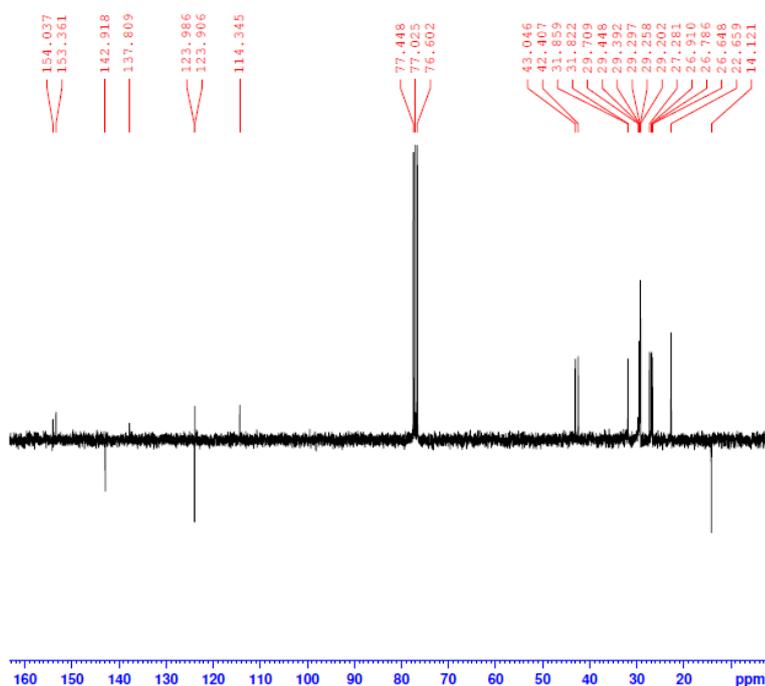


Figure16 : Spectre de RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$; 300MHz) du composé 17

II.2.e. Action de bromure de tridécane

De la même façon, une alkylation avec le bromotridécane, a donné deux produits: un disubstitué et un monosubstitué.

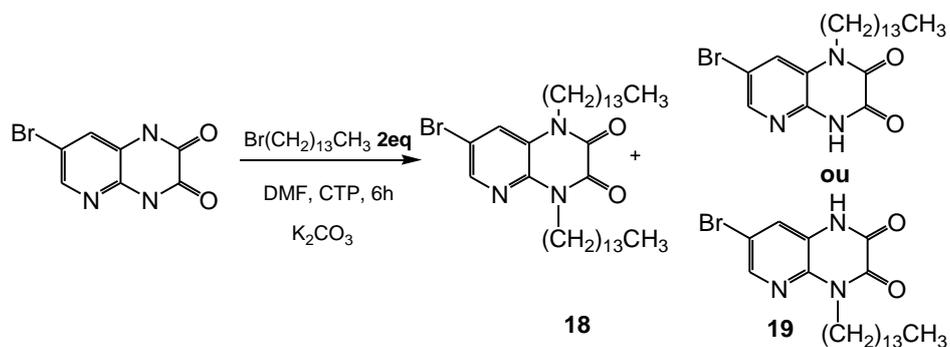


Schéma 30

*** Caractérisation spectrale du composé 19**

On observe essentiellement sur le spectre RMN ^1H du composé **19** un singlet à 12.00 ppm relatif au proton porté par l'azote non alkylé. Tandis que l'analyse du spectre du carbone, met en évidence les signaux des carbones aliphatiques entre 42 et 22 ppm ainsi que celui du CH_3 extrême à 14,10 ppm.

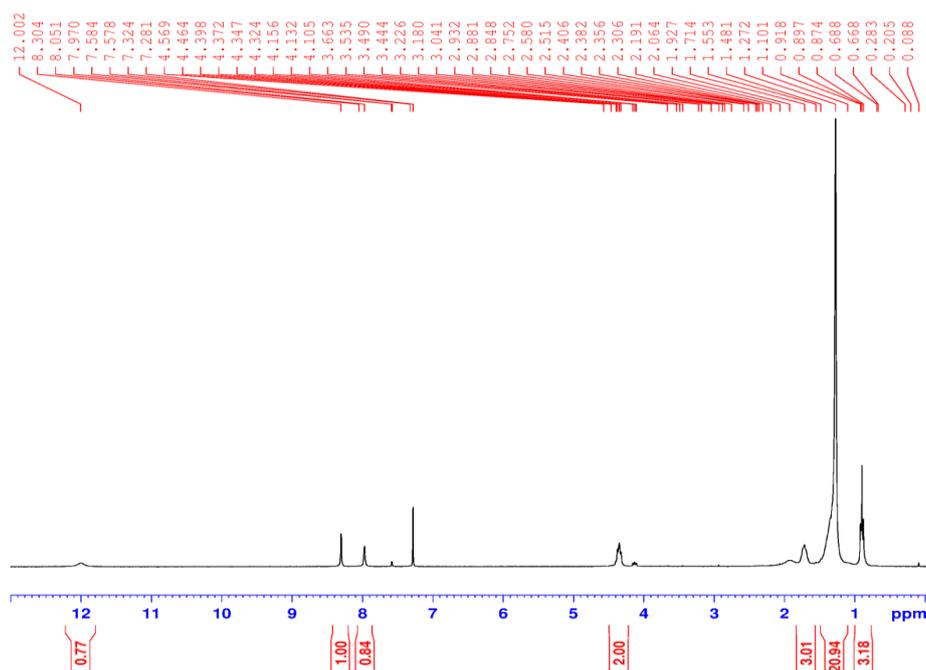


Figure 17 : Spectre de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-}d_6$; 300MHz) du composé 19.

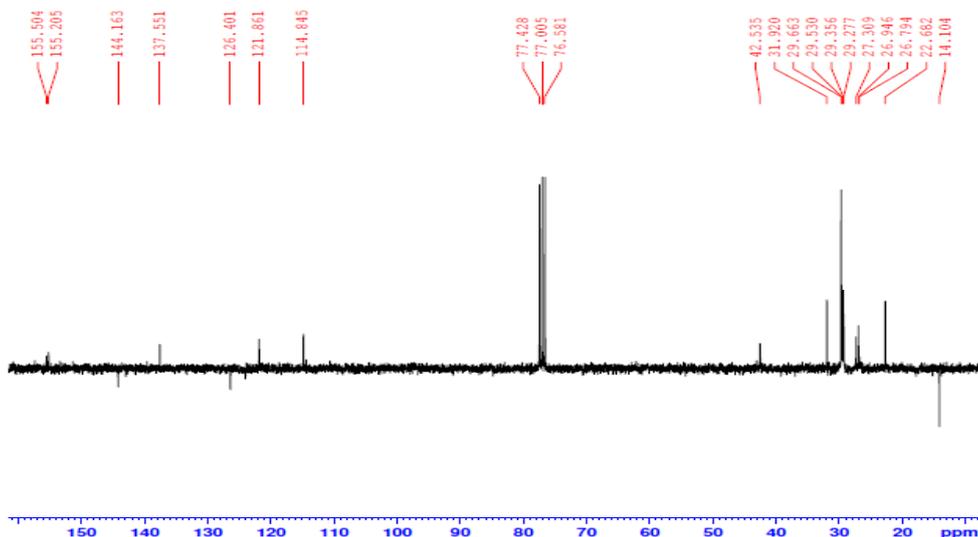


Figure 18 : Spectre de RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-}d_6$; 300MHz) du composé 19.

* Caractérisation spectrale du composé 18

L'analyse du spectre RMN ^1H du composé 18 dialkylé met en évidence :

- La disparition des singlets relatifs aux protons NH,
- La présence de deux triplets à 4.34 et 4.10 ppm relatifs aux protons des deux CH_2 adjacents aux atomes d'azote,
- Deux massifs entre 2 et 1 ppm attribuables aux autres groupements méthylènes,
- Deux triplets superposés 0.89 ppm relatifs aux CH_3 extrêmes.

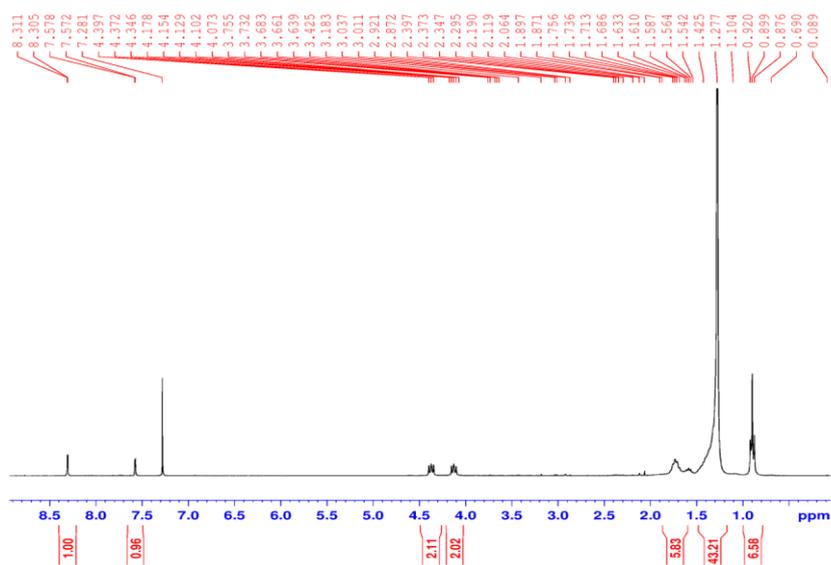


Figure 19 : Spectre de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-}d_6$; 300MHz) du composé 18

Sur le spectre du ^{13}C , on observe un dédoublement des signaux aliphatiques. Ce qui prouve que les deux azotes de la pyridopyrazine ont réagi.

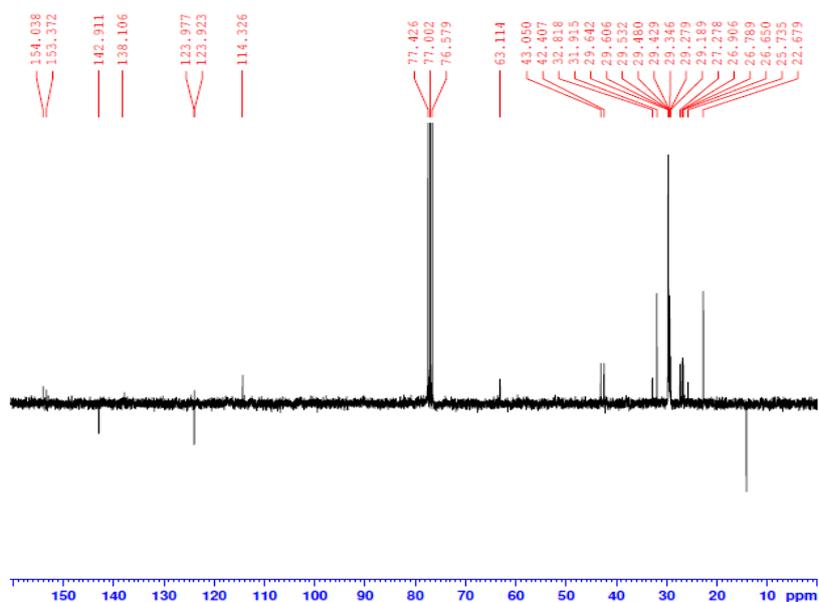


Figure 20 : Spectre de RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-}d_6$; 300MHz) du composé 18

II.2.f. Action de bromure de hexadécane

L'action de bromohexadécane sur 7-bromopyrido [2,3-b] pyrazine-2,3(1H, 4H)-dione dans le DMF pendant 6 heures dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant le BTBA comme catalyseur et le carbonate de potassium comme base, permet l'alkylation des azotes en position 1 et 4 et conduit, et par la suite, la formation du produit monosubstitué **20** ou **21**.

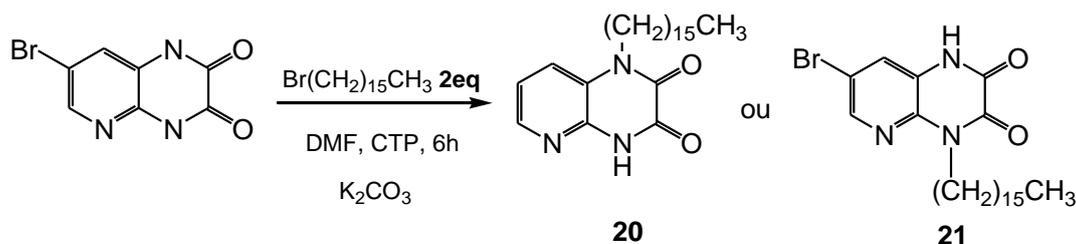


Schéma 31

* Caractérisation spectrale des composés **20** ou **21**

Sur le spectre RMN ^1H du composé monoalkyle, on constate un signal à 11,74 ppm correspondant au proton NH non réagi et un triplet à 4,4 ppm attribuable au CH_2 adjacent à l'atome d'azote, on observe également les massifs relatifs aux autres protons aliphatiques. Les signaux observés sur les spectres RMN ^1H et les résultats d'analyse par spectrométrie de masse prouvent que l'attaque s'effectue sur un seul atome d'azote de la pyridopyrazine.

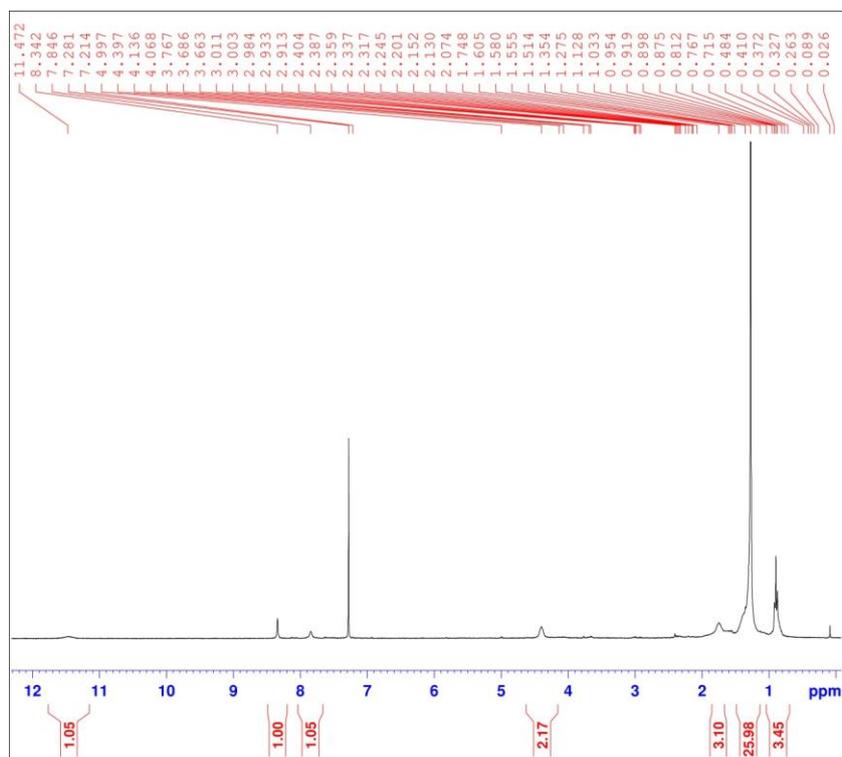


Figure 21 : Spectre de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$; 300MHz) du composé 20 ou 21

II.3. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire

La cycloaddition 1,3-dipolaire^[35] constitue une excellente méthode pour accéder à des hétérocycles pentagonaux. En particulier, elle représente l'une des méthodes les plus utilisées dans la préparation des isoxazoles de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées.

Le dipôle-1,3 a été défini par R. Huisgen comme étant une structure de résonance zwitterionique, portant une charge négative localisée sur une extrémité, qui réagit avec un système insaturé (dipôlarophile) pour former une cycloaddition pentagonale^[36-37] (Figure 22).

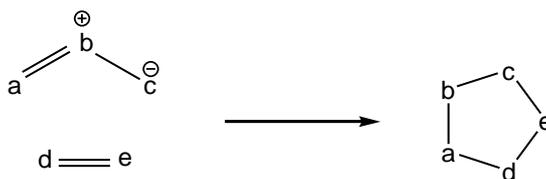


Figure 22

La littérature offre un nombre important d'exemples concernant les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3^[38-39] mais puisque nos réactions se limitent à la cycloaddition des allyles sur les nitriles oxydes nous nous sommes donc limités, dans notre étude bibliographique, à ce type de réactions.

II.3.a. Cycloaddition avec les nitriles oxydes

II.3.a.1. Intérêt biologique des isoxazoles

Qu'ils soient naturels ou synthétiques, certains isoxazoles trouvent des applications dans les domaines thérapeutiques et biologiques. En effet, l'Avicine (AT-125) est un acide aminé substitué par le 3-chloroisoxazole et isolé du *streptomyce sviveus*, il a montré une activité significative contre plusieurs tumeurs. Plusieurs essais effectués in vivo ont confirmé cette activité [40].

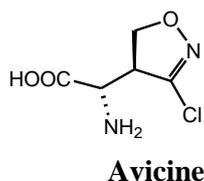
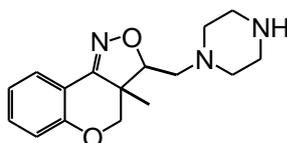


Figure 23

Les isoxazoles tricycliques ont démontré une activité pharmacologique importante. En effet, les premiers tests effectués sur la 3-piperazinylméthyl-3a,4-dihydro-3H-[1]benzopyrano[4,3-C]isoxazole confirment son efficacité dans le traitement de la dépression nerveuse [41].



(3R,3aS)-3a,4-dihydro-3a-methyl-3-((piperazin-1-yl)methyl)-3H-chromeno[4,3-c]isoxazole

Figure 24

La mutation de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) qui cause la maladie génétique CF (Cystic Fibrosis) a motivé l'équipe de Sammelson qui a réussi à traiter cette maladie en procédant à la synthèse de nouvelles classes de composés : les dérivés de 3-(2-benzyloxyphenyl) isoxazoles en utilisant la réaction de la cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxide de nitrile avec différents alcènes. Ces nouvelles formules ont prouvé leur efficacité dans la régulation de la protéine CFTR [42].

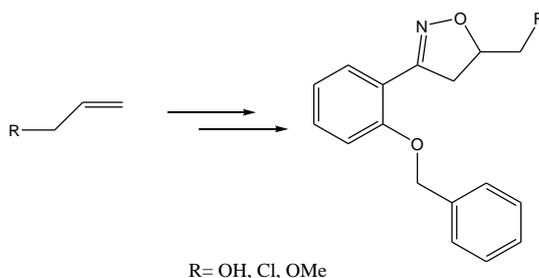


Figure 25

II.3.a.2. Méthode de Synthèse des isoxazoles

Camara ^[43] a mis en évidence la régio-spécificité de l'attaque des oxydes de nitrile, sur le dipôlarophile indoliques N-substitués **22**. Il a isolé, dans chaque cas, un seul régioisomère avec un bon rendement (schéma 32).

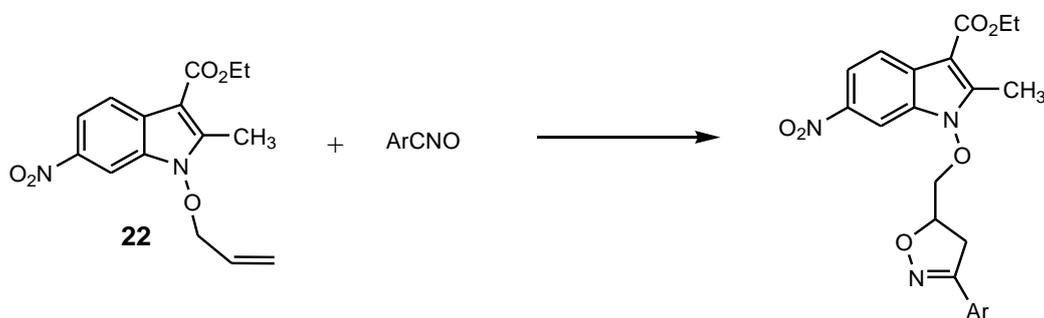


Schéma 32

Amber et al. ^[44] rapporte la synthèse des isoxazoles 3,5- disubstituées à partir des cétones α,β -insaturées par traitement avec le chlorhydrate d'hydroxylamine et l'hydroxyde de sodium. Le mécanisme de la réaction implique trois étapes : oximation, réarrangement de l'alcène conjugué et fermeture du cycle par addition de Michael (schéma 33).

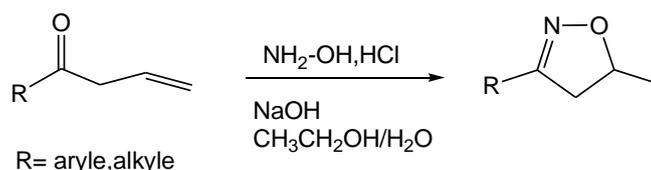


Schéma 33

Chimirri et al. ^[45] quant à eux, ont montré une régiosélectivité dans la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de l'oxyde de nitrile **23** avec les dérivés de la 1,5-benzodiazépine **24**. Ils ont isolé, à chaque fois, un seul type d'adduit **25** (Schéma 34).

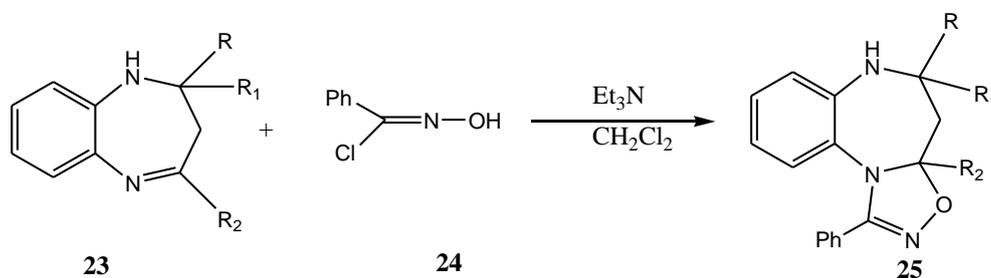


Schéma 34

De leur côté, Bennani et al. ^[46] ont étudié la régiochimie de la réaction des 3-arylidène-isothiochroman-4-ones **26** vis-à-vis des arylnitriloxydes. En effet, en faisant réagir les 3-arylidène-

isothiochroman-4-ones avec les benzaldoximes para-substituées dans le chloroforme en présence d'une solution d'hypochlorite de sodium, les auteurs ont obtenu un seul type de cycloadduits spiro-isoxazoles **28** avec de bon rendement (60 à 90%).

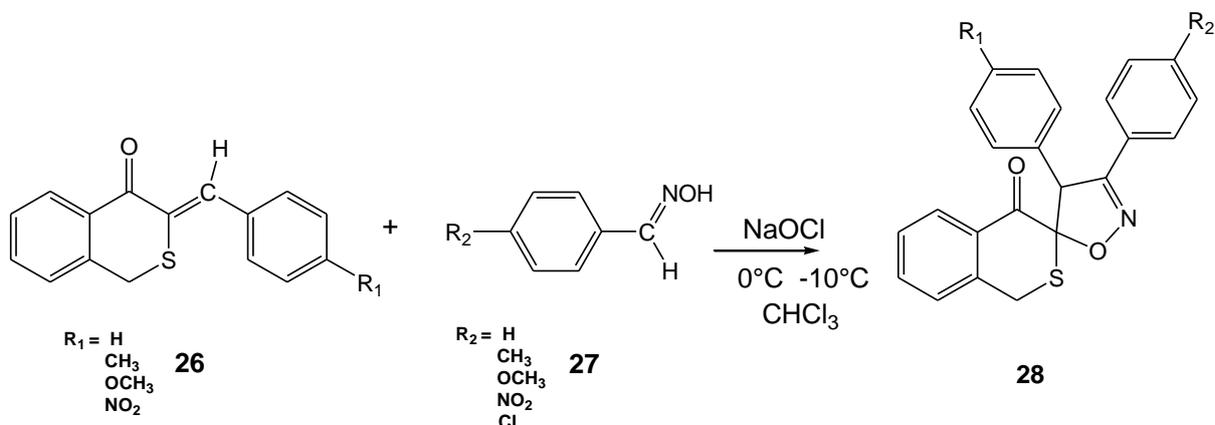


Schéma 35

III. Synthèse d'isoxazoles dérivé des pyrido[2,3-b]pyrazines

III.1. Synthèse à partir du 1,4-diallyl-7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H, 4H)-dione

Au cours de notre travail, nous nous sommes principalement intéressés à la réactivité des nitrixydes vis-à-vis des doubles liaisons exocycliques carbone-carbone. Ainsi, la déshydrohalogénéation du benzaldoxime par l'eau de Javel 24° chlorométrique génère l'arylnitrixyde. Celui-ci réagit avec les dipôlarophiles dans un milieu biphasique (eau / chloroforme) à une température qui varie entre -15 et 0 °C, pendant une heure et demi, pour conduire au cycloadduit **29** avec un excellent rendement (schéma 36).

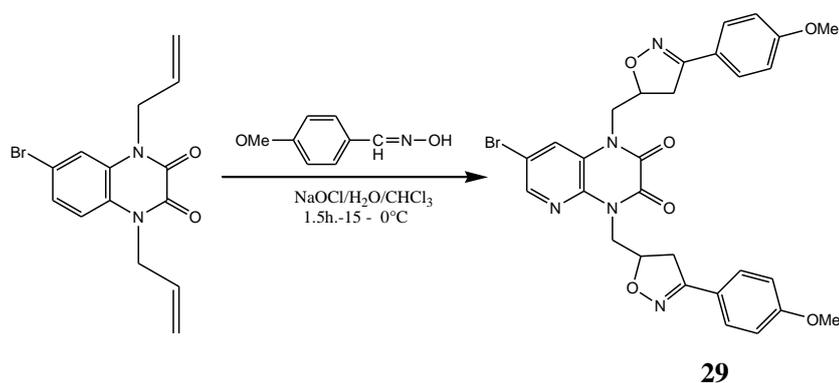


Schéma 36

***Caractérisation spectrale du composé 29**

Le spectre RMN révèle les signaux des huit protons benzyliques envers 6.92 et 7.64 ppm (-CH benzyliques) ont aussi voir les deux (CH isoxa) sous forme de massif entre 5.039 et 5.311 ppm, les quatre protons méthylique (CH₂-N) sortent sous forme de massif entre 4.09 et 4.97 ppm, les (CH₂ isox) entre 3.32 et 3.61 ppm, les six protons (O-Me) un singulet intense vers 3.85 ppm.

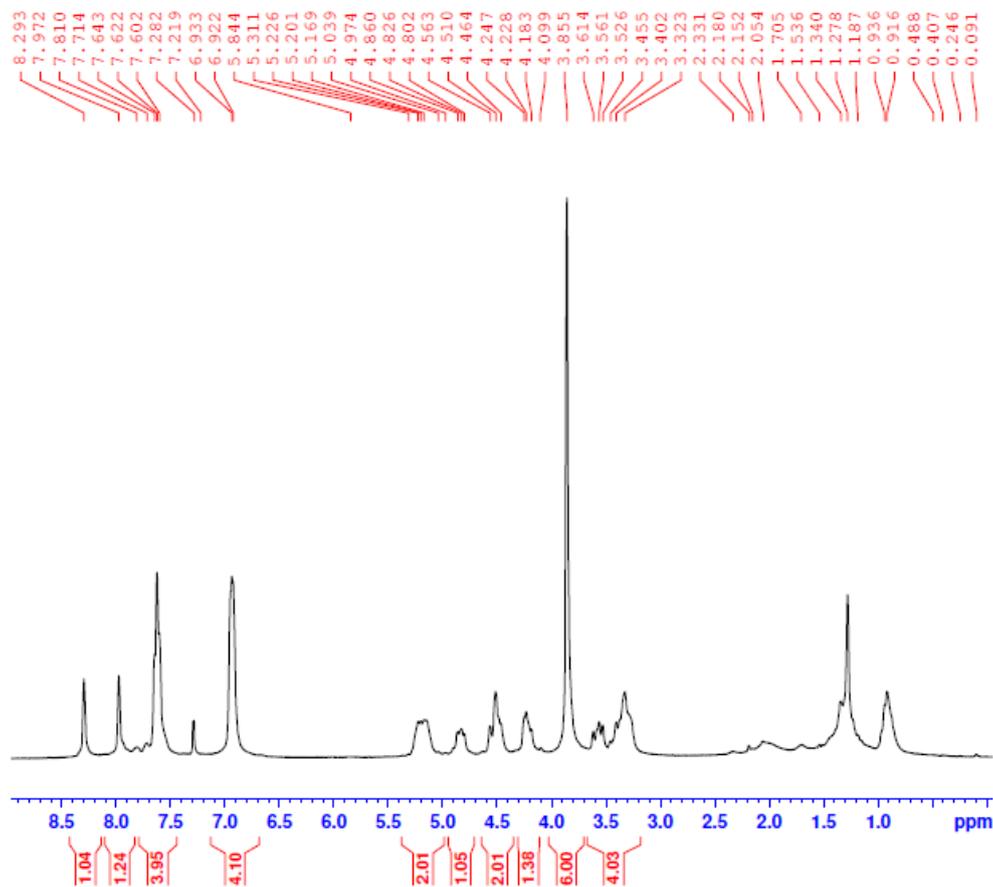


Figure 22 : Spectre de RMN ¹H (CDCl₃-d₆ ; 300MHz) du composé 29

Sur le spectre ¹³C du composé **29** on remarque la présence de deux signaux à 28.78 et 30,22 ppm correspondant aux deux groupements méthylènes isoxazoliques, ainsi que deux signaux à 78,10 et 77,13 ppm intégrant les deux CH du groupement isoxazoliques. On note aussi la présence des deux carbones. On observe également la présence de signaux caractéristiques des -CH aromatique sortant entre 128.750 et 129.100 ppm.

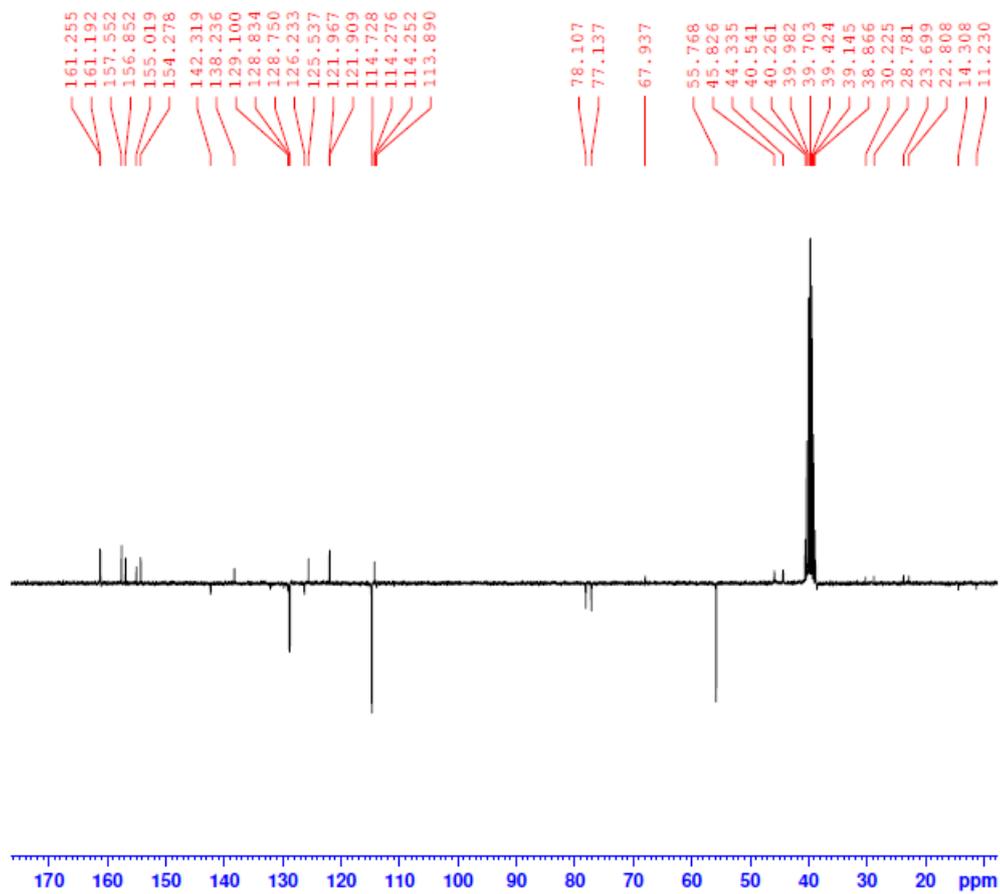


Figure 23 : Spectre de RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$; 300MHz) du composé

Références

- [30] R. L. Shriner et D. G. Boermars; *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1840 (1944).
- [32] J. Buchi, H. Dietrich et E. Eichenberger. *Helv. Chimica Acta.*, **34**, 957 (1956).
- [33] G. Biagi, I. Giorgi, Olivi, V. Scartoni, L. Betti, G. Giannaccini, M. L. Trincavelli, *Eur. J. Med. Chem.*, **37**, 565 (2002).
- [34] M. Makosza, *Modern Synthetic methods waked*, 7 (1976).
- [35] R. Huisgen, *Angew. Chem, intern.edit.*, **12**, 56 (1963).
- [36] R.Huisgen, In 1,3-dipolar cycloaddition chemistry,ed..A.Padwa, *Wiley-Interscience*, **1**, 1.(1984)
- [37] R.Huisgen, *J.Org. Chem.*, **41** ,403 (1976).
- [38] E. Kotali, A. Varvoglis, A. Bozopoulos, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 827 (1989).
- [39] G. Maas, M. Regitz, U. Moll, R. Rahm, F. Krebs, R. Hector, P.J. Stang, C.M. Crittall, B.L. Williamson, *Tetrahedron* **48**, 3527 (1992).
- [40] Yuen M. F, Norris S, Evans L. W, Langley P. G, Hughes RD. *J Gastroenterol*, **37**, 233 (2002)
- [41] P.J. Stang, V.V. Zhdankin, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 4571, (1991)
- [42] R. E. Sammelson, T. M. Luis J. V. Galiotta, A. S. Verkman and Mark J. Kurth *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **13**, 2509 (2003)
- [43] C. H. Diadié, Thèse de Doctorat de l'Université Mohamed V Rabat-Agdal (2002).
- [44] Amber L. N., Khriesto A. S., Amanda T. C., *Tetrahedron Letters* **48**, 6849, (2007).
- [45] A.Chimirri, S. Grasso, P. Monforte et M. Zappala, *J.Heterocyclic Chem.*, **27**, 371 (1990).
- [46] B. Bennani, B Filali Baba,. A, EL-Fazazi,. G. Al Houari, B. El Bali, M. Bolte, N. Ben Larbi, A. Kerbal, *J. Mar. Chim. Hétéroc.* , **1**, 1 (2003)

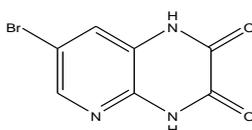
Partie expérimentale

I. Synthèse 7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione

I.1. Action de l'acide oxalique sur le 5-bromo-2,3-diaminopyridine

Pendant 15 minutes, on a laissé la solution de (1.25) équivalent d'acide oxalique (1.8g) dans HCl (1N) sous agitation magnétique, puis on a ajouté petit à petit le 5-bromo-2,3-diaminopyridine et on porte le mélange dans un reflux de 150 °C pendant 6h toujours sous agitation magnétique. Après on procède par une filtration et le produit solide obtenu est lavé par l'eau distillé puis sécher dans l'étuve.

7-bromopyrido [2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione



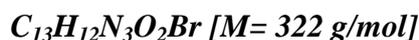
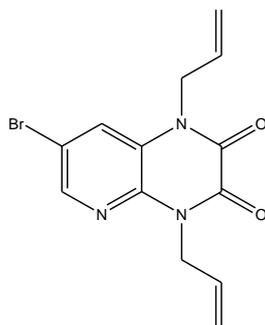
- Rdt= 86% PF(°C)=290 °C
- **RMN¹H (DMSO) δppm** : 12.02, 12.47ppm (s, 1H,2(NH)); 8.158 (d, 1H, Harom J=2.1 Hz); 7.553ppm (d, 1H, Harom).
- **RMN¹³C (DMSO) δppm** : 156.116, 155.057 ppm (C=O); (Cq); 139.005, 123.717, (=C-arom).112.82 ppm (=C-Br); 142.31, 124.27 (=CH- arom).

II. Réactivité de dérivés 7-bromopyrido [2,3-b] pyrazine-2,3(1H,4H)-dione

II.1. Action de bromure d'allyle

Dans un ballon Bicol muni d'un agitateur magnétique, on place un équivalent de 7-bromopyrido [2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione (0.25g), 20ml de DMF, 2,2 équivalent de K₂CO₃ (0,31g) sous agitation pendant 5min, ensuite on ajoute 0,2 équivalent de Bromure de Tétra-n-butyl ammonium (BTBA) (0.072g), puis on ajoute petit à petit 2.2 équivalents de bromure d'allyle (V=0,39 ml). On porte la réaction à température ambiante pendant 6 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est éliminé par un lavage de la phase organique trois fois par l'eau distillée, les traces d'eau qui peuvent se trouver dans la phase organique sont éliminées par le desséchant Na₂SO₄. Après filtration le dichlorométhane est évaporé (pas à sec), le produit obtenu est séparé par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/Hexane (1/2)). On a pu isoler le produit dialkylé.

1,4-diallyl-7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione

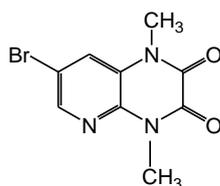


- Rdt (%)= 90% PF (°C)=192°C
- Rf= 0.66 (éluant : acétate d'éthyle/hexane(1/2))
- $RMN^1 H \delta ppm$: 8.29 (d, 1H, H pyr, J=1.8 Hz); 7.6 (d, 1H, H pyr, J=1.8 Hz); 5.83-6.037 (m, 2H, -CH =); 5.208-5.374(m, 4H, =CH₂); 5.008(dd, 2H, -N-CH₂) ; 4.824(dd_t, 2H,-N-CH₂) .
- $RMN^{13} C \delta ppm$: 153.78, 153.251 (C=O); 143.189, 134.906(-CH pyr); 137.415, 123.849(Cq); 130.692, 129.435(-CH =); 119.096(2 =CH₂); 114.56 (-C-Br); 45.287, 44.166(N-CH₂).

II.2. Action de l'iodure de méthyle

Dans un ballon Bicol muni d'un agitateur magnétique, on place un équivalent de 7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione (0.25g), 20ml de DMF, 2,2 équivalent de K₂CO₃ (0,31g) sous agitation pendant 5min, ensuite on ajoute 0,2 équivalent de Bromure de Tétra-n-butyl ammonium (BTBA) (0.072g), puis on ajoute petit à petit 1.5 équivalents de l'iodure de méthyle (V=0,44ml). On porte la réaction à température ambiante pendant 6 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est éliminé par un lavage de la phase organique trois fois par l'eau distillée, les traces d'eau qui peuvent se trouver dans la phase organique sont éliminées par le desséchant Na₂SO₄. Après filtration le dichlorométhane est évaporé (pas à sec), le produit obtenu est séparer par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/Hexane (1/2)). On a pu isoler le produit dialkylé.

7-bromo-1,4-diméthylpyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione

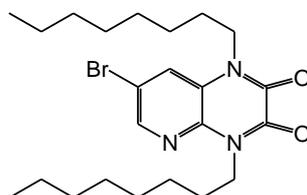


- Rdt (%)= 90% PF (°C)=260°C
- Rf= 0.88 (éluant : acétate d'éthyle/hexane (1/2))
- **$RMN^1 H \delta ppm$** : 8.333 (d, 1H, H pyr, J=2.1 Hz); 7.642 (d, 1H, H pyr, J=1.8 Hz); 3.651, 3.759 (s, 2CH₃ -N).
- **$RMN^{13} C \delta ppm$** : 153.207, 153.532 (C=O); 124.089, 143.105(-CH pyr); 124.559, 133.115(Cq); 114.623(-C-Br); 29.104, 29.845 (N-CH₃).

II-4-Action de bromooctane

Suivant le même protocole de mode opératoire d'alkylation On a pu isoler le produit dialkylé.

7-bromo-1,4-dioctylpyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione

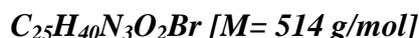
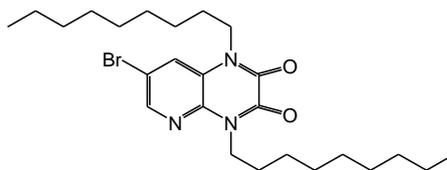


- Rdt (%)= 82% PF (°C)=49°C
- Rf=0.84 (éluant : acétate d'éthyle/hexane (1/1))
- **$RMN^1 H \delta ppm$** : 8.285 (d, 1H, H pyr, J=1.8 Hz); 7.577 (d, 1H, H pyr, J=1.8 Hz); 4.117, 4.349 (t, 4H, CH₂ -N); 1.277-1.735(m, 24H, (CH₂)₆); 0.848-0.892(2t, 6H, -CH₃).
- **$RMN^{13} C \delta ppm$** : 154.020, 153.350 (C=O); 124.009, 142.894(-CH pyr); 123.906, 137.796(Cq); 114.342(-C-Br); 42.377, 43.033 (N-CH₂); 22.592-31.774((CH₂)₆); 14.049-14.059 (2CH₃).

II.3. Action de bromononane

D'une façon similaire selon le même mode opératoire On n'a pu isoler le produit dialkylé.

7-bromo-1,4-dinonylpyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione

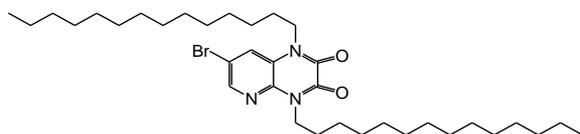


- Rdt (%)= 76% PF (°C)=50°C
- Rf= 0.80 (éluant : acétate d'éthyle/hexane (1/1))
- **RMN¹ H**: 8.307 (d, 1H, H pyr, J=1.8 Hz); 7.577 (d, 1H, H pyr, J=1.8 Hz); 4.370 ,4.129 (t, 4H, CH₂ -N); 1.277-1.735(m, 28H, (CH₂)₇); 0.873-0.913(2t, 6H, -CH₃).
- **RMN¹³ C**: 154.037, 153.361 (C=O); 142.918, 123.986(-CH pyr); 137.809, 123.906(Cq); 114.345(-C-Br); 43.046, 42.407 (N-CH₂); 22.659-31.859((CH₂)₇); 14.121(2CH₂).

II.4. Action de bromure de tridécane

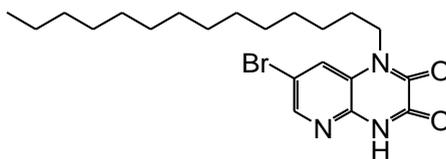
Le protocole expérimental qui précède est toujours respecté on a pu obtenir deux produits: le premier est un dialkylé et le deuxième un monoalkylé.

7-bromo-1,4-ditetradecylpyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione



- Rdt (%)= 68 % PF (°C)= 100°C
- Rf= 0.84 (éluant : acétate d'éthyle/hexane (1/1))
- **RMN¹ H δ ppm**: 8.30 (d, 1H, H_{pyr}, J=1.8Hz) ; 7.57(d, 1H, H_{pyr}, J=1.8 Hz) ; 4.37(t, 2H, N-CH₂, J= 7.5 Hz) ; 4.12(t, 2H, N-CH₂, J= 7.5 Hz) ; 1.73(m, 2H, CH₂) ; 1.27(m, 44 H, CH₂) ; 0.89(t, 6H, 2CH₃, J=6.3Hz).
- **RMN¹³ C δ ppm**: 154.03, 153.37(C=O) ; 142.91(CH_{Ar}), 138.10(Cq) ; 123.97(CH_{Ar}) ; 123.92, 114.32(Cq) ; 43.05, 42.40(2 CH₂-N) ; 32.81, 31.91, 29.64, 29.60, 29.53, 29.48, 29.42, 29.34,29.27, 29.18, 27.27, 26.90, 26.78, 26.65, 25.73, 22.67(CH₂) ; 14.5(CH₃).
- Le produit monoalkylé soit en position 1 ou 4.

7-bromo-1-tetradecylpyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione

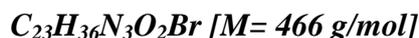
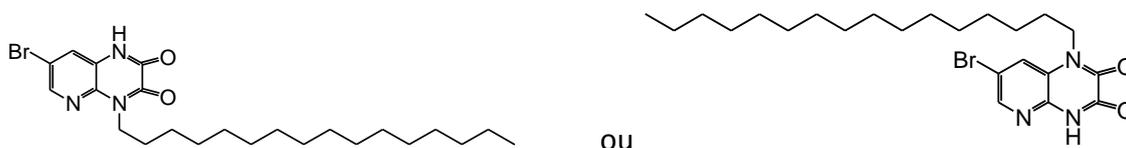


- Rdt (%)= 54 % PF (°C)= 97°C
- Rf= 0.69 (éluant : acétate d'éthyle/hexane (1/1))
- **RMN¹ H** : 12.00(s, 1H, NH) ; 8.30(d,1H, H_{pyr}) ; 7.58(d, 1H, H_{pyr}, J=1.8 Hz) ; 4.37(t,2H, N-CH₂, J= 7.8 Hz) ; 1.71(m,2H,CH₂) ; 1.27(m, 22H, CH₂) ; 0.89(t,3H, CH₃).
- **RMN¹³ Cδppm**:155.50,155.20(C=O) ;144.16(CH_{Ar}),137.55(Cq) ;126.40(CH_{Ar}) ; 121.86,114.85(Cq) ; 42.53(CH₂-N) ; 31.92, 29.66, 29.53, 29.35, 29.27, 27.30, 26.94, 26.79, 22.68(CH₂) ; 14.10(CH₃).

II.5. Action de bromure de hexadécane

Suivant le même protocole précédent On a pu isoler le produit monoalkylé.

7-bromo-1-hexadecylpyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione

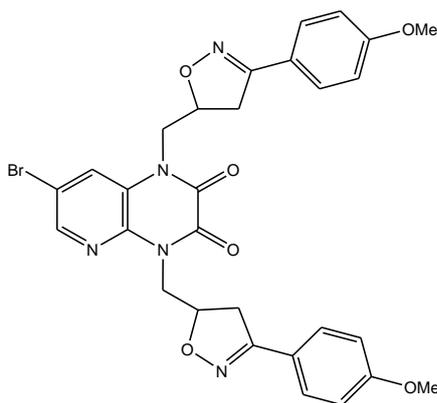


- Rdt (%)= 54% PF (°C)= 119°C
- Rf= 0.76 (éluant : acétate d'éthyle/hexane (2/1))
- **RMN¹ H δppm**: 11.47(s, 1H, NH) ; 8.34(d, 1H, H_{pyr}) ; 7.84(d, 1H, H_{pyr}) ; 4.39(m, 2H, N-CH₂) ; 1.74(m, 2H, CH₂) ; 1.27(m, 26H, CH₂) ; 0.89(t, 3H, CH₃, J=6.9Hz).

II.6. Synthèse du 7-bromo-1,4-bis((3-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl) methyl) pyrido [2,3-b] pyrazine-2,3(1H, 4H)-dione

Dans un réacteur muni d'une ampoule à brome, on place 0.2 g 1,4-diallyl-7-bromopyrido [2,3-b] pyrazine-2,3(1H,4H)-dione et 3 équivalents(0.5g) de benzaldoxime dans 12 ml de chloroforme, puis on ajoute goutte à goutte à 0 °C et sous agitation forte 0,06 ml d'eau de javel 24°. L'agitation est maintenue pendant 4 heures. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre, concentrée sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle : 3/1).

7-bromo-1,4-bis((3-(4-méthoxyphényl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)pyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H, 4H)-dion



- Rdt (%)= 81% PF (°C)= 222°C
- Rf= 0.8 (éluant : Hexane / acétate d'éthyle (5/1))
- **$RMN^1 H$ (DMSO) δppm** : 8.293(s, 1H, H pyr); 7.972 (s, 1H, H pyr); 6.922-7.613 (m, 8H, H arom); 5.039-5.311(m, 2H, CH); 4.099-4.974(m, 4H, CH₂); 3.323-3.614 (m, 4H, H isoxa); 3.855(s, 6H, CH₃).
- **$RMN^{13} C$ (DMSO) δppm** : 156.852, 157.552 (C=O); 154.287, 161.2552(-NC-); 161.255, 161.192 (-OC-); 128.750, 129.10 (-CH-arom); 78.107, 77.131 (CH isoxa); 45.826, 44.335 (CH₂-N); 28.781, 30.225(CH₂ isoxa).

Conclusion

Le travail présenté dans cette mémoire et effectué au sein du laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) a pour objectif de synthétiser de nouveaux hétérocycles en série des 7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H, 4H)-dione fonctionnalisées en position 1,4 qui pourraient présenter des activités pharmacologiques potentielles, en traitant ces derniers par des différents

agents alkylants pour l'obtention des hétérocycles avec des rendements satisfaisants, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.

Dans la première partie, nous avons décrit un rappel bibliographique concernant la synthèse et la réactivité des dérivés pyrido[2,3-b]pyrazine vis-à-vis des différents agents alkylants monohalogénés.

Dans la deuxième partie, nous avons effectué une cycloaddition sur le 1,4-diallyl-7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H, 4H)-dione sous action d'oxime.

Les travaux effectués ne sont qu'un début d'une vaste étude expérimentale concernant la synthèse de nouvelles molécules renfermant le motif pyrido[2,3-b]pyrazine et pouvant trouver des applications dans le domaine pharmacologique.

En perspective d'avenir, nous pouvons envisager de :

- Faire des réactions de cycloadditions dipolaire-1,3 par plusieurs oximes et par l'azide respectivement sur les deux composés 1,4-diallyl-7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione et 7-bromo-1,4-di(prop-2-ynyl)pyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione.
- Remplacer le groupement Br (position 7) par action du couplage avec l'acrylate de méthyle, l'acrylonitrile ou/et le N-allyl-phthalimide catalysée par le Pd.

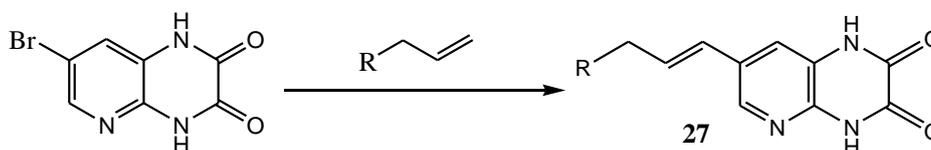


Schéma 36

- la sulfuration du produits **13** par action du P₂S₅

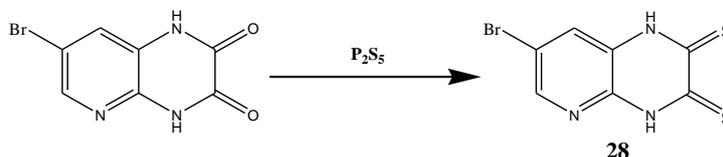


Schéma 37

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

Nom et prénom: QACHCHACHI Fatima Zahrae

Année Universitaire : 2011/2012

Titre: Synthèse des nouveaux hétérocycles pyrido[2,3-b]pyrazines à visée biologique

Résumé

La recherche menée dans le cadre de ce stage concerne la synthèse de nouveaux hétérocycles en série des pyrido[2,3-b]pyrazines qui pourraient avoir de nouvelles applications thérapeutiques ou biologiques.

Nous présenterons, après une mise au point bibliographique sur la synthèse et la réactivité des dérivés pyrido[2,3-b]pyrazines.

Dans la première partie, notre but était de réaliser la synthèse de la 7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione avec d'excellent rendement, puis d'effectuer les réactions de N-alkylations avec différents agents alkylants de choix en utilisant la catalyse par transfert de phase afin d'obtenir des dérivés mono et disubstitués susceptibles d'être intéressants tant sur le plan chimique que pharmaceutique.

Dans la deuxième partie, on a réalisé la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par cycloaddition dipolaire à partir de 1,4-diallyl-7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione comme dipolarophile et l'oxyde de nitrile comme dipôle.

Les différents produits ont été synthétisés avec des rendements satisfaisants et caractérisés par voie spectroscopique : Résonance Magnétique Nucléaire (^1H et ^{13}C).

Mots clés: N-alkylations / CTP / cycloadditions dipolaire-1,3 / isoxazole.