République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'Enseignement Supérieure Et De La Recherche Scientifique
UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA
Faculté Des Sciences Et De La Technologie
Département De Génie Des Procédés



Mémoire de fin d'études de Master
Filière : Génie Des Procédés
Spécialité : Génie Des procédés pharmaceutique

Intitulé du mémoire

Synthèse et étude un nouveaux hydrazone azoté

Préparé e par :
BENSMAIN FAIZA

Proposé et dirigé par :
Dr.LETTREUCH Hichem

Année universitaire 2020/2021

Résume

Dans le présent travail, nous avons mis au point une synthèse de nouveaux hétérocycles azotés.

Les systèmes hétérocycliques à cinq, six et sept chaînons de type pyrazole, possèdent une large gamme d'activités biologiques et pharmacologiques.

La réduction des hétérocycles peut se faire par différentes méthodes comme l'hydrogénation catalytique.

Le -5-chloro- 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles peuvent exister sous une configuration diastréoisomère de la forme (*E*).

Ce composé est synthétisés par réduction de l'acétylénedicarboxylate de dialkyles avec le 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.

Le produit de départ 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine est obtenue facilement à partir de 1-chloro-3,4-dinitrobenzène .

La Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle se fait par hydrogénation catalytique de (E)-2-nitrophénylhydrazones qui mène seulement au produit aminé correspondant.

Tous les composés synthétisés ont été caractérisés par leurs points de fusion et par la spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier.

Mots clés : hétérocycles, pyrazole, réduction, hydrogénation catalytique, Le -5-chloro- 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles.

Abstract

In the present study, we have developed a synthesis of new nitrogenous hétérocycles.

Heterocyclic systems has five,six and seven type pyrazol which possesses a wide range of biological and pharmacological activities.

The reduction of hétérocycles can be done by different methods such as catalytic hydrogenation.

The -5-chloro-2 nitrophenylhydrazonooxaloacetate dialkyl can exist in a diastereomeric configuration of the (E) form , this compound is synthesized by reduction of dialkyl acetylenedicarboxylate with 5-chloro-2-nitrophenylhydrazine.

The starting material 5-chloro-2-nitrophenylhydrazine is easily obtained from 1-chloro-3,4-dinitrobenzene.

Reductive cyclization of (E) -2-nitrophenylhydrazono dialkyl oxaloacetate takes place by catalytic hydrogenation of (E) -2-nitrophenylhydrazones which leads only to the corresponding amino product.

All the compounds synthesized were characterized by their fusion points and by infrared Fourier transform spectrometry.

Key words: heterocycles, pyrazole, reduction, catalytic hydrogenation, dialkyl -5-chloro-2-nitrophenylhydrazonooxaloacetate

ملخص

في العمل الحالي ، قمنا بالتطوير من الدورات النيتروجينية غير المتجانسة الجديدة.

تمتلك أنظمة بيرازول الحلقية غير المتجانسة المكونة من خمسة - ستة أوسبعة روابط من نوع بيرازول التي تمتلك حجم كبير من الانشطة البيولوجية و الدوائية .

يمكن الحد من الدورات غير المتجانسة بطرق مختلفة مثل الهدرجة التحفيزية.

يمكن ان يوجد(ديالكيل -5-كلورو-2- نيتروفينيل هيدرازونووكسالو أسيتات) في تكوين دياستيريومري للصيغة (E) .

يتم تصنيع هذا المركب عن طريق تقليل (ديالكيل أسيتلين كاربوكسيلات) مع(5-كلورو-2-نيتروفينيل هيدرازين)

يمكن الحصول على المادة الاولية من (5-كلورو-2-نيتروفينيل هيدرازين) بسهولة من (1-كلورو-4،3-ثنائي نيتروبنزين).

يحدث التدوير الاختزالي ل (ديالكيل-2-نيتروفينيل هيدرازونو أوكسالو أسيتات-E-) عن طريق الهدرجة التحفيزية

ل(ديالكيل -2- نيتروفينيل هيدرازونو أوكسالو أسيتات-E-) والتي تؤدي فقط إلى المنتج الأميني المقابل.

تميزت جميع المركبات التي تم تصنيعها بنقاط انصهارها وبواسطة قياس طيف تحويل فوريه بالأشعة تحت الحمراء.

الكلمات المفتاحية: الدورات غير المتجانسة بيرازول، الاختزال ، الهدرجة التحفيزية ، ديالكيل-2-نيتروفينيل هيدرازونو أوكسالو أسيتات-E-

Dédicaces

Aux êtres les plus précieux au monde, qui sont le secret de mon existence, qui m'ont donné leur amour, leur tendresse et soutien ; ce mémoire est le fruit de leur seule patience :

Ma Mère (salima benkhaoua) et mon pére (sliman bensmain)

Je dédie ce modeste travail :

A ma chère mère, est très difficile de choisir les termes adéquats pour t'exprimer mon amour et mon respect. Que Dieu te garde en bonne santé, j'espère que je serai toujours à la hauteur de tes aspirations.

A mon cher grand père, je n'oublie jamais ses sacrifices. Ce travail n'est que le fruit de son soutien, de son encouragement, de ses prières, de son amour profond.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorde-le bonheur, la santé, longue vie.

À mes très chères sœurs et mon chéri frère.

Enfin, je remercie ainsi toutes les personnes qui m'ont encouragée et m'ont aidée de près ou de loin pour la réalisation de ce modeste travail.

Je vous aime bien

Remerciement

On voudrait tout d'abord exprimer toute notre gratitude envers ALLAH, de nous avoir donné la force et le courage d'effectuer ce projet de fin d'étude.

Par souci d’humilité, j’aimerais présenter mes remerciements aux personnes sans l’aide des quelles les travaux décrits dans ce mémoire n’auraient pas pu voir le jour. D’abord, j’aimerais de toute évidence remercier le DR. « LETTREUCH Hichem » de m’avoir accepté dans son groupe et ce seulement quelques heures après que j’en aie fait la requête. Merci d’avoir vu en moi une potentielle chimiste de qualité et de m’avoir guidée dans mes différents projets lorsque j’avais des interrogations.

On voudrait ensuite remercier nos familles pour nous avoir laissé libre de choisir la voie qu'on voulait suivre.

Je tiens particulièrement à remercier ma mère et mon père pour m'avoir soutenu dans chaque pas que j'ai fait et pour leurs prières qui m'éclairent sur la voie.

Je veux partager cette joie avec ma deuxième mère, qui repose en paix, que Dieu ait pitié d'elle, et que Dieu nous rassemble au ciel.

Enfin, Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les enseignants du département de génie des procèdes pharmaceutique, qui ont contribué à ma formation durant toutes ces années.

Abréviations & Symboles

P_f : point de fusion**.**

R_t : rendement.

Cl: chlore.

O: oxygene.

H: hydrogen.

Ar: argon.

Fe: fer.

Br: brome.

Zn : zinc.

S : soufre.

C : carbone.

Pd: palladium.

F: fluor.

N: azote.

Pt : platine.

Ti : titane.

ACDM : acetylénedicarboxylate de dimethyle

DBU : diazabicycloundécéné.

DMF : diméthylformamide .

VHC : virus de l’hépatite C.

Ph : potentiel hydrogéne.

Pf : point de fusion.

IR : infrarouge.

RMN : resonance magnétique nucléaire.

SM : spectrometrie de masse.

M : masse molaire

Liste des schémas

Schéma I.1 : synthèse de furane par Nair. 4

Schéma I.2 : synthèse de 3-(pyrrolidin-1-yl)pyridine par l'acétylènedicarboxylate de diéthyle. 4

Schéma I.3 : synthése d'hétérocycles a partir d'oxalocétate de dialkyle. 5

Schéma I.4 : Synthèse des pyrazoles. 6

Schéma I.5 : réaction de Synthèse des pyrazole par knorr. 6

Schéma I.6 : Schéma de Synthèse des pyrazole. 7

Schéma I.7 : cyclo condensation des composés 1,3-dicarbonraylés avec lesdérivés de l'hydrazine. 7

Schéma I.8 : mécanisme d'accès au pyrazoles 8

Schéma I.9 : condensation des hydrazines avec les cétones acétyléniques 8

Schéma I.10 : Synthèse des pyrazoles a partir des acétyléniques 9

Schéma I.11 : Synthèse des pyrazoles à partir d'énaminodicétone 9

Schéma I.12 : Synthèse des pyrazoles apartir des énolate et les halohydrazones. 10

Schéma I.13 : Synthèse de cinnoline 11

Schéma I.14 : Synthése de triazine 11

Schéma I.15 : cyclisation réductive de 2- nitrophénylhydrazone d'acide pyruvique 12

Schéma I.16 : cyclisation réductive des dérivés 2- nitrophénylhydrazone d'acide pyruvique. 12

Schéma I.17 : synthèse de N-oxydes de quinoléine par cyclisation réductive. 13

Schéma I.18 : Synthèse de 1, 2,4-benzotriazine par cyclisation réductive. 13

Schéma I.19 : l'hydrogénation catalytique de *N*-(3-nitro-2-pyridyl)-L-phénylalaline 14

Schéma I.20 : synthese de Benzimidazo [1,2-c]quinazoline par réduction. 14

Schéma I.21 : synthèse de 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarboxylate de méthyle. 15

Schéma I.22 : synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodi- azepine-2,4(3*H*, 5H)-dione par réduction catalytique 16

Schéma I.23 : synthèse la 1, 3, 4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one. 17

Schéma I.24 : synthèse de dérivé pyrrolo [1,2-a] [1,4] benzodiazépinone par cyclisation réductive 17

Schéma I.25 : synthèse des dérivés pyrrolo [2,1-C] [1,4] benzodiazépine. 18

Schéma I.26 : synthèse de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro- 5*H*-1,4-benzodiazepin-5--one 18

Schéma I.27 : synthèse et isolement de la pyrazolylidènebenzodiazépine. 19

Schema I.28 : structure de (E)-2,4-dinitrophénlhydrazonooxaloacétate de dialkyle 23

Schéma I.29 : Structure de 2,4-dinitrophénylhydrazine_ 21

Schéms I.30 : structure de (Z°-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyl 24

Schéma II.1 : structure de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine 22

Schéma II.2 : structure de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle. 25

Schéma II.3 : structure de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle ... 26

Schéma II.4 : Mécanisme réactionnel de synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine. 31

Schéma II.5 : Synthèse des hydrazones de l'ester diméthylique de l'acide oxaloacétique. ... 33

Schéma 3.1: Mécanisme réactionnel de synthèse de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine. 28

Schéma 3.2:Mécanisme réactionnel de synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine..... 29

Schéma 3.3:Mécanisme réactionnel de Synthèse (*E*) et (*Z*)-2,4dinitrophénylhydrazono .oxaloacétate de dialkyles 39

Schéma 3.4 : mécanisme réactionnel Synthèse de (*E*)-5-méthyl-2-nitrophényloxaloacétate de diméthyle..... 41

.

Liste Des Figures

Figure II.1: spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophénylhydrazine. 44

Figure II.2: Spectre ^{1}H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle..... 46

Figure II.3: Spectre ^{1}H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle. 46

Figure II.4: Spectre ^{13}C-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle. 47

Figure II.5: Spectre ^{13}C-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle. 48

Figure II.6: Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle 49

Figure II.7: Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle. 50

Figure II.8: Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle. 50

Figure II.9: Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle. 50

Figure 3.1: spectre IR de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine 51

Figure 3.2 : spectre IR de 2,4-dinitrophénylhydrazine 52

Figure 3.4 : Spectre IR de (*E*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle 52

Figure 3.5 : spectre IR de (*E*)-2,4dinitrophénylhydrazooxaloacétate de diéthyle. 52

Figure 3.6 : Spectre IR de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle 53

Figure 3.7 : spectre IR de Synthèse de (E)-5-méthyl-nitrophénylhydrazinooxaloacétate de diméthyle. 54

Sommaire

Résumé

Dédicace

Remerciement

Abréviations & Symboles
Liste des schémas
Liste Des Figures

Introduction générale 1

Chapitre I :
Partie bibliographique

I.1. INTRODUCTION…… 3

I.2.UTILISATION D'ACETYLENE DIACARBOXYLATE DE DIALKYLES DANS LA SYNTHESE D'HETEROCYCLE……3

I.3. METHODES DE REDUCTION D'HETEROCYCLES…… 5

I.4. SYNTHESE D'HETEROCYCLES A 5 CHAINONS …….. 6

I.4.1.Synthèse des pyrazoles……. 6

I.4.2. Aminopyrazole……..6

I.4.3. Synthèse des pyrazoles par condensation des chalcones aves thiosemicarbazide… 7

I.4.4. A partir de 1,3 dicétone…… 7

I.4.5. A partir de cétone acétylénique..... 8

I.4.6. A partir des énaminodicétones ……. 9

I.4.7. Synthèse des pyrazoles apartir des énolate et les halohydrazones ……. 10

I.4.8. Activité biologique des hétérocycles à 5 chainons ……10

I.5. Synthèse d'hétérocycles a 6 chainons……11

I.5.1. Synthèse de cinnoline ……..... 11

I.5.2.Synthèse de triazine cinnoline…… …11

1.5.3. Synthèse des benzotriazines ……...12

I.5.4. Synthèse de N-oxydes de quinoléine…….....13

1.5.5. Synthèse de 1, 2,4-benzotriazine par cyclisation réductive ……...13

1.5.6. Synthèse de 3-benzyl-1, 2, 3,4-tetrahydrapyrido [2,3- b] pyrazin-2-one……...14

1.5.7. synthèse de Benzimidazo[1,2-c]quinazoline ……14

1.5.8. Synthèse de 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1, 2, 3,4- tetrahydroquinoxaline-5-carboxylate de méthyle ……15

I.5.9. Activité biologique des hétérocycles à 6 chainons ……15

I.6. Synthèse d'hétérocycles a 7 chainons ……16

I.6.1. Synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodi- azepine-2,4(3*H*, 5H)-dione ……16

I.6.2. Synthèse la 1, 3, 4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one ……..17

I.6.3. Synthèse de dérivé pyrrolo [1,2-a][1,4]benzodiazépinone ……17

I.6.4. Synthèse des dérivés pyrrolo [2,1-C] [1,4] benzodiazépine ……18

I.6.5. Synthèse de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro- 5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one ……..18

I.6.6. Synthèse et isolement de la pyrazolylidènebenzodiazépine…….19.

I.6.7. Activité biologique des hétérocycles à 7 chainons …….19

Chapitre II :

partie expérimental

II.1. APPAREILLAGES…….20

II.2. Produits Utilises……. ……20

II.3. Modes opératoires et caractéristiques ……21

II.3.1. Préparation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine……..22

II.3.2.Synthèse des hydrazones …….25.

II.3.3. Préparation de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle…26

II.3.4. Préparation de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle …..26

II.4. Disscussion Des Résultats ……...28

II.4.1. Synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine…….30

II .4.2. Synthèse de (E) -5-chlorophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles…….33

Conclusion générale

Annexes

Listes des références

Introduction générale

Les molécules biologiquement actives occupent aujourd'hui une place prépondérante dans notre société puisqu'elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie, ainsi que leurs utilisation en cosmétique et parfumerie. L'origine de ces molecules peut être naturelle, semi synthétique ou totalement synthétique.

Les hétérocycles sont des composés cycliques dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone constituant le cycle, sont remplacés par un hétéroatome, parmi eux l'azote. Les hétérocycles azotés constituent un intérêt particulier, de part leurs divers modes de synthèse et pour leurs propriétés remarquables. Il existe un nombre très vaste d'hétérocycles, parmi eux les produits naturels ou connus comme les vitamines, antibiotiques, alcaloïdes, hormones, drogues, colorants, agents stabilisants, inhibiteurs de corrosion, sensibilisateurs.

En effet. Les composés hétérocycliques, qu'ils soient produits naturels ou des molécules conçues sont responsables d'une étonnante variété de processus biologiques et sont inscrits dans la majorité des produits pharmaceutiques.

L'une des familles les plus importantes d'hétérocycles, ceux qui comporte un noyau pyrazolique, ce sont des composés hétérocycliques à cinq chainons avec deux atomes d'azote. Classés parmi les alcaloïdes, mais ils sont rares dans la nature.

Les pyrazoles et leurs dérivés sont utilisés en synthèse des produits pharmaceutiques, agrochimiques (pesticides, herbicides), photographie et d'autres applications.

En médecine, les dérivés du pyrazole sont largement étudié pour de nombreuses activités comme étant des anticancéreux, antimicrobien, anti-inflammatoire, anti glycémique, antiallergique et antiviral.

De plus en plus les dérivés de pyrazolines possèdent un large éventail d'activités biologiques telles que tranquillisant, relaxant musculaire, antidépresseur, anticonvulsivant, activités psychoanaleptiques et antihypertenseurs.

Donc l'objectif de notre travail est :

-Synthèse et caractérisation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.

-sunthése et caractérisation de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine.

-sunthése et caractérisation de 2,4-dinitrophénylhydrazine.

- Synthèse et caractérisation de l'isomére (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyles.

- Synthèse et caractérisation de l'isomére (E)-5-méthyle-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyles.

- Synthèse et caractérisation de l'isomére (E)-2,4-dinitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyles.

Notre mémoire est devisé en deux parties essentielles :

- Une première partie consacrée à la recherche bibliographique qui comporte des exemples des hydrazones .

- Une deuxième partie expérimentale qui sera consacrée aux travaux effectués au niveau de laboratoire et discussions des résultats obtenus.

Chapitre I:

Partie bibliographique

I.1.INTRODUCTION :

L'un des objectifs les plus importants de la chimie hétérocyclique, est la synthèse de molécules modèles dont les propriétés sont analogues à celles des molécules naturelles biologiquement actives.

Les premiers dérivés des pyrazoles ont été synthétisés par KNORR en 1883 à partir du 3-oxobutanoate et de la phénylhydrazine et leurs structures ont été déterminées en 1887.

En effet les systèmes hétérocycliques à cinq, six et sept chaînons de type pyrazole, thiazole, pyrimidine et diazépine, sont connus pour leurs capacités à répondre à cet objectif grâce à l'étendue de leurs activités biologiques et pharmacologiques [1].

La formation d'hétérocycles de 5 et 6 membres se produit le plus souvent spontanément à cause de leur stabilité et de leur situation stérique plus favorable. En revanche, la formation d'hétérocycles à 7 membres est plus exigeante et en règle générale ne se produit pas spontanément. Elle se déroule dans des étapes séparées des réactions de réduction.

I.2. UTILISATION D'ACETYLENE DICARBOXYLATE DE DIALKYLES DANS LA SYNTHESE D'HETEROCYCLES :

De nombreuses cyclo-additions formelles ont été mises au point par le couplage d'un isonitrile et d'un alcyne comme le ACDM (acetylènedicarboxylate de diméthyle).L'équipe de Nair a particulièrement étudié ces réactions. L'isonitrile s'additionne sur l'alcyne et forme une espèce zwittérionique qui est piégée par un électrophile.Cet intermédiaire peut ensuite cycliser. Cette méthodologie offre de nombreuses possibilités de synthèses d'hétérocycles en variant l'électrophile utilisé. Dans l'exemple suivant, le zwitterion réagit avec un aldéhyde ce qui permet la formation d'un furane. [2-3].

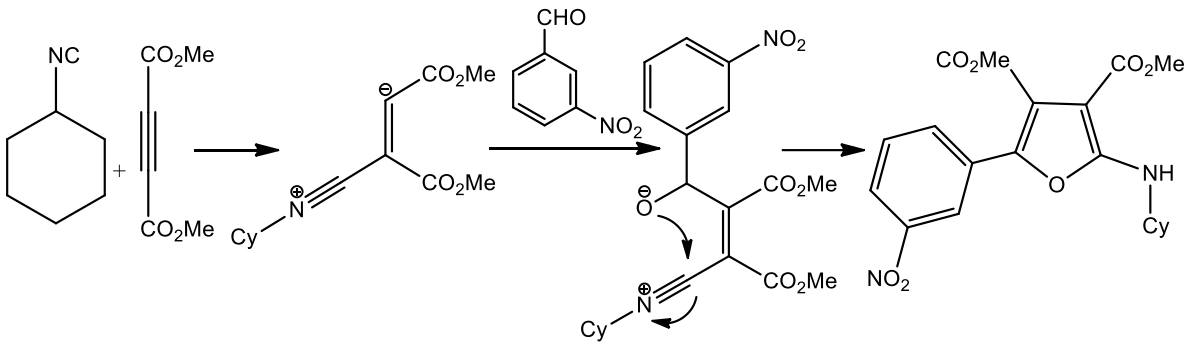


Schéma I.1 : synthèse de furane par Nair.

L'azoénamine de la pyrrolidine est mise en présence de deux équivalents d'acétylène dicarboxylate de diéthyle et d'une quantité catalytique de DBU. Après quelques heures de chauffage dans le toluène se forme un nouveau produit. Après purification, celui-ci s'avère être la 3-(pyrrolidin-1-yl) pyridine 2. [4].

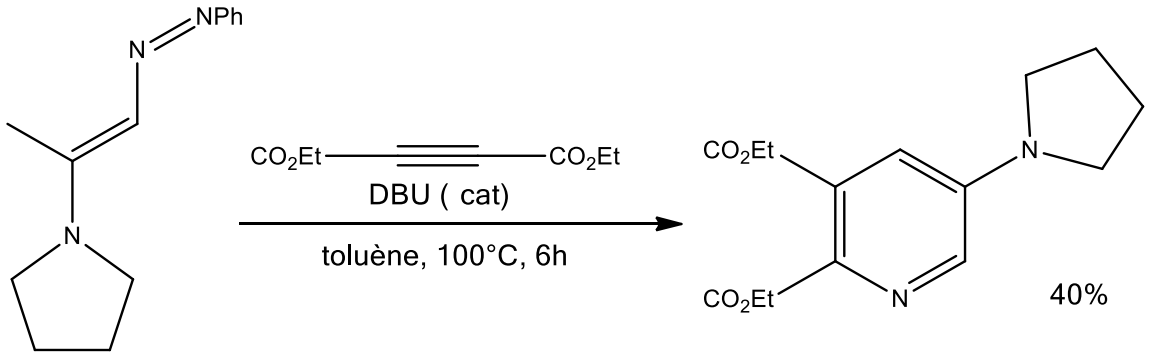


Schéma I.2 : synthèse de 3-(pyrrolidin-1-yl)pyridine par l'acétylènedicarboxylate de diéthyle. [5].

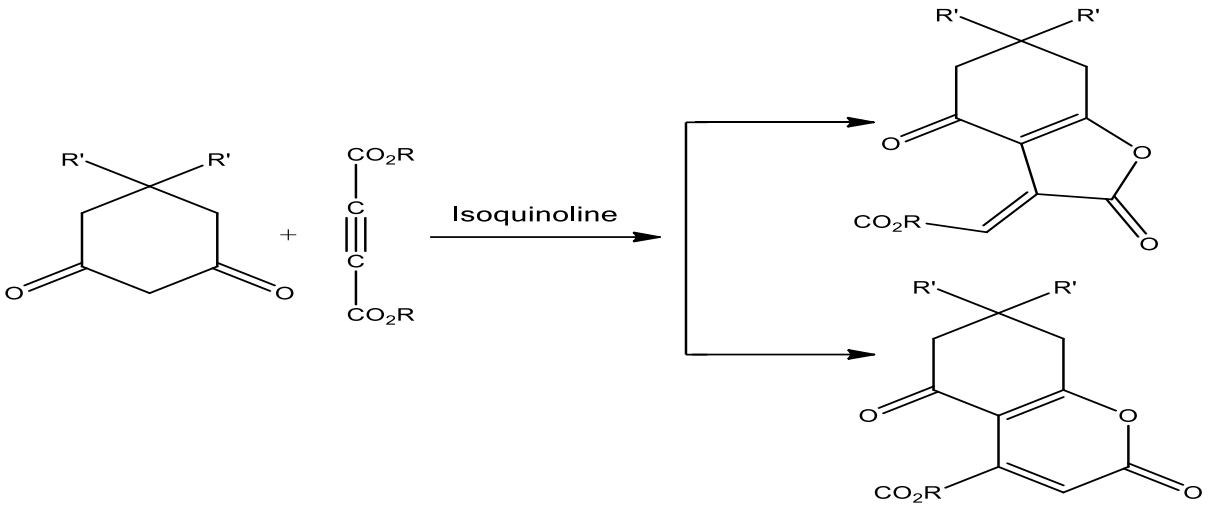


Schéma I.3 : synthése d'hétérocycles a partir d'oxalocétate de dialkyle

	R	R'	Rendement %
A	**Et**	**Me**	**95**
B	**Me**	**Me**	**95**
C	**Me**	**H**	**90**
D	**Et**	**H**	**85**

I.3.METHODES DE REDUCTION D'HETEROCYCLES:

Dans le domaine de la chimie il existe plusieurs méthodes de réduction, parmi ces méthodes on peut citer :la poudre de fer dans l'acide acétique [6-7], la poudre de zinc dans l'acide acétique[8], l'hydrogénation catalytique sous l'emploi de PtO_2 [9-10] Pd/C [11-12],réduction par transfert d'hydrogène [13-14] , avec la phénylhydrazine dans l'acide acétique[15] , avec le chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique [16] , au moyen du chlorure d'indium dans le formamide [17] , avec l'étain dans l'acide chlorhydrique[18] , avec le fer dans l'acide chlorhydrique et l'éthanol [19] , avec $TiCl_4$ / Zn [20] , avec l'acide sulfurique [21] , avec le chlorure d'étain dihydrate [22] , Avec N,N-diméthylhydrazine [23] , par les dihyropyridines [24].

I.4. SYNTHESE D'HETEROCYCLES A 5 CHAINONS :

1.4.1. Synthèse des pyrazoles :

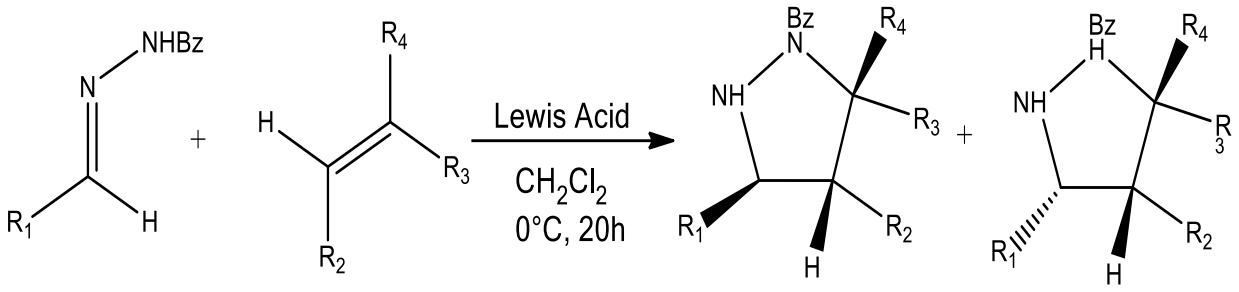


Schéma I.4 : Synthèse des pyrazoles. [25]

1.4.2. Aminopyrazole :

Plusieurs voies de la synthèse du pyrazole ont subi des nombreuses modifications depuis la première synthèse du pyrazole qui a été effectuée en 1883 par Knorr et coll (Eldebss T., 2014) [26-27] (Schéma I.5**)**.

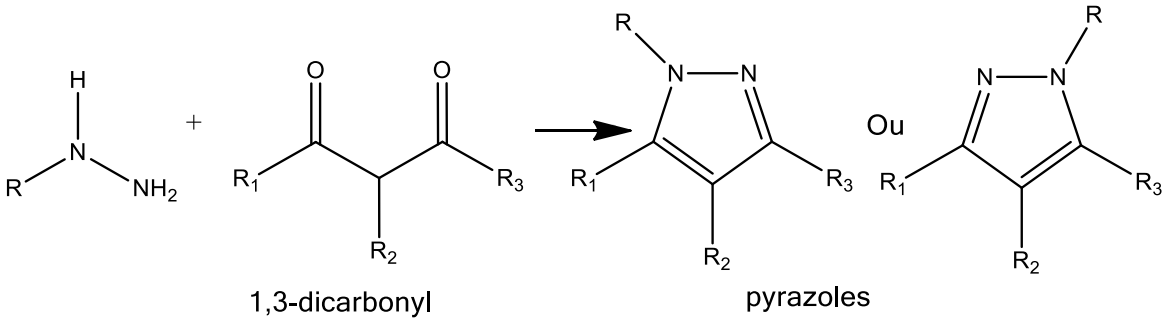


Schéma I.5 : réaction de Synthèse des pyrazole par knorr.

1.4.3. Synthèse des pyrazoles par condensation des chalcones avec thiosemicarbazide :

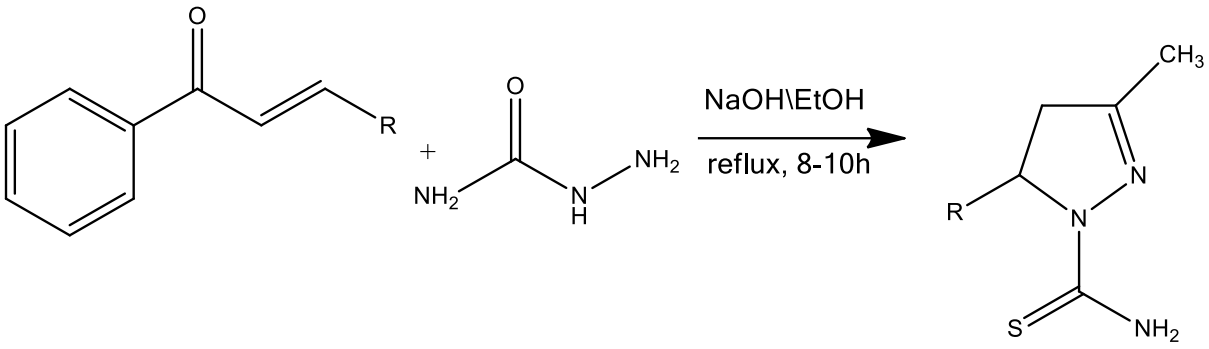


Schéma I.6 : Schéma de Synthèse des pyrazole.

1.4.4. A partir de 1,3 dicétone :

La cyclocondensation des composés 1,3-dicarbonraylés avec les derivés de l'hydrazine et une approche simple et rapide pour obtenir des pyrazoles poly substitués. Cette méthode développée par Knorr à la fin du 19éme siècle aboutit généralement en présence des substrats 1,3-dicarbonylés non symétriques à la formation de deux régioisomérs difficilement séparable [26].

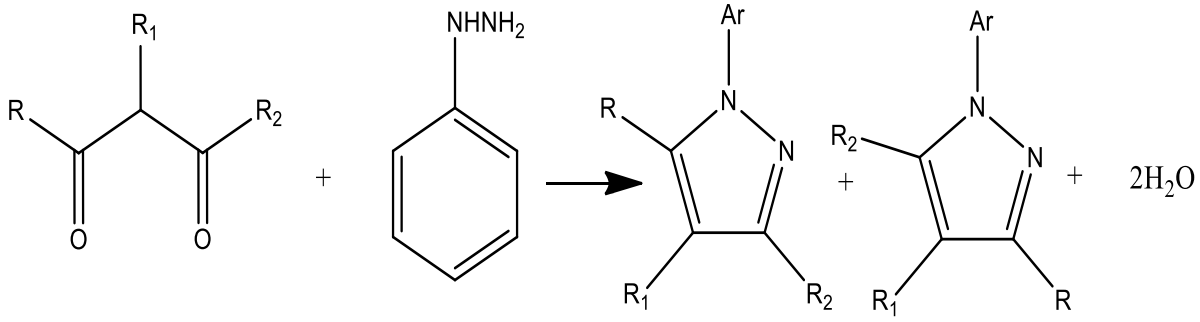


Schéma I.7 : cyclo condensation des composés 1,3-dicarbonraylés avec les dérivés de l'hydrazine.

Le mécanisme de la réaction passe d'abord par la formation d'une imine suivie d'une cyclisation intramoléculaire déshydratante pour former le pyrazole.

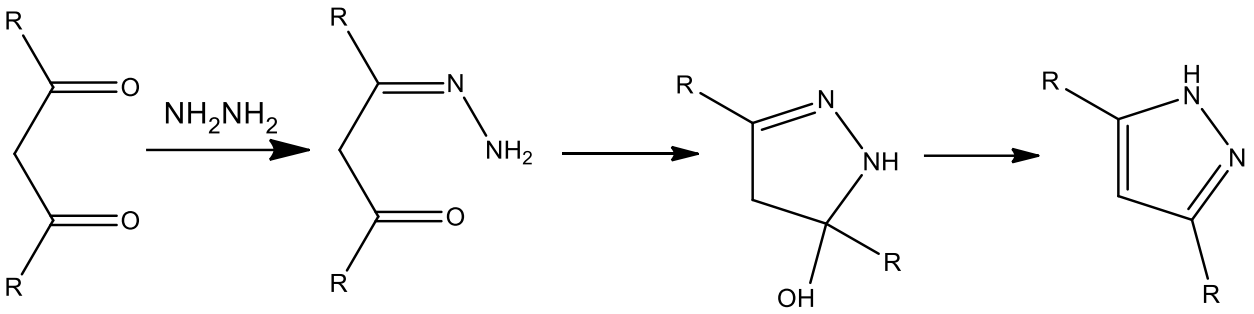


Schéma I.8 : mécanisme d'accès au pyrazoles.

1.4.5. A partir de cétone acétyléniques :

La réaction de cyclocondensation de l'hydrazine sur les cétones acétyléniques pour former des pyrazoles est connue depuis plus de 100 ans. Toutefois, la réaction aboutit, là encore à un mélange de régioisomérs (Schéma. I.9). [28]

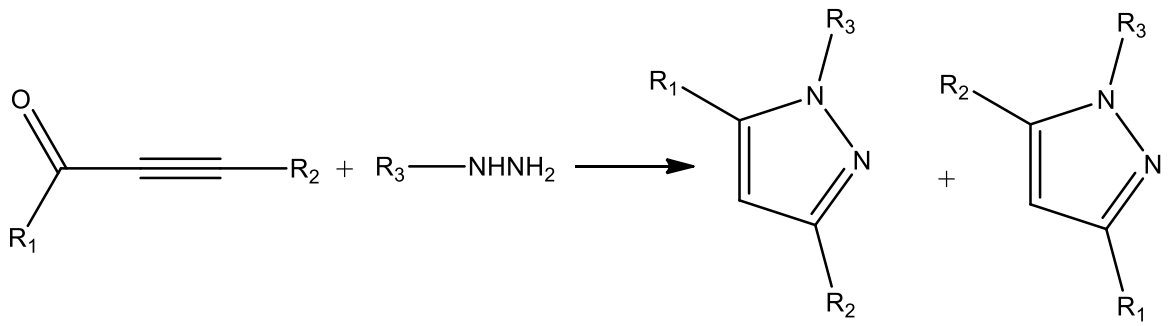


Schéma I.9 : condensation des hydrazines avec les cétones acétyléniques.

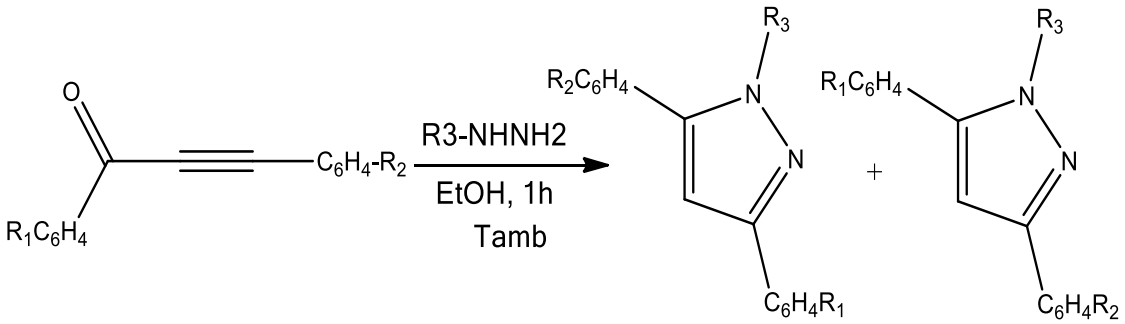


Schéma I.10 : Synthèse des pyrazoles a partir des acétyléniques.

1.4.6. A partir des énaminodicétone :

La cyclocondensation d'énaminodicétone (1) non symétrique sur divers dérivés de l'hydrazine a été étudiée dans le cas de la tert-butylhydrazine et de la carboxyméthyl hydrazine. Les divers pyrazoles (2) et (3) sont obtenus régiospécifiquement et avec de bons rendement. Il est à noter que, dans le cas du carboxyle méthyl hydrazine, la réaction conduit directement aux pyrazoles (3) correspondants (schéma. I. 11). [30]

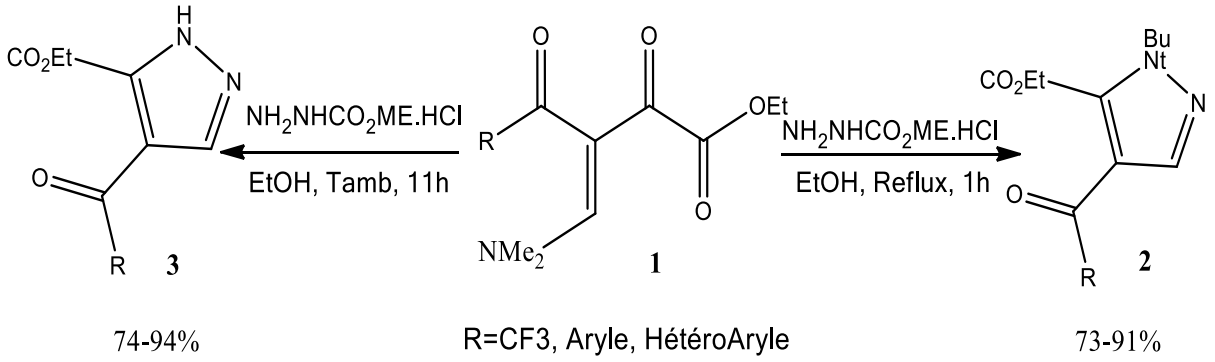
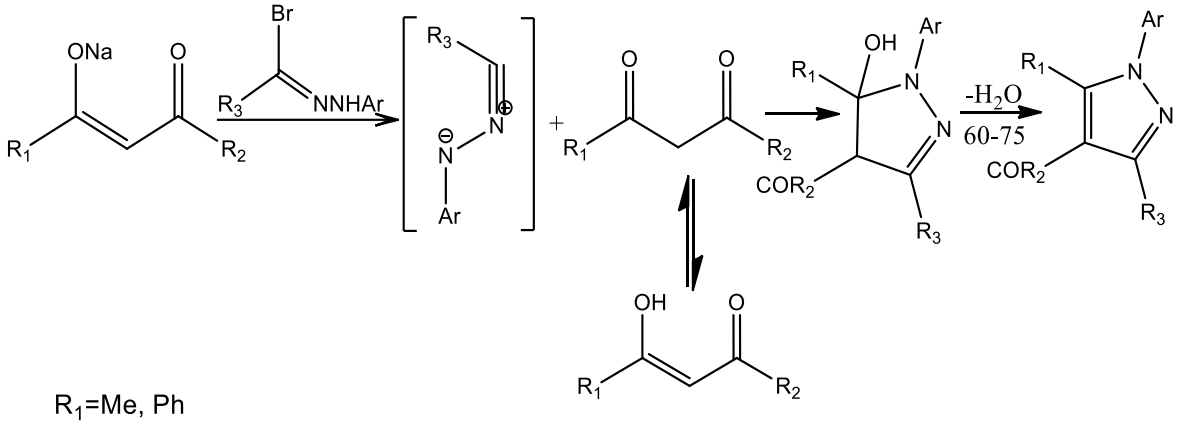


Schéma I.11 : Synthèse des pyrazoles à partir d'énaminodicétone.

1.4.7. Synthèse des pyrazoles apartir des énolate et les halohydrazones :



R_1=Me, Ph
R_2=Me, Ph, OEt
R_3=Ph, 2-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-$CH_3C_6H_4$, 3-$NO_2C_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$,4-BrC_6H_4, 2,4-$Cl_2C_6H_3$

Schéma I.12 : Synthèse des pyrazoles apartir des énolate et les halohydrazones.

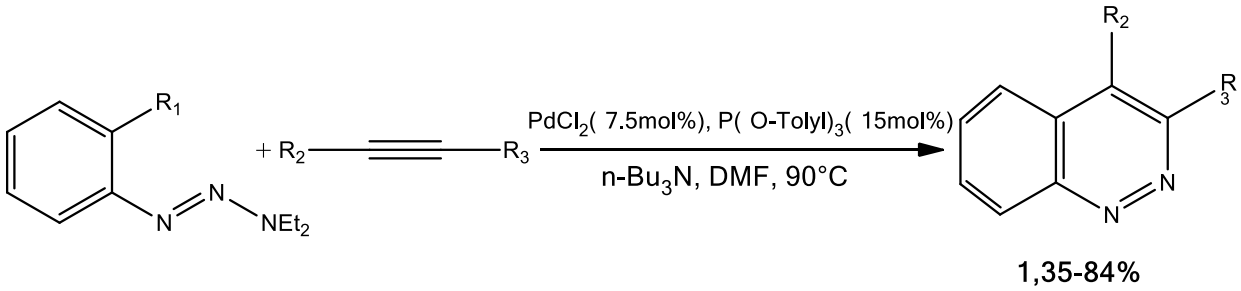
1.4.8. Activité biologique des hétérocycles à 5 chainons :

Les hétérocycles à cinq chainons sont connus par leur activité biologique variée, on effet ils sont des Antimicrobiens, Antiviraux [35] , Antibactériens [36] , Antifongiques [37] Anti-inflammatoires [38], antibiotiques, Anti convulsants [39] , Antagonistes du GABA [40] ce sont des cytotoxiques [41], antioxydants, Inhibiteurs des enzymes, Anticancéreux.

Les pyrazoles sont une classe importante d'hétérocycles azotés en raison de leur pertinence pour les industries et les matériaux pharmaceutiques. Les 1H-pyrazoles substitués présentent un large éventail intérêt pharmacologiques comme étant des antibactériennes, antihyperglycémiques, anti-inflammatoires, analgésiques et hypoglycémiques et sédatives-hypnotiques. [32-33-34]

I.5. SYNTHESE D'HETEROCYCLES A 6 CHAINONS :

I.5.1. Synthèse de cinnoline :

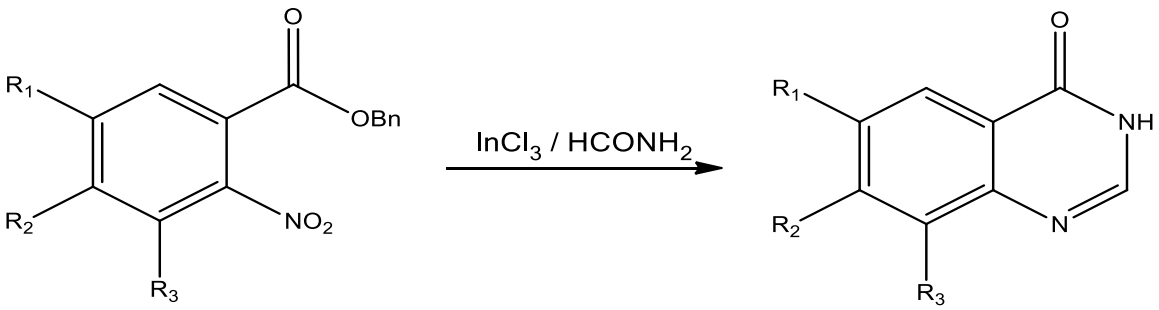


R_1=R_2=C_6H_5, 4-Me-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4, 4-MeOC-C_6H_4, R_1=C_6H_5 et R_2=Me, n-C_4H_9,$(EtO)_2CH$, EtO_2C

Schéma I.13 : Synthèse de cinnoline [42]

1.5.2. Synthése de triazine :

La réduction de *N*'-(3-nitropyridin-4-yl) acétohydrazide avec l'étain dans l'acide chlorhydrique donne le 3-méthyl-1,2-dihydropyrido [3,4-*e*] [1, 2,4] triazine [43] , **(**Schéma I.14).



R_1 = H, OMe, Cl, SMe ; R_2 = H, OMe, OBn ; R_3 = H, OMe

Schéma I.14 : Synthése de triazine

1.5.3. Synthèse des benzotriazines :

Dans un travail précédent [44] l'hydrogénation catalytique des dérivés de 2-nitrophénylhydrazone d'acide pyruvique a donné les 3-méthyl-1, 2,4-benzotriazines (Schéma I.15).

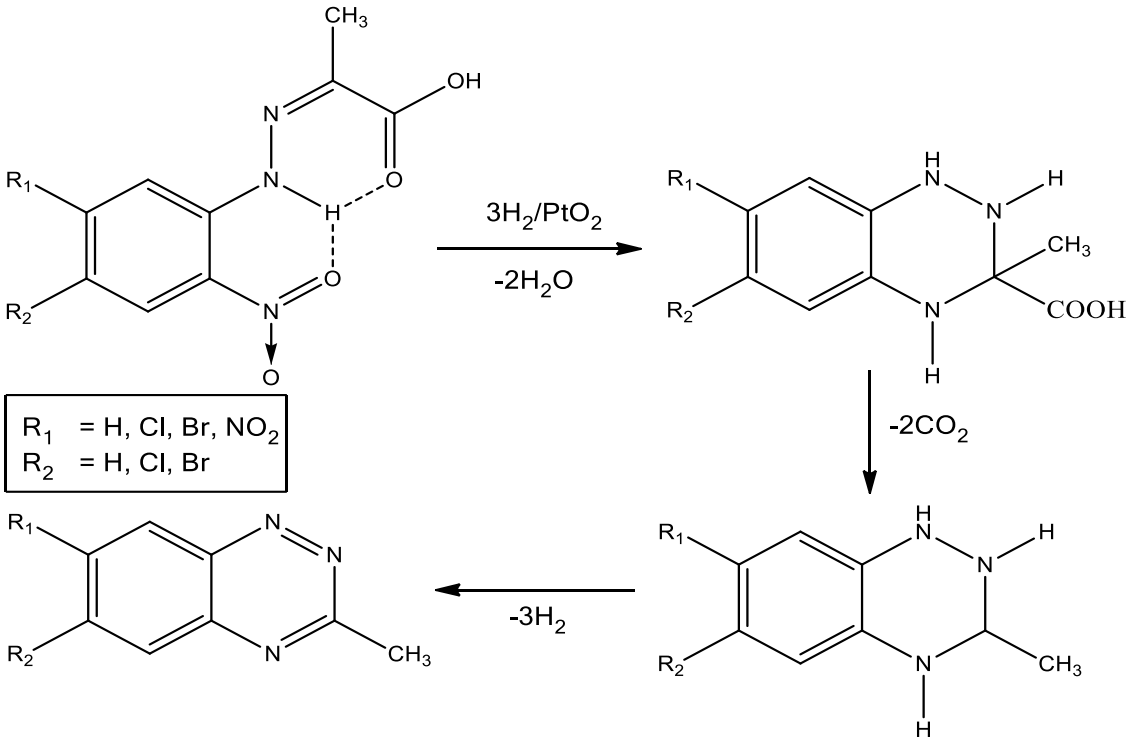
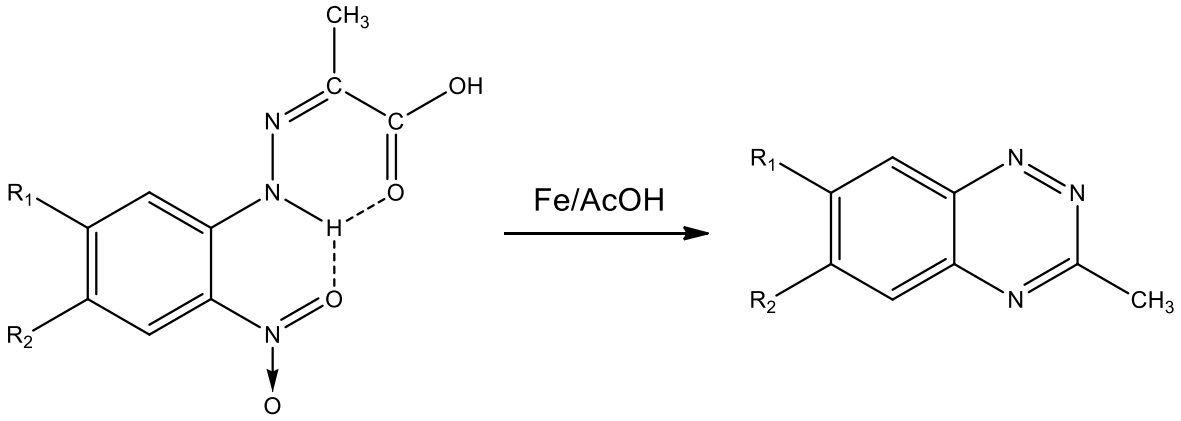


Schéma I.15 : cyclisation réductive de 2- nitrophénylhydrazone d'acide pyruvique.



R_1=R_2=H; 15. R_1=Cl, R_2=H; 16. R_1=R_2=Cl; 17. R_1=CH_3 , R_2=H

Schéma I.16 : cyclisation réductive des dérivés 2- nitrophénylhydrazone d'acide pyruvique. [45]

I.5.4. Synthèse de N-oxydes de quinoléine :

Les dérivés de N-oxydes de quinoléine ont été préparés par cyclisation réductive à partir de 3- (2-Nitrophényl) -3-hydroxypropanone en utilisant la poudre de zinc comme agent réducteur. [46]

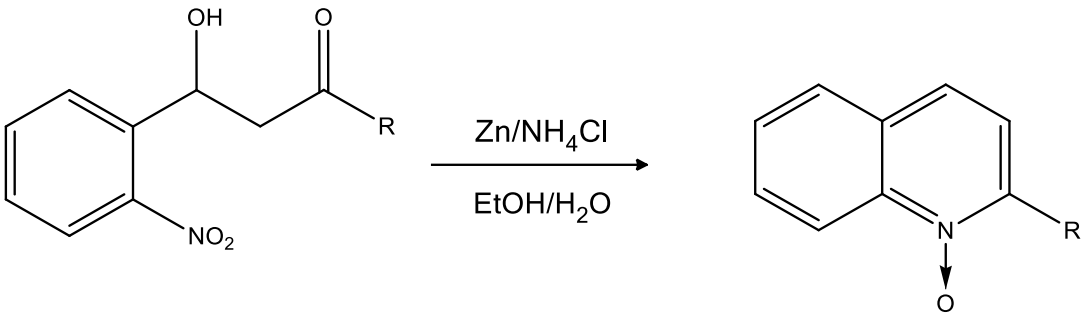
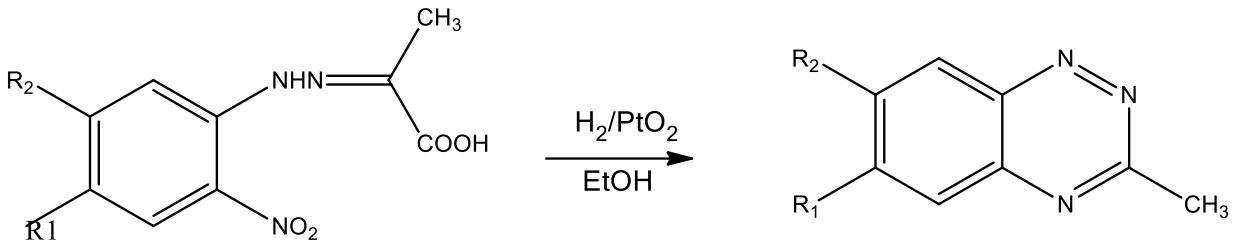


Schéma I.17 : synthèse de N-oxydes de quinoléine par cyclisation réductive.

1.5.5. Synthèse de 1, 2,4-benzotriazine par cyclisation réductive :



R_1=H,Cl,Br,NH_2
R_2=H,Cl,Br

Schéma I.18 : Synthèse de 1, 2,4-benzotriazine par cyclisation réductive.[47]

1.5.6. Synthèse de 3-benzyl-1, 2, 3,4-tetrahydrapyrido [2,3- b] pyrazin-2-one:

L'hydrogénation catalytique de *N*-(3-nitro-2-pyridyl)-L-phénylalaline donne directement par cyclisation réductive la 3-benzyl-1, 2, 3,4-tetrahydrapyrido [2,3- b] pyrazin-2-one. [48]

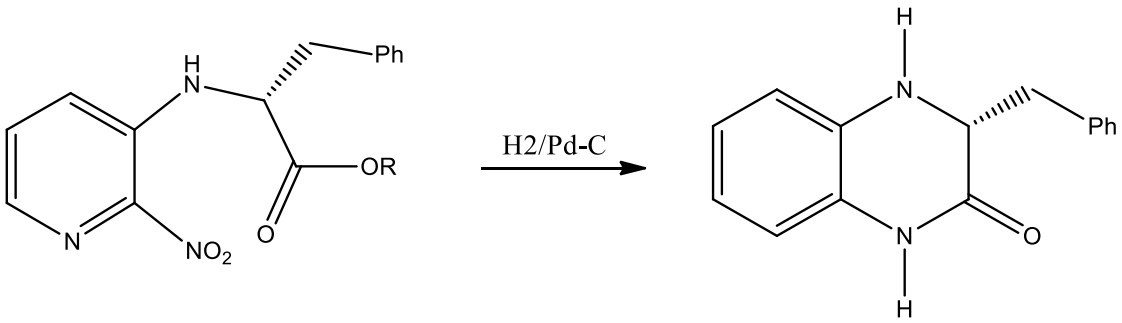


Schéma I.19 : l'hydrogénation catalytique de *N*-(3-nitro-2-pyridyl)-L-phénylalaline.

1.5.7. synthèse de Benzimidazo[1,2-c]quinazoline :

Une autre Benzimidazo [1,2-c]quinazoline non substituée est aussi obtenue par réduction de 2-(2-nitrophényl) benzimidazole avec $TiCl_4$ / Zn et traitement ultérieur avec l'orthoformiate d'éthyle. [49]

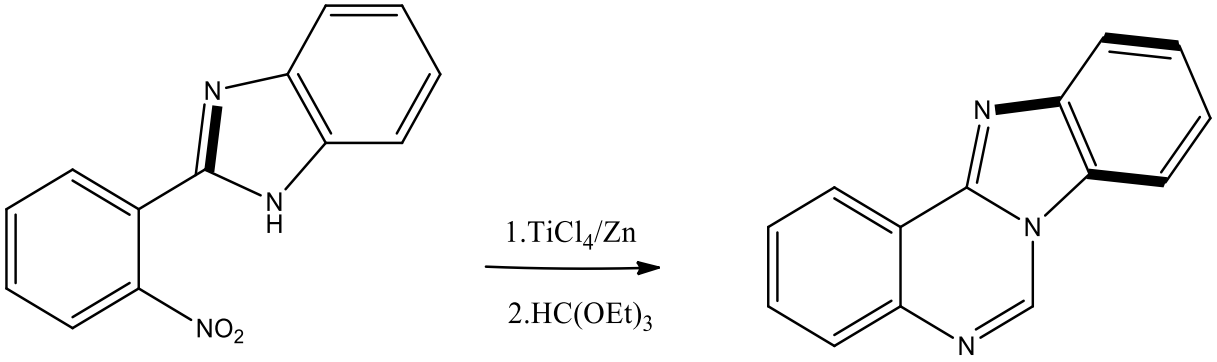


Schéma I.20 : synthese de Benzimidazo [1,2-c]quinazoline par réduction.

1.5.8. Synthèse de 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1, 2, 3,4- tetrahydroquinoxaline-5-

carboxylate de méthyle :

Le composé biologiquement actif 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1, 2, 3,4-tetrahydroquinoxaline-5-carboxylate de méthyle est accessible à partir de *N*-(6-méthoxycarbonyl-2,4-dinitrophényl) glycine par cyclisation réductive avec le chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique.[50]

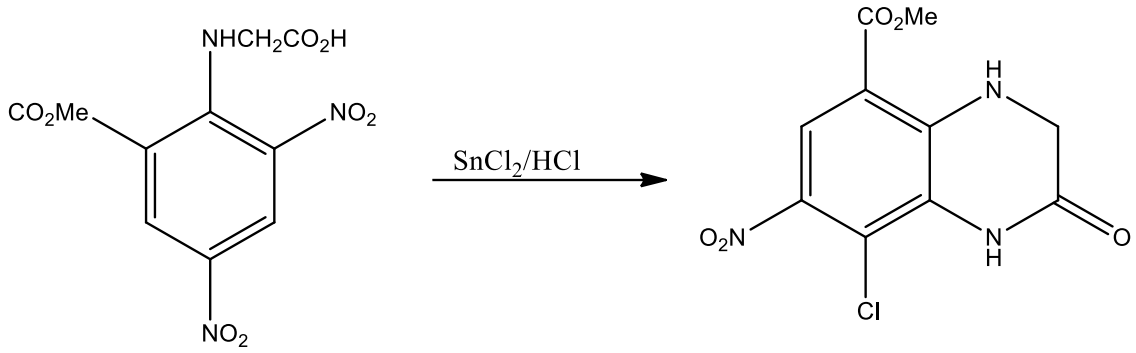


Schéma I.21 : synthèse de 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarboxylate de méthyle.

I.5.9. Activité biologique des hétérocycles à 6 chainons :

Cette classe des hétérocyclique présente un grand intérêt biologique. Avec des activités diverses à savoir : Activité d'Antagoniste du calcium [51], antibactérienne [52] , antifongique [53-54] , anti-virus de l'hépatite C (anti-VHC) [55] , antipaludique [56] , des canaux potassiques [57] ,antihyperlipidémique [58] ,analgésique et anti-inflammatoire [59-60] ,anti tumorale [61] d'agrégation antiplaquettaire [62] antidiabétiques et antihypertenseurs [63] , antivirale [64] , antiprolifération [64] et activité stimulante sur le système nerveux central (SNC). [65}

I.6. Synthèse d'hétérocycles a 7 chainons :

Les hétérocycles azotés à 7 membres ont une grande importance car ils sont le plus

souvent doués d'activité pharmacologique.

I.6.1. Synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodi- azepine-2,4(3*H*, 5H)-dione :

Le tranquillisant clobazam : 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodi- azepine-2,4(3*H*, 5H)-dione est obtenu en deux étapes par réduction catalytique à partir de 3-[(5-chloro-2-nitrophényl) (phenyl) amino]-3-oxopropanoate d'éthyle. [66]

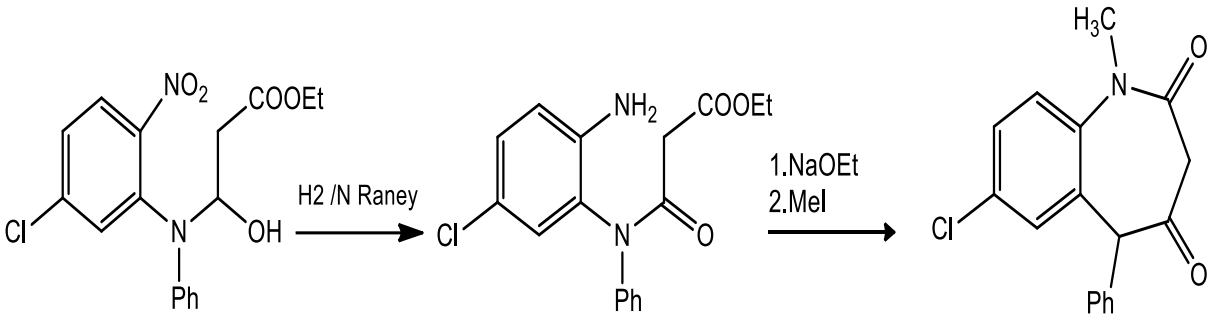


Schéma I.22 : synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodi- azepine-2,4(3*H*, 5H)-dione par réduction catalytique.

I.6.2. Synthèse la 1, 3, 4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one :

La 1, 3, 4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one est obtenue en deux étapes dont la première est l'hydrogénation catalytique et la seconde est le chauffage du produit de réduction dans l'acide sulfurique pour accomplir la cyclisation. [67]

I.6.3. Synthèse de dérivé pyrrolo [1,2-a][1,4]benzodiazépinone :

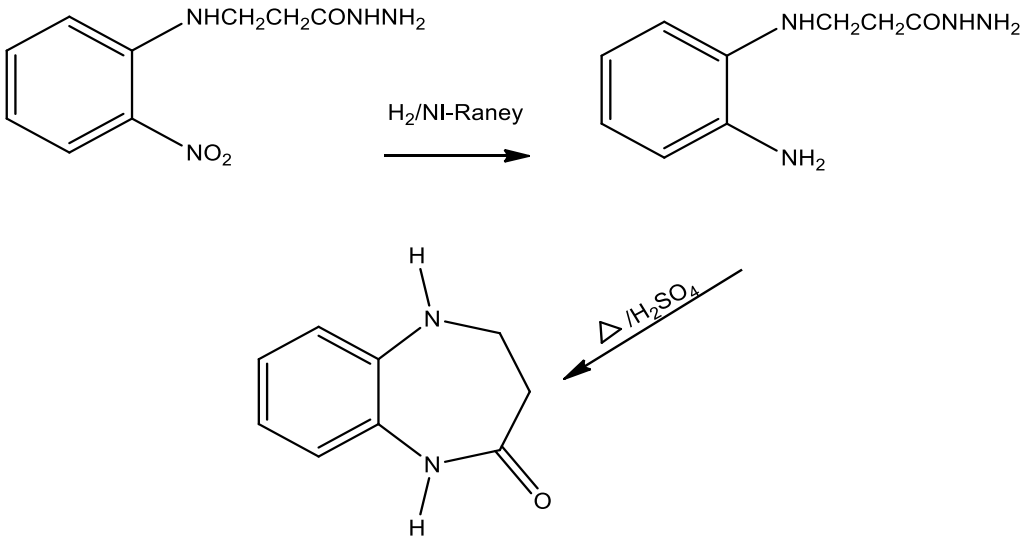


Schéma I.23 : synthèse la 1, 3, 4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one.

Le dérivé pyrrolo [1,2-a] [1,4] benzodiazépinone est obtenu à partir de 2-[*N*-(5- alkyl-2-furyl) méthyl] nitrobenzamide par cyclisation réductive en une seule étape et spontanément (one-pot) avec le chlorure d'étain dihydrate dans l'acide chlorhydrique. [68]

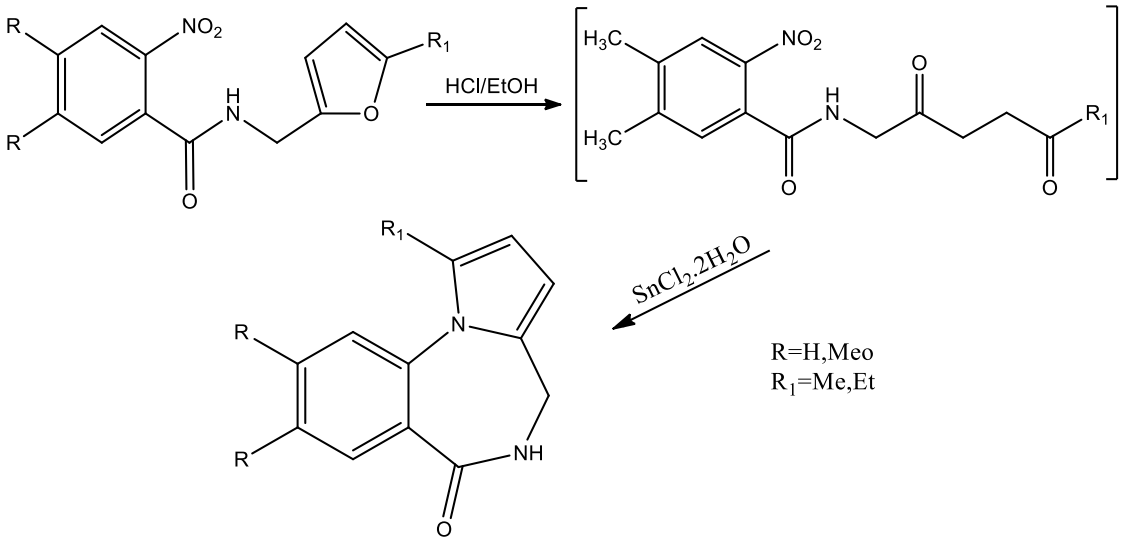


Schéma I.24 : synthèse de dérivé pyrrolo [1,2-a] [1,4] benzodiazépinone par cyclisation réductive.

I.6.4. Synthèse des dérivés pyrrolo [2,1-C] [1,4] benzodiazépine :

Les dérivéspyrrolo [2,1-C][1,4] benzodiazépine sont accessibles en une seule étape par cyclisation réductive au moyen de N, N- diméthylhydrazine à partir de (2R)-1-(2-nitrobenzoyl)pyrrolidine-2-carbaldéhyde [69-70]

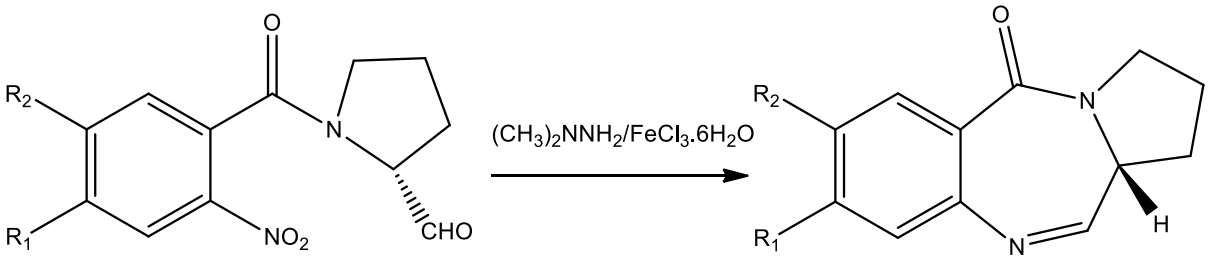


Schéma I.25 : synthèse des dérivés pyrrolo [2,1-C] [1,4] benzodiazépine.

I.6.5. Synthèse de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro- 5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one :

La cyclisation réductive avec la poudre de zinc dans l'acide acétiquede*N*- [cyano (phényl) méthyl]-2-(nitrométhyl)benzamide a donné le 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro- 5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one.[70-71]

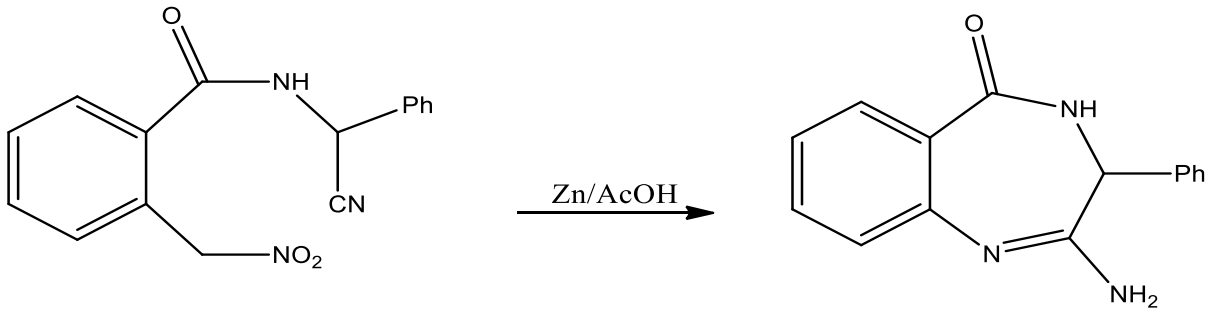


Schéma I.26 : synthèse de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro- 5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one.

I.6.6. Synthèse et isolement de la pyrazolylidènebenzodiazépine

Vu que le pyranopyrazole **3** contient plusieurs centres électrophiles, il nous a paru intéressant de le faire réagir avec des réactifs bi nucléophile tel que l'*o*-phénylénediamine, au reflux du xylène, et ont isolé la pyrazolylidènebenzodiazépine **5** avec un très bon rendement. [72]

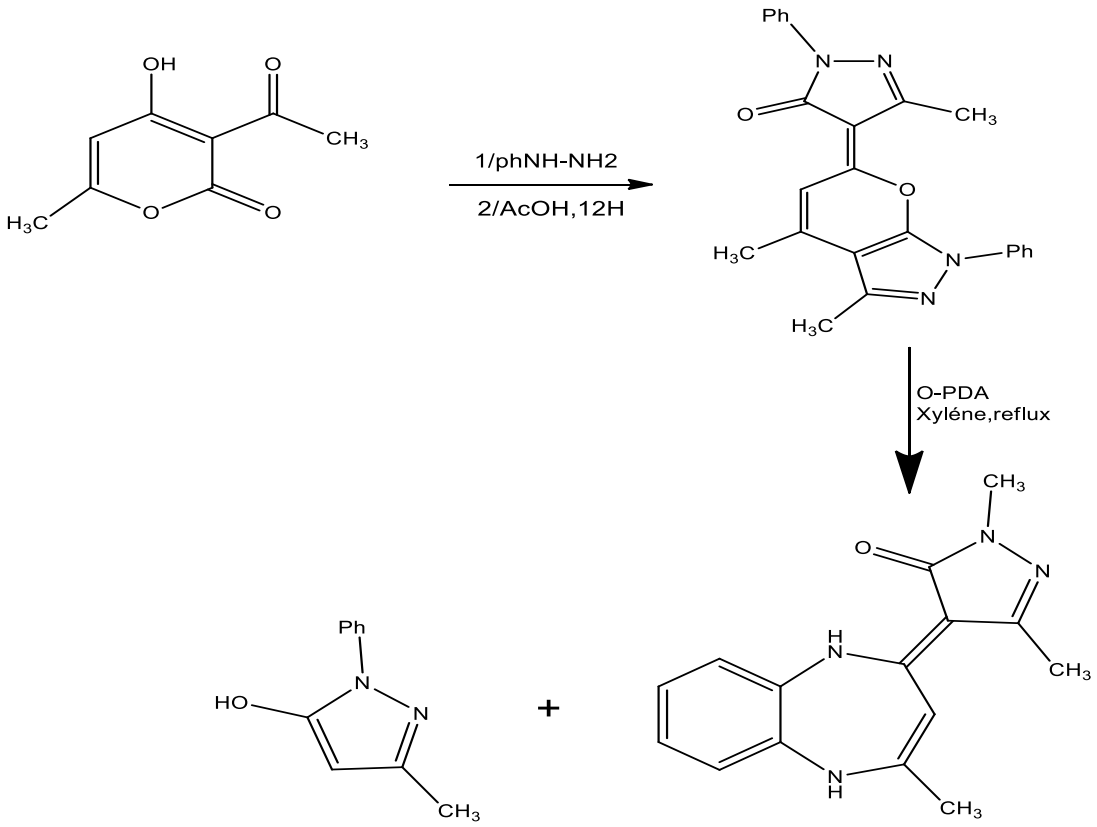


Schéma I.27 : synthèse et isolement de la pyrazolylidènebenzodiazépine.

I.6.7. Activité biologique des hétérocycles à 7 chainons :

Les hétérocycles à 7 chainons possèdent une large gamme d'activités biologiques. Sont douées d'une activité [73] , antibactérienne, anti tumorale, anti oxydante, anti protéase, antiparasitaire et antagoniste (antidote).

En plus des effets pharmacologiques ; sédatives, anxiolytiques, hypnotiques, anti convulsivantes, myorelaxantes et amnésiantes.

Chapitre II:

Partie expérimentale

II.1. APPAREILLAGES

- ✓ Les pointes de fusion **P_f** sont déterminées à l'aide d'un appareil à plaque chauffante **FICHER-JONES** (à lamelles)**.**
- ✓ Les spectres infrarouges(**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre à transformer de Fourier, de marque **PARAGON 1000pc.**

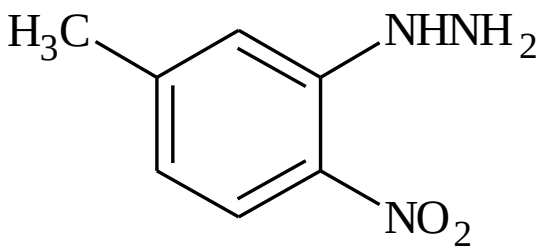
- ✓ **RMN.**

- ✓ **SM.**

II.2. Produits Utilises :

Réactifs	**Formule Chimique**	**Pureté**	**firme**
1-chloro-3,4-dinitrobenzéne	$C_6H_3ClN_2O_4$	90%	Sigma-aldrich
Méthanol	CH_3OH	99%	FLUKA
acétylène dicarboxylate de diméthyle	$C_6H_6O_4$	95%	Sigma-aldrich
acétylène dicarboxylate de diéthyle	$C_8H_{10}O_4$	98%	Sigma-aldrich
Ethanol	C_2H_5OH	99,8%	Aldrich
Hydrazine monohydrate	$N_2H_4.H_2O$	99,9%	Fluka

II.3. Modes opératoires et caractéristiques :



Dans un ballon on dissout 2,5 *g* (0.014 mol) de 3,4-dinitrotoluène dans 50 ml d'éthanol et on égoutte 2,5 ml d'hydrazine monohydrate dissous dans 20 ml d'éthanol. Ensuite on porte le mélange réactionnel jusqu'à l'ébullition à reflux. Après refroidissement à température ambiante un précipité se forme. Ce dernier est filtré sous vide et recristallisé dans l'éthanol.

$C_7H_9N_3O_2$:cristaux rouge brique

M : 167g/mol

P_f :120°C

R_t : 54%

IR : 3332 et 3297 cm^{-1} (NH et NH_2); 1563 cm^{-1} (NO_2)

1.2. Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine

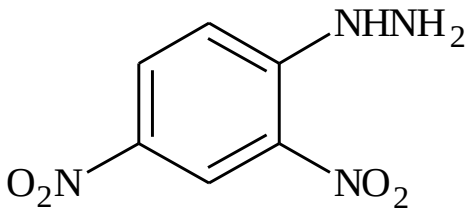


Schéma I.29 : Structure de 2,4-dinitrophénylhydrazine

Dans un ballon bicol muni d'un réfrigérant ,on dissout 5 *g* de 1-chloro-2,4-dinitrobenzène dans 50 ml d'éthanol et on égoutte sous agitation à l'aide d'une ampoule à écouler , 5 ml d'hydrazine monohydrate dissous dans 20 ml d'éthanol .Le précipité formé

est porté à reflux pendant une heure pour achever complètement la réaction .Après refroidissement à température ambiante, on filtre sous vide le précipité formé et on le recristallise dans l'éthanol.

$C_6H_6N_4O_4$:cristaux rouge brique

M =198g/mol

P_f : 200°C

Rt : 68%

IR : 3294 et 3320cm^{-1} (NH et NH_2) ; et 1489 et 1570 cm^{-1}(NO_2).

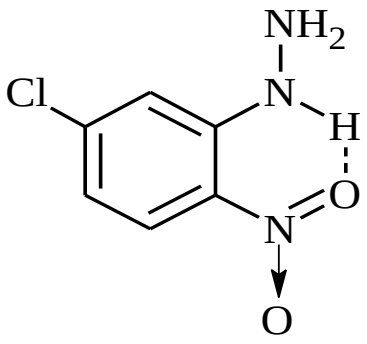


Schéma II.1 : structure de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.

II.3.1. Préparation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine:

Dans un ballon bicol de 250 mL muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à égoutter on dissout 5 g (0,02 mole) de 1-chloro-3,4-dinitrobenzène dans 40 mL d'éthanol et tout en agitant à froid on égoutte 2,5 g (0,05 mole) d'hydrazine monohydrate dissous dans 10 mLd'éthanol. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à précipitation d'un produit rouge. Ensuite on porte le mélange sous reflux pendant 10 min et on laisse refroidir à l'air libre. Le produit formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

$C_6H_6N_3O_2Cl$(187,58 g/mole) ; cristaux rouges.

P_f= 159-161°C (C_2H_5OH).

Rendement = 65%.

IR (KBr) : 3369,03 et 3335,2 cm^{-1} (NH_2 , NH); 1509 ,98 cm^{-1} (NO_2) ;747,28 cm^{-1} (C-Cl).

II.3.2. Synthèse des hydrazones

2.1. Synthèse de (*E*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle

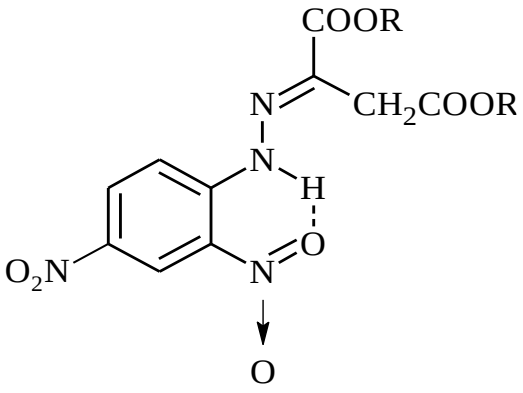


Schéma I.28 : structure de (E)-2,4-dinitrophénlhydrazonooxaloacétate de dialkyle

Dans un erlenmeyer on dissout 0 ,65*g* (0.003mol) de 2-4-dinitrophénylhydrazine dans 50 ml de méthanol, respectivement d'éthanol et sous agitation on égoutte 0.55*g* (0.004 mol) d'acétylénedicarboxylate de diméthyle, respectivement 0,48 *g* (0.004 mol) de d'acétylénedicarboxylate de diéthyle dissous dans 20 ml d'alcool correspondant, on laisse l'agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité. Ce denier est ainsi filtré et recristallisé dans le solvant correspondant.

R=CH_3

$C_{12}H_{12}N_4O_8$:produit jaune

M = 309g/mol

P_f:132°C

R_t : 79.2%

IR : 1723 et 1690 cm^{-1} (C=O) ; 1577 et 1518 cm^{-1} (NO_2) ; 3204 cm^{-1}(NH).

R=C_2H_5

$C_{14}H_{16}N_4O_8$:produit jaune citron

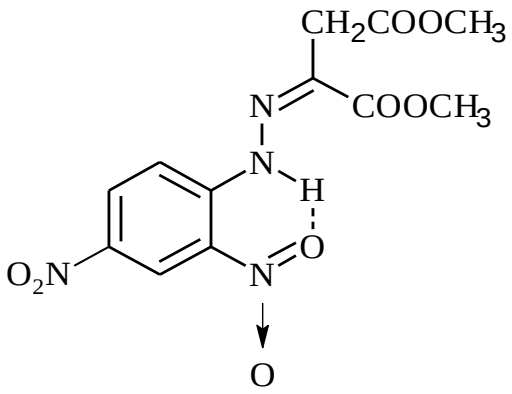
M = 368g/mol

P_f : 100°C

R_t : 89.2%

IR : 1742 cm^{-1} (C=O) ; 1574 et 1519 cm^{-1} (NO_2) ; 3246 cm^{-1} (NH).

2.2. Synthèse de (*Z*) -2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle



Schéms I.30 : structure de (Z°-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle.

Dans un erlenmeyer on dissout 1,52 *g* (0,01 mole) de (*E*) -2,4-dinitrophényl hydrazono oxaloacétate de diméthyle dans 40 ml de diéthyléther, on ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique concentré et on laisse sous agitation pendant 1 heure. Ensuite on filtre et on recristallise dans le méthanol.

$C_{18}H_{20}N_6O_{12}$: cristaux jaune

M = 512 g/mol

P_f = 125°C

R_T = 65%

IR : 1723 et 1690 cm^{-1} (C=O) ; 1579 cm^{-1} (NO_2) ; 3248 cm^{-1} (NH)

2.4. Synthèse de (*E*) -5-méthyl-2-nitrophénylhydrazono-oxaloacétate de diméthyle :

Dans un erlenmeyer on dissous 0,36 *g* (0.002 mol) de 5-méthyl 2-nitrophénylhydrazine dans 50 ml de méthanol sous agitation on égoutte 0,3 g de d'acétylène dicarboxylate de méthyle (0.002 mol) dissout dans 20 ml de méthanol, on laisse l'agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité. Ce denier est filtré et recristallisé dans le méthanol.

$C_{12}H_{15}N_3O_6$: produit orange

M = 297g/mol

P_f = 117°C

R_t = 58%

IR : 3298 cm^{-1} (NH) ; 1746 et 1705 cm^{-1} (C=O)

II.3.3. Préparation de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle :

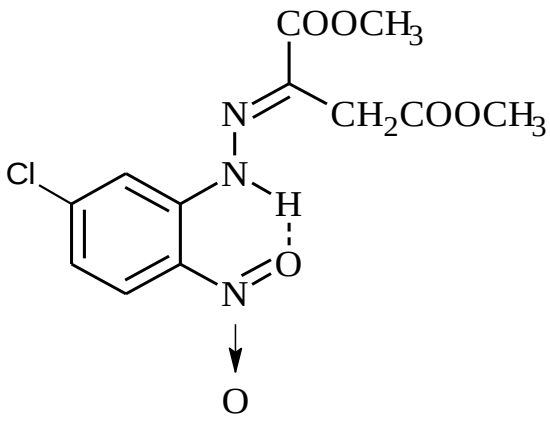


Schéma II.2 : structure de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

Dans un erlenmeyer on dissout 1,53 g (0,01 mole) de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine dans 20 mL de méthanol et sous agitation on égoutte 1,56 g (0,011 mol) d'acétylène dicarboxylate de méthyle dans 10 mL de méthanol correspondant et on laisse sous agitation jusqu'à formation d'un précipité (environ 30 minutes). Ce dernier est filtré sous vide et recristallisé dans le méthanol.

- $C_{12}H_{12}N_3O_6Cl$ (329,5g/mol);cristaux jaune citron.
- P_f = 111-113°C (CH_3OH).
- Rendement = 51 %.
- IR (KBr): 3279, 09 cm^{-1} (NH) ; 1710,91 cm^{-1} ($COOCH_3$) ; 1499,04 cm^{-1} (NO_2);748,40 cm^{-1} (C-Cl).
- ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) : 3,69 ppm (s,2H,CH_2); 3,82 (s,3H,OCH_3); 3,86 ppm (s,3H, OCH_3); 8,18 ppm (d, H_{arom}); 7,75 ppm (s, H_{arom}); 7,18 ppm (d, H_{arom}); 10,91 ppm (s,1H,NH).
- ^{13}C-RMN ($CDCl_3$) : 32,59 ppm (CH_2); 52,59 et 52,36 ppm (OCH_3) ; 115,36 ; 121,61 et 127,98 ppm (C_{arom}); 135,84 ppm (CN); 132,38 ppm (CNO_2); 151.10 ppm (N=C); 143,19 ppm (CCl); 161,93 et 167,76 ppm (COO).
- MS : m/z (% intensité relative): 328,8 (M^+,34), 296,8 (16), 264,8 (19), 218,9 (11), 183,9 (12), 140,8 (23), 123,8(17), 110,8 (24), 100,9 (62), 75,9 (48), 59 (92).

II.3.4. Préparation de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle :

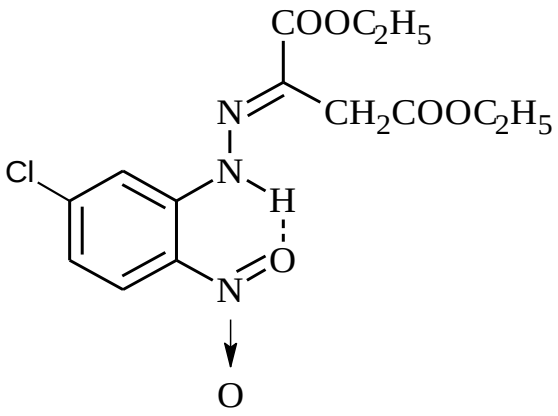


Schéma II.3 : structure de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Dans un erlenmeyer on dissout 1,53 g (0,01 mole) de 2-nitrophénylhydrazine dans 20 mL l'éthanol et sous agitation on égoutte 1,87 g (0,011 mole) d'acétylène dicarboxylate

d'éthyle dans 10 mL d'éthanol et on laisse sous agitation jusqu'à formation d'un précipité (environ 30 minutes). Ce dernier est filtré sous vide et recristallisé dans l'éthanol.

- $C_{14}H_{16}N_3O_6Cl$ (357,5g/mol); cristaux jaune marron.
- P_f = 78°C
- Rendement = 76%
- IR (KBr): 3317, 67cm^{-1} (NH); cm^{-1} 1720, 56($COOC_2H_5$); 1600,97cm^{-1} (NO_2); 752,26 cm^{-1} (C-Cl).
- ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) : 3,84 ppm (s,2H,CH_2); 1,19 ppm (t,3H,$OCH_2\underline{CH_3}$); 1,31 ppm (t, 3H,$OCH_2\underline{CH_3}$);4,13 ppm (q,2H,$O\underline{CH_2}CH_3$) ; 4,31 ppm (q,2H,$O\underline{CH_2}CH_3$); 8,20 ppm (d, H_{arom}); 7,75 ppm (s, H_{arom}); 7,19 ppm (d, H_{arom}); 10,90 ppm (s,1H,NH).
- ^{13}C-RMN ($CDCl_3$) : 13,72 et 13,90ppm ($OCH_2\underline{C_2}\underline{H_5}$); 60,63 et 61,47 ppm ($OCH_2$);32,03 ppm ($CH_2$); 115,36 ; 132,08 ; 120,74 et 127,95 ppm (C_{arom}); 141,12 ppm (CN); 136,32 ppm (CNO_2); 141,38 ppm (N=C) et161,34 et 169,68 ppm (CO_2).
- MS : m/z (% intensité relative): 357 (M, 44), 311 (34), 283 (14), 265 (83), 219 (31), 184 (33), 141 (45), 124 (38), 115 (63), 78 (65), 63 (43), 43 (65).

II.4. DISSCUSSION DES RESULTATS :

Pour accéder aux hydrazones correspondant, nous avons été amenés tout d'abord à synthétiser les composés de départ qui sont la 5-chloro- ; 2,4-dinitrophénylhydrazine.

et 5-méthyl- 2-nitrophénylhydrazine

4.1.Synthèse de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine

Le5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine est obtenue facilement à partir de 3,4-dinitrotoluéne. Les groupements nitro étant des attracteurs d'électrons appauvrissent le noyau benzénique en densité électronique. Ceci rend une substitution nucléophile facile du groupement nitro en position 3 par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes : addition / élimination (**Schéma 3.1**).

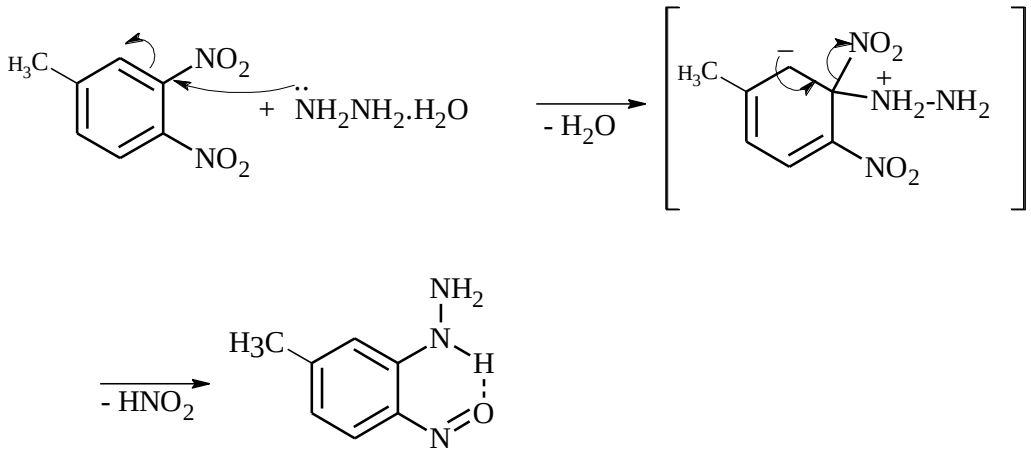


Schéma 3.1: Mécanisme réactionnel de synthèse de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine.

Le 3,4-dinitrotoluéne est mélangé à froid dans l'éthanol en quantité équimolaire avec l'hydrazine monohydrate. Le précipité formé est porté sous reflux pendant quelques minutes pour achever la réaction. Le 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine est obtenue avec un bon rendement.

Le spectre IR montre les bandes d'absorption caractéristiques des groupements (NH) et (NH_2) 3332 et 3297 cm^{-1}. La bande d'absorption caractéristique du groupement (NO_2) apparaît à 1563 cm^{-1}.**(Figure 3.1).**

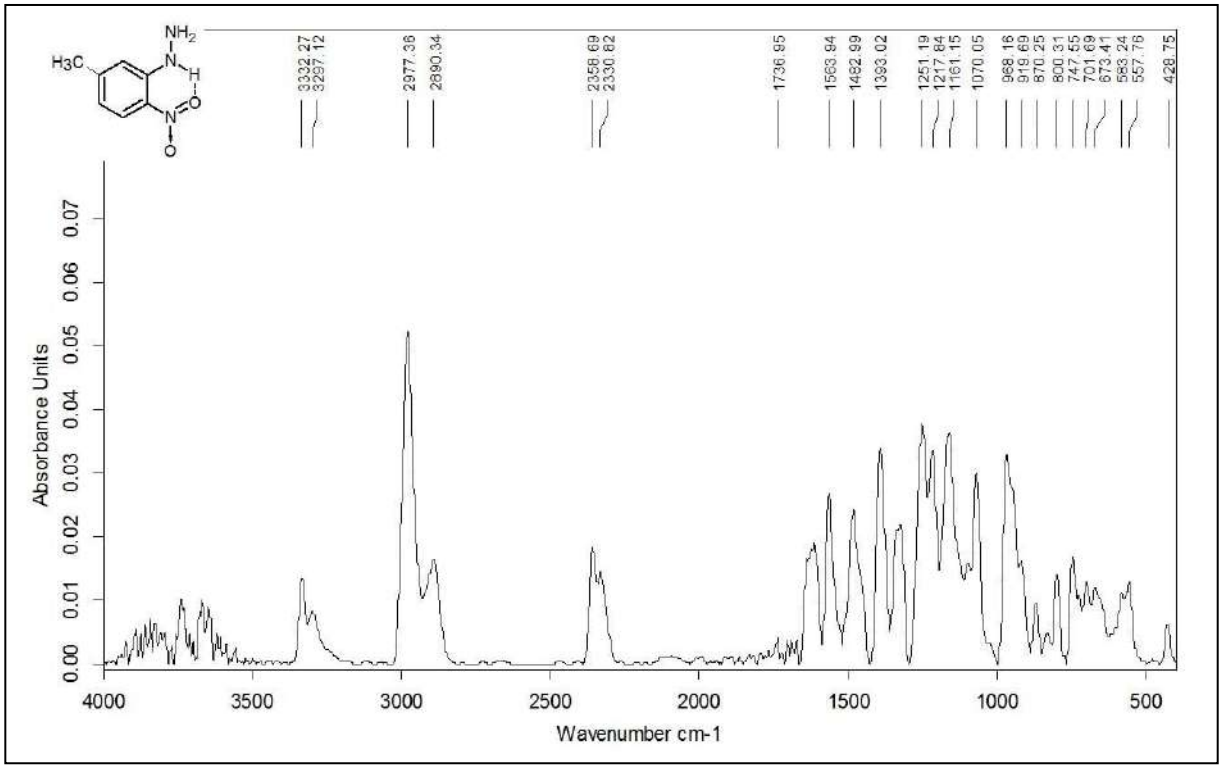


Figure 3.1: spectre IR de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine

4.2.Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine :

Le 2,4-dinitrophénylhydrazine est obtenue à partir de 1-chloro-2,4-dinitrobènzène par substitution par l'hydrazine de l'atome de chlore rendu très réactif par l'effet fort attracteur des deux groupements nitro situés en position ortho et méta. Cette réaction se déroule à froid en un mécanisme en deux étapes : addition / élimination **(Schéma 3.2)** .

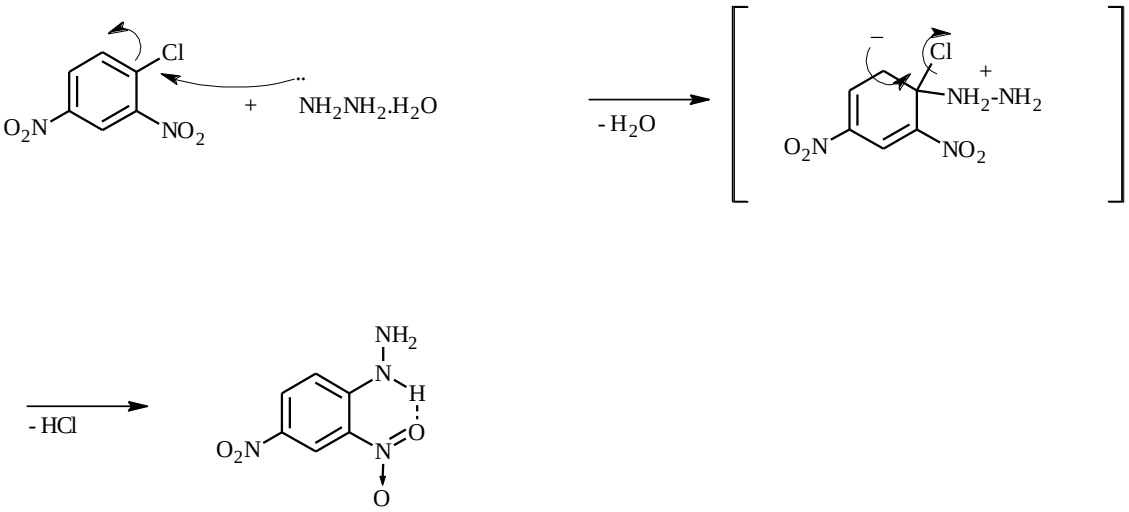


Schéma 3.2:Mécanisme réactionnel de synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine

Le spectre IR montre des bandes d'absorption caractéristiques des groupements (NH_2) et (NH) à 3294 et 3320 cm^{-1}. La bande d'absorption caractéristique des groupements (NO_2) apparait à 1489 et 1570 cm^{-1}**(Figure3.2).**

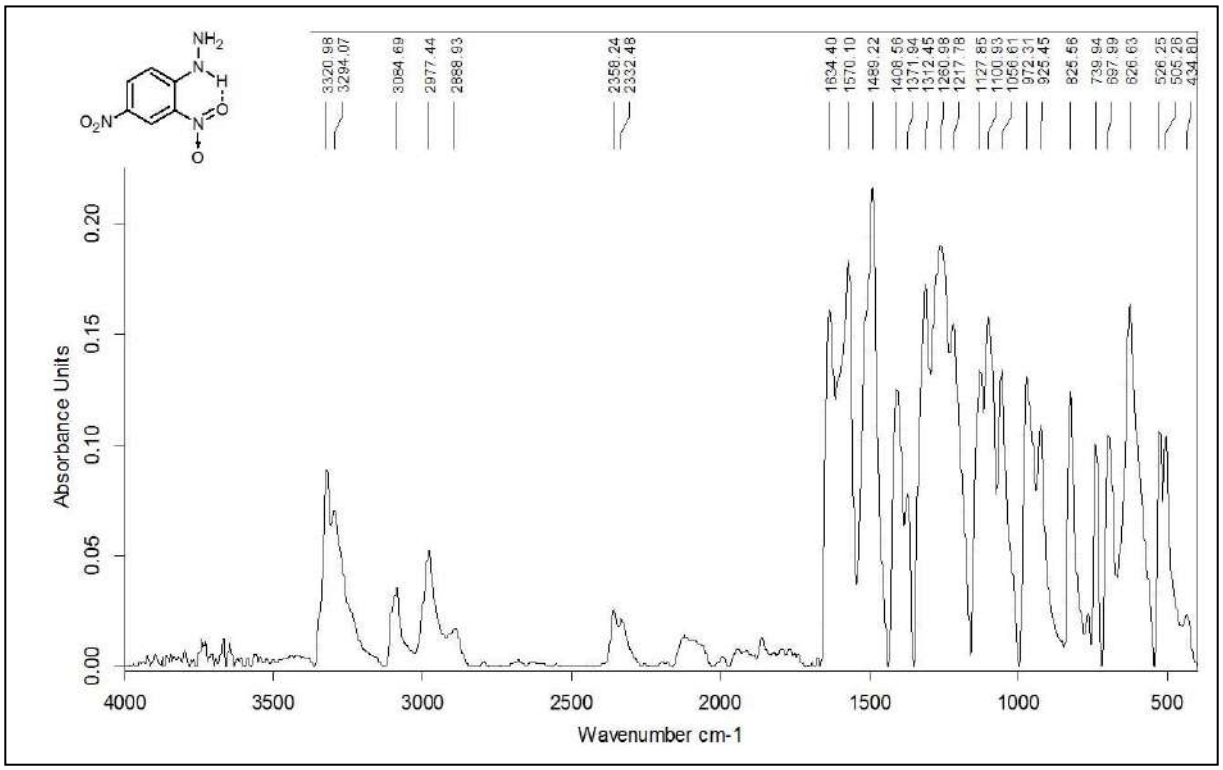


Figure 3.2 : spectre IR de 2,4-dinitrophénylhydrazine

II.4.1. Synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine :

Le 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine est obtenue facilement à partir de 1-chloro-3,4-dinitrobenzène. Les groupements nitro étant des attracteurs d'électrons appauvrissent le

noyau benzénique en densité électronique. Ceci rend une substitution nucléophile facile du groupement nitro en position 3 par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes : addition / élimination (Schéma II.5**).**

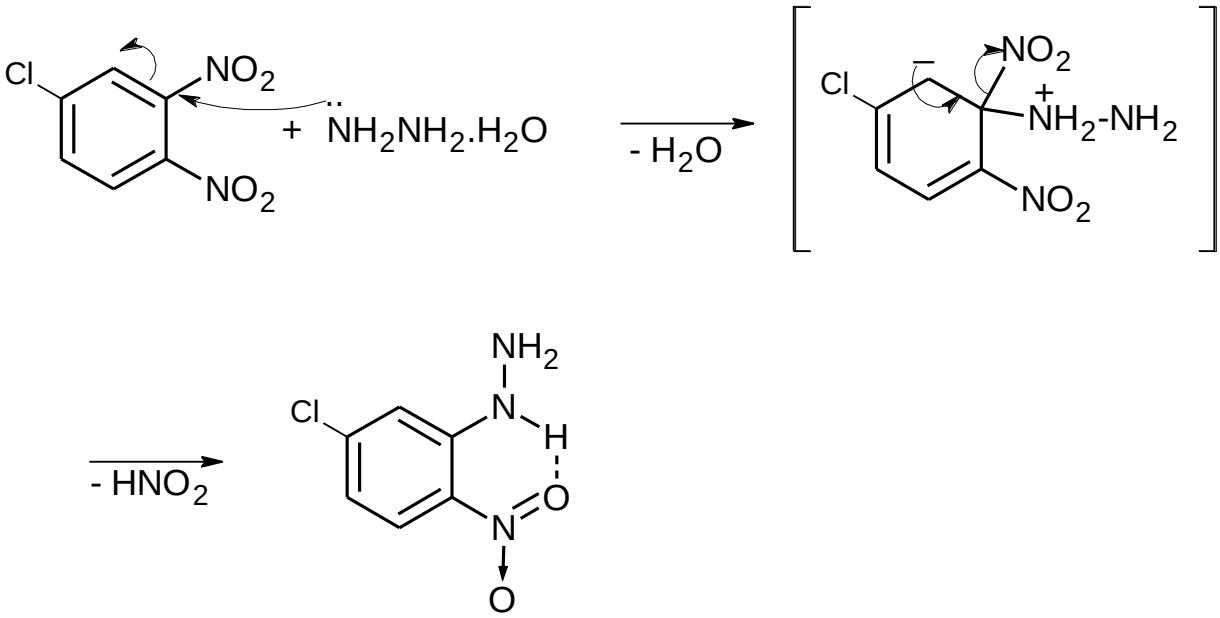


Schéma II.4 : Mécanisme réactionnel de synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.

Le 1-chloro-3,4-dinitrobenzène est mélangé à froid dans l'éthanol en quantité équimolaire avec l'hydrazine monohydrate. Le précipité formé est porté sous reflux pendant quelques minutes pour achever la réaction. La 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine est obtenue avec un haut rendement.

Le spectre IR montre les bandes d'absorption caractéristiques des groupements (NH_2) et (NH) à 3369,03 et 3335,28 cm^{-1}. La bande d'absorption caractéristique du groupement (NO_2) apparaît à 1509,98 cm^{-1}. La bande d'absorption caractéristique du groupement (C-Cl) apparaît à 747,28 cm^{-1} (Figure II.1).

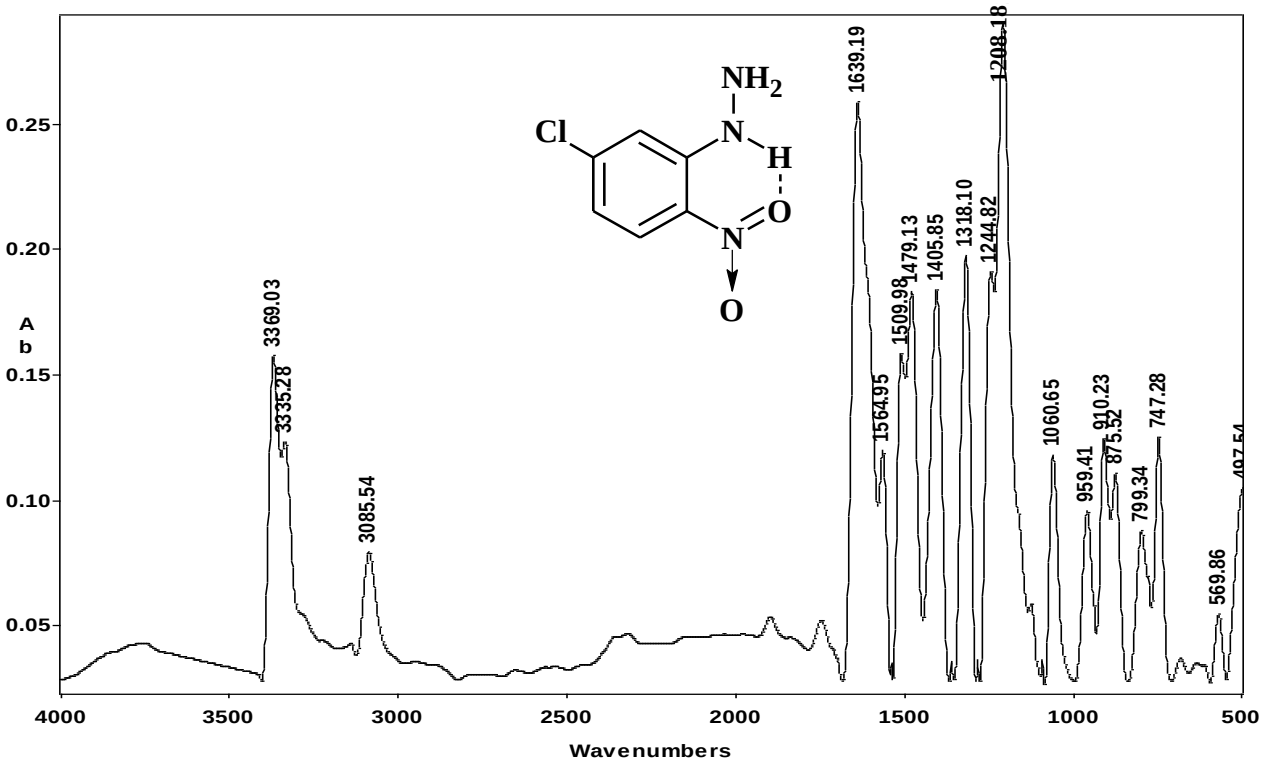


Figure II.1: spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophénylhydrazine.

II .4.2. Synthèse de (E) -5-chlorophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles :

L'addition nucléophile de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine à l'atome de carbone chargé positivement de l'acétylène se déroule à température ambiante dans l'alcool correspondant.

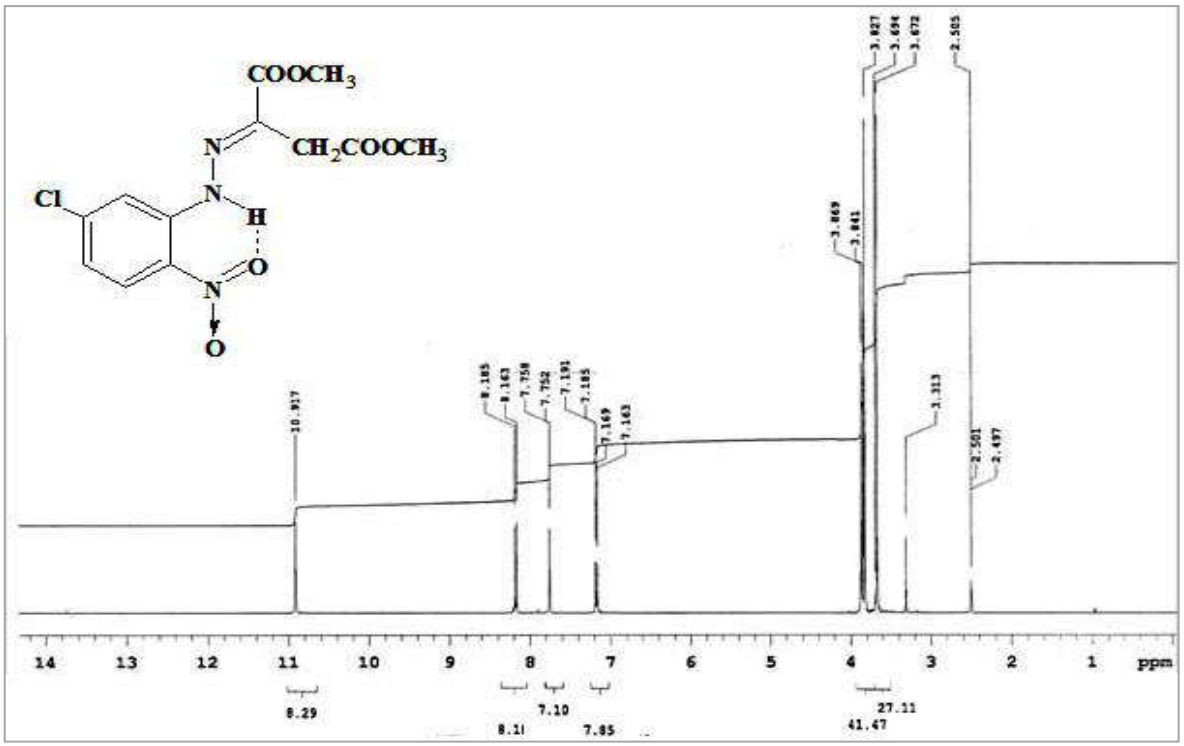


Figure 3.8 : spectre IR de (E) -5-chlorophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles .

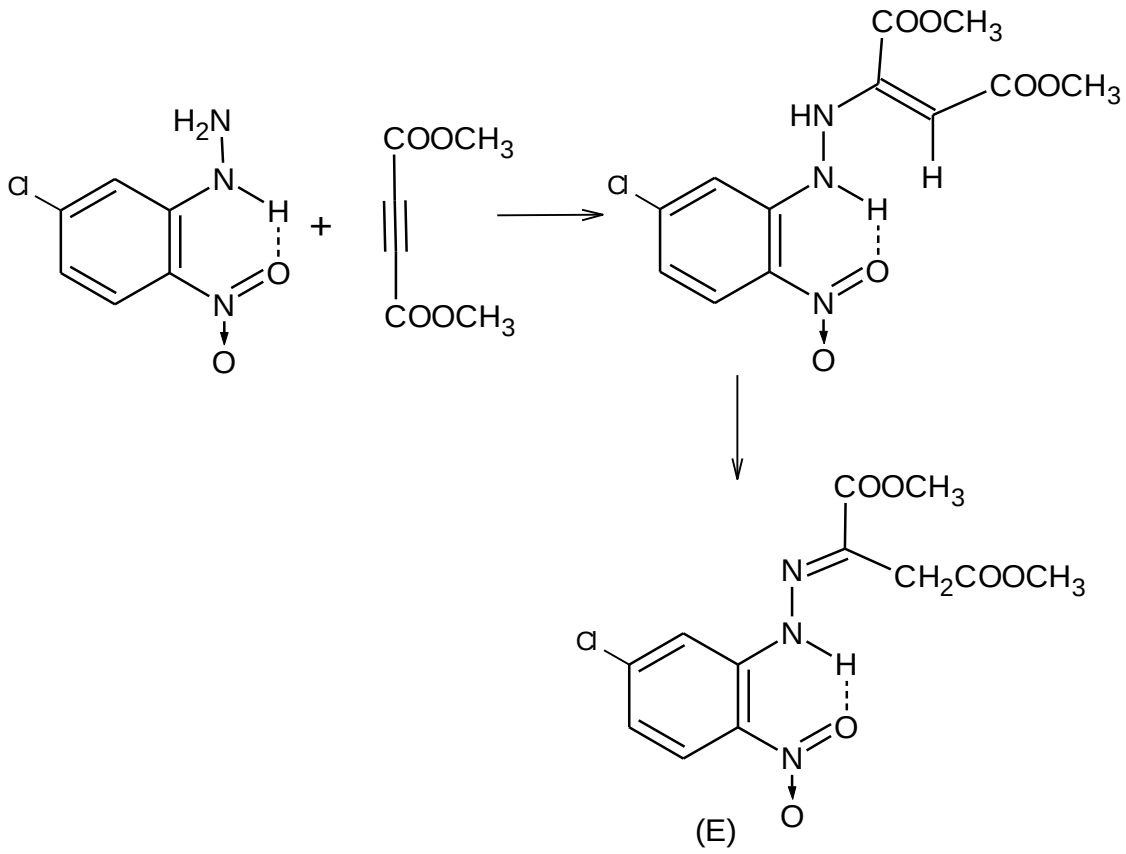


Schéma II.5 : Synthèse des hydrazones de l'ester diméthylique de l'acide oxaloacétique.

Dans une première étape une hydrazine substituée se forme qui par tautomérie se transforme en hydrazone. A température ambiante dans l'alcool correspondant il se forme exclusivement les isomères(E).

L'hydrazone (E) représente des pics caractéristiques à 10,91 ppm pour le groupement NH (figure II.2).

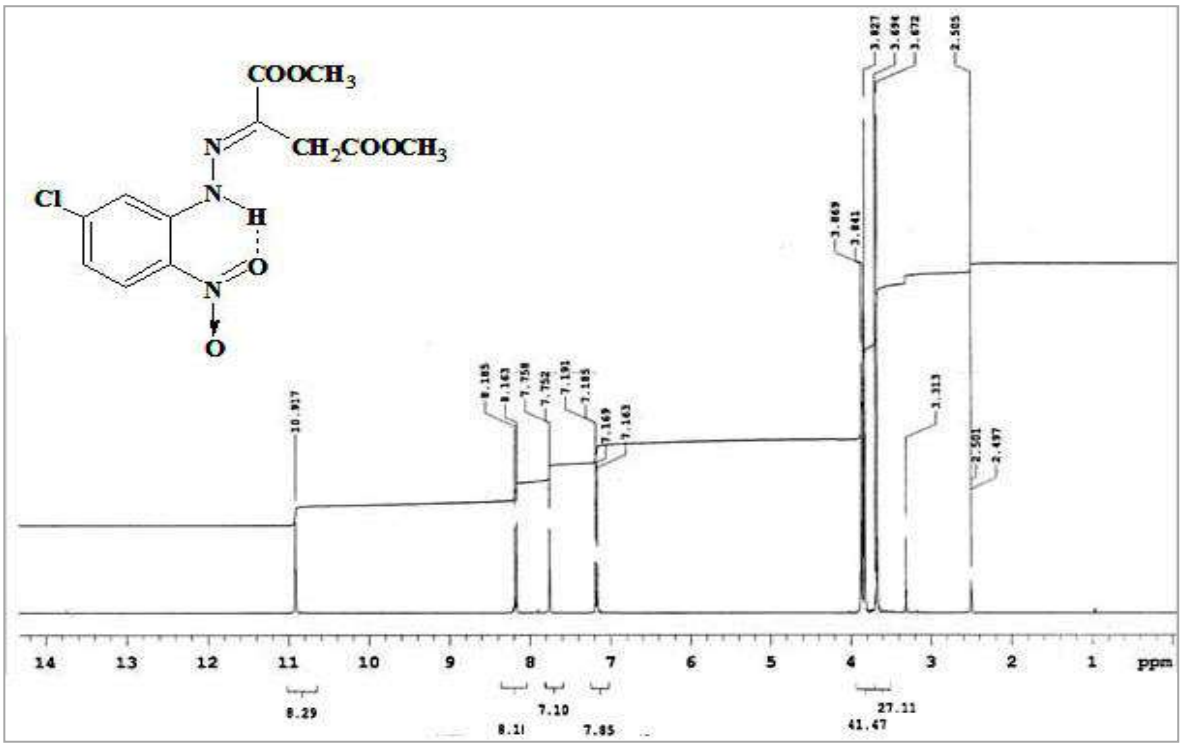


Figure II.2: Spectre ^{1}H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

Le spectre ^{1}H-RMN, pris dans $CDCl_3$, montre les signaux pour les groupements méthoxy à 3,72 ppm (deux singlets), pour le groupement éthoxy ceux-ci se trouve à 1,25 ppm (un triplet) ainsi qu'à 4,17 ppm (un quadruplet). Les groupements méthylènes apparaissent à 3,61 ppm (un singlet). Tous les protons aromatiques sont résolus et se trouvent pour H-3 : 8,17-8,20 ppm (un doublet) ; H-4 : 6,98-7,02 ppm (un triplet) ; H-5 : 7,56-7,60 ppm (un triplet) et H-6 : 7,95-8,00 ppm (un doublet) (figures II.3)

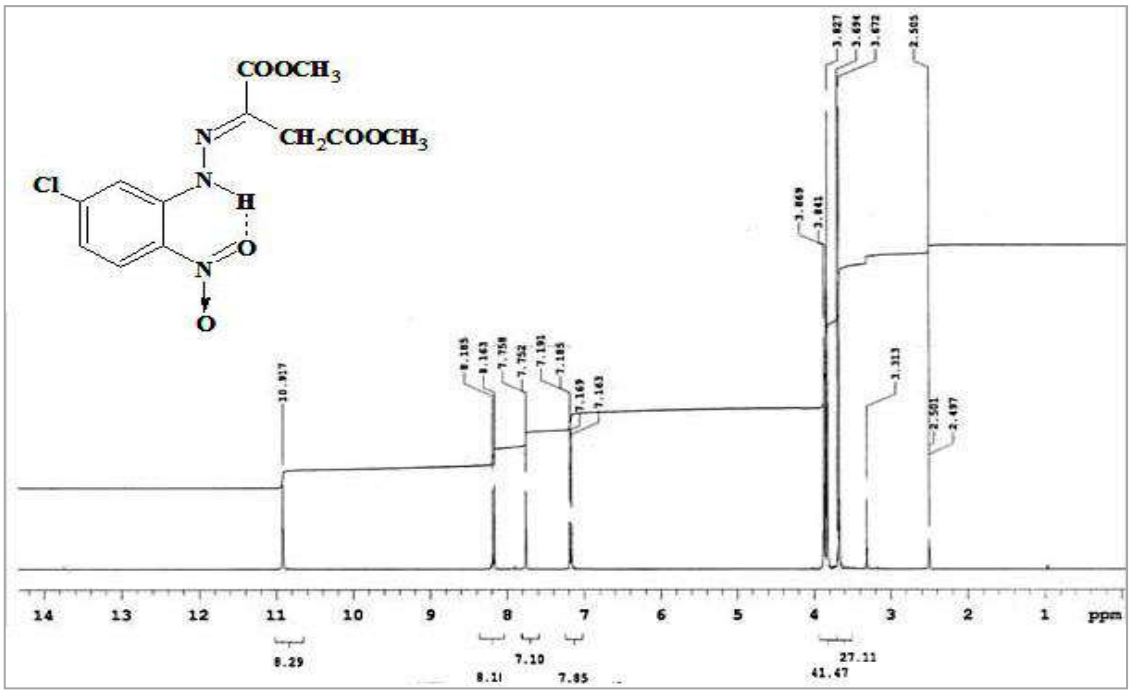


Figure II.3: Spectre ^{1}H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Les spectres ^{13}C-RMN pris dans $CDCl_3$ montrent 12 pics pour l'ester méthylique. Ceux-ci sont situés, entre 32,59 et 62,10 ppm (CH_2) ; 53,02 et 53,70 ppm (OCH_3) ; entre 115,62 et 136,74 ppm (C_{arom}) ; entre 140,57 et 143,19 ppm (N=C) ; entre 161,93 et 171,06 ppm (CO_2) (figures II.4).

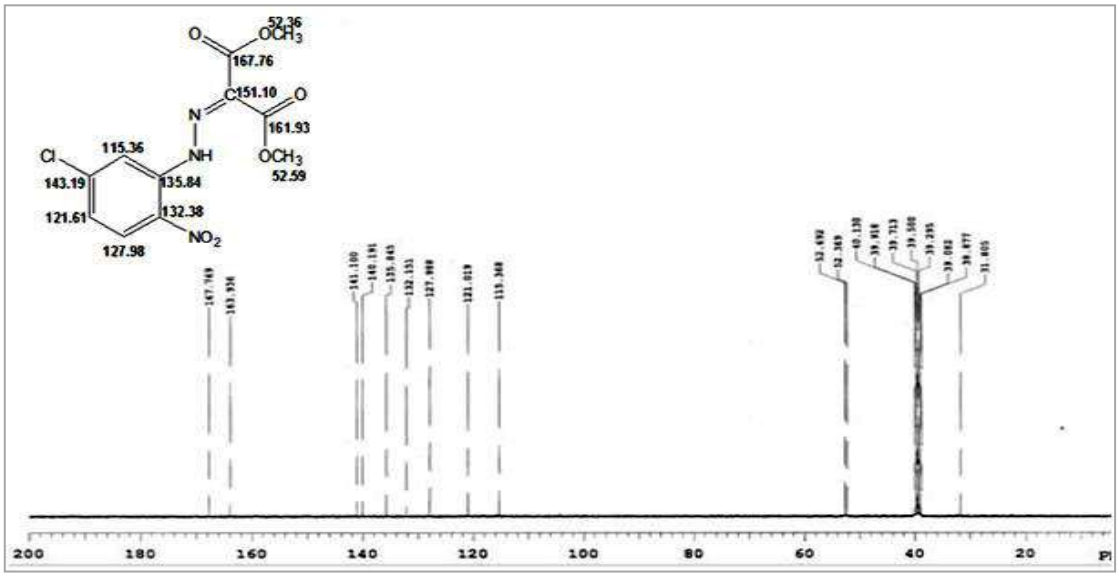


Figure II.4: Spectre ^{13}C-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

Pour l'ester éthylique apparaissent 14 pics qui se trouvent entre 40,34 et 62,10 ppm (CH_2) ; entre 13,72 et 14,86 ppm (CH_3) ; entre 33,30 et 62,28 ppm (OCH_2) ; entre 115,36 et 136,66 (C_{arom}) ; 140,72 et 141,36 ppm (N=C) ; 161,34 et 170,66 ppm (CO_2) (figure II.5).

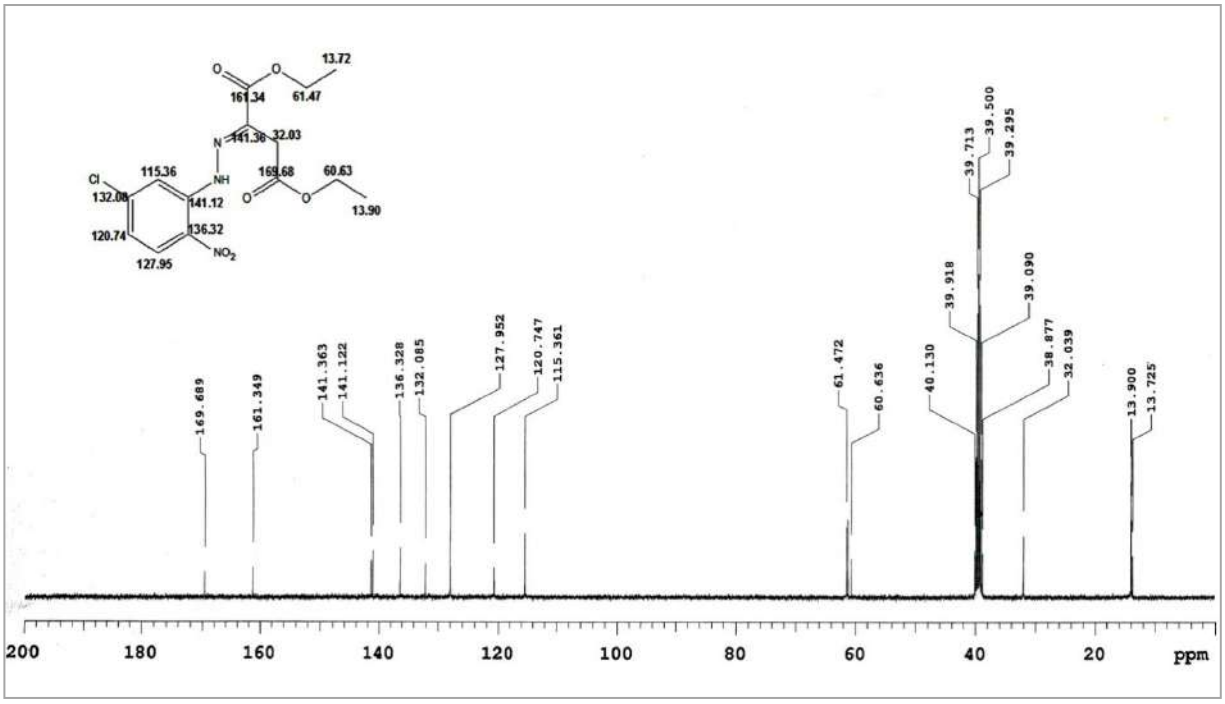


Figure II.5: Spectre ^{13}C-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Les spectres IR montrent les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les deux groupements esters à 1710 et 1720 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH entre 3279 et 3317 cm^{-1} et (figures II.6 et II.7).

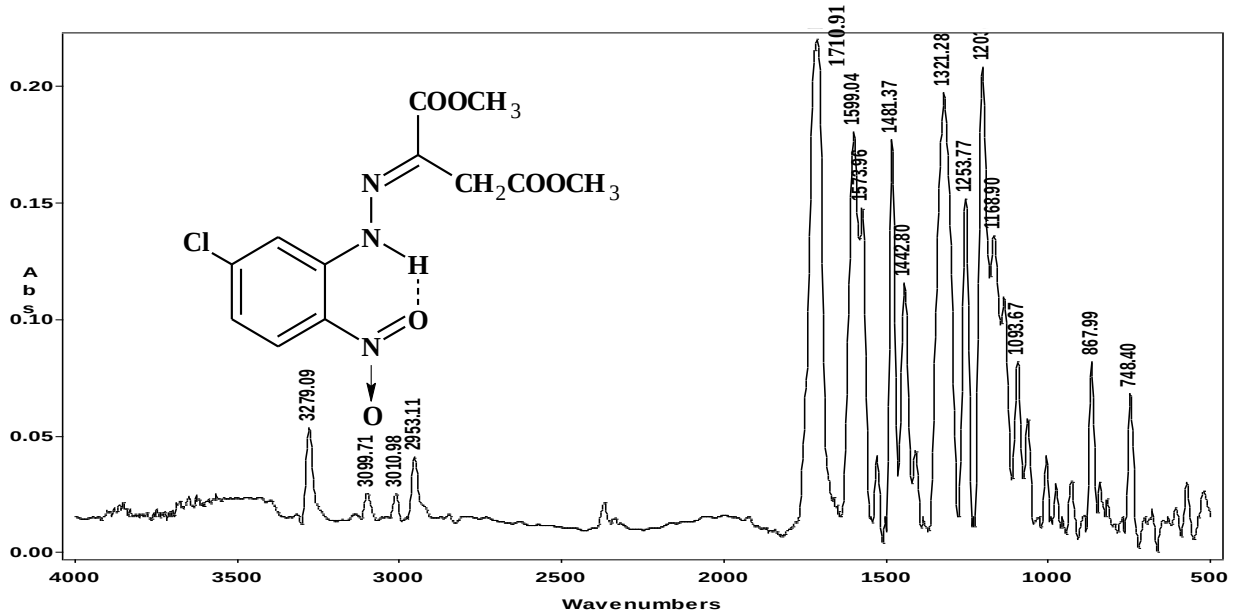


Figure II.6: Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

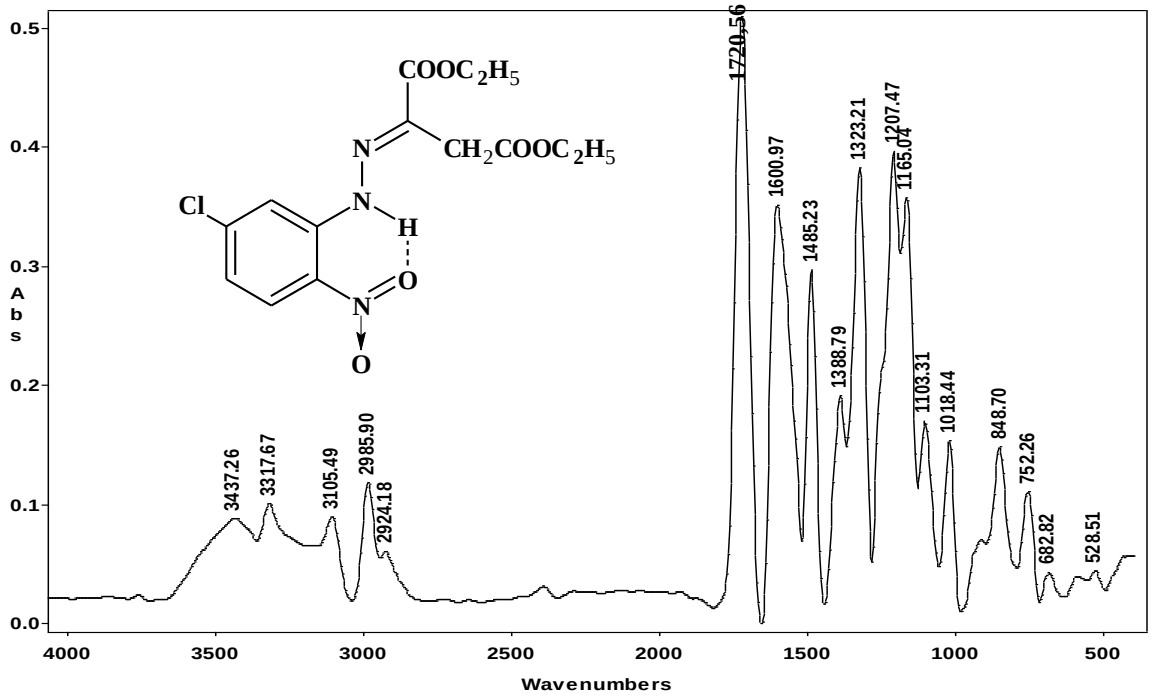


Figure II.7: Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Les spectres de masse confirment la masse molaire des composés synthétisés (figures II.8 et II.9).

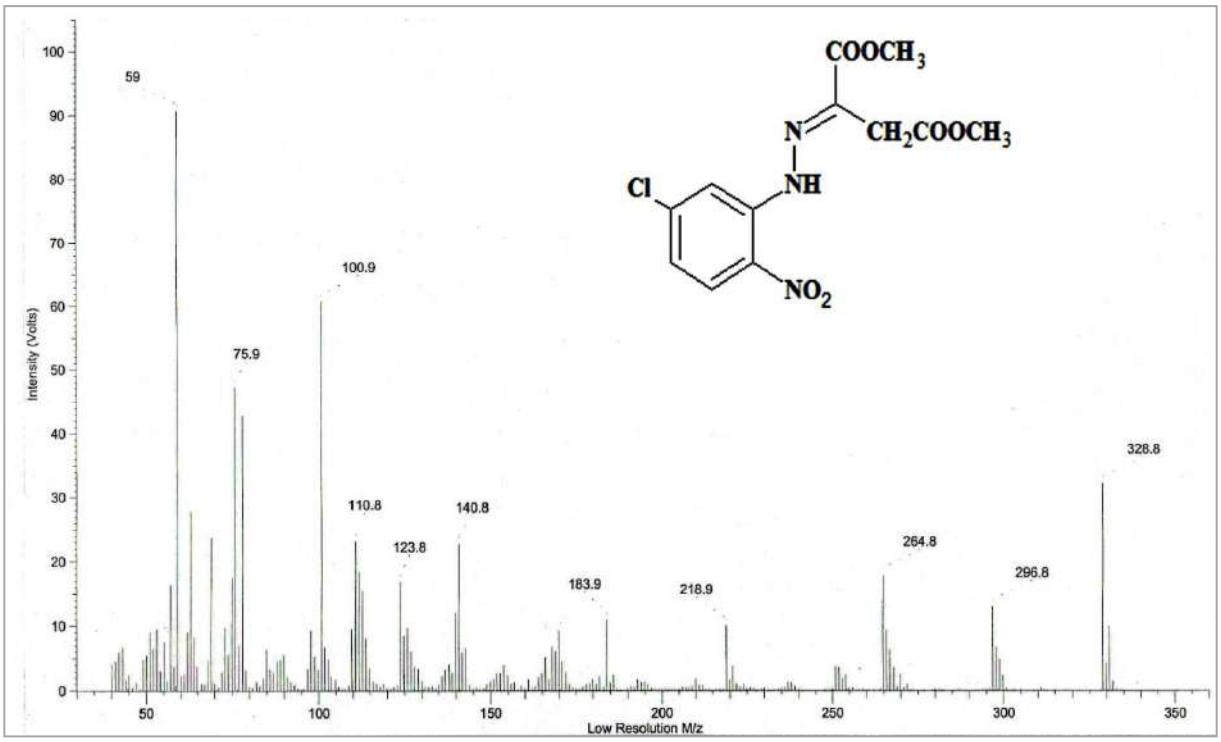


Figure II.8: Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

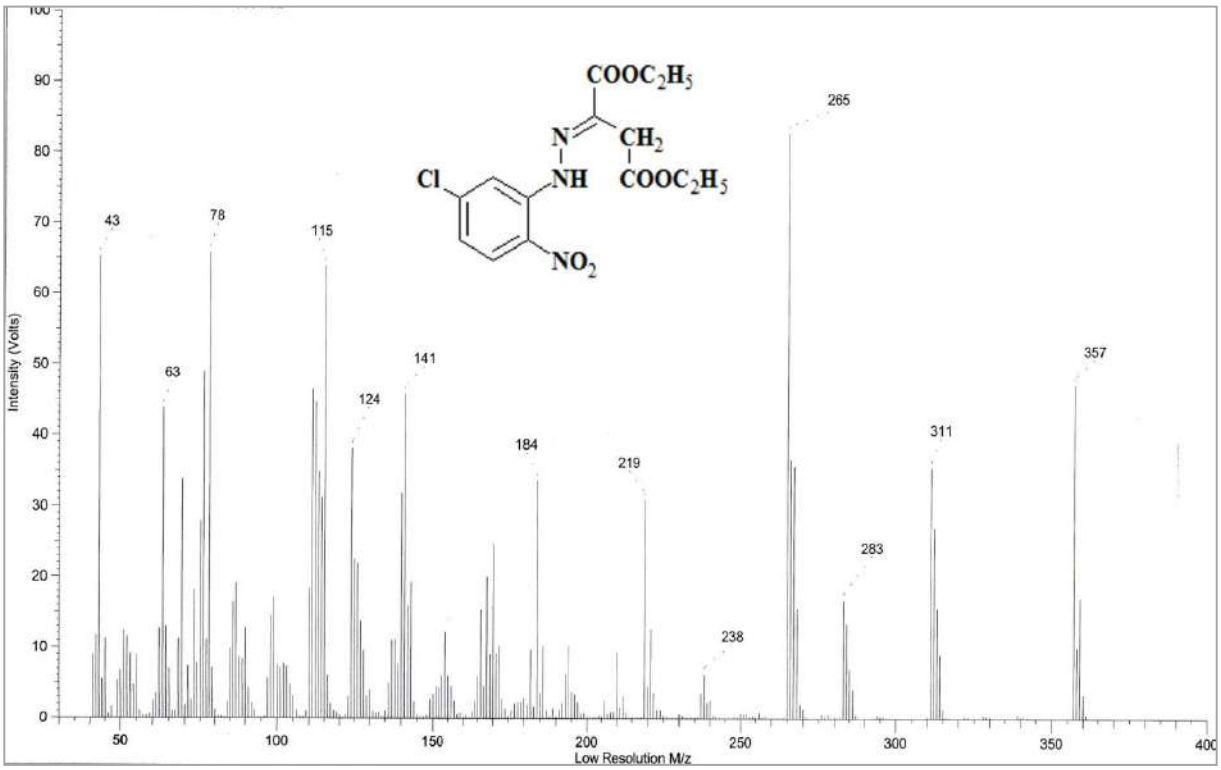
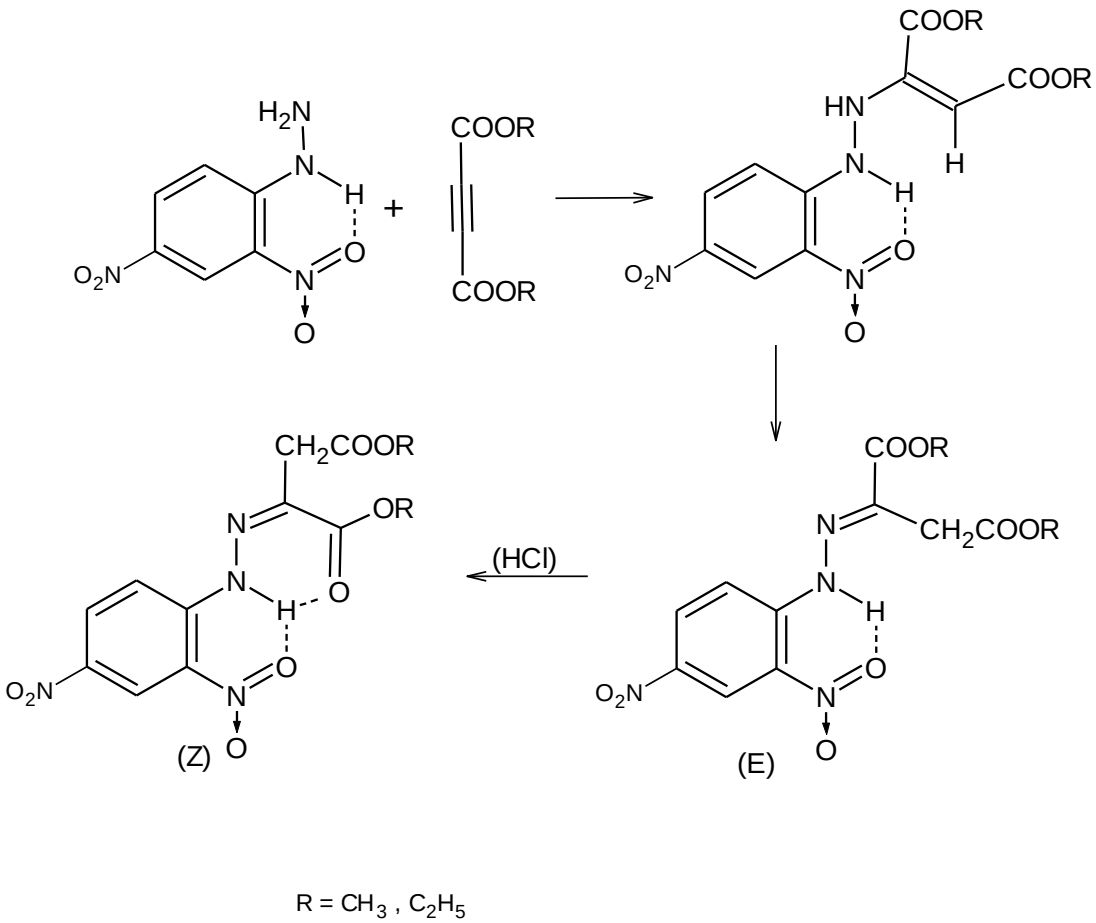


Figure II.9: Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Synthèse de (*E*) et (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles :



R = CH_3 , C_2H_5

Schéma 3.3:Mécanisme réactionnel de Synthèse (*E*) et (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyles

Dans une première étape une hydrazine substituée se forme qui par tautomérie se transforme en hydrazone. Les 2-nitrophéhylhydrazono oxaloacétates de diméthyle, à travers la formation de la double liaison C=N, peuvent exister sous deux configurations diastéréoisomères de la forme (*E*) et de la forme (*Z*). A température ambiante dans l'alcool correspondant il se forme exclusivement les isomères(*E*). En traitant les isomères (*E*) dans l'alcool correspondant, ou mieux encore dans l'éther, en présence d'acide chlorhydrique concentré ils se transforment facilement en isomères (*Z*) thermodynamiquement plus stables. Les isomères (*Z*) ne se transforment pas à la forme (*E*). Tous les essais (chauffage pendant plusieurs heures, catalyse basique …), sont restés sans succès.

Ces hydrazones (*E*) et (*Z*) se différencient nettement par leurs points de fusion.Les spectres IR montrent les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les deux groupements esters à 1723 et 1742 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à 3204 et 3248 cm^{-1}**(Figures 3.4 ; 3.5 et 3.6).**

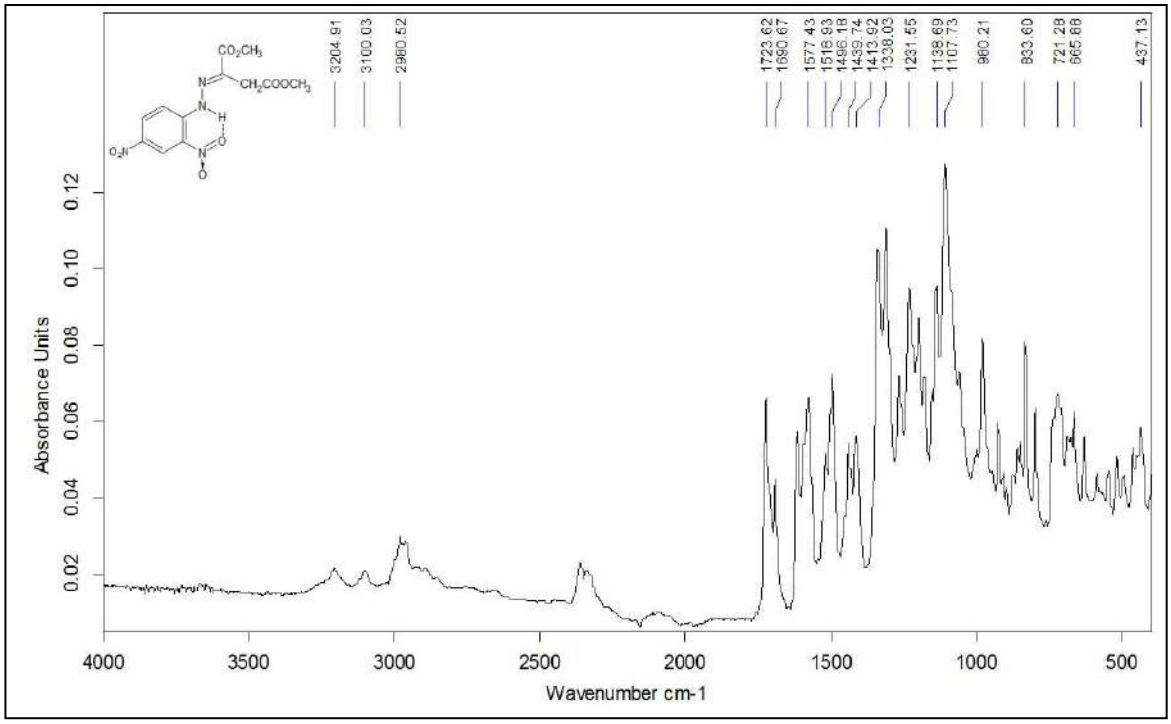


Figure 3.4 : Spectre IR de (*E*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle

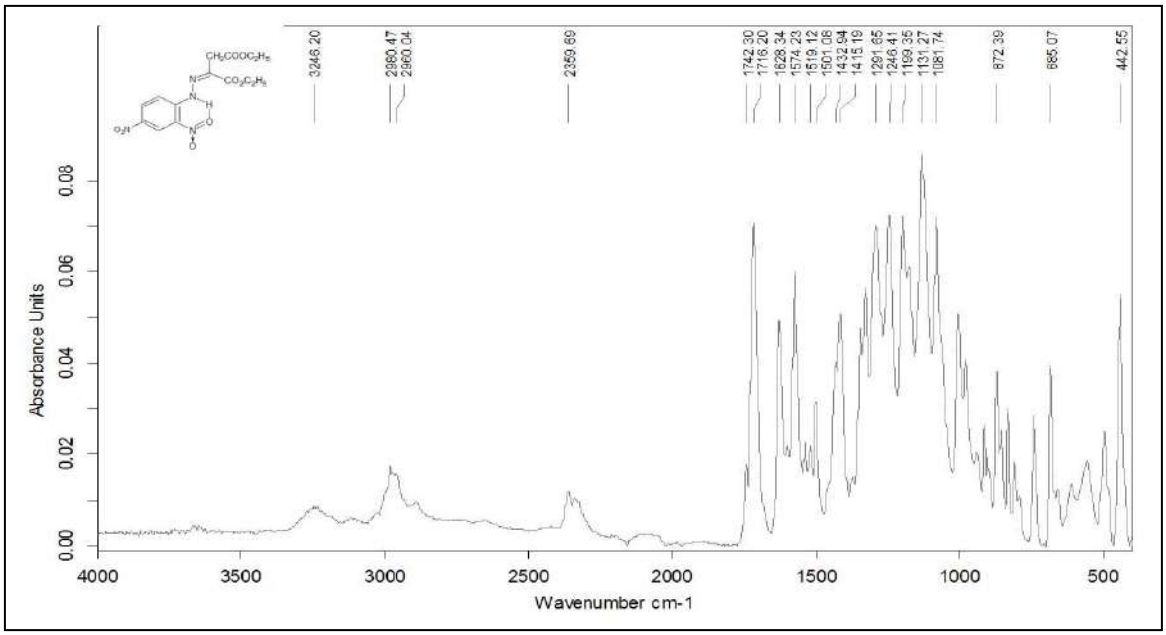


Figure 3.5 : spectre IR de (*E*)-2,4dinitrophénylhydrazooxaloacétate de diéthyle

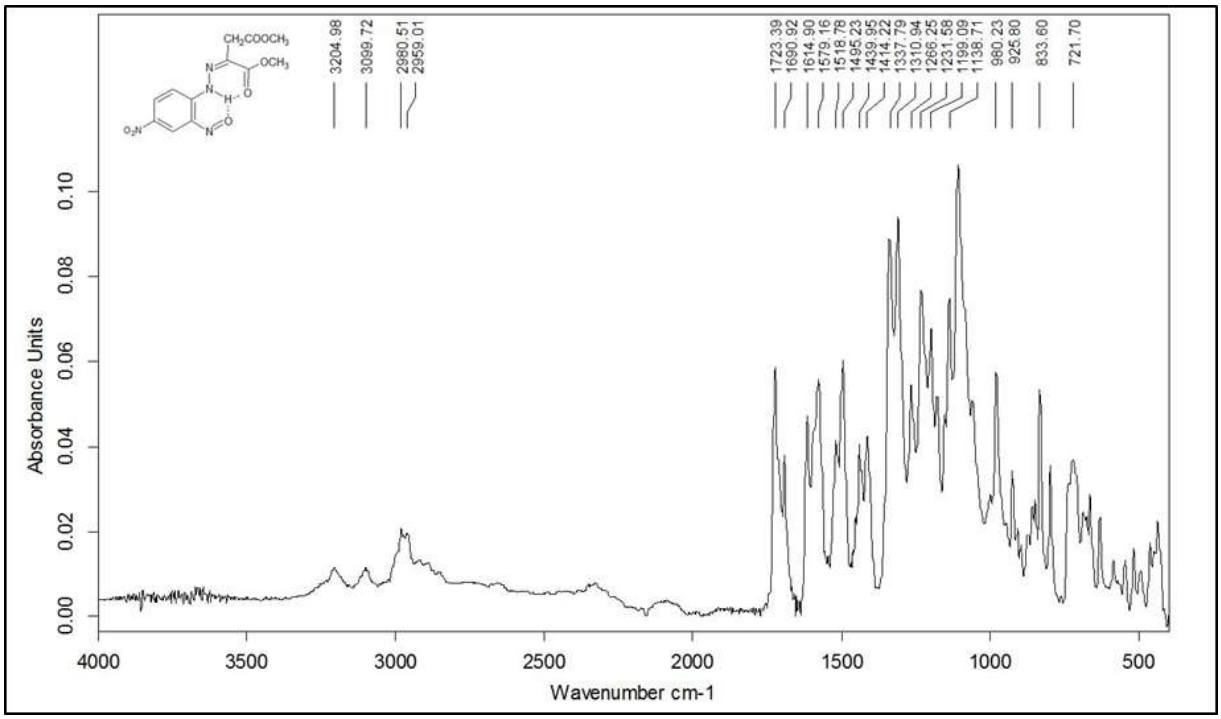
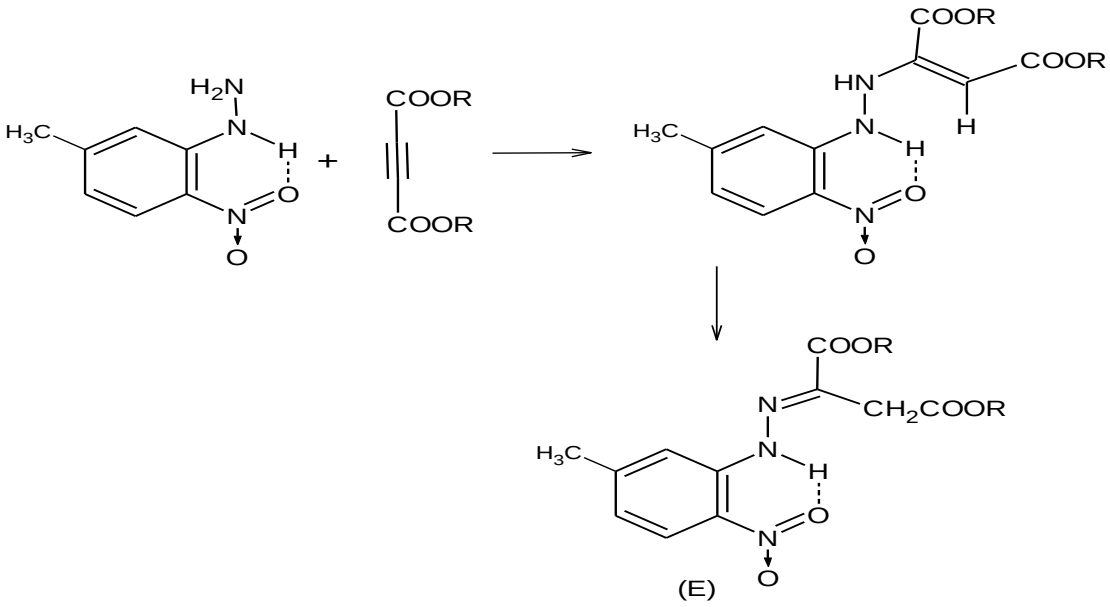


Figure 3.6 : Spectre IR de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle

2.2.2 Synthèse de (*E*)-5-méthyl-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles :



R = CH_3 , C_2H_5

Schéma 3.4 : mécanisme réactionnel Synthèse de (*E*)-5-méthyl-2-nitrophényloxaloacétate de diméthyle

Comme décrit précédemment ;la synthèse de (*E*)-5-méthyl-2 nitrophényl hydrazono oxaloacétate de dialkyles se fait par une réaction d'addition nucléophile de la 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine à l'atome de carbone chargé positivement de l'acétylène se déroule à température ambiante dans le méthanol. Le spectre IR montrent les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les deux groupements esters à 1746 et 1705 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à et 3298 et 3118 cm^{-1}**(Figures 3.7)** Reste à noter que pour l'hydrazone éthylé, on a obtenu un produit huileux.

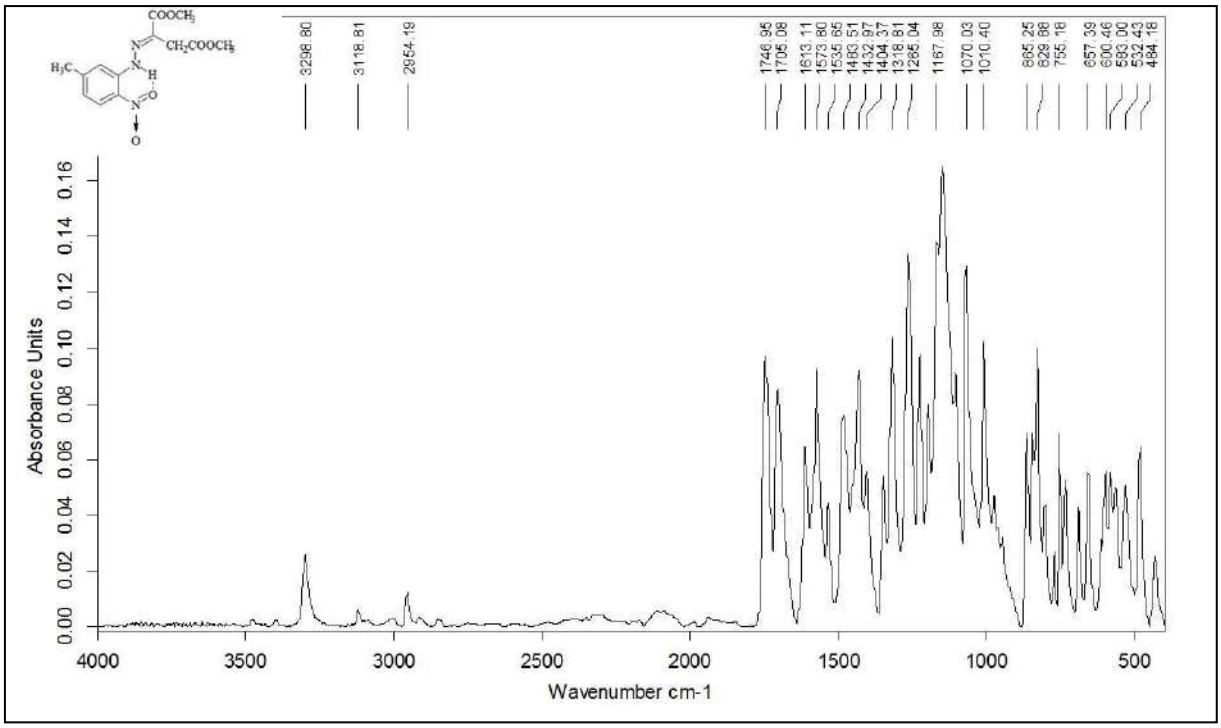


Figure 3.7 : spectre IR de Synthèse de (E)-5-méthyl-2-nitrophénylhydrazinooxaloacétate de diméthyle

Conclusion générale

Le travail que nous avons présenté rentre dans le cadre des différentes recherches dans la chimie organique hétérocyclique .il a pour objectif de synthétiser ,étudier le réactivité et evalue biologiquement un nouveaux hétérocycles azotés.

Dans notre travail nous avons synthétiser et étudier les possibilités d'obtention de la structure de (E)- 5-chloro- 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle à partir de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine par la cyclisation réductive.

Le -5-chloro- 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles peuvent exister sous une configuration diastréoisomère de la forme (*E*).

Nons avons synthétiser Le produit de départ 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine est obtenue facilement à partir de 1-chloro-3,4-dinitrobenzène.
La Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle se fait par hydrogénation catalytique de (E)-2-nitrophénylhydrazones.

Les structures ont été confirmés par la spectroscopie ^{1}H RMN, ^{13}C RMN, et pour certaines par le infra rouge a transformé de fourrier .

Annexes

Généralités sur les méthodes spectroscopiques de caractérisation :

❖ **FTIR :** La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ou spectroscopie IRTF (ou encore FTIR, de l'anglais Fourier Transform InfraRed spectroscopy) [74] est une technique utilisée pour obtenir le spectre d'absorption, d'émission, la photoconductivité ou la diffusion Raman dans l'infrarouge d'un échantillon solide, liquide ou gazeux.

❖ **RMN :** La résonance magnétique nucléaire (RMN) est une propriété de certains noyaux atomiques possédant un spin nucléaire (par exemple ^{1}H, ^{13}C, ^{17}O, ^{19}F, ^{31}P, ^{129}Xe…), placés dans un champ magnétique. Lorsqu'ils sont soumis à un rayonnement électromagnétique (radiofréquence), le plus souvent appliqué sous forme d'impulsions, les noyaux atomiques peuvent absorber l'énergie du rayonnement puis la relâcher lors de la relaxation.

❖ **Pf :** Le point de fusion ou la température de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée, à laquelle un élément pur ou un composé chimique fond c'est-à-dire passe de l'état solide à l'état liquide.

Listes des références

- [1] H.L. EL-Subbagh, A.H. Abadi, J.Lehmann; *Arch. Pharm.* (**1999**), 332(4), 137.
- [2]V. Nair, A.U. Vinod Chem. Commun. 2000, 1019-1020.
- [3] V. Nair, C. Rajesh, A.U. Vinod, S. Bindu, A.R.Sreekanth, J.S. Marthen, L. Balagopal Acc. Chem. Res. 2003, 36, 899-907
- [4]Développements méthodologiques dans la chimie des hydrazones et des isonitriles.
- Simon Hadrot
- [5] Mohammad Anary-Abbasinejad,*,a Hossein Anaraki-Ardakani,a Mohammad Hossein Mosslemina and Hamid Reza Khavasi; J. Braz. Chem. Soc., Vol. 21, No. 2, 319-323, 2010
- [6] A. A.Prokopov and Yakhontov, Khimiya Geterotsiklicheskhikh
- [7]Soedinenii, 11, 1531, 1977
- [8] Yu. N. Tkachenko, E. B. Tsupark and A. F. Pozharkii, Chemistry of heterocyclic Compounds, Vol. 36, N°3, 2000, 307.
- [9]N. A. Silk , C. N. Martin ,J. Chem. Res. (S) 1987 , 247.
- [10]}G. Just , Z. Y. Wang , L. Chan , J. Org. Chem,1988, 53, 1030.
- [11]B. Kohne , K. Praefcke , Liebgs Ann. Chem. 1987 , 265.
- [12]J. George , S. Chandrasekaran , Synthesis. Commun., 1983, 13, 495.
- [13]R. A. Johnstone , A. H. Wilby , D. Entwistle , Chem. Rev. 1985, 85, 129.
- [14]S. Ram , R. E. Ehrenkaufer , Synthesis 1988 , 91.
- [15]A. P. Krapivko, E. A. Savitkina, Kuanu , A. Antares, A. A. Astakhov and A. V. Varlamov, Chemistry of heterocyclic Compounds, 1996, 290.
- [16]R. S. Begunov and G. A. Ryzvanovich, Chemistry of Heterocyclic Compounds, ,
- 2009, 1224.
- [17]. I. Kobrakov, A. G. Ruchkina and I. I. Rybina, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2003, 39, 3.
- [18]K. I. Kobrakov, A. G. Ruchkina, and I. I. Rybina, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2003, 3.
- [19] J. A. Valderrama, H. Pessoa-Mahana, G. Sarras, R. Tapia, Heterocycles 1999, 51, 2193
- [20]D. Q. Shi, Z. Y. Li, G. L. Dou, C. L. Shi, X. S. Wang, S. J. Ji, Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao,Chem. Abstr. 2007, 149, 355834.
- [21] Z. F. Solomko, V. T. Braichenko, M. S. Malinovskii, Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinenii, 3, 1972, 428.
- [22]T. A. Stroganova and V. K. Vasilin, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2009, 45, 115.

- [23]Ahmed Kamal, B.S.Nararyan Reddy, B.S.Praveen Reddy., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1997, 1825,1828.
- [24] Mauzerall, D.; Westheirmer, F. H. J Am Chem Soc. 1955, 77, 2261.
- [25] S. Kobayashi, R. Hirabayashi, H. Shimizu, H. Ishitani, Y. Yamashita, Tetrahedron Lett.44 (2003) 3351–3354.
- [26] Eldebss T. 2014. Recent Advances on the Synthesis of Pyrazole-Containing Compounds of Potent Biological Activities and Study Their Chemical Applications. Synthèse des dérivés diaminopyrazoles et l'étude de leurs activités biologiques Marwa HAGUI 77
- Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research. Issue 3 (Vol. 4) 2231-2560.
- [27] Valentin A-C., Vyaches E-S., Svetlana V-S., Oleg V-S., Vladinir I-M., Sergey M-D. 2012. Controlled Switching of Multicomponent Heterocyclization of –Amino-Narylpyrazole-4-carboxamides, 1,3-cyclohexane diones, and Aldehydes. Eur. J. Org Chem. 5515-5524.
- [28] L. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1883, 16, 2597.
- [29]C. Moureu, R. Delange, Bull. Soc. Chem. Fr, 1901, 25, 302.
- [30] F. A. Rosa, P. Machado, P. S. Vargas, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins, Synlett, 2008, 1673.
- [31] A. S.Shawali et H. M. Hassaneen, Tetrahedron, 1972, 29, 121.
- [32] S. Fustero, M. Sanchez-Rosell, P. Barrio, A. Siman-Fuentes, Chem. Rev. 111 (2011) 6984–7034.
- [33] S. Fustero, A. Siman-Fuentes, J.F. Sanz-Cervera, Org. Prep. Proced. Int. 41 (2009) 253–290. {34}Y.L. Janin, Chem. Rev. 112 (2012) 3924–3958. [4] A. Schmidt, A. Dreger, Curr. Org. Chem. 15 (2011) 1423–1463
- [35] Arora, B.S., Shafi, S., Singh, S., Tabasum, I. et Sampath Kumar, H. M., Carbohydrate Research, 2008, 343, 139–144.
- [36] Micetich, R.G., Maiti, S.N., Spevak, P., Hall,T.W., Yamabe,S., Ishida, N., Tanaka, M., Yamasaki,T., Nakai, A., Ogawa, K., J. Med. Chem., 1987, 30, 1469-1474;
- [37] Menegola, E., Broccia, M. L., Di Renzo, F., Giavini, E., Reproductive Toxicologie, 2001, 15, 421–427.
- [38] Silverstein, F.E., Faich, G., Goldstein, J.L., et al., J.Am. Med. Association 284, 2000,(10): 1247–55.
- [39] Almasirad, A., Tabatabai, S. A., Faizi, M., Kebriaeezadeh, A., Mehrabi, N., Dalvandi, A., Shafiee, A.,Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 6057–6059
- [40] Alam, M.S., Huang, J., Ozoe, F., Matsumura, F. et Ozoe, Y., Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 5090–5104.

- [41] Kupchan, S. M., Britton, R. W., Ziegler, M. F.,Gilmore, C. J., Restivo, R. J., Bryan, R. F., J. Am. Chem. Soc, 1973, 95, 1335; b) Canel, C., Moraes, R. M., Dayan, F. E., Ferreira, D., Phytochemistry, 2000, 54, 115.
- [42] Zhu, C.; Yamane, M. Tetrahedron 2011, 67, 4933
- [43] K. I. Kobrakov, A. G. Ruchkina, and I. I. Rybina, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2003, 3.
- [44] Mohamed Khodja, SaadMoulay, HocineBoutoumi and Horst Wilde, Heteroatom Chemistry, Volume 17, N° 2, 2006
- [45]Mohamed Khodja, SaadMoulay, Hocine Boutoumi and Horst Wilde, Heteroatom Chemistry, Volume 17, N° 2, 2006
- [46]Kentaro Okuma, Jun-ichiSeto, NoriyoshiNagahora , and Kosei Shioji
- [47] M. Khodja, S. Moulay,H. Boutoumi and H. Wilde, Heteroatom Chemistry, 2006, 17, 166.
- [48] A. V. Kurkin, K. V. Bulkhryakov and M. A. Yurovskaya, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2009, 188.
- [49] D. Q. Shi, Z. Y. Li, G. L. Dou, C. L. Shi, X. S. Wang, S. J. Ji, Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao,Chem. Abstr. 2007, 149, 355834.
- [50] A. V. Vlaskina and V. P. Perevalov, Chemistry of Heterocyclic Compounds,
- 2006, 42, 1046
- [51]Wolfram R. M., Kritz H., Oguogho A., Sinzinger H., Thromb. Res., (2002), 106, 187.
- [52] Armenise D., Muraglia M., Florio M. A., Laurentis N., Rosato A., Carrieri A., Corbo
- F., Franchini C., Arch. Pharm., (2012), 345, 407.
- [53] Sonawane A. E., Pawar Y. A., Nagle P. S., Mahulikar P. P., More D. H., Chin. J.
- Chem., (2009), 27, 2049.
- [54] Gautam N., Hans D., Gautam D. C., Orient. J. Chem., (2005), 21 (2), 299.
- [55] Hendricks R. T., Fell J. B., Blake J. F., Fischer J. P., Robinson J. E., Spencer S. R.,
- Stengel P. J., Bernacki A. L., Leveque V. J. P., Pogam S. L., Rajyaguru S., Najera I.,
- Josey J. A., Harris J. R., Swallow S., Bioorg. Med. Chem. Lett., (2009), 19, 3637.
- [56]Barazarte A., Lobo G., Gamboa N., Rodrigues J. R., Capparelli M. V., Alvarez-Larena
- A., Lopez S. E., Charris J. E., Eur. J. Med. Chem., (2009), 44, 1303.
- [57] Calderone V., Spogli R., Martelli A., Manfroni G., Testai L., Sabatini S., Tabarrini O.,
- Cecchetti V., J. Med. Chem., (2008), 51,5085.
- [58]Matralis A. N., Katselou M. G., Nikitakis A., Kourounakis A. P., J. Med. Chem.,
- (2011), 54, 5583.
- [59]Dubey S. K., Seda J. M., Knaus E. E., Eur. J. Med. Chem., (1984), 19, 371.
- [60]Gowda J., Khader A. M. A., Kalluraya B., Shree P., Shabaraya A. R., Eur. J. Med.

- Chem., (2011), 46, 4100.
- [61]Abbas E. M. H., Farghaly T. A., Monatsh. Chem., (2010), 141, 661.
- [62]J.I. Iwao, T. Iso, M. Oya, US Patent., (1986) 4584300.
- [63] Tawada H., Sugiyama Y., Ikeda H., Yamamoto Y., Meguro K., Chem. Pharm. Bull.,
- (1990), 38, 1238.
- [64] Combrink K. D., Gulgeze H. B., Thuring J. W., Yu K.-L., Civiello R. L., Zhang Y.,
- Pearce C. B., Yin Z., Langley D. R., Kadow K. F., Cianci C. W., Clarke Z. Li, J.,
- Genovesi E. V., I. Medina, Lamb L., Yang Z., Zadjura L., Krystalc M., Meanwell N.
- A., Bioorg. Med. Chem. Lett., (2007), 17, 4784.
- [65] Zieba A., Sochanik A., Szurko A., Rams M., Mrozek A., Cmoch P., Eur. J. Med.
- Chem., (2010), 45, 4733.
- [66]K. H. Weber, A. Bauer, K. H. Hauptmann, Liebigs Ann. Chem., 1972, 128.
- [67]Z. F. Solomko, V. T. Braichenko, M. S. Malinovskii, Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinenii, 3, 1972, 428.
- [68]T. A. Stroganova and V. K. Vasilin, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2009, 45, 115.
- [69]Ahmed Kamal, B.S.Nararyan Reddy, B.S.Praveen Reddy, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Volume 7, Issue 14, 22 July 1997, Pages 1825-1828
- [70] https://pubs.acs.org/jmc
- [71] WeihuiZhong, Yongmin Zhang, Xiaoyuan Chen, Tetrahedron Letters, Volume 42, Issue 1, 1 January 2001, Pages 73-75
- [72] B. Djerrari, E. M. Essassi, J. Fifani, B. Garrigues, M. Pierrot; Indian J.Chem novembre (2003), 42(B), 2820.
- [73]U. R. Abdelmohsen, M. Szesny, E. M. Othman, T. Schirmeister, S. Grond, H. Stopper, U. Hentschel, Marine Drugs, , 10 (10), 2208, 2012.
- [74]P. Griffiths et J.A. de Hasseth, Fourier Transform Infrared Spectrometry, Wiley-Blackwell, 2007, 2nd éd. (ISBN 0-471-19404-2, lire en ligne [archive]).