REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA

Faculté de Technologie

Département du Génie des Procédés et Environnement

Mémoire de Fin d'Etudes de Master

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie des Procédés Pharmaceutiques

THEME

Synthèse, caractérisation et tests pharmacologiques de nouveaux dérivés des benzazines

Proposé et dirigé par :

Dr. LETTREUCH HICHEM

Présenté par :

AGGOUN Farah Ferial

MAZIGHI Mousaab

Promotion : 2022/2023

Remercîment

Tout d'abord nous remercions Allah pour nous avoir guidés vers le chemin de la lumière et du savoir, pour nous avoir donné le courage et la volonté afin de pouvoir réaliser ce travail.

Nous souhaitons exprimer nos plus sincères remerciements à notre encadreur, M. LETTREUCH Hichem, d'avoir accepté de nous encadrer, pour son aide, ses conseils, ses recommandations et son encouragement constants tout au long de la réalisation de notre travail. Nous sommes très reconnaissants envers lui.

Nous remercions les éléments de l'université de Yahia Fares de Médéa et spécialement le directeur de hall technologique et les membres des laboratoires de chimie.

Nous remercions les éléments de Blida 1 et spécialement les membres de laboratoire de recherche de génie chimique.

Nous remercions les éléments de Groupe SAIDAL (Médéa) et surtouts les ingénieurs de laboratoire de contrôle qualité microbiologique.

Nous tenons également à remercier les membres du jury Dr Belaissa.Y. Dr Fergani.Z. maîtres de conférences à l'université de Médéa, pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger notre travail.

Nous remercions enfin toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin, pour la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je **dédie** ce travail :

A Ma très chère **Mère** ; l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi, vraiment aucune dédicace ne pourrait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection, je vous offre ce travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont vous m'avez toujours su me combler.

J'espère qu'un jour, je pourrais te rendre un peu de que vous avez fait pour moi.

A Mon cher **Papa** ; Pour son encouragement et son soutien durant mes études.

A Ma chère petite sœur « **Ibtihel** » et Mon adorable frère « **Anis** » Pour leurs soutien moral.

A Ma chère sœur « **Meriem** » et son mari « **Abd allah** »

A mon binôme : « **Mousaab** » pour sa sympathie et sa compréhension qui m'ont permis de mener à bien ce travail

A mes chers amis : « **Nawel** » ; « **Djazia** » ; « **Khaoula** » et « **Radhia** »

A mes collègues de laboratoire : « **Hayet** » ; « **Nadia** » ; « **Adem** » ; « **Abderrahmane** » pour leur aide et leur amitié.

A toutes les personnes qui m'aiment sincèrement et qui souhaitent me voir réussir.



FARAH

Dédicace

Je dédie ce travail avec un immense respect et une profonde reconnaissance à celle qui a tout donné, tout sacrifié : la femme qui règne en maître sur mon cœur, " Ma Mère" bien-aimée.

A celui qui m'a toujours dirigé, guidé, aidé et encouragé afin de me voir affronter la vie avec sérénité et courage, à l'homme qui a toujours souhaité me voir à la hauteur," Mon Père".

A mes frères « Walid, Houssam, Yasser » et ma sœur « Habiba ».

A tous les membres de ma famille grand et petit spécialement ma petite cousine « basma ».

À mes amis proches « Siraj, Oussama, Fares, Dahman, Amine, Akram, Othmane ».

À mes collègues spéciales « Adem, Abderrahmane, Riham, Nadia, Hayet ».

À mes entraîneurs et mes amis d'échecs.

À mes très chers collègues de la promotion 2023.

A la fin, Je tiens à dédier chaleureusement ce travail à mon binôme Farah AGGOUN, pour son précieux soutien et sa collaboration tout au long de ce projet.



MOUSAAB

Résumé

Des dérivés de 2-nitrophénylhydrazine et du 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobezène ont été synthétisés et caractériser.

Les stéréo-isomères des hydrazones issues de la condensation des dérivés précédent avec l'oxaloacétate de diéthyle peuvent exister en deux formes d'isoméries (E) et (Z).

Seulement la forme (Z) à été synthétisés et caractérisé et sa condensation avec l'hydrazine monohydrate a mené aux dérives benzazines correspondantes.

Le bistrydrazone (Z/Z) issues de la condensation de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobezène avec l'oxaloacétate de diéthyle a été synthétiser et caractériser.

La réduction de dérives de benzazines synthétisés en utilisant le dithionite de sodium en excès n'a pas mener à une deuxième cyclisation seule le composé amine a été récupérer, le bistrydrazone synthétisés a été réduit et mener aussi à l'amine correspondante.

Les produits synthétiser ont été caractériser par les déférentes méthodes physiques d'analyses tels que : le Point de fusion, le spectre IR, ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN et SM.

Les produits synthétiser ont été soumis à des tests antimicrobiens.

Mots clés : benzazines, hydrazone, condensation, isoméries.

ملخص

تم تركيب وتعريف مشتقات 2-فينيلهيدرازين و 1,3-ديهدرازينو-4,6-دينيتروبنزن.

يمكن لمركبات الهيدرازونات الناتجة عن تفاعل مشتقات 2-فينيلهيدرازين مع اسيتيلان ثنائي الكربوكسيلات ثنائي الاثيل التواجد على شكل متماكبين هندسيين (E) و (Z).

المماكب (Z) فقط تم تركيبه وتعريفه ثم تم تكثيفه مع هيدرازين احادي التمييه لاعطاء الأمين الموافق.

تم تركيب وتعريف البيزيدرازونات (Z/Z) الناتجة عن طريق تكثيف 1,3-ديهدرازينو-4,6-دينيتروبنزن مع اسيتيلان ثنائي الكربوكسيلات ثنائي الاثيل.

لم تؤدي عملية ارجاع مشتقات البنزازين والبيزيدرازونات المركبة سابقا باستخدام ديثيونيت الصوديوم بوفرة الى الحصول على المركبات الحلقية وانما على الامينات الموافقة.

المركبات الناتجة تم تعريفها وتحليلها فيزيائيا وذلك بالاعتماد على الطرق التالية: درجة الانصهار، طيف الأشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي لبروتون H والكربون ^{13}C والطيف الكتلي.

المركبات الناتجة تم اجراء عليها اختبارات حيوية على كائنات مجهرية.

كلمات مفتاحية: بنزازين، هيدرازون، تكثيف، مماكبات.

Abstract

Derivatives of 2-nitrophenylhydrazine and 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzene have been synthesized and characterized.

The stereoisomers of the hydrazones resulting from the condensation of the aforementioned derivatives with diethyl oxaloacetate can exist in two forms of isomerism, namely (E) and (Z).

Only the (Z) form has been synthesized and characterized, and its condensation with hydrazine monohydrate led to the corresponding benzazine derivatives.

The bistrydrazones (Z/Z) resulting from the condensation of 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzene with diethyl oxaloacetate have been synthesized and characterized.

The reduction of the synthesized benzazine derivatives using excess sodium dithionite did not result in a second cyclization; only the amine compound was recovered. The synthesized bistrydrazones were also reduced, leading to the corresponding amine.

The synthesized products were characterized using various physical analysis methods such as melting point determination, IR spectroscopy, 1H-NMR, 13C-NMR, and mass spectrometry.

The synthesized products were subjected to antimicrobial tests.

Keywords: benzazines, hydrazones, condensation, isomerism.

Liste des Abréviations

Ac : Acétyle.

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

DI : Diamètre D'inhibition.

Et : Ethyle.

IR : Infrarouge.

M : Masse molaire (en g/mol).

mmHg : Millimètre du mercure.

Pd : Palladium.

P_f : Point de fusion.

Ph : Phényle.

Pt : platine.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

Rd : Rendement.

Δ : Chauffage.

Liste des schémas

Schéma I.1 Example de réduction sélective des nitroaromatiques par les hydrures de bore……...03

Schéma I.2 Example de réduction sélective des nitroaromatiques par le lithium……...04

Schéma I.3 Procédé Béchamp pour la réduction du nitrobenzène……..04

Schéma I.4 Example de réduction sélective des nitroaromatiques par Pd/AIO(OH)…….05

Schéma I.5 Synthèse de 2-Méthoxy-9H-carbazole…….06

Schéma I.6 Synthèse de 7-nitro-2-méthyl – et 7-nitro-4-méthyl-3-diméthylphénylsilypyrido [1,2-a] benzimidazole……06

Schéma I.7 Synthèse de 2H-indazole……..06

Schéma I.8 Synthèse de 1,3-diméthyl-1*H*-pyrrolo [3,2] pyrimidine-2,4(3*H*, 5*H*)-dione…07

Schéma I.9 Synthèse de dérivé 6,7-diméthoxyindole…….07

Schéma I.10 Synthèse de 2-méthylindolines oxygénées…….07

Schéma I.11 Synthèse de nouveaux dérivés benzimidazoles……...08

Schéma I.12 Synthèse de 1*H*-indole-2,3-dione……...08

Schéma I.13 Synthèse de 2-méthyl-1*H*-pyrrolo [2,3] pyridine……...08

Schéma I.14 Synthèse de 7-nitropyrido [1,2]benzimidazole……...09

Schéma I.15 Synthèse de (*E*)-N, N-diméthyl-2-(2-nitro-9*H*-pyrido [2,3] indol-3-yl)……09

Schéma I.16 Synthèse de 7-methoxy-2-méthyl-1*H*-indole…….09

Schéma I.17 Synthèse de 2-amino-1*H*-pyrrolo [3,2] pyridine-3-carboxylate d'éthyle…..10

Schéma I.18 La synthèse des dérivés 1,2,4-benzotriazine par cyclisation réductive……..11

Schéma I.19 Le N-(7-méthoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl) acétamide……..11

Schéma I.20 Quinazoline-4(3H)-one……..11

Schéma I.21 3-méthyl-1,2-dihydropyrido[3,4-e][1,2,4]triazine…….12

Schéma I.22 L'hydrogénation catalytique de N-(3-nitro-2-pyridyl)-L-phénylalaline……12

Schéma I.23 Synthèse 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline-5-carboxylate deméthyle…….12

Schéma I.24 Synthèse 7-méthyl-benzimidazo[1,2-c]quinazoline……...13

Schéma I.25 Synthèse de Benzimidazo [1,2-c]quinazoline par réduction……..13

Schéma I.26 Synthèse 1,4-benzoxazine-3(4H)-ones par cyclisation réductrice…….13

Schéma I.27 La synthèse simple de 2-phénylquinoline-4(1H)-one……14

Schéma I.28 Synthèse de N-oxydes de quinoléine par cyclisation réductive……14

Schéma I.29 Synthèse d'une classe du pyrazolo [4,3-d] azépine-3,7-dione substitué……15

Liste des Schémas

Schéma I.30 Synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,5-benzodi- azepine-2,4(3H, 5H)-dione par réduction catalytique……15

Schéma I.31 Synthèse de 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4H [1,4] diazepino [5,6-b] quinoléine-4-carboxamide……..16

Schéma I.32 Synthèse de 4,5-dihydro-1H-[1,4]diazepino[5,6-b]quinoline……16

Schéma I.33 Synthèse de L'antibiotique PBD : pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine…...16

Schéma I.34 Synthèse de 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one……17

Schéma I.35 Synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,5-benzodi-azepine-2,4(3H, 5H)-dione……17

Schéma I.36 Synthèse de dérivé pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazépinone……18

Schéma I.37 Synthèse du dérivé pyrazolo [1,4] benzodiazipine……18

Schéma I.38 Synthèse et isolement de la pyrazolylidènebenzodiazépine……..19

Schéma III.1 Synthèse de 5-chloro-2-nitrophényl hydrazine……34

Schéma III.2 Mécanisme réactionnel de la synthèse du 2,4-dinitrophényl hydrazine…..35

Schéma III.3 Mécanisme réactionnel de la synthèse de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitro-benzène……...37

Schéma III.4 Forme limite d'acétylène dicarboxylate de dialkyle……38

Schéma III.5 Mécanisme réactionnel de Synthèse des dérivés (*E*) et (*Z*)-2nitrophényl hydrazonooxaloacétate de diéthyles……38

Schéma III.6 Mécanisme réactionnel de synthèse de (*E*)/(*E*) et (*Z*)/(*Z*) 4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonooxaloaacétate de diéthyle……44

Schéma III.7 Préparation des dérivés tétrahydropyridazines……46

Schéma III.8 Préparation de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione……46

Schéma III.9 Préparation de (4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione……50

Schéma III.10 Réduction des dérivés tetrahydropyridazines……54

Schéma III.11 Première possibilité de cyclisation……55

Schéma III.12 Deuxième possibilité de cyclisation……..56

Schéma III.13 Le composé (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene] tetrahydro pyridazine-3,6-dione……56

Schéma III.14 1^{ér} Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de (Z) /(Z)-4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazono glutarate de diméthyle……58

Schéma III.15 2^{éme} Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de (Z) /(Z)-4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonoglutarate diéthyle……59

Liste des Figures

Figure III.1 Spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophényl hydrazine……35

Figure III.2 Spectre IR de 2,4-dinitrophényl hydrazine……..……36

Figure III.3 Spectre ^{1}H-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle...39

Figure III.4 Spectre ^{13}C-RMN de (*Z*)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle...40

Figure III.5 Spectre de masse de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.40

Figure III.6 Spectre IR de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle…….41

Figure III.7 Spectre IR de (*Z*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazonooxaloacétate de diéthyle…….42

Figure III.8 Spectre de masse de (*Z*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazonooxaloacétate de diéthyle……..……42

Figure III.9 Spectre IR de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle…….43

Figure III.10 Spectre IR de (Z)/(Z)- 4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonooxaloaacétate de diéthyle…….45

Figure III.11 Spectre ^{1}H-RMN de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione……47

Figure III.12 Spectre ^{13}C-RMN de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione)……...48

Figure III.13 Spectre HMBC RMN de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione……48

Figure III.14 Spectre HSQC RMN de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione……49

Figure III.15 Spectre IR de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione……50

Figure III.16 Spectre ^{1}H-RMN de (4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione……51

Figure III.17 Spectre ^{13}C-RMN de (4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione……52

Figure III.18 Spectre HMBC RMN de (4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione……52

Figure III.19 Spectre HSQC RMN de (4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione……53

Figure III.20 Spectre IR de (4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione……54

Figure III.21 Spectre IR de composé bishydrazone (Z/Z) diaminophénylen-1,3-dihydrazonooxaloaacétate de diéthyle……60

Liste des Tableaux

Tableau II.1 Réactifs utilisés……21

Tableau II.2 Structures, concentrations et nomenclature des produits testés……...29

Tableau II.3 L'activité antimicrobienne des hétérocycles contre souche bactériennes testées pour le produit (Z_1)……32

Tableau II.4 L'activité antimicrobienne des hétérocycles contre souche bactériennes testées pour le produit (Z_1)……32

Tableau II.5 L'activité antimicrobienne des hétérocycles contre souche bactériennes testées pour le produit (Z_2)……33

Tableau II.6 L'activité antimicrobienne des hétérocycles contre souche bactériennes testées pour le produit (Z_2)……33

Sommaire

Introduction générale. 1

Chapitre I : Partie bibliographique.

I.1. Introduction. 3

I.2. Méthodes de réduction d'hétérocycles azotés. 3

I.2.1. Synthèse d'hétérocycle azoté par cyclisation réductive.....5

I.3. Synthèse d'hétérocycles à 5 chainons.....5

I.3.1. Activité biologique. 10

I.4. Synthèse d'hétérocycles à 6 chainons. 10

I.4.1. Activité biologique.....14

I.5. Synthèse d'hétérocycles à 7 chainons. 14

I.5.1. Activité biologique. 19

Chapitre II : Partie expérimentale.

Appareillages. 20

Produits utilisés. 21

II.1. Synthèse des hydrazines. 22

II.1.1. Synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine 22

II.1.2. Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine. 22

II.1.3. Synthèse de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène…….....23

II.2 Synthèse des hydrazones…….....23

II.2.1. Synthèse de (*Z*)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle et ses dérivés……...23

II.2.2. Synthèse de (*Z/Z*)-2,4-dinitro-1,5-diphénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle……25

II.3. Préparation des dérivés de tétrahydropyridazine 26

II.3.1. Synthèse des dérivés 2-diazines nitrés avec l'hydrazine monohydrate 26

II.4. Réduction.....27

II.4.1. Réduction des dérivés de tétrahydropyridazine par dithionite de sodium.....27

II.4.2. Réduction du bishydrazone (*Z/Z*)-2,4-dinitro-1,5-diphénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle par dithionite de sodium……28

II.5. Partie biologique.....28

II.5.1. Evaluation de l'activité biologique.....28

Sommaire

II.5.1.1. Activité antimicrobienne des hétérocycles synthétisés…….28

II.5.1.2. Préparation des solutions……...29

II.5.1.3. Evaluation de l'activité antibactérienne des produits(Z_1);(Z_2);(R_1)……..29

II.5.1.4. Evaluation de l'activité antifongique des produits (Z_1) ; (Z_2) ; (R_1)…….30

Chapitre III : Résultats et discussions.

III.1. Introduction.....34

III.2. Synthèse des composés de départs 34

III.2.1. Synthèse de 5-chloro-2-nitrophényl hydrazine…….....34

III.2.2. Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine……...35

III.2.3. Synthèse de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène……..36

III.3. Synthèse des hydrazones……..37

III.3.1. Synthèse de (*Z*)-2-nitrophényl hydrazonooxaloacétate de diéthyle et ses dérivés..38

III.3.1.1. (*Z*)-2-nitrophényl hydrazonooxaloacétate de diéthyle……..39

III.3.1.2. (*Z*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazonooxaloacétate de diéthyle……..41

III.3.1.3. (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle…….42

III.3.1.4. Synthèse de (*E/E*) et (*Z/Z*)-4,6-dinitrophényl-1,3-dihydrazonooxaloacétate de diéthyle……43

III.4. Préparation des dérivés tetrahydropyridazines……...45

III.4.1. Préparation de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione……46

III.4.2. Préparation de **(**4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione ……50

III.5. Réduction des dérivés tetrahydropyridazines…….54

III.6. Réduction des bishydrazones (*Z*)/(*Z*) 4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonooxaloaacétate de diéthyle…….57

III.7. L'activité biologique……...60

Conclusions. 61

Références bibliographiques.

Annexe.

Introduction Générale

La chimie des hétérocycles est une branche importante de la chimie organique concerne l'étude des composés chimiques contenant un ou plusieurs atomes d'hétérocycle dans leurs structures. Un hétérocycle est un cycle aromatique ou non aromatique qui contient au moins un atome d'un élément autre que le carbone dans son anneau. Les éléments les plus couramment rencontrés sont l'azote (N), l'oxygène (O) et le soufre (S) [1] ; leurs propriétés sont particulièrement influencées par la présence de l'hétéroatome.

Les hétérocycles constituent plus que la moitié des composés organiques connus ce qui les rend d'une très grande importance vis-à-vis leurs activités biologiques et leur diverse application dans plusieurs domaines, plus partéculiérement dans le domaine pharmaceutique, car de nombreux médicaments et composés biologiquement actifs ont des structures hétérocycliques. Par exemple, la morphine qui est un analgésique puissant, et qui contient un noyau hétérocyclique appelé morphinan.[2]

La synthèse de composés hétérocycliques peut être réalisée à l'aide de diverses méthodes, y compris des réactions de condensation, de cyclisation et de réarrangement. Ces méthodes de synthèse peuvent varier en fonction de la structure spécifique de l'hétérocycle ciblé.

La diversité structurale et l'importance biologique des hétérocycles contenant de l'azote font des cibles attrayantes pour la synthèse sur ses dernières années.
Notre travail s'inscrit dans cette démarche de recherche, qui vise la conception et la synthèse de molécules hétérocycliques azotées et l'évaluation de leurs propriétés biologiques. Dans cette étude, nous avons mis en évidence la synthèse des hétérocycles azotés de type tétrahydropyridazine en utilisant une cyclo condensation des hydrazones.

Donc l'objectif de notre travail est :

- Synthèse et préparation des hydrazines et bistrydrazines.
- Synthèse et caractérisation des hydrazones et bistrydrazones issue de condensation des composés précédentes avec l'acétylénedicarboxylate de dialkyles.
- Condensation de ses hydrazones avec l'hydrazine monohydrate.
- Réduction des bistrydrazones et tétrahydropyridazine obtenus par le dithionite de sodium.
- Evaluation de l'activité biologique des composés obtenus

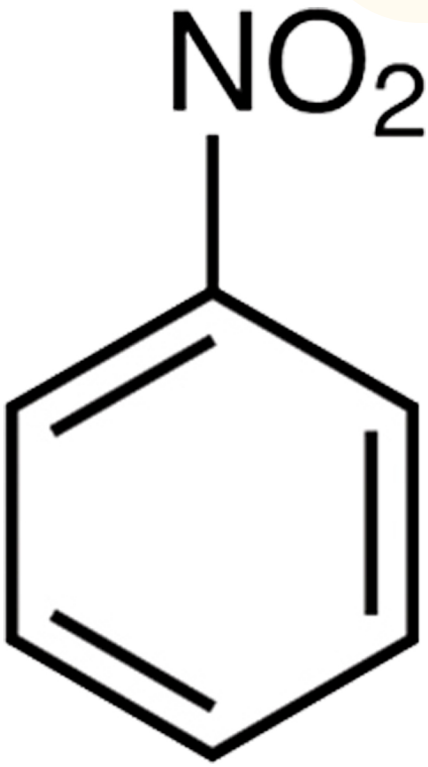
Ce présent mémoire se devise en trois parties essentielles :

Après une introduction générale, la première partie de ce travail est consacrée à l'étude théorique qui comporte les méthodes de synthèse d'hétérocycles azotées, ainsi que des exemples de la préparation d'hétérocycles à 5, 6 et 7 membres et leurs propriétés biologiques décrites dans la littérature.

La deuxième partie est une partie expérimentale qui regroupe le matériel et produits utilisés et décrit les protocoles expérimentaux détaillés utilisés pour préparer les composés concernés ainsi que leurs caractéristiques physicochimiques.

La troisième partie englobe l'interprétation et la discussion des résultats obtenus, par : l'étude des mécanismes réactionnels impliqués, et les analyse par différentes méthodes physique d'analyse ainsi que les résultats d'activités biologiques, et à la fin une conclusion générale.

Chapitre I



Partie bibliographie

I.1. Introduction

La conception et la synthèse de composés hétérocycliques impliquent la compréhension de leurs structures, de leurs propriétés et de leurs réactivités. Diverses stratégies et méthodologies synthétiques ont été développées pour permettre la préparation d'une gammediversifiée de composés hétérocycliques avec différentes tailles d'anneaux, des groupes fonctionnels et des motifs de substitution.

Dans l'ensemble, la synthèse de composés hétérocycliques est un domaine de recherche passionnant et stimulant en chimie organique qui a de vastes applications dans de nombreuxdomaines.

I.2. Les méthodes de réduction d'hétérocycles azotés

Plusieurs procédés catalytiques et non catalytiques sont décrits dans la littérature pour la réduction du groupement nitro porté par un noyau aromatique en utilisant de l'hydrogène et des métaux de transition, comme le platine, le nickel ou le palladium dans un solvant organique [3].

- Réduction des nitroarènes par procédés non catalytiques :

Il existe plusieurs procédés non catalytiques pour la réduction des nitroaromatiques en amines aromatiques. Parmi eux, les procédés à base de bore [4], de lithium [5]. Il existe également d'autres procédés plus traditionnels comme le procédé Béchamp [6].

- Procédés au bore :

L'utilisation d'hydrures de bore et sodium comme le $NaBH_4$ est également un procédé largement utilisé pour la réduction. Cependant l'excès des hydrures de bore génère des difficultés pour le traitement des déchets.En 1969, Severin a utilisé les hydrures de bore pour la réduction sélective de dérivés nitroaromatiques.

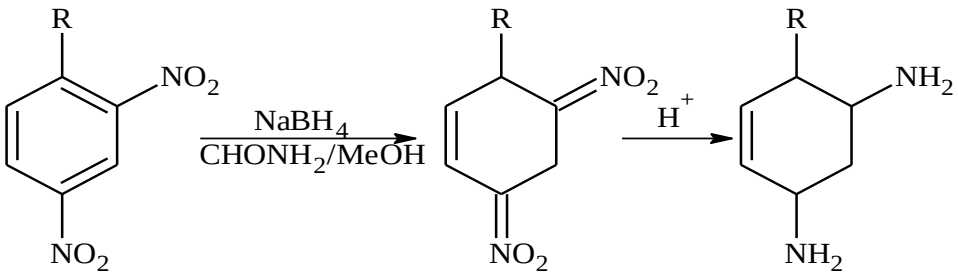


Schéma I.1 : *Example de réduction sélective des nitroaromatiques par les hydrures* de bore

- Procédé au lithium :

Le lithium est également très utilisé pour la réduction des fonctions organiques en général et la réduction des nitroaromatiques en particulier. En 1970, Anet et Al. A utilisé $LiAlH_4$ pour réduire des nitroaromatiques substitués par deux fonctions esters. Dans ce cas, aucune sélectivité n'a été obtenue. Le groupement nitro a été réduit en amine correspondant et les deux fonctions esters ont été réduites en alcool. Le rendement final de la réaction est de 54%.

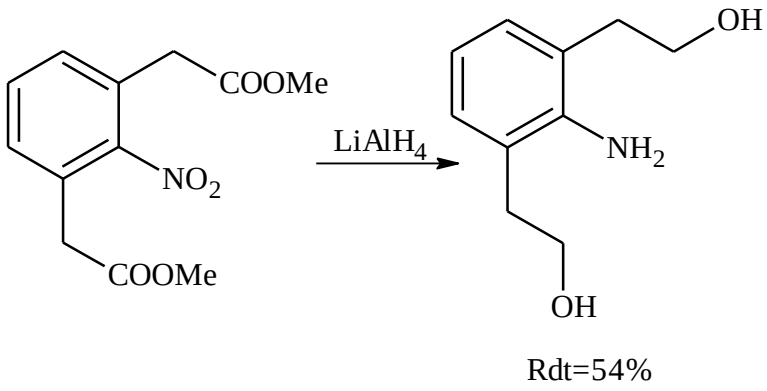


Schéma I.2 : *Example de réduction des nitroaromatiques par le lithium*

- Procédé de Béchamp (1854) :

La réduction de Béchamp utilise le fer et l'acide chlorhydrique pour la réduction de dérivés nitroaromatiques. Elle est utilisée principalement pour la production de grande quantité d'aniline dans l'industrie.

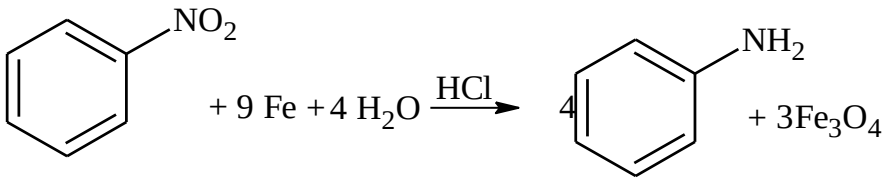
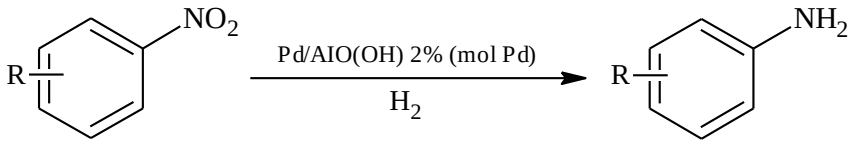


Schéma I.3 : *Procédé Béchamp pour la réduction du nitrobenzène*

- Réduction des nitroarènes par procédés catalytique :

Le procédé catalytique le plus souvent utilisé est l'hydrogénation avec des catalyseurs métalliques hétérogènes [7-8], l'hydrogénation est réalisée soit en phase liquide en discontinu soit en phase gazeuse en continu et à des températures élevées. La difficulté majeure de ce type de réaction est de réduire sélectivement le groupement nitro sur des molécules substituées avec d'autres fonctions ou groupements organiques.

Parmi les catalyseurs efficaces, les dérivés métalliques comme les catalyseurs à base d'or, des catalyseurs de Pt [9], Pd [10], Ni [11] et les matériaux carbonés. L'étain dans l'acide chlorhydrique [12], le sulfure de sodium [13] le dithionite de sodium [14-15], le zinc dans l'acide acétique [16,17].



R=F, COR', OH, SO_2, CN, COOH, COOR', OMe

Rdt=85-99%

Schéma I.4 : Example de réduction sélective des nitroaromatiques par Pd/AIO(OH)

I.2.1. Synthèse d'hétérocycle azoté par cyclisation réductive :

Les composés hétérocycliques contenant des atomes d'azote sont généralement considérés comme des médicaments plus efficaces utilisés soit comme agents uniques ou en association, [18] pour cela leur préparation est augmentée dans ces dernières années. L'azote et leurs dérivés présentent une activité biologique contre les microorganismes. [19]

La réduction des composés ortho nitré peut mener directement à la formation d'hétérocycles azotés si les produits de réduction réagissent par addition, condensation ou substitution intramoléculaire avec les autres groupements fonctionnels par formation d'une liaison C-N. Les réactions de ce type sont désignées comme des cyclisations réductives.

La cyclisation réductive est la plus utilisée pour la synthèse d'hétérocycles azotés de 5, 6 et 7 chainons.

I.3/ Synthèse d'hétérocycle à 5 membres :

Une cyclisation réductive en deux étapes du 4-Méthoxy-2-nitro-4,5-dihydro-[1,1-biphényl] -2(3H) -one a donnée lieu au 2-Méthoxy-9H-carbazole en utilisant l'hydrogène en présence de nickel de Raney à température ambiante [20].

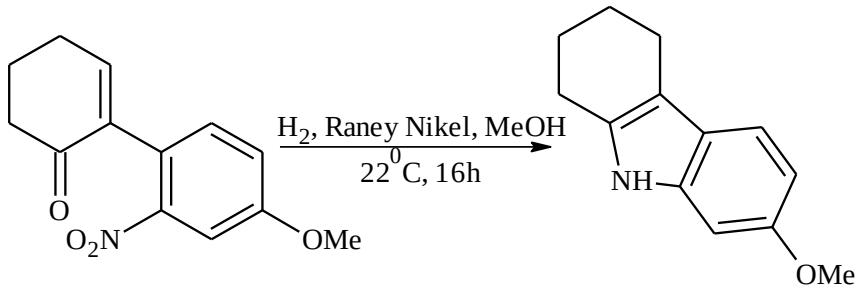


Schéma I.5 : *Synthèse de 2-Méthoxy-9H-carbazole*

La cyclisation du chlorure de N-(2,4-dinitrophényl)-3-méthyl-4-diméthylsilypyridinium avec la phénylhydrazine dans de l'acide acétique conduit à la formation sélective des 7-nitro-2-méthyl- et 7-nitro-4-méthyl-3-diméthylphénylsilypyrido[1,2-a]benzimidazole par réduction [21].

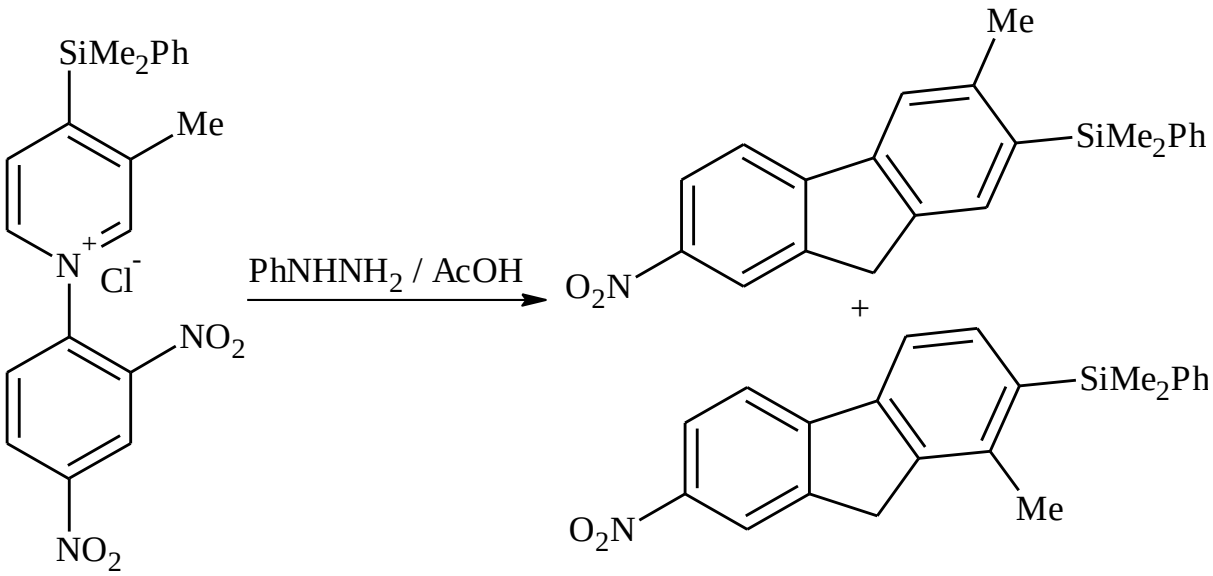


Schéma I.6 : *Synthèse de 7-nitro-2-méthyl – et 7-nitro-4-méthyl-3-diméthylphénylsilypyrido [1,2-a] benzimidazole.*

Le 2*H*-indazole est obtenue à partir d'ortho-imino-nitrobenzène en présence det ri-n-butyl phosphine par cyclisation réductive. [22]

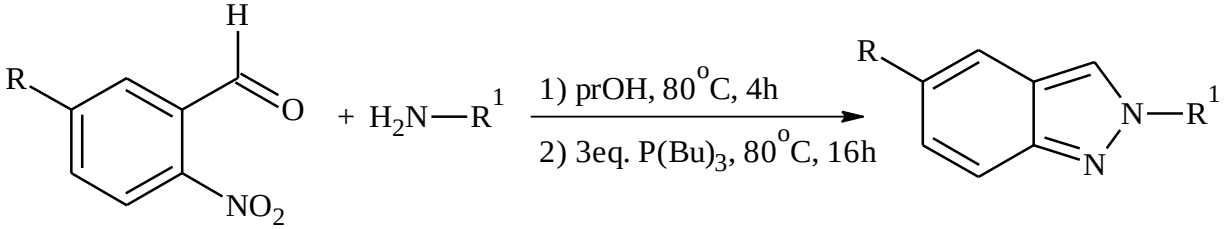


Schéma I.7 : *Synthèse de 2H-indazole.*

Pour synthétiser le 1,3-diméthyl-1H-pyrrolo [3,2] pyrimidine-2,4(3H,5H)-dione, on utilise la poudre de zinc dans l'acide acétique pour effectuer une cyclisation réductive de 6-(2-diméthylamino)éthényl-1,3-diméthyl-5-nitropyrimidine-2,4(1H,3H)-dione. [23]

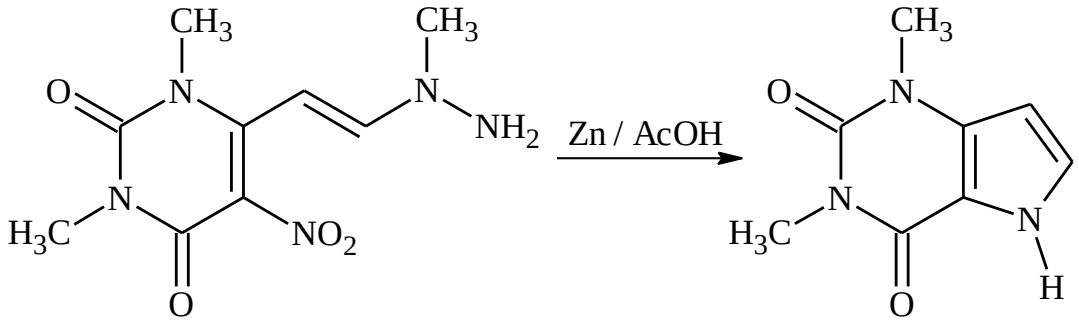


Schéma I.8 : *Synthèse de 1,3-diméthyl-1H-pyrrolo [3,2] pyrimidine-2,4(3H, 5H)-dione.*

De même Le dérivé 6,7-diméthoxyindole est obtenu au moyen de fer dans l'acide acétique, à partir du dérivé o-β-nitrostyrène qui est converti par cyclisation réductive [24].

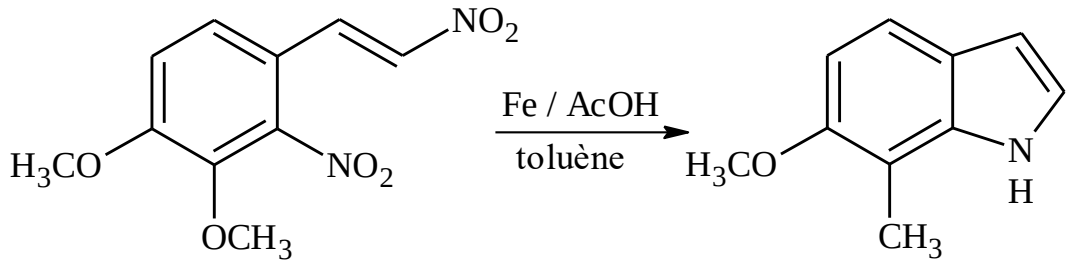


Schéma I.9 : *Synthèse de dérivé 6,7-diméthoxyindole.*

Change et al ont synthétisés 2-méthylindolines oxygénées à haut rendement (84%) est développée par une réduction du 2-allylnitrobenzène avec Pd/C (10%) comme catalyseur, à l'ébullition d'une solution aqueuse d'hydrazine (80%) et de toluène [25].

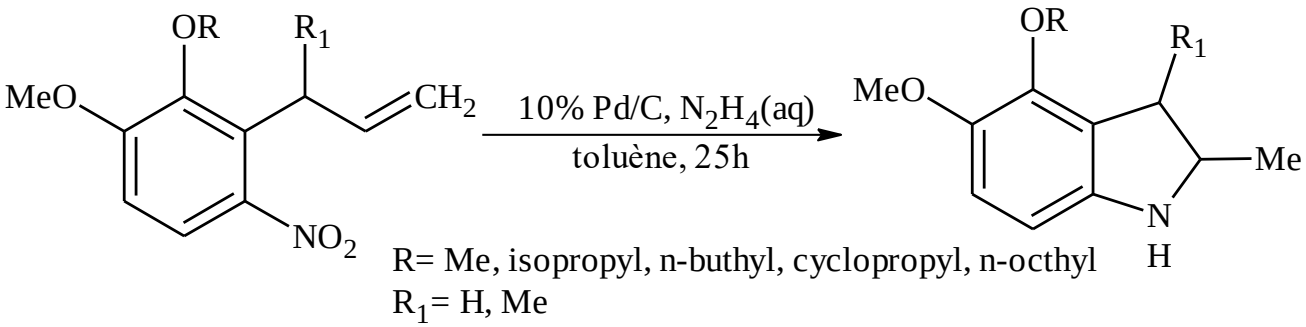


Schéma I.10 : *Synthèse de 2-méthylindolines oxygénées.*

Une synthèse a permis d'obtenir de nouveaux dérivés benzimidazoles dotés d'une activité biologique. Ces composés sont synthétisés à partir d'ortho-aniline et d'acides aliphatiques par une réaction de cyclisation réductive utilisant de la poudre de fer dans de l'acide chlorhydrique [26]

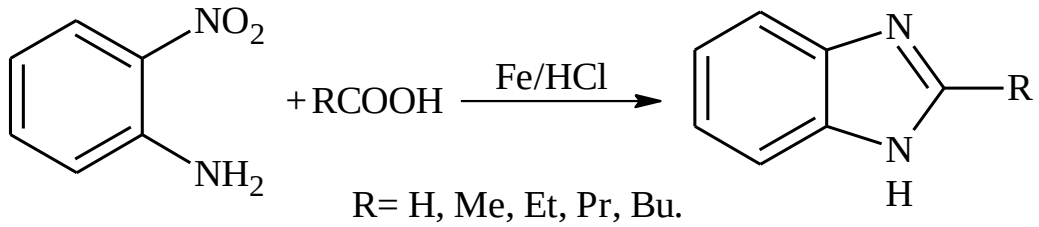


Schéma I.11 : *Synthèse de nouveaux dérivés benzimidazoles.*

Le 1*H*-indole-2,3-dione a été préparé à partir de l'acide o-nitrobenzoïque, le groupe nitro est réduit en amino suivie d'une cyclisation réductive par le sulfate ferreux ($FeSO_4$)en présence d'ammoniac [27].

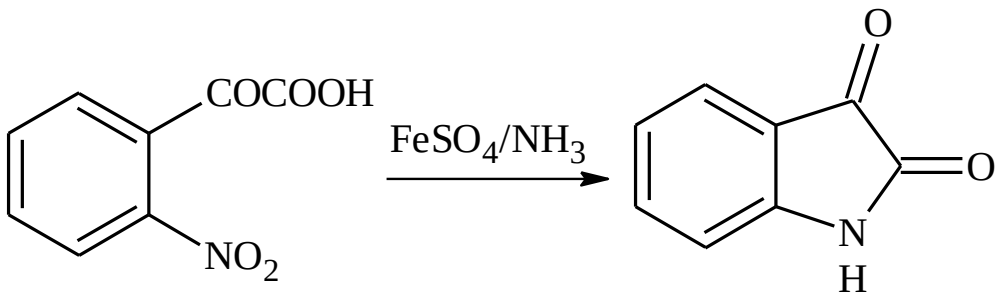


Schéma I.12 : *Synthèse de 1H-indole-2,3-dione.*

Le 2-méthyl-1*H*-pyrrolo [2,3] pyridine est obtenue par hydrogénation catalytique à partir de (3-nitro-4-pyridyl) acétone [28]

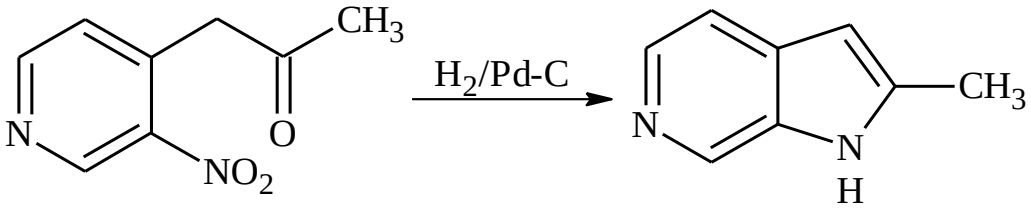


Schéma I.13 : *Synthèse de 2-méthyl-1H-pyrrolo [2,3] pyridine.*

Une cyclisation réductive du chlorure de N-(2,4-dinitrophényl) pyridinium avec le chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique permet d'obtenir de manière sélective le 7-nitropyrido[1,2]benzimidazole par réduction [29].

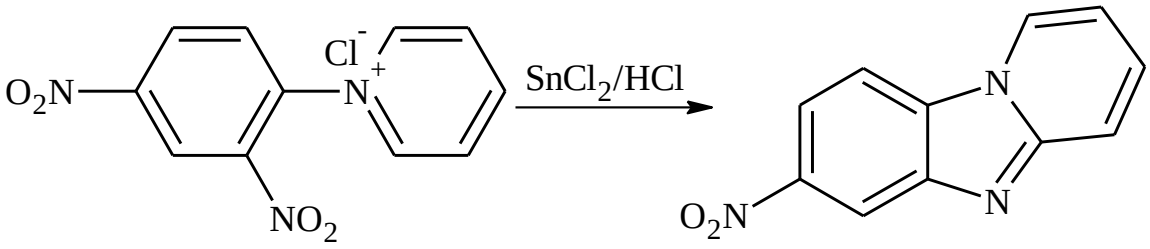


Schéma I.14 : *Synthèse de 7-nitropyrido [1,2]benzimidazole.*

La réduction de(*E*)-N, N-diméthyl-2-(2-nitro-9*H*-pyrido [2,3] indol-3-yl) et henamine par hydrogénation catalytique à mener aux pyrazolo benzo pyridine [30].

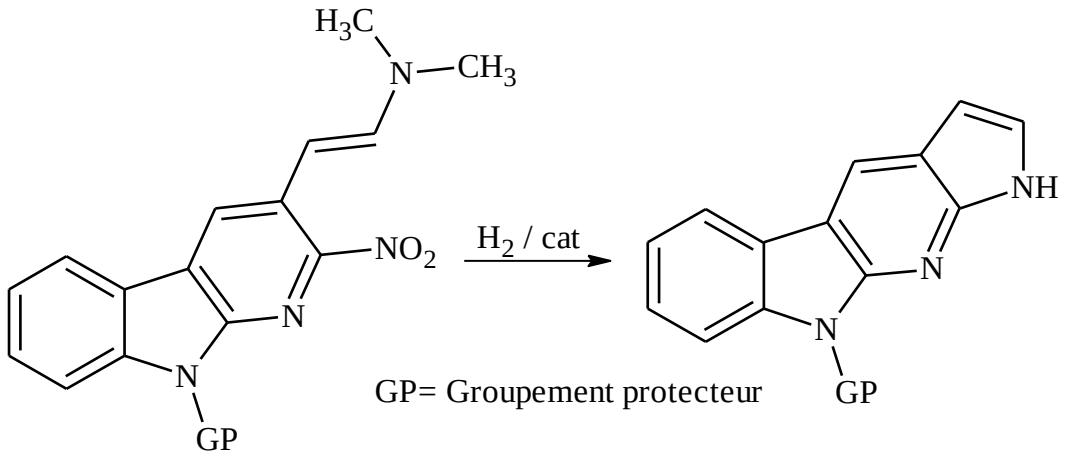


Schéma I.15 : *Synthèse de (E)-N, N-diméthyl-2-(2-nitro-9H-pyrido [2,3] indol-3-yl).*

L'hydrogénation catalytique de 1-methoxy-2-nitro-3-[(1*E*)-2-nitroprop-1-en-1-yl] benzène a donné Le 7-methoxy-2-méthyl-1*H*-indole [31].

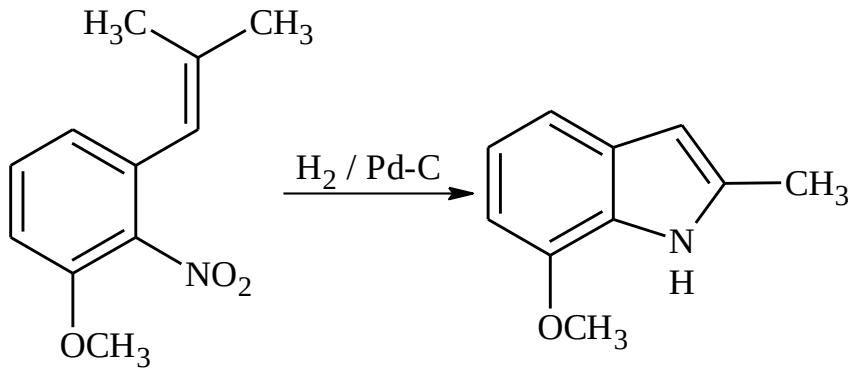


Schéma I.16 : *Synthèse de 7-methoxy-2-méthyl-1H-indole.*

Pour obtenir le 2-amino-1H-pyrrolo[3,2]pyridine-3-carboxylate d'éthyle, on réalise une cyclisation réductive en utilisant de la poudre de fer dans l'acide acétique à partir de 3-éthoxy-3-hydroxy-2-(3-nitropyridin-2-yl)prop-2-ènenitrile. [32].

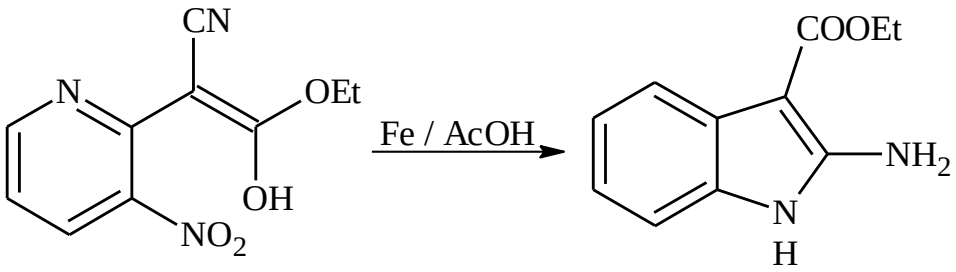


Schéma I.17 : *Synthèse de 2-amino-1H-pyrrolo [3,2] pyridine-3-carboxylate d'éthyle.*

I.3.1. Activité biologique :

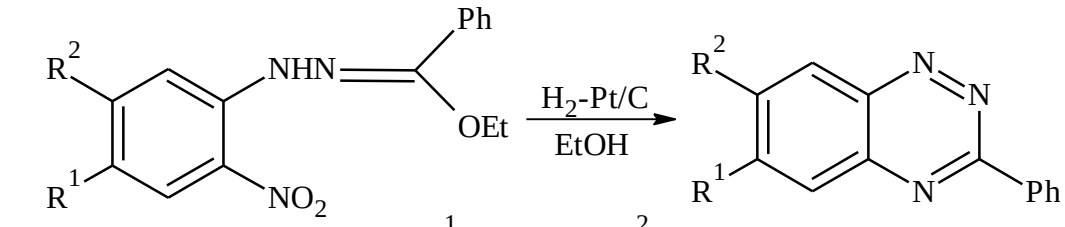
Au cours des deux dernières décennies, la littérature a abondamment documenté les travaux portant sur l'activité biologique des dérivés imidazopyridine et imidazopyridazine. Ces composés sont connus comme agents anti-inflammatoires [33] comme Le N-morpholinométhylebenzimidazole et ses dérivés qui présente une activité significative [34].

Ils sont utilisés dans le traitement de certaines affections du système nerveux central [35], Possédant des propriétés antibactériennes [36] telle que les éthers benzyliques benzimidazole qui ont présenté une bonne activité antibactérienne contre *S. aureus* et une activité antifongique contre *Candida albicans* et *Candida krusei* [37] ainsi des propriétés antivirales [38].

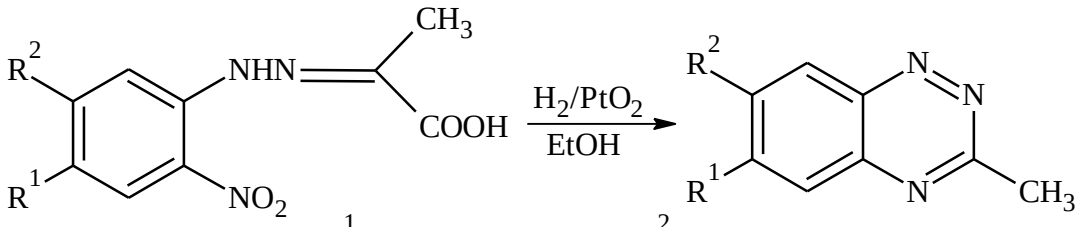
De plus, ces dérivés ont montré des effets antagonistes des récepteurs CRF1 (facteur de libération de corticotropine) dans le traitement des troubles psychiatriques, des maladies neurologiques [39], cardio-pulmonaires, ainsi que dans certaines douleurs somatiques [40]. Ils sont aussi présentés des effets antituberculeux [41-42] et antitumorales [43-44].

I.4/ Synthèse des hétérocycles à 6 membres

Des dérivés de 1,2,4-benzotriazine ont été synthétisés par la cyclisation réductrice à partir des hydrazones d'acide pyruvique. Cette synthèse présente un intérêt particulier. [45]



R^1 = H, Br. ; R^2 = H, Cl.



R^1 = H, Cl, Br, NH_2. ; R^2 = H, Cl, Br.

Schéma I.18 : *la synthèse des dérivés 1,2,4-benzotriazine par cyclisation réductive*

Le N-(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-3-yl) acétamide a été obtenu par hydrogéne moléculaire catalysé avec du platine à partir du 2-(acétylamino)-3-(4-méthoxy-2-nitrophényl)propionate de méthyle. [46]

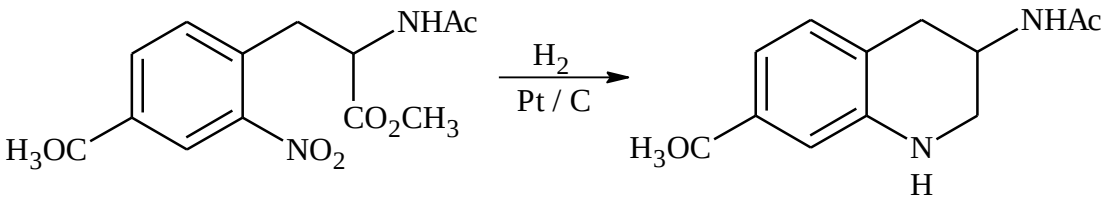
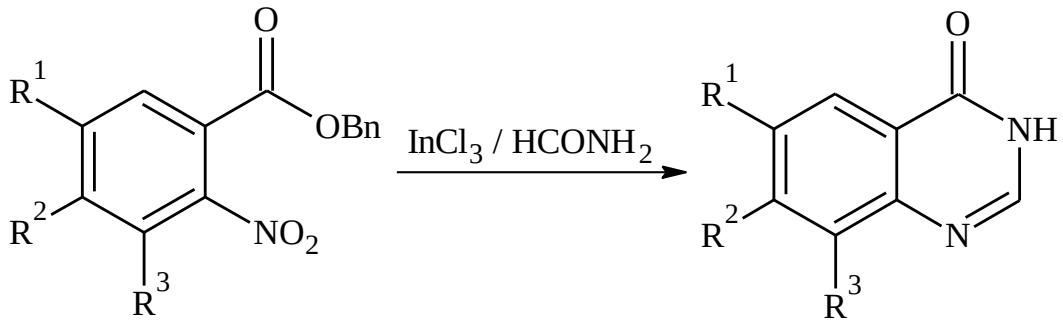


Schéma I.19 : *Le N-(7-méthoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl) acétamide.*

Kobrakov et son équipe ont obtenu un dérivé anticancéreux quinazoline-4(3H)-one a été réalisé à partir des dérivés de 2-nitrobenzoate de benzyle par cyclisation réductrice (one-pot) à l'aide dechlorure d'indium dans le formamide. [47]



R^1= H, OMe, Cl, SMe. ; R^2= H, OMe, OBn. ; R^3= H, OMe.

Schéma I.20 : *quinazoline-4(3H)-one.*

La réduction du 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. [48]

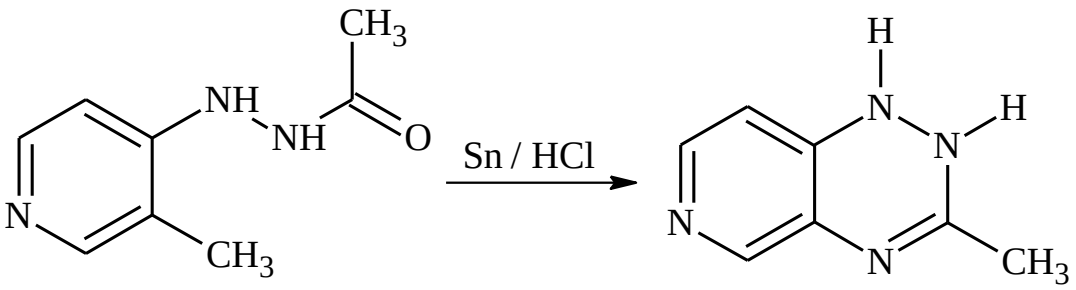


Schéma I.21 : *3-méthyl-1,2-dihydropyrido[3,4-e][1,2,4]triazine.*

L'hydrogénation catalytique de N-(3-nitro-2-pyridyl)-L-phénylalanine mené directement au 3-benzyl-1,2,3,4-tétrahydropyrido[2,3- b] pyrazin-2-one. [49]

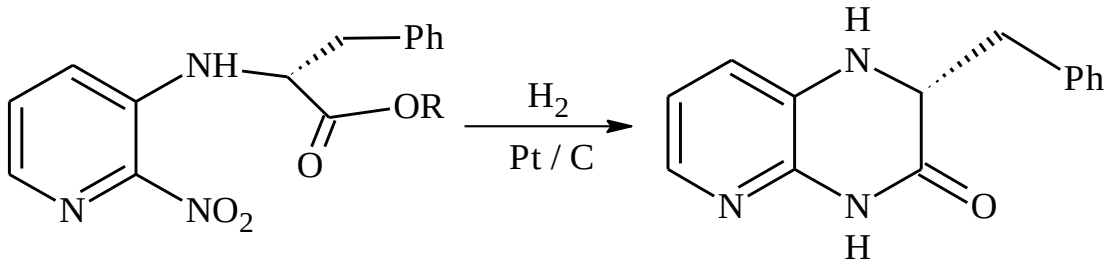


Schéma I.22 : *l'hydrogénation catalytique de N-(3-nitro-2-pyridyl)-L-phénylalaline*

Le composé biologiquement actif 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline-5-carboxylate de méthyle peut être synthétisé à partir de N-(6-méthoxycarbonyl-2,4 dinitrophényl) glycine par cyclisation réductrive du chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique. [50]

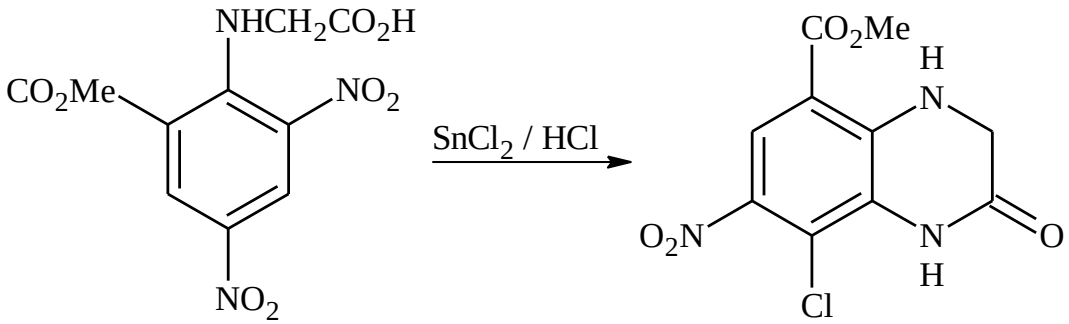


Schéma I.23 : *synthèse 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline-5-carboxylate deméthyle.*

Le 7-méthyl-benzimidazo[1,2-c]quinazoline a été cyclisée à partir du 1-acétyl-2-(2-nitrophényl)benzimidazole par réduction avec du fer dans de l'acide chlorhydrique et de l'éthanol en une seule étape. [51]

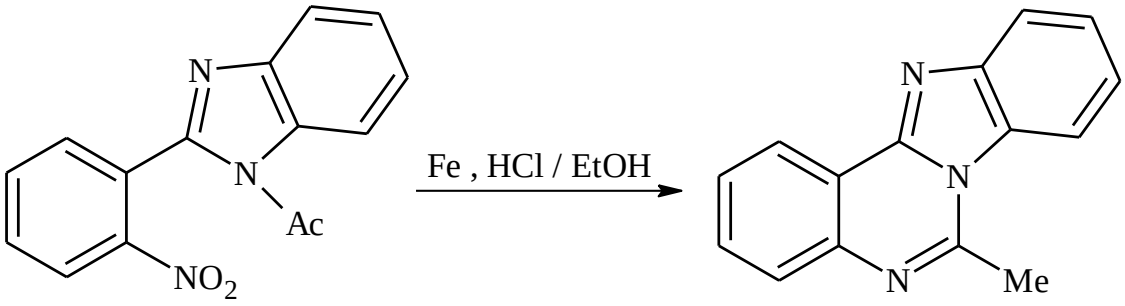


Schéma I.24 : *synthèse 7-méthyl-benzimidazo[1,2-c]quinazoline.*

Un autre benzimidazolo[1,2-c]quinazoline non substituée a également été obtenue par réduction du 2-(2-nitrophényl)benzimidazole avec TiCl4/Zn et traitement ultérieur avec de l'orthoformiate d'éthyle. [52]

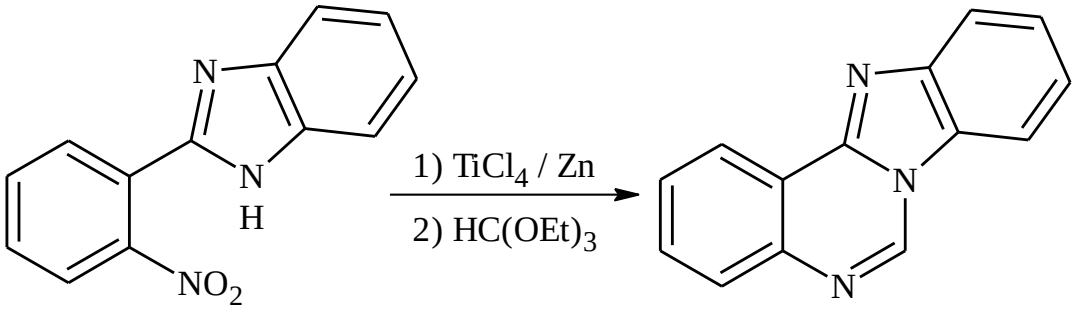
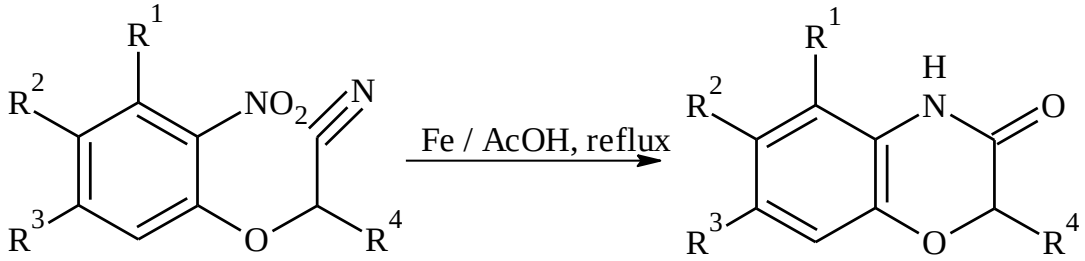


Schéma I.25 : *synthèse de Benzimidazo [1,2-c]quinazoline par réduction.*

Une série de 1,4-benzoxazine-3(4H)-ones est facilement obtenue par cyclisation réductrice à partir de 2-(2-nitrophénoxy)acétonitrile en utilisant de la poudre de fer dans de l'acide acétique. [53]



R^1 = H, Me. ; R^2 = H, OMe, CO_2Et, Cl, F, Me.

R^3 = H, OMe, CO_2Me, Cl, F, Me. ; R^4 = H, Me, C_2H_4Cl, Ph.

Schéma I.26 : *synthèse 1,4-benzoxazine-3(4H)-ones par cyclisation réductrice.*

La synthèse simple de 2-phénylquinoline-4(1*H*)-one a été réalisé par cyclisation réductrive de (2*E*)-1-(2-nitrophényl)-3-phénylprop-2-to-1-one via TiCl4/Zn. Cette méthodeprésente l'avantage de la disponibilité des matières premières. [54]

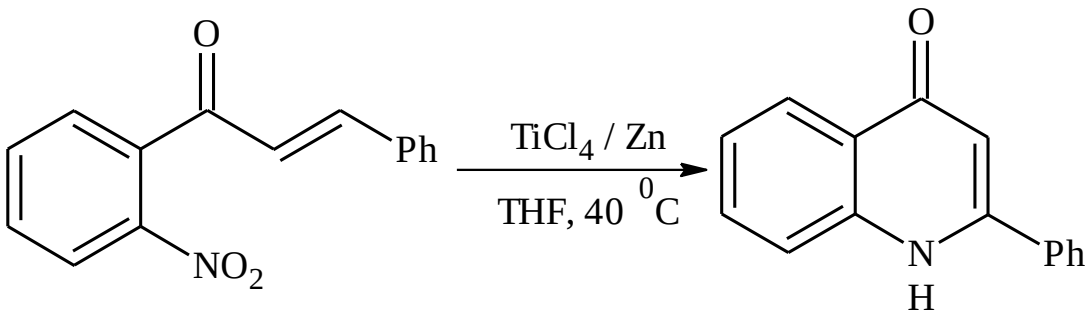


Schéma I.27 : *La synthèse simple de 2-phénylquinoline-4(1H)-one.*

Des dérivés de N-oxyde de quinoléine ont été préparés par réduction du groupement nitro avec la poudre de zinc comme agent réducteur et de la 3-(2-nitrophényl)-3-hydroxyacétone comme réactif du départ. [55]

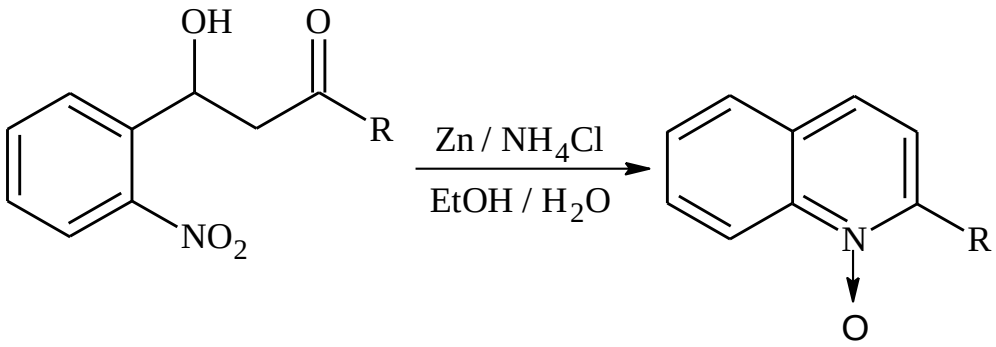


Schéma I.28 : *synthèse de N-oxydes de quinoléine par cyclisation réductive.*

I.4.1/ Activité biologique des hétérocycles à 6 membres

Cette classe de composés hétérocycliques présente un intérêt biologique important en raison de leur large gamme d'activités, notamment en tant qu'antagonistes du calcium[56], antibactériens[57], antifongiques[58-59], antiviraux contre l'hépatite C (anti-VHC) [60], antipaludiques[61], régulateurs des canaux potassiques[62], anti hyperlipidémiques[63], analgésiques et anti- inflammatoires[64-65], antitumoraux[66], anti-agrégants plaquettaires[67], antidiabétiques et antihypertenseurs[68], antiviraux, antiprolifératifs[69] et stimulants du système nerveux central (SNC). [70]

I.5. Synthèse des hétérocycles à 7 membres

Les hétérocycles à sept chaînons constituent une classe importante de nombreux médicaments bioactifs. Les exemples les plus importants comprennent la diazépine et la dibenzozépine. La présente synthèse offre un accès intéressant à ces hétérocycles à sept

chaînons. Une classe de pyrazolo[4,3-d]azépine-3,7- diones substituées par cyclisation réductrive de dérivés de 4-(2-nitro-1-phényléthyl)-5-oxo-1-phényl-2, 5-dihydro- Ester éthylique d'acide 1H-pyrazole-3-carboxylique, le rendement est de 51%.[71]

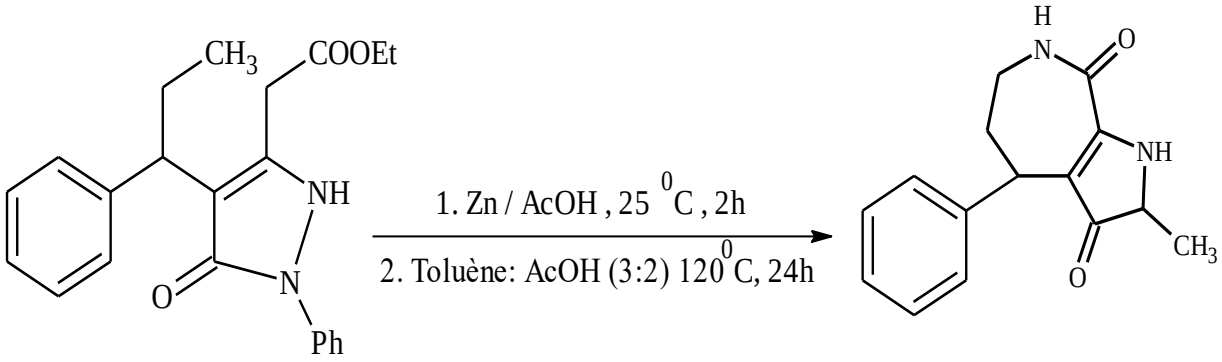


Schéma I.29 : *Synthèse d'une classe du pyrazolo [4,3-d] azépine-3,7-dione substitué.*

Le tranquillisant clobazam : 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,5-benzodi- azepine-2,4(3H,5H)-dione est obtenu en deux étapes par réduction catalytique à partir de 3-[(5-chloro-2- nitrophényl) (phenyl) amino]-3-oxopropanoate d'éthyle. [72]

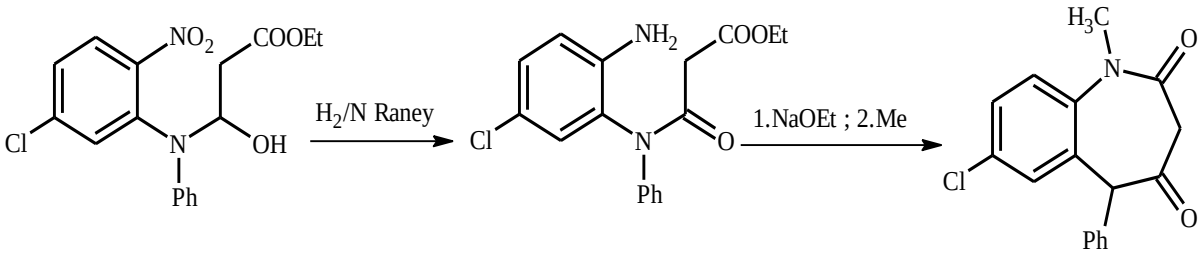


Schéma I.30 : *synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,5-benzodi- azepine-2,4(3H, 5H)-dione par réduction catalytique.*

Le 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4H[1,4]diazépino[5,6-b]quinoline-4-carboxamide est realisé à partir de 2-cyano[(Z)-2-cyano Ethyl-3 - (2-nitrophényl)prop-2-ényl] amino-acétate par bicyclisation réductrice à l'aide de poudre de fer dans l'acide Acétique. [73]

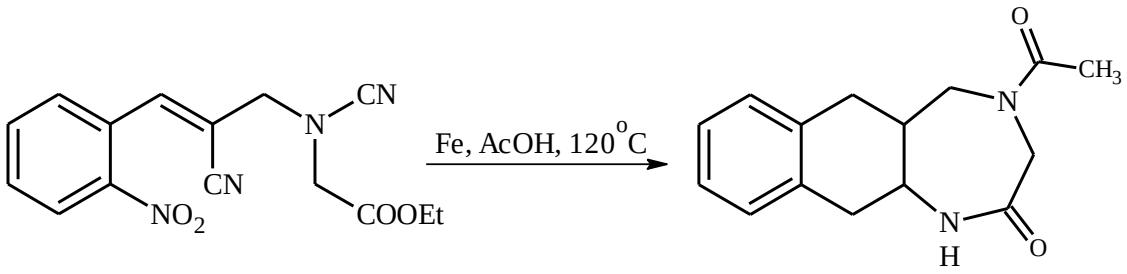


Schéma I.31 : *Synthèse de 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4H [1,4] diazepino [5,6-b] quinoléine-4-carboxamide.*

De même, un autre dérivé de 4,5-dihydro-1H-[1,4]diaza[5,6-b]quinoléine a été converti par la même méthode à partir de 2-{[(2,2diméthoxyéthyl)amino]méthyl}-3-(2-nitrophényl) prop-2-ènenitrile. [73]

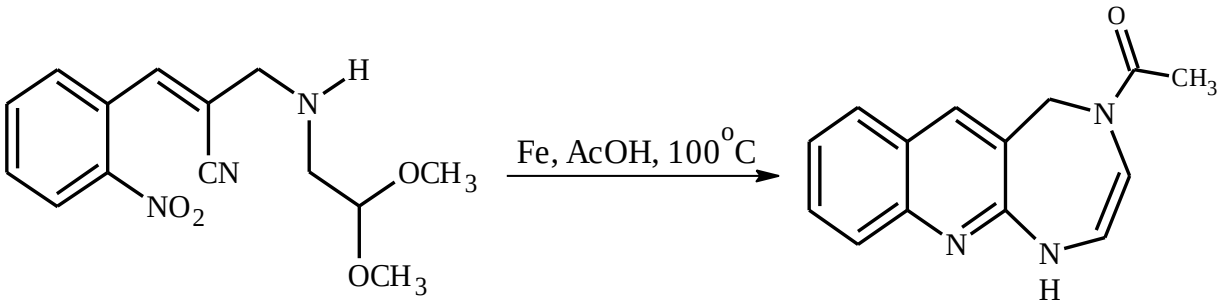


Schéma I.32 : *Synthèse de 4,5-dihydro-1H-[1,4]diazepino[5,6-b]quinoline.*

Antibiotique PBD : La réduction de (2*R*)-1-(2-nitrobenzoyl)pyrrolidine-2-carbaldéhyde a donné un pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine en présence de N,N-diméthylhydrazine. [74]

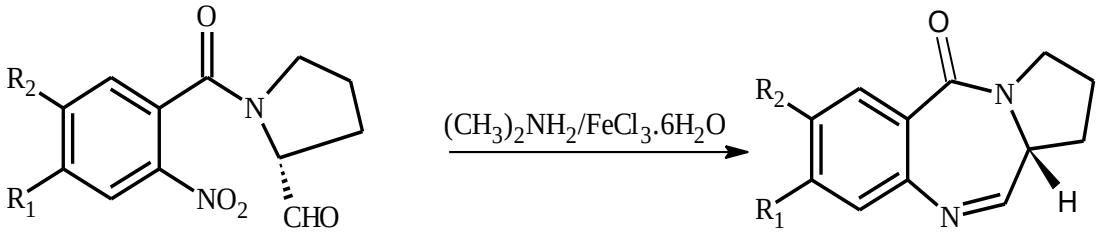


Schéma I.33 : *Synthèse de L'antibiotique PBD : pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépine.*

Ainsi, la 1,3,4,5-tétrahydro-2H-1,5-benzodiazépine-2-one est synthétisé en deux étapes, lapremière est une hydrogénation catalytique et la seconde est un chauffage du produit deréduction dans l'acide sulfurique [75].

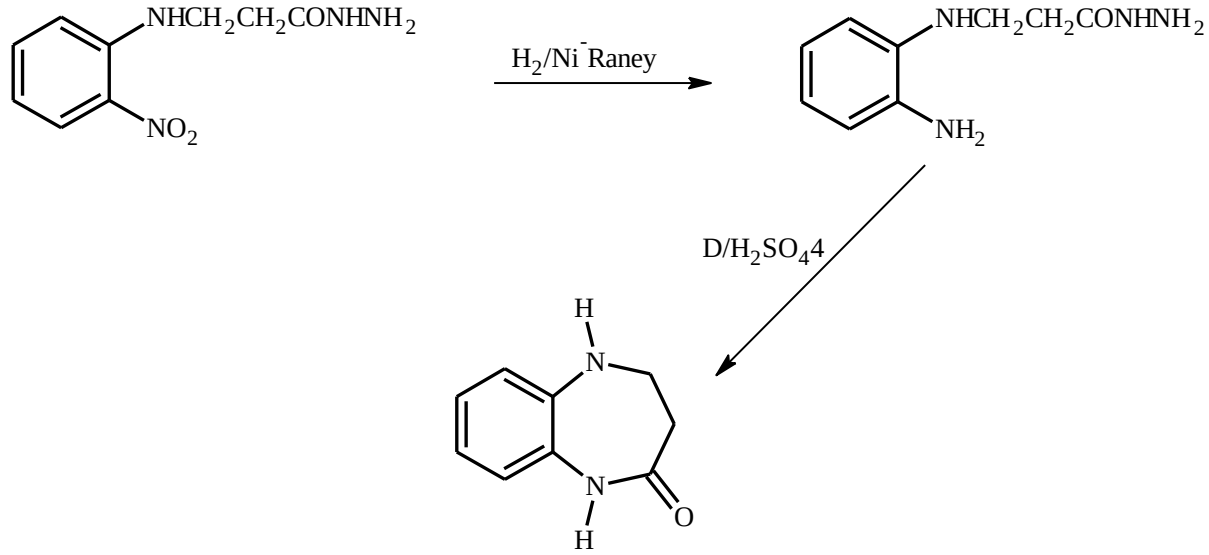


Schéma I.34 : *Synthèse de 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one.*

Les hétérocycles azotés à 7 chaînons sont très importants a cause de leurs effets pharmacologiques, ainsi le clobazam sédatif : 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,5-benzodiazépine-2,4(3H,5H)-dione, obtenu en deux étapes par réduction catalytique à partir du 3-[(5-chloro-2-nitrophényl) (phényl)amino]-3-oxopropanoate d'éthyle. [76]

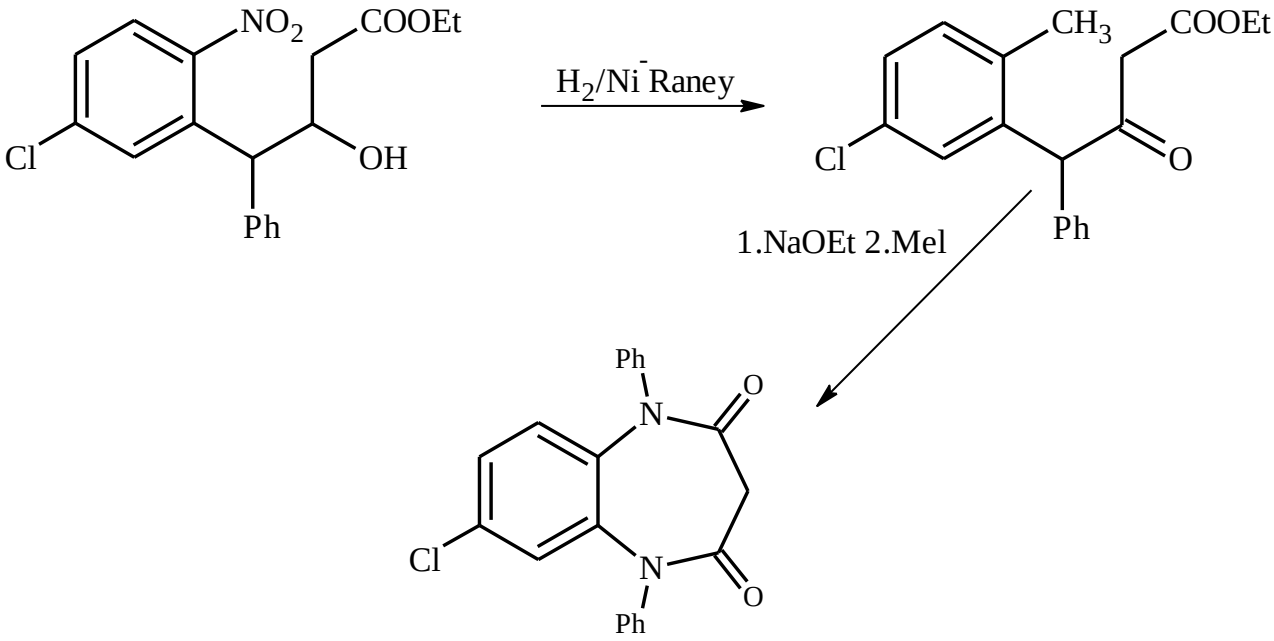


Schéma I.35 : *Synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,5-benzodi-azepine-2,4(3H, 5H)-dione.*

Un dérivé de pyrrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazépione est obtenu à partir de 2-[N-(5-alkyl-2-furyl)méthyl]nitrobenzamide par une réduction en une étape (one-pot) avec du chlorure stanneux dihydraté dans l'acide chlorhydrique. [77]

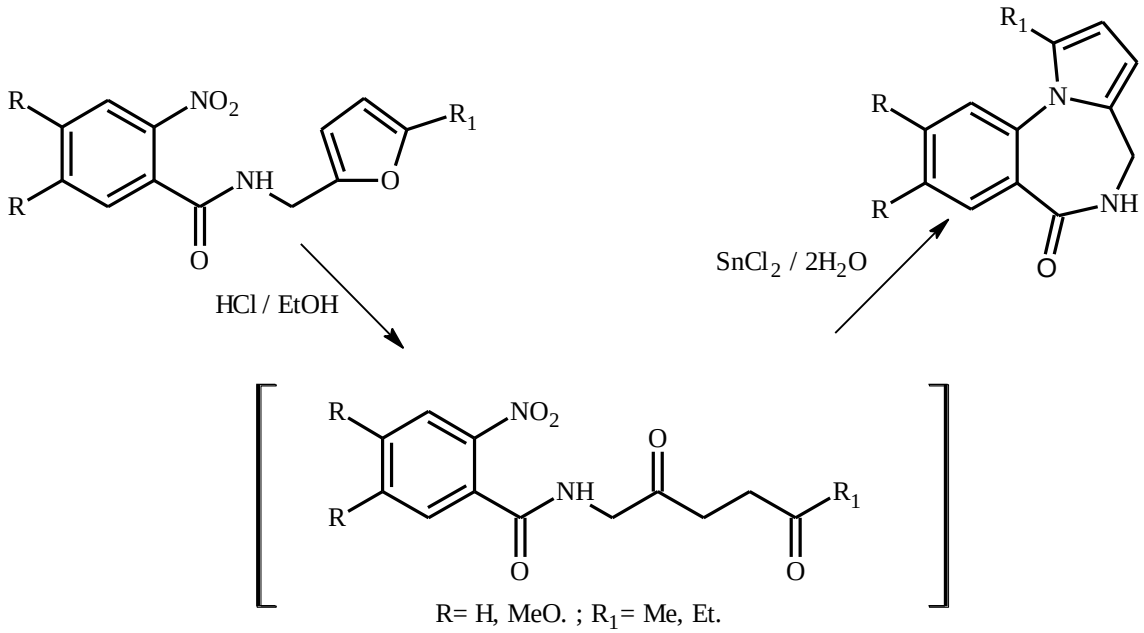


Schéma I.36 : *Synthèse de dérivé pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazépinone.*

La cyclisation réductrive du N-[cyano(phényl)méthyl]-2-(nitrométhyl)benzamide avec la poudre de zinc dans l'acide acétique a donné la 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5*H*-1,4-benzodiazépine-5-one. [78]

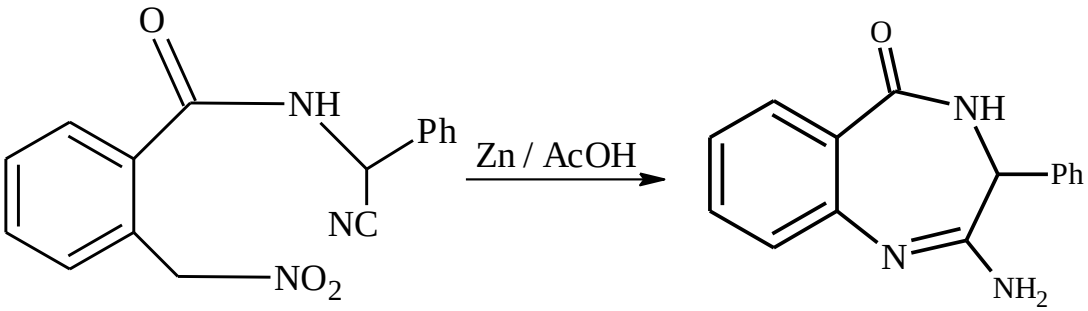


Schéma I.37 : *Synthèse du dérivé pyrazolo [1,4] benzodiazipine.*

Le pyranopyrazole 3 présente plusieurs sites électrophiles, ce qui nous a incités à le faire réagir avec des réactifs bine nucléophiles tels que l'o-phénylénédiamine. La réaction a été réalisée au reflux du xylène et a conduit à l'obtention de la pyrazolylidènebenzodiazépine 5 avec un rendement très élevé [79].

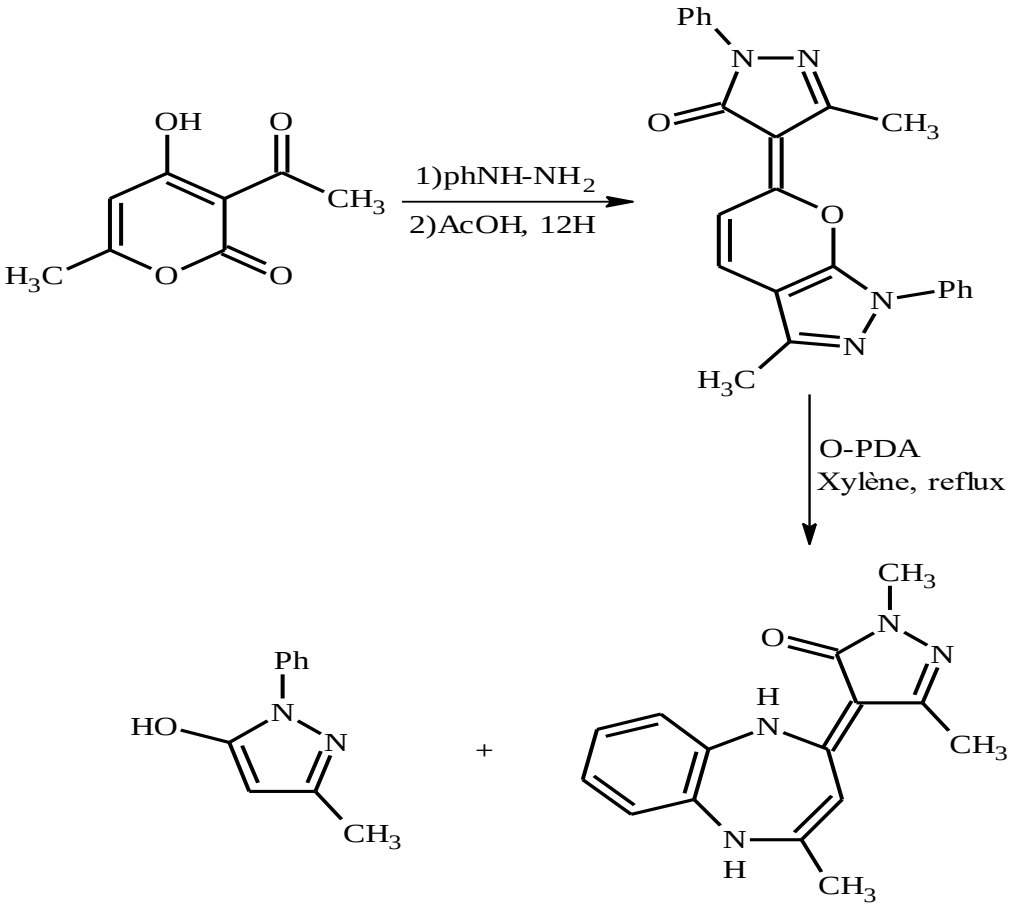


Schéma I.38 : *synthèse et isolement de la pyrazolylidènebenzodiazépine.*

I.5.1. Activité biologique des hétérocycles à 7 membres

Les hétérocycles azotés à sept membres ont démontré une variété d'activités biologiques dans le domaine de pharmacologie, en particulier les dérivés benzodiazépines qui sont couramment utilisés comme agents anti-tumoraux [80], anticancéreux [81], anticonvulsivants [82] et hypnotiques [83]. En outre, ces composés sont bien connus pour leurs utilisations thérapeutiques en tant qu'anxiolytiques [84] et sédatifs [85]. Des exemplescourants de dérivés benzodiazépines utilisées à cette fin incluent le diazépam, le triazolam et le midazolam.

Chapitre II



Partie Expérimentale

Appareillage et techniques analytiques :

- Les points de fusions P_f (°C) sont déterminés à l'aide d'un appareil à plaque chauffante de FICHER-JONES (à lamelles).

- Les spectres infrarouges à transformée de Fourier ont été enregistrés sur un spectromètre BRUKER. Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm^{-1} à leur maximum.

- Pompe à vide pour le fractionnement sous vide de marque DREHSCHIEBER à basse pression jusqu'à 135mmHg.

- Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont enregistrés sur un spectromètre de marque BRUKER AVANCE 400 MHz

- Agitateur vortex de marque Heidolph.D 8420 Kelheim.

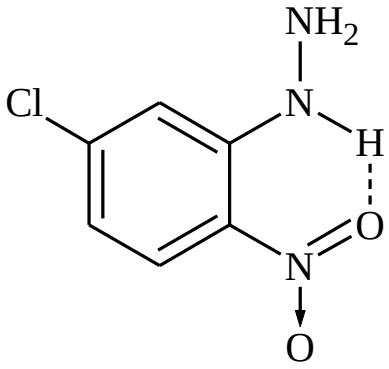
Produits utilisés

Nom du produit	Formule	Pureté (%)	Firme
L'éthanol	C_2H_5OH	96%	Honeywell
Acide chlorhydrique	HCl	33%	Honeywell
Hydrazine monohydrate	$NH_2NH_2.H_2O$	98%	Fluka
4-Chloro-2-nitroaniline	$C_6H_5ClN_2O_2$	99%	ACROS
Dithionithe de sodium	$Na_2S_2O_4$	85%	PANREAC
Diéthylacétylènedicarboxylate	$C_6H_{10}O_4$	95%	ALDRICH
1-chloro-3,4-dinitrobenzène	$C_6H_6N_3O_2Cl$	Pur	MERCK
1-chloro-2,4- dinitrobenzène	$C_6H_6N_3O_2Cl$	Pur	MERCK
3,4-dinitro toluène	$C_7H_6N_2O_4$	Pur	MERCK
1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène	$C_6H_8N_6O_4$	Pur	MERCK

Tableau II.1 : Réactifs utilisés.

II.1. Synthèse des hydrazines :

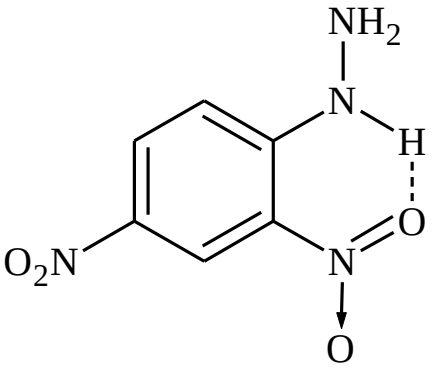
II.1.1. Synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine :



Dans un ballon Bicol de 250 ml muni d'un réfrigérant, on dissout 25 mmoles de 1-chloro-3,4-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 de même solvant. 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.

- **$C_6H_6N_3O_2Cl$** (187,58 g/mol); cristaux rouges.
- **P_f =** 159-161°C (C_2H_5OH).
- **Rd=** 65%.
- **IR** = 3369,03 et 3335,2 cm^{-1} (NH_2, NH) ; 1509 ,98 cm^{-1} (NO_2); 747,28 cm^{-1} (C-Cl).

II.1.2. Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine :

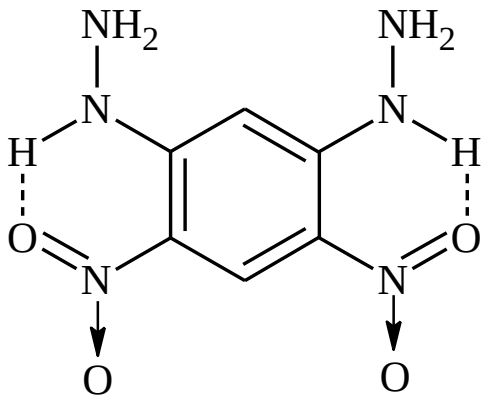


Ce composé a été synthétisé selon le même protocole cité précédemment en utilisant 25 mmoles de 1-chloro-2,4- dinitrobenzène dans 50 ml d'éthanol.

$C_6H_6N_4O_4$ (198 g/mol); cristaux rouge brique.

- **P_f** =200°C (C_2H_5OH).
- **Rd** =68%.
- **IR=** 3294 et 3320 cm^{-1} (NH et NH_2) ; et 1489 et 1570 cm^{-1}(NO_2).

II.1.3. Synthèse de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène :

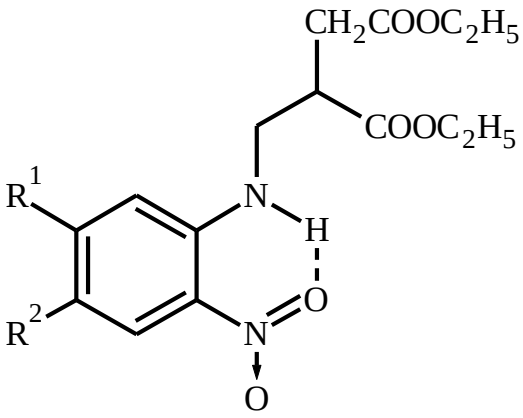


Ce composé a été synthétisé selon le même protocole cité précédemment en utilisant 21 mmoles de 1,3-dicloro-2,4-dinitrobenzène dans 50 ml d'éthanol

- **$C_6H_8N_6O_4$** (228g/mol) ; cristaux rouge brique.
- **P_f** = 255 °C
- **Rd** = 98%.
- **IR :** 3200-3400 cm^{-1} (NH et NH_2) ; 1500 cm^{-1} (NO_2).

II.2 Synthèse des hydrazones :

II.2.1. Synthèse de (*Z*)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle et ses dérivés :



Dans un erlenmeyer, on dissout 50 mmoles de 2-nitrophénylhydrazine et ses dérivés dans 50 ml d'éthanol et sous agitation on égoutte 50 mmoles d'acétyléne dicarboxylate de diéthyle. Après l'ajout de 1 ml d'acide chlorhydrique concentrée on laisse le mélange sous agitation jusqu'à formation d'un précipité. Ce dernier est filtré et recristallisé dans le même solvant.

$\underline{R^1=H, R^2=H :}$ ((*Z*)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle)

- **$C_{14}H_{17}N_3O_6$** (323,31 g/mole); cristaux rouge-brun.
- **P_f =** 45-47 °C (C_2H_5OH).
- **Rd** = 87%.
- **IR** (KBr): 3321,53 cm^{-1} (NH); 1720,56 cm^{-1} (COOR) ; 1504,52 cm^{-1} (NO_2).
- **^{1}H-RMN** ($CDCl_3$): 3,61 ppm (s, CH_2); 1,24 ppm (t,$OCH_2\underline{CH_3}$); 1,39 ppm (t,$OCH_2\underline{CH_3}$); 4,14 ppm (q, $O\underline{CH_2}CH3$) ; 4,40 ppm (q, $O\underline{CH_2}CH_3$) ; 8,18 ppm (d, H); 6,98 ppm (t, H); 7,56 ppm (t, H); 7,95 ppm (d, H); 13,95 ppm (s, NH).
- **^{13}C-RMN** ($CDCl_3$): 14,57 et 14,69 ppm ($OCH_2\underline{CH_3}$); 61,57 et 62,26 ppm (OCH_2); 40,34 ppm (CH_2); 116,64; 121,02; 126,34 et 129,97 ppm (C_{arom}); 133,68 ppm (CN); 136,17 ppm (CNO_2); 140,72 ppm (N=C) et 162,20 et 170,66 ppm (CO_2).
- **MS : m/z (% intensité relative) :** 323 (M^+, 70), 277 (62), 263 (4), 231 (98), 204 (4), 185 (5), 150 (13), 132 (8), 107 (22), 90 (25), 78 (100), 64 (55), 52 (90).

$\underline{R^1=Cl, R^2=H :}$ ((*Z*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle)

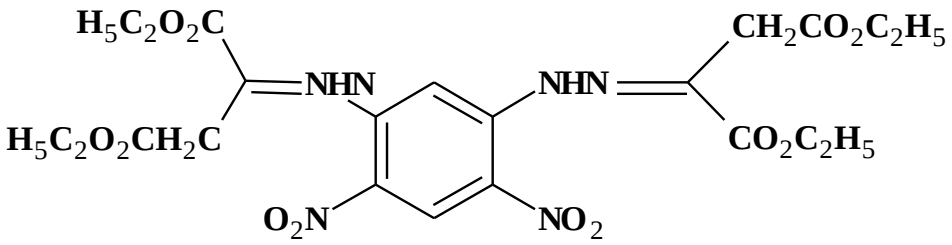
- **$C_{14}H_{17}N_3O_6Cl$** (357,80g/mol) ; Poudre jaune
- **P_f=** 94°C
- **Rd=** 40%

- **IR=** 3324 cm^{-1} (NH): 1724 cm^{-1} (COOR) ; 1485cm^{-1} (NO_2) ; 749 cm^{-1}(CCl).
- **MS : m/z (% intensité relative):** 357 (M^+, 48), 311 (34), 283 (27), 265 (85), 236 (6), 219 (30), 164 (33), 141 (45), 124 (38), 116 (63), 78 (67), 63 (43), 43 (65)

R^1=H, R^2=NO_2 : ((*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle)

- **$C_{14}H_{16}N_4O_8$(368g/mol) :** cristaux jaunes.
- **P_f =** 103°C.
- **Rd=** 93%.
- **IR=** 3321 cm^{-1} (NH) ; 1708 cm^{-1} (COOR) ; 1499 et 1520 cm^{-1} (NO_2).

II.2.2. Synthèse de (*Z*/*Z*)-2,4-dinitro-1,5-diphénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle :

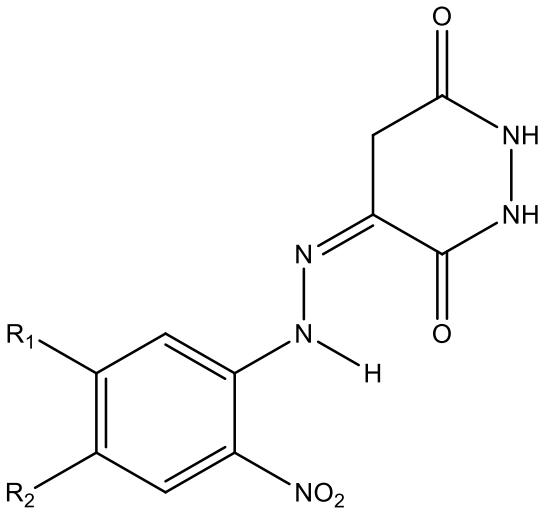


Dans un erlenmeyer on dissout 5 mmole de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène dans un 50 ml d'éthanol sous agitation on égoutte 10 mmole d'acétylènedicarboxylate de diéthyle dissous dans 20 ml d'éthanol. Aprés l'ajout de 1 ml d'acide chlorhydrique concentrés on laisse l'agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité. Ce dernier est filtré et recristallisé dans l'alcool correspondant.

- **$C_{22}H_{28}N_6O_{12}$(568.18g/mol) :** jaune claire
- **$P_{f\,x}$≥** 260 ^{0}C
- **Rd=** 40%
- **IR=** 3200et3400 cm^{-1} (NH); 1728 et 1712 cm^{-1} (COOR) ; 1564 et 1581 cm^{-1} (NO_2).

II.3. Préparation des dérivés de tétrahydropyridazine :

II.3.1. Synthèse des dérivés 2-diazines nitrés avec l'hydrazine monohydrate :



Dans un ballon bicol de 250 ml munis d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à égoutter on dissout 3mmoles de (*Z*)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle et ses dérivés dans 40 ml d'éthanol et après ajout de 40 mmoles d'hydrazine monohydrate, on porte le mélange réactionnel sous reflux jusqu'à formation d'un précipité (environ 3 h). Après refroidissement, le produit est filtré et lavé avec de l'éthanol.

R^1=H, R^2=H :

- **$C_{10}H_9N_5O_4$**(263g/mol) : cristaux marrons
- **Pf**= 94-95^{0}C
- **Rd**= 43%
- **IR**= 3502 et 3549 cm-1 (NH_2) ; 3302 cm-1 (NH) ; 1670 et 1652 cm-1 (NCO)

R^1=Cl, R^2=H :

- **$C_{10}H_8N_5O_4Cl$** (279 g/mol) : cristaux orange
- **Pf**= 192°C.
- **Rd**= 76%
- **IR**= 3314 et 3363 cm-1 (NH_2) ; 3231 cm-1 (NH) ; 1679 et 1651 cm-1 (NCO).
- **^{1}H-RMN (**DMSO-d6) : 3,65 ppm (s, CH_2) ; 4,42 ppm (s, NH_2) ; 7,03 ppm (d, H) ; 8,13 ppm (d, H) ; 8,41 ppm (s, H) ; 11,29 ; 9,92 et 9,53ppm (s, NH).
- **^{13}C-RMN (**DMSO-d6) : 31,65 ppm (CH2) ; 116,98 ; 119,99 et 127,94 ;130,98 ;141,62 ;163,14 ppm (C_{arom}) ;166,76(N=C) ; 168,19 et 171,20 ppm (CO2).

R^1=H, R^2=NO_2 :

- **$C_{10}H_8N_6O_6$**(308g/mol); rouge brique
- **Pf**= 199-200°C
- **Rd**=72%
- **IR**= 3336 et 3418 cm-1 (NH_2) ; 3272 cm-1 (NH) ; 1658 et 1608 cm-1 (NCO).
- **^{1}H-RMN (**DMSO-d6) : 3,70 ppm (s, CH_2) ; 4,39 ppm (s, NH_2) ; 8,86 ppm (s, H) ; 7,98 ppm (d, H) ; 8.38 ppm (d, H) ; 14,81 ; 9,83 et 9,60 ppm (s, NH).
- **^{13}C-RMN (**DMSO-d6) : 32,05 ppm (CH2) ; 116,68 ; 118,67 ; 123,0 et 129,66 ppm (C_{arom}) ; 130,98 ppm (C-N) ; 138,30 ppm (C-NH2) ; 144,93 (N=C) ; 162,53 et 166,45 ppm (CO2).

II.4. Réduction :

II.4.1. Réduction des dérivés de tétrahydropyridazine par dithionite de sodium :

Dans un ballon à fond plat muni d'un réfrigérant à reflux on dissout 2 mmoles de dérivé chloré de tétrahydropyridazine dans 40 mL d'éthanol. On porte le mélange à l'ébullition et sous agitation on égoutte à travers le réfrigérant une solution de 17 mmoles de dithionite de sodium dissous dans 20 mL d'eau distillée. A la fin de l'ajout on chauffe le mélange réactionnel sous reflux et sous agitation pendant deux heures. Après refroidissement à température ambiante, on filtre la solution pour éliminer le sel ainsi formé puis on ajoute 2 à 3 volumes d'eau distillée à la solution et on chauffe jusqu'à l'ébullition. Après refroidissement et éventuellement concentration de la solution un précipité se forment qui seras filtrés et recristallisés dans l'éthanol.

R^1=Cl, R^2=H :

- Cristaux jaune claire
- **P_f=** 227°C
- **R_d=** 5%
- **IR=** 3333 et 3279.10 cm-1 (NH_2) ; 3201 cm-1 (NH) ; 1774 et 1705 cm-1 (NCO).

II.4.2. Réduction du bishydrazone (*Z*/*Z*)-2,4-dinitro-1,5-diphénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle par dithionite de sodium :

Comme décrit dans le protocole expérimentale précedant en utilisant 0.8 mmoles de (*Z*/*Z*)-2,4-dinitro-1,5-diphénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle dans 40ml d'éthanol et 17 mmoles de dithionite de sodium dans 20ml d'eau distillé.

- Cristaux orange
- **$P_f \geq$** 260 ^{0}C
- **R_d=** 4,5%
- **IR=** 3441 cm^{-1} (NH); 1728 cm^{-1} (COOR) ; 1519 et 1581 cm^{-1} (NO_2).

II.5. Partie biologique :

II.5.1. Evaluation de l'activité biologique :

II.5.1.1. Activité antimicrobienne des hétérocycles synthétisés :

Les tests microbiens ont été réalisés au niveau de laboratoire microbiologique de l'unité Antibiotical de « Saidal » à Médéa. L'activité antimicrobienne des produits synthétisés a été déterminée par la méthode de diffusion en milieu gélosé [86,87].

Cette technique utilisée en bactériologie médicale, appelée antibiogramme ou encore méthode des disques, est une méthode en milieu gélosé réalisée dans des boîtes à pétri. Le contact se fait par l'intermédiaire d'un disque de papier sur lequel on dispose une quantité donnée de produit à tester.

La technique consiste à utiliser des disques de papier imprégnés des différents produits à tester, les disques sont déposés à la surface d'une gélose uniformément ensemencée avec une suspension de la bactérie à étudier. Chaque produit à tester diffuse à partir du disque au sein de la gélose et y détermine un gradient de concentration.

Les bactéries se croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber leur croissance, on observe ainsi autour des disques une zone circulaire échappé de colonies appelée « zone d'inhibition ».

II.5.1.2. Préparation des solutions :

On prépare une solution de 0,1g/ml de DMSO qu'on va la considère comme une solution mère et ensuite on met cette solution de 100mg/ml dans un tube à essai stérilisé et l'agité bien pour l'homogénéiser. Ensuite on prépare des solutions diluées de concentration connue à partir de la solution mère. On met les solutions dans des tubes à essai stérilisés. On refait la même chose pour les autres composés.

Les composés testés sont présentés dans le tableau suivant :

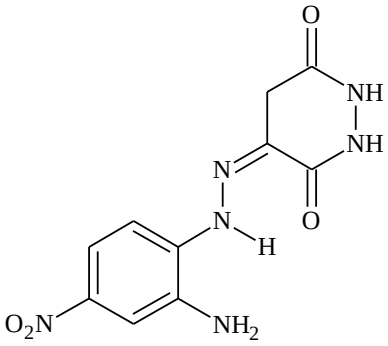
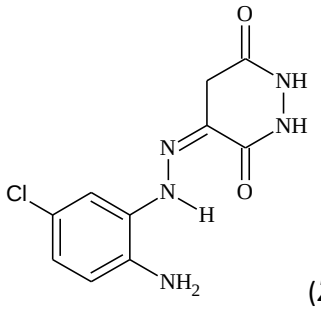
N°	Structures	CMI	Nomenclature
1	 (Z_1)	12.5	(4Z)-4-[2-(2-amino-4-nitrophenyl)hydrazinylidene]tetrahydropyridazine-3,6-dione.
2	 (Z_2)	2.5	(4Z)-4-[2-(2-amino-5 chlorophenyl)hydrazinylidene]tetrahydropyridazine-3,6-dione.

Tableau II. 2 : Structures, concentrations et nomenclature des produits testés.

II.5.1.3. Evaluation de l'activité antibactérienne des produits (Z_1) ; (Z_2) :

- Microorganismes :

Au cours de ce travail ont a utilisé 4 souches bactériennes :

Gram (-) : *Escherichia coli* (ATCC8739) et *Salmonella typhimurium* (14028)

Gram (+) : *Staphylococcus aureus* (ATTC6538) et *Bacillus subtilis* (ATCC6633)

- Milieux de cultures **:**

Les souches bactériennes utilisées sont cultivées dans un milieu Soja agar (SA)

- Préparation des milieux de cultures **:**

On dissout 40 g dans 1 litre d'eau distillée et on chauffe le mélange sous agitation fréquente jusqu'à ébullition environ 1 min pour que la suspension dissoudre complètement, on répartit et stérilise à l'autoclave à 121°C pendant 15-20 min à 1 atm de pression.

- Préparation des suspensions :

A partir d'un isolement sur gélose, on touche à l'aide d'une anse stérilisé le sommet de 3 à 5 colonies bien isolées et parfaitement identiques d'une culture de 18 heures, et l'on décharge dans une ampoule de 10 ml d'eau physiologique à 0,9% et on l'homogénéiser la suspension bactérienne.

- Coulage des boites de pétri :

On a pris soin avant de mettre les milieux à fondre de desserrer légèrement les fermetures à vis où enfoncer une aiguille stérile dans le bouchon pour éviter l'éclatement des flacons.

Tous d'abord on porte les milieux au bain marie bouillant, soit à l'autoclave en vapeur fluente, dès que le milieu est totalement liquéfié on le met refroidir le milieu à 45-50°C et on coule le milieu dans les boites de pétri et laisser de solidifier pendant 15 min environ, on fait inoculation de la souche par méthode d'ensemencement semi-quantitative.

- La distribution des disques :

Avec un distributeur de disques en respectant les précautions d'asepsie habituelles on place les disques stériles de 9 mm de diamètre en papier filtre imbibent dans les produits synthétisés à tester, de telle sorte que leurs centres soient distants d'au moins 24 mm du bord de la boite de pétri, on appuie doucement sur chaque disque avec une pince stérile pour assurer un contacte uniforme avec la surface de la gélose.

On place les boites de pétri avec le coté gélose tourné vers le haut dans un incubateur à 35°C pendant 16 à 18 h.

La lecture se fait par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque disque à l'aide d'une règle en (mm). Les résultats sont exprimés par le diamètre de la zone d'inhibition et peut être symbolisé par des signes d'après la sensibilité des souches vis-à-vis des solutions.

II.5.1.4. Evaluation de l'activité antifongique des produits (Z_1) ; (Z_2) ; (R_1) :

- Micro-organismes

Une souche est utilisée pour l'activité anti- fongiques :

Champignon non filamenteux *Candidas albicanes* (ATTCC 10231) (Levure)

- Milieu de culture :

Le champignon Candidas albicanes est cultivité sur un milieu gélose sabouraud.

- Préparation des milieux de cultures **:**

On dissout 40 g dans 1 litre d'eau distillée et on chauffe le mélange sous agitation fréquente jusqu'à ébullition environ 1 min pour que la suspension dissoudre complètement, on répartit et stérilise à l'autoclave à 121°C pendant 15-20 min à 1 atm de pression.

- Préparation des suspensions :

A partir d'un isolement sur gélose, on touche à l'aide d'une anse stérilisé le sommet de 3 à 5 colonies bien isolées et parfaitement identiques d'une culture de 18 heures, et l'on décharge dans une ampoule de 10 ml d'eau physiologique à 0,9% et on l'homogénéiser la suspension bactérienne.

- Coulage des boites de pétri :

On a pris soin avant de mettre les mettre les milieux à fondre de desserrer légèrement les fermetures à vis où enfoncer une aiguille stérile dans le bouchon pour éviter l'éclatement des flacons.

Tous d'abord on porte les milieux au bain marie bouillant, soit à l'autoclave en vapeur fluente, dès que le milieux est totalement liquéfiés on le met refroidir le milieu à 45-50°C on coule le milieu dans les boites de pétri et laisser de solidifier pendant 15 min environ, on fait inoculation de la souche par méthode d'ensemencement semi-quantitative.

- La distribution des disques :

Avec un distributeur de disques en respectant les précautions d'asepsie habituelles on place les disques stériles de 9 mm de diamètre en papier filtre imbibent dans les produits synthétisés à tester, de telle sorte que leurs centres soient distants d'au moins 24 mm du bord de la boite de pétri, on appuie doucement sur chaque disque avec une pince stérile pour assurer un contacte uniforme avec la surface de la gélose.

On place les boites de pétri avec le coté gélose tourné vers le haut dans un incubateur à 35°C pendant 16 à 18 h.

La lecture se fait par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque disque à l'aide d'une règle en (mm). Les résultats sont exprimés par le diamètre de la zone d'inhibition et peut être symbolisé par des signes d'après la sensibilité des souches vis-à-vis des solutions.

Les observations effectuées sur l'effet de nos produits **(Z_1) ; (Z_2) ; (R_1)** sur la croissance des souches bactériennes testées, sont regroupé dans le tableau suivant.

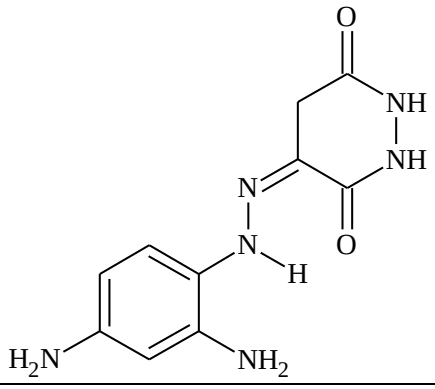
Composé / Micro organisme					DI (mm)	CMI (mg/ml)
Gram (+)	DI (mm)					
	100 mg/ml	50 mg/ml	25 mg/ml	12.5 mg/ml		
Staphylococcus aureus	/	/	/	/	/	/
Bacillus subtilis	/	/	/	/	/	/
Gram (-)	DI (mm)					
	100 mg/ml	50 mg/ml	25 mg/ml	12.5 mg/ml		
Escherichia coli	16.7	14.9	13.8	12.7	12.7	12.5
Salmonella typhimurium	14.2	12.8	12.2	12.2	12.2	12.5

Tableau II.3 : L'activité antimicrobienne des hétérocycles contre souche bactériennes testées pour le produit (Z_1).

Levures et fongiques	DI (mm)				DI (mm)	CMI (mg/ml)
	100 mg/ml	50 mg/ml	25 mg/ml	12.5 mg/ml		
Candidas albicanes	12.3	12.8	11.9	/	11.9	25

Tableau II.4 : L'activité antimicrobienne des hétérocycles pour les levures et les fongiques testées pour le produit (Z_1).

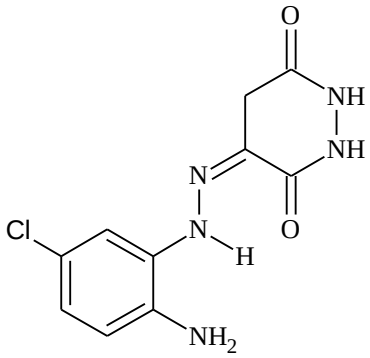
Composé / Micro organisme					DI (mm)	CMI (mg/ml)
Gram (+)	DI (mm)					
	20 mg/ml	10 mg/ml	5 mg/ml	2.5 mg/ml		
Staphylococcus aureus	15.9	16.3	21.9	22.6	22.6	2.5
Bacillus subtilis	17.8	17.7	17.2	15.5	15.5	2.5
Gram (-)	DI (mm)					
	20 mg/ml	10 mg/ml	5 mg/ml	2.5 mg/ml		
Escherichia coli	22.3	14	14.2	/	14.2	2.5
Salmonella typhimurium	14.2	12.8	12.2	12.2	12.2	2.5

Tableau II.5 : L'activité antimicrobienne des hétérocycles contre souche bactériennes testées pour le produit (Z_2).

Levures et fongiques	DI (mm)				DI (mm)	CMI (mg/ml)
	20 mg/ml	10 mg/ml	5 mg/ml	2.5 mg/ml		
Candidas albicanes	13.4	14.9	12	12.2	12.2	2.5

Tableau II.6 : L'activité antimicrobienne des hétérocycles pour les levures et les fongiques testées pour le produit (Z_2).

Chapitre III



Résultats Et Discussion

III.1. Introduction :

La stratégie de synthèse dans ce travail a été basé sur la synthèse de nouveaux dérivés tetrahydropyridazines synthétisés par condensation des hydrazones (*Z*) éthyles issus de condensation de 2-nitrophénylhydrazine et ses dérivés avec l'acétylène dicarboxylate de diéthyle.

Pour accéder aux hydrazones correspondants, nous avons été amenés tout d'abord à synthétiser les composés de départ qui sont : 5-chloro-2-nitrophényl hydrazine et 2,4-dinitrophénylhydrazine.

III.2. Synthèse des composés de départs :

III.2.1. Synthèse de 5-chloro-2-nitrophényl hydrazine :

La 5-chloro-2-nitrophényl hydrazine 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 **(Schéma III.1)**.

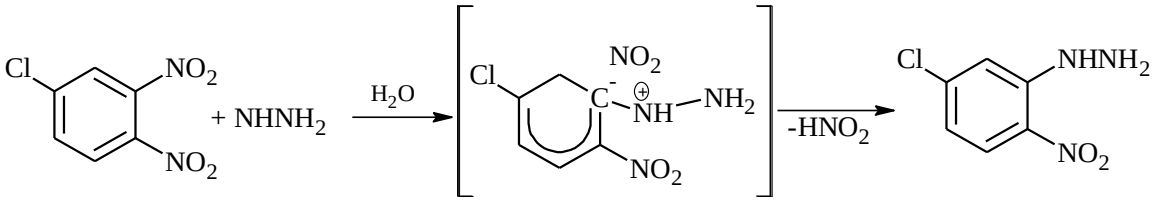


Schéma III.1 : Synthèse de 5-chloro-2-nitrophényl hydrazine.

D'après le mode opératoire**,** le 1-chloro-3,4-dinitrobenzène est mélangé à froid en quantité équimolaire avec l'hydrazine monohydrate dans l'éthanol. Le mélange réactionnel est porté sous reflux pendant quelques instants. 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 III.1).**

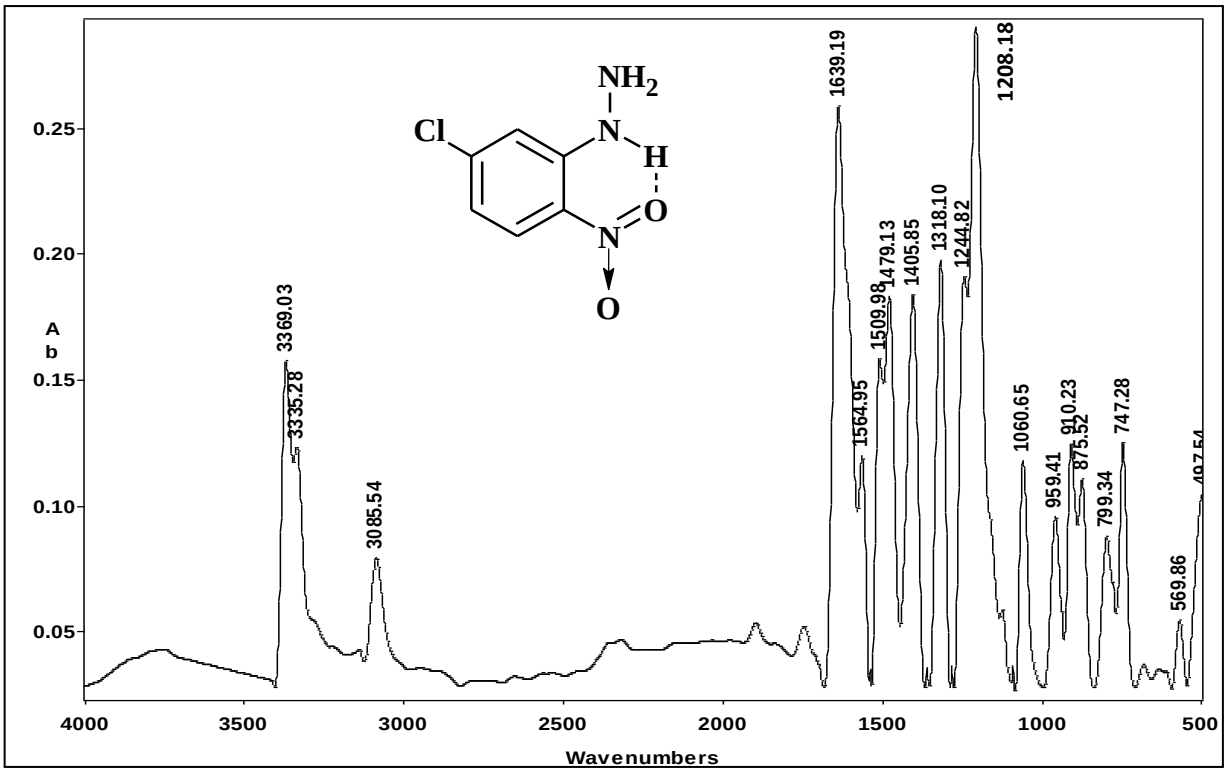


Figure III.1: Spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophényl hydrazine.

III.2.2. Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine :

On peut obtenir le 2,4-dinitrophénylhydrazine **à** partir de 1-chloro-2,4-dinitrobenzène selon le mécanisme réactionnel précédent en éliminant l'acide chlorhydrique comme sous-produit.

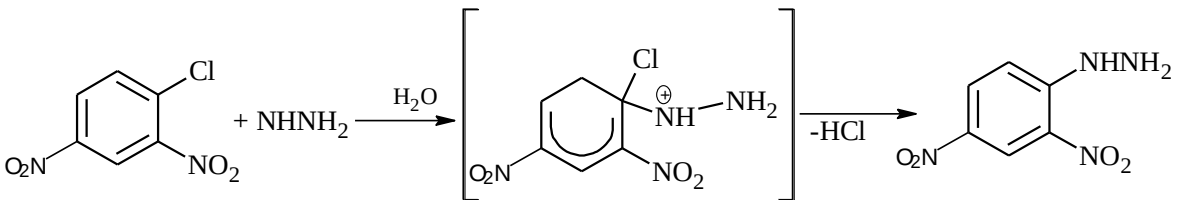


Schéma III.2 : Mécanisme réactionnel de la synthèse du 2,4-dinitrophényl hydrazine.

D'après le mode opératoire, le 1-chloro-4,6-dinitrobenzène est mélangé à froid avec l'hydrazine monohydrate en excès dans l'éthanol et porté sous reflux pendant une heure. Le 2,4-dinitrophénylhydrazine est obtenu avec un bon rendement.

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}**(Figure III.2).**

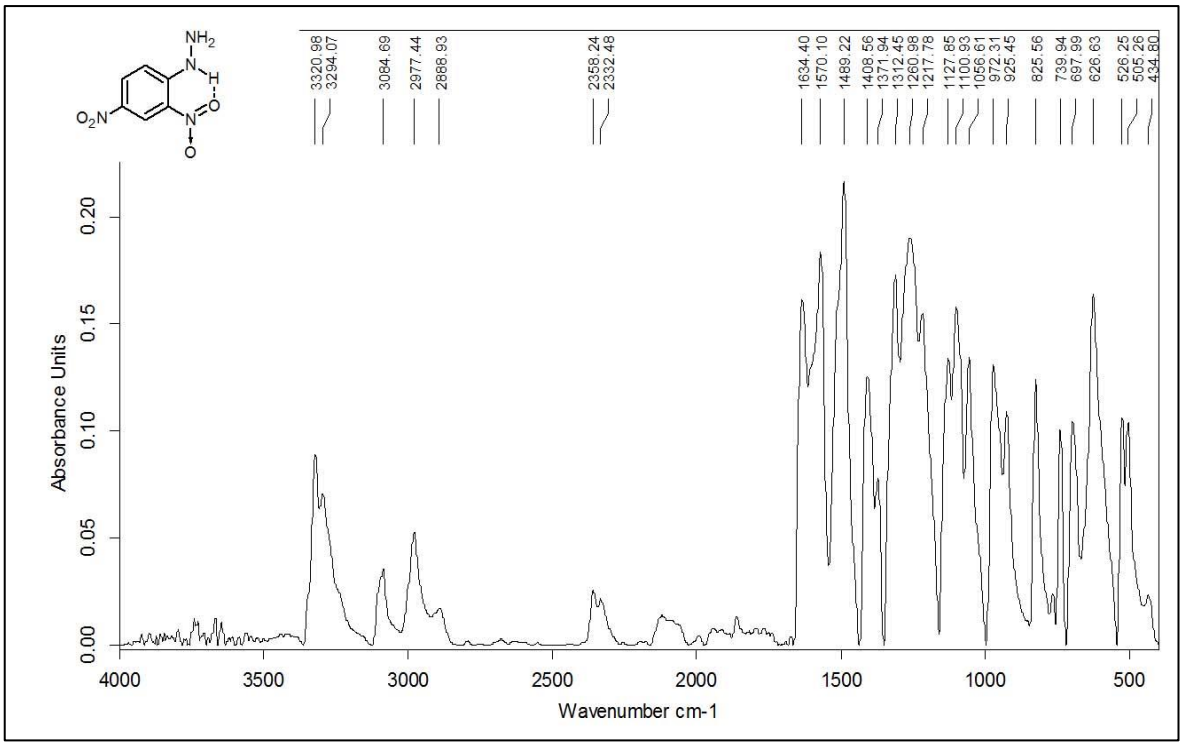
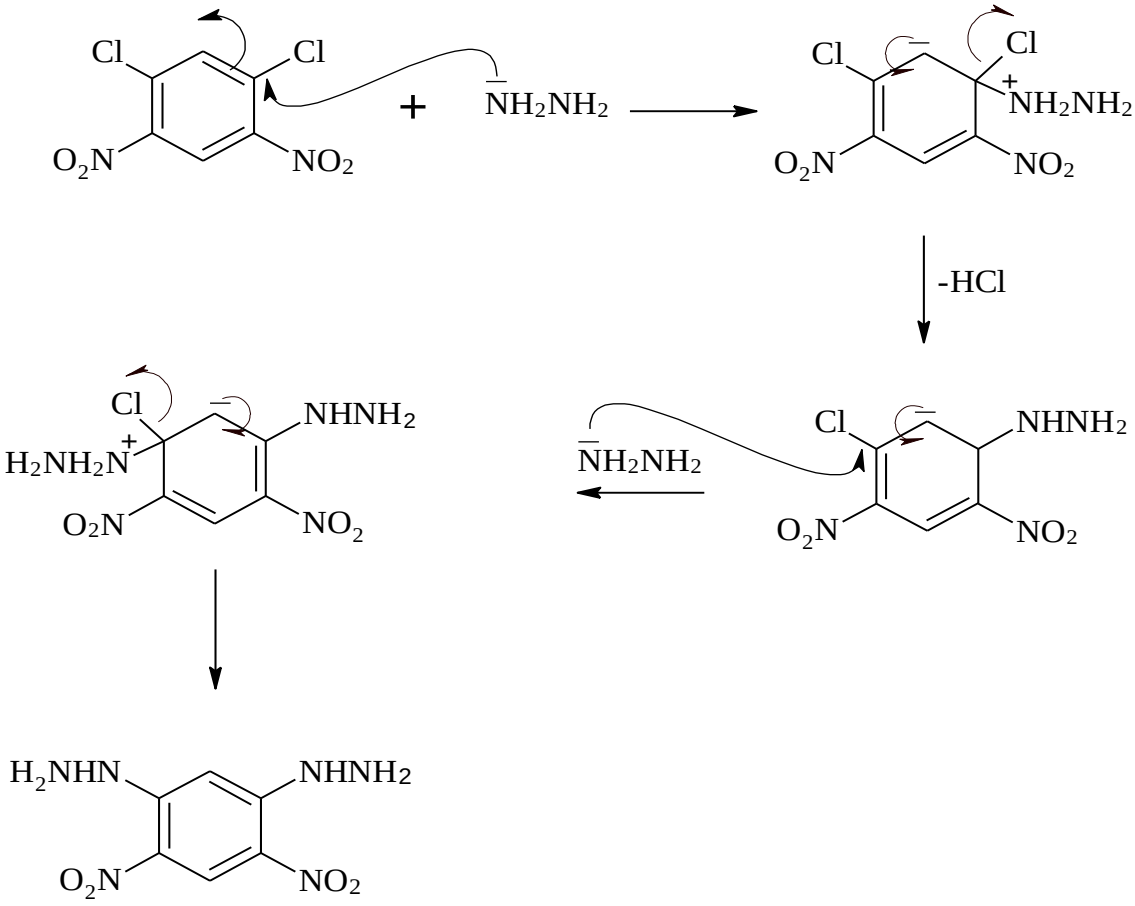


Figure III.2 : spectre IR de 2,4-dinitrophényl hydrazine.

III.2.3. Synthèse de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène:

Le 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène est obtenu aussi selon un mécanisme (d'addition/élimination) par une double substitution nucléophile des groupements chloro par l'hydrazine en position 1 et 3 **(schéma III.3**).



(3)

Schéma III.3 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitro-benzène.

Comme décrit précédemment, le 1,3-dichloro-4,6-dinitrobenzène est dissous à froid dans l'éthanol et une quantité en excès d'hydrazine monohydrate dissoute dans l'éthanol y est égouttée. Nous avons obtenu un produit de couleur rouge brique avec un rendement de 98%.

III.3. Synthèse des hydrazones :

L'addition nucléophile des dérivés de 2-nitrophényl hydrazine à l'acétylène dicarboxylate de diéthyle offre un accès favorable aux hydrazones des éthylesters de l'acide oxaloacétique coutant plus cher **(Schéma III.4).**

Bien que la triple liaison C≡C représente une densité électronique globale supérieure à une double liaison C=C est moins réactive à l'égard des réactifs électrophiles. La triple liaison est notablement plus courte que la double liaison et donc les deux liaisons π sont plus fortes et les électrons π sont en définitif moins disponibles. En revanche une addition

nucléophile est accessible. Du fait de la polarité du groupement carbonyle, la densité électronique des électrons π dans la triple liaison est appauvrie.

La charge partielle positive de l'atome de carbone du groupement carbonyle C=O se transmettra sur l'atome voisin ce qui entrainera la délocalisation des électrons π dans tout le système insaturé.

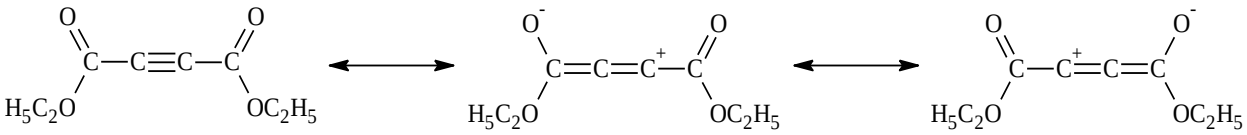
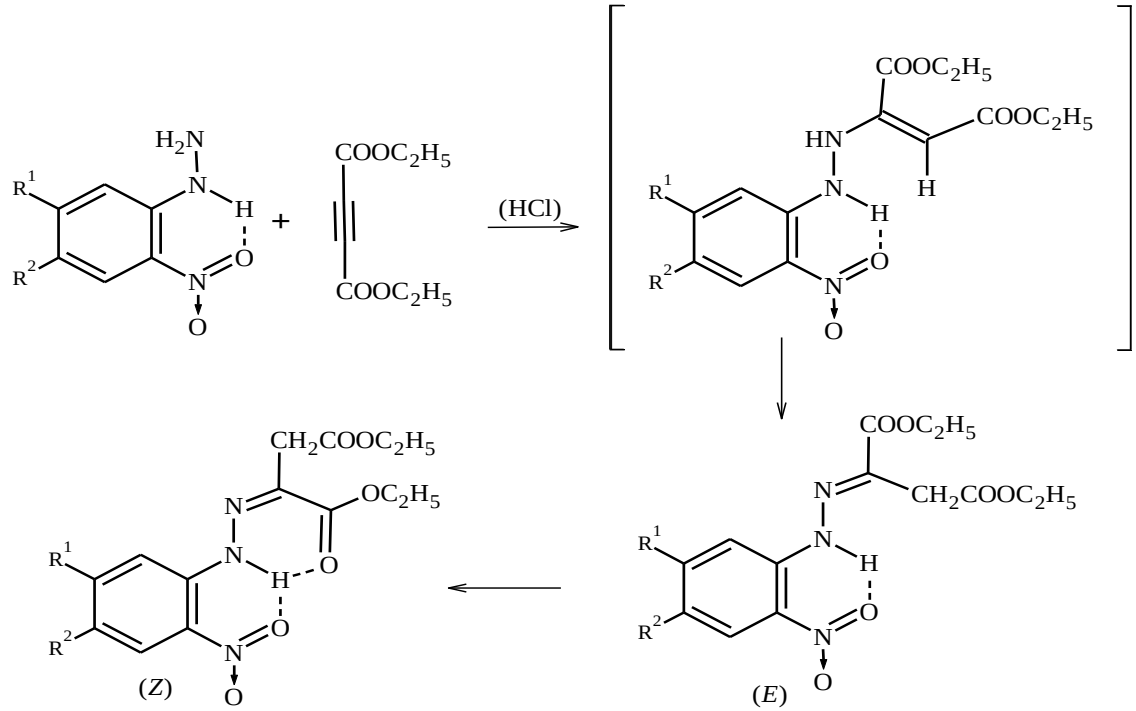


Schéma III.4 : Forme limite d'acétylène dicarboxylate de dialkyle.

L'addition nucléophile des dérivés de 2-nitrophénylhydrazine à l'atome de carbone chargé positivement de l'acétylène se déroule à température ambiante dans l'éthanol.

III.3.1. Synthèse de (*Z*)-2-nitrophényl hydrazonooxaloacétate de diéthyle et ses dérivés :



R^1=H,R^2=H; R^1=Cl,R^2=H; R^1=NO_2,R^2=H

Schéma III.5 : Mécanisme réactionnel de Synthèse des dérivés (*E*) et (*Z*)-2nitrophényl hydrazonooxaloacétate de diéthyles.

Dans une première étape une hydrazine substituée se forme qui par tautomérie se transforme en hydrazone. Les dérivés de 2-nitrophéhylhydrazonooxaloacétate de diéthyle, 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'éthanol il se forme exclusivement les isomères (*E*). En traitant ses derniers dans le même alcool ou mieux encore dans l'éther, en présence d'acide chlorhydrique concentré ils se transforment facilement et totalement 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.

On peut obtenir l'isomère (*Z*) directement en traitant le mélange réactionnel de départ par une petite quantité d'acide chlorhydrique concentrée.

III.3.1.1. (*Z*)-2-nitrophényl hydrazonooxaloacétate de diéthyle :

L'hydrazone (*Z*)-2-nitrophényl hydrazonooxaloacétate de diéthyle a été obtenu avec un rendement de 87%. Le spectre ^{1}H-RMN, pris dans $CDCl_3$, montre les signaux pour les groupements éthoxy entre 1,24 et 1,39 ppm (deux triplets) ainsi qu'entre 4,14 et 4,40 ppm (deux quadruplets). Le groupement méthylène apparaît à 3,61 ppm (un singulet). Tous les protons aromatiques sont résolus et se trouvent pour H-3 : 8,18ppm (un doublet) ; H-4 : 6,98 ppm (un triplet) ; H-5 : 7,56 ppm (un triplet) et H-6 : 7,95ppm (un doublet). Le signal du groupement NH apparaît à 13,95 ppm (un singulet). (**Figure III.3**).

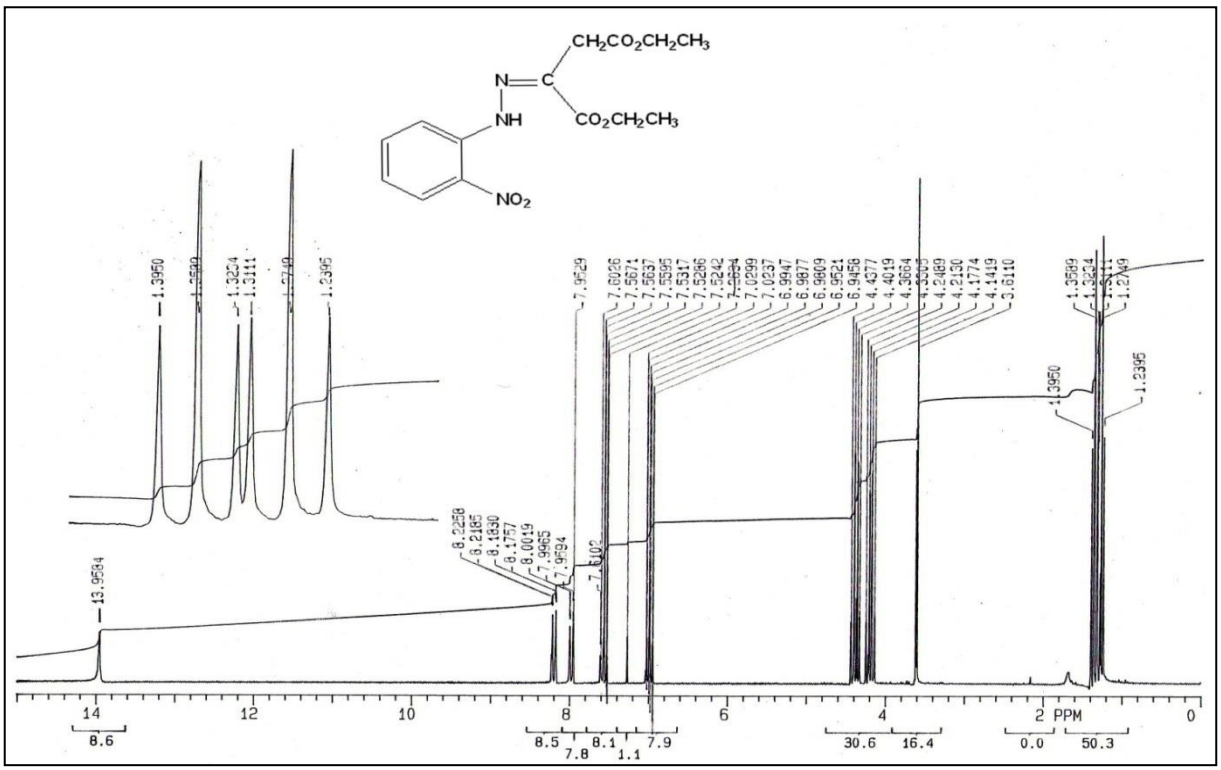


Figure III.3 : spectre ^{1}H-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle

Le spectre ^{13}C-RMN pris dans $CDCl_3$ montre 14 pics pour l'ester éthylique. Ceux-ci sont situés à 40,34 ppm (CH_2) ; 14,57 et 14,69 ppm ($OCH_2\underline{CH_3}$) ; 61,57 et 62,26 ppm (OCH_2) ;

116,64 ; 121,02 ; 126,34 et 129,97 ppm (C_{arom}); 133,68 ppm (CN); 136,17 ppm (CNO_2); 140,72 ppm (N=C) et 162,20 et 170,66 ppm (CO_2). (**Figure III.4**).

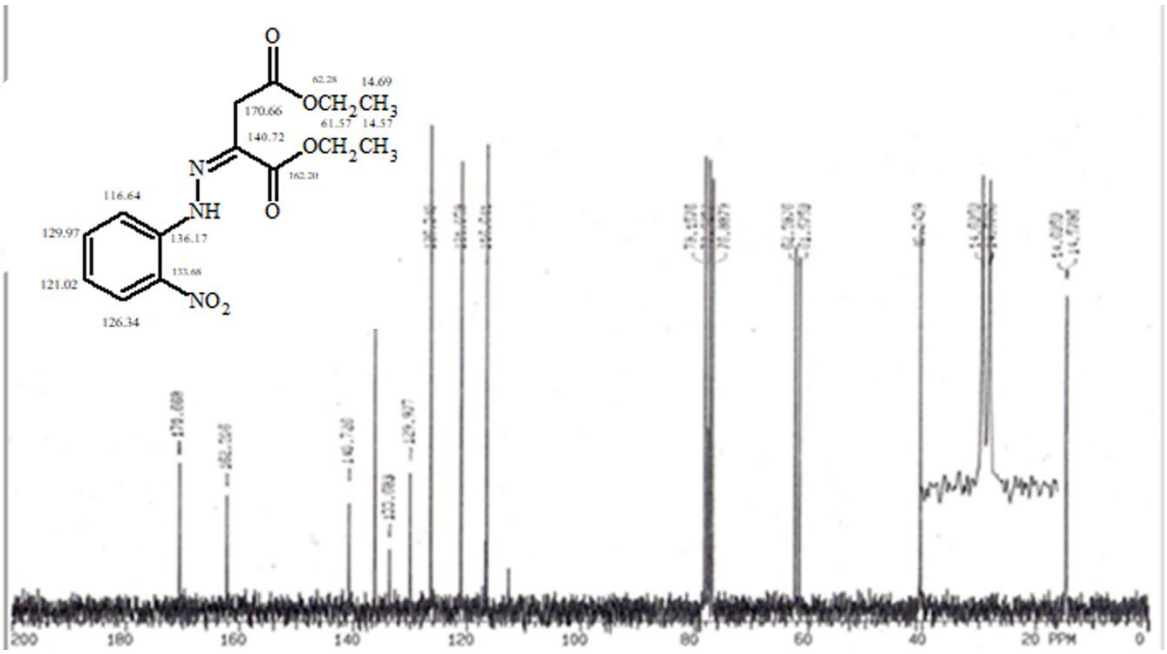
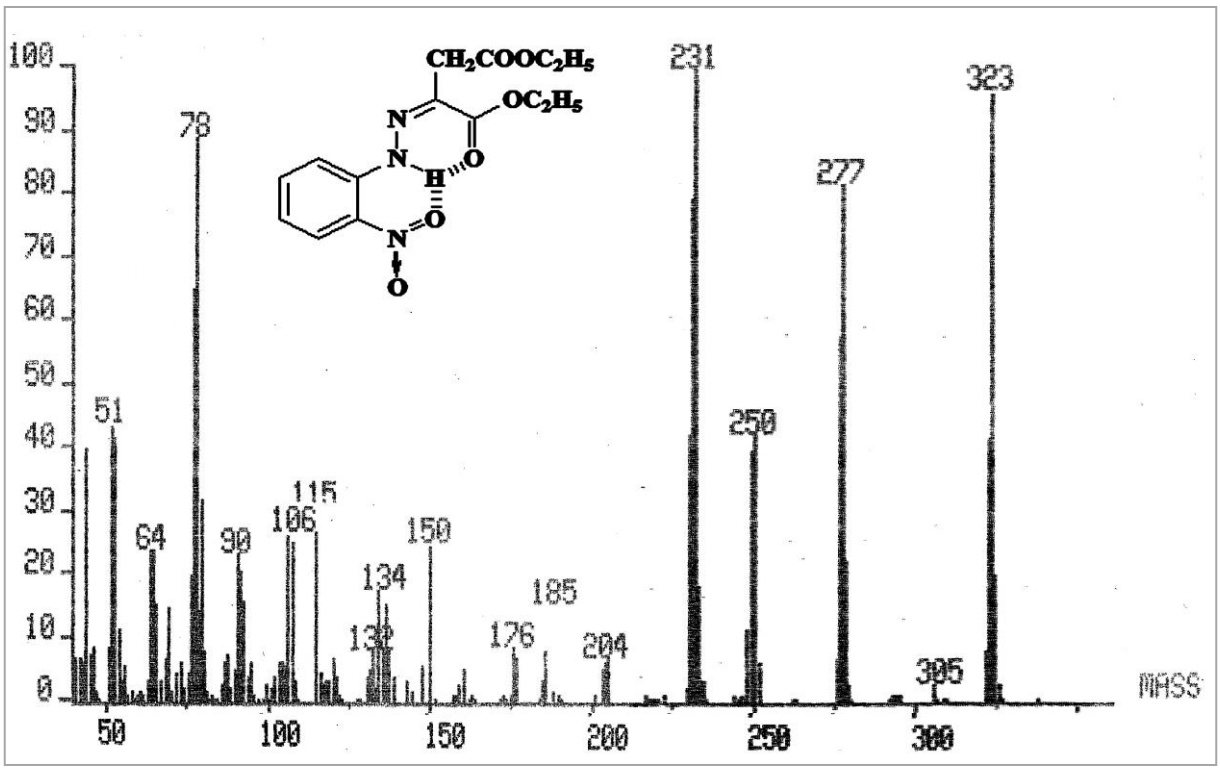


Figure III.4 : spectre ^{13}C-RMN de (*Z*)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle**.**

Le spectre de masse confirme la masse molaire de composé synthétisé avec un pic moléculaire m/z=323**(Figure III.5).**



FigureIII.5 : Spectre de masse de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle**.**

Le spectre IR montre les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les groupements esters à 1720 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à 3205 cm^{-1}, celui des groupements NO_2 à 1496 cm^{-1}**(Figure III.6).**

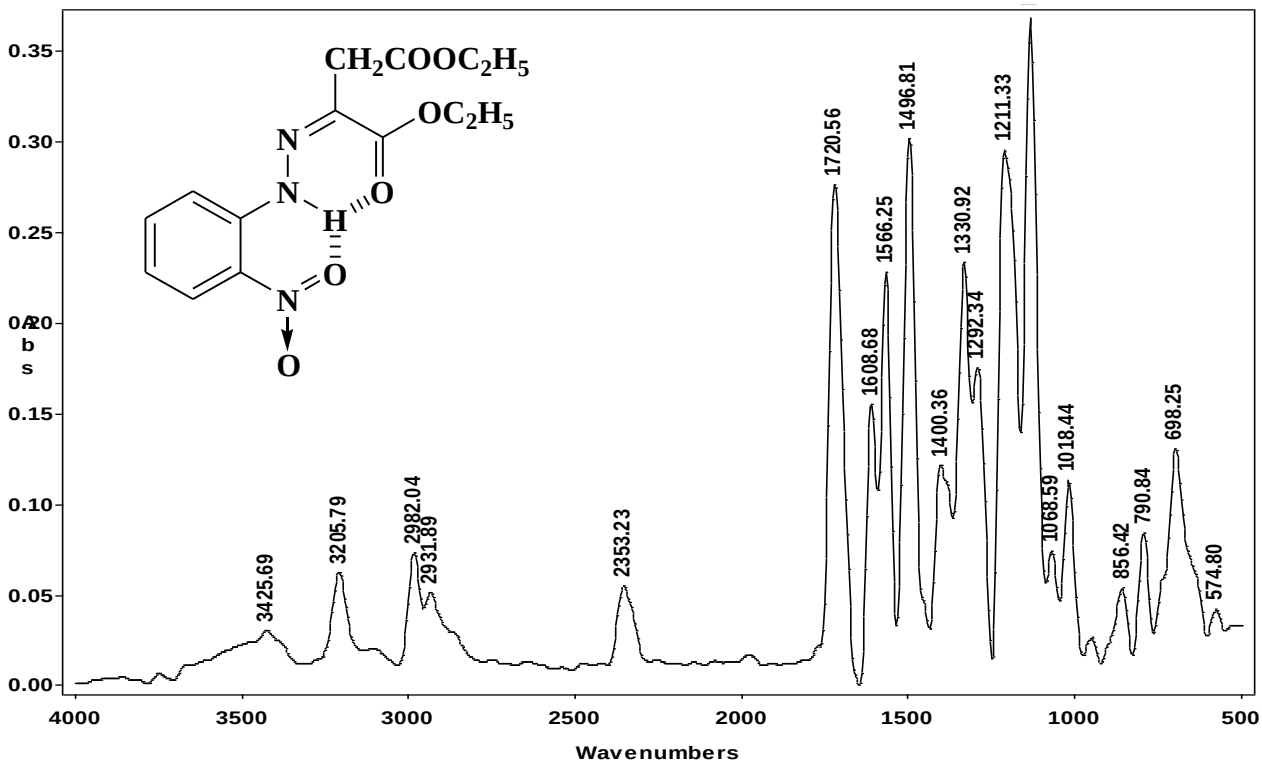


Figure III.6: Spectre IR de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle**.**

III.3.1.2. (*Z*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazonooxaloacétate de diéthyle :

L'hydrazone chloré a été obtenu avec un rendement de 40%. Le spectre IR montre les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les groupements esters à 1724 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à 3324 cm^{-1}, celui de groupement NO_2 à 1485 cm^{-1} ; le groupement C-Cl apparait à 749 $cm^{-1.}$ **(Figure III.7).**

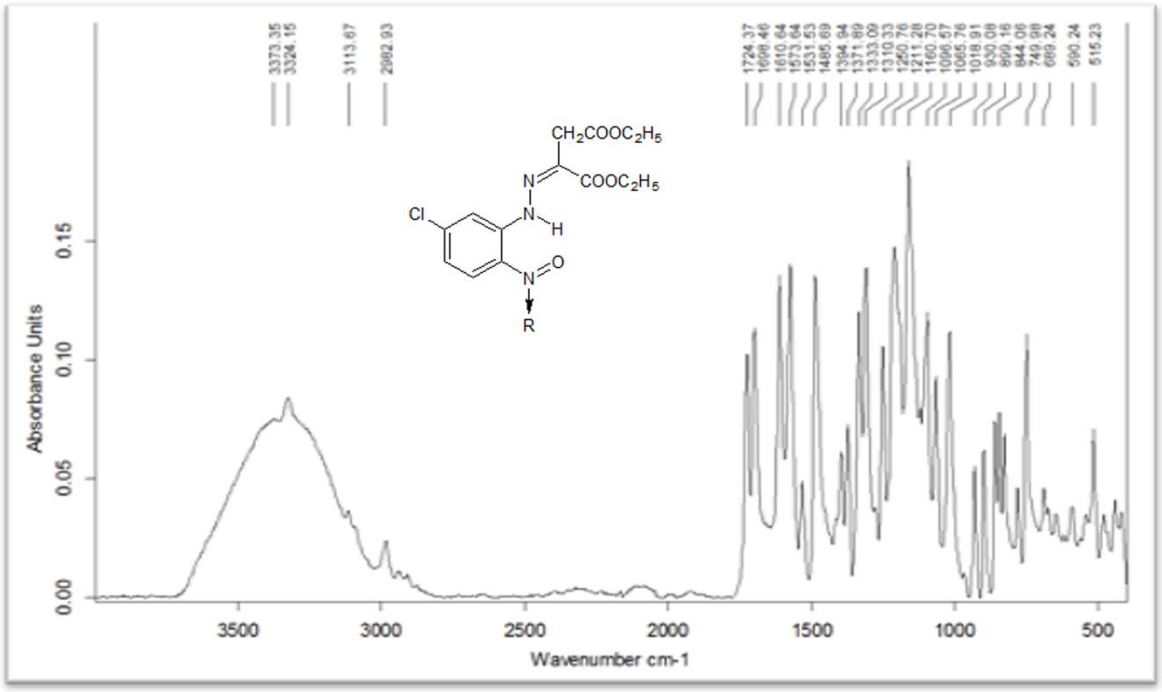


Figure III.7: Spectre IR de (*Z*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazonooxaloacétate de diéthyle

Le spectre de masse confirme la structure de composé avec un pic m/z=357

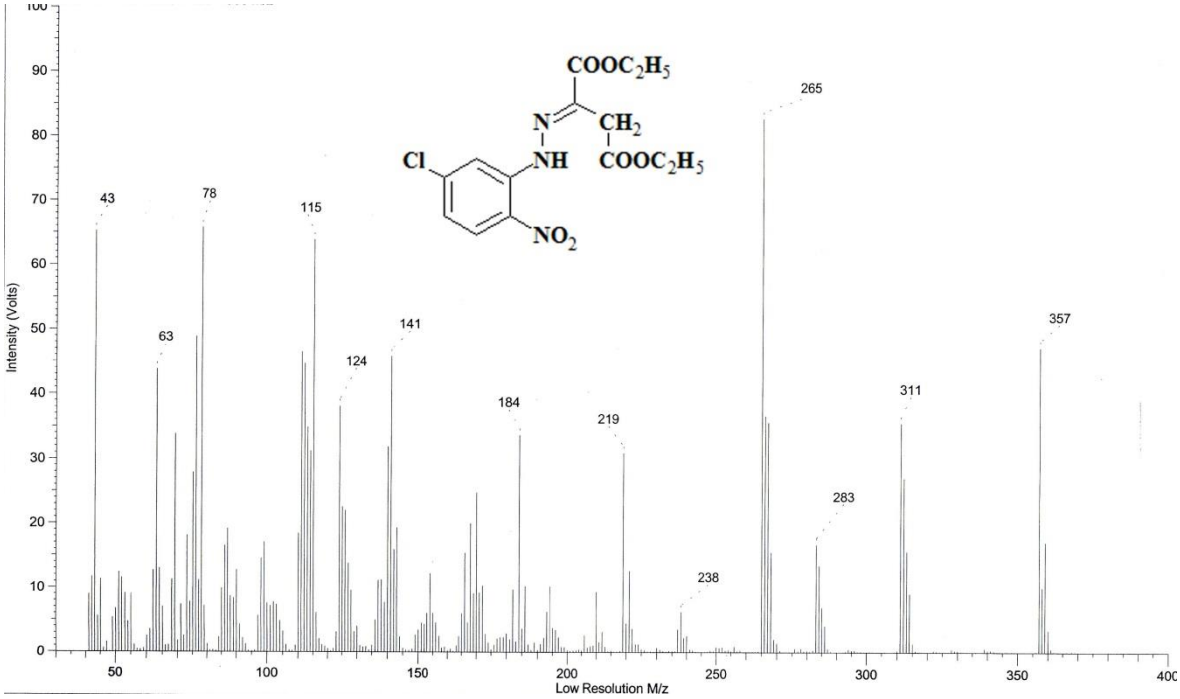


Figure III.8: Spectre de masse de (*Z*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazonooxaloacétate de diéthyle.

III.3.1.3. (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle :

L'hydrazone nitré a été obtenu avec un rendement de 93%. a de l'hydrazone synthétiser à été confirmé par le spectre IR qui montre les absorptions caractéristiques du groupement

carbonyle pour les groupements esters à 1708 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à 3321 cm^{-1}, celui des groupements NO_2 à 1499 et 1520 cm^{-1}**. (Figure III.9).**

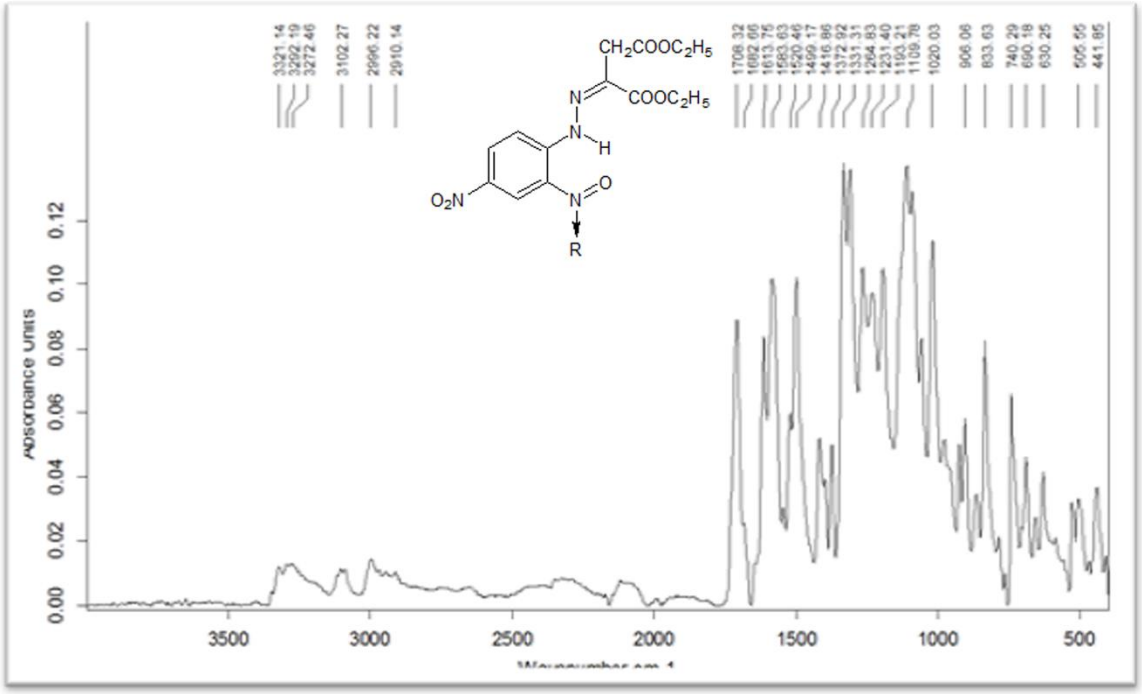


Figure III.9: Spectre IR de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle

III.3.1.4. Synthèse de (*Z*/*Z*)-4,6-dinitrophényl-1,3-dihydrazonooxaloacétate de diéthyle:

La synthèse de 4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonooxaloaacétate de diéthyle se produit d'après la réaction bien connue de condensation du groupement carbonyle avec le groupement amino selon un mécanisme en 2 étapes (addition/ élimination) **(schéma III.6).**

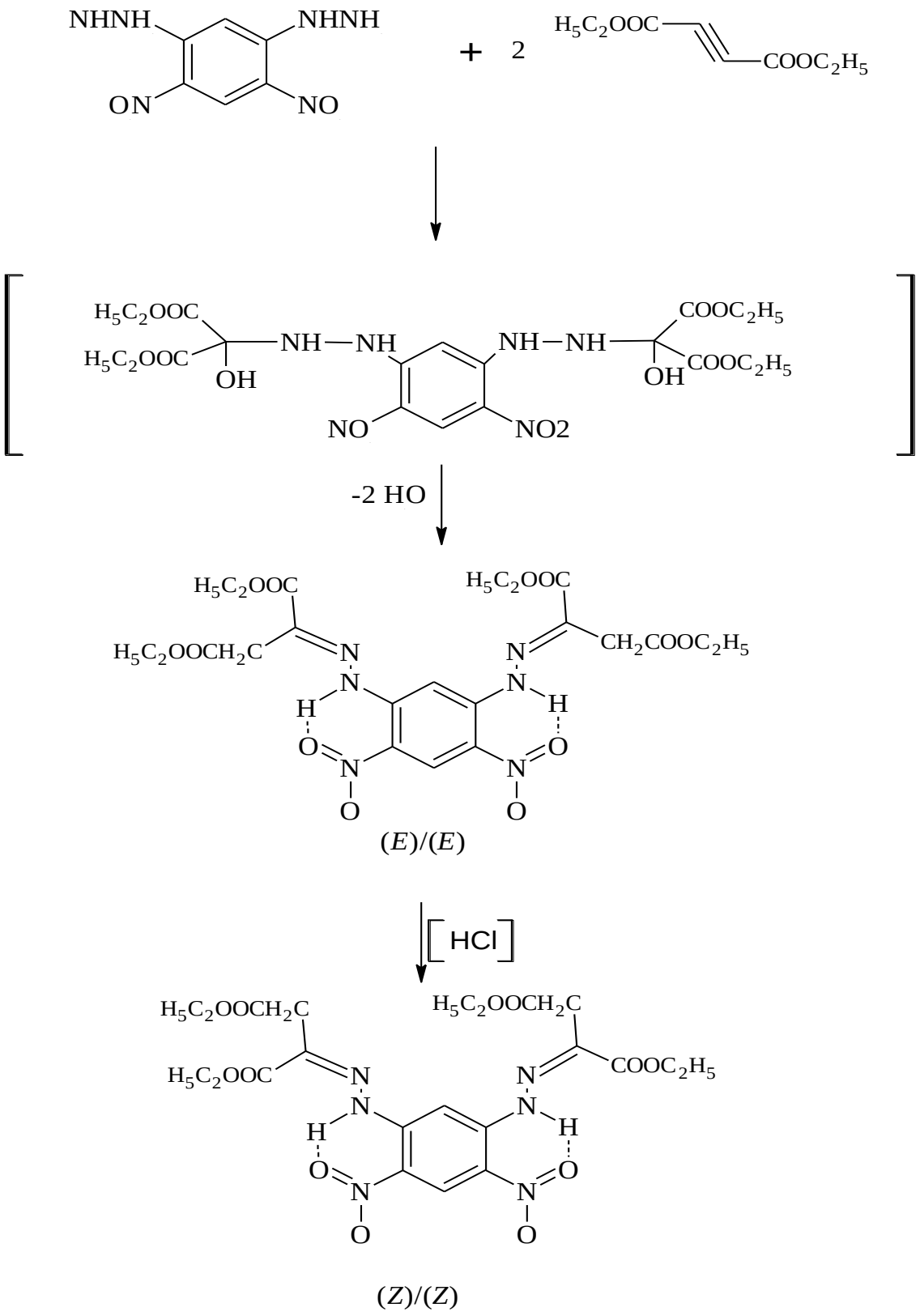


Schéma III.6 : Mécanisme réactionnel de synthèse de (*Z*)/(*Z*) 4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonooxaloaacétate de diéthyle

Les spectres IR des bishydrazones (*Z*)/(*Z*) montrent des pic caractéristiques des groupements carbonyles à 1728 et 1712 cm^{-1} ; ceux des groupements NO_2 à 1564 et 1581 cm^{-1} respectivement. Pour les groupements NH apparaissent entre 3200 et 3400 cm^{-1}.

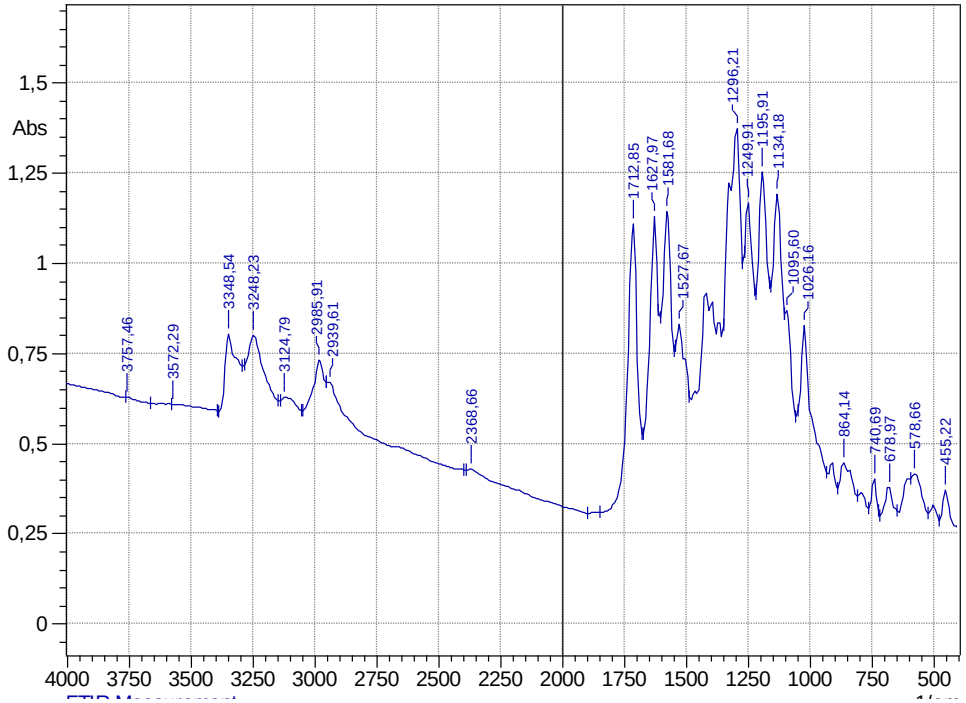


Figure III.10: Spectre IR de (Z)/(Z)- 4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonooxaloacétate de diéthyle

III.4. Préparation des dérivés tetrahydropyridazines :

La condensation des hydrazones des dérivés 2-nitrophényloxaloacétate de diéthyles avec l'hydrazine monohydrate donne un accès favorable à une cyclisation menant aux dérivés tetrahydropyridazines. Les dérives synthétisées précédemment sont mélangés avec un excès d'hydrazine monohydrate dans l'alcool correspondant et portés à l'ébullition sous reflux et sous agitation jusqu'à formation de précipités. Après filtration à chaud, nous avons obtenu des produits purs avec des points de fusions différents par rapport aux hydrazones de départ.

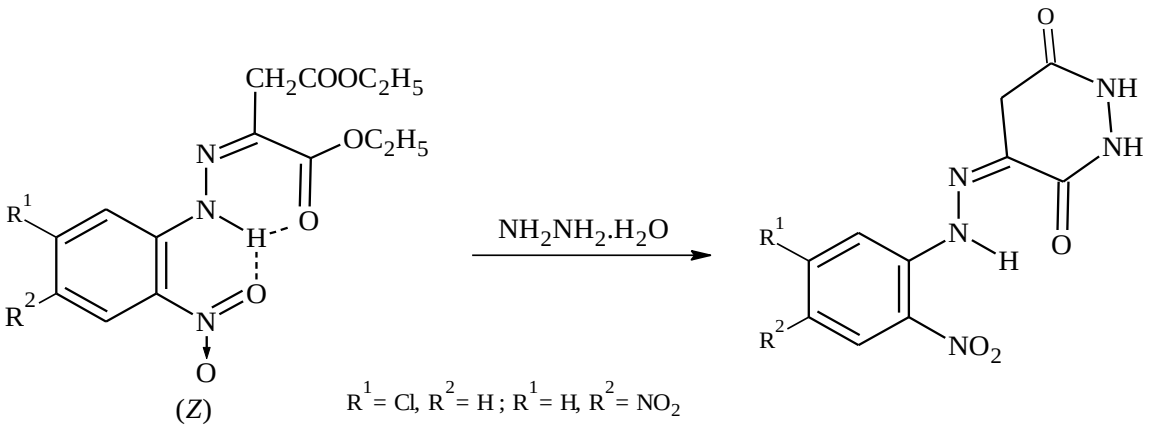


Schéma III.7 : Préparation des dérivés tétrahydropyridazines.

III.4.1. Préparation de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione :

D'après la caractérisation du composé finale ; la condensation du dérivés chlorés avec l'hydrazine monohydrate à mener à une amine condensée. L'utilisation de l'hydrazine monohydrate comme agent de condensation à provoquer la réduction du groupent nitro en groupement amino selon le mécanisme réactionnel suivant :

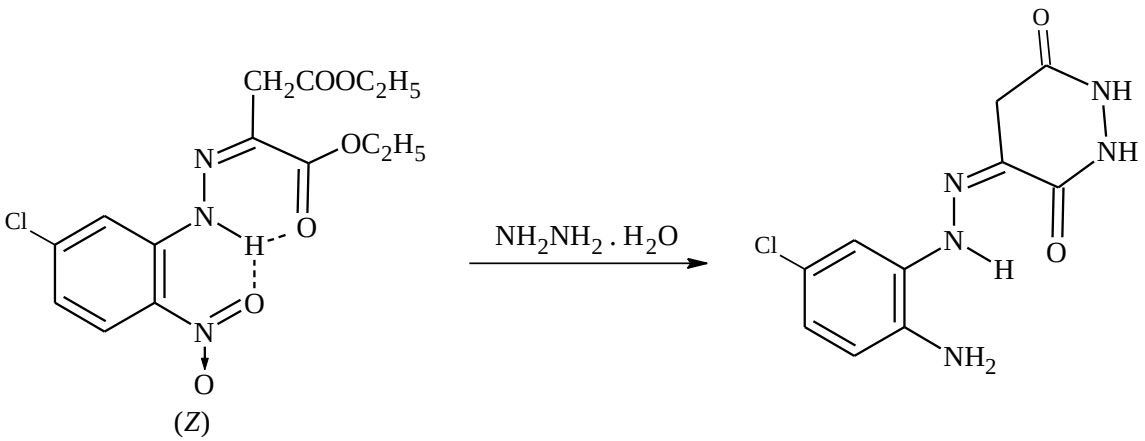


Schéma III.8 : Préparation de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione.

Le spectre ^{1}H-RMN, pris dans DMSO-d_6, montre les signaux pour le groupement méthyléne à 3,65 ppm (un singulet) ainsi qu'une bande large à 4,42 ppm pour le groupement NH_2 (un singulet large). Tous les protons aromatiques sont résolus et se trouvent pour H-3 : 7,03ppm (un doublet) ; H-4 : 8,13 ppm (un doublet) et H-6 : 8,41ppm (un singulet). Les signaux des groupements NH apparaissent à 11,29 ; 9,92 et 9,53 ppm (un singulet)

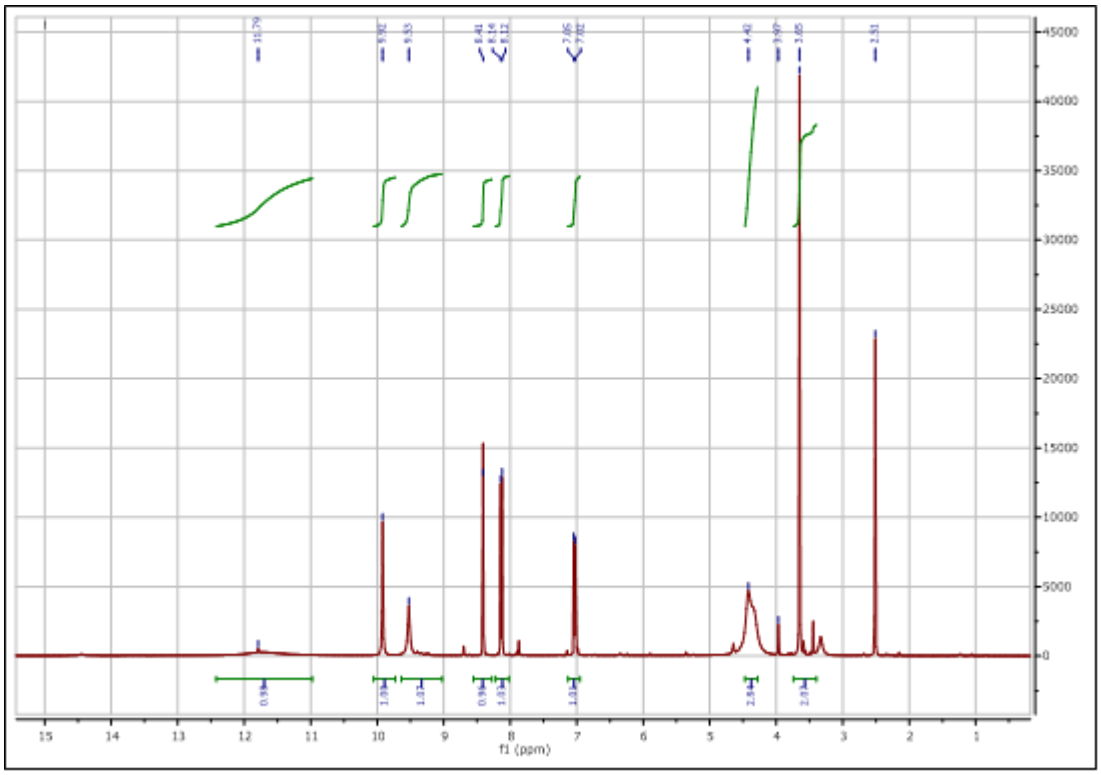


Figure III.11: spectre ^{1}H-RMN de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione

Le spectre ^{13}C-RMN pris dans DMSO-d_6, montre 10 pics pour le composé obtenu. Ceux-ci sont situés à 31,65 ppm (CH_2) ; 116,98 ; 119,99 et 127,94 ;130,98 ;141,62 ;163,14 ppm (C_{arom}) ;166,76(N=C) ; 168,19 et 171,20 ppm (CO). (**Figure III.11**).

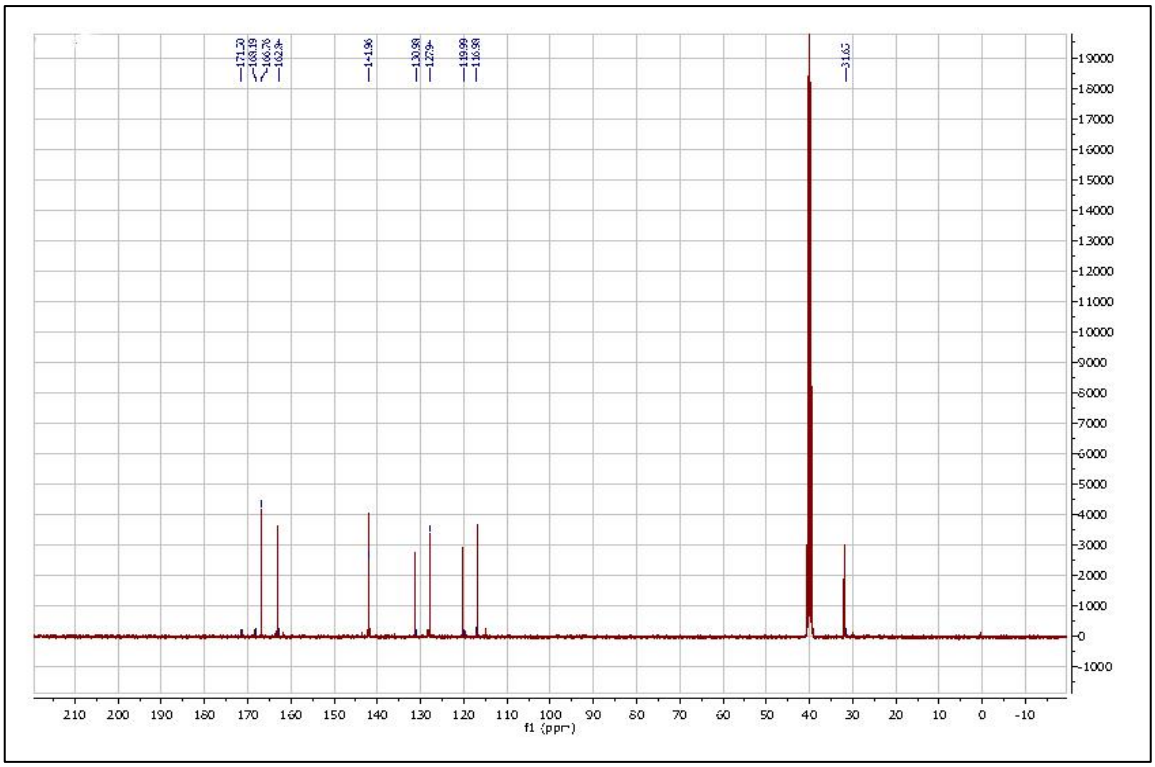


Figure III.12 : spectre ^{13}C-RMN de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione.

Les spectres RMN 2D confirment la structure de la molécule.

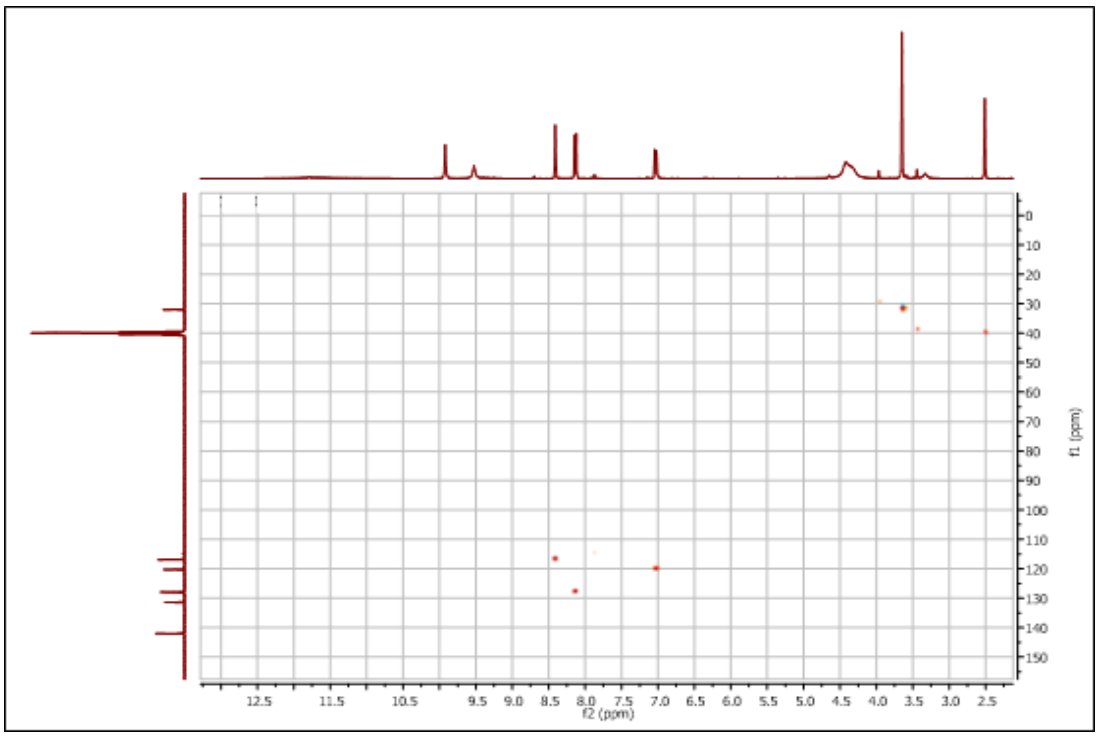


Figure III.13 : spectre HMBC-RMN de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione

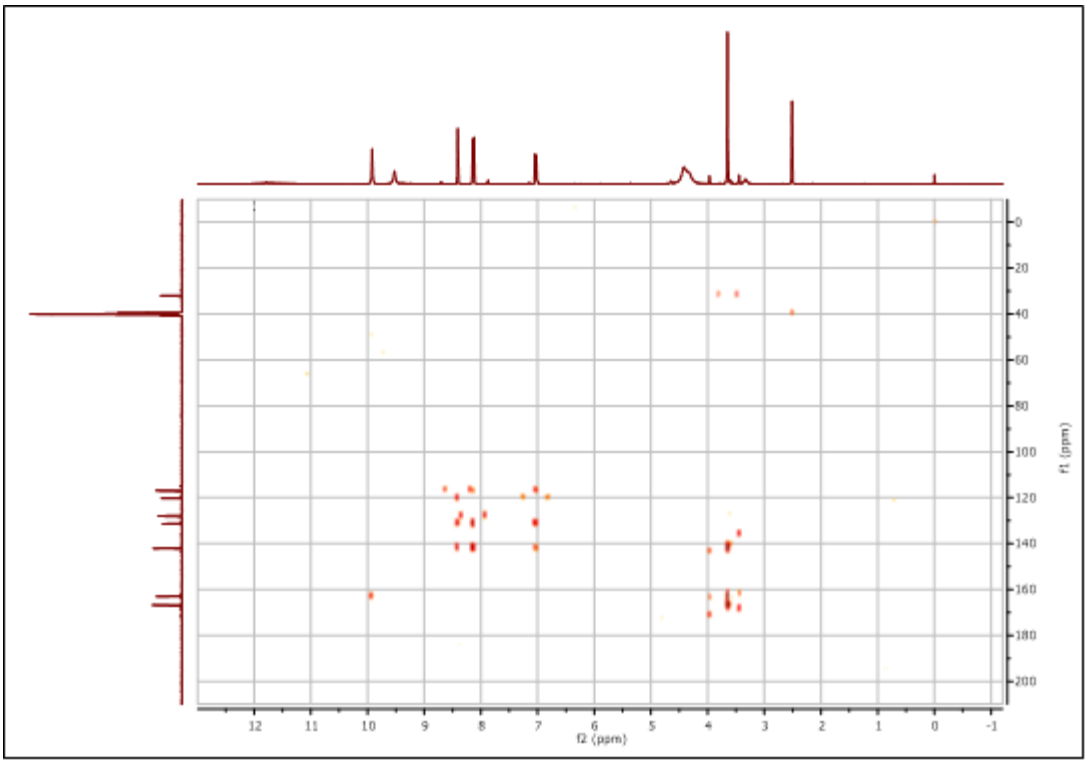


Figure III.14 : spectre HSQC-RMN de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione.

Le spectre IFTR de la molécule montre à 3314 et 3363 cm^{-1} les bandes d'absorptions caractéristiques de NH_2.Celui du groupement NH apparaisse à 3231 cm^{-1}. Ainsi qu'au 1679 et 1651 cm^{-1} apparaissent les bandes d'absorptions caractéristiques de NCO lactame. Les bandes d'absorptions caractéristiques de l'ester éthylique ont disparu.

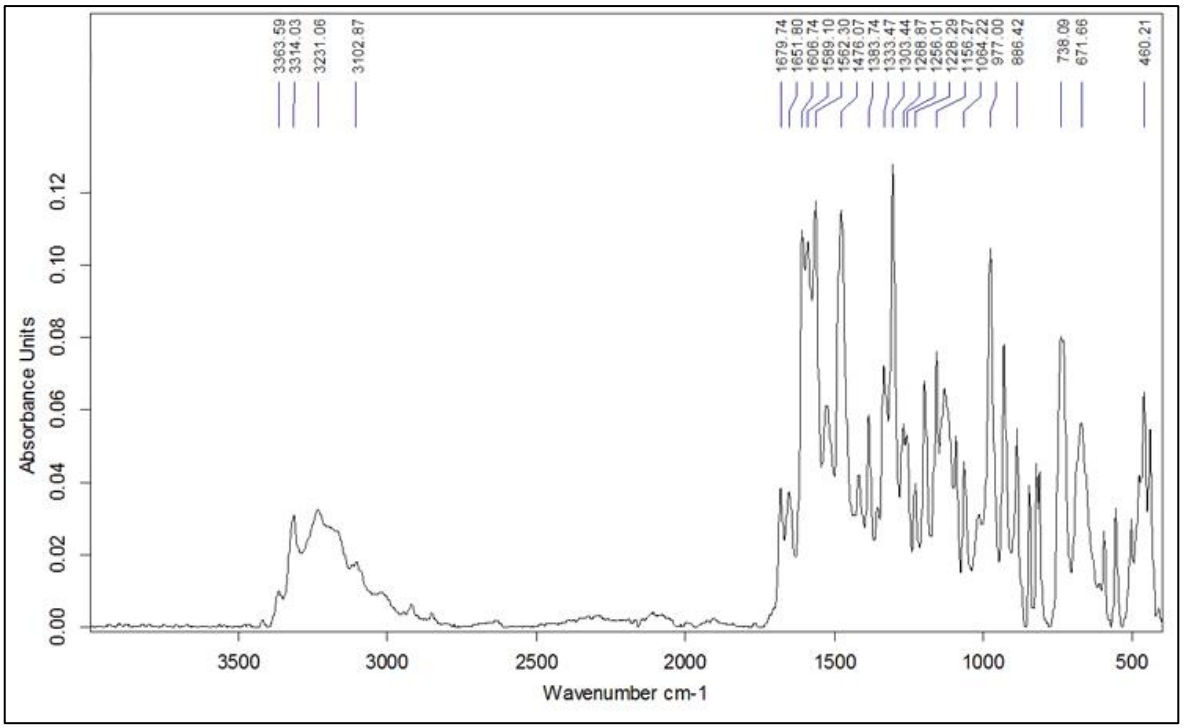


Figure III.15 : Spectre IR de (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione**.**

III.4.2. Préparation de (4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl) hydrazinylidene]tetrahydro pyridazine-3,6-dione :

La réduction du dérivé nitré dans les mêmes conditions que les dérivés précédant. La caractérisation du composé à montrer qu'il y a eu une condensation du l'hydrazine avec une réduction des deux groupements nitro. (**Schéma III.9**).

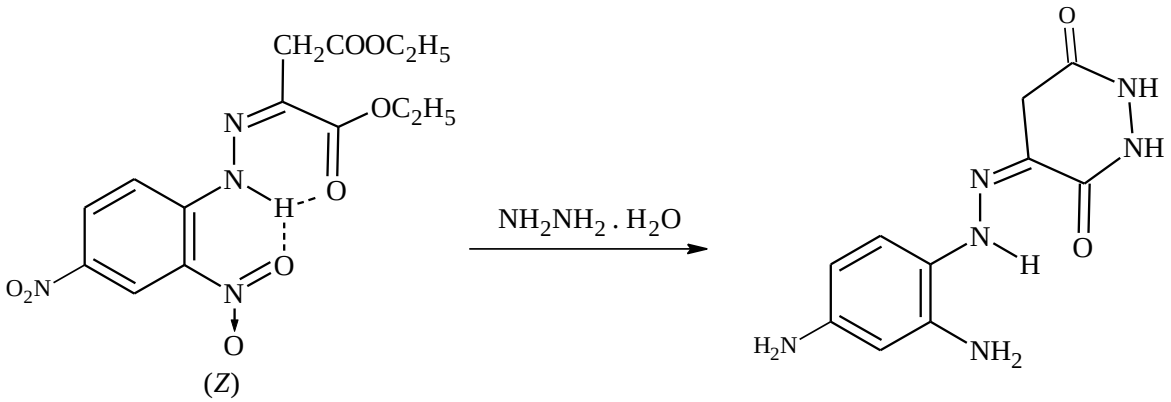


Schéma III.9 : Préparation de (4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl)hydrazinylidene]tetrahydropyridazine-3,6-dione

Le spectre ^{1}H-RMN, pris dans DMSO-d_6, montre les signaux pour le groupement méthylène à 3,70 ppm (un singulet) ainsi qu'un pic large des groupements NH_2 à 4,39 ppm (un singulet). Tous les protons aromatiques sont résolus et se trouvent pour H-3 : 8,86ppm

(un singulet) ; H-5 : 7,98 ppm (un doublet) et H-6 : 8.38 ppm (un doublet). Les signaux des groupements NH apparaissent à 14,81 ; 9,83 et 9,60 ppm (un singulet).

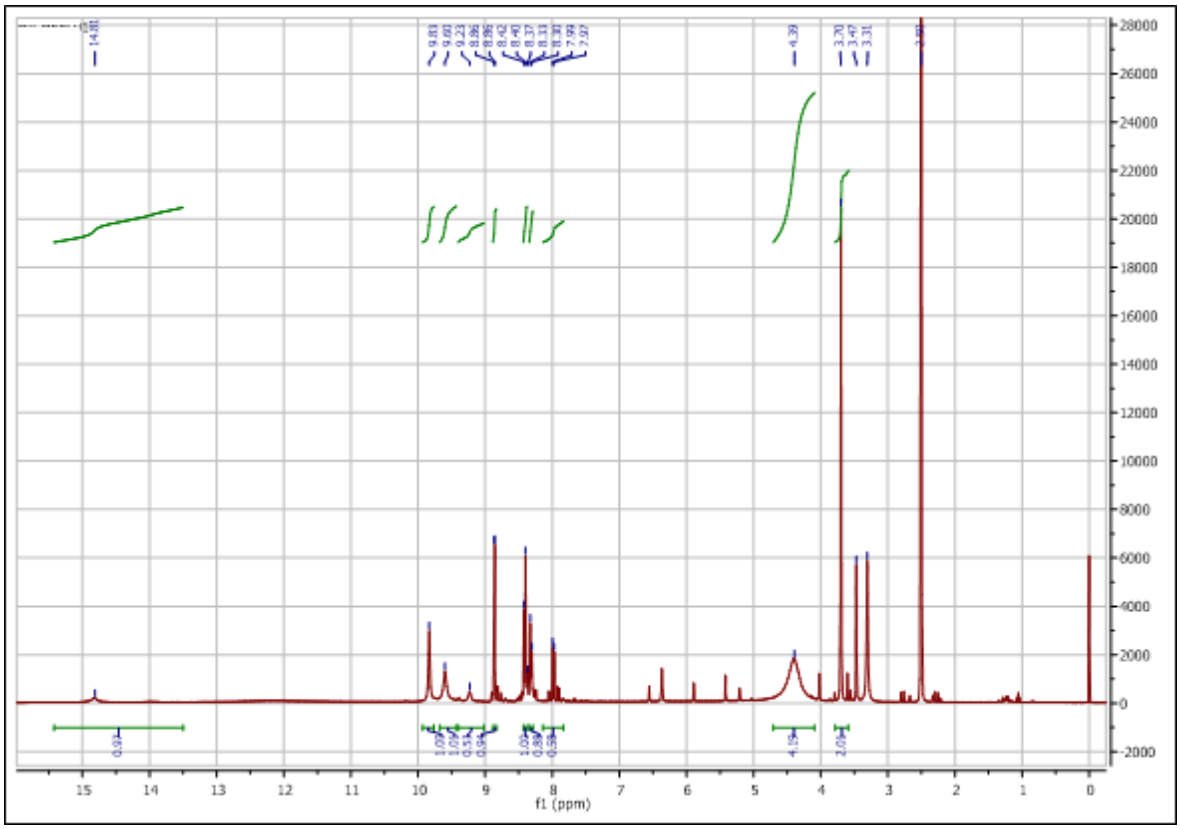


Figure III.16 : spectre ^{1}H-RMN de (4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl)hydrazinylidene]tetrahydropyridazine-3,6-dione

Le spectre ^{13}C-RMN pris dans DMSO-d_6, montre 10 pics pour le composé obtenu. Ceux-ci sont situés à 32,05 ppm (CH_2) ; 116,68 ; 118,67 ; 123,0 et 129,66 ppm (C_{arom}) ; 130,98 ppm (C-N) ; 138,30 ppm (C-NH_2) ; 144,93 ppm (N=C) et 162,53 et 166,45 ppm (CO). (**Figure III.17**).

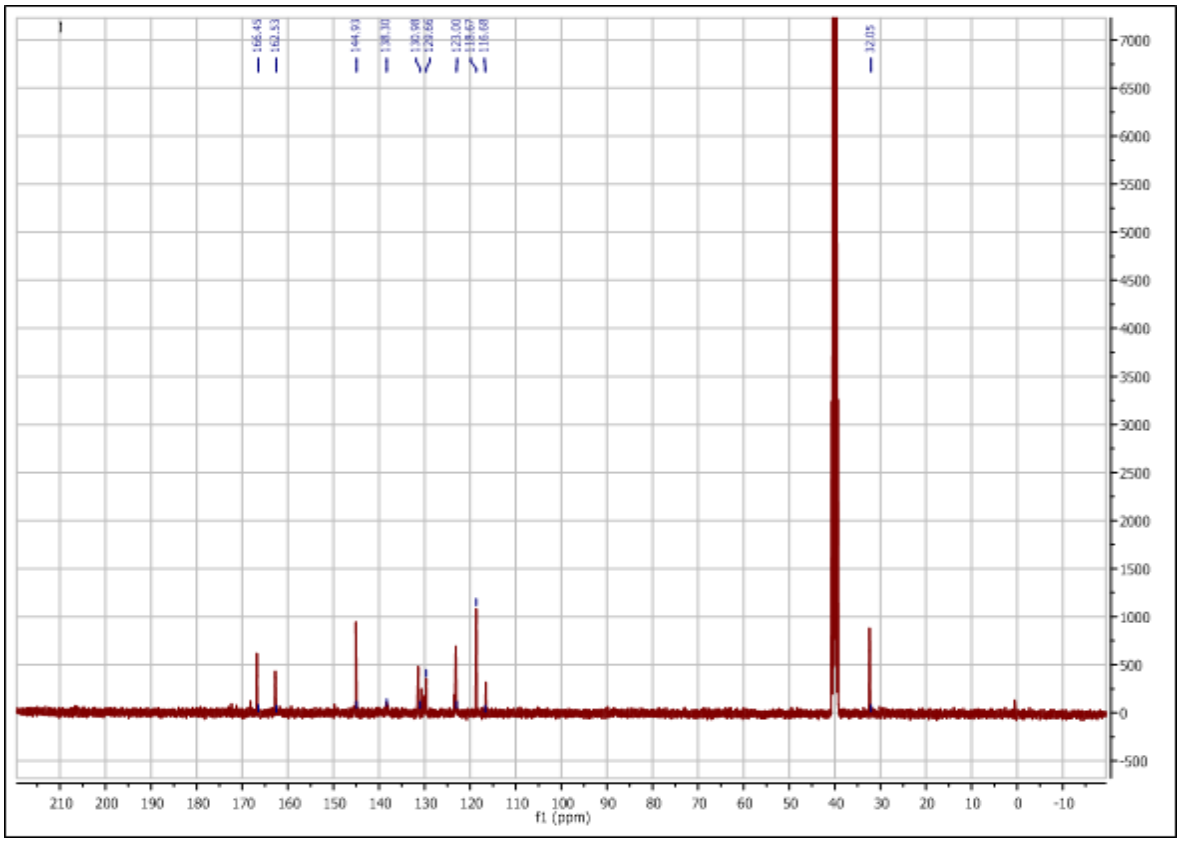


Figure III.17 : spectre ^{13}C-RMN de (4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl)hydrazinylidene]tetrahydropyridazine-3,6-dione

Les spectres RMN 2D confirment la structure de la molécule.

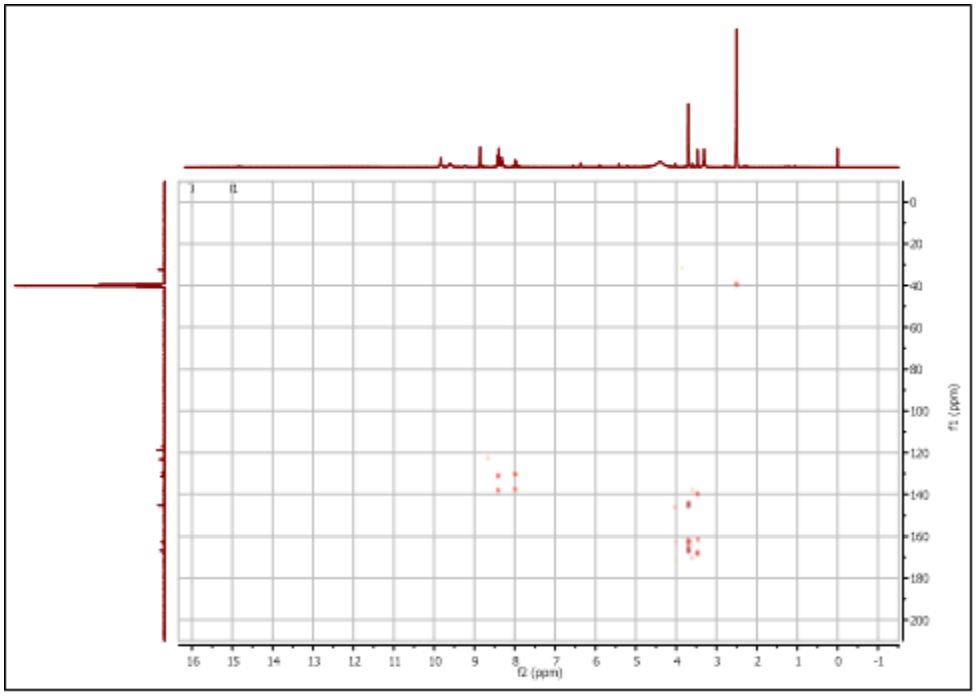


Figure III.18 : spectre HMBC RMN de (4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl)hydrazinylidene]tetrahydropyridazine-3,6-dione

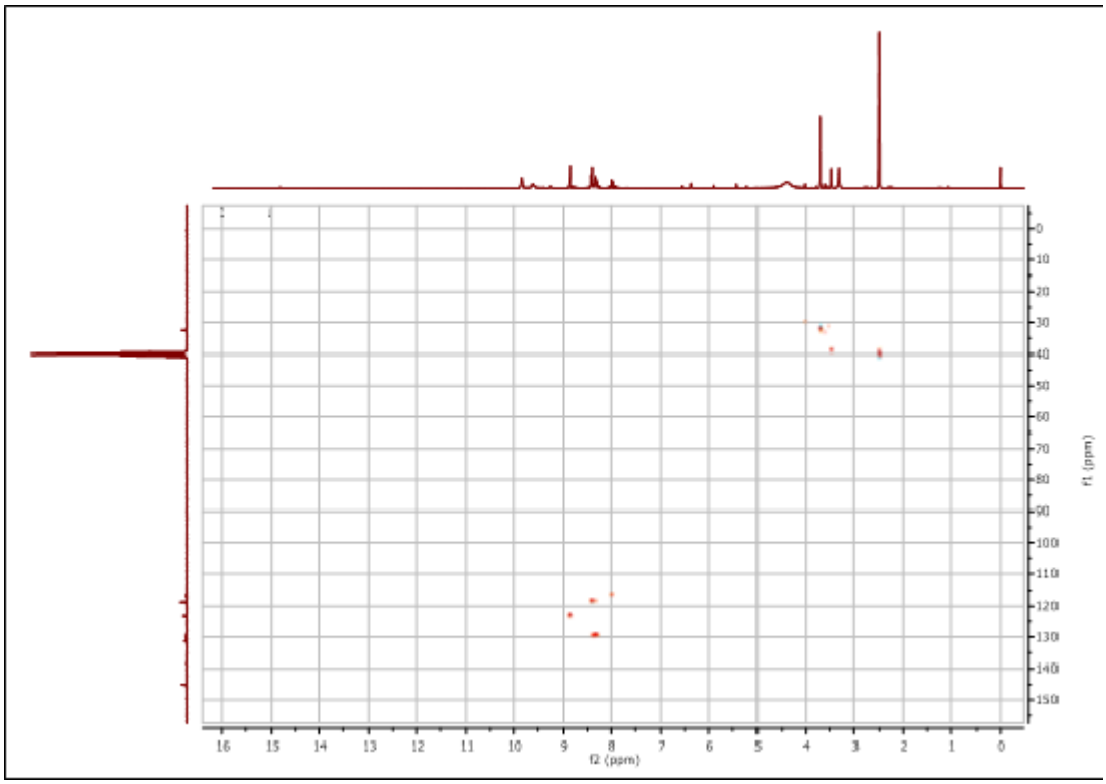


Figure III.19 : spectre HSQC-RMN de (4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl)hydrazinylidene]tetrahydropyridazine-3,6-dione

Le spectre IFTR de la molécule montre à 3336 et 3418 cm^{-1} les bandes d'absorptions caractéristiques de NH_2.Celui du groupement NH apparaisse à 3272 cm^{-1}. Ainsi qu'au 1658 et 1608 cm^{-1} apparaissent les bandes d'absorptions caractéristiques de NCO lactame. Les bandes d'absorptions caractéristiques de l'ester éthylique ont disparu.

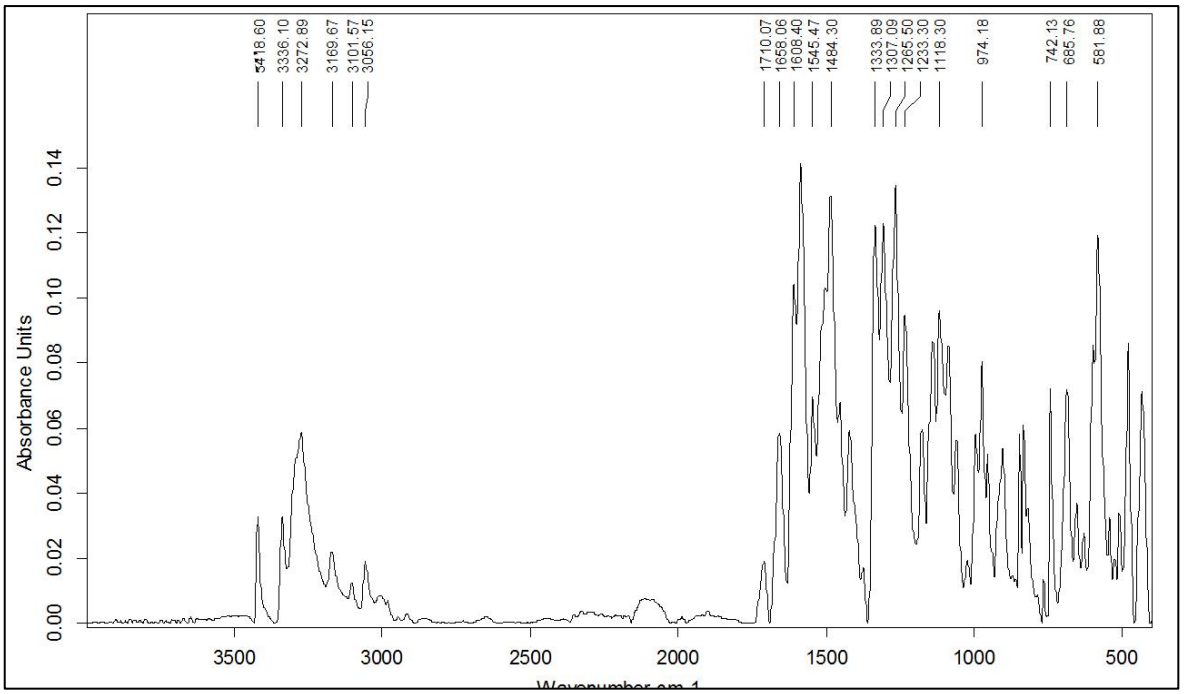
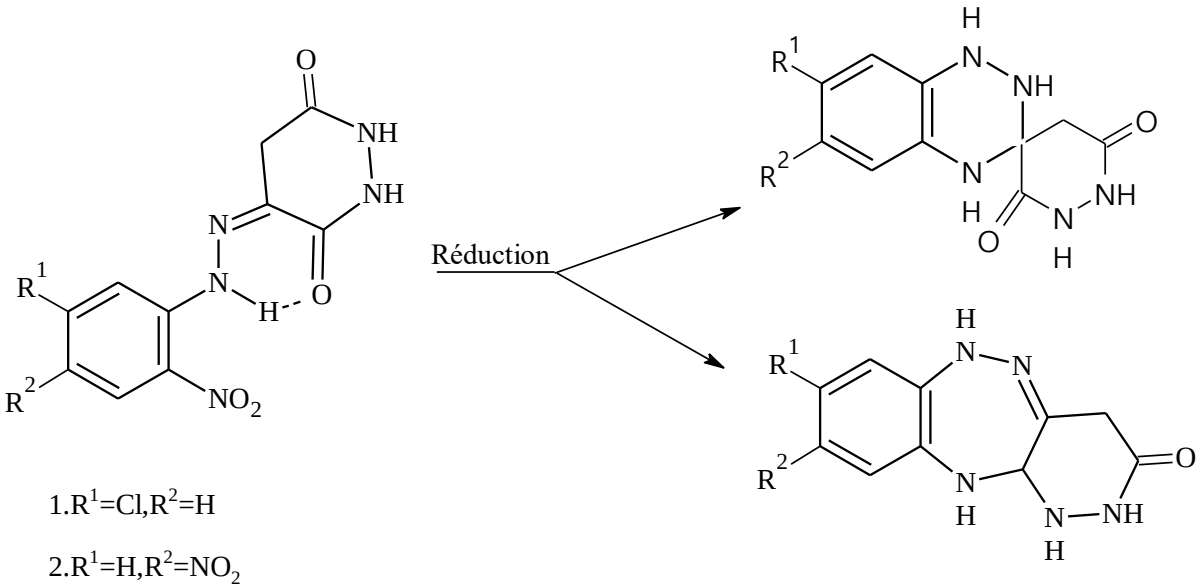


Figure III.20 : spectre IR de (4*Z*)-4-[2-(2,4-diaminophenyl)hydrazinylidene]tetrahydropyridazine-3,6-dione

III.5. Réduction des dérivés tetrahydropyridazines:

En principe par réduction des dérivés tetrahydropyridazines, deux possibilités de cyclisation réductive sont envisageables **(Schéma III.10).**



1.R^1=Cl,R^2=H

2.R^1=H,R^2=NO_2

Schéma III.10 : Réduction des dérivés tetrahydropyridazines.

Après la réduction de groupement nitro au groupement amino, une addition nucléophile de ce dernier sur l'atome de carbone de la double liaison C=N devrait mener au dérivé 3',4'-dihydro-1*H*,1'*H*-spiro[pyridazine-4,2'-quinoxaline]-3,6(2*H*,5*H*)-dione (**Schéma III.11**).

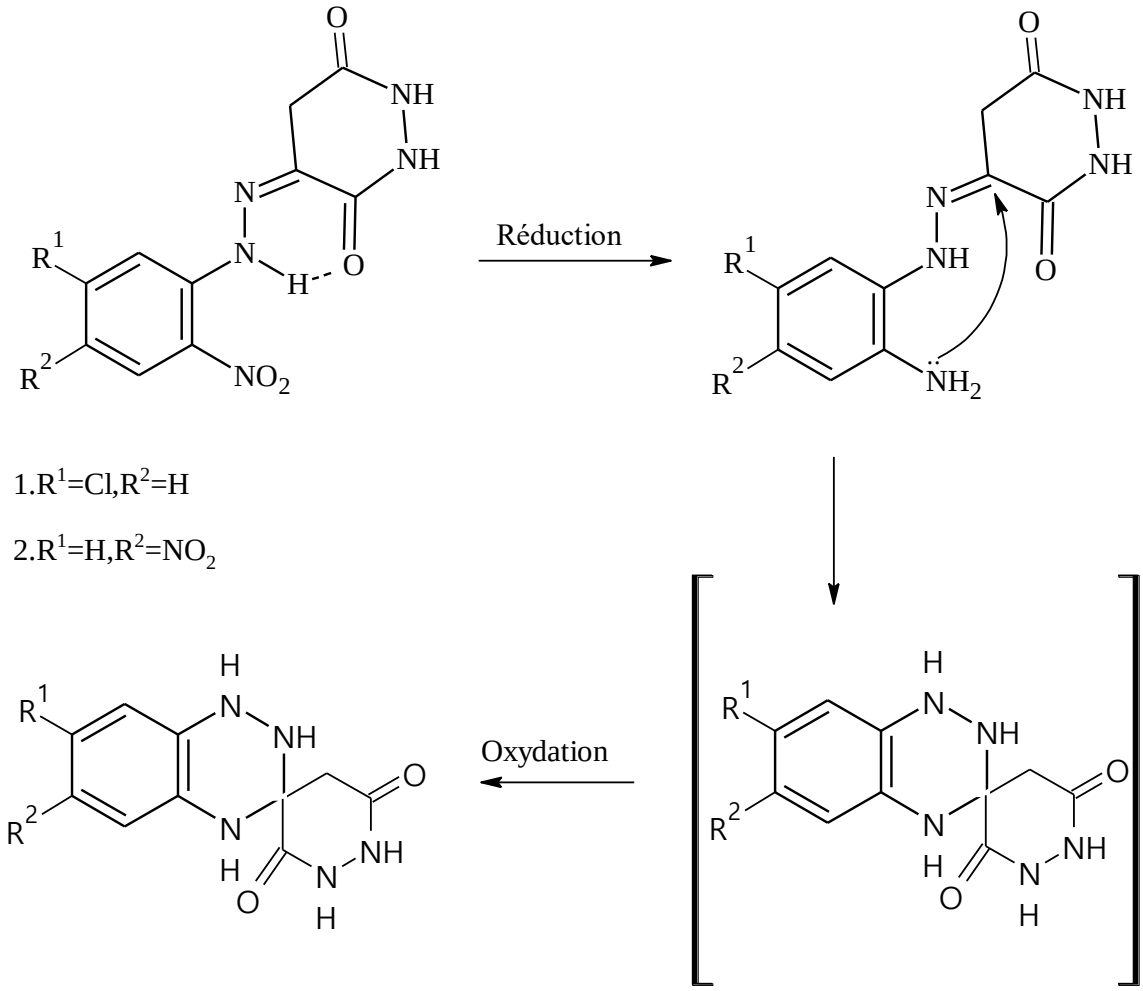


Schéma III .11 : Première possibilité de cyclisation.

Le groupement amino peut aussi se condenser avec le groupement carbonyle(C=O) se trouvant en position favorable et mener au dérivé 1,2-diazino[4,3,-c] [1,2,5]benzotriazépine **(Schéma III.12).**

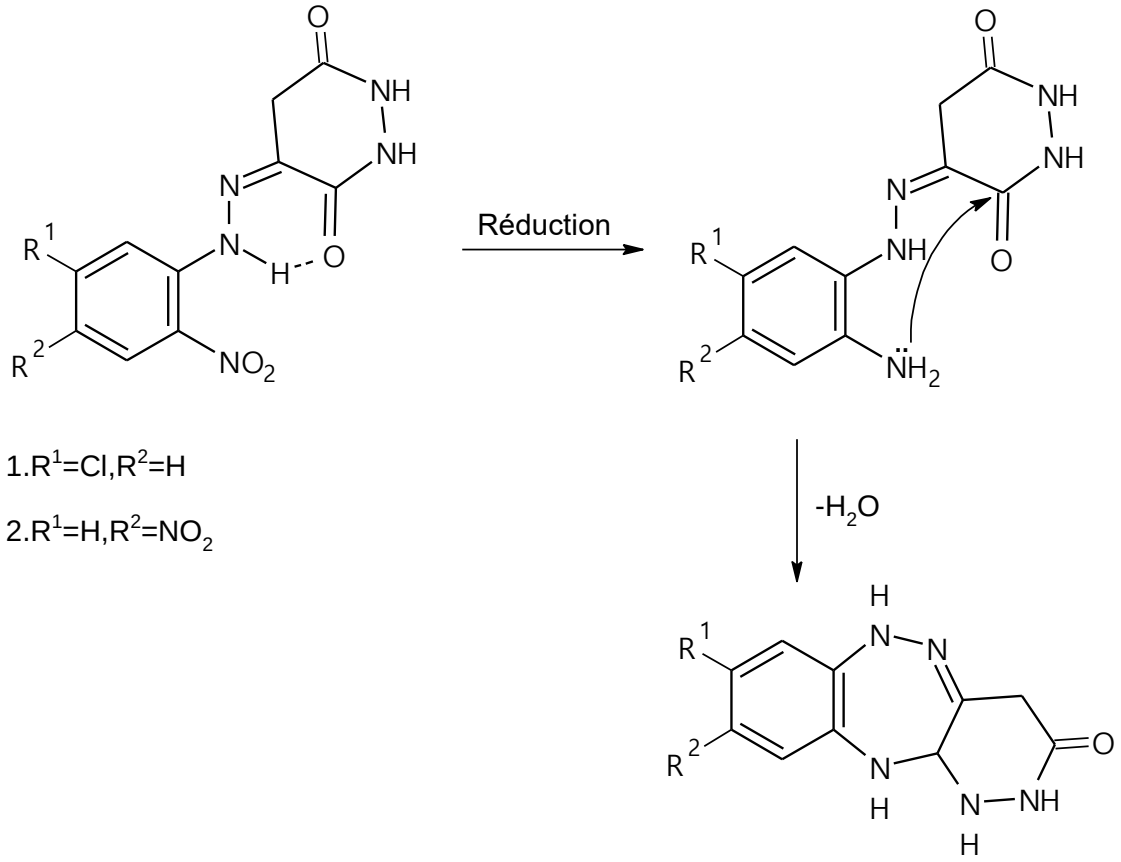


Schéma III.12: Deuxième possibilité de cyclisation.

Le composé (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene] tetrahydro pyridazine-3,6-dione a été réduit avec du dithionite du sodium en excès d'après le mode opératoire décrit dans la létirature [88] dans l'objectif d'avoir une deuxième cyclisation du produit.

La caractérisation du composé final a montré qu'il n'y a pas eu une cyclisation du dérivé pyridazine obtenu.

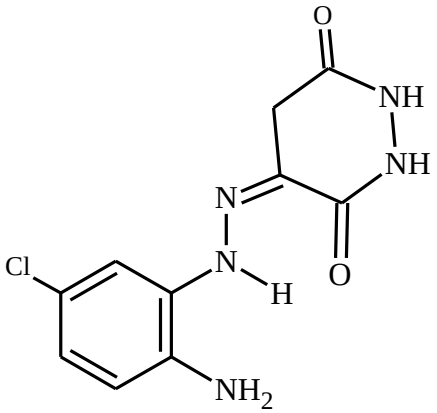


Schéma III.13 : Le composé (4Z) -4-[2-(2-amino-5-chlorophenyl) hydrazinylidene] tetrahydro pyridazine-3,6-dione

III.6. Réduction des bishydrazones (*Z*)/(*Z*) 4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonooxaloaacétate de diéthyle:

En principe deux possibilités de cyclisation réductive pourraient avoir lieu par cyclisation réductive de 4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazono glutarate de diéthyle. Après réduction des deux groupements nitro aux deux groupements amino, des additions nucléophiles sur les atomes de carbone des deux liaisons azométhine N=C devrait mener au dérivé [1,2,4] triazino [5,6-g][1,2,4] benzotriazine (**schéma III.14**).

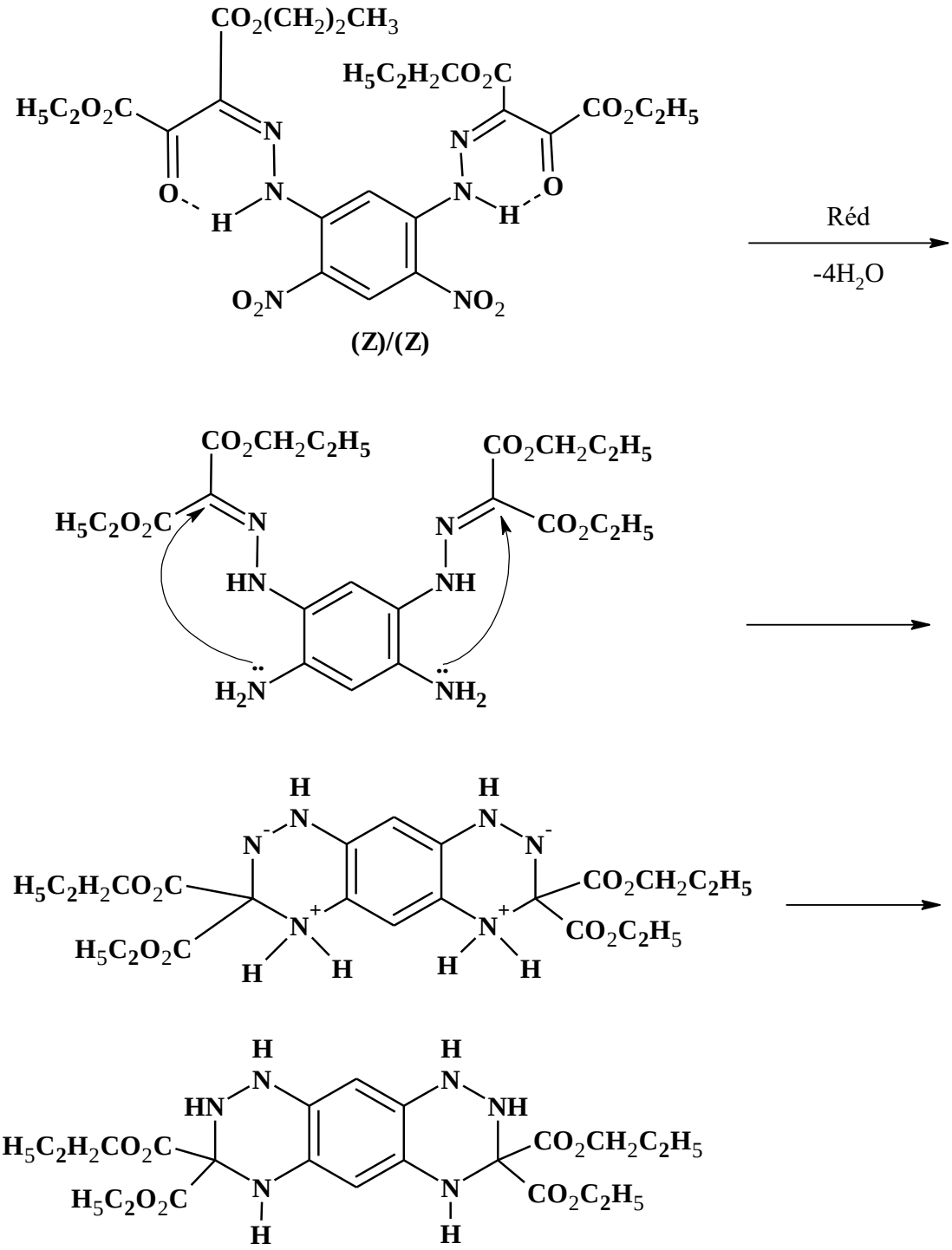


Schéma II.14 : 1[ér] Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de (Z) /(Z)-4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazono glutarate de diméthyle.

De même la réduction des groupements nitro aux groupements amino, une attaque nucléophile de ces derniers sur les groupements carbonyle se trouvant en position favorable pourrait mener, avec élimination d'éthanol, à une dérive [1,2,5] triazepino [4,3-h] [1,2,5] benzotriazepine (**schéma III.15**).

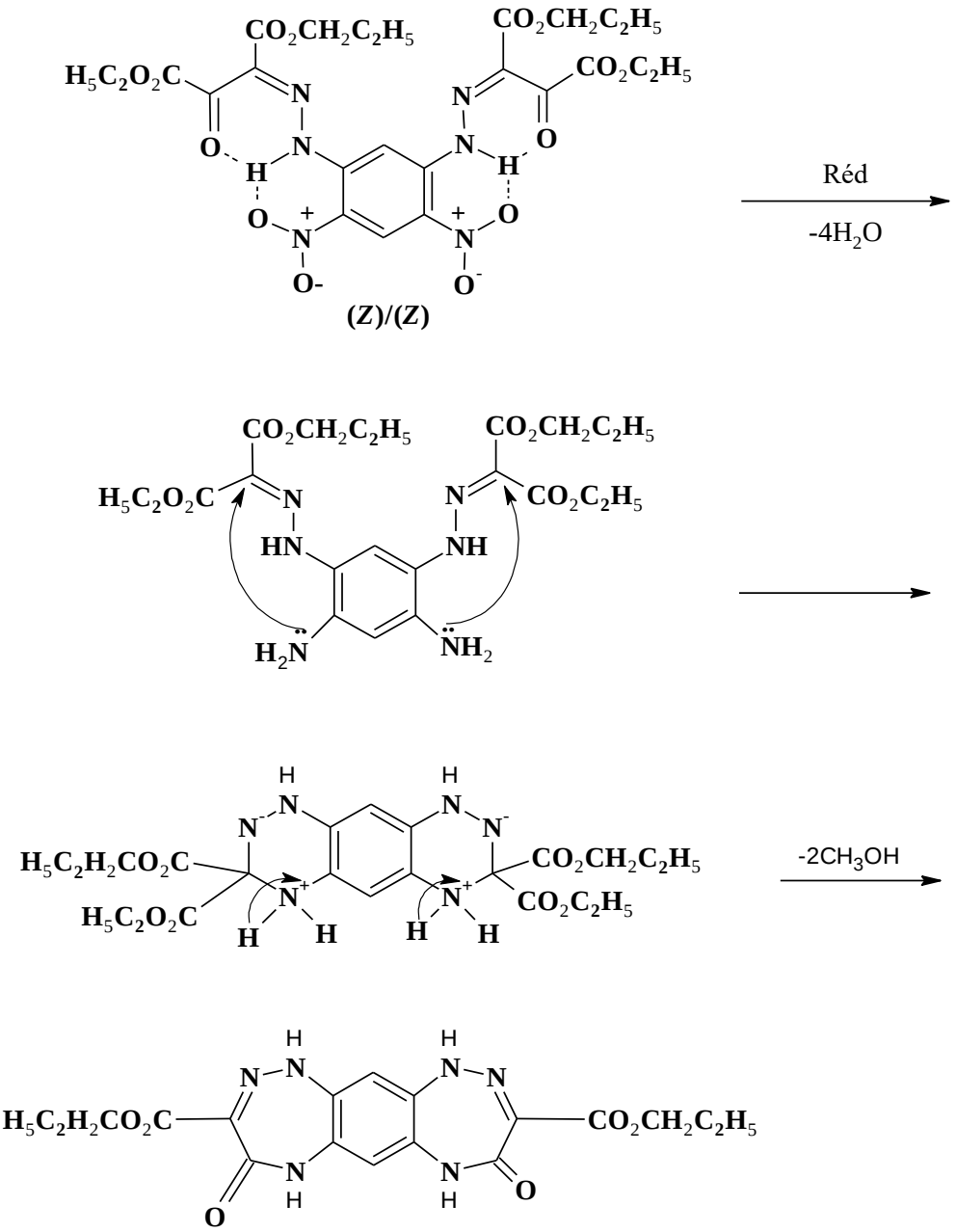


Schéma II.15 : 2éme Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de (Z) /(Z)-4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonoglutarate diéthyle.

La réduction du bishydrazone (Z/Z) à menait aussi à l'amine correspondant seulement selon le spectre IR qui montre le pic du groupement (C=O) à 1690,93 cm^{-1} et le (NH_2) entre 3401,39 et 3495,15 cm^{-1}.

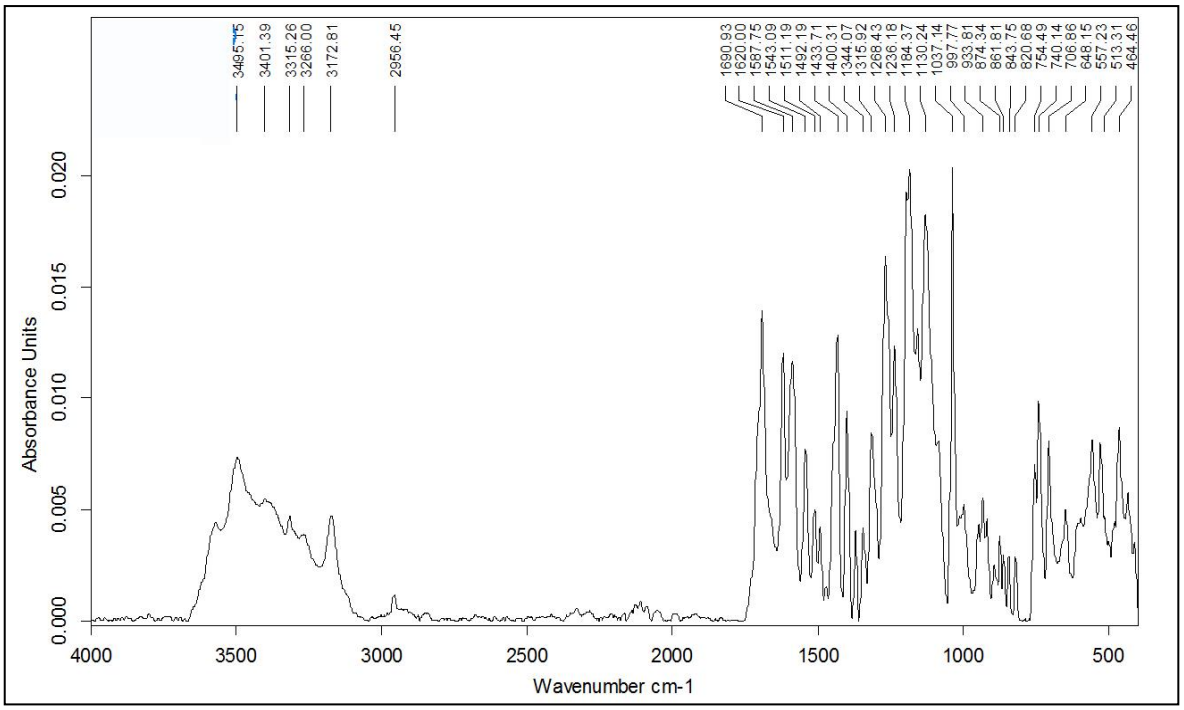


Figure III.21 : Spectre IR de composé bishydrazone (Z/Z) diaminophénylen-1,3-dihydrazonooxaloaacétate de diéthyle.

III.7. L'activité biologique :

L'activité antimicrobienne été évaluée en mesurant la zone d'inhibition contre certains organismes d'essai.

On a observe que les produits synthétisés présentent une activité antimicrobienne contre certaines souches de bactéries et de champignons.

Les produit (Z_1) a une activité remarquable sur les souche Grame (-) Escherichia coli et Salmonella typhimurium mais aucune activité sur les souches Grame (+) Staphylococcus aureus et Bacillus subtilis, donc les bactéries Gram (+) étaient plus résistantes par rapport au produits synthétisé (Z_1) que les bactéries Gram (-). Par contre le produit (Z_2) a une activité sur toutes les souches précédentes

Pour l'activité anti fongique : tous les produit présentent une activité sur le champignon non filamenteux Candidas albicanes.

Conclusion générale

L'objectif de notre travail été de synthétiser de nouveaux dérivés tétrahydropyradazine pouvant présenter une activité biologique intéressante. Ces derniers ont été préparés par la condensation des dérivés de 2-nitro-phénylhydrazine et 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobezène avec l'acétylène di carboxylate de di-éthyles qui a donné les hydrazones et les bistrydrazones correspondant, ensuite les isomères (Z) de ses hydrazones sont condensées avec l'hydrazine monohydrate pour donner les des nouveaux dérivés tétrahydropyradazine.

La réduction des composés obtenus par le dithionite de sodium en excès n'a pas abouti à des produits de cyclisation. La réduction des bistrydrazones à mener à l'amine correspondants.

La structure de composés synthétisés a été confirmé par la spectroscopie ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, IR, SM.

L'activité biologique des composés obtenus a été évaluer, et on a trouvé que notre synthèse mener à des produits biologiquement actifs.

Référence Bibliographie

[1] K. Abdoul, Cours de chimie fine et Hétérocyclique,.Université de Gamal Abdel Nasser de Conakry.

[2] K. Salat, A. Moniczewski, T Librowski, Nitrogen, Oxygen or sulfur containing heterocyclic compounds as analgesic drugs used as modulators of the nitroxidative stress. Mini Rev Med Chem. 2013, 335-352.

[3] S. Tadrent ; Réduction sélective de composés organiques en conditions subcritiques ; L'université de technologie compiegne ; 2018 ; 205 ;46

[4] A.J.Ann. Béchamp Chim.Phys. 1854, 42, 186-196.

[5] T. Severin, J.Loske . D. Scheel, Umsetzungen von Nitroaromaten mit Natriumborhydrid, V, Chem. Ber ;1969, 102, 3909-3914

[6] F.A. Anet ; L, Muchowski, Lithium aluminum hydride reduction of sterically hindered aromatic nitro compounds, Can. J. Chem.1960, 38, 2526-2528

[7] A. Strätz; Catalysis of organic reactions, Chem. Ind. (Dekker), 1984, 18, 335

[8] H. U. Blaser, U. Siegrist, and al. Fine chemicals through heterogeneous catalysis 2001, 389.

[9] Xu K, Zhang Y and al. Synthesis of tert-butyl peresters from aldehydes by Bu4NIcatalyzed metal-free oxidation and its combination with the Kharasch–Sosnovsky reaction, Adv. Synth. Catal. 2011, 353, 1260 – 1264

[10] M. Kantam ; L, Bandyopadhyay , and al. J. Mol. Catal. A : Chem. 1998, 133, 293-295

[11] Y, Du , H, Chen and al., Synthesis of p-aminophenol from p-nitrophenol over nano-sized nickel catalysts, Appl. Catal. A: Gen. 2004, 277, 259–264.

[12] C. King, M. McWhiter, D. M. Barton, J. Am. Soc, 1945, 67, 2089

[13] G. R. Ramage, G. Trappe, J. Chem. Soc, 1952, 4406.

[14] K. Fleischer, K. Schranz, J. Chem. Soc .1922, 55, 3253.

[15] G. T. Morgan, H. M. Stanley, J. Soc. Chem. Ind, 1924, 43, 343.

[16] H. H. Hodgson, E. R. Ward, J. Chem. Soc, 1947, 327.

[17] J. R. Sampey, E. E. Reid, J. Am. Chem. Soc, 1947, 69, 712

[18] J. Wan, et al, , Med. Chem. Res., 201019, 970–983.

[19] S. V. Kurbatova, O. V. Kharitonova, E. E. Finkelshtein, 2008, Russ. J. Phys. Chem., , 1932–1937 ; 82(11)

[20] Q, Yan ; E, Gin ; M, Wasinska-Kalza ; M, Banwell ; D, Paul ; Organic Chemistry ; Fevrier 2017, vol 82, 4148-4159.

[21] A.P. Krapivko ; E, A, Savitkina ; A. Kuana, A. Antares, A. A. Astakhov et A. V. Varlamory, chemistry of heterocyclic compoinds, 1996, 290 .

[22] N. E. Genung, L. Wei, G. E. Aspnes, Org. Lett., 2014 ;16, 3114-3117.

[23] Yu. N. Tkachenko, E. B. Tsupark and A. F. Pozharkii, Chemistry of heterocyclic Compounds, 2000 Vol. 36, N°3, 307.

[24] He, F., Bo, Y., Altom, J.D., and Corey, E.J., J. Am. Chem. Soc, 121, 1999, 6771.

[25] M. Y. Chang ; Y. Chen ; Ch. Chan, Tetrahedron Lettervol 55, Mars 2014, 2876-2878 .

[26] K. B. Abireimov, N. S. Mukhamedov, M. Zh. Aiymbetov and Kh. M. Shakhidoyatov, Chemistry of heterocyclic Compounds, 2010, 46, 941

[27] F. Z. Issaad, ;Etude électrochimique des dérives ortho-nitro phényle acétique ; 2009 ;44

[28] A. A.Prokopov and Yakhontov, KhimiyaGeterotsiklicheskhikhSoedinenii, 1977, 11, 1531.

[29] R. S. Begunov and G. A. Ryzvanovich, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2009, 1224

[30] F. Bouchikhi, ; Synthèse de composés hétérocycliques aromatique azotés, inhibiteurs potentielles de kinases ; 2008 ;HAL ; P119.

[31] B. C. Chen ; Jr. hynes, Jr, J ; Randit, C.R ; Zhao , R ;skoumbourdis,A.P ;Wu ;h ;Sundeen.J.E;leftheris,k.Heterocycles ,2001, 55, 951.

[32] P. Diana, A. Stagno, P. Barraja, A. Montalbano, A. Martorana, A. Carbone and cirrincione, ARKIVOC, 2009, 177.

[33] A. Sacchi, ; S. Laneri, ; F. Arena, ; E. Abignente; M. Gallitelli, ; M. Damico, ; W. Filippelli, and F. Rossi, , J. Eur. . Med. Chem, Vol. 1999 ;34,,1003.

[34] S. Alain, M. Revest , D.Veyer , M. Essig , JP. Rerolles, W. Rawlinson, C. Mengelle, A. Huynh, N. Kamar, I. Garrigue, H. Kaminski, C. Segard, C. Presne, MC. Mazeron, V. Avettant-Fenoël, M. Lecuit, O. Lortholary, A. Coaquette, S. Hantz, M. Leruez-Ville, MC. Ploy, 2013, Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers, Transplant. Proc., (45), 1603-1607.

[35] P. Matyus; G.B. Barlin; P.W. Harrison; M.G. Wong; and L.P. Davies, Aus. J. Chem., 1996, Vol.49 ;435.

[36] J. Dumas ; and B. Sherer, , PCT Int. Appl., WO 2009027733 A1 20090305, Chem. Abstr.2009. 150, 2009, 283062.

[37] AS. Kumar, S. Ghosh , Mehta GN, 2010, Efficient and improved synthesis of Telmisartan, Beilstein J. Org. Chem., (6),25.

[38] C. Hamdouchi, ; C. Sanchez-Martinez, ; J. Gruber ; M. del Prado, M; Lopez, J.; Rubio, A.; and B. A. Heinz, J. Med. Chem. 2003, Vol. 46,4333.

[39] H. Barbosa, J.; Collins, E. A.; Hamdouchi, C.; Hembre, E. J.; Hipskind, P. A.; Johnston, R. D.; Lu, J.; Rupp, M. J.; Takakuwa, T.; and Thompson, R. C . PCT Int. Appl WO 2006102194, Chem. Abstr, 2006. Vol. 145, 2006, 419159.

[40] P. Burnier, ; Y. Chiang ; and F.PCT. Puech, F. PCT Int. Appl. WO 2009037394, .Chem. Abstr, 2009. Vol. 150, 2009,3745470.

[41] K.G. Desai and K.R. Desai, Bioorg. Med. Chem., 2006,14, 8271.

[42] O.O. Guven, T. Erdogan, H. Goeker and S. Yildiz, 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett., 17, 2233.

[43] JE. Bennett, R. Dolin, MJ. Blaser, 2014, Principles and practice of infectious diseases, Elsevier Health Sciences, (8), 1746.

[44] MN. Prichard, 2009, Function of human cytomegalovirus UL97 kinase in viral infection and its inhibition by maribavir, Rev. Med. Virol., (19), 215–229.

[45] M. Khodja, S. Moulay, H. Boutoumi and H. Wilde, Heteroatom Chemistry, 2006, 17, 166.

[46] Sandip K. Kundu, Mathew P. D. Mahindaratne, Maritza V. Quintero, Ande Bao and George R. Negete, ARKIVOC 2008, 33.

[47] K. I. Kobrakov, A. G. Ruchkina and I. I. Rybina, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2003, 39, 3.

[48] K. I. Kobrakov, A. G. Ruchkina, and I. I. Rybina, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2003, 3.

[49] A. V. Kurkin, K. V. Bulkhryakov and M. A. Yurovskaya, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2009, 188.

[50] A. V. Vlaskina and V. P. Perevalov, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2006,42, 1046.

[51] J. A. Valderrama, H. Pessoa-Mahana, G. Sarras, R. Tapia, Heterocycles 1999, 51, 2193

[52] 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.

[53] R. Chintakunta, B. Rama Raju, K. Veerababurao, K. Chun-Wei, Y. Ching-Fa, Tetrahedron, 2011, 1187.

[54] Kentaro Okuma, Jun-ichiSeto, NoriyoshiNagahora, and Kosei Shioji.

[55] R. M. Wolfram, M. Kritz, A. Oguogho, H. Sinzinger, Thromb. Res., (2002), 106, 187.

[56] D. Armenise, M. Muraglia, M. A. Florio, N. A. Laurentis, Rosato, A. Carrieri, Corbo, F. Franchini, C.J Arch. Pharm., (2012), 345, 407.

[57] A. E. Sonawane, Y. A. Pawar, P. S. Nagle, P. P. Mahulikar, D. H. More, Chin. J. Chem, (2009), 27, 2049.

[58] N. Gautam, D. Hans, D. C. Gautam, Orient. J. Chem., (2005), 21 (2), 299.

[59] R. T. Hendricks, J. B. Fell, J. F. Blake, J. P. Fischer, J. E. Robinson, S. R. Spencer, Stengel, A. L. Bernacki, V. J. P. Leveque, S. L. Pogam, S. Rajyaguru, I. Najera, J. A. Josey, J. R. Harris, S. Swallow, Bioorg. Med. Chem. Lett., (2009), 19, 3637.

[60] A. Barazarte, G. Lobo, N. Gamboa, J. R. Rodrigues, M. V. Capparelli, A. Alvarez-Larena, S. E. Lopez, J. E. Charris, Eur. J. Med. Chem. (2009), 44, 1303.

[61] V. Calderone, R. Spogli, A. Martelli, G. Manfroni, L. Testai, S. Sabatini, Tabarrini O.,Cecchetti V. J. Med. Chem. (2008), 51,5085.

[62] A. N. Matralis, M. G. Katselou, A. Nikitakis, A. P. Kourounakis. J. Med. Chem., (2011), 54, 5583.

[63] S. K. Dubey, J. M. Seda, E. E. Knaus, Eur. J. Med. Chem., (1984), 19, 371.

[64] J. Gowda, A. M. A. Khader, B. Kalluraya, P. Shree, A. R. Shabaraya, Eur. J. Med.Chem., (2011), 46, 4100.

[65] E. M. H. Abbas, T. A. Farghaly, Monatsh. J.Chem, (2010), 141, 661.

[66] J.I. Iwao, T. Iso, M. Oya, US Patent, (1986) 4584300.

[67] H. Tawada, Y. Sugiyama, H. Ikeda, Y. Yamamoto, K. Meguro. J. Chem. Pharm. Bull, (1990), 38, 1238.

[68] K. D. Combrink, H. B. Gulgeze, J. W. Thuring, K.-L. Yu, R. L. Civiello, Y. Zhang, C. B. Pearce, Z. Yin, D. R. Langley, K. F. Kadow, C. W. Cianci, Z. Li, J. Clarke, E. V. Genovesi, I. Medina, L. Lamb, Z. Yang, L. Zadjura, M. Krystalc, N.A. Meanwell, Bioorg.J. Med. Chem. Lett., (2007), 17, 4784.

[69] A. Zieba, A. Sochanik, A. Szurko, M. Rams, A. Mrozek, P. Cmoch, Eur. J. Med.Chem., (2010), 45, 4733.

[70] P. Nikita, T. Joice, J. Jubi, K. Radhika, Wim M. De Borggraeve, Wim Dehaen, J. Org. Chem.2014, 79, 5338−5344.

[71] K. H. Weber, A. Bauer, K. H. Hauptmann, Liebigs Ann. Chem., 1972, 128.

[72] Virender Singh, Samiran Hutait and SaujayBatra, Eur. J. Organic.Chem,2009, 3454.

[73] A. Kamal, B.S. Nararyan Reddy, B.S. Praveen Reddy., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1997, 1825,1828.

[74] K. H. Weber, A. Bauer, K. H. Hauptmann, Liebigs Ann. Chem., 1972, 128.

[75]Z. F. Solomko, V. T. Braichenko, M. S. Malinovskii, KhimiyaGeterotsiklicheskichSoedinenii, 3, 1972, 428.

[76] T. A. Stroganova and V. K. Vasilin, Chemistryof Heterocyclic Compounds,2009, 45, 115.

[77] Younes, E.A., Hussein, A.Q., May, M.A. and Fronczek, F.R., ARKIVOC, 2011, 322

[78] Tristan A. Reekie, Iain S. McGregor, Michael Kassiou, Tetrahedron Letters, Volume 55, Issue 33, 13 Aout 2014, 4568-4571.

[79] B. Djerrari, E. M. Essassi, J. Fifani, B. Garrigues, M. Pierrot ; Indian J.Chem novembre (2003), 42(B), 2820.

[80] Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer,L.; Kunick, C., J. Med. Chem., Vol. 42, (1999), 2909.

[81] Qiao, Z., Wang, W., Wang, L., Wenb, D., Zhao., Wanga, Q., Meng, Q., Chen G., Wub, Y., Zhou, H., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 21, (2011), P. 6389–6392.

[82] Ben-Cherif, W., Gharbi, R., Sebai, H., Dridi, D., Boughattas, N.A., Ben-Attia, M., C. R.Biologies,Vol. 333, (2010),214–219.

[83] Drabczy_nska, A.., Yuzlenko, O., Köse, M., Paskaleva, M., Schiedel, A.C., KarolakWojciechowska, J., Handzlik, J., Karcz, T., Kuder, K., Müller, C.E., Kie_c-Kononowicz, K. European Journal of Medicinal Chemistry, VOL. 46, (2011);3590-3607.

[84] Davidson, J. R., J. Clin. Psychiatry, (2001), Vol. 62 (Suppl.), 46.

[85] McCall, W. V., J. Clin. Psychiatry, (2001), Vol. 62 (Suppl.),27.

[86] Nyerges, M.; Fejes, I.; Toke, L. Tetrahedron Lett. (2000), Vol. 41, P. 7951.

[87] Parvatkara, P. T., Parameswarana, P.S., and Tilveb S. G., Tetrahedron letters, Vol. 48, P.7870-7872.

[88] Lettreuch, H., Khodja, M. & Boutoumi, H. ; Russ. J. Org. Chem. 56, 2188–2193 (2020)

Annexe



Appareil Résonance Magnétique Nucléaire

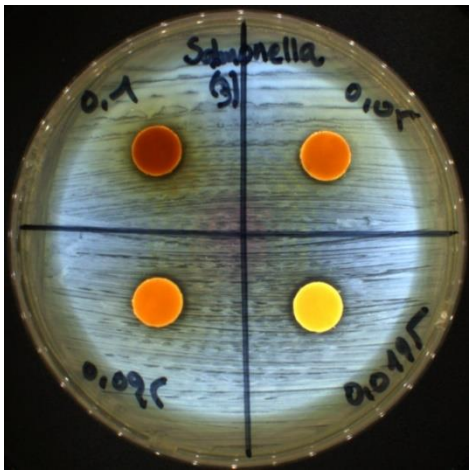


Appareil spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

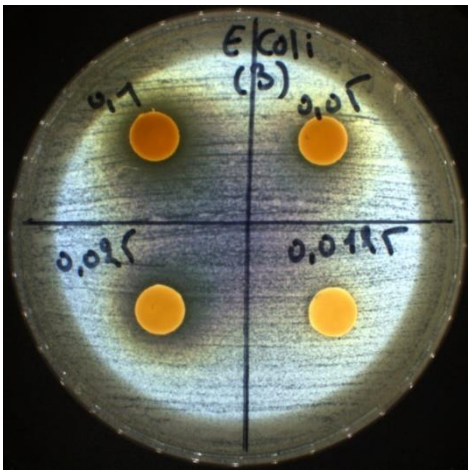


Appareil Point de Fusion

Résultat de l'évaluation de l'activité antibactérienne :



Halo d'inhibition du produit Z_1 sur bactérie ***Salmonella***

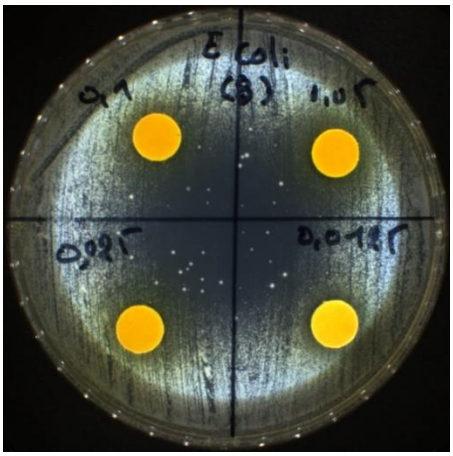


Halo d'inhibition du produit Z_1 sur bactérie **Escherichia coli**



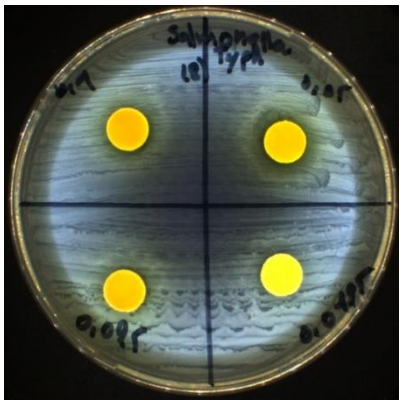
Halo d'inhibition du produit Z_1

sur **Candidat Albicanes**



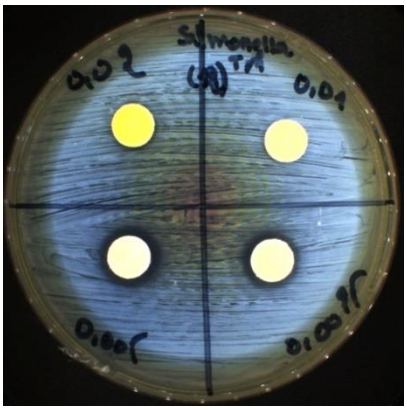
Halo d'inhibition du produit Z_2

sur **Escherichia coli**



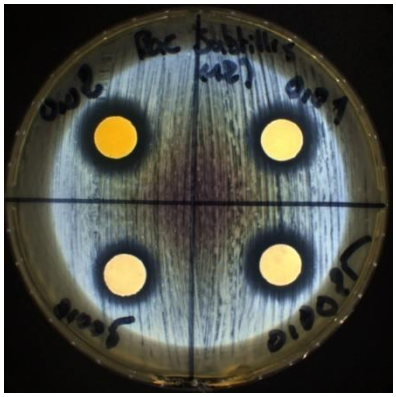
Halo d'inhibition du produit Z_1

sur **Salmonella**



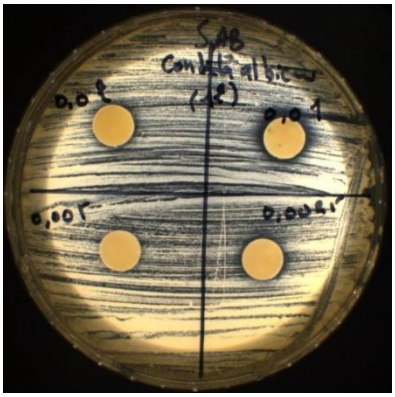
Halo d'inhibition du produit R_1

sur **Salmonella**



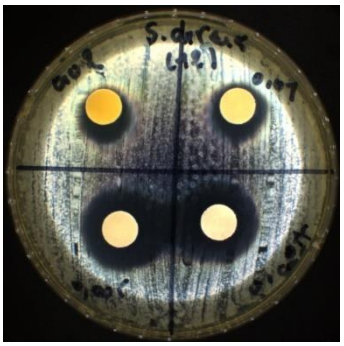
Halo d'inhibition du produit R_1

sur **Bacillus Subtilis**



Halo d'inhibition du produit R_1

sur **Candidat Albicanes**



Halo d'inhibition du produit R_1 sur **Bacillus Staphylococcus aureus**