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

Mémoire de fin d'études de Master
Filière : Génie des Procédés
Spécialité : Génie chimique

Intitulé du mémoire

L'emploie de Distillation Fractionnée Dans la Synthèse Des précurseurs de Composé Hétérocyclique

Préparé et Présenté par :

- SADAOUI Sarra
- SAIDOUN Nassiba

Proposé et dirigé par :

M^{r} : LETTREUCH Hichem

Année universitaire 2020-2021

REMERCIMENTS :

Tout d'abord nous tiendrons à remercier ALLAH le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience, la santé et la volonté pour achever ce travail.

La première personne que nous tenons à remercier est Mr. LETTREUCH Hichem
notre promoteur qui nous a extrêmement aidé et encouragé tout au long de ce travail, nous lui adressons nos remerciements les plus sincères.

Nous remercions les membres de jury qui nous ont fait l'honneur de juger ce travail Monsieur Ben aissa et madame Fergani.

Nous tenons à remercier tous les gens qui nous ont aidés, surtout les responsables de laboratoire du hall technologique de la faculté des technologie de l'université Dr. YAHIA fares
à Médéa et M. fares.

Nous remercions les éléments de l'université de Saad dahlab de Blida et spécialement les responsables de laboratoire 232.

Nous remercions tous les enseignants de l'université Yahia fares qui nous ont guidés tout au long de notre vie universitaire.

Nous remercions aussi tous nos collègues et amies qui nous ont soutenu et encouragé pour terminer ce travail.

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

الإهداء :

بدأنا بأكثر من يد وقاسينا أكثر من هم وعانينا الكثير من الصعوبات وها نحن اليوم نطوي سهر الليالي وتعب الأيام وخلاصة مشوارنا بين دفتي هذا العمل المتواضع.

إلى منارة العلم والإمام المصطفى إلى الأمي الذي علم المتعلم إلى سيد الخلق إلى رسولنا الكريم محمد صلى الله عليه وسلم.

إلى من ربياني وعلماني إلى من كانا سندلي في دنياي ولولاهما ما كنت لأصل إلى ما أنا عليه اليوم إلى أغلى و أعز شيء في حياتي إلى بسمة روحي

إلى أمي العزيزة التي حاكت سعادتي بخيوط منسوجة من قلبها الينبوع الذي لا يمل العطاء.

إلى أبي العزيز الذي سعى و شقى لأنعم بالراحة و الهناء الذي لم يبخل بشيء من أجلي دفعي إلى طريق النجاح الذي علمني أن أرقى سلم الحياة بصبر والحكمة.

الدعم الذي كان منكما لم ولن يكون من غيركما أعلم أن هذه الحروف هذه الكلمات لن توفيكما حقكما ولكن من أعماقي شكرا اليوم وغدا وأبدا.

إلى من حبهم يجري في عروقي و يلهج بذكراه فؤدي

إلى إخوتي : نيل, أحمد, سعد الله , عماد, عبد الوهاب

إلى أخواتي : سهام , لمياء , إكرام

إلى كل فرد من أفراد عائلة سعداوي وخنوش وخاصة من قدم الدعم لي أثناء مشواري الدراسي

إلى من قاسيتا سويا ونحن نشق الطريق نحو النجاح والإبداع إلى من تكاتفنا يدا بيد إلى من جمعتني معهن أحلى الأوقات إلى صديقاتي و زميلاتي : سارة, زهرة, خديجة, بشرى, عائشة, حفيظة, منى, سعاد, أمال, نسيبة, إيمان .

إلى من علمونا حروفا من ذهب وكلمات من درر وعبارات من أسمى وأجل عبارات العلم إلى من صاغوا لنا علمهم حروفا ومن فكرهم منارة تنير لنا سيرة العلم ونجاح إلى أساتذتنا الكرام.

كل من نسيته شكر لكم جميعا لعلي نسيت بعضا من الأشخاص وهذا سهوا وخطأ مني لذلك اعذروني وأعلموا أنه لكل منكم نصيب فيما أنا عليه اليوم.

سارة سعداوي.

الإهداء :

تتسابق الكلمات على أبواب الشفاه وتتزاحم العبارات على عتبات الجفون لتبدأ رحلة الذكريات تشق عباب السنين الماضيات لتبعثر أوراق المحبة في أرجاء القلوب. ففي البداية الشكر والحمد لله فإليه ينسب الفضل كله في إكمال مسيرتي العلمية المكللة بالنجاح والتفوق.

يسرني أن أقدم نجاحي كهمسة حب وعنوان وفاء ...

إلى الذي بذل جهد السنين سخيا و صاغ من الأيام سلالم العلى لأرتقي بها في ذرى الحياة إلى الذي علمني أن الدنيا كفاح وسلاحها العلم والمعرفة إلى من سعى لأجل راحتي ونجاحي إلى النور الوضاء مصدر فخري إلى سندي وقوتي وقدوتي إلى ينبوع العطاء إلى أعظم وأعز رجل في الكون والدي العزيز

إلى ملاكي في الحياة إلى بسمة دربي إلى البلسم الشافي والقلب الدافي والحنان الكافي إلى من اختص الله الجنة تحت قدميها إلى من كان دعائها سر نجاحي إلى من سهرت الليالي تنير دربي إلى من تشاركني أفراحي وآساتي إلى أروع امرأة في الوجود والدتي الغالية

إلى الورود البهية الذين قاسموني حنان الوالدين إلى من أرى التفاؤل بأعينهم والسعادة في ضحكتهم إلى من بهم أكبر وعليهم أعتمد إلى من حبهم يجري في عروقي و يلهج بذكراهم فؤادي إلى إخوتي [موسى جويدة ، بشرى عبد الكريم، إسماعيل]

إلى الكتاكيت[سلسبيل الحرة ، خليل عبد الصمد]

إلى جدي الغالي وجدتي أطال الله في عمرهما إلى أخوالي وخالاتي وأعمامي وعماتي وأزواجهم وأولادهم

إلى من ضاقت السطور في ذكرهم فوسعهم قلبي إلى الذين ظفرت بهم هدية من الأقدار إخوة فعرفوا معنى الأخوة إلى من سرنا سويا ونحن نشق الطريق معا للنجاح والإبداع إلى من تكاتفنا يدا بيد إلى صديقاتي وزميلاتي [هاجر، رميساء ، سارة ، إيمان ، بشرى ، سمية ، عائشة ، ياسمين]

صيدون نسيبة

Résumé :

Les dérivés de 2-nitrophényle hydrazoneoxoloacétates de dialkyles présentes deux diastérioisoméres (E) et(Z). Ses deux diastérioisomères se differencient nettement par leurs points de fusions et par la position caractéristiques de signal NH dans le spectre ^{1}H-RMN.

La réduction de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacetates de diméthyle mène à des nouveau dérivés pyrazolyques nommés 1-(2-aminophynyl-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de diméthyle. la réduction de (E) -2-nitrophényl hydrazoneoxaloacetate de diméthyle àmené seulement à l'amine correspondantes.

Touts les composés synthétisés ont été caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques d'analyses commes IR,^{1}HRM,C^{13}RMN ,SM afin de connaitre leurs structures exactes

Mots clés :hydrazones, réduction, pyrazoles

الملخص :

تتشكل مشتقات 2- نتيروفنييلهيدرازوناتأكسالوأسيتات ثنائي الألكيل على هيئة متماكبين (E)و(Z) يختلفان جذريا في نقطة الذوبان ووضعية NH في منحني الرنين المغناطيسي النووي الخاص بالبروتون.

عملية ارجاع المماكب (E) -2- نتيروفنييلهيدرازوناتأكسالوأسيتات ثنائي السيتيل تعطي مشتقات بيرازولية تسمى 1(2- أمينوفينيل -5- هيدروكسي بيرازول -3- كربوكسيلات ثنائي الميثيل إرجاع المركب (E)-2- نتيروفنييلهيدرازوناتأكسالوأسيتات ثنائي السيتيل أعطت فقط المشتق الأميني الموافق له.

كل المركبات تم التعريف عنها عن طريق الطرق الفيزيائية للتحليل مثل المطيافية تحت الحمراء، الرنين النووي المغناطيسي، مطيافية الكتلة لمعرفة شكلها النهائي الصحيح.

الكلمات المفتاحية:هيوزونات، ارجاع، بيرازولات.

Abstract :

The dialkyl 2-nitrophenylhydrazonooxaloacetate derivatives have two diastereomeric forms (E) and (Z). Its two diastereomers are clearly differentiated by their fusion points and by the characteristic position of the NH signal in the 1 H-NMR spectrum.

The reduction of (E) -2-nitrophenylhydrazonooxaloacetates from dialkyls to even new pyrazolyl derivatives called diethyl 1- (2-aminophynyl-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate

The reduction of (E) -2-nitrophenylhydrazonoacetate from diethyl to even only the corresponding amine.

All the compounds synthesized were characterized by different spectroscopic methods of analysis such as IRSC, 1RMN, 13CRMN, SM. In order to know their exact structures.

Keywords: hydrazones, reduction, Pyrazoles

Liste des tableaux :

Tableau II.1:Solvants et réactifs utilisés. 23

Liste des figures :

Figure I. 1 : Médicaments représentatifs contenant du pyrazole approuvés par la FDA…...**8**

Figure III.1: Spectre IR de 2-nitrophénylhydrazine.....Erreur ! Signet non défini.

Figure III.2: spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophénylhydrazine. **35**

Figure III.3: Spectre ^{1}H-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle..... **38**

Figure III.4: Spectre ^{1}H-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle. **39**

Figure III.5: Spectre ^{13}C-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle. **40**

Figure III.6: Spectre ^{13}C-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle. **40**

Figure III.7: Spectre IR de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....**41**

Figure III.8: Spectre IR de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....**41**

Figure III.9: Spectre de masse de (E) -2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle. **42**

Figure III.10: Spectre de masse de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle..

Figure III.11: Spectre ^{1}H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle. **44**

Figure III.12: Spectre ^{1}H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....**45**

Figure III.13: Spectre ^{13}C-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....**46**

Figure III.14: Spectre 13C-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....**46**

Figure III.15: Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....**47**

Figure III.16: Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....**47**

Figure III.17: Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....**48**

Figure III.18: Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....**48**

Figure III.19: Spectre IR de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.....**53**

Figure III.20: Spectre IR de 1-(2-amino-5-chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle. **53**

Figure III.21: Spectre ^{1}H-RMN de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle. **54**

Figure III.22: Spectre ^{1}H-RMN de -1-(2-amino-5-Chlorophényl)-5-hydroxypyrazol -3-carboxylate de méthyle. **55**

Figure III.23: Spectre ^{13}C-RMN de-1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle. **55**

Figure III.24: Spectre ^{13}C-RMN de -1-(2-amino-5-Chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle. **56**

Figure III.25: Spectre de masse de-1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle. **56**

Liste des Schéma :

Schéma .II.1 : Structure de la 2-nitrophénylhydrazine -1. **25**

Schéma .II.2 : Structure de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine. **26**

Schéma .II.3 : Structure de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle **27**

Schéma .II.4 : Structure de(E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle. **28**

Schéma .II.5 : Structure de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle. **29**

Schéma .II.6 : Structure de hydrazones. **30**

SchémaIII.1 : Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine. **32**

schéma III.2 : Mécanisme réactionnel de synthése de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine. **34**

SchémaIII.3: Synthèse des hydrazonesde l'esters diméthylique de l'acide oxaloacétique… **37**

Schéma III.4: Synthèse de (E) et(Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyles. **43**

Schéma III.5: mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive de 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle et ses dérivés. **49**

Schéma III.6: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuellemenant au dérivé benzotriazine. **50**

Schéma III.7: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuellemenant au dérivé benzimidazole. **51**

Schéma III.8: Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétatede diméthyle et ses dérivés. **52**

Schéma III.9: Cyclisation réductive des dérivés de (E)-5-chloro- ;2-4 dinitro et 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle. **52**

Listen des abréviations:

ADN: Acide désoxyribonucléique

ARN: Acide ribonucléique

AcOH: acide acétique

C**DCL3**: chloroforme deutérié

DMSO: Diméthylsulfoxyde

DMC: diméthyle carbonate

FDA US: Food et Administration des médicaments

VIH: le virus de l'immunodéficience humaine

THF: Tetrahydrofuran

O-PDA: O-Phenylenediamine

PdCl2: dichloropalladium

Ni Raney: nickel de Raney

NaOEt: L'éthanolate de sodium

IR: Infrarouge

R: Radicale

RMN: Résonance magnétique nucléaire

ppm: Sigle de *partie par million*

M: Masse molaire

Pf : Point de fusion.

Δ : Chauffage

°C : Degré celsius

mmHg : Millimètre du mercure

Sommaire

Introduction générale**.....1**

Chapitre I : partie bibliographie

I.1.Introduction **.....3**

I.2. Les méthodes de réduction d'hétérocycles azotés **.....3**

I.3. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive des composés nitrés **.....3**

I.3.1.Synthèse d'hétérocycles azotés à cinq membres **.....4**

I.3.2.1. synthèse des pyrazole et importance biologique **.....7**

❖ Principaux modes de synthèse des Pyrazole **.....8**

I.3.2.Synthèse d'hétérocycles à 6 membres **.....12**

I.5.3.Synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 membres **.....15**

I.3.4.Synthèse d'hétérocycles à 7 membres **.....16**

Chapitre II : partie expérimentale

Appareillages **.....23**

Réactifs et solvants **.....24**

II.1.Préparation des composés de départs **.....25**

II.1.1Préparation de la 2-nitrophénylhydrazine**.....25**

II.1.2Préparation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine: **.....26**

II.2.Préparation des hydrazones **.....27**

II.2.1.Préparation de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle **.....27**

II.2.2.Préparation de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle **.....28**

II.2.3.Préparation de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle**..... .....29**

II.3.Rédutions **.....30**

II.3.1.Réduction des hydrazones **.....30**

Chapitre III : Méthode et discussion.

III.1.Synthèse des composés de départs **.....32**

III.1.1.Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine **.....32**

III.1.2.Synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine **.....34**

III.2.Synthése des hydrazones **.....……36**

III.2.1.Synthèse des dérivés de 2-nitrophényhydrazonooxaloacétate de dialkyles **…….....36**

III.2.2.Synthèse de (E) et (Z)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles **……...……...37**

III.2.3.Synthèse de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles **…….....43**

III.3.Réductions **.....49**

III.3.1.Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle **…….....49**

Conclusion général **……...58**

Références bibliographie.

Introduction générale

Introduction générale :

La chimie hétérocyclique est une branche très importante de la chimie organique. Les composés hétérocycliques constituent environ les deux tiers des composés organiques et peuvent être définis comme les composés qui contiennent au moins deux types d'atomes différents dans le cycle. La plupart de ces composés contiennent des atomes de carbone en pourcentage élevé suivis des atomes d'oxygène, d'azote et de soufre [1].

Les hétérocycles azotés hétérocycliques sont parmi l'élément les plus courants en chimie organique. Ils sont présents dans les chaines l'ADN et L'ARN qui est considéré comme la partie il est important pour la vie et se trouve dans les nucléides [2], qui sont l'unité de base pour la construction des gènes , qui sont constitués de purine et de bermudien, et dans la chlorophyle et l'hème, les transporteurs d 'oxygène chez les plantes et les animaux qui se composent d'un grand anneau de porphyrine et a de nombreuses application médicales, par exemple l'anneau de thiophène est impliqué dans la construction de la vitamine H, et il existe de nombreux médicaments contenant un anneau de thiophène dans leur construction, tels que les anti-inflammatoires et les antihistaminiques méthaphélène.

Quant aux composés industriels, ils ont de larges utilisations thérapeutiques car ils sont utilisés comme antifongiques. Et lutter contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ainsi que dans les antidotes c'est un détoxifiant, le paludisme, un analgésique et un anti-cancer et également utilisé dans les colorant et produits chimiques agricoles et comme antioxydants dans le caoutchouc.

Les dérivés de pyrazole sont des exemples bien connus de cycles hétérocycliques aromatiques qui ont deux atomes d'azote dans leurs cycles à cinq membres constituent une classe de composés particulièrement utiles en synthèse organique. C'est l'un des groupes de composés les plus étudiés de la famille des azoles. En effet, une grande variété de synthèses et d'analogues synthétiques ont été rapportés au fil des ans.

La présence de noyau de pyrazole dans différentes structures conduit à diverses applications dans différents domaines tels que la technologie, la médecine et l'agriculture en particulier, ils sont décrits comme inhibiteurs de glycoprotéines, antibactérien, antifongique, anticancéreux, antidépresseur, anti-inflammatoire, antituberculeux, antioxydant ainsi comme agents antiviraux.

De nos jours, les systèmes pyrazole, en tant que biomolécules, ont attiré plus d'attention en raison de leurs propriétés pharmacologiques intéressantes. Ce cycle

hétérogène peut être retracé dans un certain nombre de médicaments bien établis appartenant à différentes classes avec diverses activités thérapeutiques

A cet effet l'objectif de notre travail est le suivant :

- Synthèse et caractérisation de 2-nitrophénylhydrazine et sa dérivé chloré
- Synthèse et caractérisation des 2-nitrophénylhydrazone d'oxaloacétate de dialkyles
- Réduction de ses hydrazones par hydrogénation catalytique dans l'objectif d'obtenir des nouvel molécules cyclisé.
- Caractérisation de ses nouvel molécules afin d'identifier leurs structures exactes.

Le présent mémoire comprend trois grands chapitres :

- Le premier chapitre est réservé à une synthèse bibliographique portant sur la synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive.
- Le troisième chapitre est consacré aux représentations des résultats obtenus.
- Le leurs caractérisations par les différentes méthodes physiques d'analyse avec les discussions des résultats. deuxième chapitre, généralités, décrit en détails les méthodes des synthèses des composés.

Chapitre I : partie bibliographie

I.1.Introduction :

Les cycles hétérocycliques forment l'épine dorsale de base d'une variété de composés d'importance chimique, biologique et pharmacologique. Les hétérocycles azotés sont les plus courants en raison de leurs différentes propriétés biologiques et méthodes de synthèse. En plus d'être utilisés comme intermédiaires de synthèse, ils sont d'importants précurseurs pour la synthèse d'explosifs, de colorants et de médicaments... etc. C'est pourquoi sa préparation a augmenté ces dernières années. Peut être obtenu par réduction-cyclisation Cette méthodologie connue depuis les années 1950 s'est avérée efficace. C'est pourquoi un certain nombre de méthodes ont été décrites pour catalyser les réactions de réduction en cyclisation.

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

La réduction par catalyseur comme $SnCl_2$, sulfure de sodium, dithionite de sodium, jusqu'à l'hydrogénation catalytique sous l'emploi de différents catalyseurs talque PtO_2 [3,4] ou Pd /C [5,6] .L'hydrogénation catalytique est la plus préférée et elle est actuellement la plus utilisée vu qu'elle donne de hauts rendements.

Des méthodes d'hydrogénation catalytique par transfert d'hydrogène sont aussi employées[7,8] .Ainsi par exemple les donneurs d'hydrogène catalysés par le palladium comme le cyclohexène[9], l'hydrazine[10,11], tétrahydroborate de sodium[12,13], l'acide formique[14] est en usage ou bien le formiate d'ammonium sont mis en œuvre[15,16]. La réduction des composés nitrés par ces méthodes conduit aux amines primaires.

La réduction des composés ortho-nitrés appropriés 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 habituellement désignées comme des cyclisations réductives.

I.3. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive des composés nitrés :

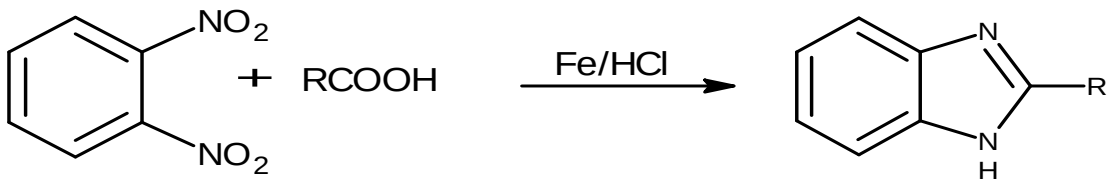
De nombreux hétérocycles azotés de 5, 6 et 7 atomes ont été et sont encore obtenus par cyclisation réductive. Il est à remarquer que la formation d'hétérocycles de 5 et 6 atomes à cause de leur situation stérique plus favorable, se produit le plus souvent

spontanément .En revanche la formation d'hétérocycles de 7 atomes est stérique ment plus exigeante et a lieu en règle générale dans des étapes séparées de la réduction.

Nous rapportons dans ce qui suit des exemples choisis de l'utilisation de cette méthode de synthèse d'hétérocycles azotés.

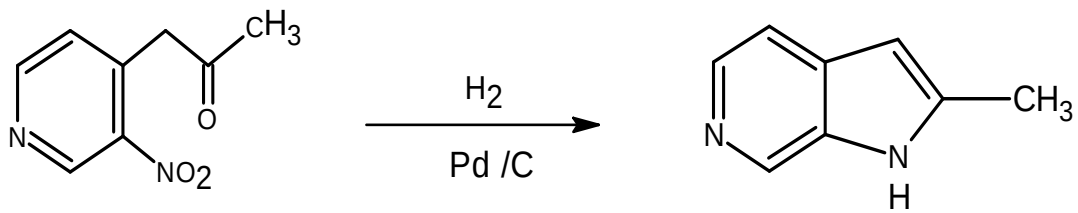
I.3.1Synthèse d'hétérocycles azotés à cinq membres :

Récemment, de nouveaux dérivés benzimidazoles doués d'une haute activité biologique sont obtenus, avec des rendements variables, à partir de l'ortho-aniline et des acides aliphatiques par cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide chlorhydrique. [17]

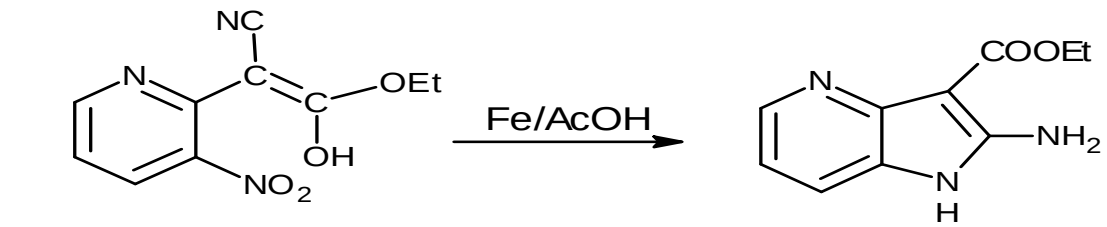


R=H, Me, Et, Pr, Bu

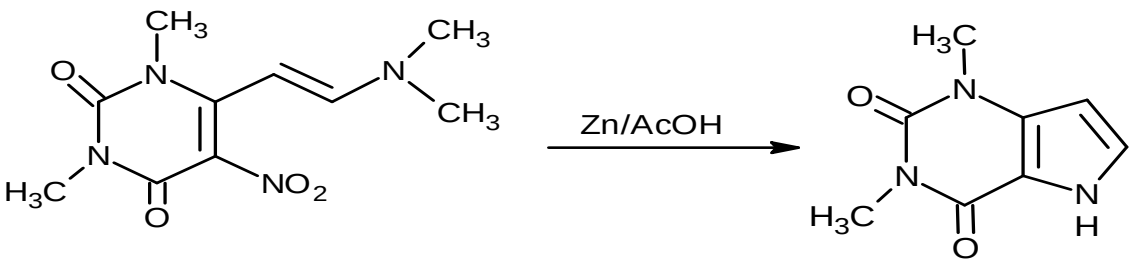
La 2-méthyle-1H-pyrrolo [2,3-c]pyridine est obtenue par hydrogénation catalytique à partir de (3-nitro-4-pyridyl) acétone. [18]



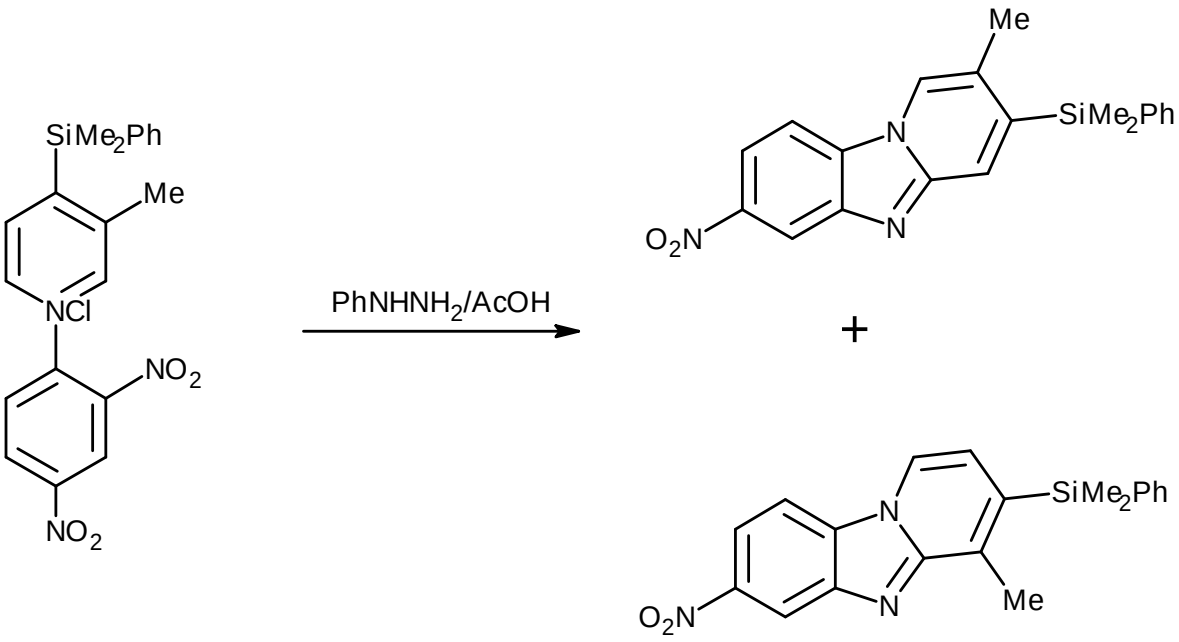
De même le 2-amino-1H-pyrrolo [3,2-b] pyridine-3-carboxylate d'éthyle est obtenu par cyclisation réductive au moyen de la poudre de fer dans l'acide acétique à partir de 3-éthoxy-3-hydroxy-2-(3-nitropyridin-2-yl) prop-2-ènenitrile. [19]



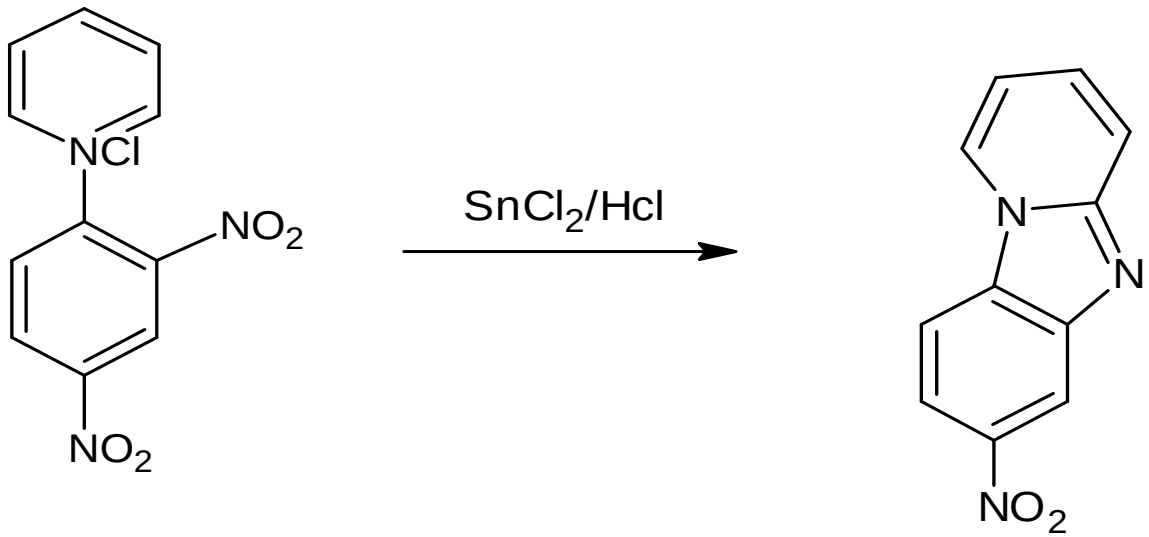
La 1,3-diméthyle-1-H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidine-2,4(3H, 5H)-dione est obtenue par cyclisation réductive avec la poudre de zinc dans l'acide acétique à partir de 6-(2-diméthylamino) éthenyl-1,3-diméthyl-5-nitropyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione. [20]



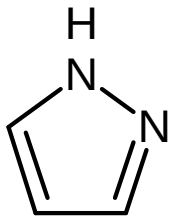
La cyclisation réductive du chlorure de N-(2,4-dinitrophényl)-3-méthyle-4-diméthylsilylpyridium avec la phénylhydrazine dans l'acide acétique donne par réduction sélective les 7-nitro-2-méthyl- et 7-nitro-4-méthyl-3-diméthylphénylsilylpyrido [1,2-a]benzimidazoles. [21]



De même le 7-nitropyrido [1,2-a]benzimidazol est obtenu par cyclisation réductive à partir du chlorure de N-(2,4dinitrophényl) pyridinium par réduction sélective avec le chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique. [22]



I.3.2.1. synthèse des pyrazole et importance biologique :



Les composés de Pyrazole contiennent un cycle aromatique à cinq chaînons composé de trois atomes de carbone et de deux atomes d'azote adjacents. La double liaison C-N changeante à l'intérieur de l'hétérocycle confère aux pyrazoles une tautomérie. Par conséquent, la régiosélectivité peut être un défi dans la synthèse et la purification des pyrazole N-substitués et asymétriques. Bien qu'un noyau de pyrazole soit rare dans les composés naturels, les dérivés de pyrazole artificiels sont répandus dans divers domaines. Les applications vont de l'agrochimie [23] à la thérapeutique.

Au moins trente-trois médicaments contenant du pyrazole ont été commercialisés pour soulager ou traiter des maladies allant des infections bactériennes au cancer et aux troubles neurologiques (Figure 1) [24,25]. Par exemple, l'anticoagulant apixaban est utilisé pour prévenir les caillots sanguins graves pouvant provoquer un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, et est également prescrit aux patients présentant un rythme cardiaque anormal (fibrillation auriculaire) ou une arthroplastie de la hanche/du genou ; en 2018, l'apixaban était le deuxième médicament à succès le plus populaire [26]. Les chercheurs des institutions universitaires et des industries pharmaceutiques ont déployé des efforts considérables dans l'exploration de nouveaux échafaudages de pyrazole pour le développement de médicaments.

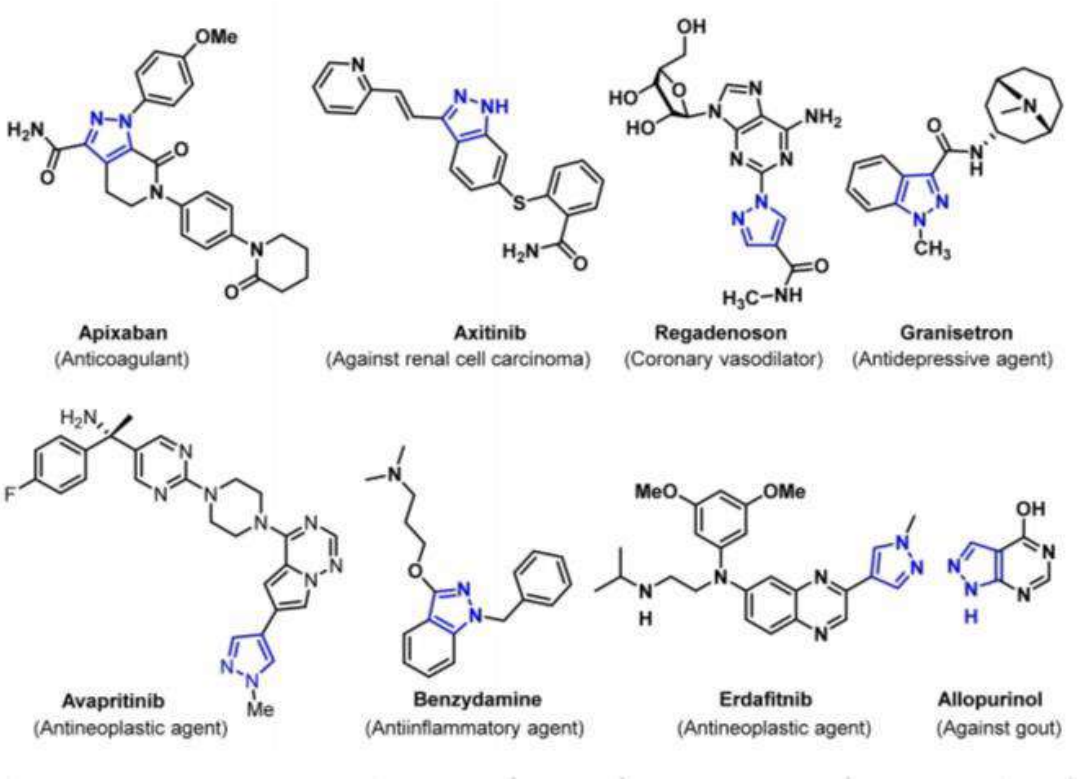
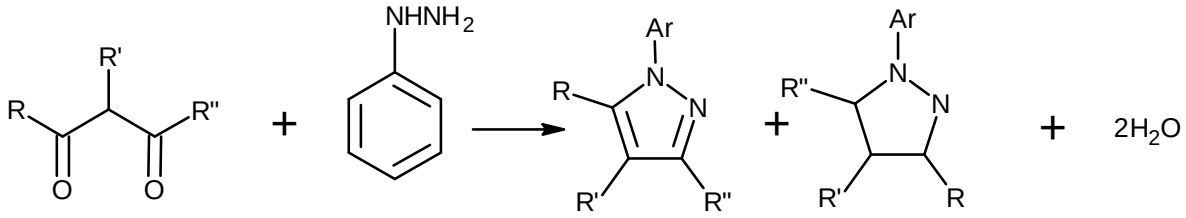


Figure I. 1 : Médicaments représentatifs contenant du pyrazole approuvés par la FDA.

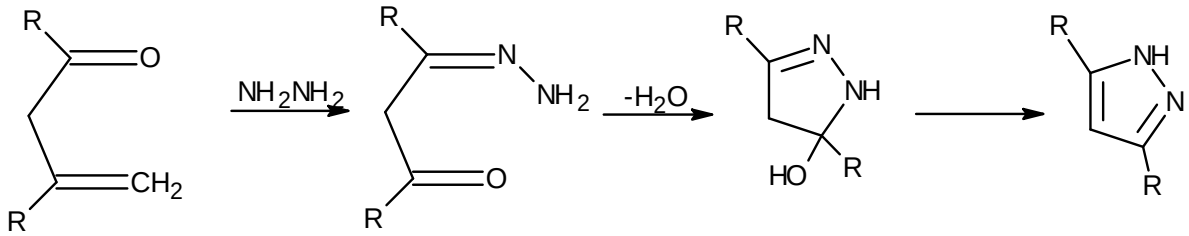
❖ Principaux modes de synthèse des Pyrazole :

De nombreuses synthèses de composés de structure pyrazole ont été réalisées. L'importance de ces molécules et liée à leur activité biologique intéressantes. Nous présentons ci-dessous quelques méthodes de préparation récentes de composés de structure pyrazole dont l'intérêt biologique a motivé la recherche de synthèse de nouvelles molécules :

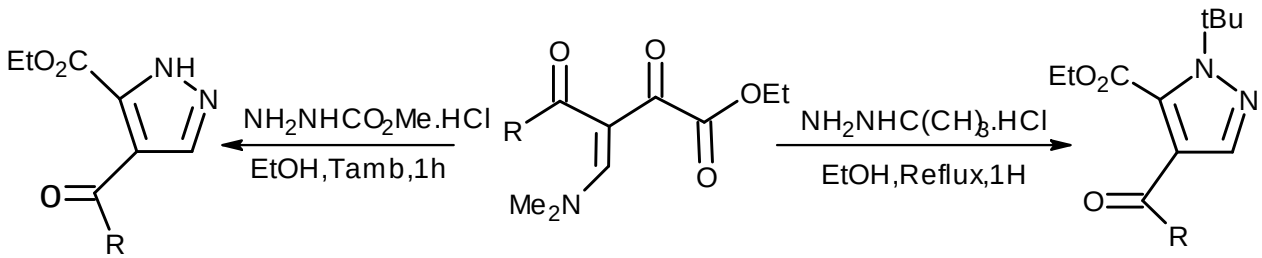
La cyclocondensation des composés 1,3-dicarbonraylés avec les dérivés de l'hydrazine et une approche simple et rapide pour obtenir des pyrazole poly substitués. Cette méthode développée par **Knorr** à la fin du 19^{éme} siècle aboutit généralement en présence des substrats 1,3-dicarbonylés non symétriques à la formation de deux régioisoméres difficilement séparable.[27]



Le mécanisme de la réaction passe d'abord par la formation d'une imine suivie d'une Cyclisation intramoléculaire déshydratante pour former le pyrazole**. [28]**

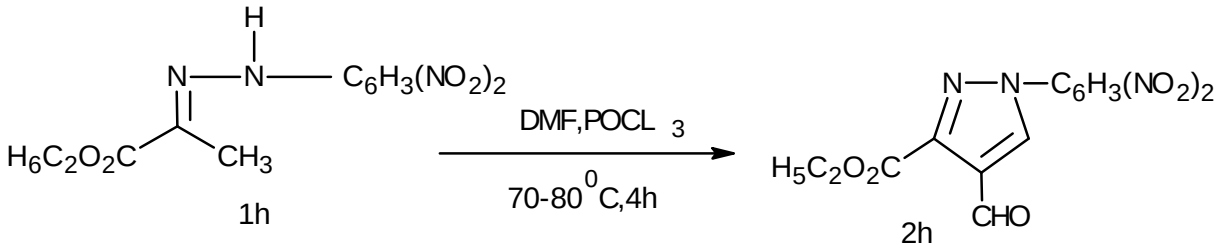


La cyclocondensation d'énaminodicétone **1** non symétrique sur divers dérivés de L'hydrazine a été étudiée dans le cas de la tert-butylhydrazine et de la carboxyméthyl hydrazine. Les divers pyrazole **2** et **3** sont obtenus régi spécifiquement et avec de bons rendements. Il est à noter que, dans le cas du carboxyle méthyl hydrazine, la réaction conduit Directement aux pyrazole **3** correspondants. [29]

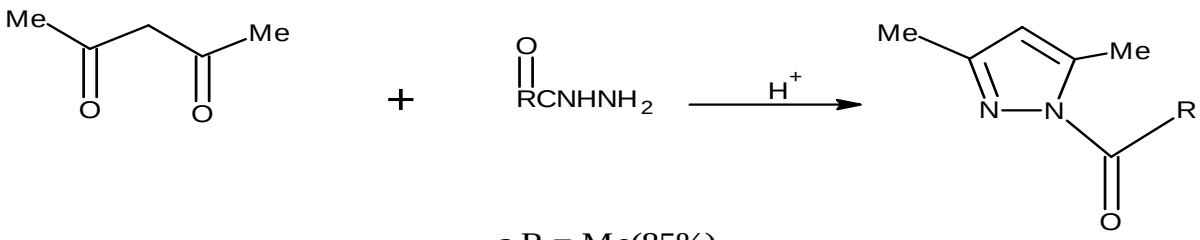


R = CF_3, Aryle, Hétéro Aryle

L'éthyl-lH-pyrazole-3-carboxylate a été synthétisé avec un rendement de 80 % à partir de pyruvate d'éthyle 2,4-dinitrophényl hydrazone. La structure de l'éthyl-1(2,4-dinitrophényl)-4-formyle-1H-pyrazole-3-carboxylate a été confirmée par les données spectrales RMN. [30]



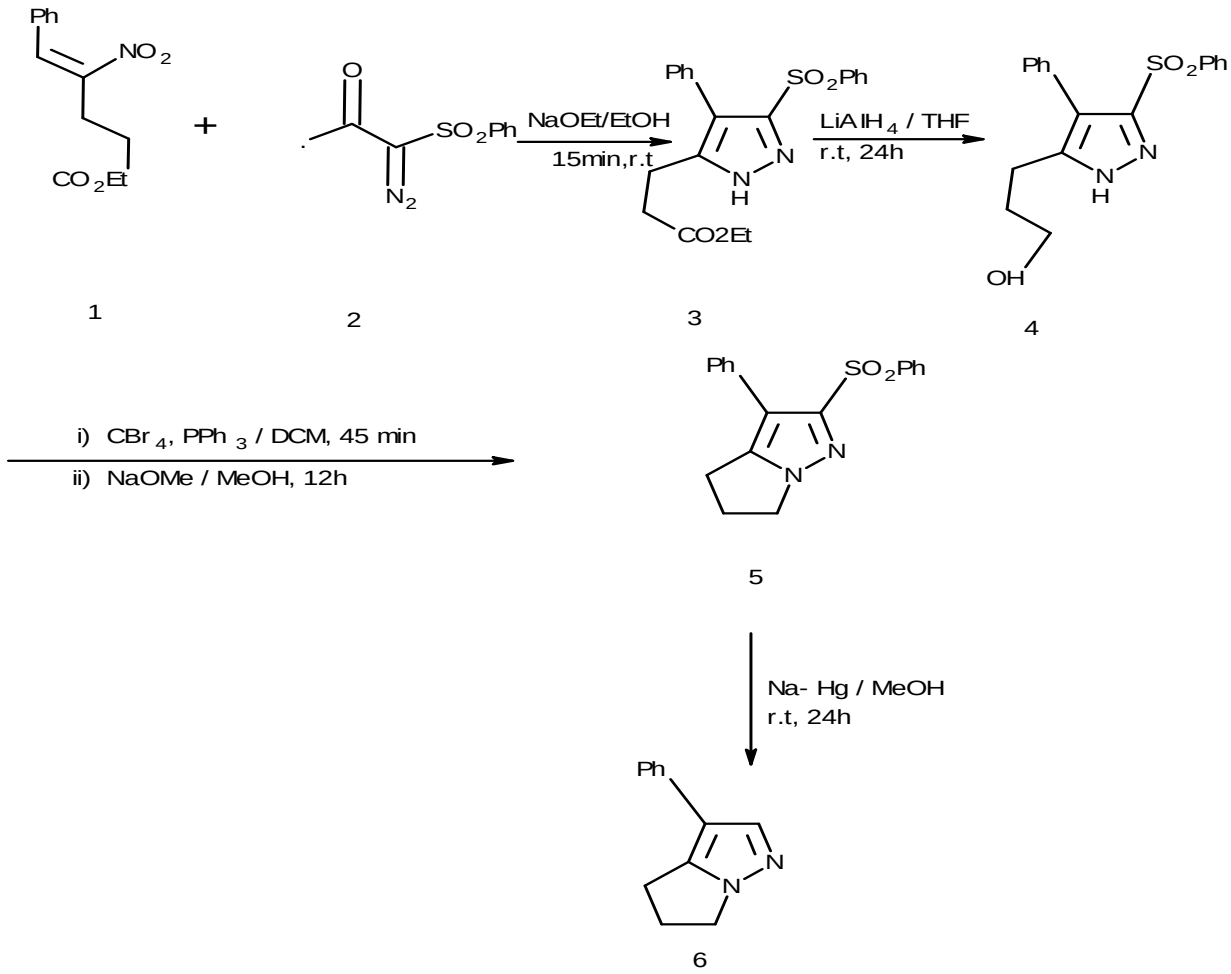
La réaction de 2,4-pentanedione avec des hydrazides donné les dérivés de 1-acylpyrazole **a** et **b**.[31]



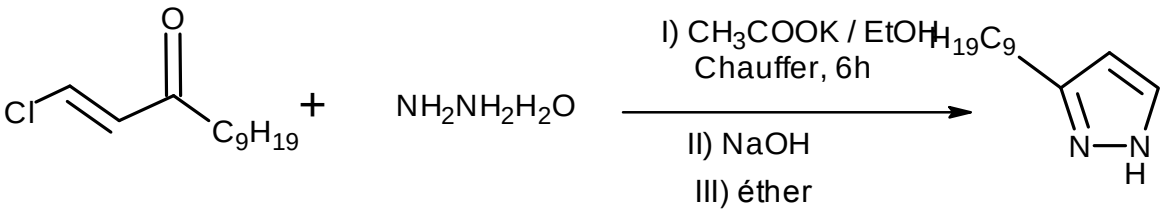
a R = Me(85%)

b R =Ph(95%)

Une synthèse intéressante de **6** a été développée en utilisant l'ester de pyrazole **3** qui est commodément synthétisé avec une régi sélectivité élevée et un rendement de 75 % par cycloaddition 1,3-dipolaire du nitroester1avec la sulfone **2** en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol. L'ester de pyrazolyle **3**, ainsi obtenu, a été réduit avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium pour obtenir l'alcool correspondant **4**, qui a été transformé en précurseur d'asomnine **5** par bromation en pot et cyclisation intramoléculaire. La dé sulfonation médiée par l'amalgame de sodium de **5** dans du méthanol a donné de l'asomnine **6** avec un rendement de 78 %.[32]

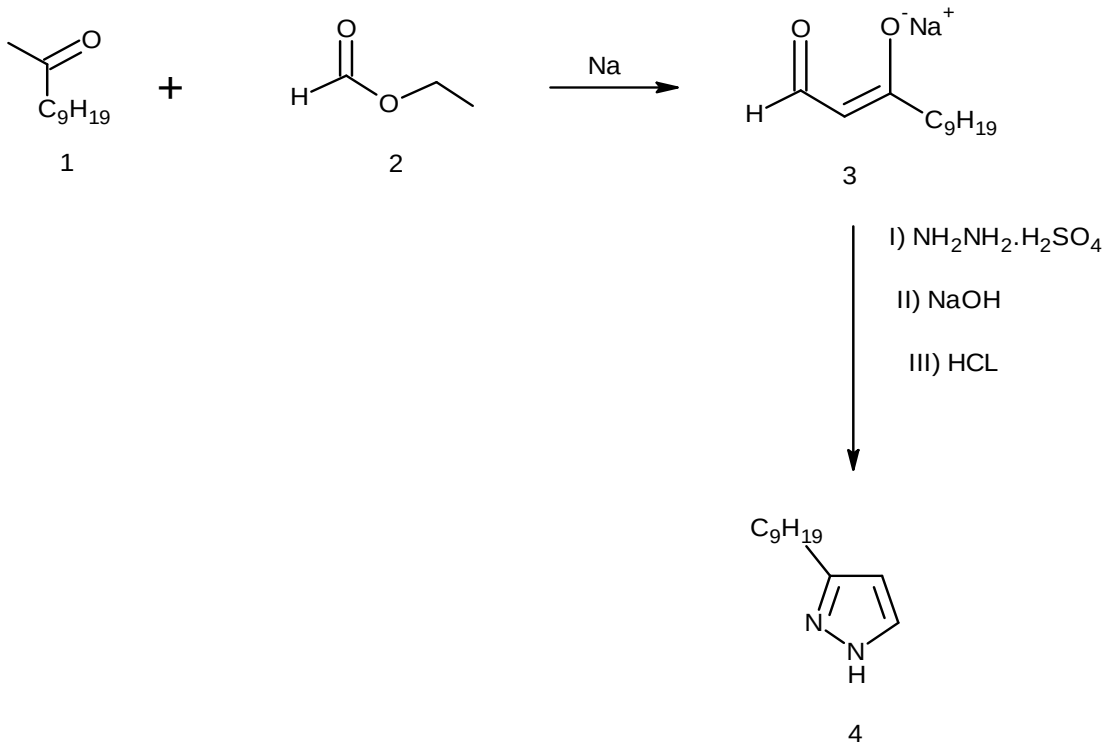


Le 3-n-Nonylpyrazole **3** était un dérivé naturel du pyrazole isolé par un ouvrier japonais en 1954 à partir de Houttuynia cordât, une plante. De la famille des pipéracées d'Asie tropicale Il a été trouvé Qu'il possède une bonne activité antimicrobienne Kosuge et al. avait rapporté la synthèse de **3** en faisant réagir la nonyl-ß-chlorovinyl cétone **1** avec l'hydrate d'hydrazine **2** en présence d'acétate de potassium en utilisant de l'éthanol comme solvant suivi d'un traitement avec de l'hydroxyde de sodium et une extraction avec de l'éther a entraîné la formation du produit souhaité **3**.[33]



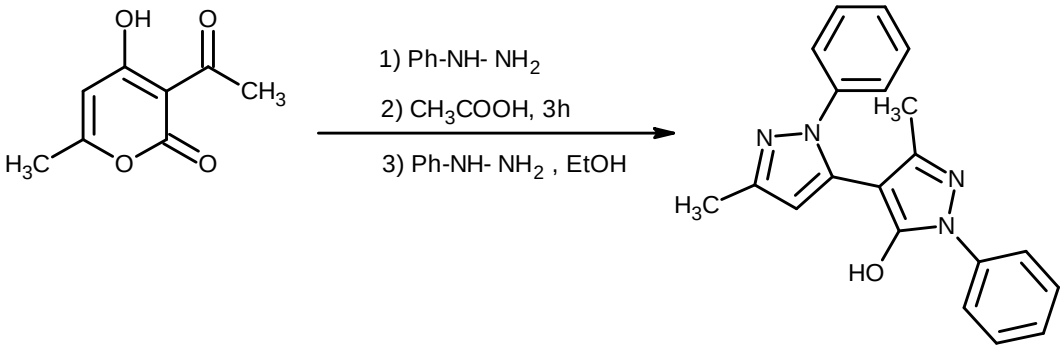
1 2 3

Une synthèse efficace de **4** a également été rapportée par Kosuge et al. En utilisant le sel de sodium du décanoylacétaldéhyde**3**, qui a été commodément synthétisé en condensant la méthylnonylcétone **1** avec le formiate d'éthyle **2** en présence de sodium [80]. Un traitement supplémentaire du sel de sodium avec du sulfate d'hydrazine suivi d'une addition d'hydroxyde de sodium et d'une acidification avec de l'acide chlorhydrique a donné du 3-n-nonyl pyrazole **4** avec un bon rendement. [33]

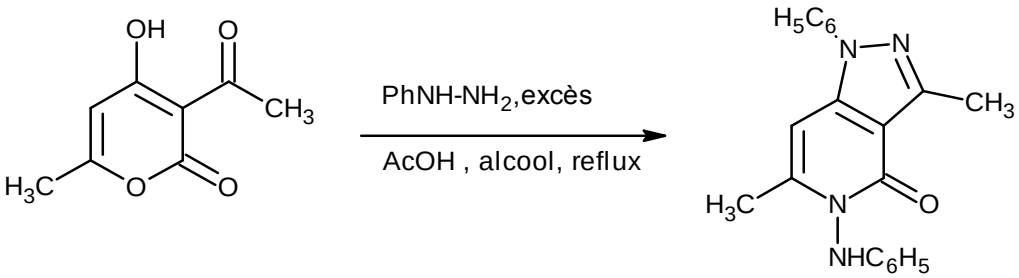


1 2 3 4

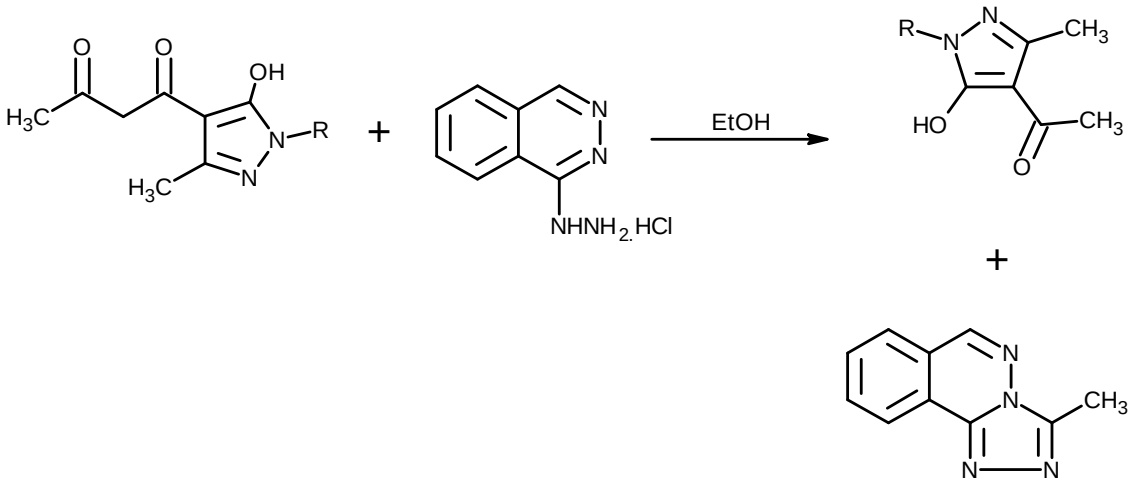
Par ailleurs, le composé 5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-4-(3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-yl) pyrazole est également obtenu par action de phénylhydrazine sur l'acide déhydroacétique en trois étapes. [34]



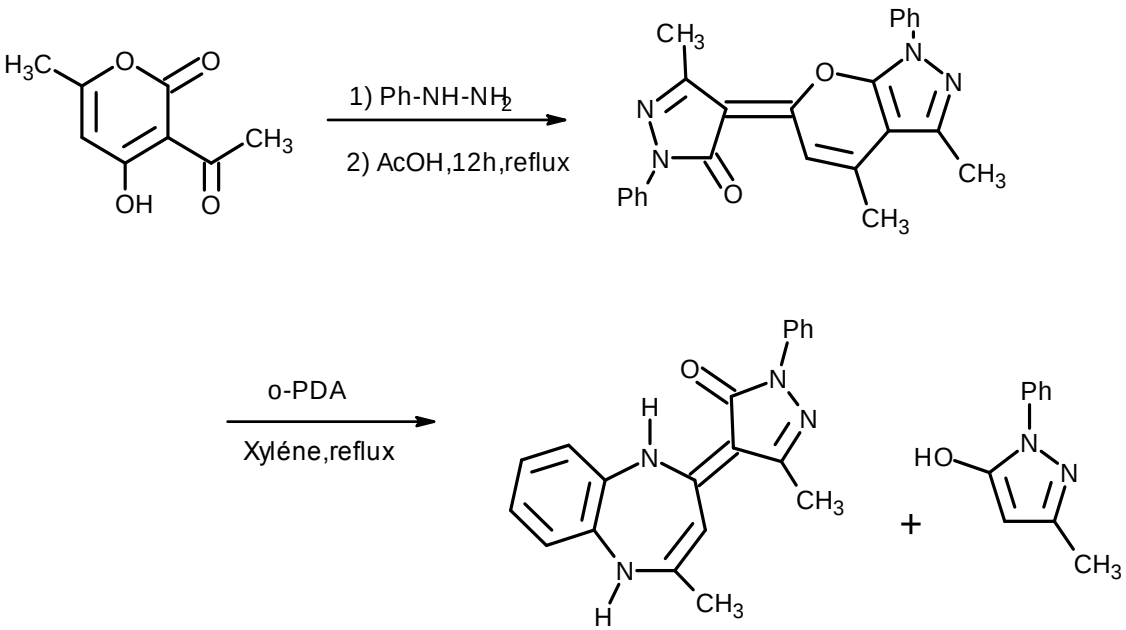
L'action d'un excès de phénylhydrazine porté à reflux dans un mélange et d'acide acétique conduit à la pyrazolopyridone. [35]



La formation d'une structure 4-acetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-substitué pyrazoles dérivée de l'acide déhydroacétique à été réalisée par condensation du1-(5-hydroxy-3-methyl-1-substitué-4-pyrazolyl)-1 ,3-butanediones sur 1-hydrazin ylphthalazine hydrochloride. [36]

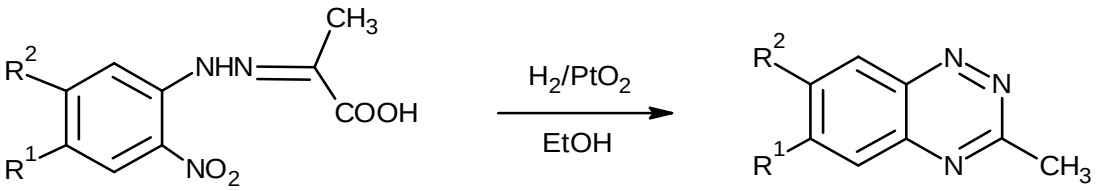


Par ailleurs, les pyrazolopyranes, dérivés de l'acide déhydroacétique, conduisent, par réaction de condensation avec l'O-PDA [30], au mélange de deux dérives pyrazoliques. [37]

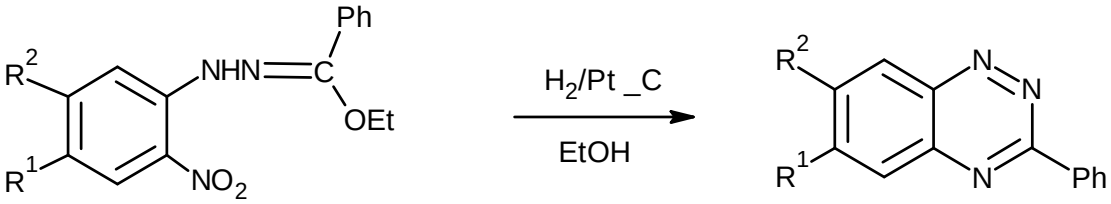


I.3.2.Synthèse d'hétérocycles à 6 membres :

A l'égard de l'objectif de ce travail la synthèse des dérivés 1,2,4-benzotriazine par cyclisation réductive occupe un intérêt particulier. [38]

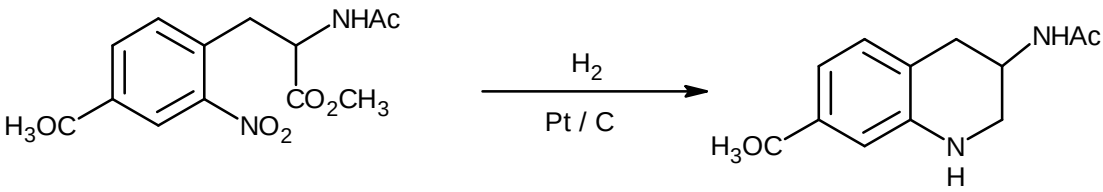


R^1 = H, Cl, Br, NH_2. ; R^2 = H, Cl, Br.

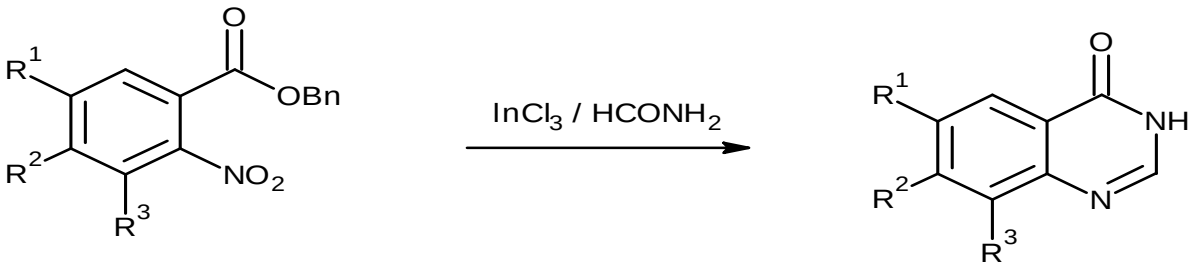


R^1 = H, Br. ; R2 = H, Cl.

Le N-(7-méthoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl)acétamide est obtenu par cyclisation réductive par hydrogénation catalytique de 2-(acétylamino)-3-(4-méthoxy-2-nitrophényl)propanoate de méthyle. [39]

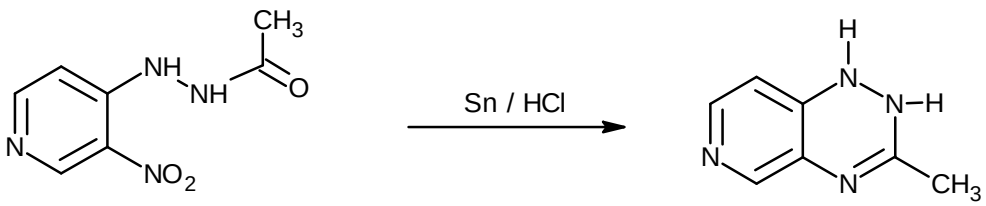


Le dérivé anticancéreux quinazoline -4(3H)-one est obtenu avec de hauts rendements par cyclisation réductive (one-pot) à partir du dérivé 2-nitrobenzoate de benzyle au moyen du chlorure d'indium dans le formamide. [40]

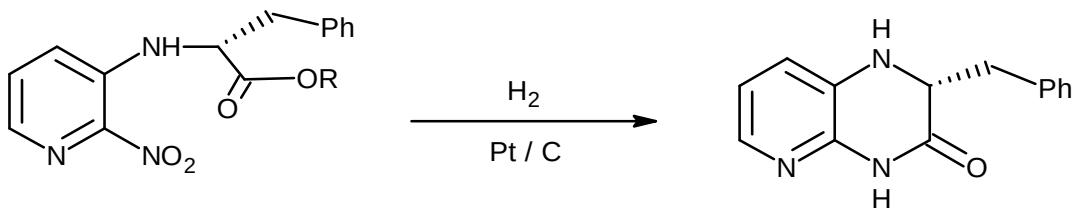


R^1= H, OMe, Cl, SMe. ; R^2= H, OMe, OBn. ; R3= H, OMe.

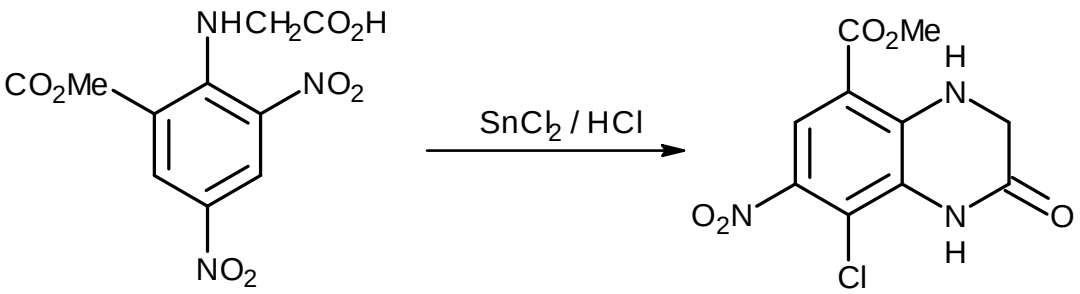
La réduction de N-(3-nitropyridin-4-yl) acétohydrazide avec l'étain dans l'acide chlorhydrique donne le 3-méthyl-1,2-dihydropyrido[3,4-e][1,2,4]triazine. [41]



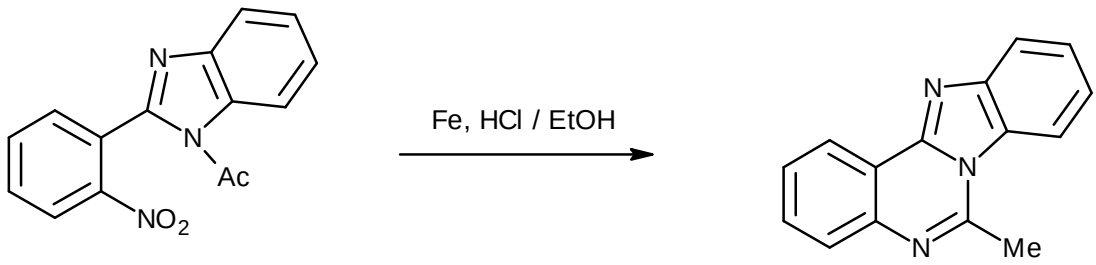
L'hydrogénation catalytique de N-(3-nitro-2-pyridyl)-L-phénylalanine donne directement par cyclisation réductive la 3-benzyl-1,2,3,4-tetrahydrapyrido[2,3-b]pyrazin-2-one . [43]



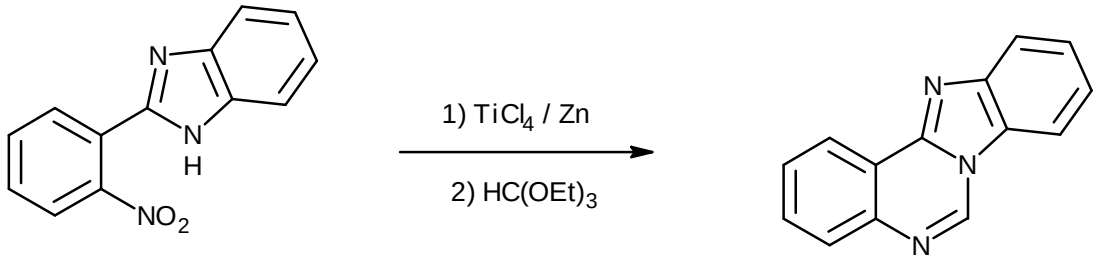
Le composé biologiquement actif 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-5-carboxylate de méthyle est accessible à partir de N-(6-méthoxycarbonyl-2,4-dinitrophényl)glycine par cyclisation réductive avec le chlorure d'étain dans l'acide chlorydrique. [42]



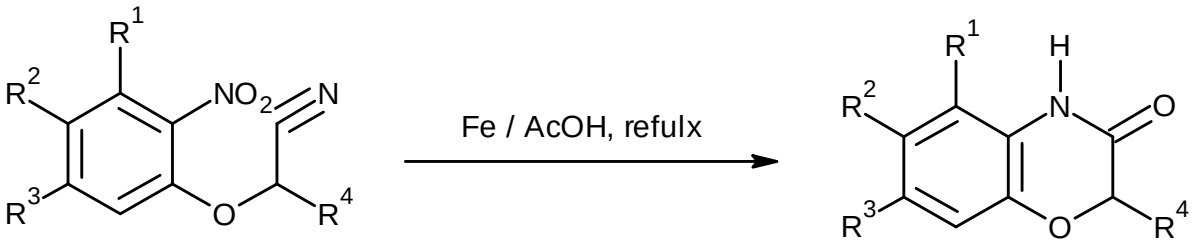
La 7-méthyl-benzimidazo [1,2-c]quinazoline est obtenue en une seule étape à partir de 1-acétyl-2-(2-nitrophényl) benzimidazole par cyclisation réductive avec le fer dans l'acide chlorhydrique et l'éthanol. [43]



Une autre Benzimidazo [1,2-c]quinazoline non substituée est aussi obtenue par réduction de 2-(2-nitrophényl) benzimidazole avec $TiCl_4$ / Zn et traitement ultérieur avec l'ortho formiate d'éthyle. [44]



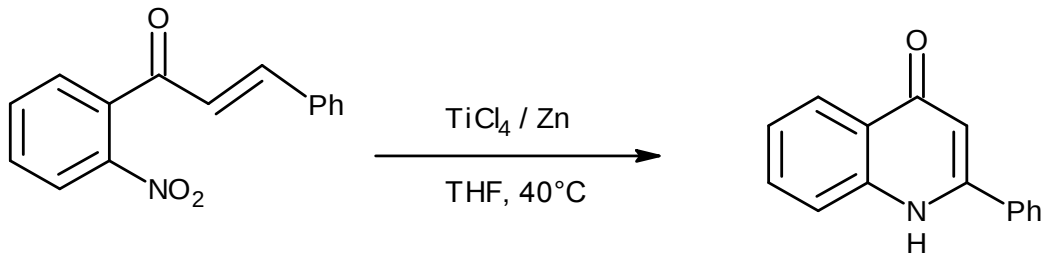
Une série de 1,4-benzoxazine-3(4H)-ones est facilement accecible par cyclisation réductive à partir de 2-(2-nitrophénoxy) acétonitrile au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique. [45]



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

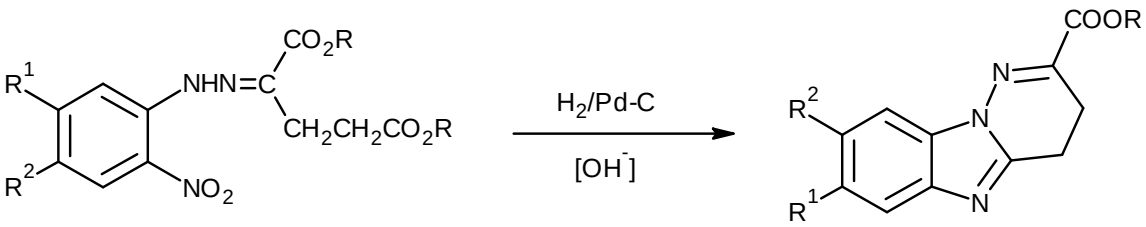
R^3=H , OMe, CO_2Me, Cl, F, Me ; R^4=H , Me, Et, C_2H_4Cl, Ph.

Une synthèse courte et facile de 2-phénylquinoline-4(1H)-one a été accomplie par une cyclisation réductive de (2E)-1-(2-nitrophényl)-3-phénylprop-2-en-1-one par le $TiCl_4$ / Zn. Cette méthode présente des avantages d'accessibilité à des matériaux de départ. [46]



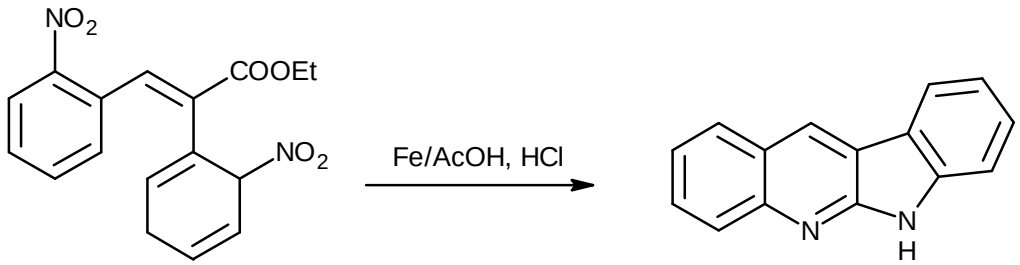
I.5.3.Synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 membres :

La cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono glutarate de dialkyle par hydrogénation catalytique avec traitement ultérieur du mélange réactionnel avec NaOH mène au dérivé pyridazino[1,6-a]benzimidazole. [47]

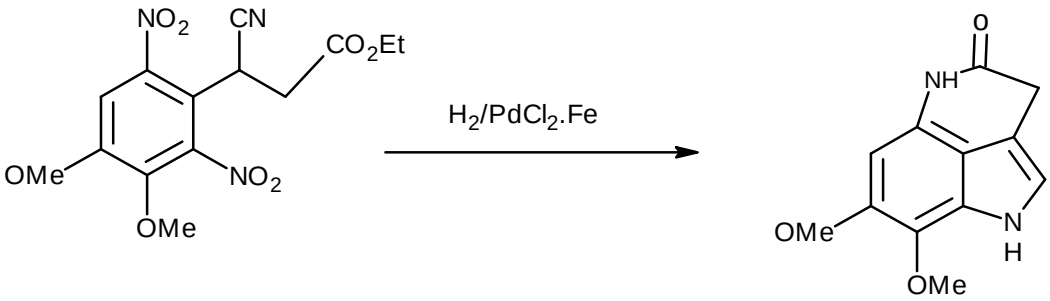


$R^1 = R^2 = H, Cl$; R= ME, Et .

L'alcaloïde cryptotackieine : 6H-indolo[2,3-b]quinoline doué d'activité pharmacologique isolé à partir de la plante tropicale Criptoleipis Sanguinolenta est synthétisé à partir de (2E)-2,3-bis(2-nitrophényl)prop-2-ènoate d'éthyle par une double cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide acétique en présence d'acide chlorhydrique.[48]



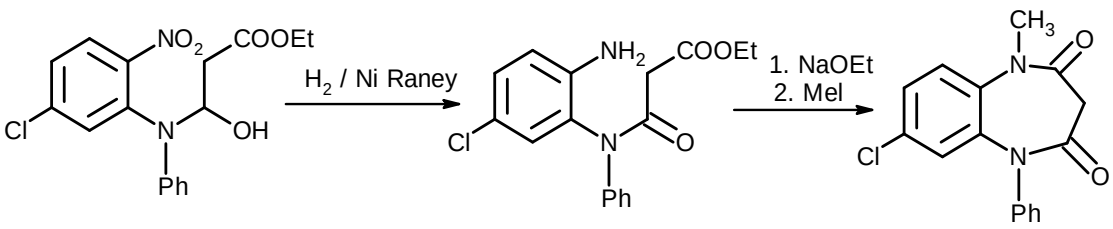
Le 7,8-diméthoxy-1,5-dihydropyrrolo[4,3,2-de]quinoline-4(3H)-one un alcaloïde est obtenu par une double cyclisation réductive par hydrogénation catalytique à partir de 3-cyano-3-(3,4-diméthoxy-2,6-dinitrophényl)propanoate d'éthyle.[49,50]



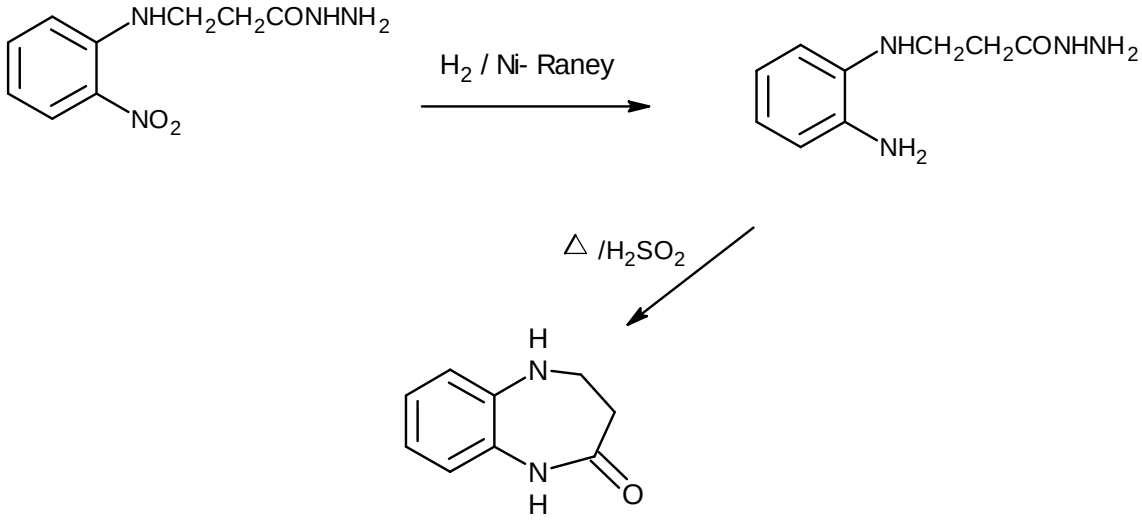
I.6.4.Synthèse d'hétérocycles à 7 membres :

Les hétérocycles azotés à 7 membres ont une grande importance car ils sont le plus souvent doués d'activité pharmacologique.

Ainsi 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) (phényl)amino] -3-oxopropanoate d'éthyle. [51]

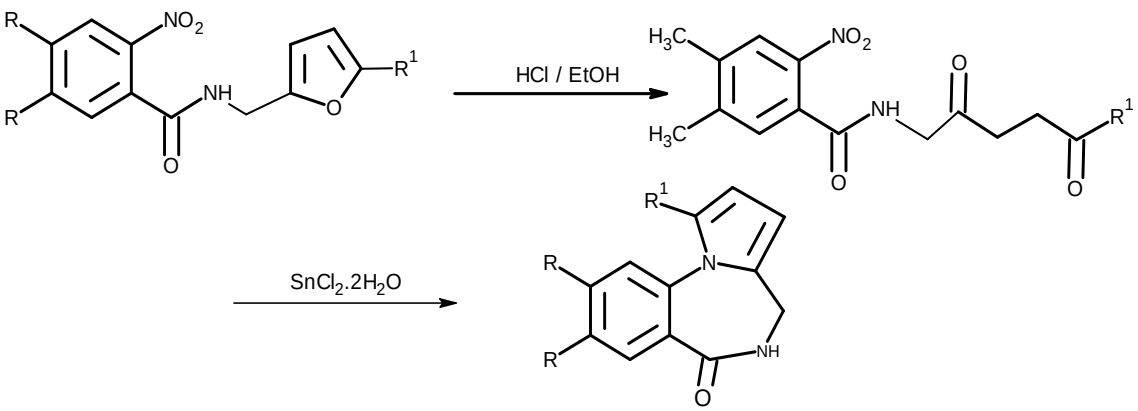


De même la1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one est obtenue en deux étapes dont la première est l'hydrogénation catalytique et la seconde est le chauffage du produit de réduction dans l'acide sulfurique pour accomplir la cyclisation. [52]



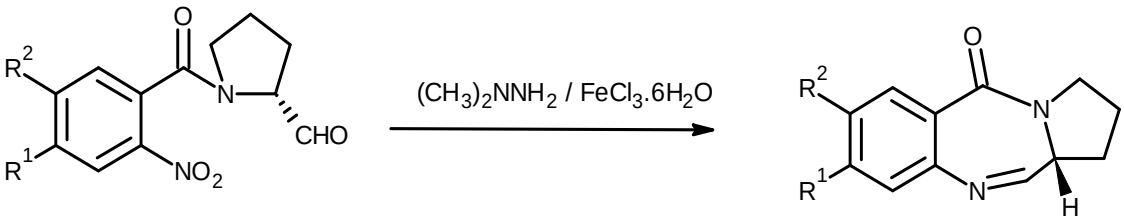
Mais comme le montrent les travaux ci-dessous la formation d'hétérocycles à 7membres peut avoir lieu spontanément par réduction.

Ainsi le dérivé pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazépinone est obtenu à partir de 2-[N-(5-alkyl-2-furyl)méthyl]mitrobenzamide par cyclisation réductive en une seule étape (one-pot)avec le chlorure d'étain dihydrate dans l'acide chlorhydrique. [53]

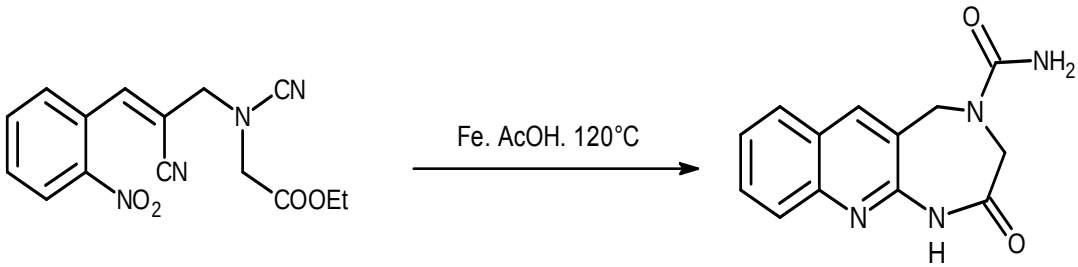


R =H, MeO ; R^2= Me, Et

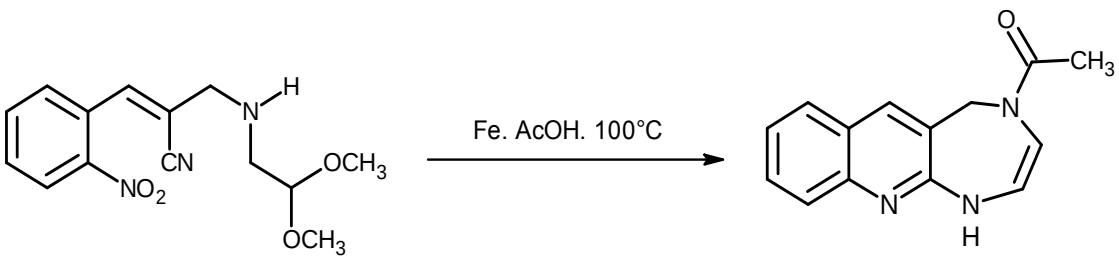
l'antibiotique PBD :pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine est accessible en une seule étape par cyclisation réductive au moyen de N ,N-diméthylhydrazine à partir de (2R)-1-(2-nitrobenzoyl)pyrrolidine-2-carbaldéhyde.[54]



Le 2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4H-[1,4]diazepino[5,6-b]quinoline-4-carboxamide est obtenu à partir de 2-{cyano[(Z)-2-cyano-3-(2-nitrophznyl)prop-2-ényl]amino}acétate d'éthyle par une double cyclisation réductive au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique.[55]



De même un autre dérivé 4,5-dihydro-1H-[1,4] diazepino [5,6-b] quinoline est obtenu par une cyclisation réductive à partir de 2-{[2,2-diméthoxyéthoxyéthyl) amino]méthyl}-3-(2-nitrophényle) prop-2-ènenitrile. [56]



Chapitre II :

partie

expérimentale

Appareillages :

- Les pointes de fusion **P_f** sont déterminées à l'aide d'un appareil à plaque chauffant **FICHER-JONES** (à lamelles).
- Les spectres infrarouges(**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre à transformer de Fourier, de marque **PARAGON 1000pc.**
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) sont enregistrés sur un spectromètre de marque **BRUKER AVANCE 300 et 400 MHz.**
- Une pompe à vide de marque **DREHSCHIEBER** avec une pression jusqu'à 135mmHg.
- Evaporateur rotatif de marque **HEIDOLP**.

- Indice de réfraction par un réfractomètre de marque **Carl Zeiss.**
- Agitateur vortex de marque **Heidolph.D 8420 Kelheim.**
- Gabarie de gavage de marque **TUBERCOLINE.**

➢ Réactifs et solvants :

L'origine des réactifs et solvants utilisés au cours de ce travail est présentée dans le tableau Suivant :

Nom du produit	Formule	Pureté (%)	Firme
Ethanol	C_2H_5OH	96 et 100	PANREAC
Méthanol	CH_3OH	99,8	SIGMA-ALDRICH
Hydrazine monohydrate	$N_2H_4.H_2O$	98	FLUKA
Acétylène dicarboxylate de diméthyle	$C_6H_6O_4$	pure	SIGMA-ALDRICH
Acétylénedicarboxylate de diéthyle	$C_8H_{10}O_4$	pure	SIGMA-ALDRICH
1,3-dichloro-4,6-dinitrobenzene	$C_6H_2O_4N_2Cl_2$	pure	SIGMA-ALDRICH
1-chloro-3,4-dinitrobenzène	$C_6H_3N_2O_4Cl$	pure	SIGMA-ALDRICH
1-chloro-2,4-dinitrobènzène	$C_6H_3N_2O_4Cl$	99%	AnalaR
2-nitrophénylhydrazine	$C_6H_7N_3O_2$	pure	SIGMA-ALDRICH
Acide chlorhydrique	HCl	37	PANREAC

Tableau II.1:Solvants et réactifs utilisés.

Tous ces composés sont utilisés tels quels. La pureté indiquée est la pureté minimale garantie par le fournisseur.

II.1.Préparation des composés de départs :

II.1.1.Préparation de la 2-nitrophénylhydrazine 1:

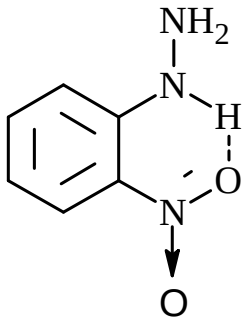


Schéma .II.1 : Structure de la 2-nitrophénylhydrazine -1.

Dans un bécher de 250 mL on dissout 10 g de 2-nitroaniline dans 90 mL d'acide chlorhydrique concentré (37%) et on refroidit la solution jusqu'à 0°C. Ensuite sous agitation on égoutte une solution de 5 g de nitrite de sodium dissous dans 15 mL d'eau distilleé tout en gardant la température à 0°C. A cette solution on égoutte lentement 32 g de chlorure d'etain dihydrate dissous dans 32 g d'acide chlorhydrique concenté. La température ne doit pas dépasser 8°C. Le précipité jaune obtenu est filtré et lavé avec de l'eau froide puis dissous dans l'eau bouillante et filtré à chaud.

A ce filtrat on ajoute 10 mL d'acétone, un produit rouge se forme : le 2-nitrophénylhydrazine d'acétone. Ce dernier est filtré, lavé puis dissous à chaud dans une solution à 10% d'acide chlorhydrique. Après refoidissement à l'air libre un précipité rouge se forme qui est filtré. Ce filtrat est disssous dans de l'eau disstillée auquel on ajoute sous agitation une quantité d'acétate de sodium.Le précipité rouge formé est filtré puis retrecristallisé dans le benzène.

- **$C_6H_7N_3O_2$** (153,14 g/mol) ; cristaux rouges.
- **P_f**= 90°C (C_6H_6).
- **Rendement** = 80%
- **IR** = 3340,82 et 3437,26 cm^{-1} (NH_2 , NH); 1500,66 cm^{-1} (NO_2) .

II.1.2.Préparation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine:

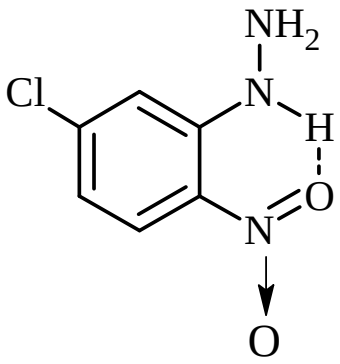


Schéma .II.2 : Structure de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.

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

- **$C_6H_6N_3O_2Cl$**(187,58 g/mol) ; cristaux rouges.
- **P_f**= 159-161°C (C_2H_5OH).
- **Rendement** = 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.2.Préparation des hydrazones :

II.2.1.Préparation de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle :

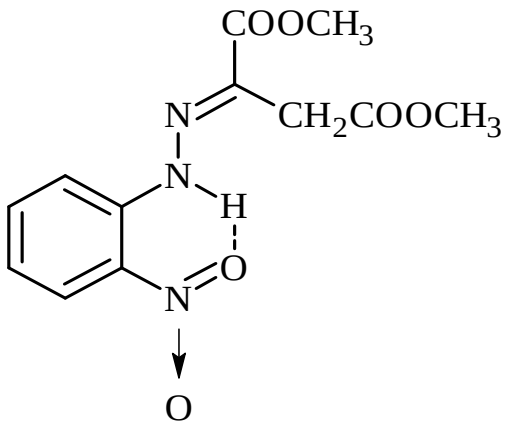


Schéma .II.3 : Structure de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

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

- **$C_{12}H_{13}N_3O_6$** (295,25 g/mol) ; cristaux marron-foncé.
- **P_f** = 87-89 °C (CH_3OH).
- **Rendement** = 74 %.
- **IR** (KBr) : 3263,66 cm^{-1} (NH) ; 1720,56 cm^{-1} ($COOCH_3$) ; 1508,38 cm^{-1} (NO_2).
- **^{1}H-RMN ($CDCl_3$)** : 3,80 ppm (s,2H,CH_2); 3,74 (s,3H,OCH_3); 3,89 ppm (s,3H, OCH_3); 7,02 ppm (t, H_{arom}); 7,60 ppm (t, H_{arom}); 8,00 ppm (d, H_{arom}); 8,20 ppm (d, H_{arom}); 11,36 ppm (s,1H,NH).
- **^{13}C-RMN ($CDCl_3$)** : 32,59 ppm (CH_2); 53,27 et 53,40 ppm (OCH_3) ; 117,57 ; 121,56 ; 126,29 et 133,80 ppm (C_{arom}); 136,74 ppm (CN); 134,47 ppm (CNO_2); 140,61 ppm (N=C) et 164,96 et 168,10 ppm (COO).
- **MS : m/z (% intensité relative):** 295 (M^+, 100), 263 (80), 231 (70), 203 (4), 185 (8), 150 (23), 134 (15), 107 (28), 91 (25), 78 (95), 64 (45), 51 (88).

II.2.2Préparation de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle :

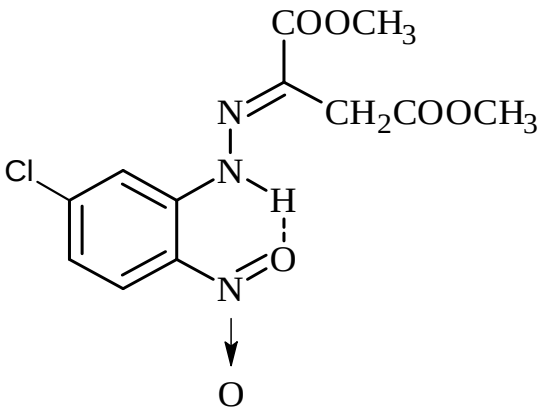


Schéma .II.4 : Structure de(E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

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

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

II.2.3.Préparation de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle :

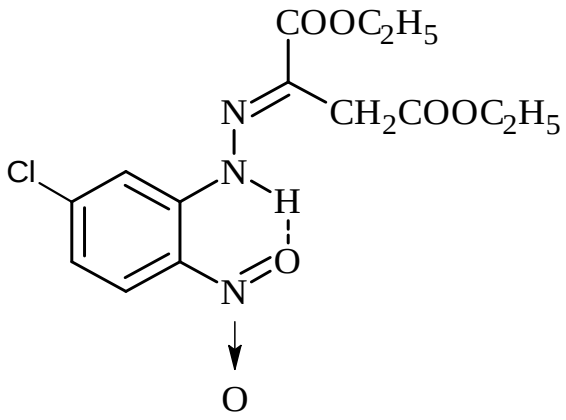


Schéma .II.5 : Structure de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Dans un erlenmeyer on dissout 1,53 g (0,01 mole) de 2-nitrophénylhydrazine dans 20 mL l'éthanol et sous agitation on égoutte 1,87 g (0,011 mole) d'acétylène dicarboxylate d'éthyle dans 10 mL d'éthanol et on laisse sous agitation jusqu'à formation d'un précipité (environ 30 minutes). Ce dernier est filtré sous vide et recristallisé dans l'éthanol.

- $C_{14}H_{16}N_3O_6Cl$ (357,5g/mol);cristauxjaunemarron.
- P_f = 78°C
- Rendement = 76%
- **IR** (KBr) : 3317,67cm^{-1} (NH); cm^{-1} 1720,56($COOC_2H_5$) ; 1600,97cm^{-1} (NO_2); 752,26 cm^{-1} (C-Cl).
- **^{1}H-RMN** ($CDCl_3$) : 3,84 ppm (s,2H,CH_2); 1,19 ppm (t,3H,$OCH_2\underline{CH_3}$); 1,31 ppm (t, 3H,$OCH_2\underline{CH_3}$);4,13 ppm (q,2H,$O\underline{CH_2}CH_3$) ; 4,31 ppm (q,2H,$O\underline{CH_2}CH_3$); 8,20 ppm (d, H_{arom}); 7,75 ppm (s, H_{arom}); 7,19 ppm (d, H_{arom}); 10,90 ppm (s,1H,NH).
- **^{13}C-RMN** ($CDCl_3$) : 13,72 et 13,90ppm ($OCH_2\underline{C_2H_5}$); 60,63 et 61,47 ppm (OCH_2);32,03 ppm (CH_2); 115,36 ; 132,08 ; 120,74 et 127,95 ppm (C_{arom}); 141,12 ppm (CN); 136,32 ppm (CNO_2); 141,38 ppm (N=C) et161,34 et 169,68 ppm (CO_2).
- **MS : m/z (% intensité relative):** 357 (M, 44), 311 (34), 283 (14), 265 (83), 219 (31), 184 (33), 141 (45), 124 (38), 115 (63), 78 (65), 63 (43), 43 (65).

II.3.Réductions :

II.3.1.Réduction des hydrazones :

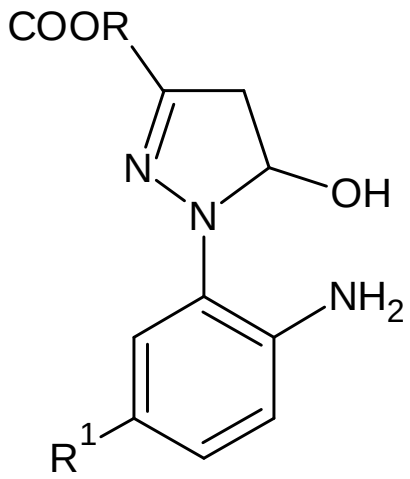


Schéma .II.6 : Structure de hydrazones.

0,003 mole de (E)-2-nitrophéhylhydrazono oxaloacétate de dialkyleet ses dérivés est suspendue dans 50 mL d'alcool correspondant et après ajout de 0,01 g environ de Pd/C comme catalyseur est hydrogénée sousagitationà température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène (202 mL environ). Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous vide dans un évaporateur rotatif, le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après quelques instants. Ce dernier est recristallisé dans un peu d'alcool correspondant.

- **$\underline{R = CH_3, R^1 = H, R^2 = H}$**
- **$C_{11}H_{11}N_3O_3$** (233,23 g/mol) ; cristaux marron foncé.
- **P_f** = 168-170 °C (CH_3OH).
- **Rendement** = 70 %.
- **IR** (KBr) : 3460et 3375,5 cm^{-1} (NH_2) ; 1716,7 cm^{-1} ($COOCH_3$).
- **^{1}H-RMN** (DMSO-d_6) : 3,90 ppm (s,3H,OCH_3); 5,98ppm (s,1H,CH); 6,66 (t, H_{arom}); 6,86(d, H_{arom}) .7,16(m,2H_{arom}et1H,NH_2) ;8,80 ppm (s,1H,OH).
- **^{13}C-RMN** (DMSO-d_6) : 51,73 ppm (OCH_3) ; 32,59 ppm (CH); 127,47 ; 116,52 et 129,60 ppm (C_{arom}); 122,77 ppm (CN); 142,09 ppm (N=C); 143,95 (CNH_2); 153,80 ppm (COH); 162,61 ppm (COO).

- **MS : m/z (% intensité relative):** 233 (M^+, 100), 201 (10) 173 (10) 147 (8), 134 (32), 119 (25), 106 (75), 92 (35), 80 (17), 65 (25), 52 (20).

❖ **R = CH_3, R^1 = Cl, R^2 = H**

- **$C_{11}H_{10}O_3N_3Cl$** (267,5 g/mol);poudre blanche.
- **P_f**=235°C (C_2H_5OH)
- **Rendement**=50%.
- **IR** (KBr) : 3452,69 et 3155,64cm^{-1} (NH_2) ; 1705,12cm^{-1} ($COOCH_3$) ; 763,83 cm^{-1} (C-Cl).
- **^{1}H-RMN** (DMSO-d_6) : 3,79ppm (s,3H,OCH_3);6,01 ppm (s,1H,CH); 7,91(t, H_{arom});7,32 ppm (d, H_{arom}); 7,68 ppm (m,2H_{arom},2H,NH_2);8,40(s,1H,OH).
- **^{13}C-RMN** (DMSO-d_6) : 53,40 ppm (OCH_3) ; 32,59 ppm (CH); 116,23 ; 116,52 ; 127,47 et 129,60 ppm (C_{arom}); 122,77 ppm (CN); 142,09 ppm (N=C); 143,95 (CNH_2); 153,80 ppm (COH); 162,61 ppm (COO).

❖ **R = C_2H_5, R^1 = Cl, R^2 = H**

- **$C_{12}H_{12}O_3N_3Cl$** (281,5 g/mol);Cristaux vert.
- **P_f**=118-120°C(C_2H_5OH).
- **Rendement**=70%.
- **IR** (KBr) : 3240,51et 3363,96cm^{-1} (NH_2) ; 1720,56cm^{-1} ($COOC_2H_5$) ;759,97 cm^{-1} (C-Cl).

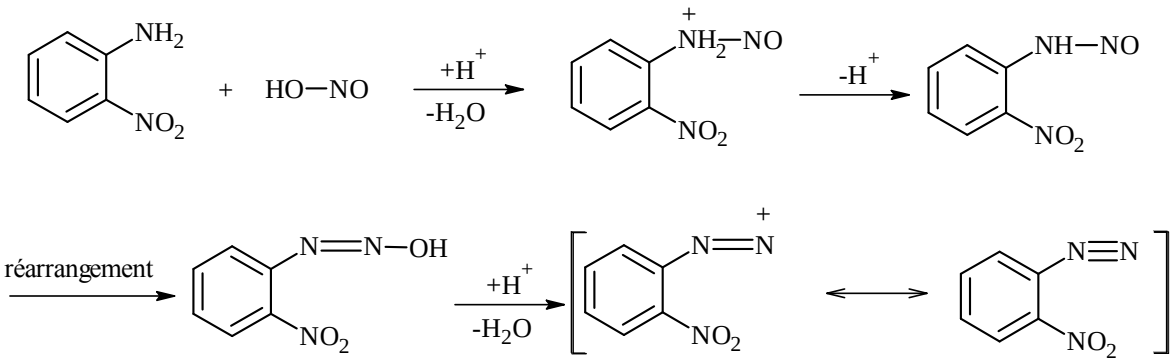
Chapitre III : Méthode et discussion

III.1.Synthèse des composés de départs :

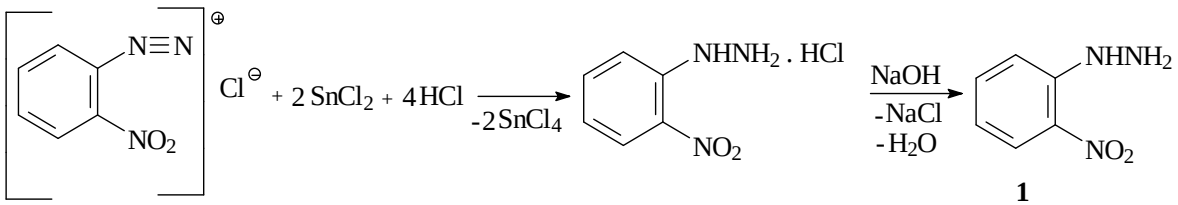
III.1.1.Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine :

La 2-nitrophénylhydrazine est obtenue à partir de la 2-nitroaniline par la réaction bien connue de diazotation suivie par une réduction sélective du sel de diazonium.la 2-nitroaniline est dissoute dans l'acide chlorhydrique concentré et elle est diazotée avec une solution aqueuse de nitrite de sodium. Le chlorure de 2-nitrophényldiazonium obtenu est ensuite réduit par le chlorure d'étain au 2-nitrophenylhydrazine (schéma 1).

Mécanisme de diazotation



Mécanisme de réduction



1

SchémaIII.1 : Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine.

Le spectre IR montre les vibrations caractéristiques des groupements NH et NH_2 à 3437,26 et 3340,82 cm^{-1}. Les bandes d'absorption du groupement (NO_2) apparaissent à 1500,66 cm^{-1} (Figure III.1).

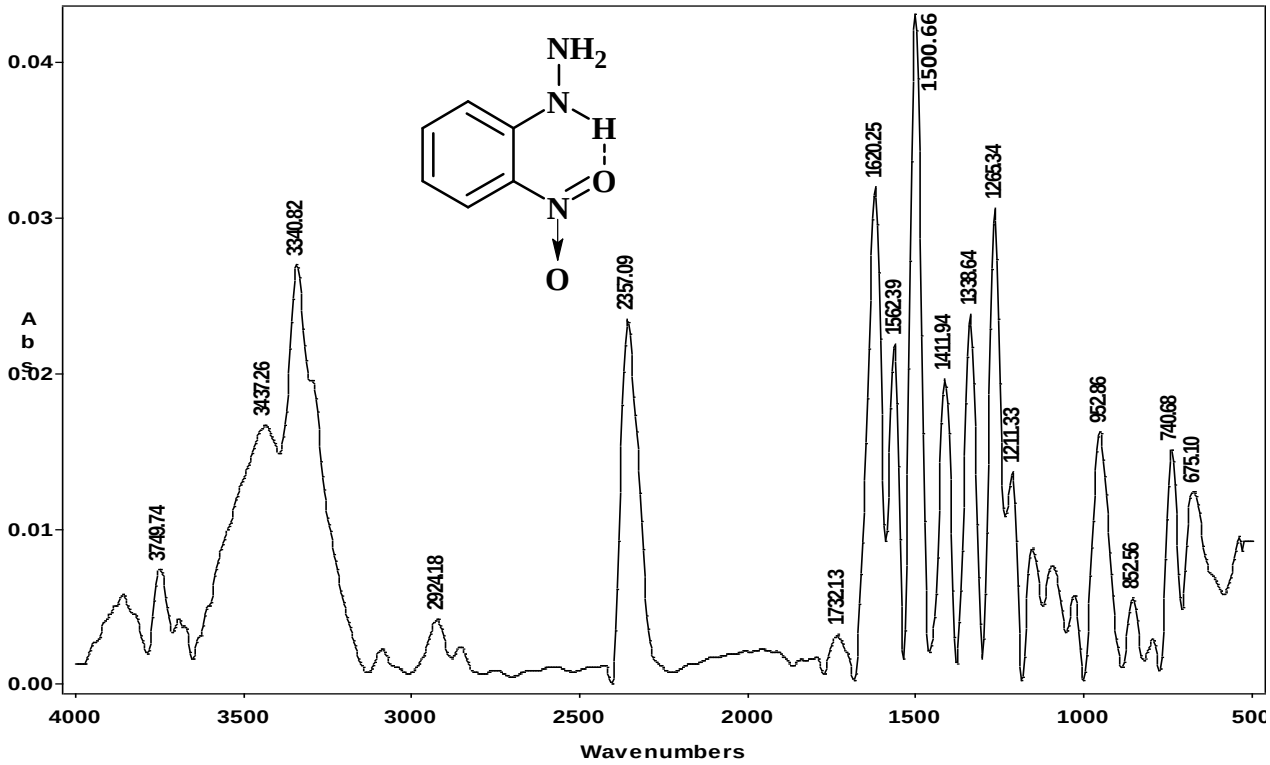


Figure III.1: Spectre IR de 2-nitrophénylhydrazine.

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

III.1.2.Synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine :

Le5-chloro-2-nitrophénylhydrazine est obtenue facilement à partir de 1-chloro-3,4-dinitrobenzène . Les groupements nitro étant des attracteurs d'électrons appauvrissent le noyau benzénique en densité électronique. Ceci rend une substitution nucléophile facile du groupement nitro en position 3 par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes : addition / élimination (schéma **III.2**).

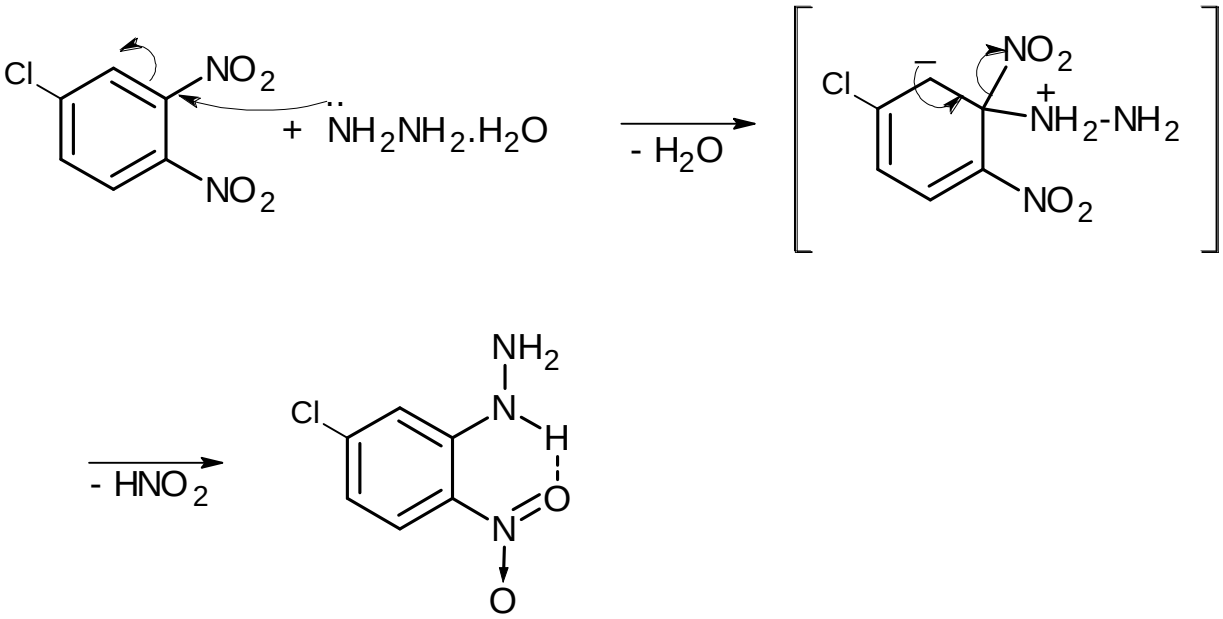


schéma III.2 : Mécanisme réactionnel de synthése de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.

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

Le spectre IR montre les bandes d'absorption caractéristiques des groupements (NH_2) et (NH) à 3369,03 et 3335,28 cm^{-1}. La bande d'absorption caractéristique du groupement (NO_2) apparaît à 1509,98 cm^{-1}.La bande d'absorption caractéristique du groupement (C-Cl) apparaît à 747,28 cm^{-1} (Figure III.2).

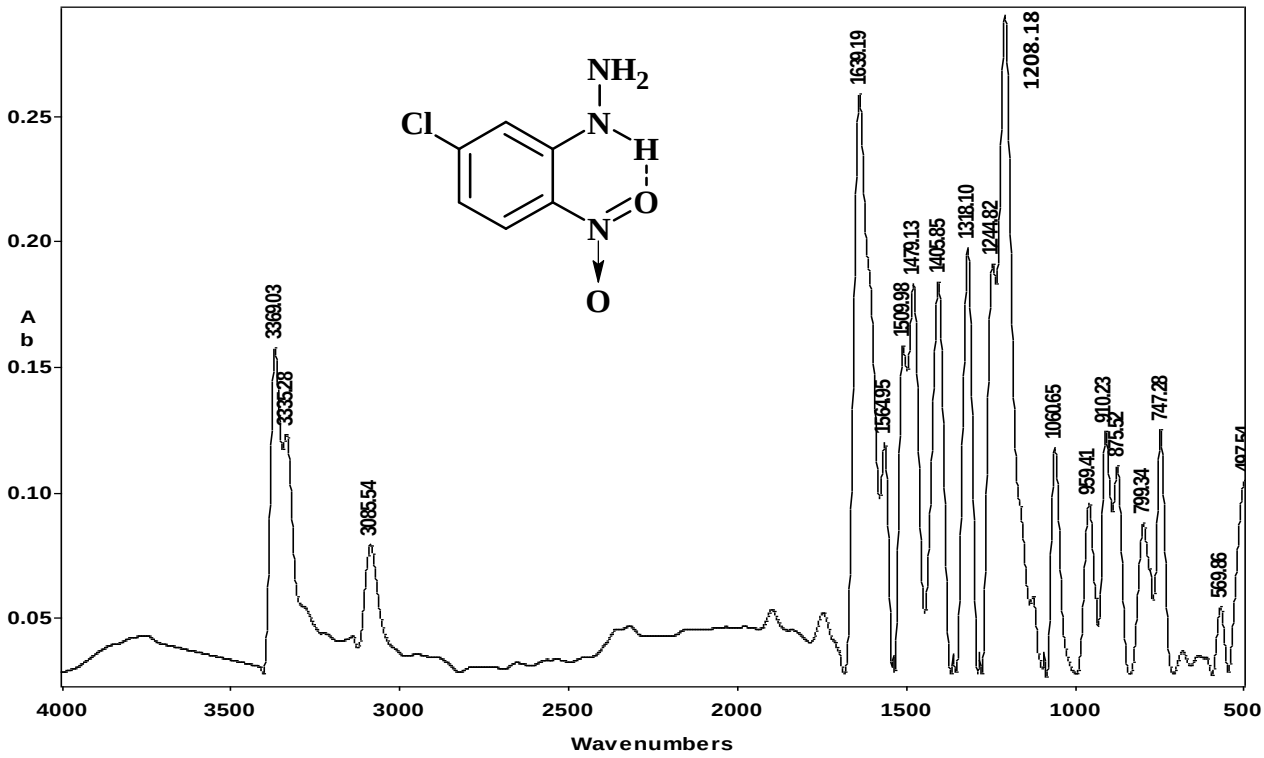


Figure III.2: spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophénylhydrazine.

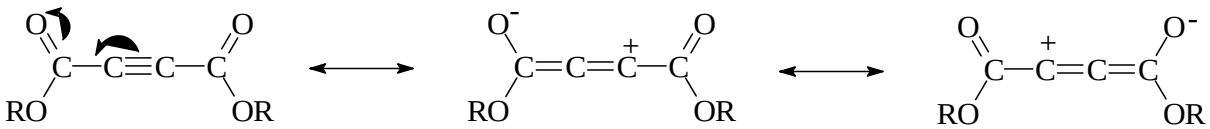
III.2.Synthése des hydrazones :

III.2.1.Synthèse des dérivés de 2-nitrophényhydrazonooxaloacétate de dialkyles :

L'addition nucléophile de 2-nitrophénylhydrazine ainsi que de1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène à l'acétylène dicarboxylate de méthyle respectivement d'éthyle offre un accès favorable aux hydrazones et bishydrazones des dialkylesters de l'acide oxaloacétique coutant plus cher (figure 2.7).

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.

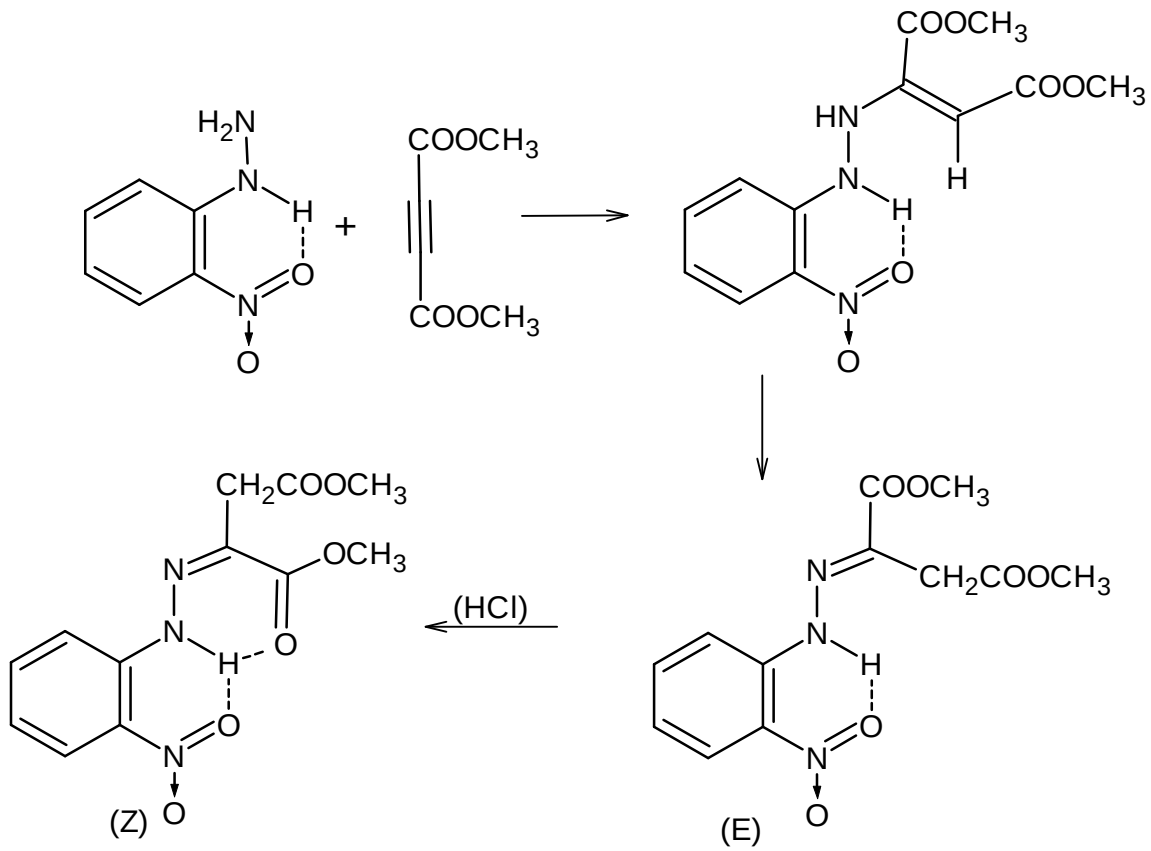
La charge partielle positive de l'atome de carbone du groupement carbonyle C=O se transmettra sur l'atome voisin ce qui entrainera la délocalisation des électrons π dans tout le système insaturé.



R=CH_3, C_2H_5

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

III.2.2.Synthèse de (E) et (Z)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles :



SchémaIII.3: Synthèse des hydrazonesde l'esters diméthylique de l'acide oxaloacétique.

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

Ces hydrazones (E) et (Z) se différencient nettement par leurs points de fusion et par la position caractéristique de leurs signaux du proton NH dans le spectre ^{1}H-RMN. Celui-ci apparait entre 11,34 et 11,36 ppm pour les isomères (E). Par contre le signal NH pour les isomères (Z) apparait entre 13,96 et 13,97 ppm (figures III.3 et III.4).Ceci est dû à la

formation de la deuxième liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupement carbonyle 1 et le proton NH.

Tous les spectres ^{1}H-RMN, pris dans $CDCl_3$, montrent les signaux pour les groupements méthoxy entre 3,72 et 3,90 ppm (deux singulets), pour les groupements éthoxy ceux-ci se trouvent entre 1,25 et 1,37 ppm (deux triplets) ainsi qu'entre 4,17 et 4,38 ppm (deux quadruplets). Les groupements méthylènes apparaissent entre 3,61 et 3,80 ppm (un singulet). Tous les protons aromatiques sont résolus et se trouvent pour H-3 : 8,17-8,20 ppm (un doublet) ; H-4 : 6,98-7,02 ppm (un triplet) ; H-5 : 7,56-7,60 ppm (un triplet) et H-6 : 7,95-8,00 ppm (un doublet) (figures III.3 III.4).

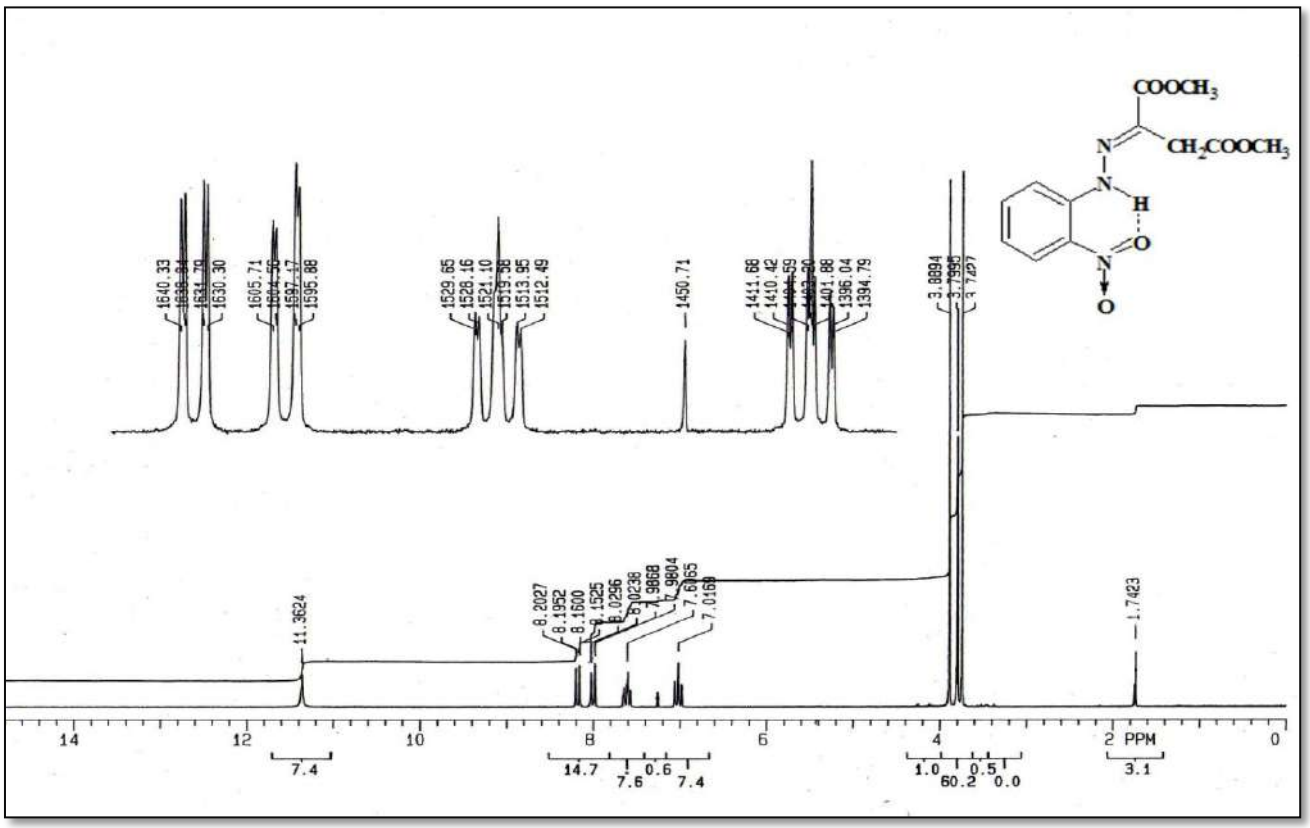


Figure III.3: Spectre ^{1}H-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

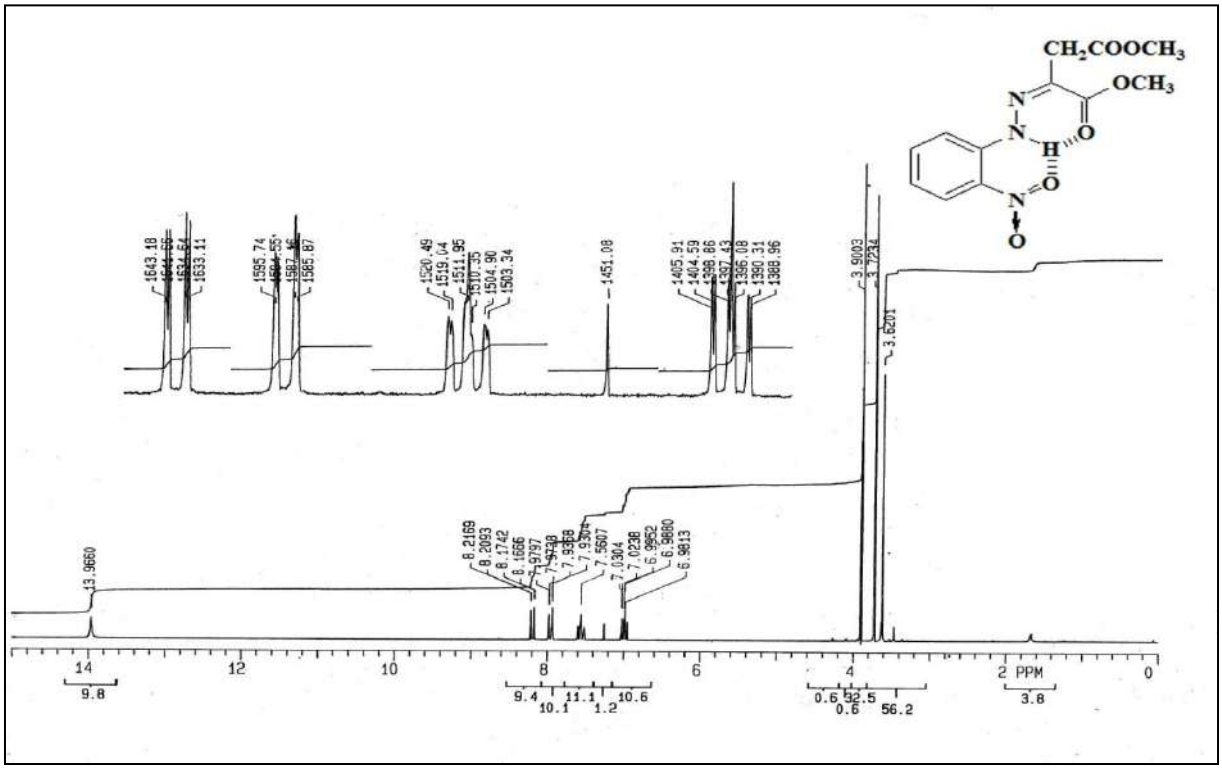


Figure III.4: Spectre ^{1}H-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

Tous les spectres ^{13}C-RMN pris dans $CDCl_3$ montrent 12 pics pour l'ester méthylique. Ceux-ci sont situés, entre 32,59 et 62,10 ppm (CH_2) ; 53,02 et 53,70 ppm (OCH_3) ; entre 115,62 et 136,74 ppm (C_{arom}) ; entre 140,57 et 143,19 ppm (N=C) ; entre 161,93 et 171,06 ppm (CO_2) (figures III.5 et III.6).

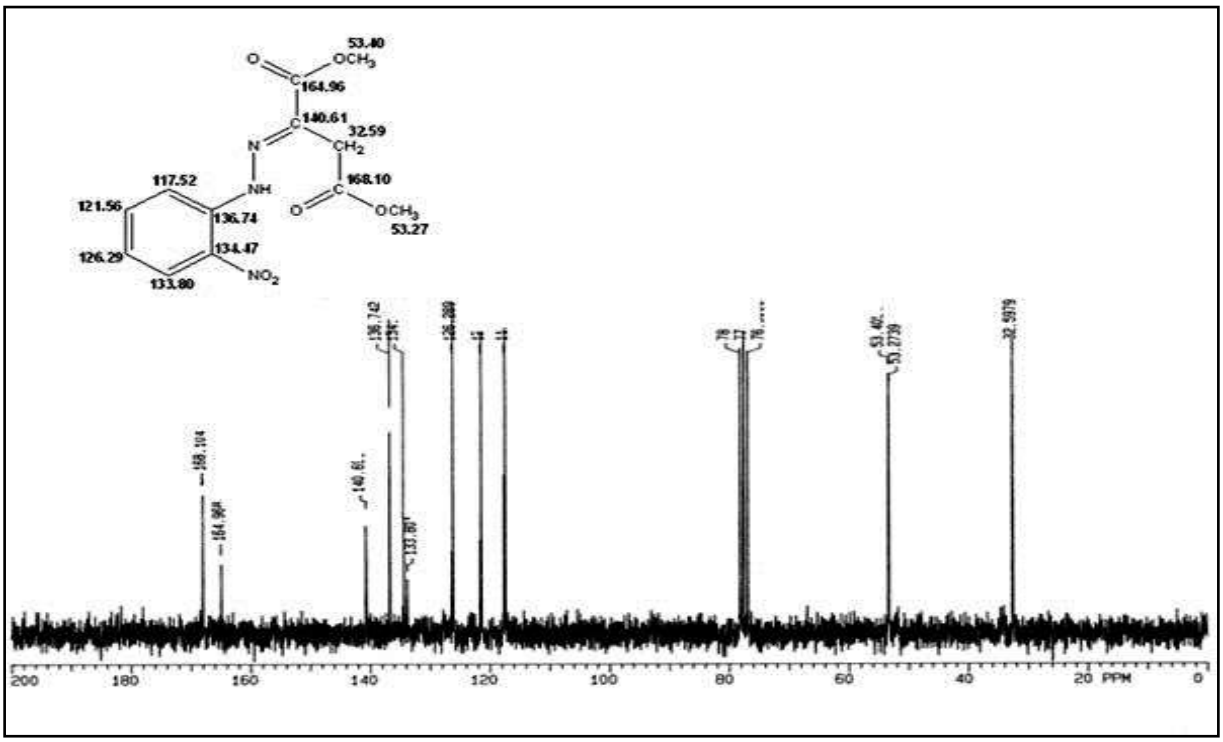


Figure III.5: Spectre ^{13}C-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

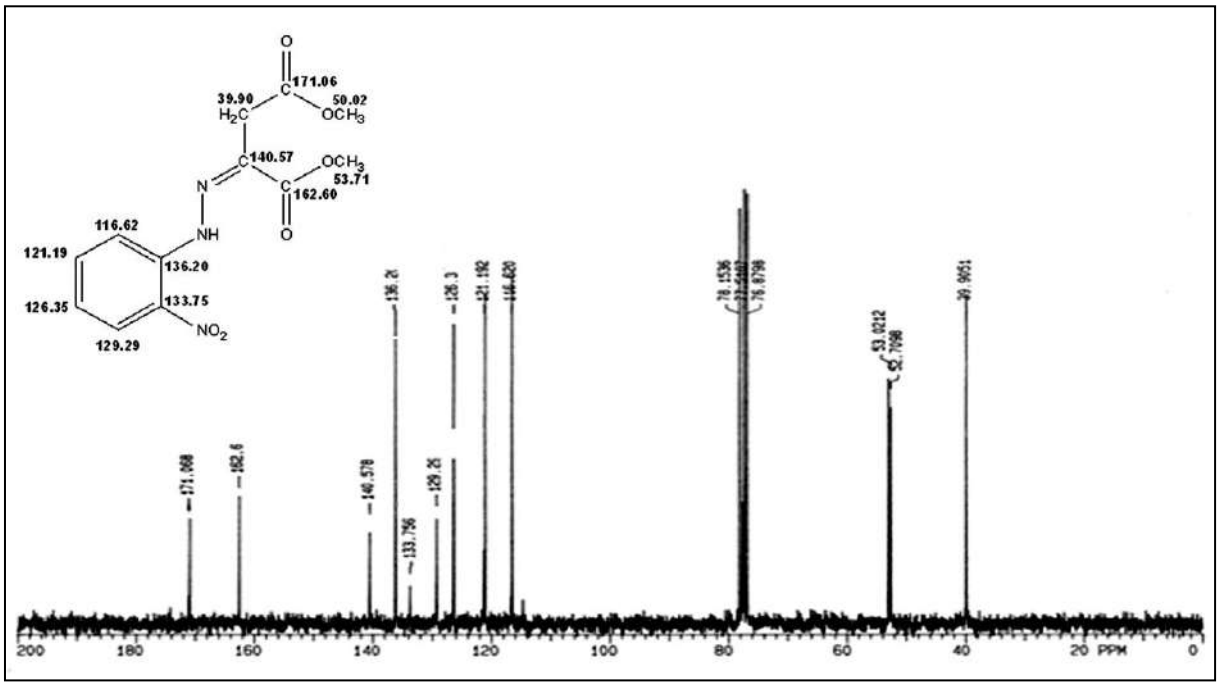


Figure III.6: Spectre ^{13}C-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

Les spectres IR montrent les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les deux groupements esters à 1720 et 1739 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH entre 3203 et 3209 cm^{-1} et (figures III.7 et III.8).

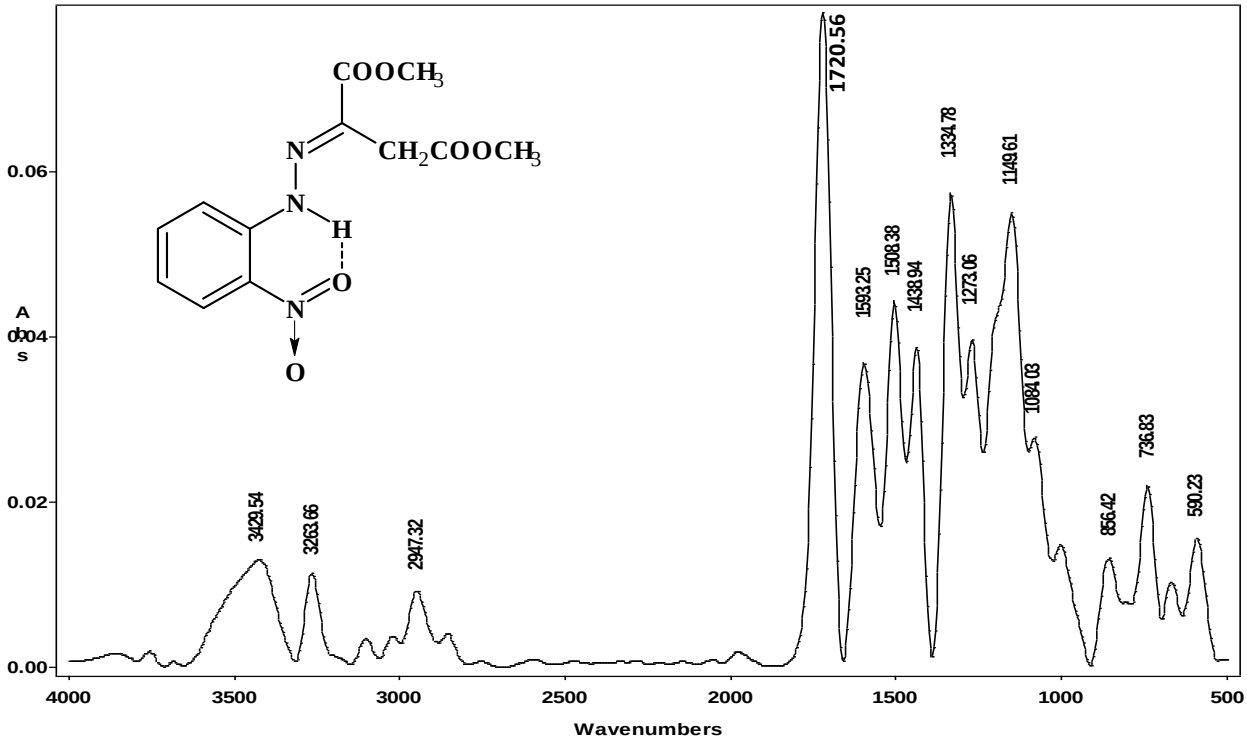


Figure III.7: Spectre IR de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

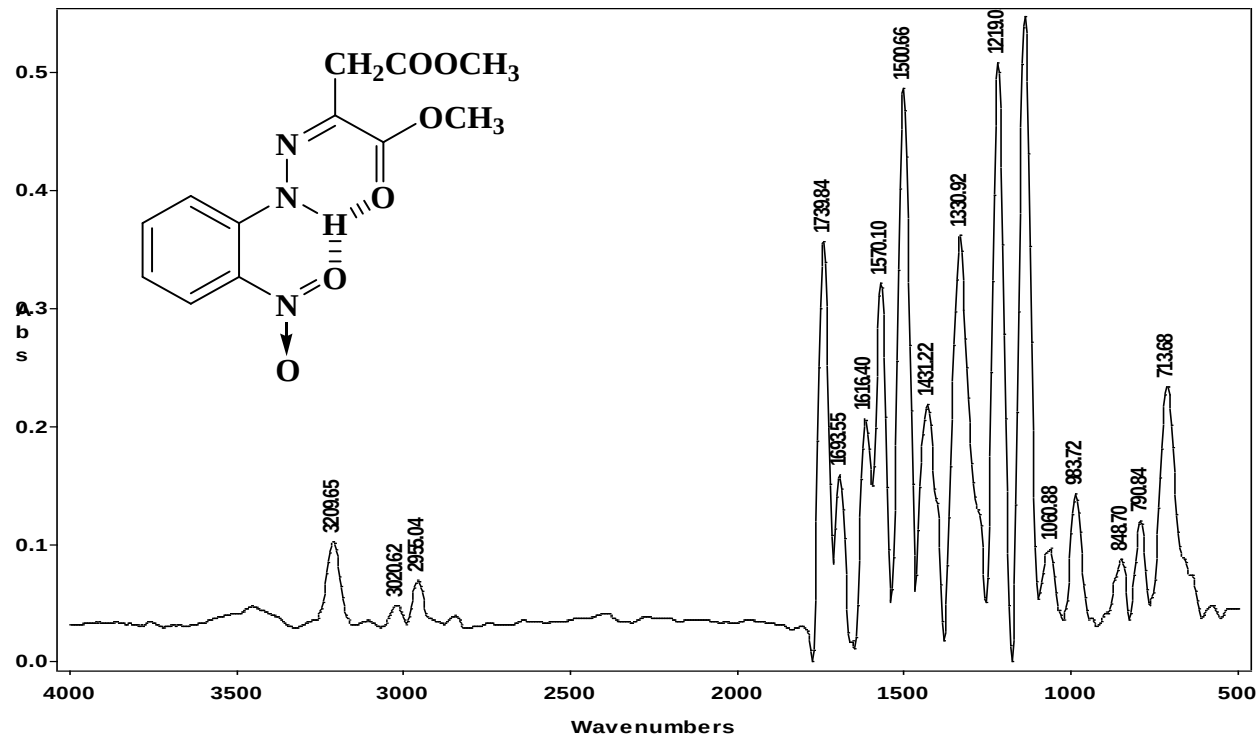


Figure III.8: Spectre IR de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

Les spectres de masse confirment la masse molaire des composés synthétisés (figures III.9 et III.10).

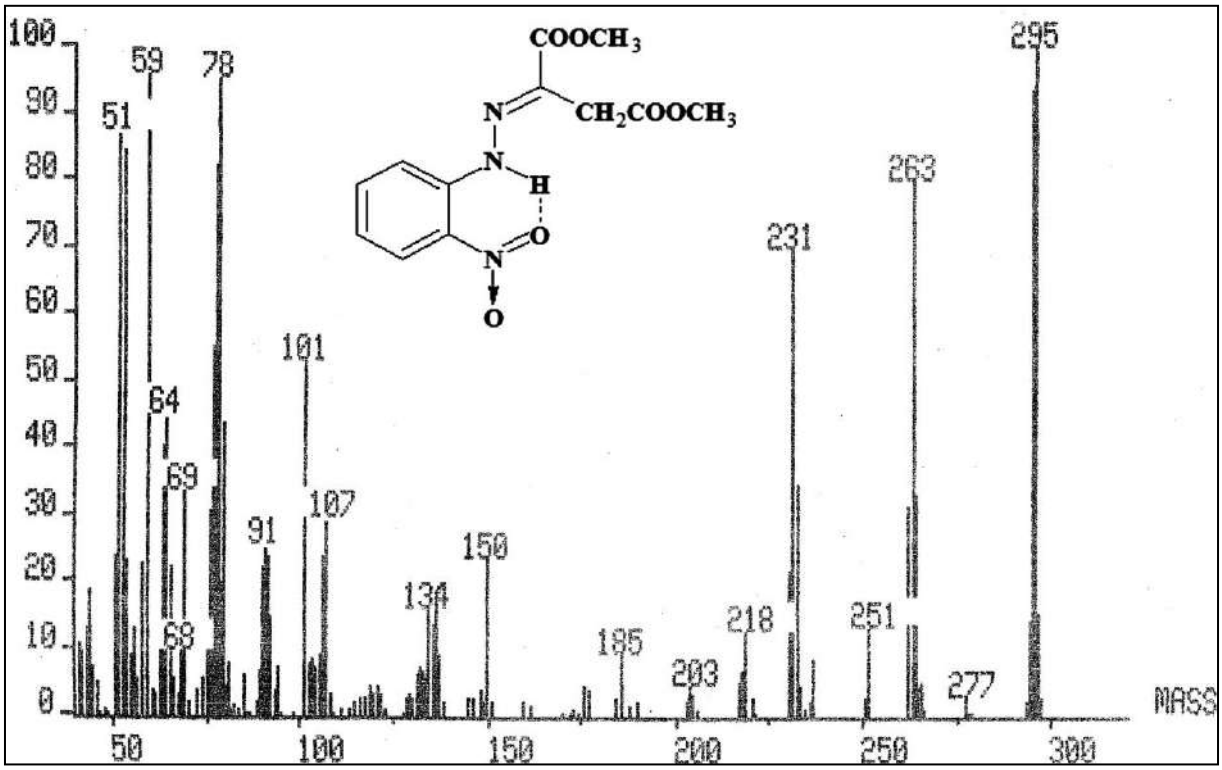


Figure III.9: Spectre de masse de (E) -2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

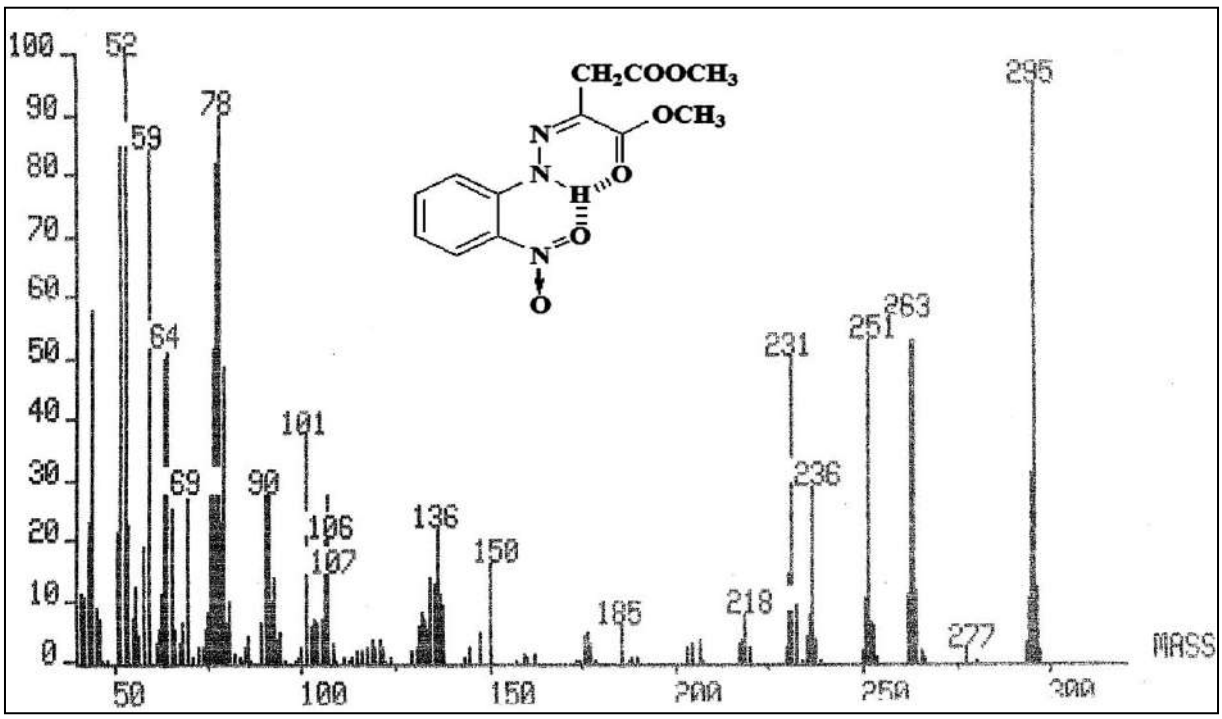
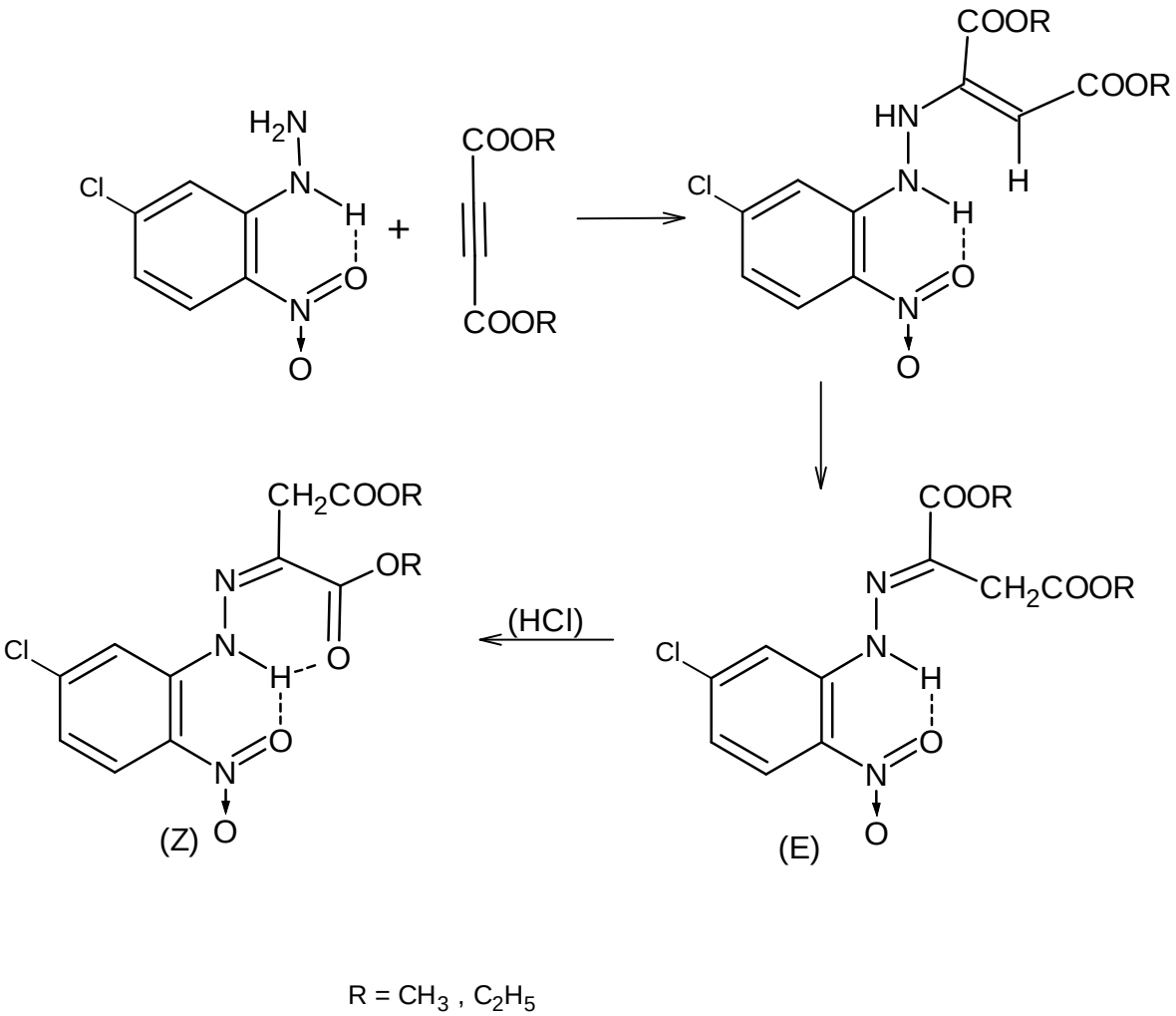


Figure III.10: Spectre de masse de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

III.2.3.Synthèse de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles :

De la même façon décrite précédemment ;ses composés sont préparés d'après un mécanisme d'addition nucléophile



R = CH_3 , C_2H_5

Schéma III.4: Synthèse de (E) et(Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyles.

Ces hydrazones (E) et (Z) se différencient nettement par leurs points de fusion et par la position caractéristique de leurs signaux du proton NH dans le spectre ^{1}H-RMN. Celui-ci apparait entre 11,34 et 11,36 ppm pour les isomères (E). Par contre le signal NH pour les isomères (Z) apparait entre 13,96 et 13,97 ppm (figures III.11 et III.12).Ceci est dû à la formation de la deuxième liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupement carbonyle 1 et le proton NH.

Tous les spectres ^{1}H-RMN, pris dans $CDCl_3$, montrent les signaux pour les groupements méthoxy entre 3,72 et 3,90 ppm (deux singulets), pour les groupements éthoxy ceux-ci se trouvent entre 1,25 et 1,37 ppm (deux triplets) ainsi qu'entre 4,17 et 4,38 ppm

(deux quadruplets). Les groupements méthylènes apparaissent entre 3,61 et 3,80 ppm (un singulet). Tous les protons aromatiques sont résolus et se trouvent pour H-3 : 8,17-8,20 ppm (un doublet) ; H-4 : 6,98-7,02 ppm (un triplet) ; H-5 : 7,56-7,60 ppm (un triplet) et H-6 : 7,95-8,00 ppm (un doublet) (Figures III.11 et III.12).

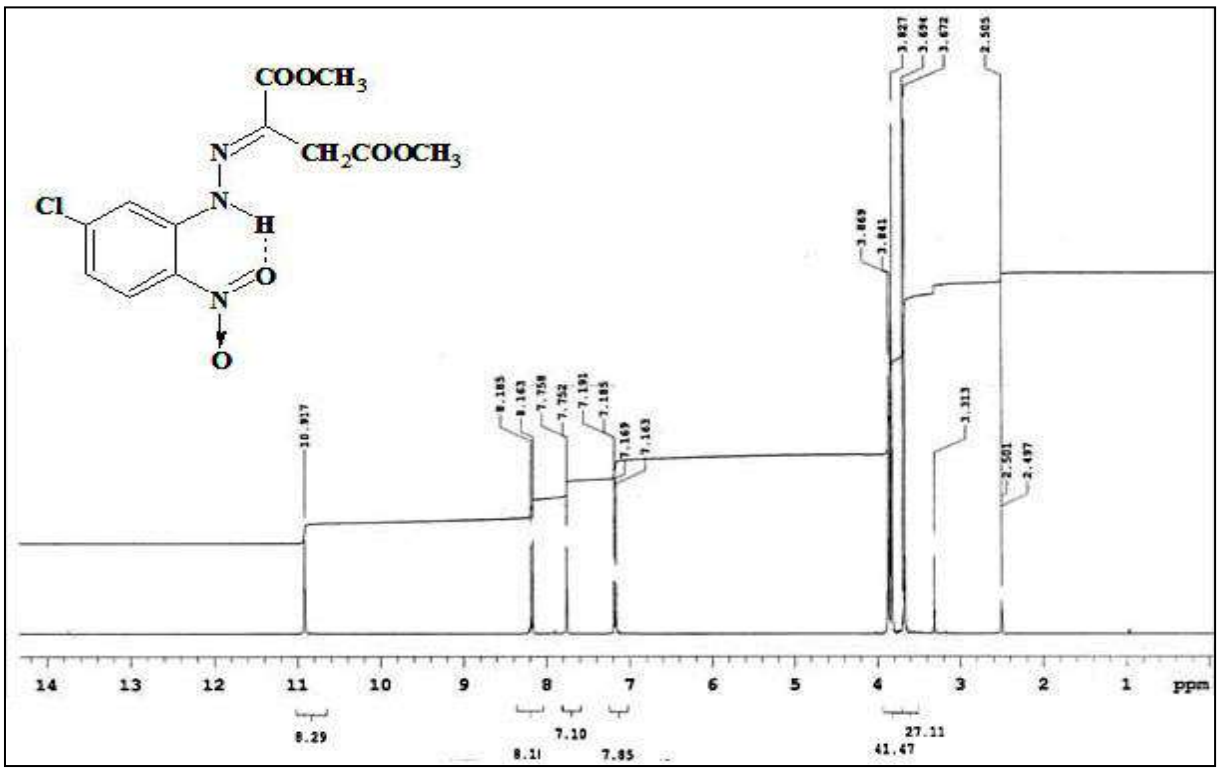


Figure III.11: Spectre ^{1}H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

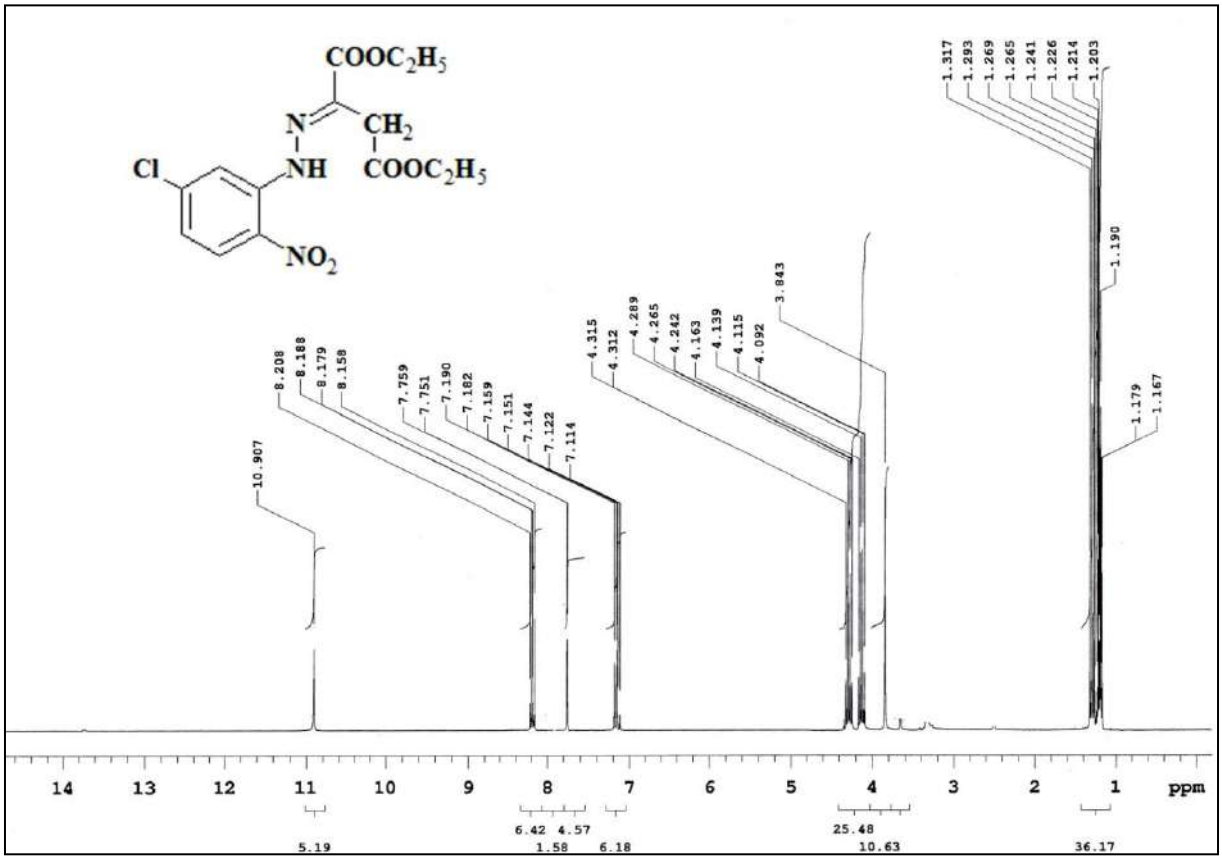


Figure III.12: Spectre ^{1}H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Les spectres ^{13}C-RMN pris dans $CDCl_3$ montrent 12 pics pour l'ester méthylique. Ceux-ci sont situés, entre 32,59 et 62,10 ppm (CH_2) ; 53,02 et 53,70 ppm (OCH_3) ; entre 115,62 et 136,74 ppm (C_{arom}) ; entre 140,57 et 143,19 ppm (N=C) ; entre 161,93 et 171,06 ppm (CO_2) (figures III.13 et III.14).

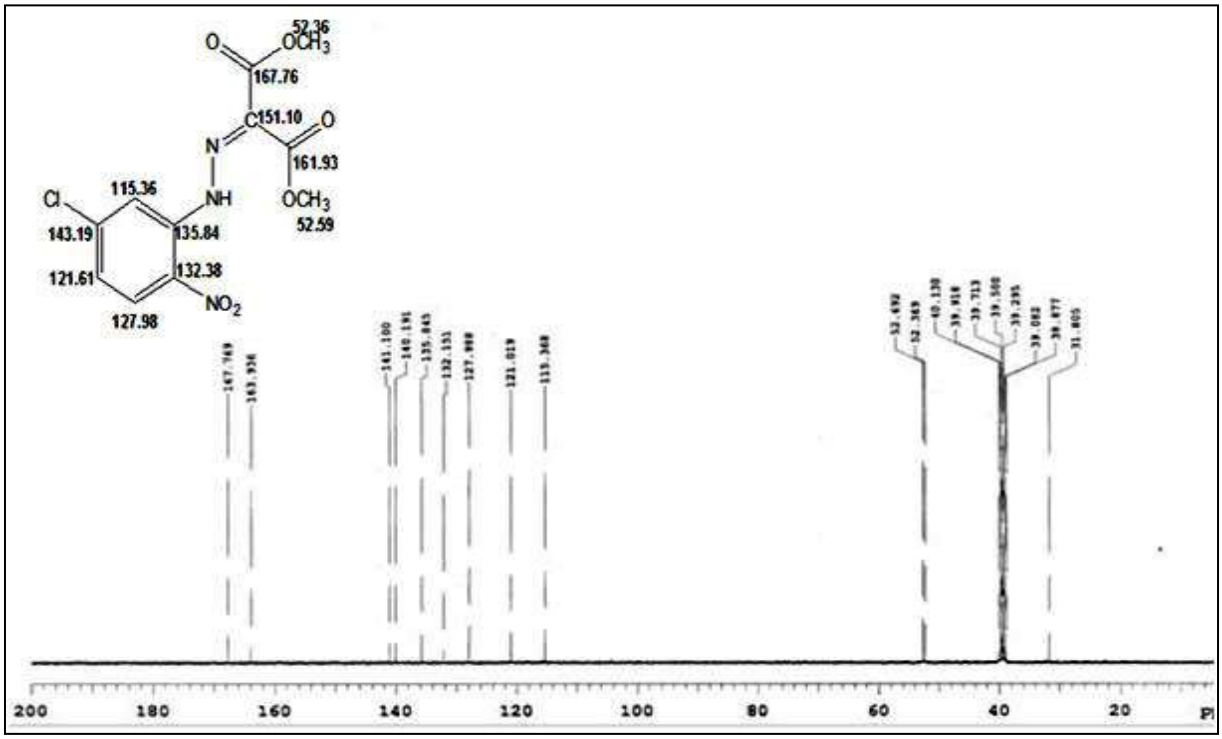


Figure III.13: Spectre ^{13}C-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

Pour l'ester éthylique apparaissent 14 pics qui se trouvent entre 40,34 et 62,10 ppm (CH_2) ; entre 13,72 et 14,86 ppm (CH_3) ; entre 33,30 et 62,28 ppm (OCH_2) ; entre 115,36 et 136,66 (C_{arom}) ; 140,72 et 141,36 ppm (N=C) ; 161,34 et 170,66 ppm (CO_2) (figures 12,13 et 14).

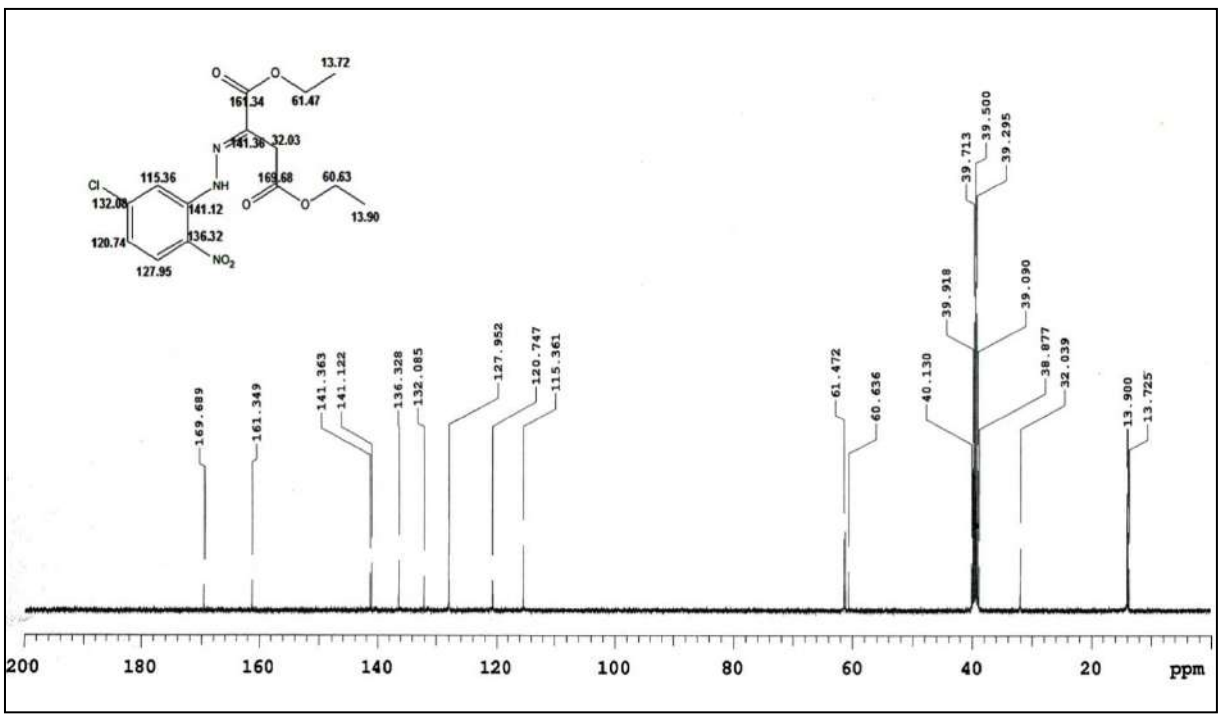


Figure III.14: Spectre ^{13}C-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Les spectres IR montrent les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les deux groupements esters à 1710 et 1720 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH entre 3279 et 3317 cm^{-1} et (figures III.15 et III.16).

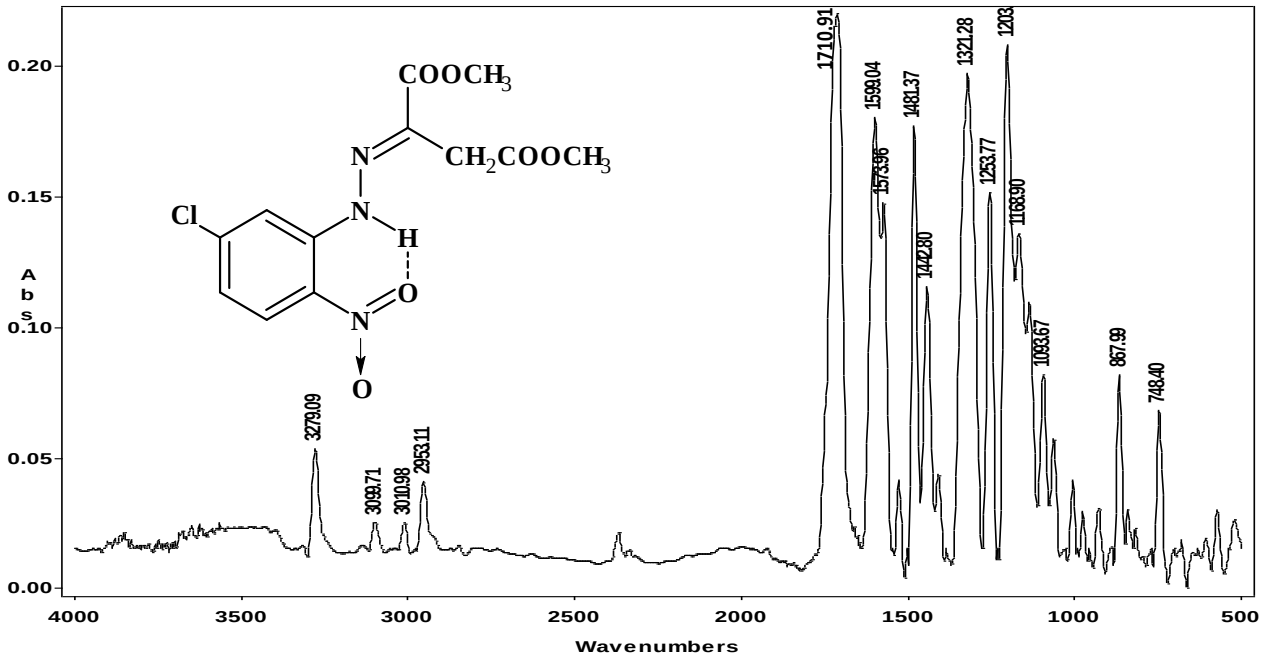


Figure III.15: Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

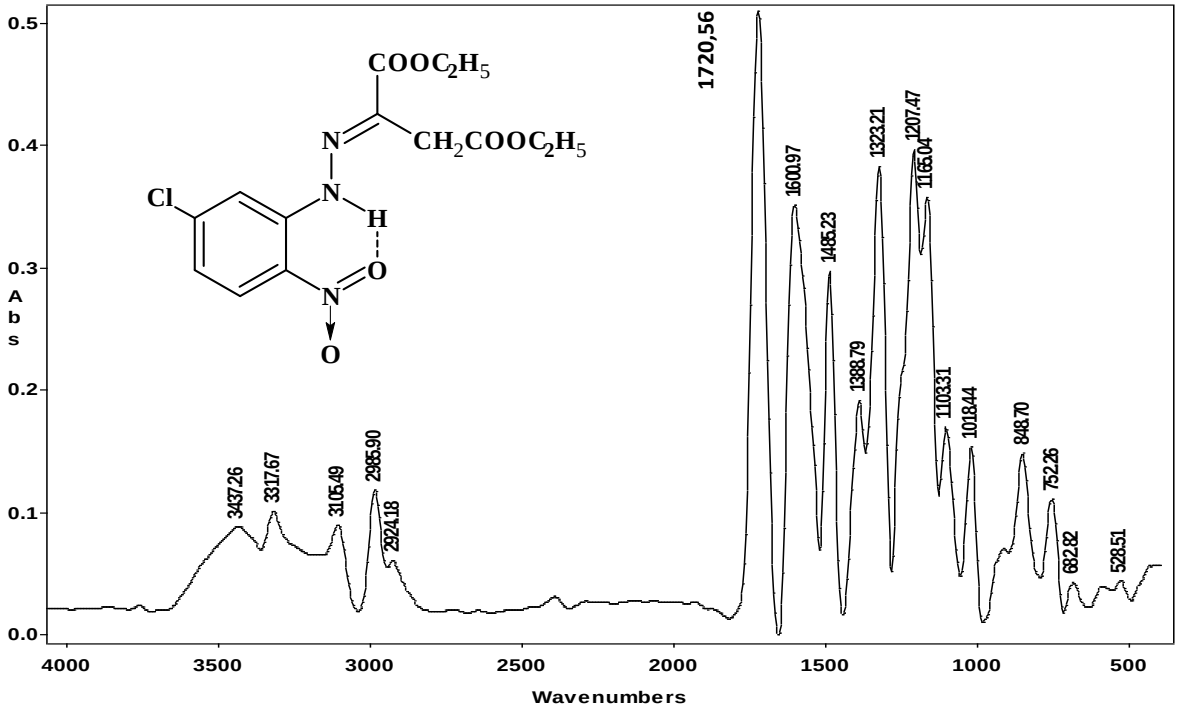


Figure III.16: Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Les spectres de masse confirment la masse molaire des composés synthétisés (figures III.17 et III.18).

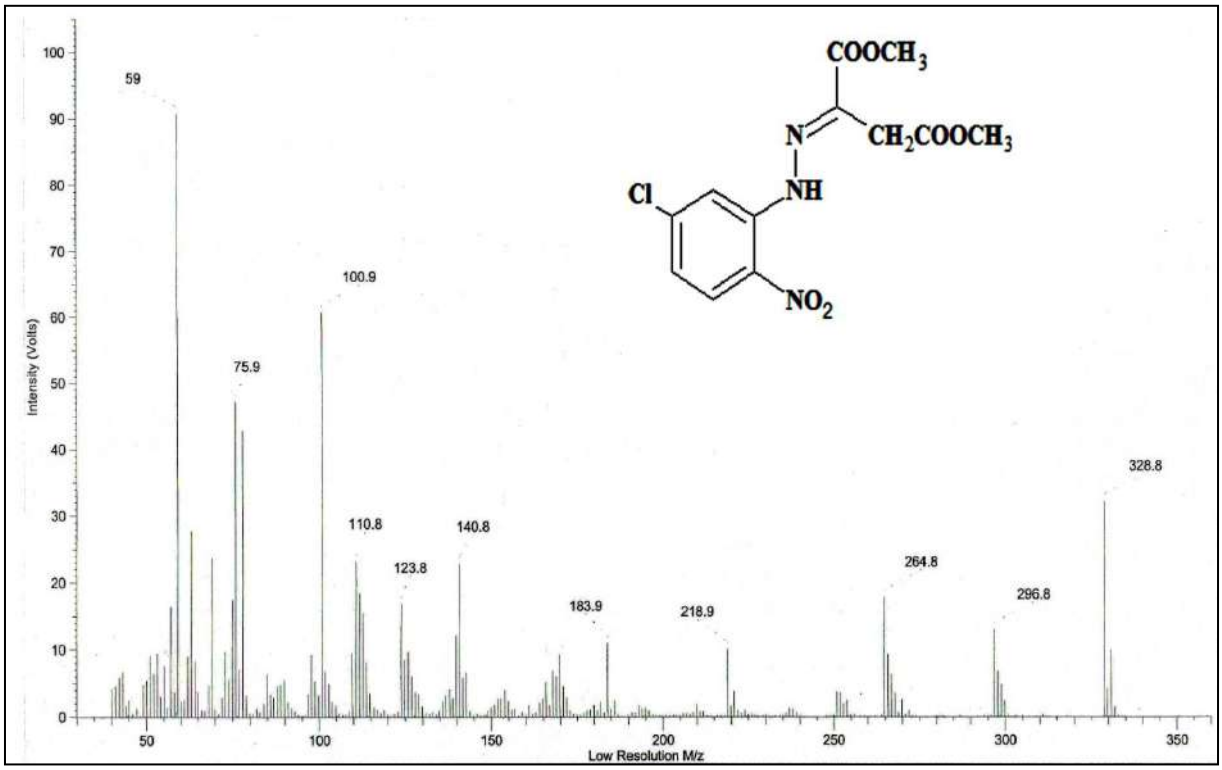


Figure III.17: Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

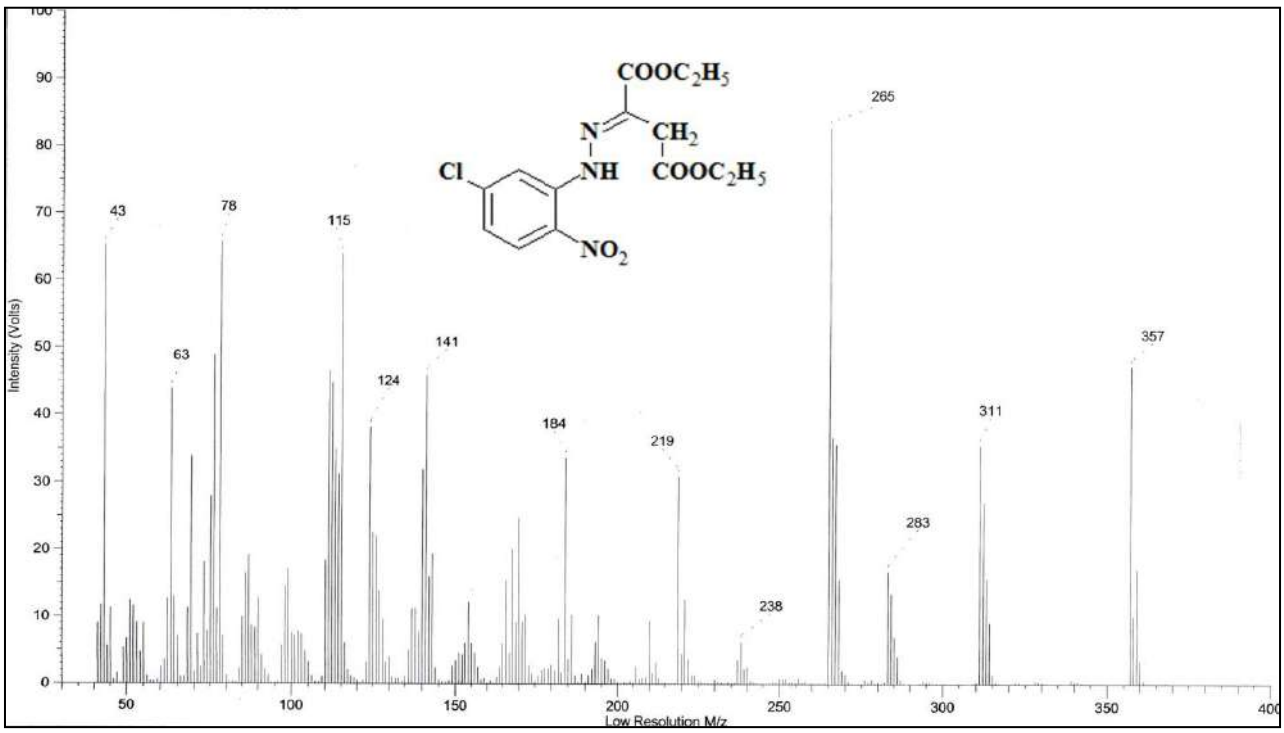
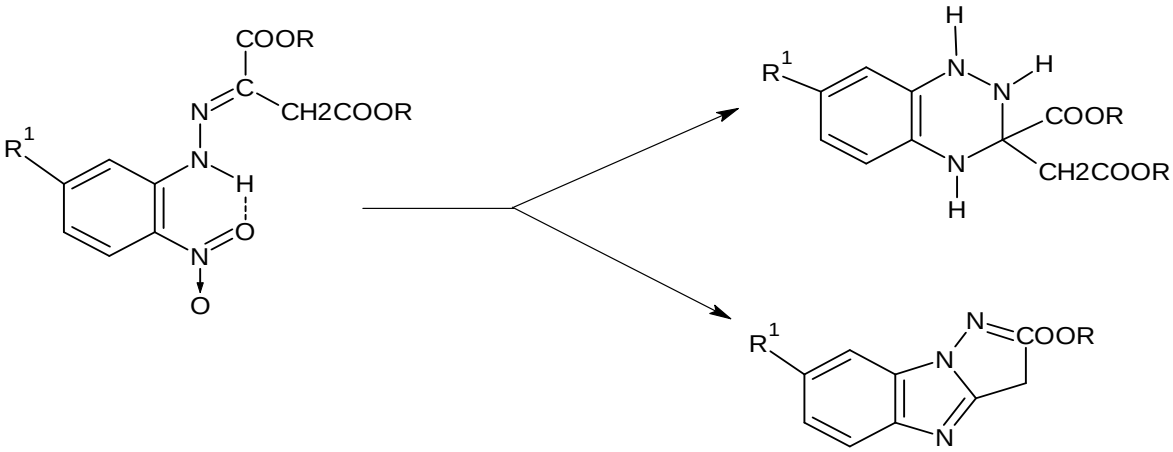


Figure III.18: Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

III.3.Réductions :

III.3.1.Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle :

Par hydrogénation catalytique de (E)-2-nitrophénylhydrazones , en principe deux possibilités de cyclisation réductive pourraient avoir lieu .



R = CH_3 , C_2H_5

R^1 = H, Cl

Schéma III.5: mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive de 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle et ses dérivés.

Après réduction du groupement nitro au groupement amino, une addition nucléophile sur l'atome de carbone de la liaison azométhine N=C devrait mener au dérivé 1,2,4-benzotriazine (schéma III.6).

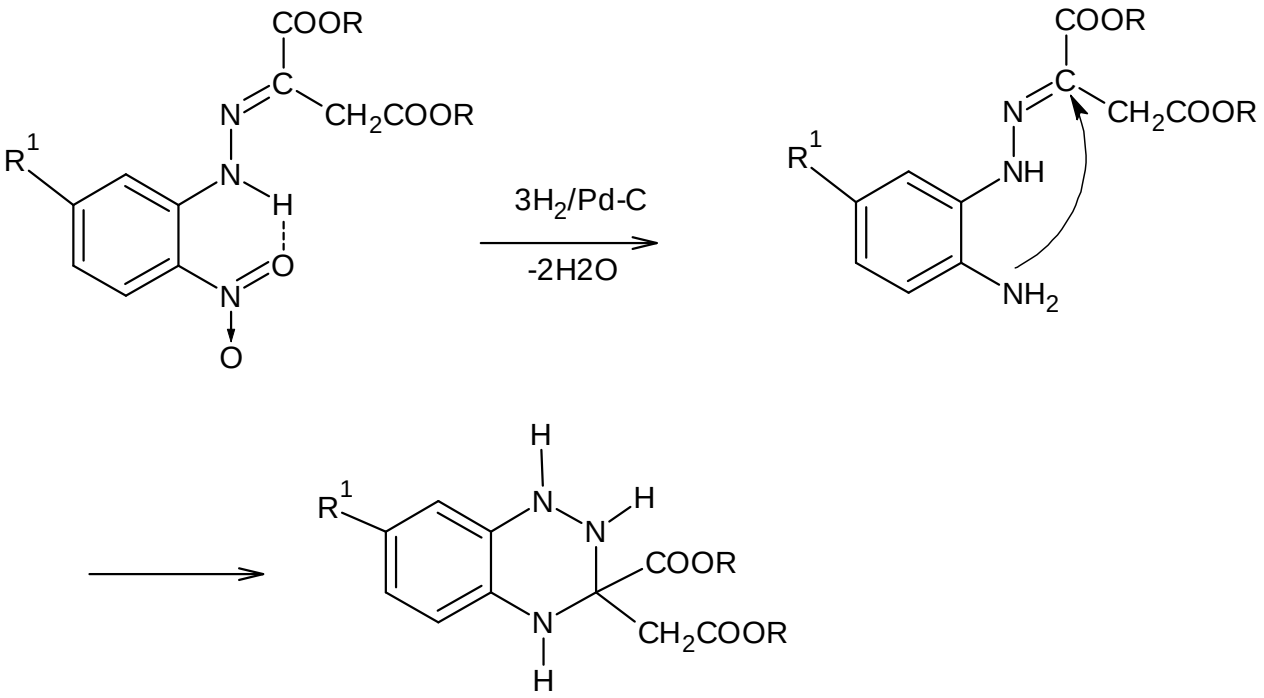


Schéma III.6: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuellemenant au dérivé benzotriazine.

De même la réduction du groupement nitro, attracteur d'électrons, au groupement amino, donneur d'électrons, le noyau benzénique s'enrichit en densité électronique. De ce fait le doublet libre sur l'atome d'azote NH sera plus disponible et il s'ensuivrait une attaque nucléophile sur l'atome de carbone 4 avec élimination d'alcool menerait à une première cyclisation au dérivé pyrazole (schéma III.7). Ensuite une attaque nucléophile du groupement amino sur le groupement carbonyle se trouvant en position favorable de l'hétérocycle formé, mènerait, avec élimination d'eau, au dérivé pyrazolo[1,5-a]benzimidazole .

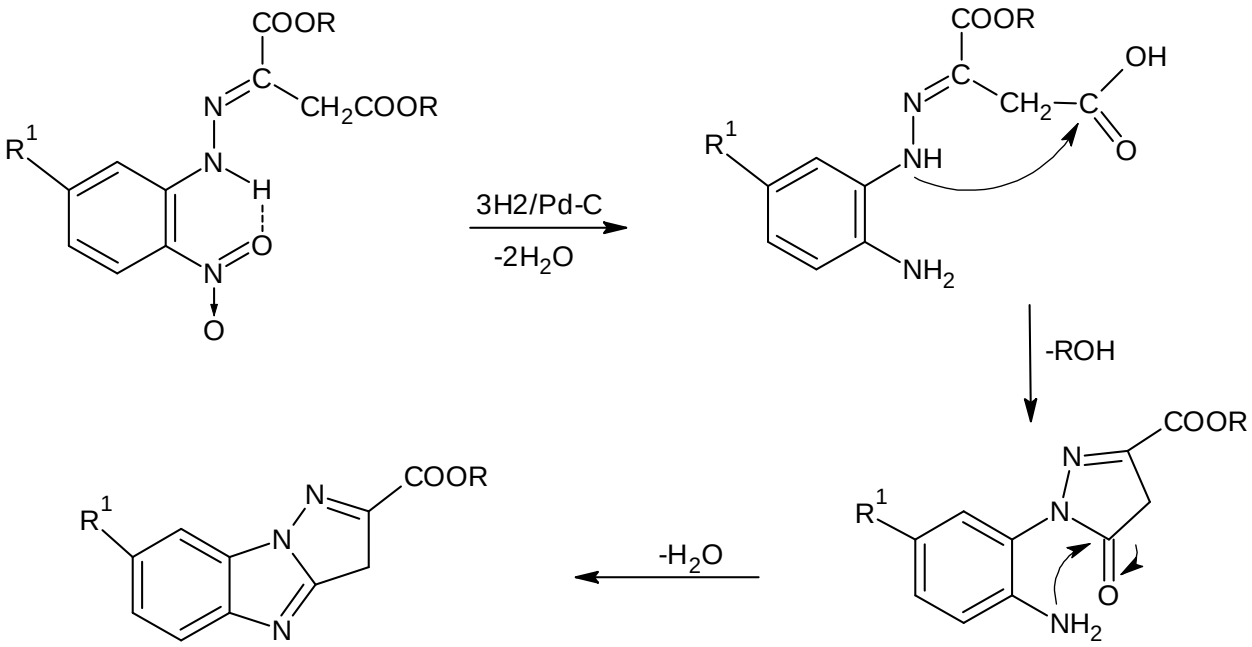


Schéma III.7: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuellemenant au dérivé benzimidazole.

A cet effet les (E)5-chloro ;2,4-dinitro ;et 2-nitrophényl :hydrazonooxaloacétate de dialkyle sont suspendus dans l'alcool correspondant et après ajout de Pd/C comme catalyseur sont hydrogénés à température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène. Après filtration du catalyseur et distillation du solvant dans l'évaporateur rotatif les produits huileux restants dans le ballon se cristallisent après refroidissement.

La caractérisation a montré que les (E)-hydrazones se cyclisent en dérivés pyrazoles. (schéma III.8).

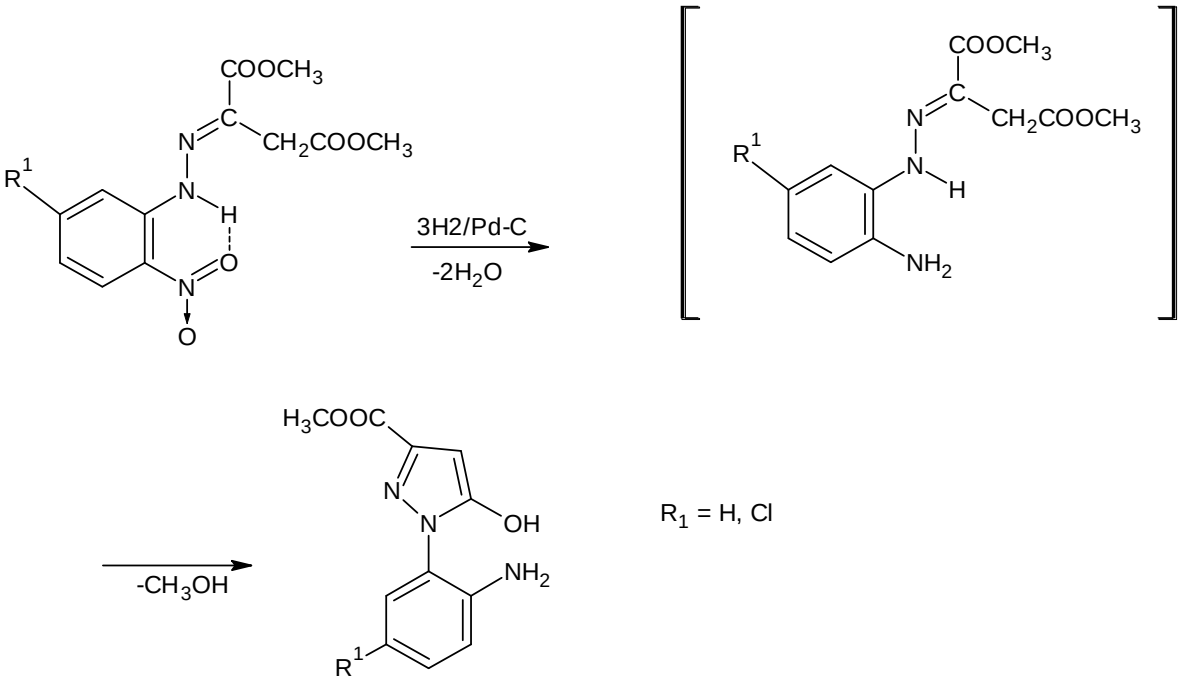


Schéma III.8: Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétatede diméthyle et ses dérivés.

Il est à remarquer que dans le cas de l'hydrazonooxaloacétate de diéthyle une cyclisation spontanée menant au dérivé pyrazole n'a pas eu lieu. La réduction mène seulement à l'amine correspondant.La cyclisation a eu lieu seulement après chauffage dans l'éthanol (schéma III.9).

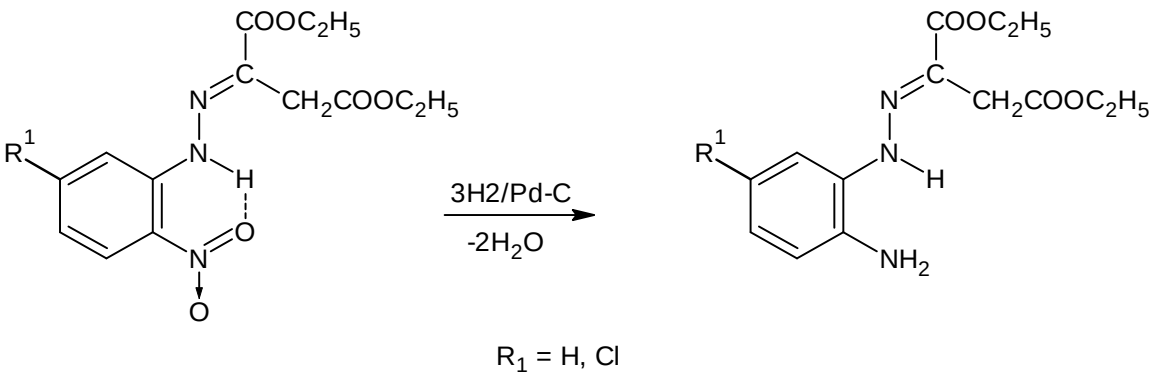


Schéma III.9: Cyclisation réductive des dérivés de (E)-5-chloro- ;2-4 dinitro et 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle.

La structure des composés obtenus a été déterminée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi les spectres IR montrent seulement une absorption du groupement

carbonyle à 1716 ,7 ;1705 respectivement 1714 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH_2 entre 3200 et 3400 cm^{-1} (figures III.19 ; III.20 et III.21).

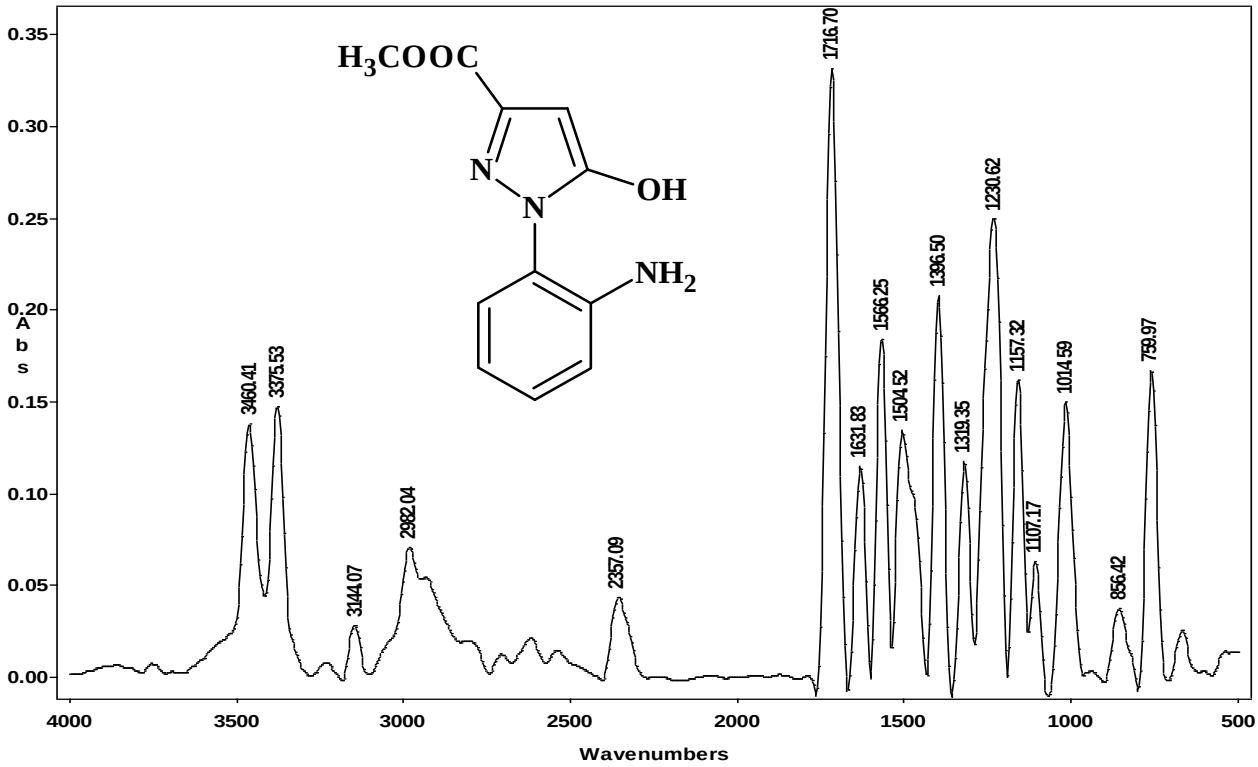


Figure III.19: Spectre IR de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

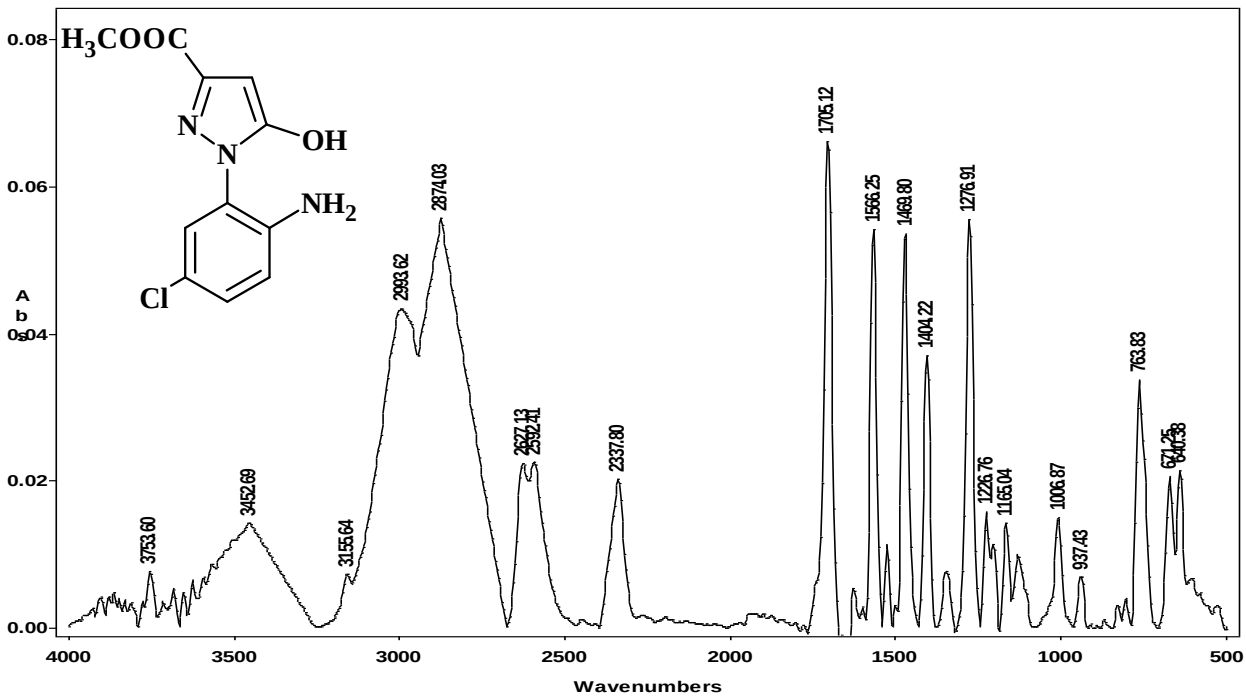


Figure III.20: Spectre IR de 1-(2-amino-5-chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyl

Les spectres ^{1}H-RMN, pris dans DMSO-d_6, montrent à 3,98 ppm seulement un singulet pour le groupement méthoxy respectivement à 1,25 ppm un triplet ainsi qu'à 4,22 ppm un quadruplet pour le groupement éthoxy. A 5,98 ppm respectivement 5,91 ppm apparaissent pour chaque un proton oléfinique. Entre 6,61 et 7,16 ppm se trouvent les protons aromatiques ainsi que ceux du groupement NH_2 (multiplet) (figures III.22 et III.23).

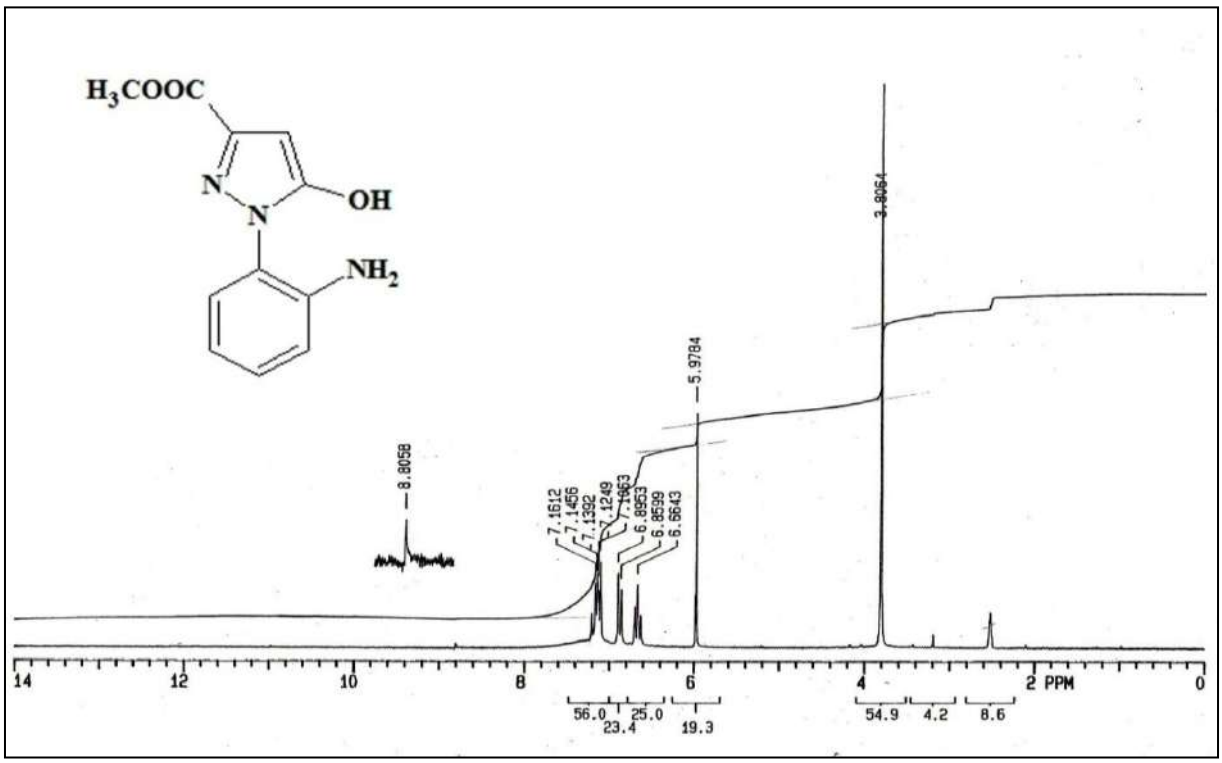


Figure III.21: Spectre ^{1}H-RMN de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

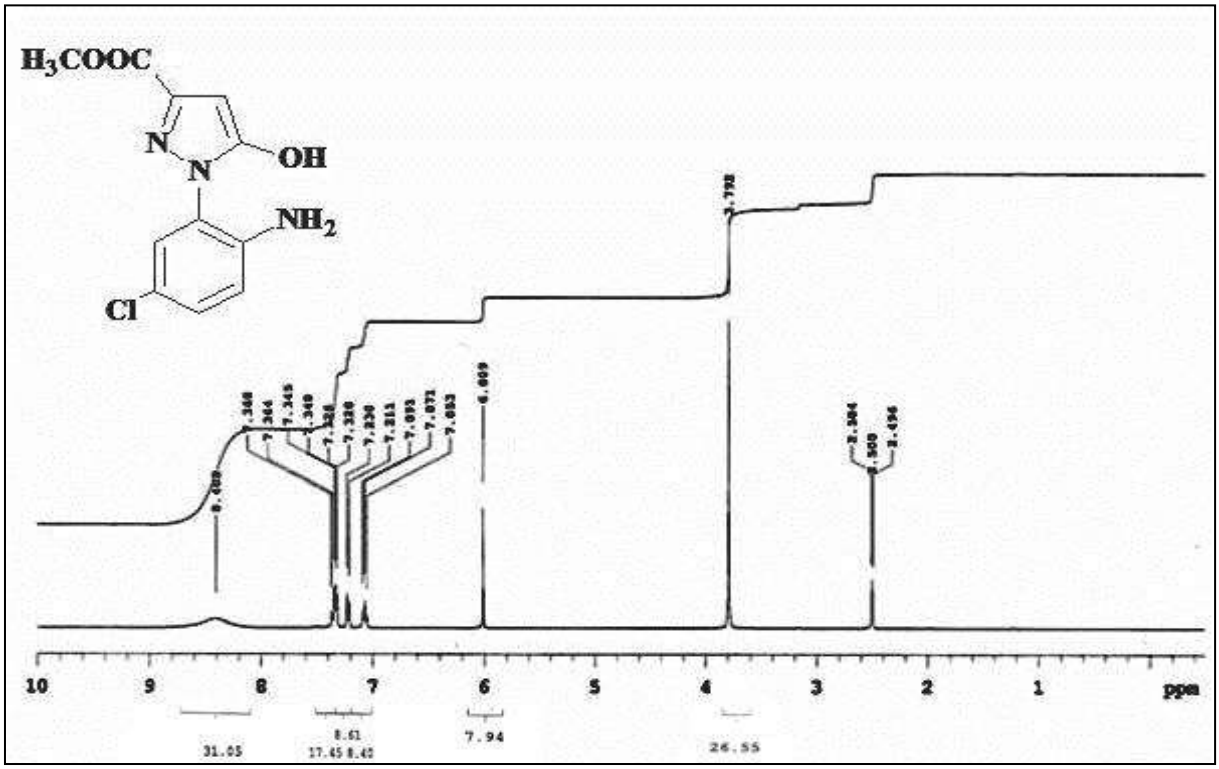


Figure III.22: Spectre ^{1}H-RMN de -1-(2-amino-5-Chlorophényl)-5-hydroxypyrazol -3-carboxylate de méthyle.

Dans les spectres ^{13}C-RMN, pris dans DMSO-d_6, apparaissent 11 respectivement 12 signaux dans leurs domaines d'apparition (figures III.24 et III.25).

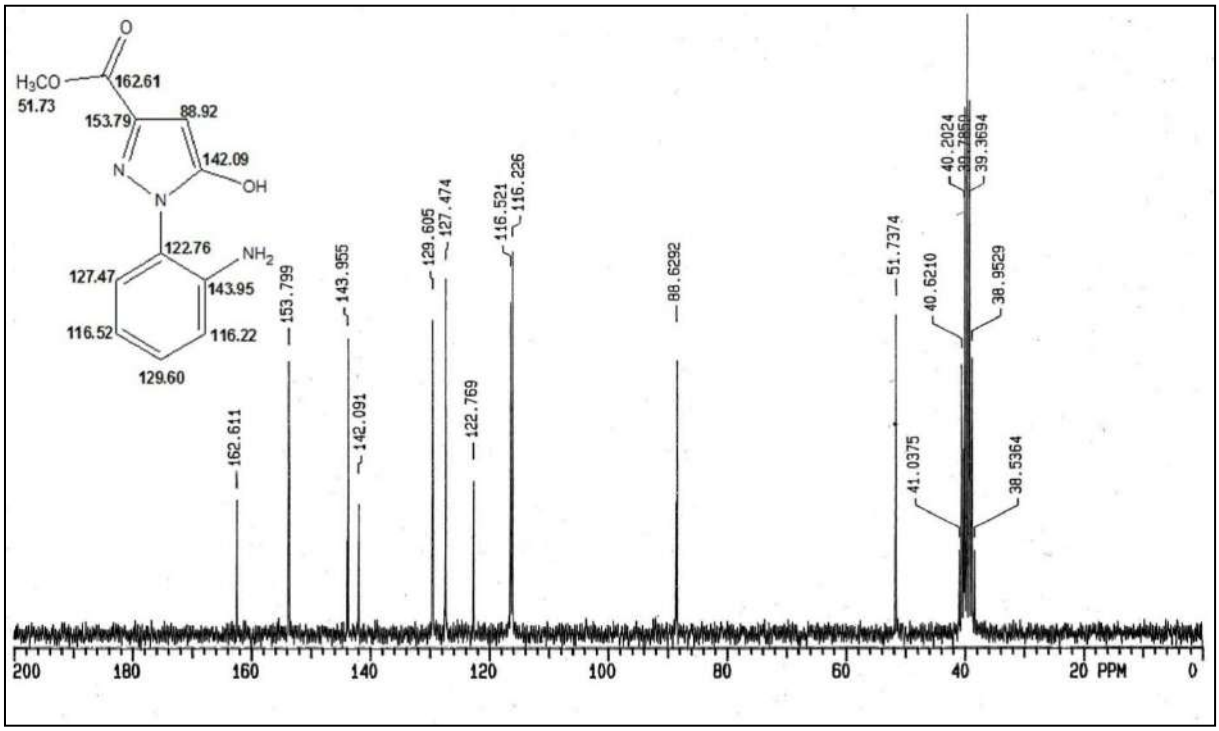


Figure III.23: Spectre ^{13}C-RMN de-1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

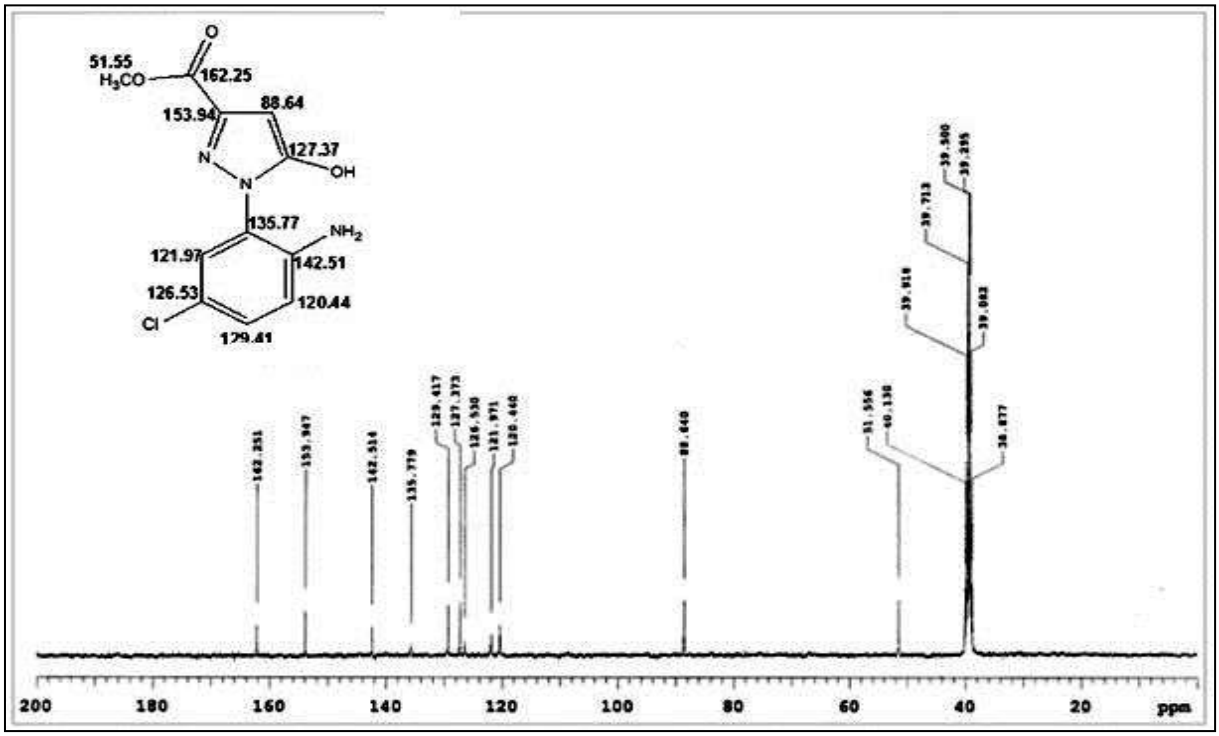


Figure III.24: Spectre ^{13}C-RMN de -1-(2-amino-5-Chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

Le spectre de masse montre le pic de l'ion moléculaire à m/z=233 (figure IIII.26).

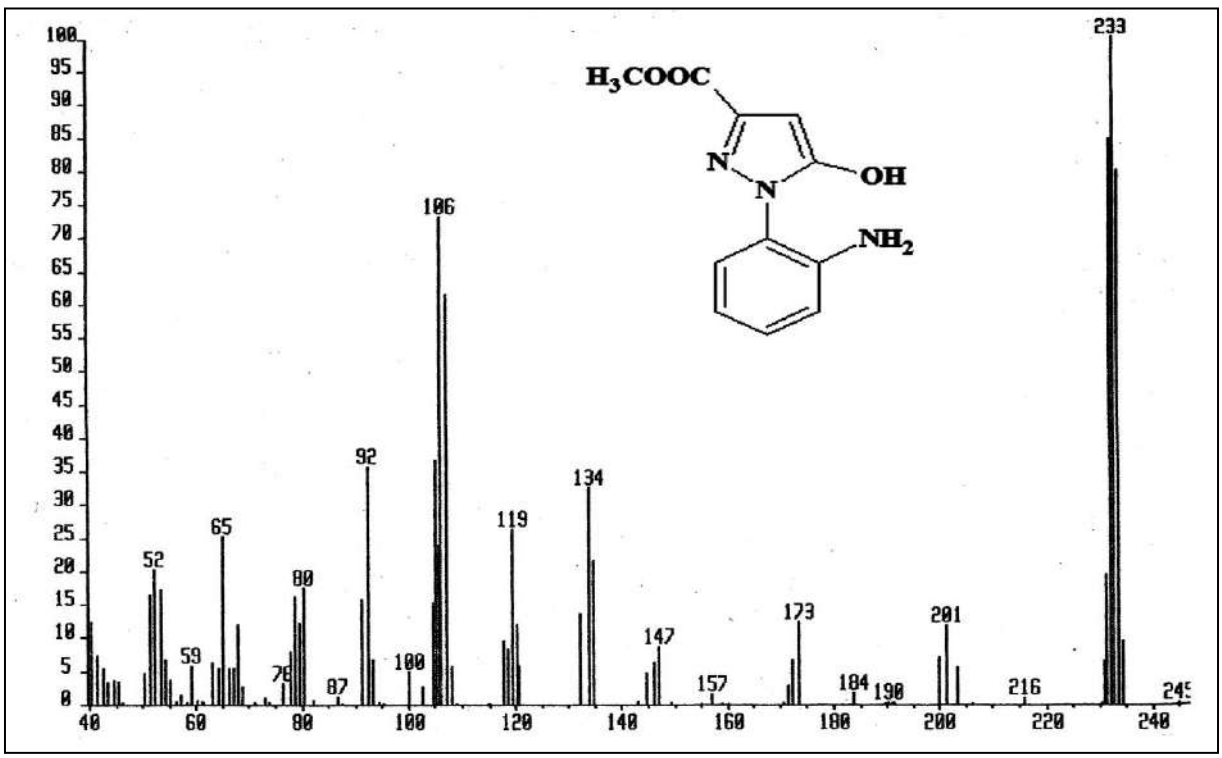
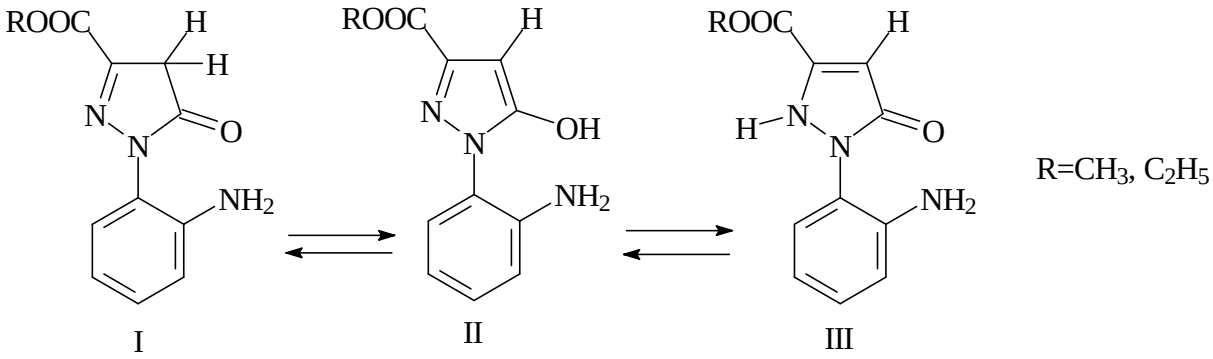


Figure III.25: Spectre de masse de-1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

Les dérivés pyrazoles peuvent exister sous trois formes tautomères : CH (I), OH (II) ou bien NH (III).



Vu que dans le spectre ^{1}H-RMN (DMSO-d_6) à 5,98 respectivement 5,91 ppm pour chaque apparait un singulet pour le proton oléfinique CH mais pas de signal pour le proton NH, cela exclut les formes I et III.

Chauffage pendant plusieurs heures dans l'alcool correspondant, catalyse acide et basique, emploi du dicyclohexylcarbodimide un puissant déshydratant dans les réactions de cyclocondensation ne menèrent en aucun cas à l'hétérocycle escompté.

Conclusion général

Conclusion général :

Les 2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle et ses dérivés forment deux configurations diastéréoisoméres*(E)* et *(Z)* qui se différencient nettement par leurs points de fusion et par la position caractéristique de leurs signaux du proton NH dans le spectre ^{1}H-RMN.

La réduction de *(E)*-2-nitrophénylhydrono oxaloacétate de diméthyle et ses dérivés par hydrogénation catalytique aboutit à une cyclisation spontanée au dérivé 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

En revanche la réduction de (*E*)-2-nitrophénylhydrono oxaloacétate de diéthyle et ses dérivés mène seulement à l'amine correspondante; cyclisation menant au dérivé pyrazolobenzimidazole n'a pas eu lieu pyrazolyques n'a pas en lieu

Référence bibliographique

Références bibliographiques

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

[2] Z.Sama, thés de doctorat, Université de Constantine, **2015**, 1-**220**

[3] N. A. Silk , C. N. Martin ,J. Chem. Res. (S) **1987** , **247**.

[4] G. Just, Z. Y. Wang, L. Chan, J. Org. Chem,**1988**, **53**, **1030**.

[5] B. Kohne, K. Praefcke, Liebgs Ann. Chem. **1987**, **265**.

[6] J. George, S. Chandrasekaran, Synthesis. Commun. **1983**, **13**, **495**.

[7] R. A. Johnstone , A. H. Wilby , D. Entwistle , Chem. Rev. **1985**, **85**, **129**.

[8] S. Ram, R. E. Ehrenkaufer, Synthesis **1988**, **91**.

[9] R. A. Rampulla, R. K. Russel, Synthesis. Commun, **1986**, **161229**.

[10] J. G. Westra, Carcinogenesis, **1981**, **2**, **355**.

[11] C. S. Rondestvedt, T. A. Johnson, Synthesis, **1977**, **850**.

[12] M. Petrini, R. Ballini, G. Rosini, Synthesis, **1987**, **713**.

[13]R. T. Coutts, J. Chem. Soc. **1969**, **713**

[14]A. A. Banerjee, D. Mukesh, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1988**, **1275**

[15] S. Ram, R. E. Ehrenkaufer, Tetrahedron Lett. **25 1984 3415**

[16]S. Ram, R. E. Ehrenkaufer, Synthesis**1986**, **13**

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

[18]A. A.Prokopov and Yakhontov, Khimiya Geterotsiklicheskhikh Soedinenii, **11**, **1531**, **1977**.

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

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

[21]A. P. Krapivko, E. A. Savitkina, Kuanu , A. Antares, A. A. Astakhov and A. V. Varlamov, Chemistry of heterocyclic Compounds, **1996**, **290**.

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

[23] E.Conflits Références Giornal, S. Pazenok, L. Rodefeld, N. Lui,J.P.Vors, ER.Leroux, Synthèse de pyrazoles diversement fluorés en tant que nouveaux ingrédients agrochimiques actifs. J. Flieorine Chem. **2013**, **152**, **2-11**. [CrussRef]

[24] M.F.Khan,M.M.Alam, G. Verma, W. Akhtar, M. Akhter, M. Shaquiquzzaman, Le voyage thérapeutique du pyrazole et de ses analogues : une revue. EUR. J. Méd. Chem. **2016**, **120**, **170-201**. [CrossRef] [PubMed]

[25] K.Karrouchi, S. Radi, Y.Ramli, J. Taoufik, Y.N.Mabkhot, EA. Al-Aizari, ;M.Ansar. Synthèse et activités pharmacologiques des dérivés du pyrazole : une revue. Molecules **2018**, **23**, **134**. [CrossRef] [PubMed]

[26] W.Byon, S. Garonzik, R.A Boyd, C.E.Frost, Apixaban: Une revue clinique pharmacocinétique et pharmacodynamique. Clin. Pharmacokinet. **2019**, **58**, **1265-1279**. [CressRef] [PubMed]

[27]L. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges., **1883**, **16**, **2597**.

[28] F. A. Rosa, P. Machado, P. S. Vargas, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins, Synlett, **2008**, **1673**.

[29]R. Sridhar et al. / Bioorg. Med. Chem. Lett. **1420046035–6040**2

[30] A. Hanzlowsky, B. Jelencic, S. Recnik, J. Svete, A. Golobic et B. Stanovnik, J. Heterocycl. Chem., **2003**, **40**, **487**.

[31] (a) A.F.C. Flores, M.A.P. Martins, A. Rosa, D.C. Flores, N. Zanatta et H.G. Ronacorsso, Synth. Commun, **2002**, **32**, **1585** ; (b) G.Coispean et J. Elguero, Bull. Soc. Chim. Fr., **1970**, **2717**; (c) A.Alberola, L. Calvo, A.G. Ortega, M.L. Sádaba, M.C. Sañudo, S.G.Granda et E.G. Rodríguez, Heterocycles, **1999**, **51**, **2675**.

[32] R. Kumar, I.N.N. Namboothiri,Org. Lett. **1320114016-4019**

[33]T. Kosuage, H. Okeda, Nonylpyrazole, une nouvelle substance antimicrobienne, J. Biochimie. **411954183-186**.

[34]B. Djerrari, E. M. Essassi, J. Fifani, Soc, Chim.france, **128**,**521**, **19913**

[35]VK. Mahesh, Gupta RS Indian J Chem, **12**, **570**, **19713**

[36]S. P. Singh, D. Kumar, K. Jitander Kapoor, Synthetic Communication, **24**(**18**), **2645-2651**, **19943**

[37]B. Djerrari, E. M. Essassi, J. Fifani, B. Garrigues, M. Pierrot, INDIAN, J. Chem, **42B**,**2820-2827**, **2003**.

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

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

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

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

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

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

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

[45] 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**

[46] Chintakunta Ramesh, B. Rama Raju, Veerababurao Kavala, Chun-Wei Kuo, Ching-Fa Yao., Tetrahedron, **2011**, **1187**.

[47] Fang Sun, Xuan Zhao, Daqing Shi., Tetrahedron Letters, **2011**.

[48] M. Khodja, D. Sicker and H. Wilde, Heterocycles, **1994**, **37**, **401**.

[49]P.T. Parvatkar, P.S. Parameswaran, S.G. Tilve., Tetrahedron Letters, Volume **48**, **2007**, **7870**, **7872**.

[50]N. Ono, the Nitro Group in Organic synthesis, **2001**, **302**.

[51] M. Makosza, J. Stalewski and O. S. Maslennikova, synthesis, **1997**, **1131**.

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

[53] Z. F. Solomko, V. T. Braichenko, M. S. Malinovskii, Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinenii, **3**, **1972**, **428**.

[54] T. A. Stroganova and V. K. Vasilin, Chemistry of Heterocyclic Compounds, **2009**, **45**, **115**.

[55] Ahmed Kamal, B.S.Nararyan Reddy, B.S.Praveen Reddy., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, **1997**, **1825**, **1828**.

[56]Virender Singh, Samiran Hutait and Saujay Batra, Eur. J. Organic. Chem, **2009**, **3454**.