REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA



Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés et Environnement

Filière : Génie des Procédés Pharmaceutiques

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du Diplôme de Master (LMD)

En Génie des Procédés Pharmaceutiques

Synthèse de nouveaux hétérocycles azotés à partir de 1,5-dichloro-3,4-dinitrobenzène

---

Présenté et préparé par :

YAHOUM Rafika

KHIARI Ferial

Proposé et dirigé par :

Mr. LETTREUCH Hichem

Promotion 2019/2020

REMERCIMENT

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

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

Nous remercions les membres de jury Mr. BELAISSA (MCB à l'université de Médéa) et Dr. FERGANI Z. qui nous ont fait l'honneur de juger ce travail.

Nous tenons à remercier tous les gens qui nous ont aidés.

Nous remercions les éléments de l'université de Saad dahlab de Blida et spécialement les membres de laboratoire du Chimie organique(232).

Nous remercions tous les enseignants de l'université Yahia farès de Médéa 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 aidés de près ou de loin, pour la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce travail A mon père ***Mohamed*** *et ma mère* ***Razika.***

J'adresse mes vifs remerciments à mon mari ***Ismail*** *Pour ses Encouragement, tendresse, amour et soutien durant le long de mes années d'études.*

A mes sœurs ***Nawel*** *et* ***Roeya.***

A mes frères ***Othmen,Mounir*** *et* ***Abdelmalak.***

A ma oncle ***Achour*** *et sa femme* ***Euldjia.***

A mon beaux père ***Abdelghani*** *; ma belle-mère* ***Wasila*** *; ma belle-sœur* ***Meriem*** *et sa fille* ***Manel*** *et mon beaux frère* ***Mounir.***

A ma meilleure amie et soeur ***Loubna.***

A Mon Amie et Ma Binôme ***Rafika.***

A Mes Amie ***Rym Nessrine*** *et* ***Assala.***

A mes amis de promotion de Master génie des procédéspharmaceutiques.

A tous ceux qui m'ont aidé et encouragé durant mes années d'études.

Je souhaite que ce travail soit à la hauteur de toutes ses espérances.

KHIARI Ferial.

Dédicace

Je dédie ce travail :

A mes chers parents.

A mes chers frères ***Ahmed*** *et* ***Zakaria*** *et ma petite sœur* ***Khalida****, je les souhaite le bonheur et le succès éternel.*

A toute ma famille.

Ainsi que tous mes amies et mes proches ***Sarah****,* ***Rym Nessrine*** *et* ***Assala.***

A ma chère binôme ***Ferial.***

A tous les membres et mes ami(e)s de la promotion de Génie des Procédés Pharmaceutiques,

Filière d'excellence 2015/2020.

A toutes personnes qui nous ont aidés de près ou de loin et tous ce qui ont partagé avec moi les bons et les mauvais moments.

A tous ceux qui ont une relation de proche ou de loin avec la réalisation du ce travail.

A ceux qui me connaissent et surtout tous ce que j'aime et ceux qui m'aiment.

Je souhaite que ce travail soit à la hauteur de toutes ses espérances.

YAHOUM Rafika.

الملخص :

يتم الحصول بسهولة على 3،1-ثنائي هيدرازينو-6،4-ثنائي نيترو بنزين بواسطة تكاثف 3،1-ثنائي كلورو-6،4-ثنائي نيتروبنزين مع الهيدرازين أحادي الهيدرات.

ثنائيات الهيدرازون ثنائي نتروفينيل هيدرازونوأوكسالو أسيتات ثنائي الألكيل يمكن ان يتواجد على هيئة متماكبين (E / E) و (Z / Z).

ثنائيات الهيدرازون

(Z/Z)-4,2-ثنائي نتروفينيل هيدرازونوأوكسالو أسيتات ثنائي الألكيل تم تصنيعها إبتداءا من

(E/E)-4,2 -.ثنائي نتروفينيل هيدرازونوأوكسالو أسيتات ثنائي الألكيل مع حمض كلورالهيدريك المركز.

إرجاع ثنائي الهيدرازون

(Z/Z)-4,2-ثنائي نتروفينيل هيدرازونوأوكسالو أسيتات ثنائي الألكيل بإستعمال ديثيونيت الصوديوم أعطت منتج

يتوافق توصيفه بالرنين المغناطيسي النووي والأشعة تحت الحمراء مع التدوير المؤدي إلى مشتق جديد من ثنائي السينولين.

إرجاع ثنائي الهيدرازون

(E/E)-4,2-ثنائي نتروفينيل هيدرازونوأوكسالو أسيتات ثنائي الألكيل بالهدرجة التحفيزية أعطت منتج يتوافق

توصيفه بالرنين المغناطيسي النووي والأشعة تحت الحمراء مع التدوير المؤدي إلى مشتق جديد من ثنائي البيرازول.

وقد تميزت المركبات التركيبية بدرجات الانصهار الخاصة بها، كما تميزت بقياس الطيف بالأشعة تحت الحمراء لتحويل فوريبه، والصدى المغناطيسي النووي لبروتون الهيدروجين 1 و الكربون 13 وقياس الطيف الكتلي.

الكلمات المفتاحية : هيدرازون، بيرازول، سينولين، نيتروجين غير متجانس، التدوير الاختزالي.

Résumé :

Le 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène est obtenu facilement par la condensation de 1,3-dichloro-4,6-dinitrobenzène avec l'hydrazine monohydrate.

Les bishydrazones dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle peuvent exister sous deux configurations (E/E) et (Z/Z).

Les bishydrazones (Z/Z)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle ont été synthétisés à partir des bishydrazones (E/E)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles avec l'acide chlorhydrique concentré.

La réduction de bishydrazone (Z/Z)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle par le dithionite de sodium a donné un produit dont la caractérisation par RMN (résonance magnétique nucléaire) et IR (infrarouge) correspond à une cyclisation menant à un nouveau dérivé de biscinnline.

La réduction de bishydrazone (E/E)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle par l'hydrogénation catalytique a donné un produit dont la caractérisation par RMN (résonance magnétique nucléaire) et IR (infrarouge) correspond à une cyclisation menant à un nouveau dérivé de bispyrazole.

Les composés synthétisés ont été caractérisés par leurs points de fusions et la spectrophotométrie IR à transformée de Fourier, et la résonance magnétique nucléaire du proton ^{1}H et du carbone ^{13}C et la spectrométrie de masse.

Mots clés : hydrazone, pyrazole, cinnoline, hétérocycle azoté, cyclisation réductive.

Abstract :

1,3-Dihydrazino-4,6-dinitrobenzene is easily obtained by the condensation of 1,3-dichloro-4,6-dinitrobenzene with hydrazine monohydrate.

Dialkyle dinitrophenylhydrazonooxaloacetate bishydrazones can exist in two configurations (E / E) and (Z / Z).

Dialkyle bishydrazones (Z/Z)-2,4-dinitrophenylhydrazonooxaloacetate were synthesized from dialkyl bishydrazones (E/E)-2,4-dinitrophenylhydrazonooxaloacetate with concentrated hydrochloric acid.

The reduction of dialkyle bishydrazone (Z/Z)-2,4-dinitrophenylhydrazonooxaloacetate by sodium dithionite resulted in a product characterized by NMR (nuclear magnetic resonance) and IR (infrared) corresponds to a cycling leading to a new biscinnline derivative.

The reduction of dialkyle bishydrazone (E/E)-2,4-dinitrophenylhydrazonooxaloacetate by catalytic hydrogenation resulted in a product whose characterization by NMR (nuclear magnetic resonance) and IR (infrared) corresponds to a cycling leading to a new bispyrazole derivative.

The synthesized compounds were characterized by their fusion points and IR Fourier transform spectrophotometry, and ^{1}H proton and ^{13}C carbon nuclear magnetic resonance and mass spectrometry.

Key words : hydrazone, pyrazole, cinnoline, nitrogenous heterocycle, reductive cyclization.

Sommaire

Remerciement.

Dédicaces.

Résumés.

Sommaire.

Liste des abréviations.

Liste des Schéma.

Liste des figures.

Introduction générale. 1

Chapitre I : Partie bibliographique.

I.1. Introduction. **3**

I.2. Méthodes de réduction d'hétérocycles azotés. **4**

I.3. Synthèse d'hétérocycles à 5 chainons par réduction. **4**

I.3.1 Synthèse des pyrazoles par réduction. **7**

I.3.2. Activité biologique. **9**

I.4. Synthèse d'hétérocycles a 6 chainons. **9**

I.4.1. Synthèse de cinnoline. **15**

I.4.1.1. Par réduction. **15**

I.4.1.2. À partir d'un seul substrat carbocyclique. **16**

a/ Par formation de la liaison N1 – C8a. **16**

b/ Par formation de la liaison N1 – N2. .....**18**

c/ Par formation de la liaison N2 – C3. .....**18**

d/ Par formation de la liaison C3-C4. .....**19**

e/ Par formation de la liaison C4-C4a. **20**

I.4.1.3 À partir d'un substrat carbocyclique et d'un synthon. **21**

a/ Quand le synthon fournit le N2 de la cinnoline. **21**

b/ Quand le Synthon fournit N1 + N2 de Cinnoline. **22**

c/ Lorsque le synthon fournit N2 + C3 de la cinnoline. **23**

d/ Quand le synthon fournit C3 + C4 de la cinnoline. **23**

e/ Quand le Synthon fournit N1 + N2 + C3 + C4 de Cinnoline. **24**

I.4.1.4. À partir d'un substrat de pyridazine. **24**

I.4.1.5. À partir d'autres substrats hétéromonocycliques. **25**

I.4.1.6. À partir de substrats hétérobicycliques. **25**

I.4.1.7. À partir de substrats hétéropolycyclique. **26**

I.4.1.8. Autre méthode. **26**

I.4.2. Activité biologique. **28**

I.5. Synthése d'hétérocycles a 5 et 6 chainons. **29**

I.6. Synthése d'hétérocycles a 7 chainons. **30**

I.6.1. Activité biologique. **34**

Chapitre II : Partie expérimentale.

Appareillages. **35**
Produits utilisés. **35**

II.1. Synthèse des composés de départs. **36**

II.1.1. Préparation de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène. **36**

II.2. Synthèse des bishydrazones. **37**

II.2.1. Préparation de (E/E)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle. ...**37**

II.2.2. Préparation de (Z/Z)-2,4-dinitrophénylehydrazinooxaloacétate de diméthyle...**38**

II.2.3. Préparation de (E/E)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle. **39**

II.3. Réductions. **40**

II.3.1. Procédure générale de réductions des bishydrazones (E/E) par l'hydrogénation catalytique. **40**

II.3.2. Procédure générale de réductions des bishydrazones (Z/Z) par le dithionite de sodium. **41**

Chapitre III : Résultats et discussions.

III.1. Synthés des composés de départs. **42**

III.1.1. Synthèse du 1, 3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène. **42**

III.2. Synthèse des bishydrazones. **43**

III.2.1. Synthèse de (E/E)-2,4-dinitrophényledihydrazonooxaloacétate de dialkyles. ..**43**

III.2.2. Synthèse de (Z/Z)-2,4-dinitrophénylendihydrazonooxaloacétate de dialkyles. **46**

III.3. Réductions. **47**

III.3.1. Cyclisation réductive de bishydrazone(E/E)-2,4-dinitrophénylhydrazonoxaloacétate de diméthyl. ……**47**

III.3.2. Cyclisation réductive de bishydrazone (Z/Z)-2,4-dinitrophénylhydrazonoxaloacétate de diméthyle. **50**

Conclusions. **52**

Références bibliographiques.

Liste des Abréviations

Ac : Acétyle.

AR : Cycle aromatique.

Br : Brome.

C : Concentration (en mol/l).

Cl : Chlore.

CRF1 : Corticotropin-relasing hormone receptor 1.

Et : Ethyle.

Fe : Fer.

Hex : Hexyle.

IR : Infrarouge.

M : Masse molaire (en g/mol).

Me : Méthyle.

m_f : Masse finale (en g).

Oct : Octyle.

Pd : Palladium.

P_f : Point de fusion.

Ph : Phenyl.

pH : Potentiel d'hydrogène.

Pr : Propyle.

R : Radical.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

R_T : Rendement.

TEA : Triéthyle amine.

THF : Tétrahydrofurane.

Zn : Zinc.

Δ : Chauffage.

Liste des Schéma

Chapitre I : Partie bibliographique.

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

Schéma I.2 : Synthèse de dérivé 6,7-diméthoxyindole. **5**

Schéma I.3 : Synthèse de nouveaux dérivés benzimidazoles. **5**

Schéma I.4 : Synthèse de 2-méthyl-1*H*-pyrrolo [2,3-*c*] pyridine. **5**

Schéma I.5 : Synthèse de 2-amino-1*H*-pyrrolo [3,2-*b*] pyridine-3-carboxylate d'éthyle. **6**

Schéma I.6 : Synthèse de 7-nitropyrido [1,2-*a*] benzimidazole. **6**

Schéma I.7 : Synthèse de 7-methoxy-2-méthyl-1*H*-indole. **6**

Schéma I.8 : Synthèse de 2-amino-5-substitué-1,3,4-thiadiazole. **7**

Schéma I.9 : Synthèse de 4*H*-pyrazolo [1,5-*a*] benzimidazoles. **7**

Schéma I.10 : Synthèse de 8,13-dihydro-7*H*-indolo [2',3' :3:3,4] pyrido [1,2-*b*] indazole. **8**

Schéma I.11 : Synthèse de benzo[1,2-*b*: 5,4-*b'*]bis (1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazoles). **8**

Schéma I.12 : Synthèse de dérivés de 2*H*-indazole.....**8**

Schéma I.16 : Synthèse de 2,6,11-trioxonaphto [2,3-*g*] quinoléines. **10**

Schéma I.17 : Synthèse de (1,2,3,4-tétrahydroquinoxalin-2-yl)acétate d'éthyle.....**11**

Schéma I.18 : Synthèse de 1,2,3-trizolo [1,5-*a*] quinoxaline. **11**

Schéma I.19 : Synthèse de 7-méthyl-benzimidazo [1,2-*c*] quinazoline. **11**

Schéma I.20 : Synthèse de 3-éthoxycarbonylméthyléne-3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-benzo-1,4-thiazine. **12**

Schéma I.21 : Synthèse de 2-phénylquinolin-4(1*H*)-one. **12**

Schéma I.22 : Synthèse de 10,11-diméthoxy benzo[*d*]phénanthridine. **12**

Schéma I.23 : Synthèse de Benzimidazo [1,2-*c*] quinazoline non substituée. **13**

Schéma I.24 : Synthèse de 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-5-carboxylatedeméthyle. **13**

Schéma I.25 : Synthèse de dérivés anticancéreux quinazolin-4(3*H*)-one. **14**

Schéma I.26 : Synthèse de 1,4-benzoxazine-3(4*H*)-ones. **14**

Schéma I.27 : Synthèse de 3-benzyl-1,2,3,4-tetrahydrapyrido [2,3-*b*] pyrazin-2-one. **14**

Schéma I.28 : Synthèse de 1,10-substituéebenzo[*c*]cinnoline. **15**

Schéma I.29 : Synthèse de benzo[*c*]cinnoline. **15**

Schéma I.30 : Synthèse de dérivés 1,2,4-benzotriazine. **16**

Schéma I.31 : Synthèse de l'éthyle 6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-cinnolinecarboxylate. **16**

Schéma I.32 : Synthèse de 7-chloro-6-fluoro-1-p-fluorophényl-4-oxo1,4-dihydro-3-

cinnolinecarboxylate. **17**

Schéma I.33 : Synthèse de 3-acétyl-1-phényl-4(1*H*)-cinnolinone.....**17**

Schéma I.34 : Synthèse de l'éthyle 6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-cinnolinecarboxylate. **17**

Schéma I.35 : Synthèse d'un mélange séparable de 3-phénylcinnoline et de son 1-oxyde. **18**

Schéma I.36 : Synthèse de cinnoline par formation de la liaison N2 – C3. .....**18**

Schéma I.37 : Synthèse de 3-nitrocinnoline. **19**

Schéma I.38 : Synthèse de 2-oxyde-6-chloro-4-phénylcinnoline. **19**

Schéma I.39 : Synthèse de 3-phényl-4-cinnoline amine. **19**

Schéma I.40 : Synthèse de 3-acétyl 4(1*H*)-cinnolinone. **20**

Schéma I.41 : Synthèse de 6-nitro-4(1*H*)-cinnolinone. **20**

Schéma I.42 : Synthèse de l'acide 6-éthyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-cinnolinecarboxylique. **20**

Schéma I.43 : Synthèse de 3-phényl-4-cinnolinamine. **21**

Schéma I.44 : Synthèse de 3-phénylthiocinnoline. **21**

Schéma I.45 : Synthèse de 4-phénylcinnoline. **22**

Schéma I.46 : Synthèse de 4-bromo-3-phénylcinnoline et le 4-chloro-3-phénylcinnoline. **22**

Schéma I.47 : Synthèse de 5,7,8-triméthyl-3-phényl-6(2*H*)-cinnolinone. **23**

Schéma I.48 : Synthèse de 4-(o-chloroanilino)-3-méthoxycinnoline 1-oxyde.....**23**

Schéma I.49 : Synthèse de 3-amino-8-dicyanométhylène-2,8-dihydro-4-cinnolinecarbonitrile. **24**

Schéma I.50 : Synthèse d'un mélange séparable de 4-chloro-3-d'éthylephényl-1,5,6,7-tétrahydro-1-cinnolinecarboxylate et le 4-chloro-3-phényl-1,5,6,7-tétrahydrocinnoline. **24**

Schéma I.51 : Synthèse de 8-amino-2-*m*chlorophényle-3-oxo-6-phényl-2,3-dihydro-4,7-cinnoline dicarbonitrile……..25

Schéma I.52 : Synthèse de 3-acétonylidèneméthyl-4-(5-méthylfuran-2-yl) cinnoline.....**25**

Schéma I.53 : Synthèse de 4-méthylaminocinnoline. **25**

Schéma I.54 : Synthèse de 1-oxyde d'acide 4-cinnolinecarboxylique. **26**

Schéma I.55 : Synthèse de cinnoline par Richter. **26**

Schéma I.56 : Synthèse de 4-hydroxycinnolines par la méthode de Borshe et d'Herbert. **27**

Schéma I.57 : Synthèse des cinnolines par La réaction de Widman-Stoemer.....**28**

Schéma I.58 : Synthèse de 6,7-diméthoxycinnolin-4-ol.....**28**

Schéma I.59 : Synthèse de dérivé de l'acide 4-hydroxycinnoline-3-carboxiliq…..**28**

Schéma I.60 : Synthèse de dérivé pyridazino [1,6-*a*] benzimidazole. **29**

Schéma I.61 : Synthèse de L'alcaloïde cryptotackieine: 6*H*-indolo [2,3-*b*] quinoline. **30**

Schéma I.62 : Synthèse de 7,8-diméthoxy-1,5-dihydropyrrolo [4,3,2-*d*] quinolin-4(3*H*)-oneun alcaloïde.....**30**

Schéma I.63 : Synthèse d'une classe du pyrazolo [4,3-*d*] azépine-3,7-dione substitué. **31**

Schéma I.64 : Synthèse de 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4*H* [1,4] diazepino [5,6-*b*] quinoléine-4-carboxamide. **31**

Schéma I.65 : Synthèse de 4,5-dihydro-1*H*-[1,4]diazepino[5,6-*b*]quinoline. **31**

Schéma I.66 : Synthèse de L'antibiotique PBD: pyrrolo [2,1-*c*] [1,4] benzodiazépine. **32**

Schéma I.67 : Synthèse de 1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one.....**32**

Schéma I.68 : Synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodi-azepine-2,4(3*H*, 5*H*)-dione. **33**

Schéma I.69 : Synthèse de dérivé pyrrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazépinone….....**33**

Schéma I.70 : Synthèse de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one. **34**

Schéma I.71 : Synthèse du dérivé pyrazolo [1,4] benzodiazipine. **34**

Chapitre Π : Partie expérimentale.

Schéma Π.1 : Synthèse de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène. ……..……..**36**

Schéma Π.2 : Synthèse de (E/E)-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle. .**37**

Schéma II.3 : Synthèse de (Z/Z)-dinitrophénylehydrazinooxaloacétate de diméthyl. ..**38**

Schéma II.4 : Synthèse de (E/E)-dinitrophénylehydrazinooxaloacétate de diéthyl. **39**

Schéma II.5 : Synthèse de bispyrazoles. ……...……**40**

Schéma II.6: Synthèse de biscinnolines. ……..**41**

Chapitre III : Résultats et discussions.

Schéma III.1:Mécanisme réactionnel de la synthèse du 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène. ……..……**42**

Schéma III.2 : Mécanisme réactionnel de synthèse de (E/E)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate dedialkyles. ……..**44**

Schéma III.3 : Synthèse de (Z/Z)-2,4-dinitrophénylehydrazinooxaloacétate de diméthyl. ……**46**

Schéma III.4: Possibilité de cyclisation réductive de (E/E)-2,4-dinitrophénylendihydrazonooxalo acétate de diméthyles. ……..……**47**

Schéma III.5 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuellemenant au dérivé benzotriazine. ……..……**48**

Schéma III.6: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuellemenant au dérivé pyrazolobenzimidazole. **……..……49**

Liste des figures

Chapitre III:Résultats et discussions.

Figure III.1: Spectre IR de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène. ...……...…**43**

Figure III.2 : Spectre IR de (E/E)-2,4-dinitrophényledihydrazonooxaloacétate de diméthyle.……..……..**45**

Figure III.3. **:** Spectre IR de produit de cyclisation réductive de bishydrazoneméthylé. ……**50**

Figure III.4 : Spectre IR de composé (Z/Z). ……...…...……**51**

Introduction

La chimie des hétérocycles représente l'un des développements majeur dans la chimie organique. Ces composés ont vivement attiré les chercheurs scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines : l'électronique, les explosifs, les polymères, les pigments, les colorants, les inhibiteurs de corrosion, agents stabilisants, adsorbants, détergents et beaucoup d'entre eux ont un rôle physiologique important dans les végétaux et les animaux. Par ailleurs, le grand intérêt qu'accordent les chimistes à la synthèse des composés hétérocycliques surtout dans le domaine médicinal, pharmaceutique (médicaments divers, vitamines, hormones, antibiotiques…) ; pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

Un hétérocycle est une chaîne fermée d'un composé organique cyclique, comportant un ou plusieurs hétéroatomes. Les composés hétérocycliques dérivent de leurs homologues carboxyliques par remplacement d'un ou plusieurs atomes de carbone par des hétéroatomes tels que: azote (N), oxygène (O), soufre (S), etc.… [1]. Ces hétérocycles se retrouvent principalement dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale ou produites par voie de synthèse. Ces structures sont parfois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés [2].

En effet, ces composés se retrouvent dans de nombreuses structures bioactives brevetées dans les dernières années. Malgré l'utilité de ces motifs, leur synthèse nécessite souvent plusieurs étapes ou encore l'utilisation de matériaux de départ fonctionnalisés.

Actuellement plusieurs hétérocycles sont connus pour leurs propriétés utiles allant des activités pharmacologiques à la capacité de complexation des métaux. Il existe un grand nombre de produits hétérocycliques pharmacologiquement actifs et utilisés cliniquement tels que la morphine, la sulfadiazine, la cinnoline, les Pyrazoles et autres.

Donc l'objectif de notre travail est :

- Synthèse et caractérisation de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène.
-Synthèse et caractérisation de (E/E)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles.
- Synthèse et caractérisation de (Z/Z)-2,4dinitrophénylehydrazinooxaloacétate de dialkyles.
-la réduction de ses bishydrazones par l'hydrogénation catalytique et par dithionite de sodium.

Ce présent mémoire se devise en trois parties essentielles détaillées :

- 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 synthèse d'hétérocycles à 5, 6 et 7 membres.
- La deuxième partie est une partie expérimentale qui regroupe les matières, et les produits et surtout les modes opératoires utilisées dans la synthèse organique et l'examen bactériologie, ainsi que les caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.
- La troisième partie contient les résultats et discussions, tout en expliquant les résultats obtenus au cours de la synthèse organique et de l'examen bactériologie.

Partie bibliographique

I.1. Introduction :

Les composés nitrés de la série aromatique sont des produits organiques intermédiaires qui, par réduction, sont transformés en une série de produits de départ ayant un grand intérêt technique.Les procédés de réduction des composés organiques nitrés sont aussi nombreux que variés. Le groupement nitro est réduit au groupement nitroso, hydroxylamine et finalement l'amine. Cela dépend du moyen de réduction, de la valeur du pH et du solvant mis en œuvre.

Les cinnolines sont des structures importantes sur le plan pharmaceutique et biologique qui sont un cycle à six membres fusionné contenant deux atomes d'azote avec une activité structurelle spéciale ont montré un intérêt particulier dans le domaine de la recherche chimique ou synthétique; et des activités d'herbicide anticancéreux, antimicrobien, anti-inflammatoire, antiparasitaire et foliaire.Cependant, les méthodes synthétiques accessibles et efficaces pour ces structures privilégiées sont étonnamment rares. Les stratégies traditionnelles pour la préparation de cinnolines souffrent généralement d'une portée de substrat limitée et d'une réaction à plusieurs étapes [3].

Le pyrazole est le composé organique parent de la classe des pyrazoles et consiste en un hétérocycle aromatique caractérisé par une structure de cycle à 5 avec trois atomes de carbone et deux atomes d'azote en positions adjacentes. Les pyrazoles ainsi composés et ayant des effets pharmacologiques sur les humains, sont classés parmi les alcaloïdes, mais ils sont rares dans la nature. Le terme "pyrazole" a été donné à cette classe de composés par Ludwig Knorr en 1883. En 1959, le premier pyrazole naturel, la 1-pyrazolyle-alanine, a été isolé à partir de graines de pastèques. Cependant, Le pyrazole utilisé dans les médicaments et dans d'autres applications techniquesprésent une large gamme d'activités biologiques telles que des activités antidiabétiques, antivirales, anticancéreuses, anti-inflammatoires, antibactériennes et antifongiques [4].

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

La réduction des composés aromatiques nitrés sont surtout mis en œuvre les méthodes classiques de réduction, tels que le fer dans l'acide acétique [5,6] ou dans l'acide chlorhydrique [7,8], l'étain dans l'acide chlorhydrique [9], le sulfure de sodium [10] le dithionite de sodium [11-13], le zinc dans l'acide acétique [14,15]. Mais l'hydrogénation catalytique sous l'emploi de PtO_2 [16,17] ou Pd/C [18,19] est actuellement la plus utilisée vu qu'elle donne de hauts rendements.

Des méthodes de réduction des composés nitrés par transfert d'hydrogène sont aussi employées [20,21]. Ainsi par exemple les donneurs d'hydrogène catalysés par le palladium comme le cyclohexène [22], l'hydrazine [23,24], le tétrahydroborate de sodium [25,26], l'acide formique [27] ou bien le formiate d'ammonium [28,29] sont mis en œuvre. La réduction des composés nitrés par ces méthodes mène jusqu'aux amines primaires.

La réduction des composés aromatiques 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 cyclisations de ce type sont habituellement désignées comme des cyclisations réductives.Nous rapportons dans ce qui suit des exemples choisis de l'utilisation large de cette méthode de synthèse d'hétérocycles azotés.

I.3. Synthèse d'hétérocycles à 5 chainons par réduction :

La 1,3-diméthyl-1H-pyrrolo [3,2-*d*] pyrimidine-2,4(3H, 5H)-dione est obtenue par cyclisation réductive avec la poudre de zinc dansl'acide acétique à partir de 6-(2-diméthylamino) éthenyl-1,3-diméthyl-5-nitropyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione [30].

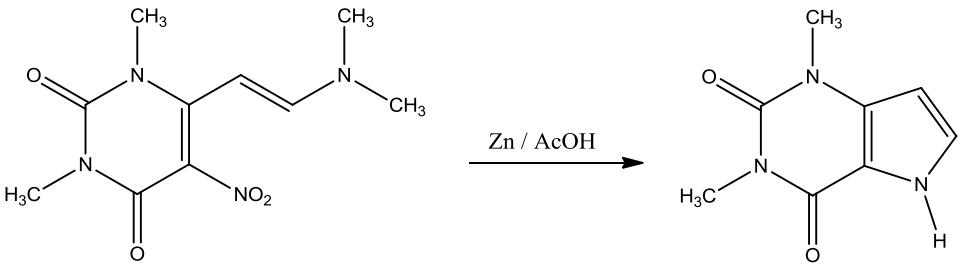


Schéma I.1 : Synthèse de 1,3-diméthyl-1*H*-pyrrolo [3,2-*d*] pyrimidine-2,4(3*H*, 5*H*)-dione.

Le dérivé 6,7-diméthoxyindole est accessible par cyclisation réductive, avec le fer dans l'acide acétique, à partir du dérivé *o*-β-nitrostyrène [31].

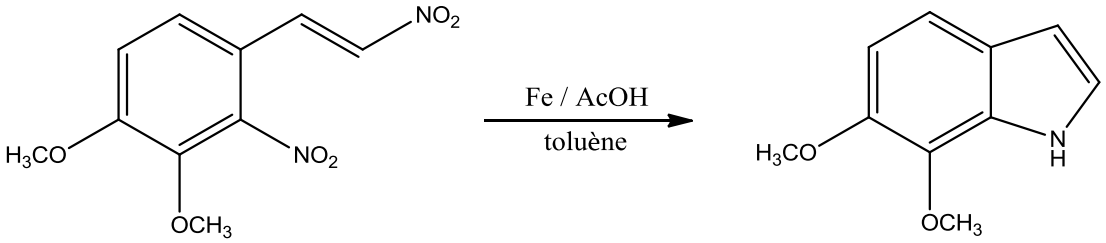


Schéma I.2 : Synthèse de dérivé 6,7-diméthoxyindole.

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 dansl'acide chlorhydrique [32].

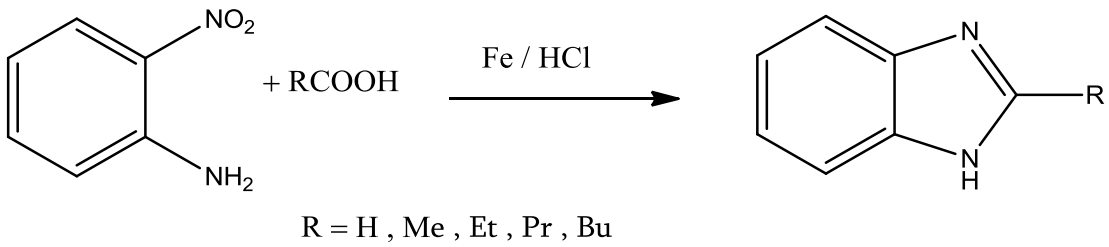


Schéma I.3 : Synthèse de nouveaux dérivés benzimidazoles.

Le 2-méthyl-1H-pyrrolo [2,3-*c*]pyridine est obtenuepar hydrogénation catalytique à partir de (3-nitro-4-pyridyl) acétone [33].

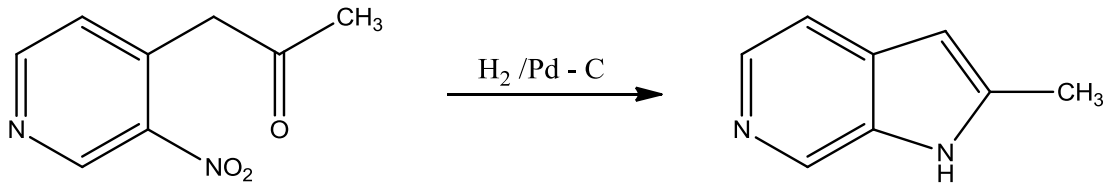


Schéma I.4 : Synthèse de 2-méthyl-1*H*-pyrrolo [2,3-*c*] pyridine.

De même le 2-amino-1H-pyrrolo [3,2-*b*] pyridine-3-carboxylate d'éthyleest obtenu par cyclisation réductive au moyen de la poudre de ferdansl'acideacétiqueà partir de 3-éthoxy-3-hydroxy-2-(3-nitropyridin-2-yl) prop-2-ènenitrile [34].

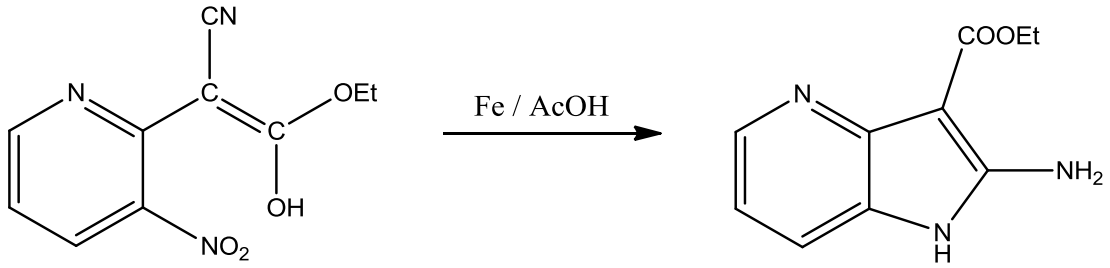


Schéma I.5 : Synthèse de 2-amino-1*H*-pyrrolo [3,2-*b*] pyridine-3-carboxylate d'éthyle.

Le 7-nitropyrido [1,2-*a*]benzimidazole est obtenu par cyclisation réductive à partir du chlorure de N-(2,4-dinitrophényl) pyridinium par réduction sélective avec le chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique [35].

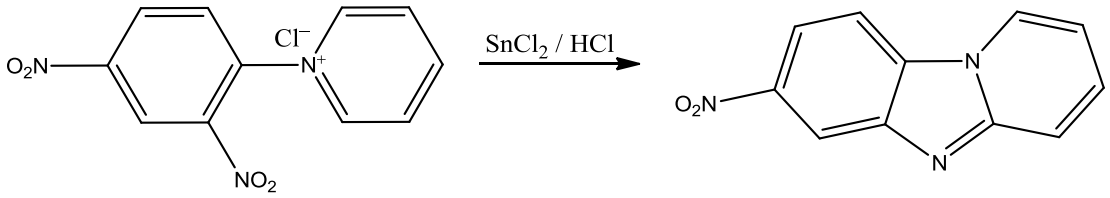


Schéma I.6 : Synthèse de 7-nitropyrido [1,2-*a*] benzimidazole.

Le 7-methoxy-2-méthyl-1H-indole est obtenu à partir de 1-methoxy-2-nitro-3-[(1E)-2-nitroprop-1-en-1-yl] benzène par l'hydrogénation catalytique [36].

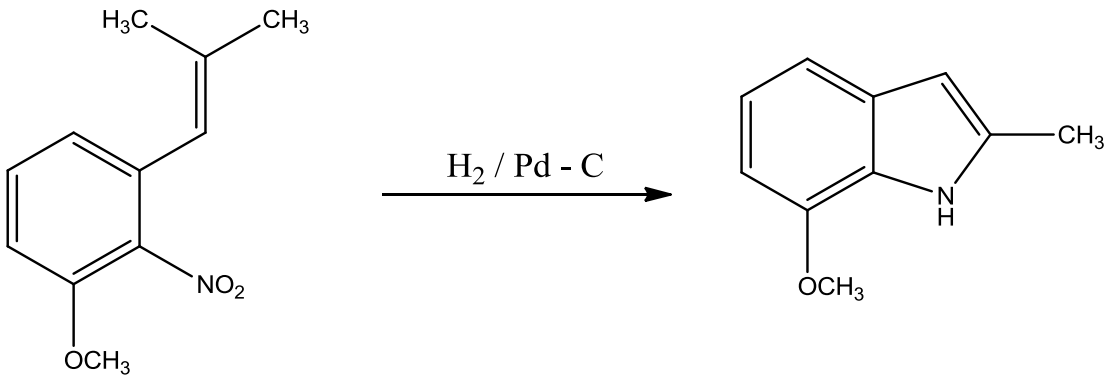


Schéma I.7 : Synthèse de 7-methoxy-2-méthyl-1*H*-indole.

I.3.1 Synthèse despyrazolespar réduction :

En présence de l'acide sulfurique, le mélange de l'acide carboxylique avec le thiosemicarbazide est chauffé sous reflux pour donner le 2-amino-5-substitué-1,3,4-thiadiazole [37].

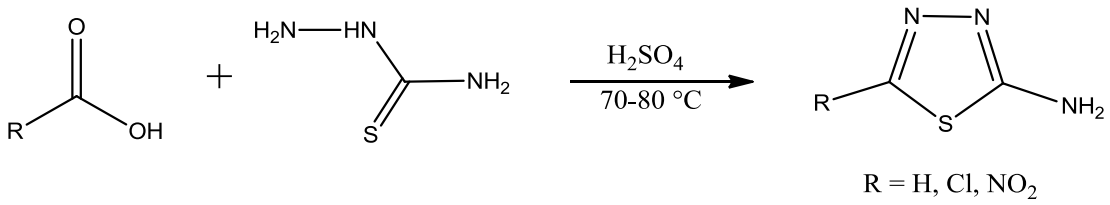


Schéma I.8 : Synthèse de 2-amino-5-substitué-1,3,4-thiadiazole.

Les 4H-pyrazolo [1,5-*a*]benzimidazoles ont été obtenus par cyclisation réductive à partir de 2-nitrophénylhydrazones des esters des acide 2-oxocarboxylique [38].

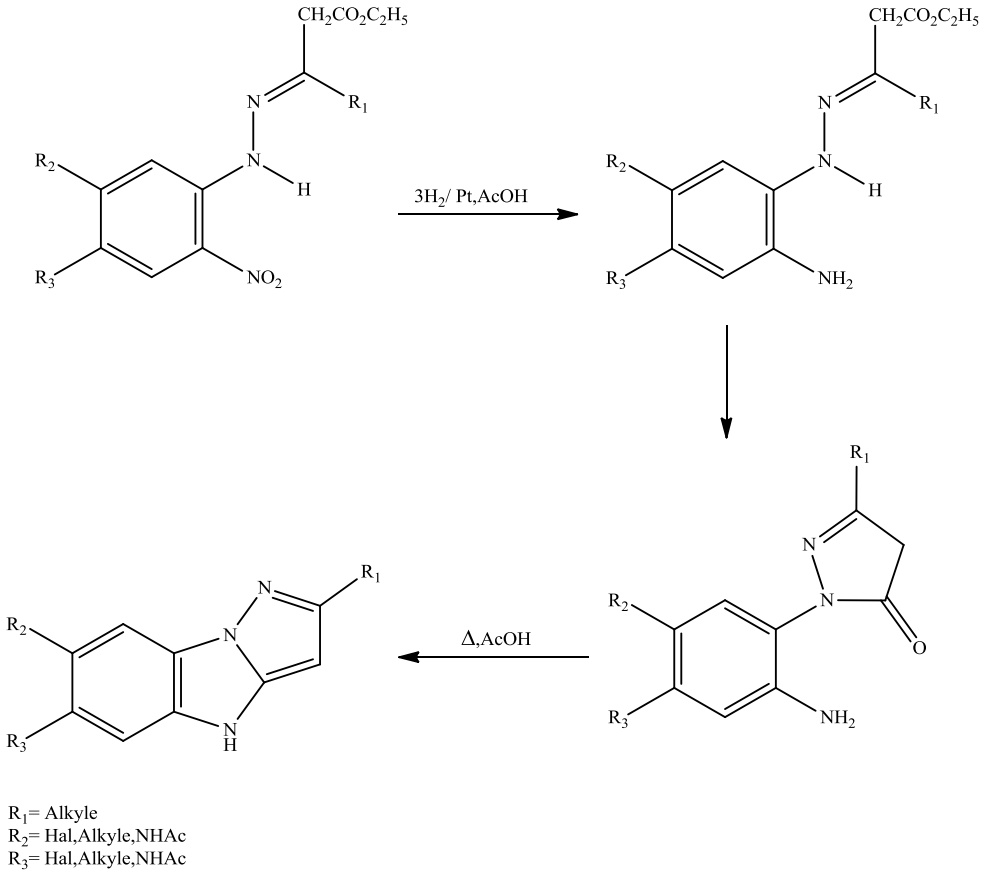


Schéma I.9 : Synthèse de 4*H*-pyrazolo [1,5-*a*] benzimidazoles.

Une synthèse douce et efficace pour la préparation de 8,13-dihydro-7*H*-indolo [2',3' :3:3,4] pyrido [1,2-*b*] indazole par cyclisation réductive de 1-(2-nitrophényl)- 4,9-dihydro-3*H*-pyrido [3,4-*b*] indoles, en présence du réactif de titane de faible valence, a été développée. Une formation de liaison N-N et la réduction sélective de la liaison C-N et du groupe nitro, ont tous deux été facilement réalisés en une seule étape en contrôlant le pH du mélange réactionnel [39].

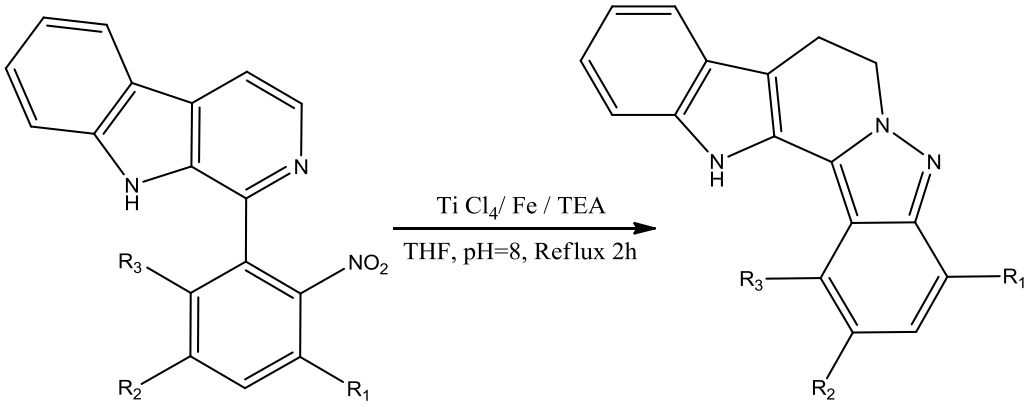


Schéma I.10 : Synthèse de 8,13-dihydro-7*H*-indolo [2',3' :3:3,4] pyrido [1,2-*b*] indazole.

De même par cyclisation réductive à partir de 2,4-dinitrophénylhydrazone des esters de l'acide benzoylacétique, les benzo [1,2-*b*: 5,4-*b*'] bis (1H-imidazo [1,2-b] pyrazoles) sont synthétisés [40].

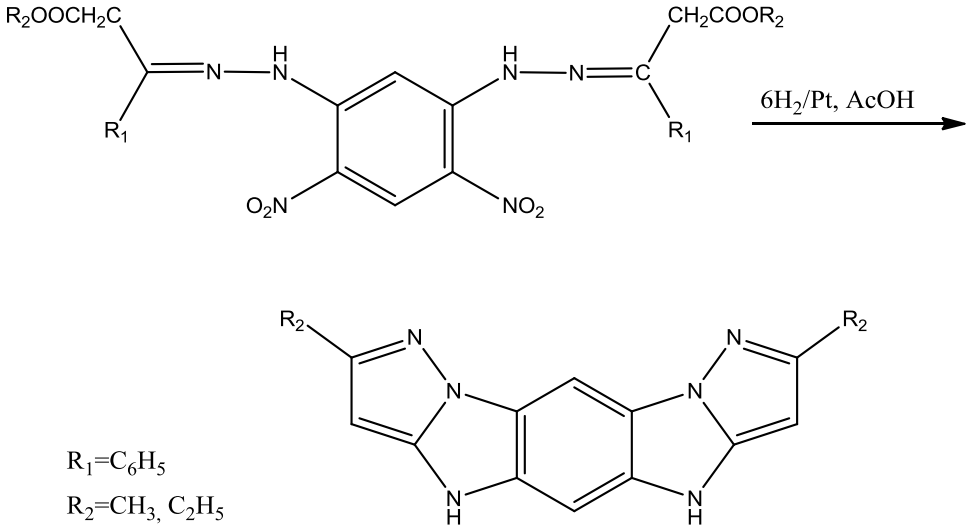


Schéma I.11 : Synthèse de benzo[1,2-*b*: 5,4-*b*']bis (1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazoles).

Les dérivés de 2*H*-indazole sont obtenus à partir des dérivés de 2-nitroarylhydrazine en utilisant la poudre de zinc [41].

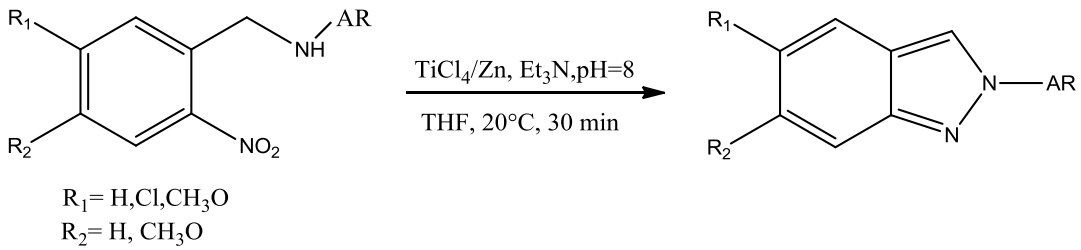


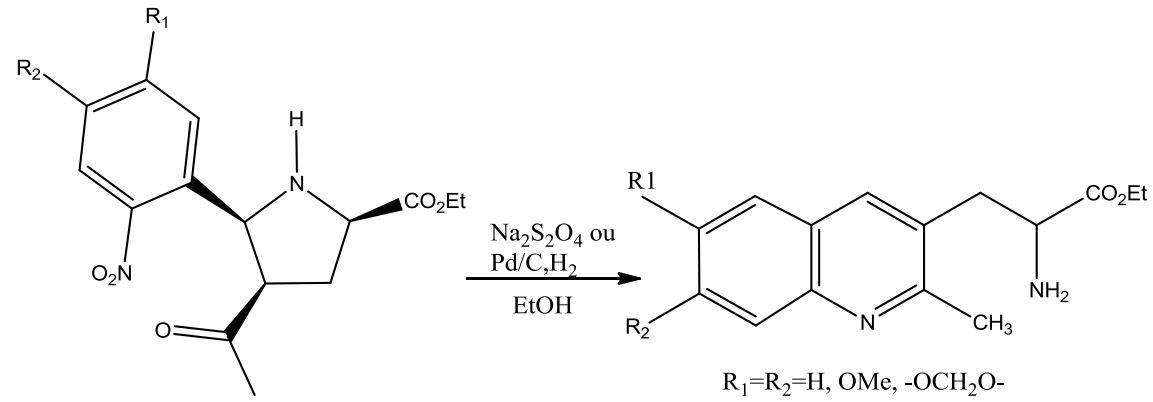
Schéma I.12 : Synthèse de dérivés de 2*H*-indazole.

I.3.2.Activité biologique :

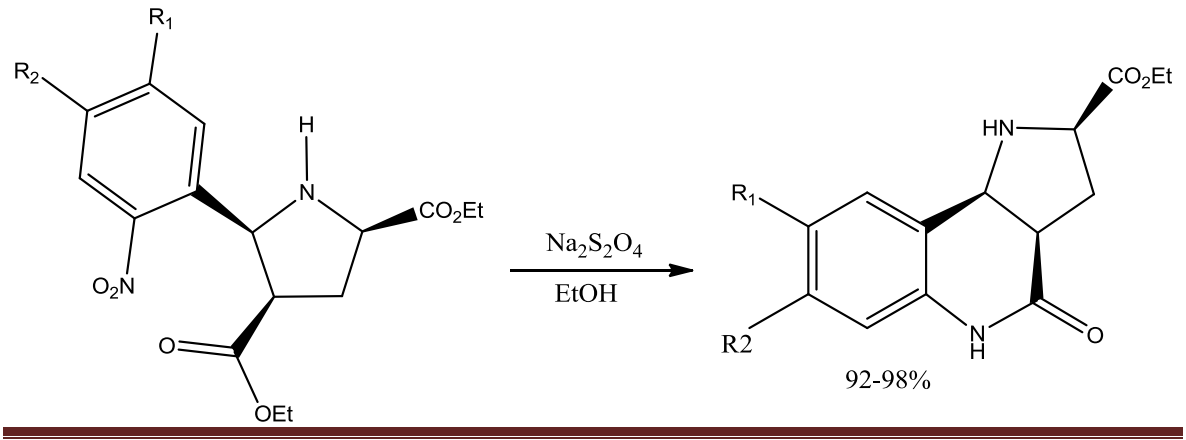
Ces vingt dernières années, la littérature a rapporté un grand nombre de travaux concernantl'activité biologique des dérivés imidazopyridine et imidazopyridazine. Il s'est avéré que ces dérivés possèdent des activités dans des domaines variés : anti-inflammatoires [42], agents utilisés dans letraitement de certaines pathologies du système nerveux central [43], antibactériens [44], et antiviraux [45], antagonistes des récepteurs CRF1 (facteur de libération du corticotropine actif) dans le traitementdes troubles psychiques, des maladies neurologiques [46], cardio-pulmonaires et certaines douleurssomatiques [47].

I.4. Synthèse d'hétérocycles a 6 chainons :

Nyerges et ses collaborateurs ont utilisé du palladium sur charbon en présence de dihydrogène ou du $Na_2S_2O_4$. Si la fonction carbonyle opposée à l'amine est une cétone, il réalise une réaction de réductioncyclisation-déshydrations « one pot » suivie d'une hydrogénolyse. Si la fonction carbonyle est un ester, il observe une réaction de réduction-cyclisation avec d'excellents rendements [48].

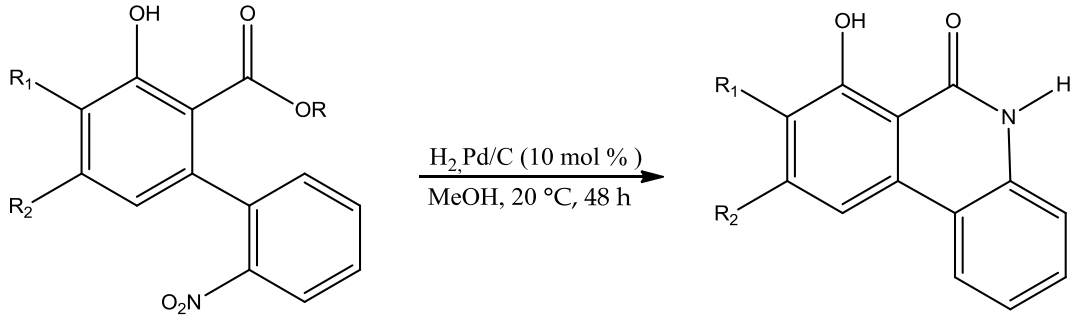


R_1=R_2=H, OMe, -OCH_2O-



92-98%

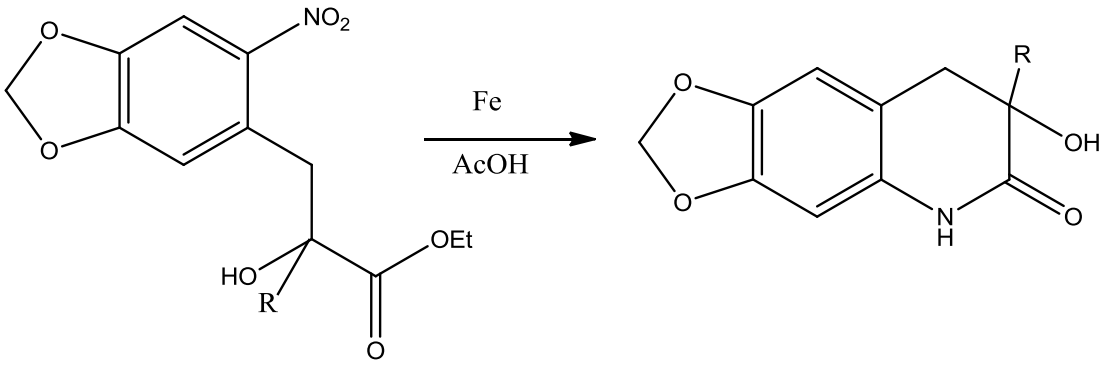
Des résultats similaires ont été obtenus par Yawerconduisant à une série d'hydroxyphénanthridinones avec des rendements corrects [49].



R=Me, Et
R_1=Me, nPr
R_2=H, Me, Et, nOct, nHex

50-74%

Ce type de réactivité a également été généralisé afin de préparer des quinoléin-2(1H)-ones et des indolos [2,3-*b*] quinoléines. Notons que, pour la deuxième famille de molécules, nous avons une réduction-cyclisation suivie d'une étape de double déshydratation « one pot » [50,51].



La synthèse de 2,6,11-trioxonaphto[2,3-*g*]quinoléines a été effectuée à partir d'anthraquinones avec des rendements corrects compris entre 70% et 86%[52].

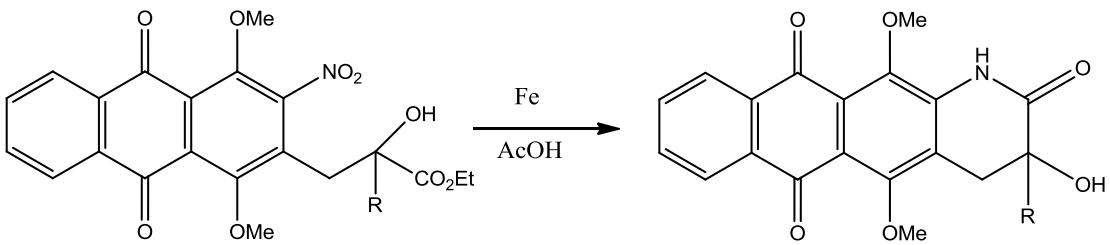


Schéma I.16 : Synthèse de 2,6,11-trioxonaphto [2,3-*g*] quinoléines.

Le (1,2,3,4-tétrahydroquinoxalin-2-yl)acétate d'éthyle est accessible à partir de 4-(2-nitrophénylamino)butan-2-ènoate d'éthyle par réduction avec le fer dans l'acide acétique avec un rendement de 89% [53].

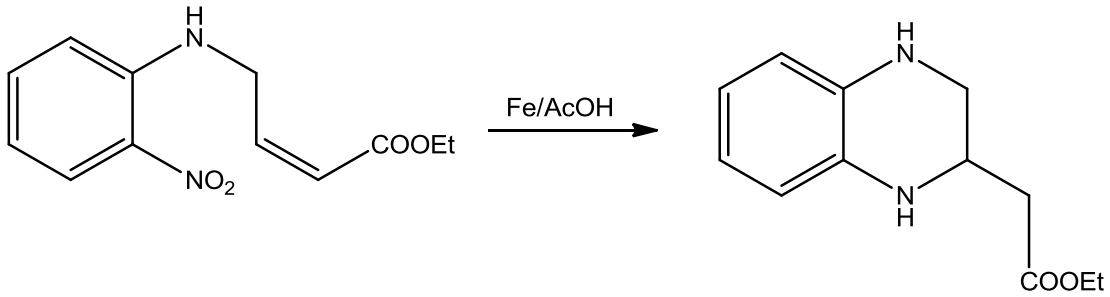


Schéma I.17 : Synthèse de (1,2,3,4-tétrahydroquinoxalin-2-yl)acétate d'éthyle.

1,2,3-trizolo[1,5-*a*]quinoxaline est accessible par cyclisation réductive à partir de 1-(2-nitrophényl)-(1H)-1,2,3-triazole [54].

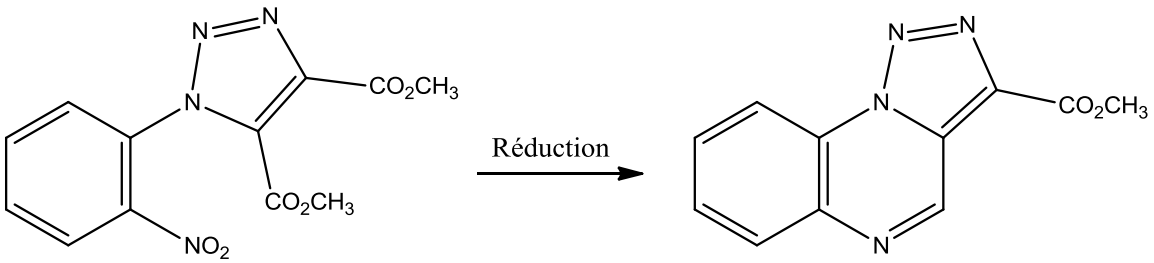


Schéma I.18 : Synthèse de 1,2,3-trizolo [1,5-*a*] quinoxaline.

Le 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 etl'éthanol [55].

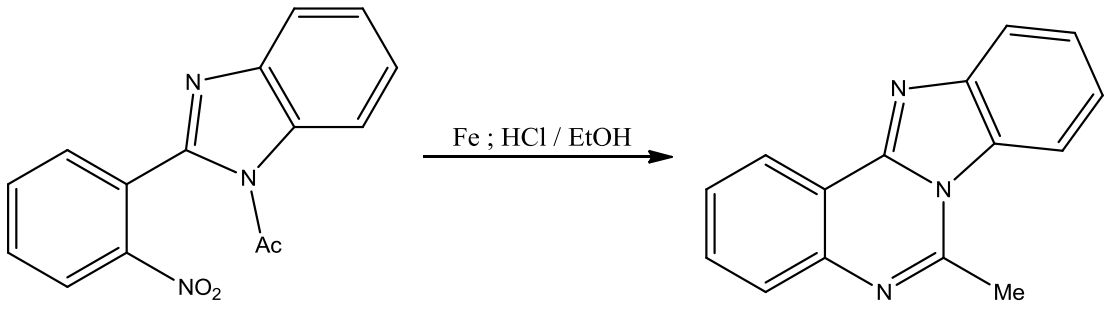


Schéma I.19 : Synthèse de 7-méthyl-benzimidazo [1,2-*c*] quinazoline.

Le 3-éthoxycarbonylméthyléne-3,4-dihydro-3-oxo-2H-benzo-1,4-thiazine a étésynthétisé par hydrogénation catalytique en utilisant le Nickel de Raney comme agent de réduction [56].

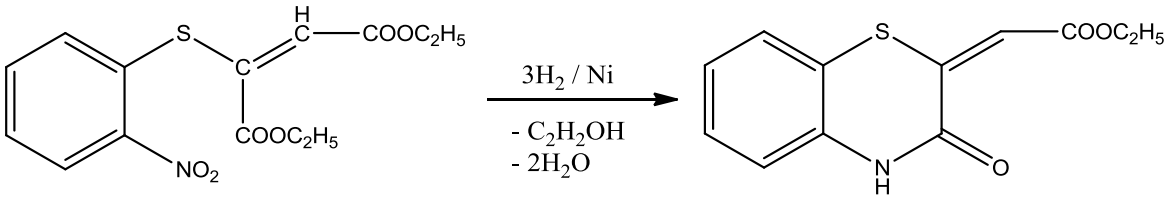


Schéma I.20 : Synthèse de 3-éthoxycarbonylméthyléne-3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-benzo-1,4-thiazine.

Une synthèse courte et facile de 2-phénylquinolin-4(1H)-onea été accomplie par une cyclisation réductive de (2*E*)-1-(2-nitrophényl)-3-phénylprop-2-en-1-onepar le $TiCl_4$/Zn. Cette méthode présente des avantages d'accessibilité à des composés de départ [57].

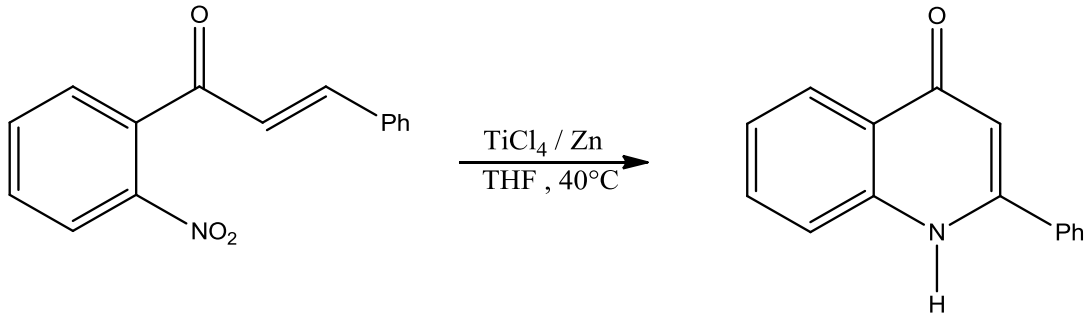


Schéma I.21 : Synthèse de 2-phénylquinolin-4(1*H*)-one.

La réduction de 2-(4,5-diméthoxy-2-nitrophényl) naphtalène-1-carbaldéhyde par la poudre de zinc dans l'acide acétique donne le 10,11-diméthoxy benzo[d]phénanthridine avec un rendement de 90% [58].

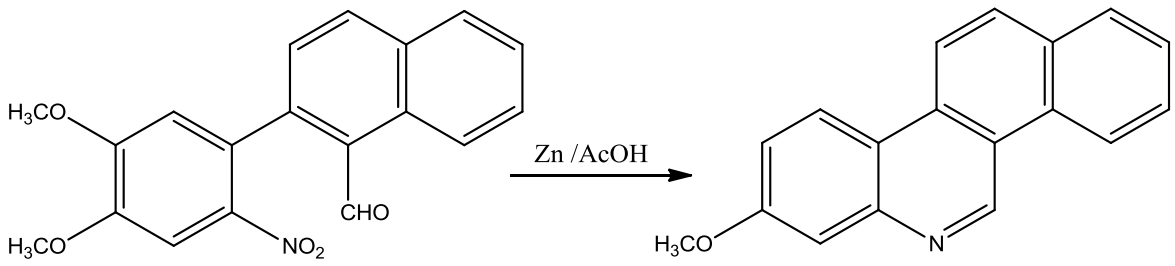


Schéma I.22 : Synthèse de 10,11-diméthoxy benzo[*d*]phénanthridine.

Un Benzimidazo [1,2-*c*]quinazoline non substituée est aussi obtenue par réduction de 2-(2nitrophényl) benzimidazole avec $TiCl_4$/Zn ensuite un traitement ultérieur avec l'orthoformiate d'éthyle [59].

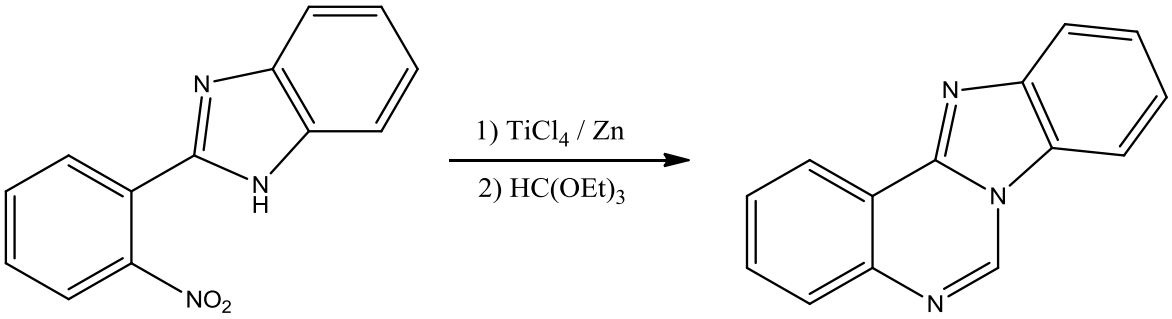


Schéma I.23 : Synthèse de Benzimidazo [1,2-*c*] quinazoline non substituée.

Le composé biologiquement actif 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-5-carboxylatedeméthyle est accessible à partir de N-(6-méthoxycarbonyl-2,4-dinitrophényl)glycine par cyclisation réductive avec le chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique [60].

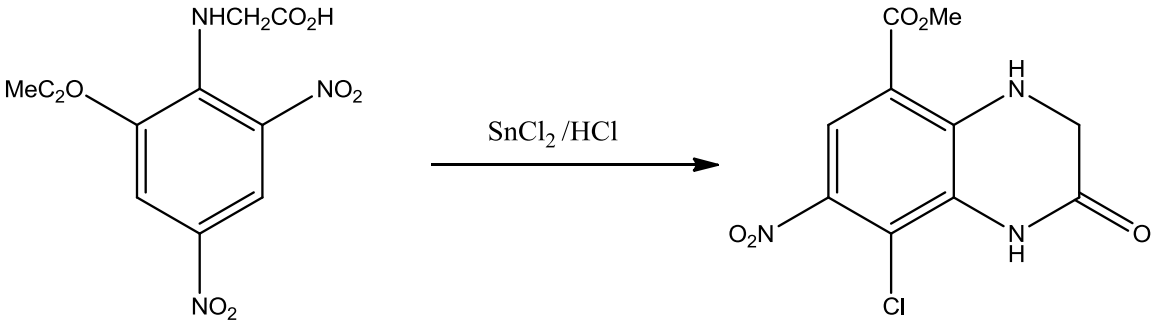


Schéma I.24 : Synthèse de 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-5-carboxylatedeméthyle.

Les dérivés anticancéreux quinazolin-4(3H)-one ont été obtenu avec des hauts rendements par réduction en une seule étape à partir des dérivés de 2-nitrobenzoate de benzyle au moyen du chlorure d'indium dans le formamide [61].

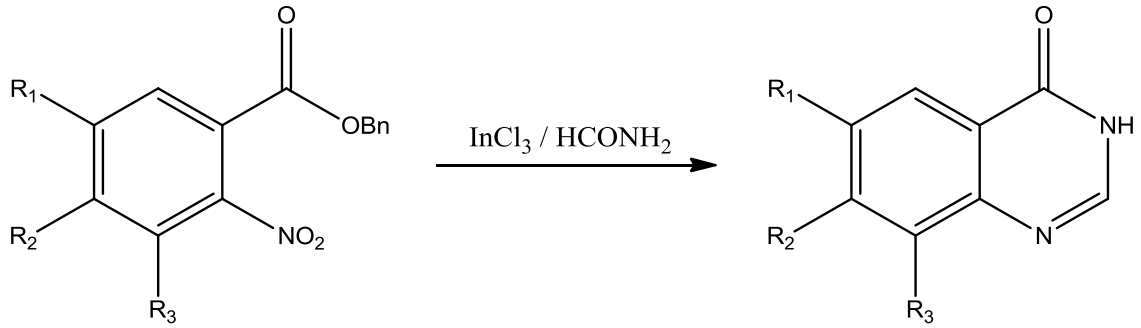
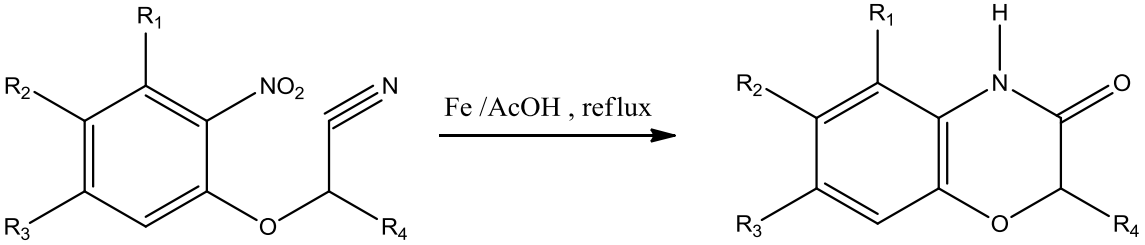


Schéma I.25 : Synthèse de dérivés anticancéreux quinazolin-4(3*H*)-one.

Une série de 1,4-benzoxazine-3(4H)-ones est facilement accessible par cyclisation réductive à partir de 2-(2-nitrophénoxy) acétonitrile au moyen de poudrede fer dans l'acide acétique [62].



R_1 = H , Me
R_3 = H , Me , Cl , F , OMe , CO_2Me

R_2 = H , Me , Cl , F , OMe , CO_2Et
R_4 = H , Me , Et , Ph , $C_2H_4Cl_2$

Schéma I.26 : Synthèse de 1,4-benzoxazine-3(4*H*)-ones.

L'hydrogénation catalytique de N-(3-nitro-2-pyridyl)-L-phénylalaline donne directement par cyclisation réductive la 3-benzyl-1, 2, 3,4-tetrahydrapyrido [2,3-*b*] pyrazin-2-one[63].

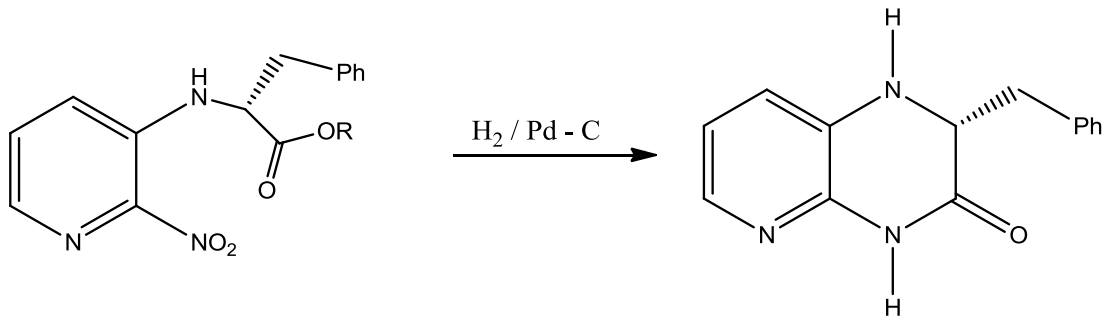


Schéma I.27 : Synthèse de 3-benzyl-1,2,3,4-tetrahydrapyrido [2,3-*b*] pyrazin-2-one.

I.4.1. Synthèse de cinnoline :

I.4.1.1.Par réduction :

La 1,10-substituéebenzo[c]cinnoline est obtenue par cyclisation réductive sous l'emploi du nickel dans l'éthanol à l'ébullition à partir des diphényles tétrasubstituésavec un rendement de 80% [64].

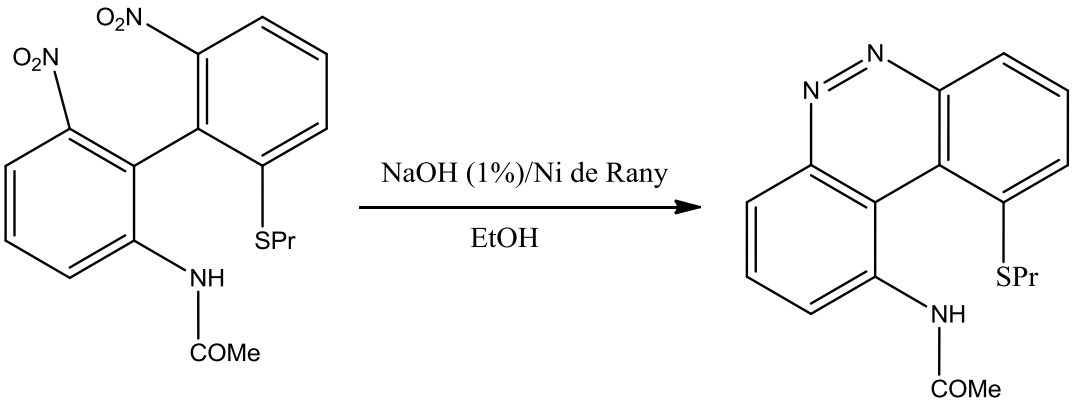


Schéma I.28 : Synthèse de 1,10-substituéebenzo[*c*]cinnoline.

L'outil le plus puissant pour la synthèse de benzo[c]cinnolineest la cyclisation réductive de 2,2'-dinitrodiphenyles dans un milieu acide [65].

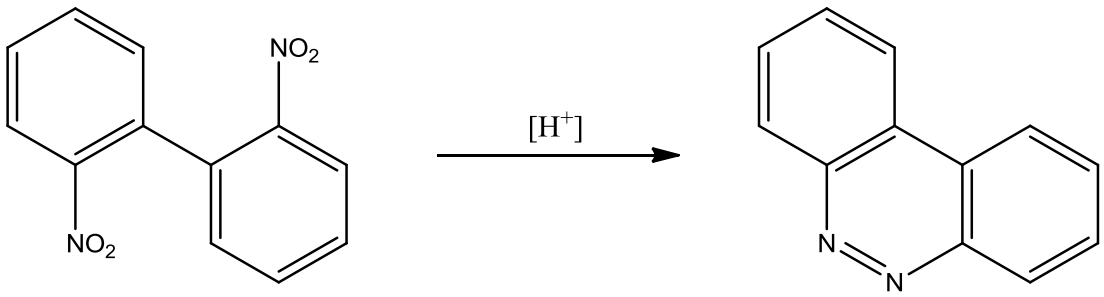
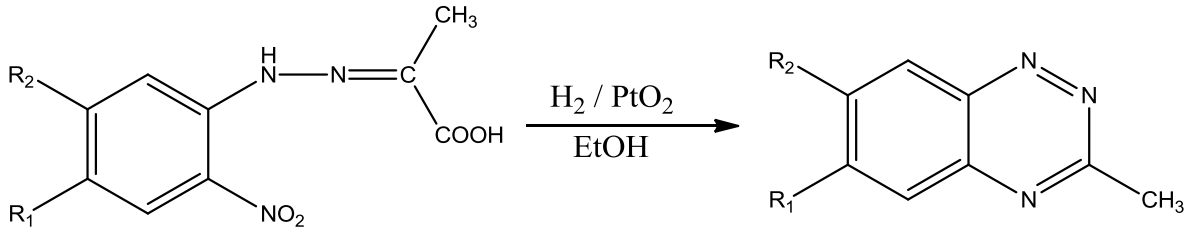
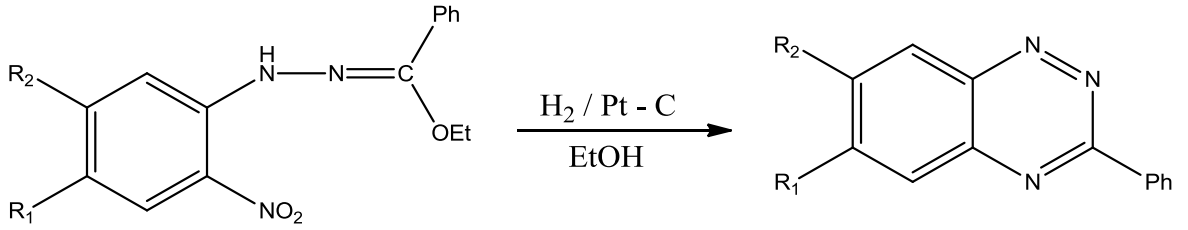


Schéma I.29 : Synthèse de benzo[*c*]cinnoline.

la synthèse des dérivés 1,2,4-benzotriazine par cyclisation réductive occupe un intérêt particulier pour notre travail [66].



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



R_1 = H , Br ; R_2 = H , Cl

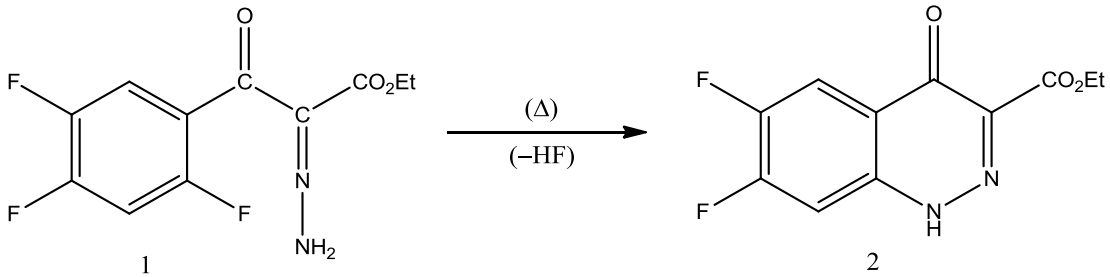
Schéma I.30 : Synthèse de dérivés 1,2,4-benzotriazine.

I.4.1.2.À partir d'un seul substrat carboxylique :

Ces synthèses sont subdivisées selon que N1 – C8a, N1 – N2,une liaison N2 – C3, C3 – C4 ou C4 – C4a est formée pendant la procédure pour donner une cinnoline.

a/Par formation de la liaison N1 – C8a:

α-Ethoxycarbonyl-2,4,5-trifluoro- α -hydrazonoacétophénone **(1)** a donné de l'éthyl 6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-cinnolinecarboxylate **(2)** (dioxane, reflux, 16 h: 70%) [67].

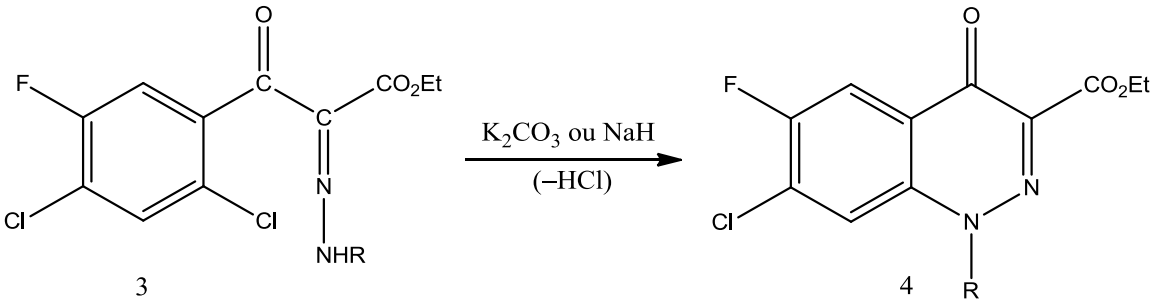


1 2

Schéma I.31 : Synthèse de l'éthyle 6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-cinnolinecarboxylate.

La 2,4-dichloro-α-éthoxycarbonyl-5-fluoro- α-(*p*-fluorophénylhydrazono) acétophénone [**(3)**, R =k C_6H_4F-*p*] a donné le 7-chloro-6-fluoro-1-*p*-fluorophényl-4-oxo1,4-dihydro-3-

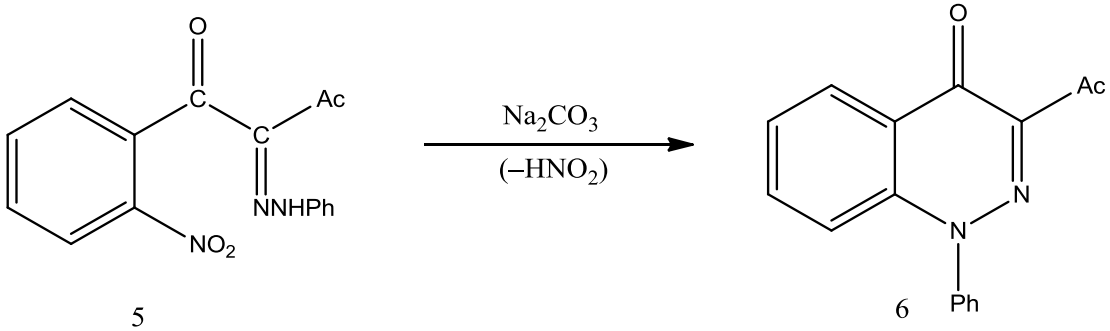
cinnolinecarboxylate [**(4)**, R = C_6H_4F-*p*] (K_2CO_3, 18-couronne-6,Me_2NCHO, 100 °C, 1 h: 94%); analogues de même [68].



3 4

Schéma I.32 : Synthèse de 7-chloro-6-fluoro-1-p-fluorophényl-4-oxo1,4-dihydro-3-cinnolinecarboxylate.

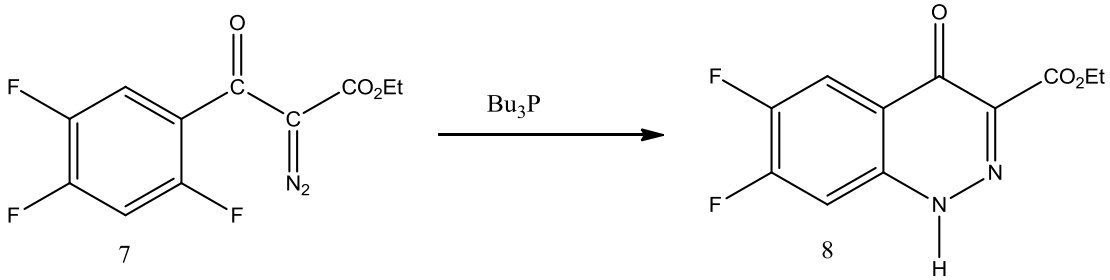
Le 1-nitro-2- [2- (phénylhydrazono) acétoacétyl] benzène **(5)** a donné le 3-acétyl-1-phényl- 4 (1*H*)-cinnolinone **(6)** (Na_2CO_3, EtOH, H_2O, reflux, 1h: 92%); nombreuses analogues de même [69].



5 6

Schéma I.33 : Synthèse de 3-acétyl-1-phényl-4(1*H*)-cinnolinone.

Le α-diazo-α-éthoxycarbonyl-2,4,5-trifluoroacétophénone **(7)** a donné l'éthyl 6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-cinnolinecarboxylate**(8)** (Bu_3P, dioxane, 20 °C → reflux, 5 h:60%); analogues également[70].



7 8

Schéma I.34 : Synthèse de l'éthyle 6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-cinnolinecarboxylate.

b/ Par formation de la liaison N1 – N2 :

Le 1- (1-Hydroxy-2-nitropropyl) -2-nitrobenzène [**(9)**, R = Me]a donné la 3-méthylcinnoline **(11)**, via l'intermédiaire non isolé [**(10)**, R = Me] ([H], pH 5, 0 °C; puis K_2CO_3↓, à l'air libre, 12 h: 59%; pour plus de détails, voir l'original) d'autre part, le 1- (α-hydroxy-β-nitrophénéthyl) -2-nitrobenzène [**(13)**, R = Ph] a donné un mélange séparable de 3-phénylcinnoline **(12)** et de son 1-oxyde **(13)** (47% et 22%, respectivement) [71].

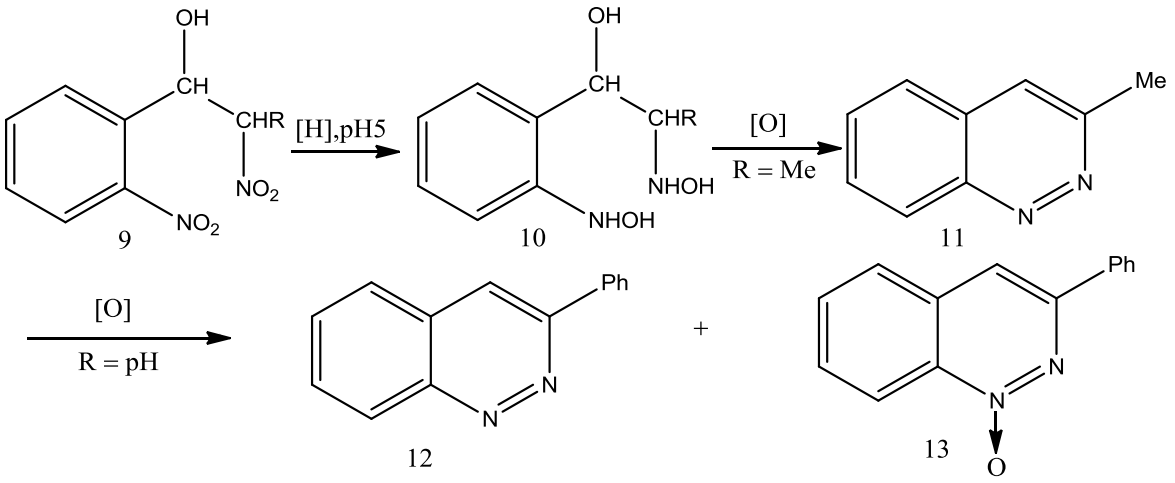


Schéma I.35 : Synthèse d'un mélange séparable de 3-phénylcinnoline et de son 1-oxyde.

c/ Par formation de la liaison N2 – C3 :

o-(3,3-diéthyltriaz-1-éno) phénylacétylène [(**14)**, R = H] a donné la cinnoline [**(15)**, R = H] ($C_6H_4Cl_2$-*o*, 200 °C, scellé, 12 h: 99%; la stoechiométrie est pas clair) [73,74].

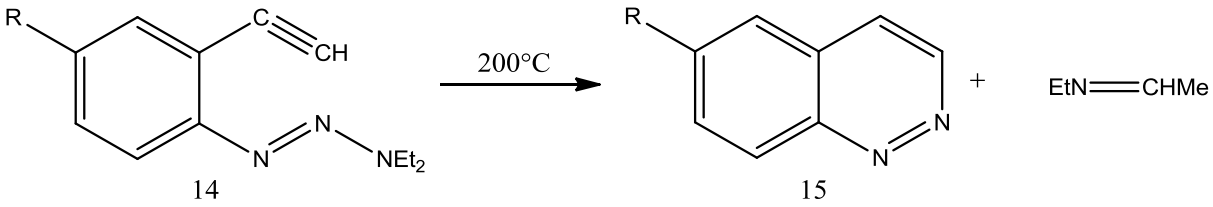


Schéma I.36 : Synthèse de cinnoline par formation de la liaison N2 – C3.

Le 3-chloro-6- (3,3-diéthyltriaz-1-éno) phénylacétylène [(**14)**, R = Cl] a également donné 6 chlorocinnoline [**(15)**, R = Cl] (96%) [72,73,74]et autres analogues 6-substitués ont étéfabriqués de la même manière [73,74].

d/ Par formation de la liaison C3-C4 :

o- (Nitrométhylènehydrazino) benzaldéhyde **(16)** a donné la 3-nitrocinnoline **(17)**(1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane, H_2O, 60 °C, 3 h: 86%) [75].

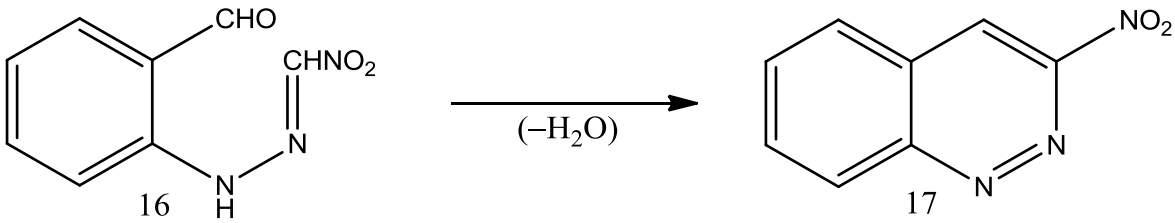


Schéma I.37 : Synthèse de 3-nitrocinnoline.

3-chloro-6- (méthyl-*ONN*-azoxy) benzophénone **(18)** a donné le 2-oxyde-6-chloro-4-phénylcinnoline **(19)** (KOH, H_2O, EtOH, reflux, 10 min: 72%) [76].

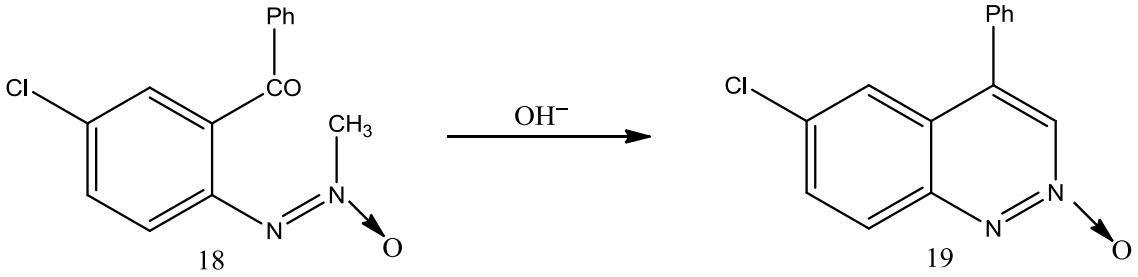


Schéma I.38 : Synthèse de 2-oxyde-6-chloro-4-phénylcinnoline.

N'-Benzylidène-*o*-trifluorométhylphénylhydrazine **(20)** a donné la 3-phényl-4-cinnoline amine **(21)** [$NaN(SiMe_3)_2$ (4 équiv), THF (tétrahydrofurane),-78 °C→20 °C, 4h: 68%); plusieurs analogues de phényle substitués ont été fabriqués de manière similaire,et un mécanisme a été proposé [77].

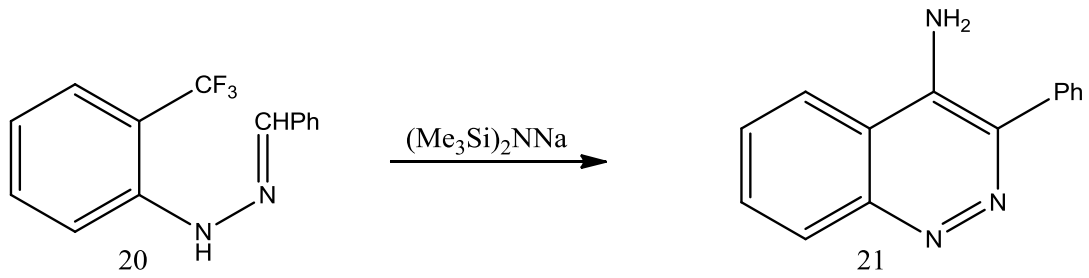


Schéma I.39 : Synthèse de 3-phényl-4-cinnoline amine.

e/ Par formation de la liaison C4-C4a :

Le *N*'- (1-Ethoxycarbonylacétonylidène) hydrazinobenzène [**(22)**, R = H] a donné la 3-acétyl 4(1*H*) -cinnolinone [**(23)**, R = H] ($AlCl_3$, PhCl, 100 °C, 1 h: 65%); nombreusesLes analogues *p*-substitués ont été fabriqués de la même manière [78,79].

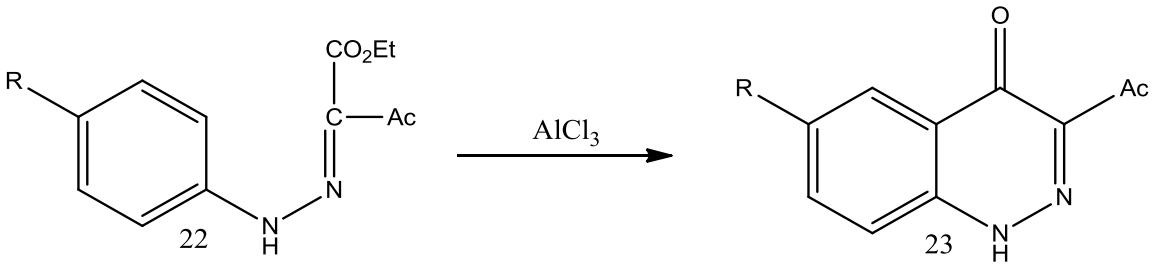


Schéma I.40 : Synthèse de 3-acétyl 4(1*H*)-cinnolinone.

Le 1-[(carboxyméthylène) hydrazino]-4-nitrobenzène **(24)** a donné la 6-nitro-4 (1H) -cinnolinone **(25)** (P_2O_5, H_3PO_4, 65 °C→ 135 °C, 90 min: 56%); l'isomère 8-nitro (47%) a été faite de la même manière [80].

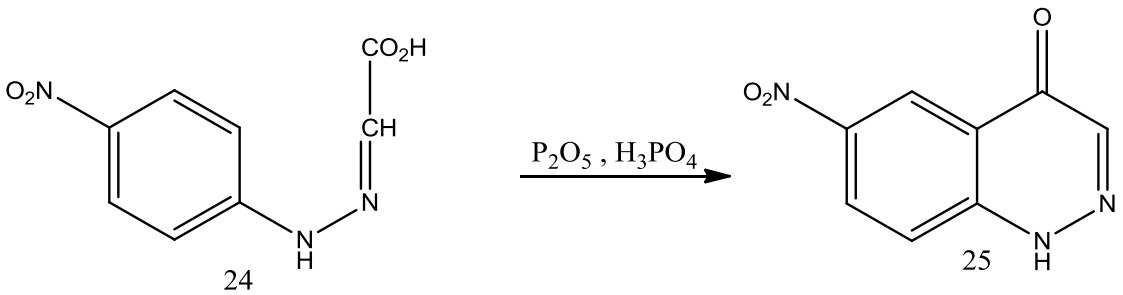


Schéma I.41 : Synthèse de 6-nitro-4(1*H*)-cinnolinone.

Le 1-[Di (chloroformyl) méthylène] hydrazino-4-éthylbenzène **(26)** a donné l'acide 6-éthyl4-oxo-1,4-dihydro-3-cinnolinecarboxylique **(27)** ($TiCl_4$, PhCl, 100 °C, 6 h;puis 20 °C, 10 h: 81%; noter l'hydrolyse du groupe chloroformylependantbilan) [81].

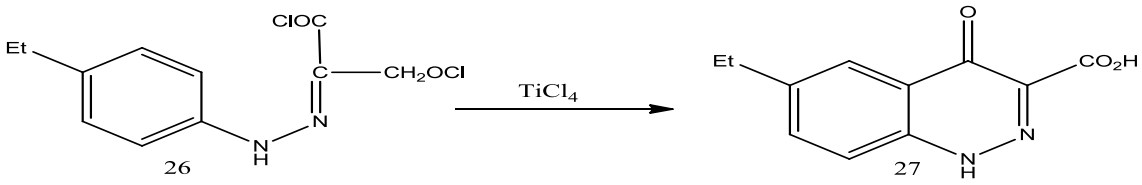


Schéma I.42 : Synthèse de l'acide 6-éthyl-4-oxo-1,4-dihydro-3-cinnolinecarboxylique.

(α-cyanobenzylidène)hydrazinobenzène **(28)** a donné la 3-phényl-4-cinnolinamine**(29)** ($AlCl_3$, PhMe, reflux, 1 h: 95%); plusieurs analogues portant des substituant sur le noyau carboxylique ont été fabriqués de la même manière [82].

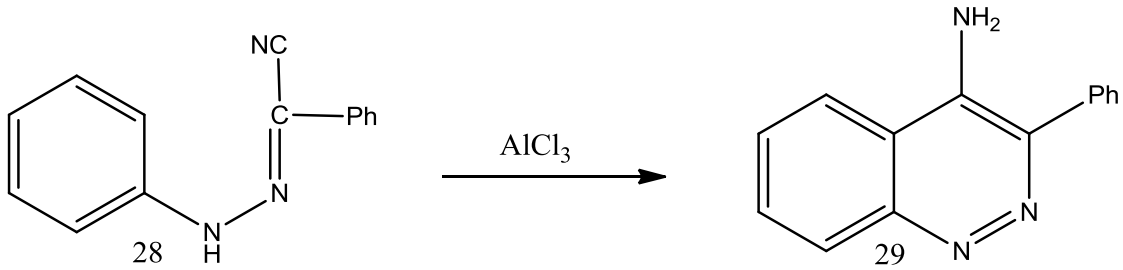


Schéma I.43 : Synthèse de 3-phényl-4-cinnolinamine.

N'-(α-Formyl-a-phénylthiométhylène) hydrazinobenzène **(30)** a donné la 3-phénylthiocinnoline **(31)** [P_2O_5, H_3PO_4, 80 °C (exothermique), 10 min: 18%]; analoguesde même [83].

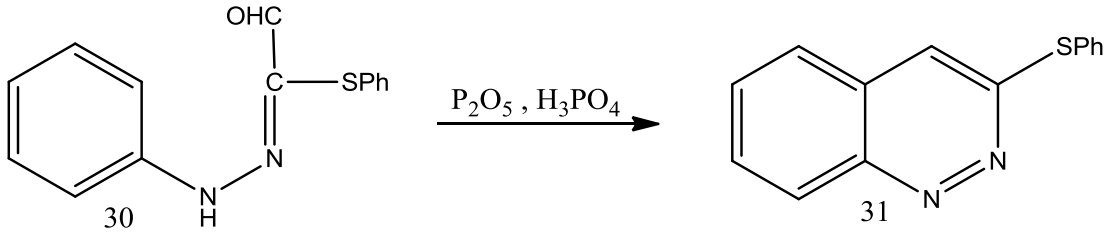


Schéma I.44 : Synthèse de 3-phénylthiocinnoline.

I.4.1.3 À partir d'un substrat carboxylique et d'un synthon :

Sur les 10 sous-catégories possibles au sein de cette grande catégorie, pas moins de 5 (en que le synthon fournirait N1, C3, C4, N1 + N2 + C3, ou N2 + C3 + C4) semblent ne pas être représentés dans la littérature de 1972–2004. Cependant, le reste les sous-catégories sont d'une importance considérable, comme indiqué dans ce qui suit sous-sections.

a/ Quand le synthon fournit le N2 de la cinnoline :

L'o-amino-a-phénylstyrène**(32)** a donné la 4-phénylcinnoline **(33)** (MePrCHONO, Ac_2O, PhH, 80 °C, 20 h: 53%) [84].

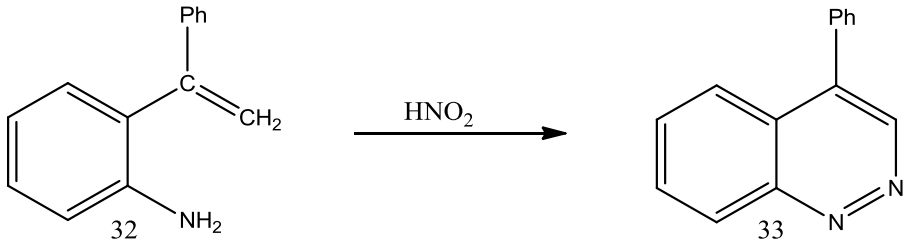


Schéma I.45 : Synthèse de 4-phénylcinnoline.

Le 1-(*o*-aminophényl)-2-phénylacétylène **(34)** a donné le 4-bromo-3-phénylcinnoline [**(35)**, X = Br] (47% HBr, $NaNO_2$ ↓ lentement, 15 °C, 10 min; puis 28 °C, 15 min: 86%; notez l'ajout de HBr à la triple liaison avant la cyclisation); le même la réaction utilisant 36% de HCl a donné la 4-chloro-3-phénylcinnoline [**(36)**, X = Cl](41%); et plusieurs analogues de bromo et de chloro ont été fabriqués de la même manière [85,86].

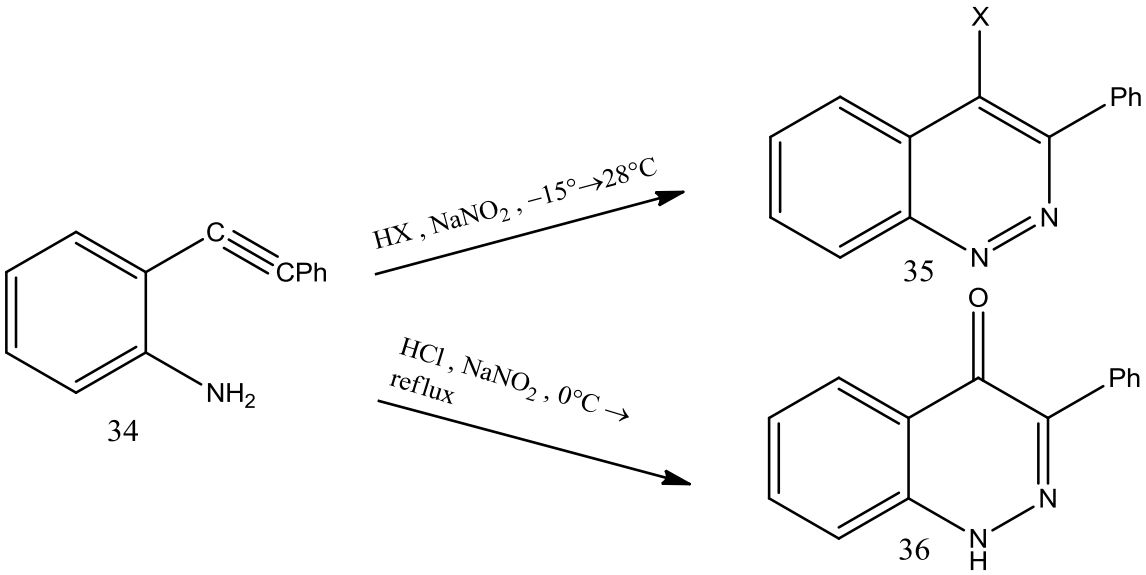


Schéma I.46 : Synthèse de 4-bromo-3-phénylcinnoline et le 4-chloro-3-phénylcinnoline.

b/ Quand le Synthon fournit N1 + N2 de Cinnoline :

Le 2,3,5-triméthyl-6-phénacyl-1,4-benzoquinone **(37)** a donné le 5,7,8-triméthyl-3-phényl-6(2*H*)-cinnolinone **(38)** (H_2NH_2 ,H_2O, trace AcOH, PhMe, 20 °C, 18 h:~25%) [87].

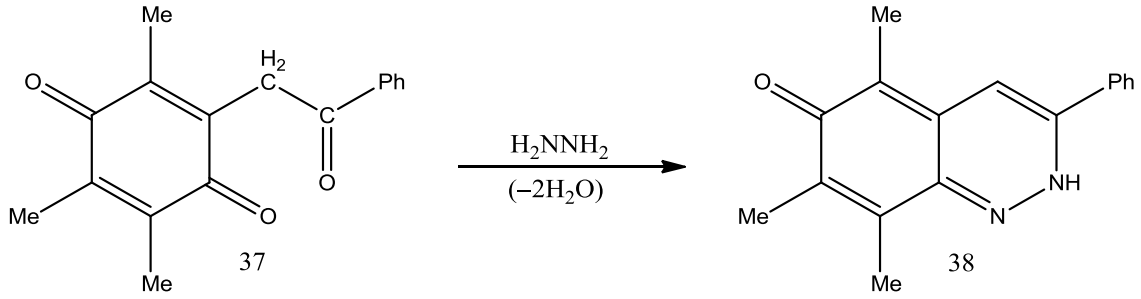


Schéma I.47 : Synthèse de 5,7,8-triméthyl-3-phényl-6(2*H*)-cinnolinone.

c/ Lorsque le synthon fournit N2 + C3 de la cinnoline :

L'o-chloro-N-(o-nitrobenzylidène) aniline **(39)** a donné 4-(o-chloroanilino) -3-méthoxycinnoline 1-oxyde **(40)**(KCN, MeOH, reflux, 3h: 55%). [88] Différentdes motifs de substitution dans le substrat **(39)** ont conduit à de nombreux produits analogues maisle tout à des rendements inférieurs;[88-90] un mécanisme détaillé a été proposé [88].

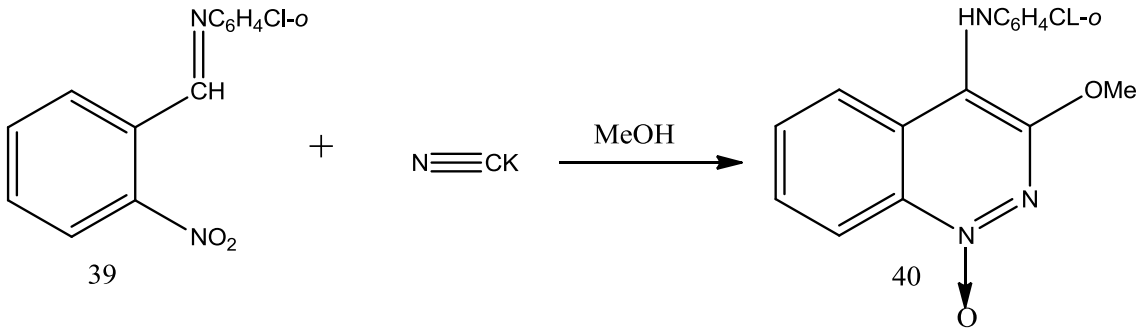
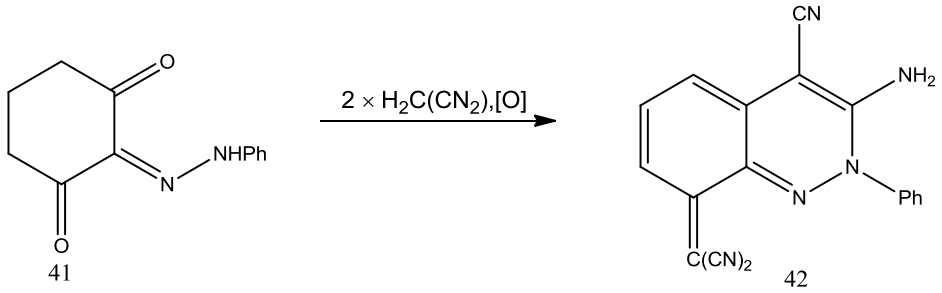


Schéma I.48 : Synthèse de 4-(o-chloroanilino)-3-méthoxycinnoline 1-oxyde.

d/ Quand le synthon fournit C3 + C4 de la cinnoline :

Le 2-phénylhydrazino-1,3-cyclohexanedione **(41)** et le malononitrile (2 moles) ont donné 3-amino-8-dicyanométhylène-2,8-dihydro-4-cinnolinecarbonitrile **(42)** [HN $(CH_2)_5$, EtOH, 100 °C, 40 min: 51%: oxydation aérienne]; analogues de même [91].

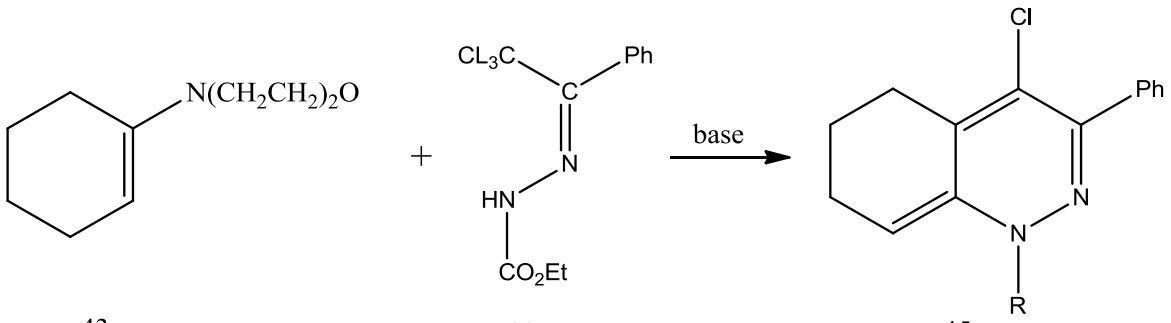


41 42

Schéma I.49 : Synthèse de 3-amino-8-dicyanométhylène-2,8-dihydro-4-cinnolinecarbonitrile.

e/ Quand le Synthon fournit N1 + N2 + C3 + C4 de Cinnoline :

1-morpholinocyclohex-1-ène **(43)** et éthyl (2,2,2-trichloro-1-phényléthylidène) l'hydrazinecarboxylate **(44)** a donné un mélange séparable de 4-chloro-3-d'éthylephényl-1,5,6,7-tétrahydro-1-cinnolinecarboxylate[**(45)**, R = CO_2Et] et4-chloro-3-phényl-1,5,6,7-tétrahydrocinnoline [**(45)**, R = H] (ou tautomère)($EtPr^i_2N$, CH_2Cl_2, N_2, reflux, 5 h : 44% et 9%, respectivement) [92,93,94].



43 44 45

Schéma I.50 : Synthèse d'un mélange séparable de 4-chloro-3-d'éthylephényl-1,5,6,7-tétrahydro-1-cinnolinecarboxylate et le 4-chloro-3-phényl-1,5,6,7-tétrahydrocinnoline.

I.4.1.4. À partir d'un substrat de pyridazine :

Cette zone potentiellement large de synthèse primaire semble être représentée par seulement deux types dans lesquels les substrats de pyridazine appropriés subissent une cyclo-condensation avec des synthones qui fournissent soit C6 + C7 soit C6 + C7 + C8 des cinnolines résultantes.

Le 1-*m*-chlorophényl-4-méthyl-6-oxo-1,6-dihydro-3,5 -pyridazinedicarbonitrile [**(47)**, R = C_6H_4Cl-*m*] et un α-benzylidènemalononitrile **(46)** ont donné le 8-amino-2-*m*-chlorophényle-3-oxo-6-phényl-2,3-dihydro-4,7-cinnolinedicarbonitrile[**(48)**, R = C_6H_4Cl-*m*] [trace de HN $(CH_2)_5$, EtOH, reflux, 1 h : 38%]; deux analogues de même [95].

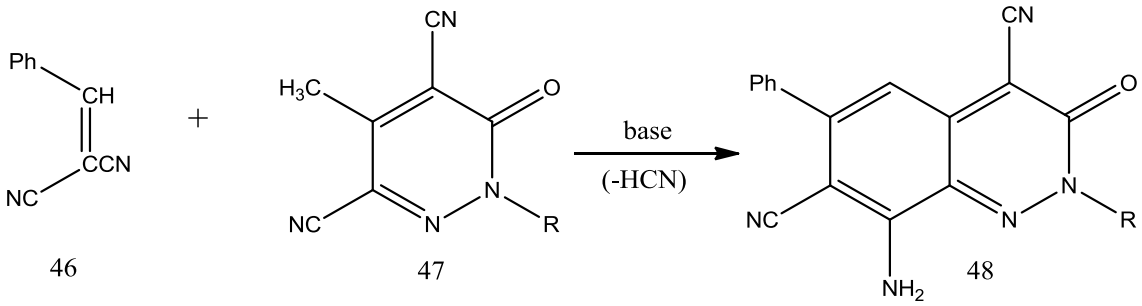


Schéma I.51 : Synthèse de 8-amino-2-*m*chlorophényle-3-oxo-6-phényl-2,3-dihydro-4,7-cinnoline dicarbonitrile.

I.4.1.5. À partir d'autres substrats hétéromonocycliques :

La *o*-[bis(5-méthylfuran-2-yl)méthyl] aniline **(49)** a donné la 3-acétonylidèneméthyl-4-(5-méthylfuran-2-yl) cinnoline **(50)**(Me_3SiCl, $Me_2CHCH_2CH_2ONO$, MeCN, 20°C, 15 min : 79%; un mécanisme logique via un intermédiaire diazonium était suggéré); plusieurs analogues ont été fabriqués de la même manière [96].

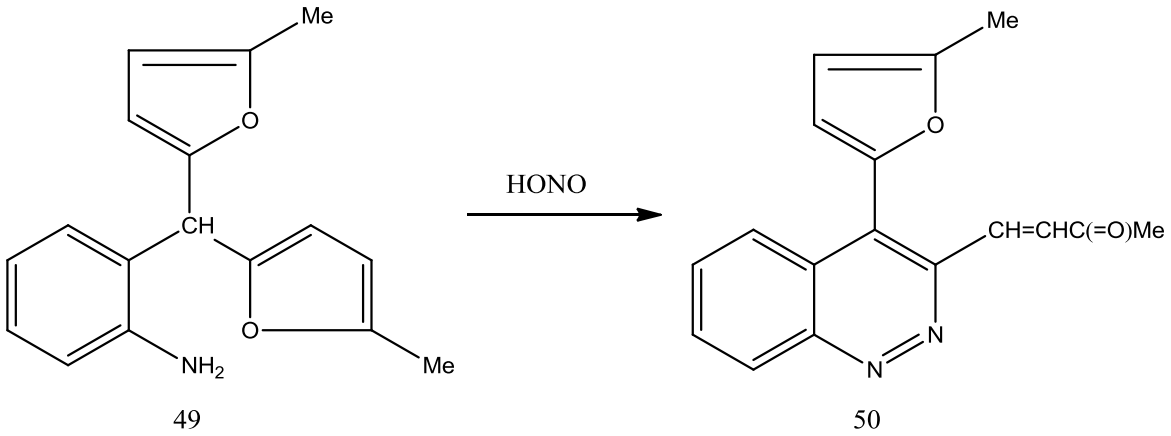


Schéma I.52 : Synthèse de 3-acétonylidèneméthyl-4-(5-méthylfuran-2-yl) cinnoline.

I.4.1.6. À partir de substrats hétérobicycliques :

4-méthylène-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine **(51)** réarrangé en 4-méthylaminocinnoline **(52)** (98% H_2SO_4, AcOH, 37°C→55°C, 5 min : 12–30%) [97].

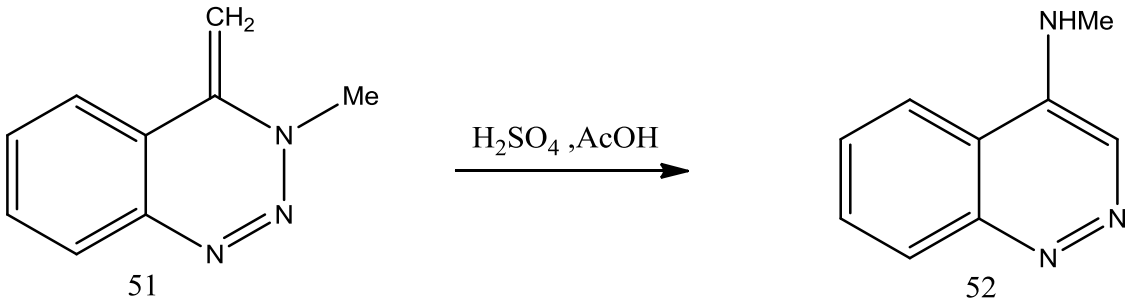


Schéma I.53 : Synthèse de 4-méthylaminocinnoline.

I.4.1.7. À partir de substrats hétéropolycyclique :

Le 5-oxyde de 3*H*-pyrazolo [3,4-*c*]cinnolin-1(2*H*)-one **(53)** a subi une fission cyclique avec perte de N_2 pour donner le 1-oxyde d'acide 4-cinnolinecarboxylique **(54)** (NaOCl, NaOH, H_2O, 20°C, 30 min : > 95%); analogues de même [98].

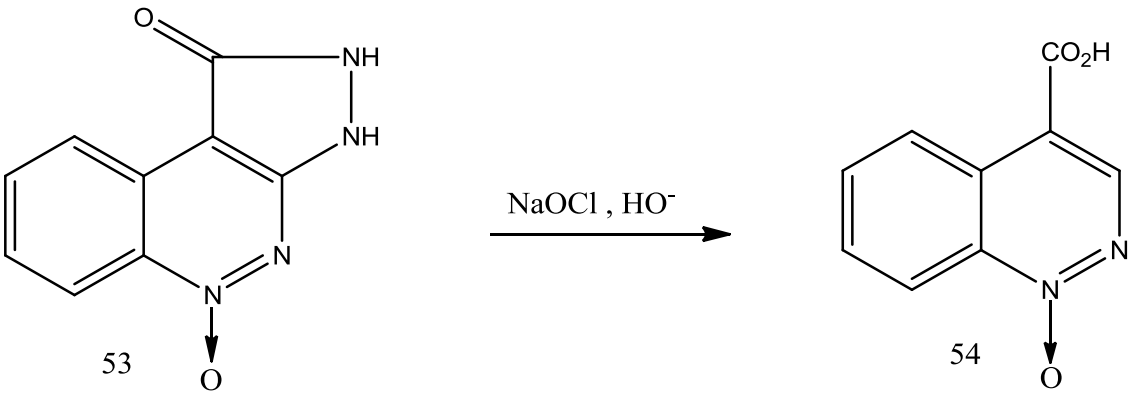


Schéma I.54 : Synthèse de 1-oxyde d'acide 4-cinnolinecarboxylique.

I.4.1.8.Autre méthode :

La cinnoline a été synthétisée pour la première fois par Richter par diazotationde l'acide 3-(2-aminophenyl) prop-2-ynoique et cyclisation du sel obtenu aryldiazonium [99].

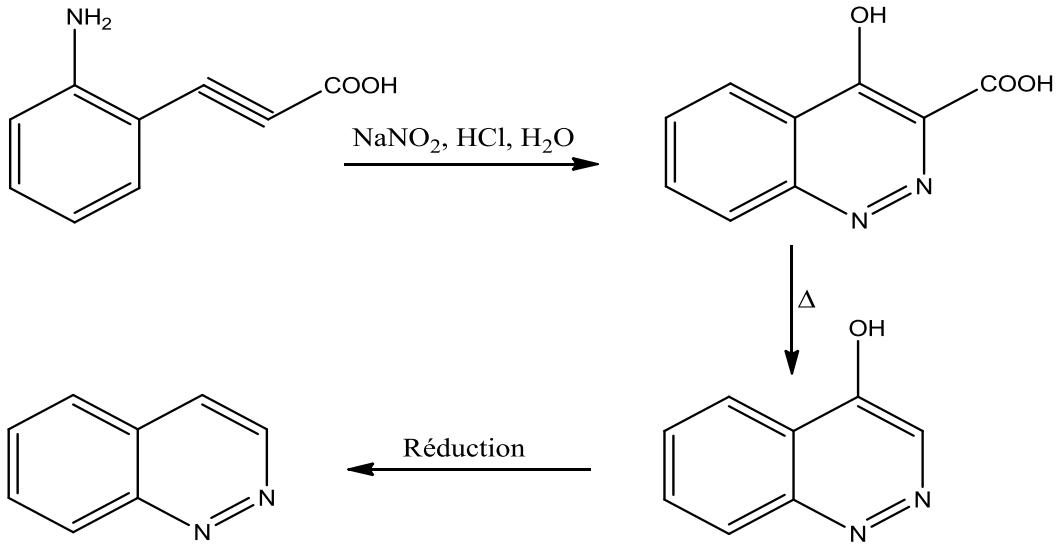


Schéma I.55 : Synthèse de cinnoline par Richter.

Au milieu du dernier siècle la réaction de Borshe et d'Herbert a été largement répondue comme méthode pour la production de 4-hydroxycinnolines.La méthode consiste en la diazotisation des ortho-aminoacétophénones suivies de la cyclisation du sel obtenu d'aryldiazonium [100].

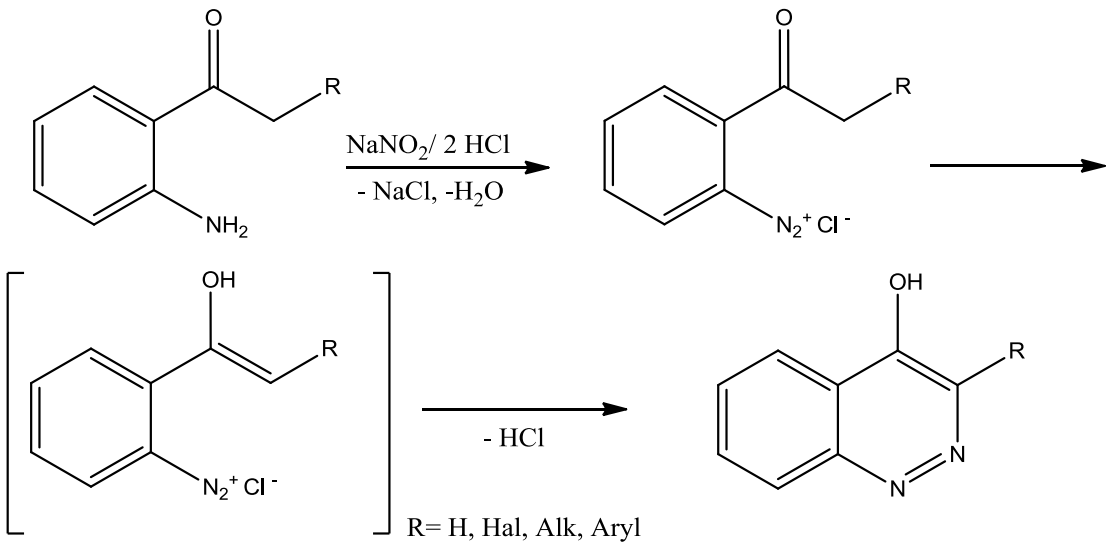
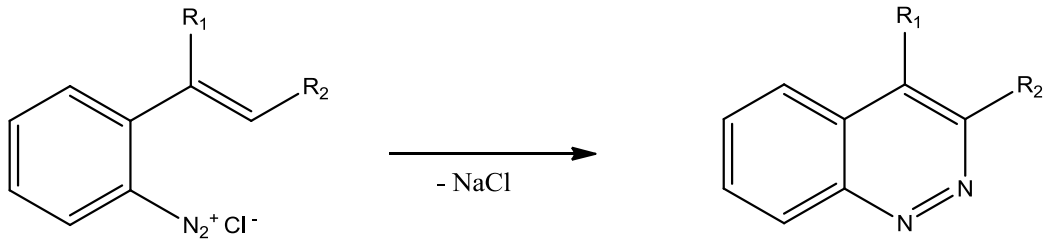


Schéma I.56 : Synthèse de 4-hydroxycinnolines par la méthode de Borshe et d'Herbert.

La réaction deWidman-Stoemer est une méthode pour la production des cinnolines contenant alkyl, aryle et des substituant d'héréroaryles en position4.L'anneau de pyridazine est formé pendant la diazotisation des ortho-vinylanilines suivies de la cyclisation impliquant le cation de diazonium et le lien double du substituant [101].



R1= Alk, XC_6H_4, 2-Py ; R_2 = H, XC_6H_4 , Alk, 2-Py

Schéma I.57 : Synthèse des cinnolines par La réaction de Widman-Stoemer.

La synthèse de 6,7-diméthoxycinnolin-4-ol est obtenue par diazotationde 2- amino-4,5-diméthoxybenzaldihy avec le nitrite de sodium dans l'acide chlorhydrique à 75°C qui donne un rendement de 70% [102].

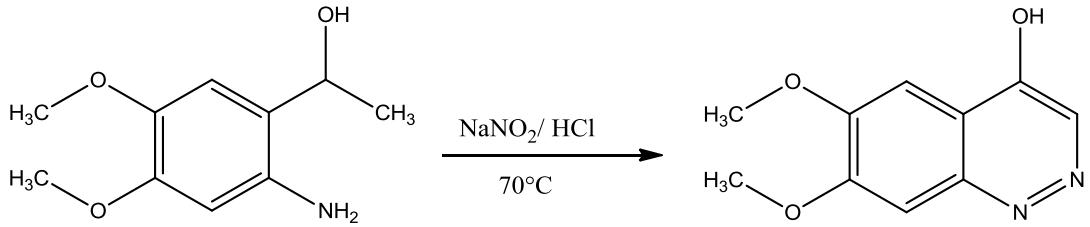


Schéma I.58 : Synthèse de 6,7-diméthoxycinnolin-4-ol .

Le dérivé de l'acide 4-hydroxycinnoline-3-carboxilique est obtenu à partir du dérivé de phénylhydrazone du dichlorure de mésoxalyle sous l'action du tétrachlorure de titane dans le nitrobenzène [103].

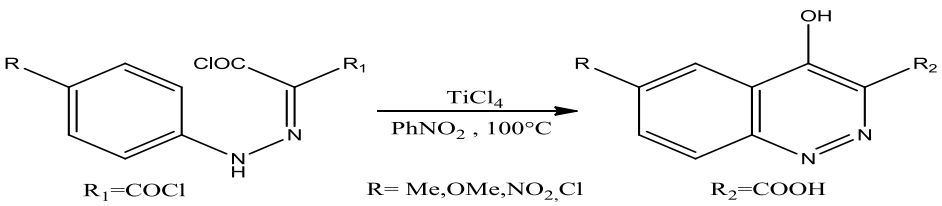


Schéma I.59 : Synthèse de dérivé de l'acide 4-hydroxycinnoline-3-carboxiliq.

I.4.2.Activité biologique :

Le noyau cinnoline est un hétérocycle bicyclique très important qui est utilisé comme sous-unité structurelle de nombreux composés aux propriétés pharmaceutiques intéressantes. Les dérivés de cinnoline présentent un large spectre d'activités pharmacologiques telles que des activités antibactériennes, antifongiques, antipaludiques, anti-inflammatoires, analgésiques, anxiolytiques et antitumorales. Certains d'entre eux sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques. Dans la présente revue, nous avons compilé des études axées sur les propriétés biologiques des dérivés de la cinnoline menées par de nombreux groupes de recherche dans le monde entre 2005 et 2019. Des informations complètes et ciblées indiquent clairement que le développement de molécules à base de cinnoline constitue une contribution significative à l'identification de composés de plomb aux propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques optimisée [104].

Les quinoléines sont de plus en plus fréquemment rencontrées dans les structures de composés d'intérêt pharmaceutique ayant une activité biologique. Parmi les applications les plus récentes, les dérivés quinoléines sont utilisés comme anticancéreux [105], antibactériens, antifongiques [106,107], anti malariques [108], anti hypertensives [109], anti-inflammatoires [110], antivirales [111].Les quinoxalines ont des activités biologiques telles que l'activité antivirale [112] et antibactérienne et antifongique [113].

I.5. Synthèse d'hétérocycles a 5 et 6 chainons :

La cyclisation réductive de (E)-2-nitrophenylhydrazono glutarate de dialkyle par hydrogénation catalytique avec traitement ultérieur du mélange réactionnel avec NaOH mène au dérivé pyridazino [1,6-*a*]benzimidazole [114].

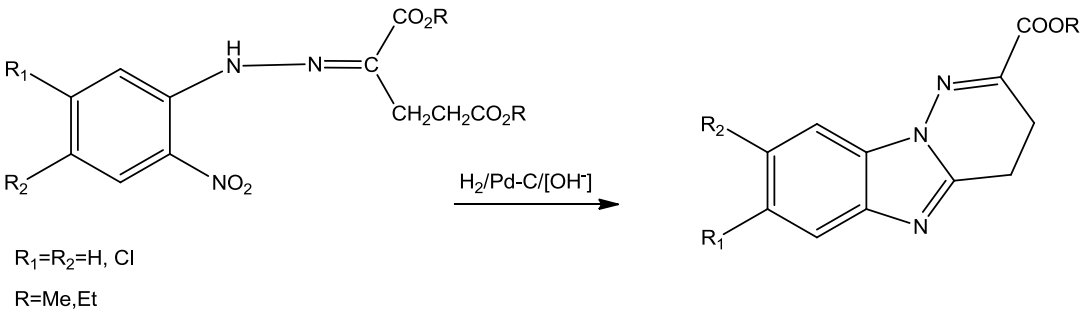


Schéma I.60 : Synthèse de dérivé pyridazino [1,6-*a*] benzimidazole.

L'alcaloïde cryptotackieine:6H-indolo[2,3-*b*]quinoline doué d'activité pharmacologique isolé à partir de la plante tropicale CriptoleipisSanguinolentaest synthétiséà 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 [115].

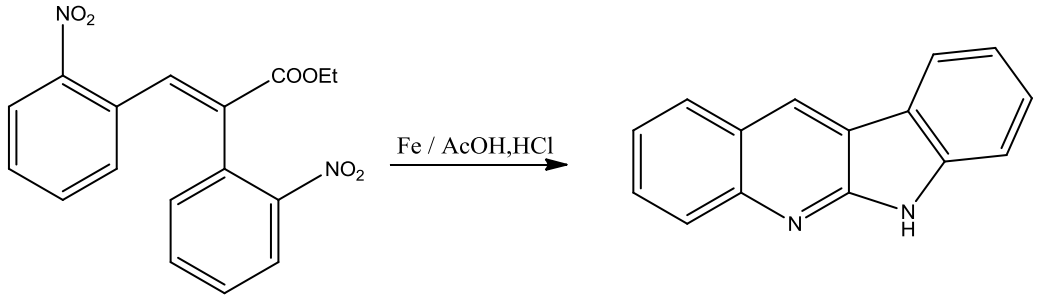


Schéma I.61 : Synthèse de L'alcaloïde cryptotackieine: 6*H*-indolo [2,3-*b*] quinoline.

Le 7,8-diméthoxy-1,5-dihydropyrrolo [4,3,2-*d*]quinolin-4(3H)-oneun 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[116, 117].

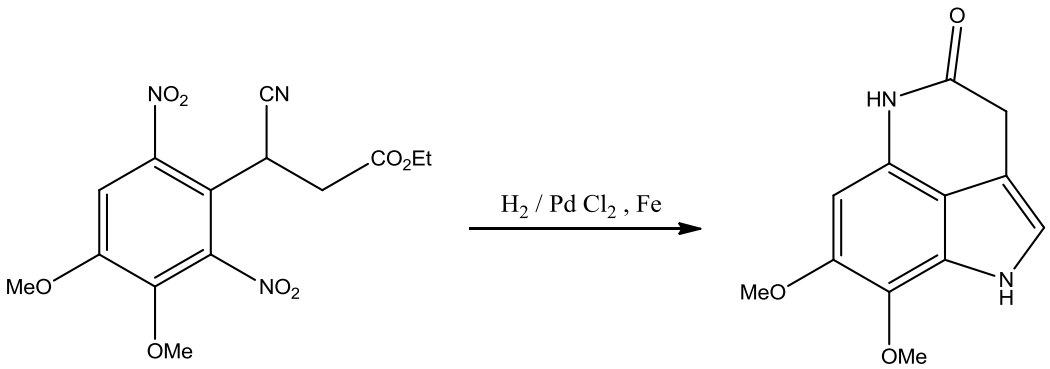


Schéma I.62 : Synthèse de 7,8-diméthoxy-1,5-dihydropyrrolo [4,3,2-*d*] quinolin-4(3*H*)-oneun alcaloïde.

I.6. Synthése d'hétérocycles a 7 chainons par réduction :

Les hétérocycles à sept membres forment une classe importante dans de nombreux médicaments biologiquement actifs. Les exemples clés qui appartiennent à cette classe comprennent la diazépine, et la dibenzazépine. La synthèse actuelle offre un accès intéressant à ces hétérocycles à sept chaînons. Une classe du pyrazolo [4,3-d] azépine-3,7-dione substitué a été obtenue par une cyclisation réductive du dérivé 4-(2-Nitro-1-

phényléthyl)-5-oxo-1-phényl-2,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle avec un rendement de 51% [118].

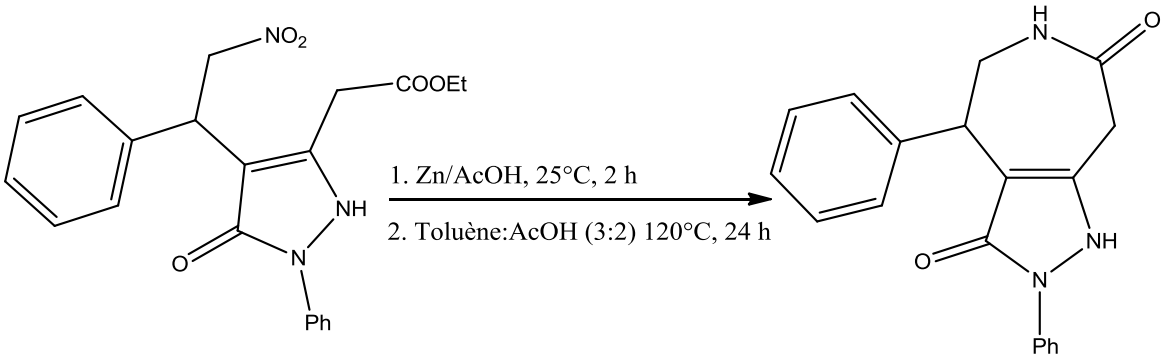


Schéma I.63 : Synthèse d'une classe du pyrazolo [4,3-*d*] azépine-3,7-dione substitué.

Le 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4H [1,4] diazepino [5,6-*b*] quinoléine-4-carboxamide est obtenu à partir de 2-cyano[(Z)-2-cyano-3-(2-nitrophényl)prop-2-ènyl] aminoacétate d'éthyle par une double cyclisation réductive au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [119].

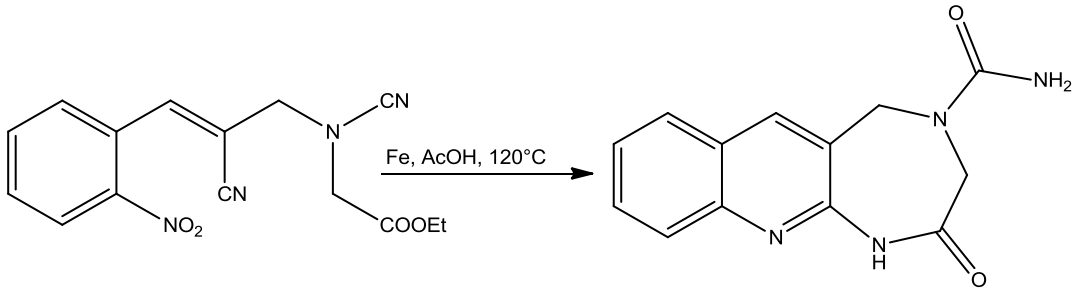


Schéma I.64 : Synthèse de 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4*H* [1,4] diazepino [5,6-*b*] quinoléine-4-carboxamide.

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-diméthoxyéthyl) amino]méthyl}-3- (2-nitrophényl) prop-2-ènenitrile [119].

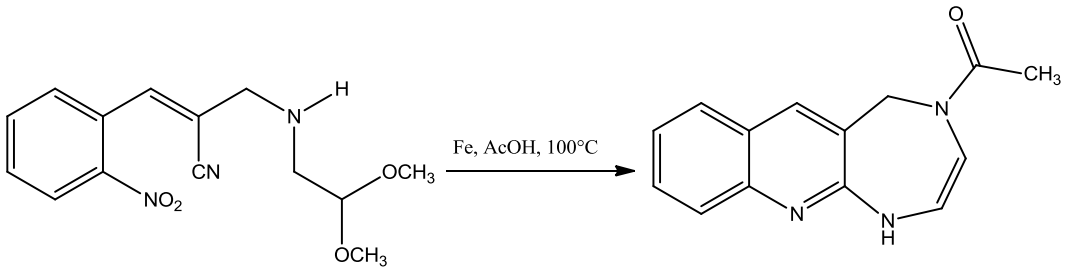


Schéma I.65 : Synthèse de 4,5-dihydro-1*H*-[1,4]diazepino[5,6-*b*]quinoline.

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 [120].

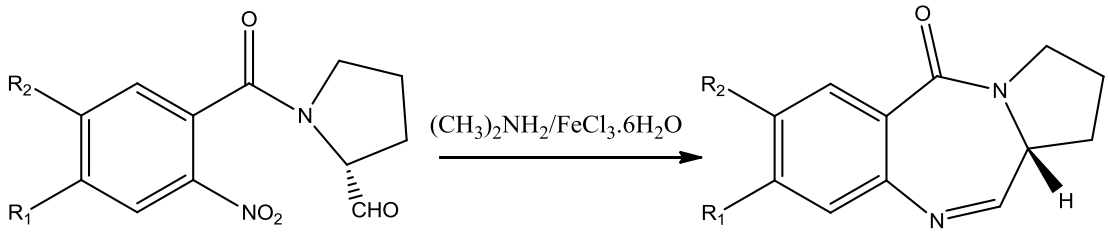


Schéma I.66 : Synthèse de L'antibiotique PBD: pyrrolo [2,1-*c*] [1,4] benzodiazépine.

De même la 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-oneest 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[121].

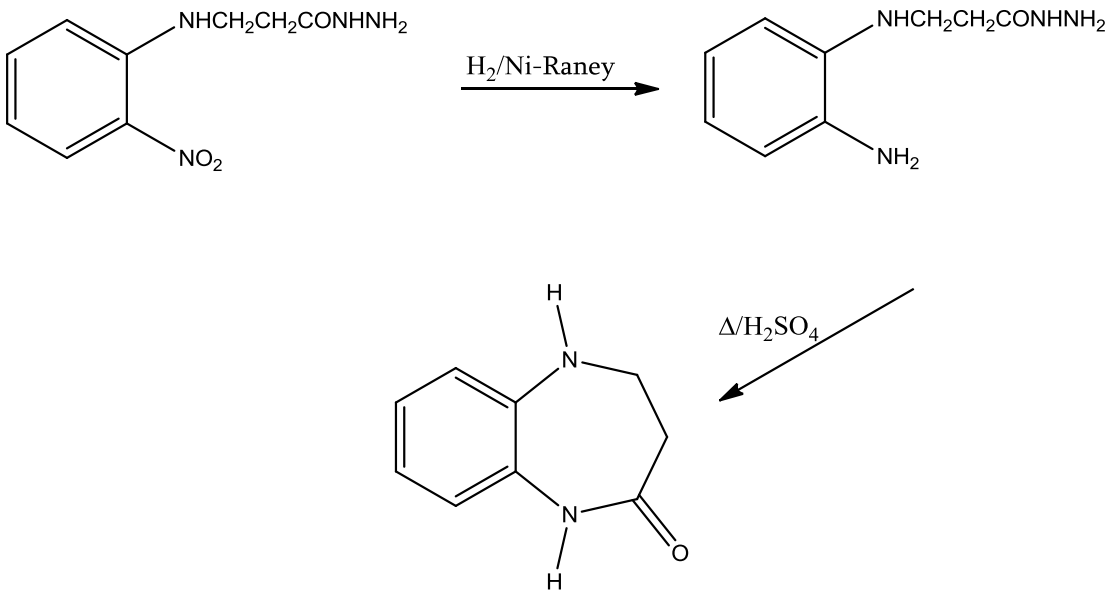


Schéma I.67 : Synthèse de 1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one.

Les hétérocycles azotés à 7 membres ont unegrande 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) (phenyl) amino]-3-oxopropanoate d'éthyle [122].

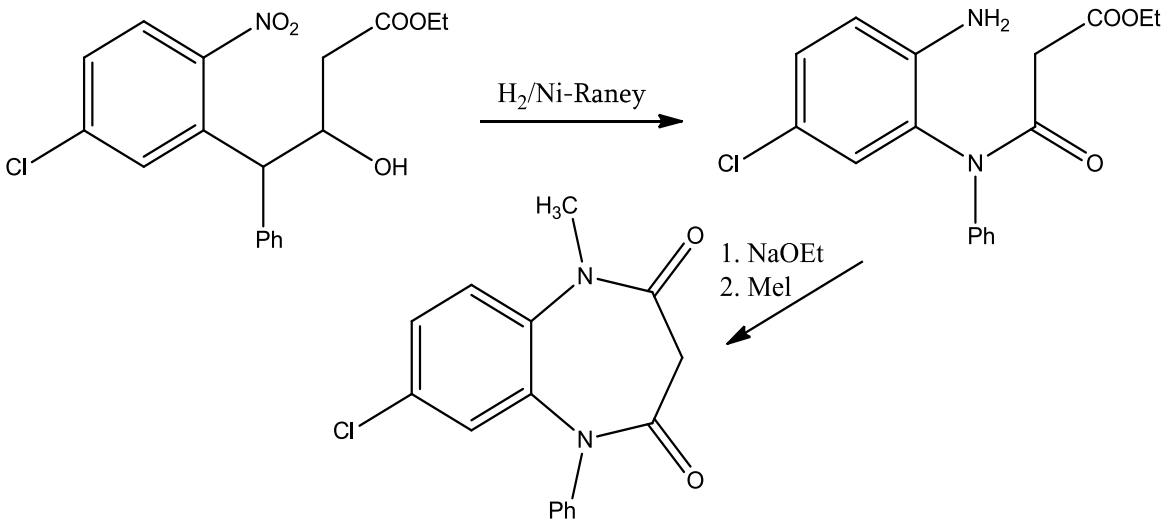


Schéma I.68 : Synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodi-azepine-2,4(3*H*, 5*H*)-dione.

le dérivé pyrrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazépinone est obtenu à partir de 2-[N-(5-alkyl-2-furyl)méthyl]nitrobenzamidepar cyclisation réductive en une seule étape (one-pot) avec le chlorure d'étain dihydratedans l'acide chlorhydrique[123].

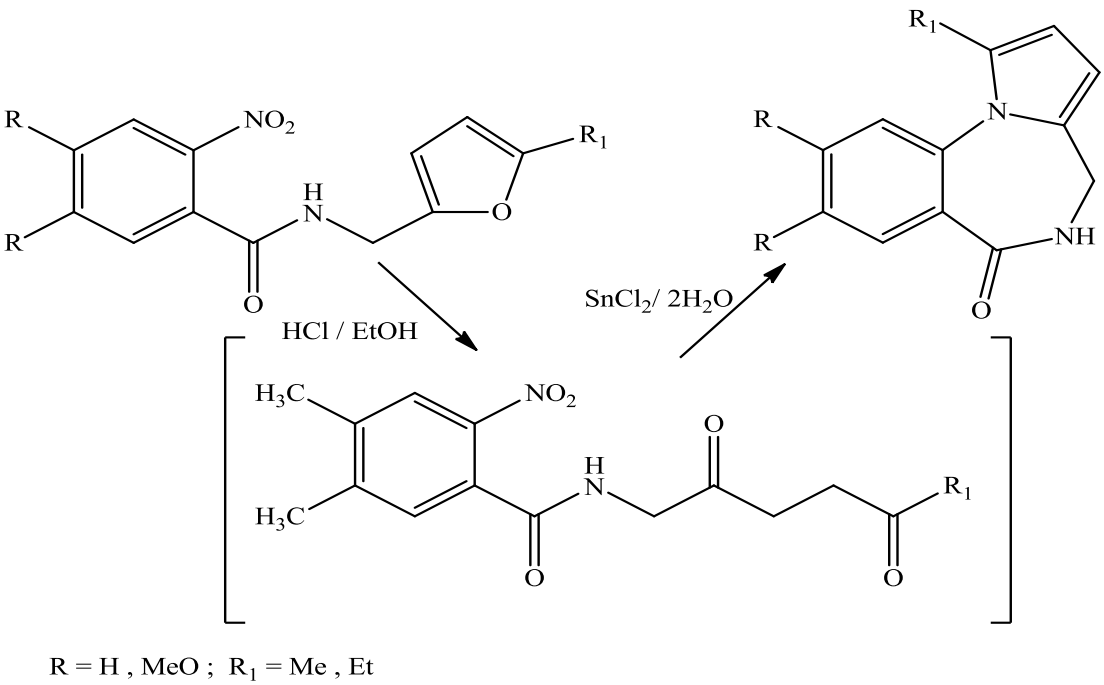


Schéma I.69 : Synthèse de dérivé pyrrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazépinone.

La cyclisation réductive avec la poudre de zinc dans l'acide acétique de N-[cyano (phényl) méthyl]-2-(nitrométhyl) benzamide a donné le 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one [124].

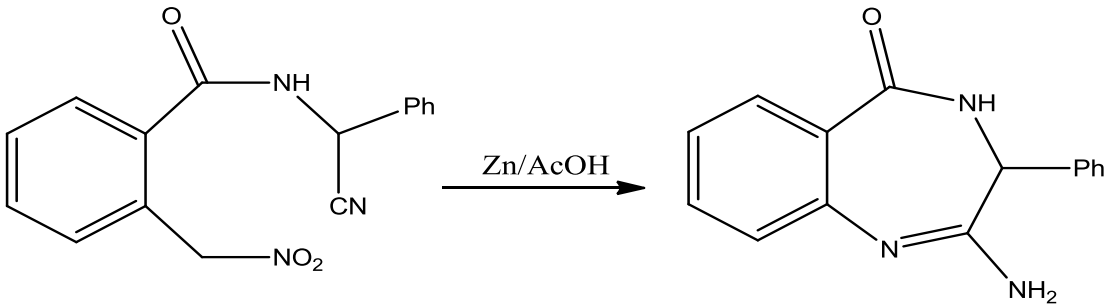
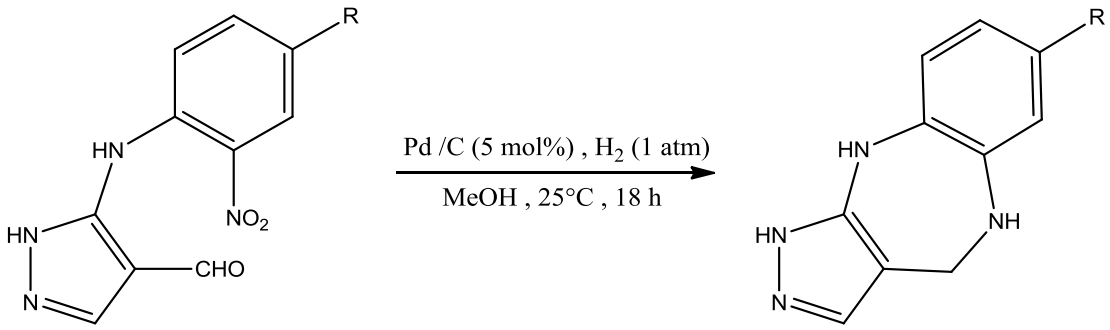


Schéma I.70 : Synthèse de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one.

La synthèse du dérivé pyrazolo [1,4] benzodiazipine a été obtenu par une cyclisation réductive en une seule étape à partir du dérivé 5-[(2-nitrophényl) amino]-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde avec un rendement de 90% [125].



R = Me , OMe , COOMe , Cl , F

Schéma I.71 : Synthèse du dérivé pyrazolo [1,4] benzodiazipine.

I.6.1.Activité biologique :

Les hétérocycles azotés à sept membres présentent diverses activités biologiques dans le domaine pharmacologique. Les dérivés benzodiazépines, sont largement utilisés comme agents anti tumorales [126],anticancéreux [127], anticonvulsants [128,129], hypnotiques [128].

Les applications thérapeutiques des dérivés benzodiazépines (Diazépam, Triazolam, Midazolam) sont très connues comme anxiolytiques [130] et sédatives [131].

Partie expérimentale

APPAREILLAGES

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

PRODUITS UTILISES

Réactifs	Formule chimique	Pureté	Firme
1). 1.5-dichloro-2,4-dinitrobenzène	$C_6H_2Cl_2N_2O_4$	97%	ALFA Aesar
2). Hydrazine monohydrate	$N_2H_4H_2O$	98%	Fluka
3). Ethanol	C_2H_5OH	99.8%	ALDRICH
4). Méthanol	CH_3OH	99%	ALDRICH
5). Diméthyl acetyléne-dicarboxylate	C_6H_6O4	99%	ALDRICH
6). Acide chlorhydrique	HCl	36-38%	Riedel-de Haen
7). Dithionite de sodium	$Na_2S_2O_4$	86%	Riedel-de Haen
8). Hydroxyde de sodium	NaOH	98.8%	Fluka
9). Dièthyl acetylène-dicarboxylte	$C_8H_{10}O_4$	95%	ALDRICH

II. 1. Synthèse des composés de départs :

II.1.1. Préparation de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène :

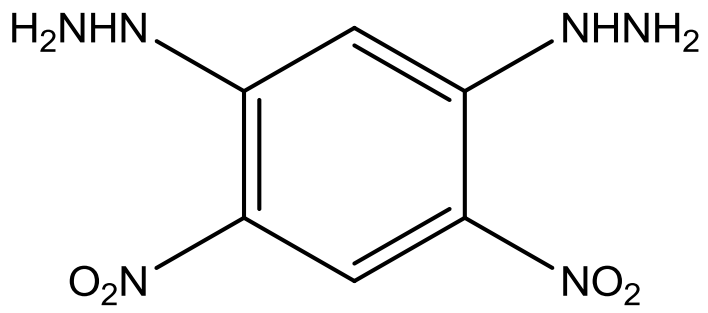


Schéma II.1 : synthèse de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène.

Dans un ballon Bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome on dissout 5g de 1,5-dicloro-2,4-dinitrobenzène dans 50 ml de l'éthanol et on égoutte sous agitation 5 ml d'hydrazine monohydrate dissout dans 20 ml d'éthanol. Le précipité formé est porté sous 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.

- **$C_6H_8N_6O_4$:** cristaux rouge brique.
- **M =** 228 g/mol.
- **P_f =** 255 °C.
- **R_t =** 98% (m_f = 4,73g).
- **IR :** 3200-3400cm^{-1} (NH et NH_2) ; 1500cm^{-1}(NO_2).

II.2. Synthèse des bishydrazones :

II.2.1. Préparation de (E/E)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle :

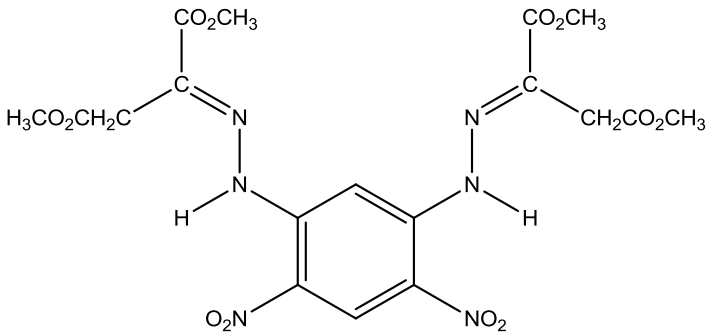


Schéma II.2 : Synthèse de (E/E)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle.

Dans un erlenmeyer on dissout 0,5 *g* (0.002mol) de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène dans un 50 ml de méthanol sous agitation on égoutte 0,62 *g* d'acétylène dicarboxylate de diméthyle (0.002 mol) dissous dans 20 ml de méthanol, on laisse l'agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité .Ce denier est filtré et recristallisé dans le méthanol.

- **$C_{18}H_{20}N_6O_{12}$:** cristaux jaune.
- **M =** 512 g/mol.
- **P_f :** 217 °C.
- **R_t :** 67,86%.
- **IR :** 1728 cm^{-1}(RCOOR) ; 3200 et 3400 cm^{-1} (NH) ; 1210 cm^{-1} (CN) ; 1564 cm^{-1} (NO_2).

II.2.2. Préparation de (Z/Z)-2,4-dinitrophénylehydrazinooxaloacétate de diméthyle :

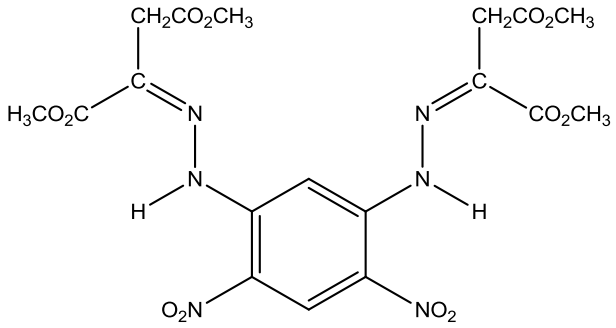


Schéma II.3 : Synthèse de (Z/Z)-2,4-dinitrophénylehydrazinooxaloacétate de diméthyl.

Dans un erlenmeyer on dissous 0,65 g de (E/E)-2,4-dinitrophénylehydrazinooxaloacétate de diméthyl dans 20 ml méthanol et on ajoute 2 gouttes d'acide chlorhydrique concentré et on laisse la réaction sous agitation pendant une nuit ; ce dernier est filtré par gravité puis recristallisé dans le méthanol.

- **$C_{18}H_{20}N_6O_{12}$:** cristaux jaune.
- **M** = 512 g/mol.
- **P_f** = 208 °C.
- **R_t** = 98 % (**m_f** = 0.637 g).

II.2.3. Préparation de (E/E)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle :

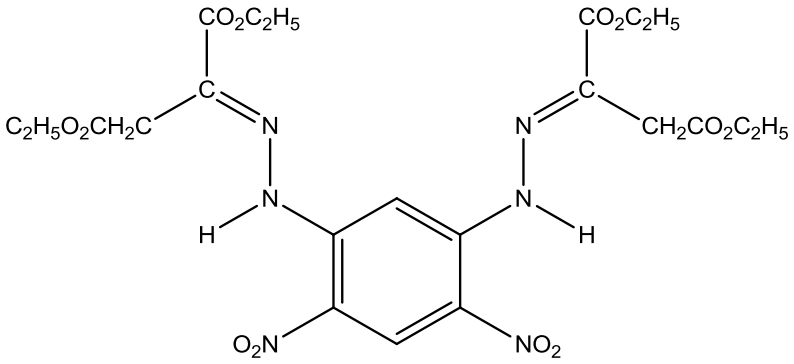


Schéma II.4 : Synthèse de (E/E)-2,4-dinitrophénylehydrazinooxaloacétate de diéthyl.

Dans un erlenmeyer on dissous 0,5 g de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène dans 25 ml éthanol et sous agitation, on égoutte sous agitation 5.8g d'acetyléne dicarboxylate de diéthyle (95%) et on laisse la réaction sous agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité jaune ; ce dernier est filtré par gravité puis recristallisé dans le éthanol.

- **$C_{22}H_{28}N_6O_{12}$:** poudre jaune.
- **M =** 568 g/mol.

II.3. Réductions :

II.3.1. Procédure générale de réductions des bishydrazones (E/E) par l'hydrogénation catalytique :

Dans un erlenmeyer on prendre 0.51 g de (E/E)-2.4-dinitrophényle hydrazino oxaloacétate de dialkyle (R = CH_3, C_2H_5) et ses dérivés est suspendue dans 50 ml d'alcool correspondant (méthanol, éthanol) ; après l'ajout de 0,01 g de Pd/C comme catalyseur est hydrogénée sous agitation à 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 de d'alcool correspondant.

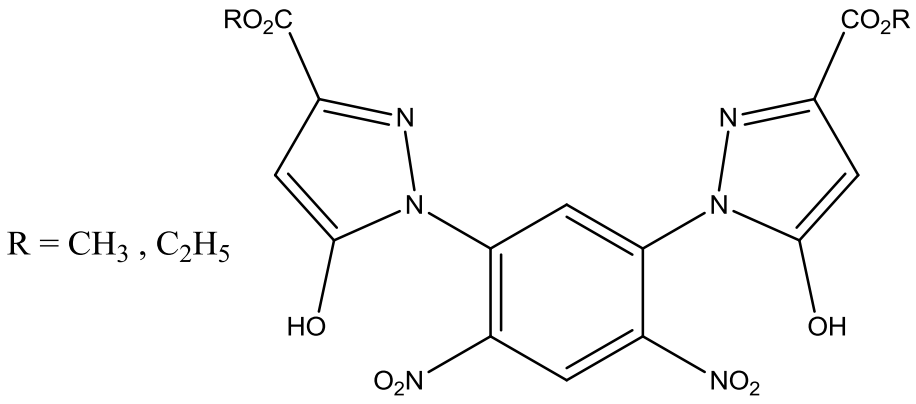


Schéma II.5 : Synthèse de bispyrazoles.

$C_{14}H_6N_6O_{10}R_2$

II.3.2. Procédure générale de réductions des bishydrazones (Z/Z) par le dithionite de sodium :

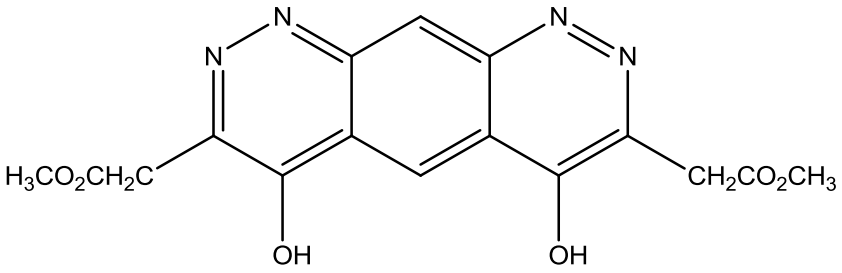


Schéma II.6 : Synthèse de biscinnolines (Z/Z).

Dans un ballon Bicol à fond plat et muni d'un réfrigérant à reflux on dissout 0,5 g de bishydrazone synthétisé dans 50 ml de méthanol. On porte le mélange à l'ébullition et sous agitation on égoutte une solution de 6 g de dithionite de sodium $Na_2S_2O_4$ dans (15 - 20) ml d'eau distillée. A la fin de l'ajout on chauffe le mélange réactionnel sous reflux et sous agitation pendant 5 heures. Après le refroidissement à la 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 ébullition et on ajoute 2 gouttes de NaOH pour accélérer la formation de précipité. On laisse le mélange se reposer pour une nuit ensuite on filtre le précipité formée et on le recristallise dans le méthanol.

- **$C_{16}H_{14}N_4O_6$:** poudre orange claire.
- **M =** 358 g/mol.
- **P_f** ≈ 230 °C.

Résultats et discussion

III.1. Synthés des composés de départs :

III.1.1. Synthèse du 1, 3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène :

Le 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène est obtenu facilement à partir de 1,5-dichloro-2,4-dinitrobenzène. Les groupements nitro étant des attracteurs d'électrons appauvrissent le noyau benzénique en densité électronique. Ceci rend une substitution nucléophile facile des atomes de chlore par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes (addition /élimination) **(Schéma III.1)**.

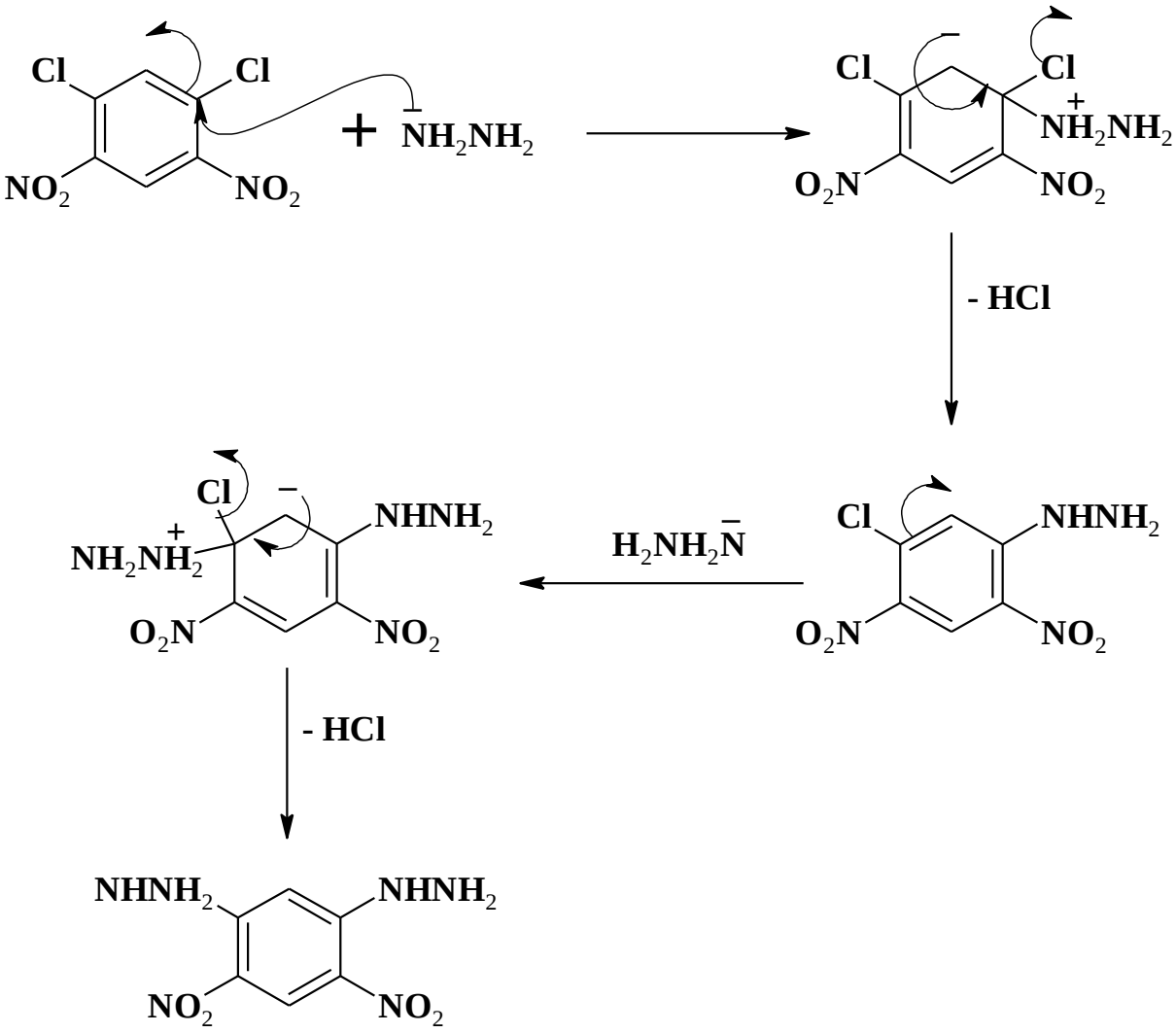


Schéma III.1: mécanisme réactionnel de la synthèse du 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène.

D'après le mode opératoire , le 1,5-dichloro-2,4-dinitrobenzène est mélangé à froid avec l'hydrazine monohydrate en excès dans l'éthanol et porté sous reflux pendant une heure. Le 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène est obtenu avec un haut rendement.

Le spectre IR montre les vibrations caractéristiques des groupements NH et NH_2 entre 3200 et 3400 cm^{-1}, Les bandes d'absorption du groupement (NO_2) apparaissent à l'allantour de 1500 **(Figure III.1).**

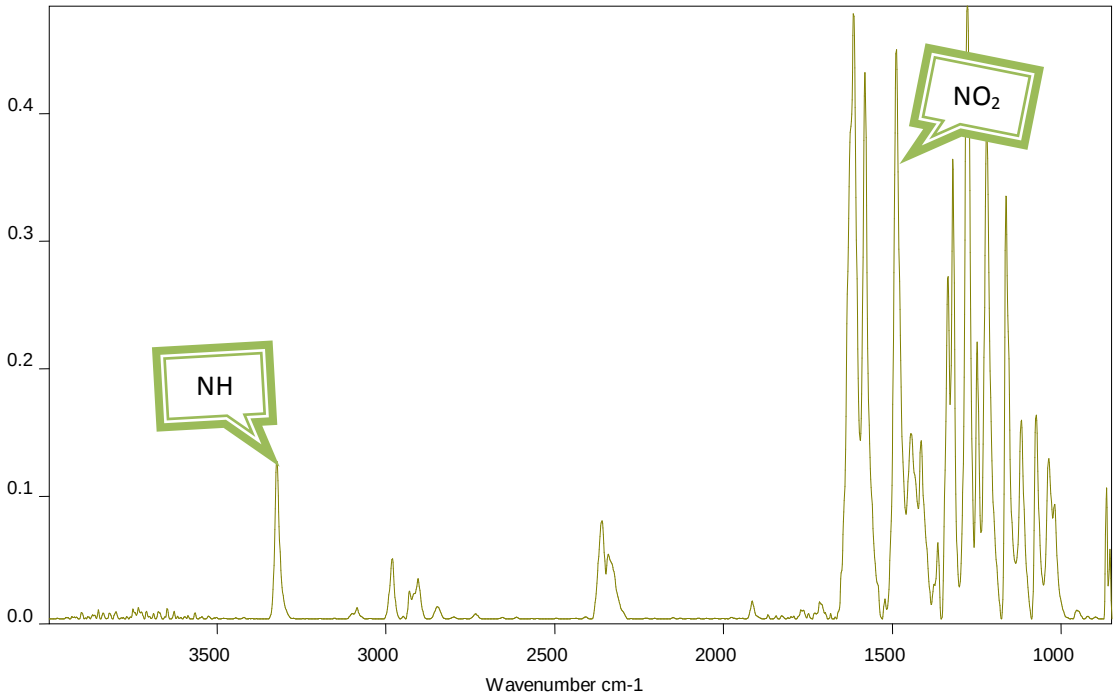


Figure III.1: Spectre IR de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène.

III.2. Synthèse des bishydrazones :

III.2.1. Synthèse de (E/E)-2,4-dinitrophényledihydrazonooxaloacétate de dialkyles :

La synthèse de (E/E)-2,4-dinitrophénylendihydrazonooxaloaacétate de dialkyles 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.2)**.

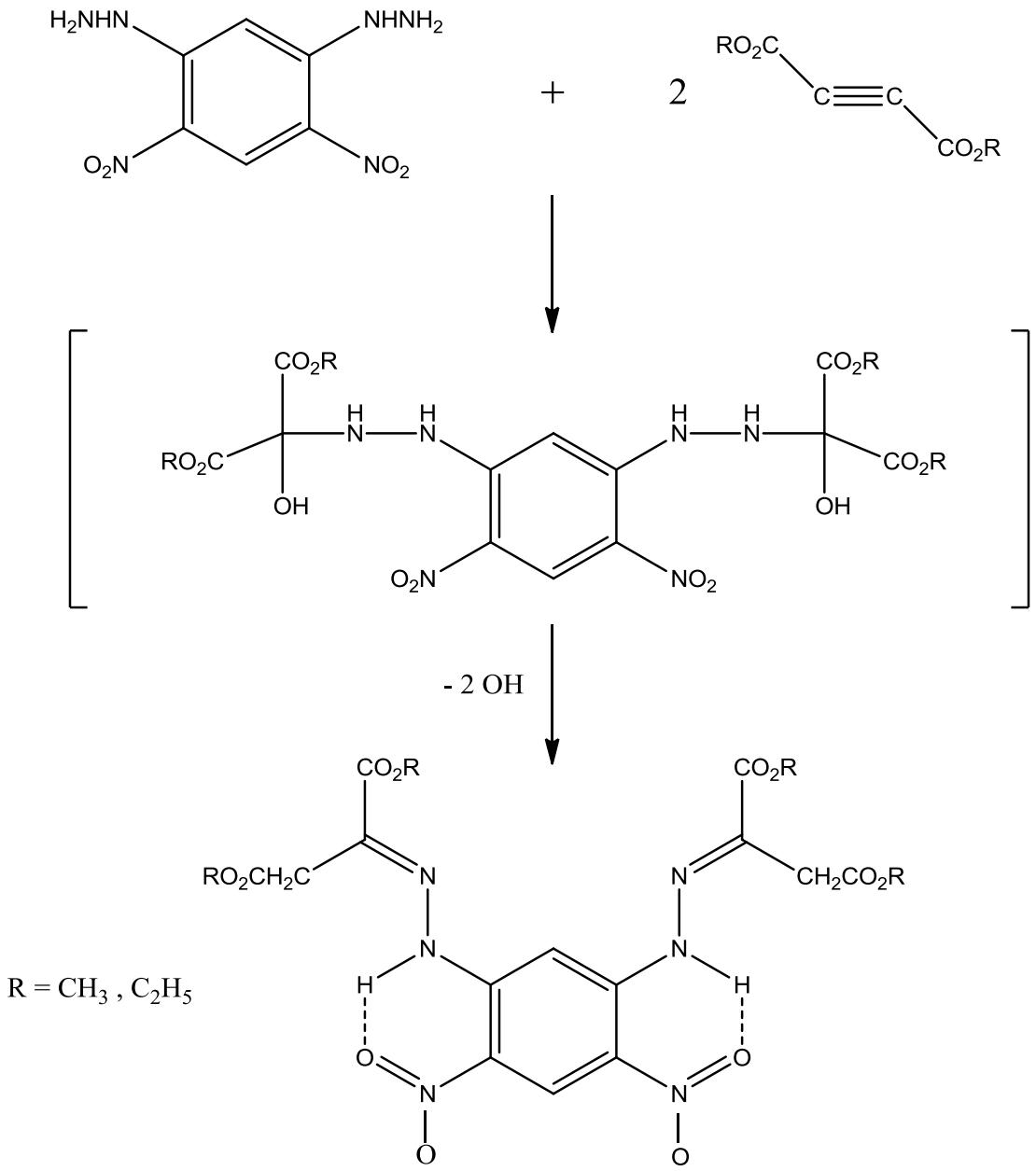


Schéma III.2 : Mécanisme réactionnel de synthèse de (E/E)-2,4-dinitrophényl hydrazonooxaloacétate de dialkyles.

Dans un premier temps il se forme un produit d'addition mais celui-ci instable et évolue vers l'hydrazone indiqué. Cette réaction se déroule à température ambiante.

Le spectre IR montre la présence d'un seul mode vibrationnel d'élongation du lien NH entre 3200 et 3400 cm^{-1}, à 1728,09 cm^{-1} de fortes bandes d'absorptions d'élongation caractéristique de l'ester (RCOOR), et montre aussi une bande d'élongations caractéristique de l'absorption (CN) à 1210,94cm^{-1}ainsi l'absorption du groupement nitro (NO_2) vers 1564,07cm^{-1} **(Figure III.2).**

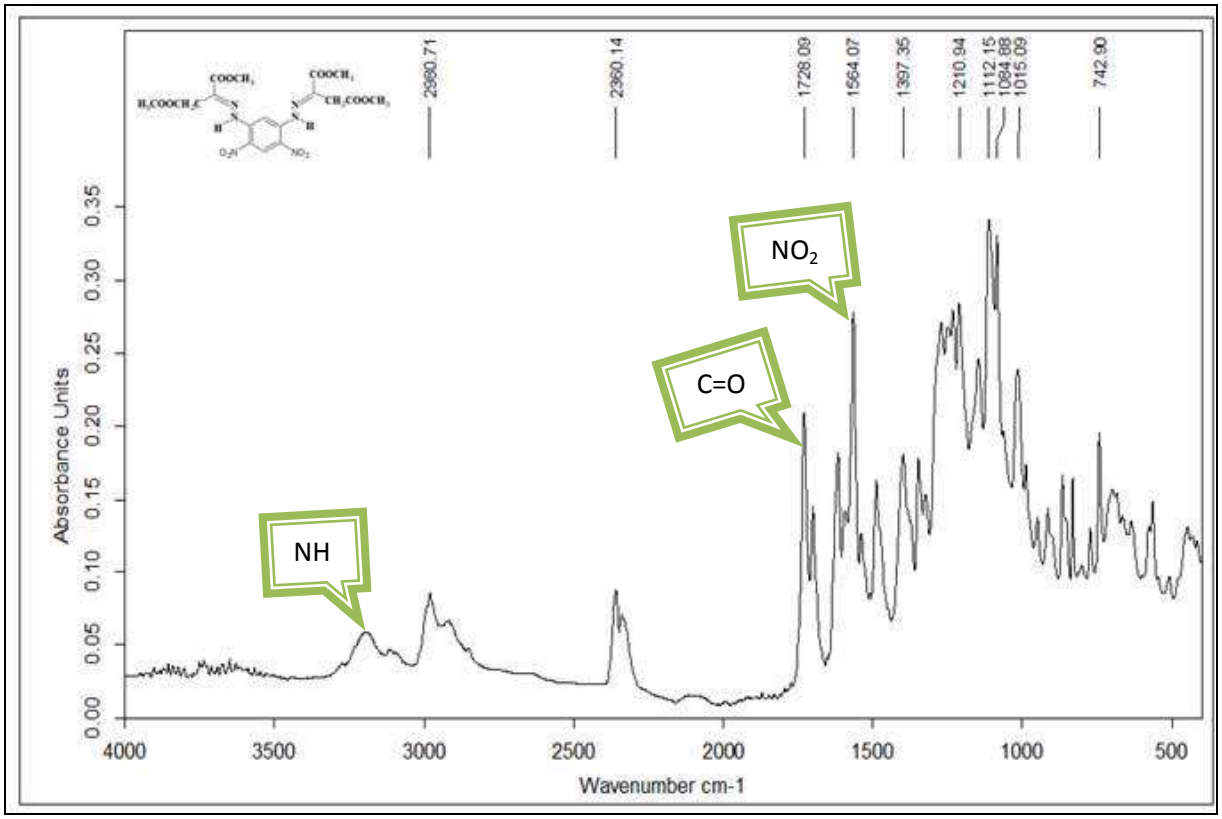


Figure III.2 : Spectre IR de (E/E)-2,4-dinitrophényledihydrazonooxaloacétate de diméthyle.

III.2.2. Synthèse de (Z/Z)-2,4-dinitrophénylendihydrazonooxaloacétate de dialkyles :

Le traitement de bishydrazone (E/E) avec une catalytique d'acide chlorhydrique dans le solvant correspondant donne l'isomère (Z/Z) correspondant qui est thermodynamiquement plus stable (**Schéma III.3).**

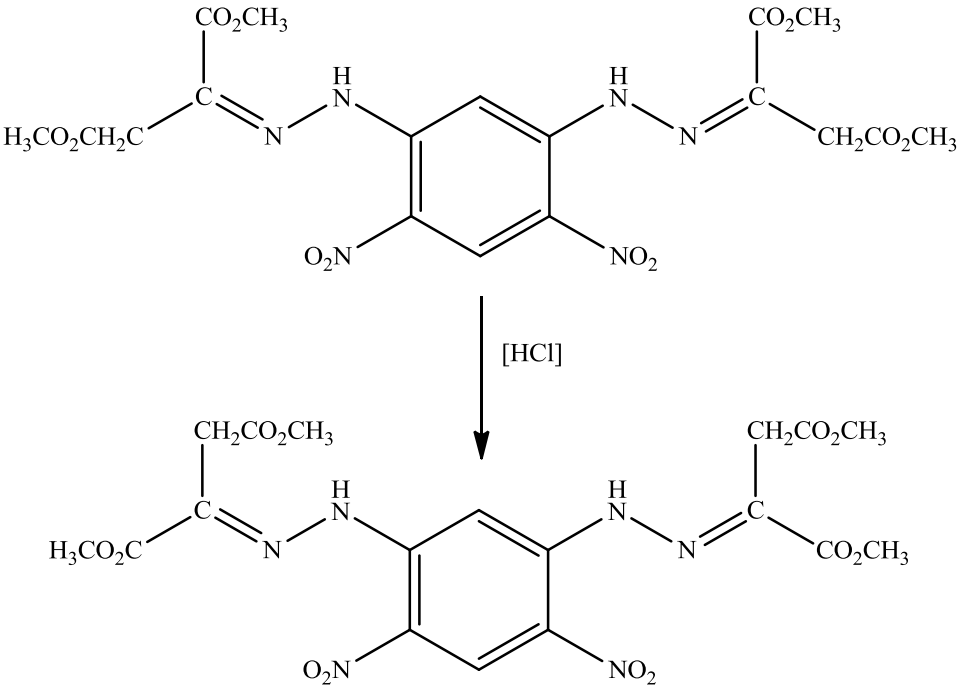


Schéma III.3 : Synthèse de (Z/Z)-2,4-dinitrophénylehydrazinooxaloacétate de diméthyles.

III.3. Réduction :

III.3.1. Cyclisation réductive de bishydrazone (E/E)-2,4-dinitrophénylhydrazonoxaloacétate de dialkyles :

Par réduction de (E/E)-2,4-dinitrophénylendihydrazonooxaloacétate de diméthyles, en principe deux possibilités de cyclisation réductive pourraient avoir lieu **(Schéma III.4).**

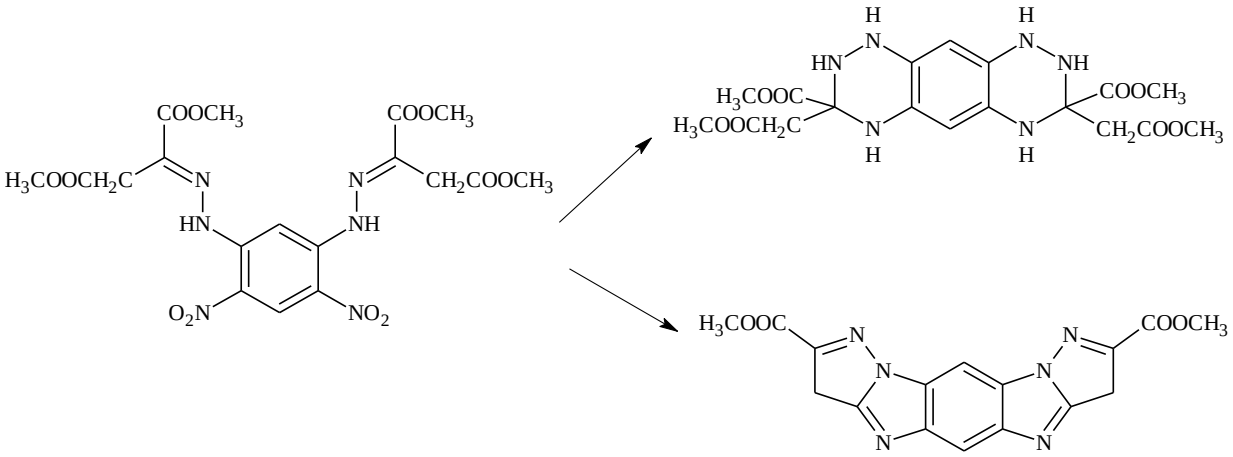


Schéma III.4 : Possibilité de cyclisation réductive de (E/E)-2,4-dinitrophénylendihydrazonooxalo acétate de diméthyles.

Après réduction du groupement nitro au groupement amino, une addition nucléophile sur les atomes de carbone de la liaison azométhine N=C devrait mener au dérivé deoctahydro [1,2,4] triazino [5,6-g] [1,2,4] benzotriazine **(Schéma III.5).**

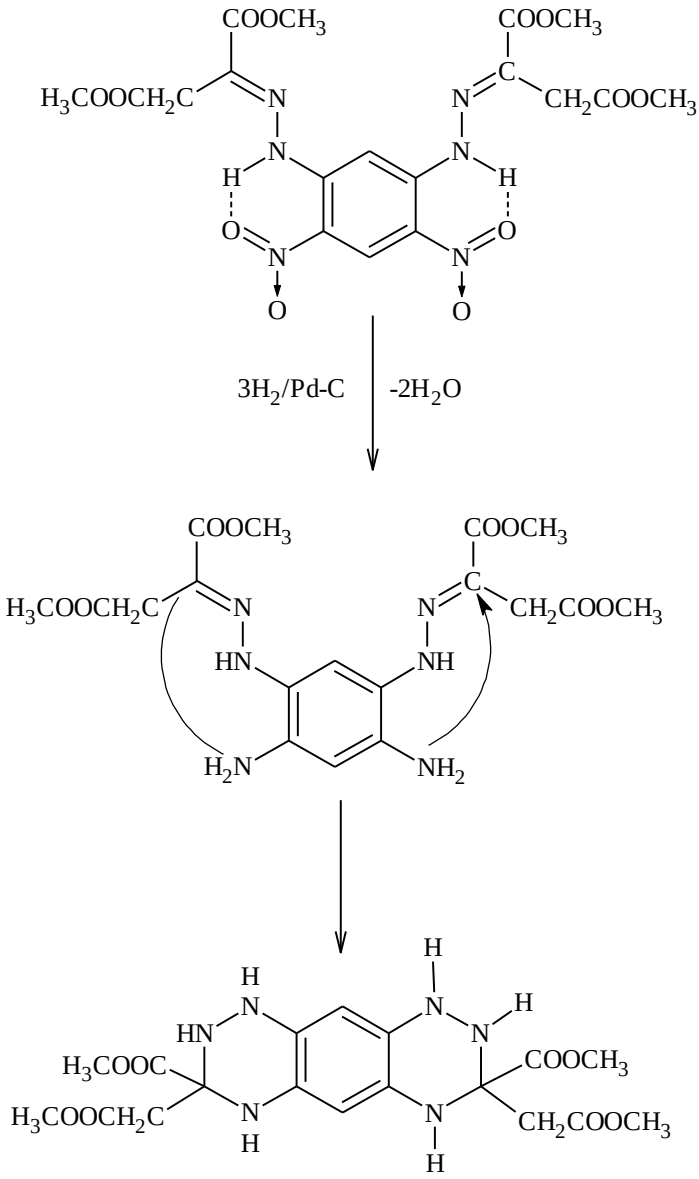


Schéma III.5 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé benzotriazine.

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 mènerait à une première cyclisation au dérivé pyrazole.

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 pyrazolobenzimidazole **(Schéma III.6).**

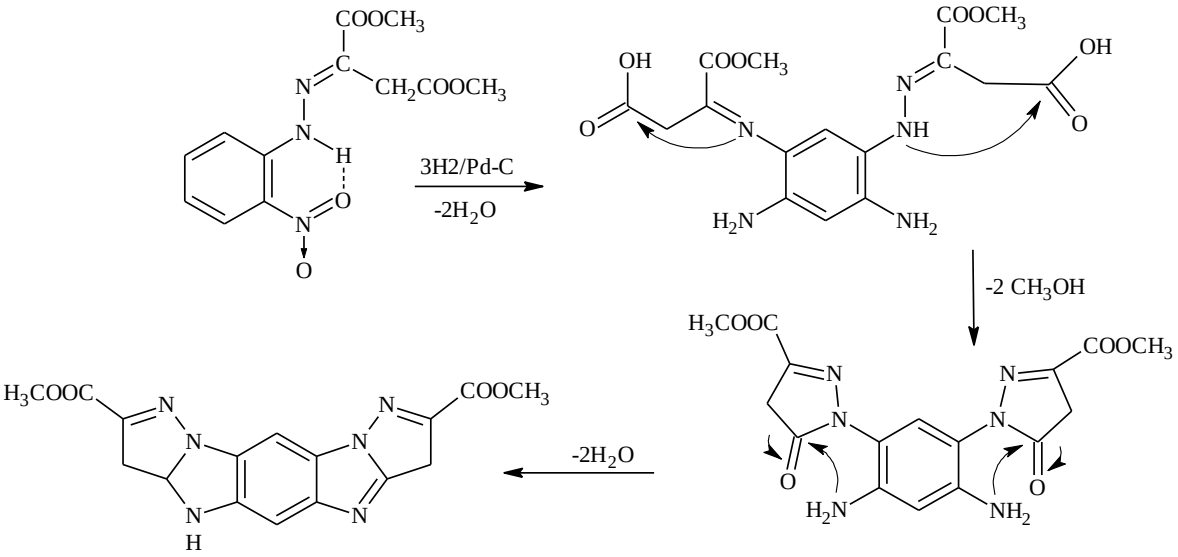


Schéma III.6 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé pyrazolobenzimidazole.

A cet effet le (E/E)-2,4-dinitrophénylendihydrazonooxaloacétate de dialkyles est suspendus dans le méthanol et après l'ajout de Pd/C comme catalyseur est hydrogéné 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.

Le spectre IR montre seulement une absorption du groupement carbonyle à **1714** cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH_2 à 3368 et 3434 cm^{-1} **(Figure III.3).**

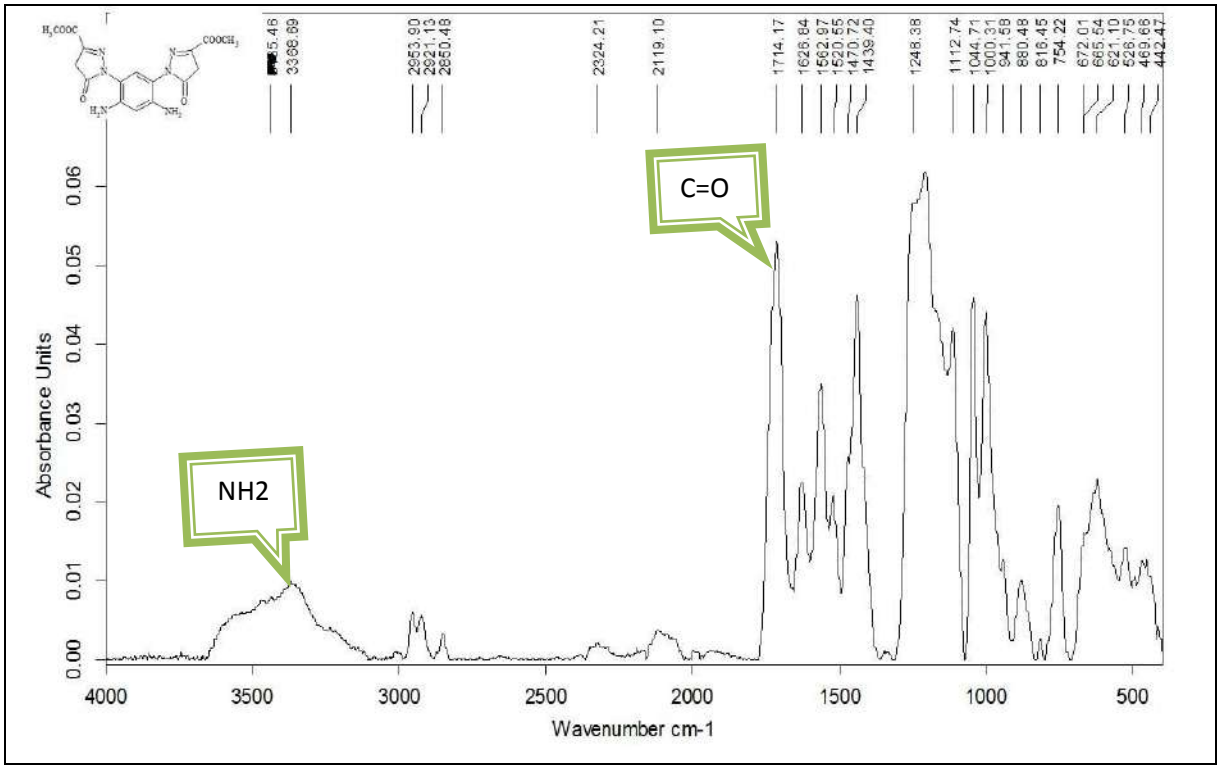


Figure III.3. : Spectre IR de produit de cyclisation réductive de bishydrazone méthyle.

III.3.2. Cyclisation réductive de bishydrazone (Z/Z)-2,4- dinitrophénylhydrazonoxa-loacétate de diméthyle :

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}.

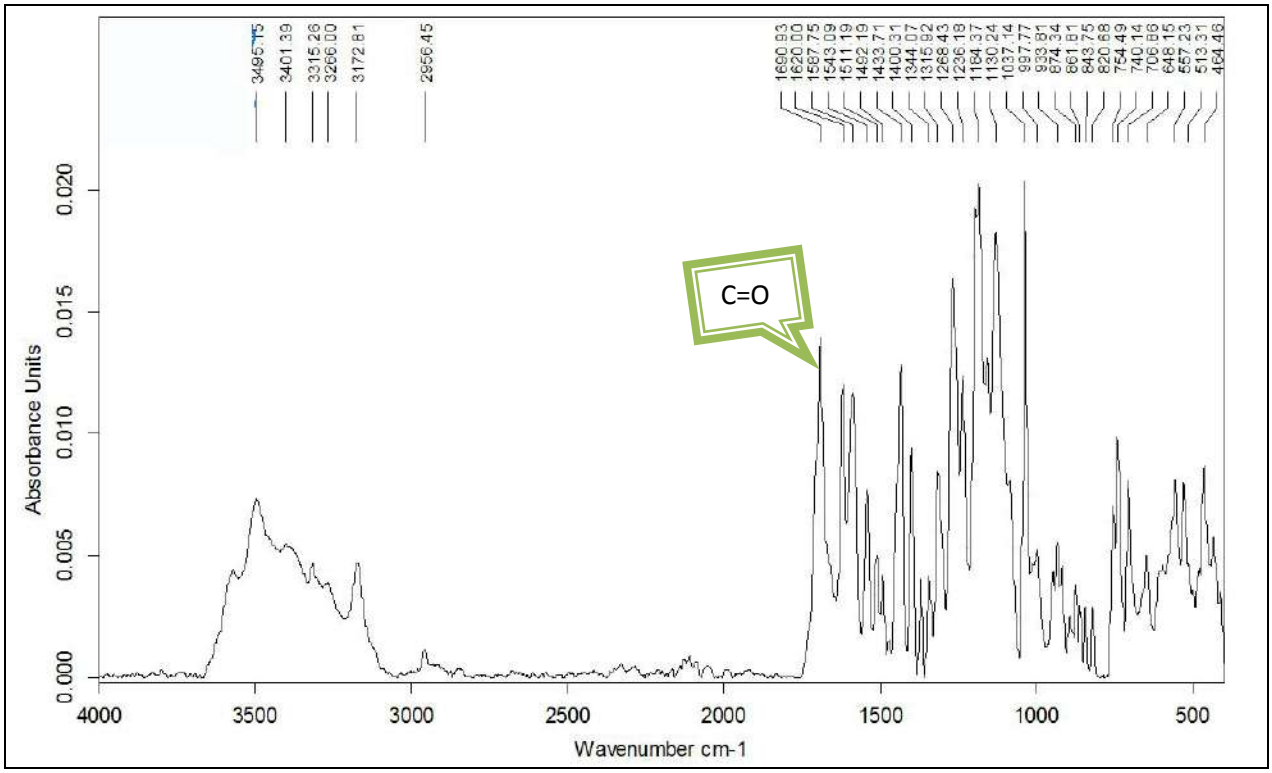


Figure III.4 : Spectre IR de composé (Z/Z).

Conclusion

L'objectif de ce présent travail était de synthétiser et caractériser deux motifs hétérocycliques très importants en chimie organique portant des activités biologiques ainsi que thérapeutiques, La cinnolines et le pyrazoles.

Nous avons pu mettre au point deux nouvelles molécules de synthèses des cinnolines et des pyrazoles. Ces stratégies de synthèse sont faciles et rapides et basées sur l'utilisation de deux méthodes à savoir, la cyclisation et la synthèse de « one pot ».

Nous avons synthétisé et caractériser le 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène à partir de 1,3-dicloro-2,4-dinitrobenzène. Ainsi la synthèse et la caractérisation des bishydrazones 2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles avec les deux configurations (E/E) et (Z/Z). Aussi la synthèse de nouveaux hétérocycles azotés, doués d'activité biologique par cyclisation réductive à partir des bishydrazones 2,4-dinitrophénylehydrazinoox aloacétate de dialkyle avec les deux configurations (E/E) et (Z/Z).

Ces bishydrazones se différencient nettement par leur point de fusion et surtout par la position caractéristique de leurs signaux du proton du groupement NH dans le spectre 1H-RMN.

Le produit biscinnline est obtenu par la cyclisation réductive qui se fait par le dithionite de sodium. Par contre le produit bispyrazole à été obtenu par réduction en utilisant l'H_2 moléculaire.

Références bibliographiques

[1]. Abdoul Karim, Cours de chimie fine et Hétérocyclique,. *Université de GamalAbdel Nasser de conaky.*

[2]. Sama, Z., thése de doctorat, . *Université de constantine*,**2015**, 1-220.

[3]. Evangelin, M. P., Kumar, P. P., Sravani, K. S., Ashipha, S., & Poojitha, G. A Review on Cinnoline (1, 2 Benzodiazine*). Journal of Medical Biomedical and Applied Sciences*, 8(4), **2020**, 371-374.

[4]. Toche, R. Synthesis of Nitriles–Synthesis of 4-Cyano Pyrazole, 5-Aminopyrazole Derivatives and the Deamination of 5-Aminopyrazole Derivatives. *Scope of Selective Heterocycles from Organic and Pharmaceutical Perspective*,**2016,**143.

[5]. H. Berrie, G. T. Newbold, F. S. Spring, *J.Chem. Soc*, **1952**, 2042.

[6]. J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc*,**1945**, 646.

[7]. C. M. Suter, *J. Am.Chem. Soc*, **1929, 2581**.

[8]. N. J. Leonard, S. N. Boyd, *J. Org. Chem*,**1946**,11,405.

[9]. L51. C. King, M. McWhiter, D. M. Barton, *J. Am. Soc*, **1945**, 67, 2089.

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

[11]. K. Fleischer, K. Schranz, *B*.**1922**, 55, 3253.

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

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

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

[15].W. E. Kuhs, Organic.*Synthesis.*Vol.II,**1943**,447.

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

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

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

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

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

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

[22]. R. A. Rampulla, R. K. Russel,*Synthesis. Commun*, **1986,**16**,** 1229.

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

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

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

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

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

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

[29]. S. Ram, R. E. Ehrenkaufer, *Synthesis.***1986**, 133.

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

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

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

[33].A. A.Prokopov and Yakhontov, *KhimiyaGeterotsiklicheskikhSoedinenii*, **1977**, 11, 1531.

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

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

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

[37]. Sh. Dhepe, et al, *Med. Chem. Res*,**2011,**9671- 9679.

[38]. H. Wilde, S. Hauptmann, A. Kanitz, M. Franzheld. G. Mann, *J. Pakt. Chem.*327, **1985**,297.

[39].LIN, Wei, HU, Ming-Hua, FENG, Xian, et al. An efficient and convenient synthesis of heterocycle-fused indazoles via the N–N bond forming reaction of nitroarenes induced by low-valent titanium reagent. *Tetrahedron*, vol. 69, no 32, **2013**,6721-6726.

[40]S. Hauptmunn, H. Wilde, M. Szymanowski, *Zeitschrift fu Chimie*, **2010**, 28,12.

[41]. Fang Sun, Xian Feng, Xuan Zhao, Zhi-Bin Huang, Da-Qing ShiKey Laboratory of Organic Synthesis of Jiangsu Province, *Suzhou* 215123, PR China.

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

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

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

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

[46]. Barbosa, H. 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, 2006.*Chem. Abstr*, Vol. 145, **2006**, 419159.

[47]. Burnier, P.; Chiang, Y.; Cote-des-Combes, S.; Li, A. T.; and Puech, F. PCT Int. Appl. WO 2009037394, 2009.*Chem. Abstr*, Vol. 150, **2009**,3745470

[48]. Nyerges, M.; Fejes, I.; Toke, L. *Tetrahedron Lett*. **2000**, 41, 7951.

[49]. Yawer, M. A.; Hussain, I.; Iqbal, I.; Spannenberg, A.; Langer, P. *Tetrahedron Lett*. **2008**, 49, 4467.

[50]. Amiri-Attou, O.; Terme, T.; Vanelle, P. *Synlett*, **2005**, 3047.

[51]. Giuglio-Tonolo, G.; Terme, T.; Vanelle, P. *Synlett*, **2005**, 251.

[52]. Khoumeri, O.; Terme, T.; Vanelle, P. *Synthesis***2009**, 3677.

[53]. Bunce, R.A., Herron, D.M., and Ackerman, M.L. *J.Org.Chem.*, 65, **2000**, 2847.

[54]. Pie, Nelly, Queguiner, Guy, Paston, Paul, *Comptes rendus des scances de l'Aacademic des sciences ; Series C : Sciences chimiques* (**1976**) 283 (11) 487-9.

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

[56].S. M. Ulbag, M. D. Nair, P. Rajagopalan' and C. N. Talaty Ciba Research Caare, Goqaon East, Bombay 63, *India*, Vol.2.3, **1967**,1911 – 1914.

[57]. Fang Sun, Xuan Zhao, DaqingShi.,*Tetrahedron Letters*, **2011**.

[58]. D. Li, R. Zhao, and E. J. La Voie, *J. Org. Chem*. **2000**, 65,2802.

[59].D. Q. Shi, Z. Y. Li, G. L. Dou, C. L. Shi, X. S. Wang, S. *J. Ji, GaodengXuexiaoHuaxueXuebao,Chem. Abstr*.**2007**, 149, 355834.

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

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

[62]. Chintakunta Ramesh, B. Rama Raju, VeerababuraoKavala, Chun-Wei Kuo, Ching-FaYao.,*Tetrahedron*, **2011**,1187.

[63]. Kurkin, A.V., Bulkhryakov, K.V., and Yurovskaya, M.A., *Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol.* 45, 2, **2009**, 188

[64].V. Benin and P. Kaszynski, *J. Org. Chem*, **2000,** 65, 6388.

[65].H.-R. Bjorsvik, R. R. Gonzales, and L. Liguori, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 7720.

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

[67]. T. Miyamoto and J. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 1321.

[68].S. Rádl, J. Moural, and R. Bendová, *Collect. Czech. Chem. Commun*.,**1990**, 55, 1311.

[69]. A. A. Sandison and G. Tennant, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 752.

[70]. T. Miyamoto and J. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, 36, 1321.

[71]. H. Lund and N. H. Nilsson, *Acta Chem. Scand., Ser*. B, **1976**, 30, 5.

[72].D. B. Kimball, T. J. R. Weakley, R. Herges, and M. M. Haley, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 13463.

[73].D. B. Kimball, T. J. R. Weakley, and M. M. Haley, *J. Org. Chem*,**2002**, 67, 6395.

[74]. D. B. Kimball, A. G. Hayes, and M. M. Haley, *Org. Let*, **2000**, 2, 3825.

[75]. S. Kanoktanaporn and J. A. H. MacBride, *J. Chem. Res*, **1980**, *Synop*. 206, *Minipr*. 2941.

[76]. A. Walser and G. Zenchoff, *J. Heterocycl. Chem.*, **1976**, 13, 907.

[77]. A. S. Kiselyav and C. Dominguez, *Tetrahedron Lett*, **1999**, 40, 5111.

[78]. M. S. K. Youssef, A. M. K. El-Dean, M. S. Abbady, and K. M. Hassan, *Collect. Czech.Chem. Commun*, **1991**, 56, 1768.

[79]. M. S. Abbady and A. E.-A. M. Gaber, *Collect. Czech. Chem. Commun*,**1992**, 57, 1149.

[80]. P. S. Fernandes, V. V. Nadkarny, G. A. Jabbar, and R. P. Jani, *J. Indian Chem. Soc*., **1975**, 52, 546.

[81]. S.W. Longworth, D. C. H. Bigg, D. F. White, and J. Burns, *J. Labelled Compd. Radiopharm*, **1974**,10, 423.

[82]. M. Lamant, *C. R. Acad. Sci., Ser. C,***1973**, 277, 319.

[83]. T. Benincori, R. Fusco, and F. Sannicolo, *Gazz. Chim.Ital*, **1990**, 120, 635.

[84]. C. Ruchardt and V. Hassmann, *Liebigs Ann. Chem*,**1980**, 908.

[85]. S. F. Vasilevsky, E. V. Tretyakov, and H. D. Verkruijsse, *Synth. Commun*,**1994,** 24, 1733.

[86]. S. F. Vasilevsky and E. V. Tretyakov, *Liebigs Ann. Chem*, **1995**, 775.

[87]. M. F. Aldersley, F. M. Dean, and R. Nayyir-Mazhir, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1753.

[88]. D. Johnston, D. M. Smith, T. Shepherd, and D. Thompson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**,495.

[89]. D. Johnston and D. M. Smith, *Tetrahedron Lett*, **1975**, 1121.

[90]. M. Caprosu, R. Mocanu, and M. Petrovanu, *Rev. Chim. (Bucharest)*,**1978**, 29, 1087; *Chem. Abstr*,**1979**, 90, 151395.

[91]. G. Zacharias and H. Junek, Z. *Naturforsch. B, Chem. Sci*, **1976**, 31, 371.

[92]. M. S. South, T. L. Jakuboski, M. D.Westmeyer, and D. R. Dukesherer, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37,1351.

[93]. M. S. South, T. L. Jakuboski, M. D.Westmeyer, and D. R.Dukesherer, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 8921.

[94]. M. S. South and T. L. Jakuboski, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5703.

[95]. M. H. Elnagdi, F. M. Abdelrazek, N. S. Ibrahim, and A. W. Erian, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 3597.

[96]. V. T. Abaev, A. V. Gutnov, A. V. Butin, and V. E. Zavodnik, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8933.

[97]. K. Vaughan, R. J. LaFrance, Y. Tang, and D. L. Hooper, *Can. J. Chem.*, **1985**, 63, 2455.

[98]. M. Scobie and G. Tennant, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1756.

[99].V. Richter, *Berichte*,1883,16, 677.

[100].N. Haider and W. Holzer, *Sci.Synthesis, Product Class 9: Cinnolines*,**2004,**16, 251**.**

[101]. D. J. Brown, *Cinnolines and Phthalazines, Suppl. II, John Wiley & Sons, Inc*.**(2005) .**

[102]. E.H. a, R.K.K. a, S. Rumfelt, N.C. a, R. Bürli, C. Li, K.L.A. c, J.Z. c, S. Chmait, J.K. g, M. Lindstromb, S.A, Hitchcock, J. Treanor, E.A. Baude, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 22 ,**2012,** 2262-2265.

[103]. F. E. M. El-Baih, M. M. S. Koraa, and G. Al-Hazimi, *Int. J. Appl. Chem.*, 2, No. 2-3, **2006**,103.

[104]. Szumilak, M., & Stanczak, A. *Cinnoline Scaffold—A Molecular Heart of Medicinal Chemistry?. Molecules*, 24(12) ,**2019**, 2271.

[105]. Denny, W.A., Wilson, W.R., Ware, D.C., Atwell, G.J., Milbank, J.B., Stevenson, R.J., *U.SPatent* 7064117 **2006**.

[106]. Hazra, A., Mondal, S., Maity, A., Naskar, S., Saha, P., Paira, R., Sahu, K.B., Paira, P., Ghosh, S., Sinha, C., Samanta, A., Banerjee, S., and Mondal, N.B., *European Journal of Medicinal Chemistry*,Vol. 46, **2011**, 2132-2140.

[107]. Eswaran, S., Adhikari, A., Chowdhury, I., Pal, N., and Thomas, K.D., *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 45, **2010**,3374-3383.

[108]. Shiraki, H.; Kozar, M. P.; Mlelndez, V.; Hudson, T. H.; Ohrt, C.; Magill, A. J.; and Lin, A. J., *J. Med. Chem*, Vol. 54, **2011**, P. 131.

[109]. Muruganantham, N., Sivakumar, R., Anbalagan, N., Gunasekaran, V., and Leonard, J.T., *Biol. Pharm. Bull*,Vol. 27, **2004**,1683–1687.

[110]. Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V.P., and Giles, D., Eur. *J. Med. Chem,*Vol. 42, **2007**; 823–840.

[111]. Narsinh, D.; and Anamik, S. *Ind.J. Pharm. Sci*, Vol. 63, **2001**, 211.

[112]. Harmenberg, J.; Akesson-Johansson, A.; Greaslund, A.; Malmfors, T.; Bergman, J.; Wahren, B.; Akerfeldt, S.; Lundblad, L.; and Cox, S., *Antiviral Res*, Vol. 15,**1991**,193.

[113]. Tandon, V.K., Yadav, D.B., Maurya, H.K., Chaturvedib, A.K. and Shuklab, P.K., *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* Vol. 14, **2006**,6120–6126.

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

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

[116].N. Ono, *the Nitro Group in Organicsynthesis***, 2001**, 302.

[117].M. Makosza, J. Stalewski and O. S. Maslennikova, *synthesis*, **1997**,1131.bv,;k.

[118]. Nikita Parekh, Joice Thomas, Jubi John, RadhikaKusurkar, Wim M. De Borggraeve, WimDehaen, *J. Org. Chem.***2014**, 79, 5338−5344.

[119]. Virender Singh, SamiranHutait and SaujayBatra, *Eur. J. Organic.Chem,***2009**, 3454.

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

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

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

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

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

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

[126]. 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.

[127]. 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**, 6389–6392.

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

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

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

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