REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA



Faculté de Technologie

Mémoire fin d'études de Master

Spécialité : Génie Des Procèdes Pharmaceutique

Synthèse d'un nouveau composé hétérocyclique à effet thérapeutique

---

<u>Proposé et Dirigé par</u> :

Mr LETTREUCH Hichem

<u>Présentée par</u> :

OUGHAGHI Rym Nesrine

TAIBAOUI Assala

Promo2019/2020

Remerciements

Ce travail de recherche a été effectué au sein de laboratoire de département de Génie des procédés, et de chimie à l'université ***SAAD DAHLAB*** *de Blida, au laboratoire chimie1 de hall technologique de l'université* ***YAHIA Farés*** *de Médéa.*

Nous remercions en premier lieu le bon Dieu qui nous a donné la force et le courage d'effectuer ce projet de fin d'étude.

Nous sommes particulièrement heureuses de témoigner notre profonde gratitude à ***Mr LETTREUCH Hichem****, notre promoteur à l'Université de YAHIA Farés de Médéa pour avoir accepté de nous encadrer et de nous diriger, pour son soutien, ses encouragements ainsi que pour la confiance qu'il nous a accordée en réalisant ce travail.*

On voudrait adresser nos remerciements aux membres jurys, ***Mr BELAISSA Yahia*** *(MCB) à l'université de Médéa et* ***Mm FERGANI Zineb*** *(MCB) à l'université de Médéa pour avoir accepté de juger notre travail de thèse.*

Nous adressons également nos remerciements aux enseignants du département de génie des procédés pharmaceutique.

N**ous tenons à remercier le responsable de laboratoire chimie **1 Mr zouhir.

***E**nfin, nous sommes reconnaissantes à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

DEDICACE

Je dédie ce mémoire :

A toute la famille ***TAIBAOUI****.*

A mes très chers parents pour leur amour, leurs encouragements, leurs sacrifices et leur soutien tout au long de mes études, ce travail n'est que le fruit de votre soutien et de vos prières. Que dieu vous garde en bonne santé je vous aime trop.

A mes chers frères ***Abdennor*** *et* ***Wassel.***

A mon cher mari ***Mohamed*** *pour son soutien et ses encouragement afin d'achever mes études.*

A toute ma famille, ma belle-famille et mes chères cousines.

A toutes mes amies et camarades ***Nesrine****,* ***Feriel*** *et* ***Rafika****, et aussi mes proches :* ***Romaissa*** *et* ***Meriem****.*

A toute ma promotion de génie des procédés pharmaceutique filière d'excellence 2019-2020.

DEDICACE

***Je** dédie cette mémoire :*

*A toute la famille : **OUGHAGHI***

***A** mes très chers parents pour leur amour, leurs encouragements, leurs sacrifices et leur soutien tout le long de nos études, ce travail n'est que le fruit de votre soutien et de vos prières. Que dieu vous garde en bonne santé papa et maman je vous aime trop.*

***J**'dresse mon profond amour à :*

***A** mes chers frères (**YACINE, ABDELRAHIM et DJAML**).*

***A** ma chère sœur(**AMINA**).*

***A** toutes ma familles : paternel, maternel, mes cousins et mes très chères cousines pour leurs soutien.*

***A** mon fiancé **AMIN** et ma belle-famille,*

***A** mes chères camarades : **FERIAL** et **RAFIKA**.*

***A** toutes mes copines, mes proches : **FAIZA, SILIA, KHOULOUD, AMEL** et **NAFISSA** J'aurais vraiment aimé que tu sois là et que tu partages cette joie avec moi je t'aime trop.*

***A** ceux qui me connaissent, ceux qui m'ont aidé de près ou de loin et surtout a qui m'aiment.*

***A** toute ma promotion de génie des procédés pharmaceutique filière d'excellence 2019/2020.*

***S**ans oublier Ma chère binôme ASSALA que nous avons partagé et tout passé ensemble.*

Résume

Le -5-chloro- 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles peut exister sous deux configurations diastréoisomères de la forme (*E*) et (Z).

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

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

La Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle se fait par hydrogénation catalytique de (E)-2-nitrophénylhydrazones qui mène à un dérivé pyrazolique.

La Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle mène seulement à l'aminé correspondant.

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

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

ملخص

يمكن تواجد 5كلورو-2نيتروفينيل هيدرازون اوكسال اسيتات على شكل نموذجين من دياستيريوميرالالكي E وZ .

يتم تصنيع هذا المركب عن طريق تكثيف ديالكيل أسيتلين كربوكسيلات مع 5-كلورو-2-نيتروفينيل هيدرازين.

يمكن الحصول على مادة البداية 5-كلورو-2-نيتروفينيل هيدرازين بسهولة من 1-كلورو-4،3-ثنائي نيتروبنزين.

يحدث التدوير الاختزالي لـ5كلورو-2نيتروفينيل هيدرازون اوكسال اسيتات المثيل عن طريق هدرجة 2نيتروفينيل هيدرازون الذي يؤدي فقط إلى المنتج الأميني المقابل لمشتق البيرازول.

يؤدي الاختزال التدريجي لـ2نيتروفينيل هيدرازون اوكسال اسيتات الالكيل الى الحصول على الأمين المناسب فقط.

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

*<u>*الكلمات المفتاحية*</u> : الدورات غير المتجانسة ، البيرازول ، الاختزال ، الهدرجة التحفيزية ، لـ5كلورو-2نيتروفينيل هيدرازون اوكسال اسيتات الالكيل

Abstract

Dialkyl -5-chloro-2-nitrophenylhydrazonooxaloacetate may exist in adiastereomeric configurations of the (E) and (Z) form.

This compound is synthesized by condensation of dialkyl acetylenedicarboxylate with 5-chloro-2-nitrophenylhydrazine.

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

Reductive cyclization of (E) -2-nitrophenylhydrazono dimethyle oxaloacetate takes place by catalytic hydrogenation of (E) -2-nitrophenylhydrazones which leads to a pyrazole derivative.

Reductive cyclization of (E) -2-nitrophenylhydrazono diethyle oxaloacetate leads to to the corresponding amine.

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

Keywords: heterocycles, pyrazole, reduction, catalytic hydrogenation, Dialkyl -5-chloro-2-nitrophenylhydrazonooxaloacetate.

Liste des abréviations

δ : Déplacement chimique.

Δ : Chauffage.

ACDM : acetylènedicarboxylate de diméthyle.

C° : degré celsius.

DBU : 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undéc-7-ène, formule brute $C_9H_{16}N_2$.

EtOH : éthanol.

g : gramme.

IR : spectre infrarouge.

Me : méthyle.

ml : millilitre.

P_f : point de fusion.

Ph : phényle.

R : radical.

Rd : rendement.

RMN : La résonance magnétique nucléaire.

SM : spectre de masse.

Liste des schémas

Chapitre I : PARTIE BIBLIOGRAPHIE

Schéma I.1 : synthèse de furane par Nair ……..... 4
Schéma I.2 : synthèse de 3-(pyrrolidin-1-yl)pyridine par l'acétylènedicarboxylate de diéthyle ……...5
Schéma I.3 : synthèse des dérivés de quinoléine….....…….….5
Schéma I.4 : Synthèse des pyrazoles ……6
Schéma I.5 : réaction de Synthèse des pyrazole par knorr ……...6
Schéma I.6 : plan général de Synthèse des pyrazole ……7
Schéma I.7 : cyclo condensation des composés 1,3-dicarbonraylés avec les dérivés de l'hydrazine ……7
Schéma I.8 : mécanisme d'accès au pyrazoles ……8
Schéma I.9 : condensation des hydrazines avec les cétones acétyléniques …… ... 8
Schéma I.10 : Synthèse des pyrazoles a partir des acétyléniques …… 8
Schéma I.11 : Synthèse des pyrazoles a partir énaminodicétone …….. 9
Schéma I.12 : Synthèse des pyrazoles apartir des énolate et les halohydrazones ……. 9
Schéma I.13 : Synthèse de cinnoline ……. 11
Schéma I.14 : Synthèse de triazine …… 11
Schéma I.15 : cyclisation réductive de 2- nitrophénylhydrazone d'acide pyruvique …….... 12
Schéma I.16 : cyclisation réductive des dérivés 2- nitrophénylhydrazone d'acide pyruvique …….. 12
Schéma I.17 : synthèse de N-oxydes de quinoléine par cyclisation réductive …….. 13
Schéma I.18 : synthèse de 1,2,4-benzotriazine par cyclisation réductive ……..…. 13
Schéma I.19 : l'hydrogénation catalytique de *N*-(3-nitro-2-pyridyl)-L-phénylalaline …….. 13
Schéma I.20 : synthèse de Benzimidazo[1,2-c]quinazoline par réduction …… 14
Schéma I.21 : synthèse de 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1, 2, 3,4- tetrahydroquinoxaline-5-carboxylate de méthyle ……...… 14

Schéma I.22 : synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodi- azepine-2,4(3*H*, 5H)- dione par réduction catalytique ……..…. 15
Schéma I.23 : synthèse la 1, 3, 4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one ……..... 16
Schéma I.24 : synthèse de dérivé pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazépinone par cyclisation réductive …….. 16
Schéma I.25 : synthèse des dérivéspyrrolo [2,1-C][1,4] benzodiazépine ……..… 17
Schéma I.26 : synthèse de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro- 5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one ... 17
Schéma I.27 : synthèse et isolement de la pyrazolylidènebenzodiazépine …… 18

Chapitre II: PARTIE EXPERIMENTALE

Schéma II.1 : structure de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine ……. 22
Schéma II.2 : structure de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle..... 23
Schéma II.3 : structure de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle .. 24
Schéma II.4 : Réductions (Synthèse de pyrazoles) …… 25
Schéma II.5 : Mécanisme réactionnel de synthése de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine ….. 26
Schéma II.6 : Synthèse des hydrazones de l'ester diméthylique de l'acide oxaloacétique ... 27
Schéma II.7 : mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive de (E)-5-chloro 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle ……... 33
Schéma II.8 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé benzotriazine ……... 34
Schéma II.9 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé benzimidazole ……. 36
Schéma II.10 : Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle et ses dérivés …….. 35
Schéma II.11 : Cyclisation réductive des dérivés de (E)-5-chloro- 2-nitrophénylhydrazono. oxaloacétate de diéthyle ……...35

Liste de figures

Chapitre II: PARTIE EXPERIMENTALE

Figure II.1 : spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophénylhydrazine …… 27
Figure II.2 : Spectre 1H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle ……. 28
Figure II.3 : Spectre 1H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle ……...…. 29
Figure II.4 : Spectre 13C-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle…….. 30
Figure II.5 : Spectre 13C-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle ……...……. 30
Figure II.6 : Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle ……...…. 31
Figure II.7 : Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle ……..... 31
Figure II.8 : Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle ……. 32
Figure II.9 : Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle ……...……. 32
Figure II.10 : Spectre IR de 1-(2-amino-5-chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle ……..……. 36
Figure II.11 : Spectre 1H-RMN de -1-(2-amino-5-Chlorophényl)-5-hydroxypyrazol -3-carboxylate de méthyle ……..……. 36
Figure II.12 : Spectre 13C-RMN de -1-(2-amino-5-Chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle ……..…….37
Figure II.13 : spectre 1H-RMN de 2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle ..….. 38
Figure II.14 : spectre 13C-RMN de(E)- 2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle ……..…….. 39
Figure II.15 : spectre SM de(E)- 2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle ….…. 39

Sommaire

REMERCIEMENTS

DEDICACE

RESUME

ملخص

ABSTRACT

ABREVIATIONS

LISTE DES SCHEMAS

LISTE DES FIGURES

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE ……... 1

I. PARTIE BIBLIOGRAPHIE

I.1.Introduction ……... 4

I.2. Utilisation d'acétylène dicarboxylate de dialkyles dans la synthèse d'hétérocycles …4

I.3.Méthodes de réduction d'hétérocycles ……. 6

I.4. Synthèse des hétérocycles à 5 chainons : ……. ……... 6

1.4.1. Synthèse des pyrazoles …… …… 6

1.4.2-Aminopyrazole …… …… 6

1.4.3-Synthèse des pyrazoles par condensation des chalcones avec thiosemicarbazide … .. 7

1.4.4 A partir de 1,3 dicétone …… 7

1.4.5 A partir de cétone acétyléniques …….. 8

1.4.6 A partir des énaminodicétone …….. 9

1.4.7 Synthèse des pyrazoles apartir des énolate et les halohydrazones ……. 9

I.4.9 Activité biologique des hétérocycles à cinq chainons …… 10

I.5. Synthèse des hétérocycles à 6 chainons …… ……... 11

I.5.1. Synthèse de cinnoline …… 11

1.5.2. Synthèse de triazine …….. 11

1.5.3. Synthèse des benzotriazines …….. 11

1.5.4. Synthèse de N-oxydes de quinoléine …… 12

1.5.5. Synthèse de 1, 2,4-benzotriazine par cyclisation réductive …….. 13
1.5.6. Synthèse de 3-benzyl-1, 2, 3,4-tetrahydrapyrido [2,3- b] pyrazin-2-one …….. 13
1.5.7. Synthèse de Benzimidazo [1,2-c] quinazoline …….. 13
1.5.8. Synthèse de 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1, 2, 3,4- tetrahydroquinoxaline-5-carboxylate de méthyle …….. 14
I.5.9 Activité biologique des hétérocycles à 6 chainons …… 14
I.6. Synthèse des hétérocycles à 7 chainons …… …….. 15
I.6.1.synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,5-benzodi- azepine-2,4(3H, 5H)-dione …….. 15
I.6.2. synthèse la 1, 3, 4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one ……. 15
I.6.3. synthèse de dérivé pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazépinone ……. 16
I.6.4. synthèse des dérivés pyrrolo [2,1-C][1,4] benzodiazépine …… 16
I.6.5. synthèse de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro- 5H-1,4-benzodiazepin-5-one ……..... 17
I.6.6. synthèse et isolement de la pyrazolylidènebenzodiazépine …….. 17
I.6.7. Activité biologique des hétérocycles à 7 chainons …… 18

II. PARTIE EXPERIMENTALE

II.1. Appareillages …… 20
II.2. Produits utilises …… 21
II.3. synthèse des composés de départs……..…22
II.3.1.Préparation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine ……... 22
II.3.2.Préparation de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle ….. 23
II.3.3.Préparation de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle …..… 24
II.3.4.Réductions (Synthèse des pyrazoles) …… ……... 25
II.4.Discussion des résultats ……..… 26
II.4.1.Synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine …….. 26
II .4.2.Synthèse de (E) -2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles ……. 27
II.4.3.Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle …..... 33
CONCLUSION GENERAL ……. 41
LISTE DES REFERENCES
ANNEXES

INTRODUCTION GENERALE

Introduction

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

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

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

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

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

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

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

Donc l'objectif de notre travail est :

-Synthèse et caractérisation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine à partir du 1-chloro-3,4-dinitrobenzène et faire la caractérisation par les méthodes spectroscopiques IR et RMN ainsi que le spectre de masse.

- Synthèse et caractérisation de l'isomére (E)-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles à partir du produit de départ 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine en utilisant l'acétylène dicarboxylate dialkyles.

- Réduction de l'hydrazone obtenu par hydrogénation catalytique.

La réaction se déroule à une température ambiante et pression atmosphérique, On a obtenu le 1-(2-amino-5-chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle. À la fin on a le caractérisé par l'IR et RMN ainsi que le spectre de masse SM.

Notre mémoire est devisé en deux parties essentielles :

- Une première partie consacrée à la recherche bibliographique qui comporte des exemples de synthèse d'hétérocycles azotés par réduction.

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

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Introduction :

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

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

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

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

I.2. Utilisation d'acétylène dicarboxylate de dialkyles dans la synthèse d'hétérocycles :

De nombreuses cyclo-additions formelles ont été mises au point par le couplage d'un isonitrile et d'un alcyne comme le ACDM (acetylènedicarboxylate de diméthyle).L'équipe de Nair a particulièrement étudié ces réactions. L'isonitrile s'additionne sur l'alcyne et forme une espèce zwittérionique qui est piégée par un électrophile. Cet intermédiaire peut ensuite cycliser. Cette méthodologie offre de nombreuses possibilités de synthèses d'hétérocycles en variant l'électrophile utilisé. Dans l'exemple suivant, le zwitterion réagit avec un aldéhyde ce qui permet la formation d'un furane [2.3].

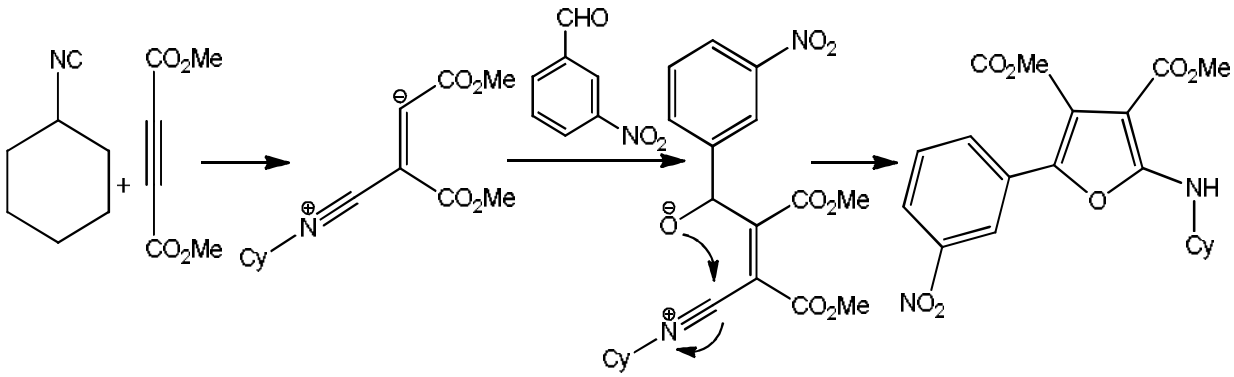


Schéma I.1 : synthèse de furane par Nair.

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

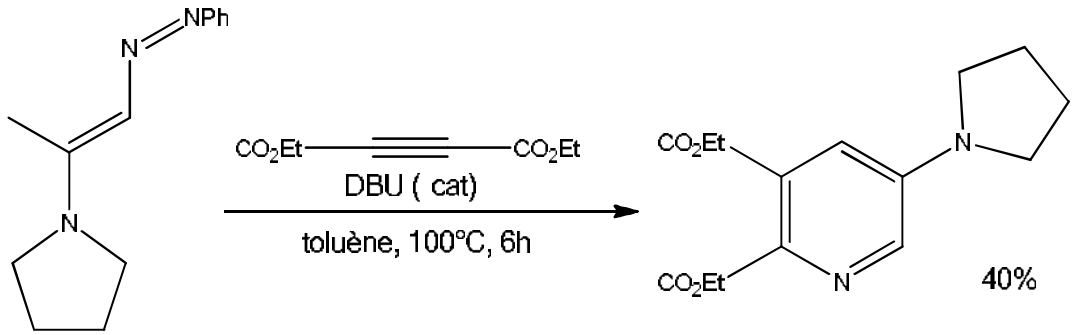


Schéma I.2 : synthèse de 3-(pyrrolidin-1-yl) pyridine par l'acétylènedicarboxylate de diéthyle.

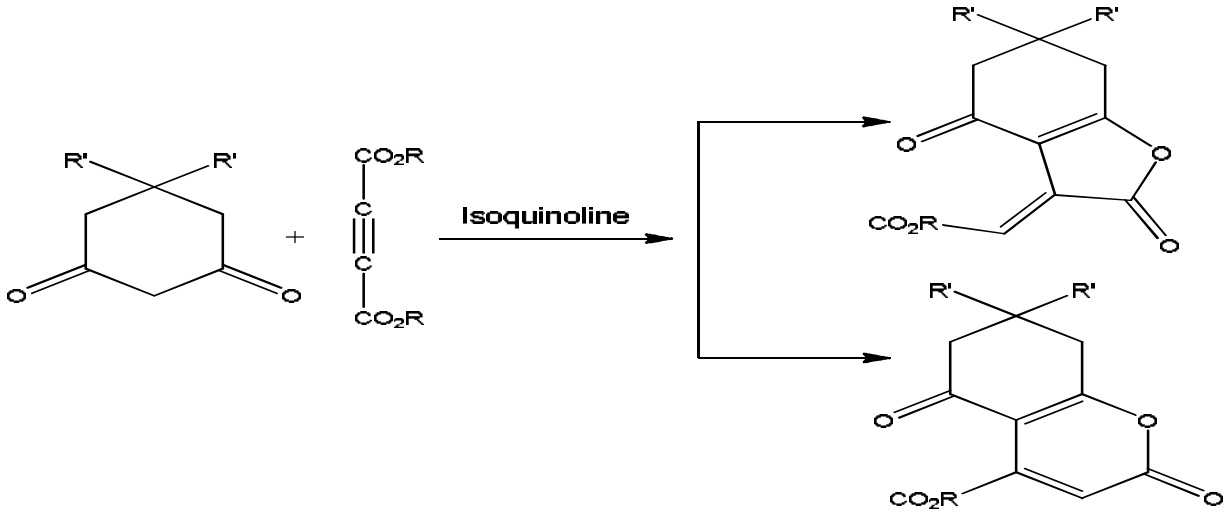


Schéma I.3 : synthèse des dérivés de quinoléine. [5]

2.4	R	R'	Rd*(%)
a	Et	Me	95
b	Me	Me	95
c	Me	H	90
d	Et	H	85

I.3.Méthodes de réduction d'hétérocycles :

Dans le domaine de la chimie il existe plusieurs méthodes de réduction, parmi ces méthodes on peut citer : la poudre de fer dans l'acide acétique [6.7] , la poudre de zinc dans l'acide acétique[8] ,l'hydrogénation catalytique sous l'emploi de PtO_2 [9.10], Pd/C [11.12], réduction par transfert d'hydrogène[13.14], avec la phénylhydrazine dans l'acide acétique[15], avec le chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique [16], au moyen du chlorure d'indium dans le formamide[17], avec l'étain dans l'acide chlorhydrique[18], avec le fer dans l'acide chlorhydrique et l'éthanol [19], avec $TiCl_4$ / Zn[20], avec l'acide sulfurique[21], avec le chlorure d'étain dihydrate[22],Avec N,N-diméthylhydrazine[23], par les dihyropyridines[24].

I.4. Synthèse des hétérocycles à 5 chainons : [25]

1.4.1. <u>Synthèse des pyrazoles</u> :

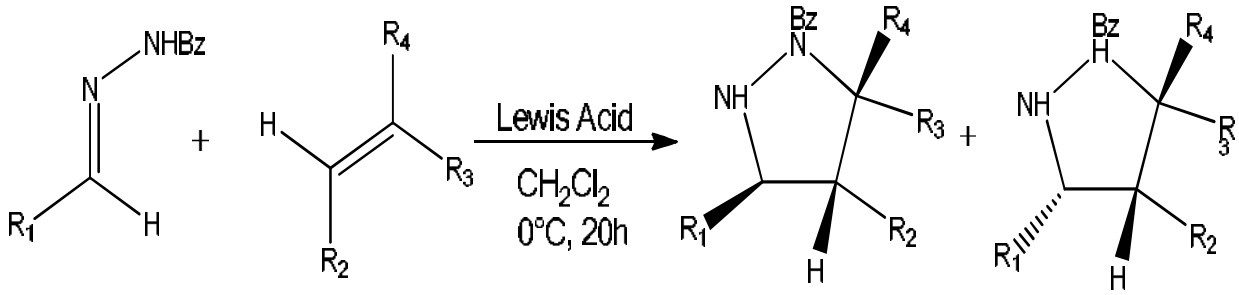


Schéma I.4 : Synthèse des pyrazoles.

1.4.2. <u>Aminopyrazole</u> :

Plusieurs voies de la synthèse du pyrazole ont subi des nombreuses modifications depuis la première synthèse du pyrazole qui a été effectuée en 1883 par KNORR et COLL [26.27]. (Schéma I.5**).**

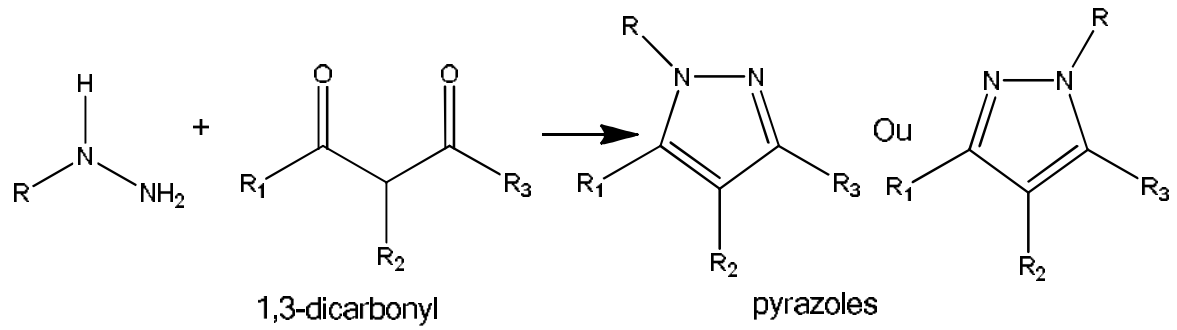


Schéma I.5 : réaction de Synthèse des pyrazole par KNORR.

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

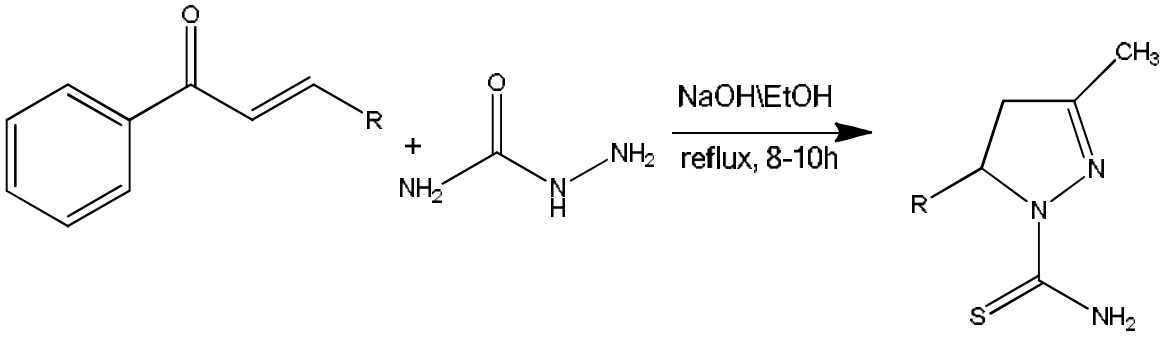


Schéma I.6 : Schéma de Synthèse des pyrazole.

1.4.4. A partir du 1,3 dicétone :

La cyclo condensation des composés 1,3-dicarbonraylés avec les dérivés de l'hydrazine et une approche simple et rapide pour obtenir des pyrazoles poly substitués. Cette méthode développée par KNORR à la fin du 19éme siècle aboutit généralement en présence des substrats 1,3-dicarbonylés non symétriques à la formation de deux régioisoméres difficilement séparable [28].

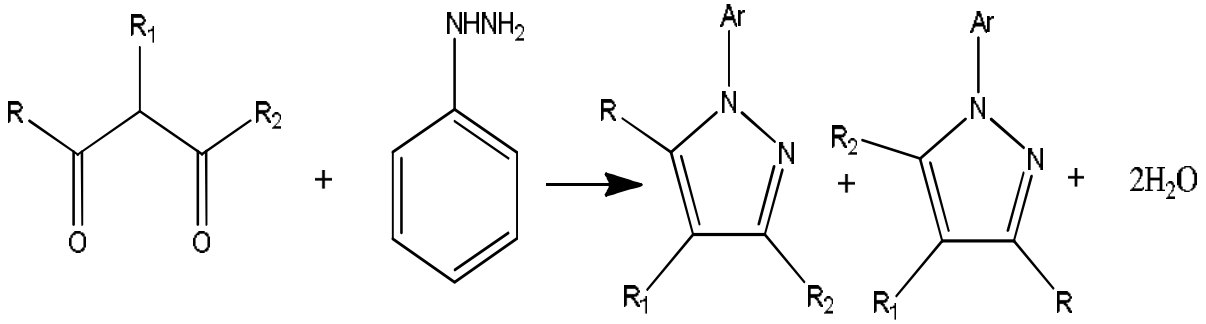


Schéma I.7 : cyclo condensation des composés 1,3-dicarbonraylés avec les dérivés de l'hydrazine.

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

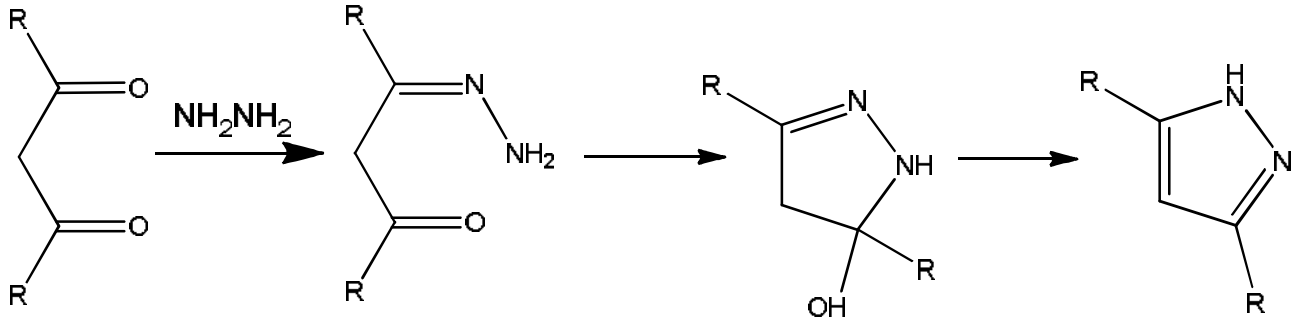


Schéma I.8 : mécanisme d'accès au pyrazoles.

1.4.5. <u>A partir de la cétone acétylénique</u> :

La réaction de cyclo condensation de l'hydrazine sur les cétones acétyléniques pour former des pyrazoles est connue depuis plus de 100 ans. Toutefois, la réaction aboutit, là encore à un mélange de régioisomérs (Schéma. I.9) [29].

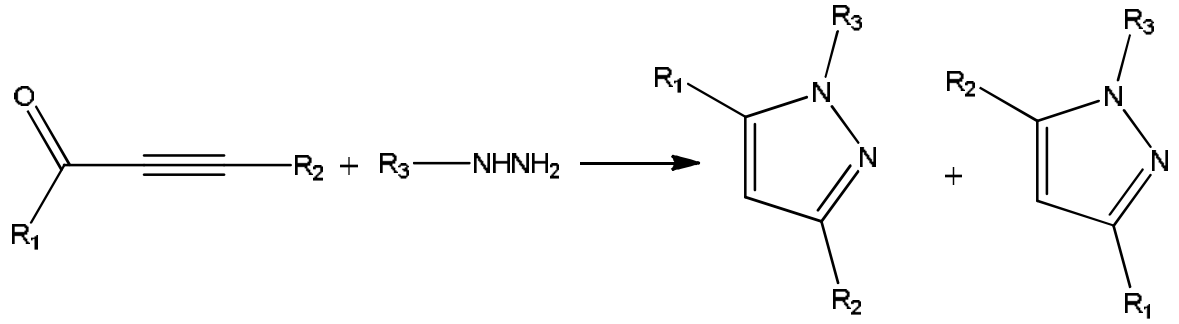
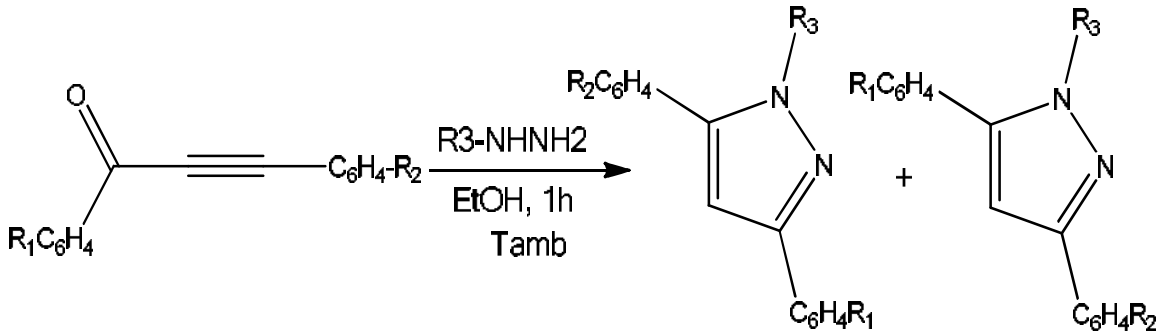


Schéma I.9 : condensation des hydrazines avec les cétones acétyléniques.



Rendement isolé : **74-92%** **15-91%**

R1 ou R2=H, Me, NO2, Cl, OMe, Majoritaire pour R3=Me Majoritaire pour R3=Ar
R3=Ph, 4-MeOC6H4, 4-O2NC6H4 (Ratio 9/10=93 ; 7 à 97 ; 3) (Ratio 10/9=87 ; 13 à 99 ; 1)

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

1.4.6. <u>A partir des énaminodicétone</u> :

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

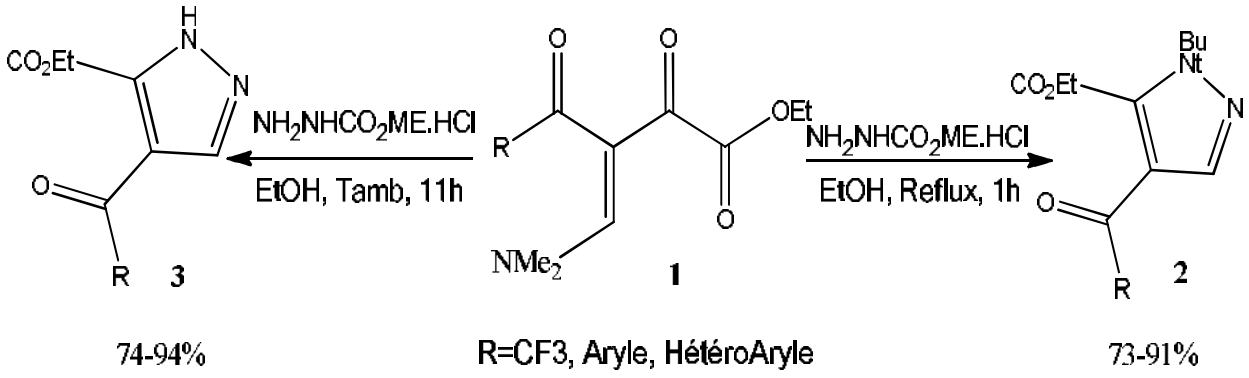
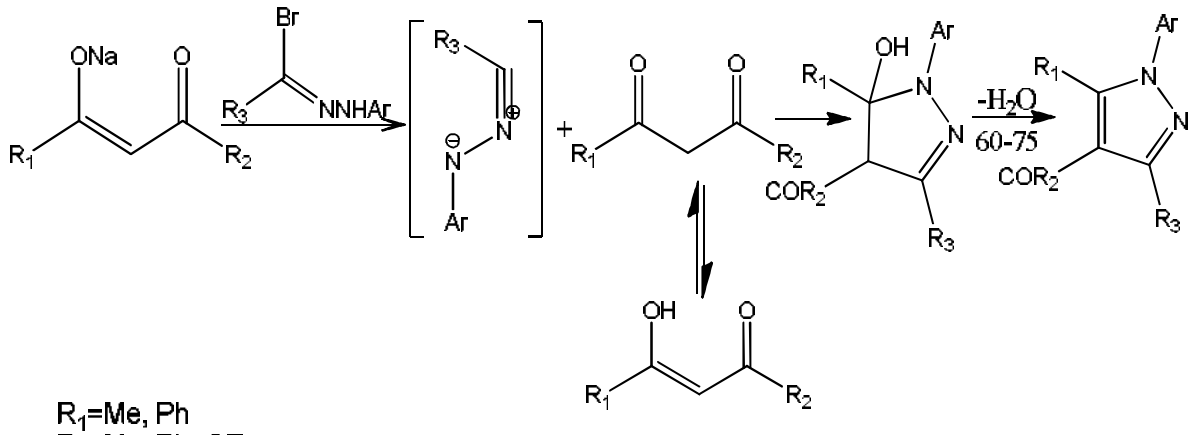


Schéma I.11 : Synthèse des pyrazoles à partir d'énaminodicétone.

1.4.7. <u>Synthèse des pyrazoles à partir des énolates et les halohydrazones</u> :



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

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

1.4.8. Activité biologique des hétérocycles à 5 chainons :

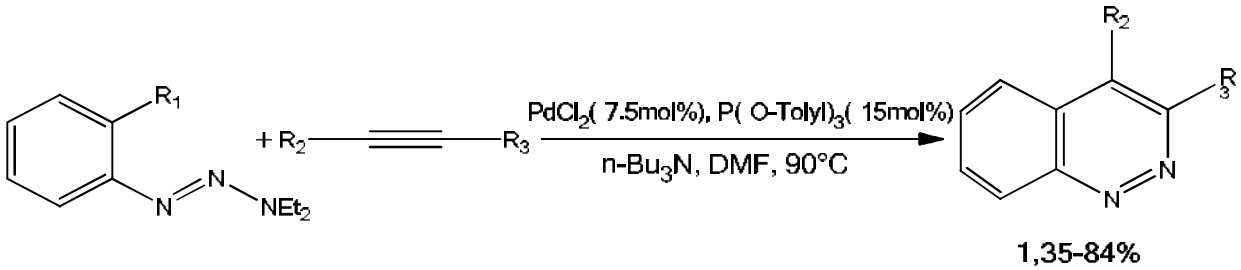
Les 1H-pyrazoles substitués présentent un large éventail intérêt pharmacologiques comme étant des antibactériens, antihyperglycémiques, anti-inflammatoires, analgésiques et hypoglycémiques et sédatifs-hypnotiques. [32.33.34]

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

Les pyrazoles sont une classe importante d'hétérocycles azotés en raison de leur pertinence pour les industries et les matériaux pharmaceutiques.

I.5. Synthèse des hétérocycles à 6 chainons :

I.5.1. Synthèse de cinnoline : [42]



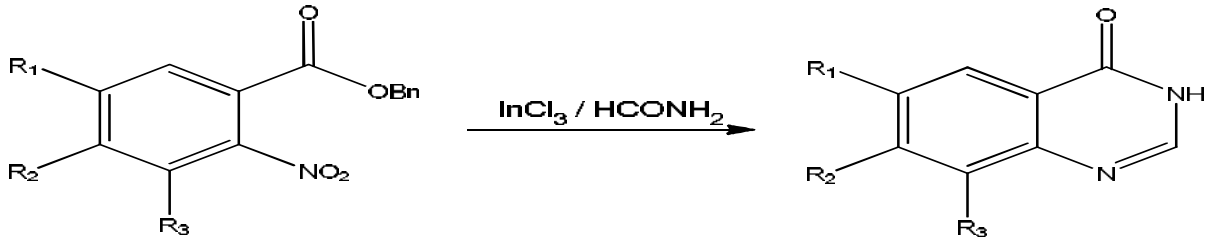
$R_1=R_2=C_6H_5$, 4-Me-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4, 4-MeOC-C_6H_4, $R_1=C_6H_5$ et R_2=Me, n-C_4H_9,$(EtO)_2CH$, EtO_2C

Schéma I.13 : Synthèse de cinnoline

1.5.2. Synthèse de triazine :

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

(Schéma I.14)



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

Schéma I.14 : Synthése de triazine

1.5.3. Synthèse des benzotriazines :

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

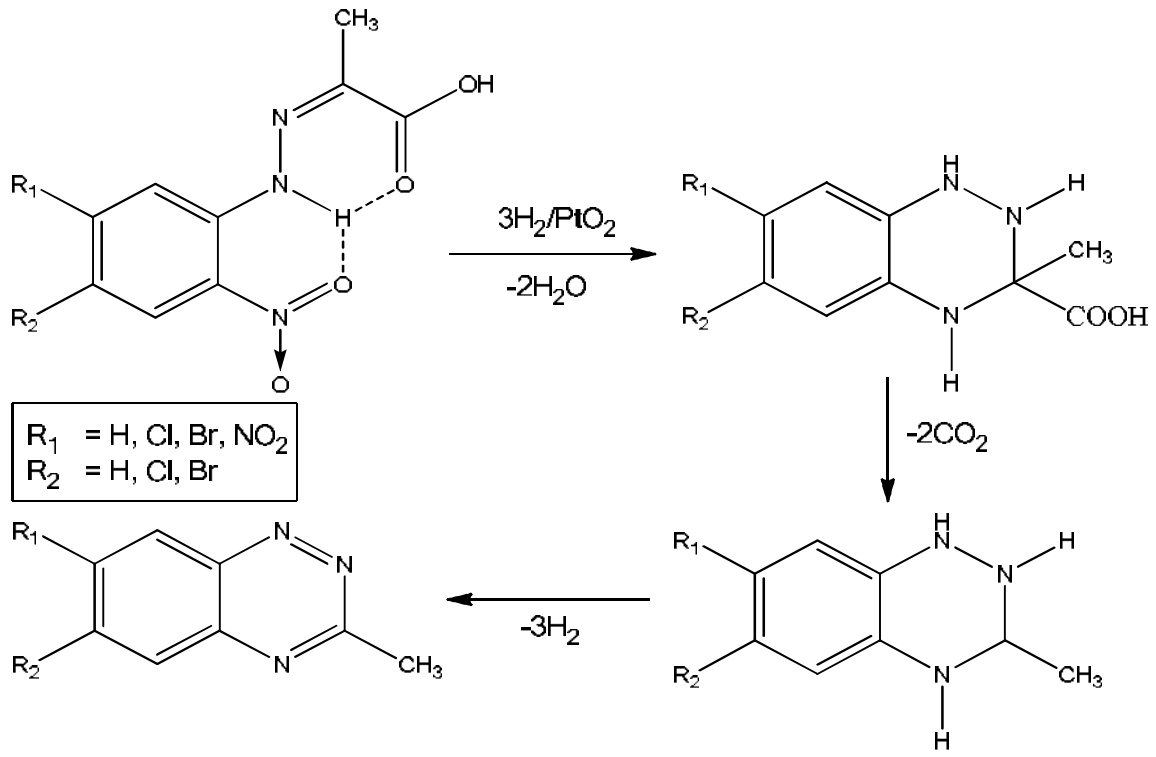
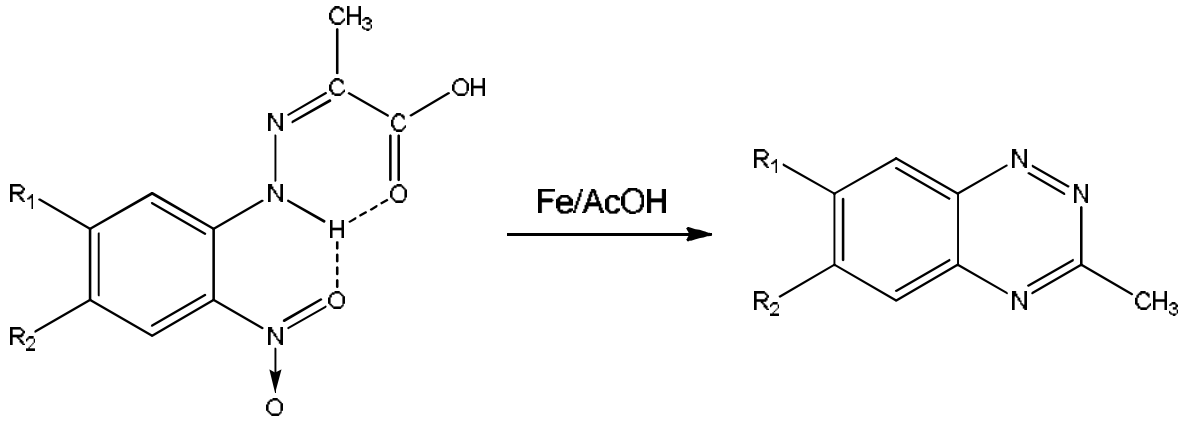


Schéma I.15 : cyclisation réductive de 2- nitrophénylhydrazone d'acide pyruvique.



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

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

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

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

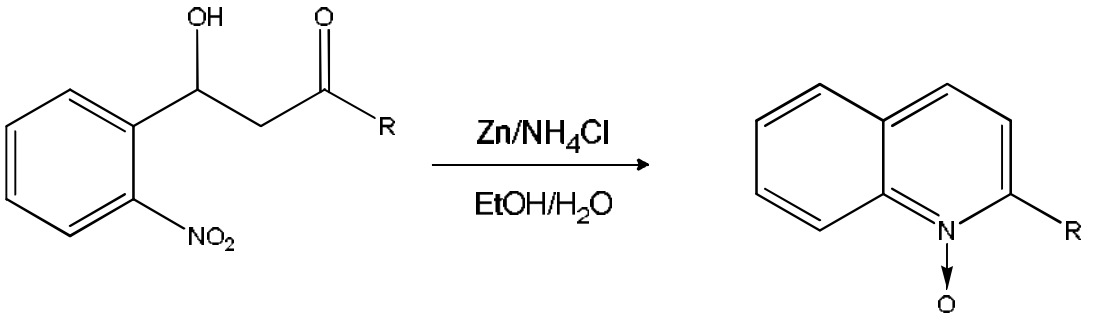
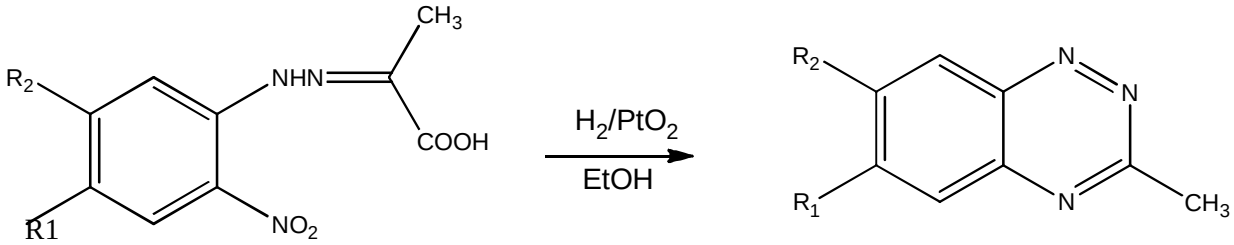


Schéma I.17 : synthèse de N-oxydes de quinoléine par cyclisation réductive.

1.5.5. <u>Synthèse de 1, 2,4-benzotriazine par cyclisation réductive</u> : [47]



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

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

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

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

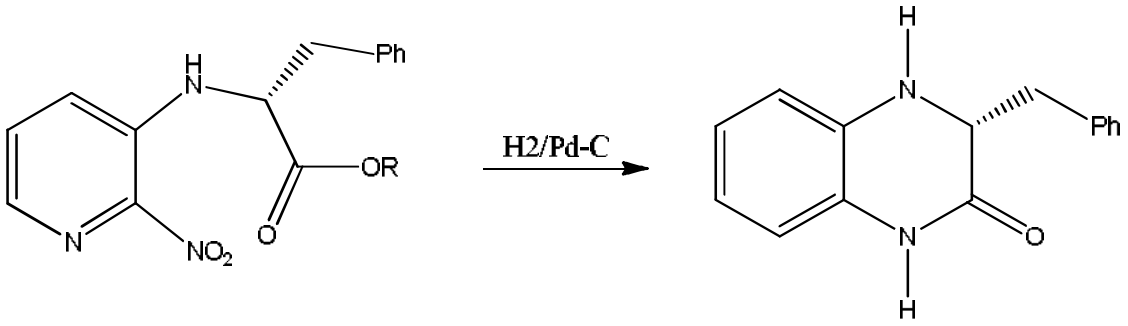


Schéma I.19 : l'hydrogénation catalytique de *N*-(3-nitro-2-pyridyl)-L-phénylalaline.

1.5.7. <u>Synthèse de Benzimidazo [1,2-c]quinazoline</u> :

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

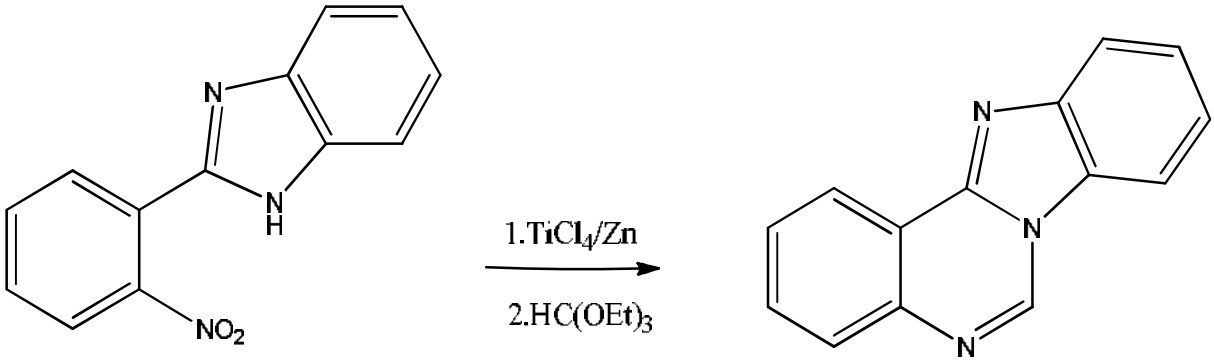


Schéma I.20 : synthese de Benzimidazo [1,2-c]quinazoline par réduction.

1.5.8. <u>Synthèse de 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1, 2, 3,4- tetrahydroquinoxaline-5-carboxylate de méthyle</u> :

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

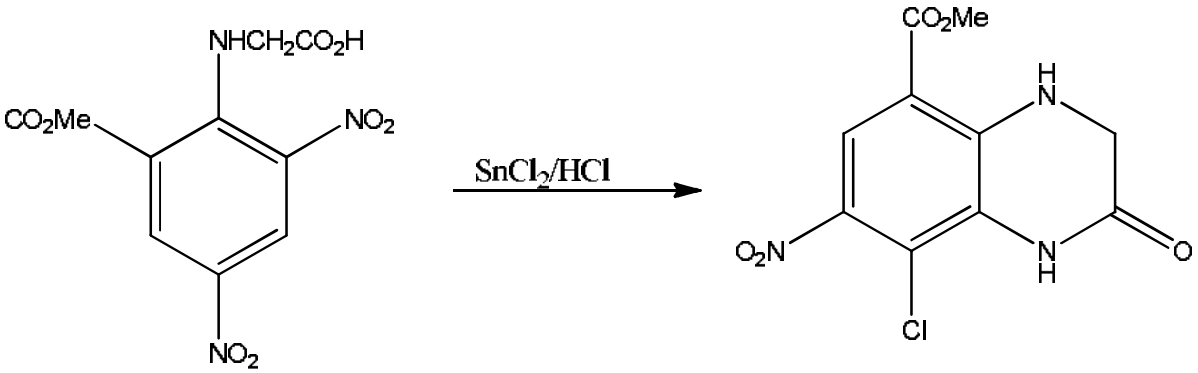


Schéma I.21 : synthèse de 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1, 2, 3,4- tetrahydroquinoxaline-5-carboxylate de méthyle.

I.5.9. <u>Activité biologique des hétérocycles à 6 chainons</u> :

Cette classe des hétérocyclique présente un grand intérêt biologique. Avec des activités diverses à savoir : Activité d'Antagoniste du calcium [51], antibactérienne [52], antifongique [53.54], anti-virus de l'hépatite C (anti-VHC) [55], antipaludique [56], des canaux potassiques [57], anti hyperlipidémique [58], analgésique et anti-inflammatoire [59.60], anti tumorale [61], d'agrégation antiplaquettaire [62], antidiabétiques et antihypertenseurs [63], antivirale, antiproliférative [64]et activité stimulante sur le système nerveux central (SNC) [65].

I.6. Synthèse des hétérocycles à 7 chainons :

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

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

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

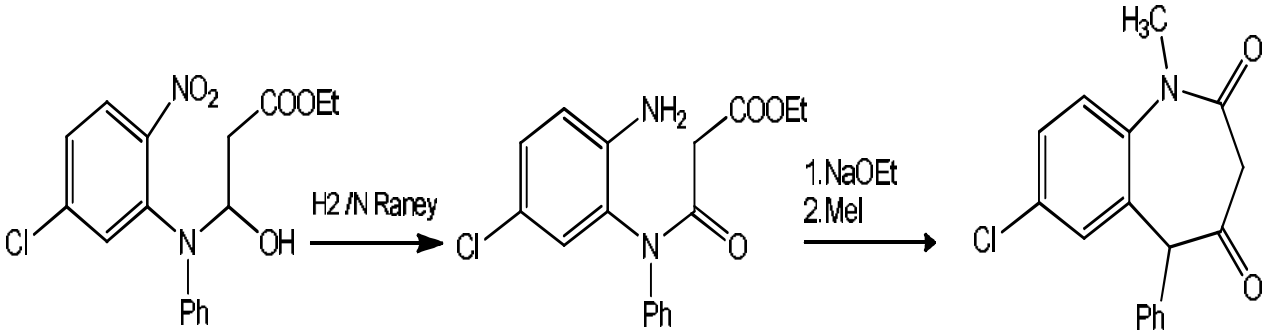


Schéma I.22 : synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodi- azepine-2,4(3*H*, 5H)-dione par réduction catalytique.

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

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

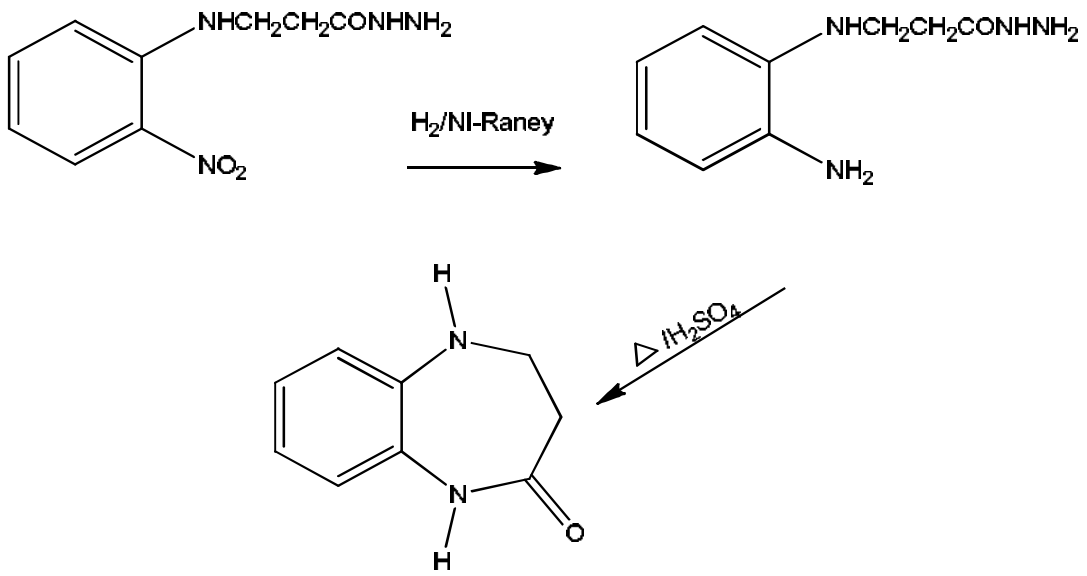


Schéma I.23 : synthèse la 1, 3, 4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one.

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

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

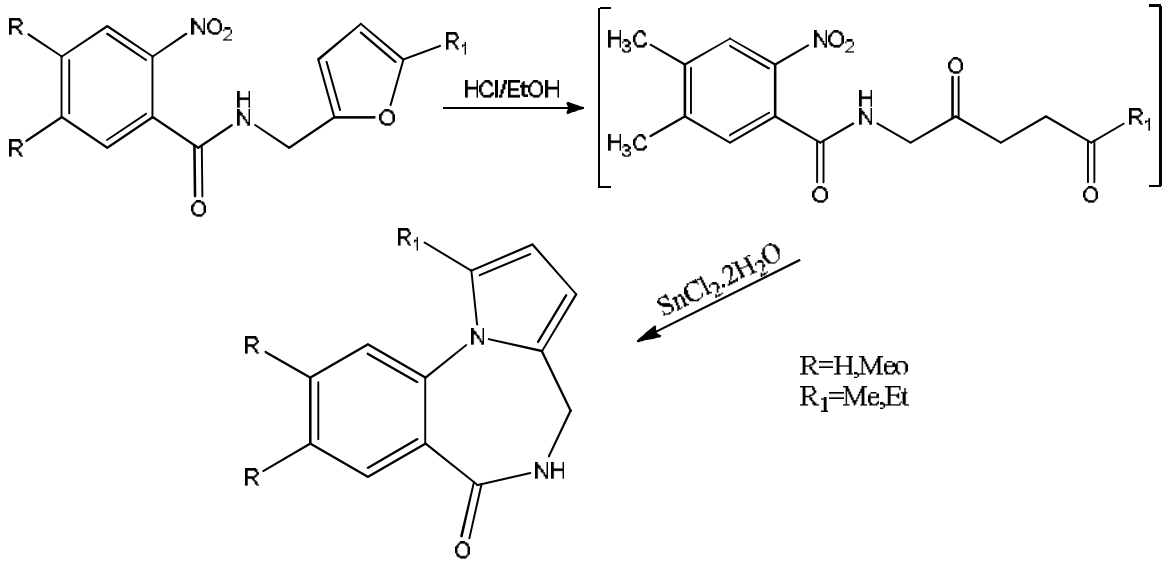


Schéma I.24 : synthèse de dérivé pyrrolo [1,2-a] [1,4] benzodiazépinone par cyclisation réductive.

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

Les dérivéspyrrolo [2,1-C] [1,4] benzodiazépine sont accessibles en une seule étape par

cyclisation réductive au moyen de N, N- diméthylhydrazine à partir de (2R)-1-(2-nitrobenzoyl) pyrrolidine-2-carbaldéhyde [69.70].

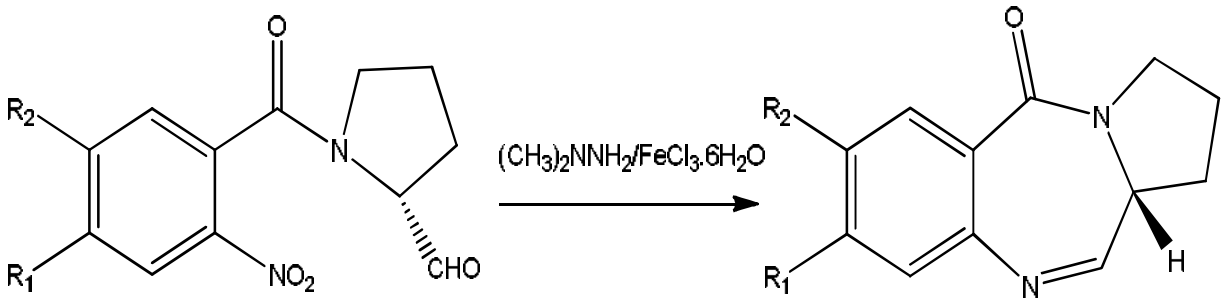


Schéma I.25 : synthèse des dérivés pyrrolo [2,1-C] [1,4] benzodiazépine.

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

La cyclisation réductive avec la poudre de zinc dans l'acide acétique de *N*- [cyano (phényl) méthyl]-2-(nitrométhyl) benzamide a donné le 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro- 5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one [70.71].

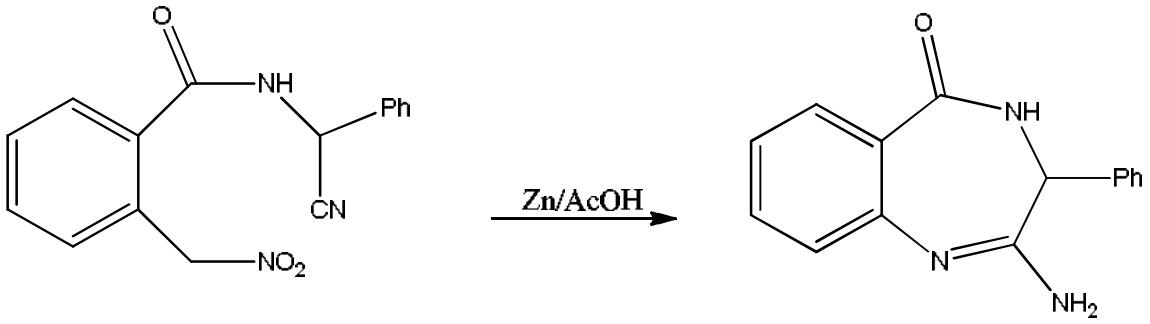


Schéma I.26 : synthèse de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro- 5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one.

I.6.6. Synthèse et isolement de la pyrazolylidènebenzodiazépine :

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

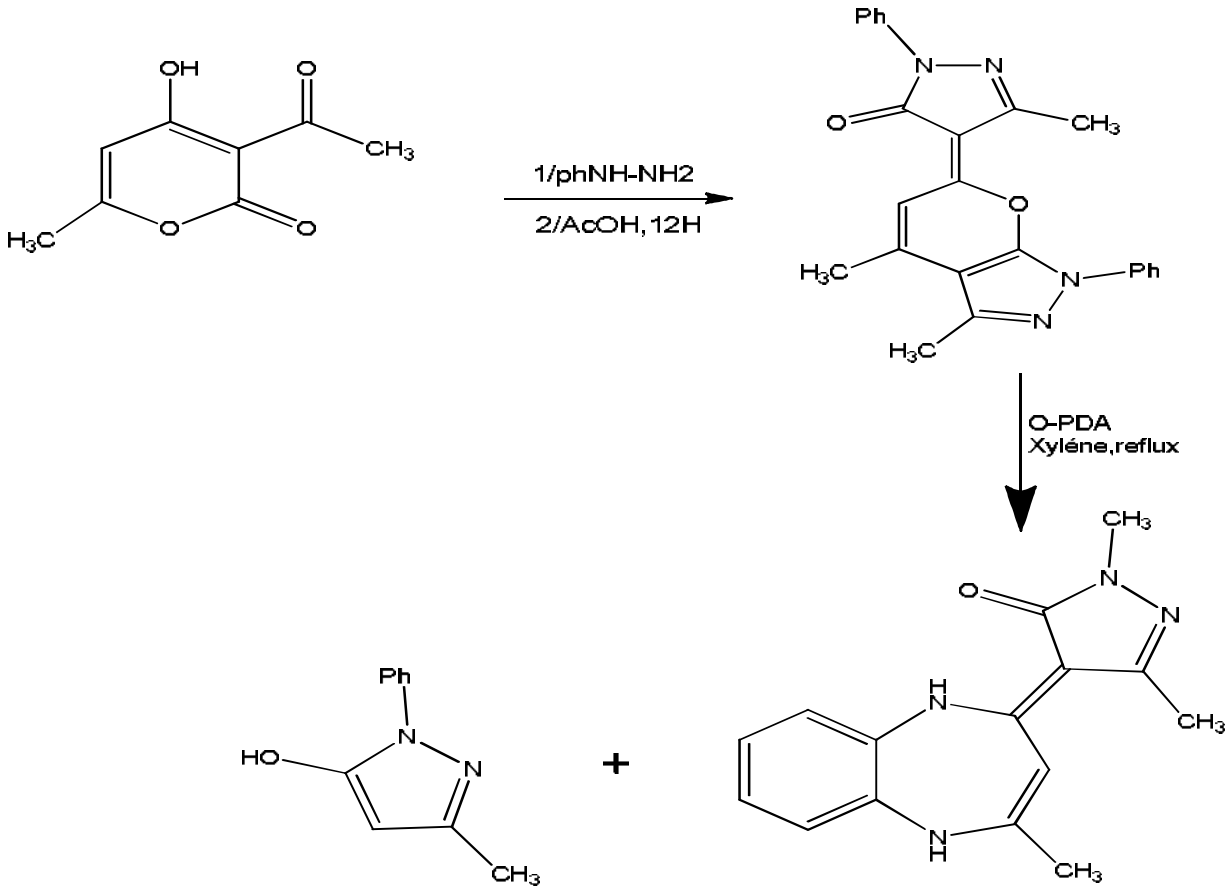


Schéma I.27 : synthèse et isolement de la pyrazolylidènebenzodiazépine.

I.6.7. <u>Activité biologique des hétérocycles à 7 chainons</u> :

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

En plus des effets pharmacologiques ; sédatives, anxiolytiques, hypnotiques, anti convulsivantes, myorelaxantes et amnésiantes [74].

PARTIE EXPERIMENTALE

II.1. Appareillages :

- ✓ Les pointes de fusion $\mathbf{P_f}$ 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.**
- ✓ Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) de $^{1}\mathbf{H}$, $^{13}\mathbf{C}$ pris dans $\mathbf{CDCl_3}$ sont enregistrés sur un spectromètre de marque **BRUKER AVANCE 300** et **400 MHz**.
- ✓ Les spectres de masse SM.
- ✓ Évaporateur rotatif.

II.2. Produits utilises :

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

II.3. Synthèse des composés de départs :

II.3.1. <u>Préparation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine</u> :

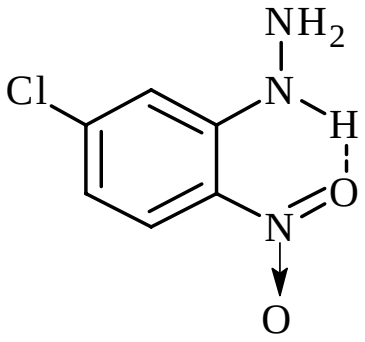


Schéma II.1 : structure de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.

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

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

II.3.2. <u>Préparation de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle</u> :

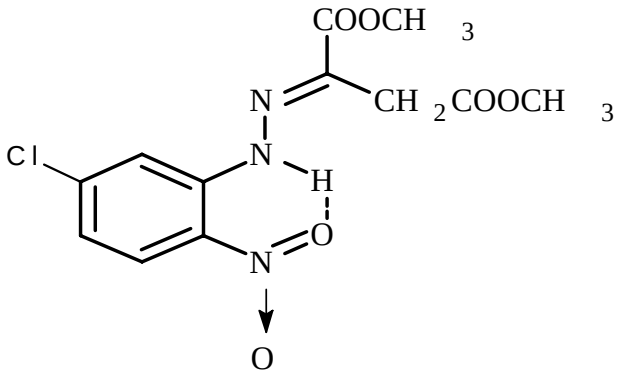


Schéma II.2 : structure de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle.

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

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

II.3.3. <u>Préparation de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle</u> :

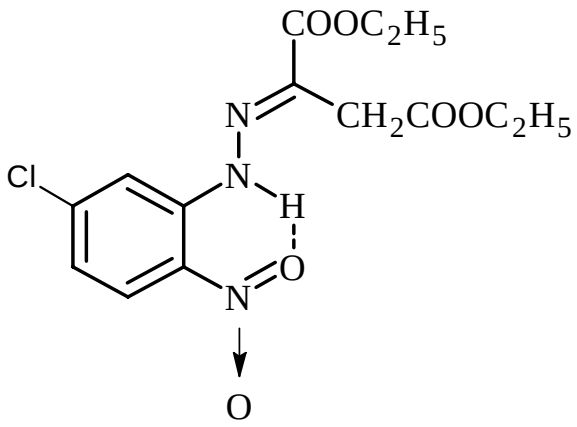
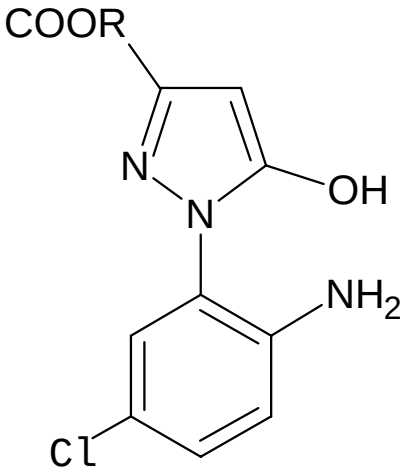


Schéma II.3 : structure de (E)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle.

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

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

II.3.4. <u>Réductions (Synthèse des pyrazoles)</u> :



R=CH_3

Schéma II.4 : Réductions (Synthèse des pyrazoles).

0,003 mole de (E)-2-nitrophéhylhydrazonooxaloacétate de dialkyle et ses dérivés est suspendue dans 50 ml d'alcool correspondant et après ajout de 0,01 g environ de Pd/C comme catalyseur est hydrogénée 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 d'alcool correspondant.

- $C_{11}H_{10}O_3N_3Cl$ (267,5 g/mol);poudre blanche.
- P_f=235°C (C_2H_5OH)
- Rendement=50%.
- **IR** (KBr) : 3452,69 et 3155,64cm^{-1} (NH_2) ; 1705,12cm^{-1} ($COOCH_3$) ; 763,83 cm^{-1} (C-Cl).
- **^{1}H-RMN** (DMSO-d_6) : 3,79ppm (s,3H,OCH_3);6,01 ppm (s,1H,CH); 7,91(t, H_{arom});7,32 ppm (d, H_{arom}); 7,68 ppm (m,2H_{arom},2H,NH_2);8,40(s,1H,OH).
- **^{13}C-RMN** (DMSO-d_6) : 53,40 ppm (OCH_3) ; 32,59 ppm (CH); 116,23 ; 116,52 ; 127,47 et 129,60 ppm (C_{arom}); 122,77 ppm (CN); 142,09 ppm (N=C); 143,95 (CNH_2); 153,80 ppm (COH); 162,61 ppm (COO).
- **IR** (KBr) : 3240,51et 3363,96cm^{-1} (NH_2) ; 1720,56cm^{-1} ($COOC_2H_5$); 759,97 cm^{-1} (C-Cl).

II.4. Discussion des résultats :

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

II.4.1. <u>Synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine</u> :

Le 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine est obtenue facilement à partir de 1-chloro-3,4-dinitrobenzène. Les groupements nitro étant des attracteurs d'électrons appauvrissent le noyau benzénique en densité électronique. Ceci rend une substitution nucléophile facile du groupement nitro en position 3 par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes : addition / élimination (Schéma II.5**).**

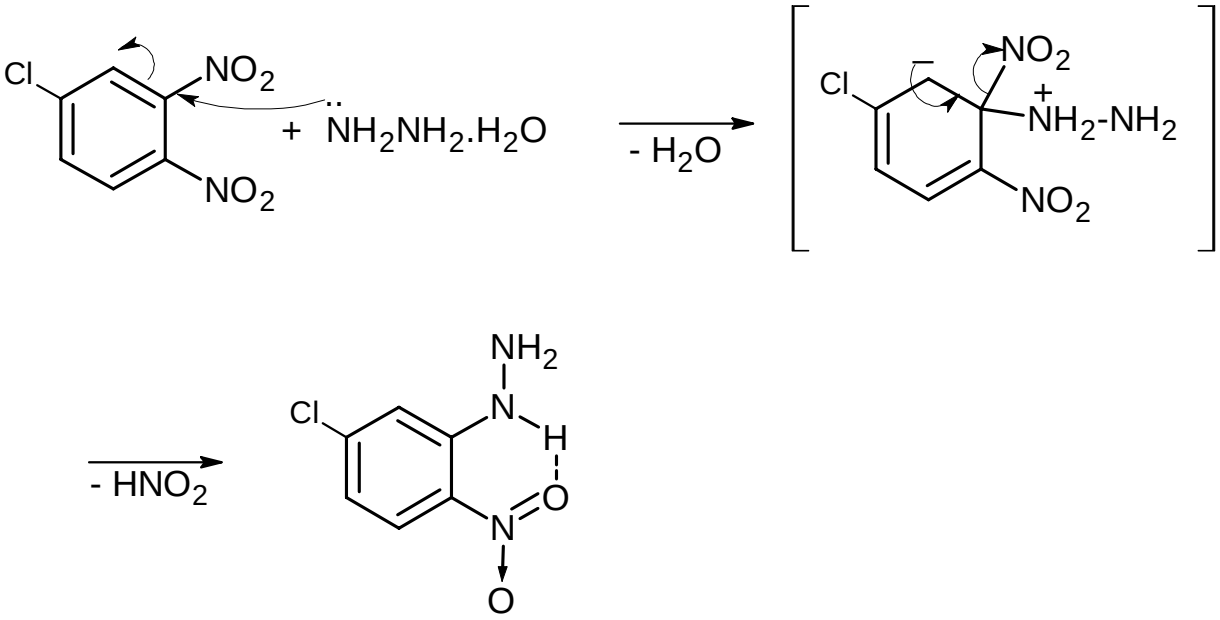


Schéma II.5 : Mécanisme réactionnel de synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.

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

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

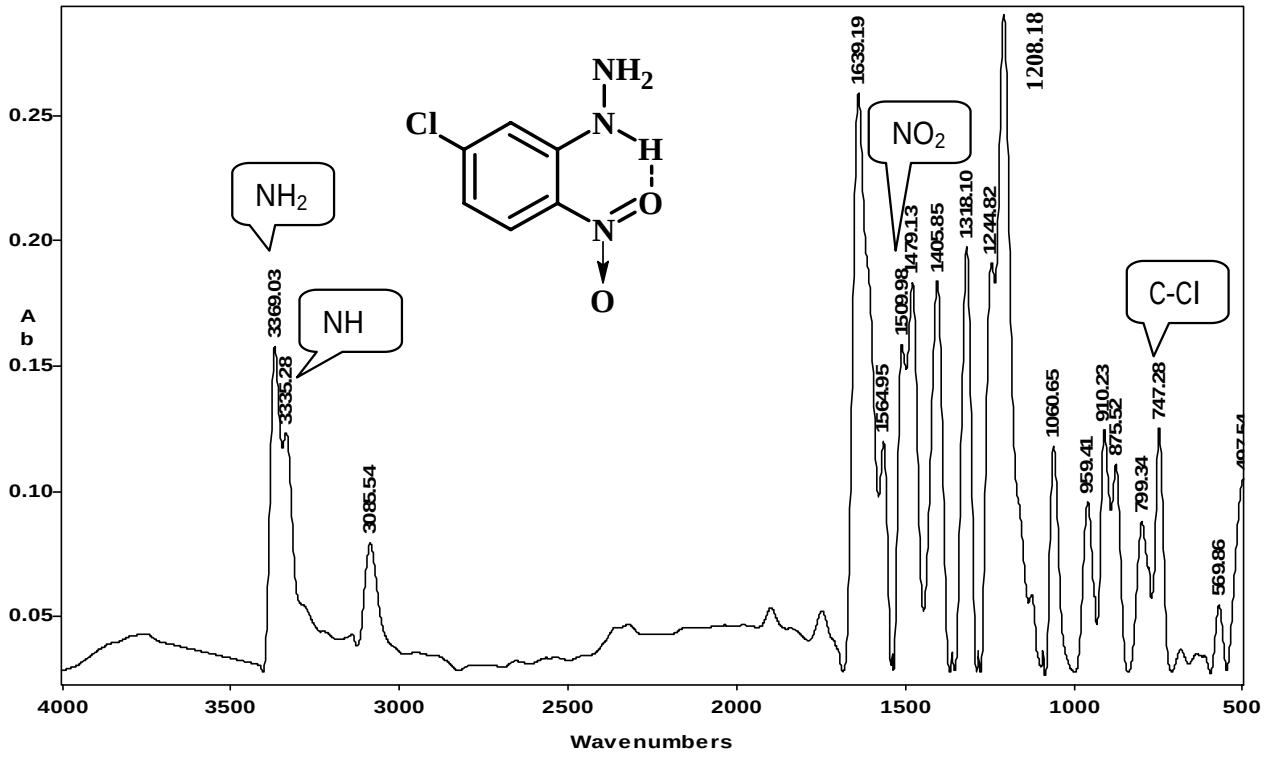


Figure II.1 : spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophénylhydrazine.

II.4.2. <u>Synthèse de (E) -2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles</u> :

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

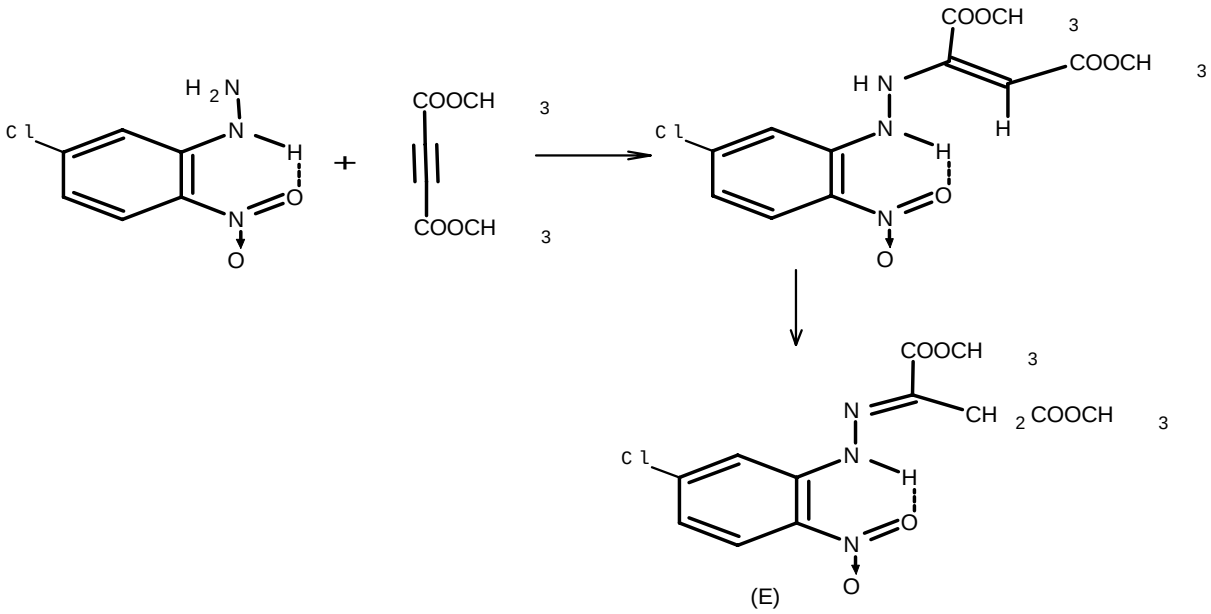


Schéma II.6 : Synthèse des hydrazones de l'ester diméthylique de l'acide oxaloacétique.

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

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

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

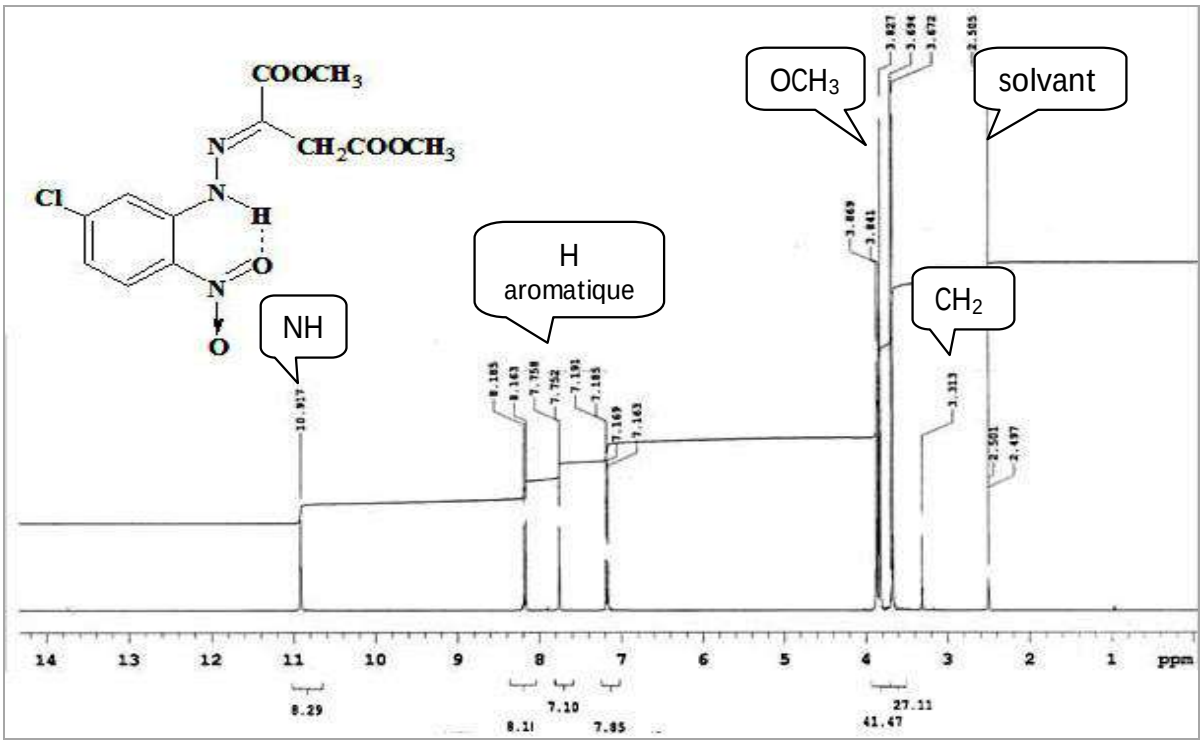


Figure II.2 : Spectre ^{1}H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle.

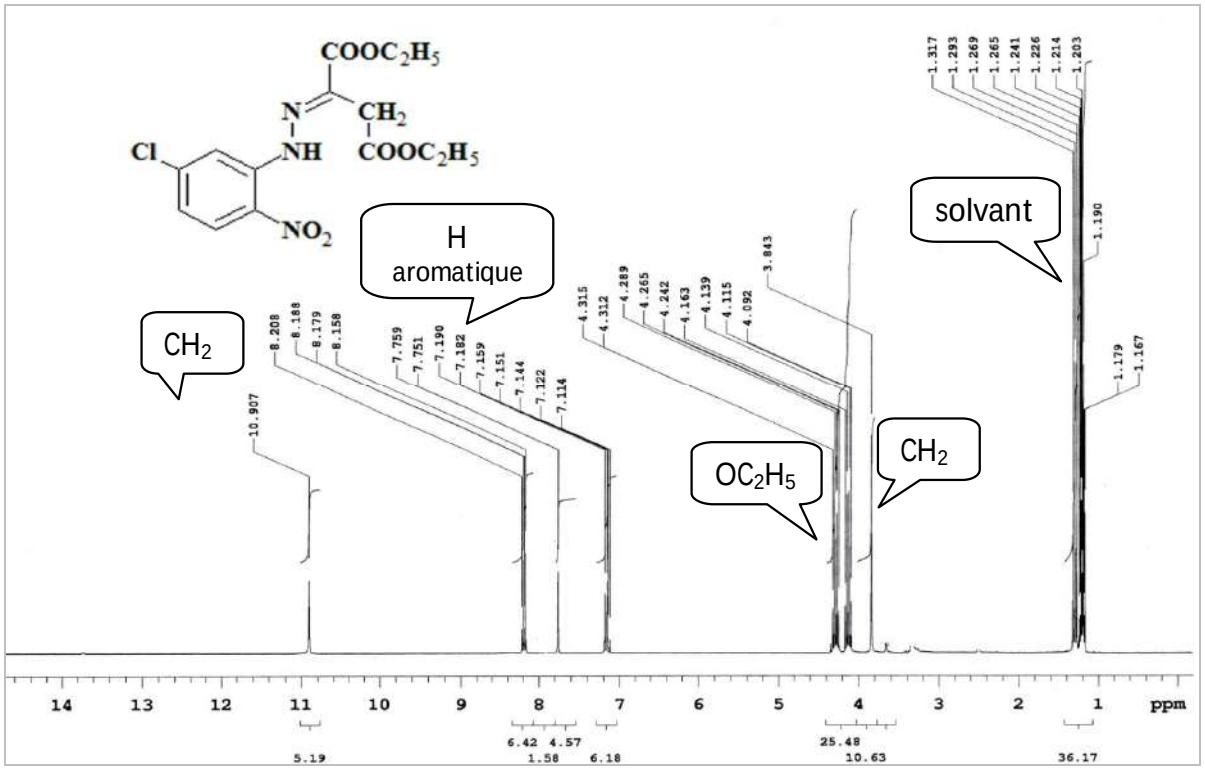


Figure II.3 : Spectre ^{1}H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle.

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

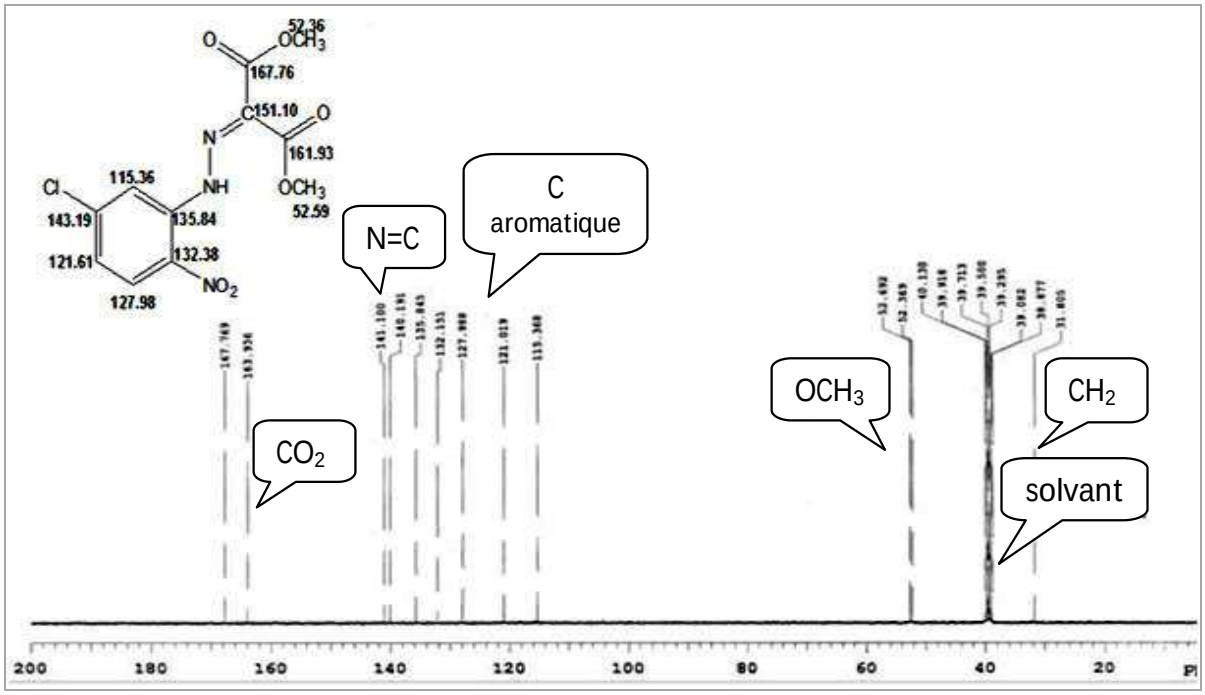


Figure II.4 : Spectre ^{13}C-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle.

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

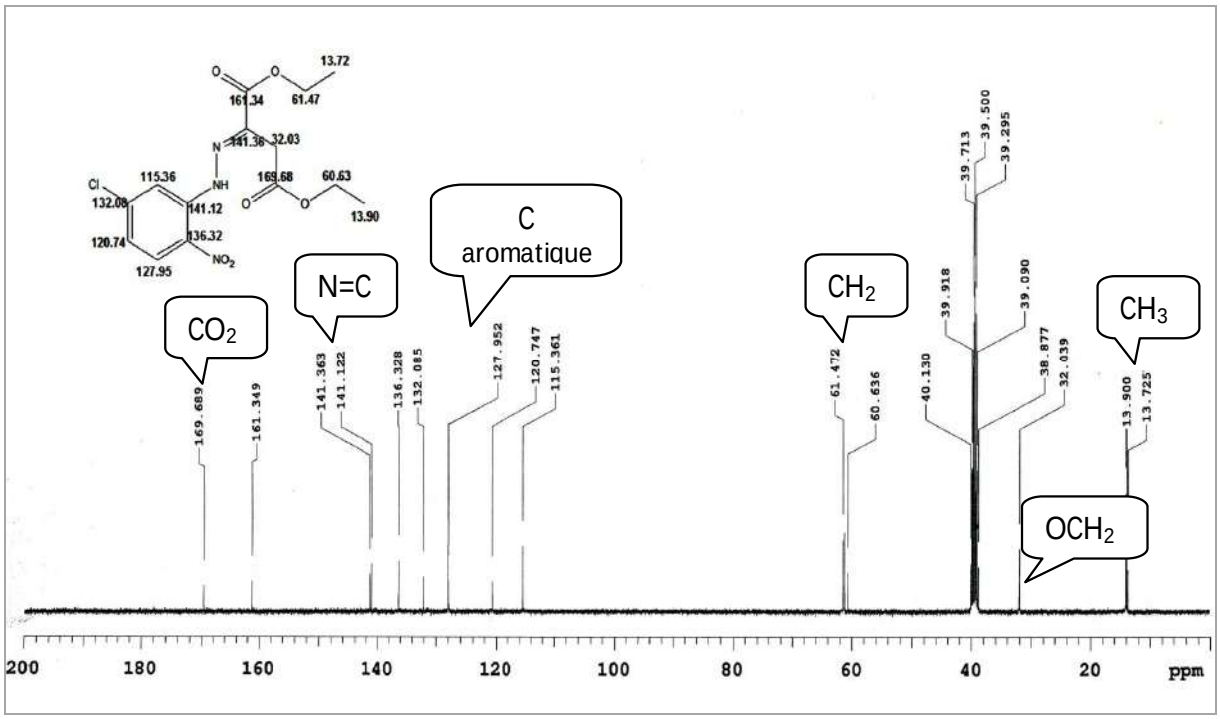


Figure II.5: Spectre ^{13}C-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle.

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

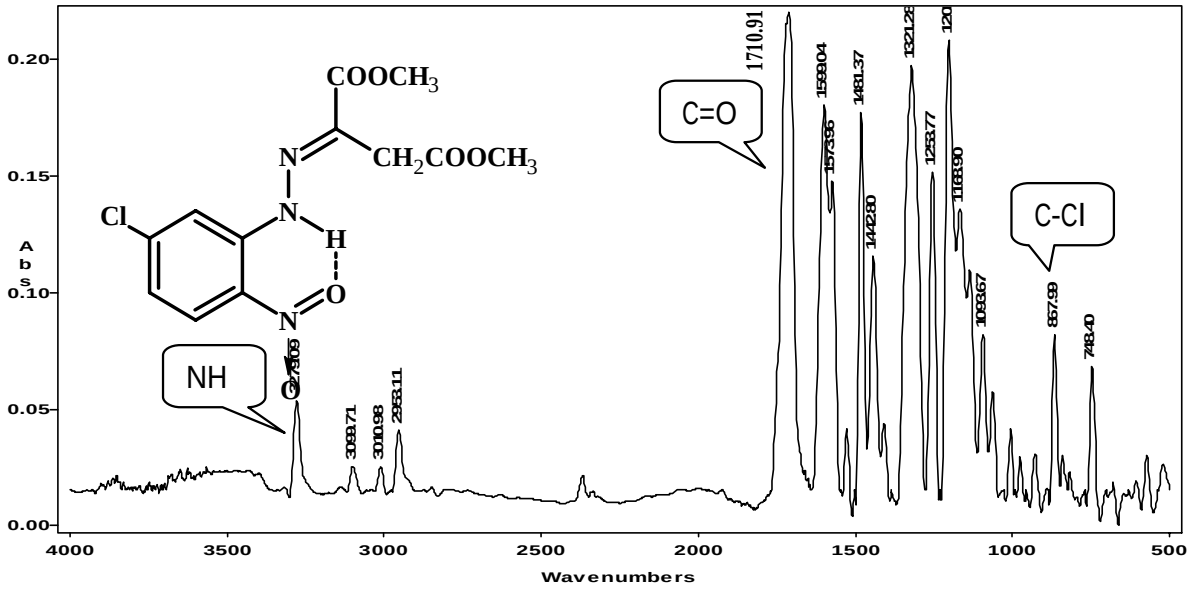


Figure II.6 : Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle.

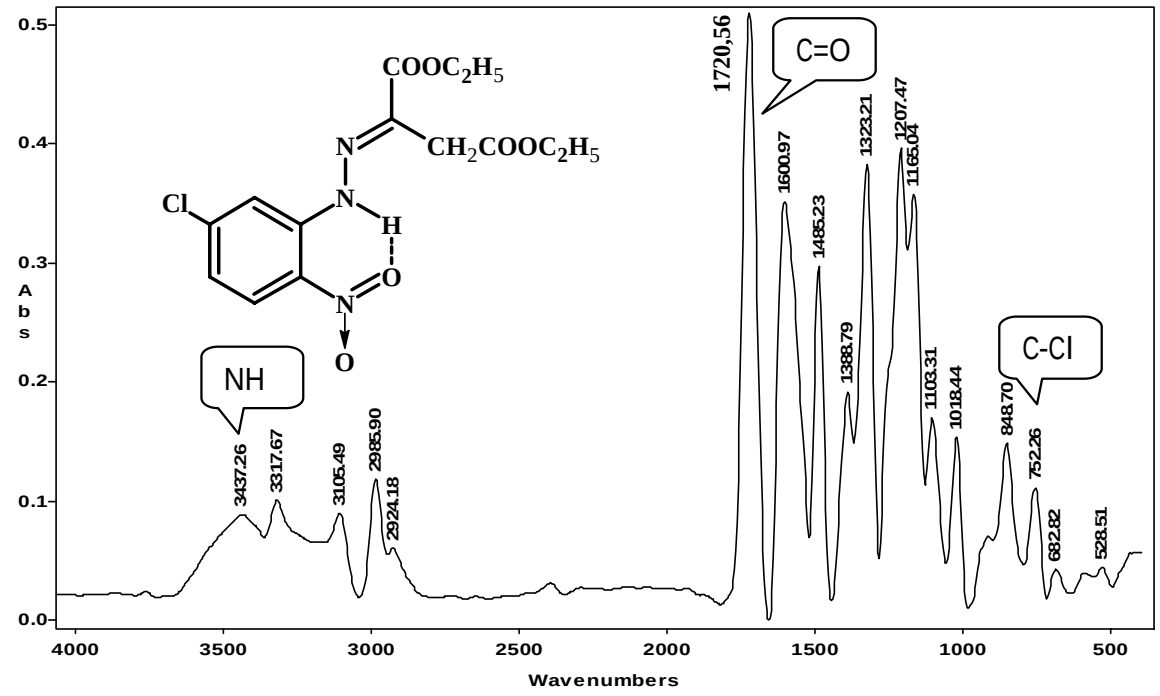


Figure II.7 : Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle.

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

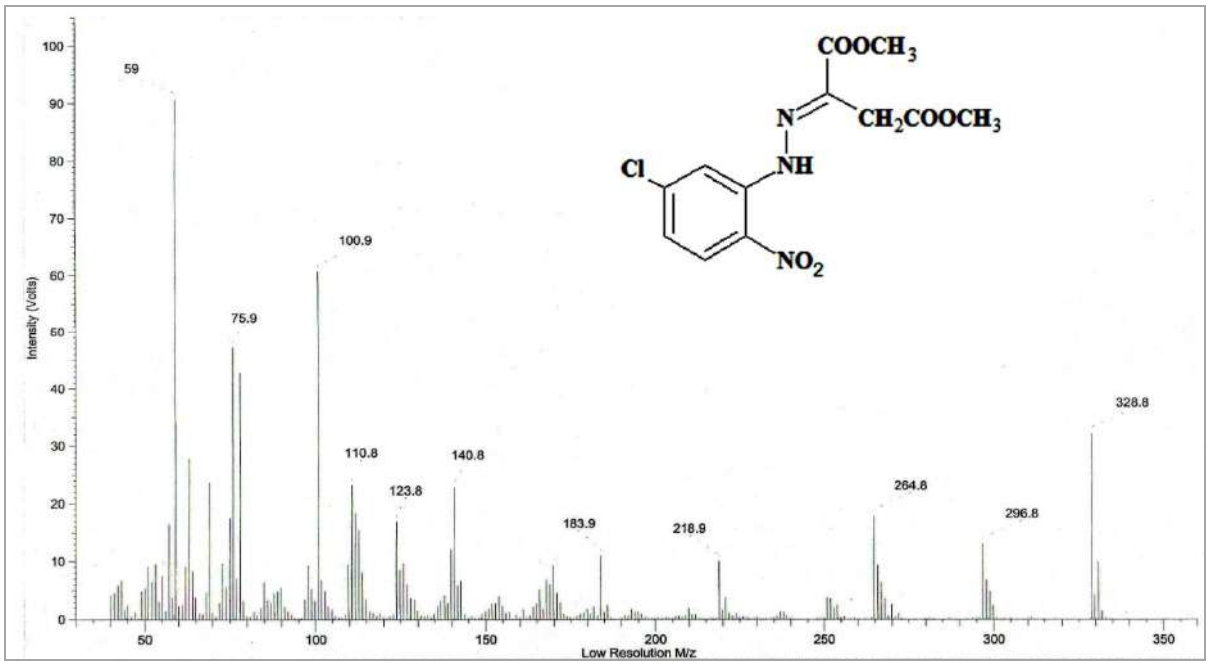


Figure II.8 : Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle.

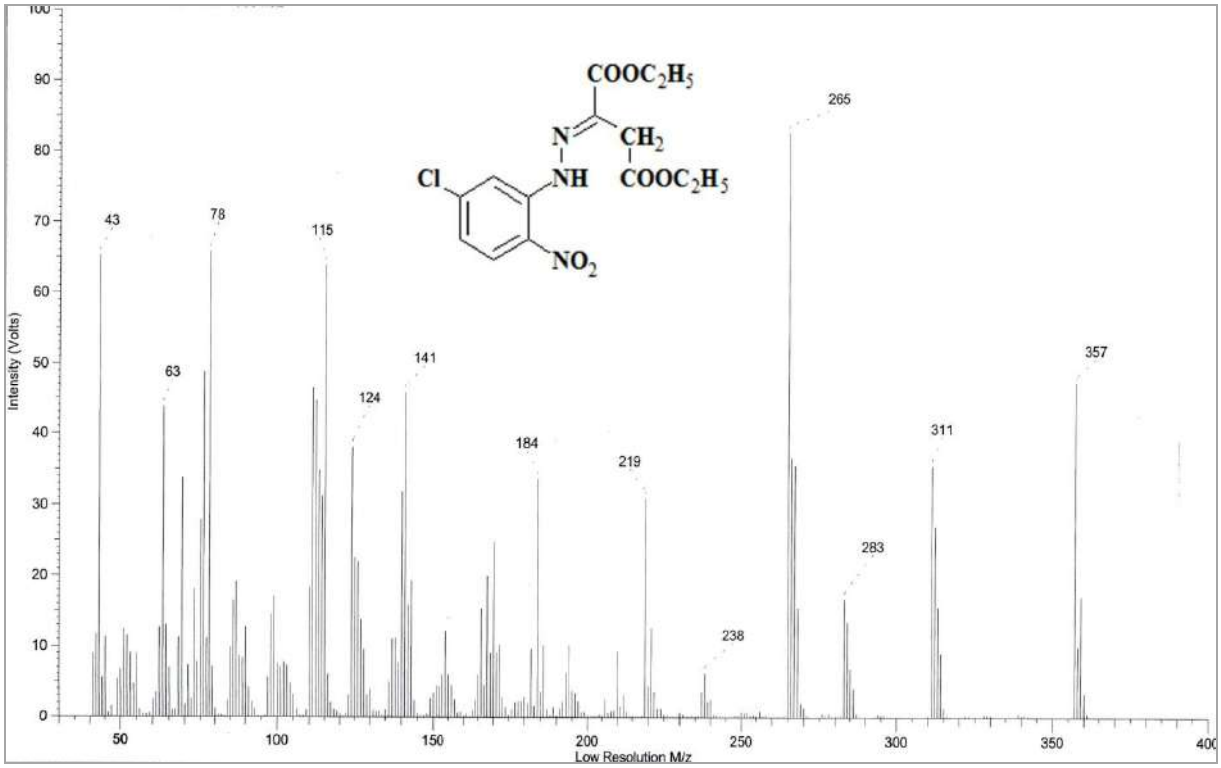


Figure II.9 : Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle.

II.4.3. <u>Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle</u> :

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

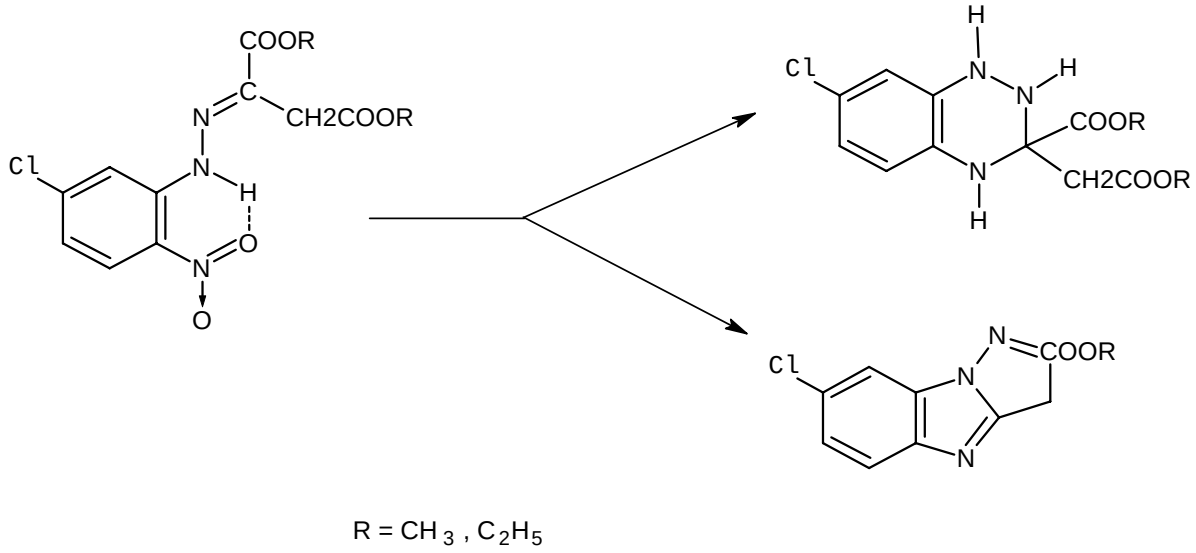


Schéma II.7 : mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive de (E)-5-chloro 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle.

Après réduction du groupement nitro au groupement amino, une addition nucléophile sur l'atome de carbone de la liaison azométhine N=C devrait mener au dérivé 1,2,4-benzotriazine (Schéma II.8).

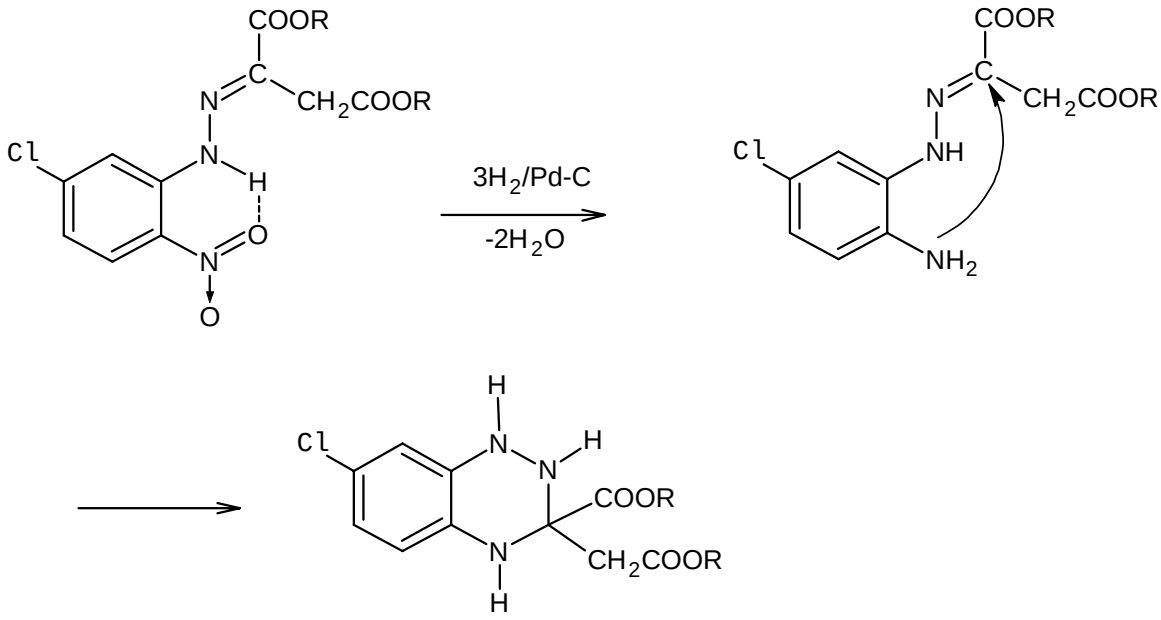


Schéma II.8 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé benzotriazine.

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 (schéma II.9). Ensuite une attaque nucléophile du groupement amino sur le groupement carbonyle se trouvant en position favorable de l'hétérocycle formé, mènerait, avec élimination d'eau, au dérivé pyrazolo [1,5-a]benzimidazole.

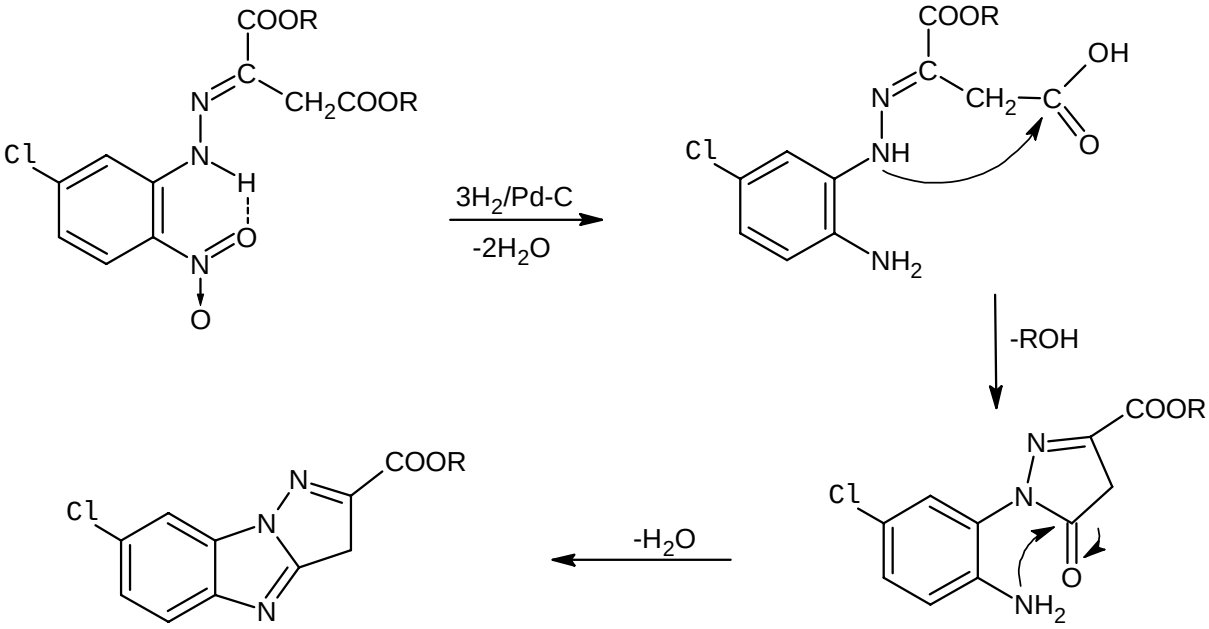


Schéma II.9 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé benzimidazole.

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

La caractérisation a montré que les (E)-hydrazones se cyclisent en dérivés pyrazoles. (Schéma II.10).

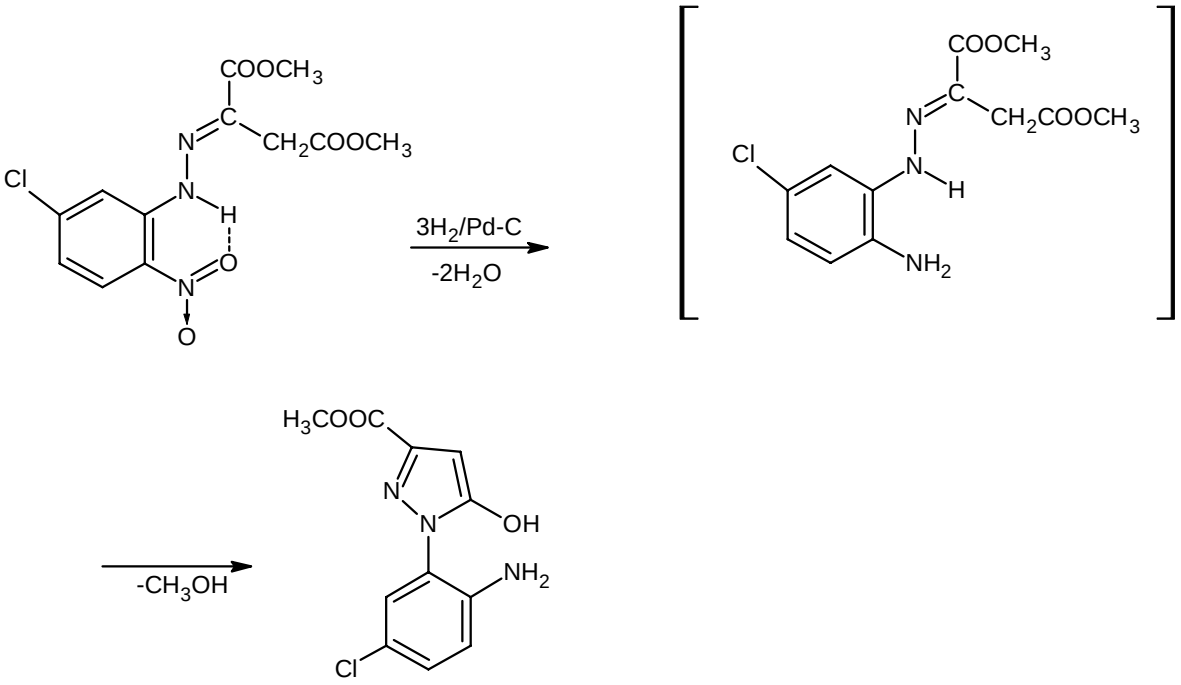


Schéma II.10 : Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle et ses dérivés.

Il est à remarquer que dans le cas de l'hydrazonooxaloacétate de diéthyle une cyclisation spontanée menant au dérivé pyrazole n'a pas eu lieu. La réduction mène seulement à l'amine correspondant (Schéma II.11).

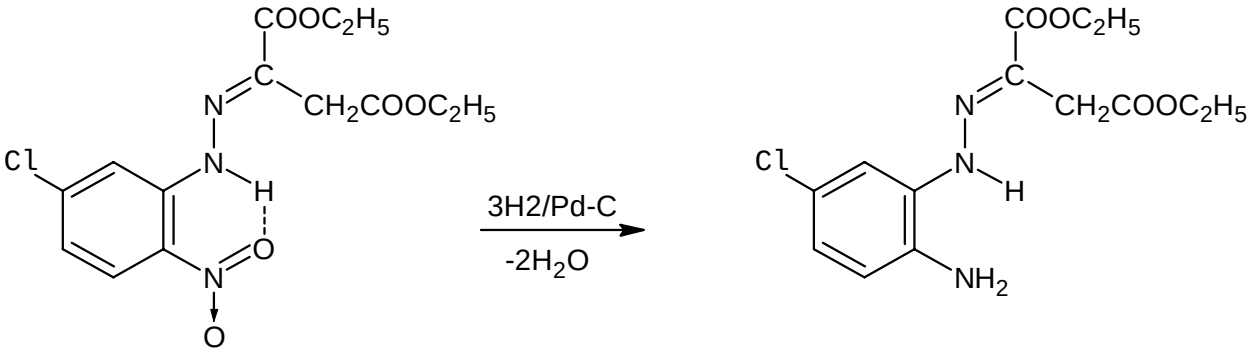


Schéma II.11 : Cyclisation réductive des dérivés de (E)-5-chloro- 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle.

La structure des composés obtenus a été déterminée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi les spectres IR montrent seulement une absorption du groupement carbonyle à 1705cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH_2 3452 cm^{-1} (figure II.10).

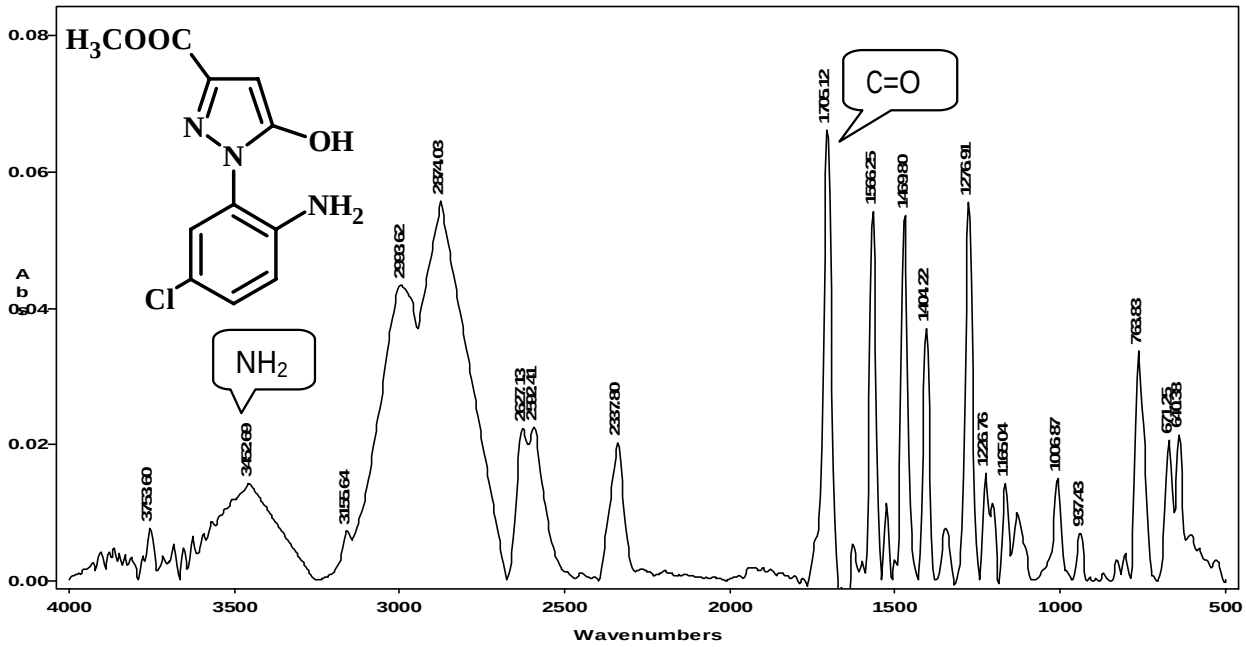


Figure II.10 : Spectre IR de 1-(2-amino-5-chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

Le spectre ^{1}H-RMN, pris dans DMSO-d_6, montre à 3,79 ppm seulement un singlet pour le groupement méthoxy. A 5,98 ppm apparaissent pour chaque un proton oléfinique. Entre 7,03 et 7,34 ppm se trouvent les protons aromatiques ainsi que ceux du groupement NH_2 (multiplet) (figure II.11).

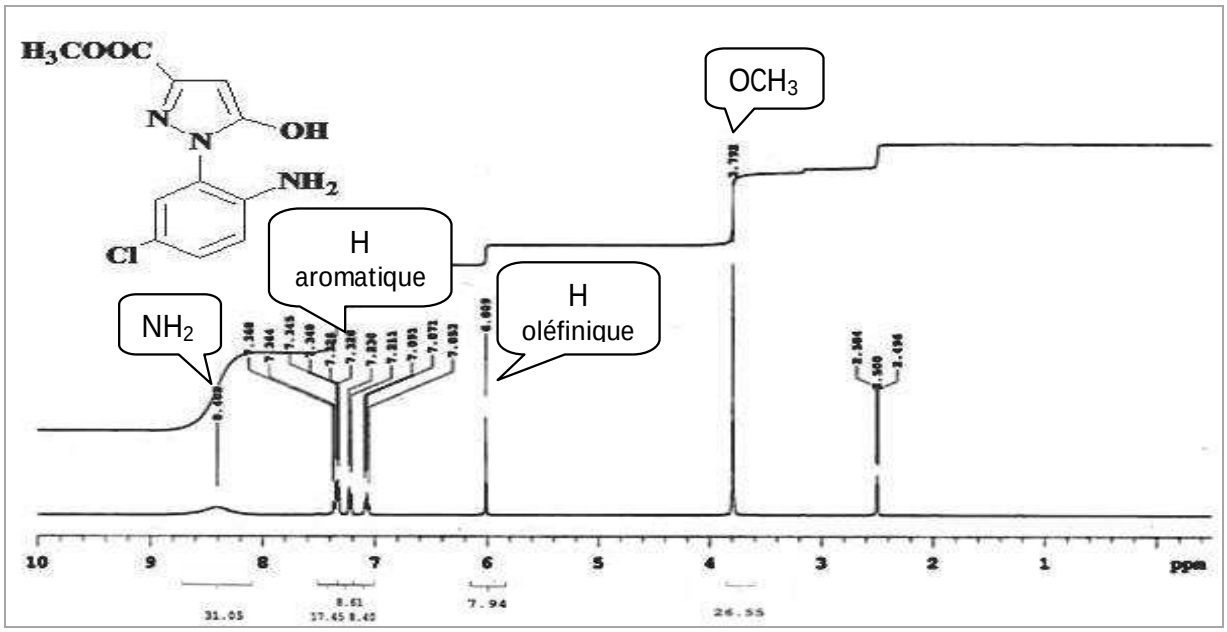


Figure II.11 : Spectre ^{1}H-RMN de -1-(2-amino-5-Chlorophényl)-5-hydroxypyrazol -3-carboxylate de méthyle.

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

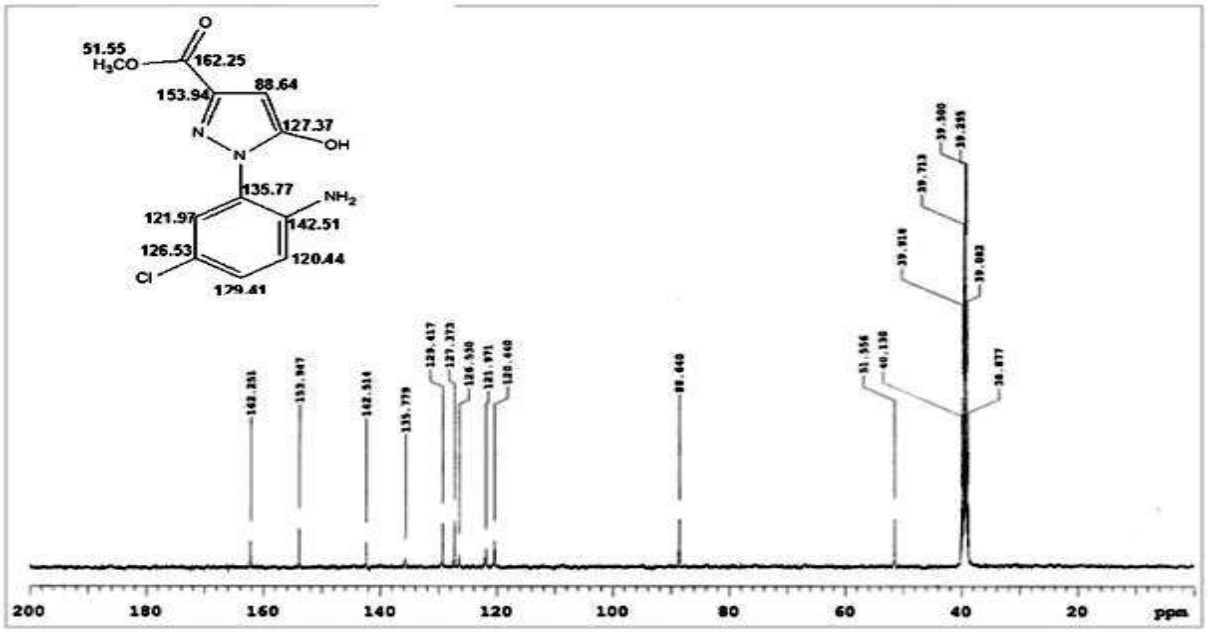


Figure II.12 : Spectre ^{13}C-RMN de -1-(2-amino-5-Chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

Le spectre ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) de dérivé éthylé montre le déplacement chimique du signal NH à 9,23 ppm. A 4,23 ppm apparait un large singulet pour NH_2. Les protons aromatiques forment un multiplet entre 6,75 et 7,14 ppm. Les signaux des groupements ester, deux triplets et deux quadruplets se situent dans leurs domaines d'apparition (figure II.13).

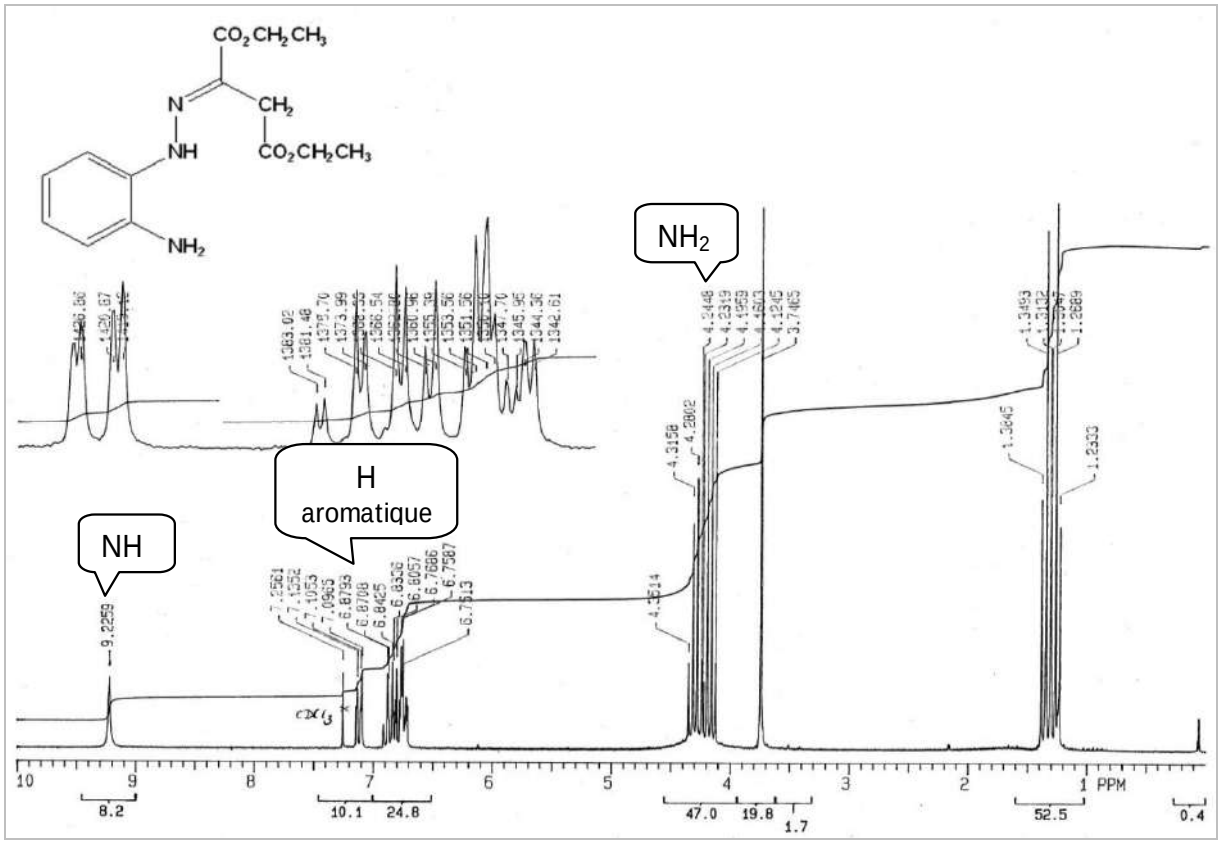


Figure II.13: Spectre ^{1}H-RMN de 2-aminophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle.

Le spectre ^{13}C-RMN ($CDCl_3$) montre en tout 14 signaux correspondants au domaine de leurs apparitions (figure II.14).

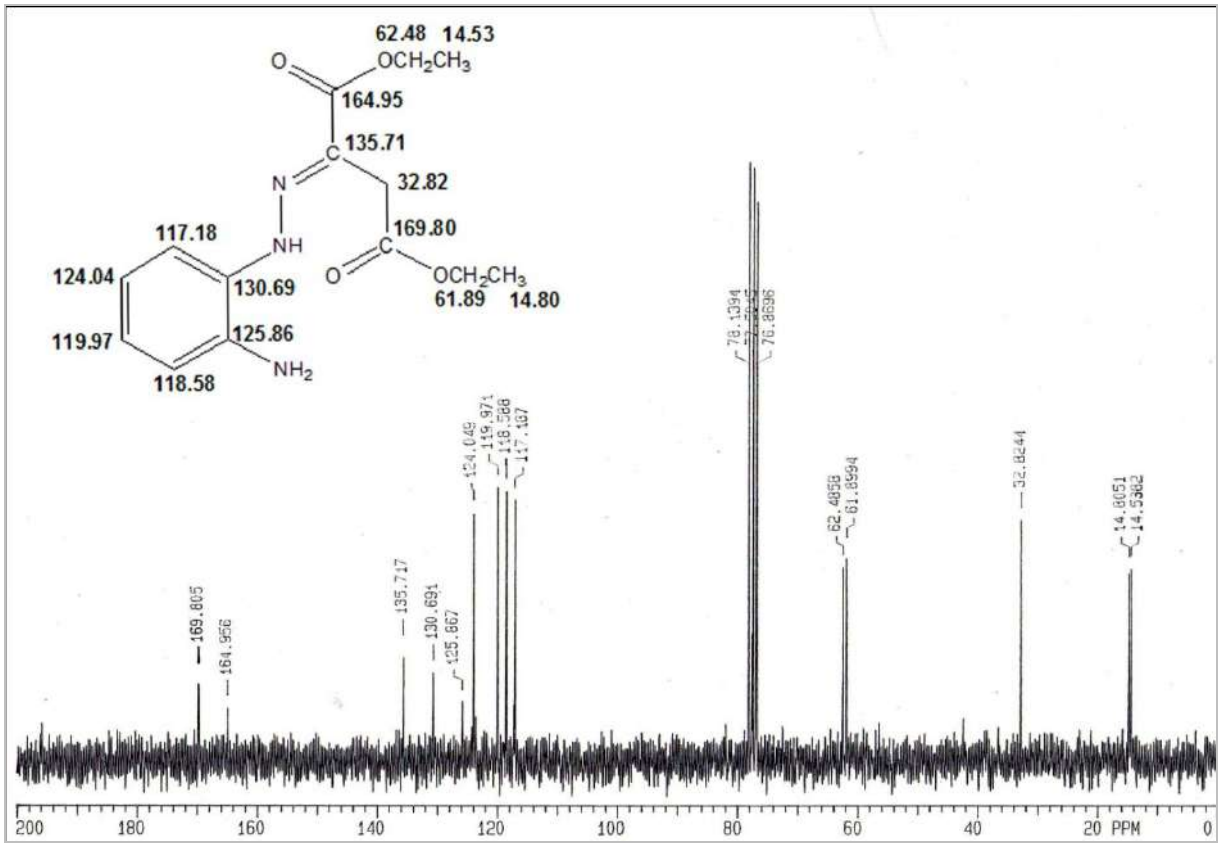
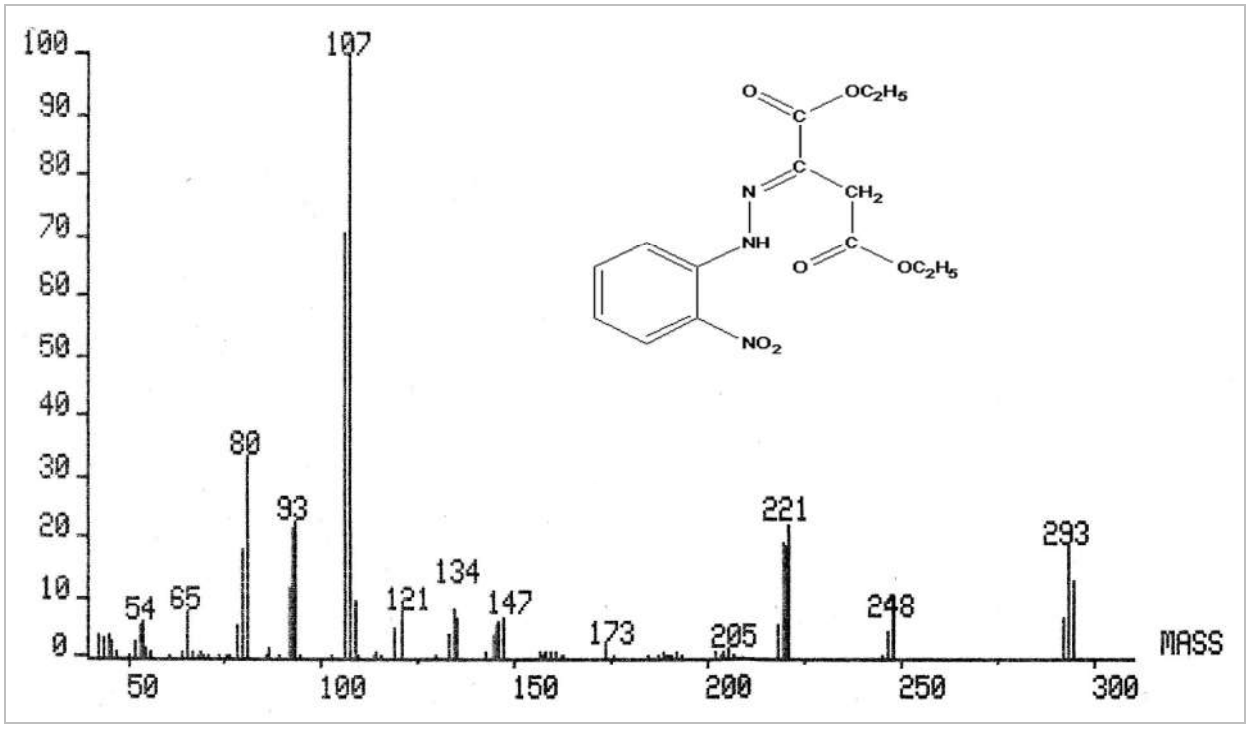


Figure II.14 : spectre ^{13}C-RMN de(E)- 2-aminophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle.

Le spectre de masse donne un pic de l'ion moléculaire à m/z=293. (Figure II.15)



FigureII.15 : spectre SM de(E)- 2-aminophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Dans notre travail nous avons obtenu le 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine avec un bon rendement.

La synthèse de (*E*) 5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétatede diméthyle a été effectuée avec une réaction de condensation.

Le -5-chloro- 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles peuvent exister sous deux configurations diastréoisomères de la forme (*E*) et (Z).

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

La Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle se fait par hydrogénation catalytique de (E)-2-nitrophénylhydrazones.

Les structures ont été élucidées grâce à la spectroscopie RMN ^{1}H, ^{13}C, et pour certaines par le rayonnement électromagnétique (IR).

Liste de références

[1] H.L. EL-Subbagh, A.H. Abadi, *J.Lehmann Arch. Pharm.* (**1999**), 332(4), 137.

[2] V. Nair, A.U. Vinod .*J.Chem. Commun*. **2000**, 1019-1020.

[3] V. Nair, C. Rajesh, A.U. Vinod, S. Bindu, A.R.Sreekanth, J.S. Marthen, L. Balagopal. *Acc. Chem. Res*. **2003**, 36, 899-907

[4] Simon Hadrot *Développements méthodologiques dans la chimie des hydrazones et des isonitriles.*

[5] Mohammad Anary-Abbasinejad, a Hossein Anaraki-Ardakani,a Mohammad Hossein Mosslemina and Hamid Reza Khavasi; *J. Braz. Chem. Soc., Vol*. 21, **2010**, No. 2, 319-323.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[20] D. Q. Shi, Z. Y. Li, G. L. Dou, C. L. Shi, X. S. Wang, S. J. Ji, Gaodeng. *j.*Xuexiao Huaxue Xuebao,*Chem. Abstr*. **2007**, 149, 355834.

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

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

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

[24] Mauzerall, D; Westheirmer, F. H. *J Am Chem Soc*. **1955**, 77, 2261.

[25] S. Kobayashi, R. Hirabayashi, H. Shimizu, H. Ishitani, Y. Yamashita, *j.Tetrahedron Lett.*44 (**2003**) 3351–3354.

[26] Marwa HAGUI 77 Eldebss T.Asian. *Recent Advances on the Synthesis of Pyrazole-Containing Compounds of Potent Biological Activities and Study Their Chemical Applications. Synthèse des dérivés diaminopyrazoles et l'étude de leurs activités biologiques Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research.* **2014.** *Issue* 3 (Vol. 4) 2231- 2560.

[27] Valentin A-C, Vyaches E-S., Svetlana V-S, Oleg V-S, Vladinir I-M, Sergey M-D. *J. Org Chem. Controlled Switching of Multicomponent Heterocyclization of –Amino-Narylpyrazole-4-carboxamides, 1,3-cyclohexane diones, and Aldehydes. Eur* **2012** 5515-5524.

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

[29] C. Moureu, R. Delange, Bull. *j. Soc. Chem.* **1901**, *Fr*, 25, 302.

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

[31] A. S.Shawali et H. M. Hassaneen, *Tetrahedron*, **1972**, 29, 121.

[32] S. Fustero, M. Sanchez-Rosell, P. Barrio, A. Siman-Fuentes, *Chem. Rev*. 111 (**2011**) 6984–7034.

[33] S. Fustero, A. Siman-Fuentes, J.*F.* Sanz-Cervera, *j.Org. Prep. Proced. Int*. 41,253–290, (**2009**).

[34] Y.L. Janin, *Chem. Rev*. (**2012**). 112, 3924–3958[4] A. Schmidt, A. Dreger, Curr. *J.Org. Chem*. (**2011**). 15 ,1423–1463

[35] Arora, B.S., Shafi, S., Singh, S., Tabasum, I. et Sampath Kumar, H. M, *j.Carbohydrate Research*, **2008**, 343, 139–144.

[36] Micetich, R.G. Maiti, S.N. Spevak, P. Hall,T.W., Yamabe,S. Ishida, N. Tanaka, M. Yamasaki,T. Nakai, A. Ogawa, K. *J. Med. Chem* ; **1987**, 30, 1469-1474.

[37] Menegola, E., Broccia, M. L., Di Renzo, F., Giavini, E., *J.Reproductive Toxicologie*, **2001**, 15, 421–427.

[38] Silverstein, F.E., Faich, G., Goldstein, J.L., et al, *J.Am. Med.* , **2000** Association 284 (10) 1247–55.

[39] Almasirad, A., Tabatabai, S. A., Faizi, M., Kebriaeezadeh, A., Mehrabi, N., Dalvandi, A., Shafiee, A.,Bioorg. *J.Med. Chem*, **2004** *Lett*14, 6057–6059.

[40] Alam, M.S.Huang, J. Ozoe, F. Matsumura, F. et Ozoe, Y.Bioorg. *J.Med. Chem*, **2007**, 15, 5090–5104.

[41] Kupchan, S. M., Britton, R. W., Ziegler, M. F.Gilmore, C. J. *Restivo*, R. J., Bryan, R. F. *J. Am. Chem. Soc*, **1973**, 95, 1335; b) Canel, C., Moraes, R. M., Dayan, F. E., Ferreira, D.*J. Phytochemistry*, **2000**, 54, 115.

[42] Zhu, C;Yamane, M. *J.Tetrahedron*, **2011**, 67, 4933.

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

[44] Mohamed Khodja, SaadMoulay, Hocine Boutoumi and Horst Wilde, *J.Heteroatom Chemistry*, **2006**, Volume 17, N° 2.

[45] Mohamed Khodja, SaadMoulay, HocineBoutoumi and Horst Wilde, *J.Heteroatom Chemistry*, **2006**, Volume 17, N° 2.

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

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

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

[49] D. Q. Shi, Z. Y. Li, G. L. Dou, C. L. Shi, X. S. Wang, S. J. Ji, Gaodeng.*J. Xuexiao Huaxue Xuebao,Chem.* Abstr, **2007**, 149, 355834.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[69] Ahmed Kamal, B.S.Nararyan Reddy, B.S.Praveen Reddy, *J. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volume 7, Issue 14, 22 July **1997**, Pages 1825-1828

[70] https://pubs.acs.org/jmc

[71] WeihuiZhong, Yongmin Zhang, Xiaoyuan Chen, J.*Tetrahedron Letters*, Volume 42, Issue 1, **1 January 2001**, Pages 73-75

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

[73] U. R. Abdelmohsen, M. Szesny, E. M. Othman, T. Schirmeister, S. Grond, H. Stopper, U. Hentschel, *J.Marine Drugs*, **2012**, 10 (10), 2208.

[74] P. Griffiths et J.A. de Hasseth, Wiley-Blackwell, *J.Fourier Transform Infrared Spectrometry* **2007**, 2nd éd. (ISBN 0-471-19404-2, livre en ligne [archive]).

Annexes

Généralités sur les méthodes spectroscopiques de caractérisation :

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



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



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

