REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ANSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA

Faculté de **T**echnologie

Mémoire de fin d'étude de Master

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie des procédés de l'environnement

Valorisation des nouveaux hétérocycles azotés doués d'activité biologique

---

Présenté par :

SLIMANE FISSA Naila

BENAIDJA Khaoula

Proposé et Dirigé par :

Mr. LETTREUCH Hichem

Année universitaire
2021 - 2022

Remerciement

*T*out 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.

*N*ous adressons vivement nous remerciements à notre encadreur
Mr. LETTREUCH Hichem. D'avoir accepté de nous encadrer, pour
ses conseils, ses recommandations, qui nous ont extrêmement aidés,
guidé et encouragé tout au long de la réalisation de ce travail, nous lui
adressons nos remerciements les plus sincères.

*N*ous remercions tous les enseignants de l'université Yahia Farés de
Médéa qui nous ont guidés tout au long de notre vie universitaire

*N*ous tenons à remercier tous les membres de laboratoire du hall

technologique de la faculté des technologies de l'université Dr. YAHIA Farés à Médéa, pour leur bonne humeur, leur gentillesse et l'ambiance joyeuse mise au laboratoire.

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

***A** l'occasion de la soutenance de mon mémoire, J'ai la joie et le grand plaisir d'offrir ma réussite :*

***A** ma très chère mère **ELZAHRAA** l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi, que Dieu la protège.*

***A** mon cher père **RABAH**, qui a tout sacrifié pour moi, et qui m'a aidé et m'a encouragé à faire mes études.*

A** ma sœur : **SIHEM** et son mari **KAMEL

A** mes frères : **SID ALI, FARES, ABD ELFATAH ; AHMED et** sa famme **SADJIA

***E**t leurs fils : **ABD ELMONIEME, TAHA**.*

***A** toute ma famille surtout La famille **SLIMANE FISSA** et **CHIKER**.*

***A** ma chère binôme: **KHAOULA** pour sa sympathie et sa compréhension, avec qui j'ai partagé des moments inoubliables.*

***A** mes amis : **AYA, NESRINE, KHADIDJA** et **IHSSANE**.*

***A** toutes* mes camarades de la promotion 2021/2022 de Filière Génie des Procédés d'Environnement.

***A** tous ceux qui nous ont soutenus de près ou de loin.*



Naila

Dédicace

***Je** dédie ce modeste travail ;*

***A** l'être les plus chers de ma vie, **ma mère** et **mon père**, pour tous leurs sacrifices, leurs amours, leurs tendresses, leurs soutiens et leurs prières tout au long de mes études,*

***A** mes chères sœurs : les lumières de mes jours, **AMINA**, **HADJER**, **ASMAA**.*

***A** mes frères, **MOUADH**, **MADJID** et sa marie **NASSIMA** pour leurs appuis et leurs encouragements.*

***A** mon âme sœur, la plus proche de mon cœur **SARAH**.*

***A** ma chère binôme **NAILA** et sa famille.*

***A** mes amies : **NINIS**, ma belle **ICHRAK**, **RYM**, **SELMA**, **SAWSEN**, **DJAZIA**, **NAWEL, FEDOUA** et ses sœurs.*

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



KHAOULA

Résumé

Les dérivés de 2-nitrophényl hydrazine peuvent être synthétisés par des rections d'addition / élimination.

Les hydrazones issues par condensation des produits précédent avec l'acétyline dicarboxylate de dialkyle peuvent exicter en deux formes diastérioisomères (E)/(Z) qui est le plus stable.

L'isomérisation de ses hydrazones se fait facilement en milieu acide et la réaction est irréversible.

Les isomères (Z) peuvent se condenser avec l'hydrazine monohydrate pour donner des dérivès 1,2-diazines.

La réduction de ses dérivès par dithionite de soduim peuvent mener soit aux dérivès spiro[1,2,4-benzotriazine-3,4[1,2]diazine] ; soit aux dérivés 1,2-diazino[4,3,-c] [1,2,5] benzotriazépine.

Mots clés : 2- nitrophénylhydrazine ; hydrazones ; dérivés 1,2-diazines ; réduction.

الملخص

يمكن تشكيل مشتقات 2-نتروفينيل هيدرازين عن طريق عمليات الضم و الحذف.

الهيدرازونات المتحصل عليها عن طريق تكثيف المركبات السابقة مع اسيتيلان ثنائي الكربوكسيلات ثنائي الالكيل, ويمكنها التواجد على هيئة متماكبين (E) و (Z) هذا الأخير الأكثر استقرارا.

عملية تماكب هذه الهيدرازونات تتم ب سهلة بوسط حامضي وتفاعل غير عكوس.

المتماكبات (Z) يمكنها التكثف مع هيدرازين أحادي التمييه لإعطاء مشتقات 1, 2 ثنائي الازين.

تؤدي عملية ارجاع مشتقات ثنائي الازين ديثيونيت الصوديوم الى الحصول على مشتقات سبيرو[4,1,2-بنزوتريازين-3,4-[1,2] ثنائي الازين او مشتقات 1,2- ثنائي الازين [1,2,5-,4,3][c] بنزوتريازين.

كلمات مفتاحية : 2-نتروفينيل هيدرازين, الهيدرازونات, مشتقات 2,1 ثنائي الازين, ارجاع.

Abstract

The 2-nitrophenylhydrazine derivatives can be synthesized by addition/ elimination reactions.

Hydrazones produced by condensation of the preceding products with dialkyl acetylene dicarboxylate can exict into two diasterioisomers(E)/(Z) forms where (Z) is the most stableforme.

The isomerization of its hydrazones is easily done in acid medium and the reaction is irreversible.

Isomers (Z) may condense with hydrazine monohydrate to give 1,2-diazine derivatives.

The reduction of 1,2-diazine derivatives with sodium dithionite can lead to spiro[1,2,4-benzotriazine-3,4[1,2]diazine] derivatives; or 1,2-diazino[4,3,-c] [1,2,5] benzotriazepine derivatives.

Keywords:2-nitrophenylhydrazine;Hydrazones;1,2-diazine derivatives;reduction.

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Résumés

Liste des Abréviations

Liste des schémas

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction Générale 1

CHAPITRE I: PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1.Introduction 3

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

I.2.1.Synthèse d'hétérocycle à 5 chainons 4

I.2.1.1. Activité biologique 8

I.2.2.Synthèse d'hétérocycle à 6 chainons 8

1.2.2.1. Activité biologique 12

I.2.3. Synthèse d'hétérocycles à 7 chainons 13

I.2.3.1. Activité biologique 16

CHAPITRE II: PARTIE Expérimentale

Appareillage et techniques analytiques 17

II.1.Synthèse des composés de départs 19

II.1.1. Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine 19

II.1.2.Préparation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine 19

II.2.Synthèse des hydrazones 20

II.2. 1.Préparation de (*E*) -2 ,4-dinitrophényl hydrazonooxaloacétate de diethyle 20

II.2.2. Synthèse de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle 21

II.2.3.Préparation de (*E*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle 21

II.2.4.Préparation de (*Z*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle 22

II.3. Préparation des dérivés 1.2-Diazines 23
II .3.1 . Synthèse des dérivés 1,2 –Diazines nitré avec l'hydrazine monohydrate 23
II .3.2 .Synthèse de (*Z*) 1,2 –Diazines chloré avec l'hydrazine monohydrate 23
II.4. Réduction 24
II.4.1.Réduction de dérivé 1,2-diazine nitré par le dithionite de sodium 24
II.4.2.Réduction de dérivé 1,2-diazine chloré par le dithionite de sodium 24

CHAPITRE III: Résultats et discussions

III.1.Introduction 26
III.2. Synthèse des composés de départs 26
III.2.1. Synthèse de 2,4-dinitrophényl hydrazine 26
III.2.2. Synthèse de 5-chloro-2-nitrophényl hydrazine 27
III.3.Synthèse des hydrazones 28
III.3.1. Synthèse de (*Z*)-2,4-dinitrophényl hydrazonooxalo acétate de diéthyle 30
III.3.2.Synthèse de (*Z*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle 31
III.4.Préparation des dérivés 1.2-Diazines 37
SPECTRES IR 39
III.5.Réduction des dérivés 1,2diazines 40
Conclusion 43
Références bibliographiques

Liste des Abréviations

GP	Groupement protecteur.
P_f	Point de fusion.
IR	Spectre infrarouge.
RMN	Résonance magnétique nucléaire.
R	Rendement.
°C	Degré celsius.
Ph	Potentiel hydrogène.
mol	Mole.
g	Gramme.
ml	Millilitre.
Cm	Centimètre.
Min	Minute.
H	Heure.
mmHg	Millimètre de mercure.
ppm	Partie par million.

Liste des Schémas

Schéma	Titre	Page
	CHAPITRE I: PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
Schéma I.1	Synthése de benzohydrazide.	4
Schéma I.2	Synthése de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines.	4
Schéma I.3	Synthése de 2H-indazole	4
Schéma I.4	Synthèse de 1,3-diméthyl-1*H*-pyrrolo [3,2] pyrimidine-2,4(3*H*, 5*H*) dione	5
Schéma I.5	Synthèse de dérivé 6,7-diméthoxyindole.	5
Schéma I.6	Synthèse former 2,5-diphenyl-1, 3,4-oxadiazole.	5
Schéma I.7	Synthèse de nouveaux dérivés benzimidazoles.	5
Schéma I.8	Synthèse le 1*H*-indole-2,3-dione.	6
Schéma I.9	Synthèse de 2-méthyl-1*H*-pyrrolo [2,3] pyridine.	6
Schéma I.10	Synthèse de 7-nitropyrido [1,2] benzimidazole.	6
Schéma I.11	Synthèse (*E*)-N, N-dimethyl-2-(2-nitro-9*H*-pyrido [2,3] indol-3-yl).	7
Schéma I.12	Synthèse de 7-methoxy-2-méthyl-1*H*-indole.	7
Schéma I.13	Synthèse de 2-amino-1*H*-pyrrolo [3,2] pyridine-3-carboxylate d'éthyle.	7
Schéma I.14	Synthèse de N-oxydes de quinoléine ont été préparés par cyclisation réductive à partir de 3-(2-Nitrophényl) -3-hydroxypropanone.	8
Schéma I.15	Synthèse d'isopropyle 2-aminoquinoline-3-carboxylate.	8
Schéma I.16	Synthèse de réaction de réduction cyclisation-déshydrations.	9
Schéma I.17	Synthèse de dyhydrodipyridopyrazine.	9
Schéma I.18	Synthèse d'hydroxyphénanthridinones.	10
Schéma I.19	Synthèse de (2R)-4-oxo-2, 3,3a,4,5,9-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2]quinoline-2-carboxylate.	10
Schéma I.20	Synthèse de 2,6,11-trioxonaphto [2,3] quinoléines.	11

Liste des schémas

Schéma I.21	Synthèse de 6*H*-indolo[2,3]quinoline.	11
Schéma I.22	Synthèse de (1,2,3,4-tétra hydroquinoxalin-2-yl)acétate d'éthyle.	11
Schéma I.23	Synthèse de 7-méthyl-benzimidazo [1,2] quinazoline.	12
Schéma I.24	Synthèse de 3-éthoxycarbonylméthyléne-3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-benzo-1,4-thiazine.	12
Schéma I.25	Synthèse de dérivés de 2*H*-indazole.	12
Schéma I.26	Synthèse d'une classe du pyrazolo [4,3] azépine-3,7-dione substitué.	13
Schéma I.27	Synthèse de dérivé 2R-hydroxy-1, 2, 3, 10, 11, 11aS-hexahydro5*H*-pyrrolo[2,1] [1,4] benzodiazépin-5,11-dione.	13
Schéma I.28	Synthèse de la 1,5-benzodiazépine.	14
Schéma I.29	Synthèse de 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4*H* [1,4] diazepino [5,6] quinoléine-4-carboxamide.	14
Schéma I.30	Synthèse de3-[(5-chloro-2-nitrophényl)(pheenyl)amino]-3oxopropanoate d'éthyle.	15
Schéma I.31	Synthèse de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one.	15
Schéma I.32	Synthèse du dérivé pyrazolo [1,4] benzodiazipine.	16
Schéma I.33	Synthèse de benzo [E]-[1,4] diazepine-2,3-diones.	16

CHAPITRE II: PARTIE Expérimentale

Schéma II.1	Synthèse de 2,4-dinitrophényl hydrazine.	19
Schéma II.2	Préparation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.	19
Schéma II.3	Préparation de (E) -2 ,4-dinitrophényl hydrazonooxaloacétate de diethyle.	20
Schéma II.4	Synthèse de (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle.	21
Schéma II.5	Préparation de (E) -2 ,4-dinitrophényl hydrazonooxalo acétate de diéthyle.	21
Schéma II.6	Préparation de (*Z*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.	22
Schéma II.7	Synthèse des dérivés 1,2 –Diazines nitré avec l'hydrazine monohydrate.	23
Schéma II.8	Synthèse de (Z) 1,2 –Diazines chloré avec l'hydrazine	23

monohydrate.

CHAPITRE III: Résultats et discussions

Schéma III.1	Mécanisme réactionnel de la synthèse du 2,4-dinitrophényl hydrazine.	26
Schéma III.2	Synthèse de 5-chloro-2-nitrophényl hydrazine.	27
Schéma III.3	Forme limite d'acétylène dicarboxylate de dialkyle.	29
Schéma III.4	Mécanisme réactionnel de Synthèse de(*E*) et (*Z*)-2,4dinitrophénylhydrazono oxalo acétate de dialkyles.	30
Schéma III.5	Synthèse de (E) et (Z)-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de dialkyles.	32
Schéma III.6	Préparation des dérivés 1.2-Diazines.	38
Schéma III.7	Réduction des dérivés 1,2-diazines.	40
Schéma III .8	Première possibilité de cyclisation.	41
Schéma III.9	Deuxième possibilité de cyclisation.	42

Liste des Figures

Figure	Titre	Page
	CHAPITRE III: Résultats et discussions	
Figure III.1	Spectre IR de 2,4-dinitrophényl hydrazine.	27
Figure III.2	Spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophényl hydrazine.	28
Figure III.3	Spectre IR de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle.	31
Figure III.4	Spectre ^{1}H-RMN de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle**.**	33
Figure III.5	Spectre ^{1}H-RMN de (*E*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diéthyle.	33
Figure III.6	Spectre ^{13}C-RMN de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle.	34
Figure III.7	Spectre ^{13}C-RMN de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazonooxalo acétate de diéthyle.	35
Figure III .8	Spectre IR de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazono oxaloacétate de diméthyle.	35
Figure III.9	Spectre IR de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diéthyle.	36
Figure III.10	Spectre de masse de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle.	36
Figure III.11	Spectre de masse de (*E*)-5-chloro-2-nitrophényl hydrazonooxalo acétate de diéthyle.	37

Liste des tableaux

Tableau 2.1 Produits utilisés 27

Introduction Générale

Introduction Générale :

La chimie des hétérocycles est l'une des branches les plus complexes en chimie organique. Elle est à la fois intéressante pour ses implications théoriques, la diversité dans ses méthodes de synthèse ainsi que pour l'intérêt industriel des composés hétérocycliques. Les hétérocycles constituent plus que la moitié des composés organiques connus ce qui les rend d'une très grande importance vis-à-vis leurs activités biologiques et leur application dans divers domaines. Les fractions hétérocycliques sont omniprésentes dans une classe importante de composés naturels, tels que les vitamines, les aminoacides, les hormones, les alcaloïdes et les antibiotiques. Elles sont aussi largement répandus dans les produits pharmaceutiques, les herbicides, les colorants.

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]**.

Donc l'objectif de notre travail est :

-Préparation de 2,4-dinitrophénylhydrazine et 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.

-Synthèse et caractérisation des hydrazones issue de condensation des composés précédentes avec l'acétylénedicarboxylate de dialkyles.

-Condensation de ses hydrazones avec l'hydrazine monohydrate.

-Réduction des composés obtenus avec le dithionite de sodium et la poudre de fer.

- Etude de l'activité biologique des composés obtenus.

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 préparation d'hétérocycles à 5, 6 et 7 membres.

•La deuxième partie est une partie expérimentale qui regroupe les matériels, les produits utilisés et surtout les modes opératoires suivies dans la synthèse organique.

• La troisième partie contient les résultats, discussions et spectres en expliquant les résultats obtenus au cours de la synthèse organique.

Chapitre I : 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, hydroxyl amine et finalement l'amine correspondante.

L'intérêt majeur dans l'industrie pharmaceutique conduit une grande partie des chimistes organiciens à concevoir de nouvelles méthodes de synthèse ou de fonctionnalisation de ces dérivés. Un grand nombre d'hétérocycles azotés ont été et ont encore synthétisés par cyclisation réductive à partir de composés nitrés.

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 **[3,4]** ou dans l'acide chlorhydrique **[5,6]**, l'étain dans l'acide chlorhydrique **[7]**, le sulfure de sodium **[8]** le dithionite de sodium **[9-10]**, le zinc dans l'acide acétique **[11,12]**. Mais l'hydrogénation catalytique sous l'emploi de PtO_2 **[13,14]** ou Pd/C **[15,16]** 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 **[17,18]**. Ainsi par exemple les donneurs d'hydrogène catalysés par le palladium comme le cyclohexène **[19]**, l'hydrazine **[20,21]**, le tétra hydroborate de sodium **[22,23]**,l'acide formique **[24]** ou bien le formiate d'ammonium **[25,26]** 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 la littérature sur l'utilisation large de cette méthode de synthèse d'hétérocycles azotés.

I.2.1.Synthèse d'hétérocycle à 5 chainons :

Le benzohydrazide peut réagit avec les acides aromatiques dans le POCl3 Pour former 2,5-diphenyl-1, 3,4-oxadiazole. **[27]**

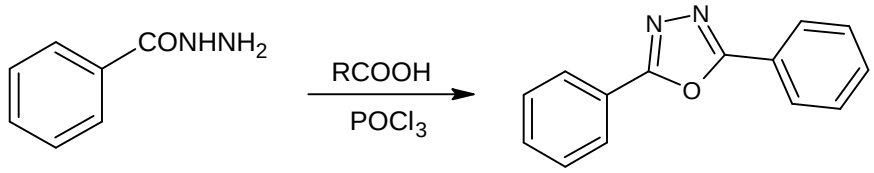


Schéma I.1 : Synthése de benzohydrazide.

Les benzimidazoles peuvent être Synthèses à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines. Dans le cas où la précurseur diamine est mise en présence d'acide carboxylique, un acide fort permet de promouvoir cette réaction. L'acide polyphosphorique se révèle particulièrement efficace pour cette transformation. **[28]**

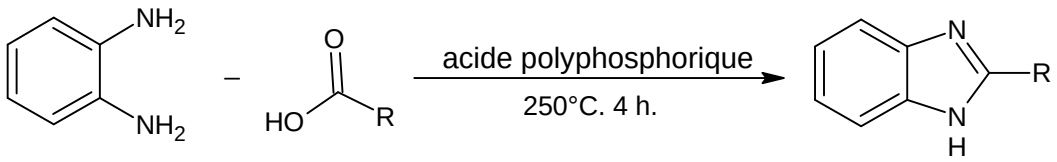


Schéma I.2: Synthése de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines.

La synthèse du 2H-indazole est obtenue à partir d'ortho-imino-nitrobenzène favorisée par la tri-n-butyl phosphine par cyclisation réductive. **[29]**

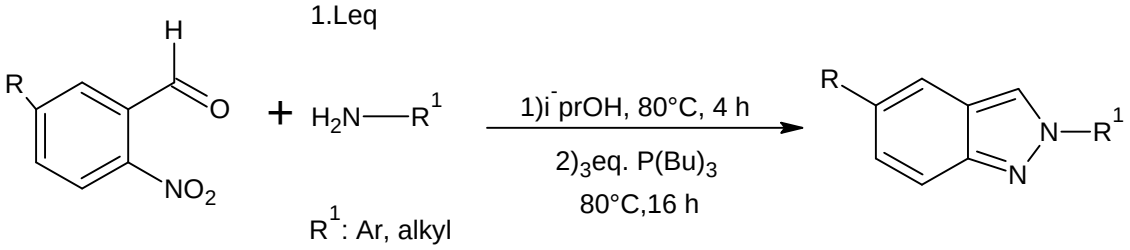


Schéma I.3 : Synthése de 2H-indazole.

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

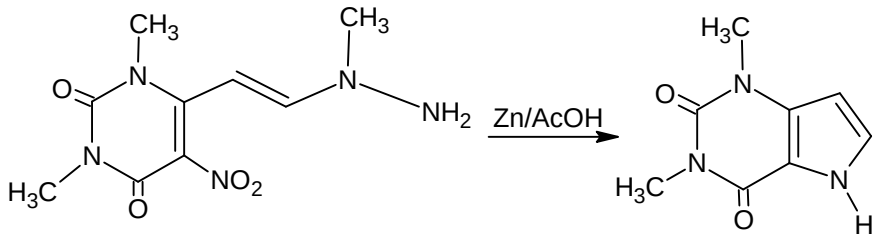


Schéma I.4 : Synthèse de 1,3-diméthyl-1*H*-pyrrolo [3,2] pyrimidine-2,4(3*H*, 5*H*) dione.

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**].

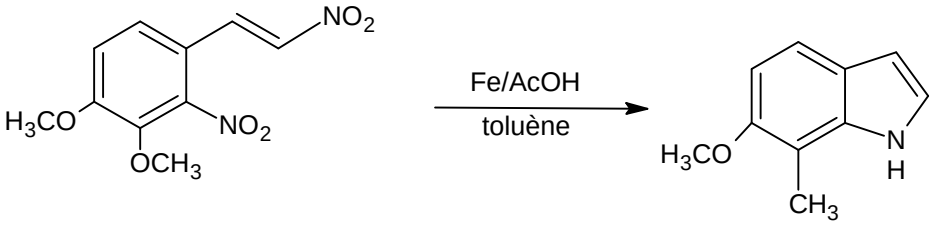


Schéma I.5: Synthèse de dérivé 6,7-diméthoxyindole.

Le benzohydrazide peut réagit avec les acides aromatiques dans le $POCl_3$ Pour former 2,5-diphenyl-1, 3,4-oxadiazole **[32].**

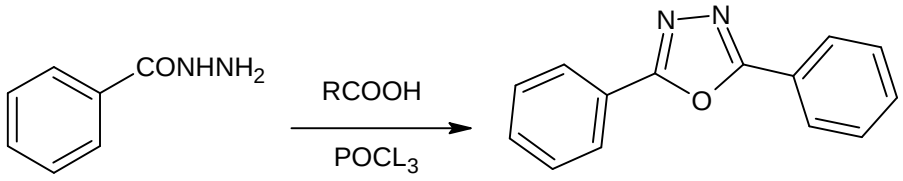


Schéma I.6: Synthèse former 2,5-diphenyl-1, 3,4-oxadiazole.

Récemment, de nouveaux dérivés benzimidazoles doués d'une haute activité biologique sont obtenus, avec des rendements variables, à partir de l'ortho-aniline et des acides aliphatiques par cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide chlorhydrique **[33]**.

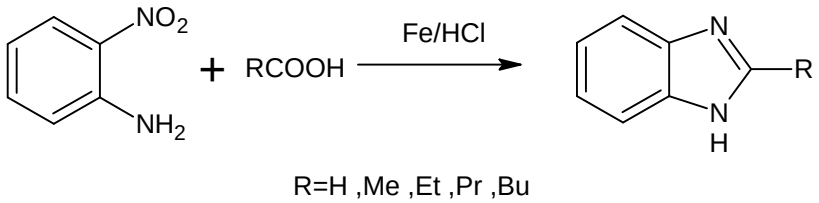


Schéma I.7: Synthèse de nouveaux dérivés benzimidazoles.

Le 1*H*-indole-2,3-dione à était préparé à partir de l'acide o-nitro benzoïque, le groupe nitro est réduit en amino suivie d'une cyclisation réductive par le sulfate ferreux ($FeSO_4$) enprésence d'ammoniaque **[34].**

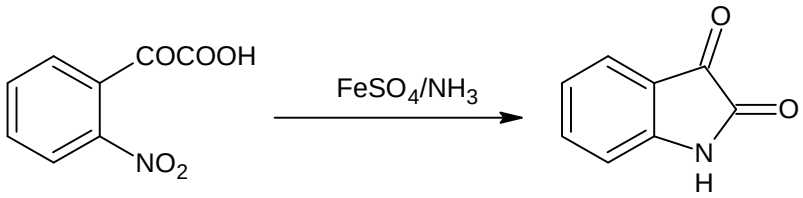


Schéma I.8 : Synthèse le 1*H*-indole-2,3-dione.

Le 2-méthyl-1*H*-pyrrolo [2,3]pyridine est obtenuepar hydrogénation catalytique à partir de (3-nitro-4-pyridyl) acétone **[35].**

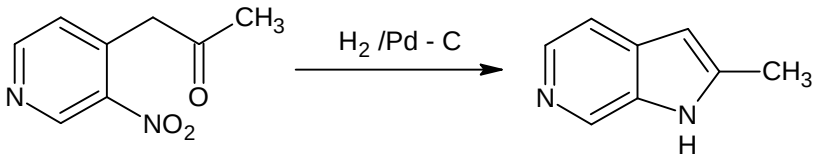


Schéma I.9 : Synthèse de 2-méthyl-1*H*-pyrrolo [2,3] pyridine.

Le 7-nitropyrido [1,2]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**[36]**.

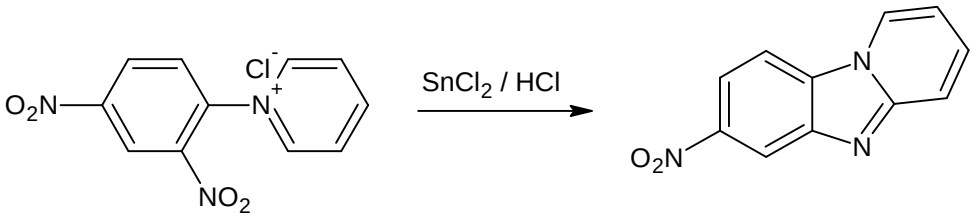
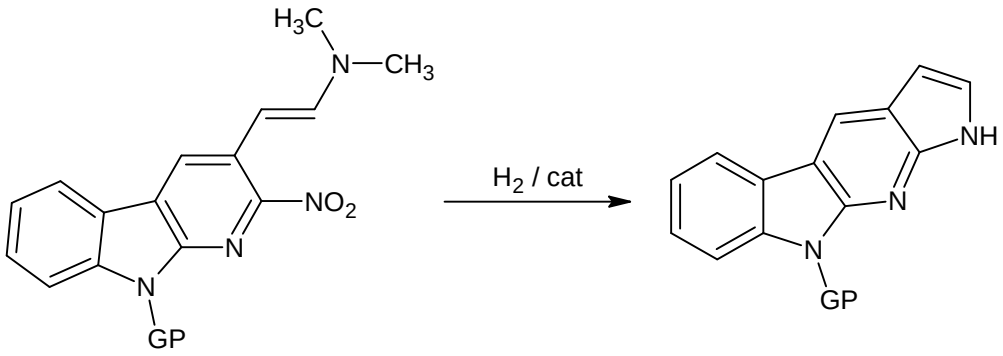


Schéma I.10 : Synthèse de 7-nitropyrido [1,2] benzimidazole.

La réduction de(*E*)-N, N-diméthyle-2-(2-nitro-9*H*-pyrido [2,3] indol-3-yl) et henamine par hydrogénation catalytique à mener aux pyrazolo benzo pyridine**[37]**.



GP = Groupement protecteur

Schéma I.11 : Synthèse (*E*)-N, N-dimethyl-2-(2-nitro-9*H*-pyrido [2,3] indol-3-yl).

Le 7-methoxy-2-méthyl-1*H*-indole est obtenu à partir de 1-methoxy-2-nitro-3-[(1*E*)-2-nitroprop-1-en-1-yl] benzène par hydrogénation catalytique **[38].**

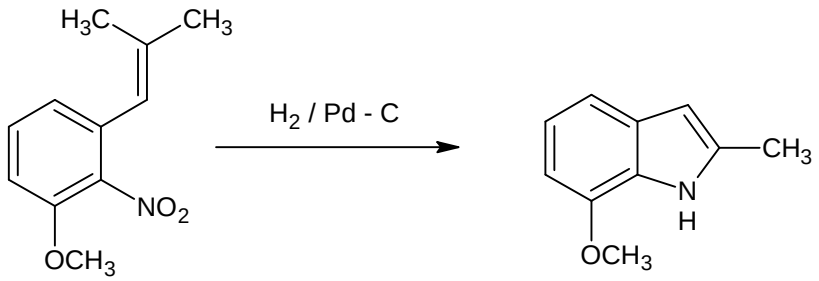


Schéma I.12 : Synthèse de 7-methoxy-2-méthyl-1*H*-indole.

Le 2-amino-1*H*-pyrrolo [3,2] pyridine-3-carboxylate d'éthyle est obtenu par cyclisation réductive au moyen de la poudre de fer dans l'acide acétique à partir de 3-éthoxy-3-hydroxy-2-(3-nitropyridin-2-yl) prop-2-ènenitrile **[39].**

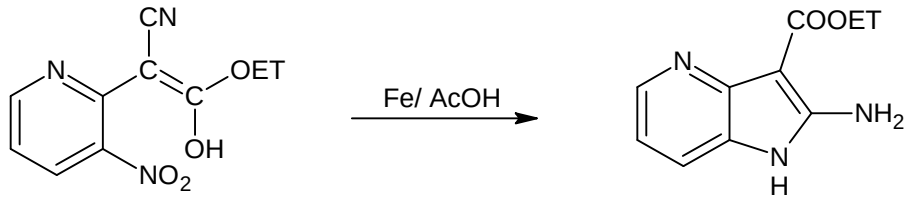


Schéma I.13 : Synthèse de 2-amino-1*H*-pyrrolo [3,2] pyridine-3-carboxylate d'éthyle.

I.2.1.1. 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 [40], agents utilisés dans letraitement de certaines pathologies du système nerveux central [41], antibactériens [42], et antiviraux [43], antagonistes des récepteurs CRF1 (facteur de libération du corticotropine actif) dans le traitementdes troubles psychiques, des maladies neurologiques [44], cardio-pulmonaires et certaines douleurssomatiques [45].

I.2.2.Synthèse d'hétérocycle à 6 chainons :

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].**

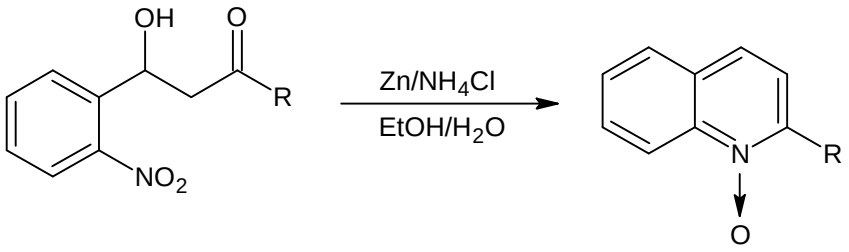


Schéma I.14 : Synthèse de N-oxydes de quinoléine ont été préparés par cyclisation réductive à partir de 3-(2-Nitrophényl) -3-hydroxypropanone.

Le isopropyle 2-aminoquinoline-3-carboxylate est obtenue à partir de isopropyle -2-cyano-3-(2-nitrophenyle) acrylate par cyclisation réductive avec la poudre de zinc dans l'acide acétique comme solvant **[47].**

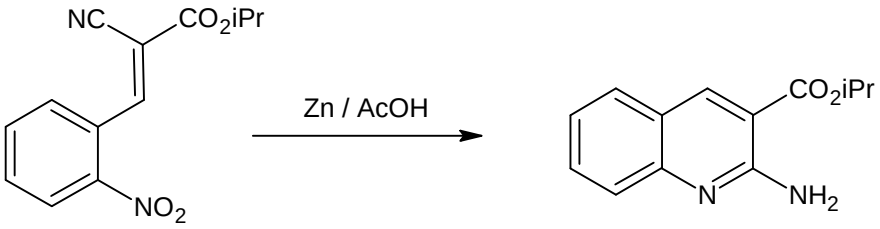
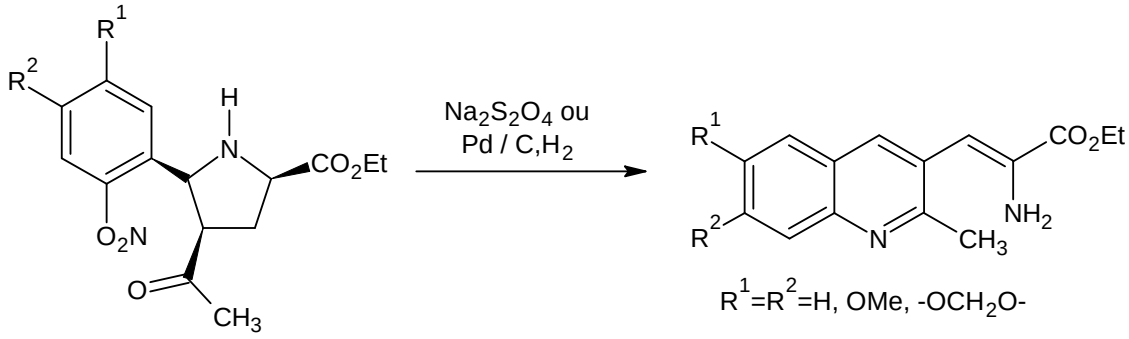


Schéma I.15 : Synthèse d'isopropyle 2-aminoquinoline-3-carboxylate.

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 réduction cyclisation-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].**



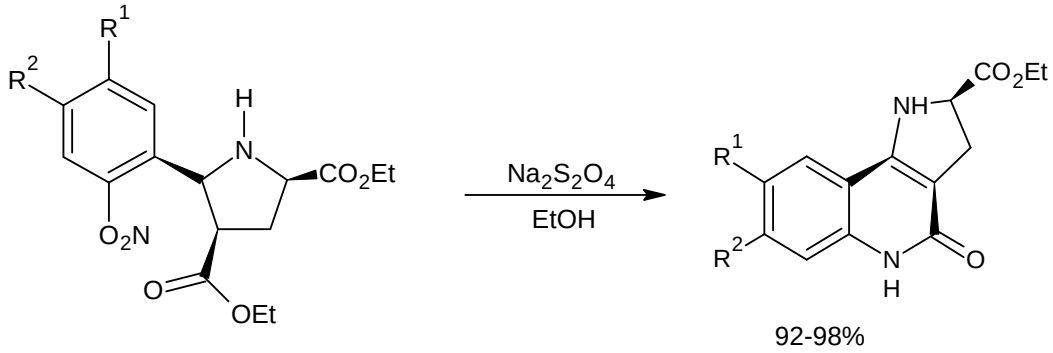
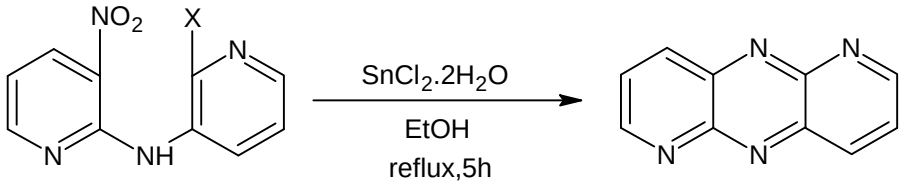


Schéma I.16: Synthèse de réaction de réduction cyclisation-déshydrations.

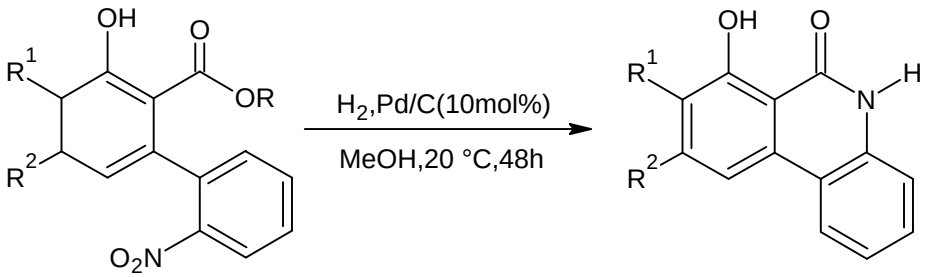
Le traitement avec du $SnCl_2$.$2H_2O$ dans l'éthanol à température ambiante du composé illustré sur le schéma a conduit directement au dyhydrodipyridopyrazine avec des rendements acceptables **[49]**.



X= Cl : Rd= 43% **;** X= F : R= 30%

Schéma I.17 : Synthèse de dyhydrodipyridopyrazine.

Des résultats similaires ont été obtenus par Yawerconduisant à une série d'hydroxyphénanthridinones avec des rendements corrects **[50].**



50-74%

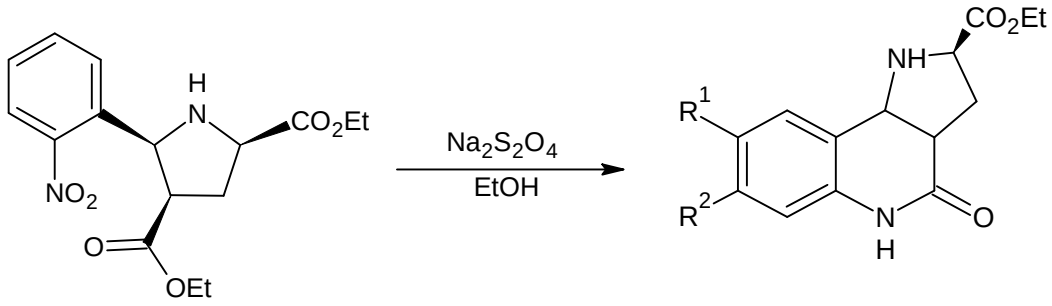
R=Me,Et

R_1=Me,nPr

R_2=H,Me,Et,nOct,nHex

Schéma I.18 : Synthèse d'hydroxyphénanthridinones.

Les dérivés de (2R)-4-oxo-2,3,3a,4,5,9-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2]quinoline-2-carboxylate ont été synthétisé à partir des dérivés d'éthyle (2R,4R,5S)-5-(2-nitrophenyl) pyrrolidine-2,4-dicarboxylate en utilisant le dithionite de sodium ($Na_2S_2O_4$) ou d'hydrogène moléculaire comme agent de réduction **[51].**



R^1=R^2=H R_1=R_2=OMe R_1=R_2=-OCH_2O-

Schéma I.19 : Synthèse de (2R)-4-oxo-2, 3,3a,4,5,9-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2]quinoline-2-carboxylate.

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

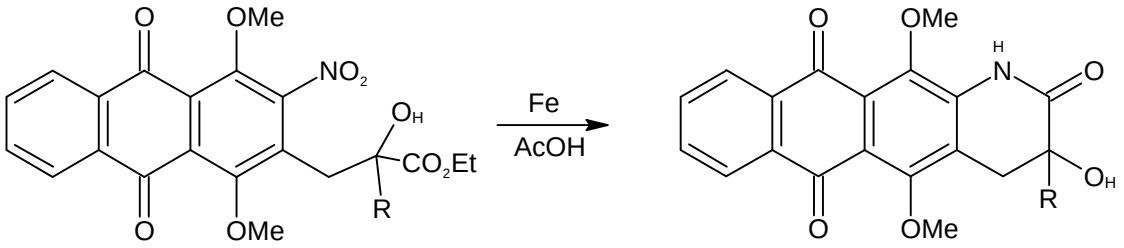


Schéma I.20 : Synthèse de 2,6,11-trioxonaphto [2,3] quinoléines.

L'alcaloïde cryptotackieine: 6*H*-indolo[2,3]quinoline doué d'activité pharmacologique isolé à partir de la plante tropicale Criptoleipis Sanguinolenta est synthétisé à partir de (2*E*)-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 **[53]**.

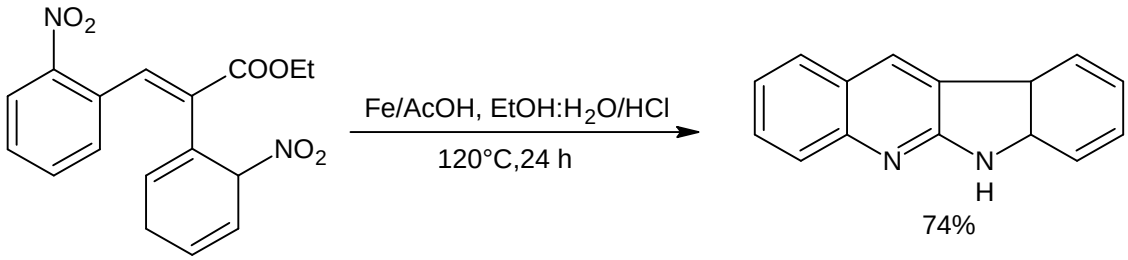


Schéma I.21 : Synthèse de 6*H*-indolo[2,3]quinoline.

Le (1,2,3,4-tétra hydroquinoxalin-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% **[54].**

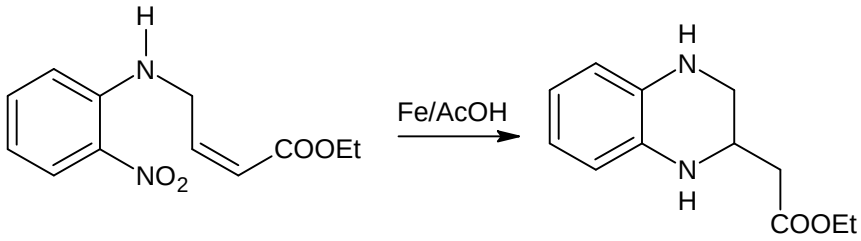


Schéma I.22: Synthèse de (1,2,3,4-tétra hydroquinoxalin-2-yl)acétate d'éthyle.

Le 7-méthyl-benzimidazo [1,2]quinazoline est obtenue en une seule étape à partir de 1-acétyl-2-(2-nitrophényl) benzimidazole par cyclisation réductive avec le fer dans l'acide chlorhydrique et l'éthanol**[55].**

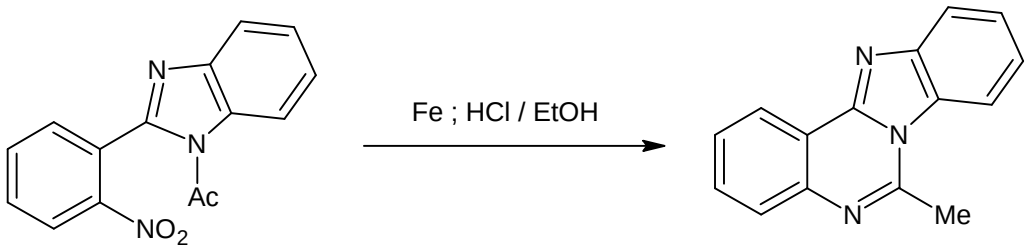


Schéma I.23 : Synthèse de 7-méthyl-benzimidazo [1,2] quinazoline.

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

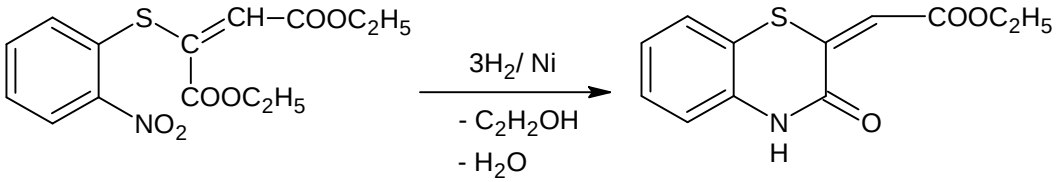
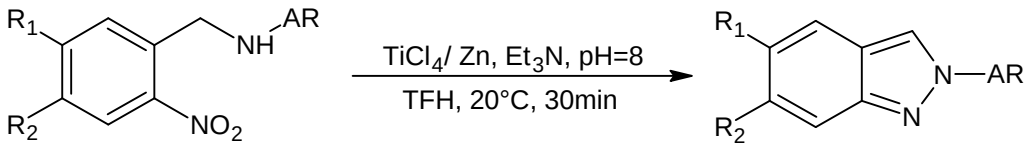


Schéma I.24 : Synthèse de 3-éthoxycarbonylméthyléne-3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-benzo-1,4-thiazine.

Les dérivés de 2*H*-indazole sont obtenus à partir des dérivés de 2-nitroarylhydrazine en utilisant la poudre de zinc **[57].**



R_1=H, Cl, CH_3O

R_2=H, CH_3O

Schéma I.25 : Synthèse de dérivés de 2*H*-indazole.

1.2.2.1. Activité biologique :

Les quinoléines sont de plus en plus fréquemment rencontrées dans les structures de composés d'intérêt pharmaceutique ayant une activité biologique. Parmi les applications lesplus récentes, les dérivés quinoléines sont utilisés comme anticancéreux **[58],** antibactériens,antifongiques **[59,60],** anti malariques **[61],** anti hypertensives **[62],** anti-inflammatoires **[63],**antivirales **[64].**Les quinoxalines ont des activités biologiques telles que l'activité antivirale**[65]** et antibactérienne et antifongique **[66].**

I.2.3. Synthèse d'hétérocycles a 7 chainons :

Les hétérocycles à sept membres forment une classe importante dans de nombreux médicaments. 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] 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-1*H*-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle avec un rendement de 51% **[67].**

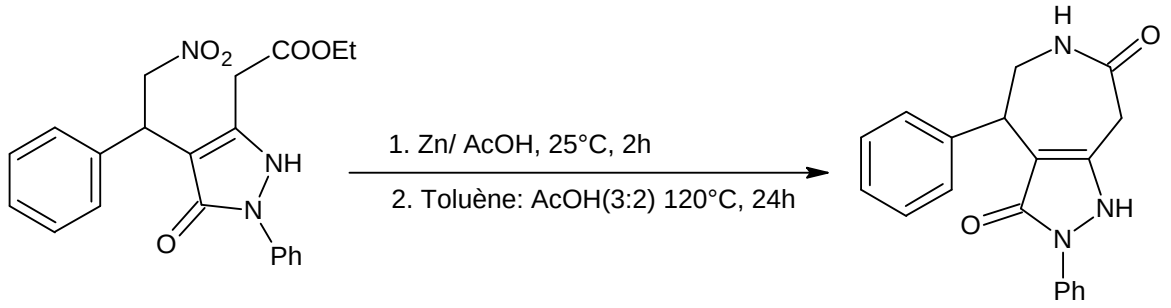
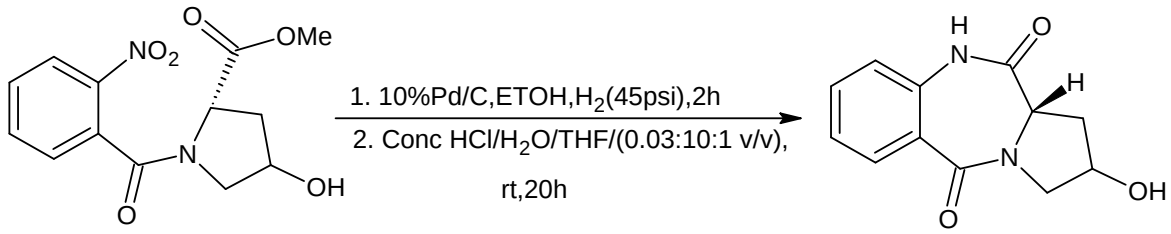


Schéma I.26 : Synthèse d'une classe du pyrazolo [4,3] azépine-3,7-dione substitué.

La réduction de 4-hydroxy-1-(2-nitrobenzoyl) pyrrolidine-2-carboxylique acide méthyle ester en deux étapes donne le dérivé 2R-hydroxy-1, 2, 3, 10, 11, 11a S-hexahydro-5*H*-pyrrolo [2,1] [1,4] benzodiazépin-5,11-dione avec un rendement de 82% **[68]**.



SchémaI.27: Synthèse de dérivé 2R-hydroxy-1, 2, 3, 10, 11, 11aS-hexahydro-5*H*-pyrrolo [2,1] [1,4] benzodiazépin-5,11-dione.

Kehil et ses collaborateurs ont réalisé la synthèse de la 1,5-benzodiazépine par condensation de 7-amino-2, 5,6-trimethylbenzimidazole avec acétylacétone et éthylacétoacétate suivi par cyclisation du composé intermédiaire isolé**[69]**.

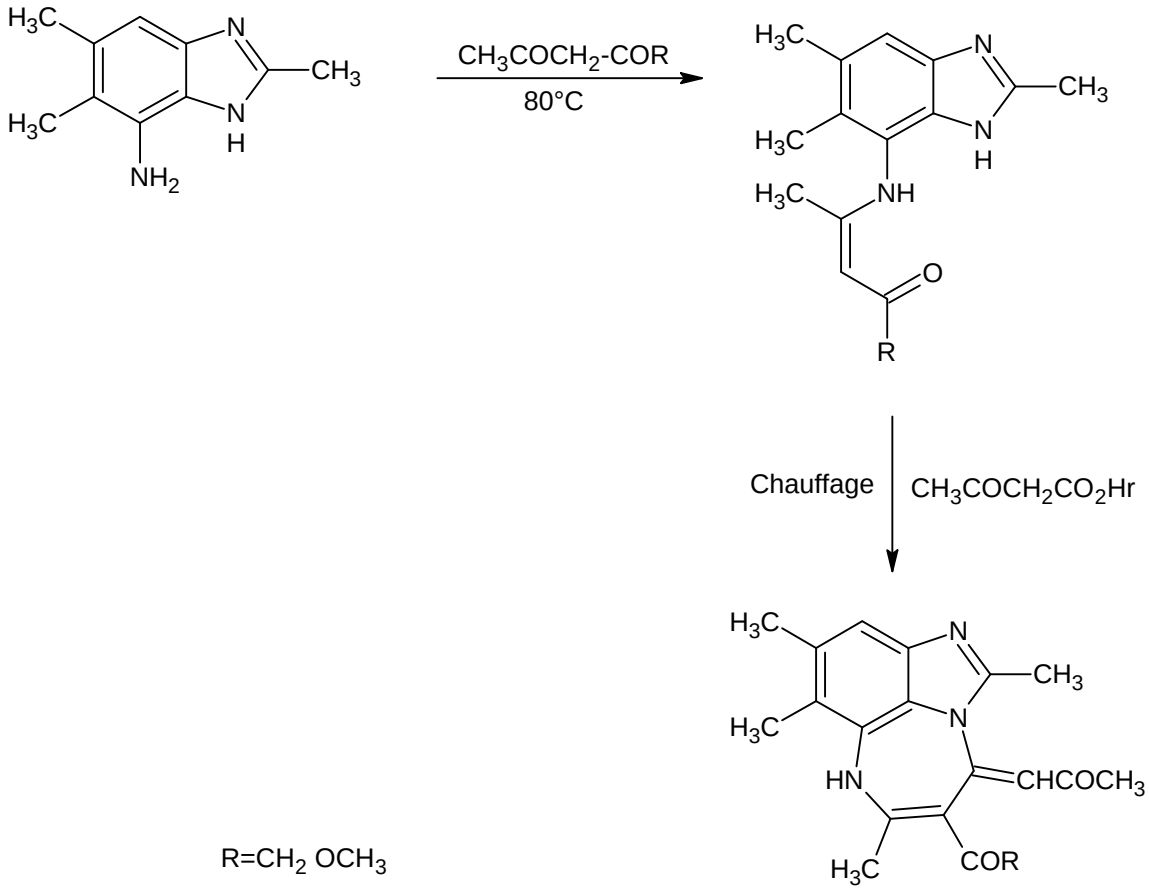


Schéma I.28: Synthèse de la 1,5-benzodiazépine.

Le 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4*H* [1,4] diazepino [5,6] 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 **[70]**.

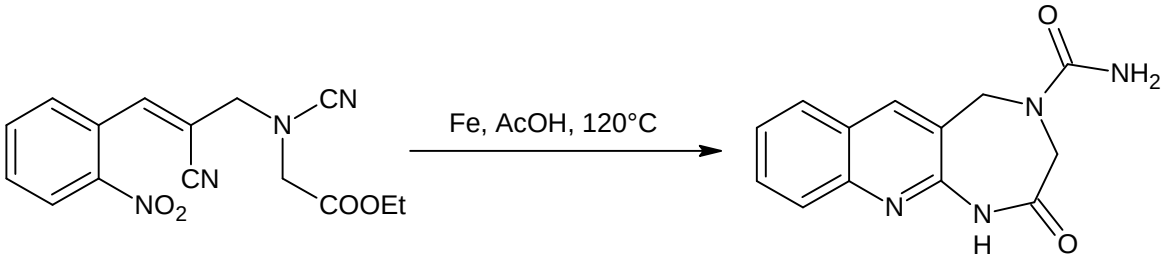


Schéma I.29 : Synthèse de 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4*H* [1,4] diazepino [5,6] quinoléine-4-carboxamide.

La réduction catalytique de 3-[(5-chloro-2-nitrophényl)(pheenyl)amino]-3oxopropanoate d'éthyle mène en deux étapes au 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodiazepine-2,4(3*H*,5*H*)-dione **[71].**

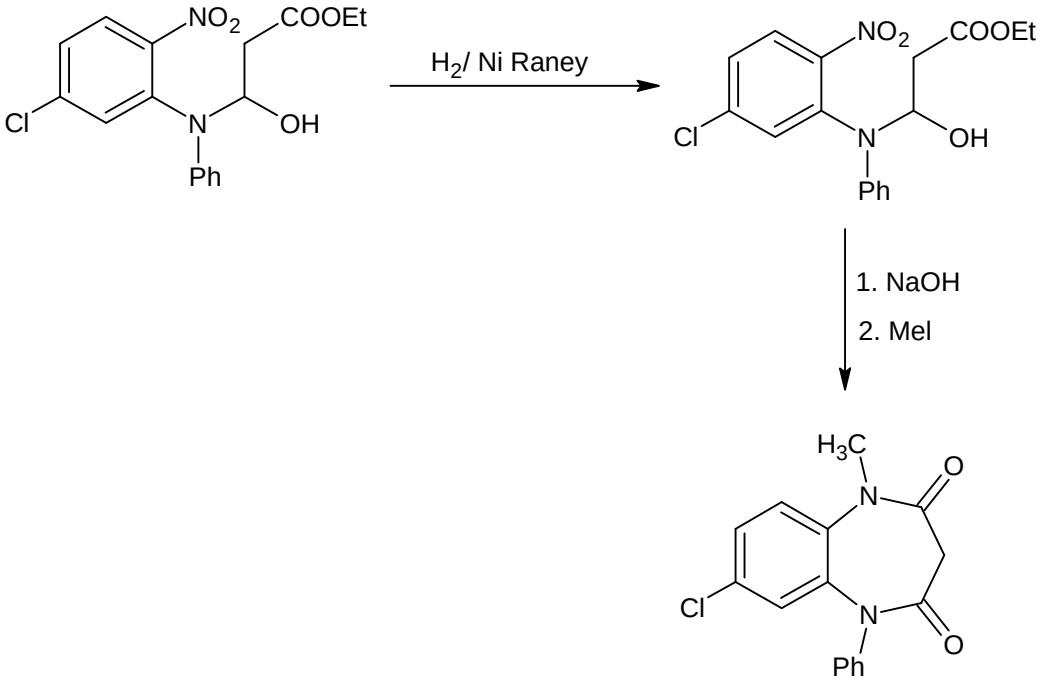


Schéma I.30 : Synthèse de3-[(5-chloro-2-nitrophényl)(pheenyl)amino]-3oxopropanoate d'éthyle.

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**[72].**

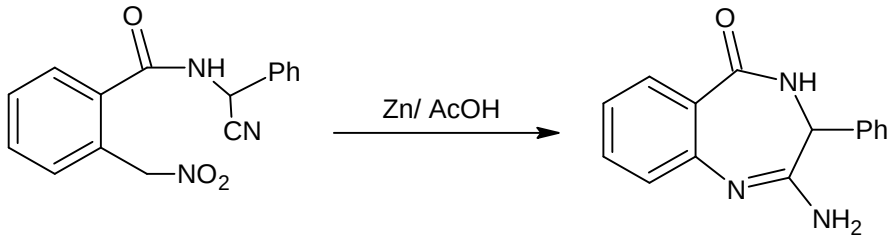
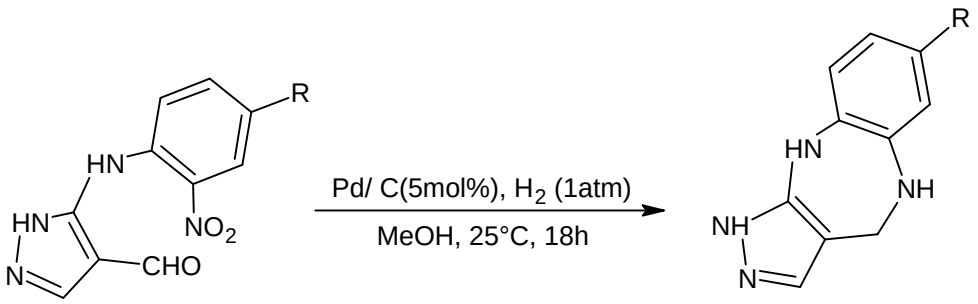


Schéma I.31 : Synthèse de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one.

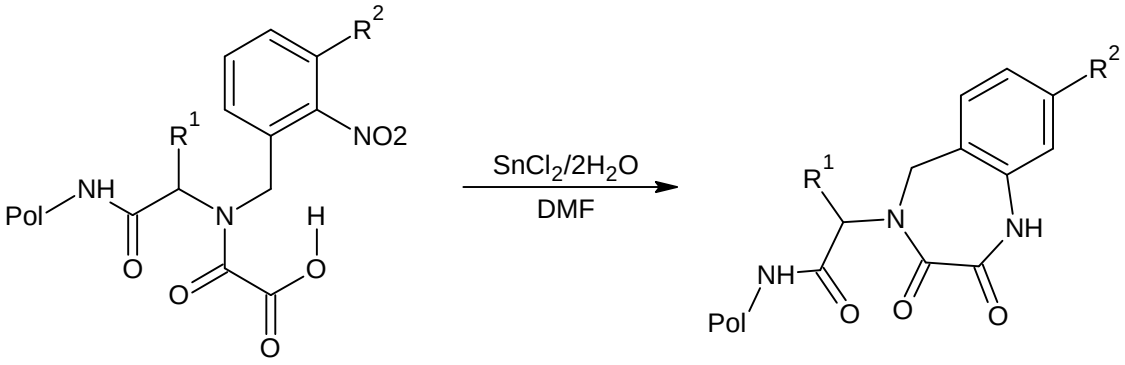
La synthèse du dérivé pyrazolo [1,4] benzodiazipine a été obtenu par une cyclisation réductive en une seule étape à partir du dérivé 5-[(2-nitrophényl) amino]-1*H*-pyrazole-4-carbaldéhyde avec un rendement de 90%**[73].**



R=Me, OMe, COOMe, Cl, F

Schéma I.32 : Synthèse du dérivé pyrazolo [1,4] benzodiazipine.

Le benzo [E]-[1,4] diazepine-2,3-diones est obtenue à partir de méthyle aminooxoacetate par cyclisation réductive en présence de chlorure d'étain dihydraté et le DMF avec un rendement 65-96% **[74].**



R^2=H, Cl, OMe.

Schéma I.33: Synthèse de benzo [E]-[1,4] diazepine-2,3-diones.

I.2.3.1. 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 **[75],**anticancéreux **[76]**, anticonvulsants **[77,78]**, hypnotiques **[77].** Les applications thérapeutiques des dérivés benzodiazépines (Diazépam, Triazolam, Midazolam) sont très connues comme anxiolytiques **[79]**, sédatives **[80].**

Chapitre II :

Partie expérimentale

Appareillage et techniques analytiques :

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

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

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

Produits utilisés

Nom du produit	Formule	Pureté (%)	Firme
Méthanol	CH_4O	99.7	Honeywell
Ethanol	CH_5O	95.85	Scharlau
Hydrazine monohydrate	$N_2H_4.H_2O$	98	FLUKA
2,5-dinitrotoluène	$C_7H_6N_2O_4$	99	MERCK
1-chloro-2,4-dinitrophényl	$C_6H_3N_2O_4Cl$	99	MERCK
Acide Hydrochloric	HCL	37	CHEM-LAB
Diméthylacétylènedicarboxylate	$C_6H_6O_4$	98	FLUKA
Diéthylacétylènedicarboxylate	$C_6H_{10}O_4$	95	ALDRICH
Dithionithe de soduim	$Na_2S_2O_4$	85	PANREAC
Acétone	C_3H_6O	56.5	EDEN-LABO
Cyclohexane	C_6H_{12}	99.8	Honeywell
Acide acétique	CH_3COOH	99.8	CHEM-LAB
Ether de pétrole	/	90	Honeywell
Poudre de fer	Fe	99	Riede-deHaen

Tableau II.1 : Produits utilisés.

II.1.Synthèse des composés de départs :

II.1.1. Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine :

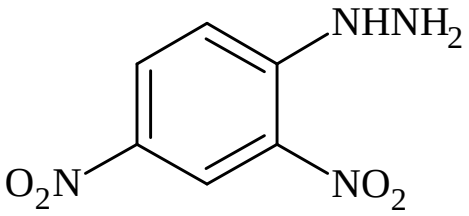


Schéma II.1 : ***Synthèse de 2,4-dinitrophényl hydrazine.***

Dans un ballon bicol de 250 ml muni d'un réfrigérant, on dissout 5 *g* de 1-chloro-2,4-dinitrobenzène dans 50 ml d'éthanol et on égoutte sous agitation à l'aide d'une ampoule à écouler, 5 ml d'hydrazine monohydrate dissous dans 20 ml d'éthanol. Le précipité formé est porté à reflux pendant une heure pour achever complètement la réaction. Après refroidissement à température ambiante, on filtre sous vide le précipité formé et on le recristallise dans l'éthanol.

- **$C_6H_6N_4O_4$** (198g/mol); cristaux rouge brique.
- **P_f** =200°C (C_2H_5OH).
- **R** =68%.
- **IR=** 3294 et 3320cm^{-1} (NH et NH_2) ; et 1489 et 1570 cm^{-1}(NO_2).

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

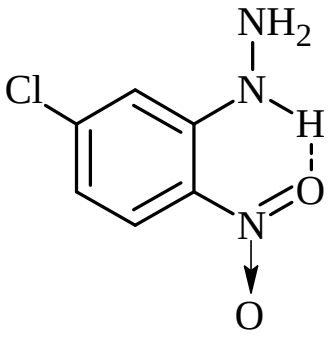


Schéma II.2 : Préparation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.

Dans un ballon bicol de 250 ml muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à égoutter on dissout 5 g (0,02 mole) de 1-chloro-3,4-dinitrobenzène dans 40 ml d'éthanol et

tout en agitant à froid on égoutte 2,5 g (0,05 mole) d'hydrazine monohydrate dissous dans 10 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/mol); cristaux rouges.
- **P_f=** 159-161°C (C_2H_5OH).
- **R=** 65%.
- **IR =** 3369,03 et 3335,2 cm^{-1} (NH_2 , NH); 1509 ,98 cm^{-1} (NO_2) ;747,28 cm^{-1} (C-Cl).

II.2.Synthèse des hydrazones :

II.2. 1.Préparation de (*E*) -2 ,4-dinitrophényl hydrazonooxaloacétate de diethyle :

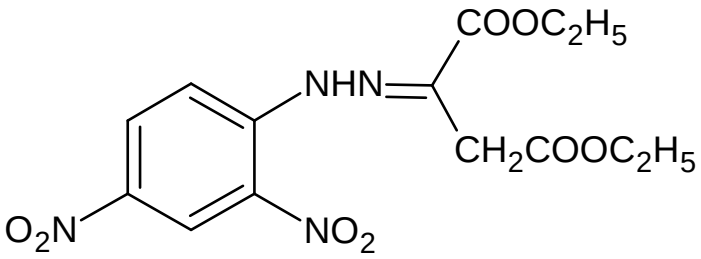


Schéma II.3: Préparation de (*E*) -2 ,4-dinitrophényl hydrazonooxaloacétate de diethyle.

Dans un ballon bicol de 250 ml muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à égoutter on dissout 0,94g (0,0047 mol) de 2,4 – Dinitrophénylhydrazine dans 30 ml d'éthanol et tout en agitant à froid on égoutte 0,8g (0,0047 mol) diéthyle acetylenedicarboxylate dissous dans 10 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à précipitation d'un produit jaune. 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.

- $C_{14}H_{17}O_8N_4$ (Mm= 369 g/mole); poudre jaune citron.
- P_f = 102 °C.
- Rendement = 77%.
- **IR** (KBr) : 3321,53 cm^{-1} (NH); 1720,56 cm^{-1} ($COOC_2H_5$) ; 1504,52 cm^{-1} (NO_2).

II.2.2. Synthèse de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle :

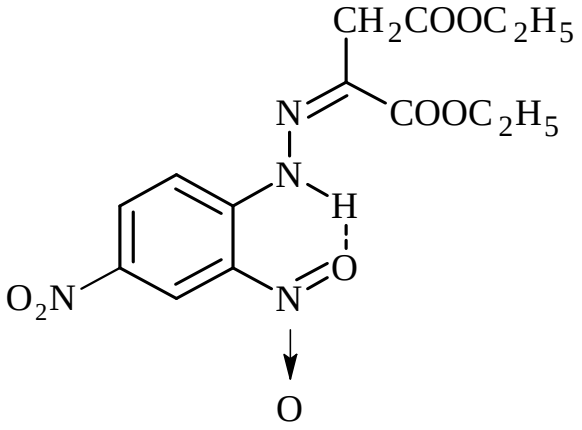


Schéma II.4: Synthèse de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle.

Dans un erlenmeyer on dissout 0 ,65g (0.003mol) de 2-4-dinitrophénylhydrazine dans 50 ml d'éthanol, et sous agitation on égoutte 0,48g (0,004 mol) d'acétylénedicarboxylate de diéthyle dissous dans 20 ml d'alcool correspondant, après l'ajout d'1 ml d'acide chlorhydrique concentré on laisse l'agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité. Ce denier est ainsi filtré et recristallisé dans l'éthanol.

- **$C_{14}H_{16}N_4O_8$**(368g/mol); cristaux jaune.
- **P_f=**125 °C.
- **R=**63%.

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

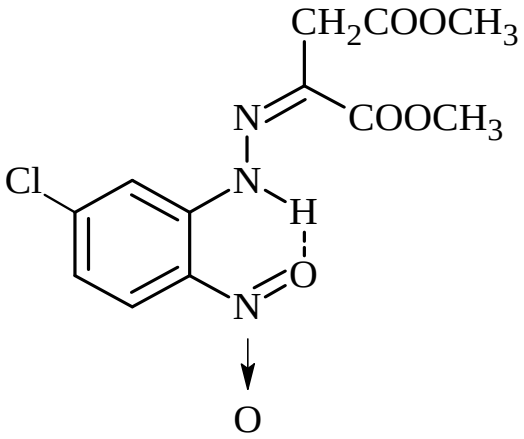


Schéma II.5 : Préparation de (*E*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

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

II.2.4.Préparation de (*Z*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle :

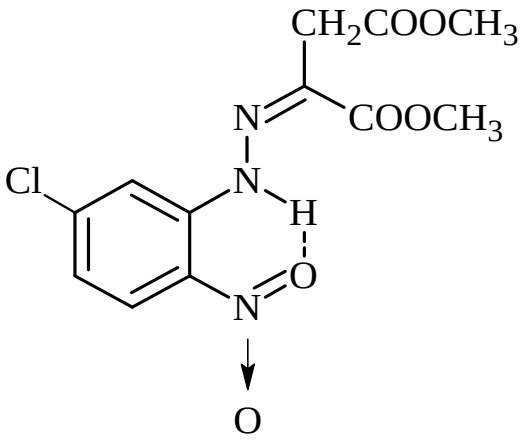


Schéma II.6 : Préparation de (*Z*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

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

- **$C_{12}H_{12}N_3O_6Cl$** (329,5g/mol);cristauxjaune.

- **P_f** =122-123°C (CH_3OH).
- **R** =91.19 %.
- **IR**=1720 cm^{-1}(C=O); 1485 cm^{-1}(NO2); 762cm^{-1}(C-Cl).

II.3.Préparation des dérivés 1.2-Diazines :

II.3.1.Synthèse des dérivés 1,2 –Diazines nitré avec l'hydrazine monohydrate :

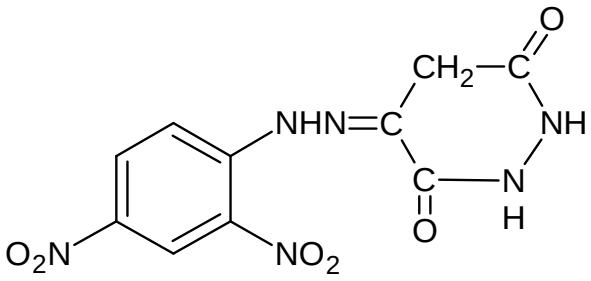


Schéma II.7: Synthèse des dérivés 1,2 –Diazines nitré avec l'hydrazine monohydrate.

Dans un ballon on dissout 0,9 g (0,0027mol) des dérivés (*Z*)-2-nitrophényl-hydrazonoglutarate de diéthyle dans 40 ml d'éthanol absolu et après ajout de 2 g (0,04 mol) d'hydrazine monohydrate, on porte le mélange réactionnel l'ébullition sous reflux jusqu'à formation d'un précipité, environ 3 h. Après refroidissement le produit est filtré et lavé avec de l'éthanol.

- **$C_{10}H_8N_6O_6$**(308g/mol);cristaux maron.
- **P_f=**(193-210) °C.
- **R=** 22%.

II .3.2 .Synthèse de (*Z*) 1,2 –Diazines chloré avec l'hydrazine monohydrate :

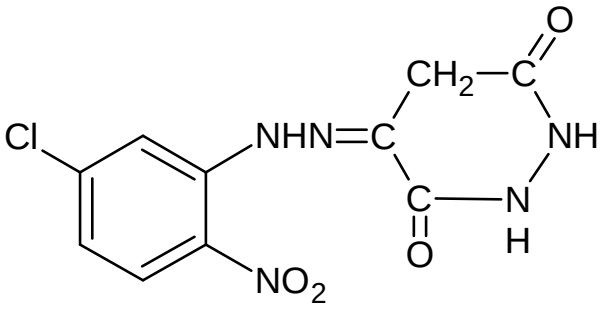


Schéma II.8 :Synthèse de (*Z*) 1,2 –Diazines chloré avec l'hydrazine monohydrate.

Dans un ballon on dissout 0,9 g (0,003mol) des dérivés (*Z*) 1,2 –diazines chloré avec l'hydrazine monohydrate dans 40 ml de méthanol absolu et après ajout de 1,6 g d'hydrazine monohydrate on porte le mélange réactionnel l'ébullition sous reflux jusqu'à formation d'un précipité, environ 3 h. Après refroidissement le produit est filtré et lavé avec de le méthanol.

- **$C_{10}H_8N_5O_4Cl$** (279g/mol);cristaux jaunebrillianté.
- **P_f=**193-195 °C.
- **R** = 72%.

II.4. Réduction :

II.4.1.Réduction de dérivé 1,2-diazine nitré par le dithionite de sodium :

Dans un ballon bicol de 250 ml muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à égoutter on dissout 0,44g (0.015 mole) de dérivé 1,2-diazine nitré par le dithionite de sodium dans 30 ml de méthanol et tout en agitant à froid on égoutte 3g (0.017mole) de dithionite de sodiumdissous dans 10 ml d'eau distillé. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à précipitation d'un produit. Ensuite on porte le mélange sous reflux pendant 10 min et on laisse refroidir à l'air libre. Le produit formé est filtré a vide .Enfin, on met le produit dans un cristallisoireavec 90 ml d'eau distillé et deux goutte NaOH (10%).

- Cristauxjauneclaire.
- **P_f =** 260°C.
- **R=** 3%.

II.4.2.Réduction de dérivé 1,2-diazine chloré par le dithionite de sodium :

Dans un ballon bicol de 250 ml muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à égoutter on dissout 0,65g (0,002 mole) de dérivé 1,2-diazine chloré par le dithionite de sodiumdans 30 ml de méthanol et tout en agitant à froid on égoutte 3g (0.017mole) de dithionite de sodium dissous dans 10 ml d'eau distillé. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à précipitation d'un produit. Ensuite on porte le mélange sous reflux pendant 10 min et on laisse refroidir à l'air libre. Le produit formé est filtré a vide . Enfin, on met le produit dans un cristallisoire avec 70 ml d'eau distillé .

- Cristauxjauneclaire.
- **P_f**>260°C.
- **R=** 4.3%.

Chapitre III :

RESULTATS ET DISSCUSSIONS

III.1.Introduction:

La stratégie du synthèse dans ce travail a été basé sur la réduction de nouveaux dérivés 1,2-benzotriazépine synthétisés par condensation des hydrazone salkylés des dérivés de 2-nitrophényl hydrazonooxalo acétate.

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

III.2. Synthèse des composés de départs :

III.2.1. Synthèse de 2,4-dinitrophényl hydrazine :

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

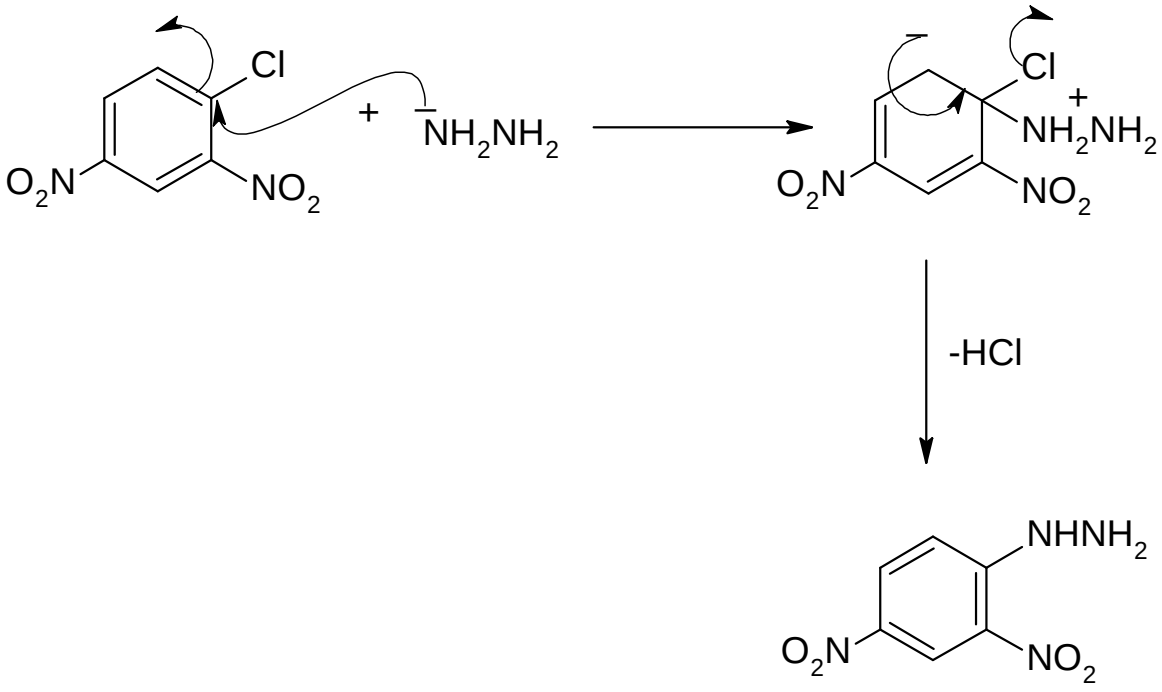


Schéma III.1 : Mécanisme réactionnel de la synthèse du 2,4-dinitrophényl hydrazine.

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

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

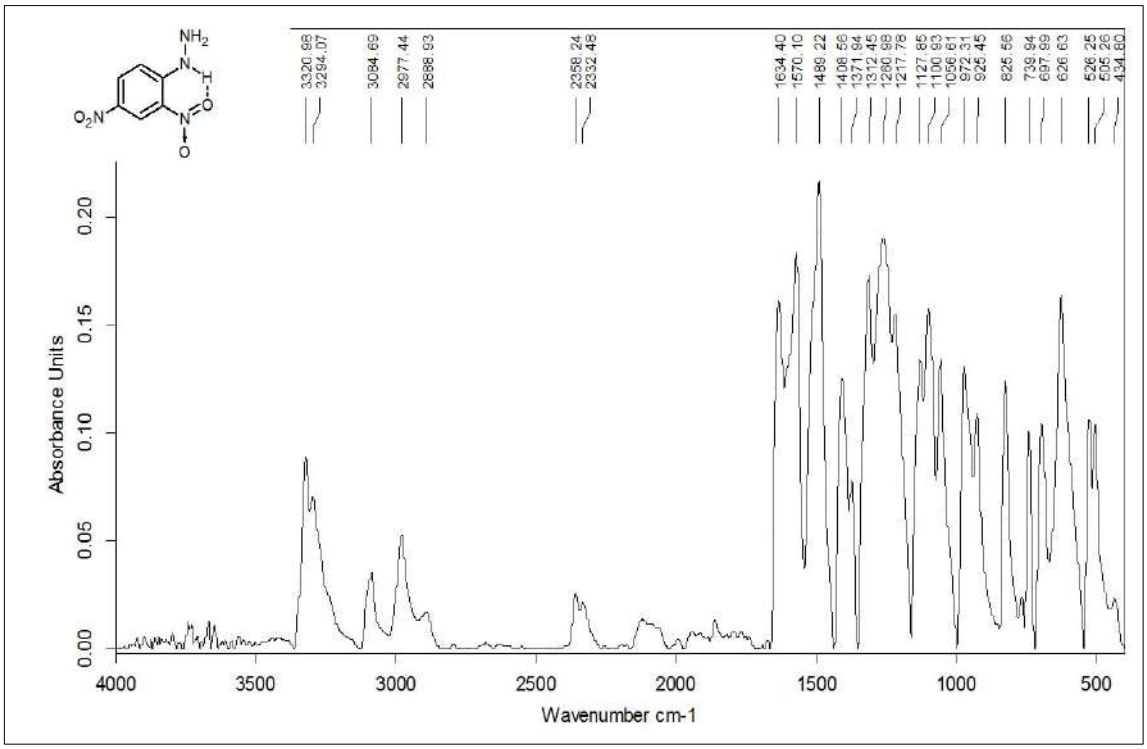


Figure III.1 : spectre IR de 2,4-dinitrophényl hydrazine.

III.2.2. Synthèse de 5-chloro-2-nitrophényl hydrazine :

La 5-chloro-2-nitrophényl hydrazine est obtenue facilement à partir de 1-chloro-3,4-dinitrobenzène. Les groupements nitro étant des attracteurs d'électrons appauvrissent le noyau benzénique en densité électronique. Ceci rend une substitution nucléophile facile du groupement nitro en position 3 par l'hydrazine **(Schéma III.1)**.

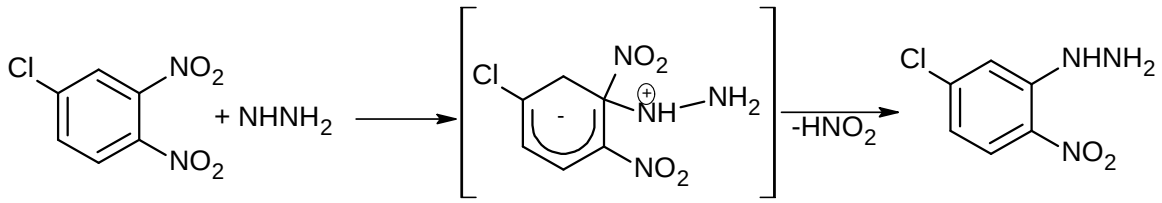


Schéma III.2 : Synthèse de 5-chloro-2-nitrophényl hydrazine.

D'après le mode opératoire**,** le 1-chloro-3,4-dinitrobenzène est mélangé à froid en quantité équimolaire avec l'hydrazine monohydrate dans l'éthanol. Le mélange réactionnel est porté sous reflux pendant quelques instants. La 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine est obtenue avec un haut rendement.

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

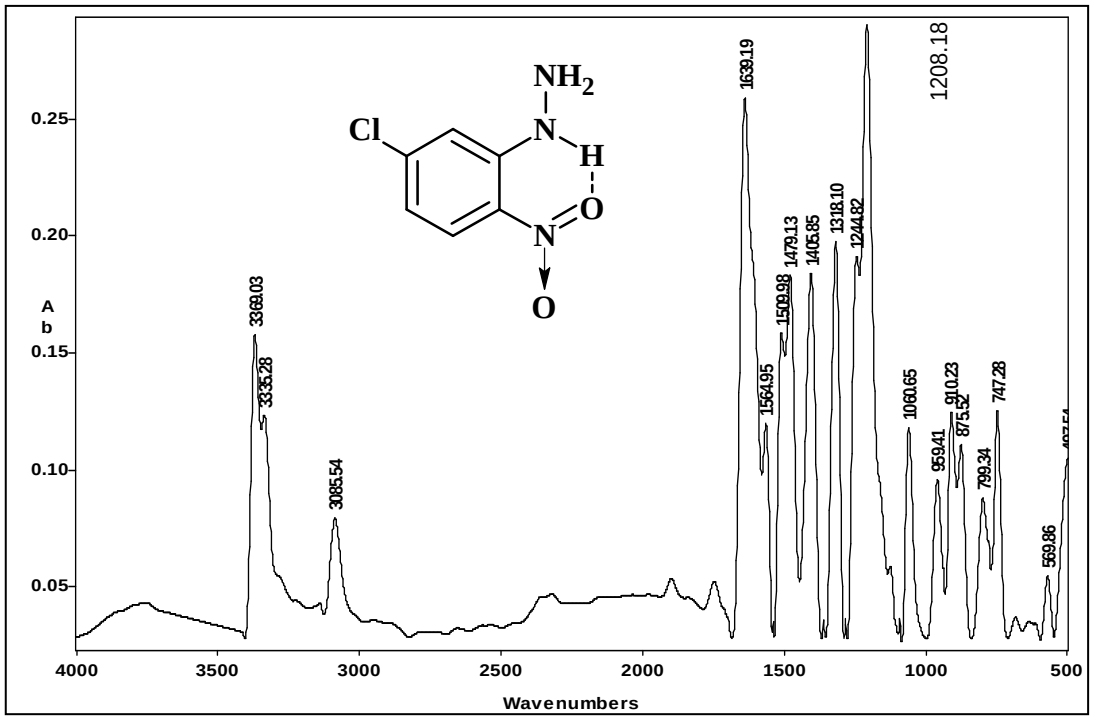


Figure III.2: Spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophényl hydrazine.

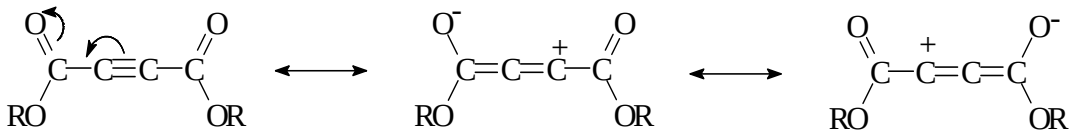
III.3.Synthèse des hydrazones :

L'addition nucléophile des dérivés de 2-nitrophényl hydrazine à l'acétylène dicarboxylate de méthyle respectivement d'éthyle offre un accès favorable aux hydrazones des dialkylesters de l'acide oxaloacétique coutant plus cher **(Schéma III.3).**

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

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

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



R=CH_3, C_2H_5

Schéma III.3 : Forme limite d'acétylène dicarboxylate de dialkyle.

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

III.3.1. Synthèse de (*Z*)-2,4-dinitrophényl hydrazonooxalo acétate de diéthyle :

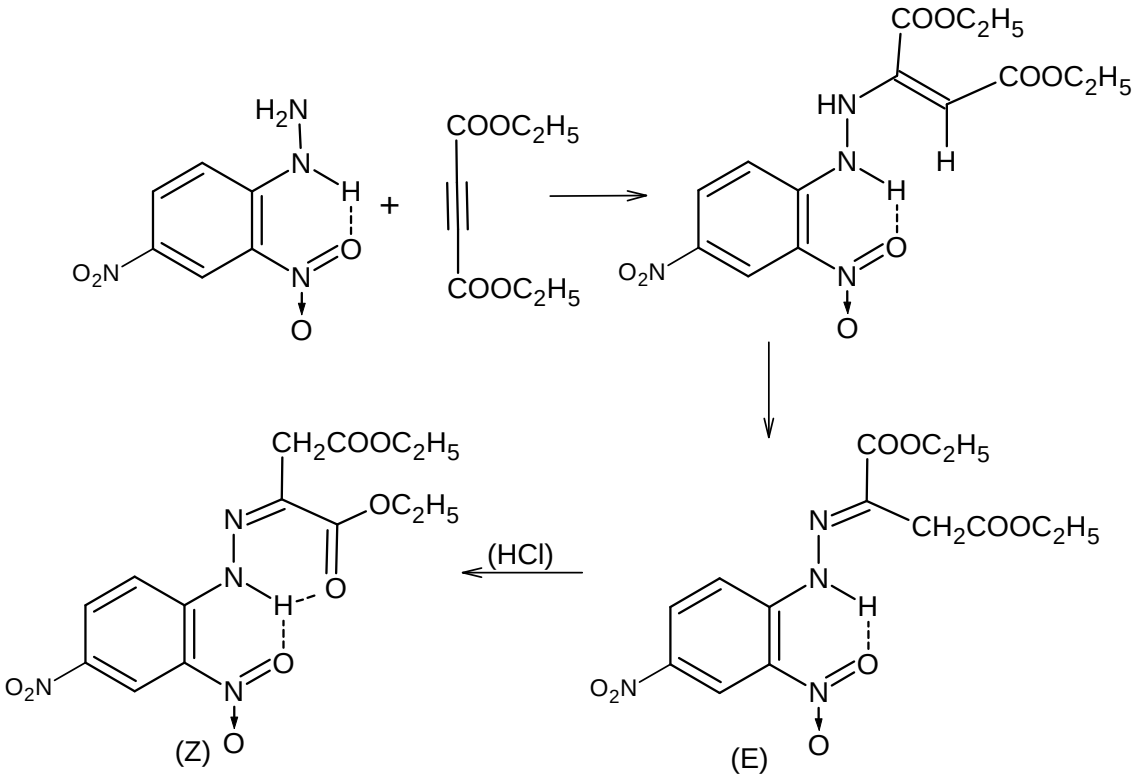


Schéma III.4:Mécanisme réactionnel de Synthèse de(*E*) et (*Z*)-2,4dinitrophényl hydrazonooxalo acétate de dialkyles.

Dans une première étape une hydrazine substituée se forme qui par tautomérie se transforme en hydrazone. Le 2,4-dinitrophéhyl hydrazonooxalo acétates de diéthyle, à travers la formation de la double liaison C=N, peuvent exister sous deux configurations diastéréoisomères de la forme (*E*) et de la forme (*Z*). A température ambiante dans l'alcool correspondant il se forme exclusivement les isomères (*E*). En traitant les isomères (*E*) dans l'alcool correspondant, ou mieux encore dans l'éther, en présence d'acide chlorhydrique concentré ils se transforment facilement en isomères (*Z*) thermodynamiquement plus stables. Les isomères (*Z*) ne se transforment pas à la forme (*E*). Tous les essais (chauffage pendant plusieurs heures, catalyse basique …), sont restés sans succès.

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

Le spectre IR montre les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les groupements esters à 1723 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à 3204 et 3248 cm^{-1}, celui des groupements NO_2 à 1495 et 1518 cm^{-1}**(Figures III.3).**

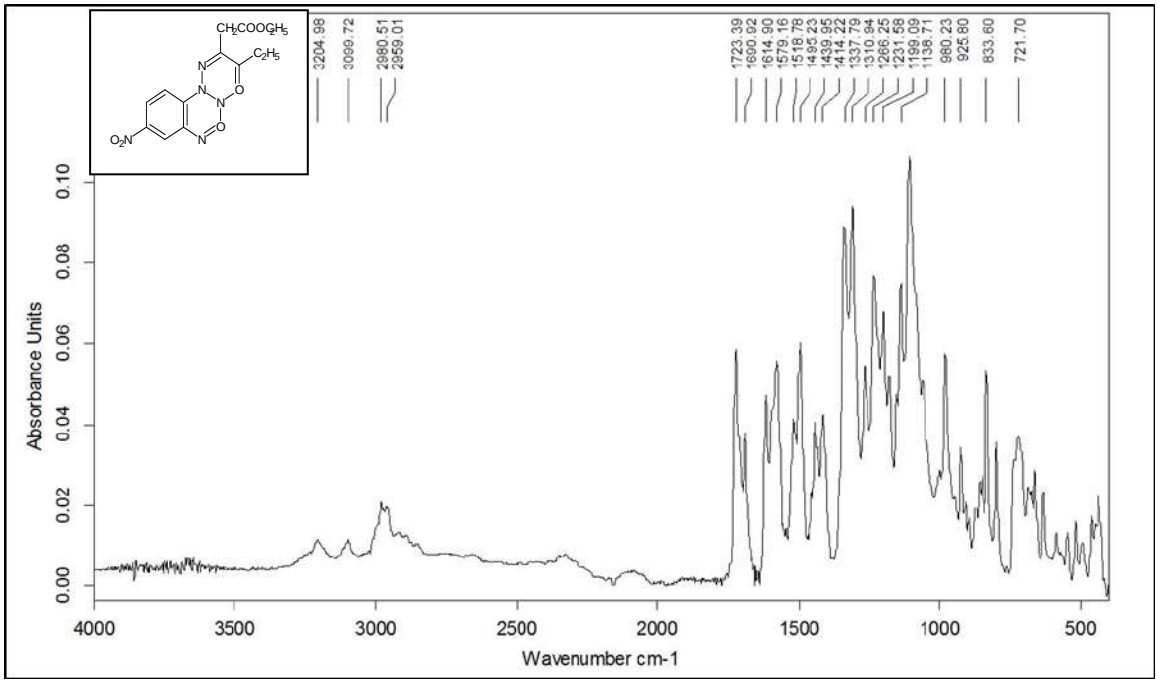


Figure III.3 : Spectre IR de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle.

III.3.2.Synthèse de (*Z*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle :

De la même façon décrite précédemment ses composés sont préparés d'après un mécanisme d'addition nucléophile mais en utilisant cette fois ci l'ester méthyle de l'acide oxaloacétique.

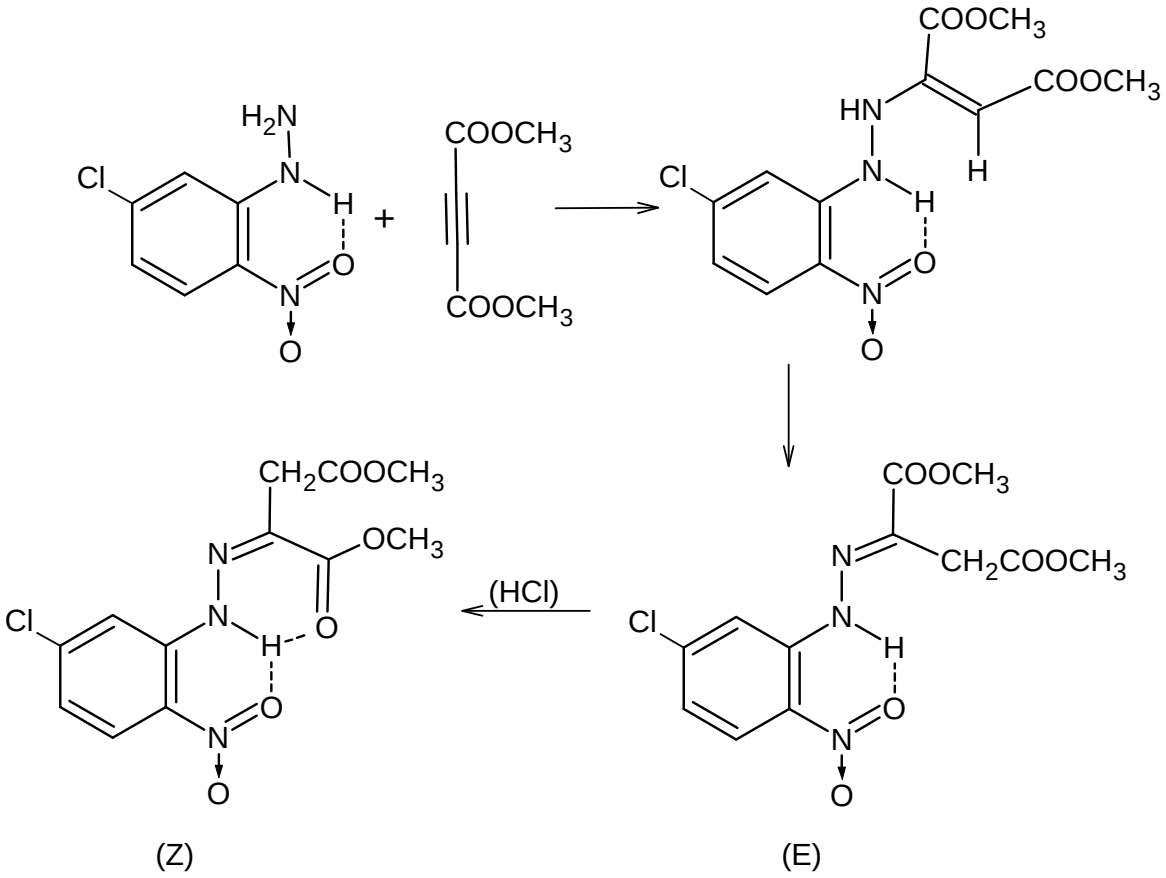


Schéma III.5: Synthèse de (*E*) et (*Z*)-2-nitrophényl hydrazonooxalo acétate de dialkyles.

Ces hydrazones (*E*) et (*Z*) se différencient nettement par leurs points de fusion et par la position caractéristique de leurs signaux du proton NH dans le spectre ^{1}H-RMN. Celui-ci apparait entre 11,34 et 11,36 ppm pour les isomères (*E*). Par contre le signal NH pour les isomères (*Z*) apparait entre 13,96 et 13,97 ppm **(Figures III.4 et III.5)**. Ceci est dû à la formation de la deuxième liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupement carbonyle 1 et le proton NH.

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

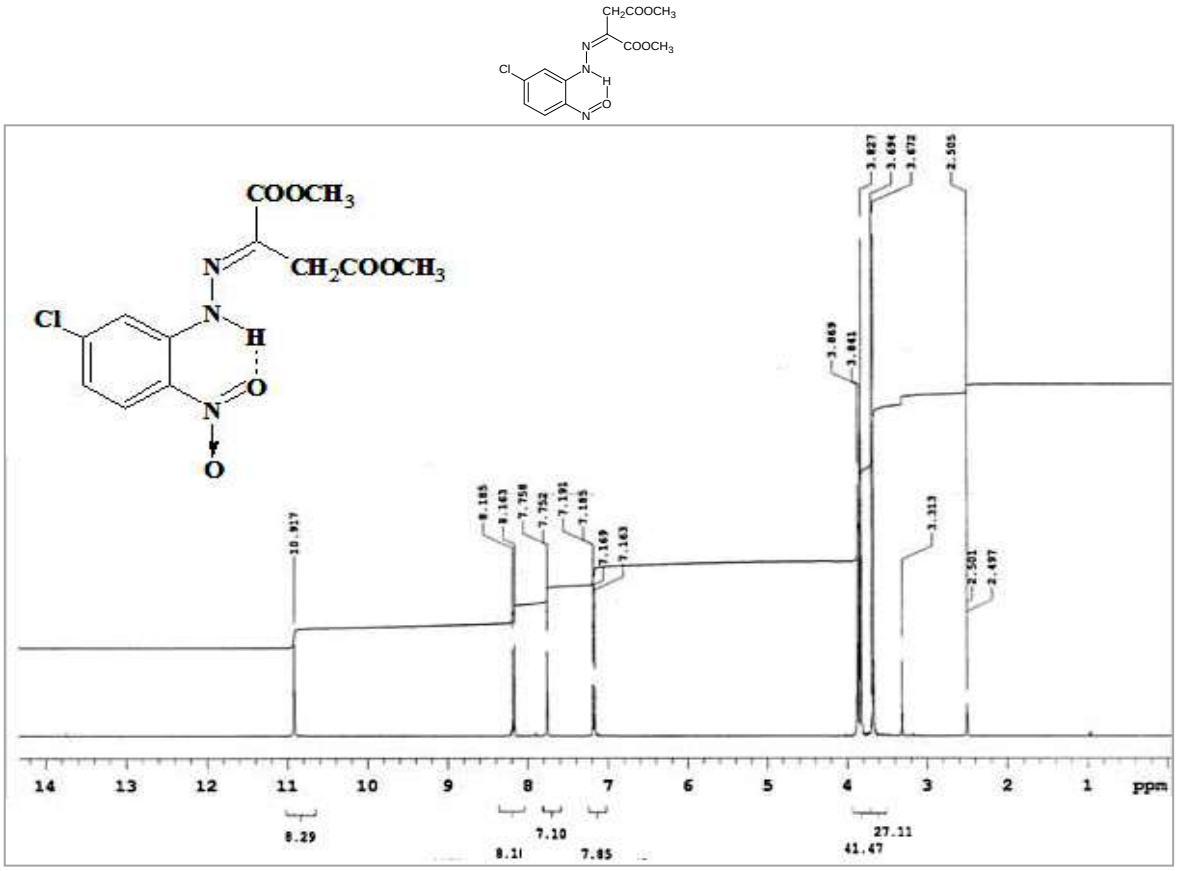


Figure III.4: Spectre ^{1}H-RMN de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle**.**

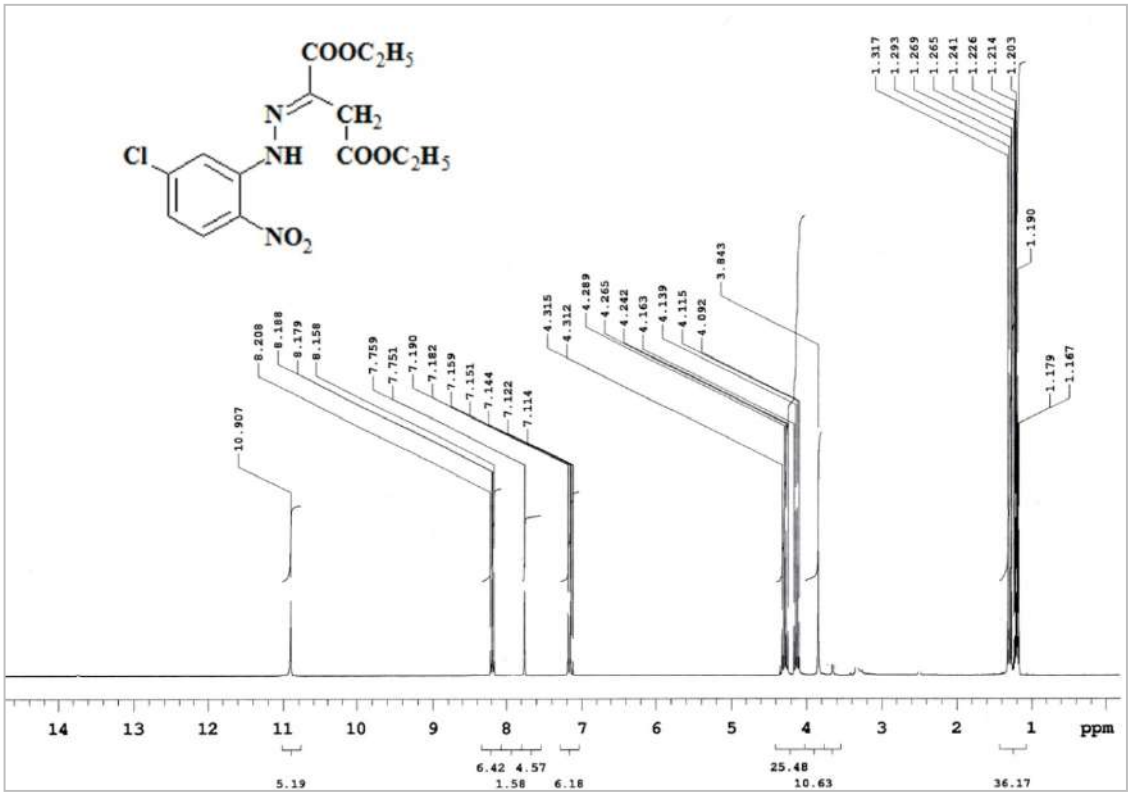


Figure III.5: Spectre ^{1}H-RMN de (*E*)-5-chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diéthyle.

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_{arome}) ; entre 140,57 et 143,19 ppm (N=C), entre 161,93 et 171,06 ppm (CO_2) **(Figures III.6).**

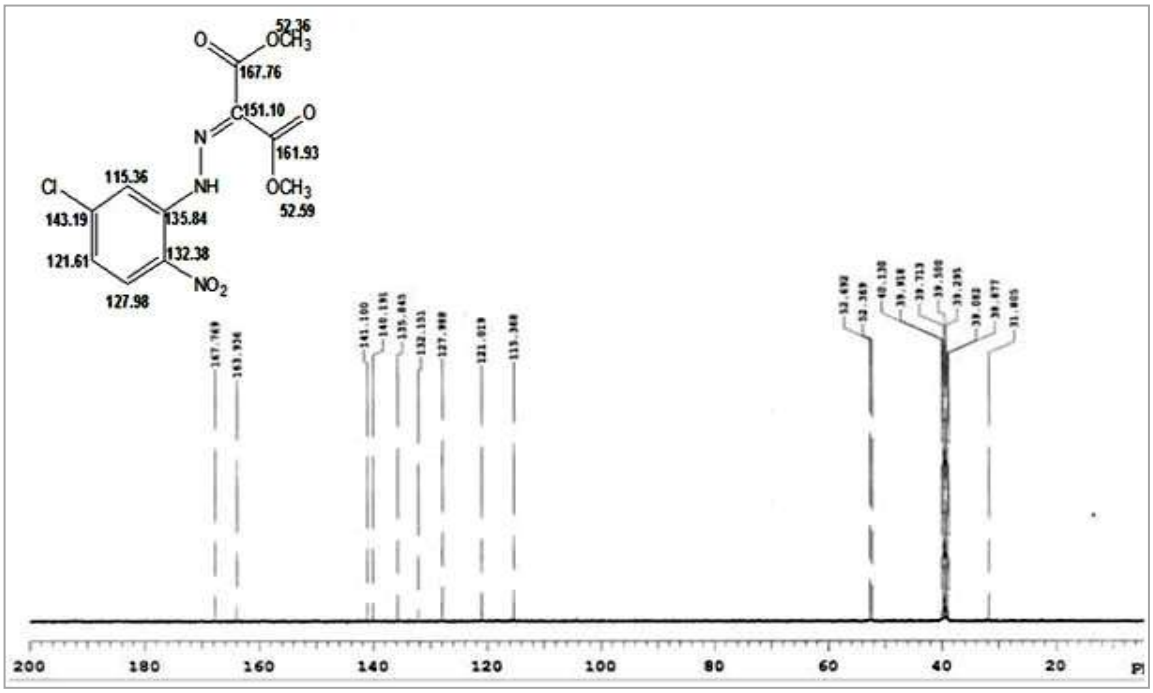


Figure III.6: Spectre ^{13}C-RMN de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle.

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_{arome}), 140,72 et 141,36 ppm (N=C), 161,34 et 170,66 ppm (CO_2)

(Figure III.7).

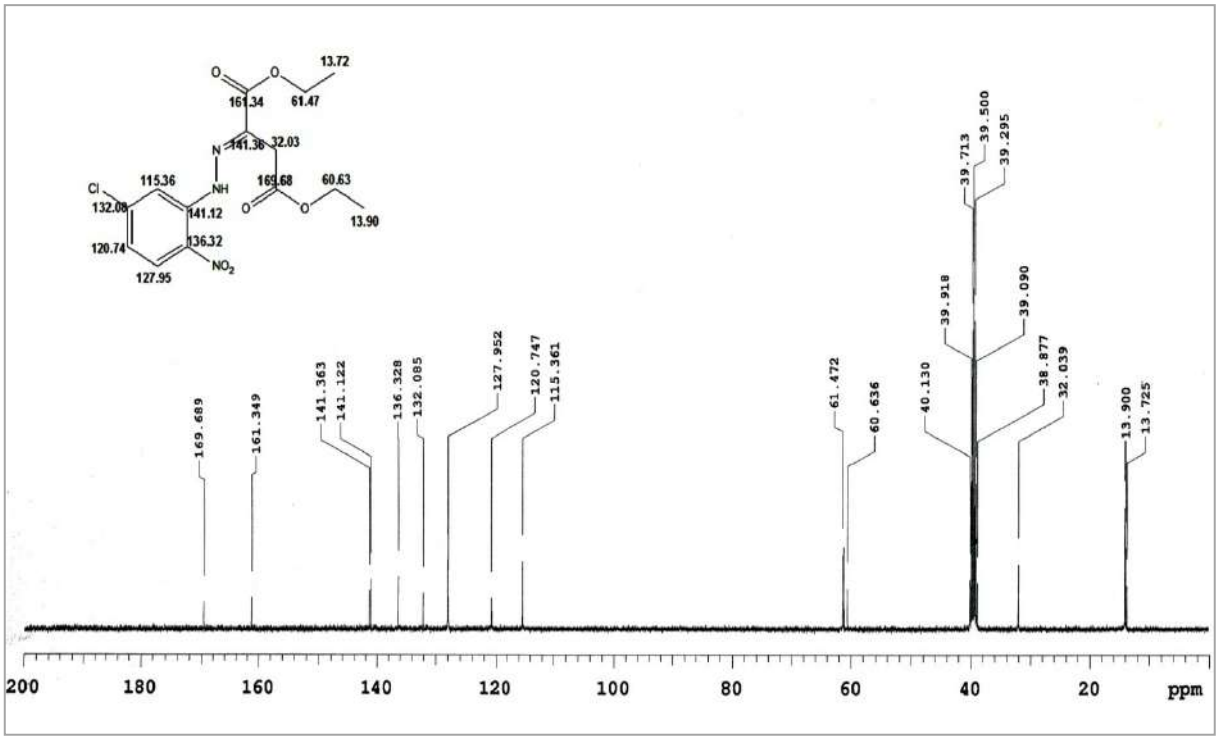


Figure III.7 : Spectre ^{13}C-RMN de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazonooxalo acétate de diéthyle.

Les spectres IR montrent les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les deux groupements esters à 1710 et 1720 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH entre 3279 et 3317 cm^{-1} et **(Figures III.8 et III.9).**

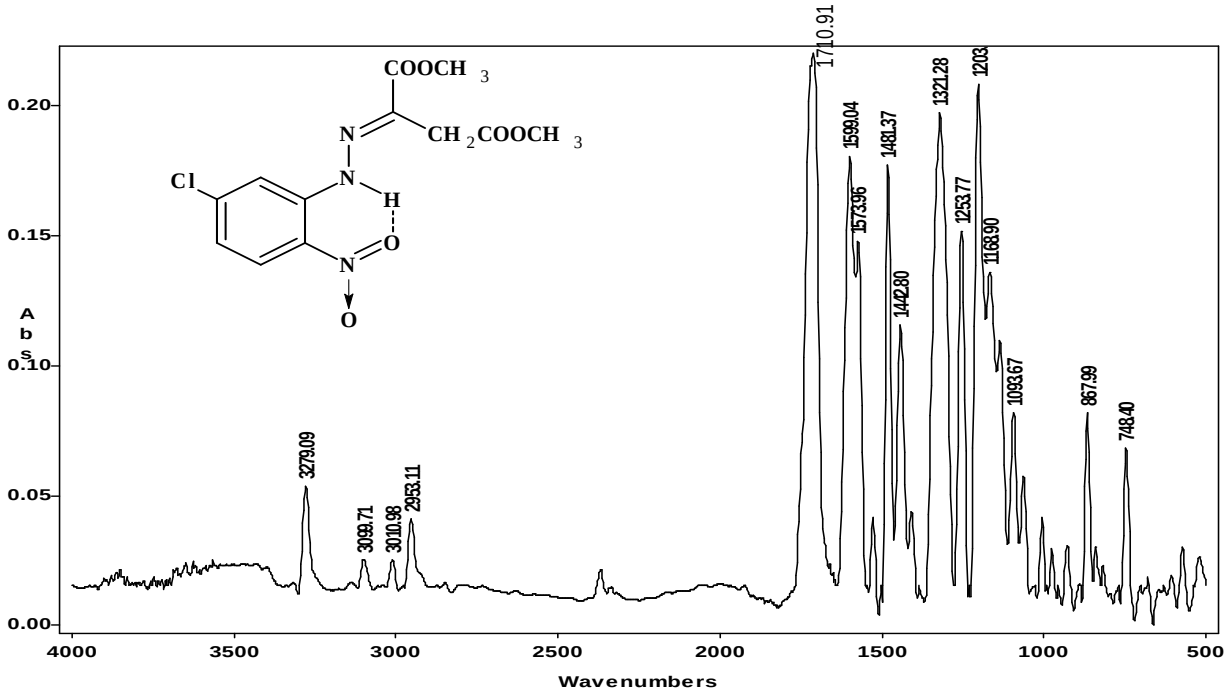


Figure III .8: Spectre IR de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazono oxaloacétate diméthyle.

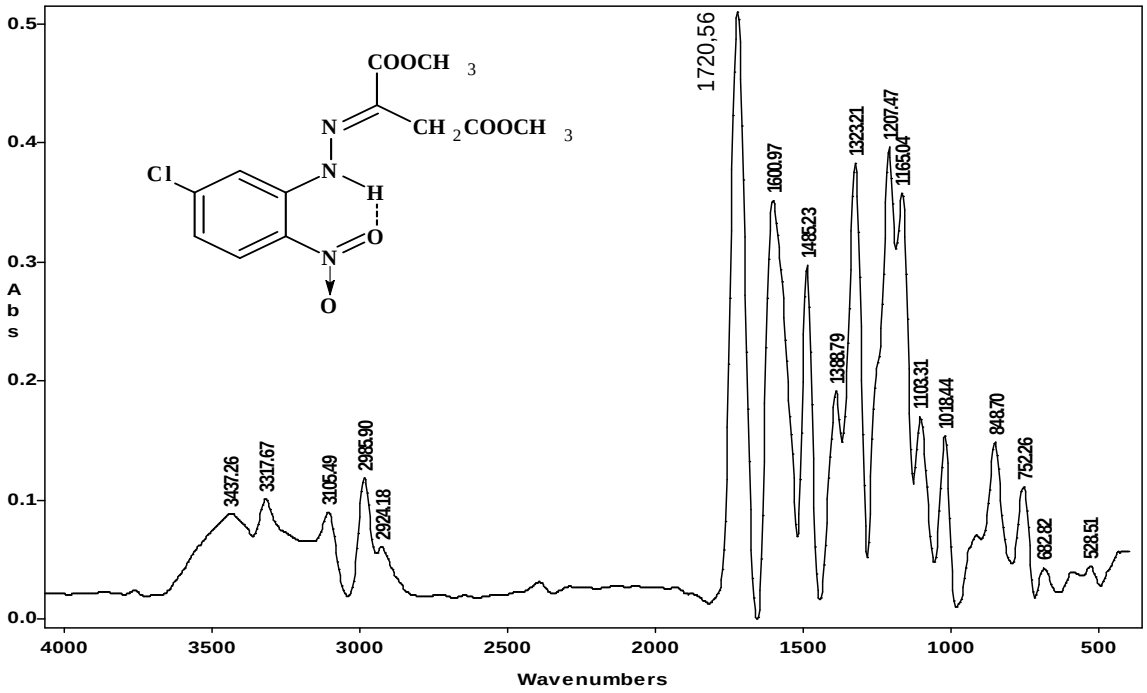


Figure III.9: Spectre IR de (*Z*)-5-Chloro-2-nitrophényl hydrazonooxalo acétate de diméthyle.

Les spectres de masse confirment la masse molaire des composés synthétisés **(Figures III.10 et III.11)**.

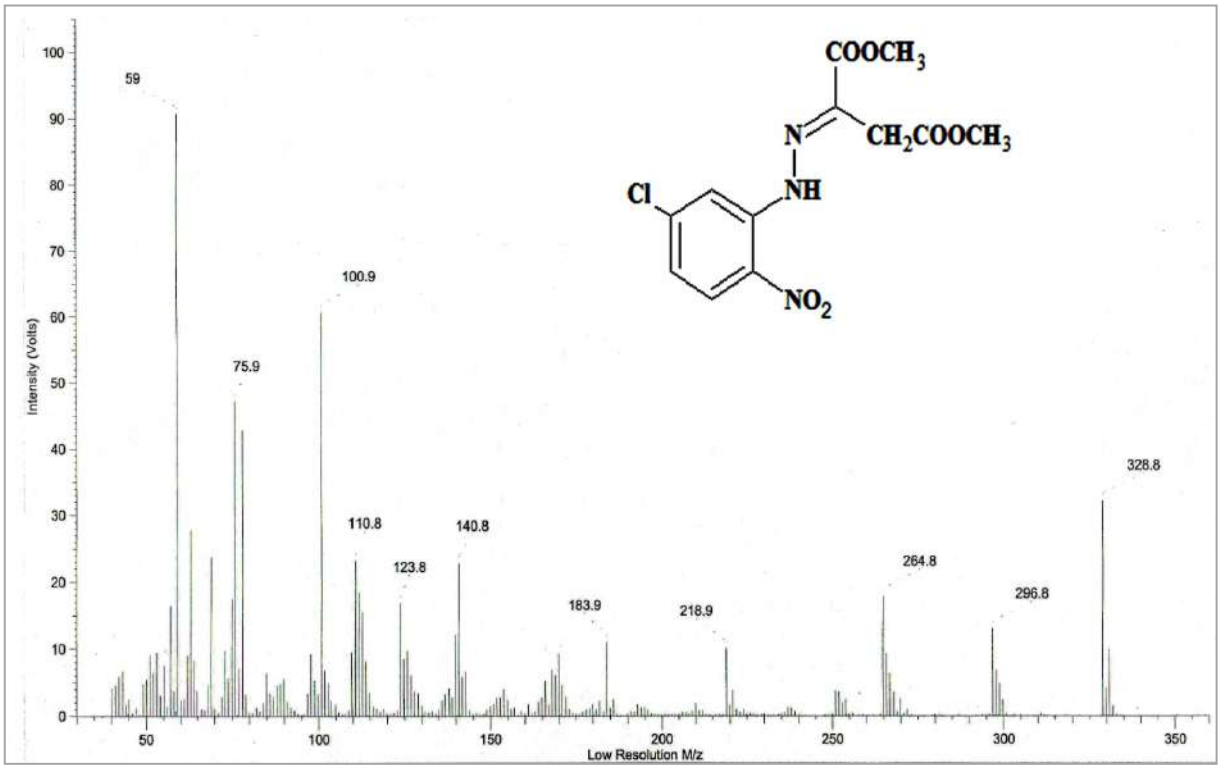


Figure III.10: Spectre de masse de (*E*)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazonooxalo acétate de diméthyle.

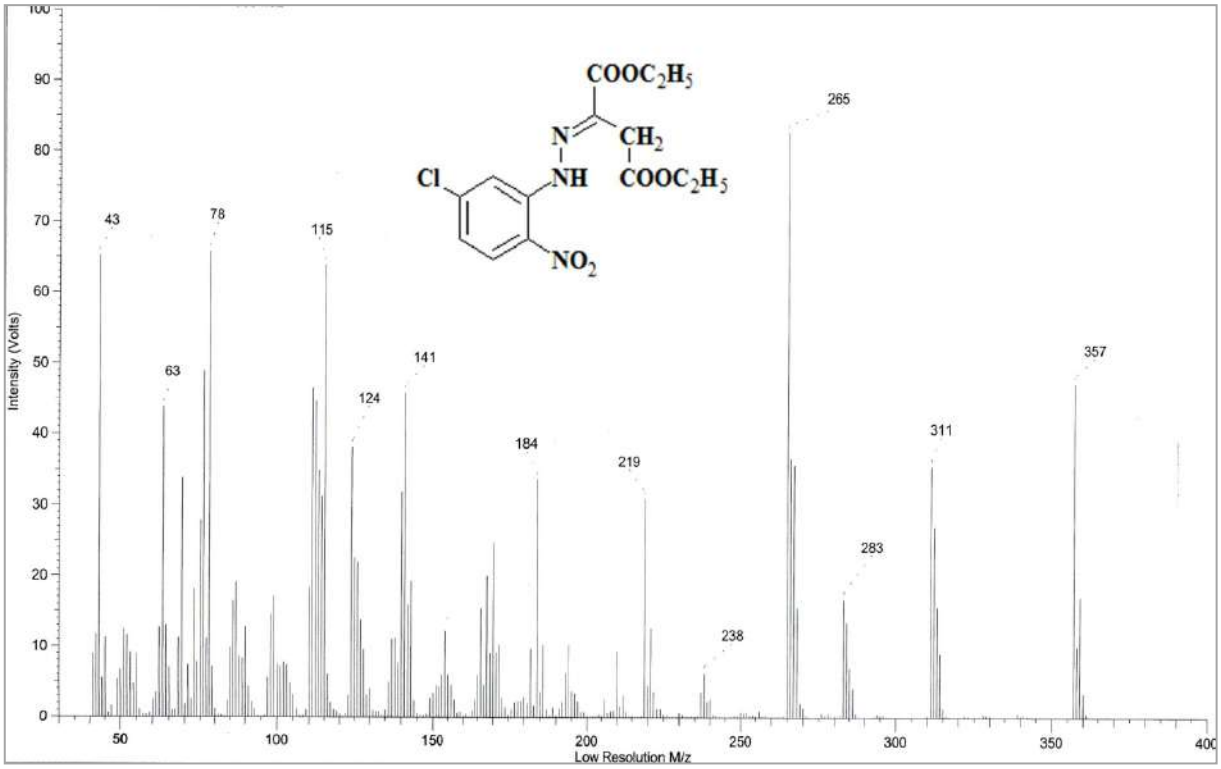


Figure III.11: Spectre de masse de (*E*)-5-chloro-2-nitrophényl hydrazonooxalo acétate de diéthyle.

III.4.Préparation des dérivés 1.2-Diazines :

La condensation des hydrazones des dérivés 2-nitrophényloxalo acétate de dialkyles avec l'hydrazine monohydrate donne un accès favorable a une cyclisation menant aux dérivés 1,2-diazépines.Les dérives synthétisés précédemment sont mélangés avec un excès d'hydrazine monohydrate dans l'alcool correspondant et portés à l'ébullition sous reflux et sous agitation jusqu'à formation de précipités. Après filtration à chaud, nous avons obtenu des produits purs avec des points de fusions différents par rapport aux hydrazones de départ.

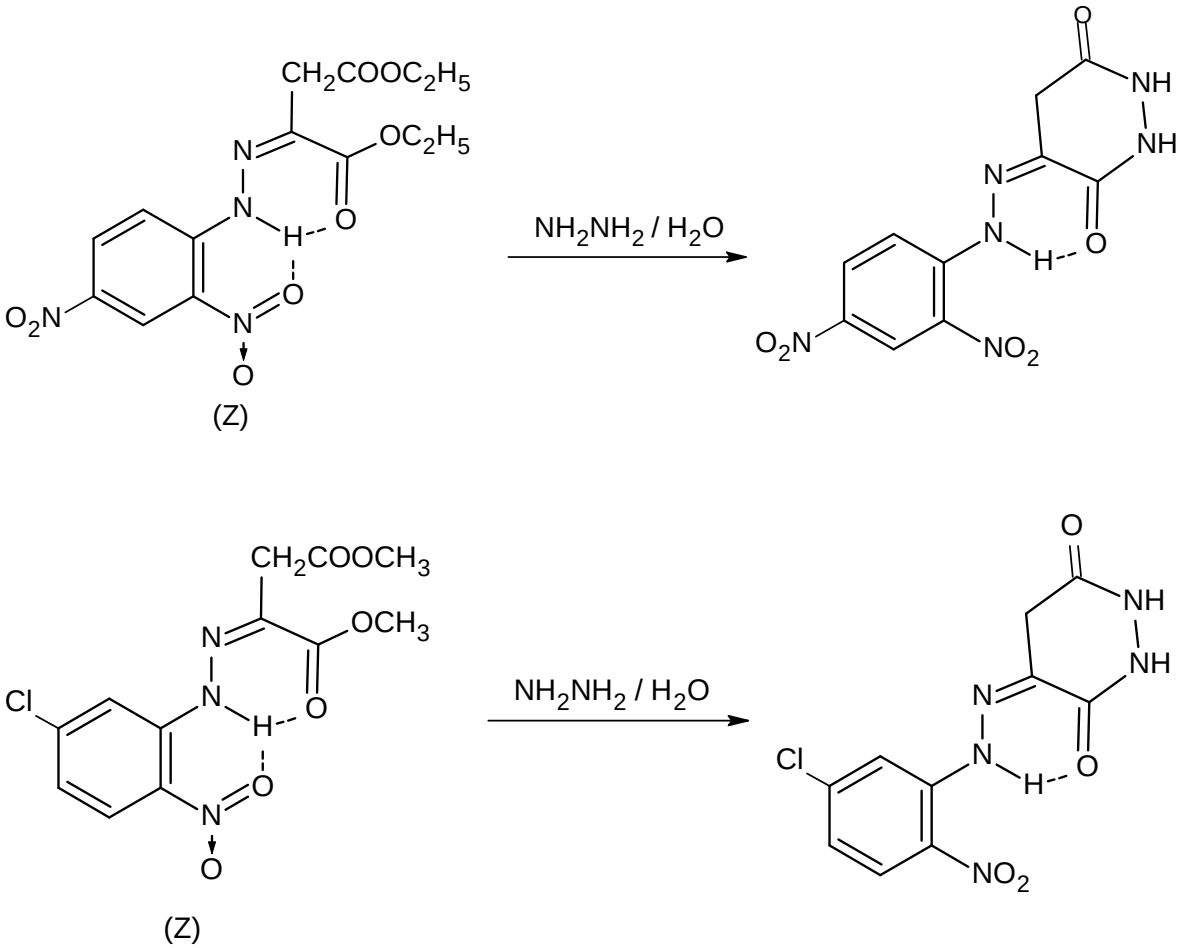


Schéma III.6: Préparation des dérivés 1.2-Diazines.

Le spectre IR montre la dissaprition des bandes d'absorption caractéristiques de l'ester et l'apparition à……. . Des bandes caractéristiques de NH. Ainsi qu'au …… apparaisse la bande d'absorption caractéristique de NCO (lactame) à……..

La bandecaractérictique du groupement NO_2 apparaisse à 1496 cm^{-1}. Donc d'après les spectres IR il ya bien une cyclisation menant aux dérivés 1,2-diazi.

SPECTRES IR

III.5.Réduction des dérivés 1,2diazines :

En principe par réduction des dérivés 1,2-diazines, deux possibilités de cyclisation réductive sont envisageables **(Schéma III.7).**

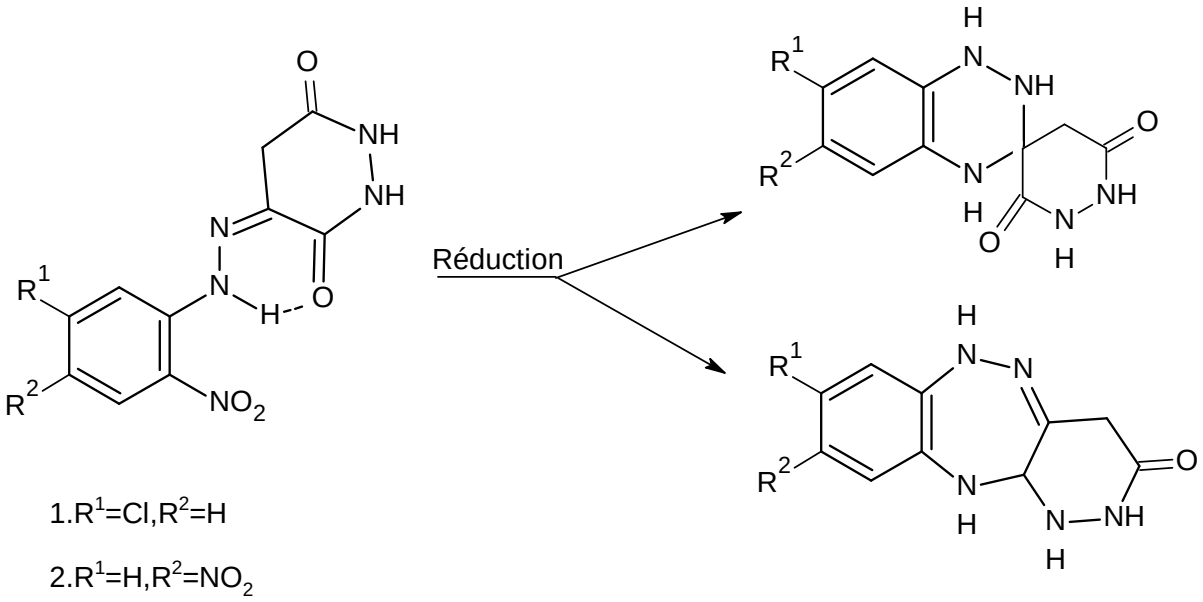


Schéma III.7 : Réduction des dérivés 1,2-diazines.

Après la réduction de groupement nitro au groupement amino, une addition nucléophile de ce dernier sur l'atome de carbone de la double liaison C=N devrait mener au dérivé spiro[1,2,4-benzotriazine-3,4 [1,2]diazine] (**Schéma III.8**).

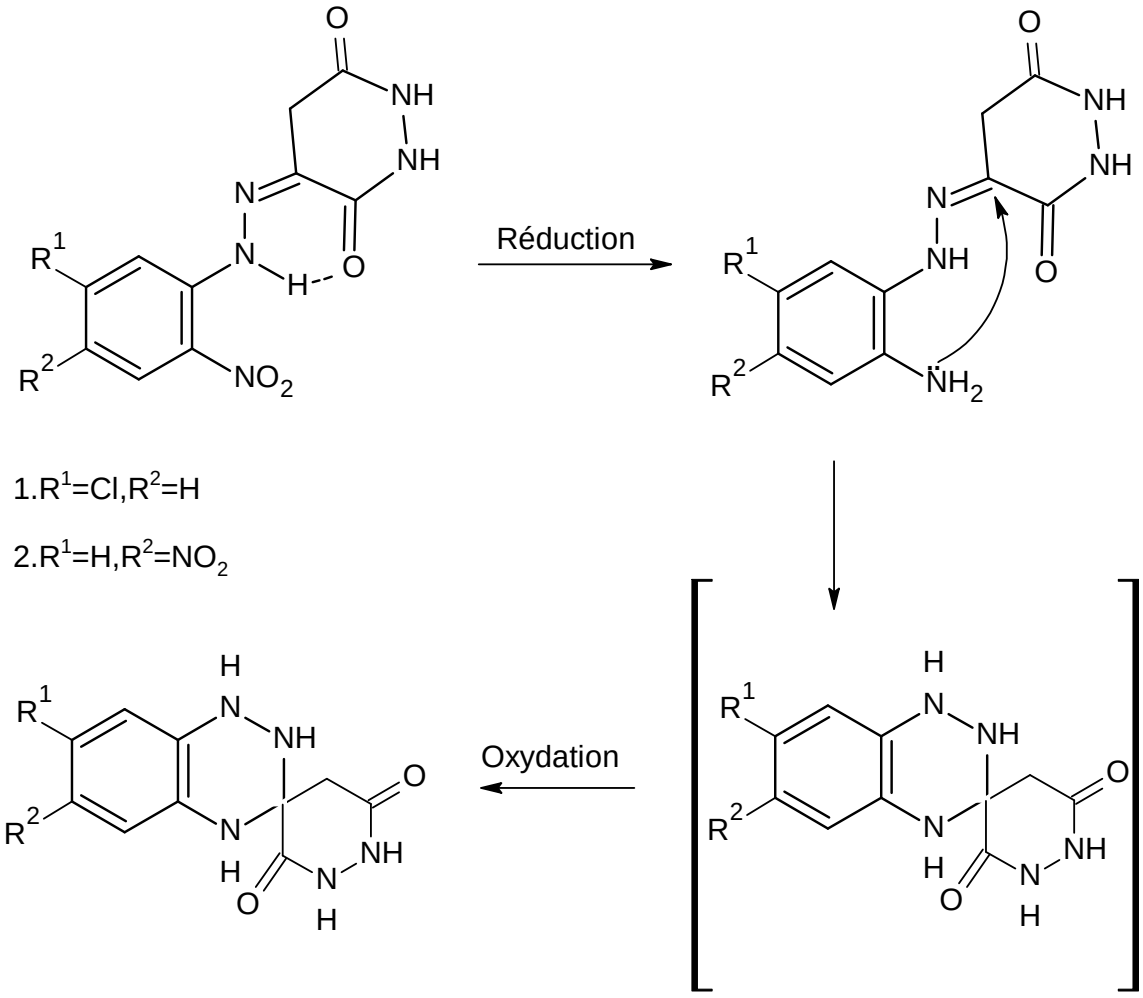


Schéma III .8: Première possibilité de cyclisation.

Le groupement amino peut aussi se condenser avec le groupement carbonyle(C=O) se trouvant en position favorable et mener au dérivé 1,2-diazino[4,3,-c] [1,2,5]benzotriazépine **(Schéma III.9).**

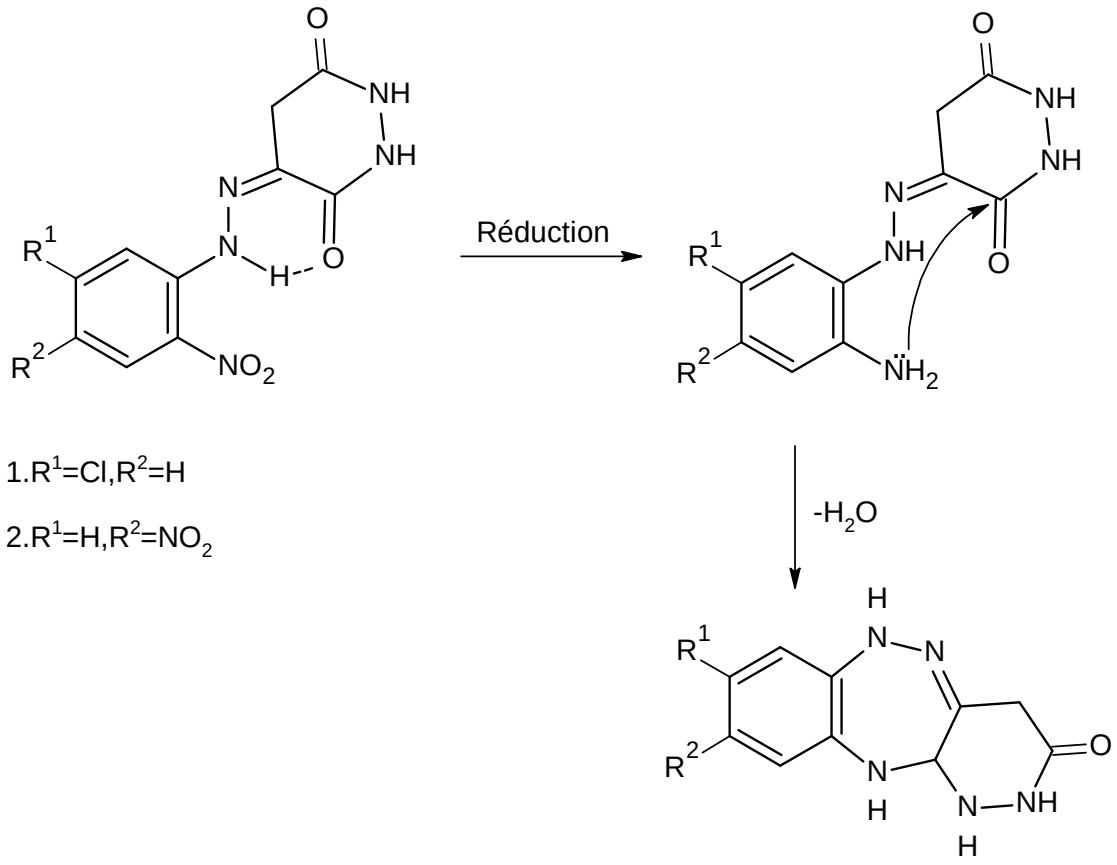


Schéma III.9: Deuxième possibilité de cyclisation.

Conclusions

Conclusions

L’objectif de notre travail est de synthétisés de nouveaux composés hétérocycliques azotés qui peuvent avoie une activité biologique.

L’addition nucléophile de 1-chloro-2,4-nitrobenzène et 1-chloro -3,4-di nitrobenzène à donner deux dérivés de 2-nitro-phényl hydrozine (chloré et nitré). La condensation de ses deux dérivés avec l’acétyline dicarboxylate de dialkyles à donnes les hydrazones correspondant la condensation de l’isomère (Z) de ses hydrazons à meme à des dérivés 1,2-dizaines. la structure des composés synthétisés à été confirmé par différenties méthodes physique d’analyse tel que : IRHRMN, ^{13}C-RMN, SM.

La réduction des dérives 1,2-diazine à conduit à des composés qui nécessite une caractérisation plus approfondie.

Références bibliographiques

1. Abdoul Karim, Cours de chimie fine et Hétérocyclique,.*Université de Gamal Abdel Nasser de Conakry.*

2.Samar, Z., thèse de doctorat, *Université de Constantine*, 2015, 1-220.

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

4.J.C.E.Simpson,*J.Chem. Soc*,1945, 646.

5. C. M. Suter, *J. Am.Chem. Soc*, 1929, 2581.

6. N. J. Leonard, S. N. Boyd, *J. Org. Chem*,1946,11,405.

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

8. G. R. Ramage, G. Trappe, *J. Chem. Soc*, 1952, 4406.

9. K. Fleischer, K. Schranz, *B.*1922, 55, 3253.

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

11.H. H. Hodgson, E. R. Ward, *J. Chem. Soc*, 1947, 327.

12.J. R. Sampey, E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc*, 1947, 69, 712.

13.W. E. Kuhs, Organic.*Synthesis.*Vol.II,1943,447.

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

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

16. B. Kohne , K. Praefcke , *Liebgs Ann. Chem*,1987,265.

17. J. George, S. Chandrasekaran,*Synthesis. Commun.*, 1983, 13, 495.

18. R. A. Johnstone , A. H. Wilby , D. Entwistle , *Chem. Rev.*1985, 85, 129.

19. S. Ram, R. E. Ehrenkaufer,*Synthesis*,1988, 91.

20. R. A. Rampulla, R. K. Russel,*Synthesis. Commun*, 1986,16, 1229.

21. J. G. Westra,*Carcinogenesis*, 1981, 2, 355.

22. C. S. Rondestvedt, T. A. Johnson,*Synthesis*,1977, 850.

23. M. Petrini, R. Ballini, G. Rosini,*Synthesis*, 1987, 713..

24. A. A. Banerjee, D. Mukesh,*J. Chem. Soc. Chem. Commun*. 1988, 1275.,

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

26. S. Ram, R. E. Ehrenkaufer, *Synthesis*.1986, 133.

27. K.K. Jha, et al, Eur. J. Med. Chem., 45, 4963-4967 2010.

28. Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. J. Am. 1957, Chem. Soc. 79, 427-429

29. N. E. Genung, L. Wei, G. E. Aspnes, 2014, Org. Lett., 16, 3114-3117.

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.K. Jha, et al, Eur. J. Med. Chem., 45, 4963-4967 2010.

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

34. Issaad,F.Z ;Etude électrochimique des dérives ortho-nitro phényle acétique ; 44 ; (2009)

35.A. A.Prokopov and Yakhontov, KhimiyaGeterotsiklicheskhikhSoedinenii, 1977, 11, 1531.

36.R. S. Begunov and G. A. Ryzvanovich, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2009, 1224

37. Bouchikhi, F ; Synthèse de composés hétérocycliques aromatique azotés, inhibiteurs potentielles de kinases ; HAL ; P119 ; (2008).

38. 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.

39.P. Diana, A. Stagno, P. Barraja, A. Montalbano, A. Martorana, A. Carbone and cirrincione, ARKIVOC, 2009, 177.

40. 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.

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

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

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. Kentaro Okuma,Jun-ichiSeto, NoriyoshiNagahora, and Kosei Shioji[11]Bunce, R.A., Herron,D.M.,and Ackerman, M.L. J.Org.Chem., 65, (2000), 2847

47 . G.Dou, D.Wang, DShib; Facile And Efficient Synthesis Of 2-AminoquinolineDerivatives ReducedBy Zn/Acoh ; Vol. 92 ; No. 3; (2016) ; 522.

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

49.S.Blanchard, I. GrigAlexa,O.

Patriciu,A.Finaru,G.Guillaumet;dihydrodipyridopyrazines:synthese et fonctionnalisation; (2010) ; 55.

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

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

52. Khoumeri, O.; Terme, T.; Vanelle, P. Synthesis2009, 3677.

53. Parvatkara, P. T., Parameswarana, P.S., and Tilveb S. G., Tetrahedron letters, Vol. 48, 7870

54. Bunce, R.A., Herron, D.M., and Ackerman, M.L. J.Org.Chem., 65, 2000, 2847

55.J. A. Valderrama, H. Pessoa-Mahana, G. Sarras, R. Tapia, Heterocycles1999, 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

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

58. Denny, W.A., Wilson, W.R., Ware, D.C., Atwell, G.J., Milbank, J.B., Stevenson, R.J., U.S Patent 7064117 (2006).

59. 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.

60. Eswaran, S., Adhikari, A., Chowdhury, I., Pal, N., and Thomas, K.D., European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 45, (2010), 3374-3383.

61. 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), 131.

62. Muruganantham, N., Sivakumar, R., Anbalagan, N., Gunasekaran, V., and Leonard, J.T.

Biol. Pharm. Bull,Vol. 27, (2004), P. 1683–1687.

63. Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V.P., and Giles, D., Eur. J. Med. Chem,Vol. 42, (2007); 823–840.

64. Narsinh, D.; and Anamik, S. Ind. J. Pharm. Sci, Vol. 63, (2001), 211.

65. 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.

66. Tandon, V.K., Yadav, D.B., Maurya, H.K., Chaturvedib, A.K. and Shuklab, P.K., Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 14, (2006), 6120–6126.

67. Nikita Parekh, Joice Thomas, Jubi John, RadhikaKusurkar, Wim M. De Borggraeve, WimDehaen, J. Org. Chem.2014, 79, 5338.

68. Antonow, D., Jenkins, T.C., Howarda, P.W. and Thurstona, D.E., Bioorganic & MedicinalChemistry,Vol. 15, (2007),3041.

69. A. El Kihel, M. Ahbala, A. Mouzdahir, N. Snader, E. M. Essassi, 2008, P. Bauchat, et Renée Danion-Bougot / Synth. Commun, (38), 200.

70. Virender Singh, SamiranHutait and SaujayBatra, Eur. J. Organic.Chem, 2009, 3454.

71. K.H. Weber, A. Bauer, K.H. Hauptmann, 1972, Liebigs Ann. Chem., 476.

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

73. Tristan A. Reekie , Iain S. McGregor , Michael Kassiou, Tetrahedron Lett., Volume 55, Issue 33, 13 Aout 2014, 4568-4571.

74. Nefzi A, Ong NA, Houghten RA (2001) Tert Lett 42(31): 5141-5143.

75. 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.

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

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

78. 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.

79. Davidson, J. R., J. Clin. Psychiatry, (2001),Vol. 62 (Suppl.), 46.

80. McCall, W. V., J. Clin. Psychiatry, (2001),Vol. 62 (Suppl.),27.