REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA

Faculté de technologie

Département de génie des procédés de l'environnement

MEMOIRE DE MASTER

Spécialité : Génie des procédés de l'environnement

Etude Biologique de Nouveaux Systèmes Hétérocycliques Azotés par Réduction Catalytique

Présenté par

Zekkari Manel

Bouchelaghem Takoua

Proposé et dirigé par

Mr. LETTREUCH Hichem

2019/2020

Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier DIEU le tout puissant de nous avoir donné la force, le courage et la patience pour accomplir notre travail.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de l'Ingénieur à l'Université Blida 1.

Au terme de ce travail, nous tenons à remercier vivement notre promoteur ***Mr LETTREUCH Hichem*** *pour son encadrement, orientation, et sa patience ses remarques qui nous ont donné un apport considérable, ainsi les membres de laboratoire 232 de l'université de Blida 1 pour leur compréhension et leur gentillesse.*

Nous tenons à remercier également les membres de jury qui ont acceptés à juger notre travail, ***Dr.BELAISSA.Y*** *Maitre de conférences à l'université de Yahia Fares de Médéa, et* ***Dr.FERGUENI.Z*** *maitre de conférences à l'université Yahia Fares de Médéa.*

.

Dédicace Manel

Je dédie ce travail à mes très chers parents pour leur amour, sacrifices et patience, Et pour m'avoir toujours soutenue, sans eux je n'aurai jamais étais là où je suis aujourd'hui,

À mes sœurs ***HADJER, SARAH*** *et* ***YOUSRA****, qui sont toujours présentes pour moi*

À mon mari ***HICHEM,*** *pour son aide et son encouragement*

À mon beau-frère ***M.LAMINE*** *et mes chers neveux* ***EL MEHDI*** *&* ***LAYANE***

À mes amies ***MALIA****,* ***NAHIDA,*** *et* ***AMINA***

Et à tous ceux qui me sont chers.

Dédicace Takoua

Avant tous, merci au bon Dieu pour nous avoir guidé pendant toutes ces années et qui a été notre seul refuge, celui qui écoutait toute nos doléance et qui exauçait toutes nos prières.

A mes parents ; A la lumière de mes jours .Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

Aux personnes dont j'aurai aimé la présence dans ce jour, à tous mes frères et mes sœurs et mes amies.

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin de mes études supérieures.

A mon binôme MANEL et toute sa famille.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Résumé

Le 2,4-dinitrophéhylhydrazonooxaloacétate de diméthyles peut exister sous deux configurations diastéréoisomères de la forme (E) et (Z).

De même le 2-nitrophénylhydrazonooaxaloacétate de diméthyles peut exister aussi sous les mêmes configurations.

Les isomères (E) se cyclisent spontanément par hydrogénation catalytique et menant a de nouveaux dérives pyrazoliques.

Quelques composés synthétisés ont été caractérisés sur le plan structural par utilisations des méthodes physicochimiques d'analyses telles que la spectroscopie infrarouge et le point de fusion.

Les hétérocycles azotés possèdent des activés biologiques très intéressantes, qui ont été étudiés par les chercheurs du monde à fin d'évaluer leurs différentes activité tels que : antibactérienne, anti-inflammatoire, antifongique et insecticide

Mots clés : Pyrazoliques, hydrogénation catalytique, hétérocycles bv

Abstract

The 2-nitrophénylhydrazono oxaloacetates of dimethyl can exist in two different configurations diastereoisomers form (E) and form (Z).

Likewise, dimethyl 2-nitrophenylhydrazonooaxaloacetate can also exist in the same configurations.

The (E) isomers cycles spontaneously by catalytic hydrogenation and leads to new pyrazolics derivatives.

The heterocyclic has been characterized in structural plan by using physicochemical methods of analysis such as: transform infrared spectroscopy and Fusion point.

Nitrogenous heterocycle have very interesting biological activities, which have been studied by researchers around the world to evaluate their different activities such as: antibacterial, anti-inflammatory, antifungal and insecticide.

Key words: Pyrazolics, catalytic hydrogenation, heterocyclic.

ملخص

يتواجد ثنائي ميثيل 2-نيتروفينيل هيدرازونو أوكزالواسيتات على شكل مماكبين (E) و(Z).

وبالمثل ، يمكن أن نجد ثنائي ميثيل 2-نيتروفينيل هيدرازونوواكسالو أسيتات أيضًا على شكل نفس المماكبين.

تحدث عملية الارجاع الحلقي للمركب (E') تلقائيًا عن طريق الهدرجة المحفزة مما يؤدي إلى تشكل مشتقات بيرا زولية جديدة.

بعض المركبات الناتجة تمت دراسة خصائصها الفيزيوكيميائية باستخدام طرق التحليل الفيزيائي مثل التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء و درجة الإنصهار.

الحلقات الازوتية غير المتجانسة لها نشاط بيولوجي جد مهم ، والذي تمت دراسته من قبل الباحثين في جميع أنحاء العالم لتقييمه مثل: مضاد للجراثيم ، مضاد للالتهابات ، مضاد للفطريات ومبيدات حشرية.

الكلمات المفتاحية: هدرجة محفزة، بيرا زولية، الدورات غير المتجانسة.

Sommaire

Introduction générale 12
1. Partie bibliographique 14
1.1. Introduction 15
1.2. Réduction des composés nitrés : 15
1.3. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive des composés nitrés : 16
1.3.1. Synthèse d'hétérocycles à cinq membres : 16
1.3.2. Synthèses d'hétérocycles à six membres : 19
1.3.3. Synthèse d'hétérocycles à sept membres : 23
1.4. Activité biologiques d'hétérocycles : 25
1.4.1. Activité antibactérienne : 25
1.4.1.1. Définitions des bactéries : 25
1.4.1.3. Les antibactériens : 27
1.4.2 Activité anti-inflammatoire : 27
1.4.1.4. Définition de l'inflammation: 27
1.4.1.5. Les anti-inflammatoires : 28
1.4.3 Activité antifongique 28
1.4.1.6. Définition des champignons : 28
1.4.1.7. Les champignons étudiés : 29
1.4.1.8. Les antifongiques : 30
1.4.2. Activité insecticide : 30
1.4.2.1. Définition d'insecte charançon : 30
1.4.2.2. Les insecticides : 31
2. Partie expérimentale 32
2.1. Appareillages : 33
2.2. Produits utilises : 34
2.3. Synthèse des composés de départ : 35
2.3.1. Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine : 35
A. Méthode (1) : 35
B. Méthode (2) : 36
2.3.2. Préparation de 2,4-dinitrophénylhydrazine : 36
2.4. Synthèse des hydrazones : 37

2.4.1. Synthèse de (*E*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle :.....37
2.4.2. Synthèse de (*Z*) -2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle :.....37
2.4.3. Synthèse de (*E*)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle :.....38
3. Résultats et discussions 39
3.1. Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine :.....40
3.2. Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine :.....41
3.3. Synthèse de (*E*) et (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle :.....42
3.4. Synthèse de (E)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle :.....44
3.5. Cyclisation réductive des dérivés de (*E*)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle : 45
Conclusion générale 46
Références bibliographique.....47

Liste des figures

Figure 1: Image MEB de Escherichia Coli [95] 26
Figure 2 : Image MED de Staphylococcus Aureus [99] 27
Figure 3 : Image de Candidas albicans [108] 29
Figure 4 : Spectre IR de 2-nitrophénylhydrazine 40
Figure 5 : Spectre IR de 2,4-dinitrophénylhydrazine 41
Figure 6 : Spectre IR de (*E*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle 43
Figure 7 : Spectre IR de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle 43
Figure 8 : Spectre IR de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle. 44

Liste des schémas

Schéma 1: Mécanisme réactionnel de synthèse de 2-nitrophénylhydrazine 40
Schéma 2 : Mécanisme réactionnel de synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine 41
Schéma 3 : Mécanisme réactionnel de Synthèse (*E*) et (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyles 42
Schéma 4 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive des dérivés de 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle. 45

Liste des abréviations

Δ : Chauffage.

A.I.N.S : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

A.I.S : Anti – inflammatoire stéroïdiens.

ADN : Acide désoxyribonucléique**.**

ARN : Acide ribonucléique.

Cl : chlore.

DMF : Diméthylformamide.

EtOH : éthanol.

IR : Infrarouge.

M : Masse molaire.

MW : Microwave.

Ph : phényl.

Ph : phenylebutanoique.

P_f : Point de fusion.

R : Radical.

Rd : Rendement.

THF : Tetrahydrofurane.

$Ticl_4$: Tetrachlorure de titane.

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 applications, la diversité dans ces méthodes de synthèse ainsi que pour l'intérêt industriel des composés hétérocycliques; ses derniers constituent plus que la moitié des composés organiques connues ce qui les rend d'une très grande importance vis-à-vis de leur activité biologique et leurs applications dans divers domaines.

Les fractions hétérocycliques sont omniprésentes dans une classe importante de composés naturels tels que l'ARN, l'ADN, les enzymes, les vitamines, les aminoacides, les hormones, les alcaloïdes et les antibiotiques. Elles sont aussi largement répandues dans les produits pharmaceutiques, les herbicides, les pesticides, les colorants, ainsi que comme inhibiteurs de corrosion qui jouent un rôle très important dans la préservation de notre environnement.

Un hétérocycle est un cycle contenant au moins un atome hors que l'atome de carbone ; comme le soufre, l'oxygène, l'azote qui sont les atomes les plus rencontrés dans un système pareil. Les hétérocycles peuvent être aromatiques ou non aromatiques. Les aromatiques sont le plus souvent appelés hétéroaryles.

La formation de cycles est une étape prépondérante dans la synthèse de molécules hétérocycliques. Il existe dans la littérature de nombreuses méthodes permettant les réactions d'hétérocyclisation dont les plus courantes de nos jours s'effectuent à l'aide de catalyseurs aux sels de métaux de transition.

Nombreux sont les hétérocycles azotés doués d'activité biologique sont obtenus par cyclisation réductive à partir des composés ortho nitrés aromatiques appropriés.

Le but de ce travail est l'obtention de nouveaux hétérocycles azotés par cyclisation réductive qui devraient en principe avoir une activité biologique.

A cet effet les objectifs suivants sont à réaliser :

- Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine par deux méthodes.
- Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine.
- Synthèse et caractérisation de (E) et (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles.

- Synthèse de (E) -2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles.
- Cyclisation réductive des dérivés de (E)-2-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle

Notre travail est subdivisé en trois parties :

- Une partie bibliographique qui comporte quelques exemples de travaux réalisé dans le domaine de la synthèse d'hétérocycles par cyclisation réductive.
- Une deuxième partie qui a été consacré seulement aux modes opératoire détaillés, aux caractéristiques physico-chimique des produits obtenue, ainsi que l'interprétation des différents spectres IR des molécules résultantes.
- Une dernière partie, contient une présentation des différentes méthodes de synthèse suivie lors du notre travail, discussion des mécanismes réactionnel.

Chapitre I

Partie bibliographique

1.1.Introduction

Les dérivés nitrés sont des composés organiques qui portent la fonction nitro NO_2 lié à un atome de carbone qui peut être saturé, il s'agit de nitroalcanes (nitroaliphatiques) ou de nitro-aromatiques. C'est des composés organiques très important dans divers domaines de la chimie par exemple en chimie pharmaceutique, en agrochimie et en chimie des colorants.

La synthèse des hétérocycles azotés à partir des dérives nitrés par cyclisation réductive est une méthode très utilisée pour la fabrication de nombreux produits pharmaceutiques et le développement de nouveaux médicaments, ainsi la fabrication des produits agrochimiques tels que les insecticides ou les préparations phytosanitaires

1.2.Réduction des composés nitrés :

Pour la réduction des composés aromatiques nitrés sont surtout mis en œuvre les méthodes classiques de réduction , tels que le fer dans l'acide acétique [1, 2] ou dans l'acide chlorhydrique [3, 4], l'étain dans l'acide chlorhydrique [5], le sulfure de sodium [6], le dithionite de sodium [7, 8], le zinc dans l'acide acétique [9, 10], mais l'hydrogénation catalytique sous l'emploi de PtO_2 [11, 12] ou Pd/C [13, 14] 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 [15, 16]. Ainsi par exemple les donneurs d'hydrogène catalysés par le palladium comme le cyclohexène [17], l'hydrazine [18, 19], le tétrahydroborate de sodium [20, 21], l'acide formique [22] ou bien le formiate d'ammonium [23, 24] sont mis en œuvre. La réduction des composés nitrés par ces méthodes mène jusqu'aux amines primaires.

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

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

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

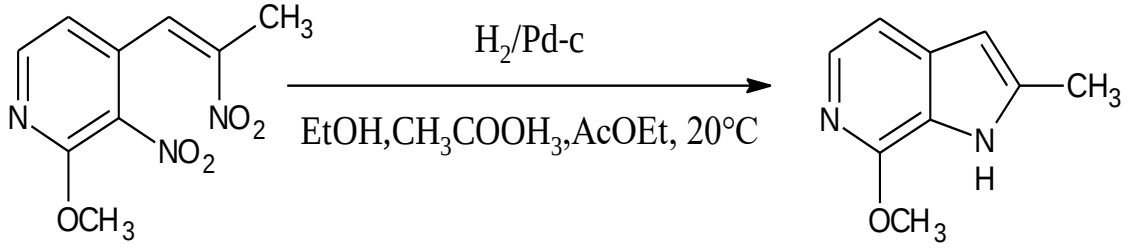
La cyclisation réductive des composés nitrés offre une possibilité de synthèse d'hétérocycles azotés de 5,6 et 7 membres.

La formation des hétérocycles à 5 et 6 membres se produit le plus souvent spontanément à cause de leur stabilité et de leur situation stérique plus favorable.

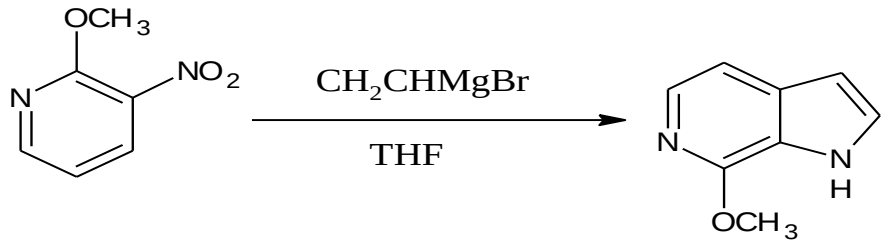
En revanche la formation d'hétérocycles à 7 membres est plus exigeante et se déroule en règles générales dans des étapes séparées de la réduction.

1.3.1. Synthèse d'hétérocycles à cinq membres :

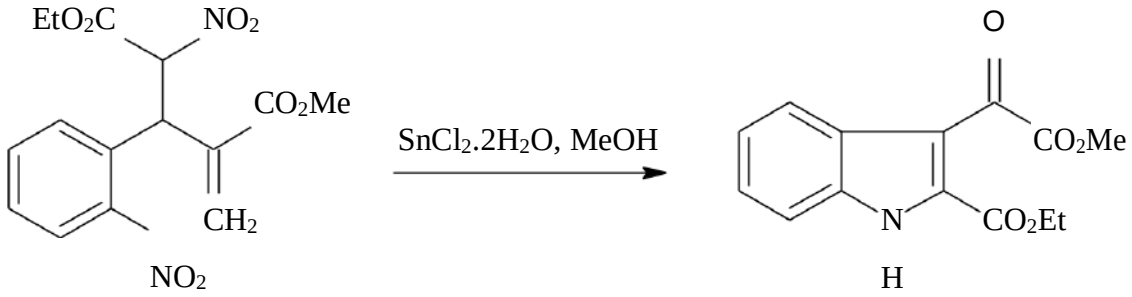
La 7-méthoxy-2-méthyl-1*H*-pyrrolo [2,3-*c*]pyridine est obtenue avec un rendement de 66% à partir de 2-méthoxy-3-nitro-4-(2-nitro-propényl) pyridine par hydrogénation catalytique dans l'éthanol, l'acétone et l'acétate d'éthyle [25].



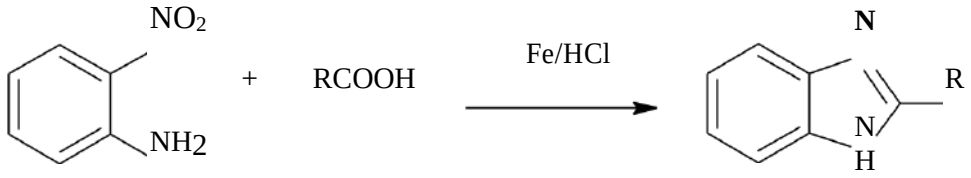
De même la 7-méthoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine est obtenue avec un rendement de 20% par cyclisation réductive avec le bromure de vinylmagnésium dans le tétrahydrofurane à partir de 2-méthoxy-3-nitropyridine [26].



Le 3-[méthoxy(oxo)acétyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle est obtenu à partir de 2-méthylène-4-nitro-3-(2-nitrophényl) pentanedioique de 5-éthyle et 1-méthyle par cyclisation réductive avec le chlorure d'étain dihydrate dans le méthanol avec un rendement de 56% [27].

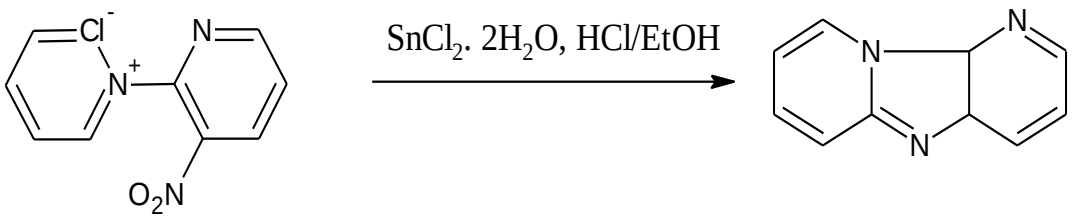


Récemment de nouveaux dérivés benzimidazoles doués d'une haute activité biologique sont obtenus, avec des rendements variables, à partir de l'*o*-nitroaniline et des acides aliphatiques par cyclisation réductive avec la poudre de fer et l'acide chlorhydrique [28].

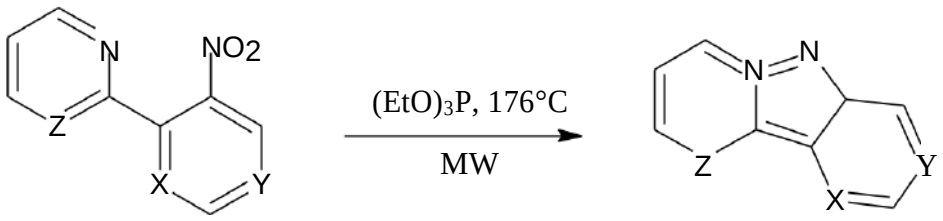


R = H, Me, Et, Pr, Bu

La réduction du chlorure de *N*-(3-nitro-2-pyridyl)pyridinium par le chlorure d'étain dihydrate dans l'éthanol et l'acide chlorhydrique conduit à la formation de pyrido[3',2':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine avec rendement de 82% [29].

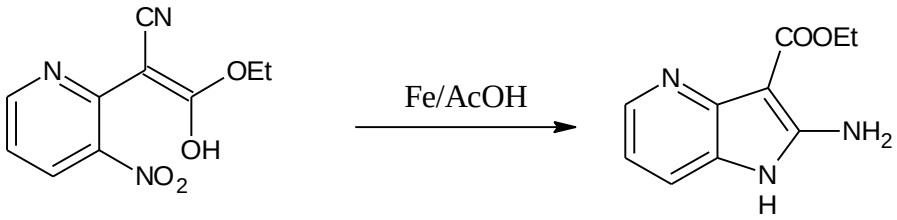


Des dérivés pyrazolo[1,5-a:4,3-b']dipyridine, pyrazolo[1,5-a:3,4-c']dipyridine, et pyrido[3',2':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine sont obtenus avec un rendement de 71%-87% à partir de 3-nitro-2-(pyrimidin-2-yl)pyridine et 3-nitro-2-(pyrid-2-yl)pyridines par réduction avec le triéthylphosphite sous micro-ondes à 176°C [30].

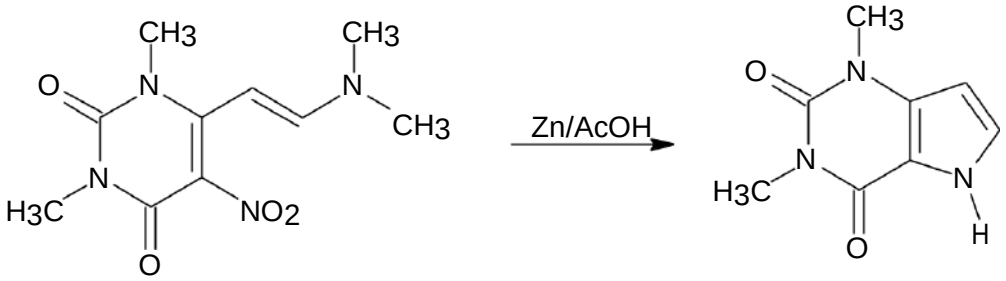


Z=CH ou N; X=CH et Y=N ou X=N et Y=CH

Le 2-amino-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-3-carboxylate d'éthyle est obtenu par cyclisation réductive au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique à partir de 3-éthoxy-3-hydroxy-2-(3-nitropyridin-2-yl)prop-2-ènenitrile [31].



La 1,3-diméthyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*d*]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-nitropyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione [32].



Intérêt biologique :

Parmi les nombreuses familles de molécules biologiquement actives, les hétérocycles azotés tels que les dérivés indoles [33], indazoles, Benzimidazoles, benzotriazoles [34], ou encore les azaindoles [35], sont de plus en plus fréquemment rencontrés dans les structures de composés d'intérêt pharmaceutique ayant une activité biologique.

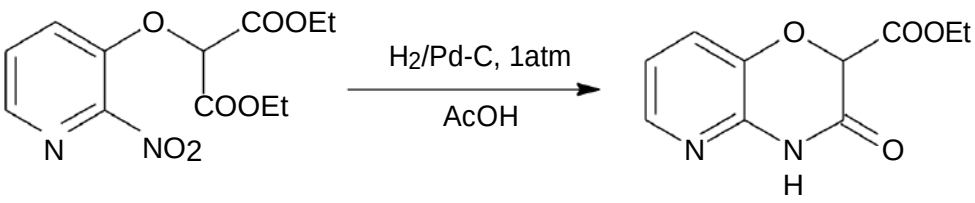
Parmi les applications les plus récentes, les dérivés azaindoles sont utilisés en tant qu'antibactériens [36], antiprolifératifs [37], anticancéreux [38] , inhibiteurs de protéines kinases : c-Met [39], tryptase [40], cytokine [41], ligands des récepteurs à la sérotonine 5-HT : [42,43] et aussi pour la synthèse de 4- et 6-azaindolyloxacetylpiperazines en tant que drogues anti-VIH [44].

Les dérivés indoles ont des activités intéressantes dans le traitement des désordres liés aux hormones sexuelles [45,46], ainsi que dans le traitement de différents types de cancer [47]. Cette famille de composés très intéressante et largement utilisée dans le traitement de l'asthme de l'insuffisance cardiaque et des maladies vasculaires cérébrales [48].

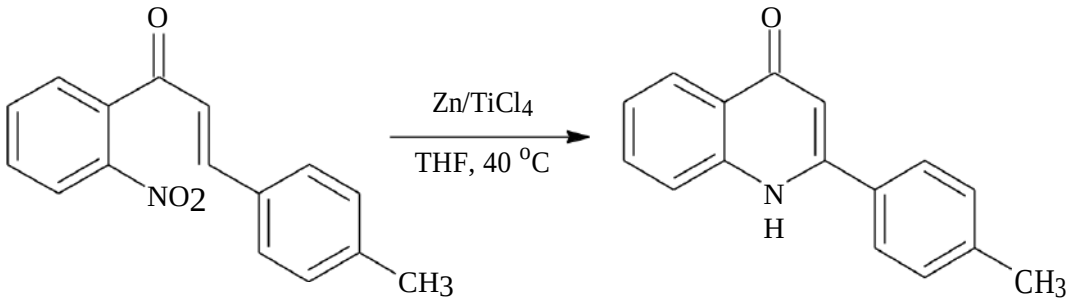
Ces vingt dernières années, la littérature a rapporté un grand nombre de travaux concernant l'activité biologique des dérivés imidazopyridine et imidazopyridazine. Il s'est avéré que ces dérivés possédaient des activités dans des domaines variés : anti-inflammatoires [49], agents utilisés dans le traitement de certaines pathologies du système nerveux central [50], antibactériens [51], et antiviraux [52], antagonistes des récepteurs CRF1 (facteur de libération du corticotropine actif dans le traitement des troubles psychiques, des maladies neurologiques [53], cardio-pulmonaires et certaines douleurs somatiques [54].

1.3.2. Synthèses d'hétérocycles à six membres :

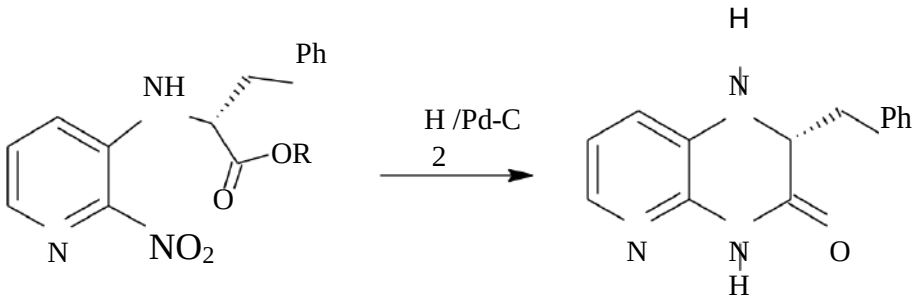
La cyclisation réductive de diéthyle 2-[(2-nitro-3-pyridyl)oxy]malonate par hydrogénation catalytique dans l'acétone donne l'éthyle 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-b][1,4]- oxazine-2-carboxylate d'éthyle avec un rendement de 51% [55].



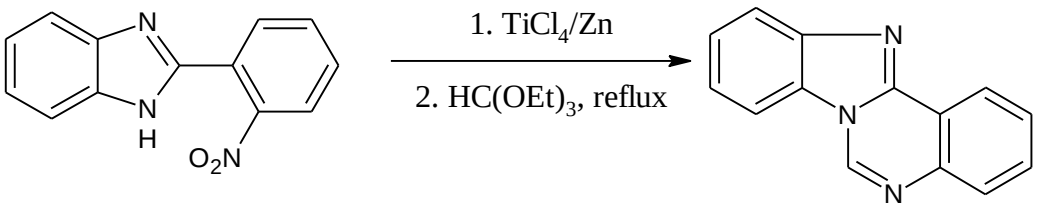
1-(2-nitrophényle)-3-(4-méthylphényle)prop-2-èn-1-one ou 2-nitrochalcone a été cyclisé en 2-(4-méthylphényle)quinoléin-4(1*H*)-one avec un rendement de 80% par cyclisation réductive sous traitement avec le tétrachlorure de titane et le zinc dans le THF [56].



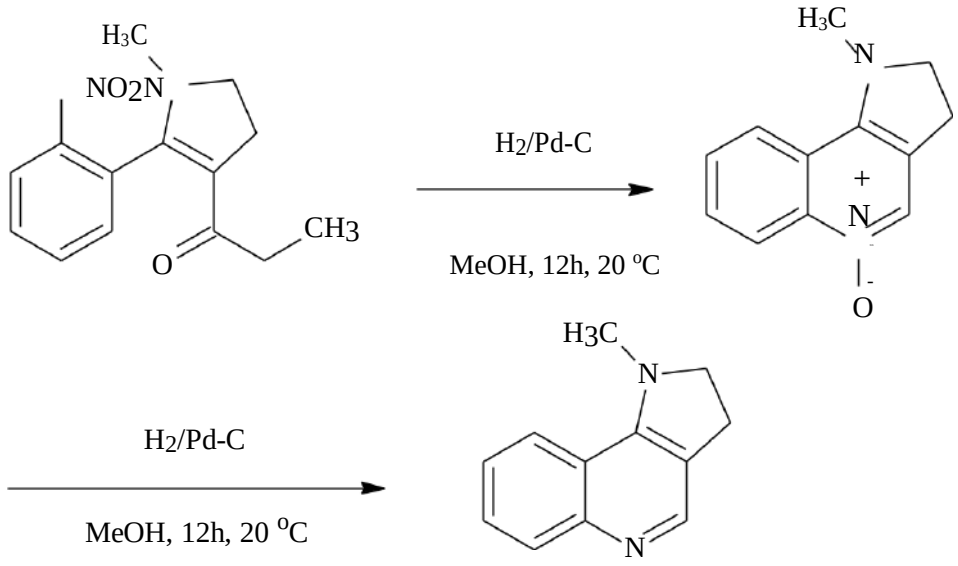
L'hydrogénation catalytique de *N*-(3-nitro-2-pyridyl)-L-phénylalaline donne directement par cyclisation réductive la 3-benzyl-1, 2, 3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-2-one [57].



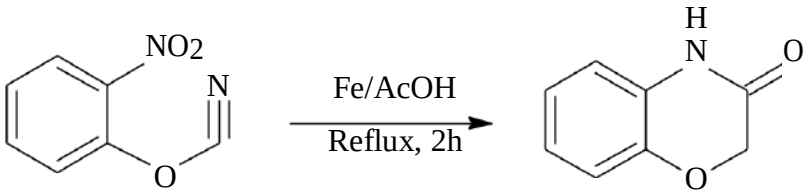
La Benzimidazo[1,2-c]quinazoline est obtenue avec un haut rendement par traitement de 2-(2-nitrophényl)benzimidazole avec l'orthoformiate d'éthyle en présence de $TiCl_4$/Zn [58].



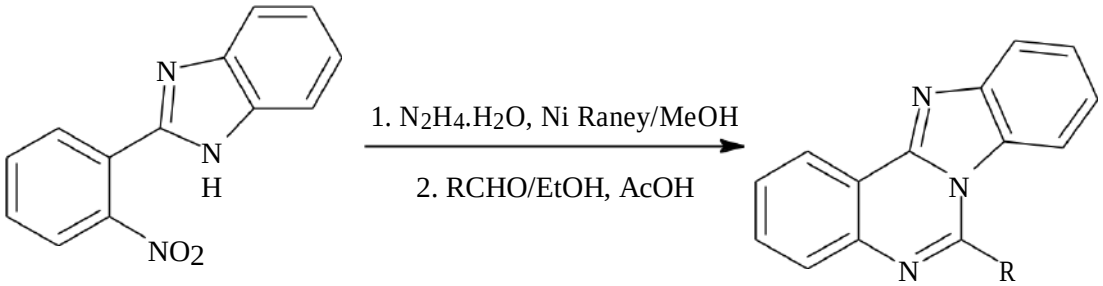
Un autre dérivé 1-méthyle-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoléine est accessible en deux étapes à partir de 1-[1-méthyl-2-(2-nitrophényl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl]propan-1-one par l'hydrogénation catalytique dans le méthanol avec un rendement de 38% [59].



La 1,4-benzoxazine-3(4*H*)-one est facilement accessible par cyclisation réductive à partir de 2-(2-nitrophénoxy)acétonitrile au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique avec un rendement de 93% [60].

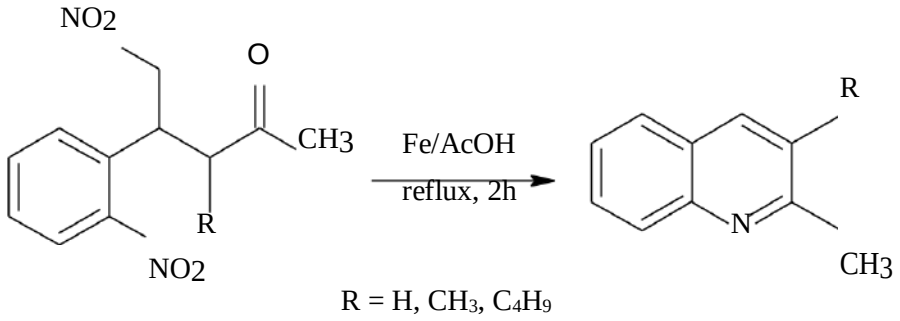


Des dérivés benzimidazo[1,2-c]quinazolines sont aussi obtenus à partir de 2-(2-nitrophényl)benzimidazole par réduction avec l'hydrazine monohydrate /Ni de Raney dans le méthanol suivi d'un traitement avec des aldéhydes dans un mélange d'alcool et d'acide acétique [61].



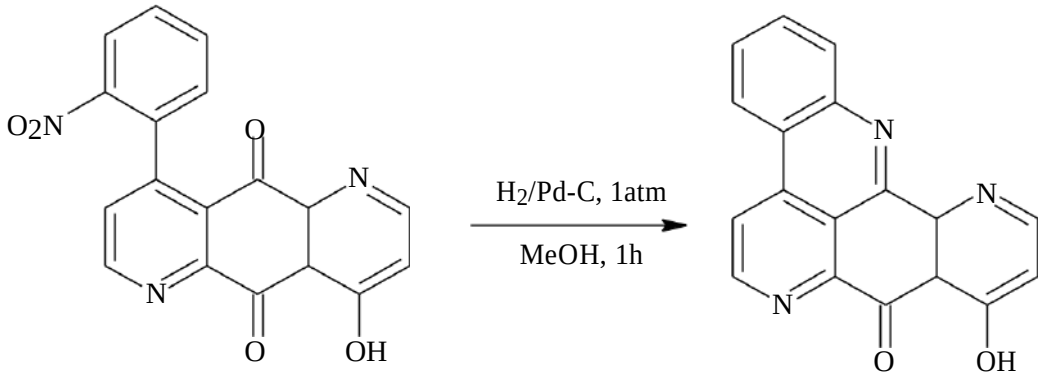
R = 4 BrC_6H_4, 4 ClC_6H_4, $MeOC_6H_4$, 4 $NO_2C_6H_4$

Des dérivés quinoléines sont obtenus avec de bons rendements (79%-85%) par cyclisation réductive avec le fer dans l'acide acétique [62].



R = H, CH_3, C_4H_9

Le mérinide est obtenu à partir de 4-Hydroxy-8-(2-nitrophenyl)-1,5-diazaanthracene-9,10-dione par hydrogénation catalytique dans le méthanol avec un rendement de 19% [63]



Intérêt 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 les plus récentes, les dérivés quinoléines sont utilisés

comme anticancéreux [64], antibactériens, antifongiques [65,66], antimalariques [67], antihypertensives [68],anti-inflammatoires [69], antivirales [70].Les quinoxalines ont des activités biologiques telles que l'activité antivirale [71] et antibactérienne et antifongique [72].

Les quinazolines sont bien connues dans la littérature, soit pour être des agents inhibiteurs des cancers, soit des intermédiaires pour la synthèse d'autres polyhétérocycles. Ils

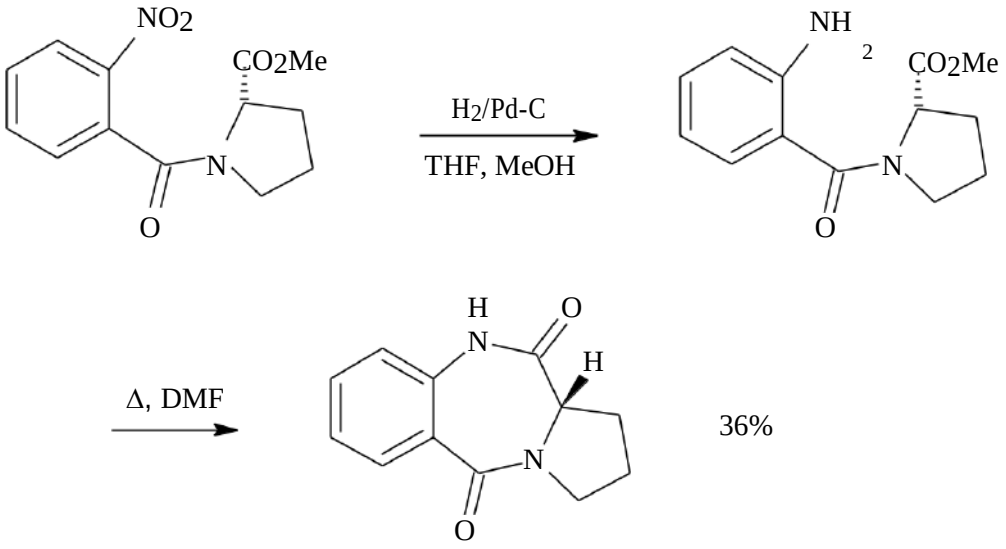
peuvent avoir des activités antivirales [73], anticancéreuses [74], antibactériennes [75], anti-inflammatoires, anti-asthmatiques ou anti-ischémiques [76].

Les dérivés cinnolines et indolocinnolines ont une activité biologique comme antiproliférative, antifongique et antibactérienne [77]. Quelques dérivés de cinnoline ont été examinés pour leur effet sur le système nerveux central [78]. les acridines ou dibenzo[b,e]pyridines ont fait l'objet de nombreuses application, notamment comme agents thérapeutiques, antitumorales [79]. Ils sont utilisées pour la synthèse en tant qu'antiseptiques (acriflavine ou euflavine), puis en tant qu'antiparasitaires (quinacrine)

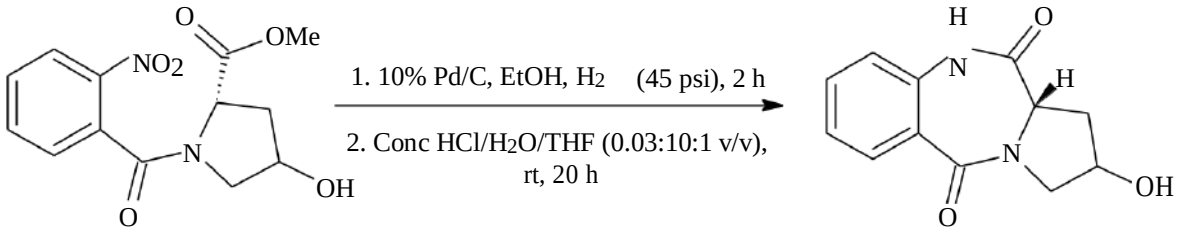
Les (pyridyl) pipérazines sont connues depuis longtemps comme ayant une activité antagoniste de l'histamine [80]. Depuis, de nombreux brevets ont été déposés sur leur utilisation comme antidépresseurs [81] ou encore comme traitement contre la maladie de Parkinson [82].

1.3.3. Synthèse d'hétérocycles à sept membres :

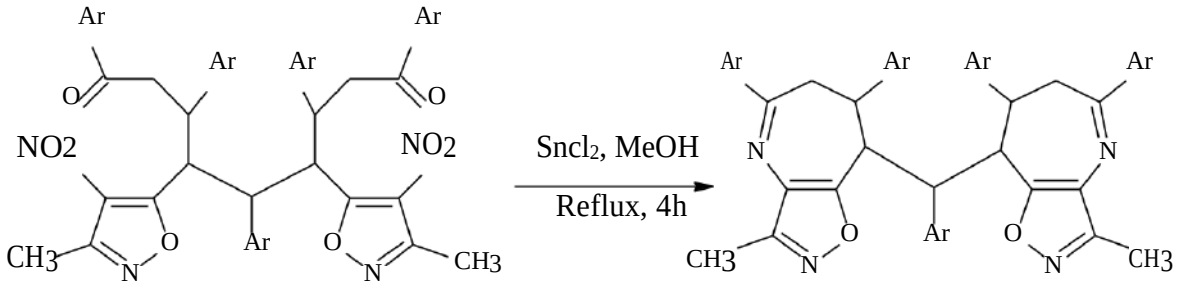
7-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo [2,1-c][1,4]-benzodiazépin-5,11(10*H*,11a*H*)-dione est obtenu par cyclisation réductive de N-(5-benzyloxy-2-nitrobenzoyl)-L-proline méthylester [83].



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, 11,11aS-hexahydro-5*H*-pyrrolo [2,1-c][1,4]benzodiazépin-5,11-dione avec un rendement de 82% [84].

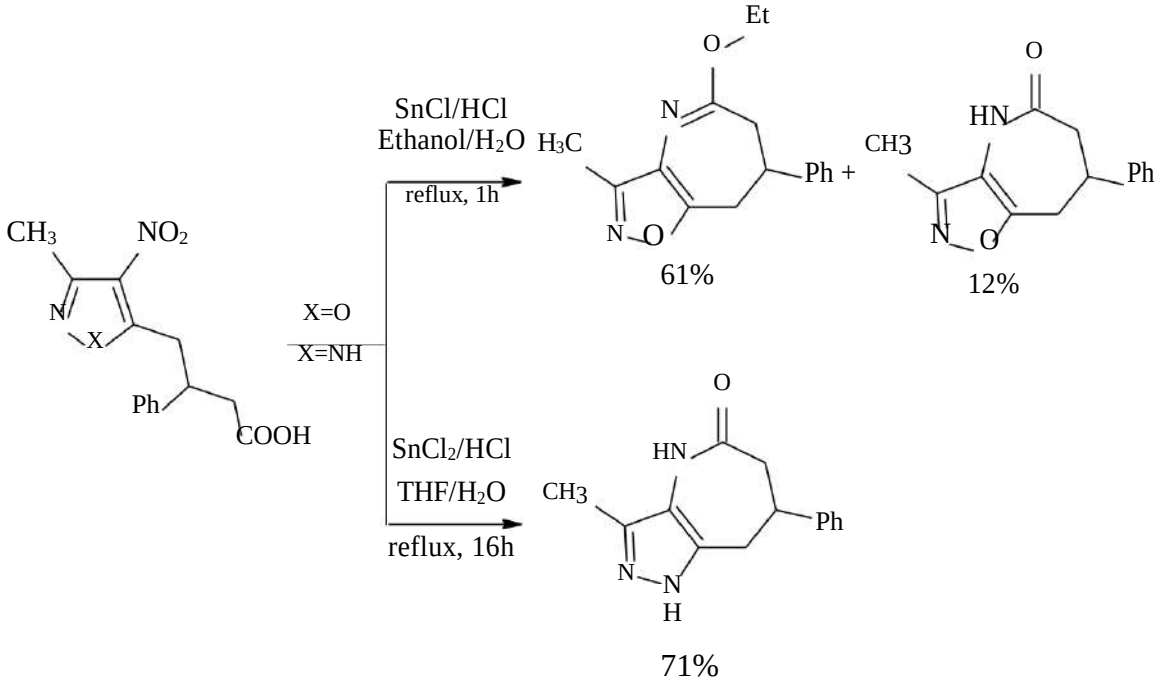


Le dérivé phénylméthyle bis-isoxazolo[4,5-b]azépines est obtenu par cyclisation réductive avec le chlorure d'étain dans le méthanol avec un bon rendement [85].



Ar = C_6H_5, 4-$CH_3C_6H_4$

Dés dérivés isoxazoloazépinone et triaza-azulénones sont obtenus par cyclisation réductive avec le chlorure d'étain à partir de 4-(3-méthyl-4-nitro-1,2-oxazol-5-yl)-3-phénylebutanoique et le 4-(3-méthyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-phénylebutanoique respectivement avec de bon rendements [86].



Intérêt biologique :

Les hétérocycles azotés à sept membres présentent diverses activités biologiques dans le domaine pharmaceutique.

Les dérivés benzodiazépines, sont largement utilisés comme agents antitumorales [87], anticancéreux [88], anticonvulsants [89,90], hypnotiques [89]. Les applications therapeutiques des dérivés benzodiazepines (Diazepam, Triazolam, Midazolam) sont très connues comme anxiolytiques [91], sédatives [92].

1.4.Activité biologiques d'hétérocycles :

1.4.1. Activité antibactérienne :

1.4.1.1. Définitions des bactéries :

Une bactérie est une cellule unicellulaire procaryote (dépourvu de noyau). Elle ne possède pas de membrane nucléaire, ni d'appareil mitotique et ne possède qu'un seul chromosome. Elle ne possède pas non plus de mitochondrie, ni de réticulum endoplasmique, ni d'appareil de golgi. Par contre elle contient dans son cytoplasme de nombreux ribosomes (constitués de protéines et de brins d'ADN).

Certaines bactéries peuvent être inoffensives comme elles peuvent être pathogènes et dangereuses en provoquent des infections par sa virulence et par sa toxino-génicité. Les infections bactériennes peuvent être traitées avec des antibiotiques. [93]

1.4.1.2. Bactéries étudiées :

Dans la littérature de nombreuses bactéries sont étudiées mais deux d'entre-elles focalisent une majorité des études : Escherichia coli et Staphylococcus aureus.

A. Escherichia coli :

Escherichia coli est un bacille à gram négatif court et droit qui n'est pas sporulé, généralement mobile avec des flagelles péritriches, souvent fimbriate et se produit seul ou en paires dans une culture liquide à croissance rapide. Une capsule ou une microcapsule est souvent présente et peu de souches produisent une boue polysaccharidique abondante. [94]

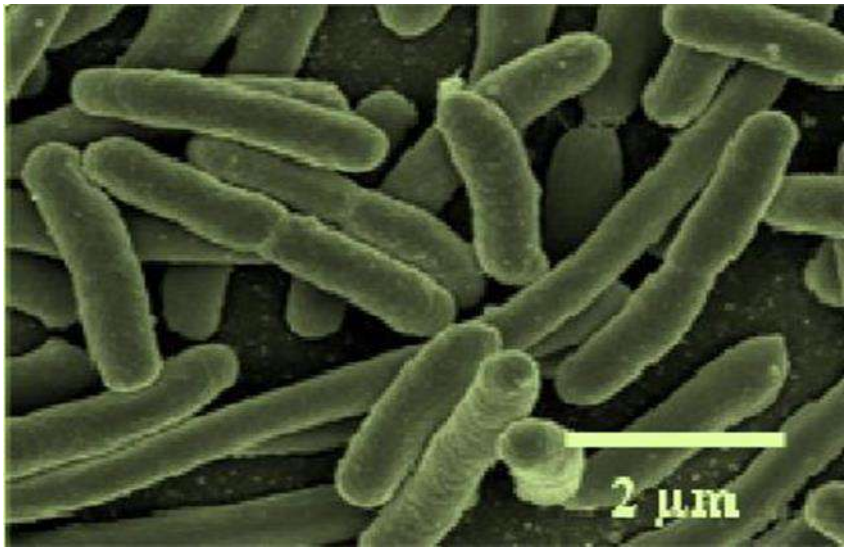


Figure 1: Image MEB de Escherichia Coli [95]

De nombreuses infections peuvent se rencontrer, certaines localisées aux voies digestives (cholécystites, appendicites) d'autres aux voies génitales et respiratoires. Elle est responsable de 60 à 80 pour 100 des infections des voies urinaires [96].

Certaines souches d'E. Coli présentent un pouvoir pathogène comme E. coli qui se retrouve dans les aliments non stériles tels que le lait cru, les plats non cuisinés et dans la viande (steak haché). Les symptômes couramment associés avec cette bactérie sont la diarrhée et la gastro entérite. [97]

Dans notre recherche on utilisera l'E. Coli comme référence pour la famille des bactéries à Gram négatif.

B. Staphylococcus aureus :

S. aureus est une bactérie Gram positif, de forme sphérique (coque) et se regroupe généralement en amas, souvent qualifiés de grappes de raisin. Staphylococcus aureus est à la fois une bactérie commensale et l'un des agents infectieux pathogènes les plus courants de l'être humain. Elle est responsable d'un nombre considérable d'infections cutanées communautaires et d'infections ostéo-articulaires, notamment sur matériel. [98]

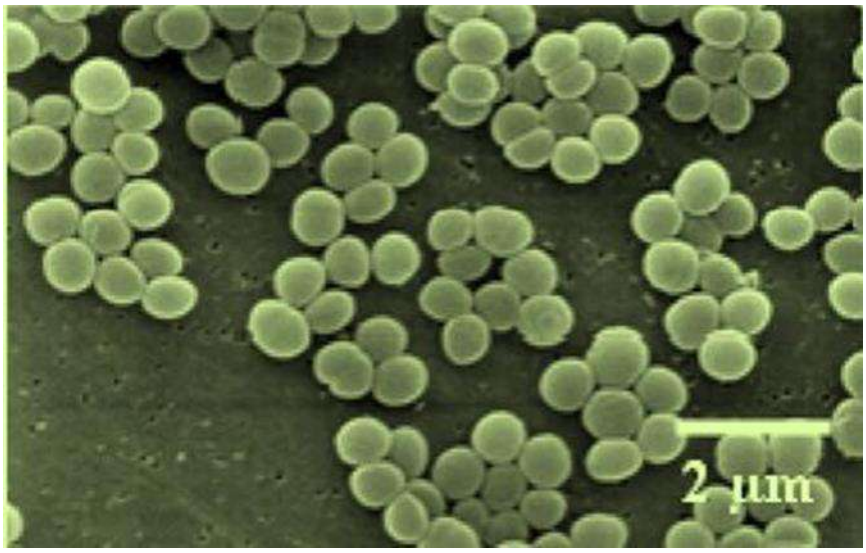


Figure 2 : Image MED de Staphylococcus Aureus [99]

Dans notre recherche on utilisera l' S. aureus comme référence pour la famille des bactéries à Gram positif.

1.4.1.3. Les antibactériens :

Un antibactérien est une substance bactéricide ou permettant la bactériostatisme c'est-à-dire qu'il tue les bactéries dans le premier cas et stoppe sa prolifération dans le second cas. Au niveau médical et pharmacologique, les antibactériens sont désignés par « antibiotiques ». On les utilise pour venir à bout des infections bactériennes. [100]

1.4.2 Activité anti-inflammatoire :

1.4.1.4. Définition de l'inflammation:

Les antis inflammatoires se définissent comme des remèdes visant à réduire l'inflammation. Celle-ci se traduit par la présence d'un ensemble de symptômes, de phénomènes survenant dans un contexte d'irritation, de traumatisme reçu, d'infection en particulier. [101]

L'inflammation se manifeste dans l'organisme par les quatre signes caractéristiques suivants :

- Rougeur
- Chaleur
- Œdème
- Douleur

A. Les causes de l'inflammation :

D'après [102], elles déterminent des lésions cellulaires ou tissulaires qui vont déclencher l'inflammation :

- Causes physiques (traumatisme, chaleur, froid, rayonnement, courant électrique).
- Causes trophiques par défaut de vascularisation.
- Causes chimiques (acides, bases).
- Causes biologiques (germes, bactéries, virus, parasites, champignons).

B. Les phases de l'inflammation:

D'après [103], les phases principales de l'inflammation se résumes-en :

- phase vasculaire avec dilatation et perméabilisation des vaisseaux.
- phase cellulaire marquée par un afflux de polynucléaires et macrophages, libération d'enzymes, de phagocytose et production de lymphokines.
- phase de régénération et de cicatrisation correspondant à la synthèse du collagène par les fibroblastes.

1.4.1.5. Les anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires sont des médicaments symptomatiques, qui n'agissent pas sur la cause de l'inflammation. Ils sont indiqués quand l'inflammation, processus normal de défense contre les agressions devient gênante, notamment à cause de la douleur qu'elle provoque. En effet, les AI ont aussi une action antalgique et antipyrétique. On les associe, si besoin est, à d'autres soins anti-inflammatoires, par exemple la simple immobilisation de la région enflammée. [103]

Il existe deux grandes catégories des médicaments anti-inflammatoires [104] :

1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.) : ne contiennent pas de cortisone
2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (A.I.S.) : sont des dérives de la cortisone

1.4.3 Activité antifongique

1.4.1.6. Définition des champignons :

Appelé aussi mycète, un champignon est un organisme eucaryote uni ou pluricellulaires dépourvu de chlorophylle (ce qui le distingue nettement des végétaux ou métaphytes), de petites dimensions, parfois visibles à l'œil nu mais plus souvent au microscope. Certains ne se développent que sur des hôtes vivants (biotrophes) ; d'autres, après avoir colonisé les cellules végétales, les tuent rapidement (nécro trophées) ; enfin, les saprophytes vivent aux dépens des

végétaux sénescents et morts. Plusieurs milliers d'espèces affectent les plantes et semblent responsables de plus de 50 % des maladies connues chez les végétaux. Ils sont donc très fréquents et probablement les plus dommageables. [105]

1.4.1.7. Les champignons étudiés :

A. Candidas Albicans :

Le Candidas Albicans, souvent associé à un champignon microscopique, est un microorganisme de la famille des levures qui se trouvent normalement dans l'organisme humain en quantité relativement limitée. [106]. C. albicans est un champignon cosmopolite dont les fréquences d'isolement montrent que chez des sujets sains la levure se répartit différemment en fonction des sites de prélèvement: peau (3%), vagin (13%), tractus ano-rectal (15%), cavité buccale (18%), estomac et duodénum (36%), et jéjunum et iléon (41%).

La levure C. Albicans est dimorphe, caractérisée par deux formes, la forme normale appelée «levure» et la forme infectieuse appelée «mycélium». Elle n'est jamais retrouvée sur la peau saine, elle se plait à vivre dans des endroits particulièrement chauds et humides du corps humain, sa nourriture préférée est le glycogène, un sucre complexe des cellules épithéliales formant la peau et les muqueuses. Plus les cellules du corps contiennent de glycogène, plus Candida s'en nourrit et se développe. [107]

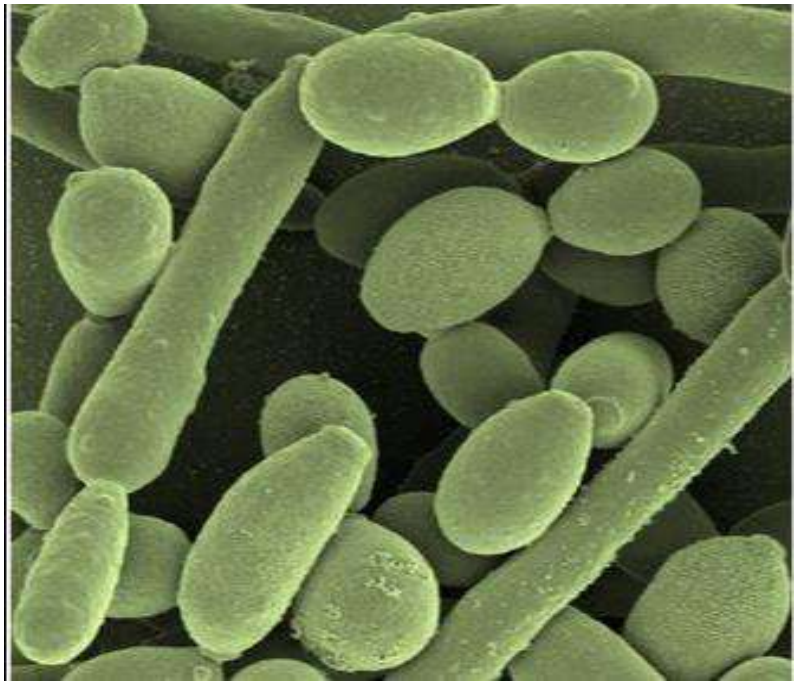


Figure 3 : Image de Candidas Albicans [108]

Chez l'Homme, les levures du genre Candida sont susceptibles de devenir pathogènes et d'envahir les tissus superficiels ou profonds sur certains terrains immunodéprimés comme chez les individus âgés, ou encore ceux traités par chimiothérapie, ou souffrant de désordre hématologique (HIV-positif, leucémie), ou chez les sujets ayant un traitement antibiotique à large spectre ou un déséquilibre endocrinien (diabète, grossesse). [109]

Candidas albicans sera utilisé comme champignon de référence pour l'étude de l'activité antifongique.

1.4.1.8. Les antifongiques :

Les antifongiques sont des molécules capables d'affecter spécifiquement les différents champignons impliqués en mycologie médicale, ou au moins, de réduire leur prolifération. Contrairement au grand nombre d'antibiotiques et malgré d'importants progrès, la quantité d'antifongiques disponibles reste limitée à un petit nombre de produits. [110]

Les classes de substances antifongiques existant, actuellement, sur le marché inclut les polyènes (amphotéricine B), les pyrimidines analogues (5-fluorocytosine), les dérivés azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et enfin, les échinocandines (caspofongine) [111]

Selon l'activité qu'il exerce, un antifongique peut avoir un effet fongistatique (arrête la croissance des champignons) ou fongicide (détruit complètement la cellule fongique). Comparé aux infections bactériennes, le traitement des mycoses est souvent beaucoup plus difficile.

1.4.2. Activité insecticide :

1.4.2.1. Définition d'insecte charançon :

On appelle charançon un ensemble d'insectes coléoptères ravageurs appartenant majoritairement à la famille des Curculionidés. Ils s'en prennent essentiellement aux céréales mais pas uniquement puisque le nom vernaculaire peut être suivi du végétal attaqué : charançon du blé (Sitophilus granarius), charançon du riz (Sitophilus oryzae), charançon du pois ou bruche du pois (Bruchus pisorum), charançon de la noisette ou balanin (Curculio nucum), charançon du bananier (Cosmopolites sordidus), charançon rouge du palmier (Rhynchophorus ferrugineus), etc.[112]

Les charançons se nourrissent de matières végétales qui varient selon leur nature : pollen et nectar des fleurs, bourgeons ou feuilles pour les arbres, intérieur du grain bien sûr

Les insectes ravageurs sont l'un des problèmes majeurs auxquels l'homme est confronté tant en milieu urbain que rural. L'insecticide est le principal outil utilisé pour lutter contre ces organismes.1 [113]

1.4.2.2. Les insecticides :

Un insecticide est un produit utilisé dans la lutte contre les insectes, pour les détruire et les tuer. Alors que les insectifuges font seulement fuir les insectes sans les détruire, les insecticides ont pour mission de tuer ces insectes, qu'ils soient volants ou rampants, ou même à l'état larvaire ou d'œuf. Un insecticide est parfois un pesticide lorsqu'il oriente ses effets vers des espèces indésirables, qualifiées de "pestes".

Les insecticides peuvent être classés en deux groupes principaux: les insecticides systémiques, qui ont une activité résiduelle ou à long terme, et les insecticides de contact, qui ont pas d'activité résiduelle.[114]

Cependant, en raison des applications successives d'insecticides, il est important de trouver de nouvelles molécules à activité insecticide. Ces insecticides doivent être efficaces pour lutter contre les ravageurs et présenter une faible toxicité pour les humains et un faible impact sur les organismes utiles. [113]

Les dérivés de pyrazole et d'hydrazone possèdent de bonnes activités insecticides; leurs unités sous-structurelles sont largement utilisées dans la conception de pesticides. Dans un effort pour découvrir de nouvelles molécules avec de bonnes activités insecticides, une série de dérivés de pyrazole amide contenant des sous-structures d'hydrazone ont été synthétisés et bio-testés. [115]

Chapitre II

Partie expérimentale

2.1.Appareillages :

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

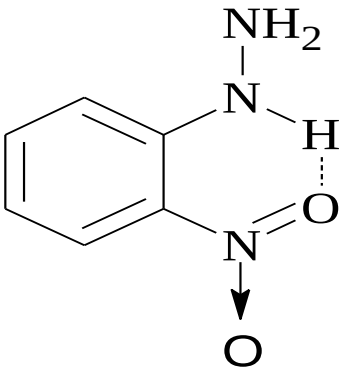
2.2.Produits utilises :

Réactifs	Formule Chimique	Pureté	Firme
2-nitroaniline	$C_6H_6N_2O_2$	99%	FLUKA
1,3-dicloro-2,4-dinitro benzène	$C_6H_2Cl_2N_2O_4$	99,9%	ALDRICH
1-chloro-2,4-dinitrobenzène	$C_6H_3N_2O_4Cl$	99%	MERCK
Nitrite de sodium	$NaNO_2$	99%	PROLABO
Acide chlorhydrique	HCl	36-38%	Riedel-de Haën
Palladium sur charbon	Pd/C	10%	MERCK
Ethanol	C_2H_5OH	99,8%	ALDRICH
Hydrazine monohydrate	$N_2H_4.H_2O$	99,9%	FLUKA
Methanol	CH_3OH	99%	ALDRICH
chlorure d'étain dihydraté	$SnCl.2H_2O$	98%	FLUKA

Tableau 1 : Produits utilisés

2.3.Synthèse des composés de départ :

2.3.1. Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine :



A. Méthode (1) :

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

A ce filtrat on ajoute 10 ml d'acétone, un produit rouge se forme : le 2- nitrophenylhydrazine d'acétone. Ce dernier est filtré, lavé puis dissous à chaud dans une solution a 10% d'acide chlorhydrique. Après refroidissement à l'air libre un précipité rouge se forme qui est filtre. Ce filtrat est dissous dans de l'eau distillée auquel on ajoute sous agitation une quantité d'acétate de sodium. Le précipité rouge formé est filtré puis recristallisé.

$C_6H_7N_3O_2$; cristaux rouges.

M=153,14 g/mol

Pf= 90°C.

Rd = 60%

B. Méthode (2) :

Dans un bécher de 100 ml on dissout 2,58g de 2-nitroaniline dans 7ml d'acide chlorhydrique concentré à 37% et on refroidit la solution jusqu'à 0°C.Ensuite sous agitation on égoutte une solution de 1,7g de nitrite de sodium dissous dans 3,1ml d'eau distillée. La température ne doit pas dépasser -7°C. Le précipité rouge brique obtenu est filtré à lequel on ajoute sous agitation rigoureuse 31 ml d'une solution aqueuse qui contient 5.94g de sulfite de sodium et 1,25g d'hydroxyde de sodium à une température qui ne dépasse pas -5°C.Le filtrat obtenue est dissout dans 5ml d'acide chlorhydrique concentré et chauffé sous agitation pendant 30minutes à une température de 50°C. On laisse reposer toute une nuit ensuite et après filtration on dissous le précipité formé dans une solution aqueuse saturé d'acétate de sodium. Le précipité rouge formé est filtré puis recristallisé.

$C_6H_7N_3O_2$; cristaux rouges.

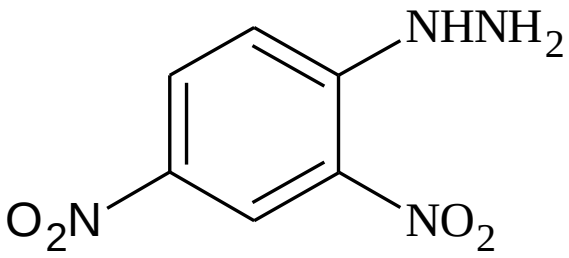
M=153,14 g/mol

P_f= 90°C

Rd = 80%

IR = 3340,82 et 3437,26 cm-1 (NH2, NH); 1500,66 cm-1 (NO2).

2.3.2. Préparation de 2,4-dinitrophénylhydrazine :



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

$C_6H_6N_4O_4$: cristaux rouge brique.

M = 198g/mol

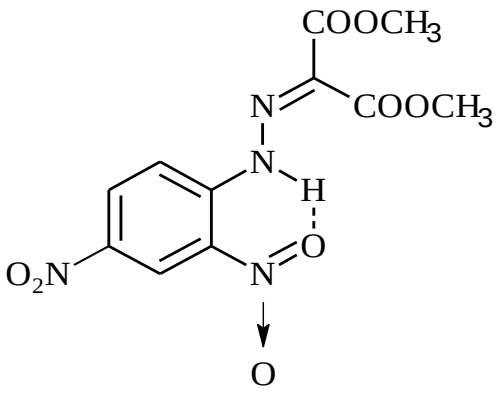
Pf = 200°C

Rd =68%

IR= 3294 et 3320cm^{-1} (NH et NH_2) ; et 1489 et 1570 cm^{-1}(NO_2).

2.4.Synthèse des hydrazones :

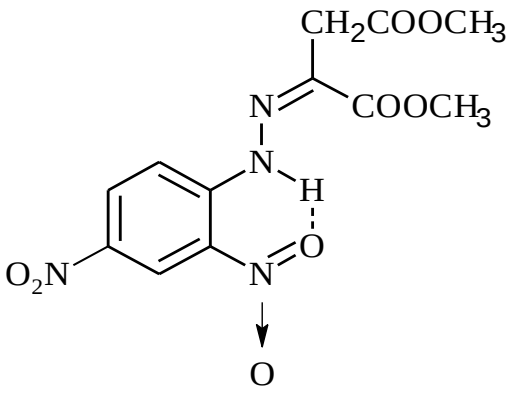
2.4.1. Synthèse de (*E*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle :



Dans un erlenmeyer on dissout 0 ,65*g* (0.003mol) de 2-4-dinitrophénylhydrazine dans 50 ml de méthanol, et sous agitation on égoutte 0.55*g* (0.004 mol) d'acétyléne dicarboxylate de diméthyle, dissous dans 20 ml de méthanol, on laisse l'agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité. Ce denier est ainsi filtré et recristallisé dans le méthanol.

$C_{12}H_{12}N_4O_8$: produit jaune.
M = 309g/mol
Pf =132°C
Rd = 79.2%
IR = 1723 et 3204 cm^{-1}(NH).

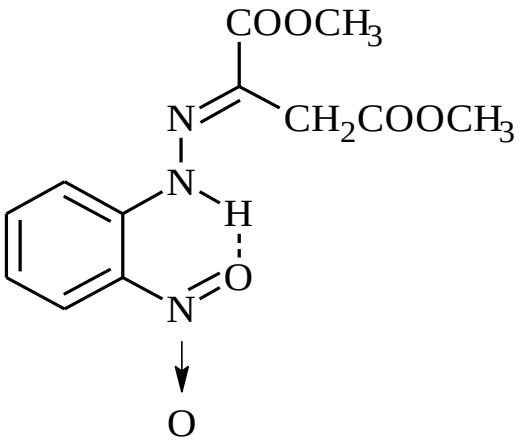
2.4.2. Synthèse de (*Z*) -2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle :



Dans un erlenmeyer on dissout 1,52 *g* (0,01 mole) de (*E*) -2,4-dinitrophényl hydrazono oxaloacétate de diméthyle dans 40 ml de diéthyléther, on ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique concentré et on laisse sous agitation pendant 1 heure. Ensuite on filtre et on recristallise dans le méthanol.

$C_{18}H_{20}N_6O_{12}$: cristaux jaune.
M = 512 g/mole
Pf = 125°C
Rd = 65%
IR= 1723 et 3204 cm^{-1} (NH).

2.4.3. Synthèse de (*E*)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle :



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

$C_{12}H_{13}N_3O_6$; cristaux marron-foncé.
M=295,25 g/mol.
P_f = 87-89 °C (CH_3OH).
Rd = 74 %.
IR (KBr): 3263, 66 cm^{-1} (NH); 1720, 56 cm^{-1} ($COOCH_3$); 1508, 38 cm^{-1} (NO_2).

Chapitre III

Résultats et discussions

3.1.Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine :

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

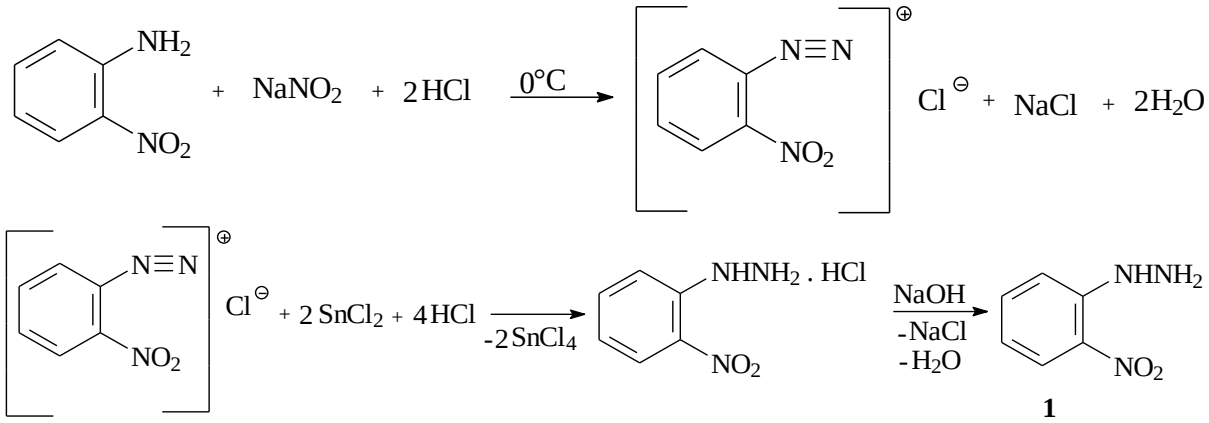


Schéma 1: Mécanisme réactionnel de synthèse de 2-nitrophénylhydrazine

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

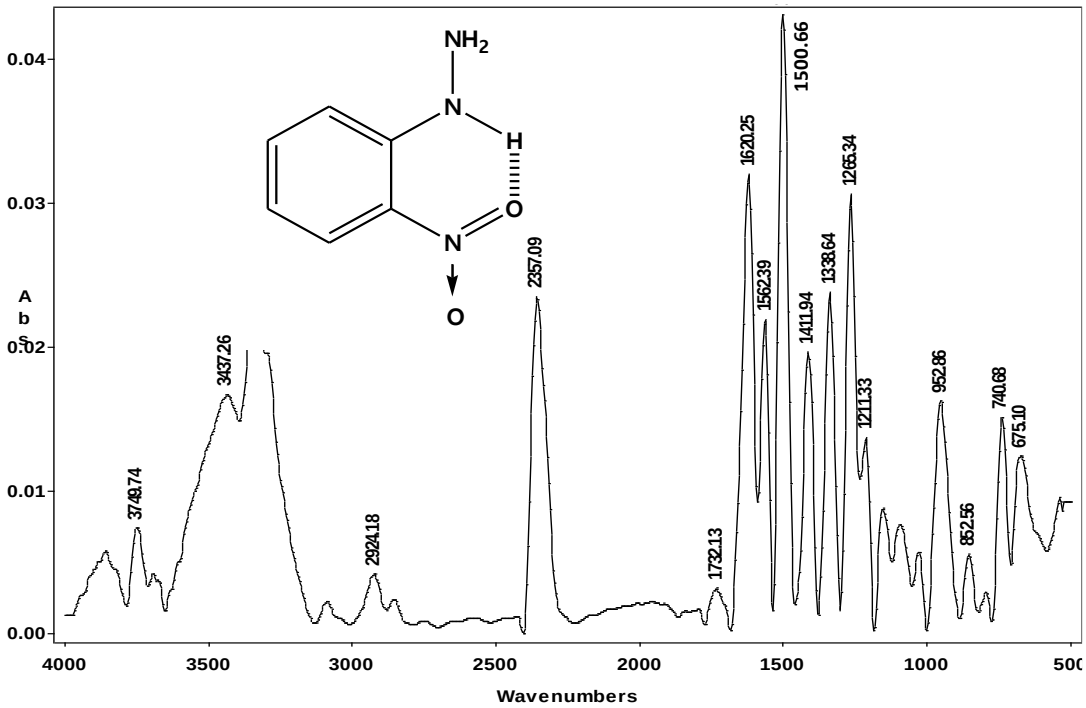


Figure 4 : Spectre IR de 2-nitrophénylhydrazine

3.2.Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine :

Le 2,4-dinitrophénylhydrazine est obtenue à partir de 1-chloro-2,4-dinitrobènzène par substitution par l'hydrazine de l'atome de chlore rendu très réactif par l'effet fort attracteur des deux groupements nitro situés en position ortho et méta. Cette réaction se déroule à froid en un mécanisme en deux étapes : addition / élimination.

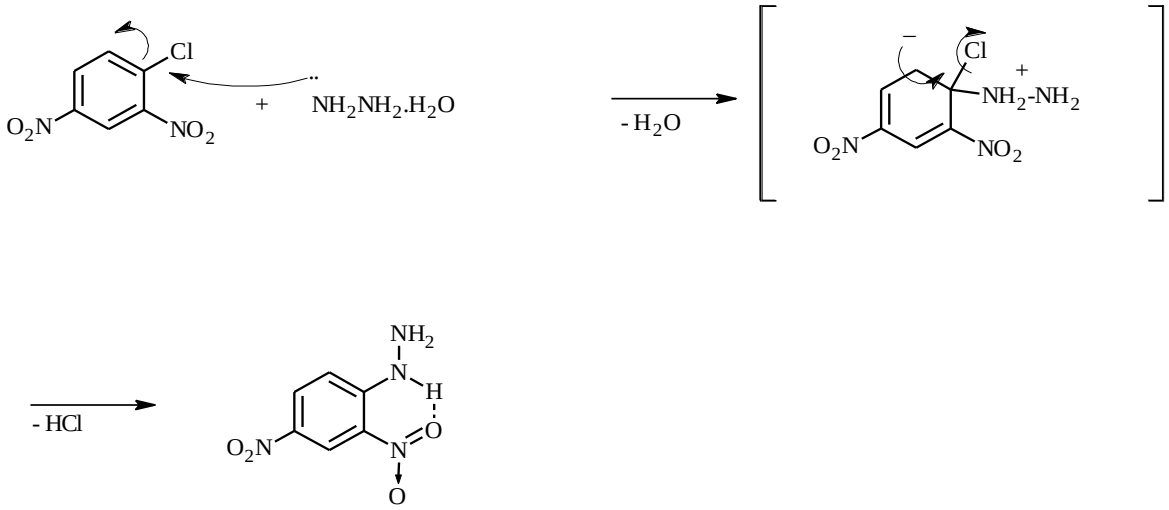


Schéma 2 : Mécanisme réactionnel de synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine

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}**(Figure5).**

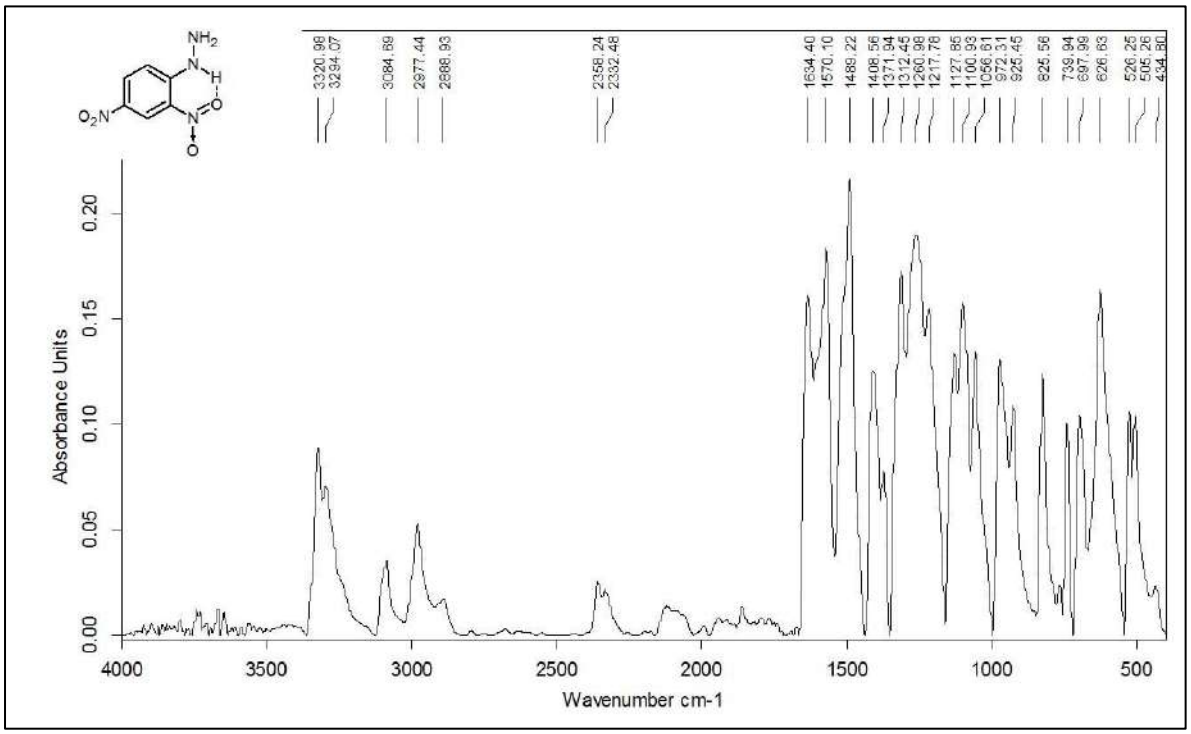


Figure 5 : Spectre IR de 2,4-dinitrophénylhydrazine

3.3. Synthèse de (*E*) et (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle :

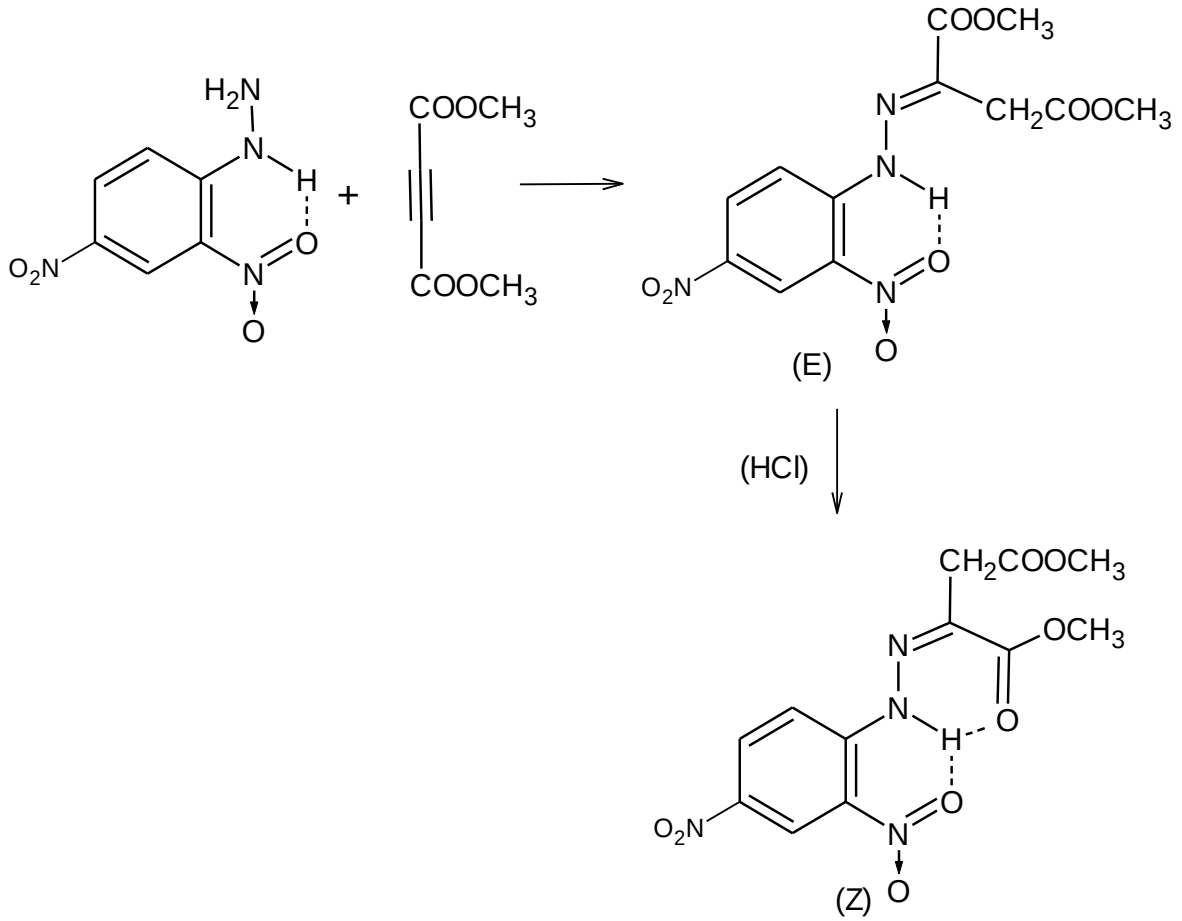


Schéma 3 : Mécanisme réactionnel de Synthèse (*E*) et (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle

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

Ces hydrazones (*E*) et (*Z*) se différencient nettement par leurs points de fusion. Les spectres IR montrent les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les deux groupements esters à 1723 et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à 3204 cm^{-1}**.**

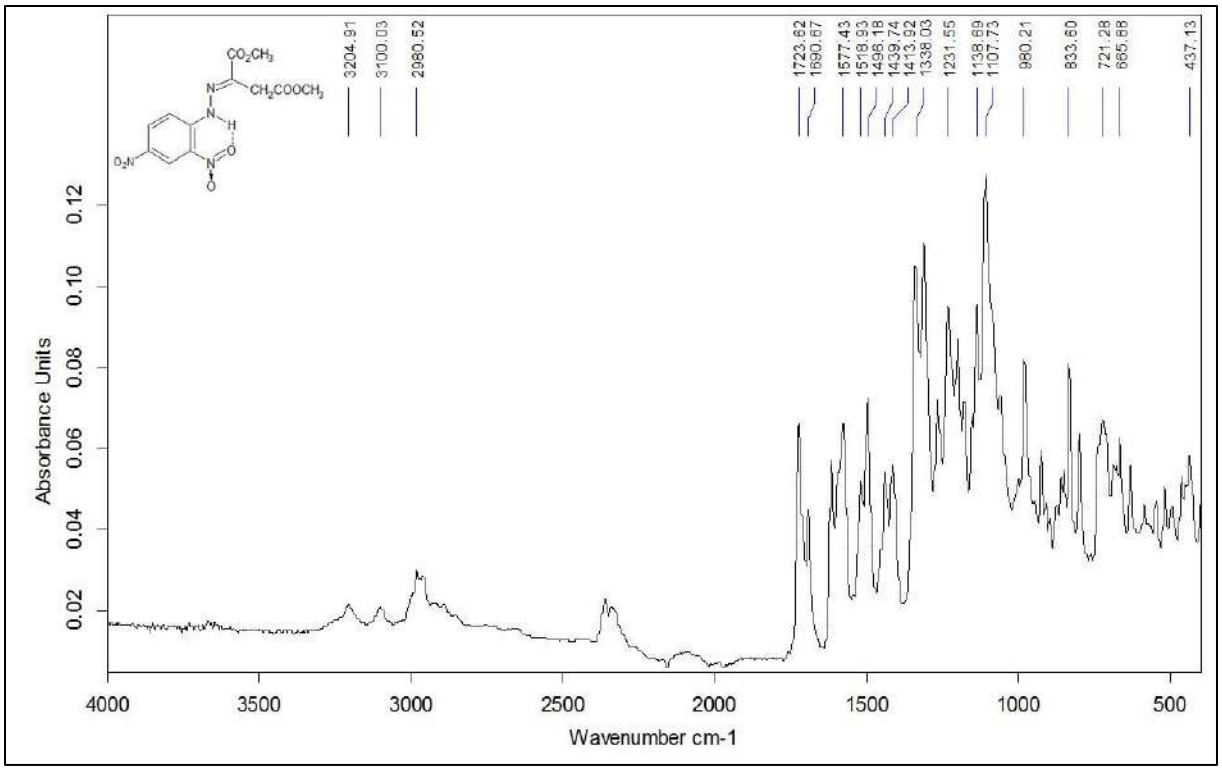


Figure 6 : Spectre IR de (*E*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles.

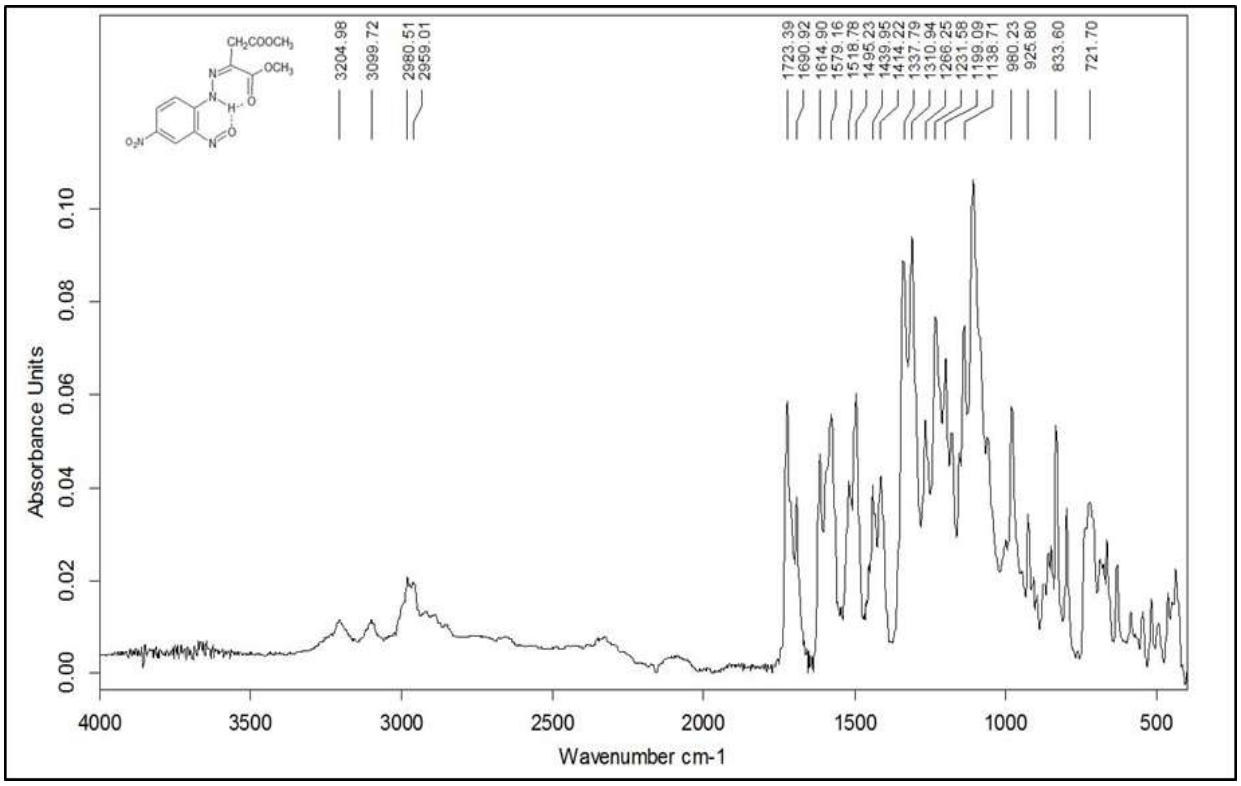
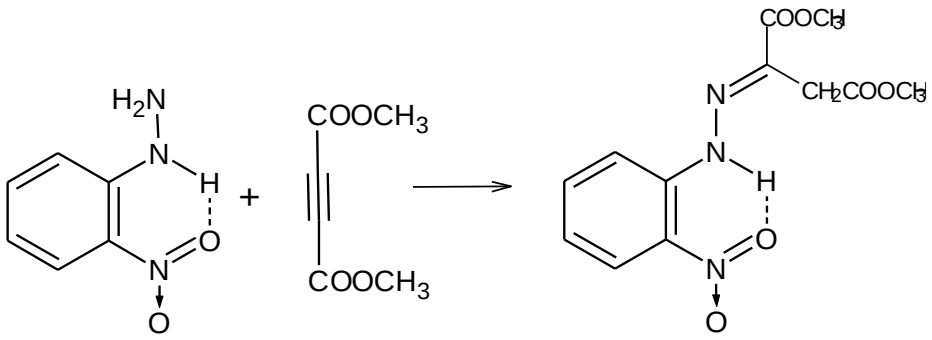


Figure 7 : Spectre IR de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles.

3.4.Synthèse de (E)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle :

De la même manière, le (E)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle se forme par une réaction de condensation de 2-nitrophénylhydrazine avec l'acétyléne dicarboxylate de diméthyle.



Le spectre IR montre les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour le groupement esters à 1720 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH entre 3263 et 3429 cm^{-1}.

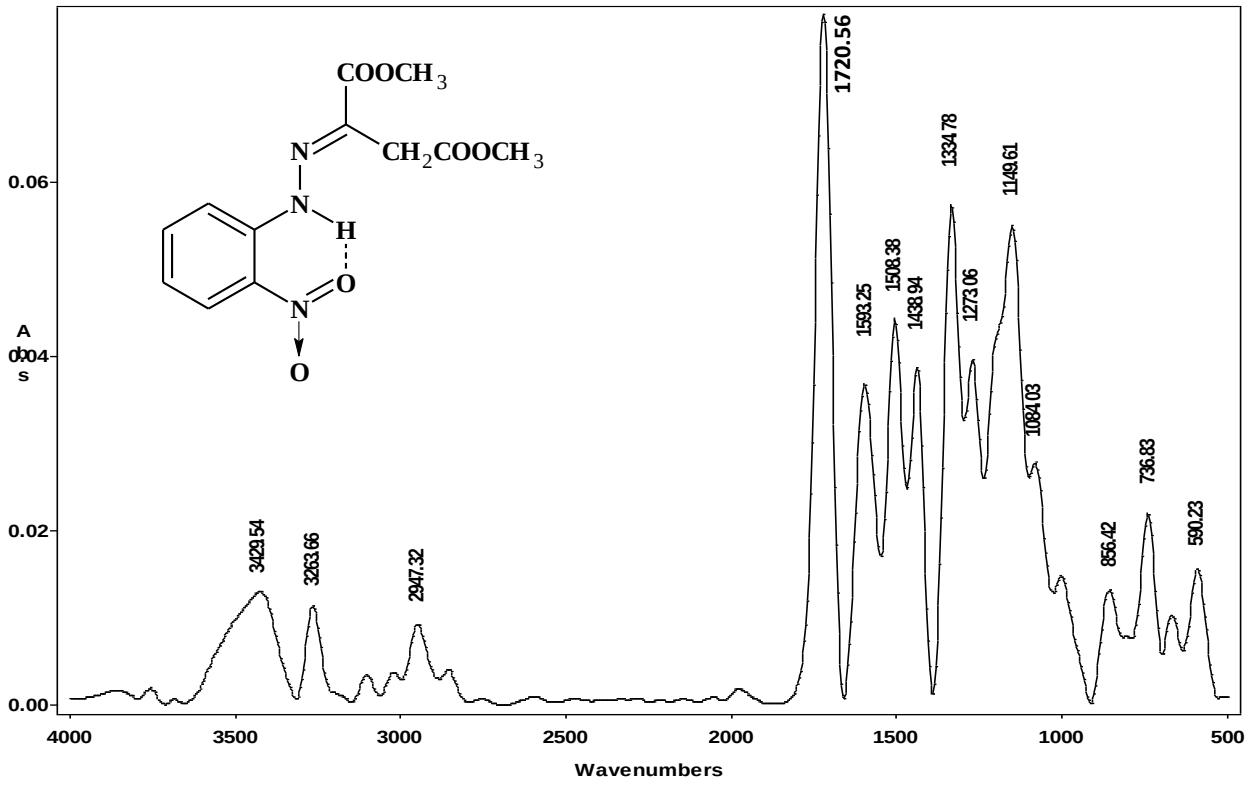


Figure 8 : Spectre IR de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

3.5. Cyclisation réductive des dérivés de (*E*)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle :

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

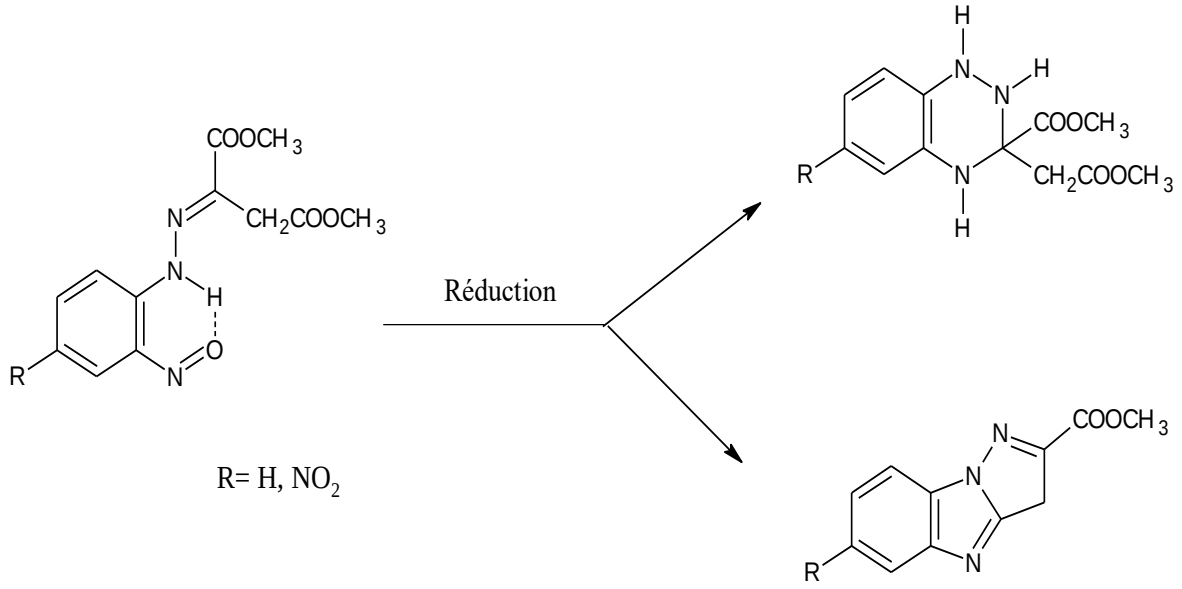


Schéma 4 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive des dérivés de 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle.

Conclusion générale

L'objectif de ce travail été de synthétiser de nouveaux hétérocycles azotés, doués d'activité biologique, par cyclisation réductive à partir 2-nitophénylhydrazine et son dérivé nitré.

Suite aux travaux réalisés dans le laboratoire, nous avons pu avoir les résultats suivants :

- Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine par deux méthodes.
- Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine.
- Synthèse et caractérisation de (E) et (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles.
- Synthèse de (E) -2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles.

Toutes les molécules synthétisées ont été soumis à des caractérisations physico-chimiques par point de fusion ainsi que la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR).

En perspective ; la cyclisation réductive peut être réalisé dans des conditions plus favorables.

Références bibliographique

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

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

[3] C.M.Suter,*J.Am.Che.Soc*. **1929**, 2581

[4] N.J.Leonard,S.N.Boyd, *J.Org.Chem*. **1945**, 11,405.

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

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

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

[8] G.T.Morgane,H.M.Stanly,*J.Soc.chem.ind*. **1924**, 43,343,

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

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

[11] W.E.Kuhs,*org.synth.coll.Vol.ll*, **1943,** 447

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

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

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

[15] J.George,S.Chandrasekaran,*Synth.commun*.,**1983**, 13, 495.

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

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

[18] R.A.Rampulla,R.K.Russel,*Synth.Commun*, **1986**,16,1229.

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

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

[21] M.Petrini,R.Ballini,G.Rosini,*synthesis*, **1987**, 713

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

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

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

[25] B.C.Chen, Jr.Hynes, C.R.Pandit , R.Zhao, A.P.Skoumbourdis, H.Wu, J. E.Sundeen, and K.Leftheris, *Heterocycles*, **2001**, 951–960

[26] Z.Zhang, Z.Yang, N.A.Meanwell, J.F.Kadow, and T.J.Wang, *Org. Chem*, **2002**, 2345–2347

[27] V.Singh, S.Kanojiya, and S.Batra, *Tetrahedron*, **2006,** 10100– 10110

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

[29] R.S.Begunov, G.A.Ryzvanovich, and O.I.Nozdracheva, *Mendeleev commun*, **2006**, 119-120

[30] C.N.yffenegger, E.Pasquinet, F.Suzenet, D.Poullain, C.Jarry, J.M.Léger, and G.Guillaumet, *Tetrahedron*, **2008**, 9567–9573

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

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

[33] A.J.Kochanowska-Karamyan, M.T.Hamann, *Chem. Rev*, **2010**, 4489-4497

[34] S.Bräse, C.Gil, and K.Knepper, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2002** 2415 - 2437

[35] F.Popowycz, J-Y.Merourb, and J.Benoît, *Tetrahedron*, **2007**, 8689–8707

[36] K.Yamawaki, T.Nomura, T.Yasukata, K.Uotani, H.Miwa, K.Takeda, Y.Nishitani, *Bioorg. Med. Chem*, **2007**, 6716

[37] J.Guillard, M.Decrop, N.Gallay, C.Espanel, E.Boissier, O.Heraultb, and M-C.Viaud-Massuarda, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2007**, 1934–1937

[38] P.Štarha, Z.Trávníček, A.Popa, I.Popa, T.Muchová, and V.Brabec, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2012**, 1-30

[39] H.Koolman, T.Heinrich, H.Böttcher, W.Rautenberg, M.Reggelin, *Bioorg Med Chem Lett*, **2009**, 1879– 82

[40] M. E.McGrath, P.A.Sprengeler, B.Hirschbein, J.R.Somoza, I.Lehoux, J.W.Jane, E.Gjerstad, M.Graupe, A.Estiarte, C.Venkataramani, Y.Liu, R.Yee, J.D.Ho,M.J.Green, C.S.Lee, L.Liu, V.Tai, J.Spencer, D.Sperandio and B.A.Katz, *Biochemistry* 45, **2006**, 5964–5973

[41]. P.F.Cirillo, A.Hammach, and J.R.Regan; *Chem. Abstr*, **2003**, 338157

[42] S.A.Filla, M.B.Mathes, K.W.Johnson, L.A.Phebus, M.L.Cohen, D.L.Nelson, J.M.Zgombick, J.A.Erickson, K.W.Schenck, D.B.Wainscott, T.A.Branchek, and J.M.Schaus, *J Med Chem*, **2003**, 3060-71

[43] R.Dunn, W.Xie, A.Tehim et al. PCT Pat. *Appl*, **2009**.

[44] Y.Ueda, T.P.Connolly, J.F.Kadow, N.A.Meanwell, T.Wang, C.P.H.Chen, K.S.Yeung, Z.Zhang, D.K.Leahy, S.K.Pack, N.Soundararajan, P.Sirard, K.Levesque and D.Thoraval, *U.S. Patent Appl Chem. Abstr*, **2005**,306343

[45] Z.Sui, X.Zhang, X.Li, *Janssen Pharmaceutica N.V. Chem. Abstr*, **2006**, 450694

[46] X.Zhang, and X.Li, *Janssen Pharmaceutica N.V. Chem. Abstr*, 144, **2006**, 331423

[47] V.Kameshwara Rao, B.S.Chhikara, A.N.Shirazi, R.Tiwari, K.Parang, A.Kumar, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2011**, 3511–3514

[48] J.A.Butera, S.A.Antane, B.Hirth, J.R.Lennox, J.H.Sheldon, N.W.Norton, D.Warga, and T.M.Argentieri, *Bioorg Med Chem Lett*, **2001**, 2093

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

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

[51] J.Dumas, and B.Sherer, *PCT Int Appl Chem. Abstr*, **2009**, 283062

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

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

[54] P.Burnier, Y.Chiang, S.Cote-des-Combes, A.T.Li, and F.Puech, *PCT Int Appl WO 2009037394, 2009. Chem. Abstr*, 150, **2009**, 374547

[55] A.Arrault, F.Touzeau, G.Guillaumet, J.M.Léger, C.Jarry, and J.Y.Mérour, *Tetrahedron*, 58, **2002**, 8145–8152

[56] S.Fang, Z.Xuan, and S.Daqing, *Tetrahedron Letters*, 52, **2011**, 5633–5635

[57] A.V.Kurkin, K.V.Bulkhryakov, and M.A.Yurovskaya, *Chemistry of Heterocyclic Compound*s, 45, 2, **2009**, 188

[58] K.M.Dawood, and B.F.Abdel-Wahabb, *ARKIVOC* , **2010**, 333-389

[59] E.Colacino, C.André, J.Martinez and F.Lamaty, *Tetrahedron Letters*, 49, **2008**, 4953–4955

[60] C.Ramesh, B.Rama Raju, V.Kavala, C.W.Kuo and C.F.Yao, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 1187-1192

[61] B.A.Insuasty, H.Torres, J.Quiroga, R.Abonia, R.Rodriguez, R.Nogueras, M.Sanchez, A.Saitz, S.L.Alvarez and S.A.Zacchino, *J Chil Chem Soc*, 51, **2006**, 927

[62] C.Ramesh, V.Kavala, C.W.Kuo, and C.F.Yao, *Tetrahedron Letters*, 51, **2010**, 5234–5237

[63] J.Ángel, J.Martín, M.Blanco, E.Pascual-Alfonso, C.Avendaño and J.C.Menéndez, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, **2001**, 1807–1814

[64] W.A.Denny, W.R.Wilson, D.C.Ware, G.J.Atwell, J.B.Milbank, R.J.Stevenson, *U.S Patent*, **2006**.

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

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

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

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

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

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

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

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

[73] Y.Deng, X.Zhou, K.S.Desmoulin, J.Wu, C.Cherian, Z.Hou, H.L.Matherly, and A.Gangjee, *J.Med. Chem*, 52, **2009**, 2940–2951

[74] S.Karkola, A.Lilienkampf and K.Wähälä, *Chem.Med.Chem*, 3, **2008**, 461

[75] A.R.Brown, P.H.H.Hermkens, H.C.J.Ottenheijm and D.C.Rees, *Synlett*, **1998**, 817

[76] J.E.van Muijlwijk-Koezen, H.Timmerman, H.van der Goot, W.M.Menge, J.Frijtag Von Drabbe Kunzel, M.de Groote, A.P.Ijzerman, *J. Med. Chem.* 43, **2000**, 2227

[77] B.Stefańska, M.Arciemiuk, M.M.Bontemps Gracz, M.D.Agnieszka Kupiec, S.Martellib and E.Borowskia, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11, **2003**, 561–572

[78] A.Stanczak, Z.Ochocki and W.Pakulska, *Pharmazie*, 53, **1998**, 834

[79] P.Belmont, J.Bosson, T.Godet and M.Tiano, *Anticancer Agents In Med. Chem*, 7, **2007**, 139-169

[80] K.E.Hamlin, A.W.Weston, F.E.Fischer and Jr.R.J.Michaels, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**

[81] R.Rodriguez, *Miles Laboratories, Inc*, **1973**

[82] R.Rodriguez, *Miles Laboratories, Inc*, **1974**

[83] H.Madani, A.S.Thompson and M.D.Threadgill, *Tetrahedron*, 58, **2002**, 8107–8111

[84] D.Antonow, T.C.Jenkins, P.W.Howarda and D.E.Thurstona, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, **2007**, 3041–3053

[85] E.Rajanarendar, M.Nagi Reddy, K.Rama Murthy, P.Surendar, R.N.Reddy, Y.N.Reddy, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, **2012**, 149– 153

[86] M.F.A.Adamo, E.F.Duffy, D.Donatib and P.Sarti Fantonic, *Tetrahedron*, 63, **2007**, 2684–2688

[87] C.Schultz, A.Link, M.Leost, D.W.Zaharevitz, R.Gussio, E.A.Sausville, L.Meijer, *C.J.Kunick, Med. Chem.*, 42, **1999**, 2909

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

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

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

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

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

[93] F.Pebret, *Maladies infectieuses: toutes les pathologies des programmes officiels des études médicales ou paramédicales*, **2003**, 58

[94] M.Sussman, *Cambridge University Press*, **27 mars 1997**, 639

[95] Image 8. http://www.Universityofcalifornia.Edu/Everyday/Agriculture/Images/ e_Coli. Jpg **2008**

[96] Z.JR.K.Moumile, *Service de microbiologie hygiène, CHU Necker Enfants malades*

[97] J.B.Kaper, P.Nataro, H.L.T.Mobley, *Nature Reviews Microbiology*, 2, **2004**,123-140.

[98] G.Cosseron, *Colonisation et infections à Staphylococcus aureus: revue narrative à partir d'un cas clinique et proposition d'une fiche de synthèse à destination du médecin généraliste,* **2018**, 130pages

[99] Image8. http://www.Universityofcalifornia.Edu/Everyday/Agriculture/Images/ e_Coli. Jpg **2008**

[100] Ma santé au sommet, Les antibactériens et les antibiotiques: le point sur deux termes mal compris, **6 Juin 2016**, « http://www.masanteausommet.com/ »

[101] F.Boukhobza, P.Goetz, *Phytothérapie en odontologie,* **2014**, 26.

[102] G.Tortora et S.Reynolds, *Principe d'anatomie et physiologie, 3ème Ed. de Boeck université, Québec*, **2001**, 1121.

[103] T.Boulanger, *Pharmacologie: anti-inflammatoires,* IFSI, **décembre 2017**

[104] H.Petit, *Le mal de dos, c'est fini: Prenez en main la santé de votre dos*, **2005**, 37

[105] D.Blancard, *Généralités sur les champignons et microorganismes assimilés,* **29 février 2016**, « http://ephytia.inra.fr/ »

[106] M.A.Pfaller and D.J.Diekema, *Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin. Microbiol*, **2007**, Rev. 20: 133-163.

[107] J.Lebeau, *Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie,* (edn) Masson, Paris, **2004**

[108]imgresimgurl=http://findmeacure.com/wp-content/uploads/2011/08/candida-albicans.gif

[109] P.Eggimann, J.Garbino and D.Pittet, *Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet. Infect. Dis,* **2003**, 3: 685-702.

[110] Anofel, *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, Elsevier-Masson, Paris,* **2007**.

[111] J.F.Fisher , J.D.Sobel, C.A.Kauffman and C.A.Newman, *Candida Urinary Tract Infections-Treatment. Clinc. Inef. Diseases,* **2011**, 6: 457-466.

[112] Le Monde, *Le charançon, insecte redoutable ravageur des végétaux*, « https://jardinage.lemonde.fr/dossier-1731-charancon-insecte.html »

[113] G.A.Matthews, *Crop Prot.* **2008,** *27*, 834.

[114] Insecticide, Aquaportail : *dictionnaire biologie*, **Mai 2020**, « https://www.aquaportail.com/definition-2597-insecticide.html »

[115] J.Wu, B.An.Song, D.Y.Hu, M.Yue, S.Yang, Design, *synthesis and insecticidal activities of novel pyrazole amides containing hydrazone substructures*, **2011**, 801.