REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA



Faculté de **T**echnologie

Mémoire de fin d'études de Master

Filière : Génie des procédés
Spécialité : Génie chimique

Préparation de nouveaux esters d'acide pyruvique par distillation fractionnée.

Présenté par

Narimene KIHELI

Wiame HAMAIMI

Proposé et Dirigé par

Mr. Hichem LETTREUCH

Promotion 2020

بِسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

REMERCIEMENTS

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

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

*Nous remercions **les membres de jury :***

***Mr. BELAISSA** (MCB) à l'université de Médéa.*

***Dr. FERGANI. Z** (MCB) à l'université de Médéa.*

Qui nous a honorés par leurs présences.

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

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

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

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

Nous remercions enfin toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Merci.

DEDICACE

Je dédie ce mémoire :

A mon mari *qui a éclairer mon chemin et m'a encouragé et soutenue tout au long de mes études.*

A mes enfants : *Fadhila Ihcene et Anes.*

A mes chers parents,
qu'ils ont été toujours là pour moi,
et qui m'ont donné un modèle magnifique de bonheur et de persévérance, qu'ALLAH me les garde.
A toute ma famille.

A mon binôme : *Wiame HAMAIMI.*

Narimene

Dédicace

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi. ***Mon père****.*

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; ***maman*** *que j'adore.*

A tous mes frères et mes sœurs ; Akram, Islam, Nazim, Ihcen, Yasmine, Imen Et toute Ma famille.

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amis, collègues et d'étude, à ma chère binôme Narimene.

Wiam

Résumé

Le pyruvate de méthyle a été obtenus par distillation fractionnée de l'acide pyruvique.

Le 2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle peut exister sous deux configurations diastéréoisomères (E) et (Z). De même le bis hydrazone de cet ester peut exister aussi sous les mêmes configurations.

La réduction de dérivé nitré (Z)-2,4-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle, par le dithionite de sodium a donné un produit dont la caractérisation par RMN (résonance magnétique nucléaire) et IR (infrarouge) correspond à une cyclisation menant à un nouveau dérivé de cinnoline.

La réduction de bis hydrazone (Z/Z) - 4,6-dinitrophénylén-1,3-dihydrazono pyruvate de méthyle par le dithionite de sodium a donné un produit dont la caractérisation par IR (infrarouge) mener aussi à l'amine correspondent. Tous les composés synthétisés ont été caractérisés par le spectre IR, RMN ^{1}H, ^{13}C et de spectroscopie de masse pour quelques produits.

Mots clés : pyruvate de méthyle, hétérocycle, hydrazone, cyclisation réductive, cinnoline.

ملخص

تم الحصول على بيروفات الميثيل من خلال التقطير التجزيئي لحمض البير وفيك.

يمكن أن يتواجد مركب 2-نيتروفينيل هيدرازونوبيروفات الميثيل على هيئة متماكبين (E) و(Z). ونفس الشيء لثنائي الهيدرازون الميثيلي لهذا الإستر يمكن أن يوجد أيضًا تحت نفس التكوينات.

إرجاع مشتق المثيل2،4-(Z)- نيتروفينيل هيدرازونوبيروفات الميثيل باستعمال ديتيونيت – الصوديوم أعطى حسب التحاليل الرنين المغناطيسي النووي والاشعة الطيفية تحت الحمراء مركب حلقي عبارة عن مشتق السينولين.

كما أن إرجاع ثنائي الهيدرازون الميثيلي (Z /Z) باستعمال ديتيونيت الصوديوم أعطى حسب تحاليل الأشعة الطيفية تحت الحمراء مركب الأمين

تحديد جميع المركبات التي تم توليفها بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء والرنين المغناطيسي النووي للبروتونH^1 والكربون C^{13}و التحليل الطيفي للكتلة.

الكلمات المفتاحية: بيروفات الميثيل، المركبات الحلقية، هيدرازون، إرجاع حلقي، سينولين

Abstract

Methyl pyruvate was obtained by fractionated distillation of a pyruvic acid.

Methyl 2-nitrophenylhydrazonopyruvate can exist in two diastereoisomer (E) and (Z) configurations. The same applies to the hydrazone bis of this ester.

Reduction of nitro derivative (Z)-2,4-nitrophenylhydrazono methyl pyruvate by sodium dithionite gave a product whose characterization by RMN (nuclear magnetic resonance) and IR (infrared) corresponds to a cycling leading to a new derivative of cinnoline.

Then reduction of bis hydrazone (Z/Z) - 4,6-dinitrophenyl-1,3-dihydrazono methyl pyruvate by sodium dithionite gave a product of which IR (infrared) characterization. also lead a correspondent to the amine.

All synthesized compounds were characterized by the IR spectrum, RMN of the ^{1}H proton,^{13}C carbon and mass spectroscopy for a few products.

Keywords: methyl pyruvate, heterocyclic, hydrazone, reductive cycling, cinnoline.

SOMMAIRE

Remerciement.

Dédicace.

Résumés.

Sommaire ..... **I**

Liste des schémas .....**III**

Liste des figures .....**VII**

Abréviation .....**IX**

Introduction générale **1**

Chapitre I : partie bibliographie.

I.1. Introduction : ……**3**

I.2. Les Composés hétérocycliques azotés : ..……....**3**

I.3. Réduction des composés nitrés :……**3**

I.4. Synthèse des hétérocycles azotés par cyclisation réductive :……....**4**

I.4.1. Synthèse d'hétérocycle à 5 chinons :……**4**

I.4.2. Synthèse d'hétérocycle à 6 chinons :……....**8**

I.4.2.1. Synthèse de cinnoline et importance biologique :…….……..**12**

I.4.3. Synthèse d'hétérocycle à 7 chinons :……..**17**

Chapitre II : partie expérimentale.

II.1. Synthèse des composés de départ :……....**23**

II.1.1. Préparation de pyruvate de méthyle :……**23**

II.1.2. Préparation de la 2-nitrophénylhydrazine :……...**24**

II.1.3. Préparation de 2,4-dinitrophénylhydrazine :……**25**

II.1.4. Préparation de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène :……....**26**

II.1.5. Préparation de bishydrazone : (Z/Z) :……....**27**

II.2. Synthèse des hydrazones :……**28**

II.2.1. Préparation de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :……..**28**

II.2.2. Préparation de l'acide (2Z) -2- [2-(2,4 dinitrophenyl) hydrazinylidéne] propénoïque :……**29**

II.2.3. Préparation de (Z)- 2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :……**30**

II.2.4. Préparation de (Z/Z) - 4,6-dinitrophénylén-1,3-dihydrazono pyruvate de méthyle :……**31**

II.3. Réductions :…….....**32**

II.3.1. Réduction de l'acide (2Z) -2-[2-(2,4 dinitrophenyl)hydrazinylidéne] propénoïque :...**32**

II.3.2. Réduction de (Z)- 2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :.……..…….**33**

II.3.3. Réduction de (Z)- 2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle en présence d'un milieu basique (NaOH) :……...**34**

II.3.4. Réduction de bishydrazone ((Z/Z) -2,4-dinitro-1,5- dihydrazono pyruvate de diméthyle) :……...**35**

Chapitre III : Mécanisme et discussions

III.1. Synthèse des composés de départs :..……..**36**

III.1.1. Synthèse du pyruvate de méthyle :……..**36**

III.1.2. Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine :……...**36**

III.1.3. Synthèse de 1, 3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène :…….....**38**

III.2. Synthèse de (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :…….**39**

III.3. Synthèse de (Z)-2,4-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :(Z)……**45**

III.4. Synthèse de bis hydrazone(Z/Z) :……**48**

III. 5. Réductions de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle et ses dérivés :…….**52**

III. 5.1. Réductions de (Z)-2,4-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle : (Z)……..**53**

III.6. Réductions de (Z/Z) - 4,6-dinitrophénylén-1,3-dihydrazono pyruvate de méthyle……**57**

Conclusion générale.....**59**

Références bibliographique

LISTE DES SCHEMA

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Schéma I.1: préparation de nouveaux dérivés benzimidazoles. 5

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

Schéma I.3: préparation de 1H-indole. 5

Schéma I.4: 1,3-diméthyl-1H-pyrrolo[3,2-d] pyrimidine-2,4(3H,5H) -dione. 6

Schéma I.5: préparation de le 6-méthyl-11-oxoisoindolo[2,1-a] benzimidazole 6

Schéma I.6: préparation de benzo [1,2-b :5,4-b'] bis(1H-imidazo[1,2-b] pyrazoles). 6

Schéma I.7: préparation des 7-nitro-2-méthyl- et 7-nitro-4-méthyl-3-diméthylphénylsilylpyrido [1,2-a] benzimidazoles 7

Schéma I.8: préparation des 4H-pyrazolo[1,5-a] benzimidazoles. 7

Schéma I.9: préparation de le dérivé anticancéreux quinazolin-4(3H) -one. 8

Schéma I.10: les dérivés 3-méthyl- et 3-phényl-1,2,4-benzotriazines. 9

Schéma I.11: préparation des pyrido [3,2-e], pyrido[3,4-e] et pyrido [4,3-e]. 9

Schéma I.12: préparation de dérivé benzimidazole[1,2-c] quinazoline 10

Schéma I.13: préparation des dérivés 8-méthoxybenzo[i]phénanthridine. 10

Schéma I.14: préparation de 3-benzyl-1, 2, 3,4-tetrahydrapyrido [2,3- b] pyrazin-2-one. 10

Schéma I.15: préparation de dérivé de 4-aryl-3-pyridyl- and -quinolyl-cinnoline. 11

Schéma I.16: préparation des dérivés de 5,10-dihydro pyrido [2,3-b :2,3-e] pyrazine et 5,10-dihydrodipyrido [2,3-b :3,2- e] pyrazine 11

Schéma I.17: Structure de l'anneau cinnoline 12

Schéma I.18: préparation de aryldiazonium. 12

Schéma I.19: préparation le dérivé de l'acide 4-hydroxycinnoline-3-carboxilique. 13

Schéma I.20 : préparation le 3-benzyl-9-diéthylaminobenzo [d, e] cinnolin-7-one. 13

Schéma I.21: préparation de l'anneau de pyridazine. 14

Schéma I.22: Procédure de synthèse pour 3,8-Bis-hexadécyloxybenzo[c]cinnoline 14

Schéma I.23: préparation des 2-alkylfuro [3,2- c] cinnolines 15

Schéma I.24: préparation de 1,10-substituéebenzo[c]cinnoline 15

Schéma I.25: synthèse de 4-chloro-3(4-nitrophényl) cinnoline. 16

Schéma I.26: synthèse des dérivés de indolo [3,2-c] cinnoline 16

Schéma I.27: synthèse de 4-halogénocinnolines 17

Schéma I.28: synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,5-benzodi- azepine-2,4(3H, 5H) -dione. 17

Schéma I.29: préparation de 2-oxo-1, 2, 3,5-tetrahydro-4H- [1,4] diazepino [5,6-b] quinoline-4-carboxamide 18

Schéma I.30: préparation de 1 ,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one. 18

Schéma I.31: préparation de dérivé pyrrolo[1,2-a] [1,4] benzodiazépinone 19

Schéma I.32: préparation de pyrrolo[2,1-c] [1,4] benzodiazépine. 19

Schéma I.33: préparation de 2-oxo-1, 2, 3,5-tetrahydro-4H-[1,4] diazepino [5,6-b] quinoline-4-carboxamide 20

Schéma I.34: préparation de 1-(1,5-dihydro-4H- [1,4] diazepino[5,6-b] quinolin-4-yl) éthanone. 20

Schéma I.35: préparation de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazépin-5-one. . 20

Chapitre II : Partie expérimentale

Schéma II.1: Structure de méthyl 2-oxopropanoate. 23

Schéma II.2: Structure de 2-nitrophénylhydrazine 24

Schéma II.3: Structure de 2,4-dinitrophénylhydrazine 25

S**chéma II.4:** Structure de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène 26

Schéma II.5: Structure de diméthyle (2E,2'E) -2,2'-[(4,6-diaminobenzene-1,3-diyl) di(1E) hydrazin-2-yl-1-ylidene] dipropanoate. 27

Schéma II.6: Structure de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle. 28

Schéma II.7: Structure de l'acide (2Z) -2- [2-(2,4 dinitrophenyl) hydrazinylidéne] propénoïque 29

Schéma II.8: Structure de (Z)- 2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle. 30

Schéma II.9: Structure de (Z/Z) -4,6-dinitrophénylén-1,3-dihydrazono pyruvate de méthyle… 31

Schéma II.10: 6-amino-3,4-dihydrocinnolin-4-ol. 32

Schéma II.11:6-amino-3-methyl-3,4-dihydrocinnolin-4-ol 33

Schéma II.12: Structure de 3,7-dimethylpyridazino[4,3-g] cinnoline-4,6-diol..... 35

Chapitre III : Mécanisme et discussion

Schéma III.1: Synthèse du pyruvate de méthyle. 37

Schéma III.2: Mécanisme réactionnel de synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine. 38

Schéma III.3: Mécanisme réactionnel de synthèse de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzéne. . 39

Schéma III.4: Synthèse de (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle. 41

Schéma III.5: Synthèse des dérivés de 2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle. 46

Schéma III.6: Synthèse de (Z/Z) -2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 50

Schéma III.7: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé. 54

Schéma III.8: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé. 54

Schéma III.9: La réduction du dérivé nitré (Z). 55

Schéma III.10: La réduction du bishydrazone (Z/Z). 58

LISTE DES FIGURES

Chapitre II : Partie expérimentale

Figure II.1 : Dispositif expérimental d'un appareil a point de fusion a lames..... 21

Figure II.2 : Dispositif expérimental d'un appareil d'infrarouge..... 21

Chapitre III : Mécanisme et discussion

Figure III.1 : spectre IR de 2,4-dinitrophénylhydrazine..... 38

Figure III.2 : spectre IR de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzéne. 40

Figure III.3 : Spectre 1H-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle. 42

Figure III.4: Spectre 1H-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle. 42

Figure III.5: Spectre 13C-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle..... 43

Figure III.6: Spectre13C-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle..... 43

Figure III.7: Spectre IR de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 44

Figure III.8: Spectre IR de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle(Z). 44

Figure III.9: Spectre de masse de (E)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle. 45

Figure III.10: Spectre de masse de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 45

Figure III.11: Le spectre1H-RMN de composé (Z). 47

Figure III.12: Le spectre 13C-RMN de composé (Z)..... 47

Figure III.13: Spectre HSQC de composé (Z). 48

Figure III.14: Spectre HMBC de composé (Z). 48

Figure III.15: Spectre IR de composé (Z) 49

Figure III.16: Spectre 1H-RMN de composé (Z/Z). 51

Figure III.17: Le spectre 13C-RMN de composé (Z/Z). 51

Figure III.18: Spectre HSQC de composé (Z/Z). 52

Figure III.19: Spectre HMBC de composé (Z/Z). 52

Figure III.20: Spectre IR de composé (Z/Z). 53

Figure III.21: Le spectre 1H-RMN de composé (R). 55

Figure III.22: Le spectre 13C-RMN de compose (R). 56

Figure III.23: Spectre HMBC de composé (R). 56

Figure III.24: Spectre HSQC de composé (R). 57

Figure III.25: Spectre IR de composé (R). 57

Figure III.26: Spectre IR de composé (R /R). 59

LISTE DES ABREVIATION

Ac : acide acétique.

$CDCl_3$: Chloroforme deutérie.

DMSO : Diméthyle sulfoxide.

Et : Ethyle.

HSQC-RMN : Corrélation quantique-unique hétéro nucléaire.

IR : Infrarouge.

Me : Méthyle.

Ni : Nickel.

n_d^{25} : Indice de réfraction.

P_f : Point de fusion.

Ph: phenyl.

Py: pyridazine.

R: Radical.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

R_d : Rendement.

SPr : Propyle sulfényle.

T : Température.

Δ **:** chauffage.

INTRODUCTION

Les hétérocycles sont des structures importantes, non seulement en raison de leur abondance (près de la moitié des 20 millions de composés répertoriés contiennent au moins un hétérocycle), et de leur extraordinaire diversité, mais surtout en raison de leur efficacité aussi bien dans le domaine médicinal et autre pharmaceutique (vitamines, hormones, antibiotiques…), que technique et technologique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants…)[1]. De même, les hétérocycles polyfonctionnels sont des structures importantes sur le plan synthétique[2].

Les structures hétérocycliques, principalement azotées, se retrouvent dans de nombreux composés naturels d'origine végétale ou produites par voie de synthèse. Ces structures sont parfois fois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés. Un certain nombre de composés hybrides comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote et/ou d'oxygène, ont montré une activité pharmacologique remarquable[3-5].

Beaucoup de réactions organiques sont réalisées en exploitant l'effet attracteur du groupement nitro. En raison de sa transformation facile en divers groupes fonctionnels, l'importance de composés nitrés dans la synthèse de molécules complexes a été largement étendue. Les composés nitrés aromatiques sont des bons précurseurs de fixation des substituants azotés, tels que NH_2, CN ou à la génération de ces intermédiaires très actifs comme les nitrènes, c'est la raison pour laquelle ils sont souvent utilisés comme matière première pour la synthèse d'une grande variété d'hétérocycles azotés.

La réduction des composés ortho nitrés appropriés peut mener directement à la formation d'hétérocycles azotés si les produits de réduction réagissent par addition, condensation ou substitution intramoléculaire avec les autres groupements fonctionnels par formation d'une liaison C-N.

L'hétérocycle azoté benzo[c]pyridazine, mieux connu sous le nom de cinnoline, et ses dérivés ont reçu un intérêt considérable en raison de leur large éventail de profils pharmacologiques.

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

- Synthèse et caractérisation de pyruvate de méthyle.
- Synthèse et caractérisation des hydrazones et bishydrazone de l'acide pyruvique ainsi que son ester méthylé.
- Réduction de ses hydrazones et bishydrazone par dithionite de sodium
- Caractérisation des produits de réductions.

Notre travail est subdivisé en trois parties essentielles :

- Une partie bibliographique qui comporte quelques exemples de travaux réalisés dans le domaine de la synthèse d'hétérocycles par cyclisation réductive.
- Une deuxième sera consacré aux modes opératoires détaillé.
- Une troisième partie, contient les mécanismes réactionnels détaillés ; les discussions des spectres et résultats obtenues.

Chapitre I : Partie bibliographique

I.1.Introduction :

Les hétérocycles sont des composés chimiques très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leurs synthèses est devenues un sujet très important [6]. Ce sont des composés organiques cyclique dans lesquels on va trouver au moins l'un des atomes constituant le cycle et qui est un hétéroatome. Quand on parle d'hétéroatome on peut penser à l'azote, l'oxygène, le soufre, on peut également trouver plus généralement le phosphore mais aussi l'arsenic et le silicium. Un hétérocycle peut compter plus d'un hétéroatome (un c'est le minimum) et ses hétérocycles peuvent être de même nature ou différents [7]. On peut trouver des hétérocycles aromatiques ou non. Les hétérocycles aromatiques qui vont posséder des propriétés analogues au benzène (analogues car ces propriétés sont différentes en fonction des hétérocycles) [8].

I.2. Les Composés hétérocycliques azotés :

Les composés hétérocycliques azotés sont de grande importance pour les chimistes très travaillent dans l'industrie chimique [9]. Ils sont plus stables, comme pour les cycles carbonés, ceux qui comportent cinq et six chinons [10]. Les structures hétérocycliques, principalement azotés se trouvent dans de nombreux composés naturels d'origines végétales appelés alcaloïdes tel que la nicotine [11]. Enfin de nombreux composés biologiquement actifs (antibiotiques) possèdent également des éléments structuraux hétérocycliques (pénicilline) [12].

I.3. Réduction des composés nitrés :

Les procédés de réduction des composés organiques nitrés sont aussi nombreux que variés. Le groupement nitro est réduit au groupement nitroso, hydroxylamine et finalement l'amine. Cela dépend du moyen de réduction, de la valeur du pH et du solvant mis en œuvre.

Nous rapportons dans ce qui suit des exemples de réduction des composés nitrés [13].

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 [14-16] ou dans l'acide chlorhydrique [17,18], l'étain dans l'acide chlorhydrique [19], le sulfure de sodium [20] le dithionite de sodium [21-23], le zinc dans l'acide acétique [24,25]. Mais l'hydrogénation

Catalytique sous l'emploi de PtO_2 [26,27] ou Pd/C [28,29] 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 [30,31]. Ainsi par exemple les donneurs d'hydrogène catalysés par le palladium comme le cyclohexène [32], l'hydrazine [33], le tétrahydroborate de sodium [34], l'acide formique [35] ou bien le formiate d'ammonium [36] sont mis en œuvre. La réduction des composés nitrés par ces méthodes mène jusqu'aux amines primaires.

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

I.4. Synthèse des hétérocycles azotés par cyclisation réductive :

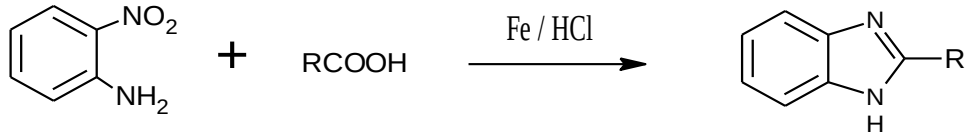
La cyclisation réductive des composés nitrés offre une possibilité de synthèse d'hétérocycles azotés de 5, 6 et 7 membres.

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

En revanche, la formation d'hétérocycles à 7 membres est plus exigeante et en règle générale ne se produit pas spontanément. Elle se déroule dans des étapes séparées des réactions de réduction. Les hétérocycles azotés possèdent diffèrent activités.

I.4.1. Synthèse d'hétérocycle à 5 chinons :

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 [36].



R = H, Me, Et, Pr, Bu.

Schéma I.1: préparation de nouveaux dérivés benzimidazoles.

La 2-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*] pyridine est obtenue par hydrogénation catalytique à partir de (3-nitro-4-pyridyl) acétone [37].

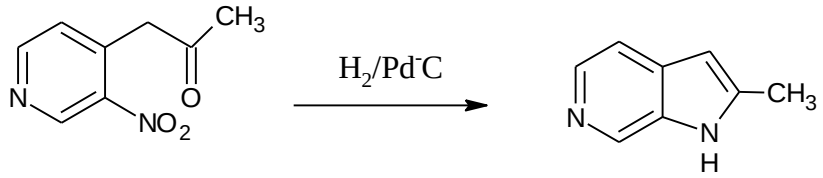


Schéma I.2: préparation de 2-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*] pyridine.

La réduction de 1-[(E)-2-(2-nitrophenyl) éthényle)] pyrolidine par l'hydrazine en présence de Nickel de Raey avec élimination de la pyrolidine donne l'indole [26].

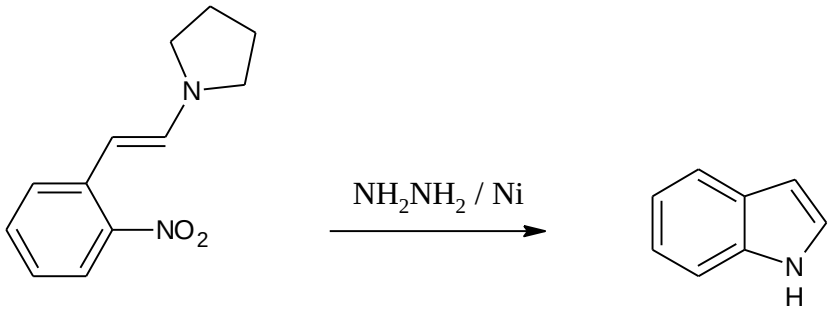


Schéma I.3 : préparation de 1*H*-indole.

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 [38].

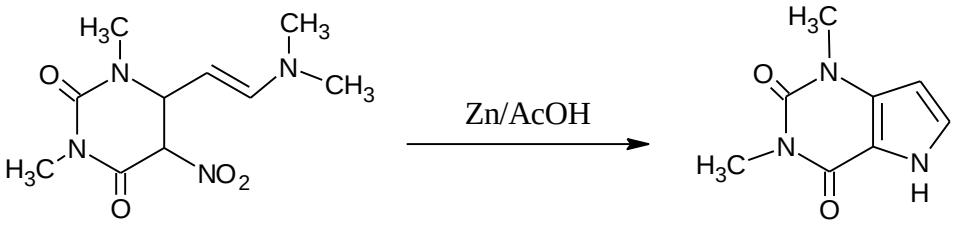


Schéma I.4: 1,3-diméthyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*d*] pyrimidine-2,4(3*H*,5*H*) -dione.

De même le 6-méthyl-11-oxoisoindolo[2,1-a] benzimidazole est obtenu avec un rendement de 50% par cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide acétique à 100°C à partir de N-(2-nitro-3-méthylphényl) phtalimide [39].

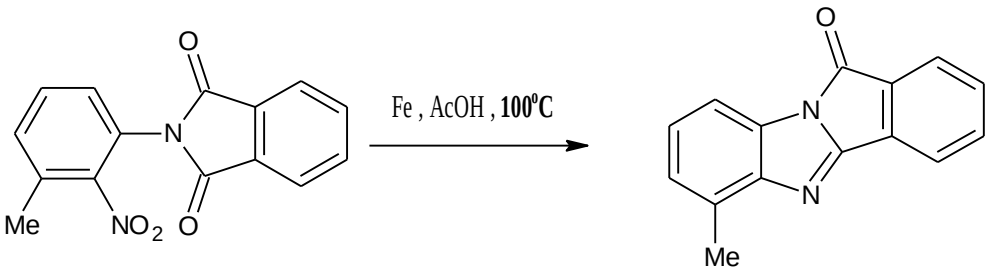
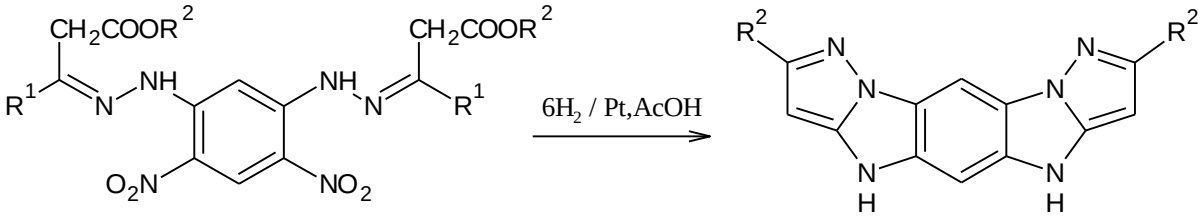


Schéma I.5 : préparation de le 6-méthyl-11-oxoisoindolo[2,1-a] benzimidazole.

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



$R^1 = C_6H_5$.
$R^2 = CH_3, C_2H_5$.

Schéma I.6: préparation de benzo [1,2-*b* :5,4-*b*'] bis(1H-imidazo[1,2-*b*] pyrazoles).

La cyclisation réductive du chlorure de *N*-(2,4-dinitrophényl) -3-méthyl-4-diméthylsilylpyridium avec la phénylhydrazine dans l'acide acétique donne par réduction sélective les 7-nitro-2-méthyl- et 7-nitro-4-méthyl-3- diméthylphénylsilylpyrido [1,2-a] benzimidazoles [41].

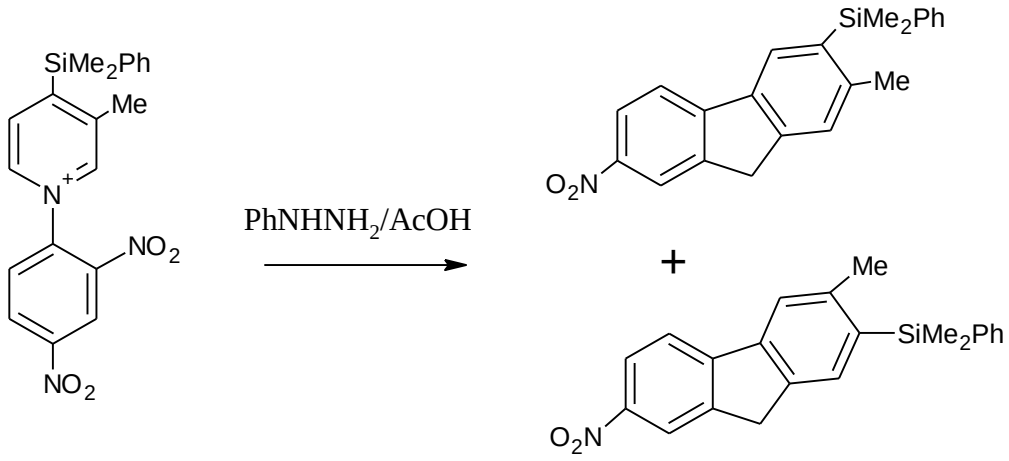
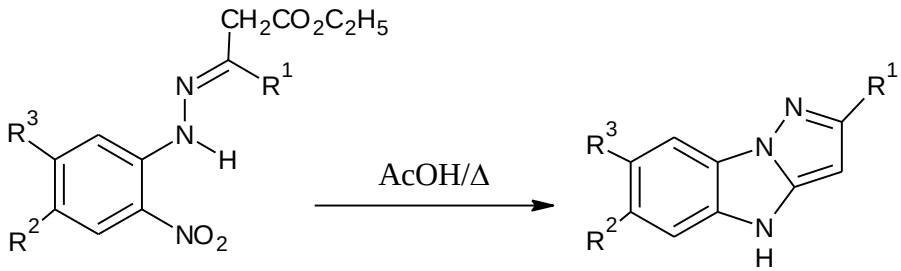


Schéma I.7: préparation des 7-nitro-2-méthyl- et 7-nitro-4-méthyl-3-diméthylphénylsilylpyrido [1,2-a] benzimidazoles.

Les 4H-pyrazolo[1,5-a] benzimidazoles sont obtenus par cyclisation réductive à partir de 2-nitrophénlhydrazones des esters des acides 2- oxocarboxyliques [42].



R^1=Aryle,Alkyle. R^2=Alkyle,NHAc. R_3=Cl,Alkyle,NHAc.

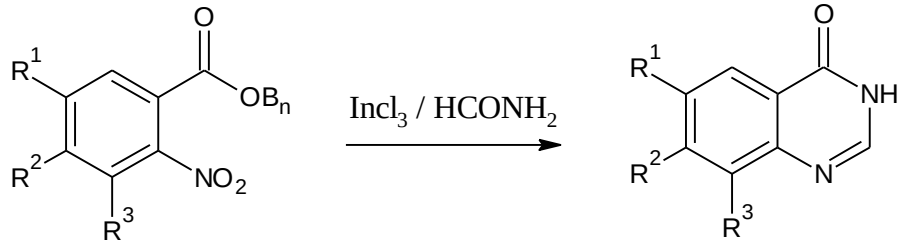
Schéma I.8: préparation des 4H-pyrazolo[1,5-a] benzimidazoles.

Intérêt biologique

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 possèdent des activités dans des domaines variés : anti-inflammatoires [43], agents utilisés dans le traitement de certaines pathologies du système nerveux central [44], antibactériens [45], et antiviraux [46], antagonistes des récepteurs CRF1 (facteur de libération de la corticotropine actif dans le traitement des troubles psychiques, des maladies neurologiques [47], cardio-pulmonaires et certaines douleurs somatiques [48].

I.4.2. Synthèse d'hétérocycle à 6 chinons :

Le dérivé anticancéreux quinazolin-4(3H) -one est obtenu avec de hauts rendements par cyclisation réductive à partir du dérivé 2-nitrobenzoate de benzyle au moyen du chlorure d'indium dans le formamide [49].



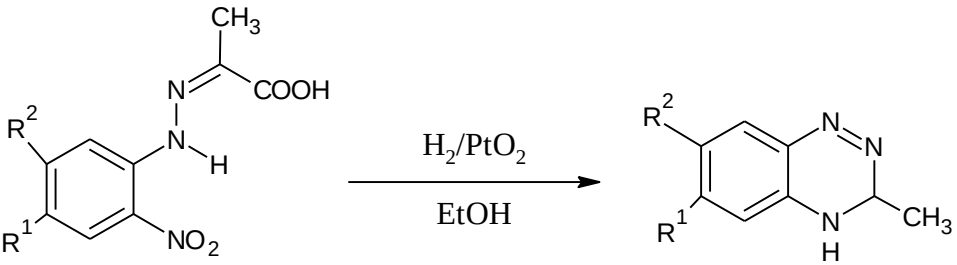
R^1= H, OMe, Cl, SMe.

R^2= H, OMe, OBn.

R^3=H, OMe.

Schéma I.9: préparation de le dérivé anticancéreux quinazolin-4(3H) -one.

Les dérivés 3-méthyl- et 3-phényl-1,2,4-benzotriazines sont obtenus par cyclisation réductive à partir des hydrazones d'acide pyruvique.



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

Schéma I.10: les dérivés 3-méthyl- et 3-phényl-1,2,4-benzotriazines.

De même les pyrido [3,2-e] -I [50], pyrido[3,4-e] -II [51] et pyrido [4,3-e] -as-triazines III [52]. Sont obtenus par cyclisation réductive par le dithionite de sodium.

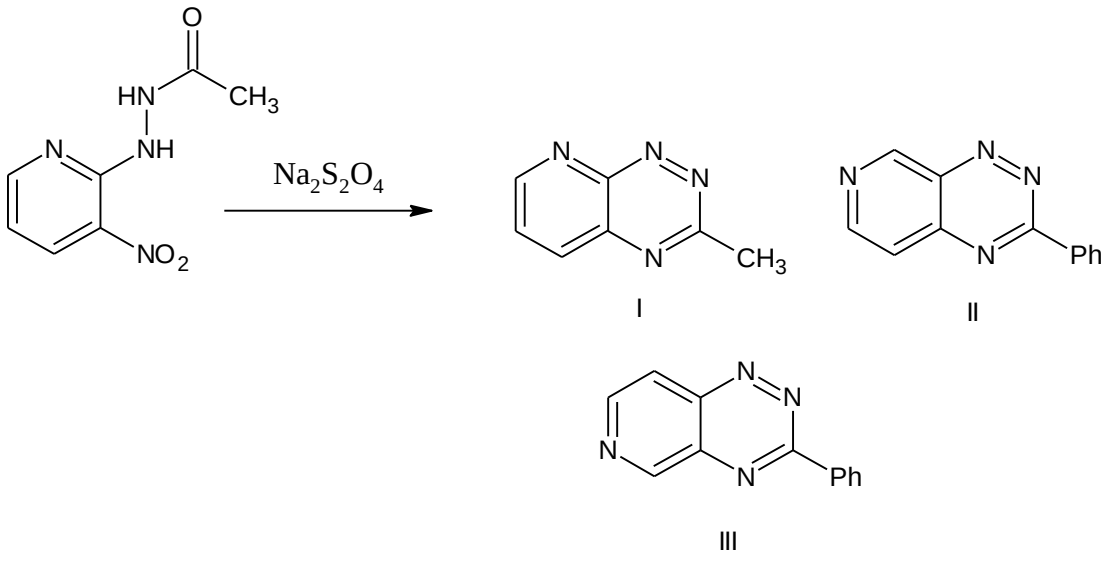


Schéma I.11: préparation des pyrido [3,2-e], pyrido[3,4-e] et pyrido [4,3-e].

La réduction de 1-acétyl-2-(2-nitrophényl) benzimidazole avec la poudre de fer et l'acide chlorhydrique dans l'éthanol donne un dérivé benzimidazole[1,2-c] quinazoline [53].

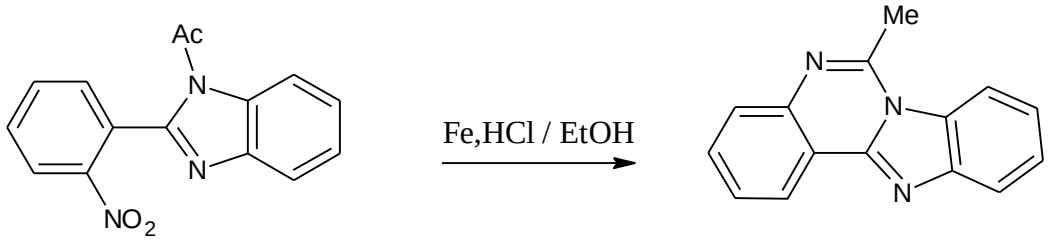


Schéma I.12: préparation de dérivé benzimidazole[1,2-c] quinazoline.

Le dérivé 8-méthoxybenzo[*i*]phénanthridine est obtenu par réduction avec le zinc dans l'acide acétique à partir du dérivé 2-(4,5-diméthoxy-2-nitrophényl) -naphtalène-1 carbaldéhyde avec un rendement de 90% [49-54].

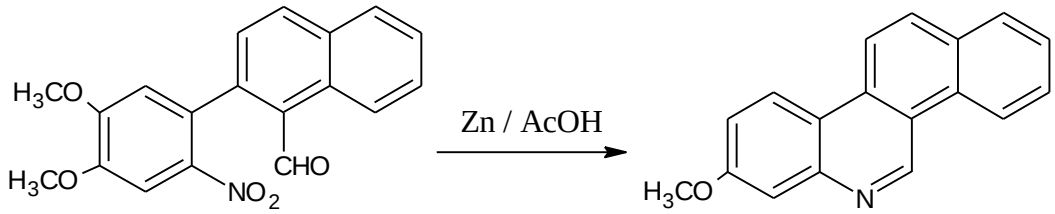


Schéma I.13: préparation des dérivés 8-méthoxybenzo[*i*]phénanthridine.

L'hydrogénation catalytique de *N*-(3-nitro-2-pyridyl) -L-phénylalaline donne directement par cyclisation réductive la 3-benzyl-1, 2, 3,4-tetrahydrapyrido [2,3- b] pyrazin-2-one [55].

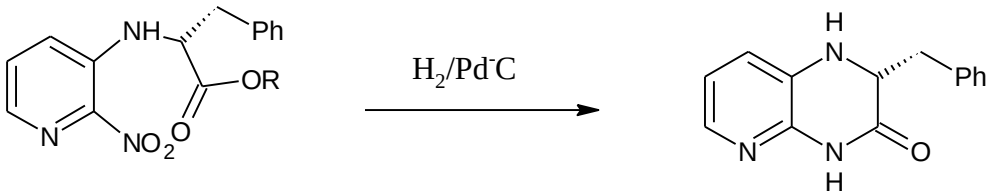
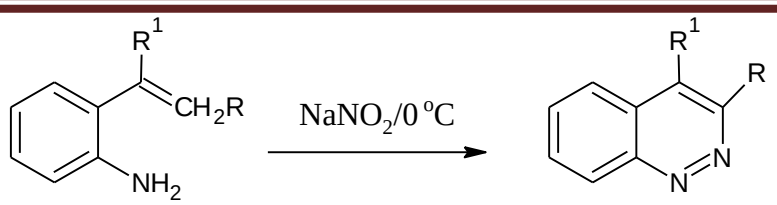


Schéma I.14: préparation de 3-benzyl-1, 2, 3,4-tetrahydrapyrido [2,3- b] pyrazin-2-one.

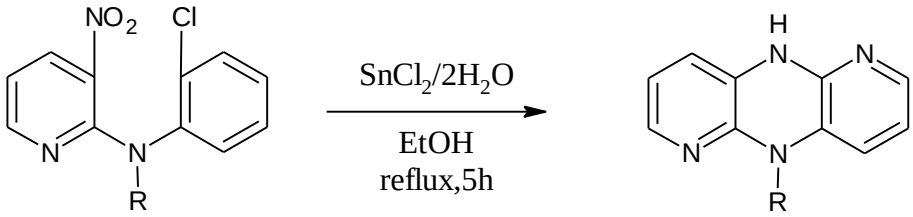
Une série de dérivés de 4-aryl-3-pyridyl- and -quinolyl-cinnoline douée d'activité antimicrobienne ont été synthétisés à partir des dérivés de 2-éthynylaniline par diazotation [56].



R=2-C_5H_4N,2-C_9H_6N;R^1=Aryle.

Schéma I.15: préparation de dérivé de 4-aryl-3-pyridyl- and -quinolyl-cinnoline.

Le traitement par cyclisation réductive du composé illustré sur le schéma par SnCl2 .2H2O dans l'éthanol à température ambiante conduit directement ou dérivés de 5,10-dihydro dipyrido [2,3-b :2,3-e] pyrazine et 5,10-dihydrodipyrido [2,3-b :3,2-e] pyrazine, avec des rendements de 93% pour le Me et de73% pour le Bu [57]**.**



R=Me 93%.

R=Bu 73%.

Schéma I.16: préparation des dérivés de 5,10-dihydro pyrido [2,3-b :2,3-e] pyrazine et 5,10-dihydrodipyrido [2,3-b :3,2- e] pyrazine.

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 [58], antibactériens, antifongiques, antis malariques [59], antis hypertensives [60], anti-inflammatoires [61], antivirales [62]. Les quinoxalines ont des activités biologiques telles que l'activité antivirale et antibactérienne et antifongique [63].

I.4.2.1. Synthèse de cinnoline et importance biologique :

La cinnoline (1,2-benzodiazine) 1, représentée dans la figure 1, est rencontré dans de nombreux composés d'une importance pharmacologique et chimique considérable [64]. Il s'agit d'un système cyclique à six chaînons avec deux atomes d'azote, un iso stérique relatif à la quinoléine ou à l'iso quinoléine et un isomérique avec phtalazine [64,65].

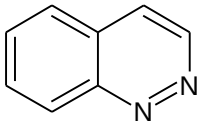


Schéma I.17 : Structure de l'anneau cinnoline.

Les dérivés de cinnoline sont principalement synthétisés à partir des sels d'aryldiazonium, d'arylhydrazones et d'arylhydrazines. Des cyclisations réductives sont également utilisées.

La cinnoline a été synthétisée pour la première fois par Richter par diazotation de l'acide 3-(2-aminophenyl) prop-2-ynoique et cyclisation du sel obtenu aryldiazonium [66].

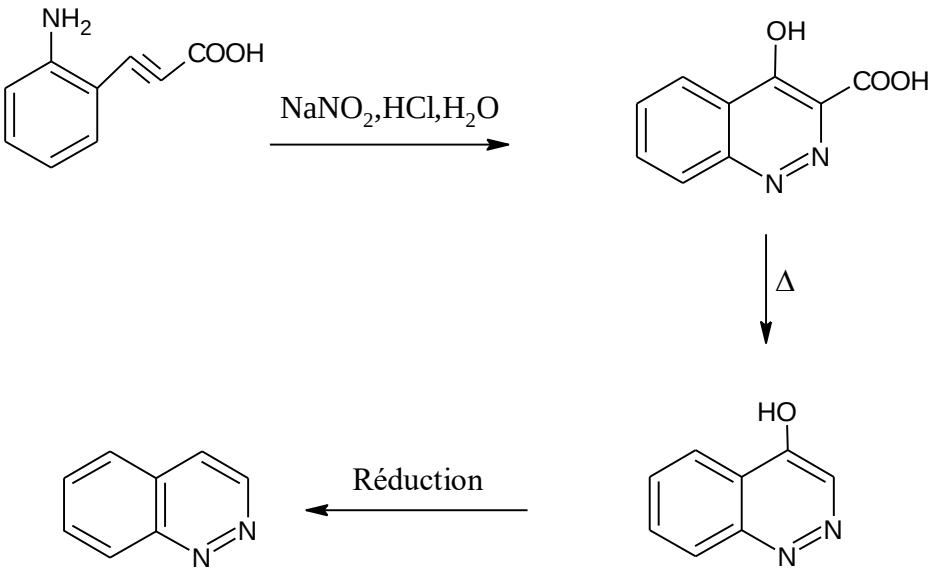


Schéma I.18: préparation de aryldiazonium.

Le dérivé de l'acide 4-hydroxycinnoline-3-carboxilique est obtenu à partir du dérivé de phénylhydrazone du dichlorure de mésoxalyle sous l'action du tétrachlorure de titane dans le nitrobenzène [67].

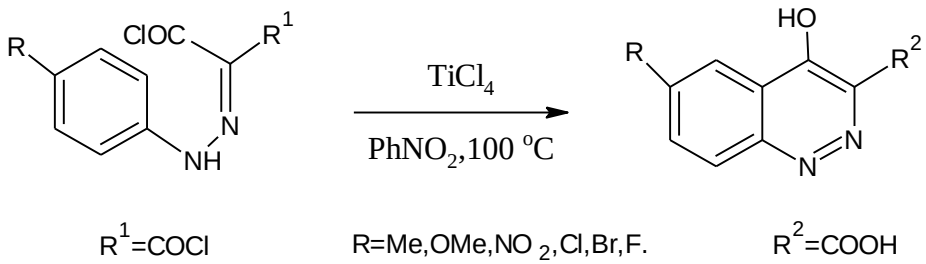


Schéma I.19: préparation le dérivé de l'acide 4-hydroxycinnoline-3-carboxilique.

La 3-benzyl-9-diéthylaminobenzo [*d, e]* cinnolin-7-one a été obtenue avec un rendement de 60% par action de l'hydrazine sur la diethylamino-5- phényléhynyl-1,4-naphthoquinone [68].

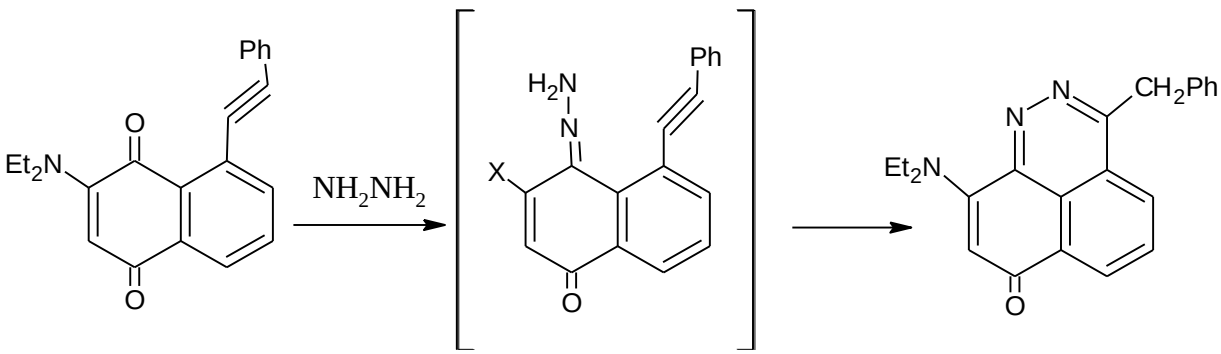
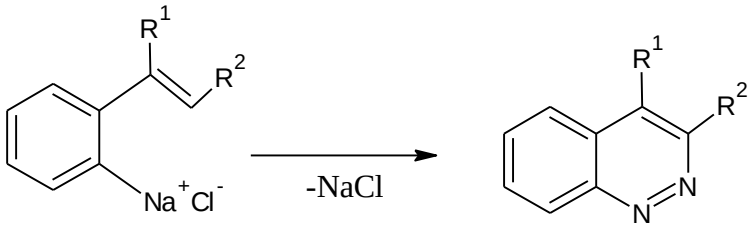


Schéma I.20 : préparation le 3-benzyl-9-diéthylaminobenzo [*d, e]* cinnolin-7-one.

La réaction de Widman-Stoemer est une méthode pour la production des cinnolines contenant alkyl, aryle et des substituants d'héréroaryles en position4.L'anneau de pyridazine est formé pendant la diazotisation des *ortho*- vinylanilines suivies de la cyclisation impliquant le cation de diazonium et le lien double du substituant [69].



R^1=Alk,XC_6H_4,2-Py. R^2=H,XC_6H_4,Alk,2-Py.

Schéma I.21: préparation de l'anneau de pyridazine.

Le 3,8-Bis-hexadecyloxy-benzo[*c*]cinnoline est obtenu à partir du 4-methoxy-2-nitroaniline dans plusieurs étapes [70].

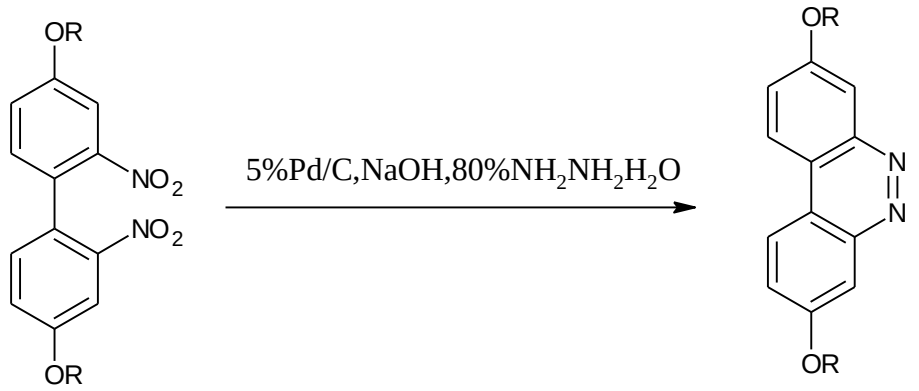


Schéma I.22 : Procédure de synthèse pour 3,8-Bis-hexadécyloxybenzo[c]cinnoline.

Par des investigations spectrophotométriques il était possible d'établir que les seuls produits de la cyclisation de RICHTER en présence des substituants électron-accepteurs sont les3-alkyl-1-ynyl-4-chlorocinnolines qui subissent l'hydrolyse au cours de la réaction. Les 3-alk-1-ynyl-4-hydroxycinnolines formées en raison de l'hydrolyse subissent la cyclisation spontanée, donnant les 2-alkylfuro [3,2- c] cinnolines [71].

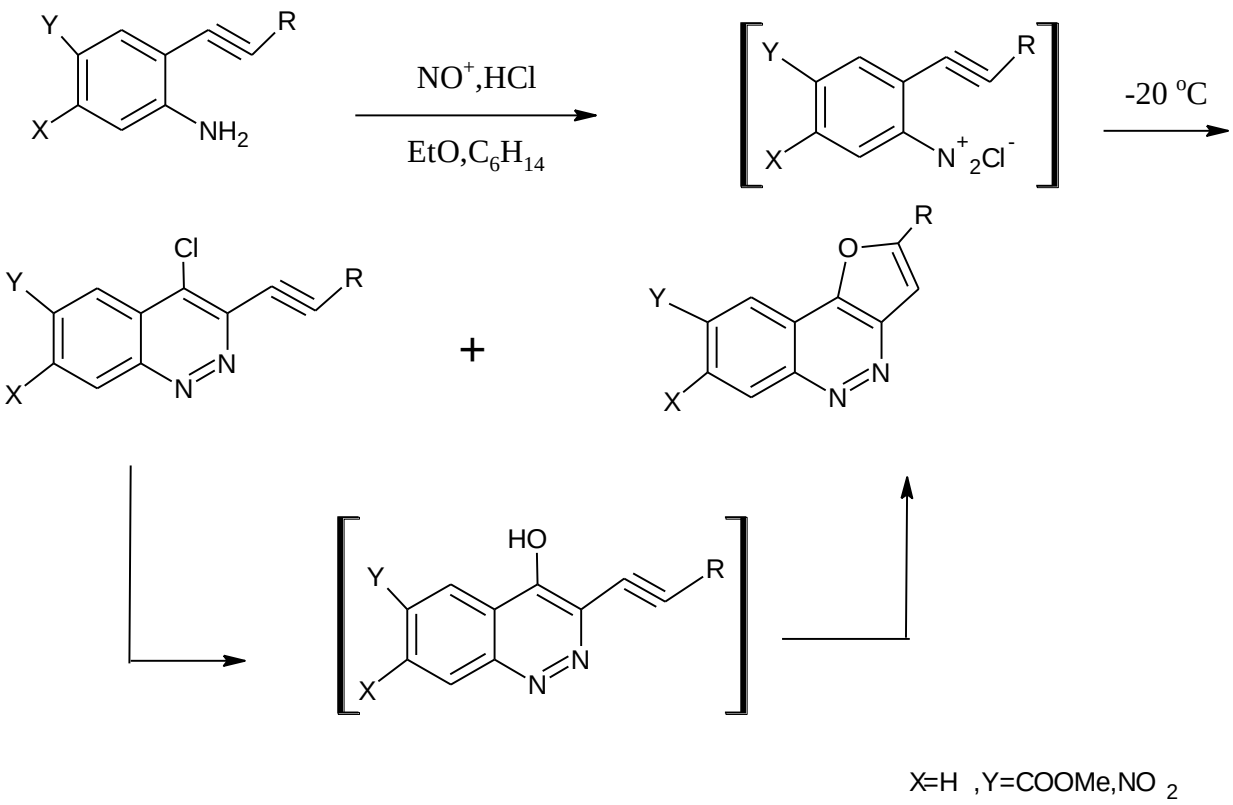


Schéma I.23: préparation des 2-alkylfuro [3,2- c] cinnolines.

La 1,10-substituéebenzo[c]cinnoline est obtenue par cyclisation réductive sous l'emploi du nickel dans l'éthanol à l'ébullition à partir des diphényles tetra substitués avec un rendement de 80% [72].

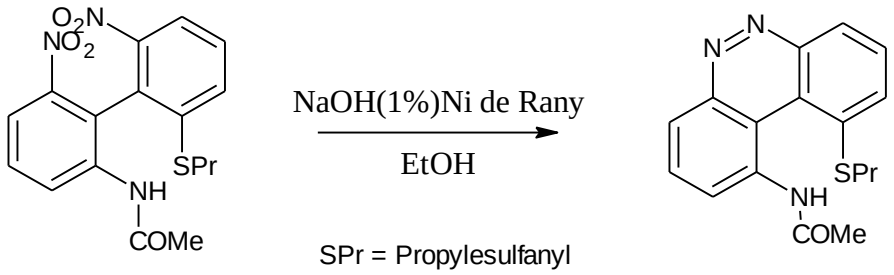


Schéma I.24: préparation de 1,10-substituéebenzo[c]cinnoline.

La synthèse de 4-chloro-3(4-nitrophényl) cinnoline est obtenue en quelques minutes par diazotation de 2-[(4-nitrophényl) éthényle] aniline dans l'eau et la solution de NaCl [71].

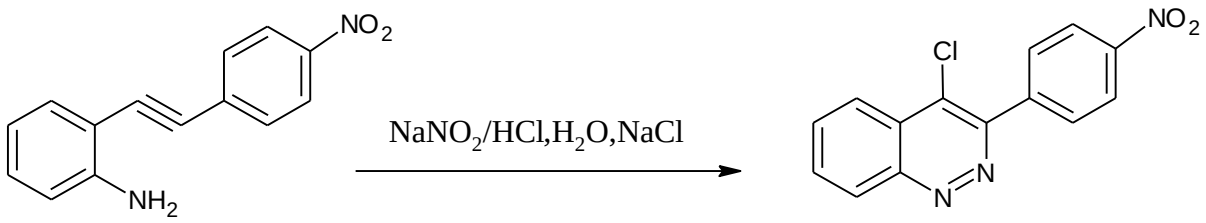


Schéma I.25: synthèse de 4-chloro-3(4-nitrophényl) cinnoline.

La synthèse des dérivés de *indolo* [3,2-c] cinnoline est réalisée par diazotation de la série de pyrrole avec le nitrite de sodium, dans l'acide acétique [71].

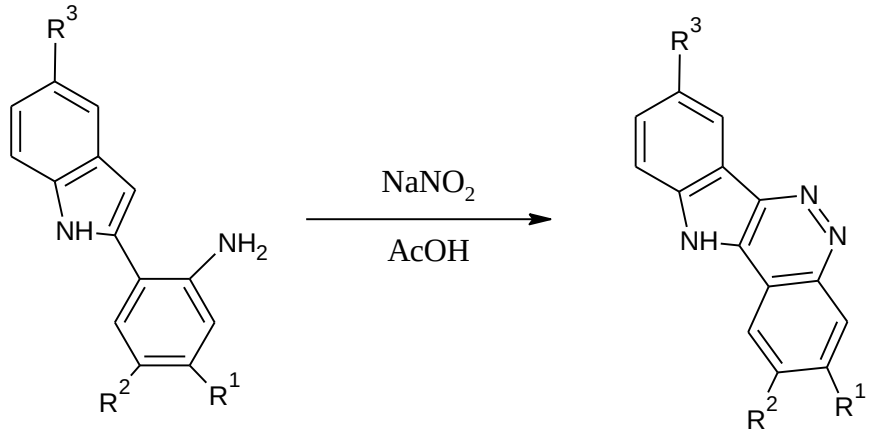


Schéma I.26: synthèse des dérivés de *indolo* [3,2-c] cinnoline.

La synthèse de 4-halogénocinnolines ont été obtenues par traitement des alkynyle triazènes substitués avec HCl ou HBr. La cyclisation a eu lieu dans l'acétone dans des conditions modérées [73].

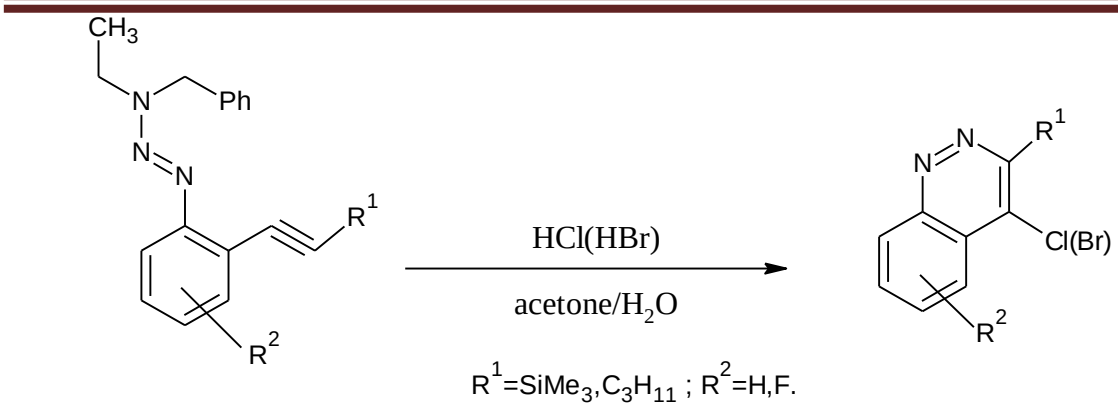


Schéma I.27: synthèse de 4-halogénocinnolines.

Intérêt biologique

Les dérivés cinnolines et indolocinnolines ont une activité biologique comme agents antibactériens, antifongiques, antipaludiques, anti-inflammatoires, analgésiques, anxiolytiques et antitumoraux [74]. Quelques dérivés de cinnoline ont été examinés pour leur effet sur le système nerveux central [75]. Les acridines ou dibenzo [b, e] pyridines ont fait l'objet de nombreuses applications, notamment comme agents thérapeutiques, antitumorales [76]. Ils sont utilisés pour la synthèse en tant qu'antiseptiques (acriflavine ou eu flavine), puis en tant qu'antiparasitaires (quinacrine).

I.4.3. Synthèse d'hétérocycle à 7 chinons :

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

Ainsi le tranquillisant clobazam : 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodi-azepine-2,4(3*H*, 5H) -dione est obtenu en deux étapes par réduction catalytique à partir de 3-[(5-chloro-2-nitrophényl) (phenyl)amino] -3-oxopropanoate d'éthyle [77].

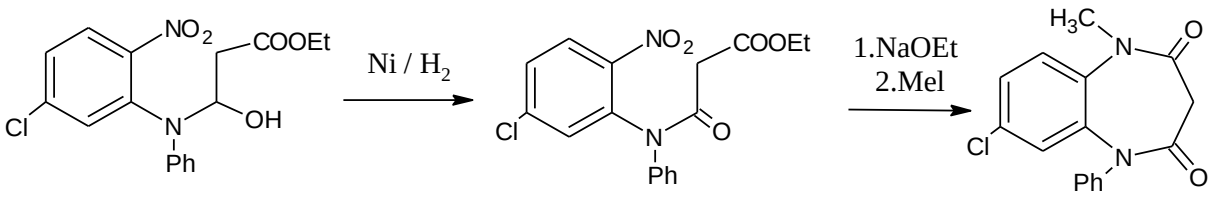


Schéma I.28: synthèse de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodi- azepine-2,4(3*H*, 5H) -dione.

Le 2-oxo-1, 2, 3,5-tetrahydro-4*H*- [1,4] diazepino [5,6-*b*] quinoline-4-carboxamide est obtenu à partir de 2-acétate d'éthyle par une double cyclisation réductive au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [78].

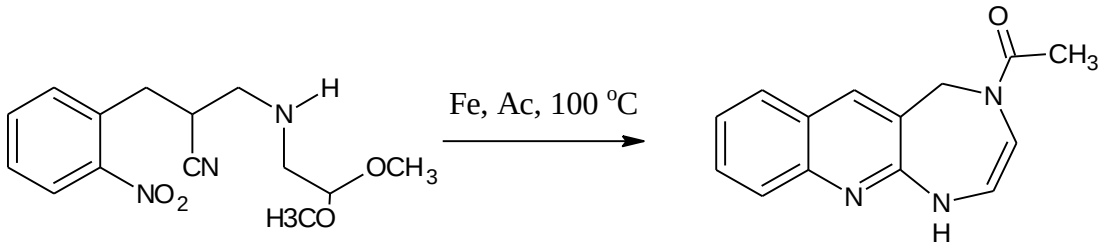


Schéma I.29: préparation de 2-oxo-1, 2, 3,5-tetrahydro-4*H*- [1,4] diazepino [5,6-*b*] quinoline-4-carboxamide.

De même la 1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one est obtenue en deux étapes dont la première est l'hydrogénation catalytique et la seconde est le chauffage du produit de réduction dans l'acide sulfurique pour accomplir la cyclisation [11].

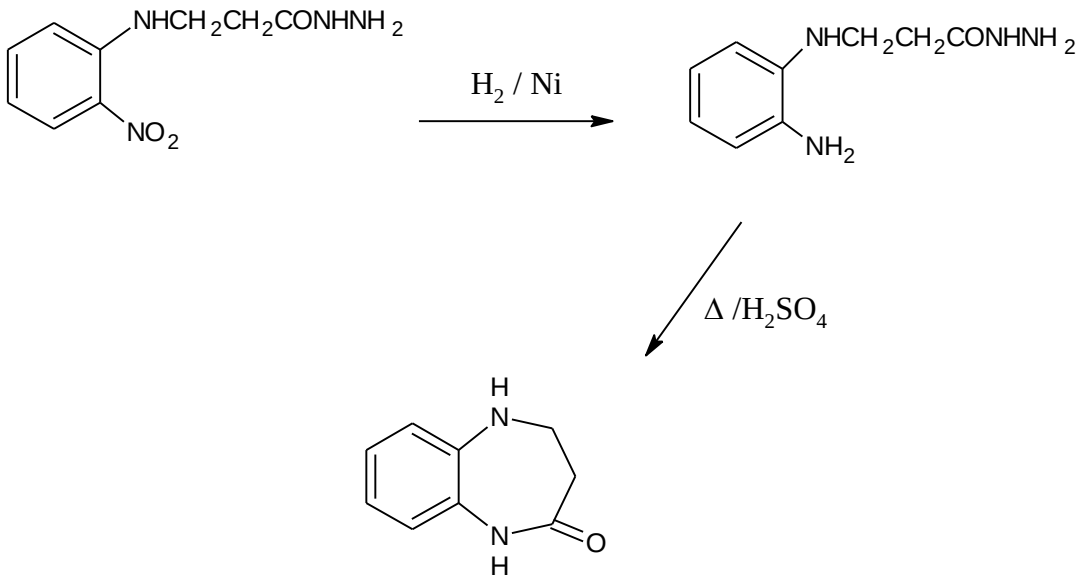


Schéma I.30 : préparation de 1 ,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one.

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

Ainsi le dérivé pyrrolo[1,2-a] [1,4] benzodiazépinone est obtenu à partir de 2- [*N*-(5-alkyl-2-furyl) méthyl] nitrobenzamide par cyclisation réductive en une seule étape (one-pot) avec le chlorure d'étain dihydrate dans l'acide chlorhydrique [79].

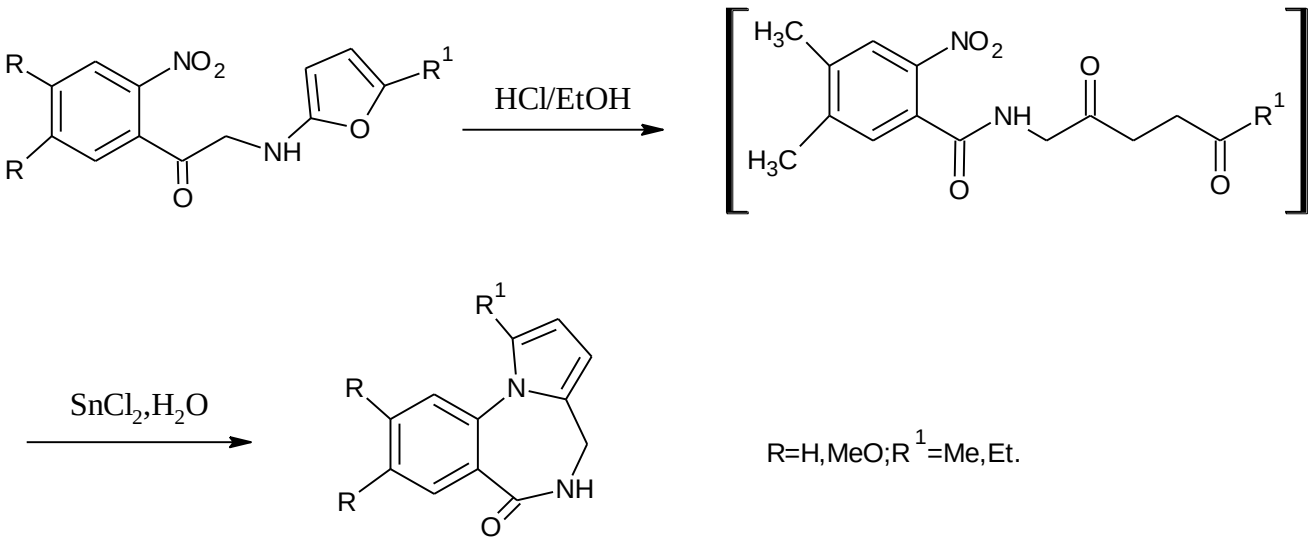


Schéma I.31 : préparation de dérivé pyrrolo[1,2-a] [1,4] benzodiazépinone.

L'antibiotique PBD : pyrrolo[2,1-c] [1,4] benzodiazépine est accessible en une seule étape par cyclisation réductive au moyen de N, N-diméthylhydrazine à partir de (2R) - 1-(2-nitrobenzoyl) pyrrolidine-2-carbaldéhyde [80].

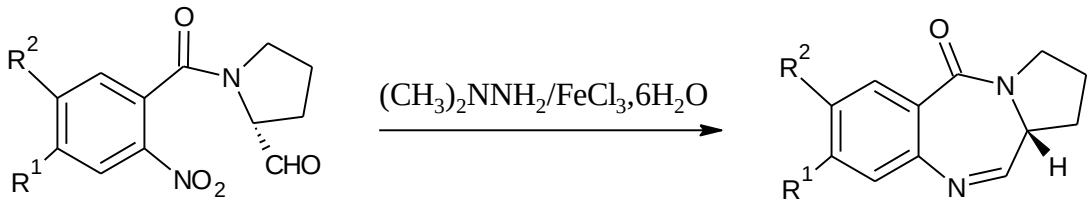


Schéma I.32 : préparation de pyrrolo[2,1-c] [1,4] benzodiazépine.

Le 2-oxo-1, 2, 3,5-tetrahydro-4*H*- [1,4] diazepino [5,6-*b*] quinoline-4-carboxamide est obtenu à partir de 2-acétate d'éthyle par une double cyclisation réductive au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [81].

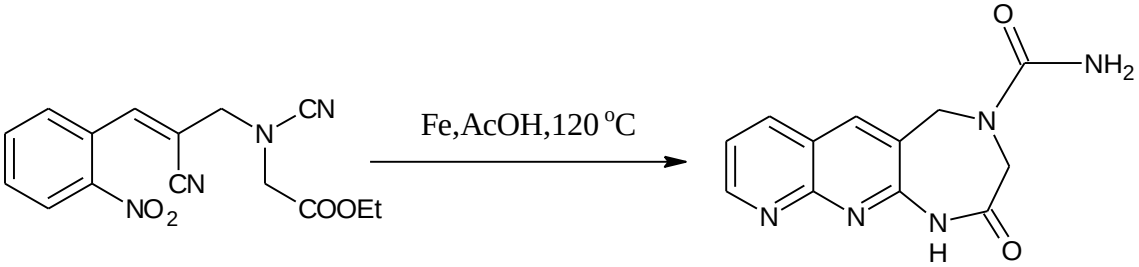


Schéma I.33 : préparation de 2-oxo-1, 2, 3,5-tetrahydro-4*H*-[1,4] diazepino [5,6-*b*] quinoline-4-carboxamide .

La 1-(1,5-dihydro-4*H*-[1,4] diazepino[5,6-*b*]quinolin-4-yl) éthanone est obtenue aussi par une double cyclisation réductive à partir de 2-cyano-3-(2-nitrophenyl) prop-2-en-1-yl] (2,2-dimethoxyethyl) cyanamide par la poudre de fer dans l'acide acétique [82].

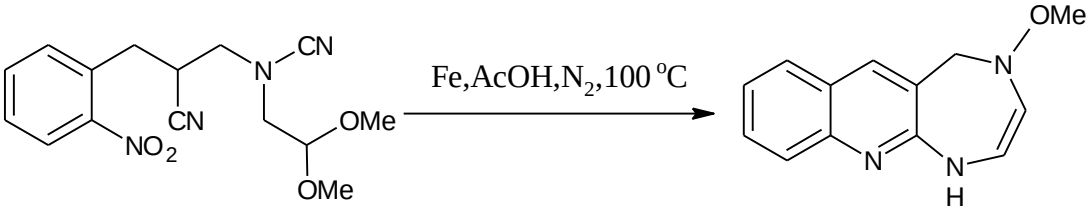


Schéma I.34 : préparation de 1-(1,5-dihydro-4*H*- [1,4] diazepino[5,6-*b*] quinolin-4-yl) éthanone.

Le 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5*H*-1,4-benzodiazépin-5-one est obtenu aussi en une étape à partir de *N*-[cyano(phenyl)methyl]-2-nitrobenzamide par réduction avec la poudre zinc dans l'acide acétique [82].

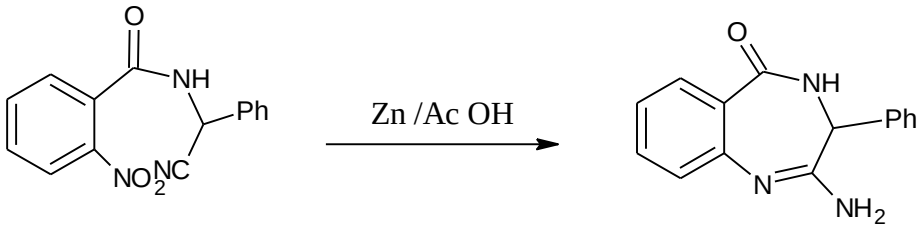


Schéma I.35 : préparation de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5*H*-1,4-benzodiazépin-5-one.

Intérêt 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, anticancéreux [83], anticonvulsants, hypnotiques [84]. Les applications thérapeutiques des dérivés benzodiazépines (Diazépam, Triazolam, Midazolam) sont très connues comme anxiolytiques et sédatives [85].

Chapitre II : Partie expérimentale

APPAREILLAGES

- Les pointes de fusion **P_f** sont déterminées à l'aide d'un appareil à plaque chauffante **FICHER-JONES** (à lamelles).



Figure II.1 : Dispositif expérimental d'un appareil a point de fusion a lames.

- Les spectres infrarouges (**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre à transformer de Fourier, de marque **PARAGON 1000pc.**



Figure II.2 : Dispositif expérimental d'un appareil d'infrarouge

- Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) sont enregistrés sur un spectromètre de marque **BRUKER AVANCE 300 et 400 MHz.**
- Evaporateur rotatif de marque **SLUART.**
- Agitateur vortex de marque HEIDOLPH.D **8420 Kelheim.**
- Une pompe à vide de marque **DREHSCHIEBER** avec une pression jusqu'à 135 mm Hg.

PRODUITS UTILISES

Réactifs	**Formule Chimique**	**Pureté**	**Firme**
1-chloro-2,4-dinitrobenzène	$C_6H_3N_2O_4Cl$	99%	MERCK
1,1'-(4,6-dinitrobenzene-1,3-diyl) dihydrazine	$C_6H_8O_4N_6$	99%	Aldrich
1,3-dicloro-2,4-dinitro benzène	$C_6H_2Cl_2N_2O_4$	99,9%	Aldrich
1,5-dichloro-2,4-dinitrobenzéne	$C_6H_2O_4N_2Cl_2$	99,9%	Aldrich
2-nitrophénylhydrazine	$C_6H_7O_2N_3$	97%	ALFA AESAR
2-nitroaniline	$C_6H_6O_2N_2$	97%	ALFA AESAR
Acide pyruvique	$C_3H_4O_3$	99%	ALFA AESAR
Acide chlorhydrique	HCl	36-38%	Riedel-de Haën
Dithionite de sodium	$Na_2S_2O_4$	86%	Riedel-de Haën
Ethanol	C_2H_5OH	99,8%	Aldrich
Hydrazine monohydrate	$N_2H_4.H_2O$	99,9%	Fluker
Méthanol	CH3OH	99%	Aldrich
Pyruvate de méthyle	C4H6O3	Pur	ALFA AESAR
Tétra chlorure de carbone	CCl_4	Pur	ALFA AESAR

II.1. Synthèse des composés de départ :

II.1.1. Préparation de pyruvate de méthyle :

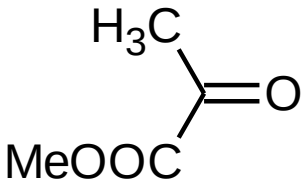


Schéma II.1 : Structure de méthyl 2-oxopropanoate.

Dans un ballon de 1000 ml on mélange 1 mole d'acide pyruvique (69,84 ml) avec 3 moles de méthanol absolu (96 g), 300ml de tétra chlorure de carbone (CCl_4) et 5 g d'acide p-toluène sulfonique. On chauffe le mélange sous reflux pendant 10 heures et à l'abri de l'humidité en utilisant un tube sécheur.

Après refroidissement du mélange réactionnel on sépare la phase organique dans une ampoule à décanter. On chasse le solvant dans un évaporateur rotatif et on procède directement au fractionnement sous vide car le pyruvate de méthyle est très sensible à l'hydrolyse.

$C_4H_6O_3$: (102 g/mol).

Couleur : liquide visqueux incolore.

N_d^{25} à 16 C° :1,407

II.1.2. Préparation de 2-nitrophénylhydrazine :

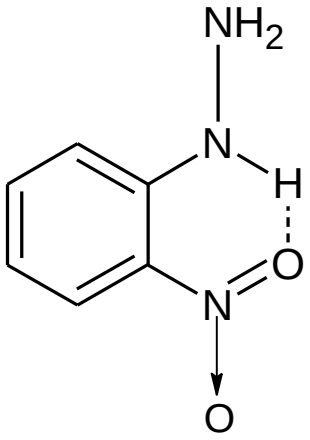


Schéma II.2 : Structure de 2-nitrophénylhydrazine**.**

Dans un bécher de 250 ml on dissout 3,32 g de 2-nitroaniline dans 30 ml d'acide chlorhydrique concentré (37%) et on refroidit la solution jusqu'à -5 °C. ensuite sous agitation on égoutte une solution de nitrite de sodium dissous dans 4.97 ml d'eau distillée tout en gardant la température entre -5 et 0°C. À cette solution on égoutte lentement 11,33 g de chlorure d'étain di hydrate dissous dans 11,33 g (7,7 ml) d'acide chlorhydrique concentré. La température ne doit pas dépasser 0 °C. Le précipité jaune obtenu est filtré et lavé avec de l'eau froide puis dissous dans l'eau bouillante et filtré à chaud.

A ce filtra on ajoute 10 ml d'acétone, un produit rouge se forme c'est le 2-nitrophénylhydrazone d'acétone. Ce dernier est filtré, lavé puis dissous à chaud dans une solution à10% d'acide chlorhydrique. Le précipité jaune obtenu est filtré puis dissous dans l'eau. On ajoute à cette solution l'acétate de sodium jusqu'à la formation d'un précipite orange :le 2-nitrophénylhydrazine, au point de saturation on filtre puis on lave bien avec de l'eau. Ce dernier est séché à l'air libre.

$C_6H_7O_2N_3$: (153,14 g/mol)**.**

Couleur : cristaux rouges.

P_f =93°C

R_d =80%

IR = 3342,03 et 3430,5 cm^{-1}(NH_2) ; 1564,47 et 1617,02 cm^{-1} (NO_2).

II.1.3. Préparation de 2,4-dinitrophénylhydrazine :

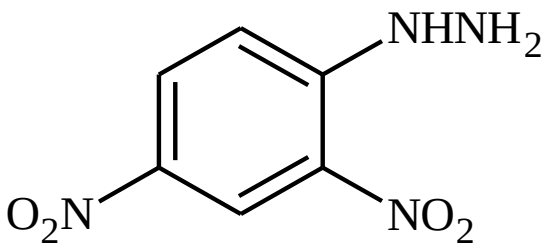


Schéma II.3: Structure de 2,4-dinitrophénylhydrazine**.**

Dans un ballon bicol 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.

$C_6H_6O_4N_4$: (198g/mol)**.**

Couleur : cristaux rouge brique

P_f =200°C.

R_d = 68%.

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

II.1.4. Préparation de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène :

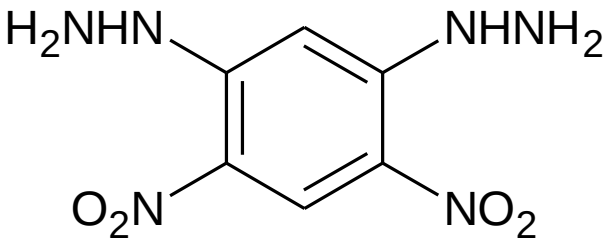


Schéma II.4 : Structure de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène

Dans un ballon Bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome on dissout 5g de 1,3- dicloro-2,4-dinitrobenzène dans 50 ml de l'éthanol et on égoutte sous agitation 5 ml d'hydrazine monohydrate dissout dans 20 ml d'éthanol. Le précipité formé est porté sous reflux pendant une heure pour achever complètement la réaction. Après refroidissement à température ambiante on filtre sous vide le précipité formé et on le recristallise dans l'éthanol.

$C_6H_8O_4N_6$: (228g/mol).

Couleur : cristaux rouge brique.

P_f =255 °C.

R_d= 98%.

IR: 3200-3400cm-1 (NH et NH_2); 1500cm-1(NO_2).

II.1.5. Préparation de bishydrazone : (Z/Z)

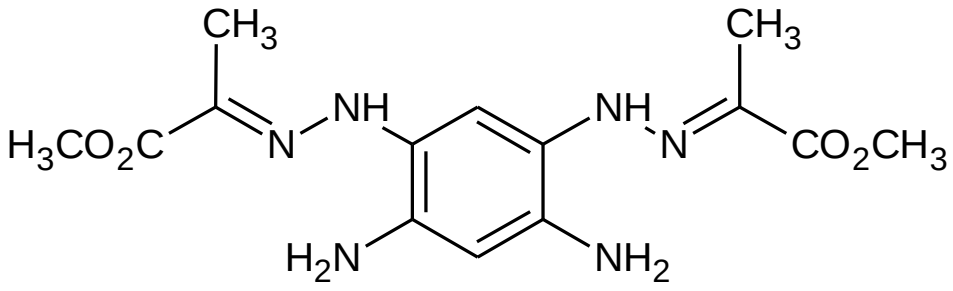


Schéma II.5: Structure de dimethyl (2*E*,2'*E*) -2,2'-[(4,6-diaminobenzene-1,3-diyl) di(1*E*) hydrazin-2-yl-1-ylidene] dipropanoate.

Dans un erlenmeyer on dissout 0,5 g (2,2mmole) de1,1'-(4,6-dinitrobenzene-1,3-diyl) dihydrazine dans 50 ml de méthanol. Sous agitation on égoutte deux moles de l'ester méthylique de l'acide pyruvique (0,45g et 4,4mmole).et on ajoute 1ml d'acide chlorhydrique. On laisse la réaction sous agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité jaune. Ce dernier est filtré puis recristallisé dans le méthanol.

$C_{14}H_{20}O_4N_6$:(336 g/mole.)

Couleur : jeune.

P_f = 224 -227°C.

R_d =45%.

II.2. Synthèse des hydrazones :

II.2.1. Préparation de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :

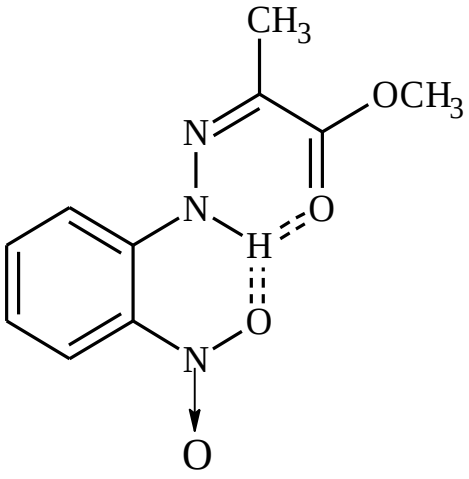


Schéma II.6: Structure de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.

Dans un erlenmeyer on dissout 0,5g (2mmole) de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle dans 40ml d'éther diéthylique et on ajoute 2ml d'acide chlorhydrique concentré. On laisse la réaction sous agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité orange, ce dernier est filtré puis recristallisé dans le méthanol.

$C_{10}H_{11}O_4N_3$: (237g/mol).

Couleur : poudre orange.

P_f = 164-165°C.

R_d = 40%.

IR: 3234,57 cm-1 (NH); 1610,39 cm-1 (NO_2); 1698,52 cm-1 (RCOOR)

^{1}H-RMN: 13,87ppm (s, H, NH); 3,91ppm (s, 3H, OCH_3); 2,25ppm (s, 3H, CH_3); 8,16ppm (d, H-3); 6,93ppm (t, H-4); (t, H-5) 7,55ppm et (d, H-6) 7,98ppm.

^{13}C-RMN: 20,66ppm (CH_3); 52,79ppm (OCH_3); 132,75; 126,35; 120,31; 136,18; 116,38 et 141,8ppm (C_{arom}); 120,31ppm (N=C) et 163,38ppm (COO).

II.2.2. Préparation de l'acide (2Z) -2- [2-(2,4 dinitrophenyl) hydrazinylidéne] propénoïque :

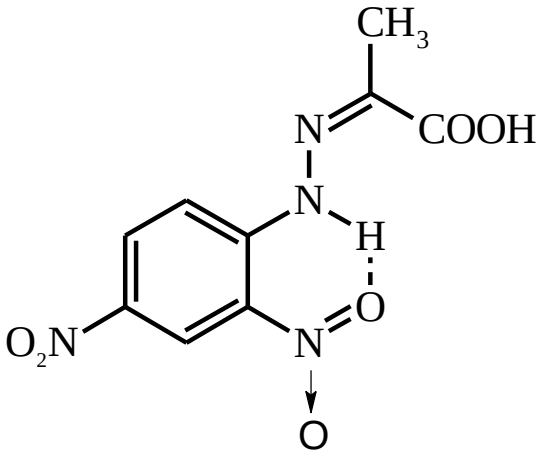


Schéma II.7: Structure de l'acide (2Z) -2- [2-(2,4 dinitrophenyl) hydrazinylidéne] propénoïque**.**

Dans un ballon de 100 ml on mélange Pyruvate de sodium (1,1 g, 10 mmole) et la 2-nitrophénylhydrazine correspondante (10 mmole) ont été dissous dans 10 ml d'éthanol et le mélange a été agité en présence de 10 ml d'une solution éthanolique à 35 % d'acide perchlorique. Immédiatement, un cristal jaune s'est précipité et a été filtré séquentiellement, lavé avec de l'eau jusqu'au pH neutre, et séché. Enfin, le produit a été purifié par recristallisation.

$C_9H_8O_6N_4$: (232g/mol).

Couleur : cristaux jaunes.

P_f = 185-187 °C.

R_d = 90%

IR = 1695 cm^{-1} (CO); 3305cm^{-1} (NH).

II.2.3. Préparation de (Z)- 2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :

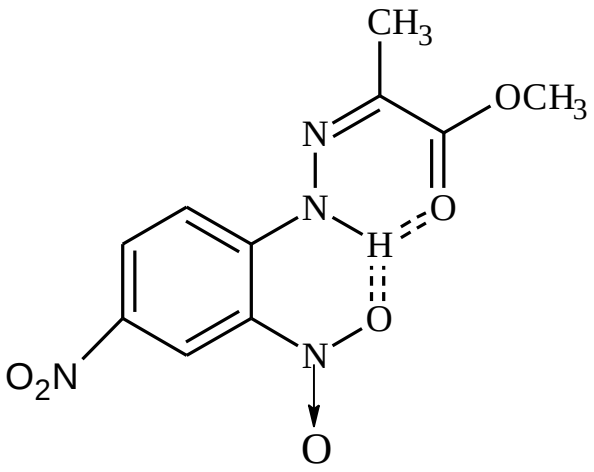


Schéma II.8: Structure de (Z)- 2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**.**

Dans un erlenmeyer on dissout 0,55 g(3mmole) des dérivés de 2-nitrophenylhydrazine dans 50 ml de méthanol et on ajoute sous agitation goutte à goutte 0,36 g(3mmole) de pyruvate de méthyle, on ajoute après 1 ml d'acide chlorhydrique concentré et on laisse sous agitation pendant 2 heures. Le précipité formé est filtré et recristallisé dans le méthanol.

$C_{10}H_{11}O_4N_4$:(251g/mol).

Couleur : cristaux jaunes.

P_f = 185-187 °C.

R_d = 94%

IR = 1706 cm^{-1} (CO); 3318cm^{-1} (NH); 1487 cm^{-1} (NO_2); 752 cm^{-1} (C-Cl).

^{1}H-RMN :3,83ppm (s, 3H, OCH_3); 2,25ppm (s,3H, CH_3); 8,88ppm (d, H-3); 7,95ppm (d, H-4); 8,52ppm (s, H-6); 13,98ppm (NH).

^{13}C-RMN :12,58ppm (CH_3); 53,16ppm (OCH_3); 117,03; 123,12; 130,73; 132,04; 138,28; 139,33ppm (C_{arom}); 144,20 ppm (N=C); 164,63ppm (CO_2).

II.2.4. Préparation de (Z/Z)- 4,6-dinitrophénylén-1,3-dihydrazono pyruvate de méthyle :

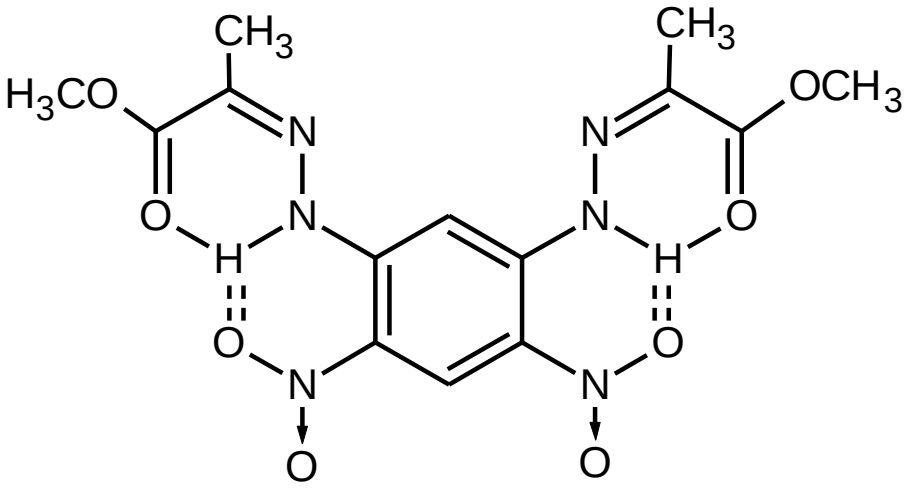


Schéma II.9: Structure de (Z/Z) -4,6-dinitrophénylén-1,3-dihydrazono pyruvate de méthyle.

Dans un erlenmeyer on dissout 0,55 g(3mmole) de 1,5-dichloro-2,4-dinitrobenzéne dans 50 ml de méthanol et on ajoute sous agitation goutte à goutte 0,76 g(6mmole) de pyruvate de méthyle, on ajoute après 1 ml d'acide chlorhydrique concentré et on laisse sous agitation pendant 2 heures. Le précipité formé est filtré et recristallisé dans le méthanol.

$C_{14}H_{16}O_8N_6$: (396g/mol).

Couleur : Poudre jaune pâle.

P_f = 225°C

R_d = 67%

IR (KBr) = 1696 cm^{-1} (CO); 3352 cm^{-1} (NH); 1506 cm^{-1} (NO_2).

^{1}H-RMN :2,30ppm (s,3H, CH_3); 3,95ppm (s,3H, OCH_3); 8,16ppm (d, H-3); 9,21ppm (d, H-4);11,12ppm (s, H-6) 14,09ppm (s, NH)

^{13}C-RMN:11,95ppm (CH_3); 52,87ppm (OCH_3); 126,24 ;127,77ppm (C_{arom}); 164,57ppm (CO_2).

II.3. Réductions :

II.3.1. Réduction de l'acide (2Z) -2-[2-(2,4 dinitrophenyl)hydrazinylidéne] propénoïque :

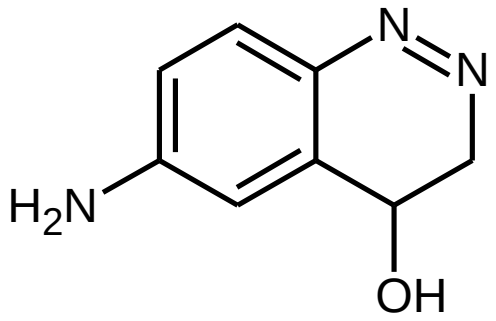


Schéma II.10: 6-amino-3,4-dihydrocinnolin-4-ol.

Dans un ballon Bicol à fond plat et muni d'un réfrigérant à reflux on dissout 0 ,5g(1,865mmole) des hydrazones synthétisés dans 50 ml de méthanol. On porte le mélange à l'ébullition et sous agitation on égoutte à l'aide d'une ampoule à brome une solution de 4,215g de dithionite de sodium dans 15 ml d'eau distillée.

A la fin de l'ajout on chauffe le mélange réactionnel sous reflux et sous agitation pendant quatre heures. Après refroidissement à la température ambiante, on filtre la solution pour éliminer le sel ainsi formé puis on ajoute 2 à 3 volumes d'eau distillée et deux gouttes de NaOH(10%massique) à la solution et on chauffe jusqu'à ébullition. On laisse le mélange se reposer pour une nuit ensuite on filtre le précipité formé et on le recristallise dans le méthanol.

$C_8H_8ON_3$:(162g/mol).
Couleur : poudre jaune orange.
R_d = 42%.

II.3.2. Réduction de (Z)- 2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :

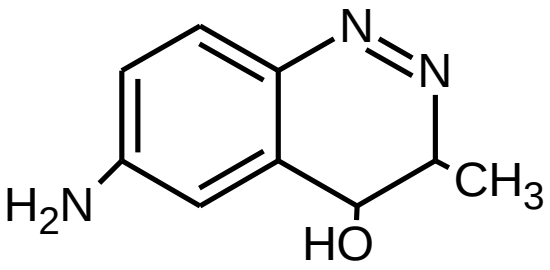


Schéma II.11:6-amino-3-methyl-3,4-dihydrocinnolin-4-ol

Dans un ballon Bicol à fond plat et muni d'un réfrigérant à reflux on dissout 0,5 g (1,77mmole) des hydrazones synthétisés dans 50 ml de méthanol. On porte le mélange à l'ébullition et sous agitation on égoutte à l'aide d'une ampoule à brome une solution de 3,8g de dithionite de sodium dans 18 ml d'eau distillée.

A la fin de l'ajout on chauffe le mélange réactionnel sous reflux et sous agitation pendant quatre heures. Après refroidissement à la température ambiante, on filtre la solution pour éliminer le sel ainsi formé puis on ajoute 2 à 3 volumes d'eau distillée à la solution et on chauffe jusqu'à ébullition. On laisse le mélange se reposer pour une nuit ensuite on filtre le précipité formé et on le recristallise dans le méthanol.

$C_9H_9ON_3$: (175g/mol).

Couleur : produit jaune pâle.

P_f = 178 °C.

R_d =15,4%

IR =3392,25; 3306,64 ppm (NH_2); 3146,81ppm (NH); 1696,67ppm (C=O).

^{1}H-RMN :2,32 ppm (d,3H, CH_3); 3,94ppm (d,3H, OCH_3); 8,14ppm (s, H-4); 8,35ppm (s, H-6); 9,15ppm (s, H-3); 14,20 ppm (s, NH).

^{13}C- RMN :20,37ppm (CH_3); 52,91 (OCH_3); 116,38; 123,30; 129,63; 136,93ppm (C_{arom}); 144,22 ppm (N=C); 162,55 ppm (CO_2).

II.3.3. Réduction de (Z)- 2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle en présence d'un milieu basique (NaOH) :

Le même mode opératoire décrit précédemment, avec l'ajout de 2-3 gouttes de NaOH (10%) après l'étape de dilution.

$C_9H_9ON_3$: (175g/mol).

Couleur : produit jaune pâle.

P_f = 178 °C.

R_d =15,4%

IR =3392,25; 3306,64 ppm (NH_2); 3146,81ppm (NH); 1696,67ppm (C=O).

^{1}H-RMN :2,32 ppm (d,3H, CH_3); 3,94ppm (d,3H, OCH_3); 8,14ppm (s, H-4); 8,35ppm (s, H-6); 9,15ppm (s, H-3); 14,20 ppm (s, NH)

^{13}C- RMN :20,37ppm (CH_3); 52,91 (OCH_3); 116,38; 123,30; 129,63; 136,93ppm (C_{arom}); 144,22 ppm (N=C); 162,55 ppm (CO_2).

II.3.4. Réduction de bishydrazone ((Z/Z) -2,4-dinitro-1,5- dihydrazono pyruvate de diméthyle).

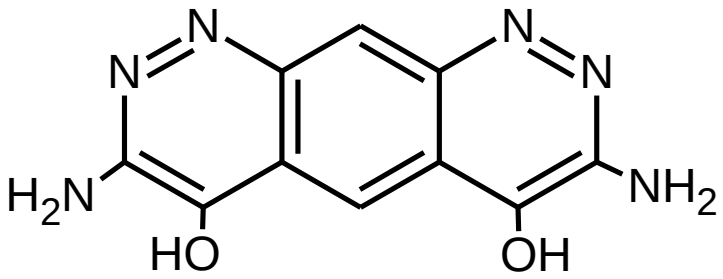


Schéma II.12 : Structure de 3,7-diaminopyridazino[4,3-*g*] cinnoline-4,6-diol.

Dans un ballon Bicol à fond plat et muni d'un réfrigérant à reflux on dissout 0,238 g (0,601mmole) des hydrazones synthétisés dans 25 ml de méthanol. On porte le mélange à l'ébullition et sous agitation on égoutte à l'aide d'une ampoule à brome une solution de 3,8g de dithionite de sodium dans 15 ml d'eau distillée.

A la fin de l'ajout on chauffe le mélange réactionnel sous reflux et sous agitation pendant quatre heures. Après refroidissement à la température ambiante, on filtre la solution pour éliminer le sel ainsi formé puis on ajoute 2 à 3 volumes d'eau distillée à la solution et on chauffe jusqu'à ébullition. On laisse le mélange se reposer pour une nuit ensuite on filtre le précipité formé et on le recristallise dans le méthanol.

$C_{12}H_{10}O_2N_4$: (242g/mol).

Couleur : poudre jaune orange.

P_f = 245 °C.

R_d= 4%.

IR (KBr) = 3495,15; 3401,39 ppm (NH_2); 1690,93ppm (C=O).

Chapitre III : Mécanismes et discussions

III.1. Synthèse des composés de départs :

III. 1.1. Synthèse du pyruvate de méthyle :

D'après la procédure générale d'estérification des acides carboxyliques, la synthèse du pyruvate de méthyle qui consiste à chauffer l'acide pyruvique dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique et finalement extraction avec l'éther diéthylique donne un rendement maximal de 10% seulement (**Schéma III.1)**.

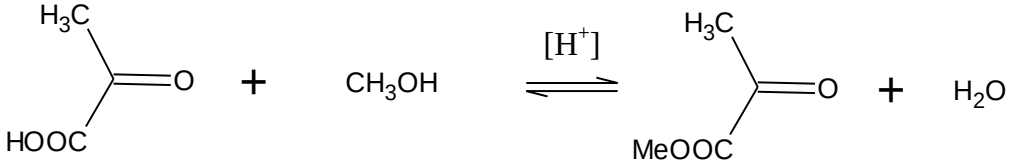


Schéma III.1 : Synthèse du pyruvate de méthyle.

La variation des conditions opératoires (augmentation du temps de réaction, de l'excès de méthanol et une distillation ménagée) n'améliora en aucun cas ce rendement. Le pyruvate de méthyle est très sensible à l'hydrolyse.

Nous avons donc procédé à la synthèse du pyruvate de méthyle par l'estérification extractive qui consiste à chauffer l'acide pyruvique dans un excès de méthanol en présence d'acide p-toluène sulfonique dans le tétrachlorure de carbone comme solvant extracteur. On atteint un rendement maximal de 30% [86].

III.1.2. 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 III.2).**

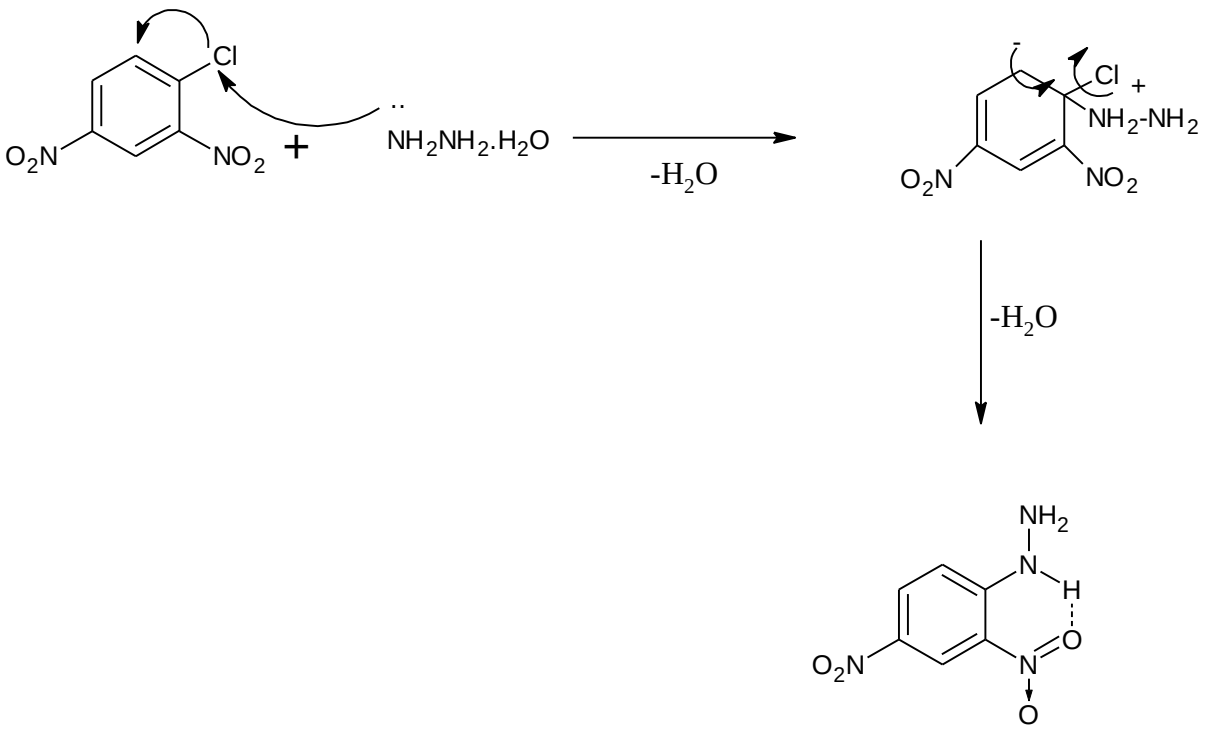


Schéma III.2: Mécanisme réactionnel de synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine.

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}**(Figure III.1).**

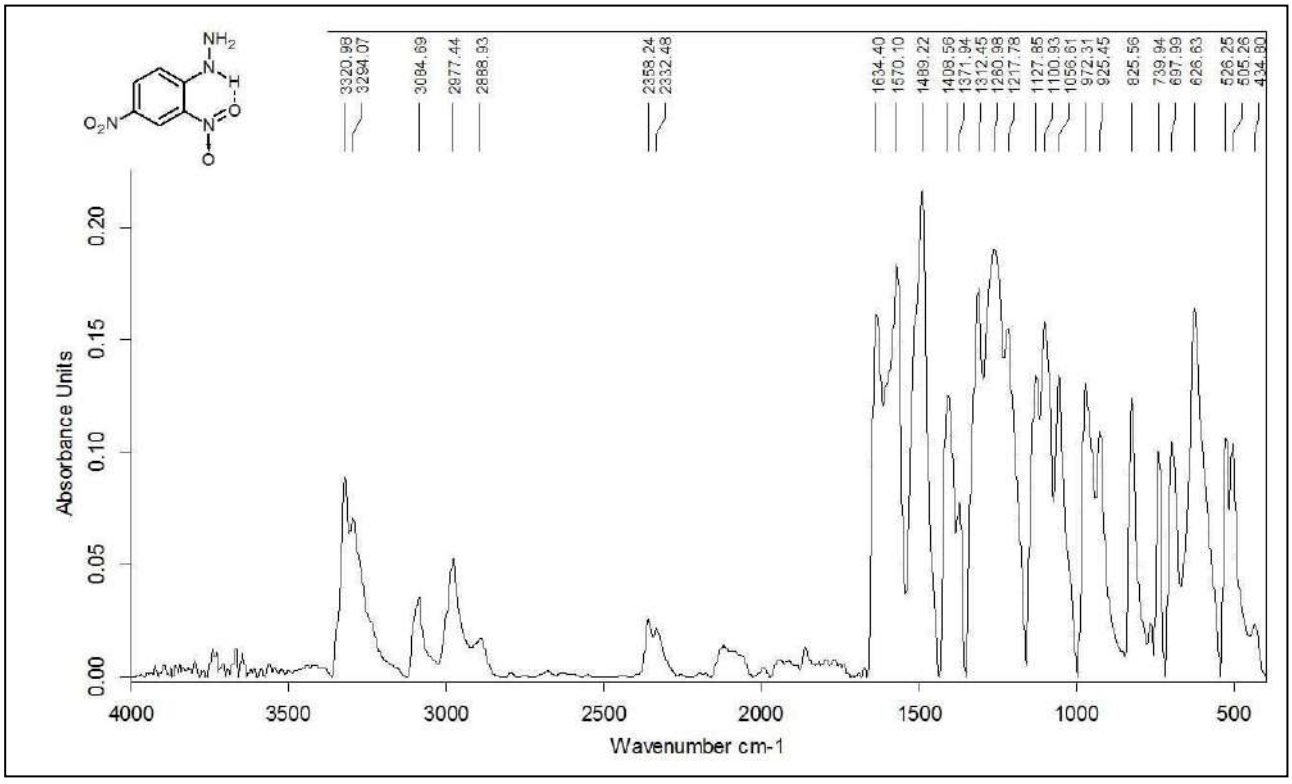


Figure III.1 : spectre IR de 2,4-dinitrophénylhydrazine.

III.1.3. Synthèse de 1, 3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène :

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

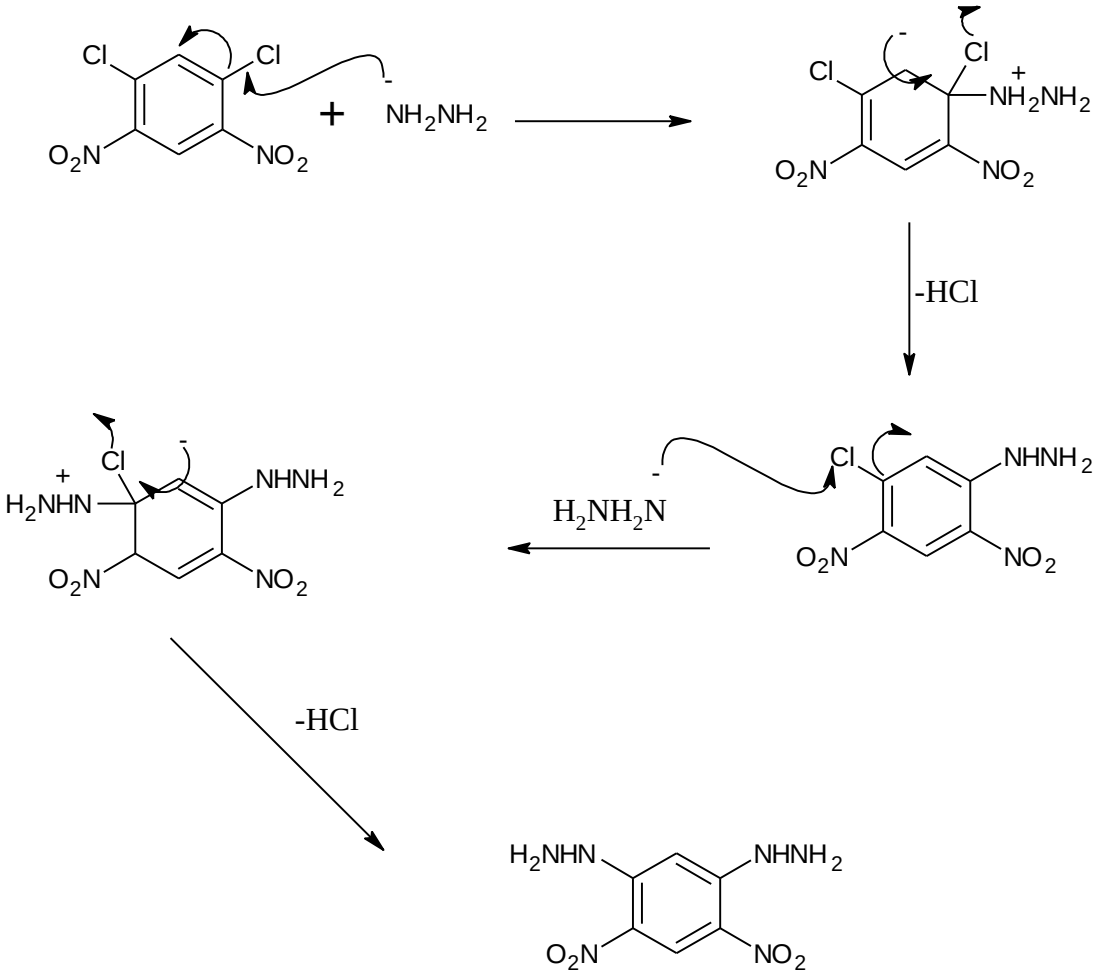


Schéma III.3 : Mécanisme réactionnel de synthèse de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzéne.

Le spectre IR montre les vibrations caractéristiques des groupements NH et NH_2 entre 3200 et 3400 cm^{-1}, Les bandes d'absorption du groupement (NO_2) apparaissent à l'alentour de 1500 cm^{-1} **(Figure III.2).**

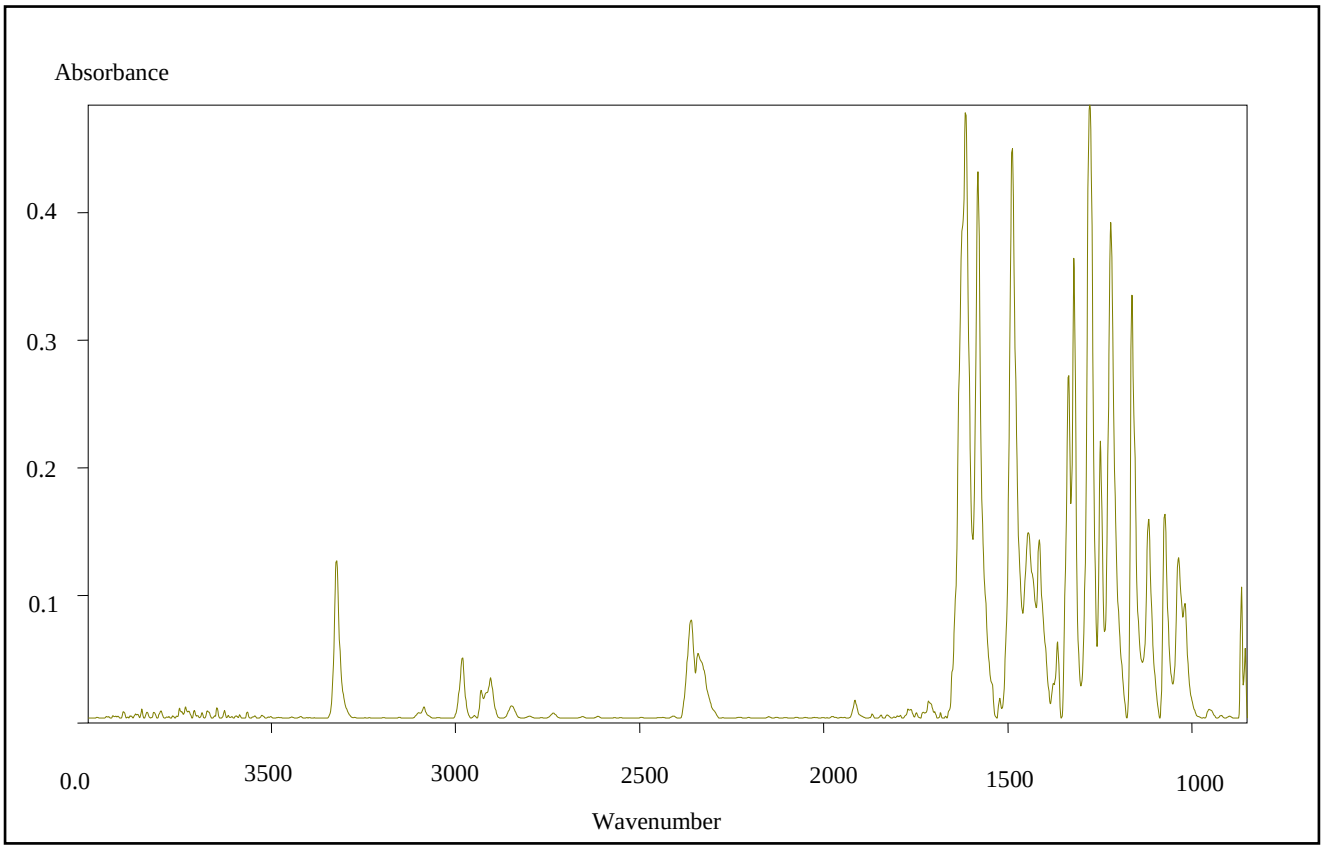


Figure III.2 : spectre IR de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzéne.

III.2. Synthèse de (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :

La synthèse de 2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle se déroule d'après la réaction bien connue de condensation du groupement carbonyle en un mécanisme en deux étapes (addition/élimination) **(Schéma III.4)**.

Dans un premier temps il se forme un produit d'addition mais celui-ci est instable qui évolue vers l'hydrazone indiqué. Cette réaction se déroule dans le méthanol à température ambiante. Par suite de la formation de la double liaison azométhine C=N, le 2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle peut exister sous deux diastéréoisomères de configurations (E) et (Z).

A température ambiante il se forme exclusivement l'isomère (E). En traitant celui-ci dans le méthanol ou mieux encore dans l'éther diéthylique avec l'acide chlorhydrique concentré il se transforme facilement et complètement en isomère (Z) qui ne peut pas se retransformer en isomère (E). Tous les essais (Catalyse basique, chauffage dans différents solvants) afin de le transformer en isomère (E) ne donnèrent aucun résultat.

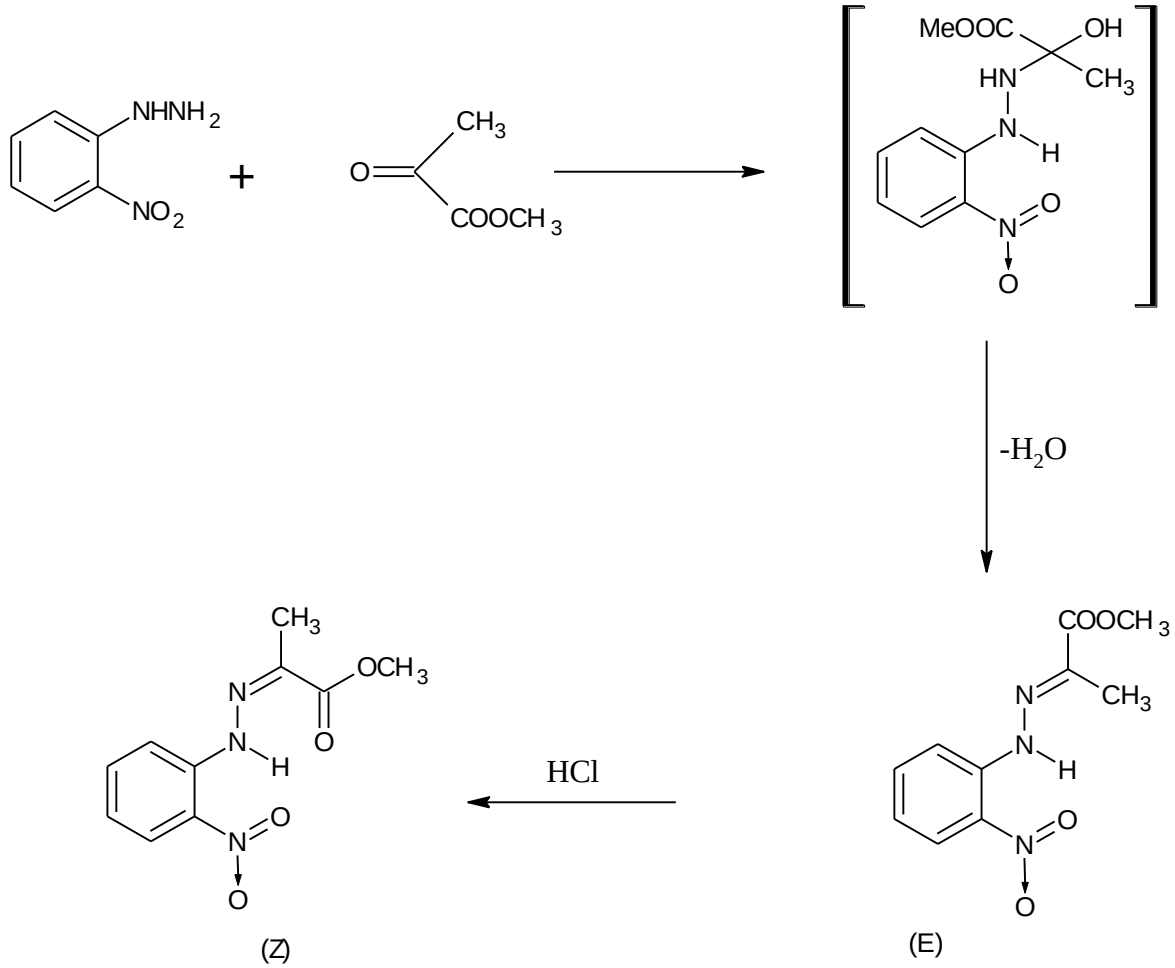


Schéma III.4*:* Synthèse de (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.

Ces deux 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 à 10,91 ppm pour l'isomère (E). Par contre le signale du proton NH pour l'isomère (Z) apparait à 13,87 ppm. Ceci est dû à la formation de la deuxième liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupement carbonyle et l'atome du groupe NH, **(Figures III.3 et III.4)**.

Les spectres ^{1}H-RMN, pris dans $CDCl_3$, montrent les signaux pour les groupements méthoxy à 3,88 et 3,91 ppm (un singulet). Les protons des groupements méthyles forment un singulet à 2,22 et 2,25 ppm. Tous les protons aromatiques sont résolus et se trouvent pour {**H-3 :**8,14- 8,16 ppm (un doublet) ; **H-4 :** 6,93-6,96 ppm (un triplet) ; **H-5 :** 7,55-7,58 ppm (un triplet) et **H-6 :** 7,96-7,98 (un doublet)}.

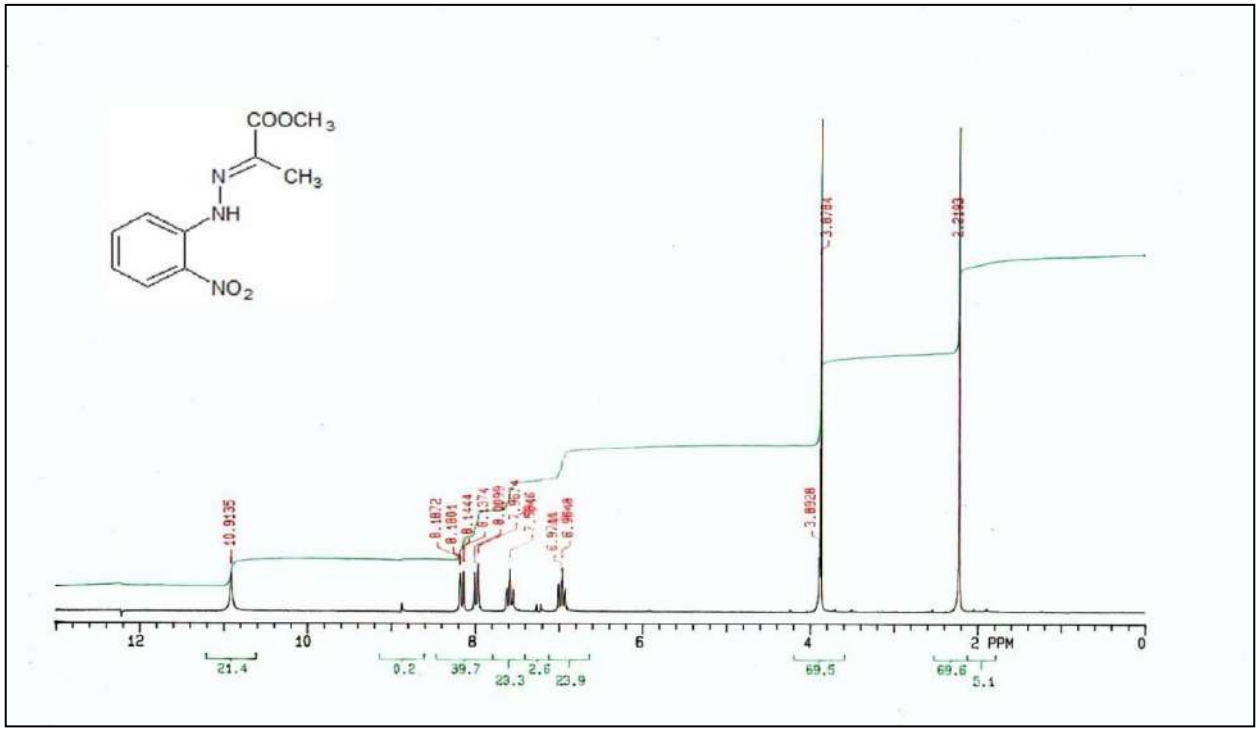


Figure III.3 : Spectre ^{1}H-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle.

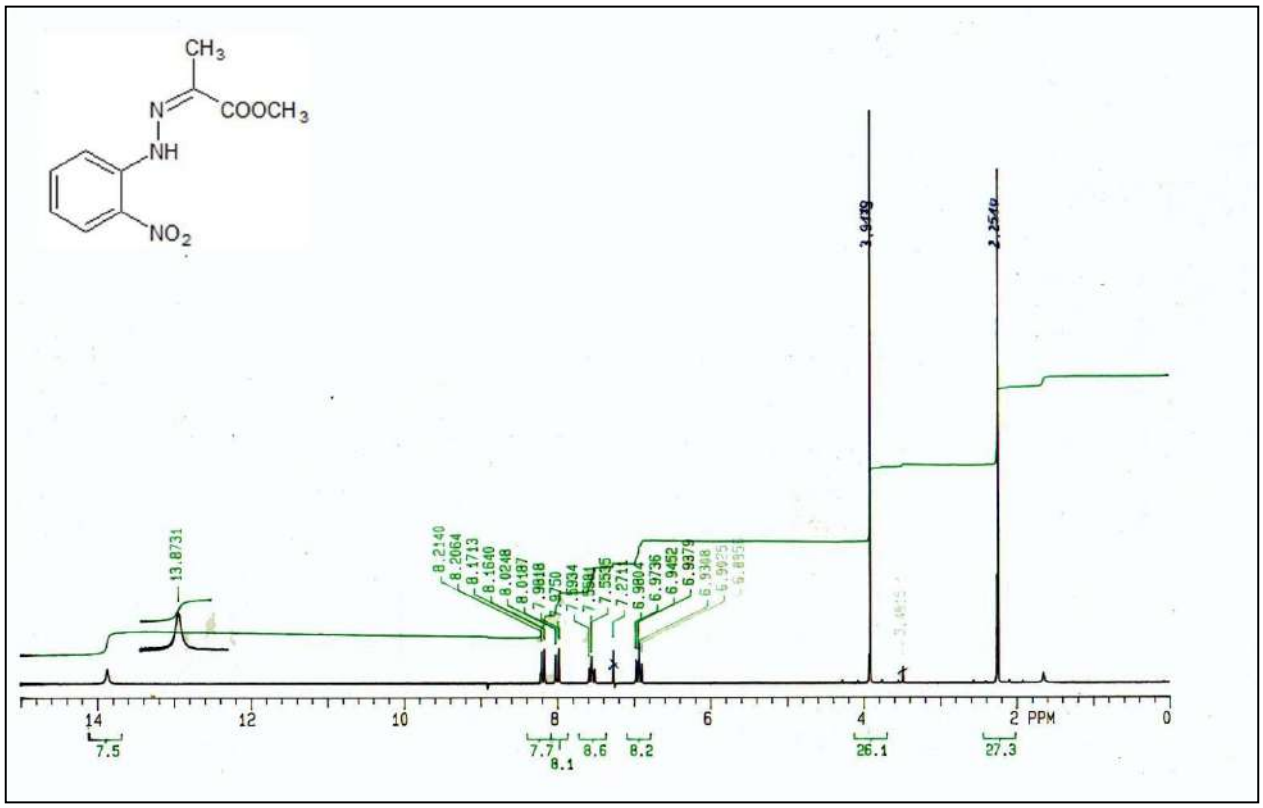


Figure III.4: Spectre ^{1}H-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle.

Les deux spectres ^{13}C-RMN pris dans $CDCl_3$ montrent 10 pics. Ceux-ci sont situés, entre12,10 et 20, 66 ppm (CH_3) ; 53,13 et 52,79 ppm (OCH_3) ; entre 116,38 et 139,39 ppm (C_{arom}); entre 165,48 et 163,38 ppm (CO_2) (Figures III.5 et III.6).

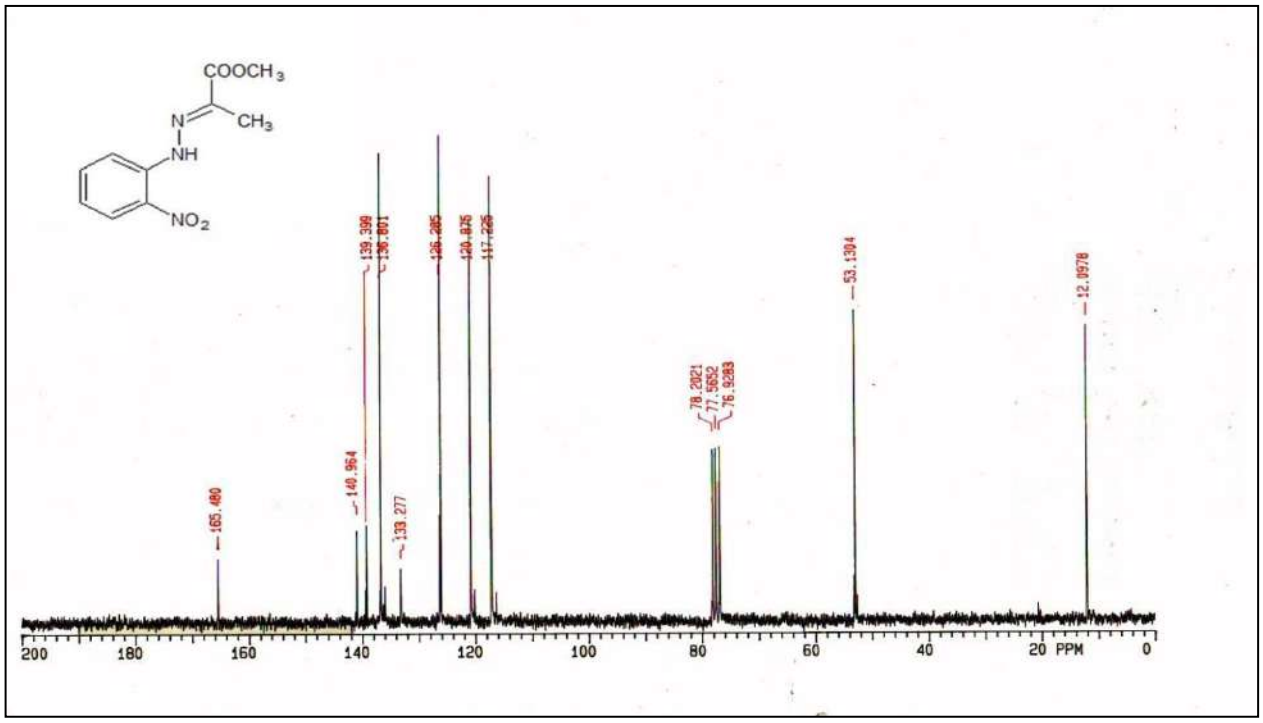


Figure III.5*:* Spectre ^{13}C-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.

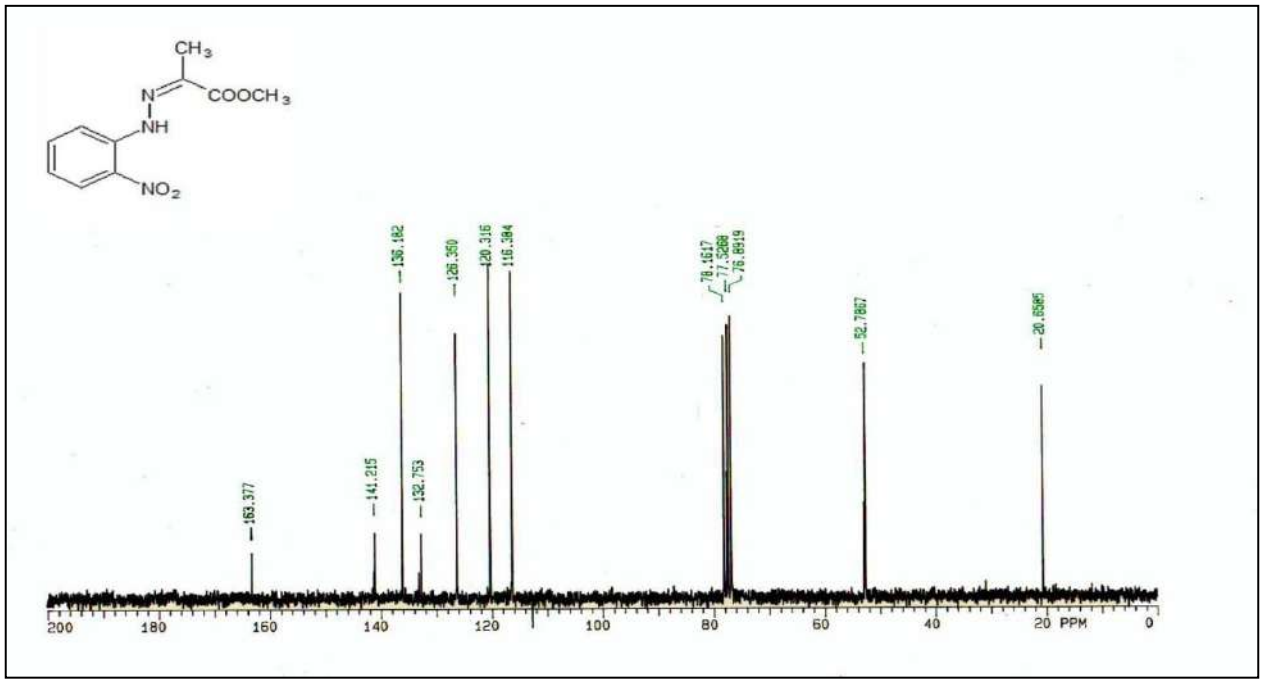


Figure III.6*:* Spectre^{13}C-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle.

Le spectre IR des deux isomères montrent des bandes d'absorptions caractéristiques de groupements carbonyle entre 1698 et 1697 cm-1, celui de N-H apparait à 3233,09 et 3234,57 cm^{-1} respectivement **(Figures III.7 et III.8).**

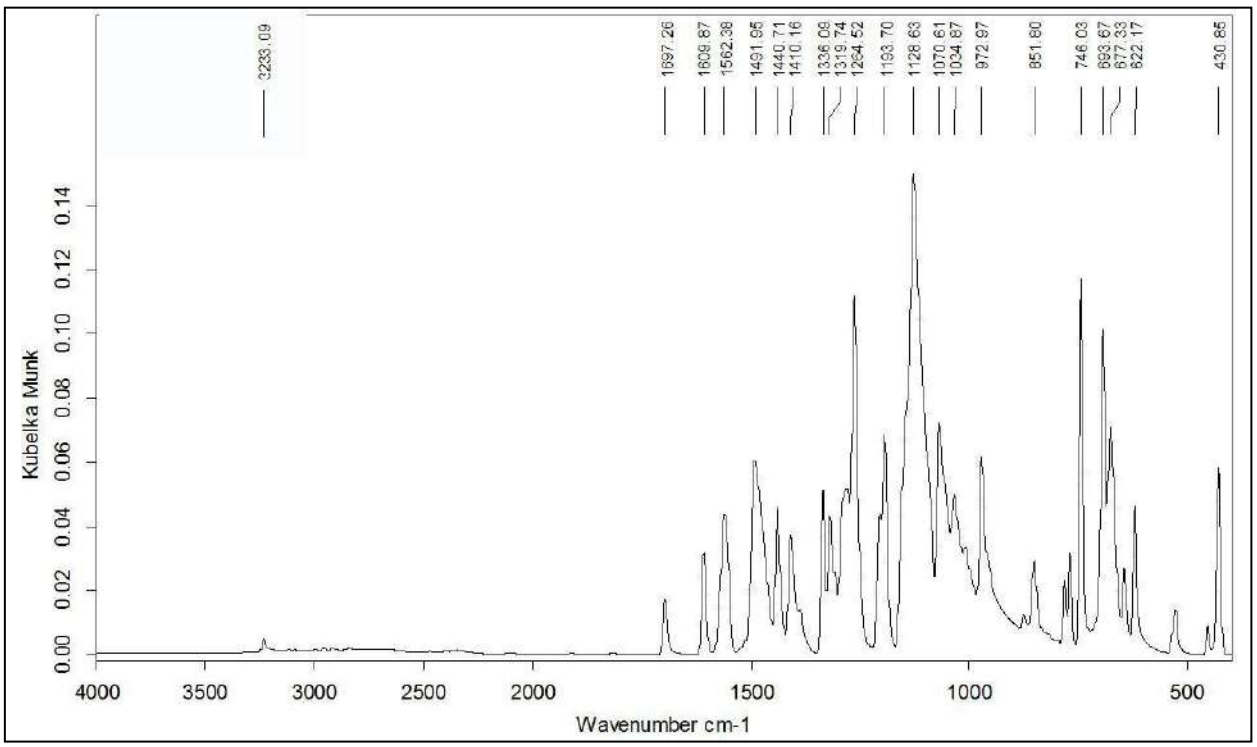


Figure III.7: Spectre IR de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle

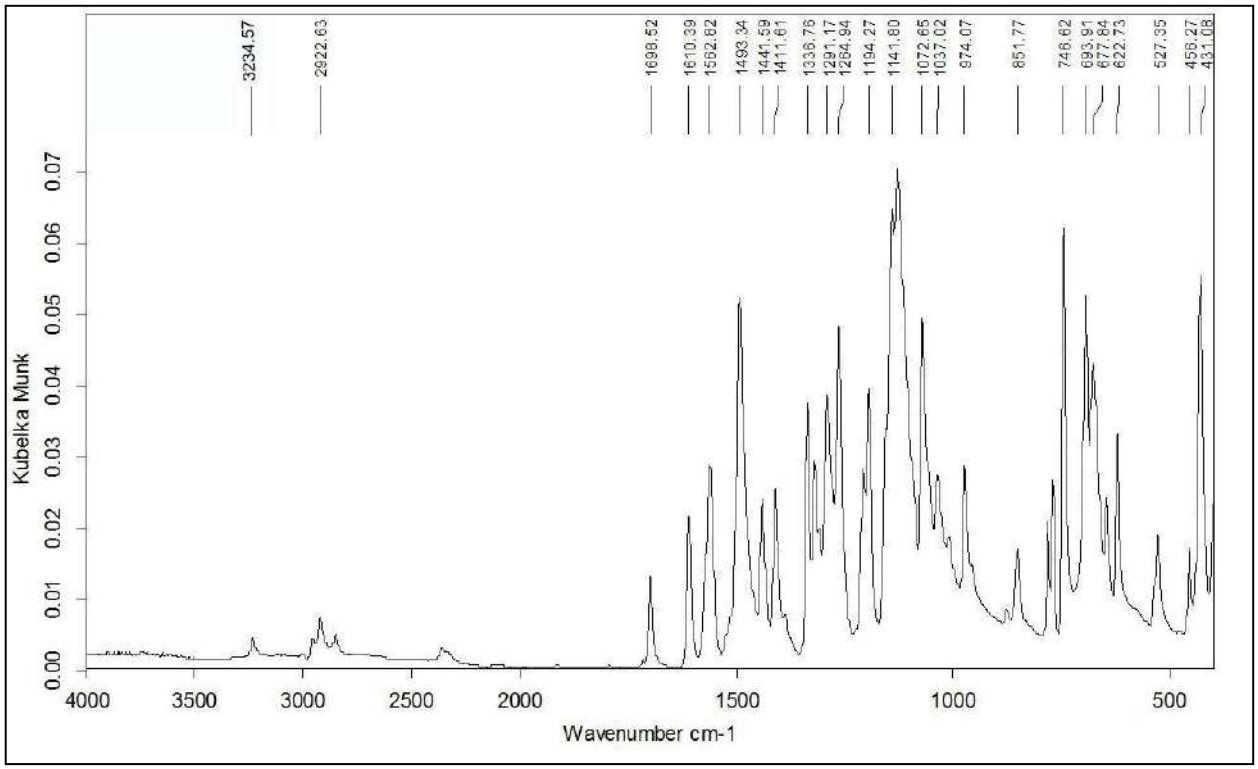


Figure III.8*:* Spectre IR de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle(Z).

Ainsi que les spectres de masses qui confirment les masses molaires des composés obtenus avec un pic moléculaires de 237 pour chaque isomère **(Figures III.9 et III.10).**

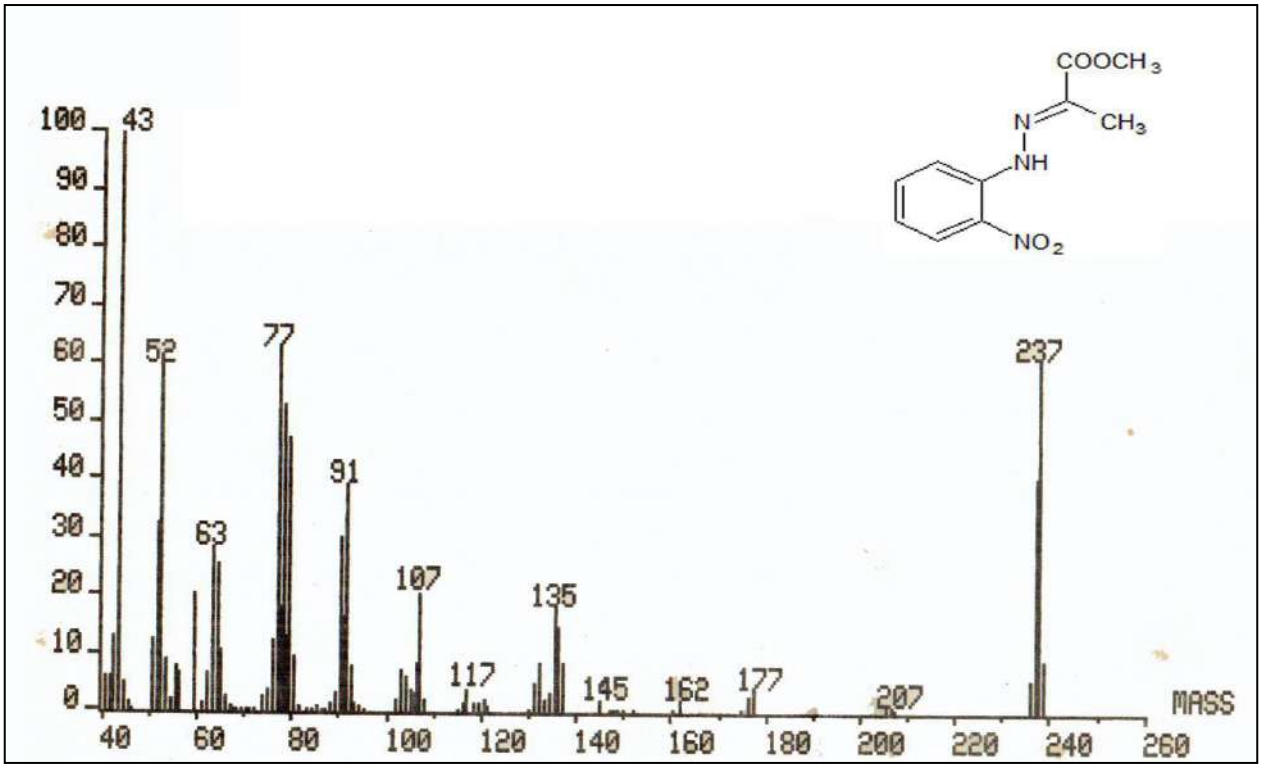


Figure III.9: Spectre de masse de (E)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle.

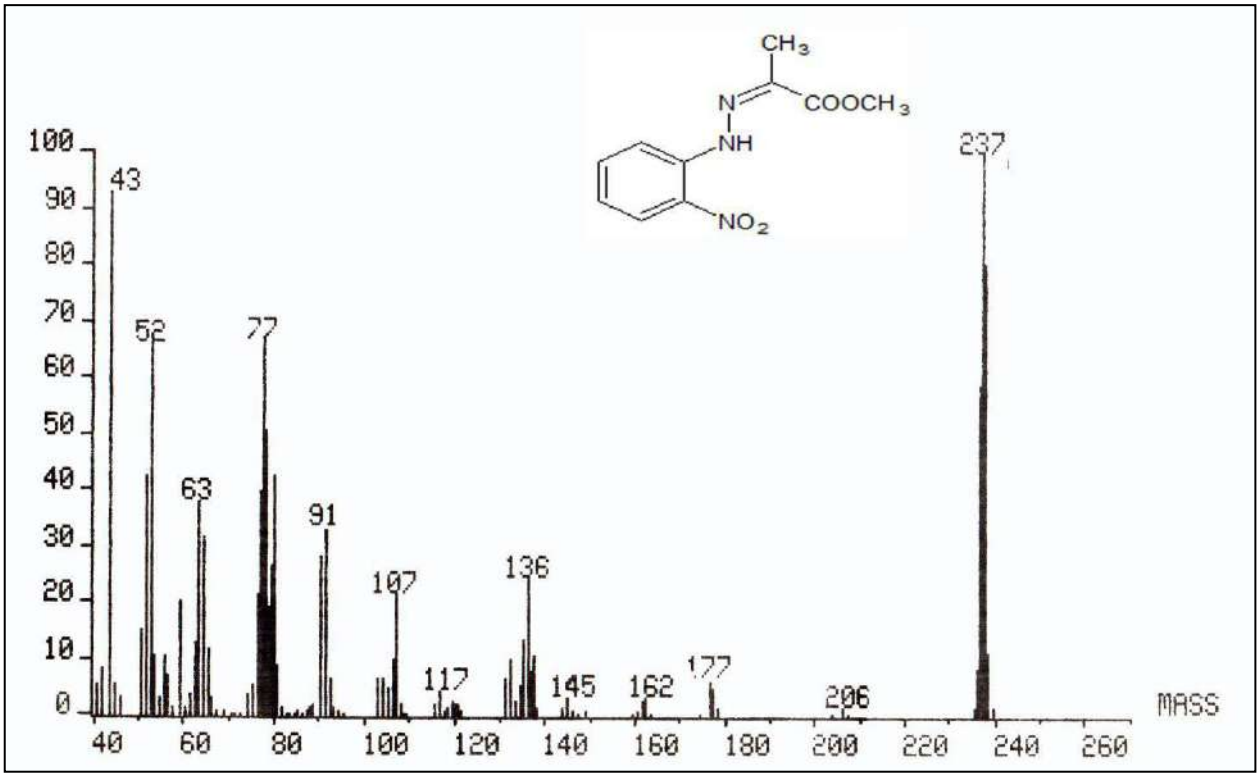


Figure III.10: Spectre de masse de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.

III.3. Synthèse de (Z)-2,4-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :(Z_1)

- Concernant les dérivés de 2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle ; nous avons été menait a synthétisé l'isomère (Z) directement en traitant le mélange réactionnel par une quantité d'acide chlorhydrique concentrés, selon le mécanisme réactionnel suivant :

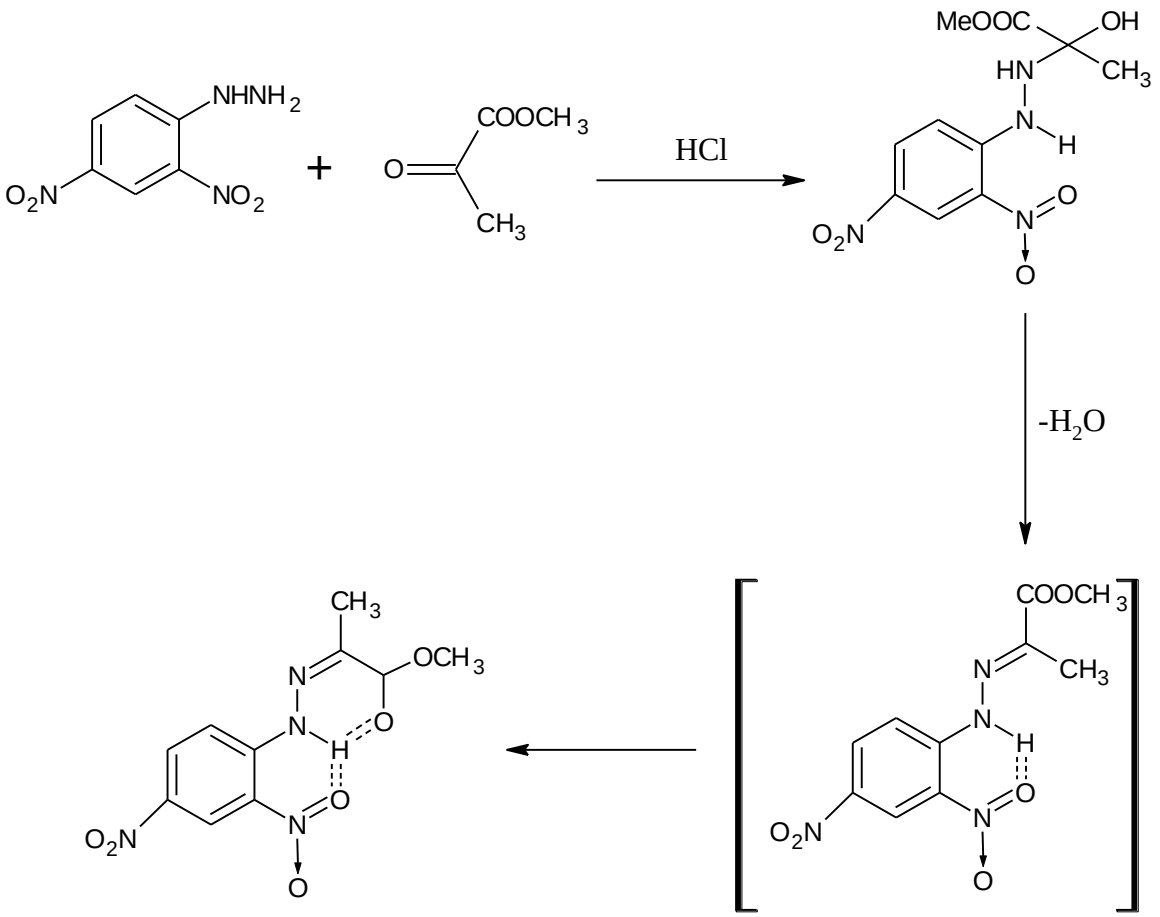


Schéma III.5: Synthèse des dérivés de 2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.

Le spectre^{1}H-RMN, pris dans $CDCl_3$du composé (Z_1), montre les signaux pour le groupement méthoxy à 3,85 ppm (un singulet). Les protons des groupements méthyles forment un singulet à 2,25 ppm. Tous les protons aromatiques sont résolus et se trouvent pour {**H-3 :**8,88 ppm (un doublet) ; **H-4 :** 7,95 ppm (un doublet) et **H-6 :** 8,52 (un singulet)}, et le groupement NH qui forme un singulet à 13,98. **(figure III.11).**

Le spectre ^{13}C-RMN pris dans $CDCl_3$ montre 10pics. Ceux-ci sont situés, à12,58ppm (CH_3) ; 53,16 ppm (OCH_3) ; entre 118,53 et 142,76 ppm (C_{arom}) ; à 144,39 ppm (N=C) ; et le pic de CO_2 est résolu à164,57ppm (CO_2) **(figure III.12).**

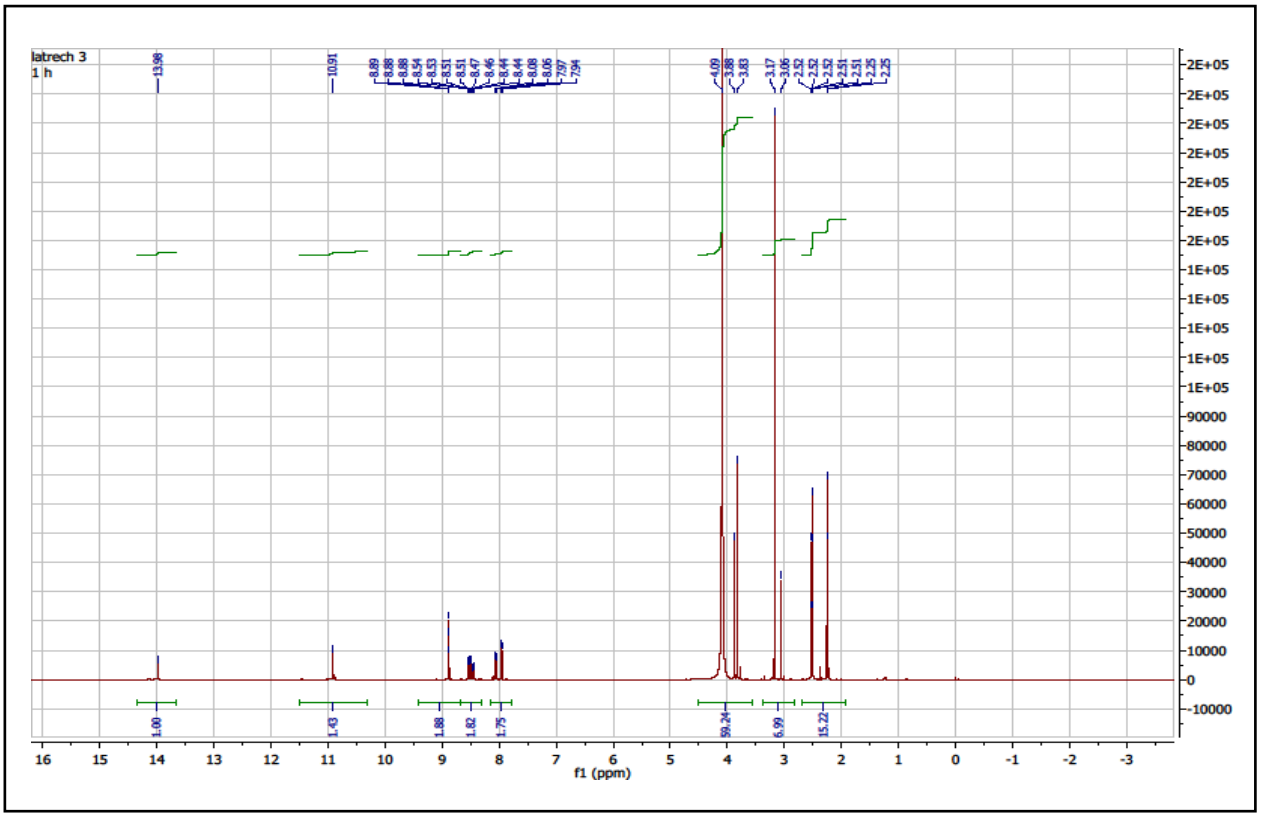


Figure III.11 : Le spectre ^{1}H -RMN de composé (Z_1).

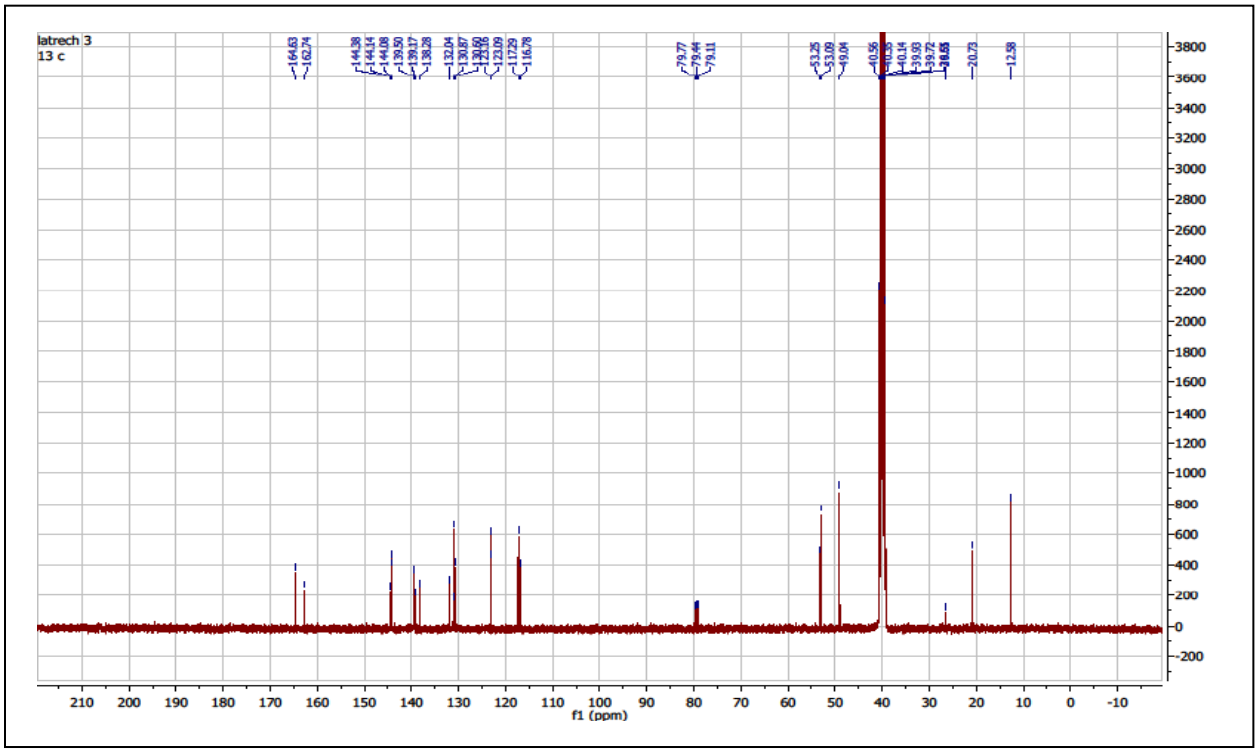


Figure III.12 : Le spectre ^{13}C -RMN de composé (Z_1).

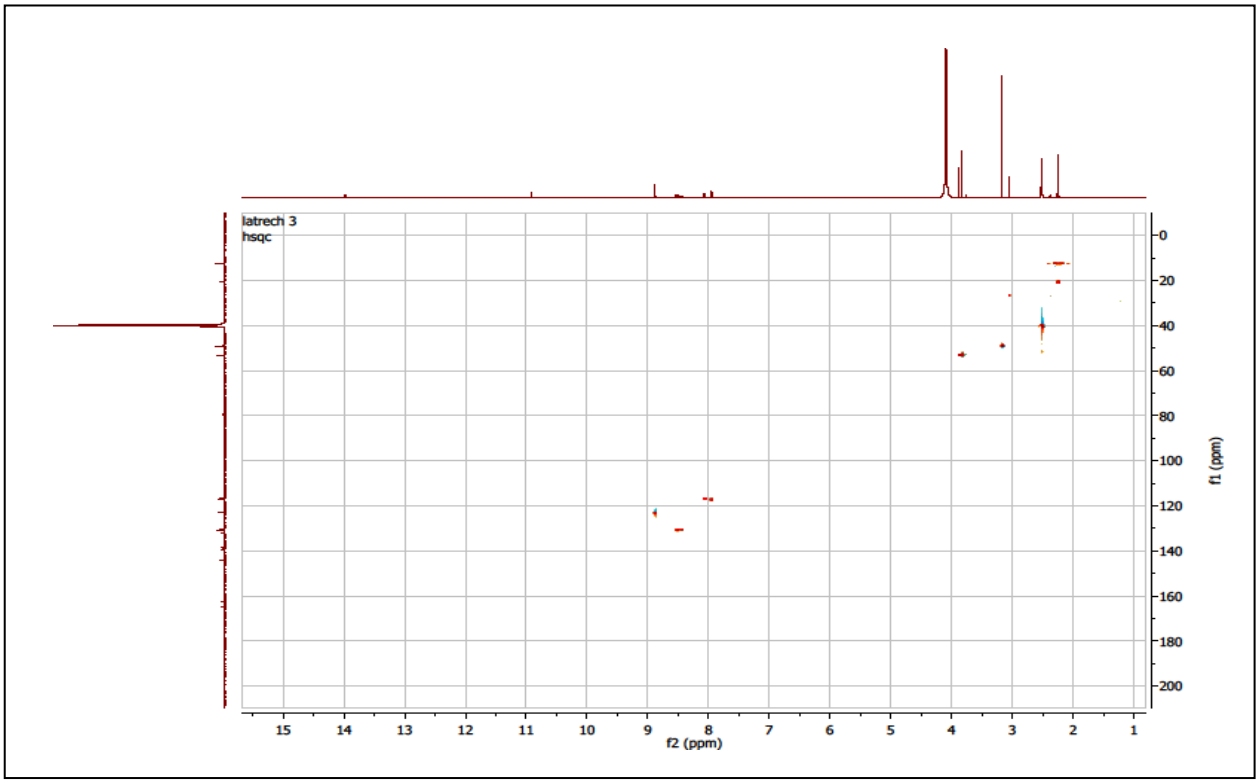


Figure III.13: Spectre HSQC de composé (Z_1).

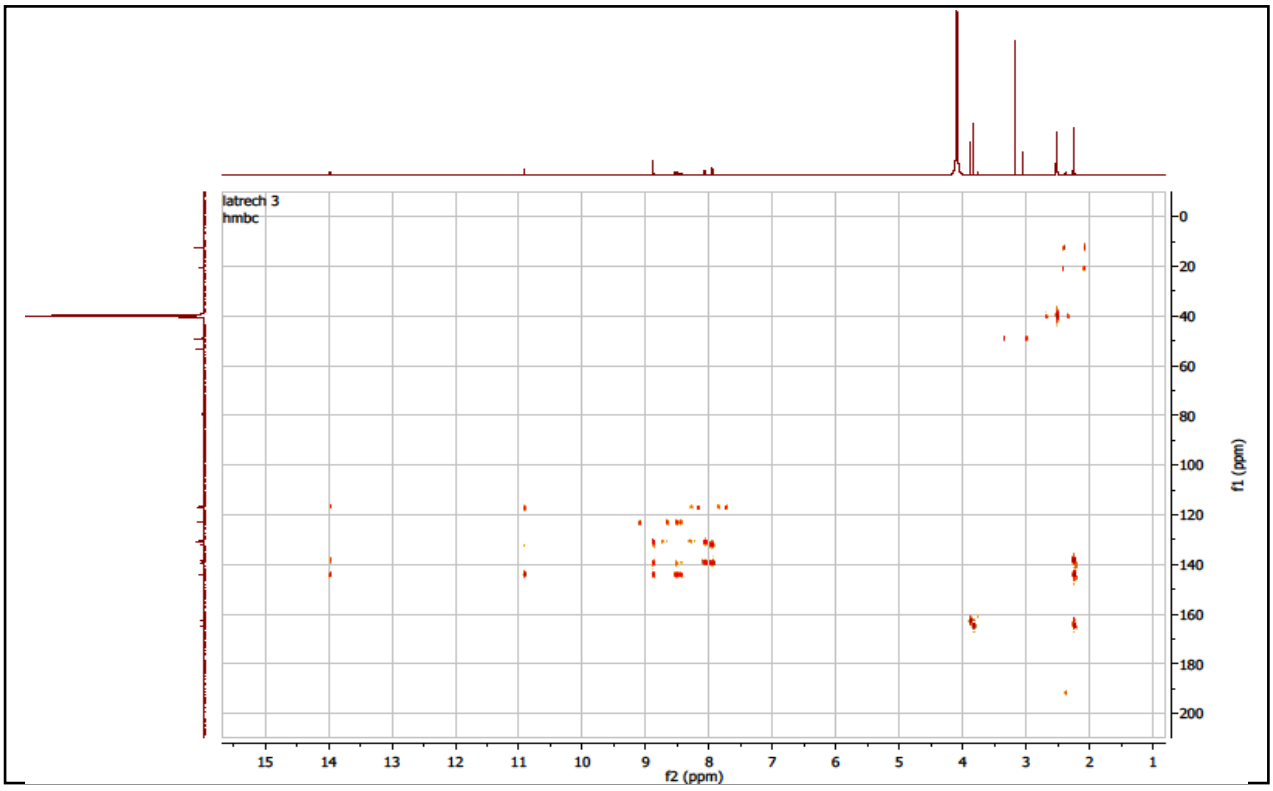


Figure III.14: Spectre HMBC de composé (Z_1).

Le spectre IR confirme aussi la structure du composé synthétisé avec des pics caractéristiques du groupement carbonyle (CO) à 1698 cm^{-1}, celui du groupement NH à 3323 cm^{-1} ainsi que les pics caractéristiques des groupement NO_2 et C-Cl à 1494 et 770 cm^{-1} respectivement **(FigureIII.15).**

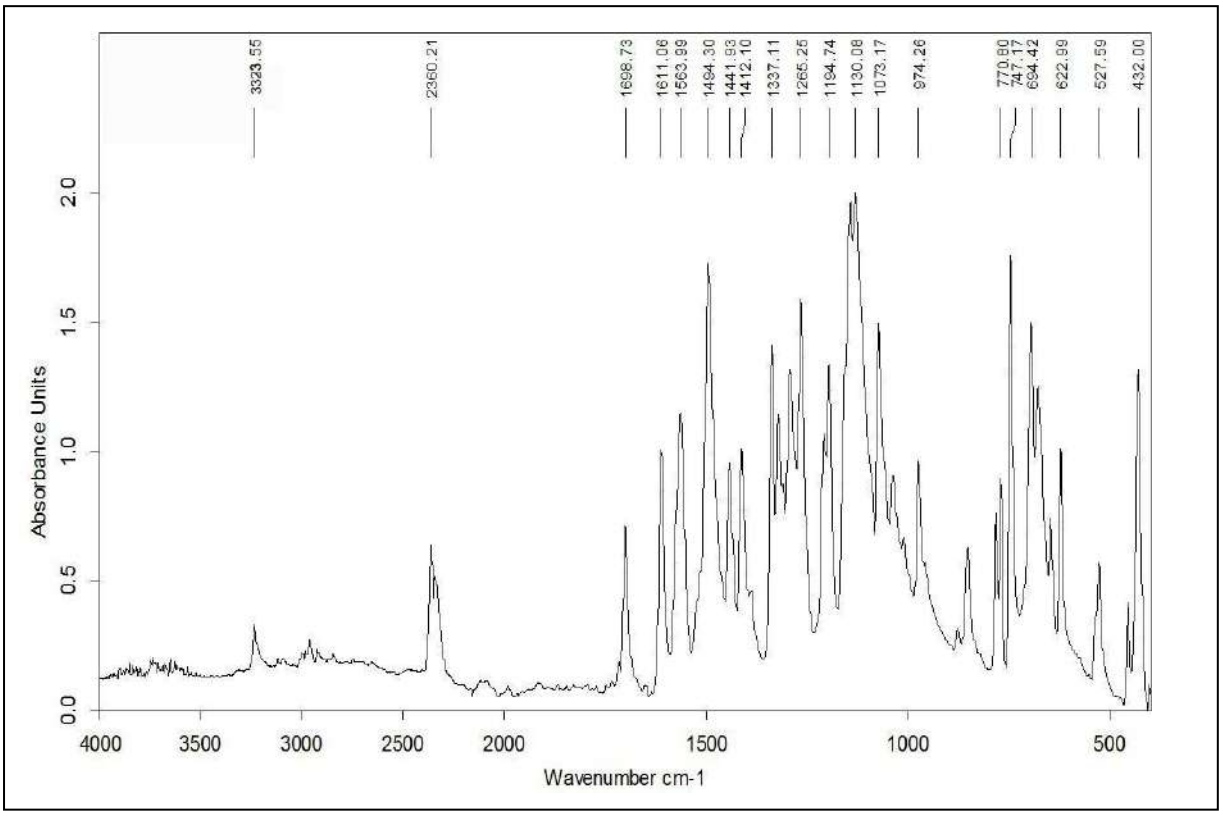


Figure III.15 : Spectre IR de composé (Z_1).

III.4. Synthèse de bis hydrazone(Z/Z) :

La synthèse de bis hydrazone, de la même façon que l'hydrazone correspondant, il se forme en premier temps un produit d'addition mais celui-ci est instable qui évolue vers le bishydrazone indiqué. Cette réaction se déroule dans le méthanol à température ambiante. Par suite de la formation de la double liaison azométhine C=N, le 2,4-dinitrophénylhydrazonpyruvate de méthyle peut exister sous deux diastéréoisomères de configurations (E/E) et (Z/Z).

A température ambiante il se forme exclusivement l'isomère (E/E). En traitant celui-ci dans le méthanol ou mieux encore dans l'éther di éthylique avec l'acide chlorhydrique concentré il se transforme facilement et complètement en isomère (Z/Z) qui ne peut pas se

retransformer en isomère (E/E). Tous les essais (Catalyse basique, chauffage dans différents solvants) afin de le transformer en isomère (E/E) ne donnèrent aucun résultat.

Nous avons été menait à synthétiser l'isomère (Z/Z) directement en traitant le mélange réactionnel dans une quantité d'acide chlorhydrique concentrés, selon le mécanisme réactionnel suivant :

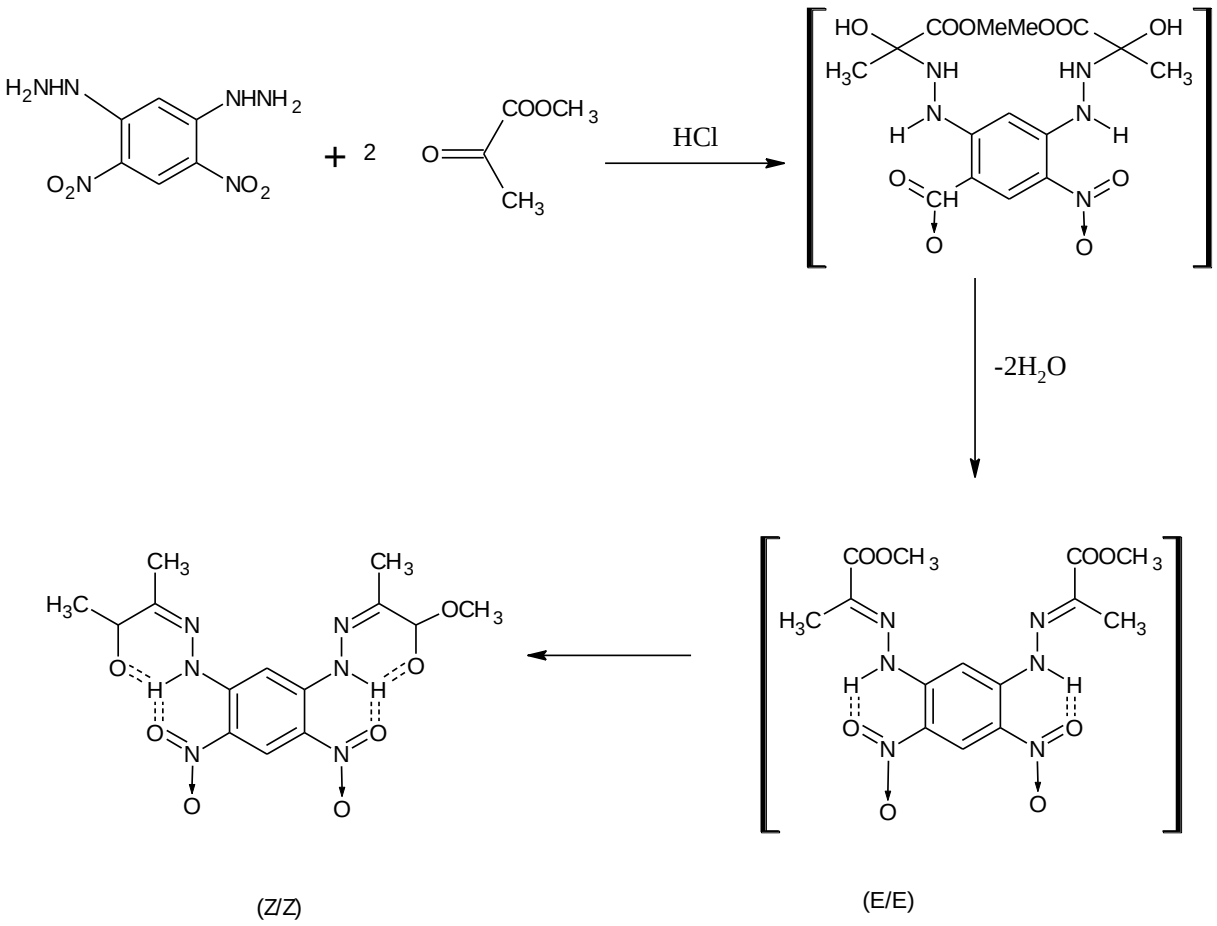


Schéma III.6: Synthèse de (Z/Z) -2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.

Le spectre^{1}H-RMN, pris dans $CDCl_3$du bishydrazone synthétisé montre les signaux pour le groupement méthoxy à 3,95 ppm (un singulet). Les protons des groupements méthyles forment un singulet à 2,30 ppm. Tous les protons aromatiques sont résolus et se trouvent pour {**H-3 :**9,21 ppm (un doublet) ; **H-4 :** 8,17 ppm (un doublet) et **H-6 :** 8,99 (un singulet)} **(figureIII.16).**

Le spectre ^{13}C-RMN pris dans $CDCl_3$ montre 10 pics. Ceux-ci sont situés, à12,58ppm (CH_3) ; 52,80 ppm (OCH_3) ; entre 118,53 et 142,76 ppm (Carom) ; à 144,39 ppm (N=C) ; et le pic de CO_2 est résolu à164,57ppm (CO_2), **(figure III.17).**

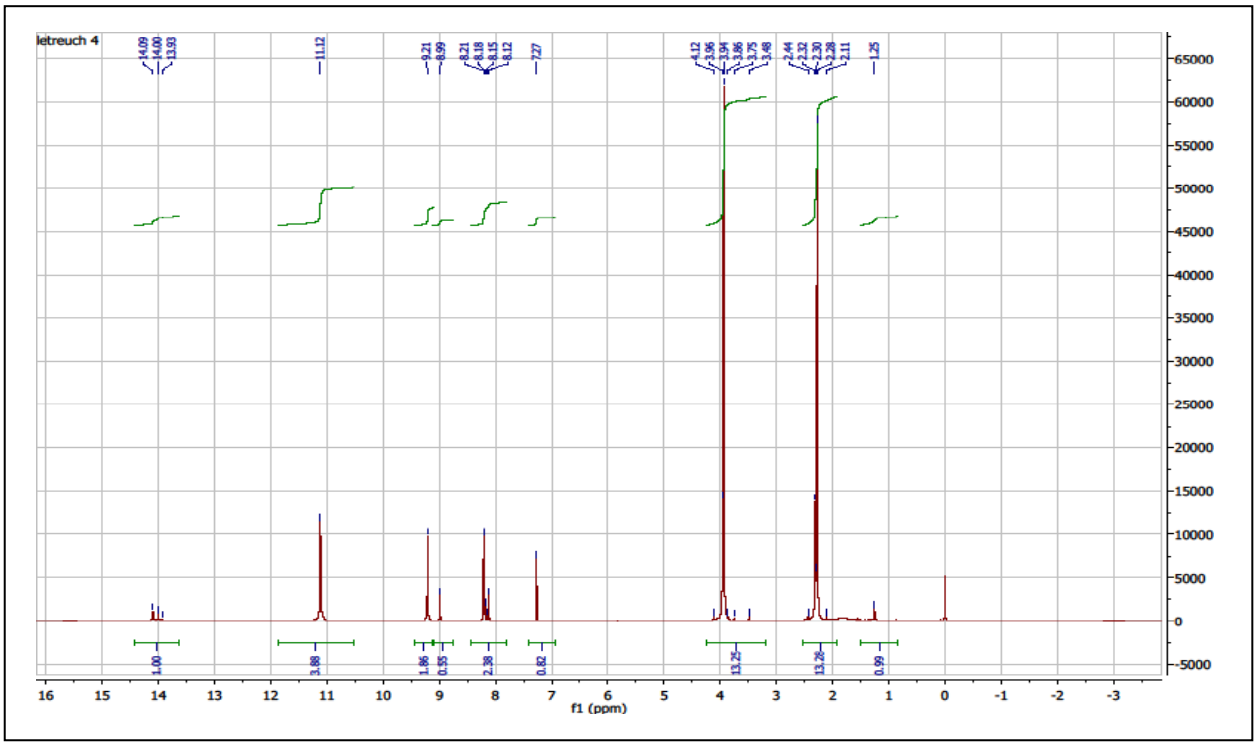


Figure III.16 : Spectre ^{1}H-RMN de composé (Z/Z).

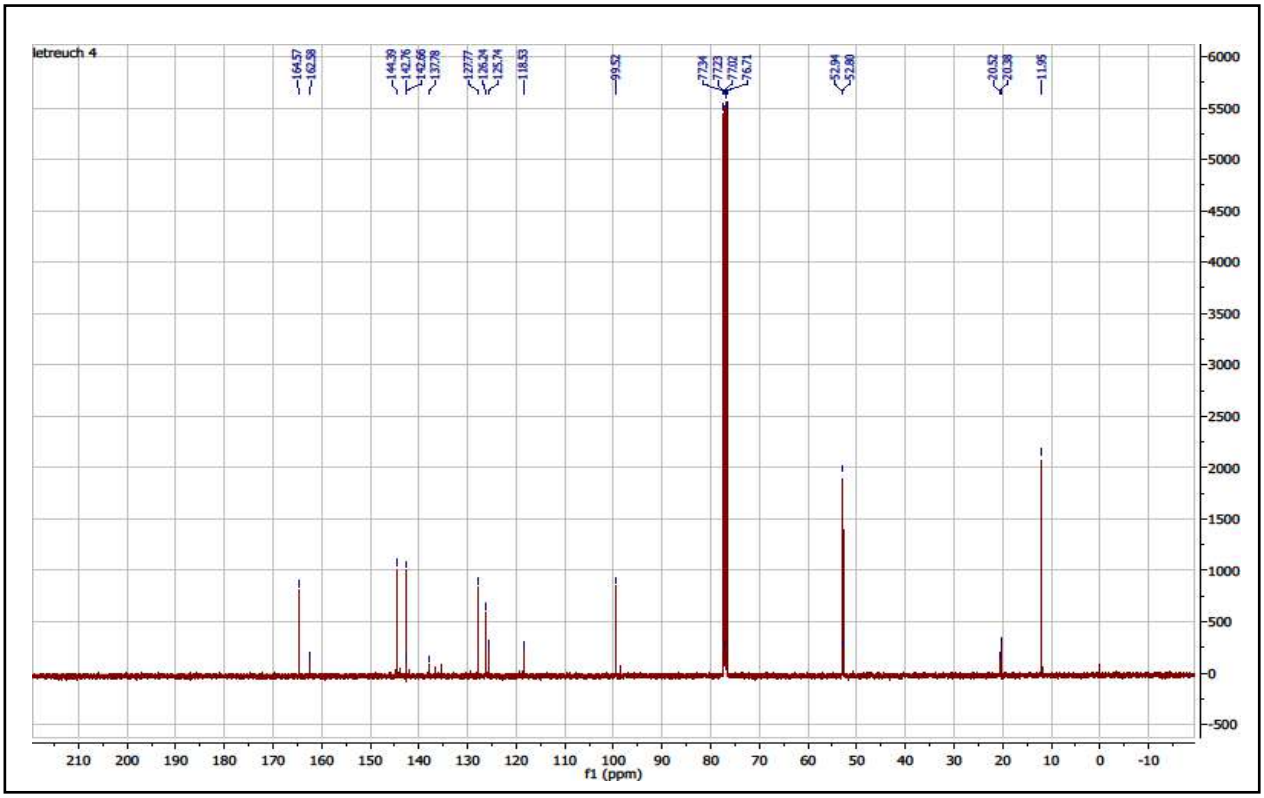


Figure III.17 : Le spectre ^{13}C-RMN de composé (Z/Z).

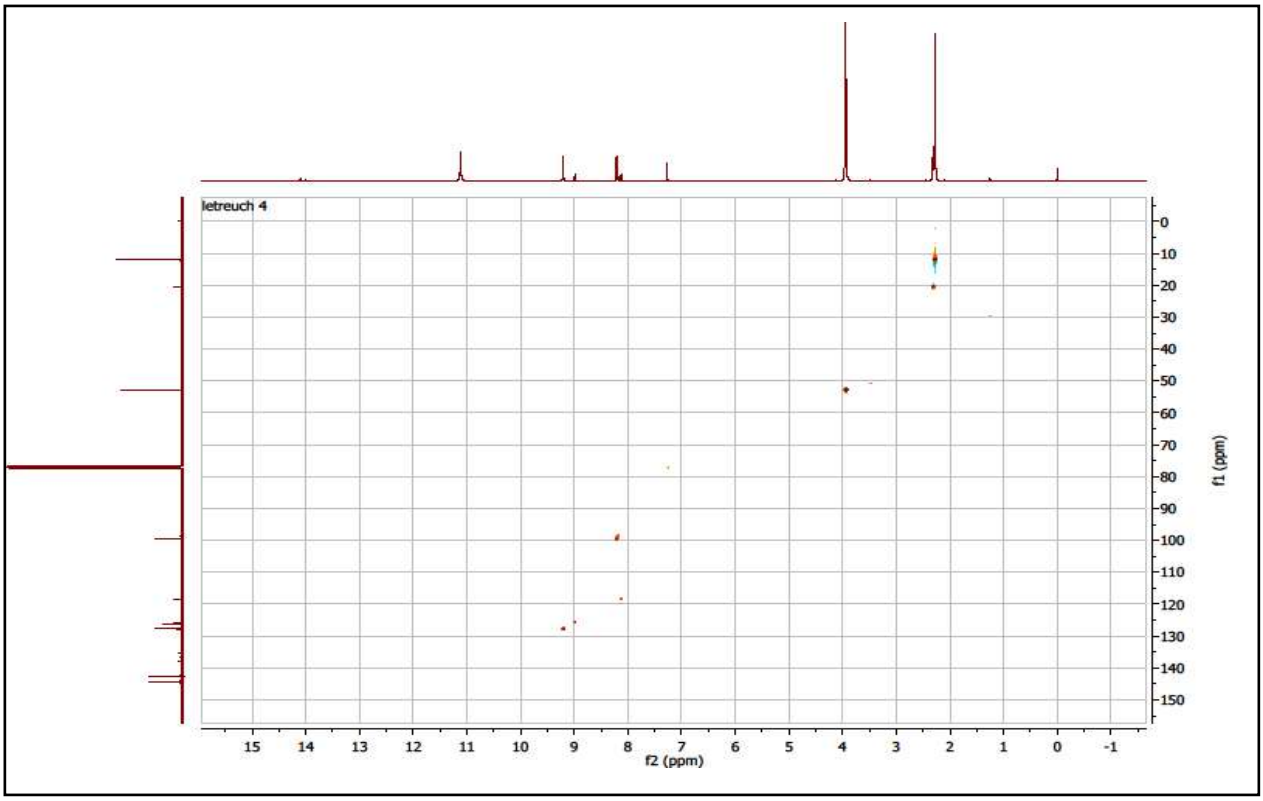


Figure III.18 : Spectre HSQC de composé (Z/Z).

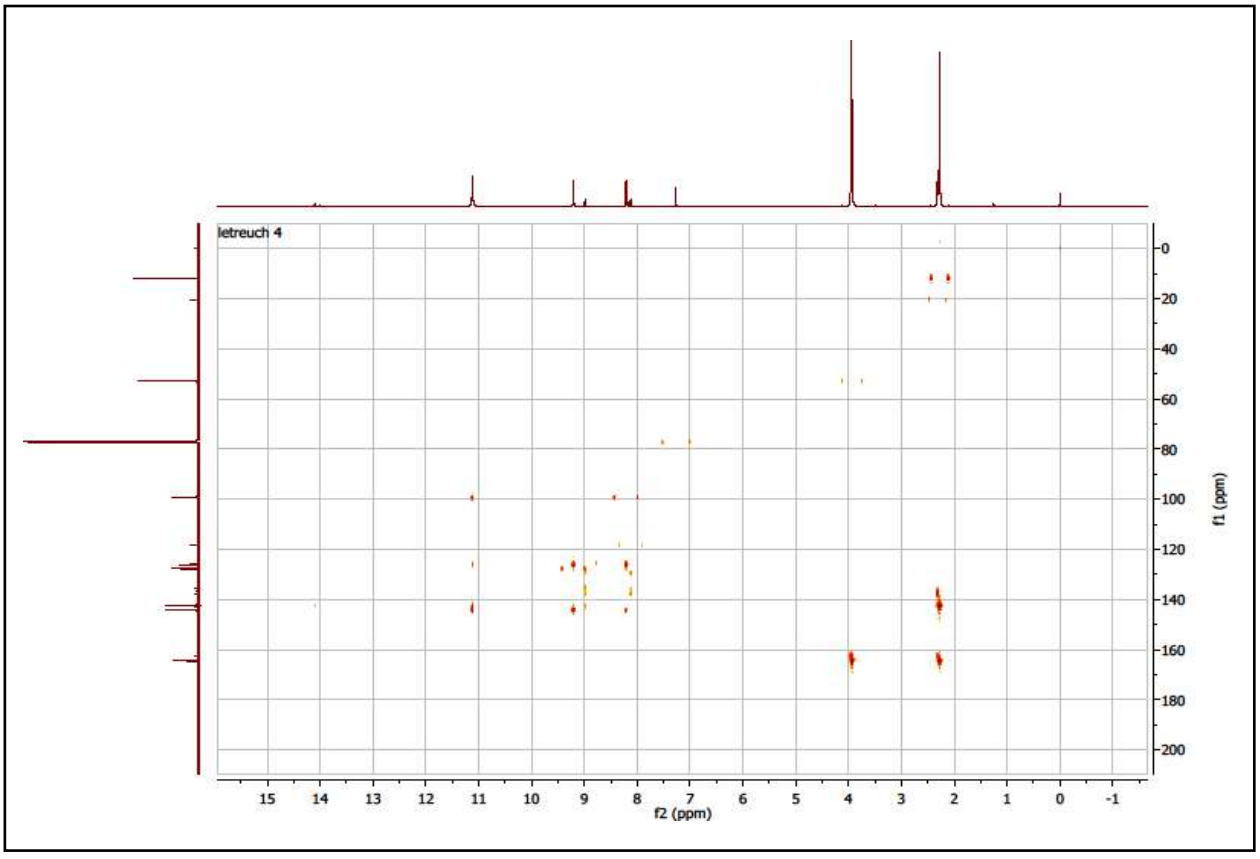


Figure III.19 : Spectre HMBC de composé (Z/Z).

Le spectre IR confirme aussi la structure du composé synthétisé avec des pics caractéristiques du groupement carbonyle (CO) à 1696 cm^{-1}, celui du groupement NH à 3352cm^{-1} ainsi que le pic caractéristique du groupement NO_2à 1506 cm^{-1}**(Figure III.20)**.

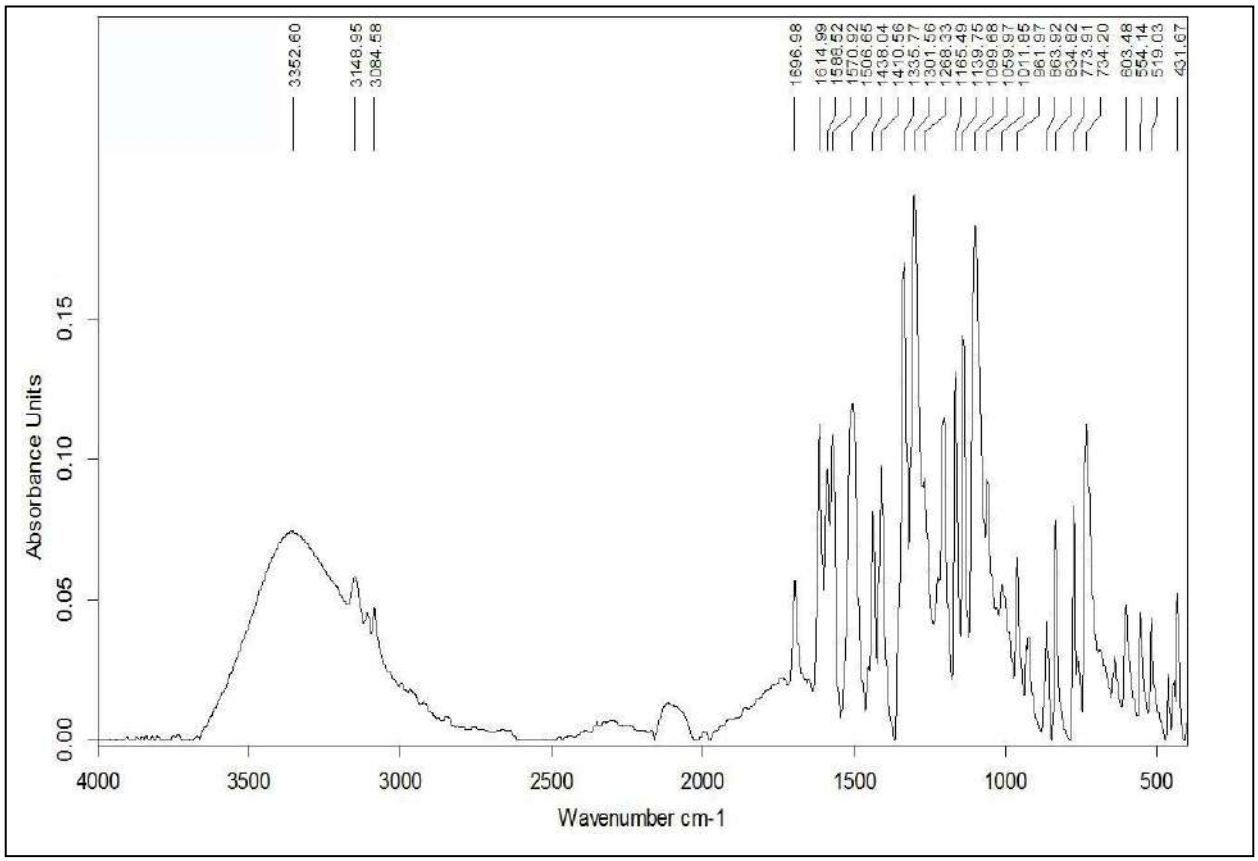
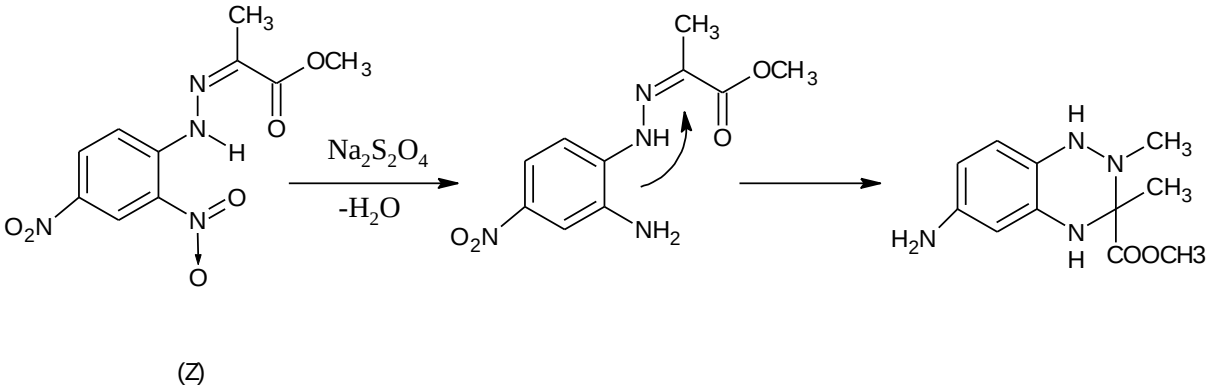


Figure III.20: Spectre IR de composé (Z/Z).

III. 5. Réductions de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle et ses dérivés :

Deux possibilités de cyclisation réductive peuvent être envisageable :

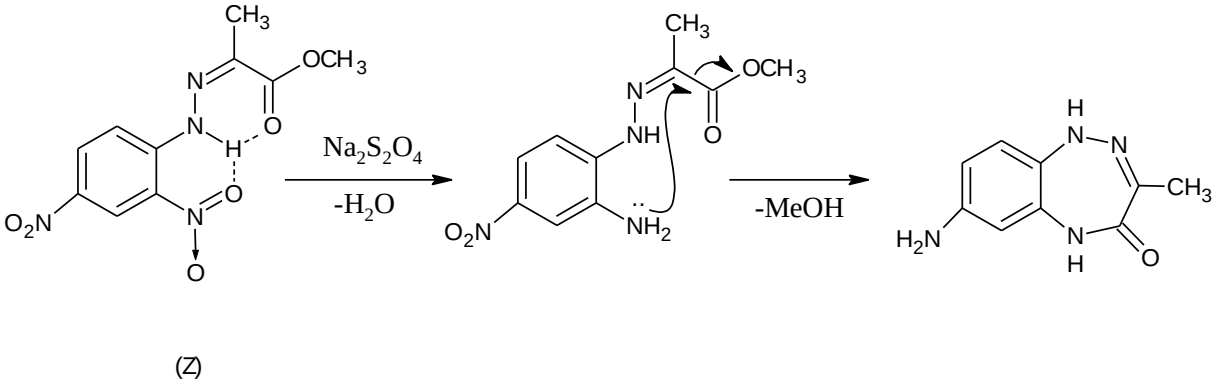
Après réduction du groupement nitro au groupement amino, une addition nucléophile sur l'atome de carbone de la liaison azométhine N=C devrait mener au dérivé 1,2,4-benzotriazine. **(Schéma III.7).**



(Z)

Schéma III.7: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé Benzotrizine

De même la réduction du groupement nitro au groupement amino, une attaque nucléophile de ce dernier sur le groupement carbonyle se trouvant en position favorable pourrait mener, avec élimination de méthanol, à un dérivé 1,2,5-benzotriazépine. (**Schéma III.8).**



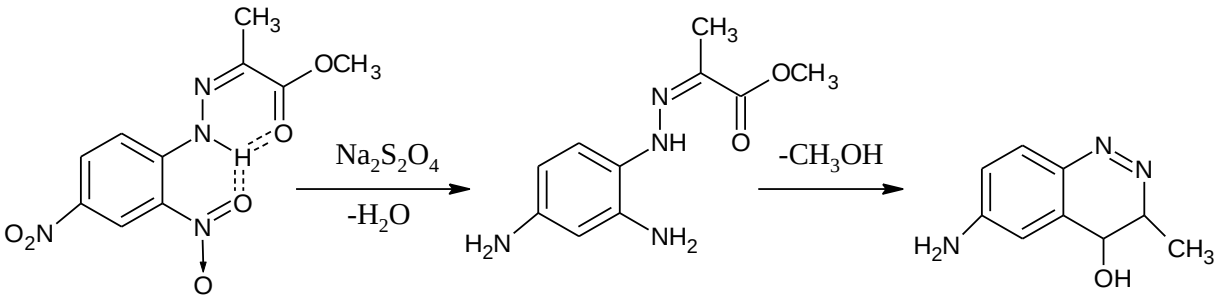
(Z)

Schéma III.8: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé benzotriazépine.

Le hydrazones (Z) ainsi que le bis hydrazone ont subits des réactions de réduction par le dithionite de sodium en excès dans le but d'avoir des cyclisations menant soit au dérivés benzotriazines, soit au dérivés benzotriazépines, on a obtenu des différents composés qu'on va les discuter dans ce qui suit :

III. 5.1. Réductions de (Z)-2,4-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle : (Z_1)

La réduction du dérivé nitré **(Z_1)** à montrer qu'on a obtenu l'amine correspondant, une cyclisation au dérivé de cinnoline ; d'après le mécanisme réactionnel suivant :



(Z)

Schéma III.9 : La réduction du dérivé nitré (Z_1).

Le spectre ^{1}H-RMN pris dans le DMSO-d_6 montre le groupement méthyle un singulet à 2,32ppm (s,3H, CH_3) ; 3,93et 3,96ppm(2H,NH_2) ;Tous les protons aromatiques sont résolus et se trouvent pour {**H-3 :**9,15 ppm (un singulet) ; **H-4 :** 8,14 ppm (un doublet) et **H-6 :** 8,35 (un singulet)} ; Les protons des groupements alcoolique forment un singulet à 14,20 ppm(H,OH).**(Figure III.21).**

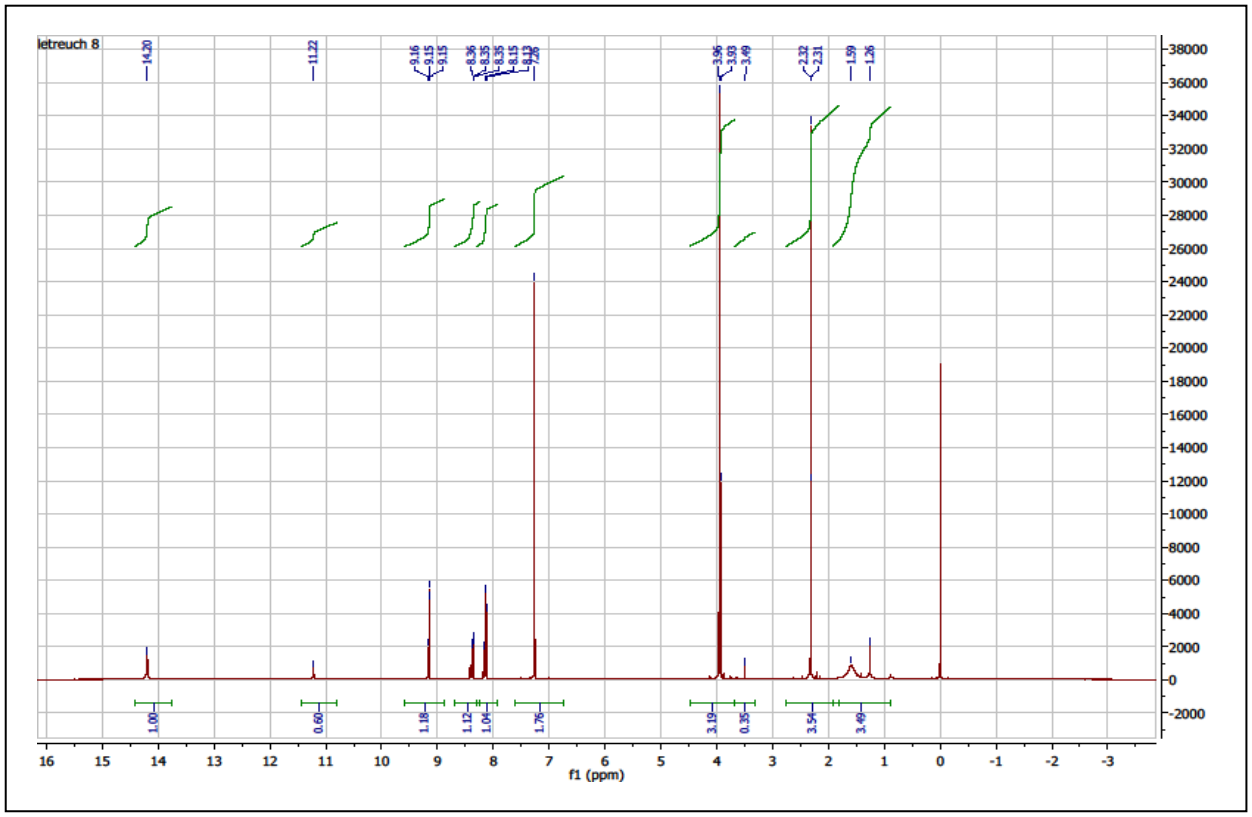


Figure III.21: Le spectre ^{1}H-RMN de composé (R_1).

Le spectre ^{13}C-RMN pris dans le DMSO-d_6 montre :12.11 ppm(CH3) ;20,42 ppm à (C-CH3) ;53ppm(C-OH) entre116,38 et 136,93 ppm (C_{arom})et 162,60 ppm à (C-O).**(Figure III.22).**

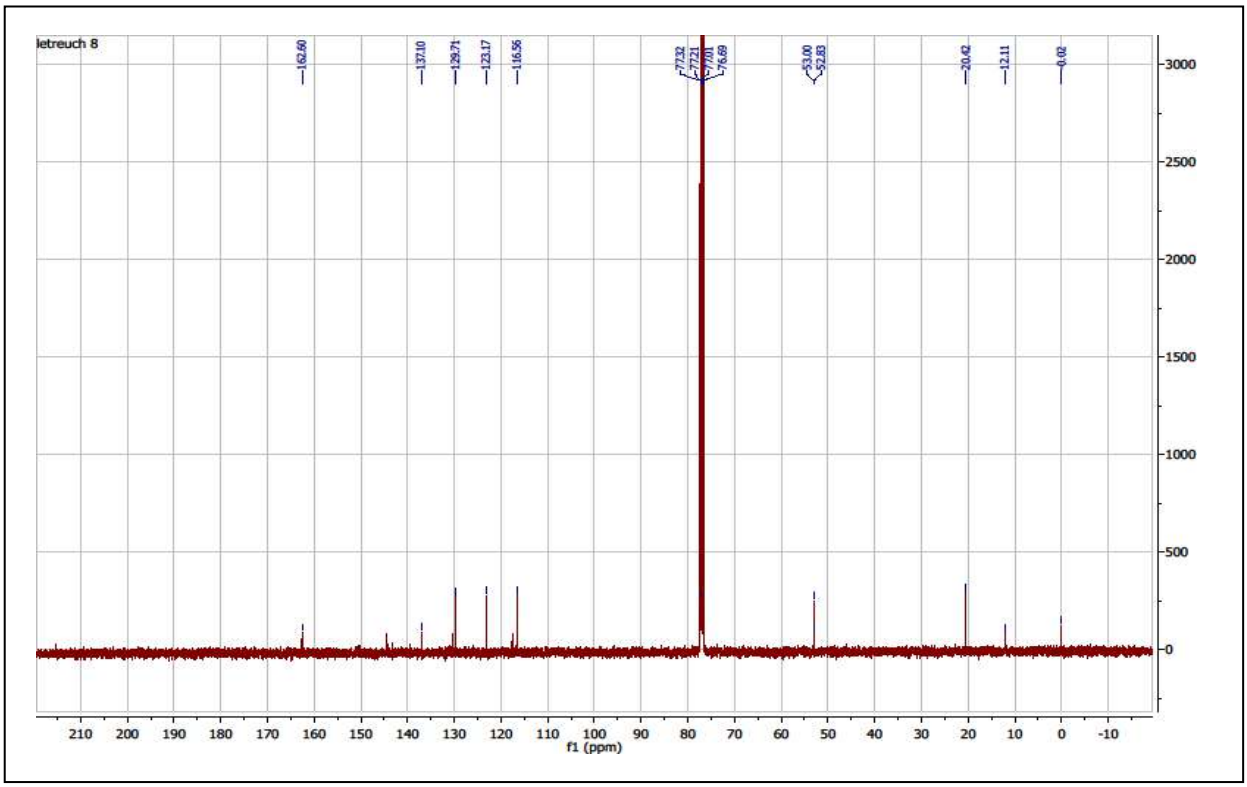


Figure III.22 : Le spectre ^{13}C-RMN de compose (R_1).

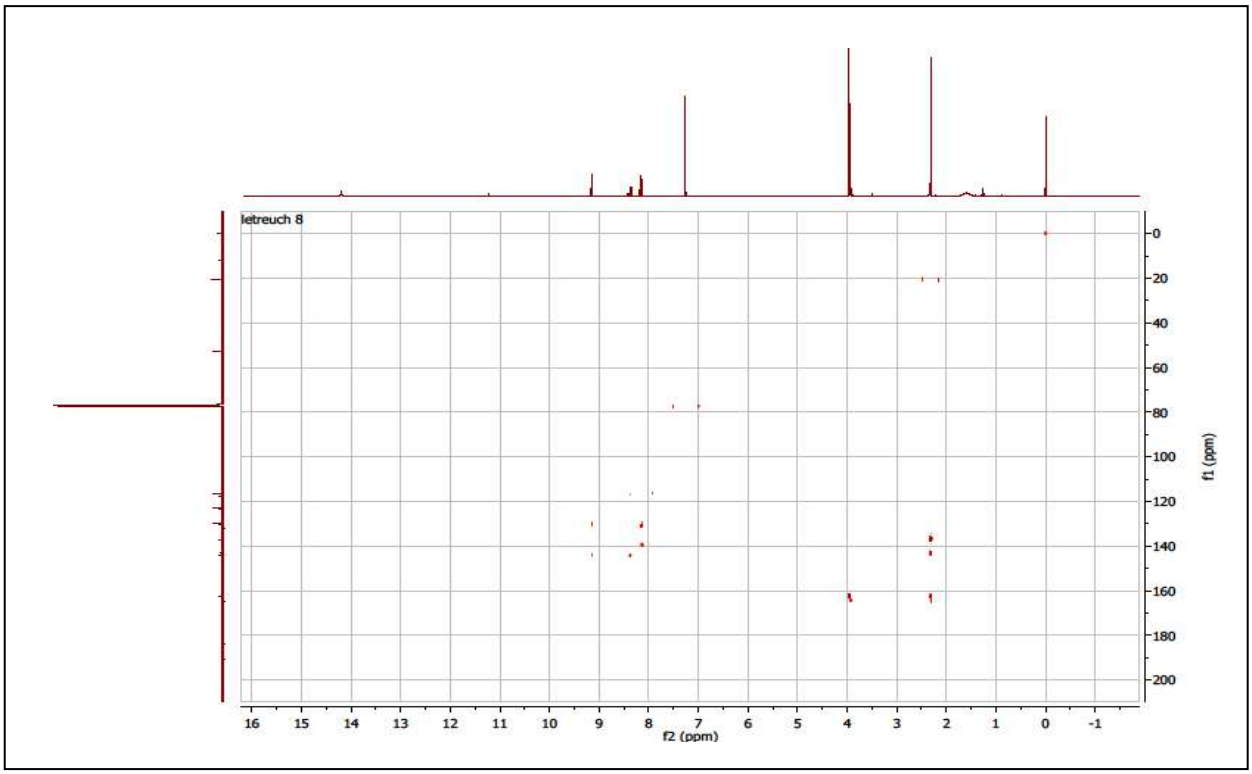


Figure III.23 : Spectre HMBC de composé (R_1).

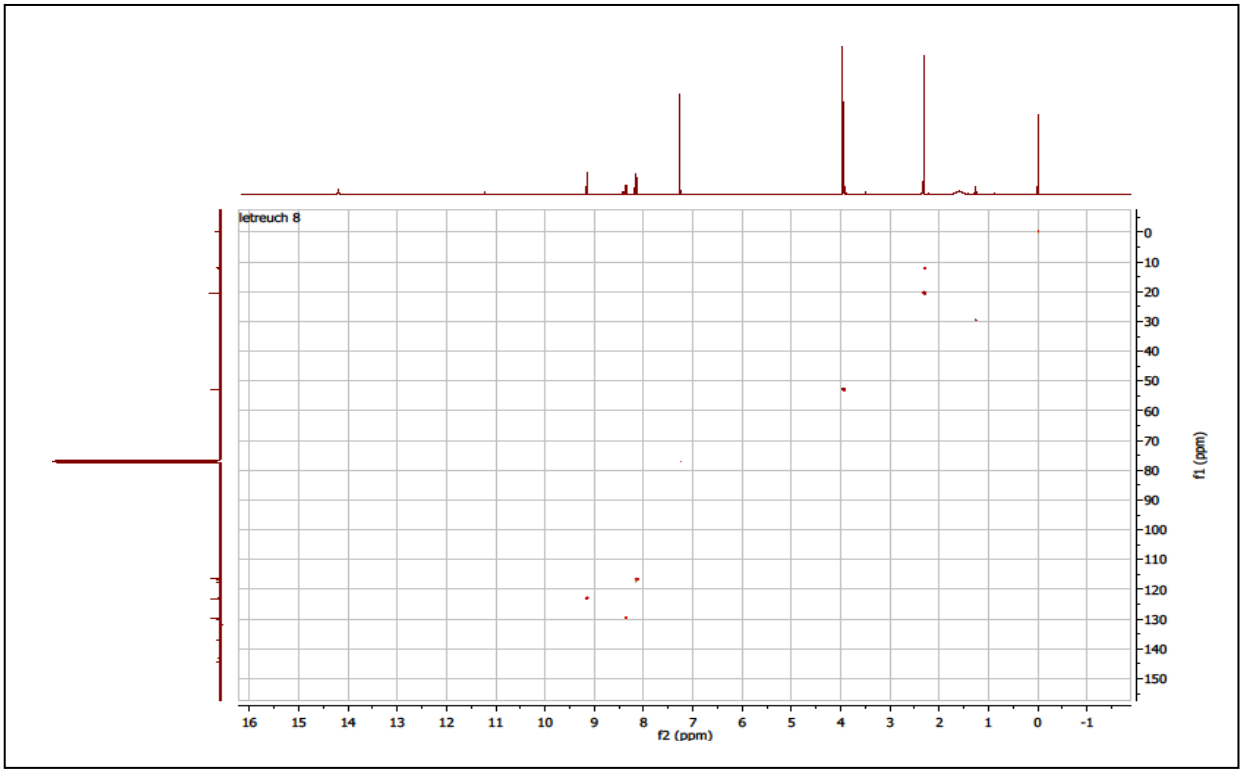


Figure III.24 : Spectre HSQC de composé (R_1).

Le spectre IR montre le pic du groupement (C-O) à 1696,67 cm^{-1} ; le (NH_2) entre 3306,64 et3392,25 cm^{-1} ;1302,56(C-N) cm^{-1} et le (OH) à 3146,81 cm-1**(Figure III.51)**.

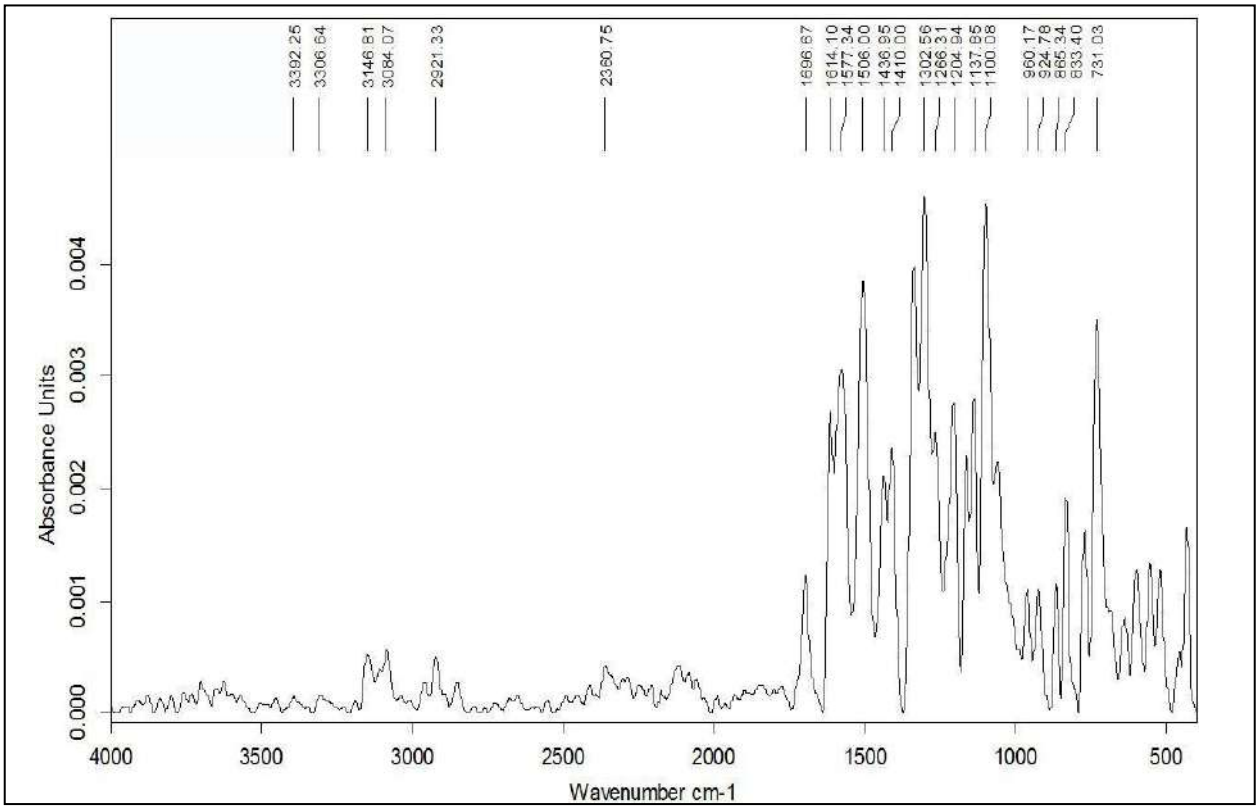


Figure III.25 : Spectre IR de composé (R_1).

III.6. Réductions de (Z/Z) - 4,6-dinitrophénylén-1,3-dihydrazono pyruvate de méthyle :

La réduction du bishydrazone (Z/Z) à montrer qu'on a obtenu l'amine correspondant, une cyclisation au dérivé de biscinnolines n'a pas eu lieu ; d'après le mécanisme réactionnel suivant :

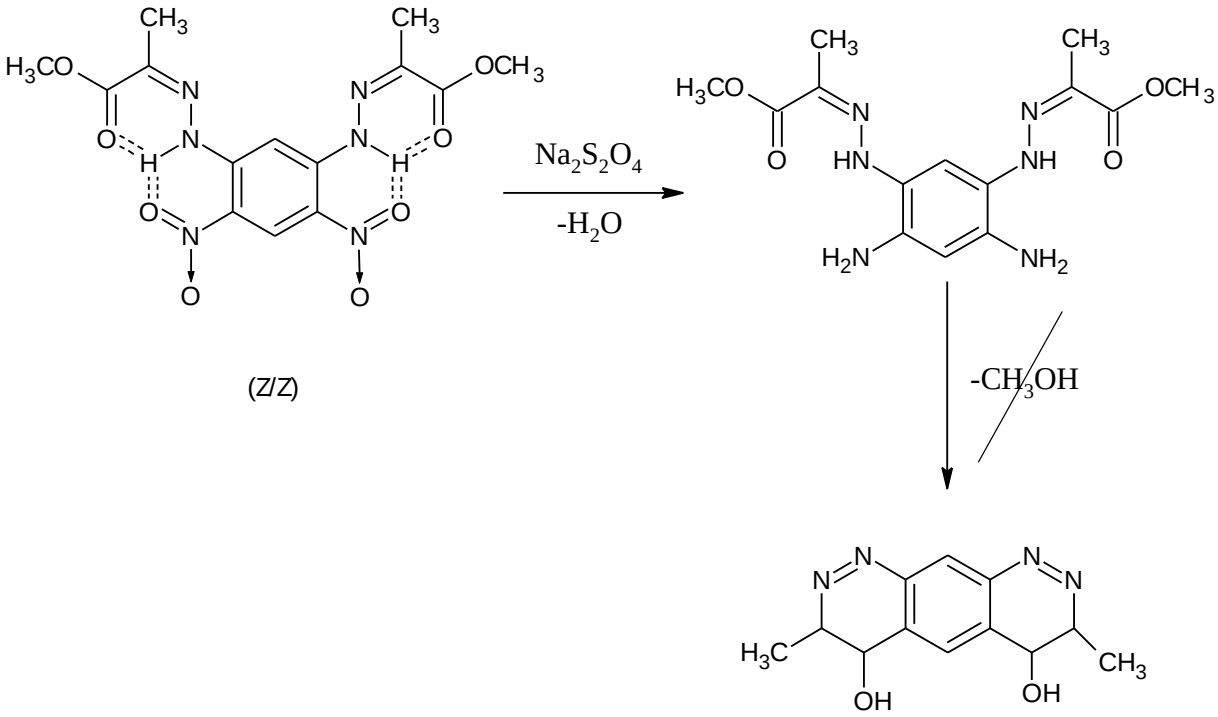


Schéma III.10: La réduction du bishydrazone (Z/Z).

Selon le spectre IR qui montre le pic du groupement (C=O) à 1690,93 cm-1 et le (NH_2) entre 3401,39 et 3495,15 cm-1. **(Figure III.26)**.

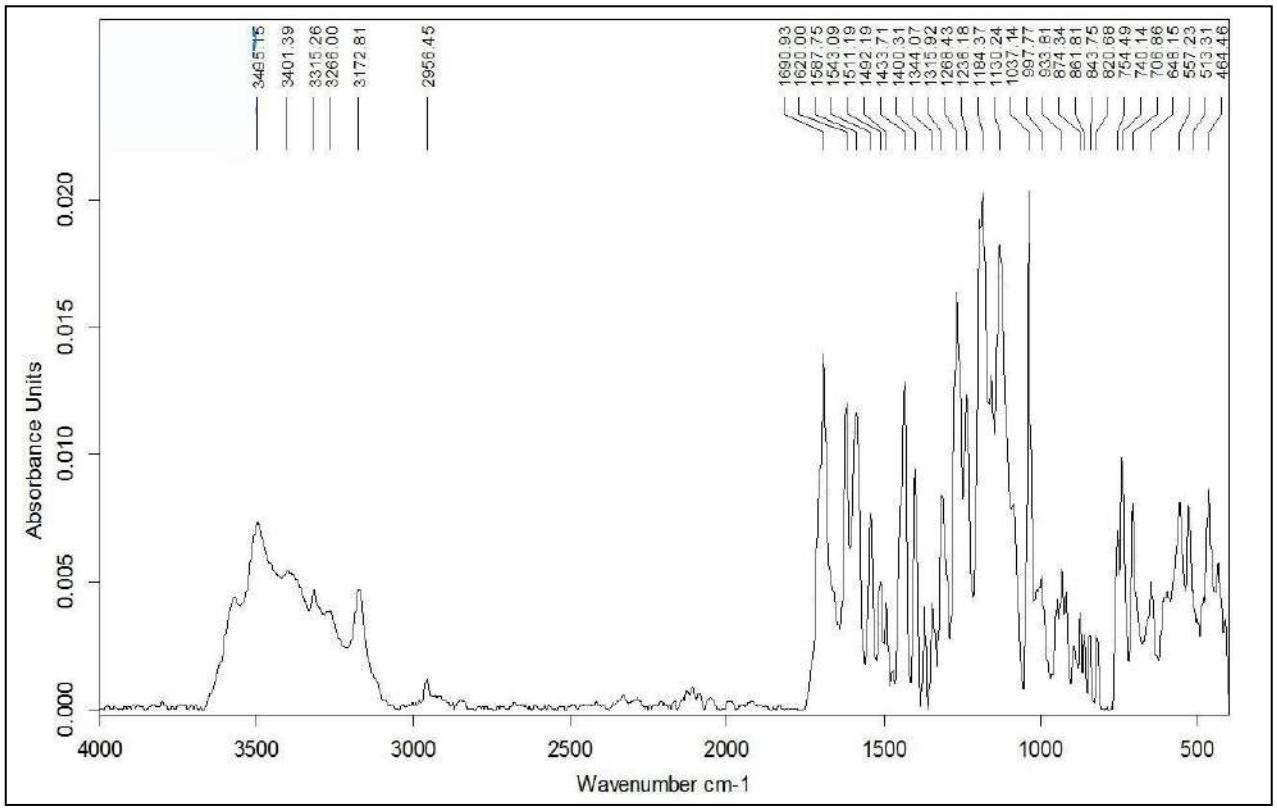


Figure III.26 : Spectre IR de composé (R /R).

CONCLUSION

L'objectif de notre travail était de synthétiser de nouveaux hétérocycles azotés par réduction du groupement nitro, à partir des dérivés des hydrazones (Z)-2-nitrophynylhydrazono pyruvate de méthyle, ainsi que le bishydrazone (Z/Z) -2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.

Le composé de départ pyruvate de méthyle a été obtenu par distillation fractionne de l'acide pyruvique dans un excès de méthanol en présence dans le tétrachlorure de carbone comme solvant extracteur.

La synthèse de ces hydrazones est diastéréosélective. Ainsi la condensation des dérivés de 2- nitrophénylhydrazine avec l'ester de l'acide pyruvique dans l'alcool correspondant à donner exclusivement les dérivés de (E)-2-nitrophényl hydrazono pyruvate de méthyle.

Le traitement de ses isomères par l'acide chlorhydrique concentré, rend l'isomérisation possible les dérivés (Z)-2-nitrophényl hydrazono pyruvate de méthyle.

La réduction du dérivé nitré (Z)-2,4-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle par le dithionite de sodium a montré, après caractérisation, qu'elle a abouti à un dérivé de cinnoline.

La réduction de bishydrazone (Z/Z) - 4,6-dinitrophénylén-1,3-dihydrazono pyruvate de méthyle par le dithionite de sodium a mené probablement, après une première caractérisation IR, à un produit de réduction.

Une caractérisation ultérieure avec d'autres méthodes physiques d'analyses tels qu'une analyse spectroscopie de masse devra être menée, afin de déterminer la structure exacte et finale de molécules synthétisées.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Magne, F., Synthèse d'hétérocycles spiraniques à visée thérapeutique, **2016.**

[2] Hassner, A., *Small ring heterocycles.* **1983.**

[3] Index, M., *An encyclopedia of chemicals, drugs, biologicals.Entries,* **1989.** 1058(2350): p. 6143.

[4] Gaudernak, E., J. Seipelt, A. Triendl,A. Grassauer, E. Kuechler., Antiviral effects of pyrrolidine dithiocarbamate on human rhinoviruses. *Journal of virology,* **2002.** 76(12): p. 6004-6015.

[5] Haddad, S., I. Jalloul, S.Boudriga, M. Askria,M. Knorr, Y. Rousselin, et M. M.Kubickic., Étude De La Réaction De Cycloaddition Dipolaire-1, 3 Des Ylures D'azométhine N-Métalles Sur Les 3-Arylidène-1-Phényl-Pyrrolidine-2, 5-Diones. *Journal de la Société Chimique de Tunisie,* **2013.** 15: p. 1-8.

[6] Barraja, P., P. Diana, A. Lauria, A. Passannanti, A. Maria Almerico,C. Minnei, S. Longu, D.Congiu, C. Musiu, P. La Colla ., Indolo [3, 2-c] cinnolines with antiproliferative, antifungal, and antibacterial activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **1999**. 7(8): p. 1591-1596.

[7] Lefrada, L., A. Bouchemma, Synthèse et étude conformation elle de nouveaux composes triazacycloexanes. **2015.**

[8] Clayden, J., N. Greeves, S. Warren, *Chimie organique*: *une approche orbitalaire***2013:** De Boeck Supérieur.

[9] Dupuis, G., N. Berland, *Longifolène*: propriétés et synthèses.

[10] Haoues, I., I. Brahimi, Synthèse de Triazacyclohexanes**. 2014.**

[11] WILLAND, N., *Chimie Organique-Hétérocycles***, 2009,** Janvier.

[12] Zeghida, W., Conception et Synthèse d'Hétérocycles Azotés Polyfonctionnalisés Biologiquement Actifs: Des Acridines aux Quinazolines, **2007.**

[13] Katritzky, A., *Handbook of heterocyclic chemistry*, ***1985,*** Pergamon Press Ltd.

[14] Mansour, H., O. Boughzala, D. Dridi, D. Barillier, L.Chekir-Ghedira, R.Mosrati., Les colorants textiles sources de contamination de l'eau: CRIBLAGE de la toxicité et des méthodes de traitement. *Revue des sciences de l'eau*/*Journal of Water Science,* **2011.** 24(3): p. 209-238.

[15] Prasad, A., M.L. Sharma, S. Kanwar, R. Rathee, S.D. Sharma., *A practical large scale synthesis of nimesulide*—A step ahead. **2005.**

[16] Saikawa, Y., K. Moriya, K.Hashimoto, M.Nakata., Synthesis of hipposudoric and norhipposudoric acids: the pigments responsible for the color reaction of the red sweat of Hippopotamus amphibius. *Tetrahedron Letters,* **2006.** 47(15): p. 2535-2538.

[17] Takei, T.,T. Ohki ,Y.Harada,N.Kumagai ,H. Fukumoto, T.Koizumi,A. Maeda, T.Kojima , Y. Sei, K.Shiramizu, M. Abe, M. Oota , T. Yamamoto., Preparation of dibromopyridines having–(CH2) m–SO3Na groups as monomers for new polypyridines. *Tetrahedron Letters,* **2012.** 53(44): p. 5907-5910.

[18] Cheurfa, Z., Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive à partir de (3-nitro-2-pyridyl), **2011,** univ. blida 1.

[19] Leonard, N.J., S.N. Boyd Jr, Ah.F. Herbrandson, Cinnolines. Iii. Attempted syntheses of the cinnoline nucleus1. *The Journal of organic chemistry,* **1947.** 12(1): p. 47-56.

[20] Custódio, C.d.A., S.J. Garden, An Efficient Method For The Synthesis Of 1-Alkylamino-2, 4-Dinitrobenzene Derivatives And The Regioselective Reduction For The Obtention Of 1-Alkylamino-2-Amino-4-Nitrobenzene Derivatives. *Química Nova,* **2016.** 39(1): p. 49-57.

[21] Fleischer, K., K. Schranz, Zur Kenntnis des 5-Amino-acenaphthens. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series),* **1922.** 55(9): p. 3253-3280.

[22] Hagiopol, C., J.W. Johnston, *Chemistry of modern papermaking***2011**: CRC press.

[23] Martin-Smith, M., W. Sneader, Biological activity of the terpenoids and their derivatives. *Progress in Drug Research/Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progrès des recherches pharmaceutiques,* **2013.** 13: p. 11.

[24] Sáez-Plaza, P., T.Michałowski ,M.J.Navas, A.GarcíaAsuero , S.Wybraniec., An overview of the Kjeldahl method of nitrogen determination. Part I. Early history, chemistry of the procedure, and titrimetric finish. *Critical Reviews in Analytical Chemistry,* **2013.** 43(4): p. 178-223.

[25] Moore, M., *Crystallography Reviews***1995**: Taylor & Francis.

[26] Silk, N.A., J.O. Lay Jr, C.N. Martin, Covalent binding of 4, 4'-methylenebis-(2-chloroaniline) to rat liver DNA in vivo and of its N-hydroxylated derivative to DNA in vitro. *Biochemical pharmacology,* **1989.** 38(2): p. 279-287.

[27] Eberle, B., Detaillierte Analyse der Redoxaktivität guanidinofunktionalisierter Aromaten in Metallkomplexen und freier Form, **2017.**

[28] Just, G., Z.Y. Wang, L. Chan, p, p'-Dinitrobenzhydryl ethers, acid and base stable protecting groups, which are readily removable in the presence of benzyl and monomethoxytrityl functions. *The Journal of organic chemistry*, **1988.** 53(5): p. 1030-1033.

[29] Johnstone, R.A., A.H. Wilby, I.D. Entwistle, Heterogeneous catalytic transfer hydrogenation and its relation to other methods for reduction of organic compounds. *Chemical Reviews*, **1985.** 85(2): p. 129-170.

[30] Ram, S., R.E. Ehrenkaufer, A general procedure for mild and rapid reduction of aliphatic and aromatic nitro compounds using ammonium formate as a catalytic hydrogen transfer agent. **1984.**

[31] Paryzek, Z., H. Koenig, B. Tabaczka, Ammonium formate/palladium on carbon: a versatile system for catalytic hydrogen transfer reductions of carbon-carbon double bonds. *Synthesis*, **2003.** (13): p. 2023-2026.

[32] Salvati, M.E., J.A. Balog,A.D. Pickering,S. Giese,A. Fura,W. Li,R.N. Patel,R. L.Hanson,T. Mitt,J. Y. Roberge,J. R. Corte,S.H. Spergel,R. A. Rampulla,R.N. Misra , H. Xiao., Fused heterocyclic succinimide compounds and analogs thereof, *modulators of nuclear hormone receptor function*, **2009,** Google Patents.

[33] Westra, J., A rapid and simple synthesis of reactive metabolites of carcinogenic aromatic amines in high yield. *Carcinogenesis*, **1981.** 2(4): p. 355-357.

[34] Gowda, S., D.C. Gowda, Application of Lead and Ammonium formate as a new system for the synthesis of Azo compounds. *Synthesis*, **2002.** (04): p. 0460-0462.

[35] Lee, C.H., M. Kim, T. Kim, A. Kim, J. Paek, J. W. Lee,S.Y. Choi, K. Kim, J.B. Park, K. Lee., Ambient pressure syntheses of size-controlled corundum-type In2O3 nanocubes. *Journal of the American Chemical Society*, **2006.** 128(29): p. 9326-9327.

[36] Zeng, F., J. A. Southerland, R. J. Voll, J. R. Votaw,L. Williams, B. J. Ciliax, A. I. Leveyb, M. M. Goodmana., Synthesis and evaluation of two 18F-labeled imidazo [1, 2-a] pyridine analogues as potential agents for imaging β-amyloid in Alzheimer's disease. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2006**. 16(11): p. 3015-3018.

[37] Abdireimov, K., N. Mukhamedov, M. Aiymbetov, Zh., and Shakhidoyatov, Kh. M. Khim . *Geterotsikl. Soedin*, **2010**: p. 1165.

[38] Rousset, C., *Etude structurale et fonctionnelle de la Quinolinate Synthase:* une protéine fer-soufre cible d'agents antibactériens, **2009.**

[39] Nadres, E.T., O. Daugulis, Heterocycle synthesis via direct C–H/N–H coupling. *Journal of the American Chemical Society*, **2012.** 134(1): p. 7-10.

[40] Meegalla, S.K., G. J. Stevens, Ch. A. McQueen, A. Y. Chen, Ch. Yu, L. F. Liu,L. R. Barrows, E. J. LaVoie., Synthesis and pharmacological evaluation of isoindolo [1, 2-b] quinazolinone and isoindolo [2, 1-a] benzimidazole derivatives related to the antitumor agent batracylin. *Journal of medicinal chemistry*, **1994.** 37(20): p. 3434-3439.

[41] Heller, S.T., S.R. Natarajan, 1, 3-Diketones from acid chlorides and ketones: a rapid and general one-pot synthesis of pyrazoles. *Organic letters*, **2006.** 8(13): p. 2675-2678.

[42] Yurovskaya, M., Chemistry of heterocyclic compounds at the Department of Organic Chemistry, Chemical Faculty, MV Lomonosov State University. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2005.** 41(1): p. 24-78.

[43] Antal, M.J., *Biomass pyrolysis*: *A review of the literature Part 2—lignocellulose pyrolysis, in Advances in solar energy***1985,** Springer. p. 175-255.

[44] Purser, S.,P.R.Moore,S.Swallowb, V. Gouverneur., Fluorine in medicinal chemistry. *Chemical Society Reviews*, **2008.** 37(2): p. 320-330.

[45] MacFarlane, D.R., K.R. Seddon, Ionic liquids—progress on the fundamental issues. Australian *journal of chemistry*, **2007.** 60(1): p. 3-5.

[46] Ruiz, S.C., *Palladation et fonctionnalisation de pyrimidinones et d'imidazolones*, **2018.**

[47] Hamdouchi, C.,C. Sanchez-Martinez, J. Gruber, M.del Prado, J.Lopez, A. Rubio, B. A. Heinz., Imidazo [1, 2-b] pyridazines, novel nucleus with potent and broad spectrum activity against human picornaviruses: design, synthesis, and biological evaluation. *Journal of medicinal chemistry*, **2003.** 46(20): p. 4333-4341.

[48] Schwartz, T.W.,U.Gether,H.T.Schambye, S.A.Hjorth., Molecular mechanism of action of non-peptide ligands for peptide receptors. *Curr Pharm Design*, **1995.** 1: p. 325-342.

[49] El Akkaoui, A., Synthèse et réactivité d'imidazo [1, 2-x] azines: obtention de composés polycycliques, **2009,** Université d'Orléans.

[50] Li, D., B. Zhao, E.J. LaVoie, Nitroarylstannanes as Synthons for the Preparation of Phenanthridine and Benzo [i] phenanthridine Derivatives. *The Journal of organic chemistry*, **2000.** 65(9): p. 2802-2805.

[51] Saremi, M., Facile and efficient synthesis methods for one pot synthesis of new polycarbonyl compounds. *International Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2018.** 8(1): p. 29-36.

[52] Bal, B.S., W.E. Childers Jr, H.W. Pinnick, *Oxidation of α, β-un saturated aldehydes. Tetrahedron*, **1981**. 37(11): p. 2091-2096.

[53] Sciences, A.d., Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences**1856**: Bachelier.

[54] Weiss-lopez, B.E.,C.Jullian, C.Saitz, H.Pessoa-Mahana, J. Valderrama , R. Araya-Maturana.,Conformational dynamics of substituted N-acetyl-N-phenylbenzylamines. 1H-DNMR and AM1-MO study. *Boletín de la Sociedad Chilena de Química*, **2001.** 46(3): p. 261-269.

[55] Valderrama, J.A., H. Pessoa-Mahana, G.Sarras ,R.Tapia., Access to quinazolines from 2-nitrobenzaldehyde and arylamines**. 1999.**

[56] Gomtsyan, A., Heterocycles in drugs and drug discovery. *Chemistry of Heterocyclic Compounds,* **2012.** 48(1): p. 7-10.

[57] Nunn, A., K. Schofield, 744. Cinnolines. Part XXXII. Further experiments on the effects of heterocyclic nuclei as substituents in the Widman–Stoermer synthesis. *Journal of the Chemical Society (Resumed),* **1953:** p. 3700-3706.

[58] Bassoude, I., Synthèse de nouveaux dérivés pyrazolo [1, 5-a] pyrimidiniques à visée biologique, **2012,** Université d'Orléans.

[59] Prasad, J.V., J. S.Reddy, N.R. Kumar,K.A.Solomon, G.Gopikrishna., An efficient ultrasound promoted catalyst-free protocol for the synthesis of chromeno [4, 3-b] quinolin-6-ones. *Journal of Chemical Sciences,* **2011.** 123(5): p. 673-679.

[60] Hazra, A., S. Mondal, A.Maity , S.Naskar, P.Saha, R.Paira ,K.B. Sahu, P.Paira , S.Ghosh , Ch.Sinha , A.Samanta,S.Banerjee , N. B. Mondal ., Amberlite–IRA-402 (OH) ion exchange resin mediated synthesis of indolizines, pyrrolo [1, 2-a] quinolines and isoquinolines: Antibacterial and antifungal evaluation of the products. *European journal of medicinal chemistry,* **2011.** 46(6): p. 2132-2140.

[61] Muruganantham,N.,R.Sivakumar,N.Anbalagan,V.Gunasekaran,J.T.Leonard**.,** Synthesis, anticonvulsant and antihypertensive activities of 8-substituted quinoline derivatives. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **2004.** 27(10): p. 1683-1687.

[62] Dodia, N., A. Shah, Synthesis And Anti-HIV Studies Of Some Substituted Pyrimidinediones, Ethoxy Pyrano (3, 2-C) Quinolines And Hydrazino Pyrano (3, 2-C) Quinolines. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2001.** 63(3): p. 211.

[63] Tandon, V.K.,D.B. Yadav, H. K. Maurya,A. K. Chaturvedib , P.K. Shukla., Design, synthesis, and biological evaluation of 1, 2, 3-trisubstituted-1, 4-dihydrobenzo [g] quinoxaline-5, 10-diones and related compounds as antifungal and antibacterial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry,* **2006.** 14(17): p. 6120-6126.

[64] Chesseman, G., R.F. Cookson, *Condensed pyrazines*. Vol. 116. **2009:** John Wiley and Sons.

[65] v. Richter, V., Ueber *Cinnolinderivate. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft,* **1883.** 16(1): p. 677-683.

[66] El-Baih, F.E., M.M. Koraa, G.H. Al-Hazimi, Synthesis of some Pyrimido [5, 4-c] cinnoline and Triazepino [6, 5-c] cinnoline Derivatives. *International Journal of Applied Chemistry,* **2006.** 2(2): p. 103-114.

[67] Shvartsberg, M.S., I.D. Ivanchikova**,** An unknown route of cyclocondensation of peri-acetylenylquinones with hydrazine. *Tetrahedron Letters*, **2000.** 41(5): p. 771-773.

[68] Brown, D.J., J.A. Ellman, E.C. Taylor, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Cinnolines and Phthalazines, Supplement II. Vol. 64. **2005:** John Wiley & Sons.

[69] Shao, X., X.Luo, X.Hu, K.wu., Solvent effect on self-assembled structures of 3, 8-bis-hexadecyloxy-benzo [c] cinnoline on highly oriented pyrolytic graphite. *The Journal of Physical Chemistry B*, **2006.** 110(3): p. 1288-1293.

[70] Vinogradova, O., I. Balova, Methods for the synthesis of cinnolines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2008.** 44(5): p. 501.

[71] Benin, V.,P.Kaszynski,M.Pink, V.G.Young Jr., Formation of 1, 10-Disubstituted Benzo [c] cinnolines. Synthesis and Molecular Structure of 1-Amino-10-propylthiobenzo [c] cinnoline and Cyclization to 4-Propylcinnolino [5, 4, 3][c, d, e][1, 2] benzothiazine. *The Journal of organic chemistry*, **2000.** 65(20): p. 6388-6397.

[72] Bräse, S., C. Gil, K. Knepper, The recent impact of solid-phase synthesis on medicinally relevant benzoannelated nitrogen heterocycles. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **2002.** 10(8): p. 2415-2437.

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

[74] Stańczak, A., Z. Ochocki, W. Pakulska, Synthesis and biological activity of some 4-amino-3-cinnolinecarboxylic acid derivatives. Part 5: Pyrimido [5, 4-c] cinnolines and triazepino [7, 6-c] cinnoline. *Die Pharmazie*, **1998.** 53(12): p. 834-838.

[75] Belmont, P.,J.Bosson, T. Godet, M.Tiano., Acridine and acridone derivatives, anticancer properties and synthetic methods. *Medicinal Chemistry* (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), **2007.** 7(2): p. 139-169.

[76] Weber, K.H., A. Bauer, Benzodiazepine mit psychotroper Wirkung, VI1) Reaktionen von NN′-disubstituierten 1.5-Benzodiazepin-2.4-dionen in 3-Stellung. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1972**. 763(1): p. 66-74.

[77] Pin, F., S.Comesse,B.Garrigues,S.Marchalin, A.Daich., Intermolecular and intramolecular α-amidoalkylation reactions using bismuth triflate as the catalyst. *The Journal of organic chemistry*, **2007.** 72(4): p. 1181-1191.

[78] Kosulina, D.Y.,V. K. Vasilin, T. A. Stroganova, E. A. Sbitneva, A. V. Butin , G. D. Krapivin., Phenylfurylthieno [2, 3-b] pyridyl-methanes. synthesis and reactions of the furan ring transformation. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2009.** 45(9): p. 1105.

[79] Kamal, A., B.N. Reddy, B.P. Reddy, An efficient synthesis of pyrrolo [2, 1-c][1, 4] benzodiazepine antibiotics via reductive cyclization. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **1997.** 7(14): p. 1825-1828.

[80] Singh, V., S.Hutait , S. Biswas , S.Batra., Versatility of Substituted 1-Formyl-9H-β-carbolines for the Synthesis of New Fused β-Carbolines via Intramolecular 1, 3-Dipolar Cycloaddition. *European Journal of Organic Chemistry*, **2010. (**3): p. 531-539.

[81] Younes, E.A., H.Q.Ahmad, M.A. Mitchel , F.R.Frank., Synthesis of 2-amino-1, 4-benzodiazepin-5-ones from 2-nitrobenzoic acid and a-aminonitriles. *ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry*, **2011.**

[82] Gao, H., K. Matyjaszewski, Synthesis of star polymers by a combination of ATRP and the "click" coupling method. *Macromolecules*, **2006.** 39(15): p. 4960-4965.

[83] Ben-Cherif, W., R.Gharbi , H.Sebai , D.Dridi , N. A. Boughattas , M.Ben-Attia ., Neuropharmacological screening of two 1, 5-benzodiazepine compounds in mice. *Comptes rendus biologies*, **2010.** 333(3): p. 214-219.

[84] Fava, M., W. V.McCall, A.Krystal, T.Wessel, R.Rubens, J.Caron,D.Amato, T.Roth., Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biological psychiatry*, **2006.** 59(11): p. 1052-1060.

[85] Tabi, M**.,** *Listeria monocytogenes et femmes enceintes*. **2014**.

[86] Schwetlick, K., *Organikum: organisch-chemisches Grundpraktikum* **2015**: Wiley-VCH.