REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Chimie

Spécialité : Chimie Macromoléculaire

Par :

AMAM Salem
AMAM Rachid

Thème :

Caractérisation et activité biologique de nouveaux hétérocycles azotés

Soutenue publiquement le : 20 /06 /2018., Devant le jury composé de :

GASMI Sara Nawal	Grade :MCB	Université de médea	Président
BELAISSA Yahia	Grade :MAA	Université de médea	Examinateur
LETTREUCH Hichem	Grade :MAA	Université de médea	Encadreur

Année universitaire 2017/2018

الإهـــــــــــداء

بدانا بأكثر من يد وقاسينا أكثر من هم وعانينا الكثير من الصعوبات وها نحن اليوم والحمد لله نطوي سهر الليالي وتعب الإيام وخلاصة مشوارنا بين دفتي هذا العمل المتواضع. إلى منارة العلم والامام المصطفي إلى الأمي الذي علم التعلمين إلى سيد الخلق إلى رسولنا الكريم سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم. إلى الينبوع الذي لا يمل العطاء إلى من حاكت سعادتي بخيوط منسوجة من قلبها إلى والدتي العزيزة. إلى من سعى وشقى لأنعم بالراحة والهناء الذي لم يبخل بشئ من أجل دفعي في طريق النجاح الذي علمني أن أرتقي سلم الحياة بحكمة وصبر إلى والدي العزيز. إلى من حبهم يجري في عروقي ويلهج بذكراهم فؤادي إلى أخواتي وأخواني . إلى من سرنا سوياً ونحن نشق الطريق معاَ نحو النجاح والإبداع إلى من تكا تفنا يداً بيد ونحن نقطف زهرة وتعلمنا إلى صديقاتي وزميلاتي. إلى من علمونا حروفا من ذهب وكلمات من درر وعبارات من أسمى وأجلى عبارات في العلم إلى من صاغوا لنا علمهم حروفا ومن فكرهم منارة تنير لنا سيرة العلم والنجاح إلى أساتذتنا الكرام.

كلمة شكر

لابد لنا ونحن نخطو خطواتنا الأخيرة في الحياة الجامعية من وقفة نعود إلى أعوام قضيناها في رحاب الجامعة مع أساتذتنا الكرام الذين قدموا لنا الكثير باذلين بذلك جهودا كبيرة في بناء جيل الغد لتبعث الأمة من جديد ،
وقبل أن نمضي تقدم أسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة إلى الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة...
إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة،
إلى جميع أساتذتنا الأفاضل.....

"كن عالما ، فإن لم تستطع فكن متعلما ، فإن لم تستطع فأحب العلماء ، فإن لم تستطع فلا تبغضهم"

وأخص بالتقدير والشكر:

الاستاذ: لطرش هشام

الذي نقول له بشراك قول رسول الله صلى الله عليه وسلم:

"إن الحوت في البحر ، والطير في السماء ، ليصلون على معلم الناس الخير "

كما أنني أتوجه بخاص الشكر إلى كل من الأساتذة:

- قاسمي سارة نوال

- بلعيسى يحيى

و كذلك نشكر كل من ساعد على إتمام هذا البحث وقدم لنا العون ومد لنا يد المساعدة وزودنا بالمعلومات اللازمة لإتمام هذا البحث ونخص بالذكر:

الأخ: طبطاب عبد الوهاب

زميلات البهو التكنولوجي : فطيمة, سارة, لطيفة, ايمان, كريمة, عتيقة, حميدة

الذين كانوا عونا لنا في بحثنا هذا ونورا يضيء الظلمة التي كانت تقف أحيانا في طريقنا.

الي كل الأصدقاء و الصديقات الإخوة و الأخوات من زرعوا التفاؤل في دربنا و قدموا لنا ال المساعدات دون أن يشعروا بدورهم في ذلك فلهم منا كل الشكر و التقدير

أما الشكر الذي من النوع خاص فنحن نتوجه بالشكر أيضا الي كل من لم يقف الي جانبنا, ومن وقف في طريقنا و عرقل مسيرة بحثنا, وزرع الشوك في طريق بحثنا فلولا وجودهم لما احسسنا بمتعة البحث, و لا حلاوة المنافسة الإيجابية, ولولاهم لما وصلنا الي ما وصلنا اليه فلهم منا كل الشكر.

الملخص

يمكن أن نجد ثنائي هيدروزونات لأستر الميثيليك و الإيثيليك من حامض ثنائي أوكسوغلوتاريك على صيغة متماكبين (E / E) و (Z / Z).

كما يمكن لمشتقات ال2-نتروفينيل هدرازونو بيريفات الايثيل التواجد على صيغة متماكبين (E) و(Z).

إرجاع المماكب(E) /(E) باستعمال ديتيونيت الصوديوم أدى إلى مركب ، خصائصه الأولية باستخدام الرنين المغناطيسي النووي و المطيافية تحت الأشعة الحمراء تبين أنه المركب المطلوب.

وإرجاع هذه المماكبات عن طريق الهدرجة المحفزة أعطى حلقة واحدة يبقى تأكيدها باستعمال طرق التحاليل الفيزيائية و الكيميائية .

الكلمات المفتاحية: الهدرجة الوسطية. هيدرازون, المركبات الحلقية, الإرجاع الحلقي, , النشاط البيولوجي.

Résumé

Le bis hydrazone des esters méthylique et éthylique de l'acide 2- oxoglutarique peuvent exister sous deux configurations diastérioisoméres (E/E) et (Z/Z).

De même, le 2-nitrophénylhydrazono pyruvate d'éthyle pent exister sous deux configuration diastérioisomére (E) et (Z).

La réduction de l'isomère (E)/(E) 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 au composé escompté. Ce nouveau composé qui n'est pas encore décrit dans la littérature.

La réduction de même isomère par hydrogénation catalytique a donné une première cyclisation, la structure de ce composé a été confirmer par les differentes méthodes de caractérisation.

Quelques composés synthétisés ont été soumis à des tests biologiques auxquels ils ont montré une activité.

Mots clés : hydrazone, hétérocycle, cyclisation réductive, benzotriazine, activité biologiques.

Abstract

The bis hydrazone of the 2-oxoglutaric acid methyl and ethyl esters can exist in two diastereomeric (E / E) and (Z / Z) configurations.

Ethyl 2- nitrophénylhydrazono pyruvate may exist in two diastereoisometric configurations (E) and (Z).

The reduction of the (E) /(E) isomer by sodium dithionite gave a product whose NMR(nuclear magnetic resonance) and IR(infrared) characterization correspond to a reductive cyclization leading to the expected compound.

The reduction of the same isomer by catalytic hydrogenation gave a first cyclization. the structure of this compound has been confirmed by the characterization methods.

Key words: hydrazone, heterocycle, reductive cyclization, benzotriazine, biological activity.

Sommaire

Chapitre I: Synthèse bibliographique

I.1. Introduction ……..…….... 1

I.2. Synthèse d'hétérocycle à 5 membres …….....1

I.3. Synthèse d'hétérocycle à 6 membres …….....3

I.4. Synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 membres ……....6

I.5. Synthèse d'hétérocycle à 7 membres ……...…….....7

Chapitre II : Généralités

II.1. Synthèse de (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle…….….9

II.2 réduction de (E) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle par hydrogénation catalytique……..…….……16

II.3 synthèse de 3-bromo-2-oxopropanoate d'éthyle …..……...….18

II.4 synthèse de (E) 3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazonopropanoated' éthyle……....19

II.5 synthèse de (E) 3-bromo-2-(2,4-dinitrophenyl) hydrazonopropanoated' éthyle……..20

II.6 Synthèse du 2-oxoglutarate de diméthyle ……...…21

II.7.Synthése de (E) – 2-nitrophénylehydrazono glutarate de diméthyle ……...22

Chapitre III Partie expérimentale

III.a. APPAREILLAGES……...……...……..…28

III.b. PRODUITS UTILISES…….……..…29

III.1.Synthèse des composés de départs… ……...…..……30

III.1.1. Préparation de (E) -2,4-dinitrophénylhydrazine …..... ……30

III.1.2.Préparation 3-bromo-2-oxopropanoate d'éthyle ……..……...…31

III.1.3 Préparation de (E) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle ……..……...32

III.1.4 Préparation de(Z) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle. …….……...33

III.1.5 Préparation de (E)-2-nitrophénylhydrazono glutarate de diméthyle ...……....34

III.1.6 preparation de (E)-3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle ……..……35

III.1.7 preparation de (Z)-3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle ……..……36
III.1.8. preparation de (E)-3-bromo-2-(2-4-dinitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle ……...…….37
III.1.9.preparation de (4*Z*)-4-[2-(2-nitrophenyl)hydrazinylidene]-1,2-diazepane-3,7-dione……..……..38
III.1.10.preparation de (4E)-4-[2-(2-nitrophenyl)hydrazinylidene]pyrazolidin-3-one……...39
III.1.11.Préparation de (3E)-3-[2-(2-nitrophenyl(hydrazinylidine]-4,5-dihydro-1,5-benzoxazepin-2(3H)-one…….…….40
III.1.12.Préparation de (3Z)-3[2-(2,4-dinitrophenyl(hydrazinylidine]-4,5-dihydro-1,5-benzothiyazepin-2(3H)-one…….41
III.1.13.Préparation de (3*E*)-3-[2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazinylidene]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one…….42
one……..46

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Signification
Ar	Aromatique
$CDCl_3$	Chloroforme deutérié
D	Dimensions
DBU	Diazabicycloundecene
DMC	Diméthyle carbonate
DMF	Diméthyle formamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Eq	Equivalent
IR	Infrarouge
m_f	Masse finale
Nd^{25}	Indice de réfraction
PBD	pyrrolo [2,1-c]benzodiazépine
$Pd(dpa)_2$	Bis- (dibenzylidèneacétone) palladium
THF	Tétrahydrofurane
P_f	Point de fusion
Ph_3p	Triphénylphosphine
pph_3	Triphosphine
p-TSOH	*p*-Toluenesulfonic acid
R_t	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
R	Radical
T	Température
Δ	Chauffage

LES UNITES

°C	Degré celsius
G	Gramme
Ml	Millilitre
mmHg	Millimètre du mercure

List des Schémas et figures

Schéma II.1:Synthèse de (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle……....**9**

Figure II.1:Spectre ^{1}H-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle ……..…**11**

Figure II.2:Spectre ^{1}H-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle…...……**11**

Figure II.3:Spectre ^{13}C-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle..……..**13**

Figure II.4:Spectre ^{13}C-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle..……..**14**

Figure II.5:Spectre IR de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle..…….**14**

Figure II.6:Spectre IR de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle..……..**15**

Figure II.7:Spectre de masse de (E)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle..……**15**

Figure II.8:Spectre de masse de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle..……...**16**

Schéma II.2 : mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé A……..**16**

Schéma II.3 : synthèse de (E) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle ……..**17**

Figure II.9: Spectre IR de 3-bromo-2-oxopropanoate d'éthyle..…….....**18**

Schéma II.4 : synthèse de 3-bromo-2-oxopropanoate d'éthyle……...**18**

Schéma II.5 : synthèse de (E) 3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazonopropanoate d'éthyle……....**19**

Figure II.10 : Spectre IR de (E) 3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazonopropanoate..……....**20**

Schéma II.6 : synthèse de (E) 3-bromo-2-(2,4-dinitrophenyl) hydrazonopropanoate d' éthyle……...**20**

Figure II.11 : Spectre IR de (E) 3-bromo-2-(2,4-dinitrophenyl) hydrazonopropanoate d'éthyle …….....**21**

Schéma.II.7 : Mécanisme réactionnel de la synthèse du 2-oxoglutarate de diméthyle……...**21**

Figure.II.12 : Spectre IR du 2-oxoglutarate de diméthyle. ...…….....**22**

SchémaII.8 : Mécanisme réactionnel de synthèse de (E) et (Z) - 2-nitrophénylhydrazono glutarate de diméthyle…….**23**

Figure.II.13. Spectre ^{1}H-RMN de (E)-2-nitrophénylehydrazono glutarate de diméthyle. **24**

Figure II.14: Spectre ^{1}H-RMN de (Z)-2-nitrophénylehdrazonoglutarate de diméthyle. ...….**25**

Figure II.15: Spectre IR de (E)-2-nitrophénylehydrazono glutarate de diméthyle. ...……...**26**

Schéma .II.9: Mécanisme réactionnel de synthèse de 4-[(2-nitrophényl)-hydrazono]-[1,2]diazépane-3,7-dione…….**26**

*Figure III.1:*structure de (E) -2,4-dinitrophénylhydrazine……..…….**30**

*Figure III.2:*structure de3-bromo-2-oxopropanoate d'éthyle ……...**31**

*Figure III.3:*structure de (E) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle…….**32**

*Figure III.4:*structure de(Z) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle…….**33**

*Figure III.5:*structure de (E)-2-nitrophénylhydrazono glutarate de diméthyle ……**34**

*Figure III.6:*structure de (E)-3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle ……..……**35**

*Figure III.7:*structure de (Z)-3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazono propanoated'éthyle.....**36**

*Figure III.8:*structure de (E)-3-bromo-2-(2-4-dinitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle ……..…….**37**

*Figure III.9:*structure de (4*Z*)-4-[2-(2-nitrophenyl)hydrazinylidene]-1,2-diazepane-3,7-dione……**38**

*Figure III.10:*structure de (4E)-4-[2-(2-nitrophenyl)hydrazinylidene]pyrazolidin-3one.....**39**

*Figure III.11:*structure de (3E)-3-[2-(2-nitrophenyl(hydrazinylidine]-4,5-dihydro-1,5-benzoxazepin-2(3H)-one……...……..**40**

*Figure III.12:*structure de (3Z)-3[2-(2,4-dinitrophenyl(hydrazinylidine]-4,5-dihydro-1,5-benzothiyazepin-2(3H)-one…….**41**

*Figure III.13:*structure de (3*E*)-3-[2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazinylidene]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one……**42**

Introduction générale

Introduction générale

Les hétérocycles sont des composés monocycliques et polycycliques dont au moins un cycle comporte un ou plusieurs hétéroatomes. Les hétéroatomes sont les plus souvent l'oxygène, l'azote et le souffre.

Un grand nombre d'hétérocycles sont des produits naturels comme des vitamines, des antibiotiques, des alcaloïdes, des hormones, on peut même les synthétiser sous forme des médicaments, des colorants ,des herbicides ,des agents stabilisant, des inhibiteurs de corrosion ainsi que des sensibilisateurs. Les Sources de synthèse d'hétérocycles azotés peuvent être des composés nitro, des composés aminés ,des nitré ou leurs dérivés contenant un atomes d'azote.

Les nitro-aromatiques ont une importance remarquable dans la synthèse et leur utilisation en comme matières premières pour la préparation de divers hétérocycles azotés ont été intensivement étudiés par les chimistes. Historiquement, ils sont connus comme des explosifs, des propulseurs et des précurseurs de colorant azoiques.En même temps, ils sont des réactifs très importants pour la synthèse de molécules cibles complexes.

Plusieurs réactions organiques sont réalisées en exploitant l'effet attracteur du groupe nitro .En raison de sa transformation facile en divers groupements fonctionnels, l'importance des composés nitrés dans la synthèse de molécules complexes a été largement étendue .Les Composés aromatiques nitrés sont des bons précurseurs pour introduire des substituant de l'azote tels que NH_2, CN ou pour la génération d'intermédiaires très actifs comme les nitrènes.

Jusqu'à présent, les cyclisations réductives de composés nitro aromatique ont été

Utilisées pour synthétiser des différentes types et classes d'hétérocycles aisi que les indoles, les carbazoles et leurs dérivés.

A cet effet les objectifs de ce travail sont les suivants :

- Synthèse et caractérisation de (E) -2,4-dinitrophénylhydrazine
- Synthèse et caractérisation de 3-bromo-2-oxopropanoate d'éthyle
- Synthèse et caractérisation des diastéréoisoméres de -3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle son dérivé nitré.

- Etude de la réduction de ces isomères par différentes méthodes.

Notre travail est subdivisé en trois parties :

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

Chapitre I :
Synthèse bibliographique

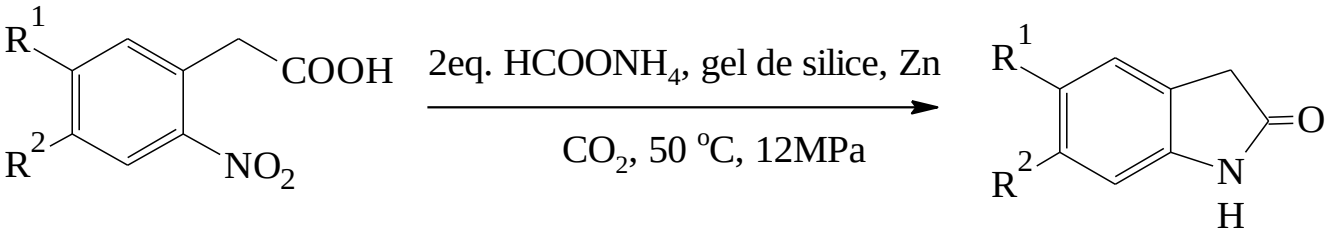
I.1. Introduction :

Dans la réduction des composés aromatiques nitrés dominent surtout les méthodes classiques de réduction. Cela s'étend de sulfure de sodium, dithionite de sodium, jusqu'à l'hydrogénation catalytique sous l'emploi de différents catalyseurs tel que PtO_2 ou Pd/C. l'hydrogénation catalytique est la plus préférée et elle est actuellement la plus utilisée vu qu'elle donne des bons rendements. Des méthodes de réductions par transfert d'hydrogène sont aussi employées. Ainsi par exemple les donneurs d'hydrogène catalysés par le palladium comme le cyclohexène, l'hydrazine, tétrahydroborate de sodium, sont en usage. La cyclisation des composés nitrés par ces méthodes conduit aux amines primaires.

Nous rapportons dans ce qui suit des exemples choisis de l'utilisation large de ses méthodes pour la synthèse d'hétérocycles azotés.

I.2. Synthèse d'hétérocycle à 5 membres :

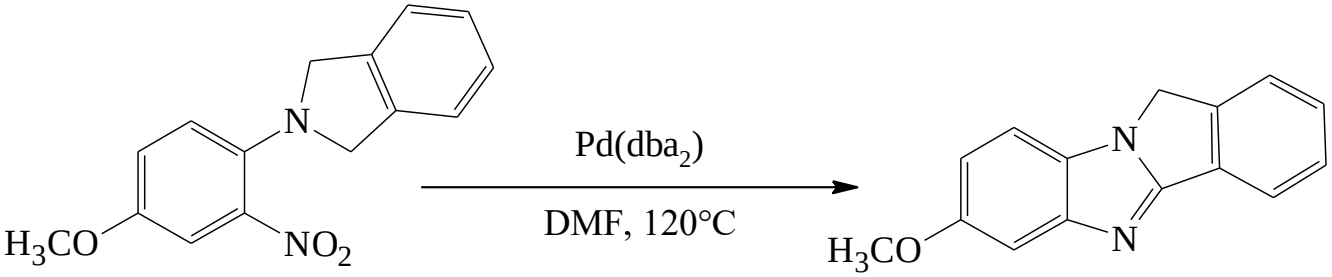
La synthèse des dérivés de 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one à été réalisé par la réduction des dérivés d'acide 2-nitrophenyl acétique en utilisant le zinc comme agent réducteur [1].



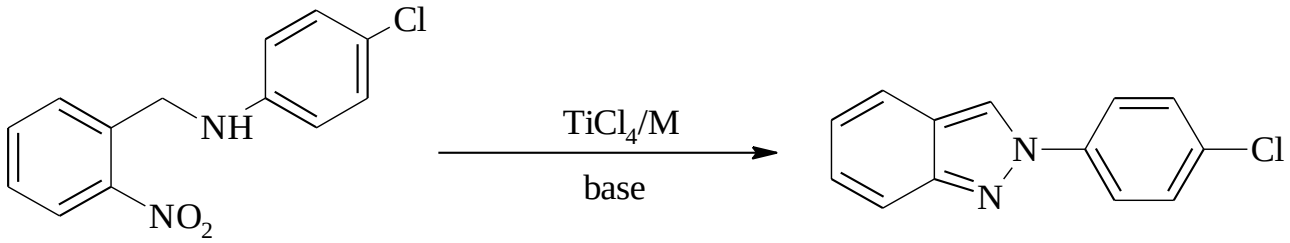
R^1: H, F

R^2: H, Br, NH_2

La cyclisation réductive de 2-(4-méthoxy-2-nitrophényl)-2,3-dihydro-1H-isoindole avec le palladium dibenzilideneacétone dans le diméthyl formamide donne le 7-méthoxy-11H-isoindolo[2,1-a]benzimidazole [2]



Sun et ses collaborateurs ont synthétisé le 2-(4-chlorophenyl)-2*H*-indazole par cyclisation réductive de 4-chloro-*N*-(2-nitrobenzyl) aniline en milieu basique en utilisent différents métaux [3].



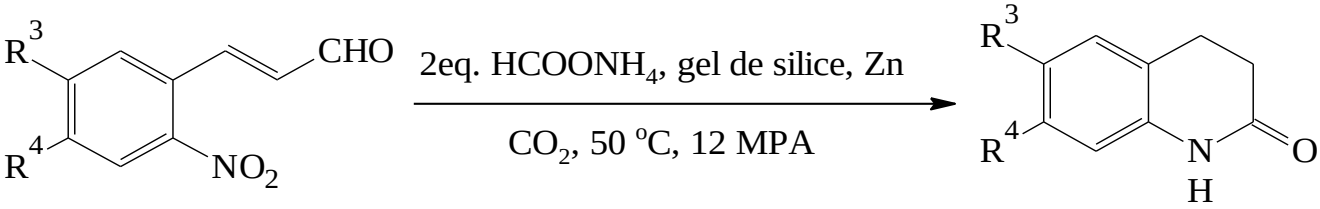
M: Zn, Mg, Fe, Al, Sn

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 possédaient des activités dans des domaines variés : anti-inflammatoires [4], agents utilisés dans le traitement de certaines pathologies du système nerveux central [5], antibactériens [6], et antiviraux [7], antagonistes des récepteurs CRF1 (facteur de libération du corticotropine actif dans le traitement des troubles psychiques, des maladies neurologiques [8], cardio-pulmonaires et certaines douleurs somatiques [9].

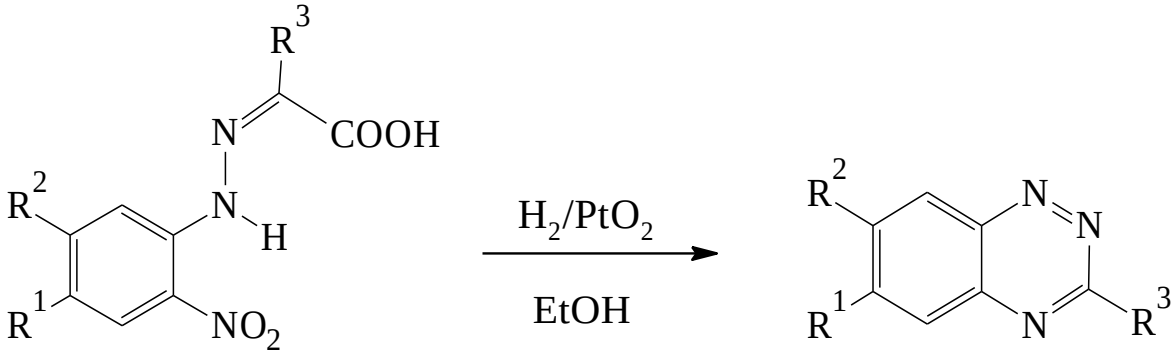
I.3. Synthèse d'hétérocycle à 6 membres :

Les dérivés de 3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one sont synthétisé à partir des dérivés de (2*E*)-3-(2-nitrophenyl)prop-2-énal en présence de poudre de zinc [1].



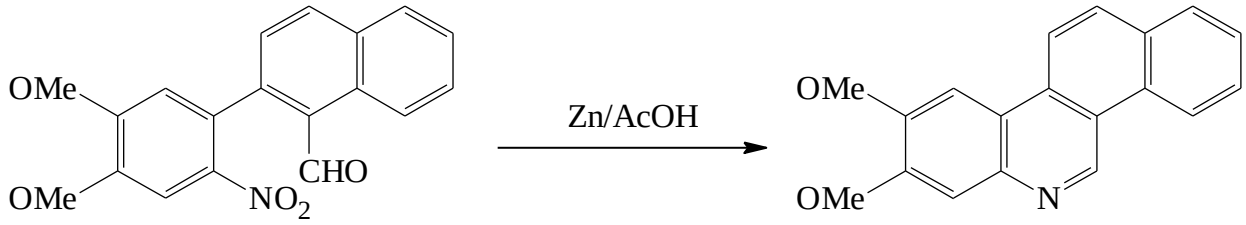
R^3 : H, F R^4: H, Br, NH_2 R^3: H, F R^4: H, OH, OMe

Les dérivés de 3-méthyl et 3-phényl -1,2,4-benzotriazines ont été synthétisé par hydrogénation catalytique des dérivés d' hydrazones d'acide pyruvique [10].

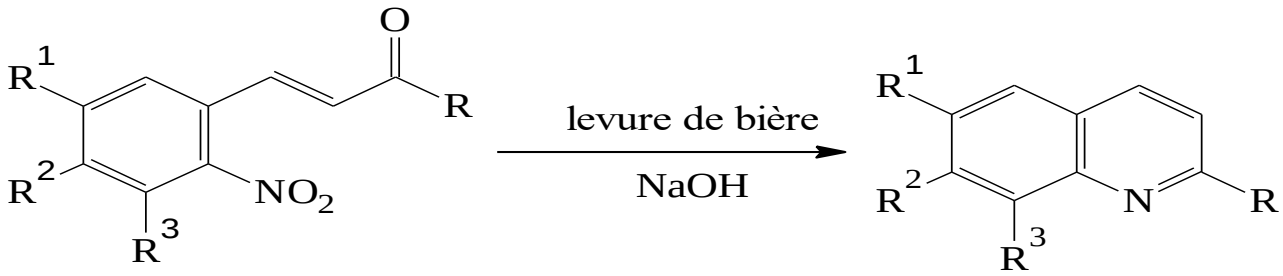


R^1: H, Cl, Br, NH2 R^2: H, Cl, Br R^3: CH_3, Ph

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

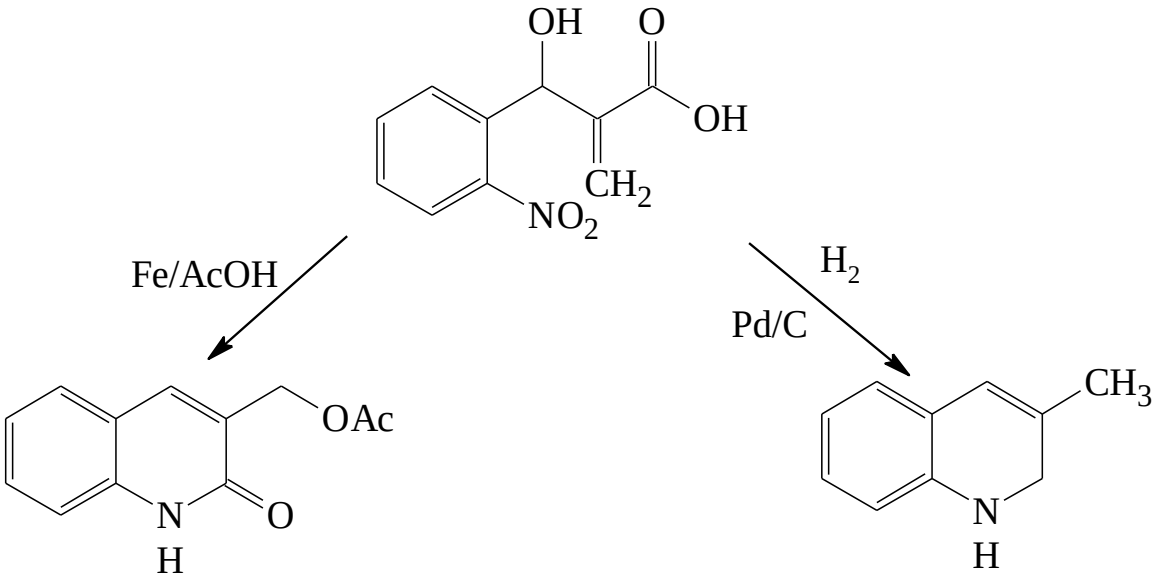


Une méthode de réduction basé sur l'utilisation de la levure de bière à été utilisé pour préparé le quinoline N-oxyde à partir de (3*E*)-4-(2-nitrophenyl) but-3-en-2-one [12].

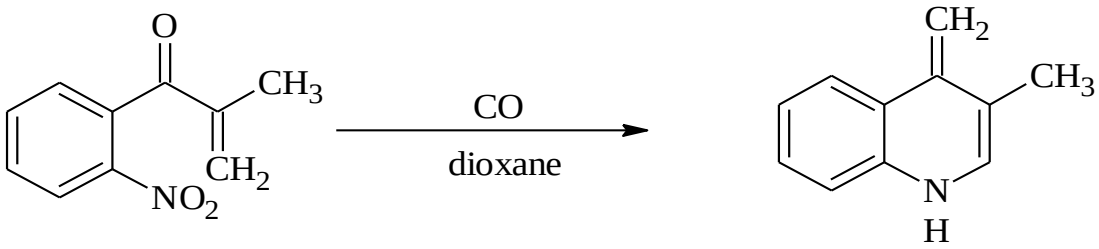


R1: H, Cl R2: H, NO_2 R3: H, OMe R: H, CH_3, Ph

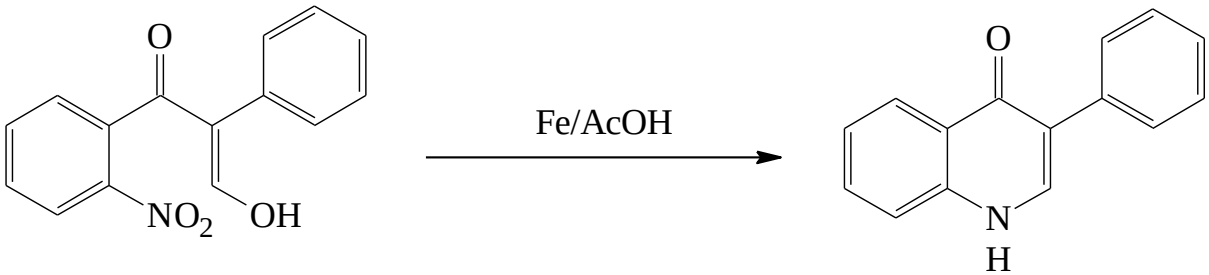
La réduction de l'acide 2-[hydroxy(2-nitrophenyl)methyl]prop-2-énoique dans le fer et l'acide acétique mène au acétate (2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)méthyle , et par hdrogénation catalytique donne le 3-methyl-1,2-dihydroquinoline [13].



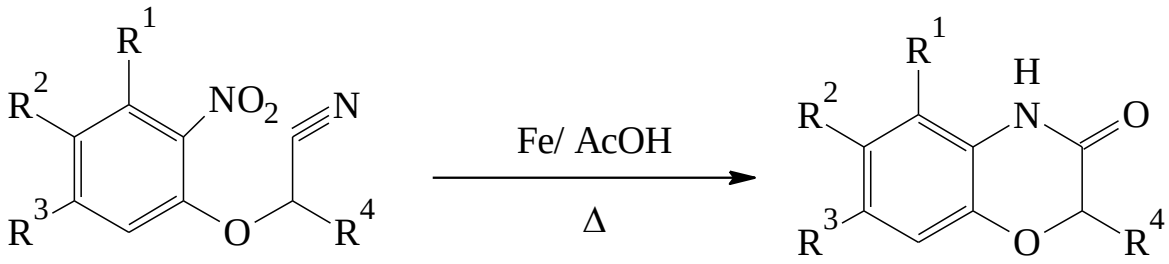
La cyclisation réductive de 2-méthyle-1-(2-nitrophenyl)prop-2-en-1-one dans le monoxyde de carbone et le dioxane comme solvant mène le 3-methyl-4-methylidene-1,4-dihydroquinoline.



Le 3-phenylquinolin-4(1*H*)-one est synthétisé à partir de (2*E*)-3-hydroxy-1-(2-nitrophenyl)-2-phenylprop-2-én-1-one en utilisant le Fer et AcOH [14].



Les dérives de 2*H*-1, 4-benzoxazin-3(4*H*)-one sont synthétisés à partir des dérivés de 1-(cyanoperoxy)-2-nitrobenzene en utilisant le Fer et AcOH [15].



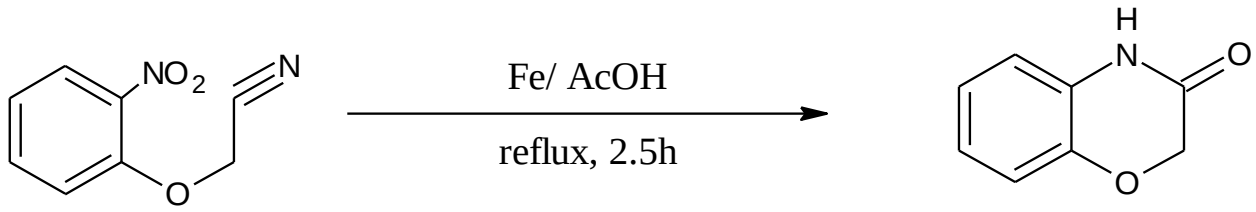
R^1: H, Me

R^2: H, Me, Cl, F, OMe, CO_2Et

R^3: H, F, Me, OMe, CO_2Me

R^4: H, Me, Ph, C_3H_7, C_2H_5, C_2H_4Cl

Le 2*H*-1, 4-benzoxazin-3(4*H*)-one est synthétisé à partir de 1-(cyanoperoxy)-2-nitrobenzene en utilisant le Fer et AcOH sous reflux

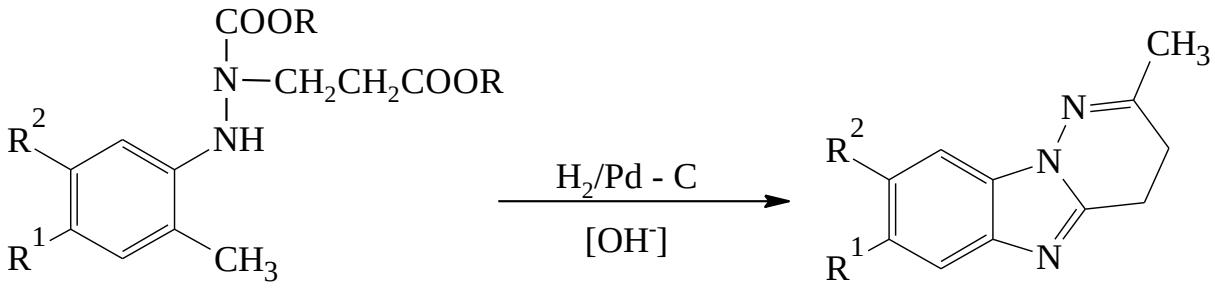


Intérêt biologique :

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 [16], antibactériens, antifongiques [17], antimalariques [18], antihypertensives [19],anti-inflammatoires [20], antivirales [21].Les quinoxalines ont des activités biologiques telles que l'activité antivirale [22] et antibactérienne et antifongique [23].

I.4. Synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 membres :

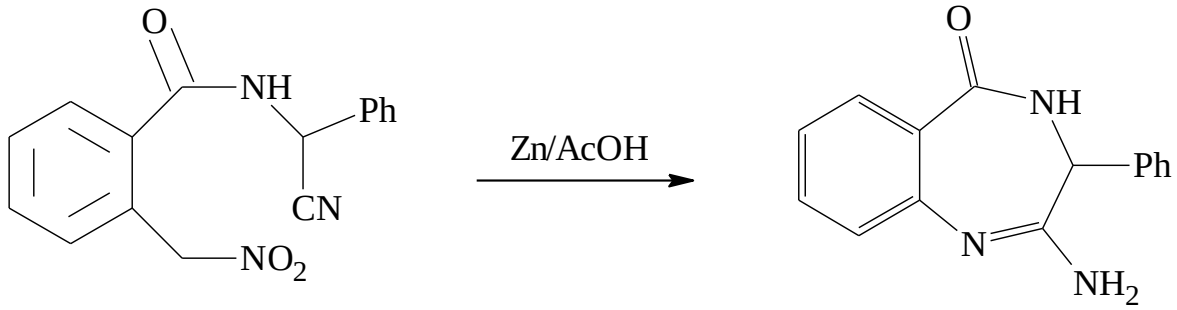
L'hydrogénation catalytique de (E)-2-nitrophényl-hydrazono glutarate de dialkyle avec un traitement ultérieur du mélange réactionnel avec un traitement ultérieur du mélange réactionnel avec le NaOH [3] mène à une cyclisation réductive, le produit obtenu est le dérivé pyridazino [1,6-a]benzimidazole [24].



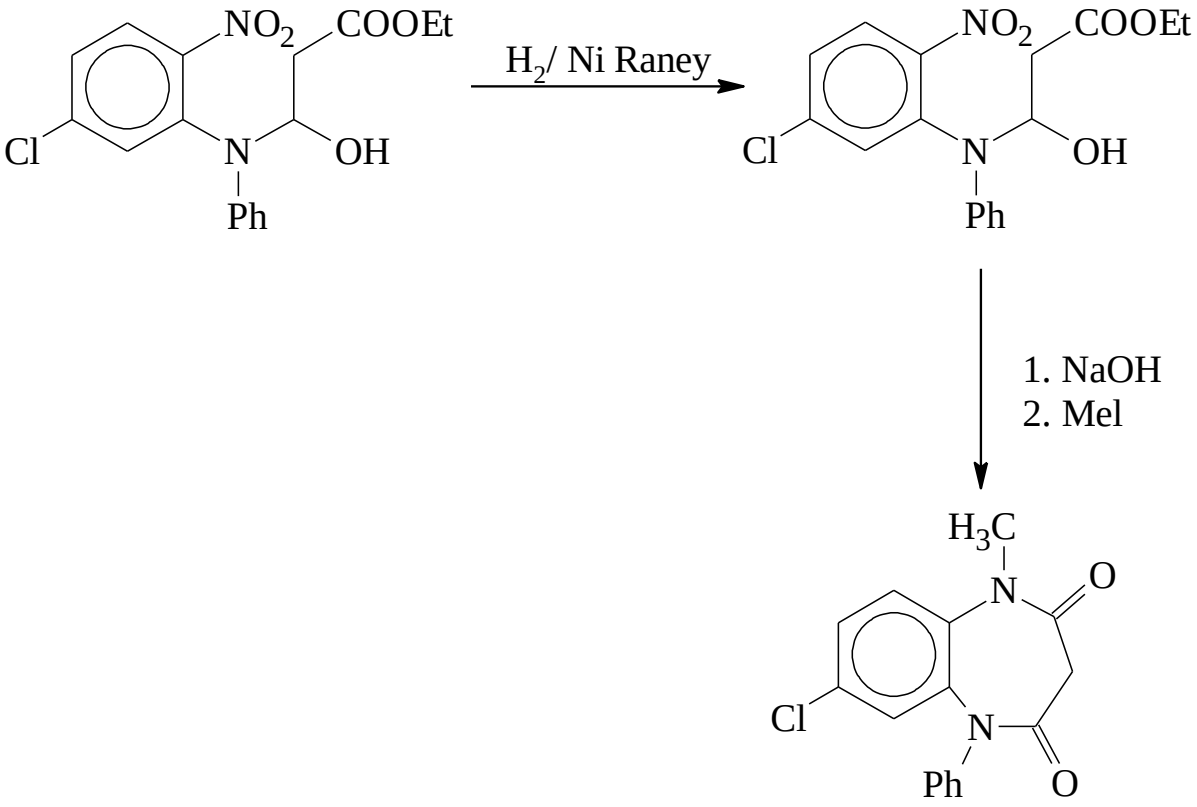
R^1=R^2=H, Cl R :Me, Et

I.5. Synthèse d'hétérocycle à 7 membres :

La cyclisation réductive avec la poudre de zinc dans l'acide acétique de *N*-[cyano(phényl)méthyl]-2-(nitrométhyl)benzamide à donner le 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one [25] .



La réduction catalytique de 3-[(5-chloro-2-nitrophényl)(pheenyl)amino]-3-oxopropanoate d'éthyle donne en deux étapes le 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,5-benzodiazepine-2,4(3H,5H)-dione [26].



Intérêt biologique :

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

Les dérivés benzodiazépines, sont largement utilisés comme agents antitumorales [27], anticancéreux [28], anticonvulsants [29,30], hypnotiques [29]. Les applications therapeutiques des dérivés benzodiazepines (Diazepam, Triazolam, Midazolam) sont très connues comme anxiolytiques [31], sédatives [32].

II.1. Synthèse de (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate 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 II.1)

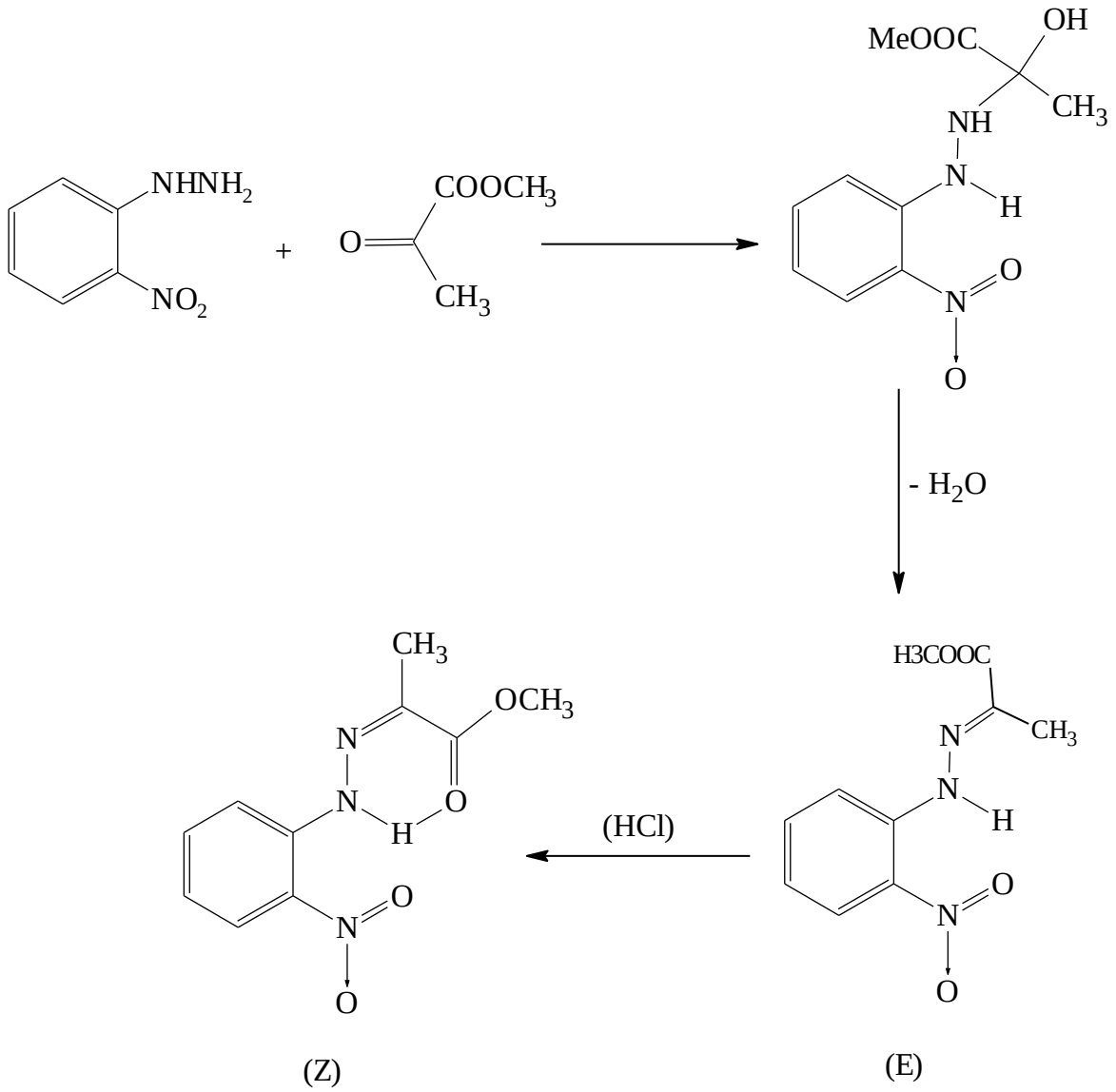


Schéma II.1: **Synthèse de (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

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.

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 du à la formation de la deuxième liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupement carbonyle et l'atome du groupe NH, (Figures II.1 et II.2).

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)}.

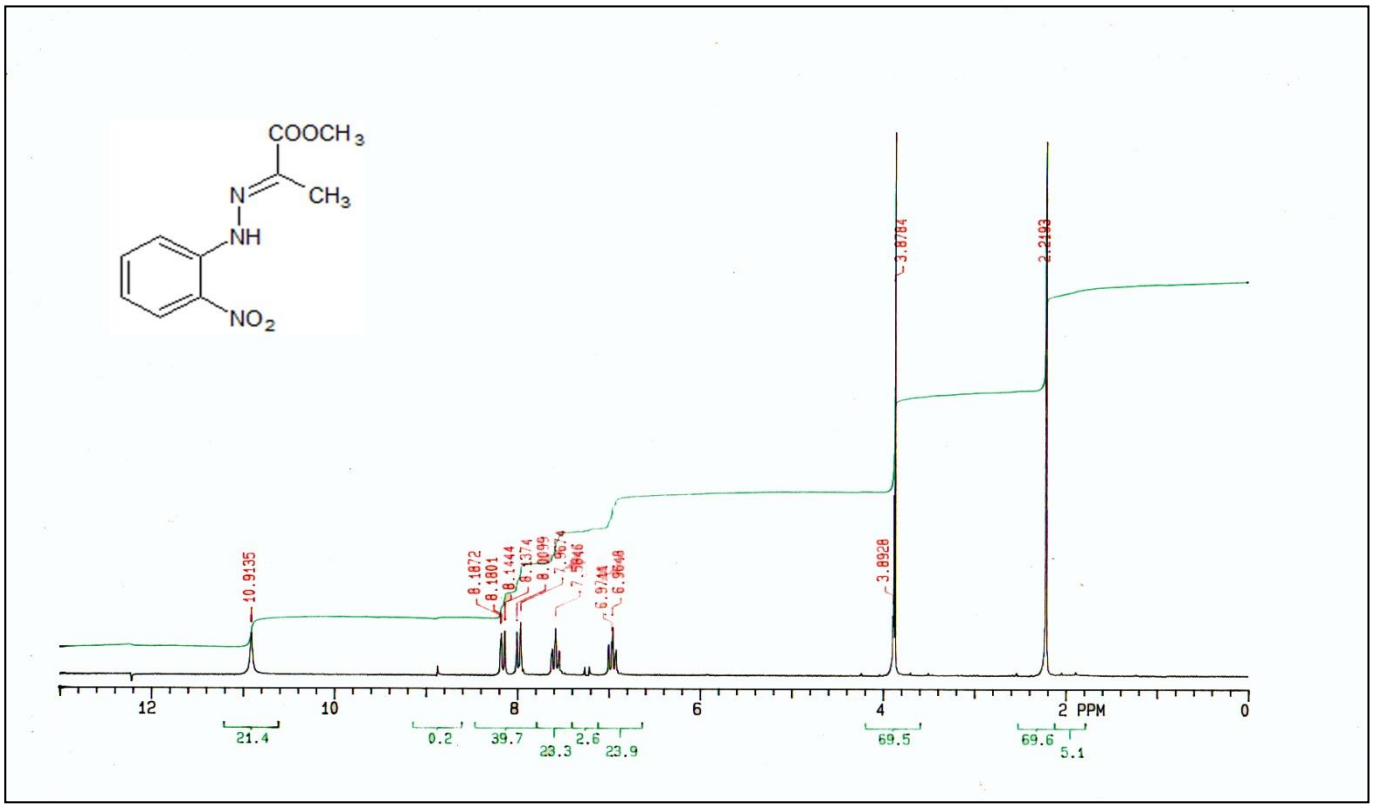


Figure II.1: **Spectre ^{1}H-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle**

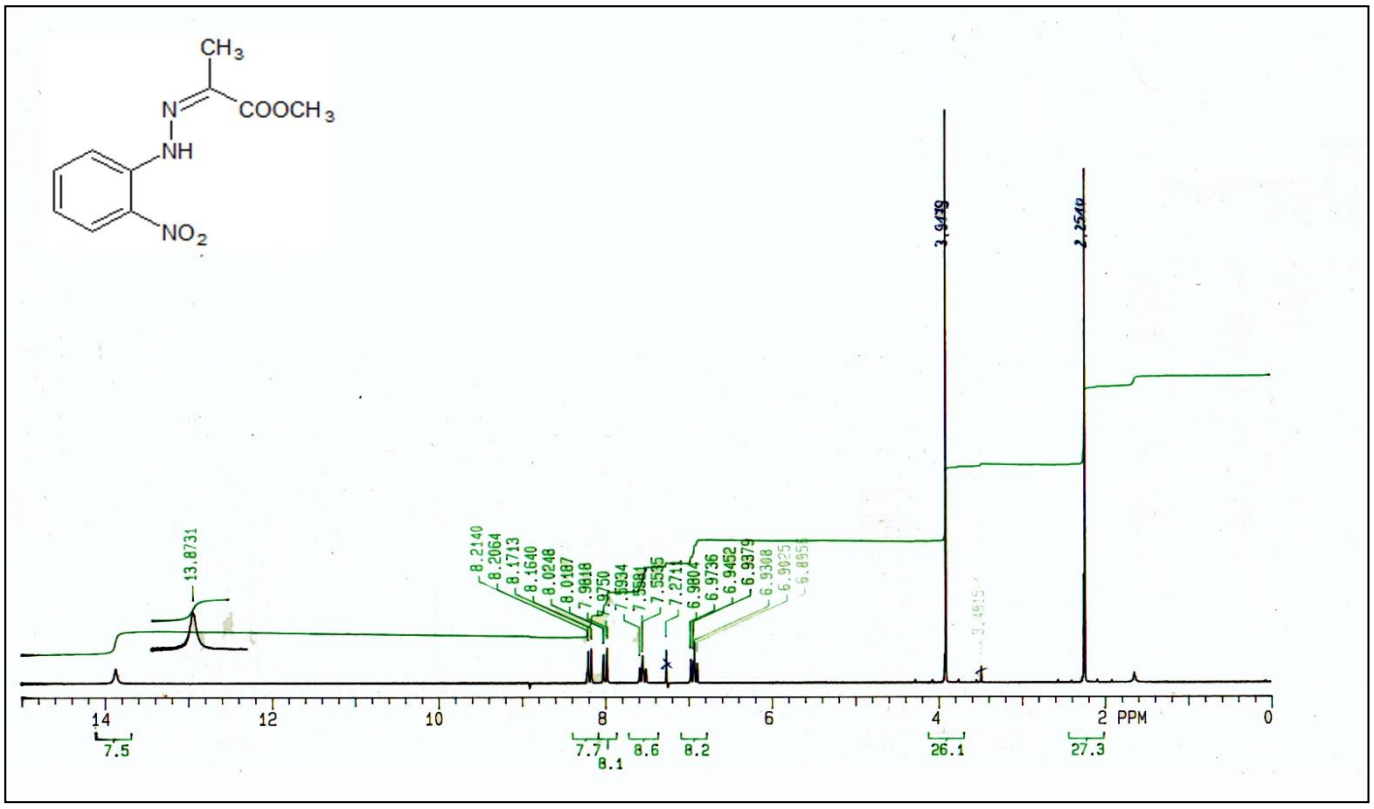


Figure II.2: **Spectre ^{1}H-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle**

Tous les deux spectres ^{13}C-RMN pris dans $CDCl_3$ montrent 10 pics. Ceux-ci sont situés, entre 12,10 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 II.3 et II.4).

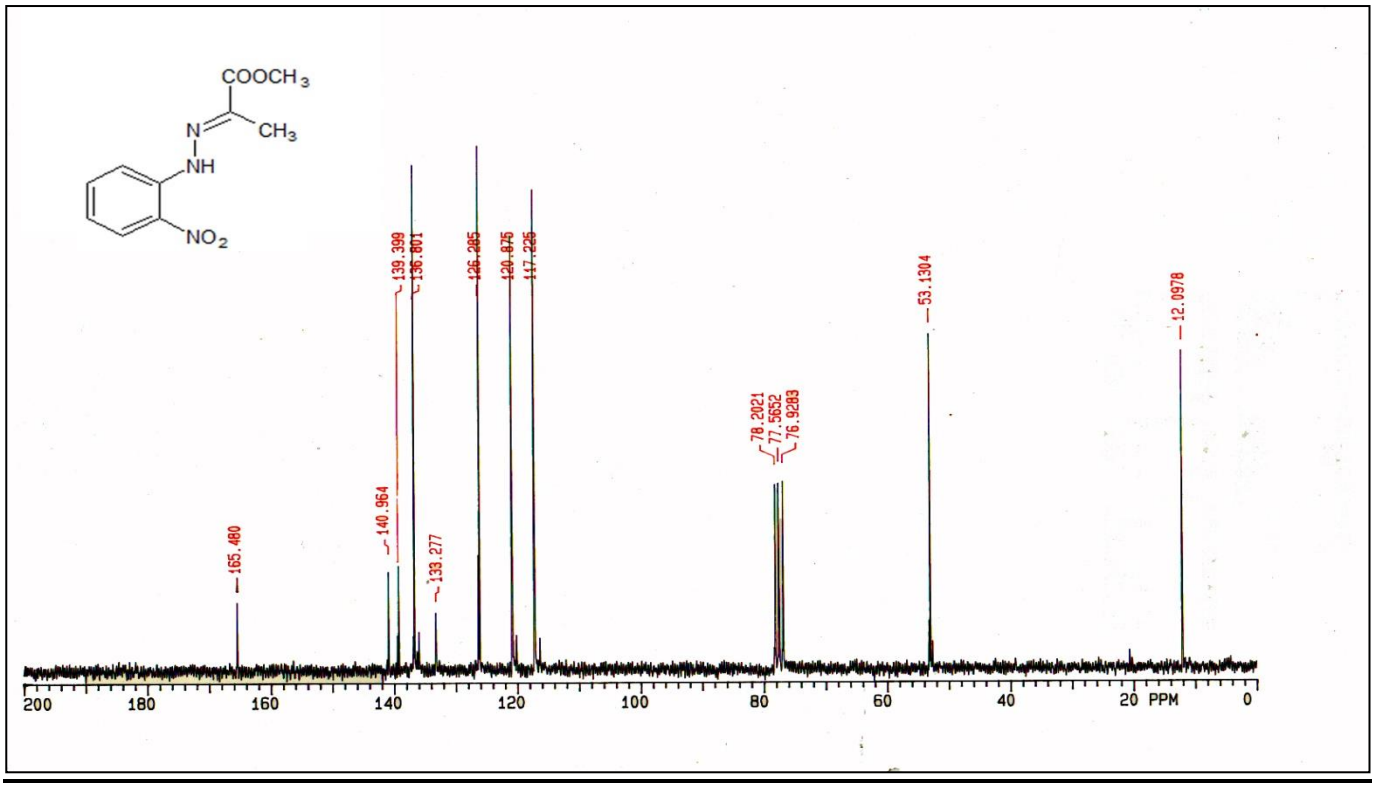


Figure II.3: **Spectre ^{13}C-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

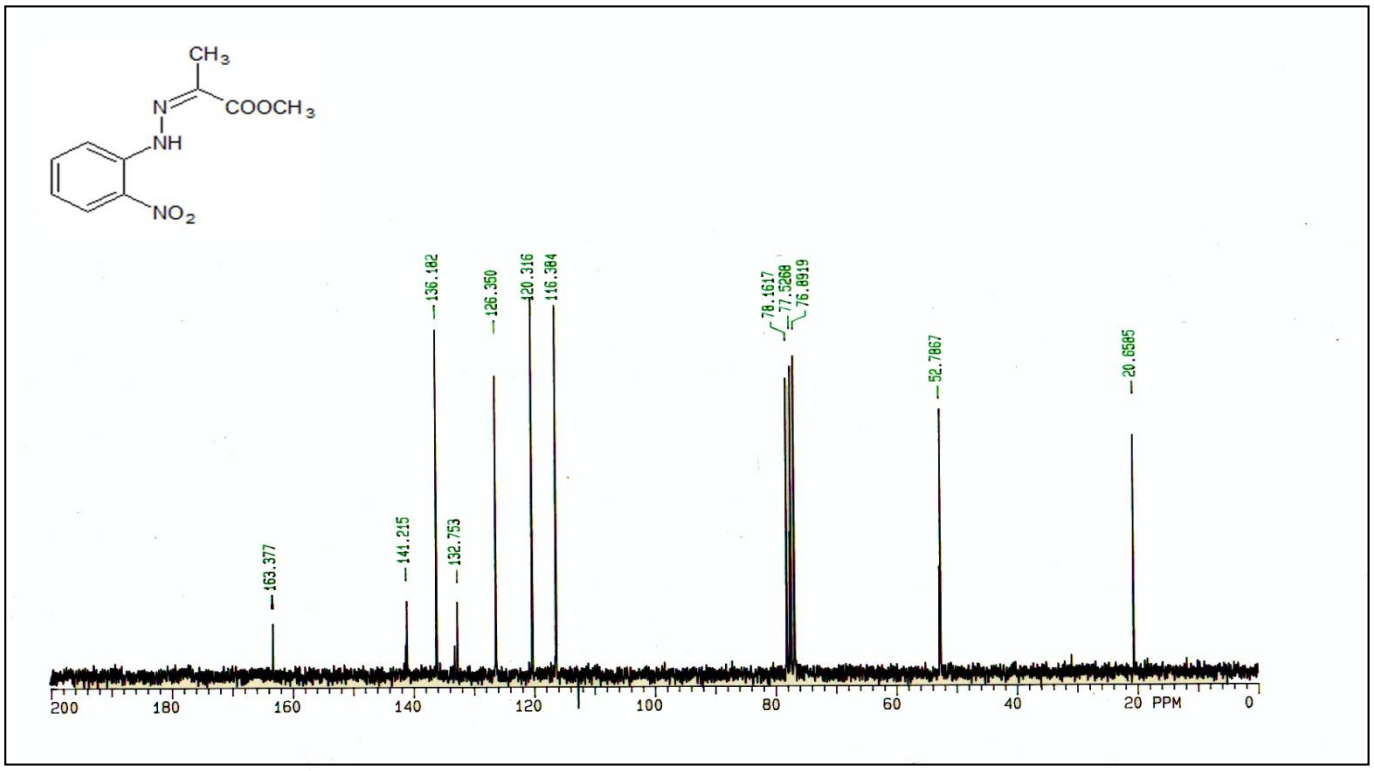


Figure II.4:**Spectre ^{13}C-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle**

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 3234,57cm^{-1} respectivement (Figures II.5 et II.6).

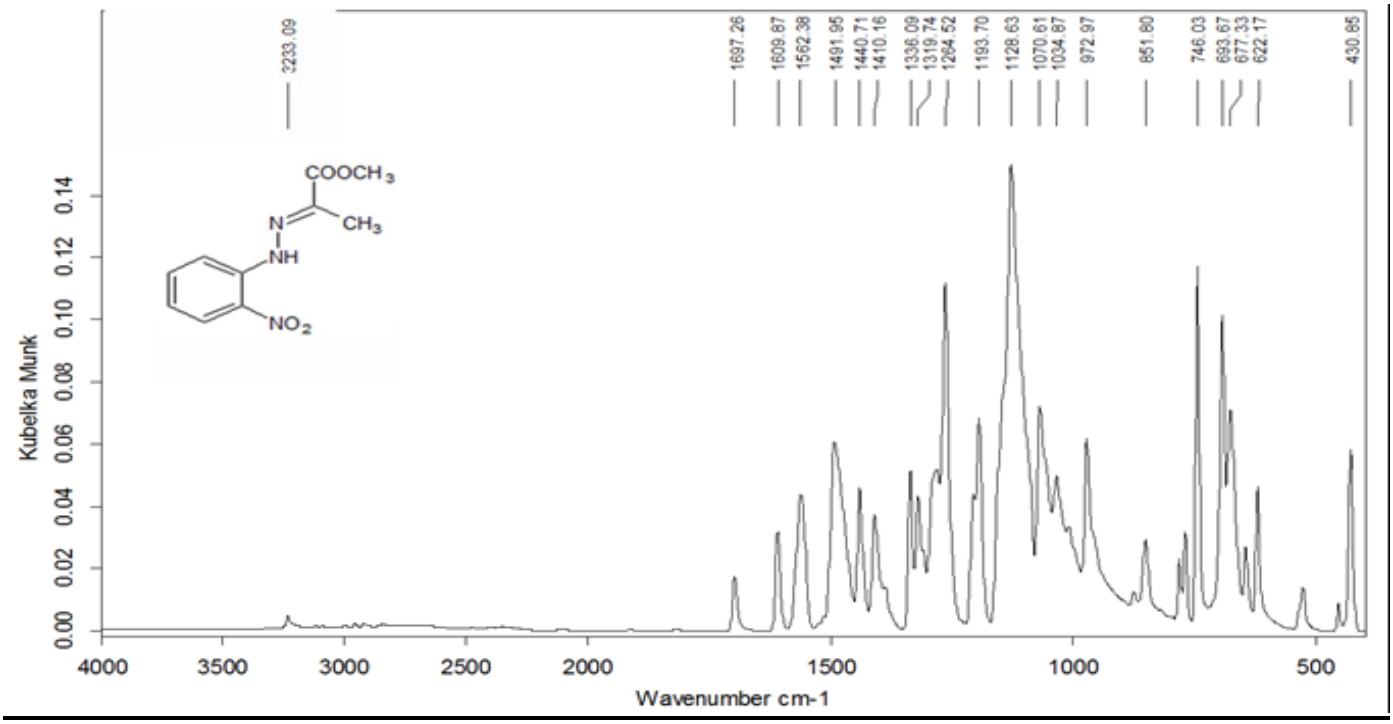


Figure II.5:**Spectre IR de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

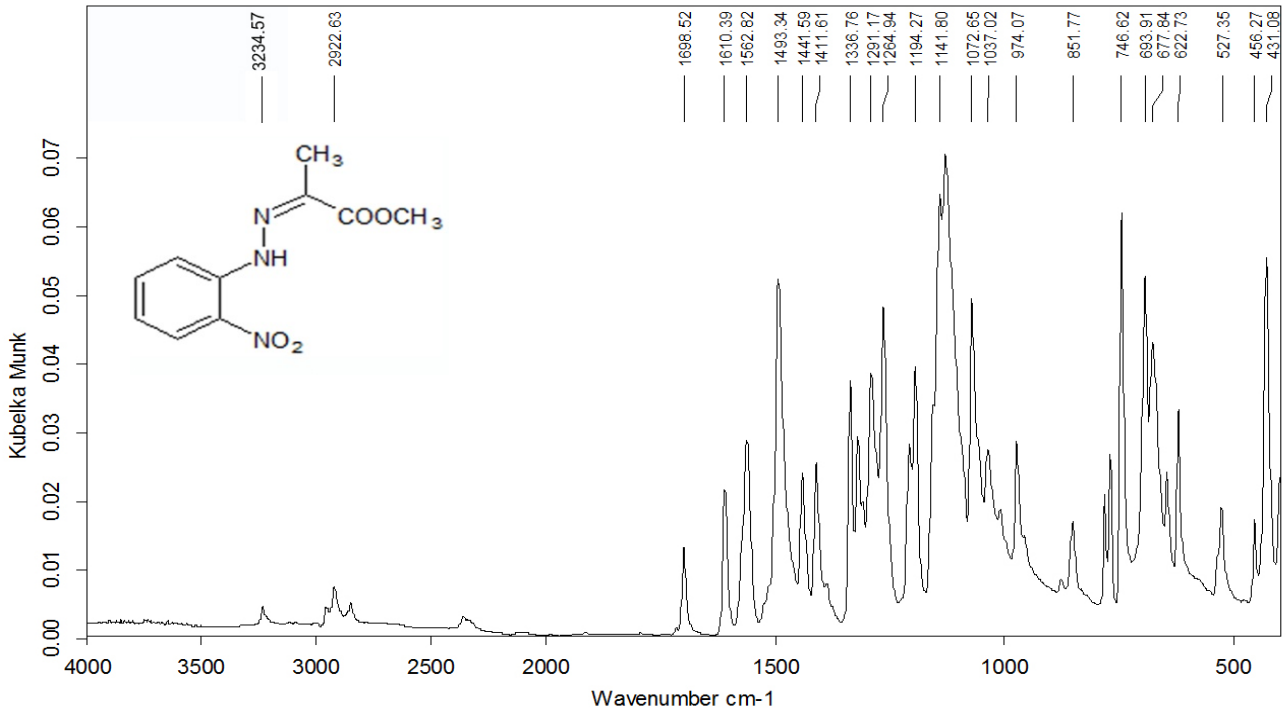


Figure II.6: **Spectre IR de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle**

Ainsi que les spectres de masses qui confirment lesmasses molaires des composés obtenues avec un pic moléculaires de 237 pour chaque isomère (Figures II.7 et II.8).

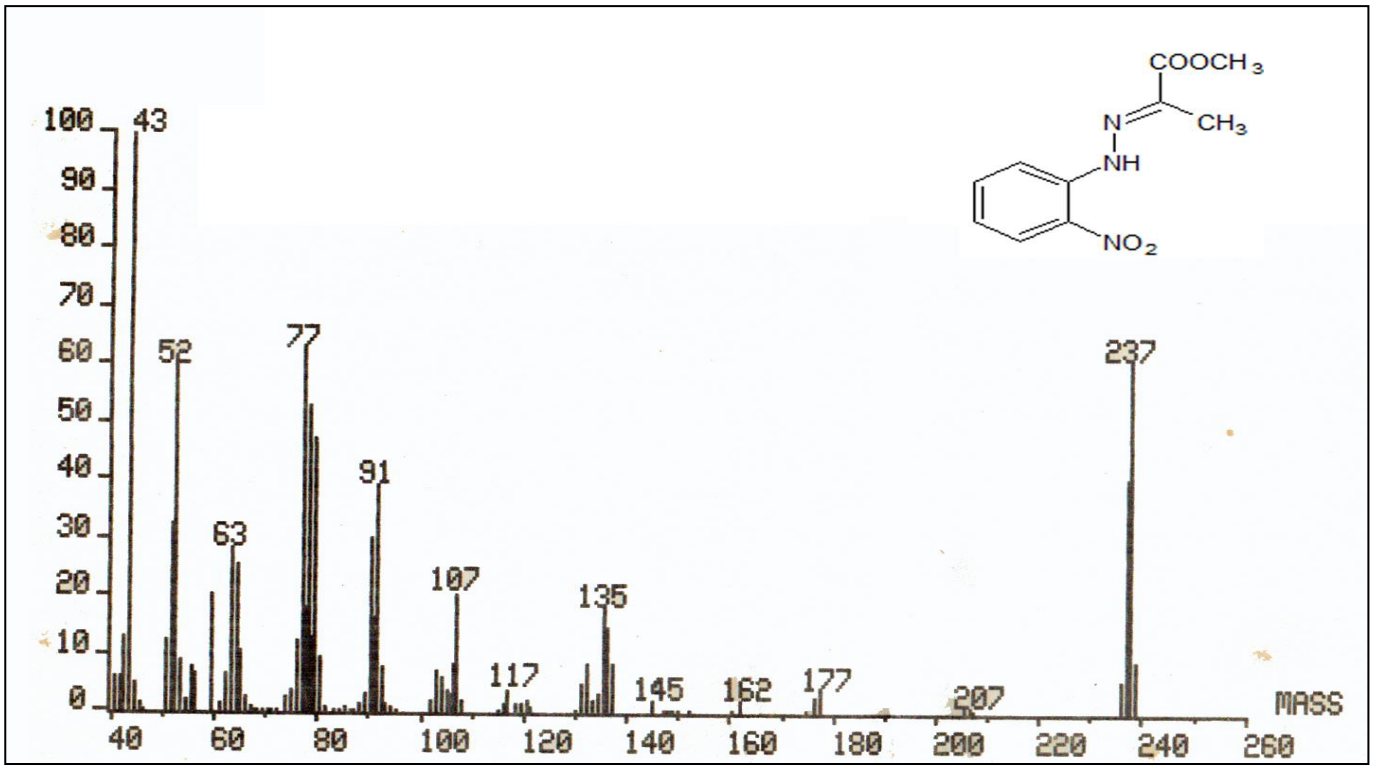


Figure II.7: **Spectre de masse de (E)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle**

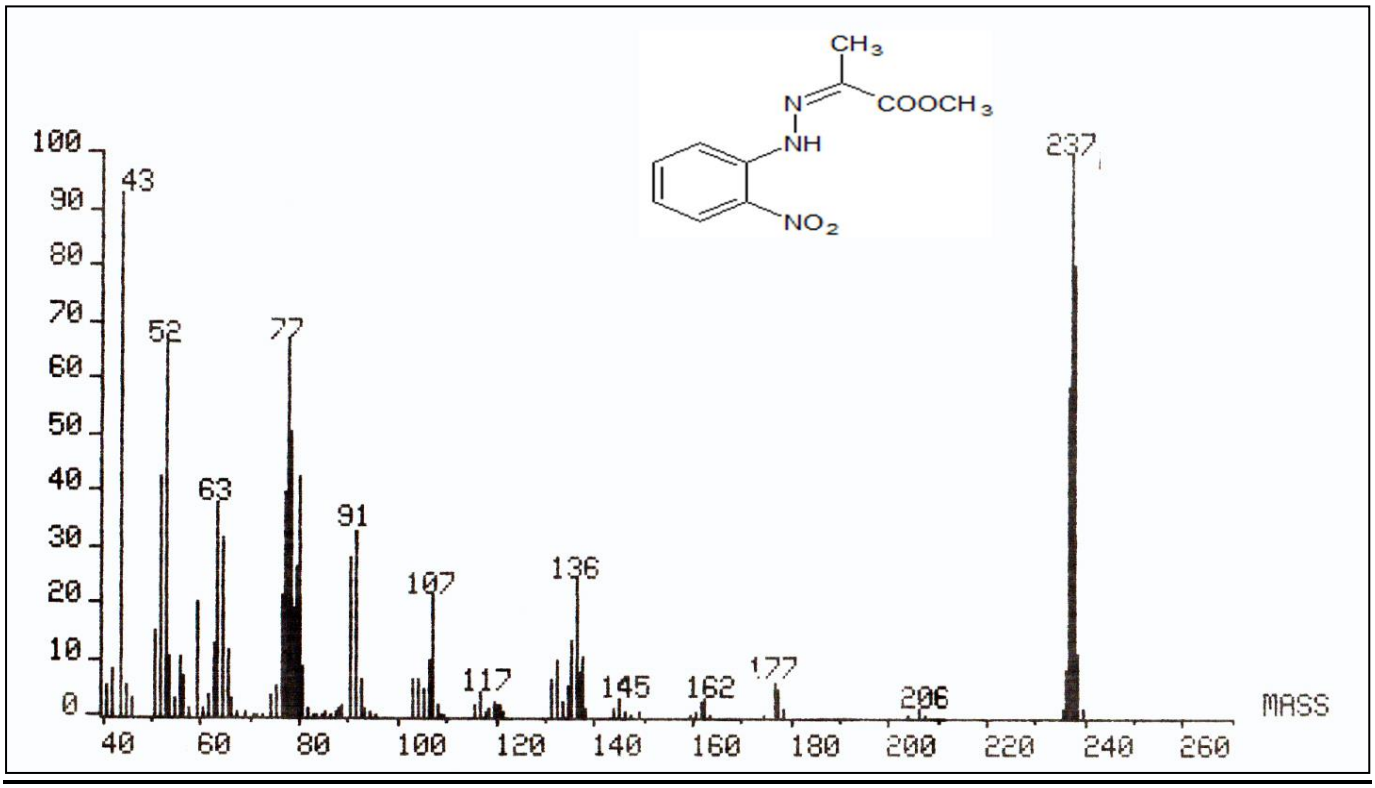


Figure II.8: **Spectre de masse de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

II.2 réduction de (E) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle par hydrogénation catalytique

Après réduction du groupement nitro au groupement amino , une addition nucléophile sur l'atome de carbone de la liaison azométhine N=C devraite mener au dérivé 1,2,4-benzotraizine **A** (schéma II.2)

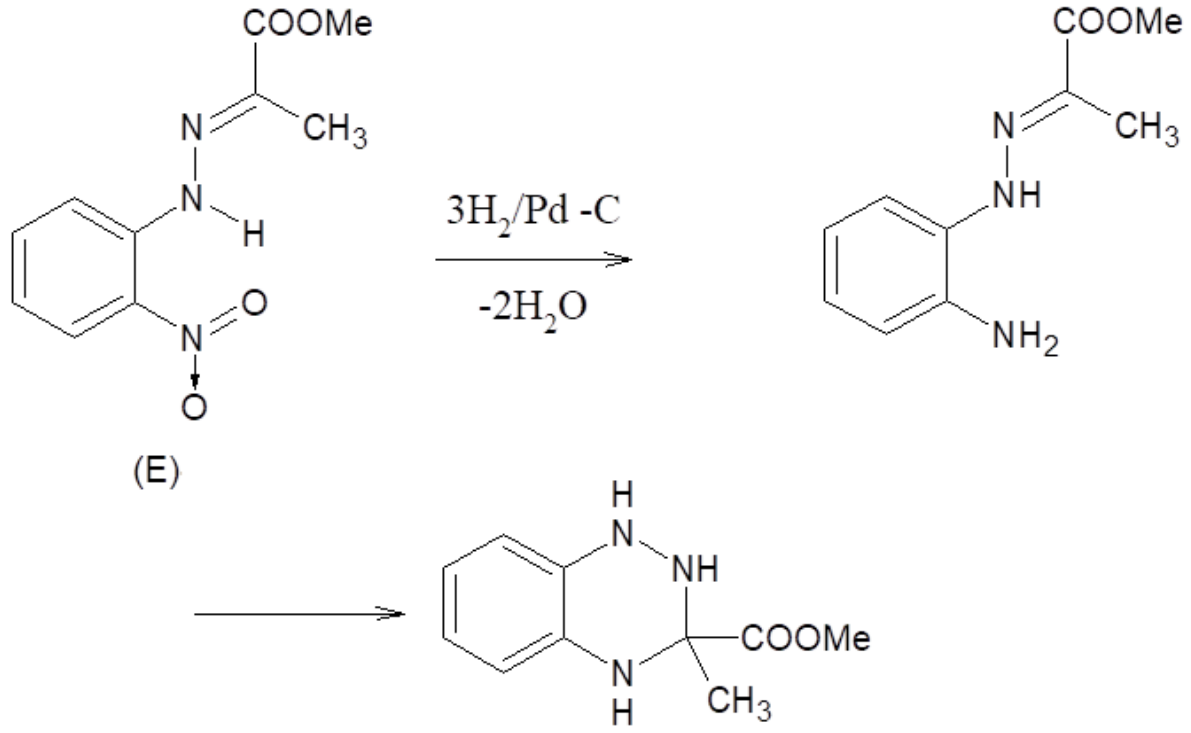


Schéma II.2 : mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé A

A cet effet le (E) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle est suspendu dans le méthanol et après ajout de Pd/C comme catalyseur est hydrogéné à température ambiante et à pression atmosphérique jusque à la fin d'absorption d'hydrogène

Après filtration du catalyseur et distillation du solvant dans l'évaporateur rotatif le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après refroidissement

La caractérisation de produit a montré que la réduction mène seulement au 2-amino phénylhdrazono pyruvate de méthyle correspondant 5. Une addition du groupement amino à la double liaison C=N menant au composé A n'a pas eu lieu (schéma II.3).

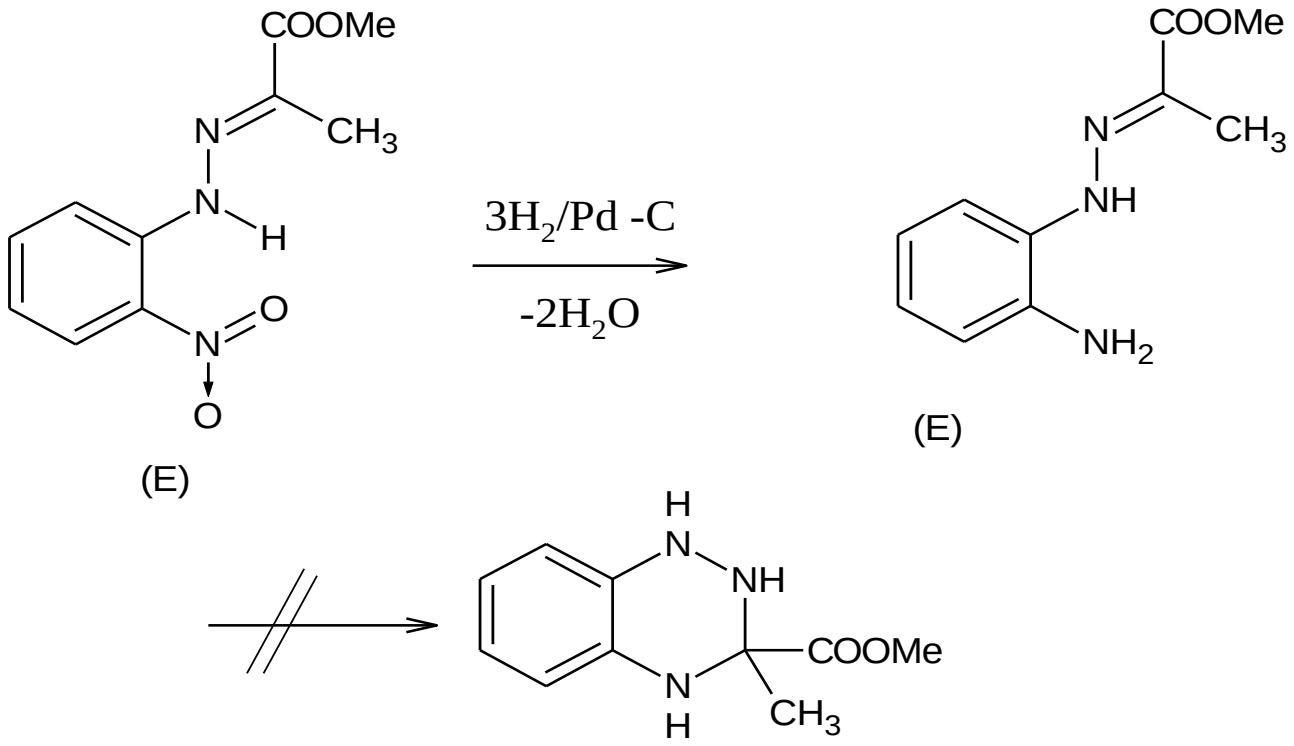


Schéma II.3 : synthèse de (E) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle

Ainsi le spectre IR montre une bande d'absorption caractéristique du groupement carbonyle à 1680 cm^{-1}et les vibrations caractéristiques des groupements NH et NH_2à 3271,38 cm^{-1} et 3417,98 cm^{-1} (figure 8)

II.3 synthèse de 3-bromo-2-oxopropanoate d'éthyle

L'action du brome moléculaire sur le 2- oxopropanoate d'éthyle sous les conditions d'une réaction radicalaire donne le 3-bromo-2-oxopropanoate d'éthyle (schéma II.4)

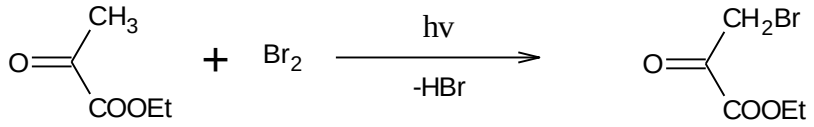


Schéma II.4 : synthèse de 3-bromo-2-oxopropanoate d'éthyle

Nous avons obtenu l'ester bromé par bromation dans le tétrachlorure de méthane au point d'ébullition du solvant. Après évaporation du solvant l'ester bromé est directement fractionné sous vide sans lavage car comme l'ester il est très sensible à l'hydrolyse.

Le spectre IR montre des pondes d'absorption : CO à 1728.25 et CBr à 851.02

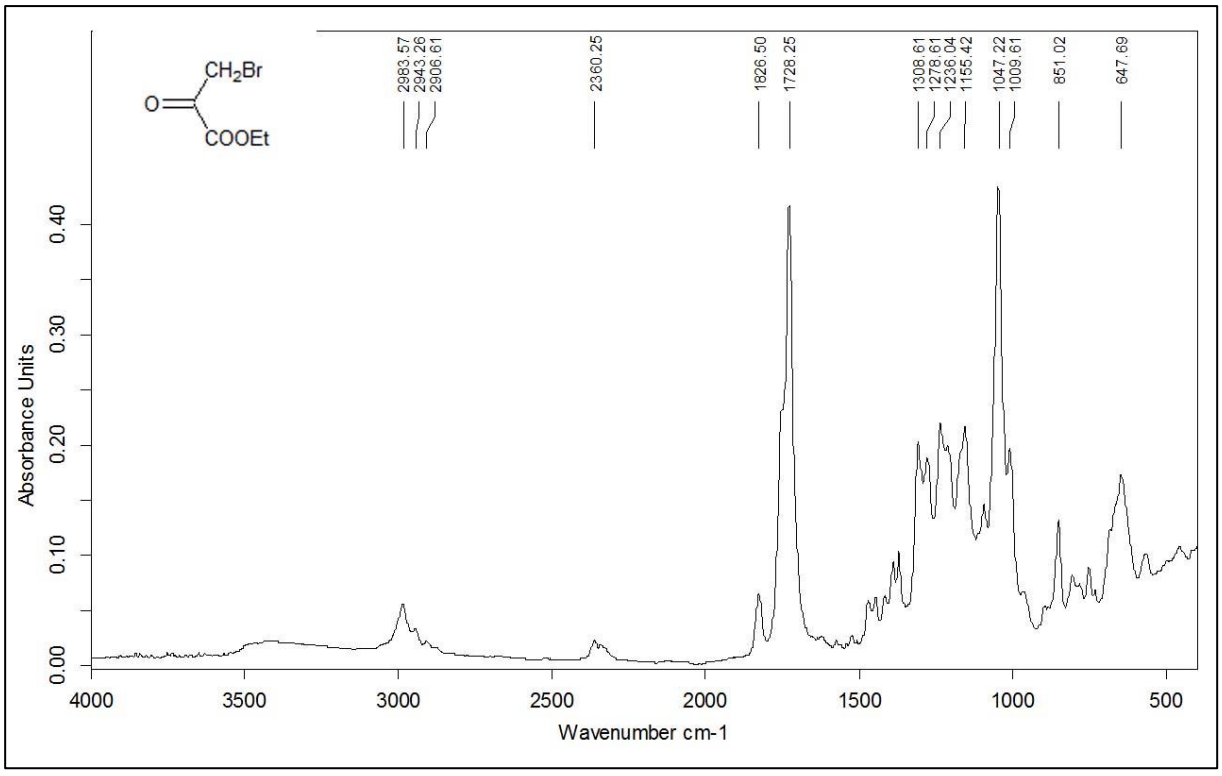


Figure II.9: Spectre IR de 3-bromo-2-oxopropanoate d'éthyle

II.4 synthèse de (E) 3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazonopropanoate d' éthyle

Nous avons procédé à la synthèse de ces hydrazones comme indiqué dans le paragraphe II.3 (schéma II.5)

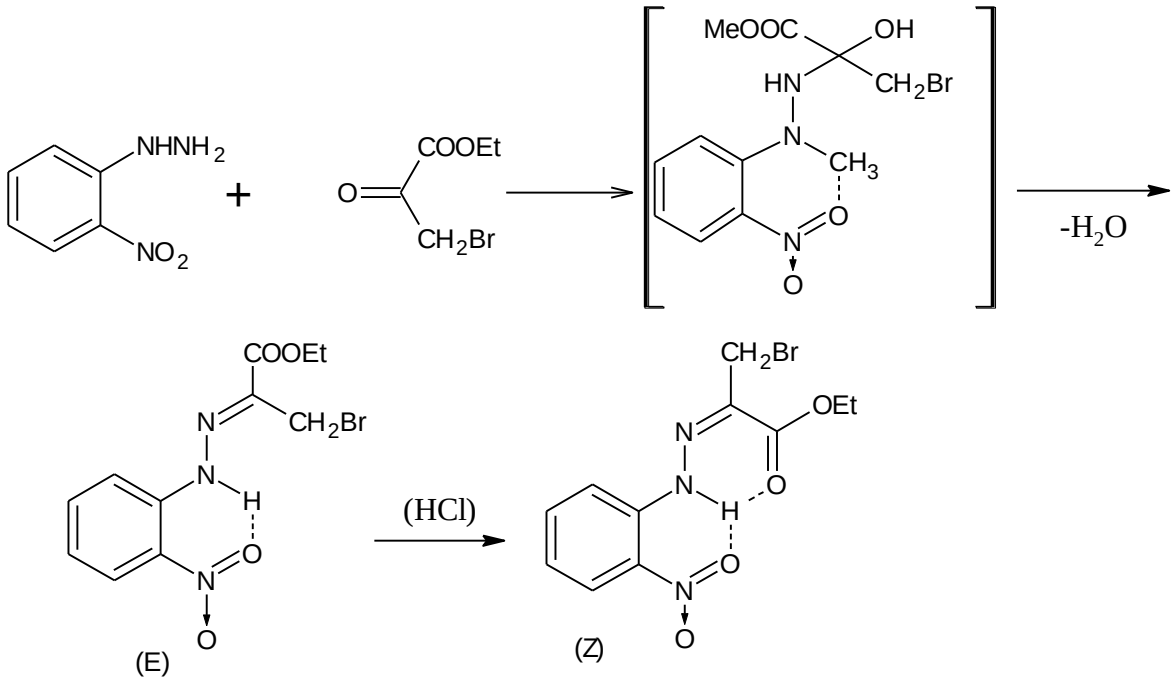


Schéma II.5 : synthèse de (E) 3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazonopropanoated' éthyle

La structure est confirmée par l'analyse spectrale ci-dessous

Le spectre IR montre les absorptions caractéristique du groupement carbonyle pour le groupement ester à 1700,91 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à 3200,21 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du groupement nitro (NO_2) à 1495,56 cm^{-1} et celle du brome (C-Br) à748,01 cm^{-1}(figure II.10)

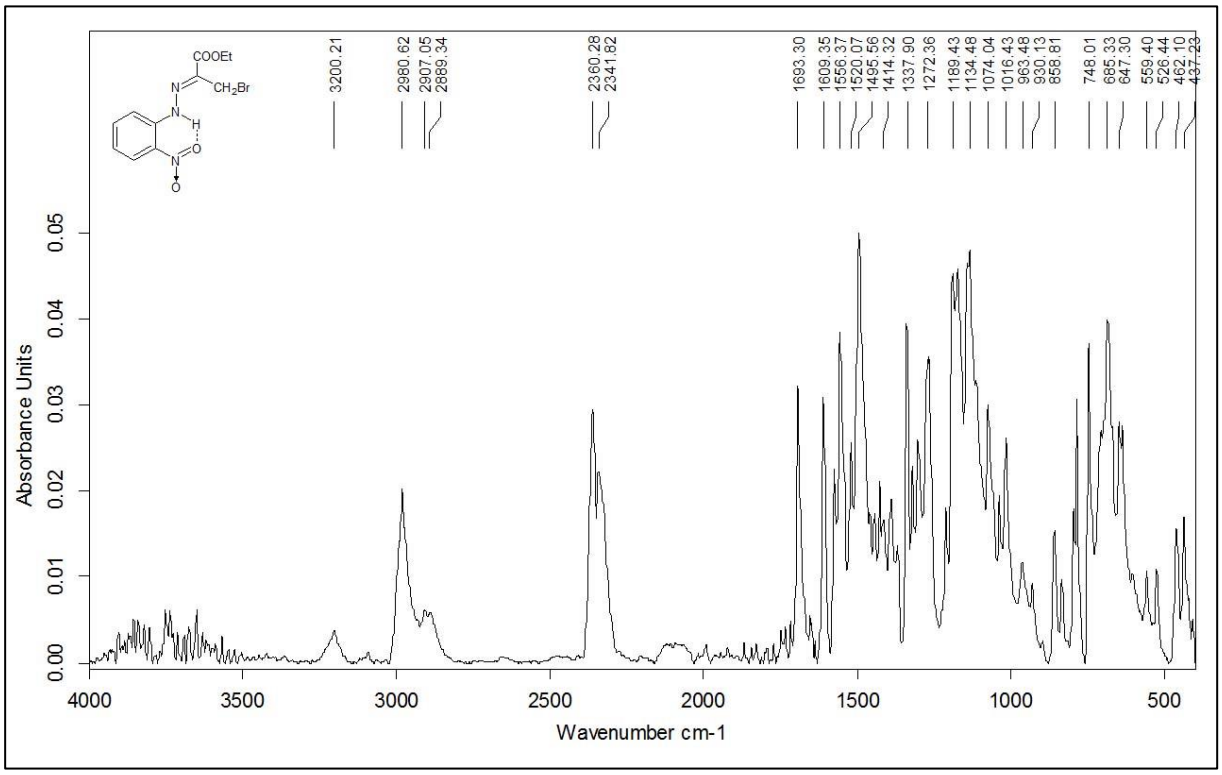


Figure II.10 : Spectre IR de (E) 3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazonopropanoate d'éthyle

II.5 synthèse de (E) 3-bromo-2-(2,4-dinitrophenyl) hydrazonopropanoate d'éthyle

Nous avons procédé à la synthèse de ces hydrazones comme indiqué précédament (schéma II.6)

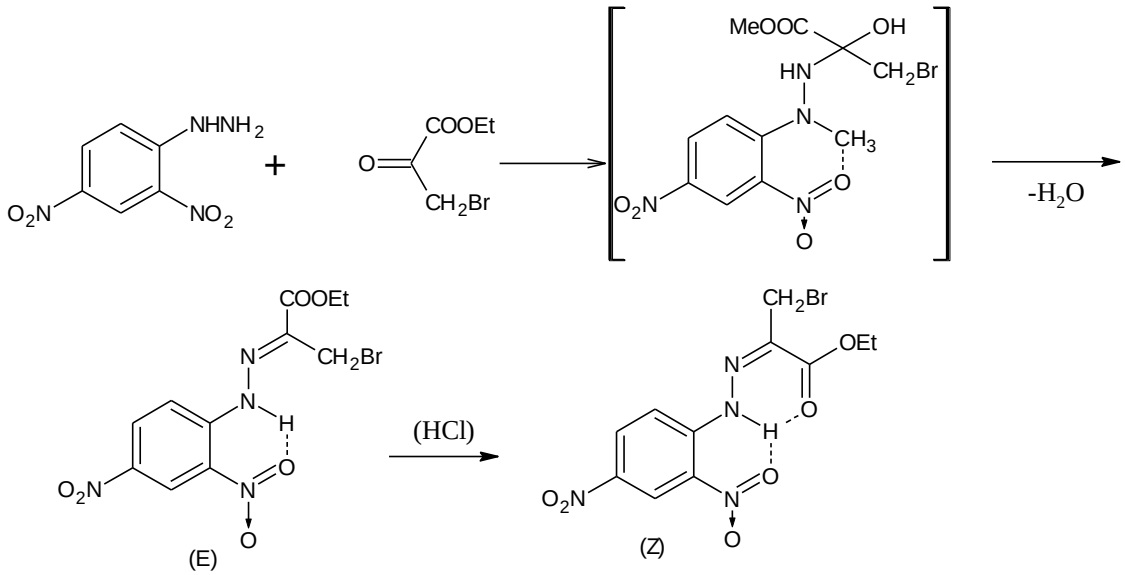


Schéma II.6 : synthèse de (E) 3-bromo-2-(2,4-dinitrophenyl) hydrazonopropanoate d'éthyle

La structure est confirmée par l'analyse spectrale ci-dessous

Le spectre IR montre les absorptions caractéristique du groupement carbonyle pour le groupement ester à 1684.67cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à 3322.04 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du groupement nitro (NO_2) à 1498.02 cm^{-1} et celle du brome (C-Br) 798.89 cm^{-1}(figure II.11)

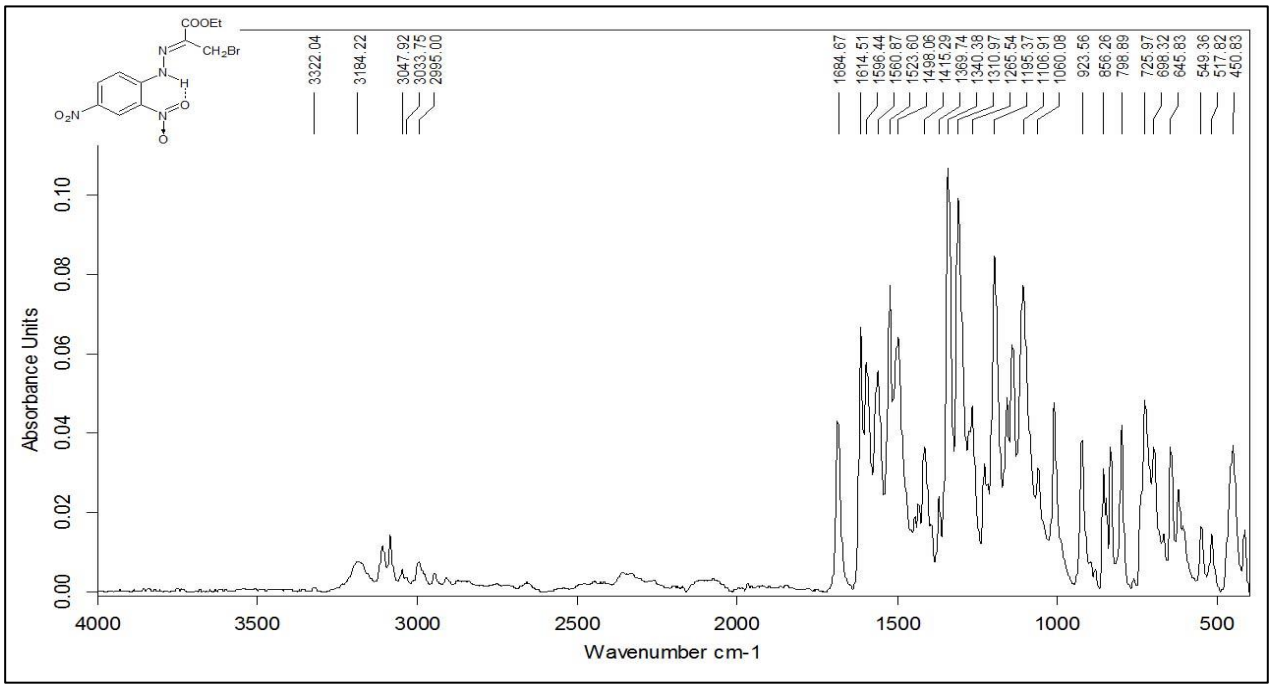


Figure II.11 : Spectre IR de (Z) 3-bromo-2-(2,4-dinitrophenyl) hydrazonopropanoate d'éthyle

II.6 Synthèse du 2-oxoglutarate de diméthyle :

D'après une procédure générale de synthèse du 2-oxoglutarate de diméthyle qui consiste à chauffer l'acide 2-oxoglutarique dans méthanol en présence d'acide sulfurique et finalement extraction avec l'éther donne un rendement maximal de 50% seulement d'ester. (Schéma.II.7)

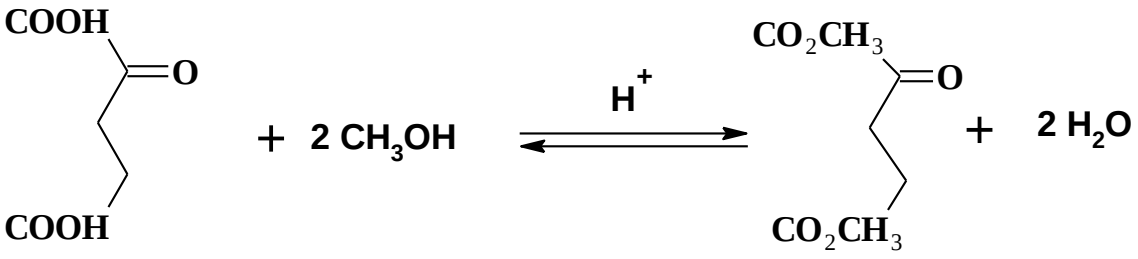


Schéma.II.7 : Mécanisme réactionnel de la synthèse du 2-oxoglutarate de diméthyle.

Le spectre IR fait apparaitre une bande forte caractéristique des groupements carbonyles (C=O) à 1726,35cm^{-1} ; et 1080,46cm^{-1} pour les groupements méthoxy (O-CH_3), (figure II.12).

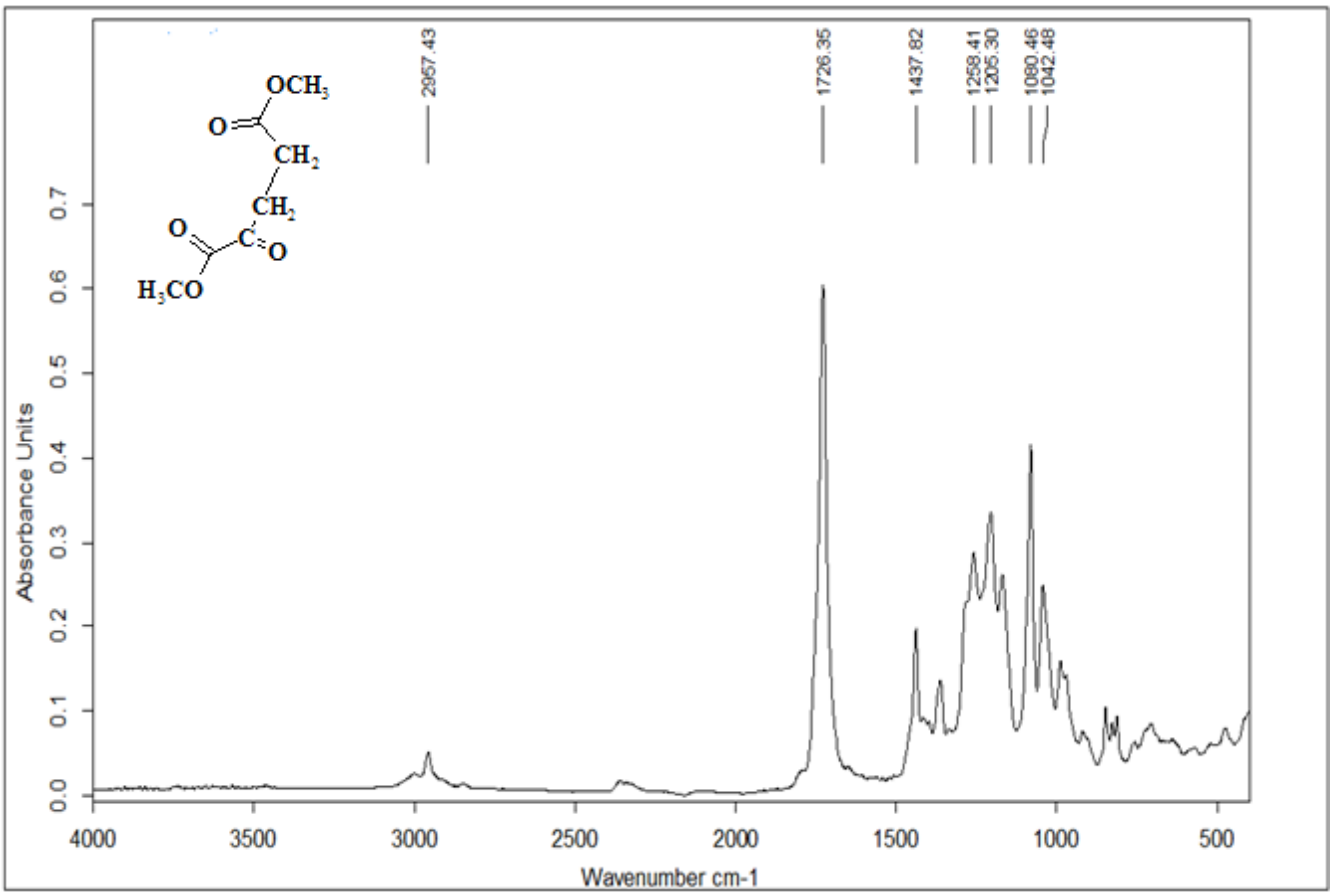
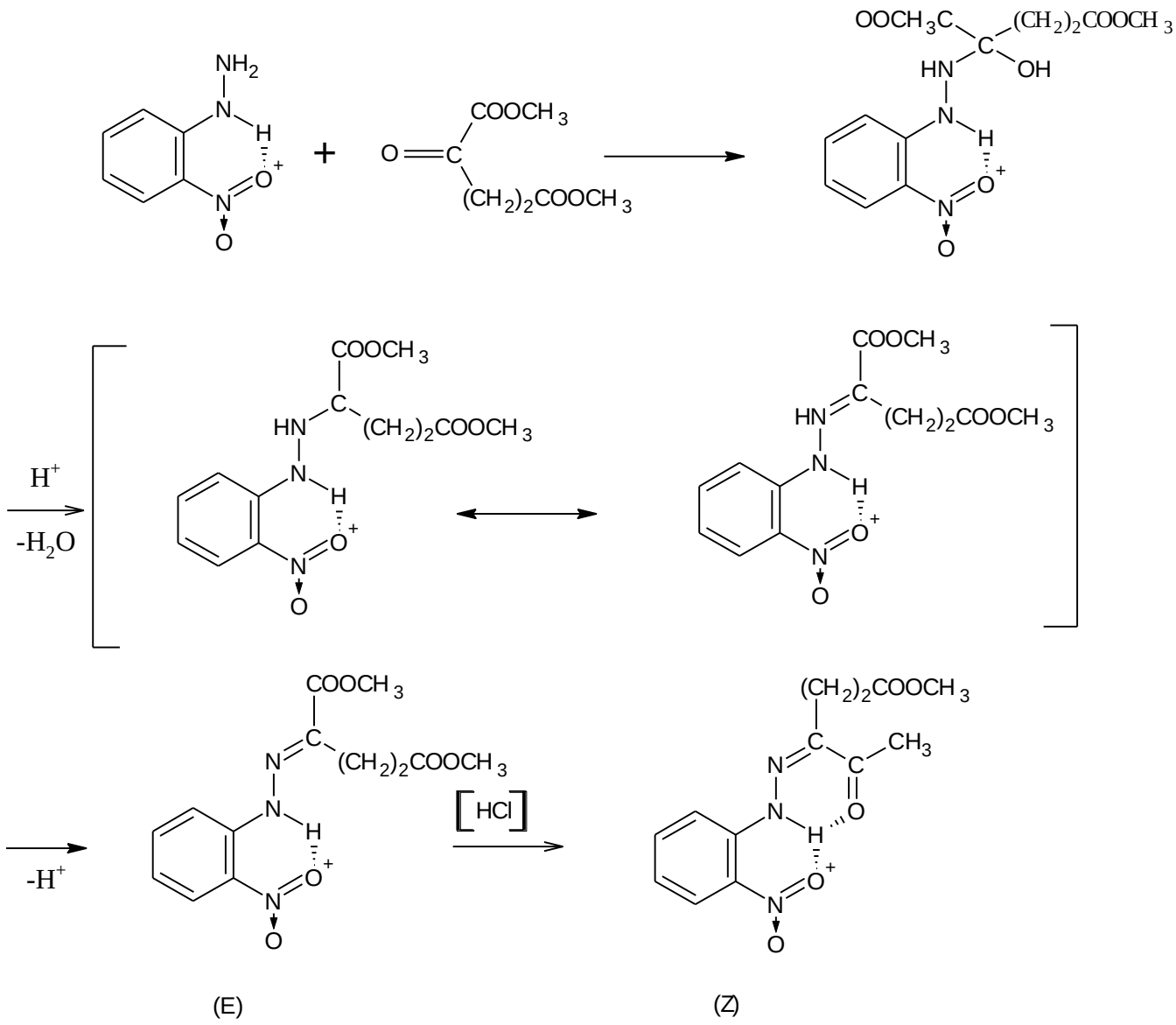


Figure.II.12 : Spectre IR du 2-oxoglutarate de diméthyle.

II.7.Synthése de (E) – 2-nitrophénylehydrazono glutarate de diméthyle :

La réaction de 2-nitrophénylehydrazono glutarate de diméthyle se déroule d'après la réaction bien connue de condensation du groupement carbonyle d'après un mécanisme en deux étapes (addition / élimination). (Schéma.II.8)



SchémaII.8 : Mécanisme réactionnel de synthèse de (E) et (Z) - 2-nitrophénylhydrazono glutarate de diméthyle.

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

A une solution alcoolique des dérivés de 2-nitrophénylhydrazine nous avons égoutté, sous agitation et à température ambiante, une solution de 2-oxoglutarate de diméthyle dans l'alcool correspondant. Après ajout totale de la solution et agitation pendant quelques minutes des précipités se sont formés que nous avons filtrés et recristallisés dans le méthanol.

A cause de la double liaison C=N ces hydrazines peuvent se former en deux diastéréoisoméres (E) et (Z).La formation exclusive de l'un ou de l'autre diastéréoisoméresdépend des conditions de la réaction.

A température ambiante sans ajout d'une quantité catalytique d'acide acétique ou chlorhydrique il se forme exclusivement l'isomère (E). En présence d'une quantité catalytique d'acide il se forme soit l'isomère (E) soit un mélange d'isomères (E) /(Z).

Tout dépend de la quantité d'acide ajoutée afin d'éviter toute équivoque nous avons synthétisé des isomères (E) pures. Ceux-ci s'isomèrisent facilement et totalement en isomères (Z) par traitement dans l'éther diéthylique en présence d'acide chlorhydrique concentré.

Ces diastéréoisoméres (E) et (Z) se différencient par leur point de fusion et leur facteur de rétention (Figure III.13), et par la position de leurs signaux (NH) dans les spectres ^{1}H -RMN.

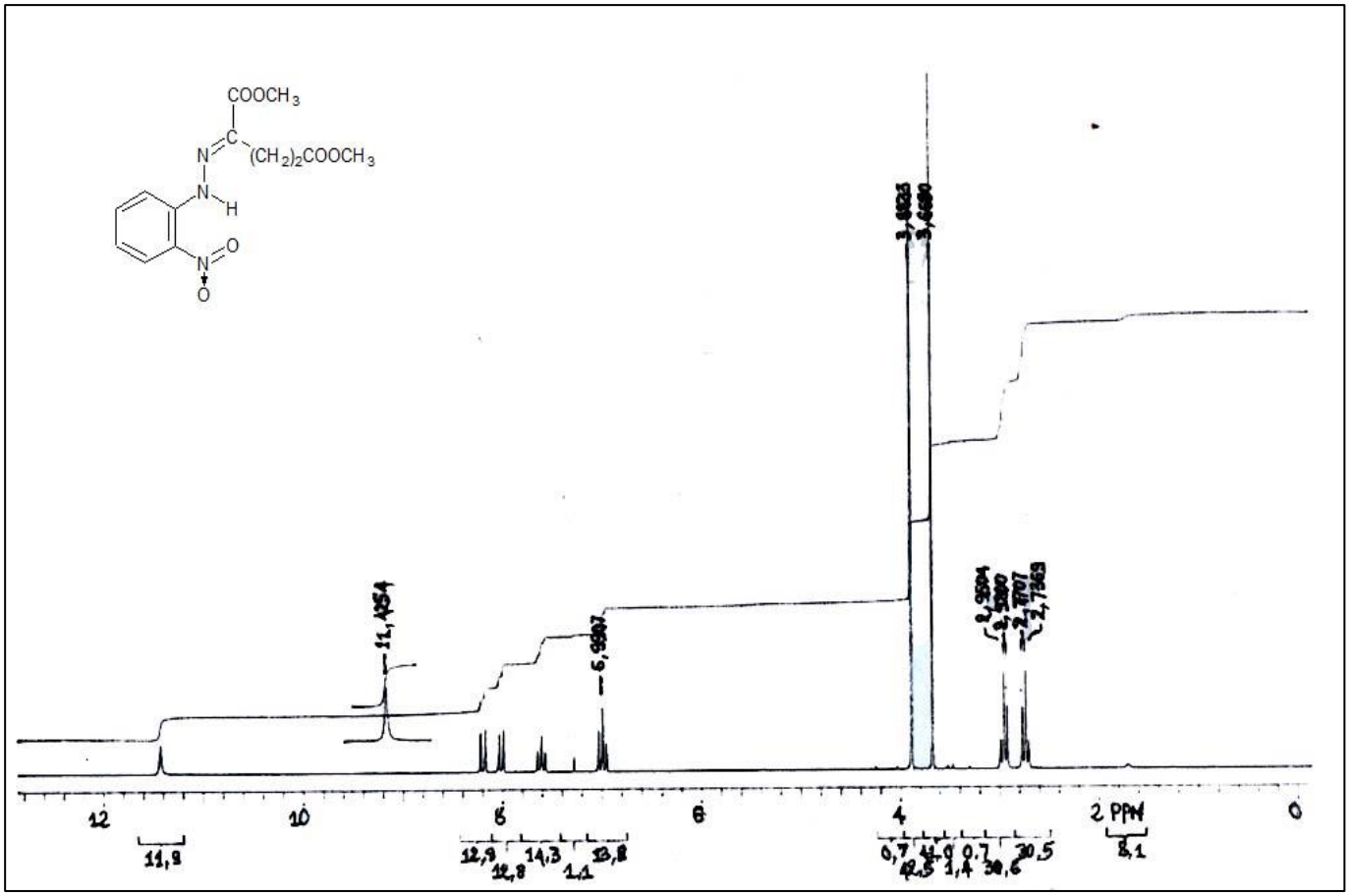


Figure.II.13. Spectre ^{1}H-RMN de (E)-2-nitrophénylehydrazono glutarate de diméthyle.

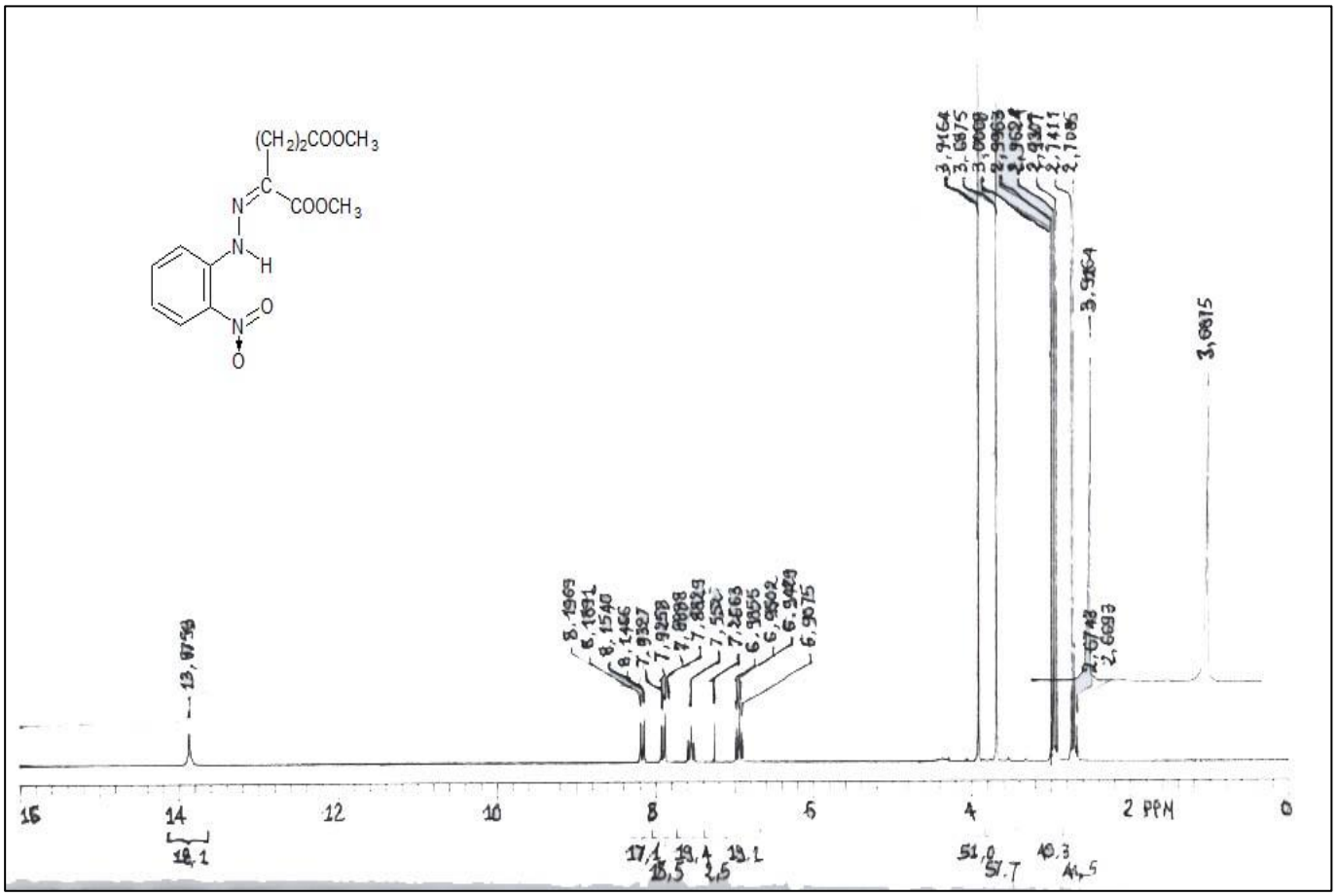


Figure II.14: Spectre ^{1}H-RMN de (Z)-2-nitrophénylehdrazonoglutarate de diméthyle.

Le spectre IR montre les absorptions caractéristique du groupement NH à 3288.76 cm^{-1} et CO à1730.90 cm^{-1} et NO_2 à 1494.16 cm^{-1}

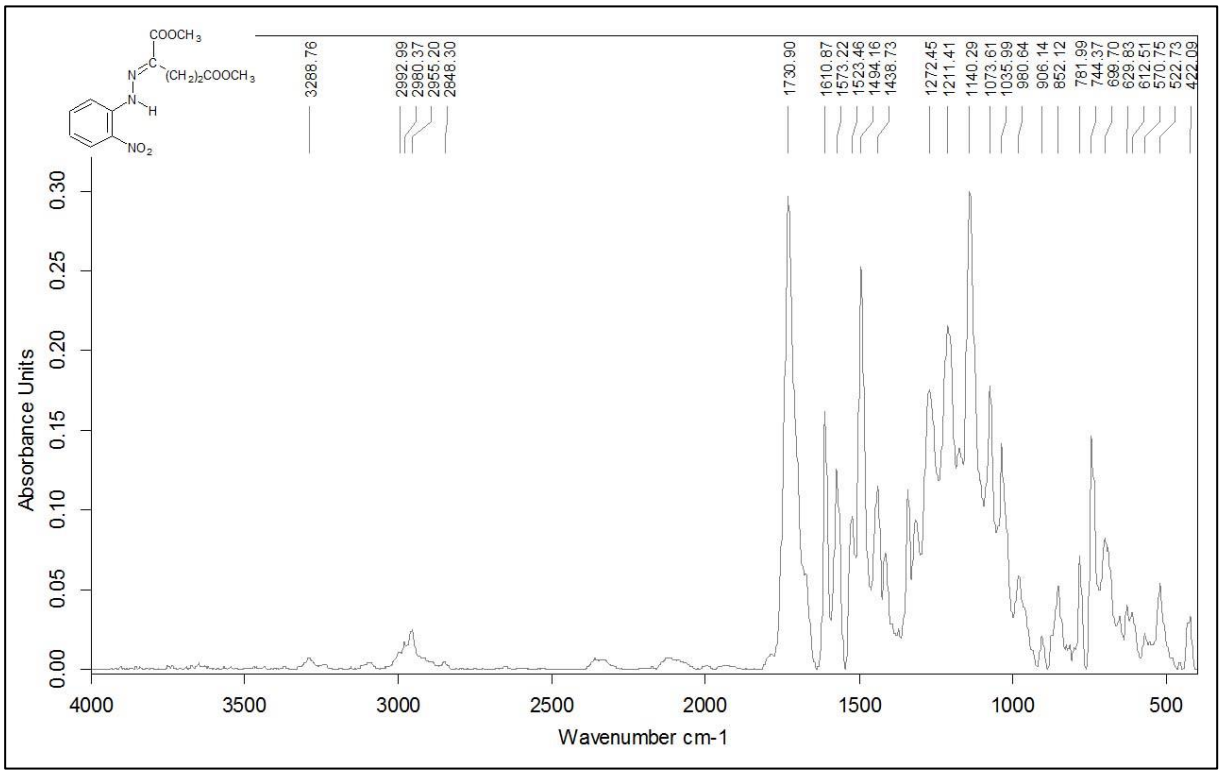


Figure II.15: Spectre IR de (E)-2-nitrophénylehydrazono glutarate de diméthyle.

Chapitre : III
PARTIE EXPERIMENTALE

III.a. APPAREILLAGES

- Les pointes de fusion **P_f** sont déterminées à l'aide d'un appareil à plaque chauffante **FICHER-JONES** (à lamelles).
- Les spectres infrarouges(**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre à transformer de Fourier , de marque **PARAGON 1000pc.**
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) sont enregistrés sur un spectromètre de marque **BRUKER AVANCE 300 et 400 MHz**
- Une pompe à vide de marque **DREHSCHIEBER** avec une pression jusqu'à 135 mmHg.
- Evaporateur rotatif de marque **SLUART**
- Indice de réfraction par un réfractomètre de marque **Carl Zeis**.

III.b. PRODUITS UTILISES

Réactifs	Formule Chimique	Pureté	firme
1-chloro-2,4-dinitro benzène	$C_6H_2ClN_2O_4$	99,9%	Aldrich
1,3-dicloro-2,dinitro benzène	$C_6H_2Cl_2N_2O_4$	99,9%	Aldrich
Acide 2-oxoglutarique	$C_5H_6O_5$	99%	Biochim
Acide acétique	$C_2H_4O_2$	99-100%	Aldrich
Acide chlorhydrique	HCl	36-38%	Riedel-de Haën
Acétate d'éthyle	$C_4H_8O_2$	99,5%	Aldrich
Chloroforme	$CHCl_3$	98%	Biochim
Dimethyle formamide	C_3H_7ON	99,8%	Aldrich
Diméthylsulfoxyde	$C_2H_6OS.$	99%	Aldrich
Dithionite de sodium	$Na_2S_2O_4$	86%	Riedel-de Haën
Ether de pétrole	/	95%	Aldrich
Ethanol	C_2H_5OH	99,8%	Aldrich
Ether di éthylique	$C_4H_{10}O$	99,9%	Aldrich
Hydrazine monohydrate	$N_2H_4.H_2O$	99,9%	Fluka
Methanol	CH_3OH	99%	Aldrich
pyruvate d'éthyle	$C_6H_{10}O_3$	98%	Aldrich

III.1.Synthèse des composés de départs :

III.1.1. Préparation de (E) -2,4-dinitrophénylhydrazine :

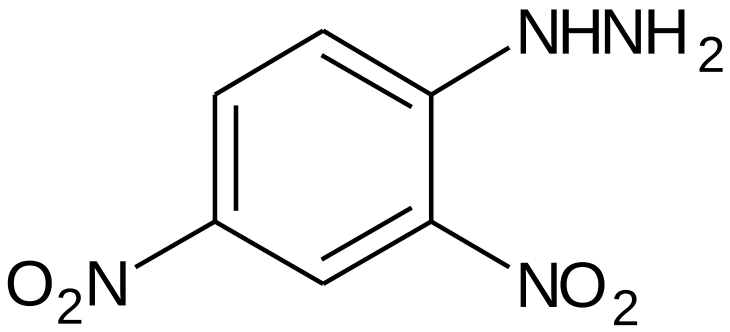


***Figure III.1:*structure de (E) -2,4-dinitrophénylhydrazine :**

Dans un ballon Bicol muni d'un réfrigérant ,on dissout 5g de 1-chloro-2,4-dinitrobenzène dans 25 ml d'éthanol et on égoutte, sous agitation à l'aide d'une ampoule à brome , 5 ml d'hydrazine monohydrate dissout dans 10 ml d'éthanol .Le précipité formé est porté sous reflux pendant une heure pour achever complètement la réaction .Après refroidissement à température ambiante on filtre sous vide le précipité formé et on le recristallise dans l'éthanol.

$C_6H_6N_4O_4$ (198 g/mol), cristaux rouge.

P_f = 200°C

Rendement = 99% (m_f = 4,8 g)

IR : 3102,75 et 3323,03 cm^{-1} (NH et NH_2) ; et 1513,11cm^{-1}(NO_2).

III.1.2.Préparation 3-bromo-2-oxopropanoate d’éthyle

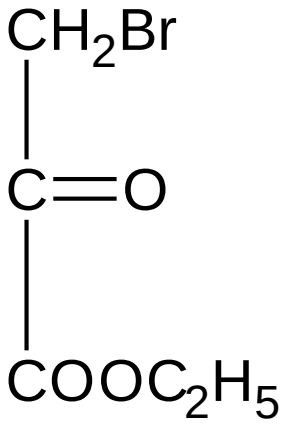


***Figure III.2:*structure de3-bromo-2-oxopropanoate d’éthyle**

dans un ballon bicol on verse 7.33g (0.04 mole) de l'ester pyruvique avec 40 ml de tétrachlorure de carbone (CCl_4) comme solvant et on chauffe le mélange jusqu'à ébullition. en suite on égoutte 11.50g (0.07 mole) de brome et on laisse le mélange réactionnel sous reflux pandant 4 heures . Ensuite on chasse le solvant sous vide dans un évaporateur rotatif et on procédé au fractionnement sous vide.

$C_3H_4O_3Br$ (195 g/mol) : liquide jaune palle

l'indice de réfraction à 28 C° :1,481

rendement: 41.06%

III.1.3 Préparation de (E) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle:

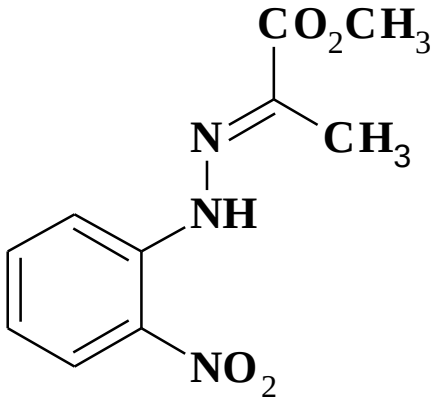


***Figure III.3:*structure de (E) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle:**

Dans un erlenmeyer, on dissout 1g de 2-nitrophénylhydrazine dans 40 ml d'éthanol et sous agitation on égoutte 0.85 g de pyruvate d méthyle. On laisse sous agitation jusqu'à formation d'un précipité de couleur marron .On filtre le produit obtenu et on le recristallise dans le méthanol.

$C_9H_{11}N_3O_4$ (225g/mol) ; cristaux marron.

P_f = 92°C

Rendement = 49 % (mf = 0,8 g)

IR= 1697, 75 cm^{-1}(CO); 3310, 41cm^{-1}(NH); 1576,36 (NO_2). (figure II.5).

^{1}H-RMN= entre 4,28 et 4,38 ppm (OCH_2) ; entre 1,34 et 2,21 ppm(CH_3) ; entre 6,92 et 8,19 ppm(H_{arom}) ; 10,91 ppm (NH) (figure II.1). ^{13}C-RMN = 12,10 et 14,75 ppm (CH_3) ; 62,15 ppm(OCH_2) ; entre 117,27 et 139,75 ppm (C_{arom}) ; 141,07 ppm (N=C) ; 164,99 ppm (CO_2) (figures II.3).

M/Z = 251 (figures II.7).

III.1.4 Préparation de(Z) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle:

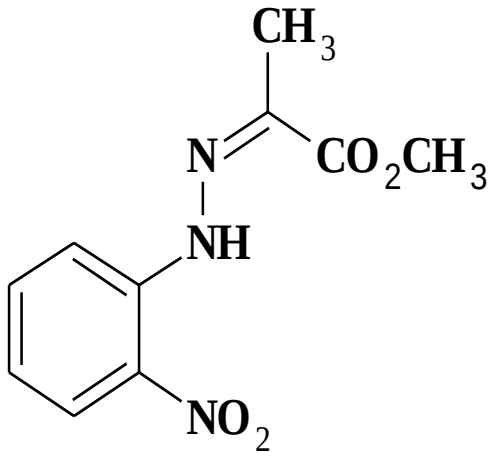


***Figure III.4:*structure de(Z) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

Dans un erlenmeyer, on dissout 0.5g de (E)-2-dinitrophénylhydrazono pyruvate d'méthyle dans 40 ml de m éthanol, on ajoute 2 ml d'acide chlorhydrique concentré et on laisse sous agitation jusqu'à la formation d'un précipité de couleur marron. Ensuite on filtre le produit obtenu et on le recristallise dans l'méthanol.

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

P_f= 164-165°C

Rendement= 40%

IR: 3234,57 cm^{-1} (NH); 1610,39 cm^{-1} (NO_2); 1698,52 cm^{-1} (RCOOR) (figures II.6)

^{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. (figures II.2)

^{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). (figures II.4)

III.1.5 Préparation de (E)-2-nitrophénylhydrazono glutarate de diméthyle :

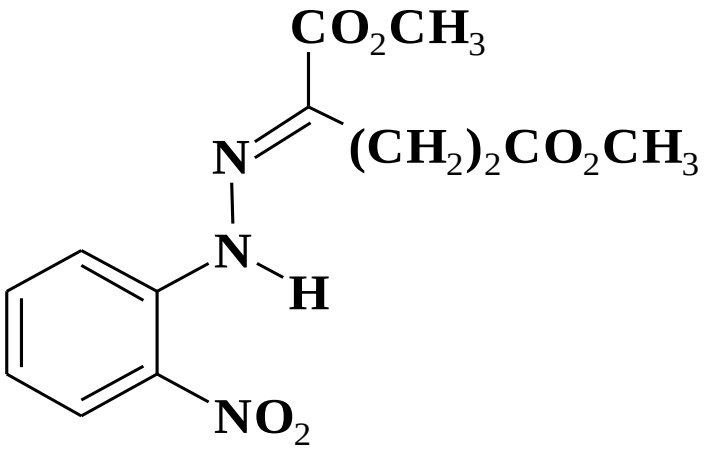


***Figure III.5:*structure de (E)-2-nitrophénylhydrazono glutarate de diméthyle**

Dans un erlenmeyer, on dissout 0.5 g de 2-nitrophenylhdrazine dans 50 ml de méthanol et sous agitation on égoutte 0.57 g de 2-oxoglutarate de diméthyle. On laisse sous agitation jusqu'à formation d'un précipité de couleur jaune .On filtre le produit obtenu sous vide et on le recristallise dans le méthanol.

$C_{13}H_{15}N_3O_6$(309g/mol) ; cristaux marron.

Rendement=55% (m_f=0.55g).

III.1.6 preparation de (E)-3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle

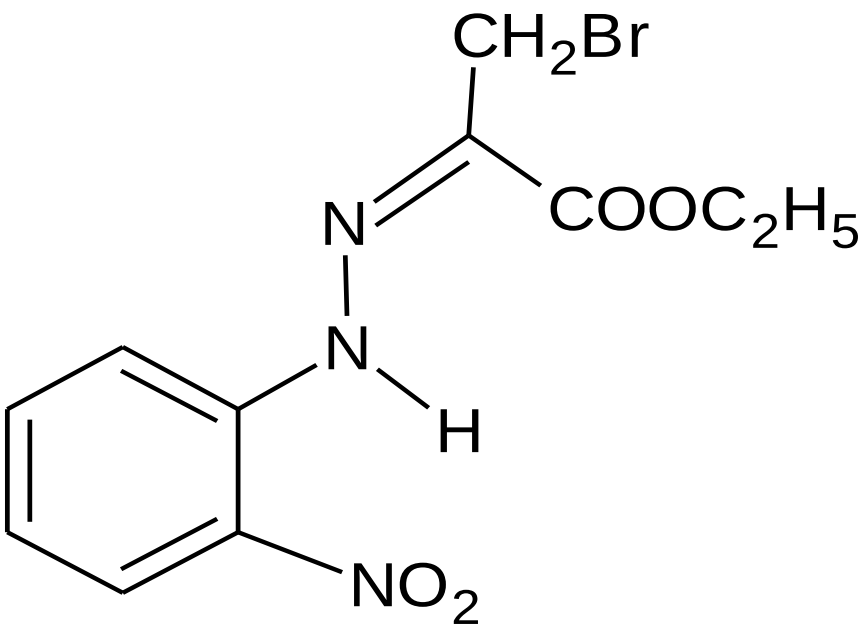


***Figure III.6:*structure de (E)-3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle**

dans un erlénmeyer on disout 0.5g (0.003 mole) de 2-nitrophenylhdrazine dans 50 ml d'éthanol

et sous agitation on égoutte 0.64g d'éthyle 3-bromo-2-oxopropanoate

on laisse la réaction sous agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité orange ce dernier est filtré recristallisé dans l'éthanol .

$C_{11}H_{12}BrN_3O_4$:330 g/mol ; cristaux marron.

Rendement=88% (m_f=0.94 g).

IR=1696, 94cm^{-1}(COOR); 3310, 41cm^{-1}(NH) ;1567,41 cm^{-1} (NO_2) (figure II.10)

III.1.7 preparation de (Z)-3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle

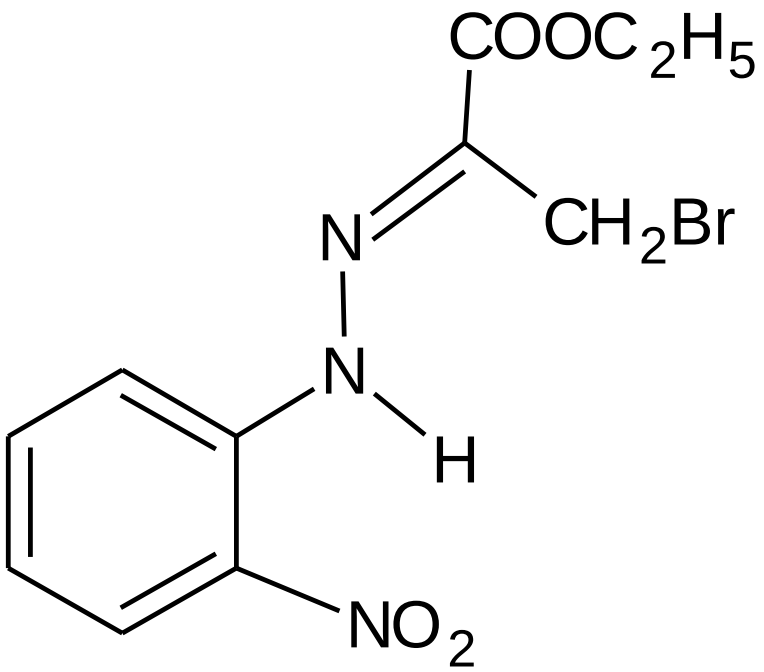


***Figure III.7:*structure de (Z)-3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle**

dans un erlénmeyer on disout 0.5g (0.003 mole) de 2-nitrophenylhdrazine dans 50 ml d'éthanol . et sous agitation on égoutte 0.64g d'éthyle 3-bromo-2-oxopropanoate

on laisse la reaction sous agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité maron ce dernier est filtré recristallisé dans l'éthanol

$C_{11}H_{12}BrN_3O_4$:330 g/mol ; cristaux marron.

Pf : 126-128 °C

Rendement : 96% (m_f =0.87 g)

III.1.8. preparation de (E)-3-bromo-2-(2-4-dinitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle

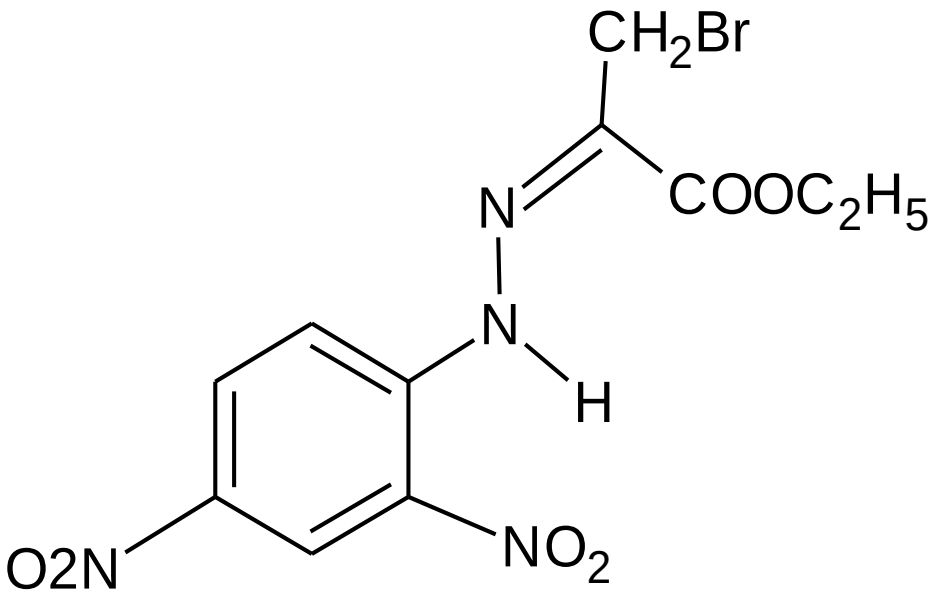


***Figure III.8:*structure de (E)-3-bromo-2-(2-4-dinitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle**

dans un erlénmeyer on disout 0.5g (0.003 mole) de 2,4-dinitrophenylhdrazine dans 50 ml d'éthanol . sous agitation on égoutte 0.49g d'éthyle 3-bromo-2-oxopropanoate

on laisse la reaction sous agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité orange ce dernier est filtré recristallisé dans l'éthanol

$C_{11}H_{11}BrN_4O_6$:376 g/mol ; cristaux marron.

Rendement : 46% (m_f =0.43 g)

IR=1696, 94cm^{-1}(COOR); 3310, 41cm^{-1}(NH) ;1567,41 cm^{-1} (NO_2) (figure II.11)

III.1.9.preparation de (4*Z*)-4-[2-(2-nitrophenyl)hydrazinylidene]-1,2-diazepane-3,7-dione

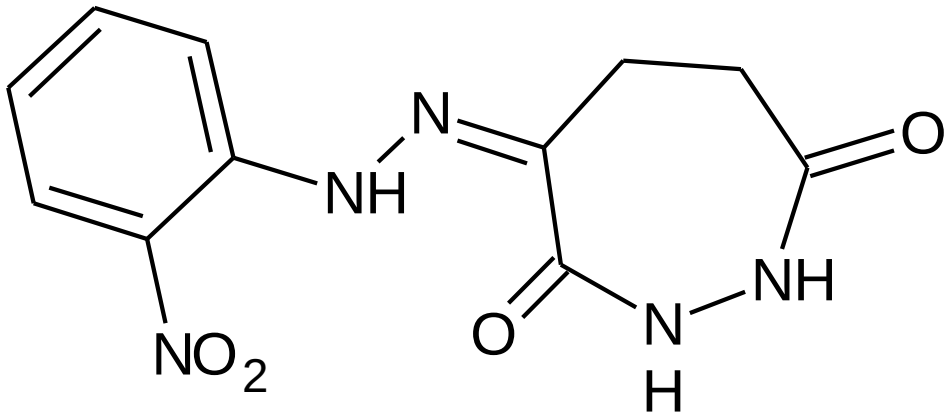


***Figure III.9:*structure de (4*Z*)-4-[2-(2-nitrophenyl)hydrazinylidene]-1,2-diazepane-3,7-dione**

Dans un ballon Bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome on dissout 0.5g de (E)-2-nitrophénylhydrazono glutarate de diméthyle dans 50 ml de méthanol et on égoutte sous agitation 1 ml d'hydrazine monohydrate dissout dans 20 ml de méthanol. Le précipité formé est porté sous reflux pendant 3 heure pour achever complètement la réaction .Après refroidissement à température ambiante on filtre sous vide le précipité formé et on le recristallise dans méthanol.

$C_{11}H_{11}N_5O_4$:(277 g/mol) ; cristaux jaune.

Rendement : 39% (m_f =0.18 g)

III.1.10.preparation de (4E)-4-[2-(2-nitrophenyl)hydrazinylidene]pyrazolidin-3-one

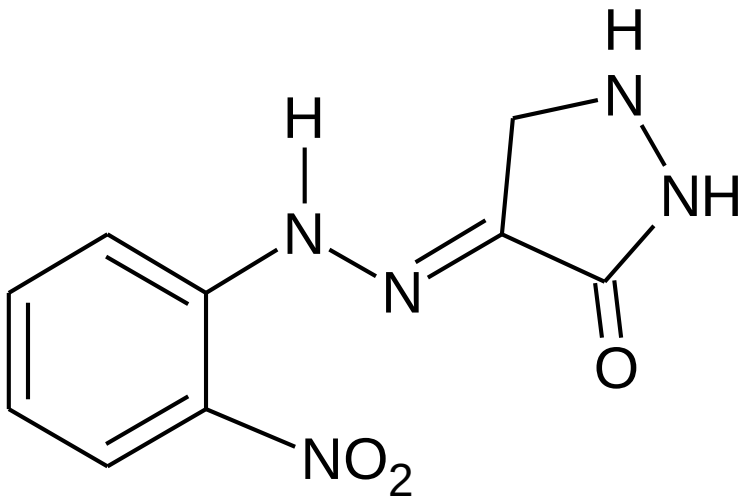


***Figure III.10:*structure de (4E)-4-[2-(2-nitrophenyl)hydrazinylidene] pyrazolidin-3-one**

Dans un ballon Bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome on dissout 0.9g de (E)-3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazono propanoate de éthyle dans 50 ml de l'éthanol et on égoutte sous agitation 1 ml d'hydrazine monohydrate dissout dans 20 ml d'éthanol. Le précipité formé est porté sous reflux pendant 3 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.

$C_9H_9N_5O_3$:(235 g/mol) ; rouge brique.

Rendement : 79% (m_f = 0.095 g)

III.1.11.Préparation de (3E)-3-[2-(2-nitrophenyl(hydrazinylidine]-4,5-dihydro-1,5-benzoxazepin-2(3H)-one

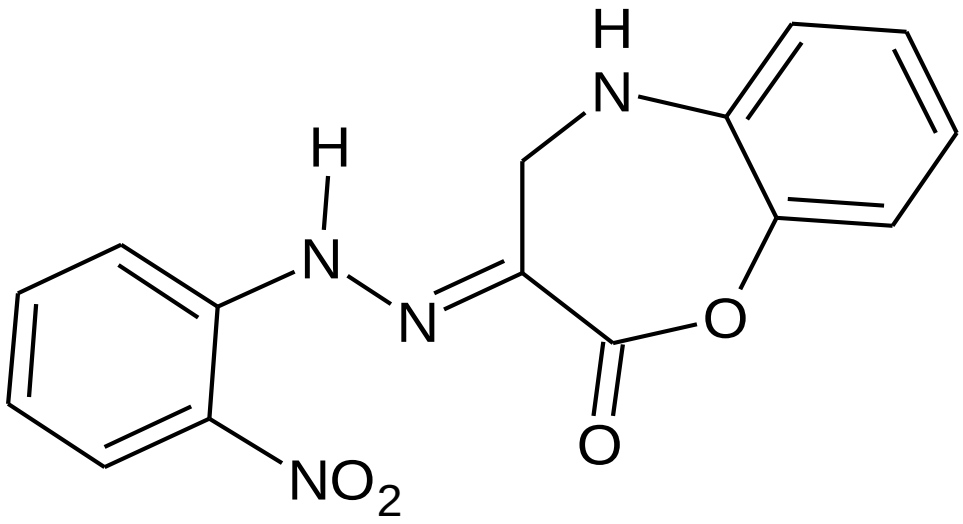


***Figure III.11:*structure de (3E)-3-[2-(2-nitrophenyl(hydrazinylidine]-4,5-dihydro-1,5-benzoxazepin-2(3H)-one**

Dans un ballon Bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome on dissout 0.8g de (E)-3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle dans 40 ml de chloroforme et on égoutte sous agitation 0.35 g 2-nitroamino phinol dissout dans 10 ml de chloroforme. Le précipité formé est porté sous reflux pendant 3 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.

$C_{15}H_{12}N_4O_4$:(312g/mol) ; rouge

Rendement: 94% (m_f= 0.54 g)

III.1.12.Préparation de (3Z)-3[2-(2,4-dinitrophenyl(hydrazinylidine]-4,5-dihydro-1,5-benzothiyazepin-2(3H)-one

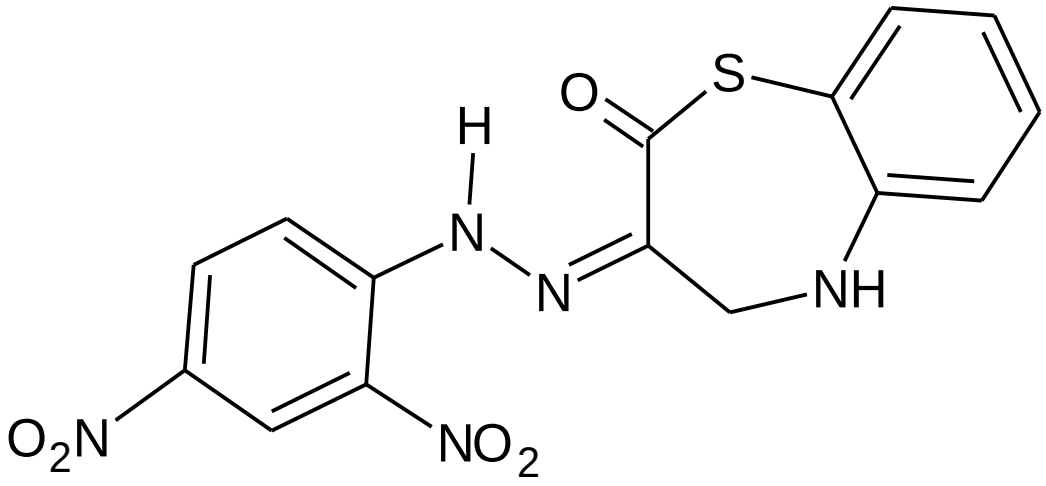


***Figure III.12:*structure de (3Z)-3[2-(2,4-dinitrophenyl(hydrazinylidine]-4,5-dihydro-1,5-benzothiyazepin-2(3H)-one**

Dans un ballon Bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome on dissout 0.4g de (E)-3-bromo-2-(2-4-dinitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle dans 40 ml de chloroforme et on égoutte sous agitation 0.25 g 2-aminobenzenethiol dissout dans 10 ml de chloroforme. Le précipité formé est porté sous reflux pendant 3 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.

$C_{15}H_{11}N_5O_5$:(373 g/mol) ; jaune.

Rendement : 100% (m_f= 0.64 g)

III.1.13.Préparation de (3*E*)-3-[2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazinylidene]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one

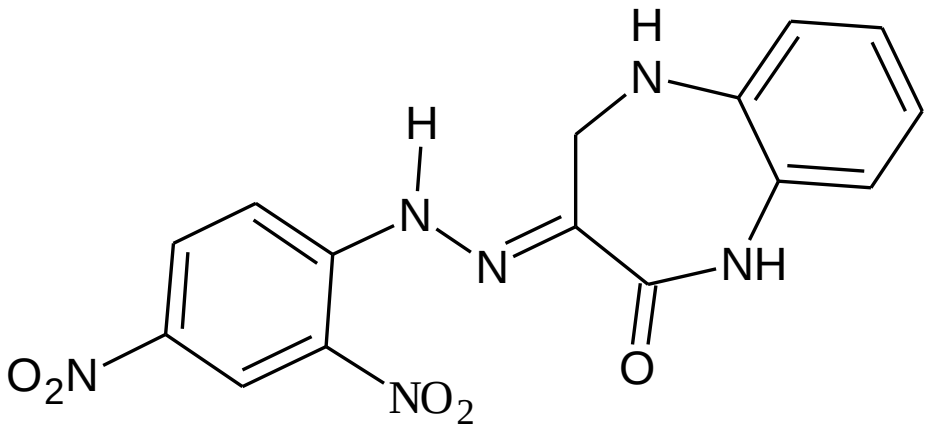


***Figure III.13:*structure de (3*E*)-3-[2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazinylidene]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one**

Dans un ballon Bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome on dissout 0.28g de(E)-3-bromo-2-(2-4-dinitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle dans 40 ml de chloroforme et on égoutte sous agitation 0.2 g benzene-1,2-diamine dissout dans 10 ml de chloroforme. Le précipité formé est porté sous reflux pendant 3 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.

$C_{15}H_{12}N_6O_5$:(356 g/mol) ; rouge.

Rendement : 42% (m_f= 0.11g)

conclusion générale

Conclusion générale

Le but de ce travail a été la synthèse des hétérocycles azotés par cyclisation réductive à partir de 3-bromo-2-(2-nitrophenyl) hydrazono propanoate d'éthyle

Cet hydrazine forme deux diastéreoisomères de configuration (E) et (Z).

Ces deux diastéréoisomères diffèrent par leur point de fusion et surtout par la position caractéristique de leur signal du proton de groupement NH dans le spectre RMN.

La réduction de ces isomères (E) et (Z) par dithionite de sodium a donné un produit qui, après une première caractérisation, correspond au produit estompé.

La réduction de (3E)-3-[2-(2-nitrophenyl(hydrazinylidine]-4,5-dihydro-1,5-benzoxazepin-2(3H)-one par dithionite de sodium a donné ;d'après une première caractérisation un produit solide qui correspond à une prière cyclisation .

La réduction (3Z)-3[2-(2,4-dinitrophenyl(hydrazinylidine]-4,5-dihydro-1,5-benzothiyazepin-2(3H)-one par dithionite de sodium a donné un produit solide qu'on doit faire une caractérisation plus profonde pour déterminer sa structure .

La réduction de (4*Z*)-4-[2-(2-nitrophenyl)hydrazinylidene]-1,2-diazepane-3,7-dione par dithionite de sodium n'pas eu lieu

Quelques composés synthétisés ont été soumis à des tests biologiques auxquels ils ont Montré une activité biologique remarquable

[1] B. R. Dinish, A. R. Baba, K. U. Sankar, D. C. Gowda; Jornal of Chem. Researches, 5, P. 287-288, (2008)

[2] J.W.Hubbard, A.M. Piegols, B.C.G. Soderberg; Tetrahedron, (2007), 63, 7077.

[3] F. Sun, X. Feng, X. Zhao, Z. Huang, D. Shi; Tetrahedron, 68, P. 3851-3855, (2012)

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

[5] Matyus, P.; Barlin, G.B.; Harrison, P.W.; Wong, M.G.; and Davies, L.P. Aus. J. Chem. 49, (1996), 435

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

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

[8] Barbosa, H. J.; Collins, E. A.; Hamdouchi, C.; Hembre, E. J.; Hipskind, P. A.; Johnston, R. D.; Lu, J.; Rupp, M. J.; Takakuwa, T.; and Thompson, R. C . PCT Int. Appl. WO 2006102194, 2006. Chem. Abstr, 145, (2006), 419159

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

[10] M. Khodja, S. Moulay, H. Boutoumi et H. Wilde; Heteroatom Chemistry; Volume 17, Number 2, (2005)

[11] D. Li, R.Zhao et E. J. La voie, Jornal of Organic Chemestry. (2000), 65, 2802.

[12] W. Baik, D. Kim, H. Lee, W. Chung, B. Hyo Kim et S. Lee; Tetrahedron letters; vol. 38, No. 26, P. 4579-4580, (1997)

[13] David K. O'Dell et Kenneth M. Nicholas; Tetrahedron 59, P. 747-754, (2003)

[14] S. Wang, C. Zhao, T. Liu, L. Yu, F. Yang, J. Tang ; Tetrahedron 72, P. 7025-7031, (2016)

[15] C. Ramesh, B. Rama Raju, V. Kavala, C. Kuo, C. Yao; Tetrahedron 67, P. 1187-1192, (2011)

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

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

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

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

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

[21] Narsinh, D.; and Anamik, S. Ind. J. Pharm. Sci, 63, (2001), 211

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

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

[241] M. Khodja, D. Sicker et H. Wilde, Heterocycles, 37, 401, (1994)

[25] A. Er-Rhaimini, R. Mornet, Synthesis (1988), 154

[26] K.H. Weber, A. Bauer, K.H. Hauptmann, Liebigs Ann. Chem., 476, (1972)

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

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

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

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

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

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