**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITÉ YAHIA FARES DE MEDEA**

**Faculté de technologie**

**Département de Génie Des Procédés et de l'Environnement**

**Mémoire de Fin d'Etudes pour l'Obtention du Diplôme de Master en Génie des Procédés pharmaceutiques**

# Synthèse d'hétérocycles bioactifs par cyclisation réductive

**Encadrés par:**

**M^r LETTREUCH Hichem**

**M^elle YOUCEF TOUMI Khadidja**

**Etudiés par:**

**M^elle BOUKHARI Anissa**

**M^elle SAIDANI Amira**

**Promotion: 2016/2017**

# ملخص

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

الهدف من هذا العمل هو تشكيل مركبات حلقية آزوتية جديد عن طريق الإرجاع الحلقي , هذه المركبات الحلقية الجديدة يمكن أن يكون لها نشاط بيولوجي.

إرجاع مختلف هذه المشتقات بالطرق الكلاسيكية أعطى نواتج تتوافق حسب التحاليل الأولية مع مشتقات البنزوتريازين .

مختلف الطرق المستعملة في تعريف خصائص هذه المركبات كالأشعة تحت الحمراء, ..... أكدت بنيتها.

بعض من هذه المركبات المتحصل عليها خضع لإختبارات بيولوجية أكدت نشاطها.

**الكلمات المفتاحية:** هيدرازون, المركبات الحلقية, الإرجاع الحلقي, البنزوتريازين, النشاط البيولوجي.

# *Résumé*

Les dérivés de 2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle peuvent exister sous deux configurations diastérioisoméres (E) et (Z).

L'objectif de notre travail est la synthèse de nouveaux hétérocycles azotés par cyclisation réductive à partir des dérivés de ses deux hydrazones; ses nouveaux hétérocycles qui sont douée une activité biologiques.

La réduction de ses différents dérivés par les méthodes classique à mener à des produits qui correspond d'après une première caractérisation aux dérivés benzotriazines.

Les différentes méthodes de caractérisation utilisée tel que : IR, $^{1}$H-RMN, $^{13}$C-RMN ont confirmés la structure de ses nouveaux hétérocycles synthétisés.

Quelques composés synthétisés ont été soumis à des tests biologiques auxquels ils ont montré une activité biologique (Antimicrobienne, antioxydante).

**Mots clé :** Hydrazone, hétérocycle, cyclisation réductive, benzotriazine, activité biologiques.

# *Abstract*

The methyl 2-nitrophenylhydrazono pyruvate derivatives can exists in two diastereoisomeris (E) and (Z) configurations.

The aim of our work is the synthesis of new nitrogen heterocycles by reductive cyclization from its two hydrazones; its heterocycles which are possibly endowed with biological activities

The reduction of its various derivatives by conventional methods to lead to products which corresponds; according to a first characterization; to the benzotriazine derivatives.

The different characterization methods used such as: IR, 1H-NMR, 13C-NMR confirmed the structure of its new heterocycles synthesized.

Some synthesized compounds have been subjected to biological tests to which they have shown activity.

**Key words:** Hydrazone, heterocycle, reductive cyclisation, benzotriazine, biological activity.

*Remerciement*

**Tout d'abord, nous remercions ALLAH notre créateur de nos avoir donné la force, la volonté, le courage afin d'accomplir ce travail.**

**Nous adressons nos plus vifs remerciements à notre encadreur Mr LETTREUCH Hichem, qui a proposé le thème de ce mémoire, pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa rigueur scientifique, ses compétences qui ont fortement contribué à la réalisation de ce travail.**

**Nous tenons à remercier tout particulièrement notre co-encadreur Mlle YOUCEF TOUMI Khadidja qu'elle nous aidé de réalisé ce travail, pour ses conseils et ses directives.**

**Nous adressons nos remerciements aux membres de jury :**

**Pr. NEDJIOUI Mohamed (président), Dr AHMADI Afef (examinatrice)**

**pour avoir accepté de juger notre travail.**

**Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie II de la faculté de technologie à l'université YAHIA FARES de Médéa. Nous remercions bien évidement les membres du laboratoire; Mme BOUAISSA Nassima et Mlle GASSMI Nadia pour leurs disponibilités, conseils et leurs aides durant ses mois du travail au laboratoire; ainsi que leurs complicité et leurs bonne ambiance; sans oublier les gens de laboratoire de Blida et surtout Pr. BOUTOUMI.**

**Nous somme tout particulièrement sensible à l'honneur d'exprimer nos profondes gratitudes à nos familles qui nous ont toujours soutenus et bien sur nos collèges et toute personne qui à participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.**

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail*

*A mes chers parents*

*Aucun mot, aucune dédicace ne peut exprimer mon respect, ma considération*

*et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez fait à mes instructions.*

*Sachiez que je vous suis très reconnaissant*

*A mes adorables frères, sœurs, à mes belles sœurs et beaux fréres*

*Vous m'avez toujours soutenu durant toutes mes études ;*

*Je vous souhaite une vie pleine de joie, de bonheur, et de réussite*

*A toute ma famille BOUKHARI & DERBALI*

*A qui je souhaite beaucoup de bonheur et de réussite*

*A mes enseignants*

*A mes adorables amies Soumeya, Selma, Hadjer, Fatima, Djamila, Sarah, Amina, Samira, Ines, Chourouk*

*Et surtout mon binôme SAIDANI Amira mon bras droit qui à une place spéciale dans ma vie ; ma à souhaite beaucoup réussite dans sa vie*

*A tous ceux qui m'aiment*

*A tous ceux qui j'aime*

*A tous ceux qui mon à aidé de prés ou de loin*

***BOUKHARI Anissa***



*Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

*A mes chers parents qu'ALLAH les garder pour moi et m'ont toujours encouragé durant mes mois de travail*

*A mes frères adorés : Rabah, Messaoud, Hamza et bien sur ma sœur Faiza pour leur patience, amour soutien et leur encouragements.*

*A tout la famille SAIDANI, sans oublier toutes mes collèges :*

*Soumeya, Hadjer, Selma, Fatima et Djamila*

*A mon binôme et cher amie BOUKHARI Anissa qui a une place spéciale dans mon cœur et ma vie.*

**SAIDANI Amira**

# Sommaire

Résumé
Remerciement
Dédicaces
Sommaire
Liste des tableaux
Liste des figures
Liste des schémas
Liste des abréviations
Introduction générale 01

***Chapitre I : Partie bibliographique***

I.1.Introduction 03
I.2.Synthèse d'hétérocycle à 5 membres 03
I.3.Synthèse d'hétérocycle à 6 membres 05
I.4. Synthèse d'hétérocycle à 5 et 6 membres 09
I.5. Synthèse d'hétérocycle à 7 membres 09

***Chapitre II : Partie générale***

II.1.Synthèse de (E) et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 11
II.2.Réduction de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 17
II.3.Réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 19
II.4.Synthèse du 2,4-dinitrophénylhydrazine 21
II.5.Synthèse de (E) et (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle 22
II.6.Réduction de (E)-2,4-dinitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle 25
II.7. Réduction de (Z)-2-4-dinitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle 27

II.8.Synthèse du 4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 29
II.9.Synthèse de(E)-et (Z)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle 30
II.10.Réduction de (Z)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle 33
II.11.Réduction par la poudre de fer 35
II.11.1.Réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 35
II.11.2. Réduction de (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 38
II.12. Activité biologique
a)Evaluation de l'activité antimicrobienne 39
b) Evaluation de l'activité antioxydante en utilisant le teste de DPPH 43

***Chapitre III: Partie expérimentale***

III.1.Appareillages 45
III.2.Produits utilisés 45
III.3.Synthèse des composés de départ 46
III.3.1. Préparation de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 46
III.3.2. Préparation de (Z)-2-nitrophénylydrazono pyruvate de méthyle 47
III.3.3.Préparation (E)-2-4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 48
III.3.4.Préparation (Z)-2-4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 49
III.3.5.Préparation (E)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 50
III.3.6. Préparation de(Z)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 51
III.4.Réduction : 52
III.4.1. Réduction de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 52
III.4.2. Réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle 53
III.4.3. Réduction de (E)-2-4-dinitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle 54
III.4.4.Réduction de (Z)-2-4-dinitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle 55
III.4.5. Réduction de (Z)-4 ,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle 56
III.2.6.La réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle par la poudre de fer 57
III.4.7.Réduction de (Z)-2-4-dinitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle par la poudre de fer 58

III.5. Evaluation de l'activité biologique 59
III.5.1.Activité antimicrobienne 59
III.5.2.Evaluation de l'activité antioxydante 6 3
Conclusion générale 66
Référence Bibliographique

## ***Liste des figures***


| | |
|---|---|
| ***Figure II.1:***Spectre $^{1}$H-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle | 13 |
| ***Figure II.2:***Spectre $^{1}$H-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle | 13 |
| ***Figure II.3:*** Spectre $^{13}$C-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 14 |
| ***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 | 15 |
| ***Figure II.6:***Spectre IR de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle | 15 |
| ***Figure II.7:***Spectre de masse de (E)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle | 16 |
| ***Figure II.8:***Spectre de masse de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 16 |
| ***Figure II.9:*** Spectre IR de produit de réduction de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 18 |
| ***Figure II.10:*** Spectre IR de produit de réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 20 |
| ***Figure II.11:*** Spectre IR de 2,4-dinitrophénylhydrazine | 22 |
| ***Figure II.12:*** Spectre IR de (E)-2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 24 |
| ***Figure II.13:*** Spectre IR de (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 24 |
| ***Figure II.14:*** Spectre IR de produit de réduction de (E)-2-4dinitrophénylpyruvate de méthyle | 26 |
| ***Figure II.15:*** Spectre IR de réduction de (Z)-2-4dinitrophénylpyruvate de méthyle | 29 |
| ***Figure II.16:***Spectre IR de (E)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 32 |
| ***Figure II.17:*** Spectre IR de (Z)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 32 |
| ***Figure II.18:*** Spectre IR de réduction de (Z)- 4,5-dichloro-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 35 |
| ***Figure II.19:*** Spectre IR de réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 37 |
| ***Figure II.20:*** Spectre IR de réduction de (Z)- 2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 39 |

| | |
|---|---|
| ***Figure II.21:*** Schéma simplifié du principe de la méthode de l'aromatogramme | 43 |
| ***Figure II.22:*** Réaction du DPPH avec un antioxydant | 43 |
| ***Figure III.1:*** Halo d'inhibition de produit (1) sur S. aureus | 60 |
| ***Figure III.2:*** Halo d'inhibition de produit (1) sur E. coli | 61 |
| ***Figure III.3:*** Halo d'inhibition de produit (2) sur S. aureus | 61 |
| ***Figure III.4:*** Halo d'inhibition de produit (2) sur E. coli | 62 |
| ***Figure III.5:*** Comparaison des zones d'inhibition des deux produits | 63 |
| ***Figure III.6:*** Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH• en fonction d'acide ascorbique | 64 |
| ***Figure III.7:*** Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH• en fonction d'acide ascorbique | 65 |

# Liste des schémas


| *Schéma* | *Titre* | *Page* |
|---|---|---|
| *Schéma II.1* | Synthèse de (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 11 |
| *Schéma II.2* | Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (A) | 17 |
| *Schéma II.3* | Mécanisme réactionnel explificatif de la réduction | 18 |
| *Schéma II.4* | Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (B) | 19 |
| *Schéma II.5* | Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (C) | 19 |
| *Schéma II.6* | Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (B) | 20 |
| *Schéma II.7* | Mécanisme réactionnel de la synthèse du 2,4-dinitrophénylhydrazine | 21 |
| *Schéma II.8* | Synthèse de (E)- et (Z)-2,4dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 23 |
| *Schéma II.9* | Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (D) | 25 |
| *Schéma II.10* | Synthèse de réduction de (E)-2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle | 26 |
| *Schéma II.11* | Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (F) | 27 |
| *Schéma II.12* | Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (H) | 28 |

| | | |
|---|---|---|
| *Schéma II.13* | Mécanisme de réduction de (Z)-2-4dinitrophénylpyruvate de méthyle | 28 |
| *Schéma II.14* | Synthèse de 4,5-dichloro-2- nitrophénylhydrazine | 30 |
| *Schéma II.15* | Synthèse de (E)- et (Z)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazono Pyruvate de méthyle | 31 |
| *Schéma II.16* | Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (G) | 33 |
| *Schéma II.17* | Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (H) | 34 |
| *Schéma II.18* | cyclisation éventuelle menant au dérivé 1,2,4-benzotriazine-3N-oxyde | 36 |
| *Schéma II.19* | Cyclisation éventuelle menant au dérivé 1,2,5-benzotriazépine | 36 |
| *Schéma II.20* | Cyclisation éventuelle menant au dérivé 1,2,4-benzotriazine-3N-oxyde | 38 |
| *Schéma II.21* | Cyclisation éventuelle menant au dérivé 1,2,5-benzotriazépine | 38 |


## ***Liste des tableaux :***


***Tableau III.1:*** Diamètre d'inhinibition provoqués par notre produit 62

## ***Liste des abréviations***

| | |
|---|---|
| Abs | Absorbance de la solution |
| Abs contrôle | Absorbance de DPPH |
| C | Concentration (mg/ml) |
| DPPH | 2,2-Diphenyl-1-Picryl Hydrazyl |
| DMSO | Dimethyl sulfoxide |
| Et | Éthyle |
| E.coli | Escherichia coli |
| Me | Méthyle |
| I% | Pourcentage d'inhibition |
| IR | Infra rouge |
| RMN | Résonance magnétique nucléaire |
| S.aureus | Staphylococues aureus |

# Introduction générale

La chimie des hétérocycles est un domaine très important de la chimie organique. Les hétérocycles existent à l'état naturel, par exemple dans les acides nucléiques, les alcaloïdes indoliques, les vitamines, les hormones etc. Les hétérocycles de synthèse sont largement utilisés comme herbicides, fongicides, insecticides, colorants, conducteurs organiques, des agents stabilisants, inhibiteurs de corrosion, des sensibilisateurs, et bien sûr comme produits pharmaceutiques.

Les composés hétérocycliques trouvent une large application pratique dans la médecine animale et humaine (médicaments divers), dans l'amélioration des récoltes en Agriculture (herbicides, fongicides et insecticides) ou bien sont utilisés comme détergents, colorants et explosifs. Ils sont également présents dans les polymères, semi-conducteurs et cellules photovoltaïques.

Les hétérocycles sont une classe de composés chimiques dans lesquels un atome ou plus d'un carbocycle est remplacé par un hétéroatome comme l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre…etc Les hétérocycles les plus courants contiennent de l'azote et de l'oxygène

. Ils occupent une place très importantes dans la chimie organique. Ces molécules se réunies en effet dans une même structure les caractères des composés cycliques saturés, partiellement saturés ou aromatiques, et ceux non moins intéressants des groupements fonctionnels construits autour des hétéroatomes.

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

La cyclisation réductive des composés aromatiques nitrés est utilisée pour la synthèse des hétérocycles aromatique azotés apparentés [1].

Donc ; notre travail à été focalisé sur la synthèse d'hétérocycles azotés bioactif par cyclisation réductive du groupement nitro.

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

- ✓ Synthèse et caractérisation des isomères (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.

- ✓ Synthèse et caractérisation des isomères (E)- et (Z)-2-4-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.
- ✓ Synthèse et caractérisation des isomères (E)- et (Z)- 4,5-dichloro-2-nitrophénylydrazono pyruvate de méthyle.
- ✓ Etude de la réduction de ces isomères par différentes méthodes de réductions.
- ✓ Evaluation de l'activité biologique de quelques composés obtenues.

Le présent mémoire comprend trois grands chapitres :

- ✓ Le premier chapitre est réservé à une synthèse bibliographique portant sur la synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive.
- ✓ Le deuxième chapitre, généralités, décrit en détails les méthodes du synthèses des composés, leurs caractérisations par les différentes méthodes physiques d'analyse avec les discussions des résultats, ainsi que les méthodes suivies pour l'évaluation de l'activité biologique de nos produits.
- ✓ Le troisième chapitre est consacré aux représentations des résultats obtenus.

# Chapitre I :
# Partie bibliographique

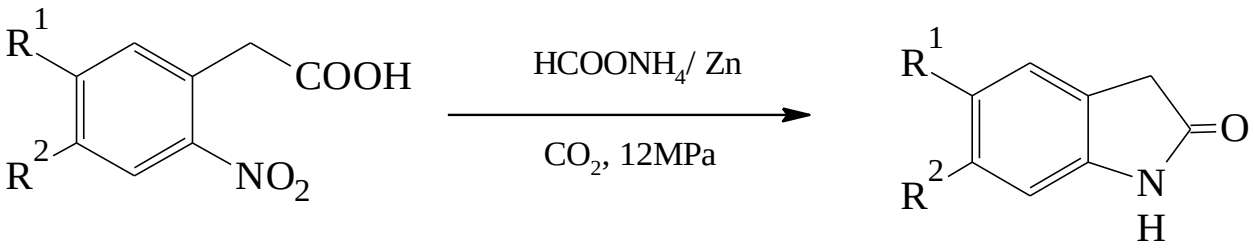
## I.1. Introduction :

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 :

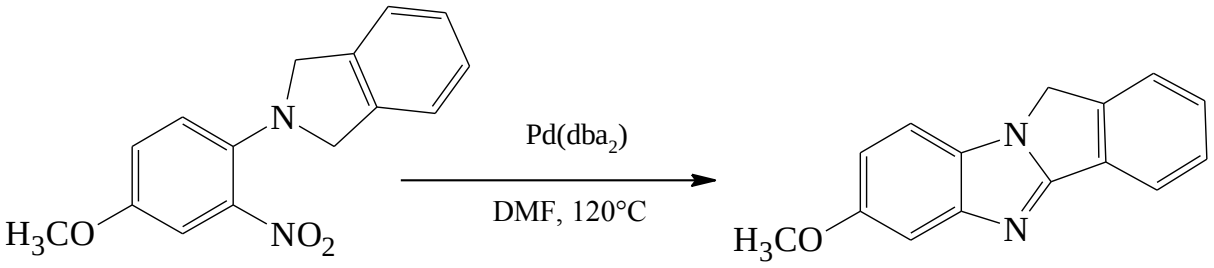
La synthèse des dérivés de 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one à été réalisé par la réduction des dérivés d'acide 2-nitrophenyl acétique en utilisant le zinc comme agent réducteur [2].



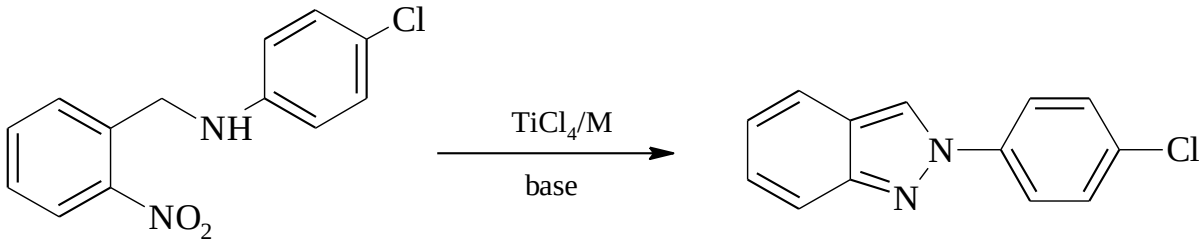

**$R^1$:** H, F

**$R^2$:** 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 [3]



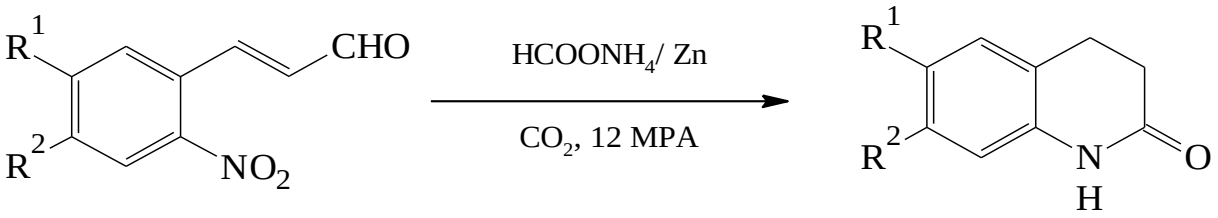

Sun et ses collaborateurs ont synthétisé le 2-(4-chlorophenyl)-2*H*-indazole par cyclisation réductive de 4-chloro-*N*-(2-nitrobenzyl) aniline en milieu basique en utilisent différents métaux [4].




**M:** Zn, Mg, Fe, Al, Sn

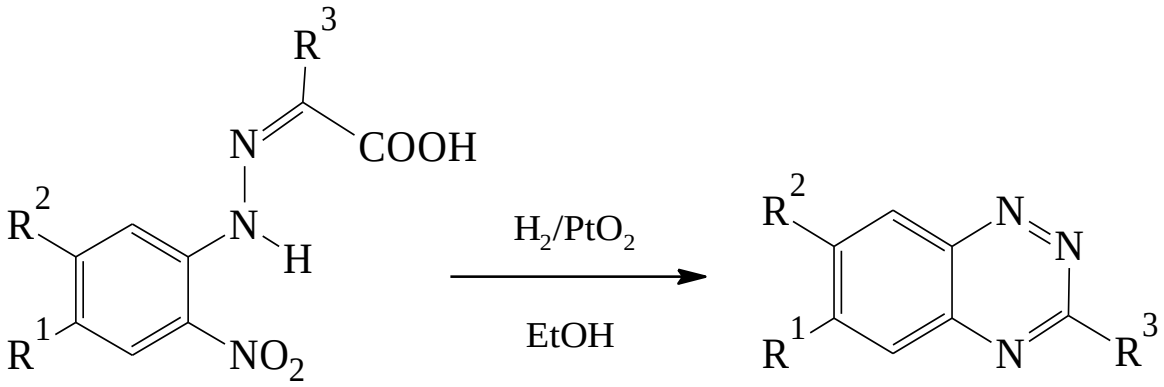
## I.3. Synthèse d'hétérocycle à 6 membres :

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



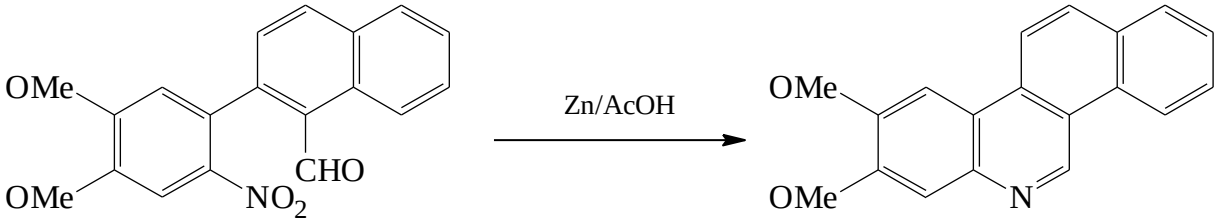

**R¹:** H, F **R²:** H, OH, OMe

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 [5].

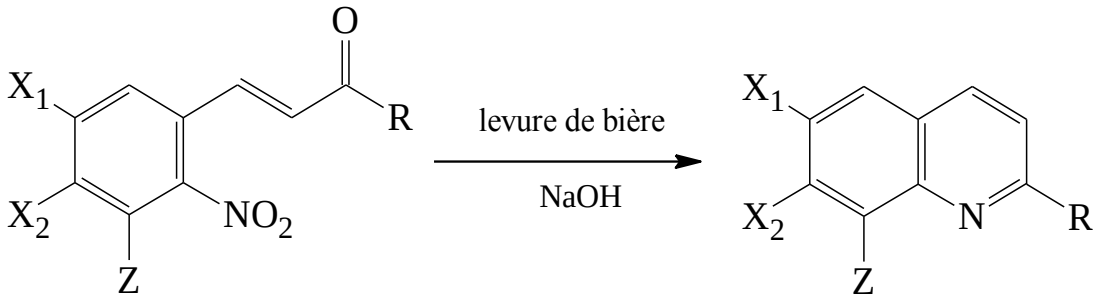



**R¹:** H, Cl, Br, NH2 **R²:** H, Cl, Br **R³:** $CH_3$, Ph

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 de 90% [6].

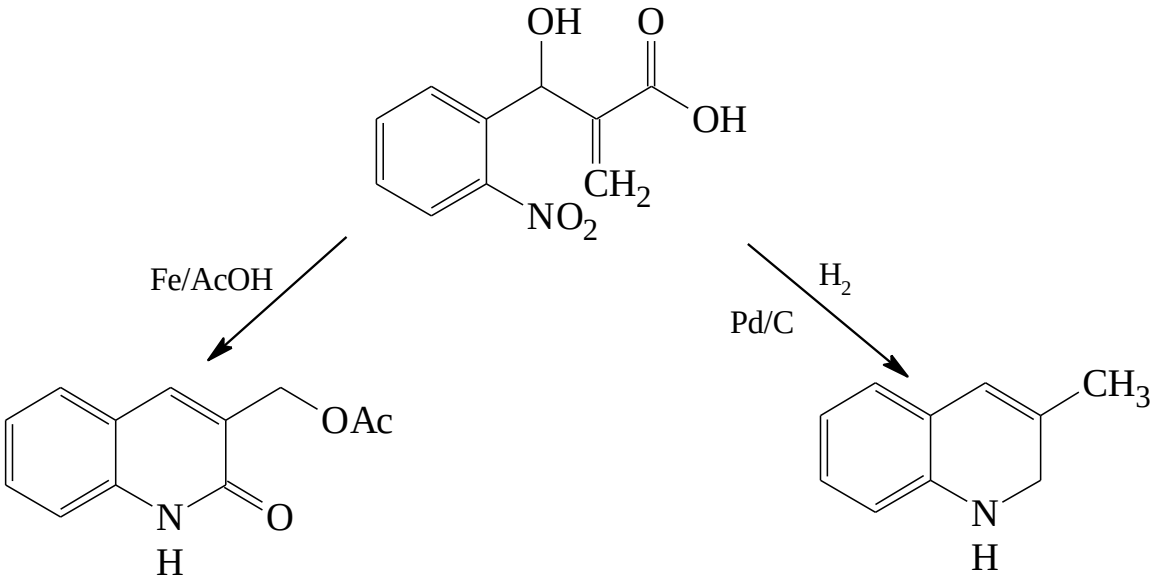



Une méthode de réduction basé sur l'utilisation de la levure de bière à été utilisé pour préparé le quinoline N-oxyde à partir de (3*E*)-4-(2-nitrophenyl) but-3-en-2-one [7].

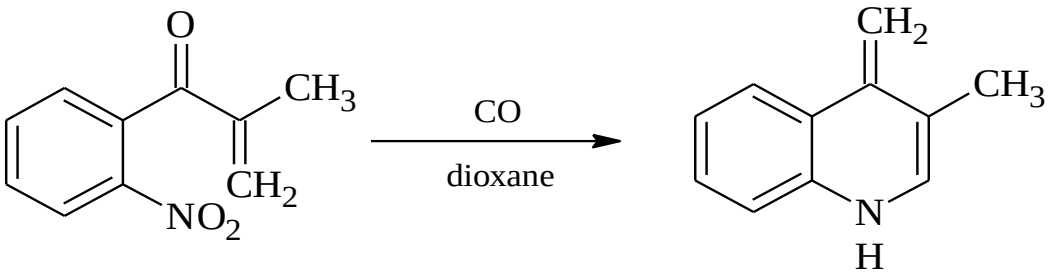



**$X_1$:** H, Cl **$X_2$:** H, $NO_2$ **Z:** H, OMe **R:** H, $CH_3$, Ph

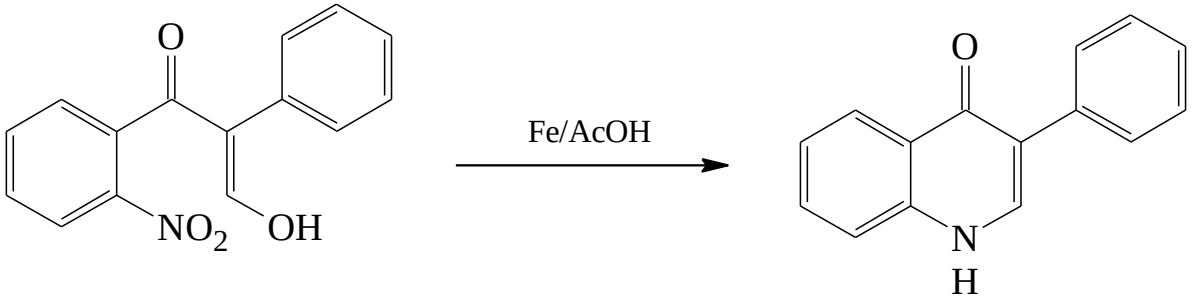
La réduction de l'acide 2-[hydroxy(2-nitrophenyl)methyl]prop-2-énoique dans le fer et l'acide acétique mène au acétate (2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)méthyle , et par hdrogénation catalytique donne le 3-methyl-1,2-dihydroquinoline [8].



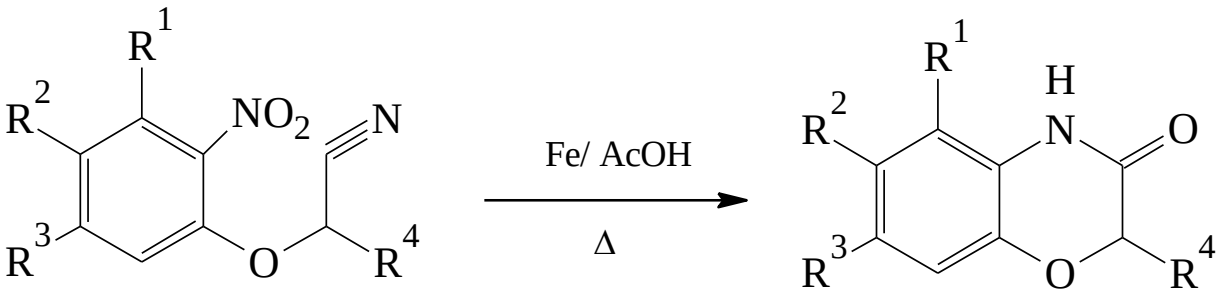

La cyclisation réductive de 2-méthyle-1-(2-nitrophenyl)prop-2-en-1-one dans le monoxyde de carbone et le dioxane comme solvant à mené au 3-methyl-4-methylidene-1,4-dihydroquinoline.




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 l'acide acétique [9].



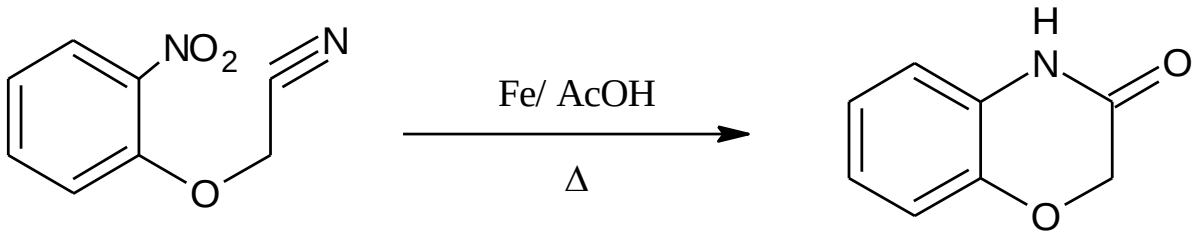
Les dérives de 2*H*-1, 4-benzoxazin-3(4*H*)-one sont synthétisés à partir des dérivés de 1-(cyanoperoxy)-2-nitrobenzene en utilisant le fer et l'acide acétique [10].




**R¹:** H, Me **R²:** H, Me, Cl, F, OMe, $CO_2Et$

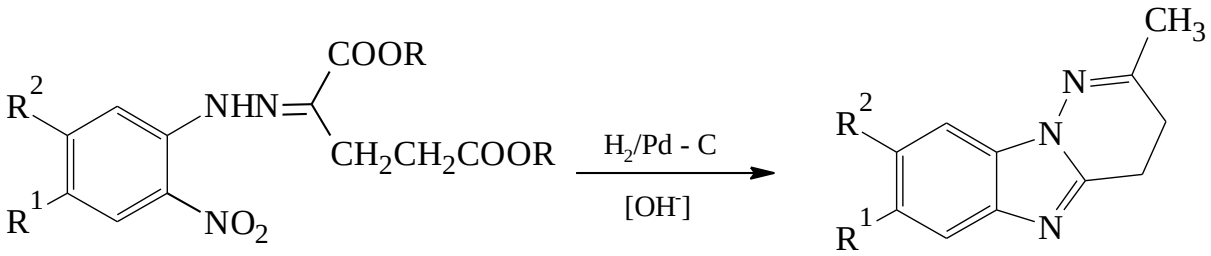
**R³:** H, F, Me, OMe, $CO_2Me$ **R⁴:** H, Me, Ph, $C_3H_7$, $C_2H_5$, $C_2H_4Cl$

Le 2*H*-1, 4-benzoxazin-3(4*H*)-one est synthétisé à partir de 1-(cyanoperoxy)-2-nitrobenzene par le même procédé décrit précédament.



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

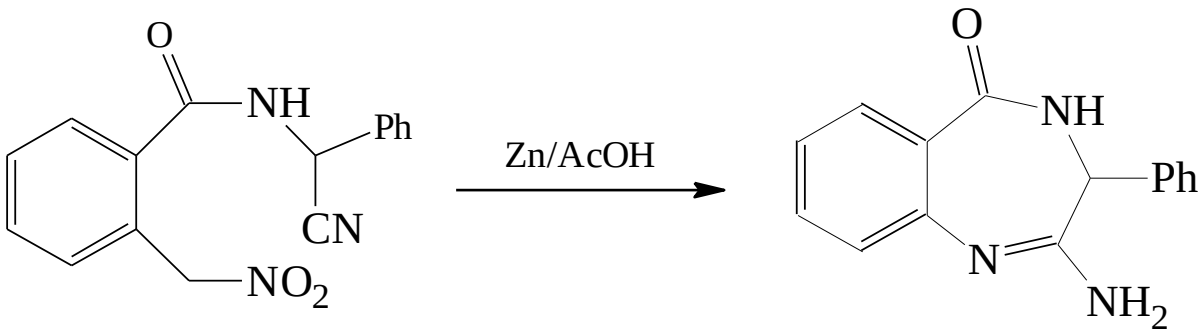
L'hydrogénation catalytique de (E)-2-nitrophénylhydrazono glutarate de dialkyle avec un traitement ultérieur du mélange réactionnel mène à une cyclisation réductive, le produit obtenu est le dérivé pyridazino [1,6-a]benzimidazole [11].



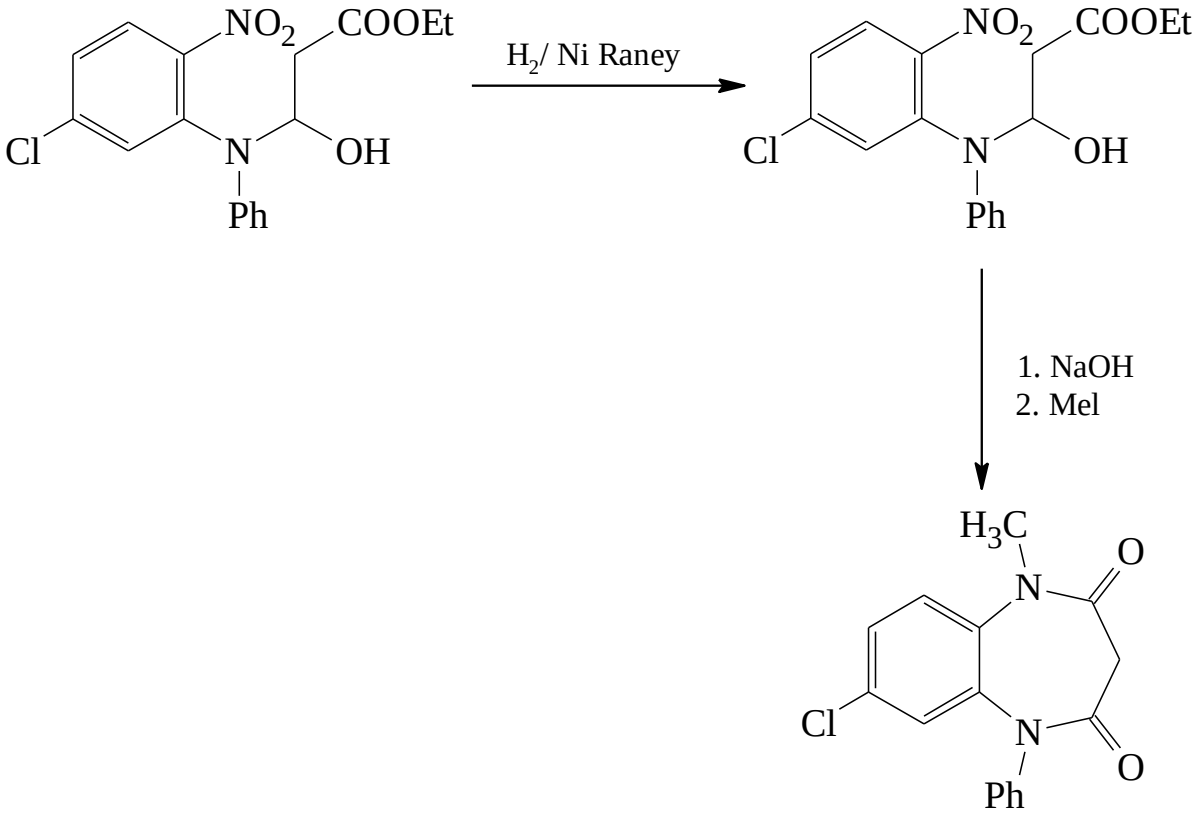

**$R^1$=$R^2$**=H, Cl **R :**Me, Et

## 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 [12] .



La réduction catalytique de 3-[(5-chloro-2-nitrophényl)(pheenyl)amino]-3-oxopropanoate d'éthyle mène en deux étapes au 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,5-benzodiazepine-2,4(3H,5H)-dione [13].



# Chapitre II:
# Matériels et méthodes

## 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)

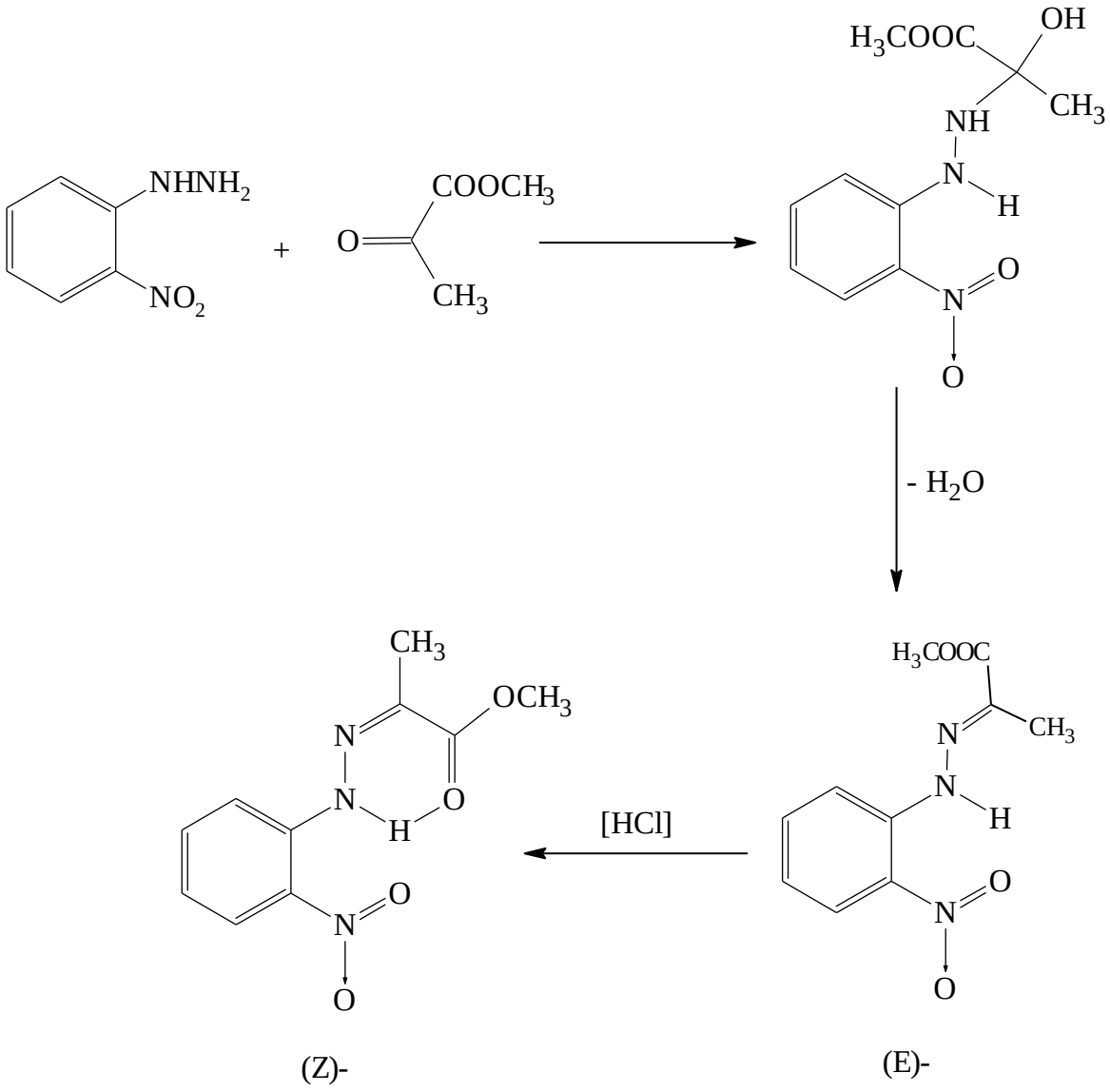



***Schéma II.1:*** **Synthèse de (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

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)}.

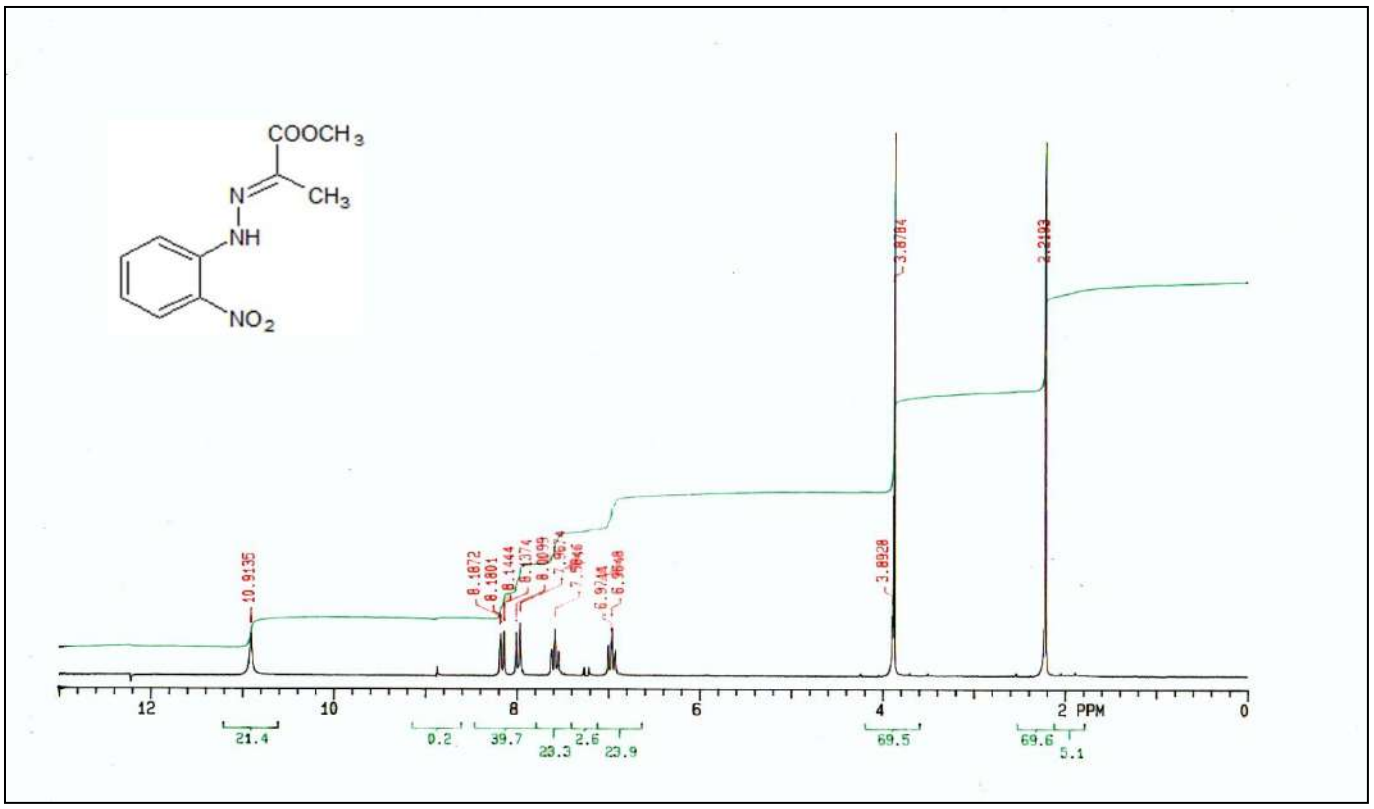



***Figure II.1:*** **Spectre $^{1}$H-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle**

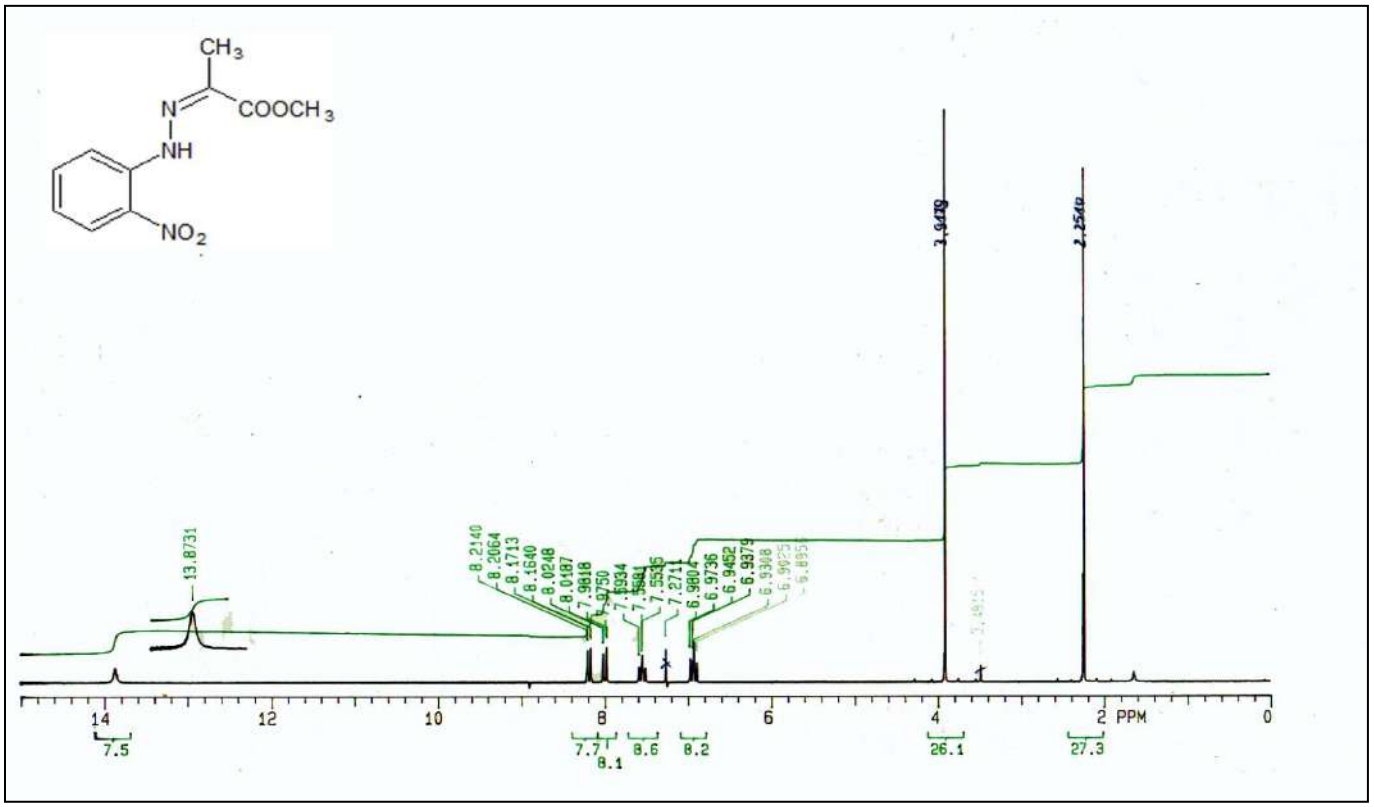



***Figure II.2:*** **Spectre $^{1}$H-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle**

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).

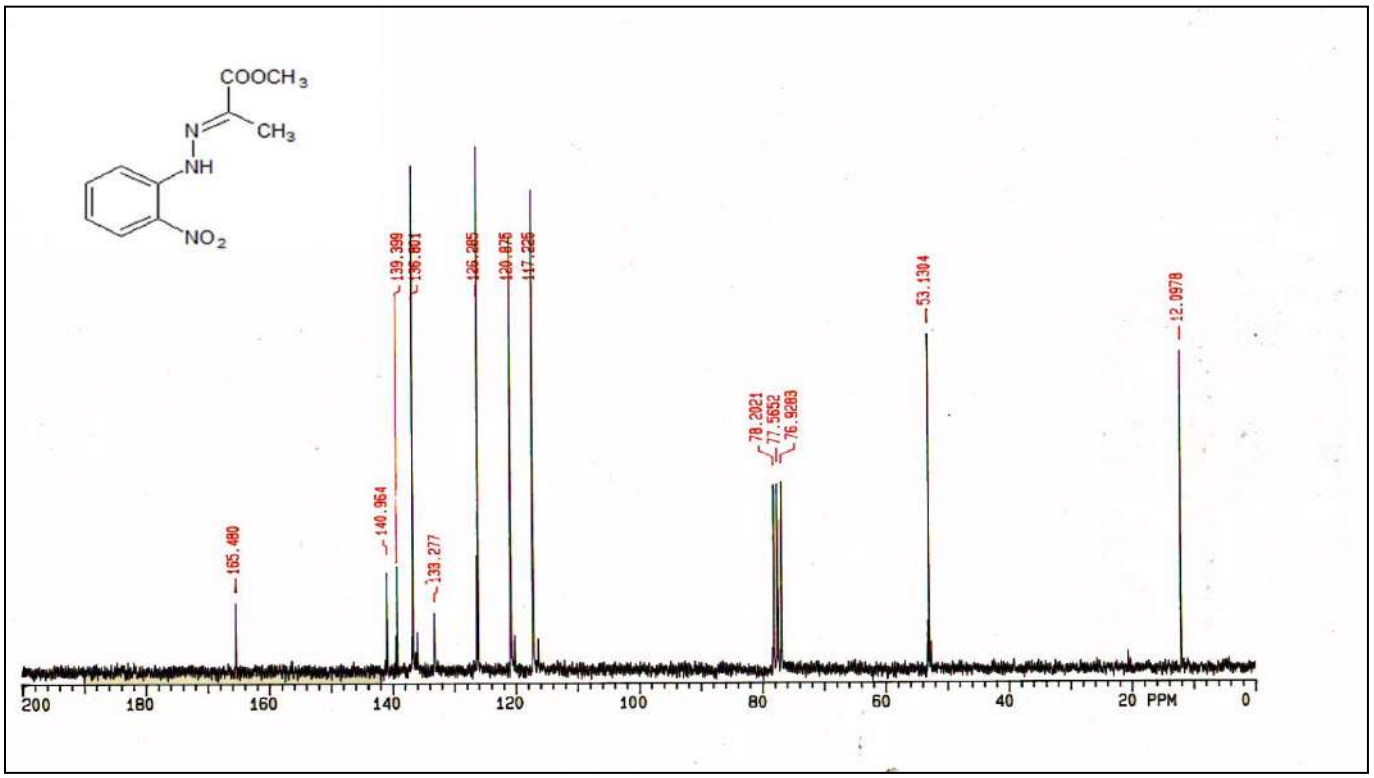



***Figure II.3:*** **Spectre $^{13}$C-RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

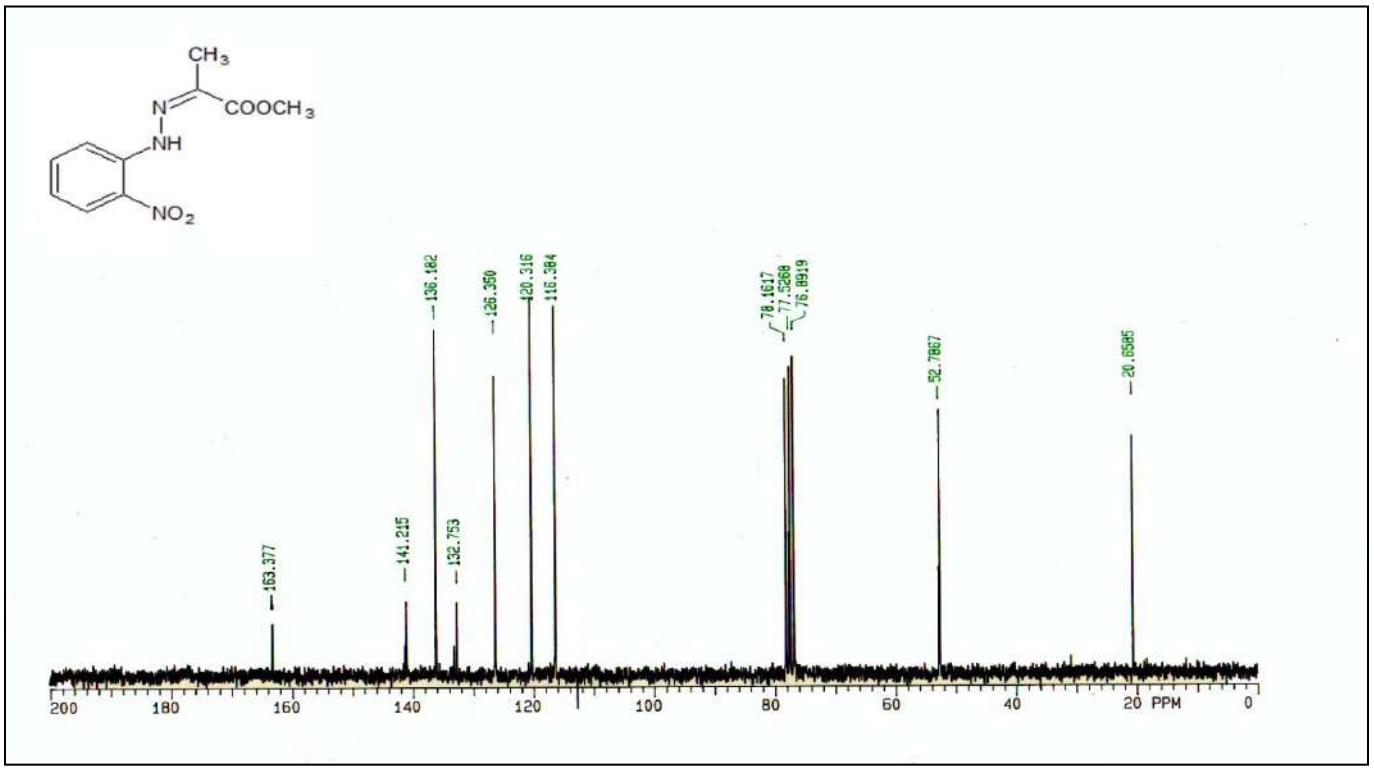



***Figure II.4:*** **Spectre $^{13}$C-RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle**

Le spectre IR des deux isomères montrent des bandes d'absorptions caractéristiques de groupements carbonyle entre 1697 et 1698 $cm^{-1}$, celui de groupement N-H apparait à 3233,09 et 3234,57 $cm^{-1}$ respectivement (Figures II.5 et II.6).

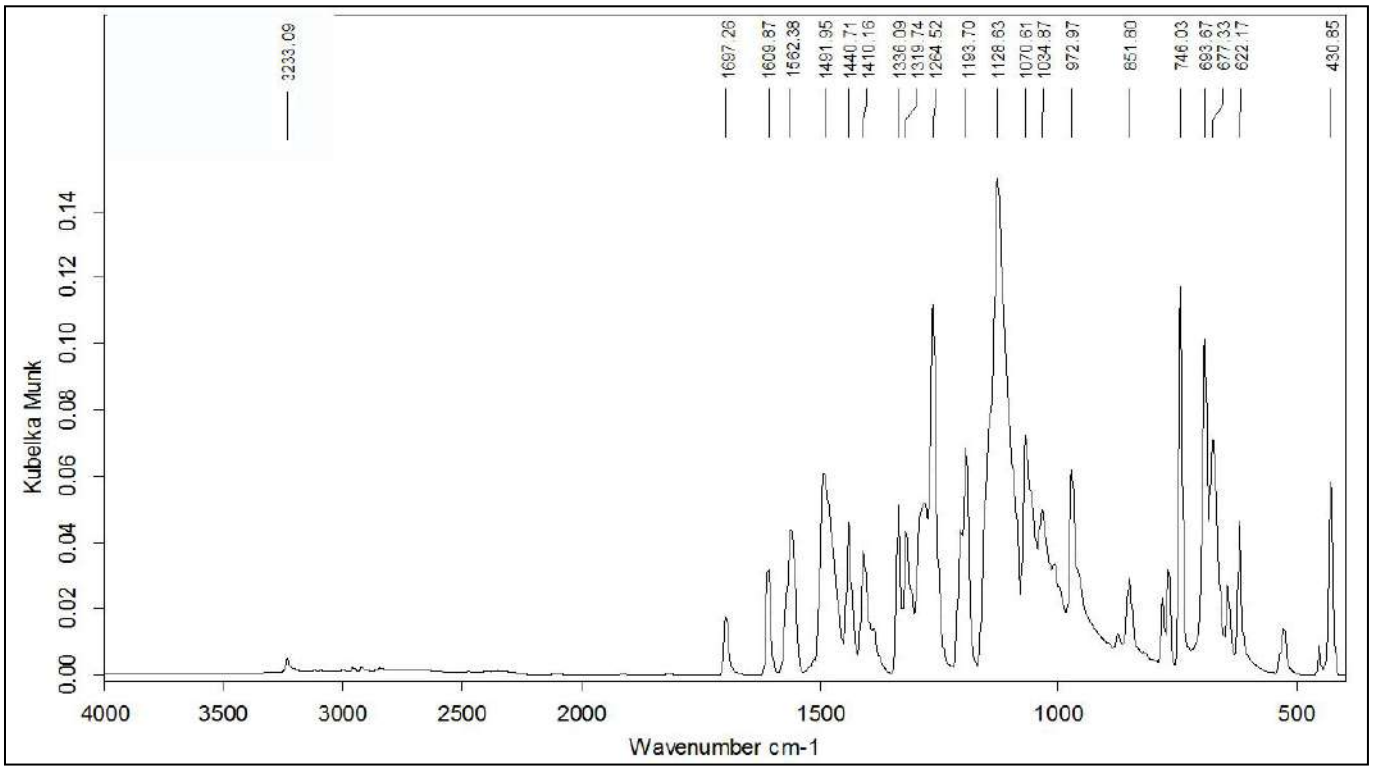



***Figure II.5:*** **Spectre IR de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

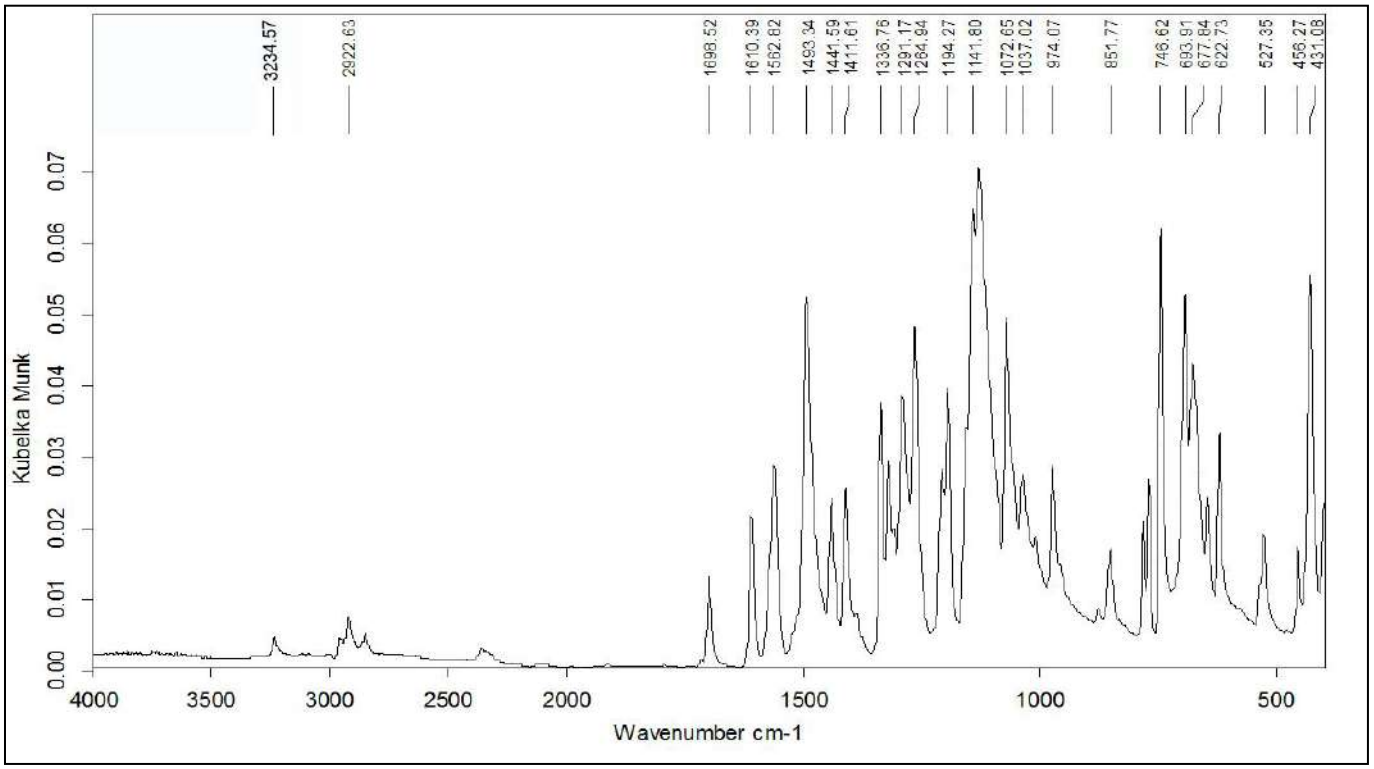



***Figure II.6:*** **Spectre IR de (Z)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle**

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

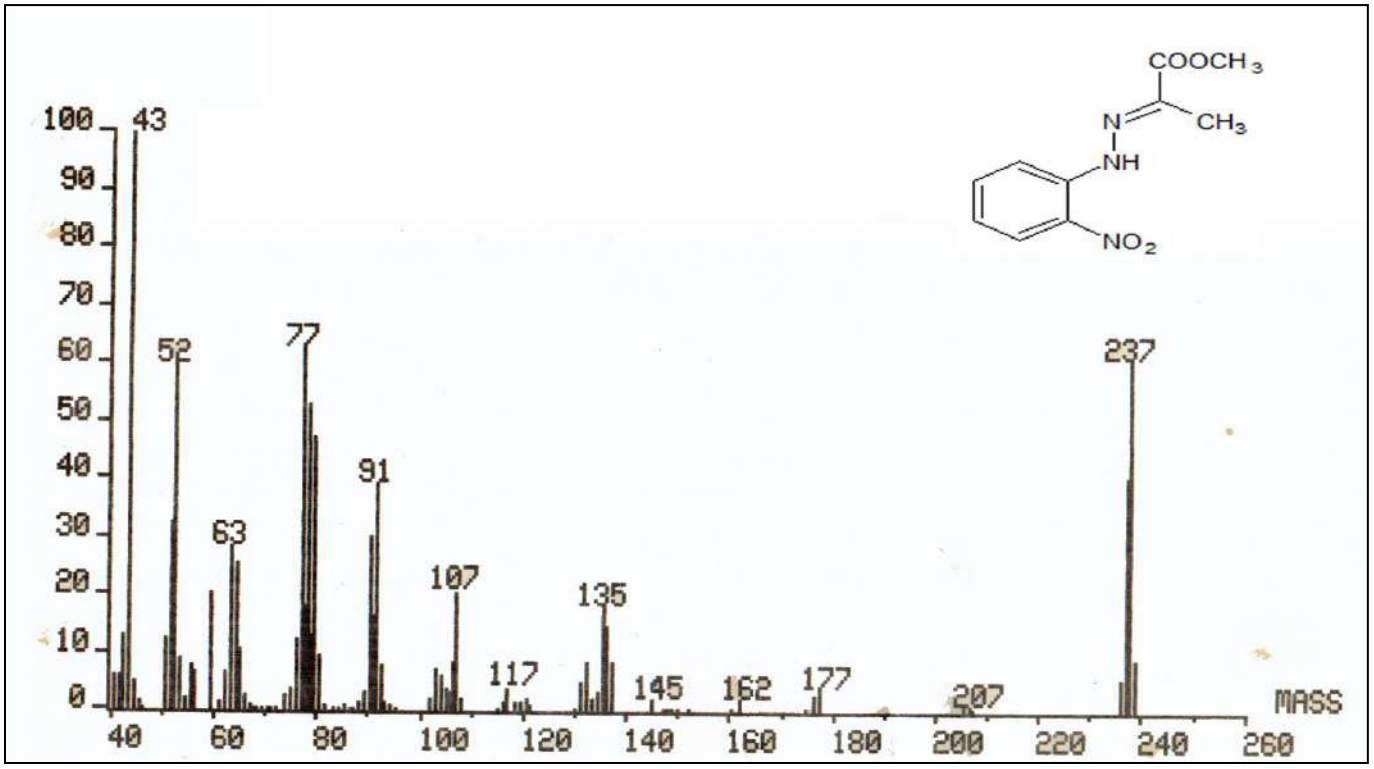



***Figure II.7:*** **Spectre de masse de (E)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle**

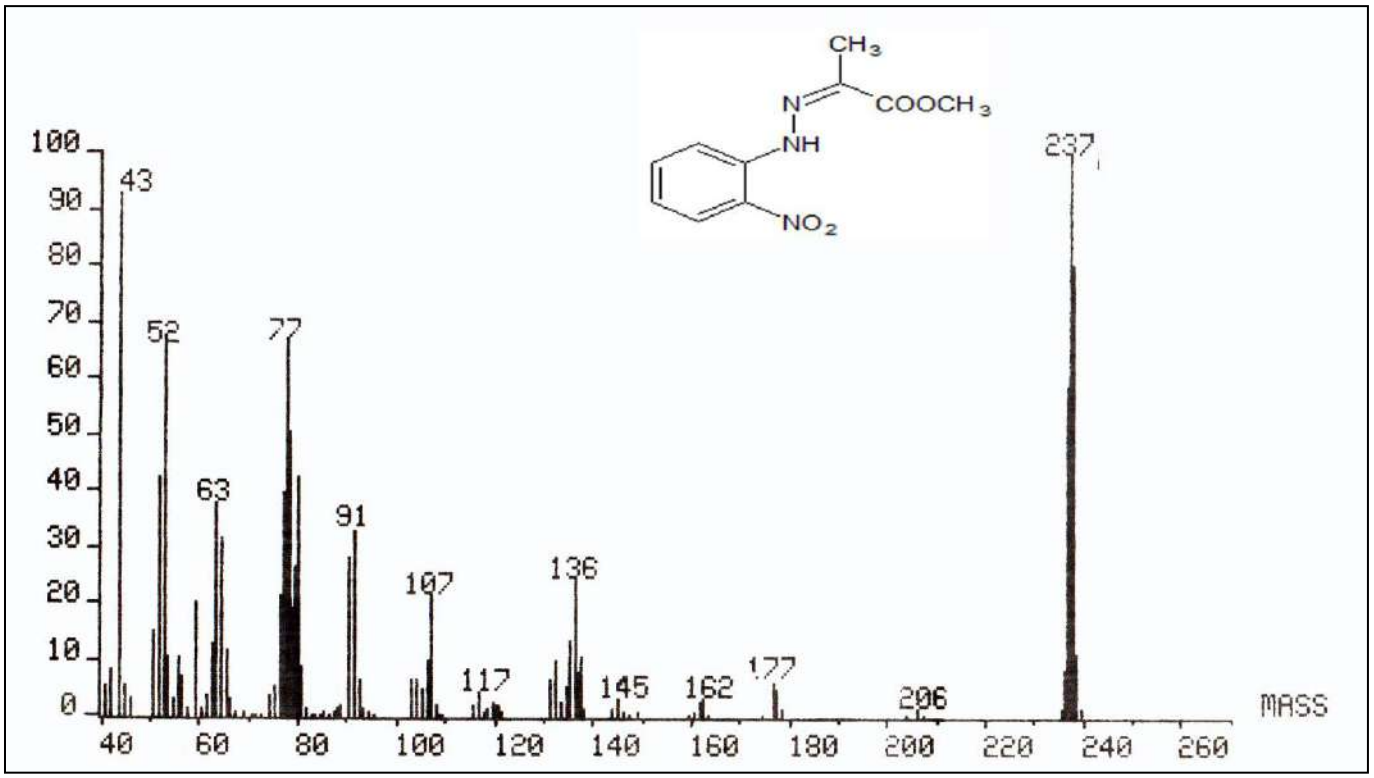
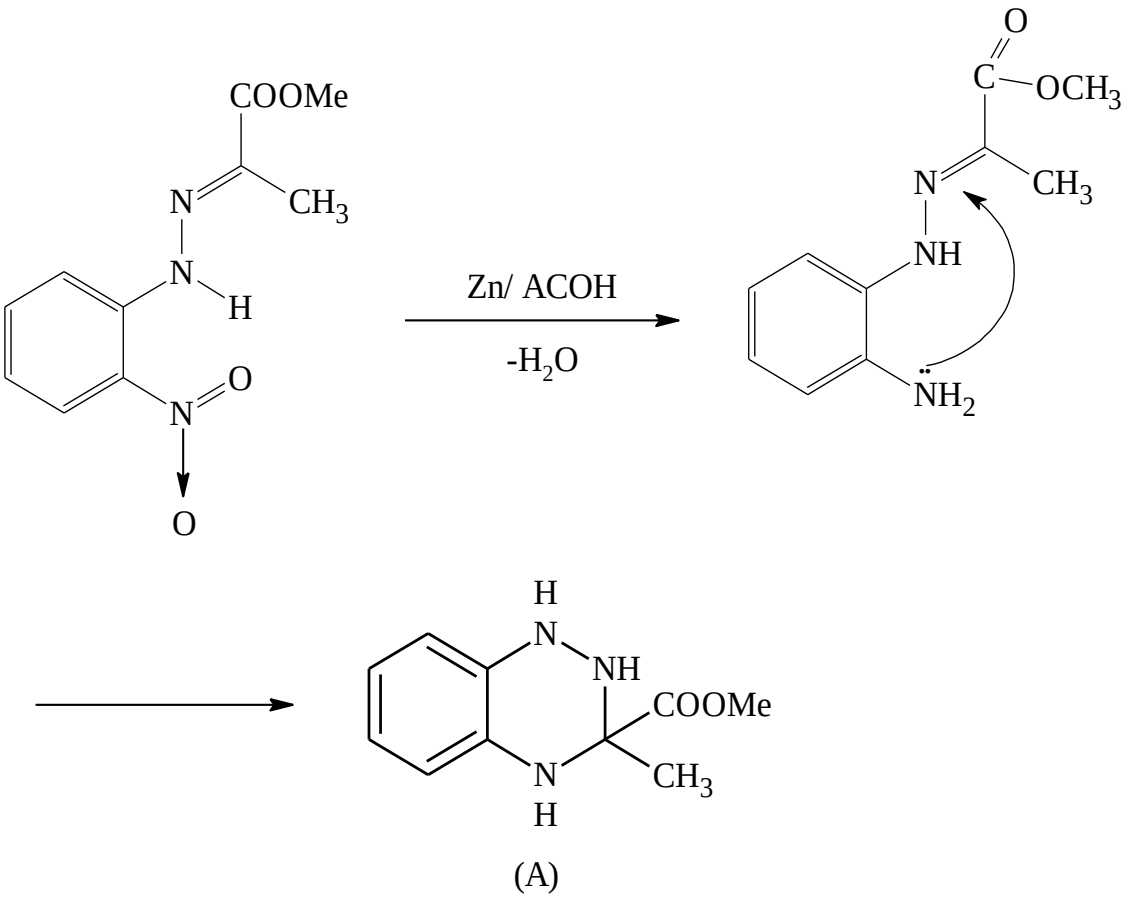



***Figure II.8:*** **Spectre de masse de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

## II.2. Réduction de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle:

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 (A) (Schéma II.2).




(A)

***Schéma II.2:*** **Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (A).**

A cet effet le (E)-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle est suspendu dans l'acide acétique et après l'ajout de zinc ; est porté sous reflux pendant 3 heures (changement de couleur). Après filtration du zinc et distillation du solvant dans l'évaporateur rotatif le produit restant dans le ballon se cristallise après refroidissement. On a obtenu un précipité de couleur marron, avec une forte odeur caractéristique de benzotriazine. Le spectre IR montre la disparition des pics caractéristiques de groupement $NO_2$ et l'apparition des nouveaux pics caractéristiques de

groupement NH entre 2951,69 et 2953,27 $cm^{-1}$et la diminution de pic caractéristique de groupement carbonyle à 1748,51 $cm^{-1}$ à cause de pont d'hydrogène formé (Figure II.9)

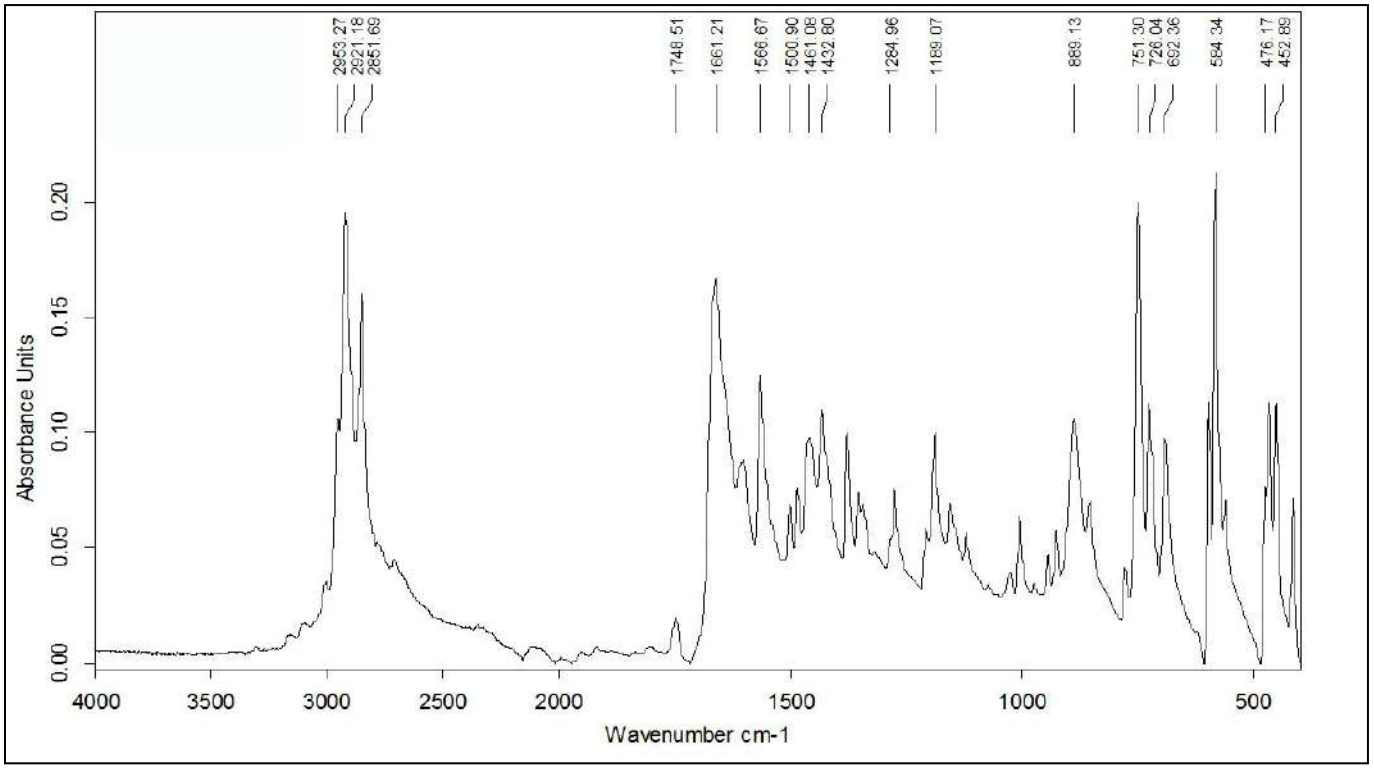



***Figure II.9:*** **Spectre IR de produit de réduction de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

Donc on peut confirmer qu'il y'a eux une réduction de l'isomère (E) avec une isomérisation due à la présence de l'acide acétique en milieu réactionnel (Schéma II.3).

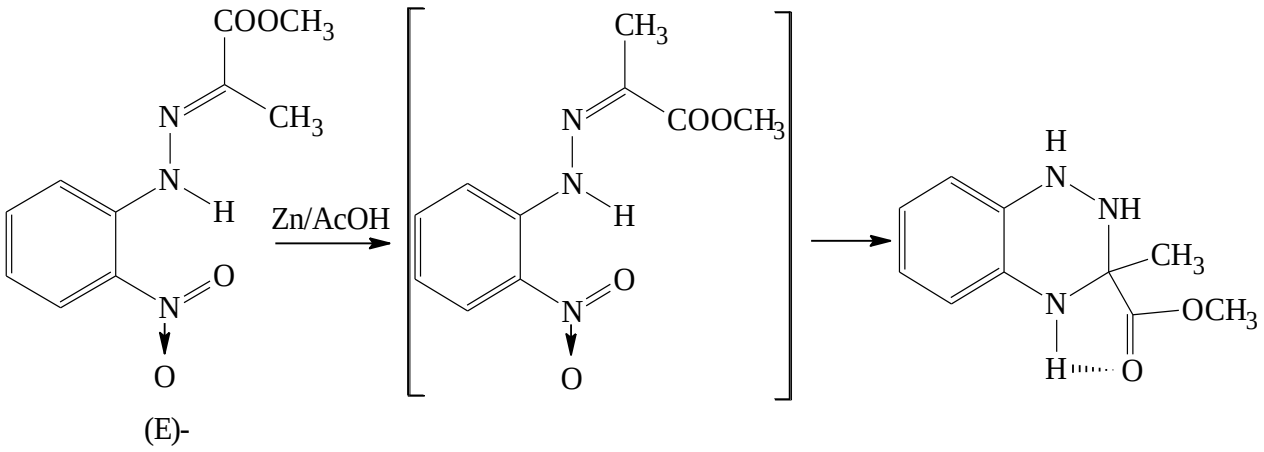
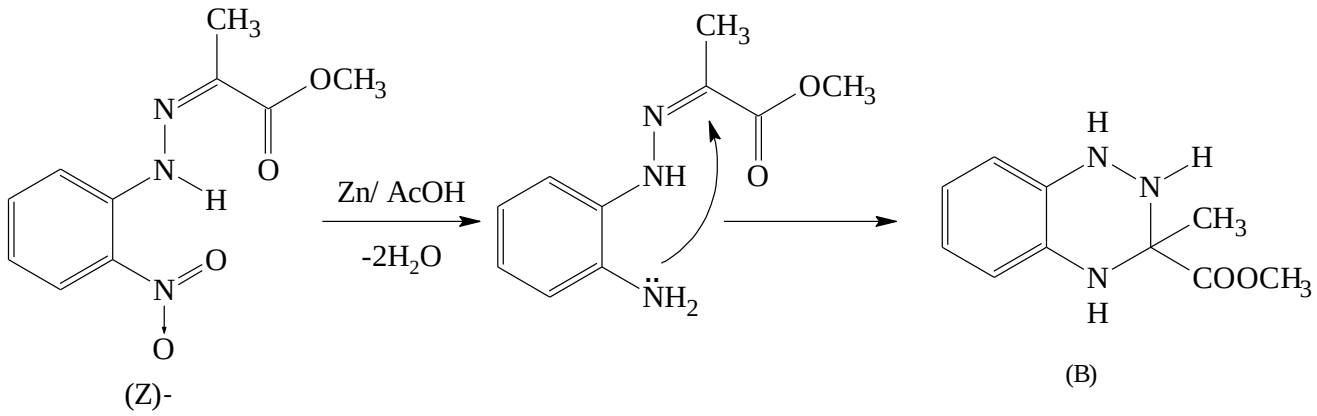



***Schéma II.3:*****Mécanisme réactionnel explificatif de la réduction**

## II.3. Réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle:

En ce qui concerne l'isomère (Z); deux possibilités de cyclisation réductive peuvent être envisagées.

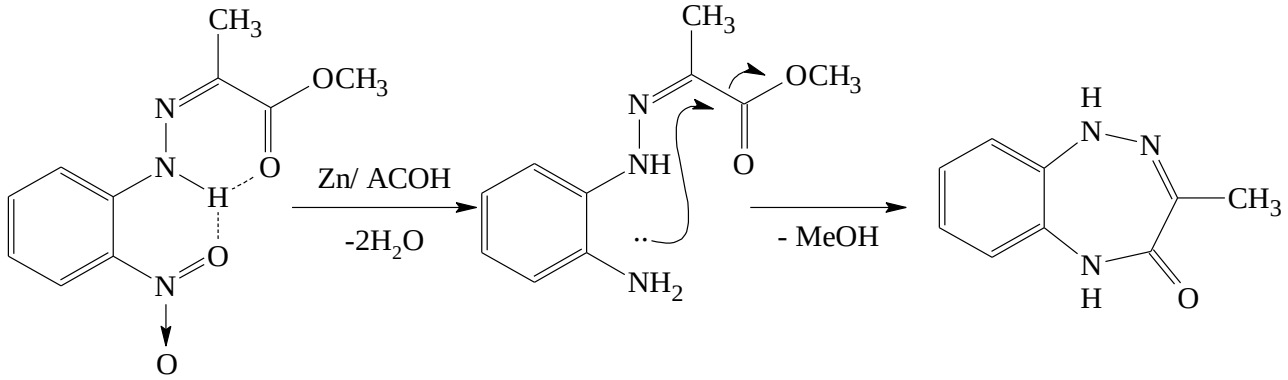
Comme décrit plus haut la réduction du groupement nitro au groupement amino par réduction de cet isomère pourrait aussi aboutir à un dérivé 1,2,4-benzotriazine (B). (Schéma II.4).




(Z)- (B)

***Schéma II.4 :*** **Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (B)**

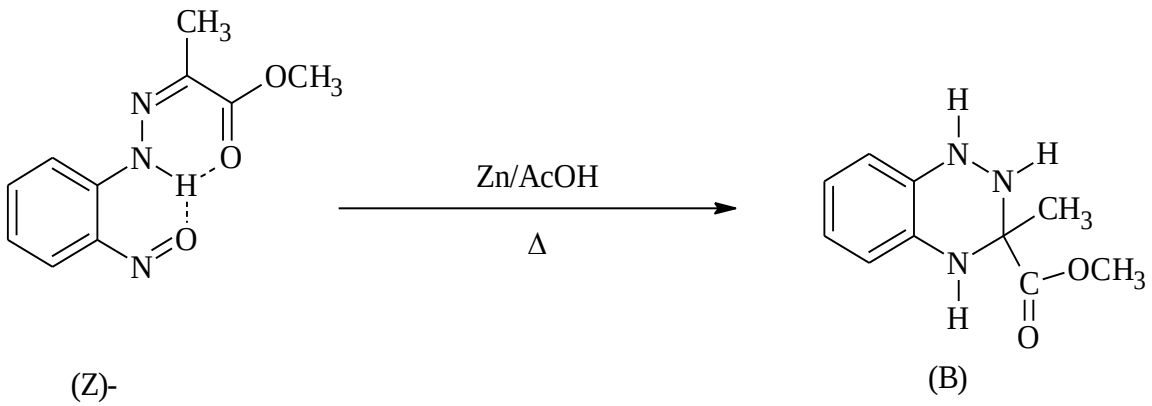
De même la réduction du groupement nitro au groupement amino, une attaque nucléophile de ce dernier sur le groupement carbonyle se trouvant en position favorable pourrait mener, avec élimination de méthanol, à un dérivé 1,2,5-benzotriazépine (C). (Schéma II.5).




(Z) (C)

***Schéma II.5:*** **Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (C)**

La réduction opérée dans les mêmes conditions que celles de l'isomère (E) a mené à un produit d'odeur caractéristique forte des dérivés 1,2,4- benzotriazine (B) (schéma II.6).




(Z)- (B)

***Schéma II.6 :*** **Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (B)**

La structure du composé a été confirmée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi que le spectre IR qui montre les bandes caractéristiques du groupement carbonyle à 1748,51 $cm^{-1}$ et le mode vibrationnel d'élongation des liens NH à 2951,69 ; 2921,18et 2953,27 $cm^{-1}$ (figure II.10).

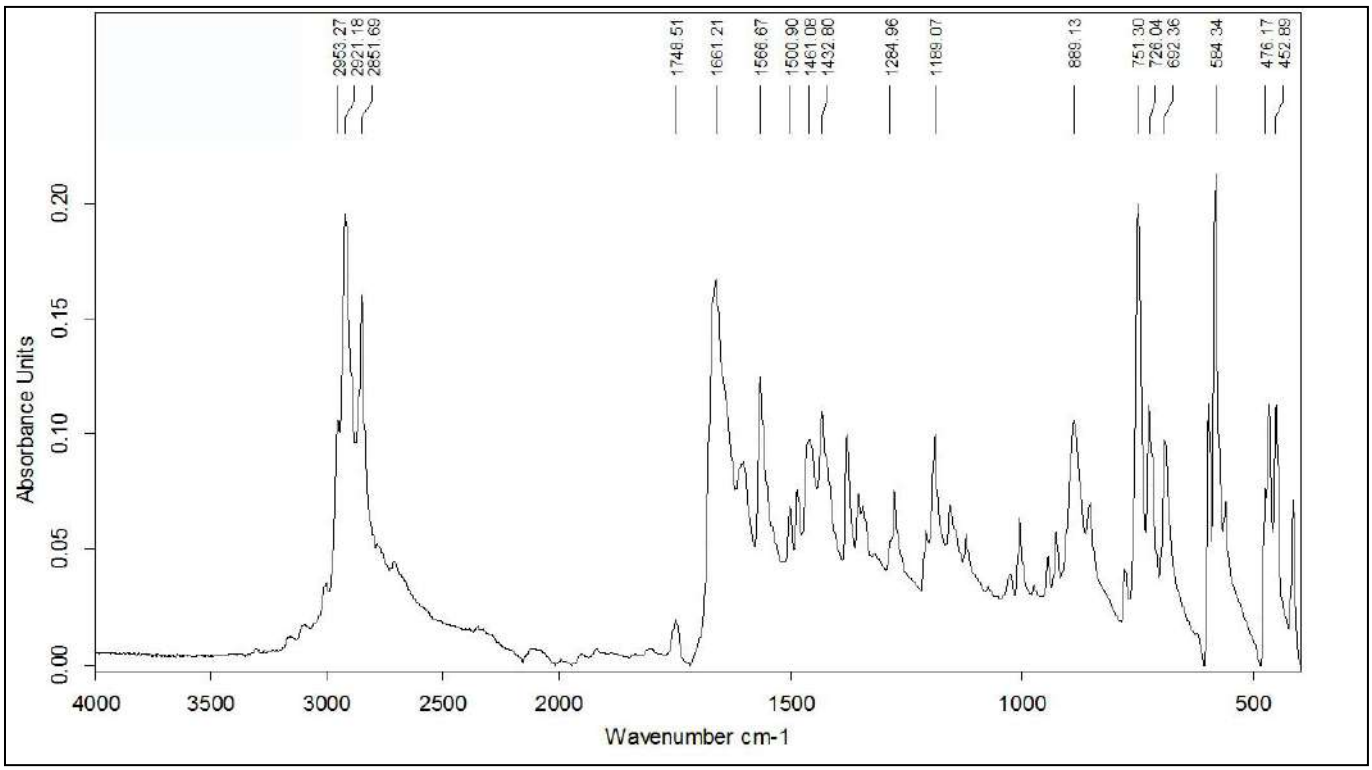



***Figure II.10:*** **Spectre IR de produit de réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

## II.4. Synthèse du 2,4-dinitrophénylhydrazine:

On peut obtenir le 2,4-dinitrophénylhydrazine à partir de 1-chloro-2,4-dinitrobenzène selon le mécanisme addition/élimination en éliminant l'acide chlorhydrique comme sous produit (Schéma II.7)

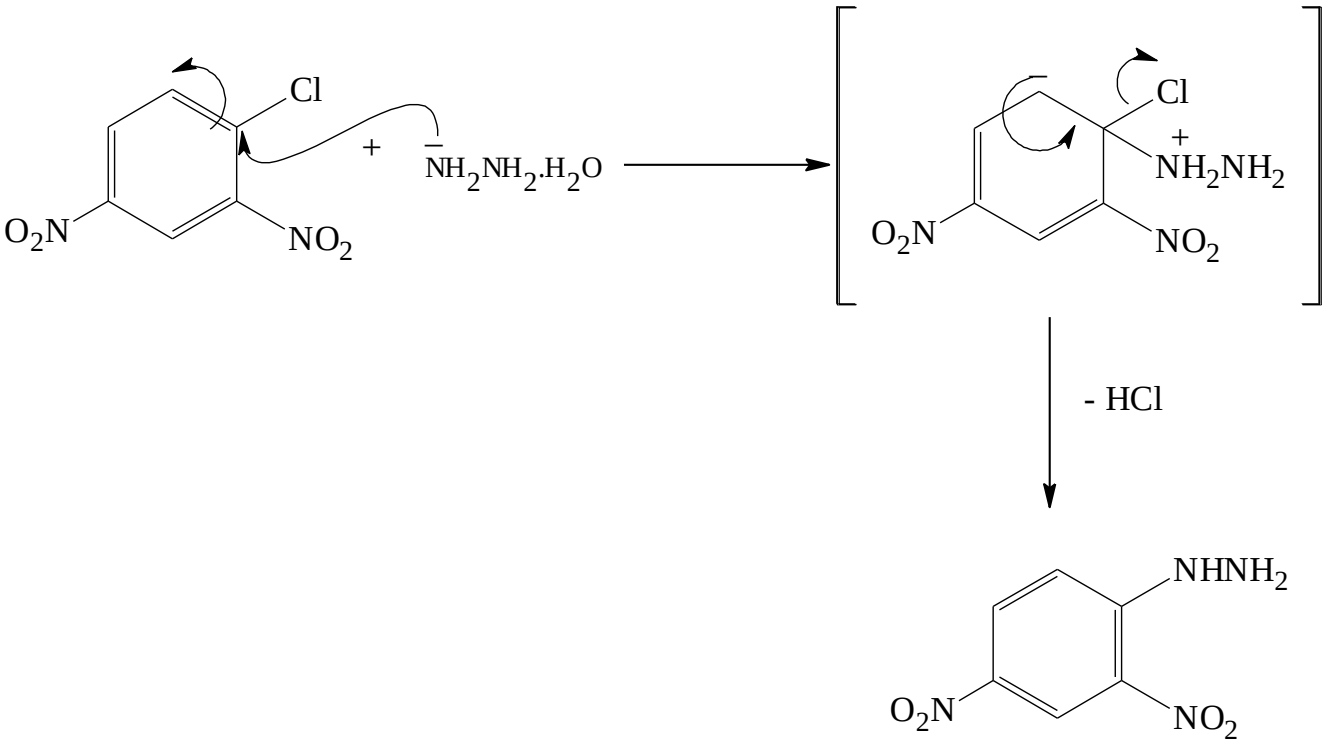



***Schéma II.7 :*** **Mécanisme réactionnel de la synthèse du 2,4-dinitrophényl hydrazine**

Le spectre IR montre les vibrations caractéristiques des groupements NH et $NH_2$ entre 3102,75 et 3323,03 $cm^{-1}$. Les bandes d'absorption du groupement ($NO_2$) apparaissent à 1513,11$cm^{-1}$(Figure II.11).

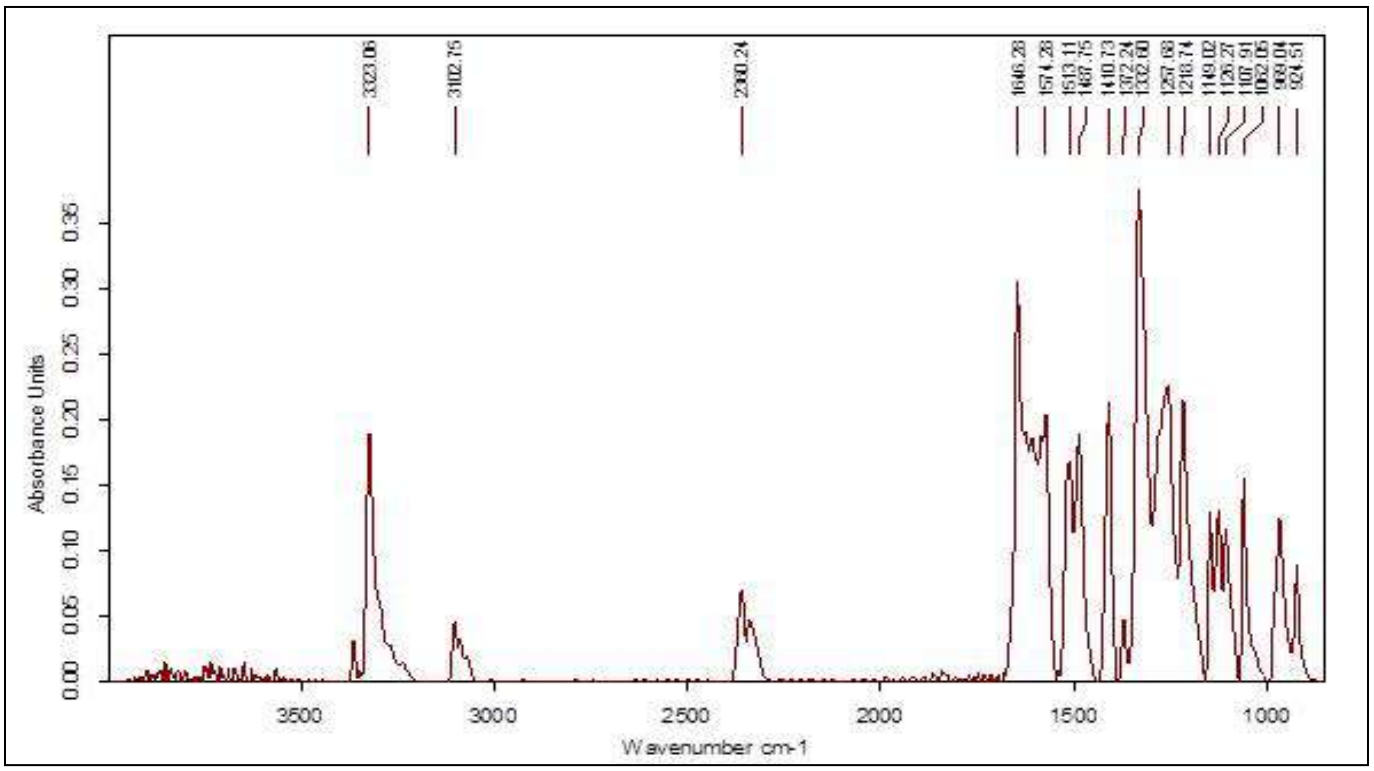



***Figure II.11:*** **Spectre IR de 2,4-dinitrophénylhydrazine.**

## II.5. Synthèse de (E)- et (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle:

La synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle se fait de la même façon que celle décrite précédemment par un mécanisme en deux étapes (addition/élimination) (Schéma II.8)

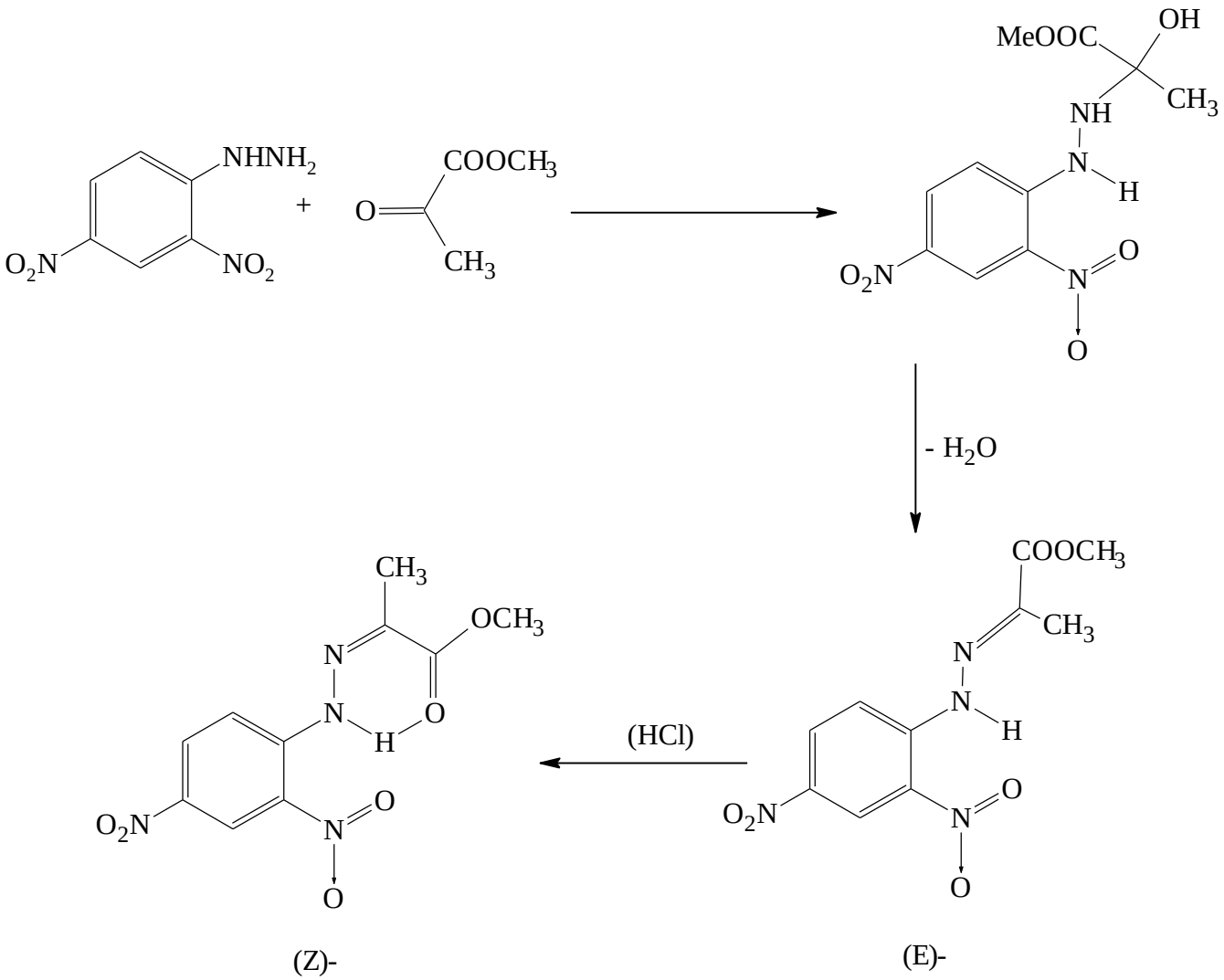



***Schéma II.8:*** **Synthèse de (E)- et (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

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.

Le spectre IR des deux isomères montrent des bandes d'absorptions caractéristiques de groupements carbonyle entre 1698 et 1714 ,95 $cm^{-1}$, celui de N-H apparait à 3319,25 et 3323,55$cm^{-1}$ respectivement (Figures II.12 et II.13).

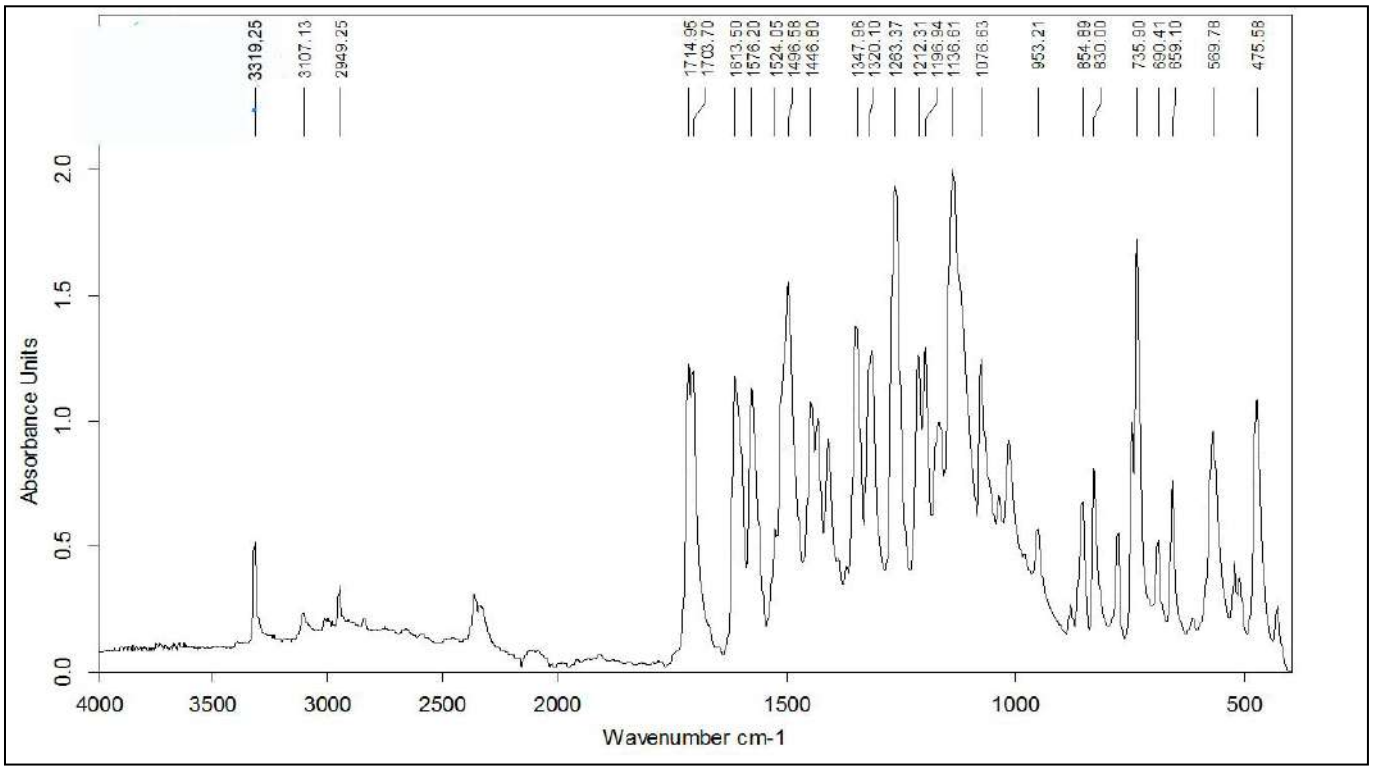



***Figure II.12:*** **Spectre IR de (E)-2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

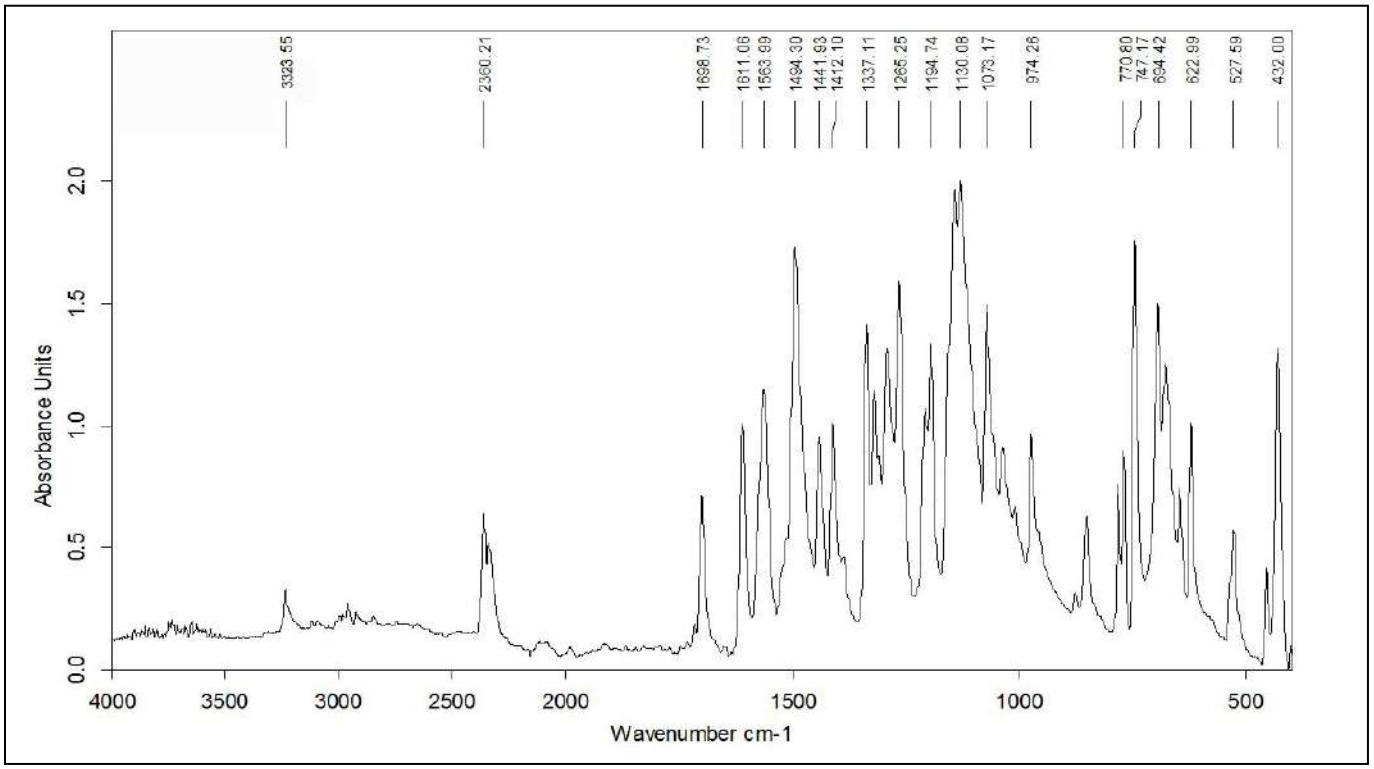
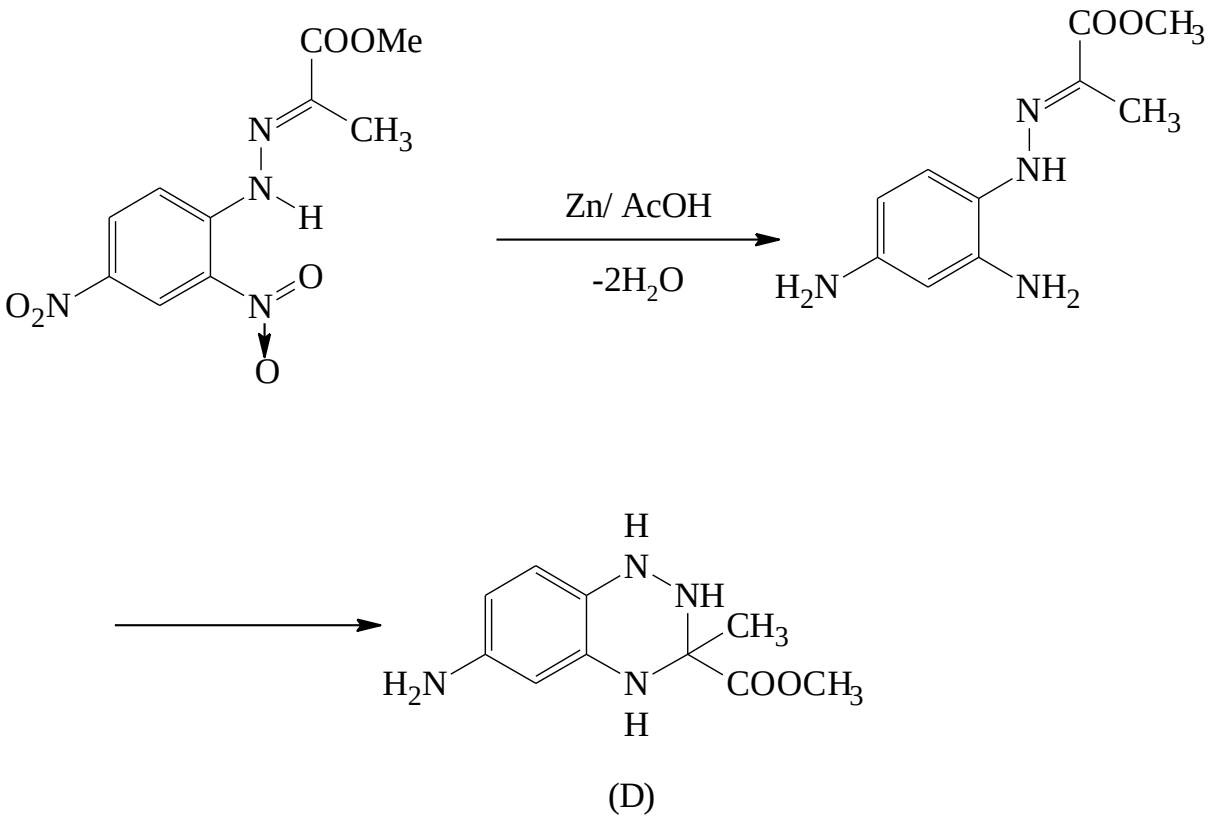



***Figure II.13:*** **Spectre IR de (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

## II.6. Réduction de (E)-2,4-dinitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle:

Après réduction des groupements nitro au groupements amino, une addition nucléophile sur l'atome de carbone de la liaison azométhine N=C devrait mener au dérivé 1,2,4-benzotriazine (D) (Schéma II.9).




(D)

***Schéma II.9:*** **Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (D)**

A cet effet le (E)-2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle est suspendu dans l'acide acétique et après l'ajout de zinc est porté sous reflux pendant un certain temps. Après filtration du zinc et distillation du solvant dans l'évaporateur rotatif le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après refroidissement.

Le spectre IR des deux isomères montrent des bandes d'absorptions caractéristiques de groupements carbonyle à 1726,63 $cm^{-1}$, celui de N-H entre 2852,88 et 2923,26 $cm^{-1}$; celle de groupement $NH_2$ apparait entre 3091,43 et 3306,16 $cm^{-1}$ respectivement (Figures II.14).

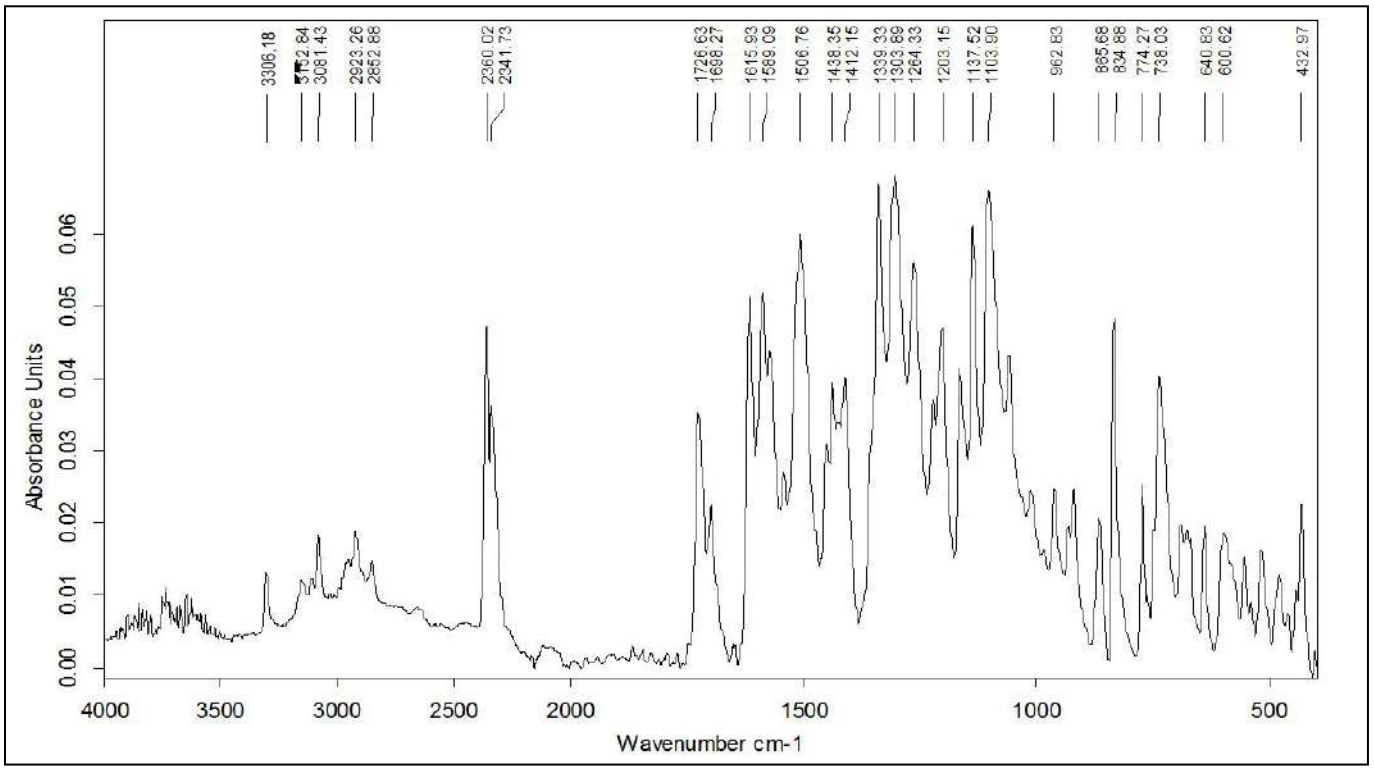
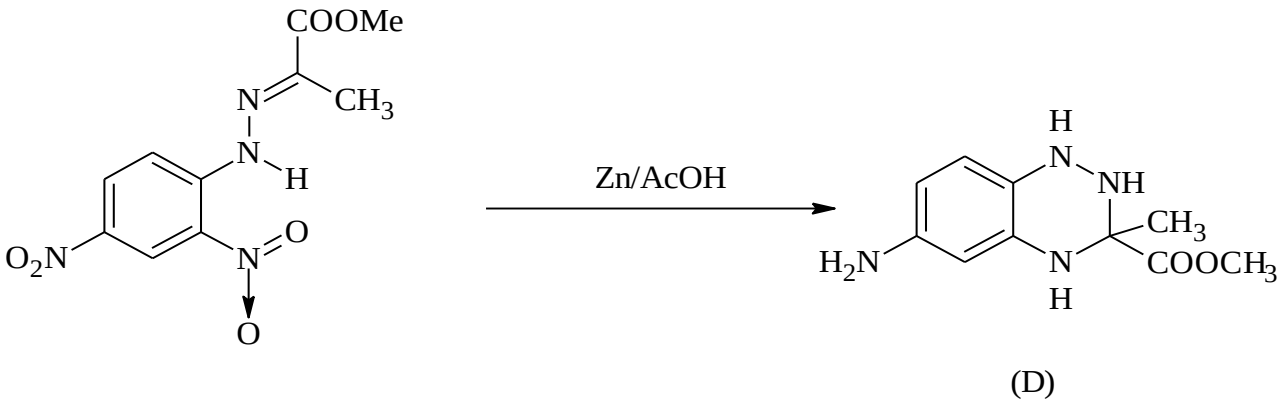



***Figure II.14:*** **Spectre IR de produit de réduction de (E)-2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**



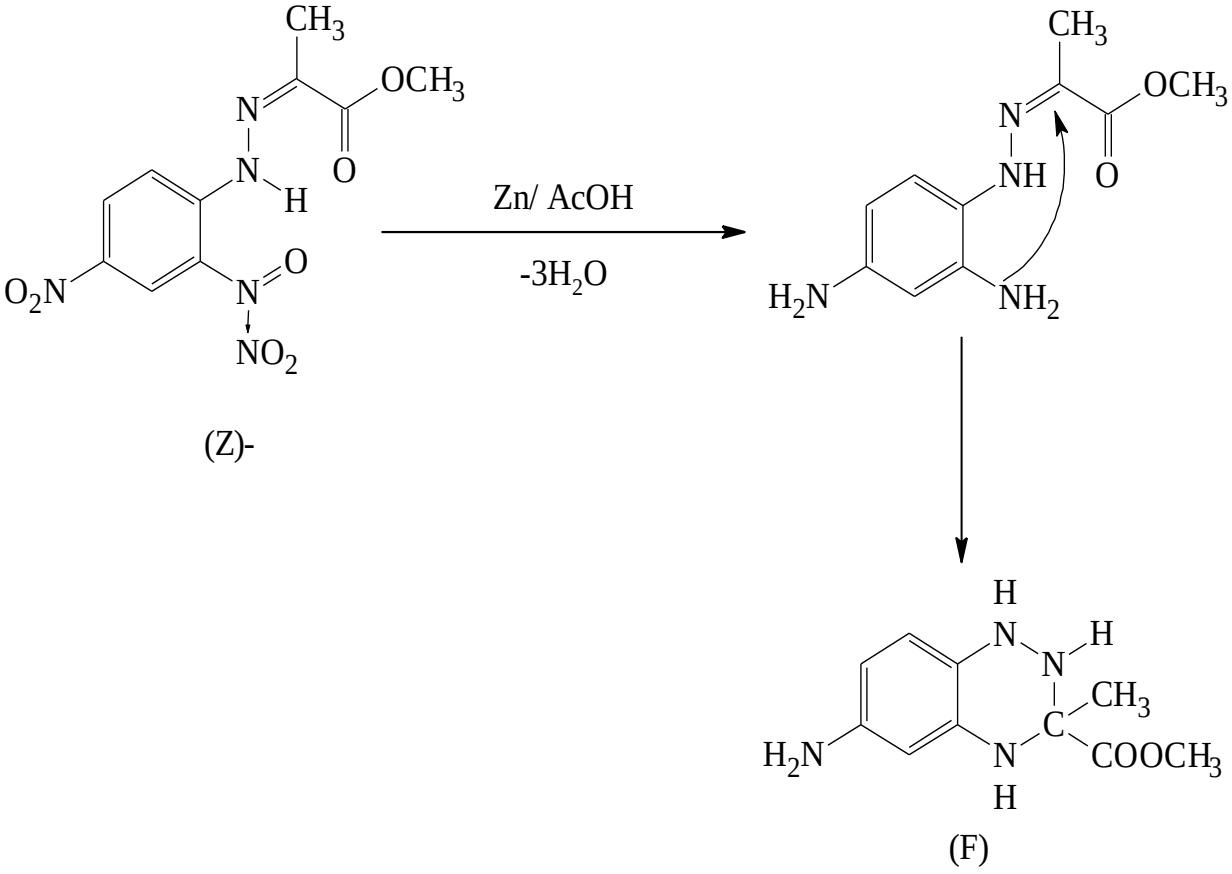

(D)

***Schéma II.10:*** **Synthèse de réduction (E)-2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

## II.7. Réduction de (Z)-2-4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle:

En ce qui concerne l'isomère (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazonopyruvat de méthyle, deux possibilités de cyclisation réductive peuvent être envisagées.

Comme décrit plus haut la réduction du groupement nitro au groupement amino de cet isomère pourrait aussi aboutir à un dérivé 1,2,4-benzotriazine (F). (Schéma II.11).




(Z)-

(F)

***Schéma II.11*** **Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (F)**

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 (H). (Schéma II.12).

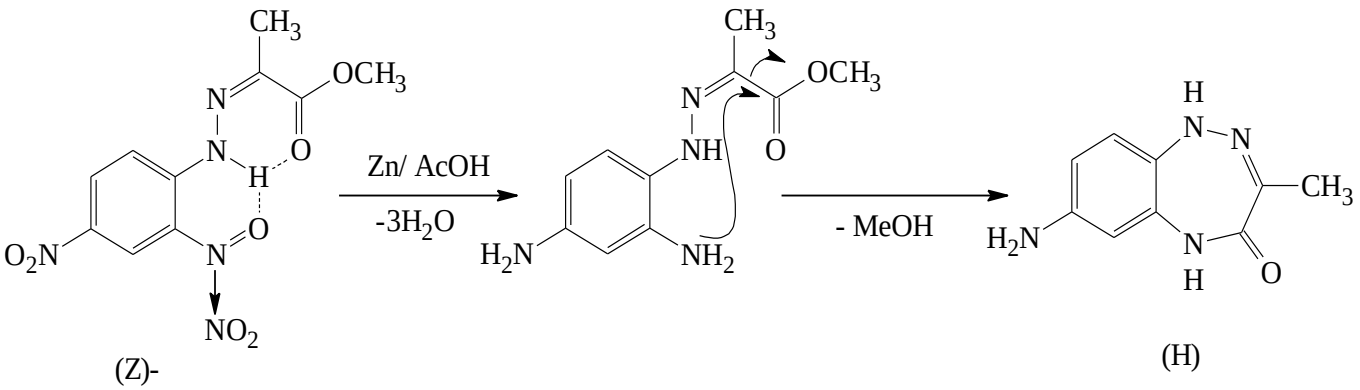



***Schéma II.12 :*** **Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (H)**

La réduction opérée dans les mêmes conditions que celles de l'isomère (E) a mené à un produit d'odeur caractéristique forte des dérivés 1,2,4- benzotriazine (I) (schéma II.13).

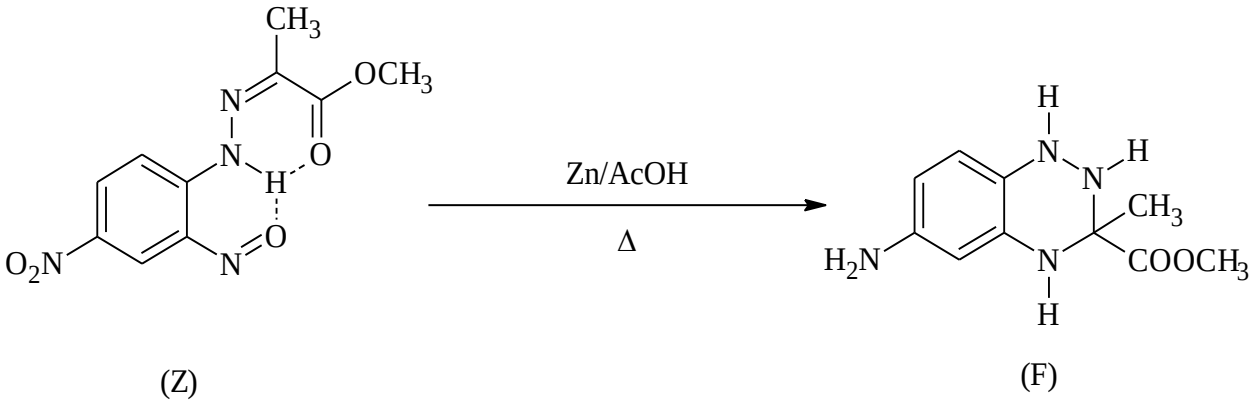



***Schéma II.13:*** **Mécanisme de réduction de (Z)-2-4dinitrophénylpyruvate de méthyle**

La structure du composé a été confirmée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi le spectre IR montre les bandes caractéristiques du groupement carbonyle à 1683,17 $cm^{-1}$ et le mode vibrationnel d'élongation des liens NH à 2852,27; 2920,95 et 2953,29 $cm^{-1}$, celui du groupement $NH_2$ à 3105,84 et 3275,70 $cm^{-1}$(figure II.15).

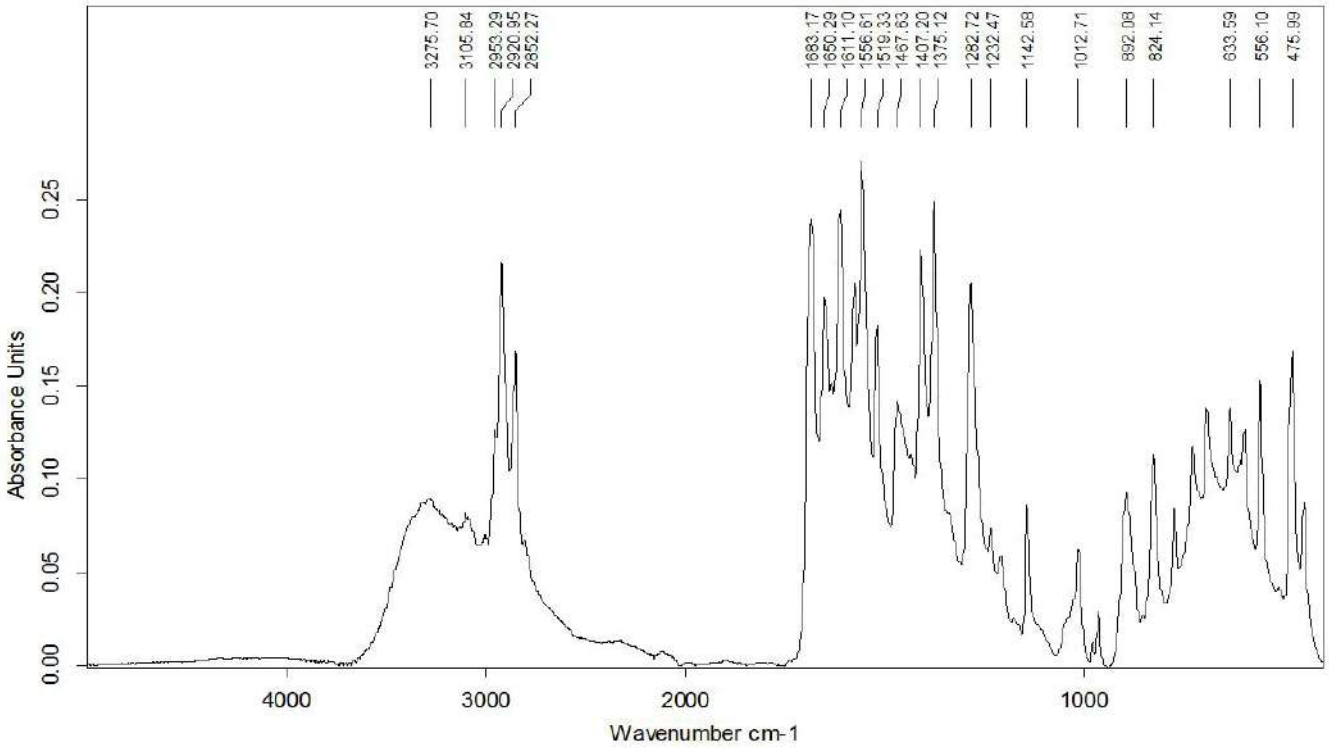



***Figure II.15:*** **Spectre IR de réduction de (Z)-2-4dinitrophénylpyruvate de méthyle**

## II.8. Synthèse du 4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazine:

Le 4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazine est obtenu à partir de 1,2-dichloro-4,5-dinitrobenzène. Les groupements nitro étant des attracteurs d'électrons appauvrissent le noyau benzénique en densité électronique. Ceci rend une substitution nucléophile facile du groupement nitro en position 4 par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes : addition / élimination (schéma II.14)

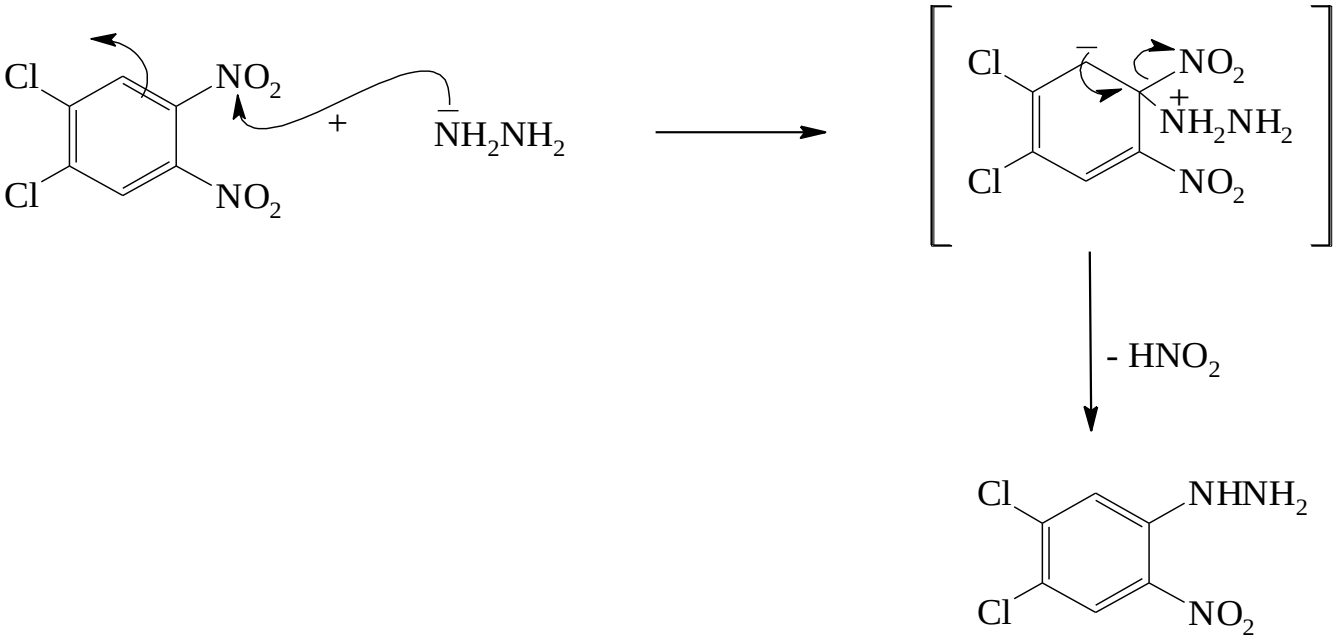



***Schéma II.14:*** **Synthèse de 4,5-dichloro -2-nitrophénylpyruvate de méthyle**

## II.9. Synthèse de (E)- et (Z)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle:

La synthèse de (E)- et (Z)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazono de pyruvate 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.15)

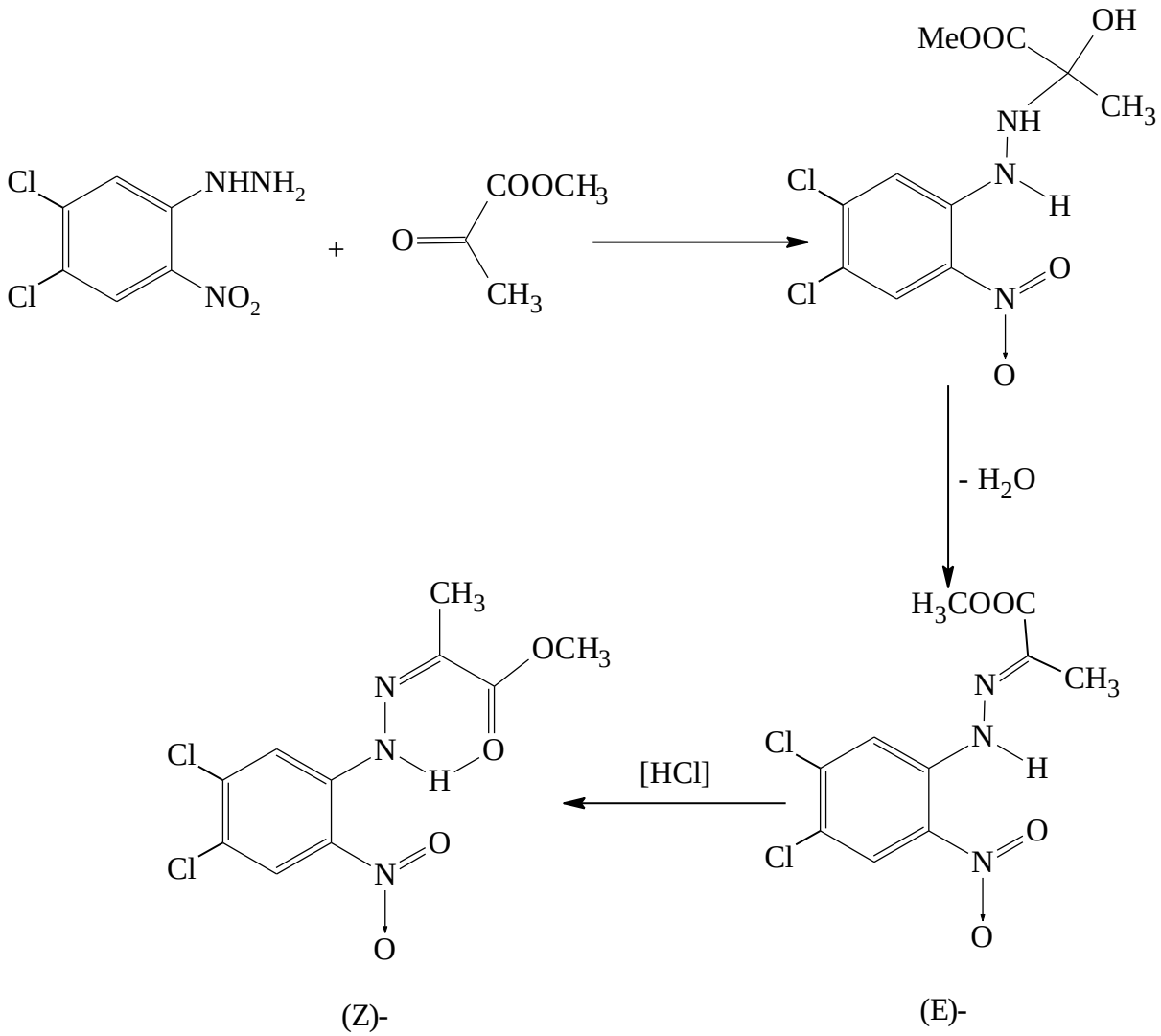



***Schéma II.15:*** **Synthèse de (E)- et (Z)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

Dans un premier temps il se forme un produit d'addition mais celui-ci instable évolue vers l'hydrazone indiqué. Cette réaction se déroule dans le méthanol à température ambiante. Par suite de la formation de la double liaison C=N azométhine, le 4,5-dichloro -2-nitrophénylhydrazono pyruvate 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 di éthylique avec l'acide chlorhydrique concentré il se transforme facilement et complètement en isomère (Z) ne se transforme plus en isomère (E). Tous les essais (Catalyse basique, chauffage dans différents solvants) afin de le transformer en isomère (E) ne donnèrent aucun résultat.

Le spectre IR des deux isomères montrent des bandes d'absorptions caractéristiques de groupements carbonyle à 1719 $cm^{-1}$, celui de N-H apparait à 3315 $cm^{-1}$ respectivement ; celle de liaison C-Cl à 678,57 et 751,40 $cm^{-1}$ (Figures II.16 et II.17).

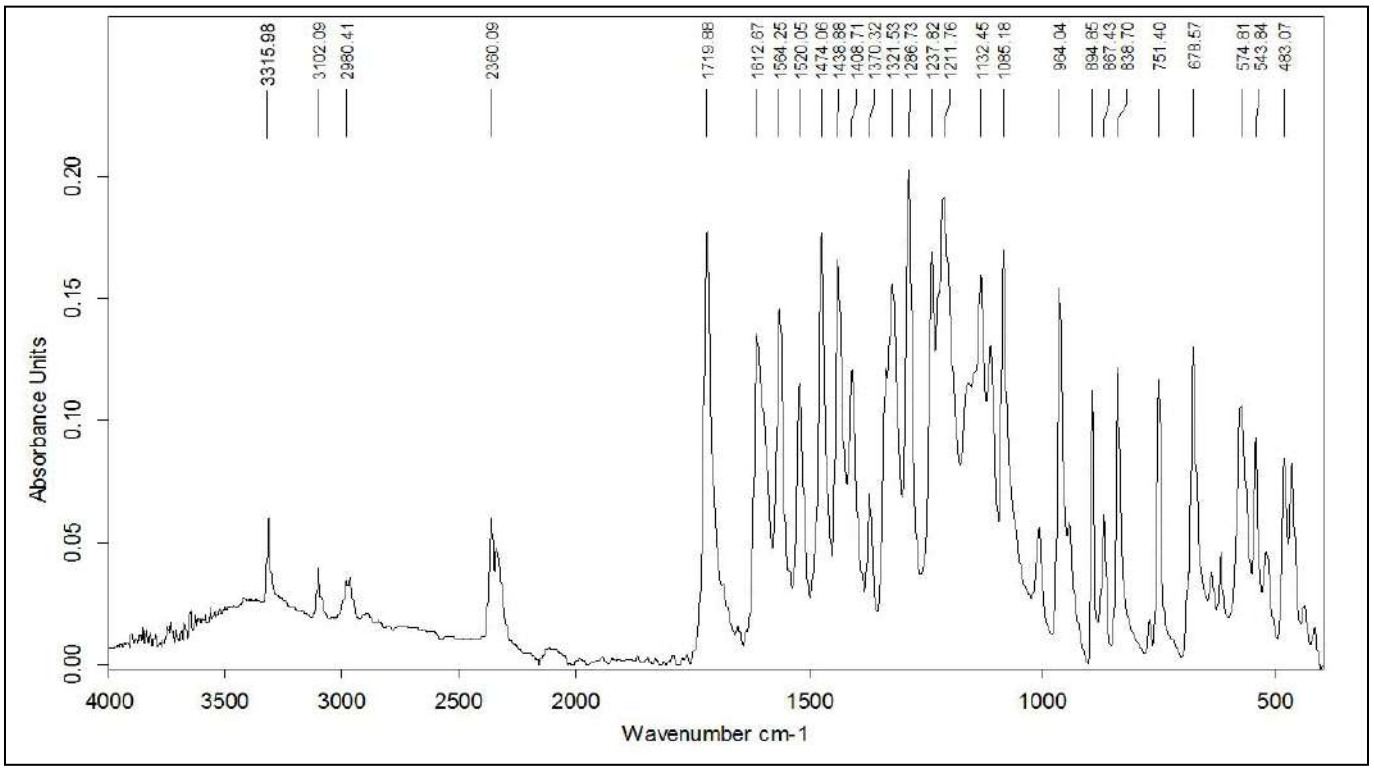



***Figure II.16:*** **Spectre IR de (E)-dichloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

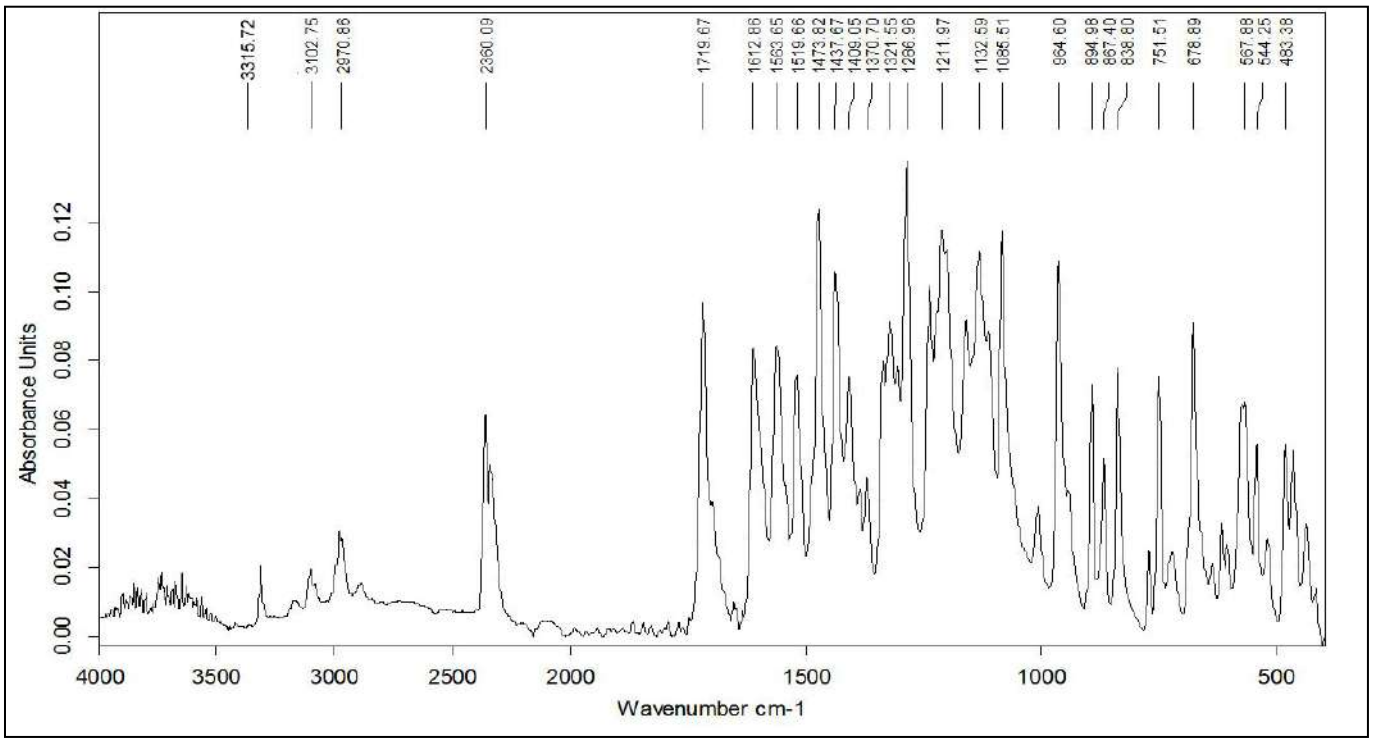


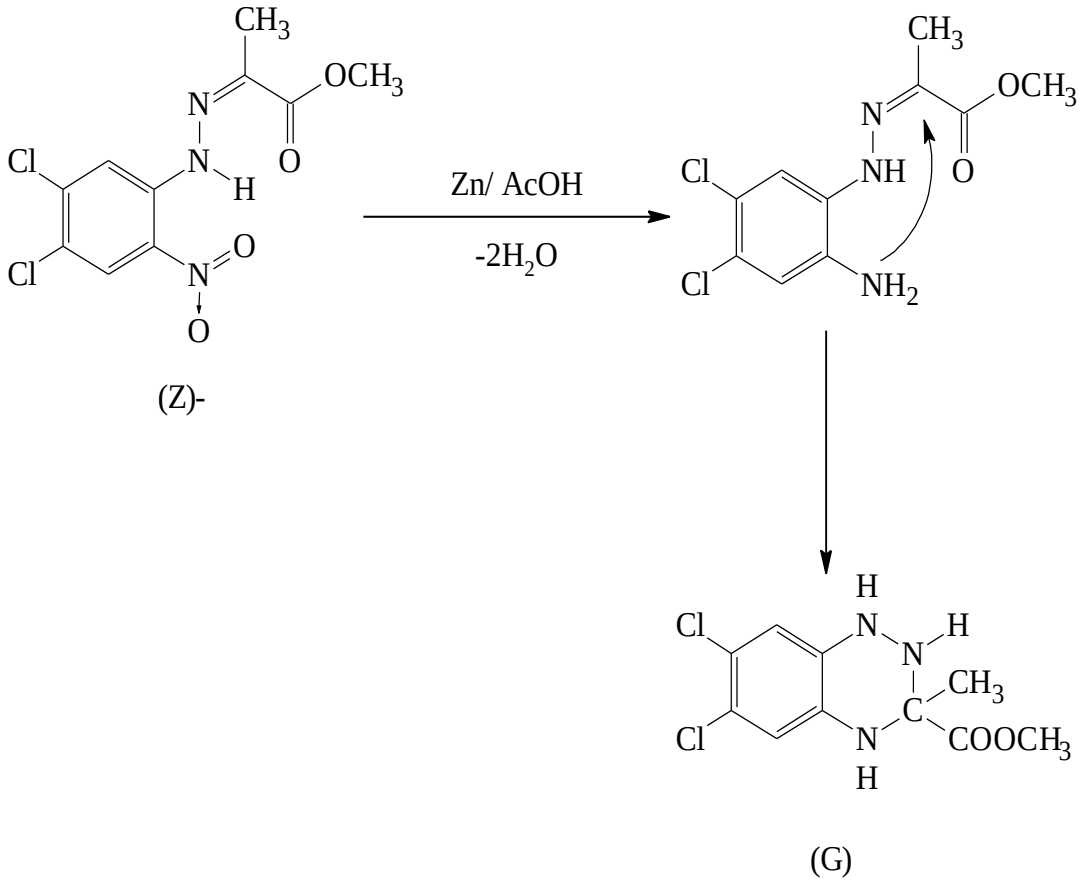

***Figure II.17:*** **Spectre IR de (Z)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

## II.10.Réduction de (Z)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle:

Comme on a vu précédemment, la réduction des deux isomères en milieu acide aboutit en premier lieu à une isomérisation, suivie par une cyclisation réductive. Donc pour le dérivé dichloré, on s'est intéressé seulement à la réduction de l'isomère (Z).

En ce qui concerne l'isomère (Z)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle, deux possibilités de cyclisation réductive peuvent être envisagées.

Comme décrit plus haut la réduction du groupement nitro au groupement amino par la poudre de zinc de cet (Z)-isomère pourrait aussi aboutir à un dérivé 1,2,4-benzotriazine (G). (Schéma II.16).

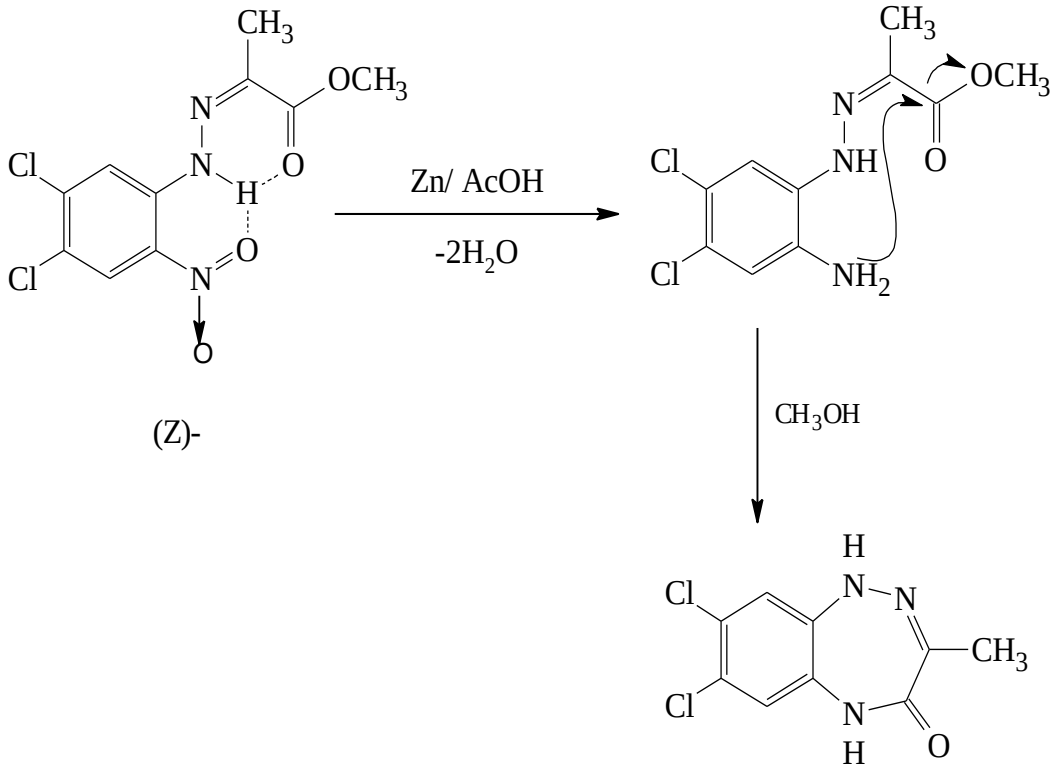



(Z)-

(G)

***Schéma II.16 :*** **Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (G)**

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 (H). (Schéma II.17).




(Z)-

(H)

***Schéma II.17:*** **Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé (H)**

La réduction opérée dans les mêmes conditions que celles des autres dérivés a mené à un produit de couleur blanche.

La structure du composé a été confirmée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi le spectre IR montre la disparition des pics caractéristique des groupements carbonyle et du groupement nitro et l'apparition des nouveaux pics du groupement nitroso C-NO à 1581,90 $cm^{-1}$(figure II.18).

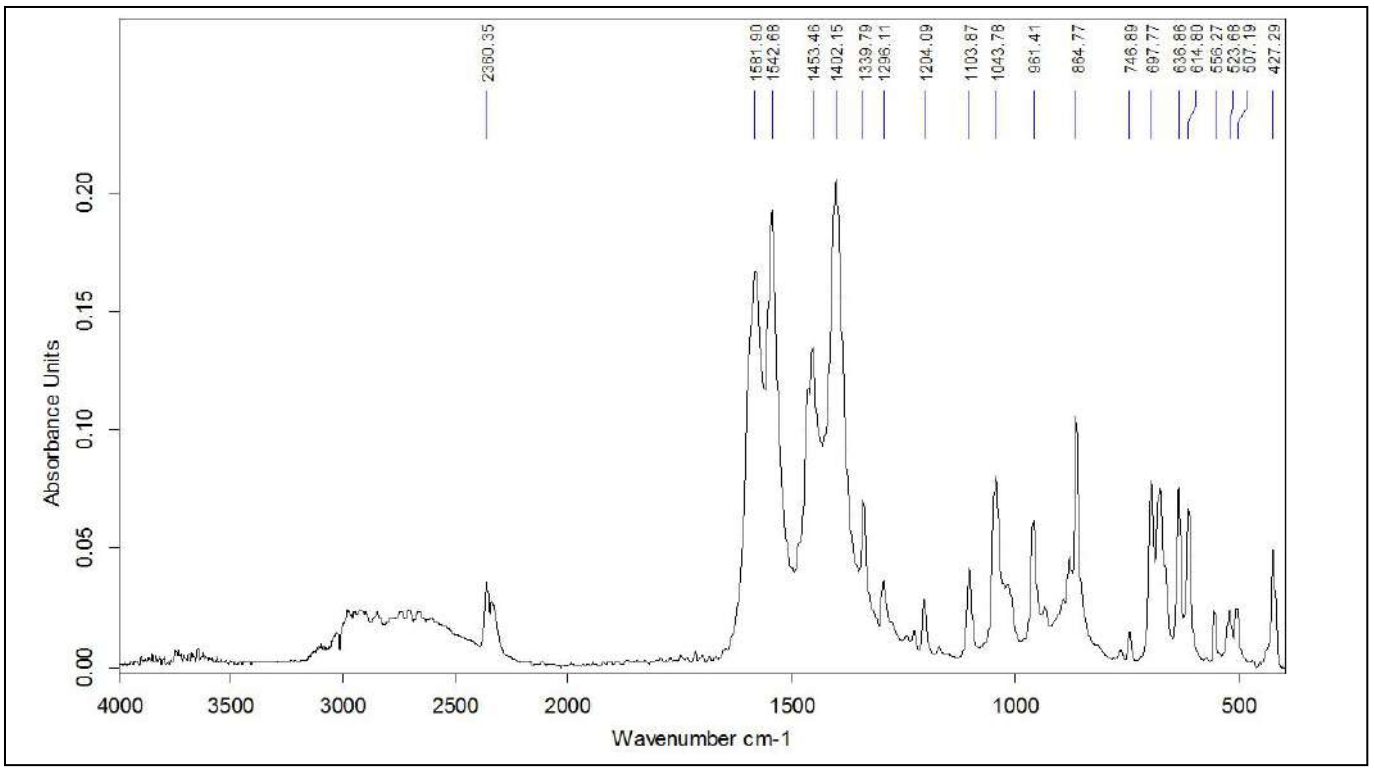


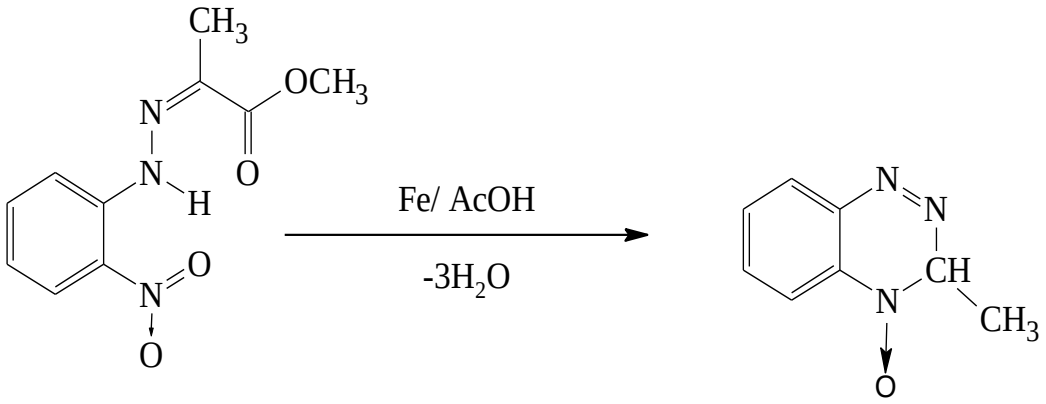

***Figure II.18:*** **Spectre IR de réduction de (Z)- 4,5-dichloro-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

## II.11. Réduction par la poudre de fer :

Notre objectif dans cette partie est de procéder à une réduction en milieu acide et avec l'hydrogène naissant qui se forme par action de l'acide acétique sur le fer.

### II.11.1.réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :

La première possibilité est l'obtention du dérivé 1,2,4-benzotriazine-3N-oxyde (schéma II.18)




(Z)

**Schéma II.18 : cyclisation éventuelle menant au dérivé 1,2,4-benzotriazine-3N-oxyde**

La deuxième possibilité est l'obtention du dérivé 1,2,5-benzotriazépine (schéma II.19)

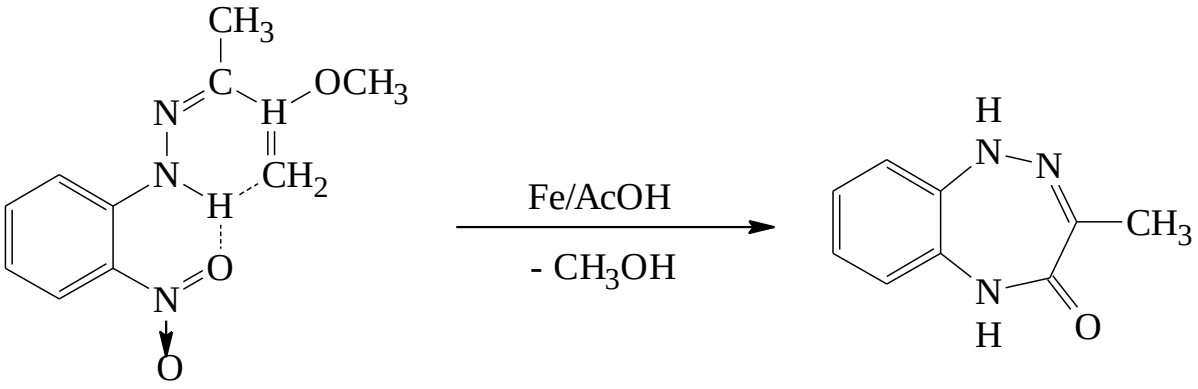


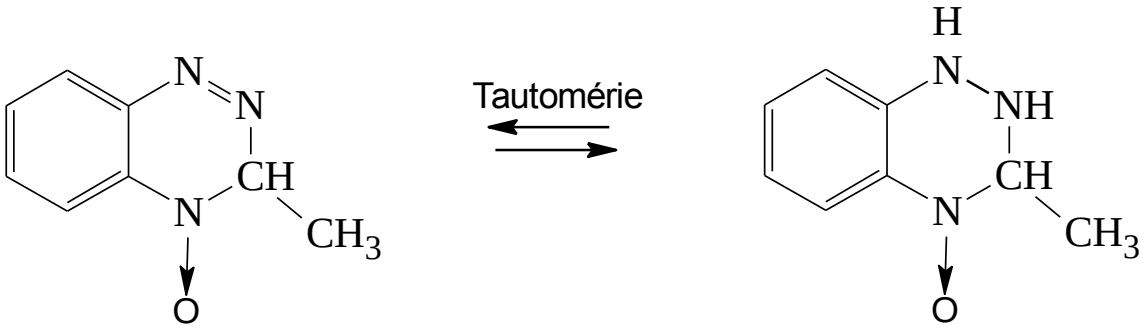

**Schéma II.19: cyclisation éventuelle menant au dérivé 1,2,5-benzotriazépine**

Ces dérivés 1,2,4-benzotriazine-3N-oxyde et 1,2,5-benzotriazépine ne sont pas encore décrits dans la litérature.

A cet effet le (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle est dissout dans l'acide acétique et réduits par la poudre de fer.

Le spectre IR montre la disparition du pic caractéristique du groupement carbonyle et l'apparition des nouveaux pics caractéristiques des groupements NH entre 2850 et 2953 $cm^1$;ainsi que l'apparition du pic caractéristique du groupement nitroso C-NO à 1660,88 $cm^1$ cela confirme qu'il y'a eu une cyclisation réductive menant à un nouveau hétérocycle azoté.

D'après une première approximation, on peut dire qu'on a pu aboutir au dérivé benzotriazine escompté (Figure II.19)



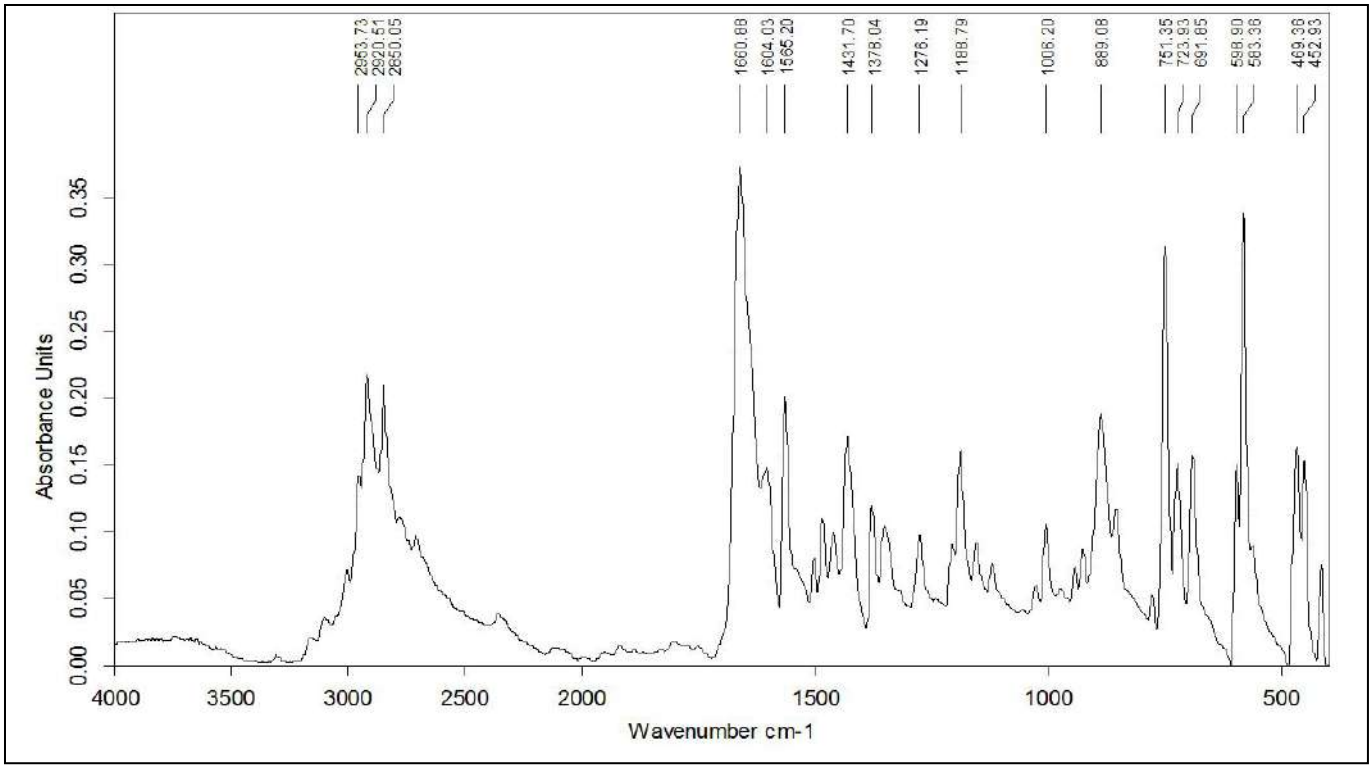
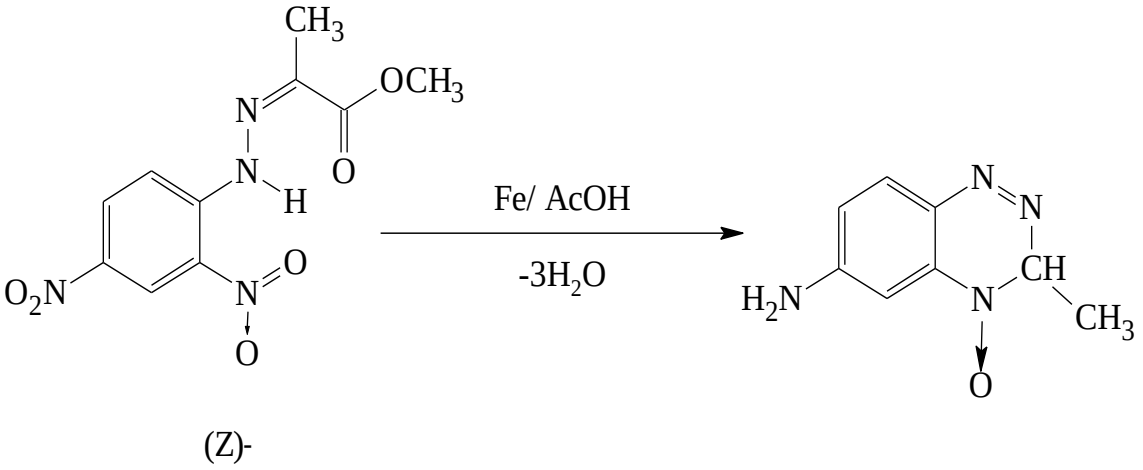




***Figure II.19:*** **Spectre IR de réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

## II-11.2. Réduction de (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle

La première possibilité est l'obtention du dérivé 1,2,4-benzotriazine-3N-oxyde (schéma II.20)




(Z)-

**Schéma II.20: cyclisation éventuelle menant au dérivé 1,2,4-benzotriazine-3N-oxyde**

La deuxième possibilité est l'obtention du dérivé 1,2,5-benzotriazépine (schéma II.21)

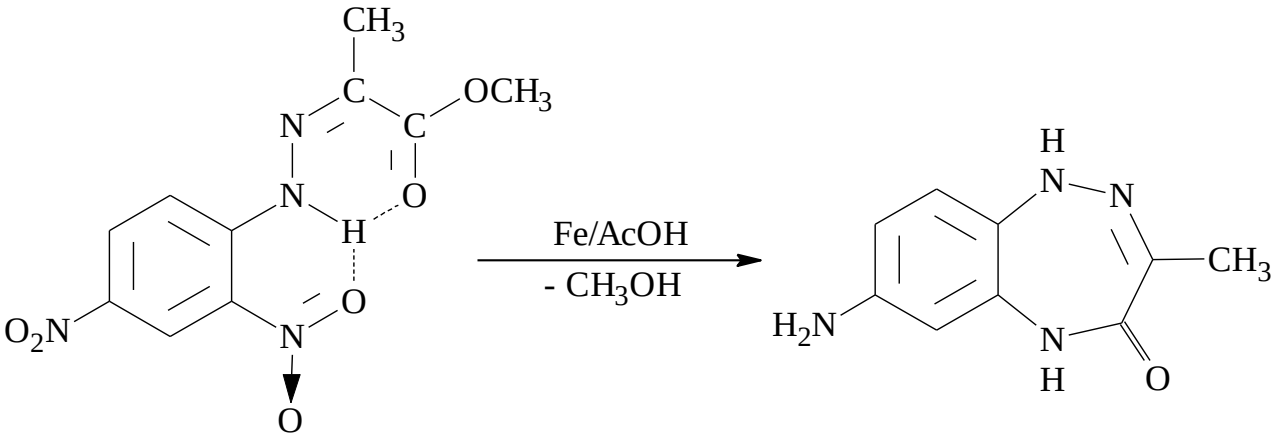



**Schéma II.21 : Cyclisation éventuelle menant au dérivé 1,2,5-benzotriazépine**

Ces dérivés 1,2,4-benzotriazine-3N-oxyde et 1,2,5-benzotriazépine ne sont pas encore décrits dans la litérature.

A cet effet le (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle est dissout dans l'acide acétique et réduits par la poudre de fer.

Le spectre IR montre la disparition des pics caractéristiques du groupement carbonyle et l'apparition d'un pic caractéristique du groupement $NH_2$ à 2980,48 $cm^{-1}$ ; cela nous confirme qu'une réduction suivie d'une cyclisation s'est réalisé ; mais reste à confirmé la structure finale.

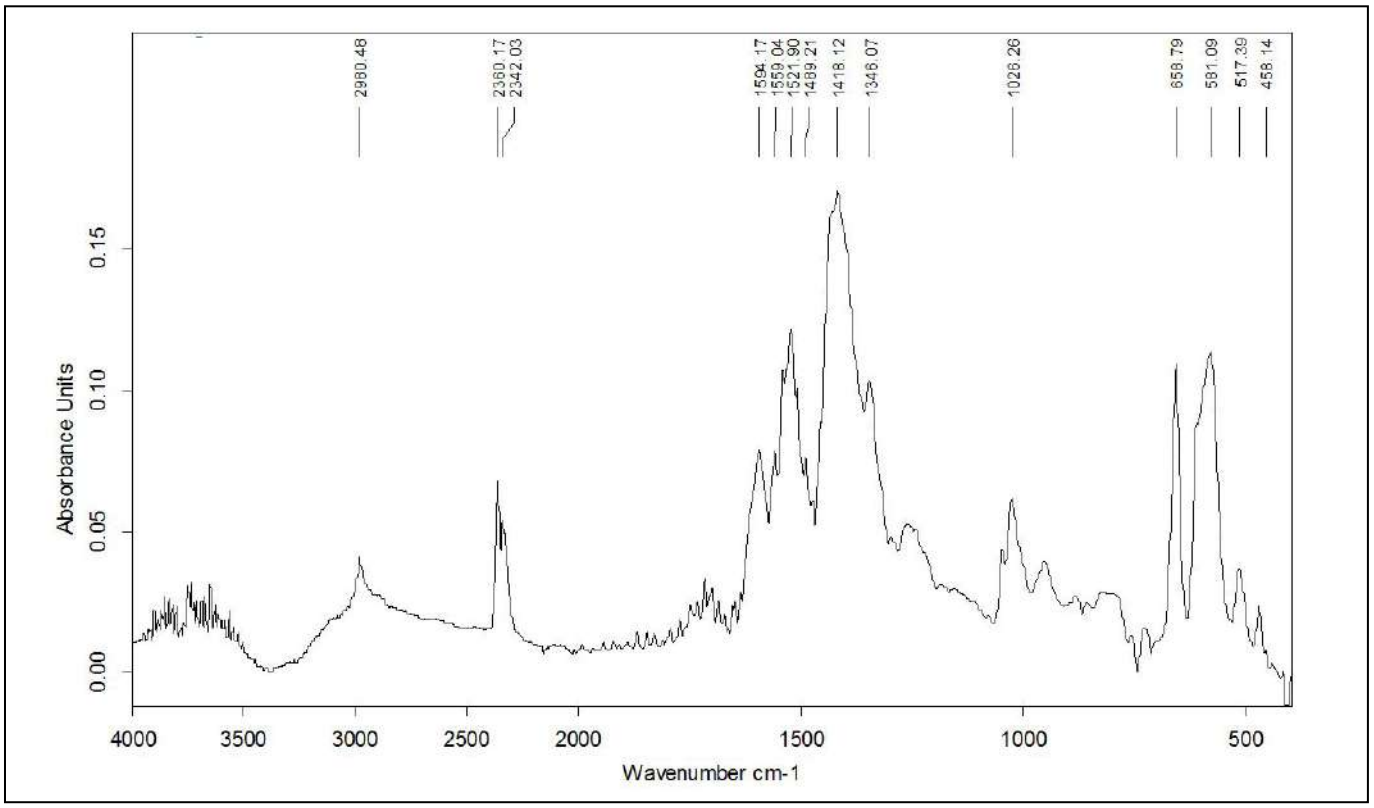



***Figure II.20:*** **Spectre IR de réduction de (Z)- 2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle**

## II.12. Activité biologique :

### a) Evaluation de l'activité antimicrobienne :

***Les souches testées :***

Pour savoir l'activité antibactérienne des composés nouvellement synthétisés, nous avons testés deux composés contre:

- Les bactéries à gram positif : Staphylococues aureus ATCC (29213)
- Les bactéries à Gram négatif: Escherichia coli ATCC (11105)

### Caractéristiques des souches testées :

### 1) Staphylococcus aureus ATCC (29213) :

### ✓ Morphologie :

Les staphylococcues aureus sont des cocci non capsules en général groupes en amas plans irrégulier. Elles se représentent :

- Sur gélose nutritive, par des colonies arrondies bombées, luisantes, opaques, a contours nets et pigments après 24 a 36h pouvant alors présenter une coloration ocre-jaune.
- En bouillon nutritif, par un trouble uniforme abondant puis un dépôt et un voile pelliculaire.

### ✓ Caractères biochimiques :

*****Gram positif.

*****Immobile.

*****Catalase +.

*****Aérobies facultatifs.

*****Faisant fermenter les glucides.

*****Arginine di hydrolase+.

*****Les staphylocoques se multiplient très bien en 24h sur la plupart des milieux usuels.

*****Température optimal 37°C.

*pH optimal 7,2 a 7,4.

## 2) Escherichia coli ATCC (11105) :

### ✓ Morphologie :

Bacilles de dimension moyenne 0,5m sur 3m. Se développent aisément sur milieux ordinaires. Sigma-Aldrich.

### ✓ Caractères biochimiques :

*Gram négatif.

*mobiles grâce a une ciliature peritriche.

*Aérobies facultatifs.

*Faisant fermenter le glucose avec ou sans gaz.

*Ne possédant pas d'oxydase.

*Réduisant les nitrates en nitrites.

*Lactose +.

*Indole +.

*Urée -.

## a.1) Préparation de l'inoculum :

❖ *Préparation de pré-culture :*

La réactivation des souches a été effectuée par repiquage de l'espèce bactérienne dans des boites Pétrie contenant le milieu de culture spécifique pour chaque souche. Le milieu Chapman pour les *Staphylococcus aureus,* le milieu Hectoen pour les *E.coli* et *pseudomonas aeruginosa*, le milieu Sabouraud pour les *Candida albicans.*

Les boites ainsi ensemencées ont été incubées selon les exigences de chaque souche en matière de température et temps d'incubation.

❖ *Préparation de la suspension bactérienne:*

A partir des cultures jeunes. On prélève 1 à 2 colonies bien isolées et identiques dans 5 ml d'eau physiologique stérile, on agite au vortex pendant 5 minute.

La standardisation de la suspension à $10^8$ UFC/ml, est réalisée à l'aide d'un spectrophotomètre réglé sur une longueur d'onde de 600 nm.

## a.2) Test par diffusion sur gélose (Aromatogramme):

### ❖ Mode opératoire:

Sur des boites contenant entre 10-15ml de gélose MH, ensemencé en surface par écouvillonnage $10^8$ UFC/ml de culture bactérienne de la souche concernée. Laisser les boites se dessécher pendant quelques moments, puis déposer en surface des disques imprégnés de solution de dose connue. Les disques doivent être appliqués sur le milieu des boites pétries.

Ensuite, les boites sont incubées dans un incubateur à des températures et temps spécifiques pour chaque souche bactérienne (généralement à 37°C pendant 24h). La lecture des résultats se fait par la mesure de la zone d'inhibition, qui est représentée par une auréole formée autours de chaque disque ou aucune croissance n'est observée.

### ❖ La lecture:

La lecture se fait par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque disque à l'aide d'une règle en (mm). Les résultats sont exprimés par le diamètre de la zone d'inhibition et peut être symbolisé par des signes d'après la sensibilité des souches vis-à-vis des solutions, (PONCE et al., 2003)

*Non sensible (-) ou résistante : diamètre < 8mm.

*Sensible (+) : diamètre compris entre 9 et 14mm.

*Très sensible (++) diamètre compris entre 15 et 19mm.

* Extrêmement sensible (+++) : diamètre > 20mm

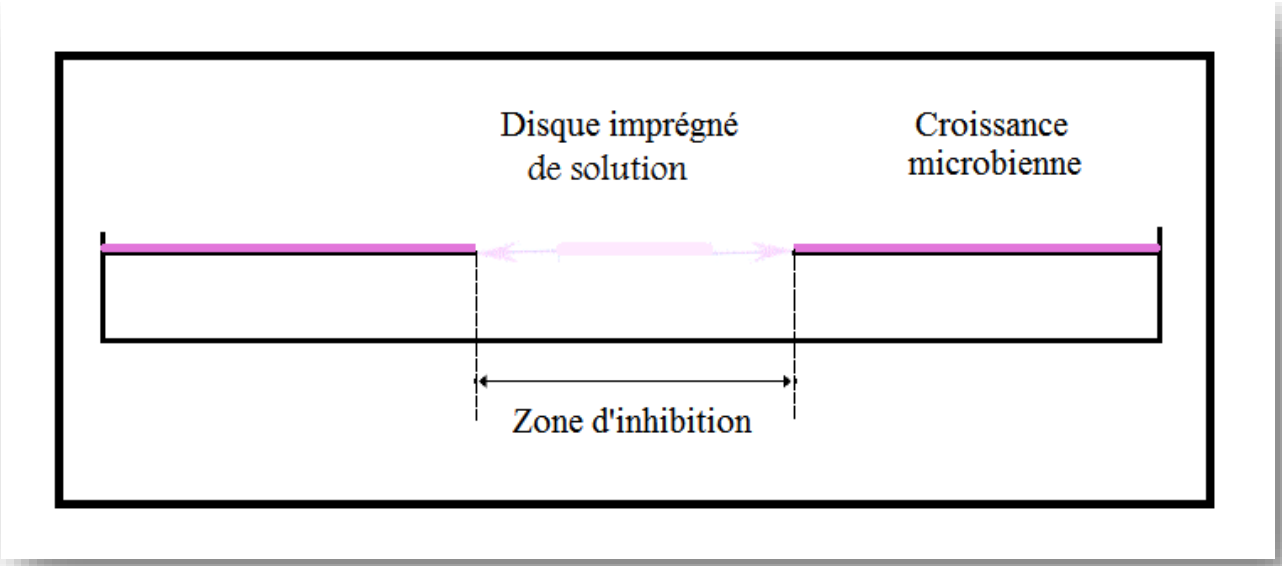
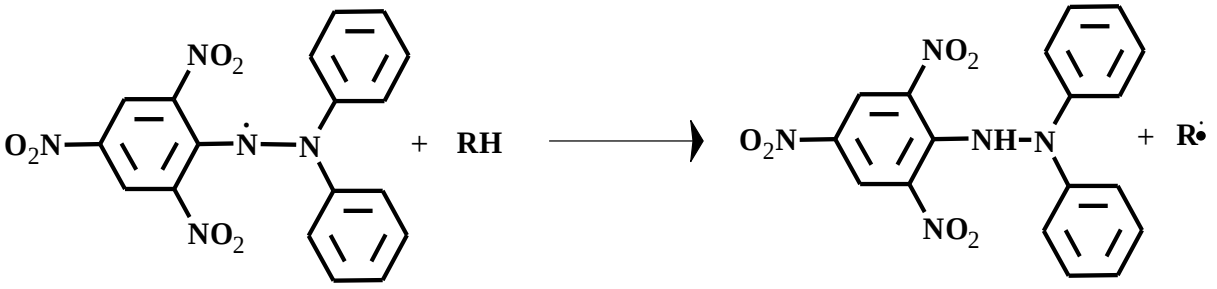



***Figure II.21:*** **Schéma simplifié du principe de la méthode de l'aromatogramme**

## b). Evaluation de l'activité antioxydante en utilisant le test DPPH :

➢ **Principe de méthode :**

Le composé chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) est un radical libre de couleur violacée qui absorbe dans l'UV-visible à la longueur d'onde de 517 nm. Il fut l'un des premiers radicaux libres utilisé pour étudier la relation structure-activité antioxydante des composés phénolique. Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote (figure II-22). Du fait de cette délocalisation, les molécules du radicale ne forment pas des dimères. Le radical DPPH reste dans sa forme monomètre relativement stable à température ordinaire [14].




DPPH. (Radical libre) DPPH (non Radical)

**RH :** antioxydant

**R•:** radicale libre

***Figure II.22:*** **Réaction du DPPH avec un antioxydant**

➢ **Mode opératoire:**

Cette méthode est basée sur la mesure de la capacité des antioxydants à piéger le radicale DPPH. L'effet de chaque extrait sur le DPPH est mesuré par la procédure décrite par Benhammou et al. [14].

Une solution de DPPH a été préparée par solubilisation de 0.003% de DPPH dans l'éthanol, différentes concentration de solution échantillon sont ajoutées à 2 ml de la solution de DPPH, après incubation de 30 min à l'obscurité et à température ambiante, les absorbances sont mesurés à 517 nm contre le blanc correspondant. Le pouvoir d'inhibition test exprimé en % est déterminé en appliquant la formule suivante [15].

$$\%\mathbf{d'activit\acute{e}antioxydant} = [\mathbf{Abs\ controle} - \mathbf{Abs}\ \acute{\mathbf{e}}\mathbf{chantillon}/\mathbf{Abs\ controle}] \times \mathbf{100}$$

# Chapitre III :
# Résultats et discusions

## III.1.Appareillages :

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

*Les spectres infrarouges **(IR)** sont enregistrés sur un spectromètre à transformer de Fournier. de marque

*Les spectres de résonance magnétique nucléaire **(RMN)** sont enregistrés sur un spectromètre de la marque **BRUKER. AVANCE 300 MHz**

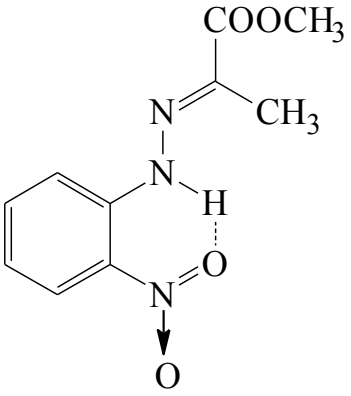
*Les langueurs d'onde d'absorption sont enregistrés sur un Spectrophotomètre UV/Visible de marque **Shimadzu**.

## III.2.Produits utilises :

| *NOM* | *Formule* | *Pureté (%)* | *Firme* |
|---|---|---|---|
| Méthanol | $CH_3OH$ | 99.9% | Aldrich |
| Ethanol | $C_2H_5OH$ | (99,8 et 96) % | Aldrich |
| Acide acétique | $CH_3COOH$ | 99% | Aldrich |
| Acide chlorhydrique | HCl | 38% | Riedel-De Haën |
| Éther de pétrole | / | 95% | Aldrich |
| Pyruvate de méthyle | $C_4H_6O_3$ | Pur | ALFA AESAR |
| Dithionite de sodium | $Na_2S_2O_4$ | 86% | Riedel-De Haën |
| 2-nitrophénylhydrazine | $C_6H_7N_3O_2$ | Pur | Sigma Aldrich |
| Poudre de zinc | Zn | 98,8% | Riedel-De Haën |
| Poudre de fer | Fe | 99% | Riedel-De Haën |
| Ether di éthylique | $C_4H_{10}O$ | 99,9% | Aldrich |
| Acétate d'éthyle | $C_4H_8O_2$ | 99.5% | Aldrich |

## III.3.Synthèse des composés de départ :

### III.3.1.Préparation de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :




Dans un erlenmeyer on dissous 1g (0,006mole) de 2-nitrophénylhydrazine dans 40ml méthanol et sous agitation on égoutte 0,7g (0,006mole) de pyruvate de méthyle et on laisse la réaction sous agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité marron; ce dernier est filtré puis recristallisé dans le méthanol.

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

**$P_f$=** 114-115°C

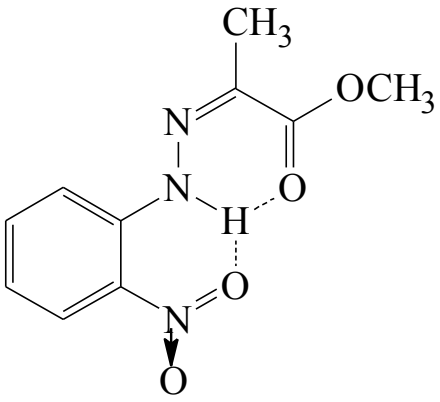
**Rendement=** 50%

**IR:** 3233,09 $cm^{-1}$ (NH); 1609,87 $cm^{-1}$ ($NO_2$); 1697,26 $cm^{-1}$ (C=O) (Figure II.5)

**$^1$H-RMN:** 10,91ppm (s, H, NH); 3,88ppm (s, 3H, $OCH_3$); 2,22ppm (s, 3H, $CH_3$); 8,14ppm (d, $H_3$); 6,96ppm (t, $H_4$); 7,58ppm (t, $H_5$) et 7,96ppm (d, $H_6$). (Figure II.1)

**$^{13}$C-RMN :** 12.1ppm ($CH_3$); 53.13ppm ($OCH_3$); 139.4; 133.27; 126,28; 120,87; 136,80; 117,22 et 140.26ppm ($C_{arom}$); 133.27ppm (N=C) et 165.48ppm (COO). (Figure II.3)

### III.3.2. Préparation de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle:



Dans un erlenmeyer on dissous 0,5g (0,002mole) 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 marron, ce dernier est filtré puis recristallisé dans le méthanol.

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

**$P_f$=** 164-165°C

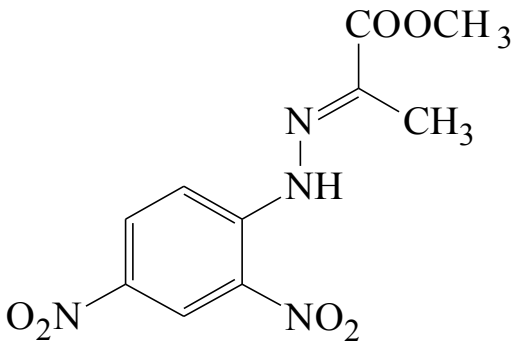
**Rendement=** 40%

**IR:** 3234,57 $cm^{-1}$ (NH); 1610,39 $cm^{-1}$ ($NO_2$); 1698,52 $cm^{-1}$ (C=O) (Figure 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. (Figure 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). (Figure II.4)

### III.3.3.Préparation de (E)-2-4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :




Dans un erlenmeyer on dissous 1g (0,005mole) de 2-4 dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle dans 40ml de méthanol et sous agitation on égoutte 0,52g (0,005mole) de pyruvate de méthyle. On laisse la réaction sous agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité jaune; ce dernier est filtré puis recristallisé dans le méthanol.

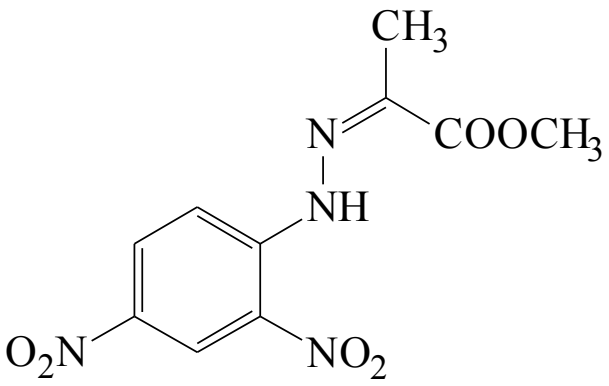
**$C_{10}H_{10}O_6N_4$ (282g/mole) :** poudre jaune.

**$P_f$ =** 149-150°C

**Rendement=** 48%

**IR:** 1714,95 $cm^{-1}$ (NH) ; 1613,50$cm^{-1}$ ($NO_2$); 3319,25$cm^{-1}$ (C=O) (Figure II.12)

### III.3.4.Préparation de (Z)-2-4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :




Dans un erlenmeyer on dissous 0,65g (0,003mole) de (E)-2-4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle dans 40 ml d'éther d'éthylique. On ajoute 2ml d'acide chlorhydrique.

On laisse la réaction sous agitation ; ce dernier est filtré puis recristallisé dans le méthanol.

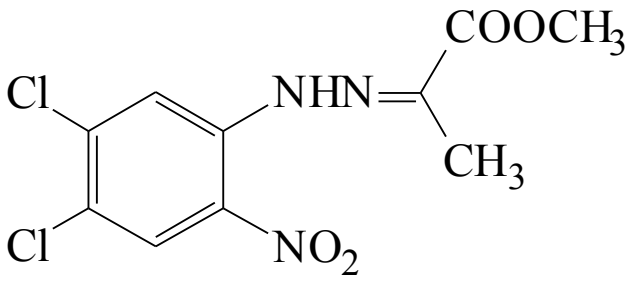
**$C_{10}H_{10}O_6N_4$ (282g/mole) :** poudre jaune.

**$P_f$ =** 185°C

**Rendement=** 39%

**IR:** 3323,55 $cm^{-1}$ (NH); 1611,06 $cm^{-1}$ ($NO_2$); 1698,73 $cm^{-1}$ (C=O) (Figure II.13)

### III.3.5. Préparation de (E)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :




Dans un erlenmeyer on dissout 0,5g (0,002mole) de 4,5-dichloro-2-nitrophenylhydrazine dans 30 ml de méthanol et sous agitation on égoutte 0,24g (0,002mole) de pyruvate de méthyle et on laisse la réaction sous agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité orange.

Ce dernier est filtré puis recristallisé dans le méthanol.

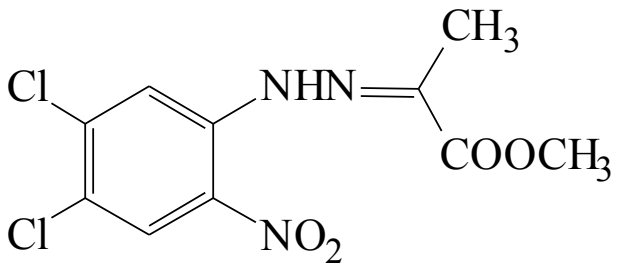
**$C_{10}H_9O_4N_3Cl_2$ (306 g/mole) :** poudre Orange.

**$P_f$ =** 118-120°C

**Rendement=** 90 %

**IR :** 3315,98 $cm^{-1}$ (NH); 678,57 et751,40 $cm^{-1}$ (C-Cl) ; 1719,88$cm^{-1}$ (C=O) (Figure II.16)

### III.3.6.Préparation de(Z)-4,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle :




Dans un erlenmeyer on dissous 0,7g (0,002mole) de (E)-4,5-dichloro-2-nitrophénylydrazono pyruvate de méthyle dans 40ml d'éther diéthylique et on ajoute 2ml d'acide chlorhydrique. On laisse la réaction sous agitation jusqu'à la paissions d'un précipité jaune; ce dernier filtré puis recristallisé dans le méthanol.

**$C_{10}H_9O_4N_3Cl_2$ (306g/mol) :** poudre jaune.

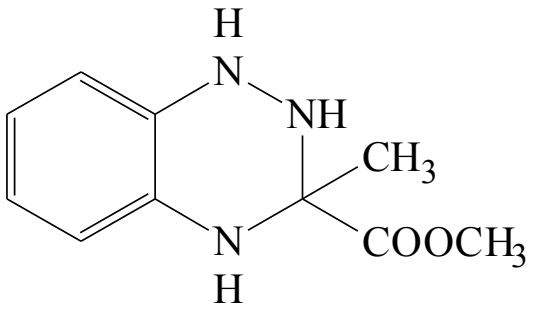
**$P_f$=** 121°C

**Rendement** = 67 %

**IR :** 3315,98$cm^{-1}$ (NH) ; 678,89 et 751,51$cm^{-1}$ (C-Cl) ; 1719,67$cm^{-1}$ (C=O) (Figure II.17)

## III.4.Réduction :

### III.4.1. Réduction de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle (préparation de 3-méthyl-1,2,4-benzotriazine-3-carboxylate de méthyle)




Dans un erlenmeyer on dissout 0,5g de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle dans 50ml d'acide acétique et on ajoute 2g de poudre de zinc. Le mélange est portée sous reflux avec agitation jusqu'au changement de couleur du milieu réactionnel (environs 3 heures).

Après refroidissement de la réaction ; on filtre l'excès du zinc sous vide et on chasse le solvant dans un évaporateur rotatif ; le produit obtenu est récupéré et recristallisé dans le méthanol.

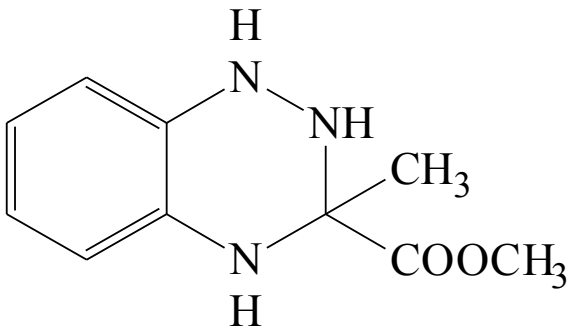
**$C_{10}H_{13}O_2N_3$ (207g/mole) :** cristaux marron.

**$P_f$ =** 72°C

**Rendement=** 11,62%

**IR :** 2951,69 ; 2921,18et 2953,27 $cm^{-1}$ (NH); 1748,51 $cm^{-1}$(C=O) (Figure II.9)

### III.4.2. Réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle (préparation de 3-méthyl-1,2,4-benzotriazine-3-carboxylate de méthyle)




Dans un erlenmeyer on dissout 0,5g de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle dans 50ml d'acide acétique et on ajoute 2g de poudre de zinc. Le mélange est portée sous reflux avec agitation jusqu'au changement de couleur du milieu réactionnel (environs 3 heures).

Après refroidissement de la réaction ; on filtre l'excès du zinc sous vide et on chasse le solvant dans un évaporateur rotatif ; le produit obtenu est récupéré et recristallisé dans le méthanol.

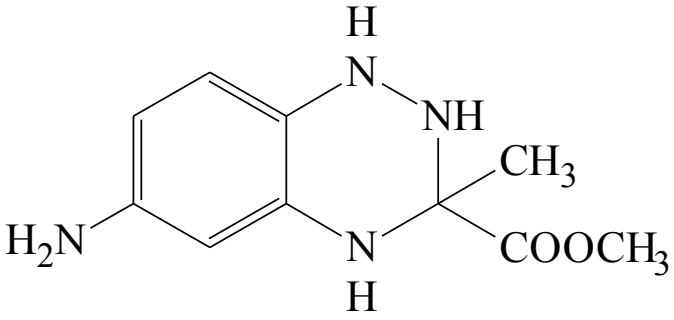
**$C_{10}H_{13}O_2N_3$ (207g/mole) :** cristaux marron.

**$P_f$ =** 72°C

**Rendement=** 11%

**IR :** 2951,69 ; 2921,18et 2953,27 $cm^{-1}$ (NH); 1748,51 $cm^{-1}$(C=O) (Figure II.10)

### III.4.3. Réduction de (E)-2-4-dinitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle : (préparation de méthyl-6-amino-3-méthyl-1,2,4-benzotriazine-3-carboxylate)




Dans un erlenmeyer on dissout 0,5g de (E)-2-4-nitrophényle hydrazono pyruvate de méthyle dans 50ml d'acide acétique et on ajoute 2g de poudre de zinc. Le mélange est portée sous reflux avec agitation jusqu'au changement de couleur du milieu réactionnel (environs 3 heures).

Après refroidissement de la réaction ; on filtre l'excès du zinc sous vide et on chasse le solvant dans un évaporateur rotatif ; le produit obtenu est récupéré et recristallisé dans le méthanol.

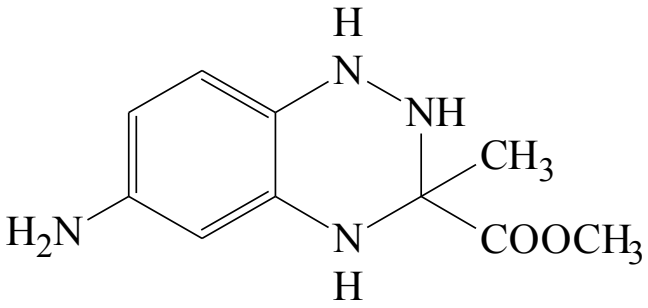
**$C_{10}H_{14}O_2N_4$ (222g/mole) :** cristaux marron.

**$P_f$** = 138°C

**Rendement** = 17%

**IR :** 2852,88 ; 2923,26 $cm^{-1}$ (NH); 3091,43 ; 3306,16 $cm^{-1}$ ($NH_2$) ; 1726,63$cm^{-1}$(C=O) (Figure II.14)

### III.4.4.Réduction de (Z)-2-4-dinitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle : (préparation de méthyle 6-amino-3-methyl -1,2,4-benzotriazine-3-carboxylate)



Dans un erlenmeyer on dissout 0,5g de (Z)-2-4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle dans 50ml d'acide acétique et on ajoute 2g de poudre de zinc. Le mélange est portée sous reflux avec agitation jusqu'au changement de couleur du milieu réactionnel (environs 3 heures).

Après refroidissement de la réaction ; on filtre l'excès du zinc sous vide et on chasse le solvant dans un évaporateur rotatif ; le produit obtenu est recristallisé dans le méthanol.

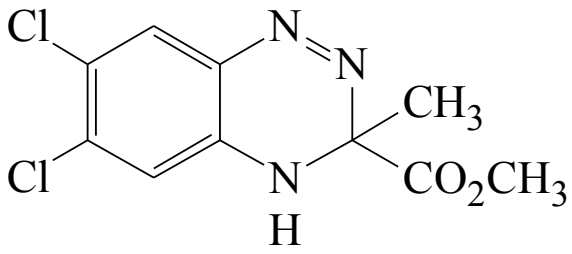
**$C_{10}H_{14}O_2N_4$ (222g/mole) :** cristaux marron.

**$P_f$ =** 190°C

**Rendement** = 34%

**IR :** 2852,27; 2920,95 et 2953,29 $cm^{-1}$(NH) ; 3105,84 et 3275,70 $cm^{-1}$($NH_2$) ; 1683,17 $cm^{-1}$ (C=O). (Figure II.15)

### III.4.5. Réduction de (Z)-4 ,5-dichloro-2-nitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle : (préparation de 6,7-dichloro-3-méthyl-1,2,4-benzotriazine-3-carboxylate de méthyle)




Dans un erlenmeyer on dissout 0,5g de (Z)-4,5-dichloro-2-nitrophénylydrazono pyruvate de méthyle dans 50ml d'acide acétique et on ajoute 2g de poudre de zinc. Le mélange est portée sous reflux avec agitation jusqu'au changement de couleur du milieu réactionnel (environs 3 heures).

Après refroidissement de la réaction ; on filtre l'excès du zinc sous vide et on chasse le solvant dans un évaporateur rotatif ; le produit obtenu est récupéré et recristallisé dans le méthanol.

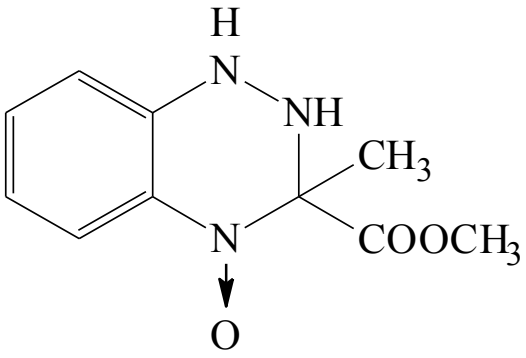
**$C_{10}H_9O_2N_3Cl_2$ (274g/mole) :** poudre blanche.

**$P_f$** = 235°C

**Rendement**= 92%

**IR :** 1581,90 $cm^{-1}$(C-NO) (Figure II.18)

## II.4.6.La réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle par la poudre de fer (prépartion de 3-méthyle-1,2,4-benzotréazine-3-N-oxyde) :




Dans un erlenmeyer on dissout 0,5g de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle dans 50ml d'acide acétique et on ajoute 2g de fer. Le mélange est portée sous agitation seulement jusqu'au changement de couleur du milieu réactionnel (environs 48 heures).

On filtre l'excès du fer sous vide et on chasse le solvant dans un évaporateur rotatif ; le produit obtenu est récupéré et recristallisé dans le méthanol.

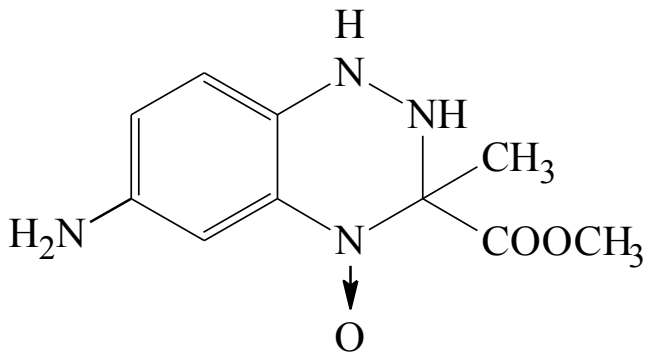
**$C_{10}H_{12}O_3N_3$ (222 g/mole) :** cristaux marron.

**$P_f$ =** 162°C

**Rendement=** 6,9%

**IR:** 2850,05 ; 2920,51; 2953,73$cm^{-1}$ (NH); 1660,88 $cm^{-1}$(C-NO) (Figure II.19)

### III.4.7.Réduction de (Z)-2-4-dinitrophénylhydrazonopyruvate de méthyle par la poudre de fer:




Dans un erlenmeyer on dissout 0,5g de (Z)-2-4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle dans 50ml d'acide acétique et on ajoute 2g de fer. Le mélange est portée sous agitation seulement jusqu'au changement de couleur du milieu réactionnel (environs 48 heures).

On filtre l'excès du fer sous vide et on chasse le solvant dans un évaporateur rotatif ; le produit obtenu est récupéré et recristallisé dans le méthanol.

**$C_{10}H_{13}N_4O_2$ (237g/mole) :** cristaux marron.

**$P_f$** = 321°C

**Rendement=** 48 %

**IR:** 2980,48 $cm^{-1}$($NH_2$) (Figure II.20)

## III.5. Evaluation de l'activité biologique:

### III.5.1.Activité antimicrobienne :

Les observations effectuées sur l'effet de nos produits (produit (1) et (2)) sur la croissance des souches bactériennes testées : S. aureus et E. coli, sont représentées dans le tableau (III.1) et les figures suivants:

**Produit (1) :** 3-méthyl-1,2,4-benzotriazine-3-carboxylate de méthyle

**Produit (2) :** 6,7-dichloro-3-méthyl-1,2,4-benzotriazine-3-carboxylate de méthyle

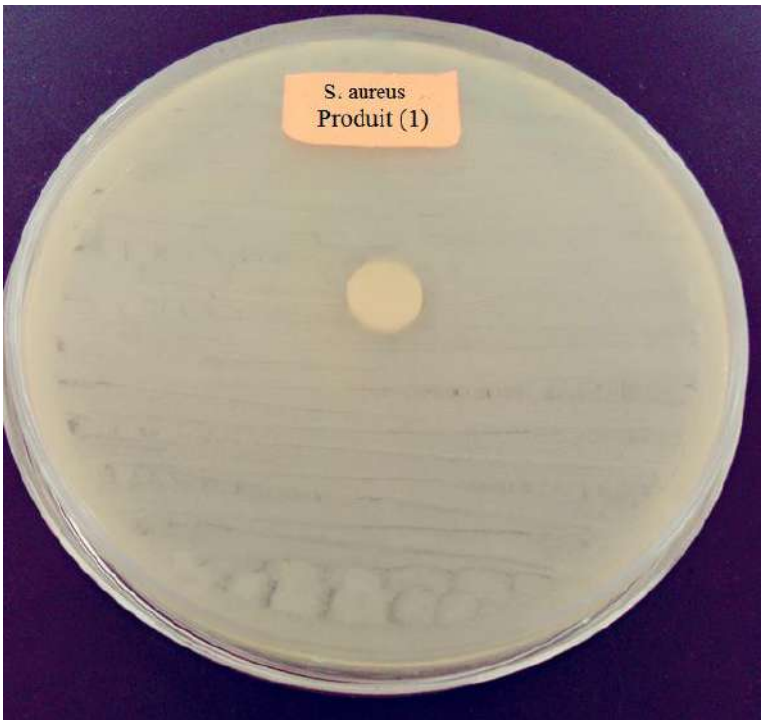



***Figure III.1 :*** Halo d'inhibition de produit (1) sur S. aureus

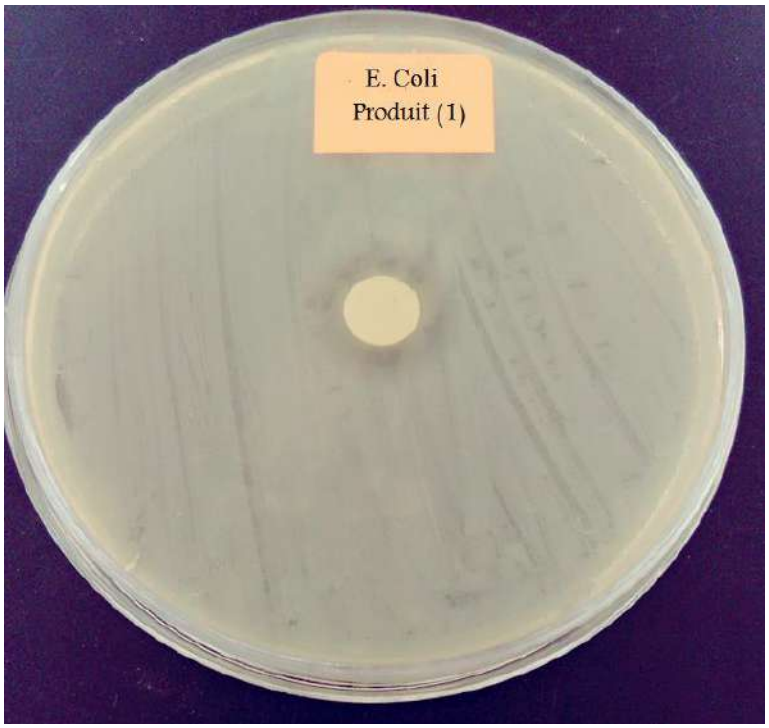



***Figure III.2:*** Halo d'inhibition de produit (1) sur E. coli




***Figure III.3:*** Halo d'inhibition de produit (2) sur S. aureus

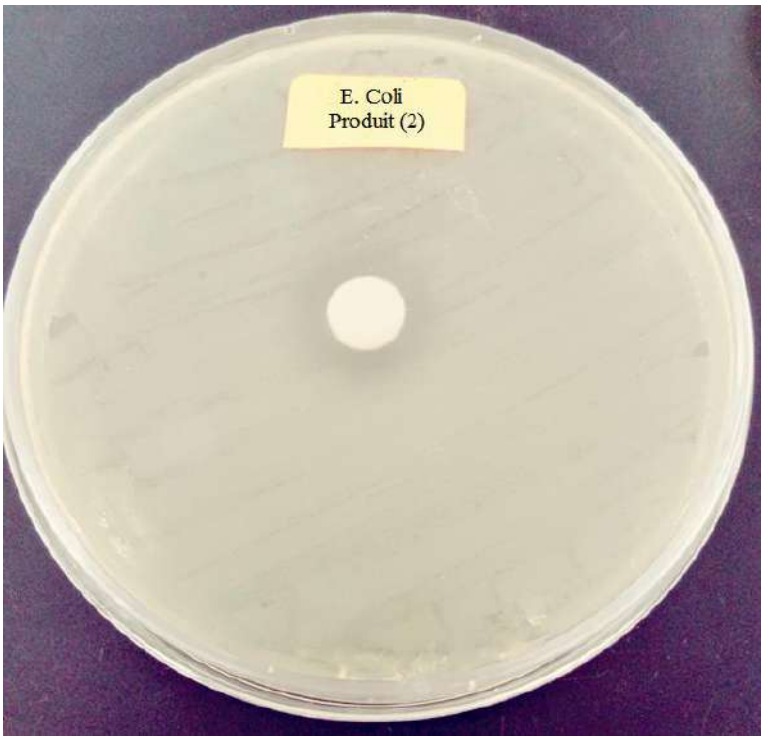



***Figure III.4:*** Halo d'inhibition de produit (2) sur E. coli

***Tableau III.1:*** Diamètre d'inhinibition provoqués par notre produit

| | | **Produit (1)** | **Produit (2)** |
|---|---|---|---|
| **S. Aureus** | Diamètre (mm) | 12 | 16 |
| | Sensibilité | + | ++ |
| **E. Coli** | Diamètre (mm) | 15 | 16 |
| | Sensibilité | ++ | ++ |

Les diamètres des disques (9mm) sont inclus dans les mesures des diamètres de la zone d'inhibition.

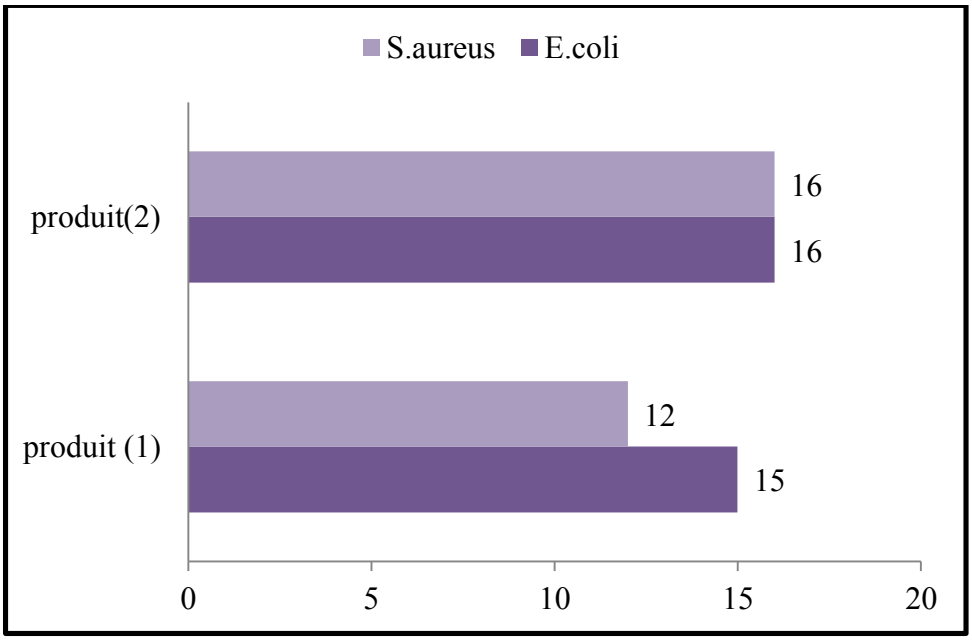



***Figure III.5:*** **Comparaison des zones d'inhibition des deux produits**

Les résultats d'aromatogramme obtenue à l'aide de la méthode de diffusion sur gélose Mueller Hinton II Agar révèlent que l'activité antibactérienne de nos produits testés est en fonction de la bactérie cible. Il est claire qu'il y a une zone d'inhibition autour des disques a été observée dans les deux produits. Pour le produit(1) était efficace contre la souche E. coli dont le diamètre de la zone d'inhibition de 15 mm mais contre la souche S. aureus possède une résistance une zone d'inhibition de 12 mm; Par contre, le produit(2) possède une zone d'inhibition de 16 mm pour les deux bactéries.

Donc on compare les deux produit on remarque qu'il possède une activité antibactérienne.

### III.5.2.*Evaluation de l'activité antioxydante:*

#### **Pour le produit (1):*

On n'a pas fait cette évaluation pour ce produit car la quantité était insuffisante.

#### **Pour le produit (2):*

L'évaluation de l'activité antioxydante ; exprimé en tant que pourcentage d'inhibition (I%), de produit (2), a été faite en comparaison avec celle d'un antioxydant de référence, qui est l'acide ascorbique Figure (III.6, III.7).

Les résultats obtenus ont permis de tracer une courbe à partir de l'équation suivante :

$$I\% = [\text{Abs controle} - \text{Abs échantillon}/\text{Abs control}] \times 100$$

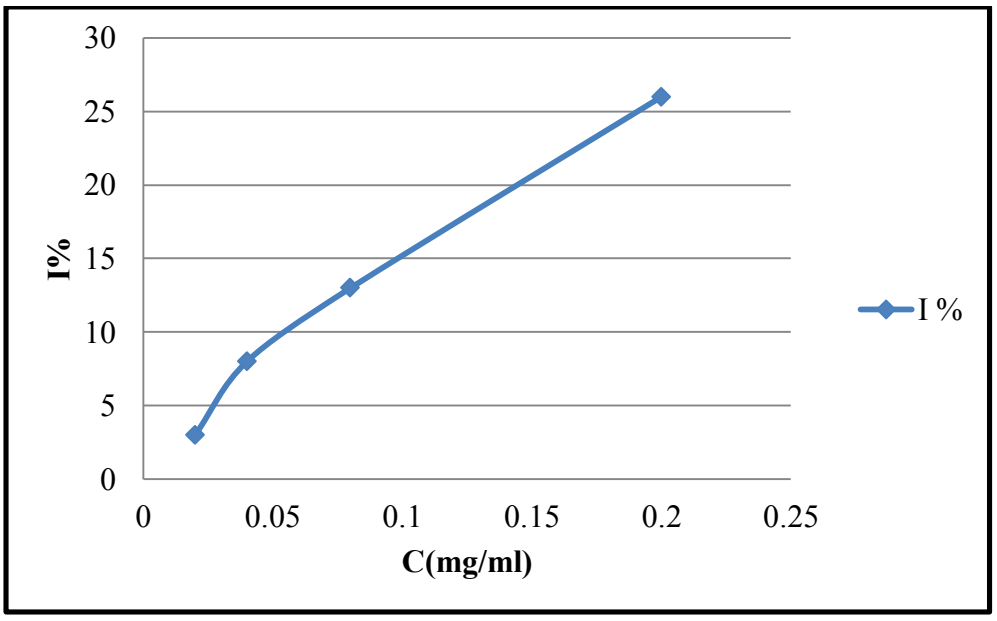



***Figure III.6:***Pourcentage d'inhibition du radical libre en fonction de concentration de produit

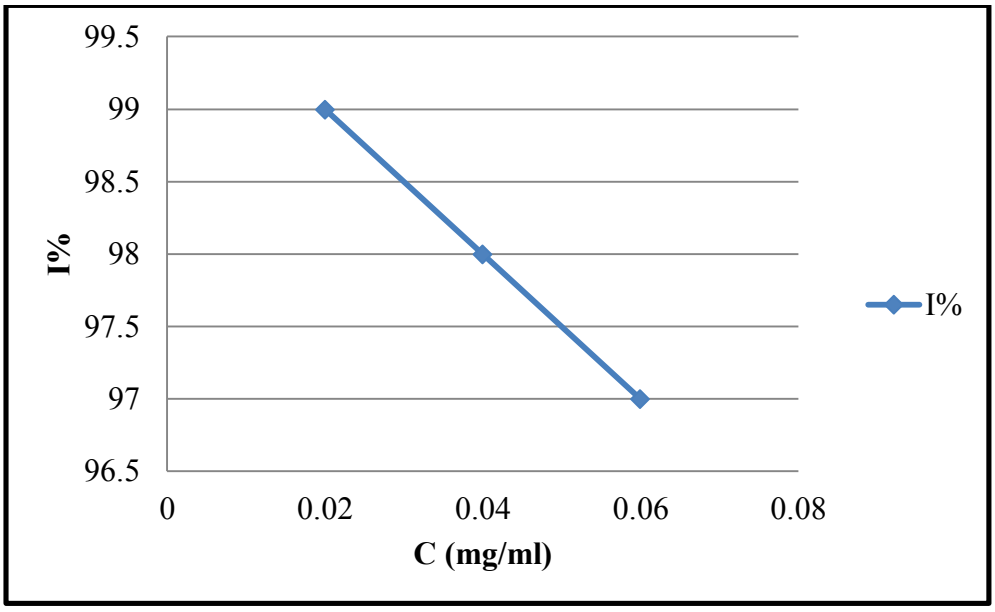



***Figure III.7:*** Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH• en fonction d'acide ascorbique

Les résultats de l'évaluation de l'activité antioxydante de produit (2) testée dans cette étude par la méthode de réduction en utilisant le DPPH ont montré que le pouvoir antioxydant est proportionnel à la concentration en produit (2). Il présente une inhibition de l'ordre de 3% pour une concentration 0,02 mg/ml et de l'ordre de 99% à une même concentration pour l'acide ascorbique.

Ce résultat permit de dire que notre produit a une activité antioxydante plus faible à celle de l'acide ascorbique.

# Conclusion générale

# Conclusion générale

La cyclisation réductive de composés nitrés est largement utilisée pour la synthèse d'hétérocycles azotés de différentes grandeurs.

Le principe de synthèse repose sur la réduction du groupement nitro dont les produits de réduction réagissent par addition, condensation ou substitution intramoléculaire avec les autres groupements fonctionnels par formation d'une liaison C-N.

L'objectif de ce travail était de synthétiser de nouveaux hétérocycles azotés, doués d'activité biologique, par cyclisation réductive à partir des dérivés des hydrazones(E) et (Z)-2-nitrophynylhydrazono puruvate de méthyle.

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 donne exclusivement les dérivés de (E)-(2-nitrophényl hydrazono pyruvate de méthyle, qui, par traitement avec l'acide chlorhydrique concentré, se transforment complètement en dérivés (Z)-( 2-nitrophényl hydrazono pyruvate de méthyle.

Ces diastéréoisomères se différencient nettement par leur point de fusion et surtout par la position caractéristique de leurs signaux du proton du groupement NH dans le spectre $^{1}$H-RMN.

La réduction par la poudre de zinc en milieu acide des dérivés de (E) (2-nitrophényl hydrazono pyruvate de méthyle à mené à des produits ; d'après une première caractérisation ; correspond aux dérivés benzotriazines qui ne sont pas encore décrites dans la littérature.

La réduction par la poudre de zinc en milieu acide des dérivés de (Z) (2-nitrophényl hydrazono pyruvate de méthyle à mené aux mêmes dérivés benzotriazines.

Donc on peut considérer qu'il s'est du; dans le cas des isomères (E) une isomérisation, suivi d'une cyclisation réductive qui mène aux même produits que l'isomère (Z).

La réduction par la poudre de fer en milieu acide des dérivés de (Z) (2-nitrophényl hydrazono pyruvate de méthyle à mené à des produits ; d'après une première caractérisation ; correspond aux dérivés benzotriazines -3N-oxyde qui ne sont pas encore décrites dans la littérature.

Une caractérisation ultérieure avec d'autres méthodes physiques d'analyses tel que $^{1}$H- et $^{13}$C-RMN et la spectroscopie de masse devra être mené, afin de déterminer la structure exacte et finale des molécules synthétisés.

# Réfarances bibliographique

**[1]** N. One the nitro group in organic synthesis, Wiley-VCH, New Yor, (***2001***)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**[14]** BENHAMMOU, N., ATIK BEKKARA, F., KADIFKOVA, P. (***2007***),. Antiradical capacity of the phenolic compounds of Pistacia lentiscus L. and Pistacia altantica Desf. Advances in food Sciences. P.155-161...

**[15]** M. Colic, MORSE D, (***1999***) "The Elusive Mechanism of the Magnetic "Memory" of water", Colloids Surf., A:; Physicochem. Eng. Asp. 154 (1-2), 169-174.