

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POLULAIRE
MINISTER DE L'ENSEIGNEMENT SUPEREURE ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA
DEPARTEMENT DE CHIMIE INDUSTRIELLE

OPTION : matériaux et produits organiques industriels

MEMOIRE DE MASTER

pour le thème:

**SYNTHESE D' HETEROCYCLES AZOTES A PARTIR
DE 2-NITROPHENYLHYDRAZONO PYRUVATE DE
METHYLE**

Proposé et dirigé par :

M^r KHODJA Mohamed

Réalisé par :

KHEN ASMA

Promotion 2011

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers ALLAH le tout puissant.

Ce travail a été effectué au laboratoire de recherche (232) à l'université de SAAD Dahlab de BLIDA, et dirigé par mon promoteur Mr KHODJA Mohamed à qui j'adresse toute mon reconnaissance pour les enseignements qu'il m'a prodigués le long de mon travail au laboratoire et le long des deux années d'études et pour son encadrement au projet de fin d'étude, les conseils apportés tout au long de ce travail ainsi que pour la confiance qu'il m'a témoignée au cours des manipulations.

Je remercie cordialement le Pr. Dr. de l'Université de Leipzig en Allemagne pour la réalisation des spectres RMN.

Je remercie très vivement les examinateurs et le président du jury pour l'intérêt porté à ce travail.

J'adresse également mes remerciements aux ingénieurs de département de chimie industrielle, en particulier Melle Zahia et Mr Hichem.

J'adresse aussi mes remerciements à l'ensemble de mes collègues de travail sans exception.

En fin je ne termine pas sans exprimer l'extrême gratitude et les remerciements les plus sincères à ma famille et à mes parents qui m'ont permis de choisir la voie que je voulais suivre et pour leur soutien et encouragement le long de mes études.

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

A mon père (que dieu ait son âme)

*A ma mère qui a éclairée mon chemin et qui m'a
encouragée et soutenue tout au long de mes études.*

A mes frères : Adnane et Sedique

A ma sœur : Sarra

A mon fiancé, pour son soutien

A tous mes ami(e)s, surtout Amina et Fatima.

Résumé

Le 2-nitrophenylhydrazono pyruvate de méthyle forme deux diastéréoisomères de configuration (E) et (Z).

Ces isomères se différencient nettement par leur point de fusion et surtout par la position caractéristique de leur signal du proton du groupement NH dans le spectre RMN.

La réduction des isomères (E) et (Z) par hydrogénation catalytique mène seulement aux 2-aminophénylhydrazones correspondants.

La réduction de (Z) -2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle par le dithionite de sodium a donné un produit différent que celui obtenu par hydrogénation catalytique. D'après le spectre IR il pourrait s'agir d'une cyclisation.

Les produits synthétisés sont caractérisés par la spectrophotométrie infrarouge (IR) et par résonance magnétique nucléaire (RMN).

Mots clés : acide pyruvique, hydrazone, réduction.

Abstract

The 2-methyl pyruvate nitrophenylhydrazono form two diastereomeric configuration (E) and (Z).

These isomers differ significantly their melting point and especially by the characteristics position of the proton signal of NH group in the NMR spectrum.

The reduction of the isomers (E) and (Z) by catalytic hydrogenation leads only to the corresponding 2-aminophenylhydrazones.

The reduction of (Z) methyl 2-[2-(2nitrophenyl)hydrazinylidene] Propanoate by sodium dithionite to give a different product than that obtained by catalytic hydrogenation. According to the IR spectrum it could be a cyclization.

The synthesized products are characterized by infrared spectrophotometry (IR) and nuclear magnetic resonance (NMR).

Keywords: pyruvic acid, hydrazone.

ملخص

شكل ال-2-نيتروفينيل هيدرازونو بيروفات الميثيل متمكبين متغايرين من الهيئة (E) و(Z).

هذه الماكبات يمكن ملاحظة الفرق بينها من خلال درجة الانصهار و خاصة من خلال الوضعية المميزة لاشارة البروتون الخاص بالمجموعة NH بالنسبة لطيف الرنين المغناطيسي النووي .

إن عملية إرجاع الماكبات (E) و(Z) من خلال الهدرجة المحفزة تعطي حصريا المركب 2-أمينو فينيل هيدرازونو الموافق لكل مماكب.

إن عملية إرجاع المركب (Z) -2-نيتروفينيل هيدرازونو بيروفات الميثيل بواسطة ديثيونيت الصوديوم أعطى مركب مختلف عن ذلك المحصل عن طريق الهدرجة المحفزة.

و من خلال طيف ما فوق الحمراء يمكن اعتبار أن المركب أصبح من شكل حلقي.

إن المركبات المرجعة تم التعرف عليها بواسطة طرق التحليل الفيزيائي مثل الأشعة تحت الحمراء و الرنين المغناطيسي النووي.

الكلمات الرئيسية : حمض البيروفيك , هيدرازون.

INTRODUCTION

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

Les hétérocycles se trouvent dans la nature sous forme de bases puriques et pyrimidiques ARN, ADN, vitamines et enzymes et de nombreuses hormones.

Ils sont fabriqués dans l'industrie et ont trouvé une large utilisation comme herbicides, colorants, fongicides, insecticides et comme produit pharmaceutique.

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 a été prédominaamment utilisée pour la synthèse des indoles, des carbazoles et des hétérocycles aromatiques azotés apparentés [1]

L'objectif de notre présent travail repose justement sur la synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive du groupement nitro.

A cet effet le travail à réaliser est le suivant :

- Synthèse de l'ester méthylique de l'acide pyruvique
- Synthèse de 2-nitrophenylhydrazine
- Synthèse des isomères (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle
- Etude de la réduction de ces deux isomères par :
 - Hydrogénation catalytique

Introduction

- D'autres méthodes de réduction
- Bromation de l'ester méthylique de l'acide pyruvique
- Synthèse de 3-bromo-2-(2'-nitrophenylhydrazono) propanoate de méthyle

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 synthèses des composés, leurs caractérisations par les différentes méthodes physiques d'analyse avec les discussions des résultats.

Le troisième et dernier chapitre est consacré aux protocoles des composés synthétisés.

I.1.Introduction

Dans la réduction des composés aromatiques nitrés dominant surtout les méthodes classiques de réduction. Cela s'étend de sulfure de sodium [2-5], dithionite de sodium[6-9], jusqu'à l'hydrogénation catalytique sous l'emploi de PtO₂ [10,11] ou Pd/C [12,13]. L'hydrogénation catalytique est la plus préférée et elle est actuellement la plus utilisée vu qu'elle donne de hauts rendements. Des méthodes d'hydrogénation catalytique par transfert d'hydrogène sont aussi employées [14,15]. Ainsi par exemple les donneurs d'hydrogène catalysés par le palladium comme le cyclohexène [16], l'hydrazine [17,18], tétrahydroborate de sodium [19,20], sont en usage. La réduction des composés nitrés par ces méthodes conduit aux amines primaires.

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

I. 2. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive des composés nitrés

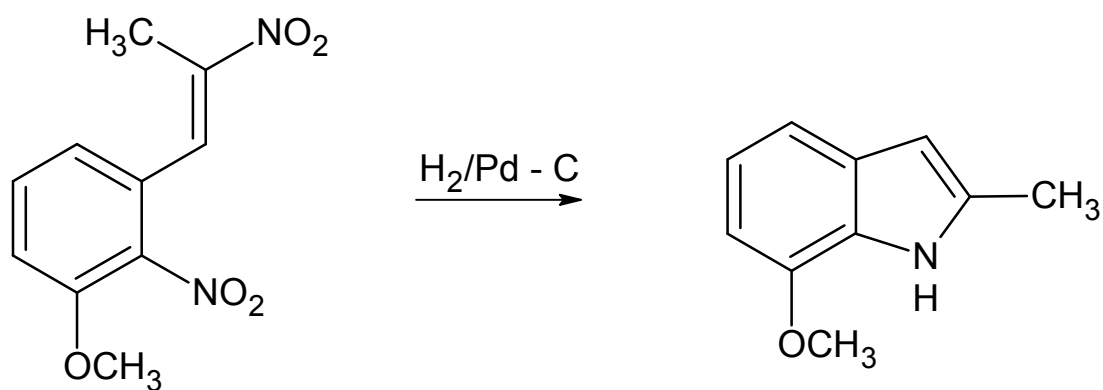
La cyclisation réductive est la plus utilisée pour la synthèse d'hétérocycles azotés de 5, 6 et 7 membres. Il est à noter que la formation d'hétérocycles de 5 et 6 membres se produit souvent spontanément à cause de leur situation stérique plus favorable.

En revanche la formation d'un hétérocycle de 7 membres est plus exigeante et se déroule en règle générale dans les étapes séparées de la réduction

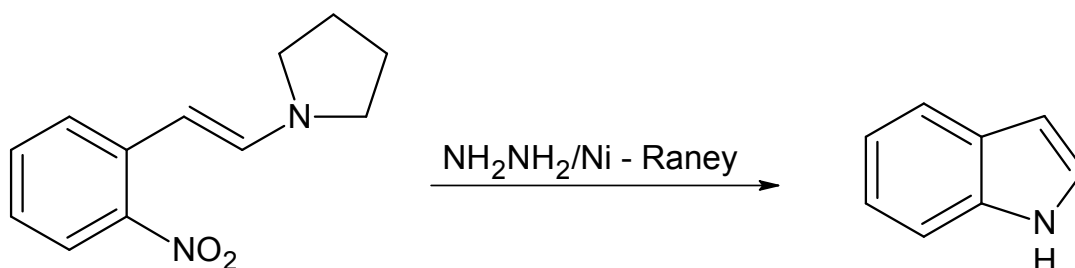
Nous rapportons dans ce qui suit quelques exemples d'hétérocycles azotés obtenus par cyclisation réductive.

I.2.1. synthèse d'hétérocycles à 5 membres

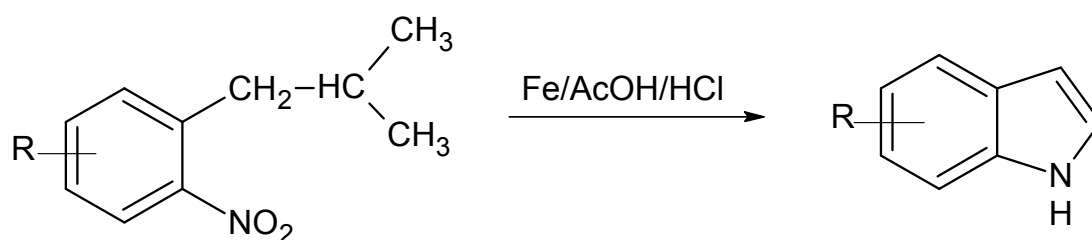
Le 7-methoxy-2-methyl-1*H*-indole est obtenu à partir de 1-methoxy-2-nitro-3-[(1*E*)-2-nitroprop-1-en-1-yl]benzene par hydrogénation catalytique [21].



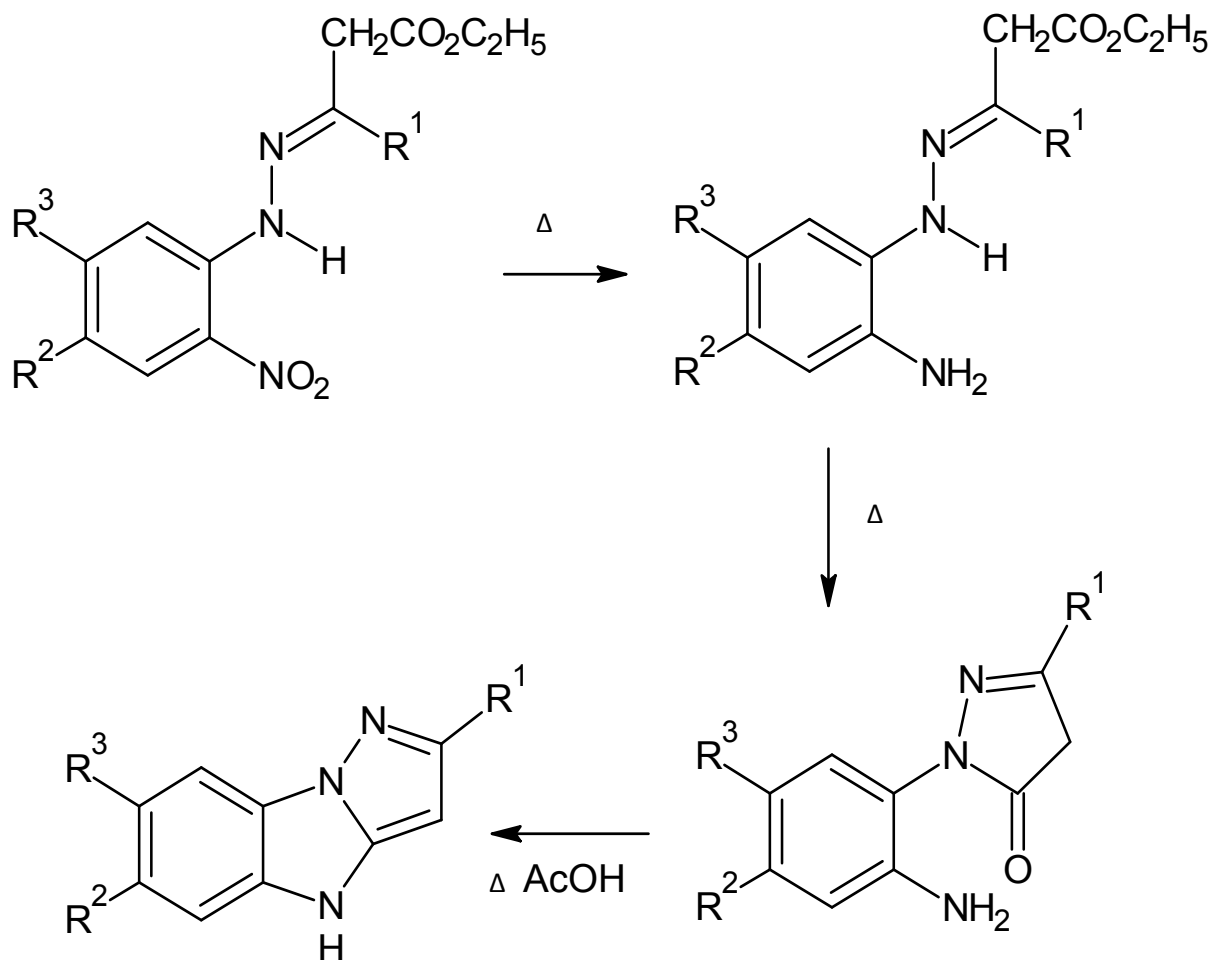
La réduction de 1-[(*E*)-2-(2-nitrophenyl)ethenyl]pyrrolidine par l'hydrazine avec élimination de la pyrrolidine donne l'indole [21].



Les dérivés de l'indole I sont obtenus par cyclisation réductive à partir du dérivé de nitrophénylacétalacétique au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique avec traitement ultérieur du mélange réactionnel avec l'acide chlorhydrique dilué [22].

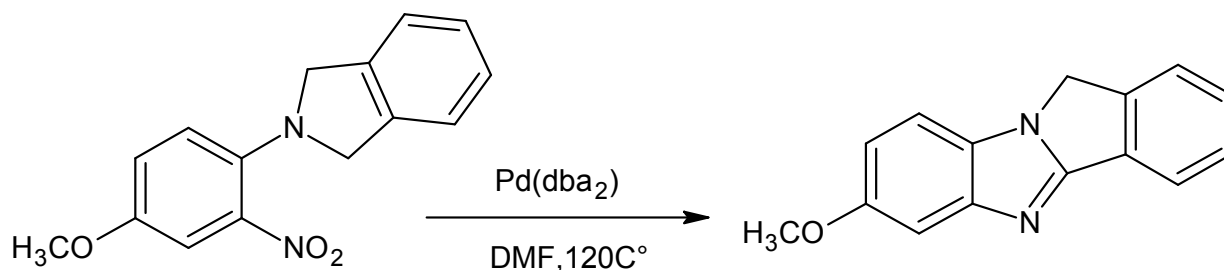


Les 4H-pyrazolo[1,5-a]benzimidazoles sont obtenus par cyclisation réductive à partir de 2-nitrophénylhydrazones des esters des acides 2-oxocarboxyliques [23].



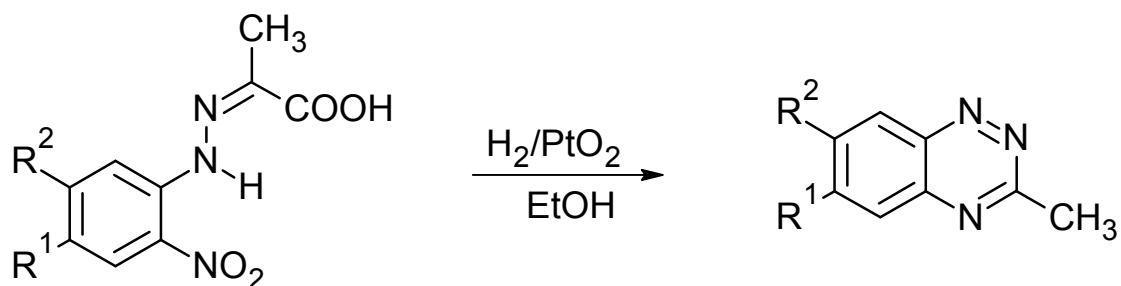
R^1 = Aryle, Alkyle ; R^2 = Cl, Alkyle, NHAc ; R^3 = Cl, Alkyle, NHAc

La cyclisation réductive de 2-(4-méthoxy-2-nitrophényl)-2,3-dihydro-1H-isoindeole avec le palladium dibenzilideneacétone dans le diméthylformamide donne le 7-méthoxy-11H-isoindeolo[2,1-a]benzimidazole[24].

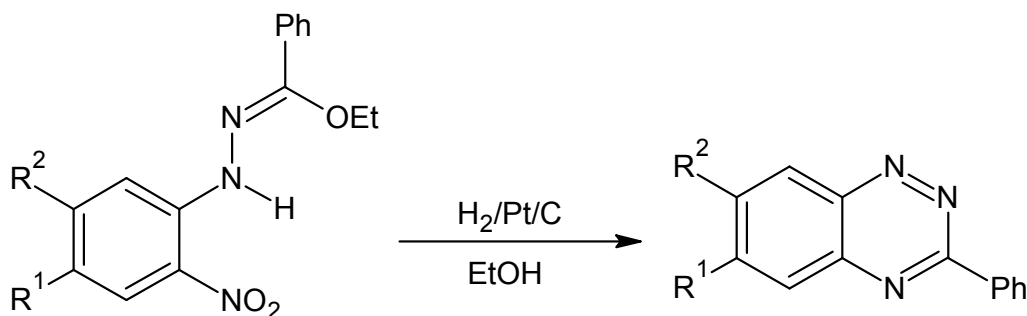


I. 2. 2. Synthèse d'hétérocycles à 6 membres

Les dérivés 3-méthyl- et 3-phényl-1, 2,4-benzotriazines sont obtenus par cyclisation réductive [25].

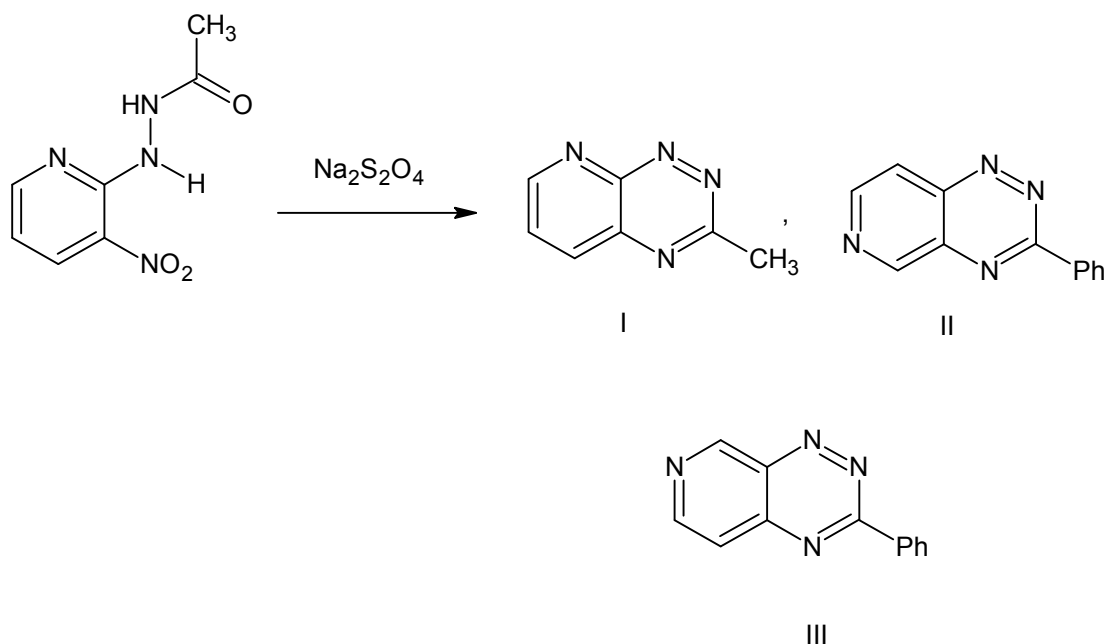


$R^1 = \text{H, Cl, Br, NH}_2$; $R^2 = \text{H, Cl, Br}$.

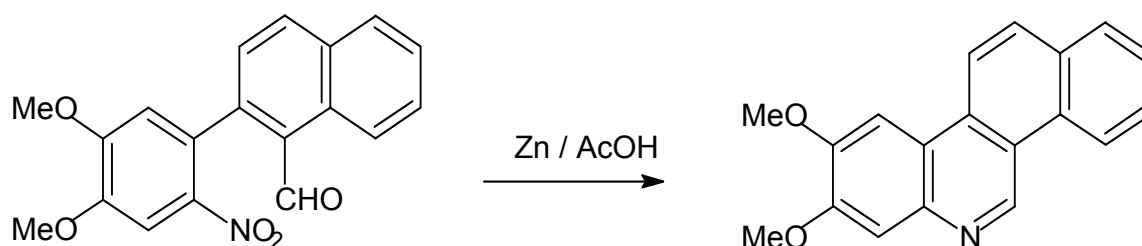


$R^1 = \text{H, Br}$; $R^2 = \text{H, Cl}$.

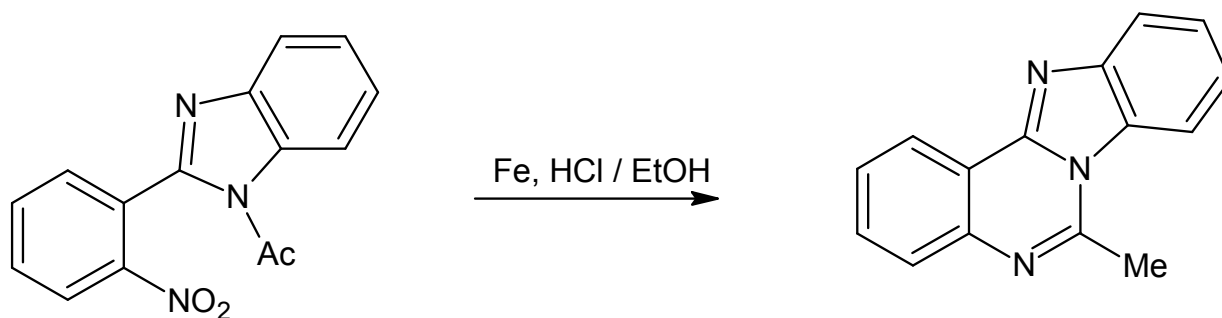
De même les pyrido [3,2-e]-I [26], pyrido [3,4-e]-II [27] et pyrido [4,3-e]-as-triazines III [28] sont obtenus par cyclisation réductive.



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% [29].

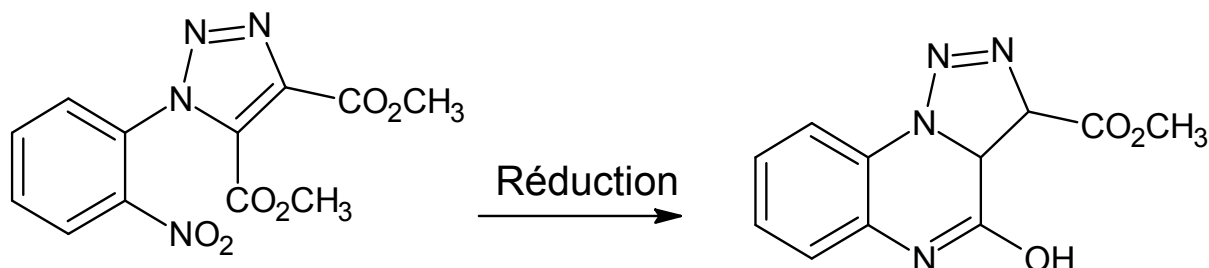


La réduction de 1-acétyl-2-(2-nitrophényl)benzimidazole avec le fer et l'acide chlorhydrique dans l'éthanol donne un dérivé benzimidazo[1,2-c]quinazoline [30].

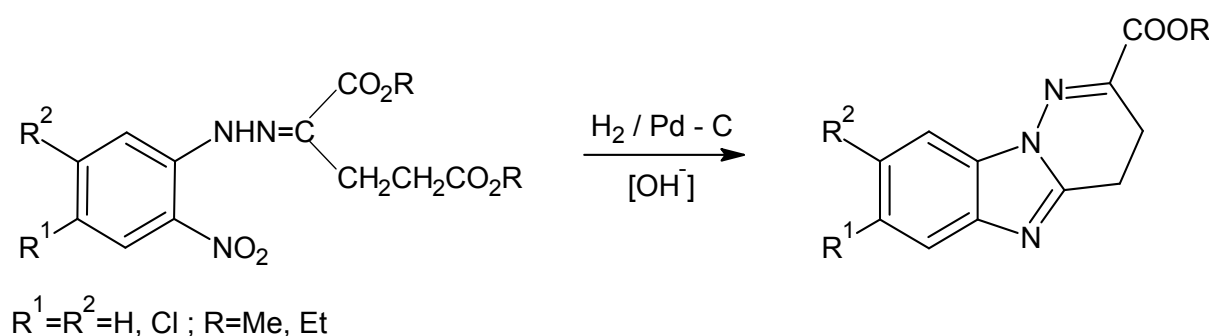


I.2.3. synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 membres

1,2,3-triazolo [1,5-a] quinoxaline est accessible par cyclisation réductive à partir de 1-(2-nitrophényl)-(1H)-1,2,3-triazole[28].

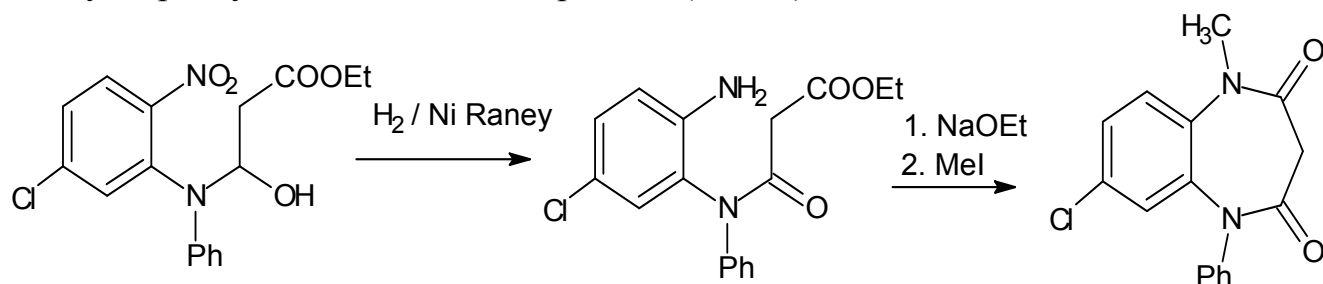


L'hydrogénation catalytique de (E)-2-nitrophényl- hydrazono glutarate de dialkyle avec un traitement ultérieur du mélange réactionnel avec le NaOH [31] mène à une cyclisation réductive, le produit obtenu est Le dérivé pyridazino[1,6-a]benzimidazole.



I.2.3. synthèse d'hétérocycles à 7 membres

La réduction catalytique de 3-[(5-chloro-2-nitrophenyl)(phényl)amino]-3-oxopropanoate d'éthyle [32] donne on deux étapes le 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,5-benzodiazepine-2,4(3H,5H)-dione .



APPAREILLAGES

- Les points de fusion **Pf (°C)** 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 transformateur de Fourier.

PARAGON 1000pc.

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

AVANCE 300 MHz

- Une pompe à vide pour le fractionnement sous vide de marque

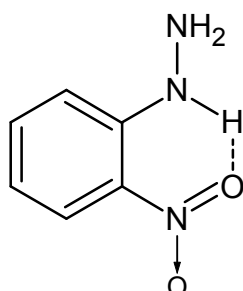
DREHSCHIEBER à basse pression jusqu'à 135 mm Hg.

- Evaporateur rotatif de marque **HEIDOLPH**.

PRODUIT UTILISES

| NOM | pureté(%) | fabriquant |
|------------------------|-----------|------------|
| Méthanol | 99.8 | FLUKA |
| Ethanol | 99.8 | FLUKA |
| Acétone | 99.8 | FLUKA |
| Acide acétique | 100 | PROLABO |
| Dithionite de sodium | 85 | PANREAC |
| Hydrazine monohydrate | 98 | FLUKA |
| Catalyseur Pd/C | 10 | MERCK |
| Acide chlorhydrique | 37 | PANREAC |
| 2-nitrophenylhydrazine | 97 | ALFA AESAR |
| 2-nitroaniline | 97 | ALFA AESAR |

III. 1. Préparation de la 2-nitrophénylhydrazine



Dans un bécher de 250 ml on dissout 10 g de 2-nitroaniline dans 90 ml d'acide chlorhydrique concentré (37%) et on refroidit la solution jusqu'à -5°C . ensuite sous agitation on égoutte une solution de nitrite de sodium dissous dans 15 ml d'eau distillée tout en gardant la température entre -5 et 0°C . À cette solution on égoutte lentement 32 g de chlorure d'étain dihydrate dissous dans 32 g (26 ml) d'acide chlorhydrique concentré. La température ne doit pas dépasser 0°C . Le précipité jaune obtenu est filtré et lavé avec de l'eau froide puis dissous dans l'eau bouillante et filtré à chaud.

A ce filtra on ajoute 10 ml d'acétone, un produit rouge se forme c'est le 2-nitrophénylhydrazone d'acétone. Ce dernier est filtré, lavé puis dissous à chaud dans une solution à 10% d'acide chlorhydrique. Le précipité jaune obtenu est filtré puis dissous dans l'eau.

On ajoute à cette solution l'acétate de sodium jusqu'à la formation d'un précipité orange : le 2-nitrophénylhydrazine, au point de saturation on filtre puis on lave bien avec de l'eau. Ce dernier est séché à l'air libre.

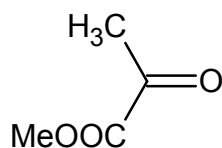
$\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ (153,14 g/mol) : cristaux rouges.

Pf= 93°C

Rendement =80%

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

III. 2. Préparation de l'ester méthylique de l'acide pyruvique



Dans un ballon de 1000 ml on mélange 1 mole d'acide pyruvique (69,84 ml) avec 3 moles de méthanol absolu (96 g), 300ml de tétra chlorure de carbone (CCl₄) et 5 g d'acide p-toluène sulfonique.

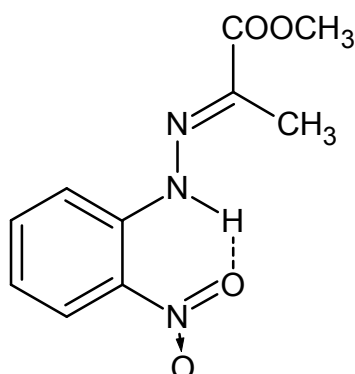
On chauffe le mélange sous reflux pendant 10 heures et à l'abri de l'humidité en utilisant un tube sécheur.

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

C₄H₆O₃ (102 g/mol) : liquide visqueux incolore.

L'indice de réfraction à 16 C° :1,407

III. 3. Préparation (E)-2-nitrophenylhydrazono pyruvate de méthyle.



Dans un erlenmeyer on dissout 0,5 g (0,003mole) de 2-nitrophénylhydrazine dans 50 mL de méthanol .Sous agitation on égoutte 0,4 g (0,0016 mole) de l'ester méthylique de l'acide pyruvique.

On laisse la réaction sous agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité jaune.

Ce dernier est filtré puis recristallisé dans le méthanol.

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

$P_f=114-115^{\circ}C$

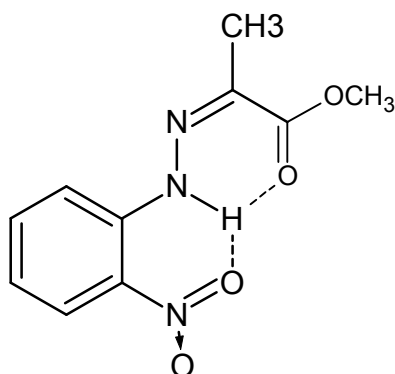
Rendement =37%

IR= 3413, 06 cm^{-1} (NH), 1615, 11 cm^{-1} (NO_2), 1716, 70 cm^{-1} (RCOOR).

1H -RMN =10,91 ppm (NH, un singulet); 3,88 ppm (OCH_3 , un singulet); 2,22 ppm (CH_3 , un singulet); H-3 : 8,14ppm (un doublet) ; H-4 : 6,96ppm (un triplet) ; H-5 : 7,58ppm (un triplet) et H-6 : 7,96ppm (un doublet).

^{13}C -RMN= 12,10 ppm (CH_3) ; 53,13 ppm (OCH_3) ; 116,42 ppm ($C_{aromatique}$) ; 132,75 ppm ($N=C$) et 163,38 ppm (CO_2).

III. 4. Préparation de (Z)-2-nitrophenylhydrazono pyruvate de méthyle.



Dans un erlènmeyer on dissout 0,77 g (0,003mole) de (E)-2-nitrophenylhydrazono pyruvate de méthyle dans 50 ml de méthanol, on ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique et on laisse la réaction sous agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité orange. Ce dernier est filtré puis recristallisé dans le méthanol.

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

$P_f=164-165^\circ C$

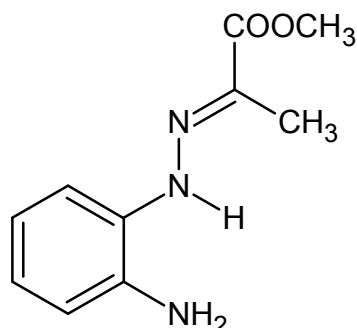
Rendement =90%

IR= 3413, 06 cm^{-1} (NH), 1615, 11 cm^{-1} (NO₂), 1716, 70 cm^{-1} (RCOOR).

¹H-RMN =13,87 ppm (NH, un singulet); 3,91 ppm (OCH₃, un singulet); 2,25 ppm (CH₃, un singulet); H-3 : 8,16 ppm (un doublet) ; H-4 : 6,93 ppm (un triplet) ; H-5 : 7,55 ppm (un triplet) et H-6 : 7,98 ppm (un doublet).

¹³C-RMN= 20,66 ppm (CH₃) ; 52,79 ppm (OCH₃) ; 141,21 ppm (C_{aromatique}) ; 133,28 ppm (N=C) et 165,48 ppm (CO₂).

III. 5. Préparation de (E)-2-aminophénylhydrazono pyruvate de méthyle



On dissout 0,5g (0,002mole) de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle dans 50ml de méthanol, on ajoute une quantité catalytique de ce catalyseur Pd/C, le mélange est hydrogéné à température ambiante et à pression atmosphérique. On laisse la réaction jusqu'à ce qu'il n'ait plus d'absorption d'hydrogène.

On filtre le catalyseur puis on chasse le solvant et on recristallise le produit obtenu dans le méthanol.

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

Pf= 108-112 C°

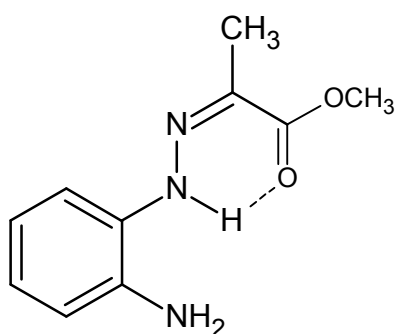
Rendement: 39 %

IR= 3198, 08 cm^{-1} (NH); 1735, 99 et 1705, 13 cm^{-1} (RCOOR); 1600, 97 cm^{-1} (NO_2).

1H -RMN =7,68 ppm (NH, un singulet); 3,83 ppm (OCH_3 , un singulet); 2,08 ppm (CH_3 , un singulet); 6,72 et 7,07 ($H_{aromatique}$, un multiplet); (NH_2 au voisinage de OCH_3).

^{13}C -RMN= 10,33 ppm (CH_3) ; 52,79 ppm (OCH_3) ; 117,20 ; 119,07 ; 120,37 ; 123,76 ; 131,45 et 131,90 ppm ($C_{aromatique}$) ; 135,54 ppm ($N=C$) ; 166,07 ppm (CO_2).

III. 6. Préparation de (Z) 2-aminophénylhydrazono pyruvate de méthyle



On dissout 0,46g (0,0019mole) de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle dans 50ml de méthanol, on ajoute une quantité catalytique du ce catalyseur Pd/C, le mélange est hydrogéné à température ambiante et à pression atmosphérique. On laisse la réaction jusqu'à ce qu'il n'ait plus d'absorption d'hydrogène.

On filtre le catalyseur puis on chasse le solvant et on recristallise le produit obtenu dans le méthanol.

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

Pf= 85-87C°

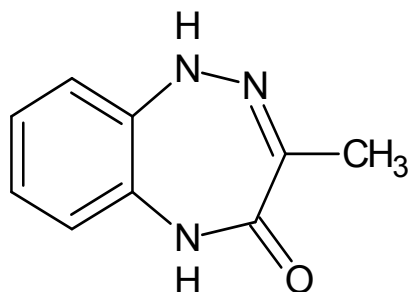
Rendement: très faible rendement.

IR= 3271, 38 cm^{-1} (NH₂); 1680 cm^{-1} (RCOOR); 1577, 82 cm^{-1} (NO₂).

¹H-RMN =12,01 ppm (NH, un singulet); 3,82 ppm (OCH₃, un singulet); 2,17 ppm (CH₃, un singulet); 6,77 et 7,27 ppm (H_{aromatique}, un multiplet)

¹³C-RMN= 19,94 ppm (CH₃); 52,04 ppm (OCH₃); 115,71 ; 118,50 ; 120,61 ; 123,02 ; 125,32 et 132,02ppm (C_{aromatique}) ; 134,55 ppm (N=C) et 164,81 ppm (CO₂).

III. 7. Réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle par le dithionite de sodium



Dans un ballon on dissout 1,27g (0,005mole) de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle dans 64ml de méthanol, on égoutte une solution de 10.8 g de dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) dissout dans 18ml d'eau distillée. A la fin de l'ajout on chauffe le mélange sous reflux et sous agitation pendant deux heures. Après refroidissement à température ambiante, on filtre la solution pour éliminer le sel ainsi formé puis, on ajoute 2 à 3 volumes d'eau distillée à la solution ensuite, on chauffe jusqu'à ébullition.

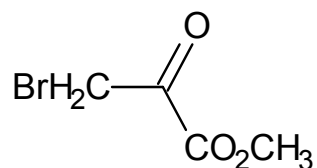
Après repos, on remarque une formation des cristaux, ces derniers ont été filtré et recristallisé.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_3$ (175 g/mole): cristaux blanc.

Pf=251-254 C°

Rendement : 18,14%

IR : à 1665,23 cm^{-1} (C=O) ; 2840,63 cm^{-1} (NH).

III. 8. Préparation de methyl 3-bromo-2-oxopropanoate

Dans un ballon bi colle-t-on verse 7,33g (0,04 mole) de l'ester pyruvate avec 40 ml de tétrachlorure de carbone (CCl₄) comme solvant, on porte se mélange sous reflux jusqu'à l'ébullition.

On utilisant une ampoule à brome on égoutte 11,50 g (0,07 mole) de brome (Br₂), on laisse le mélange réactionnel sous reflux pendant 4 heures.

Ensuite on chasse le solvant tétra chlorure de carbone (CCl₄) sous vide dans un évaporateur rotatif.

C₃H₄O₃ (181 g/mol) : liquide jaune palle.

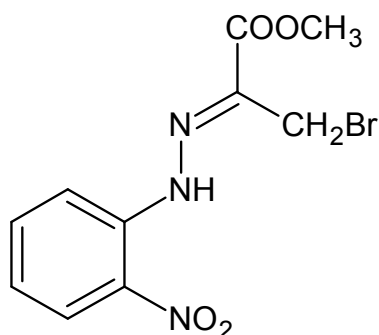
La température de distillation (distillation fractionnée) : 75-80 C°.

La pression de la pompe sous vide : P=500 mmHg.

L'indice de réfraction à 28 C° :1,491

Rendement : 41,06%.

III. 9. Préparation de (E)-3-bromo-2- (2'-nitrophenyl)hydrazono propanoate de méthyle



Dans un erlènmeyer on dissout 0,5 g (0,003mole) de 2-nitrophénylhydrazine dans 50 ml de méthanol .Sous agitation on égoutte 0,5 g (0,0027 mole) de methyl 3-bromo-2-oxopropanoate.

On laisse la réaction sous agitation jusqu'à l'apparition d'un précipité orange.

Ce dernier est filtré puis recristallisé dans le méthanol.

$C_{10}H_{10}O_4N_3Br$ (316 g/mol) ; poudre d'une couleur orange.

Pf=133-137°C

Rendement =75, 75%

IR=3275, 5 cm^{-1} (NH), 1609,31; cm^{-1} (NO₂), 1700,91 cm^{-1} (RCOOR);738,6 cm^{-1} (C-Br).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] N. Ono *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New Yor, **2001**.
- [2] B. Horowska , A. Ledochowski , A. Potrykus , *Pol. J. Chem.* **1984**, 58, 603.
- [3] T. E. Nickson , *J. Org. Chem.* **51** (1986) 3903.
- [4] D. Huber , G. Andermann , G. Leclerc , *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 635.
- [5] G. R. Ramage , G. TRAPPE ; *J. Chem. Soc.* **1952** , 4406.
- [6] A. Er-Rhaimini ,R. Mornet , *Synthesis* **1988** , 154.
- [7] H. H. Hodgson , E. R. Ward , *J. Chem. Soc.* **1947** , 327.
- [8] H. M. Woodbunr , C. F. Stuntz , *Am. Soc.* **1950**, **72**, 1361.
- [9] R. Adams , J. H. Looker , *Am. Soc.*, **1951**, **73** , 1145.
- [10] N. A. Silk , C. N. Martin , *J. Chem. Res. (S)* **1987** , 247.
- [11] G. Just , Z. Y. Wang , L. Chan , *J. Org. Chem.*,**1988**, **53**, 1030.
- [12] B. Kohne , K. Praefcke , *Liebgs Ann. Chem.* **1987** , 265.
- [13] J. George , S. Chandrasekaran , *Synth. Commun.*, **1983**, 13, 495.
- [14] R. A. Johnstone , A. H. Wilby , D. Entwistle , *Chem. Rev.* **1985**, 85, 129.
- [15] S. Ram , R. E. Ehrenkaufner , *Synthesis* **1988** , 91.
- [16] R. A. Rampulla , R. K. Russel , *Synth. Commun.*, **1986**, 16, 1229.
- [17] J. G. Westra , *Carcinogenesis*, **1981**, 2, 355.
- [18] C. S. Rondestvedt , T. A. Johnson , *Synthesis*, **1977**, 850.
- [19] M. Petrini , R. Ballini , G. Rosini , *Synthesis*,**1987**, 713.
- [20] R. T. Coutts , *J. Chem. Soc.* **1969**, 713.
- [21] Chen,B-C; hynes ,Jr ,J; Randit ,C.R; Zhao ,R; skoumbourdis,A.P;Wu;h;Sundeen.J.E.;leftheris,k.*Heterocycles* 2001,55,951.
- [22] T. Zumir, M, M. Soutome, T. Minra, *J. Heterocyclic Chem.* 29 (1992) 1625.
- [23] H. Wilde, S. Hauptmann, A. Kanitz, M. Franzheld. G. Mann, *J. Pakt. Chem.* 327(1985) 297.
- [24] J.W. Hubbard, A.M. Piegols, B.C.G. Söderberg, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7077.

Bibliographie

- [25] M. Khodja, S. Moulay, H. Boutoumi und H. Wilde, *Heteroatom chemistry* volume 17 Number 2, (2006).
- [26] Ple-Colombier, N, N. Queguiner, G. Paston, *P. J. of Heterocyclic chemistry* (1973) 10 (6) 1073.
- [27] B. W. Cuc, Jr. L, J. Cruba and J. P. Dirham, *J. Org. Chem*, 1978, 43, 4125.
- [28] Pie, Nelly, Queguiner, Guy, Paston, Paul, *Comptes rendus des scances de l'Academie des sciences ; Series C : Sciences chimiques* (1976) 283 (11) 487-9.
- [29] D. Li, R. Zhao, and E. J. La Voie, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2802.
- [30] J. A. Valderrama, H. Pessoa-Mahana, G. Sarras, R. Tapia, *Heterocycles* **1999**, 51, 2193.
- [31] M. Khoja, D. Sicker and H. Wilde, *Heterocycles*, **1994**, 37, 401.
- [32] K. H. Weber, A. Bauer, K. H. Hauptmann, *Liebigs Ann. Chem.*, **1972**, 128.
- [33] Collectif d'auteurs *Organikum 21^e édition revue et élargie WILEY-VCH*, **2000**, 476.
- [34] A. Bischler, *B. 22*, 2801 (**1889**).

CONCLUSION

A la suite des travaux réalisés au laboratoire dont le but était de synthétiser des hétérocycles azotés par cyclisation réductive du groupement nitro.

Nous avons synthétisé :

- ✓ l'ester méthylique de l'acide pyruvique
- ✓ Le 2-nitrophenylhydrazine
- ✓ Les isomères (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle
- ✓ methyl 3-bromo-2-oxopropanoate
- ✓ 3-bromo-2-(2'-nitrophenylhydrazono) propanoate

La réduction de l'isomère (Z) et (E) par l'hydrogénation catalytique mène seulement à la réduction du groupement nitro au groupement amino.

La réduction de l'isomère (Z) par le dithionite de sodium a donné un produit dont une première caractérisation par IR correspondrait à une cyclisation menant à un composé visé.

Ce pendant une caractérisation par ^1H -et ^{13}C -RMN et spectrométrie de masse est nécessaire pour déterminer la structure exacte.

II. 1. Synthèse du pyruvate de méthyle

D'après la procédure générale d'estérification des acides carboxyliques, la synthèse du pyruvate de méthyle **2** qui consiste à chauffer l'acide pyruvique **1** dans le méthanol en présence d'acide sulfurique et finalement extraction avec l'éther éthylique donne un rendement maximal de 10% seulement (schéma 1).

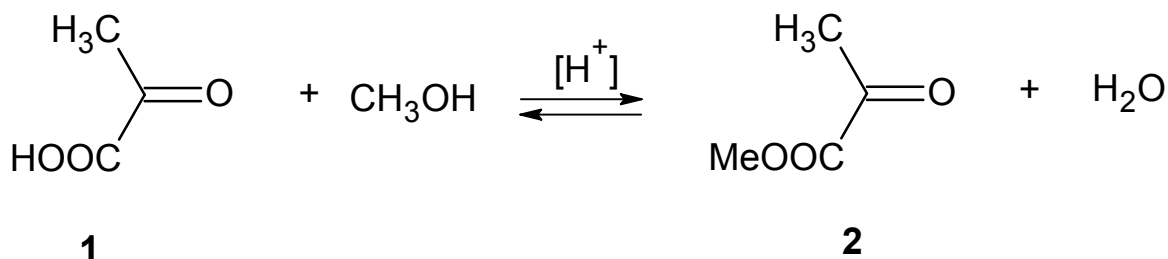


Schéma 1 : Synthèse du pyruvate de méthyle

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

Nous avons donc procédé à la synthèse du pyruvate de méthyle par l'estérification extractive qui consiste à chauffer l'acide pyruvique dans un excès de méthanol en présence d'acide p-toluène sulfonique dans le tétrachlorure de carbone comme solvant extracteur. On atteint un rendement maximal de 30% [33].

II. 2. Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine

La 2-nitrophénylhydrazine est obtenue par la réaction bien connue de diazotation de la 2-nitroaniline suivie par une réduction sélective du sel de diazonium obtenu. Conformément au mode opératoire décrit dans la littérature [34] la 2-nitroaniline est dissoute dans l'acide chlorhydrique concentré et diazotée avec une solution aqueuse de nitrite de sodium. Le chlorure de 2-nitrophényldiazonium obtenu est ensuite réduit par le chlorure d'étain au 2-nitrophénylhydrazine hydrochlorure. A ce dernier une quantité équimolaire de NaOH est ajoutée pour obtenir la base libre (schéma 2).

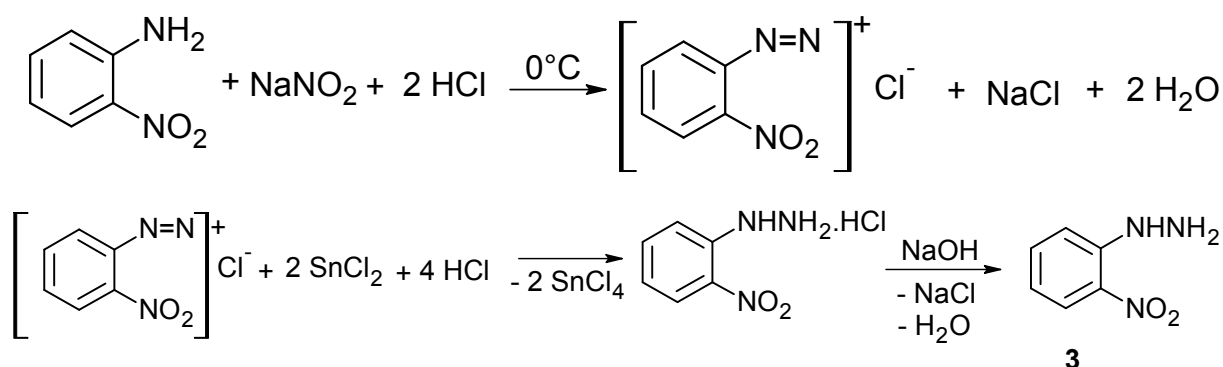


Schéma 2 : Synthèse de l'o-nitrophénylhydrazine

Le spectre IR montre les vibrations caractéristiques des groupements NH et NH₂ à 3342,03 et 3430,74 cm⁻¹. Les bandes d'absorption du groupement (NO₂) apparaissent à 1564,47 cm⁻¹ (Figure 1).

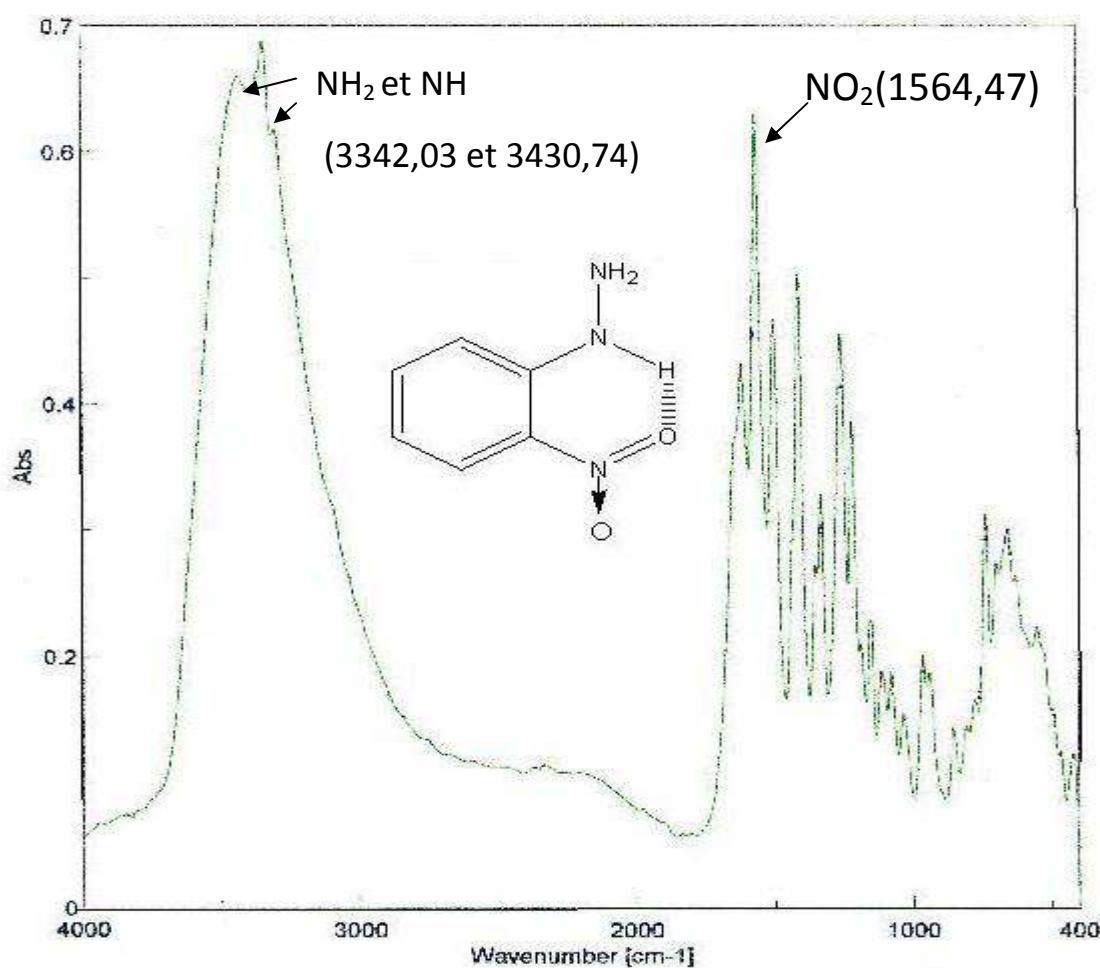


Figure 1 : Spectre IR de l'o-nitrophénylhydrazine

II. 3. Synthèse de (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle

La synthèse de 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 3).

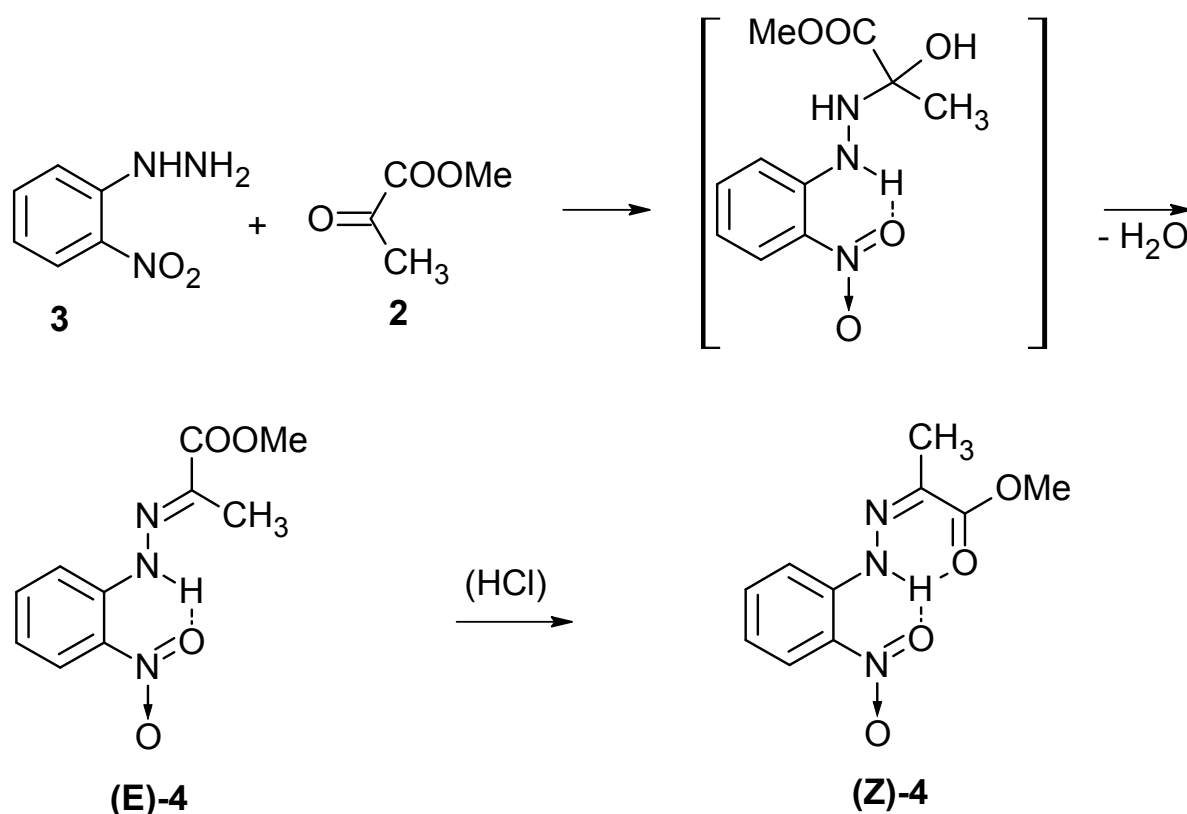


Schéma 3 : Synthèse de (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle

Dans un premier temps il se forme un produit d'addition mais celui-ci instable évolue vers l'hydrazono indiqué. Cette réaction se déroule dans le méthanol à température ambiante. Par suite de la formation de la double liaison C=N azométhine, le 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 diéthylique avec l'acide chlorhydrique concentré il se transforme facilement et complètement en isomère

(Z) thermodynamiquement plus stable. Cet 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. 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 ^1H -RMN. Celui-ci apparaît à 10,91 ppm pour l'isomère (E). Par contre le signal du proton NH pour l'isomère (Z) apparaît à 13,87 ppm. Ceci est dû à la formation de la deuxième liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupement carbonyle et l'atome d'hydrogène du groupe NH, (figures 2 et 3). Les spectres ^1H -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 : 6,96-6,93 ppm (un triplet) ; H-5 : 7,58-7,55 ppm (un triplet) et H-6 : 7,96-7,98 ppm (un doublet).

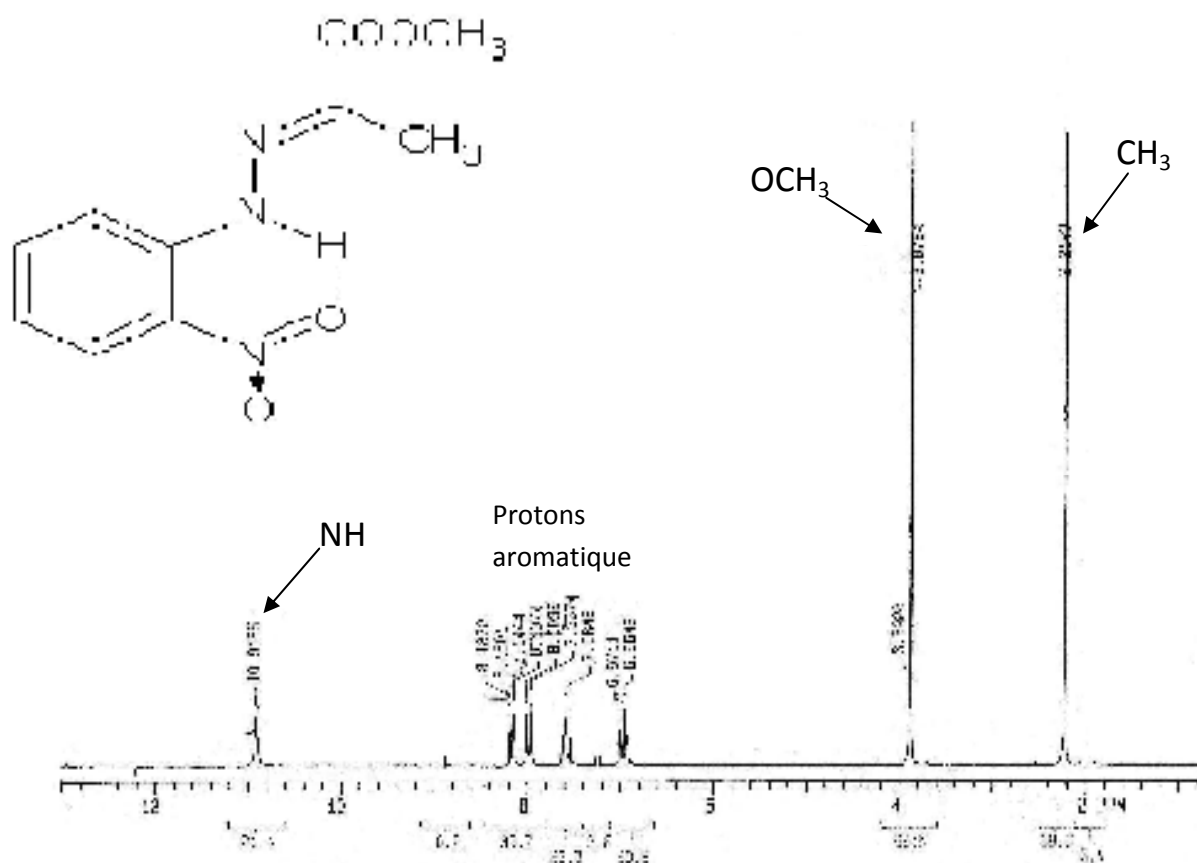


Figure 2 : Spectre ^1H -RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle

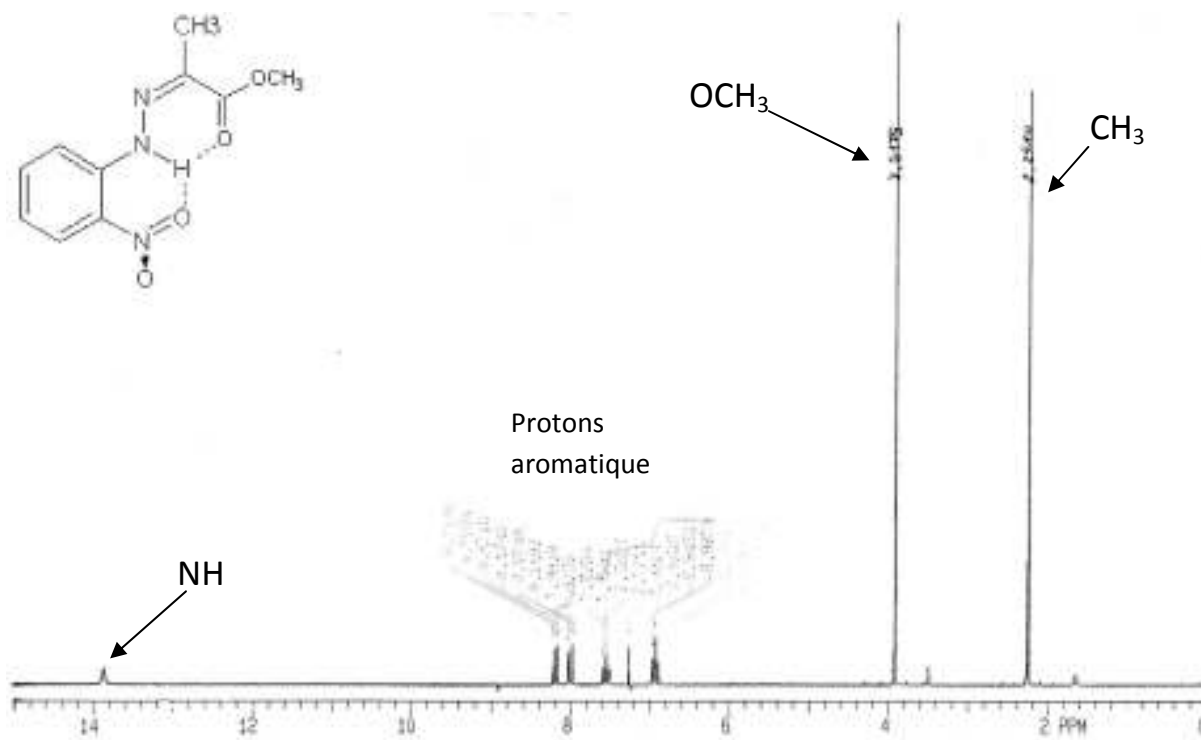


Figure 3 : Spectre ^1H -RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle

Tous les 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 116,42 et 141,21 ppm (C_{arom}) ; entre 132,75 et 133,28 ppm ($\text{N}=\text{C}$) ; entre 163,38 et 165,48 ppm (CO_2) (figures 4 et 5).

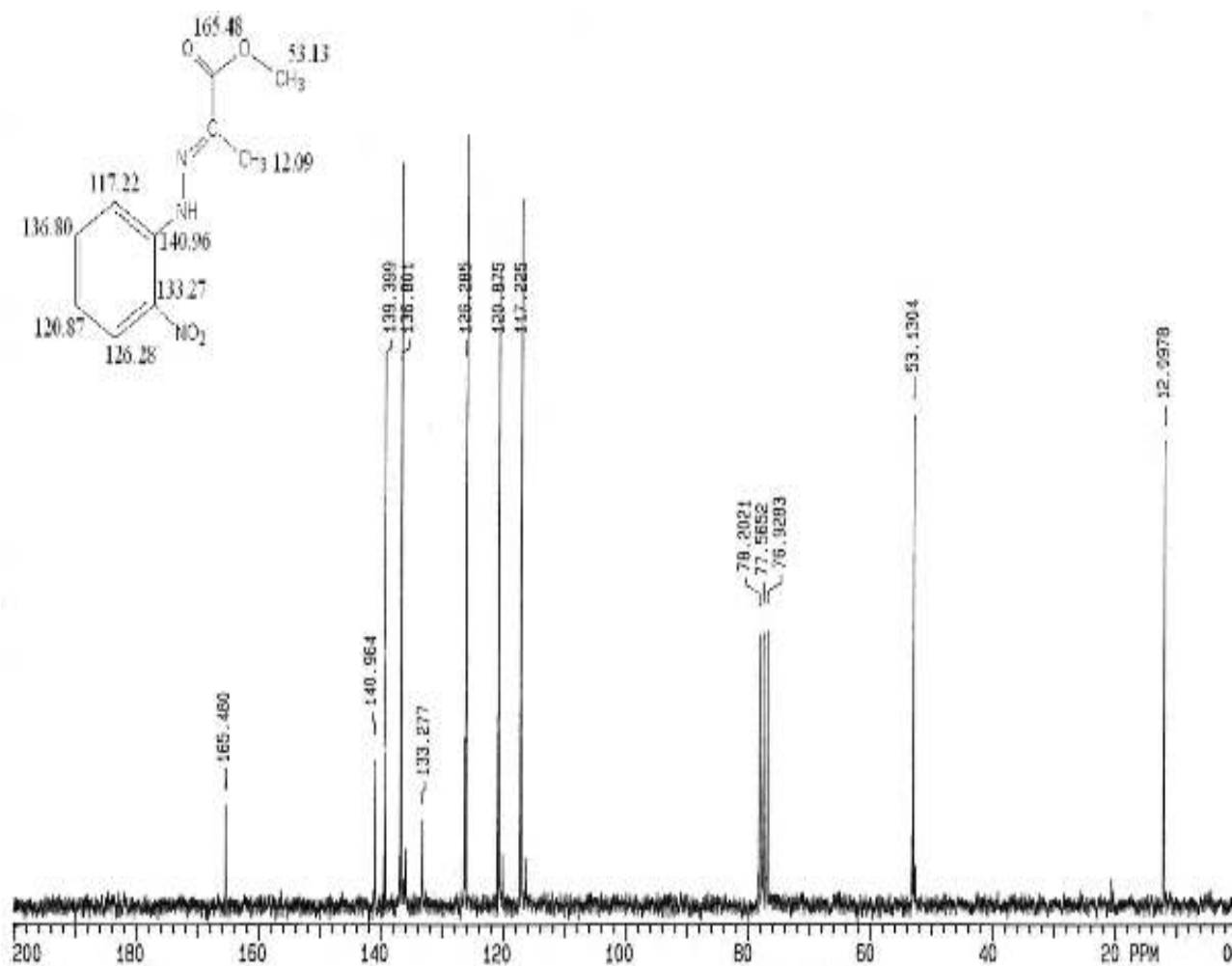


Figure 4 : Spectre ^{13}C -RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazone pyruvate de méthyle

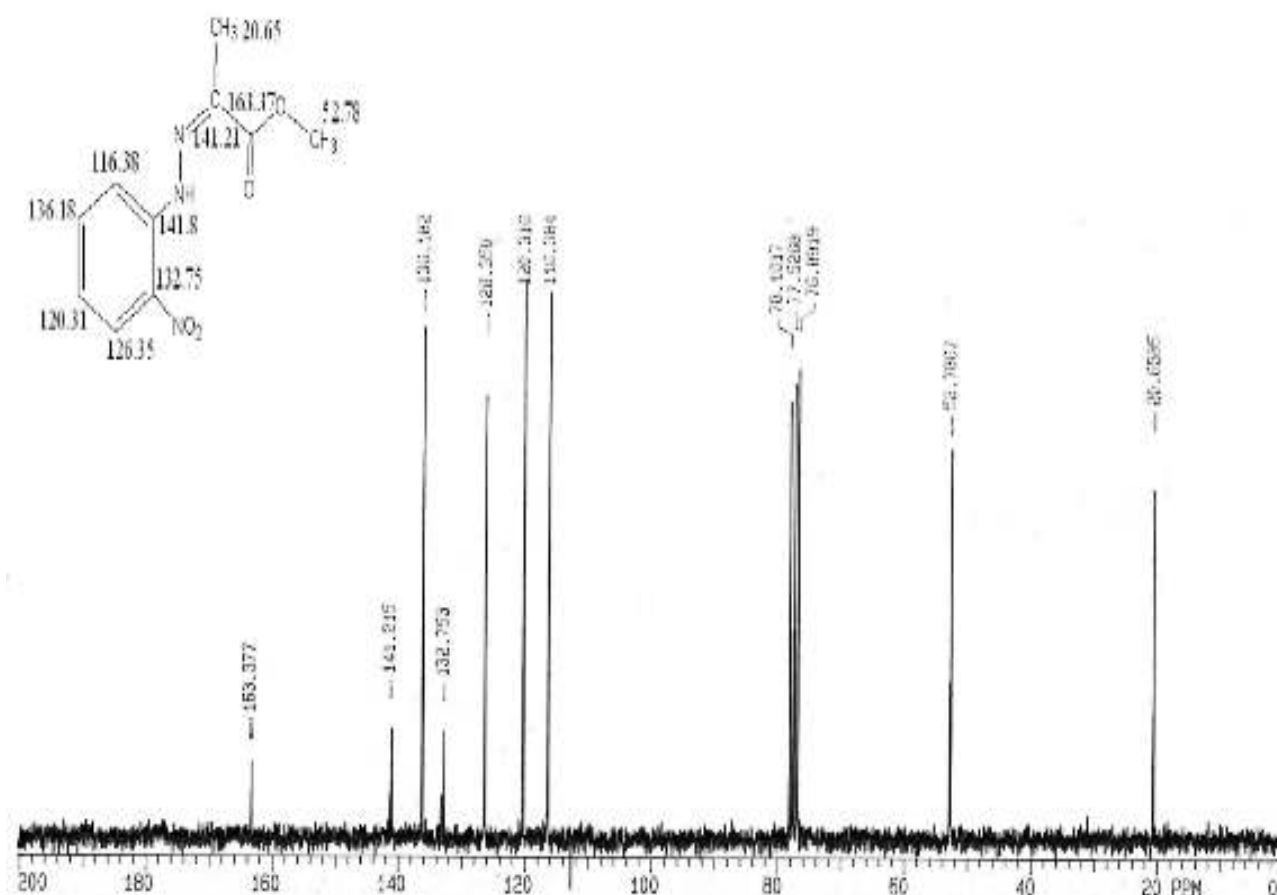


Figure 5 : Spectre ^{13}C -RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazone pyruvate de méthyle

Les spectres IR (KBr) montrent les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour le groupement ester à 1716,7 et 1699,94 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH entre 3413,06 et 3233,07 cm^{-1} (figures 6 et 7).

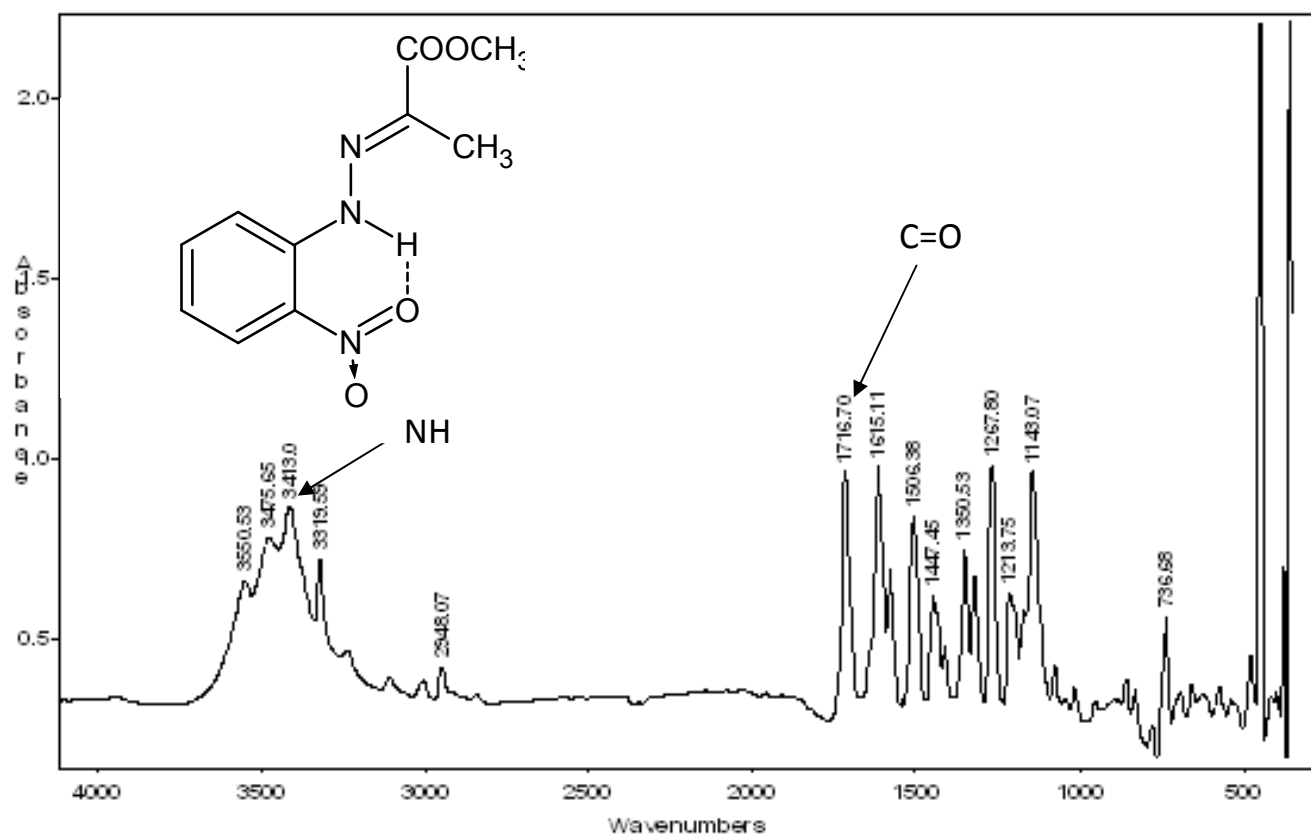


Figure 6 : Spectre IR de (E)-2-nitrophénylhydrazone pyruvate de méthyle

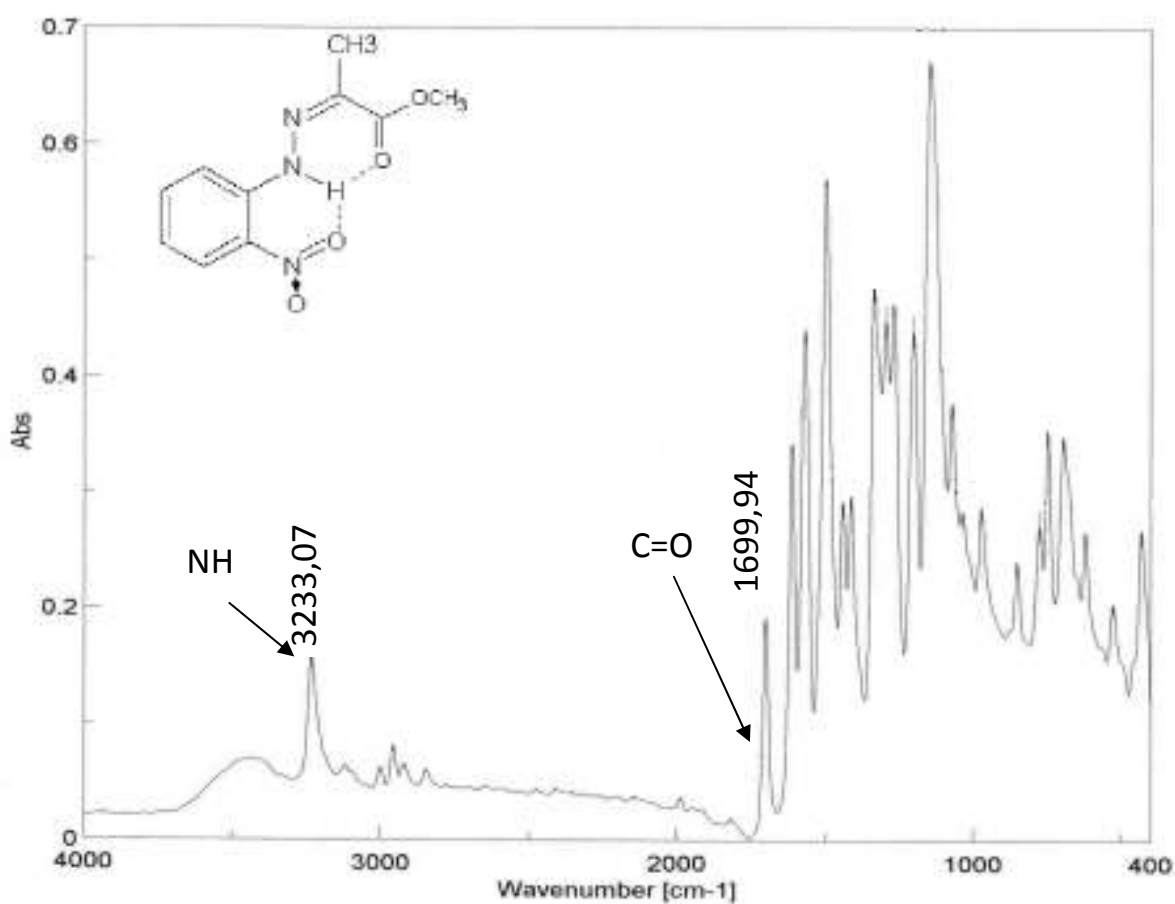


Figure 7 : Spectre IR (Z)-2-nitrophénylhydrazone pyruvate de méthyle

II. 3. 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 devrait mener au dérivé 1,2,4-benzotriazine **A** (schéma 4).

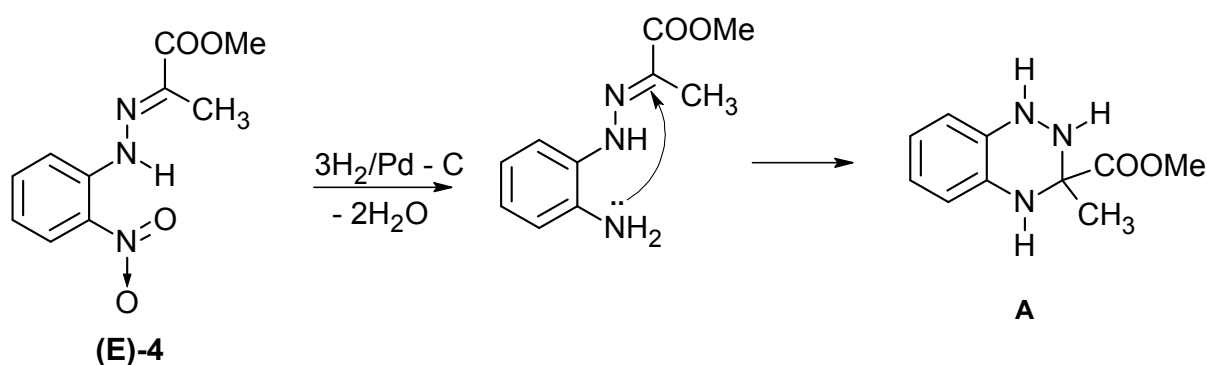


Schéma 4 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé A

A cet effet le (E)-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle **4** est suspendu dans le méthanol et après ajout de Pd/C comme catalyseur est hydrogéné à température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène (voir installation en annexe). 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 du produit a montré que la réduction mène seulement au 2-aminophénylhydrazono 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 5).

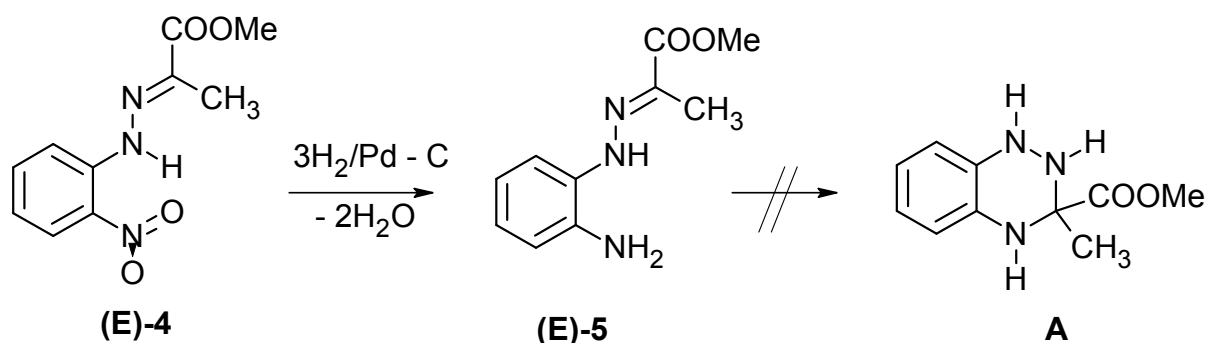


Schéma 5 : Synthèse de (E)-2-aminophénylhydrzono pyruvate de méthyle

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_2 à $3271,38\text{ cm}^{-1}$ et $3417,98$ et $3317,67\text{ cm}^{-1}$ (figure 8).

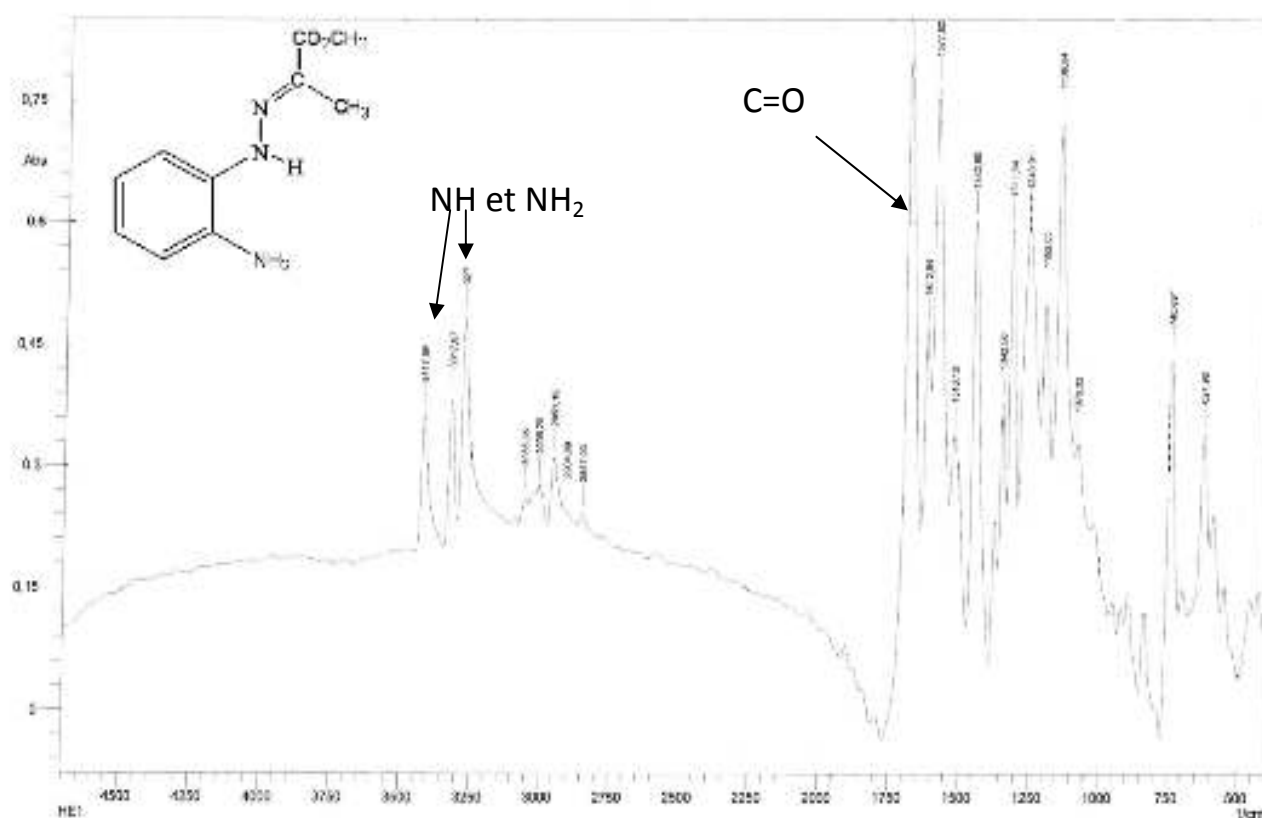


Figure 8 : Spectre IR de 2-aminophénylhydrzono pyruvate de méthyle

Dans le spectre ^1H -RMN, pris dans CDCl_3 , le signal du groupement méthyle apparaît à 2,08 ppm (un singulet) ; les protons du groupement méthoxy apparaissent à 3,83 ppm (un singulet). Les protons du groupement NH_2 sont situés au voisinage des protons méthoxy. Les protons aromatiques forment un multiplet entre 6,72 et 7,07 ppm. Le proton du groupe NH se trouve à 7,68 ppm (un singulet) (figure 9)..

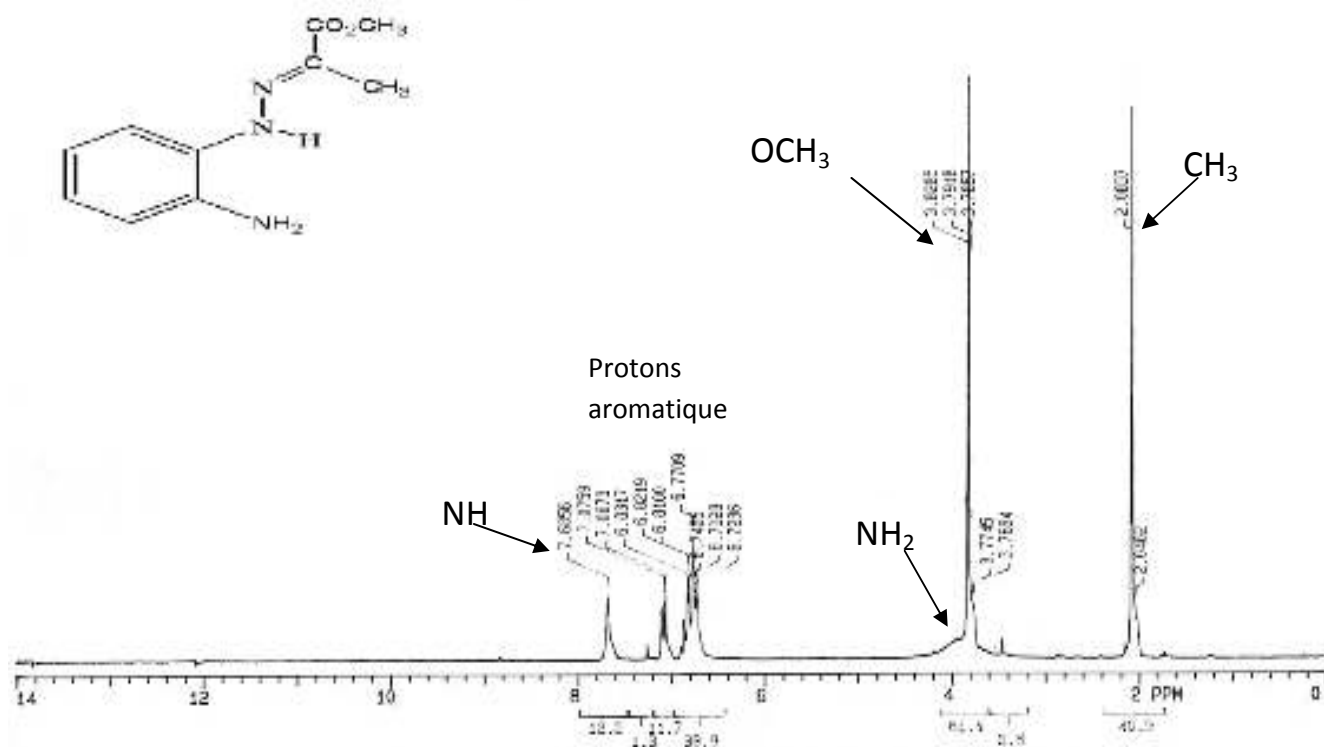


Figure 9 : Spectre ^1H -RMN de 2-aminophénylhydrzono pyruvate de méthyle

Le spectre ^{13}C -RMN (CDCl_3) montre 10 signaux en tout : 10,33 ppm (CH_3) ; 52,79 ppm (OCH_3) ; 117,20 ; 119,07 ; 120,37 ; 123,76 ; 131,45 et 131,90 ppm (C_{arom}) ; 135,54 ppm ($\text{C}=\text{N}$) ; 166,07 ppm (COO) (figure 10).

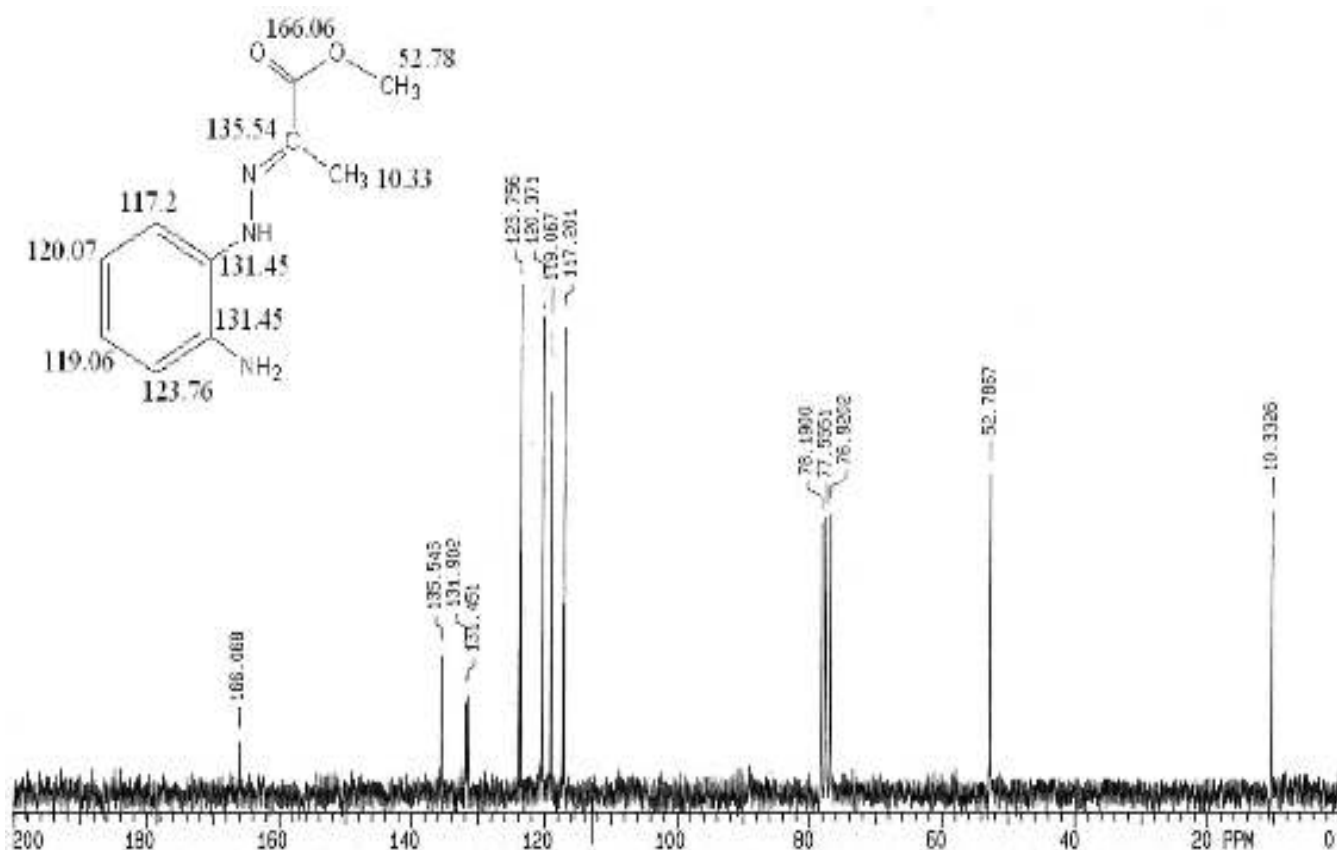


Figure 10 : Spectre ^{13}C -RMN de 2-aminophénylhydrzono pyruvate de méthyle

Nous avons essayé de cycliser ce 2-aminophénylhydrazone au dérivé benzotriazine **A** par chauffage dans différents solvants avec catalyse acide et basique mais tous ces essais n'ont donné aucun résultat.

II. 4. Réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazone pyruvate de méthyle par hydrogénation catalytique

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

Comme décrit plus haut la réduction du groupement nitro au groupement amino par hydrogénation catalytique de cet (Z)-isomère pourrait aussi aboutir à un dérivé 1,2,4-benzotriazine **B**. (schéma 6).

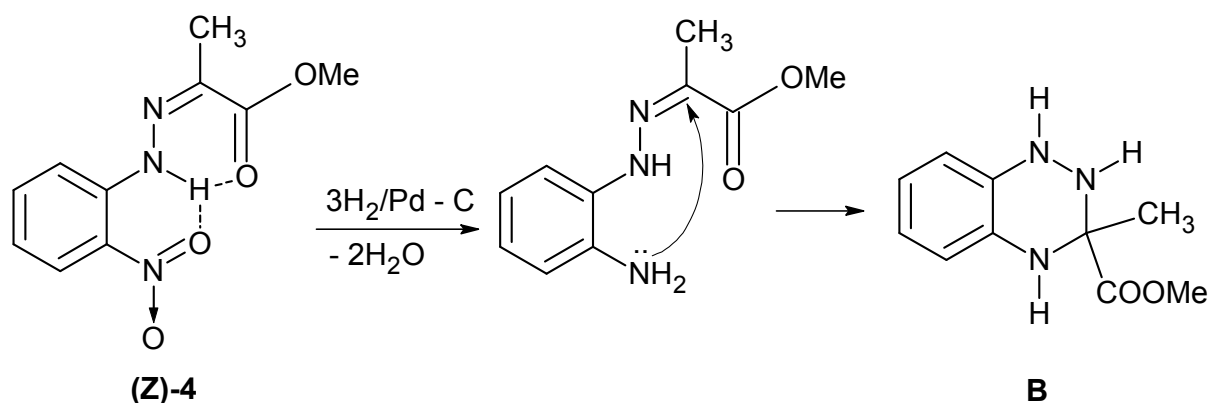


Schéma 6: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé B

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 7).

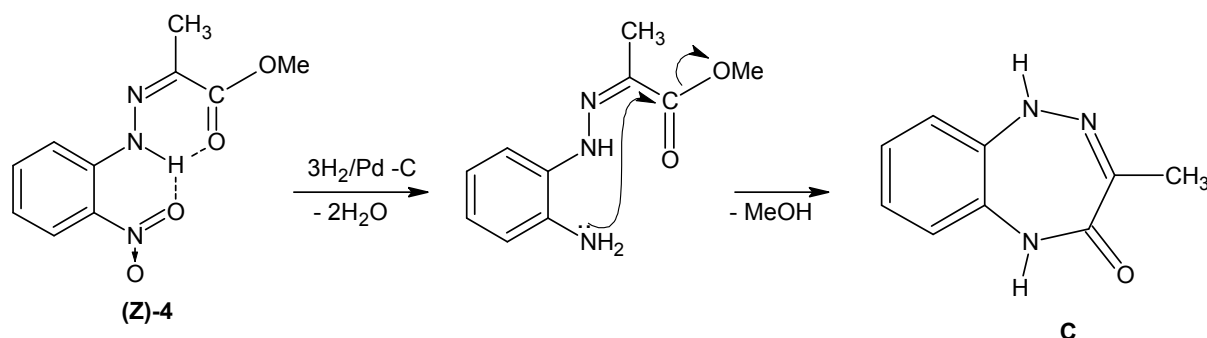


Schéma 7 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé C

L'hydrogénation catalytique opérée dans les mêmes conditions que celles de l'isomère (E) a mené seulement au (Z)-2-aminophénylhydrazono pyruvate de méthyle correspondant. Une cyclisation réductive menant au dérivé 1, 2,4-benzotriazine **D** ou au dérivé 1, 2,5-benzotriazépine **C** n'a pas eu lieu (schéma 8).

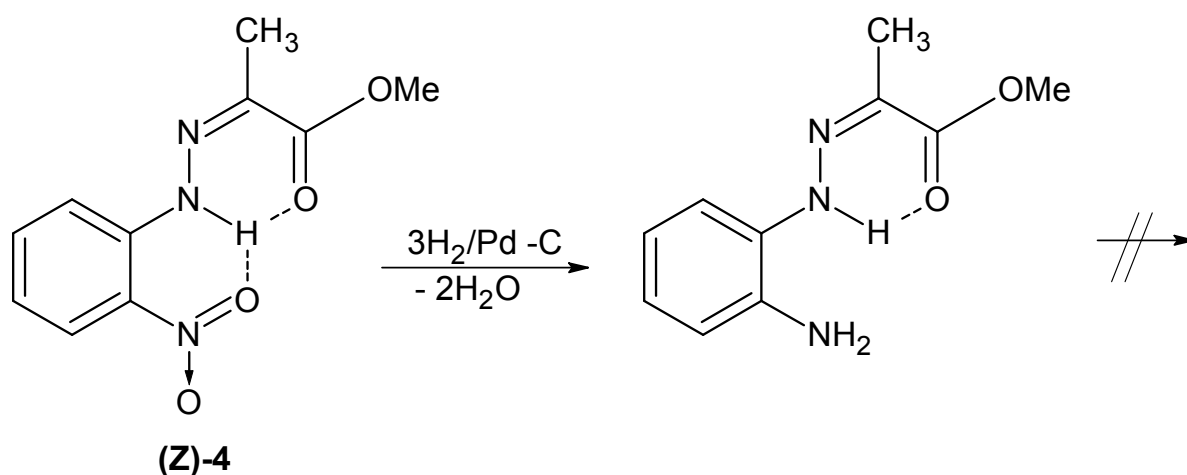


Schéma 8 : Synthèse de (Z)-2-aminophénylhydrzono pyruvate de méthyle

La structure du composé a été confirmée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi le spectre IR montre les bandes **absorptions** caractéristiques du groupement carbonyle à 1700 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH_2 à 3300 et 3440 cm^{-1} (figure 11).

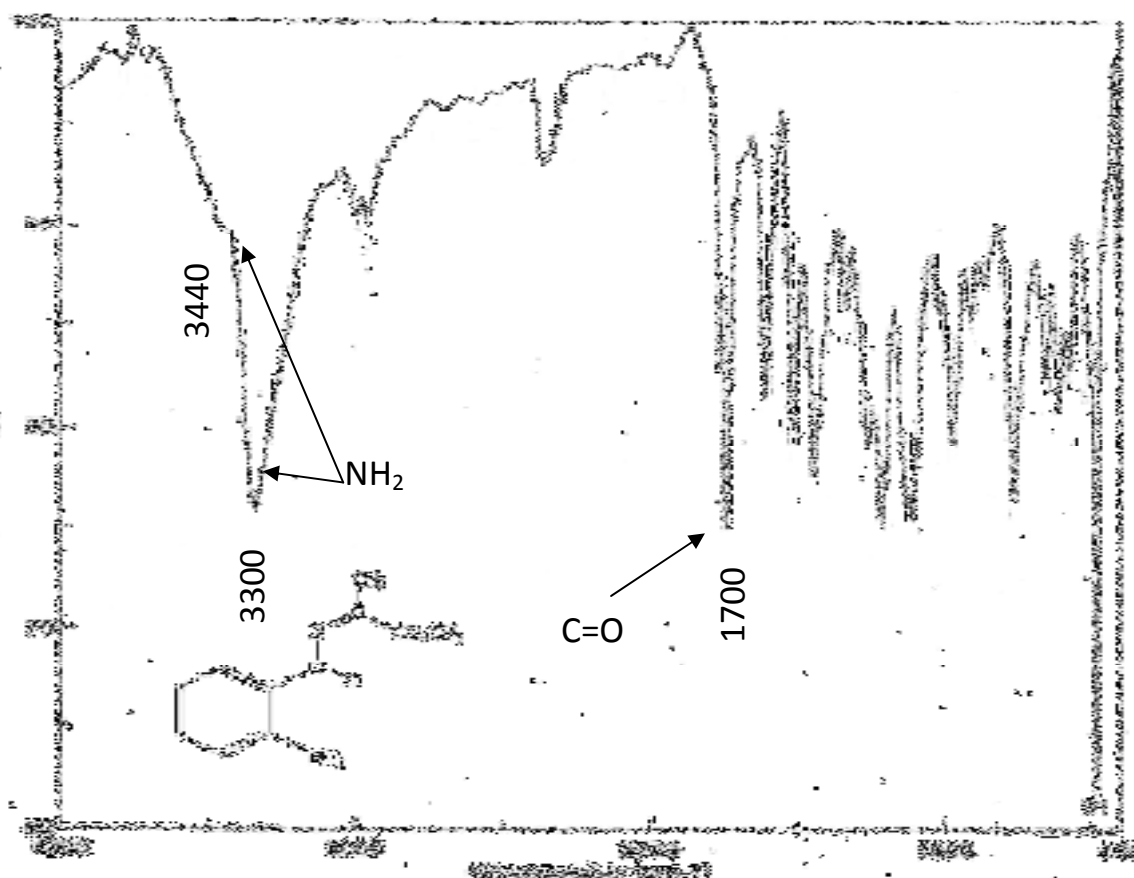


Figure 11 : Spectre IR (Z)-2-aminophénylhydrzono pyruvate de méthyle

Dans le spectre ^1H -RMN, pris dans CDCl_3 , le signal du groupement méthyle apparaît à 2,17 ppm (un singulet) ; les protons du groupement méthoxy apparaissent à 3,82 ppm (un singulet). Les protons du groupement NH_2 sont situés au voisinage des protons méthoxy. Les protons aromatiques forment un multiplet entre 6,77 et 7,27 ppm. Un large singulet du proton du groupe NH se trouve à 12,01 ppm (figure 12)

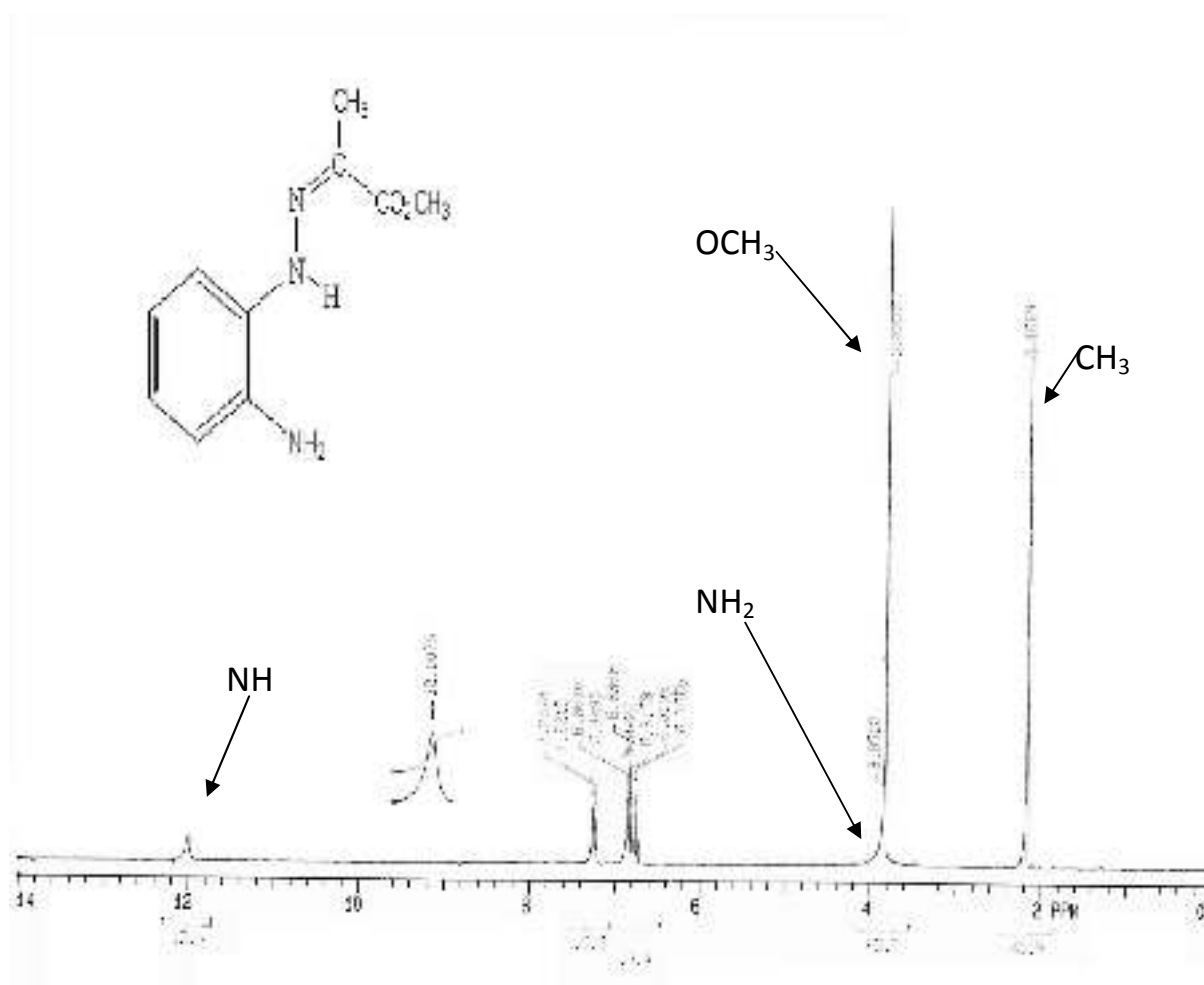


Figure 12 : Spectre ^1H -RMN de (Z)-2-aminophénylhydrzono pyruvate de méthyle

Le spectre ^{13}C -RMN (CDCl_3) montre en tout 10 signaux situés dans leur domaine d'apparition: 19,94 ppm (CH_3) ; 52,04 ppm (OCH_3) ; 115,71 ; 118,50 ; 120,61 ; 123,02 ; 125,32 et 132,02 ppm (C_{arom}) ; 134,55 ppm ($\text{C}=\text{N}$) ; 164,81 ppm (COO) (figure 13).

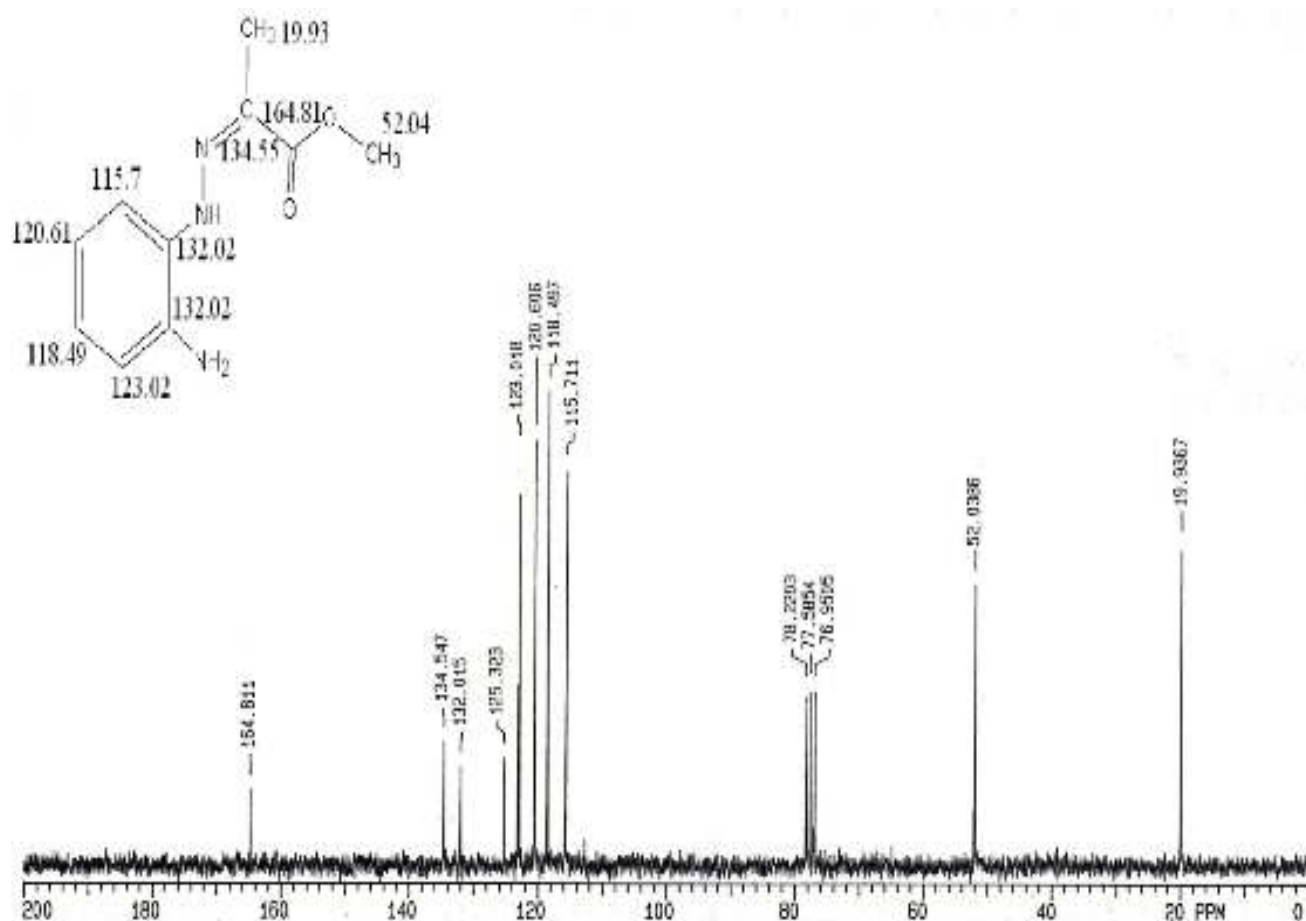


Figure 13 : Spectre ¹H-RMN de (Z)-2-aminophénylhydrzono pyruvate de méthyle

De même nous avons aussi essayé de cycliser ce (Z) -2-aminophénylhydrazone en chauffant dans différents solvants avec catalyse acide et basique mais tous ces essais n'ont donné aucun résultat.

II. 5. Réduction de (Z)-2-nitrophénylhydrazone pyruvate de méthyle par le dithionite de sodium

La réduction des composés aromatiques nitrés par le dithionite de sodium mène jusqu'aux amines correspondantes. Par conséquent les possibilités de cyclisation réductives prévisibles seraient les mêmes que celles envisagées par l'hydrogénation catalytique.

A cet effet le (Z)-2-nitrophénylhydrazone pyruvate de méthyle est dissous dans le méthanol et au point d'ébullition une solution aqueuse de dithionite de sodium y est ajoutée. Après chauffage pendant deux heures, refroidissement à température ambiante, filtration du sel formé et dilution avec de l'eau nous

avons isolé un produit de point de fusion différent de celui obtenu par hydrogénation catalytique. Il en est de même pour le spectre IR.

Le spectre IR (KBr) montre les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle à $1665,23\text{ cm}^{-1}$ et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à $2840,63\text{ cm}^{-1}$ (figures 14).

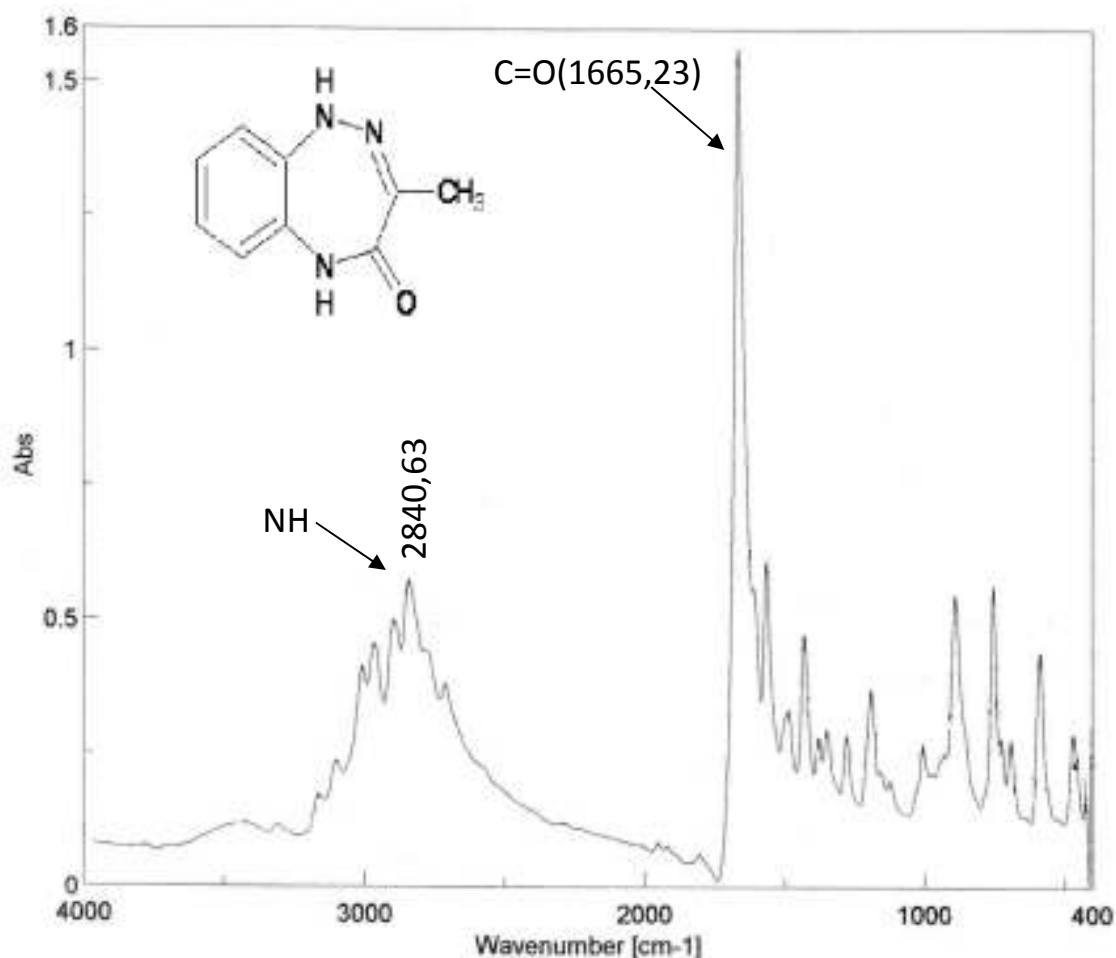


Figure 14 : Spectre IR de 3-méthyl-1,5-dihydro-4*H*-1,2,5-benzotriazepin-4-one

II. 6. Synthèse de 3-bromo-2-oxopropanoate de méthyle

L'action du brome moléculaire sur le 2-oxopropanoate de méthyle **2** sous les conditions d'une réaction radicalaire donne le 3-bromo-2-oxopropanoate de méthyle **6** (schéma 9).

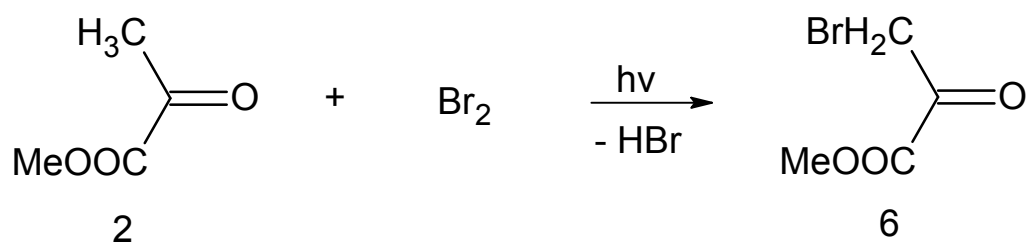


Schéma 9 : Synthèse de 3-bromo-2-oxopropanoate de méthyle

Nous avons obtenu l'ester bromé **6** 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.

II.7. synthèse de (E)-3-bromo-2- (2'-nitrophenyl)hydrazono propanoate de méthyle

Nous avons procédé à la synthèse de ces hydrazones comme indiqué dans le paragraphe II. 3(schéma 10).

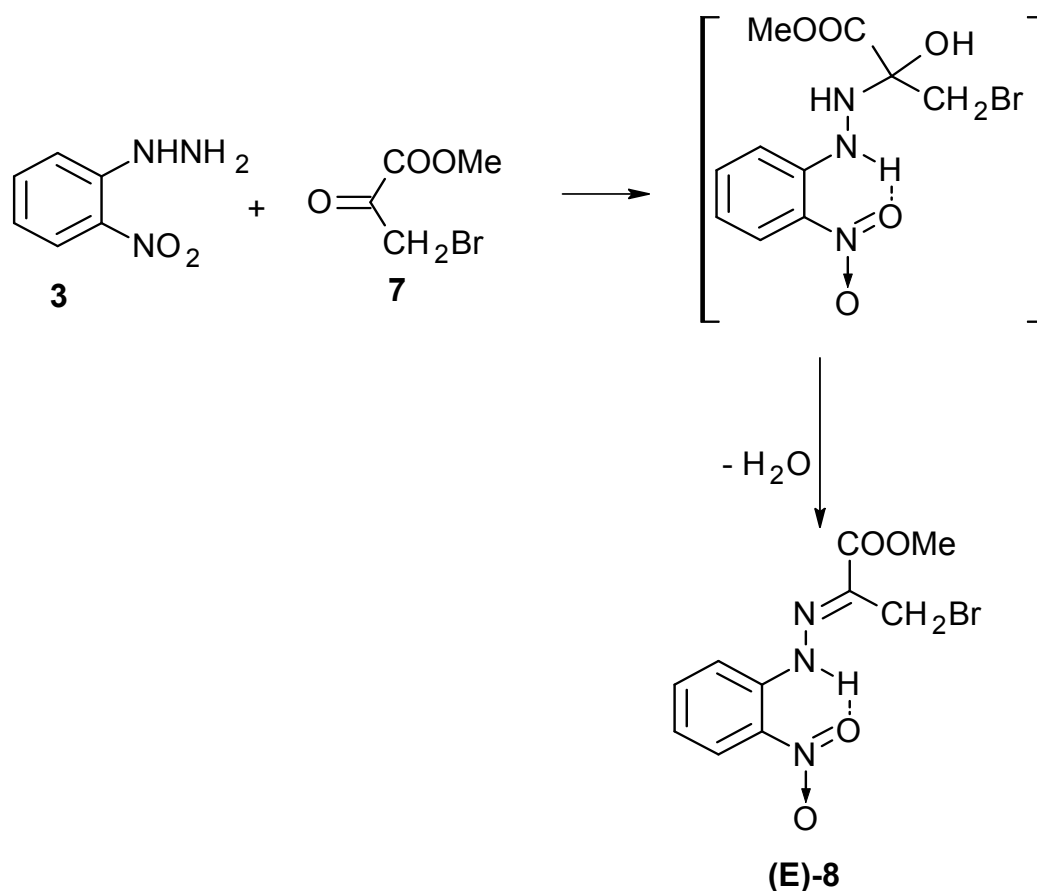


Schéma 10 : synthèse de (E)-3-bromo-2- (2'-nitrophenyl)hydrazono propanoate de méthyle

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

Dans le spectre ^1H -RMN, pris dans CDCl_3 , le signal du groupement méthylène apparaît à 4,39 ppm (un singulet) ; les protons du groupement méthoxy apparaissent à 3,92 ppm (un singulet). Tous les protons aromatiques sont résolus et se trouvent pour H-3 : 8,19 ppm (un doublet) ; H-4 : 7,097 ppm (un triplet) ; H-5 : 7,65 ppm (un triplet) et H-6 : 8,01 ppm (un doublet).

Un singulet large du proton du NH se trouve à 11,36 ppm (figure 15).

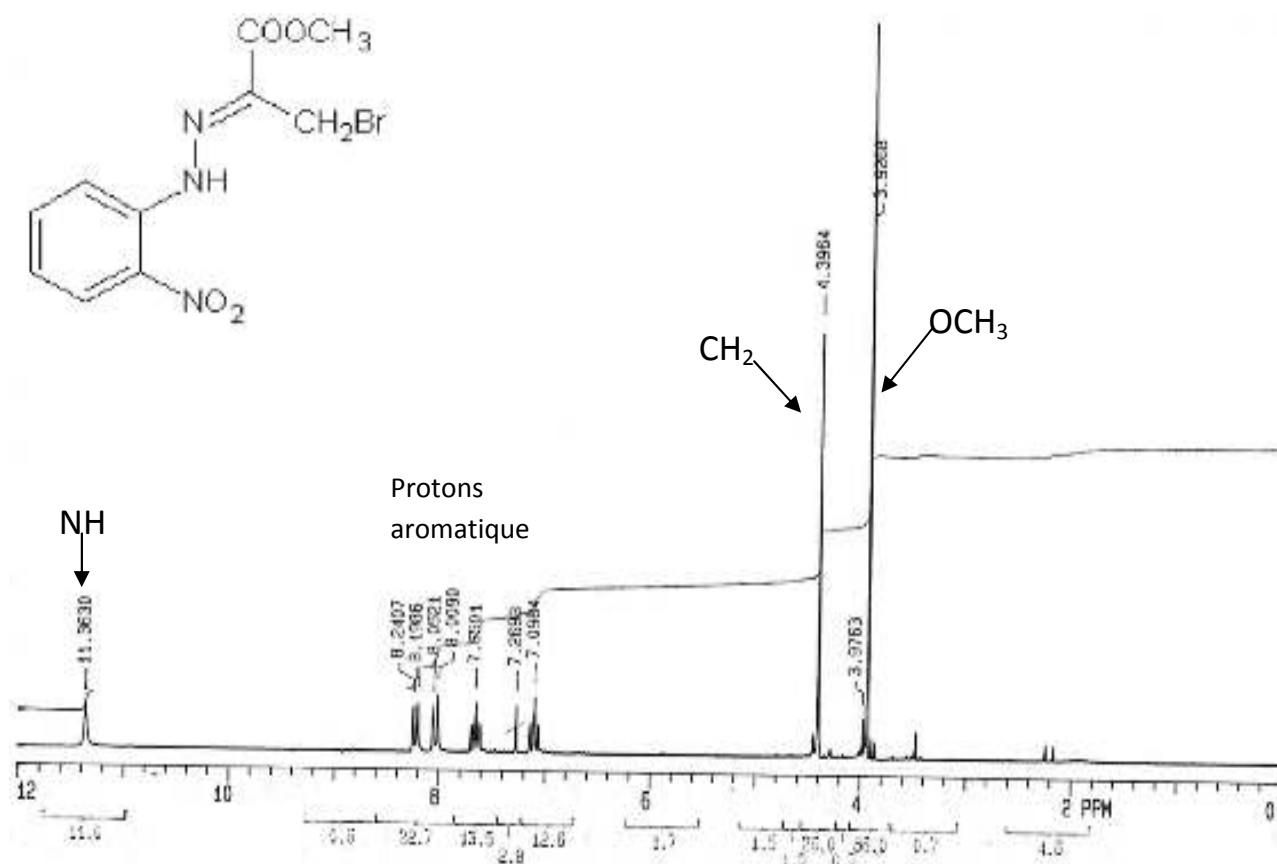


Figure 15 : Spectre ^1H -RMN de (E)-3-bromo-2- (2'-nitrophenyl)hydrazono propanoate de méthyle

Le spectre ^{13}C -RMN (CDCl_3) montre 10 signaux en tout : 18,06 ppm (CH_3) ; 53,45 ppm (OCH_3) ; 117,58 ; 122,3 ; 126,32 ; 126,4 ; 135,4 et 136,84 ppm (C_{arom}) ; 139,99 ppm ($\text{C}=\text{N}$) ; 163,81 ppm (COO) (figure 16).

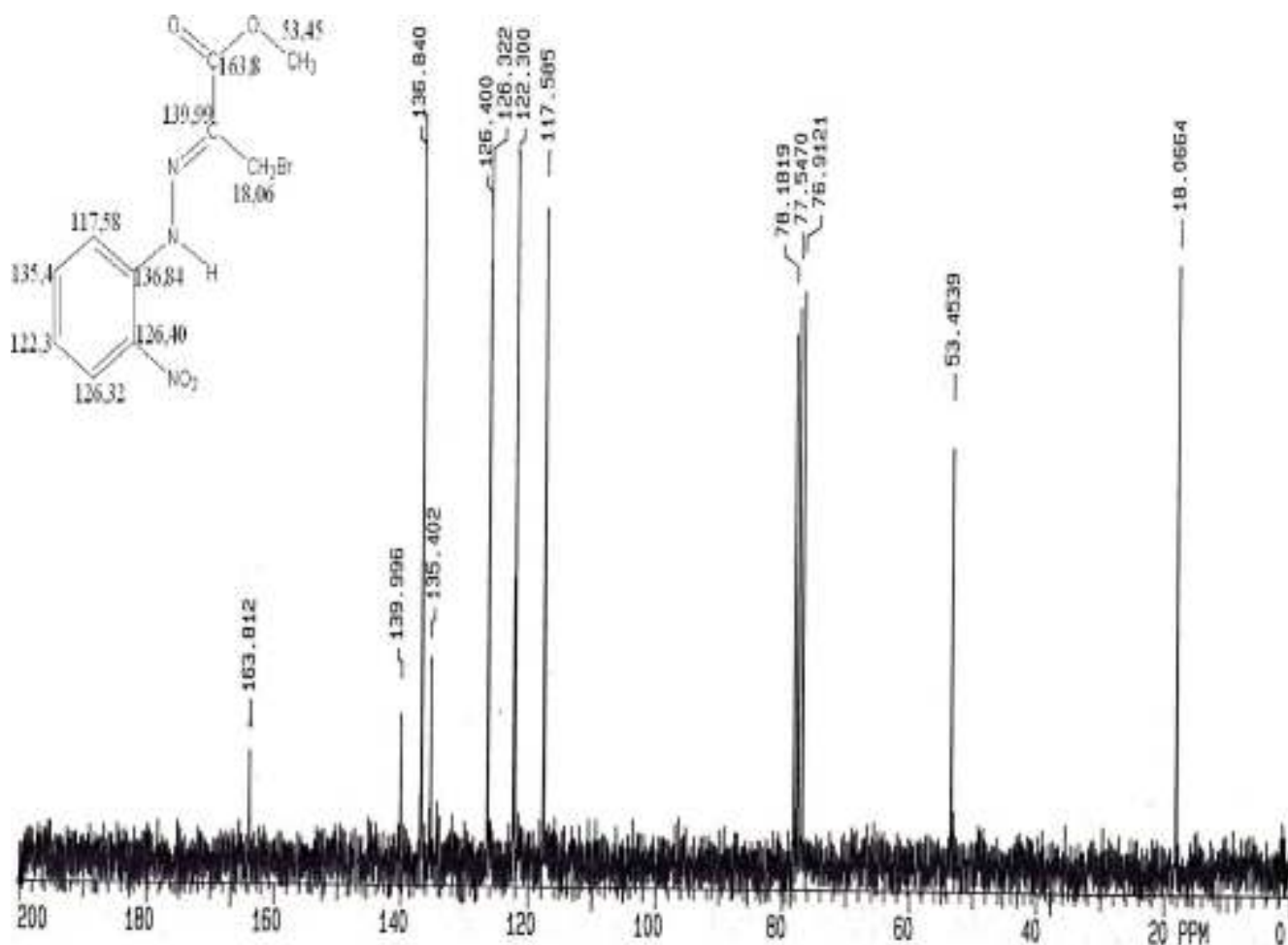


Figure 16 : Spectre ¹³C-RMN de (E)-3-bromo-2- (2'-nitrophenyl)hydrazono propanoate de méthyle.

Le spectre IR (KBr) montre les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour le groupement ester à $1700,91\text{ cm}^{-1}$ et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à $3275,5\text{ cm}^{-1}$ et le mode vibrationnel d'élongation du groupement nitro (NO_2) à $1609,31\text{ cm}^{-1}$ et celle du brome (C-Br) à $738,6\text{ cm}^{-1}$ (figures 17).

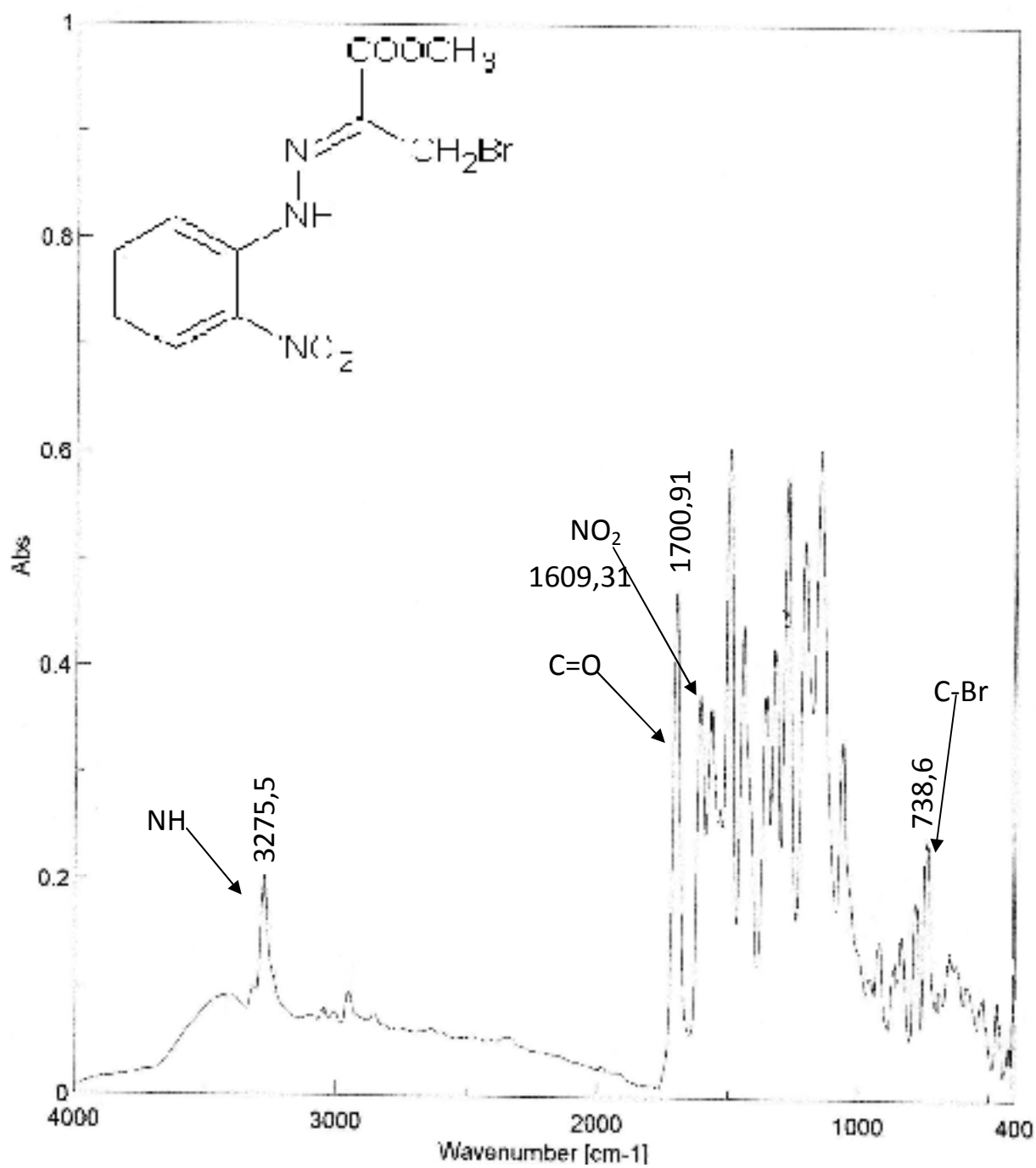


Figure 17 : Spectre IR de (E)-3-bromo-2-(2'-nitrophenyl)hydrazone propanoate de méthyle