

UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA

Faculté de Technologie

Département de Chimie Industrielle

Pour l'obtention :

D'un diplôme de master



**SYNTHESE D'HETEROCYCLES AZOTES PAR
CYCLISATION REDUCTIVE A PARTIR DE (3-
NITRO-4-PYRIDYL)HYDRAZONO GLUTARATE
DE DIETHYLE.**

Par

KOUACI IMANE

Devant le jury composé de :

-Mr.MOULAY Saad	Professeur	USDB	Président
- M ^{me} HADJ ZIANE Amel	Maitre de conférences (A)	USDB	Examinatrice
-Mr. DJALAB	Maitre assistant (A)	USDB	Examineur
-Mr.BOUTOUMI Houcine	Maitre de conférences (A)	USDB	Observateur
-Mr. FETAKA Mohamed	Maitre assistant (A)	USDB	Observateur
-Mr.KHODJA Mohamed	Professeur	USDB	Encadreur

On fait la science avec des faits, comme on fait une maison avec des pierres : mais une accumulation de faits n'est pas plus une science qu'un tas de pierres n'est une maison.

HENRI POINCARÉ

REMERCIEMENTS :

Je remercie en premier lieu maman de m'avoir fournis toutes les conditions favorables à fin de poursuivre mes études, maman tu es le soleil de ma vie.

Je remercie aussi mes frères SALIM, MOURADE et YACIN de m'avoir conseiller de poursuivre mon master.

Un grand merci à mes sœurs CHAIMA, SALMA et ASMA d'avoir été là pour moi aux moments difficiles.

Un grand merci pour **Mr KHODJA** de nous avoir appris pleines de choses que ça soit au labo ou encours, votre compétence et forte personnalité nous a été si bénéfique.

Un merci pour **Mr MOULAY** d'être un très bon professeur avec une personne si bonne , vous êtes l'honneur de ce pays.

Sans oublier de remercier le superbe Mr Boutoumi qu'à pour son aide, le magnifique Mr.TOUIL et le très bon Mr.Ouzan de nous avoir transmis son savoir, M^{me} HADJE ZIANE et le gentil Mr DJELAB.

Merci a mes amies :HADJER ,RADIA ,ASMA ,SARA,FATI,SOUMIA,FAYCAL et MOHAMED d'avoir exister dans ma vie .

Je remercie aussi Mr HICHEM, Mlle FARIDA et ASMA de nous avoir aidé et donné une bonne atmosphère au labo.

Merci au membre de jury.

Dédicace :

Je dédie ce travail à la mémoire de mon très chère père, que j'aurai tellement aimé qu'il soit présent pour moi aujourd'hui.

SOMMAIRE :

Page

Introduction	1
CHAPITRE 1 : Partie bibliographique	
1. 1. Introduction	3
1. 2. Réduction des composés nitrés	3
1. 3. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive	3
1. 3. 1. Synthèse d'hétérocycles à cinq membres	4
1. 3. 2. Synthèse d'hétérocycle à six membres	4
1. 3. 3. Synthèse d'hétérocycle à sept membres	5
CHAPITRE 2 : Résultats et discussion	
2. 1. Synthèse de la 4-hydrazino-3-nitropyridine	8
2. 2. Synthèse de l'ester diéthylique de l'acide 2-oxoglutarique	9
2. 3. Synthèse de (E)-et-(Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle	14
2.4. Réduction de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle	17
2.5. Réduction de l'isomères (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diéthyle	19
CHAPITRE 3 : Partie expérimentale	
Liste des produits	22
Appareillage	23
3.1. Préparation de la 4-hydrazino-3-nitropyridine	24
3.2. Préparation du 2-oxoglutarate de diéthyle	24
3. 2. Préparation de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazoglutarate de diéthyle	25
3.3. Préparation de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazoglutarate de diéthyle	26
Conclusion	28
Référence bibliographique	29

Liste des schémas :

	Page
Schéma 1 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 4-hydrazino-3-nitropyridine 1	8
Schéma 2 : Synthèse du 2-oxoglutarate de diéthyle	10
Schéma 3 : Estérification de l'acide 2-oxoglutarique avec l'éthanol	12
Schéma 4 : Synthèse de (E) et (Z)-(3nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diéthyle	14
Schéma 5 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé A	17
Schéma 6 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé B	18
Schéma 7 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé C	19
Schéma 8 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé D	20

Liste des figures :

Page

Figure 1 : Spectre IR de la 4-hyrazino-3-nitropyridine	9
Figure 2 : Spectre IR de l'ester diéthylique de l'acide 2-oxoglutarique	13
Figure 3 : Spectre IR de l'hydrazone (E)	16
Figure 4 : Spectre IR de l'hydrazone (Z)	16

RESUME

Le (3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diéthyle peut exister sous deux configurations diastéréoisomères (E) et (Z).

L'hydrogénation catalytique des isomères (E) et (Z) mène à un produit huileux, Ces isomères se différencient nettement par leurs points de fusion.

Les composés synthétisés ont été caractérisés par: la spectrophotométrie IR.

Mots clés : 4-hydrazino-3-nitropyridine, Hydrazones , hydrogénation catalytique.

ABSTRACT

The (3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate of diéthyle exists in two configurations diastereoisomers (E) and (Z).

The catalytic hydrogenation of isomers (E) and (Z) leads to oily product. This isomers are different by their melting points.

The synthesized compounds were characterized by: IR spectrophotometry.

Keywords: 4-hydrazino-3-nitropyridine, hydrazones, catalytic hydrogenation.

المخلص

يمكن لثنائي النيتروبيريديل هيدرازونو اكسالو أسينات الاءيثيل أن يتواجد على شكل مماكبين (E) و (Z).
الهدرجة المحفزة للمماكب (E) و (Z). ادى الى منتج زيتي لم نتمكن من عزله. الهدرجة المحفزة لم تتم.

تم تعيين بنية المركبات المحصل عليها خلال هذا العمل باستعمال طرق التحليل الطيفية المتمثلة في المطيافية تحت الحمراء .

كلمات مفتاحية : هيدرازون، الهدرجة المحفزة.

INTRODUCTION

Introduction :

Les hétérocycles sont des composés cycliques dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone constituant le cycle sont remplacés par un hétéroatome, les plus communs sont l'azote, l'oxygène et le soufre. Cependant, les hétérocycles azotés constituent un intérêt particulier, de part leurs divers modes de synthèse ainsi que leurs propriétés remarquables. Ils présentent une importance qui ressort de la richesse et de la variété des composés de ce type, existant à l'état naturel, par exemple dans les acides nucléiques. Ils se trouvent aussi dans le métabolisme de toutes les cellules vivantes: les bases puriques et pyrimidiques de l'ARN et de l'ADN, vitamines et enzymes et de nombreuses hormones.

L'étude des hétérocycles est un domaine très vaste et important de la chimie organique. Les hétérocycles sont fabriqués dans l'industrie des colorants, des produits pharmaceutiques ect...[1]

Ils sont la base de plusieurs médicaments tels que l'antiulcéreux (ranitidine), antibiotique (amoxicilline) et aussi l'anti-inflammatoire (diclofénac) qui sont classés parmi les dix médicaments les plus prescrits dans le monde [2], ce qui justifie leur vaste utilisation dans l'industrie pharmaceutique qui est l'une des industries les plus rentables économiquement au monde.

Les hétérocycles de synthèse sont largement utilisés comme herbicides, insecticides, colorants, souvent utilisés aussi comme additifs aux polymères[3] exemple les triazoles, thiadiazoles, oxadiazoles ou imidazoles, ainsi que comme inhibiteurs de corrosion [4].

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

A cet effet les objectifs suivants sont à réaliser :

- 1- Synthèse et caractérisation de la 4-hydrazino-3-nitropyridine.
- 2- Synthèse et caractérisation du 2-oxoglutarate de diéthyle.
- 3- Synthèse et caractérisation des diastéréoisomères (E) et (Z) de (3-nitro-4-pyridyl) hydrazonoglutarate de diéthyle.

- 4- Etude de la réduction de ces isomères par :
 - hydrogénation catalytique.
 - autres méthodes classiques de réduction.

Le présent mémoire comporte trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré à une synthèse bibliographique portant sur la synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive.

Le deuxième chapitre est réservé aux résultats et discussions.

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

CHAPITRE 1 :
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. 1. Introduction :

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

Nous rapportons dans ce qui suit des exemples de réduction des composés nitrés

1. 2. Réduction des composés nitrés :

Pour la réduction des composés aromatiques nitrés sont surtout mis en œuvre les méthodes classiques de réduction, tels que le fer dans l'acide acétique [5, 6] ou dans l'acide chlorhydrique [7, 8], l'étain dans l'acide chlorhydrique [9], le sulfure de sodium [10], le dithionite de sodium [11, 12], le zinc dans l'acide acétique [13, 14], mais l'hydrogénation catalytique sous l'emploi de PtO₂ [15, 16] ou Pd/C [17, 18] est actuellement la plus utilisée vu qu'elle donne de hauts rendements.

Des méthodes de réduction des composés nitrés par transfert d'hydrogène sont aussi employées [19, 20]. Ainsi par exemple les donneurs d'hydrogène catalysés par le palladium comme le cyclohexène [21], l'hydrazine [22, 23], le tétrahydroborate de sodium [24, 25], l'acide formique [26] ou bien le formiate d'ammonium [27, 28] sont mis en œuvre. La réduction des composés nitrés par ces méthodes mène jusqu'aux amines primaires

La réduction des composés ortho-nitrés appropriés peut mener directement à la formation d'hétérocycle azotés si les produits de réduction réagissent par addition, condensation ou substitution intramoléculaire avec les

autres groupements fonctionnels par formation d'une liaison C-N. Les réactions de ce type sont habituellement désignées comme des cyclisations réductives.

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

1. 3. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive :

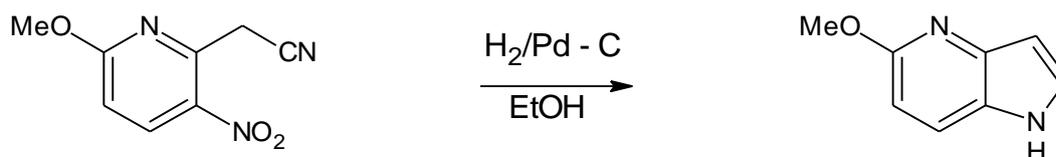
La cyclisation réductive des composés nitrés offre une possibilité de synthèse d'hétérocycles azotés de 5, 6 et 7 membres.

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

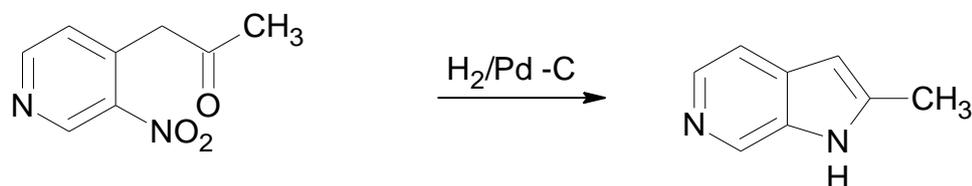
En revanche la formation d'hétérocycle à 7 membres est plus exigeante et en règle générale ne se produit pas spontanément. Elle se déroule séparée des réactions de réduction.

1. 3. 1. Synthèse d'hétérocycles à cinq membres :

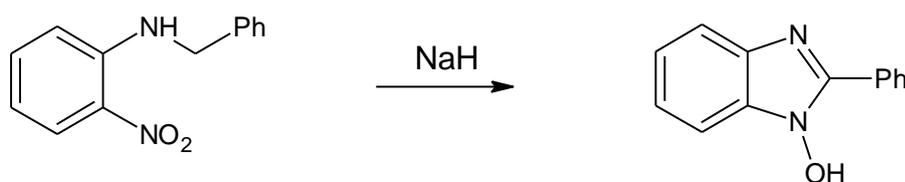
L'hydrogénation catalytique de (6-methoxy-3-nitropyridin-2-yl) acetonitrile dans des conditions classiques fournit le 5-methoxy-1*H*-pyrrolo[3,2-b] avec un rendement de 57 %. [29].



La 2-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine est obtenue par hydrogénation catalytique à partir de (3-nitro-4-pyridyl)acétone [30].

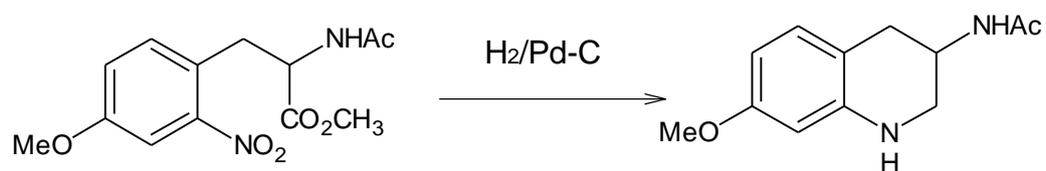


Le 2-phenyl-1*H*-benzimidazol-1-ol est obtenu par cyclisation réductive au moyen de NaH à partir de *N*-benzyl-2-nitroaniline [31]

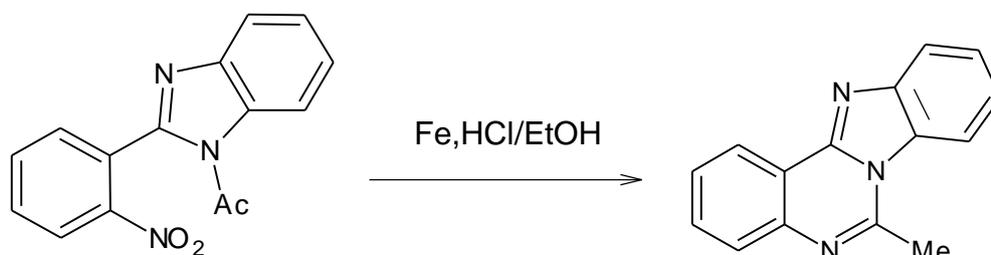


1. 3. 2. Synthèse d'hétérocycle à six membres :

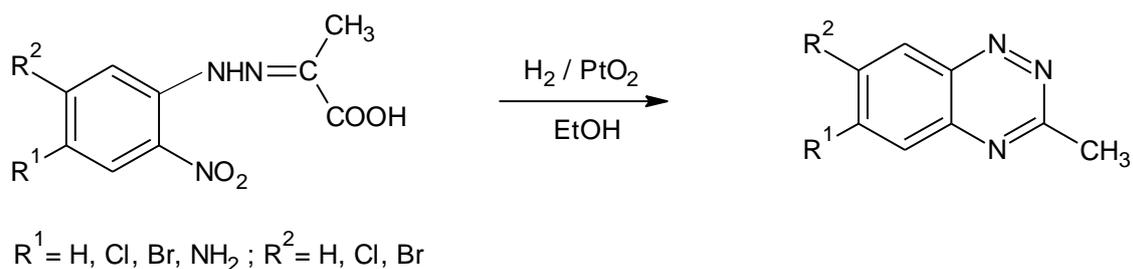
Le *N*-(7-méthoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl)acetamide est obtenu par cyclisation réductive par hydrogénation catalytique de 2-(acétylamino)-3-(4-méthoxy-2-nitrophényl)propanoate de méthyle [32]



Le 7-méthyl-benzimidazo[1,2-c]quinazoline est obtenue en une seule étape à partir de 1-acétyl-2-(2-nitrophényl)benzimidazole par cyclisation réductive avec le fer dans l'acide chlorhydrique et l'éthanol [33]

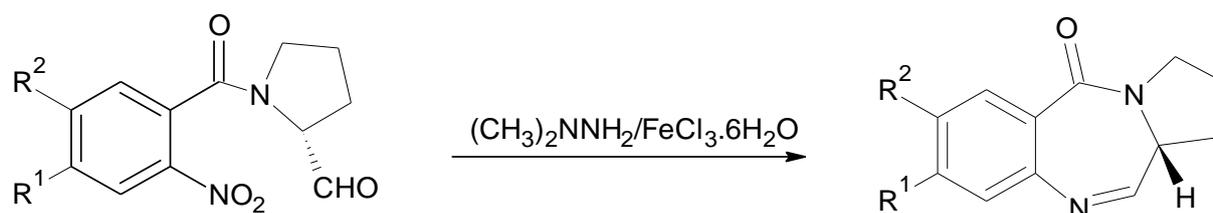


A l'égard de l'objectif de ce travail la synthèse des dérivés 1,2,4-benzotriazine par cyclisation réductive occupe un intérêt particulier [34].

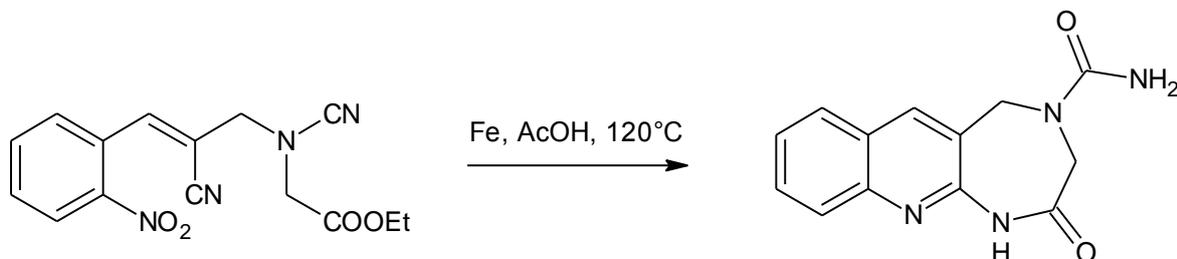


1. 3. 3. Synthèse d'hétérocycle à sept membres :

L'antibiotique PBD : pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazépine est accessible en une seule étape par cyclisation réductive au moyen de N,N-diméthylhydrazine à partir de (2R)-1-(2-nitrobenzoyl)pyrrolidine-2-carbaldéhyde [35].



En une seule étape le 2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-[1,4]diazepino[5,6-*b*]quinoline-4-carboxamide est obtenu à partir de 2-{cyano[(*Z*)-2-cyano-3-(2-nitrophenyl)prop-2-enyl]amino}acétate d'éthyle par une double cyclisation réductive au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [36].



CHAPITRE 2:

RESULTATS ET DISCUSSIONS

2. 1. Synthèse de la 4-hydrazino-3-nitropyridine 1 :

La 4-hydrazino-3-nitropyridine est facilement accessible à partir de la 4-chloro-3-nitropyridine par une réaction de substitution nucléophile. La pyridine est un hétérocycle pauvre en électrons comparativement au benzène. Les substitutions électrophiles exigent des conditions drastiques et ont lieu pratiquement et exclusivement à la position 3. En revanche les substitutions nucléophiles sont plus favorables et ont lieu aux positions 2 et 4. Dans la 4-chloro-3-nitropyridine l'atome de chlore est facilement substitué à froid par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes (addition/élimination) (schéma 1).

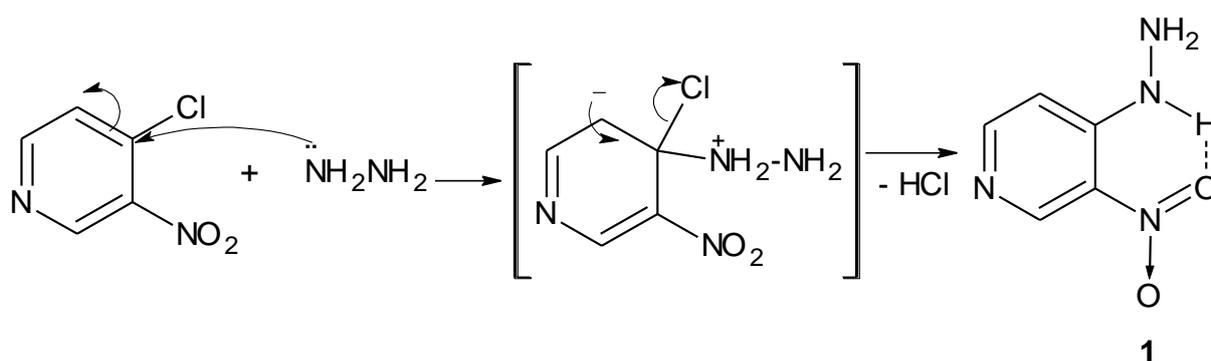


Schéma 1 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 4-hydrazino-3-nitropyridine 1

Cette substitution nucléophile est encore accrue par le groupement nitro attracteur d'électrons.

Par analogie au mode opératoire décrit dans la littérature [37], la 4-chloro-3-nitropyridine est dissoute à froid dans le méthanol et à cette solution une quantité en excès d'hydrazine dissoute dans le méthanol y est égouttée. Le précipité formé est porté sous reflux pendant quelques instants pour achever la réaction. Nous avons obtenu un produit de couleur orange avec un rendement de 86,59 %.

Le spectre IR (figure 1) montre la présence des deux modes vibrationnels (symétrique et asymétrique) d'élongation des liaisons NH et du groupement amino (NH₂) vers 3347,47 et 3224,08 cm⁻¹. A 1607,05 ainsi qu'à 1550,61 cm⁻¹

Apparaissent les bandes d'absorptions caractéristiques du groupement nitro (NO₂) ainsi que deux faibles bandes d'élongations caractéristiques de (C-N) entre 1229,28 et 1179,04 cm⁻¹

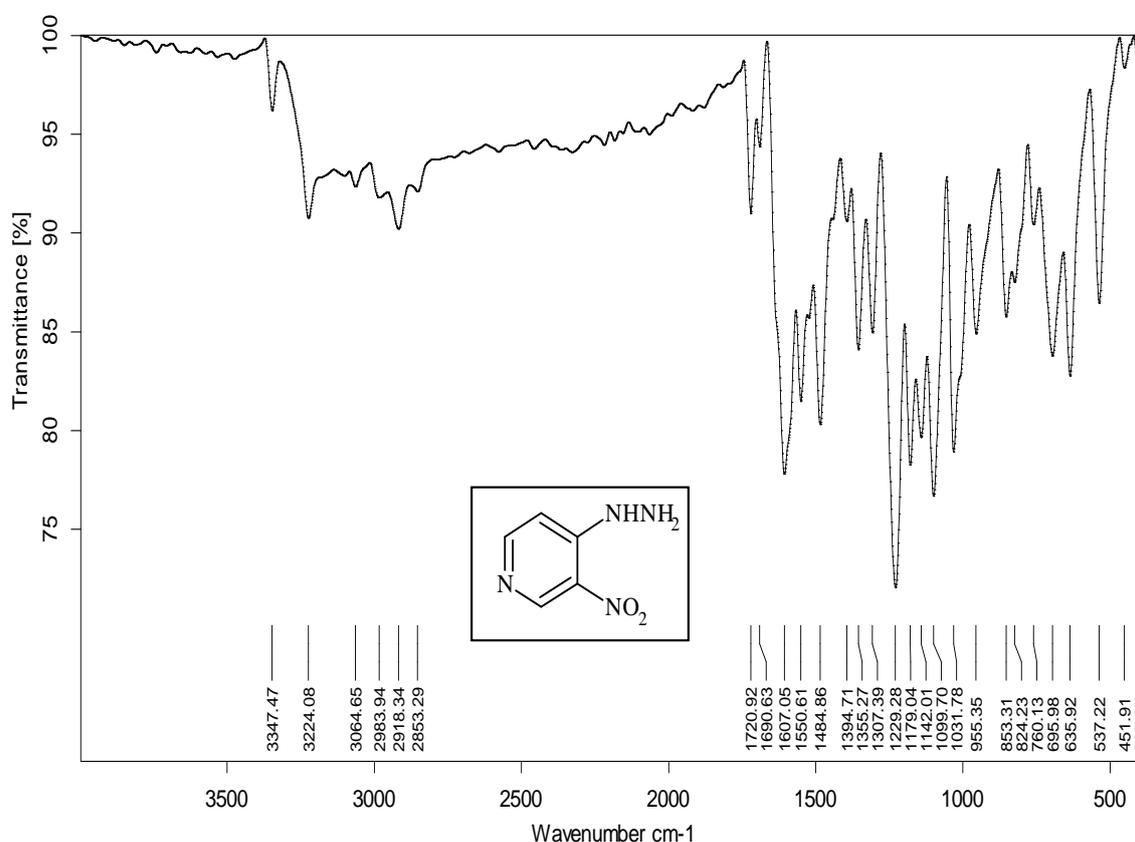


Figure 1 : Spectre IR de la 4-hyrazino-3-nitropyridine

2. 2. Synthèse de l'ester diéthylique de l'acide 2-oxoglutarique 2 :

D'après une procédure générale de synthèse du 2-oxoxglutarate de diéthyle 2 qui consiste à chauffer l'acide 2-oxoglutarique dans l'éthanol en présence d'acide sulfurique et finalement extraction avec l'éther éthylique donne un rendement maximal de 50 % seulement d'ester [38].

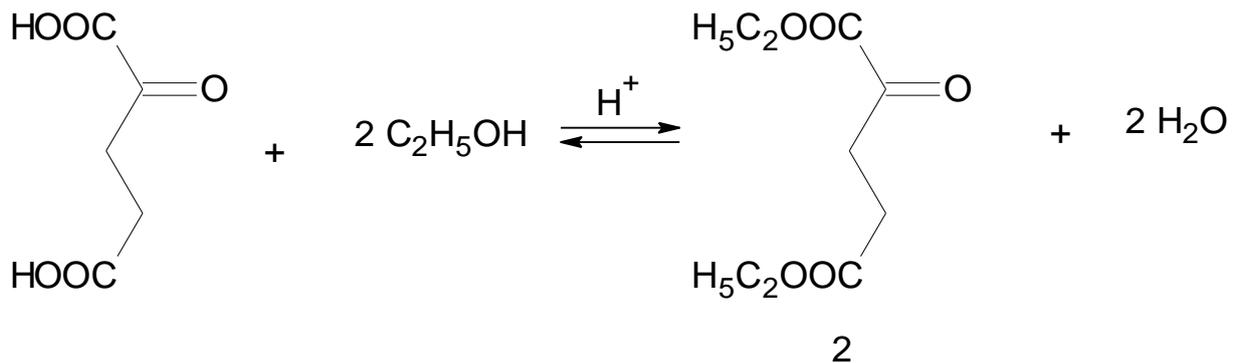


Schéma 2 : Synthèse du 2-oxoglutarate de diéthyle

La variation des conditions opératoires (augmentation du temps de réaction, de l'excès d'alcool, de la quantité catalytique d'acide et une distillation ménagée) n'améliora en aucun cas ce rendement.

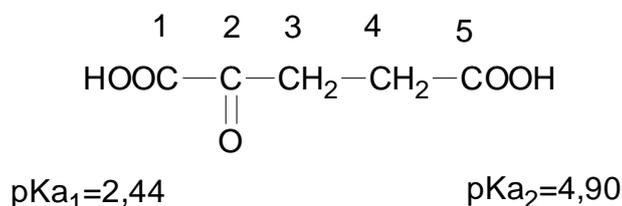
La réaction d'estérification des acides carboxyliques est une réaction équilibrée. L'estérification est limitée par une réaction réversible appelée hydrolyse.

A l'équilibre les quatre constituants (l'acide, l'alcool, l'ester et l'eau) sont présents dans des proportions qui ne varient plus au cours du temps, par suite de l'égalité des vitesses de réaction dans les deux sens.

On peut déplacer l'équilibre dans le sens favorable à la formation de l'ester en utilisant un excès de l'un des réactifs par rapport à l'autre ou en éliminant l'un des produits de la réaction au fur et à mesure de sa formation. La

méthode habituelle pour rendre l'estérification complète consiste précisément à éliminer l'eau qui se forme par divers procédés.

Les valeurs des pKa de l'acide 2-oxoglutarique ont été déterminées [39].



En comparant l'acidité des deux groupements carboxyles (C 1 et C 5) il apparaît une différence considérable de réactivité à l'intérieur de l'acide 2-oxoglutarique.

La différence à la valeur pKa de l'acide glutarique (4,34) montre clairement l'effet fort attracteur du groupement carbonyle (2-oxo).

Il s'ensuit que l'acidité de l'acide 2-oxoglutarique devrait être en fait suffisante pour agir autocatalytiquement sur l'estérification.

Dans notre présent travail nous avons synthétisé l'ester diéthylique de l'acide 2-oxoglutarique en laissant reposer la solution d'acide 2-oxoglutarique dans un grand excès molaire d'éthanol à température ambiante pendant six jours (estérification ménagée) et l'on distille le lendemain on obtient le 2-oxoglutarate de diéthyle avec un rendement de 70%.

Le fractionnement du mélange réactionnel dans le vide livre d'abord le 2-oxoglutarate de diéthyle et après élévation de la température encore une petite quantité de 2-oxoglutarate de monoéthyle suit.

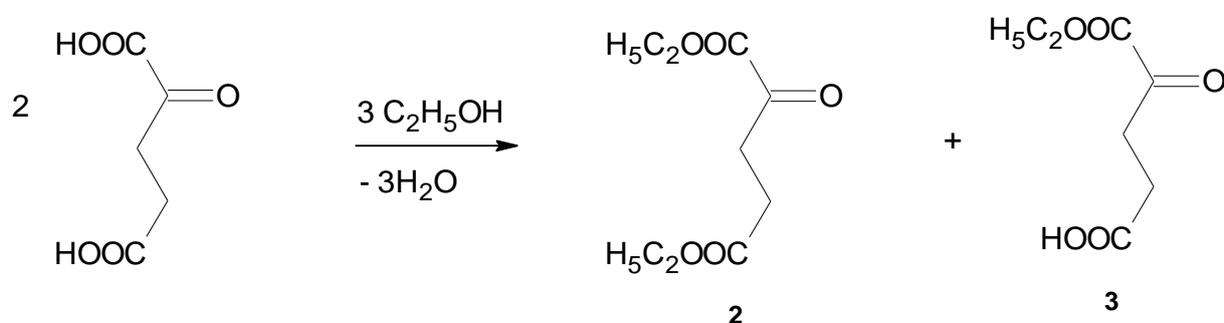


Schéma 3 : Estérification de l'acide 2-oxoglutarique avec l'éthanol

Ceci explique la différence de réactivité des deux groupements acides dans l'acide 2-oxoglutarique, l'attaque nucléophile est portée de préférence sur le groupement carboxyle 1.

L'ester monoéthylique **3** peut être transformé en ester diéthylique par le procédé décrit ci-dessus, le rendement total en diéthylester peut alors atteindre 80 %.

Le spectre IR (figure 2) fait apparaître des bandes d'élongations intenses du groupement carbonyle (C=O) à 1745,5 et 1737,7 et 1730 cm^{-1} .

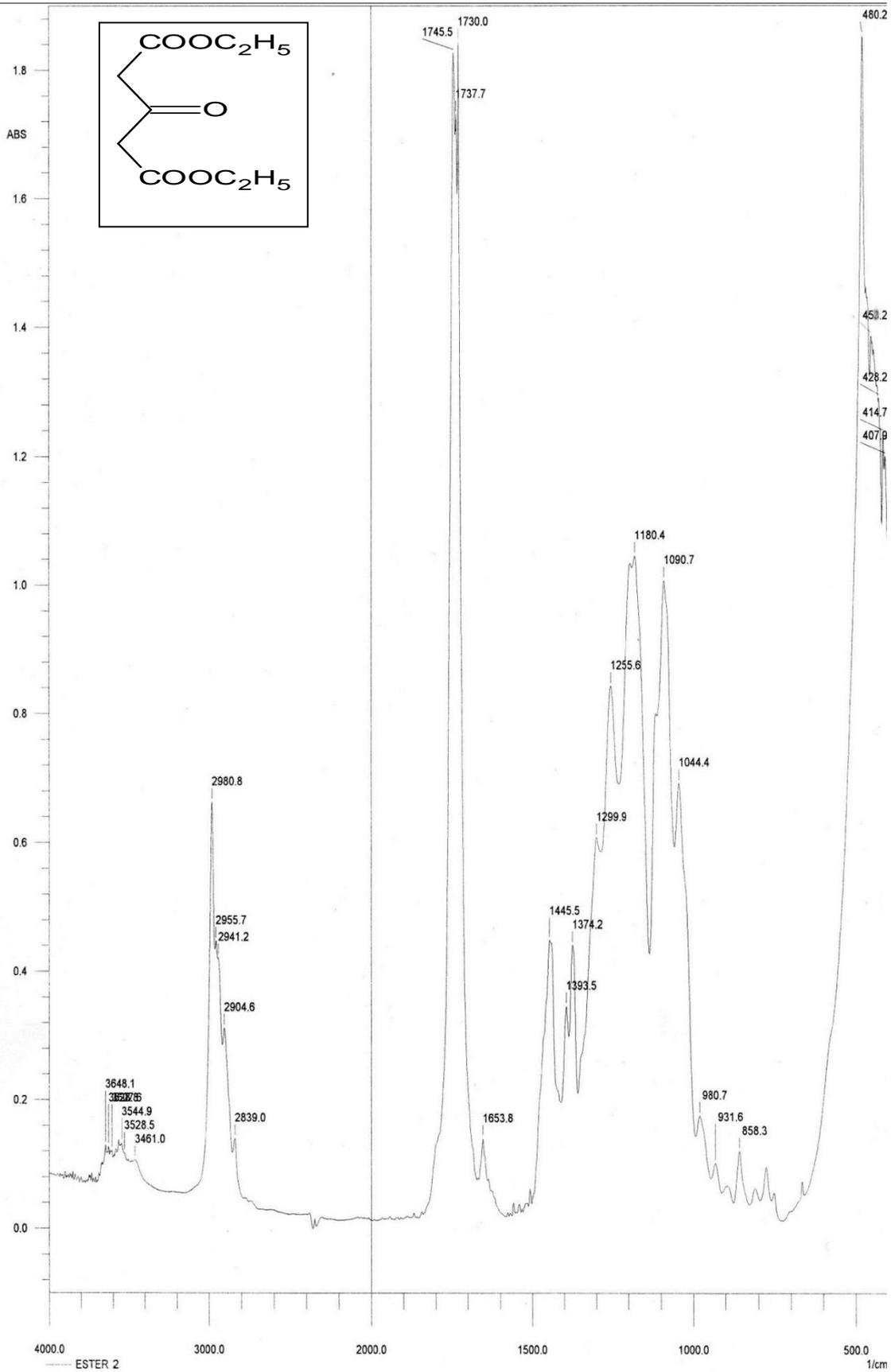


Figure 2 : Spectre IR de l'ester diéthylique de l'acide 2-oxoglutarique

2. 3. Synthèse de (E) et (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle 4 :

La synthèse de 3-nitro-4-pyridylhydrazonoglutarate de diéthyle se produit d'après la réaction bien connue de condensation du groupement carbonyle d'après un mécanisme en 2 étapes (addition / élimination) (schéma 4).

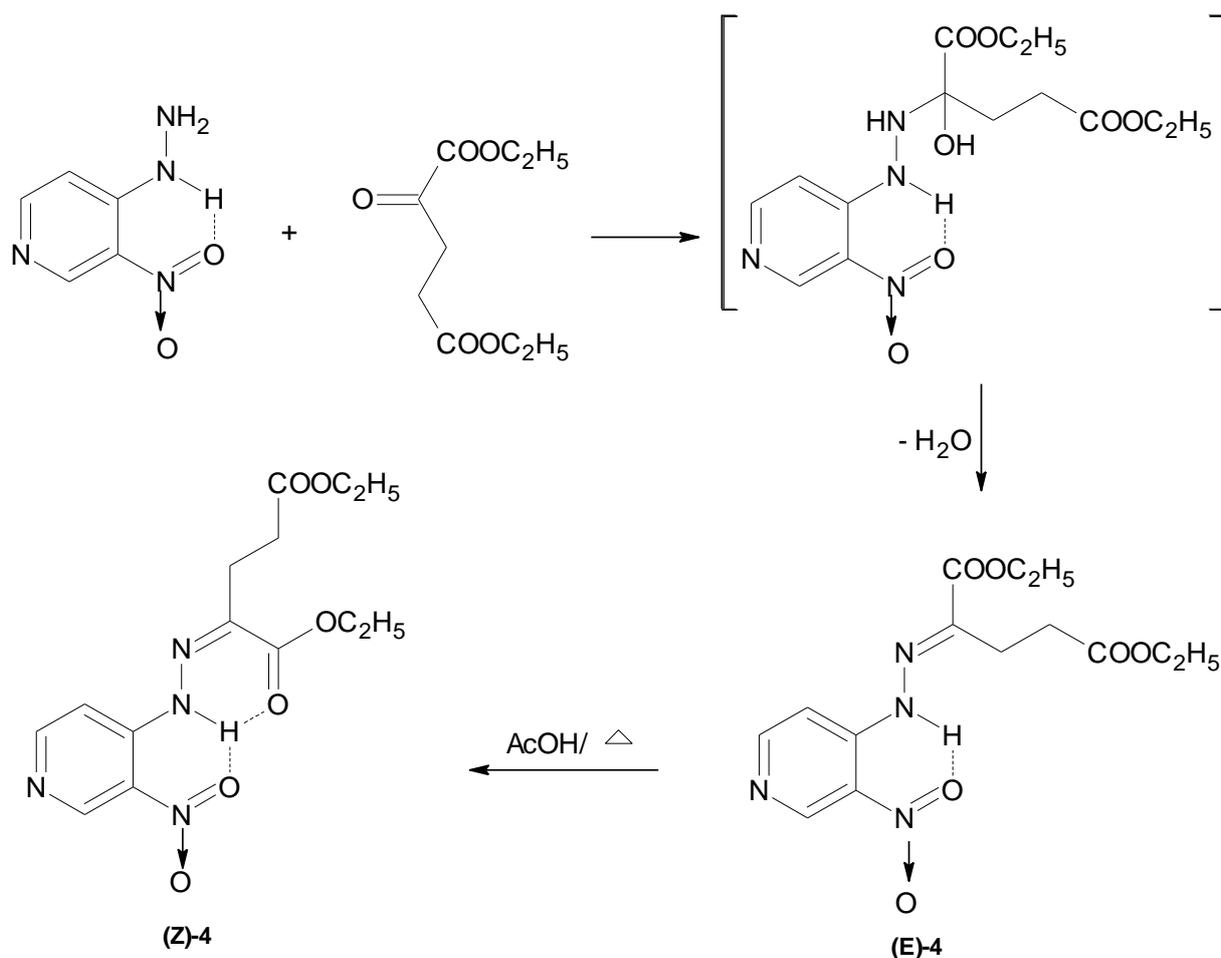


Schéma 4 : Synthèse de (E) et (Z)-(3nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle

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

A une solution éthanolique de 3-nitro-4-pyridylhydrazine est ajoutée, sous agitation, goutte à goutte une solution de 2-oxoglutarate de diéthyle dans l'éthanol.

Après ajout total de la solution et agitation pendant quelques minutes le précipité formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

A cause de la double liaison C=N le (3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle peut se former en deux diastéréoisomères (E) et (Z).

A température ambiante avec ou sans ajout d'une quantité catalytique d'acide acétique il se forme exclusivement l'isomère (E). En chauffant sous reflux ce dernier dans l'acide acétique il se transforme totalement en isomère (Z).

Ces hydrazones (E) et (Z) se différencient nettement par leurs points de fusion.

Les spectres IR (figures 3 et 4) montre la présence d'un seul mode vibrationnel d'élongation de la liaison NH vers $(3278,41 \text{ et } 3226 \text{ cm}^{-1})$, à $1714,22 \text{ et } 1719,49 \text{ cm}^{-1}$ de fortes bandes d'absorptions d'élongation caractéristiques des groupement de l'ester (RCOOR), et montre aussi deux faibles bandes d'élongations caractéristiques de l'absorption (CN) entre $1349,53 \text{ et } 1026,99 \text{ cm}^{-1}$ pour l'isomère (E) et $1036,53 \text{ et } 1352,1$ pour l'isomère (Z) ainsi que l'absorption du groupement nitro (NO_2) vers $1593,04$ et à $1583,47 \text{ cm}^{-1}$ pour le (E) et (Z) respectivement.

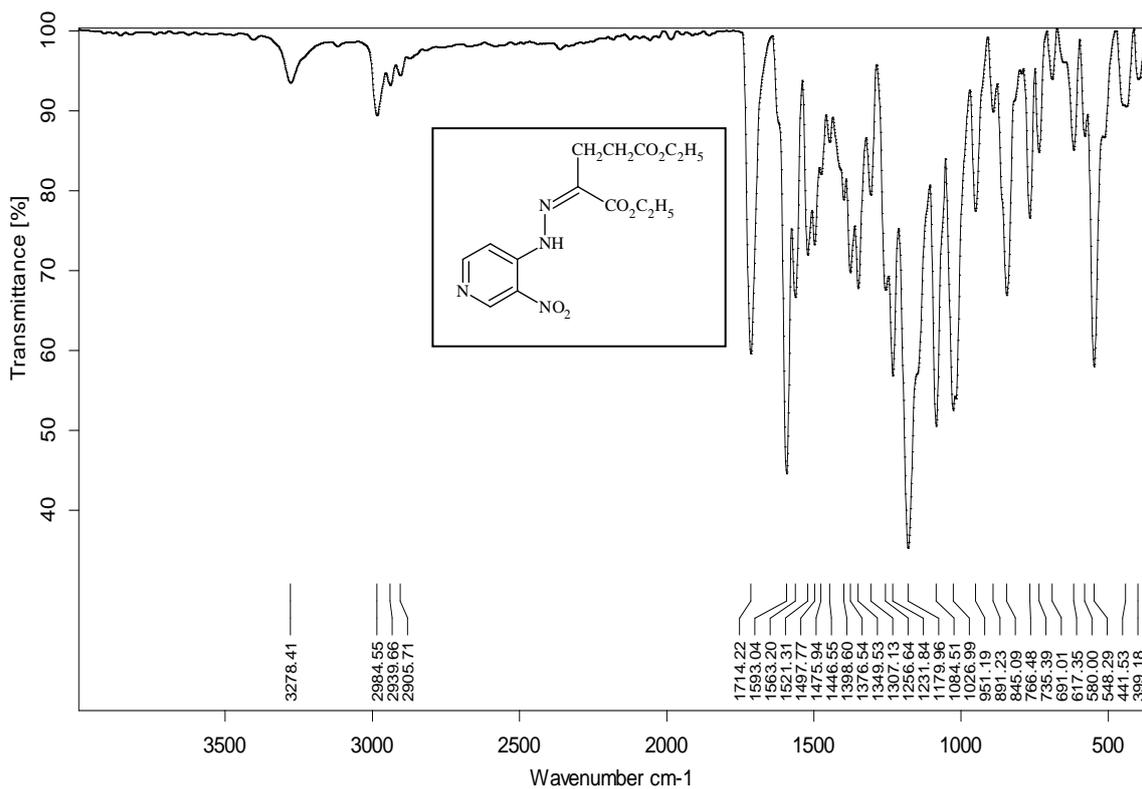


Figure 3 : Spectre IR de l'hydrazone (E)

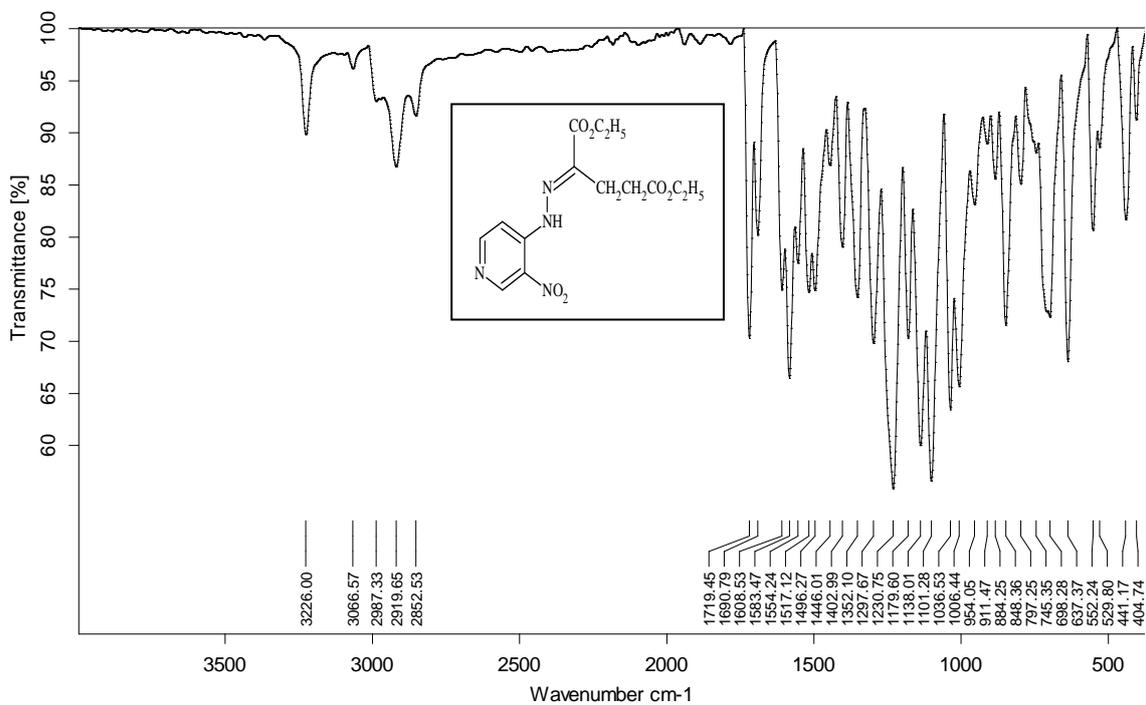


Figure 4 : Spectre IR de l'hydrazone (Z)

2.4. Réduction de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle :

En principe deux possibilités de cyclisation réductive pourraient avoir lieu par hydrogénation catalytique de (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazones **4**.

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 pyrido[4,3-*e*][1,3,4]triazine **A** (schéma 5).

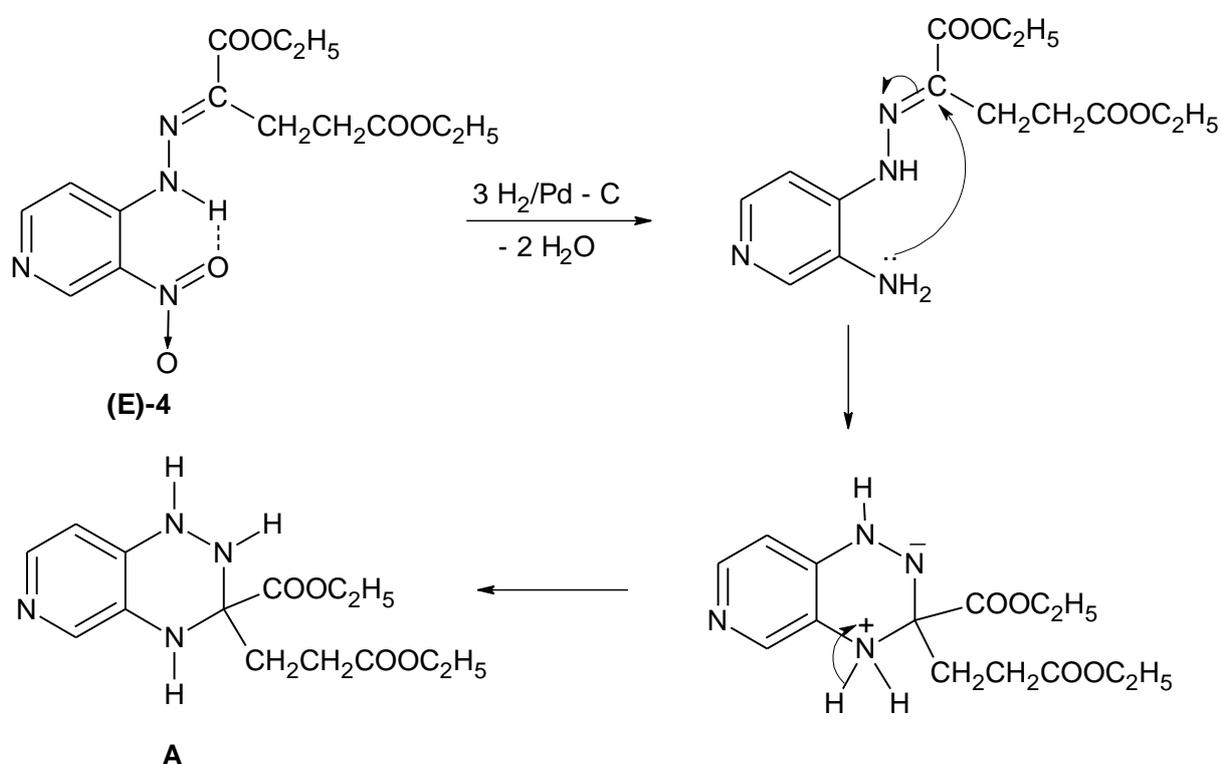


Schéma 5 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé A

De même la réduction du groupement nitro, attracteur d'électrons, au groupement amino, donneur d'électrons, le noyau pyridinique s'enrichit en densité électronique.

De ce fait le doublet libre sur l'atome d'azote NH sera plus disponible et il s'ensuivrait une attaque nucléophile sur l'atome de carbone 5 avec élimination d'alcool mènerait à une première cyclisation au dérivé pyridazine.

Ensuite une attaque nucléophile du groupement amino sur le groupement carbonyle se trouvant en position favorable de l'hétérocycle formé, mènerait, avec élimination d'eau, au dérivé 3,4-pyrido[3',4':4,5]imidazo[2,3-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle **B** (schéma 6)

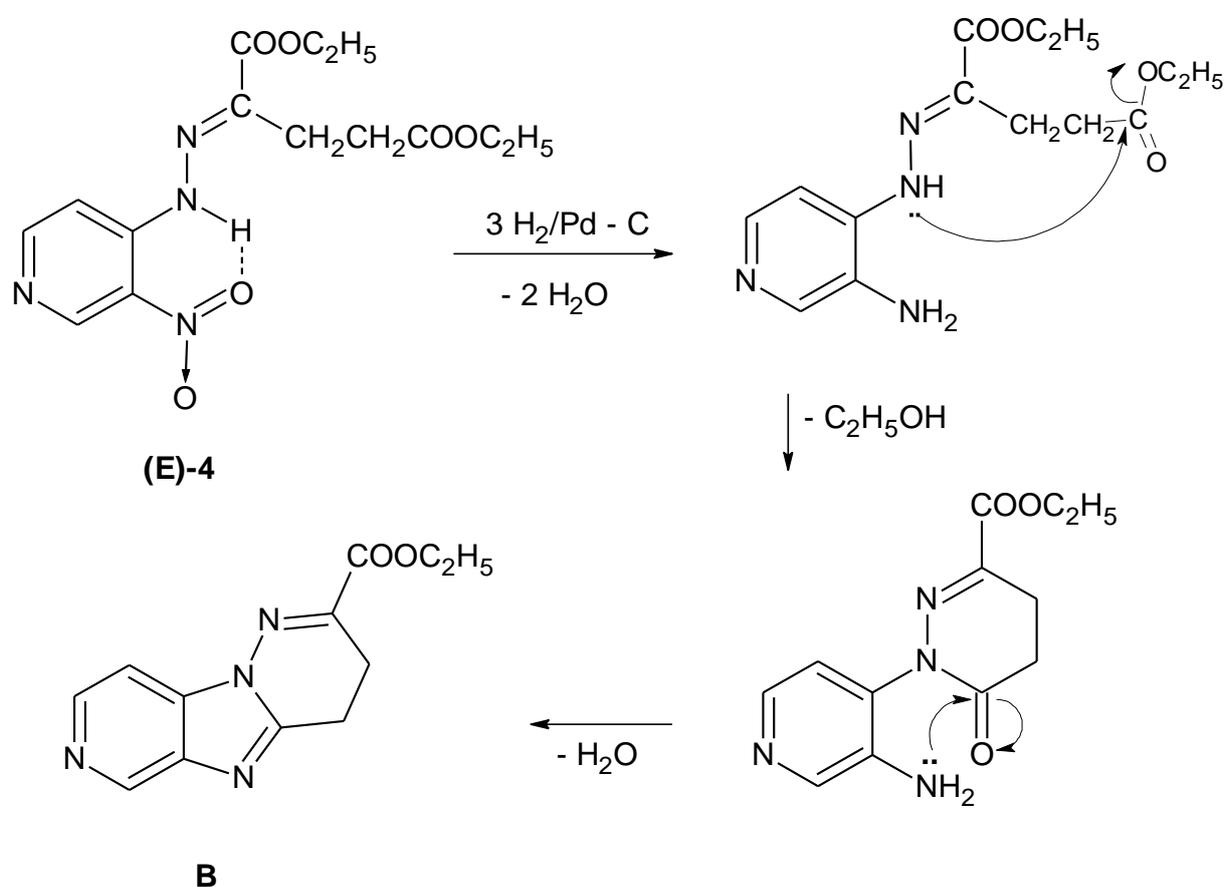


Schéma 6 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé B

A cet effet le (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle **4** est suspendu dans l'éthanol 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 le montage en annexe). Après filtration du catalyseur et distillation du solvant dans l'évaporateur rotatif le produit huileux restant dans le ballon ne se cristallisa pas. Le chauffage de ce produit huileux dans différents solvants ne donna aucun produit solide.

2.5. Réduction de l'isomère (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diéthyle :

Concernant l'isomère (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono, deux possibilités de cyclisation réductive sont aussi envisageables 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 à un dérivé pyrido[4,3-*e*][1,3,4]triazine **C** (schéma 7).

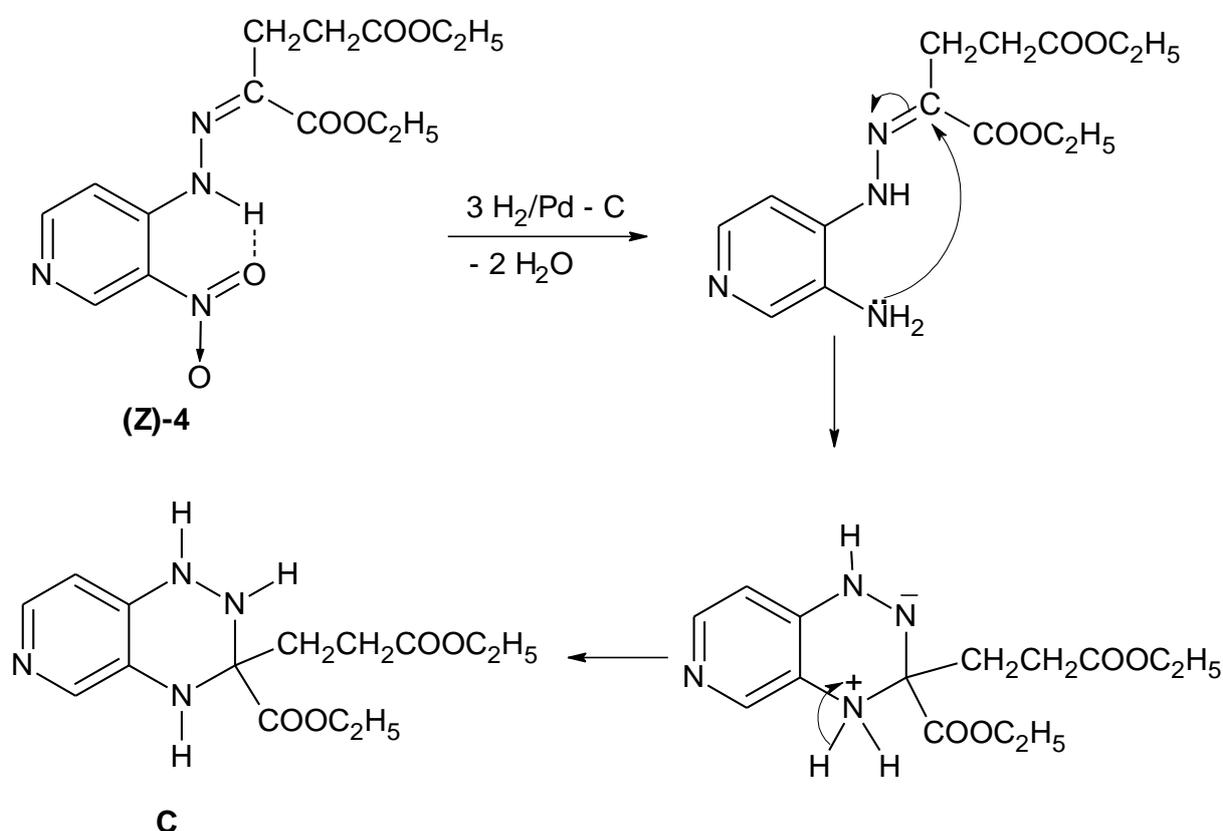


Schéma 7 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé C

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 d'éthanol, à un dérivé 3-(4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrido[4,3-*c*][1,2,5]triazepin-3-yl)propanoate d'éthyle **D** (schéma 8).

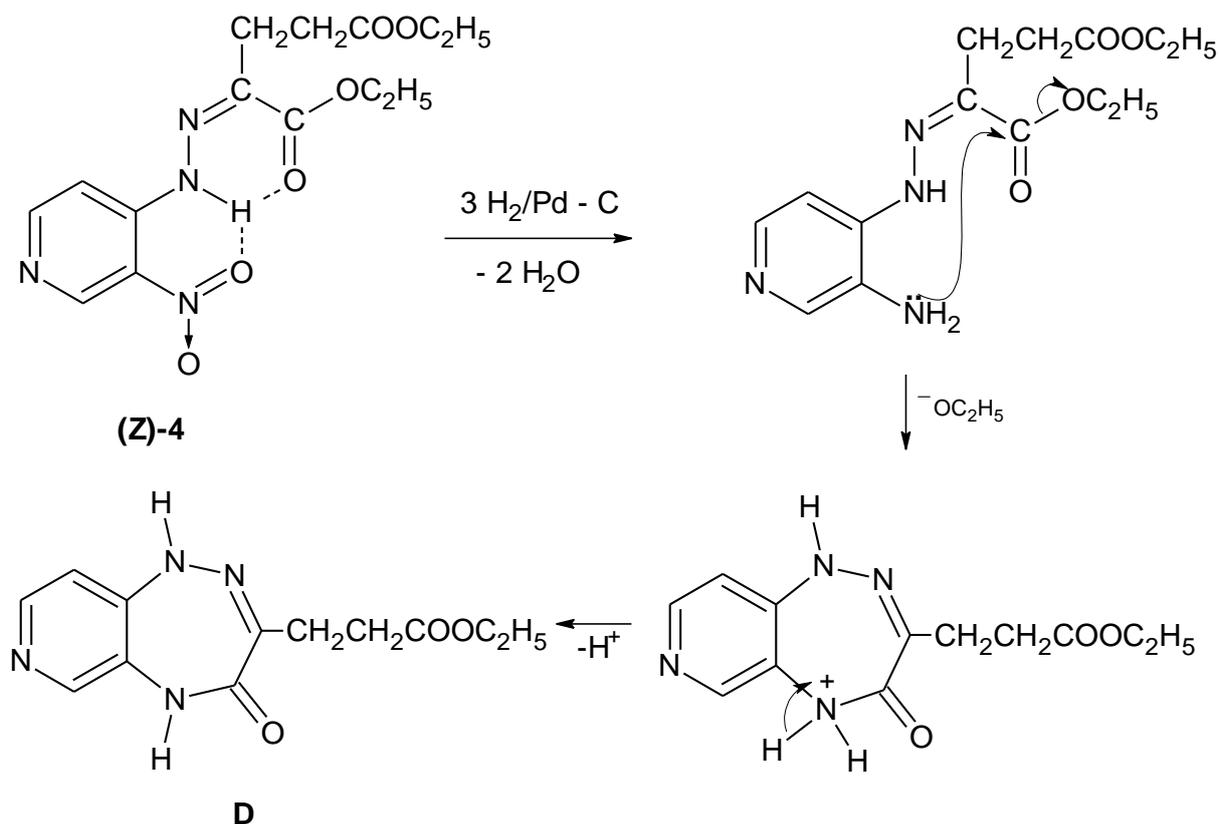


Schéma 8 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé D

L'hydrogénation catalytique de l'isomère **(Z)-4** opérée dans les mêmes conditions que celles de l'isomère **(E)-4** a donné le même résultat : un produit huileux lequel chauffé dans différents solvants n'a donné aucun produit solide.

L'hydrogénation de ces hydrazones (E) et (Z) n'a été menée qu'une seule fois à cause de l'épuisement des produits chimiques.

Pour la même raison les autres méthodes classiques de réduction n'ont pas été réalisées.

CHAPITRE 3 :
PARTIE EXPERIMENTALE

LISTE DES PRODUITS UTILISES

Réactifs	Formule brute	Pureté %	Firme
• 4-chloro-3-nitropyridine	C ₅ H ₃ N ₂ O ₂ Cl	97%	Alfa Aesar
• Hydrazine monohydrate	NH ₂ NH ₂ .H ₂ O	98%	FLUKA
• Acide acétique	H ₃ CCOOH	99%	Barcelonesa
• Ethanol	C ₂ H ₅ OH	96%	Sigma ALDRICH
• Acide 2-oxoglutarique	C ₅ H ₆ O ₅	99%	Biochimie chemopham a
• Catalyseur Pd/C		10%	MERCK
• Ether éthylique	C ₄ H ₁₀ O	99,5%	Riedel de Haen

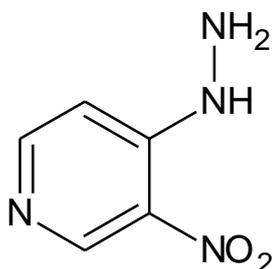
APPAREILLAGE

Les points de fusions P_f ($^{\circ}\text{C}$) sont déterminés à l'aide d'un appareil à plaque chauffante de **FISCHER – JONES** (à lamelles).

Les spectres infrarouges (**IR**) sont enregistrés sur un spectrophotomètre à transformateur de Fourier. **PARAGON 1000pc**.

La Chromatographie sur couche mince : elle a été utilisée comme critère de pureté des composés synthétisés au moyen de plaques d'aluminium de la firme Merck.

3.1. Préparation de la 4-hydrazino-3-nitropyridine 1:



Dans un ballon bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome on dissout 5 g (0,031 mole) de 4-chloro-3-nitropyridine dans 50 mL de méthanol et on égoutte 5 mL d'hydrazine monohydrate dissous dans 20 mL de méthanol. Le précipité formé est porté sous reflux pendant quelques instants pour achever la réaction. Après refroidissement à température ambiante on filtre sous vide le précipité formé et on le recristallise dans le méthanol.

$C_5H_6N_4O_2$: cristaux orange.

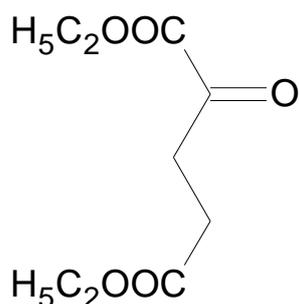
$M = 154$ g/mol

$P_f : 200-202^\circ C$

Rendement : 86.59 %

IR = 3347,47 et 3224,08 cm^{-1} (NH_2 , NH); 1607,02 et 1550,61 cm^{-1} (NO_2) .

3.2. Préparation du 2-oxoglutarate de diéthyle 2 :



Dans un ballon on dissout 50 g (0,34 mole) d'acide 2-oxoglutarique dans 300 ml d'éthanol absolu, on ferme le ballon sous protection de l'humidité et on laisse reposer à température ambiante pendant 6 jours, en agitant occasionnellement. Ensuite on distille l'excès d'éthanol sous vide dans un évaporateur rotatif et on fractionne sous vide le produit huileux restant.

$C_9H_{14}O_5$: produit huileux incolore.

$M = 202,15$ g/mole

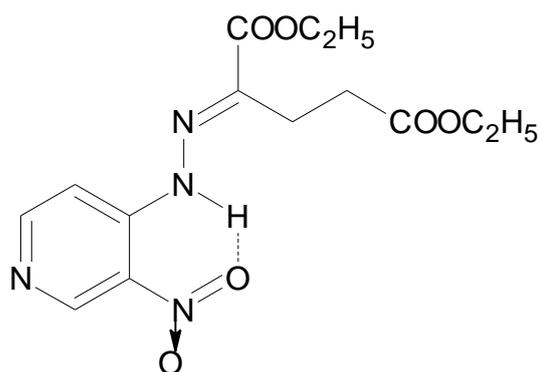
$T_{eb_{360}} = 130-135$ °C

Rendement = 70 %

$n_d^{25} = 1,4375$

IR (film) = 1730; 1737,7 ; 1745,5 cm^{-1} (C=O)

3. 2. Préparation de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazoglutarate de diethyle 4:



Dans un ballon bicolore on dissout 2g (0.0128 mole) de 4- hydrazine-3-nitropyridine dans 30 ml d'éthanol. On égoutte sous agitation 2.62g

(0.0128mole) de l'ester 2-oxoglutarate de diéthyle dissous dans 20 mL d'éthanol. Le mélange est porté sous reflux pendant 30 min. On verse la solution dans un cristallisateur. Après refroidissement à température ambiante on filtre sous vide le précipité formé et on le recristallise dans l'éthanol.



Aspect : Cristaux jaunes

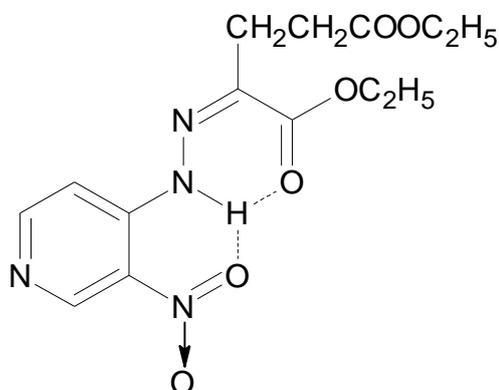
M = 388 g/mole

Rendement : 82.3%

P_f = 97-99 °C

IR : 3278,41 cm⁻¹ (NH), 1714,22 cm⁻¹ (CO), et 1593,04 cm⁻¹ (NO₂)

3.3. Préparation de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazoglutarate de diéthyle 4 :



Dans un ballon bicol on dissout 1g (0,0023 mole) de (E)- (3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle dans 30 ml d'acide acétique. La solution est portée sous reflux pendant 1 heure. On chasse le solvant dans un évaporateur rotatif. Le précipité formé est recristallisé dans l'éthanol.



Aspect : Cristaux jaunes

M = 388 g/mole

Rendement : 40,25%

P_f = 70-72 °C

IR : 3226 cm⁻¹ (NH), 1719,49 cm⁻¹ (CO), et 1563,2 cm⁻¹ (NO₂)

CONCLUSION

CONCLUSION :

L'objectif de ce travail était la synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive à partir de (3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diéthyle.

Le (3-nitro-4-pyridyl)hydrazone de l'ester diéthylique peut exister sous deux configurations diastéréoisomères de la forme (E) et (Z). Ces diastéréoisomères se différencient nettement par leurs points de fusion.

La réduction par hydrogénation catalytique de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diéthyle opérée une seule fois seulement, à défaut de produits, a donné un produit huileux qui, après plusieurs tentatives, ne mena pas à composé solide .

L'hydrogénation catalytique de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diéthyle opérée une seule fois seulement pour la même raison et dans les mêmes conditions que celles de l'isomère (E) mena aussi à un produit huileux.

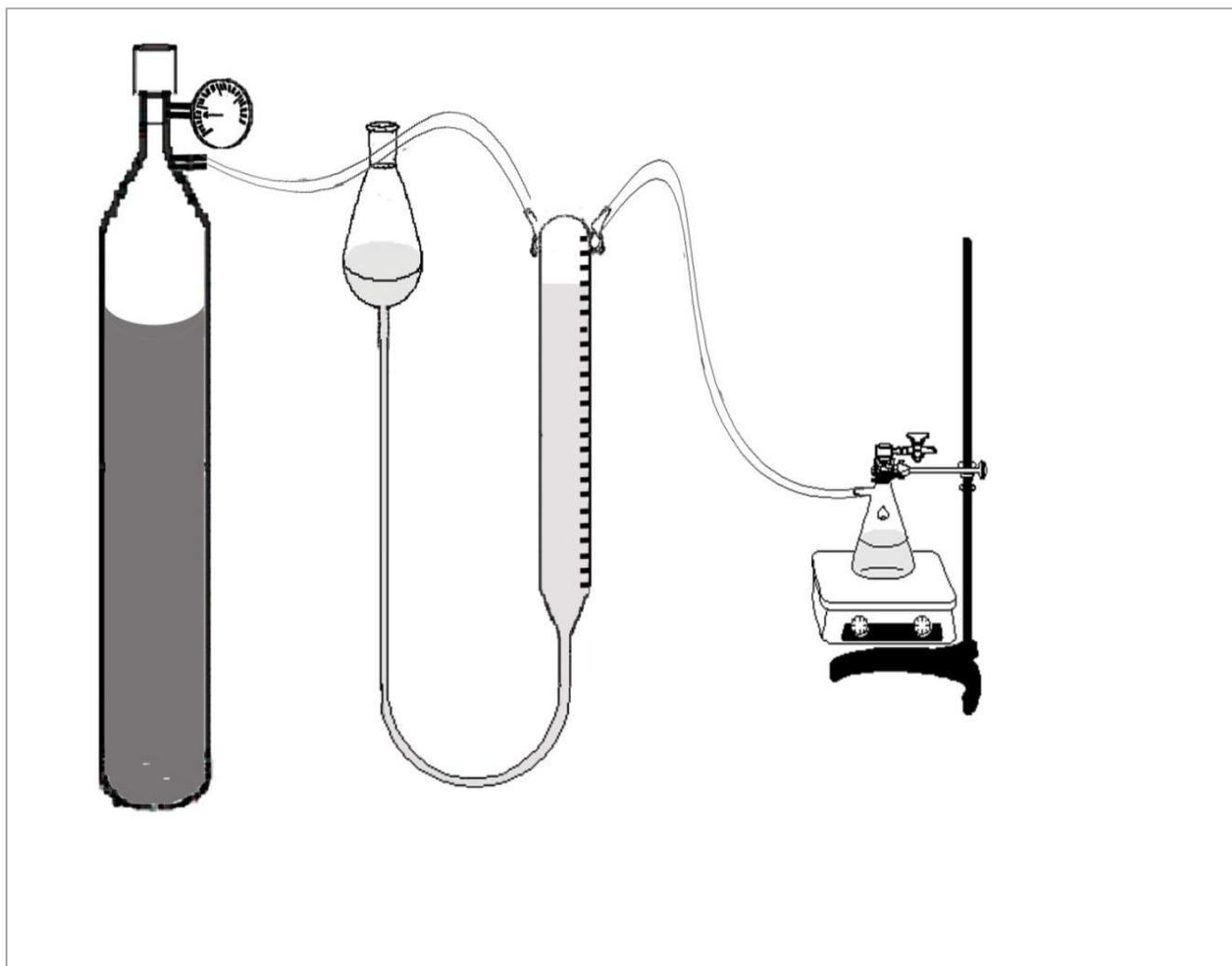
Un travail ultérieur devra être mené afin de cycliser ces hydrazones en opérant avec les autres méthodes classiques de réduction.

Références Bibliographiques :

- [1] *J.D.roberts, marjorie C. Caserio, J.marie Conia ,chimie organique moderne (1977) 675*
- [2] *K.Peter,C.Vollhardt, Neil E. Schore,traité de chimie organique (1999) 1116*
- [3] *F. Smith, M.Traisnel et M. Lagrenée, J. Appl. Electrochem., 31, 41 (2001).*
- [4] *M. Amir and K. Shikha, Eur. J. Med. Chem., 39, 535 (2004).*
- [5] *H.Berrie, G.T. Newbold, F.S.Spring,J.Chem.Soc.(1952),2042*
- [6] *J.C.E.Simpson,J.Chem.Soc. (1945),646*
- [7] *C.M.Suter,J.Am.Che.Soc.2581(1929)*
- [8] *N.J.Leonard,S.N.Boyd,J.Org.Chem.11,405(1945).*
- [9] *L51.C.King,M.McWhiter,D.M.Barton,J.Am.Soc.67,2089(1945)*
- [10]*G.R.Ramage,G.Trappe,J.Chem.Soc.(1952),4406*
- [11] *K.Fleischer,K.Schranz,B.55 ,3253 (1922).*
- [12] *G.T.Morgane,H.M.Stanly,J.Soc.chem.ind.43,343,(1924)*
- [13] *H.H.Hodgson,E.R.Ward,J.Chem.Soc.(1947),327*
- [14] *J.R.Sampey,E.E.Reid,J.Am.Chem.Soc.69,712(1947)*
- [15] *W.E.Kuhs,org.synth.coll.Vol.II,447(1943)*
- [16] *N.A.Silk,C.N.Martin,J.Chem.Res(S)(1987),247.*
- [17] *G.Just,Z.Y.Wang,L.Chan,J.Org.Chem,(1988),53,1030.*
- [18] *B.Kohne,K.Praefcke,Liebgs Ann.Chem.(1987),265.*
- [19] *J.George,S.Chandrasekaran,Synth.commun.,(1983),13,495.*
- [20] *R.A.Johnstone,A.H.Wibly,D.Entwistle,Chem.Rev.(1985),85,129.*
- [21] *S.Ram,R.E.Ehrenkauf,Synthesis (1988),91.*
- [22] *R.A.Rampulla,R.K.Russel,Synth.Communi,(1986),16,1229.*
- [23] *J .G.Westra,Carcinogenesis,(1981),2,355.*

- [24] C.S.Rondestvedt, T.A. Johnson, *Synthesis*, (1977), 850.
- [25] M. Petrini, R. Ballini, G. Rosini, *synthesis*, (1987), 713
- [26] R.T. Coutts, *J. Chem. Soc.* (1969), 713.
- [27] A. Banerjee, D. Mukesh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1988), 1275.
- [28] S. Ram, R.E. Ehrenkauffer, *Tetrahedron Lett.* 25(1984)3415.
- [29] Florence Popowycz, a Jean-Yves M erourb and Benoît Josepha, *Tetrahedron* 63 (2007) 8689–8707 (page8)
- [30] A. A. Prokopov and Yakhontov, *Khimiya Geterotsiklicheskhikh Soedinenii*, 11, 1531, (1977)
- [31] John M. Gardiner, a, Andrew D. Goss, a Tahir Majid, b Andrew D. Morley, c, † Robin G. Pritchard *Tetrahedron Letters* 43 (2002) 7707–7710
- [32] Sandip K. Kundu, Mathew P.D. Mahindaratne, Maritza V. Quintero, Ande Bao and George R. Neget, *ARK/VOC* (2008). 33
- [33] J.A. Valderrama, H. Pessoa-Mahana, G. Sarras, R. Tapia, *Heterocyclic* (1999), 51, 2193
- [34] M. Khodja, S. Moulay, H. Boutoumi and H. Wilde, *Heteroatom Chemistry*, (2006), 17, 166.
- [35] A. Kamal, B.S. Nararyan Reddy, B.S. Praveen Reddy, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volume 7, Issue 14, 22 July (1997), Pages 1825-1828
- [36] Virender Singh, Samiran Hutait and Saujay Batra, *Eur. J. Org. Chem.*, (2009), 3454
- [37] A. Lewis and R. G. Shepherd, *J. Heterocyclic Chemistry*, 8, 41, (1971)
- [38] S. Schmidt, *Diplomarbeit, Universitat Leipzig. Section Chemie*, (1988)
- [39] H. Harternstein, *Diplomarbeit, Universtät Leipzig, Section Chimie, Leipzig* (1990).

ANNEXE



Montage de l'hydrogénation catalytique

