

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BLIDA 1



FACULTE DE TECHNOLOGIE

DEPARTEMENT DE GENIE DES PROCÉDES

PROJET DE FIN D'ETUDE
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER

OPTION : MATERIAUX ET PRODUITS ORGANIQUES INDUSTRIELS

**Synthèse de nouveaux dérivés de cinnoline à partir du dérivé
2-nitrophenylhydrazono pyruvate de méthyle**

Dirigé par :

M^r. KHODJA MOHAMED

Présenté par :

M^r. BOURABA ABDERAHMANE

JUIN 2014

Dédicaces.

*Je dédie le présent mémoire à ma tendre mère et mon
cher père*

*Pour leur affectation et pour leurs encouragements et
soutiens tout le long de mes études.*

Je dédie ce mémoire à :

Mes frères et mes sœurs.

*Tous mes ami(e)s, surtout Abdallah, Bilal, Omar,
Mourad.*

Tous mes collègues de la faculté

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au laboratoire de recherche (232) à l'université de Blida 1, proposé et dirigé par mon promoteur KHODJA Mohamed.

Je remercie en premier lieu le bon dieu qui m'a donné les pouvoirs des connaissances, et m'a aidé pour la finalisation de mon projet.

Mes vifs remerciements à mes parents qui m'ont soutenu et encouragé à tout moment et qui m'ont permis de choisir la voie que je voulais suivre.

J'exprime ma profonde gratitude à mon promoteur Mr KHODJA Mohamed à qui j'adresse toute ma reconnaissance pour les enseignements qu'il 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 au cours des manipulations.

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

J'adresse également mes remerciements aux doctorants du département de chimie industrielle, en particulier Mlle Assia, Mr Hicham, Mlle Zahia et Mme Asma.

Mes remerciements également à toute personne ayant contribué de près ou loin à la réalisation de ce travail.

En fin je tien à exprimer ma gratitude à toute ma famille et à l'ensemble de mes collègues de la faculté et de l'université.

Résumé

Les dérivés 2-nitrophenylhydrazono pyruvate de méthyle ont été obtenus par condensation des dérivés de 2-nitrophénylhydrazine avec le pyruvate de sodium et estérifiés avec le méthanol en présence d'acide chlorhydrique.

La réduction par le dithionite de sodium en excès des 2-nitrophenylhydrazono pyruvate de méthyle obtenus a donné différents composés.

Tous les composés synthétisés ont été caractérisés par leurs points de fusion et par la spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier

Mots clés : hydrazone, réduction, cinnoline.

Abstract

The derivatives 2-nitrophenylhydrazono pyruvate of methyl were obtained by condensation of derived from 2-nitrophenylhydrazine with the sodium pyruvate and were esterified with methanol in presence of hydrochloric acid.

The reduction by the sodium dithionite in excess of the 2-nitrophenylhydrazono pyruvate of methyl obtained gave various compound.

All the synthesized compounds were characterized by their melting points and infra-red spectrometry with transform of Fourier.

Key words: hydrazone, reduction, cinnoline.

ملخص

قد تم الحصول على مشتقات أل-2- نيتروفينيل هيدرازونو بيروفات الميثيل عن طريق التكتيف من مشتقات أل-2- نيتروفينيل هيدرازين مع بيروفات الصوديوم , والتي تجمعت مع الميثانول في وجود حمض الهيدروكلوريك .

إن عملية الإرجاع بواسطة ديتيونت الصوديوم الزائدة مع أل-2- نيتروفينيل هيدرازونو بيروفات الميثيل أعطت مركبات مختلفة .

و تميزت جميع المركبات التي تم توليفها بنقطة انصهارها , و بطيف الأشعة تحت الحمراء عن طريق تحويل فورييه.

الكلمات الرئيسية : الإرجاع , هيدرازون , سينولين.

SOMMAIRE

	Page
Introduction :	1
Chapitre I : synthèse bibliographique.....	3
Chapitre II : résultats et discussions.	
II. 1. Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine.....	11
II. 2. Synthèse de 5-méthyl- et 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.....	12
II. 3. Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine.....	15
II. 4. Synthèse des 2-nitrophénylhydrazono pyruvates de méthyle.....	17
II.5.Synthèse des dérivés de cinnoline par réduction des-2-nitrophénylhydrazono pyruvates de méthyle par le dithionite de sodium.....	22
Chapitre III : partie expérimentale	
Appareillage.....	29
Produits utilisés.....	30
III. 1. Préparation de la 2-nitrophénylhydrazine.....	31
III. 2. Préparation du dérivé 2-nitrophénylhydrazine.....	32
III. 3. Préparation des 2-nitrophénylhydrazono pyruvates de méthyle.....	33
III .4. Préparation des dérivés de cinnoline.....	35
Conclusion.....	38
Bibliographie	39

La liste des schémas

Page

<u>Schéma 1</u> : Synthèse de l'o-nitrophénylhydrazine.....	11
<u>Schéma 2</u> : Synthèse de 5-méthyl- et 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.....	13
<u>Schéma 3</u> : Synthèse de 4-nitro-2-nitrophénylhydrazine.....	16
<u>Schéma 4</u> : Synthèse des 2-nitrophénylhydrazono pyruvates de méthyle.....	18

liste des figures

	Page
<u>Figure 1</u> : Spectre IR de 2-nitrophénylhydrazine.....	12
<u>Figure 2</u> : Spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophénylhydrazine.....	14
<u>Figure 3</u> : Spectre IR de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine.....	15
<u>Figure 4</u> : Spectre IR de 2,4-dinitrophénylhydrazine.....	17
<u>Figure 5</u> : Spectre IR de 2-nitrophénylhydrazono pyruvate deméthyle.....	19
<u>Figure 6</u> : Spectre IR de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.....	20
<u>Figure 7</u> : Spectre IR de 5-méthyl- 2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.....	21
<u>Figure 8</u> : Spectre IR de 2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.....	22
<u>Figure 9</u> : Spectre IR de 3-méthylcinnolin-4-(1 <i>H</i>)- one	23
<u>Figure 10</u> : Spectre ¹ H-RMN de 3-méthylcinnolin-4-(1 <i>H</i>)- one.....	24
<u>Figure 11</u> : Spectre ¹³ C-RMN de 3-méthylcinnolin-4-(1 <i>H</i>)- one	24
<u>Figure 12</u> : Spectre de masse de 3-méthylcinnolin-4-(1 <i>H</i>)- one	25
<u>Figure 13</u> : Spectre IR de réduction de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.....	26
<u>Figure 14</u> : Spectre IR de réduction de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle.....	27
<u>Figure 15</u> : Spectre IR de réduction de 2, 4-dinitrophénylhydrazon Pyruvate de méthyle.....	28

Conclusion

Le but de ce travail était la synthèse de nouveaux dérivés de cinnoline à partir de 2-nitrophenylhydrazono pyruvate de méthyle.

C'est une nouvelle voie d'accès à la cinnoline et en deux étapes seulement.

Les dérivés 2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle ont été obtenus avec de bons rendements.

Leur caractérisation par la spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier montre les bandes d'absorption caractéristiques des groupements constituant leurs structures.

La réduction des dérivés de 2-nitrophenylhydrazono pyruvate de méthyle par le dithionite de sodium en excès a donné des substances avec des points de fusion différents.

La caractérisation par la spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier des composés obtenus correspondrait aux dérivés visés de cinnoline.

Cependant une caractérisation par la résonance magnétique nucléaire du proton ^1H et du carbone ^{13}C et la spectrométrie de masse est nécessaire pour se prononcer définitivement sur leurs structures.

CHAPITRE I:
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE II:
RESULTATS ET DISCUSSIONS

CHAPITRE III:
PARTIE EXPERIMENTALE

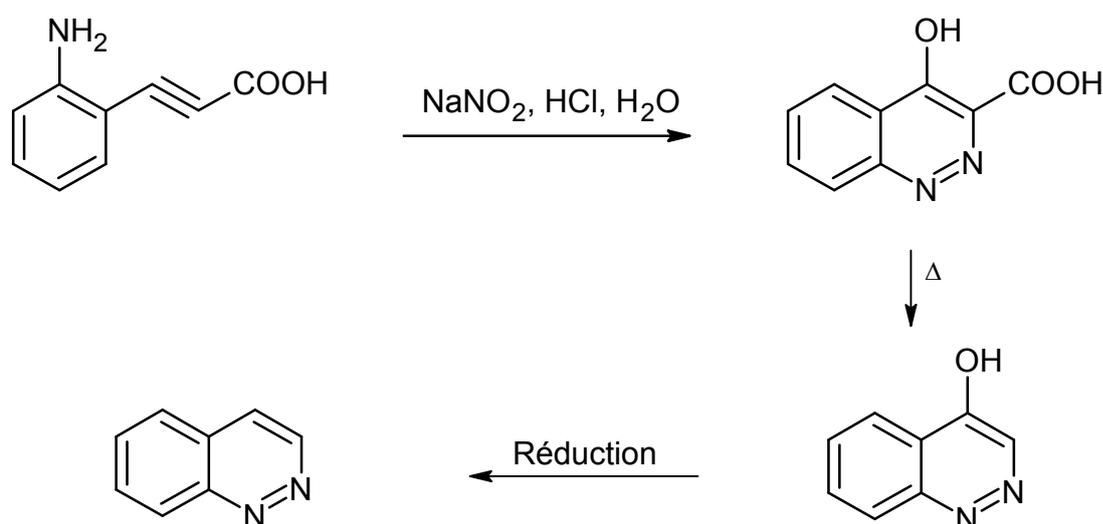
CHAPITRE I :SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Au cours des dernières années, un grand nombre d'articles ont été publiés sur la recherche de l'activité biologique des composés de la série de cinnoline.

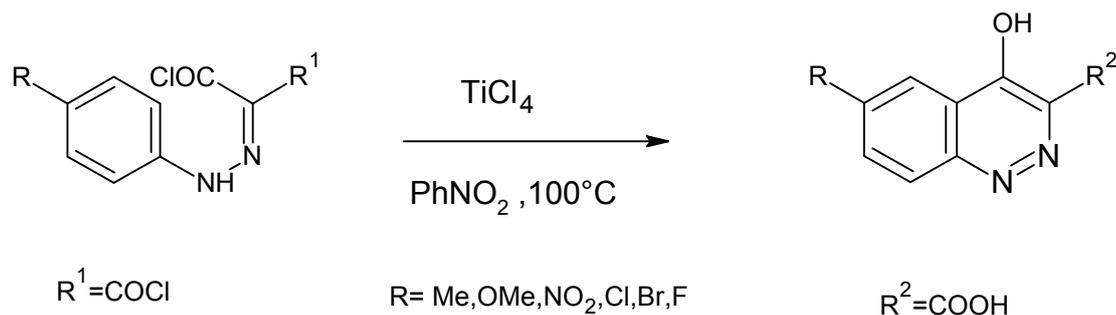
Nous rapportons dans ce qui suit, des exemples choisis de la littérature, différentes méthodes de synthèse des dérivés de la cinnoline.

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

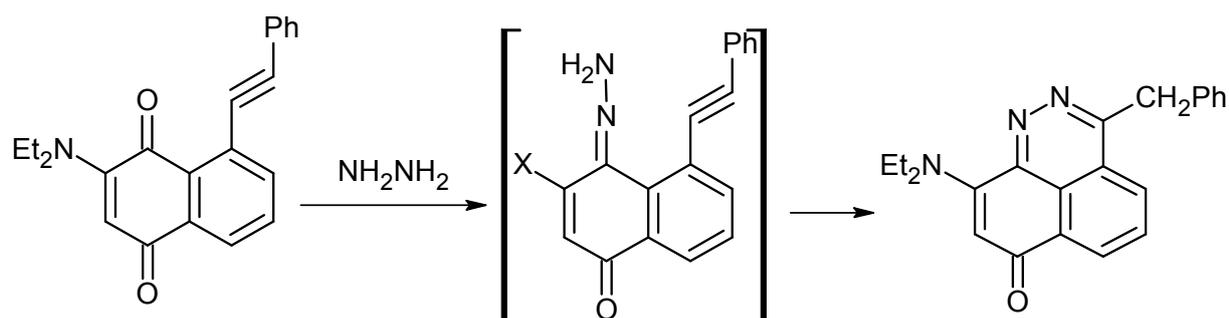
La cinnoline a été synthétisée pour la première fois par Richter par diazotation de l'acide 3-(2-aminophényl)prop-2-ynoïque et cyclisation du sel obtenu aryldiazonium [6].



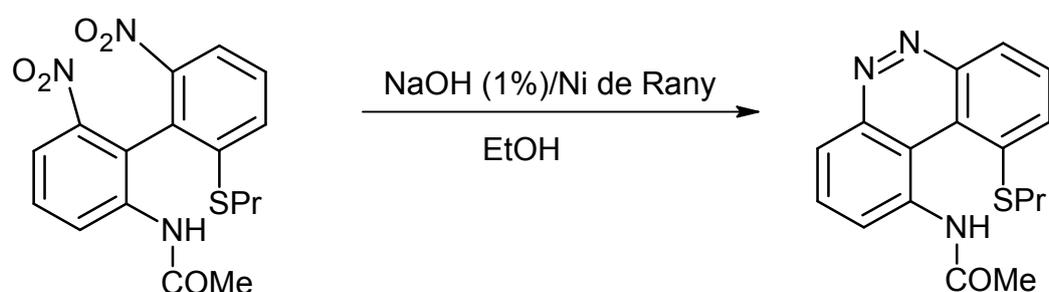
Le dérivé de l'acide 4-hydroxycinnoline-3-carboxilique est obtenu à partir du dérivé de phénylhydrazone du dichlorure de mésoxalyle sous l'action du tétrachlorure de titane dans le nitrobenzène [7].



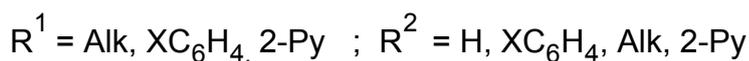
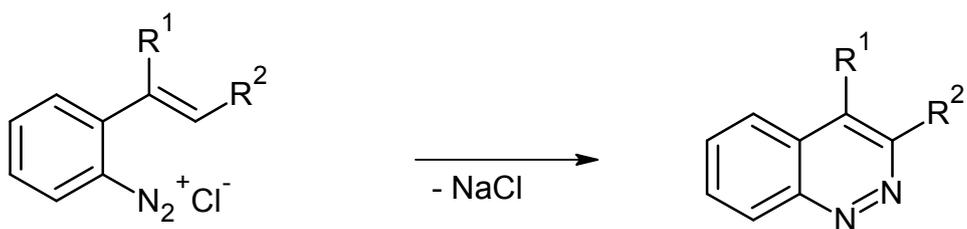
La 3-benzyl-9-diéthylaminobenzo[*d,e*]cinnolin-7-one a été obtenue avec un rendement de 60% par action de l'hydrazine sur la diéthylamino-5-phényléthynyl-1,4-naphthoquinone [8].



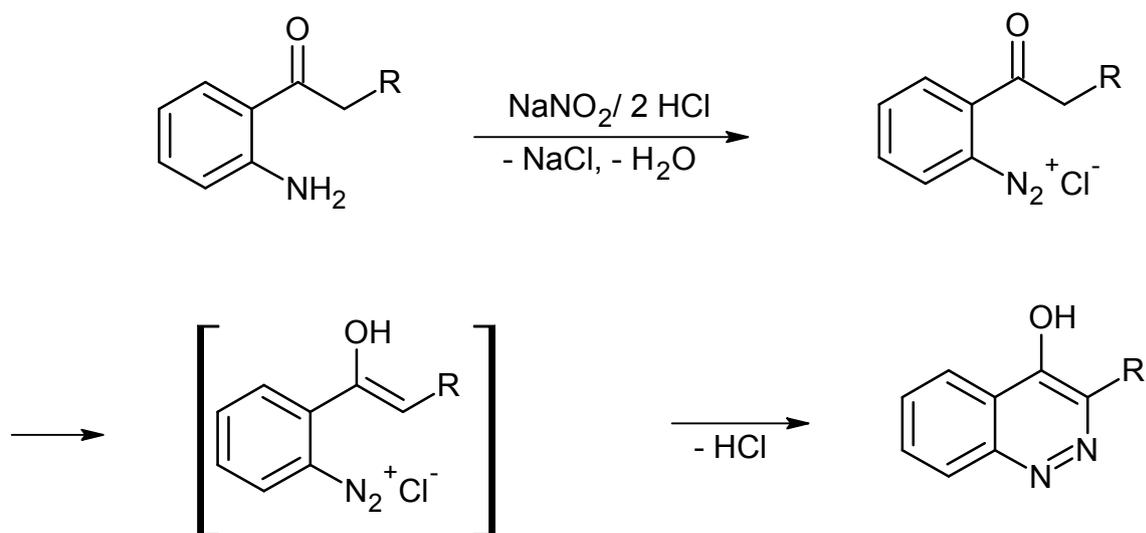
La 1,10-substituéebenzo[*c*]cinnoline est obtenue par cyclisation réductive sous l'emploi du nickel dans l'éthanol à l'ébullition à partir des diphenyles tetrasubstitués avec un rendement de 80% [9].



La réaction deWidman-Stoemer est une méthode pour la production des cinnolines contenant alkyl, aryle et des substituants d'hétéroaryles en position 4. L'anneau de pyridazine est formé pendant la diazotisation des *ortho*-vinylanilines suivies de la cyclisation impliquant le cation de diazonium et le lien double du substituant [10].



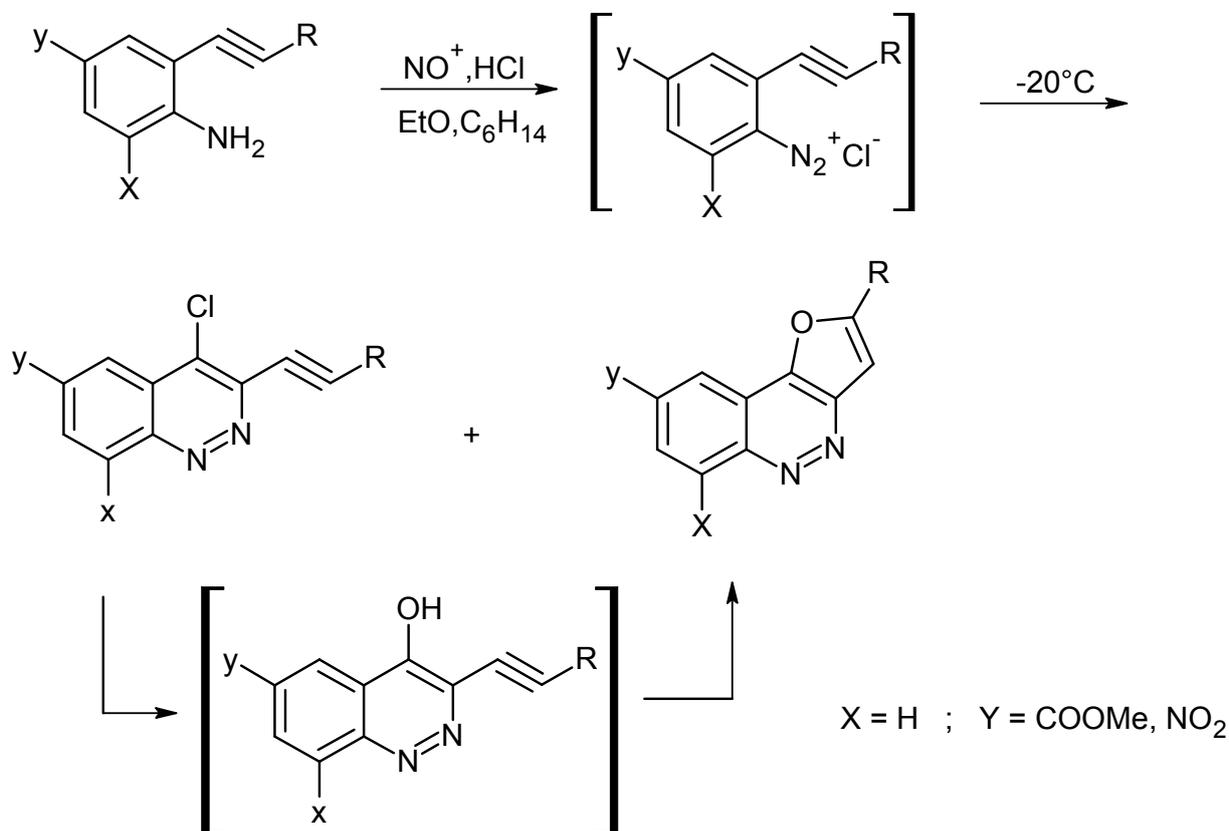
Au milieu du dernier siècle la réaction de Borsche et d'Herbert a été largement répondeue comme méthode pour la production de 4-hydroxycinnolines. La méthode consiste en la diazotisation des ortho-aminoacétophénones suivies de la cyclisation du sel obtenu d'aryldiazonium [11].



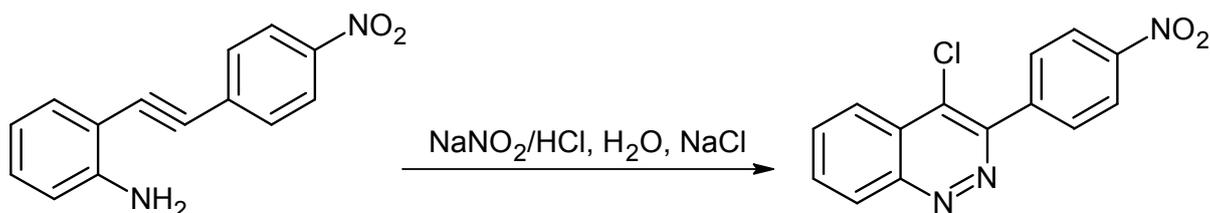
Par des investigations spectrophotometriques il était possible d'établir que les seuls produits de la cyclisation de RICHTER en présence des substituants électron-accepteurs sont les 3-alkyl-1-ynyl-4-chlorocinnolines qui subissent

CHAPITRE I :SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

l'hydrolyse au cours de la réaction. Les 3-alk-1-ynyl-4-hydroxycinnolines formées en raison de l'hydrolyse subissent la cyclisation spontanée, donnant les 2-alkylfuro[3,2- c]cinnolines[12].

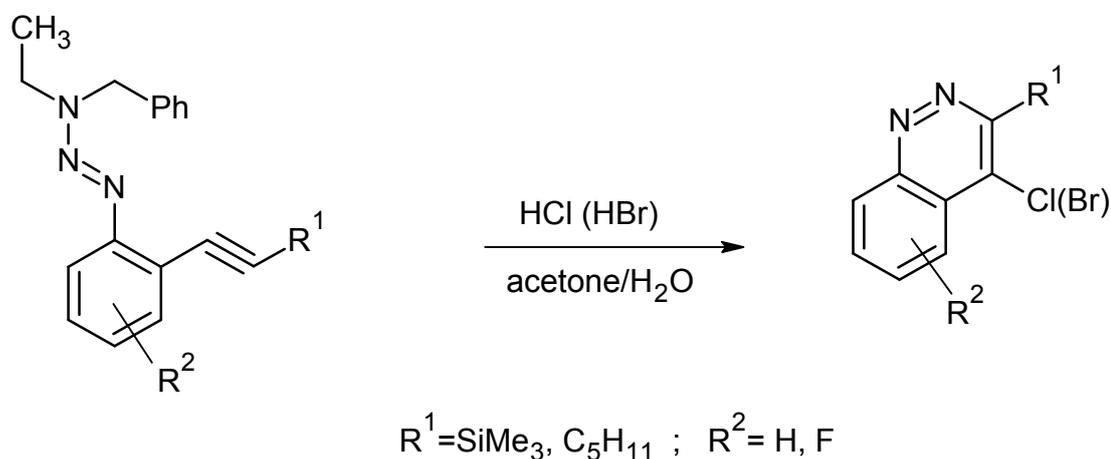


La synthèse de 4-chloro-3(4-nitrophényl)cinnoline est obtenue en quelques minutes par diazotation de 2-[(4-nitrophényl)éthynyl]aniline dans l'eau et la solution de NaCl[13]

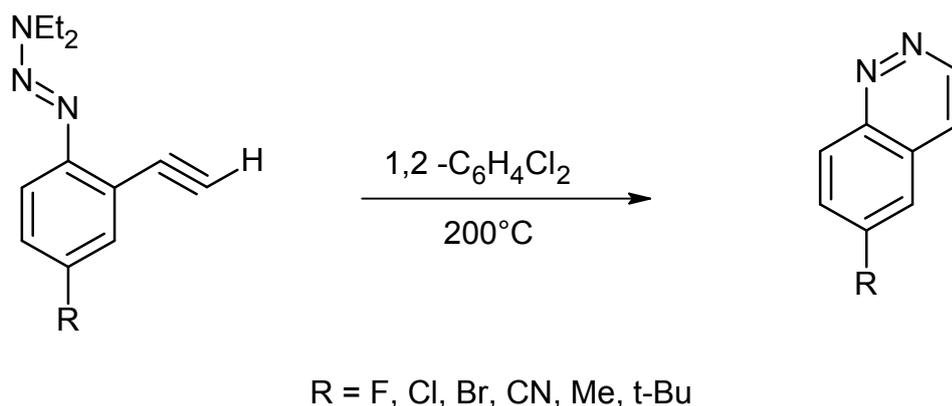


CHAPITRE I :SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

La synthèse de 4-halogénocinnolines ont été obtenues par traitement des alkynyletriazènes substitués avec HCl ou HBr. La cyclisation a eu lieu dans l'acétone dans des conditions modérées [14].

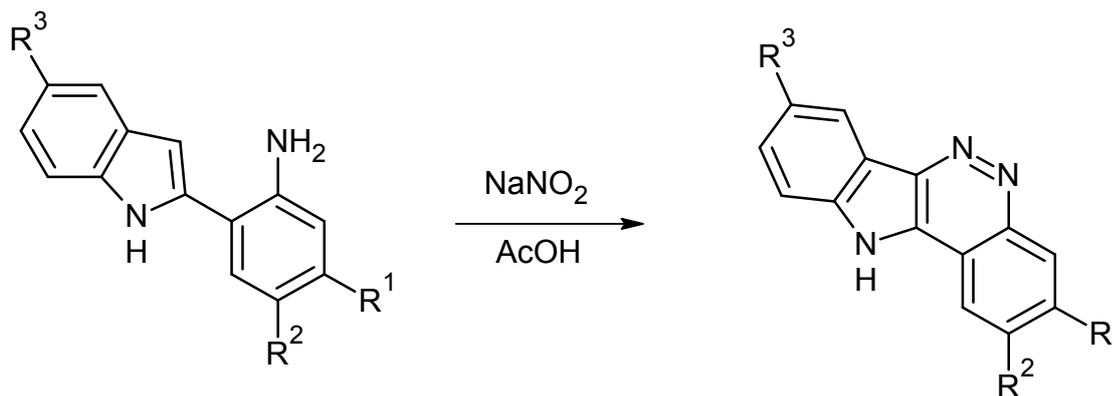


un autre exemple de la cyclisation d'*ortho*-éthynyl- phényltriazène substitué est le chauffage des composés dans l'*ortho*-dichloro benzène ce qui a mené à la formation decinnoline avec des rendements de 80-90% [15].

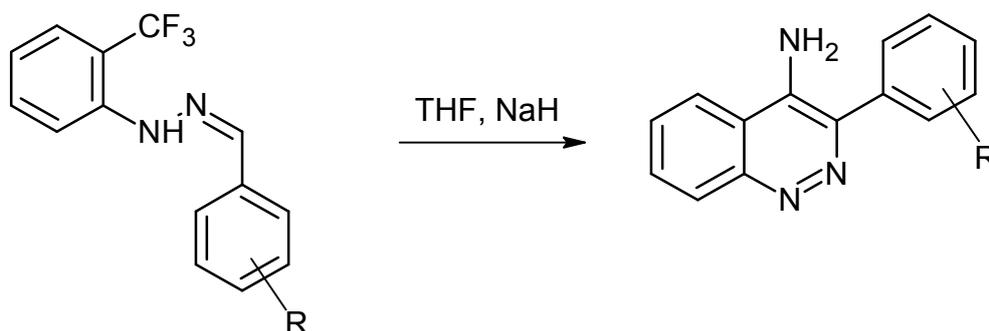


La synthèse des dérivés de *indolo* [3,2-*c*]cinnoline est réalisée par diazotation de la série de pyrrole avec le nitrite de sodium, dans l'acide acétique [16].

CHAPITRE I :SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

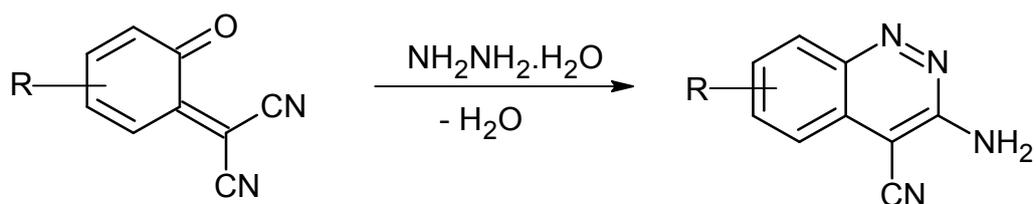


La synthèse de 4-amino-3-arylcinnoline est obtenue à partir de la cyclisation de trifluorométhylarylhydrazines avec le NaH dans le tétrahydrofurane qui donne des rendements de 60-90% [17]



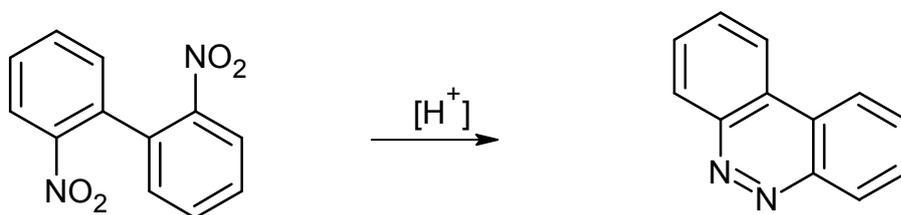
La réaction de (6-oxocyclohexa-2,4-dien-1-ylidène)propanedinitrile avec l'hydrazine donne le 3-aminocinnoline-4-carbonitrile avec 65-80% de rendement [18]

CHAPITRE I :SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

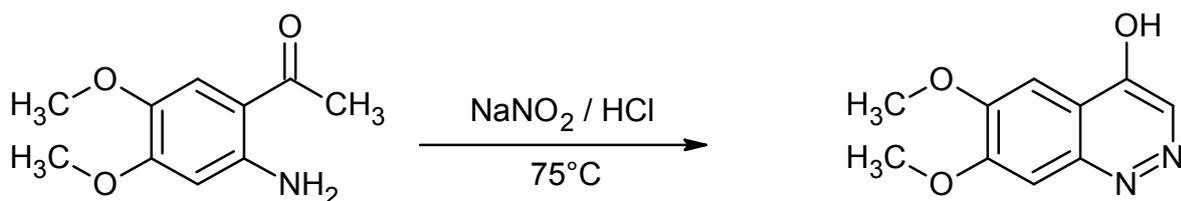


R = Me, Hal, OH

L'outil le plus puissant pour la synthèse de benzo[c]cinnoline est la cyclisation réductive de 2,2'-dinitrodiphényles dans un milieu acide [19].

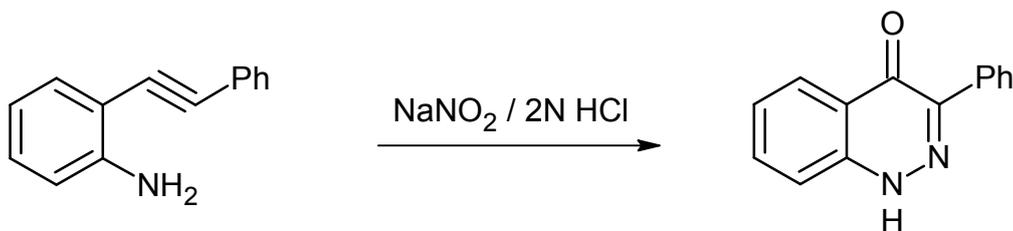


La synthèse de 6,7-diméthoxycinnolin-4-ol est obtenue par diazotation de 2-amino-4,5-diméthoxybenzaldéhyde avec le nitrite de sodium dans l'acide chlorhydrique à 75°C qui donne un rendement de 70% [20].



CHAPITRE I :SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

La 3-phényl-(1*H*)-cinnolin-4-one est obtenue avec un rendement très élevé par diazotation de l'anniline 2-phényléthényl avec le nitrite de sodium dans l'acide chlorhydrique à une concentration de 2N [21].



Pour accéder aux 2-nitrophénylhydrazono pyruvates de méthyle nous avons été amenés tout d'abord à synthétiser les composés de départ qui sont la 2-nitrophényl-, la 5-méthyl-, la 5-chloro- et la 2,4-dinitrophénylhydrazine.

II. 1. Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine

La 2-nitrophénylhydrazine est obtenue à partir de la 2-nitroaniline par la réaction bien connue de diazotation suivie par une réduction sélective du sel de diazonium obtenu. Conformément au mode opératoire décrit dans la littérature [22] 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 1**).

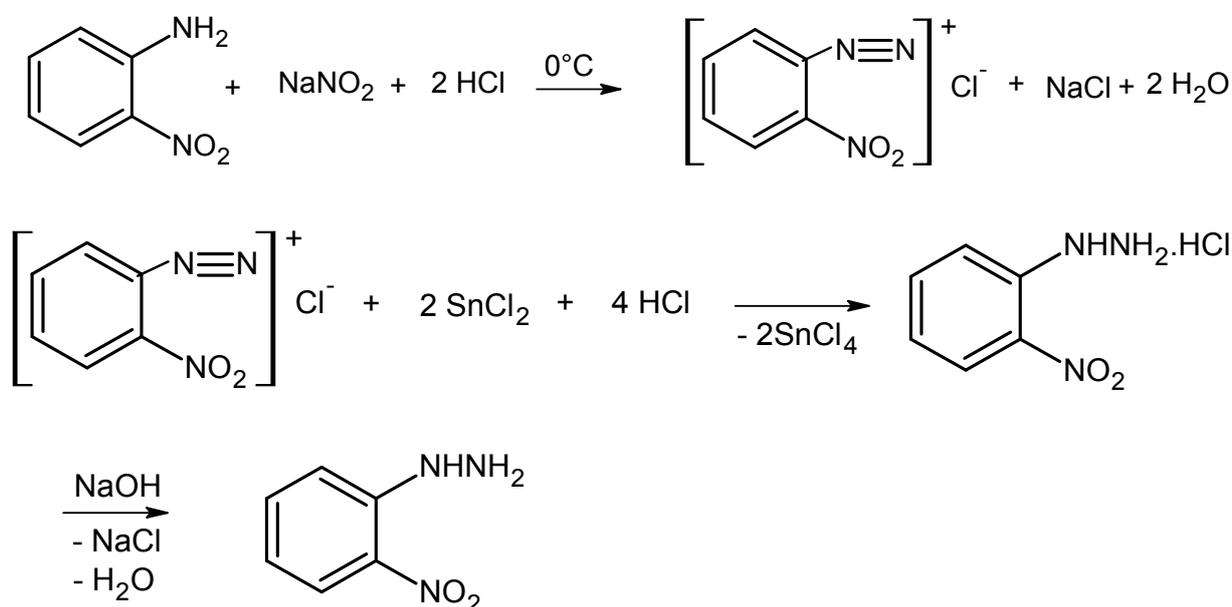


Schéma 1 : Synthèse de l'o-nitrophénylhydrazine

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Le spectre IR montre les vibrations caractéristiques des groupements NH et NH₂ à 3437,26 et 3340,82 cm⁻¹. Les bandes d'absorption du groupement (NO₂) apparaissent à 1500,66 cm⁻¹ (**Figure 1**).

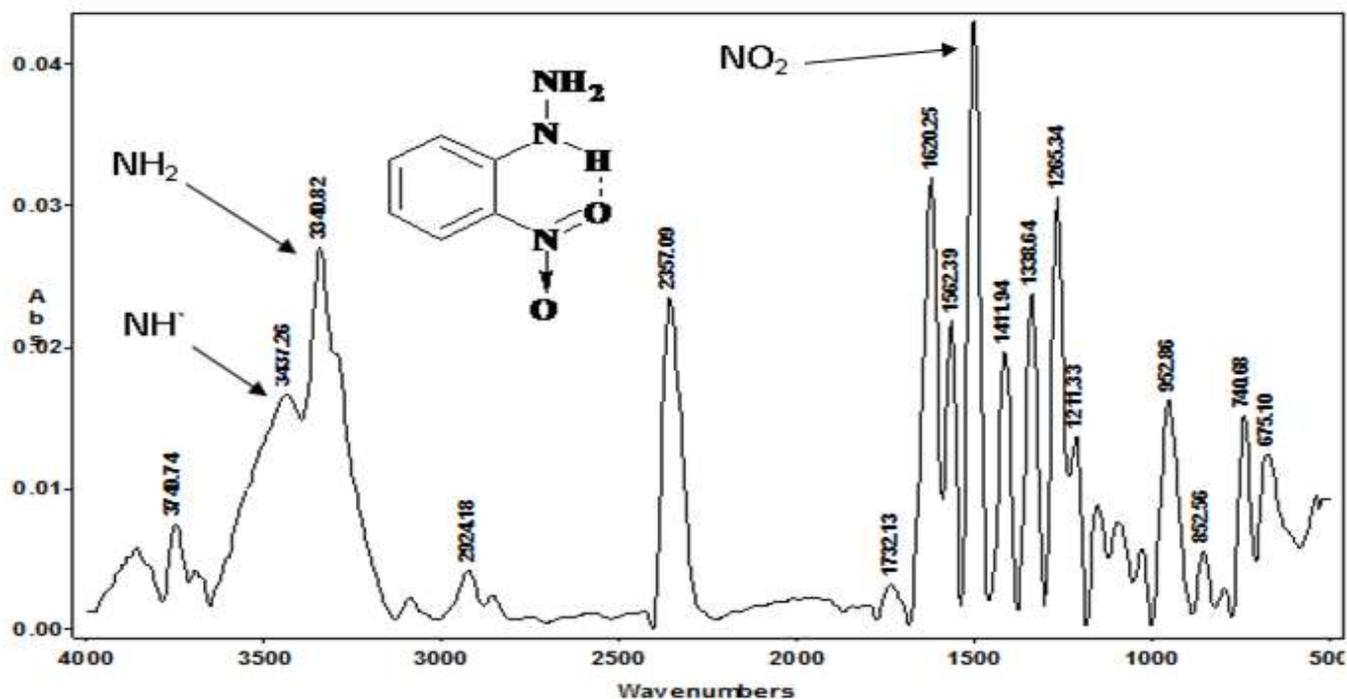


Figure 1: Spectre IR de 2-nitrophénylhydrazine.

II.2. Synthèse de 5-méthyl- et 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine

Les 5-méthyl- et 5-chloro-2-nitrophénylhydrazines sont obtenues facilement à partir de 3,4-dinitrotoluène et de 1-chloro-3,4-dinitrobenzène respectivement. 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 3 par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes : addition / élimination (**schéma 2**).

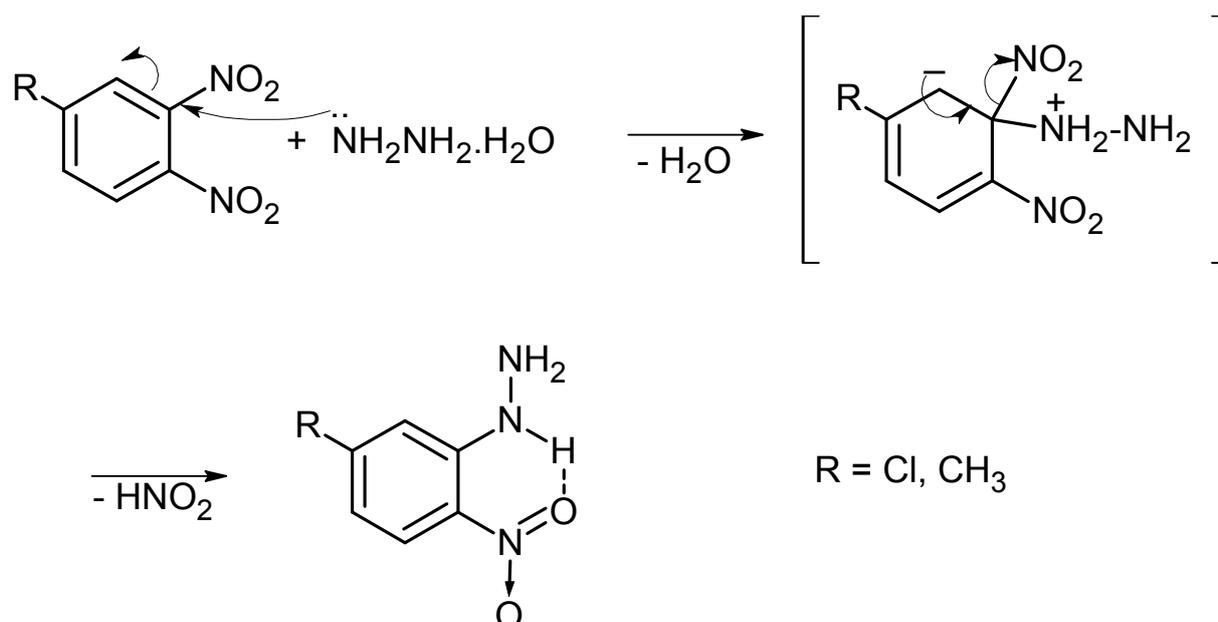


Schéma 2 : Synthèse de 5-méthyl- et 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine

D'après le mode opératoire [23], le 3,4-dinitrotoluène et le 1-chloro-3,4-dinitrobenzène respectivement sont mélangés à froid dans l'éthanol en quantité équimolaire avec l'hydrazine monohydrate. Le précipité formé est porté sous reflux pendant quelques minutes pour achever la réaction. La 5-méthyl et la 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine sont obtenues avec un haut rendement.

Le spectre IR montre les bandes d'absorption caractéristiques des groupements (NH₂) et (NH) à 3369,03 ; 3393,14 et 3335,28 cm⁻¹. La bande d'absorption caractéristique du groupement (NO₂) apparaît à 1509,98 et 1615,42 cm⁻¹. La bande d'absorption caractéristique du groupement (C-Cl) apparaît à 747,28 cm⁻¹ et le groupement méthyle à 2974,14 cm⁻¹ (**Figures 2 et 3**).

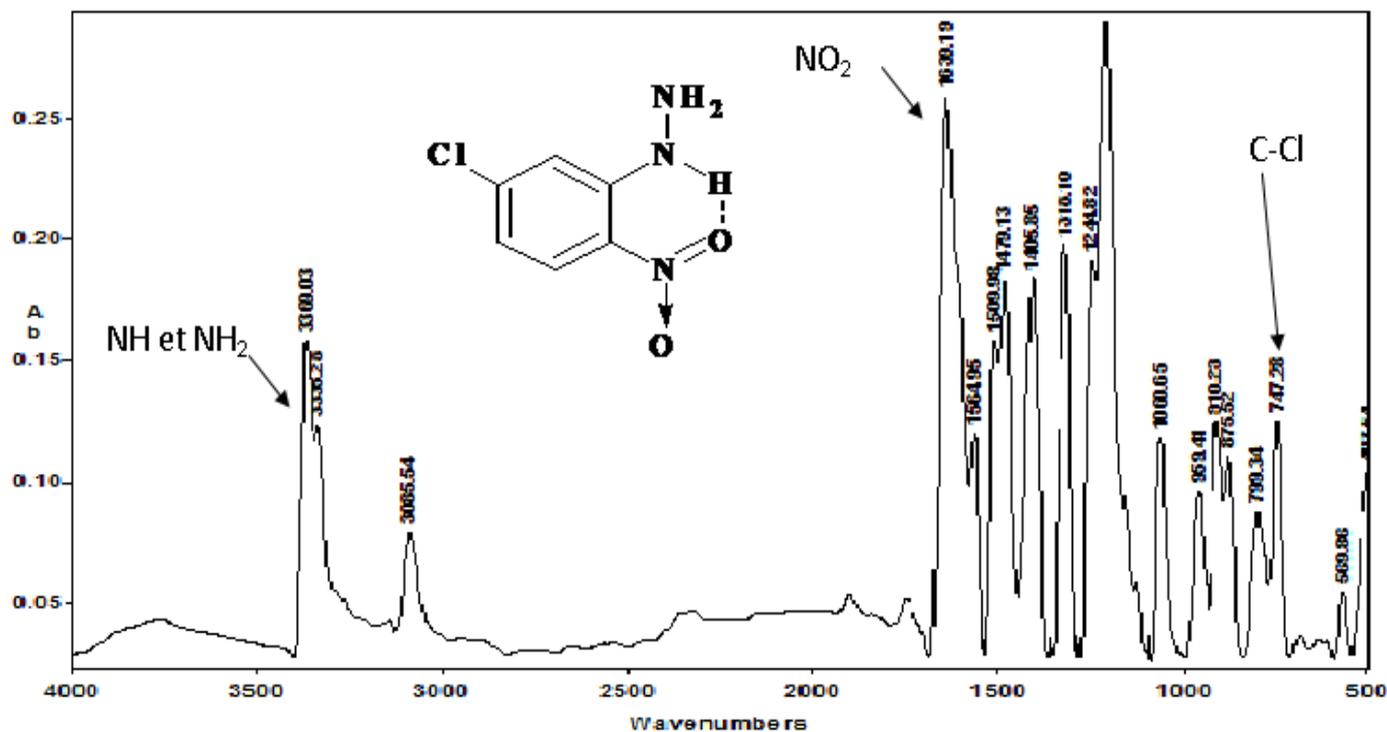


Figure 2: Spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophénylhydrazine.

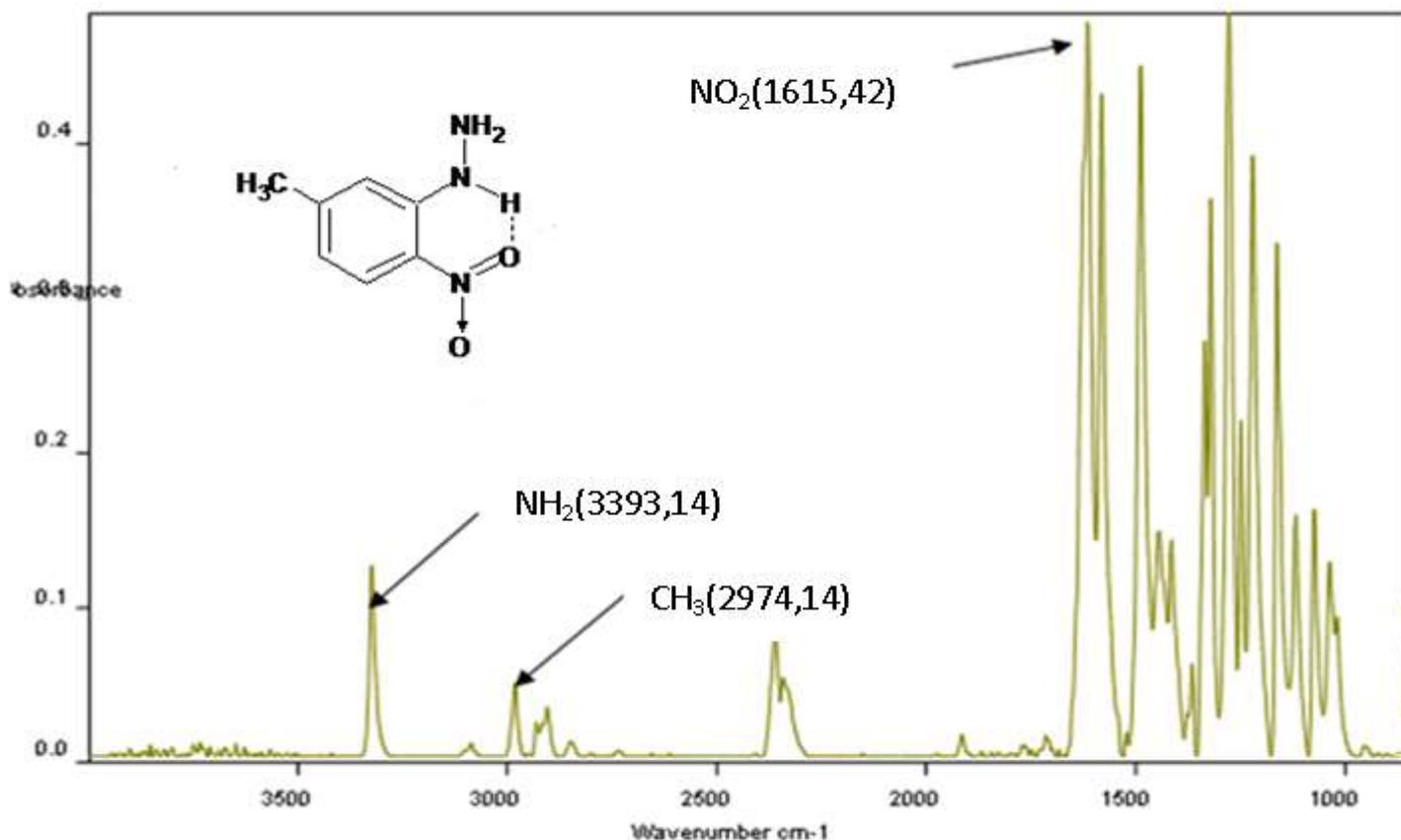


Figure 3: Spectre IR de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine.

II.3. Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine

La-2, 4-dinitrophénylhydrazine est obtenue à partir de 1-chloro-2,4-dinitrobène par substitution par l'hydrazine de l'atome de chlore rendu très réactif par l'effet fort attracteur des deux groupements nitro situés en position ortho et méta. Cette réaction se déroule à froid en un mécanisme en deux étapes : addition / élimination (**schéma 3**).

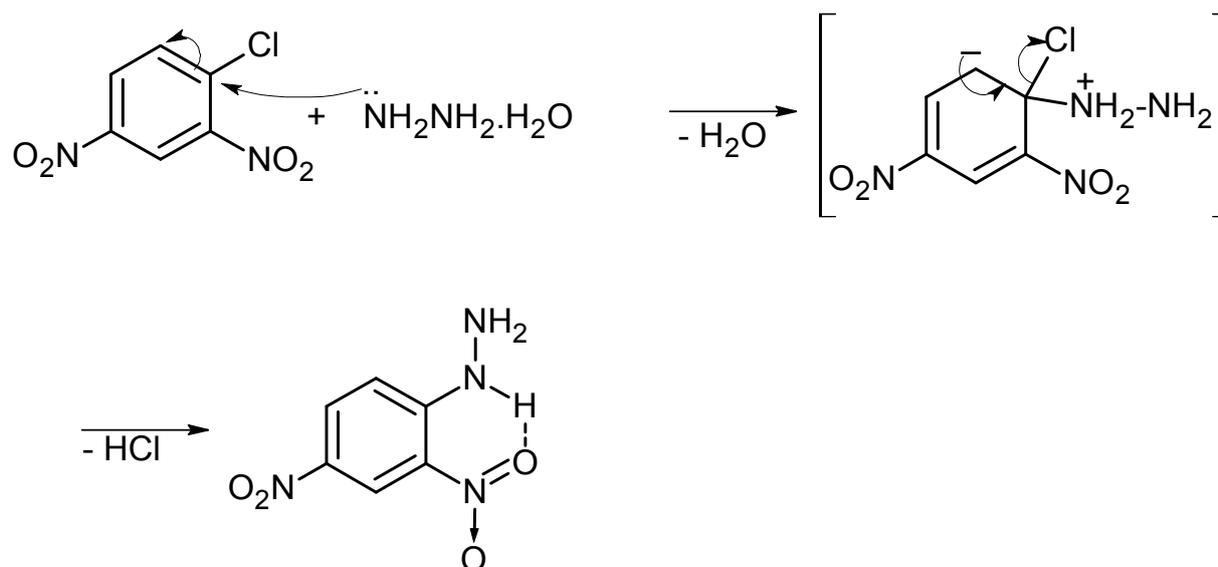


Schéma 3 : Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine

Le spectre IR montre les bandes d'absorption caractéristiques des groupements (NH₂) et (NH) à 3383,06 et 3202,12 cm⁻¹. La bande d'absorption caractéristique des groupements (NO₂) apparaît à 1554,28 cm⁻¹ et à 1648,28cm⁻¹. **(Figure 4)**

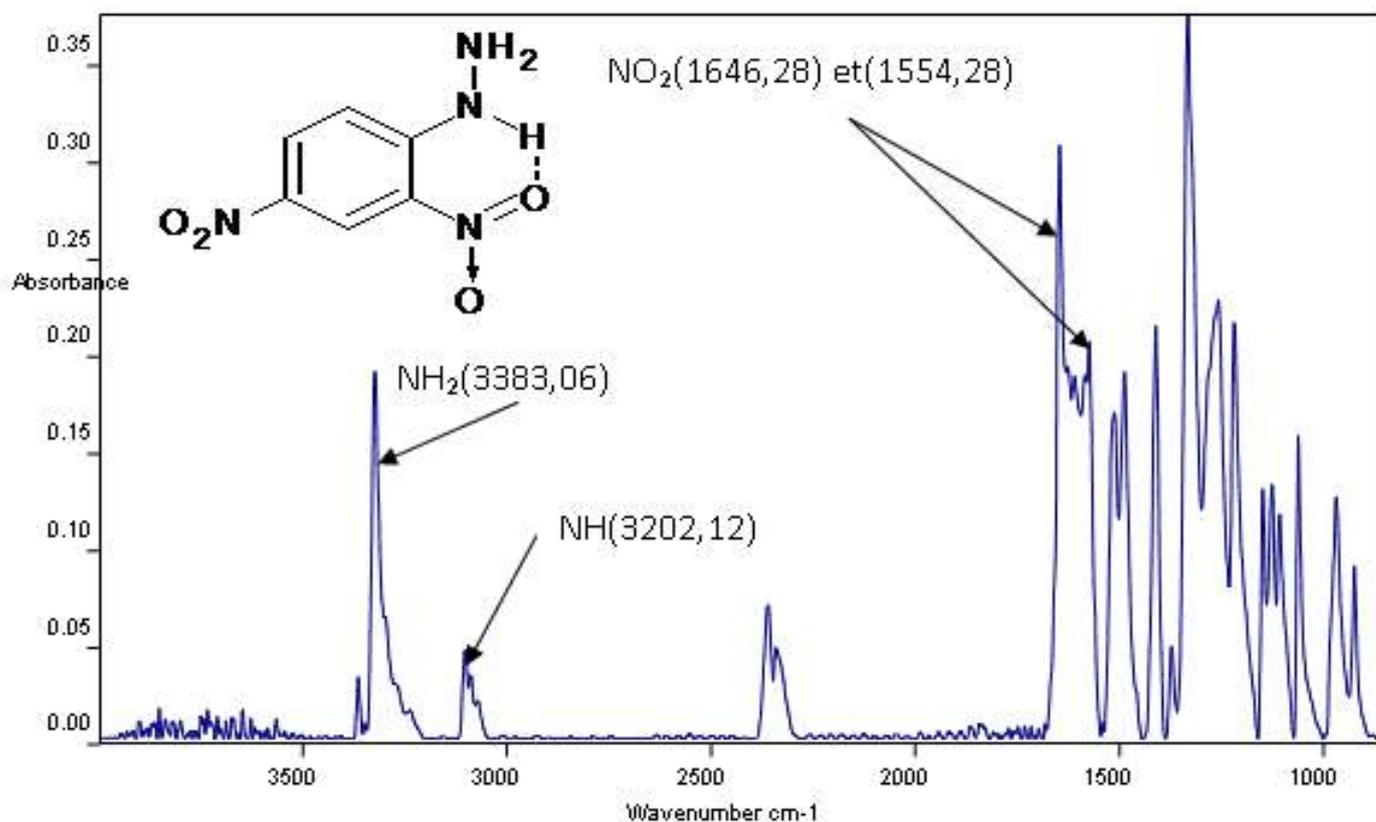


Figure 4 : Spectre IR 2,4-dinitrophénylhydrazine

II. 4. Synthèse des 2-nitrophénylhydrazono pyruvates de méthyle

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

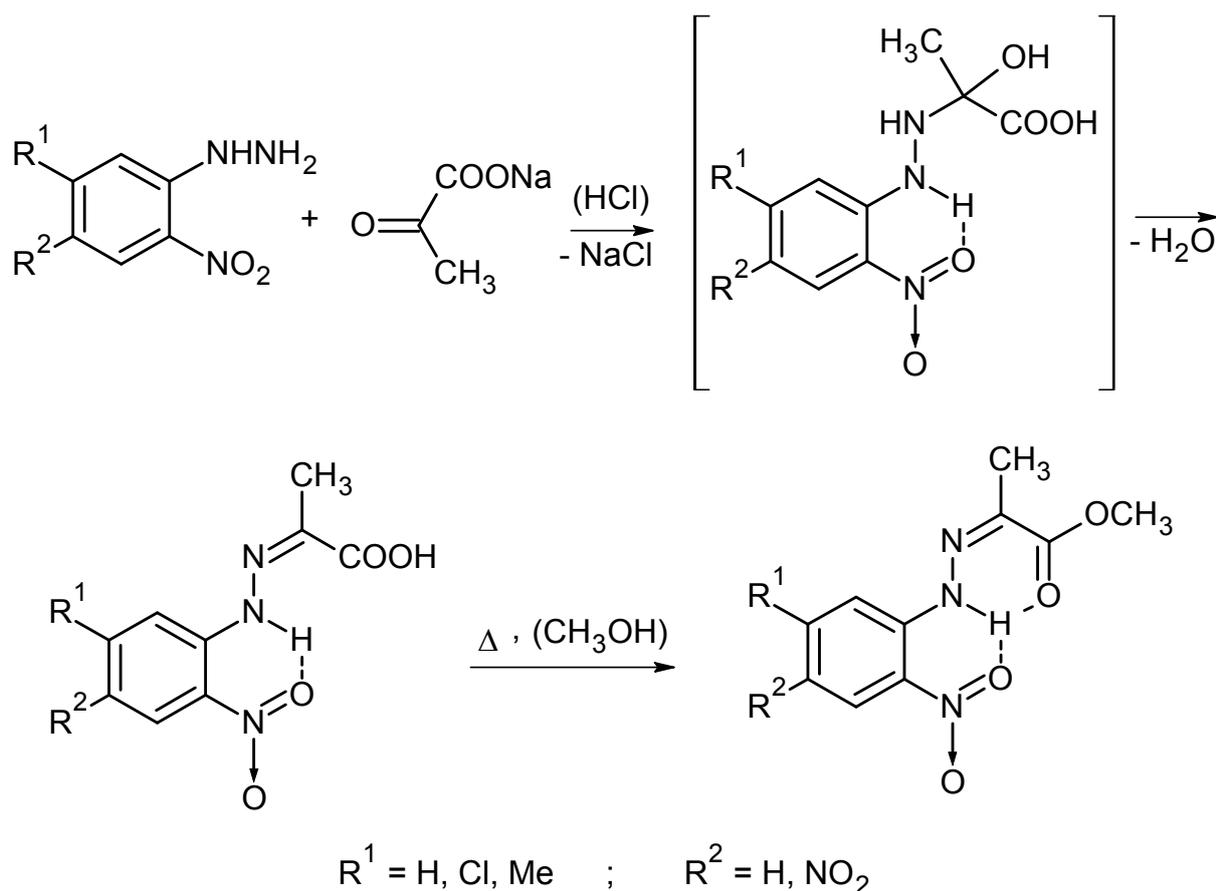


Schéma 4 : Synthèse des 2-nitrophénylhydrazono pyruvates de méthyle

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 en présence d'acide chlorhydrique concentré. Par suite de la formation de la double liaison C=N azométhine, les 2-nitrophénylhydrazonopyruvates de méthyle peuvent exister sous deux diastéréoisomères de configurations (E) et (Z). Vu les conditions opératoires fortement acides il se forme exclusivement les isomères (Z) thermodynamiquement plus stables.

Les spectres IR (KBr) montrent les absorptions caractéristiques des groupements carbonyles, pour les groupements ester entre 1716,7 et 1699,94 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH entre 3413,06 et 3233,07 cm^{-1} et NO_2 entre 1573,41 et 1651,89 cm^{-1} , le groupement C-Cl à 837,73 cm^{-1} (**figures 5- 8**).

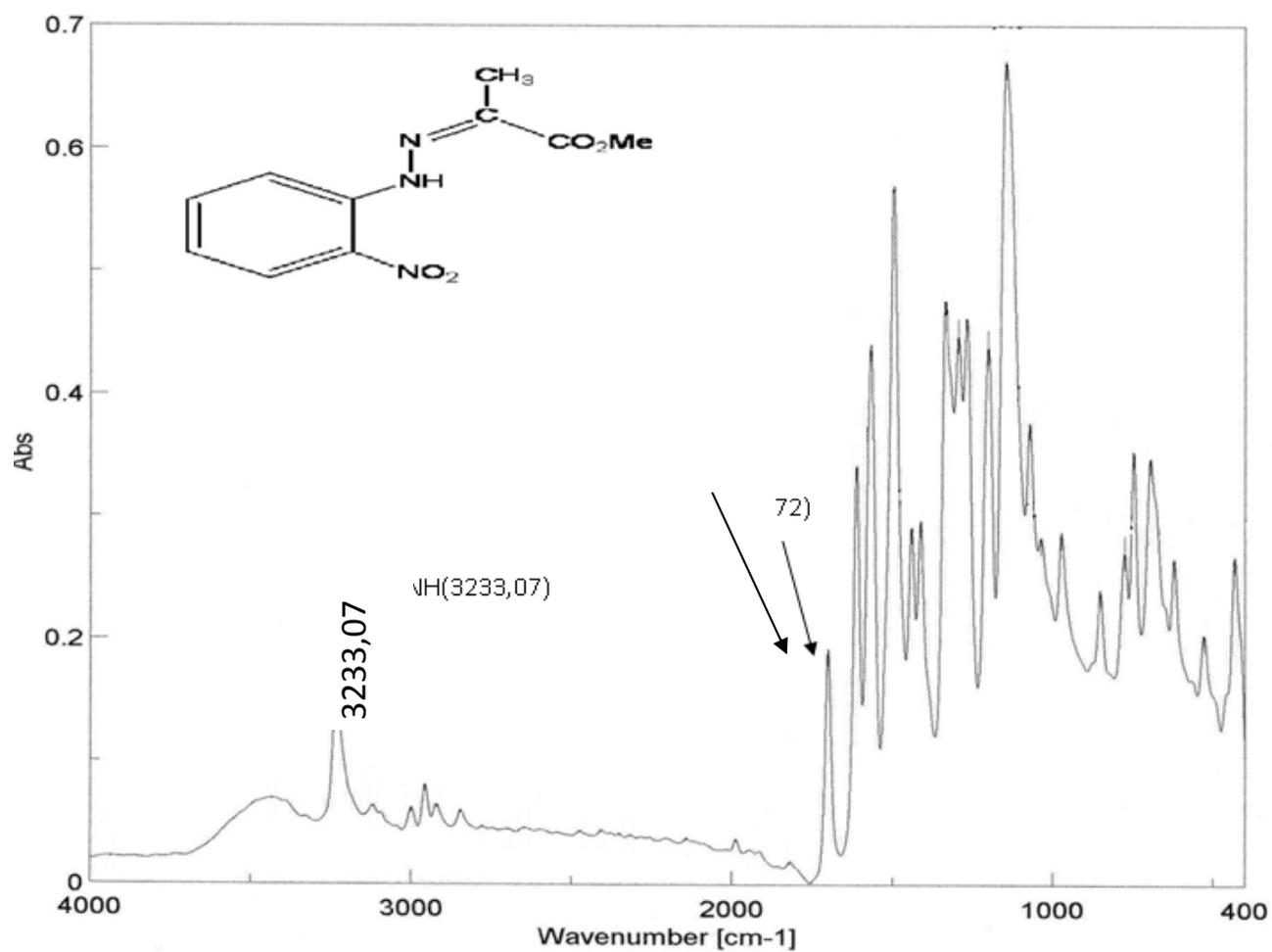


Figure 5 : Spectre IR de 2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle

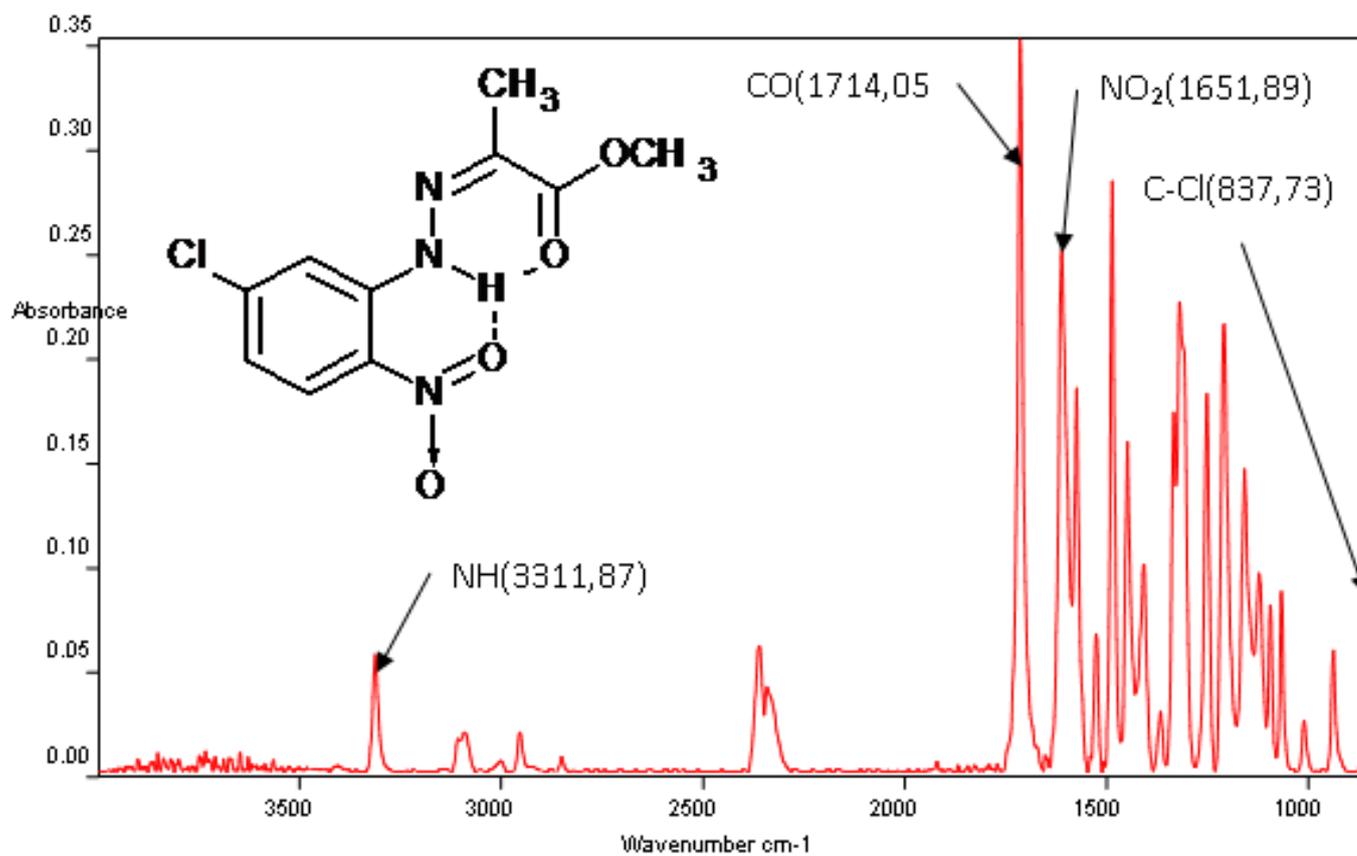


Figure 6 : Spectre IR de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle

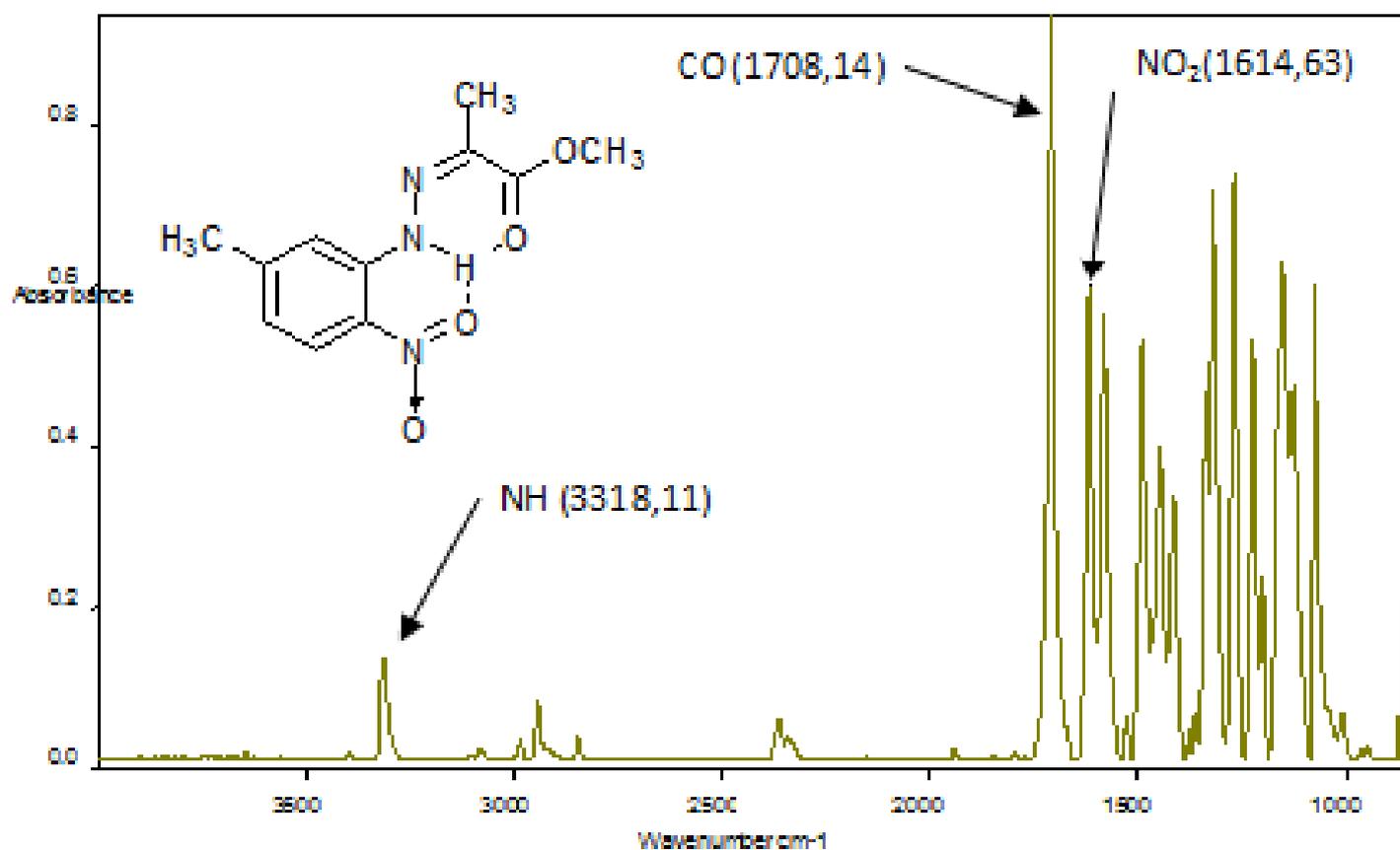


Figure 7 : Spectre IR de 5-méthyl- 2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle

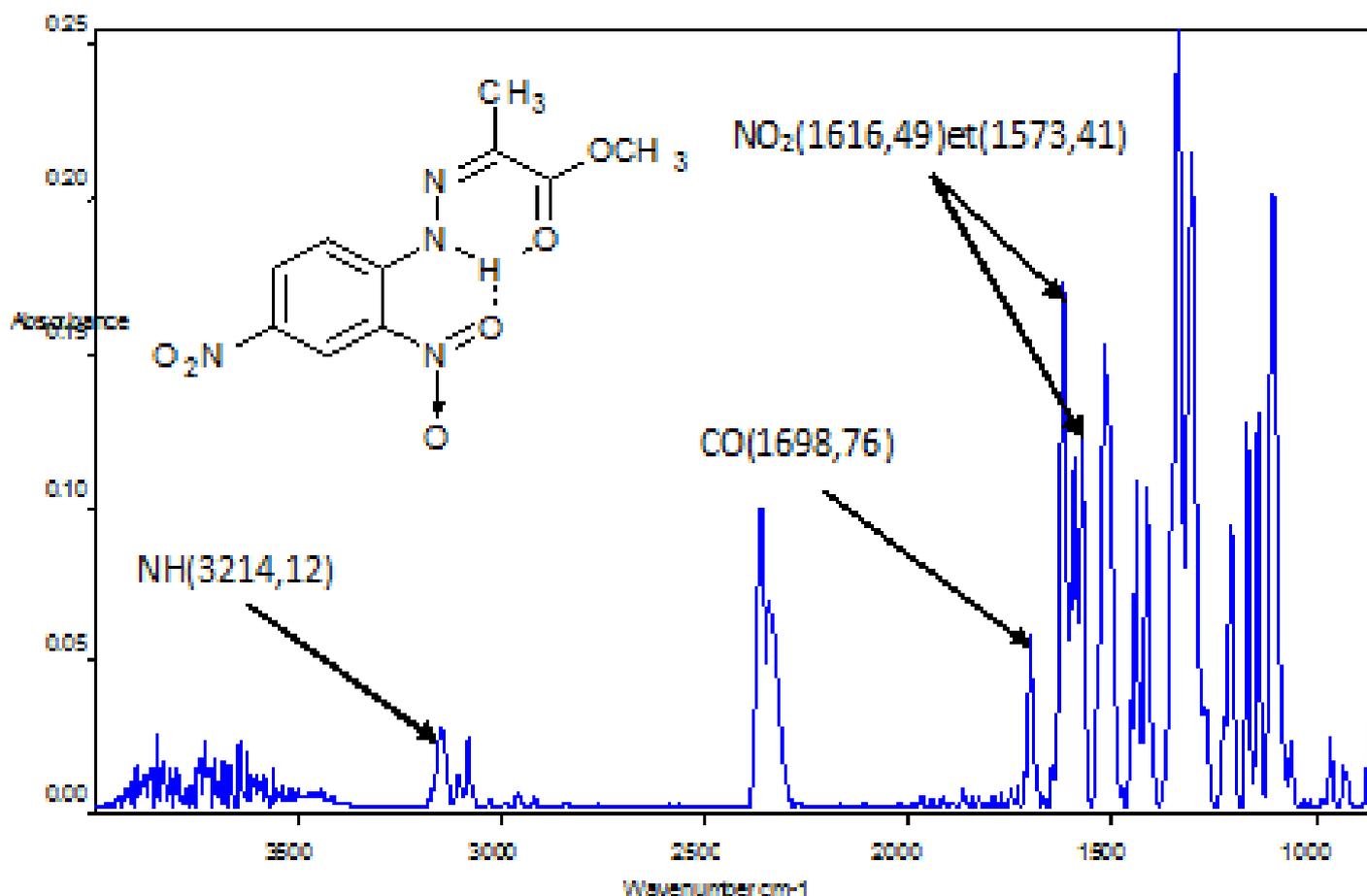


Figure 8 : Spectre IR de 2,4-dinitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle

II. 5. Synthèse des dérivés de cinnoline par réduction des-2-nitrophénylhydrazono pyruvates de méthyle par le dithionite de sodium

La réduction des composés aromatiques nitrés par le dithionite de sodium mène jusqu'aux amines correspondantes. Mais dans un précédent travail [24], la réduction de 2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle par un fort excès de dithionite de sodium a donné un dérivé de cinnoline. La structure du composé a été confirmée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi le spectre IR (**Figure 9**) montre les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle à $1669,09 \text{ cm}^{-1}$ et les absorptions du groupement NH $3446,17 \text{ cm}^{-1}$ et CH_3 à $2849,31 \text{ cm}^{-1}$.

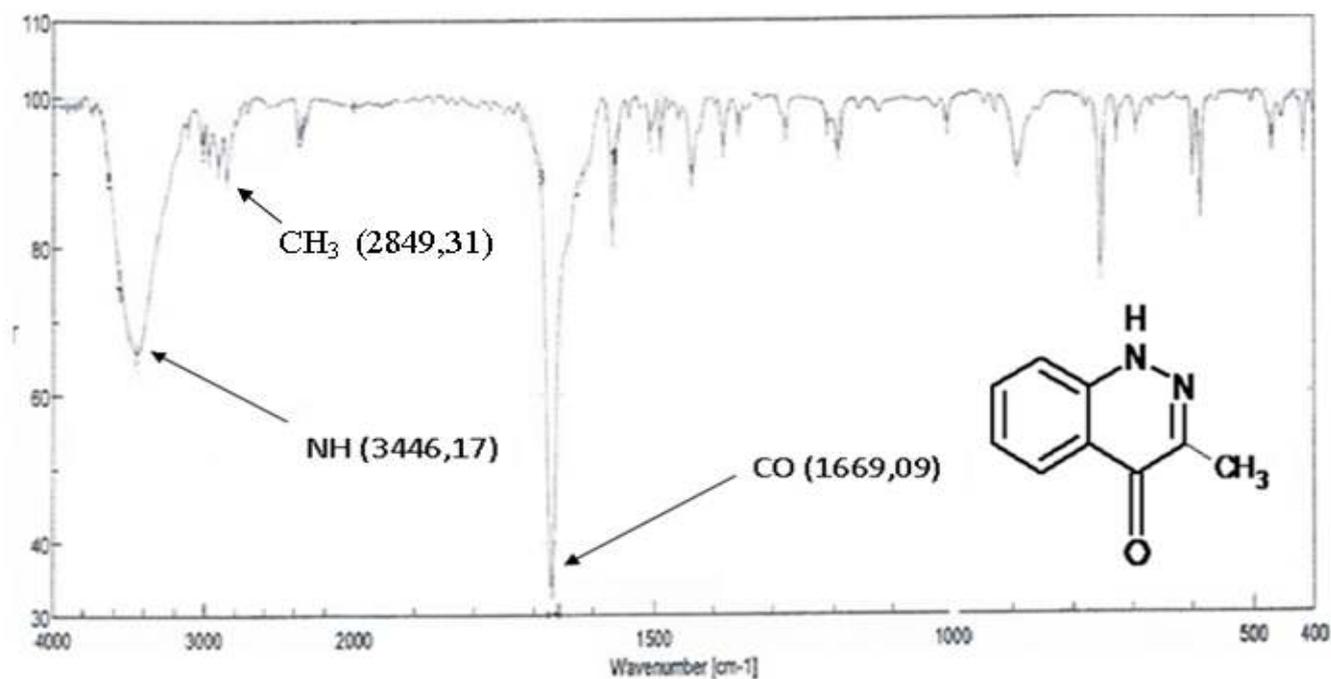


Figure 9 : Spectre IR de 3-méthylcinnolin-4-(1H)- one

Dans le spectre ^1H -RMN pris dans le DMSO-d_6 (**figure 10**), le signal du groupement méthyle apparait à 3,39 ppm un singulet (3H, CH_3). Les protons aromatiques sont résolus et apparaissent à 7,24 ppm un multiplet (2H, H_{arom}), 7,41 ppm un triplet (1H, H_{arom}) et 7,68 ppm un doublet (1H, H_{arom}).

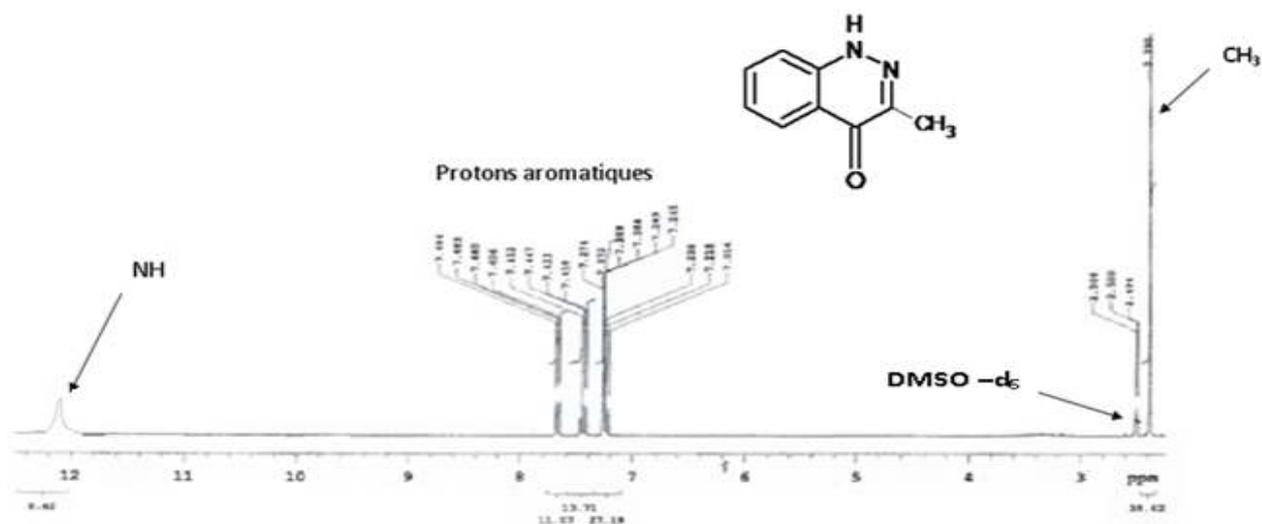


Figure 10 : Spectre ^1H -RMN de 3-méthylcinnolin-4-(1H)- one

Le spectre ^{13}C -RMN pris dans le DMSO-d₆ (**figure 11**) montre 9 signaux en tout : 20,50 ppm (CH₃) ; 115,21 ; 122,99 ; 127,24 ; 129,26 ; 131,65 ; 131,91 ; 154,92 et 159,17 ppm.

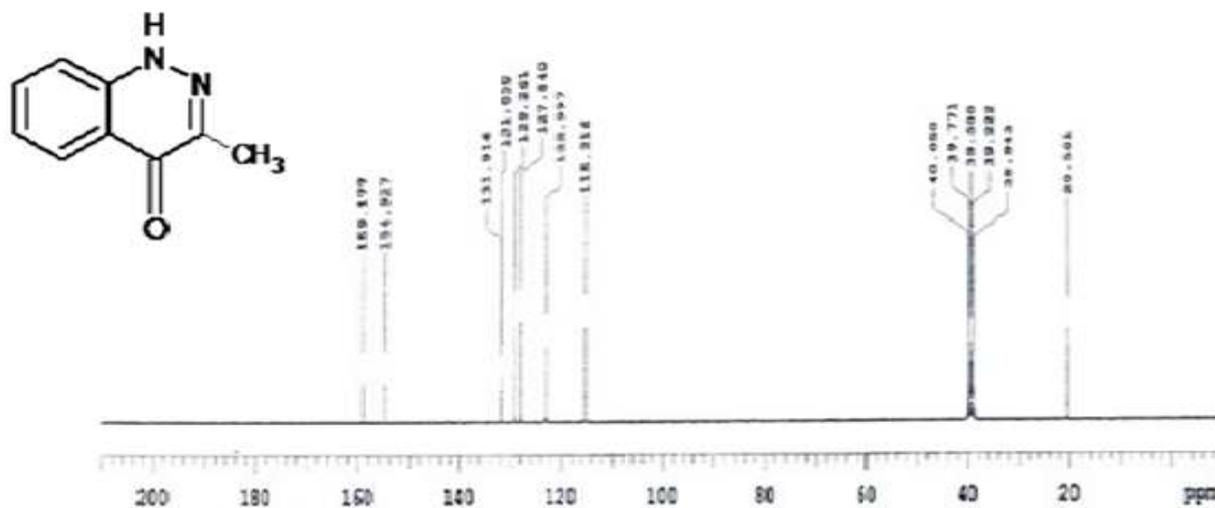


Figure 11 : Spectre ^{13}C -RMN de 3-méthylcinnolin-4-(1H)- one

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Le spectre de masse (**figure 12**) montre le pic de l'ion moléculaire à $m/z=160$ confirmant la masse moléculaire du composé.

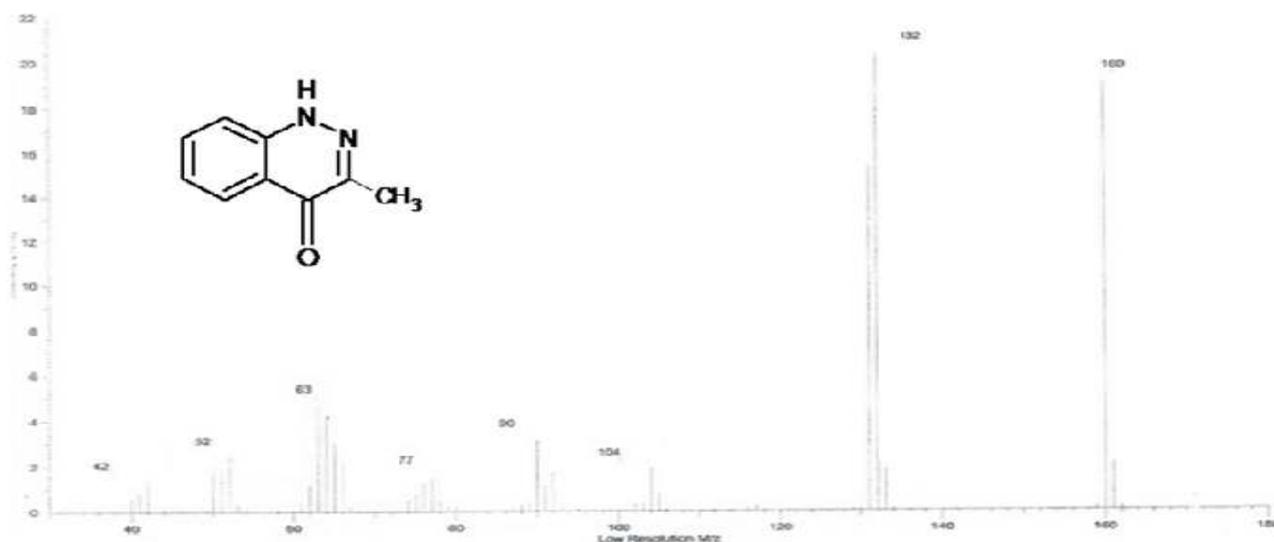


Figure12 : Spectre de masse de 3-méthylcinnolin-4-(1H)- one

L'obtention de ce dérivé de cinnoline par réduction du 2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle avec un excès de dithionite de sodium est une nouvelle voie d'accès et en deux étapes seulement. Nous avons donc exploité ce résultat pour synthétiser d'autres dérivés de cinnoline.

A cet effet le dérivé 2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle synthétisé est dissous dans le méthanol et au point d'ébullition une solution aqueuse de dithionite de sodium en excès 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 des produits de points de fusion différents et caractérisé dans un premier temps par la spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier. Ainsi les spectres IR (**figures : 13-15**) des composés obtenus montrent les groupements carbonyles entre 1664,09 et 1694,49 cm^{-1} le groupement C-Cl apparait à 817,87 cm^{-1} , l'apparition des NH et NH_2 entre 3246,17 et 3465,36 cm^{-1} ; et CH_3 à 2861,50 et 3257,47 cm^{-1}

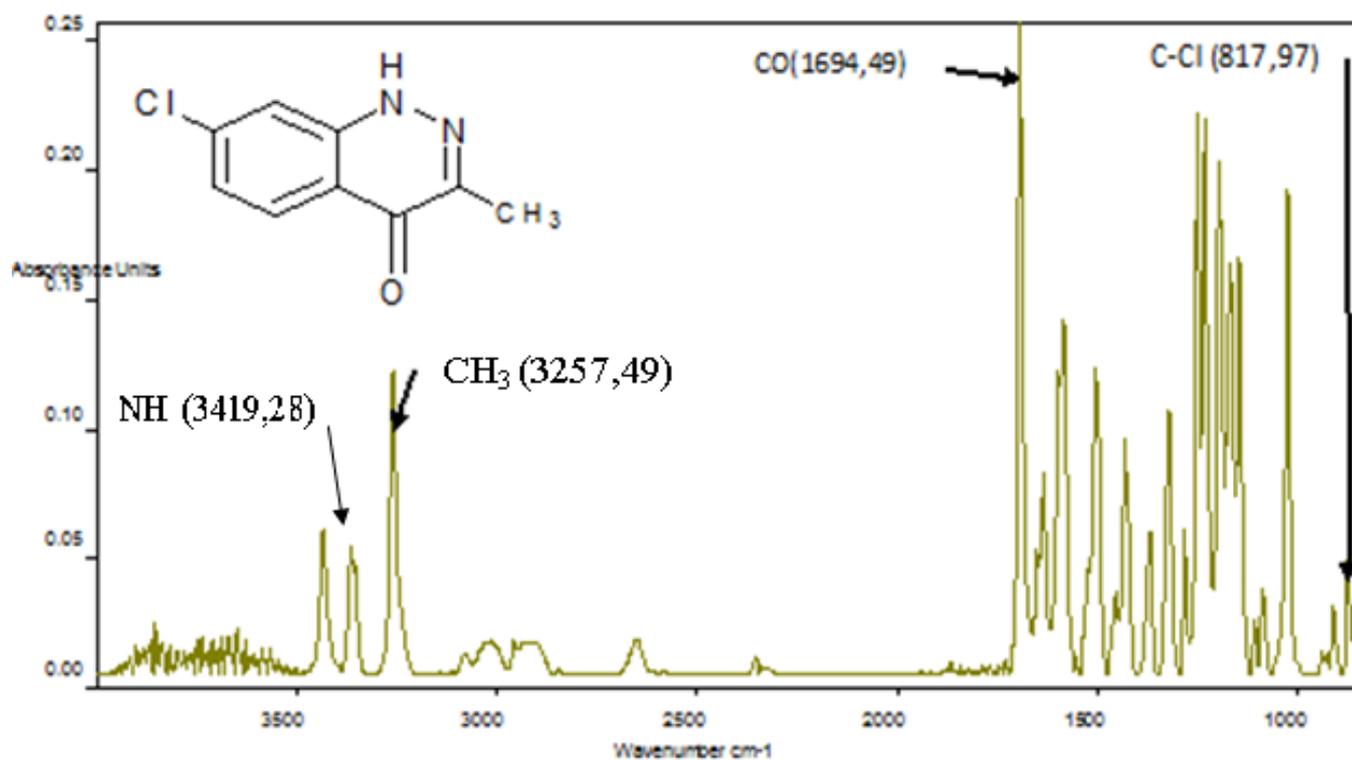


Figure 13 : Spectre IR de réduction de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle

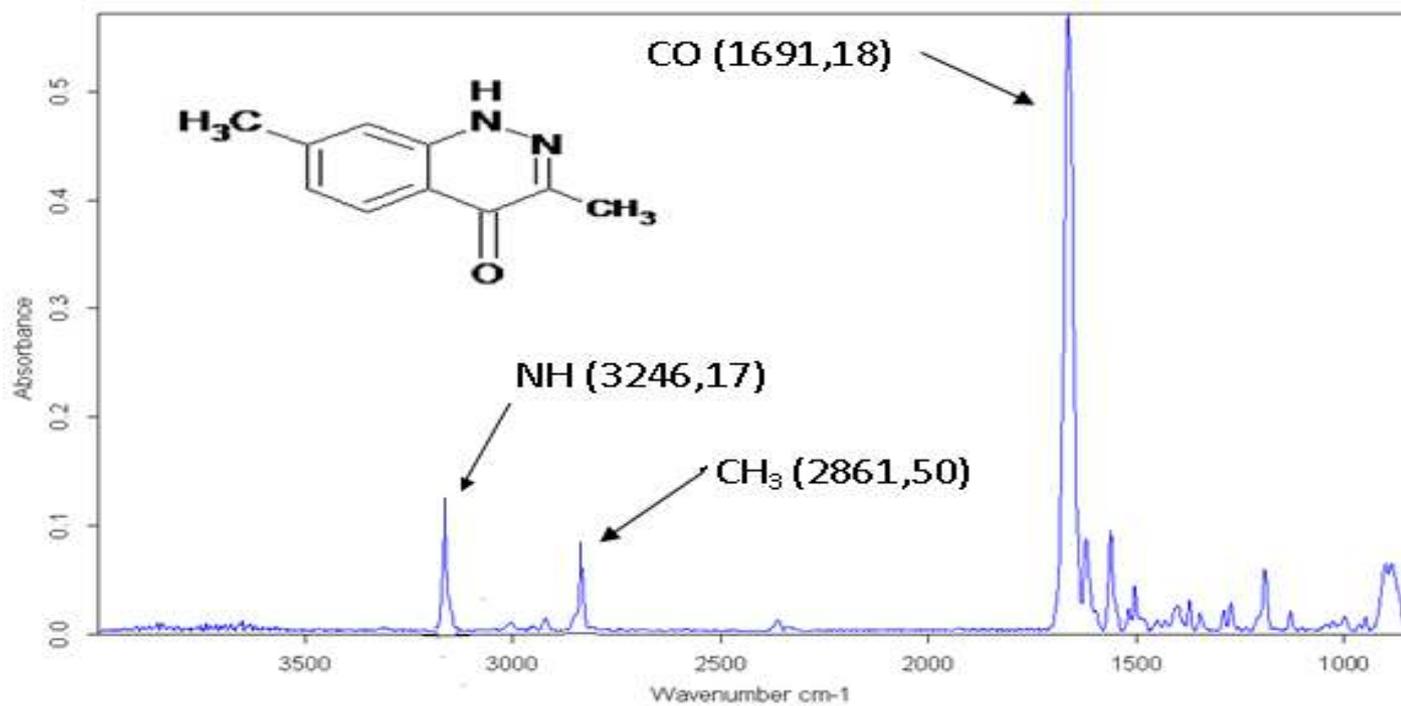


Figure 14 : Spectre IR de réduction de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle

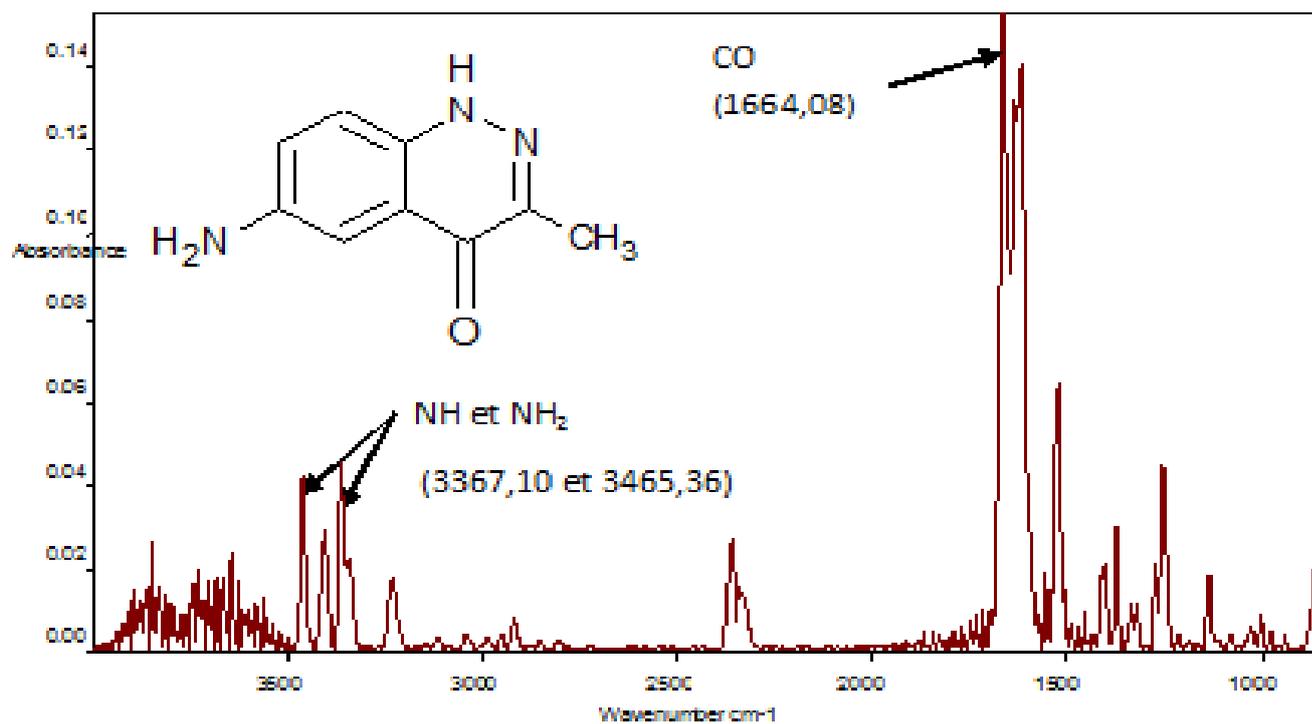


Figure 15 : Spectre IR de réduction de 2, 4-dinitrophénylhydrazono
Pyruvate de méthyle

APPAREILLAGES

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

- Les spectres **IR** (infrarouge) sont enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier.
PARAGON 1000pc.

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

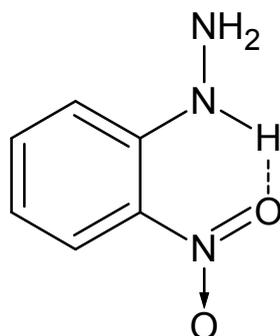
- Une pompe à vide pour le fractionnement sous vide de marque **DREHSCHIEBER** à basse pression jusqu'à 135 mmHg.

Evaporateur rotatif de marque **HEIDOLPH**.

PRODUITS UTILISES

NOM	pureté(%)	Fabriquant
Méthanol	99.8	FLUKA
Acétone	99.8	FLUKA
Acide chloridrique	37	PANREAC
Dithionite de sodium	85	PANREAC
Hydrazine monohydrate	98	FLUKA
2-nitroaniline	98	MERCK
1-chloro-2,4-dinitrobenzène	99	ANALAR
1-chloro-3,4-dinitrobenzène	90	PANREAC
3,4-dinitrotoluène	99	ALDRICH

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 filtrat 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. On filtre puis on lave bien avec de l'eau.

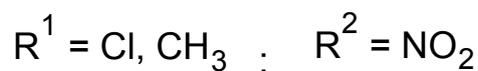
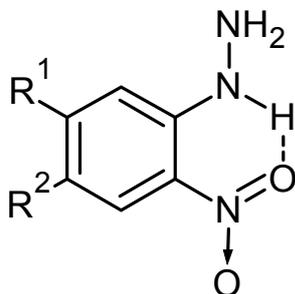
$\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ (153.14 g/mol) : cristaux rouges.

$P_f = 93^{\circ}\text{C}$

Rendement = 80%

IR (KBr) = 3342.03 et 3430.5 cm^{-1} (NH_2), 1564.47 et 1617.02 cm^{-1} (NO_2).

III. 2. Préparation du dérivé 2-nitrophénylhydrazine



Dans un ballon bicol muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome, on dissout respectivement 5g de 1-chloro-3,4-nitrobenzène, 3,4-dinitrotoluène et 1-chloro-2,4-dinitrobenzène dans 30 ml de méthanol. On égoutte sous agitation et à température ambiante 5 ml d'hydrazine monohydrate dissous dans 20 ml de méthanol. Après formation d'un précipité, le mélange est porté sous reflux pendant 30 min pour achever la réaction. Ensuite on verse la solution dans un cristalliseur et après refroidissement à température ambiante, on filtre sous vide le précipité formé et on le recristallise dans le méthanol.

2. R¹ = Cl ; R² = H

C₆H₆N₃O₂Cl (187,5g /mol) : poudre jaune.

P_f = 118-120°C

Rendement = 60,60%

IR (KBr) : à 3369,03 (NH₂) et 3335,28 cm⁻¹ (NH), 1509,98 cm⁻¹(NO₂), 747,28 cm⁻¹(C-Cl).

3. R¹ = CH₃ ; R² = H

C₇H₉N₃O₂ (167g /mol): cristaux rouges.

P_f = 84-86°C

Rendement = 56,11%

IR (KBr) : 3393,16 cm⁻¹ (NH), 1615,42cm⁻¹ (NO₂), 2947,14 cm⁻¹(CH₃)

4. R¹ = H ; R² = NO₂

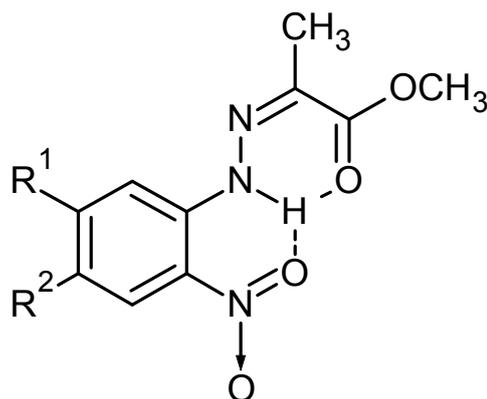
C₆H₆N₄O₄ (198g /mol): poudre rouges.

P_f = 201-204°C

Rendement = 72,76%

IR (KBr) : 3383,06 et 3202,12 cm⁻¹ (NH₂) et (NH), 1554,28 cm⁻¹ et 1648,28 cm⁻¹(NO₂)

III. 3. Préparation du dérivé 2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle



R¹ = H, Cl, Me ; R² = H, NO₂

Dans un ballon à fond plat muni d'un réfrigérant à reflux on dissout 1 g du dérivé 2-nitrophénylhydrazine dans 50 ml de méthanol, on ajoute 0,7 g de pyruvate de sodium, 5 ml d'acide chlorhydrique concentré et on porte le mélange réactionnel sous reflux et agitation pendant deux heures. Ensuite on verse la solution homogène dans un cristalliseur. Après refroidissement le précipité formé est filtré sous vide et recristallisé dans le méthanol.

5. R¹=H ; R²=H

C₁₀H₁₁O₄N₃ (237g /mol) : poudre orange.

P_f = 162-164°C

Rendement = 71,42%

IR (KBr) : 3233,07 cm⁻¹(NH) et 1573,41 et 1651,89 cm⁻¹ ;(NO₂) 1716,72 cm⁻¹ (CO).

6. R¹ = Cl ; R²=H

C₁₀H₁₀O₄N₃Cl (241,5g /mol) : cristaux jaunes.

P_f = 180-181°C

Rendement =61%

IR (KBr) : 3311,87 cm⁻¹(NH) ; 1714,05 cm⁻¹(CO) ; 1651,89 cm⁻¹(NO₂) ; 837,73 cm⁻¹(C-Cl).

7. R¹ = CH₃ ; R²=H

C₁₁H₁₃O₄N₃ (221g /mol) : cristaux oranges.

P_f=175-177°C

Rendement = 80,57%

IR (KBr): 3318, 11cm⁻¹ (NH); 1708, 14 cm⁻¹ (CO); 1614, 63cm⁻¹(NO₂).

8. R¹ = H ; R² = NO₂

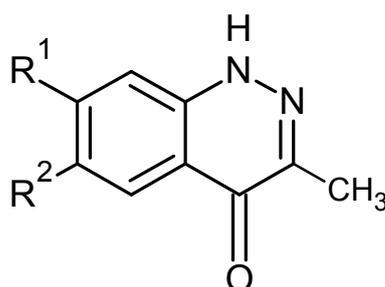
C₁₀H₁₀O₆N₄ (282g /mol) : cristaux jaunes.

P_f = 185-187°C

Rendement = 83,48%

IR (KBr) : 3214,12cm⁻¹(NH) ; 1698,76 cm⁻¹(CO) ; 1573,41et 1616,41 cm⁻¹.
(NO₂).

III .4. Préparation des dérivés de cinnoline



Dans un ballon à fond plat et muni d'un réfrigérant à reflux on dissout 0,5g du dérivé 2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle dans 50 ml de méthanol. On porte le mélange à l'ébullition et sous agitation et on égoutte à travers le réfrigérant une solution de 6 g de dithionite de sodium dissous dans 20 ml d'eau distillée. A la fin de l'ajout on chauffe le mélange réactionnel 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 et on chauffe jusqu'à l'ébullition.

Après refroidissement et éventuellement concentration de la solution des cristaux se forment qui sont filtrés et recristallisés dans le méthanol.

9. R¹ = H ; R² = H

C₉H₅ON₂ (160 g/mole): cristaux blancs.

P_f=251-254 C°

Rendement : 58,14%

IR : (KBr) 1669,09 cm⁻¹ : (CO) et 3446,17cm⁻¹(NH), 2849,31cm⁻¹(CH₃).

¹H-RMN (DMSO-d₆) : 3,39 ppm un singulet (3H, CH₃) ; 7,24 ppm un multiplet (2H, H_{arom}) ; 7,41ppm un triplet (1H, H_{arom}) et 7,68 ppm un doublet (1H, H_{arom}) et 12,2 ppm un singulet large (1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): 20,50 ppm (CH₃) ; 115,21 ; 122,99; 127,24 ; 129,26 ; 131,65 ; 131,91 ; 154,92 et 159,17 ppm.

SM : m/z (% intensité relative): 160 [M]

10. R¹ = Cl ; R²=H

C₉H₇ON₂Cl (194,5g /mol) : poudre blanche.

P_f = 176-178°C

Rendement =61%

IR (KBr) :3257,49 cm⁻¹(CH₃), 1694,49 cm⁻¹(CO), 817,97 cm⁻¹(C-Cl), 3419,28cm⁻¹ (NH).

11. R¹ = CH₃ ; R²=H

$C_{10}H_{10}ON_2$ (174g /mol). Cristaux blancs.

$P_f = 215-217^\circ C$

Rendement = 68,57%

IR (KBr): 1691, 18 (CO); 2861, 50 (CH₃); 3246, 18 (NH).

12. R¹ = H ; R² = NH₂

$C_9H_9ON_3$ (175g /mol) : cristaux jaunes.

$P_f = 315-317^\circ C$

Rendement = 64,48%

IR (KBr) : 3367,10 et 3465, 46 cm^{-1} (NH, NH₂), 1664,08 cm^{-1} (CO).

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- [1] P. Barraga ; P.Diana ; A. Lauria. *Bioorg. Med. Chem.* (1999), 7, 1591-1596
- [2] L. F. Hennequin; A. P. Thomas ; C. Johstone. *J. Med. Chem.* (1999), 42, 5369-5389
- [3] Y. Yu; S. K. Singh; A. Liu. *Bioorg. Med. Chem.* (2003), 11, 1475-1491
- [4] L. Nargund; V. Badiger; S. Yarnal. *J. Pharm. Sci.* (1992), 81, 365-366
- [5] J. Bantick; S. Hirst; M. Perry; E. Pillips. *Chem. Abstr.*(1998), 128, 217375
- [6] V. Richter, *Berichte*, 16, 677, (1883)
- [7] F. E. M. El-Baih, M. M. S. Koraa, and G. Al-Hazimi, *Int. J. Appl. Chem.*, 2, No. 2-3, 103 (2006).
- [8] M. S. Shvartsberg and I. D. Ivanchikova, *Tetrahedron Lett.*, 41, 771 (2000).
- [9] V. Benin and P. Kaszynski, *J. Org. Chem.*, 65, 6388 (2000).
- [10] D. J. Brown, *Cinnolines and Phthalazines*, Suppl. II, John Wiley & Sons, Inc. (2005)
- [11] N. Haider and W. Holzer, *Sci. Synthesis, Product Class 9: Cinnolines*, 16, 251, (2004).
- [12] O. V. Vinogradova, V. N. Sorokoumov, and I. A. Balova, *Vestnik SPbGU, Ser. 4, Fizika, Khimiya*, No. 4, 132, (2007).
- [13] N. A. Zol'nikova, L. G. Fedenok, E. V. Peresyphkina, and A. V. Virovets, *Rus. J. Org. Chem.*, 43, 790, (2007).
- [14] S. Brase, C Gil, and K. Knepper, *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 2415 (2002).
- [15] D. B. Kimball and M. M. Haley, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 41, 3338 (2002).
- [16] S. L. Bogza, V. I. Dulenko, S. Yu. Zinchenko, K. I. Kobrakov, and I. Pavlov, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, 1737 (2004). *Chem. Heterocycl.Comp.*, 40, 1506, (2004).
- [17] A. S. Kiselyov and C. Domingues, *Tetrahedron Lett.*, 40, 5111 (1999).
- [18] M. A.-M. Gomaa, *Tetrahedron Lett.*, 44, 3493 (2003).

BIBLIOGRAPHIE

- [19] H.-R. Bjorsvik, R. R. Gonzales, and L. Liguori, *J. Org. Chem.*, 69, 7720, (2004).
- [20] E.H. a, R.K.K. a, S. Rumfelt, N.C. a, R. Bürli, C. Li, K.L.A. c, J.Z. c, S. Chmait, J.K. g, M. Lindstromb, S.A, Hitchcock, J. Treanor, E.A. Baude, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 22 (2012) 2262-2265.
- [21] Chuan Zhu, M. Yamane, *Tetrahedron*, 67 (2011) 4933-4938.
- [22] A. Bischler, *B.* 22, 2801 (1889)
- [23] R. S. Kapil, J. P. Mittal, S. K. Titus and S. S. Joshi *J. Indian Chem. Soc.* Vol. 37, N°1, (1960)
- [24] A. Khen, mémoire de master, Blida 2011

INTRODUCTION

Introduction

La plupart des composés physiologiquement actifs doivent leurs propriétés biologiques à la présence d'hétéroatomes, surtout sous la forme d'hétérocycles. Les hétérocycles contenant de l'azote forment un groupe de produits possédant des propriétés chimiques et biologiques intéressantes. Ces hétérocycliques existent dans de nombreux produits naturels tels que les vitamines, les acides nucléiques, les hormones, les antibiotiques et les alcaloïdes. Ils servent aussi à la fabrication des colorants, des herbicides, des fongicides, des insecticides et de nombreux produits pharmaceutiques.

L'hétérocycle azoté benzo[c]pyridazine, mieux connu sous le nom de cinnoline, et ses dérivés ont reçu un intérêt considérable en raison de leur large éventail de profils pharmacologiques. En effet ils possèdent des activités antibactériennes, anti-tumorales, antifongiques et anti-inflammatoires [1-5].

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

Notre présent travail est d'obtenir de nouveaux dérivés de cinnoline à partir du dérivé 2-nitrophenylhydrazono pyruvate de méthyle.

C'est une nouvelle voie de synthèse et en deux étapes seulement.

A cet effet le travail à réaliser est le suivant :

- Synthèse et caractérisation de 2-nitro-, 5-chloro-, 5-méthyl- et 2,4-dinitrophénylhydrazine

INTRODUCTION

- Synthèse et caractérisation des dérivés de 2-nitrophénylhydrazono pyruvate de méthyle par action des dérivés de 2-nitrophénylhydrazine synthétisés sur le pyruvate de sodium.

- Réduction de ces hydrazones par le dithionite de sodium pris en excès afin d'obtenir les nouveaux dérivés de cinnoline visés.

Le présent mémoire comprend trois chapitres qui sont les suivants :

Le premier chapitre est réservé à une synthèse bibliographique portant sur la synthèse de différents dérivés de cinnoline obtenus par différentes voies.

Le deuxième chapitre décrit 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 détaillés des composés synthétisés.