

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Matériaux et Produits Organiques Industriels

Intitulé du mémoire

**Synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques
azotés à partir de (3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono
oxaloacétate de diméthyle.**

Présenté par :

- HAMZI Abel Rahim
- BOUNEMRI Abdelkader

Encadré par :

- Pr. M. KHODJA
- Z .CHEURFA

Année universitaire 2016/2017

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, nous remercions Dieu tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience.

Ce travail a été réalisé au niveau du laboratoire de Chimie Organique (131) département de génie des procédés, faculté de Technologie, Université de BLIDA1.

Ce présent travail de mémoire de fin d'étude n'a pu aboutir que grâce à la conjugaison des efforts de plusieurs personnes à qui on exprime notre profonde gratitude, à tous ceux qui nous ont encouragés à poursuivre nos études, ceux qui nous ont accompagnés dans ce parcours de notre travail de recherche jusqu'à terme du présent mémoire.

Tout d'abord nous tenons à remercier monsieur le Pr KHODJA Mohamed notre enseignant et notre promoteur, nous adressons nos remerciements notre gratitude à notre promotrice la doctorante Cheurfa Zahia pour avoir accepté de s'investir corps et âme avec rigueur scientifique pour la direction de ce mémoire.

Nous remercions Madame Boultine Zahira ingénieur et responsable du laboratoire de chimie organique (131) pour nous avoir accueillis dans son laboratoire et pour l'aide qu'elle nous a apportée pour réaliser ce travail de mémoire de master.

Nous remercions le président ainsi que les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait d'accepter de juger ce travail.

Nos remerciements s'adressent aussi au corps académique et scientifique d'USDB qui nous a encouragés en mettant à notre disposition un enseignement de qualité.

Et pour finir Nous tenons à remercier toutes les familles et amis qui nous ont soutenus et encouragés pendant toutes ces années d'études.

Dédicace

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que :

Je dédie cette mémoire de master à :

A Ma tendre Mère : Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

A Mon Père : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

A mon cher frère : Mohamed

A mes sœurs : Aicha, Hayat, Houria, Sabrina, Hanane.

A mes tantes et leurs enfants.

A mon très cher Binôme Abd El Kader.

A mes très chère amis : Amine, Houssam, Hamza, Belkassem, Toufik, Mohamed, Fodil, Rahim, Sofian, Djamel, Aksil, Iberahim et Fateh.

**A tous les membres de ma promotion.
en MPOI et spécialement toutes mes collègues qui travaille avec nous au niveau de
Laboratoire)**

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à mes très chers parents (Que dieu fasse-leur miséricorde comme ils m'ont élevé tout petit et que dieu les accueille dans son paradis éternel).

A mon frère «Mohamed » a qui je dois tout l'amour, avec tous mes vœux de l'avoir réussir dans sa vie.

A mes chères sœurs « Zahra » et « Amina » pour leurs encouragement permanents et leur soutien moral, ainsi que leurs époux « Amine » et « Kamel ».leur petites enfants « Lydia, Nourhane, Ritadj et Hadil ».

A mon ami de l'enfance « Walid ».

A mon très cher Binôme Abd El Rahim.

*A tous mes amis en particulier
« Madjid ,Monsif ,Ismail,Zino,Mimo,Ahmed,Ayoub,Nabil,Karim,w.khathir,youcef,Ihab,
Zaki,merwane,Aboubeker,Nouno,Raouf,hadi,Bilal,Mehdi,abdo...etc. ».*

A tous et toute mes collèges en master MPOI (Promo2017).

A ma chère Familles petites ou grand proche ou loin « BOUNEMRI » et « TAMARANT ».

SOMMAIRE

Remerciements

Dédicaces

Sommaire

Liste des schémas

Liste des figures

Résumé

Introduction

CHAPITRE 1 : Synthèse bibliographique

1. 1. Introduction	12
1. 2. Réduction des composés nitrés	12
1. 3. Synthèse des hétérocycles à cinq membres	13
1. 4. Synthèse des hétérocycles à six membres	15
1. 5. Synthèse des hétérocycles à cinq et six membres	18
1. 6. Synthèse des hétérocycles à sept membres	19

CHAPITRE 2 : Résultats et discussion

2. 1. Synthèse de la 4-hydrazino-3-nitropyridine	21
2. 2. Synthèse de (E)-et (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle	22
2. 3. Cyclisation réductive de (E)- (3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle	25
2. 4. Cyclisation réductive de (Z)- (3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle	30

CHAPITRE 3 : Partie expérimentale

Appareillage	34
--------------------	----

Liste des produits	35
3. 1. Préparation de la 4-hydrazino-3-nitropyridine	36
3. 2. Préparation de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle	37
3. 3. Préparation de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle	38
3. 4. Réduction de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle	39
3.5. Préparation du dérivé pyrido [3,4- <i>e</i>][1,2,4]triazine.....	40
3.6. Réduction de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle par la poudre de fer	41
3. 7. Réduction de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle par hydrogénation catalytique	41
3.8. Réduction de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle Par la poudre de Zinc	42
3.9. Réduction de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle par la poudre de Fer	42

Conclusion

Références bibliographiques

Annexe

Liste des schémas

Schéma 2.1 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 4-hydrazino-3-nitropyridine...	21
Schéma 2.2 : Synthèse de (E)- et (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle	23
Schéma 2.3 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (E) menant au composé (A)	26
Schéma 2.4 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (E) menant au composé (B).....	27
Schéma 2.5 : Cyclisation réductive de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle	28
Schéma 2. 6 : Réduction de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle par la poudre de Zinc	29
Schéma 2. 7 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (Z) menant au composé (C).....	30
Schéma 2. 8 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (Z) menant au composé (D)	31
Schéma 2. 9 : Cyclisation réductive de (Z) -(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle par la poudre de Zinc	32

Liste des figures

Figure 2.1 : Spectre IR de la 4-hydrazino-3-nitropyridine	22
Figure 2.2 : Spectre IR de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle	24
Figure 2.3 : Spectre IR de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle	25
Figure 2.4 : Spectre IR de l'hydrogénation de (E)- (3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle	28
Figure 2.5 : Spectre IR de la réduction de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle par la poudre de Zinc	29
Figure.2.6 : Spectre IR de pyrido [3,4- <i>e</i>][1,2,4] triazine	32
Figure 3.1 : Dispositif expérimental d'un appareil de l'indice de réfraction	34
Figure 3.2 : Dispositif expérimental d'un appareil d'infrarouge	34
Figure 3.3 : Dispositif expérimental d'un montage de l'hydrogénation catalytique	46
Figure 3.4 : Dispositif expérimental d'un montage de chauffage a reflux	47
Figure 3.5 : 4-hydrazino-3-nitro pyridine	48
Figure 3.6 : (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle	48
Figure 3.7 : (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle	48

Résumé

Dans le présent travail, nous avons mis au point une synthèse de nouveaux dérivés hétérocycles azotés.

Les (3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxoaloacétate de diméthyle peuvent exister sous deux configurations diastéréoisomères de la forme (E) et (Z).

L'isomère (E) se cyclise au dérivé pyridotriazine par réduction avec la poudre de Zinc en milieu acide par contre avec l'hydrogénation catalytique il s'arrête au produit aminé correspondant : (3-amino pyridin-4-yl) hydrazono oxoaloacétate de diméthyle.

La réduction de l'isomère (Z) par la poudre de Zinc mène au dérivé pyridotriazine.

Les composés synthétisés ont été caractérisés par la spectrophotométrie IR, cependant une caractérisation par la résonance magnétique nucléaire du proton ^1H et du ^{13}C carbone et la spectrométrie de masse est obligatoire pour confirmer ces résultats

Mots clés : hydrazone, 4-chloro-3-nitro pyridine, hydrogénation catalytique, réduction.

Abstract

In the present work, we have developed a synthesis of novel nitrogen heterocyclic derivatives.

The dimethyl (3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxoaloacetate may exist in two diastereoisomeric configurations of the form (E) and (Z).

The isomer (E) cyclizes to the pyridotriazine derivative by reduction with the Zinc powder in acid medium, on the other hand with the catalytic hydrogenation it stops with the corresponding amine product: (3-Amino pyridin-4-yl) hydrazono oxoaloacetate of dimethyl.

The reduction of the (Z) -isomer by the Zinc powder leads to the pyridotriazine derivative.

The synthesized compounds were characterized by IR spectrophotometry, however a nuclear magnetic resonance characterization of the ^1H proton and carbon and mass spectrometry is mandatory to confirm these results

Key words: Hydrazone, 4-chloro-3-nitro pyridine, catalytic hydrogenation, reduction.

ملخص

في هذا العمل قمنا بتطوير عملية جديدة لتحضير المركبات الحلقية الازوتية الغير المتجانسة بشكل ال-3-نيترو-4-بيريديل ادرازيناوكسالواسيتات للمثيل متماكبين متغيرين من الهيئة (E) و (Z). تمت عملية الارجاع للمتماكب (E) بواسطة بودرة الزنك واعطت مشتقات جديدة للبيريدو تري ازين في حين عملية عملية الارجاع الحلقي للمتماكب (E) بواسطة عملية الهدرجة المحفزة توقفت عند المركب الاميني الموافق. ان عملية الارجاع بواسطة الزنك اعطت المشتق بيريدو تري ازين. ان المركبات المحصل عليها تم التعرف عليها بواسطة طرق التحليل الفيزيائي الا وهي الاشعة الحمراء. **الكلمات مفتاحية:** ايدرزون 4-كلورو-3-نيترو بيريديل هدرجة محفزة.

Introduction

La chimie des composés hétérocycliques est l'une des branches les plus complexes de la chimie organique. Les composés hétérocycliques jouent un rôle vital dans les processus biologiques et les chercheurs tentent de comprendre la chimie des composés hétérocycliques afin d'améliorer la qualité de la vie quotidienne [1]. Les fractions majeures de composés organiques isolés de la nature sont constituées d'hétérocycles azotés.

De nombreuses études suggèrent que les composés hétérocycliques utilisés comme analgésiques, anti-inflammatoires et anti-migraineux peuvent être des régulateurs puissants du stress nitroxydatif et cibler les radicaux libres d'azote et d'oxygène est une stratégie très prometteuse pour la gestion future de la douleur [2].

La diversité structurale et l'importance biologique des hétérocycles contenant de l'azote en font des cibles attrayantes pour la synthèse sur de nombreuses années. La construction de composés hétérocycliques hautement fonctionnalisés semble être essentielle et significative.

Nombreux sont les hétérocycles azotés obtenus par cyclisation réductive à partir des composés ortho nitro aromatiques appropriés.

Le présent travail propose, par cette méthode de synthèse, l'obtention de nouveaux hétérocycles azotés qui devraient en principe avoir une activité biologique

Pour cela les objectifs suivants sont à réaliser :

- 1- Synthèse et caractérisation de la 4-hydrazino-3-nitropyridine.
- 2- Synthèse et caractérisation des diastéréoisomères (E)- et (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle.
- 3- Etude de la réduction de ces isomères par :
 - a)- hydrogénation catalytique.
 - b)- autres méthodes de réduction.

Chapitre 1

Partie bibliographique

1.1. Introduction:

Les travaux actuels de la synthèse des molécules hétérocycliques vont éventuellement conduire vers des produits très diversifiés et des composés d'intérêt pharmaceutique et thérapeutique, par la mise en œuvre de réactifs simples et très peu coûteux et des procédures expérimentales commodes. Parmi les hétérocycles les plus étudiés ceux qui ont l'azote comme hétéroatome .un grand nombre d'hétérocycles azotés est accessible par réaction du groupement nitro en position ortho de différents composés aromatique substitués.

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[3,4], ou dans l'acide chlorhydrique [5,6], l'étain dans l'acide chlorhydrique[7], le sulfite de sodium[8], le dithionite de sodium [9,10], le zinc dans l'acide acétique [11,12]. Mais l'hydrogénation catalytique sous l'emploi de PtO₂ [13,14], ou Pd/C[15,16], est actuellement la plus utilisée vu qu'elle donne de hauts rendements.

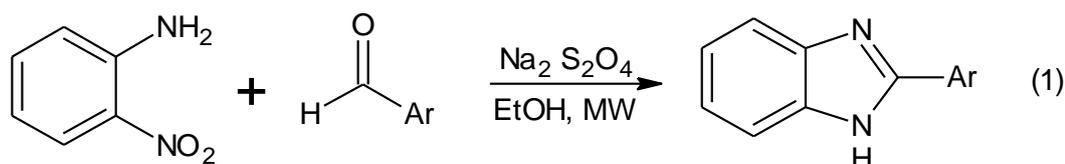
Des méthodes de réduction des composés nitrés par transfert d'hydrogène sont aussi employées [17,18]. Ainsi par exemple les donneurs d'hydrogène catalysés par le palladium comme le cyclohexène [19], l'hydrazine [20,21], le tétrahydruroborate de sodium [22,23], l'acide formique [24], ou bien le formiate d'ammonium [25,26], sont mis en œuvre. La réduction des composés nitrés par ces méthodes mène jusqu'aux amines primaires.

La réduction des composés aromatiques ortho-nitrés appropriés peut mener directement à la formation d'hétérocycles azotés si les produits de réduction réagissent par addition, de 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.

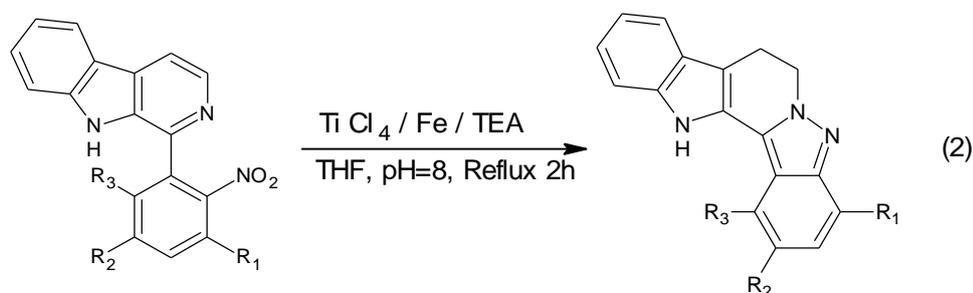
Nous rapportons dans ce qui suit des exemples choisis de l'utilisation de cette méthode de synthèse d'hétérocycles azotés.

1.3. Synthèse d'hétérocycles à cinq membres :

La synthèse du substitué benzimidazole à partir d'o-nitroaniline et d'aldéhydes aryliques en présence de dithionite de sodium comme agent réducteur sous irradiation par micro-ondes est décrite. Les produits ont été obtenus avec d'excellents rendements, des temps de réaction courts et des conditions réactionnelles douces [27]. Eq (1).

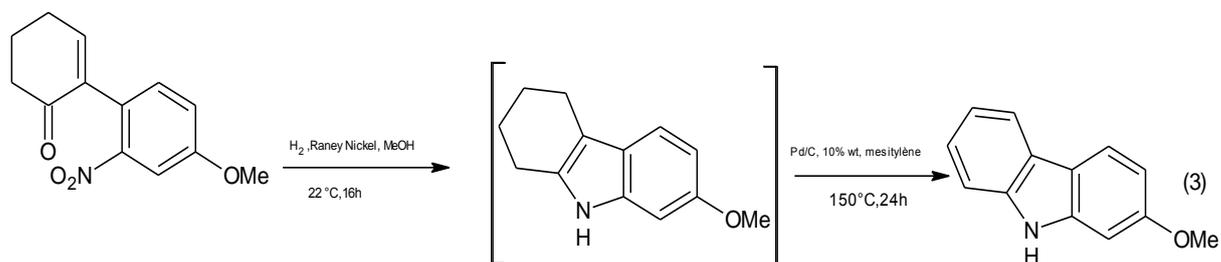


Une synthèse douce et efficace pour la préparation de 8,13-dihydro-7*H*-indolo [2',3':3,4] pyrido [1,2-*b*]indazole par cyclisation réductive de 1-(2-nitrophényl)-4,9-dihydro-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indoles, en présence du réactif de titane de faible valence, a été développée. Une formation de liaison N-N et la réduction sélective de la liaison C-N et du groupe nitro, ont tous deux été facilement réalisés en une seule étape en contrôlant le pH du mélange réactionnel [28]. Eq (2).

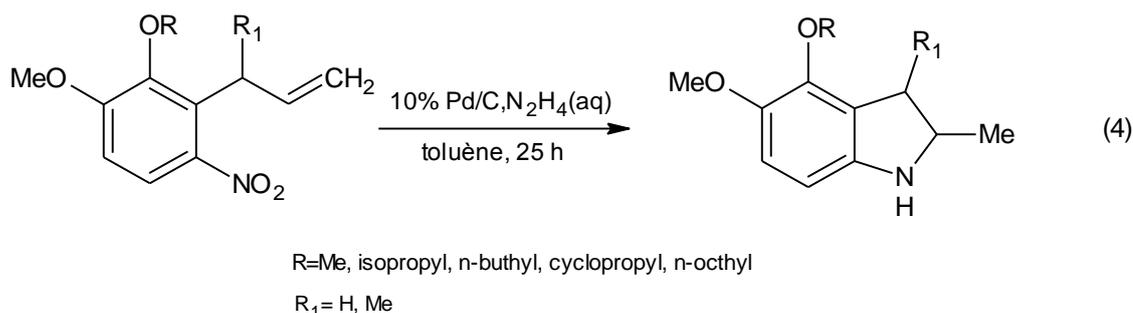


Une cyclisation réductive en deux étapes du 4-Méthoxy-2-nitro-4,5-dihydro-[1,1-biphényl]-2(3*H*)-one a donné lieu au 2-Méthoxy-9*H*-carbazole en utilisant l'hydrogène en

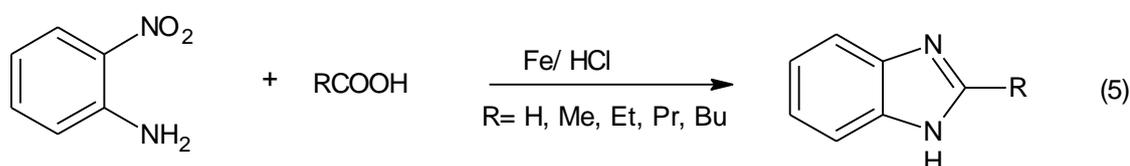
présence de nickel de Raney à température ambiante et le Pd/C à 10% dans le mésitylène chaud [29].Eq (3).



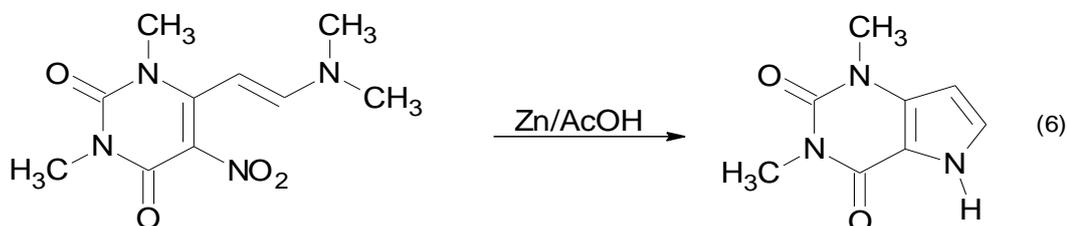
Une synthèse à haut rendement (84%) de 2-méthylindolines oxygénées est développée par une réduction du 2-allylnitrobenzène avec Pd / C (10%) comme catalyseur, à l'ébullition d'une solution aqueuse d'hydrazine (80%) et de toluène [30].Eq(4)



Récemment, de nouveaux dérivés benzimidazoles doués d'une haute activité biologique sont obtenus, avec des rendements variables, à partir de l'ortho-aniline et des acides aliphatiques par cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide chlorhydrique [31]. Eq(5)

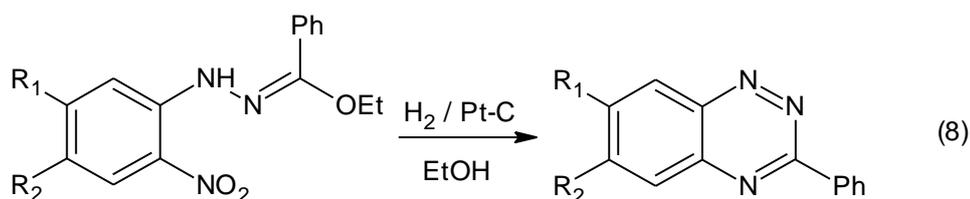
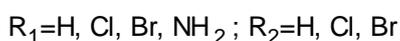
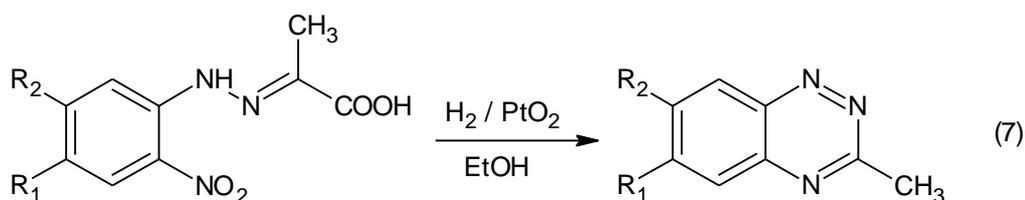


La 1,3-diméthyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4(3*H*,5*H*)-dione est obtenue par cyclisation réductive avec la poudre de zinc dans l'acide acétique à partir de 6-(2-diméthylamino)éthényl-1,3-diméthyl-5-nitropyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione [32]. Eq(6)

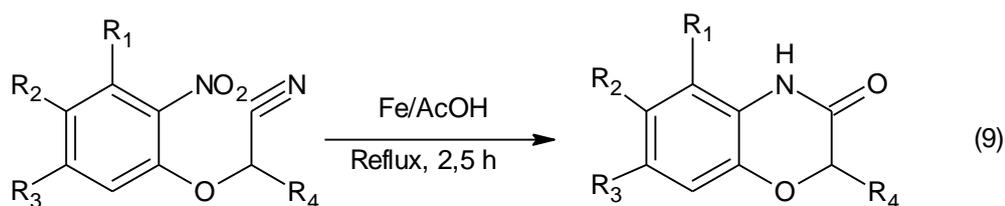


1.4. Synthèse d'hétérocycles à six membres :

A l'égard de l'objectif de ce travail la synthèse des dérivés 1,2,4-benzotriazine par cyclisation réductive occupe un intérêt particulier [33].Eq (7-8)



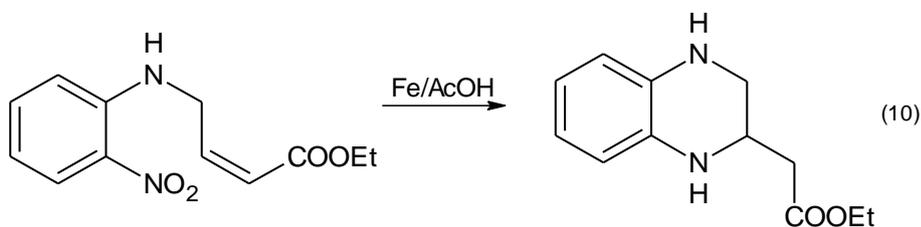
Une série de 1,4-benzoxazine-3(4*H*)-ones est facilement accessible par cyclisation réductive à partir de 2-(2-nitrophénoxy) acétonitrile au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [34]. Eq (9)



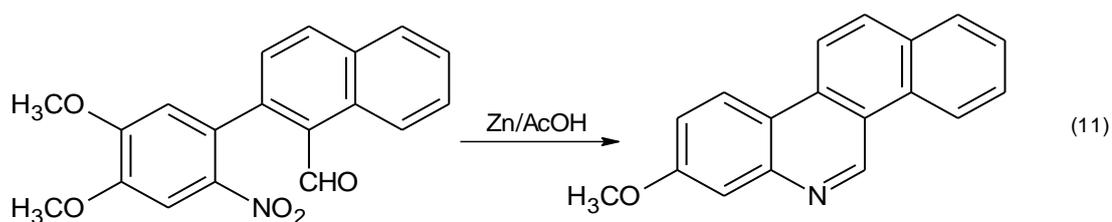
$R_1 = \text{H, Me}; R_2 = \text{H, Me, Cl, F, OMe, CO}_2\text{Et}$

$R_3 = \text{H, Me, F, OMe, CO}_2\text{Me}; R_4 = \text{H, Me, Ph, C}_3\text{H}_7, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$

Le (1, 2,3,4-tétrahydroquinoxalin-2-yl)acétate d'éthyle est accessible à partir de 4-(2-nitrophénylamino)butan-2-énoate d'éthyle par réduction avec le fer dans l'acide acétique avec un rendement de 89% [35].Eq(10)

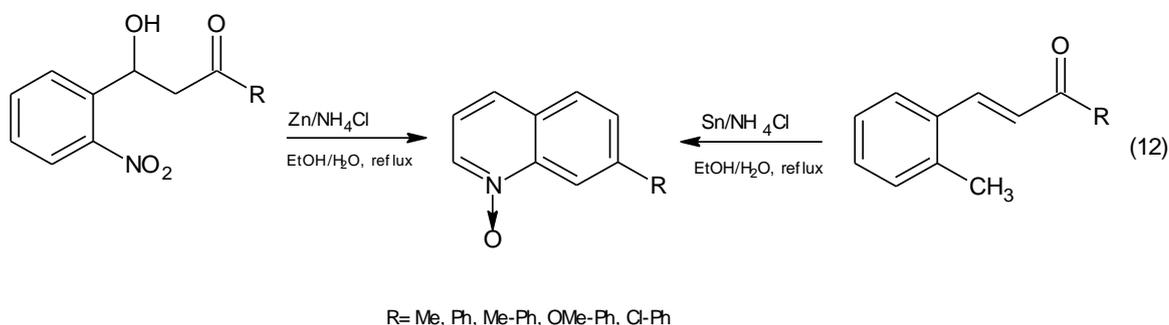


Le dérivé 8-méthoxybenzo[*i*]phénanthridine est obtenu par réduction avec le zinc dans l'acide acétique à partir du dérivé 2-(4,5-diméthoxy-2-nitrophényl)-naphtalène-1-carbaldéhyde avec un rendement de 90% [36]. Eq(11)

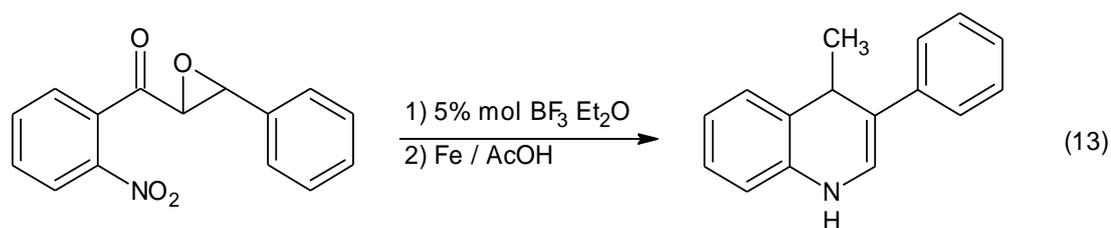


Une synthèse des N-oxydes de quinoléines 7-substitués à partir de 3-hydroxypropanones ou 2-nitrochalcones est facilement disponibles. La réaction des 3-(2-nitrophényl)-3-hydroxypropanones avec Zn / NH₄Cl a donné les N-oxydes de quinoléine correspondants avec des rendements de 80-90 %, de même

la réaction de 2-nitrochalcone avec Sn / NH₄Cl dans du EtOH / H₂O au reflux a aussi donnée les N-oxyde de quinoléine avec un rendement qui dépasse les 80% [37]. Eq(12)

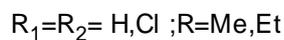
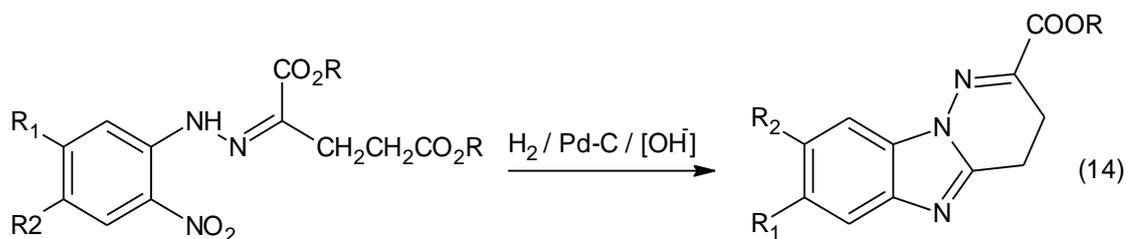


Une méthode efficace pour la synthèse de 3-arylquinolin-4(1H)-ones par cyclisation réductive d'époxydes de 2'-nitrochalcone a été développée, avec un rendement aussi élevé que 98% dans des conditions réactionnelles douces. Les quinoléin-4(1H) ones3-arylés ont attiré une attention considérable dans différents domaines de recherche tels que la chimie pharmaceutique et la science des matériaux [38]. Eq(13)

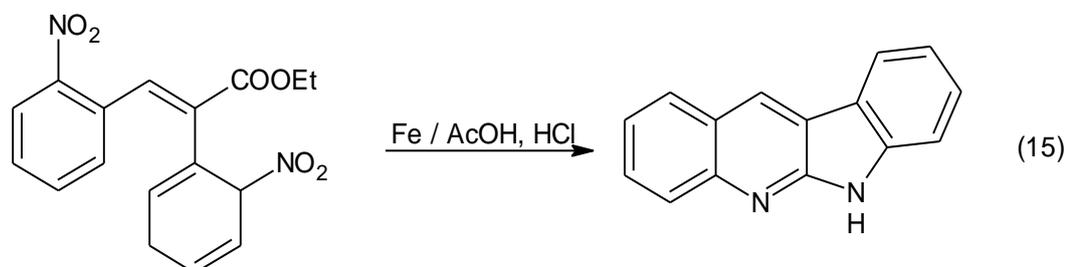


1.5. Synthèse d'hétérocycles à cinq et six membres :

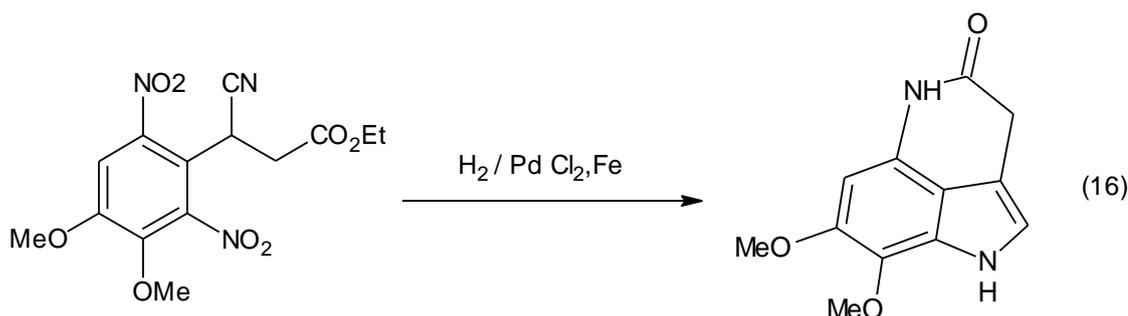
La cyclisation réductive de (E)-2-nitrophenylhydrazono glutarate de dialkyle par hydrogénation catalytique avec traitement ultérieur du mélange réactionnel avec NaOH mène au dérivé pyridazino[1,6-a]benzimidazole [39]. Eq(14)



L'alcaloïde cryptotackieine : 6H-indolo [2,3-*b*] quinoléine doué d'activité pharmacologique isolé à partir de la plante *Criptolepis Sanguinolenta* est synthétisé à partir de (2E)-2,3-bis(2-nitrophenyl)prop-2-énoate d'éthyle par une double cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide acétique en présence d'acide chlorhydrique [40]. Eq(15)



Le 7,8-diméthoxy-1,5-dihydropyrrolo [4,3,2-*de*]quinoléin-4(3H)-one un alcaloïde est obtenu par une double cyclisation réductive par hydrogénation catalytique à partir de 3-cyano-3-(3,4-diméthoxy-2,6-dinitrophényl)propanoate d'éthyle [41-42]. Eq(16)

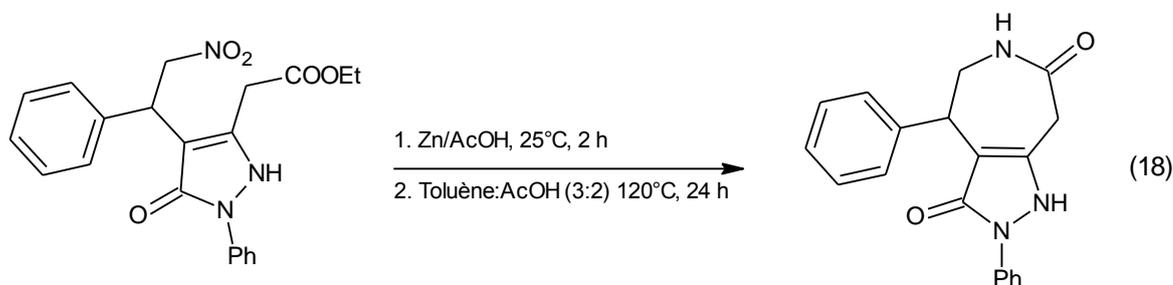


1.6. Synthèse d'hétérocycles à sept membres :

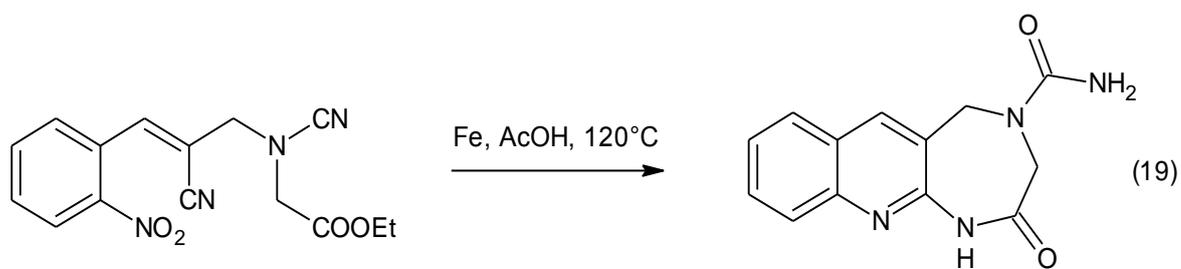
La synthèse du dérivé pyrazolo [1,4] benzodiazepine a été obtenue par une cyclisation réductive en une seule étape à partir du dérivé 5-[(2-nitrophényl) amino]-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde avec un rendement de 90% [43]. Eq(17)



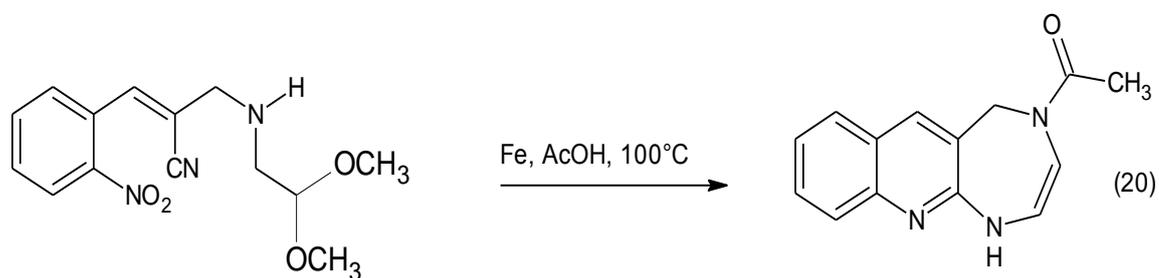
Les hétérocycles à sept membres forment une classe importante dans de nombreux médicaments biologiquement actifs. Les exemples clés qui appartiennent à cette classe comprennent la diazépine, et la dibenzazépine. La synthèse actuelle offre un accès intéressant à ces hétérocycles à sept chaînons. Une classe du pyrazolo[4,3-*d*] azépine-3,7-dione substitué a été obtenue par une cyclisation réductive du dérivé 4-(2-Nitro-1-phényléthyl)-5-oxo-1-phényl-2,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle avec un rendement de 51% [44].Eq(18)



Le 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4H[1,4] diazepino[5,6-*b*]quinoléine-4-carboxamide est obtenu à partir de 2-cyano[(*Z*)-2-cyano-3-(2-nitrophényl)prop-2-ènyl] aminoacétate d'éthyle par une double cyclisation réductive au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [45]. Eq(19)



De même un autre dérivé 4,5-dihydro-1*H*-[1,4]diazepino[5,6-*b*]quinoline est obtenu par une cyclisation réductive à partir de 2-[[2-(2-diméthoxyéthyl)amino]méthyl]-3-(2-nitrophényl)prop-2-ènenitrile [46]. Eq(20)



Chapitre 2

Résultats et discussion

2.1. Synthèse de 4-hydrazino-3-nitropyridine:

La 4-hydrazino-3-nitropyridine est 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 2.1).

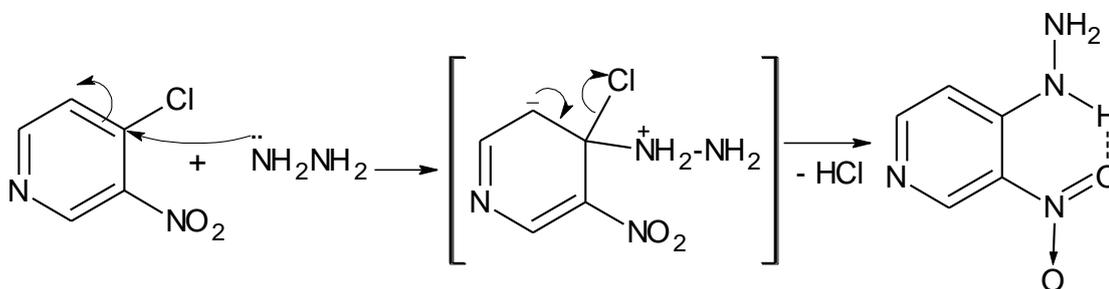


Schéma 2.1: Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 4-hydrazino-3-nitropyridine

Cette substitution nucléophile est encore accrue par le groupement NO_2 attracteur d'électrons. Par analogie au mode opératoire décrit dans la littérature [47], 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 80%. Le spectre IR (figure 2.1) montre la présence de deux modes vibrationnels d'élongation des liens NH_2 à 3350 cm^{-1} et du groupement NH à 3204 cm^{-1} . A 1636 cm^{-1} apparait la bande d'absorption caractéristique du groupement NO_2 .

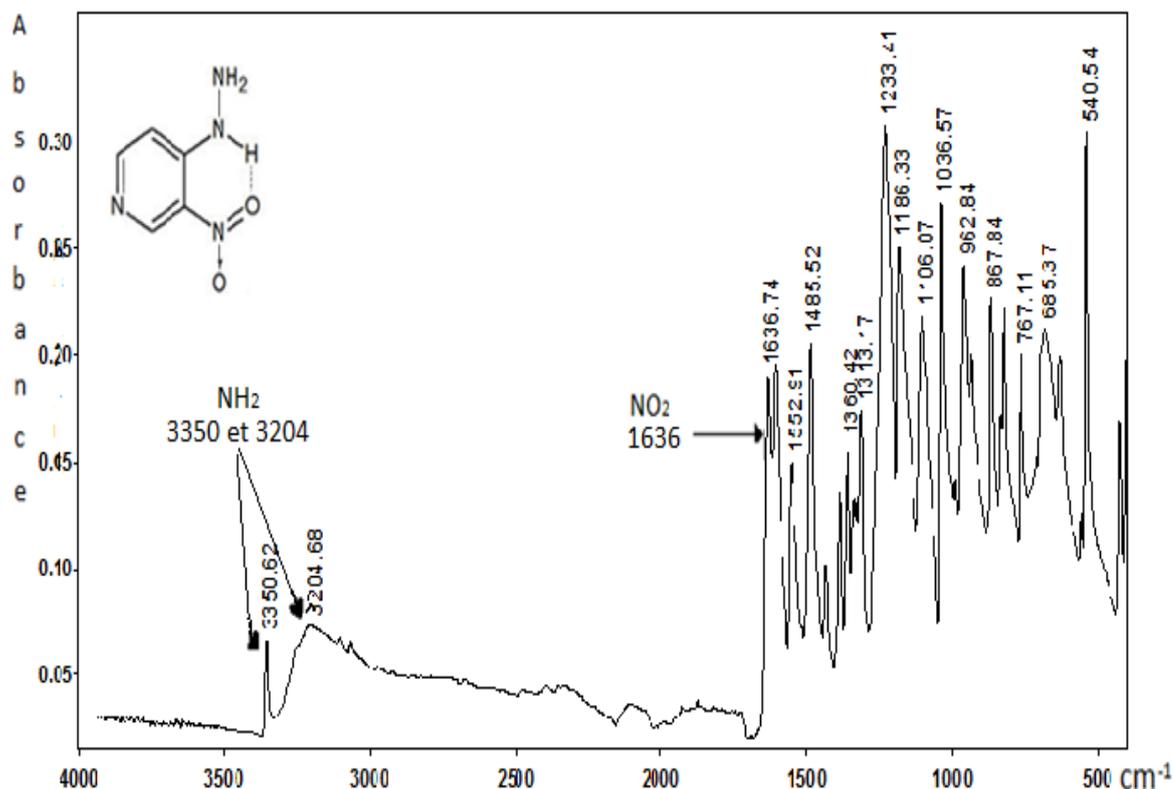
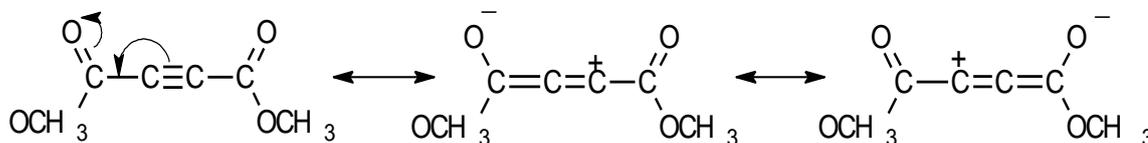


Figure 2.1 : Spectre IR de la 4-hydrazino-3-nitropyridine

2.2. Synthèse de (E)-et(Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle:

L'accès à ces hydrazones des esters de l'acide oxaloacétique est favorable par addition nucléophile de la 4-hydrazino-3-nitropyridine sur l'acétylène dicarboxylate de diméthyle (schéma 2.2).

Du fait de la polarité du groupement carbonyle dans l'acétylène dicarboxylate de diméthyle la densité électronique des électrons π dans la triple liaison est réduite. La charge partielle positive de l'atome de carbone du groupement C=O se transmettra sur l'atome voisin, ce qui entraînera la délocalisation des électrons π dans tout le système insaturé. En revanche une addition nucléophile est plus accessible.



L'addition nucléophile de la 4-hydrazino-3-nitropyridine à l'atome de carbone chargé positivement de l'acétylène la réaction se déroule à température ambiante dans le méthanol.

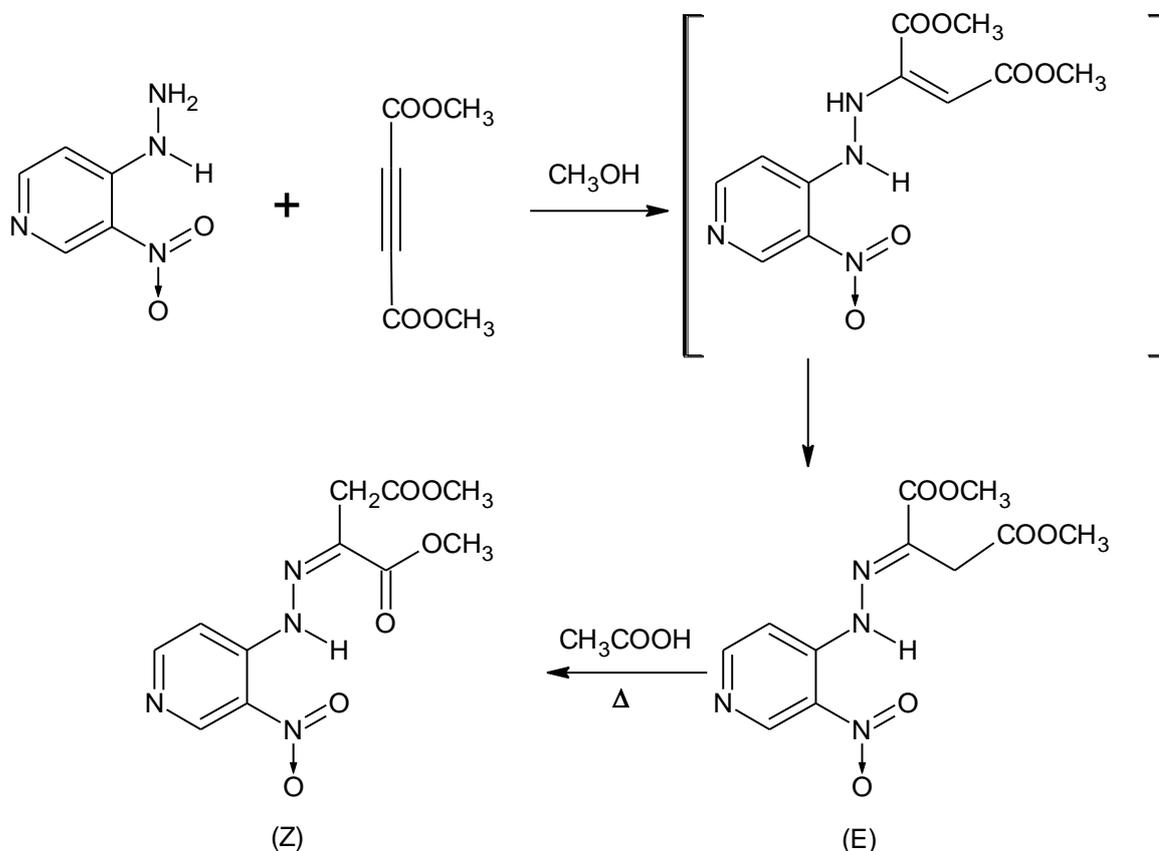


Schéma 2.2 : Mécanisme de la synthèse des hydrazones de l'oxaloacétate de diméthyle

Dans une première étape une hydrazine substituée se forme qui par tautomérie se transforme en hydrazone. Le (3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle, à travers la formation de la double liaison $\text{C}=\text{N}$, peut exister sous deux diastéréoisomères de configuration (E) et (Z). A température ambiante dans le méthanol se forme exclusivement l'isomère (E). En traitant l'isomère (E) à chaud dans l'acide acétique, il se transforme facilement en isomère (Z) thermodynamiquement plus stable. L'isomère (Z) ne se transforme plus à la forme (E). Tous les essais de chauffage dans le méthanol pendant plusieurs heures sont restés sans succès.

Ces hydrazones (E) et (Z) se différencient nettement par leur point de fusion et par leur aspect. Les spectres Infrarouges (Figure 2.2 et 2.3) montrent une absorption du groupement carbonyle à 1721 cm^{-1} pour l'isomère (E), à 1735 et 1698 cm^{-1} pour l'isomère (Z).

A 1604 et 1612 cm^{-1} respectivement apparaissent les bandes d'absorptions caractéristiques du groupement NO_2 . A 3238 et 3224 cm^{-1} respectivement apparaissent deux modes vibrationnels d'élongation des liens NH.

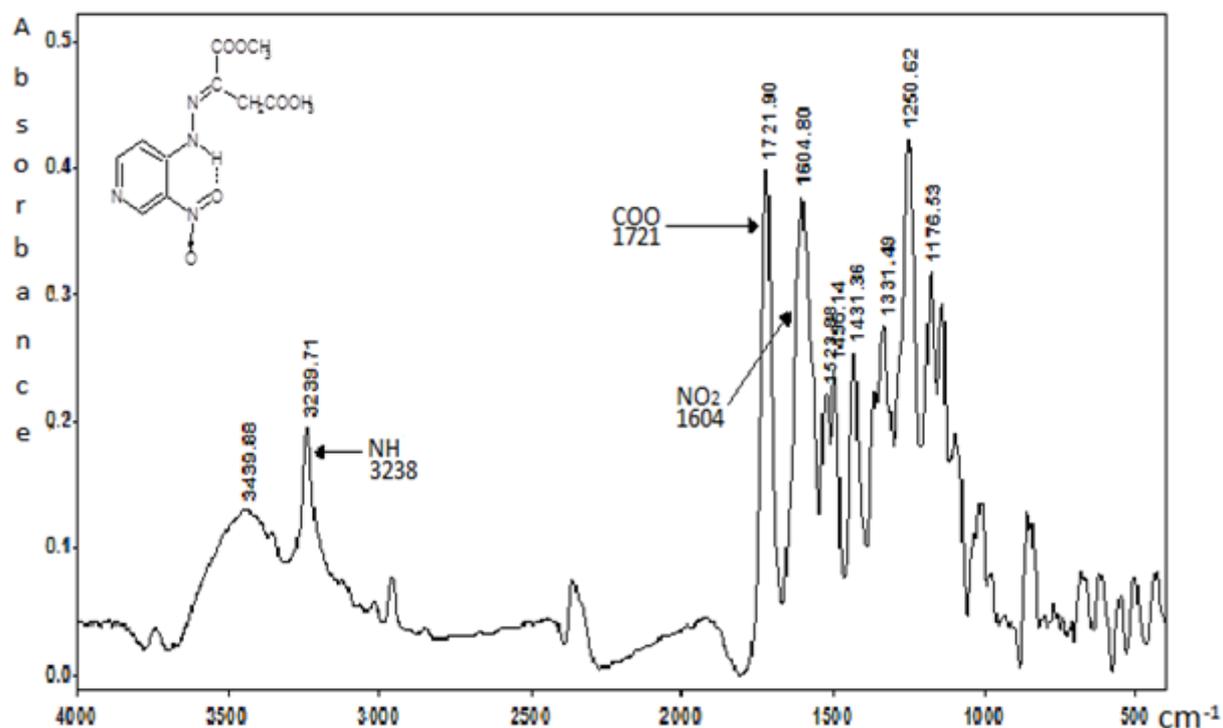


Figure 2.2 : Spectre IR de (E)- (3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle.

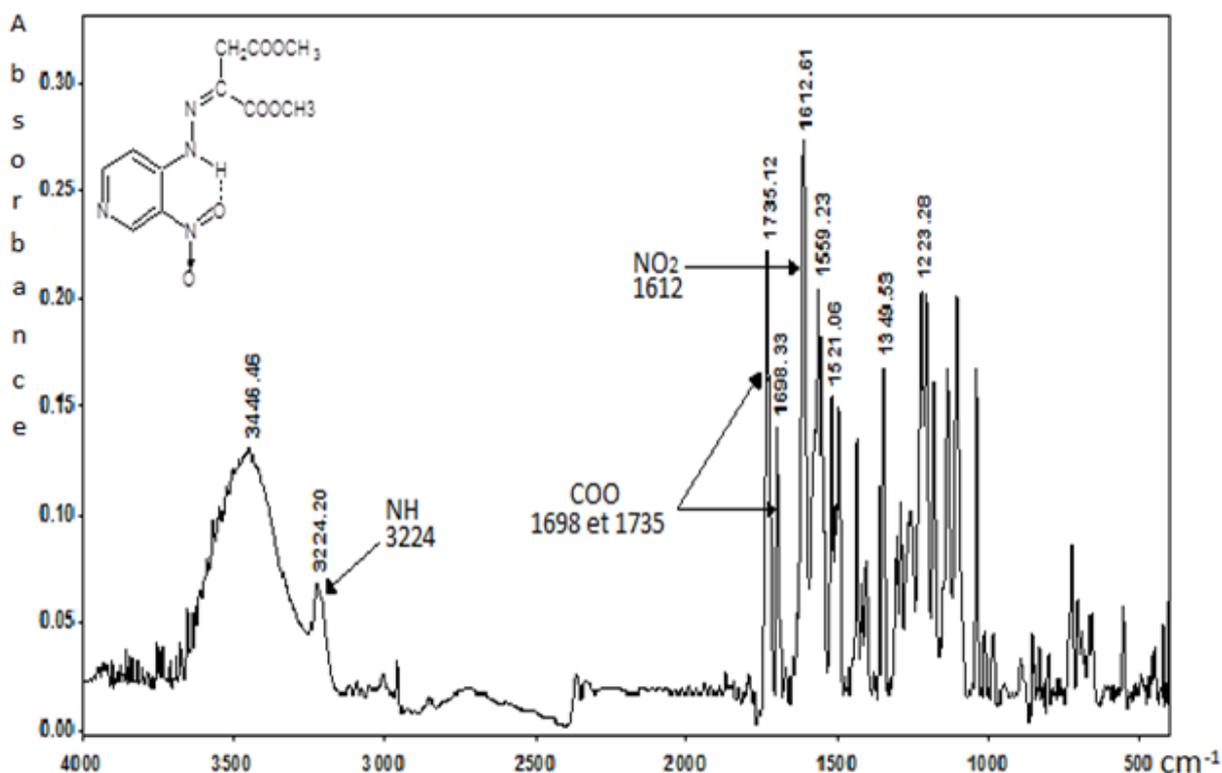


Figure 2.3 : Spectre IR de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle.

2.3. Cyclisation réductive de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle:

En principe deux possibilités de cyclisation réductive pourraient avoir lieu par hydrogénation catalytique de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle. 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[3,4-*e*][1,2,4]triazine **A**. (schéma 2.3).

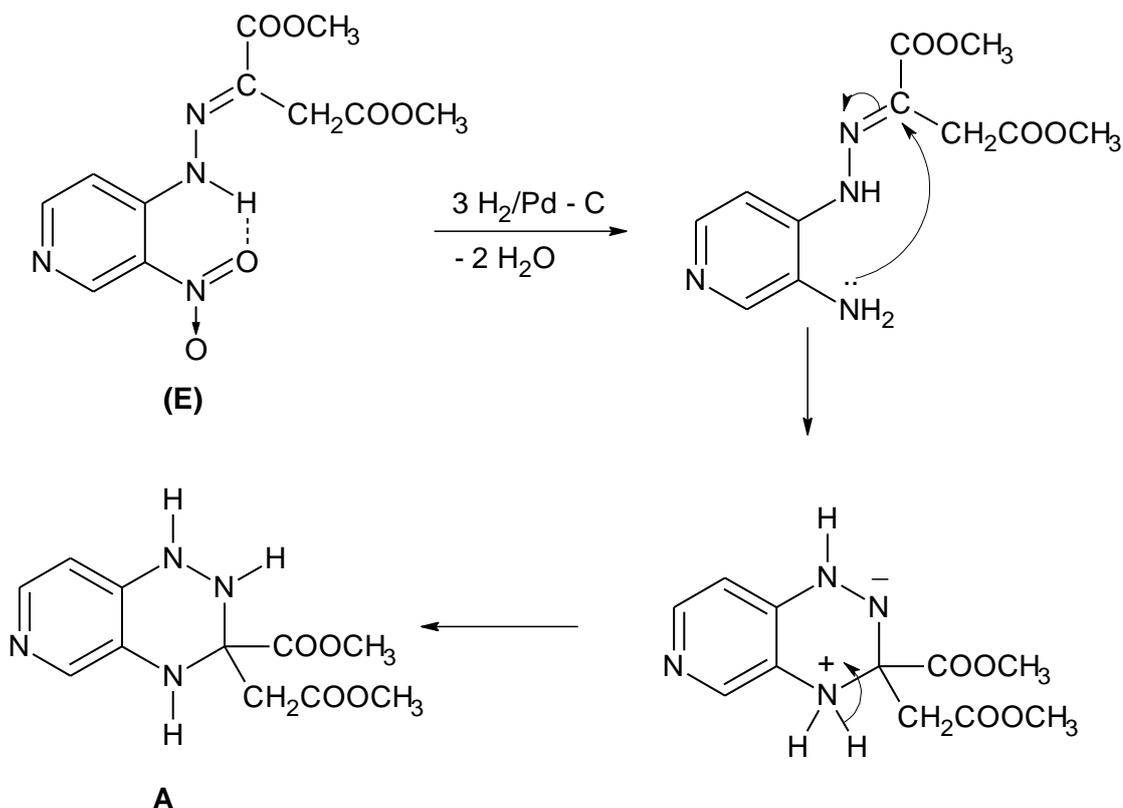


Schéma 2.3 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuellement au Dérivé A

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 4 avec élimination d'alcool mènerait à une première cyclisation au dérivé pyrazole. 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 *3H*-pyrazolo [5',1':2,3] imidazo[5,4-c]pyridine-2-carboxylate de méthyle **B**. (Schéma 2.4)

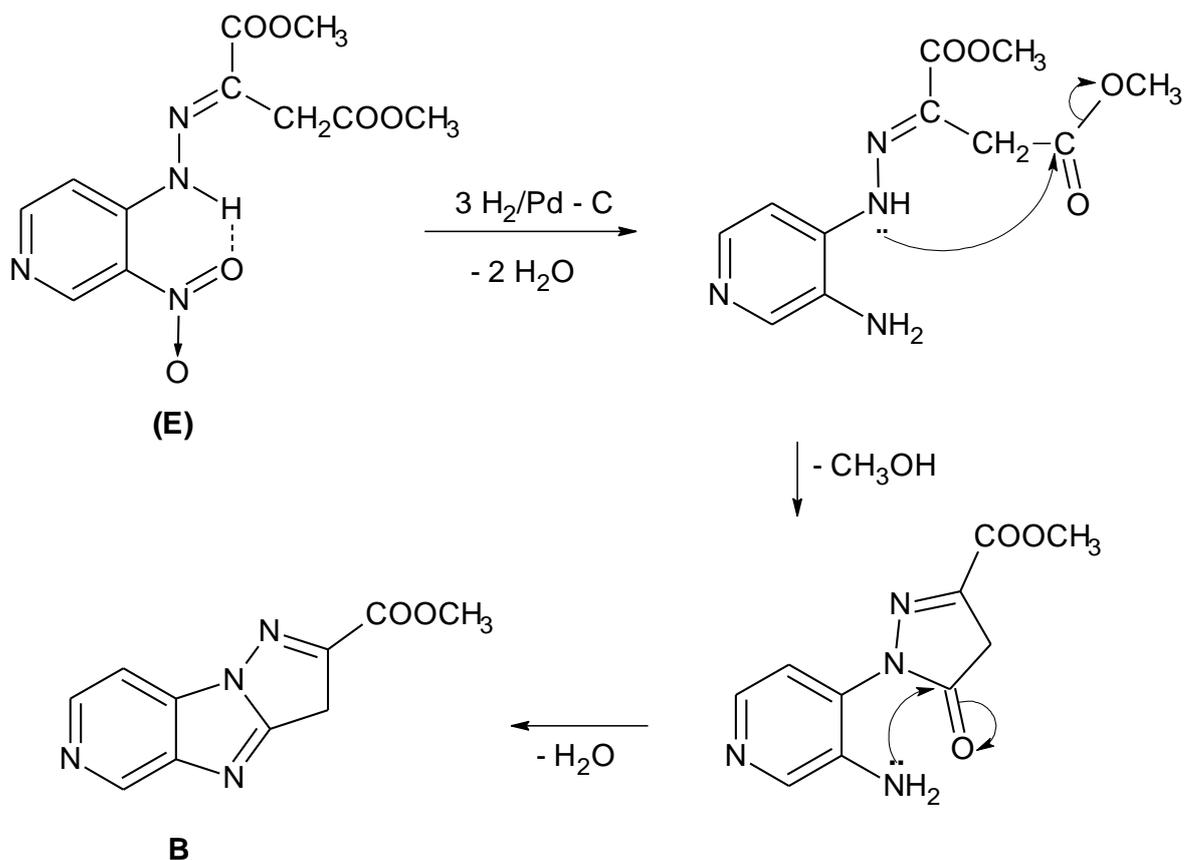


Schéma 2.4: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au Composé **B**

A cet effet le (E)-(3-nitro-pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle est suspendu dans le méthanol et après ajout de Pd/C comme catalyseur est hydrogéné à température ambiante et a pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène (voir schéma du montage 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. L'hydrogénation catalytique s'arrêta au (E)-(3-amino pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle correspondant. Une cyclisation réductive n'a pas eu lieu. (Schéma 2.5)

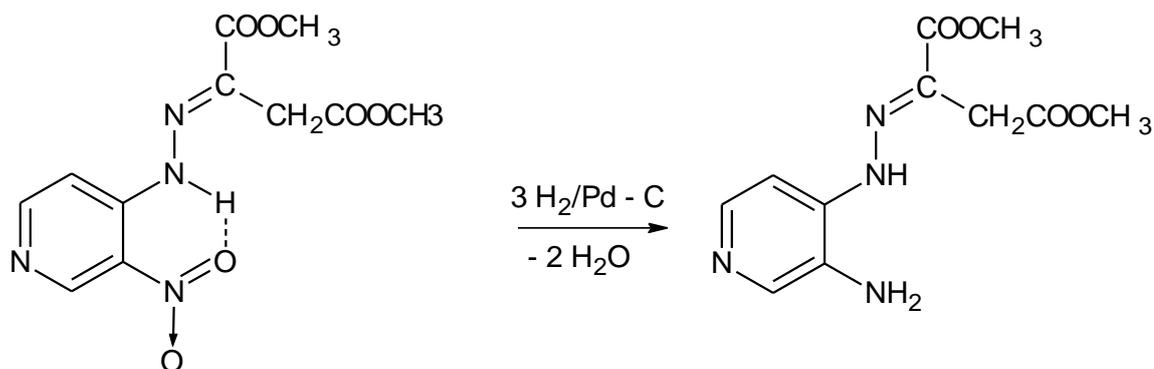


Schéma 2.5 : Réduction de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle

Le spectre IR (figure 2.4) montre les bandes d'absorption caractéristique du groupement carbonyle pour les deux groupements esters à 1724 et 1698 cm⁻¹ et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH₂ à 3350 et 3319 cm⁻¹.

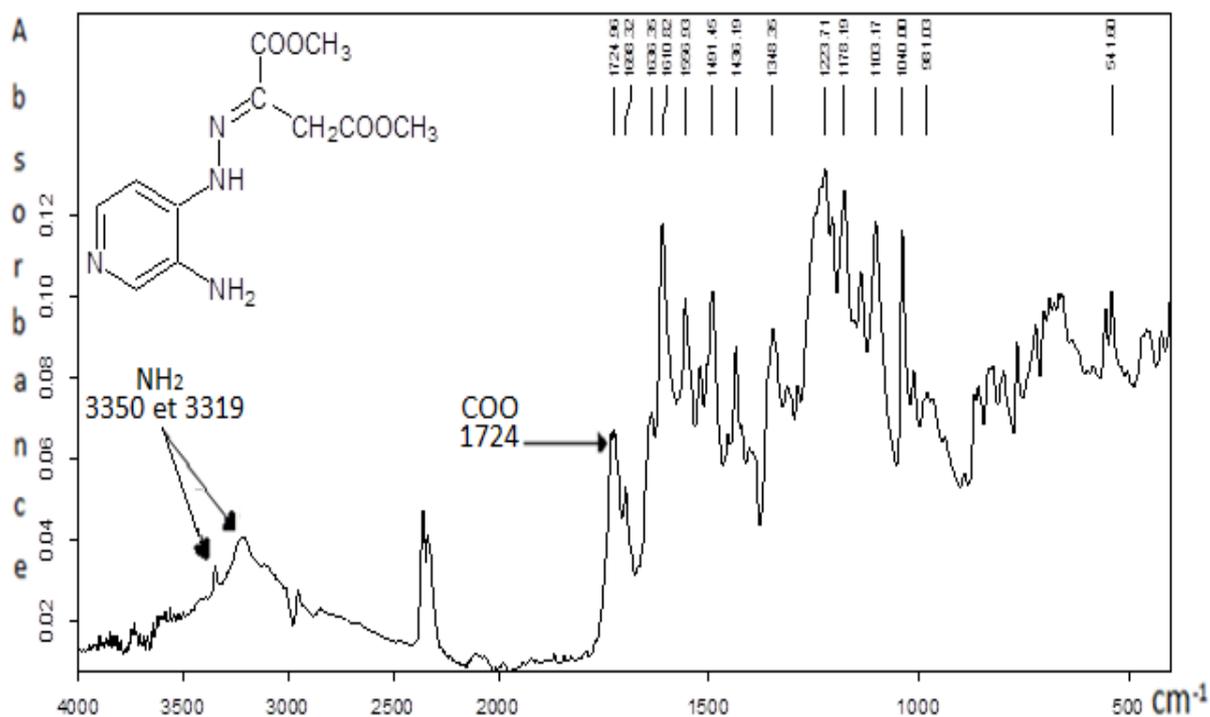


Figure 2.4 : Spectre IR de (E)-(3-amino pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle.

Avec une autre méthode de réduction nous avons aussi essayé de cycliser l'isomère (E)-(3-nitro- pyridine-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle par chauffage dans l'acide acétique en présence de la poudre de Zinc. Le spectre IR (figure 2.5) montre seulement une

absorption du groupement carbonyle à 1619 cm^{-1} et trois modes vibrationnel d'élongation du lien NH à 2849 , 2918 et 2955 cm^{-1} ce qui nous laisse dire qu'il pourrait y avoir une cyclisation réductive de l'isomère (E)-(3-nitro-pyridine-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle au dérivé pyridotriazine (schéma 2.6).

Cependant des analyses par les méthodes spectroscopiques en RMN sont nécessaires pour confirmer ce résultat.

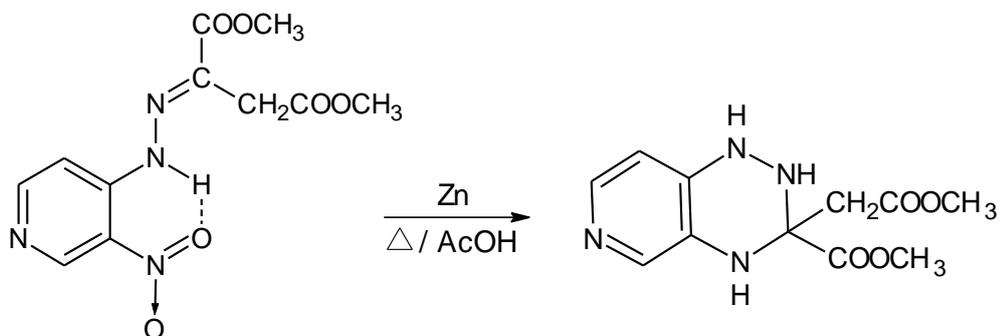


Schéma (2.6): Réduction de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle par la poudre de Zinc.

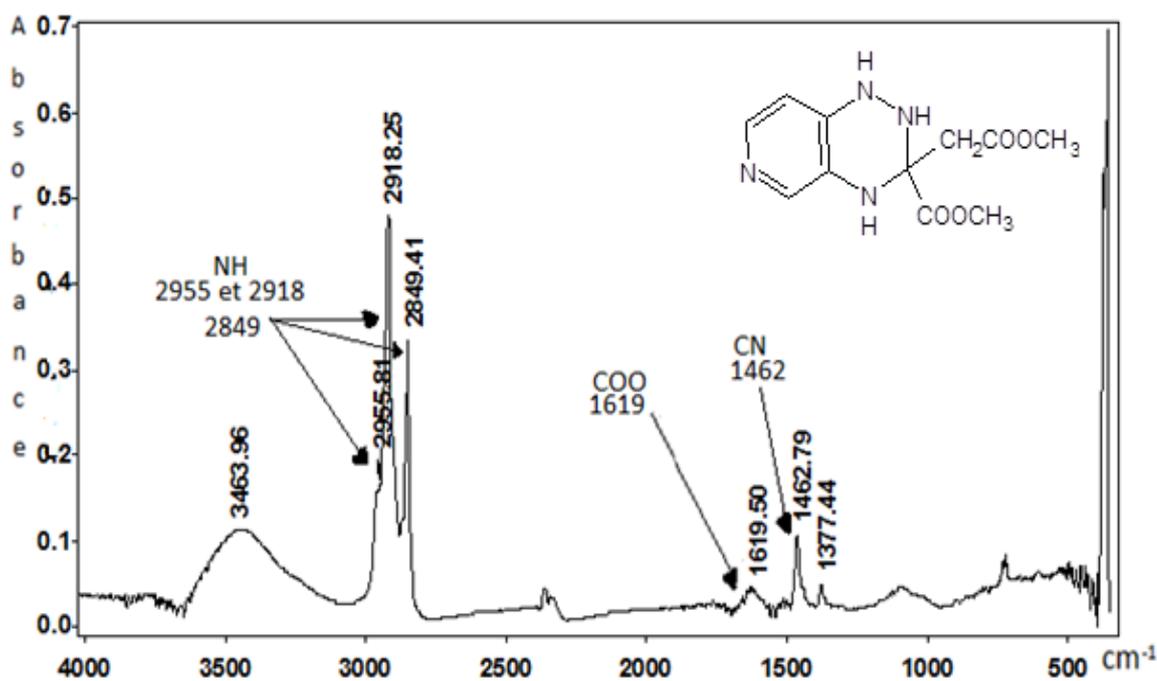


Figure 2.5 : Spectre IR de la réduction de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle par la poudre de Zinc.

Nous avons essayé encore de cycliser l'isomère (E) aux dérivés pyrazoles qui ne sont pas encore décrits dans la littérature. L'agitation à froid dans l'acide acétique de l'isomère (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle en présence de la poudre de fer n'a donné aucun résultat.

2.4: Cyclisation réductive de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle:

Concernant l'isomère (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle, 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[3,4-*e*][1,2,4]triazine **D**. (Schéma 2.7).

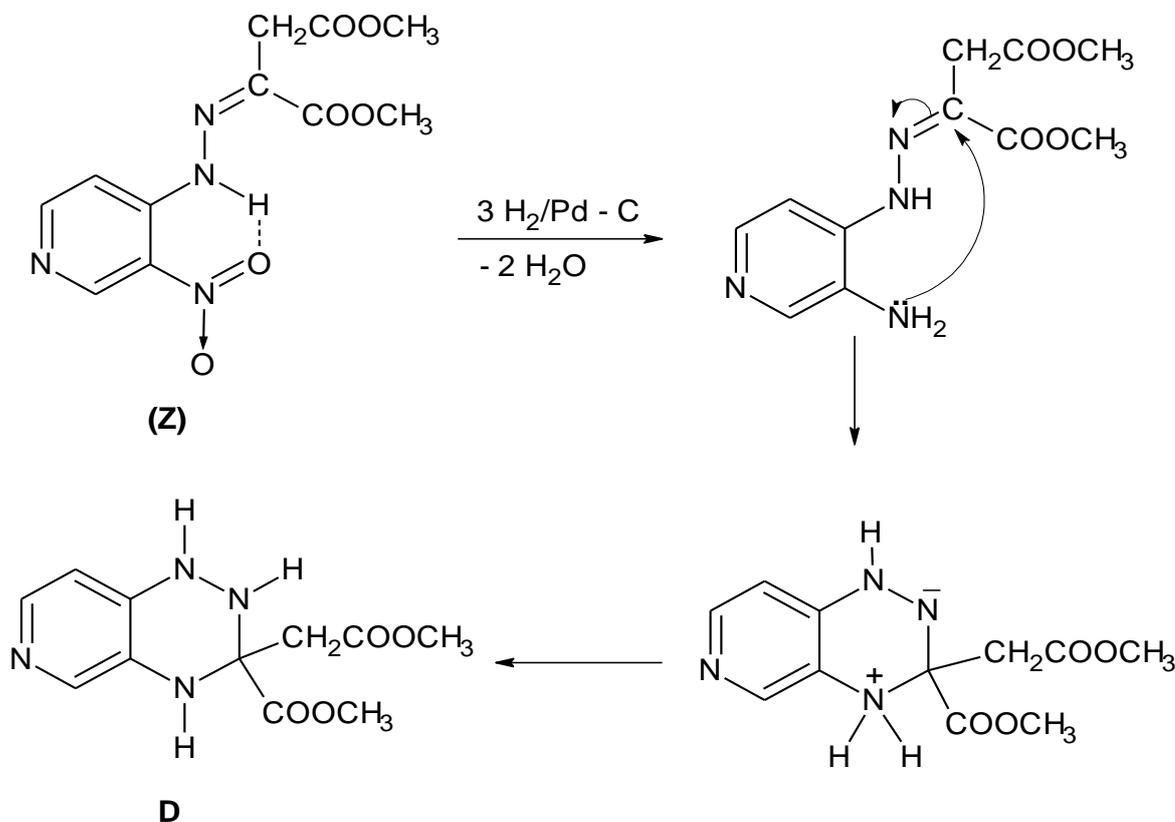


Schéma 2. 7 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (Z) menant au composé **D**

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'alcool, à un dérivé pyrido[4,3-*c*][1, 2,5]triazepine **E**. (Schéma 2.8)

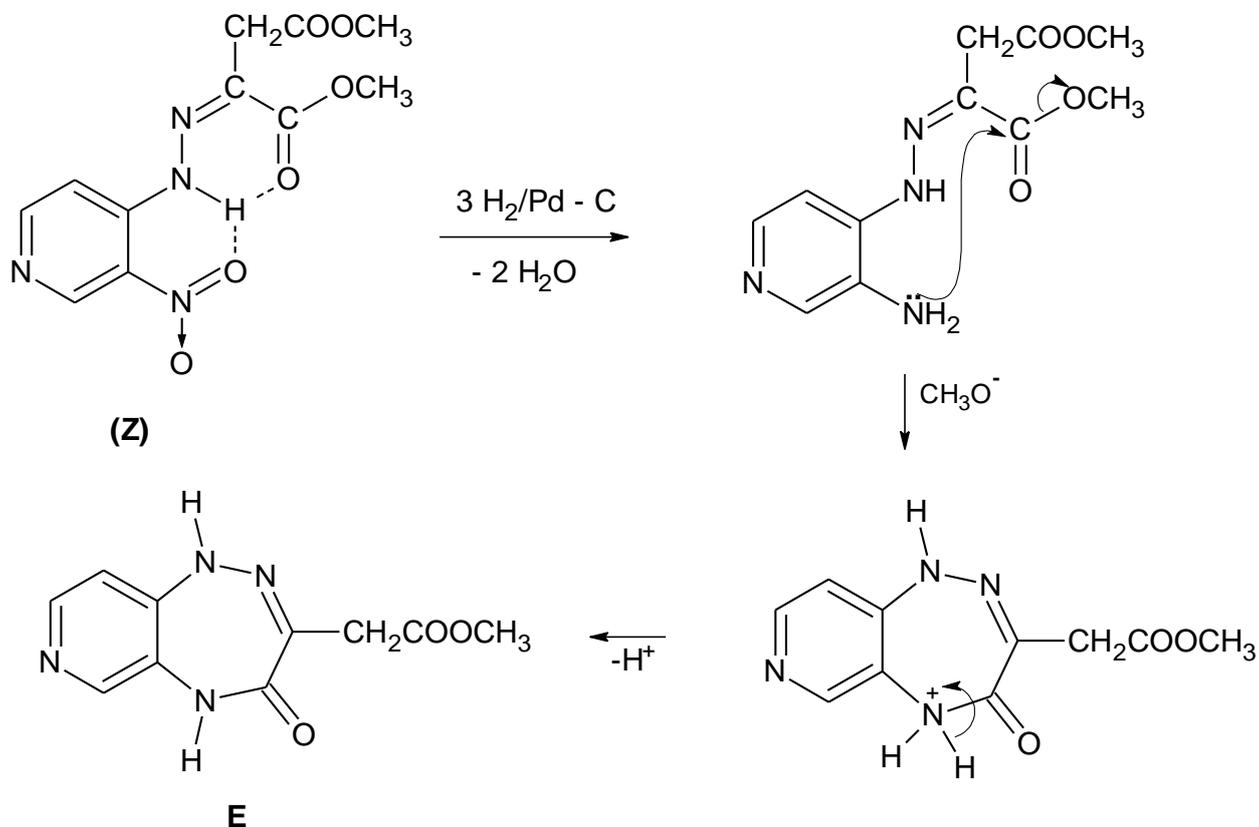


Schéma 2. 8 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé **E**

La réduction par hydrogénation catalytique de l'isomère (**Z**) opérée dans les mêmes conditions que celles de l'isomère (**E**) n'a pas eu lieu. Pas de réduction ainsi que la cyclisation réductive, à la fin on récupère le produit de départ.

Cependant la réduction de l'isomère (**Z**) avec la poudre de zinc opérée dans les mêmes conditions que celle de l'isomère (**E**) mène au dérivé pyidotriazine. (Schéma 2.9).

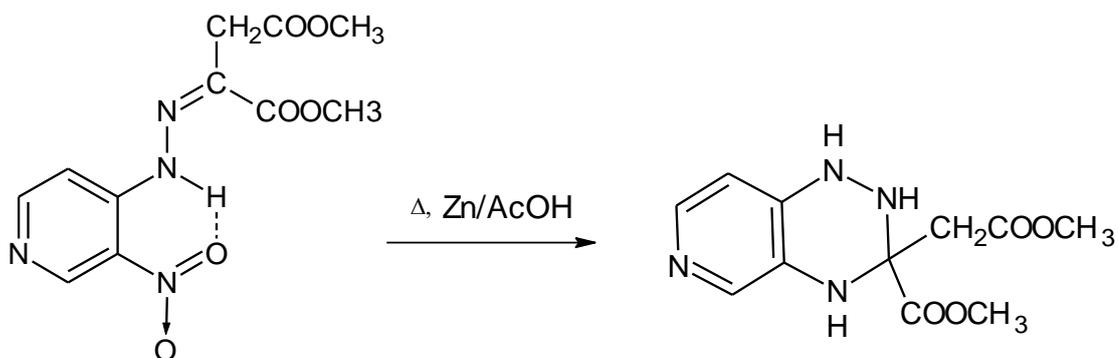


Schéma 2. 9: Cyclisation réductive de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle

Le spectre IR (figure 2.6) montre une absorption du groupement carbonyle à 1733 cm^{-1} et trois modes vibrationnel d'élongation du lien NH à 2849 , 2919 et 2956 cm^{-1} ce qui nous laisse dire qu'il pourrait y avoir une cyclisation réductive de l'isomère (Z)-(3-nitro-pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle au dérivé pyridotriazine. Des analyses par les méthodes spectroscopiques en RMN sont nécessaires pour confirmer le résultat.

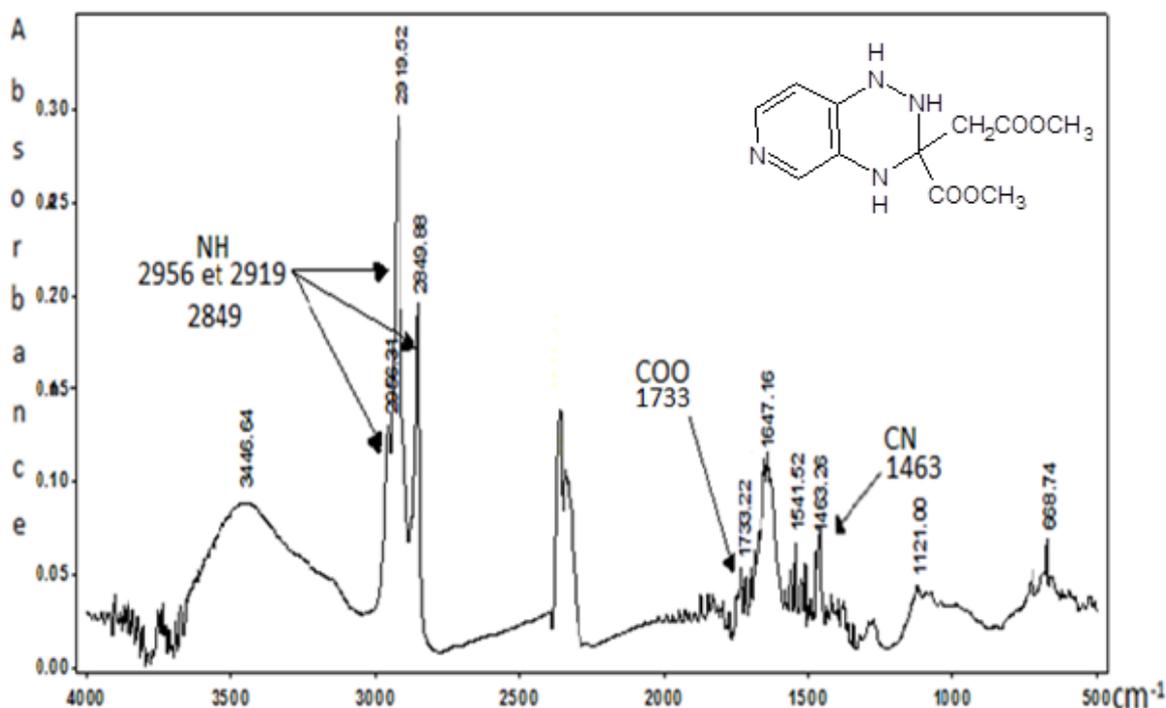


Figure 2.6 : Spectre IR du dérivépyrido[3,4-*e*][1,2,4]triazine

Nous avons essayé encore de cycliser l'isomère (Z) au dérivé triazipine **E** qui n'est pas encore décrit dans la littérature. L'agitation à froid dans l'acide acétique de l'isomère (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle en présence de la poudre de fer n'a donné aucun résultat.

Chapitre 3

Partie expérimentale

3.1 APPAREILLAGE:

Les pointes de fusion **Pf** (°c) sont déterminés à l'aide d'un appareil à plaque chauffante de **FISCHER-JONES** (à lamelles).



Figure 3.1 : Dispositif expérimental d'un appareil à point de fusion à lames

Les spectres infrarouges(**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier.

BRUKER-FTIR

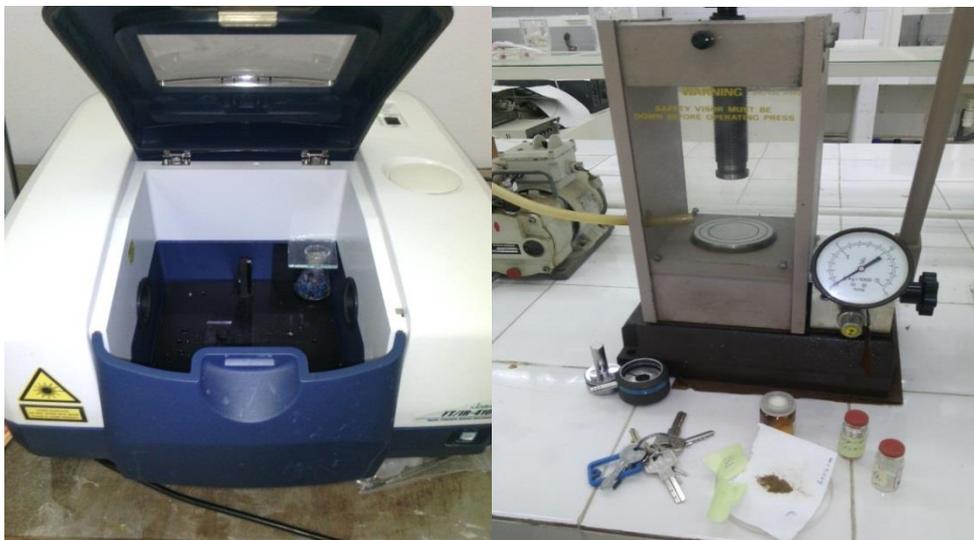
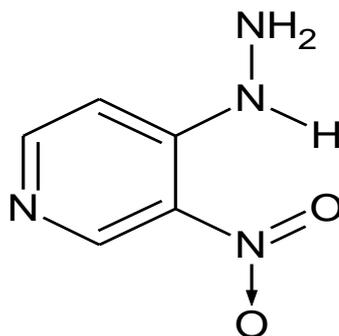


Figure 3.2 : Dispositif expérimental d'un appareil d'infrarouge

3.2 . PRODUITS UTILISES:

NOM	Pureté(%)	Fabriquant
Méthanol	99,8	FLUKA
Acétone	99,8	FLUKA
Hexane	99	FLUKA
Acide acétique	100	PROLABO
Poudre de Fer	98	SIGMA ALDRICH
Poudre de Zinc	99.90	SIGMA ALDRICH
Catalyseur P_d/C	10	MERCK
Ether de pétrole	99,91	PANREAC
Acide chlorhydrique	37	PANREAC
Hydrazine monohydrate	98	FLUKA
4-Chloro-3-nitropyridine	99	SIGMA ALDRICH
Acétylène dicarboxylate de méthyle	98	SIGMA ALDRISH

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



Dans un ballon Bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée on dissout 2g (0,0126 mole) de 4-Chloro-3-nitropyridine dans 30ml de méthanol et on égoutte 2ml d'hydrazine monohydrate dissous dans 10ml 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

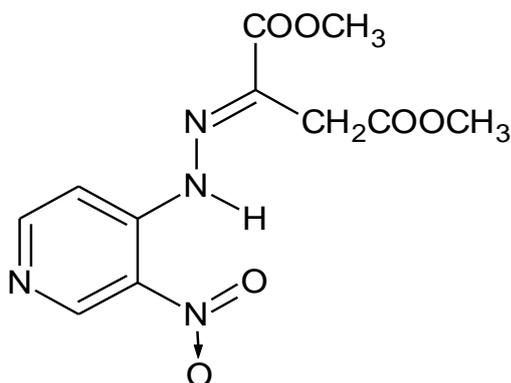
M = 154 g/mol

$P_f = 214-217$ °C

Rendement : 80%

IR (KBr) : 3360 et 3204 cm^{-1} (NH_2) ; 3085 cm^{-1} (NH) ; 1636 et 1552 cm^{-1} (NO_2) ; 1360 et 1036 cm^{-1} (C=N).

3. 2. Préparation de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle:



Dans un erlenmeyer on dissout 1g (6,4mmol) de 4-hdrazino-3-nitropyridine dans 30 ml de méthanol et sous agitation on égoutte 0,92 g (6,6mmole) de l'acéthylène dicarboxylate de diméthyle dissous dans 10ml de méthanol. On laisse le mélange réactionnel sous agitation jusqu'à formation d'un précipité. Ce dernier est filtré sous vide et recristallisé dans le méthanol.

$C_{11}H_{12}O_6N_4$: Cristaux marron

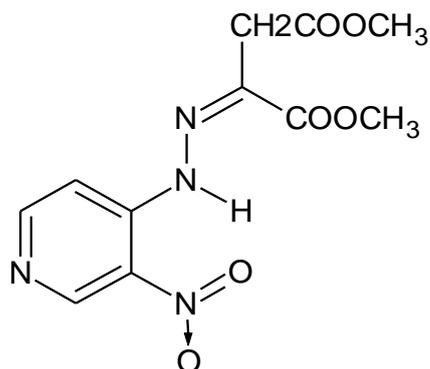
$M = 296$ g/mol

$P_f = 122-125$ °C

Rendement = 75%

IR (KBr) : 1721 cm^{-1} (C=O) ; 1604 cm^{-1} (NO₂) ; 3238 cm^{-1} (NH).

3. 3. Préparation de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle:



Dans un erlenmeyer on dissout 1 g (6,4 mmol) de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle dans 10ml d'acide acétique et on laisse le mélange sous agitation pendant 2 heures ensuite on chauffe pendant 3 minutes, on chasse le solvant et on recristallise le produit obtenu dans le méthanol.

$C_{11}H_{12}O_6N_4$: Cristaux jaunes.

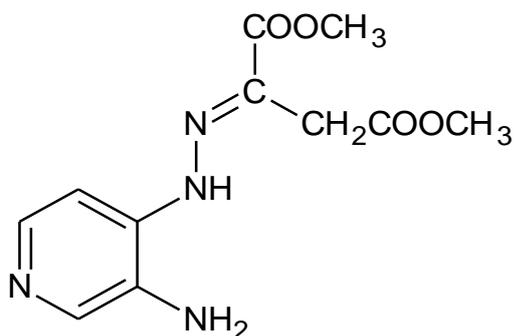
$M = 296$ g/mol

$P_f = 114 - 117$ °C

Rendement = 67%

IR (KBr) : 1698 et 1735 cm^{-1} (C=O) ; 1612 cm^{-1} (NO₂) ; 3224 cm^{-1} (NH).

3. 4. Préparation de (E)-(3-amino pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle



Dans le réacteur correspondant on suspend 0,5 g (1,6 mmol) de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle dans le méthanol et après ajout environ de 10 mg de Pd/C comme catalyseur le mélange est hydrogéné sous agitation à température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous vide dans un évaporateur rotatif on obtient un produit. Ce dernier est recristallise dans le méthanol.

$C_{11}H_{14}O_4N_4$: Cristaux blancs.

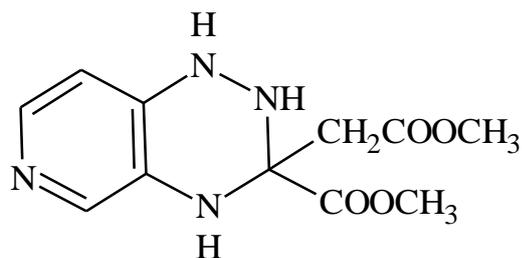
M = 266 g/mol

$P_f = 112 - 114$ °C

Rendement = 20%

IR (KBr) : 1724 et 1698 cm^{-1} (C=O) ; 3350 et 3319 cm^{-1} (NH₂).

3.5. Préparation du dérivé pyrido [3,4-*e*][1,2,4]triazine :



Dans un erlenmeyer on dissout 0,5 g (1,6 mmol) de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle dans 50 ml d'acide acétique, on ajoute 2 g de poudre de zinc et on laisse sous agitation pendant 3 heures et on chauffe pendant quelque minute. Ensuite on chasse le solvant et on recristallise le produit obtenu dans le méthanol.

$C_{10}H_{12}O_4N_4$: Cristaux gris.

$M = 252 \text{ g/mol}$

$P_f = 170 - 172 \text{ }^\circ\text{C}$

Rendement = 25 %

IR (KBr) : 2955, 2918 et 2849 cm^{-1} (NH) ; 1619 cm^{-1} (C=O) ; 1462 et 1377 cm^{-1} (CN)

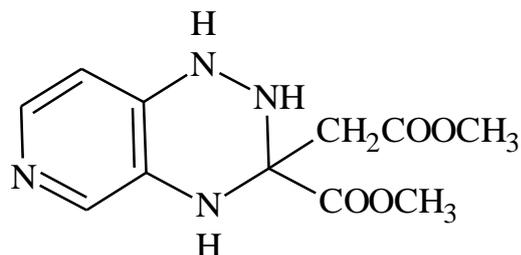
3.6. Réduction de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle par la poudre de fer :

Dans un erlenmeyer on dissout 0,47 g (1,5 mmole) de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle dans 50 ml d'acide acétique, on ajoute 2 g de poudre de fer et on laisse sous agitation à froid pendant 48 heures. Après filtration du mélange et évaporation de la solution on obtient un produit huileux.

3. 7. Réduction de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle par hydrogénation catalytique :

Dans le réacteur correspondant on suspend 0,5 g (1,6 mmol) de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle dans le méthanol et après ajout environ de 10 mg de Pd/C comme catalyseur le mélange est hydrogéné sous agitation à température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous vide dans un évaporateur rotatif on obtient le produit de départ.

3.8. Réduction de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle Par la poudre de Zinc :



Dans un erlenmeyer on dissout 0,5 g (1,6 mmol) de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle dans 50 ml d'acide acétique, on ajoute 2 g de poudre de zinc et on laisse sous agitation pendant 3 heures et on chauffe pendant quelque minute. Ensuite on chasse le solvant et on recristallise le produit obtenu dans le méthanol.

$C_{10}H_{12}O_4N_4$: Cristaux gris.

$M = 252$ g/mol

$P_f = 168 - 170$ °C

Rendement = 27 %

IR (KBr) : 2956, 2919 et 2849 cm^{-1} (NH) ; 1647 cm^{-1} (C=O) ; 1463 cm^{-1} (CN)

3.9. Réduction de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle par la poudre de Fer:

Dans un erlenmeyer on dissout 0,3 g (1,01 mmole) de (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle dans 20 ml d'acide acétique, on ajoute 2 g de poudre de fer et on laisse sous agitation pendant 48 heures à température ambiante. Après filtration du mélange et évaporation de la solution on obtient un produit huileux.

Conclusion

L'objectif de ce travail était la synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive à partir de (3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle.

Les composés de départ sont obtenus par condensation de la 4-hydrazino-3-nitropyridine avec l'acétylène dicarboxylate de diméthyle. Cette réaction est diastéréo sélective. Ainsi à température ambiante dans le méthanol il se forme exclusivement l'isomère (E). En traitant ce dernier dans l'acide acétique à chaud, il se transforme facilement et complètement en isomère (Z) thermodynamiquement plus stable.

Les (E)- et (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle se différencient nettement par leur point de fusion.

La réduction de (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle par l'hydrogénation catalytique s'arrêta au (E)-(3-amino pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle correspondant. Une cyclisation réductive n'a pas eu lieu. Par contre le traitement avec la poudre de Zinc dans l'acide acétique à chaud donne le dérivé pyridotriazine. Mais avec la poudre de fer a donné un produit huileux.

En revanche la réduction du diastéréoisomère (Z) par l'hydrogénation catalytique et par la poudre de fer a donné un produit huileux. Et avec la poudre de Zinc a donné le dérivé pyridotriazine.

Cependant une caractérisation complète par résonance magnétique nucléaire (RMN) est obligatoire pour confirmer ces résultats et d'établir les structures des composés obtenus.

Références bibliographiques

- [1]. Pozharskii F, Soldatenkov AT, Katritzky AR. Heterocycles in Life and Society, Ed. Wiley: New York; **1997**. pp.301.
- [2]. Salat K, Moniczewski A, Librowski T. Nitrogen, oxygen or sulfur containing heterocyclic compounds as analgesic drugs used as modulators of the nitroxidative stress. *Mini Rev Med Chem.* **2013** , 335–352.
- [3]. H. Berrie, G. T. Newbold, F. S. Spring, *J. Chem. Soc.* **1952**, 2042.
- [4]. J. C. E. Simpson, *Chem. Soc.* **1945**, 646.
- [5]. C. M. Suter, *J. Chem.* 1929, Soc. 2581.
- [6]. N. J. Leonard, S. N. Boyd, *J. Org. Chem.* 11, 405, **1946**.
- [7]. L51. C. King, M. McWhiter, D. M. Barton, *J. Am. Soc.* 67, 2089, **1945**.
- [8]. G. R. Ramage, G. Trappe, *J. Chem. Soc.* 4406, **1952**.
- [9]. K. Fleischer, K. Schranz, **1922**, B. 55, 3253.
- [10]. H. H. Hodgson, E. R. Ward, *J. Chem. Soc.* **1947**, 327.
- [11]. J. R. Sampey, E. E. Reid, *J. Am. Chem.* **1947**, Soc. 69, 712.
- [12]. W. E. Kuhs, *Organic. Synthesis.***1943**, Vol.II, 447.
- [13]. N. A. Silk, C. N. Martin, *J. Chem. Res. (S)* **1987**, 247.
- [14]. G. Just, Z. Y. Wang, L. Chan, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1030.
- [15]. B. Kohne, K. Praefcke, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 265.
- [16]. J. George, S. Chandrasekaran, *Synthesis. Commun.***1983**, 13, 495.
- [17]. R. A. Johnstone, A. H. Wilby, D. Entwistle, *Chem. Rev.* **1985**, 85, 129.
- [18]. S. Ram, R. E. Ehrenkauf, *Synthesis.* **1988**, 91.
- [19]. R. A. Rampulla, R. K. Russel, *Synthesis. Commun.* **1986**, 16, 1229.
- [20]. J. G. Westra, *Carcinogenesis.* **1981**, 2, 355.
- [21]. C. S. Rondestvedt, T. A. Johnson, *Synthesis*, **1977**, 850.
- [22]. M. Petrini, R. Ballini, G. Rosini, *Synthesis.* 1987, 713.
- [23]. R. T. Coutts, *J. Chem. Soc.* **1969**, 713.
- [24]. A. A. Banerjee, D. Mukesh, *J. Chem. Commun.***1988**, 1275.
- [25]. S. Ram, R. E. Ehrenkauf, *Tetrahedron Lett.* 25. **1984**, 3415.
- [26]. S. Ram, R. E. Ehrenkauf, *Synthesis.* **1986**, 133.
- [27]. Hossein Naeimi, Nasrin Alishahi, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, Volume 20, Issue 4, 25 Juillet **2014**, Pages 2543–2547

- [28]. Wei Lin, Ming-Hua Hu, Xian Feng, Cheng-Pao Cao, Zhi-Bin Huang, Da-Qing Shi, *Tetrahedron*, Volume 69, Issue 32, 12 August **2013**, Pages 6721–6726
- [29] Qiao Yan, Emma Gin, Malgorzata Wasinska-Kalwa, Martin G. Banwell, Paul D. Carr, *J. Org. Chem.*, February 2017, vol 82, 4148–4159
- [30]. Meng-Yang Chang, Yi-Chia Chen, Chieh-Kai Chan, *Tetrahedron Letters* vol 55, March 2014, pages 2876–2878
- [31]. K. B. Abireimov, N. S. Mukhamedov, M. Zh. Aiyymbetov and Kh. M. Shakhidoyatov, *Chemistry of heterocyclic Compounds*, **2010**, 46, 941
- [32]. Yu. N. Tkachenko, E. B. Tsupark and A. F. Pozharkii, *Chemistry of heterocyclic Compounds*, Vol. 36, N°3, **2000**, 307.
- [33]. M. Khodja, S. Moulay, H. Boutoumi and H. Wilde, *Heteroatom Chemistry*, **2006**, 17, 166.
- [34]. Chintakunta Ramesh, B. Rama Raju, Veerababurao Kavala, Chun-Wei Kuo, Ching-Fa Yao., *Tetrahedron*, **2011**, 1187.
- [35]. Bunce, R.A., Herron, D.M., and Ackerman, M.L. *J. Org. Chem.*, 65, (**2000**), 2847
- [36]. Li, D., Zhao, R.A., and LaVoie, E.J., *J. Org. Chem.* 56, **2000**, 2802
- [37]. Kentaro Okuma, Jun-ichi Seto, Noriyoshi Nagahora, Kosei Shioji, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, Vol 47, November **2010**, Pages 1372-1378
- [38]. Sheng Wang, Chao Zhao, Ting Liu, Lifang Yu, Fan Yang, Jie Tang. *Tetrahedron* Volume 72, Issue 44, 3 November **2016**, Pages 7025–7031
- [39]. M. Khodja, D. Sicker, and H. Wilde, *Heterocycles*, 1994, 37, 401.
- [40]. P.T. Parvatkar, P.S. Parameswaran, S.G. Tilve, *Tetrahedron Letters*, Volume 48, 2007, 7870, 7872.
- [41]. N. Ono, *the Nitro Group in Organic synthesis*, 2001, 302.
- [42]. M. Makosza, J. Stalewski and O.S. Maslennikova, *synthesis*, 197, 1131.
- [43] Tristan A. Reekie, Iain S. McGregor, Michael Kassiou, *Tetrahedron Letters*, Volume 55, Issue 33, 13 Aout 2014, Pages 4568-4571
- [44] Nikita Parekh, Joice Thomas, Jubi John, Radhika Kusurkar, Wim M. De Borggraeve, Wim Dehaen, *J. Org. Chem.* 2014, 79, 5338–5344
- [45]. Virender Singh, Samiran Hutait and Saujay Batra, *Eur. J. Organic. Chem*, **2009**, 3454.
- [46]. Virender Singh, Samiran Hutait and Saujay Batra, *Eur. J. Organic. Chem*, **2009**, 3454.
- [57]. A. Lewis and R. G. Shepherd, *J. Heterocyclic Chemistry* **1971**, 8, 41.

Annexe

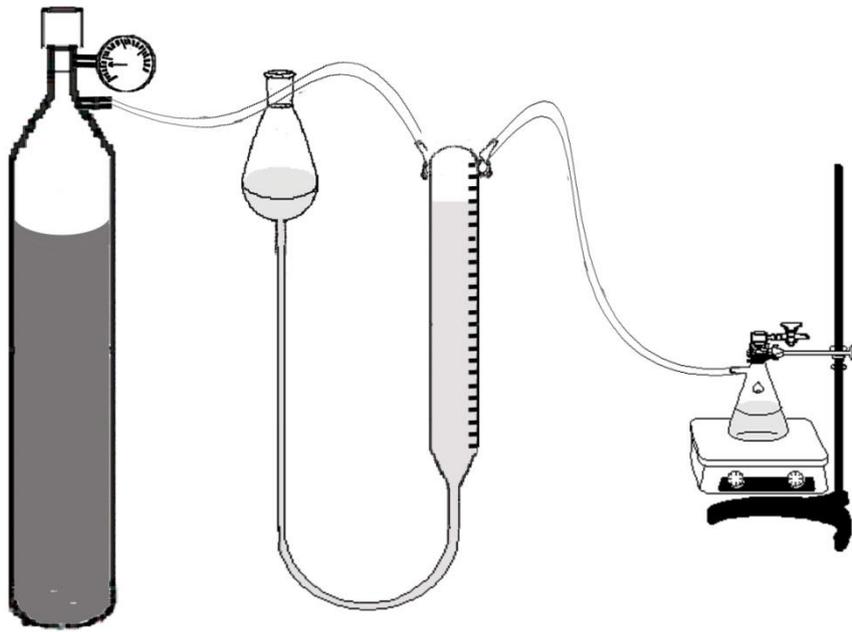


Figure 3.2 : Dispositif expérimental d'un montage de l'hydrogénation catalytique

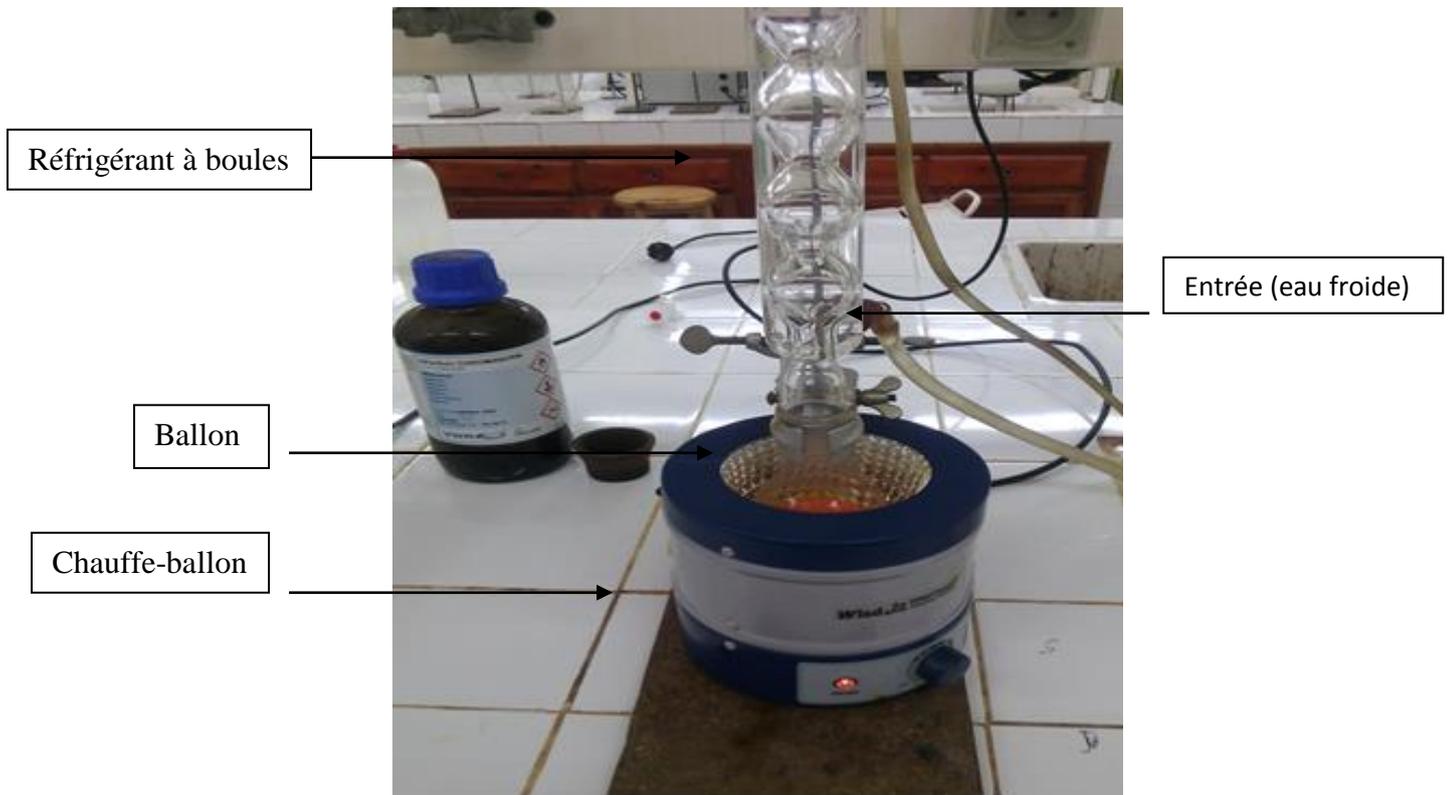


Figure 3.4 : Dispositif expérimental d'un montage de chauffage a reflux



Figure 3.5 : 4-hydrazino-3-nitro pyridine

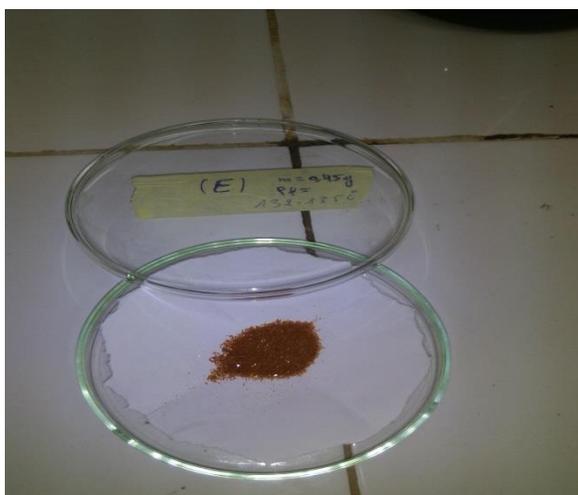


Figure 3.6 : (E)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle

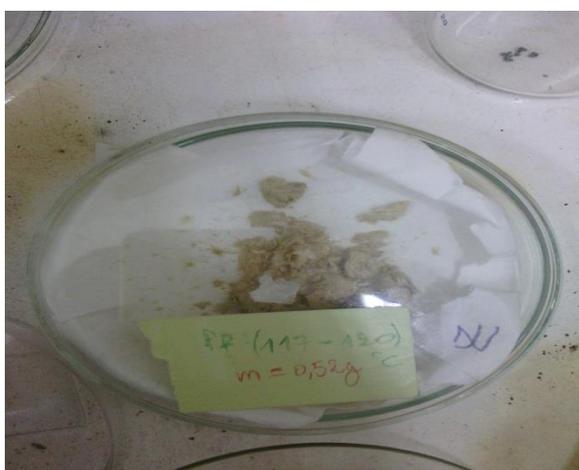


Figure 3.7 : (Z)-(3-nitro pyridin-4-yl) hydrazono oxaloacétate de diméthyle