

UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA

Faculté des Sciences de l'Ingénieur
Département de Chimie Industrielle

MEMOIRE DE MAGISTER

Spécialité: Génie chimique

Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive à partir de (3-nitro-2-pyridyl) hydrazono oxaloacétate de dialkyle

Présenté par

M^{lle} Cheurfa Zahia

Devant le jury composé de:

Mr S.MOULAY	Professeur.	USDB	Président
Mme S.KASMI	Maitre de conférences A	USDB	Examineur
Mr M.EL HATTAB	Maitre de conférences A	USDB	Examineur
Mr M.KHODJA	Maitre de conférences A	USDB	Rapporteur

Novembre 2011

Résumé

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

Les (3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de dialkyle peuvent exister sous deux configurations diastéréoisomères de la forme (E) et (Z).

Les isomères (E) se cyclisent spontanément par hydrogénation catalytique et par réduction avec le dithionite de sodium en de nouveaux dérivés pyrazoles.

L'hydrogénation catalytique et la réduction par le dithionite de sodium des isomères (Z) s'arrêtent aux amines correspondantes. Une cyclisation réductive n'a pas eu lieu.

Le chauffage dans le méthanol d'un dérivé pyrazole a donné un composé pur dont la structure reste à élucider.

Les composés synthétisés ont été caractérisés par la spectrophotométrie IR, la résonance magnétique nucléaire du proton ^1H et du carbone ^{13}C et la spectrométrie de masse.

Mots clés : Hydrazones, pyrazoles, hydrogénation catalytique, réduction.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie organique(232), département de chimie industrielle, faculté des sciences de l'ingénieur, Université Saad Dahlab de Blida.

Tout d'abord, je tiens à remercier Monsieur **Khodja Mohamed**, promoteur et responsable du laboratoire pour m'avoir accueillie dans son équipe et de m'avoir confié ce projet de mémoire de magister qui m'a permis de découvrir l'univers de la chimie des hétérocycles.

Je remercie Monsieur le président S.Moulay Professeur à l'université Saad Dahlab de Blida ainsi que Monsieur M. El Hattab et Madame S.Kasmi, maitres de conférences (A) à l'université Saad Dahlab de Blida, membres de jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'accepter de juger ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au Pr.Dr, Dieter Sicker de l'université de Leipzig en Allemagne pour le temps qu'il nous a consacré pour la réalisation et l'éclaircissement des spectres RMN.

Je remercie particulièrement M. Leutrache Hichem pour l'aide et le soutien qu'il m'a apporté durant mes années de magister. Je remercie également monsieur K.Hachama, M^{elle}Khen Asma et M^{elle} Messaadia Farida pour leur sympathie et collaboration à ce travail.

Enfin, je remercie chaleureusement tout l'ensemble de mes collègues techniciens, ingénieurs, administrateurs et enseignants pour leur aide apportée durant ces années de travail.

Et pour finir, je n'oublie pas de remercier mes parents, toute ma famille mais aussi mes amies pour leur soutien et leurs encouragements pendant toutes ces années de labeur.

Abstract

In the present work we have developed a new synthesis of nitrogen heterocycles.

The dialkyl (3-nitro-2-pyridyl) hydrazone oxaloacetate can exist in two diastereoisomers configurations of the form (E) and (Z).

The isomers (E) cyclized spontaneously by catalytic hydrogenation and by reduction with sodium dithionite for the new pyrazole derivatives.

The catalytic hydrogenation and reduction with sodium dithionite of (Z) isomers stop at the corresponding amines. Reductive cyclization did not occur.

Heating a derivative pyrazole in methanol gave a purr compound a structure that remains to be elucidated.

The synthesized compounds were characterized by IR spectroscopy, nuclear magnetic resonance of the proton ^1H and carbon ^{13}C and mass spectrometry.

Keywords: Hydrazones, pyrazoles, catalytic hydrogenation, reduction

Liste des figures	Page
Figure 2.1: Spectre IR de la 2-hyrazino-3-nitropyridine.....	25
Figure 2.2: Spectre IR de (E)-3-nitro-2-pyridylhydrazono-oxaloacétate de méthyle.....	28
Figure 2.3: Spectre IR de (E)-3-nitro-2-pyridylhydrazono-oxaloacétate d'éthyle.....	28
Figure 2.4: Spectre IR de (Z)-3-nitro-2-pyridylhydrazono-oxaloacétate de méthyle.....	29
Figure 2.5: Spectre IR de (Z)-3-nitro-2-pyridylhydrazono-oxaloacétate d'éthyle.....	29
Figure 2.6: Spectre ¹ H-RMN de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	30
Figure 2.7: Spectre ¹ H-RMN de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	30
Figure 2.8 : Spectre ¹ H-RMN de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	31
Figure 2.9: Spectre ¹ H-RMN de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	31
Figure 2.10 : Spectre ¹³ C-RMN de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	32
Figure 2.11 : Spectre ¹³ C-RMN de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	33
Figure 2.12 : Spectre ¹³ C-RMN de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diéthyle	34
Figure 2.13 : Spectre ¹³ C-RMN de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate diéthyle	34
Figure 2.14: Spectre de masse de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	35
Figure 2.15 : Spectre de masse de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	35
Figure 2.16: Spectre de masse de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	36

Figure 2.17 : Spectre de masse de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	36
Figure 2.18: Spectre IR de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy -1H-pyrazole-3-carboxylate de méthyle.....	41
Figure 2.19 : spectre IR de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-oxo-4,5-dihydro -1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.....	41
Figure 2.20 : Spectre ¹ H-RMN de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy -1H-pyrazole-3-carboxylate de méthyle.....	42
Figure 2.21: Spectre ¹ H-RMN de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-oxo-4,5-dihydro -1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.....	43
Figure 2.22: Spectre ¹³ C-RMN de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy -1H-pyrazole-3-carboxylate de méthyle.....	44
Figure 2.23: Spectre ¹³ C-RMN de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-oxo-4,5-dihydro -1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.....	44
Figure 2.24 : Spectre de masse RMN de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy -1H-pyrazole-3-carboxylate de méthyle.....	45
Figure 2.25 : Spectre de masse de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-oxo-4,5-dihydro -1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.....	45
Figure 2.26 : Spectre IR du composé pur.....	48
Figure 2.27 : Spectre ¹ H-RMN du composé pur.....	49
Figure 2.28 : Spectre ¹³ C-RMN du composé pur.....	50
Figure 2.29: Spectre de masse du composé pur.....	51
Figure 2.30: Spectre IR de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy -1H-pyrazole-3-carboxylate de méthyle.....	53
Figure 2.31 : Spectre IR de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-oxo-4,5-dihydro -1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.....	53
Figure 2.32 : Spectre IR de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	56
Figure 2.33 : Spectre ¹ H-RMN de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	57
Figure 2.34 : Spectre ¹³ C-RMN de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono Oxaloacétate de diméthyle.....	57

Figure 2.35 : Spectre de masse de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	58
Figure 2.36: Spectre IR de (Z)-3-amino-2-pyridylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	59
Figure 2.37 : Spectre ¹ H-RMN de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle	60
Figure 2.38 : Spectre ¹³ C-RMN de (Z)- (3-amino-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	61
Figure 2.39 : Spectre de masse de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	62

Liste des schémas:	Page
Schéma 2.1 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.....	24
Schéma 2.2 : synthèse des hydrazones des esters diméthylque et diéthylique de l'acide oxaloacétique.....	26
Schéma 2.3 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé A.....	37
Schéma 2.4 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé B.....	38
Schéma 2.5 : Cyclisation réductive de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	39
Schéma 2.6 : Cyclisation réductive de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	40
Schéma 2.7 : Les formes tautomères des dérivés de pyrazole	46
Schéma 2.8 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive de l'isomère (Z) menant aux composés 6 et 7.....	52
Schéma 2.9 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive de l'isomère (Z) menant au composé C.....	54
Schéma 2.10: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé D.....	55
Schéma 2.11: Synthèse de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	55
Schéma 2.12 : Réduction de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de méthyle par le dithionite de sodium.....	58

Sommaire

Remerciements.....	02
Sommaire.....	04
Liste des schémas.....	05
Liste des figures.....	06
Résumé.....	09
Introduction.....	12
Chapitre1: Partie bibliographique	
1.1. Introduction :.....	13
1.2. Réduction des composés nitrés	13
1.3. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive	14
1.3.1. Synthèses d'hétérocycles à cinq membres	14
1.3.2. Synthèse d'hétérocycles à 6 membres	16
1.3.3. Synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 membres.....	20
1.3.4. Synthèse d'hétérocycles à 7 membres.....	21
Chapitre 2 : Partie générale	
2.1. Synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.....	24
2.2. Synthèse de (E)- et (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de dialkyle.....	25
2.3. Cyclisation réductive de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de dialkyle	37
2.4. Réduction des isomères (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de dialkyle	54
Chapitre 3: Partie expérimentale	
3.1Appareillages.....	63
3.2Produits utilisés.....	64
3. 3. Préparation de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.....	65
3. 4. Préparation de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de dialkyle.....	66
3. 5. Préparation de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de dialkyle.....	67
3. 6. Préparation des dérivés pyrazoles.....	69
3.7 Préparation du composé pur	71
3.8. Préparation de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono- oxaloacétate de diméthyle...	72
3.9. Préparation de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono- oxaloacétate de diméthyle par réduction avec le dithionite de sodium	73
Conclusion.....	74
Références bibliographiques.....	76

Introduction

L'importance des composés hétérocycliques ne peut pas être exagérée; environ la moitié de tous les composés organiques connus contiennent un noyau hétérocyclique. Ces composés, qu'ils soient produits naturels ou de molécules conçues, sont responsables d'une étonnante variété de processus biologiques et sont inscrits dans la majorité des produits pharmaceutiques.

En effet, les hétérocycles, en particulier les hétérocycles azotés, constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels tels que les acides nucléiques, les alcaloïdes comme la nicotine ou la caféine ou encore les phéromones [1], particulièrement importantes dans la chimie des arômes et des parfums [2].

L'industrie chimique a également puisé dans la chimie hétérocyclique. Les hétérocycles synthétiques sont largement utilisés comme herbicides, fongicides, pesticides [3] et colorants [4].

Parmi les hétérocycles à activité biologique, la pyridine et ses dérivés ont fait l'objet de nombreuses études concernant leurs différentes actions au niveau des récepteurs hormonaux ou neurotransmetteurs. Ces derniers peuvent être mis en cause dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie de Creutzfeld-Jacob, la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson [5] ou bien encore la maladie d'Alzheimer [6].

La synthèse de composés hétérocycliques dispose d'une vaste et longue histoire dans laquelle de nombreuses synthèses classiques ont été développées, mais des défis importants demeurent.

Nombreux sont les hétérocycles azotés doués d'activité biologique qui sont obtenus par cyclisation réductive à partir des composés ortho nitrés aromatiques appropriés.

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

A cet effet les objectifs suivants sont à réaliser :

- 1/ Synthèse et caractérisation de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.
- 2/ Synthèse et caractérisation des diastéréoisomères (E)- et (Z)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazones des esters méthylique et éthylique de l'acide oxaloacétique.
- 3/ Etude de la réduction de ces isomères par :
 - Hydrogénation catalytique.
 - Autres méthodes de réduction.

Le présent mémoire comporte trois grands chapitres :

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

Le deuxième chapitre décrit en détails les synthèses des composés, leurs caractérisations par les différentes méthodes physiques d'analyse avec les discussions des résultats.

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

Chapitre 1

Partie bibliographique

1. 1. Introduction :

Les composés aromatiques nitrés ont une grande importance dans la synthèse organique. Leur réduction conduit aux produits de départ pour la préparation des colorants azoïques, qui sont d'une grande importance économique, en médicaments et pour la synthèse de différents hétérocycles azotés.

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

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

1. 2. Réduction des composés nitrés :

Pour la réduction des composés aromatiques nitrés sont surtout mis en œuvre les méthodes classiques de réduction, tels que le fer dans l'acide acétique [7,8] ou dans l'acide chlorhydrique [9,10], l'étain dans l'acide chlorhydrique [11], le sulfure de sodium [12] le dithionite de sodium [13-15], le zinc dans l'acide acétique [16,17]. Mais l'hydrogénation catalytique sous l'emploi de PtO₂ [18,19] ou Pd/C [20,21] 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 [22,23]. Ainsi par exemple les donneurs d'hydrogène catalysés par le palladium comme le cyclohexène [24], l'hydrazine [25,26], le tétrahydroborate de sodium [27,28], l'acide formique [29] ou bien le formiate d'ammonium [30, 31] 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, 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 azotés par cyclisation réductive :

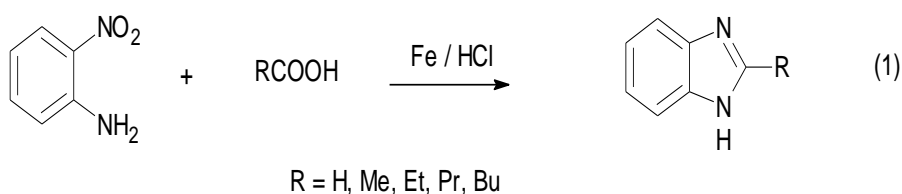
La cyclisation réductive des composés nitrés offre une possibilité de synthèse d'hétérocycles azotés de 5, 6 et 7 membres.

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

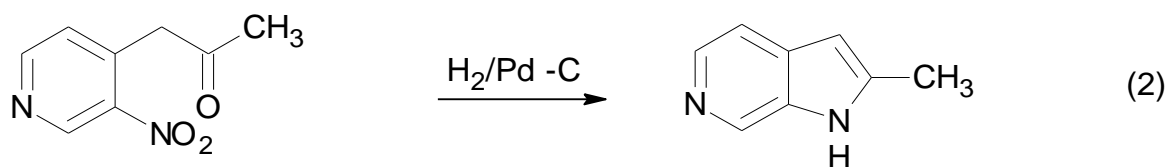
En revanche, la formation d'hétérocycles à 7 membres est plus exigeante et en règle générale ne se produit pas spontanément. Elle se déroule dans des étapes séparées des réactions de réduction.

1. 3.1. Synthèse d'hétérocycles à cinq membres :

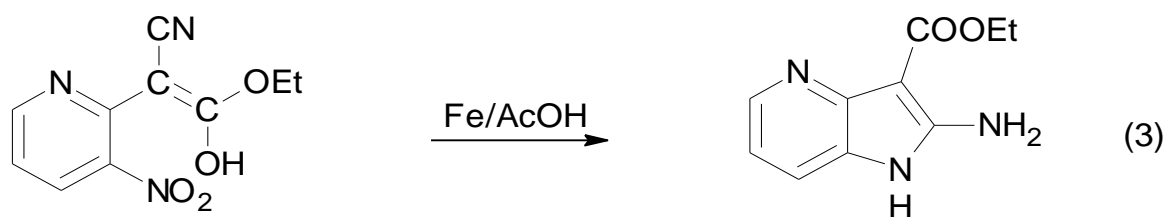
Récemment, de nouveaux dérivés benzimidazoles doués d'une haute activité biologique sont obtenus, avec des rendements variables, à partir de l'ortho-aniline et des acides aliphatiques par cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide chlorhydrique [32].Eq (1)



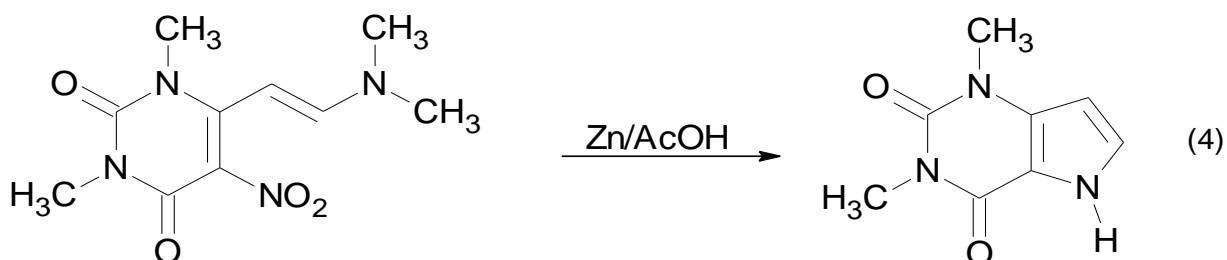
La 2-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine est obtenue par hydrogénation catalytique à partir de (3-nitro-4-pyridyl)acétone [33].Eq (2)



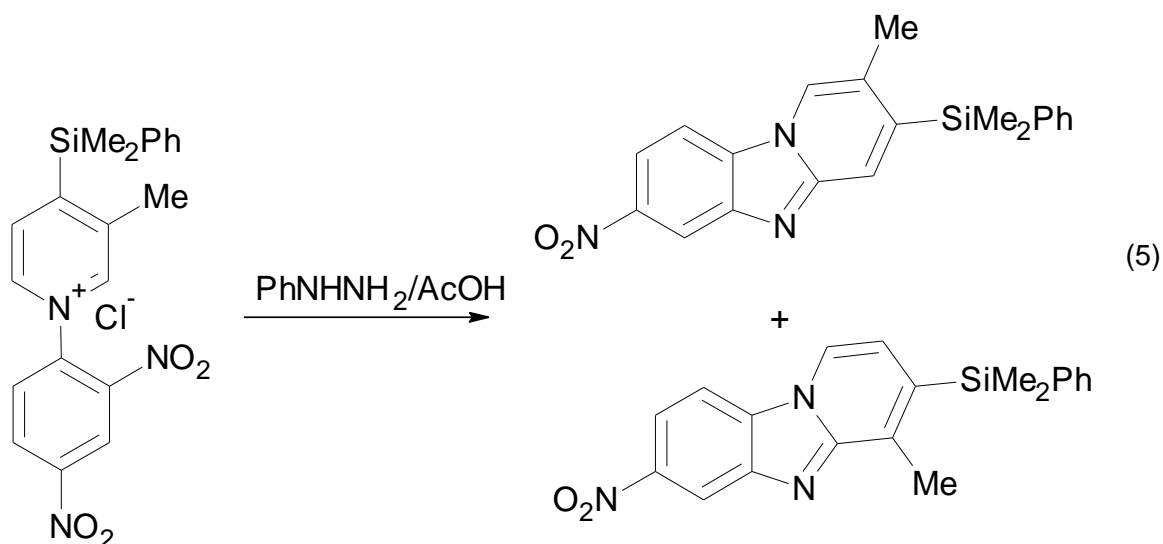
De même le 2-amino-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-3-carboxylate d'éthyle est obtenu par cyclisation réductive au moyen de la poudre de fer dans l'acide acétique à partir de 3-éthoxy-3-hydroxy-2-(3-nitropyridin-2-yl)prop-2-ènenitrile [34].Eq (3)



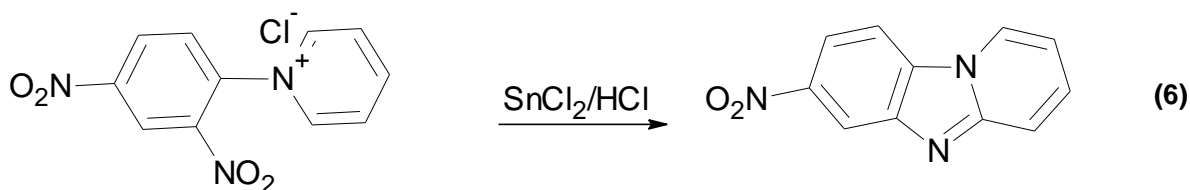
La 1,3-diméthyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4(3*H*,5*H*)-dione est obtenue par cyclisation réductive avec la poudre de zinc dans l'acide acétique à partir de 6-(2-diméthylamino)éthényl-1,3-diméthyl-5-nitropyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione [35].Eq(4)



La cyclisation réductive du chlorure de *N*-(2,4-dinitrophényl)-3-méthyl-4-diméthylsilylpyridium avec la phénylhydrazine dans l'acide acétique donne par réduction sélective les 7-nitro-2-méthyl- et 7-nitro-4-méthyl-3-diméthylphénylsilylpyrido [1,2-*a*]benzimidazoles [36]. Eq(5)

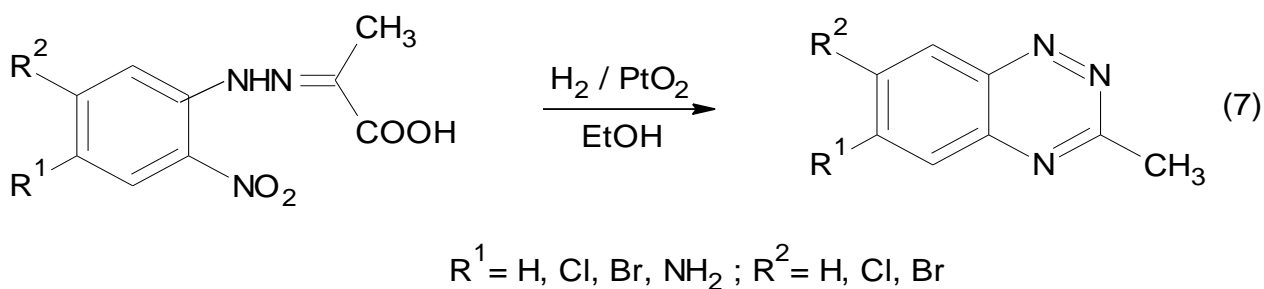


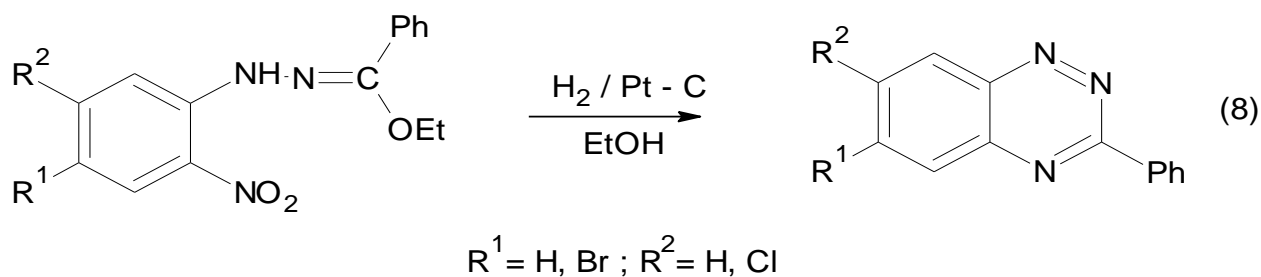
De même le 7-nitropyrido[1,2-a]benzimidazole est obtenu par cyclisation réductive à partir du chlorure de *N*-(2,4-dinitrophényl)pyridinium par réduction sélective avec le chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique [37].Eq (6)



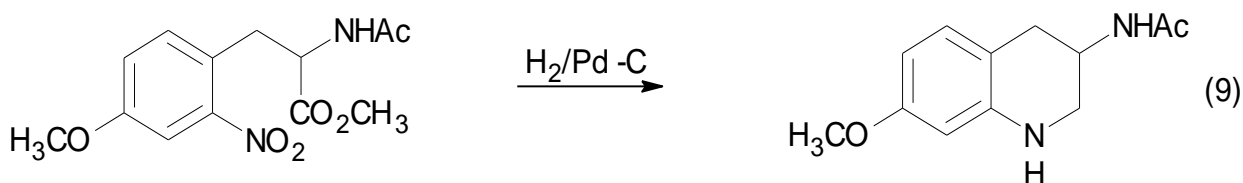
1. 3. 2. Synthèse d'hétérocycles à 6 membres :

A l'égard de l'objectif de ce travail la synthèse des dérivés 1,2,4-benzotriazine par cyclisation réductive occupe un intérêt particulier [38].Eq(7),Eq(8)

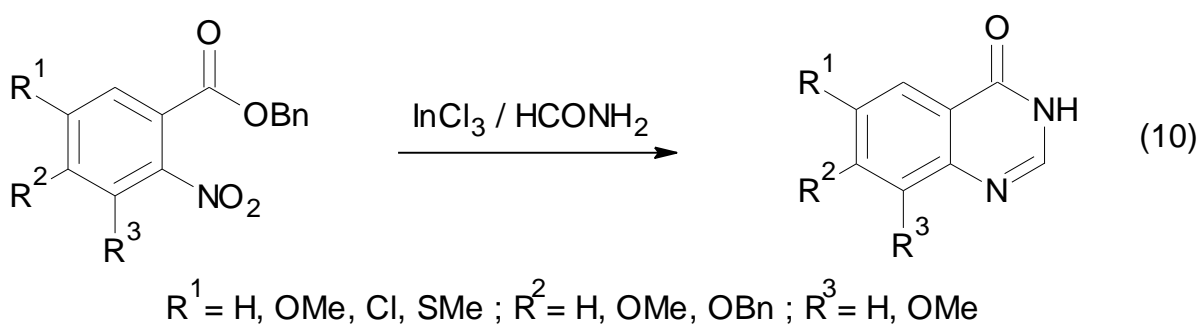




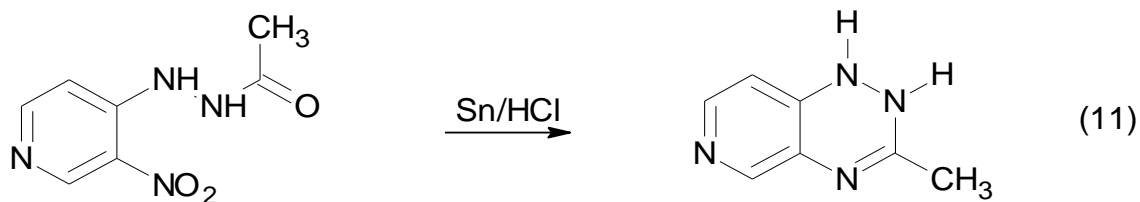
Le *N*-(7-méthoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl)acetamide est obtenu par cyclisation réductive par hydrogénation catalytique de 2-(acétylamino)-3-(4-méthoxy-2-nitrophényl)propanoate de méthyle [39].Eq(9)



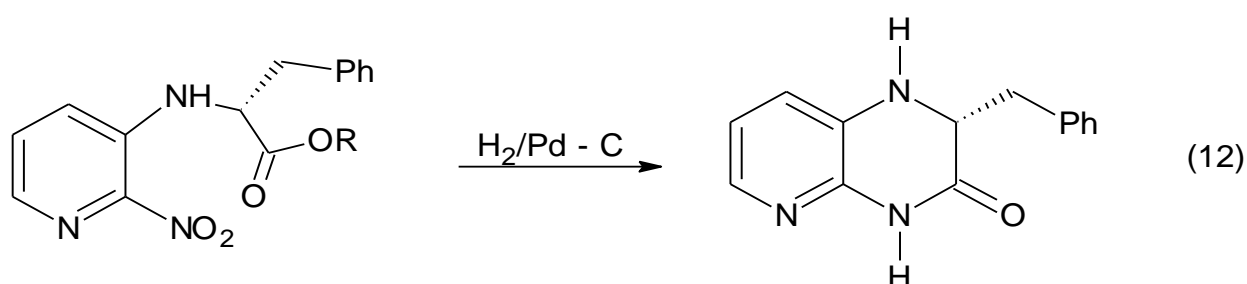
Le dérivé anticancéreux quinazolin-4(3*H*)-one est obtenu avec de hauts rendements par cyclisation réductive (one-pot) à partir du dérivé 2-nitrobenzoate de benzyle au moyen du chlorure d'indium dans le formamide [40].Eq (10)



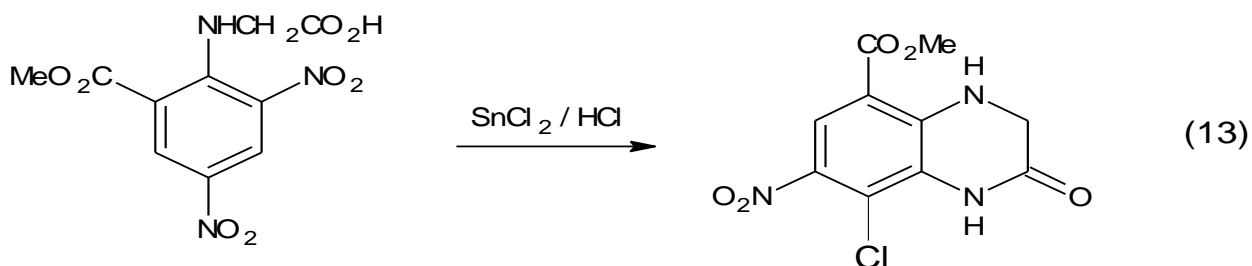
La réduction de *N*-(3-nitropyridin-4-yl)acétohydrazide avec l'étain dans l'acide chlorhydrique donne le 3-méthyl-1,2-dihydropyrido[3,4-*e*][1,2,4]triazine [41].Eq (11)



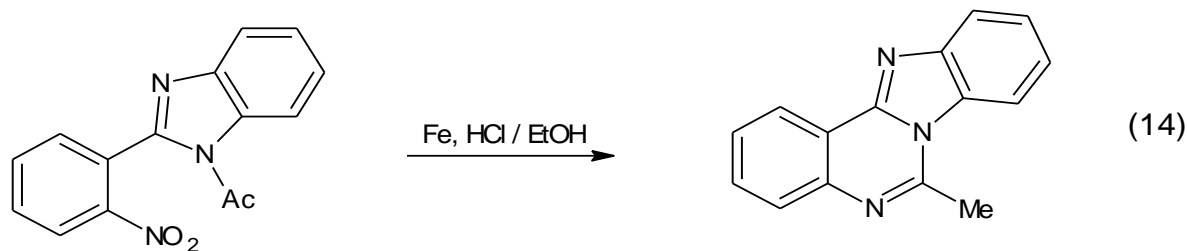
L'hydrogénation catalytique de *N*-(3-nitro-2-pyridyl)-L-phénylalanine donne directement par cyclisation réductive la 3-benzyl-1, 2, 3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-2-one [42].Eq(12)



Le composé biologiquement actif 8-chloro-7-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-5-carboxylate de méthyle est accessible à partir de *N*-(6-méthoxycarbonyl-2,4-dinitrophényl)glycine par cyclisation réductive avec le chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique [43].Eq (13)



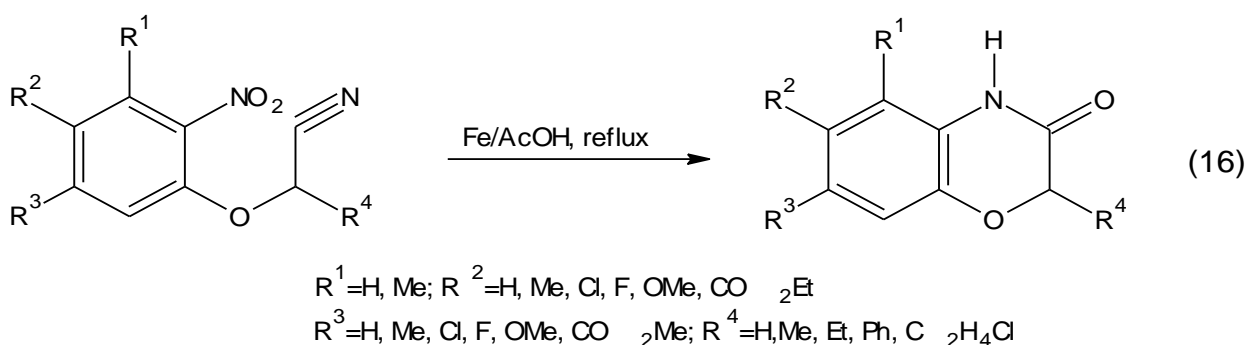
La 7-méthyl- benzimidazo[1,2-c]quinazoline est obtenue en une seule étape à partir de 1-acétyl-2-(2-nitrophényl)benzimidazole par cyclisation réductive avec le fer dans l'acide chlorhydrique et l'éthanol [44].Eq(14)



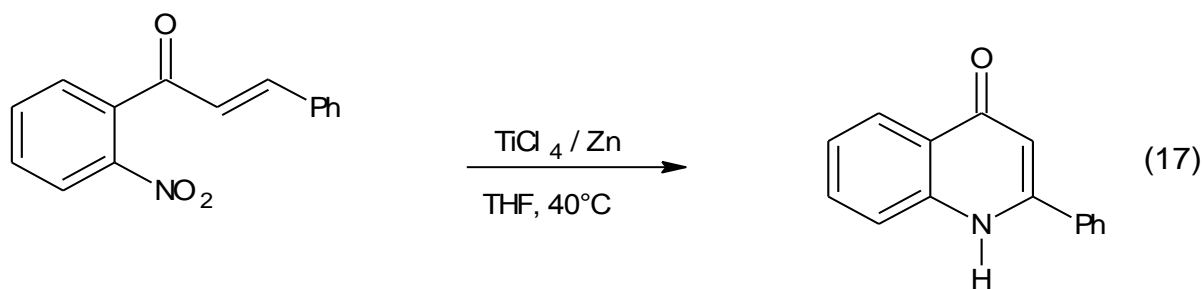
Une autre Benzimidazo[1,2-c]quinazoline non substituée est aussi obtenue par réduction de 2-(2-nitrophényl)benzimidazole avec $\text{TiCl}_4 / \text{Zn}$ et traitement ultérieur avec l'orthoformiate d'éthyle [45].Eq (15)



Une série de 1,4-benzoxazine-3(4H)-ones est facilement accessible par cyclisation réductive à partir de 2-(2-nitrophénoxy)acétonitrile au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [46].Eq (16)

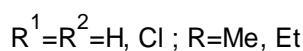
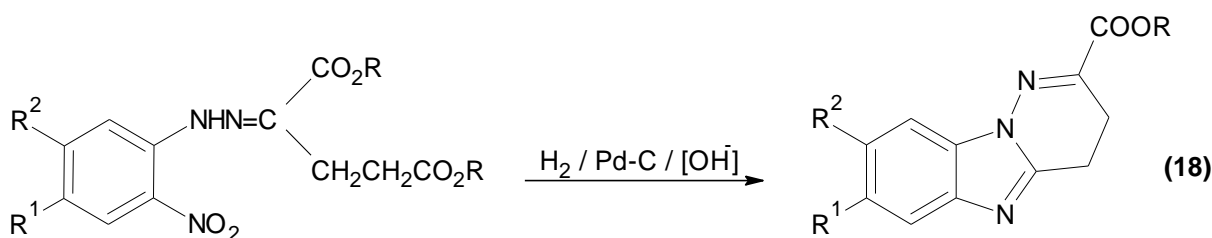


Une synthèse courte et facile de 2-phénylquinolin-4(1H)-one a été accomplie par une cyclisation réductive de (2E)-1-(2-nitrophényl)-3-phénylprop-2-en-1-one par le TiCl_4/Zn . Cette méthode présente des avantages d'accessibilité à des matériaux de départ. [47] Eq(17)

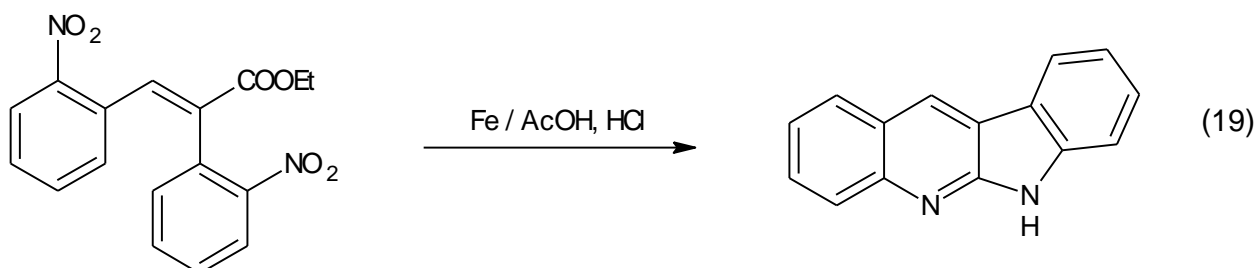


1. 3. 3. Synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 membres:

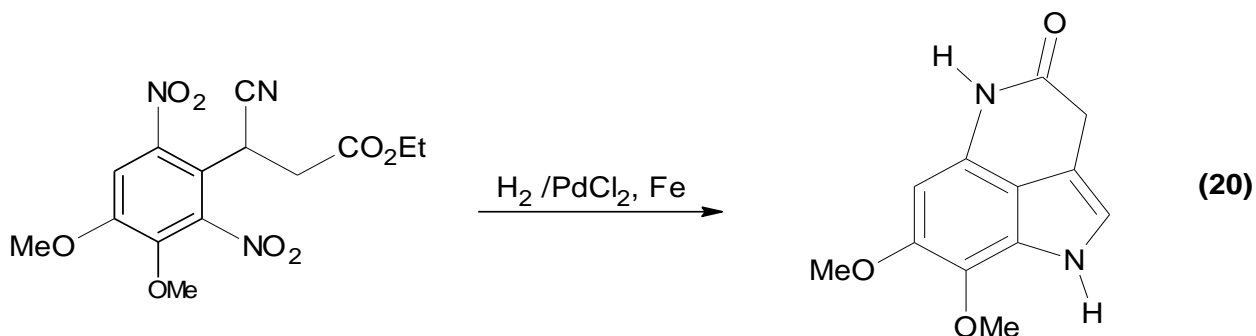
La cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono glutarate de dialkyle par hydrogénation catalytique avec traitement ultérieur du mélange réactionnel avec NaOH mène au dérivé pyridazino[1,6-a]benzimidazole [48].Eq(18)



L'alcaloïde cryptotackieine : 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoline doué d'activité pharmacologique isolé à partir de la plante tropicale *Criptolepis Sanguinolenta* est synthétisé à partir de (2*E*)-2,3-bis(2-nitrophényl)prop-2-énoate d'éthyle par une double cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide acétique en présence d'acide chlorhydrique [49].Eq (19)



Le 7,8-diméthoxy-1,5-dihydropyrrolo[4,3,2-*de*]quinolin-4(3*H*)-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 [50, 51].Eq (20)

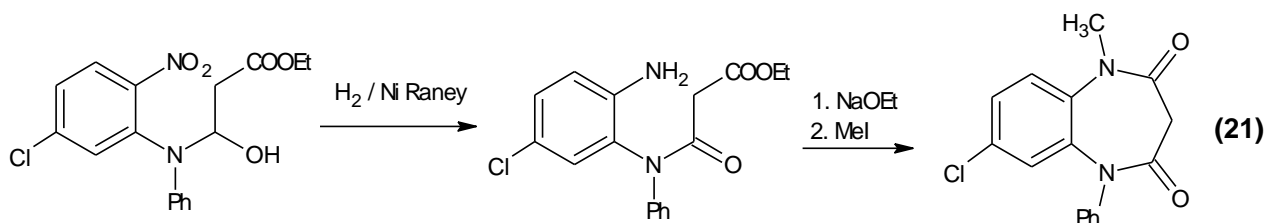


1. 3. 4. Synthèse d'hétérocycles à 7 membres :

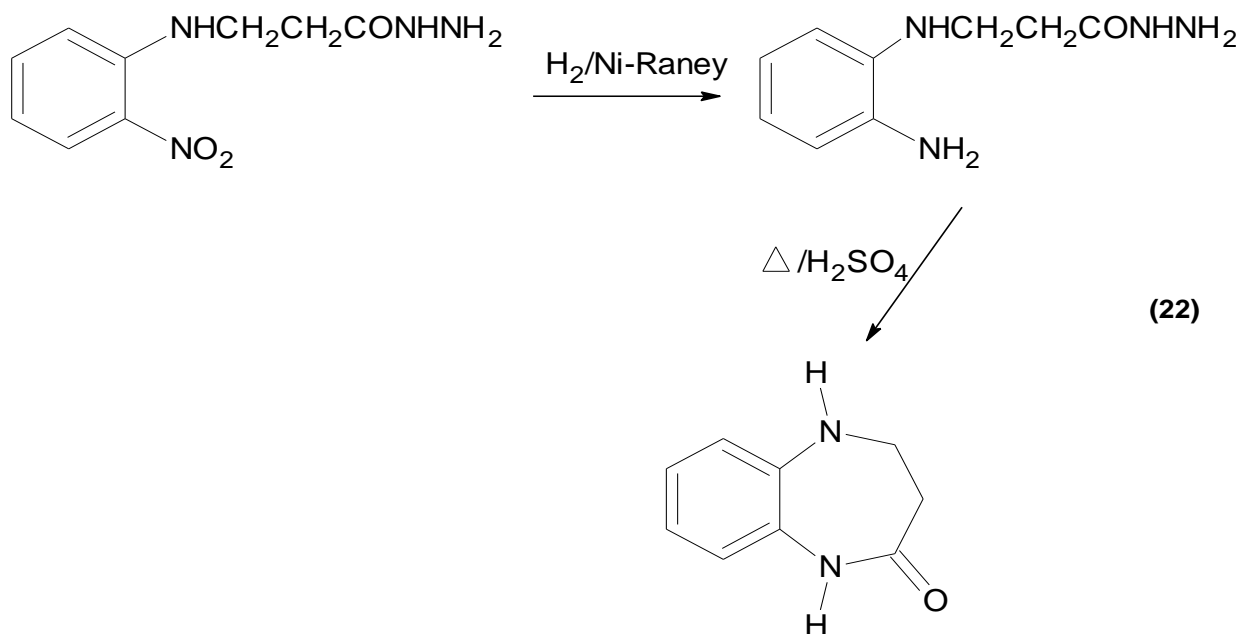
Les hétérocycles azotés à 7 membres ont une grande importance car ils sont le plus souvent doués d'activité pharmacologique.

Ainsi le tranquillisant clobazam : 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodiazepine-2,4(3*H*, 5*H*)-dione est obtenu en deux étapes par réduction catalytique à partir de 3-[(5-chloro-2-nitrophényl)(phényl)amino]-3-oxopropanoate d'éthyle [52].

Eq (21)

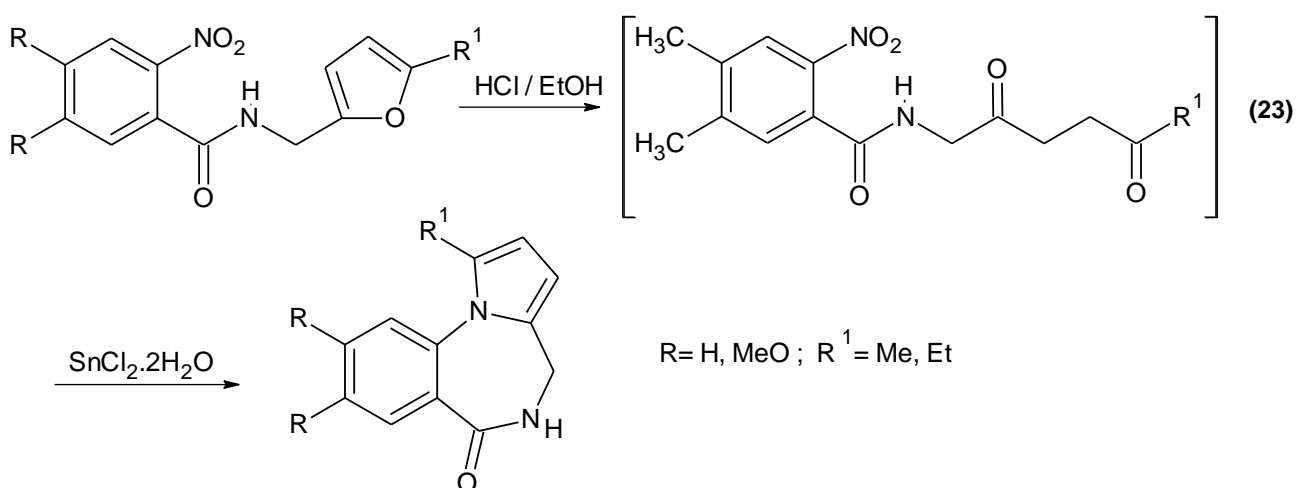


De même la 1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2-one est obtenue en deux étapes dont la première est l'hydrogénation catalytique et la seconde est le chauffage du produit de réduction dans l'acide sulfurique pour accomplir la cyclisation[53].Eq (22)

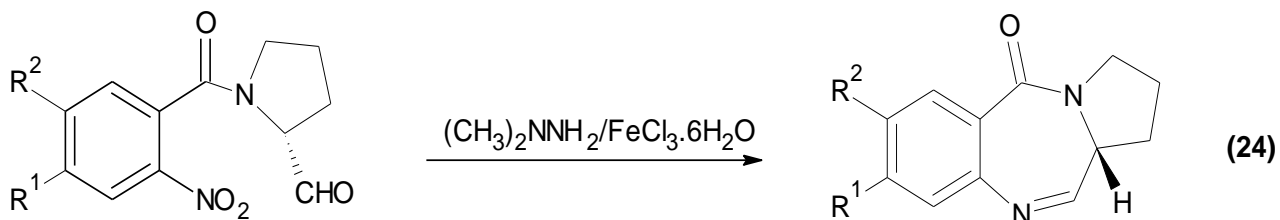


Mais comme le montrent les travaux ci-dessous la formation d'hétérocycles à 7 membres peut avoir lieu spontanément par réduction.

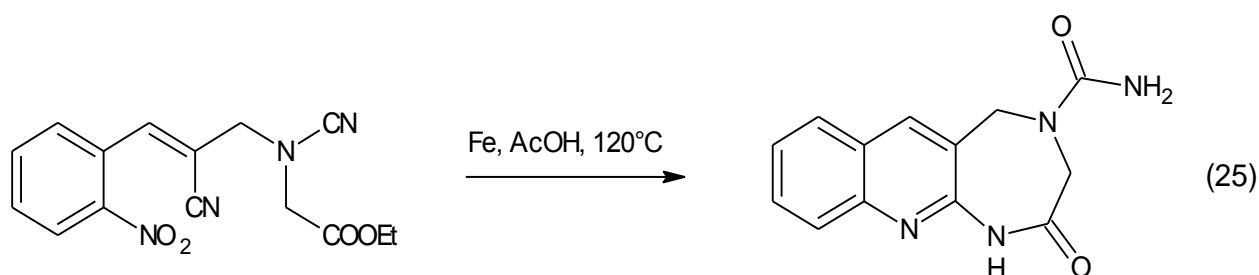
Ainsi le dérivé pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazépinone est obtenu à partir de 2-[N-(5-alkyl-2-furyl)méthyl]nitrobenzamide par cyclisation réductive en une seule étape (one-pot) avec le chlorure d'étain dihydrate dans l'acide chlorhydrique [54].Eq (23)



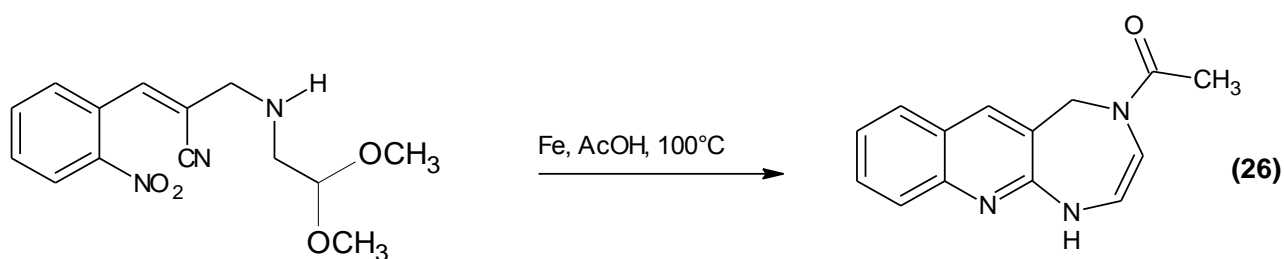
L'antibiotique PBD : pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazépine est accessible en une seule étape par cyclisation réductive au moyen de N,N-diméthylhydrazine à partir de (2R)-1-(2-nitrobenzoyl)pyrrolidine-2-carbaldéhyde [55].Eq (24)



Le 2-oxo-1, 2, 3,5-tetrahydro-4*H*-[1,4] diazepino [5,6-*b*] quinoline-4-carboxamide est obtenu à partir de 2-{cyano[(*Z*)-2-cyano-3-(2-nitrophenyl)prop-2-èn]amino}acétate d'éthyle par une double cyclisation réductive au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [56]. Eq(25)



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-ènitrile [56].Eq (26)



Chapitre 2

Partie générale

2.1. Synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine:

La 2-hydrazino-3-nitropyridine est accessible à partir de la 2-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 2-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).

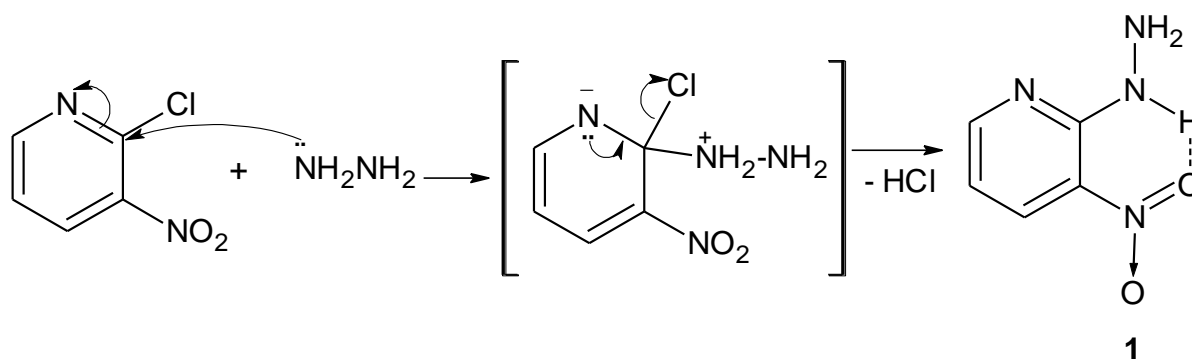


Schéma 2.1 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine

Cette substitution nucléophile est encore accrue par le groupement NO_2 attracteur d'électrons.

Par analogie au mode opératoire décrit dans la littérature [57], la 2-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 95%. Le spectre IR (figure 2.1) montre la présence de deux modes vibrationnels d'élongation des liens NH à 3298 cm^{-1} et du groupement NH_2 à 3197 cm^{-1} . A 1609 ainsi qu'à 1315 cm^{-1} apparaissent les bandes

d'absorptions caractéristiques du groupement NO_2 . A 1350 et 1049 cm^{-1} apparaissent deux faibles bandes d'élongation caractéristiques du groupement $\text{C}=\text{N}$

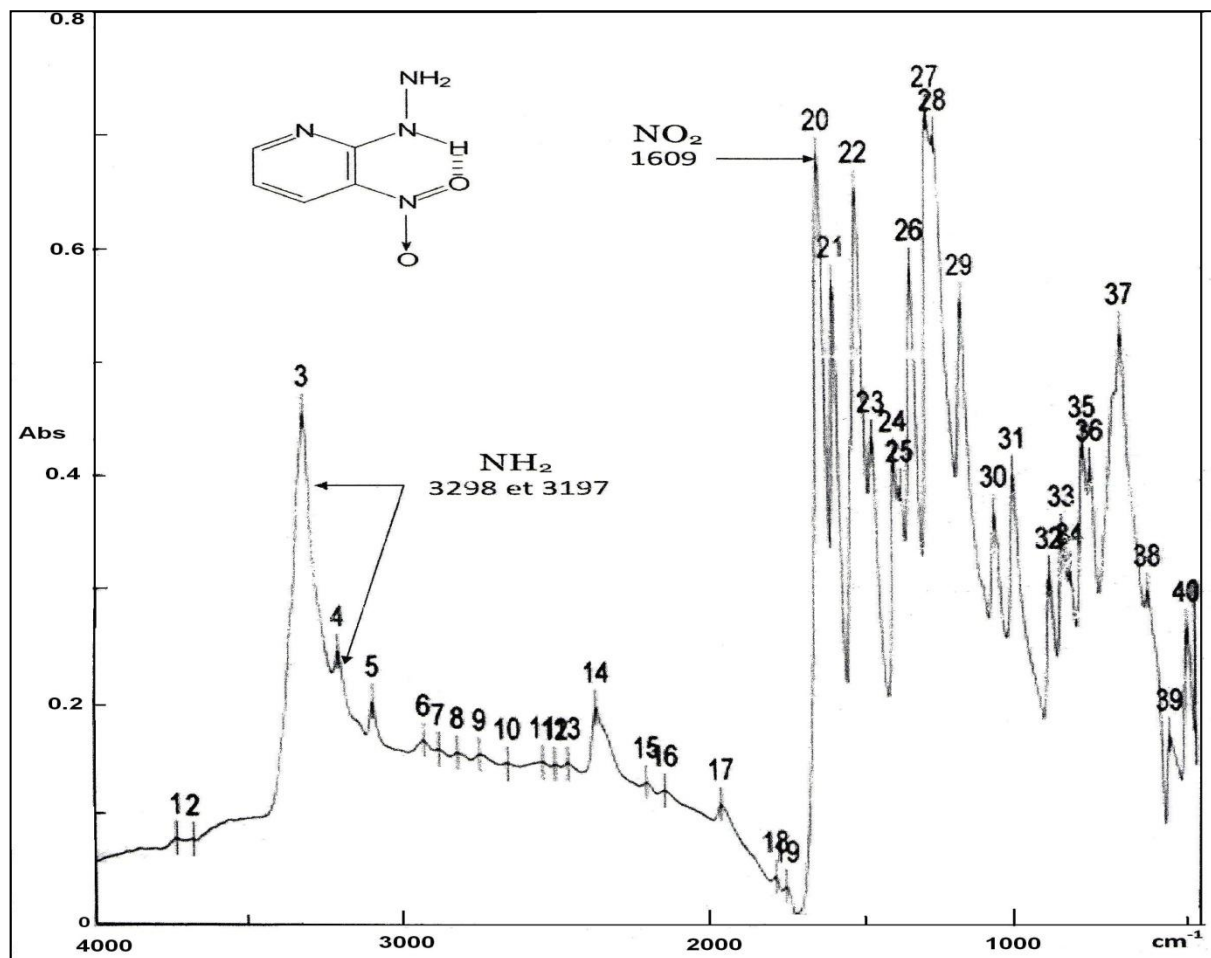


Figure 2.1: Spectre IR de la 2-hyrazino-3-nitropyridine

2.2. Synthèse de (E)- et (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de dialkyle:

Un accès favorable à ces hydrazones des esters de l'acide oxaloacétique est l'addition nucléophile de la 2-hyrazino-3-nitropyridine sur l'acétylènedicarboxylate de méthyle et d'éthyle (schéma 2.2). Cela évitera la synthèse coûtant plus chère des esters de l'acide oxaloacétique. Bien que la triple liaison $\text{C}\equiv\text{C}$ représente une densité électronique globale supérieure à une double liaison $\text{C}=\text{C}$ est moins réactive à l'égard des réactifs électrophiles. En effet la triple liaison est notablement plus courte que la double liaison et donc les deux liaisons π sont plus fortes et les électrons π sont en définitive moins accessibles.

En revanche une addition nucléophile est plus accessible.

Dans une première étape une hydrazine substituée se forme qui par tautomérie se transforme en hydrazone. Les (3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétates de dialkyle, à travers la formation de la double liaison C=N, peuvent exister sous deux diastéréoisomères de configurations (E) et (Z). A température ambiante dans l'alcool correspondant se forment exclusivement les isomères (E). En traitant les isomères (E) à froid dans l'acide acétique, ils se transforment facilement en isomères (Z) thermodynamiquement plus stables. Les isomères (Z) ne se transforment plus à la forme (E). Tous les essais (chauffage dans l'alcool correspondant pendant plusieurs heures, catalyse basique ...), sont restés sans succès.

Ces hydrazones (E) et (Z) se différencient nettement par leurs points de fusion et par la position caractéristique de leurs signaux du proton NH dans le spectre $^1\text{H-RMN}$. Celui-ci apparaît entre 11,22 et 11,27 ppm pour les isomères (E). Par contre le signal NH pour les isomères (Z) apparaît entre 13,98 et 13,99 ppm (figures 6 à 9). Ceci est dû à la formation de la deuxième liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupement carbonyle 1 et le proton NH.

Les spectres IR (figure 2.2 et 2.3) montrent une absorption du groupement carbonyle à 1750 et 1711 cm^{-1} respectivement 1725 cm^{-1} . A 1597 et 1588 cm^{-1} respectivement apparaissent les bandes d'absorptions caractéristiques du groupement NO_2 . A 3313 et 3308 cm^{-1} respectivement apparaissent deux modes vibrationnels d'élongation des liens NH.

Les spectres IR (figures 2.4 et 2.5) montre une absorption du groupement carbonyle à 1736 et 1706 cm^{-1} respectivement 1731. A 1597 et 1576 cm^{-1} . respectivement apparaissent les bandes d'absorption caractéristiques du groupement NO_2 . A 3191 et 3189 cm^{-1} respectivement apparaissent deux modes vibrationnels d'élongation des liens NH.

Les spectres $^1\text{H-RMN}$, pris dans le DMSO-d_6 , figures (2.6 à 2.9) montrent les signaux pour les groupements méthoxy entre 3,64 et 3,84 ppm (deux singulets), pour les groupements éthoxy ceux-ci se trouvent entre 1,17 et 1,29 ppm (deux triplets) ainsi qu'entre 4,08 et 4,35 ppm (deux quadruplets). Les groupements méthylènes apparaissent entre 3,62 et 3,84 ppm (deux singulets). Tous les protons aromatiques forment des multiplets et sont situés entre 7,19 et 8,68 ppm.

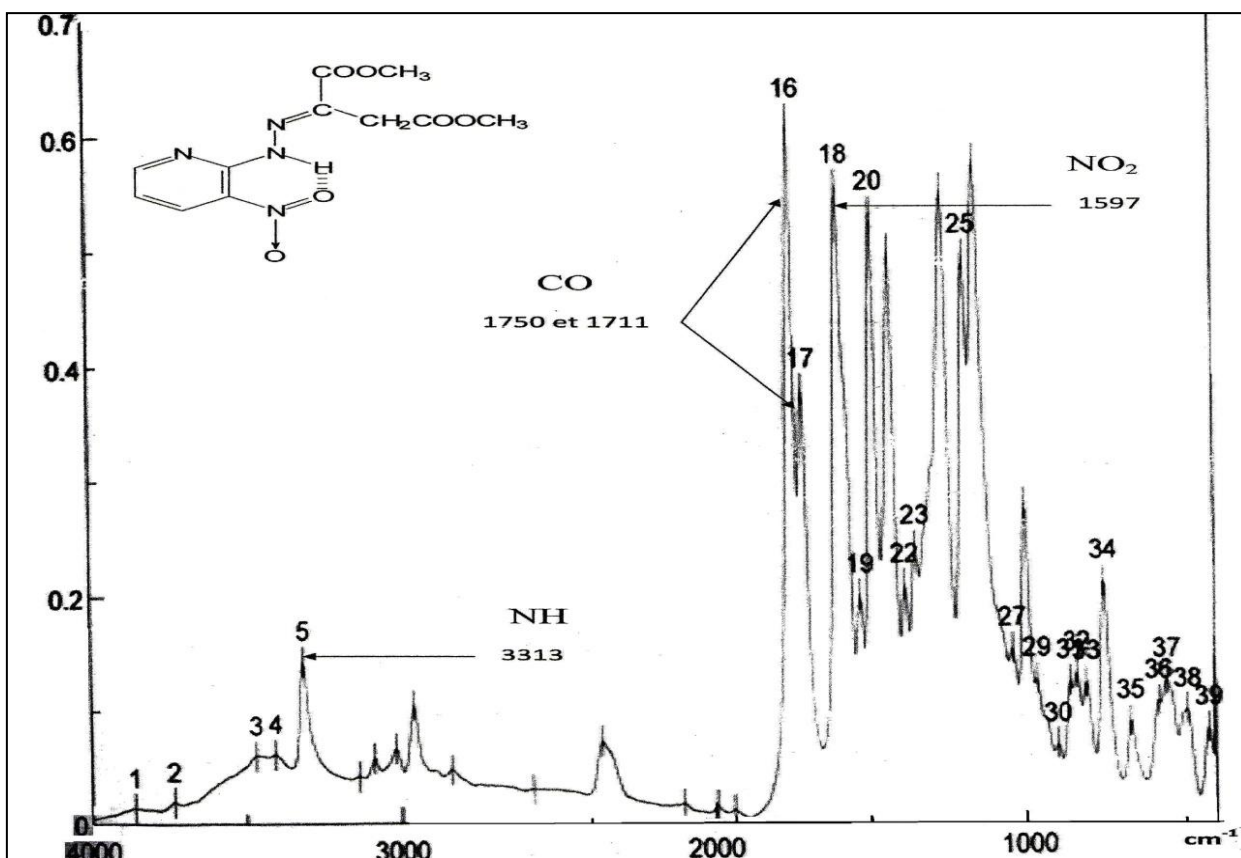


Figure 2.2: spectre IR de (E)-3-nitro-2-pyridylhydrazono-oxaloacétate de méthyle

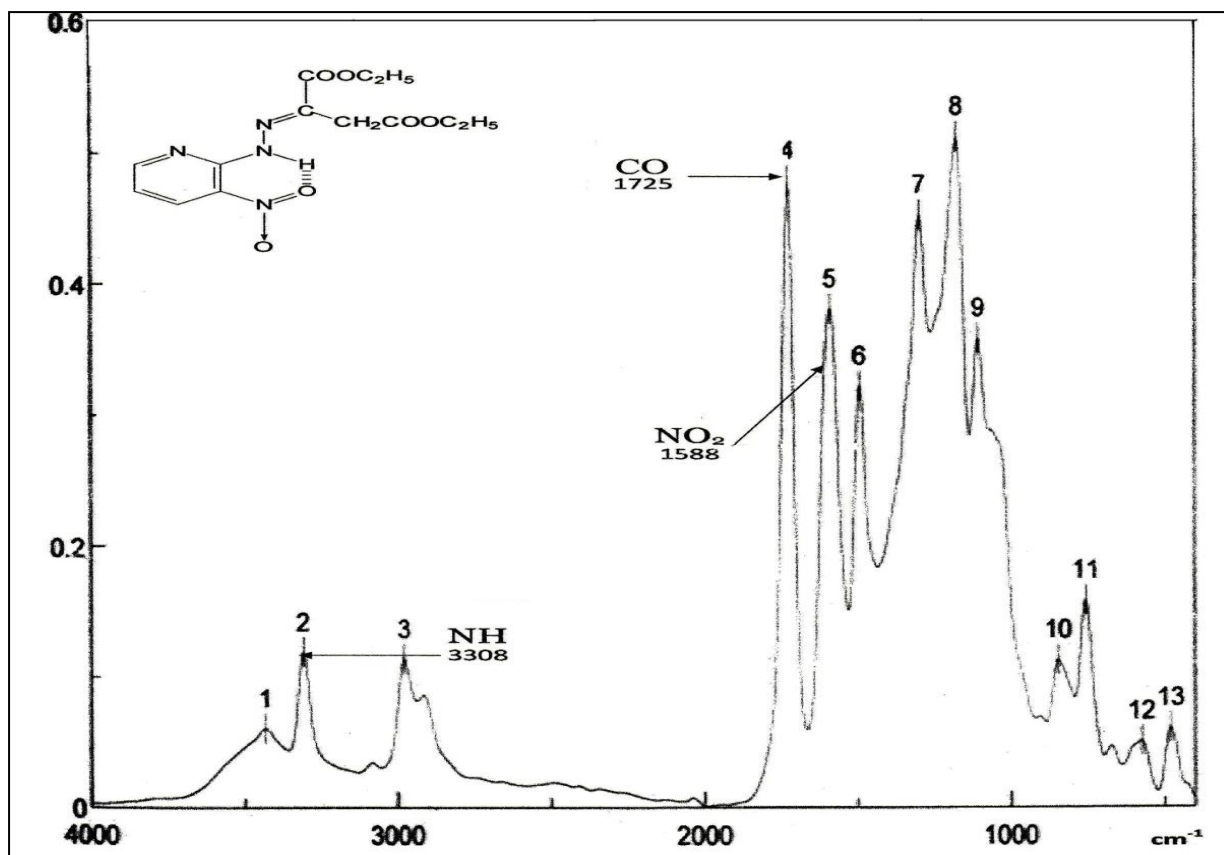


Figure 2.3: spectre IR de (E)-3-nitro-2-pyridylhydrazono-oxaloacétate d'éthyle

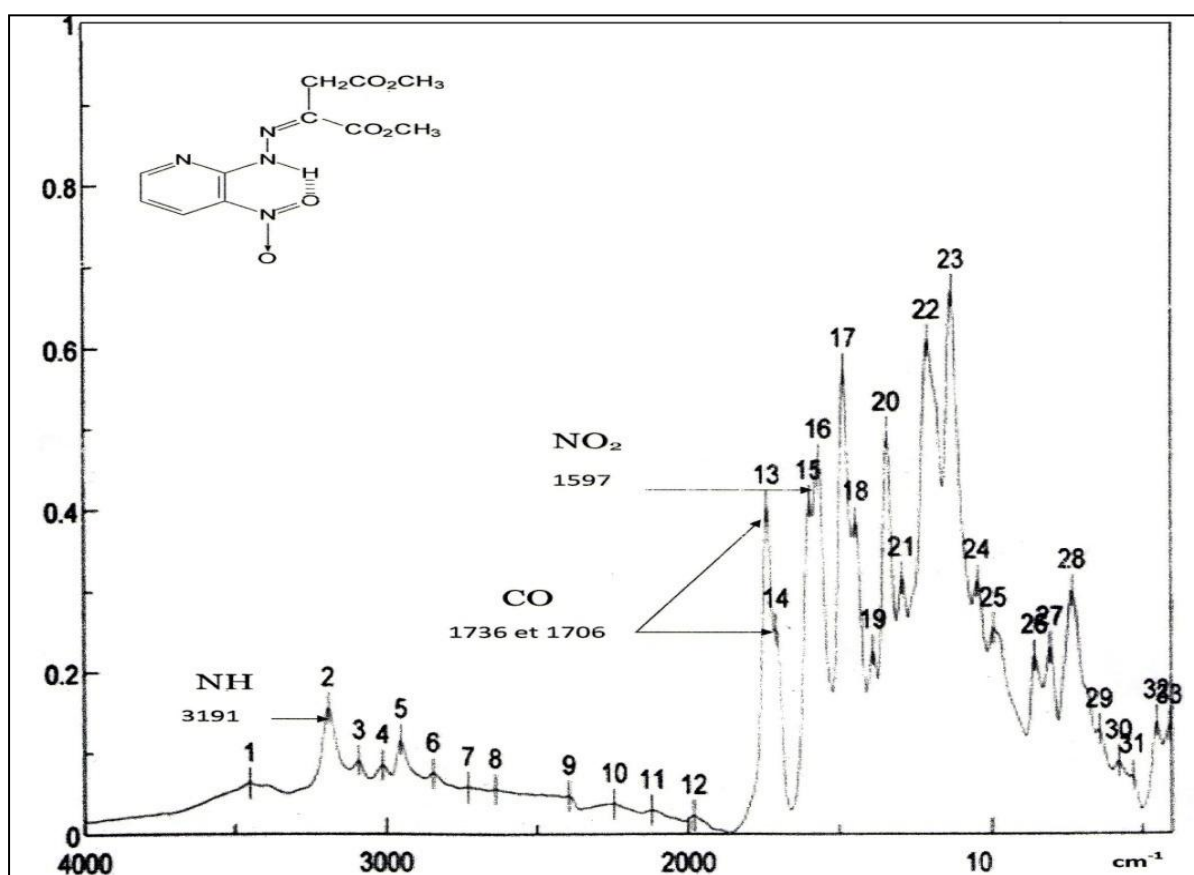


Figure 2.4: spectre IR de (Z)-3-nitro-2-pyridylhydrazono-oxaloacétate de méthyle

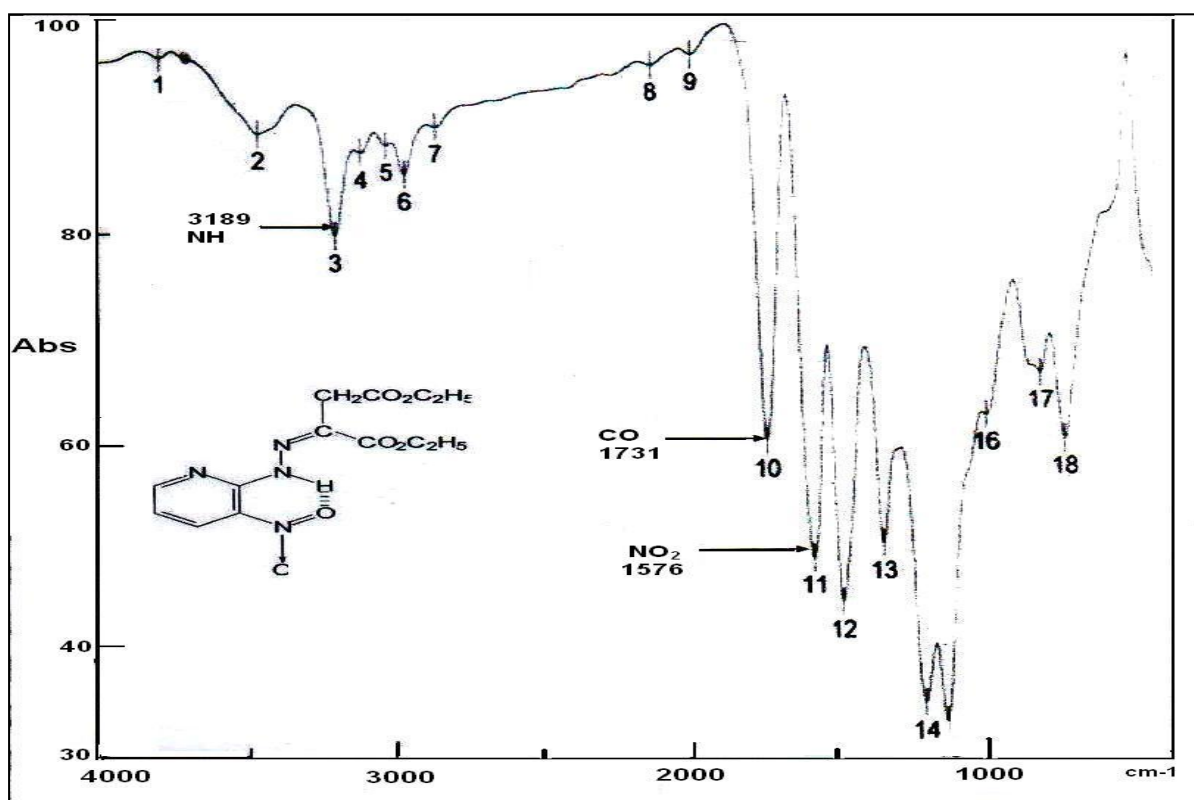


Figure 2.5: spectre IR de (Z)-3-nitro-2-pyridylhydrazono-oxaloacétate d'éthyle

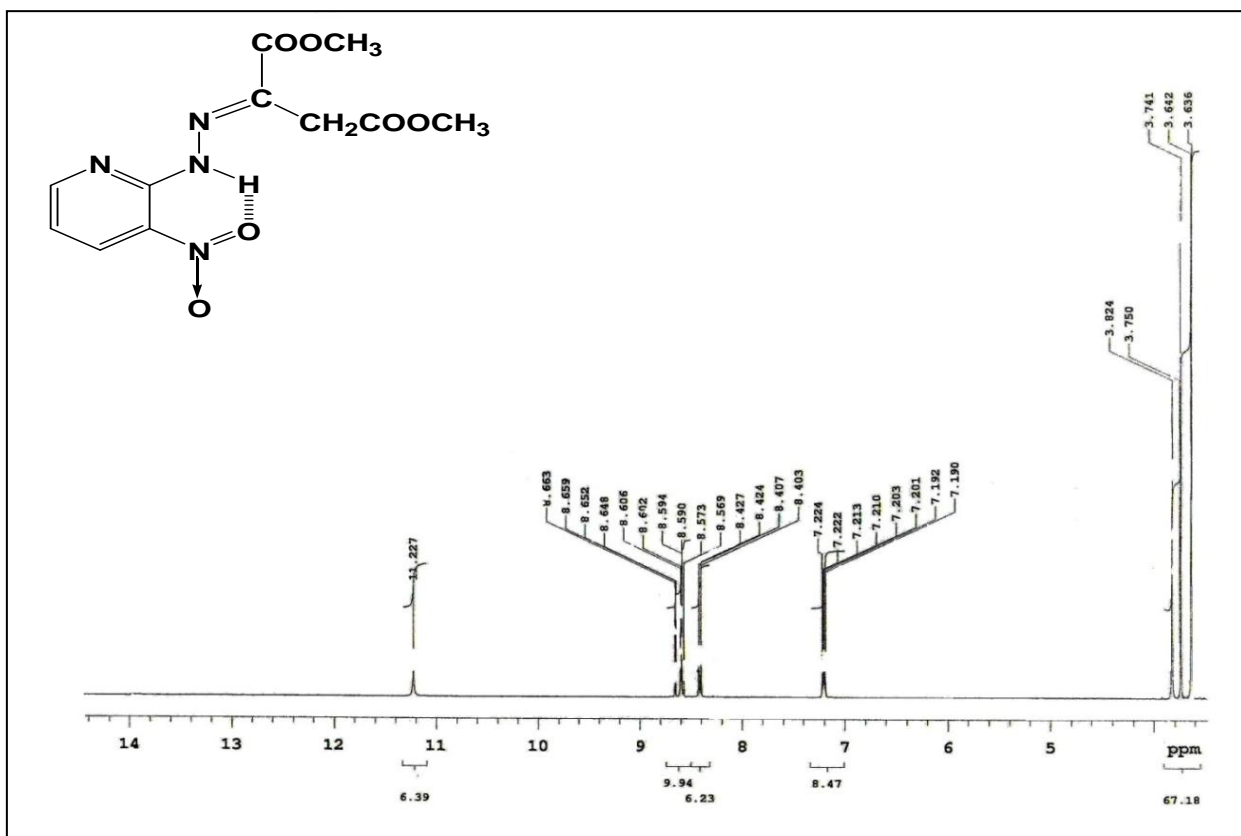


Figure 2.6: Spectre $^1\text{H-RMN}$ de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diméthyle

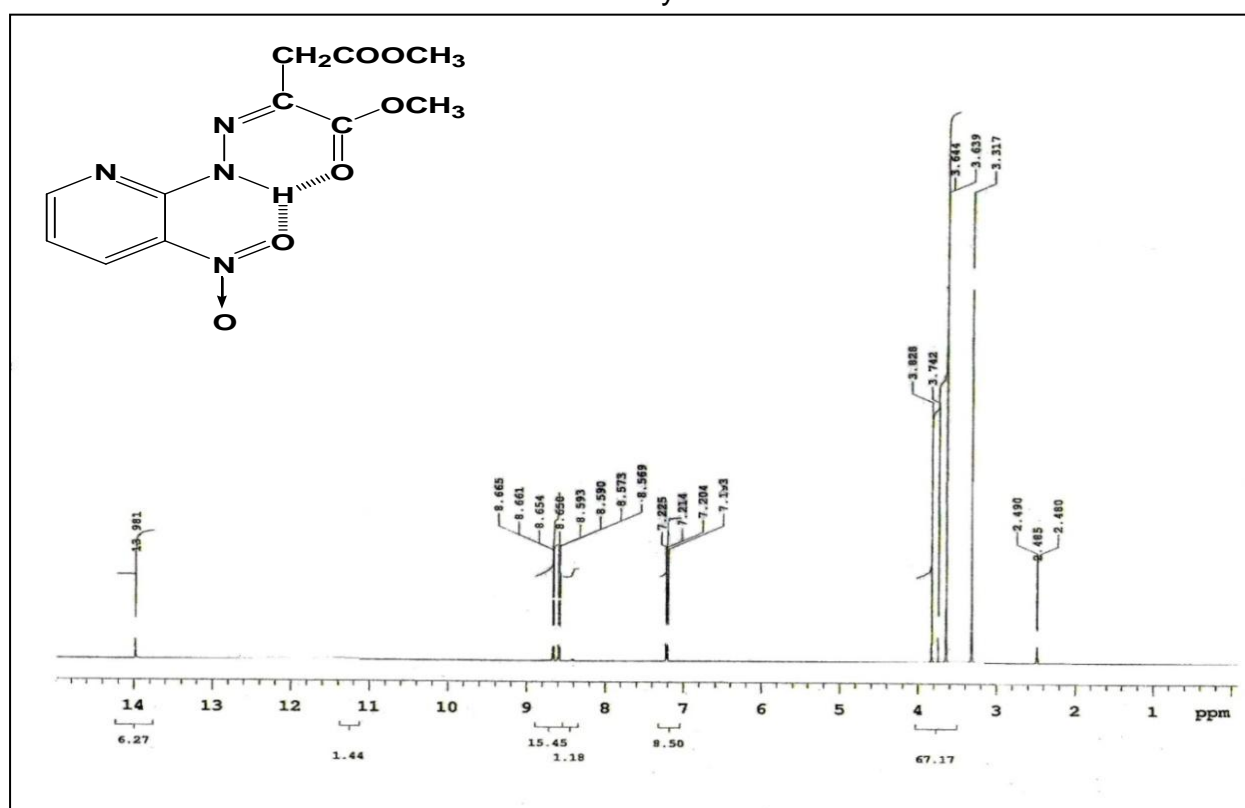


Figure 2.7: Spectre $^1\text{H-RMN}$ de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diméthyle.

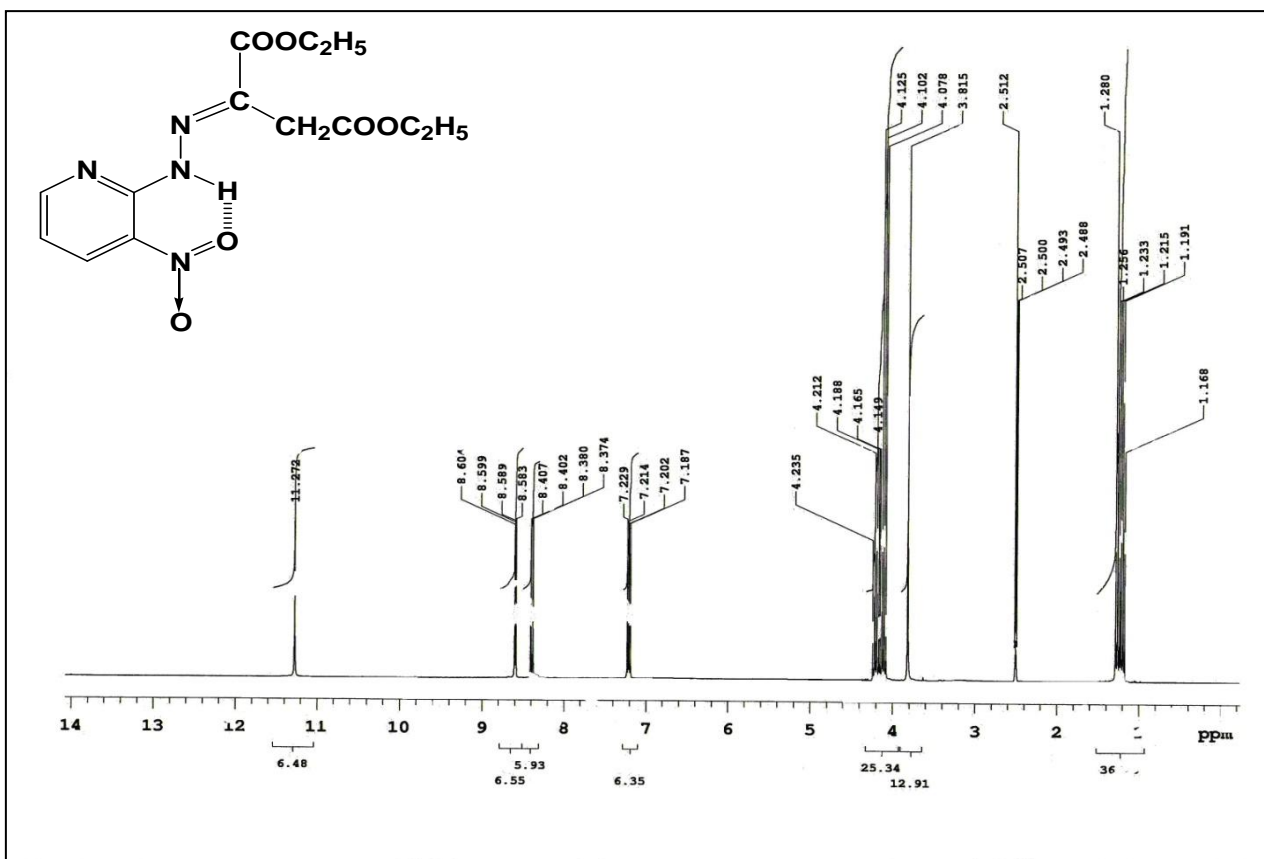


Figure 2.8 : Spectre ¹H-RMN de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diéthyle.

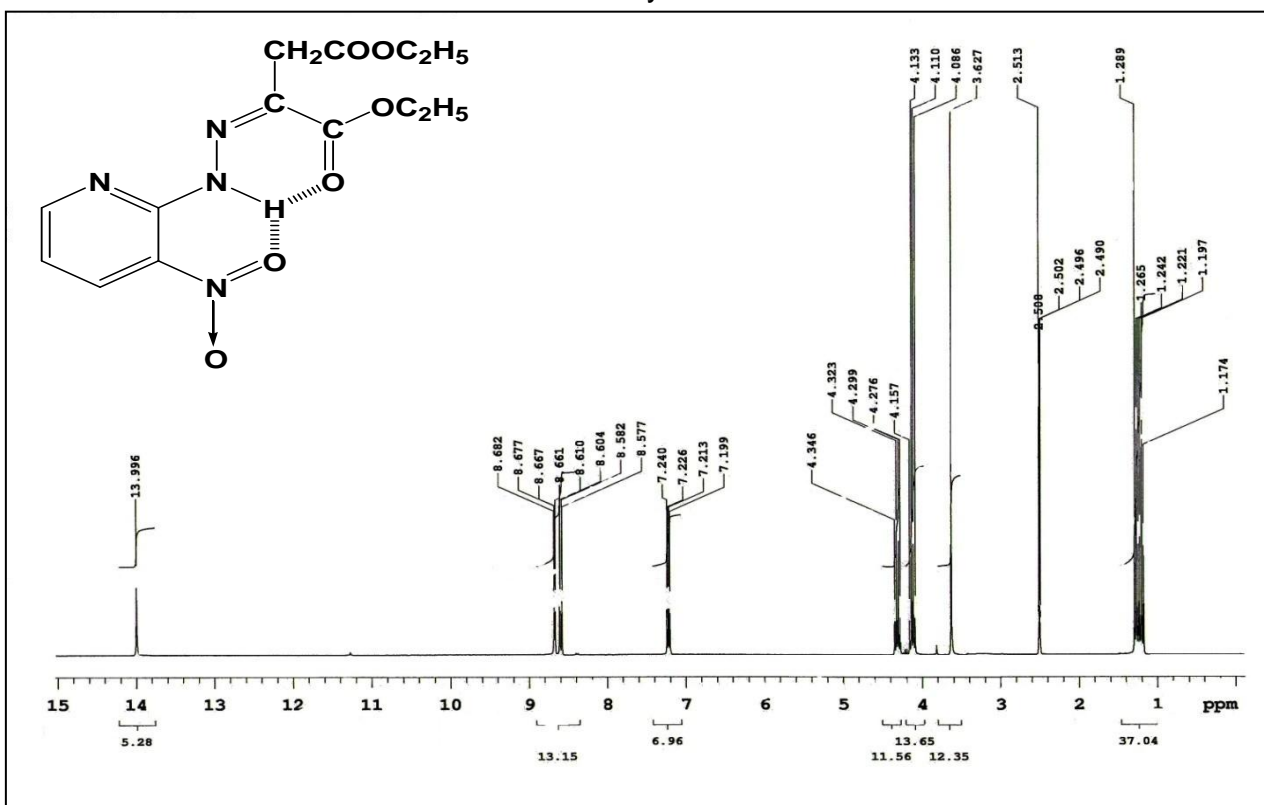


Figure 2.9: Spectre ¹H-RMN de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diéthyle

Les spectres ^{13}C -RMN pris dans le DMSO- d_6 (figures 2.10 et 2.11) montrent 11 pics pour les hydrazones de l'ester méthylique. Ceux-ci sont situés, entre 32,59 et 62,10 ppm (CH_2) ; 53,02 et 53,70 ppm (OCH_3) ; entre 116,62 et 136,74 ppm (C_{arom}) ; entre 140,69 et 140,57 ppm ($\text{N}=\text{C}$) ; entre 162,60 et 171,06 ppm (CO_2)

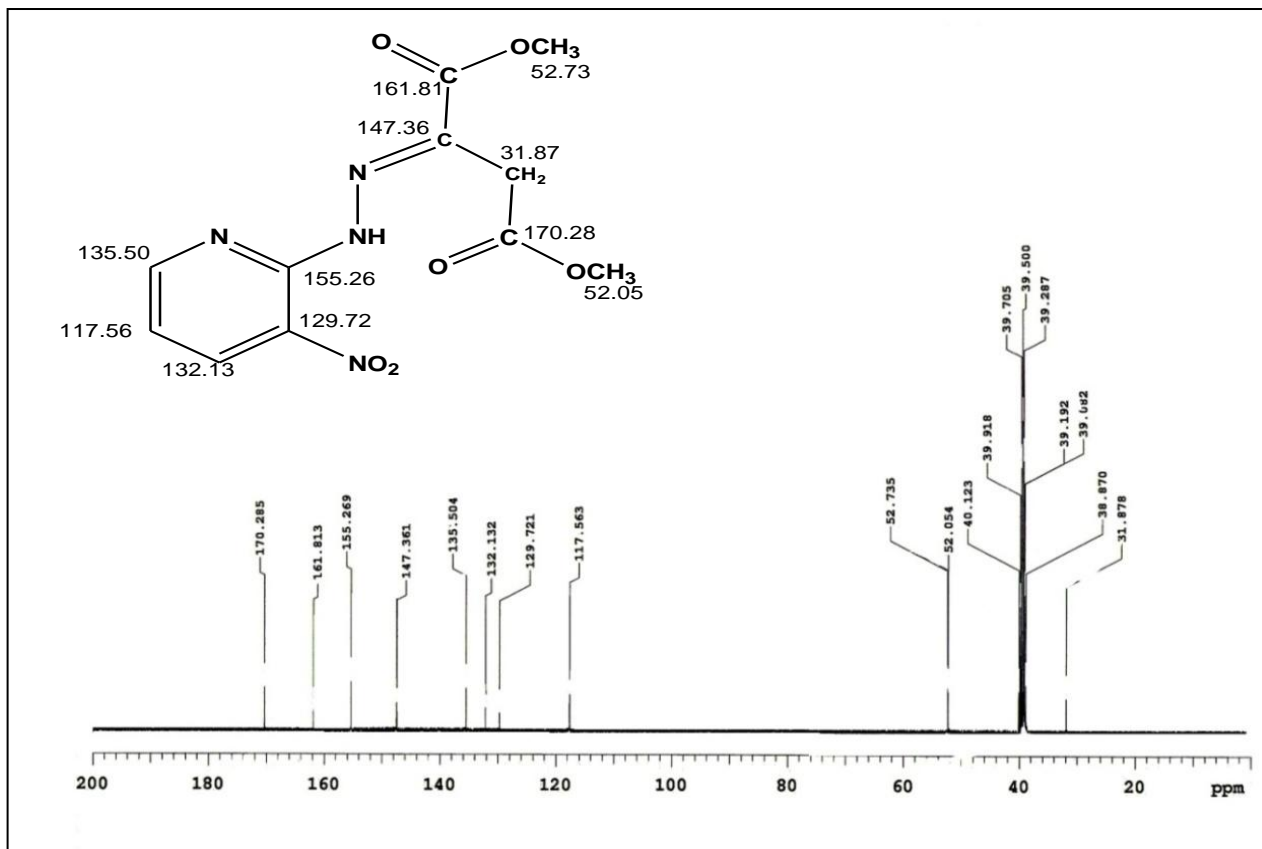


Figure 2.10: Spectre ^{13}C -RMN de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diméthyle

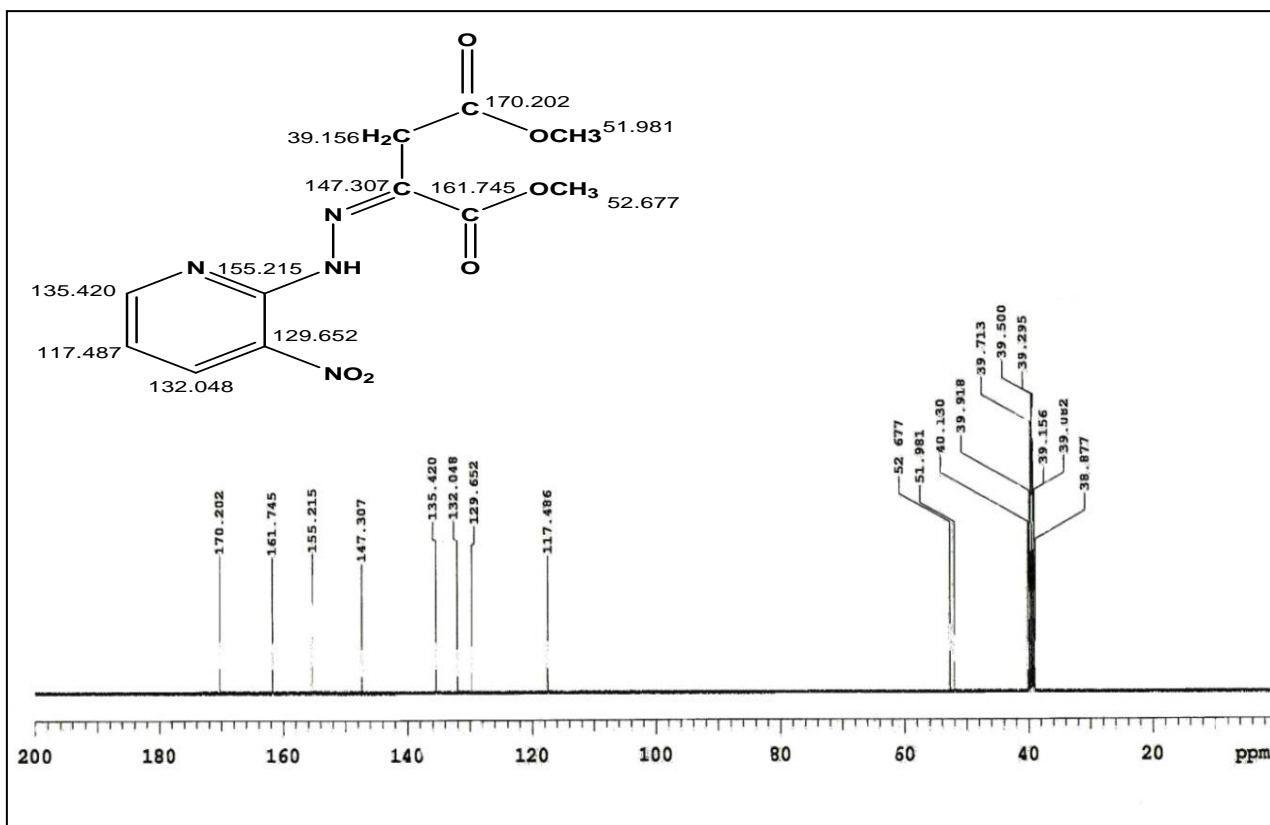
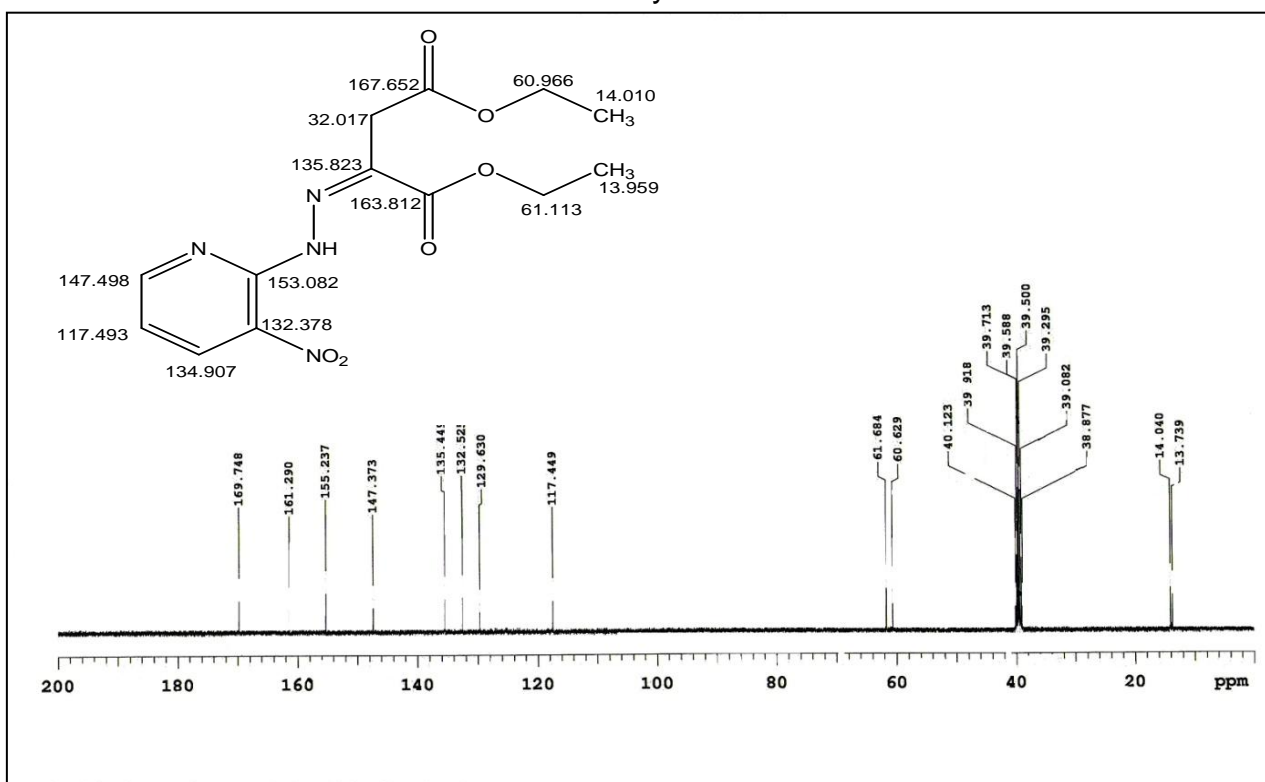
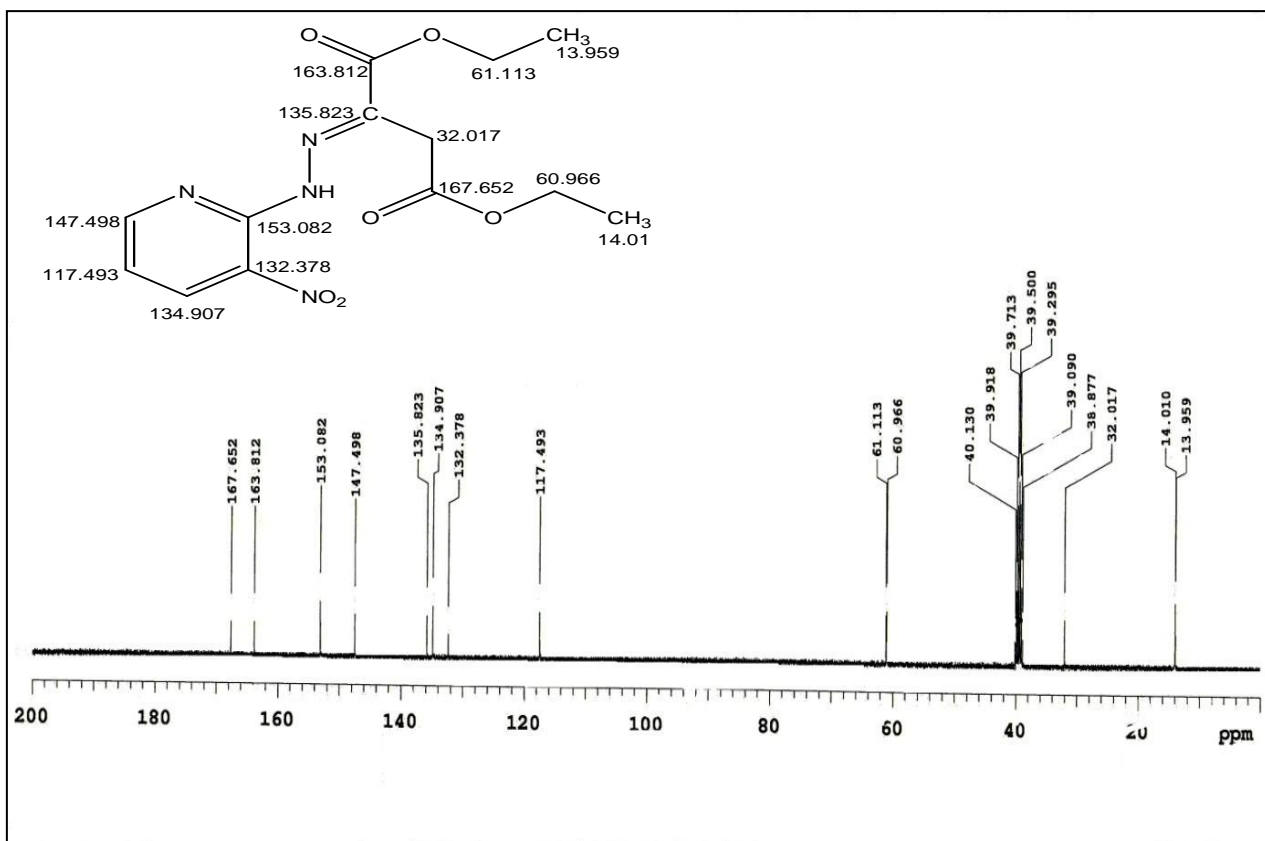


Figure 2.11 : Spectre ^{13}C -RMN de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diméthyle.

Pour les hydrazones de l'ester éthyliques apparaissent 13 pics qui se trouvent à 32,01 ppm (CH_2) ; entre 13,73 et 14,04 ppm (CH_3) ; entre 60,62 et 61,68 ppm (OCH_2) ; entre 117,44 et 155,23 ppm (C_{arom}) ; 135,44 et 135,82 ppm ($\text{N}=\text{C}$) ; 161,29 et 169,44 ppm (COO) (figures 2.12 et 2.13).



Les spectres de masse (figures 2.14 à 2.17) montrent les pics des ions moléculaires correspondant aux masses moléculaires des composés.

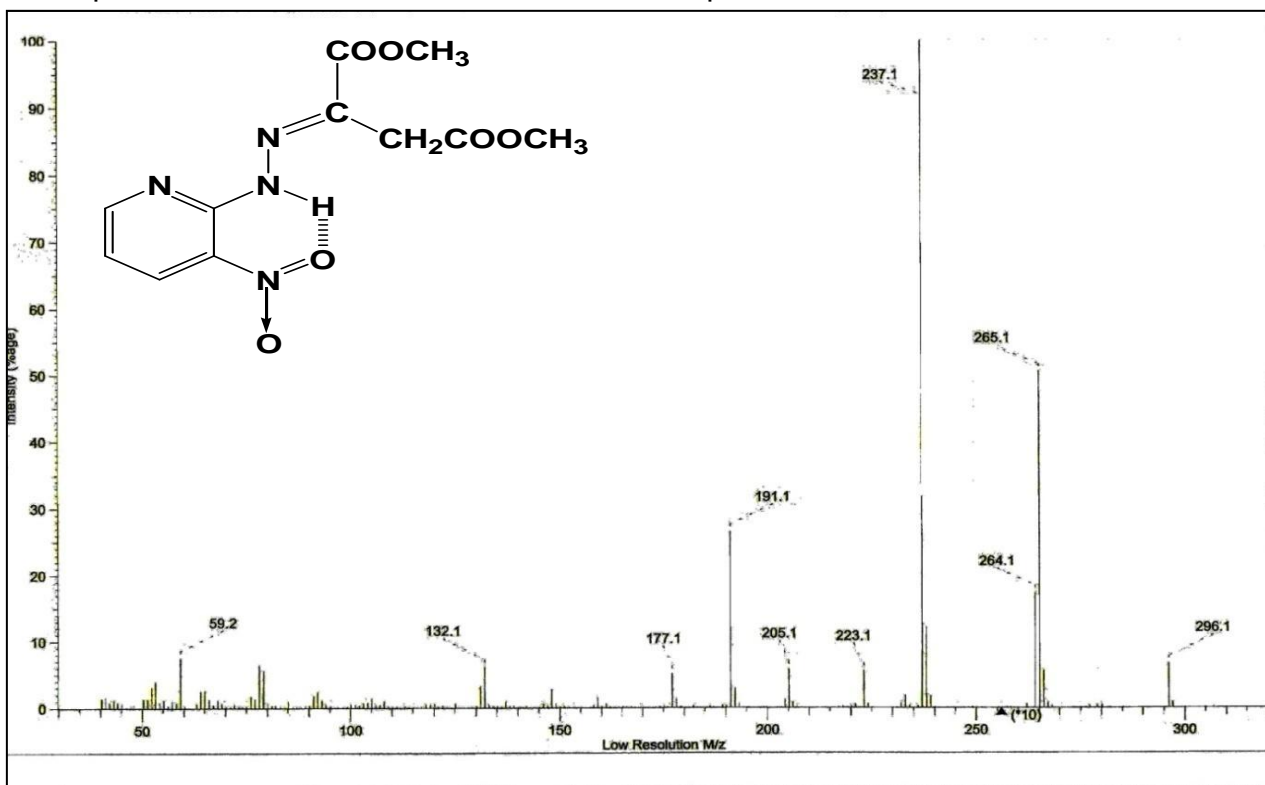


Figure 2.14 : Spectre de masse de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diméthyle.

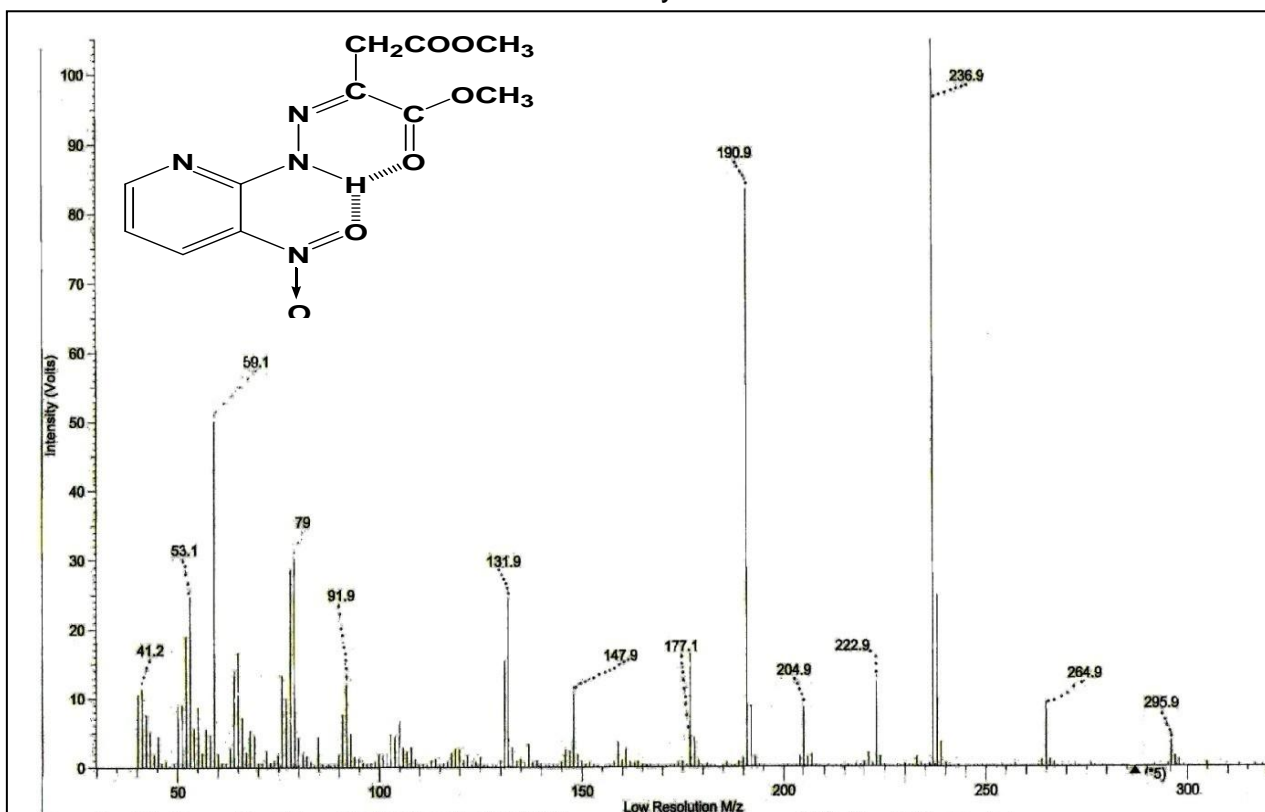


Figure 2.15 : Spectre de masse de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diméthyle

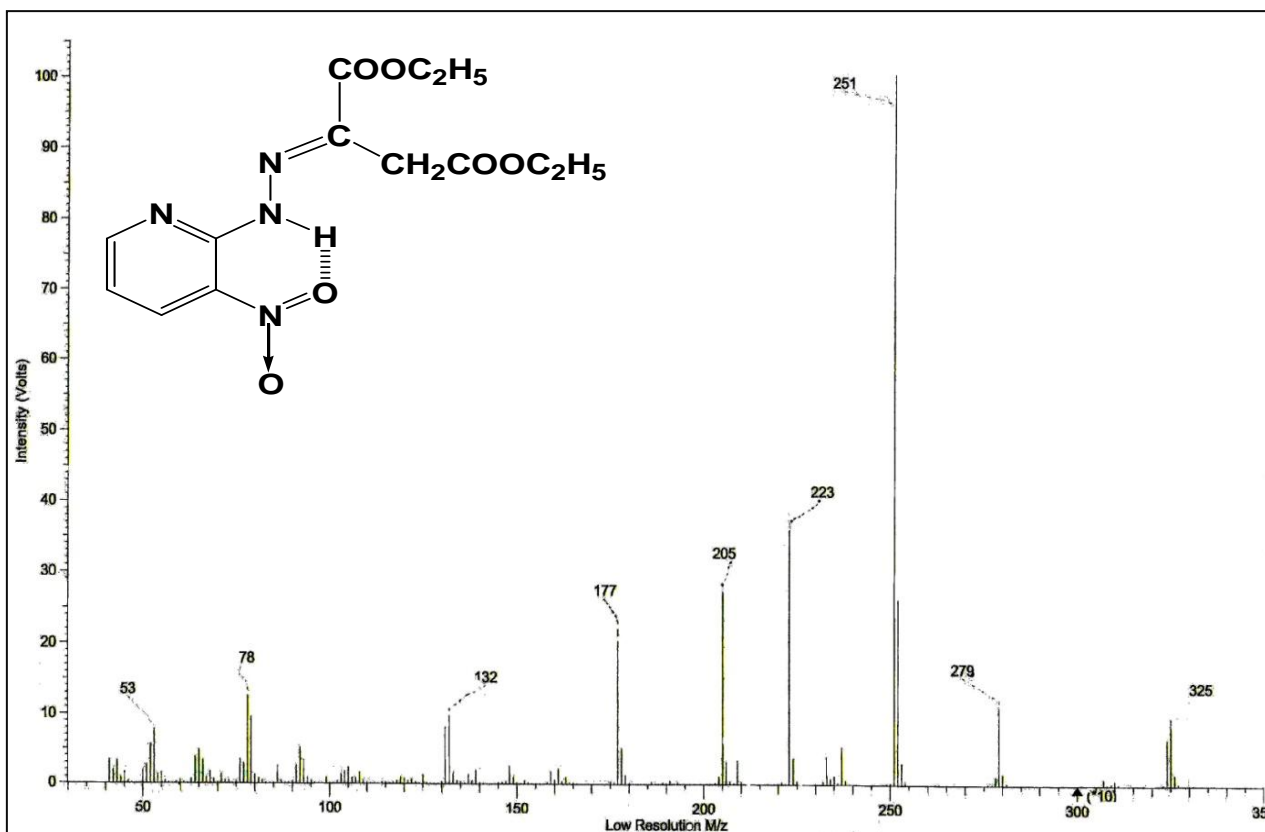


Figure 2.16 : Spectre de masse de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diéthyle.

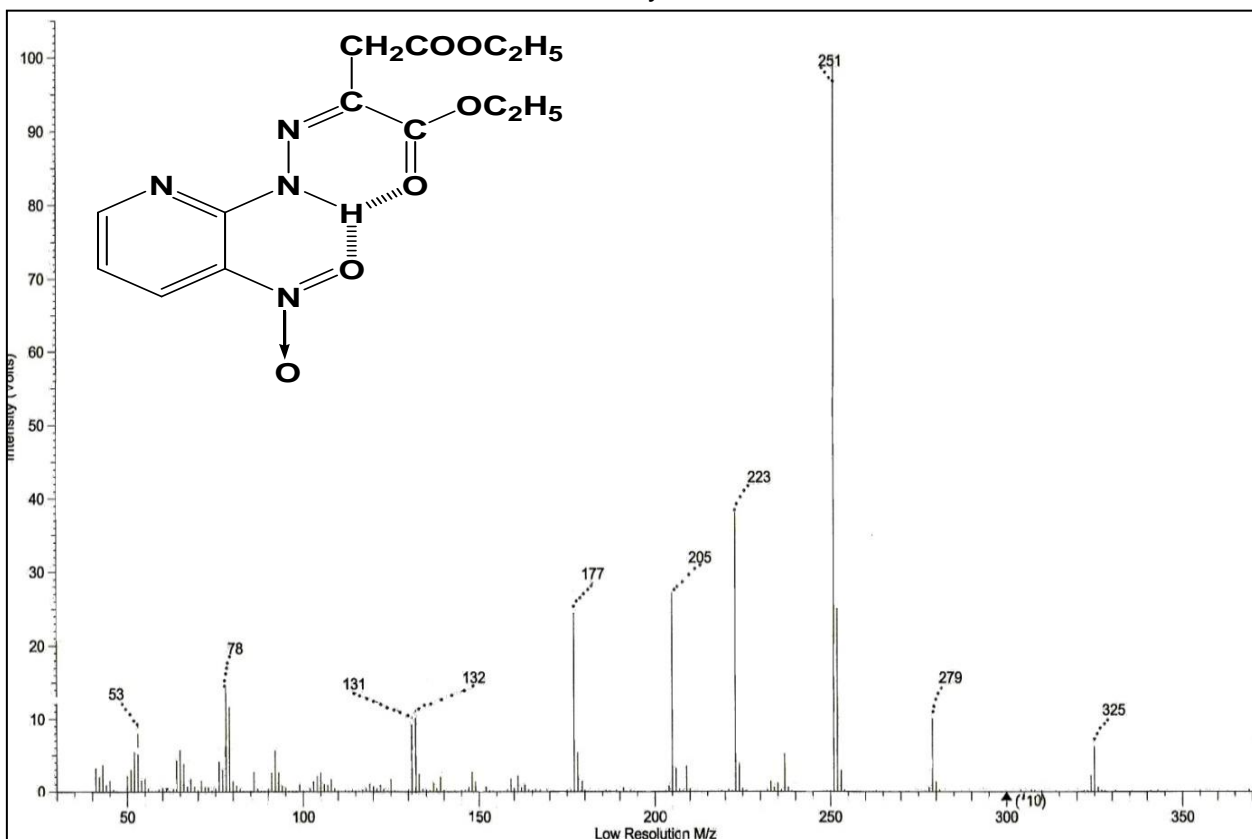


Figure 2.17 : Spectre de masse de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diéthyle.

2.3. Cyclisation réductive de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de dialcyle :

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

Après réduction du groupement nitro au groupement amino, une addition nucléophile sur l'atome de carbone de la liaison azométhine N=C devrait mener au dérivé 1, 2,4-benzotriazine **A** (schéma 2.3).

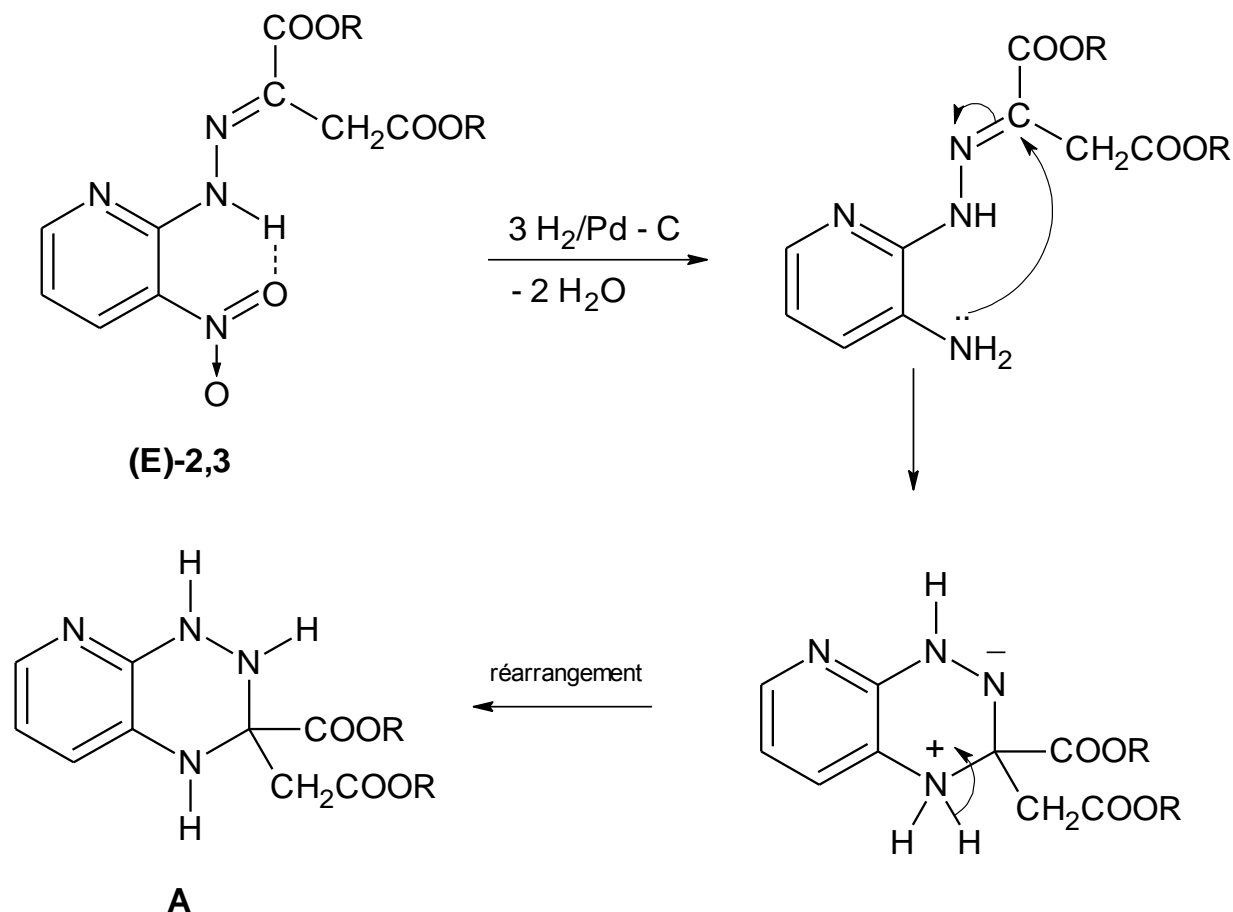


Schéma 2.3 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé A

De même la réduction du groupement nitro, attracteur d'électrons, au groupement amino, donneur d'électrons, le noyau pyridinique s'enrichit en densité électronique. De ce fait le doublet libre sur l'atome d'azote NH sera plus disponible et il s'ensuivrait une attaque nucléophile sur l'atome de carbone 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 3*H*-pyrazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carboxylate d'alkyle **B** (schéma 2.4)

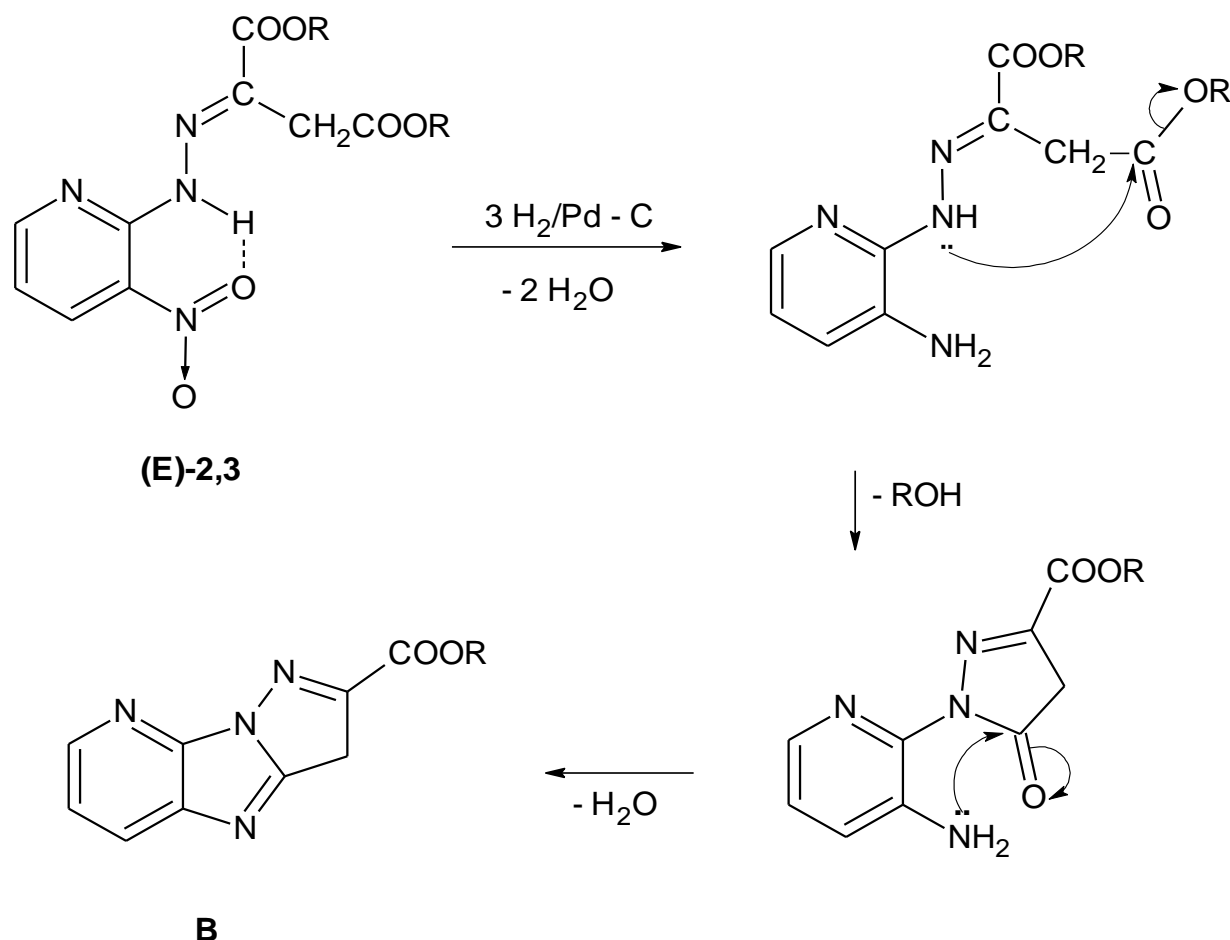


Schéma 2.4 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé **B**

A cet effet les (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de dialcyle **2** et **3** sont suspendus dans l'alcool correspondant et après ajout de Pd/C comme catalyseur sont hydrogénés à température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène (voir le montage en annexe). Après filtration du catalyseur et distillation du solvant dans l'évaporateur rotatif les produits huileux restants dans le ballon se cristallisent après refroidissement.

La caractérisation a montré que d'une part le (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle se cyclise en 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy-1*H*-pyrazole-3-carboxylate de méthyle **6** (schéma 2.5).

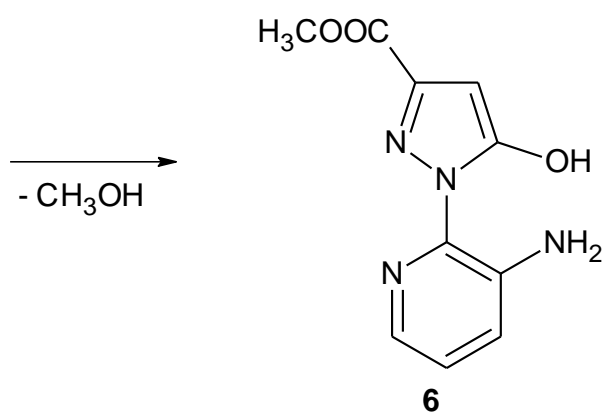
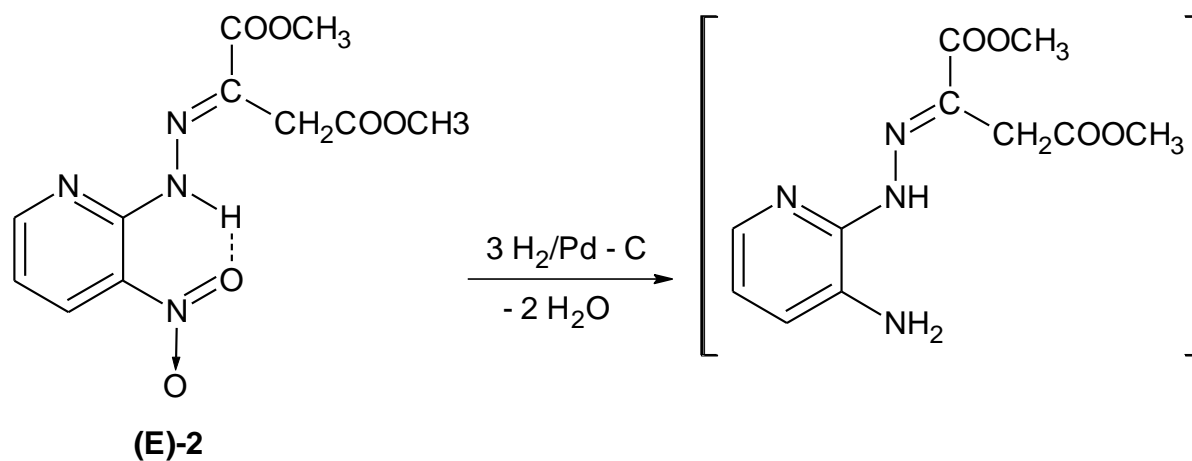


Schéma 2.5 : Cyclisation réductive de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle

D'autre part le (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diéthyle se cyclise en 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle **7** (schéma 2.6).

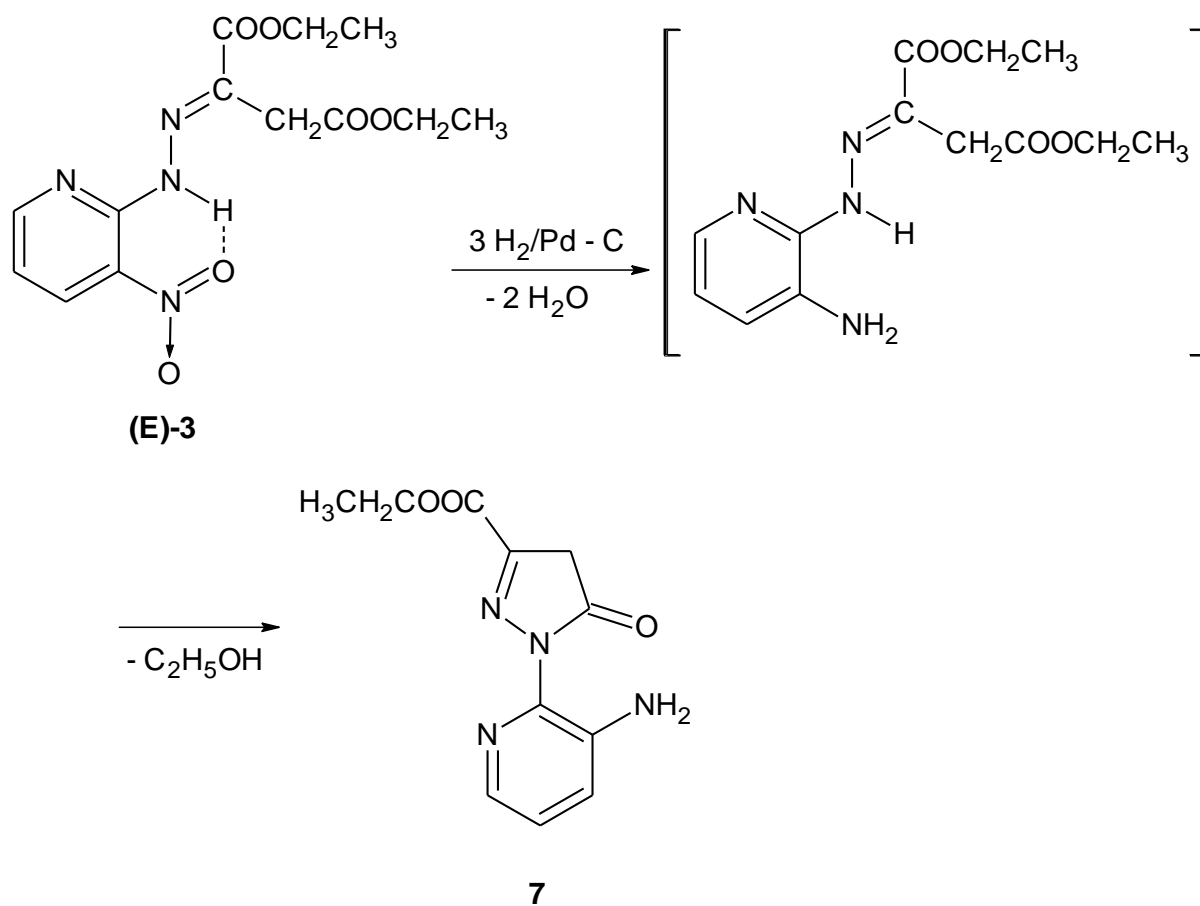


Schéma 2.6 : Cyclisation réductive de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diéthyle

La structure des composés **6** et **7** a été déterminée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi les spectres IR (figures 2.18 et 2.19) montrent seulement une absorption du groupement carbonyle à 1707 respectivement 1724 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH_2 à 3437 et 3326 cm^{-1} et 3439 et 3330 cm^{-1} respectivement

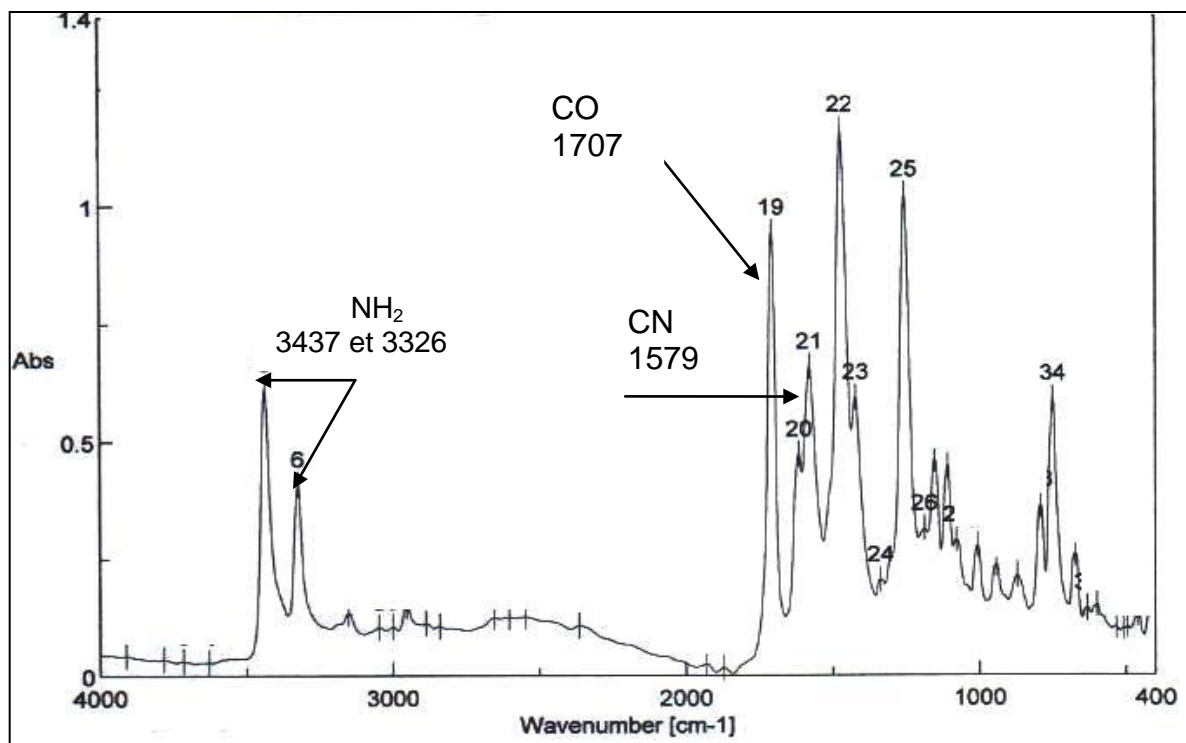


Figure 2.18: Spectre IR de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylate de méthyle

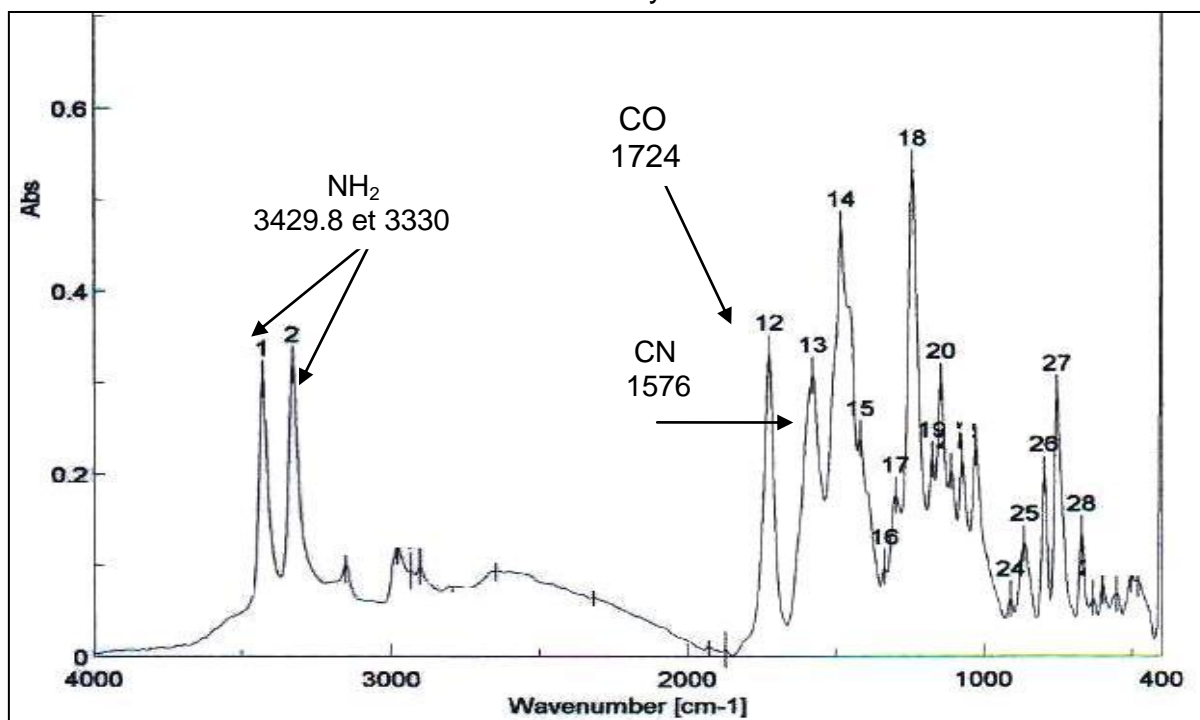
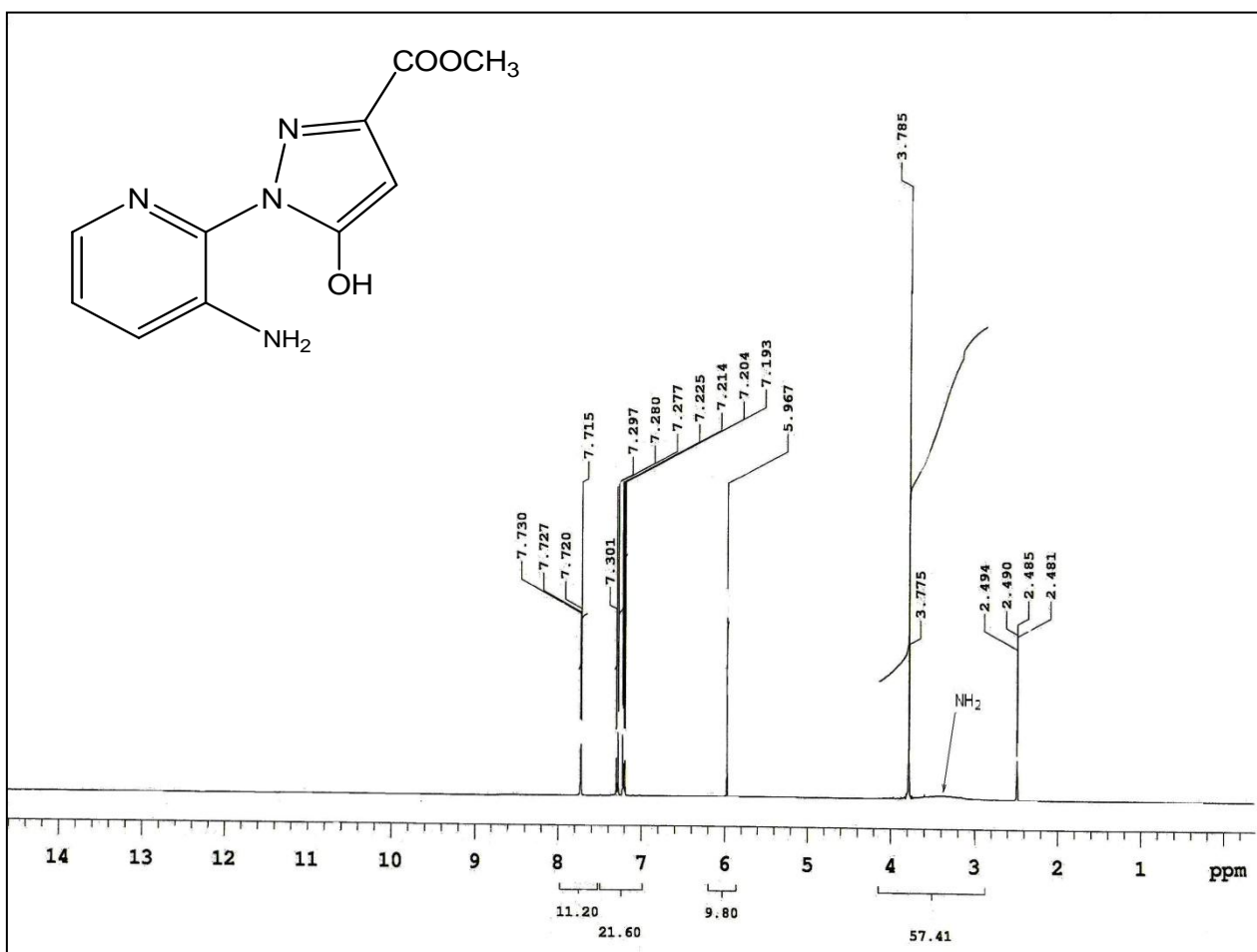


Figure 2.19: spectre IR de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

Les spectres ^1H -RMN, pris dans le DMSO-d_6 , (figures 2.20 et 2.21) montrent à 3,78 ppm seulement un singlet pour le groupement méthoxy respectivement à 1,20 ppm un triplet ainsi qu'à 4,12 ppm un quadruplet pour le groupement éthoxy. A 5,97 ppm apparait un singlet du proton oléfinique du composé **6**. En revanche à 3,96 ppm apparait un singlet des protons du groupement méthylène du composé **7**. Entre 7,19 et 7,73 ppm se trouvent les protons aromatiques du composé **6** et ceux du composé **7** sont situés entre 6,91 et 8,07 ppm. Les protons du groupement NH_2 se trouvent à 3,20 ppm du composé **6**. En revanche ceux du composé **7** sont situés à 6,66 ppm un singlet



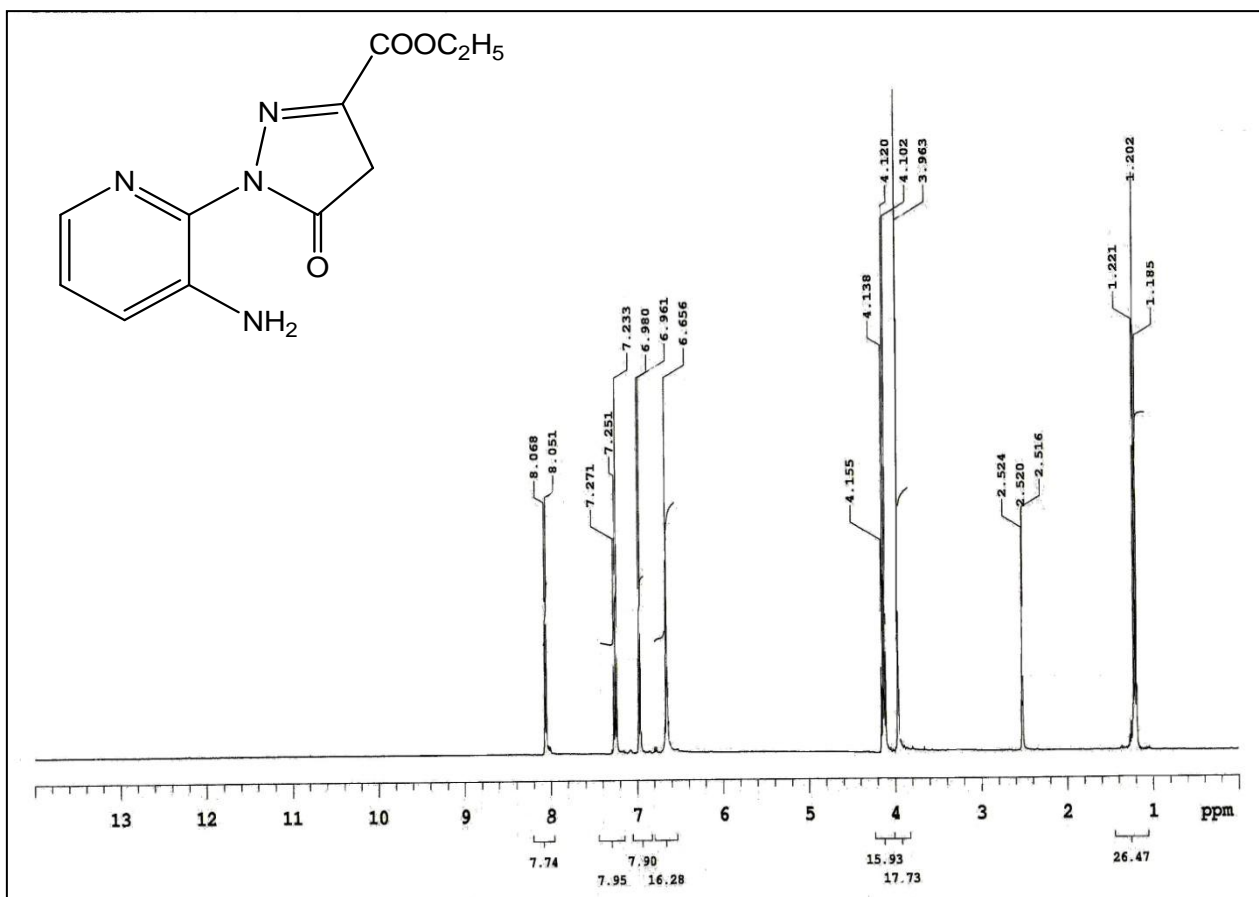


Figure 2.21: Spectre ¹H-RMN de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

Dans les spectres ^{13}C -RMN, pris dans le DMSO- d_6 , (figures 2.22 et 2.23) apparaissent 10 respectivement 11 signaux dans leurs domaines d'apparition

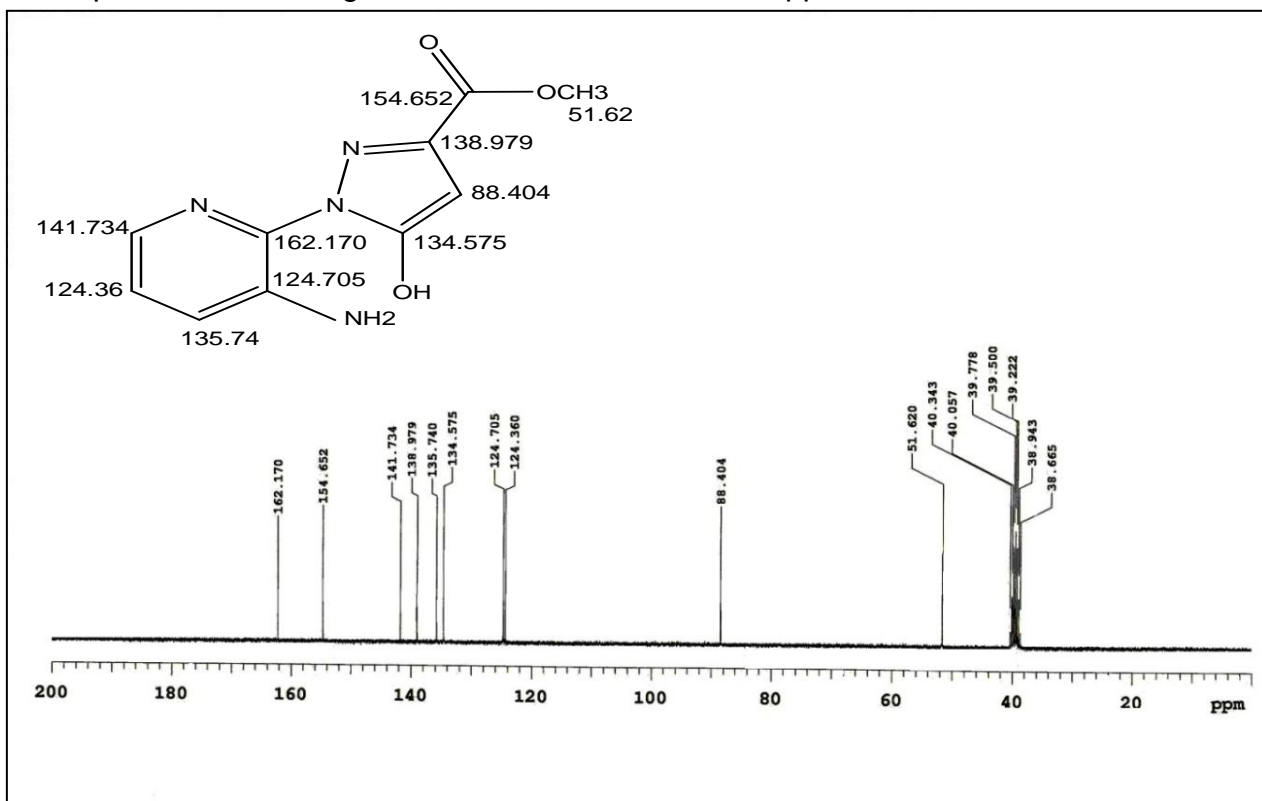


Figure 2.22 : Spectre ^{13}C -RMN de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylate de méthyle

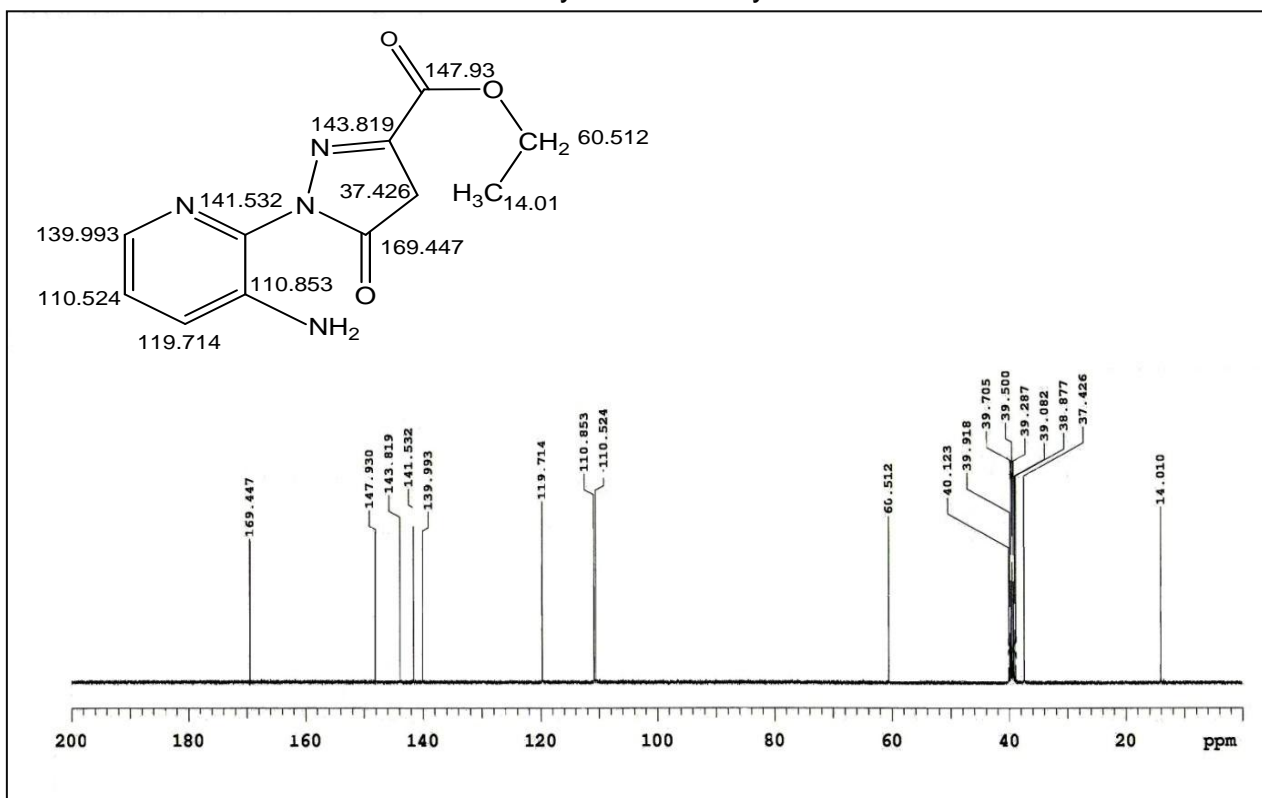


Figure 2.23 : Spectre ^{13}C -RMN de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

Les spectres de masse (figures 2.24 et 2.25) montrent les pics des ions moléculaires à $m/z=234$ respectivement à $m/z=248$ confirmant les masses moléculaires des composés

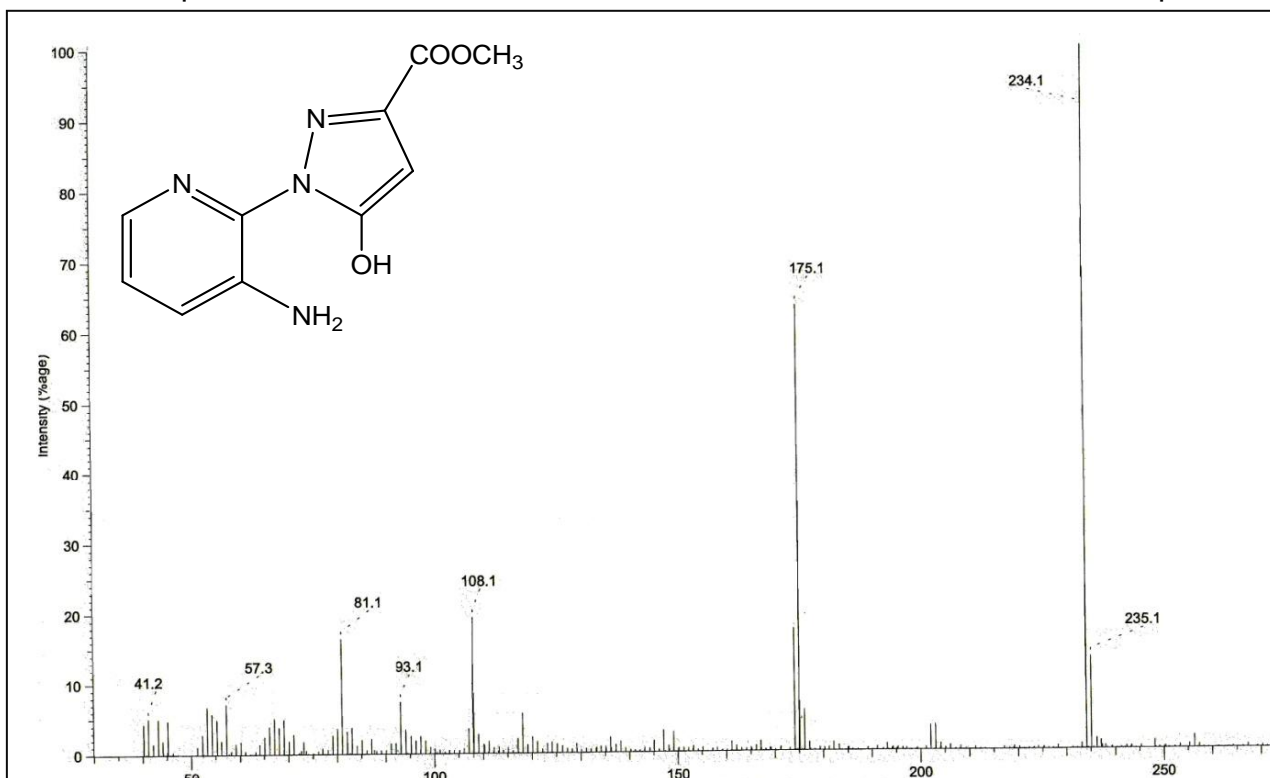


Figure 2.24 : Spectre de masse RMN de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylate de méthyle

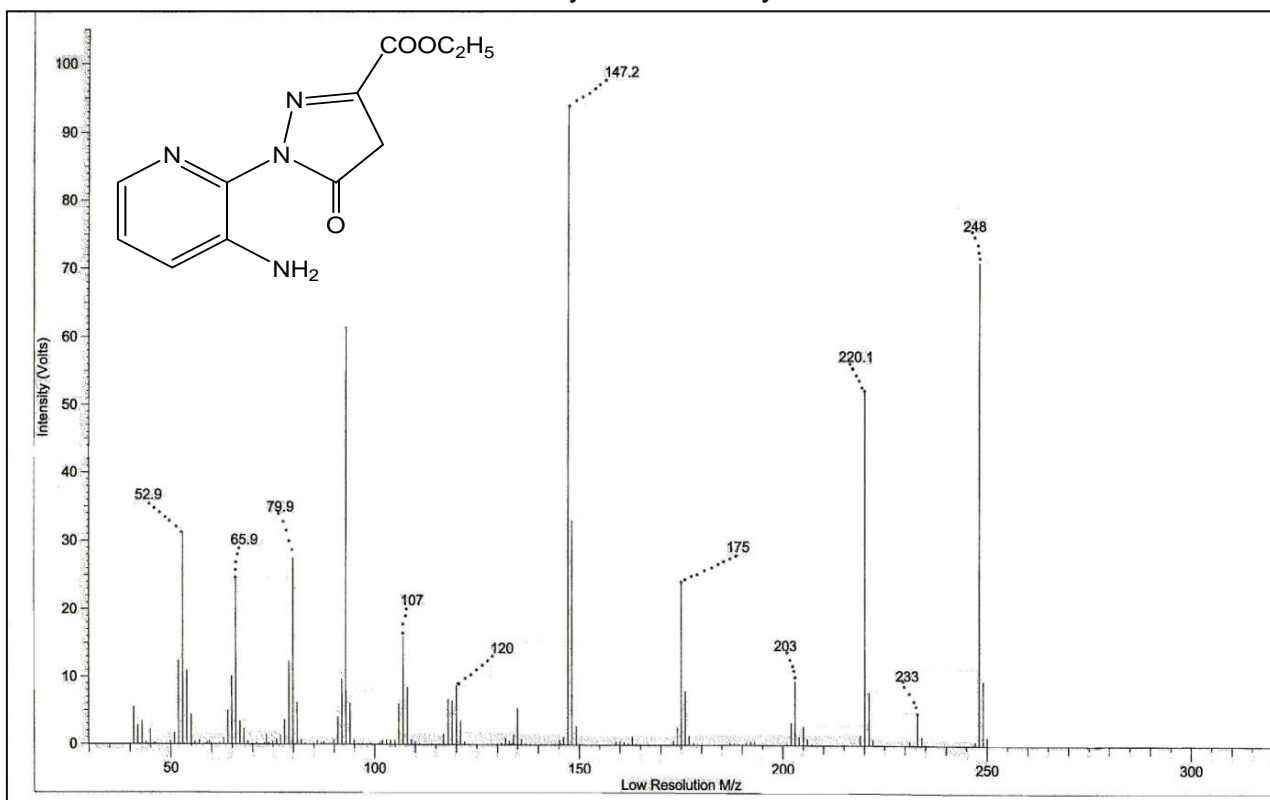


Figure 2.25 : Spectre de masse de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

Les dérivés de pyrazole peuvent exister sous trois formes tautomères : CH (I), OH (II) ou bien NH (III). (Schéma 2.7):

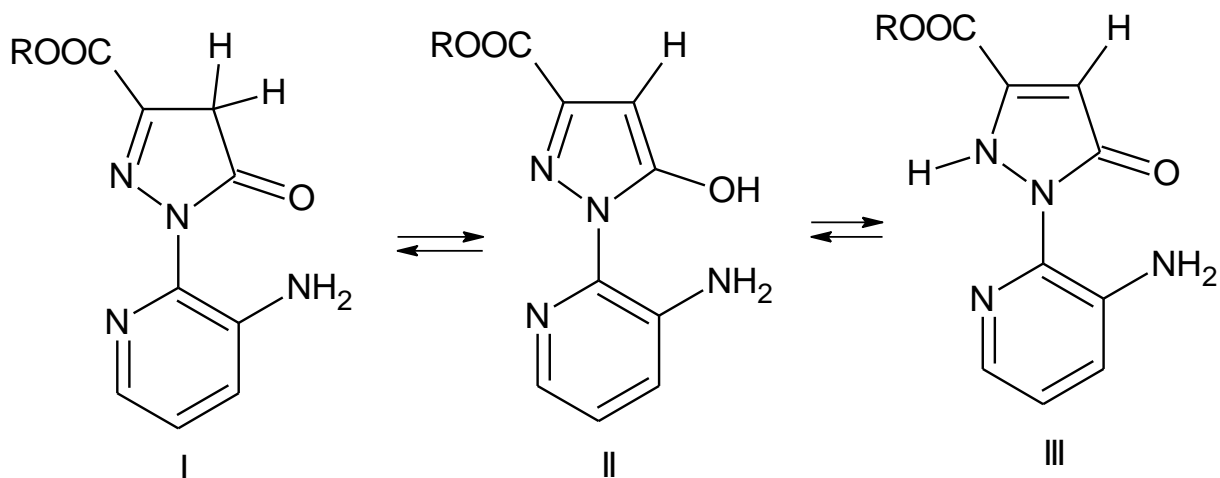


Schéma 2.7 : les formes tautomères des dérivés de pyrazole

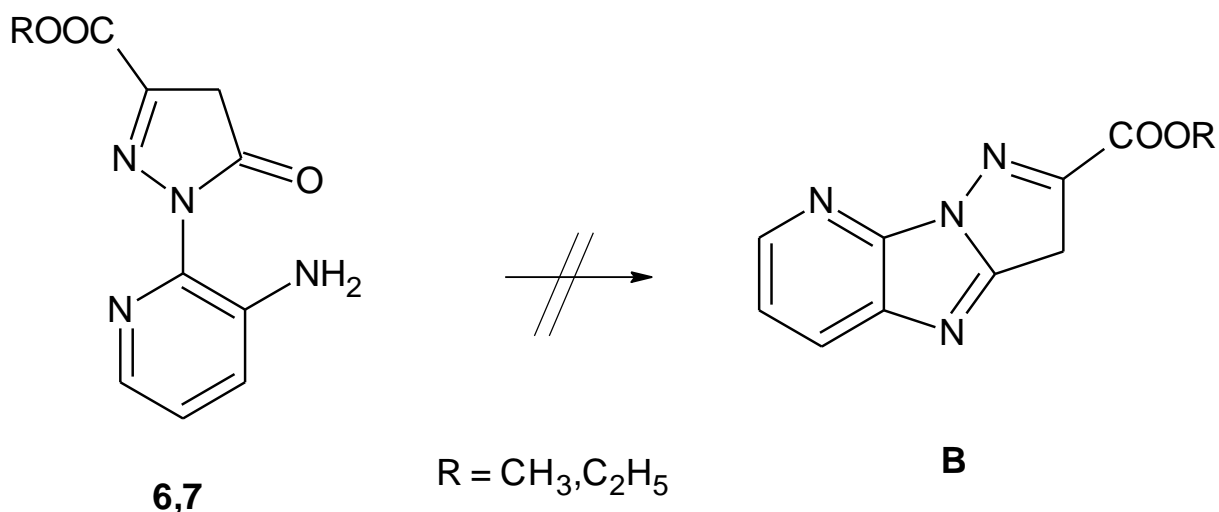
Vu que dans le spectre $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) du composé **6** à 5,97 ppm apparaît un singulet pour le proton oléfinique CH mais pas de signal pour le proton NH, cela exclut les formes I et III.

En revanche dans le spectre $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) du composé **7** à 3,96 ppm apparaît un singulet pour les protons du groupement méthylène mais pas de signaux ni pour le proton oléfinique ni pour celui de NH, cela exclut les formes II et III.

Les dérivés pyrazoles sont synthétisés généralement par action des dérivés β -dicétones sur l'hydrazine monohydrate [58] ou arylhydrazine [59]. Ils sont doués d'activité biologique. Ils ont été utilisés comme antileucémiques [60,61] et antitumorales [62,63]. Vu leur activité biologique, ces dernières années la littérature rapporte de nombreux travaux de synthèse de nouveaux dérivés pyrazoles [64-66].

L'obtention de ces nouveaux dérivés pyrazoles par cyclisation réductive offre une nouvelle voie de synthèse de cette classe d'hétérocycles azotés d'une grande importance.

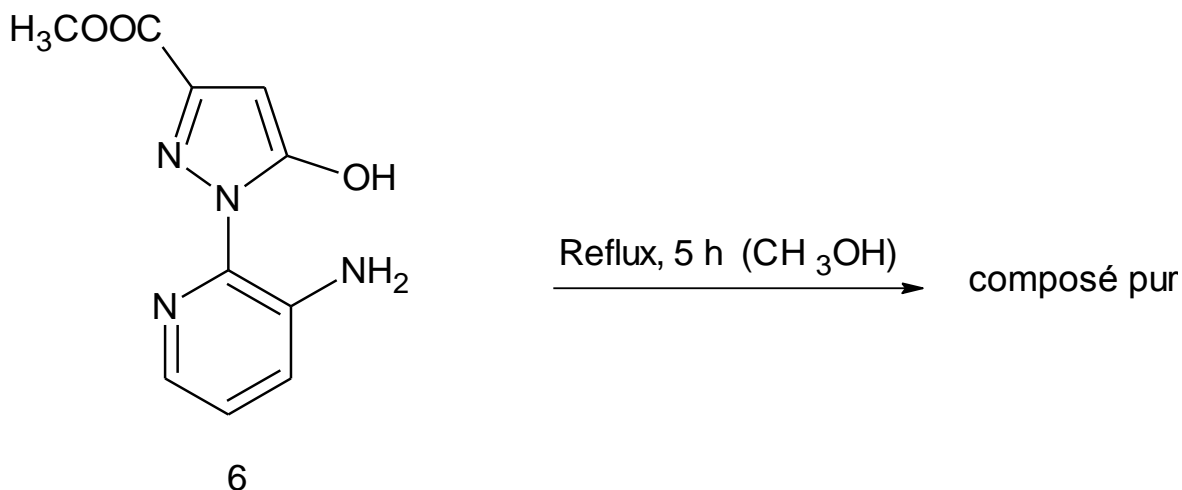
Nous avons essayé de cycliser les dérivés pyrazoles **6** et **7** aux dérivés 3H-pyrazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridine-2-carboxylate d'alkyle **B** l'hétérocycle ciblé qui n'est pas encore jusque là décrit dans la littérature.



Le chauffage dans l'alcool correspondant et dans différents solvants sans et avec catalyse acide et basique n'ont donné aucun résultat.

L'emploi du dicyclohexylcarbodiimide un puissant déshydratant dans les réactions de cyclocondensation [67-71] ne menèrent en aucun cas à l'hétérocycle escompté **B**.

Cependant le chauffage dans le méthanol pendant 5 heures de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy-1*H*-pyrazole-3-carboxylate de méthyle **6** a donné un composé pur



Ainsi dans le spectre IR (figure 2.26) à $1713,28\text{ cm}^{-1}$ apparaît une forte absorption caractéristique attribuable au groupement carbonyle. A $3430,32$ et $3323,60\text{ cm}^{-1}$ apparaissent deux absorptions qui pourraient être le mode vibrationnel d'élongation de NH .

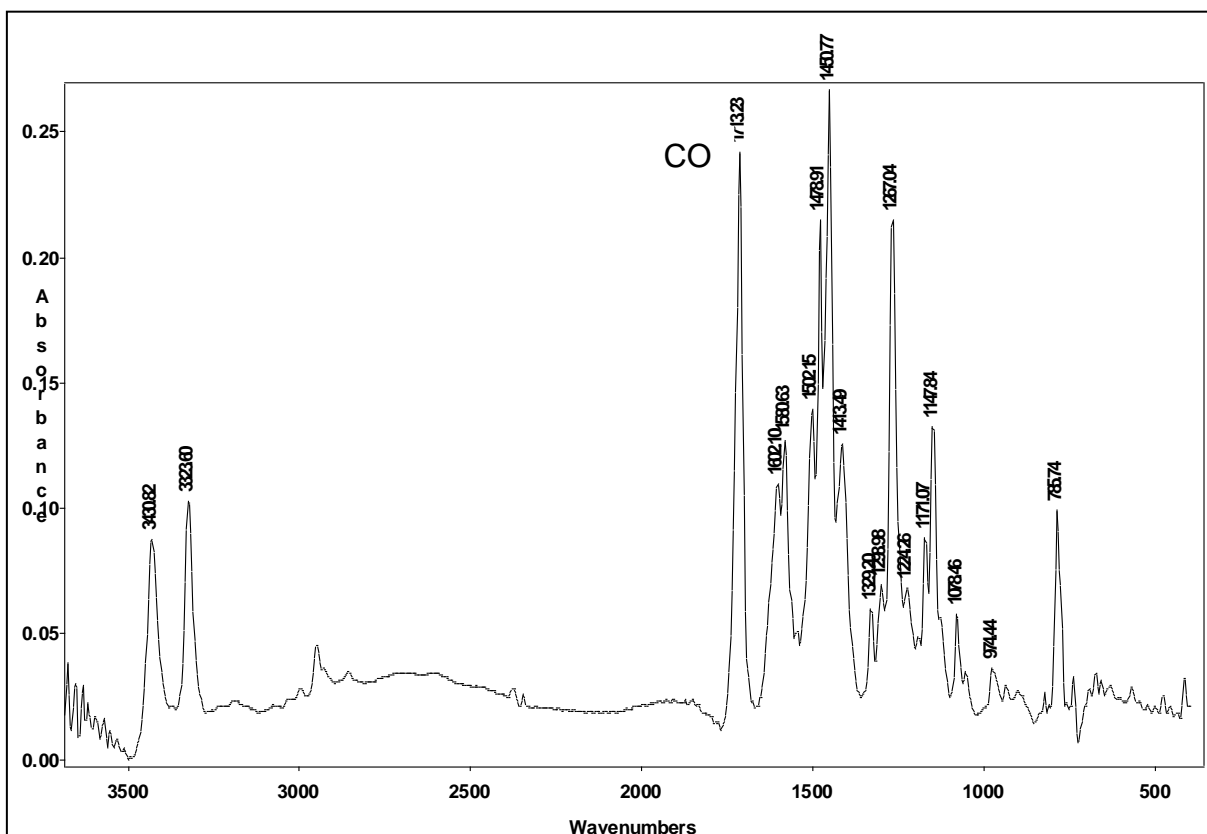


Figure 2.26: Spectre IR du composé pur

Le spectre ^1H -RMN (DMSO- d_6) (figure 2.27) montre à 3,79 ppm un singulet qu'on peut attribuer aux protons du groupement méthoxy. A 4,03 ppm apparait un singulet qui pourrait être celui des protons du groupement CH_2 . Entre 7,19 et 7,71 ppm apparaissent les trois protons aromatiques qui sont sans aucun doute ceux du cycle pyridinique.

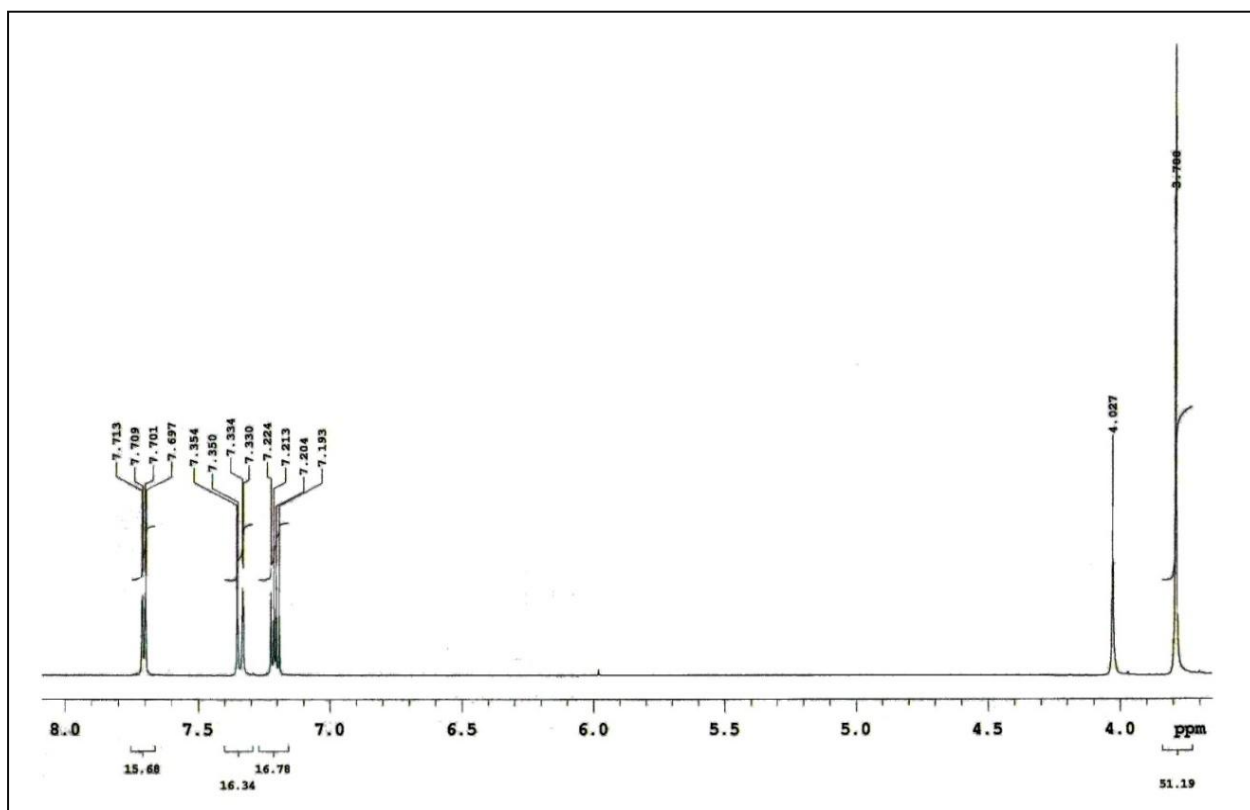


Figure 2.27: Spectre ^1H -RMN du composé pur

Dans le spectre ^{13}C -RMN, pris dans le DMSO- d_6 , (figure 2.28) apparaissent distinctement 11 signaux.

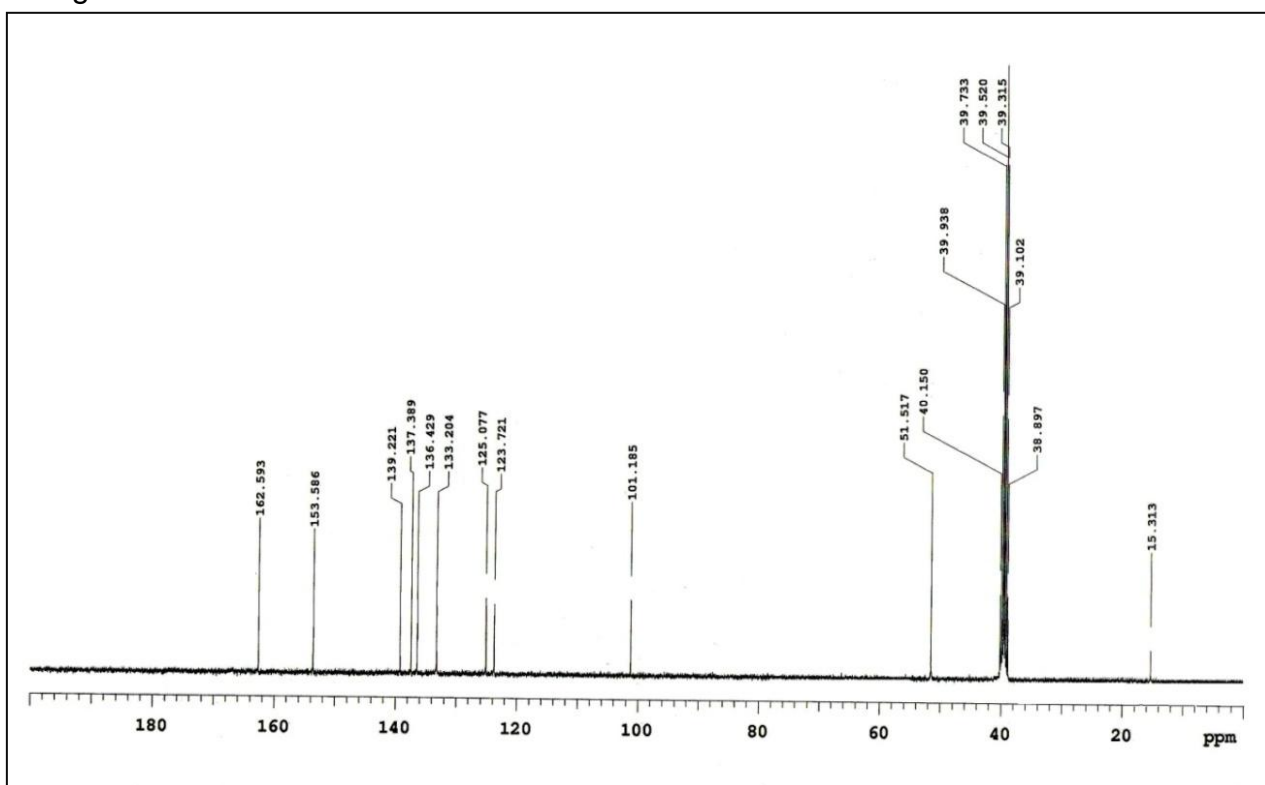


Figure 2.28: Spectre ^{13}C -RMN du composé pur

Le spectre de masse (figure 2.29) donne le pic de l'ion moléculaire à $m/z=248$

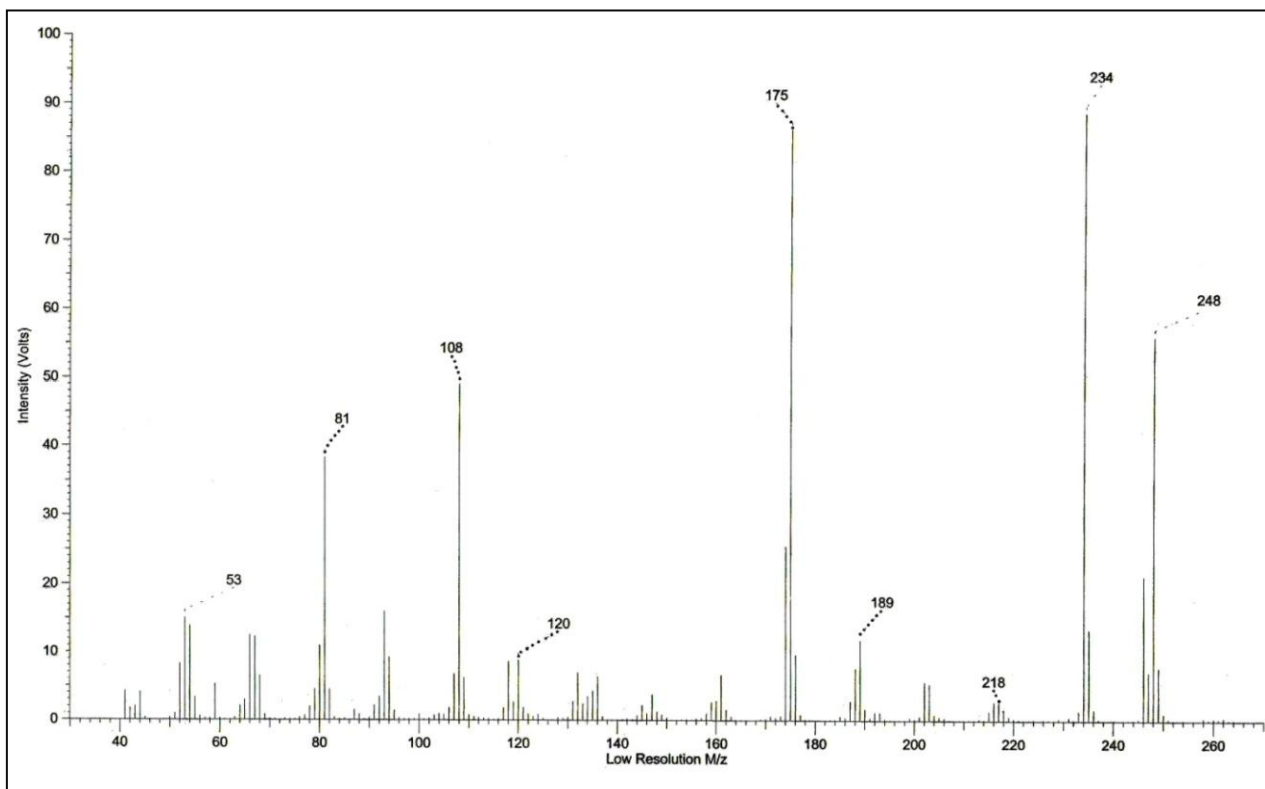
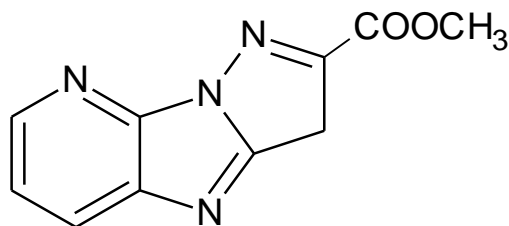


Figure 2.29: Spectre de masse du composé pur

L'analyse élémentaire a donné les résultats suivants:

%C = 51,69; %H = 4,84; % N = 22,36; %O = 21,11

D'après le spectre ^1H -RMN la structure de ce composé serait la suivante:



Cette Structure renferme 10 atome de carbone avec une masse moléculaire égale à 216. Mais les spectres ^{13}C -RMN (11 atome de carbones) et celui de masse (ion moléculaire 248) et l'analyse élémentaire ne concordent pas avec cette structure.

Une analyse par les rayons x s'avère donc nécessaire afin d'établir la structure de ce composé pur.

Avec les autres méthodes de réduction nous avons aussi obtenu les dérivés pyrazoles **6** et **7** par réduction avec le dithionite de sodium [15] dans une solution eau/alcool.

(Schéma 2.8)

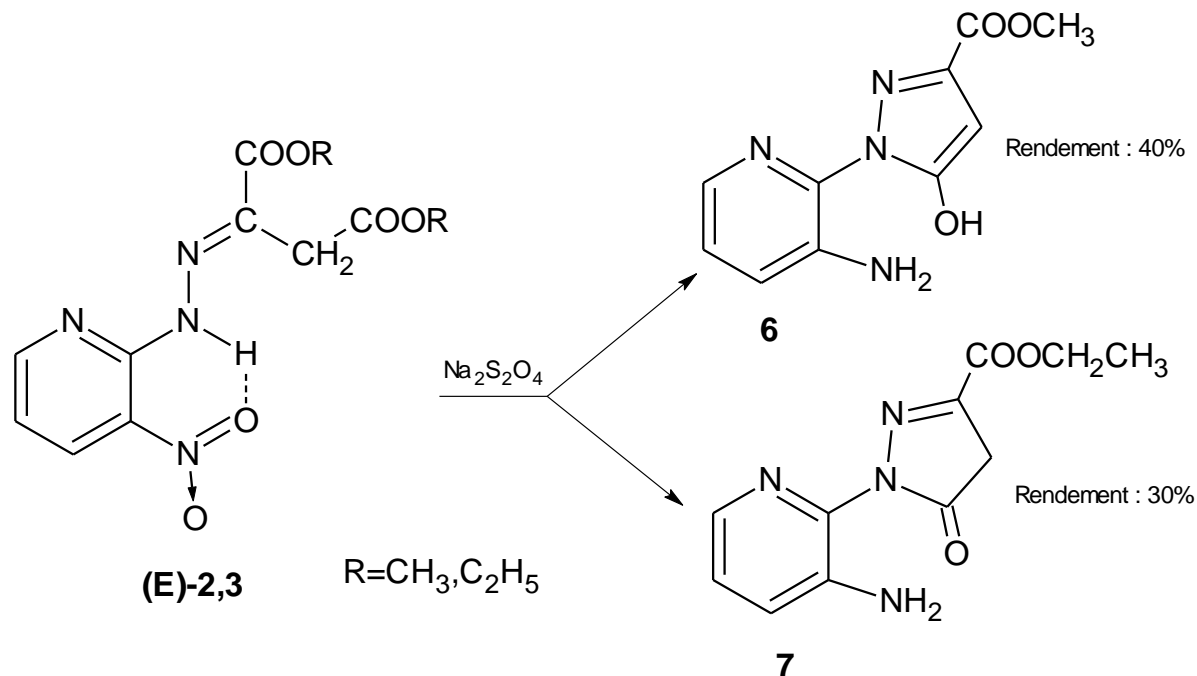


Schéma 2.8: cyclisation réductive de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de dialkyles par le dithionite de sodium.

Les spectres IR (figure 2.30 2.31) des composés **6** et **7** sont identiques à ceux obtenus par hydrogénation catalytique. Il en est de même pour les points de fusion ainsi que les facteurs de rétention (CCM), seulement les rendements sont inférieurs.

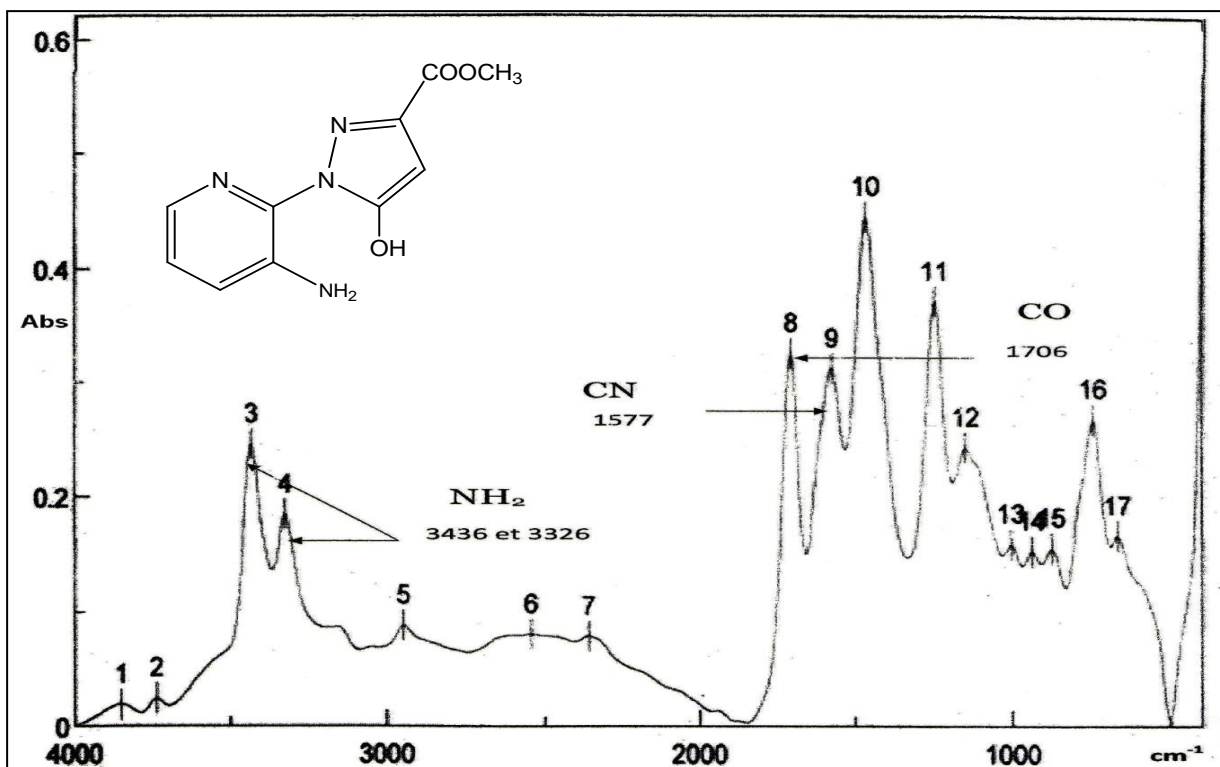


Figure 2.30: Spectre IR de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylate de méthyle

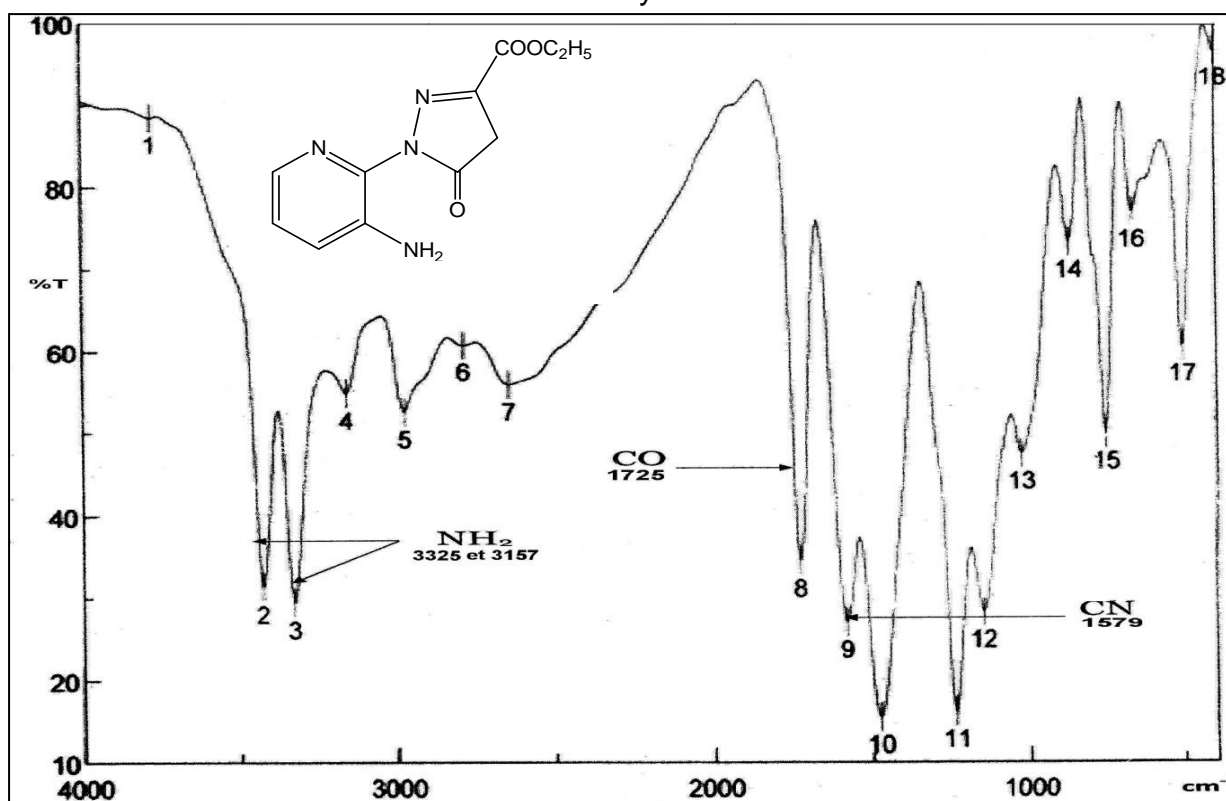


Figure 2.31: Spectre IR de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

2.4. Réduction des isomères (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de dialkyle:

Concernant les isomères (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazones **4** et **5**, 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[3,2-e][1,2,4]triazine **C** (schéma 2.9).

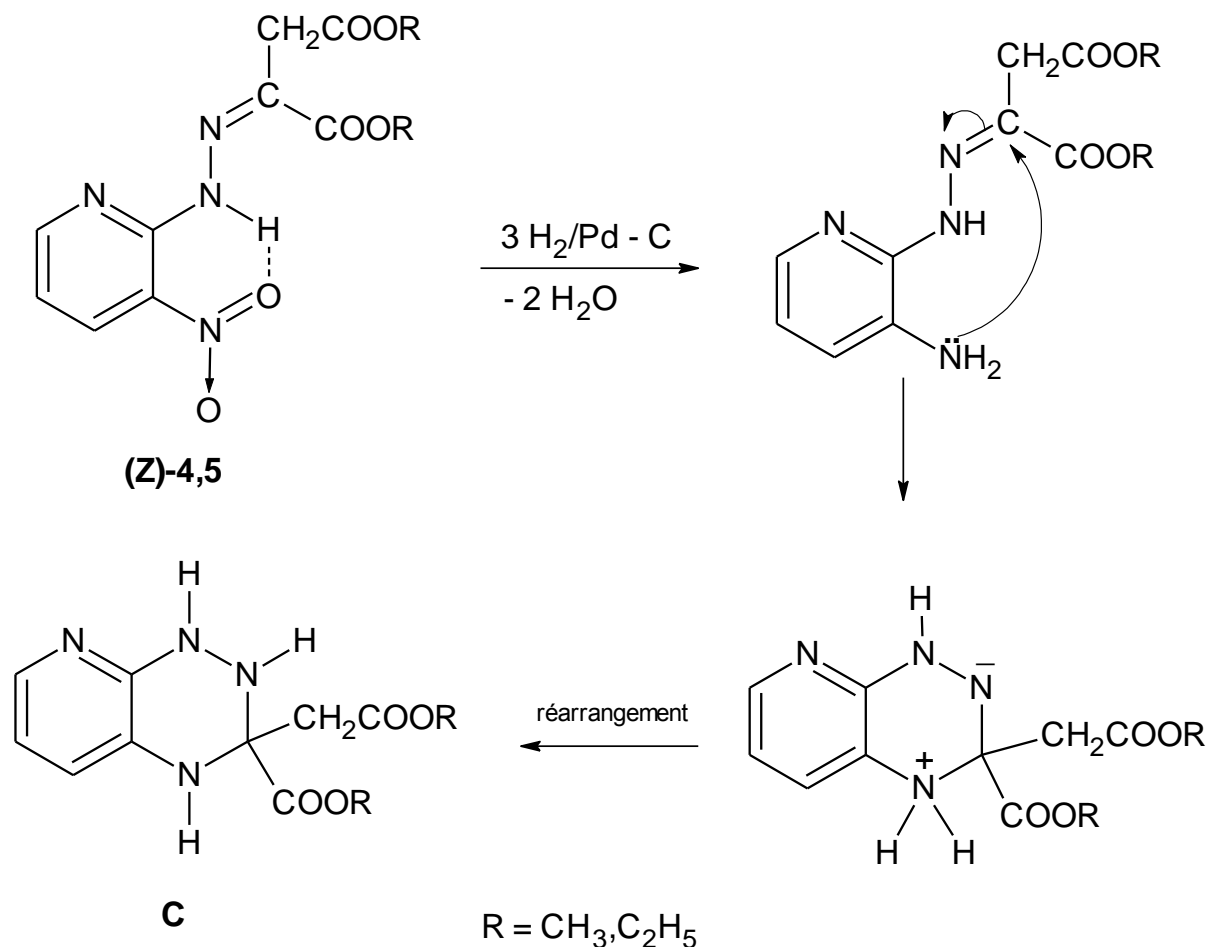


Schéma 2.9 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (Z) menant au composé C

De même la réduction du groupement nitro au groupement amino, une attaque nucléophile de ce dernier sur le groupement carbonyle se trouvant en position favorable pourrait mener, avec élimination d'alcool, à un dérivé pyrido [2,3-c] [1,2,5] triazepine **D** (schéma 2.10).

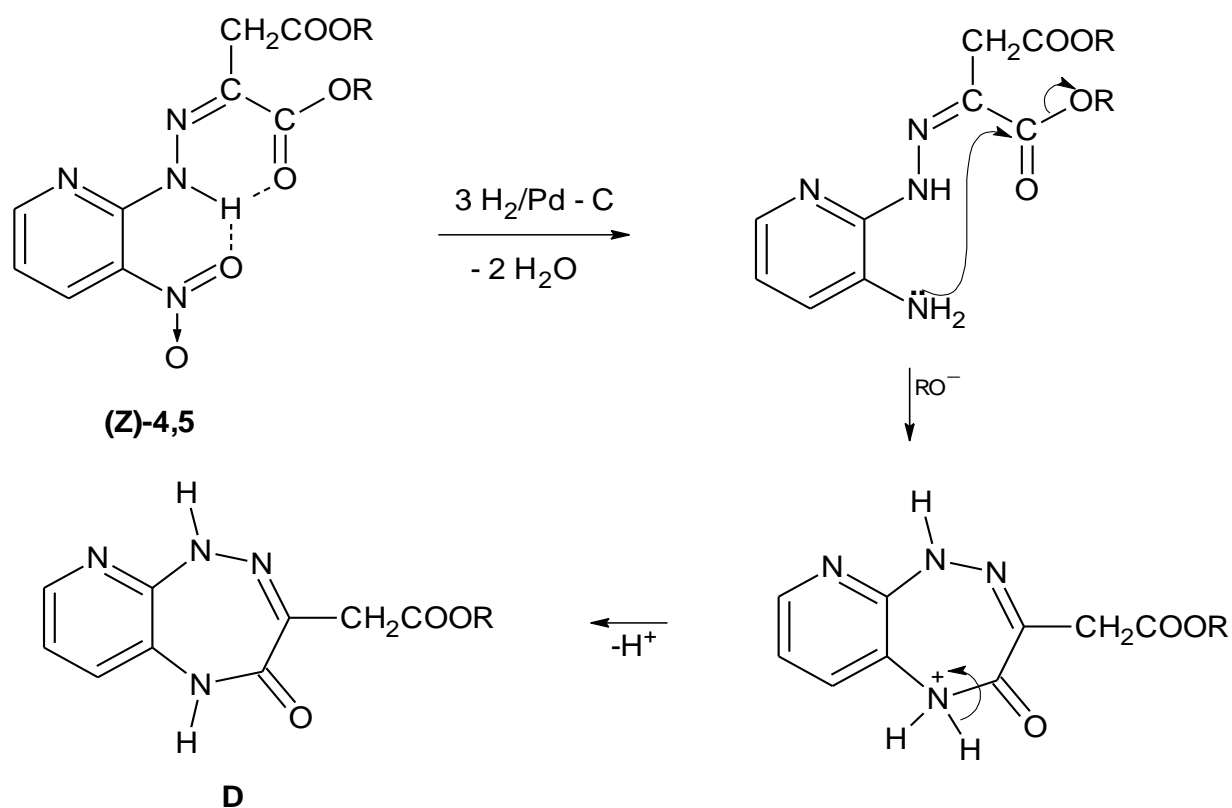


Schéma 2.10 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé D

L'hydrogénation catalytique de l'isomère **(Z)-4** opérée dans les mêmes conditions que celles de l'isomère **(E)-3** s'arrêta au (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle correspondant. Une cyclisation réductive n'a pas eu lieu (schéma 2.11).

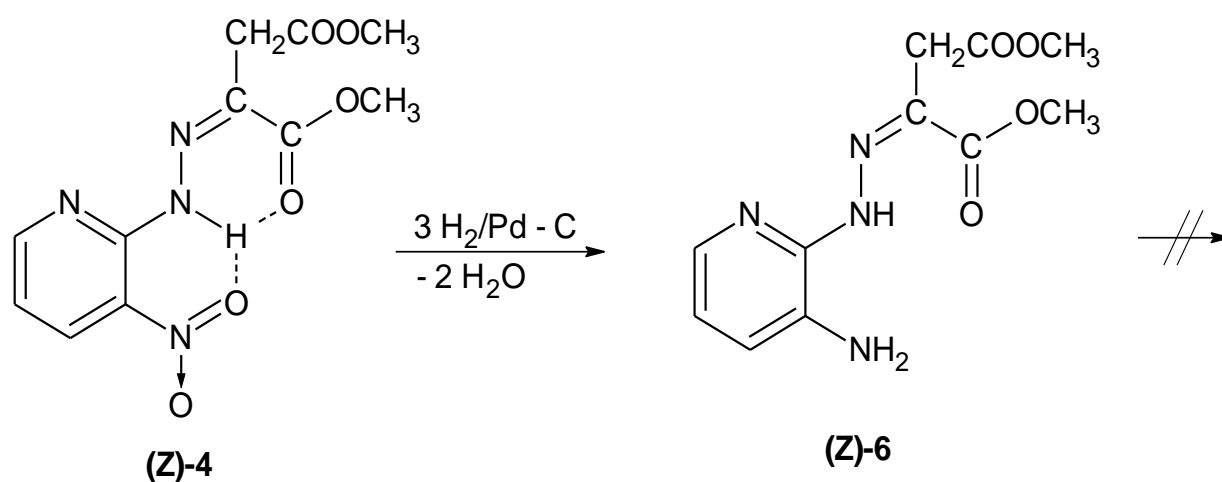
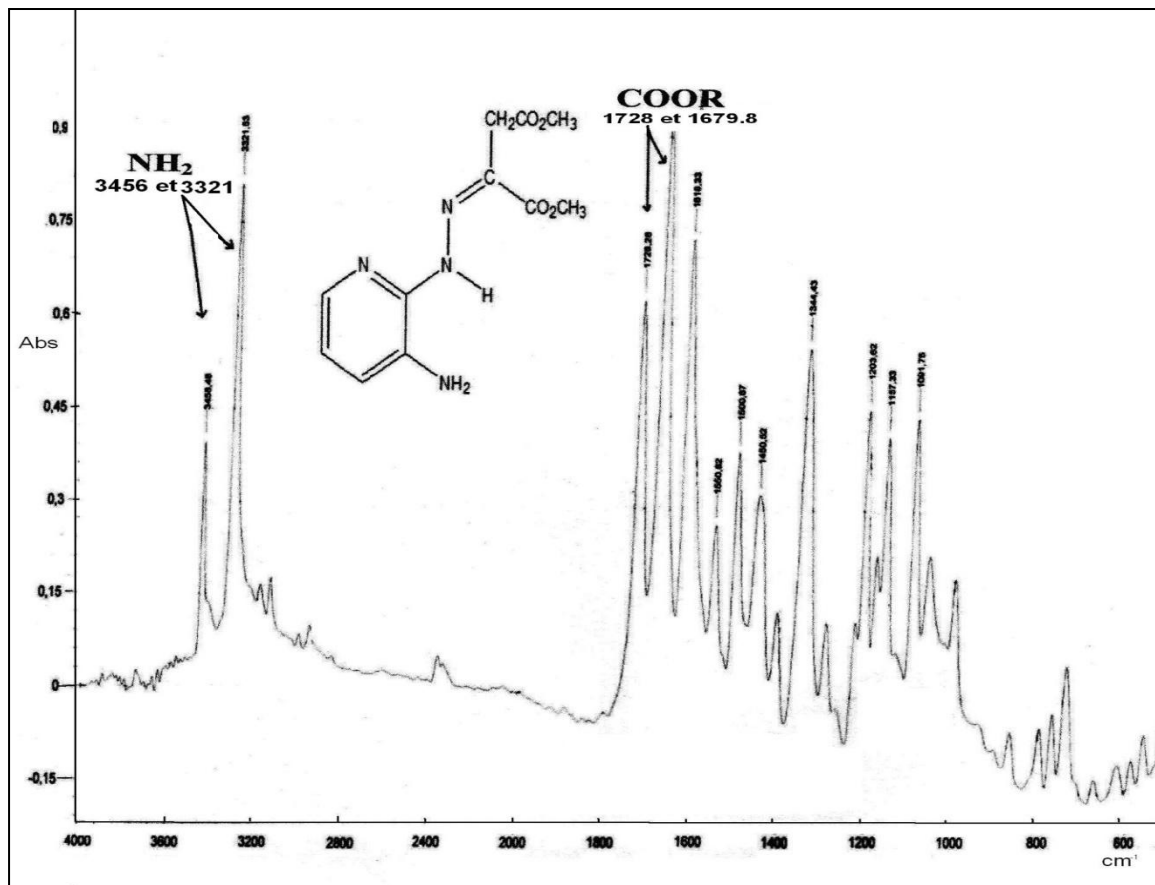


Schéma 2.11 : Synthèse de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle

La structure du composé **(Z)-6** a été confirmée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi le spectre IR (figure 2.32) montre les bandes d'absorption caractéristique du groupement carbonyle pour les deux groupements ester à 1728 et 1680 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH_2 à 3456 et 3321 cm^{-1} .



Dans le spectre ^1H -RMN pris dans le DMSO-d_6 , (figure 2.33), le signal du proton NH s'est déplacé vers le champ haut et apparaît à 12,39 ppm. Ceci est dû à la disparition de la deuxième liaison hydrogène par suite de la réduction du groupement nitro à celui amino. Les protons aromatiques forment un multiplet entre 8,66 et 7,19 ppm. Le singulet du groupement méthylène CH_2 apparaît à 3,82 ppm. Les deux singulets des groupements méthoxy OCH_3 apparaissent à 3,63 et 3,31 ppm

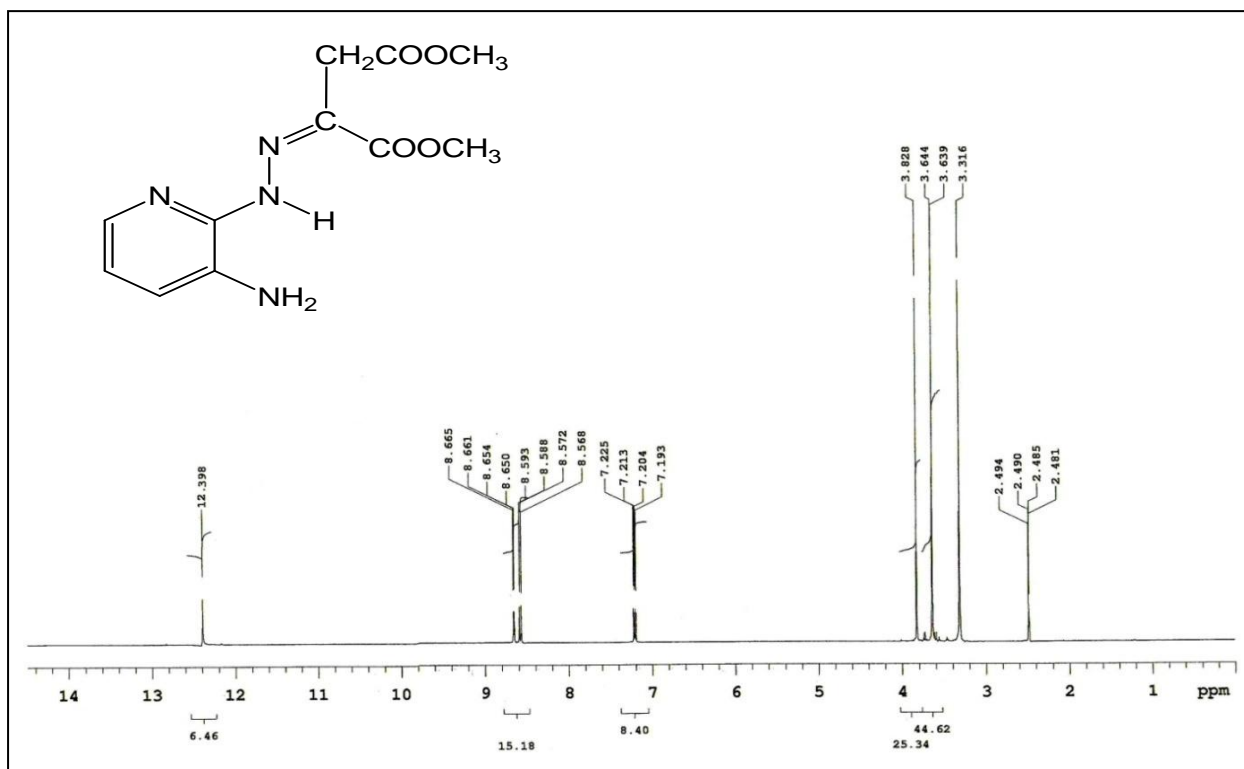


Figure 2.33 : Spectre ^1H -RMN de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diméthyle

Le spectre ^{13}C -RMN, pris dans le DMSO- d_6 (figure 2.34) montre en tout 11 signaux situés dans leur domaine d'apparition.

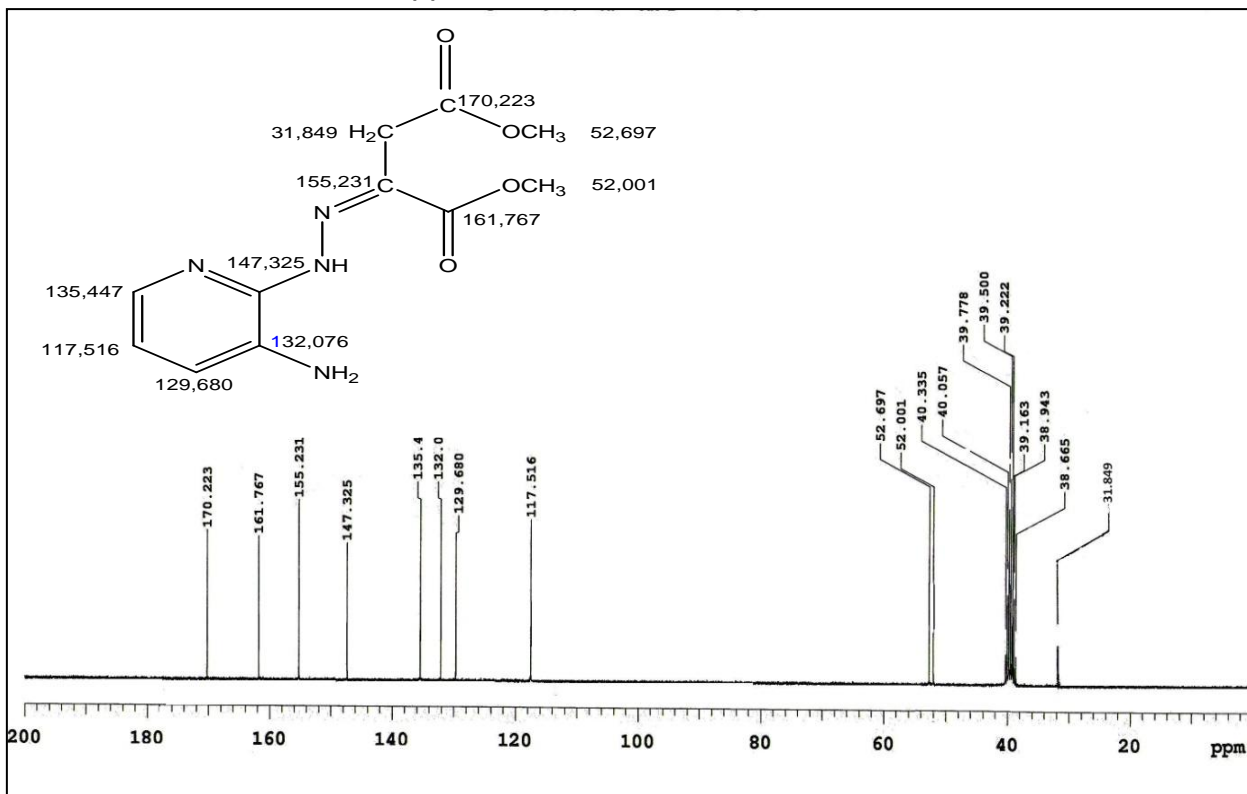


Figure 2.34 : Spectre ^{13}C -RMN de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diméthyle

Le spectre de masse (figure 2.35).montre le pic de l'ion moléculaire à $m/z=265$ correspondant à la masse moléculaire.

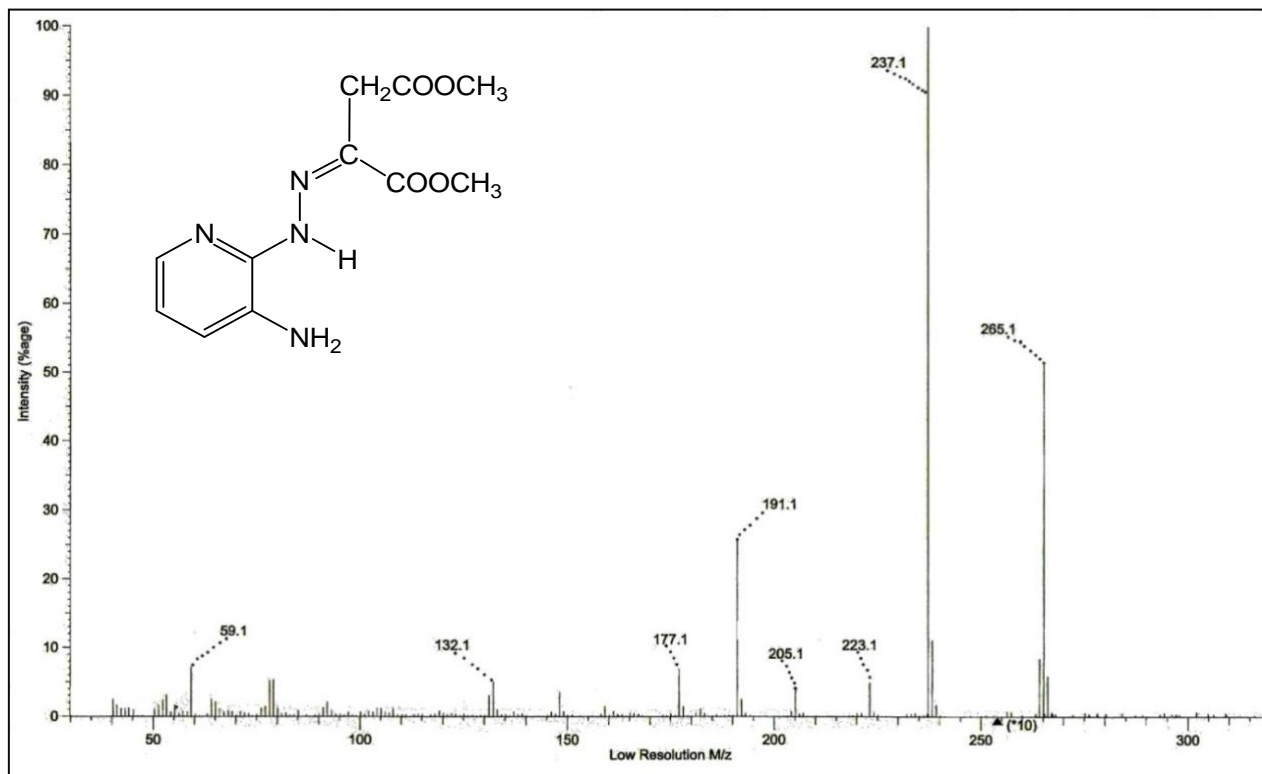


Figure 2.35 : Spectre de masse de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle

La réduction de l'isomère **(Z)-4** avec le dithionite de sodium opérée dans les mêmes conditions que celles de l'isomère **(E)-3** s'arrêta au (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle correspondant. Une cyclisation réductive n'a pas eu lieu (schéma 2.12).

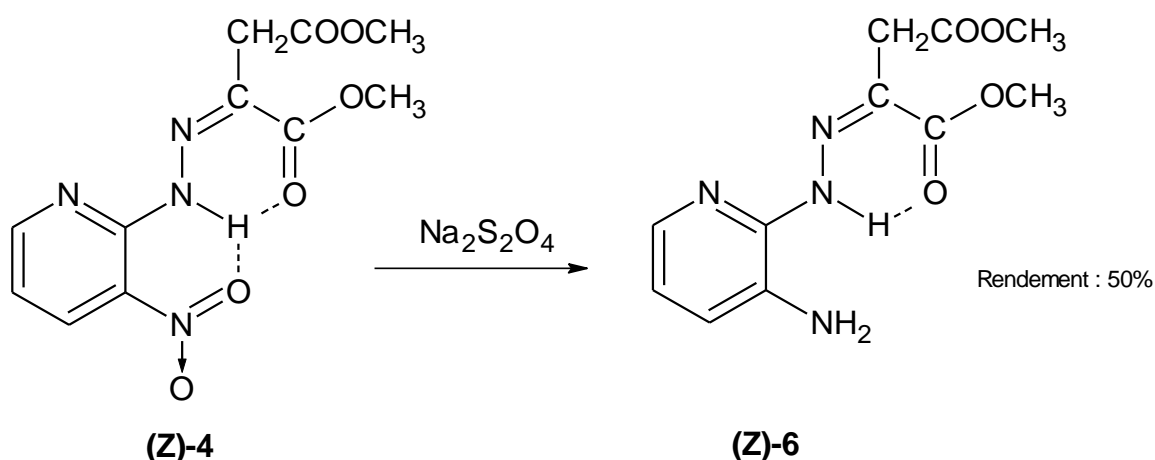


Schéma 2.12 : Réduction de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono-oxaloacétate de méthyle par le dithionite de sodium

La structure du composé **(Z)-6** a été confirmée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi le spectre IR (figure 2.36) montre les bandes d'absorption caractéristique du groupement carbonyle pour les deux groupements ester à 1735 et 1701 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH_2 à 3389 et 3272 cm^{-1} .

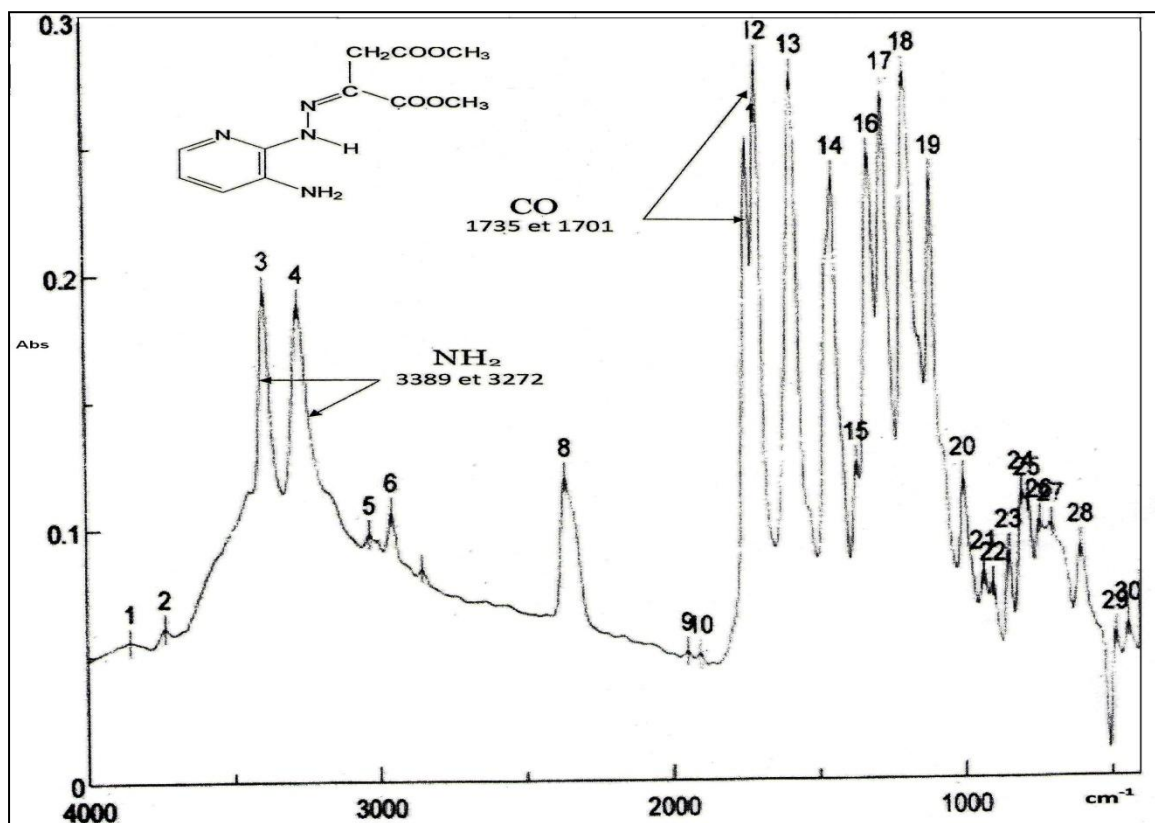


Figure 2.36: Spectre IR de (Z)-3-amino-2-pyridylhydrazono- oxaloacétate de diméthyle

Dans le spectre ^1H -RMN pris dans le DMSO-d_6 , (figure 2.37), le signal du proton NH s'est déplacé vers le champ haut et apparaît à 12,20 ppm. Ceci est dû à la disparition de la deuxième liaison hydrogène par suite de la réduction du groupement nitro à celui amino. Les protons aromatiques forment un multiplet entre 8,66 et 7,19 ppm. Le singulet du groupement méthylène CH_2 apparaît à 3,82 ppm. Les deux singulets des groupements méthoxy OCH_3 apparaissent à 3,64 et 3,31 ppm

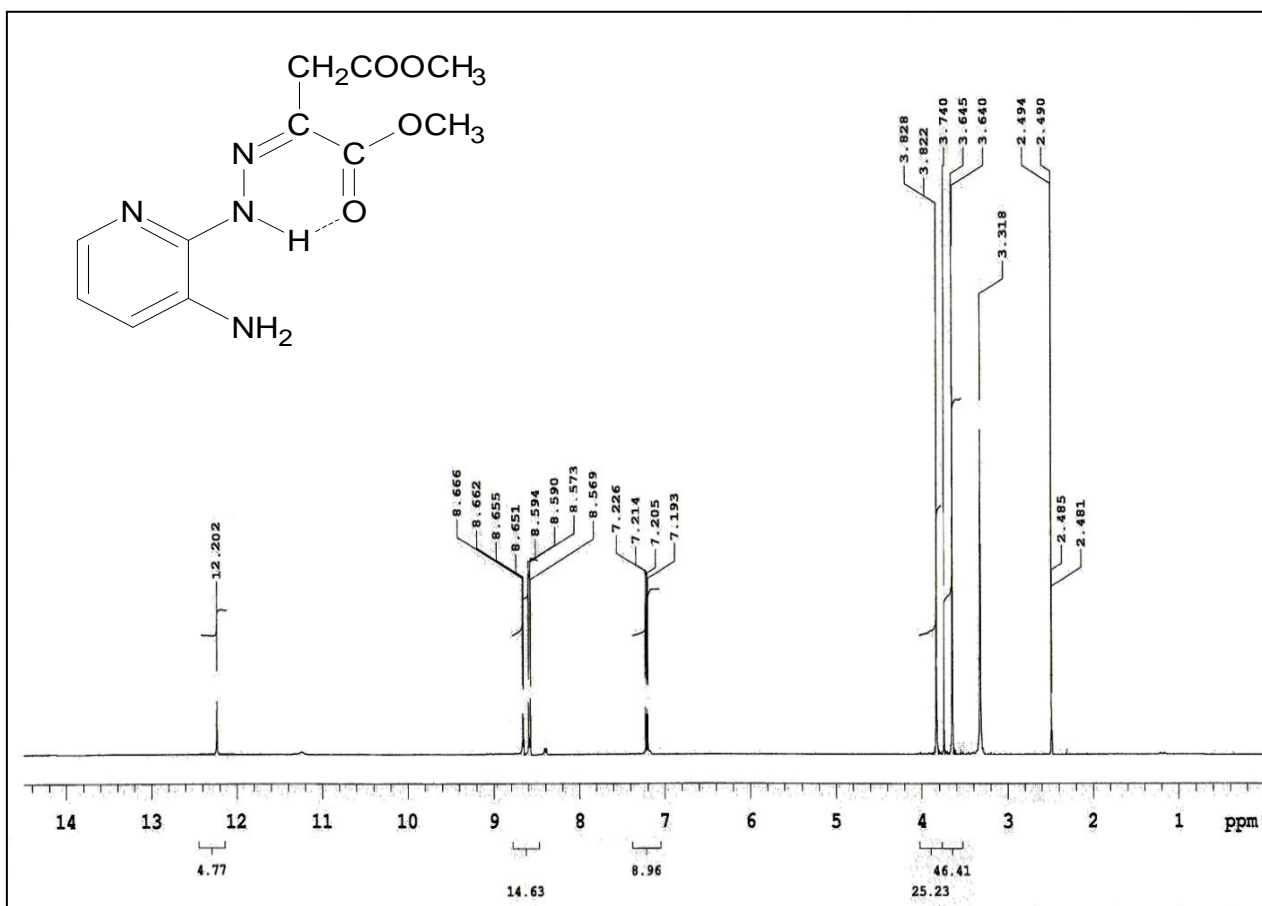


Figure 2.37 : Spectre ^1H -RMN de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diméthyle

Le spectre ^{13}C -RMN, pris dans le DMSO- d_6 (figure 2.38) montre en tout 11 signaux situés dans leur domaine d'apparition.

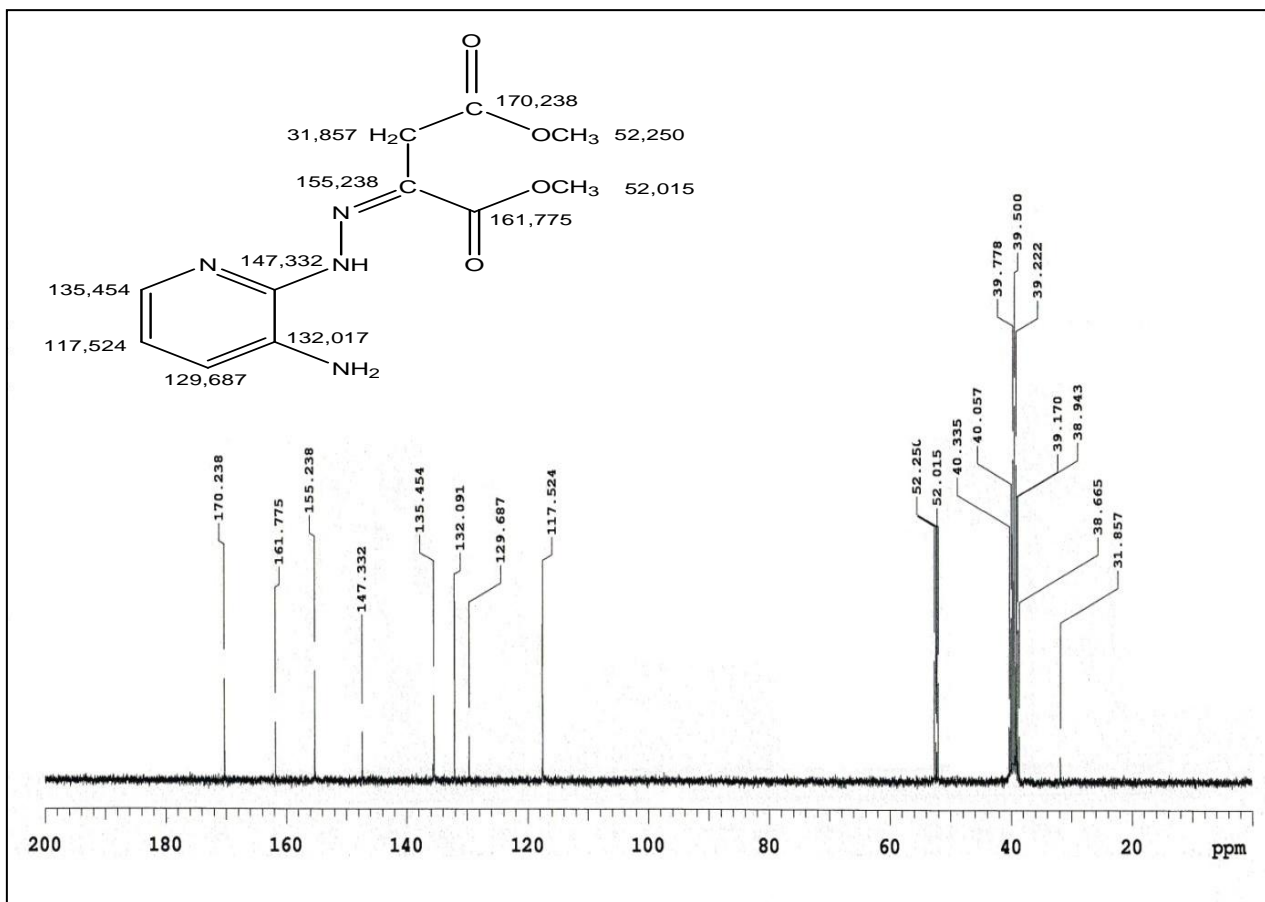


Figure 2.38 : Spectre ^{13}C -RMN de (Z)- (3-amino-2-pyridyl)hydrazone oxaloacétate de diméthyle

Le spectre de masse (figure 2.39).montre le pic de l'ion moléculaire à $m/z=265$ correspondant à la masse moléculaire

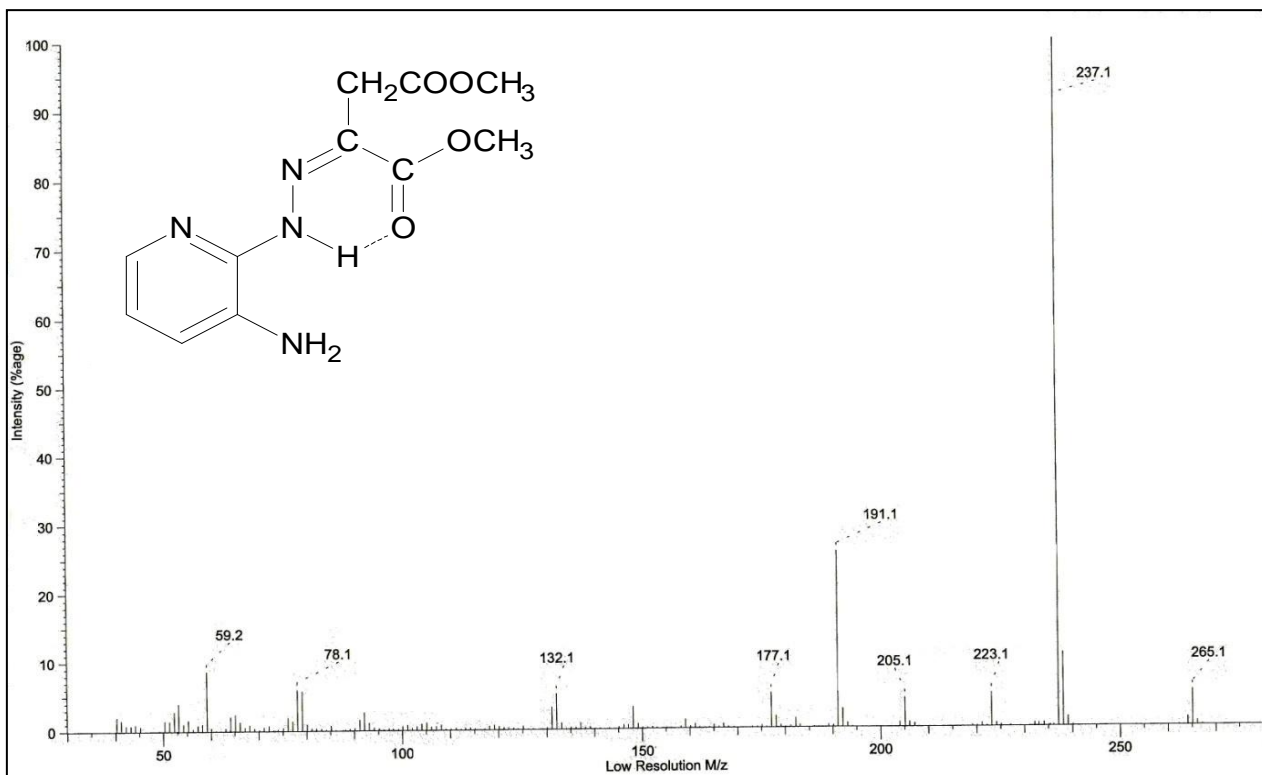


Figure 2.39 Spectre de masse de (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle

Nous avons aussi, comme dans le cas du pyrazole, essayé de cycliser ce (Z)-(3-amino-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle soit à l'hétérocycle pyrido[3,2-e][1,2,4]triazine **C** soit à l'hétérocycle pyrido[2,3-c][1,2,5]triazepine **D**.

Le chauffage dans le méthanol et dans différents solvants avec catalyse acide et basique n'ont donné aucun résultat : soit le composé de départ est récupéré soit il se décompose.

Conclusion

L'objectif de ce travail était la synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive à partir de (3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de dialkyle.

Les (3-nitro-2-pyridyl)hydrazones des esters diméthyliques et diéthyliques peuvent exister sous deux configurations diastéréoisomères de la forme (E) et (Z).

Ces diastéréoisomères se différencient nettement par leurs points de fusion et par la position caractéristique de leurs signaux du proton NH dans le spectre ^1H -RMN.

La réduction par hydrogénation catalytique de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle aboutit à une cyclisation spontanée au 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy-1*H*-pyrazole-3- carboxylate de méthyle.

En revanche la réduction par hydrogénation catalytique de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diéthyle opérée dans les mêmes conditions que celles de l'ester diméthyle mène aussi à une cyclisation spontanée mais à l'autre forme tautomère du dérivé pyrazole qui est le 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.

Le chauffage sous reflux pendant 5 heures de 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy-1*H*-pyrazole-3- carboxylate de méthyle dans le méthanol a donné un composé défini dont la structure reste à élucider.

L'hydrogénation catalytique de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle opérée dans les mêmes conditions que celles de l'isomère (E) s'arrête à l'hydrazone de l'amine correspondante. Une cyclisation réductive en un quelconque hétérocycle n'a pas eu lieu.

La réduction de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de dialkyle par le dithionite de sodium a donné les mêmes résultats que ceux obtenus par l'hydrogénation catalytique.

Il est en de même pour l'isomère (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétate de diméthyle dont la réduction par le dithionite de sodium s'arrête aussi à l'étape de la

réduction du groupement nitro au groupement amino de l'hydrazone correspondant. Une cyclisation réductive n'a pas eu lieu.

L'obtention par cyclisation réductive de dérivés pyrazoles, qui sont doués d'activité biologique, offre une nouvelle voie à leur accès.

Les pyrazoles obtenus sont fonctionnalisés et peuvent s'apprêter à quelques réactions en vue de les cycliser en d'autres hétérocycles.

Ils représentent donc des composés de départ pour la poursuite de ce travail en vue d'obtenir de nouveaux systèmes d'hétérocycles azotés.

Références bibliographiques

1. Fernandez, X.; Kerverdo, S.; Dunach, E.; Lizzani-Cuvelier, L., *Actualité Chimique* **2002**, 4, 4.
2. Kraft, P; Bajgrowicz, J. A. ; Denis, C.; Frater, G., *Angew. Chem. Int. Ed*, **2000**, 39, 2980.
- [3] Amr, A. E.; Sayed, H. H.; Abdulla, M. M., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2005**, 338, 433.
4. Fournier, J., *Actualité Chimique*, **2006**, 298, 43.
5. Cao, H.; Chang, V.; Hernandez, R.; Heagy, M. D., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 4929
6. Zeng, F.; Southerland, J. A.; Voll, R. J.; Votaw, J. R.; Williams, L.; Ciliax, B. J.; Levey, A. I.; Goodman, M. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 3015.
7. H. Berrie, G. T. Newbold, F. S. Spring, *J.Chem. Soc*,**1952** , 2042.
8. J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc.* 1945, 646
9. C. M. Suter, *J. Am.Chem. Soc.* 2581 (1929)
10. N. J. Leonard, S. N. Boyd, *J. Org. Chem.* 11,405 (**1946**)
11. L51. C. King, M. McWhiter, D. M. Barton, *J. Am. Soc.* 67, 2089 (**1945**)
12. G. R. Ramage, G. Trappe, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4406.
13. K. Fleischer, K. Schranz, *B.* 55, 3253 (1922)
14. G. T. Morgan, H. M. Stanley, *J. Soc. Chem. Ind.* 43, 343, (**1924**)
15. H. H. Hodgson, E. R. Ward, *J. Chem. Soc.* **1947**, 327.
16. J. R. Sampey, E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 712 (**1947**) .
17. W. E. Kuhs, *Organic. Synthesis. Vol.II*, 447 (**1943**).
18. N. A. Silk , C. N. Martin ,*J. Chem. Res. (S)* **1987** , 247.
19. G. Just , Z. Y. Wang , L. Chan , *J. Org. Chem*,**1988**, **53**, 1030.
20. B. Kohne , K. Praefcke , *Liebgs Ann. Chem.* **1987** , 265.
21. J. George , S. Chandrasekaran , *Synthesis. Commun.*, **1983**, 13, 495.
22. R. A. Johnstone , A. H. Wilby , D. Entwistle , *Chem. Rev.* **1985**, 85, 129.
23. S. Ram , R. E. Ehrenkauf , *Synthesis* **1988** , 91.
24. R. A. Rampulla , R. K. Russel , *Synthesis. Commun*, **1986**,16 1229.
25. J. G. Westra , *Carcinogenesis*, **1981**, 2, 355.
26. C. S. Rondestvedt , T. A. Johnson , *Synthesis*, **1977**, 850.
27. M. Petrini , R. Ballini , G. Rosini , *Synthesis*,**1987**, 713.

28. R. T. Coutts , J. Chem. Soc. **1969**, 713
29. A. A. Banerjee, D. Mukesh , J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1988**, 1275
30. S. Ram, R. E. Ehrenkauf, Tetrahedron Lett. 25 (1984) 3415
31. S. Ram, R. E. Ehrenkauf, Synthesis**1986**, 133
- 32.K. B. Abireimov, N. S. Mukhamedov, M. Zh. Aiymbetov and Kh. M. Shakhidoyatov, Chemistry of heterocyclic Compounds, **2010**, 46, 941
33. A. A.Prokopov and Yakhontov, Khimiya Geterotsiklicheskhikh Soedinenii, 11, 1531, **1977**
34. P. Diana, A. Stagno, P. Barraja, A. Montalbano, A. Martorana, A. Carbone and cirrincione, ARKIVOC, **2009**, 177.
35. Yu. N. Tkachenko, E. B. Tsupark and A. F. Pozharkii, Chemistry of heterocyclic Compounds, Vol. 36, N°3, **2000**, 307.
36. A. P. Krapivko, E. A. Savitkina, Kuanu , A. Antares, A. A. Astakhov and A. V. Varlamov, Chemistry of heterocyclic Compounds, **1996**, 290.
37. R. S. Begunov and G. A. Ryzvanovich, Chemistry of Heterocyclic Compounds, , **2009**, 1224.
38. M. Khodja, S. Moulay,H. Boutoumi and H. Wilde, Heteroatom Chemistry, **2006**, 17, 166.
39. Sandip K. Kundu, Mathew P. D. Mahindaratne, Maritza V. Quintero, Ande Bao and George R. Negete, ARKIVOC **2008**, 33.
40. K. I. Kobrakov, A. G. Ruchkina and I. I. Rybina, Chemistry of Heterocyclic Compounds, **2003**, 39, 3.
41. K. I. Kobrakov, A. G. Ruchkina, and I. I. Rybina, Chemistry of Heterocyclic Compounds, **2003**, 3.
42. A. V. Kurkin, K. V. Bulkhryakov and M. A. Yurovskaya, Chemistry of Heterocyclic Compounds, **2009**, 188.
43. A. V. Vlaskina and V. P. Perevalov, Chemistry of Heterocyclic Compounds, **2006**, 42, 1046
44. J. A. Valderrama, H. Pessoa-Mahana, G. Sarras, R. Tapia, Heterocycles **1999**, 51, 2193
45. D. Q. Shi, Z. Y. Li, G. L. Dou, C. L. Shi, X. S. Wang, S. J. Ji, Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao,Chem. Abstr. **2007**, 149, 355834.

46. Chintakunta Ramesh, B. Rama Raju, Veerababurao Kavala, Chun-Wei Kuo, Ching-Fa Yao., *Tetrahedron*, **2011**, 1187.
47. Fang Sun, Xuan Zhao, Daqing Shi., *Tetrahedron Letters*, **2011**.
48. M. Khodja, D. Sicker and H. Wilde, *Heterocycles*, **1994**, 37, 401.
49. P.T. Parvatkar, P.S. Parameswaran, S.G. Tilve., *Tetrahedron Letters*, Volume 48, **2007**, 7870,7872.
50. N. Ono, *the Nitro Group in Organic synthesis*, **2001**, 302.
51. M. Makosza, J. Stalewski and O. S. Maslennikova, *synthesis*, (**1997**), 1131.
52. K. H. Weber, A. Bauer, K. H. Hauptmann, *Liebigs Ann. Chem.*, **1972**, 128.
53. Z. F. Solomko, V. T. Braichenko, M. S. Malinovskii, *Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinenii*, 3, **1972**, 428.
54. T. A. Stroganova and V. K. Vasilin, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2009**, 45, 115.
55. Ahmed Kamal, B.S.Nararyan Reddy, B.S.Praveen Reddy., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **1997**, 1825,1828.
56. 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.
58. S. T. Heller, S. R. Natarajan, *Organic. Lett.*, **2006**, 8, 2675.
59. F. Gosselin, P. D. O'Shea, R. A. Webster, R. A. Reamer, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, *Synlett*, **2006**, 3267.
60. L. C. Chou, L.-J. Huang, J.-S. Yang, F.-Y. Lee, C.-M. Teng, S.-C. Kuo, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 1732.
61. F. Manetti, C. Brullo, M. Magnani, F. Mosci, B. Chelli, E. Crespan, S. Schenone, A. Naldini, O. Burno, M. L. Trincavelli, G. Maga, F. Carraro, C. Martini, F. Bondavalli, M. Botta, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 1252.
62. Y. Xia, C. -D. Fan, B. -X. Zhao, J. Zhao, D. -S. Shin, J. -Y. Miao, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 2347.
63. A. M. Farag, A. S. Mayhoub, S. E. Barakat, A. H. Bayomi, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 881.
64. B. S. Gerstenberger, M. R. Rauckhorst, J. T. Starr, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2097
65. Abdel-Rahman Farghaly, *ARKIVOC*, **2010** ,(xi) ,177.
66. F. A. Rosa, P. Machado, P. S. Vargas, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *Synlett*, **2008**, 1673.

67. J. OTT, A. Levai, Arch. Pharm. (Weiheim), **1990**, 323, 601.
68. B. J. Balcom, N. O. Petersen, J. Org. Chem, **1989**, 54, 1922.
69. G A. Olah, A-H. Wu, O. Farooq, Synthesis, **1989**, 568.
70. E. Vowinkel, J. Bartel, Chem. Ber. **1974**, 107, 1221.
71. P. Knochel, D. Seebach, Synthesis, **1982**, 1017.