

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique**

Université SAAD DAHLAB - Blida

Faculté de Technologie

Département de Chimie Industrielle



MEMOIRE DE MASTER

Spécialité : Matériaux et Produits Organiques Industriels

**Contribution à la synthèse d'hétérocycles azotés
par cyclisation réductive à partir de 3-(3-nitro-2-
pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle**

Présenté par :

M^{lle} Naïmi Souad

Devant le jury composé de :

| | | | |
|-----------------|-------------------------|------|-----------|
| Mr. M. Khodja | Professeur | USDB | Président |
| Mme A. HajZiane | Maître de conférences A | USDB | Examineur |
| Mr. H. Boutoumi | Maître de conférences A | USDB | Examineur |
| Mr. M. Khodja | Professeur | USDB | Promoteur |

Blida, Juillet 2013

Dédicace

*Je dédie ce travail de fin d'étude à mes
Chers parents qui m'ont soutenue dans ma
vie scolaire, mes chères sœurs et mes
Chers frères et à toutes mes amies
"Meriem" "Hadjer" "Assia Zahar" sans
oublier mes chères Rihabe, Moadh, et ma
soeur Hanane.
A tous mes collègues et à tous ceux qui ont
participé de loin ou de près au bon
déroulement de ce travail.*

Souad Naimi

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'université Saad Dahlab-Blida, au sein du laboratoire de recherche 232, dirigé par Monsieur le Professeur Khodja Mohamed que je remercie chaleureusement pour avoir encadré ce travail de thèse ainsi que pour sa gentillesse, pour sa disponibilité et pour ses conseils au cours de ce travail. Enfin, je le remercie pour la chance qu'il m'a donnée pour découvrir l'univers des hétérocycles.

Je remercie vivement Monsieur le président le Professeur Khodja Mohamed pour avoir accepté de juger ce travail, ainsi que les maîtres de conférences monsieur Boutoumi Houcine et madame Hadj Zaine Amel pour l'honneur qu'ils me font de participer à ce jury.

Je remercie particulièrement Melle Cheurfa Zahia qui m'a donné toujours le courage pour terminer ce travail. Je la remercie aussi pour sa gentillesse. Mes remerciements vont aussi à Monsieur Leutrache Hichem, Mme Khen Assma, Mlle Hadj- Guider Nassiba pour leur sympathie et pour toutes les aides qu'ils ont pu m'apporter au cours de l'élaboration de ce mémoire.

Merci à mes amis, en particulier Hadjer, Meriem et Nesrine qui m'ont dit que la thèse est une expérience difficile pour apprendre.

Un merci particulier à ma famille en qui j'ai trouvé un soutien et un intérêt constant. Merci pour tout.

Résumé

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

Ces composés ont été synthétisés pour la première fois par condensation du 2-oxoglutarate de méthyle avec la 2-hydrazino-3-nitropyridine.

La réduction de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle mène seulement à des produits huileux.

Par contre la réduction du diastéréoisomère (Z) a donné un produit solide dont une première caractérisation limitée seulement par FTIR pourrait s'agir d'une cyclisation.

Le (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle a été caractérisé par la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ^1H et du carbone ^{13}C et la spectrométrie de masse.

Mots clés : 2-hydrazino-3-nitropyridine, 2-oxobutanoate de méthyle, hydrazone.

Abstract

The 3-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono butanoates of methyl can exist under two configurations diastereoisomers of the form (E) and (Z).

These compounds were synthesized for the first time by condensation of the methyl 2-oxoglutarate with the 2-hydrazino-3-nitropyridine.

The reduction of (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate of methyl leads only to oily products.

On the other hand the reduction of the diastereoisomer (Z) gave a solid product whose first characterization only limited by FTIR could act of a cyclization.

The (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate of methyl was characterized by the infra-red spectroscopy with transform of Fourier (FTIR), the spectroscopy of nuclear magnetic resonance (NMR) of proton ^1H and carbon ^{13}C and the mass spectrometry.

Key words: 2-hydrazino-3-nitropyridine, 2-oxobutanoate of methyl, hydrazone.

الملخص

يمكن ل3-3-(نيثرو-2-بيرديل)هيدرازونو بوتنوات المثل أن يتواجد على شكل مماكبين النموذج (E) و(Z). تم التحصل على هذه المركبات لأول مرة بواسطة تكثيف 2- أوكسوغلوتارات الميثيل مع 2 - هيدرازينو- 3- نيثرو-بيريديل. إرجاع المركب (E)- 3-3-(نيثرو-2-بيرديل) هيدرازونو بوتنوات المثل لا يؤدي إلا للحصول على منتجات زيتية. على عكس إرجاع المماكب (Z)- 3- 3-(نيثرو-2-بيرديل) هيدرازونو بوتنوات المثل أعطى لنا منتوجا صلبا ميّز فقط بال FTIR و يمكن أن يكون هناك تشكل حلقة. (E)- 3-3-(نيثرو-2-بيرديل) هيدرازونو بوتنوات المثل ميّز بواسطة الأشعة تحت الحمراء بتحويل فوربييه (FTIR) ، الرنين المغناطيسي النووي (RMN) بروتون ^1H و كربون ^{13}C و مطياف الكتلة.

كلمات مفتاحية: 2- هيدرازينو- 3 نيثرو-بيريديل, 2- أوكسوغلوتارات الميثيل, هيدرازون

Introduction

Les hétérocycles sont des composés organiques très importants et deviennent toujours plus importants dans tous les aspects de la chimie pure et appliquée. Le développement de la nouvelle méthodologie synthétique ou de trouver des applications modernes de beaucoup d'hétérocycles en chimie, la zone pharmaceutique, la médecine ou l'industrie sont des sujets intensivement étudiés et décrits par des chimistes, des biologistes et des chercheurs.

Les hétérocycles sont non seulement très abondants en chimie organique, mais sont également importants pour leur signification chimique, biologique et technologique.

Il existe un nombre très vaste d'hétérocycles, bon nombre d'entre eux étant les produits naturels ou connus comme vitamines, antibiotiques, alcaloïdes, hormones, drogues, colorants herbicides, agents stabilisants, inhibiteurs de corrosion, sensibilisateurs [1].

La synthèse des hétérocycles et plus particulièrement des hétérocycles azotés est une cible provocante pour chaque chercheur. Les sources pour la synthèse des hétérocycles azotés peuvent être les composés nitrés, les composés aminés, les nitriles ou leurs dérivés contenant un atome d'azote. L'objectif principal du présent travail consiste à obtenir de nouveaux hétérocycles azotés qui peuvent être doués d'activité biologique.

A cet effet les objectifs suivants sont à réaliser :

- Synthèse et caractérisation de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.
- Synthèse et caractérisation des diastéréoisomères (E)- et (Z)-3-(3-(nitro-2-puridyl)hydrazono butanoate de méthyle.
- Etude de la réduction de ces isomères par :
 - ✓ Hydrogénation catalytique.
 - ✓ Autres méthodes classiques de réduction.

Le présent mémoire comporte trois chapitres :

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

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

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

Appareillage :

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

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

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont enregistrés sur un spectromètre de la marque **BRUKER.AVANCE 300 et 400 MHz** de l'université de **Leipzig** en Allemagne.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport aux signaux résiduels du diméthylsulfoxyde deutéré (**DMSO- d_6**)

La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (s), singulet large (sl), doublet (d), triplet (t) et multiplet (m).

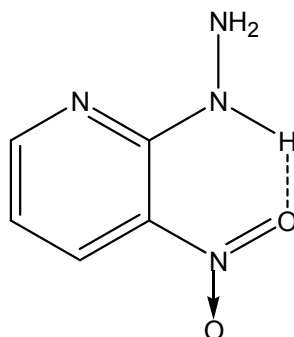
Le spectre de masse est enregistré sur un spectromètre **Varian MATCH-G, VG 12-250** à impact électronique 70 eV de la firme **Masslab**.

La chromatographie sur couche mince a été utilisée comme critère de pureté des composés synthétisés au moyen de plaques d'aluminium de la firme **MERCK**.

Produits utilisés :

| Nom | Pureté(%) | Fabriquant |
|--------------------------|-----------|---------------|
| Méthanol | 99,8 | SIGMA-ALDRICH |
| Acide chlorhydrique | 37 | PANREAC |
| 2-chloro-3-nitropyridine | 99 | PANREAC |
| Dithionite de sodium | 85 | PANREAC |
| Hydrazine monohydrate | 98 | FLUKA |
| Catalyseur Pd/C | 10 | MERCK |
| Acide perchlorique | 60 | PANREAC |
| Acétoacétate de méthyle | 90 | SIGMA-ALDRICH |
| Acide acétique glacial | 100 | SIGMA-ALDRICH |
| Chloroforme | 99 | PANREAC |
| Ether diéthylique | 98 | SIGMA-ALDRICH |
| Poudre de Zinc | | SIGMA-ALDRICH |
| Poudre de Fer | | SIGMA-ALDRICH |

3. 1. Préparation de la 2-hydrazino-3-nitropyridine:



Dans un ballon bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome on dissout 5 g (31 mmole) de 4-chloro-3-nitropyridine dans 50 mL de méthanol et on égoutte 5 mL d'hydrazine monohydrate dissous dans 20 mL de méthanol. Le précipité formé est porté sous reflux pendant quelques instants pour achever la réaction. Après refroidissement à température ambiante on filtre sous vide le précipité formé et on le recristallise dans le méthanol.

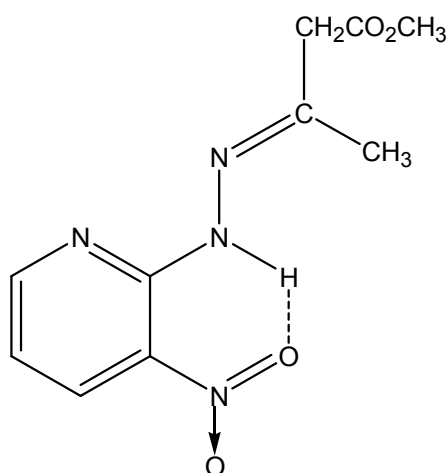
$C_5H_6N_4O_2$: 154 g/mol, cristaux oranges.

P_f : 175-179°C.

Rendement : 92 %.

IR(KBr) : 3287 et 3303 cm^{-1} (NH_2) ; 3100 cm^{-1} (NH) ; 1582 et 1532 cm^{-1} (NO_2) ; 1350 et 1049 cm^{-1} (C=N).

3. 2. Préparation de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle:



Dans un erlenmeyer on dissout 1 g (6 mmole) de 2-hydrazino-3-nitropyridine dans 20 mL de méthanol et sous agitation on égoutte 1 g (8 mmole) d' acétoacétate de méthyle.

On laisse le mélange sous agitation jusqu'à formation d'un précipité; ce dernier est filtré sous vide et recristallisé dans le méthanol.

$C_{10}H_{12}N_4O_4$: 252 g/mol, cristaux jaunes orange.

P_f : 122-124°C.

Rendement : 90 %.

IR (KBr) : 1742 cm^{-1} (C=O) ; 1575 cm^{-1} (NO_2) ; 3303 cm^{-1} (NH).

1H -RMN (DMSO- d_6) : 3,63 ppm (s, 3H, OCH_3) ; 3,44 ppm (s, 2H, CH_2)

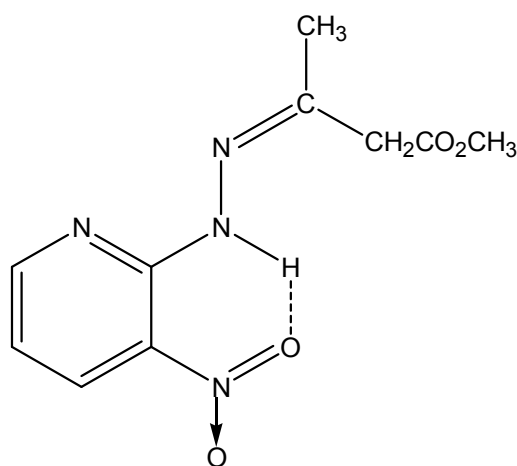
; 2,03 ppm (s, 3H, CH_3) ; 6,96 - 8,54 ppm (m,3H, H_{arom}) et 10,60 ppm

(sl,H, NH).

^{13}C -RMN (DMSO-d₆): 15,95 ppm (CH₂), 51,84 ppm (OCH₃), 114, 92 ppm (N=C), 128,42; 135,10; 148,64; 149,75 et 155,28 (CH_{arom}) et 169,99 (CO).

SM : m/z (% intensité relative): 252 (M⁺,9) ; 237 (13) ; 220 (12) ; 179 (100) ; 133 (67) ; 79 (35) ; 41 (34).

3. 3. Préparation de (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle:



Dans un erlenmeyer on dissout 3g (1 mmole) de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle dans 20 mL de méthanol et sous agitation on ajoute 1mL d'acide perchlorique. On laisse le mélange sous agitation jusqu'à formation d'un précipité. Ce dernier est filtré sous vide et recristallisé dans le méthanol.

C₁₀H₁₂N₄O₄ : 252 g/mol cristaux jaunes citron.

P_f : 166-168°C.

Rendement : 90 %.

IR (KBr) : 1727 cm⁻¹(C=O) ; 1545 cm⁻¹ (NO₂) ; 3318 cm⁻¹(NH).

3. 4. Réduction de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle par hydrogénation catalytique :

Dans le réacteur correspondant on suspend 0,8 g (3 mmole) de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle 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 huileux.

3. 5. Réduction de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle par le dithionite de sodium :

Dans un ballon bicol muni d'une ampoule à brome on dissout 0,5 g de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle dans 30 mL de méthanol et on égoutte 3 g (17 mmole) de dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) dissous dans 8 mL d'eau distillée.

A la fin de l'ajout on chauffe le mélange sous reflux et sous agitation pendant 1 heure.

Après refroidissement à température ambiante on filtre le sel formé, puis on ajoute 2 à 3 volumes d'eau distillée à la solution. Ensuite on chauffe le mélange jusqu'à ébullition. Après refroidissement à température ambiante et évaporation de la solution on obtient un produit huileux.

3. 6. Réduction de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle par la poudre de zinc :

Dans un erlenmeyer on dissout 0,5 g (1 mmole) de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle dans 20 mL d'acide acétique, on ajoute la poudre de zinc et on laisse sous agitation pendant 4 heures à température ambiante. Ensuite on dilue avec l'eau distillée et on neutralise avec une solution de NaOH. On transvase le mélange dans une ampoule à décanter et on ajoute 2 à 3 volumes de chloroforme, la phase organique est séparée et le solvant extracteur est évaporée sous vide on obtient un produit huileux.

3. 7. Réduction de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle par la poudre de fer :

Dans un erlenmeyer on dissout 0,5 g (1 mmole) de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle avec 0,2g de NaCl et 0,2g de poudre de fer dans 30 mL d'eau. On laisse sous agitation pendant 4 heures à température ambiante. Après filtration du mélange et évaporation de la solution on obtient un produit huileux.

3. 8. Réduction de (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle par hydrogénation catalytique:

Dans le réacteur correspondant on suspend 0,78 g (3 mmole) de (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle dans le méthanol et après ajout environ 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, le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après refroidissement. Il est filtré et recristallisé dans un peu de méthanol.

cristaux blancs

Rendement : 0,08 g.

P_f : 139-141°C.

IR (KBr) : 1695 cm^{-1} (CO) ; 3425 et 3311 cm^{-1} (NH₂).

Conclusion

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

Ce composé de départ est obtenu par condensation de la 2-hydrazino-3-nitopyridine avec le 2-oxobutanoate de méthyle. Cette réaction est diastéréosélective. Ainsi à température ambiante dans le méthanol il se forme exclusivement l'isomère (E). En traitant ce dernier dans le méthanol en présence d'acide perchlorique, il se transforme facilement et complètement en isomère (Z) thermodynamiquement plus stable.

Les (E)- et (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazino butanoate de méthyle se différencient nettement par leur point de fusion.

La réduction de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle par l'hydrogénation catalytique et par les autres méthodes classiques de réduction tels que le dithionite de sodium, la poudre de fer en milieu aqueux et la poudre de zinc dans l'acide acétique ont donné des produits huileux.

En revanche la réduction du diastéréoisomère (Z) par l'hydrogénation catalytique a donné un composé qui, par une première caractérisation par FTIR, pourrait s'agir d'une cyclisation menant à un nouveau dérivé pyrazole.

Cependant une caractérisation complète par la RMN du proton ^1H et du carbone ^{13}C , la spectrométrie de masse et l'analyse élémentaire de ce composé est à réaliser afin d'établir sa structure.

Références bibliographiques

- [1] J. Fournier, *J. Actualité Chimique*, 43,(2006), 298.
- [2] Elena Merisor, *Thèse de doctorat*, Université de Stuttgart ,(2007),120.
- [3] T.Satoh, N.Mitsu, M.Nishiki, Y.Inoue, Y.Oi, *J. Chem. Pharm. Bull.*,(1981), 1443.
- [4] W.Roszkiewicz , M.Wozniak , *J. Synthesis.*, (1976), 691.
- [5] R.B.Woodward , *J.Org.Synth. Coll.*, 3 ,(1955), 453.
- [6] B.Horowska , A.Ledochowski , A.Potrykus , *Pol.J.Chem.*,(1984),58,603.
- [7] T.E.Nickson , *J.Org.Chem.*51,(1986), 3903.
- [8] D.Huber , G.Andermann , G.Leclerc , *J.Tetrahedron Lett.*,(1988) ,29,635.
- [9] G.R.Range , G.TRAPPE, *J.Chm.Soc.*,(1952),4406.
- [10] A.Er-Rhaimini, R.Mornet, *J.Synthesis*, (1988), 54.
- [11] H.H.Hodgson, E.R.Ward, *J.Chem.Soc.*,(1947), 327.
- [12] H.M.Woodbunr, C.F.Stuntz, *J. Am.Soc.*,(1950),72,1361.
- [13] R.Adams, J.H.Looker, *J.Am.Soc.*,(1951),73,1145.
- [14] N.A.Silk, C.N.Martin, *J.Chem.Res.(S)*,(1987),247.
- [15] G.Just,Z.Y.Wang, L.Chan, *J.Org.Chem*, (1988),53,1030.
- [16] B.Kohne, K.Peraefcke, *J. Leibgs Ann.Chem*,(1987), 265.
- [17] J.George,S.Chandrasekaran,*J.Synth. Commun*,(1983),13,495.
- [18] R.A.Johnstone,A.H.Wibly,D.Entwistle,*J.Chem.Rev.*,(1985),85,129.
- [19] S.Ram,R.E.Ehrenkaufner,*J.Synthesis.*,(1988),91.
- [20] J. G.Westra, *J.Carcinogenesis*, (1981),2,355
- [21] C.S.Rondestvedt, T.A.Johnson, *J.Synthesis.*, (1977),850.
- [22] M.Petrini,R.Ballini,G.Rosini, *J.Synthesis.*,(1987),713.
- [23] A.A.Banerjee,D.Mukesh, *J.Chem.Soc.Chem. Commun*, (1988),1275.
- [24] Ian W. Davies, Jacqueline H. Smitrovich, Rick Sidler, Chuanxing Qu, Venita Gresham and Charles Bazaral, *J.Tetrahedron.* ,(2005), 6425–6437.
- [25] Zhi Hua Cui, Xi Dong Wang , Jiang Chao Guo , Wei Guo Chen Chinese,*J. Chemical Letters.*,(2012),1019–1022.
- [26] Roman S. Begunov, Galina A. Ryzvanovich and Ol'ga I. Nozdracheva Mendeleev, *J.Chem.Soc.Chem. Commun*, 16(2) ,(2006), 119–120.
- [27] Ian W. Davies, Jacqueline H. Smitrovich,Rick Sidler, Chuanxing Qu, Venita Gresham and Charles Bazaral, *J.Tetrahedron.*, 61 ,(2005), 6425–6437.
- [28] Maxim G. Uchuskin, Natalia V. Molodtsova , Vladimir T. Abaev , Igor V. Trushkov, Alexander V. Butin, *J.Tetrahedron.*, 68 ,(2012),4252-4258.

Références bibliographiques

- [29] Maxim G. Uchuskin , Natalia V. Molodtsova , Vladimir T. Abaev , Igor V. Trushko, Alexander V. Butin, *J.Tetrahedron.*,68 ,(2012), 4252-4258.
- [30] Majid M. Heravi , Elaheh Hashemi ,*J.Tetrahedron* 68 ,(2012) 9145-9178.
- [31] Sobha P. Gorugantula, Grissell M. Carrero-Martínez, Shubhada W. Dantale, Björn C.G. Soederberg, *J.Tetrahedron.*, 66 ,(2010),1800–1805.
- [31] Vijay Singh, Sanjay Batra , *J.Tetrahedron.*, 64 ,(2008), 4511-4574.
- [33] Maxim G. Uchuskin , Natalia V. Molodtsova , Vladimir T. Abaev , Igor V. Trushkov ,Alexander V. Butin, *J.Tetrahedron.*, 68 ,(2012),4252-4258.
- [33] Somnath Nagy, Sanjay Batra, *J.Tetrahedron.*, 67 ,(2011),8959-9906.
- [35] N.Ono,the Nitro Group, *J. Organic syhthisis*,(2001),302.
- [36] M.Makosza, J.Stalewski andO.S.Malinovskii,Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinenii, *J.Tetrahedron.*, 3,(1972),428.
- [37] P. T. Parvatkara, b, P.S. Parameswarana, and S. G. Tilve, *J.Tetrahedron Lett.*,(2009), Vol.48;7870-7872.
- [38] Virender Singh,Samiran Hutait and Saujay,Batter,*J.Eur.j.Organoc*,(2009),345.
- [39] T.A.Stroganova and V.K.Vasilin, *J.Chemistry of Heterocyclic Compounds*, (2009),45,115.

1.1. Introduction:

Les composés aromatiques nitrés ont une importance synthétique remarquable et leur utilisation dans la synthèse organique en tant que produits de départ utiles pour la préparation de divers hétérocycles azotés a été intensivement étudiée par des chimistes.

La majorité des composés aromatiques nitrés dans la biosphère sont les produits chimiques industriels tels que les explosifs, les colorants, les polyuréthanes écumes, les herbicides, les insecticides, les solvants...

Beaucoup de réactions organiques sont effectuées en exploitant l'effet attracteur du groupement NO_2 . En raison de sa transformation facile dans de divers groupes fonctionnels; l'importance des composés nitrés dans la synthèse des molécules complexes a été largement prolongée. Les composés nitrés aromatiques sont de bons précurseurs pour préparer des substituant d'azote tels que NH_2 , CN ou à la génération de tels intermédiaires fortement actifs, c'est la raison pour laquelle ils sont fréquemment employés en tant que produits de départ pour synthétiser une grande variété d'hétérocycles azotés [2].

1. 2. Réduction des composés nitrés:

Dans le domaine de la réduction des composés aromatiques nitrés sont d'usage surtout les méthodes classiques de réduction. Cela s'étend de SnCl_2 [3-5], bisulfite de sodium [6-9], dithionite de sodium [10-13], jusqu'à l'hydrogénation catalytique sous l'emploi de PtO_2 [14,15] ou Pd/C [16,17]. L'hydrogénation catalytique est la plus préférée et elle est actuellement la plus utilisée vu qu'elle donne de hauts rendements. Des méthodes d'hydrogénation catalytique par transfert d'hydrogène

sont aussi employées [18,19]. Ainsi les donneurs d'hydrogène catalysés par le palladium comme l'hydrazine [20,21], l'acide formique [22] sont en usage.

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

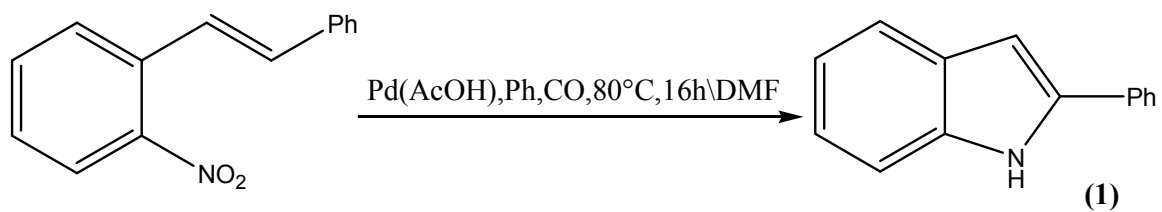
1. 3. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive:

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

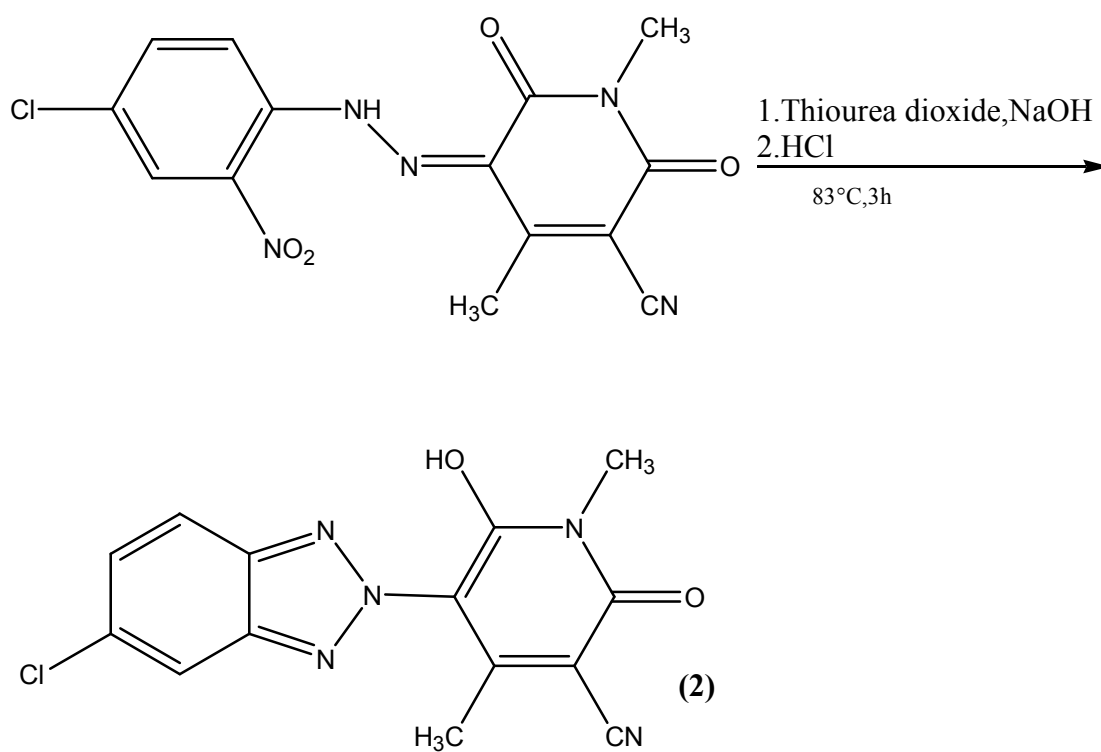
La formation d'hétérocycles de 5 et 6 membres se produit le plus souvent spontanément à cause de leur stabilité et de leur situation stérique plus favorables. En revanche la formation d'hétérocycles à 7 membres est plus exigeante et en règle générale ne se produit pas spontanément. Elle se déroule dans des étapes séparées des réactions de réduction.

1. 4. Synthèse d'hétérocycle à 5 membres:

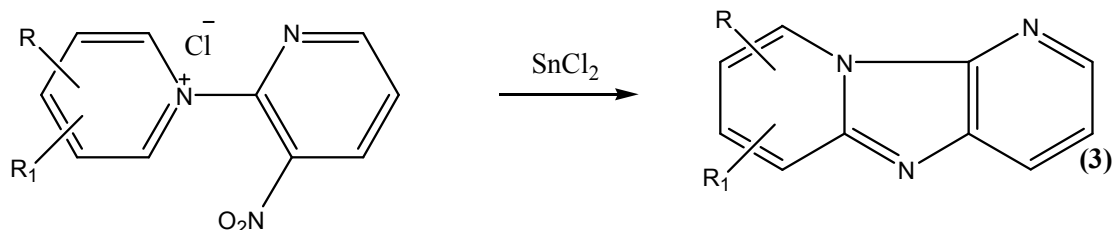
Le 2-phényl-1*H*-indole est obtenu par cyclisation réductive de 1-nitro-2-styrylbenzène [23] **Eq (1)**.



Le 5-(5-chloro-benzotriazol-2-yl)-6-hydroxy-1,4-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonitrile est accessible à partir de 5-[(4-chloro-2-nitro-phényl)-hydrazono]-1,4-diméthyl-2,6-dioxo-1,2,5,6-tétrahydro-pyridine-3-carbonitrile [24].Eq (2)



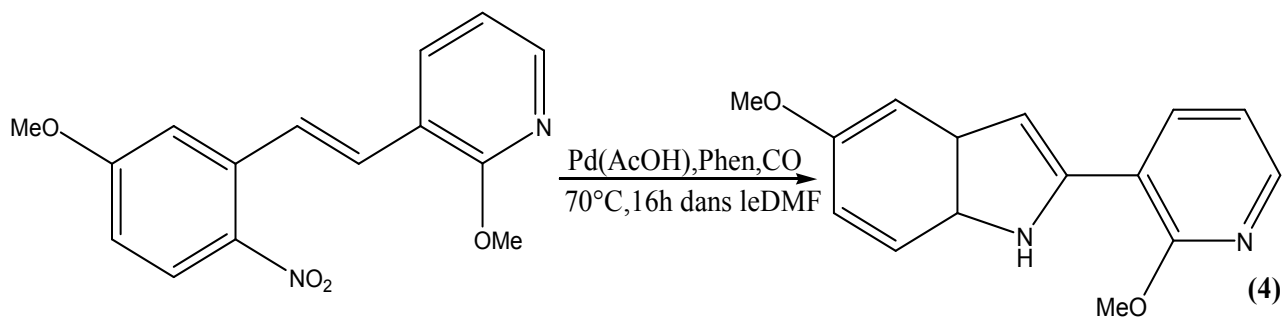
La réduction de N-(3-nitro-2-pyridyl) pyridinium chlorures par SnCl_2 a eu comme conséquence la formation de pyrido [3',2' :4,5] imidazo[1,2-a] pyridines [25] **Eq (3)**.



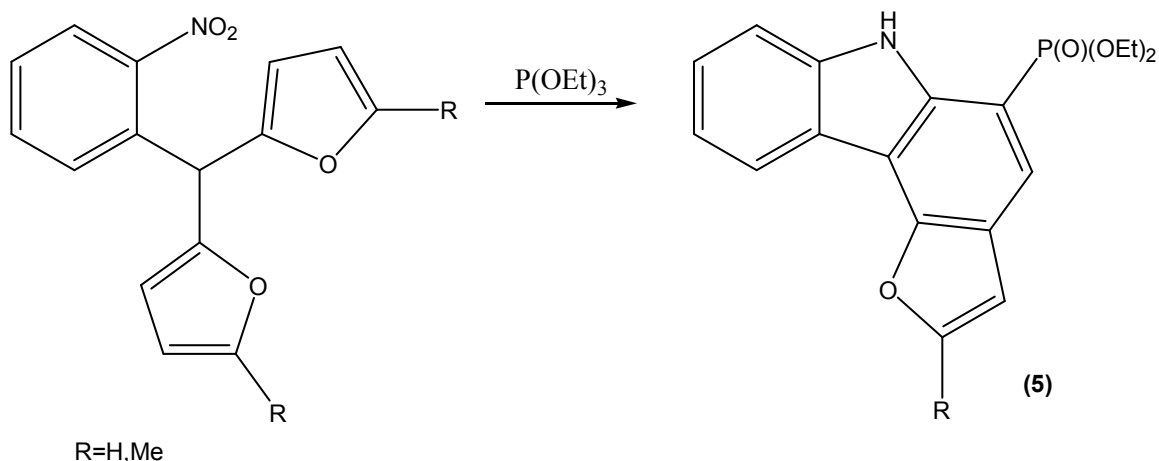
R=H,3-Me,4-Me,6-Me,7-Me

R₁=H,5-Me.

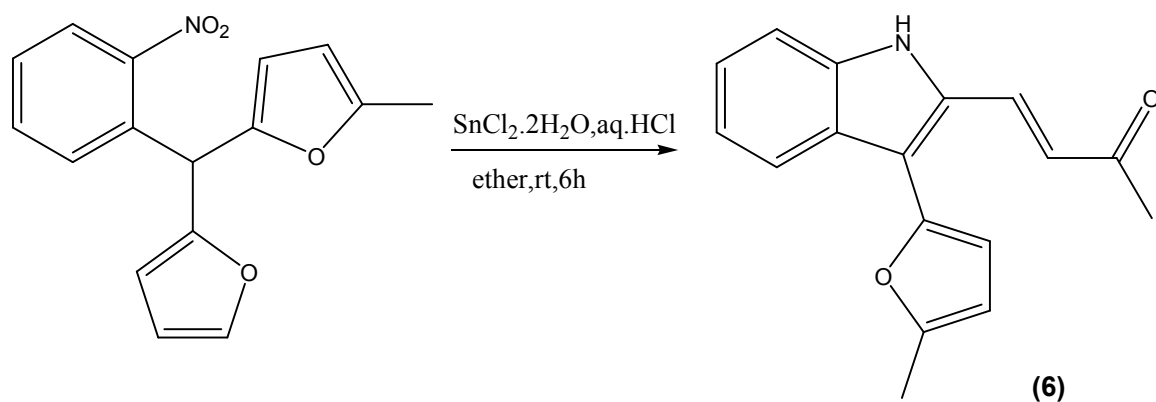
Le 5-méthoxy-2-(2-méthoxy-pyridin-3-yl)-3a,7a-dihydro-1H-indole est obtenu par cyclisation réductive de 2-méthoxy-3-[2-(5-méthoxy-2-nitro-phenyl)-vinyl]-pyridine par le palladium dans l'acide acétique [26] **Eq (4)**.



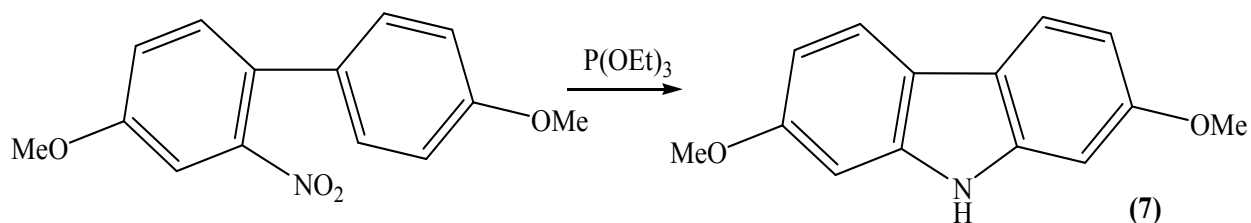
La cyclisation réductive de (2-nitrophényl) -bis-(2-furyl) méthane par le $\text{P}(\text{OEt})_3$ donne directement le furo [3,2-c]carbazole [27] **Eq (5)**.



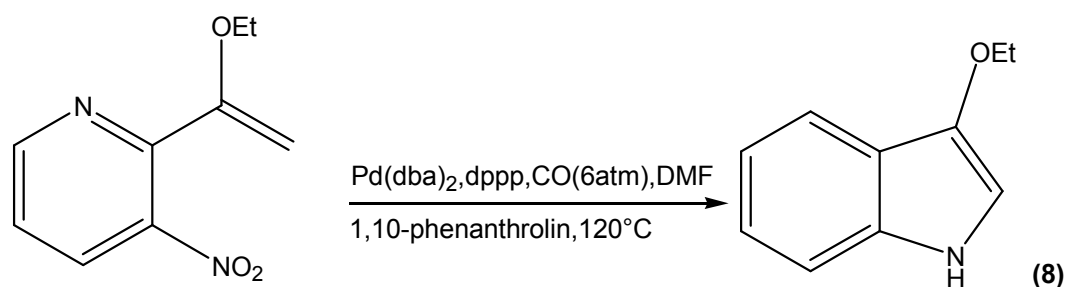
La 4-[3-(5-méthyl-furan-2-yl)-1*H*-indol-2-yl]-but-3-en-2-one est obtenue en une seule étape par cyclisation réductive de 2-[furan-2-yl-(2-nitro-phenyl)-méthyl]-5-méthyl-furanne au moyen du chlorure d'étain dihydrate dans l'acide chlorhydrique [28] **Eq (6)**.



Une synthèse de 2,7-diméthoxy-9*H*-carbazole a été accomplie par cyclisation réductive de 4,4'-diméthoxy-2-nitro-biphényl par $P(OEt)_3$ [29] **Eq (7)**.

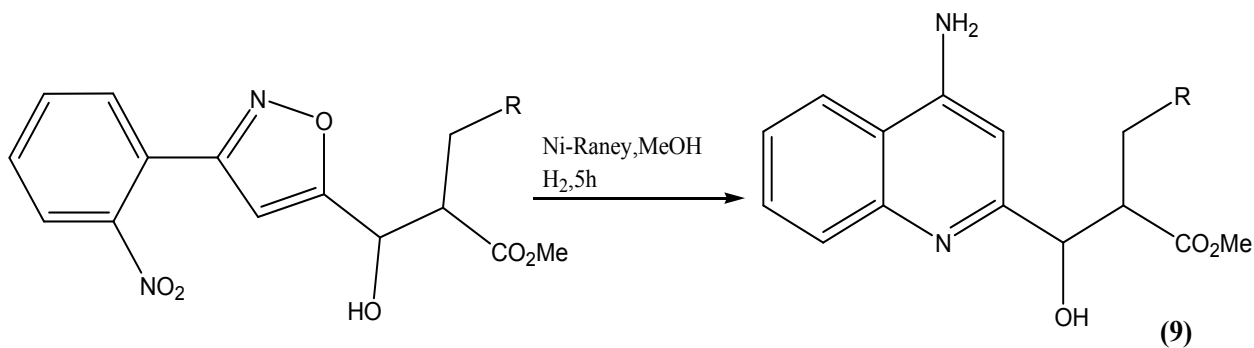


Le 3-éthoxy-1*H*-indole est accessible par cyclisation réductive à partir de 2-(1-éthoxy-vinyl)-3-nitro-pyridine au moyen de monoxyde de carbone en présence de bis-(dibenzylidèneacétone) palladium, 1,3-bis-(diphénylphosphino)propane, et 1,10-phenanthroline [30] **Eq (8)**.



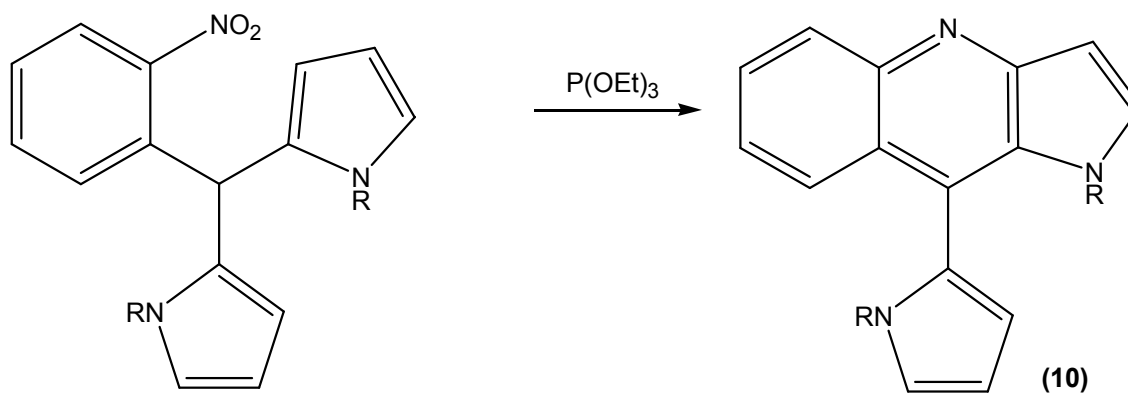
1. 5. Synthèse d'hétérocycle à 6 membres:

La cyclisation réductive de 3-(2-nitrophényl)-5-isoxazole carbaldéhydes donne par cyclisation réductive, au moyen de Ni-Raney dans le méthanol, le dérivé 4-aminoquinoline [31] **Eq (9)**.

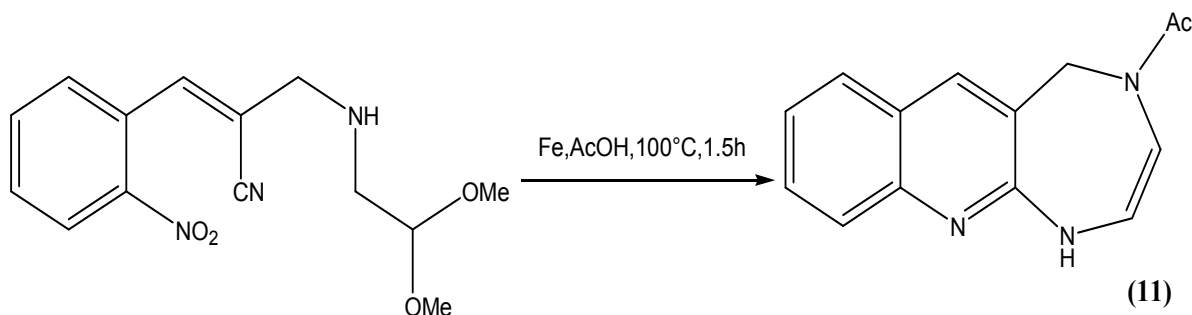


R=H,N-méthyle piperazinyll

Le dérivé pyrrolo [3,2-b] quinoline est obtenu par cyclisation réductive au moyen de $P(OEt)_3$, à partir du dérivé (2- nitrophényl) bis (pyrrol-2-yl) méthane [32] **Eq (10)**.

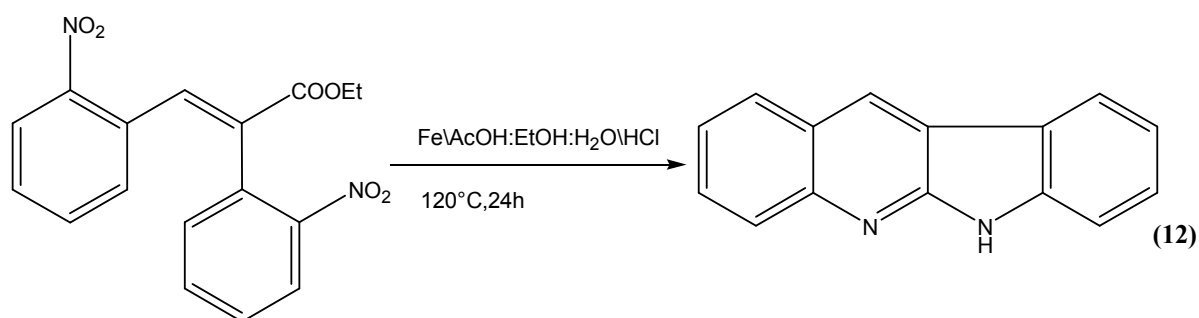


La cyclisation réductive de 2-[(2,2-Dimethoxy-éthylamino)-méthyl]-3-(2-nitro-phényl)acrylonitrile au moyen de la poudre de fer dans l'acide acétique donne 1-(1,5-Dihydro-[1,4]diazepino[5,6-b]quinoline-4-yl)-éthanone [33] **Eq (11)**.

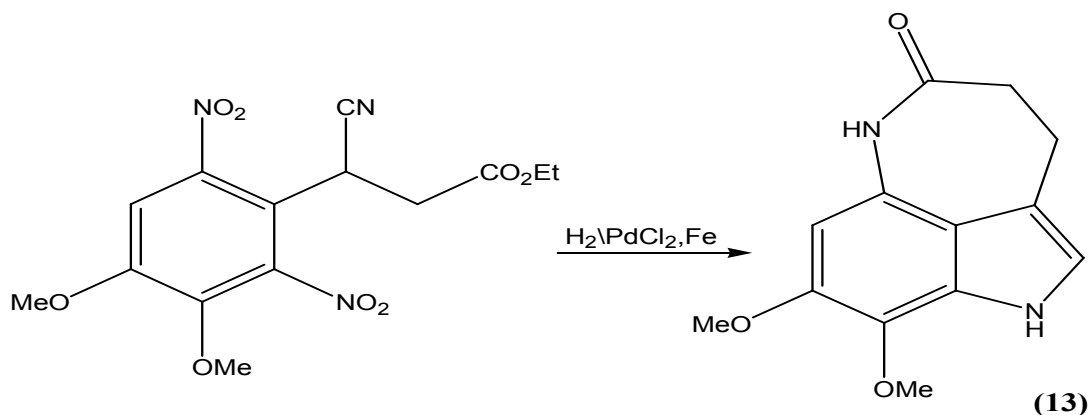


1. 6. Synthèse d'hétérocycle à 5 et 6 membres:

Le 11*H*-10,11-diaza-benzo[*b*]fluorène est obtenu par une double cyclisation réductive, au moyen de la poudre de fer dans l'acide acétique, à partir de 2,3-bis-(2-nitro-phényl)-acrylate d'éthyle[34] **Eq (12)**.

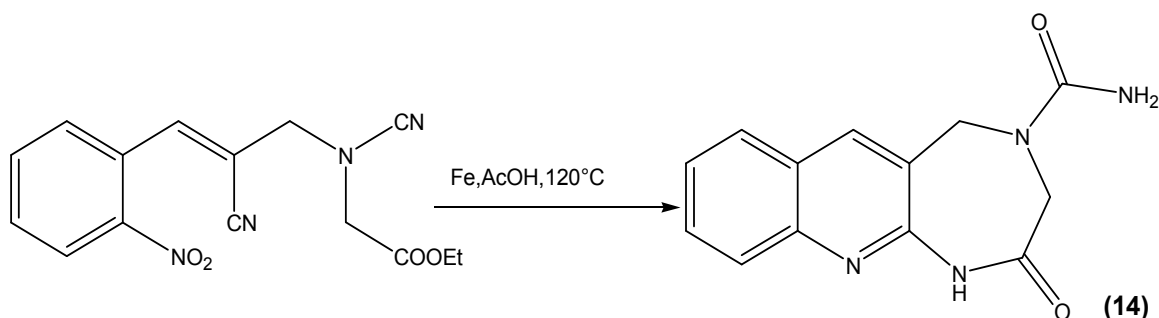


La 7,8-diméthoxy-1,5-dihydro-3*H*-pyrrolo[4,3,2-*de*]quinolin-4-one est obtenue par hydrogenation ncatalytique à partir de 3-Cyano-3-(3,4-di méthoxy-2,6-dinitro-phényl)propionate d'éthyle [35] **Eq (13)**.

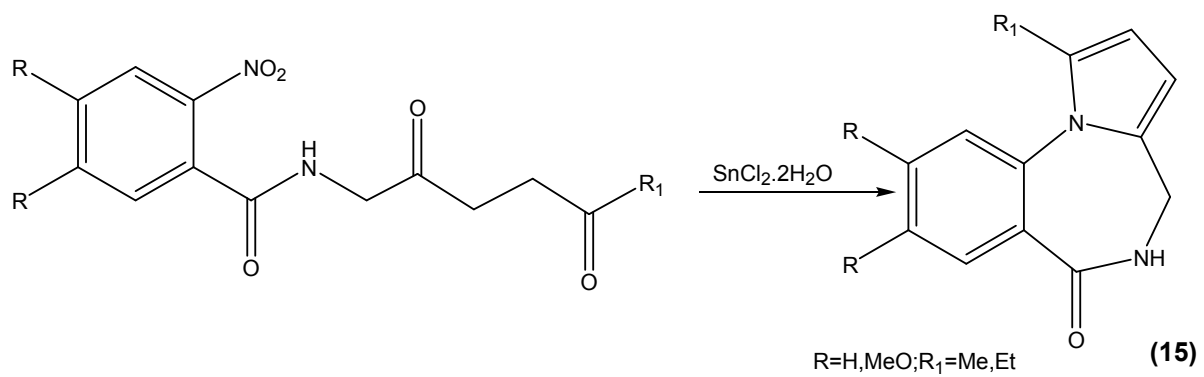


1.7. Synthèse d'hétérocycle a 7 membres :

Le 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4*H*-[1,4]diazepino[5,6-*b*]quinoline-4-carboxylamide est obtenu à partir de 2-{cyano(*Z*)-2-cyano-3-(2-nitro-phenyl)-prop-2-ényl]-amino}-acétate d'éthyle par une cyclisation réductive au moyen de la poudre de fer dans l'acide acétique[36, 37] **Eq (14)**.



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 avec le chlorure d'étain dihydrate dans l'acide acétique[38] **Eq (15)**.



SOMMAIRE

| | Page |
|--|-------------|
| Remerciements | 02 |
| Dédicaces | 03 |
| Sommaire | 04 |
| Liste des schémas | 06 |
| Liste des figures | 07 |
| Résumé | 08 |
| Introduction | 11 |
| CHAPITRE 1 : Synthèse bibliographique | |
| 1. 1.Introduction | 13 |
| 1. 2. Réduction des composés nitrés | 13 |
| 1. 3. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive des composés nitrés | 14 |
| 1. 3. 1. Synthèse d'hétérocycles à 5 membres..... | 14 |
| 1. 3. 2. Synthèse d'hétérocycle à 6 membres | 18 |
| 1. 3. 3. Synthèse d'hétérocycle a 5 et 6 membres..... | 20 |
| 1 .3.4 Synthèse d'hétérocycle à 7 membres..... | 21 |
| CHAPITRE 2 : Résultats et discussion | |
| 2. 1. Synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine 1..... | 23 |
| 2.2. Synthèse de (E)-et-(Z)-3(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono butanoate de méthyle 2.. | 24 |
| 2. 3. Cyclisation réductive de (E)- 3(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono butanoate de méthyle | 31 |
| 2.5 Cyclisation réductive de l'isomères (Z)- 3(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono butanoate de méthyle | 32 |
| CHAPITRE 3 : Partie expérimentale | |
| Appareillage | 36 |
| Liste des produits | 37 |
| 3.1. Préparation de la 2-hydrazino-3-nitropyridine..... | 38 |
| 3.2. Préparation de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono butanoate de méthyle..... | 39 |
| 3. 3. Préparation de (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono butanoate de méthyle..... | 40 |
| 3.4. La réduction de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono butanoate de méthyle par | |

| | |
|--|-----------|
| hydrogénation catalytique..... | 41 |
| 3.5.La réduction de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono butanoate de méthyle par dithionite de sodium..... | 41 |
| 3.6.La réduction de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono butanoate de méthyle par le zinc. | 42 |
| 3.7.La réduction de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono butanoate de méthyle par le fer .. | 42 |
| 3.8.La réduction de(Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono butanoate de méthyle par hydrogénation catalytique..... | 42 |
| Conclusion | 44 |
| Références bibliographiques | 45 |

Liste des schémas

| | Page |
|---|-------------|
| Schéma.2.1 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine...23 | |
| Schéma.2.2 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la (E) et (Z)- 3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle.....25 | |
| Schéma.2.3 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomères (E) menant au composé (A)...31 | |
| Schéma.2.4 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomères (E) menant au composé (B).....33 | |
| Schéma.2.5 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomères (E) menant au composé (C)...34 | |
| Schéma.2.6 : Cyclisation réductive de (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle.....36 | |

Liste des figures

| | Page |
|--|-------------|
| Figure .2.1 : Spectre IR de la 2-hydrazino-3-nitropyridine. | 24 |
| Figure .2.2 : Spectre IR de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle. | 26 |
| Figure .2.3 : Spectre IR de (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle..... | 27 |
| Figure. 2.4 : Spectre ¹ H-RMN de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle..... | 28 |
| Figure .2.5 : Spectre ¹³ C-RMN de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle..... | 29 |
| Figure .2.6 : Spectre de masse de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle..... | 30 |
| Figure .2.7 : Spectre IR de l'isomère (Z) menant au composé..... | 35 |

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

La 2-hydrazino-3-nitropyridine est obtenue facilement à partir de la 2-chloro-3-nitropyridine. La pyridine est un hétérocycle pauvre en électrons comparativement au benzène. Le groupement nitro étant un attracteur d'électrons appauvrit encore plus le noyau pyridinique en densité électronique. Ceci favorise une substitution nucléophile à froid de l'atome de chlore en position 2 par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes (addition/élimination) (**schéma.2.1**).

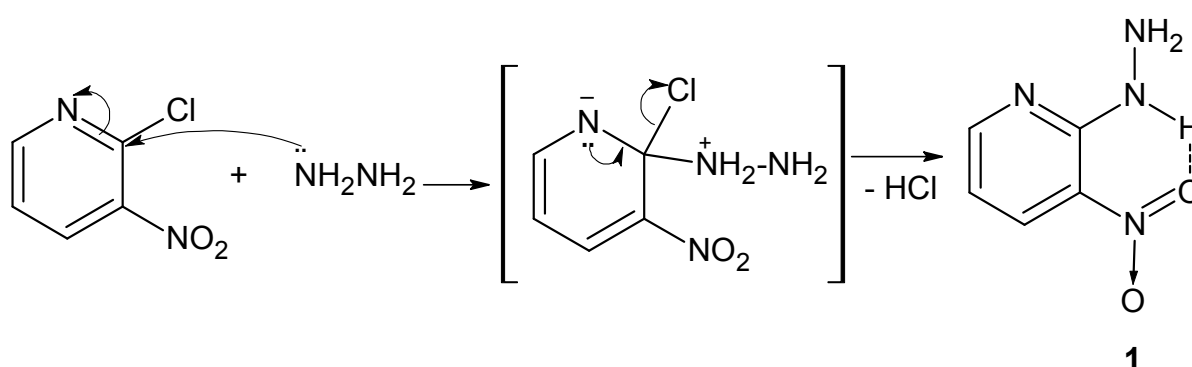


Schéma.2.1 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.

D'après le mode opératoire décrit dans la littérature [39], la 2-hydrazino-3-nitropyridine est dissoute à froid dans le méthanol et une quantité en excès d'hydrazine monohydrate dissoute dans le méthanol y est égouttée. Le précipité formé est porté sous reflux pendant quelques minutes pour achever la réaction. Nous avons obtenu un produit de couleur orange avec un rendement de 92%.

Le spectre IR (**figure.2.1**) montre les modes vibrationnels d'élongation des liens NH et du groupement NH_2 à 3287, 3303 et 3100 cm^{-1} . A 1582 et 1532 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 groupe $\text{C}=\text{N}$.

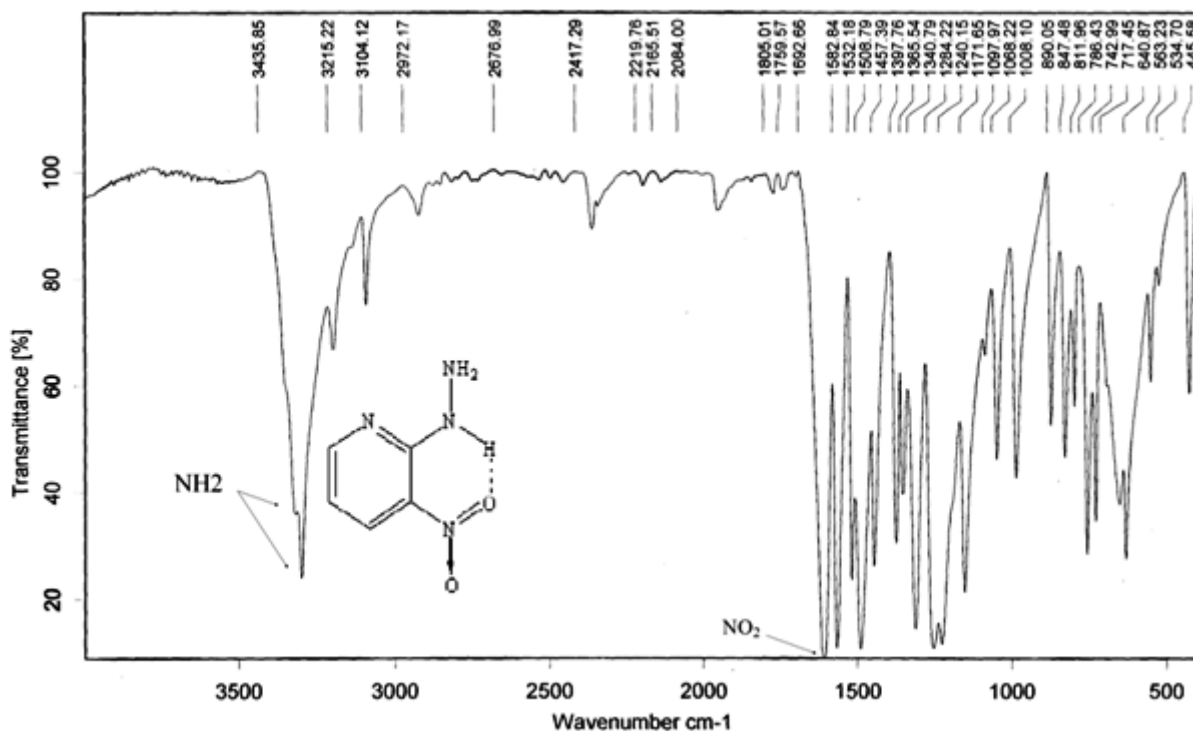


Figure.2.1: Spectre IR de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.

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

La synthèse de 3- (3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle se déroule d'après la réaction bien connue de condensation du groupement carbonyle d'après un mécanisme en deux étapes (addition/élimination) (**schéma.2.2**).

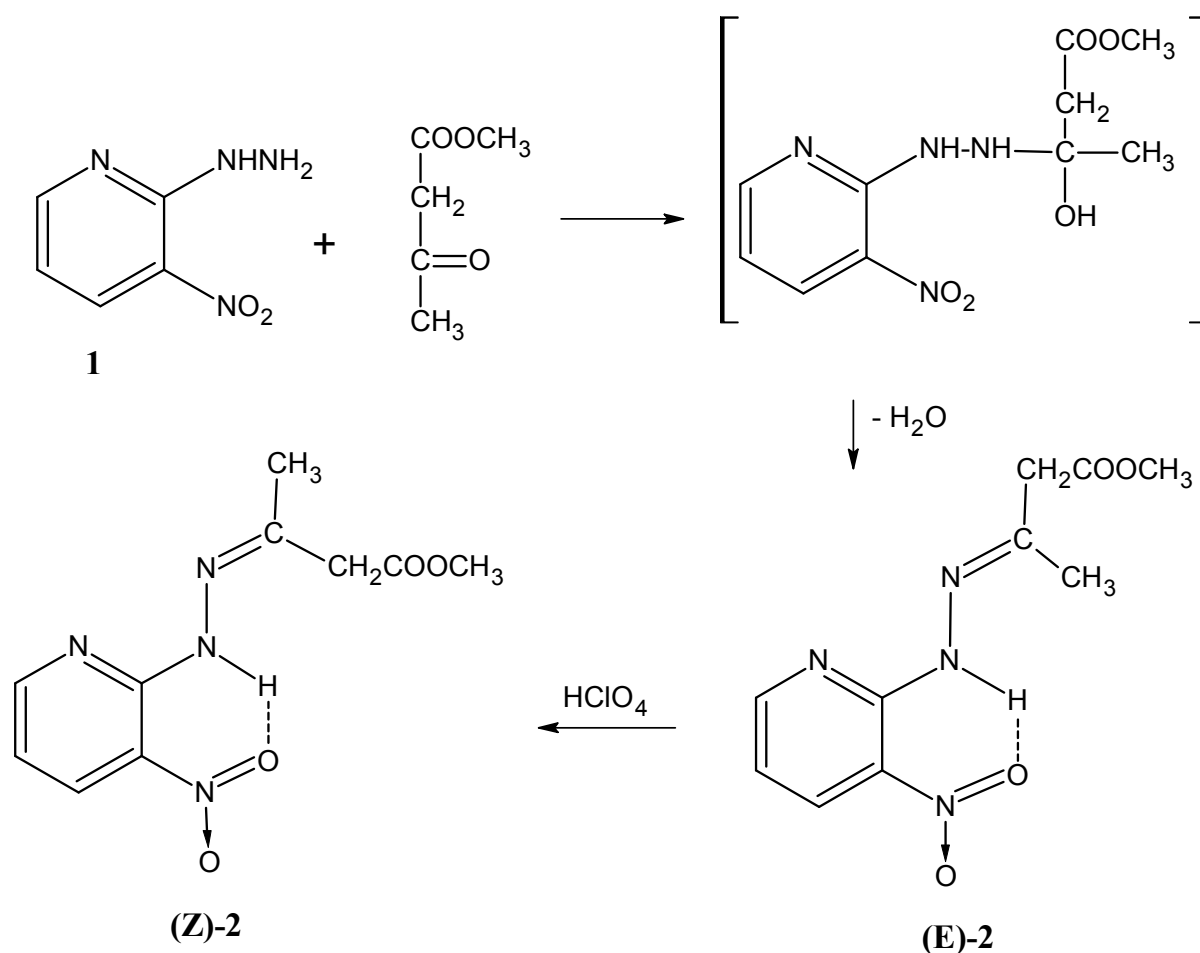


Schéma.2.2 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de (E)- et (Z)- 3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle.

Dans une première étape un produit d'addition se forme mais celui-ci instable, sous élimination d'eau, évolue vers l'hydrazone indiqué. Le 3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle, à travers la formation de la double liaison C=N, peut exister sous deux diastéréoisomères de configurations (E) et (Z). A température ambiante dans le méthanol se forme exclusivement l'isomère (E). En traitant ce dernier dans le méthanol en présence d'acide perchlorique, il se transforme facilement en isomère (Z) thermodynamiquement plus stable. L'isomère (Z) ne se transforme plus à la forme (E). Ces deux hydrazones (E) et (Z) se différencient nettement par leurs points de fusion.

Les spectres IR des hydrazones (**figures.2.2 et 2.3.**) montrent les absorptions des groupements carbonyle à 1742 et 1727 cm^{-1} respectivement. A 1575 et 1545 cm^{-1} respectivement apparaissent les bandes d'absorptions caractéristiques du groupement NO_2 . A 3303 et 3318 cm^{-1} respectivement apparaissent deux modes vibrationnels d'élongation des liens NH.

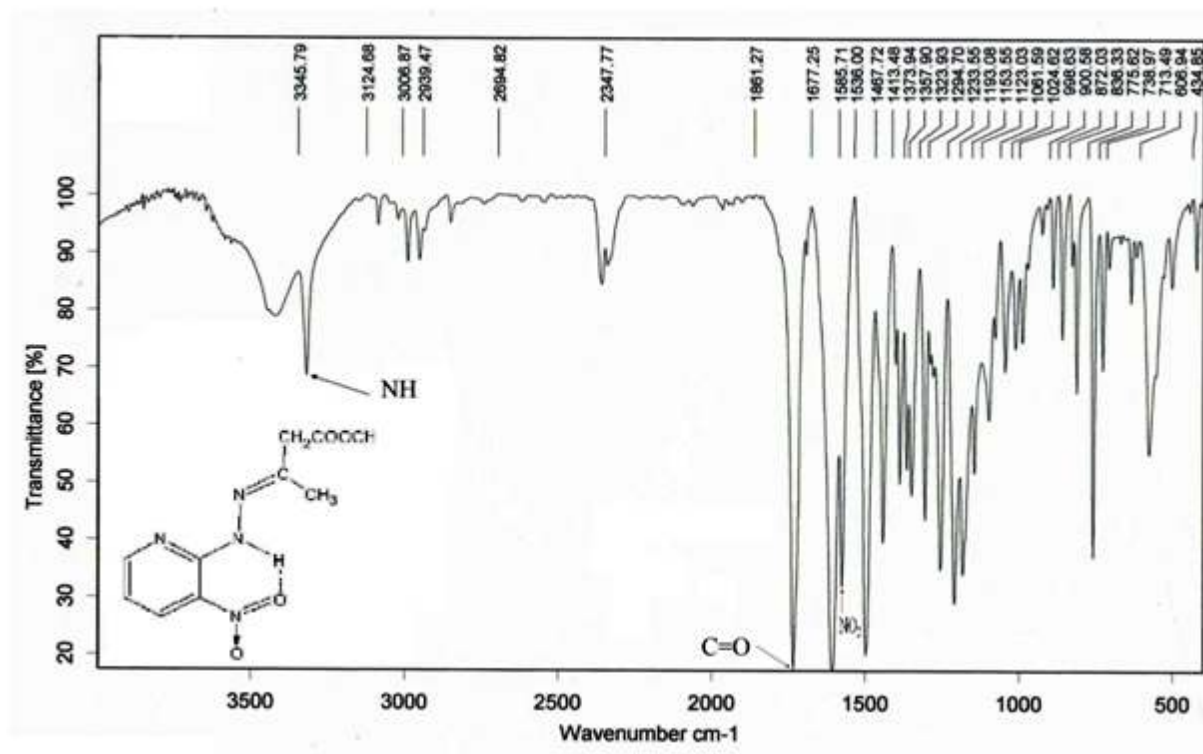


Figure.2.2: Spectre IR de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle.

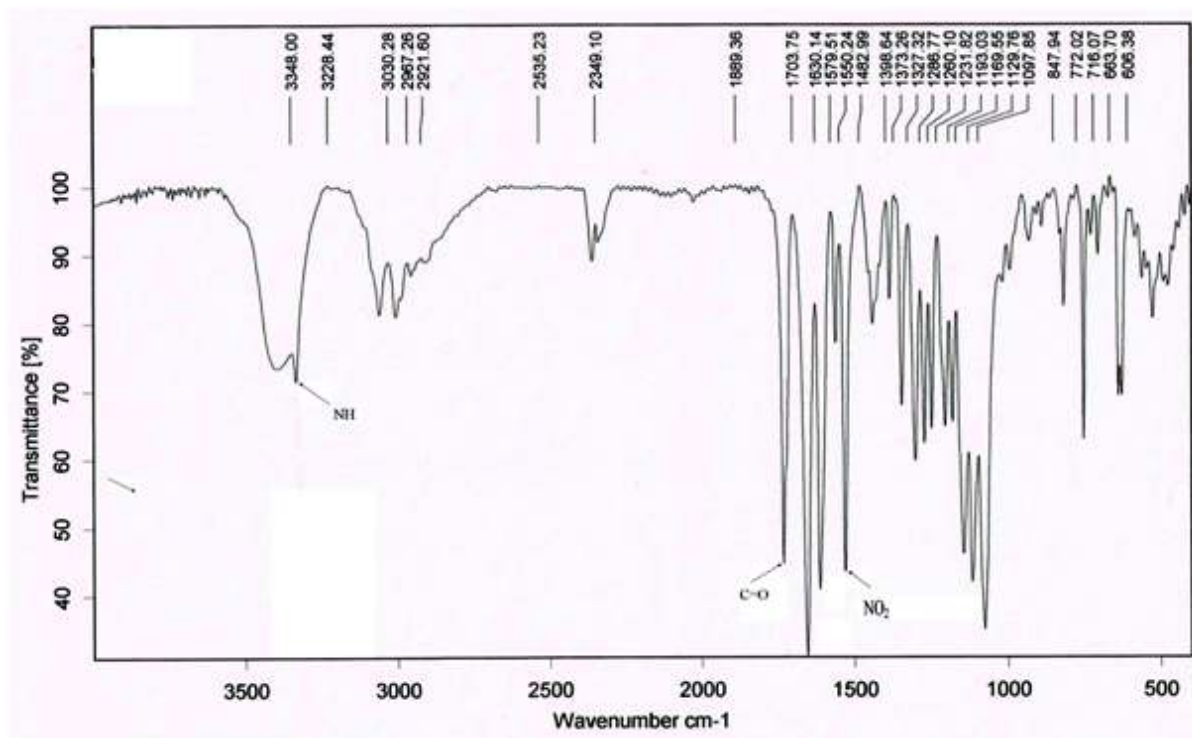


Figure.2.3: Spectre IR de (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle.

Le spectre ^1H -RMN (**figure.2.4**), pris dans le DMSO- d_6 , montre le signal pour le groupement méthoxy à 3,63 ppm, un singulet (3H, OCH_3). Le groupement méthylène apparaît à 3,44 ppm (un singulet) et le groupement méthyle apparaît à 2,03 ppm, un singulet (2H, CH_2). Tous les protons aromatiques sont résolus, deux doublets et un triplet (3H_{arom}) et sont situés entre 6,96 et 8,54 ppm dans leur domaine d'apparition. A 10,60 ppm apparaît un singulet large du proton NH.

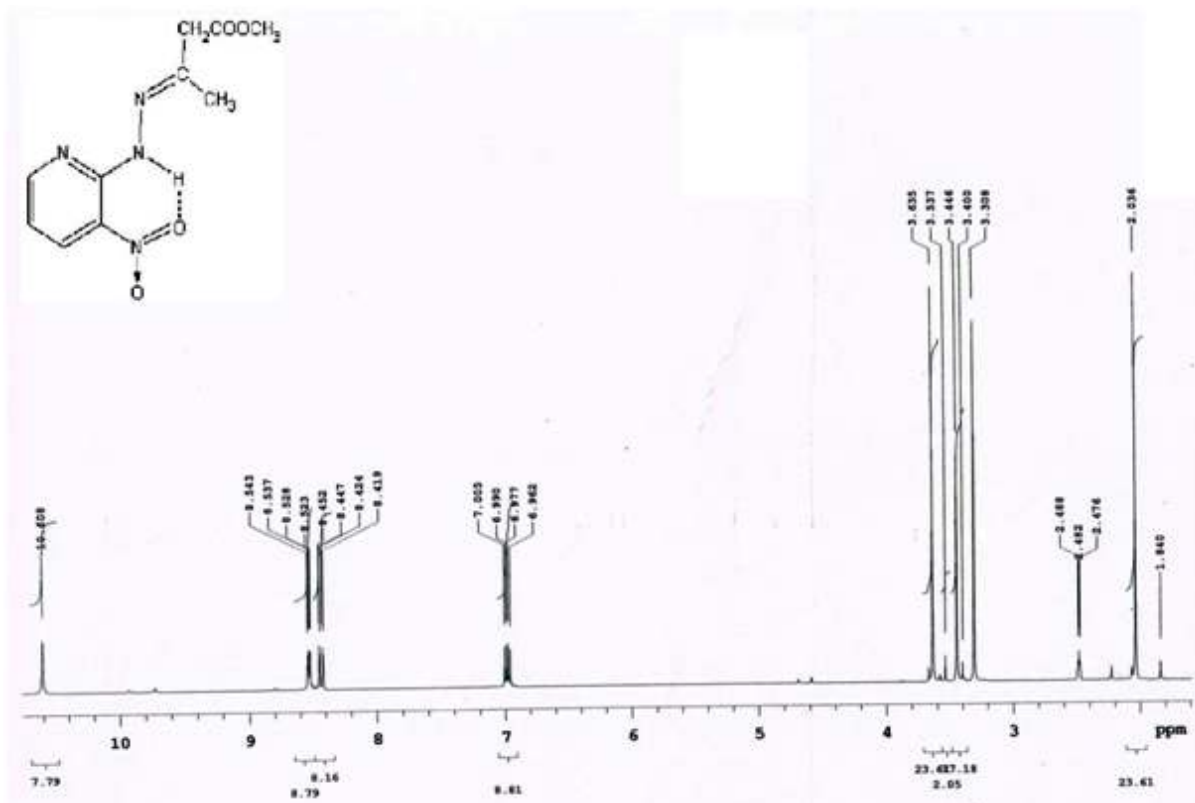


Figure.2.4 : Spectre ¹H-RMN de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazone butanoate de méthyle.

Dans le spectre ¹³C-RMN (figures.2.5). pris dans le DMSO-d₆, apparaissent 10 pics dans leur domaine d'apparition.

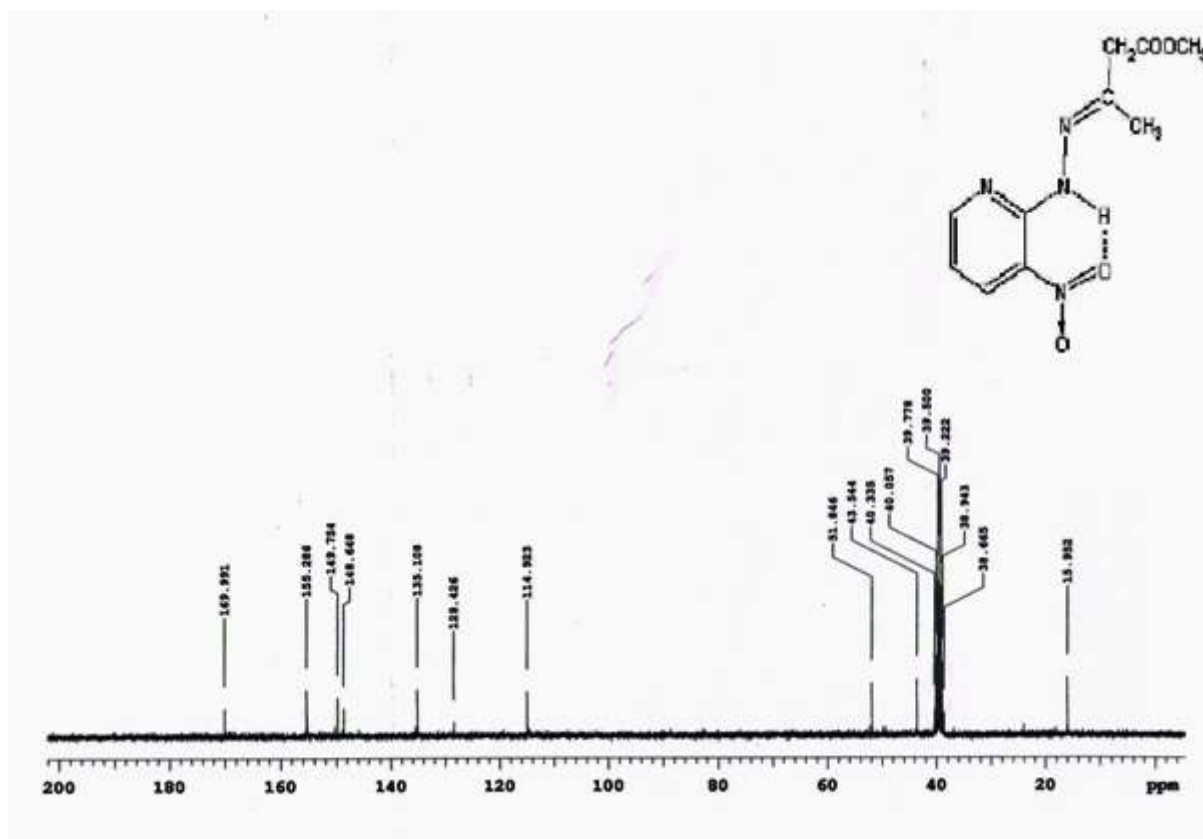


Figure.2.5 : Spectre ^{13}C -RMN de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle.

Le spectre de masse (**figure.2.6**) montre le pic de l'ion moléculaire correspondant à la masse moléculaire du composé.

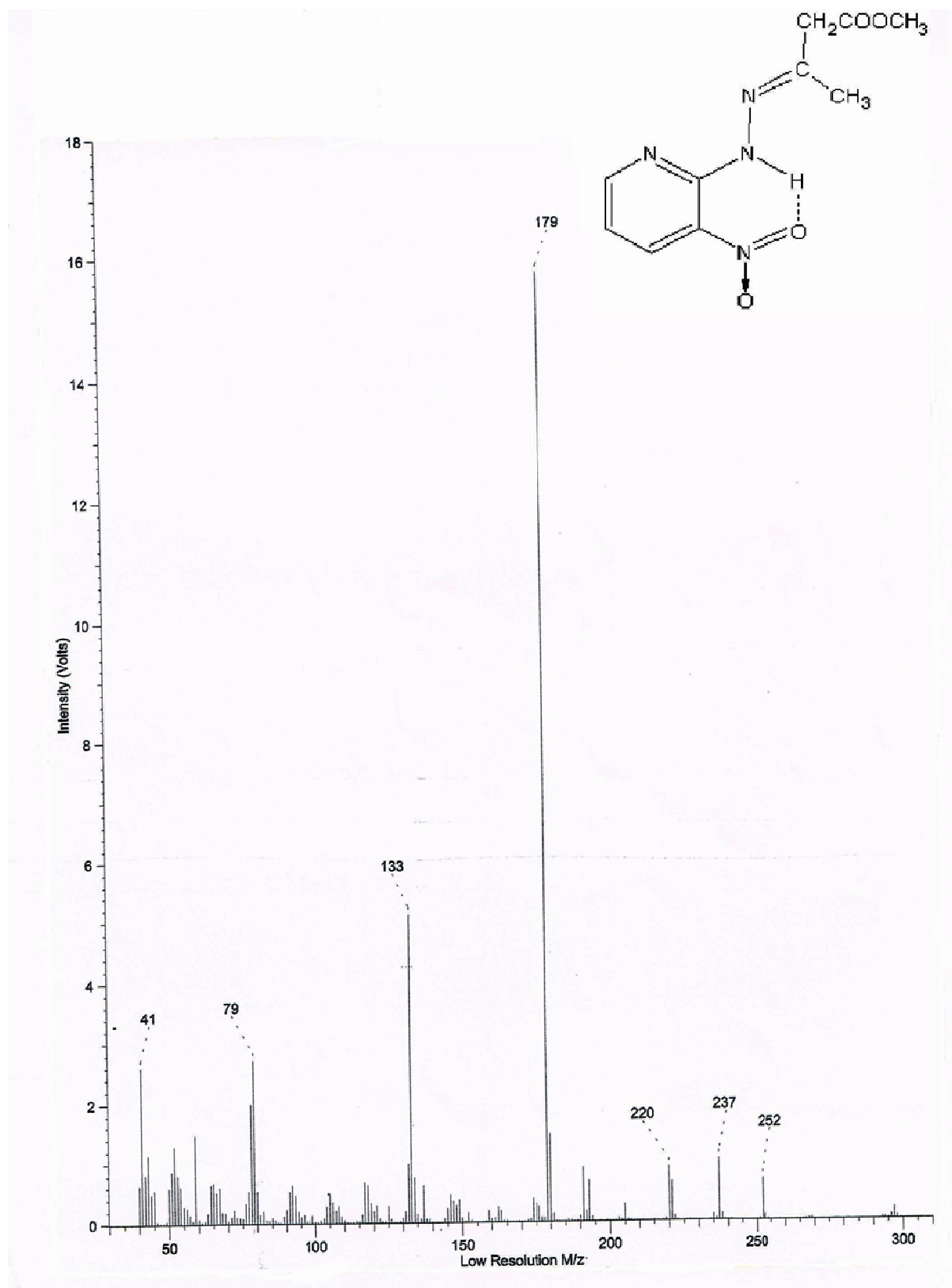


Figure.2.6 : Spectre de masse de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle.

2.3. Réduction de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle :

En principe une possibilité de cyclisation réductive pourrait avoir lieu par hydrogénation catalytique de (E)- 3- (3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle.

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 (3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,2-*e*][1,2,4]triazin-3-yl)acétate de méthyle (schéma.2.3).

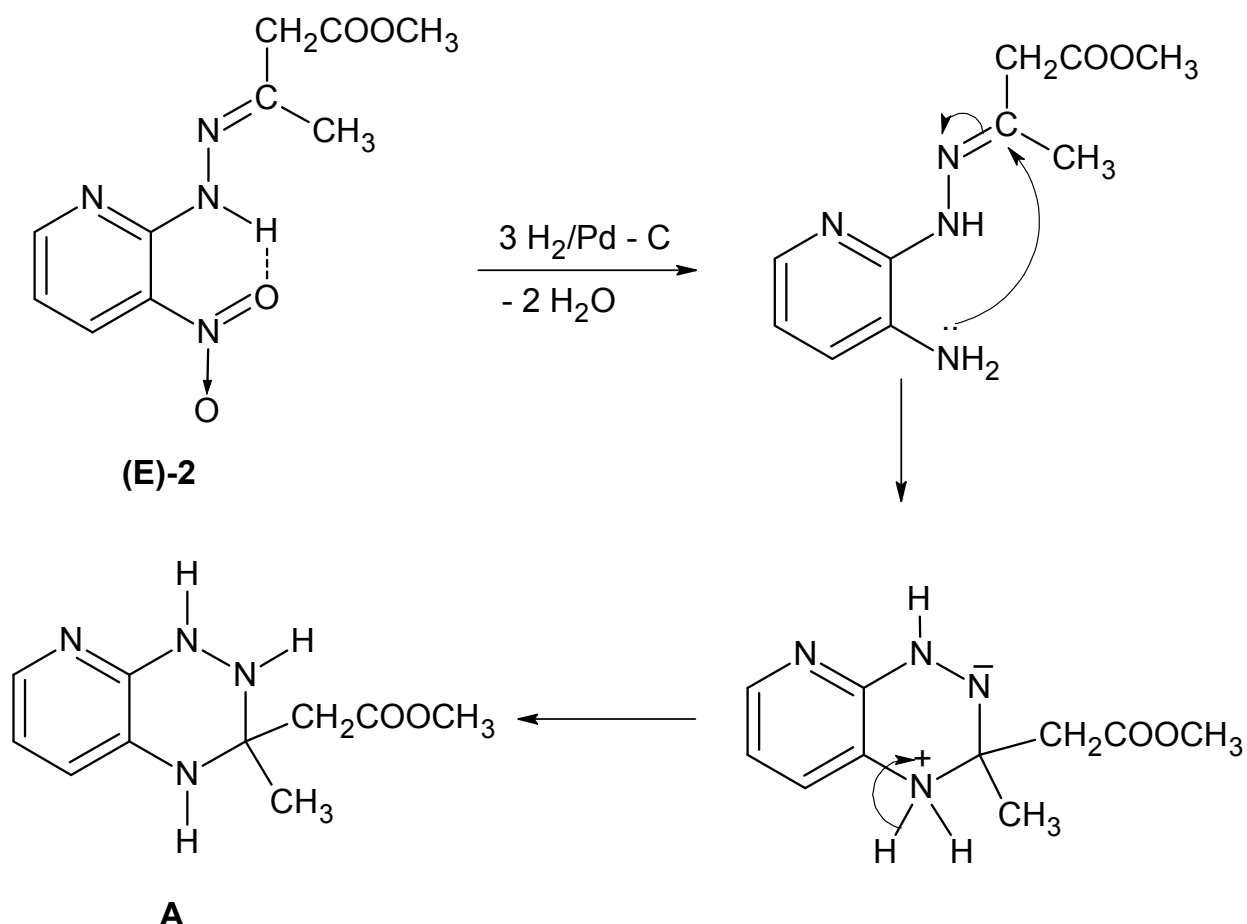


Schéma.2.3: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (E) menant au composé A.

A cet effet le (E)- 3- (3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle **2** est suspendu dans le méthanol et après ajout de Pd/C comme catalyseur est hydrogéné à

température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène. Après filtration du catalyseur et distillation du solvant dans l'évaporateur rotatif le produit huileux restant dans le ballon ne se cristallisa pas.

Nous avons répété cette réaction plusieurs fois et dans différents solvants comme l'éthanol et l'acide acétique. Nous avons toujours obtenu un produit huileux.

La réduction par le dithionite de sodium dans solution méthanolique aqueuse, par la poudre de fer et le chlorure de sodium dans une solution aqueuse et la réduction avec la poudre de zinc dans l'acide acétique ont donné aussi des produits huileux.

2. 3. Réduction de (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle :

Concernant l'isomère (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle deux possibilités de cyclisation réductive sont 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 au (3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,2-*e*][1,2,4]triazin-3-yl)acétate de méthyle.(Schéma.2.4).

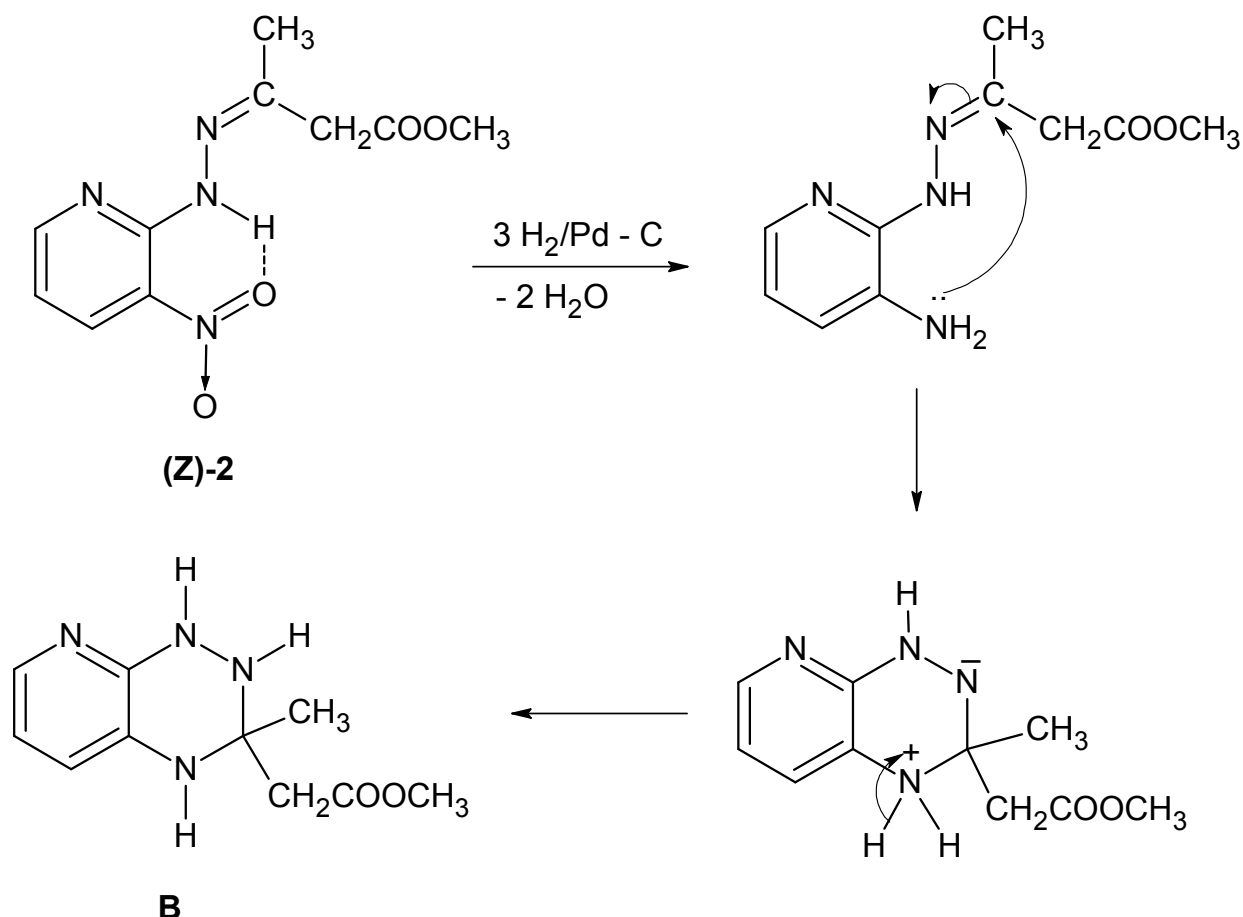


Schéma.2.4 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (Z) menant au composé B.

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 de méthanol 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 2-méthyl-3*H*-pyrazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridine (**schéma 2.5**).

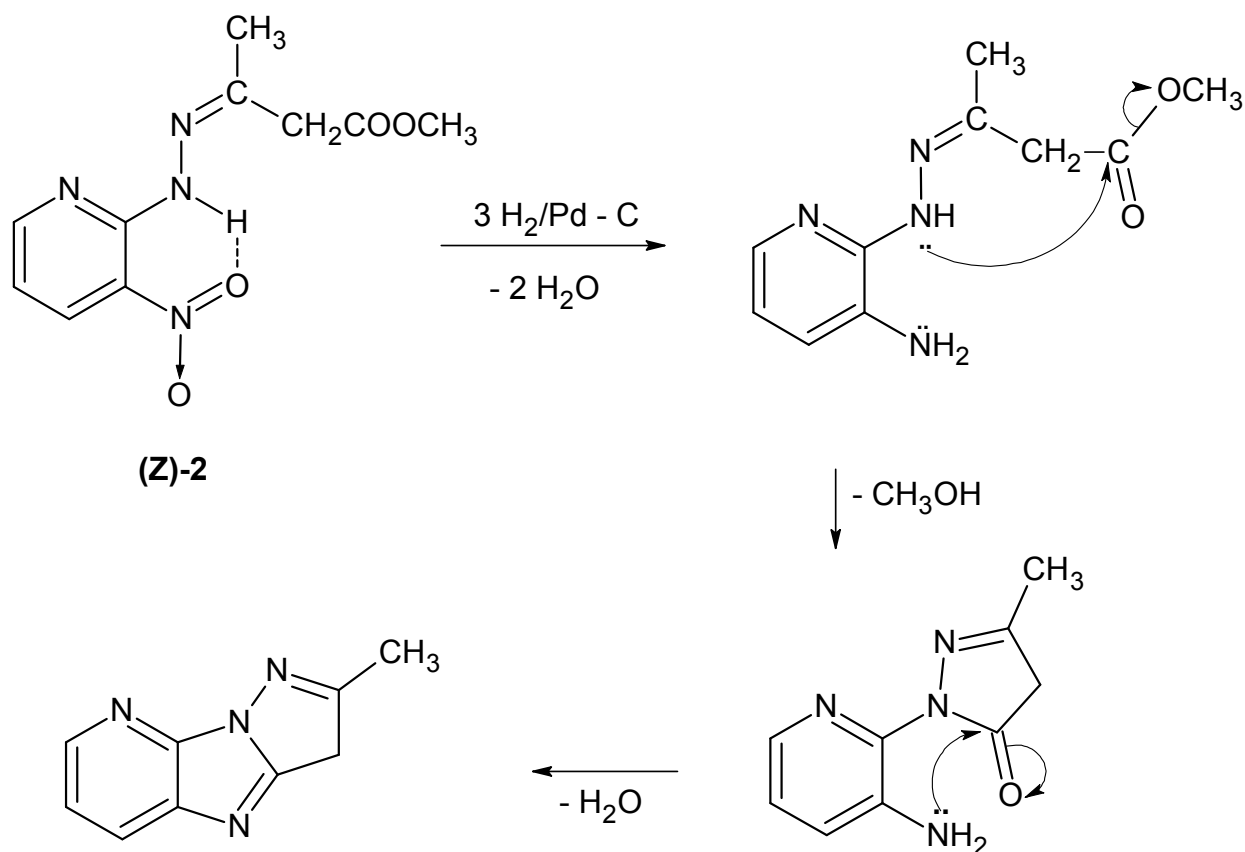


Schéma.2.5 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (Z) menant au composé C.

L'hydrogénation catalytique de l'isomère (Z)-2 opérée dans les mêmes conditions que celles de l'isomère (E)-2 a donné un produit blanc avec un point de fusion de 139-141°C.

Le spectre IR (KBr) (**figure.2.4**) montre une absorption caractéristique du groupement carbonyle à 1636 cm^{-1} . A 3348 et 3469 cm^{-1} apparaissent des absorptions attribuables au mode vibrationnel d'élongation du groupement NH_2 .

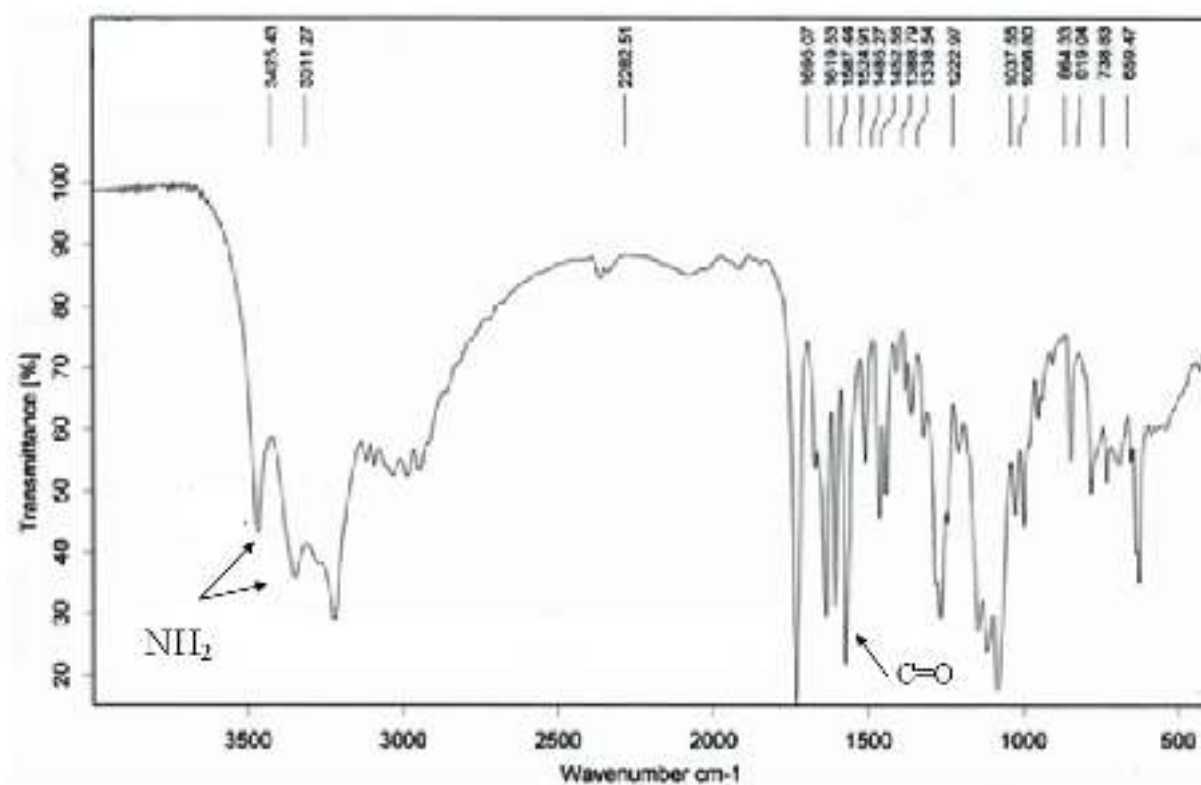


Figure.2.7: Spectre IR de 2-(3-aminopyridin-2-yl)-5-méthyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one.

Nous proposons une cyclisation menant à l'hétérocycle : 2-(3-aminopyridin-2-yl)-5-méthyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (**schéma.2.6**).

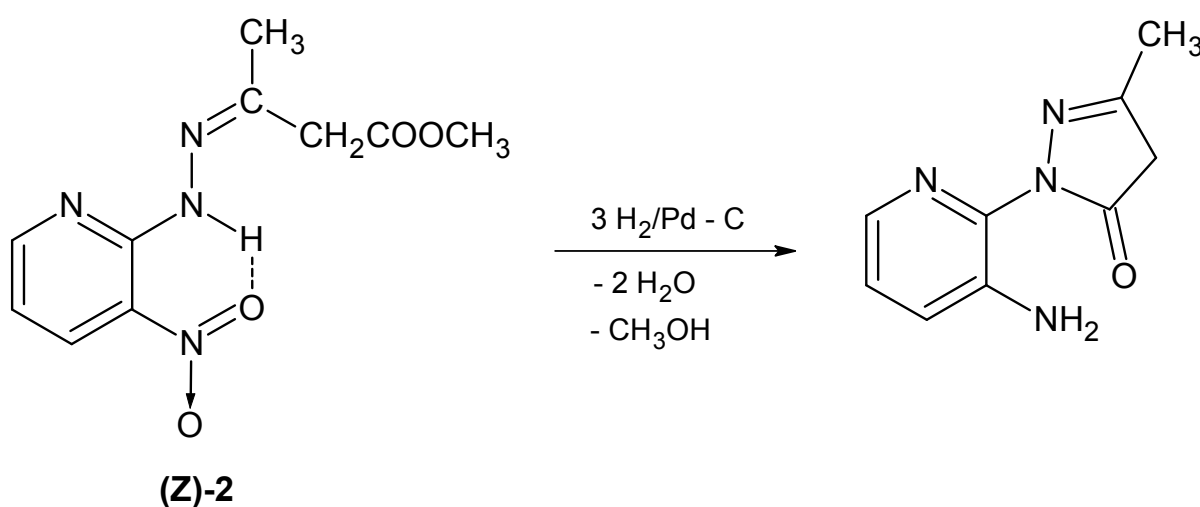


Schéma. 2.6 : Cyclisation réductive de (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono butanoate de méthyle