

UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA

Faculté des Sciences de l'Ingénieur

Département de Chimie Industrielle

MEMOIRE DE MAGISTER

Spécialité : Génie Chimique

**SYNTHESE D'HETEROCYCLES AZOTES
PAR CYCLISATION REDUCTIVE APARTIR
DE 2-NITROPHENYLHYDRAZONOOXALO
ACETATE DE DIALKYLE**

Par

LETTREUCH Hichem

devant le jury composé de :

M ^r M. ZOUIKRI	Maitre de conférences (A)	USDB	Président
M ^{me} A.HADJ ZIANE	Maitre de conférences (A)	USDB	Examineur
M ^r H. BOUTOUMI	Maitre de conférences (A)	USDB	Examineur
M ^r A.TOUATI	Professeur	ENS	Examineur
M ^r M. KHODJA	Maitre de conférences (A)	USDB	Rapporteur

Blida, Novembre 2011

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de l'Ingénieur de l'Université SAAD DAHLAB, sous la direction de Monsieur KHODJA Mohamed.

Tout d'abord, j'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur KHODJA Mohamed, de m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa rigueur scientifique. Ses compétences et son efficacité ont fortement contribué à la réalisation de ce travail. J'ai été particulièrement sensible à la confiance qu'il m'a témoignée. Les tâches qu'il m'a confiées m'ont permis d'acquérir une expérience très enrichissante.

Je suis tout particulièrement sensible à l'honneur que m'ont fait Dr. ZOUKRI Mohamed (Président), Dr. HADJ ZIANE Amel (examineur), Dr. BOUTOUMI HOCINE (examineur) et Pr. TOUATI ABDELKADER (examineur) en acceptant de juger ce travail.

Je remercie bien évidemment les membres du laboratoire en commençant par M^{lle} CHEURFA Zahia qui m'a accompagné durant ces trois années au laboratoire et Mr HACHAMA Kamel qui ont été disponibles pour m'aider et me conseiller. Je remercie également M^{lle} KHEN Assma et M^{lle} MESSAIDIA Farida pour la complicité au laboratoire et la bonne ambiance.

Nous tenons à remercier tout particulièrement le Professeur Dr. Dieter SICKER de l'Université de Leipzig en Allemagne de nous avoir réalisé les spectres RMN et SM de tous les produits synthétisés.

Ces remerciements ne seraient pas complets si je ne citais pas tous les membres de l'équipe des techniciens et Ingénieurs de laboratoires qui m'ont aidé pendant ces années de travail ; je cite : M^r BOUROUILA Zoubir. M^r OUHALIMA Belkacem. M^{lle} TRADI KEBIR Nafissa et M^{me} BOULTINE Zahira.

RESUME

Les 2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle existent sous deux configurations diastéréoisomères (E) et (Z).

Les isomères (E) se cyclisent spontanément par hydrogénation catalytique et mènent à de nouveaux dérivés pyrazoles.

La diazotation de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle donne un nouveau dérivé pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine.

L'hydrogénation catalytique des isomères (Z) mène seulement aux amines correspondantes. Une cyclisation réductive n'a pas eu lieu.

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, pyrazolobenzotriazine, hydrogénation catalytique.

الملخص

يمكن لثنائي النيتروفينيل هيدرازونو ألكسالو أسيتات الألكيل أن يتواجد على شكل مماكبين (E) و (Z).

المماكب (E) يتحلل تلقائيا بواسطة الهدرجة المحفزة معطيا مركبات جديدة من مشتقات البيرازول.

أدى إرجاع المركب 1-(2-أمينوفينيل)-5-هيدروكسي بيرازول-3-كربوكسيلات الميثيل إلى تكوين مركب جديد من مشتق البيرازول [C-5،1][1،2،4] بنزو التريازين.

الهدرجة المحفزة للمماكب (Z) -2-نيتروفينيل هيدرازونو ألكسالوأسيتات الميثيل أعطت المركب الأميني المقابل له بدون تشكل مركب حلقي.

تم تعيين بنية المركبات المحصل عليها خلال هذا العمل باستعمال طرق التحليل الطيفية المتمثلة في المطيافية تحت الحمراء ، الرنين المغناطيسي النووي لـ ^1H و ^{13}C ومطيافية الكتلة.

كلمات مفتاحية : هيدرازون، بيرازول، بيرازولو بنزوتريازين، الهدرجة المحفزة.

ABSTRACT

The 2-dialkyl nitrophenylhydrazono oxaloacetate form two configurations diastereoisomers (E) and (Z).

Isomer (E) cyclize spontaneously by catalytic hydrogenation and lead to new pyrazole derivatives.

The diazotization of 1 - (2-aminophenyl)-5-hydroxypyrazole-3-carboxylate gives a new derivative pyrazolo [5,1-c] [1,2,4] benzotriazine.

The catalytic hydrogenation of the isomer (Z) allowed only to the amine corresponding; reductive cyclisation did not occur.

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

Keywords: hydrazones, pyrazoles, pyrazolobenzotriazine, catalytic hydrogenation .

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENT	1
RESUME	2
الملخص	3
ABSTRACT	4
TABLE DES MATIERES	5
TABLE DES FIGURES	7
INTRODUCTION	11
1. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	13
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'hétérocycles à 6 membres	15
1.3.3. Synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 membres	18
1.3.4. Synthèse d'hétérocycles à 7 membres	19
2. PARTIE GENERALE	21
2. 1. Synthèse de 2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle	21
2. 1.1. Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine	21
2.1.2. Synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine	22
2. 2. Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle	38

2. 3. Synthèse de pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-2-carboxylate de méthyle	52
2. 4. Réduction de (Z)-nitrophénylhydrazino oxaloacétate de dialkyle	56
LISTE DES PRODUITS UTILISES	61
APPAREILLAGE	62
3. PARTIE EXPERIMENTALE	63
3.1. Préparation de 2-nitrophénylhydrazine	63
3.2. Préparation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine	64
3.3. Préparation de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle	65
3.4. Préparation de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle	67
3.5. Préparation de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de dialkyle	69
3.6. Préparation de (E)-2-aminoophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle	71
3.7. Préparation de pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-2-carboxylate de méthyle	72
3.8. Préparation de (Z)-2-aminoophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle	73
CONCLUSION	74
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	75

TABLE DES FIGURES

Figure 2.1 : Spectre IR de 2-nitrophénylhydrazine.....	22
Figure 2.2 : Spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophénylhydrazine.....	23
Figure 2.3 : Spectre ^1H -RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	26
Figure 2.4 : Spectre ^1H -RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	26
Figure 2.5 : Spectre ^1H -RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	27
Figure 2.6 : Spectre ^1H -RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	27
Figure 2.7 : Spectre ^1H -RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	28
Figure 2.8 : Spectre ^1H -RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	28
Figure 2.9 : Spectre ^{13}C -RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	29
Figure 2.10 : Spectre ^{13}C -RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	29
Figure 2.11 : Spectre ^{13}C -RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	30
Figure 2.12 : Spectre ^{13}C -RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	30

Figure 2.13 : Spectre ^{13}C -RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	31
Figure 2.14 : Spectre ^{13}C -RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	31
Figure 2.15 : Spectre IR de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	32
Figure 2.16 : Spectre IR de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	32
Figure 2.17 : Spectre IR de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	33
Figure 2.18 : Spectre IR de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	33
Figure 2.19 : Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	34
Figure 2.20 : Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	34
Figure 2.21 : Spectre de masse de (E) -2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	35
Figure 2.22 : Spectre de masse de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	35
Figure 2.23 : Spectre de masse de (E) -2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	36
Figure 2.24 : Spectre de masse de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	36
Figure 2.25 : Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	37
Figure 2.26 : Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	37
Figure 2.27 : Montage de l'hydrogénation catalytique.....	41

Figure 2.28 : Spectre IR de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.....	43
Figure 2.29 : Spectre IR du 1-(2-amino-5-chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.....	43
Figure 2.30 : Spectre ¹ H-RMN du produit 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyl.....	44
Figure 2.31 : Spectre ¹ H-RMN du produit de -1-(2-amino-5-Chlorophényl)-5-hydroxypyrazol -3-carboxylate de méthyl.....	44
Figure 2.32 : Spectre ¹³ C-RMN de-1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.....	45
Figure 2.33 : Spectre ¹³ C-RMN de -1-(2-amino-5-Chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyl.....	45
Figure 2.34 : Spectre de masse de-1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.....	46
Figure 2.35 : Spectre IR de (E)-2-aminoophénylhydrazono oxaloacétate diéthyle.....	46
Figure 2.36 : Spectre ¹ H-RMN de 2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	47
Figure 2.37 : Spectre ¹³ C-RMN de(E)- 2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	48
Figure 2.38 : Spectre de masse de(E)- 2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.....	48
Figure 2.39 : Spectre IR du 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate d'éthyle.....	49
Figure 2.40 : Spectre IR de 1-(2-amino-5-chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate d'éthyle.....	49
Figure 2.41 : Spectre ¹ H-RMN de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate d'éthyle.....	50

Figure 2.42 : Spectre ^{13}C -RMN de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate d'éthyle.....	50
Figure 2.43 : Spectre de masse de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate d'éthyle.....	51
Figure 2.44 : Spectre IR de pyrazolo[5,1-c][1,2,4] benzotriazine-2- carboxylate de méthyle.....	53
Figure 2.45 : Spectre ^1H -RMN de pyrazolo[5,1-c][1,2,4] benzotriazine-2-carboxylate de méthyle.....	54
Figure 2.46 : Spectre ^{13}C -RMN de pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-2-carboxylate de méthyle.....	54
Figure 2.47 : Spectre de masse de pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-2-carboxylate de méthyle.....	55
Figure 2.48 : Spectre IR de(Z) -2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	58
Figure 2.49 : Spectre ^1H -RMN de(Z) -2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	59
Figure 2.50 : Spectre ^{13}C -RMN de(Z) -2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	59
Figure 2.51 : Spectre SM de(Z) -2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.....	60

INTRODUCTION

La plupart des composés physiologiquement actifs doivent leurs propriétés biologiques à la présence d'hétéroatomes, surtout sous la forme d'hétérocycles. Une grande majorité de produits naturels connus sont hétérocycliques. Il n'est dès lors pas surprenant que plus de la moitié de toutes les études chimiques publiées traitent de tels composés, de leur synthèse, de leur isolement et de leurs interconversions [1].

La poursuite de nouvelles transformations chimiques qui fournissent des voies de synthèse plus courte, moins coûteuse et respectueuse pour l'environnement est l'un des principaux objectifs de la chimie organique moderne [2].

Les hétérocycles azotés constituent des classes importantes des molécules bioactives ; ils sont abondants dans la nature et sont d'une grande importance à la vie parce que leurs sous-unités structurelles existent dans de nombreux produits naturels tels que les vitamines, les acides nucléiques, les hormones, les antibiotiques et les alcaloïdes, ainsi que beaucoup de produits synthétiques comme les produits pharmacologiquement actifs, les herbicides, les fongicides, les insecticides, les colorants et de nombreux autres composés [3].

Beaucoup de réactions organiques sont réalisées en exploitant l'effet attracteur du groupement nitro. En raison de sa transformation facile en divers groupes fonctionnels, l'importance de composés nitrés dans la synthèse de molécules complexes a été largement étendue. Les composés nitrés aromatiques sont des bons précurseurs de fixation des substituants azotés, tels que NH_2 , CN ou à la génération de ces intermédiaires très actifs comme les nitrènes, c'est la raison pour laquelle ils sont souvent utilisés comme matière première pour la synthèse d'une grande variété d'hétérocycles azotés.

La cyclisation réductive des composés aromatiques nitrés a été prédominairement utilisée pour la synthèse des indoles, des carbazoles et des hétérocycles aromatiques azotés apparentés [4].

A cet effet les objectifs de ce travail sont les suivants : synthèse et caractérisation de 2-nitrophénylhydrazine et son dérivé chloré ; synthèse et caractérisation des diastéréoisomères (E)- et (Z)-2-nitrophénylhydrazones des esters méthyliques et éthyliques de l'acide oxaloacétique et l'étude de la réduction de ces isomères par hydrogénation catalytique et par les autres méthodes de réduction.

Le présent mémoire comporte trois grandes parties :

La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique portant sur la synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive.

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

La troisième et dernière partie est réservé aux protocoles des composés synthétisés.

PARTIE I

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. Introduction

Les composés nitrés sont des produits organiques intermédiaires qui, par réduction, sont transformés en une série de produits de départ ayant un intérêt technique par exemple pour la synthèse de colorants et de médicaments.

La réduction est un type important de réactions dans la chimie de synthèse [5].

Il existe un grand nombre de procédés de réduction des composés organiques. Nous citons quelques exemples de réduction de composés nitrés.

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 [6-8], sulfure de sodium [9-12], dithionite de sodium [13-16], jusqu'à l'hydrogénation catalytique sous l'emploi de PtO_2 [17,18] ou Pd/C [19,20]. 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 [21,22]. Ainsi par exemple les donneurs d'hydrogène catalysés par le palladium comme le cyclohexène [23], l'hydrazine [24,25], tétrahydroborate de sodium [26,27], l'acide formique [28] 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 large de cette méthode de synthèse d'hétérocycles azotés.

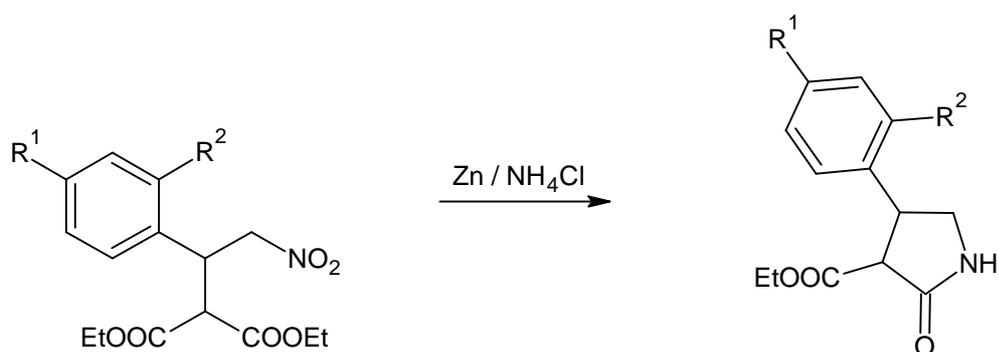
1.3. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive des composés nitrés

Le domaine préféré de l'emploi de la cyclisation réductive est la synthèse d'hétérocycles azotés de 5, 6, et 7 membres.

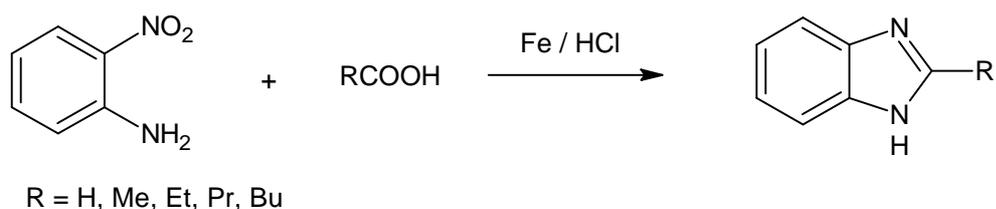
Il faut souligner que la formation des hétérocycles à 5 et 6 membres à cause de leur situation stérique plus favorable, se produit le plus souvent spontanément. En revanche la formation d'hétérocycles à 7 membres est plus exigeante et se déroule en règle générale dans des étapes séparées de la réduction.

1.3.1. Synthèse d'hétérocycles à 5 membres

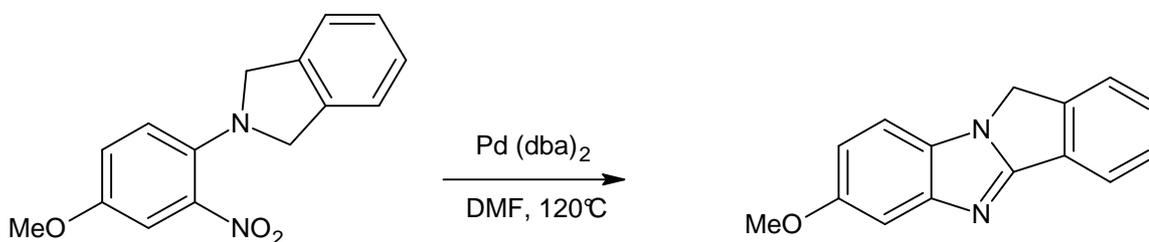
Le dérivé 2-oxo-4-arylpyrrolidine-3-carboxylate d'éthyle est obtenu par cyclisation réductive à partir de 2-(2-nitro-1-aryléthyl)malonate de diéthyle au moyen de poudre de zinc dans le chlorure d'ammonium aqueux [29].



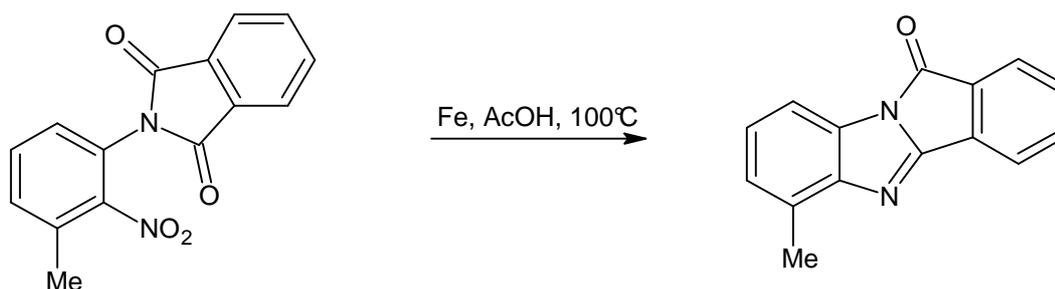
Récemment de nouveaux dérivés benzimidazoles doués d'une haute activité biologique sont obtenus, avec des rendements variables, à partir de l'o-aniline et des acides aliphatiques par cyclisation réductive avec la poudre de fer et l'acide chlorhydrique [30].



Le 7-méthoxy-11*H*-isoindolo[2,1-a]benzimidazole est obtenu avec un rendement de 90% par cyclisation réductive avec le palladium dibenzilideneacétone dans le diméthylformamide à 120°C à partir de 2-(4-méthoxy-2-nitrophényl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindole [31].

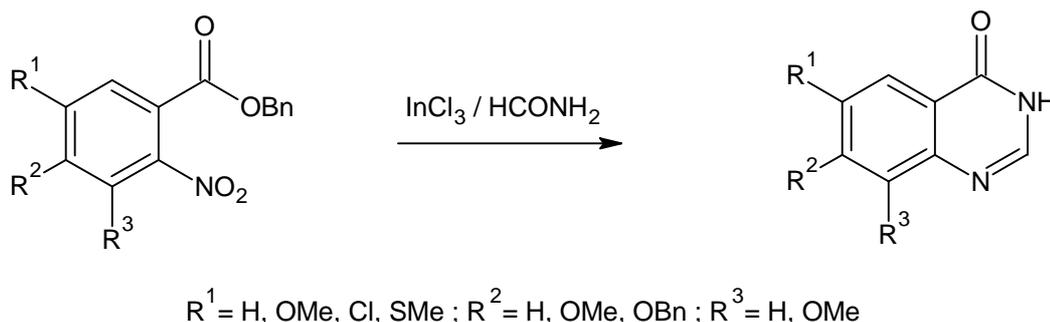


De même le 6-méthyl-11-oxoisoindolo[2,1-a]benzimidazole est obtenu avec un rendement de 50% par cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide acétique à 100°C à partir de *N*-(2-nitro-3-méthylphényl)phthalimide [32].

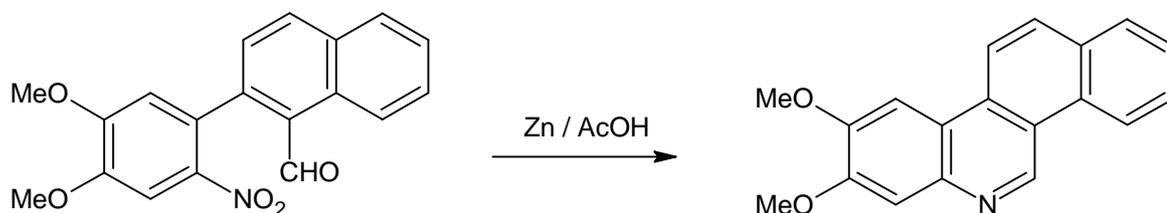


1.3.2. Synthèse d'hétérocycles à 6 membres

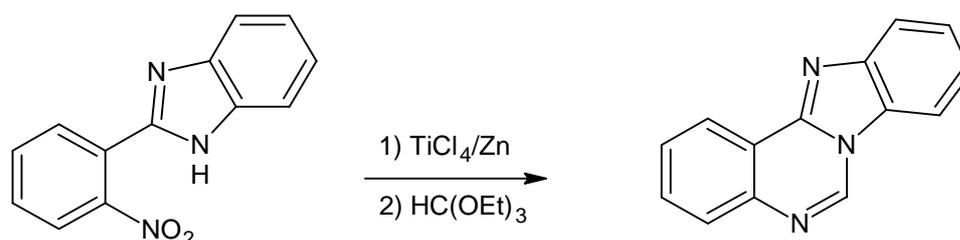
Le dérivé anticancéreux quinazolin-4(3*H*)-one est obtenu avec de hauts rendements par cyclisation réductive à partir du dérivé 2-nitrobenzoate de benzyle au moyen du chlorure d'indium dans le formamide [33].



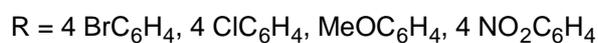
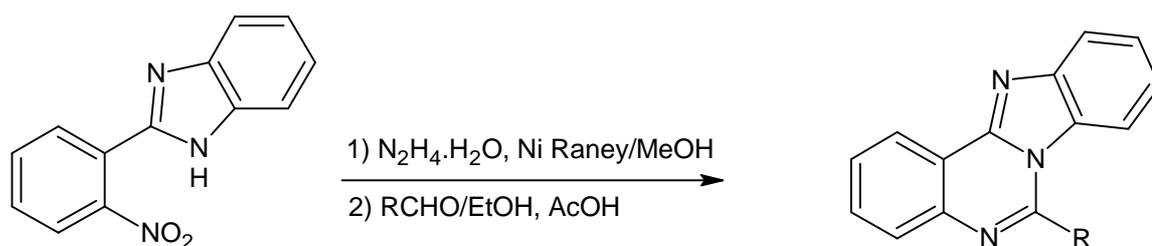
La réduction de 2-(4,5-diméthoxy-2-nitrophényl)naphtalène-1-carbaldéhyde par la poudre de zinc dans l'acide acétique donne le 10,11-diméthoxy benzo[d]phénanthridine avec un rendement de 90% [34].



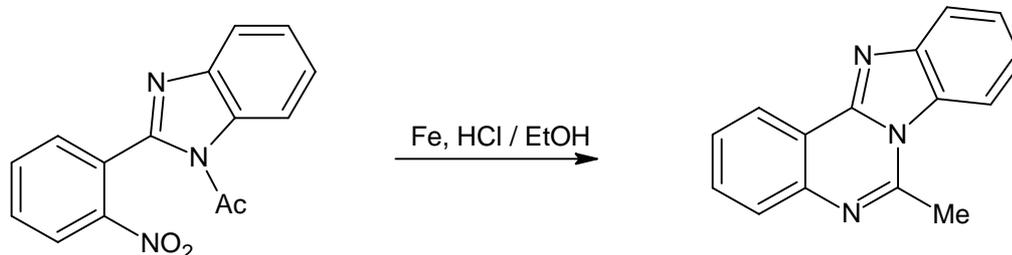
La Benzimidazo[1,2-c]quinazoline est obtenue avec un haut rendement par traitement de 2-(2-nitrophényl)benzimidazole avec l'orthoformiate d'éthyle en présence de TiCl_4 / Zn [35].



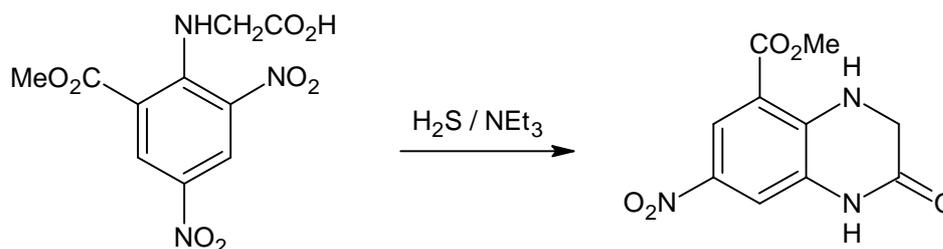
Des dérivés benzimidazo[1,2-c]quinazolines sont aussi obtenus à partir de 2-(2-nitrophényl)benzimidazole par réduction avec l'hydrazine monohydrate /Ni de Raney dans le méthanol suivi d'un traitement avec des aldéhydes dans un mélange d'alcool et d'acide acétique [36].



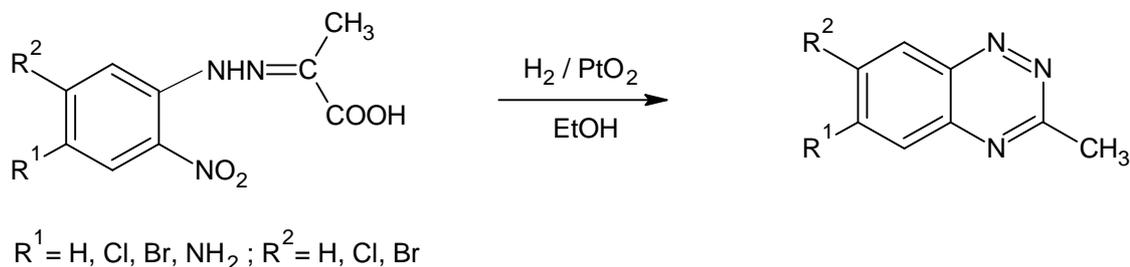
Un autre dérivé benzimidazo[1,2-c]quinazoline est accessible en une seule étape à partir de 1-acétyl-2-(2-nitrophényl)benzimidazole par réduction avec le fer et l'acide chlorhydrique dans l'éthanol [37].

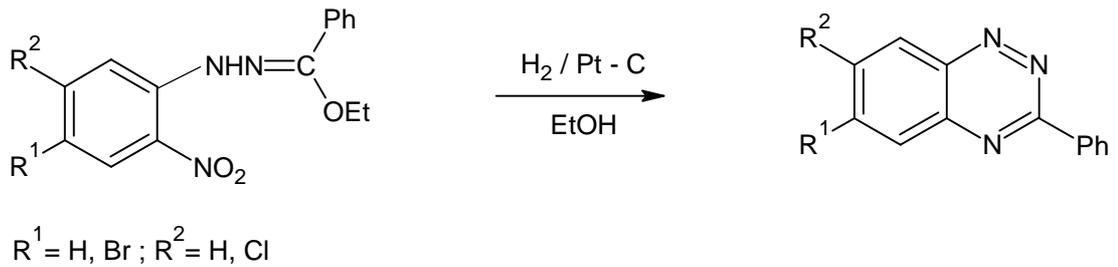


Le composé biologiquement actif 7-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline-5-carboxylate de méthyle est accessible à partir de N-(6-méthoxycarbonyl-2,4-dinitrophényl)glycine par cyclisation réductive avec le sulfite d'hydrogène en présence de triéthylamine [38].



A l'égard de l'objectif de ce travail la synthèse des dérivés 1,2,4-benzotriazine par cyclisation réductive occupe un intérêt particulier [39].

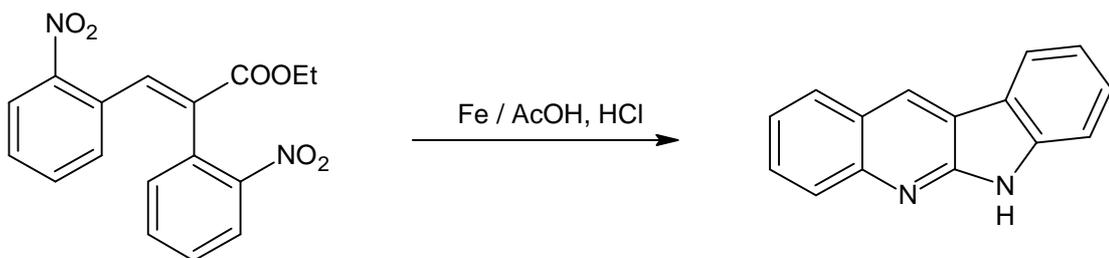




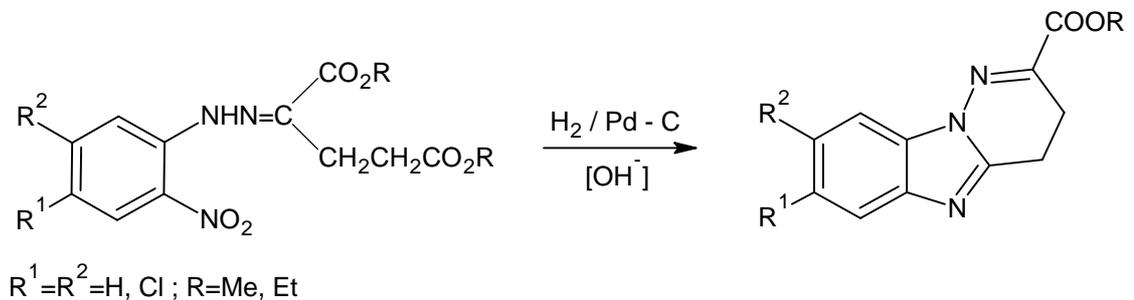
Ces dérivés 1,2,4-benzotriazines sont doués d'activité biologique.

1.3.3. Synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 membres

L'alcaloïde cryptotackieine 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoline doué d'activité pharmacologique est obtenu 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 [40].



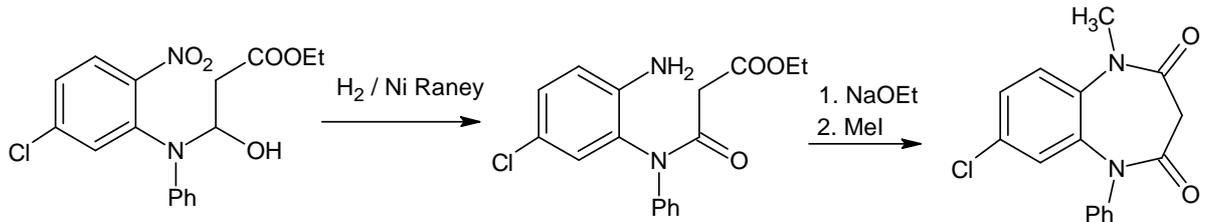
Le dérivé pyridazino[1,6-*a*]benzimidazole est obtenu à partir de (*E*)-2-nitrophényl-hydrazono glutarate de dialcyle par cyclisation réductive par hydrogénation catalytique avec traitement ultérieur du mélange réactionnel avec NaOH [41].



1.3.4. Synthèse d'hétérocycles à 7 membres

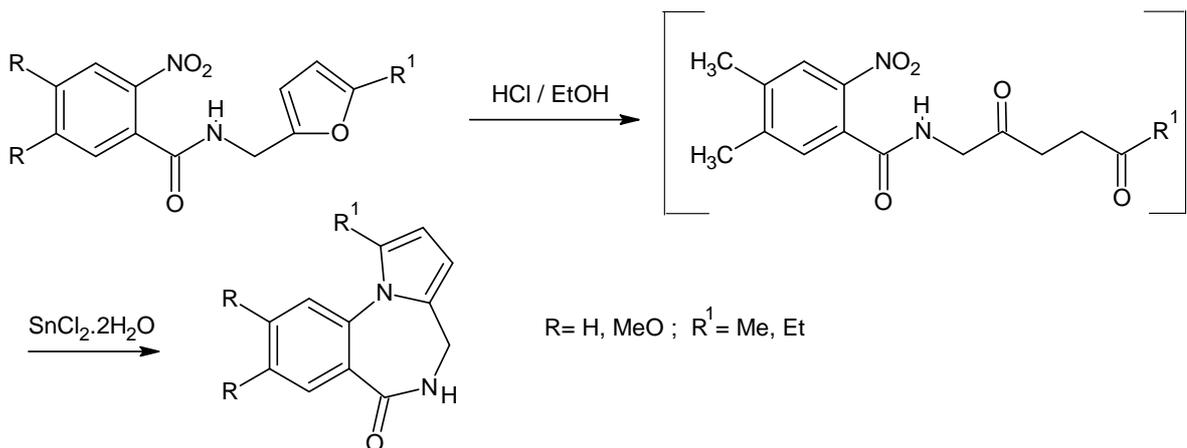
Les hétérocycles azotés à 7 membres sont d'un intérêt particulier. Ils sont le plus souvent doués d'activité pharmacologique.

Ainsi le tranquillisant clobazam 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodiazépine-2,4(3*H*,5*H*)-dione est obtenu en deux étapes par réduction catalytique à partir de 3-[(5-chloro-2-nitrophenyl)(phényl)amino]-3-oxopropanoate d'éthyle [42].



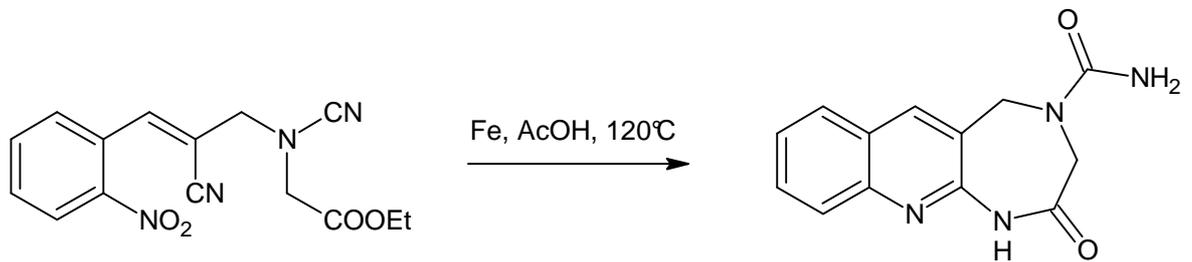
Mais comme le montrent des travaux récents la formation d'hétérocycles à 7 membres peut avoir lieu spontanément par réduction.

Ainsi le dérivé pyrrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazépinone est accessible à partir de 2-[N-(5-alkyl-2-furyl)méthyl]nitrobenzamides par cyclisation réductive en une seule étape avec le chlorure d'étain dihydrate et l'acide chlorhydrique dans l'éthanol [43].

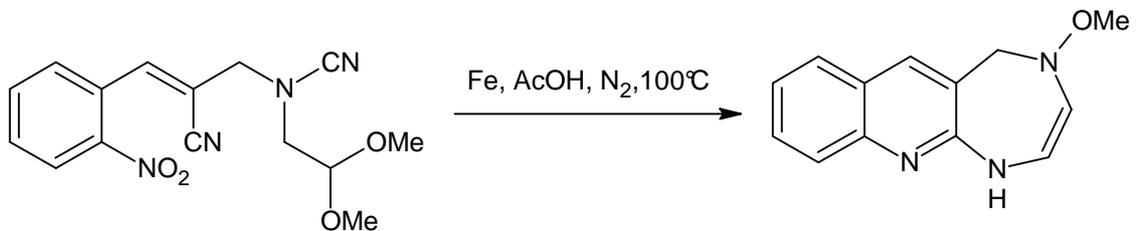


De même en une seule étape le 2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-[1,4]diazépino[5,6-*b*]quinoline-4-carboxamide est obtenu à partir de 2-{cyano[(*Z*)-2-cyano-3-(2-

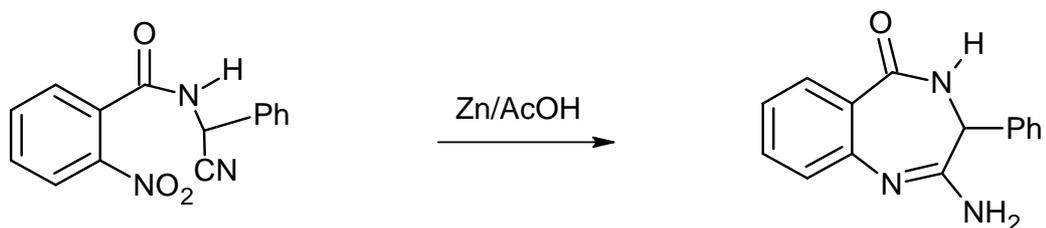
nitrophenyl)prop-2-enyl]amino}acétate d'éthyle par une double cyclisation réductive au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [44]



La 1-(1,5-dihydro-4H-[1,4] diazepino[5,6-b]quinolin-4-yl) éthanone est obtenue aussi par une double cyclisation réductive à partir de 2-cyano-3-(2-nitrophenyl) prop-2-en-1-yl (2,2-dimethoxyethyl) cyanamide par la poudre de fer dans l'acide acétique [45].



Le 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5H-1,4-benzodiazépin-5-one est obtenu aussi en une étape à partir de *N*-[cyano(phenyl)méthyl]-2-nitrobenzamide par réduction avec la poudre zinc dans l'acide acétique [46]



PARTIE 2 RESULTATS ET DISSCUSSIONS

2. 1. Synthèse de 2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle

Pour accéder à ces hydrazones nous avons été amenés tout d'abord à synthétiser la 2-nitro phényl- et la 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine.

2.1.1. Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine

La 2-nitrophénylhydrazine est obtenue à partir de la 2-nitroaniline par la réaction bien connue de diazotation suivie par une réduction sélective du sel de diazonium. Conformément au mode opératoire décrit dans la littérature [47] la 2-nitroaniline est dissoute dans l'acide chlorhydrique concentré et elle est diazotée avec une solution aqueuse de nitrite de sodium. Le chlorure de 2-nitrophényldiazonium obtenu est ensuite réduit par le chlorure d'étain au 2-nitrophénylhydrazine (schéma 2.1).

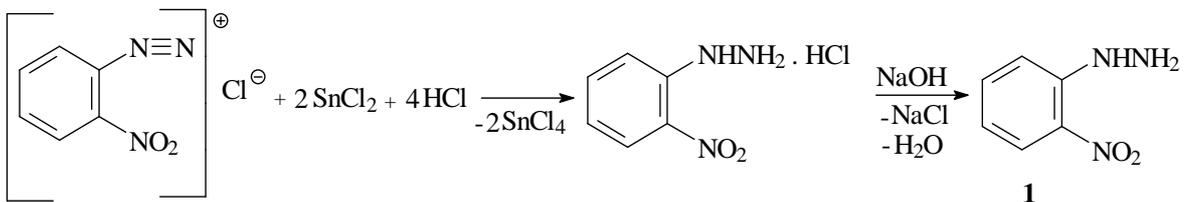
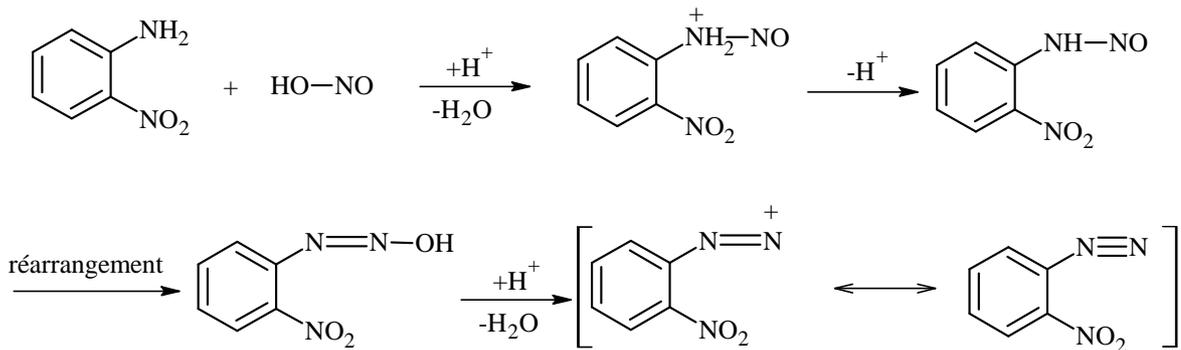


Schéma 2.1 : Synthèse de 2-nitrophénylhydrazine

Le spectre IR montre les vibrations caractéristiques des groupements NH et NH₂ à 3437,26 et 3340,82 cm⁻¹. Les bandes d'absorption du groupement (NO₂) apparaissent à 1500,66 cm⁻¹ (Figure 2.1).

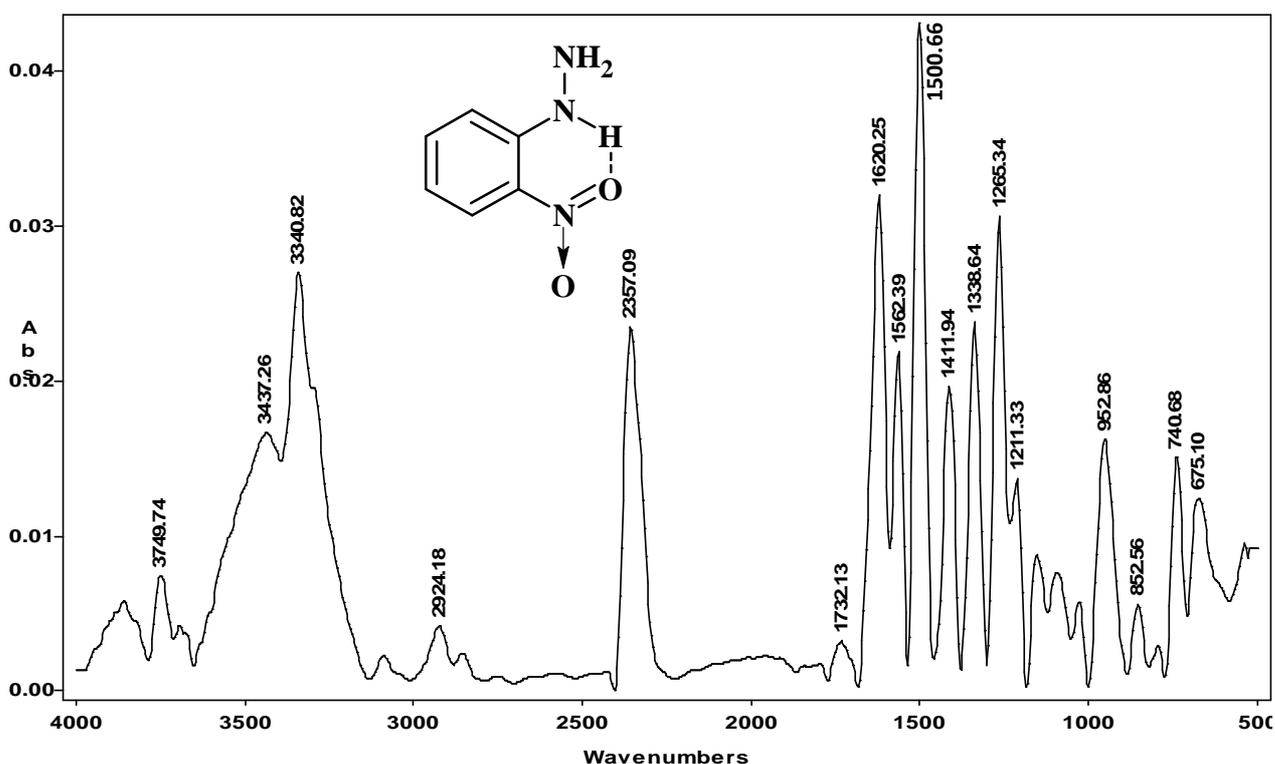


Figure 2.1: Spectre IR de 2-nitrophénylhydrazine.

2.1.2. Synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine

La 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine est obtenue facilement à partir de 1-chloro-3,4-dinitrobenzène. Les groupements nitro étant des attracteurs d'électrons appauvrissent le noyau benzénique en densité électronique. Ceci rend une substitution nucléophile facile du groupement nitro en position 3 par l'hydrazine (schéma 2.2).

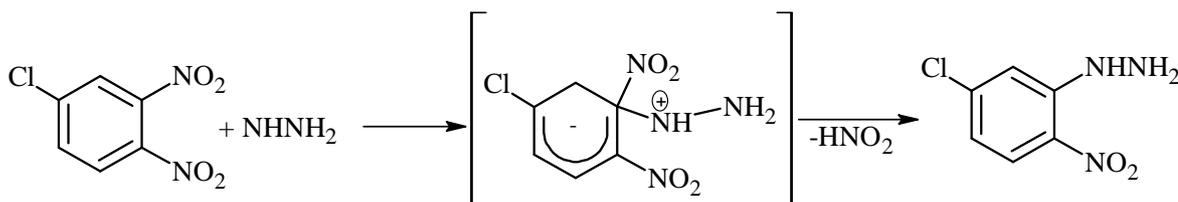


Schéma 2.2 : Synthèse de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine

D'après le mode opératoire [48], le 1-chloro-3,4-dinitrobenzène est mélangé à froid en quantité équimolaire avec l'hydrazine monohydrate dans l'éthanol. Le mélange réactionnel est porté sous reflux pendant quelques instants. La 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine est obtenue avec un haut rendement.

Le spectre IR montre les bandes d'absorption caractéristiques des groupements (NH₂) et (NH) à 3369,03 et 3335,28 cm⁻¹. La bande d'absorption caractéristique du groupement (NO₂) apparaît à 1509,98 cm⁻¹. La bande d'absorption caractéristique du groupement (C-Cl) apparaît à 747,28 cm⁻¹ (Figure 2.2).

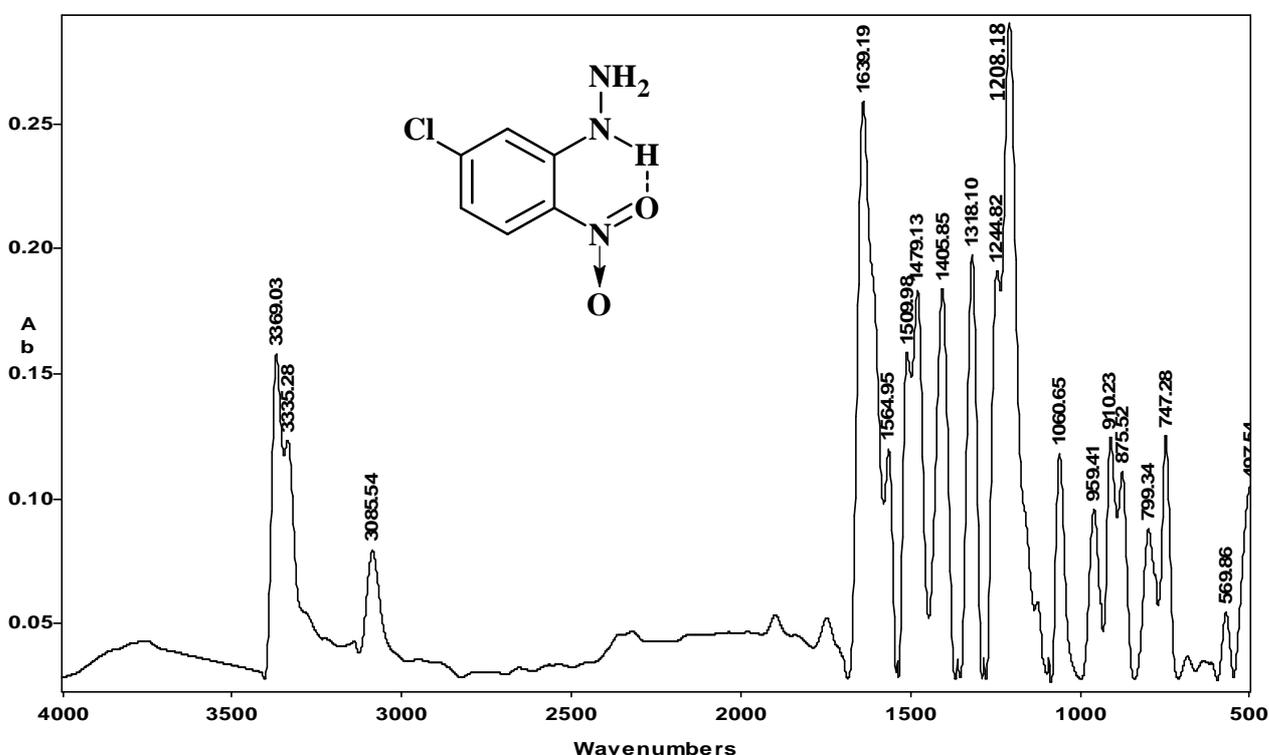


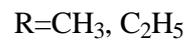
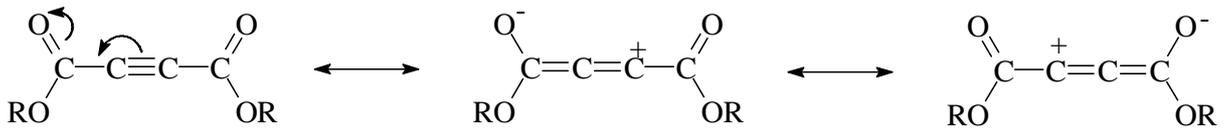
Figure 2.2 : Spectre IR de 5-Chloro-2-nitrophénylhydrazine.

L'addition nucléophile de la 2-nitrophénylhydrazine à l'acétylène dicarboxylate de méthyle respectivement d'éthyle offre un accès favorable aux hydrazones des dialkylesters de l'acide oxaloacétique coutant plus cher (schéma 2.3).

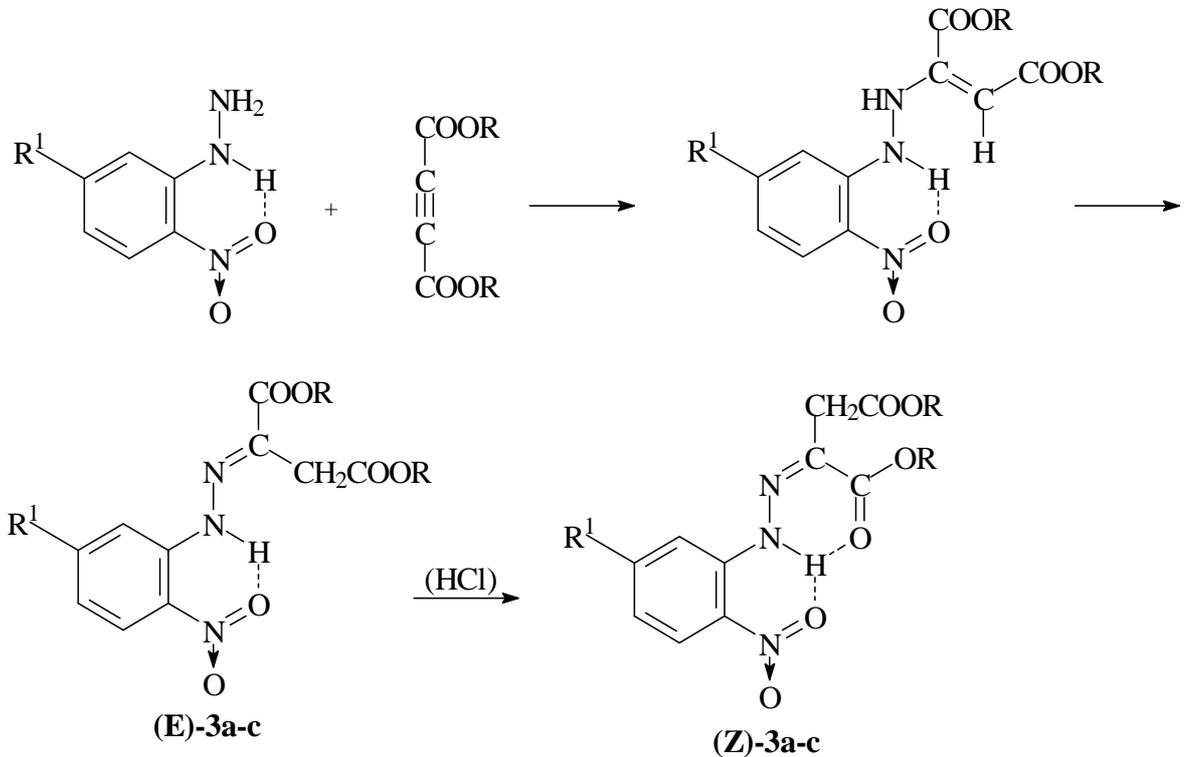
Bien que la triple liaison C≡C représente une densité électronique globale supérieure à une double liaison C=C est moins réactive à l'égard des réactifs électrophiles. La triple liaison est notablement plus courte que la double liaison et donc les deux liaisons π sont plus fortes et les électrons π sont en définitif moins disponibles. En revanche une addition nucléophile est accessible. Du fait de la

polarité du groupement carbonyle, la densité électronique des électrons π dans la triple liaison est appauvrie.

La charge partielle positive de l'atome de carbone du groupement carbonyle $C=O$ se transmettra sur l'atome voisin ce qui entrainera la délocalisation des électrons π dans tout le système insaturé.



L'addition nucléophile de la 2-nitrophénylhydrazine à l'atome de carbone chargé positivement de l'acétylène se déroule à température ambiante dans l'alcool correspondant.



3	R	R ¹
E-a	Me	H
Z-a	Me	H
E-b	Me	Cl
Z-b	Me	Cl
E-c	Et	H
Z-c	Et	H

Schéma 2.3: Synthèse des hydrazones des esters diméthylque et diéthylique de l'acide oxaloacétique

Dans une première étape une hydrazine substituée se forme qui par tautomérie se transforme en hydrazone. Les 2-nitrophénylhydrazono oxaloacétates de dialkyle, à travers la formation de la double liaison C=N, peuvent exister sous deux configurations diastéréoisomères de la forme (E) et de la forme (Z). A température ambiante dans l'alcool correspondant il se forme exclusivement les isomères (E). En traitant les isomères (E) dans l'alcool correspondant, ou mieux encore dans l'éther, en présence d'acide chlorhydrique concentré ils se transforment facilement en isomères (Z) thermodynamiquement plus stables. Les isomères (Z) ne se transforment pas à la forme (E). Tous les essais (chauffage 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 ¹H-RMN. Celui-ci apparaît entre 11,34 et 11,36 ppm pour les isomères (E). Par contre le signal NH pour les isomères (Z) apparaît entre 13,96 et 13,97 ppm (figures 3, 4, 5,6 et 7). Ceci est dû à la formation de la deuxième liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupement carbonyle 1 et le proton NH.

Tous les spectres ¹H-RMN, pris dans CDCl₃, montrent les signaux pour les groupements méthoxy entre 3,72 et 3,90 ppm (deux singulets), pour les groupements éthoxy ceux-ci se trouvent entre 1,25 et 1,37 ppm (deux triplets) ainsi qu'entre 4,17 et 4,38 ppm (deux quadruplets). Les groupements méthylènes apparaissent entre 3,61 et 3,80 ppm (un singulet). Tous les protons aromatiques sont résolus et se trouvent pour H-3 : 8,17-8,20 ppm (un doublet) ; H-4 : 6,98-7,02 ppm (un triplet) ; H-5 : 7,56-7,60 ppm (un triplet) et H-6 : 7,95-8,00 ppm (un doublet) (Figures 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7 et 2.8).

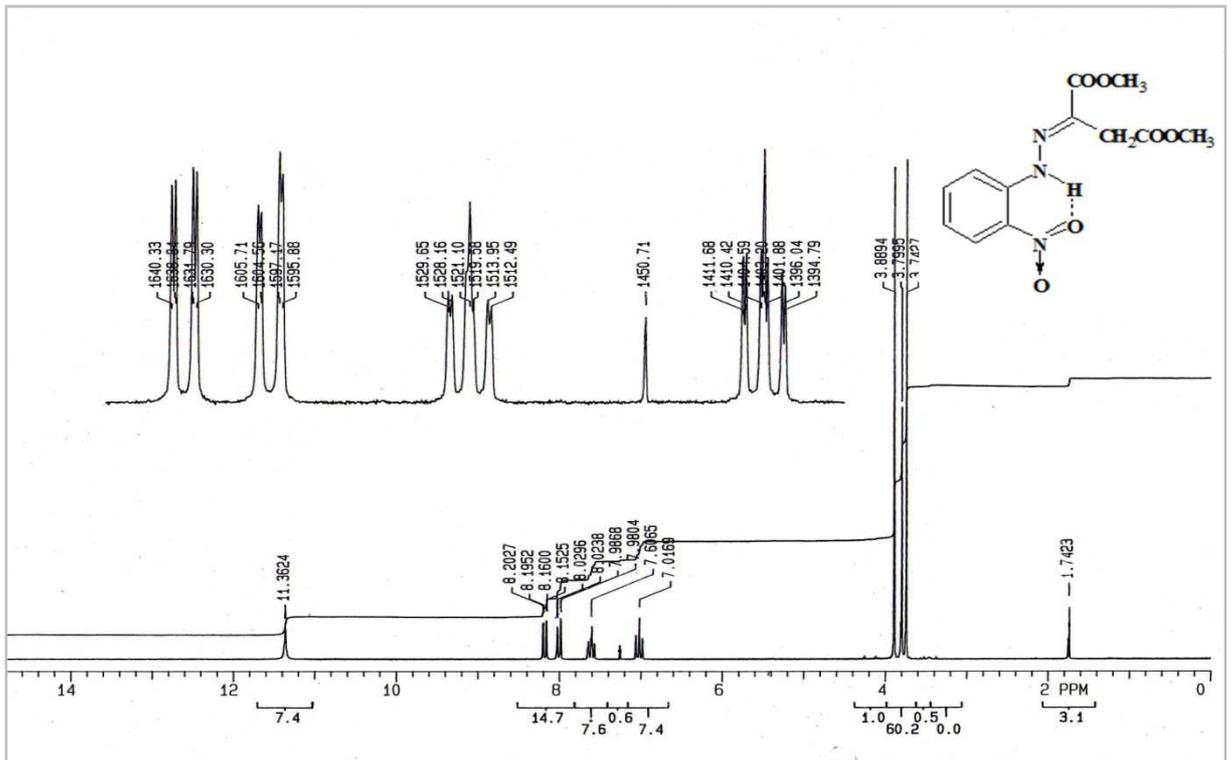


Figure 2.3 : Spectre ^1H -RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazone oxaloacétate de diméthyle.

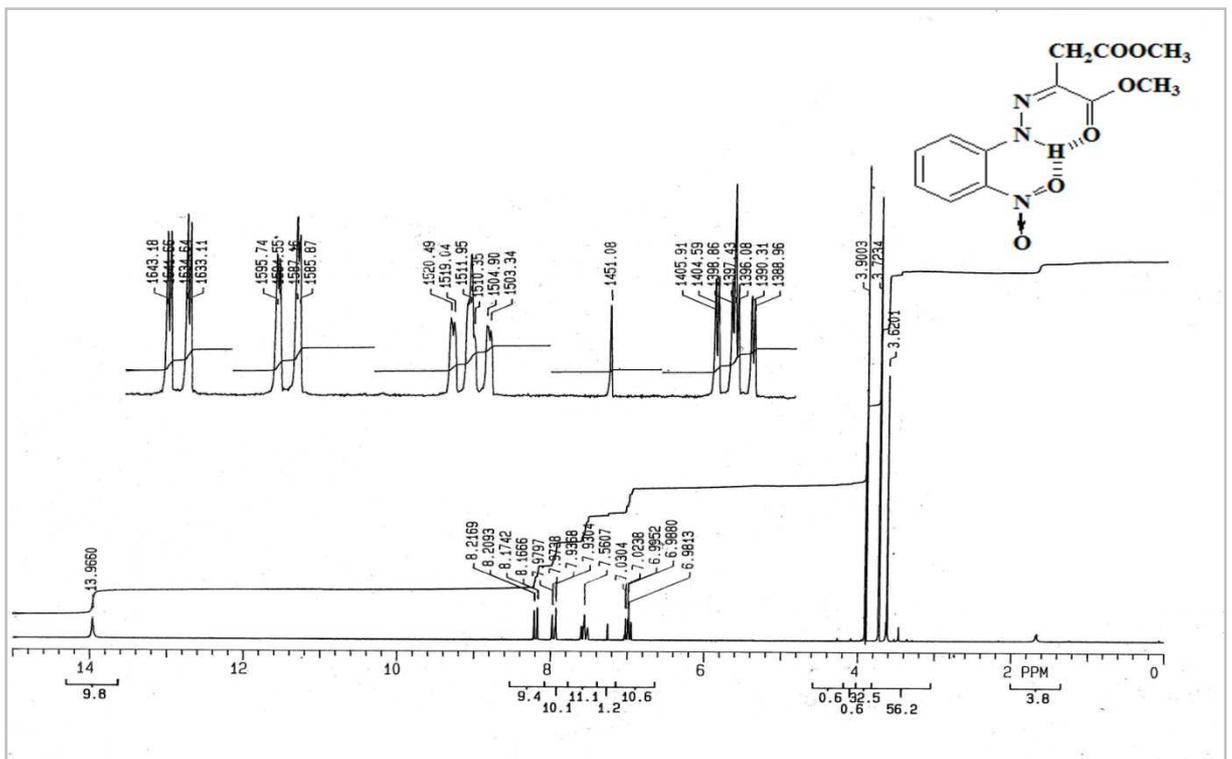


Figure 2.4 : Spectre ^1H -RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazone oxaloacétate de diméthyle.

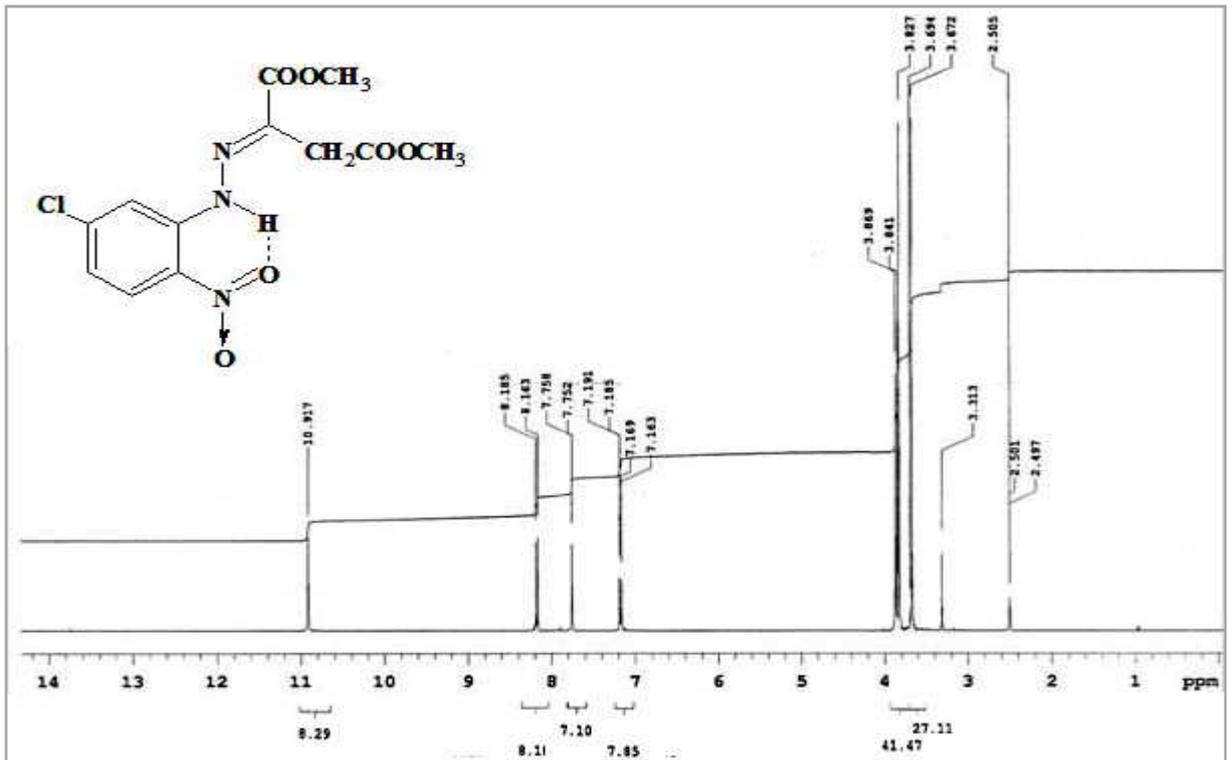


Figure 2.7 : Spectre ¹H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

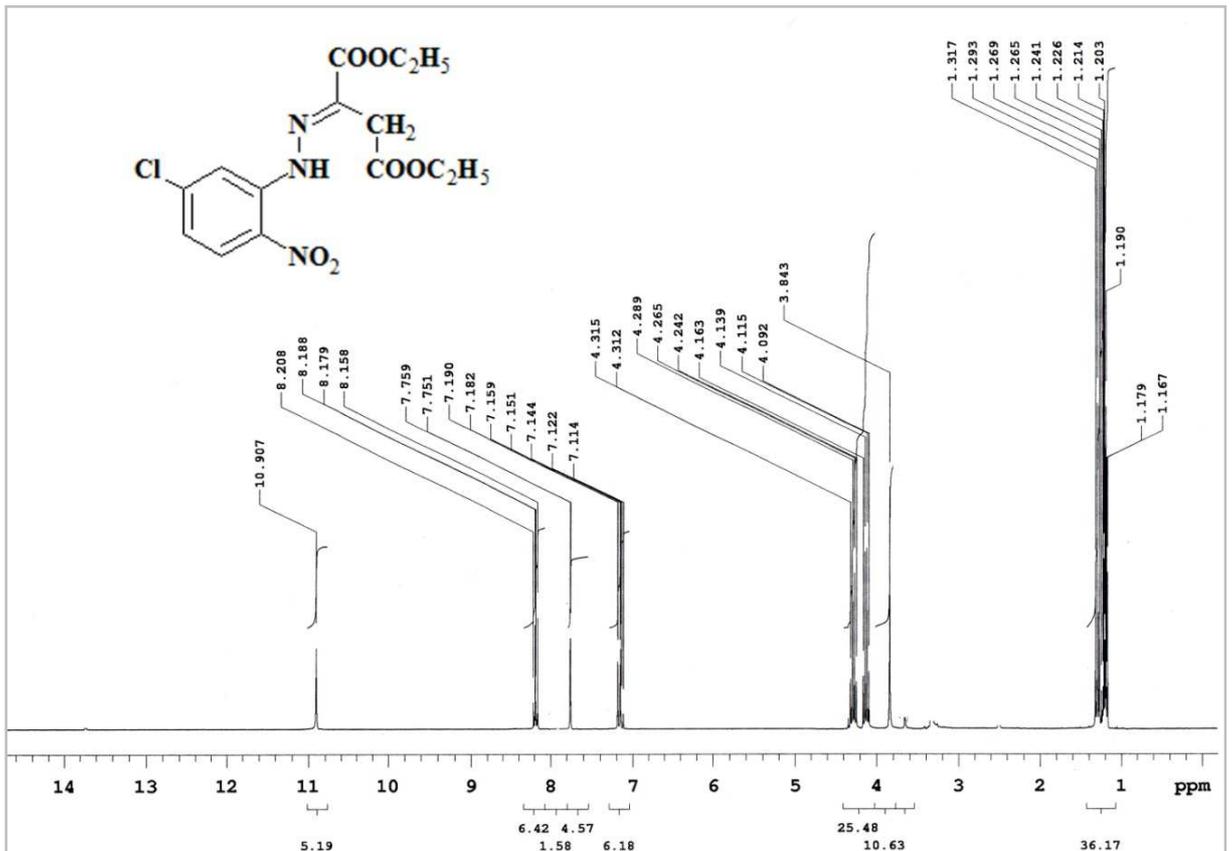


Figure 2.8: Spectre ¹H-RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Tous les spectres ^{13}C -RMN pris dans CDCl_3 montrent 12 pics pour 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 115,62 et 136,74 ppm (C_{arom}) ; entre 140,57 et 143,19 ppm ($\text{N}=\text{C}$) ; entre 161,93 et 171,06 ppm (CO_2) (figures 2.9, 2.10 et 2.11).

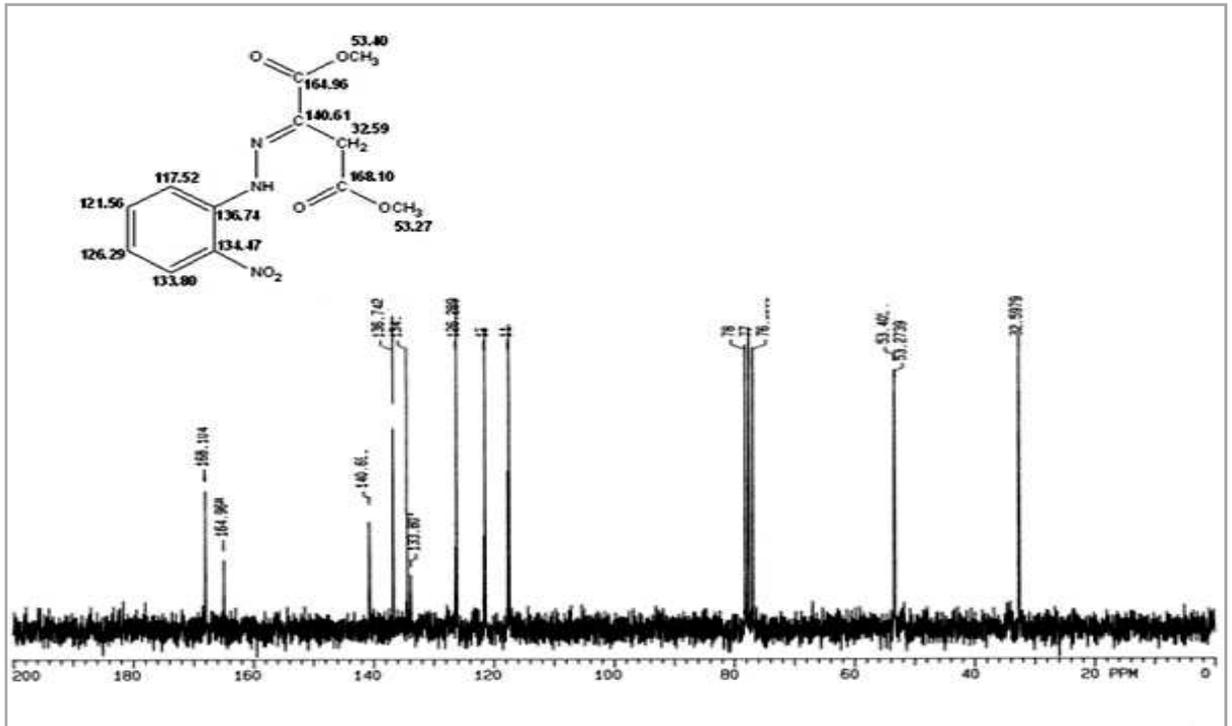


Figure 2. 9 : Spectre ^{13}C -RMN de (E)-2-nitrophénylhydrazone oxaloacétate de diméthyle.

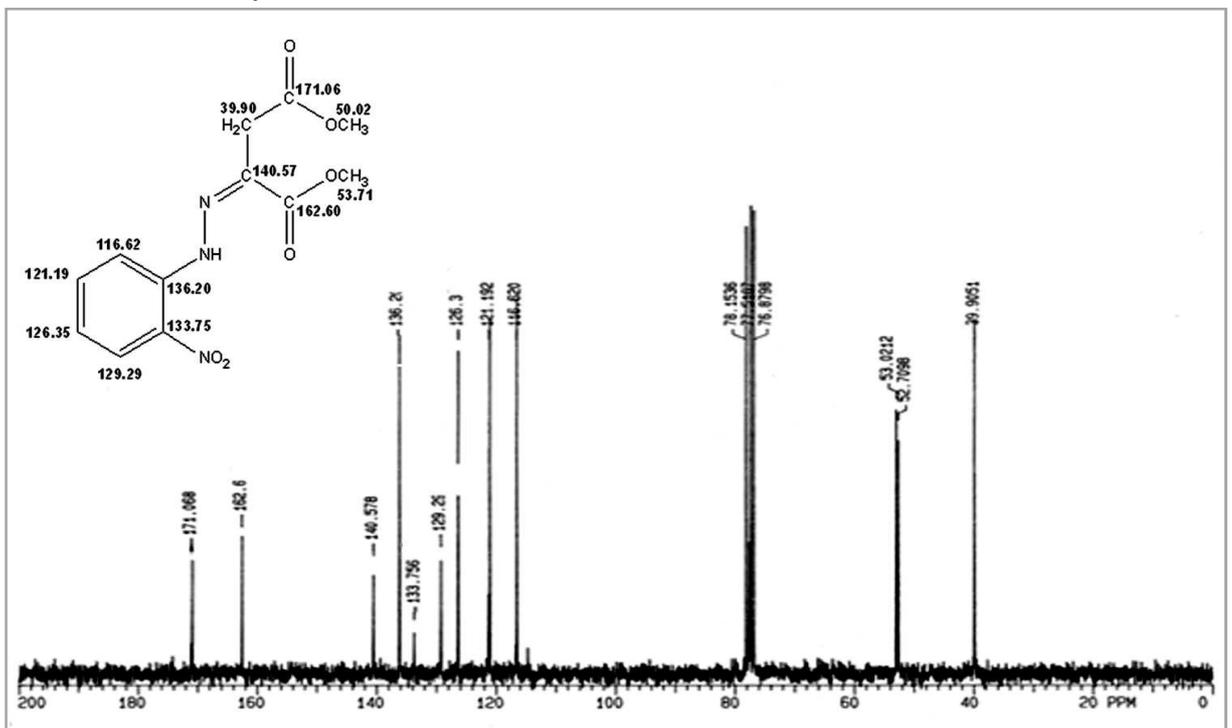


Figure2. 10 : Spectre ^{13}C -RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazone oxaloacétate de diméthyle.

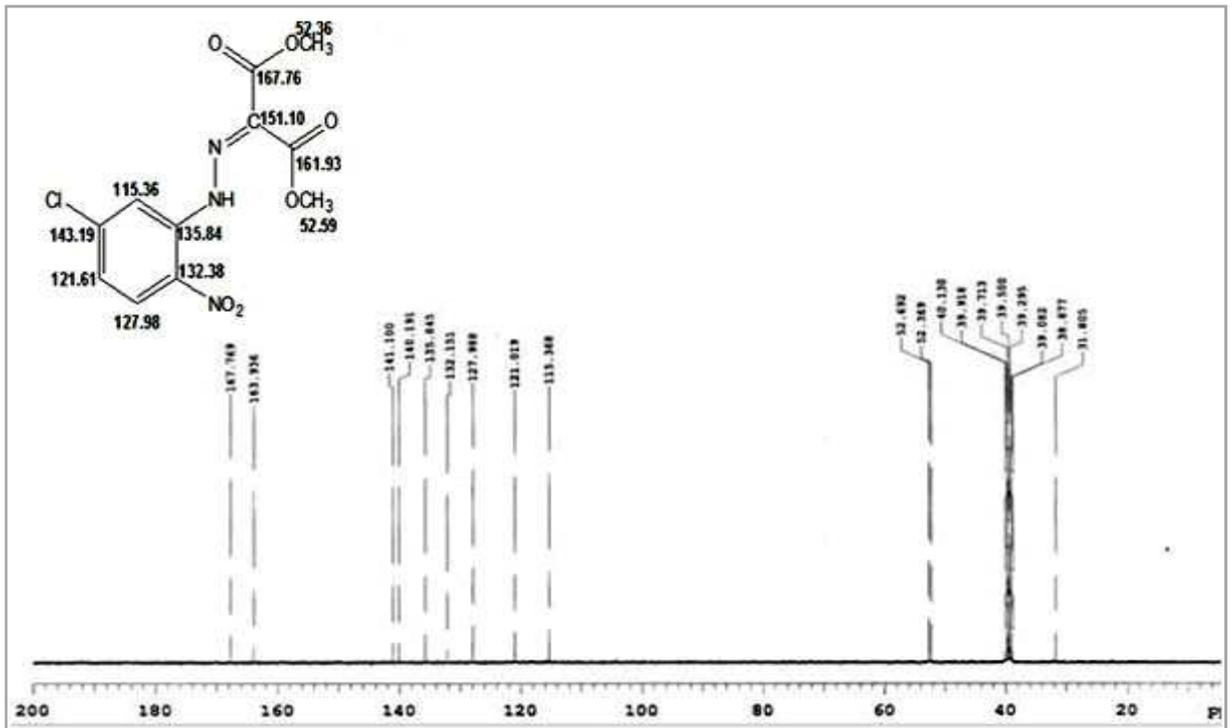


Figure 2.11 : Spectre ^{13}C -RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophenylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

Pour l'ester éthylique apparaissent 14 pics qui se trouvent entre 40,34 et 62,10 ppm (CH_2) ; entre 13,72 et 14,86 ppm (CH_3) ; entre 33,30 et 62,28 ppm (OCH_2) ; entre 115,36 et 136,66 (C_{arom}) ; 140,72 et 141,36 ppm ($\text{N}=\text{C}$) ; 161,34 et 170,66 ppm (CO_2) (figures 2.12, 2.13 et 2.14).

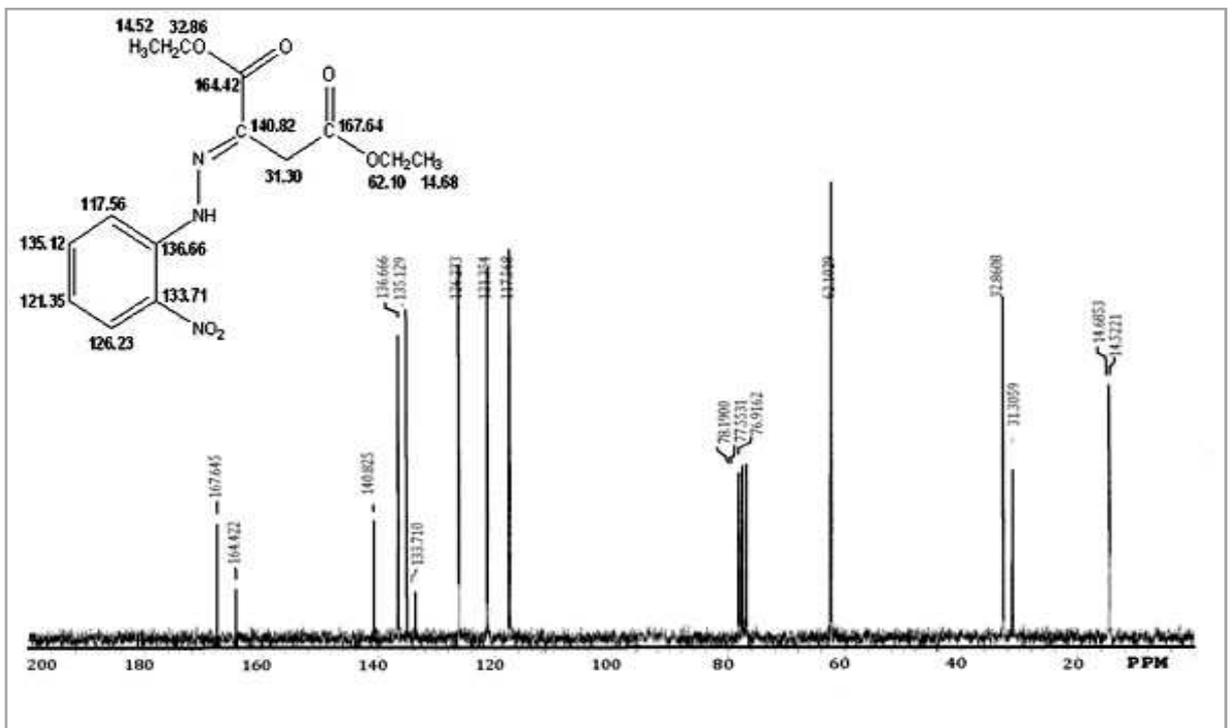


Figure 2.12 : Spectre ^{13}C -RMN de (E)-2-nitrophenylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

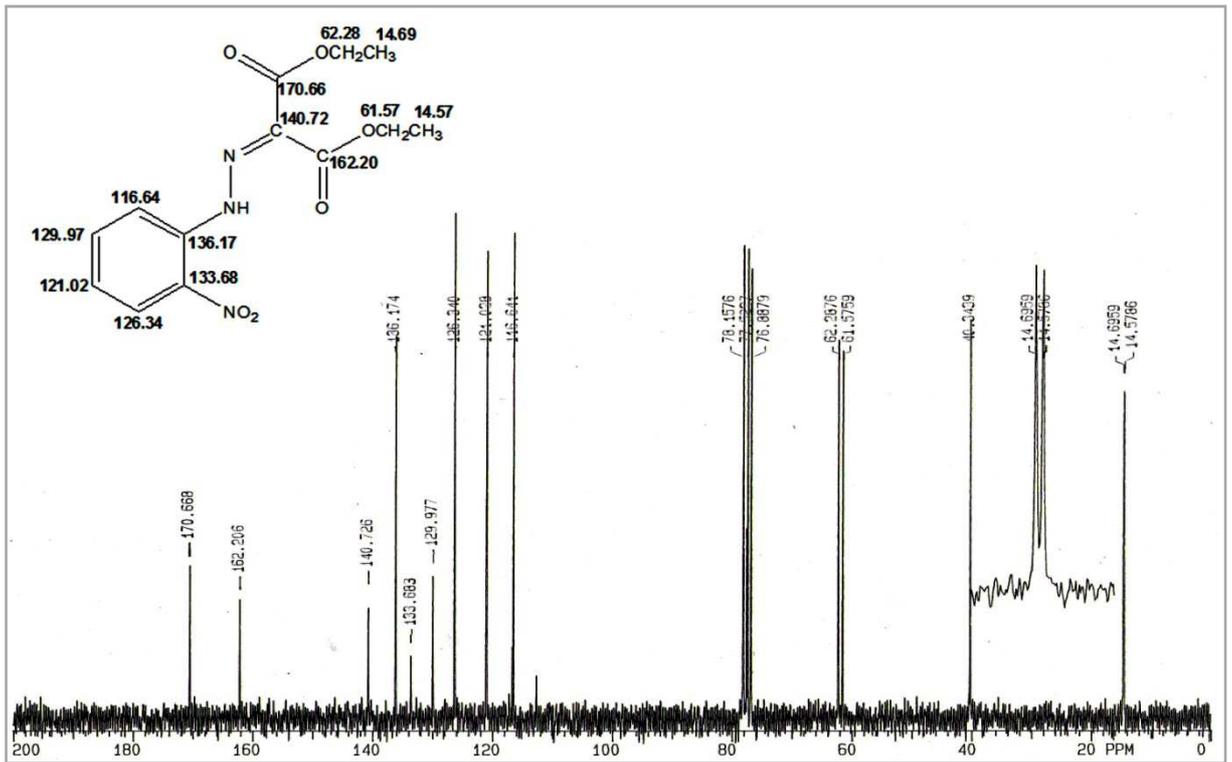


Figure 2.13 : Spectre ^{13}C -RMN de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

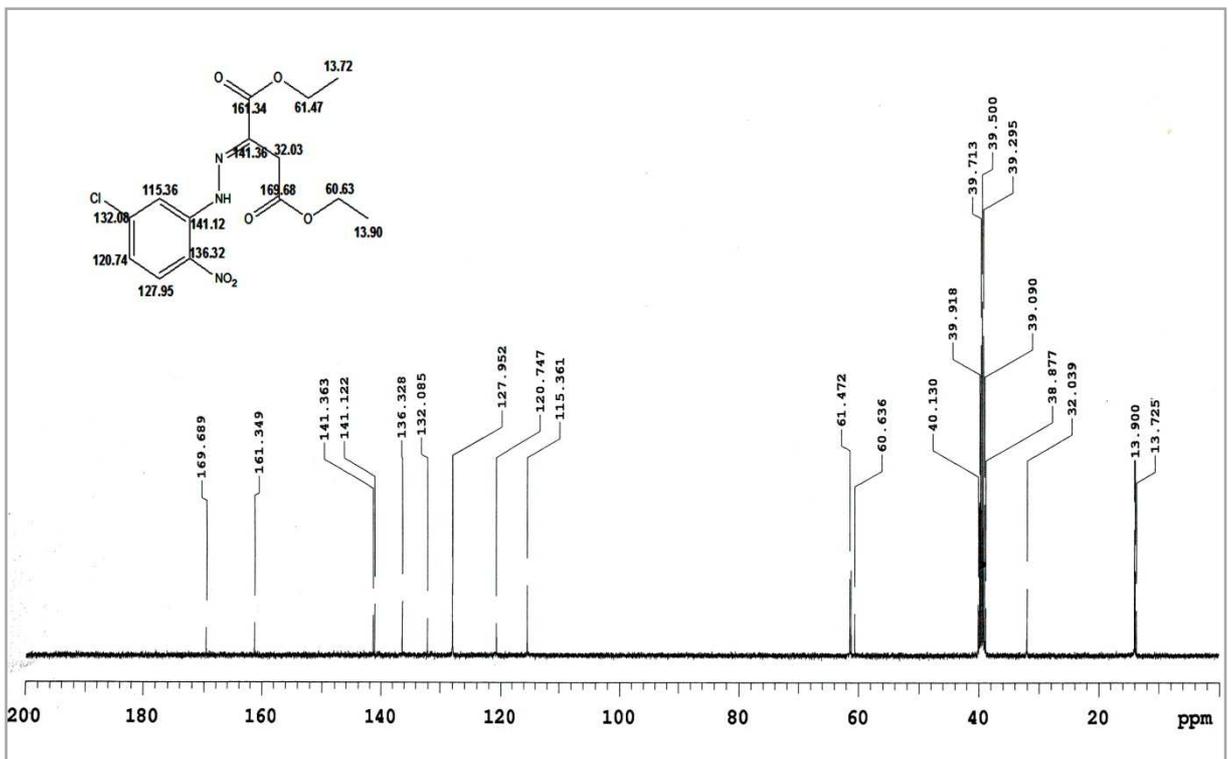


Figure 2.14 : Spectre ^{13}C -RMN de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Les spectres IR montrent les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les deux groupements esters à 1680 et 1760 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH entre 3210 et 3330 cm^{-1} et (figures 2.15, 2.16, 2.17, 2.18, 2.19 et 2.20).

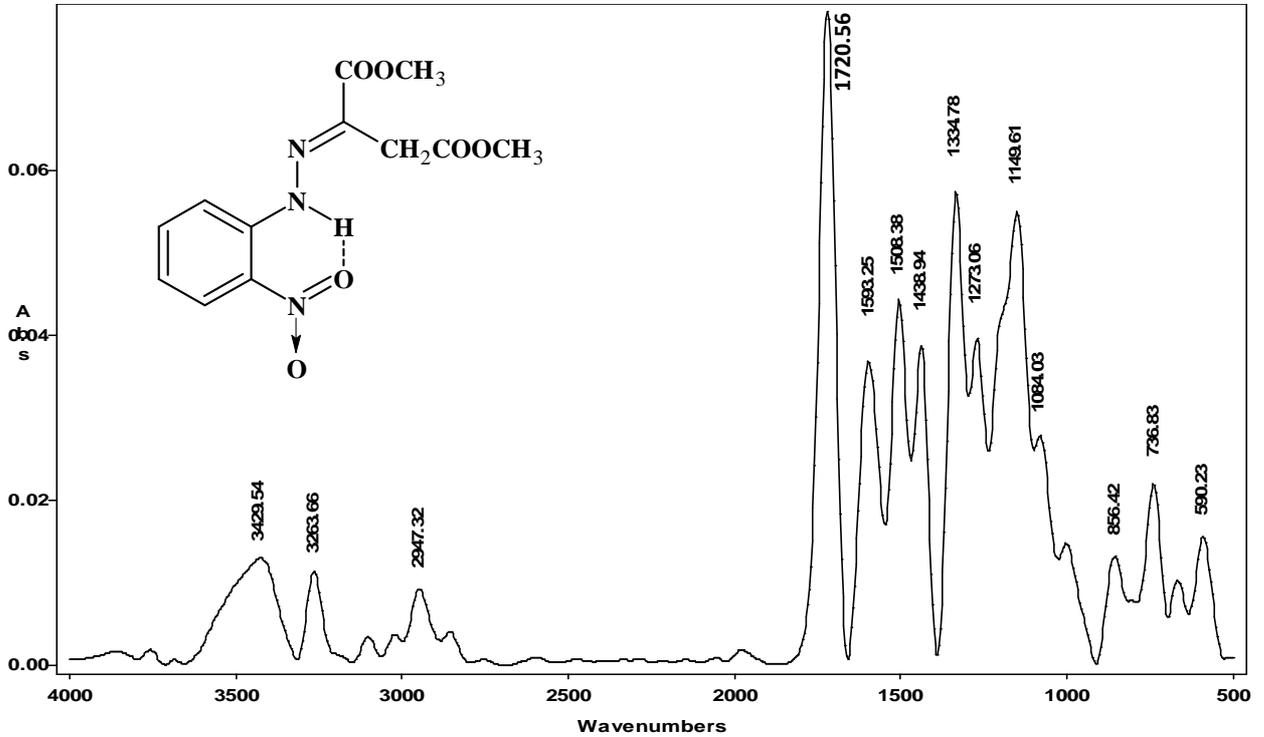


Figure 2.15 : Spectre IR de (E)-2-nitrophénylhydrazone oxaloacétate de diméthyle.

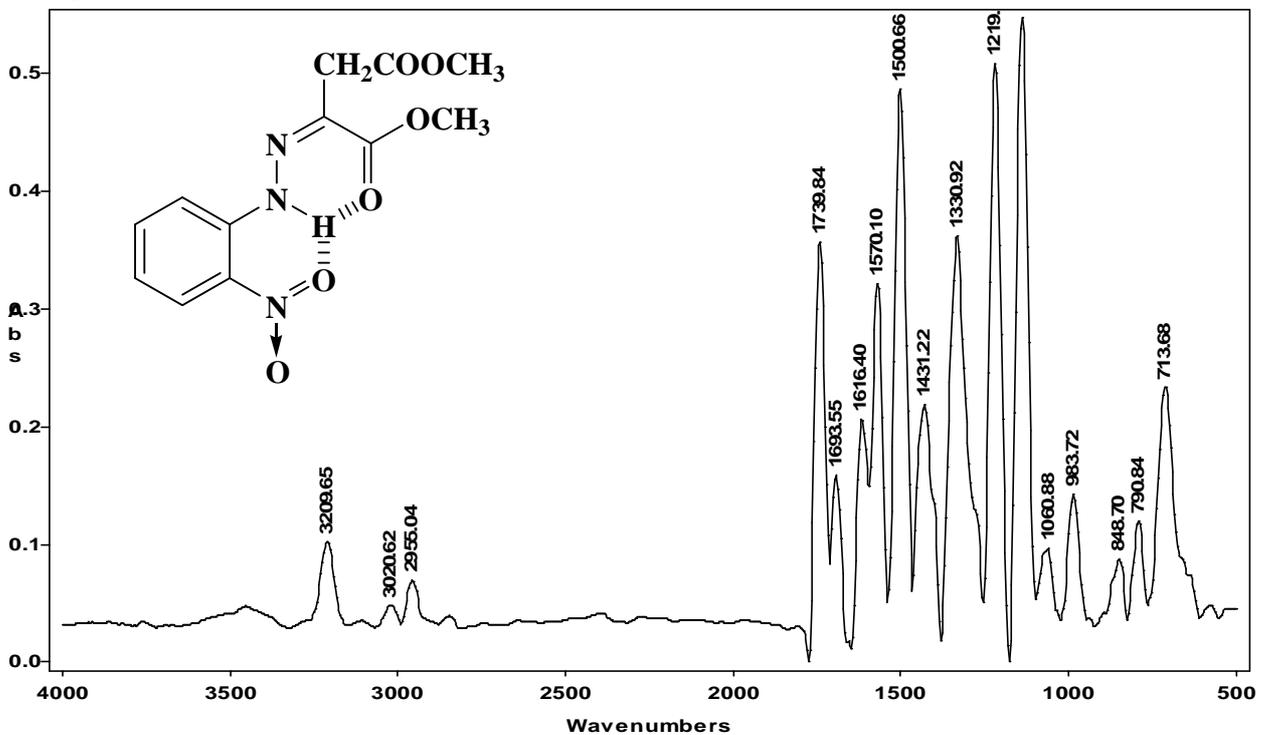


Figure 2.16 : Spectre IR de (Z)-2-nitrophénylhydrazone oxaloacétate de diméthyle.

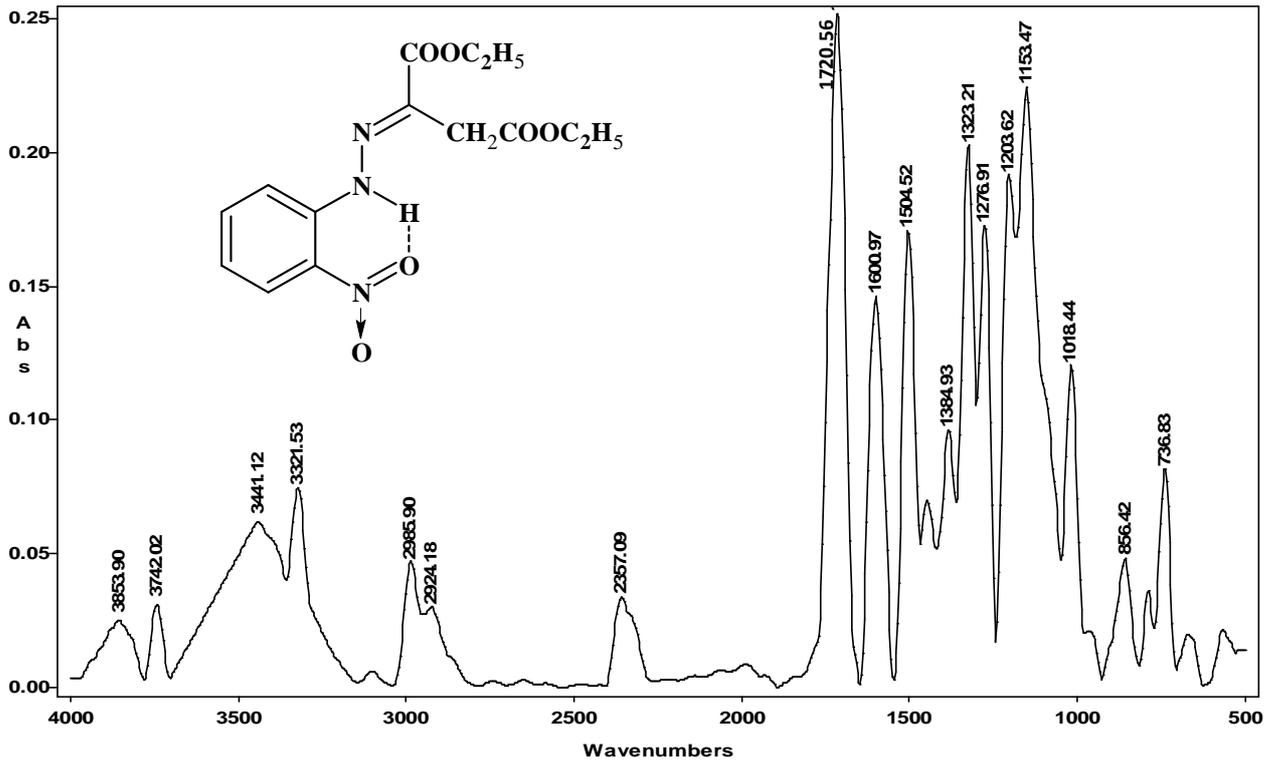


Figure 2.17: Spectre IR de (E)-2-nitrophenylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

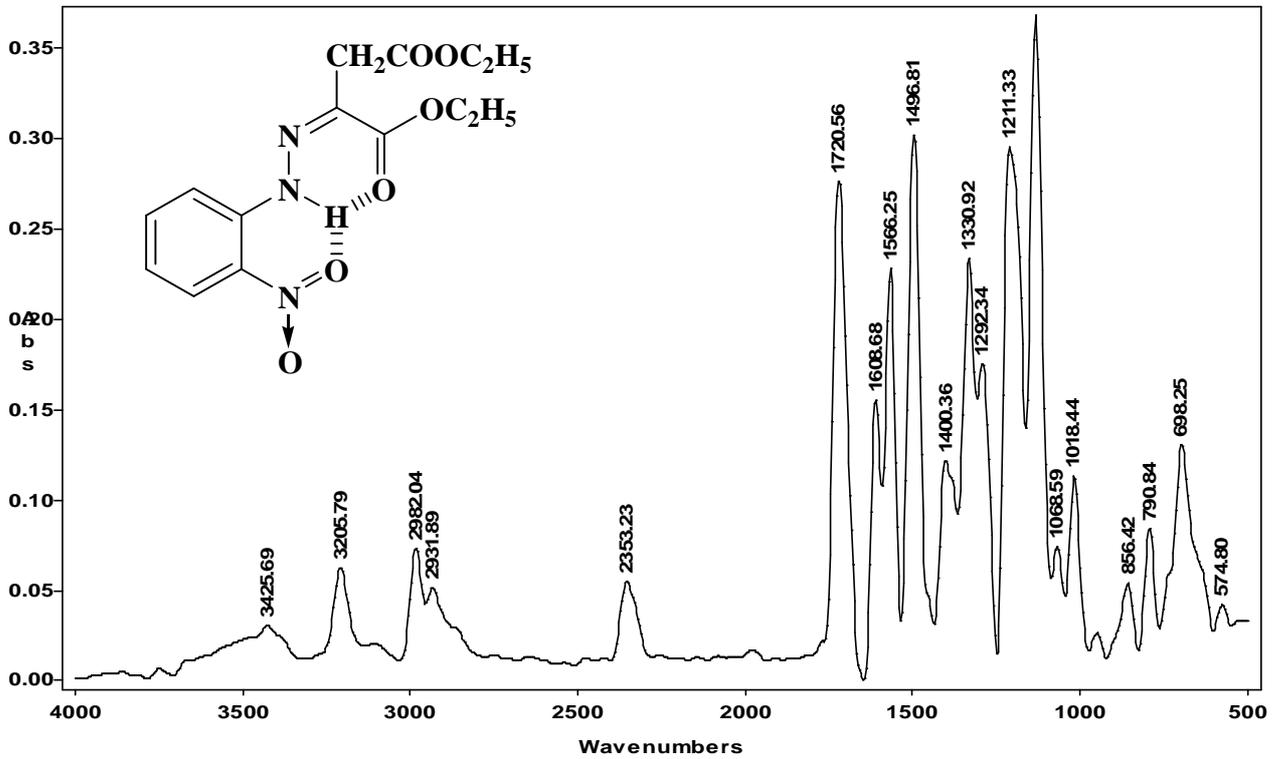


Figure 2.18: Spectre IR de (Z)-2-nitrophenylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

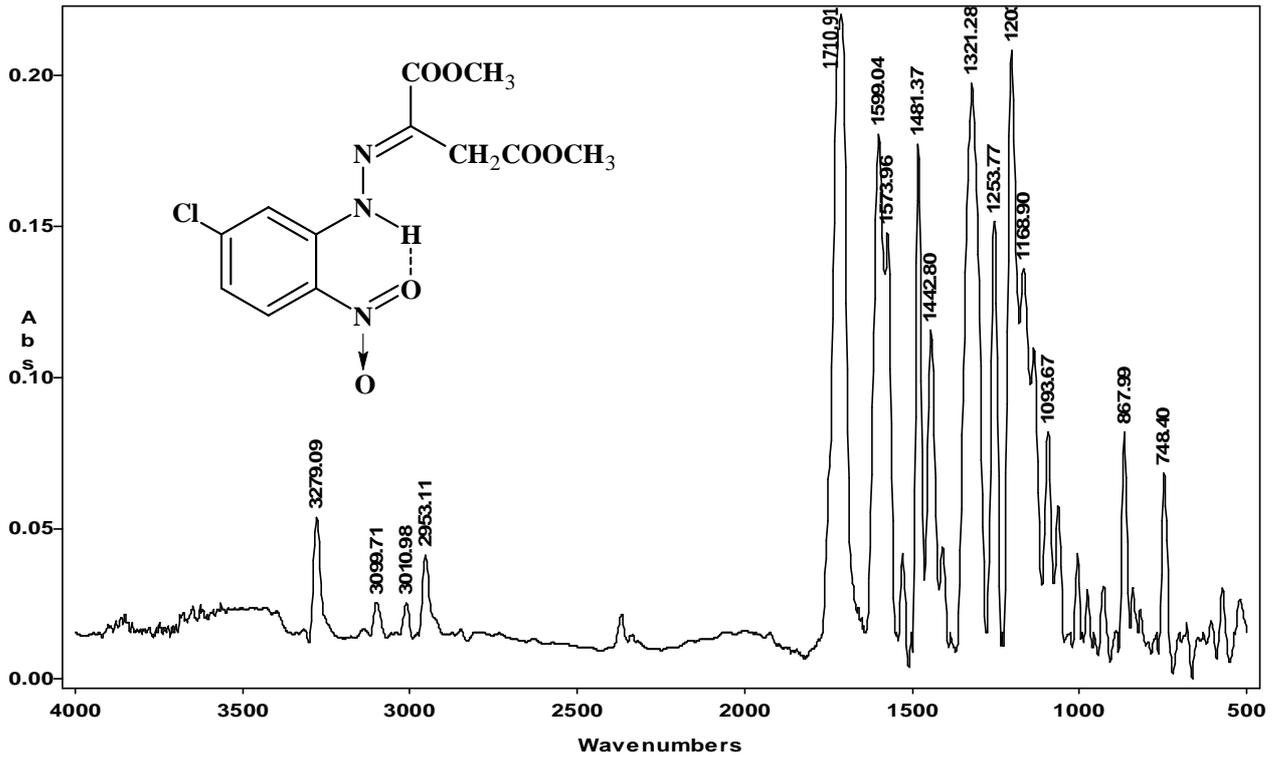


Figure 2.19: Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazone oxaloacétate de diméthyle.

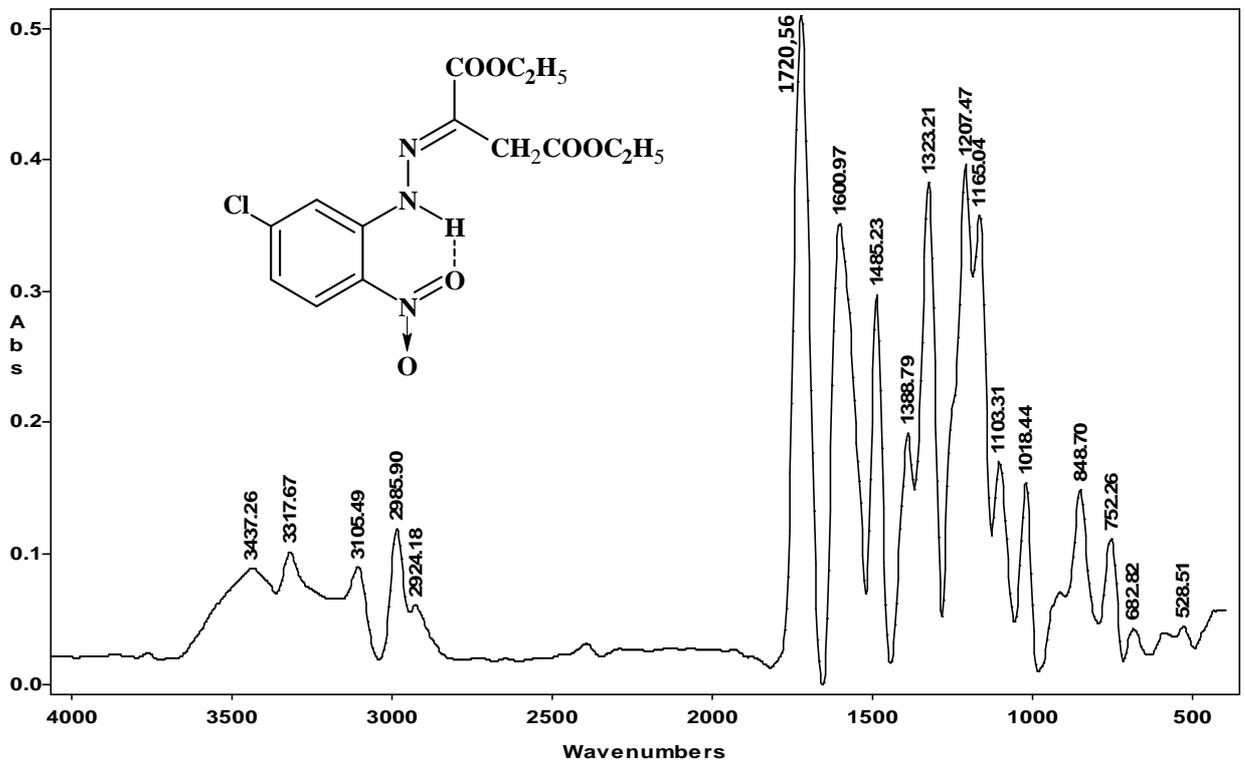


Figure 2.20 : Spectre IR de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazone oxaloacétate de diéthyle.

Les spectres de masse confirment la masse molaire des composés synthétisés (figures 2.21, 2.22, 2.23, 2.24 et 2.25).

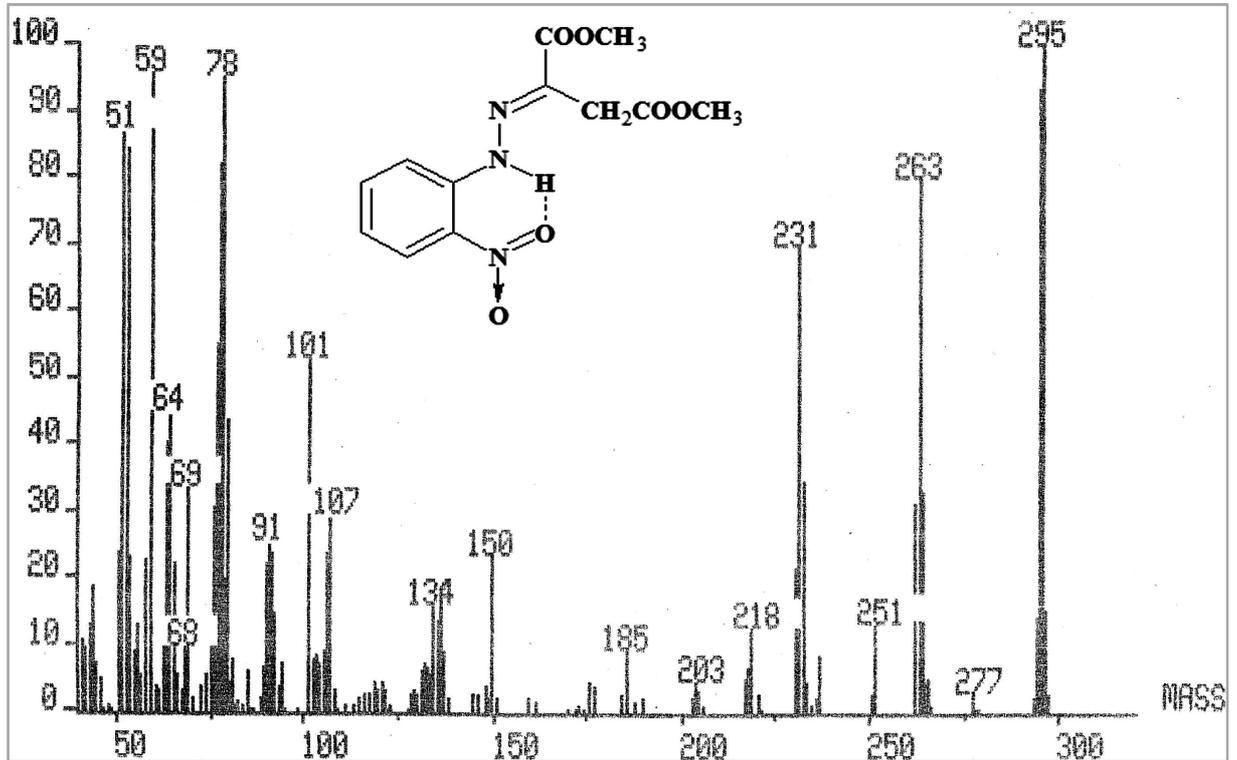


Figure 2. 21: Spectre de masse de (E) -2-nitrophénylhydrazone oxaloacétate de diméthyle.

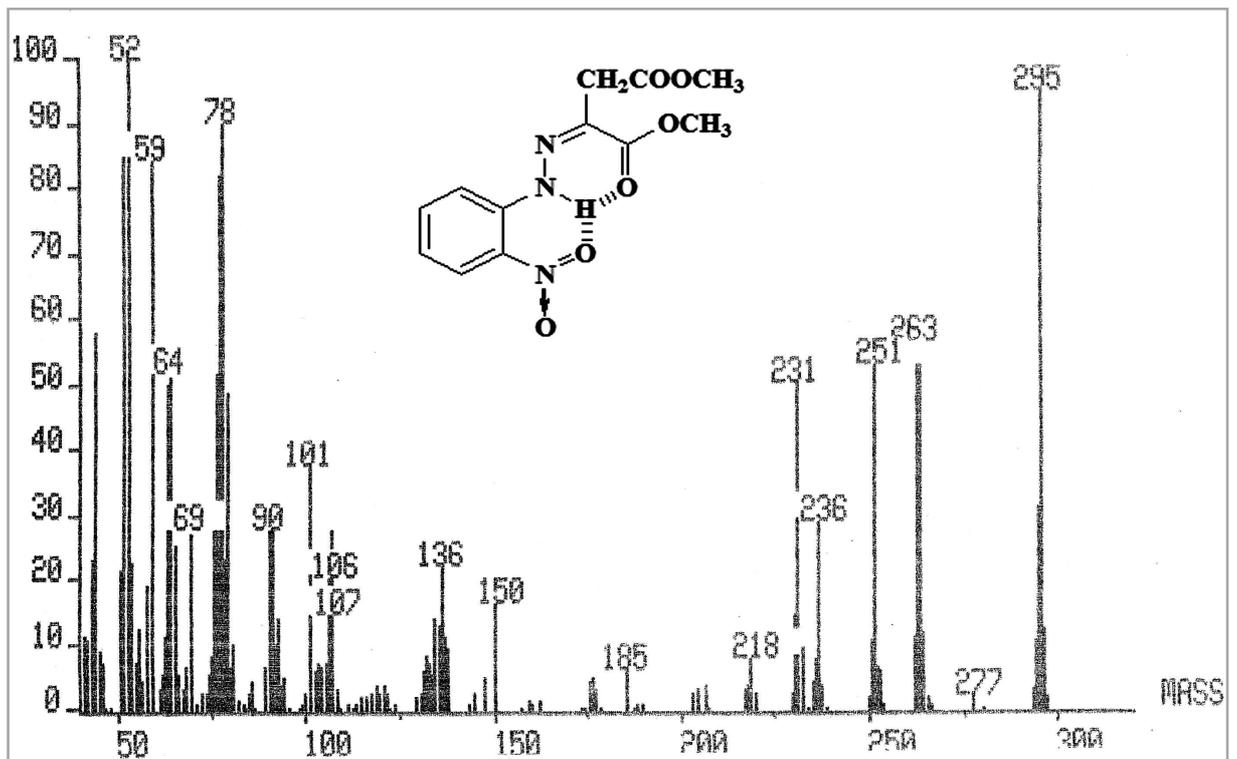
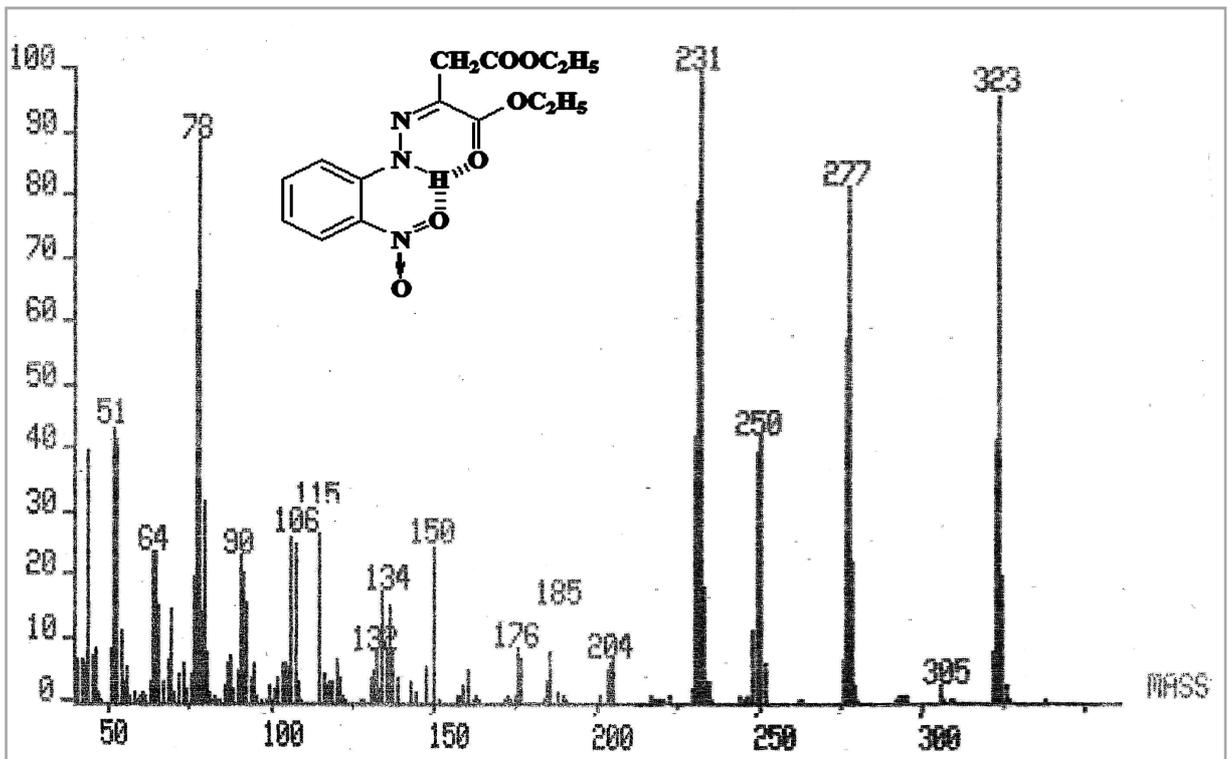
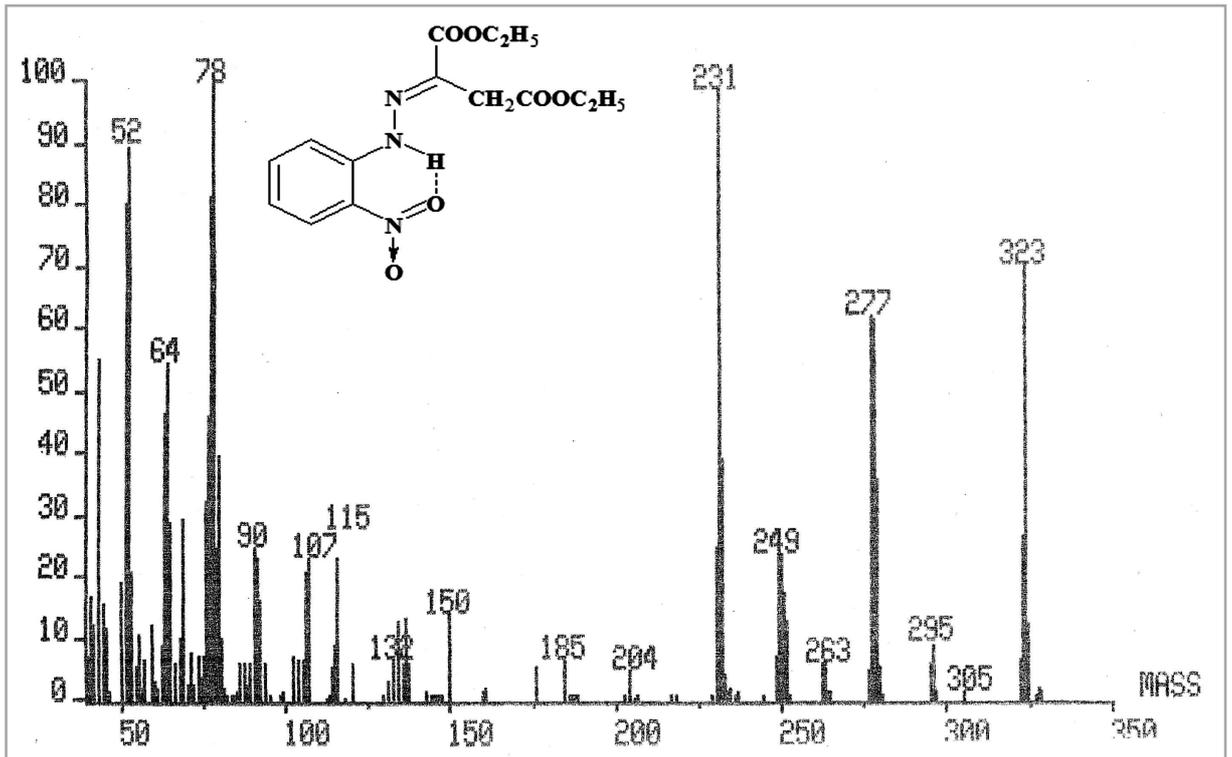


Figure 2.22 : Spectre de masse de (Z)-2-nitrophénylhydrazone oxaloacétate de diméthyle.



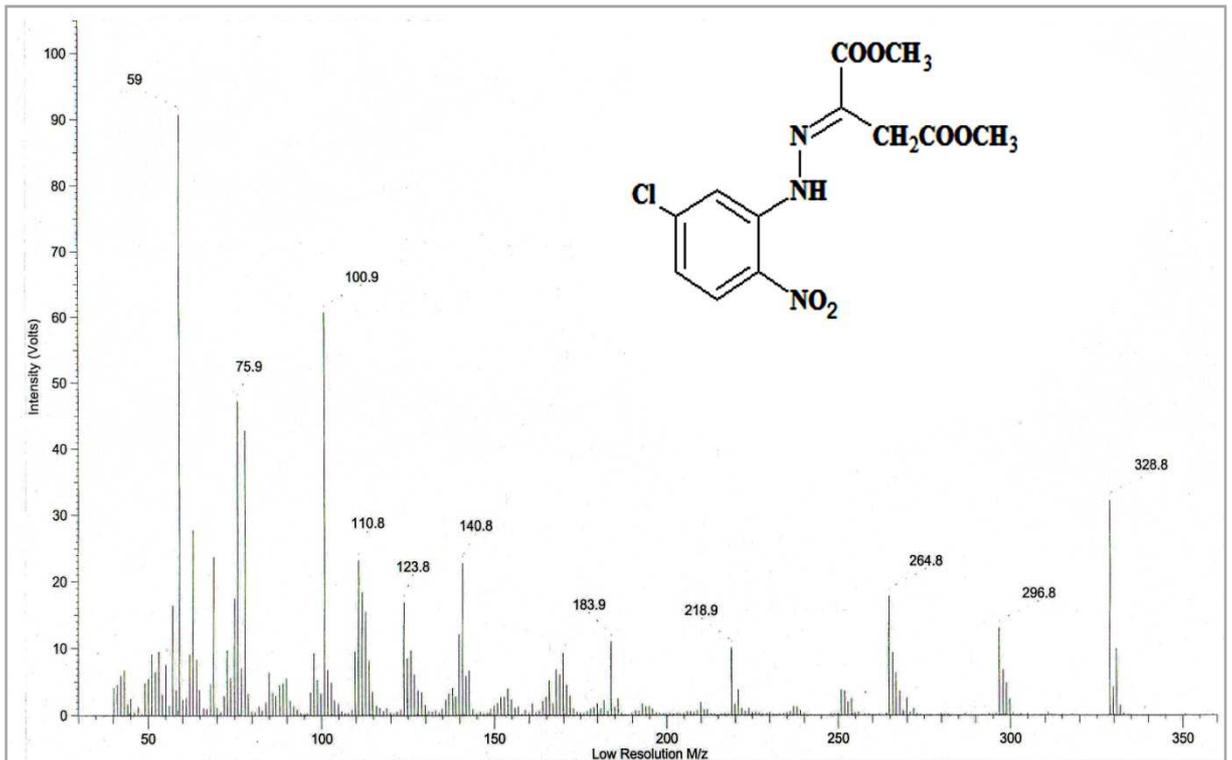


Figure 2.25 : Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

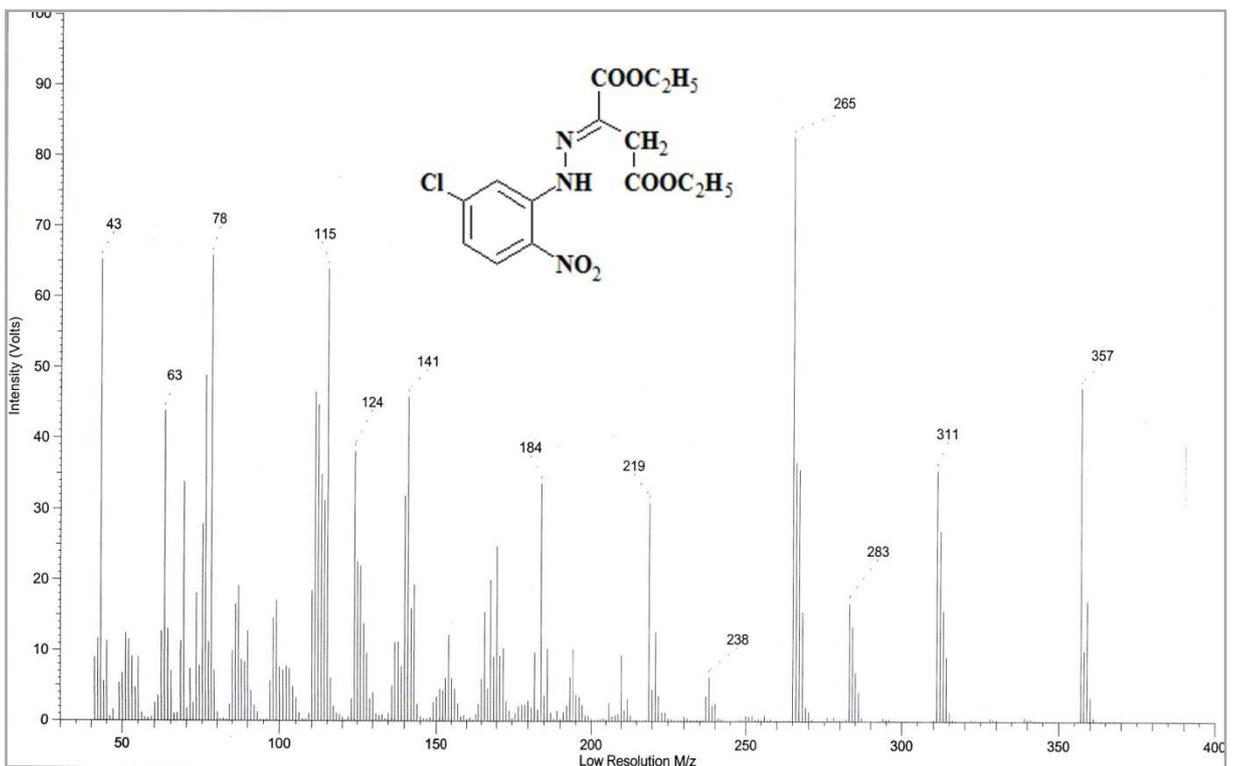


Figure 2.26 : Spectre de masse de (E)-5-Chloro-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

2. 2. Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle

Par hydrogénation catalytique de (E)-2-nitrophénylhydrazones **3a-c**, en principe deux possibilités de cyclisation réductive pourraient avoir lieu (schéma 2.4).

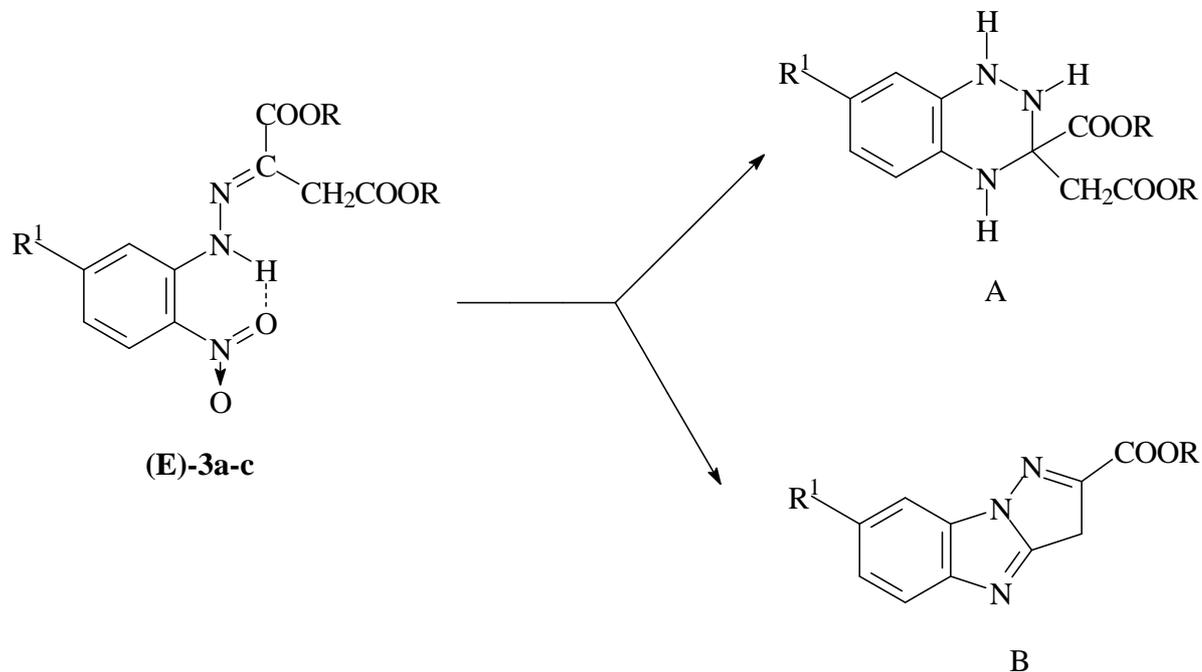


Schéma 2.4 : Possibilité de cyclisation réductive des composés (E)-3a-c

Après réduction du groupement nitro en 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 2.5).

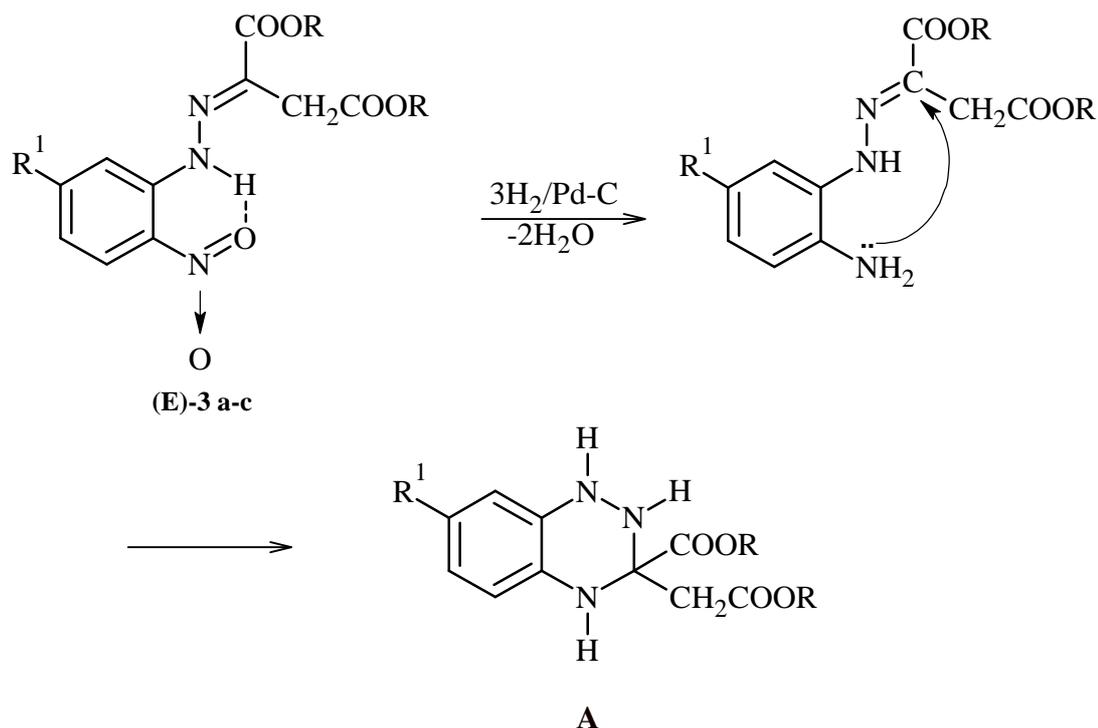


Schéma 2.5 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé A

De même la réduction du groupement nitro, attracteur d'électrons, au groupement amino, donneur d'électrons, le noyau benzénique 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 menerait à une première cyclisation au dérivé pyrazole (schéma 2.6). 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 pyrazolo[1,5-a]benzimidazole **B**.

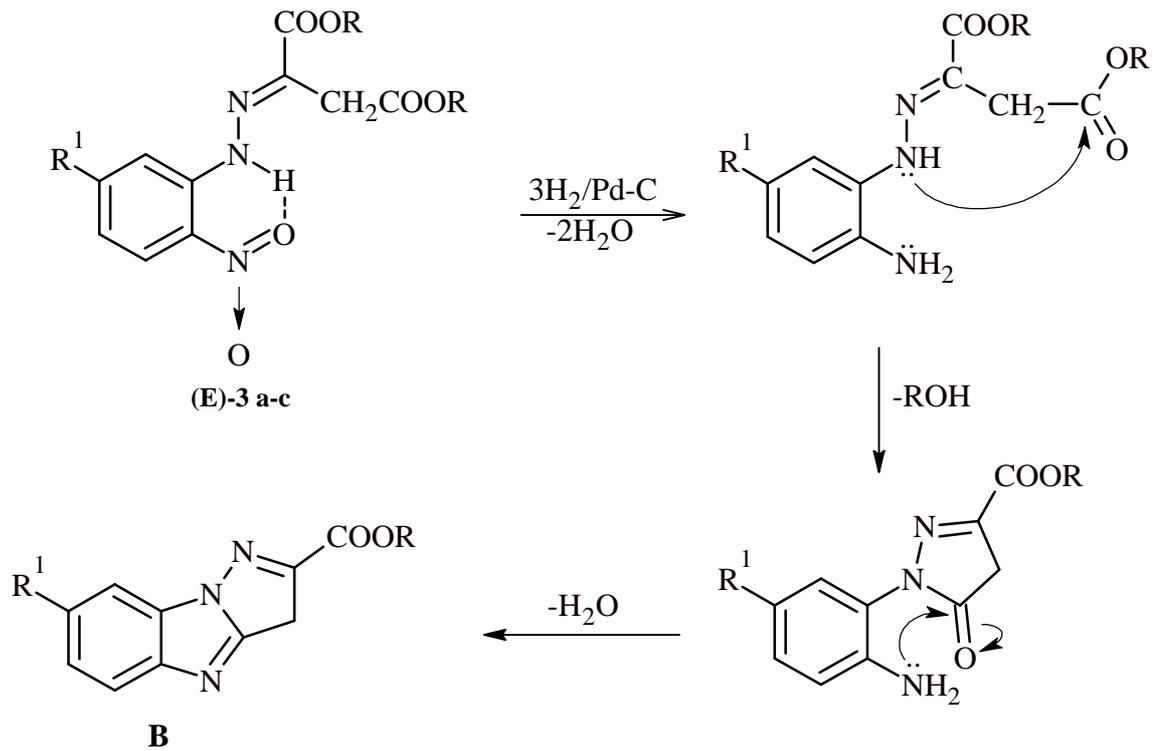


Schéma 2.6: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé B

A cet effet les (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle **3a-c** 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. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant dans l'évaporateur rotatif les produits huileux restants dans le ballon se cristallisent après refroidissement (figure 2.27).

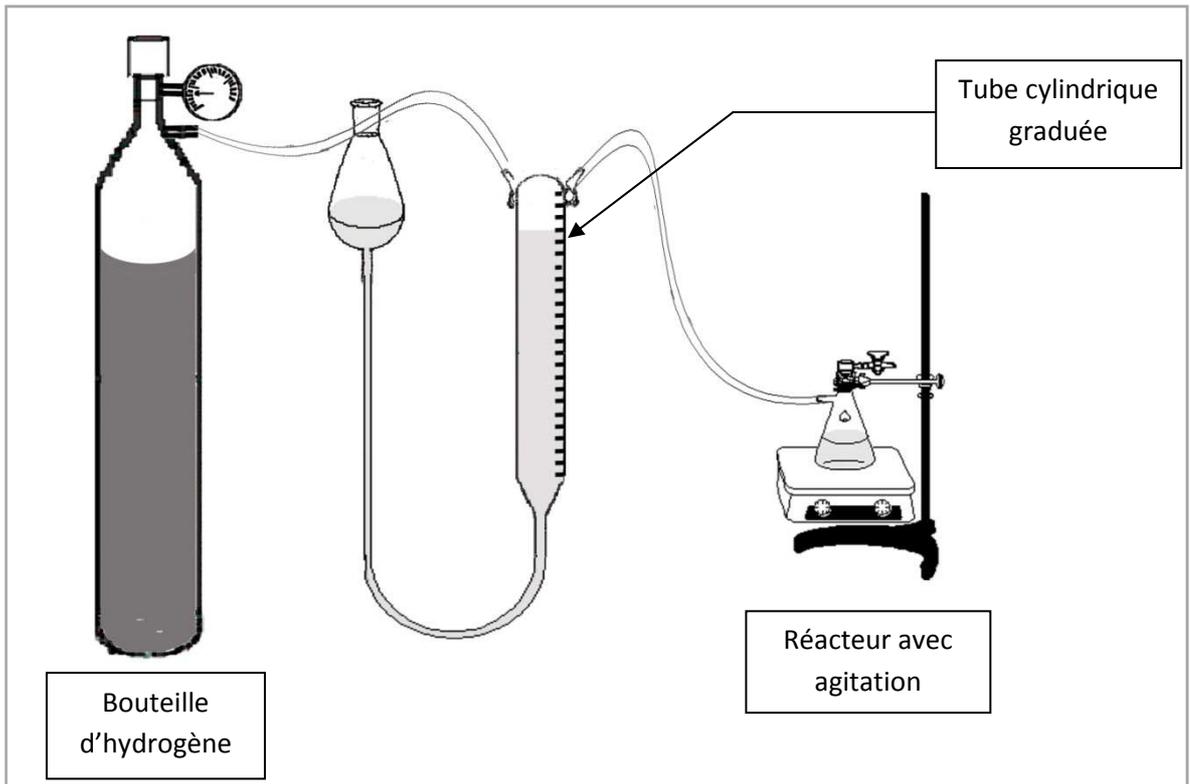


Figure 2.27 : Montage de l'hydrogénation catalytique

La caractérisation a montré que les (E)-hydrazones se cyclisent en 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate d'alkyle (schéma 2.7).

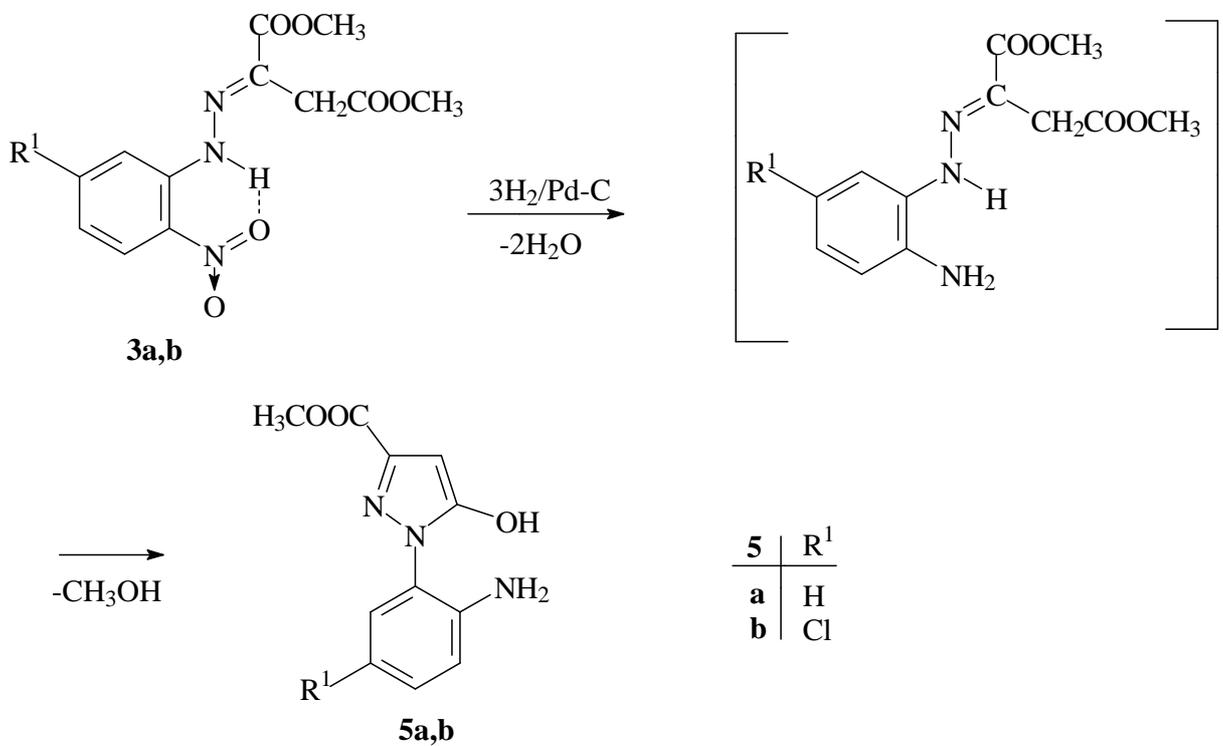


Schéma 2.7: Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle

Il est à remarquer que dans le cas de l'hydrazono oxaloacétate de diéthyle une cyclisation spontanée menant au dérivé pyrazole n'a pas eu lieu. La réduction mène seulement au 2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle correspondant. La cyclisation a eu lieu seulement après chauffage dans l'éthanol (schéma 2.8).

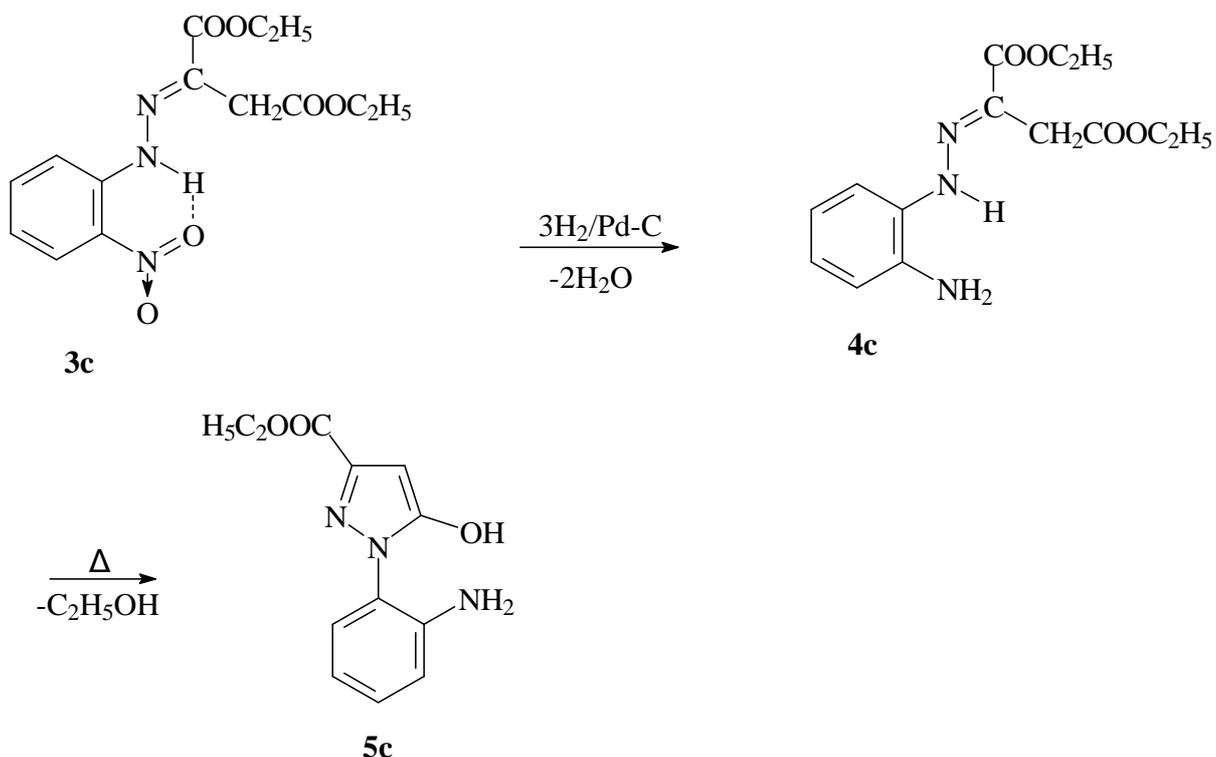


Schéma 2.8: Cyclisation réductive de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle

La structure des composés **5a-c** a été déterminée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi les spectres IR montrent seulement une absorption du groupement carbonyle à $1716,7$ respectivement 1740 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH_2 entre 3375 et 3460 cm^{-1} (figures 2.28 et 2.29).

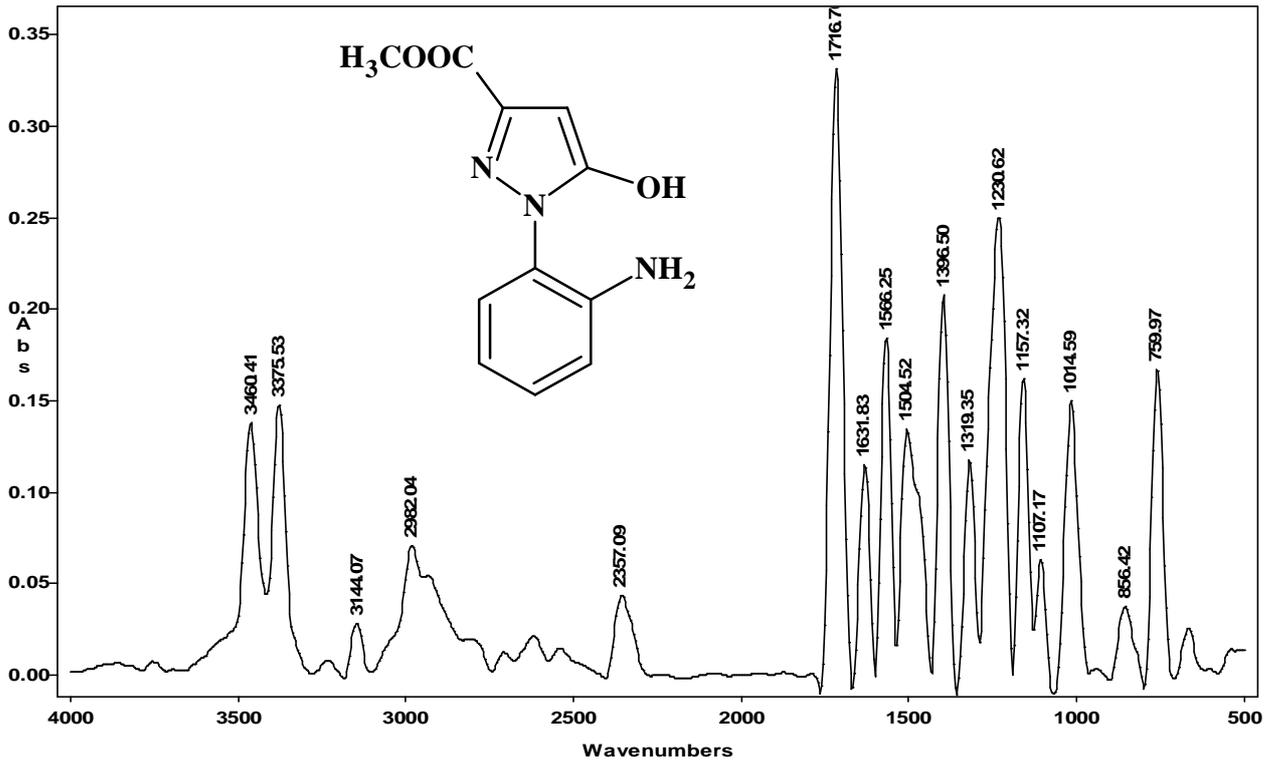


Figure 2.28 : Spectre IR de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

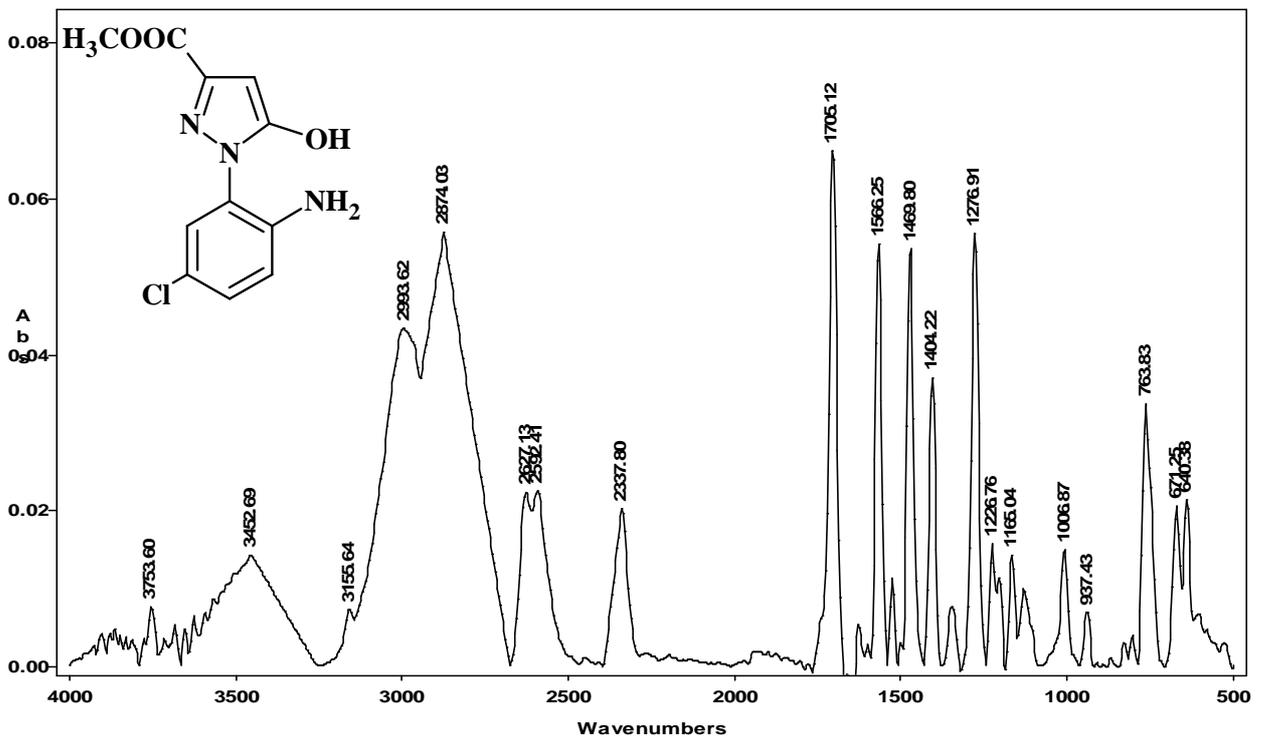
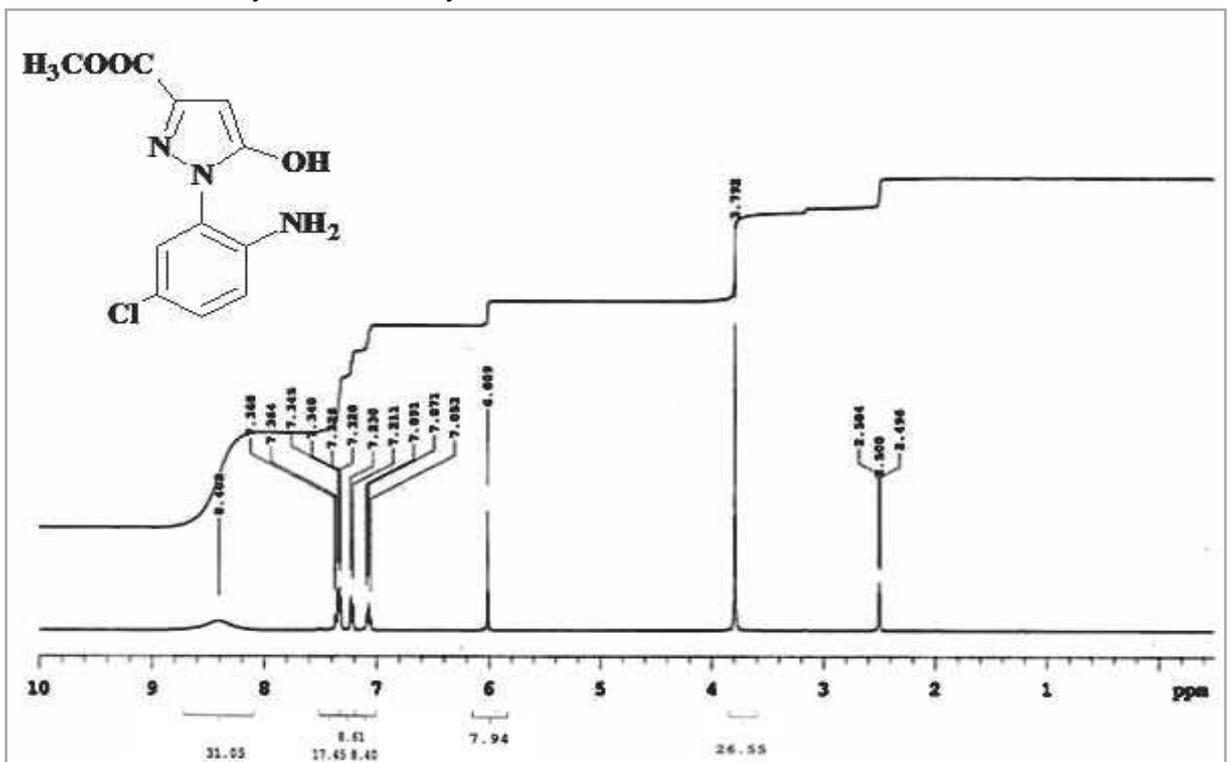
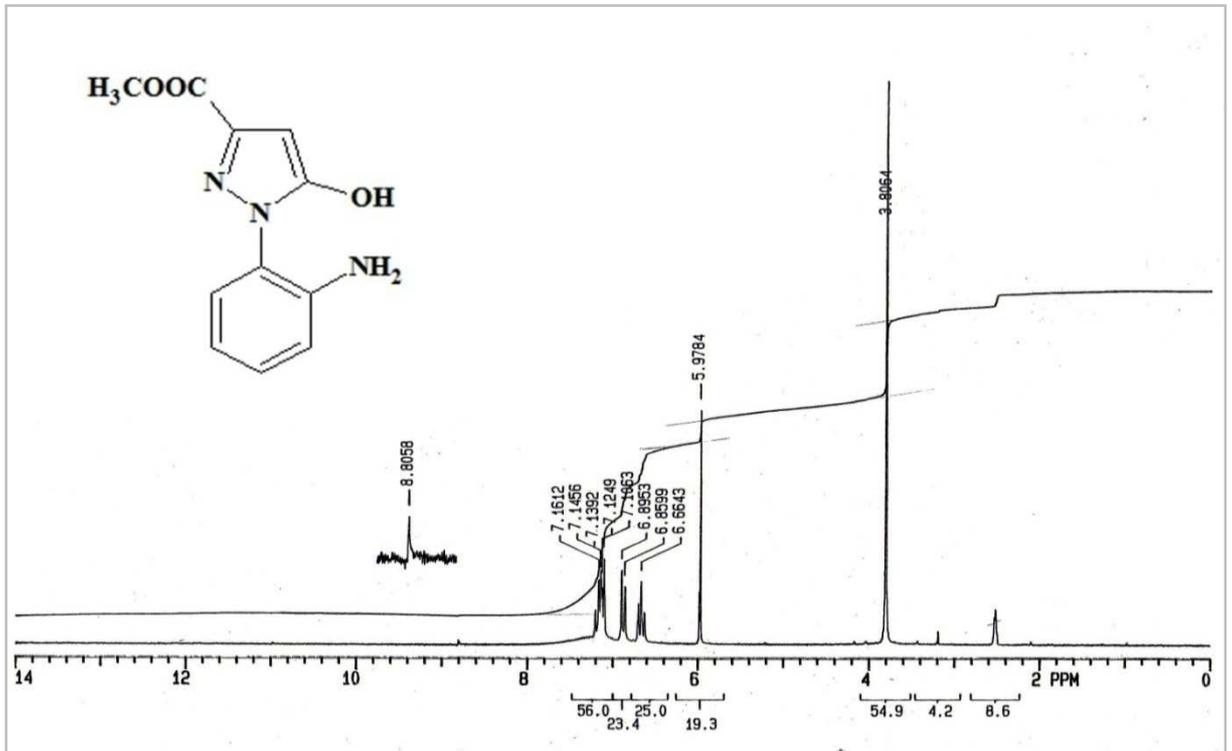


Figure 2.29: Spectre IR de 1-(2-amino-5-chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

Les spectres $^1\text{H-RMN}$, pris dans DMSO-d_6 , montrent à 3,81 ppm seulement un singulet pour le groupement méthoxy respectivement à 1,25 ppm un triplet ainsi qu'à 4,22 ppm un quadruplet pour le groupement éthoxy. A 5,98 ppm

respectivement 5,91 ppm apparaissent pour chaque un proton oléfinique. Entre 6,61 et 7,16 ppm se trouvent les protons aromatiques ainsi que ceux du groupement NH_2 (multiplet) (figures 2.30 et 2.31).



Dans les spectres ^{13}C -RMN, pris dans DMSO-d_6 , apparaissent 11 respectivement 12 signaux dans leurs domaines d'apparition (figures 2.32 et 2.33).

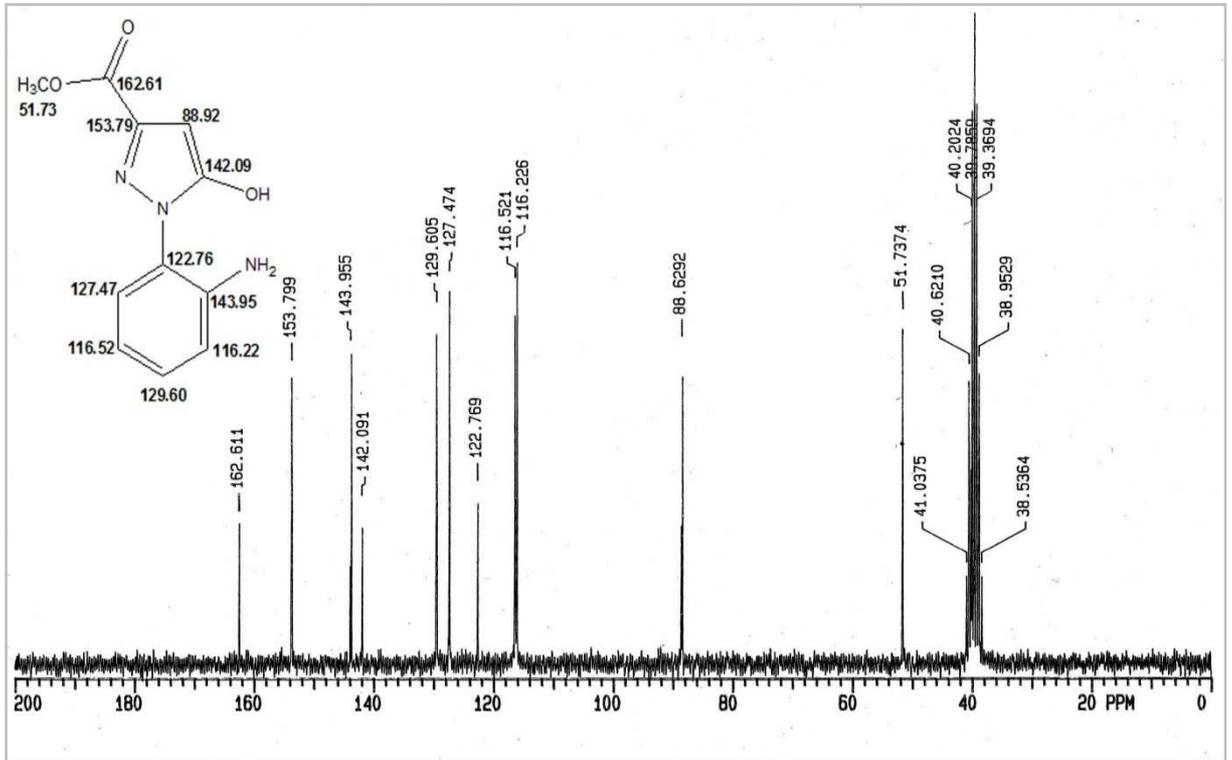


Figure 2.32 : Spectre ^{13}C -RMN de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

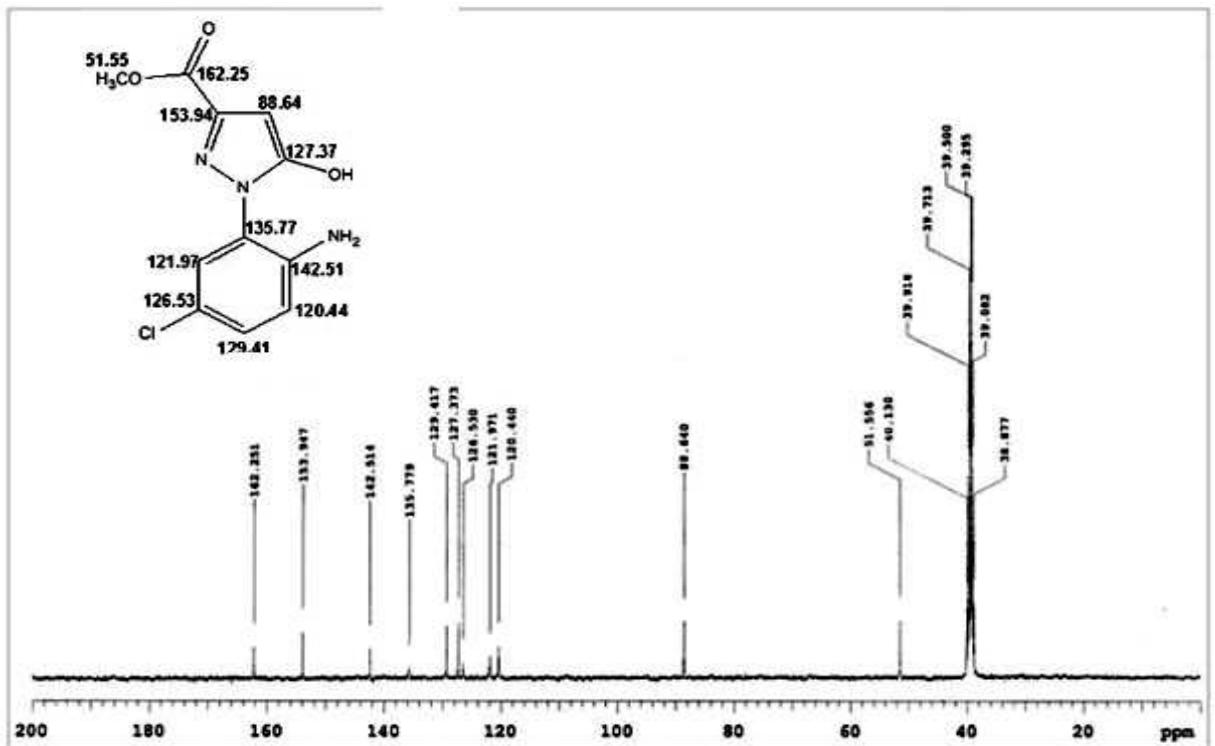


Figure 2.33 : Spectre ^{13}C -RMN de 1-(2-amino-5-Chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

Le spectre de masse montre le pic de l'ion moléculaire à $m/z=233$ (figure 2.34).

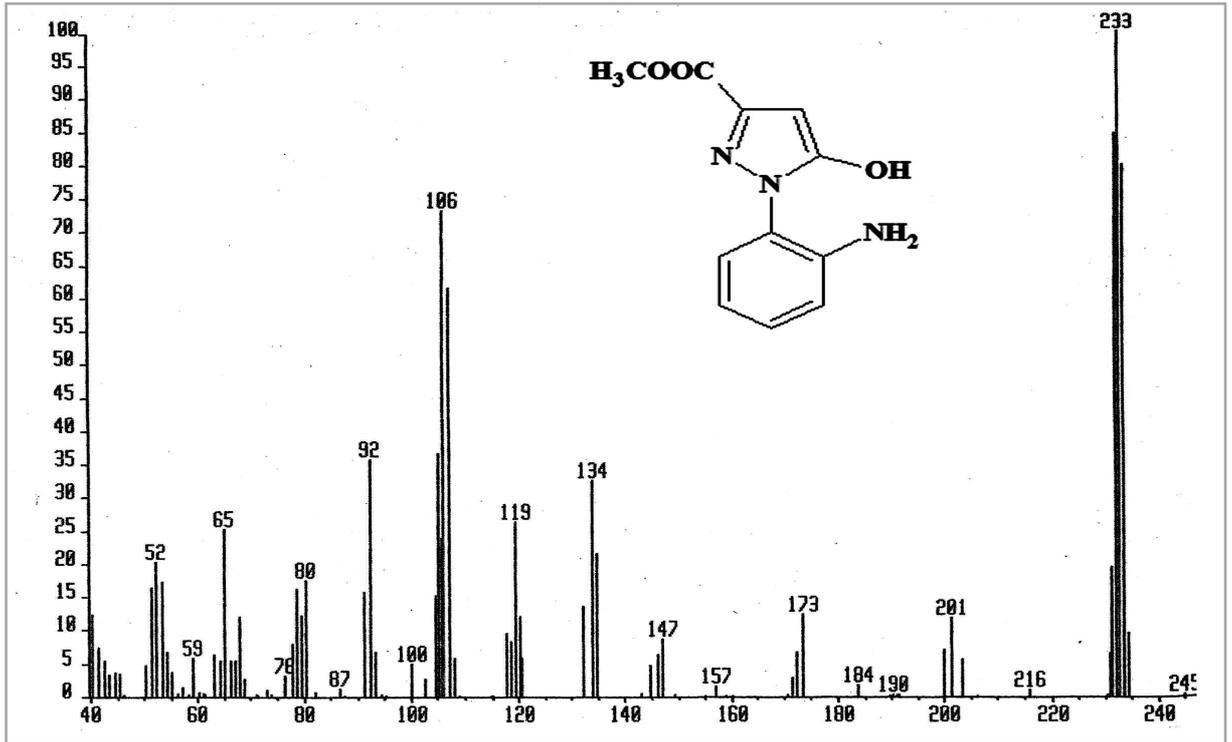


Figure 2.34 : Spectre de masse de-1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

Le 2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle **4c** a été isolé et caractérisé. Ainsi le spectre IR montre les bandes d'absorption typiques du groupement carbonyle à 1680 et 1730 cm^{-1} et les vibrations caractéristiques des groupements NH et NH_2 à 3280 cm^{-1} et entre 3350 et 3400 cm^{-1} (figure 2.35).

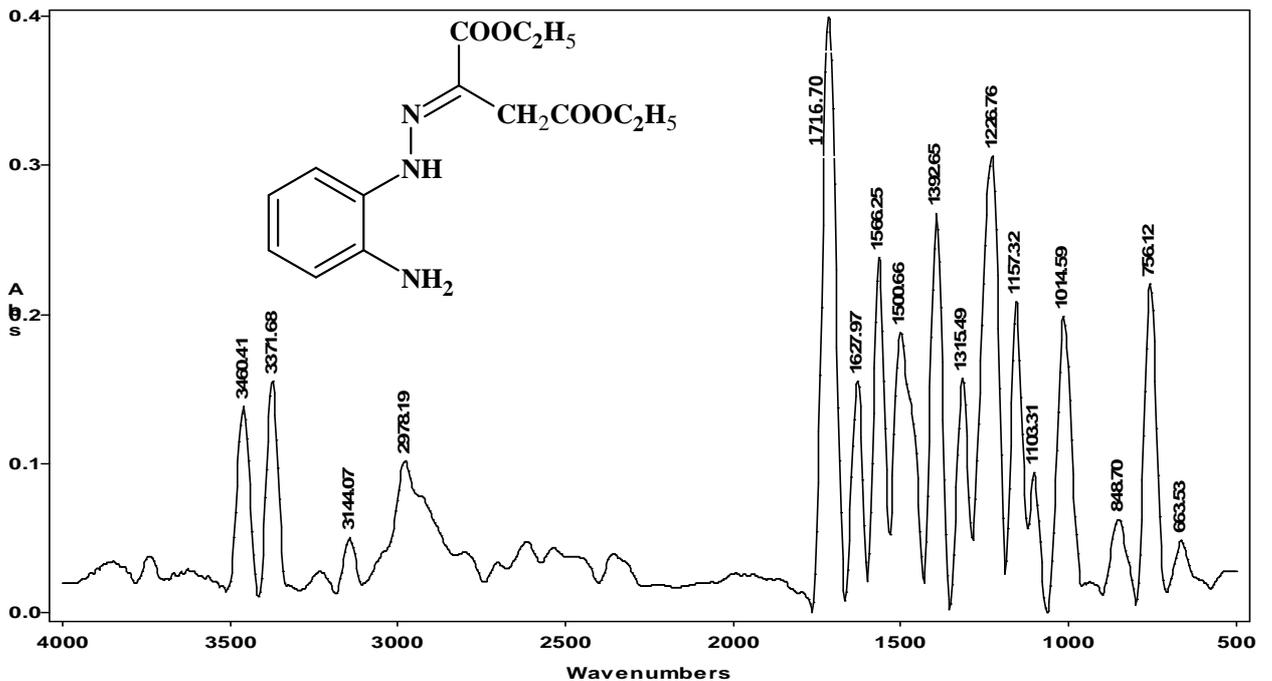


Figure 2.35 : Spectre IR de (E)-2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Le spectre ^1H -RMN (CDCl_3) montre le déplacement chimique du signal NH à 9,23 ppm. A 4,23 ppm apparaît un large singulet pour NH_2 . Les protons aromatiques forment un multiplet entre 6,75 et 7,14 ppm. Les signaux des groupements ester, deux triplets et deux quadruplets se situent dans leurs domaines d'apparition (figure 2.36).

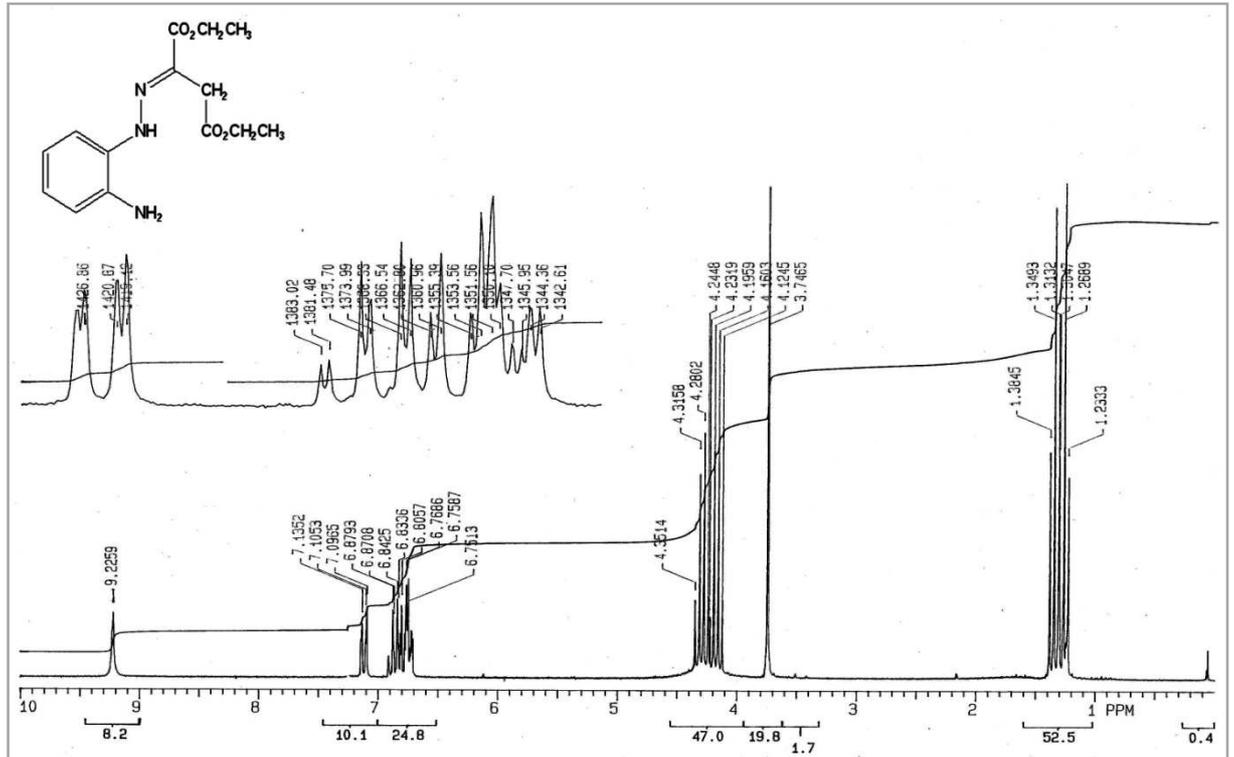


Figure2. 36 : Spectre ^1H -RMN de 2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Le spectre ^{13}C -RMN (CDCl_3) montre en tout 14 signaux correspondants au domaine de leurs apparitions (figure 2.37).

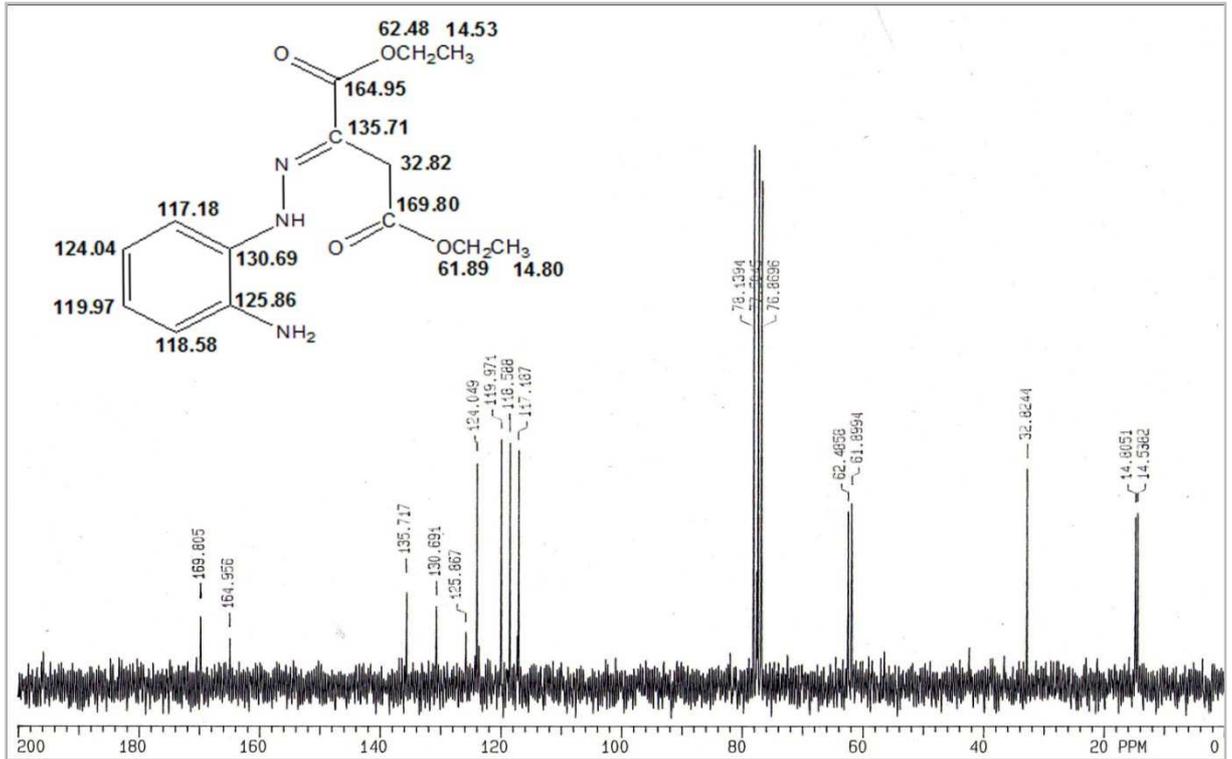


Figure 2.37 : Spectre ^{13}C -RMN de (E)- 2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

Le spectre de masse donne un pic de l'ion moléculaire à $m/z=293$ (figure 2.38).

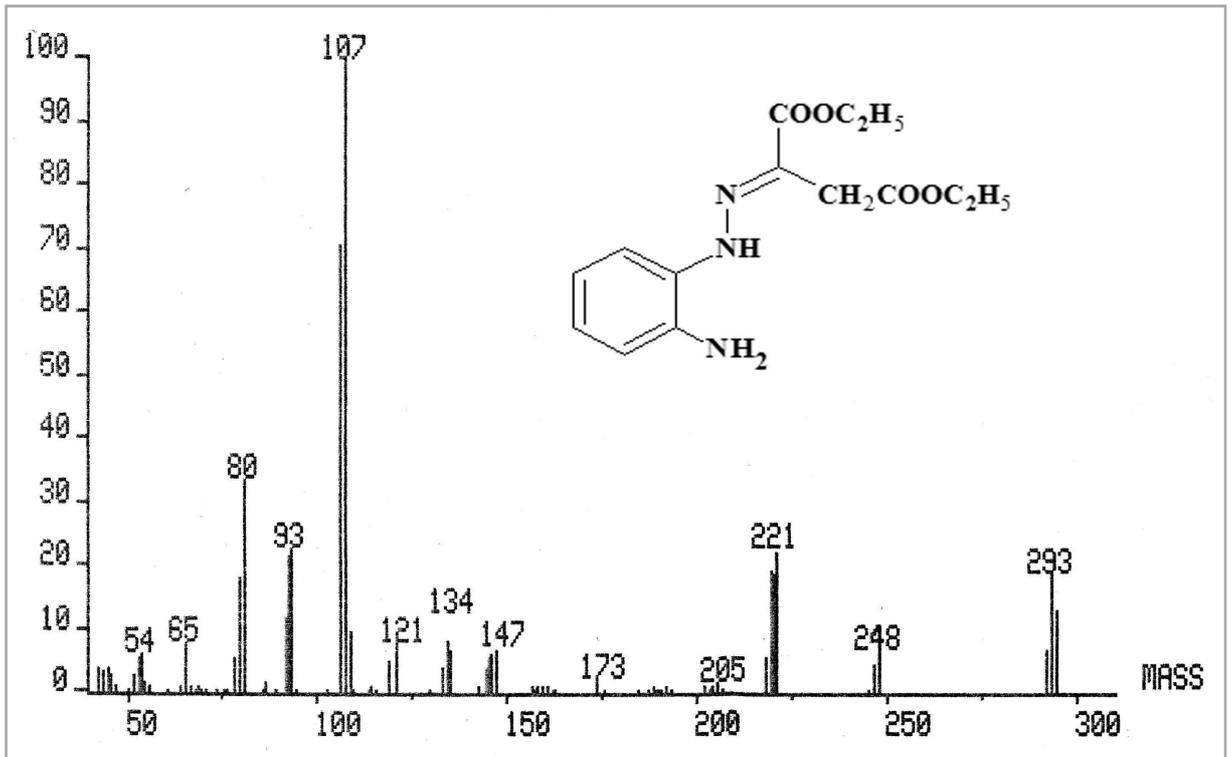


Figure 2.38: Spectre de masse de (E)- 2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle.

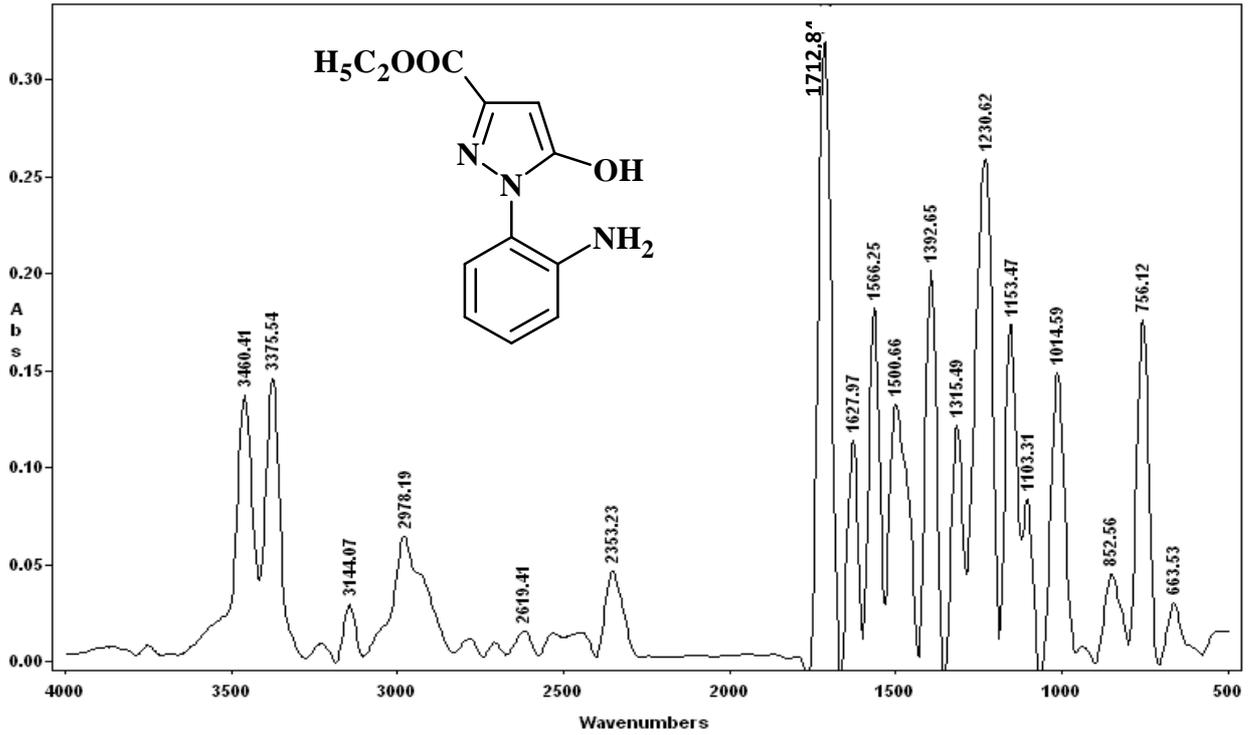


Figure 2.39 : Spectre IR du 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate d'éthyle.

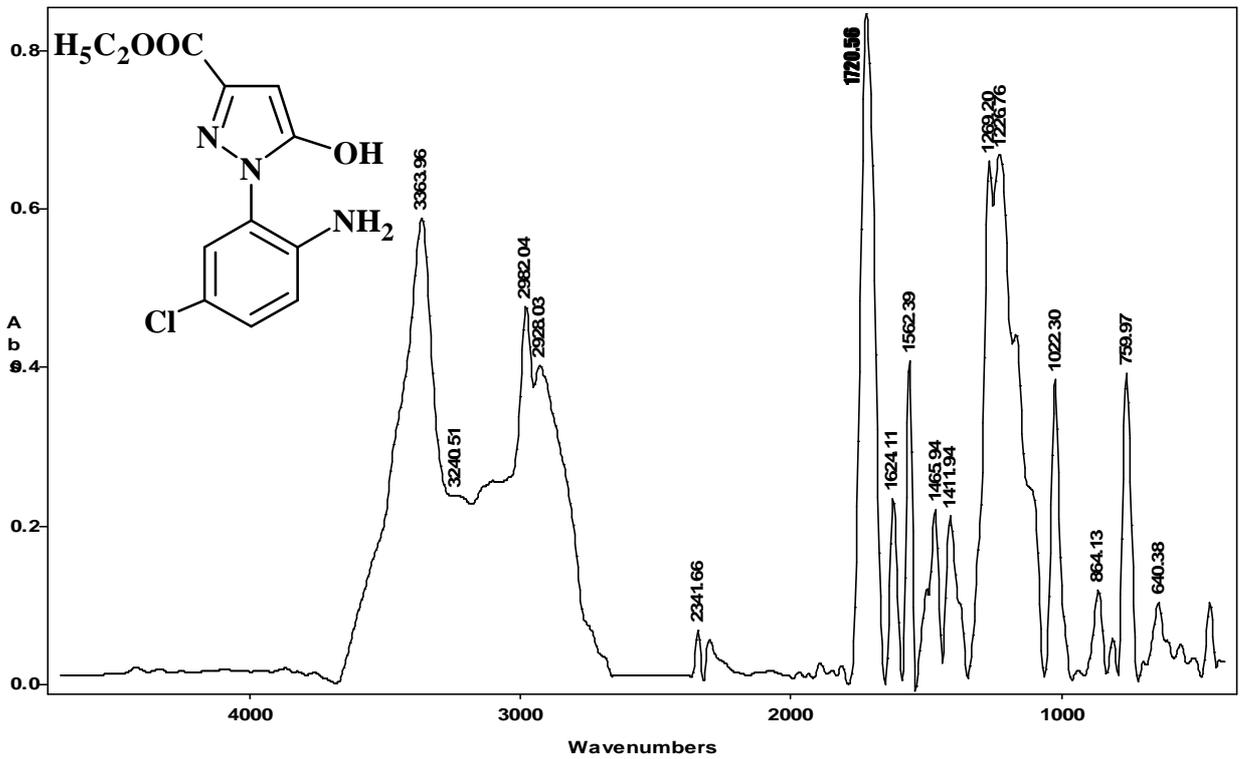


Figure 2.40 : Spectre IR de 1-(2-amino-5-chlorophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate d'éthyle.

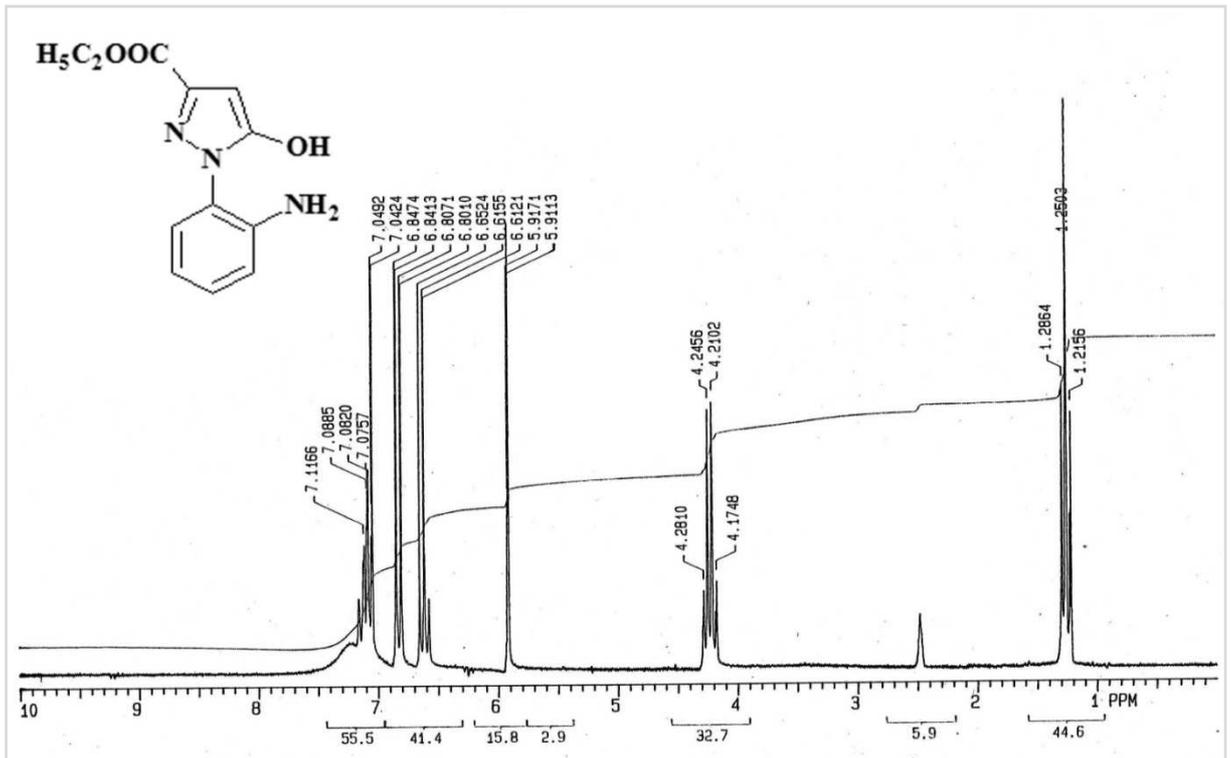


Figure 2.41 : Spectre ¹H-RMN de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate d'éthyle.

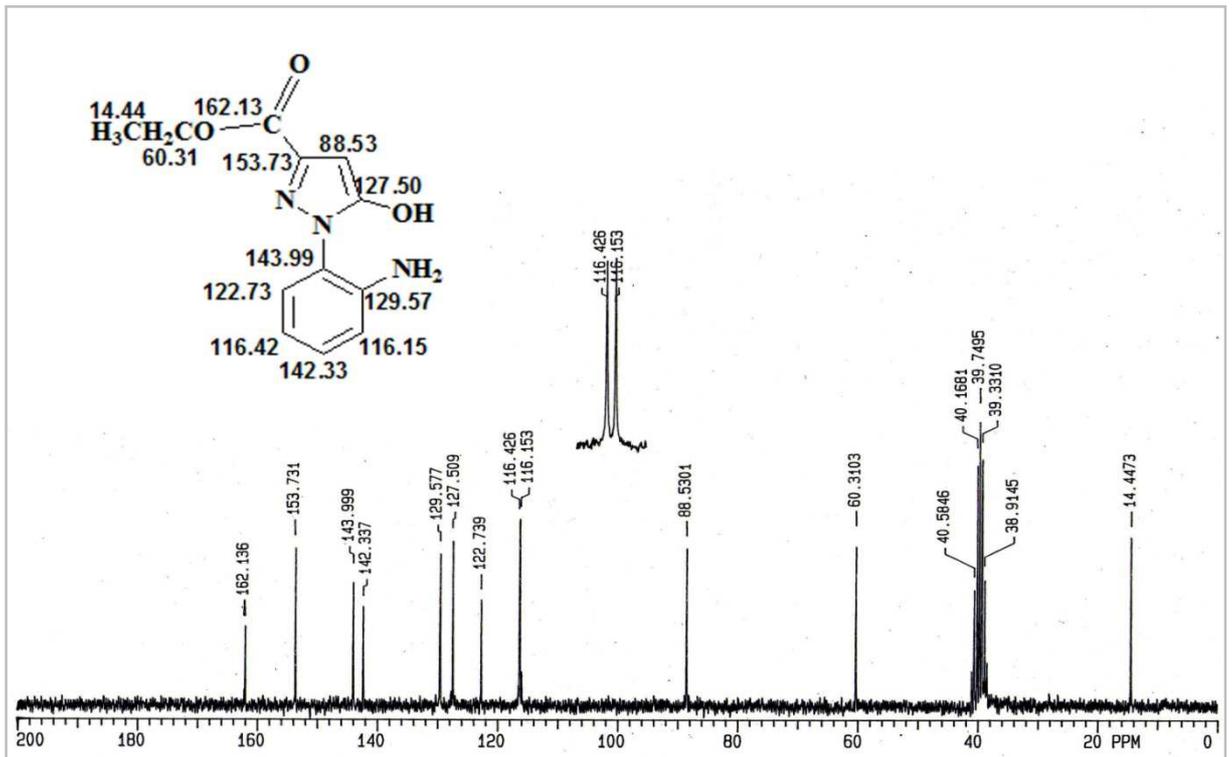
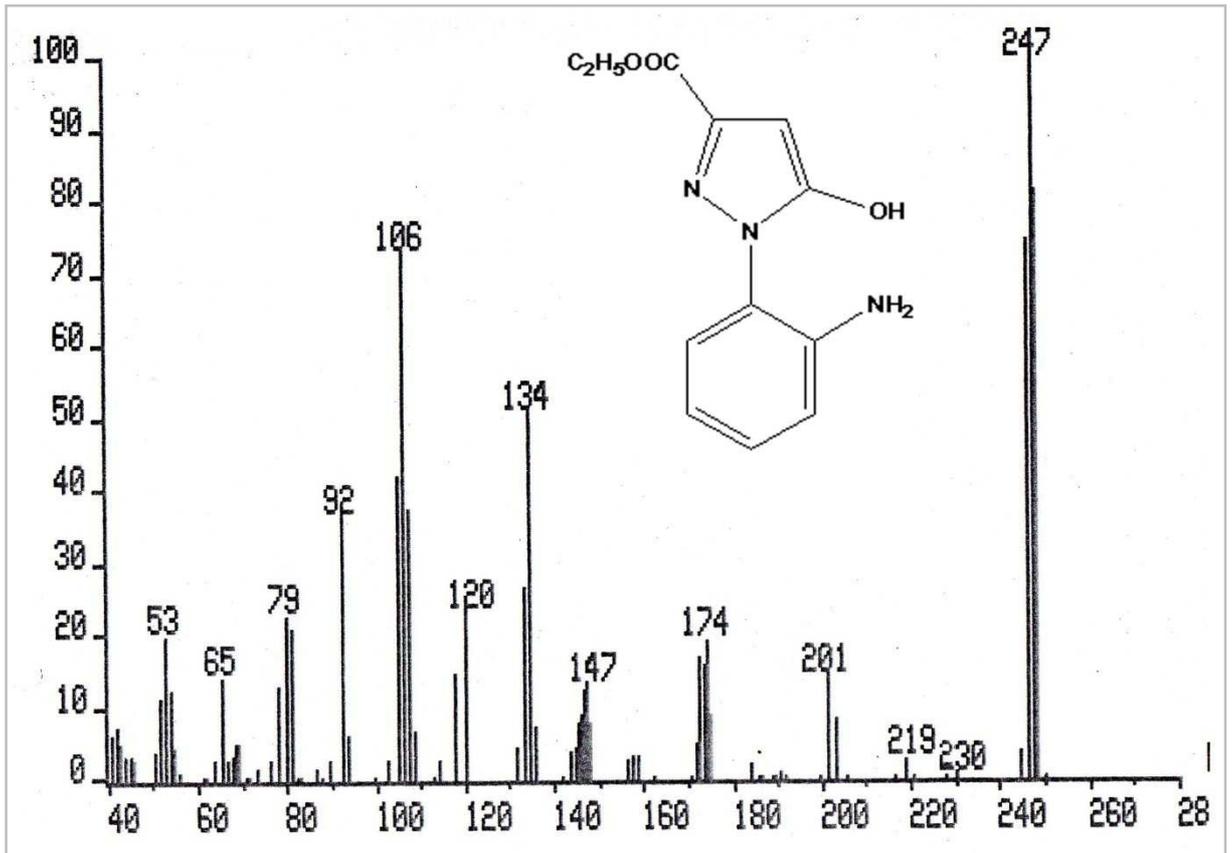
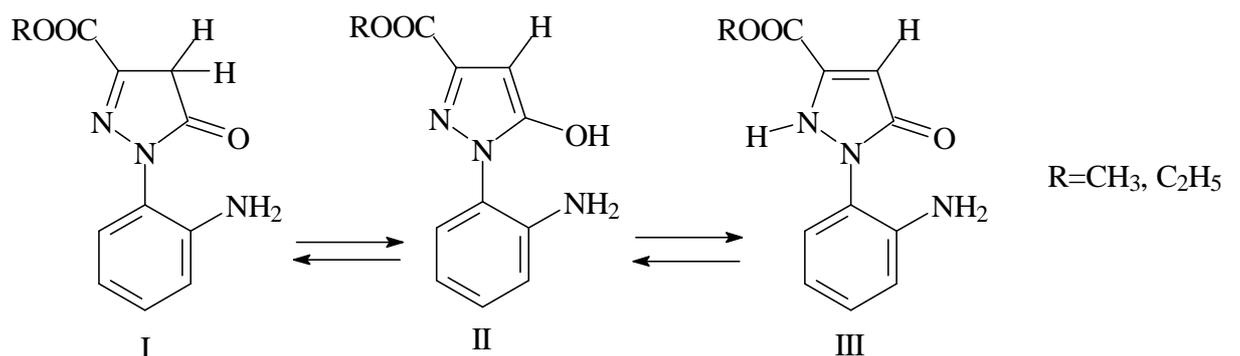


Figure 2.42: Spectre ¹³C-RMN de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate d'éthyle.

Le spectre de masse donne un pic de l'ion moléculaire à $m/z=247$ (figure 2.43).



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

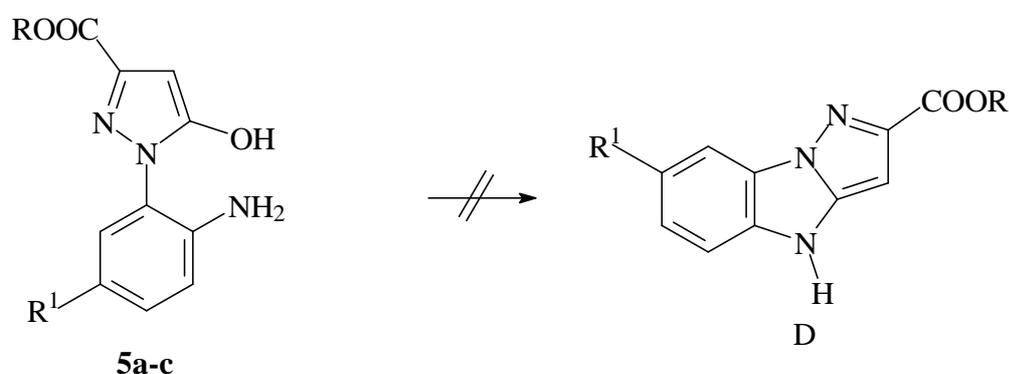


Vu que dans le spectre ¹H-RMN (DMSO-d₆) à 5,98 respectivement 5,91 ppm pour chaque apparait un singulet pour le proton oléfinique CH mais pas de signal pour le proton NH, cela exclut les formes I et III.

Les dérivés pyrazoles sont obtenus généralement par action des dérivés β -dicétones sur l'hydrazine monohydrate[49] ou arylhydrazine [50]. Les dérivés pyrazoles sont doués d'activité biologiques. Ils ont été utilisés comme antileucémiques [51,52] et antitumorales [53,54]. Vu leur activité biologique, ces dernières années la littérature rapporte de nombreux travaux de synthèse de nouveaux dérivés pyrazoles [55-57].

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 **5a-c** aux dérivés pyrazolo[1,5-a]benzimidazoles **D**.



Chauffage pendant plusieurs heures dans l'alcool correspondant, catalyse acide et basique, emploi du dicyclohexylcarbodimide un puissant déshydratant dans les réactions de cyclocondensation [58-62] ne menèrent en aucun cas à l'hétérocycle escompté D.

2. 3. Synthèse de pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-2-carboxylate de méthyle

De nombreux hétérocycles azotés ont été obtenus par des réactions de diazotation à partir de composés appropriés [63- 66].

Nous avons appliqué cette réaction à l'un des pyrazoles obtenus. Conformément au mode opératoire [66], nous avons procédé à cette diazotation et nous avons isolé un produit pur. La caractérisation par les différentes méthodes d'analyse a montré qu'il y a eu effectivement diazotation suivie par une copulation intramoléculaire menant à un nouveau dérivé pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine (schéma 2.9).

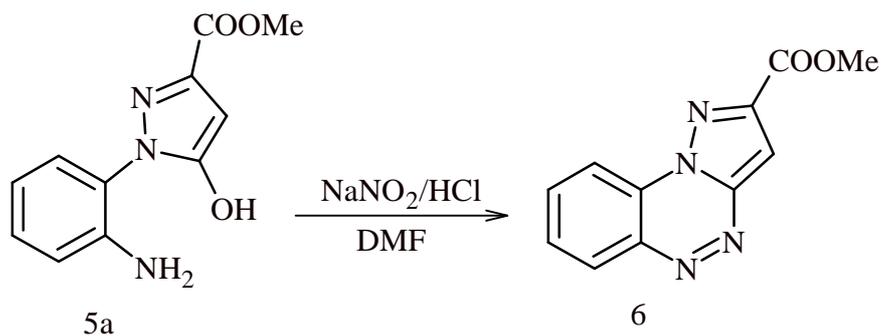


Schéma 2.9 : Synthèse de pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-2-carboxylate de méthyle

La structure du composé **6** est confirmée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi le spectre IR montre une absorption du groupement carbonyle à 1705,12 cm^{-1} (figure 2.44).

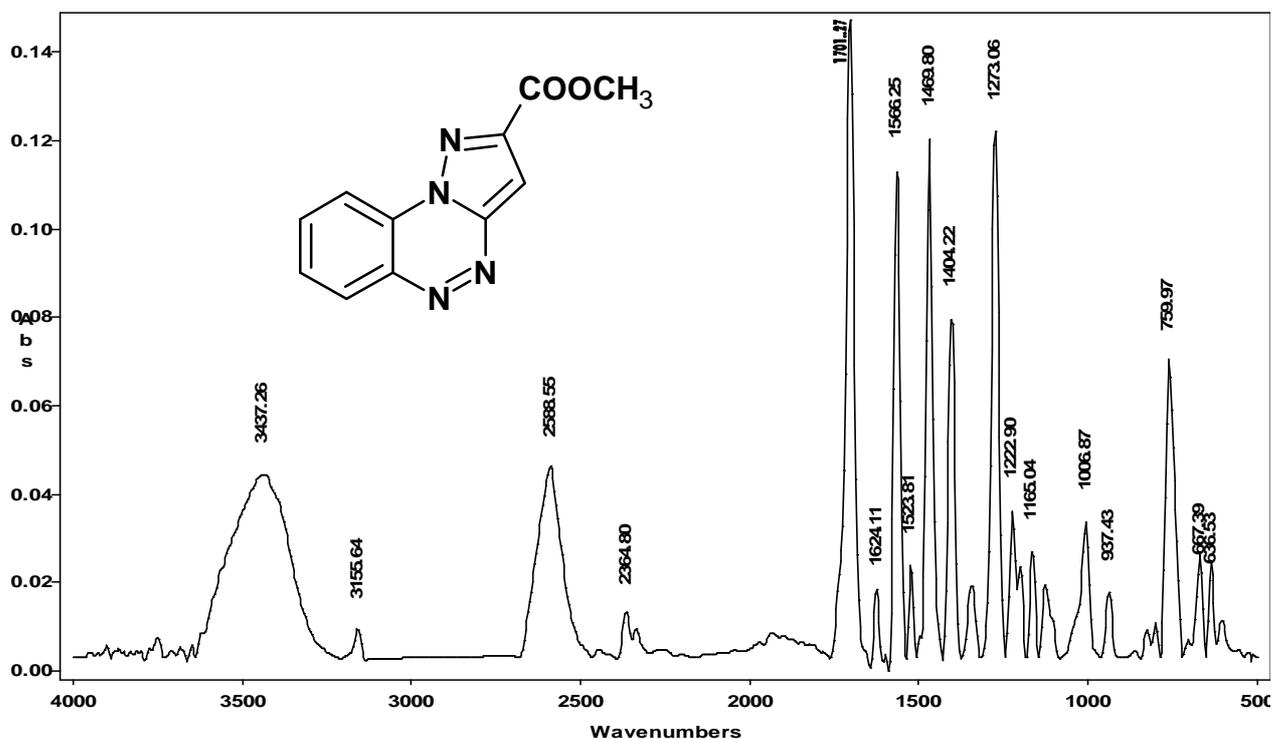


Figure 2.44: Spectre IR de pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-2-carboxylate de méthyle.

Le spectre ^1H -RMN, pris dans le DMSO-d_6 , montre à 3,79 ppm seulement un singulet pour le groupement méthoxy. A 6,02 ppm apparaît un proton oléfine (un singulet). Entre 7,11 et 7,39 ppm se trouvent les protons aromatiques (un multiplet) (figure 2.45).

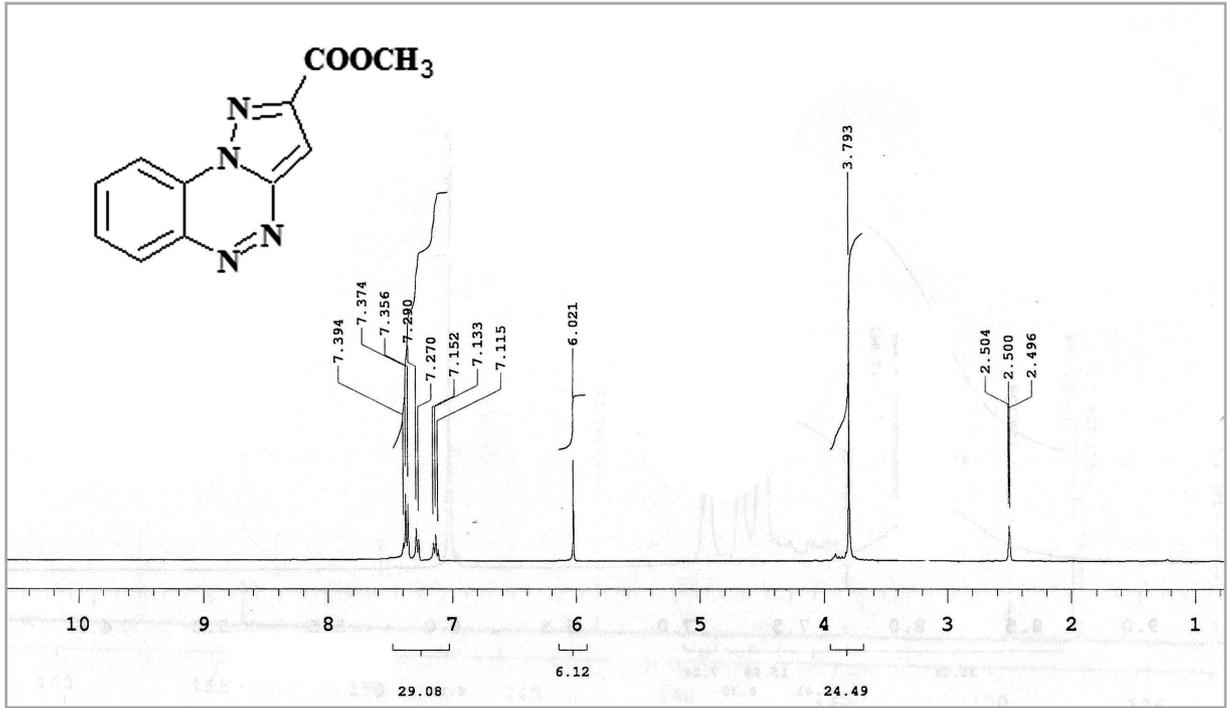


Figure 2.45: Spectre ^1H -RMN de pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-2-carboxylate de méthyle.

Le spectre ^{13}C -RMN pris dans le DMSO-d_6 montre en tout 11 signaux correspondants au domaine de leurs apparitions (figure 2.46).

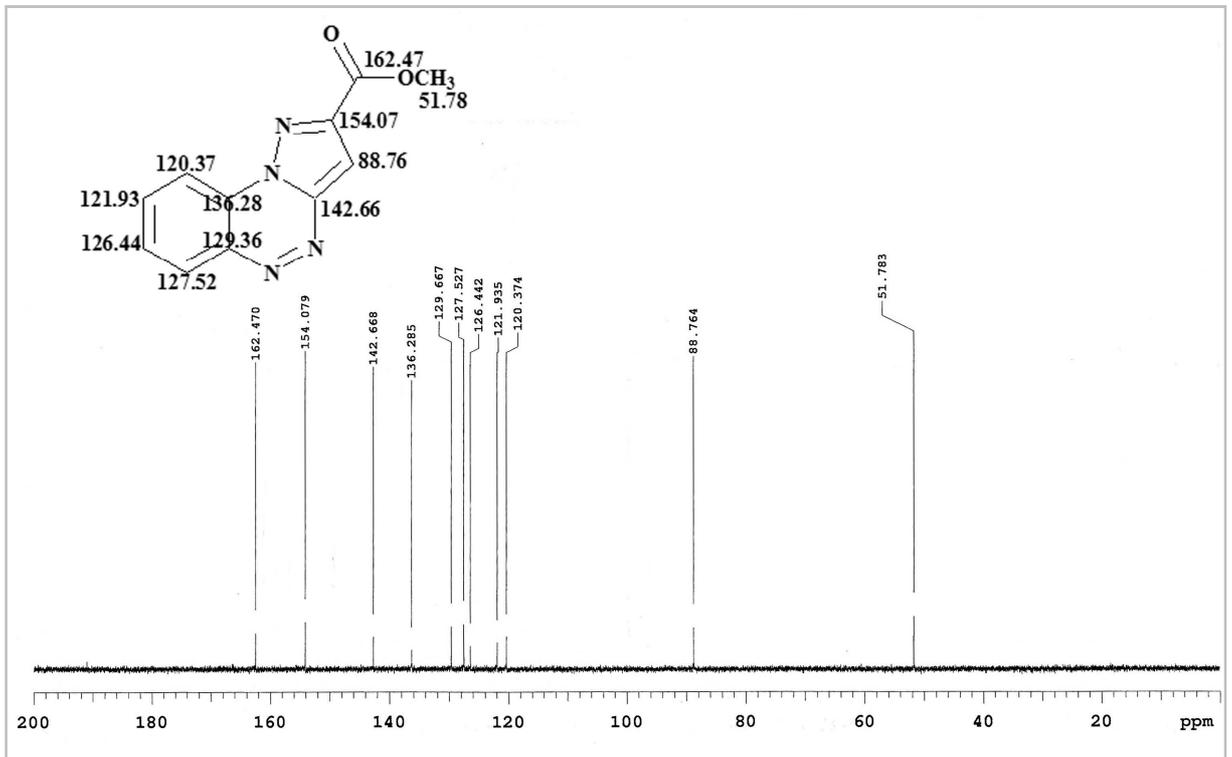


Figure 2.46 : Spectre ^{13}C -RMN de pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-2-carboxylate de méthyle.

Le spectre de masse donne un pic de l'ion moléculaire à $[M+H]^+ = 229$ (figure 2.47).

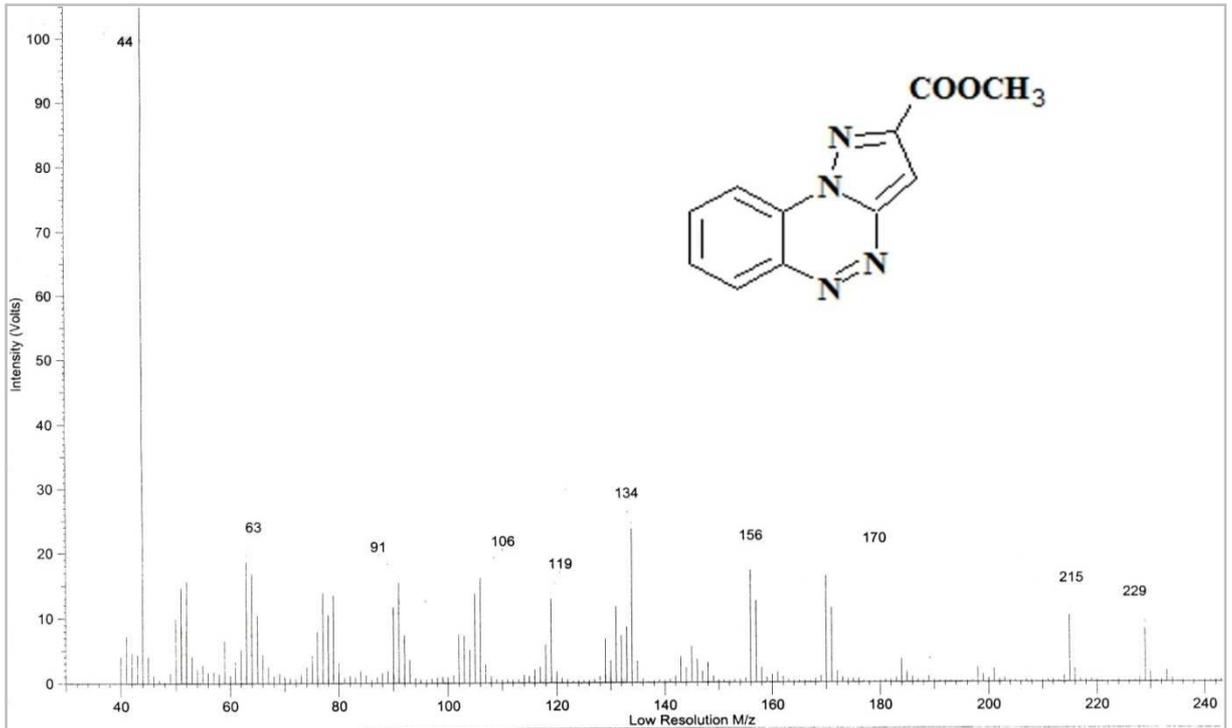
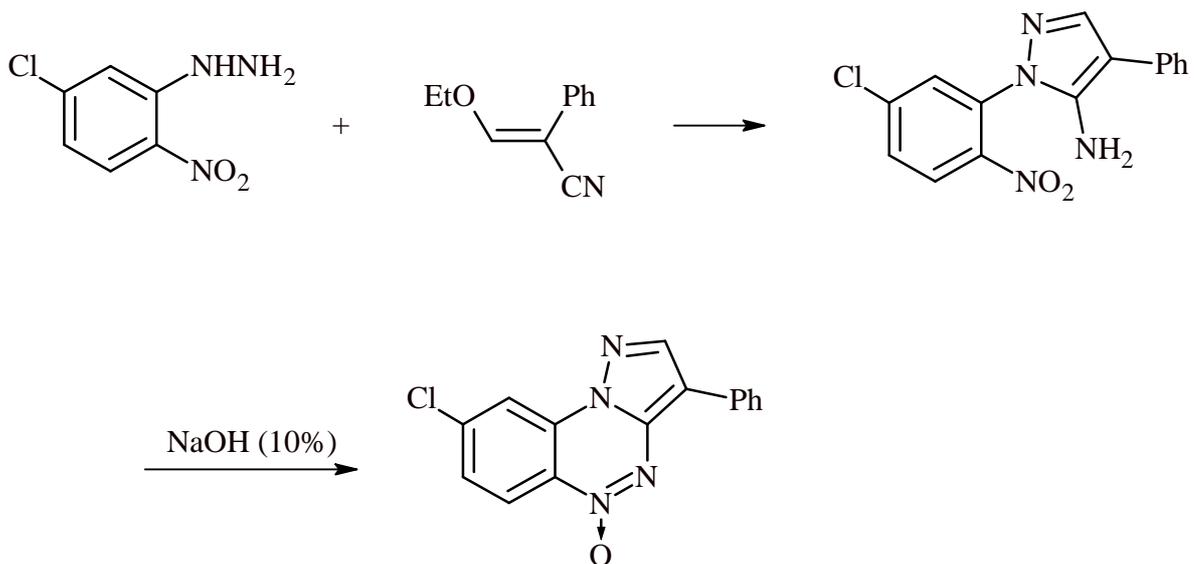


Figure 2.47 : Spectre de masse de pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-2-carboxylate de méthyle.

G. Ciciani et ses collaborateurs ont obtenu pour la première fois un dérivé pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine en deux étapes aussi par action du 5-Chloro-2-nitrophényl hydrazine sur le 3-éthoxy-2-phénylprop-2-énone nitrile ensuite traitement du dérivé pyrazole obtenu par une solution de NaOH à 10% [67].



2. 4. Réduction de (Z)-nitrophénylhydrazino oxaloacétate de dialkyle

En ce qui concerne les isomères (Z)-2-nitrophénylhydrazones **3a-c**, deux possibilités de cyclisation réductive sont aussi envisageables par hydrogénation catalytique (schéma 2.10).

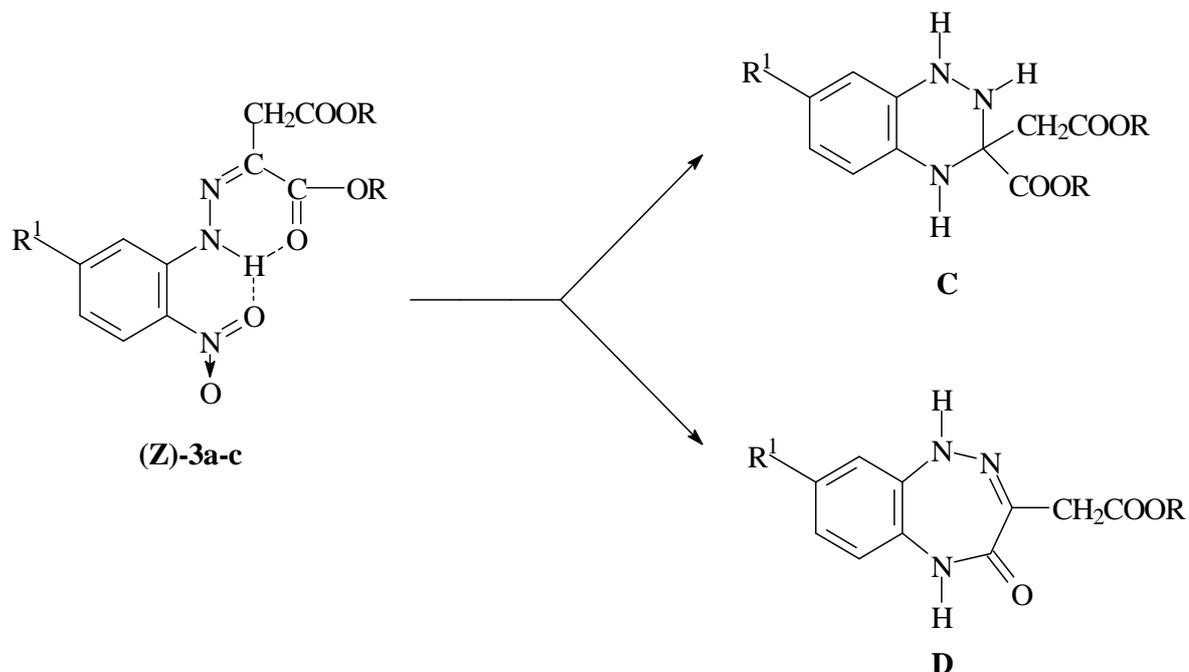


Schéma 2.10: Possibilité de cyclisation réductive des composés (Z)-3a-c

Comme décrit plus haut la réduction du groupement nitro au groupement amino par hydrogénation catalytique de ces (Z)-isomères pourrait aussi aboutir à un dérivé 1,2,4-benzotriazine **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 1,2,5-benzotriazépine **D** (schéma 2.11).

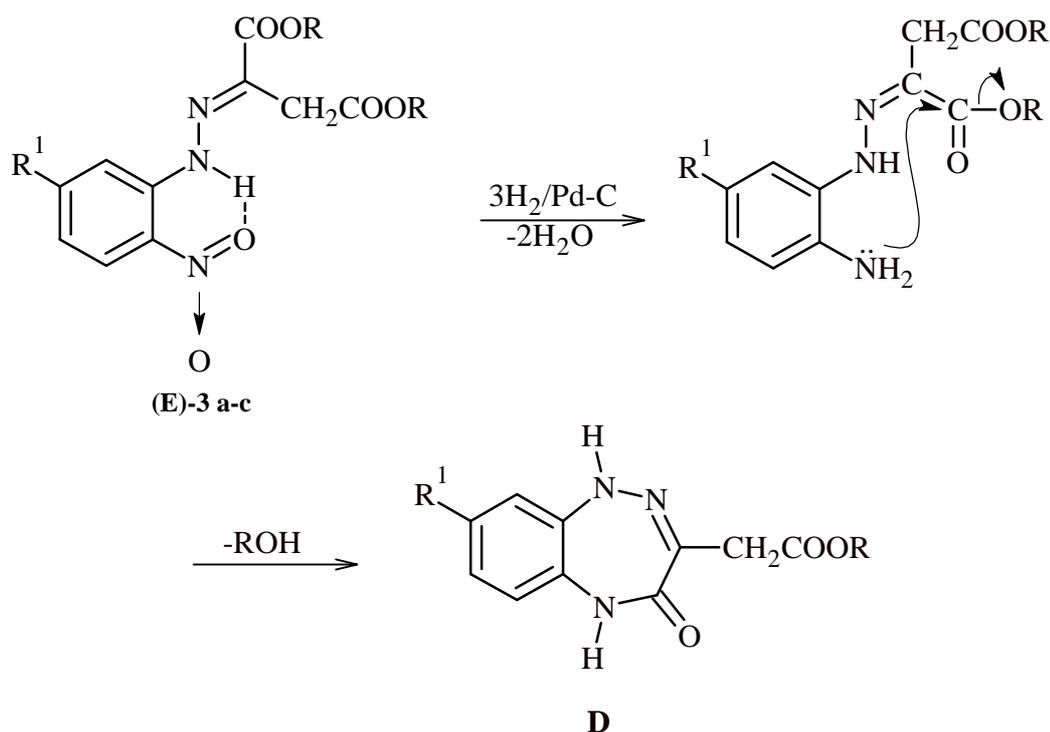


Schéma 2.11: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé D

L'hydrogénation catalytique opérée dans les mêmes conditions que celles de l'isomère (E) a mené au (Z)-2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle correspondant. Une cyclisation réductive n'a pas eu lieu (schéma 2.12).

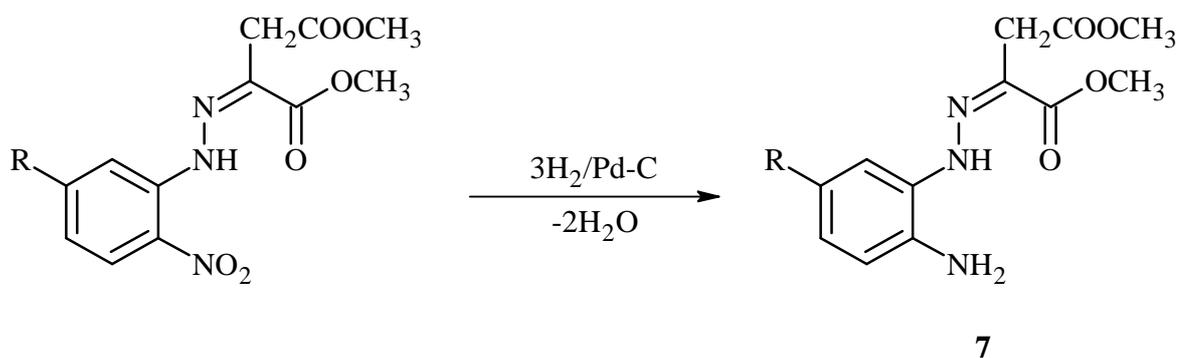


Schéma 2.12: Synthèse de (Z)-2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle

La structure du composé a été confirmée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi le spectre IR montre les bandes absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les deux groupements ester à 1680 et 1740 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH et NH_2 à 3255,94 cm^{-1} et entre 3390 et 3440 cm^{-1} (figure 2.48).

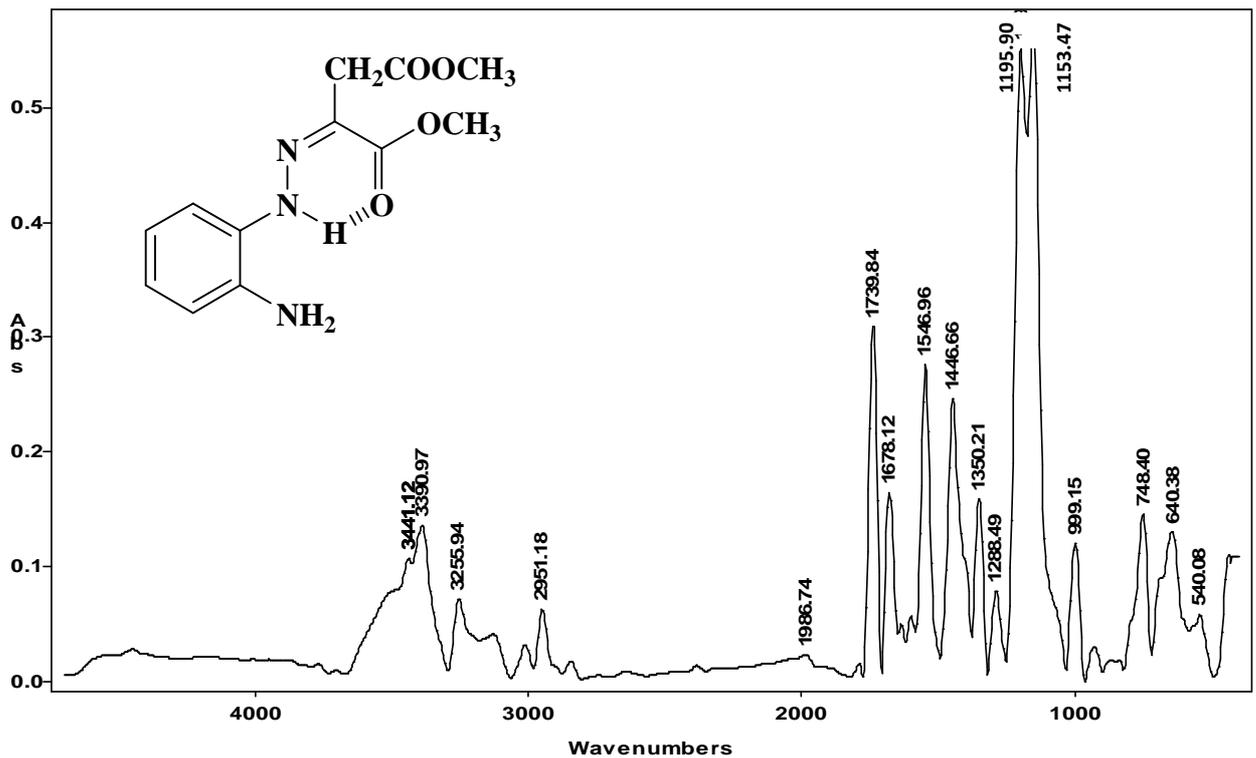
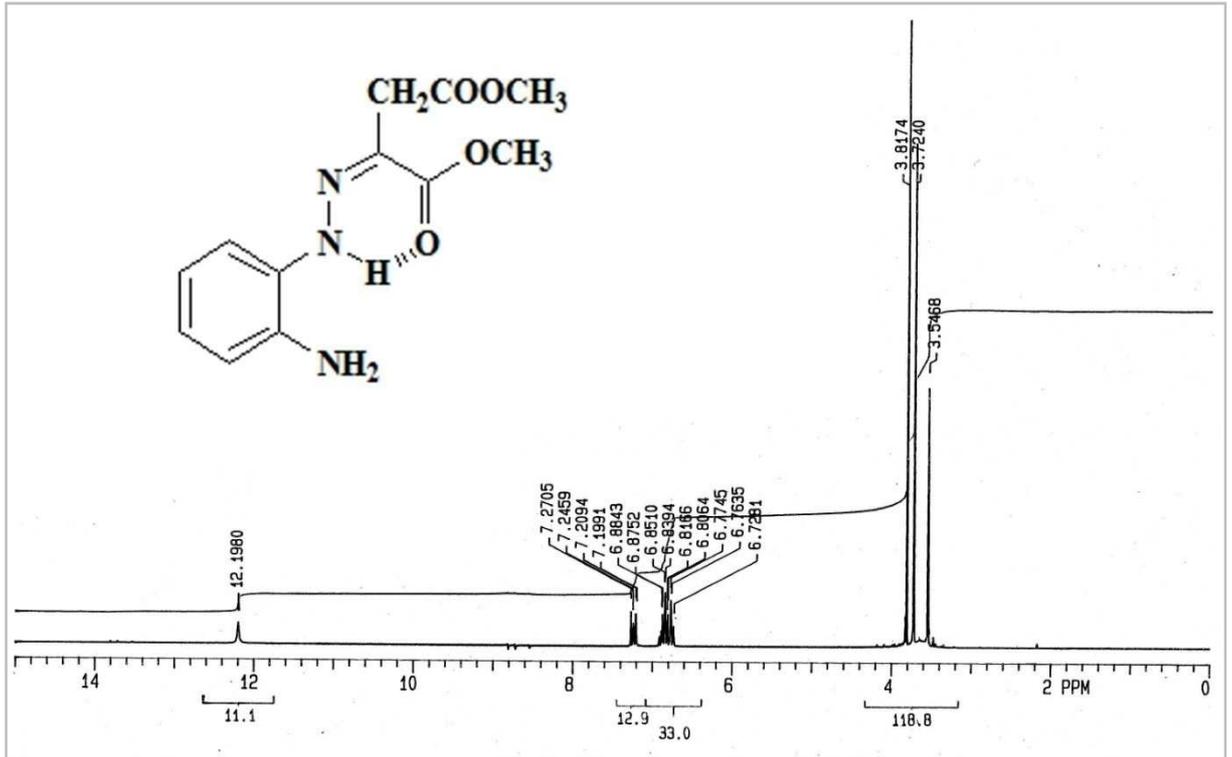
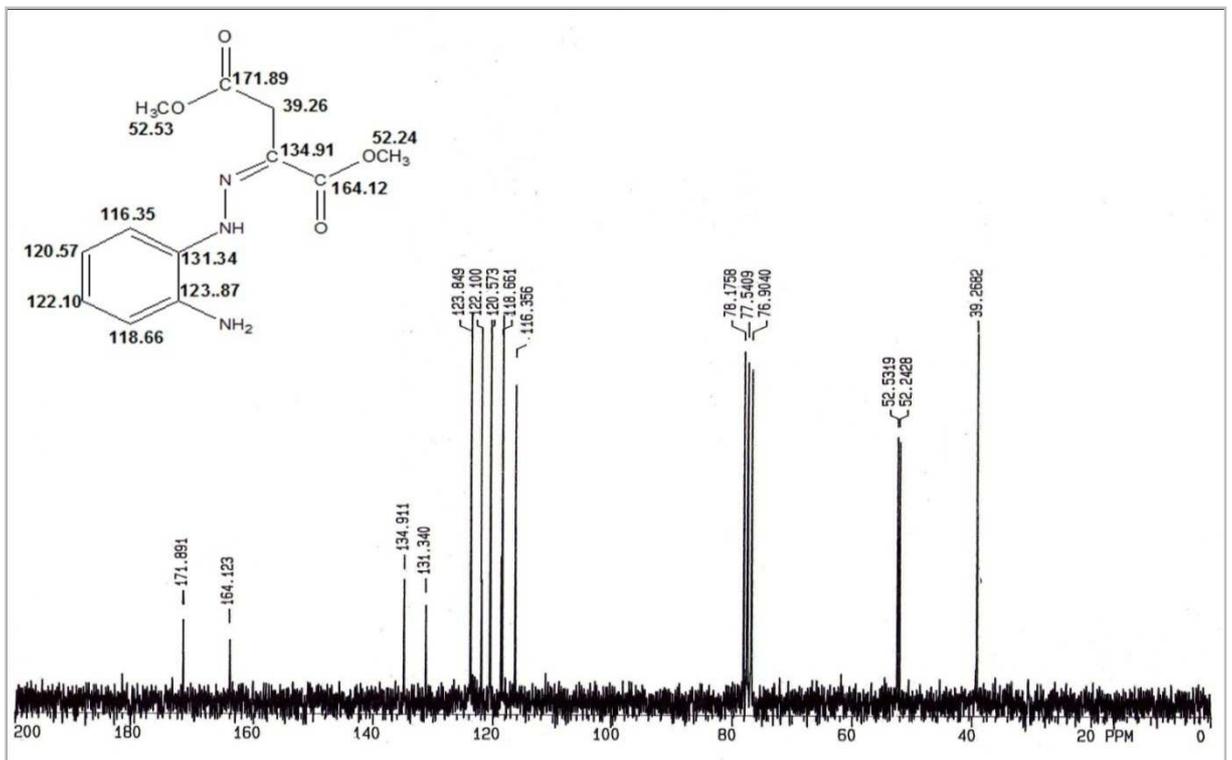


Figure 2.48 : Spectre IR de (Z)-2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

Dans le spectre $^1\text{H-RMN}$ pris dans CDCl_3 , le signal du proton NH apparait à 12,20 ppm. A 3,62 ppm apparait le signal des protons de NH_2 . Les protons aromatiques forment un multiplet entre 6,73 et 7,27 ppm. Le singulet du groupement méthylène CH_2 apparait à 3,55 ppm. Les deux singulets des groupements méthoxy OCH_3 apparaissent à 3,72 et 3,82 ppm (figure 2.49).



Le spectre ^{13}C -RMN montre en tout 14 signaux se trouvant dans leur domaine d'apparition (figure 2.50).



Le spectre de masse montre le pic de l'ionique moléculaire à $m/z=265$ (figure 2.51).

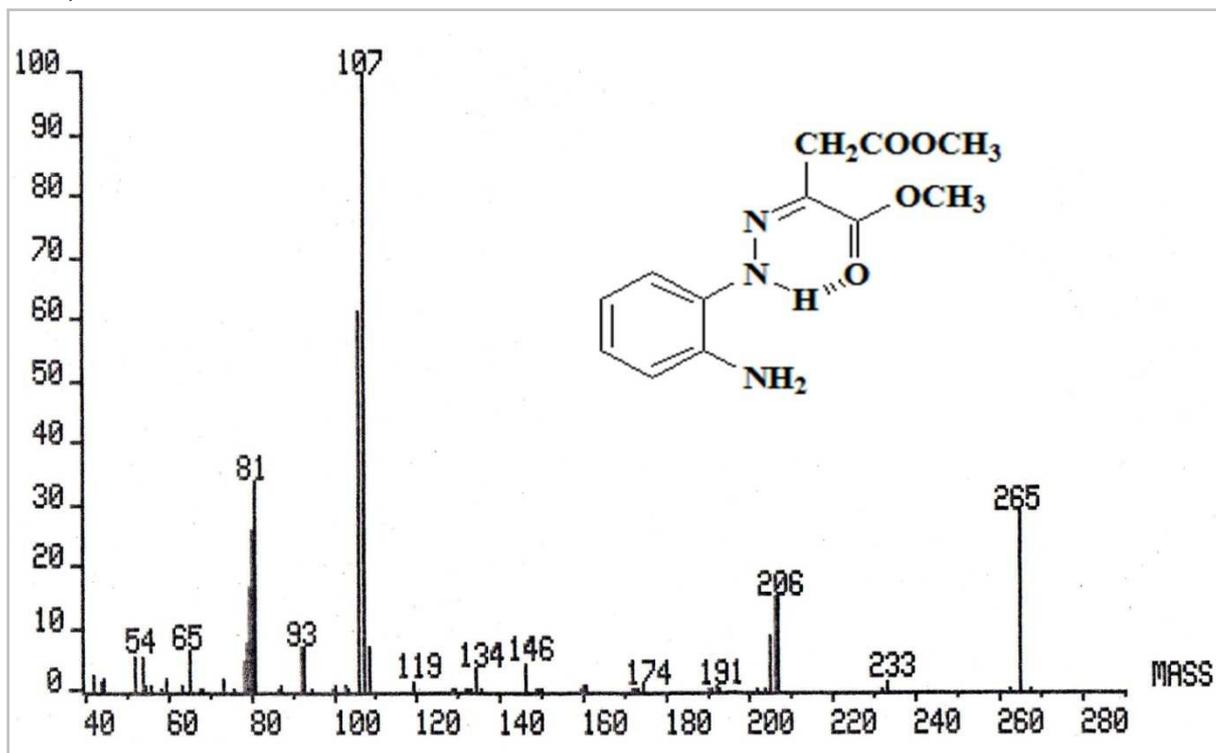


Figure 2.51: Spectre SM de (Z)-2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle.

Comme dans le cas du pyrazole nous avons essayé de cycliser ce (Z)-2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle soit au dérivé 1,2,4-benzotriazine **C** soit au dérivé 1,2,5-benzotriazépine **D**.

Le chauffage pendant plusieurs heures dans différents solvants avec catalyse basique et acide n'a donné aucune cyclisation. Ou bien le produit de départ est resté inchangé ou bien il s'est décomposé.

LISTE DES PRODUITS UTILISES

Réactifs	Formule brute	Pureté %	Firme
• 2-Nitroaniline	$C_6H_6N_2O_2$	99 %	FLUKA
• Nitrite de sodium	$NaNO_2$	99 %	PROLABO
• Chlorure d'étain dihydraté	$SnCl_2 \cdot 2H_2O$	98 %	FLUKA
• Acide chlorhydrique	HCl	37 %	PANREAC
• Dithionite de sodium	$Na_2S_2O_4$	pur	PANREAC
• Diméthylacétylène dicarboxylate	$C_6H_6O_4$	98%	FLUKA
• Diéthylacétylène dicarboxylate	$C_8H_{10}O_4$	95%	ALDRICH
• Catalyseur Pd/C		10%	MERCK
• N ,N Dicyclohexylcarbodiimide	$C_{13}H_{22}N_2$	99%	Alfa Aesar
• Carbonate de sodium anhydre	Na_2CO_3		GMBH
• Hydrazine monohydrate	$NH_2NH_2 \cdot H_2O$	98%	FLUKA
• Méthanol	CH_3OH	99,8 %	PANREAC
• Méthanol	CH_3OH	99,5%	Flucka
• Acide acétique glacial	H_3CCOOH	100%	PROLABO
• Ethanol	C_2H_5OH	96%	Sigma
• Dichlorométhane		Pur	ALDRICH PROLABO
• Diméthylformamide		98%	PROLABO

APPAREILLAGE

Les points de fusions P_f (°C) sont déterminés à l'aide d'un appareil à plaque chauffante de **FISCHER – JONES** (à lamelles).

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

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) sont enregistrés sur un spectromètre de la marque **BRUKER AVANCE 300 et 400 MHz**

Les spectres de masse sont enregistrés sur un spectromètre **Varian MAT CH-6, VG 12-250** de la firme MassLab

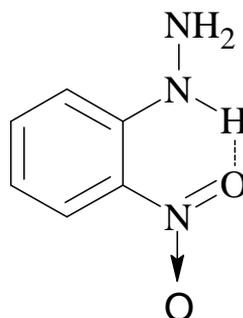
La Chromatographie sur couche mince : elle a été utilisée comme critère de pureté des composés synthétisés au moyen de plaques d'aluminium de la firme Merck.

Abréviations

S :singulet ;d :doublet ;t :triplet ;q :quadruplet ; m :multiplet

PARTIE 3
PARTIE EXPERIMENTALE

3.1. Préparation de la 2-nitrophénylhydrazine 1



Dans un bécher de 250 mL on dissout 10 g de 2-nitroaniline dans 90 mL d'acide chlorhydrique concentré (37%) et on refroidit la solution jusqu'à 0°C. Ensuite sous agitation on égoutte une solution de 5 g de nitrite de sodium dissous dans 15 mL d'eau distillé tout en gardant la température à 0°C. A cette solution on égoutte lentement 32 g de chlorure d'étain dihydrate dissous dans 32 g d'acide chlorhydrique concentré. La température ne doit pas dépasser 8°C. Le précipité jaune obtenu est filtré et lavé avec de l'eau froide puis dissous dans l'eau bouillante et filtré à chaud.

A ce filtrat on ajoute 10 mL d'acétone, un produit rouge se forme : le 2-nitrophénylhydrazine d'acétone. Ce dernier est filtré, lavé puis dissous à chaud dans une solution à 10% d'acide chlorhydrique. Après refoissement à l'air libre un précipité rouge se forme qui est filtré. Ce filtrat est dissous dans de l'eau distillée auquel on ajoute sous agitation une quantité d'acétate de sodium. Le précipité rouge formé est filtré puis retrecristallisé dans le benzène.

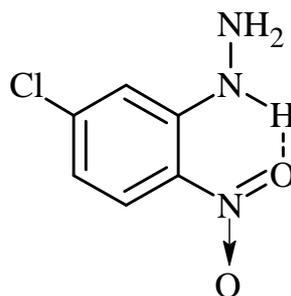
$C_6H_7N_3O_2$ (153,14 g/mol) ; cristaux rouges.

$P_f = 90^\circ C$ (C_6H_6).

Rendement = 80%

IR = 3340,82 et 3437,26 cm^{-1} (NH_2 , NH); 1500,66 cm^{-1} (NO_2) .

3.2. Préparation de 5-chloro-2-nitrophénylhydrazine 2



Dans un ballon bicol de 250 mL muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à égoutter on dissout 5 g (0,02 mole) de 1-chloro-3,4-dinitrobenzène dans 40 mL d'éthanol et tout en agitant à froid on égoutte 2,5 g (0,05 mole) d'hydrazine monohydrate dissous dans 10 mL d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à précipitation d'un produit rouge. Ensuite on porte le mélange sous reflux pendant 10 mn et on laisse refroidir à l'air libre. Le produit formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

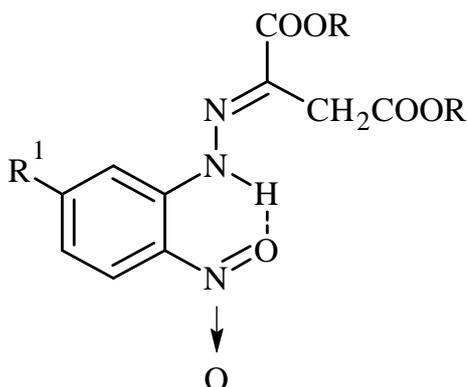
$C_6H_6N_3O_2Cl$ (187,58 g/mol) ; cristaux rouges.

$P_f = 159-161^\circ C$ (C_2H_5OH).

Rendement = 65%.

IR = 3369,03 et 3335,2 cm^{-1} (NH_2 , NH); 1509,98 cm^{-1} (NO_2); 747,28 cm^{-1} (C-Cl).

3.3.Préparation de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle 3a-c



Dans un erlenmeyer on dissout 1,53 g (0,01 mole) de 2-nitrophénylhydrazine dans 20 mL de méthanol respectivement d'éthanol et sous agitation on égoutte 1,56 g (0,011 mol) d'acétylène dicarboxylate de méthyle respectivement 1,87 g (0,011 mole) d'acétylène dicarboxylate d'éthyle dans 10 mL d'alcool correspondant et on laisse sous agitation jusqu'à formation d'un précipité (environ 30 minutes). Ce dernier est filtré sous vide et recristallisé dans l'alcool correspondant.

❖ R = CH₃, R¹ = H

C₁₂H₁₃N₃O₆ (295,25 g/mol) ; cristaux marron-foncé.

P_f = 87-89 °C (CH₃OH).

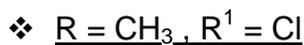
Rendement = 74 %.

IR (KBr) : 3263,66 cm⁻¹ (NH) ; 1720,56 cm⁻¹ (COOCH₃) ; 1508,38 cm⁻¹ (NO₂).

¹H-RMN (CDCl₃) : 3,80 ppm (s,2H,CH₂); 3,74 (s,3H,OCH₃); 3,89 ppm (s,3H,OCH₃); 7,02 ppm (t, H_{arom}); 7,60 ppm (t, H_{arom}); 8,00 ppm (d, H_{arom}); 8,20 ppm (d, H_{arom}); 11,36 ppm (s,1H,NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 32,59 ppm (CH₂); 53,27 et 53,40 ppm (OCH₃) ; 117,57 ; 121,56 ; 126,29 et 133,80 ppm (C_{arom}); 136,74 ppm (CN); 134,47 ppm (CNO₂); 140,61 ppm (N=C) et 164,96 et 168,10 ppm (COO).

MS : m/z (% intensité relative): 295 (M⁺, 100), 263 (80), 231 (70), 203 (4), 185 (8), 150 (23), 134 (15), 107 (28), 91 (25), 78 (95), 64 (45), 51 (88).



C₁₂H₁₂N₃O₆Cl (329,5g/mol); cristaux jaune citron.

P_f = 111-113°C (CH₃OH).

Rendement = 51 %.

IR (KBr): 3279,09 cm⁻¹ (NH) ; 1710,91 cm⁻¹ (COOCH₃) ; 1499,04 cm⁻¹ (NO₂) ;
748,40 cm⁻¹ (C-Cl).

¹H-RMN (CDCl₃) : 3,69 ppm (s,2H,CH₂); 3,82 (s,3H,OCH₃); 3,86 ppm (s,3H,
OCH₃); 8,18 ppm (d, H_{arom}); 7,75 ppm (s, H_{arom}); 7,18 ppm (d, H_{arom}); 10,91 ppm
(s,1H,NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 32,59 ppm (CH₂); 52,59 et 52,36 ppm (OCH₃) ; 115,36 ;
121,61 et 127,98 ppm (C_{arom}); 135,84 ppm (CN); 132,38 ppm (CNO₂); 151,10 ppm
(N=C); 143,19 ppm (CCl); 161,93 et 167,76 ppm (COO).

MS : m/z (% intensité relative): 328,8 (M⁺,34), 296,8 (16), 264,8 (19), 218,9 (11),
183,9 (12), 140,8 (23), 123,8(17), 110,8 (24), 100,9 (62), 75,9 (48), 59 (92),



C₁₄H₁₇N₃O₆ (323, 31 g/mole); cristaux rouge-brun.

P_f = 45-47 °C (C₂H₅OH).

Rendement = 87%.

IR (KBr) : 3321,53 cm⁻¹ (NH); 1720,56 cm⁻¹ (COOC₂H₅) ; 1504,52 cm⁻¹ (NO₂).

¹H-RMN (CDCl₃) : 3,77 ppm (s,2H,CH₂); 1,28 ppm (t,3H,OCH₂CH₃); 1,37 ppm (t,
3H,OCH₂CH₃); 4,17 ppm (q,2H,OCH₂CH₃) ; 4,35 ppm (q,2H,OCH₂CH₃) ; 7,00
ppm (t, H_{arom}); 7,60 ppm (t, H_{arom}); 7,98 ppm (d, H_{arom}); 8,17 ppm (d, H_{arom}); 11,34
ppm (s,1H,NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,52 et 14,86 ppm (OCH₂CH₃) ; 33,30 et 33,86 ppm (OCH₂) ;
62,10 ppm (CH₂); 117,56 ; 121,35 ; 126,23 et 136,66 ppm (C_{arom}); 133,71 ppm
(CN); 135,12 ppm (CNO₂); 140,82 ppm (N=C) et 164,42 et 167,64 ppm (CO₂).

MS : m/z (% intensité relative): 323 (M⁺, 70), 277 (62), 263 (4), 231 (98), 204 (4),
185 (5), 150 (13), 132 (8), 107 (22), 90 (25), 78 (100), 64 (55), 52 (90).



$C_{14}H_{16}N_3O_6Cl$ (357,5g/mol); cristaux jaune marron.

$P_f = 78^\circ C$

Rendement = 76%

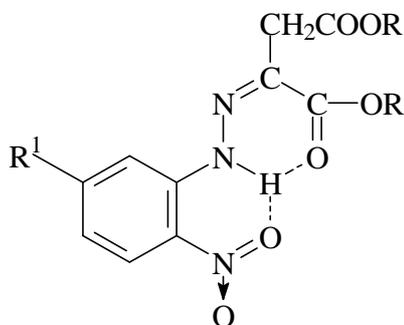
IR (KBr) : $3317,67\text{cm}^{-1}$ (NH); cm^{-1} 1720,56 (COOC_2H_5) ; $1600,97\text{cm}^{-1}$ (NO_2);
752,26 cm^{-1} (C-Cl).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 3,84 ppm (s,2H, CH_2); 1,19 ppm (t,3H, OCH_2CH_3); 1,31 ppm (t, 3H, OCH_2CH_3); 4,13 ppm (q,2H, OCH_2CH_3) ; 4,31 ppm (q,2H, OCH_2CH_3) ; 8,20 ppm (d, H_{arom}); 7,75 ppm (s, H_{arom}); 7,19 ppm (d, H_{arom}); 10,90 ppm (s,1H,NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 13,72 et 13,90ppm ($\text{OCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$) ; 60,63 et 61,47 ppm (OCH_2) ; 32,03 ppm (CH_2); 115,36 ; 132,08 ; 120,74 et 127,95 ppm (C_{arom}); 141,12 ppm (CN); 136,32 ppm (CNO_2); 141,38 ppm (N=C) et 161,34 et 169,68 ppm (CO_2).

MS : m/z (% intensité relative): 357 (M, 44), 311 (34), 283 (14), 265 (83), 219 (31), 184 (33), 141 (45), 124 (38), 115 (63), 78 (65), 63 (43), 43 (65).

3.4. Préparation de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle 3a-c



Dans un erlenmeyer on dissout 0,01 mole de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle dans 40 mL de diéthyléther, on ajoute 1 mL d'acide chlorhydrique concentré et on laisse sous agitation pendant 1 heure. Ensuite on filtre et on recristallise dans l'alcool correspondant.



C₁₂H₁₃N₃O₆ (295,25 g/mol) ; cristaux jaunes.

P_f = 108-110 °C (CH₃OH).

Rendement = 85 %.

IR (KBr) : 3209,65 cm⁻¹ (NH) ; 1739,84 cm⁻¹ (COOCH₃) ; 1500,66 cm⁻¹ (NO₂).

¹H-RMN (CDCl₃) : 3,62 ppm (s,2H,CH₂); 3,72 (s,3H,OCH₃); 3,90 ppm (s,3H, OCH₃); 6,98 ppm (t, H_{arom}); 7,56 ppm (t, H_{arom}); 7,97 ppm (d, H_{arom}); 8,19 ppm (d, H_{arom}); 13,97 ppm (s,1H,NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 39,90 ppm (CH₂); 53,70 et 53,02 ppm (OCH₃) ; 116,62 ; 121,19 ; 126,35 et 136,20 ppm (C_{arom}); 133,75 ppm (CN); 129,29 ppm (CNO₂); 140,57 ppm (N=C) et 162,60 et 171,06 ppm (COO).

MS : m/z (% intensité relative): 295 (M⁺, 95), 263 (52), 231 (50), 185 (7), 150 (15), 136 (22), 107 (15), 90 (28), 78 (90), 64 (50), 52 (100).



C₁₄H₁₇N₃O₆ (323,31 g/mole) ; cristaux oranges.

P_f = 87- 88 °C (C₂H₅OH).

Rendement = 90 %.

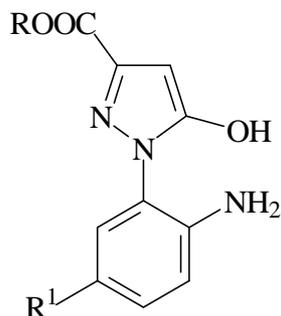
IR (KBr) : 3205,8 cm⁻¹ (NH); 1720,56 cm⁻¹ (COOC₂H₅) ; 1496,8 cm⁻¹ (NO₂).

¹H-RMN (CDCl₃) : 3,61 ppm (s,2H,CH₂); 1,27 ppm (t,3H,OCH₂CH₃); 1,36 ppm (t,3H,OCH₂CH₃); 4,18 ppm (q,2H,OCH₂CH₃) ; 4,38 ppm (q,2H,OCH₂CH₃) ; 6,98 ppm (t,H_{arom}); 7,56 ppm (t, H_{arom}); 8,00 ppm (d, H_{arom}); 8,19 ppm (d, H_{arom}); 13,96 ppm (s,1H,NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,57 et 14,69 ppm (OCH₂CH₃) ; 61,57 et 62,28 ppm (OCH₂) ; 40,34 ppm (CH₂); 116,64 ; 121,02 ; 126,34 et 136,17 ppm (C_{arom}); 133,65 ppm (CN); 129,97 ppm(CNO₂); 140,72 ppm (N=C) et 164,20 et 170,66 ppm (COO).

MS : m/z (% intensité relative): 323 (M⁺, 98), 277 (85), 250 (42), 231 (100), 204 (4), 185 (5), 150 (24), 132 (8), 106 (27), 90 (22), 78 (90), 64 (23), 51 (43).

3.5. Préparation de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de dialkyle 5a-c



0,003 mole de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle est suspendue dans 50 mL d'alcool correspondant et après ajout de 0,01 g environ de Pd/C comme catalyseur est hydrogénée sous agitation à température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène (202 mL environ). Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous vide dans un évaporateur rotatif, le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après quelques instants. Ce dernier est recristallisé dans un peu d'alcool correspondant.



C₁₁H₁₁N₃O₃ (233,23 g/mol) ; cristaux marron foncé.

P_f = 168-170 °C (CH₃OH).

Rendement = 70 %.

IR (KBr) : 3460 et 3375,5 cm⁻¹ (NH₂) ; 1716,7 cm⁻¹ (COOCH₃).

¹H-RMN (DMSO-d₆) : 3,90 ppm (s,3H,OCH₃); 5,98ppm (s,1H,CH); 6,66 (t, H_{arom});

6,86(d, H_{arom}) . 7,16 (m, 2H_{arom} et 1H,NH₂) ; 8,80 ppm (s,1H,OH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) : 51,73 ppm (OCH₃) ; 32,59 ppm (CH); 127,47 ; 116,52 et

129,60 ppm (C_{arom}); 122,77 ppm (CN); 142,09 ppm (N=C); 143,95 (CNH₂); 153,80 ppm (COH); 162,61 ppm (COO).

MS : m/z (% intensité relative): 233 (M⁺, 100), 201 (10) 173 (10) 147 (8), 134 (32), 119 (25), 106 (75), 92 (35), 80 (17), 65 (25), 52 (20).



C₁₁H₁₀O₃N₃Cl (267,5 g/mol); poudre blanche.

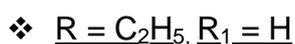
P_f=235°C (C₂H₅OH)

Rendement=50%.

IR (KBr) : 3452,69 et 3155,64cm⁻¹ (NH₂) ; 1705,12cm⁻¹ (COOCH₃) ; 763,83 cm⁻¹ (C-Cl).

¹H-RMN (DMSO-d₆) : 3,79 ppm (s,3H,OCH₃);6,01 ppm (s,1H,CH); 7,91 (t, H_{arom}); 7,32 ppm (d, H_{arom}); 7,68 ppm (m,2H_{arom},2H,NH₂); 8,40(s,1H,OH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) : 53,40 ppm (OCH₃) ; 32,59 ppm (CH); 116,23 ; 116,52 ; 127,47 et 129,60 ppm (C_{arom}); 122,77 ppm (CN); 142,09 ppm (N=C); 143,95 (CNH₂); 153,80 ppm (COH); 162,61 ppm (COO).



C₁₂H₁₃N₃O₃ (247,25 g/mol) ; cristaux blanc-pâle.

P_f = 158-160 °C (C₂H₅OH).

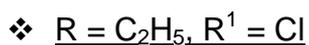
Rendement = 55 %.

IR (KBr) : 3470, 3380 cm⁻¹ (NH₂) ; 1720 cm⁻¹ (COOC₂H₅).

¹H-RMN (DMSO-d₆) : 1,25 ppm (t, 3H,OCH₂ CH₃); 4,22 ppm (q, 2H, OCH₂ CH₃); 5,91 ppm (s, CH); 6,65 ppm (t, 1H_{arom}) ;6,84 ppm (t, 1H_{arom});7,11(m,2H_{arom} et NH₂).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) : 60,31 ppm (OCH₂) ; 14,44 ppm (CH₃); 122,73 ; 116,42 ; 142,33 et 116,15 ppm (C_{arom}); 143,99 ppm (CN); 153,73 ppm (N=C); 129,57 (CNH₂); 127,50 ppm (COH); 162,13 ppm (CO₂) ;88,53 ppm(CH).

MS : m/z (% intensité relative): 247 (M⁺, 100), 201 (15) 174 (20) 147 (12), 134 (55), 120 (25), 106 (75), 92 (38), 79 (23), 65 (15), 53 (20)



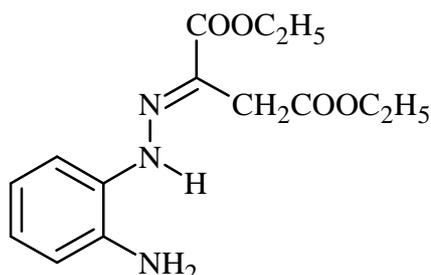
C₁₂H₁₂O₃N₃Cl (281,5 g/mol); Cristaux vert.

P_f=118-120°C(C₂H₅OH).

Rendement=70%.

IR (KBr) : 3240,51 et 3363,96 cm⁻¹ (NH₂) ; 1720,56 cm⁻¹ (COOC₂H₅) ; 759,97 cm⁻¹ (C-Cl).

3.6. Préparation de (E)-2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle 4 c



0,87g (0,003 mole) de (E)-2-nitrophétylhydrazono oxaloacétate de diéthyle est suspendu dans 50 mL d'éthanol et après ajout de 0,01 g environ de Pd/C comme catalyseur est hydrogénée sous agitation à température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène (202 mL environ). Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous vide dans un évaporateur rotatif, le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après quelques instants. Ce dernier est recristallisé dans un peu d'éthanol.

$C_{14}H_{17}O_4N_3$ (291 g/mol); Poudre marron

$P_f = 106-108^\circ C$ (C_2H_5OH)

Rendement=75%.

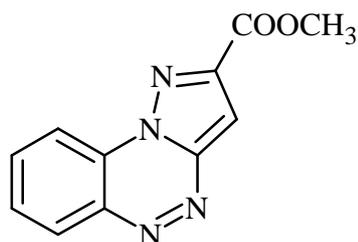
IR (KBr) : 3371,68 et 3460,41 cm^{-1} (NH_2); 1716,70 cm^{-1} ($COOC_2H_5$).

1H -RMN (DMSO- d_6) : 1,27 (t,3H, CH_2CH_3); 1,35 (t,3H, CH_2CH_3); 4,29 (q,2H, CH_2CH_3); 4,14 (q,2H, CH_2CH_3); 4,23 (s,2H, NH_2); 6,75-7,14 (m, 4 H_{arom}); 9,23 (s, NH).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 32,82 ppm (CH_2); 61,89 et 62,48 ppm (CH_3); 14,53 et 14,80 ppm (OCH_3); 117,18; 124,04; 119,97 et 118,58 ppm (C_{arom}); 130,69 ppm (CNH); 125,86 ppm (CNH $_2$); 135,71 ppm (N=C); 164,95 et 169,80 ppm (COO).

MS : m/z (% intensité relative): 293 ($[M^+$,19), 248 (8), 221 (20), 134 (7), 107 (100), 93 (22), 80(33).

3.7. Préparation de pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-2-carboxylate de méthyle 6



On dissout 0,21 g (0,07mole) de 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de diméthyle dans 9,6 mL d'eau distillé, 3 mL de THF et 1,56 mL de HCl concentré. Après refroidissement à 0°C on égoutte une solution de 0,06 g de nitrite de sodium dans 0,6mL d'eau distillée, la température ne doit pas dépasser 0°C. Le précipité formé est filtré et chauffé sous reflux dans 20 mL de méthanol pendant 5min. Après refroidissement le précipité formé est filtré.

$C_{11}H_8O_2N_4$ (228 g/mol); Poudre orange.

$P_f = 210-212^\circ\text{C}$ (CH_3OH).

Rendement = 30%.

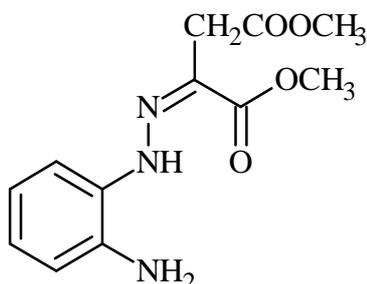
IR (KBr): $1701, 27\text{ cm}^{-1}$ (COOCH_3).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) : 3,79 ppm (s, 3H, OCH_3); 6,02 ppm (s, 1H, CH); 7,13 ppm (t, H_{arom}); 7,29 ppm (d, H_{arom}); 7,39 ppm (m, 2H_{arom}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d_6) : 51,78 ppm (OCH_3) ; 88,76 ppm (CH); 120,37 ; 121,93 ; 126,44 ; 127,52 ; 129,67 et 136,28 ppm (C_{arom}); 142,67 ppm (C=N); 154,08 ppm (CN) ; 162,47 ppm (COOCH_3).

MS : m/z (% intensité relative): 229 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 8), 215 (10) 170 (18) 156 (19), 134 (22), 119 (11), 106 (15), 91 (14), 63 (18).

3.8. Préparation de (Z)-2-aminophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle 7



0,003 mole de (Z)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle est suspendue dans 50 mL de méthanol et après ajout de 0,01 g environ de Pd/C comme catalyseur est hydrogénée sous agitation à température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène (202 mL environ). Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous vide dans un évaporateur rotatif, le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après quelques instants. Ce dernier est recristallisé dans un peu méthanol.

$C_{12}H_{15}O_4N_3$ (265 g/mol) ; Cristaux jaunes.

$P_f = 121-123\text{ }^\circ\text{C}$

Rendement = 90%.

IR (KBr) : $3390,97$ et $3441,12\text{cm}^{-1}$ (NH_2) ; $1739,84\text{cm}^{-1}$ (COOCH_3).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) : 3,54 ppm (s, 2H, CH_2 et 2H, NH_2); 3,72 ppm (s,3H, OCH_3); 3,81 ppm (s,3H, OCH_3); 6,83 ppm (m, 3 H_{arom}); 7,27(d, 1H, H_{arom}); 12,19 (s,1H,NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 39,26 ppm (CH_2); 52,53 et 52,24 ppm (OCH_3) ; 116,35 ; 120,57 ; 122,10 et 118,66 ppm (C_{arom}); 131,34 ppm (CN); 123,87 ppm (CNH_2); 134,91 ppm ($\text{N}=\text{C}$) et 164,12 et 171,89 ppm (COO).

MS : m/z (% intensité relative): 265 (M^+ , 30), 206 (15), 146 (10), 134 (9), 107 (100), 81 (34).

CONCLUSION

Les 2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle forment deux configurations diastéréoisomères (*E*) et (*Z*) qui 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 de (*E*)-2-nitrophénylhydrono oxaloacétate de diméthyle par hydrogénation catalytique aboutit à une cyclisation spontanée au dérivé 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle.

En revanche la réduction de (*E*)-2-nitrophénylhydrono oxaloacétate de diéthyle mène seulement à l'amine correspondante; la cyclisation a lieu seulement après chauffage dans l'éthanol. Une deuxième cyclisation menant au dérivé pyrazolo benzimidazole n'a pas eu lieu.

Le 1-(2-aminophényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle par une réaction de diazotation se cyclise en un nouveau pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-2-carboxylate de méthyle.

L'hydrogénation catalytique de (*Z*)-2-nitrophénylhydrono oxaloacétate de dialkyle opérée dans les mêmes conditions mène seulement à l'amine correspondante. Une cyclisation réductive en un quelconque hétérocycle 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.

Le dérivé pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine, qui n'est pas jusque là décrit dans la littérature, peut être encore fonctionnalisé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. K. Peter, C. Vollhardt, Neil E. Schore, *Traité de chimie organique* 4^e édition **2004** p.1104,
2. (a) H. Pellisier. *Tetrahedron* **2006**,62, 1619; (b) H. Pellisier, *Tetrahedron* **2006**,62, 2143; (c) D. J. Ramon, M. Yus. *Angew. Chem., Int.* **2005** Ed. 44, 1602; For recent reviews of asymmetric multicomponent and tandem reactions
3. A. Padwa, *S. Bur. Chem. Rev.* 104, 2401 **2004**.
4. N. Ono *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**
5. S. Hauptmann, *Struktur und reaktion in der Chemie*, VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, 2. Auflage, **1992**, 352
6. T. Satoh , N. Mizu , M. Nishiki , Y. Inoue , Y. Ooi , *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29,1443
7. W. Roszkiewicz , M. Wozniak , *Synthesis* **1976** , 691
8. R. B. Woodward , *Org. Syn. Coll.*,**1955**, 3, 453
9. B. Horowska , A. Ledochowski , A. Potrykus , *Pol. J. Chem.* **1984**, 58, 603
10. T. E. Nickson , *J. Org. Chem.* **51** (1986) 3903
11. D. Huber , G. Andermann , G. Leclerc , *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 635
12. G. R. Ramage , G. TRAPPE ; *J. Chem. Soc.* **1952** , 4406
13. A. Er-Rhaimini ,R. Mornet , *Synthesis* **1988** , 154
14. H. H. Hodgson , E. R. Ward , *J. Chem. Soc.* **1947** , 327
15. H. M. Woodbunr , C. F. Stuntz , *Am. Soc.* **1950**, 72, 1361
16. R. Adams , J. H. Looker , *Am. Soc.*, **1951**, 73 , 1145
17. N. A. Silk , C. N. Martin ,*J. Chem. Res. (S)* **1987** , 247
18. G. Just , Z. Y. Wang , L. Chan , *J. Org. Chem.*,**1988**, 53, 1030
19. B. Kohne , K. Praefcke , *Liebigs Ann. Chem.* **1987** , 265
20. J. George , S. Chandrasekaran , *Synth. Commun.*, **1983**, 13, 495
21. R. A. Johnstone , A. H. Wilby , D. Entwistle , *Chem. Rev.* **1985**, 85, 129
22. S. Ram , R. E. Ehrenkaufner , *Synthesis* **1988** , 91
23. R. A. Rampulla , R. K. Russel , *Synth. Commun.*, **1986**, 16, 1229
24. J. G. Westra , *Carcinogenesis*, **1981**, 2, 355
25. C. S. Rondestvedt , T. A. Johnson , *Synthesis*, **1977**, 850
26. M. Petrini , R. Ballini , G. Rosini , *Synthesis*,**1987**, 713

27. R. T. Coutts , *J. Chem. Soc.* **1969**, 713
28. A. A. Banerjee , D. Mukesh , *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1275
29. S. R. Jayapradha and S. Muthusubramanian, *Indian Journal of Chemistry*, **2007**, 46B, 1645.
30. K. B. Abireimov, N. S. Mukhamedov, M. Zh. Aiymbetov and Kh. M. Shakhidoyatov, *Chemistry of heterocyclic Compounds*, **2010**, 46, 941
31. J.W. Hubbard, A.M. Piegols, B.C.G. Söderberg, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7077
32. S. K. Maegalla, G. J. Stevens, C. A. McQueen, A. Y. Chen, C. Yu, L. F Liu, L. R. Barrows, E. J. La Voie, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3434
33. Sandip K. Kundu, Mathew P. D. Mahindaratne, Maritza V. Quintero, Ande Bao and George R. Negete, *ARKIVOC* **2008**, 33
34. D. Li, R. Zhao, and E. J. La Voie, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2802
35. D. Q. Shi, Z. Y. Li, G. L. Dou, C. L. Shi, X. S. Wang, S. J. Ji, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **2007**, 28, 1889 ; *Chem. Abstr.* **2007**, 149, 355834
36. B. A. Insuasty, H. Torres, J. Quiroga, R. Abonia, R. Rodriguez, R. Nogueras, M. Sanchez, A. Saitz, S. L. Alvarez, S. A. Zacchino, *J. Chil. Chem. Soc.* **2006**, 51, 927
37. J. A. Valderrama, H. Pessoa-Mahana, G. Sarras, R. Tapia, *Heterocycles* **1999**, 51, 2193
38. A. V. Vlaskina and V. P. Perevalov, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2006**, 42, 1046
39. M. Khodja, S. Moulay, H. Boutoumi and H. Wilde, *Heteroatom Chemistry*, **2006**, 17, 166.
40. P. T. Parvatkar, P.S. Parameswaran and S. G. Tilve, *Tetrahedrons Letters*, **2008**, 48, 7870
41. M. Khoja, D. Sicker and H. Wilde, *Heterocycles*, **1994**, 37, 401
42. K. H. Weber, A. Bauer, K. H. Hauptmann, *Liebigs Ann. Chem.*, **1972**, 128
43. T. A. Stroganova and V. K. Vasilin, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2009**, 45, 1151
44. Virender Singh, Samiran Hutait and Saujay Batra, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3454
45. Virender Singh, Samiran Hutait and Saujay Batra, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3454

46. Eyad A. Younes, Ahmad Q. Hussein, Mitchell A. May and Frank R. Fronczek, *ARKIVOC*, **2011**, 322
47. A. Bischler, *B. 22*, 2801 (**1889**)
48. R. S. Kapil, J. P. Mittal, S. K. Titus and S. S. Joshi *J. Indian Chem. Soc.* Vol. 37, N^o1, (1960)
49. S. T. Heller, S. R. Natarajan, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2675
50. F. Gosselin, P. D. O'Shea, R. A. Webster, R. A. Reamer, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, *Synlett*, **2006**, 3267
51. L. C. Chou, L.-J. Huang, J.-S. Yang, F.-Y. Lee, C.-M. Teng, S.-C. Kuo, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 1732
52. 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
53. Y. Xia, C. -D. Fan, B. -X. Zhao, J. Zhao, D. -S. Shin, J. -Y. Miao, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 2347
54. A. M. Farag, A. S. Mayhoub, S. E. Barakat, A. H. Bayomi, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 881
55. B. S. Gerstenberger, M. R. Rauckhorst, J. T. Starr, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2097
56. Abdel-Rahman Farghaly, *ARKIVOC*, **2010** (xi) 177
57. F. A. Rosa, P. Machado, P. S. Vargas, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *Synlett*, **2008**, 1673
58. J. OTT. A. Levai, *Arch. Pharm. (Weihelm)*, **1990**, 323, 601
59. B. J. Balcom, N. O. Petersen, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1922
60. G. A. Olah, A-H. Wu, O. Farooq, *Synthesis*, **1989**, 568
61. E. Vowinkel, J. Bartel, *Chem. Ber.* **1974**, 107, 1221
62. P. Knochel, D. Seebach, *Synthesis*, **1982**, 1017
63. Sh. M. Radwan, A. M. Kamal El Dean and E. A. Bakhite, *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, 52, 303
64. E. B. Tsupak and M. A. Shevchenko, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2006**, 55, 2265
65. Yu. M. Volovenko, *Chem. Hetero. Comp.*, **1997**, 33, 750

66. Phillip A. Abbott, Roger V. Bonnert, Moya V. Caffrey, Peter A. Cage, Andrew J. Cooke, David K. Donald, Mark Furber, Steve Hill and Jane Withnal, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3185
67. G.Ciciani, M. Coronello, G. Guerrini, S.Selleri, M.Cantore, P. Failli, E. Mini, A. Costanzo, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 90409