

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Génie Chimique

Intitulé du mémoire

Synthèse des dérivés d'hétérocycliques azotés par réduction catalytique

Présenté par :

- M^{lle} TISSELI Amel

- M^{lle} BEN DAR Meriem

Encadré par :

- Dr. CHEURFA Zahia

Année Universitaire 2021/2022

REMERCIEMENTS

Grâce à Dieu, nous avons abouti à la concrétisation de ce travail.

En préambule à ce mémoire, nous souhaiterons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Que notre promotrice Dr. CHEURFA ZAHIA trouve ici nos vifs remerciements pour avoir accepté de nous encadrer tout au long de ce travail, pour son amabilité, sa disponibilité, son aide, ses conseils, ces suggestions et le temps qu'elle a bien voulu nous consacré malgré ses charges académiques et professionnelles.

Nous tenons à remercier l'ensemble des membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait d'accepter d'examiner et de juger notre modeste travail.

Que tout enseignant nous ayant fait bénéficier de son savoir durant tout notre cursus universitaire, trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

Nous n'oublions pas nos familles, et spécialement nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Enfin, nous ne saurons oublier dans ces remerciements tous ceux qui nous ont aidés pour mener à bien ce travail dans de bonnes conditions.

DEDICACES

Merci à mon DIEU qui m'a donné la force pour accomplir ce mémoire.

C'est avec un très grand honneur que je dédie ce modeste travail aux :

*Personnes les plus chères au monde mes parents qui m'ont toujours encouragée
et m'ont tout donné pour atteindre mon but.*

A mes frères et ma sœur.

A mon futur époux.

A tout ma grande famille.

A ma promotrice madame Cheurfa Zahia qui m'a toujours encouragé.

A mes enseignants et professeurs du primaire à l'université.

A tous ceux qui m'ont transmis leurs connaissances.

T. Amel

DEDICACES

Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donnée la force et la patience.

Aux êtres les plus chers, mes parents.

A mon père.

Mon plus haut exemple et mon modèle persévérance pour aller toujours de l'avant et ne jamais baisser les bras. Pour son enseignement continu à m'apprendre les vraies valeurs de la vie et pour ses précieux conseils.

J'espère que cette thèse sera à la hauteur de tes attentes et qu'elle soit l'accomplissement de tous ces efforts.

A très ma mère.

À celle qui m'a donné la vie. le symbole de tendresse, qui c'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite pour son affection, sa patience, sa compréhension, sa disponibilité, son écoute permanent et son soutien sans égal dans les moments les plus difficiles de ma vie et son aide si précieuse qui a rendu possible la soutenance de ce mémoire.

Là où je suis arrivée aujourd'hui c'est à vous Mes Chers Parents que je le dois .que Dieu vous Garde

A tous mes proches et frères.

Je vous remercie pour votre soutien moral. Dans ce travail, je vous dédie le fruit de mon effort.

C'est Mon tous Reine.

B. Meriem

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

DEDICACES

SOMMAIRE

Liste des schémas

Liste des figures

RESUME

INTRODUCTION GENERALE

CHAPITRE 1 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. Introduction.....	17
1.2. Réduction des composés nitrés.....	17
1.3. Hydrogénation catalytique.....	18
1.4. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive.....	20

CHAPITRE 2 : PARTIE EXPERIMENTALE

2.1. Appareillages Utilisés.....	29
2.2. Produits Utilisés.....	31
2.3. Préparation de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.....	32
2.4. Préparation de (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de méthyle.....	33
2.5. Préparation des dérivés pyrazoles.....	34

2.6.	Préparation des dérivés pyrazolo, imidazo, pyridine carboxylate de méthyle.....	35
2.7.	Préparation de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)-hydrazono-glutarate de diméthyle.....	36
2.8.	Préparation du 1-(3-amino-2-pyridyl)-4,5-dihydropyridazino carboxylate de méthyle.....	37

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSION

3.1.	Synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.....	39
3.2.	Synthèse de (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de diméthyle.....	40
3.3.	Cyclisation réductive de (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de diméthyle.....	42
3.4.	Cyclisation du dérivé 3-amino-2-pyridyl-5-hydroxy-pyrazole carboxylate de méthyle.....	44
3.5.	Synthèse de (E)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutamate de diméthyle.....	46
3.6.	Réduction de (E)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutamate de diméthyle.....	48

CONCLUSION GENERALE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXE

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 3.1 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.....	38
Schéma 3.2 : Synthèse de (<i>E</i>)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazono-oxaloacétate de diméthyle.....	40
Schéma 3.3 : Cyclisation réductive de (<i>E</i>)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono- Oxaloacétate de diméthyle.....	42
Schéma 3.4 : Cyclisation du dérivé 3-amino-2-pyridyl-5-hydroxy-pyrazole carboxylate de méthyle A	44
Schéma 3.5 : Synthèse de (<i>E</i>)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutarate de diméthyle.....	46
Schéma 3.6 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de (<i>E</i>)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutarate de diméthyle menant au composé A'	48

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 :	Mécanisme de la réduction par hydrogénation catalytique.....	19
Figure 2.1 :	2-hydrazino-3-nitropyridine.....	31
Figure 2.2 :	(E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono oxaloacétate de méthyle.....	32
Figure 2.3 :	Les dérivés pyrazoles.....	33
Figure 2.4 :	Des dérivés pyrazolo, imidazo, pyridine carboxylate de méthyle.....	34
Figure 2.5 :	(E)-(3-nitro-2-pyridyl)-hydrazono-glutarate de diméthyle.....	35
Figure 3.1 :	Spectre IR de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.....	39
Figure 3.2 :	Spectre IR de (E)-3-nitro-2-pyridylhydrazono-oxaloacétate de diméthyle.....	41
Figure 3.3 :	Spectre IR de 3-amino-2-pyridyl-5-hydroxy-pyrazole carboxylate de méthyle A	43
Figure 3.4 :	Spectre IR dérivé pyrazolo imidazo pyridine B	45
Figure 3.5 :	Spectre IR de (E)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutarate de diméthyle.....	47

LISTE DES ABREVIATIONS

Groupements fonctionnels et composés chimiques :

AC :	Acitélane	KBr :	Bromure de potassium
Ac OEt :	Acétate d'éthyle	MeOH :	Méthanol
Br :	Brome	NaNO ₂ :	Nitrite de sodium
CH ₃ CN :	Acétonitrile	Ni :	Nickel
CH ₃ COCH ₃ :	Acétone	Ni- Raney :	Nickel de Raney (catalyseur solide)
CO ₂ CH ₃ :	Ethanoate	N ₂ H ₄ :	Hydrazine
CO :	Monoxyde de carbone	NO :	Nitro
COO :	Carboxyle	NO ₂ :	Dioxyde d'azote
DMF :	Diméthyl-formamide	OMe :	Methylthaizolo
Dppp :	Diphényl-phosphino propane	Pd/C :	Palladium sur charbon
Et ₃ N :	triéthylamine	Pd (dba) :	Bis dibenzylidène acétone de Palladium
EtOH :	Ethanol	Ru :	Ruthénium
HCl :	Acide chlorhydrique	Rh :	Rhodium
HCOOPh :	Acide benzoïque	THf :	Tétrahydrofurane

ملخص

في العمل الحالي، قمنا بتطوير توليفة من دورات النيتروجين غير المتجانسة الجديدة.

تم الحصول على ميثيل (3-نيترو-2-بيريديل) اوكسالو اسيتات للمثيل عن طريق إضافة 2-هيدرازينو-3-نيتروبيريدين إلى ميثيل أسيتيلين ديكاربوكسيلات. ومع ذلك، تم الحصول على ثنائي ميثيل (3-نيتروبيريدين-2-يل) هيدرازونوجلوتارات عن طريق تكثيف مجموعة لكاربونيل مع المجموعة لأمينية المكونة من 2-هيدرازينو-3-نيتروبيريدين.

الأيزومر (E) (3-نيترو-2-بيريديل) اوكسالو اسيتات للمثيل يدور تلقائيًا عن طريق الهدرجة التحفيزية إلى مشتق البيرازول الجديد. من ناحية أخرى، أعطت الهدرجة التحفيزية للهيدرازون (3-نيتروبيريدين-2-يل) ثنائي ميثيل هيدرازونوجلوتارات خليط زيتي.

تفاعل الأيزومر (E) (3-نيترو-2-بيريديل) هيدرازونو أوكسالو اسيتات للمثيل أيزومر في ظل ظروف مواتية من المحتمل أن يؤدي إلى ظهور مشتق بيرازولو-إيميدازو-بيريدين جديد.

المركبات المحضرة تم تمييزها بواسطة قياس الطيف الضوئي بالأشعة تحت الحمراء. ومع ذلك، فإن التوصيف بواسطة

الرنين المغناطيسي النووي ^1H و ^{13}C NMR والتحليل الطيفي الشامل ضروري لتأكيد هذه النتائج.

الكلمات المفتاحية = الهيدرازون، الهدرجة التحفيزية، الاختزال.

RESUME

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

Les (3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de méthyle a été obtenu par l'addition nucléophile de la 2-hydrazino-3-nitropyridine sur l'acétylène dicarboxylate de méthyle. Cependant le (3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutarate de diméthyle a été obtenu par condensation du groupement carbonyle avec le groupement amino de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.

L'isomères (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de méthyle se cyclise spontanément par hydrogénation catalytique en de nouveau dérivé pyrazole. Par contre l'hydrogénation catalytique de l'hydrazone (3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutarate de diméthyle a donné un mélange huileux.

La réaction de diazotation de l'isomère (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de méthyle dans les conditions favorables a donné probablement lieux à un nouveau dérivé pyrazolo-imidazo-pyridine.

Les composés synthétisés ont été caractérisés par la spectrophotométrie IR. Cependant une caractérisation par RMN ^1H et ^{13}C et la spectroscopie de masse est nécessaire pour confirmer ces résultats.

Mots clés: Hydrazone, hydrogénation catalytique, réduction.

ABSTRACT

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

Methyl (3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacetate was obtained by the nucleophilic addition of 2-hydrazino-3-nitropyridine to methyl acetylene dicarboxylate. However, dimethyl (3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutarate was obtained by condensation of the carbonyl group with the amino group of 2-hydrazino-3-nitropyridine.

The isomer (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacetate of methyl cyclizes spontaneously by catalytic hydrogenation to the new pyrazole derivative. On the other hand, the catalytic hydrogenation of hydrazone (3-nitropyridin-2-yl) dimethyl hydrazonoglutarate gave an oily mixture.

The diazotization reaction of methyl (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacetate isomer under favorable conditions probably gave rise to a new pyrazolo-imidazo-pyridine derivative.

The synthesized compounds were characterized by IR spectrophotometry. However, characterization by ^1H and ^{13}C NMR and mass spectroscopy is necessary to confirm these results.

Keywords: Hydrazone, catalytic hydrogenation, reduction.



INTRODUCTION
GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Les hétérocycles forment une classe de composés organiques comportant un cycle constitué d'atomes au moins deux différents. Il s'agit généralement du carbone et un hétéroatome tel l'oxygène, l'azote, le phosphore ou le soufre.

Les hétérocycles sont des composés chimiques très intéressants dans la recherche scientifique en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

Les composés hétérocycliques azotés sont très largement distribués dans la nature et sont particulièrement importants en raison de leur grande d'activités biologiques associées à cette classe de substances. Plusieurs de ces composés importants contiennent des noyaux hétérocycliques, par exemple la plupart des membres du complexe de la vitamine B, des alcaloïdes, des antibiotiques, de la chlorophylle, d'autres pigments végétaux, des acides aminés, des colorants, des médicaments, des enzymes, du matériel génétique, de l'ADN, etc.

[1]

Les composés hétérocycliques contenant l'atome d'azote sont aussi considérés comme des médicaments ils sont utilisés soit comme agents uniques ou en association, pour cela leur préparation est devenue importante dans ces dernières années. [2]

Le développement des nouvelles méthodes pour la synthèse des composés hétérocycliques azotés représente un grand challenge dans la synthèse organique et dans la chimie médicinale. En raison de leurs intérêts pharmacologiques élevés, il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse qui sont décrites dans la littérature, depuis longtemps. [3 – 4 - 5]

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la synthèse des dérivés de pyrazoles et de pyridazines par cyclisation réductive à partir des composés ortho nitrés aromatiques appropriés.

L'hydrogénation catalytique est l'une des voies la plus utilisée dans cette voie de synthèse. Cette méthode consiste en une réaction de la molécule à réduire avec de l'hydrogène moléculaire H_2 en présence d'un catalyseur Pd/C.

Le but du présent travail est donc la synthèse de nouveaux hétérocycles azotés par cyclisation réductive :

Pour cela les objectifs suivants sont à réaliser :

- Synthèse et caractérisation de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.
- Synthèse et caractérisation des isomères (*E*)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazones d'ester méthylique de l'acide oxaloacétique.
- Synthèse et caractérisation d'isomères (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazones de 2-oxoglutarate de diméthyle.
- Etude de la réduction de ces isomères par :
 - Hydrogénation catalytique.
 - Autres méthodes de réduction.



CHAPITRE 1

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. Introduction :

La chimie des hétérocycles est un élément central de la chimie organique et de la biochimie, qui repose sur un ensemble de structures spécifiques : des composés organiques de structure cyclique contenant au moins un hétéroatome le plus souvent l'azote, l'oxygène ou le soufre.

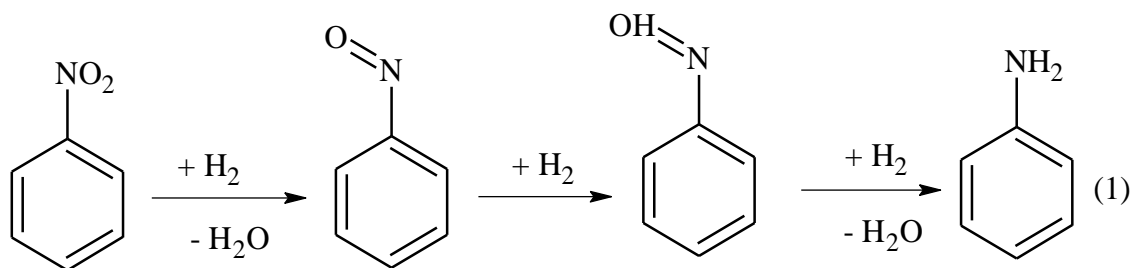
Les résultats bibliographiques les plus récents révèlent un intérêt grandissant pour les hétérocycles azotés du fait de leurs applications dans les domaines les plus divers tels la biologie, la pharmacie ou la chimie industrielle. [6]

1.2. Réduction des composés nitrés :

Nombreux hétérocycles azotés sont obtenus par réduction des composés ortho nitro aromatiques appropriés.

Les dérivés nitrés constituent des intermédiaires de synthèse très importants, car leur réduction est une des meilleures préparations des amines aromatiques, par exemple synthèse de l'aniline par réduction du nitrobenzène.

On pense que la réduction se déroule en plusieurs étapes. Tout d'abord, le groupe nitro est réduit en un groupe nitroso, suivit, par une réaction d'hydratation, d'un groupe hydroxylamine. Une autre étape de réduction donne ensuite l'amine. [7] Equation (1).

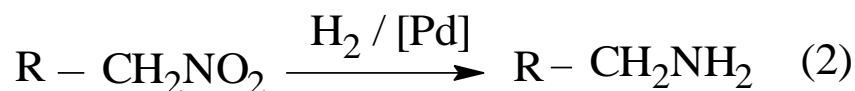


La réduction des composés aromatiques ortho-nitrés appropriés peut mener directement à la formation d'hétérocycles azotés si les produits de réduction réagissent par addition, condensation ou substitution intramoléculaire avec les autres groupements fonctionnels par formation d'une liaison C-N. Les réactions de ce type sont habituellement désignées comme des cyclisations réductives.

1.3. Hydrogénation catalytique :

L'hydrogénation catalytique des composés nitrés aromatiques est communément utilisée pour la préparation d'amines aromatique, qui sont des intermédiaires importants dans l'industrie agrochimiques, pharmaceutique et l'industrie des colorants. [8]

Les amines aromatiques correspondantes aux composés nitrés aromatiques peuvent être préparées industriellement par hydrogénation catalytique en phase liquide ou en phase vapeur en présence d'un catalyseur supporté à base d'un métal de transition, tel le platine, le nickel ou le palladium, et une source d'hydrogène. Les dérivés nitrés aliphatiques peuvent être réduits en amines par simple hydrogénation. La réduction des dérivés aromatiques conduit aux amines aromatiques ou aux hétérocycles azotés. [9] Equation (2).



La réaction d'hydrogénation est utilisée dans de nombreux domaines, en particulier en pétrochimie (transformation d'alcènes en alcanes) et dans l'industrie agroalimentaire (hydrogénation de graisses insaturées en graisses saturées). [10]

La réaction d'hydrogénation implique généralement trois espèces :

- Le réactif à hydrogéner est un composé chimique qui présente une (ou plusieurs) liaison(s) multiple(s).
- La source d'hydrogène est souvent du dihydrogène gazeux (H₂) produit obtenu industriellement par reformage des hydrocarbures.

- Le catalyseur permet de faire démarrer la réaction. Les métaux du groupe du platine sont, dans ce cas, des catalyseurs particulièrement efficaces. Certains métaux non précieux, comme le nickel, sont plus économiques mais moins performants. [11]

Le catalyseur a pour rôle de faciliter l'addition de H₂ moléculaire en créant des liaisons entre les atomes H et la surface du catalyseur. Cette adsorption est généralement réalisée par l'intermédiaire d'un support inerte (charbon, alumine...), sur lequel est déposé le catalyseur métallique finement divisé. (Voir Figure 1.1).

Catalyseur couramment utilisée : Pt, Pd, Ni, et à degré moindre Rh et Ru. [12]

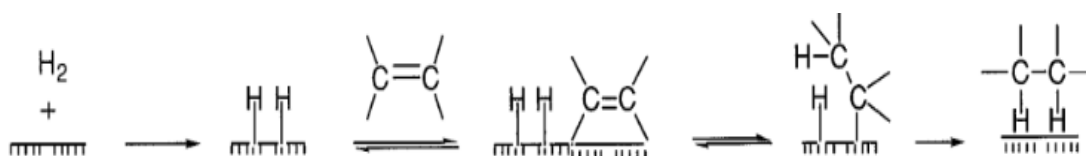


Figure 1.1 : Mécanisme de la réduction par hydrogénation catalytique.

La réaction d'hydrogénation a été décrite pour la première fois en 1897 par le chimiste français Paul Sabatier qui est considéré comme le père des procédés d'hydrogénation. En 1897, il a découvert que l'introduction de traces de nickel comme catalyseur facilitaient l'addition de l'hydrogène sur des hydrocarbures gazeux, procédé connu à présent sous le nom de procédé de Sabatier. Ses nombreux travaux sur l'hydrogénation des composés organiques lui ont valu entre autres l'attribution du prix Nobel de chimie en 1912, conjointement avec un autre chimiste français, Victor Grignard.

L'hydrogénation a alors été utilisée dans de nombreux procédés:

- Wilhelm Normann a obtenu en 1902 en Allemagne, et en 1903 au Royaume-Uni un brevet sur l'hydrogénation des huiles liquides, ce qui allait devenir une nouvelle industrie à l'échelle mondiale.
- Le procédé Haber-Bosch, procédé d'une grande importance commerciale, décrit pour la première fois en 1905, utilise l'hydrogénation du diazote. [10]

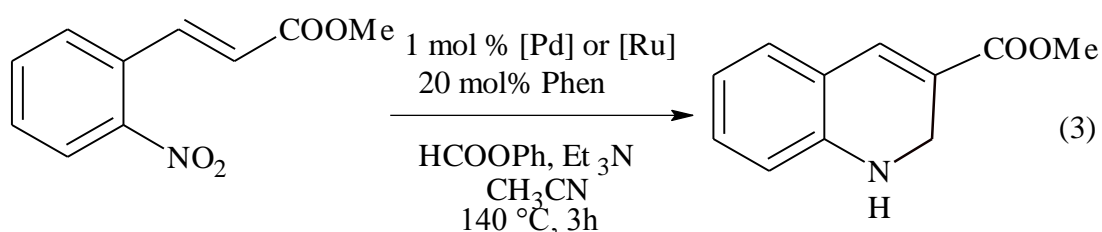
1.4. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive :

La littérature rapporte plusieurs exemples de cyclisation réductive des composés nitrés. Cette dernière offre une possibilité de synthèse d'hétérocycles azotés de 5, 6 et 7 membres.

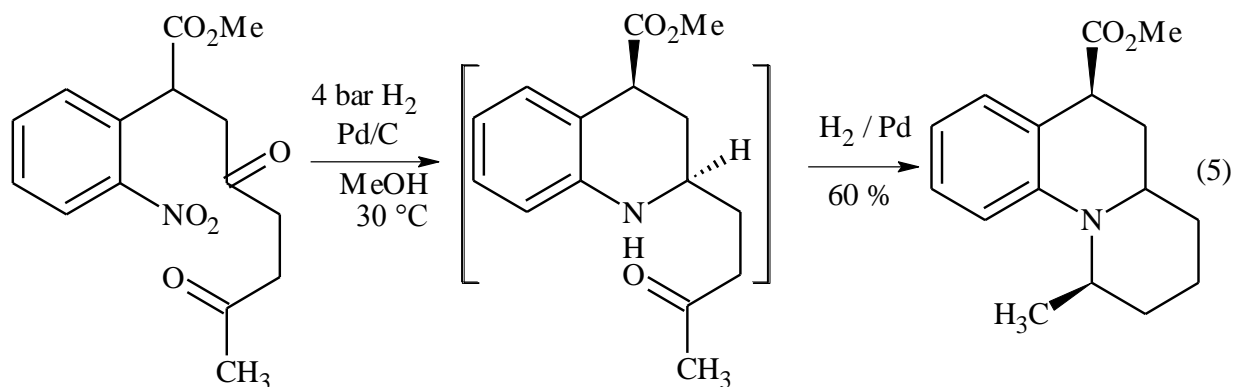
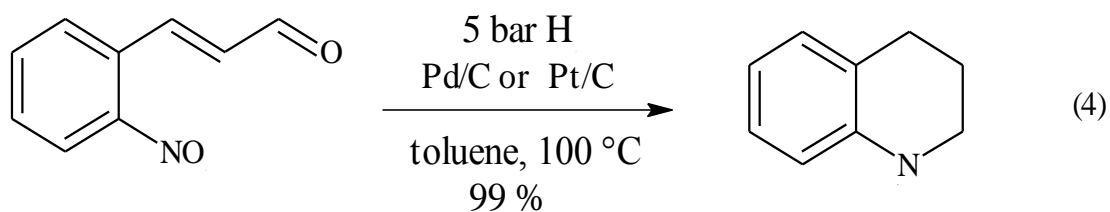
La formation d'hétérocycle de 5 et 6 membres se produit le plus souvent spontanément à cause de leur stabilité et de leur situation stérique plus favorable. En revanche la formation d'hétérocycle à 7 membres est plus exigeante et en règle générale ne se produit pas spontanément. Elle se déroule séparée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

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

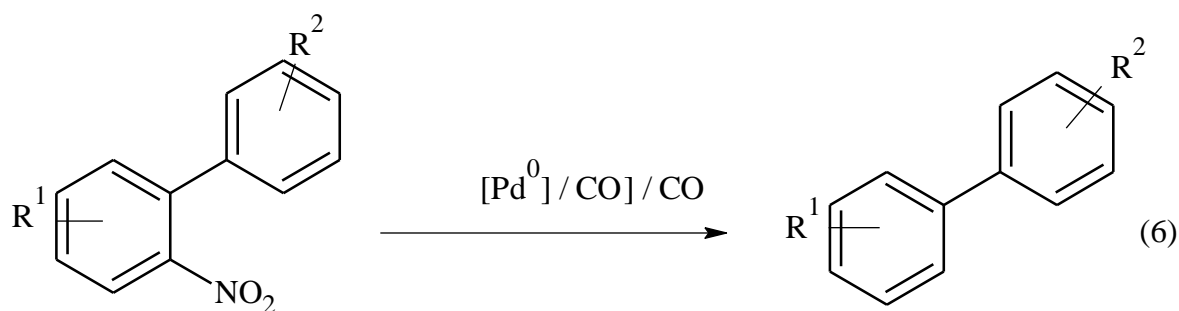
Un protocole très efficace, général et évolutif pour la préparation d'indoles et d'autres N hétérocycles à partir de nitroarènes convenablement substitués en utilisant des formiates d'alkyle et de phényle comme substitués de CO a été décrit. Le mécanisme de la réaction de décarbonylation du formiate de phényle et de la réaction de cyclisation a été donné comme suit [13]: Equation (3).



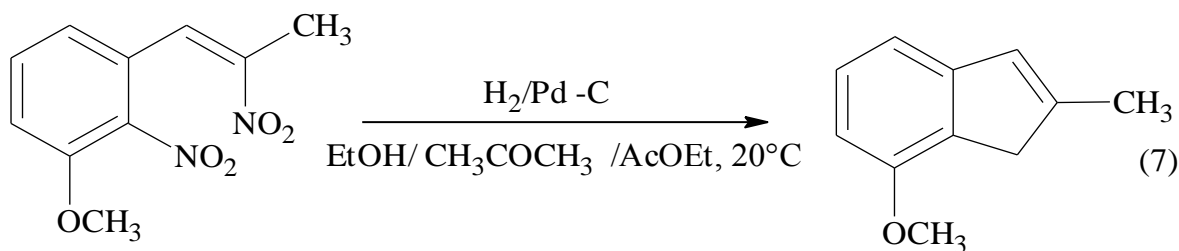
Exemples de synthèse en cascade d'hétérocycles bioactifs par amination/cyclisation réductrice impliquant des composés nitrés. Synthèse réductrice en cascade de tétrahydroquinolines. Equation (4). Synthèse réductrice en cascade des hexahydropyridoquinoléines. [14] Equation (5).



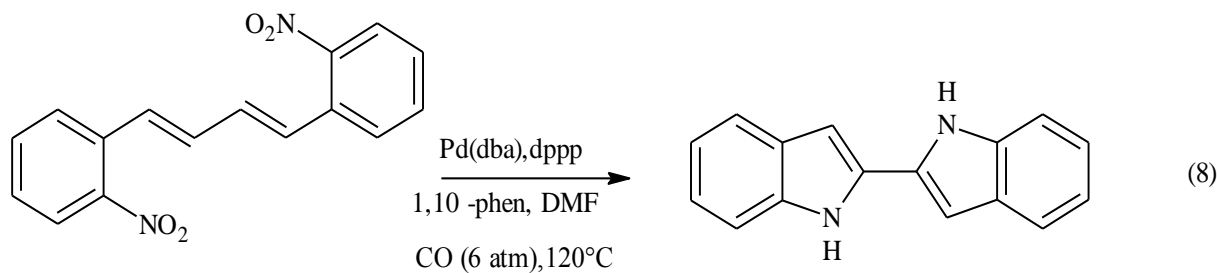
Une cyclisation réductive catalysée par palladium/phénanthroline d'o-nitrobiphényles en 9H-carbazoles opérée par du CO libéré est décrite [15] : Equation (6).



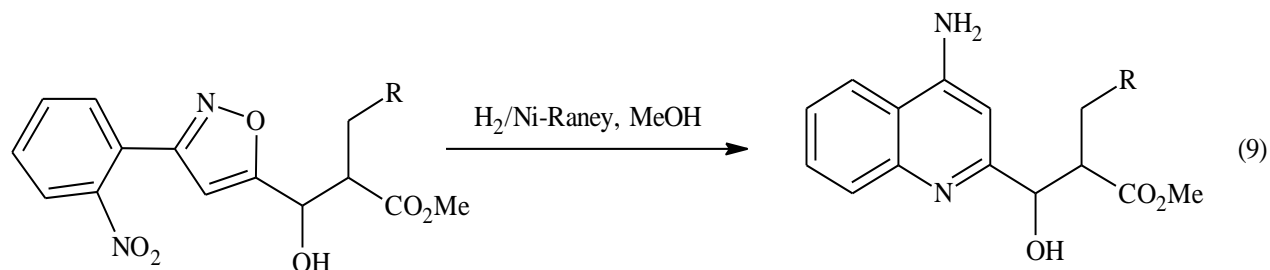
La 7-méthoxy-2-méthyl-1H-pyrrolo [2,3-c] pyridine est obtenue avec un rendement de 66% à partir de 2-méthoxy-3-nitro-4-(2-nitro-propényl) pyridine par hydrogénation catalytique dans l'éthanol, l'acétone et l'acétate d'éthyle. [16] Equation (7).



Une double cyclisation réductive catalysée par le palladium, en présence de monoxyde de carbone à 120 °C dans le N, N-diméthyl formamide, du 1,4-bis (2-nitrophenyl)-1, 3-butadiènes à donner le 2,2'-Bi-1H-indoles avec un bon rendement. [17] Equation (8).

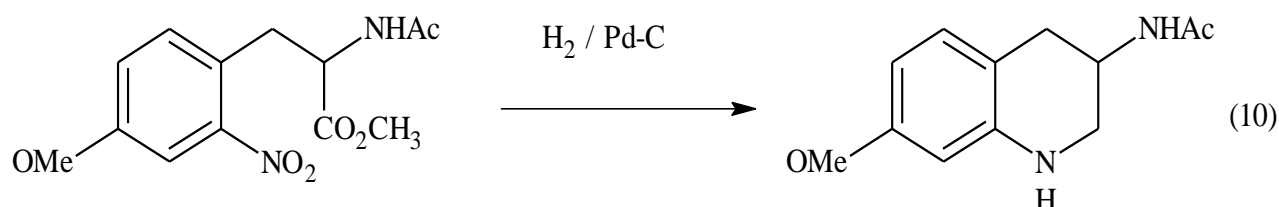


Le dérivé 4-aminoquinoléine est accessible par cyclisation réductive du dérivé 3-(2-nitrophényl)-1,2-oxazole au moyen de Ni de Raney dans le méthanol. [18] Equation (9).

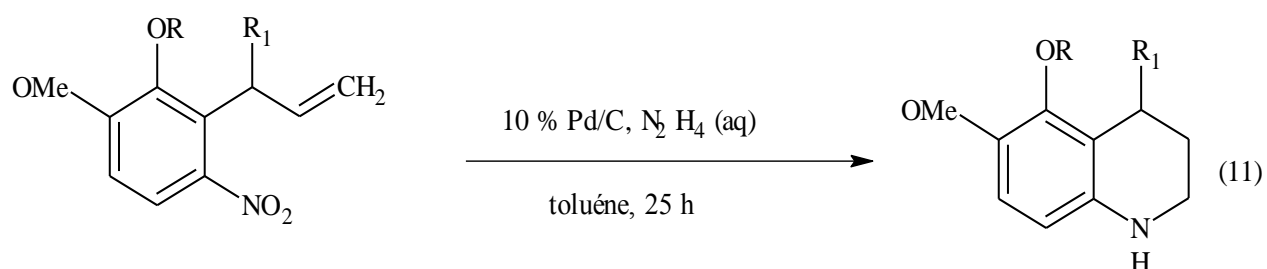


R = H, N-méthyl, pipérazinyl

Le N-(7-méthoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl) acétamide est obtenu par cyclisation réductive par hydrogénation catalytique de 2-(acétylamino)-3-(4-méthoxy-2-nitrophényl) propanoate de méthyle. [19] Equation (10).

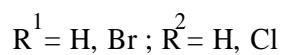
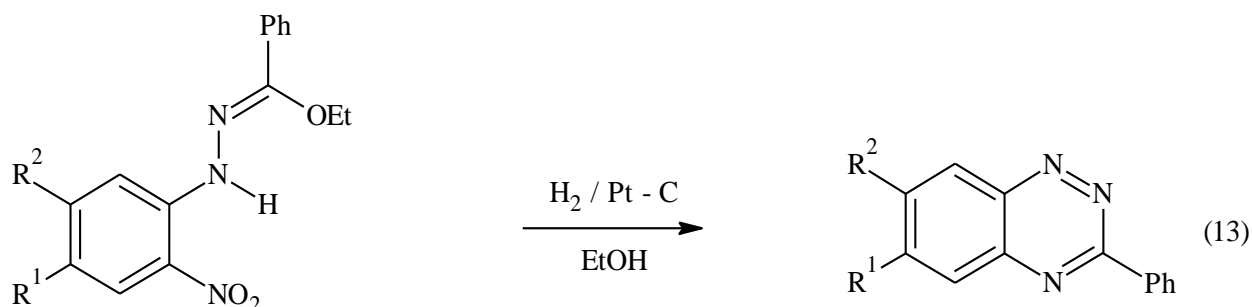
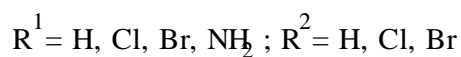
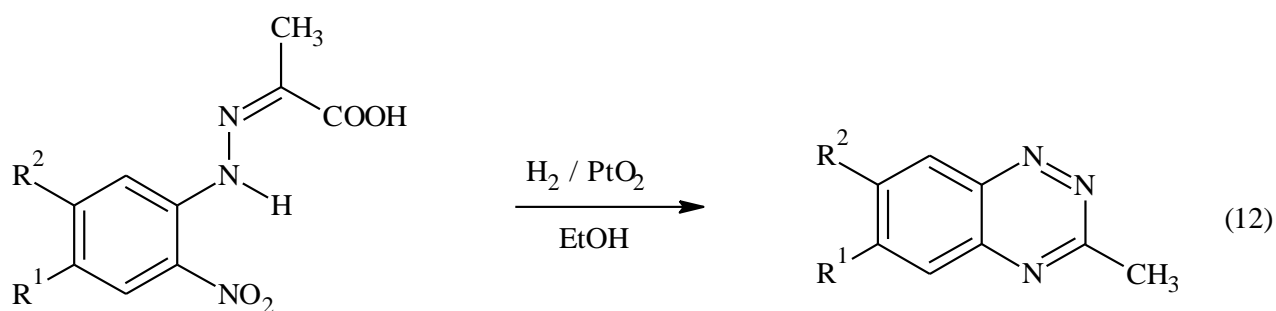


Une synthèse à haut rendement (84%) de 2-méthylindolines oxygénées est développée par une réduction de 2-allylnitrobenzènes avec Pd/C (10%) comme catalyseur, dans une solution aqueuse d'hydrazine. [20] Equation (11).

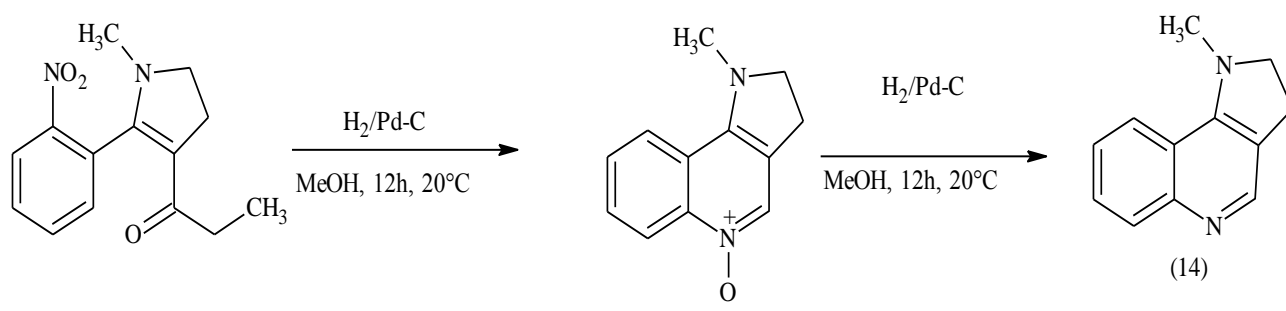


R = Me, isopropyl, n-buthyl, cyclopropyl, n-octhyl
R₁ = H, Me

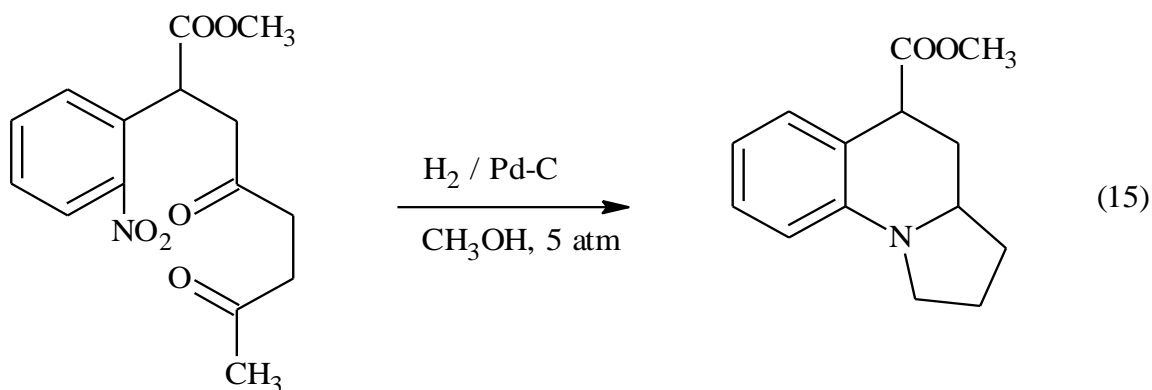
A l'égard de l'objectif de ce travail la synthèse des dérivés (1,2,4-benzotriazine) par cyclisation réductive occupe un intérêt particulier. [21] Equation (12) et (13).



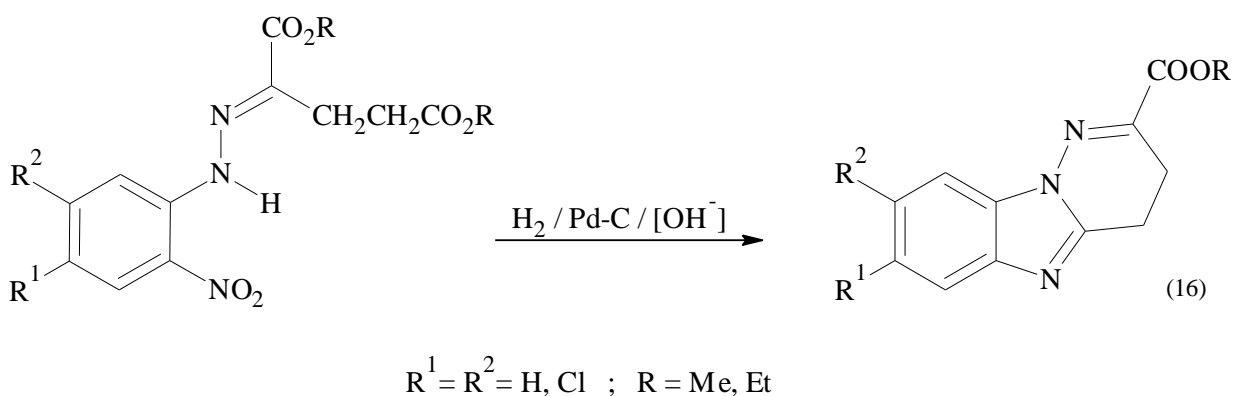
Un autre dérivé 1-méthyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo [3,2-c] quinoléine est accessible en deux étapes à partir de 1-[1-méthyl-2-(2-nitrophényl)-4,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl] propan-1-one par hydrogénation catalytique dans le méthanol avec un rendement de 38%. [22] Equation (14).



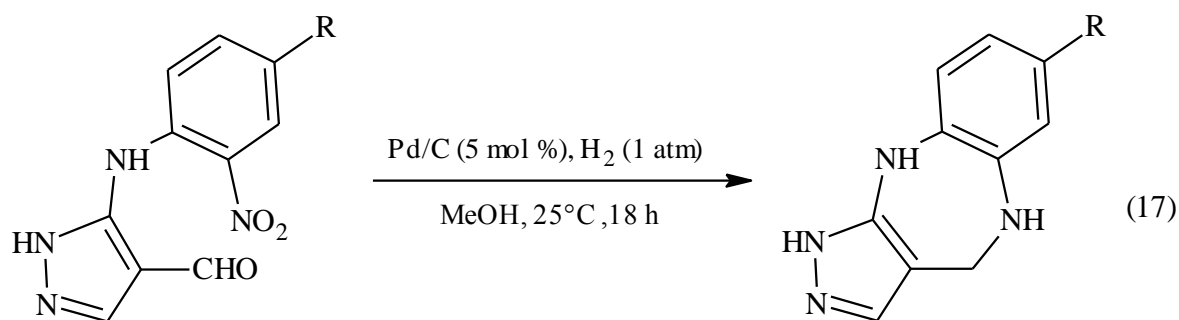
La synthèse des esters 4,5-hexahydropyrrolo [1,2] quinoléine-5-carboxyliques a été réalisée par une double cyclisation réductive à partir de 2-(2-nitrophenyl)-4,7-di-oxo heptanoate de diméthyle en présence de du Pd/C à 5%, avec un rendement qui dépasse les 64%. [23] Equation (15).



La cyclisation réductive de (*E*)-2-nitrophényl hydrazonoglutarate de dialkyle par hydrogénation catalytique avec traitement ultérieur du mélange réactionnel avec NaOH mène au dérivé pyridazino [1,6-a] benzimidazole. [24] Equation (16).

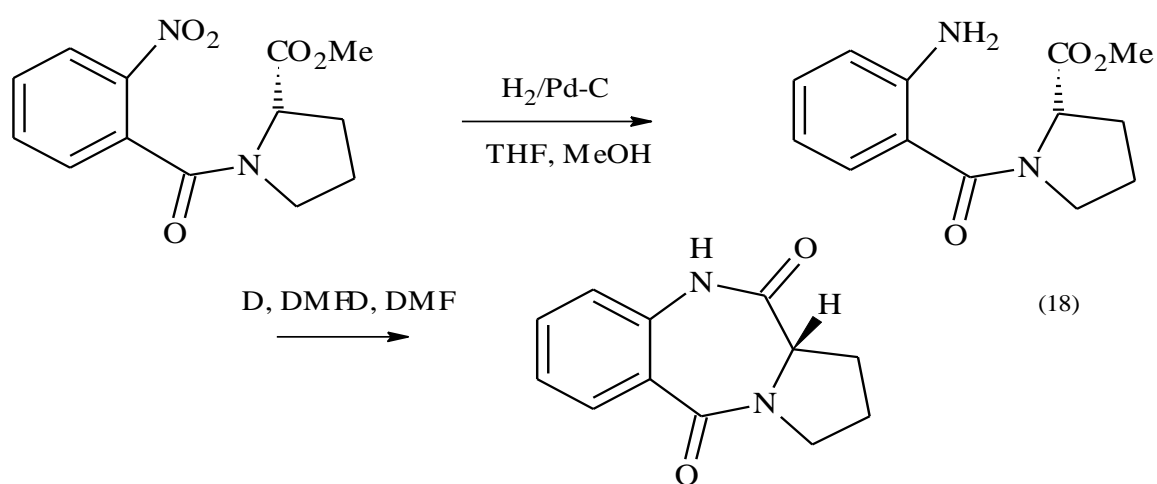


Le dérivé pyrazolo [1,4] benzodiazepine a été obtenu par une cyclisation réductive en une seule étape à partir du dérivé 5-[(2-nitrophényl) amino]-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde avec un rendement de 90%. [25] Equation (17).

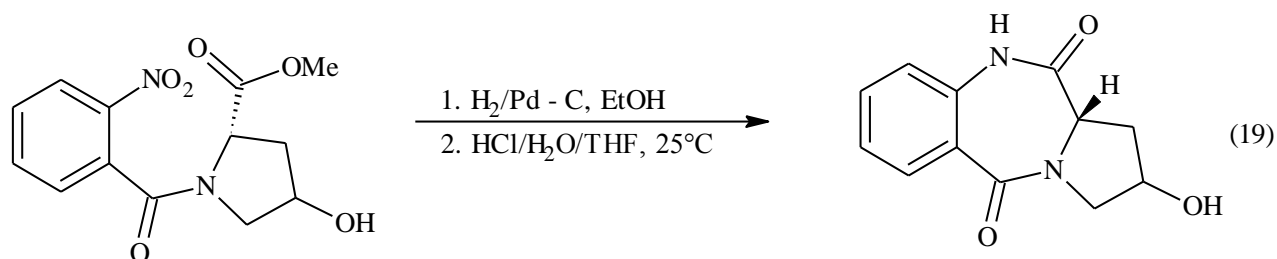


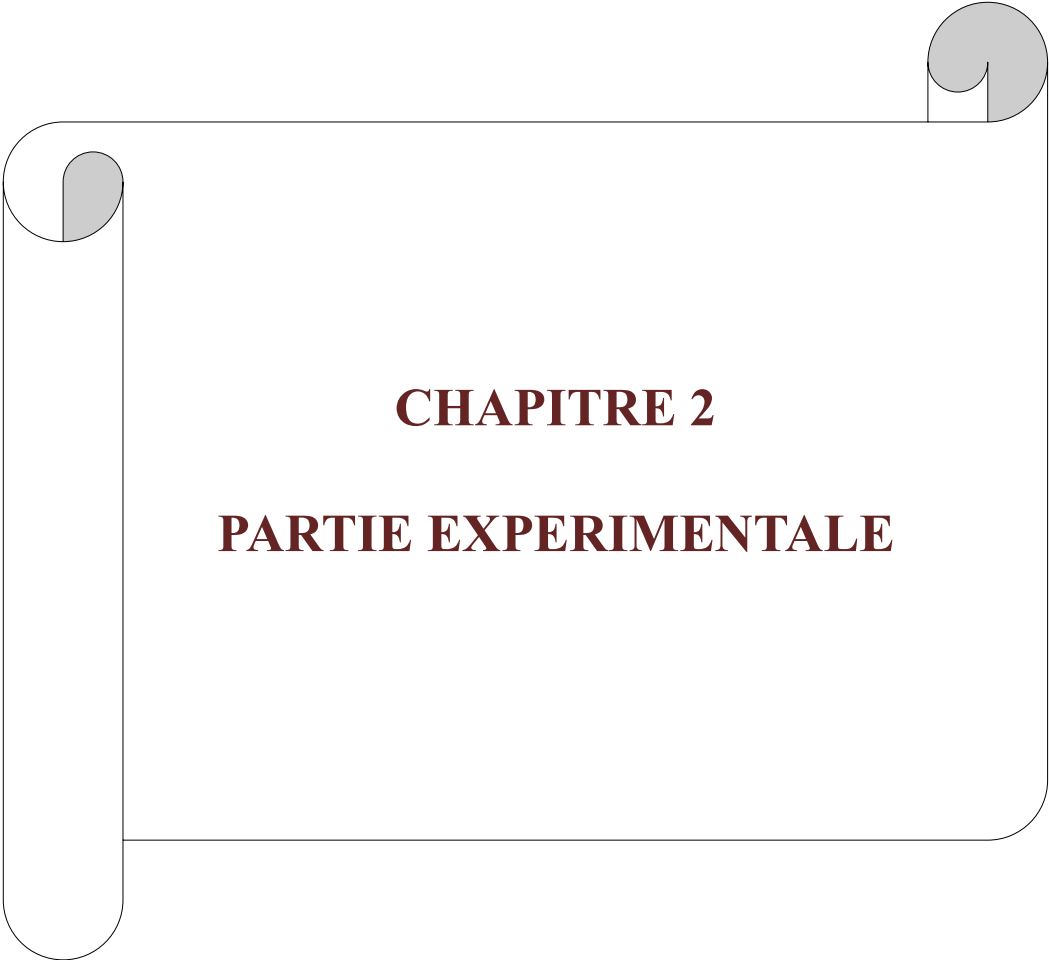
R= Me, OMe, COOMe ,Cl, F

Le 7-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo [2,1-c] [1,4]-benzodiazépin-5-dione est obtenu par cyclisation réductive en deux étapes de N-(5-benzyloxy-2-nitrobenzoyl)-proline méthylester. [26] Equation (18).



La réduction de 4-hydroxy-1-(2-nitrobenzoyl) pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle en deux étapes donne le dérivé 2R-hydroxy-1,2,3-hexahydro-5H-pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépin-5,11-dione avec un rendement de 82%. [27] Equation (19).





CHAPITRE 2
PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 2

PARTIE EXPERIMENTALE

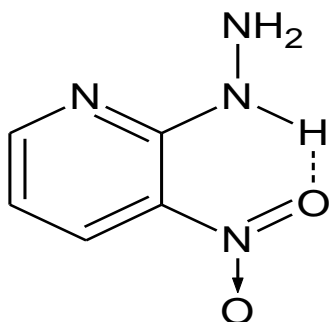
2.1. Appareillages utilisés :

Nom de l'appareil	Caractérisation
L'indice de réfraction	Les points de fusion Pf (°c) sont déterminés à l'aide d'un appareil à plaque chauffante de FISCHER-JONES (à lamelles).
Vaporisateur rotatif	Ce dispositif nous permet de chasser les solvants dans lesquelles les réactions sont faites.
Réfractomètre	Le réfractomètre nous permet de déterminer l'indice de réfraction de molécules synthétisées.
L'infrarouge	Les spectres infrarouges (IR) sont enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier. BRUKER-FTIR.

2.2. Produits utilisés:

NOM	FORMULE BRUTE	Pureté (%)	Fabriquant
Méthanol	CH ₃ OH	99,8	BIOCHIME
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	99,8	FLUKA
Acétone	C ₃ H ₆ O	99,8	FLUKA
THF (tetra hydro Furane)	C ₄ H ₈ O	99	PROLABO
Acide Chlorhydrique	HCl	37	PANREAC
Nitrite de sodium	NaNO ₂	90	MERCK
2-Chloro-3-nitropyridine	C ₅ H ₃ ClN ₂ O ₂	99	SIGMA ALDRISCH
Hydrazine monohydrate	N ₂ O H ₆	80	BIOCHIME
Palladium de charbon actif	P _d /C	10	MERCK
Diméthyle acétylène dicarboxylate	C ₆ H ₈ O ₄	99	SIGMA ALDRISCH

2.3. 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 (0,031 mole) de 2-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.



Figure 2.1 : 2-hydrazino-3-nitropyridine.

$C_5H_6N_4O_2$: cristaux oranges.

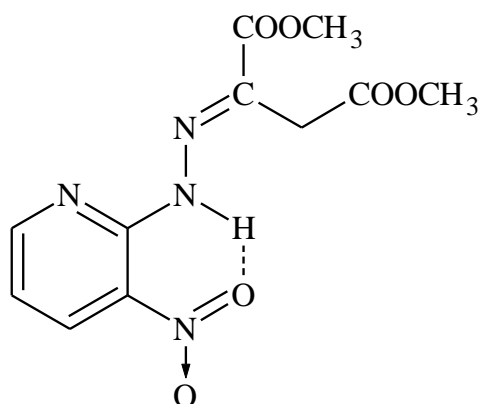
$M = 154$ g/mol.

$T_f = 176^\circ C$.

Rendement = 86%.

IR : 1580 cm^{-1} (NO_2); 3330 cm^{-1} (NH); 3198 cm^{-1} (NH_2); 1610 cm^{-1} (C=N).

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



Dans un erlenmeyer on dissout 3g soit (0,019 mole) de 2-hydrazino-3-nitropyridine dans 50 ml de méthanol et sous agitation on égoutte 3 g de diméthylacéthylène dicarboxylate soit (0,021 mole). On laisse le mélange réactionnel sous agitation jusqu'à formation d'un précipité. Ce dernier est filtré sous vide et recristallisé dans méthanol.



Figure 2.2 : (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono oxaloacétate de méthyle.

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

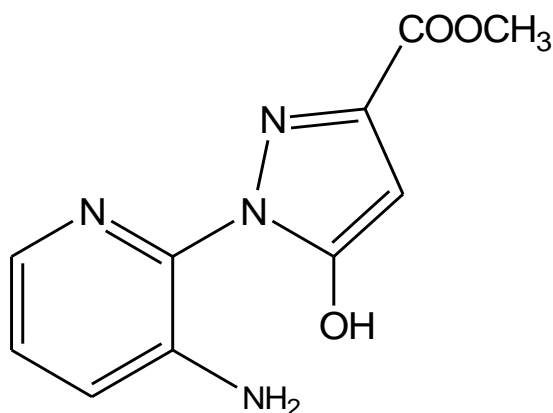
$M = 296$ g/mole.

$T_f = 126^\circ C$.

Rendement = 60%.

IR : 1597 cm^{-1} (NO_2); 3310 cm^{-1} (NH); 1750 et 1710 cm^{-1} (COO).

2.5. Préparation des dérivés pyrazoles :



Une 0,7 mole de (E)-3-nitro-2-pyridylhydrazino oxaloacétate de méthyle est suspendue dans le méthanol et après ajout de 0,01 g environ de Pd/C comme catalyseur 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 quelques instants. Ce dernier est recristallisé dans un peu de méthanol.

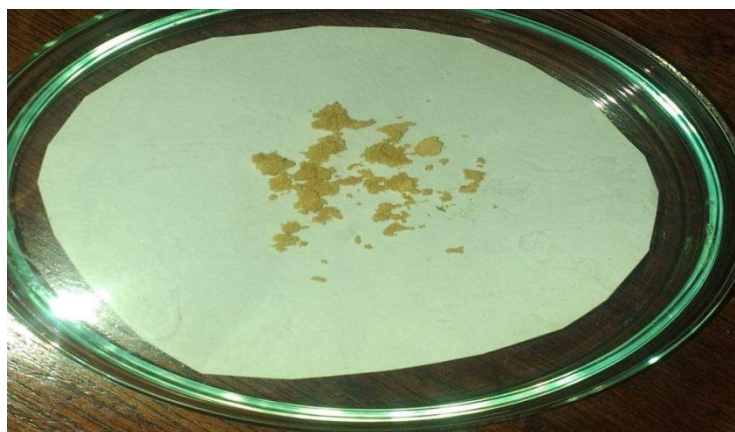


Figure 2.3 : Les dérivés pyrazoles.

$C_{10}H_{10}O_3N_4$: cristaux verts.

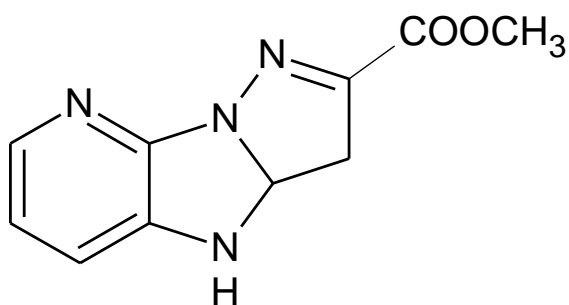
$M = 234$ g/mol.

$P_f = 214$ °C.

Rendement = 75%.

IR : 1609 cm^{-1} (N=C); 3430 et 3305 cm^{-1} (NH₂); 1700 et cm^{-1} (COO).

2.6. Préparation des dérivés pyrazolo, imidazo, pyridine carboxylate de méthyle :



A 0,3 mmole de pyrazol on ajoute 3,2 ml d'eau, 1 ml de THF et 0,52 ml HCl concentré et refroidir à (-5) °C. A ce mélange, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,3 mmole de NaNO₂ dissous dans 0,8 ml de H₂O, on porte le mélange dans un bain de glace, on laisse sous agitation pendant 10 min. Une fois la T° de ce mélange arrive à la T° ambiante, un précipité se forme, on filtre le solide et on le chauffe dans le méthanol jusqu'à ébullition pendant 5min. Laisser refroidir, filtre le précipité formé.

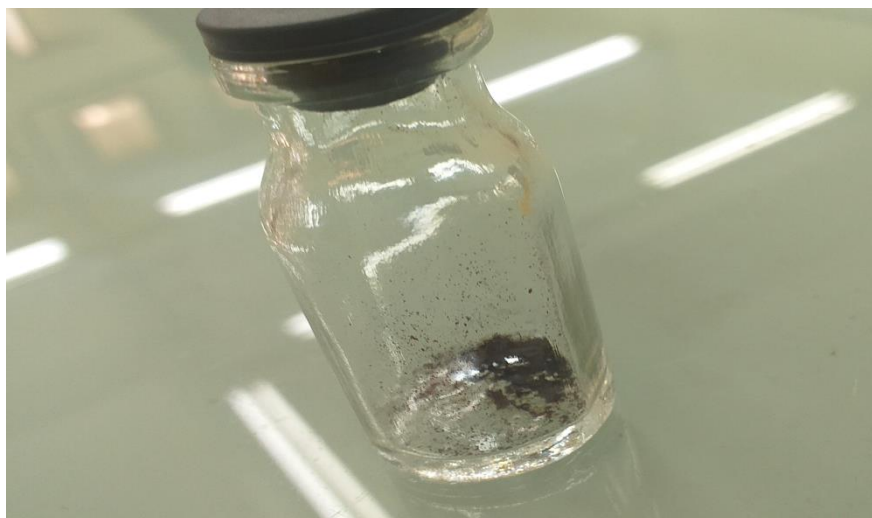


Figure 2.4 : Des dérivés pyrazolo, imidazo, pyridine carboxylate de méthyle.

C₁₀H₁₀O₂N₄ : cristaux marron

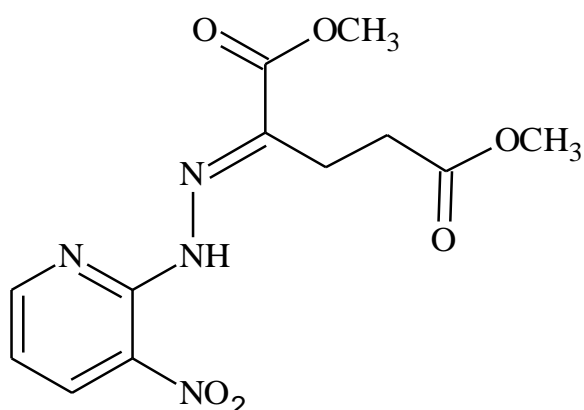
M= 218 g/mol.

P_f = > à 260 °C.

Rendement = 50%.

IR : 3430,32 cm⁻¹ (NH); 1710 cm⁻¹ (COO).

2.7. Préparation de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)-hydrazono-glutarate de diméthyle :



Dans un ballon bicol, on dissout 2 g soit (0,0126 mole) de 2-hydrazino-3-nitropyridine dans 30 ml de méthanol. On égoutte sous agitation une solution équimolaire 2,26 g (0,015 mole) de 2-oxoglutarate de diméthyle dissous dans 20 ml de méthanol. Le mélange est porté sous reflux pendant 30 min. Après refroidissement à température ambiante on verse la solution dans un cristalliseur, on filtre sous vide. Le précipité formé est recristallisé dans le méthanol.



Figure 2.5 : (E)-(3-nitro-2-pyridyl)-hydrazono-glutarate de diméthyle.

$C_{12}H_{14}N_4O_6$: Cristaux jaunes.

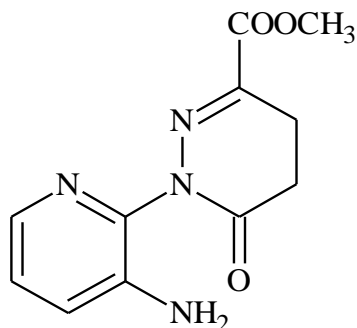
$P_f = 95-100$ °C.

$M = 310,26$ g/mole.

Rendement = 70 %.

IR : 3310 cm^{-1} (NH); 1597 cm^{-1} (NO_2); 1750 et 1710 cm^{-1} (COO).

2.8. Préparation du 1-(3-amino-2-pyridyl)-4,5-dihydropyridazino carboxylate de méthyle :



A 2,6 mmole de (E)-3-nitro-2-pyridylhydrazino-oxaloacétate de diméthyle est suspendue dans le méthanol, on ajoute 0,01 g environ de Pd/C à 10% 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 quelques instants. Ce dernier est recristallisé dans un peu de méthanol.



CHAPITRE 3
RESULTATS ET DISCUSSIONS

CHAPITRE 3

RESULTATS ET DISCUSSIONS

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

La 2-hydrazino-3-nitropyridine est accessible à partir de la 2-chloro-3-nitropyridine par une réaction de substitution nucléophile, les substitutions nucléophiles sont plus favorables et ont lieu aux positions 2 et 4. Dans la 2-chloro-3-nitropyridine l'atome de chlore est facilement substitué à froid par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes (addition/élimination) (Schéma 3.1).

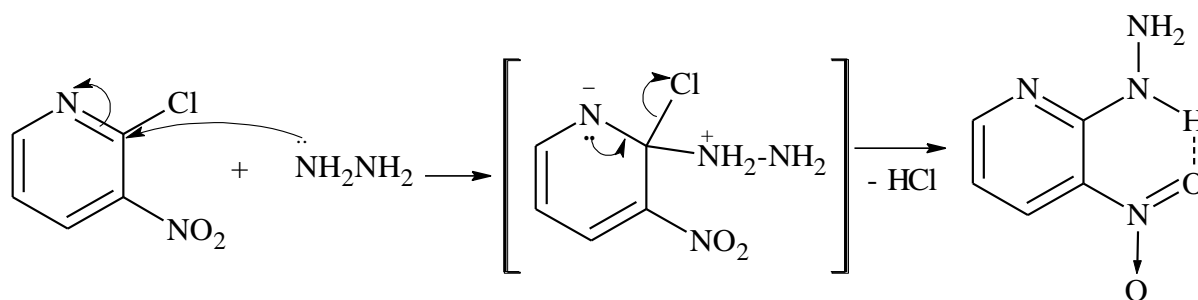


Schéma 3.1 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.

Cette substitution nucléophile est encore accrue par le groupement NO₂ attracteur d'électrons. Par analogie au mode opératoire décrit dans la littérature [28], la 2-chloro-3-nitropyridine est dissoute à froid dans le méthanol et à cette solution une quantité en excès d'hydrazine dissoute dans le méthanol y est égouttée. Le précipité formé est porté sous reflux pendant quelques instants pour achever la réaction.

Nous avons obtenu un produit de couleur orange avec un rendement de 86 %. Le spectre IR (Figure 3.1) montre la présence de deux modes vibrationnels d'élongation des liens NH à 3330 cm⁻¹ et du groupement NH₂ à 3198 cm⁻¹. A 1580 cm⁻¹ apparaît la bande d'absorption caractéristique du groupement NO₂. A 1610 cm⁻¹ apparaît une forte bande d'élongation caractéristique du groupement N=C.

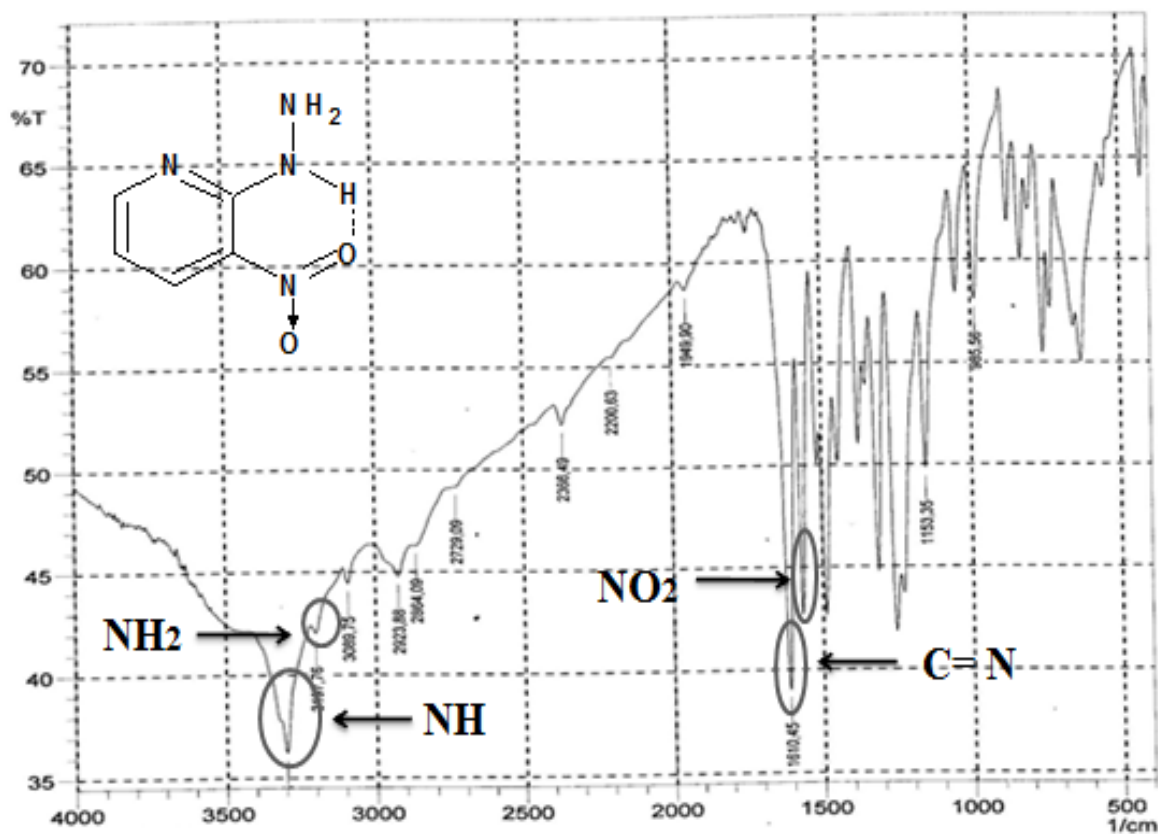


Figure 3.1 : Spectre IR de la 2-hyrazino-3-nitropyridine.

3.2. Synthèse de (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de diméthyle :

L'addition nucléophile de la 2-hydrasino-3-nitropyridine sur l'acétylène dicarboxylate de diméthyle est favorable. Cette addition nucléophile se déroule à température ambiante dans le méthanol. (Schéma 3.2).

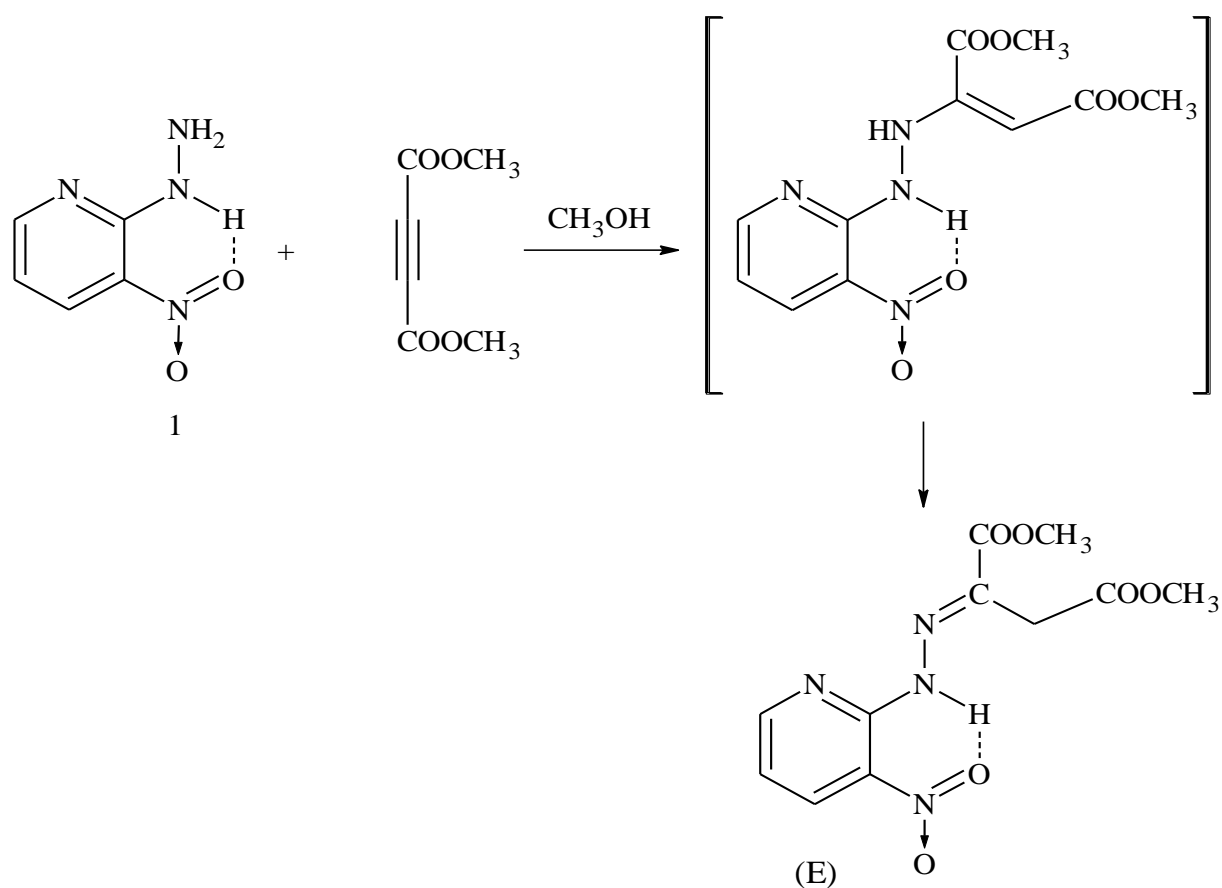


Schéma 3.2 : Synthèse de (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazono-oxaloacétate de diméthyle.

Dans une première étape une hydrazine substituée se forme qui par tautomérie se transforme en hydrazone (*E*).

Les spectres IR (Voir Figure 3.2) montrent une forte absorption du groupement carbonyle à 1750 et 1710 cm^{-1} . A 1597 cm^{-1} apparaît les bandes d'absorptions caractéristiques du groupement NO_2 . A 3310 cm^{-1} apparaît le mode vibrationnel d'élongation des liens NH.

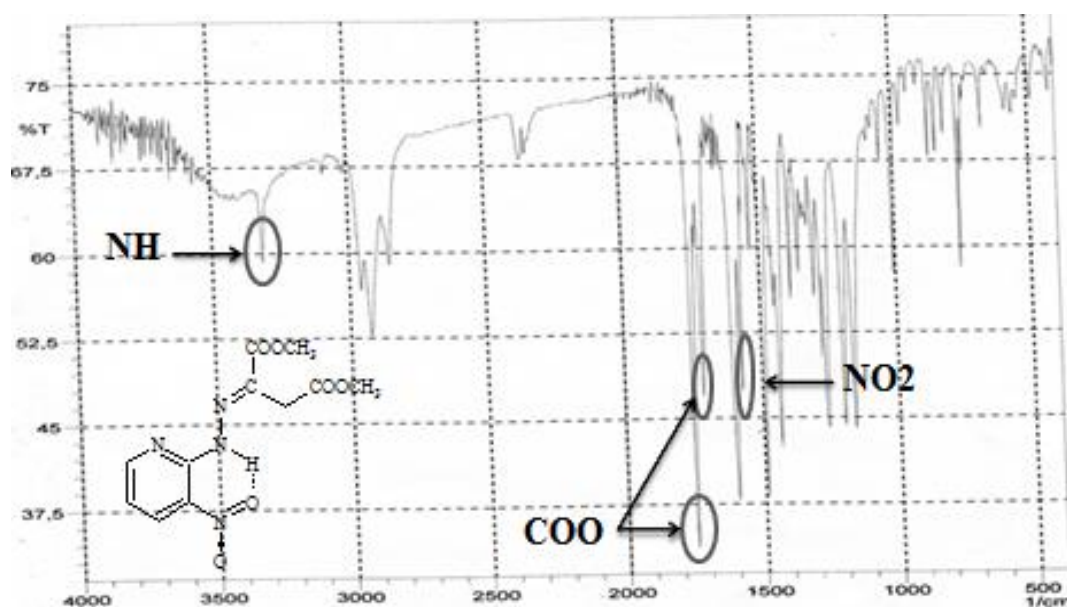


Figure 3.2 : Spectre IR de (E)-3-nitro-2-pyridylhydrazono-oxaloacétate de diméthyle.

3.3. Cyclisation réductive de (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de diméthyle :

La réduction du groupement nitro, attracteur d'électrons, au groupement amino, donneur d'électrons, le noyau pyridinique s'enrichit en densité électronique. De ce fait le doublet libre sur l'atome d'azote NH sera plus disponible et il s'ensuivrait une attaque nucléophile sur l'atome de carbone 4 avec élimination d'alcool mènerait à une première cyclisation au dérivé pyrazole A. (Schéma 3.3).

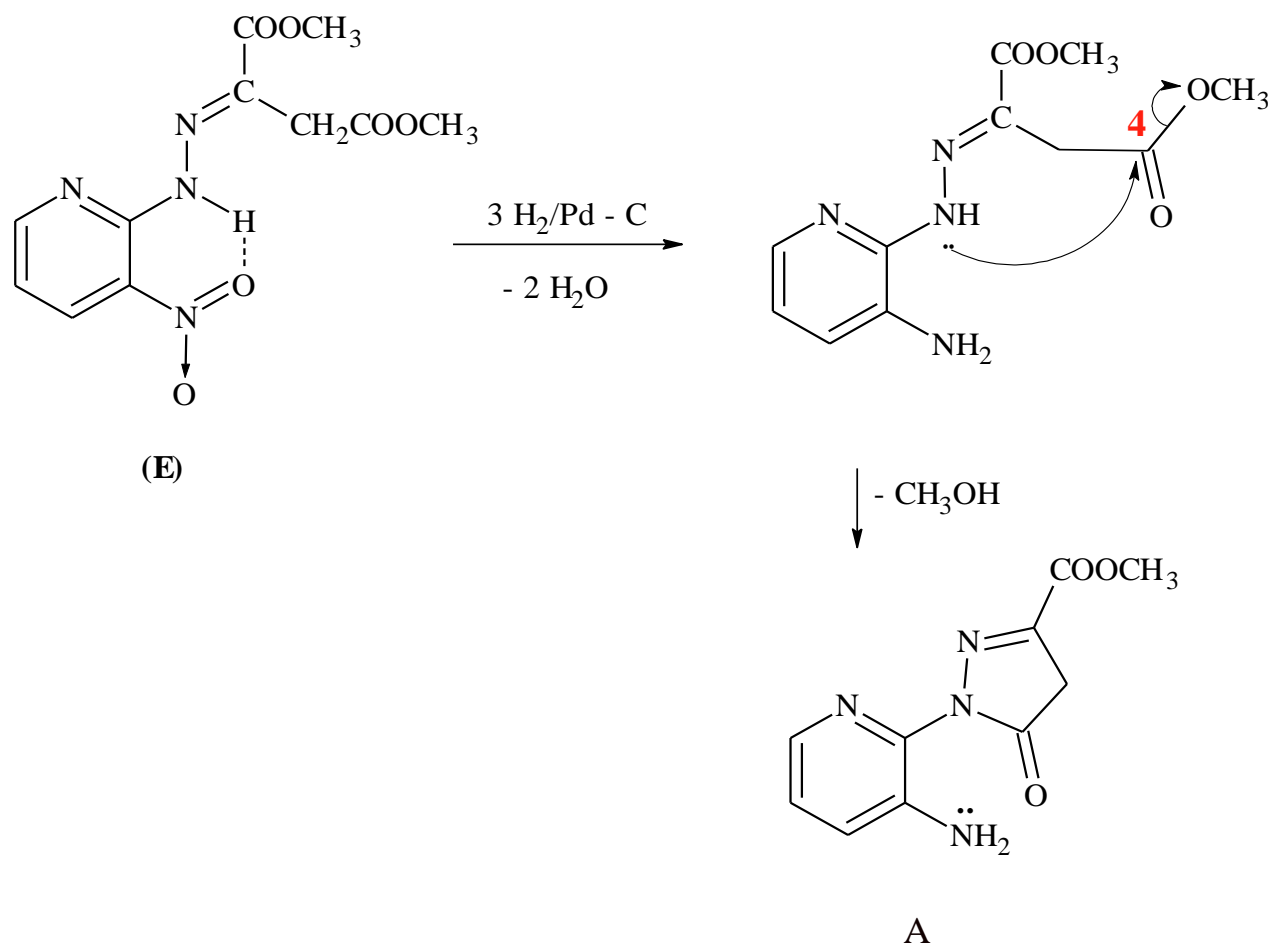


Schéma 3.3 : Cyclisation réductive de (E)-(3-amino-2-pyridyl) hydrazono-Oxaloacétate de diméthyle.

La caractérisation a montré que le (E)-(3-amino-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de diméthyle se cyclise en 3-amino-2-pyridyl-5-hydroxypyrazole carboxylate de méthyle **A**.

Le spectre IR (Voir Figure 3.3) montre une absorption du groupement carbonyle à 1700 cm^{-1} . A 1609 cm^{-1} apparait la bande d'absorption caractéristique du groupement $\text{N}=\text{C}$. A 3430 et 3305 cm^{-1} apparaissent deux absorptions qui pourraient être le mode vibrationnel d'élongation de NH_2 .

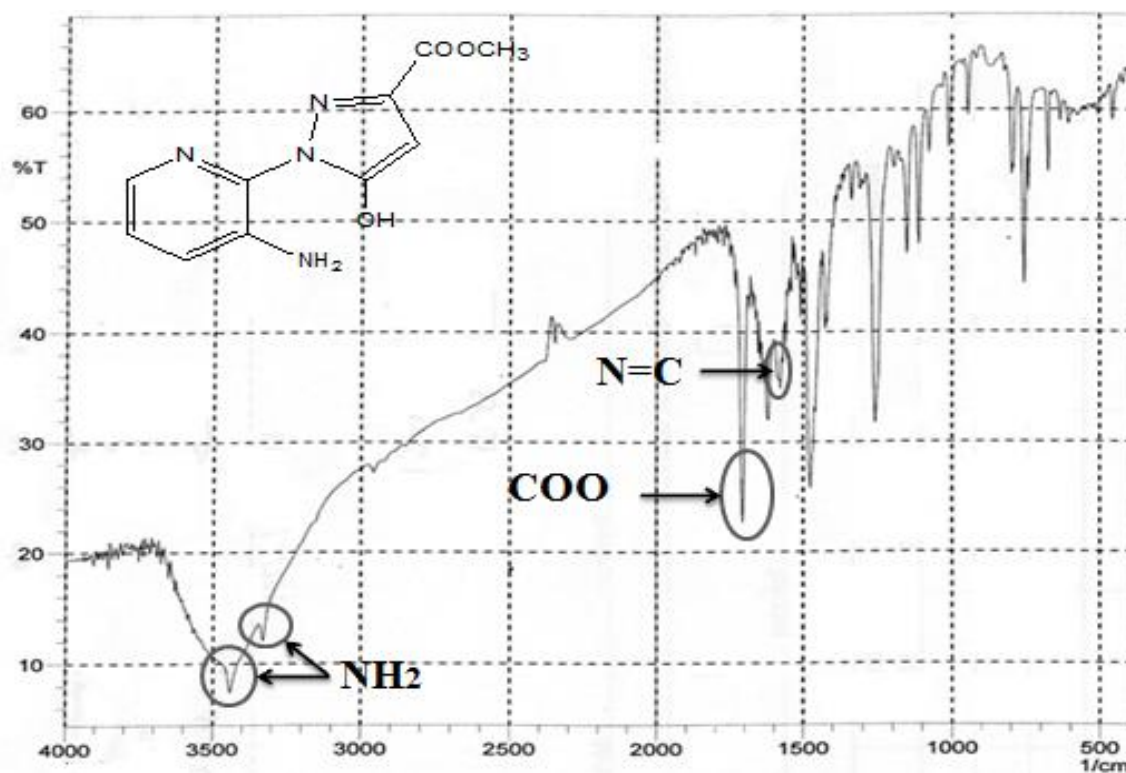


Figure 3.3 : Spectre IR de 3-amino-2-pyridyl-5-hydroxy-pyrazole
carboxylate de méthyle **A**.

3.4. Cyclisation du dérivé 3-amino-2-pyridyl-5-hydroxy-pyrazole carboxylate de méthyle :

Une attaque nucléophile du groupement amino sur le groupement carbonyle se trouvant en position favorable de l'hétérocycle **A** formé par la cyclisation réductive de (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de diméthyle mènerait, avec élimination d'eau, au dérivé pyrazolo imidazo pyridine carboxylate de méthyle **B**. (Schéma 3.4).

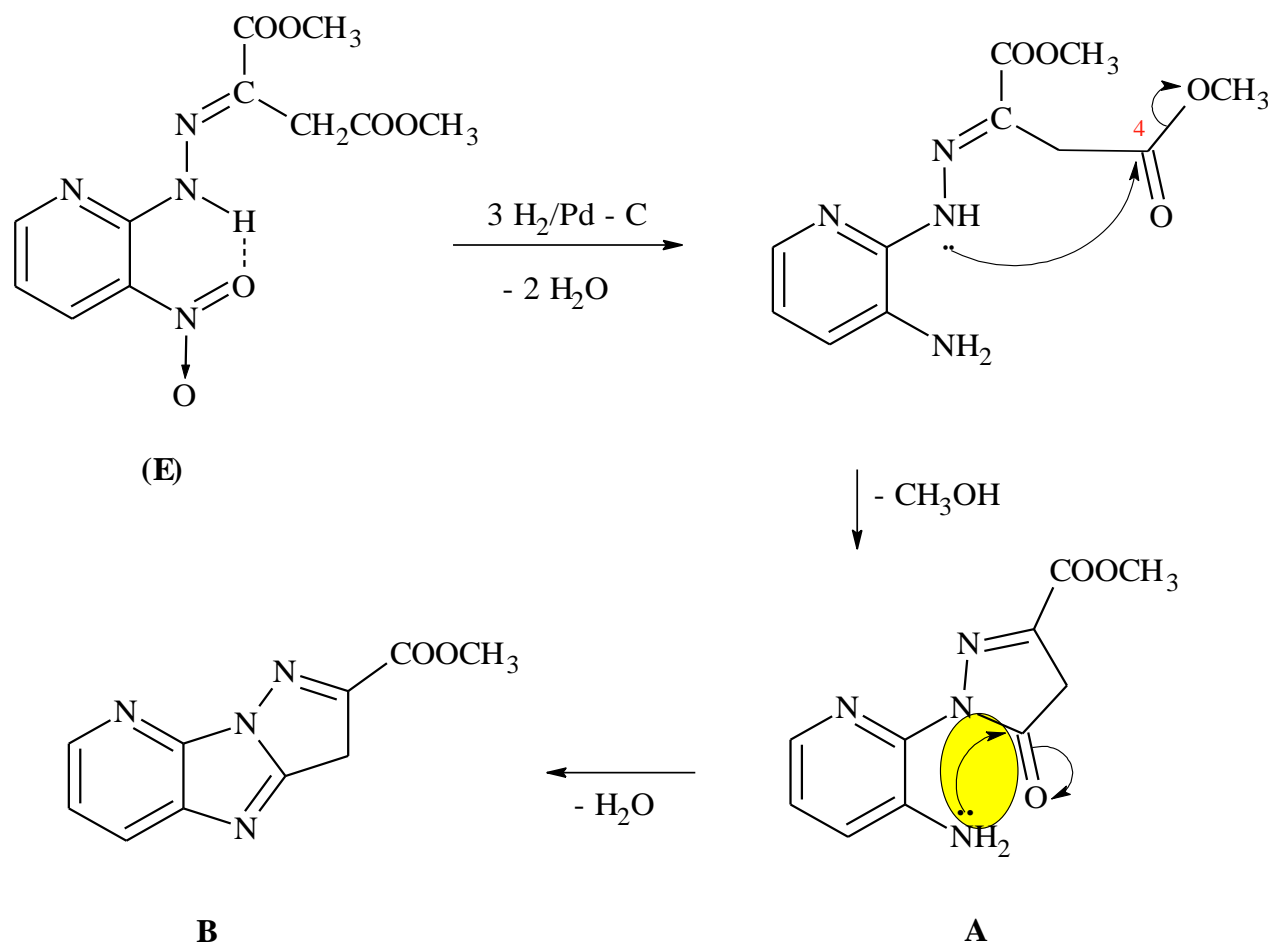


Schéma 3.4 : Cyclisation du dérivé 3-amino-2-pyridyl-5-hydroxy-pyrazole
carboxylate de méthyle **A**.

L'hétérocycle ciblé composé **B** n'est pas encore jusque-là décrit dans la littérature. Tous les essais de cyclisation par voie catalytique n'ont donné aucun résultat. A cet effet nous avons essayé une réaction de diazotation du dérivé **A** obtenu précédemment dans l'acide chlorhydrique en présence du nitrite de sodium opérée dans des conditions favorables cité par la littérature. Nous avons pu isoler un produit dont la caractérisation en IR a montré qu'il pourrait être cyclisé en dérivé pyrazolo imidazo pyridine **B**.

Ainsi dans le spectre IR (Voir Figure 3.4) à 1710 cm^{-1} apparaît une absorption caractéristique attribuée au groupement carbonyle. A $3430,32\text{ cm}^{-1}$ apparaissent deux absorptions qui pourraient être le mode vibrationnel d'élongation de NH.

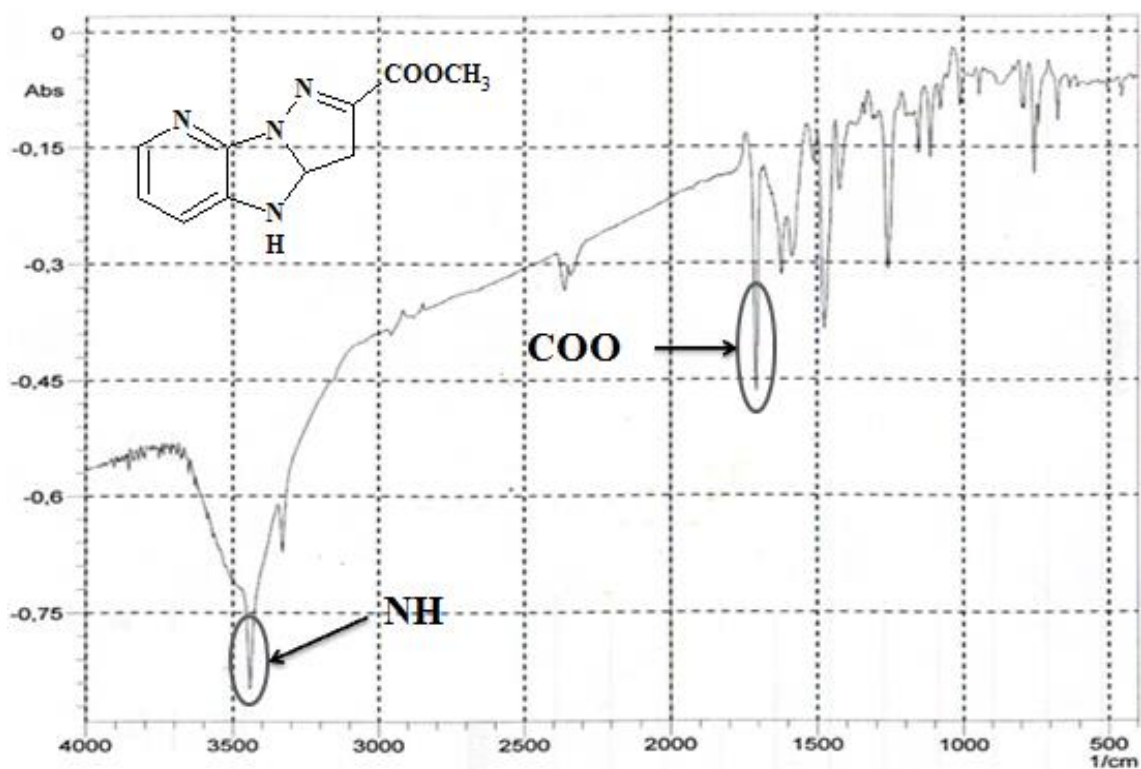


Figure 3.4 : Spectre IR dérivé pyrazolo imidazo pyridine **B**.

3.5. Synthèse de (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutarate de diméthyle :

La synthèse de (3-nitropyridin-2-yl) hydrazono glutarate de diméthyle se déroule d'après la réaction bien connue de condensation du groupement carbonyle avec le groupement amino d'après un mécanisme en deux étapes (addition/élimination). Dans une première étape un produit d'addition se forme mais celui-ci instable évolue vers l'hydrazone indiqué (**E'**). (Schéma 3.5).

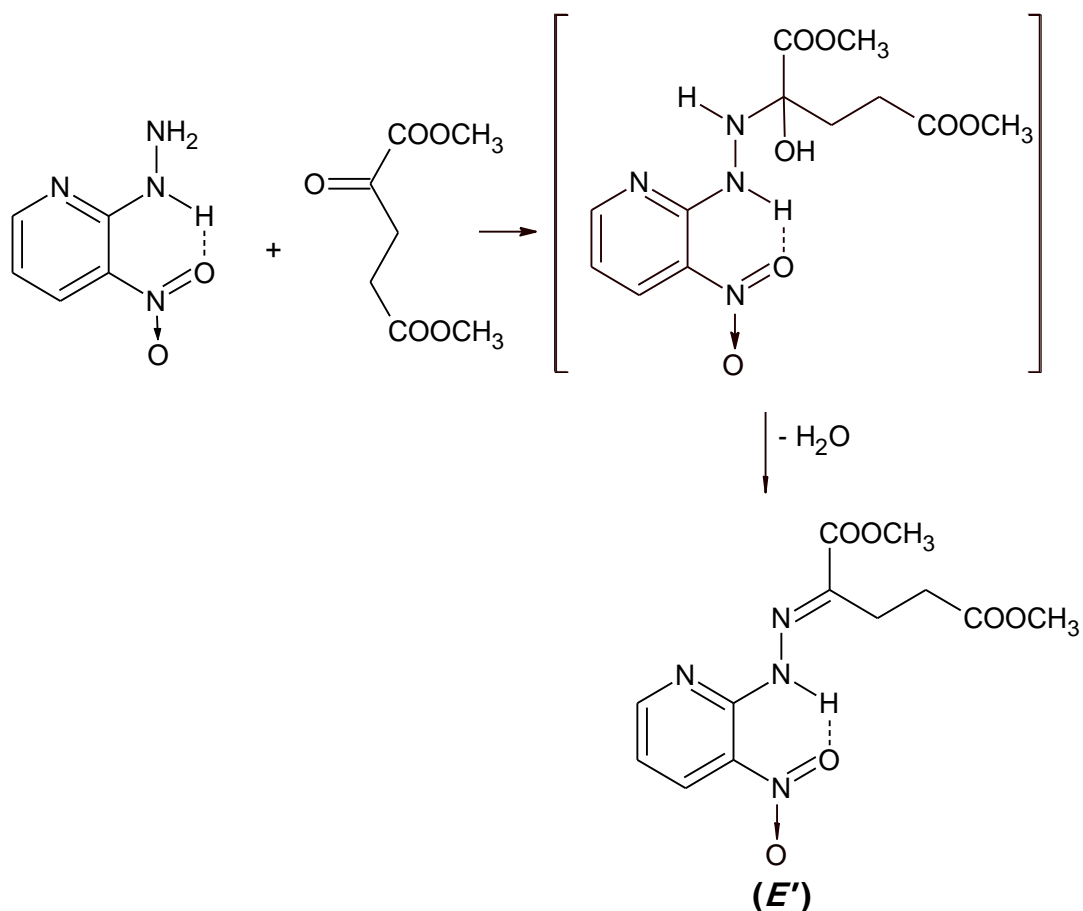


Schéma 3.5 : Synthèse de *(E)*-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutarate de diméthyle.

Les spectres IR (Voir Figure 3.5) montrent une absorption du groupement carbonyle à 1750 et 1710 cm^{-1} . A 1597 cm^{-1} apparait les bandes d'absorptions caractéristiques du groupement NO_2 . A 3310 cm^{-1} apparait le mode vibrationnel d'élongation des liens NH.

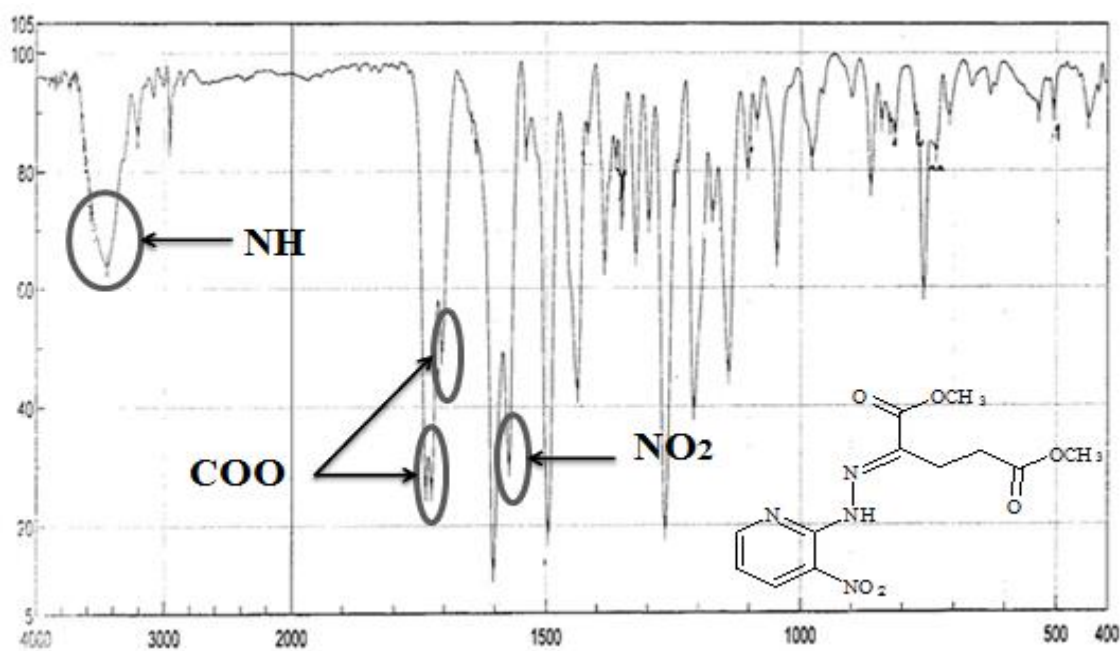


Figure 3.5 : Spectre IR de (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutarate de diméthyle.

3.6. Réduction de (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutarate de diméthyle :

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 du groupe NH sera plus disponible et il s'ensuivrait une attaque nucléophile sur l'atome de carbone **5** avec élimination de méthanol mènerait à une première cyclisation au dérivé pyridazine **A'**. (Schéma 3.6).

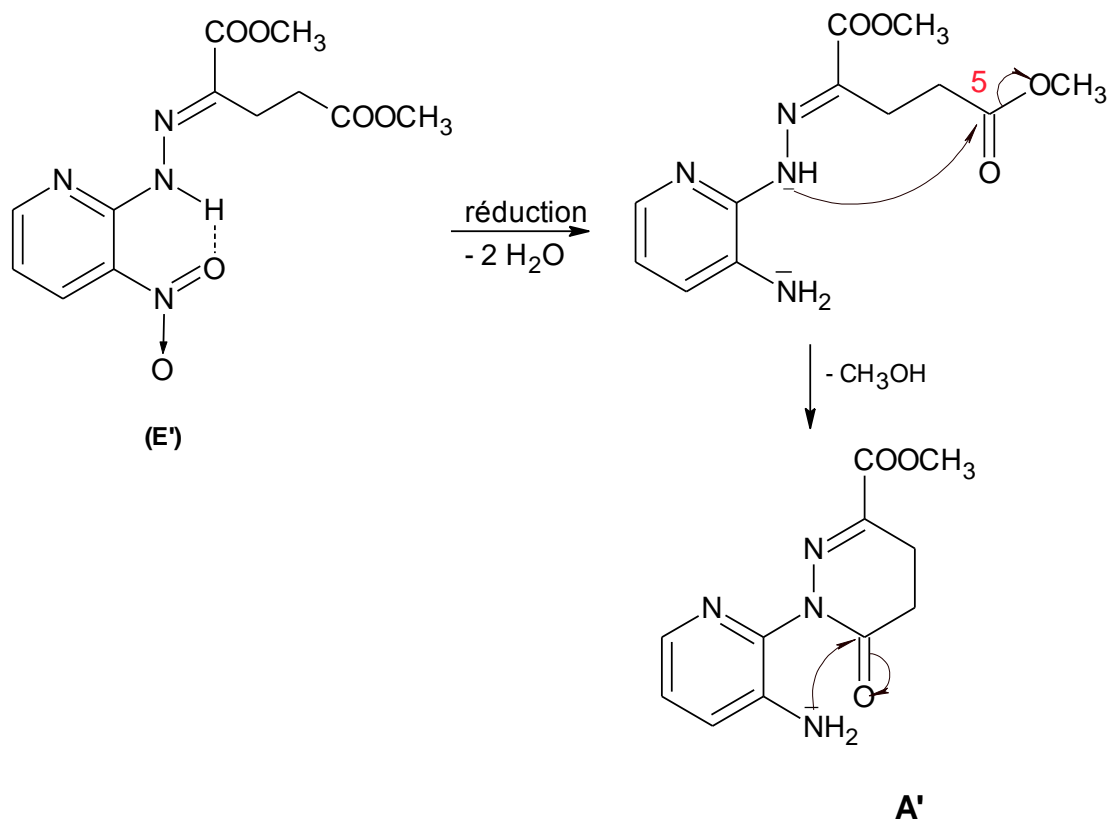


Schéma 3.6 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de (E)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutarate de diméthyle menant au composé **A'**.

L'hydrogénation catalytique de l'isomère (E') opérée dans les mêmes conditions que celle de l'isomère (E) n'a abouti à aucun résultat. Une cyclisation réductive en dérivé **A'** n'a pas eu lieu.



CONCLUSION

GENERALE

CONCLUSION GENERALE

La cyclisation réductive des composés nitrés est largement utilisée pour la synthèse d'hétérocycles azotés de différentes grandeurs.

Le principe de synthèse repose sur la réduction du groupement nitro dont les produits de réduction réagissent par addition, condensation ou substitution intramoléculaire avec les autres groupements fonctionnels par formation d'une liaison C-N.

L'objectif de ce travail était la synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques azotés par cyclisation réductive à partir de (3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de diméthyle et (3-nitro-2-pyridyl) hydrazonoglutarate de diméthyle.

La condensation de la 2-hydrazino-3-nitopyridine avec l'ester acéthylène dicarboxyle de diméthyle dans le méthanol donne exclusivement le (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de diméthyle, en revanche cette même condensation avec l'ester 2-oxoglutarate de diméthyle opérée dans les mêmes conditions donne lieu au (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazonoglutarate de diméthyle.

L'hydrogénation catalytique de l'isomère (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de diméthyle mène au dérivé (3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy-pyrazole carboxylate de méthyle.

Par contre l'hydrogénation de l'isomère (3-nitro-2-pyridyl) hydrazonoglutarate de diméthyle opérée dans les mêmes conditions ne mène à aucun résultat. Une cyclisation réductive en un quelconque hétérocycle n'a pas eu lieu.

Le dérivé de pyrazole obtenu précédemment par l'hydrogénation catalytique est fonctionnalisé de ce fait une réaction de diazotation opérée dans les conditions favorables a été réalisée et qui a donné lieu à un composé défini qui pourra être le dérivé pyrazolo imidazo pyridine. Sa structure reste à élucider par les différentes méthodes spectrales RMN ^1H RMN ^{13}C et spectroscopie de masse.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] GOYAL, Rakesh, SHARMA, Mukesh, AHUJA, Dharmendra, *et al.* Synthesis and Evaluation of Phenol Derivatives of Sulfonyl Chloride Quinoxaline. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2019, vol. 9, no 4, p. 774-782.
- [2] WAN, Jun, YAN, Xia, MA, Cuiping, *et al.* Synthesis, structure characterization, and biological evaluation of some new 1, 2, 3-benzotriazole derivatives. *Medicinal chemistry research*, 2010, vol. 19, no 8, p. 970-983.
- [3] GUO, Kai, THOMPSON, Mark J., REDDY, Tummala RK, *et al.* Mechanistic studies leading to a new procedure for rapid, microwave assisted generation of pyridine-3, 5-dicarbonitrile libraries. *Tetrahedron*, 2007, vol. 63, no 24, p. 5300-5311.
- [4] POOLA, Bhaskar, CHOUNG, Wonken, et NANTZ, Michael H. A mild, catalyst-free synthesis of 2-aminopyridines. *Tetrahedron*, 2008, vol. 64, no 48, p. 10798-10801.
- [5] TU, Shujiang, JIANG, Bo, ZHANG, Yan, *et al.* An efficient and chemoselective synthesis of N-substituted 2-aminopyridines via a microwave-assisted multicomponent reaction. *Organic & biomolecular chemistry*, 2007, vol. 5, no 2, p. 355-359.
- [6] AOUMEUR Nabila, (mémoire : Synthèse des Hétérocycles Azotés Penta-atomique à partir des dérivés de l'hydrazine. Application Biologique), publié le: 03/ 02/2011, Université d'Oran Es-senia.
- [7] Daniel FUES, « **COLORANTS** », *Encyclopædia Universalis* [en ligne], consulté le 9 juin 2022. URL: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/colorants/>.
- [8] Christophe LEN, Denis LUART, Nicolas Thiebault, réduction de composés nitrés aromatiques en conditions subcritiques, published: 24 mars 2016.
- [9] PALOMO, Claudio, OIARBIDE, Mikel, et LASO, Antonio. Recent advances in the catalytic asymmetric nitroaldol (Henry) reaction. *European journal of organic chemistry*, 2007, vol. 2007, no 16, p. 2561-2574.
- [10] Hydrogénation, Wikipédia encyclopédie, consulté le 27 février 2022, URL :

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Hydrog%C3%A9nation?tableofcontents=0>.

[11] Nathalie Mayer, Hydrogénation : qu'est-ce que c'est ?, *FUTURA SCIENCES*, Consulté le : 2022, URL : <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-hydrogenation-15274/>.

[12] HACINI SALIH, Réduction, cour, consulté le : 5 avril 2020, URL : Réduction-M1-chorg-univer Oran.

[13] AHMED FOUAD, Manar, FERRETTI, Francesco, FORMENTI, Dario, *et al.* Synthesis of Indoles by Reductive Cyclization of Nitro Compounds Using Formate Esters as CO Surrogates. *European Journal of Organic Chemistry*, 2021, vol. 2021, no 34, p. 4876-4894.

[14] SUKHORUKOV, Alexey Yu. Catalytic reductive amination of aldehydes and ketones with nitro compounds: New light on an old reaction. *Frontiers in Chemistry*, 2020, vol. 8, p. 215.

[15] RAMADAN, Doaa R., FERRETTI, Francesco, et RAGAINI, Fabio. Catalytic reductive cyclization of 2-nitrobiphenyls using phenyl formate as CO surrogate: A robust synthesis of 9H-carbazoles. *Journal of Catalysis*, 2022, vol. 409, p. 41-47.

[16] CHEN, Bang-Chi, HYNES JR, John, et PANDIT, Chennagiri R. A general large scale synthesis of 2-alkyl-7-methoxyindoles. *Heterocycles*, 2001, vol. 55, no 5, p. 951-960.

[17] NSARI, Nurul H, DACKO, Christopher A, AKHMEDOV, Novruz G, *et al.* Double Palladium Catalyzed Reductive Cyclizations. Synthesis of 2, 2'-, 2, 3'-, and 3, 3'-Bi-1 H-indoles, Indolo [3, 2-b] indoles, and Indolo [2, 3-b] indoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 2016, vol. 81, no 19, p. 9337-9349.

[18] YIN, Ping, LIU, Nan, DENG, Yu-Xing, *et al.* Synthesis of 2, 4-diaminoquinazolines and tricyclic quinazolines by cascade reductive cyclization of methyl N-cyano-2-nitrobenzimidates. *The Journal of organic chemistry*, 2012, vol. 77, no 6, p. 2649-2658.

[19] KUNDU, Sandip K., MAHINDARATNE, Mathew PD, QUINTERO, Maritza V., *et al.* One-pot reductive cyclization to antitumor quinazoline precursors. *Arkivoc*, 2008, vol. 2, p. 33-42.

[20] RAM, Siya et EHRENKAUFER, Richard E. Ammonium formate in organic synthesis: a

versatile agent in catalytic hydrogen transfer reductions. *Synthesis*, 1988, vol. 1988, no 02, p. 91-95.

[21] KHODJA, Mohamed, MOULAY, Saad, BOUTOUMI, Hocine, *et al.* Two-step syntheses of 3-methyl and 3-phenyl-1, 2, 4-benzotriazines. *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements*, 2006, vol. 17, no 2, p. 166-172.

[22] COLACINO, Evelina, ANDRE, Christophe, MARTINEZ, Jean, *et al.* Synthesis of a novel pyrrolo-[3, 2-c] quinoline N-oxide by aza-Baylis–Hillman adduct of o-nitrobenzaldehyde. *Tetrahedron Letters*, 2008, vol. 49, no 33, p. 4953-4955.

[23] BHARTIA, Aashti. *Vote of Confidence: Profiles of Young Politicians*. Roli Books Private Limited, 2012.

[24] ANDERSCH, Jens et SICKER, Dieter. Reductive cyclization of carbohydrate 2-nitrophenylhydrazones to chiral functionalized 1, 2, 4-benzotriazines and benzimidazoles. *Journal of heterocyclic chemistry*, 1999, vol. 36, no 3, p. 589-594.

[25] REEKIE, Tristan A., MCGREGOR, Iain S., et KASSIOU, Michael. Pyrazolo [1,4] diazepines as non-peptidic probes of the oxytocin and vasopressin receptors. *Tetrahedron Letters*, 2014, vol. 55, no 33, p. 4568-4571.

[26] ZALIVATSKAYA, Anna S., ZAKUSILO, Dmitriy N., et VASILYEV, Aleksander V. The Use of Cinnamic Acid and Cinnamaldehyde, as Bio-Based Molecules, in Organic Synthesis and Preparation of Biologically Active Compounds. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 2021, vol. 18, no 8, p. 992-1011.

[27] ANTONOW, Dyeison, JENKINS, Terence C., HOWARD, Philip W., *et al.* Synthesis of a novel C2-aryl pyrrolo [2, 1-c][1, 4] benzodiazepine-5, 11-dione library: Effect of C2-aryl substitution on cytotoxicity and non-covalent DNA binding. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2007, vol. 15, no 8, p. 3041-3053.

[28] LEWIS, Arthur et SHEPHERD, Robert G. Azinotriazines. I. Synthesis and spectral data of pyrido [3, 2-e]-as-triazines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1971, vol. 8, no 1, p. 41-46.

ANNEXE

Montage de l'hydrogénation catalytique

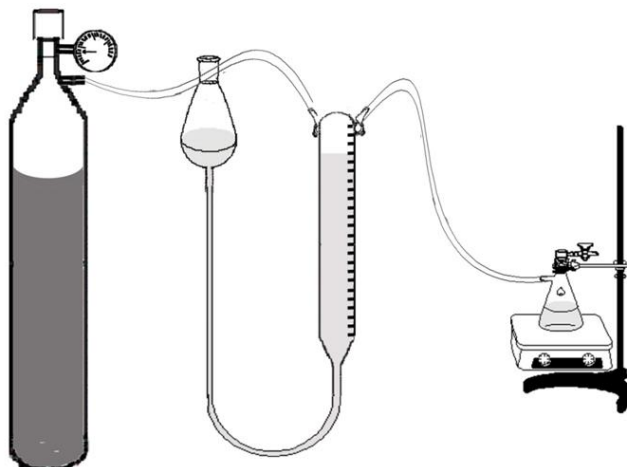


Figure : Dispositif expérimental d'un montage de l'hydrogénation catalytique.

L'appareil de l'indice de réfraction



Figure : Dispositif expérimental d'un appareil de l'indice de réfraction.

L'appareil Vaporisateur rotatif



Figure : Dispositif expérimental d'un appareil Vaporisateur rotatif.

L'appareil de l'indice de réfractomètre



Figure : Dispositif expérimental d'un appareil de l'indice de réfractomètre.

L'appareil d'infrarouge



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