

UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA

Faculté de technologie

Département de Chimie Industrielle

MEMOIRE DE MAGISTER

Spécialité : Génie des procédés organiques

**SYNTHESE D'HETEROCYCLES AZOTES PAR CYCLISATION
REDUCTIVE A PARTIR DE (3-NITRO-4-PYRIDYL)
HYDRAZONOGLUTARATE DE DIALKYLE**

Par

Messadia Farida

devant le jury composé de :

M ^r S. MOULAY	Professeur	USDB	Président
M ^{me} A.HADJ ZIANE	Maître de conférences (A)	USDB	Examineur
M ^r H. BOUTOUMI	Maître de conférences (A)	USDB	Examineur
M ^r Y.FOUDIL CHERIF	Maître de conférences (A)	USTHB	Examineur
M ^r M. KHODJA	Professeur	USDB	Rapporteur

Blida, Juin 2013

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.

Ma profonde reconnaissance et mes vifs remerciements s'adressent à Monsieur le Professeur **Khodja Mohamed**, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant la direction de ma thèse. Son attention constante, sa compétence, son intuition scientifique, sa bonne humeur communicative, son dynamisme et ses inépuisables conseils feront de lui mon exemple.

Je voudrais adresser mes plus sincères remerciements à Monsieur le Professeur **Moulay S**, pour avoir accepté de présider le jury de ce travail et à Monsieur **Boutoumi H**, Madame **Hadj Ziane A** maîtres de conférences à l'université de Blida, et à Monsieur **Foudil Cherif Y** maître de conférence à l'université de Bab Ezzouar, pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail. Que vos commentaires constructifs fassent en moi un exemple de rigueur scientifique. Le temps que vous avez consacré à la lecture de ce document et votre disponibilité mérite ici ma profonde gratitude.

Je tiens 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.

Je ne pourrais oublier les membres de l'institut de Chimie industrielle : Etudiants et Enseignants. Je les remercie pour leur sympathie et tous les services qu'ils m'ont rendus.

Un grand et très profond merci à Djamila, Imène, Nadja, Nasrine, Noura, Zahia, Hichem, Asmaa, Rokaia, Fatima, merci de votre soutien moral et encouragements. Votre amitié est de loin la plus précieuse et j'espère que nous partagerons beaucoup d'autres beaux moments.

Un grand merci également à mes oncles Youcef et Ali et ma tante Aicha pour leur soutien et leurs encouragements.

Pour finir Je voudrais dédier très sincèrement ce mémoire à mes parents qui m'ont toujours aidée, soutenue et encouragée tout au long de mes études. Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour eux. Je ne les remercierai jamais assez. Un immense merci à mes sœurs et mes frères.

RESUME

L'accès à de nouveaux composés hétérocycliques biologiquement actifs, nécessite la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse rapides et efficaces. Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux hétérocycles azotés par cyclisation réductive à partir de (3-nitro-4-pyridyl) hydrazonoglutarate de dialkyle.

Les (3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarates de dialkyle ont été synthétisés pour la première fois par condensation des esters diméthyle et diéthylique de l'acide 2-oxoglutarique avec la 4-hydrazino-3-nitropyridine

Ces composés peuvent exister sous deux configurations diastéréoisomères de la forme (E) et (Z).

L'hydrogénation catalytique de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diméthyle mène seulement au produit aminé correspondant.

Le chauffage dans l'acide acétique de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diméthyle a donné un produit dont une première caractérisation limitée seulement par FT-IR, ^1H - et ^{13}C -RMN pourrait s'agir d'une cyclisation.

Les produits synthétisés ont été caractérisés par les différentes méthodes physiques d'analyses. A savoir, la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR), la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ^1H et du carbone ^{13}C et la spectrométrie de masse.

Tous les composés synthétisés ont été soumis à des tests biologiques auxquels ils ont montré une activité.

Mots clés : *2-oxoglutarate, Hydrazones, hydrogénation catalytique, réduction.*

ABSTRACT

Access to new biologically active heterocyclic compounds requires the development of new rapid and efficient methods. In this thesis, we decided to focus particularly on the synthesis of new nitrogen heterocycles by reductive cyclization of isomers (E) and (Z) dialkyl (3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarates.

These compounds were synthesized for the first time by condensation of dimethyl ester of the acid 2-oxoglutaric with the 3-nitro-4-pyridylhydrazine. They correspond to a Z/E isomerism.

The catalytic hydrogenation of isomer (E) dimethyl (3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate stop at the corresponding amine.

Heating in the acetic acid of isomer (Z) dimethyl (3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate gave a product whose first characterization only limited by Ft-ir, ^1H and ^{13}C -NMR could act of a cyclization.

The synthesized products are characterized by the various physical methods of analyses available: melting point, infra-red spectroscopy (IR), proton ^1H and carbon ^{13}C spectroscopy of the nuclear magnetic resonance (NMR) for a reduction compound.

All the synthesized compounds were subjected to biological tests to which they showed an activity.

Keywords : *2-oxoglutarate, Hydrazones, catalytic hydrogenation, reduction.*

ملخص

الحصول على مركبات حلقيّة غير متجانسة جديدة ذات نشاط بيولوجي يتطلب استخدام طرائق جديدة سريعة وفعالة.

خلال بحثنا هذا، قمنا بتحضير مركبات جديدة حلقيّة أزوئية غير متجانسة بواسطة عملية الإرجاع الحلقي للمماكين (E) و (Z) -3-نيترو-4-بيريديل أوكسوغليتارات للميثيل والإيثيل.

المركب 3-نيترو-4-بيريديل أوكسوغليتارات للميثيل والإيثيل تم تحضيره أولاً بواسطة اتحاد الأستر 2-أوكسوغليتارات للميثيل أو الإيثيل مع ال-4-إيدرازينو-3-نيتروبيريدين.

الهدرجة المحفزة للمركب (E)-3-نيترو-4-بيريديل أوكسوغليتارات للميثيل أعطت فقط المركب الأميني الموافق ولم تتم عملية الإرجاع الحلقي.

احتمال حدوث عملية إرجاع حلقي للمركب (Z)-3-نيترو-4-بيريديل أوكسوغليتارات للميثيل أثناء تسخينه في حمض الخل حيث تم الحصول على مركب جديد تم تشخيصه بطرق التحليل الفيزيائي التي اقتصرت على الأشعة تحت الحمراء والرنين المغناطيسي النووي لذرتي الكربون والهيدروجين.

المركبات المحصل عليها تم تشخيصها بالطرق الطيفية الأشعة تحت الحمراء، الرنين المغناطيسي النووي لذرتي الكربون والهيدروجين و مطياف الكتلة.

الاختبار البيولوجي لجميع المركبات المحصل عليها أثبت أنها نشطة بيولوجيا كمضادات بيكتيرية وفطرية.

كلمات مفتاحية: 2-أوكسوغليتارات- إيدرازون- هدرجة محفزة- إرجاع

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

RESUME

TABLE DES MATIERES

LISTE DES SCHEMAS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION	12
1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	14
1.1. Introduction	14
1.2. Réductions des composés nitrés	14
1.3. Synthèse des hétérocycles azotés par cyclisation réductive des composés nitrés	15
1.3.1. Synthèses des hétérocycles à cinq membres	15
1.3.2. Synthèses des hétérocycles à six membres	23
1.3.3. Synthèses des hétérocycles à cinq et six membres	34
1.3.4. Synthèses des hétérocycles à sept membres	36
1.4. Activités antibactériennes et antifongiques	41
1.4.1. Les bactéries	41
1.4.2. Les antibactériens	44
1.3.3. Les champignons	44
1.3.4. Les antifongiques	46
2. RESULTATS ET DISCUSSIONS	47
2.1. Synthèse de 2-oxoglutarate de dialkyle	47
2.2. Synthèse de la 4-hydrazino-3-nitropyridine	52
2.3. Synthèse de (E)- et (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de dialkyle	53
2.4. Réduction de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de dialkyle	64
2.5. Réduction de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de dialkyle	69
2.6. Evaluation de l'activité antibactérienne	74

3. PARTIE EXPERIMENTALE	84
Indications générales pour les protocoles de synthèse	84
3.1. Préparation de 2-oxoglutarate de diméthyle	85
3.2. Préparation de 2-oxoglutarate de diéthyle	85
3.3. Préparation de la 4-hydrazino-3-nitropyridine	86
3.4. Préparation de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	87
3.5. Préparation de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	88
3.6. Préparation de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle	89
3.7. Préparation de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle	90
3.8. Préparation de (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	90
3.9. Préparation de 3-(4-hydroxy-5-oxido-1 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>c</i>][1,2,5]triazepin-3-yl) propanoate de méthyle	92
3.10. Evaluation de l'activité antimicrobienne des produits synthétisés	93
CONCLUSION	99
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 2.1	Synthèse de 2-oxoglutarate de dialkyle	49
Schéma 2.2	Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine	52
Schéma 2.3	Synthèse de (E)- et (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de dialkyle	54
Schéma 2.4	Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuellement menant au dérivé A	64
Schéma 2.5	Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé B	65
Schéma 2.6	Synthèse de (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	66
Schéma 2.7	Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé C	70
Schéma 2.8	Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé C	71

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Image MEB d' <i>Escherichia coli</i>	42
Figure 1.2	Image MEB de <i>Staphylococcus aureus</i>	43
Figure 1.3	Image MEB de <i>Candidas albicans</i>	45
Figure 1.4	Image MEB d' <i>Aspergillus flavus</i>	46
Figure 2.1	Spectre IR de 2-oxoglutarate de diméthyle	50
Figure 2.2	Spectre IR de 2-oxoglutarate de diéthyle	51
Figure 2.3	Spectre IR de 4-hydrazino-3-nitropyridine	53
Figure 2.4	Spectre ¹ H-RMN de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	55
Figure 2.5	Spectre ¹ H-RMN de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	56
Figure 2.6	Spectre ¹ H-RMN de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle	56
Figure 2.7	Spectre ¹ H-RMN de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle	57
Figure 2.8	Spectre ¹³ C-RMN de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	57
Figure 2.9	Spectre ¹³ C-RMN de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	58
Figure 2.10	Spectre ¹³ C-RMN de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle	58
Figure 2.11	Spectre ¹³ C-RMN de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle	59
Figure 2.12	Spectre de masse de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	59
Figure 2.13	Spectre de masse de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	60

Figure 2.14	Spectre de masse de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle	60
Figure 2.15	Spectre de masse de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle	61
Figure 2.16	Spectre IR de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	62
Figure 2.17	Spectre IR de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	62
Figure 2.18	Spectre IR de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle	63
Figure 2.19	Spectre IR de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle	63
Figure 2.20	Spectre IR de (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	66
Figure 2.21	Spectre ¹ H RMN de (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	67
Figure 2.22	Spectre ¹³ C-RMN de (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	68
Figure 2.23	Spectre de masse de (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle	68
Figure 2.24	Spectre IR de 3-(4-hydroxy-5-oxido-1H-pyrido[4,3-c][1,2,5]triazepin-3-yl)propanoate de méthyle	72
Figure 2.25	Spectre ¹ H RMN de 3-(4-hydroxy-5-oxido-1H-pyrido[4,3-c][1,2,5]triazepin-3-yl)propanoate de méthyle	73
Figure 2.26	Spectre ¹³ C-RMN de 3-(4-hydroxy-5-oxido-1H-pyrido[4,3-c][1,2,5]triazepin-3-yl)propanoate de méthyle	73
Figure 2.27	Photographies montrant des zones d'inhibition des différents produits synthétisés sur <i>Escherichia coli</i>	76
Figure 2.28	Photographies montrant des zones d'inhibition des différents produits synthétisés sur <i>Staphylococcus aureus</i>	77
Figure 2.29	Photographies montrant des zones d'inhibition des différents produits synthétisés sur <i>Candidas albicans</i>	79
Figure 3.1	Les grandes étapes de préparation d'inoculum	95
Figure 3.2	Etapes de la préparation de la souche de champignon	96
Figure 3.3	Principe d'évaluation de l'activité antifongique par la méthode des disques	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1	Valeurs des diamètres d'inhibition (en mm) de différents produits synthétisés sur la croissance d' <i>Escherichia coli</i> et <i>Staphylococcus aureus</i>	75
Tableau 2.2	Des diamètres d'inhibition (en mm) de différents produits synthétisés sur la croissance de <i>Candida albicans</i> et <i>Aspergillus flavus</i>	78
Tableau 2.3	Pouvoir antimicrobien de (E)-(3-nitro-4-pyridyl) hydrazonoglutarate de diméthyle selon la méthode de contact direct	80
Tableau 2.4	Pouvoir antimicrobien de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl) hydrazonoglutarate de diméthyle selon la méthode de contact direct	81
Tableau 2.5	Pouvoir antimicrobien de (E)-(3-nitro-4-pyridyl) hydrazonoglutarate de diéthyle selon la méthode de contact direct	81
Tableau 2.6	Pouvoir antimicrobien de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl) hydrazonoglutarate de diéthyle selon la méthode de contact direct	81
Tableau 2.7	Pouvoir antimicrobien de (E)-(3-amino-4-pyridyl) hydrazonoglutarate de diméthyle selon la méthode de contact direct	82
Tableau 2.8	Pouvoir antimicrobien de 3-(4-hydroxy-5-oxido-1H-pyrido[4,3-c][1,2,5]triazepin-3-yl)propanoate de méthyle selon la méthode de contact direct	82
Tableau 2.9	Concentrations minimales inhibitrices des différents produits synthétisés	82

INTRODUCTION

Les hétérocycles que l'on retrouve dans une large proportion de substances naturelles, ont une grande importance du fait de l'activité de certains d'entre eux sur les organismes vivants. En effet, de par leurs activités, nombre de composés hétérocycliques sont utilisés comme médicaments. De très nombreuses publications concernent plus ou moins directement ces structures dont les plus courantes contiennent de l'oxygène ou de l'azote.

Les hétérocycles contenant de l'azote forment un groupe de produits possédant des propriétés chimiques et biologiques intéressantes. Ces hétérocycliques existent dans de nombreux produits naturels tels que les vitamines, les acides nucléiques, les hormones, les antibiotiques et les alcaloïdes. Ils servent aussi à la fabrication des colorants, des herbicides, des fongicides, des insecticides et de nombreux produits pharmaceutiques

La formation de cycles est une étape prépondérante dans la synthèse de molécules hétérocycliques. Il existe dans la littérature de nombreuses méthodes permettant les réactions d'hétérocyclisation dont les plus courantes de nos jours s'effectuent à l'aide de catalyseurs aux sels de métaux de transition.

Les réactions d'hétérocyclisation sont le plus souvent décrites par des réactions de cyclisation inter ou intramoléculaires, en milieu acide ou basique, avec usage ou non de sels de métaux comme le fer, l'argent, le palladium, ou le cuivre etc., ceci en proportion stœchiométrique ou catalytique. La fermeture sélective de ces cycles constitue toujours un défi pour les chimistes organiciens.

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

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

Le manuscrit proposé se divise en trois chapitres distincts:

Dans le premier chapitre, nous présenterons brièvement un aperçu résumant les réactions de synthèse des hétérocycles azotés par cyclisation réductive. Seront également exposés les travaux antérieurs concernant l'application pharmaceutique et biologique de ces hétérocycles.

Au cours du deuxième chapitre, les objectifs suivants sont à réaliser :

- 1- Synthèse et caractérisation de la 2-hydrazino-4-nitropyridine.
- 2- Synthèse et caractérisation des diastéréoisomères (E)- et (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazones des esters méthylique et éthylique de l'acide 2-oxoglutarique.
- 3- L'étude de la réduction de ces isomères par :
 - a) Hydrogénation catalytique.
 - b) Autres méthodes de réduction.
- 4- Test de l'activité biologique des produits synthétisés sur quatre microorganismes : deux bactéries et deux champignons.

Le troisième chapitre sera consacré aux protocoles expérimentaux correspondants.

Après une conclusion sur les travaux effectués nous exposerons des perspectives pour la poursuite de ces travaux.

CHAPITRE I

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

1.1. Introduction :

Les composés nitrés sont des produits organiques très importants dans divers domaines de la chimie par exemple en chimie pharmaceutique, en agrochimie et en chimie des colorants. Ils ont trouvé une très large application dans la synthèse des hétérocycles azotés pour la fabrication de nombreux produits pharmaceutiques et le développement de nouveaux médicaments.

L'intérêt grandissant dans l'industrie pharmaceutique conduit une grande partie des chimistes organiciens à concevoir de nouvelles méthodes de synthèse ou de fonctionnalisation de ces dérivés. Un grand nombre d'hétérocycles azotés ont été et sont encore synthétisés par cyclisation réductive à partir de composés nitrés.

1.2. Réduction des composés nitrés :

La réduction des composés nitrés est l'une des transformations les plus importantes en chimie organique synthétique. Une vaste variété de réactifs ont été employés pour la réduction de composés nitrés aromatiques aux amines correspondantes. Parmi elles traditionnelles et encore importante est la réduction avec du fer et l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique [1]. D'autres métaux tels que le Zn [2] et le Sn [3] en présence de l'acide chlorhydrique, aussi bien que Zn/NH₃ [4], Sm [5], In [6], fer activé [7], Zn/NaOH/EtOH [8], Al/NH₄Cl/MeOH [9], Zn/CaCl₂/EtOH [10], Co₂ (CO)₈/H₂O [11], Mo(CO)₆ [12] ont été également employés. D'autres réducteurs tels que SnCl₂/H₂O [13], N₂H₄/FeCl₃ [14], N₂H₄/Zn [15], TiCl₃ [16], NaHPO₂/FeSO₄ [17], FeCl₃/Zn/DMF/H₂O [18], HCOONH₄/Pd/C [19], HCOONH₄/Mg [20], HCOOH/nickel de Raney [21], N₂H₄/nickel de Raney [22], HCOONa/K₃PO₄ [23].

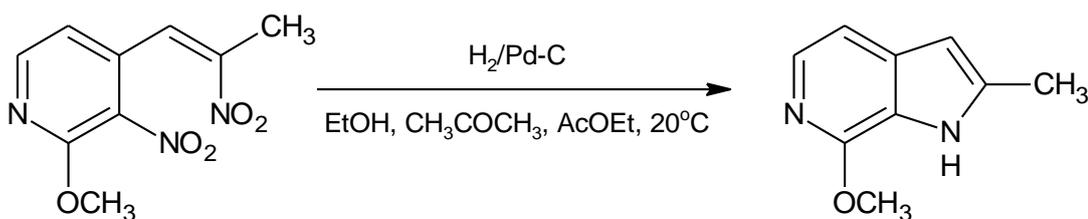
L'hydrogénation catalytique avec les catalyseurs tels que le Pd/C [24], ou nickel de Raney [25] est l'une des méthodes les plus économiques et les plus efficaces. La réduction des composés ortho-nitrés appropriés peut mener directement à la formation d'hétérocycles azotés si les produits de réduction réagissent par addition, condensation ou substitution intramoléculaire avec les autres groupements fonctionnels par formation d'une liaison C-N, les cyclisations 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.

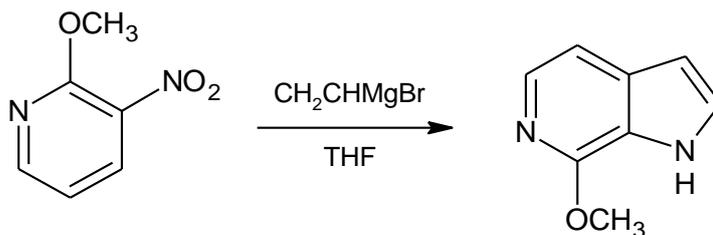
1.3. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive des composés nitrés :

1.3.1. Synthèse d'hétérocycles azotés à cinq membres :

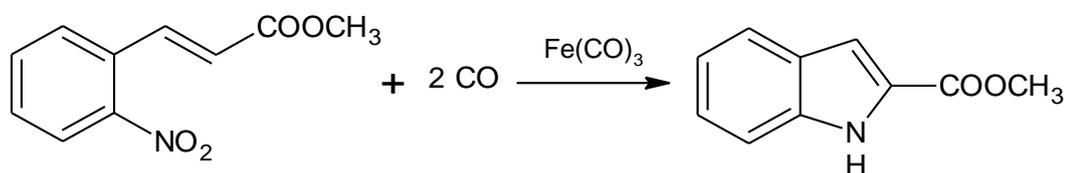
La 7-méthoxy-2-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine est obtenue avec un rendement de 66% à partir de 2-méthoxy-3-nitro-4-(2-nitro-propényl)pyridine par hydrogénation catalytique dans l'éthanol, l'acétone et l'acétate d'éthyle [26].



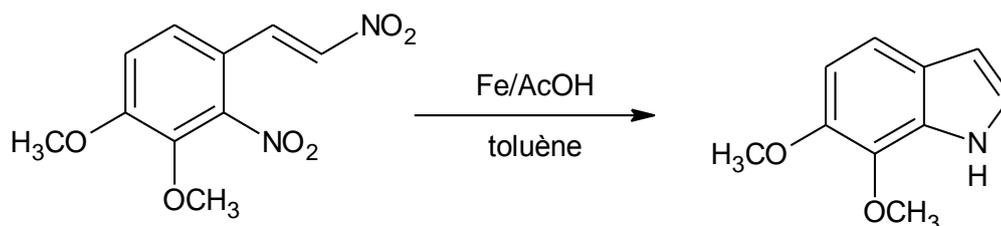
De même la 7-méthoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine est obtenue avec un rendement de 20% par cyclisation réductive avec le bromure de vinylmagnésium dans le tétrahydrofurane à partir de 2-méthoxy-3-nitropyridine [27].



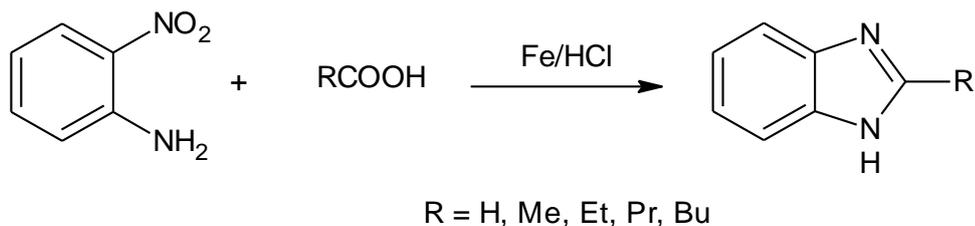
La réduction des dérivés *o*-nitrostyrène par $\text{Fe}(\text{CO})_3$ sous pression de monoxyde de carbone donne le 1*H*-indole-2-carboxylate de méthyle [28].



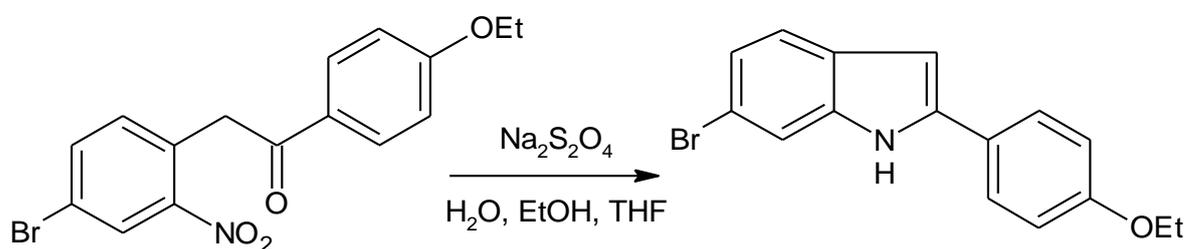
Le dérivé *o*- β -nitrostyrène a été converti par cyclisation réductive au dérivé 6,7-diméthoxyindole utilisant le Fe/AcOH , gel de silice dans le toluène [29]



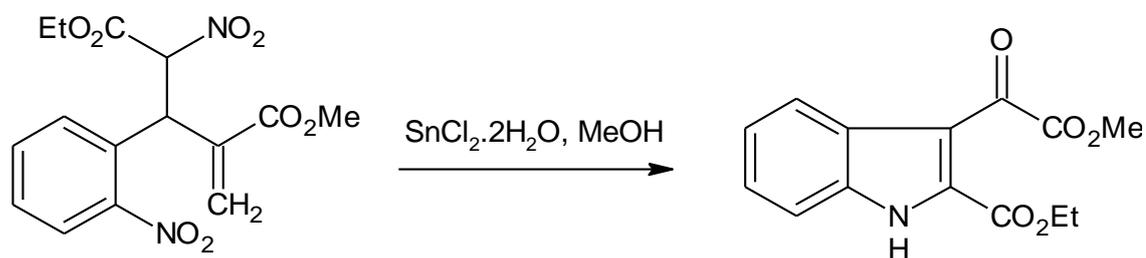
Récemment de nouveaux dérivés benzimidazoles doués d'une haute activité biologique sont obtenus, avec des rendements variables, à partir de l'*o*-nitroaniline et des acides aliphatiques par cyclisation réductive avec la poudre de fer et l'acide chlorhydrique [30].



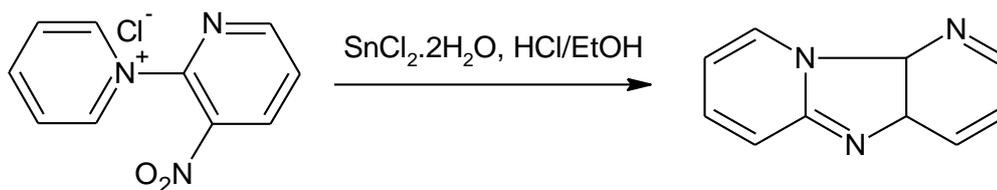
La réduction de 2-(4-bromo-2-nitrophényl)-1-(4-éthoxyphényl)acétone par le $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ dans l'éthanol, THF et H_2O donne le dérivé éthoxyphénylindole [31].



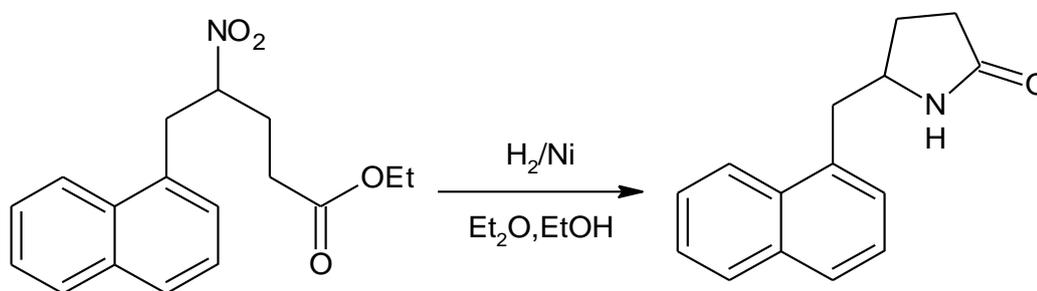
Le 3-[méthoxy(oxo)acétyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle est obtenu à partir de 2-méthylène-4-nitro-3-(2-nitrophényl) pentanedioïque de 5-éthyle et 1-méthyle par cyclisation réductive avec le chlorure d'étain dihydrate dans le méthanol avec un rendement de 56% [32].



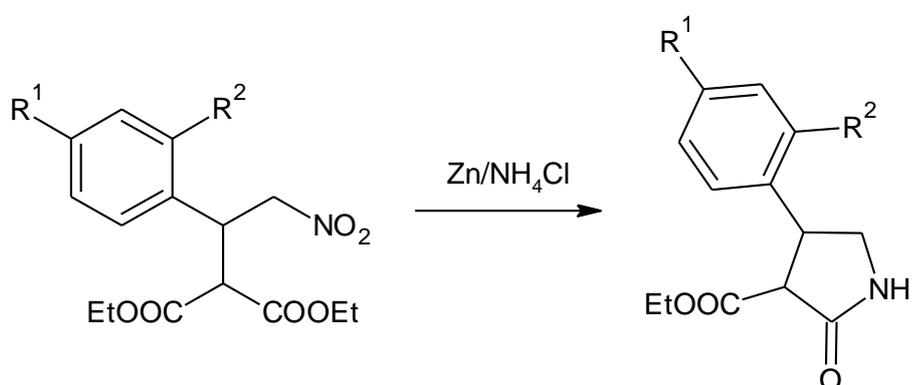
La réduction du chlorure de *N*-(3-nitro-2-pyridyl)pyridinium par le chlorure d'étain dihydrate dans l'éthanol et l'acide chlorhydrique conduit à la formation de pyrido[3',2':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine avec rendement de 82% [33].



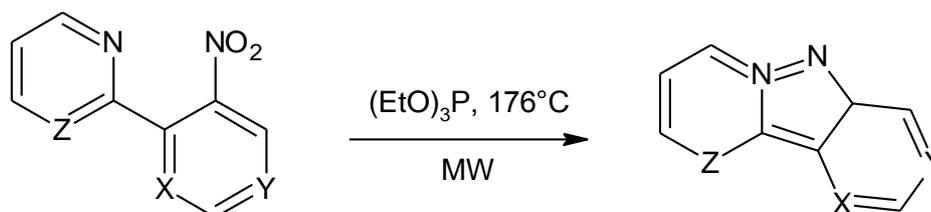
Le dérivé 2-oxo-5-(1-méthyl-naphtalène)pyrrolidine est obtenu par cyclisation réductive à partir de 5-(naphthalen-1-yl)-4-nitropentanoate d'éthyle avec un rendement de 82% [34].



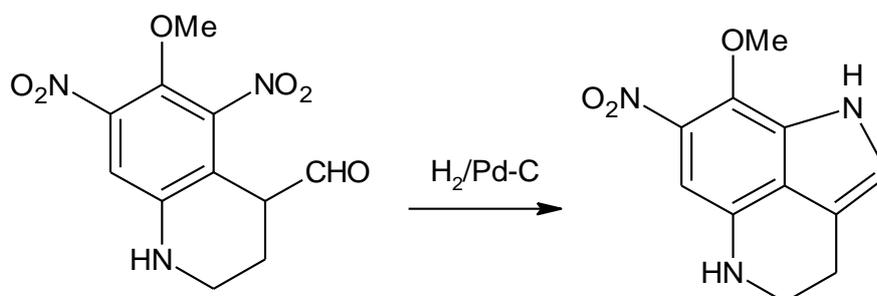
Le dérivé 2-oxo-4-arylpyrrolidine-3-carboxylate d'éthyle est obtenu par cyclisation réductive à partir de 2-(2-nitro-1-aryléthyl)malonate de diéthyle au moyen de poudre de zinc dans le chlorure d'ammonium aqueux [35].



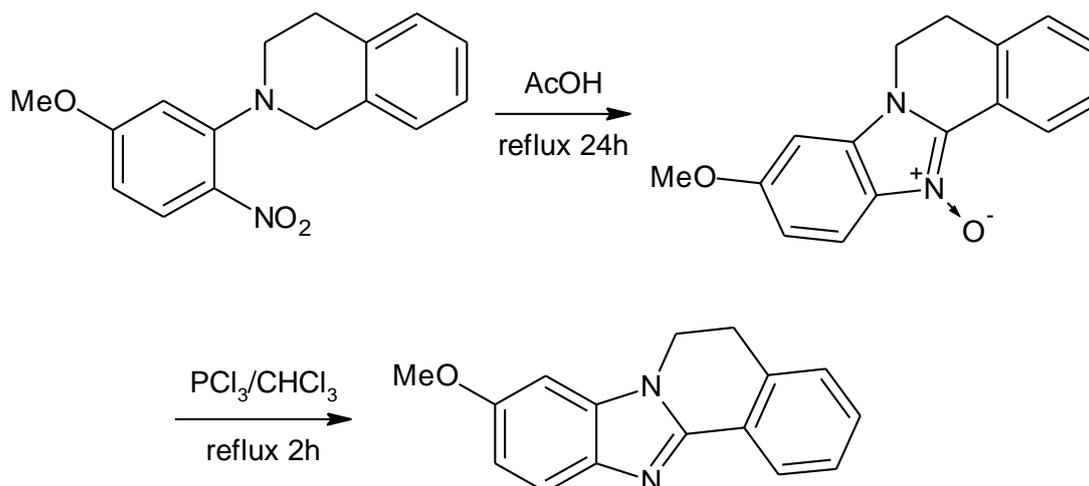
Des dérivés pyrazolo[1,5-a:4,3-b']dipyridine, pyrazolo[1,5-a:3,4-c']dipyridine, et pyrido[3',2':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine sont obtenus avec un rendement de 71%-87% à partir de 3-nitro-2-(pyrimidin-2-yl)pyridine et 3-nitro-2-(pyrid-2-yl)pyridines par réduction avec le triéthylphosphite sous micro-ondes à 176°C [36].



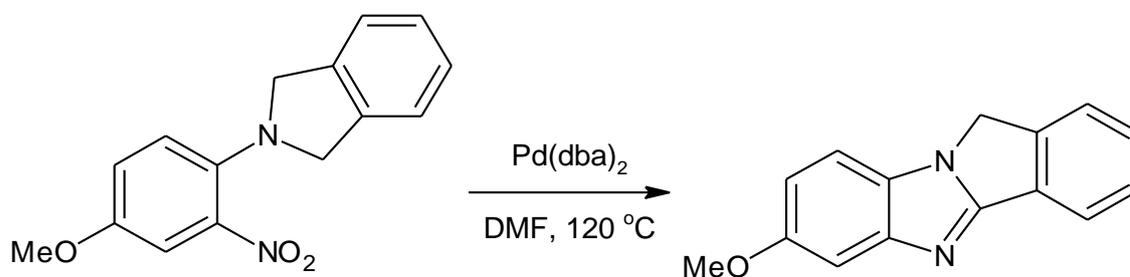
Le dérivé 8-méthoxy-7-nitro-1,3,4,5-tétrahydro-pyrrolo[4,3,2-de]quinoléine est obtenu par hydrogénation catalytique à partir de 6-méthoxy-5,7-dinitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoléine-4-carbaldehyde avec un rendement de 42% [37].



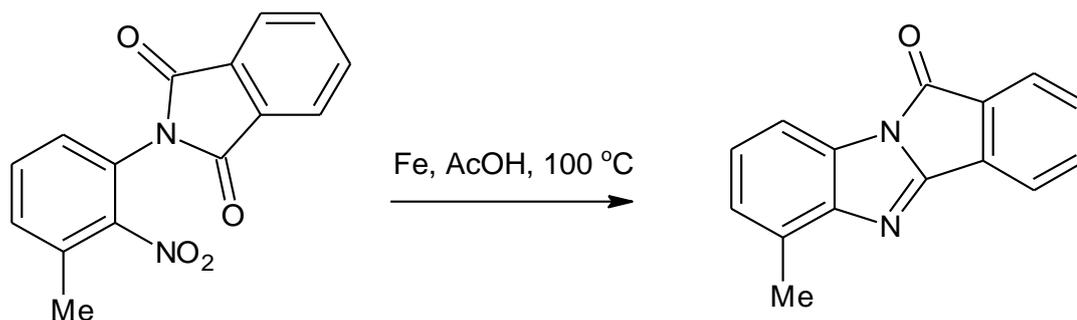
Le chauffage de *N*-(5-méthoxy-2-nitrophényl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine dans l'acide acétique donne le benzimidazo[2,1-a]isoquinoléine-*N*-oxide. Ce dernier est chauffé avec PCl_3 dans le chloroforme pour donner le dérivé benzimidazo[2,1-a]isoquinoléine [38].



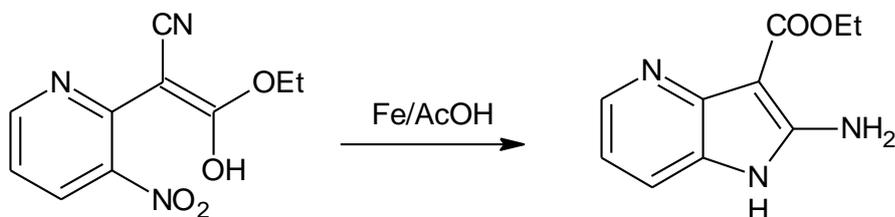
Le 7-méthoxy-11*H*-isoindolo[2,1-*a*]benzimidazole est obtenu avec un rendement de 90% par cyclisation réductive avec le palladium dibenzilideneacétone dans le diméthylformamide à 120°C à partir de 2-(4-méthoxy-2-nitrophényl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindole [39].



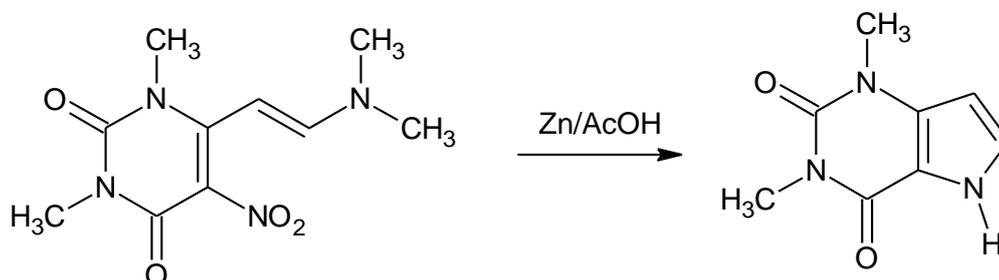
De même le 6-méthyl-11-oxoisoindolo[2,1-*a*]benzimidazole est obtenu avec un rendement de 50% par cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide acétique à 100°C à partir de *N*-(2-nitro-3-méthylphényl)phthalimide [40].



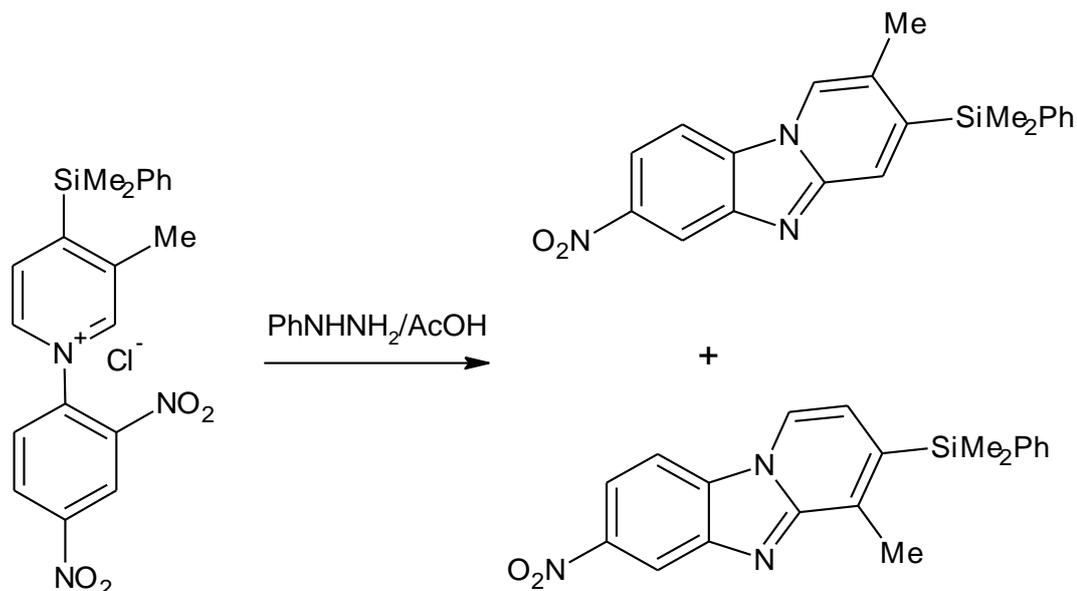
Le 2-amino-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-3-carboxylate d'éthyle est obtenu par cyclisation réductive au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique à partir de 3-éthoxy-3-hydroxy-2-(3-nitropyridin-2-yl)prop-2-ènenitrile [41].



La 1,3-diméthyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4(3*H*,5*H*)-dione est obtenue par cyclisation réductive avec la poudre de zinc dans l'acide acétique à partir de 6-(2-diméthylamino)éthényl-1,3-diméthyl-5-nitropyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione [42].



La cyclisation réductive du chlorure de *N*-(2,4-dinitrophényl)-3-méthyl-4-diméthylsilylpyridium avec la phénylhydrazine dans l'acide acétique donne par réduction sélective les 7-nitro-2-méthyl- et 7-nitro-4-méthyl-3-diméthylphénylsilylpyrido[1,2-*a*]benzimidazoles [43].



Intérêt biologique :

Les hétérocycles azotés à cinq membres et leurs dérivés sont des hétérocycles très importants dans divers domaines de la chimie. De nombreuses méthodes ont été développées pour permettre la synthèse de ces hétérocycles azotés du fait de leur importante utilisation dans des domaines divers et surtout en chimie pharmaceutique.

Parmi les nombreuses familles de molécules biologiquement actives, les hétérocycles azotés tels que les dérivés indoles [44], indazoles, Benzimidazoles, benzotriazoles [45], ou encore les azaindoles [46], sont de plus en plus fréquemment rencontrés dans les structures de composés d'intérêt pharmaceutique ayant une activité biologique.

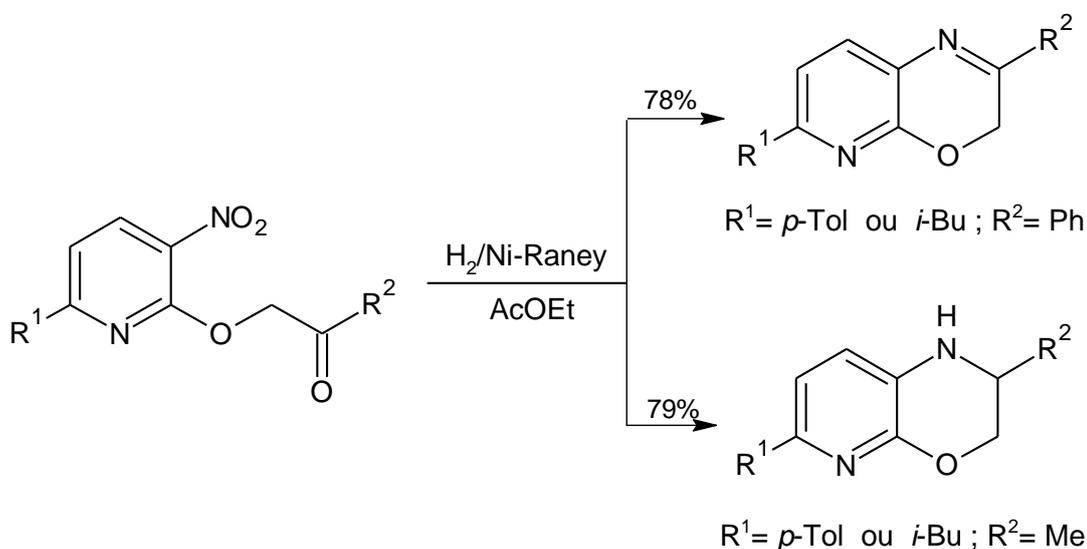
Concernant les applications biologiques des dérivés 4, 5 et 6-azaindoles, de nombreux brevets et publications ont été décrits dans la littérature. Parmi les applications les plus récentes, les dérivés azaindoles sont utilisés en tant qu'antibactériens [47], antiprolifératifs [48], anticancéreux [49], inhibiteurs de protéines kinases : c-Met [50], tryptase [51], cytokine [52], ligands des récepteurs à la sérotonine 5-HT : [53,54] et aussi pour la synthèse de 4- et 6-azaindolyloxacetylpipezines en tant que drogues anti-VIH [55].

Les dérivés indoles ont des activités intéressantes dans le traitement des désordres liés aux hormones sexuelles [56,57], ainsi que dans le traitement de différents types de cancer [58]. Cette famille de composés très intéressante et largement utilisée dans le traitement de l'asthme de l'insuffisance cardiaque et des maladies vasculaires cérébrales [59].

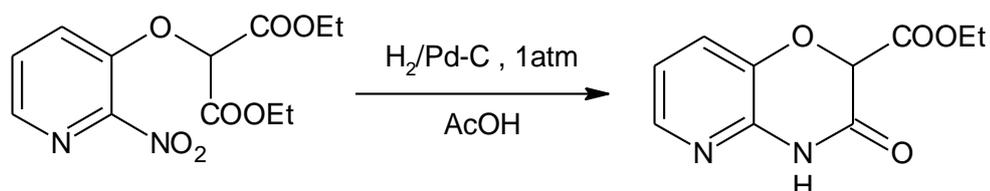
Ces vingt dernières années, la littérature a rapporté un grand nombre de travaux concernant l'activité biologique des dérivés imidazopyridine et imidazopyridazine. Il s'est avéré que ces dérivés possédaient des activités dans des domaines variés : anti-inflammatoires [60], agents utilisés dans le traitement de certaines pathologies du système nerveux central [61], antibactériens [62], et antiviraux [63], antagonistes des récepteurs CRF1 (facteur de libération du corticotropine actif dans le traitement des troubles psychiques, des maladies neurologiques [64], cardio-pulmonaires et certaines douleurs somatiques [65].

1. 3. 2. Synthèses d'hétérocycles à six membres :

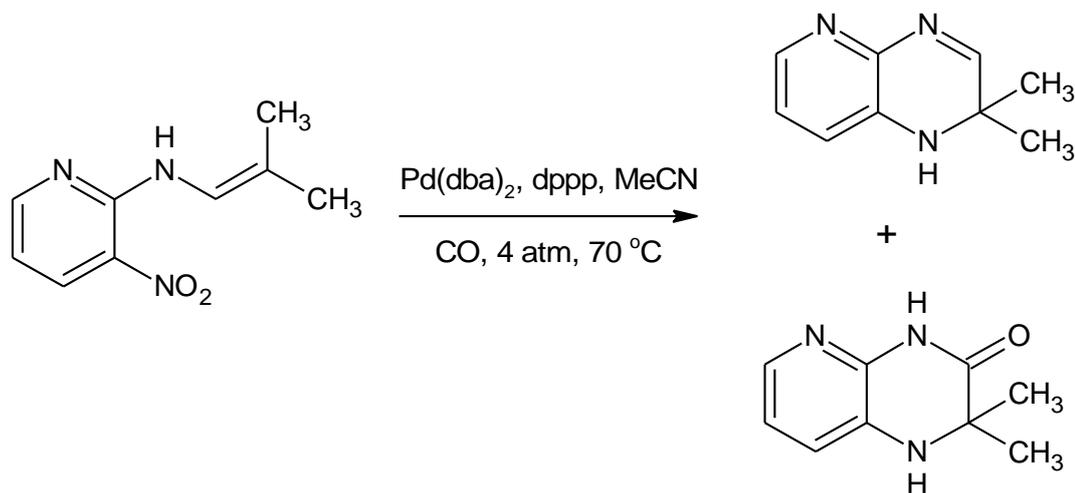
Les dérivés *o*-phénacylnitropyridine et *o*-acétylméthylnitropyridine ont été cyclisés aux dérivés pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazines par hydrogénation catalytique en présence de nickel de *Raney* et l'acétate d'éthyle avec de bons rendements [66].



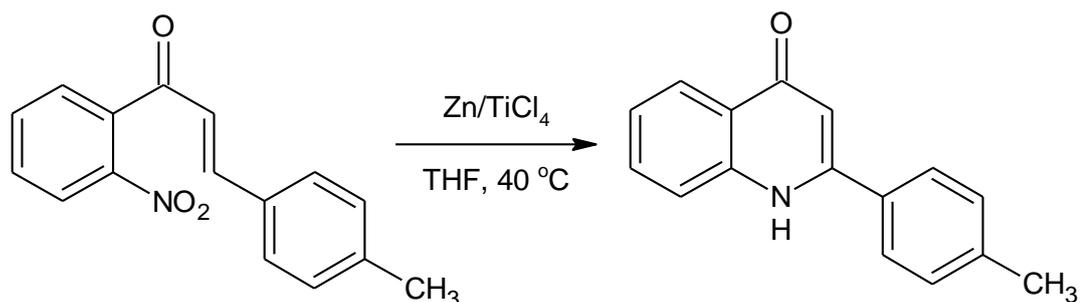
La cyclisation réductive de diéthyle 2-[(2-nitro-3-pyridyl)oxy]malonate par hydrogénation catalytique dans l'acétone donne l'éthyle 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]-oxazine-2-carboxylate d'éthyle avec un rendement de 51% [67].



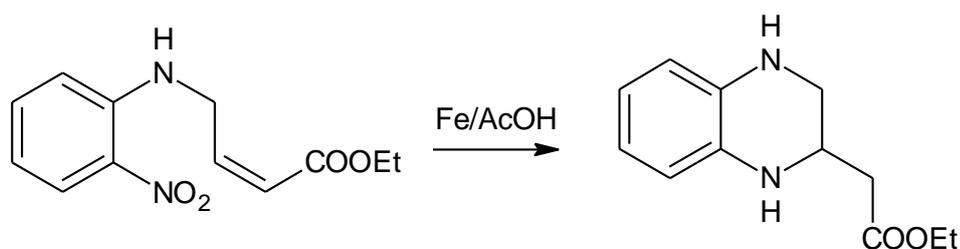
Les dérivés 1,2-dihydro-2,2-diméthylquinoxaline et 3,4-dihydro-3,3-diméthyle-2-quinoxalinone sont obtenus avec un rendement de 71% et 11% successivement par cyclisation réductive avec le palladium dibenzilideneacétone, le 1,3-bis(diphényl-phosphino)propane (dppp) et l'acétonitrile à 70°C sous 4 atm de monoxyde de carbone à partir de 2-nitro-*N*-(2-méthyl-1-propène-1-yl)benzénamine [68].



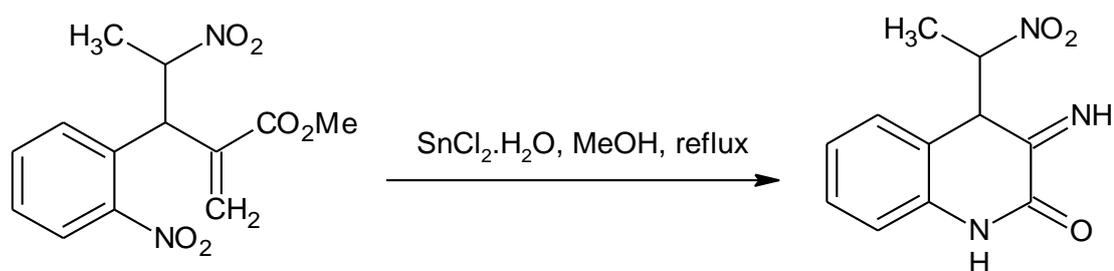
1-(2-nitrophényle)-3-(4-méthylphényle)prop-2-èn-1-one ou 2-nitrochalcone a été cyclisé en 2-(4-méthylphényle)quinoléin-4(1*H*)-one avec un rendement de 80% par cyclisation réductive sous traitement avec le tétrachlorure de titane et le zinc dans le THF [69].



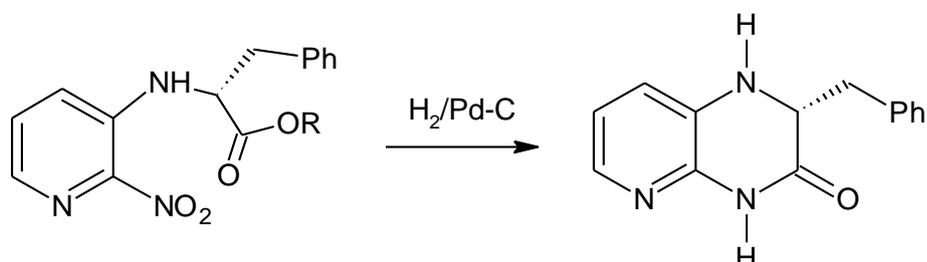
Le (1,2,3,4-tétrahydroquinoxalin-2-yl)acétate d'éthyle est accessible à partir de 4-(2-nitrophénylamino)butan-2-énoate d'éthyle par réduction avec le fer dans l'acide acétique avec un rendement de 89% [70].



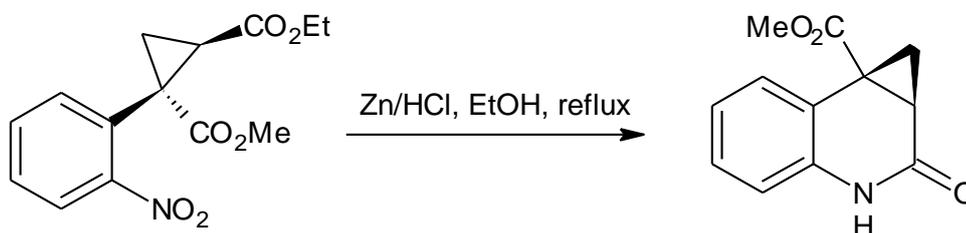
La 3-méthylène-4-(1-nitro-éthyl)-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one est obtenue à partir de 2-méthylidène-4-nitro-3-(2-nitrophenyl)pentanoate de méthyle par cyclisation réductive avec le chlorure d'étain dihydrate dans le méthanol avec un rendement de 53% [32].



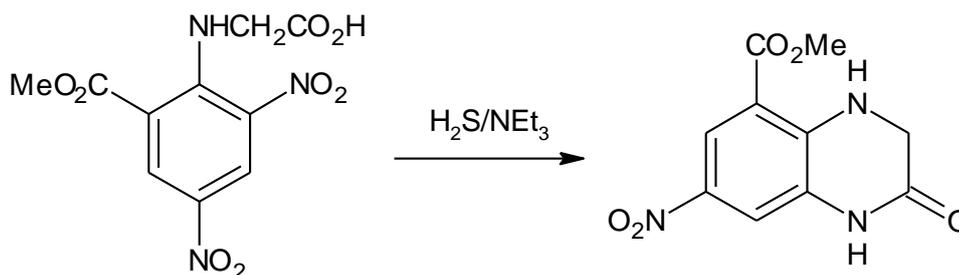
L'hydrogénation catalytique de *N*-(3-nitro-2-pyridyl)-*L*-phénylalanine donne directement par cyclisation réductive la 3-benzyl-1, 2, 3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2-one [71].



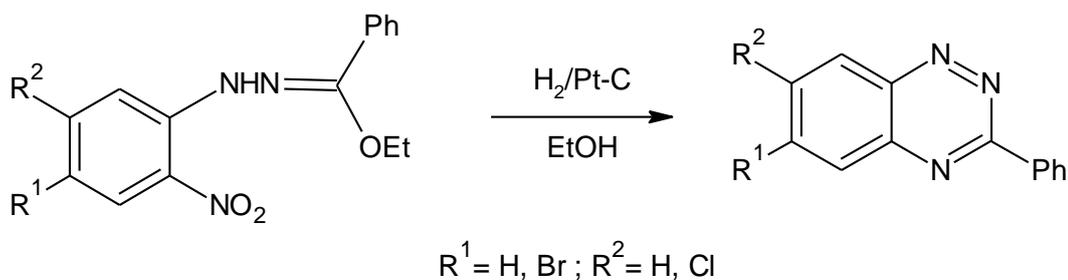
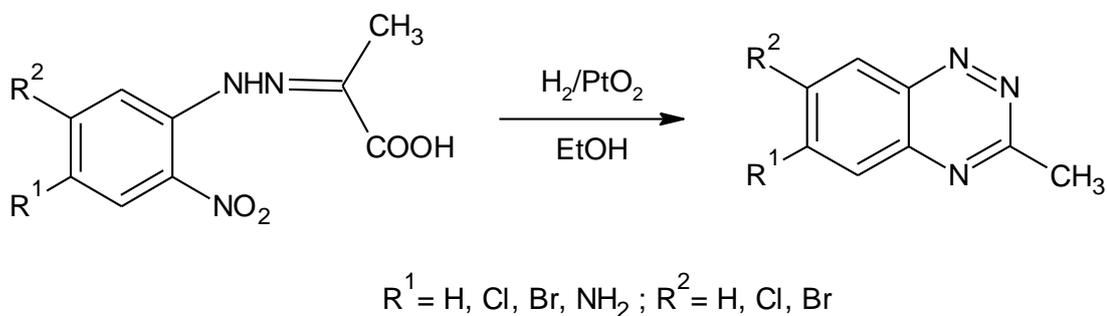
La réduction du composé (1*R**,2*R**)-1-(2-nitrophenyl)-cyclopropane-1,2-dicarboxylate de 2-éthyle-1-méthyle avec le zinc dans l'éthanol, l'eau et l'acide chlorhydrique donne avec un rendement de 58% le (1*aR**,7*bR**)-2-oxo-1,1*a*,2,3-tetrahydro-7*bH*-cyclopropa[*c*]quinoléine-7*b*-carboxylate de méthyle [72].



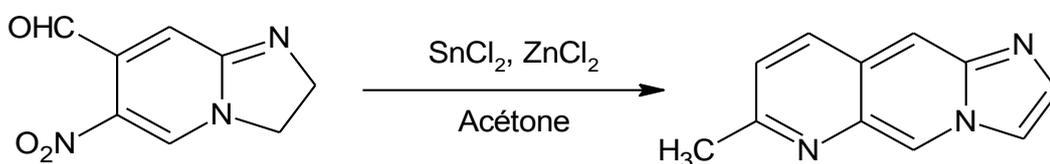
Le composé biologiquement actif 7-nitro-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline-5-carboxylate de méthyle est accessible à partir de *N*-(6-méthoxycarbonyl-2,4-dinitrophényl)glycine par cyclisation réductive avec le sulfite d'hydrogène en présence de triéthylamine [73].



A l'égard de l'objectif de ce travail la synthèse des dérivés 1,2,4-benzotriazine par cyclisation réductive occupe un intérêt particulier [74].

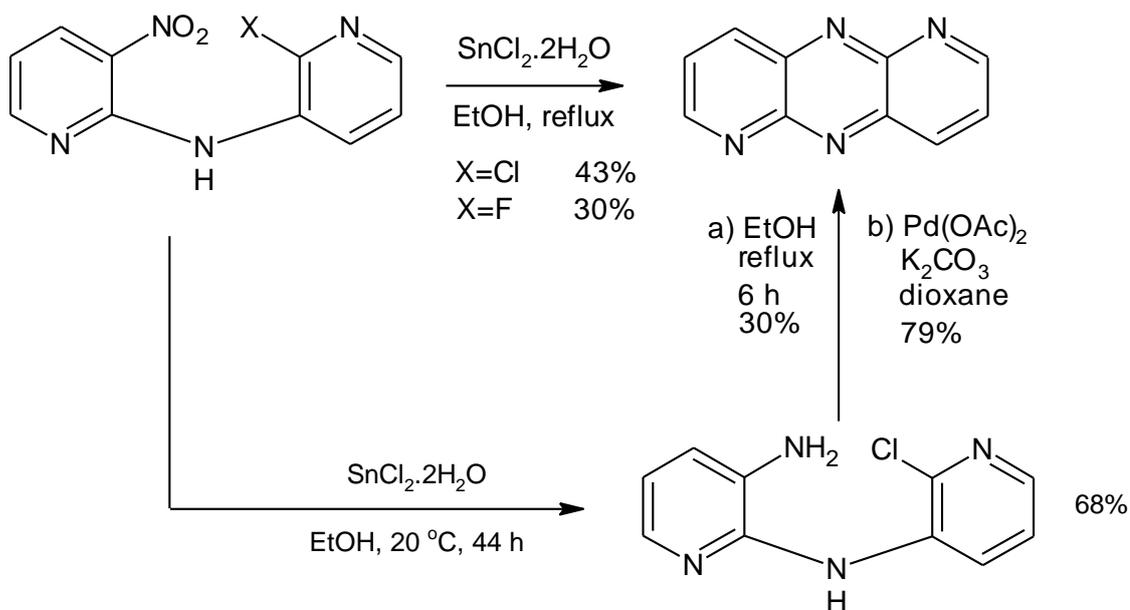


Le 7-méthylimidazo[2,1-g][1,7]naphtyridine est obtenu par cyclisation réductive à partir de 6-nitroimidazo[1,2-a]pyridin-7-carbaldéhyde avec un rendement de 43% par réduction sélective avec un mélange de chlorure d'étain et chlorure de zinc dans l'acétone [75].

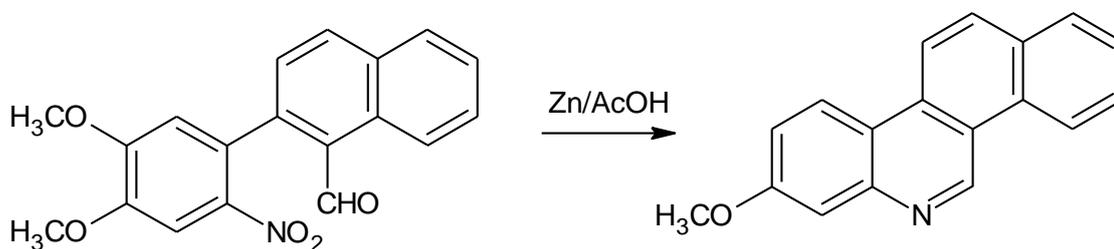


La réduction des dérivés dipyridinylamines au moyen de chlorure d'étain dihydrate sous reflux dans l'éthanol pendant 5 heures donne l'isomère dihydrodipyridopyrazinique avec un rendement de 30-43%. Pour augmenter le

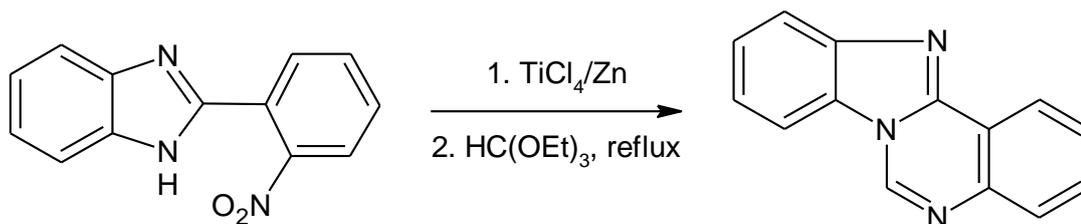
rendement, la même réaction en présence de chlorure d'étain dihydrate mais à température ambiante pendant 44h donne l'intermédiaire amine. Ce dernier est catalysé par le palladium pour donner le composé désiré avec un rendement de 79% [76].



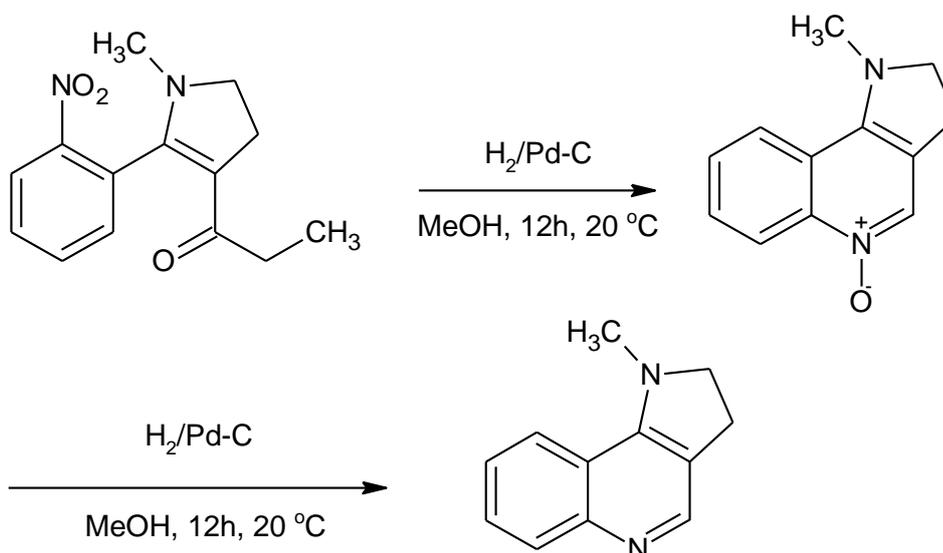
Le dérivé 8-méthoxybenzo[*l*]phénanthridine est obtenu par réduction avec le zinc dans l'acide acétique à partir du dérivé 2-(4,5-diméthoxy-2-nitrophényl)-naphtalène-1-carbaldéhyde avec un rendement de 90% [77].



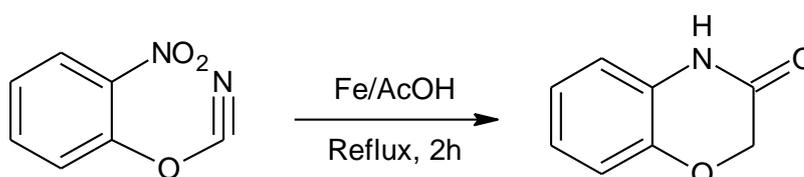
La Benzimidazo[1,2-*c*]quinazoline est obtenue avec un haut rendement par traitement de 2-(2-nitrophényl)benzimidazole avec l'orthoformiate d'éthyle en présence de TiCl₄/Zn [78].



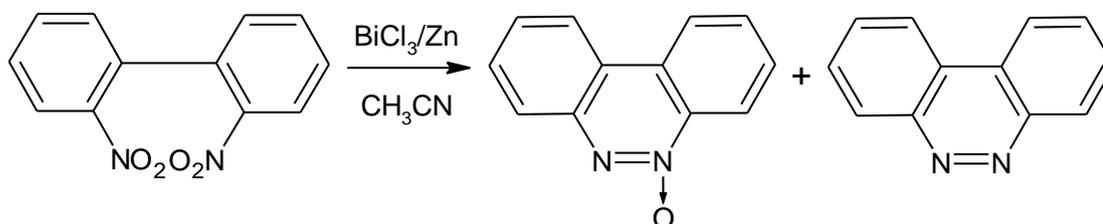
Un autre dérivé 1-méthyle-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoléine est accessible en deux étapes à partir de 1-[1-méthyl-2-(2-nitrophényl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl]propan-1-one par l'hydrogénation catalytique dans le méthanol avec un rendement de 38% [79].



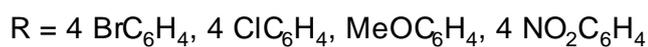
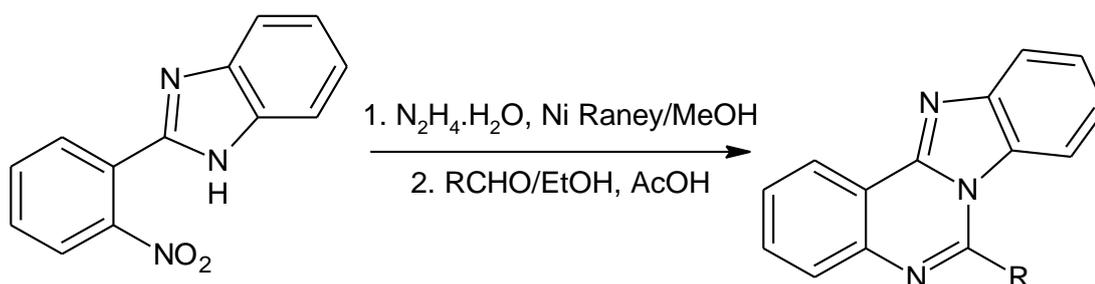
La 1,4-benzoxazine-3(4*H*)-one est facilement accessible par cyclisation réductive à partir de 2-(2-nitrophénoxy)acétonitrile au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique avec un rendement de 93% [80].



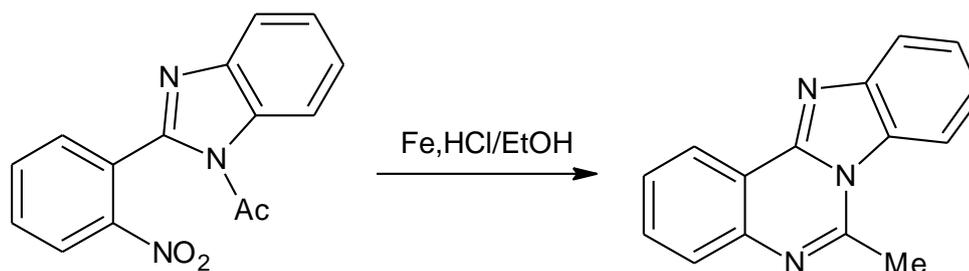
Le dérivé benzo[*c*]cinnoline est obtenu par cyclisation réductive avec le trichlorure de bismuth, le zinc dans l'acétonitrile à partir de *o,o'*-dinitrophényle avec un bon rendement [81].



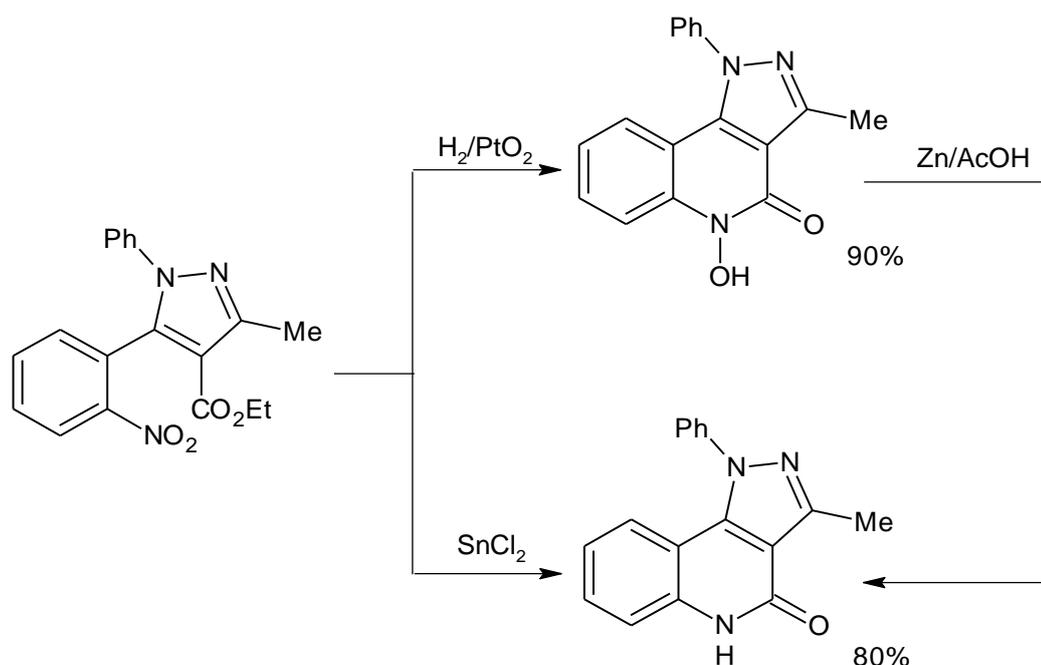
Des dérivés benzimidazo[1,2-*c*]quinazolines sont aussi obtenus à partir de 2-(2-nitrophényl)benzimidazole par réduction avec l'hydrazine monohydrate /Ni de Raney dans le méthanol suivi d'un traitement avec des aldéhydes dans un mélange d'alcool et d'acide acétique [82].



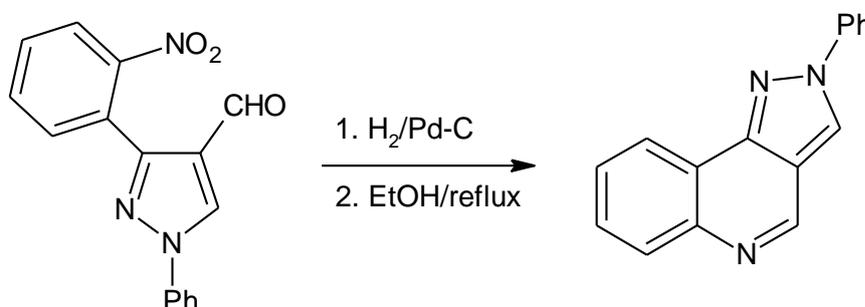
Un autre dérivé benzimidazo[1,2-*c*]quinazoline est accessible en une seule étape à partir de 1-acétyl-2-(2-nitrophényl)benzimidazole par réduction avec le fer et l'acide chlorhydrique dans l'éthanol [83].



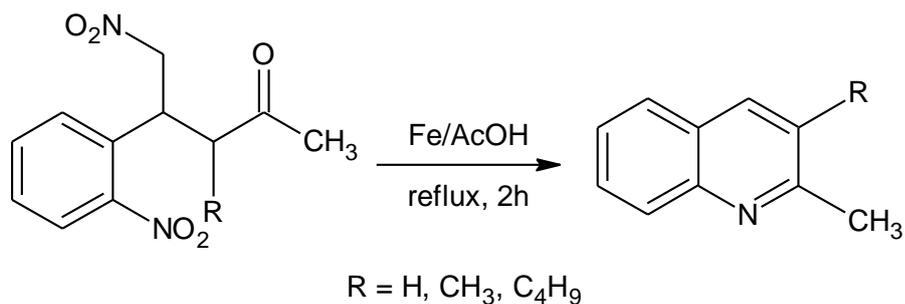
Les dérivés 5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]quinolin-4(5*H*)-one et 3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]quinoléin-4(5*H*)-one sont obtenus par cyclisation réductive de 3-méthyl-5-(2-nitrophényl)-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-carboxylate par l'hydrogène/platine dioxyde ou chlorure d'étain respectivement avec d'excellents rendements [84].



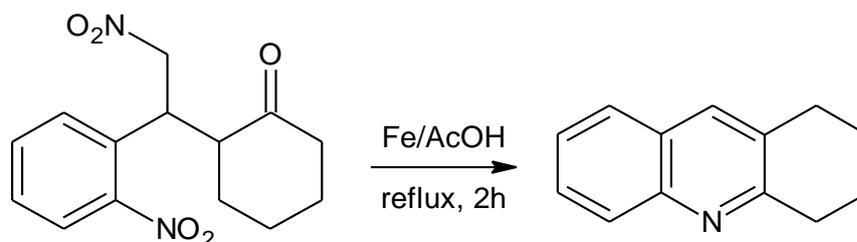
La cyclisation réductive du 3-(2-nitrophényl)-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-carbaldéhyde par hydrogénation catalytique donne le 2-phényl-2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]quinoléine avec un rendement de 90% [85].



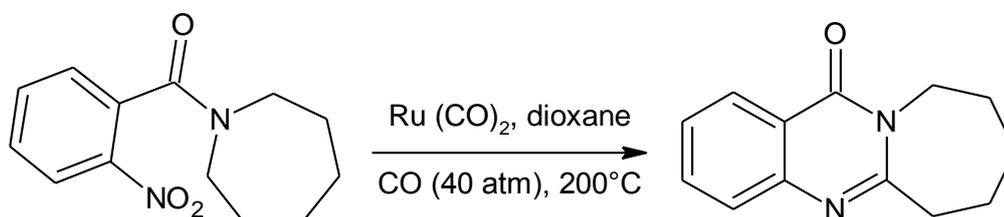
Des dérivés quinoléines sont obtenus avec de bons rendements (79%-85%) par cyclisation réductive avec le fer dans l'acide acétique [86].



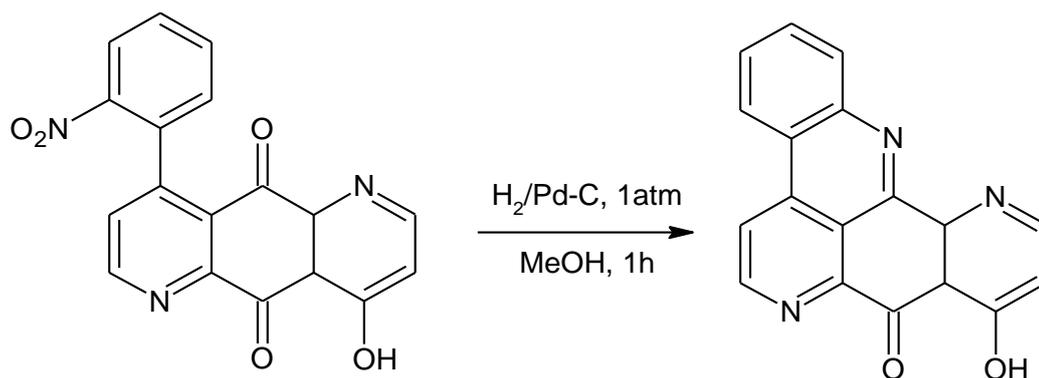
Sous les mêmes conditions de réduction le dérivé 1,2,3,4-tétrahydro-acridine est obtenu avec un rendement de 81% à partir de 2-(2-nitro-1-(2-nitro-phényl éthyl)cyclohexanone [86].



L'azepan-1-yl(2-nitrophenyle)méthanone est cyclisée en 7,8,9,10-tétrahydroazepino[2,1-b]quinazolin-12(6H)-one avec le ruthénium comme catalyseur dans le dioxane en présence de monoxyde de carbone [87].



Le mérinide est obtenu à partir de 4-Hydroxy-8-(2-nitrophenyl)-1,5-diazaanthracene-9,10-dione par hydrogénation catalytique dans le méthanol avec un rendement de 19% [88].



Intérêt biologique :

Les quinoléines sont de plus en plus fréquemment rencontrées dans les structures de composés d'intérêt pharmaceutique ayant une activité biologique. Parmi les applications les plus récentes, les dérivés quinoléines sont utilisés comme anticancéreux [89], antibactériens, antifongiques [90,91], antimalariques [92], antihypertensives [93], anti-inflammatoires [94], antivirales [95]. Les quinoxalines ont des activités biologiques telles que l'activité antivirale [96] et antibactérienne et antifongique [97].

Les quinazolines sont bien connues dans la littérature, soit pour être des agents inhibiteurs des cancers, soit des intermédiaires pour la synthèse d'autres polyhétérocycles. Ils peuvent avoir des activités antivirales [98], anticancéreuses [99], antibactériennes [100], anti-inflammatoires, anti-asthmatiques ou anti-ischémiques [101].

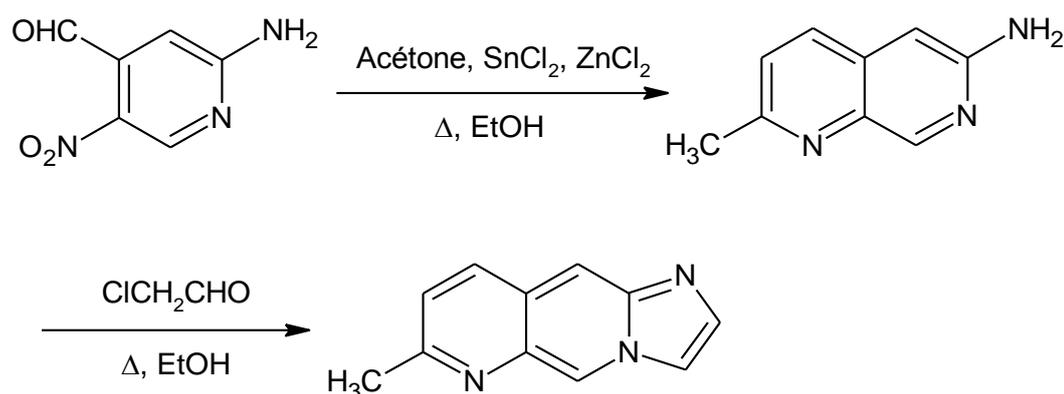
Les dérivés cinnolines et indolocinnolines ont une activité biologique comme antiproliférative, antifongique et antibactérienne [102]. Quelques dérivés de cinnoline ont été examinés pour leur effet sur le système nerveux central [103].

Les acridines ou dibenzo[b,e]pyridines ont fait l'objet de nombreuses applications, notamment comme agents thérapeutiques, antitumorales [104]. Ils sont utilisés pour la synthèse en tant qu'antiseptiques (acriflavine ou euflavine), puis en tant qu'antiparasitaires (quinacrine)

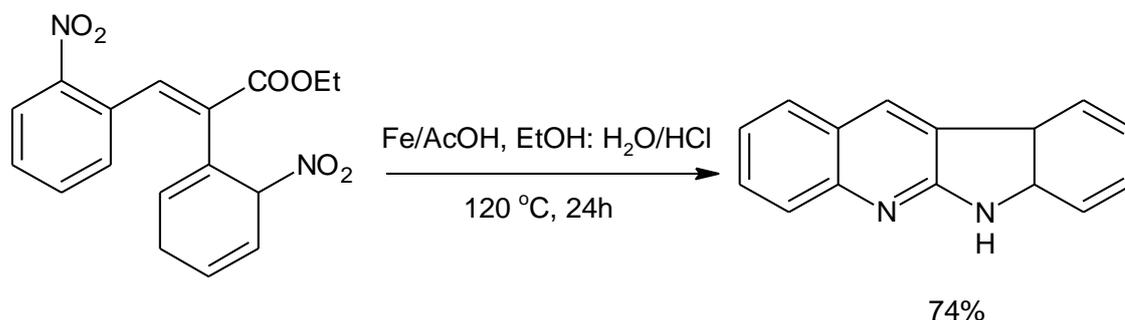
Les (pyridyl)pipérazines sont connues depuis longtemps comme ayant une activité antagoniste de l'histamine [105]. Depuis, de nombreux brevets ont été déposés sur leur utilisation comme antidépresseurs [106] ou encore comme traitement contre la maladie de Parkinson [107].

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

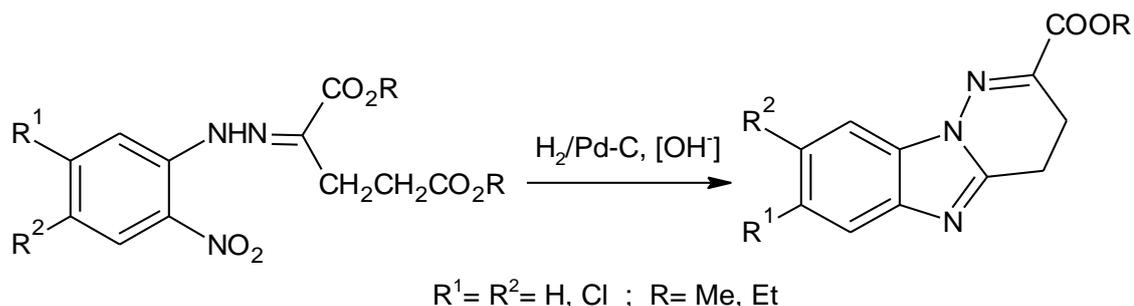
La réduction de 2-amino-5-nitropyridine-4-carbaldehyde avec le chlorure d'étain et le chlorure de zinc en présence d'acétone donne le 2-méthyl-1,7-naphthyridin-6-amine. La réaction de ce dernier avec le chloroacétaldehyde dans l'éthanol donne le 7-méthylimidazo[2,1-g][1,7]naphthyridine [108].



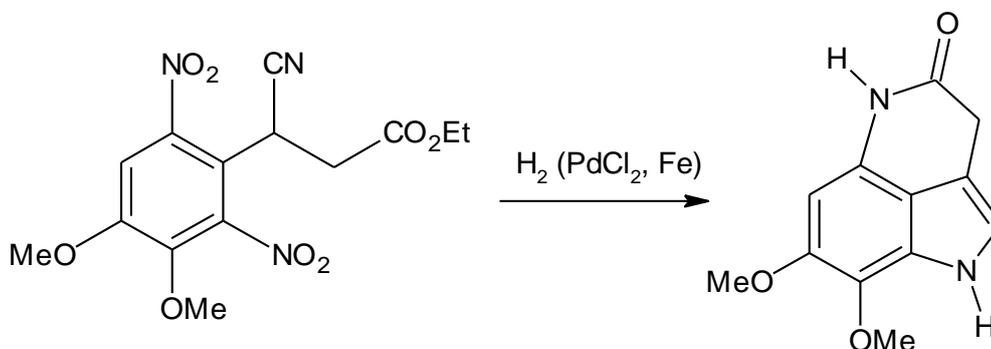
L'alcaloïde cryptotackieine : 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoline doué d'activité pharmacologique isolé à partir de la plante tropicale *Criptolepis Sanguinolenta* est synthétisé à partir de (2*E*)-2,3-bis(2-nitrophényl)prop-2-énoate d'éthyle par une double cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide acétique en présence d'acide chlorhydrique [109].



Le dérivé pyridazino[1,6-*a*]benzimidazole est obtenu à partir de (*E*)-2-nitrophényl- hydrazono glutarate de dialkyle par cyclisation réductive par hydrogénation catalytique avec traitement ultérieur du mélange réactionnel avec NaOH [110].



La 7,8-diméthoxy-1,5-dihydropyrrolo[4,3,2-*de*]quinolin-4(3*H*)-one un alcaloïde est obtenu par une double cyclisation réductive par hydrogénation catalytique à partir de 3-cyano-3-(3,4-diméthoxy-2,6-dinitrophényl)propanoate d'éthyle [111].



Intérêt biologique :

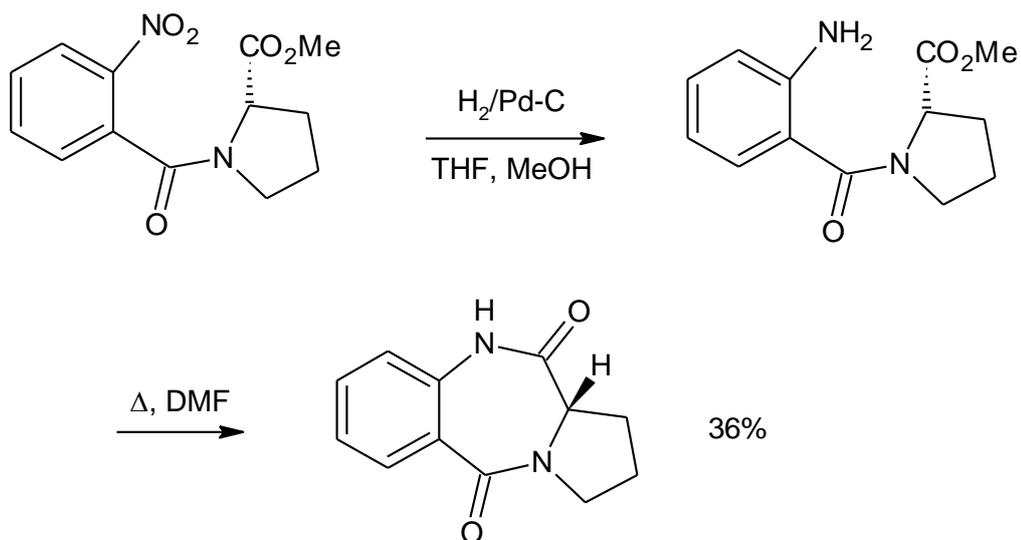
Les dérivés benzimidazoloquinazolines sont décrits dans la littérature et se sont avérés potentiellement actifs notamment comme agents anti-tumoraux [112], immunosuppresseurs [113], anticancéreux [114], antimicrobiens [115], anti-inflammatoires [116].

Les dérivés indoloquinolines montrent une activité antiplasmodiale forte [117] en plus de l'activité antimicrobienne, cytotoxique [118], anticancéreux [119], antimalariale [120], antibactérienne [121], antiplasmodiale [122], antitumorale [123], antivirale, antimicotique, et antihyperglycémique [124,125].

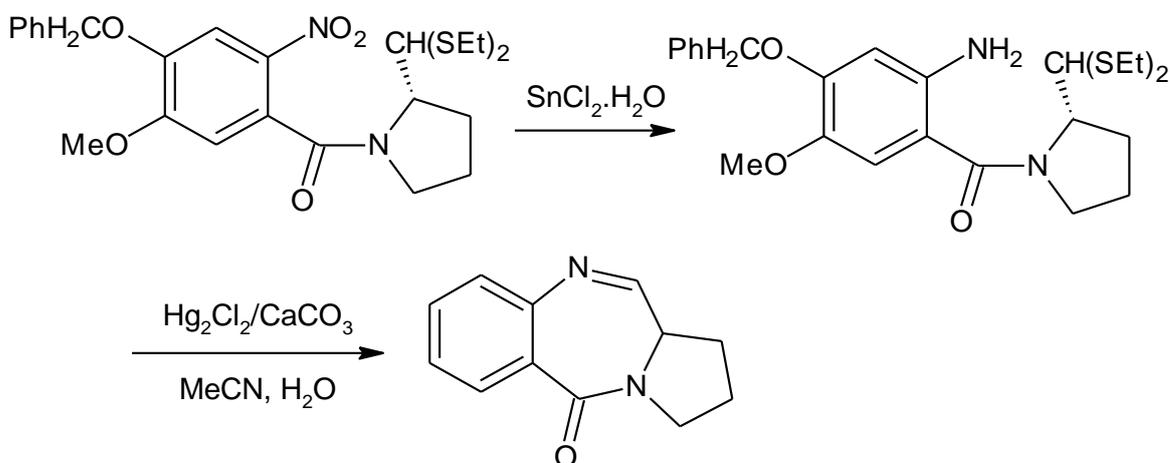
Les dérivés Imidazonaphthyridine ont des diverses activités biologiques qu'antitumorale, antiproliférative [126] et cytocydale [127].

1.3.4. Synthèse d'hétérocycles à sept membres :

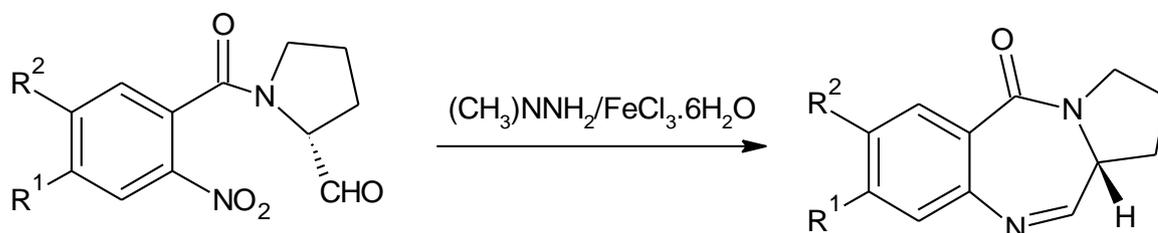
7-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]-benzodiazépin-5,11(10*H*,11*aH*)-dione est obtenu par cyclisation réductive de *N*-(5-benzyloxy-2-nitrobenzoyl)-*L*-proline méthylester[128].



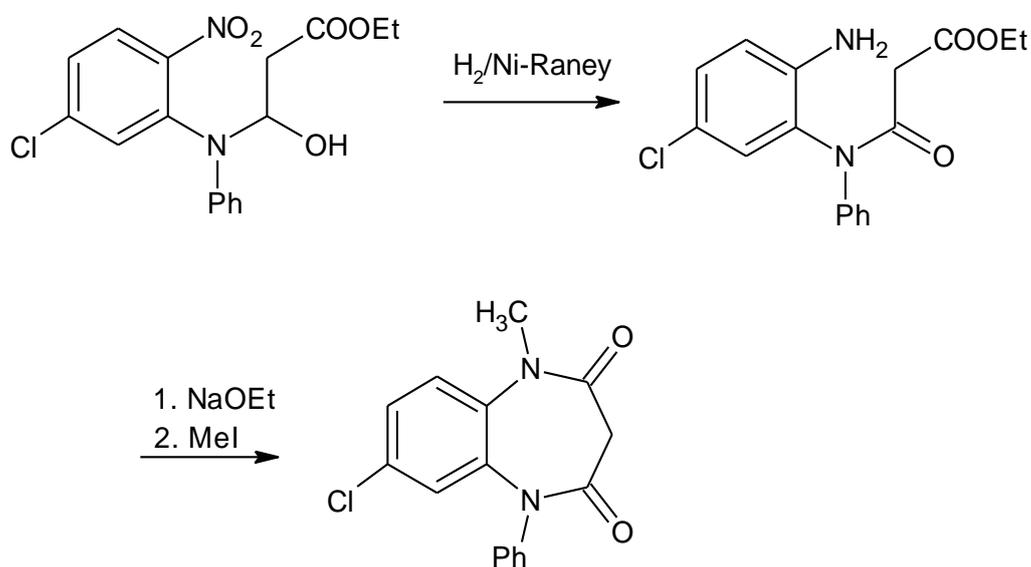
Le dérivé 1,2,3,11*a*-tetrahydro-5*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazépin-5-one est obtenu par cyclisation réductive en deux étapes [129].



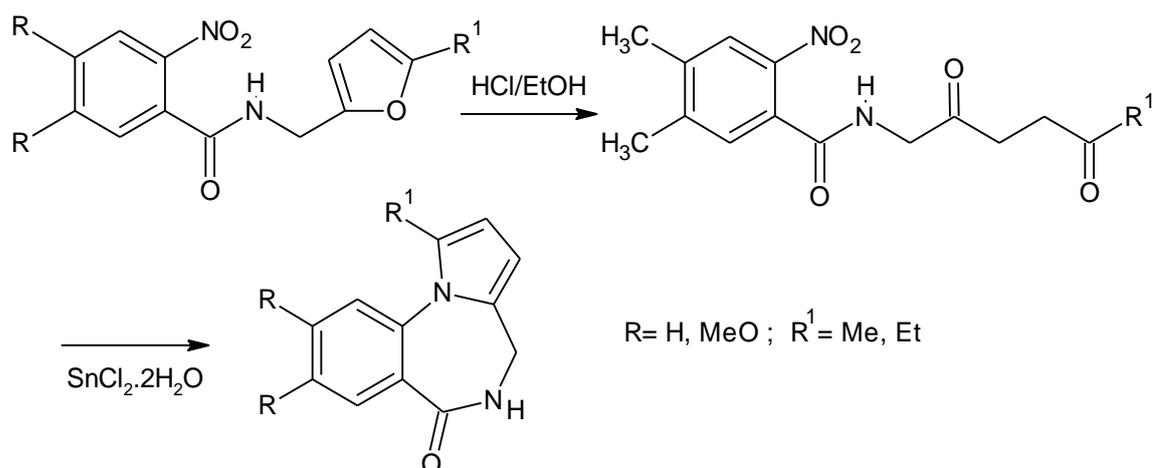
L'antibiotique PBD : pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazépine est accessible en une seule étape par cyclisation réductive au moyen de N,N-diméthylhydrazine à partir de (2R)-1-(2-nitrobenzoyl)pyrrolidine-2-carbaldéhyde [130].



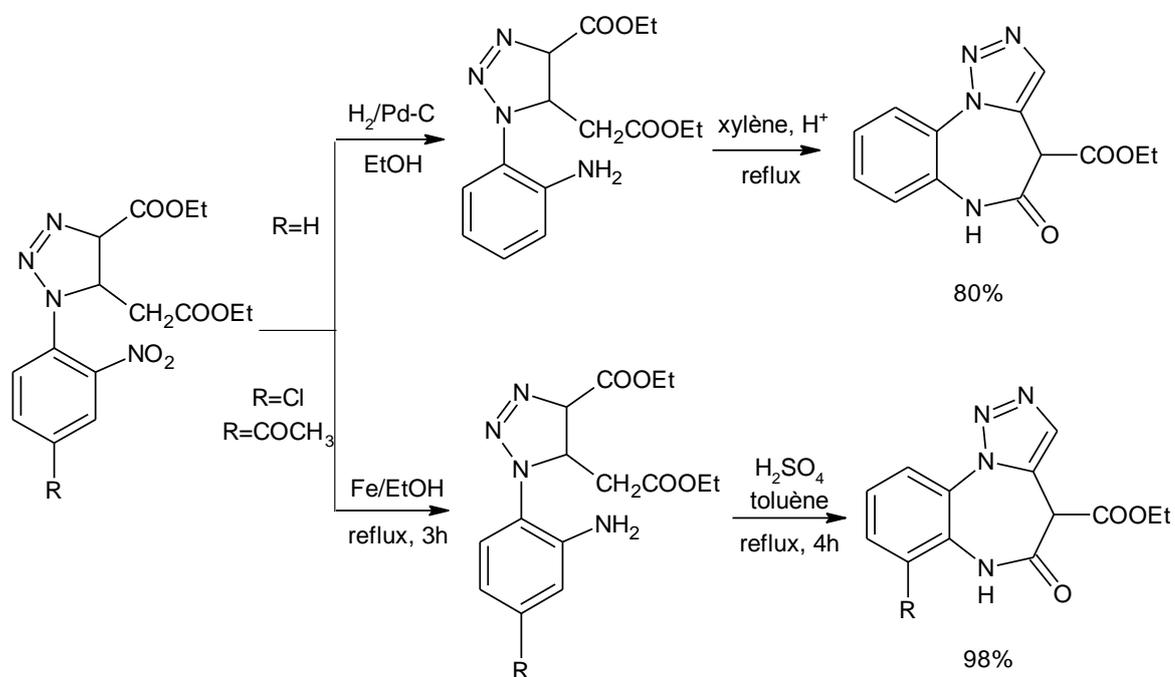
Ainsi le tranquillisant clobazam : 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodiazépine-2,4(3*H*,5*H*)-dione est obtenu en deux étapes par réduction catalytique à partir de 3-[(5-chloro-2-nitrophenyl)(phényl)amino]-3-oxopropanoate d'éthyle [131].



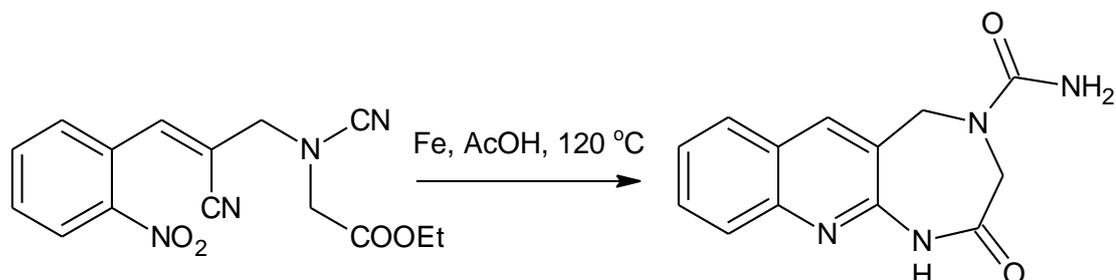
Ainsi le dérivé pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazépinone est accessible à partir de 2-[N-(5-alkyl-2-furyl)méthyl]nitrobenzamide par cyclisation réductive en une seule étape avec le chlorure d'étain dihydrate et l'acide chlorhydrique dans l'éthanol [132].



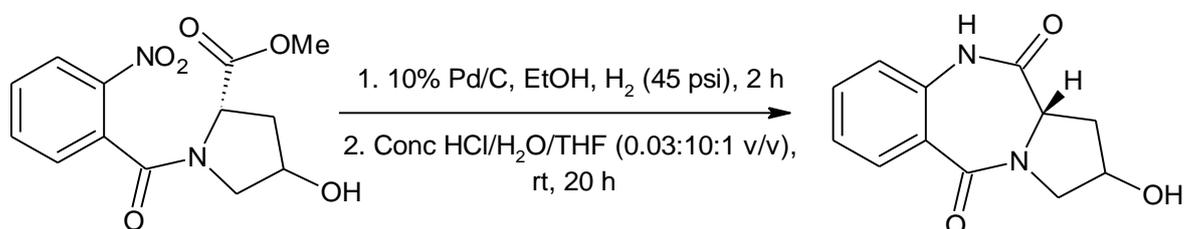
Des dérivés 1,2,3-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazépines sont obtenus par cyclisation réductive à partir de 4- carbethoxy-1-(2-nitroaryle)-1*H*-1,2,3-triazole-5-acétate d'éthyle avec un excellent rendement [133].



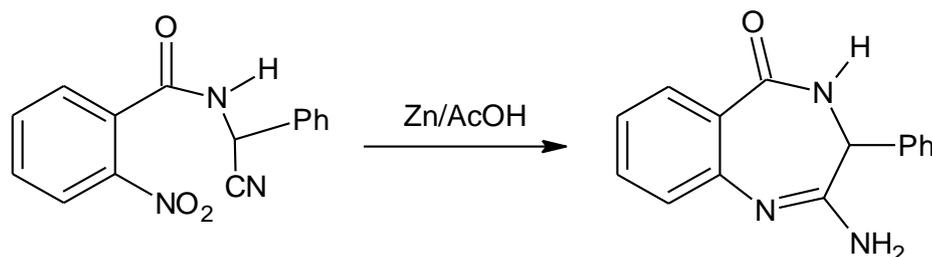
De même en une seule étape le 2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-[1,4]diazepino[5,6-*b*]quinoline-4-carboxamide est obtenu à partir de 2-{cyano[(*Z*)-2-cyano-3-(2-nitrophenyl)prop-2-enyl]amino}acétate d'éthyle par une double cyclisation réductive au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [134].



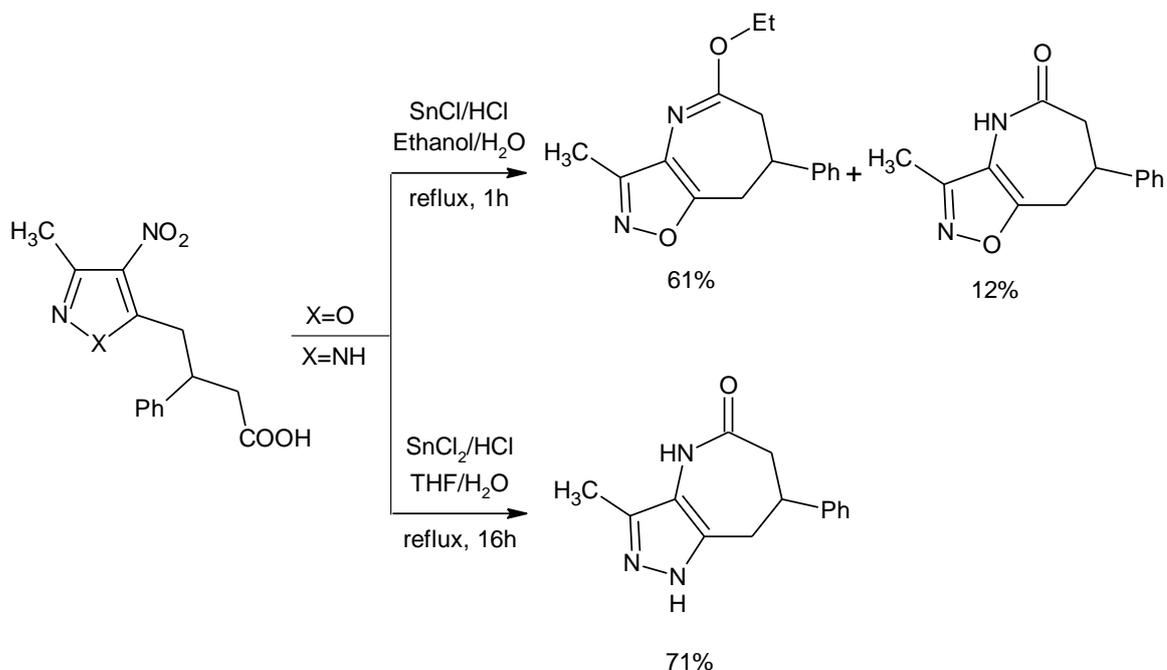
La réduction de 4-hydroxy-1-(2-nitrobenzoyl)pyrrolidine-2-carboxylique acide méthyle ester en deux étapes donne le dérivé 2*R*-hydroxy-1,2,3,10,11,11*aS*-hexahydro-5*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazépin-5,11-dione avec un rendement de 82% [135].



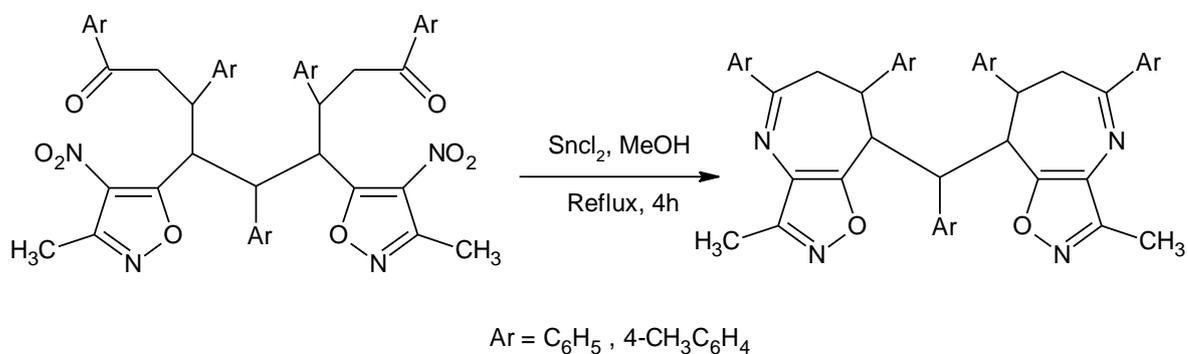
Le 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5*H*-1,4-benzodiazépin-5-one est obtenu aussi en une étape à partir de *N*-[cyano(phenyl)méthyl]-2-nitrobenzamide par réduction avec la poudre zinc dans l'acide acétique [136].



Dés dérivés isoxazoloazépnone et triaza-azulénones sont obtenus par cyclisation réductive avec le chlorure d'étain à partir de 4-(3-méthyl-4-nitro-1,2-oxazol-5-yl)-3-phénylbutanoïque et le 4-(3-méthyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-phénylbutanoïque respectivement avec de bon rendements [137].



Le dérivé phénylméthyle bis-isoxazolo[4,5-b]azépines est obtenu par cyclisation réductive avec le chlorure d'étain dans le méthanol avec un bon rendement [138].



Intérêt biologique :

Les hétérocycles azotés à sept membres présentent diverses activités biologiques dans le domaine pharmacologique.

Les dérivés benzodiazépines, sont largement utilisés comme agents antitumorales [139], anticancéreux [140], anticonvulsants [141,142], hypnotiques [141]. Les applications thérapeutiques des dérivés benzodiazépines (Diazepam, Triazolam, Midazolam) sont très connues comme anxiolytiques [143], sédatives [144].

1.4. Activités antibactérienne et antifongique :

1.4.1. Les bactéries :

Ce sont des micro-organismes, utiles pour la vie sur terre, inoffensifs dans leur grande majorité bien que certains soient pathogènes et dangereux pour la santé. Les bactéries pathogènes sont responsables des infections. Elles peuvent provoquer une inflammation des parois intestinales. Certaines d'entre elles peuvent même traverser ces parois et infecter d'autres organes en provoquant des dommages graves et parfois mortels. Elles sont la cause de 90 % des intoxications alimentaires. Elles peuvent être divisées en deux groupes (Gram négatif et Gram positif) [145].

Bactéries étudiées :

Dans les travaux scientifiques de la littérature de nombreuses bactéries sont étudiées mais deux d'entre-elles focalisent une majorité des études : *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*. Ces deux bactéries sont présentées dans ce paragraphe et elles ont été ensuite utilisées dans notre travail.

1.4.1.1. *Escherichia coli*

Escherichia coli est un bacille à Gram négatif. C'est l'une des espèces bactérienne les plus souvent rencontrées en pathologie humaine. C'est une bactérie de « référence » pour la recherche. Typiquement elle se présente sous la forme de bâtonnets de 2-4 μm de longueur (Figure 1.1).

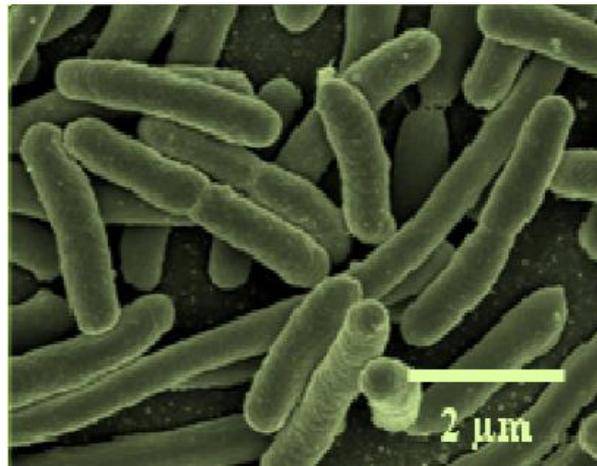


Figure 1.1 : Image MEB d'*Escherichia coli* [146].

De nombreuses infections peuvent se rencontrer, certaines localisées aux voies digestives (cholécystites, appendicites) d'autres aux voies génitales et respiratoires. Elle est responsable de 60 à 80 pour 100 des infections des voies urinaires [147].

Certaines souches d'*Escherichia coli* présentent un pouvoir pathogène comme *E. coli* O157:H7 qui se retrouve dans les aliments non stériles tels que le lait cru, les plats non cuisinés et dans la viande (steak haché). Les symptômes couramment associés avec cette bactérie sont la diarrhée et la gastro entérite [148].

Dans notre cas l'*Escherichia coli* servira de référence pour la famille des bactéries à Gram négatif.

1.4.1.2. *Staphylococcus aureus* :

S. aureus est une cocci à Gram positif. C'est une bactérie pyogène et toxigène, responsable de nombreuses infections communautaires et nosocomiales qui représente donc un problème de santé publique important. Elle provoque de nombreuses infections suppuratives dues à la multiplication de la bactérie et des infections toxiques liées à la diffusion de toxines spécifiques [149]. Typiquement elle se présente sous forme de coques sphériques de diamètre 1 μm (Figure 1.2).

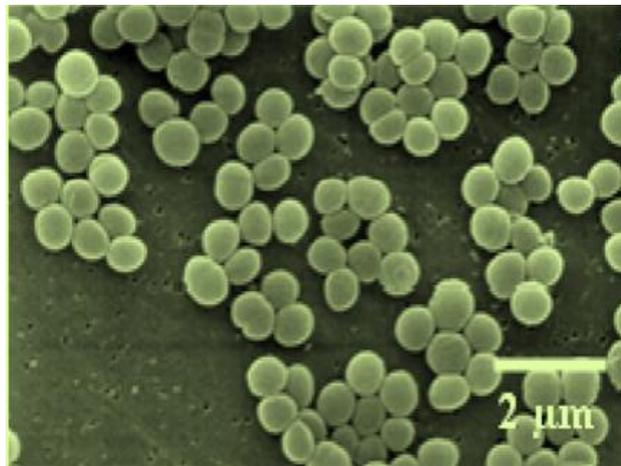


Figure 1.2 : Image MEB de *Staphylococcus aureus* [146]

S. aureus se trouve généralement dans les fosses nasales et sur la peau de personnes en bonne santé. Si elle pénètre dans le corps, elle peut causer des infections cutanées légères, telles que des furoncles ou des anthrax, ou des infections plus graves, comme des pneumonies ou des bactériémies [145].

S. aureus sera utilisé dans nos travaux comme bactérie de référence pour les Gram positif.

1.4.2. Les antibactériens :

Les antibactériens sont des substances naturelles ou de synthèse capable d'inhiber la croissance ou même de détruire certains micro-organismes. Ils peuvent être bactéricides, c'est-à-dire tuant les bactéries, ou bactériostatiques, empêchant leur développement. Les antibiotiques, par exemple, sont des médicaments antibactériens [150].

1.4.3. Les champignons :

Les champignons sont des organismes uni ou pluricellulaires dépourvus de chlorophylle. Ils peuvent être soit bénéfiques pour la transformation des matières premières dans l'industrie agroalimentaire, pharmaceutique ou encore dans la production d'enzymes... ; soit nuisibles par altération des matières premières et produits alimentaires, par la formation de métabolites toxiques, les mycotoxines ou par la présence d'agents pathogènes entraînant mycoses et allergies [151].

Champignons étudiés :

1.4.3.1. *Candidas albicans* :

Candidas albicans est l'espèce de levure la plus importante et la plus connue de genre candida. C'est un organisme vivant à l'état naturel sur la peau, dans la bouche et les voies génitales de l'être humain. Quelque fois la *candidas albicans* est à l'origine de manifestations au niveau des muqueuses (couche de cellules recouvrant les organes creux en contact avec l'air) et de la peau, plus rarement entraîne des septicémies (présence dans le sang) ou des lésions viscérales. Elle provoque des infections fongique (candidase ou candidose) essentiellement au niveau des muqueuses digestive et gynécologique [152].

Candidas albicans sera utilisé comme champignon de référence pour l'étude de l'activité antifongique.



Figure 1.3 : Image MEB de *Candidas albicans* [153].

1.4.3.2. *Aspergillus flavus* :

Aspergillus flavus est une espèce de champignon ascomycète. Cette moisissure colonise les végétaux déjà abîmés par des blessures, des piqûres d'insectes ou des attaques d'autres champignons. Mais ils sont aussi présents sur la surface des graines. Dans les mauvaises conditions de stockage, ces champignons peuvent évoluer et devenir des parasites. on la retrouve également dans les régions tropicales sur les niébés (haricots du sénégal) et le riz.

Aspergillus flavus est le principal producteur d'aflatoxines B1 (la plus importante), B2, G1 et G2. L'aflatoxine B1 est actuellement considérée comme le plus important agent carcinogène d'origine naturelle connu. D'autres mycotoxines sont produites : acide aspergillique, acide kojique (très toxique pour les animaux), flavicine, flavicine, granegilline, orizazine, acide flavicidique (phytotoxique), acide β propionique, substance trémorgénique. Certaines souches peuvent également produire de l'acide cyclopiazonique. Il existe des teneurs maximales réglementaires selon les produits [154].

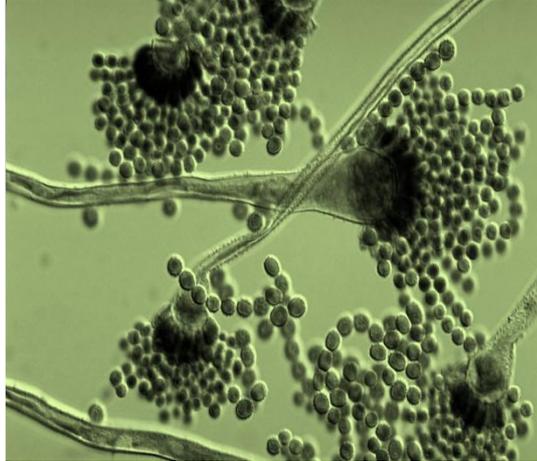


Figure 1.4 : Image MEB d' *Aspergillus flavus* [155].

1.4.4. Les antifongiques :

Les antifongiques sont des molécules bioactives utilisées contre les champignons. Ces organismes forment un groupe phylogénétique homogène constitué de champignons macroscopiques et de champignons microscopiques (mycètes) à savoir les levures et les moisissures qui peuvent être saprophytes ou parasites. Dans ce dernier cas, ils peuvent attaquer soit l'être humain et on parle de mycose, soit les plantes causant ainsi des maladies cryptogamiques. Selon l'activité qu'il exerce, un antifongique peut avoir un effet fongistatique (arrête la croissance des champignons) ou fongicide (détruit complètement la cellule fongique). Comparé aux infections bactériennes, le traitement des mycoses est souvent beaucoup plus difficile.

CHAPITRE II

RESULTATS ET DISCUSSIONS

2.1. Synthèse de 2-oxoglutarate de dialkyle :

L'acide 2-oxoglutarique, comme tous les acides 2-oxocarboxyliques, se décarboxylise sous l'action de la chaleur en présence d'un oxydant [156]

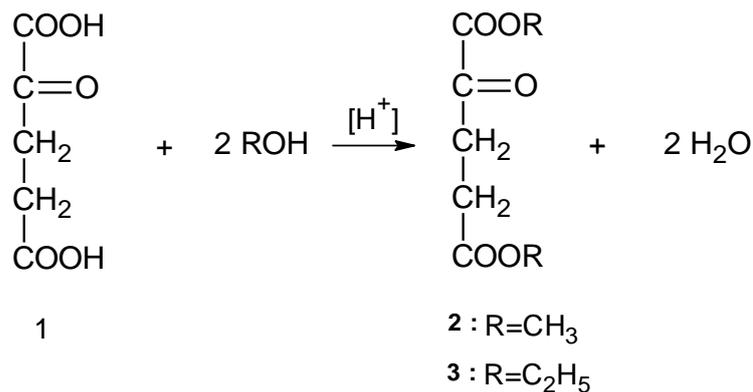
L'estérification des acides carboxyliques est une réaction équilibrée et limitée par une réaction réversible appelée hydrolyse.

A l'équilibre les quatre constituants (l'acide, l'alcool, l'ester et l'eau) sont présents dans des proportions qui ne varient plus au cours du temps, par suite de l'égalité des vitesses de réaction dans les deux sens.

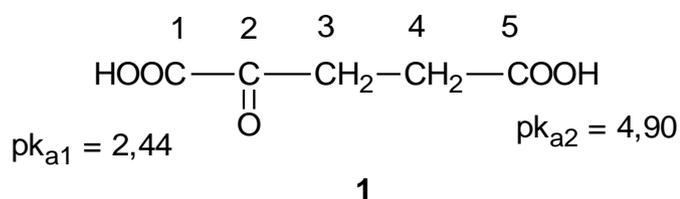
L'équilibre peut être déplacé dans le sens favorable à la formation de l'ester en utilisant un excès de l'un des deux réactifs par rapport à l'autre ou en éliminant l'un des produits de la réaction au fur et à mesure de sa formation, la méthode habituelle pour rendre l'estérification complète consiste précisément à éliminer l'eau qui se forme par divers procédés.

D'après une procédure générale de synthèse du 2-oxoglutarate de dialkyle qui consiste à chauffer pendant plusieurs heures l'acide 2-oxoglutarique dans l'alcool correspondant en présence d'acide sulfurique et finalement extraction avec l'éther éthylique donne un rendement maximal de 50% seulement d'ester [157].

La variation des conditions opératoires (augmentation du temps de réaction, de l'excès d'alcool, de la quantité catalytique d'acide et une distillation ménagée) n'améliora en aucun cas ce rendement.



Les valeurs pK_a de l'acide 2-oxoglutarique ont été déterminées [158].



En comparant l'acidité des deux groupements carboxyles il apparait une différence considérable de réactivité à l'intérieur de l'acide 2-oxoglutarique.

La différence à la valeur pK_a de l'acide glutamique (4,34) montre clairement l'effet fort attracteur du groupement 2-oxo.

Il s'ensuit que l'acidité de l'acide 2-oxoglutarique est suffisante pour qu'il s'autocatalyse dans une estérification.

Le problème est cependant l'élimination de l'eau de la réaction car lors d'une estérification avec le méthanol ou l'éthanol elle ne forme pas de mélange azéotrope.

Une solution élégante pour éliminer l'eau de la réaction consiste à ajouter une quantité équimolaire d'acétonediméthylacétal ou d'acétonediéthylacétal (2,2-diméthoxypropane ou 2,2-diéthoxypropane). Celui-ci réagit exclusivement avec l'eau pour donner l'alcool et l'acétone [159].

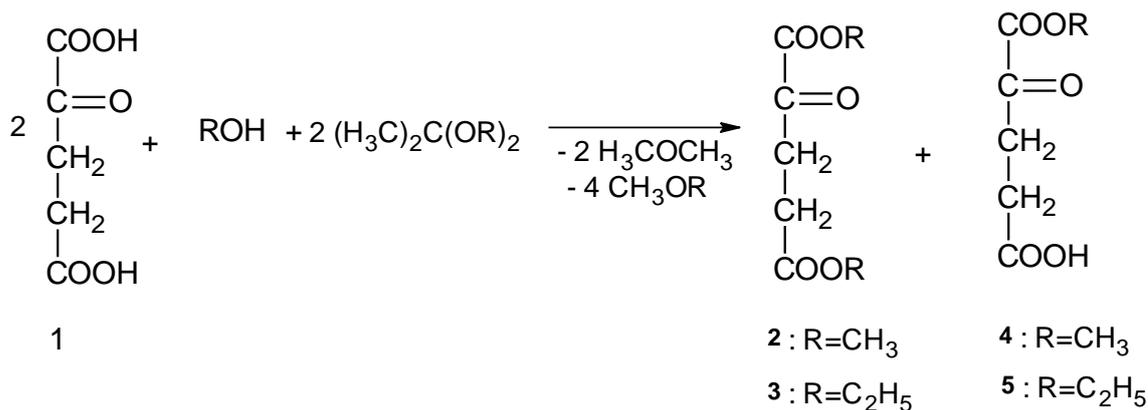


Schéma 2.1 : synthèse de 2-oxoglutarate de dialkyle

La solution de 2-oxoglutarique dans le méthanol ou l'éthanol repose à température ambiante pendant 5 jours, au 6^{ème} jour seulement une quantité correspondante équimolaire d'acétonediméthyl- ou d'acétonediéthylacétal est ajoutée et l'on distille au 7^{ème} jour. On obtient le 2-oxoglutarate de dialkyle avec un rendement de 80%.

Le fractionnement du mélange réactionnel dans le vide livre d'abord le 2-oxoglutarate de dialkyle et après élévation de la température encore une petite quantité de 2-oxoglutarate de monoalkyle suit.

Ceci explique la différence de réactivité des deux groupements acides dans l'acide 2-oxoglutarique, l'attaque nucléophile est portée de préférence sur le groupement carboxyle **1**.

L'ester monométhylrique **4** ou monoéthylrique **5** peut être transformé en ester diméthylrique ou diéthylrique par le procédé d'écrit ci-dessus, le rendement total peut alors atteindre 95%.

Dans notre présent travail nous avons synthétisé l'ester diméthylrique et diéthylrique de l'acide 2-oxoglutarique suivant ce procédé.

Malheureusement nous n'avons pas pu reproduire les excellents rendements précités. Car lors du fractionnement du produit estérifié brut une importante partie s'est décomposée à cause du très faible vide (310 mm de mercure) réalisé par la pompe à vide du laboratoire.

Le spectre IR fait apparaître les bandes d'absorption caractéristiques du groupement carbonyle à 1723, 1737 et 1749 cm^{-1} (C=O) pour le 2-oxoglutarate

de diméthyle (figure 2.1) et 1730, 1737, 1745 cm^{-1} (C=O) pour le 2- oxoglutarate de diéthyle (figure 2.2).

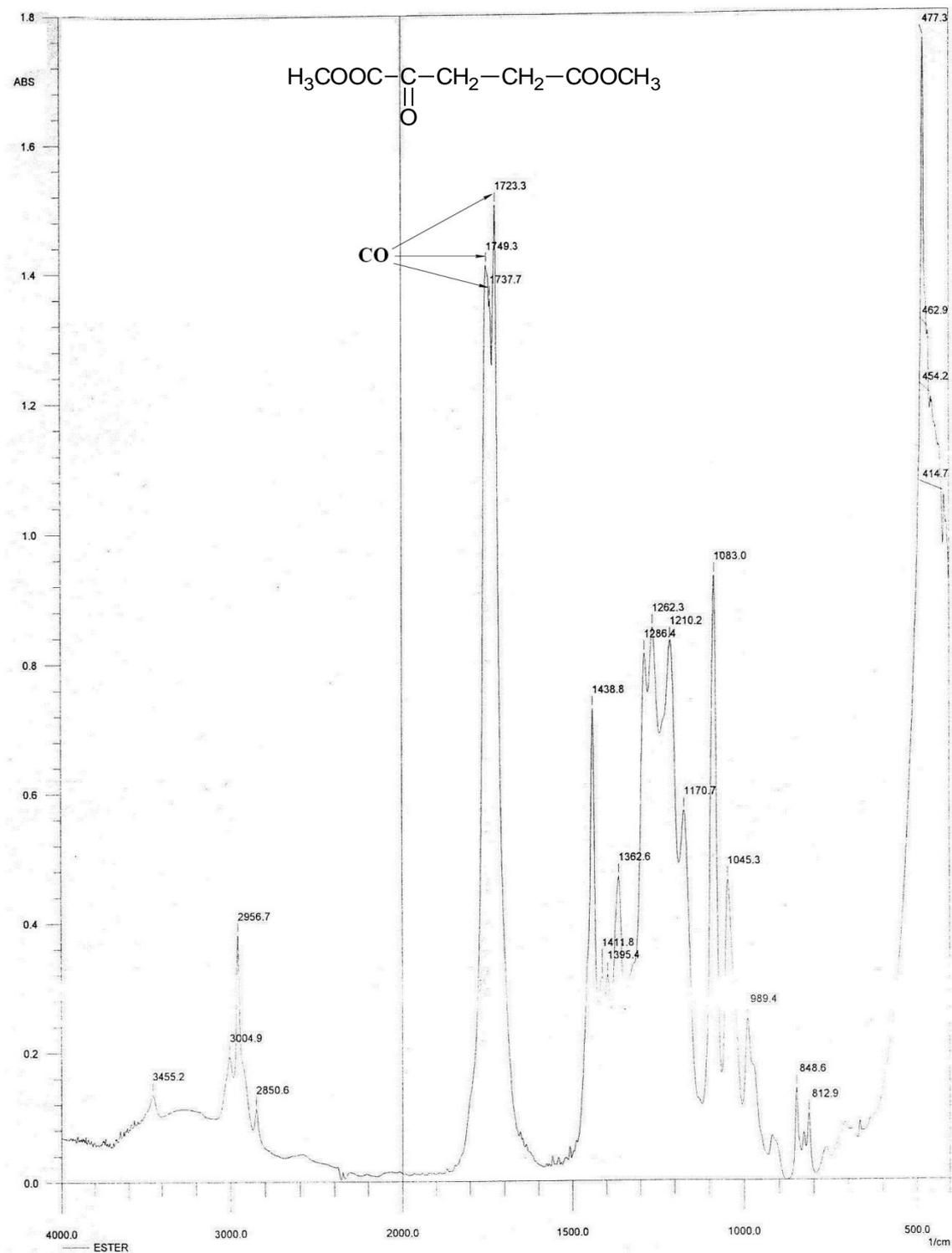


Figure 2.1 : Spectre IR de 2-oxoglutarate de diméthyle

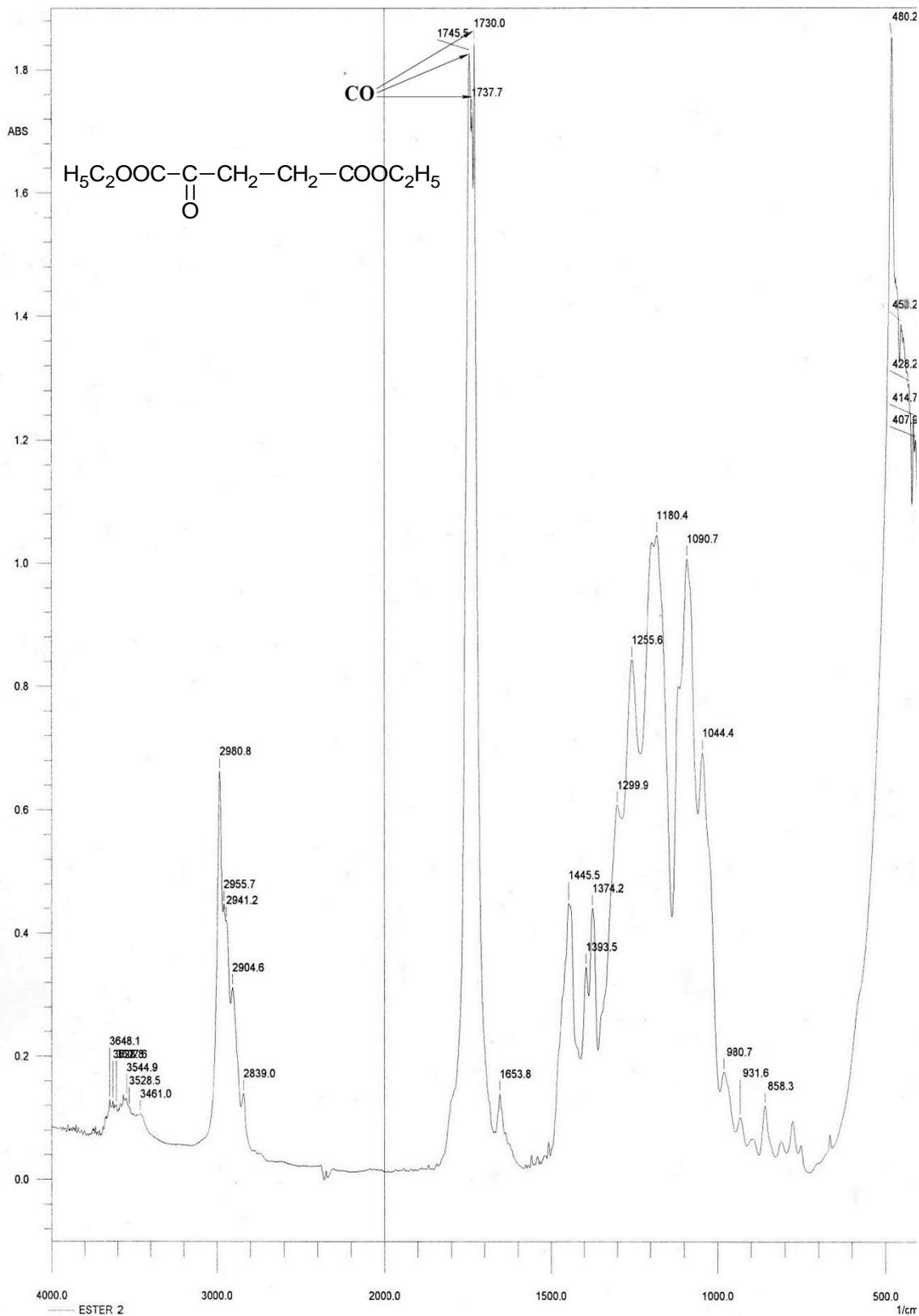


Figure 2.2 : Spectre IR de 2-oxoglutarate de diéthyle

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

La 4-hydrazino-3-nitropyridine est accessible à partir de la 4-chloro-3-nitropyridine par une réaction de substitution nucléophile. La pyridine est un hétérocycle pauvre en électrons comparativement au benzène. Les substitutions électrophiles exigent des conditions drastiques et ont lieu pratiquement et exclusivement à la position 3. En revanche les substitutions nucléophiles sont plus favorables et ont lieu aux positions 2 et 4. Dans la 4-chloro-3-nitropyridine l'atome de chlore est facilement substitué à froid par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes (addition/élimination) (schéma 2.2).

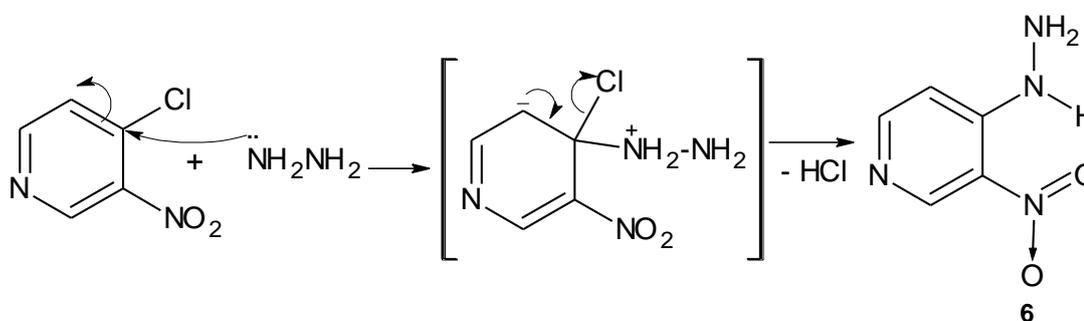


Schéma 2.2 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine

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

Par analogie au mode opératoire décrit dans la littérature [160], la 4-chloro-3-nitropyridine est dissoute à froid dans le méthanol et à cette solution une quantité en excès d'hydrazine dissoute dans le méthanol y est égouttée. Le précipité formé est porté sous reflux pendant quelques instants pour achever la réaction. Nous avons obtenu un produit de couleur rouge avec un rendement de 86%. Le spectre IR (figure 2.3) montre la présence de deux modes vibrationnels d'élongation des liens NH à 3438 cm^{-1} et du groupement NH_2 à 3375 cm^{-1} . A 1621 cm^{-1} apparaît la bande d'absorption caractéristique du groupement NO_2 .

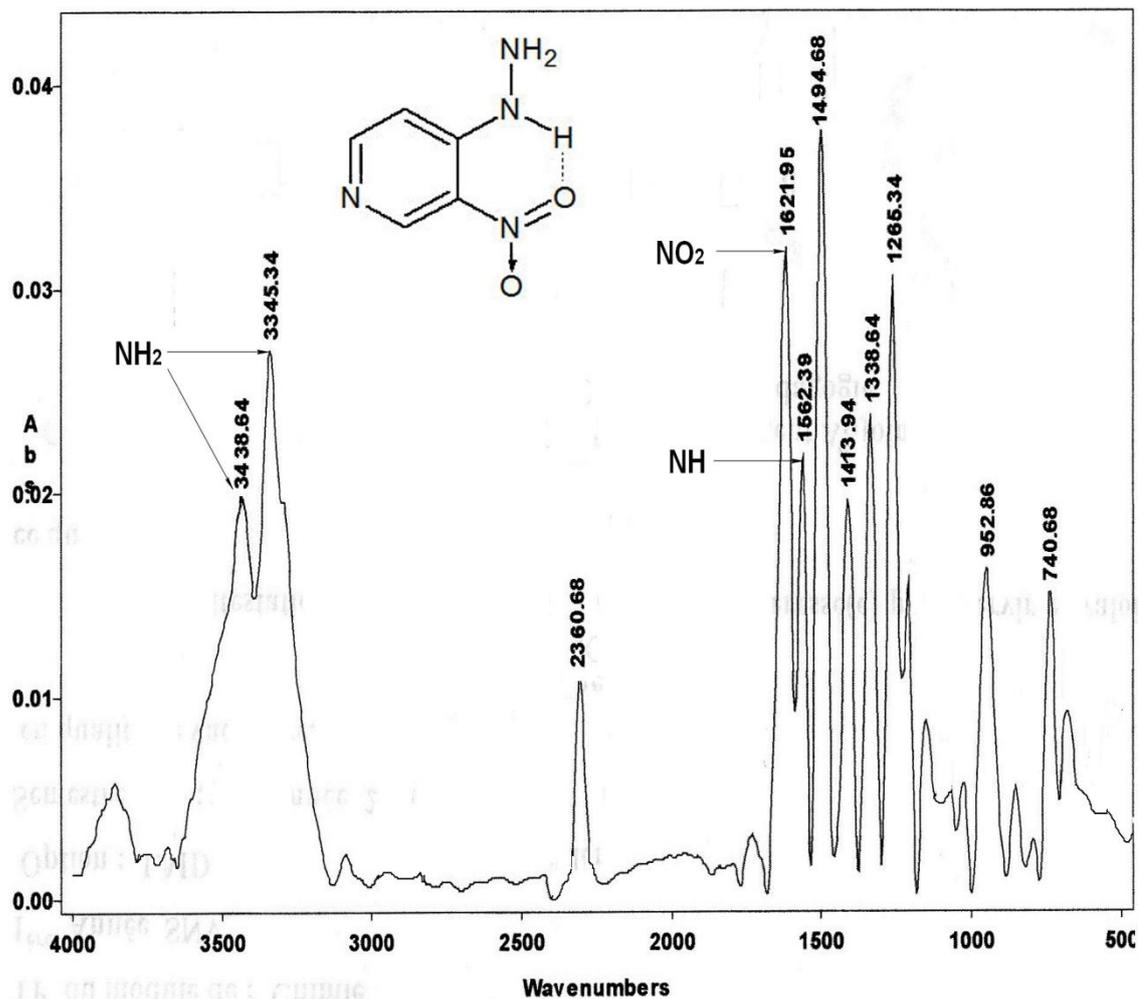


Figure 2.3 : Spectre IR de 4-hydrazino-3-nitropyridine

2.3. Synthèse de (E)- et (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de dialkyle :

La synthèse de (3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de dialkyle se déroule d'après la réaction bien connue de condensation du groupement carbonyle d'après un mécanisme en deux étapes (addition/élimination) (schéma 2.3)

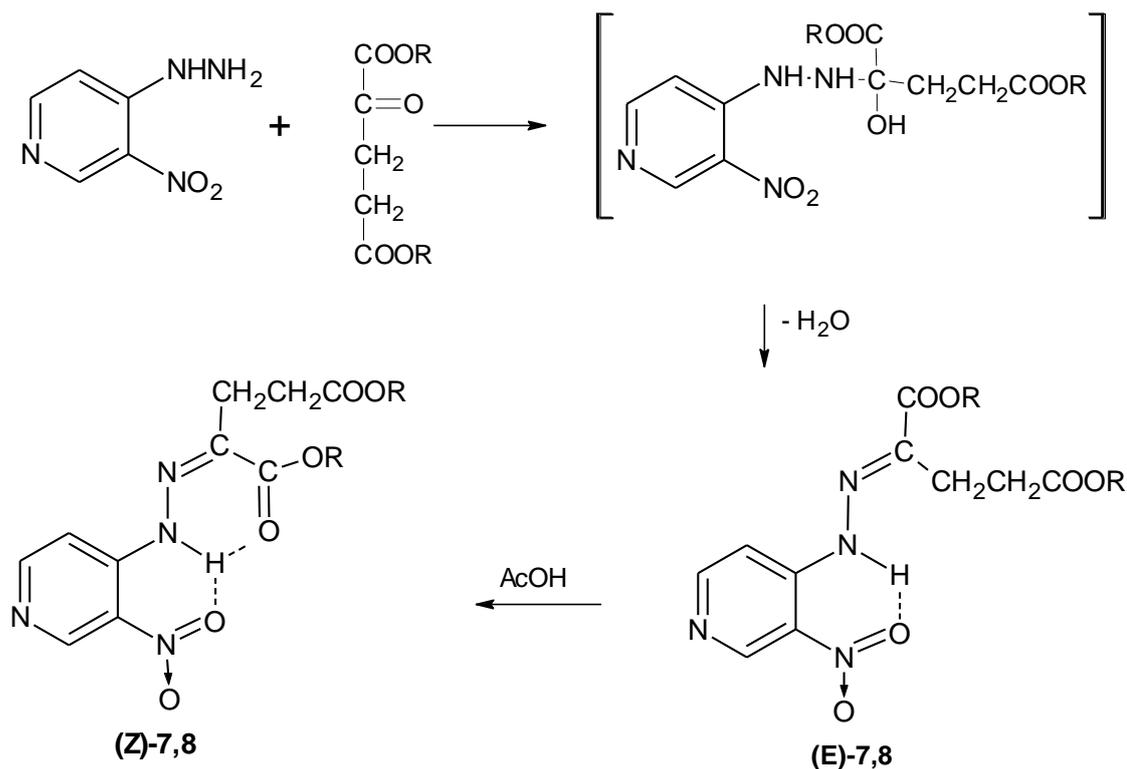


Schéma 2.3 : Synthèse de (E)- et (Z)-3-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de dialkyle

Dans une première étape un produit d'addition se forme mais celui-ci instable évolue vers les hydrazones indiqués. Les (3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarates de dialkyle, à travers la formation de la double liaison C=N, peuvent exister sous deux diastéréoisomères de configurations (E) et (Z). A température ambiante dans l'alcool correspondant se forment exclusivement les isomères (E). En traitant ces derniers à chaud dans l'acide acétique, ils se transforment facilement en isomères (Z) thermodynamiquement plus stables. Les isomères (Z) ne se transforment plus à la forme (E). Tous les essais (chauffage dans l'alcool correspondant pendant plusieurs heures, catalyse basique ...), sont restés sans succès.

Ces hydrazones (E) et (Z) se différencient nettement par leurs points de fusion et par la position caractéristique de leurs signaux du proton NH dans le spectre ¹H-RMN. Celui-ci apparaît entre 11,036 et 11,042 ppm pour les isomères (E). Par contre le signal NH pour les isomères (Z) apparaît entre 13,705 et 13,685 ppm

(figures 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 le DMSO- d_6 , montrent les signaux pour les groupements méthoxy entre 3,60 et 3,80 ppm (deux singulets), pour les groupements éthoxy ceux-ci se trouvent entre 2,67 et 2,86 ppm (deux triplets) ainsi qu'entre 4,03 et 4,30 ppm (deux quadruplets). Les groupements méthylènes apparaissent entre 1,13 et 2,91 ppm (deux singulets). Tous les protons aromatiques sont résolus (un singulet et deux doublets) et sont situés entre 7,65 et 9,17 ppm dans leur domaine d'apparition.

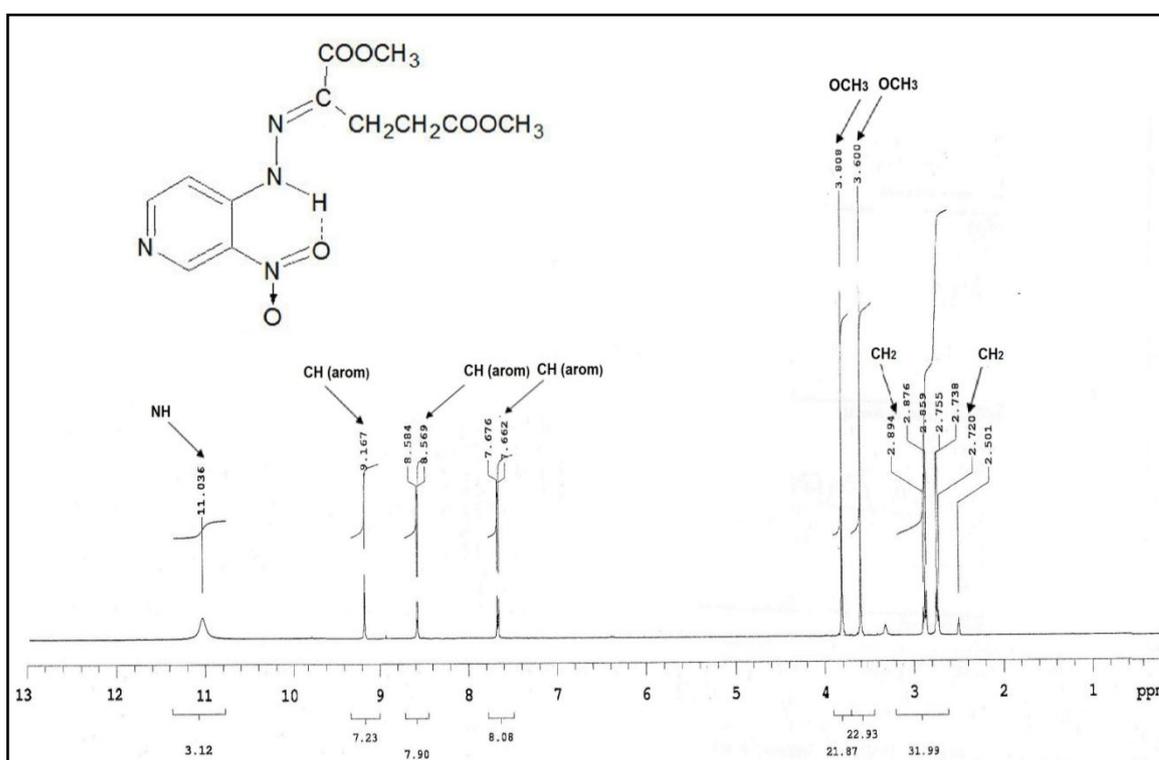


Figure 2.4 : Spectre ^1H -RMN de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle

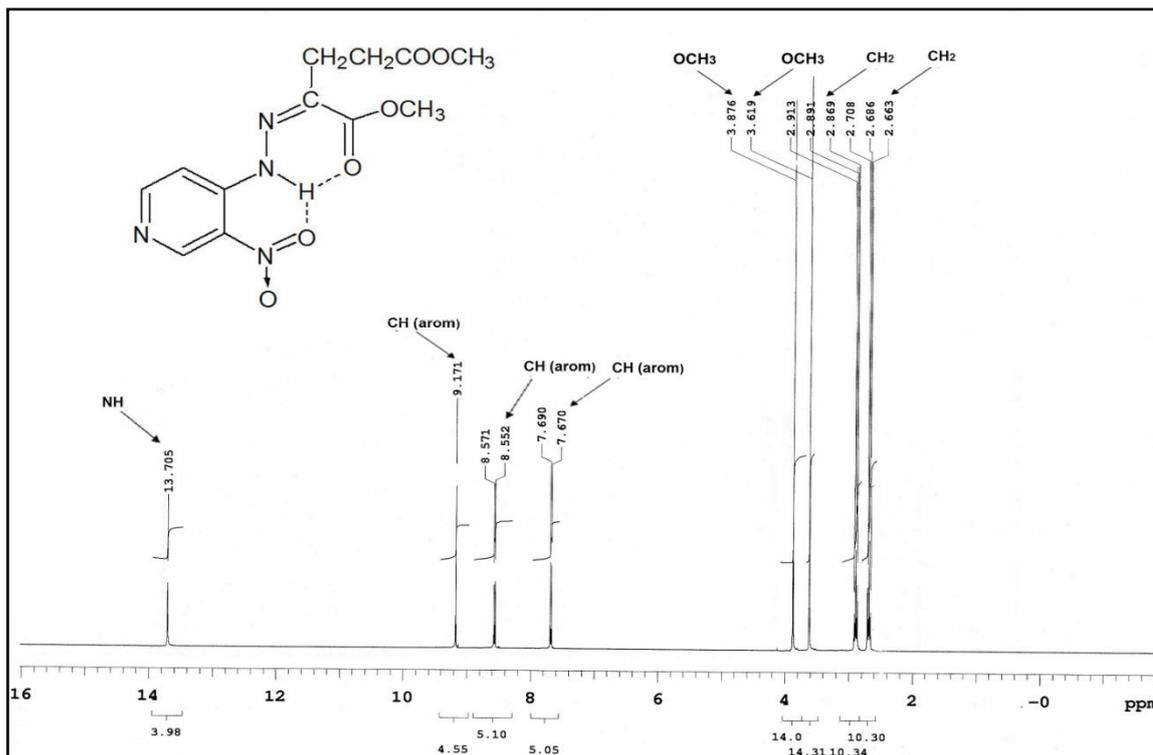


Figure 2.5 : spectre ^1H -RMN de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazoneglutarate de diméthyle

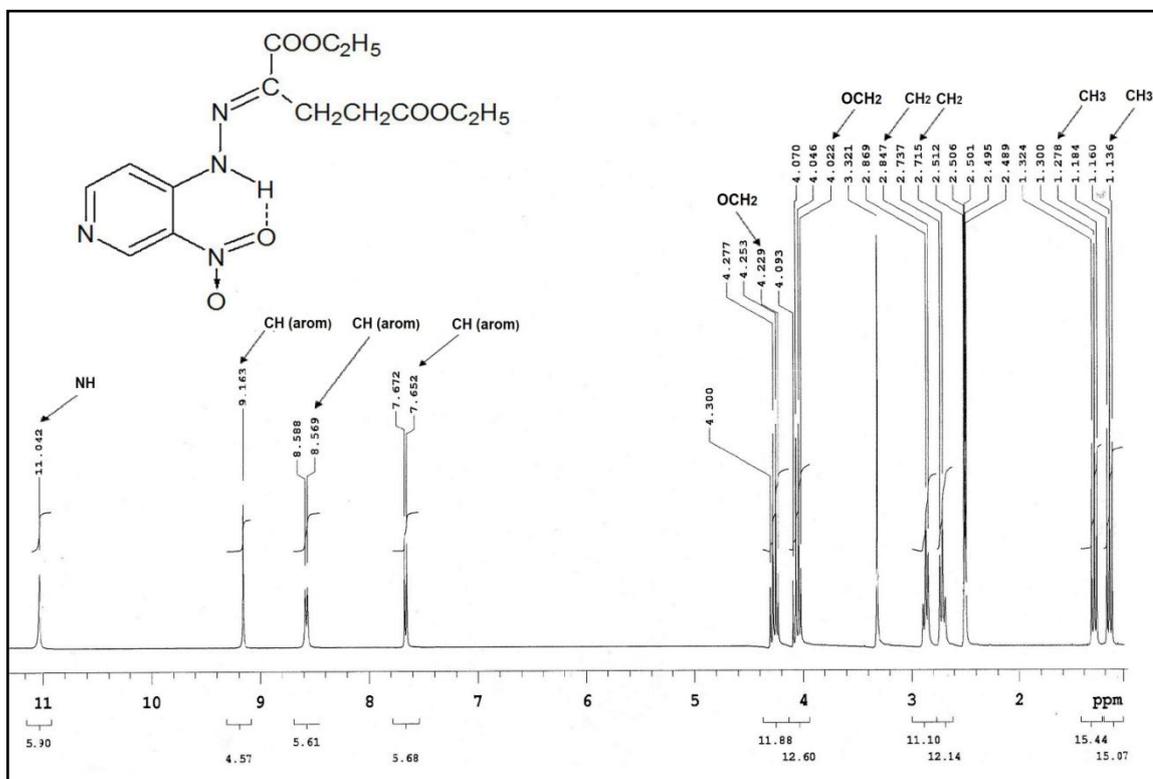


Figure 2.6 : Spectre ^1H -RMN de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazoneglutarate de diéthyle

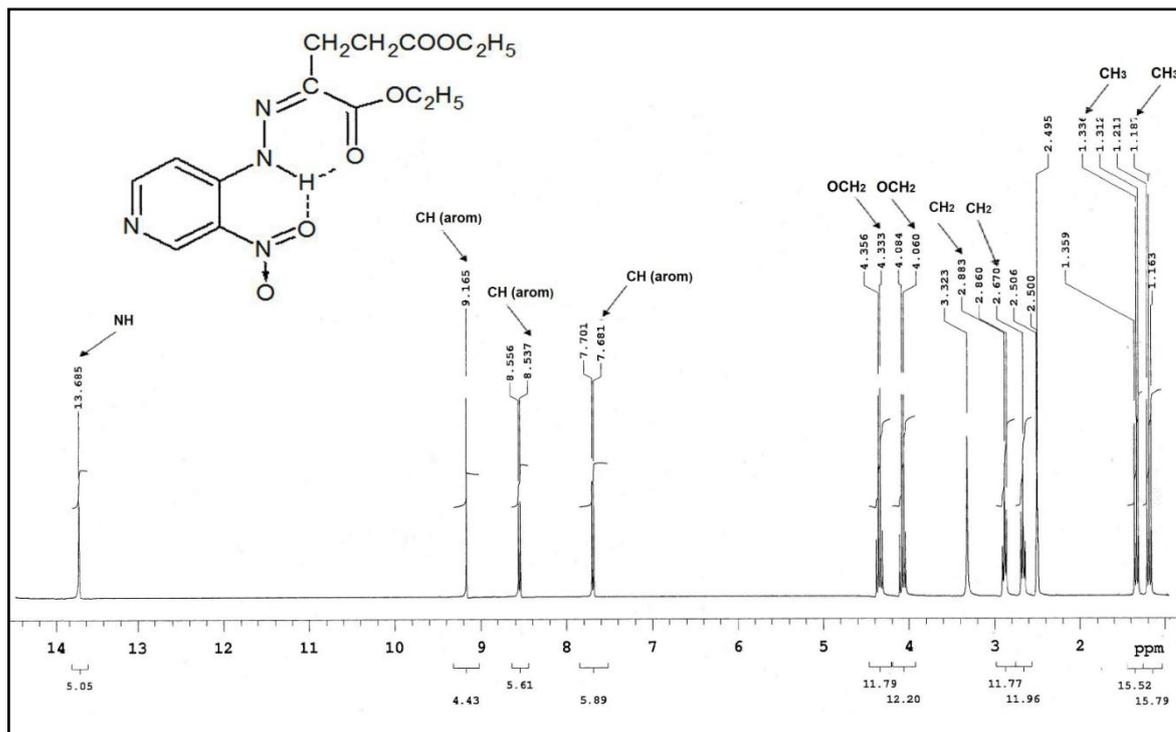


Figure 2.7 : Spectre $^1\text{H-RMN}$ de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle

Dans les spectres $^{13}\text{C-RMN}$, pris dans le DMSO- d_6 , apparaissent 12 respectivement 14 pics dans leur domaine d'apparition (figures 8, 9, 10 et 11).

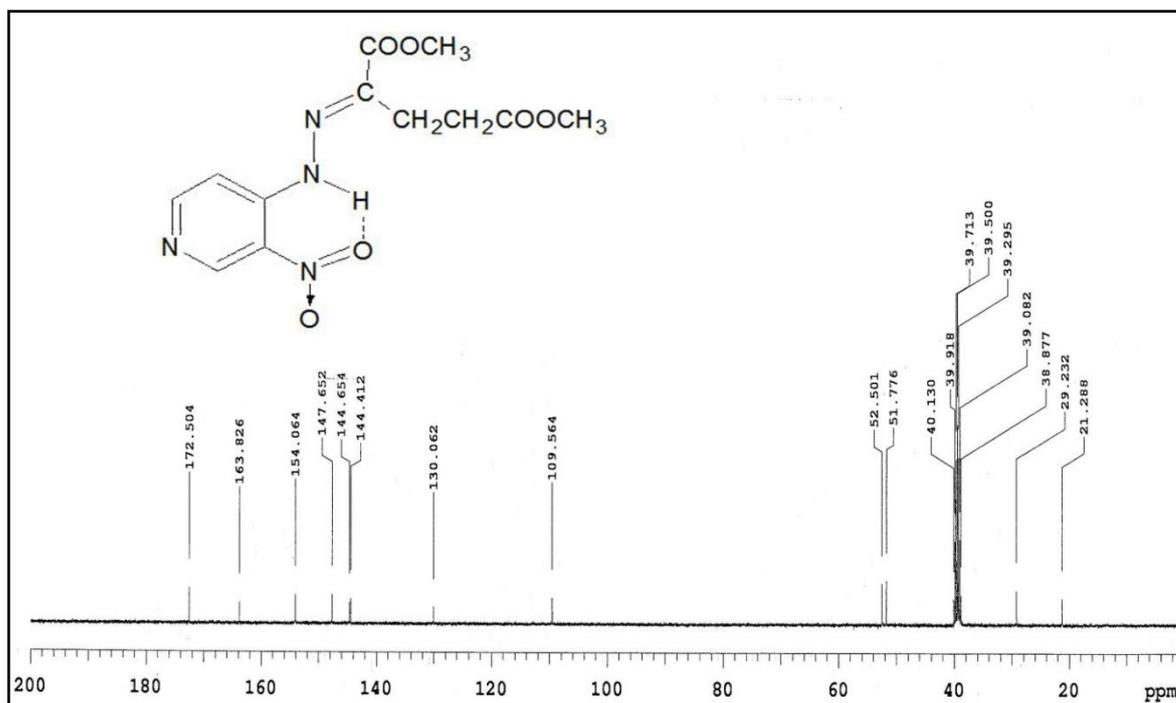


Figure 2.8 : Spectre $^{13}\text{C-RMN}$ de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle

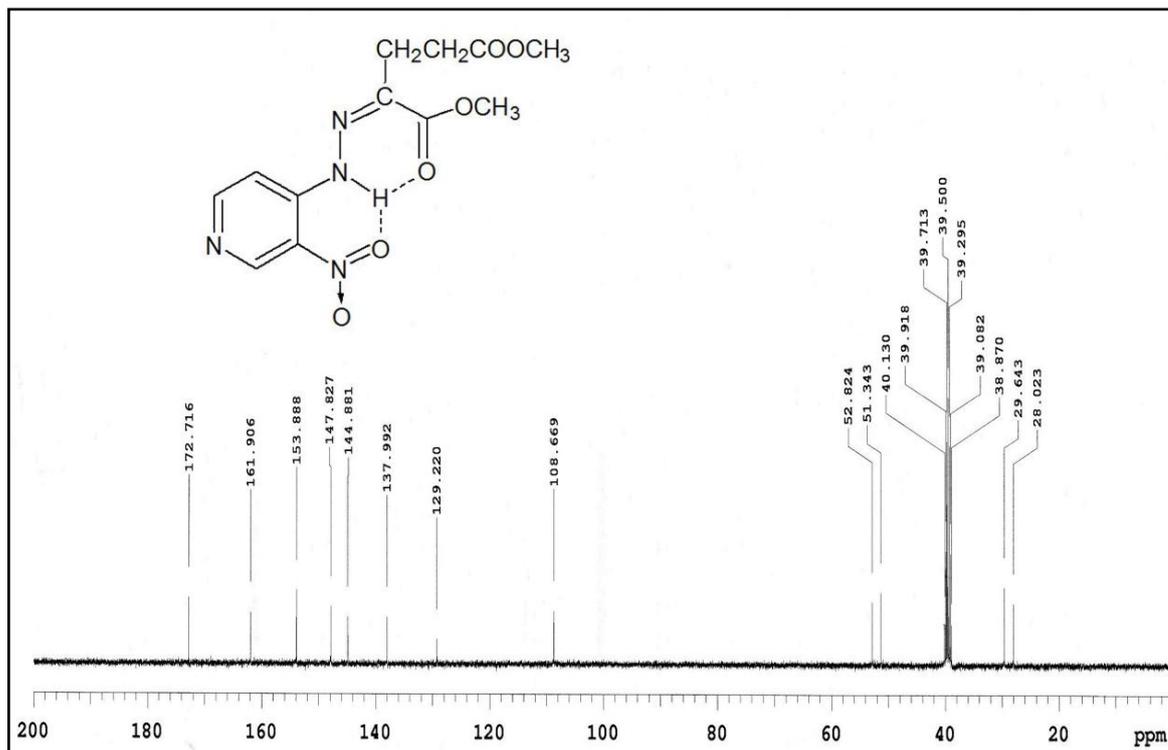


Figure 2.9 : Spectre ¹³C-RMN de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle

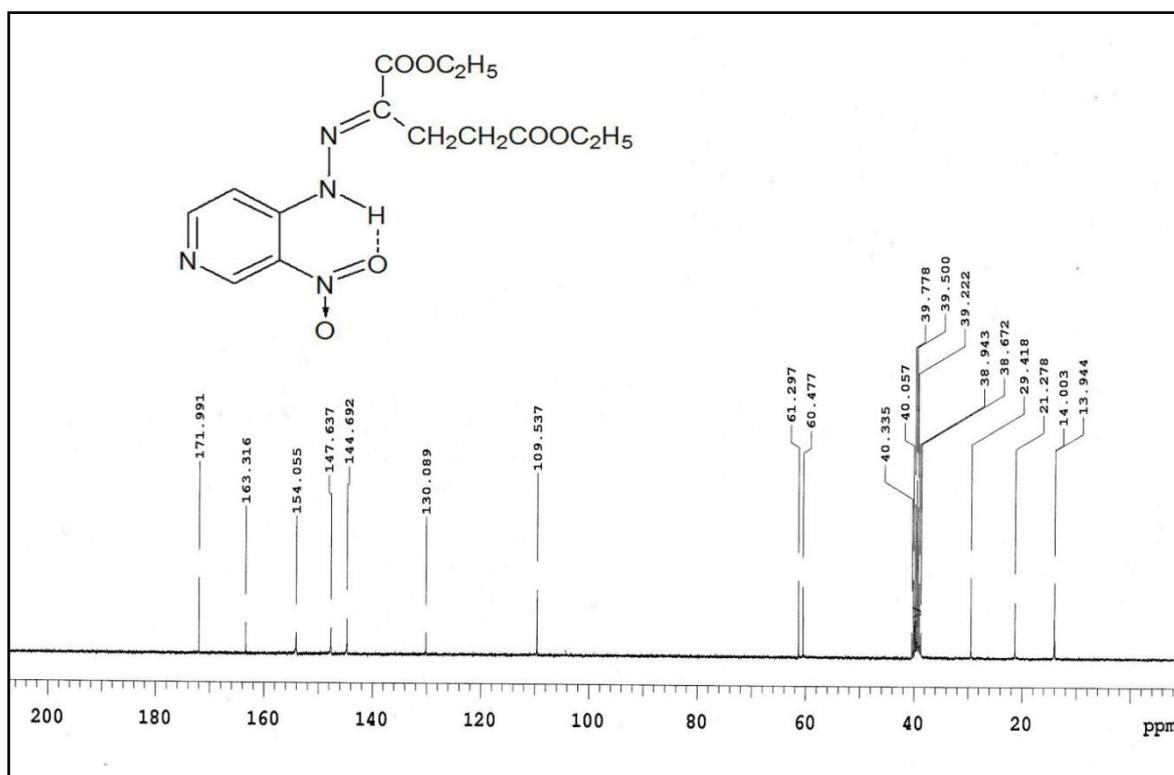


Figure 2.10 : spectre ¹³C-RMN de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle

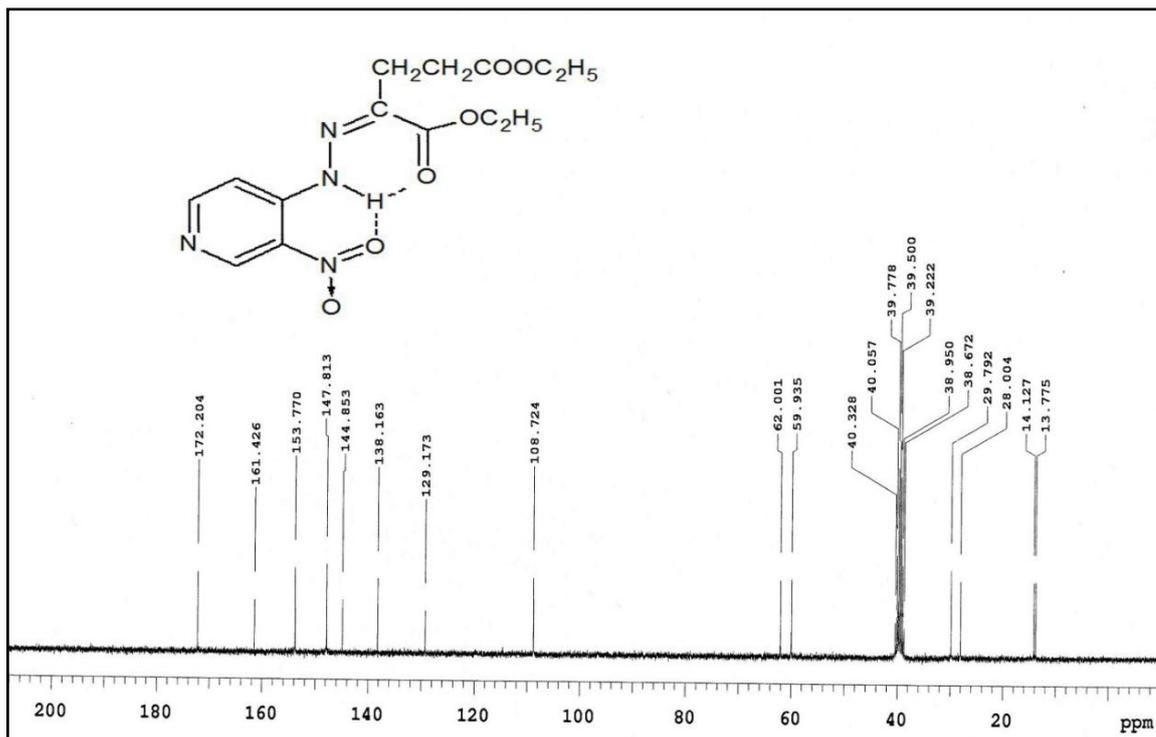


Figure 2.11 : spectre ¹³C-RMN de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle

Les spectres de masse (figures 12, 13, 14 et 15) montrent les pics des ions moléculaires correspondant aux masses moléculaires des composés.

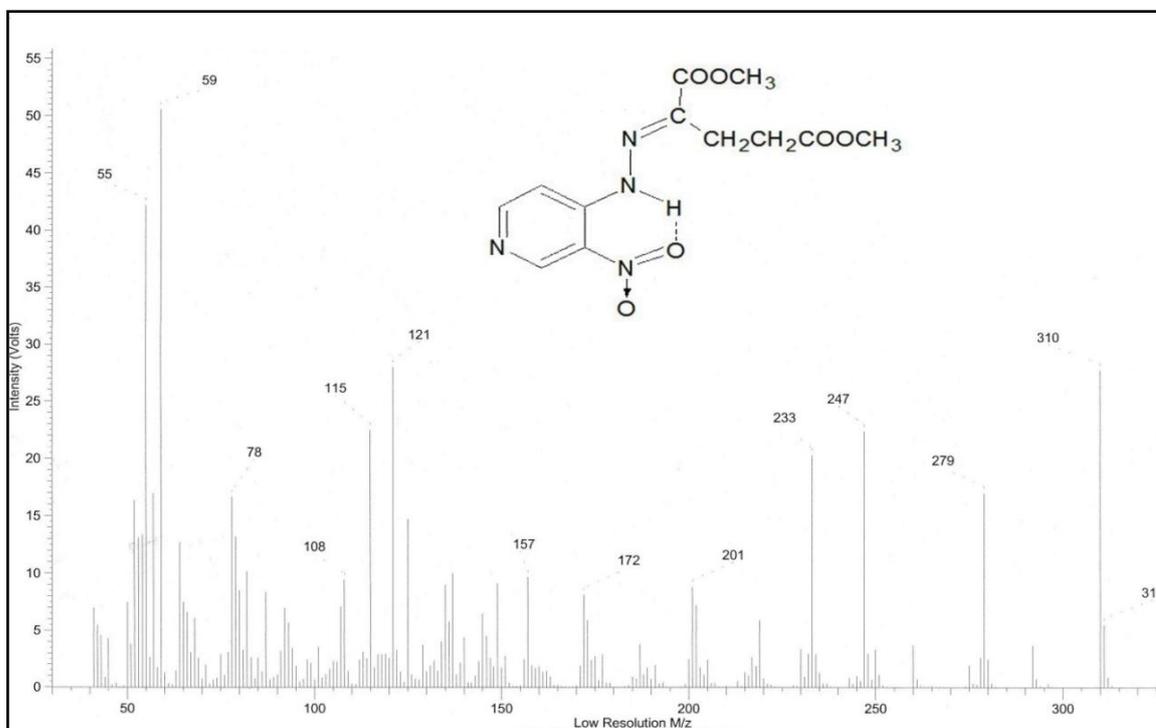


Figure 2.12 : Spectre de masse de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle

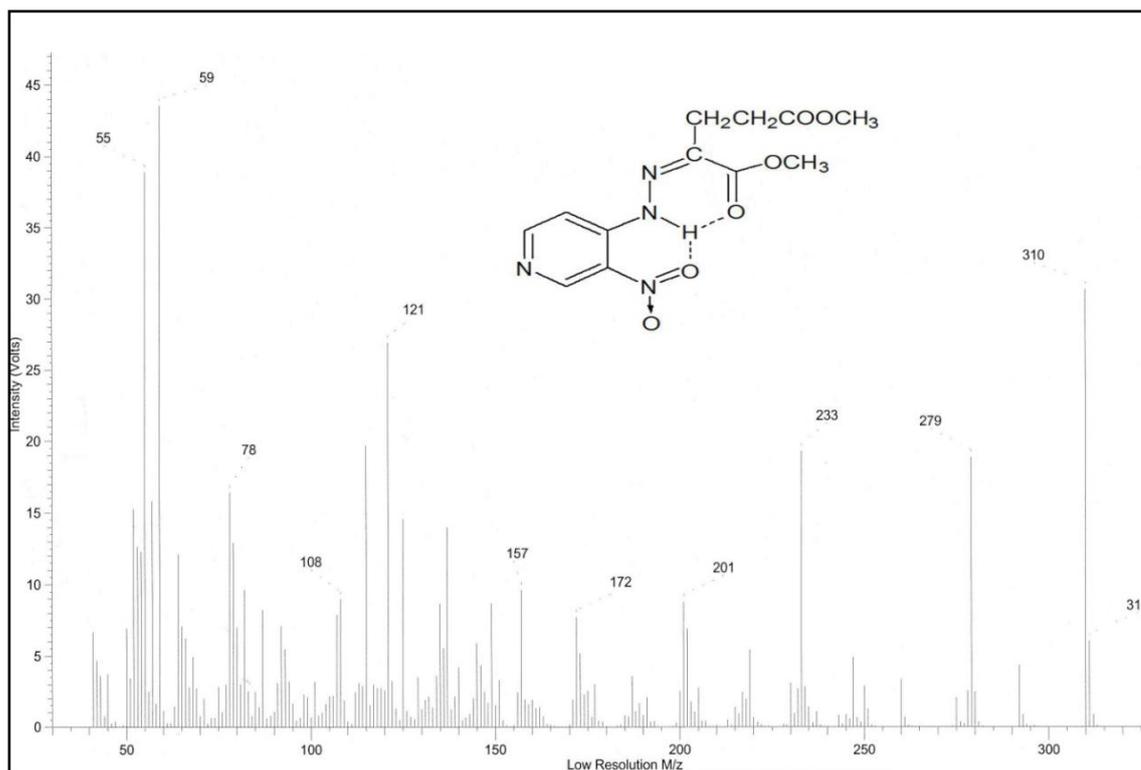


Figure 2.13 : Spectre de masse de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle

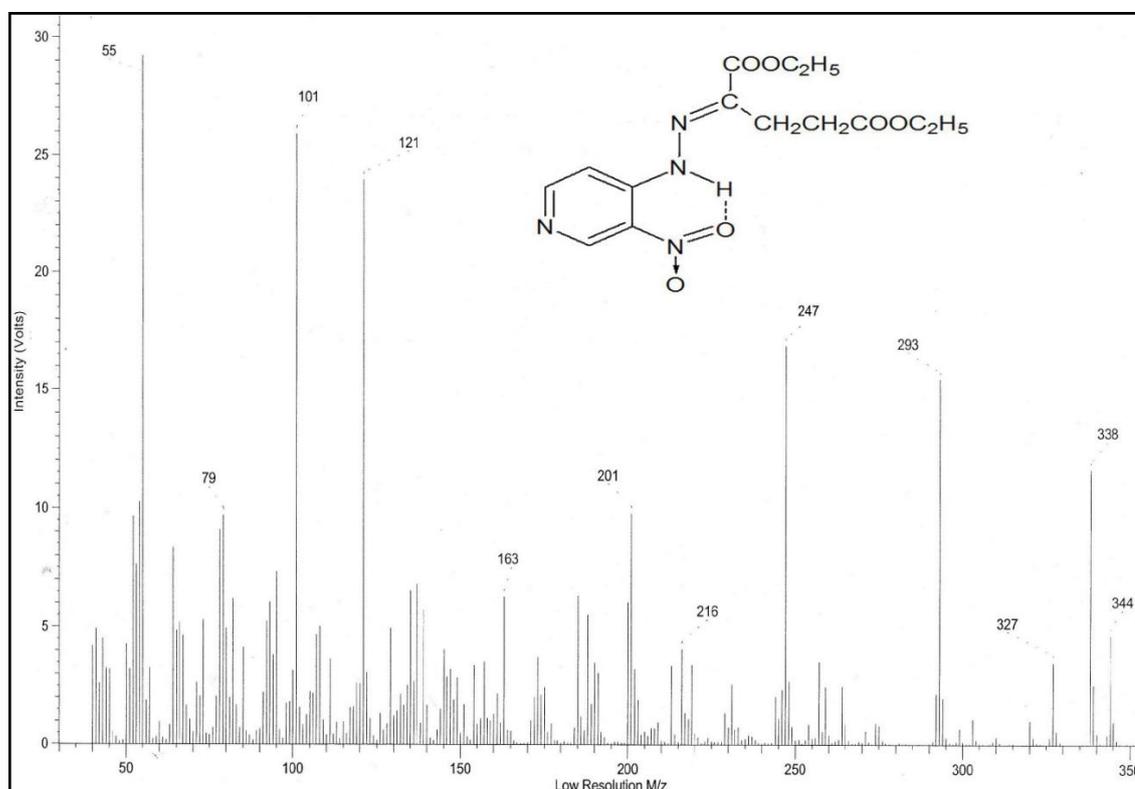


Figure 2.14 : Spectre de masse de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diéthyle

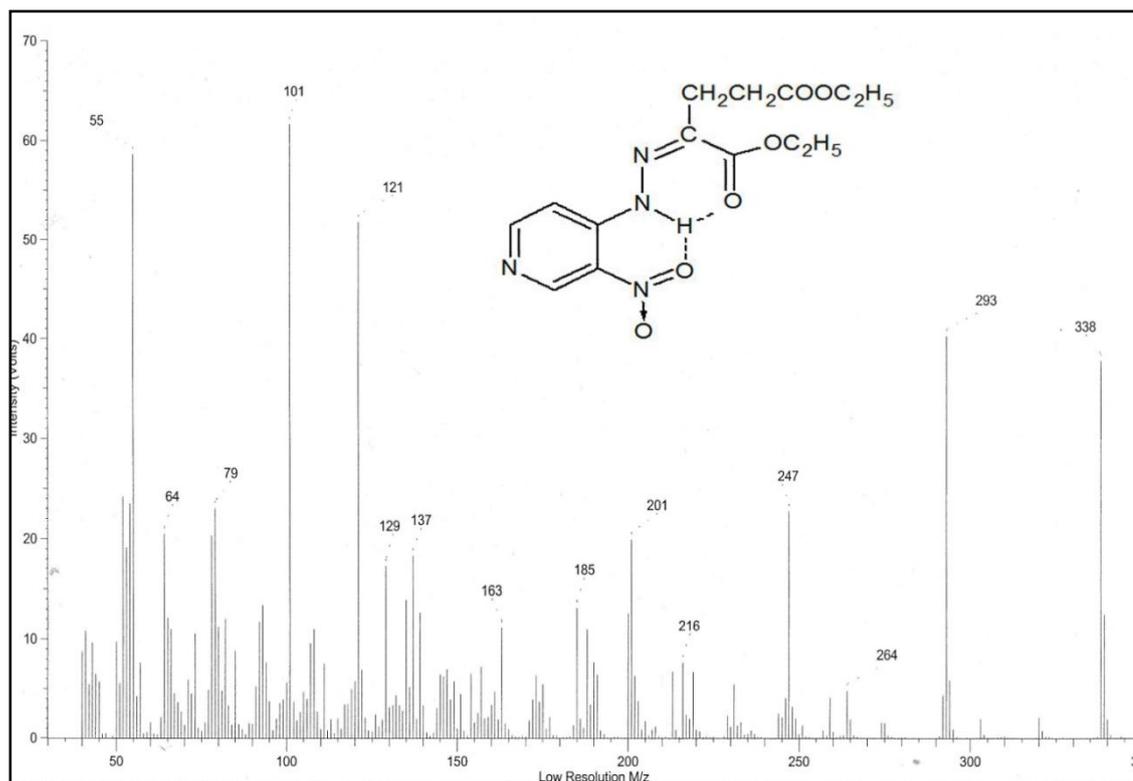


Figure 2.15 : Spectre de masse de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazoneglutarate de diéthyle

Les spectres IR des hydrazones méthyliques montrent une absorption du groupement carbonyle à 1721 et 1719 cm^{-1} respectivement. A 1606 et 1600 cm^{-1} respectivement apparaissent les bandes d'absorptions caractéristiques du groupement NO_2 . A 3254 et 3285 cm^{-1} respectivement apparaissent deux modes vibrationnels d'élongation des liens NH (figures 2.16 et 2.17).

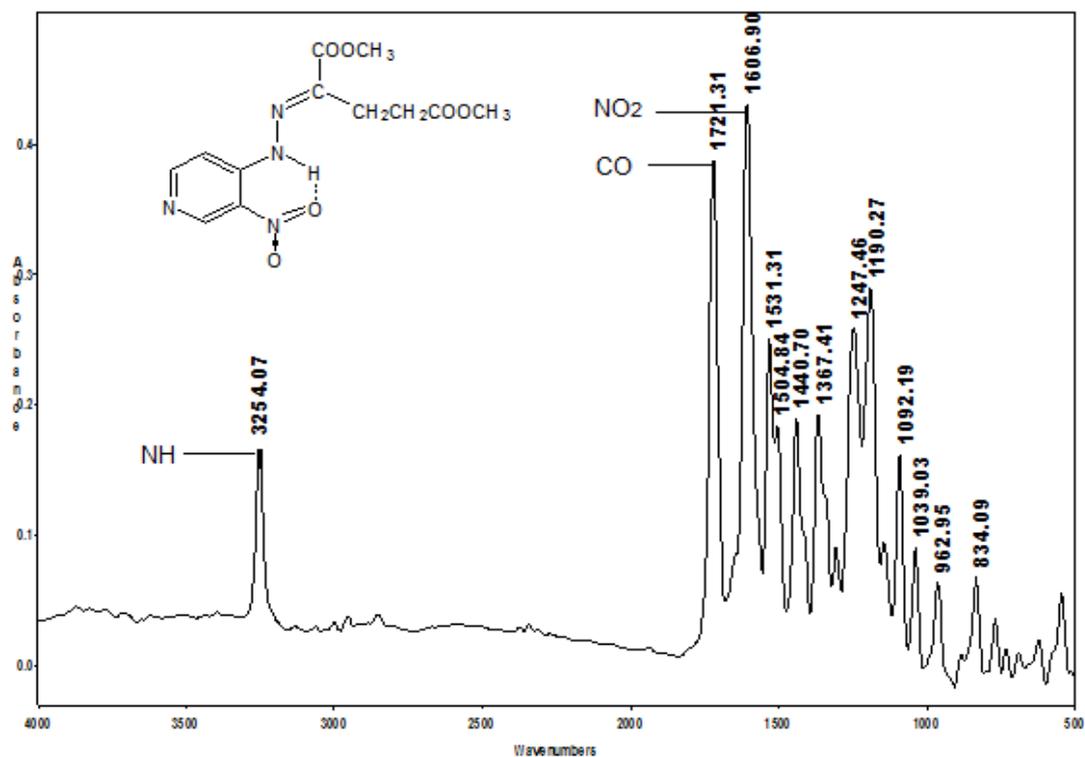


Figure 2.16 : pectre IR de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle

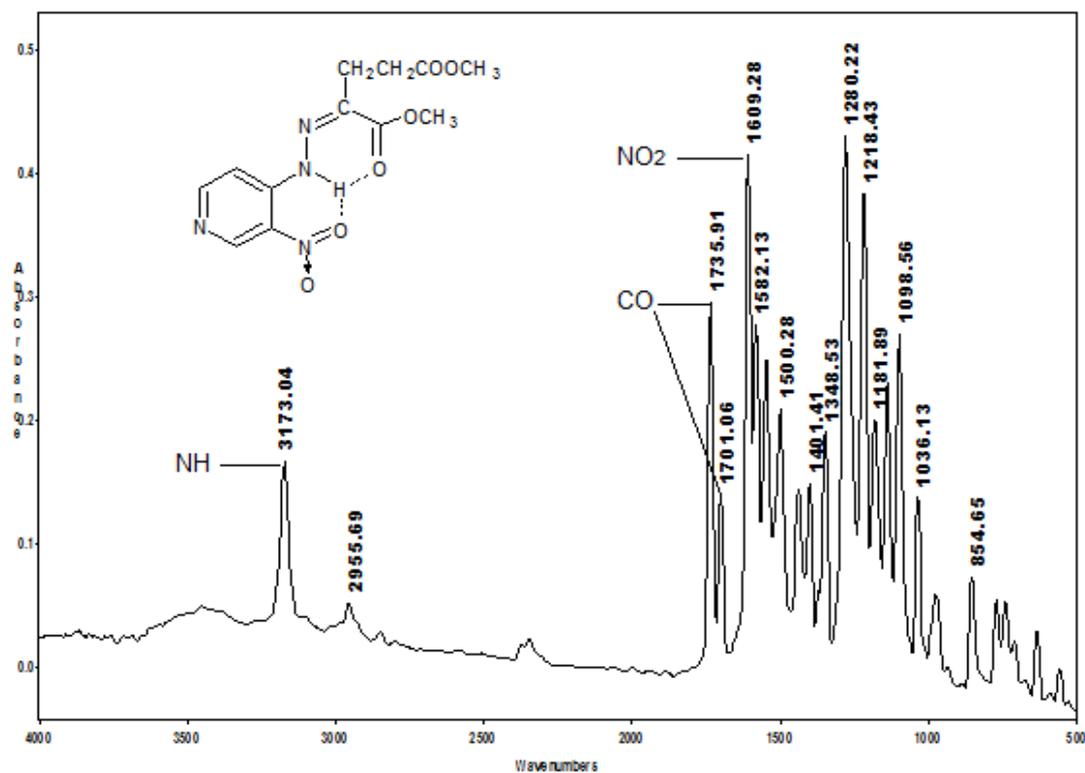


Figure 2.17 : spectre IR de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle

Les spectres IR des hydrazones éthyliques montrent une absorption du groupement carbonyle à 1735 et 1722 cm^{-1} respectivement. A 1609 et 1612 cm^{-1} respectivement apparaissent les bandes d'absorptions caractéristiques du groupement NO_2 . A 3173 et 3229 cm^{-1} respectivement apparaissent deux modes vibrationnels d'élongation des liens NH (figures 2.18 et 2.19).

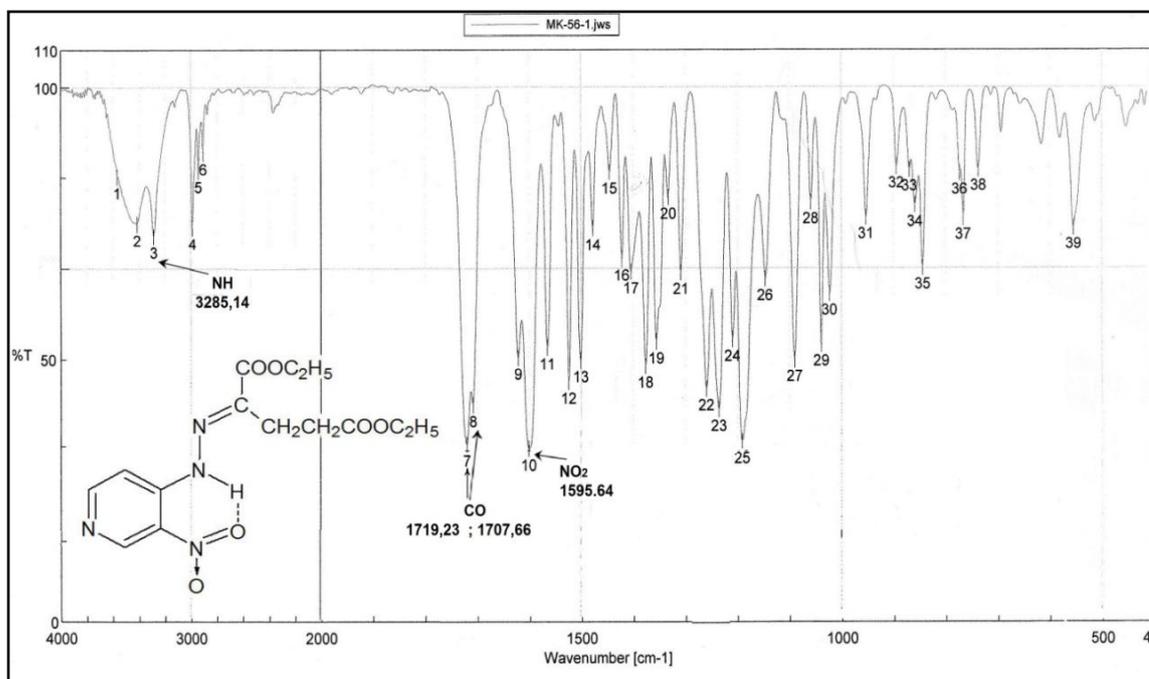


Figure 2.18 : Spectre IR de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle

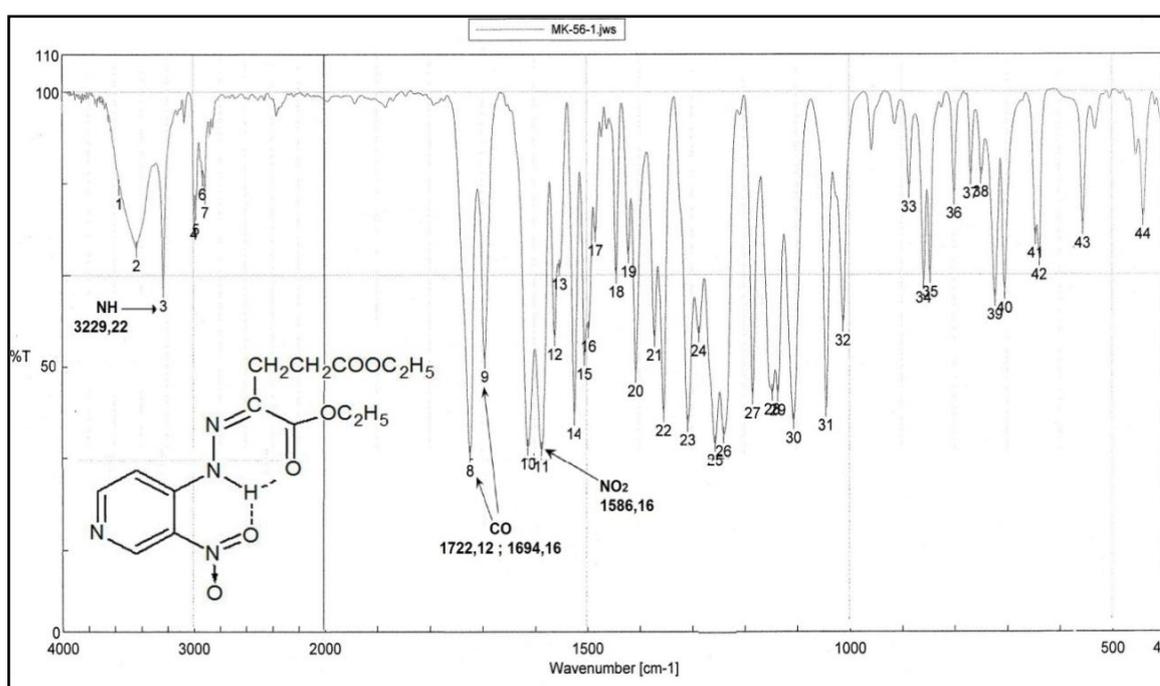


Figure 2.19 : Spectre IR de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle

2. 4. Réduction de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de dialcyle :

En principe deux possibilités de cyclisation réductive pourraient avoir lieu par hydrogénation catalytique de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazones **7** et **8**.

Après réduction du groupement nitro au groupement amino, une addition nucléophile sur l'atome de carbone de la liaison azométhine N=C devrait mener au dérivé pyrido[3,4-*e*][1,2,4]triazine **A** (schéma 2.4).

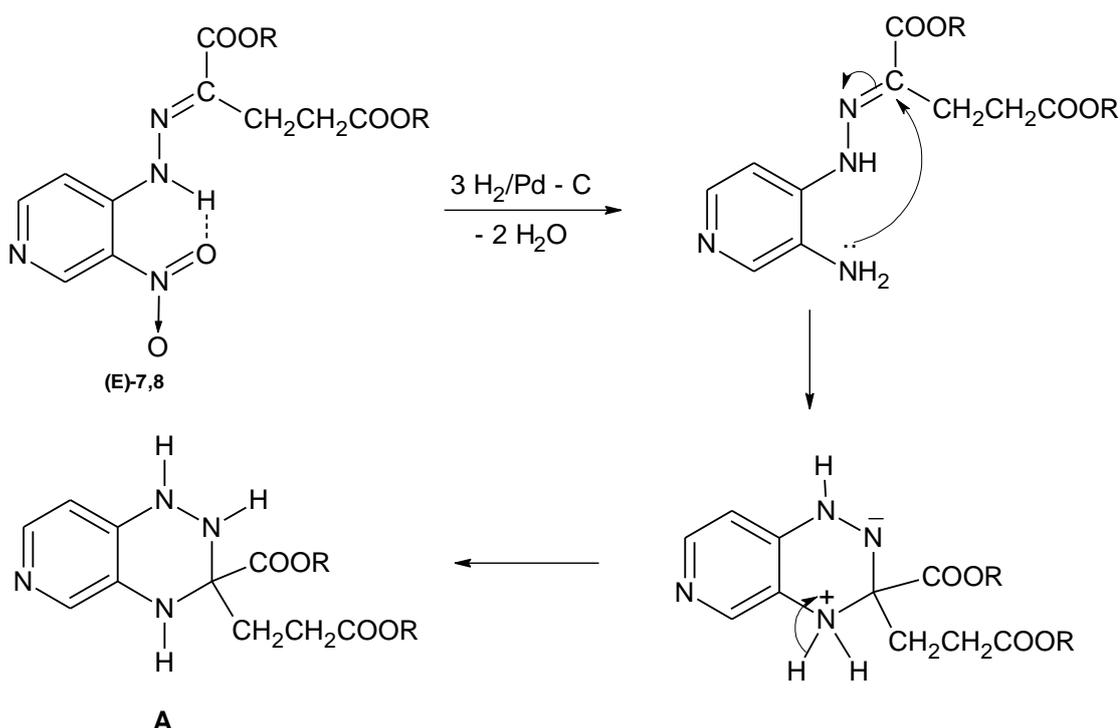


Schéma 2.4 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuellement menant au dérivé A

De même la réduction du groupement nitro, attracteur d'électrons, au groupement amino, donneur d'électrons, le noyau pyridinique s'enrichit en densité électronique. De ce fait le doublet libre sur l'atome d'azote NH sera plus disponible et il s'ensuivrait une attaque nucléophile sur l'atome de carbone 5 avec élimination d'alcool mènerait à une première cyclisation au dérivé pyridazine. Ensuite une attaque nucléophile du groupement amino sur le groupement carbonyle se trouvant en position favorable de l'hétérocycle formé, mènerait, avec élimination d'eau, au dérivé 3,4-dihydropyrido [3',4':4,5]imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle **B** (schéma 2.5)

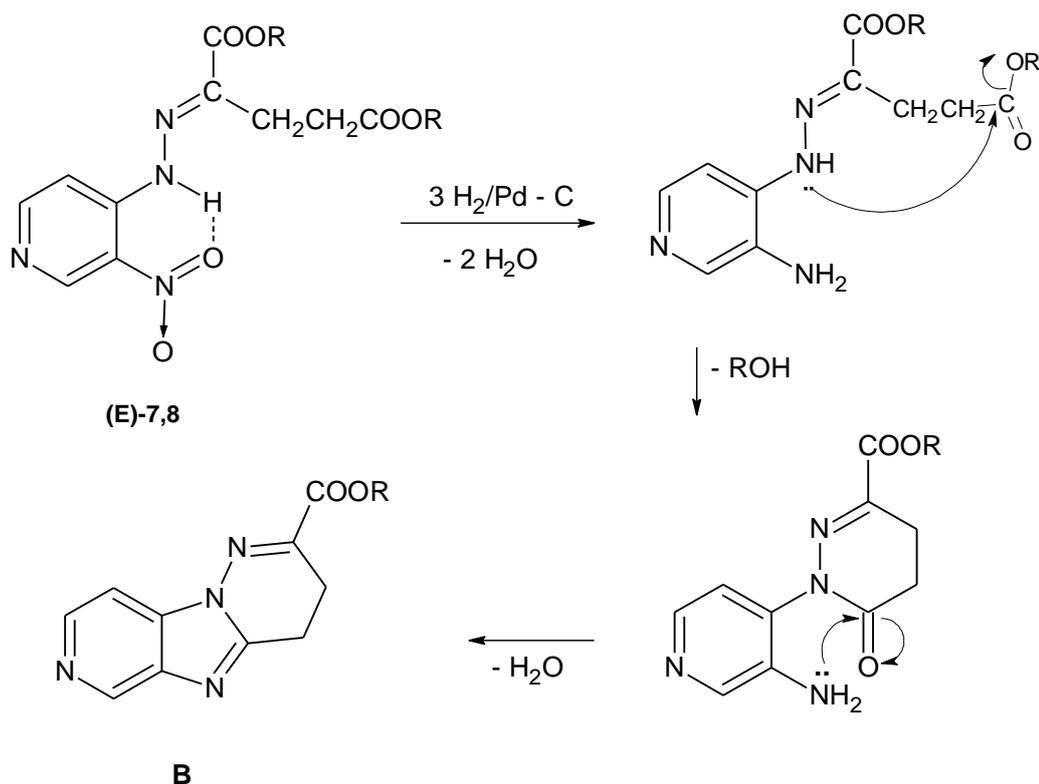


Schéma 2.5 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé B

A cet effet les (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarates de dialcyle **7** et **8** 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 distillation du solvant dans l'évaporateur rotatif les produits huileux restants dans le ballon se cristallisent après refroidissement.

La caractérisation a montré que la réduction de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle mène seulement au (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle **9** (schéma 2.6).

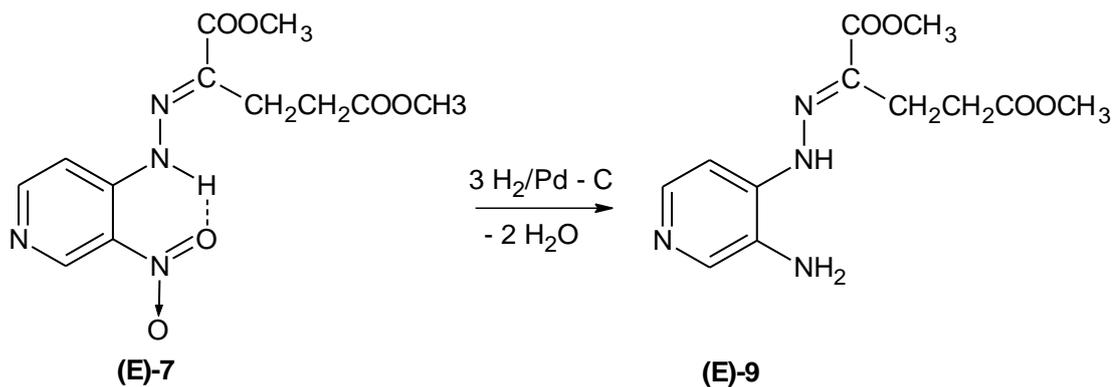


Schéma 2.6 : Synthèse de (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle

La structure du composé **(E)-9** a été confirmée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi le spectre IR (figure 2.20) montre les bandes d'absorption caractéristique du groupement carbonyle pour les deux groupements ester à 1730 et 1619 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH_2 à 3166 et 3129 cm^{-1} .

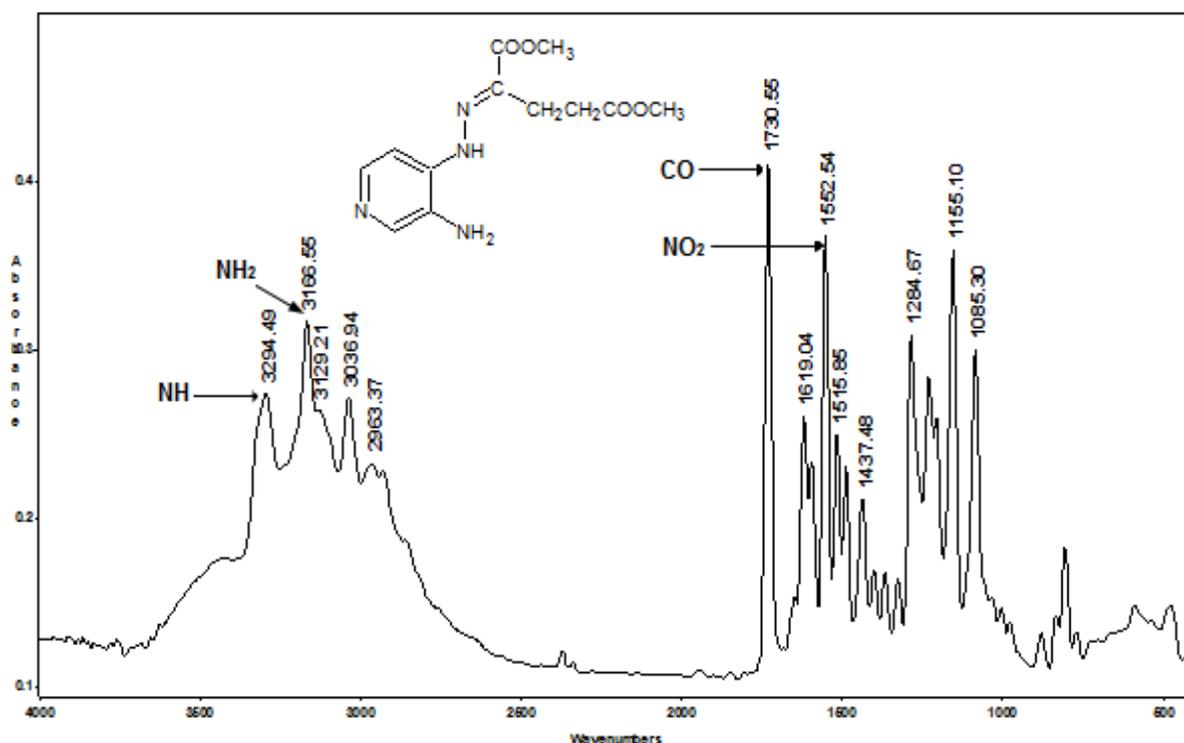


Figure 2.20 : Spectre IR de (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle

Dans le spectre ^1H -RMN pris dans le DMSO-d_6 , (figure 2.21), le signal du proton NH apparait à 10,80 ppm. Les protons aromatiques apparaissent entre 7,53 et 7,96 ppm. Les protons du groupement NH_2 sont situés à 6,61 ppm. Les triplets du groupement méthylène CH_2 apparaissent à 2,62 et 3,06 ppm. Les deux singulets des groupements méthoxy OCH_3 apparaissent à 3,57 et 3,77 ppm.

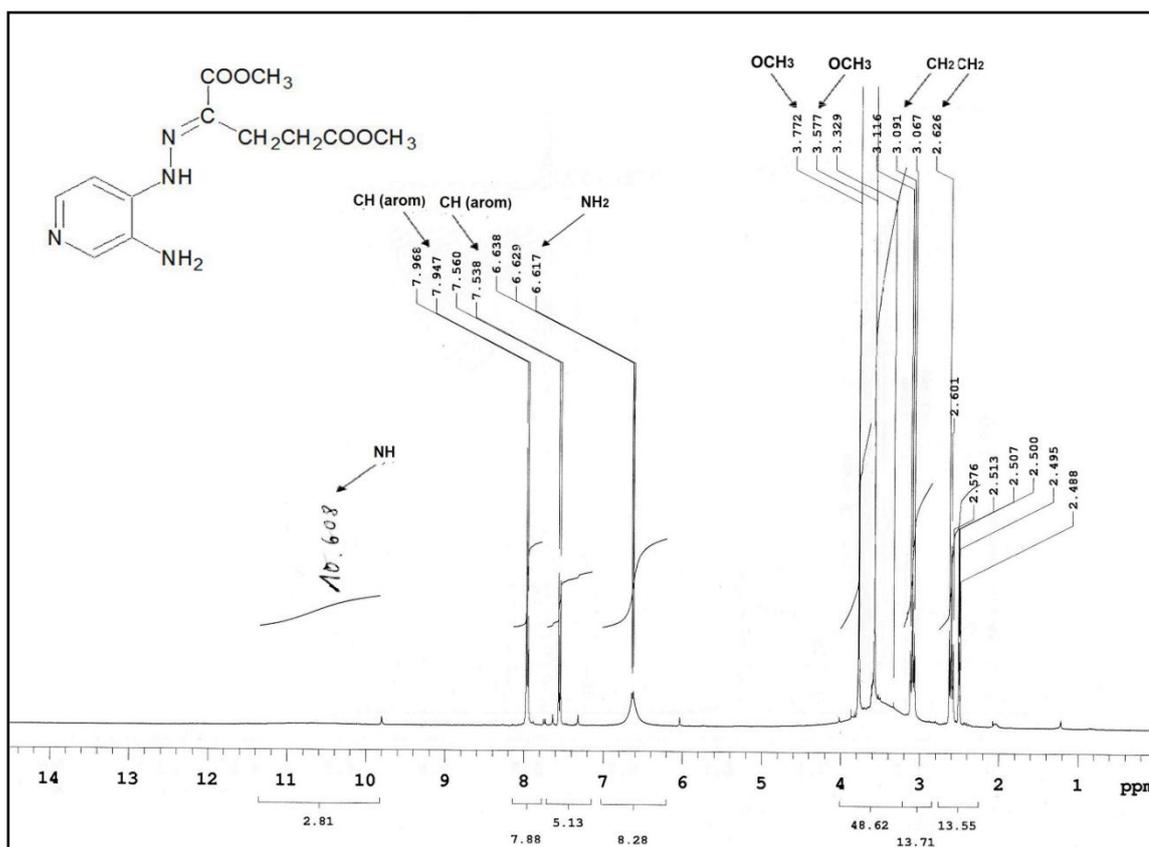


Figure 2.21 : Spectre ^1H RMN de (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle

Le spectre ^{13}C -RMN, pris dans le DMSO-d_6 (figure 2.22) montre en tout 12 signaux situés dans leur domaine d'apparition.

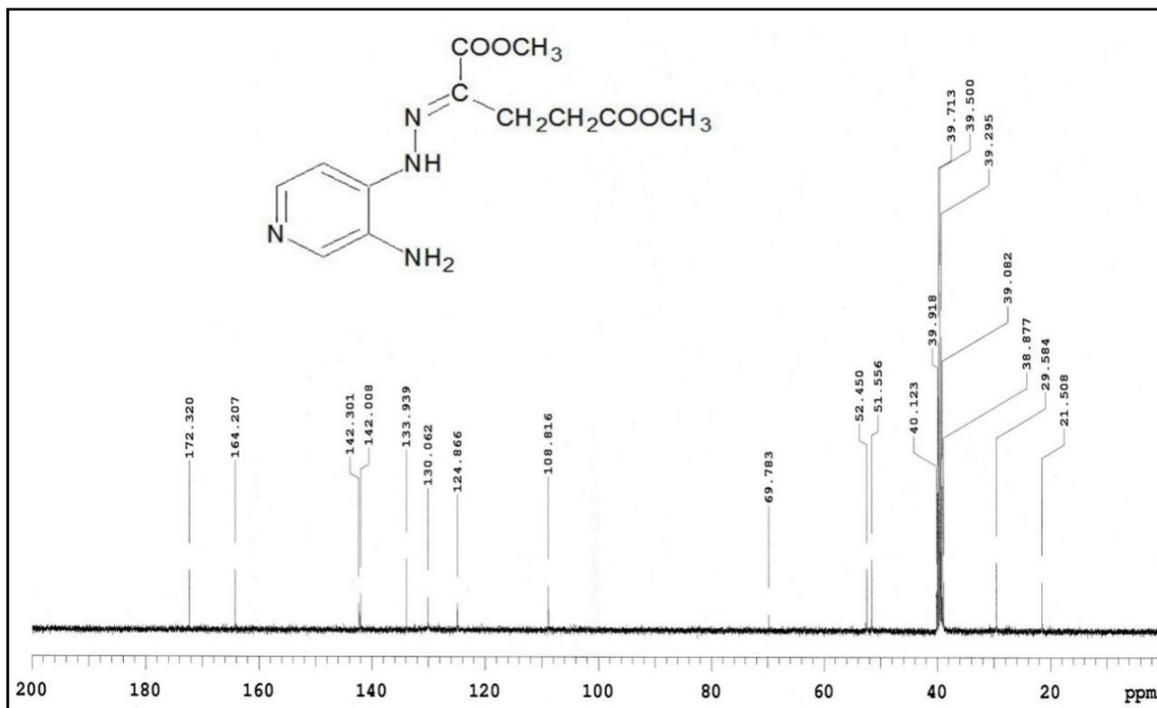


Figure 2.22 : Spectre ¹³C-RMN de (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle

Le spectre de masse (figure 2.23) montre le pic de l'ion moléculaire correspondant à la masse moléculaire du composé.

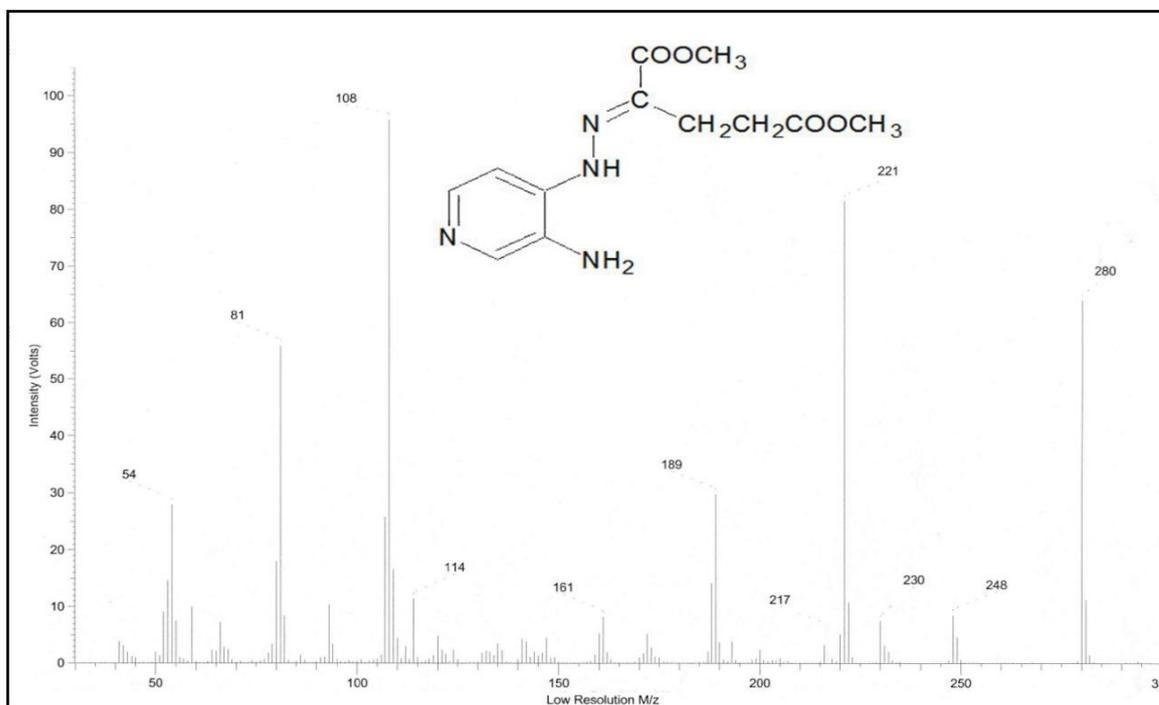
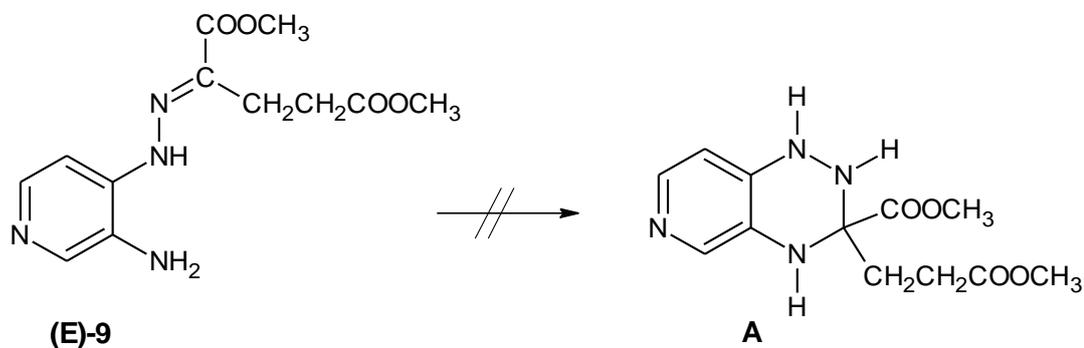
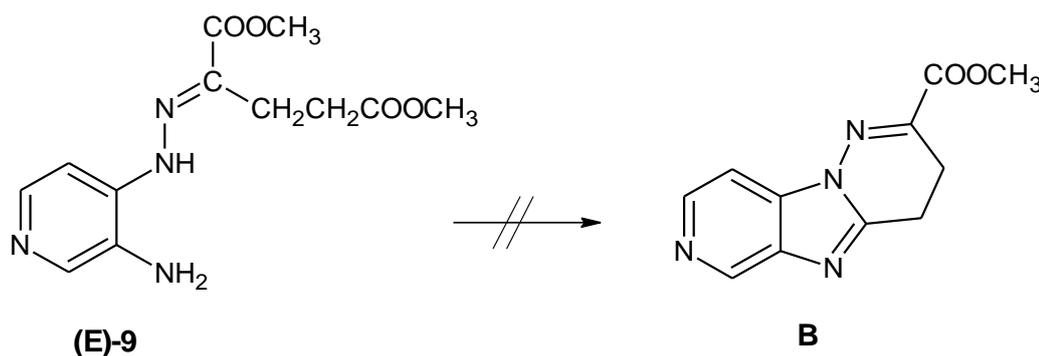


Figure 2.23 : Spectre de masse de (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diméthyle

Nous avons essayé de cycliser ce (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diméthyle **(E)-9** soit au dérivé pyrido[3,4-e][1,2,4]triazine **A**.



Soit au dérivé 3,4-dihydropyrido[3',4':4,5]imidazo[1,2-b]pyridazine-2-carboxylate de méthyle **B**



Les hétérocycles ciblés qui ne sont pas encore jusque là décrits dans la littérature.

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

2.5. Réduction de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de dialkyle :

Concernant l'isomère (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazone, deux possibilités de cyclisation réductive sont aussi envisageables par hydrogénation catalytique. Après réduction du groupement nitro au groupement amino, une addition nucléophile sur l'atome de carbone de la liaison azométhine N=C devrait mener à un dérivé pyrido[3,2-e][1,2,4]triazine **C** (schéma 2.9).

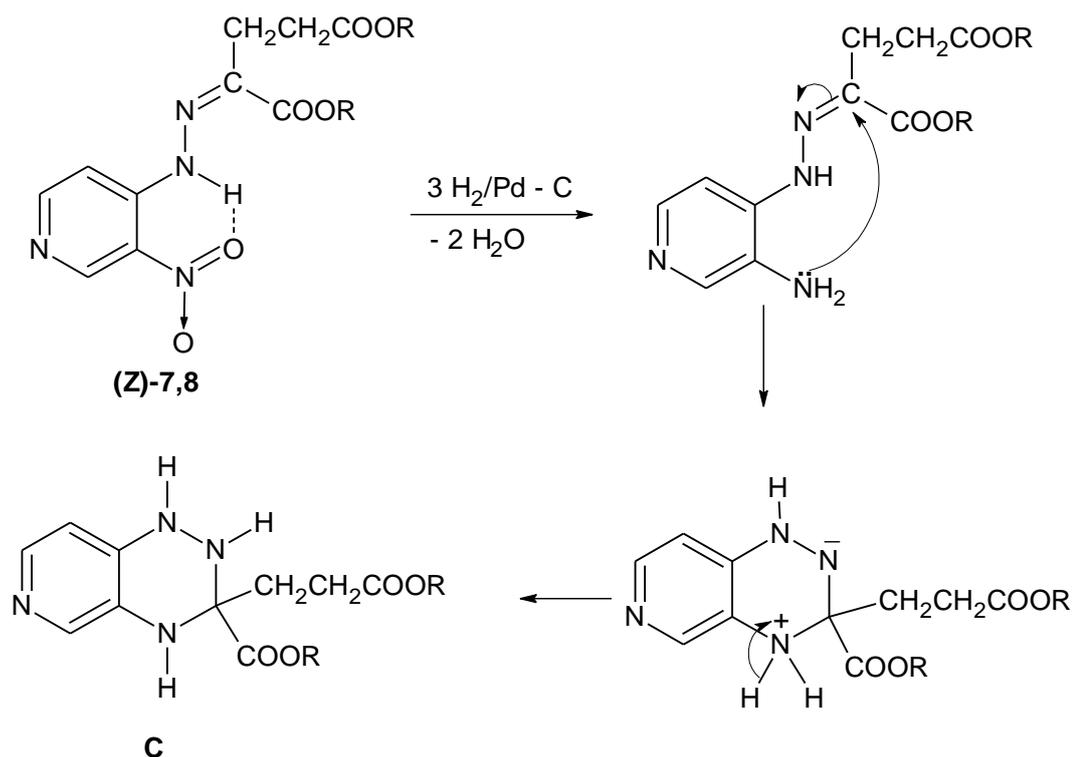


Schéma 2.9 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé C

De même la réduction du groupement nitro au groupement amino, une attaque nucléophile de ce dernier sur le groupement carbonyle se trouvant en position favorable pourrait mener, avec élimination d'éthanol, à un dérivé 3-(4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrido[4,3-*c*][1,2,5]triazepin-3-yl)propanoate d'éthyle **D** (schéma 2.10).

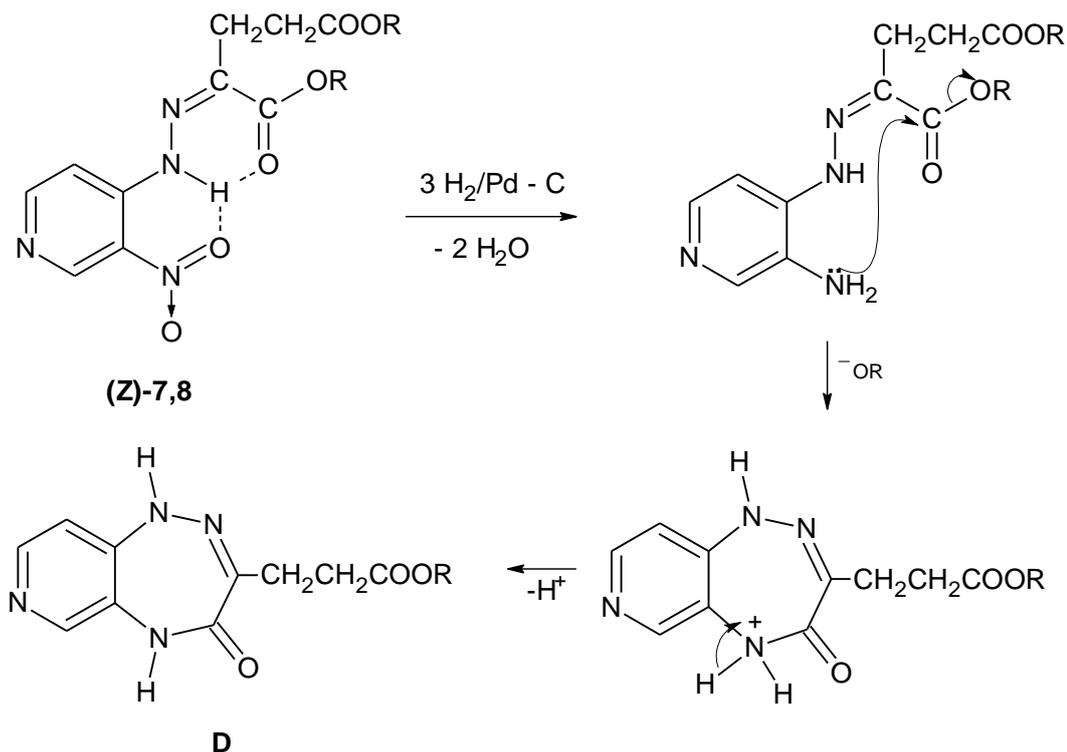
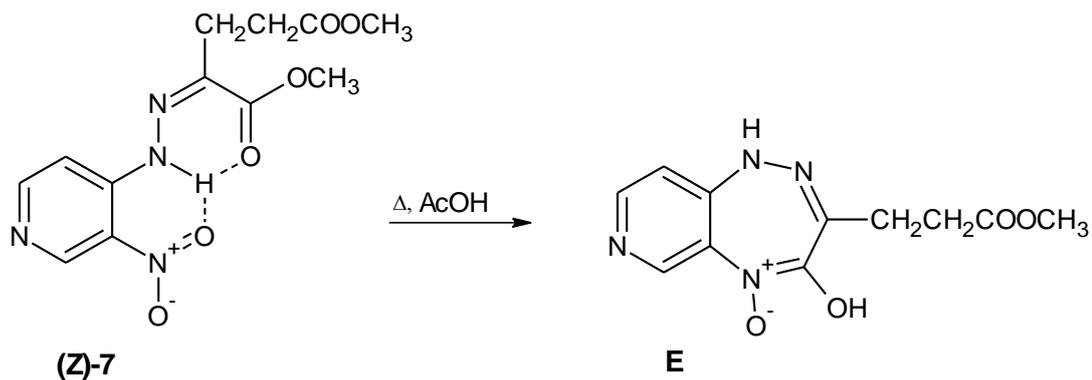


Schéma 2.10 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé D

L'hydrogénation catalytique des isomères **(Z)-7,8** opérée dans les mêmes conditions que celles des isomères **(E)-7,8** a donné des produits huileux qui, après plusieurs tentatives (extraction avec l'éther de pétrole, chauffage dans différents solvants) n'ont donné aucun produit solide.

2.5.1. Cyclisation de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle 7

Le chauffage sous reflux de l'isomère **(Z)-7** dans l'acide acétique pendant 4 heures a donné un produit pur dont la caractérisation a montré qu'il se serait cyclisé en 3-(4-hydroxy-5-oxido-1*H*-pyrido[4,3-*c*][1,2,5]triazépin-3-yl)propanoate de méthyle



Ainsi dans le spectre IR (figure 2.24) à $1713,73 \text{ cm}^{-1}$ apparaît une forte absorption caractéristique attribuable au groupement carbonyle. A $3445,21 \text{ cm}^{-1}$ apparaît une absorption du groupement OH

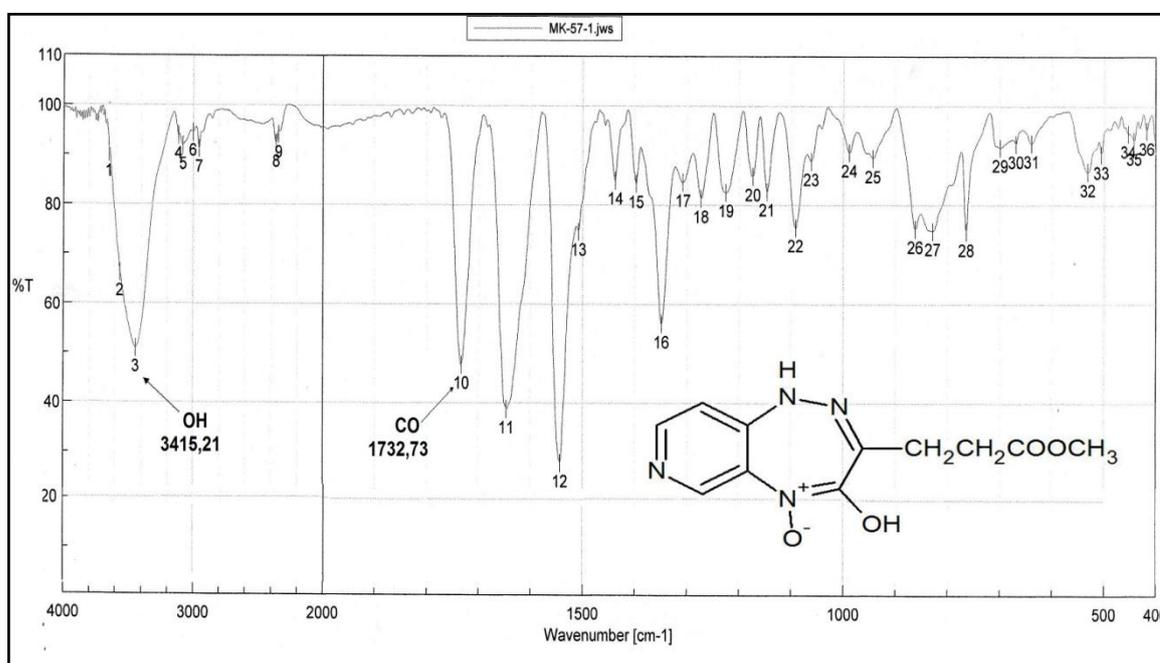


Figure 2.24 : Spectre IR de 3-(4-hydroxy-5-oxido-1H-pyrido[4,3-c][1,2,5]triazepin-3-yl)propanoate de méthyle

Le spectre $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) (figure 2.25) montre à 3,59 ppm un singulet qu'on peut attribuer aux protons du groupement méthoxy. A 2,64 et 2,84 ppm apparaissent deux triplets des protons du groupement CH_2CH_2 . A 7,64; 8,51 et 9,13 ppm apparaissent les trois protons aromatiques (deux doublets et un singulet) qui sont sans aucun doute ceux du cycle pyridinique. A 13,98 ppm apparaît un pic typique au proton du groupement OH. Le signal du groupement NH n'apparaît pas.

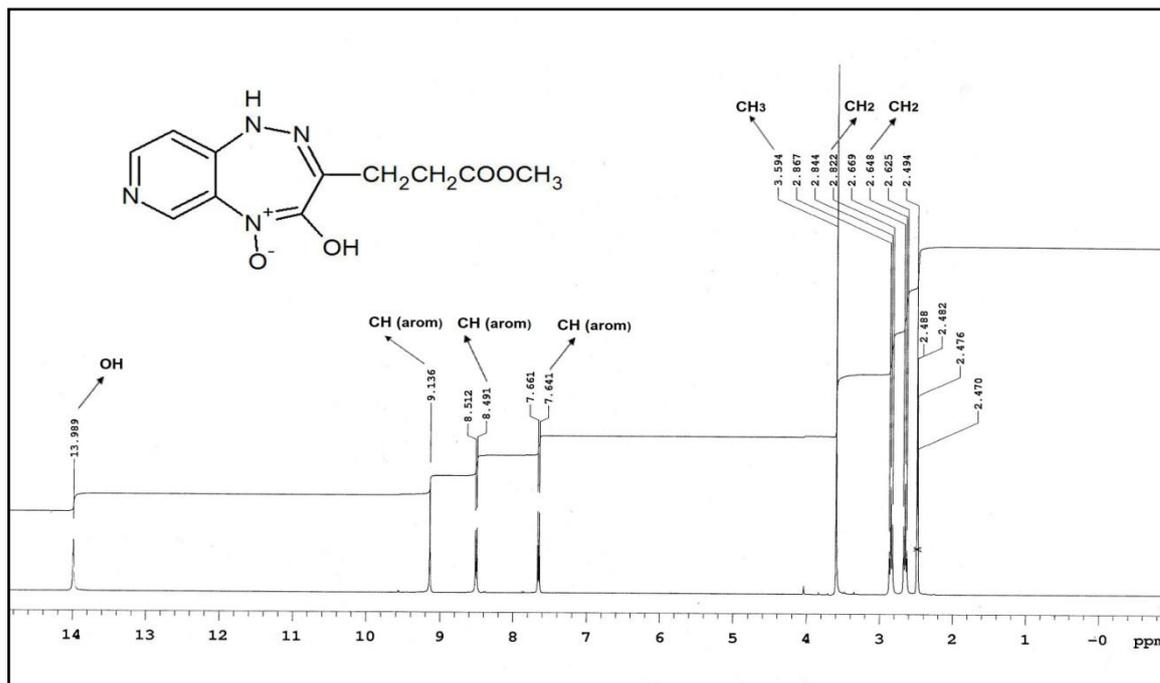


Figure 2.25 : Spectre ¹H RMN de 3-(4-hydroxy-5-oxido-1*H*-pyrido[4,3-*c*][1,2,5]triazepin-3-yl)propanoate de méthyle

Dans le spectre ¹³C-RMN pris dans le DMSO-*d*₆ (figure 2.26) apparaissent distinctement 11 pics dans le domaine d'apparition des atomes de carbone constituant le composé proposé.

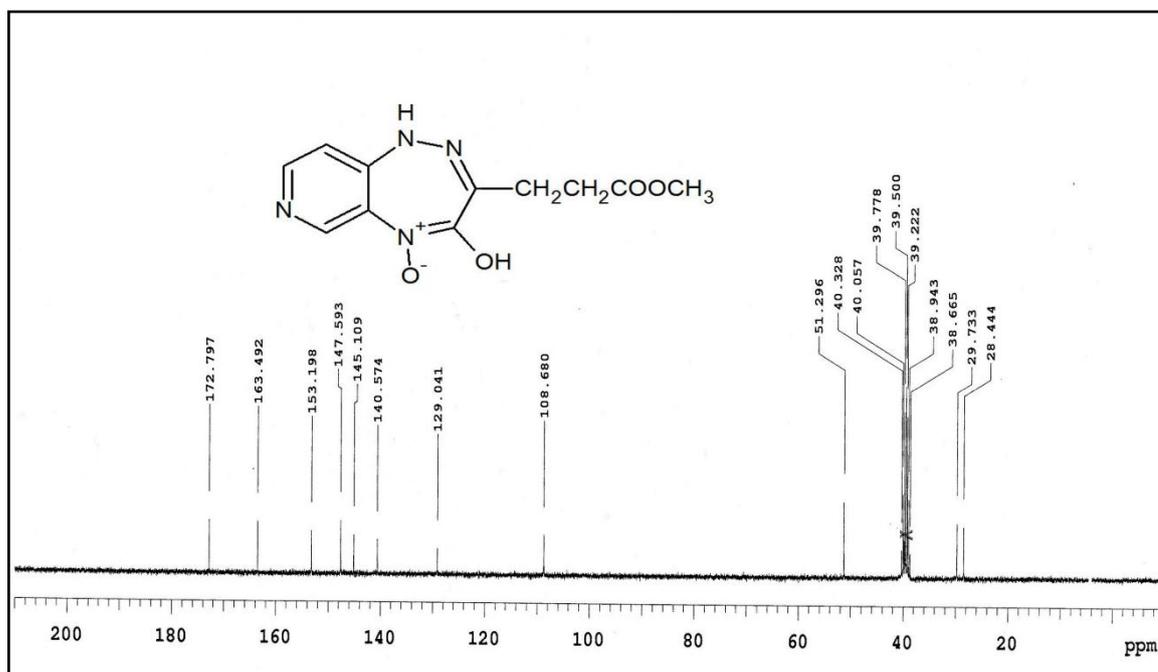


Figure 2.26 : Spectre ¹³C-RMN de 3-(4-hydroxy-5-oxido-1*H*-pyrido[4,3-*c*][1,2,5]triazepin-3-yl)propanoate de méthyle

Mais cette caractérisation est insuffisante pour pouvoir se prononcer définitivement sur cette structure. Un spectre de masse et une analyse élémentaire sont donc indispensables pour établir sans équivoque la structure de ce composé.

2.6. Résultats et discussions de l'activité antimicrobienne :

On a testé l'effet antimicrobien de 6 produits synthétisés, sur l'*Escherichia coli* (Bacille Gram-négatif), *Staphylococcus aureus* (Coccie Gram-positif), *Candida albicans* (levure) et *Aspergillus flavus* (moisissure), le solvant DMSO a été testé comme témoin.

Les disques contenant les différentes solutions ont été placés directement à la surface de la gélose. Les durées et les températures d'incubation ont été de 24 heures et 37 °C pour les souches bactériennes et de 48 heures et 30 °C pour les souches fongiques. Les activités antibactériennes et antifongiques ont ensuite été évaluées par la mesure du diamètre des zones d'inhibition.

On a utilisé la méthode de contact direct pour le calcul de la concentration minimale d'inhibition CMI.

N°	Nom du produit	
1	(E)-(3-nitro-4-pyridyl) hydrazonoglutarate de diméthyle	(E)-7
2	(Z)-(3-nitro-4-pyridyl) hydrazonoglutarate de diméthyle	(Z)-7
3	(E)-(3-nitro-4-pyridyl) hydrazonoglutarate de diéthyle	(E)-8
4	(Z)-(3-nitro-4-pyridyl) hydrazonoglutarate de diéthyle	(Z)-8
5	(E)-(3-amino-4-pyridyl) hydrazonoglutarate de diméthyle	(E)-9
6	3-(4-hydroxy-5-oxido-1H-pyrido[4,3-c][1,2,5]triazepin-3-yl)propanoate de méthyle	E

2.6.1. Evaluation de l'activité antibactérienne :

Après l'incubation de 24h, on peut remarquer l'apparition des diamètres du halo d'inhibition entourant les disques pour les souches bactériennes, qu'on a les mesuré en millimètres pour obtenir les résultats suivants :

Tableau 2.1 : valeurs des diamètres d'inhibition (en mm) de différents produits synthétisés sur la croissance d'*Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*

Activité sur <i>Escherichia coli</i> à la concentration 10 mg/mL							
produits	solvant	1	2	3	4	5	6
Zone d'inhibition (mm)	–	8	10	10	10	16	17
Activité sur <i>Staphylococcus aureus</i> à la concentration 10 mg/mL							
produits	solvant	1	2	3	4	5	6
Zone d'inhibition (mm)	–	16	17	17	16	17	19

– : pas de zone d'inhibition observée au tour du disque

Les figures 2.27 et 2.28 visualisent les différentes zones d'inhibitions obtenues avec *Candidas albicans* et *Staphylococcus aureus*

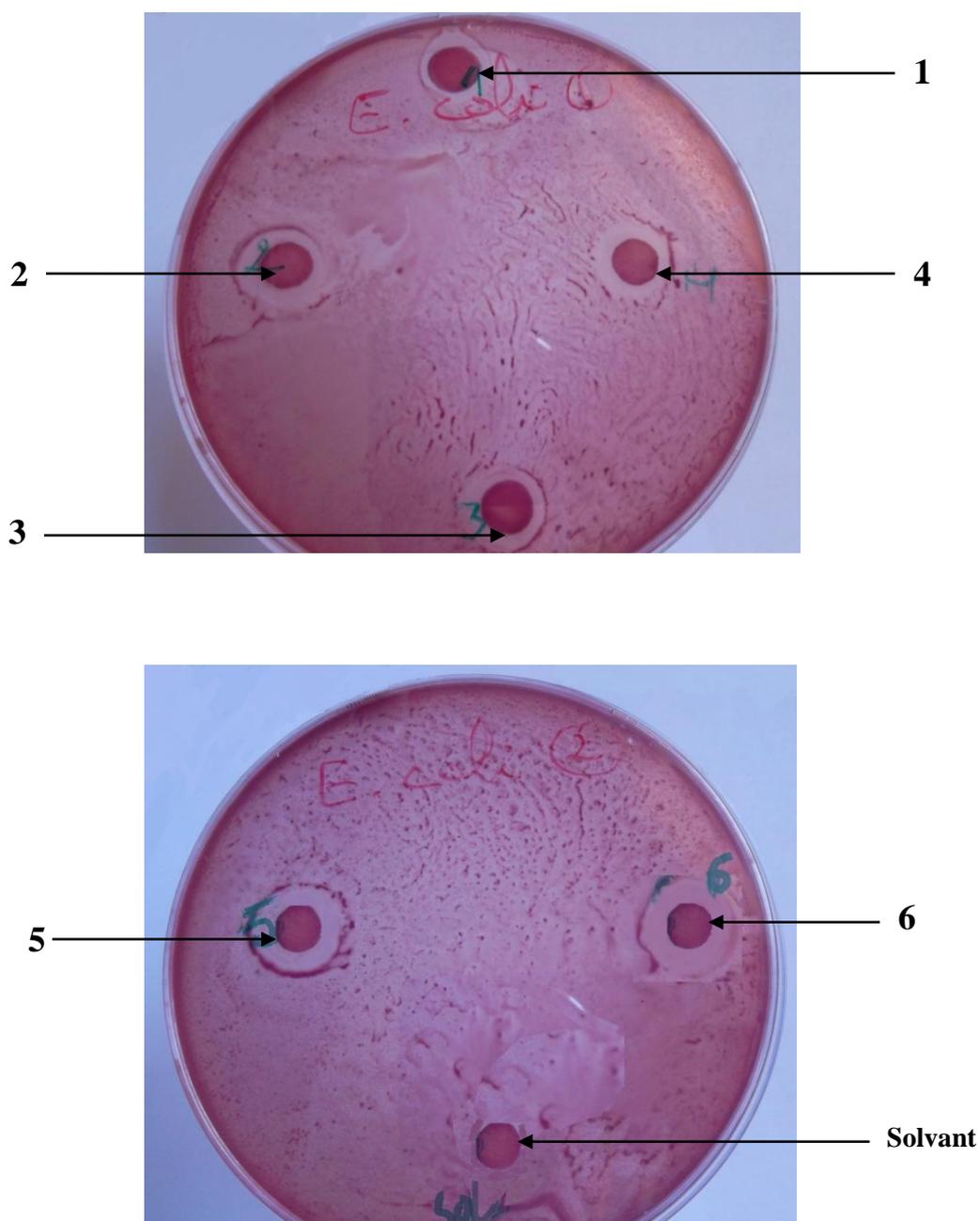


Figure 2.27 : photographies montrant des zones d'inhibition des différents produits synthésisés sur *Escherichia coli*

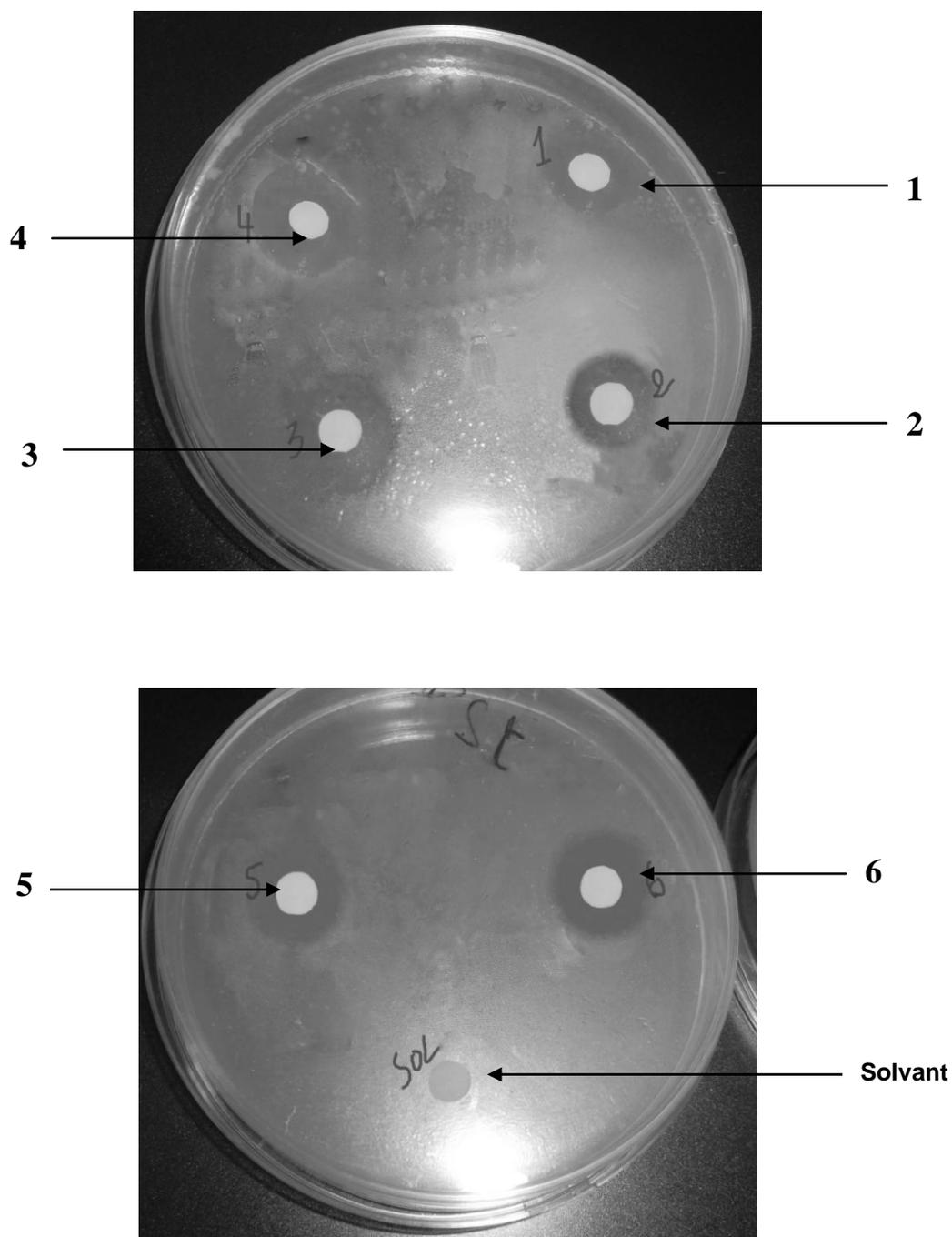


Figure 2.28 : photographies montrant des zones d'inhibition des différents produits synthétisés sur *Staphylococcus aureus*

Les résultats relatifs à l'activité antibactérienne de divers produits sont consignés dans le tableau 1. Les produits synthétisés se sont avérés très actifs contre les deux espèces bactériennes testés, avec des zones d'inhibition comprises entre 8 mm et 19 mm à la concentration de 10 mg/mL. La zone d'inhibition la plus grande a été observée chez *Staphylococcus aureus* (19 mm).

La souche Gram-négatif *Escherichia coli* s'est montrée très résistante aux produits 1, 2, 3, 4 que la souche Gram-positif *Staphylococcus aureus*

Les produits 5 et 6 ont montré presque le même effet sur *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*, avec des zones d'inhibition qui oscillent entre 16 mm et 19 mm.

2.6.2. Evaluation de l'activité antifongique :

La méthode des disques a été utilisée pour confirmer les différences d'activités antifongiques observées entre les produits synthétisés. Des concentrations de 10 mg/mL ont été utilisées au cours de ce test. Les résultats obtenus après 48 h d'incubation sont regroupés dans le Tableau 2.

Tableau 2.2 : valeurs des diamètres d'inhibition (en mm) de différents produits synthétisés sur la croissance de *Candida albicans* et *Aspergillus flavus*

Activité sur <i>Candidas albicans</i> à la concentration 10 mg/mL							
produits	solvant	1	2	3	4	5	6
Zone d'inhibition (mm)	–	10	14	14	20	14	26
Activité sur <i>Aspergillus flavus</i> à la concentration 10 mg/mL							
produits	solvant	1	2	3	4	5	6
Zone d'inhibition (mm)	–	–	–	–	–	–	–

– : pas de zone d'inhibition observée au tour du disque

La figure 2.29 visualise les différentes zones d'inhibitions obtenues avec *Candidas albicans*.

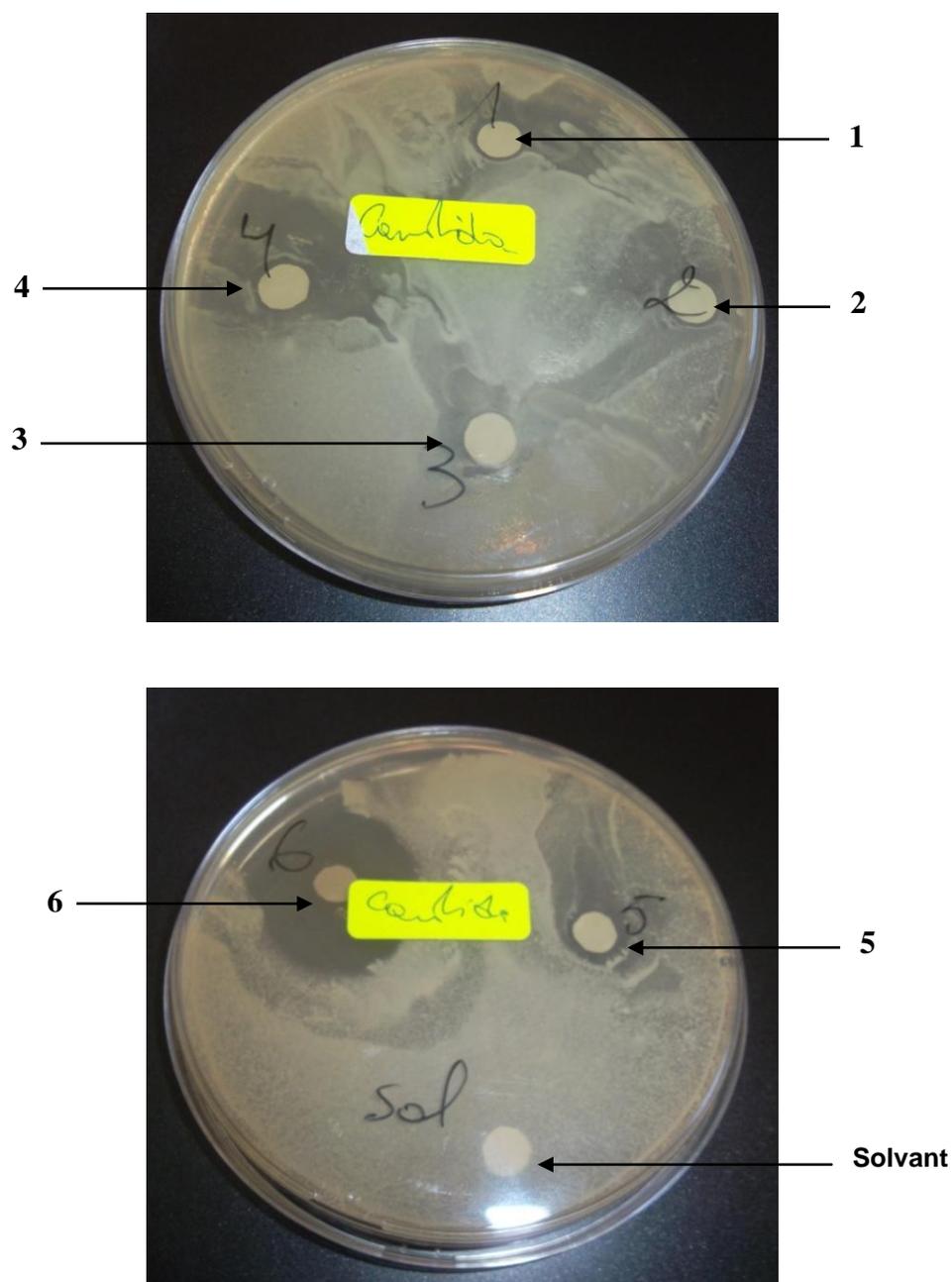


Figure 2.29 : photographies montrant des zones d'inhibition des différents produits synthétisés sur *Candidas albicans*

Tous les produits ont montré une activité contre la *Candidas albicans* pour une concentration de 10 mg/mL comme il est indiqué dans le tableau 2. Toutefois aucun effet n'a été décelé contre l'*Aspergillus flavus* pour la même concentration. Le pouvoir inhibiteur des produits synthétisés a affecté la souche *Candidas albicans* avec des zones d'inhibition de 10 mm à 26 mm.

L'activité antifongique la plus forte a été obtenue avec le produit 6 qui a présenté une zone d'inhibition de 26 mm.

2.6.3. Etude de l'effet antimicrobien par la méthode de contact direct :

La concentration minimale inhibitrice (CMI) de chaque produit a été déterminée pour les souches microbiennes par la méthode de contact direct.

Seuls les microorganismes dont les diamètres d'inhibition sont importants sont considérés dans cette étude.

Les solutions mères de concentration 10mg/mL sont diluées dans un mélange DMSO/Eau à 50% afin d'obtenir les dilutions : 1/2, 1/5, 1/10, 1/15, 1/20, 1/25, 1/50, 1/75, 1/100.

La CMI est calculée en ensemencant une série des tubes à essai contenant un bouillon de culture avec des différentes souches et des concentrations croissantes de la substance.

Nos résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 2.3 : pouvoir anti microbien de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle selon la méthode de contact direct

Dilutions Souches	T	SM	1/2	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/50	1/75	1/100
	Concentrations de produit 1 dans le milieu (mg/mL)	0	10	5	2	1	0.66	0.5	0.4	0.6	0.13
<i>Escherichia coli</i>	++	-	-	±	+	+	+	+	++	++	++
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	-	-	-	-	-	±	+	+	++	++
<i>Candidas Albicans</i>	++	-	-	±	+	+	+	++	++	++	++

Tableau 2.4 : pouvoir anti microbien de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle selon la méthode de contact direct

Dilutions Souches	T	SM	1/2	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/50	1/75	1/100
Concentrations de produit 2 dans le milieu (mg/mL)	0	10	5	2	1	0.66	0.5	0.4	0.6	0.13	0.1
<i>Escherichia coli</i>	+	-	-	±	+	+	+	++	++	++	++
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	-	-	-	-	±	+	++	++	++
<i>Candidas Albicans</i>	+	-	-	±	+	+	+	+	+	++	++

Tableau 2.5 : pouvoir anti microbien de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle selon la méthode de contact direct

Dilutions Souches	T	SM	1/2	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/50	1/75	1/100
Concentrations de produit 3 dans le milieu (mg/mL)	0	10	5	2	1	0.66	0.5	0.4	0.6	0.13	0.1
<i>Escherichia coli</i>	+	-	±	+	+	+	++	++	++	++	++
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	-	-	-	-	±	+	+	++	++
<i>Candidas Albicans</i>	+	-	-	±	+	+	+	++	++	++	++

Tableau 2.6 : pouvoir anti microbien de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle selon la méthode de contact direct

Dilutions Souches	T	SM	1/2	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/50	1/75	1/100
Concentrations de produit 4 dans le milieu (mg/mL)	0	10	5	2	1	0.66	0.5	0.4	0.6	0.13	0.1
<i>Escherichia coli</i>	+	-	-	±	+	+	++	++	++	++	++
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	-	-	-	-	±	+	+	++	++
<i>Candidas Albicans</i>	+	-	-	±	+	+	+	++	++	++	++

Tableau 2.7 : pouvoir anti microbien de (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diméthyle selon la méthode de contact direct

Dilutions Souches	Dilutions										
	T	SM	1/2	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/50	1/75	1/100
Concentrations de produit 5 dans le milieu (mg/mL)	0	10	5	2	1	0.66	0.5	0.4	0.6	0.13	0.1
<i>Escherichia coli</i>	+	-	-	-	+	±	+	+	+	++	++
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	-	-	-	-	±	+	+	++	++
<i>Candidas Albicans</i>	+	-	-	-	-	-	±	+	+	++	++

Tableau 2.8 : pouvoir anti microbien de 3-(4-hydroxy-5-oxido-1H-pyrido[4,3-c][1,2,5]triazepin-3-yl)propanoate de méthyle selon la méthode de contact direct

Dilutions Souches	Dilutions										
	T	SM	1/2	1/5	1/10	1/15	1/20	1/25	1/50	1/75	1/100
Concentrations de produit 6 dans le milieu (mg/mL)	0	10	5	2	1	0.66	0.5	0.4	0.6	0.13	0.1
<i>Escherichia coli</i>	+	-	-	-	-	±	+	+	+	++	++
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	-	-	-	-	-	±	+	+	++	++
<i>Candidas Albicans</i>	+	-	-	-	-	-	-	±	+	+	++

Tableau 2.9 : concentrations minimales inhibitrices des différents produits synthétisés

produits	CMI (mg/ml)		
	Souches bactériennes		Souches fongiques
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candidas albicans</i>
01	2	0,5	2
02	2	0,5	2
03	5	0,5	2
04	2	0,5	2
05	0,66	0,5	0,5
06	0,66	0,5	0,4

Il y a une absence de la croissance de toutes les souches au niveau de la solution mère et la dilution de 1/2. La souche *Escherichia coli* est la plus résistante avec une CMI comprise entre 0,66 et 5 mg/mL. La souche *Staphylococcus aureus* a une CMI stable de 0,5 mg/mL.

La souche fongique *Candida albicans* a des CMI plus faibles qui sont comprises entre 0,4 et 2 mg/mL.

Le pouvoir inhibiteur des produits synthétisés a affecté les souches bactériennes et la souche fongique *Candida albicans* avec des zones d'inhibition de 8 mm à 26 mm pour une concentration de 10 mg/mL, alors qu'à cette même concentration aucune croissance d'*Aspergillus flavus* n'a été décelée.

Le pouvoir antimicrobien des produits testés est proportionnel à leur concentration. Le phénomène de dilution pourrait affecter sensiblement leur efficacité dans certains cas. Aussi l'activité de ces produits varie en fonction de leurs concentrations et de la nature des souches testées.

CHAPITRE III

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales pour les protocoles de synthèse

Réactifs et solvants :

- Tous les réactifs sont utilisés directement sur leur forme commerciale, sans purifications supplémentaires.
- Pour certaines réactions la distillation des solvants a été nécessaire. Le méthanol et l'éthanol absolu sont distillés sur le magnésium.

Appareillage et outils d'analyse :

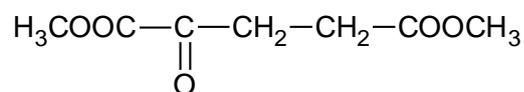
- Les points de fusion **Pf (°C)** sont déterminés à l'aide d'un appareil à plaque chauffante de **FICHER-JONES** (à lamelles).
- Les spectres infrarouges (**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier. **PARAGON 1000pc**.
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) sont enregistrés sur un spectromètre de la marque **BRUKER.AVANCE 300 et 400 MHz** de l'université de **Leipzig** en Allemagne.

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

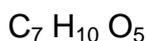
La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (s), singulet large (s, l), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), triplet dédoublé (dt), quadruplet (q) et multiplet (m). Les constantes de couplages (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

- Les spectromètres de masse sont enregistrés sur un spectromètre **Varian MATCH-G, VG 12-250** de la firme **Masslab**.
- La chromatographie sur couche mince a été utilisée comme critère de pureté des composés synthétisés au moyen de plaques d'aluminium de la firme **MERCK**.

3.1. Préparation du 2-oxoglutarate de diméthyle :



Dans un ballon on dissout 50 g (0,3 mole) d'acide 2-oxoglutarique dans 300 mL de méthanol absolu, on ferme le ballon sous protection de l'humidité et on laisse reposer à température ambiante pendant 5 jours, tout en agitant occasionnellement. Le 6^{ème} jour, on ajoute 71,23 g (1 mole) d'acétonediméthylacétal (2,2-diméthoxypropane) et on laisse reposer encore un jour. Ensuite on distille l'excès de méthanol et l'acétone formé sous vide dans un évaporateur rotatif. Ensuite on fractionne sous vide le produit huileux restant.



Produit huileux incolore

M= 174,1 g/mole

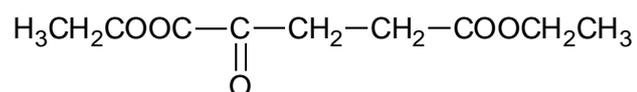
Rendement = 80%

teb₃₁₀ = 180-185 °C

n_D¹⁸ = 1,4420

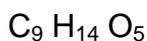
IR (film) = 1723, 1737, 1749 cm⁻¹ (C=O)

3.2. Préparation du 2-oxoglutarate de diéthyle :



Dans un ballon on dissout 50 g (0,3 mole) d'acide 2-oxoglutarique dans 300 ml d'éthanol absolu, on ferme le ballon sous protection de l'humidité et on laisse reposer à température ambiante pendant 5 jours, tout en agitant

occasionnellement. Ensuite on distille l'excès d'éthanol sous vide dans un évaporateur rotatif et on fractionne sous vide le produit huileux restant.



Produit huileux incolore

M = 202 g/mole

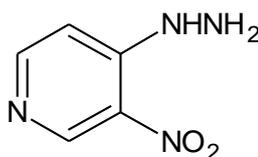
Rendement = 60%

T_{eb360} = 130-135 °C

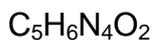
n_D¹⁹ = 1,4360

IR (film) = 1730; 1737,7; 1745,5 cm⁻¹ (C=O)

3.3. Préparation de 4-hydrazino-3-nitropyridine :



Dans un ballon bicol on dissout 5g (0,032 mole) de 4-chloro-3-nitropyridine dans 30 mL de méthanol. On égoutte sous agitation 5 mL d'hydrazine monohydrate dissous dans 20 mL de méthanol. Le mélange est porté sous reflux pendant 30 min pour achever la réaction. On verse la solution dans un cristalliseur. Après refroidissement à température ambiante on filtre sous vide le précipité formé et on le recristallise dans le méthanol.



Aspect : Cristaux rouges

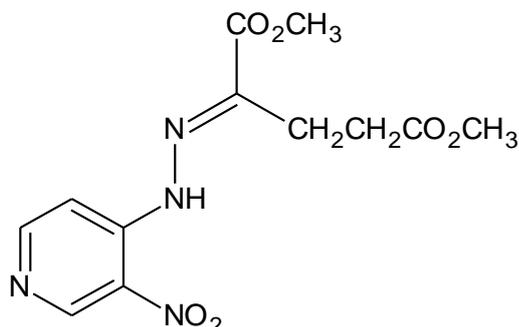
M = 154 g/mole

Rendement : 4,2 g (86,59%)

P_f = 200-202 °C

IR (KBr) : 3438,64 cm⁻¹ (NH) ; 3345,34 cm⁻¹ (NH₂) ; 1621,95 cm⁻¹ (NO₂).

3.4. Préparation de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle



Dans un ballon bicol on dissout 2g (0,019 mole) de 4-hydrazino-3-nitropyridine dans 30 mL de méthanol. On égoutte sous agitation 2,26g (0.015 mole) de 2-oxoglutarate de diméthyle dissous dans 20 mL de méthanol. Le mélange est porté sous reflux pendant 30 min. Ensuite on verse la solution dans un cristalliseur. Après refroidissement à température ambiante on filtre sous vide le précipité formé et on le recristallise dans le méthanol.

$C_{12}H_{14}N_4O_6$

Aspect : Cristaux jaunes

M = 310 g/mole

Rendement : 52,23%

$P_f = 124-126\text{ }^\circ\text{C}$

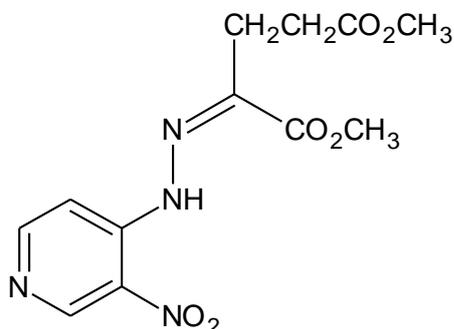
IR (KBr) : 1721.30 cm^{-1} (CO); 1531.58 cm^{-1} (NO_2); 3250.11 cm^{-1} (NH)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) : 2,72 ppm (t, 2H, CH_2); 2,85 ppm (t, 2H, CH_2); 3,60 ppm (s, 3H, OCH_3); 3,80 ppm (s, 3H, OCH_3); 7,66 ppm (d, H, CH_{arom}), 8,56 ppm (d, H, CH_{arom}); 9,16 ppm (s, H, CH_{arom}); 11,036 ppm (s, H, NH)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d_6): 21,28 ppm (CH_2); 29,23 ppm (CH_2); 51,77 et 52,50 ppm (OCH_3); 109,56, 130,06, 144,41, 144,65 et 154,88 ppm (C_{arom}); 147,06 ppm (CN); 163,82 et 172,50 ppm (C=O).

SM : m/z (% intensité relative): 310 [M]

3.5. Préparation de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle



Dans un ballon bicol on dissout 1g (0,0032 mole) de (E)- (3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diméthyle dans 30 mL d'acide acétique. La solution est portée sous reflux pendant 1 heure. Ensuite on chasse le solvant dans un évaporateur rotatif. Le précipité formé est recristallisé dans le méthanol.

$C_{12}H_{14}N_4O_6$

Aspect : Cristaux jaunes

M = 310 g/mole

Rendement : 52,23%

$P_f = 109-110\text{ }^\circ\text{C}$

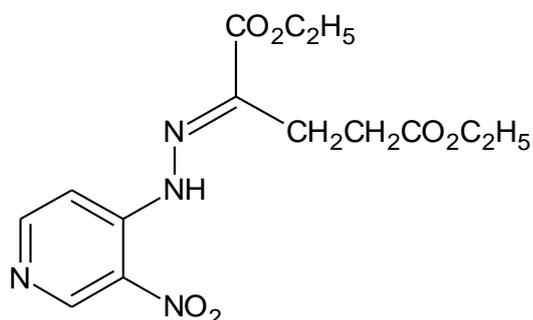
IR (KBr) : 1701,27 et 1735,99 cm^{-1} (CO); 1609,28 cm^{-1} (NO_2); 3173,03 cm^{-1} (NH)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) : 2,66 ppm (t, 2H, CH_2); 2,86 ppm (t, 2H, CH_2); 3,61 ppm (s, 3H, OCH_3); 3,87 ppm (3H, OCH_3); 7,67 ppm (d, H, CH_{arom}), 8,55 ppm (d, H, CH_{arom}); 9,17 ppm (s, H, CH_{arom}); 13,70 ppm (s, H, NH)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d_6): 28,02 ppm (CH_2); 29,64 ppm (CH_2); 51,34 et 52,82 ppm (OCH_3); 108,66, 129,22, 137,99, 144,88 et 153,88 ppm (C_{arom}); 147,82 ppm (CN); 161,90 et 172,71 ppm (C=O).

SM : m/z (% intensité relative): 310 [M]

3.6. Préparation de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle



Dans un ballon bicol on dissout 2g (0.0128 mole) de 4- hydrazine-3-nitropyridine dans 30 mL d'éthanol. On égoutte sous agitation 2,62 g (0,0128mole) de 2-oxoglutarate de diéthyle dissous dans 20 mL d'éthanol. Le mélange est porté sous reflux pendant 30 min. Ensuite on verse la solution dans un cristalliseur. Après refroidissement à température ambiante on filtre sous vide le précipité formé et on le recristallise dans l'éthanol.

$C_{14}H_{18}N_4O_6$

Aspect : Cristaux jaunes

M = 388 g/mole

Rendement : 82,3%

$P_f = 96-98\text{ }^\circ\text{C}$

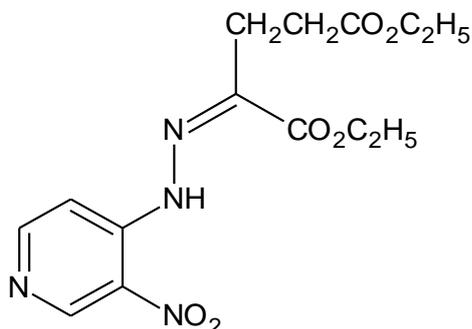
IR (KBr) : 1719,23 et 1707,66 cm^{-1} (CO); 1600,63 cm^{-1} (NO_2); 3285,14 cm^{-1} (NH)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) : 1,13 ppm (t, 3H, CH_3); 1,18 ppm (t, 3H, CH_3); 2,71 ppm (t, 2H, CH_2); 2,73 ppm (t, 2H, CH_2); 4,02 ppm (q, 2H, CH_2), 4,22 ppm (q, 2H, CH_2); 7,65 ppm (d, H, CH_{arom}); 8,56 ppm (d, H, CH_{arom}); 9,16 ppm (s, H, CH_{arom}), 11,04 ppm (s, H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d_6): 13,94 et 14,00 ppm (OCH_3); 21,27, 29,41, 60,47 et 61,29 ppm (CH_2); 109,53; 130,08; 144,69 et 147,63 ppm (C_{arom}); 154,05 ppm (CN); 163,31 et 171,99 ppm (C=O).

SM : m/z (% intensité relative): 338 [M]

3.7. Préparation de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diéthyle :



Dans un ballon bicol on dissout 1g (0,0023 mole) de (E)- (3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diéthyle dans 30 mL d'acide acétique. La solution est portée sous reflux pendant 1 heure. Ensuite on chasse le solvant dans un évaporateur rotatif. Le précipité formé est recristallisé dans l'éthanol.

$C_{14}H_{18}N_4O_6$

Aspect : Cristaux jaunes

M = 388 g/mole

Rendement : 40,25%

$P_f = 70-72\text{ }^\circ\text{C}$

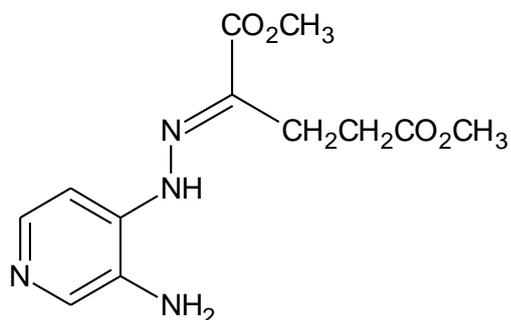
IR: 1722,12 et 1694,16 cm^{-1} (CO); 1612,2 cm^{-1} (NO_2); 3229,22 cm^{-1} (NH)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) : 1,16 ppm (t, 3H, CH_3); 1,21 ppm (t, 3H, CH_3); 2,67 ppm (t, 2H, CH_2); 2,86 ppm (t, 2H, CH_2); 4,06 ppm (q, 2H, CH_2), 4,33 ppm (q, 2H, CH_2); 7,68 ppm (d, H, CH_{arom}); 8,53 ppm (d, H, CH_{arom}); 9,16 ppm (s, H, CH_{arom}), 13,68 ppm (s, H, NH).

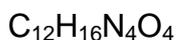
$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d_6): 13,77 et 14,12 ppm (OCH_3); 28,00; 29,79; 59,93; 62,00 ppm (CH_2); 108,72; 129,17; 138,16; 144,85; 147,18 ppm (C_{arom}); 153,77 ppm (CN); 161,42 et 172,20 ppm (C=O).

SM : m/z (% intensité relative): 338 [M]

3.8. Préparation de (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle



0,7g (0,003 mole) de (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diméthyle est suspendu 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.



Aspect : Cristaux marron

M = 280 g/mole

Rendement : 35,7%

P_f = 189-190 °C

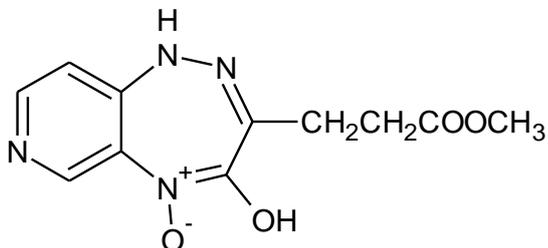
IR (KBr) : 1730,55 et 1619,04 cm⁻¹ (CO); 3294,49 cm⁻¹ (NH), 3166,55 cm⁻¹ (NH₂)

¹H-RMN (DMSOd-₆) : 2,60 ppm (t, 2H, CH₂); 3,06 ppm (t, 2H, CH₂); 3,32 ppm (s, 3H, CH₃); 3,77 ppm (s, 3H, CH₃); 6,61 ppm (s large, 2H, NH₂); 7,53 ppm (d, 2H, CH_{arom}), 7,94 ppm (d, H, CH_{arom}); 10,60 ppm (s, H, NH)

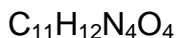
¹³C-RMN (DMSOd-₆): 21,50 et 29,58 ppm (CH₂); 51,55 et 52,45 ppm (OCH₃); 69,78 (CN); 108,81; 124,86; 130,06; 133,93 et 142,00 ppm (C_{arom}); 164,72 ppm et 172,3 ppm (C=O).

SM : m/z (% intensité relative): 280 [M]

3.9. Préparation de 3-(4-hydroxy-5-oxido-1H-pyrido[4,3-c][1,2,5]triazepin-3-yl) propanoate de méthyle



Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux on dissout 1g (0,0032 mole) de (Z)- (3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diméthyle dans 30 mL d'acide acétique. La solution est portée sous reflux pendant 4 heures. Ensuite on chasse le solvant dans un évaporateur rotatif. Le précipité formé est recristallisé dans le méthanol.



Aspect : Cristaux jaunes pâles

M = 264 g/mole

Rendement : 35,7%

P_f = 228-230 °C

IR (KBr) : 1732,73 cm⁻¹ (CO); 3445,21 cm⁻¹ (OH)

¹H-RMN (DMSOd₆) : 2,64 ppm (t, 2H, CH₂); 2,86 ppm (t, 2H, CH₂); 3,59 ppm (s, 3H, CH₃); 7,61 ppm (d, 1H, CH_{arom}), 8,51 ppm (d, 1H, CH_{arom}); 9,13 ppm (s, 1H, CH_{arom}), 13,98 ppm (s large, 1H, OH)

¹³C-RMN (DMSOd₆): 28,44 et 29,73 ppm (CH₂CH₂); 51,29 ppm (OCH₃); 108,68 (CN); 129,04; 140,57; 145,10; 147,59 et 153,19 ppm (C_{arom}); 163,49 ppm (COH) et 172,79 ppm (COO).

3.10. Evaluation de l'activité antimicrobienne des produits synthétisés :

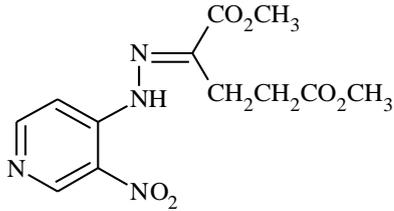
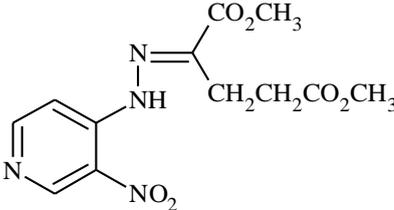
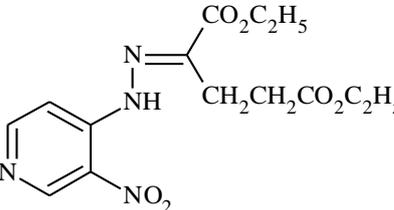
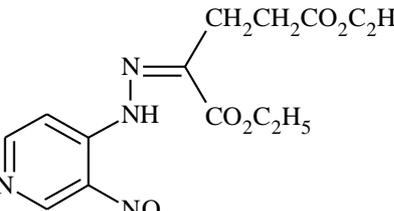
Les tests microbiens ont été faits dans un laboratoire d'analyse de la qualité PiLAB, 136 Rue Zabana, 09000-Blida.

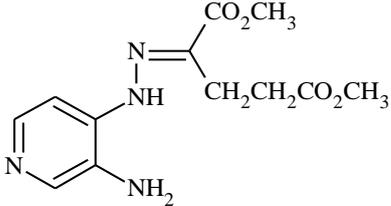
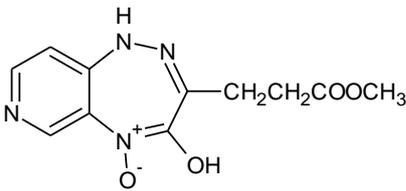
L'activité antimicrobienne des produits synthétisés a été déterminée par la méthode de diffusion en milieu gélosé [161,162].

3.10.1. Préparation des solutions :

On dissout 0,01g de produit dans 10 mL de DMSO. On obtient une solution avec une concentration de 1 mg/ mL. On met la solution dans un tube à essai stérilisé. On refait ce travail avec les autres produits.

Les produits testés sont :

N°	nom	structure	concentration
1	(E)-(3-nitro-4-pyridyl) hydrazono glutarate de diméthyle		10 mg/mL
2	(Z)-(3-nitro-4-pyridyl) hydrazono glutarate de diméthyle		10 mg/mL
3	(E)-(3-nitro-4-pyridyl) hydrazono glutarate de diéthyle		10 mg/mL
4	(Z)-(3-nitro-4-pyridyl) hydrazono glutarate de diéthyle		10 mg/mL

5	(E)-(3-amino-4-pyridyl) hydrazonoglutarate de diméthyle		10 mg/mL
6	3-(4-hydroxy-5-oxido-1H-pyrido[4,3-c][1,2,5]triazepin-3-yl)propanoate de méthyle		10 mg/mL

3.10.2. Evaluation de l'activité antibactérienne des produits synthétisés

- Microorganismes :

Au cours de ce travail ont a utilisé deux souches bactériennes :

Bacille Gram-négatif, *Escherichia. coli*

Coccie Gram-positif, *Staphylococcus aureus*

- Milieux de cultures :

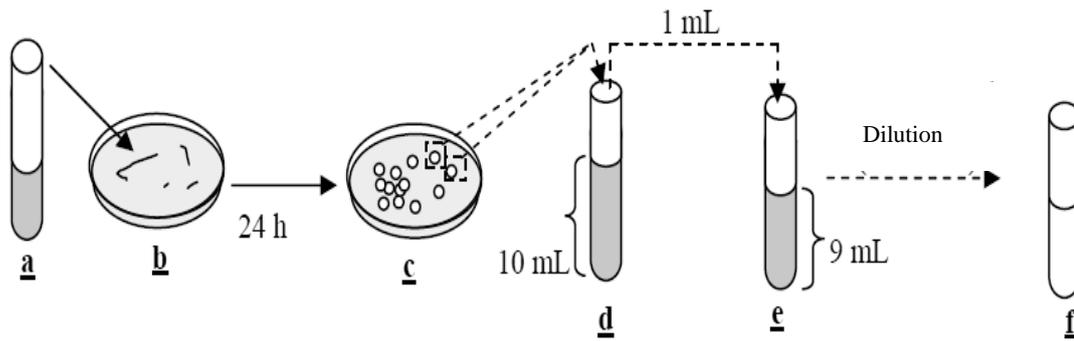
Les différents milieux de culture utilisés sont :

Pour *Escherichia.coli* : les bactéries sont cultivées sur milieu VRBL (gélose lactosée biliée au cristal violet et au rouge neutre)

Pour *Staphylococcus aureus* : les bactéries sont cultivées sur un milieu Muller Hinton

- Isolement, revivification des bactéries et préparation de l'inoculum

Suite à un isolement par stries, une colonie bactérienne isolée a été remise en suspension dans 10 mL de bouillon et incubé pendant 24 heures. De cette culture, 1 mL est mis dans 9 mL de bouillon de culture et la suspension de bactéries obtenue est incubée de nouveau pendant 18 heures sous les conditions précitées. L'inoculum a été obtenu en diluant les suspensions mères de 18 heures avec de l'eau physiologique stérile.



a : Bouillon initial, **b** : Ensemencement des bactéries sur un milieu solide (sous forme de stries), **c** : Isolation des colonies, **d** : Bouillon de culture à incuber pendant 24 h, **e** : Bouillon de culture à incuber pendant 18 h, **f** : Inoculum de bactéries

Figure 3.1 : les grandes étapes de préparation d'inoculum

- Inoculation du milieu de culture et évaluation de l'activité antibactérienne par la méthode des disques :

Un volume de 0,1 mL de l'inoculum est étalé délicatement et uniformément à la surface du milieu de culture. Après 5 min de solidification, des disques stériles de 6 mm de diamètre en papier Wattman sont imbibés des produits synthétisés à tester sont déposés à la surface du milieuensemencé. Le DMSO est aussi testé en même temps comme référence enfin de déterminer l'effet potentiel exercé par ce solvant sur le développement des bactéries. Les boîtes ont été incubées 24 h à 37 °C. L'efficacité inhibitrice des produits vis-à-vis des bactéries a été déterminée par mesure du diamètre de la zone claire (zone d'inhibition) se trouvant autour du disque.

3.10.3. Evaluation de l'activité antifongique des produits synthétisés :

- Micro-organismes

Deux souches fongiques sont utilisées :

Champignon non filamenteux *Candida albicans* (Levure)

Champignon filamenteux *Aspergillus flavus* (moisissure)

- Milieu de culture :

Les différents milieux de culture utilisés sont :

Pour *Candida albicans* : la levure est cultivée sur un milieu Sabouraud+chloramphénicol

Pour *Aspergillus flavus* : le champignon est cultivé sur un milieu PDA

- Préparation des souches

À l'aide d'une lame de cutter, préalablement stérilisée à la flamme, de petits morceaux de la colonie de champignons sont déposés au milieu de la boîte de pétri contenant 25 mL du milieu de culture. Les boîtes ensemencées sont alors incubées à température de 25°C et une humidité relative de 75 % pendant 15 jours. Après recouvrement de la boîte de pétri par le mycélium, des tubes à essais préalablement stérilisés avec leurs bouchons, remplis au tiers de milieu de culture et maintenus inclinés jusqu'à sa solidification, ont reçu à leur tour de petits fragments des mycéliums et ont été incubés dans les conditions décrites précédemment. Après 2 semaines d'incubation, les mycéliums sont prêts à être utilisés pour le test de l'activité biologique. La figure 3.2 montre les étapes de préparation des souches

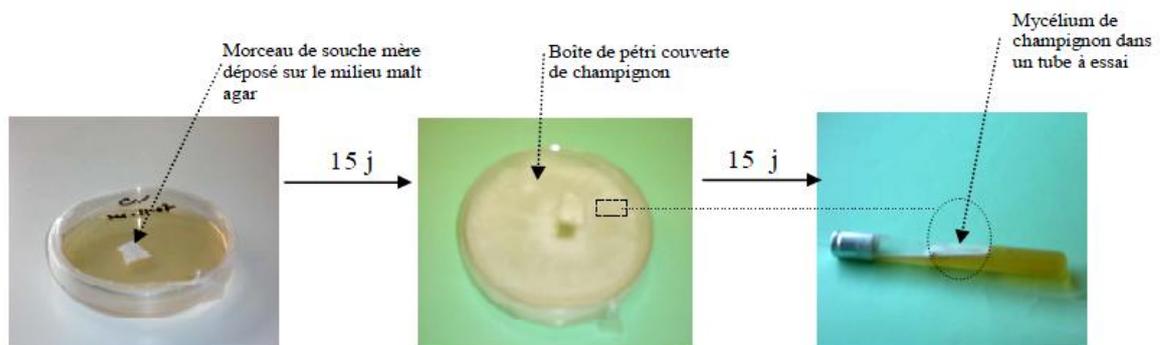


Figure 3.2 : Etapes de la préparation de la souche de champignon

- Inoculation du milieu de culture et évaluation de l'activité antifongique :

Evaluation par la méthode des disques : Pour la levure (*Candida albicans*) et la moisissure (*Aspergillus flavus*)

Le milieu malt agar (20 mL) est mis dans chaque boîte de pétri. Après solidification, 2 mL de la solution physiologique contenant des spores de champignons sont ajoutés dans chaque boîte et répartis équitablement à la surface du milieu. Les disques circulaires de 10 mm de diamètres en papier filtre et préalablement stérilisés à l'UV pendant 30 min, sont imbibés de biocides à tester et déposés à la surface du milieuensemencé (Figure 71). Les disques imbibés de solvants utilisés ont été testés en même temps comme références. L'activité antifongique est évaluée par la mesure du diamètre D_1 ou D_2 de la zone d'inhibition se trouvant autour du disque. Si D_2 est supérieur à D_1 alors le produit ayant donné la zone d'inhibition D_2 est plus actif que le produit qui a donné la zone D_1 .

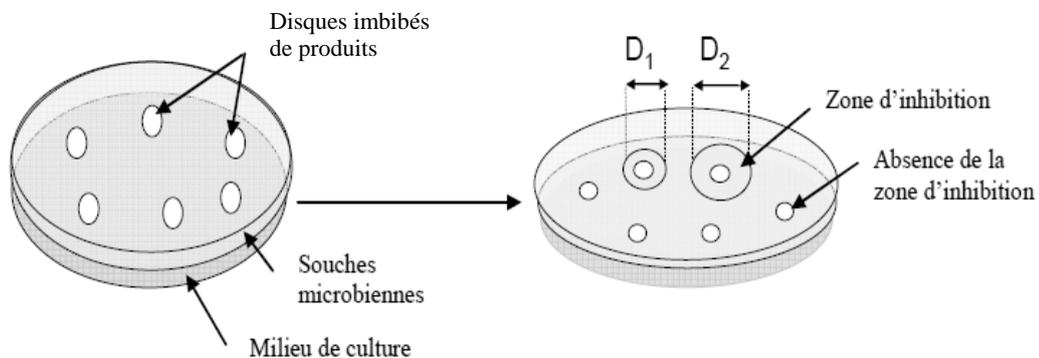


Figure 3.3 : principe d'évaluation de l'activité antifongique par la méthode des disques

3.10.4. Calcul de la concentration minimale d'inhibition par la méthode de contact direct :

- Préparation des dilutions :

A partir d'une solution mère d'une concentration 10 mg/ml, on prépare avec un mélange DMSO/Eau (1/2) stérile les dilutions suivantes : 1/2 , 1/5, 1/10, 1/15, 1/20, 1/25, 1/50, 1/75, 1/100.

- Calcul de CMI :

La CMI est calculée en ensemençant une série des tubes à essai contenant un bouillon de culture avec des différentes souches et des concentrations croissantes de la substance.

Pour les moisissures le disque couvert de mycélium est disposé au milieu d'une boîte à Pétri.

CONCLUSION

La cyclisation réductive de 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 de synthétiser de nouveaux hétérocycles azotés, doués d'activité biologique, par cyclisation réductive à partir de (3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diméthyle et de diéthyle.

La synthèse de ces hydrazones est diastéréosélective. Ainsi la condensation de 4-hydrazino-3-nit pyridine avec les esters diméthyliques ou diéthyliques dans l'alcool correspondant donne exclusivement les (E)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarates de dialkyle qui, par traitement avec l'acide acétique, se transforment complètement en (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarates de dialkyle.

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

La réduction par hydrogénation catalytique de (E) (3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diméthyle s'est arrêtée au produit aminé correspondant : (E)-(3-amino-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diméthyle.

Par chauffage dans l'acide acétique de (Z)-(3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diméthyle un produit pur a été isolé. Une première caractérisation par FT-IR, ^1H - et ^{13}C -RMN de ce composé correspondrait à une cyclisation.

Des tests ont été effectués sur les composés synthétisés. Ceux-ci ont présenté une activité biologique.

Un travail ultérieur devra être mené afin de cycliser ces hydrazones sous l'emploi d'autres méthodes de réduction et en opérant sous différentes conditions (chauffage dans différents solvants, utilisation de composés déshydratants etc...).

REFERENCES

1. Marlic, C.A., Motamed, S., and Quinn, B., *J. Org. Chem*, 60, **(1995)**, 3365
2. Kock, E., *Chem. Ber*, 20, **(1887)**, 1567
3. Doxsee, K.M., Figel, M., Stewart K.D., Canary, J.W., Knobler, C.B., Cram, D.J., and Am, J., *Chem. Soc*, 109, **(1987)** 3098
4. Burawoy, A., and Critchley, J.P., *Tetrahedron*, 5, **(1959)** 340.
5. Banik, B.K., Mukhopadhyay, C., Venkattman, M.S., and Becker, F.F., *Tetrahedron Lett*, 39, **(1998)**, 7243
6. Cho, Y.S., Jun, B.K., Kim, S., Cha, J.H., Pae, A.N., Koh, H.Y., Chang, M.H., and Han, S.Y., *Bull. Korean Chem. Soc*, 24, **(2003)**, 653
7. Liu, Y., Lu, Y., Prashad, M., Repič, O., and Blacklock, T.J., *Adv. Synth. Catal*, 347, **(2005)**, 217
8. Martin, E.L., *Org. Synth. Coll. II*, **(1943)**, 501
9. Nagaraja, D., and Pasha, M.A., *Tetrahedron Lett*, 40, **(1999)**, 7855
10. Shundberg, R., and Pitts, W., *J. Org. Chem*, 56, **(1991)**, 3048
11. Lee, H.Y., and An, M., *Bull. Korean Chem. Soc*, 25, **(2004)**, 1717
12. Iyer, S., and Kulkarni G.M., *Synth. Commun*, 34, **(2004)**, 721
13. Bellamy, F.D., and Ou, K., *Tetrahedron Lett*, 25, **(1984)**, 839
14. Vass, A., Dudar, J., and Varma, R.S., *Tetrahedron Lett*, 42, **(2001)**, 5347
15. Gowda, S., and Gowda, D.C., *Ind. J. Chem*, 42B, **(2003)**, 180
16. George, J., and Chandrasekaran, S., *Synth. Commun*, 13, **(1983)**, 495
17. Meshram, H.M., Ganesh, Y.S.S., Sekhar, K.C., and Yadav, J.S., *Synlett*, **(2000)**, 993
18. Sadavarte, V.S., Swami, S.S., and Desai, D.G., *Synth. Commun*, 28, **(1998)**, 1139
19. Ram, S., and Ehrenkauf, R.E., *Tetrahedron Lett*, 25, **(1984)**, 3415
20. Srinivasa, G.R., Abiraj, K., and Gowda, D.C., *Ind. J. Chem*, 42B, **(2003)**, 2882

21. Gowda, D.C., Gowda, A.S.P., and Baba, A.R., *Synth. Commun*, 30, **(2000)**, 2889
22. Yuste, F., Saldana, M., and Walls, F., *Tetrahedron Lett*, 23, **(1982)**, 147
23. Babler, J.H., and Sarussi, S.J., *Synth. Commun*, 11, **(1981)**, 925
24. Hoogenraad, M., van der Linden, J.B., Smith, A.A., Hughes, B., Derrick, A.M., Harris, L.J., Higginson, P.D., and Pettman, A.J., *Org. Process Res. Dev*, 8, **(2004)**, 469
25. Viktor, M., Ilavsky, D., and Salon, J., *Molecules*, 2, **(1997)**, M13
26. Chen, B.C., Hynes, J., Jr., Pandit, C.R., Zhao, R., Skoumbourdis, A.P., Wu, H., Sundeen, J. E., and Leftheris, K., *Heterocycles*, 55, **(2001)**, 951–960
27. Zhang, Z.; Yang, Z.; Meanwell, N.A.; Kadow, J.F.; and Wang, T.J. *Org. Chem*, 67, **(2002)**, 2345–2347
28. Crotti, C., Cenini, S., Rindone, B., Tollari, S., and Demartin, F., *J.Chem.Soc., Chem.Commun*, **(1986)**, 784
29. He, F., Bo, Y., Altom, J.D., and Corey, E.J., *J. Am. Chem. Soc*, 121, **(1999)**, 6771
30. Abireimov, K. B., Mukhamedov, N. S., Aiymbetov, M. Zh., and Shakhidoyatov, Kh. M., *Chemistry of heterocyclic Compounds*, 46, **(2010)**, 941
31. Clark, C.I., White, J.M., Kelley, D.P., Martin, R.F., and Lobachevsky, P. *Aust. J. Chem.*, 51, **(1998)**, 243
32. Singh, V., Kanojiya, S., and Batra, Sanjay., *Tetrahedron*, 62, **(2006)**, 10100–10110
33. Begunov, R.S., Ryzvanovich, G.A., and Nozdracheva, O. I., *Mendeleev commun*, 16(2), **(2006)**, 119-120
34. Knochel, P., and Seebach, D., *Trtrahedron Lett.*, 23, **(1982)**, 3897
35. Jayapradha, S. R. and Muthusubramanian, S., *Indian Journal of Chemistry*, 46B, **(2007)**, 1645
36. Nyffenegger, C., Pasquinet, E., Suzenet, F., Poullain, D., Jarry, C, Léger, J.M., and Guillaumet, G., *Tetrahedron*, 64, **(2008)**, 9567–9573
37. Kraus, G.A., and Selvakumar, N., *Synlett*, **(1998)**, 845
38. Kamal M. D., and Bakr, F.A, *ARKIVOC*, **(2010)**, 333-389
39. Hubbard, J.W., Piegols, A.M., and Söderberg, B.C.G., *Tetrahedron*, 63, **(2007)**, 7077

40. Maegalla, S.K., Stevens, G.J., McQueen, C.A., Chen, A.Y., Yu, C., F Liu, L., Barrows, L.R., and LaVoie, E. J., *J. Med. Chem.* 37, (1994), 3434
41. Diana, P., Stagno, A., Barraja, P., Montalbano, A., Martorana, A., Carbone, A., and cirrincione, *ARKIVOC*, (2009), 177
42. Tkachenko, Yu. N., Tsupark, E. B., and Pozharkii, A. F., *Chemistry of heterocyclic Compounds*, Vol. 36, N°3, (2000), 307
43. Krapivko, A.P., Savitkina, E. A., Kuanu , A, Antares, A., Astakhov, A. and Varlamov, A. V., *Chemistry of heterocyclic Compounds*, Vol. 32, N°3, (1996), 290
44. Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev*, 110, (2010), 4489-4497
45. Bräse, S., Gil, C., and Knepper, K., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, (2002) 2415 - 2437
46. Popowycz, F., Merourb, J-Y., and Benoît, J., *Tetrahedron* ,63, (2007), 8689–8707
47. Yamawaki, K., Nomura T., Yasukata T., Uotani K., Miwa H., Takeda K., Nishitani Y., *Bioorg. Med. Chem*,15, (2007), 6716
48. Guillard, J., Decrop, M., Gallay, N., Espanel, C., Boissier, E., Heraultb, O., and Viaud-Massuarda, M-C., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, (2007), 1934–1937
49. Štarha, P., Trávníček, Z., Popa, A., Popa, I., Muchová, T., and Brabec V., *Journal of Inorganic Biochemistry*, (2012), 1-30
50. Koolman H., Heinrich T., Böttcher H., Rautenberg W., Reggelin M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, (2009), 1879– 82
51. McGrath, M. E.; Sprengeler, P. A.; Hirschbein, B.; Somoza, J. R.; Lehoux, I.; Jane, J. W.; Gjerstad, E.; Graupe, M.; Estiarte, A.; Venkataramani, C.; Liu, Y.; Yee, R.; Ho, J. D.; Green, M. J.; Lee, C.-S.; Liu, L.; Tai, V.; Spencer, J.; Sperandio, D.; and Katz, B. A. *Biochemistry* 45, (2006), 5964–5973
52. Cirillo, P. F.; Hammach, A.; and Regan, J. R., Appl. Int. WO 032989, 2003; *Chem. Abstr*, 138, (2003), 338157
53. Filla S.A., Mathes B.M., Johnson K.W., Phebus L.A., Cohen M.L., Nelson D.L., Zgombick J.M., Erickson J.A., Schenck K.W., Wainscott D.B., Branchek T.A., and Schaus J.M., *J. Med. Chem*, 46, (2003), 3060-71
54. Dunn R., Xie W., Tehim A. *et al.* PCT Pat. Appl. WO 2009023844, (2009).

55. Ueda, Y.; Connolly, T. P.; Kadow, J. F.; Meanwell, N. A.; Wang, T.; Chen, C.-P. H.; Yeung, K.-S.; Zhang, Z.; Leahy, D. K.; Pack, S. K.; Soundararajan, N.; Sirard, P.; Levesque, K.; and Thoraval, D., U.S. Patent Appl. 209,246, 2005; *Chem. Abstr*, 143, **(2005)**,306343
56. Sui, Z.; Zhang, X.; Li, X., (Janssen Pharmaceutica N.V., Belg.), *Be. Pat.*, WO 2006/047017 A1, 2006; *Chem. Abstr.*, 144, **(2006)**, 450694
57. Zhang, X.; and Li, X (Janssen Pharmaceutica N.V., Belg.), *Be. Pat.*, WO 2006/034090, 2006; *Chem. Abstr*, 144, **(2006)**, 331423
58. Kameshwara Rao, V., Chhikara, B.S., Shirazi, A.N, Tiwari, R., Parang, K., Kumar, A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21, **(2011)**, 3511–3514
59. Butera, J.A., Antane, S.A., Hirth B., Lennox, J.R., Sheldon, J.H., Norton, N.W., Warga, D., and Argentieri, T. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, **(2001)**, 2093
60. Sacchi, A.; Laneri, S.; Arena, F.; Abignente, E.; Gallitelli, M.; Damico, M.; Filippelli, W.; and Rossi, F., *Eur. J. Med. Chem*, 34, **(1999)**, 1003
61. Matyus, P.; Barlin, G.B.; Harrison, P.W.; Wong, M.G.; and Davies, L.P. *Aus. J. Chem.* 49, **(1996)**, 435
62. Dumas, J.; and Sherer, B., PCT Int. Appl., WO 2009027733 A1 20090305, 2009. *Chem. Abstr.* 150, **(2009)**, 283062
63. Hamdouchi, C.; Sanchez-Martinez, C.; Gruber, J.; del Prado, M.; Lopez, J.; Rubio, A.; and Heinz, B. A., *J. Med. Chem.* 2003, 46, 4333
64. Barbosa, H. J.; Collins, E. A.; Hamdouchi, C.; Hembre, E. J.; Hipskind, P. A.; Johnston, R. D.; Lu, J.; Rupp, M. J.; Takakuwa, T.; and Thompson, R. C . PCT Int. Appl. WO 2006102194, 2006. *Chem. Abstr*, 145, **(2006)**, 419159
65. Burnier, P.; Chiang, Y.; Cote-des-Combes, S.; Li, A. T.; and Puech, F. PCT Int. Appl. WO 2009037394, 2009. *Chem. Abstr*, 150, **(2009)**, 374547
66. Nagatoshi, N., Masataka, H., Masaki, O., and Masahiro, A., *Tetrahedron*, 65, **(2009)**, 7403–7407
67. Arrault, A., Touzeau, F., Guillaumet, G., Léger, J-M., Jarry, C., and Mérour, J-Y, *Tetrahedron*, 58, **(2002)**, 8145–8152
68. Jeffery M.W., Bjorn, C.G. Soderberg, J.T., Novruz, G.A., and Mathew, T.H., *Tetrahedron*, 64, **(2008)**, 9675–9684
69. Fang, S., Xuan, Z., and Daqing, S., *Tetrahedron Letters*, 52, **(2011)**, 5633–5635

70. Bunce, R.A., Herron, D.M., and Ackerman, M.L. *J.Org.Chem.*, 65, **(2000)**, 2847
71. Kurkin, A.V., Bulkhryakov, K.V., and Yurovskaya, M.A., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 45, 2, **(2009)**, 188
72. Yong, S.R., Ung, A.T., Pyne, S.G., Skeltonb, B.W., and Whiteb, A.H., *Tetrahedron*, 63, **(2007)**, 1191–1199
73. Vlaskina, A.V., and Perevalov, V. P., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 42, **(2006)**, 1046
74. Khodja, M., Moulay, S., Boutoumi, H. and Wilde, H., *Heteroatom Chemistry*, 17, **(2006)**, 166.
75. Andaloussi, M., Moreau, E., Chavignon, O and Teulade, J.C., *Tetrahedron Letters*, 48, **(2007)**, 8392–8395
76. Blanchard, S., Grig-Alexa¹, I., Patriciu, O-I., Fînaru, A., and Guillaumet, G., *ISSN 1582-540X*, 11 (1), **(2010)**, 45 – 65
77. Li, D., Zhao, R.A., and LaVoie, E.J., *J.Org.Chem.* 56, **(2000)**, 2802
78. Dawood, K. M., and Abdel-Wahabb, B.F., *ARKIVOC*, **(2010)** 333-389
79. Colacino, E., André, C., Martinez, J., and Lamaty, F., *Tetrahedron Letters*, 49, **(2008)**, 4953–4955
80. Ramesh, C., Rama Raju, B., Kavala, V., Kuo C-W., and Yao, C-F., *Tetrahedron*, (2011), 67, 1187-1192
81. Borah, H.; Prajapati, D.; Sandhu, J.; and Ghosh, A. *Tetrahedron Lett*, 35, **(1994)**, 3167–3170
82. Insuasty, B.A., Torres, H., Quiroga, J., Abonia, R., Rodriguez, R., Noguerras, R., Sanchez, M., Saitz, A., Alvarez, S. L., and Zacchino, S. A., *J. Chil. Chem. Soc*, 51, **(2006)**, 927
83. Valderrama, J. A., Pessoa-Mahana, H., Sarras, G., and Tapia, R., *Heterocycles*, 51, **(1999)**, 2193
84. Mekheimer, R.A., Eltaib A. A., and Sadek, K.U., *Tetrahedron*, 68, **(2012)**, 1637-1667
85. Sangwan, K. N.; Kelkar, K.; Prabhakar, M.; Rastogi, N. S.; and Anand, N., *Indian J. Chem., Sect. B: Org Chem. Incl. Med. Chem.*, 24B, **(1985)**, 639
86. Ramesh, C., Kavala, V., Kuo, C-W., and Yao, C-F., *Tetrahedron Letters*, 51, **(2010)**, 5234–5237

87. Hubbard, J.W., Piegols, A.M., and Söderberg, B.C.G., *Tetrahedron*, 63, **(2007)**, 7077-7085
88. Ángel, J., Martín, J., Blanco, M., Pascual-Alfonso, E., Avendaño, C., and Menéndez, J.C., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, **(2001)**, 1807–1814
89. Denny, W.A., Wilson, W.R., Ware, D.C., Atwell, G.J., Milbank, J.B., Stevenson, R.J., *U.S Patent* 7064117 **(2006)**.
90. Hazra, A., Mondal, S., Maity, A., Naskar, S., Saha, P., Paira, R., Sahu, K.B., Paira, P., Ghosh, S., Sinha, C., Samanta, A., Banerjee, S., and Mondal, N.B., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, **(2011)**, 2132-2140
91. Eswaran, S., Adhikari, A., Chowdhury, I., Pal, N., and Thomas, K.D., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, **(2010)**, 3374-3383
92. Shiraki, H.; Kozar, M. P.; Mlelndez, V.; Hudson, T. H.; Ohrt, C.; Magill, A. J.; and Lin, A. J., *J. Med. Chem*, 54, **(2011)**, 131
93. Muruganantham, N., Sivakumar, R., Anbalagan, N., Gunasekaran, V., and Leonard, J.T., *Biol. Pharm. Bull*, 27, **(2004)**, 1683–1687,
94. Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V.P., and Giles, D., *Eur. J. Med. Chem*, 42, **(2007)** 823–840
95. Narsinh, D.; and Anamik, S. *Ind. J. Pharm. Sci*, 63, **(2001)**, 211
96. Harmenberg, J.; Akesson-Johansson, A.; Greaslund, A.; Malmfors, T.; Bergman, J.; Wahren, B.; Akerfeldt, S.; Lundblad, L.; and Cox, S., *Antiviral Res*, 15, **(1991)**, 193
97. Tandon, V.K., Yadav, D.B., Maurya, H.K., Chaturvedib, A.K. and Shuklab, P.K., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, **(2006)**, 6120–6126
98. Deng ,Y.; Zhou, X.; Desmoulin, K. S.; Wu, J.; Cherian, C.; Hou, Z.; Matherly, H. L.; and Gangjee, A., *J.Med. Chem*, 52, **(2009)**, 2940–2951
99. Karkola, S.; Lilienkampf, A.; and Wähälä, K., *Chem.Med.Chem*, 3, (2008), 461
100. Brown, A. R.; Hermkens, P. H. H.; Ottenheijm, H. C. J.; and Rees, D. C., *Synlett*, **(1998)**, 817
101. van Muijlwijk-Koezen, J. E.; Timmerman, H.; van der Goot, H.; Menge, W. M.; Frijtag Von Drabbe Kunzel, J.; de Groote,M.; Ijzerman, A. P., *J. Med. Chem*. 43, **(2000)**, 2227

102. Stefanśka, B., Arciemiuł, M., Bontemps Gracz, M.M., , Agnieszka Kupiec, M. D., Martellib, S., and Borowska, E., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11, **(2003)**, 561–572
103. Stanczak, A.; Ochocki, Z.; and Pakulska, W., *Pharmazie*, 53, **(1998)**, 834
104. Belmont, P., Bosson, J., Godet,T., and Tiano, M., *anticancer agents in Med. Chem*, 7, **(2007)**, 139-169
105. Hamlin, K. E.; Weston, A. W.; Fischer, F. E.; and Michaels, Jr. R. J., *J. Am. Chem. Soc.* **(1949)**
106. Rodriguez, R., (Miles Laboratories, Inc.), **(1973)**, US 3773951 19731120
107. Rodriguez, R., (Miles Laboratories, Inc.), **(1974)**, US 3790674 19740205
108. Andaloussi, M., Moreau E., Chavignon, O., and C. Teulade, J., *Tetrahedron Letters*, 48, **(2007)**, 8392–8395
109. Parvatkara, P. T., Parameswarana, P.S., and Tilveb S. G., , *Tetrahedron letters*,48, 7870-7872
110. M. Khoja, D. Sicker and H. Wilde, *Heterocycles*, 37, **(1994)**, 401
111. N. Ono, *the Nitro Group in Organic synthesis*, **(2001)**, 302
112. Dalla Via, L.; Gia, O.; Marciani Magno, S.; Da Settimo, A.; Maria Marini, A.; Primofiore, G.; Da Settimo, F.; and Salerno, S., *Il Farmaco*, 56, **(2001)**, 159-167
113. Carpenter, R.D., Lam, K. S., Kurth, M. J., *J. Org. Chem*, 72, **(2007)**, 284-287
114. Via, L.D., Gia, O., Mango, S.M., Settimo, A.D., Marini, A.M., Primofiore, G., Settimo, F.D.A., Salerno, S., *Farmaco*, 56, **(2001)**, 159–167
115. Insuasty, B.A., Torres, H., Quiroga, J., Abonia, R., Rodriguez, R., Nogueras, M., Sanchez, A., Saitz, C., Alvarez, S.L., Zacchino, S.A., Chil, J., *Chem. Soc*, 51, **(2006)**, 927–932
116. Galarcei, G.D., Foncea, R.E., Edwards, A.M., Pessomahana, H., Mahana, C.D.P., Ebenspergeri, R.A., *Biol. Res*, 41, **(2008)**, 43–50
117. Cimanga, K.; De Bruyne, T.; Pieters, L.; Vlietinck, A. J., *J. Nat. Prod.* 60, **(1997)**, 688
118. Kaczmarek, L.; Balicki, R.; Nantka-Namirski, P.; Peczyńska-Czoch, W.; Mordarski, M., *Arch. Pharm*, 321, **(1998)**, 463

119. Riechert-Krause, F., Eick, A., Grunert, R., Bednarski, P.J., Weisz, K., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21, **(2011)**, 2380–2383
120. Viswanathan, C. L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, **(2006)**, 2613– 2617
121. Mazu, T.K., Etukala, J.R., Jacob, M. R., Khan, S.I., Walker, L.A., Ablordeppey, S. Y., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, **(2011)**, 2378-2385
122. Dhanabal,T., Sangeetha, R., and Mohan, P. S., *Tetrahedron*, 62, **(2006)**, 6258–6263
123. Beauchard, A., Jaunet, A., Murillo, L., Baldeyrou, B., Lansiaux, A., Chérouvrier, J-R., Domona, L., Picot, L., Bailly, C., Besson, T., Thiéry, V., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, **(2009)**, 3858–3865
124. Etukala, J.R., Suresh Kumar, E.V.K., Ablordeppey, S.Y., *J. Heterocycl. Chem*, 45, **(2008)**, 507–511
125. Arzel, E.; Rocca, P.; Grellier, P.; Labaeid, M.; Frappier, F.; Gueritte, F.; Gaspard, C.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G. *J.Med. Chem*, 44, (2001), 949
126. Andaloussi, M., Moreau, E., Masurier, N., Lacroix, J., Gaudreault, R.C., Chezal, J-M., El Laghdach, A., Canitrot, D., Debiton, E., Teulade J-C, Chavignon, O., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, **(2008)**, 2505-2517
127. Masurier, N., Debiton, E., Jacquemet, A., Bussière, A., Chezal J-M, Ollivier, A., Tétégan, D, Andaloussi, M., Galmier, M-J., Lacroix, J., Canitrot, D., Teulade, J-C., Gaudreault, R.C., Chavignon, O., Moreau, E., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 52, **(2012)**, 137-150
128. Madani, H., Thompson, A.S., and Threadgill, M.D., *Tetrahedron*, 58, (2002), 8107–8111
129. Thurston, D.E, and Bose, D.S.. *chem..Rev*, 94, **(1994)**, 433
130. Kamal, A., Nararyan Reddy, B.S., Praveen Reddy, B.S., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol 7, Issue 14, **(1997)**, 1825-1828
131. Weber, K. H., Bauer, A., Hauptmann, K. H., *Liebigs Ann. Chem.*, **(1972)**, 128
132. Stroganova, T. A. and Vasilin, V. K., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 45, **(2009)**, 1151
133. Bertelli, L., Biagi, G., Giorgi, I., Livi, O., Manera, C., Scartoni, V., Martini, C., Giannaccini, G., Trincavelli, L., Luigi Barili, P., *Il Farmaco*, 53, **(1998)**, 305–311

134. Singh, V., Hutait, S., and Batra, S., *Eur. J. Org. Chem.*, (**2009**), 3454
135. Antonow, D., Jenkins, T.C., Howarda, P.W. and Thurston, D.E., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, (**2007**), 3041–3053
136. Younes, E.A., Hussein, A.Q., May, M.A. and Fronczek, F.R., *ARKIVOC*, (**2011**), 322
137. Adamo, M.F.A., Duffy, E.F., Donatib, D., and Sarti Fantonic, P., *Tetrahedron*, 63, (**2007**), 2684–2688
138. Rajanarendar, E. , Nagi Reddy, M., Rama Murthy, K., Surendar, P., Reddy, R.N., Reddy, Y.N., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, (**2012**), 149–153
139. Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer, L.; Kunick, C., *J. Med. Chem.*, 42, (**1999**), 2909
140. Qiao, Z., Wang, W., Wang, L., Wenb, D., Zhao., Wanga, Q., Meng, Q., Chen G., Wub, Y., Zhou, H., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21, (**2011**), 6389–6392
141. Ben-Cherif, W., Gharbi, R., Sebai, H., Dridi, D., Boughattas, N.A., Ben-Attia, M., *C. R. Biologies*, 333, (**2010**), 214–219
142. Drabczy_nska, A., Yuzlenko, O., Köse, M., Paskaleva, M., Schiedel, A.C., Karolak-Wojciechowska, J., Handzlik, J., Karcz, T., Kuder, K., Müller, C.E., Kie_c-Kononowicz, K., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, (**2011**) 3590-3607
143. Davidson, J. R., *J. Clin. Psychiatry*, (**2001**), 62 (Suppl.), 46
144. McCall, W. V., *J. Clin. Psychiatry*, (**2001**), 62 (Suppl.), 27
145. Larpent, J. P. Listeria., *Technique et documentation, Lavoisier*, Paris, France (**2004**)
146. Image 8. http://www.Universityofcalifornia.Edu/Everyday/Agriculture/Images/e_Coli. Jpg 2008
147. Moumile, Z.JR.K., *Service de microbiologie hygiène, CHU Necker Enfants malades*
148. Kaper, J.B., P.Nataro, J., Mobley, H.L.T., *Nature Reviews Microbiology*, 2, (**2004**), 123-140
149. Whitt, DD, Salyers, AA. *Bacterial Pathogenesis a Molecular Approach*, (**2002**)

150. http://pharmtox.free.fr/pharmacie/antibacteriens/Presentation-long/page_01.htm
151. Cahagnier, B., *Collection Sciences et Technique, Technique et documentation, Lavoisier*, Paris, France **(1998)**
152. Balchin, M.L., Hart, S.L et coll, *Phytothérapie. Research*, Vol 14, **(2000)**, 623
153. imgres?imgurl=http://findmeacure.com/wp-content/uploads/2011/08/candida-albicans.gif
154. Gourama, H., Bullerman, L.B., *J.Food Prot*,58, **(1995)**, 1395-1404
155. <http://www.aspergillusflavus.org/>
156. Mckeehan, W. L., Mckeehan, K. A., *Biosci. Rep*, **(1981)**, 661
157. Schmit, S., thèse, institut de chimie organique, université de Leipzig, **(1988)**
158. Hartenstein, H., thèse, institut de chimie organique, université de Leipzig, **(1990)**
159. Lorette, N. B., J. Brown, H., *J. Org. Chem.* 24, **(1959)**, 809
160. Lewis, A. and Shepherd, R.G., *J.Heterocyclic Chemistry*, 8, **(1971)**, 41
161. Celiktas, O.Y., Hames Kocabas, E.E., Bedir, E., Vardar Sukan, F., Ozek, T., Baser, K.H.C. *Food Chem*, 100, **(2007)**, 553- 559
162. Sacchetti, G., Maietti, S., Muzzoli, M., Scaglianti, M., Manfredini, S., Radice, M., Bruni, R; *Food Chem*, 91, **(2005)**, 621-632.