

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCÉDES

Spécialité : Matériaux et Produits Organiques Industriels

Intitulé du mémoire

**Synthèse de nouveaux dérivés de pyrazole
par cyclisation réductive**

Présenté par :

Encadré par :

BEN AHMED fatmazohra Professeur : KHODJA Mohamed

SAHEL chaimaa Co-promoteur: LETTREUCH Hichem

Année universitaire 2017/2018

RESUME

Les 3-méthyl-et 2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles peuvent exister sous deux configurations diastéréoisomères de la forme (*E*) et (*Z*).

Ces composés ont été synthétisés pour la première fois par condensation de l'acétylédicarboxylate de dialkyles avec le 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine et le 2,4-dinitrophénylhydrazine.

Le (*E/E*)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle a été synthétisé par condensation de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène avec l'acétylédicarboxylate de diméthyle.

L'hydrogénation catalytique de (*E*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles mène seulement au produit aminé correspondant.

La réduction de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle par la même méthode a donné un produit dont une première caractérisation seulement par FT-IR, pourrait s'agir d'une cyclisation.

Concernant le (*E/E*)-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle ;aussi ;une cyclisation réductive menant au dérivé pyrazolique est probable d'après une première caractérisation IR. Une confirmation de structure est obligatoire par les méthodes de caractérisation avancés.

Tous les composés synthétisés ont été caractérisés par leurs points de fusion et par la spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier.

Mots clés : acétylédicarboxylate, hydrazones, hydrogénation catalytique, réduction.

ABSTRACT

The dialkyl 3-methyl-2,4-dinitrophenylhydrazonooxaloacetate may exist in two diastereoisomeric configurations of the forms (*E*) and (*Z*) .

These compounds were synthesized for the first time by condensation of the dialkyl acetylene dicarboxylate with 5-methyl-2-nitrophenylhydrazine and 2,4-dinitrophenylhydrazine.

Dimethyl (*E/E*) -2-nitrophenylhydrazonooxaloacetate was synthesized by condensation of 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzene with dimethyl acetylene dicarboxylate.

The catalytic hydrogenation of dialkyl(*E*) -2,4-dinitrophenylhydrazonooxaloacetate leads only to the corresponding amino product.

The reduction of dimethyl 5-methyl-2-nitrophenylhydrazonooxaloacetate by the same method gave a product whose first characterization only by FT-IR, could be a cyclization.

Concerning dimethyl (*E/E*)-2-nitrophenylhydrazonooxaloacetate

All synthesized compounds were characterized by their melting points and by Fourier transform infrared spectrometry.

Key words: acetylene dicarboxylate, hydrazones, catalytic hydrogenation, reduction

Dédicaces.

Je dédie le présent mémoire à ma tendre mère et mon cher père Pour leur affection et pour leur encouragement et soutien tout le long de mes études.

Je dédie ce mémoire à Mes frères Zoubir, Abed et Younes

Tous mes amie surtout Chaimaa, Djamila, hind .hanadi

Tous mes collègues de la faculté

Ainsi à tous ceux qui me sont chers

Chacun par son nom.

Fatma zohraa

Dédicaces

Aux êtres les plus précieux au monde, qui sont le secret de mon existence, qui m'ont donné leur amour, leur tendresse et soutien ; ce mémoire est le fruit de leur seule patience : Maman et Ma sœur.

Je dédie ce modeste travail

A ma chère mère, est très difficile de choisir les termes adéquats pour t'exprimer mon amour et mon respect. Que Dieu te garde en bonne santé, j'espère que je serai toujours à la hauteur de tes aspirations.

A mon cher grand père, je n'oublie jamais ses sacrifices. Ce travail n'est que le fruit de son soutien, de son encouragement, de ses prières, de son amour profond.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorde-le bonheur, la santé, longévité et bonheur.

A ma chère sœur Hafsa, tu es mon repère dans cette vie, sans ta présence je ne serais jamais arrivé là.

A toutes la famille, Sahel, ghanem.et mes cousines, Imen ,Wafae , Sabah.

A toutes mes amies, Houda, Merièmè, Yacmine et Imen.

A ma chère binôme Fatima Zohera.

*A toute la promotion MPOI 2018
A toutes et tous que j'aime et qui m'aiment
Sahel Chaimaa*

Remerciement

On voudrait tout d'abord exprimer toute notre gratitude envers ALLAH, de nous avoir donné la force et le courage d'effectuer ce projet de fin d'étude.

On voudrait ensuite remercier nos familles pour nous avoir laissé libre de choisir la voie qu'on voulait suivre.

Nous tenons à exprimer notre grande gratitude et notre profonde reconnaissance notre promoteur Pr KHODJA pour ces efforts et son aide et ses encouragements ainsi son accueil au sien de son laboratoire, et qui nous a suivi au cours de la préparation du projet de fin d'étude.

On voudrait adresser nos remerciements aux membres des jurys, président et rapporteurs pour avoir accepté de juger notre travail de thèse, je vous remercie également pour vos conseils et remarques pertinentes.

J'adresse également mes remerciements aux doctorants du département de génie des procédés, en particulier Mr LETREUCH, Mlle CHEURFA.

Enfin nous ne saurions oublier notre famille proche ainsi que nos amis pour l'intérêt qu'ils ont toujours porté à notre travail.

Liste des abréviations

P_f : point de fusion

R_t : rendement

M_w : micro-onde

M : masse molaire

Hal : Hallogène

THF : tétrahydrofurane

EtOH : éthanol

MeOH : méthanol

Me: méthyle

Br: Brome

Cl: chlore

Fe: fer

Zn: zenc

Ph : phenyl

Liste des schémas

Schéma 1.1 : préparation de 4 <i>H</i> -pyrazolo [1,5- <i>a</i>] benzimidazoles	17
Schéma 1.2 : préparation de benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]bis(1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>b</i>]pyrazoles)	18
Schéma 1.3 : : préparation de 8,13-dihydro-7 <i>H</i> -indolo [2',3':3,4] pyrido [1,2- <i>b</i>]indazole	19
Schéma 1.4 : préparation de benzimidazole substitué	19
Schéma 1.5 : préparation de 2-Méthoxy-9 <i>H</i> -carbazole	20
Schéma 1.6 : préparation de de 2-méthylindolines oxygénées	20
Schéma 1.7 : préparation de nouveaux dérivés benzimidazoles	21
Schéma 1.8 : préparation de 1,3-diméthyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidine-2,4(3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dione	21
Schéma 1.9 : préparation de dérivé 6,7-diméthoxyindole	21
Schéma 1.10 : préparation des dérivés 3-méthyle et 3-phényl-1, 2,4-benzotriazine	22
Schéma 1.11 : préparation de (1,2,3,4-tétrahydroquinoxalin-2-yl)acétate d'éthyle	23
Schéma 1.12 : préparation de N-oxyde de quinoléine	23
Schéma 1.13 : préparation 3-éthoxycarbonylméthylène-3,4-dihydro-3-oxo-2 <i>H</i> -benzo-1,4-thiazine	23
Schéma 1.14 : préparation de 1,4-benzoxazine-3(4 <i>H</i>)-ones	24
Schéma 1.15 : préparation de 3-arylquinolin-4(1 <i>H</i>)-ones	24
Schéma 1.16 : préparation des dérivés 8-méthoxybenzo[<i>i</i>]phénanthridine	25
Schéma 1.17 : préparation de L'alcaloïde cryptotackieine : 6 <i>H</i> -indolo [2,3- <i>b</i>]quinoléine	25
Schéma 1.18 : : préparation de L'alcaloïde cryptotackieine : 6 <i>H</i> -indolo [2,3- <i>b</i>]quinoléine	26
Schéma 1.19 : préparation de 7,8-diméthoxy-1,5-dihydropyrrolo [4,3,2-]quinoléin-4(3 <i>H</i>)one	26
Schéma 1.20 : préparation de 1,2,3-triazolo [1,5- <i>a</i>] quinoxaline	27
Schéma 1.21 : préparation des dérivés pyridazino [1,6- <i>a</i>]benzimidazoles	27
Schéma 1.22 : préparation des dérivés pyrrolo [2,1- <i>C</i>][1,4] benzodiazépine	28

Schéma 1.23 : préparation de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-5-one	28
Schéma 1.24 : préparation de 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4 <i>H</i> [1,4] diazepino[5,6- <i>b</i>]quinoléine-4-carboxamide	29
Schéma 1.25 : préparation de dérivé pyrazolo [1,4] benzodiazepine	29
Schéma 1.26 : préparation de pyrazolo[4,3- <i>d</i>] azépine-3,7-dione	30
Schéma 1.27 : préparation de 4,5-dihydro-1 <i>H</i> -[1,4]diazepino[5,6- <i>b</i>]quinoline	30

Liste des figures

Figure 3.1: spectre IR de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine	30
Figure 3.2 : spectre IR de 2,4-dinitrophénylhydrazine	31
Figure 3.3 : spectre IR de 1, 3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène	33
Figure 3.4 : Spectre IR de (<i>E</i>)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle	34
Figure 3.5 : spectre IR de (<i>E</i>)-2,4dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diéthyle	36
Figure 3.6 : Spectre IR de (<i>Z</i>)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle	38
Figure 3.7 : spectre IR de Synthèse de (<i>E</i>)-5-méthyl-2-nitrophénylhydrazinooxaloacétate de diméthyle	42
Figure 3.8 : Spectre IR de (<i>E</i>)/(<i>E</i>)-4,6-dinitrophényloxaloacétate de diméthyle	43
Figure 3.9 : Spectre IR de (<i>E</i>)-2,4-diaminophényloxaloacétate de diméthyle	43
Figure 3.10 : Spectre IR de (<i>E</i>)-2,4-diaminophényloxaloacétate de diéthyle	44
Figure 3.11 : spectre IR de -1-(2-amino-5-méthylphényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle	44
Figure 3.12: Spectre IR de (<i>Z</i>) -2,4-diaminophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle	45
Figure 3.13 : Spectre IR de produit de cyclisation réductive de bishydrazoneméthylé.	45

Introduction Générale

La synthèse des systèmes hétérocycliques, est actuellement un axe de recherche important, non seulement de point de vue de la recherche fondamentale des hétérocycles, mais aussi en raison de l'élargissement des applications pratiques de ces composés.

Il est nécessaire de mettre au point de nouvelles méthodes et procédures pour construire facilement et rapidement des molécules complexes hétérocycliques à partir des précurseurs simples.

Les hétérocycles sont des composés cycliques dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone constituant le cycle sont remplacés par un hétéroatome, le plus souvent l'azote. Les hétérocycles azotés constituent un intérêt particulier, de part leurs divers modes de synthèse et pour leurs propriétés remarquables. Il existe un nombre très vaste d'hétérocycles, bon nombre d'entre eux étant les produits naturels ou connus comme vitamines, antibiotiques, alcaloïdes, hormones, drogues, colorants, agents stabilisants, inhibiteurs de corrosion, sensibilisateurs.

Ces motifs structuraux sont couramment rencontrés en synthèse organique. Ils sont très utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires et les maladies cancéreuses. Ces deux maladies constituent chez l'homme la première cause de mortalité, touchant chaque année de plus en plus de victimes.

Les travaux actuels pour la synthèse des molécules hétérocycliques vont éventuellement conduire vers des produits très diversifiés et des composés d'intérêt pharmaceutique et thérapeutique, par la mise en œuvre de réactifs simples et très peu coûteux et des procédures expérimentales commodes.

Le but de ce présent travail est donc d'essayer d'obtenir de nouveaux dérivés pyrazoles par cyclisation réductive à partir de 2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diéthyle et diméthyle.

A cet effet, les objectifs suivants ont été fixés pour la réalisation de ce travail :

- Synthèse et caractérisation des dérivés méthylés et nitrés de 2-nitrophénylhydrazine ainsi que le 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène.
- Synthèse et caractérisation des dérivés de 2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyles.
- Synthèse et caractérisation de bishydrazoneméthylé d'acétylénedicarboxylate
- Réduction des hydrazones obtenus par hydrogénation catalytique

Le présent mémoire comporte trois chapitres :

. Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur la synthèse des hétérocycles azotés par cyclisation réductive, des exemples choisis de la littérature de synthèse des hétérocycles à 5 membres (surtout les dérivés des pyrazoles), à 6 et 7 chaînons montrent l'intérêt de ce travail.

. Le deuxième chapitre, réservé à la partie expérimentale, décrit en détails les protocoles de tous les composés synthétisés et leurs caractéristiques.

Le troisième chapitre décrit les résultats et discussion. Il comporte la description des synthèses des composés, leurs caractérisations par les différentes méthodes physiques d'analyse avec interprétation des spectres infrarouge à transformée de Fourier.

. Enfin une conclusion présente les résultats obtenus au cours de ce travail.

Introduction

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

1 Réduction composés des nitrés

Pour la réduction des composés aromatiques nitrés dominent surtout les méthodes classiques de réduction. Réduction par le chlorure d'étain (SnCl_2) [1-3], par le bisulfite de sodium (NaHSO_3) [4-7] ou encore par le dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$).

Mais la réduction par hydrogénation catalytique sous l'emploi de PtO_2 [8,9] ou Pd/C [10,11] est la plus préférée vu qu'elle donne de hauts rendements.

2 Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive des composés nitrés

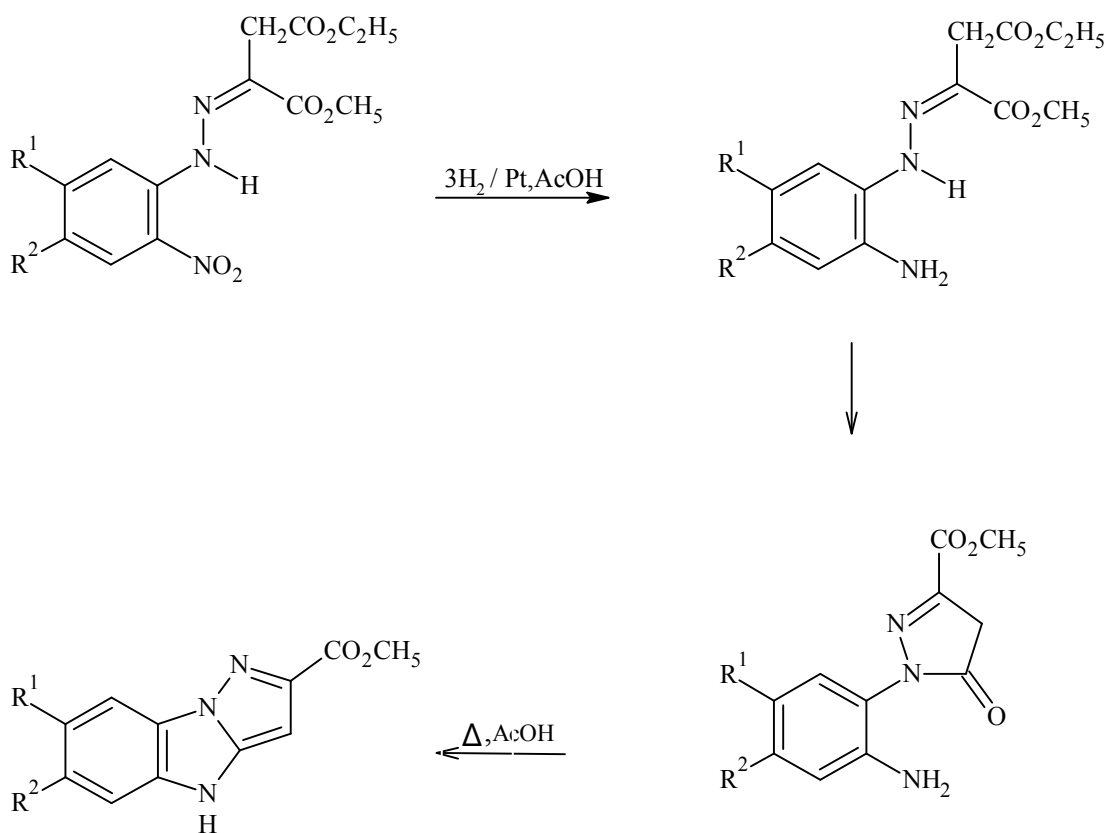
De nombreux hétérocycles azotés de 5, 6 et 7 atomes ont été et sont encore obtenus par cyclisation réductive.

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

Nous rapportons dans ce qui suit quelques exemples de cyclisation réductive.

2.1 Synthèse d'hétérocycles à cinq membres

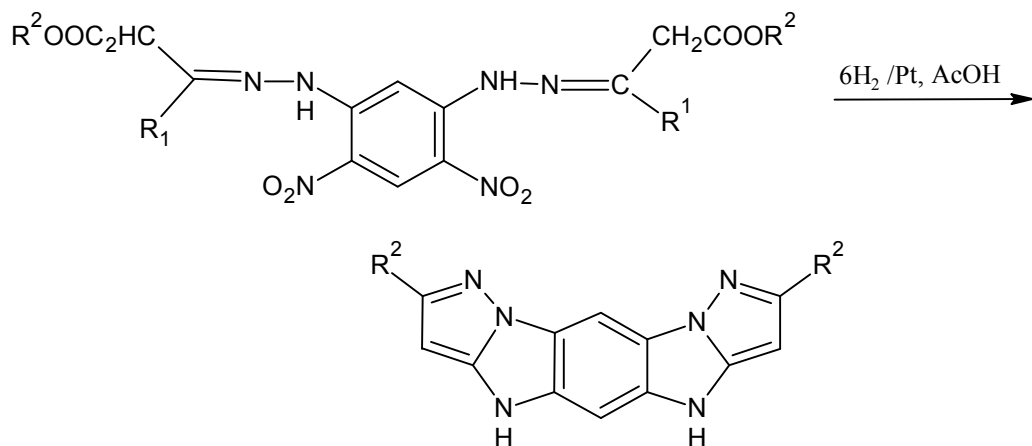
Les 4*H*-pyrazolo [1,5-*a*] benzimidazoles sont obtenus par cyclisation réductive à partir de 2-nitrophenylhydrazones des esters des acides 2-oxocarboxyliques [12].



R¹=R² = Hal, Alkyle , NHAc

Schéma 1.1 : préparation de 4*H*-pyrazolo [1,5-*a*] benzimidazoles

De même par cyclisation réductive à partir de 2,4-dinitrophényldihydrazone des esters de l'acide benzoylacétique, les benzo[1,2-*b* :5,4-*b'*]bis(1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazoles) sont synthétisés [13].



$R^1 = C_6H_5$

$R^2 = CH_3, C_2H_5$

Schéma 1.2 : préparation de benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]bis(1H-imidazo[1,2-*b*]pyrazoles)

La préparation de 8,13-dihydro-7*H*-indolo [2',3':3,4] pyrido [1,2-*b*]indazole par cyclisation réductive de 1-(2-nitrophényl)-4,9-dihydro-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indoles, en présence du réactif de titane de faible valence, a été développée. [14].

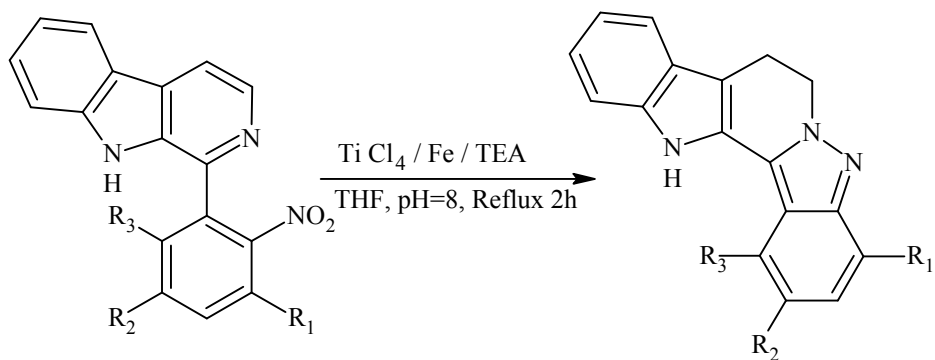


Schéma 1.3 : préparation de 8,13-dihydro-7*H*-indolo [2',3':3,4] pyrido [1,2-*b*]indazole

La synthèse du substitué benzimidazole à partir d'*o*-nitroaniline et d'aldéhydes aryles en présence de dithionite de sodium comme agent réducteur sous irradiation par micro-ondes est décrite. Les produits ont été obtenus avec d'excellents rendements, des temps de réaction courts et des conditions réactionnelles douces [15].

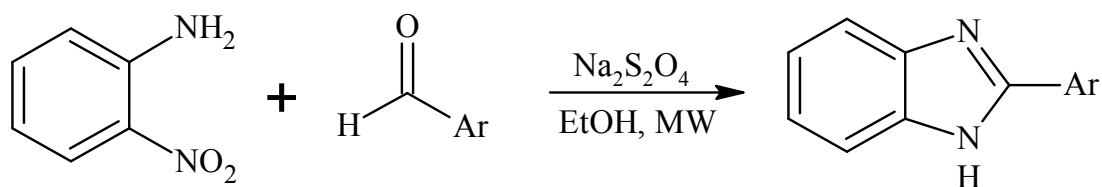


Schéma 1.4 : préparation de benzimidazole substitué

Une cyclisation réductive en deux étapes de 4-méthoxy-2-nitro-4,5-dihydro-[1,1-biphényl]-2(3*H*)-one a donné lieu au 2-Méthoxy-9*H*-carbazole en utilisant l'hydrogène en présence de nickel de Raney à température ambiante [16].

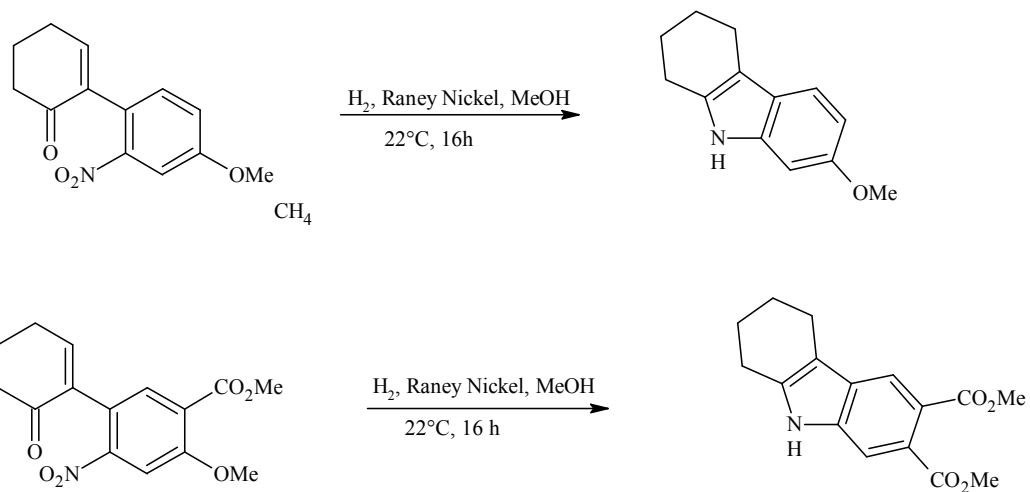
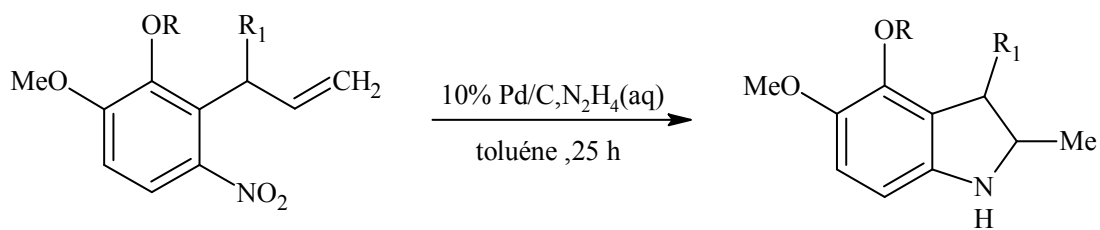


Schéma 1.5 : préparation de 2-Méthoxy-9H-carbazole

Une synthèse à haut rendement (84%) de 2-méthylindolines oxygénées est développée par une réduction du 2-allylnitrobenzène avec Pd/C (10%) comme catalyseur [17].



R= Me, isopropyl, n-butyl, cyclopropyl, n-octyl

R₁= H, Me

Schéma 1.6 : préparation de de 2-méthylindolines oxygénées

Récemment de nouveaux dérivés benzimidazoles doués d'une haute activité biologique sont obtenus, avec des rendements variables, à partir de l'ortho-aniline et des acides aliphatiques par cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide chlorhydrique [18].

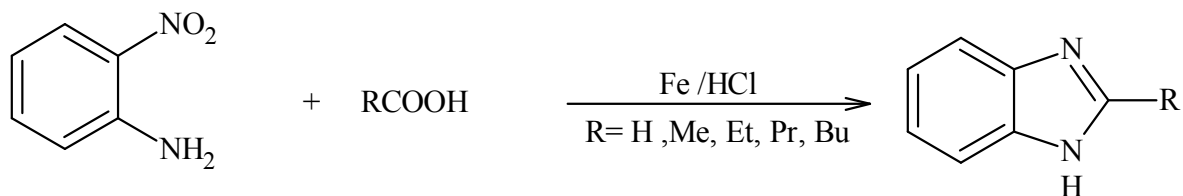


Schéma 1.7 : préparation de nouveaux dérivés benzimidazoles

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 [19].

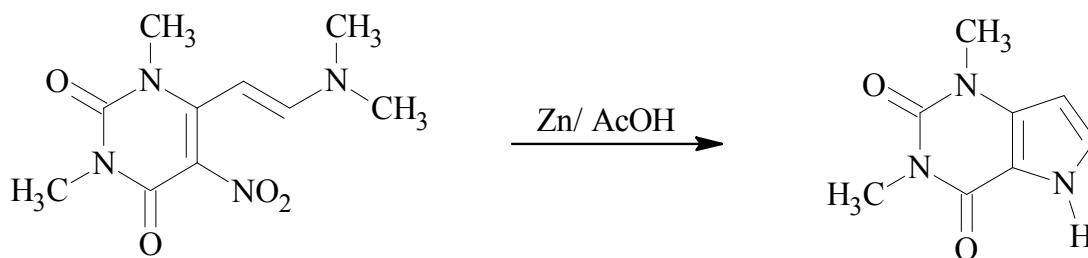


Schéma 1.8 : préparation de 1,3-diméthyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-2,4(3*H*,5*H*)-dione

Le dérivé 6,7-diméthoxyindole est accessible par cyclisation réductive, avec le fer et l'acide acétique, à partir du dérivé *o*-β-nitrostyrène [20].

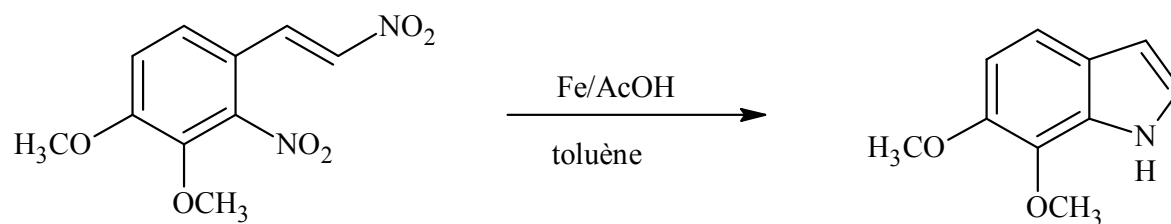


Schéma 1.9 : préparation de dérivé 6,7-diméthoxyindole

2.2 Synthèse d'hétérocycles à six membres

Les dérivés 3-méthyle et 3-phényl-1,2,4-benzotriazine sont obtenus par cyclisation réductive [21]

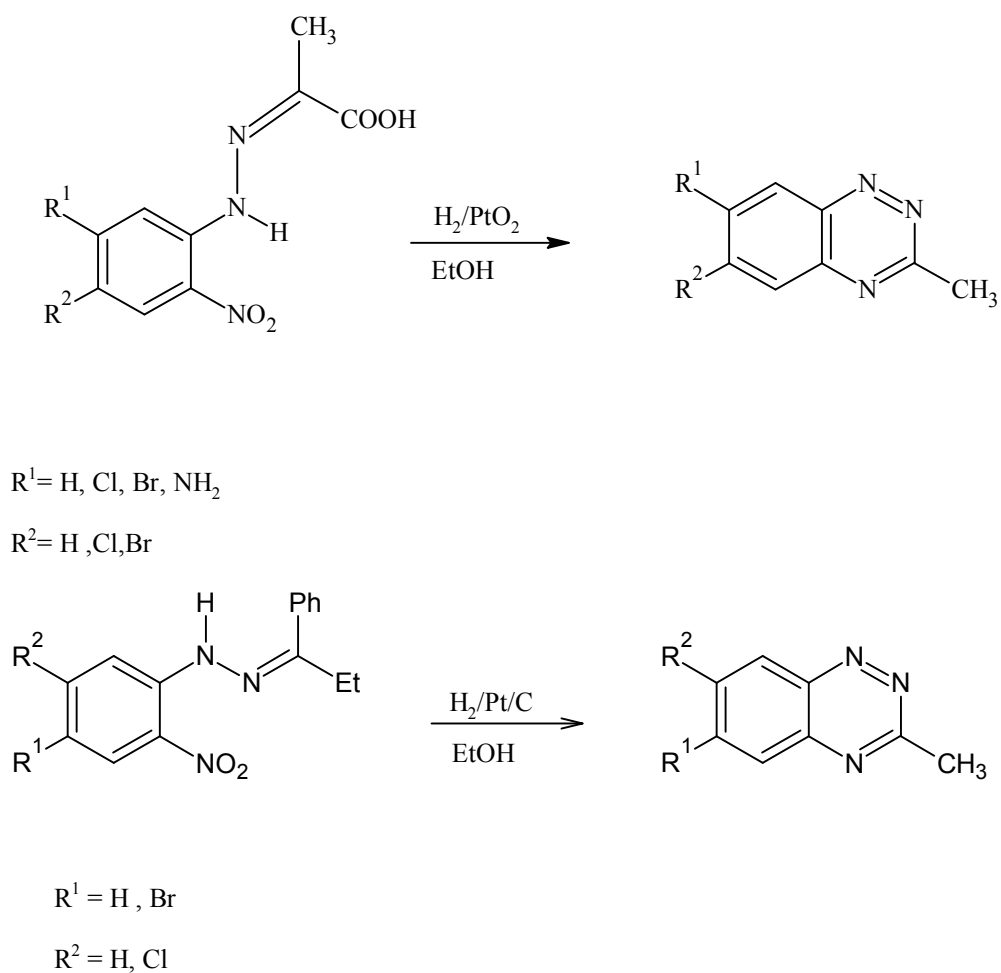


Schéma 1.10 : préparation des dérivés 3-méthyle et 3-phényl-1,2,4-benzotriazine

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% [22].

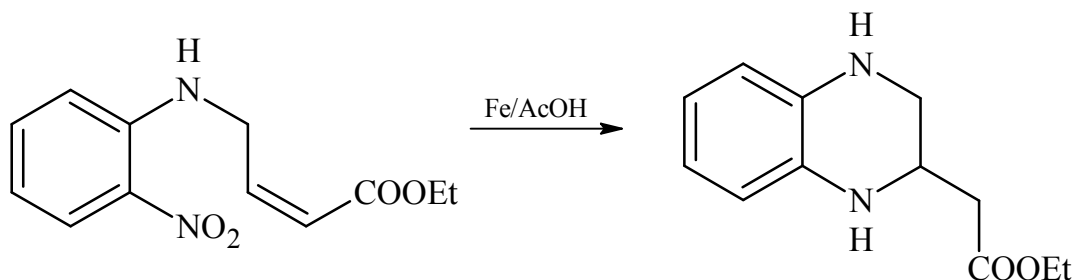
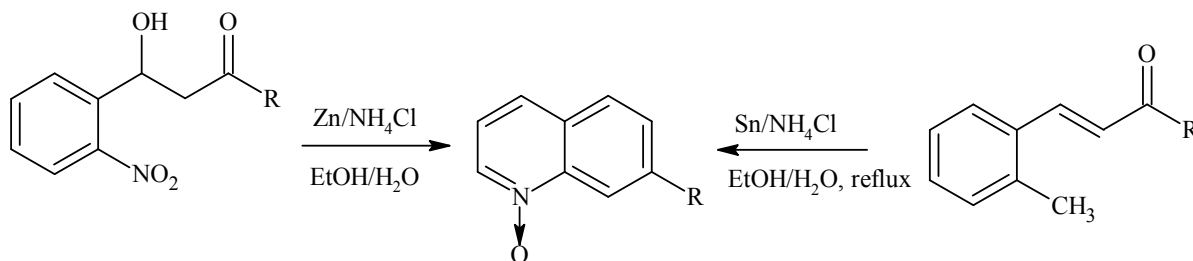


Schéma 1.11 :préparation de (1,2,3,4-tétrahydroquinoxalin-2-yl)acétate d'éthyle

La réaction de 2-nitrochalcone avec Sn / NH₄Cl dans du EtOH / H₂O au reflux a aussi donnée les N-oxyde de quinoléine avec un rendement dépassent 80% [23].



R=Me,Ph,Me-Ph,OMe-Ph, Cl-Ph

Schéma 1.12 : préparation de N-oxyde de quinoléine

Le 3-éthoxycarbonylméthylène-3,4-dihydro-3-oxo-2H-benzo-1,4-thiazine a été synthétisé par hydrogénation catalytique en utilisant le Nickel de Raney comme agent de réduction [24].

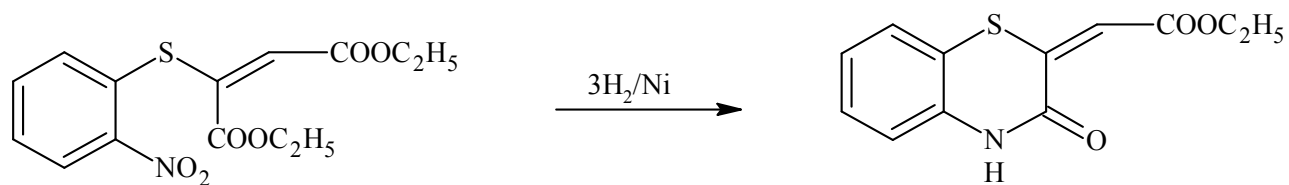
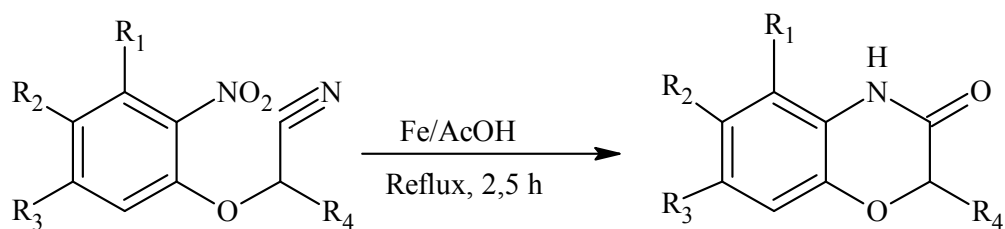


Schéma 1.13 : préparation 3-éthoxycarbonylméthylène-3,4-dihydro-3-oxo-2H-benzo-1,4-thiazine

Une série de 1,4-benzoxazine-3(4H)-ones est facilement accessible par cyclisation réductive à partir de 2-(2-nitrophénoxy)acétonitrile au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [25].



$R_1 = \text{H, Me}$; $R_2 = \text{H, Me, Cl, F, OMe, CO}_2\text{Et}$

$R_3 = \text{H, Me, F, OMe, CO}_2\text{Me}$; $R_4 = \text{H, Me, Ph, C}_2\text{H}_5$

Schéma 1.14 : préparation de 1,4-benzoxazine-3(4H)-ones.

Une méthode efficace pour la synthèse de 3-arylquinolin-4(1H)-ones par cyclisation réductive d'époxydes de 2'-nitrochalcone a été développée, avec un rendement aussi élevé que 98% dans des conditions réactionnelles douces. Les quinoléin-4(1H) ones 3-arylés ont attiré une attention considérable dans différents domaines de recherche tels que la chimie pharmaceutique et la science des matériaux [26].

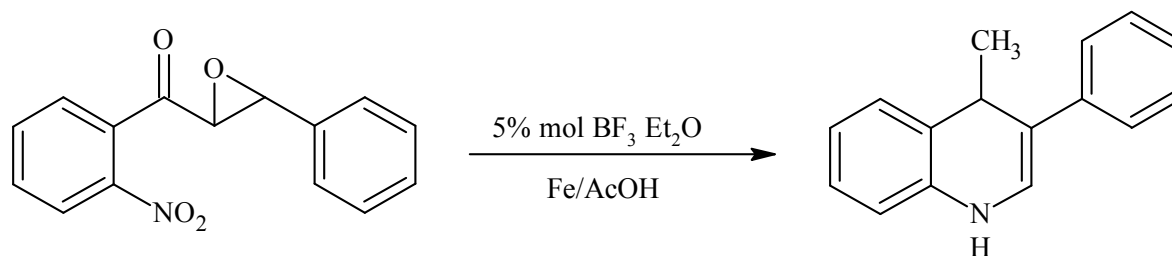


Schéma 1.15 : préparation de 3-arylquinolin-4(1*H*)-ones

Le dérivé 8-méthoxybenzo[*i*]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% [27].

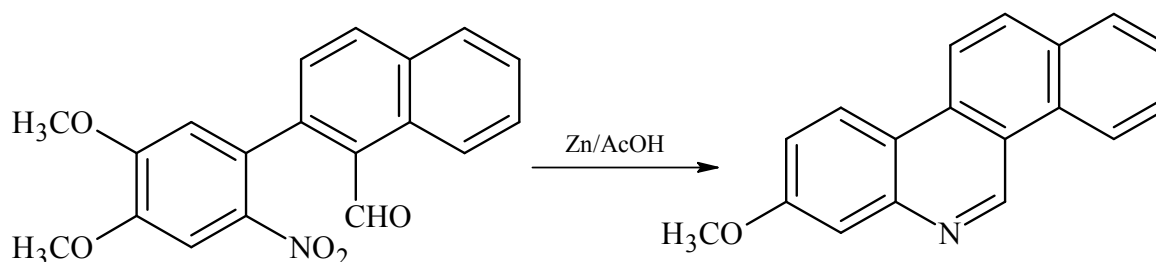
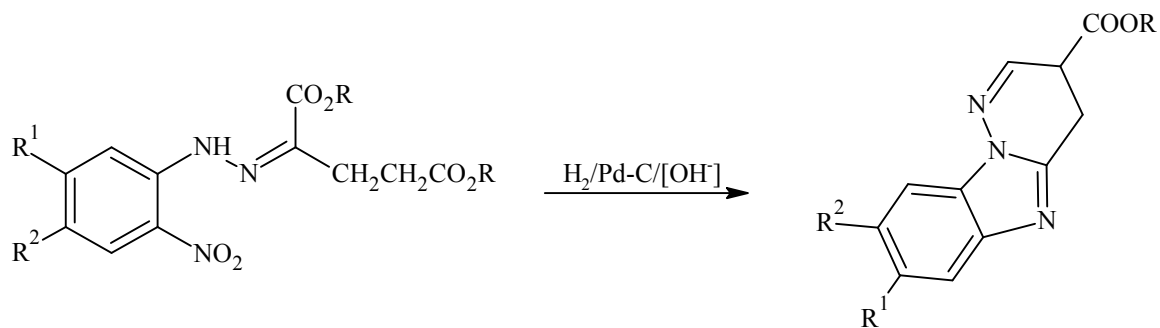


Schéma 1.16 : préparation des dérivés 8-méthoxybenzo[*i*]phénanthridine

2.3 Synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 membres

La cyclisation réductive de (*E*)-2-nitrophenylhydrazono glutarate de dialcyle par hydrogénation catalytique avec traitement ultérieur du mélange réactionnel avec NaOH mène au dérivé pyridazino[1,6-*a*]benzimidazole [28].



$R_1=R_2=H, Cl$

$R=Me, Et$

Schéma 1.17 : préparation de pyridazino[1,6-*a*]benzimidazole

L'alcaloïde cryptotackieine : 6*H*-indolo [2,3-*b*] quinoléine doué d'activité pharmacologique isolé à partir de la plante *CriptolepisSanguinolenta* est synthétisé à partir de (2*E*)-2,3-bis(2-nitrophenyl)prop-2-énoate d'éthyle par une double cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide acétique en présence d'acide chlorhydrique [29].

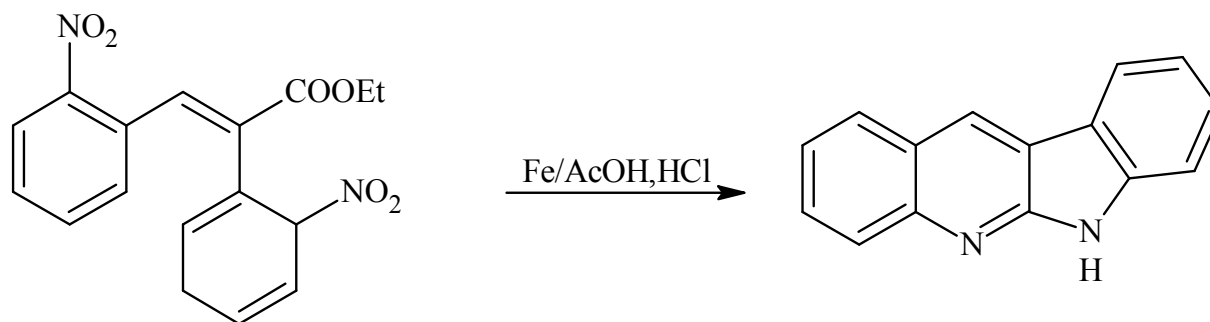


Schéma 1.18 : préparation de L'alcaloïde cryptotackieine : 6*H*-indolo [2,3-*b*] quinoléine

Le 7,8-diméthoxy-1,5-dihydropyrrolo [4,3,2]-quinoléin-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 [30-31].

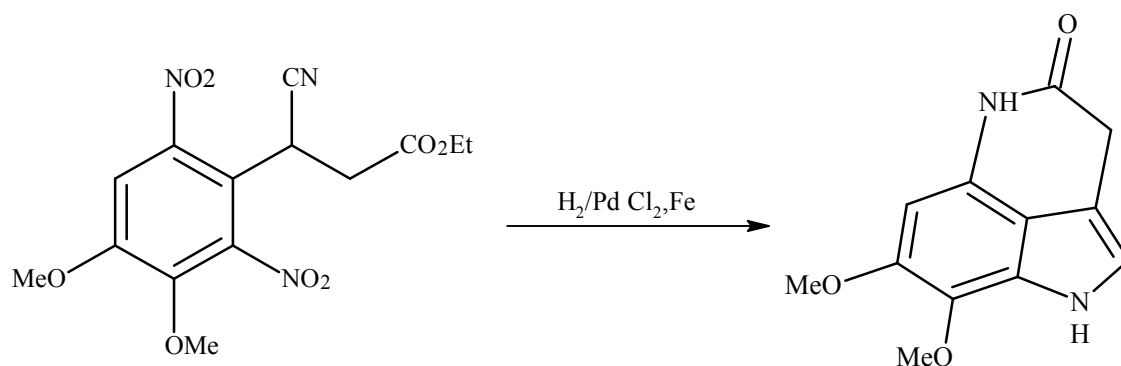


Schéma 1.19 : préparation de 7,8-diméthoxy-1,5-dihydropyrrolo [4,3,2]-quinololin-4(3H)one

1,2,3-triazolo [1,5-*a*] quinoxaline est accessible par cyclisation réductive à partir de 1-(2-nitrophényl)-(1*H*)-1, 2,3-triazole [32]

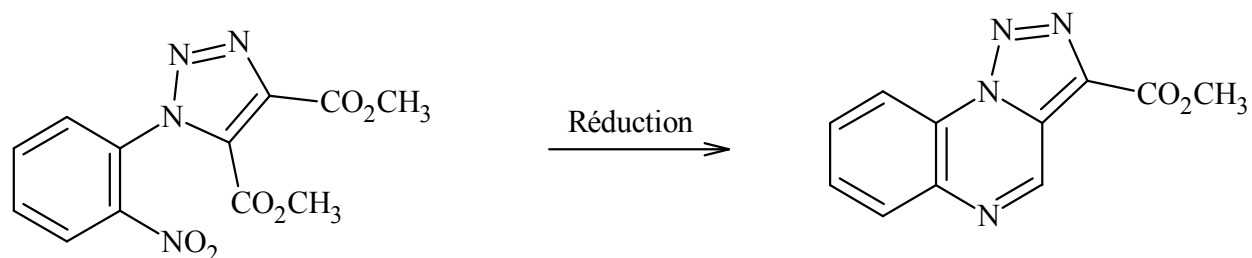


Schéma 1.20 : préparation de 1,2,3-triazolo [1,5-*a*] quinoxaline

A l'égard de l'objectif de ce travail, les dérivés pyridazino [1,6-*a*]benzimidazoles qui sont obtenus par cyclisation réductive à partir de l'isomère (*E*)-2-nitrophénylhydrazonoglutarate d'alkyles avec traitement ultérieur du mélange réactionnel avec NaOH à 10% occupent un intérêt particulier [33].

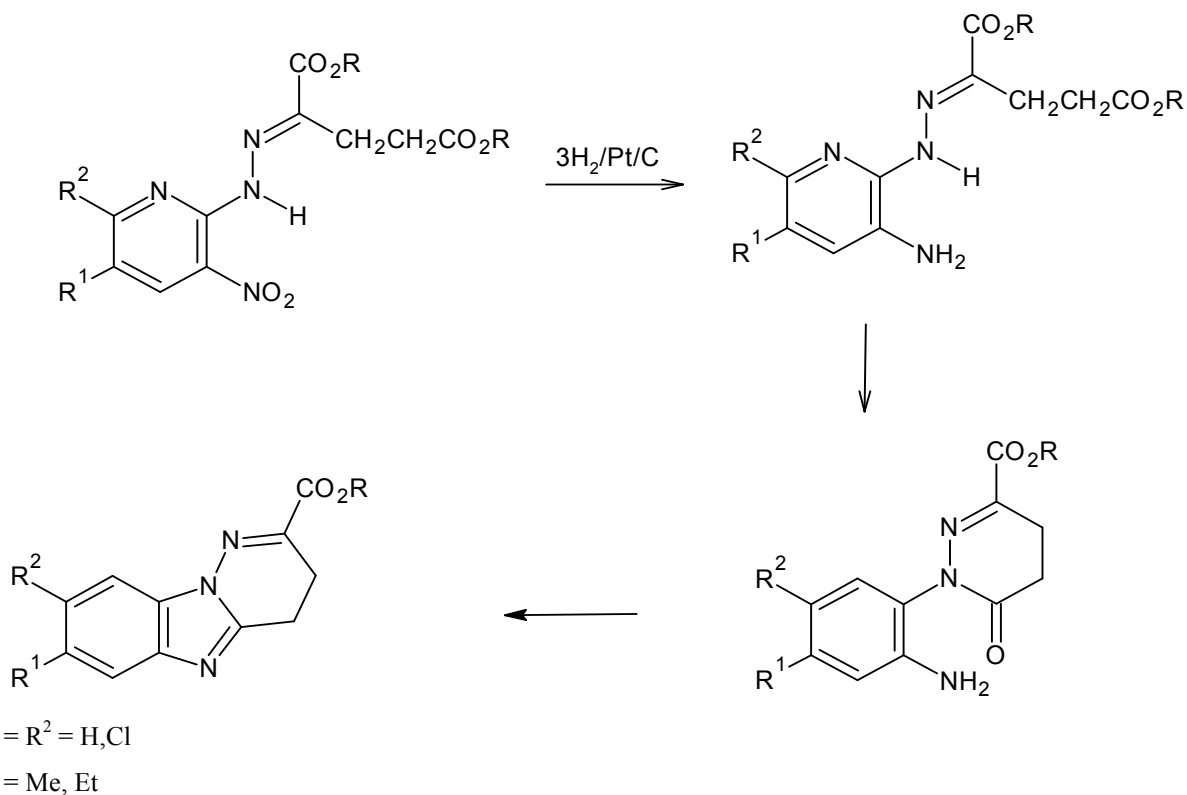


Schéma 1.21 : préparation des dérivés pyridazino [1,6-*a*]benzimidazoles

2.4 Synthèse d'hétérocycles à sept membres

Les dérivés pyrrolo [2,1-*C*][1,4] benzodiazépines sont accessibles en une seule étape par cyclisation réductive au moyen de *N,N*-diméthylhydrazine à partir de (2*R*)-1-(2-nitrobenzoyl)pyrrolidine-2-carbaldéhyde[34].

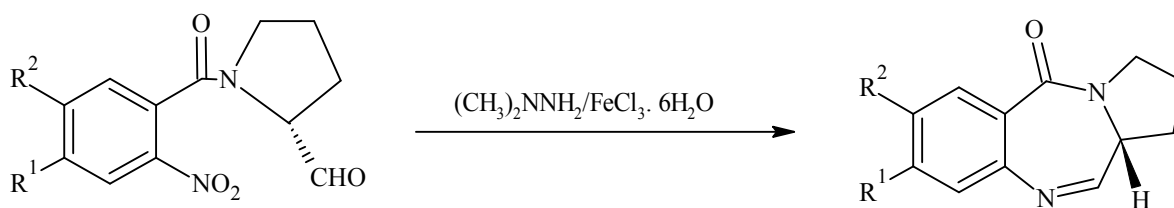


Schéma 1.22 : préparation des dérivés pyrrolo [2,1-*C*][1,4] benzodiazépines

La cyclisation réductive avec la poudre de zinc dans l'acide acétique de *N*-[cyano(phényl)méthyl]-2-(nitrométhyl)benzamide a donné le 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one[35] .

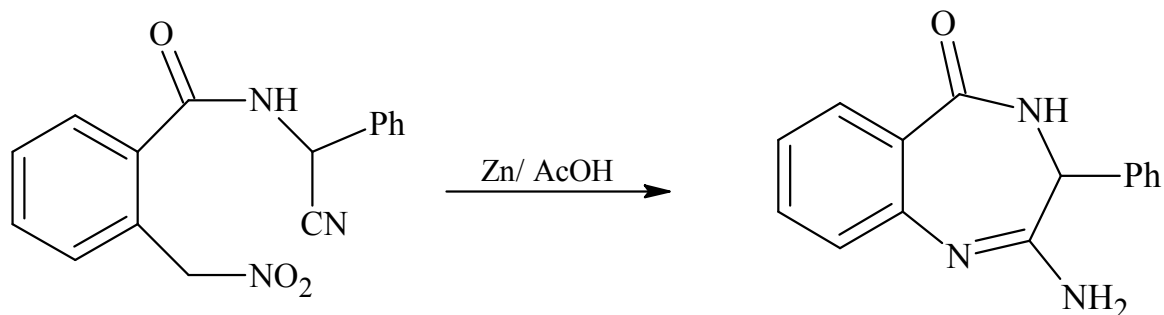


Schéma 1.23 : préparation de 2-amino-3-phényl-3,4-dihydro-5*H*-1,4-benzodiazepin-5-one

Le 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4*H*[1,4] diazepino[5,6-*b*]quinoléine-4-carboxamide est obtenu à partir de 2-cyano[(*Z*)-2-cyano-3-(2-nitrophényl)prop-2-ène] aminoacétate d'éthyle par une double cyclisation réductive au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [36].

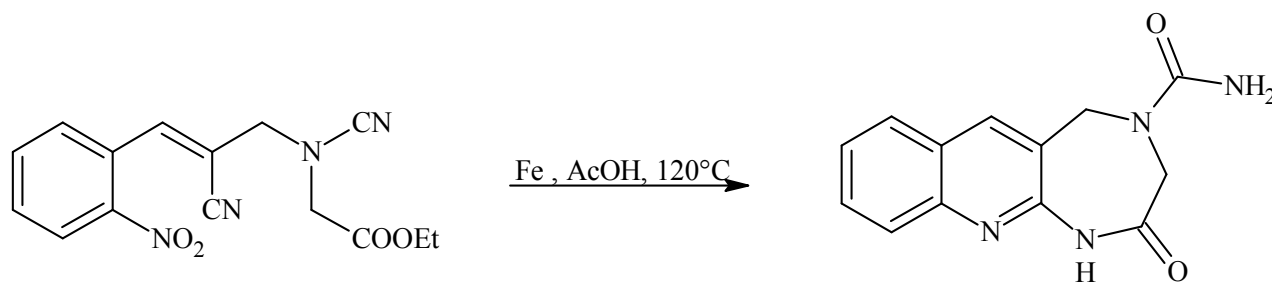
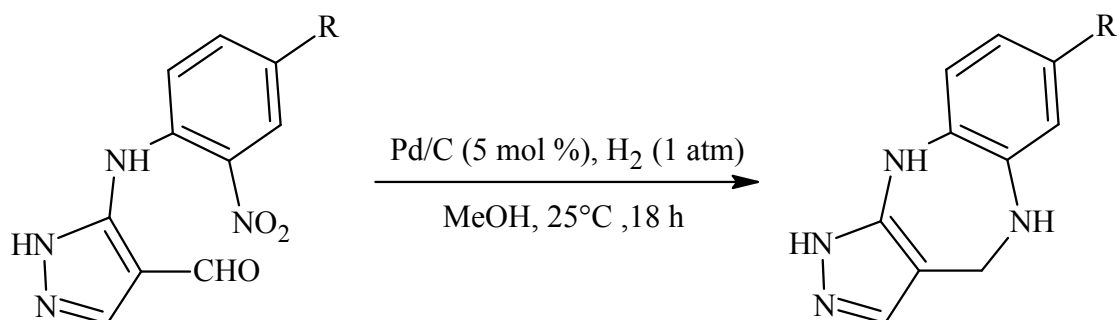


Schéma 1.24 : préparation de 2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4*H*[1,4] diazepino[5,6-*b*]quinoléine-4-carboxamide

La synthèse du dérivé pyrazolo[1,4] benzodiazepine a été obtenue par une cyclisation réductive en une seule étape à partir du dérivé 5-[(2-nitrophényl) amino]-1*H*-pyrazole-4-carbaldéhyde avec un rendement de 90% [37].



R = Me, OMe, COOMe, Cl, F

Schéma 1.25 : préparation de dérivé pyrazolo[1,4] benzodiazepine

Une classe du pyrazolo[4,3-*d*] azépine-3,7-dione substitué a été obtenue par une cyclisation réductive du dérivé 4-(2-Nitro-1-phényléthyl)-5-oxo-1-phényl-2,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle avec un rendement de 51% [38].

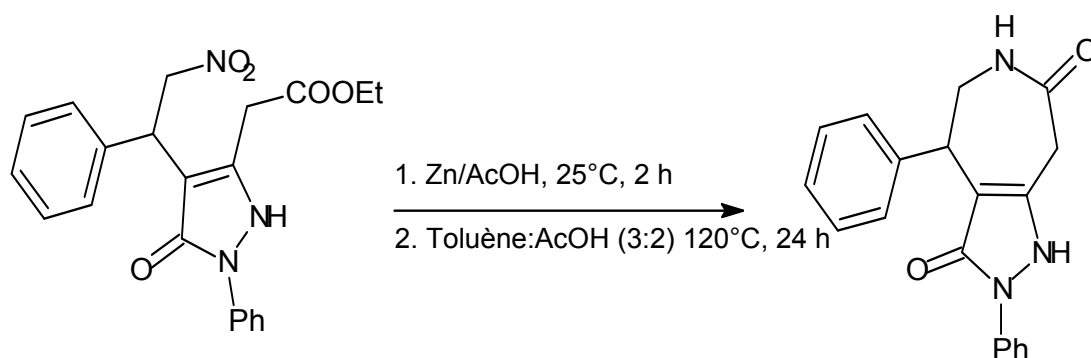


Schéma 1.26 : préparation de pyrazolo[4,3-*d*] azépine-3,7-dione

De même un autre dérivé 4,5-dihydro-1*H*-[1,4]diazepino[5,6-*b*]quinoline est obtenu par une cyclisation réductive à partir de 2-{{(2,2-diméthoxyéthyl)amino}méthyl}-3-(2-nitrophényl)prop-2-ènénitrile [39].

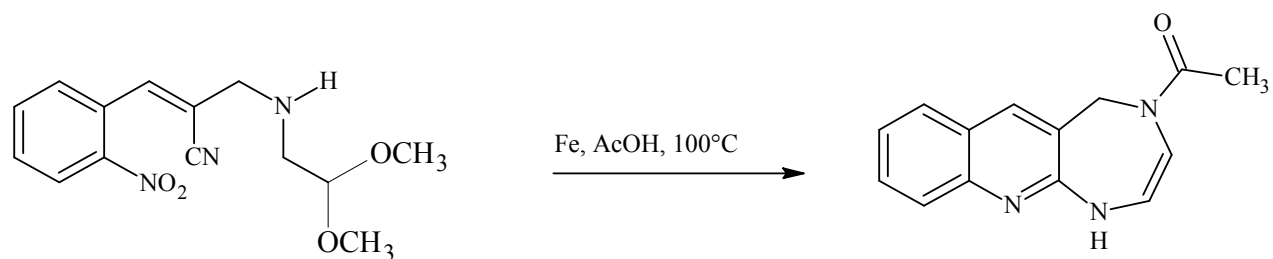


Schéma 1.27 : préparation de 4,5-dihydro-1*H*-[1,4]diazepino[5,6-*b*]quinoline

CHAPITRE 3
RESULTATS ET DISSCUSION

3.1 Synthèse des composés de départs

Pour accéder aux hydrazones correspondant, nous avons été amenés tout d'abord à synthétiser les composés de départ qui sont le 5-méthyl- et la 2,4-dinitrophénylhydrazine et 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène

3.1.1 Synthèse de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine

Le 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine est obtenue facilement à partir de 3,4-dinitrotoluène. Les groupements nitro étant des attracteurs d'électrons appauvrissent le noyau benzénique en densité électronique. Ceci rend une substitution nucléophile facile du groupement nitro en position 3 par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes : addition / élimination (**Schéma 3.1**).

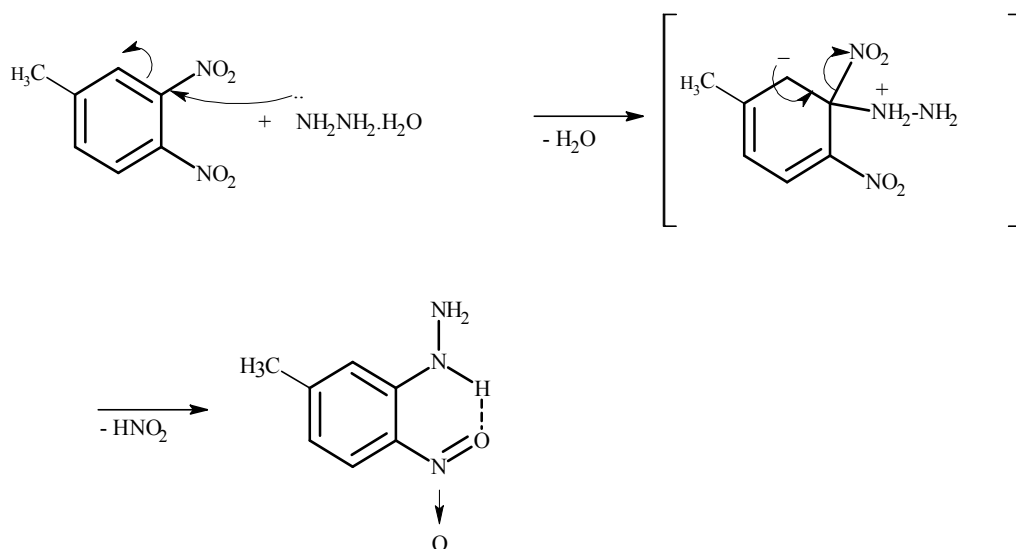


Schéma 3.1: Mécanisme réactionnel de synthèse de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine

Le 3,4-dinitrotoluène est mélangé à froid dans l'éthanol en quantité équimolaire avec l'hydrazine monohydrate. Le précipité formé est porté sous reflux pendant quelques minutes pour achever la réaction. Le 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine est obtenue avec un bon rendement.

Le spectre IR montre les bandes d'absorption caractéristiques des groupements (NH) et (NH₂) 3332 et 3297 cm⁻¹. La bande d'absorption caractéristique du groupement (NO₂) apparaît à 1563 cm⁻¹. (Figure 3.1).

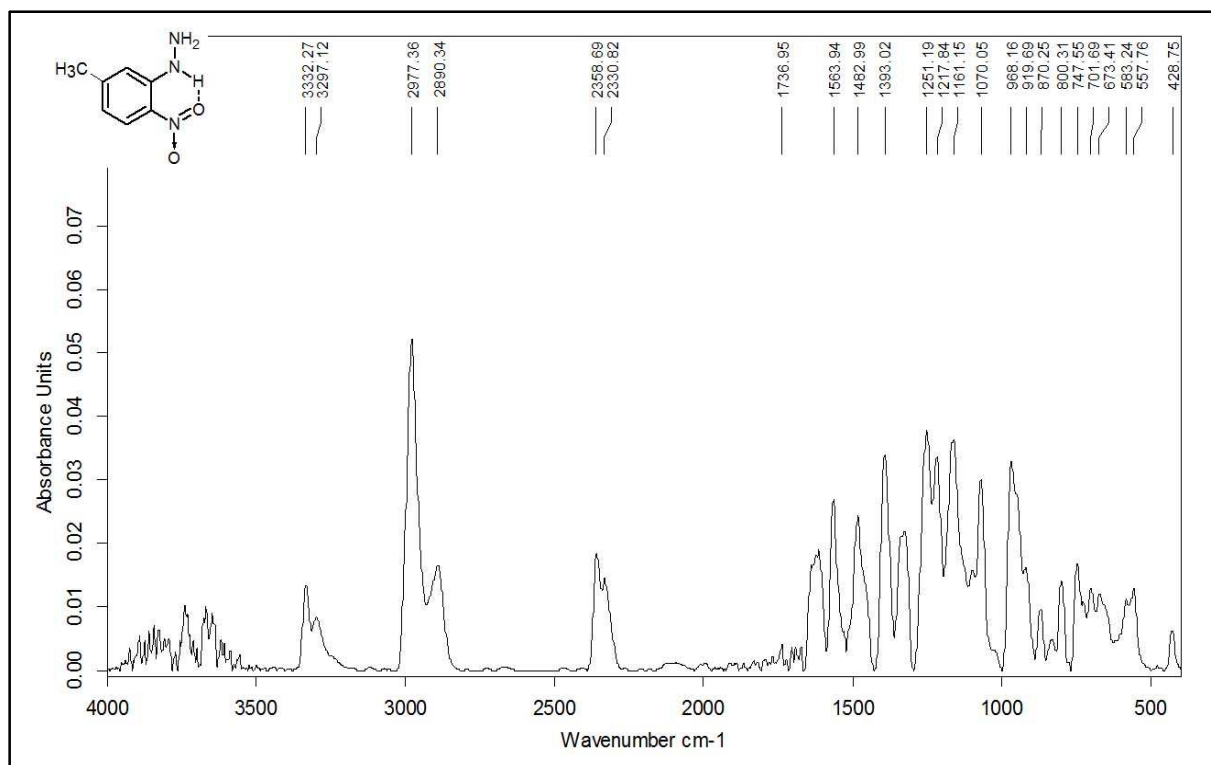


Figure 3.1: spectre IR de 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine

3.1.2 Synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine :

Le 2,4-dinitrophénylhydrazine est obtenue à partir de 1-chloro-2,4-dinitrobène par substitution de l'hydrazine de l'atome de chlore rendu très réactif par l'effet fort attracteur des deux groupements nitro situés en position ortho et méta. Cette réaction se déroule à froid en un mécanisme en deux étapes : addition / élimination (**Schéma 3.2**) .

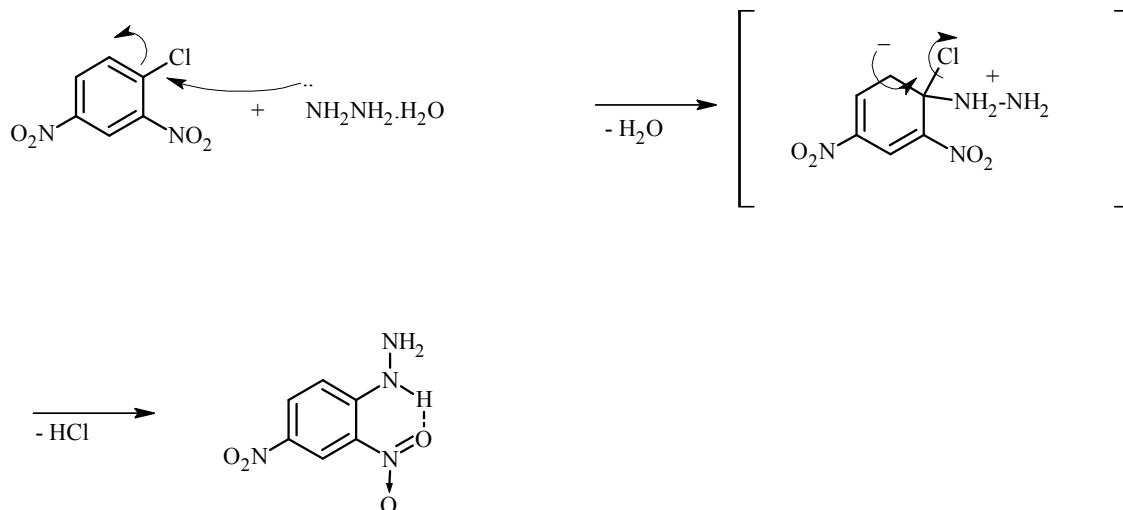


Schéma 3.2: Mécanisme réactionnel de synthèse de 2,4-dinitrophénylhydrazine

Le spectre IR montre des bandes d'absorption caractéristiques des groupements (NH₂) et (NH) à 3294 et 3320 cm⁻¹. La bande d'absorption caractéristique des groupements (NO₂) apparaît à 1489 et 1570 cm⁻¹ (**Figure 3.2**).

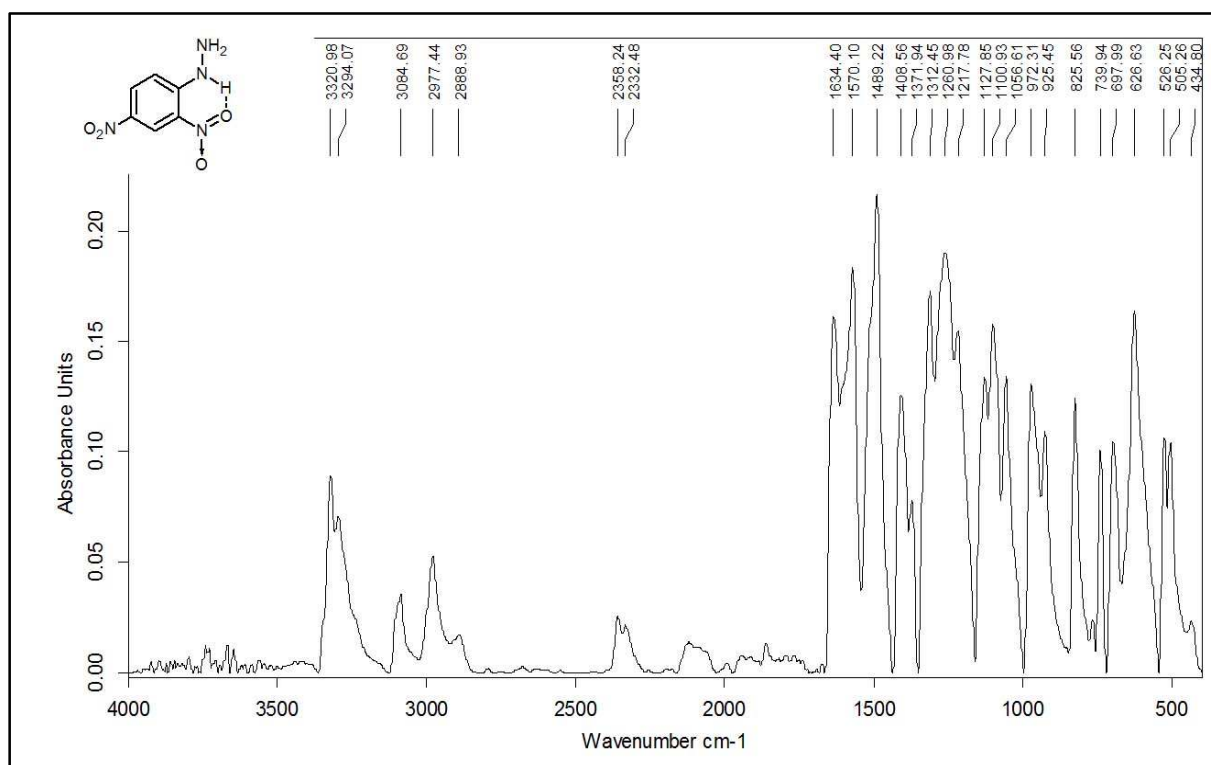


Figure 3.2 : spectre IR de 2,4-dinitrophénylhydrazine

3.1.3 Synthèse de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène :

Le 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène est obtenu facilement à partir de 1,3-dichloro-4,6-dinitrobenzène. Les groupements nitro étant des attracteurs d'électrons appauvrissent le noyau benzénique en densité électronique. Ceci rend une substitution nucléophile facile des atomes de chlore par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes (addition /élimination) (**Schéma 3.3**).

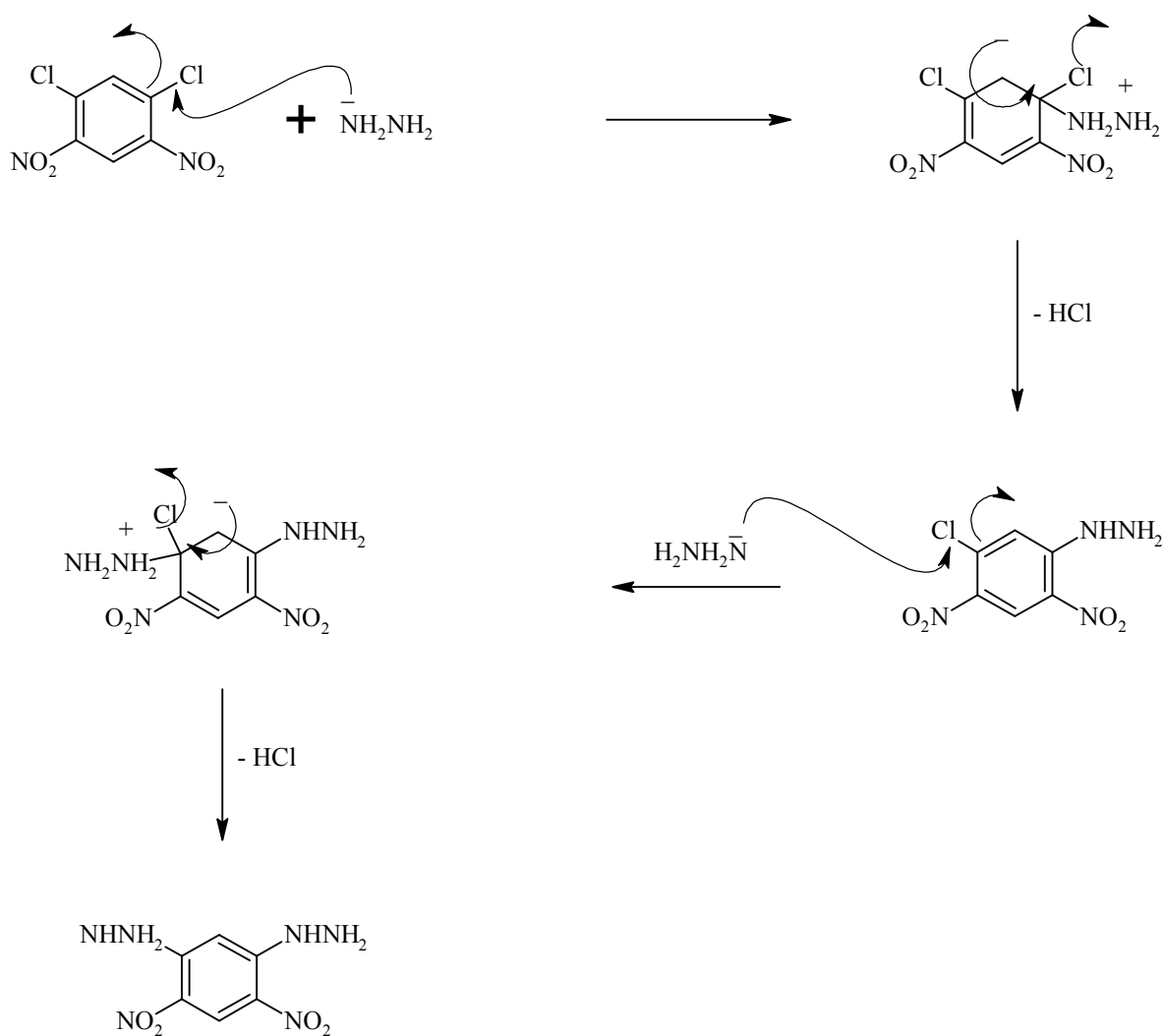


Schéma 3.3 : Mécanisme réactionnel de synthèse de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène

Le spectre IR montre les vibrations caractéristiques des groupements NH et NH₂ entre 3200 et 3400 cm⁻¹, Les bandes d'absorption du groupement (NO₂) apparaissent au alentour de 1500 cm⁻¹ (**Figure 3.3**).

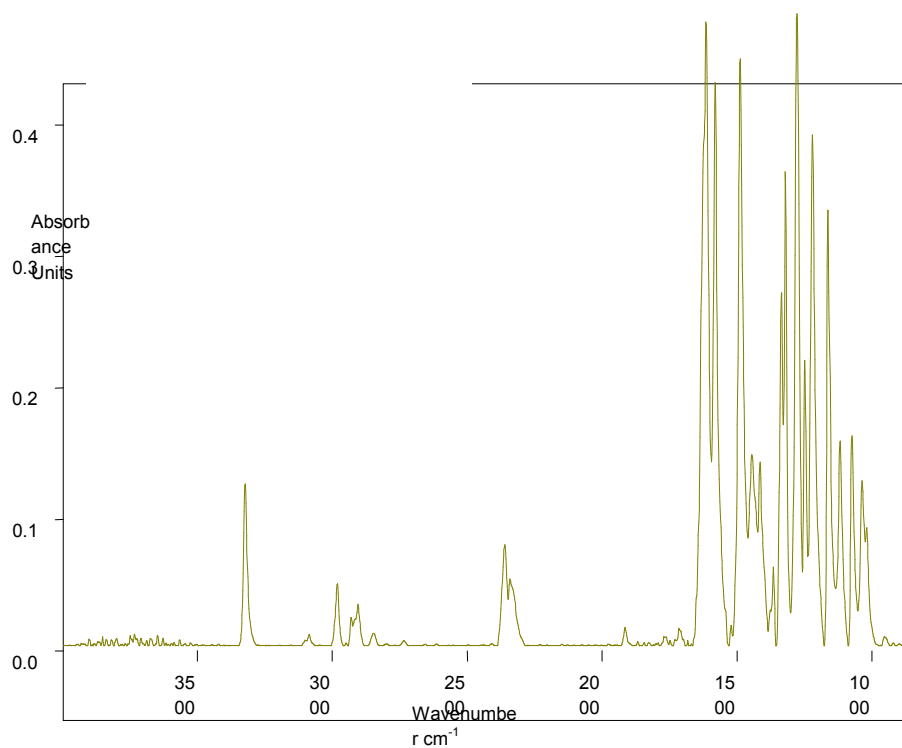


Figure 3.3: Spectre IR de 1, 3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène.

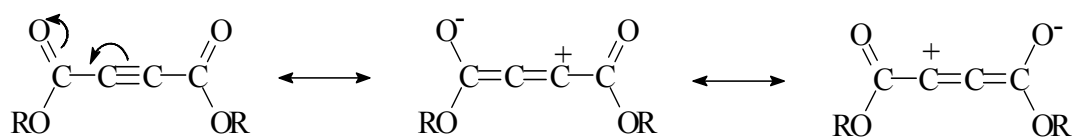
3.2 Synthèse des hydrazones

3.2.1 Synthèse des dérivés de 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles :

L'addition nucléophile des dérivés de 2-nitrophénylhydrazine ainsi que de 1,3-dihydrazino-4,6-dinitrobenzène à l'acétylène dicarboxylate de méthyle respectivement d'éthyle offre un accès favorable aux hydrazones et bishydrazones des dialkylesters de l'acide oxaloacétique coutant plus cher (**Schéma 3.4**).

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

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



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

Synthèse de (E) et (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles :

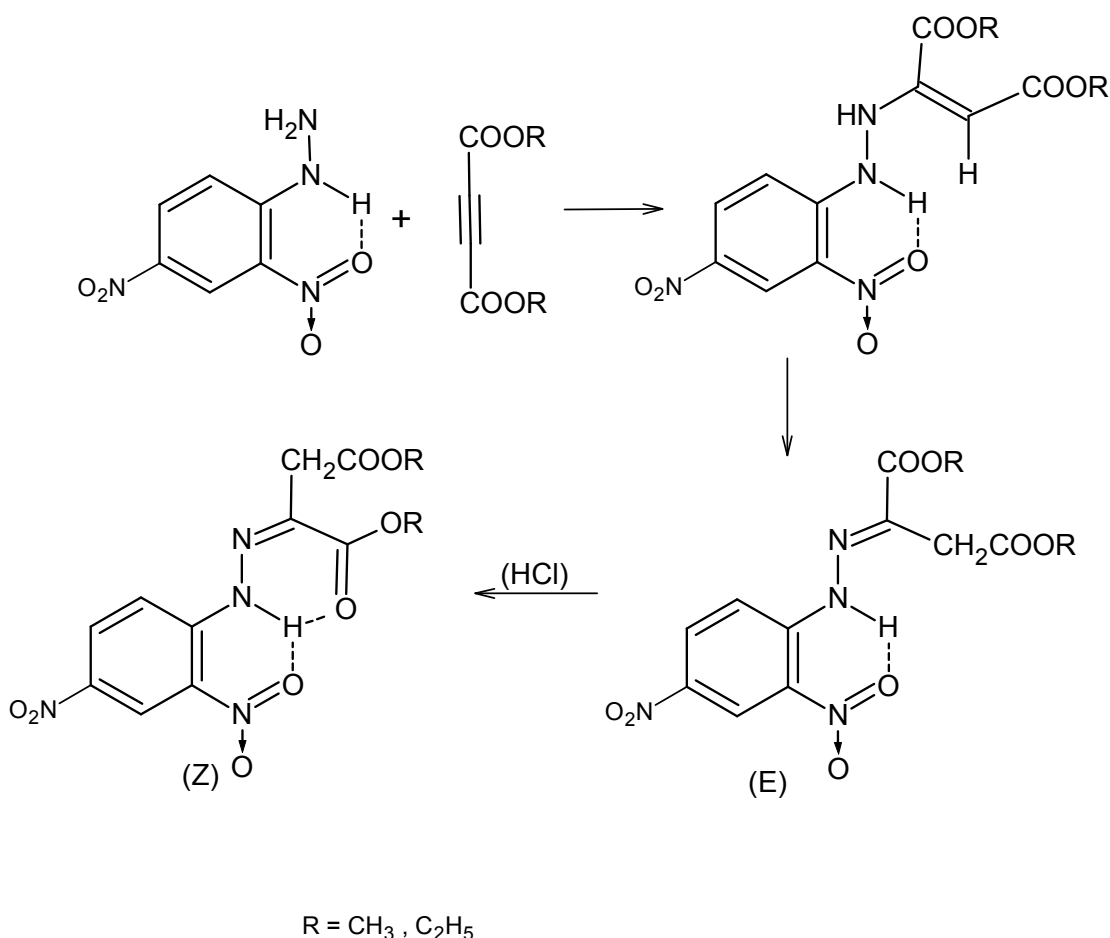


Schéma 3.4: Mécanisme réactionnel de Synthèse (E) et (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyles

Dans une première étape une hydrazine substituée se forme qui par tautomérie se transforme en hydrazone. Les 2-nitrophénylhydrazono oxaloacétates de diméthyle, à travers la formation de la double liaison C=N, peuvent exister sous deux configurations diastéréoisomères de la forme (E) et de la forme (Z). A température ambiante dans l'alcool correspondant il se forme exclusivement les isomères (E). En traitant les isomères (E) dans l'alcool correspondant, ou mieux encore dans l'éther, en présence d'acide chlorhydrique concentré ils se transforment facilement en isomères (Z) thermodynamiquement plus stables. Les isomères (Z) ne se transforment pas à la forme (E). Tous les essais (chauffage pendant plusieurs heures, catalyse basique ...), sont restés sans succès.

Ces hydrazones (*E*) et (*Z*) se différencient nettement par leurs points de fusion. Les spectres IR montrent les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les deux groupements entre 1723 et 1742 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à 3204 et 3248 cm^{-1} (Figures 3.4 ; 3.5 et 3.6).

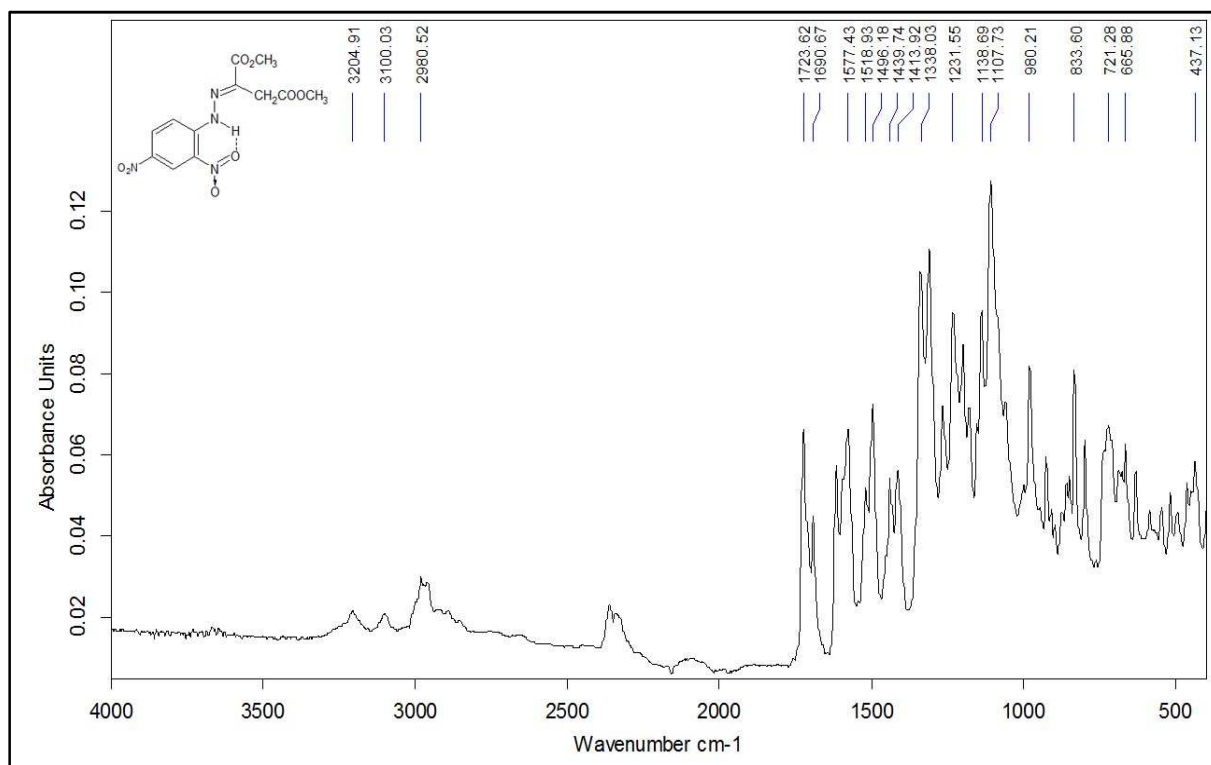


Figure 3.4: Spectre IR de (*E*)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle

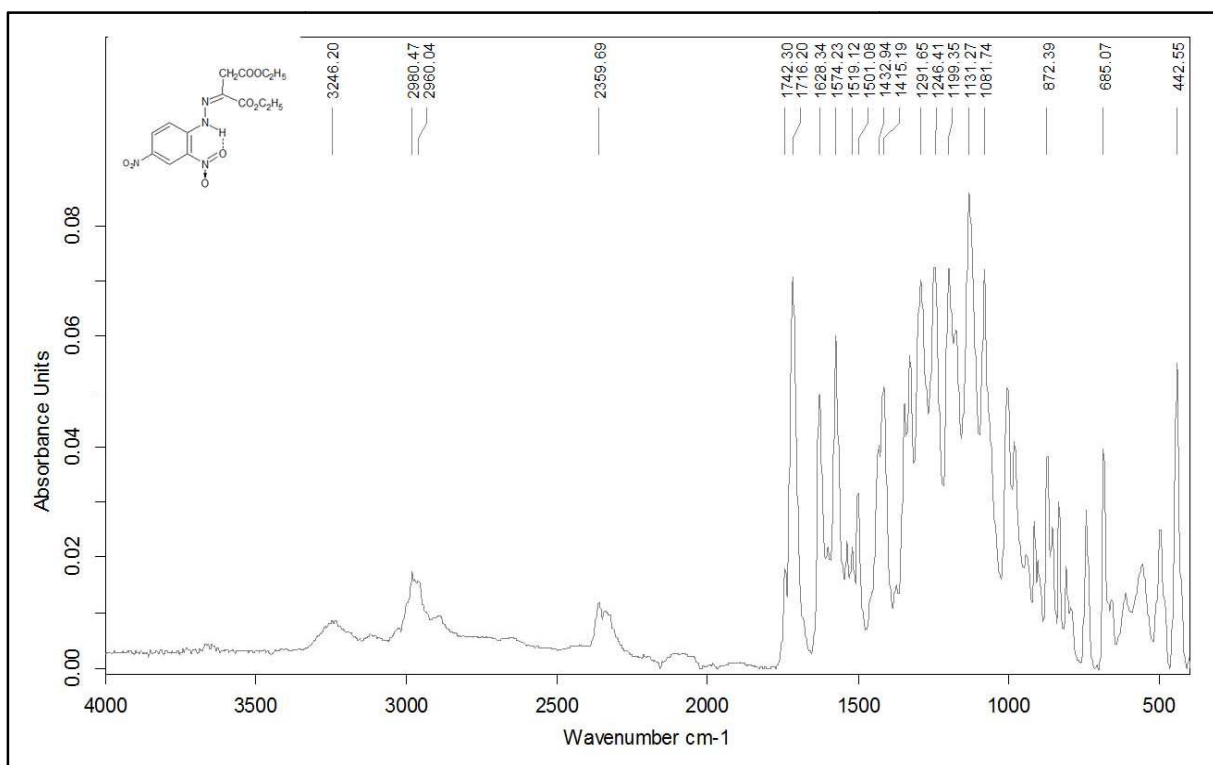


Figure 3.5 : spectre IR de (*E*)-2,4dinitrophénylhydrazooxaloacétate de diéthyle

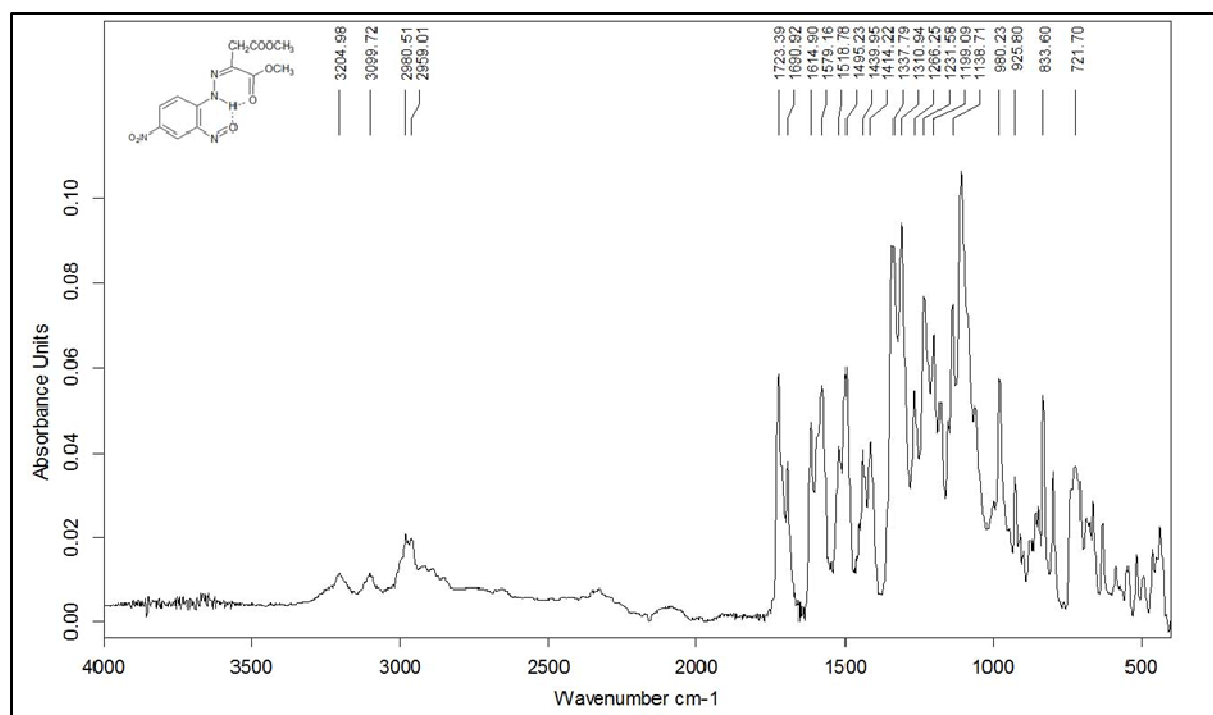
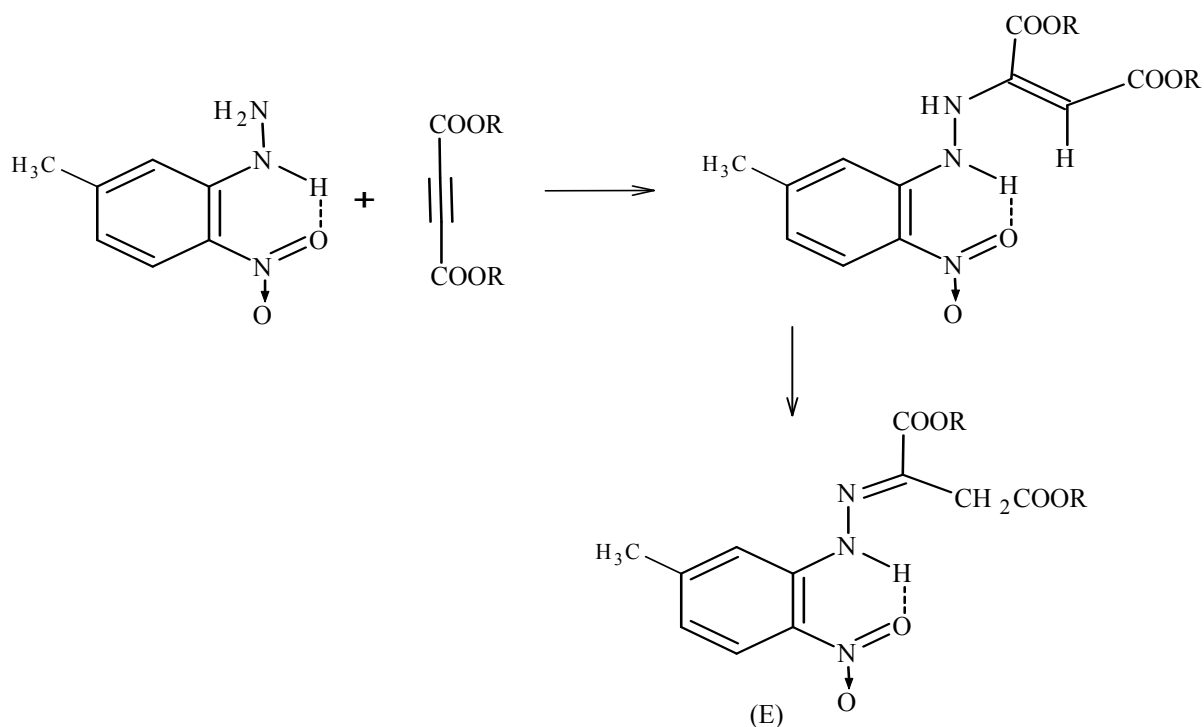


Figure 3.6 : Spectre IR de (*Z*)-2,4-dinitrophénylhydrazonoacétate de diméthyle

3.2.2 Synthèse de (*E*)-5-méthyl-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyles :



R= CH₃, C₂H₅

Schéma 3.5 : mécanisme réactionnel Synthèse de (*E*)-5-méthyl-2-nitrophényloxoacétate de diméthyle

Comme décrit précédemment ; la synthèse de (*E*)-5-méthyl-2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles se fait par une réaction d'addition nucléophile de la 5-méthyl-2-nitrophénylhydrazine à l'atome de carbone chargé positivement de l'acétylène se déroule à température ambiante dans le méthanol. Le spectre IR montrent les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les deux groupements esters à 1746 et 1705 cm⁻¹ et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH à 3298 et 3118 cm⁻¹ (**Figures 3.7**)

Reste à noter que pour l'hydrazoneéthylé, on a obtenu un produit huileux.

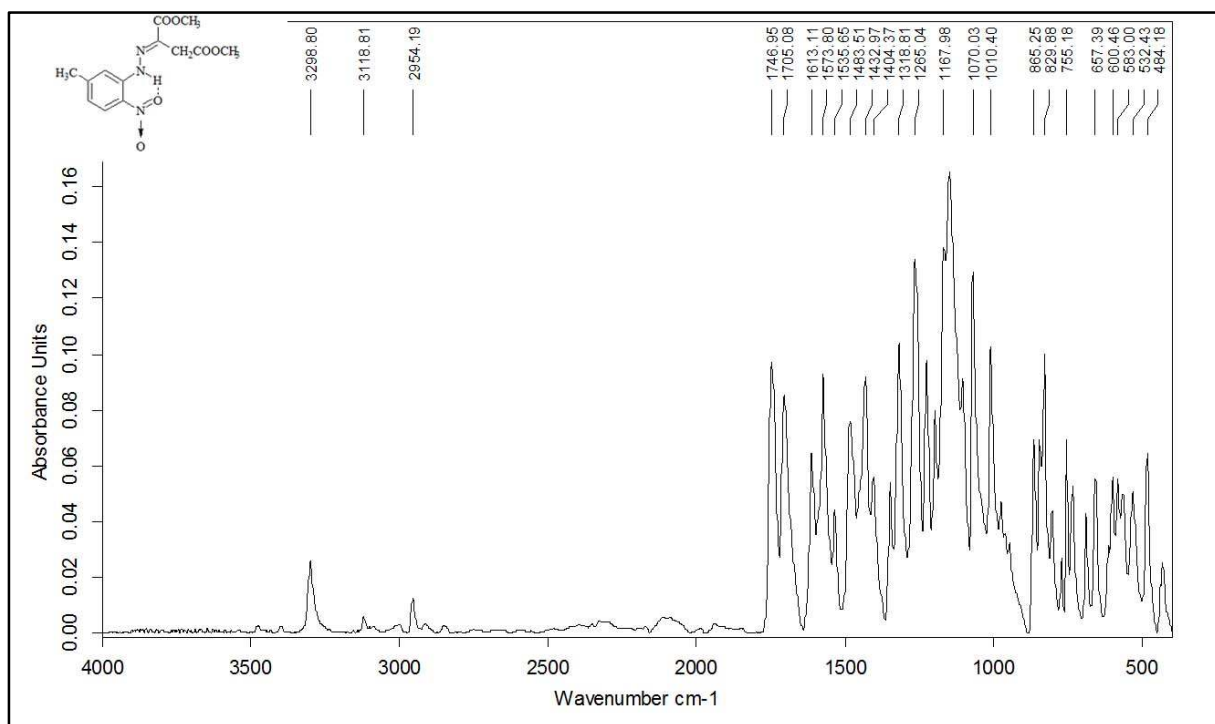


Figure 3.7 : spectre IR de Synthèse de (E)-5-méthyl-2-nitrophénylhydrazinoxaloacétate de diméthyle

3.2.3 Synthèse de (E/E) -4,6-dinitrophénylen-1,3 dihydrazonooxalo -acétate de diméthyle

La synthèse de 4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonooxaloacétate de diméthyle se produit d'après la réaction bien connue de condensation du groupement carbonyle avec le groupement amino selon un mécanisme en 2 étapes (addition/ élimination) (**schéma 2.6**).

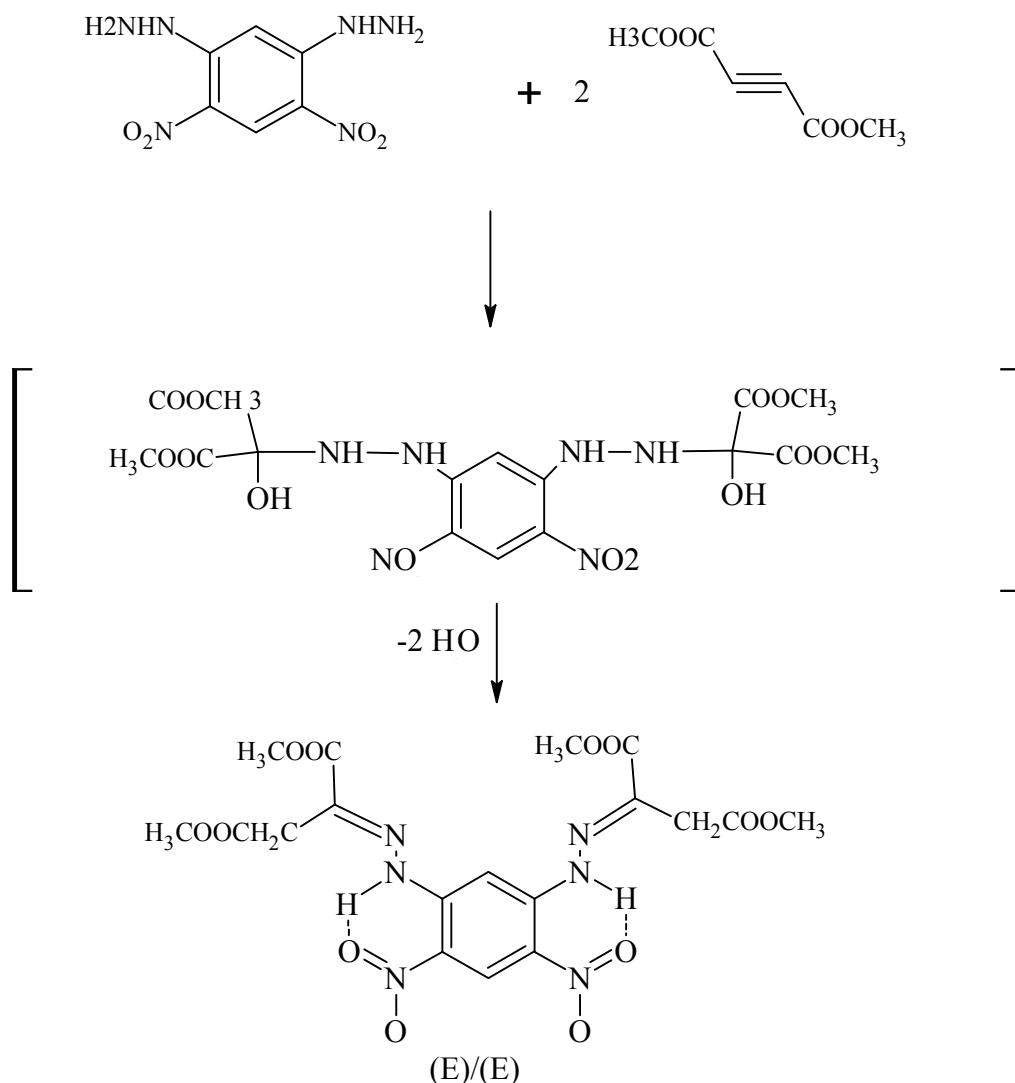


Schéma 3.6 : Mécanisme réactionnel de synthèse de *(E)/(E)*-4,6-dinitrophényl hydrazonooxaloacétate de diméthyle

Dans un premier temps il se forme un produit d'addition mais celui-ci instable et évolue vers l'hydrazone indiqué. Cette réaction se déroule à température ambiante.

Le spectre IR montre la présence d'un seul mode vibrationnel d'élongation du lien NH entre 3200 et 3400 cm^{-1} , à 1728,09 cm^{-1} de fortes bandes d'absorptions d'élongation caractéristique de l'ester (RCOOR), et montre aussi une bande d'élongations caractéristique de l'absorption (CN) à 1210,94 cm^{-1} ainsi l'absorption du groupement nitro (NO_2) vers 1564,07 cm^{-1} (**Figure 2.8**).

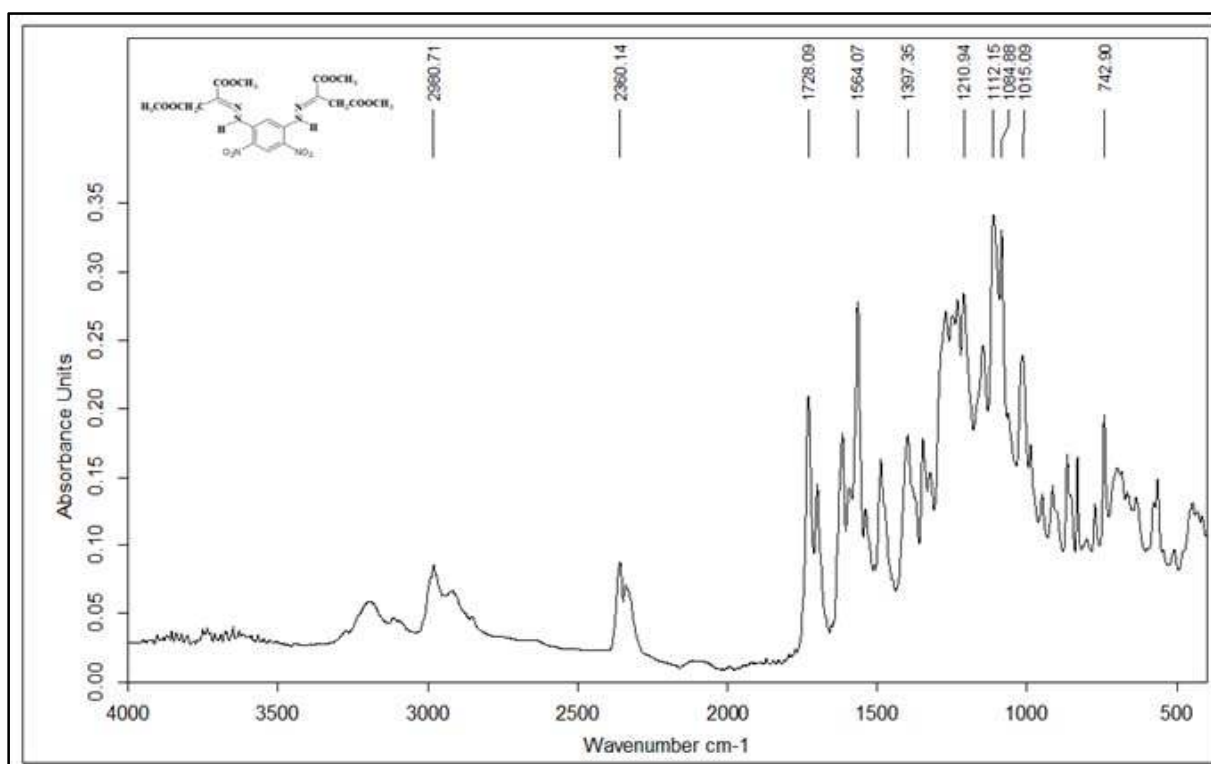


Figure 3.8 : Spectre IR de (E)/(E)-4,6-dinitrophényloxaloacétate de diméthyle

3.3 Réductions :

3.3.1 Cyclisation réductive des dérivés de (E)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle

Par hydrogénation catalytique des dérivés de (E)-2-nitrophénylhydrazono, en principe deux possibilités de cyclisation réductive pourraient avoir lieu (**Schéma 2.7**).

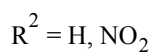
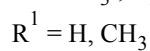
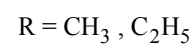
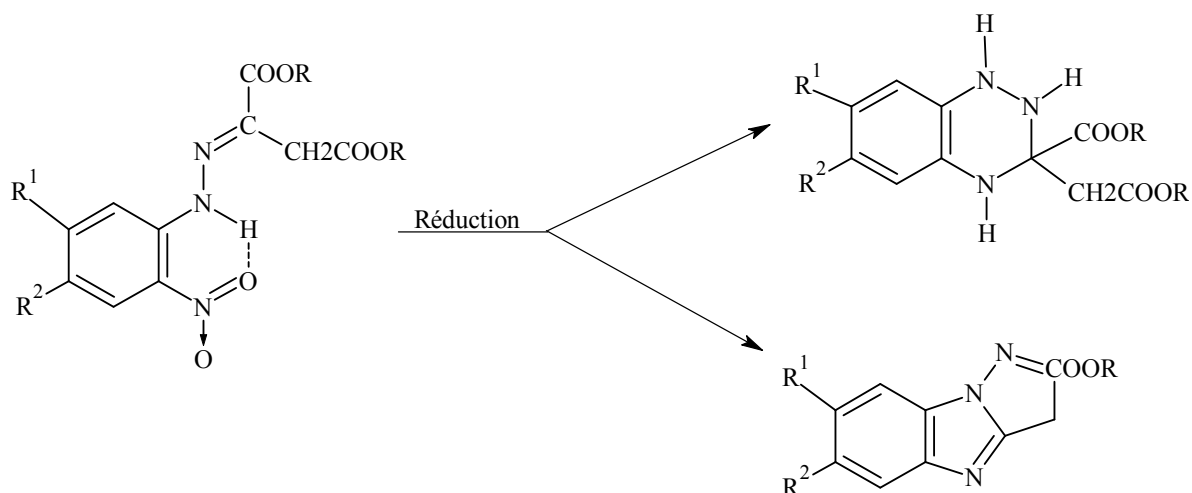


Schéma 3.7: mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive des dérivés de 2-nitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle

Après réduction du groupement nitro au groupement amino, une addition nucléophile sur l'atome de carbone de la liaison azométhine $\text{N}=\text{C}$ devrait mener au dérivé 1,2,4-benzotriazine (**Schéma 3.8**).

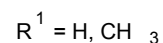
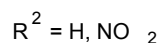
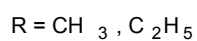
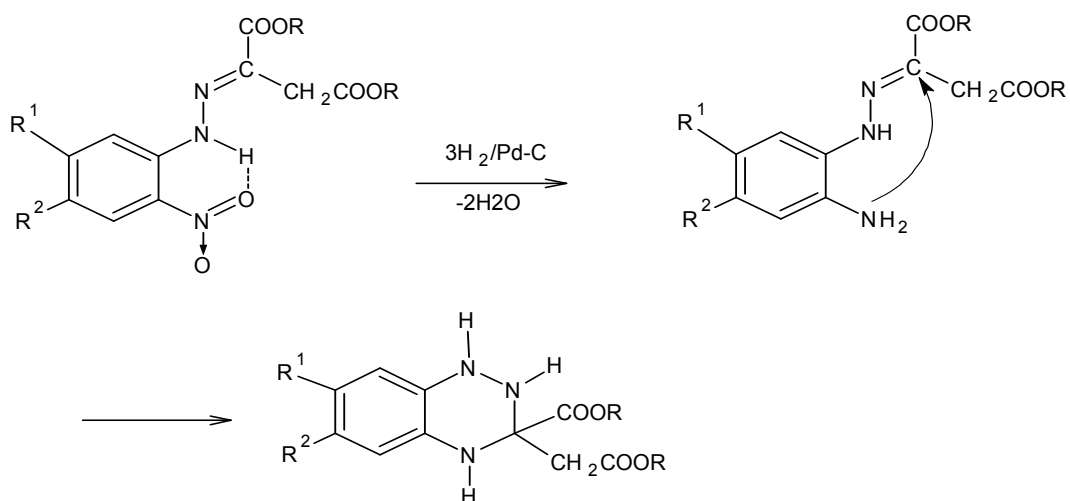


Schéma 3.8 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuellement menant au dérivé benzotriazine

De même la réduction du groupement nitro, attracteur d'électrons, au groupement amino, donneur d'électrons, le noyau benzénique s'enrichit en densité électronique. De ce fait le doublet libre sur l'atome d'azote NH sera plus disponible et il s'ensuivrait une attaque nucléophile sur l'atome de carbone 4 avec élimination d'alcool menerait à une première cyclisation au dérivé pyrazole(**Schéma 3.9**) .

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 dérivéspyrazolo[1,5-*a*]benzimidazole .

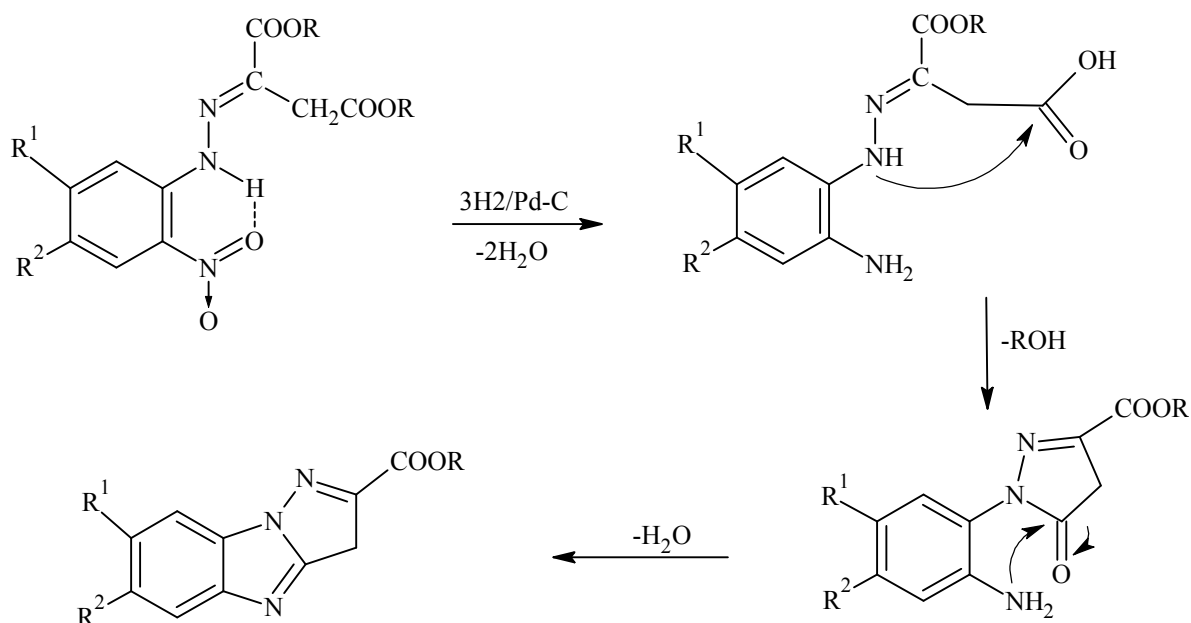


Schéma 3.9: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuellement menant au dérivé benzimidazole

Mais d'après des travaux précédents ; la réduction par hydrogène moléculaire de (*E*)-2-nitrophénylhydrazonoacétate de dialcyle mène seulement au 1-(2-aminophényl) - 5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de diméthyle(**Schéma 3.10**).

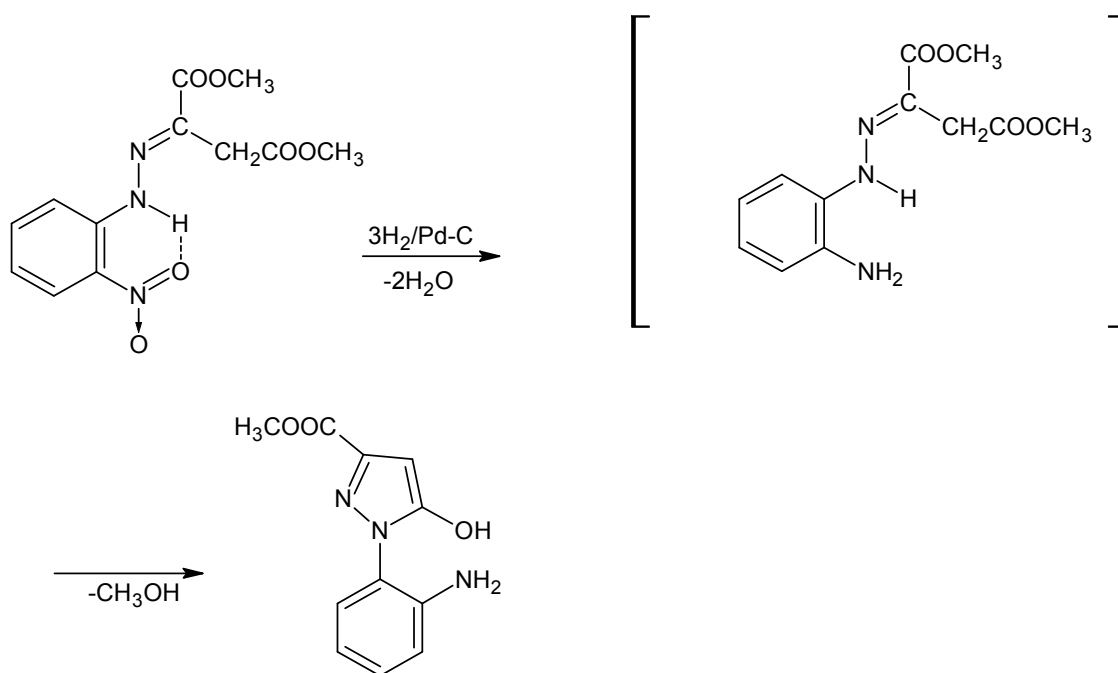


Schéma 3.10: Cyclisation réductive de (*E*)-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétatedediméthyle .

Donc on a essayé de synthétisés des dérivés de 1-(2-aminophényl) -5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de dialkyles à partir des dérivés des hydrazones des dérivés méthylés et éthylés de 2-nitrophénylhydrazine.

A cet effet les (*E*)-5-méthyl et 2,4-dinitrophénylhydrazono oxaloacétate de dialkyle 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.

Le spectre IR de réduction de (*E*)-2,4 -dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyles montres des pics d'absorptions de groupement carbonyles entre 1714 et 1715 cm^{-1} ; des pics caractéristiques des groupement NH et NH_2 entre 3208 et 3451 cm^{-1} (**Figure 3.9-10**). Ainsi que la disparition de pic caractéristique de groupement nitro(NO_2); donc on peut dire qu'une cyclisation réductive de ce dérivé nitré n'a pas eu lieu, et la réduction nous a donné seulement l'amine correspondant(**Schéma 3.11**).

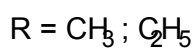
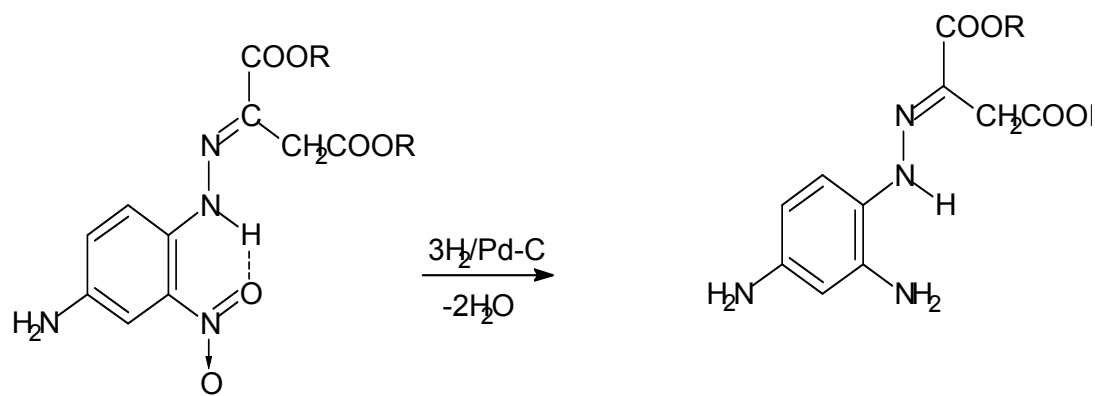


Schéma 3.11 : synthèse de (*E*)-2,4-diaminophénylhydrazonoacétate de dialkyles

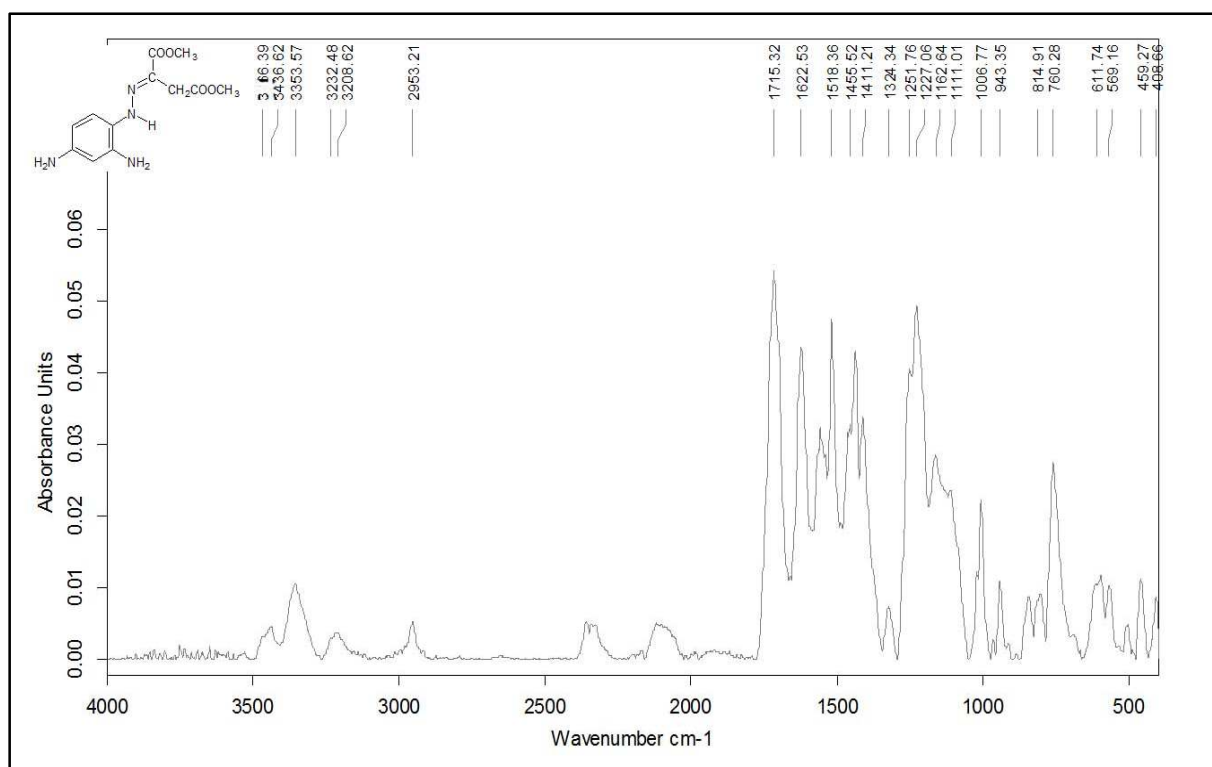


Figure 3.9 : Spectre IR de (*E*)-2,4-diaminophénylhydrazonoacétate de diméthyle

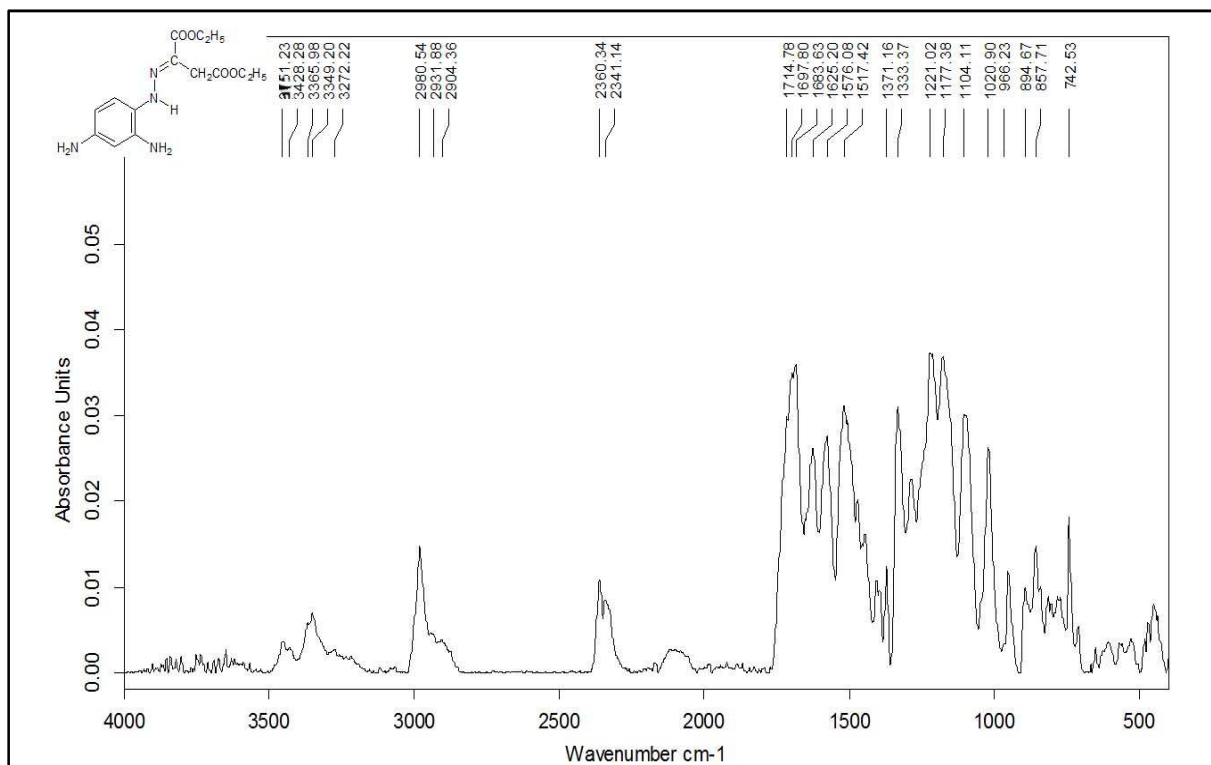


Figure 3.10: Spectre IR de (*E*)-2,4-diaminophényloxoacétate de diéthyle

Concernant la réduction de (*E*)-5-méthyl-2-nitrophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle ;le spectre IR montrent une bande d'absorption caractéristique de groupement carbonyle à 1720 cm^{-1} ; des pic caractéristique de groupement OH à 3391 cm^{-1} .

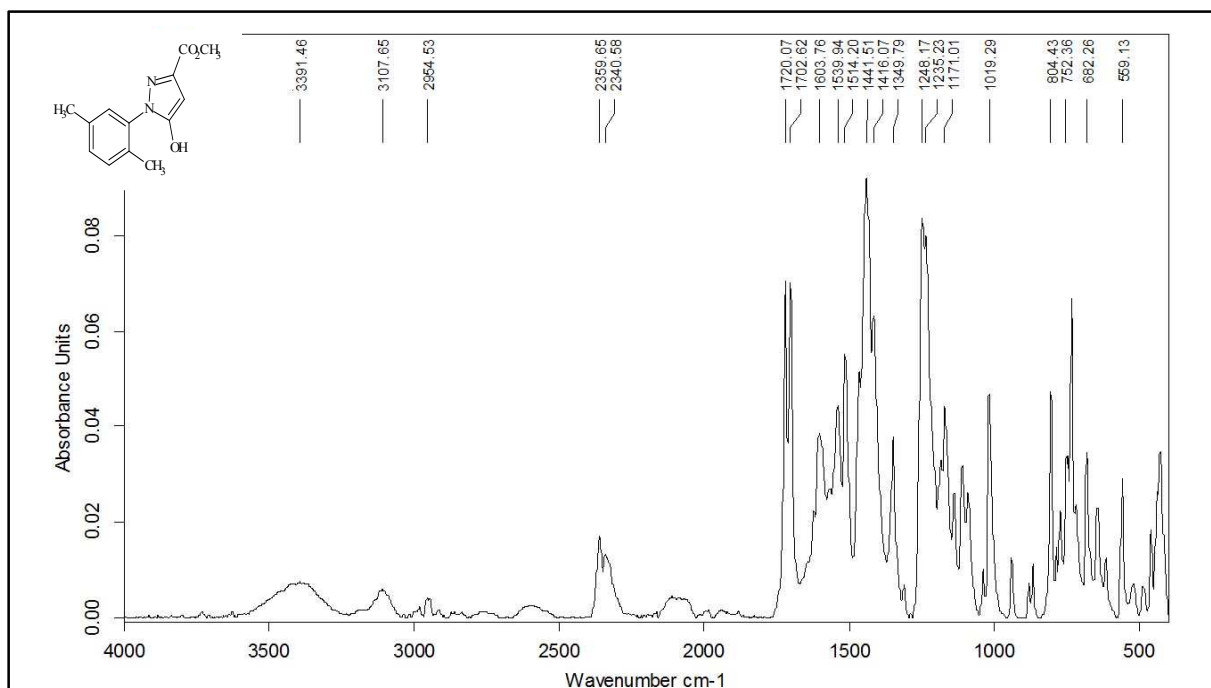


Figure 3.11 : spectre IR de-1-(2-amino-5-méthylphényl)-5-hydroxypyrazol-3-carboxylate de méthyle

Cyclisation réductive de (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle

En ce qui concerne les isomères (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazones, deux possibilités de cyclisation réductive sont aussi envisageables par hydrogénation catalytique (**Schéma 3.12**).

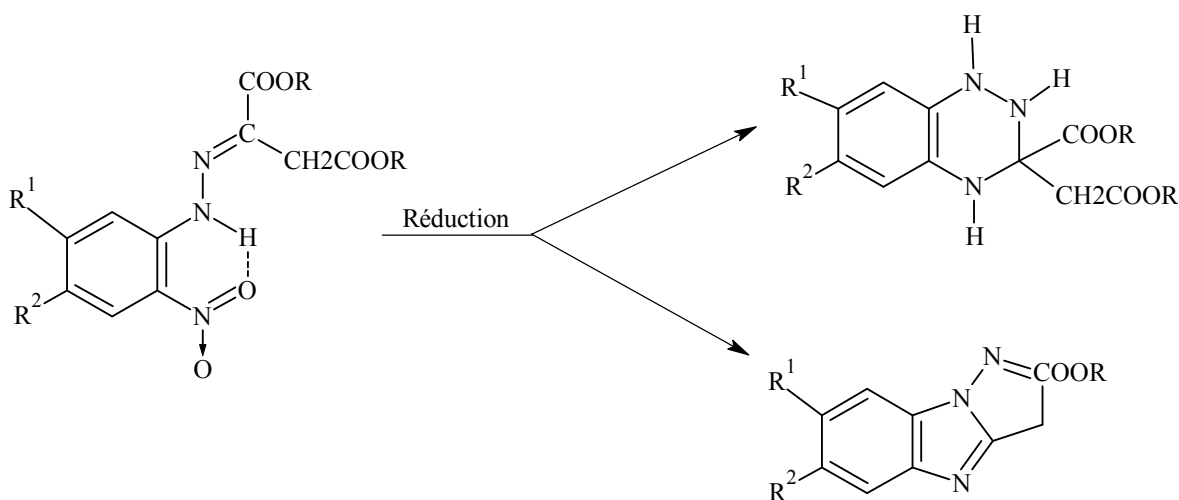


Schéma 3.12 : Possibilité de cyclisation réductive de composé (Z)-2,4-dinitrophénylhydrazonooxaloacétate de dialkyle

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

De même la réduction du groupement nitro au groupement amino, une attaque nucléophile de ce dernier sur le groupement carbonyle se trouvant en position favorable pourrait mener, avec élimination d'alcool, à un dérivé 1, 2,5-benzo-triazépine (**Schéma 3.13**).

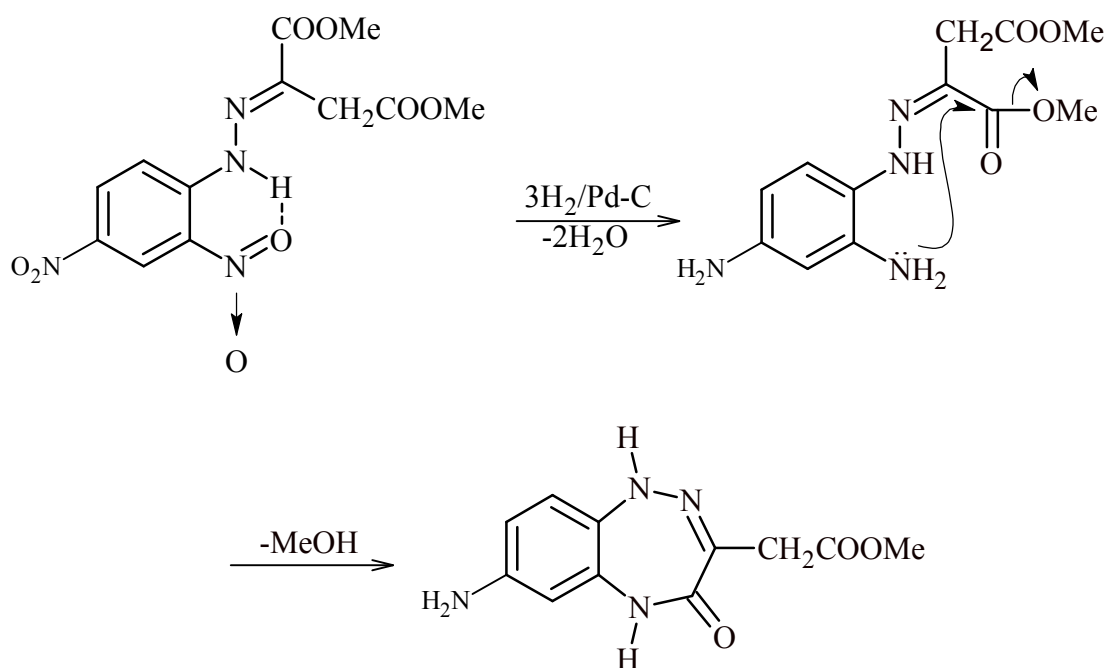


Schéma 3.13: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé 1,2,5-benzo-triazépine

L'hydrogénation catalytique opérée dans les mêmes conditions que celles de l'isomère (*E*) a mené au (*Z*)-2,4-diaminophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle correspondant. Une cyclisation réductive n'a pas eu lieu (**Schéma 3.14**).

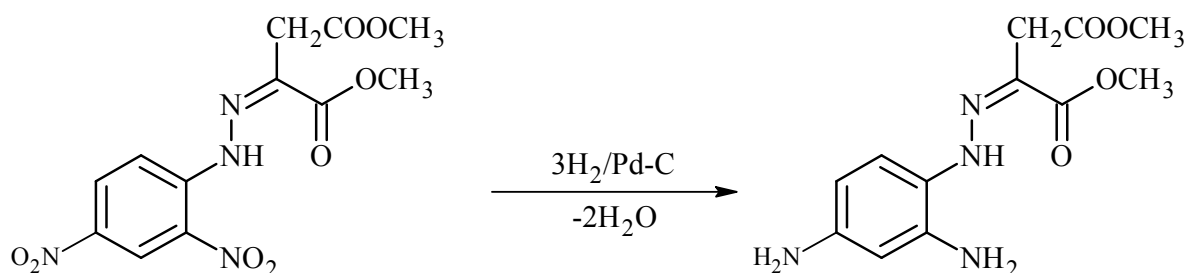


Schéma 3.14 : Synthèse de (*Z*)-2,4- diaminophénylhydrazono oxaloacétate de diméthyle

La structure du composé a été confirmée par les méthodes spectroscopiques. Ainsi le spectre IR montre les bandes absorptions caractéristiques du groupement carbonyle pour les deux groupements ester à 1680 et 1740 cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH et NH_2 à 3255,94 cm^{-1} et entre 3390 et 3440 cm^{-1} (**Figure 3.12**).

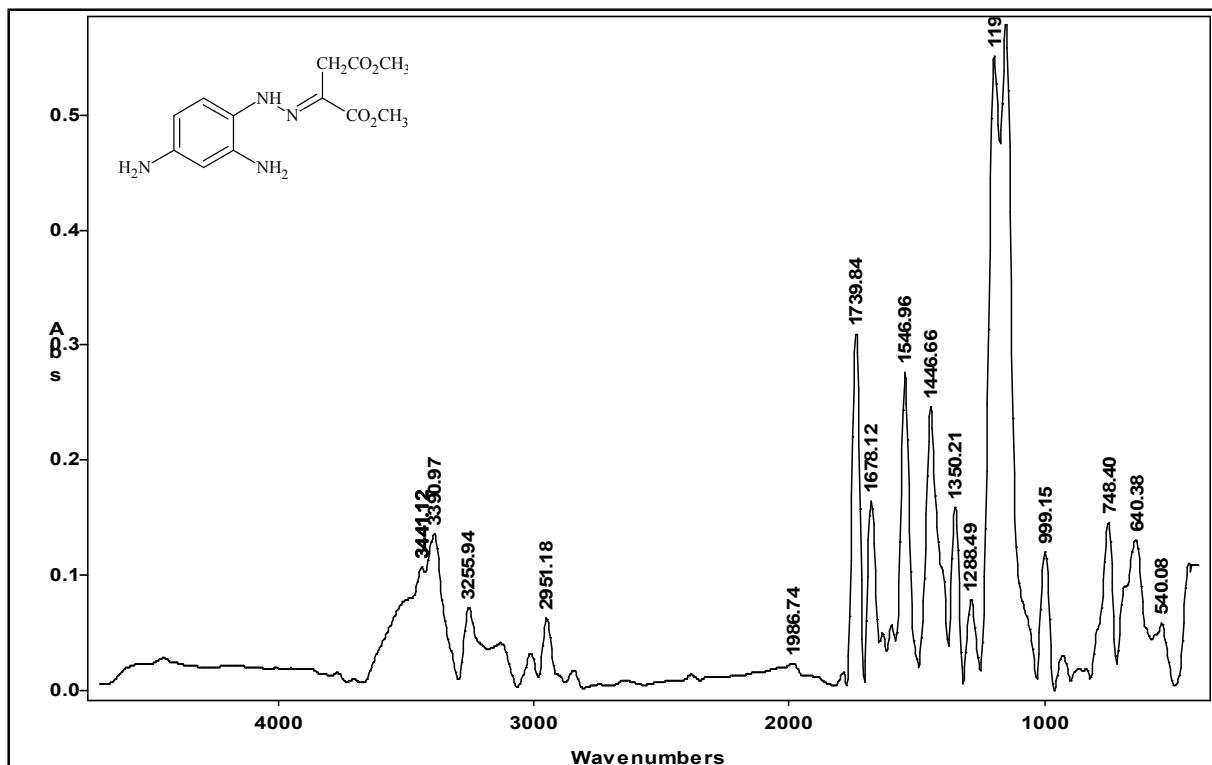


Figure 3.12: Spectre IR de (Z) -2,4-diaminophénylhydrazonooxaloacétate de diméthyle

2.3.1 Cyclisation réductive de (E/E)-4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonooxaloacétate de diméthyles

Par hydrogénation catalytique de (E/E)-4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonooxaloacétate de diméthyles, en principe deux possibilités de cyclisation réductive pourraient avoir lieu (Schéma 3.14).

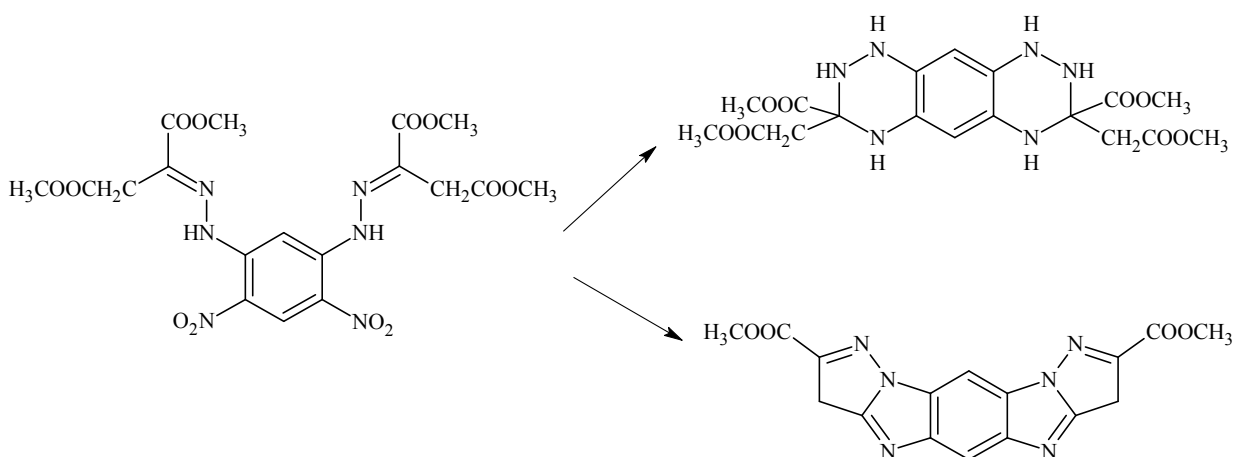


Schéma 3.14 : Possibilité de cyclisation réductive de (E/E)-4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonooxaloacétate de diméthyles

Après réduction du groupement nitro au groupement amino, une addition nucléophile sur les atomes de carbone de la liaison azométhine N=C devrait mener au dérivé deoctahydro[1,2,4]triazino[5,6-g][1,2,4]benzotriazine(**Schéma 3.15**).

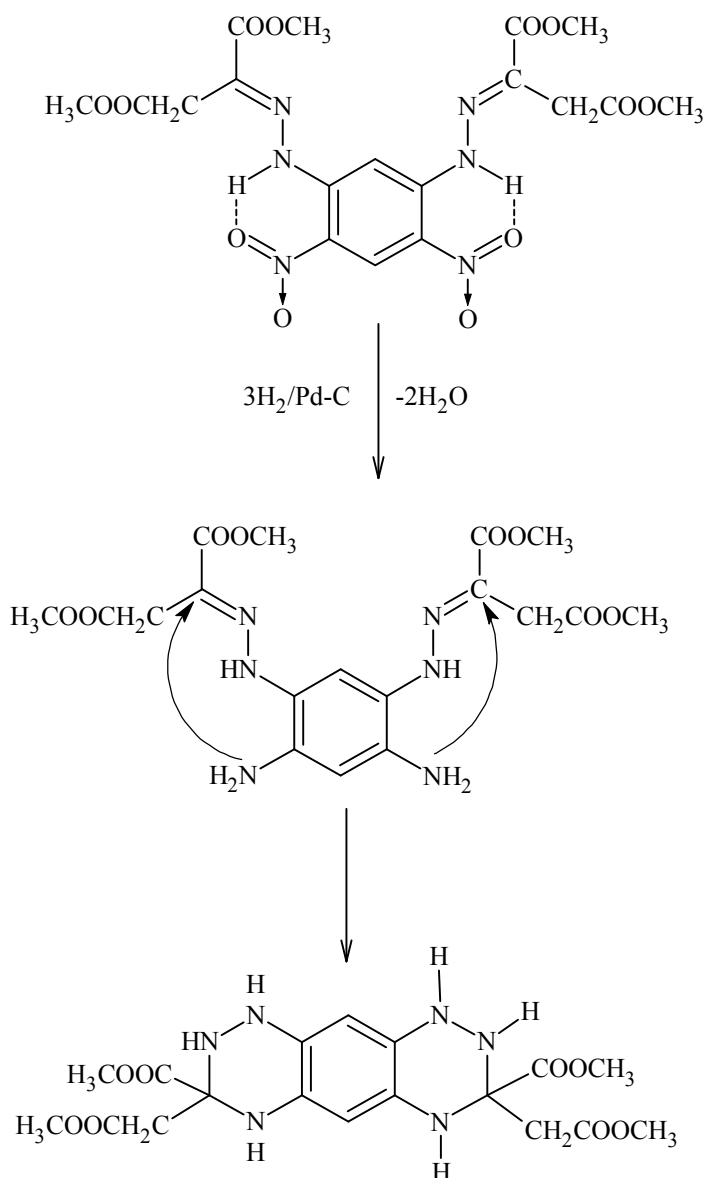


Schéma 3.15 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuellement menant au dérivé benzotriazine

De même la réduction du groupement nitro, attracteur d'électrons, au groupement amino, donneur d'électrons, le noyau benzénique s'enrichit en densité électronique. De ce fait le doublet libre sur l'atome d'azote NH sera plus disponible et il s'ensuivrait une attaque nucléophile sur l'atome de carbone 4 avec élimination d'alcool menerait à une première cyclisation au dérivé pyrazole. 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 pyrazolobenzimidazole (**Schéma 3.16**).

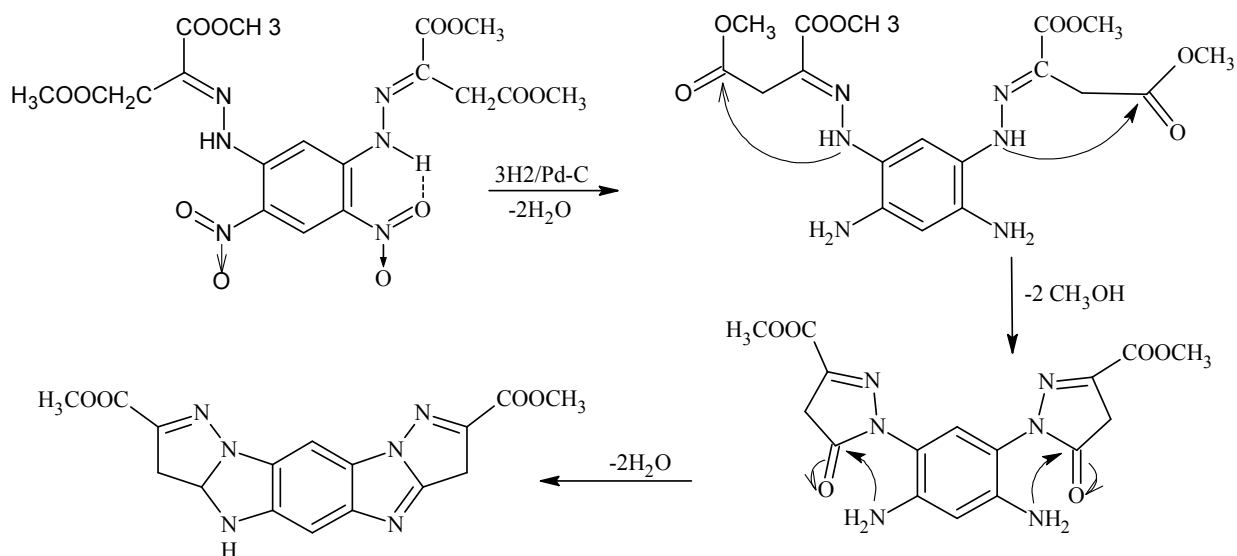


Schéma 3.16: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuellement menant au dérivé pyrazolobenzimidazole

A cet effet le (*E/E*)- 4,6-dinitrophénylen-1,3-dihydrazonoacétate de diméthyle est suspendu dans le méthanol et après l'ajout de Pd/C comme catalyseur est hydrogéné à température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène. Après filtration du catalyseur et distillation du solvant dans l'évaporateur rotatif le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après refroidissement.

Le spectre IR montre seulement une absorption du groupement carbonyle à 1714cm^{-1} et le mode vibrationnel d'élongation du lien NH_2 à 3368 et 3434cm^{-1} (**Figure 3.13**).

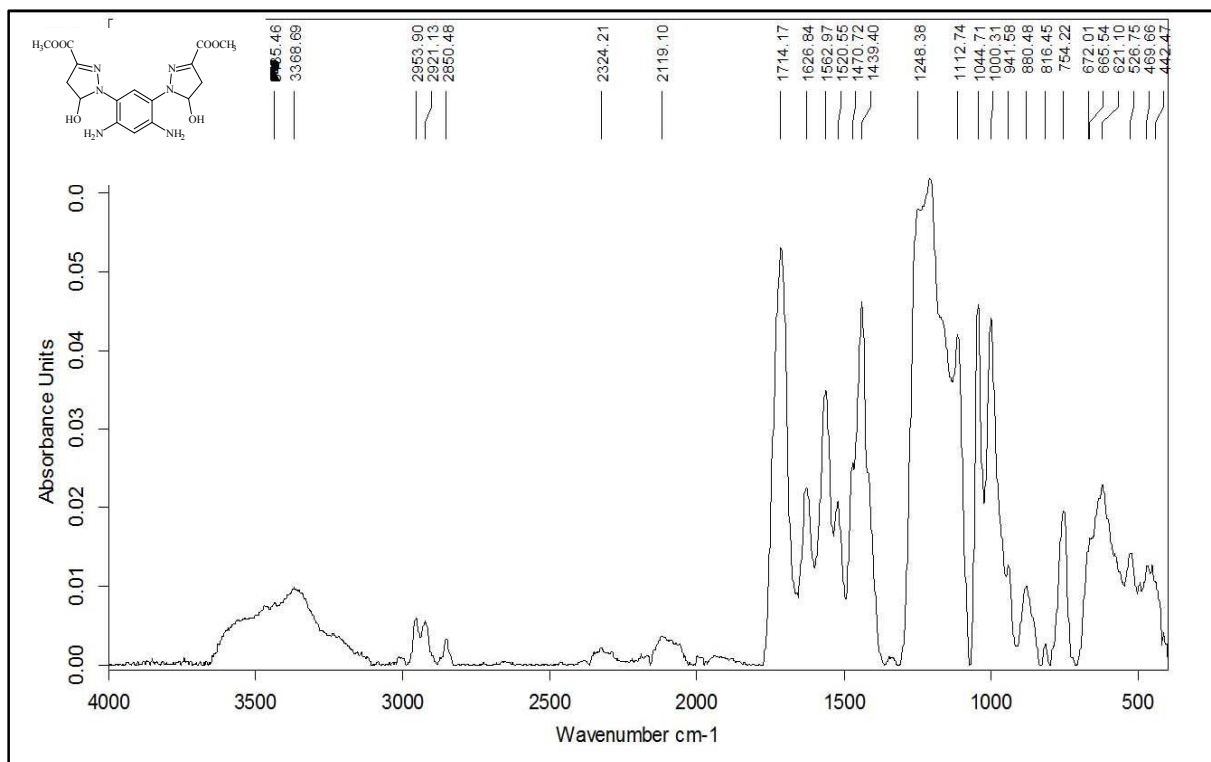


Figure 3.13: Spectre IR de produit de cyclisation réductive de bishydrazoneméthylé