

UNIVERSITE DE SAAD DAHLAB BLIDA-1

Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés

THESE DE DOCTORAT ES SCIENCE

En Chimie Industrielle

THEME

SYNTHESE D'HETEROCYCLES AZOTES PAR
CYCLISATION REDUCTIVE DES
(3-NITRO-2-PYRIDYL)HYDRAZONES DES ESTERS
D'ACIDES 2-OXOCARBOXYLIQUES

Présenter par

ZAHIA CHEURFA

Devant le jury composé de :

Mr. SAAD MOULAY	Professeur. USDB	Président
Mr. HOCINE BOUTOUMI	Professeur. USDB	Examineur
Mr. ABDELKADER TOUATI	Professeur. ENSK	Examineur
Mr. YAZID FODIL CHERIF	Professeur. USTHB	Examineur
Mr. KAMEL HACHAMA	MCA. UKM	Examineur
Mr. MOHAMED KHODJA	Professeur. USDB	Directeur de thèse

BLIDA 2018

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie organique **232**, département de génie de procédés, faculté de science de l'ingénieur, université de Blida 1, sous la direction du Professeur **Mohamed Khodja** à qui j'exprime ma profonde gratitude pour avoir accepté de diriger cette thèse et m'avoir fait bénéficier de sa grande expérience et de ses nombreux conseils qui m'ont été très précieux.

J'exprime mes vifs remerciements à Monsieur le président Saad Moulay Professeur à l'université de Blida-1, Monsieur Hocine Boutoumi Professeur à l'université de Blida-1, ainsi que Monsieur Abdelkader Touati Professeur à l'école normale supérieure de Kouba, Monsieur Yazid Fodil Chérif Professeur à l'université de Houari Boumediene et Monsieur Kamel Hachama Maître de conférence (A) à l'université de Khemis Miliana, pour avoir accepté de participer à ce jury.

Je voudrai aussi exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur Dieter Sicker et au Docteur Lothar Hennig ainsi que le Docteur Joachim Sieler de l'université de Leipzig en Allemagne, pour le temps qu'ils nous ont consacré pour la réalisation et l'éclaircissement des spectres RMN ainsi que l'analyse de diffraction en rayon X.

Je remercie tous mes collègues de laboratoire en particulier Monsieur Leuttrache Hichem maître-assistant à l'université de Médéa, Melle Hadj Kouider Nassiba et Mme Driouche Assma pour le soutien qu'ils m'ont accordé tout le long de ce travail, sans oublier le personnel de laboratoire d'hygiène de Blida.

Je remercie chaleureusement tous mes collègues techniciens, ingénieurs, administrateurs et enseignants pour leurs aide apporter.

Enfin, je n'oublie pas de remercier toute ma famille particulièrement ma mère pour leur soutien et leurs encouragements, qui m'ont aidé à aller à terme de ce travail.

Dédicaces

A la mémoire de mon très cher père

Tous les mots du monde ne pourraient exprimer l'immense amour que je lui porte, ni la profonde gratitude que je lui témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être.

Puisse Dieu tout puissant lui accorde sa clémence, sa miséricorde et l'accueille dans son vaste paradis

A ma très chère mère.

La plus belle créature que Dieu a créer sur terre, cette source de tendresse, de patience et de générosité, que le puissant Dieu la garde et lui procure santé, bonheur et longue vie.

A mes chers frères et sœurs, à mes adorables petits neveux.

A tous mes amis.

A tous ceux qui m'ont aider de près ou de loin.

Sommaire

Remerciements.....	02
Dédicace.....	03
Sommaire.....	04
Liste des schémas.....	07
Liste des figures.....	09
Liste des tableaux.....	09
Abréviations.....	10
Résumé.....	11
Introduction.....	14
Chapitre 1: Partie bibliographique	
1.1. Introduction.....	16
1.2. Réduction des composés nitrés.....	16
1.3. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive.....	17
1.4. Synthèses d'hétérocycles à cinq membres.....	17
1.5. Synthèse d'hétérocycles à six membres.....	25
1.6. Synthèse d'hétérocycles à cinq et six membres.....	34
1.7. Synthèse d'hétérocycles à sept membres	35
Chapitre 2: Partie expérimentale	
2.1. Appareillages.....	41
2.2. Produits utilisés.....	42
2.3. Préparation de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.....	43
2.4. Préparation de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle.....	43
2.5. Préparation de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle.....	44
2.6. Préparation du 1-(3-amino-2-pyridyl)-4,5-dihydropyridazino-6-oxo- 3-carboxylate de méthyle.....	45
2.7. Préparation du (Z)-3-amino-2-pyridylhydrazonoglutarate de diméthyle.....	46
2.8. Préparation de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono-butanoate de méthyle.....	47

2.9. Préparation de (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazonobutanoate de méthyle.....	48
2.10. Préparation du (Z)-3-(3-amino-2-pyridyl)hydrazonobutanoate de méthyle par hydrogénation catalytique	49
2.11. Préparation de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono-oxaloacétate de diméthyle.....	50
2.12. Préparation de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazono-oxaloacétate de diméthyle.....	51
2.13. Préparation du 2-(9-nitro-2-oxo-2H-pyrido [1,2-b][1,2,4]triazine-3-yl)acétate de méthyle.....	52
2.14. Préparation du 3-(9-nitro-2-oxo-2H-pyrido [1,2-b][1,2,4] triazin-3-yl) propanoate de méthyle.....	53
2.15. Préparation de (Z)-(3-chloro-2-pyridyl)hydrazono-glutarate de diméthyle.....	54
2.16. Préparation du 3-(9-chloro-4-oxo-4H-pyrido[2,1-c] [1,2,4] triazine-3-yl)propanoate de méthyle.....	55
2.17. Préparation de (Z)-(3-chloro-2-pyridyl)hydrazono-oxaloacétate de diméthyle.....	56
2.18. Préparation du 2-(9-chloro-4-oxo-4H-pyrido[2,1-c][1,2,4]triazine-3-yl) acétate de méthyle.....	57
2.19. Testes d'activité antimicrobienne des produits synthétisés.....	58
2.19.1. Préparation des solutions.....	58
2.19.2. Activité antibactérienne.....	60
2.19.3. Activité antifongique des produits synthétisés.....	61
Chapitre 3: Résultats et discussions	
3.1. Synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine 1	64
3.2. Synthèse de (E)- et (Z)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle 2	65
3.3. Réduction de (E)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle 2	66
3.4. Réduction de (Z)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle.....	69
3.5. Synthèse de (E)-et (Z)-3-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonobutanoate de méthyle 5	72
3.6. Réduction de (E)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonobutanoate de méthyle 5	73

3.7. Réduction de (Z)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonobutanoate de méthyle 5	74
3.8. Synthèse de (E)-et (Z)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle 7	76
3.9. Réduction de (E)-et(Z)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle 7	78
3.10. Synthèse de 2-et 3-(9-nitro-2-oxo-2H-pyrido[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)acétate et propanoate de méthyle 10 et 11	79
3.11. Synthèse de 2-et 3-(9-chloro-4-oxo-4H-pyrido[2,1-c][1,2,4]triazin-3-yl)acétate et propanoate de méthyle.....	83
3.12.Evaluation de l'activité antimicrobienne.....	85
3.12.1 Activité antibactérienne.....	86
3.12.2.Activité antifongique.....	87
Conclusion.....	89
Références bibliographiques.....	91
Article.....	97

RESUME

Les (3-nitropyridin-2-yl)hydrazones de glutarate de diméthyle, de butanoate de méthyle et d'oxaloacétate de diméthyle sont obtenus par condensation de la 2-hydrazino-3-nitro pyridine avec le 2-glutarate de diméthyle, l'acétoacétate de méthyle et l'acétylène dicarboxylate de diméthyle respectivement. Ils peuvent exister sous leurs deux formes d'isomères (*E*) et (*Z*).

L'isomère (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle se cyclise spontanément après hydrogénation catalytique en un nouveau dérivé de pyridazine. L'hydrogénation de l'isomère (*Z*)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazono glutarate de diméthyle opérée dans les mêmes conditions s'arrête au produit aminé correspondant.

La réduction de l'isomère (*E*) de l'hydrazone d'acétoacétate de méthyle n'a donné aucun produit. Quant à l'isomère (*Z*), sa réduction a donné l'amine de l'hydrazone correspondant.

Les (3-nitro-pyridin-2-yl)hydrazones de glutarate et d'oxaloacétate de diméthyle, se cyclisent spontanément par chauffage dans l'acide acétique en de nouveaux dérivés de pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazines. De même, les (3-chloropyridin-2-yl)hydrazones de glutarate et d'oxaloacétate de diméthyle, obtenu par la même procédure que les hydrazones précédents, se cyclisent aussi spontanément par chauffage dans l'acide acétique en de nouveaux dérivés de pyrido[2,1-*c*][1,2,4]triazines.

Tous les composés synthétisés ont été caractérisés par les différentes méthodes physiques d'analyses à savoir la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ^1H et du carbone ^{13}C , la spectrométrie de masse et l'analyse élémentaire et la diffraction par rayon X pour un seul composé.

Quelques produits issus de ce travail, ont été testés sur quelques souches microbiennes auxquelles ils ont montrés une activité intéressante.

Mots clés : Hydrazones, cyclisation réductive, hydrogénation catalytique, condensation.

ABSTRACT

Dimethyl glutarate, methyl butanoate and dimethyl oxaloacetate (3-nitropyridin-2-yl) hydrazones are obtained by condensation of 2-hydrazino-3-nitropyridine with dimethyl 2-glutarate, methyl acetoacetate and dimethyl acetylene dicarboxylate. They can exist in their two forms of isomers (E) and (Z).

The dimethyl (E)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate cyclizes spontaneously after catalytic hydrogenation to a new pyridazine derivative. The catalytic hydrogenation of the (Z) isomer operated in the same conditions stopped at the corresponding amine product.

The reduction of the (E) isomer of the methyl acetoacetate hydrazone has given no product. As for the (Z) isomer, its reduction has given the amine of the corresponding hydrazone.

The (3-nitropyridin-2-yl)hydrazones of dimethyl glutarate and oxaloacetate cyclize spontaneously by heating in acetic acid to new pyrido[1,2-b][1,2,4]triazines derivatives. Similarly, the (3-chloropyridin-2-yl)hydrazones of dimethyl glutarate and dimethyl oxaloacetate, obtained by the same procedure as the preceding hydrazones, also cyclized spontaneously by heating in acetic acid to new pyrido[2,1-c][1,2,4]triazines derivatives.

All the synthesized compounds were characterized by the different physical methods of analysis. Namely, the infrared Fourier transform spectroscopy (FTIR), nuclear magnetic resonance (NMR) of the proton ^1H and carbon ^{13}C , mass spectrometry, elemental analysis and the X-ray diffraction for a single compound.

Some of the products resulting from this work were tested on some microbial strains to which they showed an interesting activity.

Keywords: Hydrazones, reductive cyclization, catalytic hydrogenation, condensation.

ملخص

تم تحضير ال (3-نيترو بيريدين-2-يل) هيدرازونات ثنائي مثيل غلوتارات، بيوتانوات الميثيل و أوكسالوأسيتات ثنائي مثيل بنكثيف 2-هيدرازينو-3-نيتروبيريدين مع ثنائي مثيل 2-غلوتارات، أسيتوأسيتات الميثيل و الأستيلان ثنائي كربوكسيلات ثنائي الميثيل على شكل متماكين هندسيين (E) و (Z).

إن عملية الإرجاع الحلقي للمتماكب (E)-(3-نيتروبيريدين-2-يل) هيدرازونو ثنائي مثيل غلوتارات، تمت بطريقة تلقائية بواسطة عملية الهدرجة المحفزة.

عملية الإرجاع الحلقي للمتماكب (E) إيدرازون أسيتوأسيتات الميثيل لم تؤدي إلى أي مركب ناتج. في حين عملية الإرجاع للمتماكب (Z) الموافق توقفت عند المركب الأميني .

إن عملية التسخين في حامض الأسيتيك للمركبات (3-نيتروبيريدين-2-يل) هيدرازونات ثنائي مثيل غلوتارات و أوكسالوأسيتات ثنائي مثيل أدت إلى تشكيل مركبات حلقة ، و أعطت مركبات جديدة لمشتقات بيريدو التريازين.

و بالمثل فإن عملية التسخين في حامض الأسيتيك للمركبات ثنائي الميثيل (3-كلورو بيريدين-2-يل) غلوتارات و أوكسالوأسيتات هيدرازون في نفس ظروف الهيدرازونات السابقة الذكر، أعطت أيضا مركبات جديدة لمشتقات بيريدو التريازين.

تم تعيين بنية المركبات المتحصل عليها، بواسطة مختلف طرق التحليل الطيفي كالأشعة الحمراء، الرنين المغناطيسي النووي، طيف الكتلة، بالإضافة إلى التحليل العنصري و الأشعة السينية.

لقد تم تقييم الفعالية المضادة للمكروبات لبعض من هذه المركبات الحلقية المحضرة، إتجاه سلالات جرثومية مختلفة و التي أظهرت نشاطا ملحوظا.

الكلمات الرئيسية: إيدرازون، الإرجاع الحلقي ، بيريدازين، بيريدوتريازين.

INTRODUCTION

L'importance des composés hétérocycliques ne peut pas être exagérée; ces composés, qu'ils soient produits naturels ou molécules conçues, sont responsables d'une étonnante variété de processus biologiques et sont inscrits dans la majorité des produits pharmaceutiques.

Les hétérocycles azotés, constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels tels que les acides nucléiques, les alcaloïdes comme la nicotine ou la caféine ou encore les phéromones [1], particulièrement importantes dans la chimie des arômes et des parfums [2].

Les hétérocycles synthétiques sont largement utilisés comme herbicides, fongicides, pesticides [3] et colorants [4].

Parmi les hétérocycles à activité biologique, la pyridine et ses dérivés ont fait l'objet de nombreuses études concernant leurs différentes actions au niveau des récepteurs hormonaux ou neurotransmetteurs. Ces derniers peuvent être mis en cause dans les maladies neuro dégénératives telles que la maladie de Creutzfeld-Jacob, la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson [5] ou bien encore la maladie d'Alzheimer [6].

La synthèse de composés hétérocycliques dispose d'une vaste et longue histoire dans laquelle de nombreuses synthèses classiques ont été développées, mais des défis importants demeurent.

Nombreux sont les hétérocycles azotés sont obtenus par cyclisation réductive à partir des composés ortho nitrés aromatiques appropriés.

Le but du présent travail consiste en la synthèse de nouveaux hétérocycles azotés par cyclisation réductive et par des réactions de condensation à partir des hydrazones de 2-oxo glutarate de diméthyle, de 3-oxobutanoate de méthyle et d'oxaloacétate de diméthyle

A cet effet les objectifs de ce travail sont les suivants :

- Synthèse et caractérisation de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.
- Synthèse et caractérisation des isomères (*E*)- et (*Z*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazones de 2-oxoglutarate de diméthyle, de 3-oxobutanoate de méthyle et d'oxaloacétate de diméthyle
- Etude de la réduction de ces isomères par :

- Hydrogénation catalytique.
- D'autres méthodes de réduction.
- Etude de la condensation des hydrazones suscités.
- Soumettre les nouveaux hétérocycles obtenus à des tests biologiques.

Le présent manuscrit comprend trois chapitres:

- Le premier chapitre présente une étude bibliographique sur la synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive. Des exemples choisis de la littérature de synthèse d'hétérocycles azotés par la dite méthode sont exposés montrant ainsi l'importance du thème étudié.
- Le deuxième chapitre, réservé à la partie expérimentale, décrit en détails les protocoles de tous les composés synthétisés avec leurs caractéristiques.
- Le troisième et dernier chapitre est consacré aux résultats et discussion. Il comporte la description des synthèses des composés, leur mécanisme, leurs caractérisations par les différentes méthodes physiques d'analyse. L'interprétation de tous les spectres et la discussion des résultats obtenus y sont aussi exposés.
- Enfin une conclusion relate les résultats obtenus avec des recommandations futures en vue d'améliorer et de poursuivre ce travail.

Liste des schémas	pages
Schéma 3.1: Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.....	64
Schéma 3.2 : Synthèse de (<i>E</i>)- et (<i>Z</i>)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle 2	65
Schéma 3.3 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé A	67
Schéma 3.4 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de (<i>E</i>)- 2 menant au composé B	68
Schéma 3.5 : Cyclisation réductive de (<i>E</i>)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle.	69
Schéma 3.6 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de (<i>Z</i>)- 2 menant au composé C	70
Schéma 3.7 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé D	71
Schéma 3.8 : Réduction de l'isomère (<i>Z</i>)- 2 au composé aminé correspondant (<i>Z</i>)- 4	71
Schéma 3.9 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de (<i>E</i>)- 5 et (<i>Z</i>)- 5 -(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonobutanoate de méthyle	72
Schéma 3.10 : Cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (<i>E</i>)- 5 menant au composé E	73
Schéma 3.11 : Cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (<i>Z</i>)- 5	74
Schéma 3.12 : Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (<i>Z</i>)- 5 menant au composé G	75
Schéma 3.13 : Réduction de l'isomère (<i>Z</i>)- 5 au composé aminé correspondant (<i>Z</i>)- 6	75
Schéma 3.14 : Structure limite de l'acétylène dicarboxylate de méthyle	76
Schéma 3.15 : Synthèse de (<i>E</i>)- et (<i>Z</i>)- (3-nitropyridin-2-yl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle 7	77
Schéma 3.16 : Cyclisation réductive de (<i>E</i>)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle	78
Schéma 3.17 : Synthèse de (<i>Z</i>)-(3-aminopyridin-2-yl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle	79
Schéma 3.18 : Synthèse de 2- et 3-(9-nitro-2-oxo-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>b</i>][1,2,4]triazin-3-yl)	

acétate et propanoate de méthyle 10 et 11	80
Schéma 3.19 : Cyclisation des composés (Z)- 2 et (Z)- 7 à l'isomère pyrido[1,2- <i>b</i>][1,2,4]triazine.....	81
Schéma 3.20 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de 2- et 3-(9-nitro-4-oxo-2 <i>H</i> -pyrido [1,2- <i>b</i>][1,2,4]triazin-3-yl) acétate et propanoate de méthyle 10 et 11	82
Schéma 3.21 : Synthèse de(<i>Z</i>)-(3-chloropyridin-2-yl)hydrazono acétate et glutarate de diméthyle	83
Schéma 3.22 : Synthèse de 2-et 3-(9-chloro-4-oxo-4 <i>H</i> -pyrido[2,1- <i>c</i>][1,2,4]triazin-3-yl) acétate et propanoate de méthyle 14 et 15	84

Liste des tableaux

Tableau 2.1: Les différents produits à tester biologiquement.....	59
Tableau 3.2: Produits synthétisés à tester biologiquement.....	86
Tableau 3.3: Valeurs des diamètres d'inhibition (en mm) des différents produits synthétisés sur la croissance d' <i>Escherichia coli</i> et <i>Staphylococcus aureus</i>	86
Tableau 3.4: Valeurs des diamètres d'inhibition (en mm) des différents produits synthétisés sur la croissance de <i>Candida albicans</i> et <i>Aspergillus Brasilus</i>	87

Liste des figures

Figure 3.1: Structure moléculaire et cristalline du composé 10	82
--	----

LISTE DES AVREVIATIONS

Unités de mesures :

cm	centimètre	ppm	Partie par million
°C	Degré Celsius	m /z	unité de masse par charge élémentaire
g.mg	gramme. milligramme		
h	heure	µg	micro gramme
Hz.MHz	Hertz. Mégahertz		
L.mL	litre .millilitre		
mol.mmol	mole.millimole		
min	minute		

Autres abréviations :

Aq	Aqueux	T _{eb}	Température d'ébullition
AE	Analyse élémentaire		
C _{arom}	Carbone aromatique	Δ	Chauffage
H _{arom}	Hydrogène aromatique	δ	Déplacement chimique
IR	Infrarouge	s	Singulet
P _f	Point de fusion	d	Doublet
RMN	Résonnance magnétique nucléaire	t	Triplet
SM (MS)		m	Multiplet

CHAPITRE 1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1 .Introduction :

Les composés hétérocycliques jouent un rôle vital dans les processus biologiques et les chercheurs tentent de comprendre la chimie des composés hétérocycliques afin d'améliorer la qualité de la vie quotidienne. Les fractions majeures de composés organiques isolés de la nature sont constituées d'hétérocycles azotés [7].

De nombreuses études suggèrent que les composés hétérocycliques utilisés comme analgésiques, anti-inflammatoires et anti-migraineux peuvent être des régulateurs puissants du stress. La diversité structurale et l'importance biologique des hétérocycles contenant de l'azote en font des cibles attrayantes pour la synthèse sur de nombreuses années.

La construction de composés hétérocycliques hautement fonctionnalisés semble être essentielle et significative [8].

1.2 .Réduction des composés nitrés :

Pour la réduction des composés aromatiques nitrés sont surtout mis en œuvre les méthodes classiques de réduction, tels que le fer dans l'acide acétique [9,10] ou dans l'acide chlorhydrique [11,12], l'étain dans l'acide chlorhydrique [13], le sulfure de sodium [14] le dithionite de sodium [15-16], le zinc dans l'acide acétique [17,18]. Mais l'hydrogénation ou en utilise PtO_2 [19,20] ou Pd/C [21,22] est actuellement la plus utilisée vu qu'elle donne de hauts rendements.

Des méthodes de réduction des composés nitrés par fixation d'hydrogène sont aussi employées [23,24]. Ainsi par exemple les donneurs d'hydrogène catalysés par le palladium comme le cyclohexène [25], l'hydrazine [26,27], le tétrahydroborate de sodium [28,29], l'acide formique [30] ou bien le formiate d'ammonium [31, 32] sont mis en œuvre. La réduction des composés nitrés par ces méthodes mène jusqu'aux amines primaires.

La réduction des composés aromatiques ortho-nitrés appropriés peut mener directement à la formation d'hétérocycles azotés si les produits de réduction réagissent par addition, condensation ou substitution intramoléculaire avec les autres groupements fonctionnels par

formation d'une liaison C-N. Les réactions de ce type sont habituellement désignées comme des cyclisations réductives.

1.3. Synthèse d'hétérocycles azotés par cyclisation réductive :

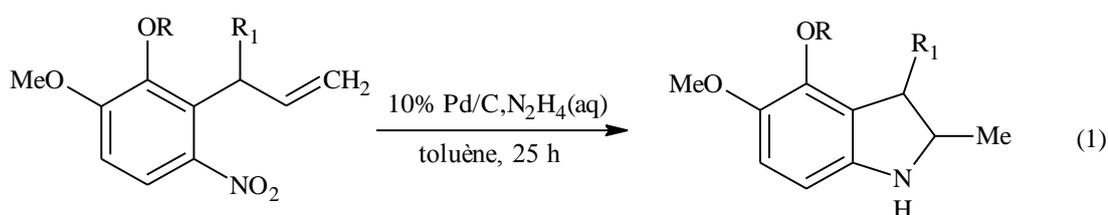
La cyclisation réductive des composés nitrés offre une possibilité de synthèse d'hétérocycles azotés de 5, 6 et 7 membres.

La formation d'hétérocycles de 5 et 6 membres se produit le plus souvent spontanément à cause de leur stabilité et de leur situation stérique plus favorables.

En revanche, la formation d'hétérocycles à 7 membres est plus exigeante et en règle générale ne se produit pas spontanément. Elle aura lieu à des étapes séparées de réduction. Nous rapportons dans ce qui suit des exemples choisis pour l'utilisation de cette méthode de synthèse d'hétérocycles azotés.

1.4. Synthèse d'hétérocycles à cinq membres :

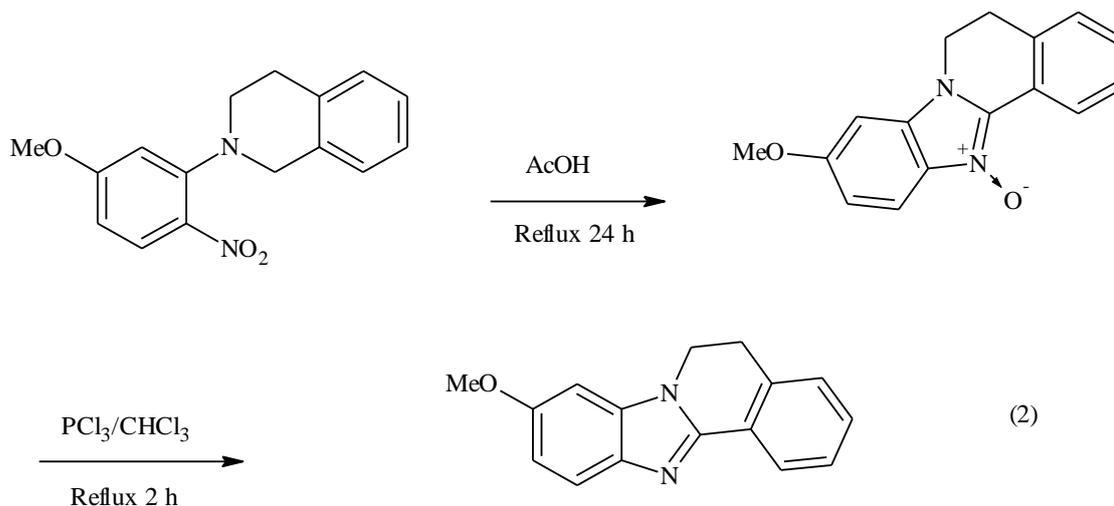
Une synthèse avec un rendement élevé (84%) de 2-méthylindolines oxygénées a eu lieu par une réduction de 2-allylnitrobenzènes avec Pd/C (10%) comme catalyseur, dans une solution aqueuse d'hydrazine (80%) et de toluène à l'ébullition [33]. Equation (1)



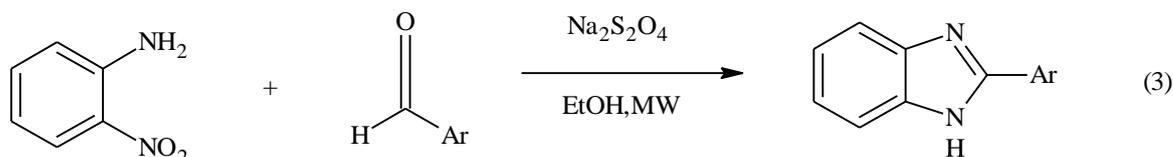
R = Me, isopropyl, n-butyl, cyclopropyl, n-octyl

R₁ = H, Me

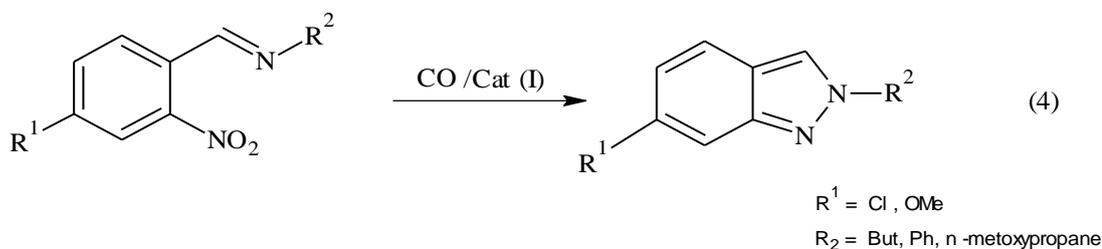
Le chauffage de *N*-(5-méthoxy-2-nitrophényl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine dans l'acide acétique donne le benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoléine-*N*-oxide. Ce dernier est chauffé avec le PCl₃ dans le chloroforme pour donner le dérivé benzimidazo[2,1-*a*]isoquinoléine [34]. Equation (2)



La synthèse du substitué benzimidazole à partir d'o-nitroaniline et d'aldéhydes aryliques 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 [35]. Equation (3)

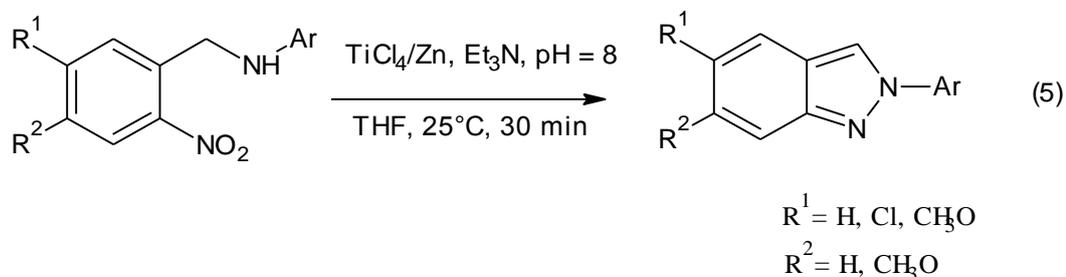


Les complexes ioniques diamines rhodium sont utilisés comme catalyseur pour une cyclisation réductive de N-(2-nitroarylidène) amines en présence du monoxyde de carbone pour donner les 2H-indazoles correspondants jusqu'à 75% de rendement[36]. Equation (4)

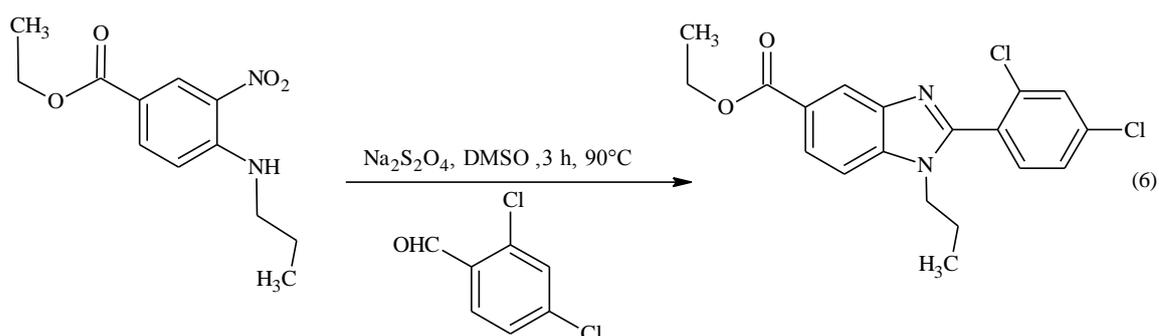


Une synthèse efficace et améliorée de 2H-indazoles par cyclisation réductive de 2-nitrobenzylamines induite par un réactif au titane de faible valence ($\text{TiCl}_4 / \text{Zn}$) est décrite [37].

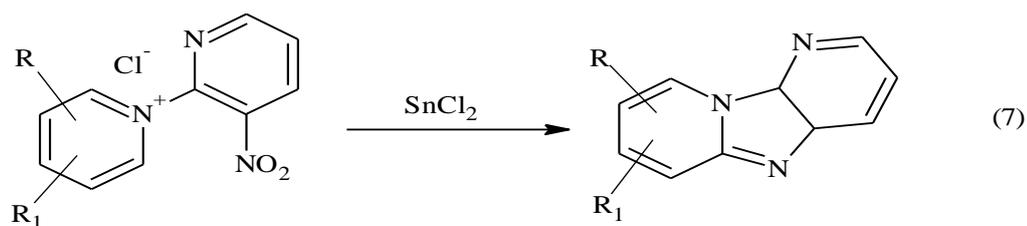
Dans cette réaction la triéthylamine (TEA) est utilisée pour contrôler la valeur du pH. Cette méthode présente les avantages de matériaux de départ facilement accessibles, une manipulation commode, un rendement plus élevé, un temps de réaction plus court et une portée de substrat plus large. Equation (5)



Le noyau nucléique benzimidazole-5-carboxylate a été efficacement synthétisé par une réaction de en une seule étape entre l'éthyl-3-nitro-4-(propylamino) benzoate et le 2,4-dichlorobenzaldéhyde moyennant du dithionite de sodium dans du diméthyle sulfoxyde. Cette réaction a été réalisée sans aucune difficulté, en un temps court avec un excellent rendement. Ce composé a été ciblé pour son activité antimicrobienne et anti-inflammatoire in vitro [38]. Equation (6)



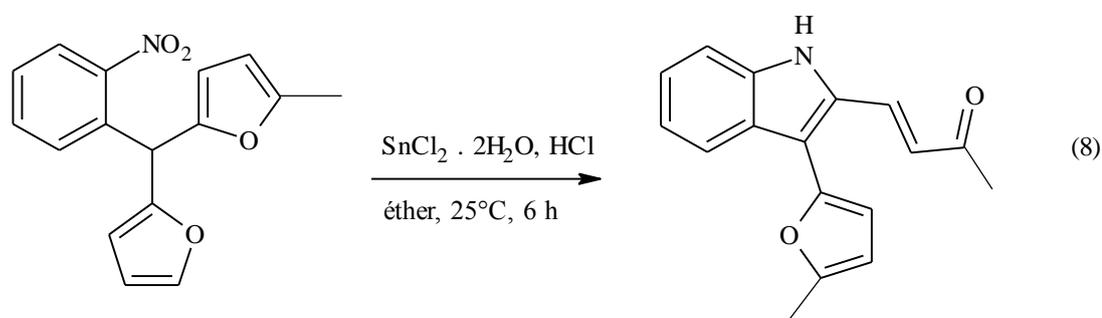
La réduction de N-(3-nitro-2-pyridyl) pyridinium chlorures par SnCl_2 a eu comme conséquence la formation de pyrido [3',2':4,5]imidazo[1,2-a] pyridines [39]. Equation (7)



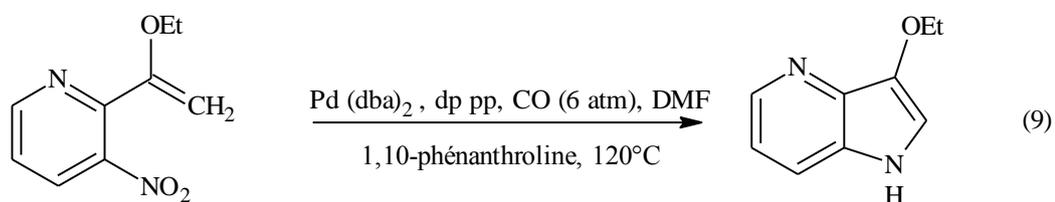
R= H, 3-Me, 4-Me, 6-Me, 7-Me

R₁ = H, 5-Me

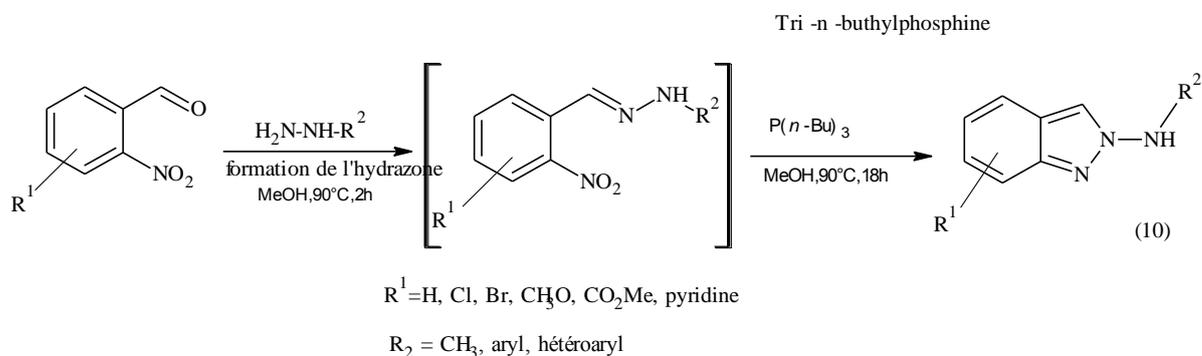
La 4-[3-(5-méthylfuran-2-yl)-1*H*-indol-2-yl]-but-3-en-2-one est obtenue en une seule étape par cyclisation réductive de 2-[furan-2-yl-(2-nitrophenyl)méthyl]-5-méthylfuranne au moyen du chlorure d'étain dihydrate dans l'acide chlorhydrique [40]. Equation (8)



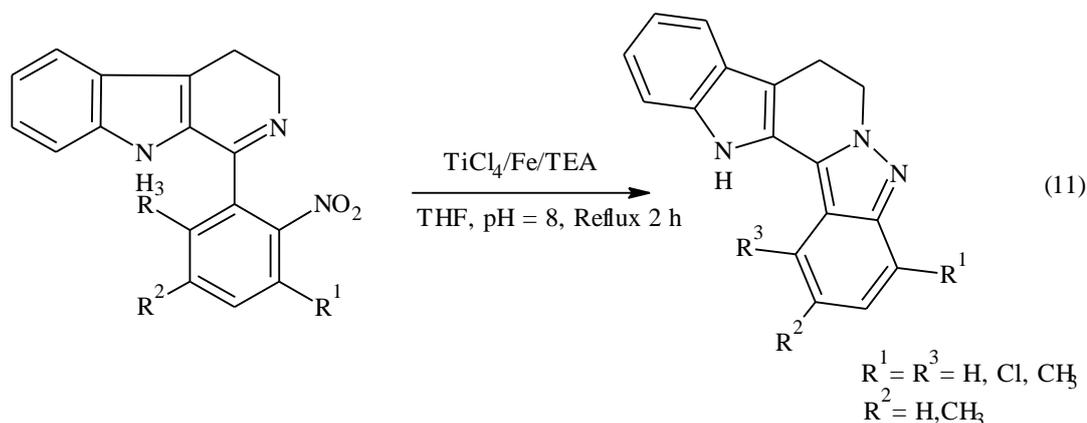
Le 3-éthoxy-1*H*-indole est accessible par cyclisation réductive à partir de 2-(1-éthoxyvinyl)-3-nitropyridine au moyen de monoxyde de carbone en présence de bis-(dibenzylidénacétone) palladium, 1,3-bis-(diphénylphosphino) propane, et 1,10-phénanthroline [41]. Equation (9)



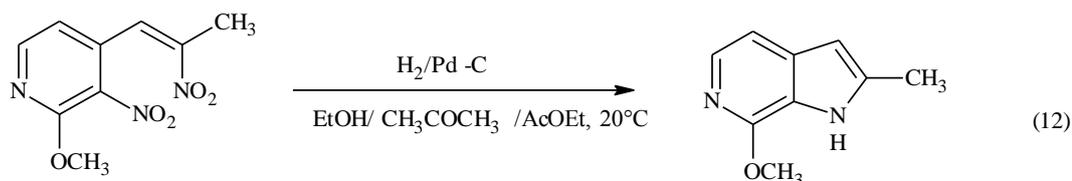
Les dérivés N-substitués-2*H*-indazol-2-amine ont été obtenus par cyclisation réductive de l'hydrazone correspondant avec modérés à bons rendements à partir des produits de départ facilement disponibles [42]. Equation (10)



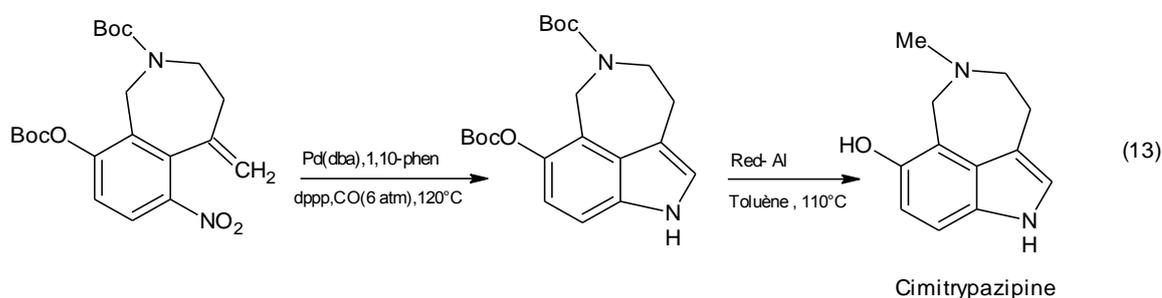
Une méthode douce et efficace pour la préparation du 8,13-dihydro-7*H*-indolo [2',3':3,4]pyrido[1,2-*b*]indazole par cyclisation réductive du 1-(2-nitrophényl)-4,9-dihydro-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indoles, par voie du réactif de titane de faible valence, a été développée. Une formation de liaisons N-N et la réduction sélective de la liaison C N et du groupe nitro, ont tous deux été facilement réalisés en une seule étape en contrôlant le pH du mélange réactionnel [43]. Equation (11)



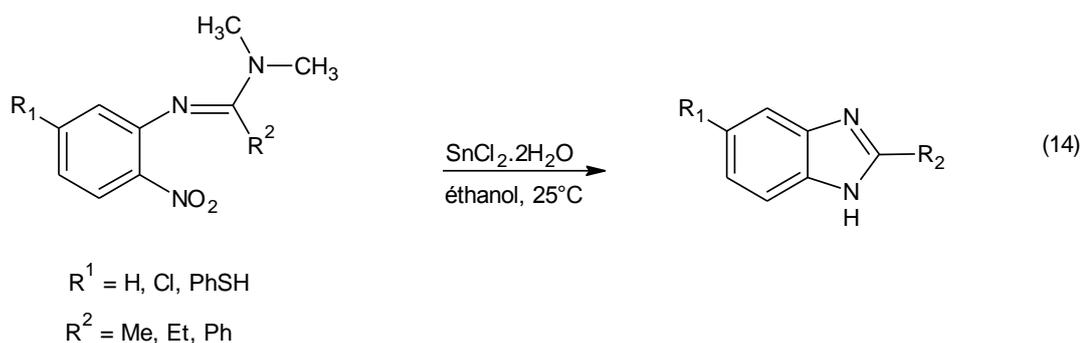
La 7-méthoxy-2-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine est obtenue avec un rendement de 66% à partir de 2-méthoxy-3-nitro-4-(2-nitro-propényl)pyridine par hydrogénation catalytique dans l'éthanol, l'acétone et l'acétate d'éthyle [44]. Equation (12)



Une courte séquence synthétique conduisant aux alcaloïdes tricycliques cimitrypazepine est rapportée. La cyclisation réductive catalysée par le palladium en présence du monoxyde de carbone ($p \text{ CO} = 6 \text{ atm}$ à 120°C) est une étape clé de la synthèse [45]. Equation (13)

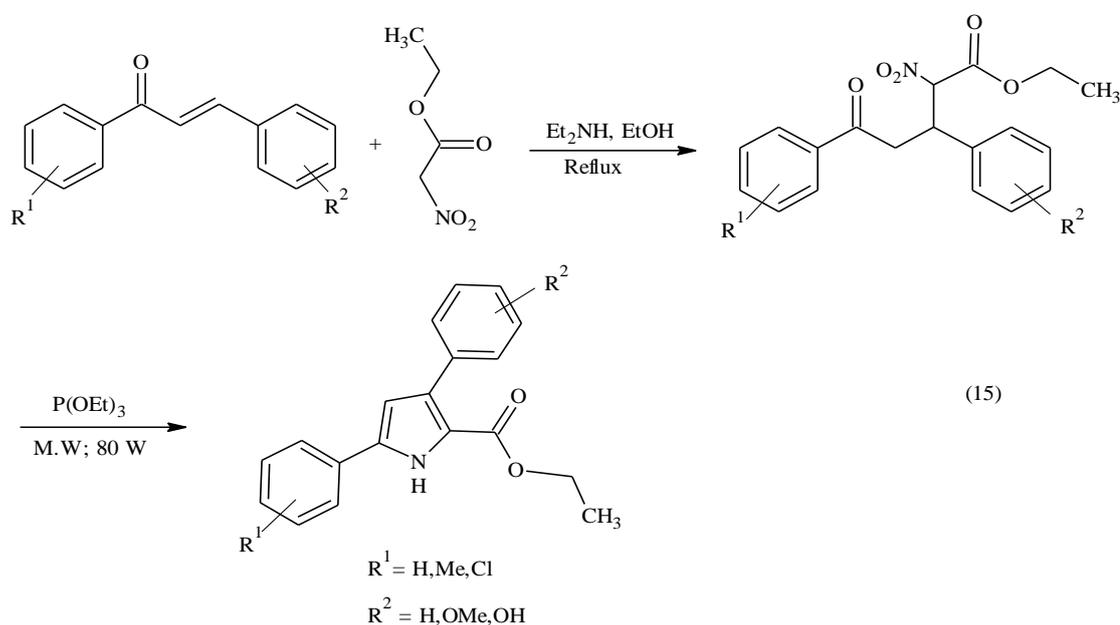


Des dérivés stables 2,5-disubstitués de benzimidazole sont obtenus avec d'excellents rendements et à température ambiante par cyclisation réductive de l'aniline 2-nitro-5-substitués moyennant le chlorure d'étain dihydrate comme agent réducteur [46]. Equation (14).

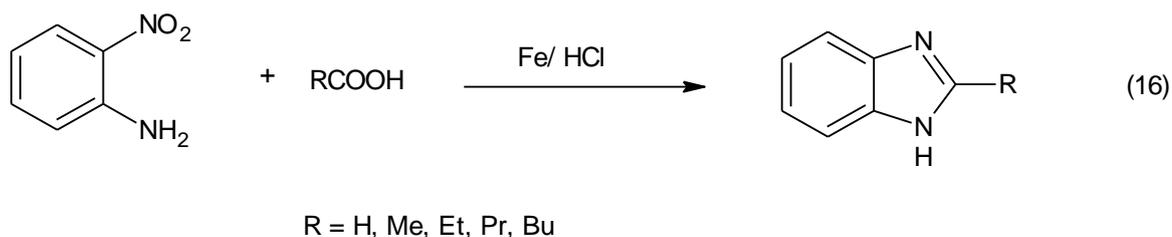


Les 3,5-diaryl-1H-pyrrole-2-carboxylates d'éthyle ont été synthétisés avec de bons rendements à partir de 2-nitro-5-oxo-3,5-diarylpentanoates d'éthyle par traitement avec du phosphite de triéthyle sous irradiation par micro-ondes. Le 2-nitro-5-oxo-3,5-diarylpentanoates d'éthyle a été synthétisé par chauffage sous reflux dans l'éthanol de 1,3-

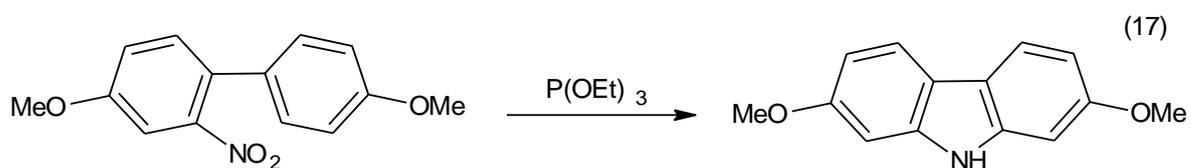
diarylpropénone (chalcones) avec de l'éthylnitroacétate en présence de la diéthylamine comme base [47]. Equation (15)



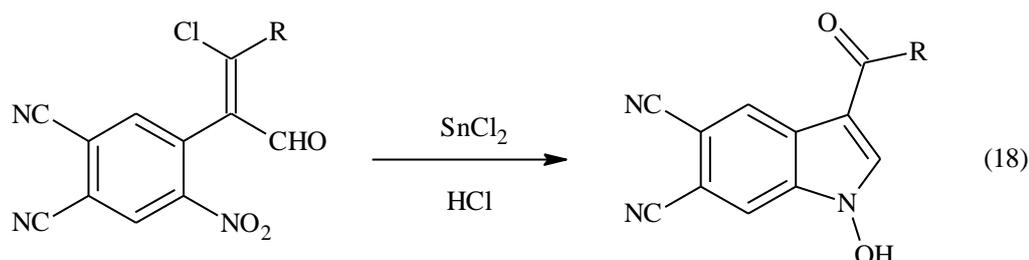
Récemment, de nouveaux dérivés benzimidazoles doués d'une haute activité biologique sont obtenus, avec des rendements variables, à partir de l'ortho-aniline et des acides aliphatiques par cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide chlorhydrique. [48]. Equation (16)



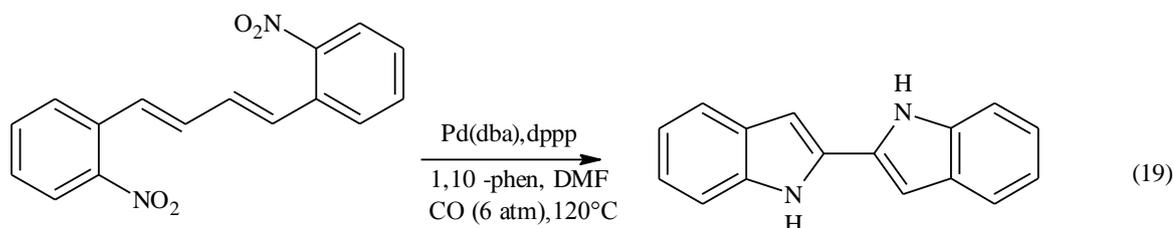
Une synthèse de 2,7-diméthoxy-9H-carbazole a été accomplie par cyclisation réductive de 4,4'-diméthoxy-2-nitrobiphényl par P(OEt)_3 [49]. Equation (17).



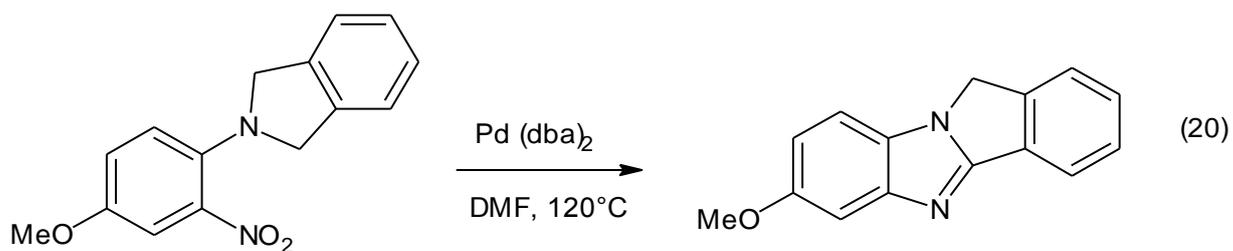
Une cyclisation réductive catalysée par le SnCl_2 dans HCl des composés 4-(2-Aryl-1-chloro-3-oxoprop-1-en-2-yl)-5 nitrophthalonitriles à donner lieu à la formation des 3-acyl-1-hydroxy-1*H*-indole-5,6-dicarbonitriles correspondants, avec des rendements allant jusqu'à 80%. Les 3-acyl-1*H*-indoles ont été ciblés pour leur intérêt biologique. Ils peuvent servir de composants de départ pour les composés biologiquement actifs possédant une activité antifongique et analgésique [50]. Equation (18).



Une double cyclisation réductive catalysée par le palladium, en présence de monoxyde de carbone à 120 °C dans le N, N-diméthylformamide, du 1,4-bis(2-nitrophenyl)-1,3-butadiènes à donner le 2,2'-Bi-1*H*-indoles avec un bon rendement [51]. Equation (19)

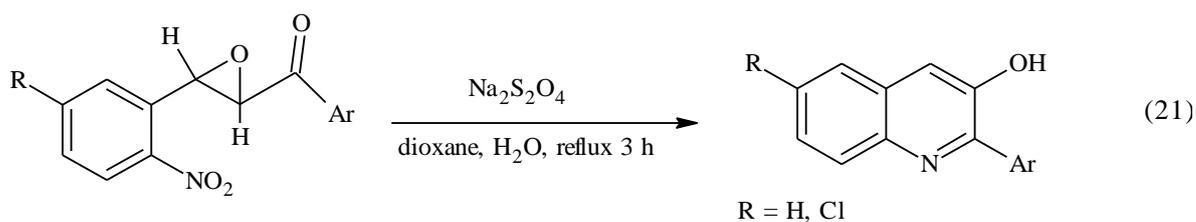


Le 7-méthoxy-1*H*-isoindolo[2,1-*a*]benzimidazole est obtenu avec un rendement de 90% par cyclisation réductive avec le palladium dibenzilidène acétone dans le diméthylformamide à 120°C à partir de 2-(4-méthoxy-2-nitrophényl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindole [52]. Equation (20).

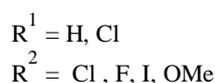
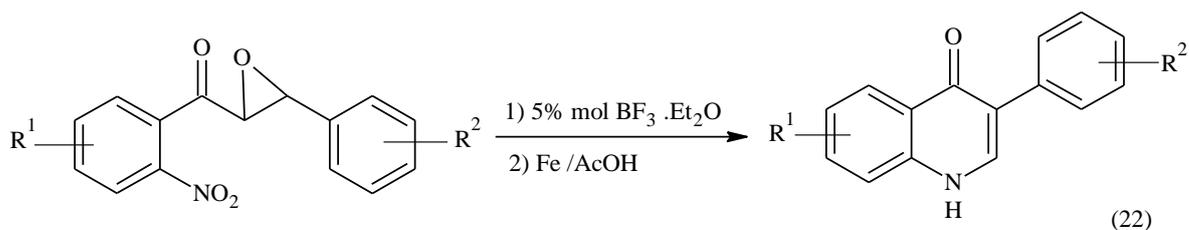


1.5. Synthèse d'hétérocycles à 6 membres :

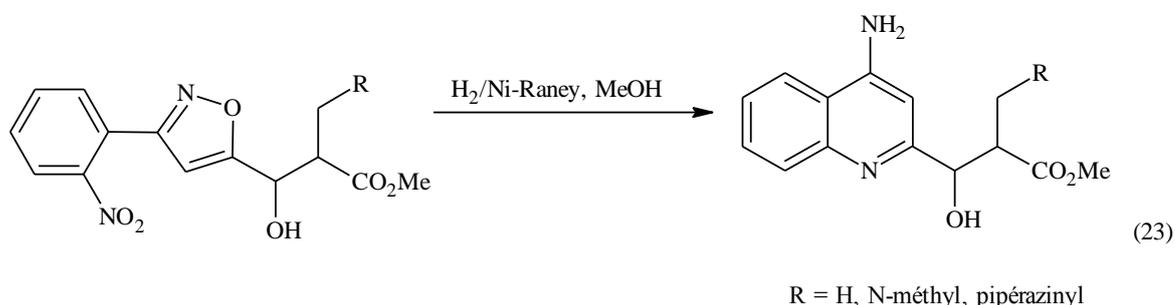
La réaction de [2-(2-nitrophényl)oxiran-1-yl]aryls méthanones avec $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ dans le mélange eau-dioxane bouillant donne lieu à la formation du 3-hydroxy-2-arylquinoléines suite à une cyclisation réductive du groupement nitro, avec un rendement de 98% dans des conditions de réaction douces. Les dérivés 3- Hydroxyquinoléines sont d'une extrême importance, ils fournissent une application potentielle et prometteuse dans l'exploration biologique [53]. Equation (21).



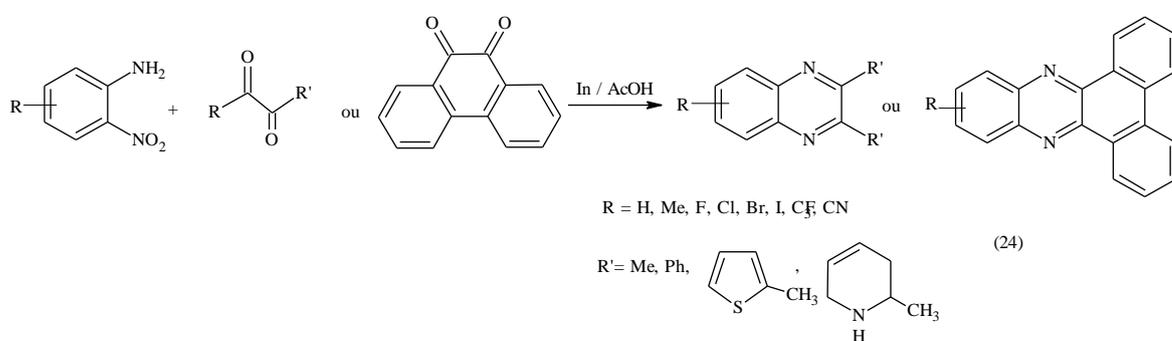
Une méthode efficace pour la synthèse de 3-arylquinoléine-4(1H)-ones par cyclisation réductive d'époxydes de 2'-nitrochalcone a été développée, avec un rendement aussi élevé que 98% dans des conditions réactionnelles douces. Les quinoléines-4(1H)-ones 3-arylés ont attiré une attention considérable dans différents domaines de recherche tels que la chimie pharmaceutique et la science des matériaux [54]. Equation (22).



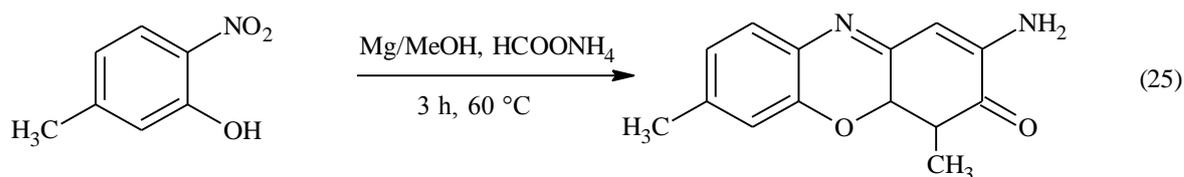
Le dérivé 4-aminoquinoléine est accessible par cyclisation réductive du dérivé 3-(2-nitrophényl)-1,2-oxazole au moyen de Ni de Raney dans le méthanol [55]. Equation (23).



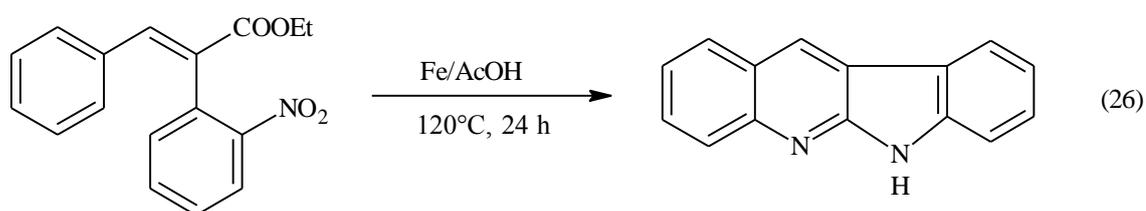
Sur une étude de la cyclisation réductive de 2-nitroanilines et de 1,2-dicétones pour donner des quinoxalines, divers dérivés de quinoxaline comprenant les 2,3-dialkylquinoxalines, les 2,3-diphénylquinoxalines, les 2,3-di-2-thiophénylquinoxalines, la 2,3-di-2-yl)quinoxalines et les dibenzo [a, c] phénazines ont été synthétisés en une seule étape avec un rendement moyen à excellent en utilisant l'indium et un acide approprié tel que l'acide acétique ou le chlorure d'indium (III)[56]. Equation (24).



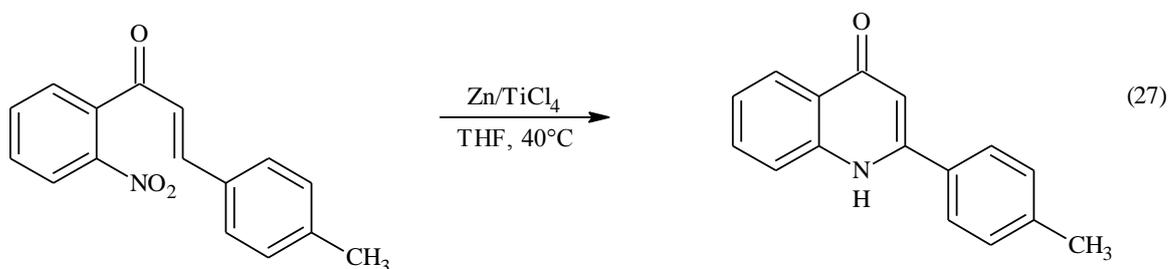
Dans une tentative de synthétiser le 2,20-dihydroxy-4,40-diméthylazobenzène à partir de la réduction de 5-méthyl-2-Nitrophénol, un produit a été isolé avec un rendement de 30%. L'analyse complète par spectrométrie de masse, spectroscopie RMN et rayons X a prouvé que ce produit était la 2-amino-4,4a-dihydro-4a, 7-diméthyl-3H-phénoxazine-3-one. C'est une nouvelle voie de synthèse de phénoxazines, une classe importante de composés tricycliques [57]. Equation (25).



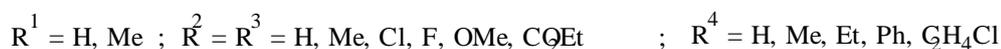
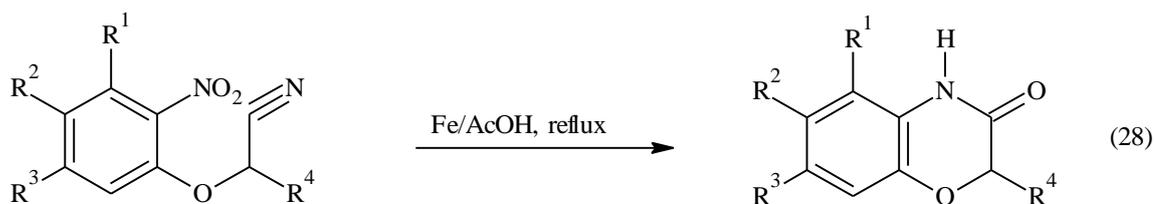
Le 11*H*-10,11-diazabenzobenzofluorène est obtenu par une double cyclisation réductive, au moyen de la poudre de fer dans l'acide acétique, à partir de 2,3-bis-(2-nitro-phényl) acrylate d'éthyle [58]. Equation (26).



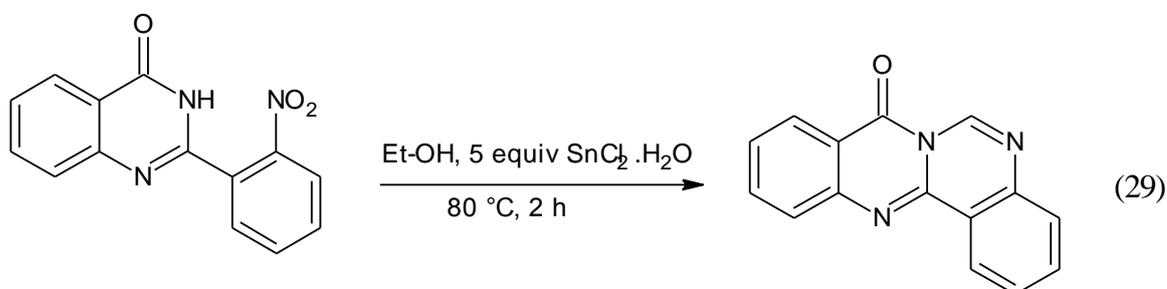
1-(2-nitrophényl)-3-(4-méthylphényl)prop-2-èn-1-one ou 2-nitrochalcone a été cyclisé en 2-(4-méthylphényl)quinoléin-4(1*H*)-one avec un rendement de 80% par cyclisation réductive sous traitement par le tétrachlorure de titane et le zinc dans le THF [59]. Equation (27).



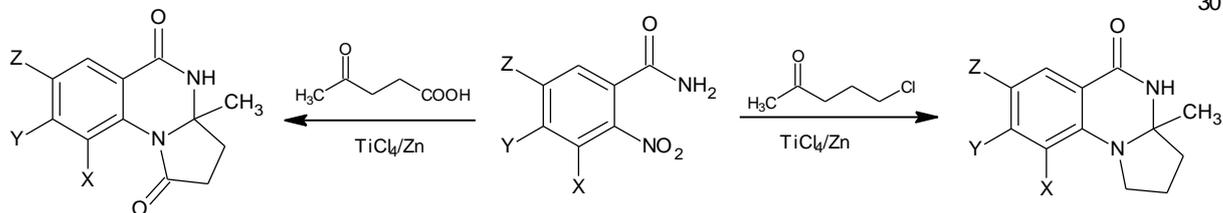
Une série de 1,4-benzoxazine-3(4*H*)-ones est facilement accessible par cyclisation réductive à partir de 2-(2-nitrophénoxy)acétonitrile au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [60]. Equation (28).



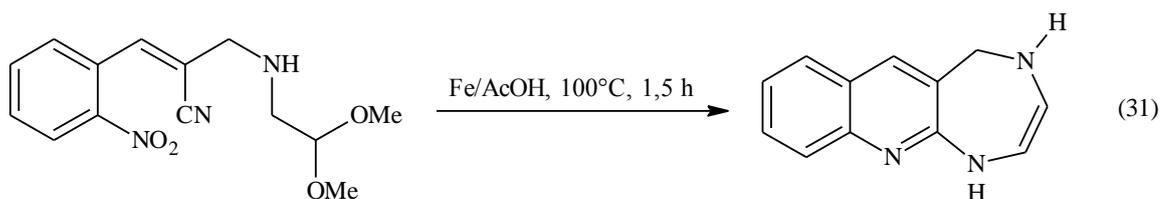
La cyclisation réductive du 2-(2-nitrophényl)-3H-quinazolin-4-one par le mode opératoire classique de réduction du groupement nitro en utilisant du SnCl_2 et de l'éthanol comme solvant, à donner lieu à la formation de 6-Méthyl-5,6-dihydro-quinazolino[4,3-*b*]quinazolin-8-one d'une pureté élevée avec un rendement de 90% [61]. Equation (29).



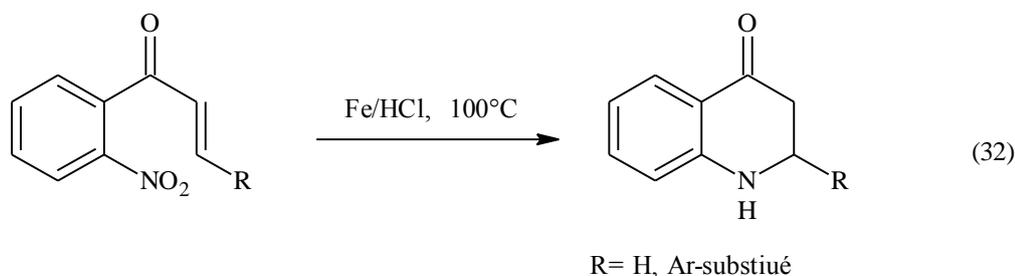
Une synthèse courte et facile de 2,3,3a, 4-tétrahydropyrrolo [1,2-*a*] quinazolin-5(1H)-ones et de 2,3,3a, 4-tétrahydropyrrolo[1,2-*a*] quinazoline-1,5-diones avec de bons rendements par l'intermédiaire de la nouvelle cyclisation réductive de 2-nitrobenzamides avec des halocétone ou de l'acide 4-oxopentanoïque promu par un réactif de titane de faible valence [62]. Equation (30)



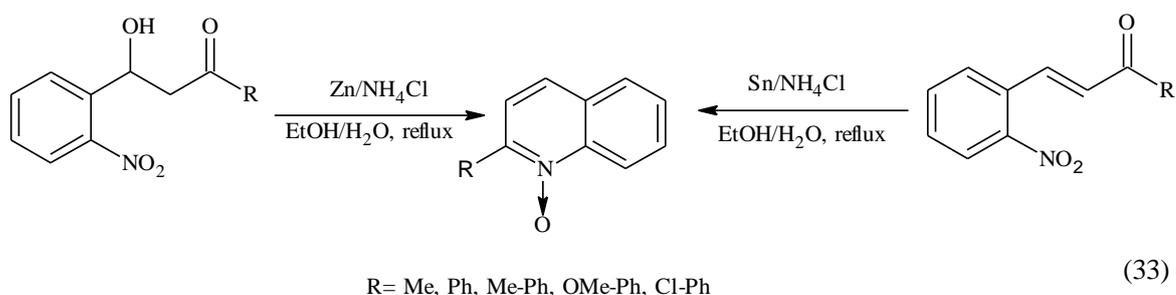
La cyclisation réductive de 2-[(2,2-Diméthoxyéthylamino)méthyl]-3-(2-nitro-phényl)acrylonitrile au moyen de la poudre de fer dans l'acide acétique donne la 1-(1,5-dihydro[1,4]diazepino[5,6-*b*]quinoléine-4-yl)éthanone [63]. Equation (31).



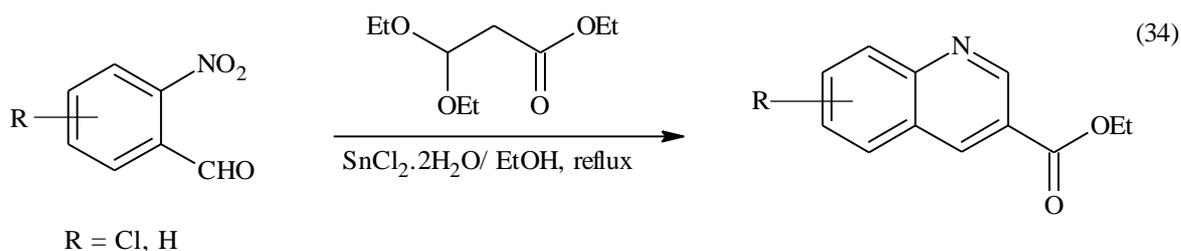
Une synthèse a été développée avec succès de 2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one à partir de 1-(2-nitrophényl)-2-propèn-1-one et une série de -2-aryl-2,3-dihydroquinoléin-4(1*H*)-one à partir de 20-nitrochalcones, par cyclisation réductive de ces dérivés en utilisant de la poudre de fer dans l'acide chlorhydrique concentré. Les produits ont été obtenus avec des rendements de 72 à 88% sans besoin pour une purification étendue [64]. Equation (32).



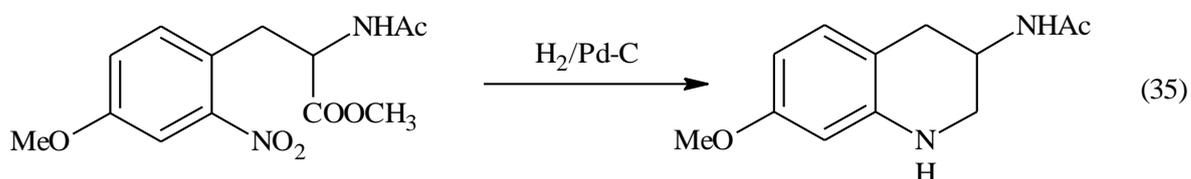
La réaction de 3-(2-nitrophényl)-3-hydroxypropanones avec Zn/NH_4Cl a donné les N-oxydes de quinoléine correspondante avec des rendements de 80-90%. Le traitement de 2-nitrochalcone dans les mêmes conditions (Zn/NH_4Cl dans $EtOH/H_2O$) a entraîné la formation de N-oxydes de quinoléine à faible rendement. Cependant la réaction de cette dernière avec Sn/NH_4Cl dans $EtOH/H_2O$ au reflux donne le N-oxydes de quinoléine avec 80% de rendement [65]. Equation (33).



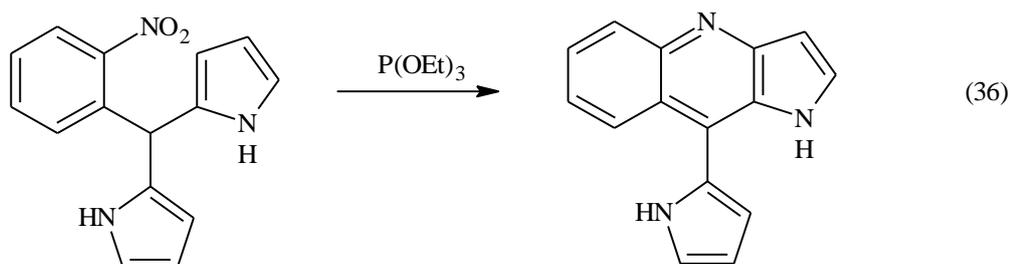
Une procédure simple et efficace en une étape pour la synthèse de dérivés quinoléine-3-carboxylate d'éthyle est décrite. Une simple cyclisation réductive s'effectue en traitant divers ortho-nitrobenzaldéhydes substitués avec de l'ester éthylique d'acide 3,3-diétoxy propionique peu coûteux et commercialement disponible et le $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans l'éthanol au reflux [66]. Equation (34).



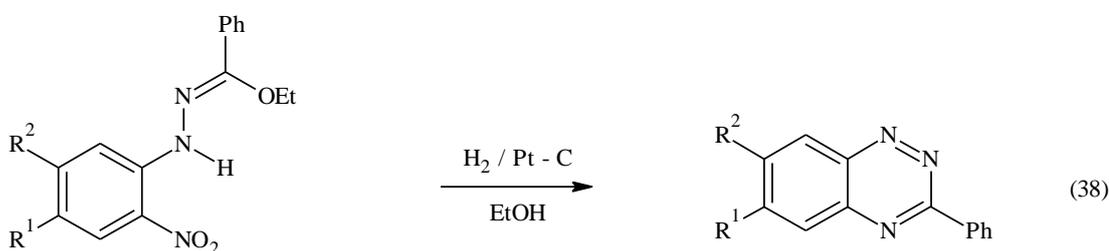
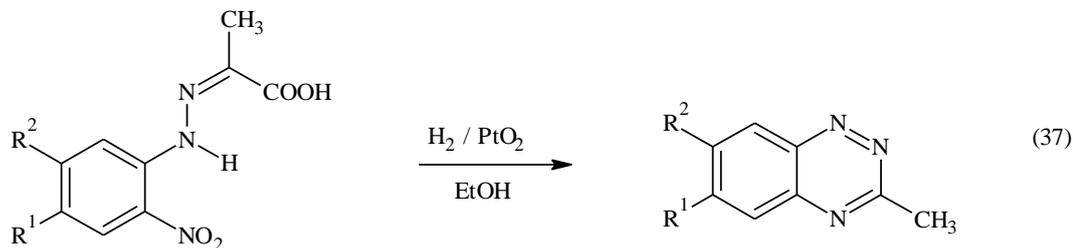
Le N-(7-méthoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoléin-3-yl)acetamide est obtenu par cyclisation réductive par hydrogénation catalytique de 2-(acétylamino)-3-(4-méthoxy-2-nitrophényl)propanoate de méthyle [67]. Equation (35).



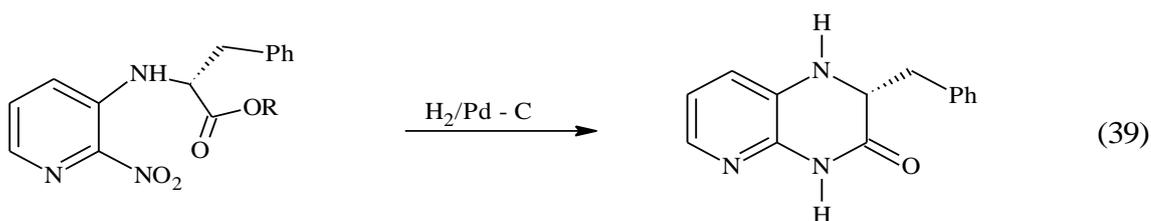
Le dérivé pyrrolo[3,2-*b*]quinoléine est obtenu par cyclisation réductive au moyen de $\text{P}(\text{OEt})_3$, à partir du dérivé (2-nitrophényl)bis(pyrrol-2-yl)méthane [68]. Equation(36).



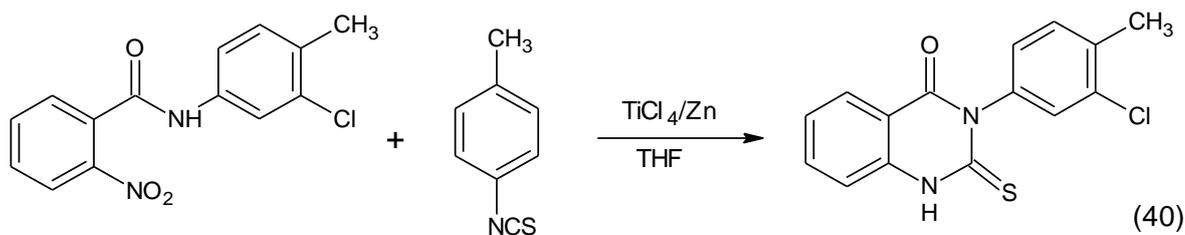
A l'égard de l'objectif de ce travail la synthèse des dérivés 1,2,4-benzotriazine par cyclisation réductive occupe un intérêt particulier [69]. Equations (37) et (38)



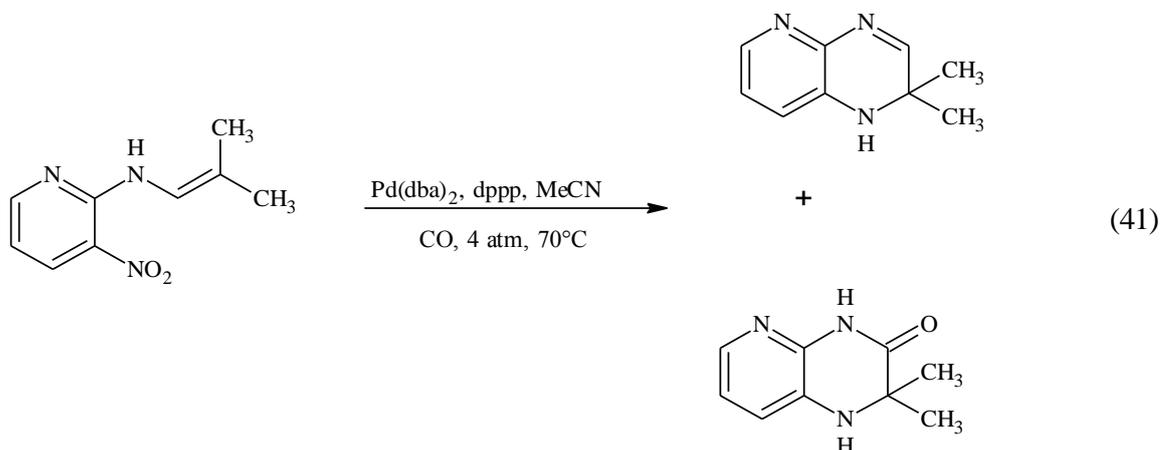
L'hydrogénation catalytique de *N*-(3-nitro-2-pyridyl)-*L*-phénylalanine donne directement par cyclisation réductive la 3-benzyl-1,2,3,4-tétrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-2-one [70]. Equation (39).



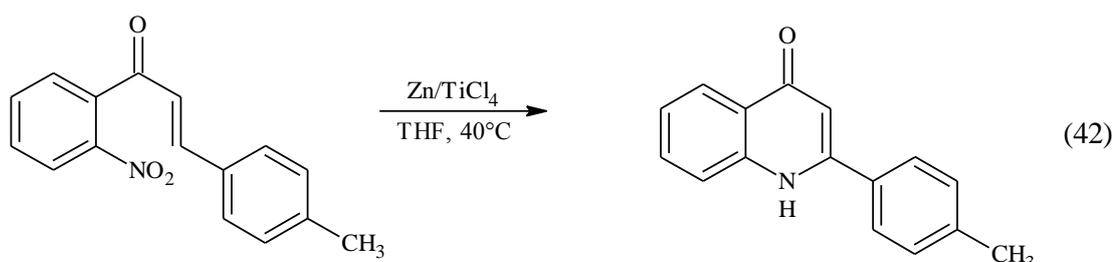
En utilisant le *N*-(3-chloro-4-méthylphényl)-2-nitrobenzamide et l'isothiocyanate de (*p*-méthyl) phényle comme produits de départ en présence du TiCl_4/Zn dans du THF anhydre, une cyclisation réductive s'est produite. La 2-thioxo-3-*p*-tolyl-2,3-dihydroquinazolin-4 (1H)-one a été obtenue comme produit final [71]. Equation (40).



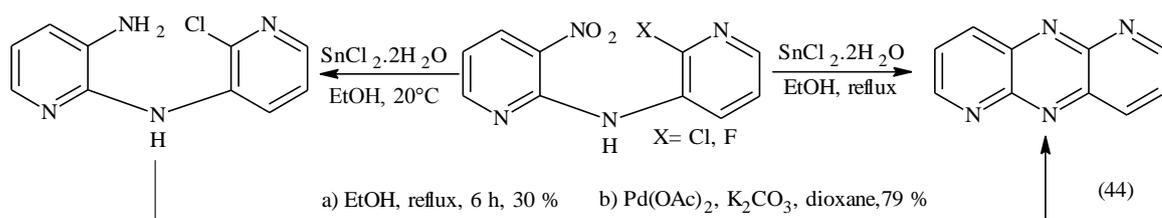
Les dérivés 1,2-dihydro-2,2-diméthylquinoxaline et 3,4-dihydro-3,3-diméthyle-2-quinolalinone sont obtenus avec un rendement de 71% et 11% respectivement par cyclisation réductive avec le palladium dibenzilidène acétone, le 1,3-bis(diphénylphosphino) propane (dppp) et l'acétonitrile à 70°C sous 4 atm de monoxyde de carbone à partir de 2-nitro-N-(2-méthyl-1-propèn-1-yl)benzamine [72]. Equation (41).



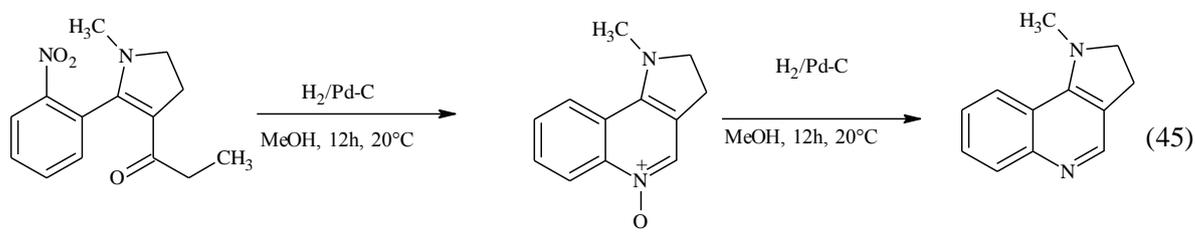
1-(2-nitrophényl)-3-(4-méthylphényl)prop-2-èn-1-one ou 2-nitrochalcone a été cyclisé en 2-(4-méthylphényl)quinoléin-4(1*H*)-one avec un rendement de 80% par cyclisation réductive sous traitement avec le tétrachlorure de titane et le zinc dans le THF [73]. Equation (42).



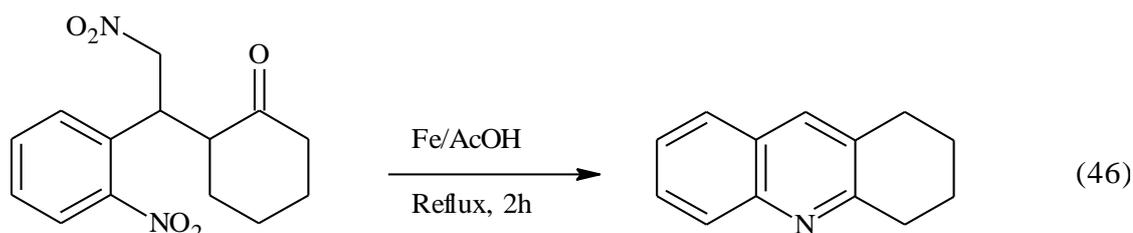
La réduction des dérivés dipyridinylamines au moyen de chlorure d'étain dihydrate à reflux dans l'éthanol pendant 5 heures donne l'isomère dihydrodipyrido pyrazinique avec un rendement de 30-43%. Pour augmenter le rendement, la même réaction en présence de chlorure d'étain dihydrate mais à température ambiante pendant 44 h donne l'intermédiaire amine. Ce dernier est catalysé par le palladium pour donner le composé désiré avec un rendement de 79% [74]. Equation (44).



Un autre dérivé 1-méthyl-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 hydrogénation catalytique dans le méthanol avec un rendement de 38% [75]. Equation (45).

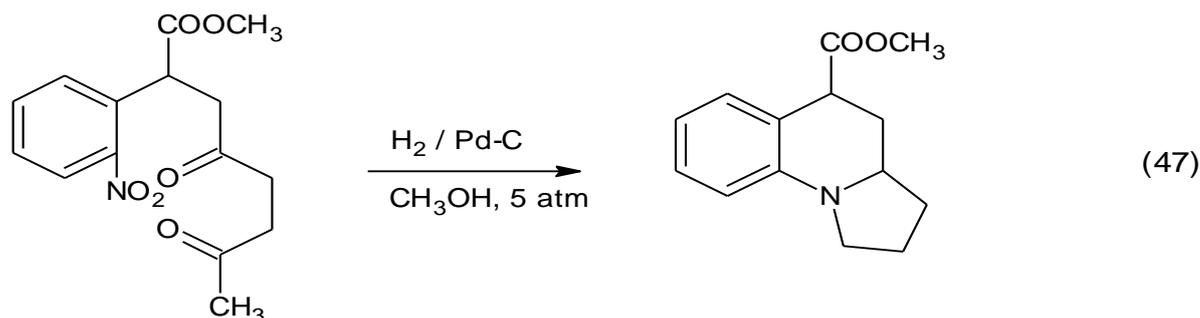


Sous les mêmes conditions de réduction le dérivé 1,2,3,4-tétrahydroacridine est obtenu avec un rendement de 81% à partir de 2-(2-nitro-1-(2-nitrophényléthyl)cyclohexanone [77]. Equation (46)

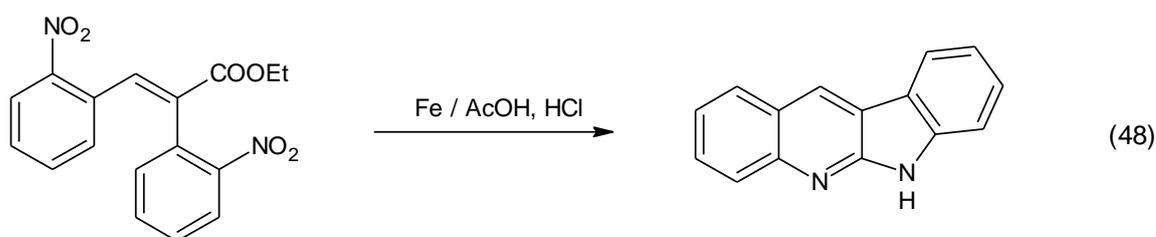


1.6. Synthèse d'hétérocycles à 5 et 6 membres :

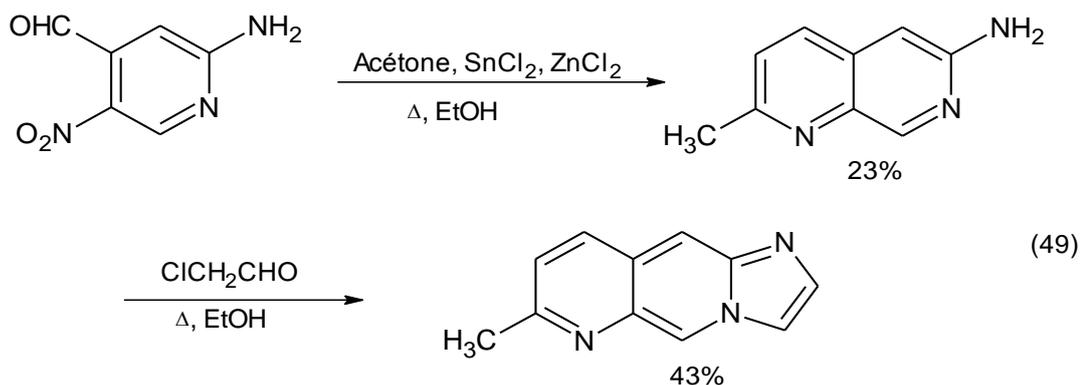
La synthèse des esters 4,5-hexahydropyrrolo[1,2-a]quinoléine-5-carboxyliques a été réalisée par une double cyclisation réductive à partir de 2-(2-nitrophenyl)-4,7-di-oxo heptanoate de diméthyle en présence de du Pd/C à 5%, avec un rendement qui dépasse les 64% [78]. Equation (47)



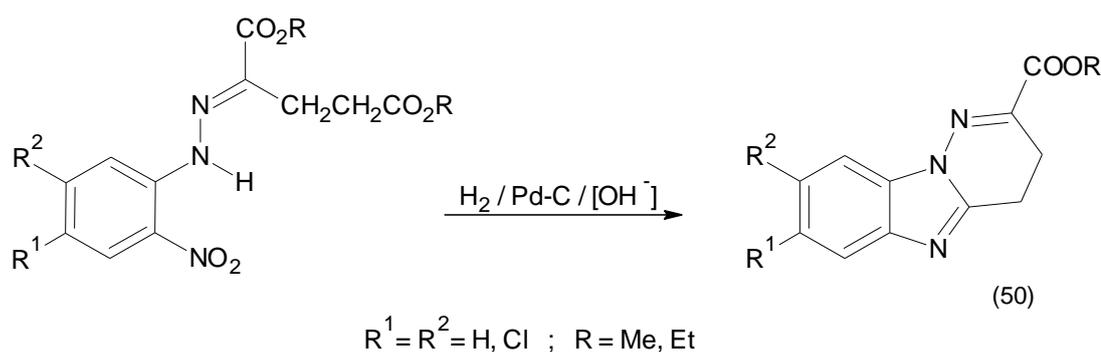
L'alcaloïde cryptotackieine: 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoléine doué d'activité pharmacologique isolé à partir de la plante tropicale *Criptolepis Sanguinolenta* est synthétisé à partir de (2*E*)-2,3-bis(2-nitrophényl)prop-2-énoate d'éthyle par une double cyclisation réductive avec la poudre de fer dans l'acide acétique en présence d'acide chlorhydrique [79]. Equation (49).



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 chloroacétaldéhyde dans l'éthanol donne le 7-méthylimidazo [2,1-*g*][1,7]naphthyridine [80]. Equation (50).

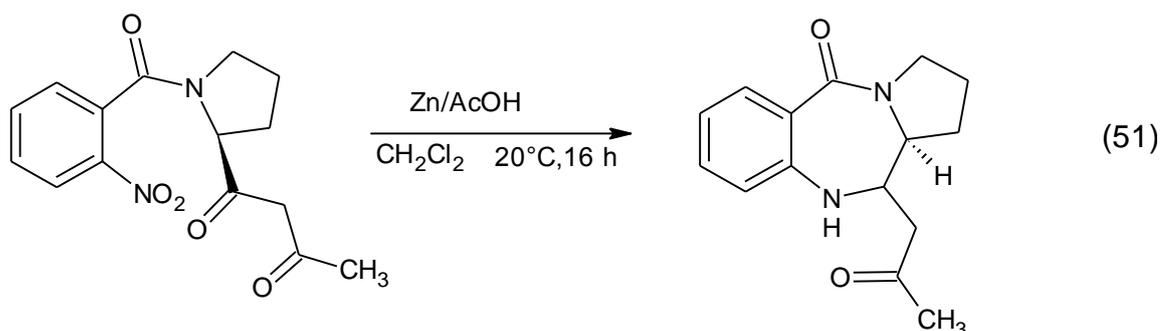


La cyclisation réductive de (*E*)-2-nitrophényl hydrazonoglutarate de dialkyle par hydrogénation catalytique avec traitement ultérieur du mélange réactionnel avec NaOH mène au dérivé pyridazino[1,6-*a*]benzimidazole [81]. Equation (50).

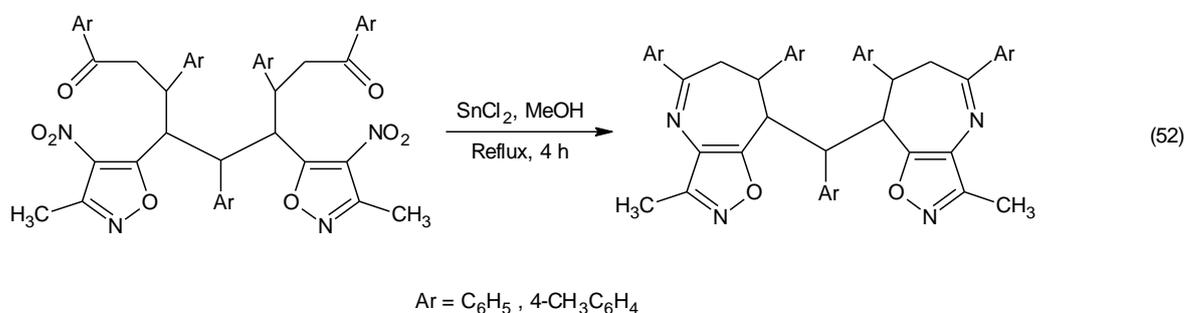


1.7. Synthèses d'hétérocycles à sept membres:

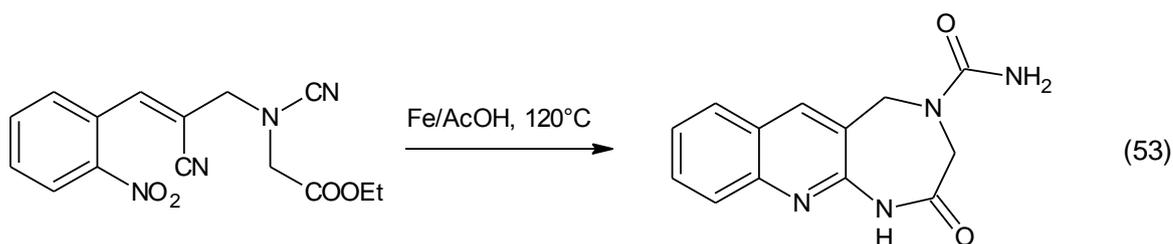
la (+) –Fuligocandine(A); benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazépin-5-one optiquement pure a été obtenue à partir de la cyclodéhydratation par réduction du composé chirale le 2-nitrophényl-1,3-dicarbonyle avec plus de 98% de conservation. Ce procédé représente une approche pratique de la synthèse de 2-méthylènebenzo[*e*][1,4]diazépin-5-ones contenant un centre chiral. Ces composés ont montré une activité cytotoxique significative contre Les cellules de leucémie murine [82]. Equation ((51).



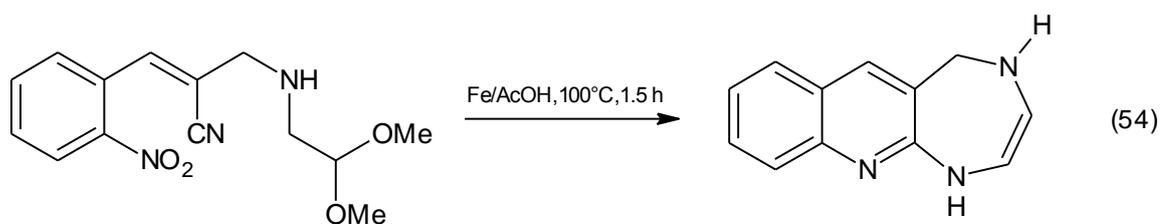
Le dérivé phénylméthyle bis isoxazolo[4,5-*b*]azépine est obtenu par cyclisation réductive avec le chlorure d'étain dans le méthanol avec un bon rendement [83]. Equation (52).



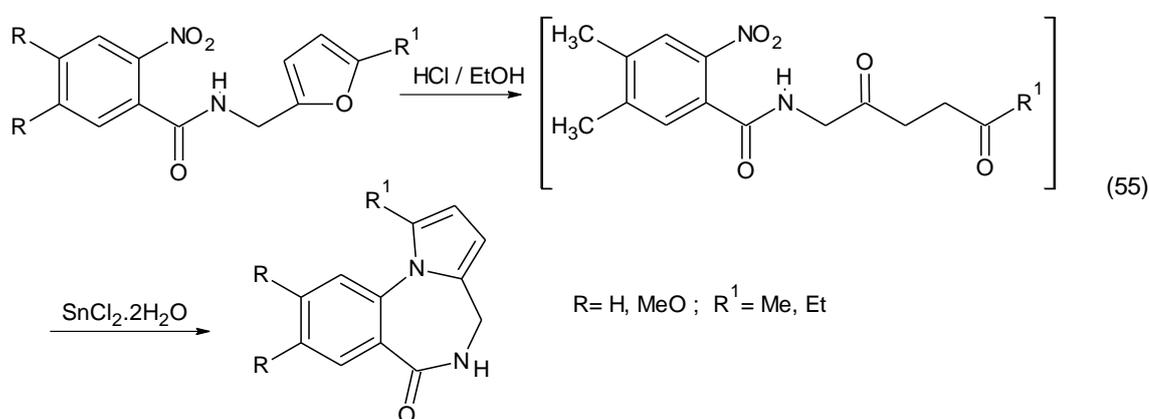
Le 2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-[1,4]diazepino[5,6-*b*]quinoline-4-carboxamide est obtenu à partir de 2-{cyano[(*Z*)-2-cyano-3-(2-nitrophényl)prop-2-ènyl]amino}acétate d'éthyle par une double cyclisation réductive au moyen de poudre de fer dans l'acide acétique [84]. Equation (53).



De même La cyclisation réductive de 2-[(2,2-Diméthoxyéthylamino)méthyl]-3-(2-nitro-phényl)acrylonitrile au moyen de la poudre de fer dans l'acide acétique donne la 1-(1,5-dihydro[1,4]diazepino[5,6-*b*]quinoléine-4-yl)éthanone [85]. Equation(54).



Les travaux ci-dessous montrent la formation spontanée d'hétérocycles à 7 membres par une simple réduction. Ainsi le dérivé pyrrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazépinone est obtenu à partir de 2-[*N*-(5-alkyl-2-furyl)méthyl]nitrobenzamide par cyclisation réductive en une seule étape avec le chlorure d'étain dihydrate dans l'acide chlorhydrique [86]. Equation (55).

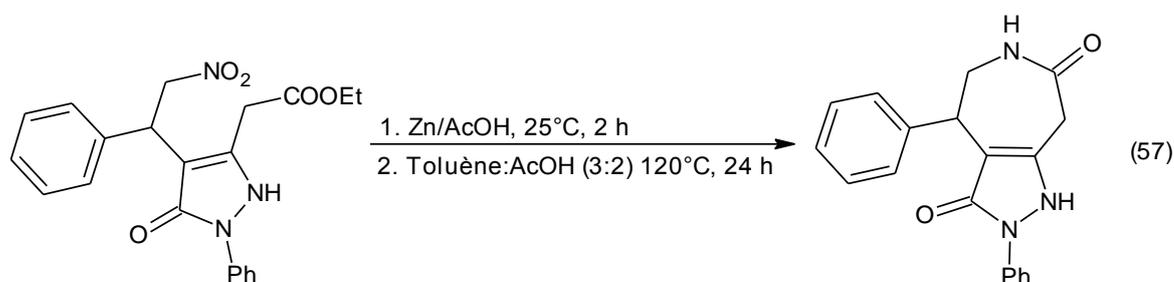


Le dérivé pyrazolo[1,4]benzodiazépine a été obtenu par une cyclisation réductive en une seule étape à partir du dérivé 5-[(2-nitrophényl)amino]-1*H*-pyrazole-4-carbaldéhyde avec un rendement de 90% [87]. Equation (56).

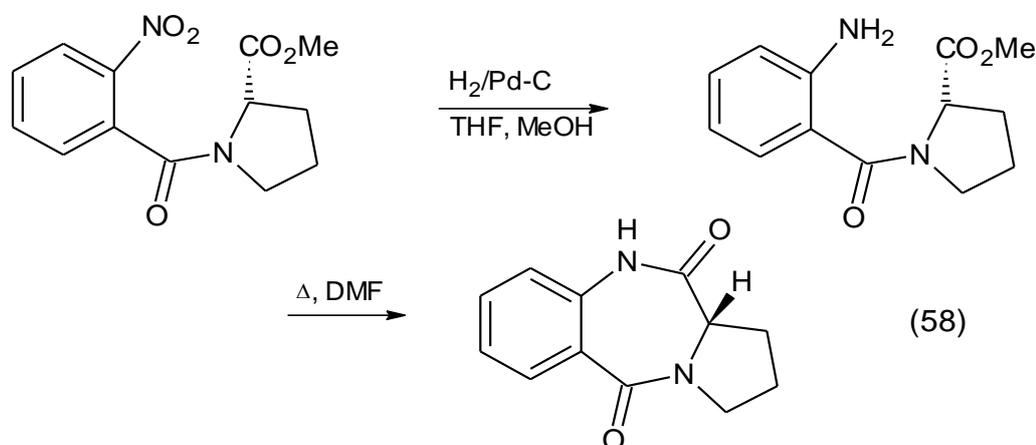


Les hétérocycles à sept membres forment une classe importante dans de nombreux médicaments biologiquement actifs. Les exemples clés qui appartiennent à cette classe

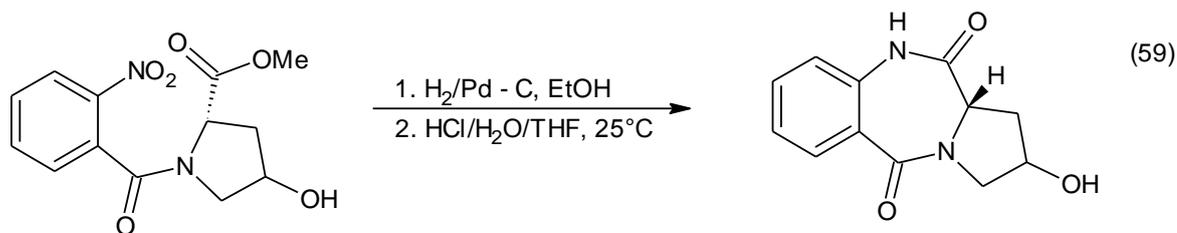
comprennent la diazépine, et la dibenzazépine. La synthèse actuelle offre un accès intéressant à ces hétérocycles à sept chaînons. Une classe du pyrazolo[4,3-*d*]azépine-3,7-dione substitué a été obtenue par une cyclisation réductive du dérivé 4-(2-nitrophényl éthyl)-5-oxo-1-phényl-2,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle avec un rendement de 51% [88]. Equation (57).



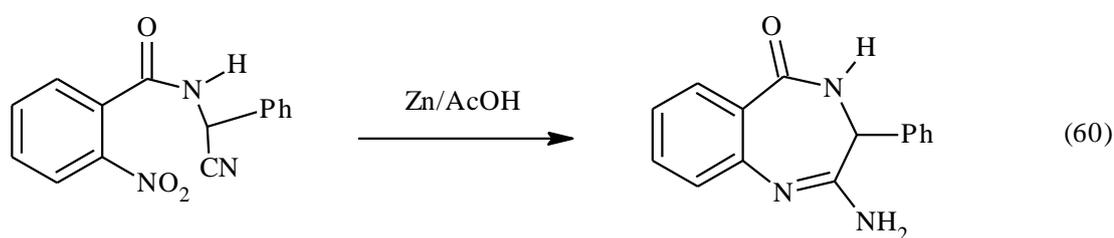
Le 7-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]-benzodiazépine-5,11(10*H*,11*aH*)-dione est obtenu par cyclisation réductive en deux étapes de *N*-(5-benzyloxy-2-nitrobenzoyl)-*L*-proline méthylester [59]. Equation (58)



La réduction de 4-hydroxy-1-(2-nitrobenzoyl)pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle 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]benzodiazépine-5,11-dione avec un rendement de 82% [90]. Equation (59).



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(phényl)méthyl]-2-nitrobenzamide par réduction avec la poudre de zinc dans l'acide acétique [91]. Equation (60).



1.8. L'intérêt biologique des hétérocycles azotés synthétisés:

Les composés hétérocycliques considérés comme l'une des classes vitales de composés organiques, qui sont utilisés dans de nombreux domaines biologiques, en raison de leur activité dans de multiples maladies. Les molécules biologiques telles que l'ADN et l'ARN, la chlorophylle, l'hémoglobine, les vitamines et beaucoup d'autres contiennent l'anneau hétérocyclique dans le squelette majeur. Les composés hétérocycliques contenant de l'azote ont contribué de manière significative à la chimie médicinale. Les types de composés dépendent du nombre d'atomes d'azote et de leur position.

La structure de triazine est un anneau hétérocyclique, analogue au cycle de benzène à six chaînons mais avec trois carbones remplacés par des azotes. Les trois isomères de la triazine sont distingués l'un de l'autre par les positions de leurs atomes d'azote et sont référés à la 1,2,3-triazine, à la 1,2,4-triazine et à la 1,3,5-triazine

Les dérivés de triazine sont une classe très importante de composés ayant une utilisation polyvalente. Ils ne sont pas seulement utilisés pour le traitement de diverses maladies, mais sont également utilisés à des fins différentes, comme la formulation de bactéricides et de fongicides, comme agents de conservation dans les applications de champs de pétrole. Ils

sont également utilisés comme désinfectant, déodorant industriel et biocide dans le traitement de l'eau. Ils ont été utilisés comme agents de blanchiment. [92]

Les dérivés de 1,2,4-triazine possédaient un large éventail d'activités biologiques, y compris antifongiques [93,94], anti-VIH [95], anticancéreux [96], anti-inflammatoires [97], analgésiques [98] et anti hypertensives [99]. En outre, les triazines ont été utilisés comme herbicides, pesticides et colorants [100,101].

CHAPITRE 2

PARTIE EXPERIMENTALE

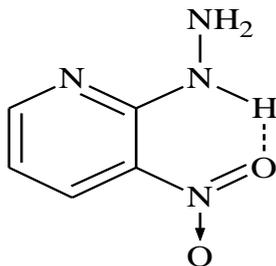
2.1 Appareillages :

- Les points de fusion Pf (°C) sont déterminés à l'aide d'un appareil à plaque chauffante de FISCHER-JONES (à lamelles).
- Les spectres infrarouges (IR) sont enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier. BRUKER FTIR.
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont enregistrés sur un spectromètre de la marque **BRUKER.AVANCE 300 et 400 MHz** de l'université de **Leipzig** en Allemagne.
- Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport aux signaux résiduels du diméthylesulfoxydédéutéré (**DMSO-*d*₆**)
- La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante: singulet (s), doublet (d), triplet (t) et multiplet (m).
- Les spectres de masse sont enregistrés sur un spectromètre **Varian MATCH-G, VG 12-250** à impact électronique 70 eV de marque **Masslab**.
- La diffraction rayon X: Les intensités ont été mesurées sur un diffractomètre **IPAD 1 (Fa. STORE)**. La structure a été résolue par des méthodes directes utilisant le paquet **SHELXL 97**.

2.2 Produits Utilises :

Non	Pureté %	Fabricant
2-chloro-3-nitro-pyridine	99	Sigma-Aldrich
3-chloro-2-pyridylhydrazine	99	Sigma-Aldrich
Hydrazine monohydrate	98	Fluka
Acétylène dicarboxylate de méthyle	98	Sigma-Aldrich
Acide 2-oxo-glutarique	99	Boichem
Acétoacétate de méthyle	99	Sigma-Aldrich
Méthanol	99,8	Sigma-Aldrich
Ethanol	98	Sigma-Aldrich
Acide acétique glaciale	100	Sigma-Aldrich
Acide chlorhydrique	37	Panreac
Acide perchlorique	60	Panreac
Catalyseur Pd-C	10	Merck
Acide 2-oxoglutarique	90	Sigma-Aldrich

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



Dans un ballon bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée on dissout 5 g (0,031 mole) de 2-chloro-3-nitropyridine dans 50 mL de méthanol et on égoutte 5 mL d'hydrazine monohydrate dissous dans 20 mL de méthanol. Le précipité formé est porté sous reflux pendant quelques instants pour achever la réaction. Après refroidissement à température ambiante, on filtre sous vide le précipité formé et on le recristallise dans le méthanol.

$C_5H_6N_4O_2$: cristaux oranges.

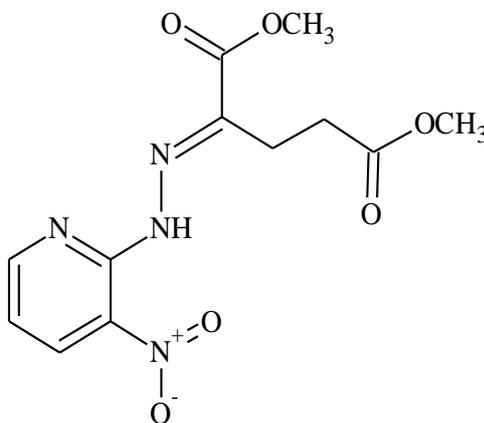
P_f : 167-169°C

M = 154 g/mol

Rendement : 95%

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

2.4. Préparation de (E)-(3-nitropyridin-2-yl)-hydrazonoglutarate de diméthyle :



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

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

$P_f = 95-100$ °C

$M = 310$ g/mole

Rendement = 80 %

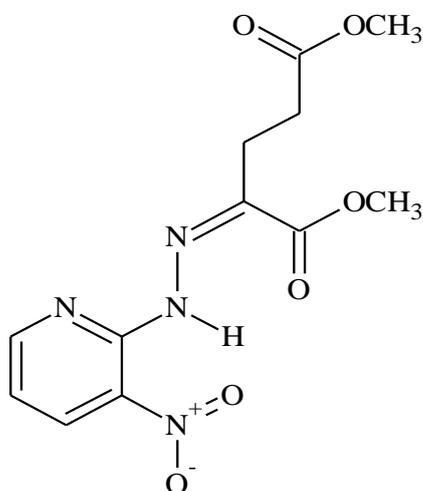
IR (KBr): 3254 cm^{-1} (NH); 1737 et 1725 cm^{-1} (C=O), 1603 cm^{-1} (NO₂).

¹H-RMN (DMSO-d₆: δ (ppm) 3,60 et 3,87 (s, 3H, CH₃); 2,65 et 2,85 (t, 2H,CH₂); 8,46 et 8,68 ppm (d, H, H_{arom}); 7,16 (t, H, H_{arom}); 11,21 (s, H, NH)

¹³C-RMN (DMSO-d₆; δ (ppm) 21,17et 28,17(CH₂); 51,32 et 51,66 (CH₃); 116,95;135,09 et 154,18 (C_{arom}); 136,28 ppm (C=N); 147,54 (CN-H); 129,29 (C-NO₂); 161,95 et 172,22(COO).

SM : m/z (% intensité relative): 279 (M⁺-OCH₃) (6) ; 252 (100) ; 206 (30) ; 191 (10) ; 146 (16) ; 93 (11) ;79 (15) ; 59 (24).

2.5. Préparation de (Z)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle:



Dans un ballon on fait dissoudre 1g (0,0032 mole) de (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazono glutarate de diméthyle dans 30 mL d'acide acétique. La solution est portée à reflux pendant 1 heure. Ensuite on chasse le solvant dans un évaporateur rotatif. Le précipité formé est recristallisé dans le méthanol.

$C_{12}H_{14}N_4O_6$: Cristaux orange

$P_f = 135-137$ °C

$M = 310$ g/mol

Rendement =70%

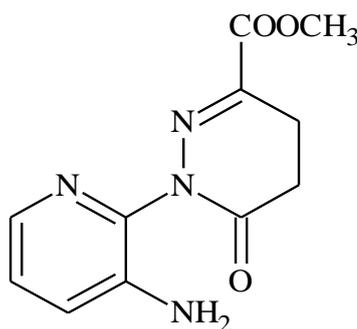
IR (KBr): 3285 cm^{-1} (NH), 1737, 1699 cm^{-1} (C=O), 1603 cm^{-1} (C=N), 1571 cm^{-1} (NO₂).

¹H-RMN (DMSO-d₆; δ (ppm): 2,64 et 2,84 (t, 2H, CH₂); 3,60 et 3,86 (s, 3H, CH₃); 7,16 (t, H_{arom}); 8,55 et 8,65 (d, H_{arom}); 13,90 (s, H, NH)

¹³C-RMN (DMSO-d₆; δ (ppm): 28,19 et 30,49 (CH₂); 51,42 et 52,62 (CH₃); 129,35 (C-NO₂); 136,46 (C=N); 117,05; 135,42 et 155,48 (C_{arom}); 162,05 et 172,71 (COO).

SM: m/z (% intensité relative): 279 (M⁺ -OCH₃) (6) ; 251 (100) ; 205 (30) ; 189 (5) ; 145 (15) ; 92 (12); 78(17) ; 58 (4).

2.6. Préparation de 1-(3-aminopyridin-2-yl)-4,5-dihydropyridazino-6-oxo-3-carboxylate de méthyle :



2,6 mmole de (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle sont suspendues dans le méthanol, on ajoute 0,01 g environ de Pd/C à 10% comme catalyseur, le mélange est hydrogéné sous agitation à température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant

sous vide dans un évaporateur rotatif, le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après quelques instants. Ce dernier est recristallisé dans le de méthanol.

$C_{11}H_{12}N_4O_3$: Cristaux marron

$P_f = 129-130^\circ C$

$M = 248 \text{ g/mol}$

Rendement = 40 %

IR (KBr): 3313 cm^{-1} (NH_2), 1732 et 1675 cm^{-1} ($C=O$).

1H -RMN (DMSO- d_6 ; δ (ppm): 2,81 et 3,12 ppm (t, 2H, CH_2); 3,60 ppm (s, 3H, CH_3); 6,55 ppm (s, 2H, NH_2); 6,85 ppm (t, H_{arom}); 7,15 et 8,01 ppm (d, H_{arom}).

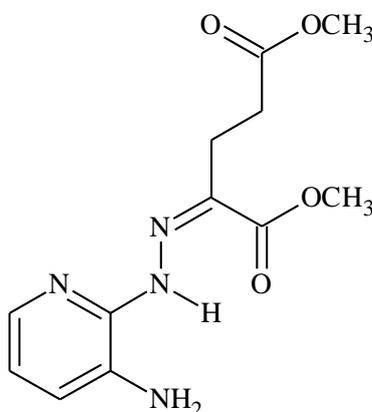
^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; δ (ppm): 25,90 et 27,97 (CH_2); 51,37 (CH_3); 109,39 ; 110,96 et 139,75 (C_{arom}); 119,07 ($C-NH_2$); 141,22 ($C-N$); 147,52 ($C=N$); 148,00 ($C=O$); 172,75 (COO).

SM: m/z (% intensité relative): 248 (M^+) (57), 217 (15), 189 (43) ; 161(100) ; 147(18) ; 108(17) ; 93(27) ; 80(39) ; 66(13) ; 53(31).

Analyse élémentaire trouvée: C (53,22) ; H (4,87) ; N (22,57) ; O (19,93).

Calculée: C (53,22), H (4,84), N (22,58), O (19,35).

2.7. Préparation du (Z)-3-amino-2-pyridylhydrazonoglutarate de diméthyle:



2,42 mmole de (*E*)-3-nitro-2-pyridylhydrazinoglutarate de méthyle est suspendue dans le méthanol on ajoute 0,01 g environ de Pd/C comme catalyseur le mélange est hydrogéné sous agitation à température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous vide dans un évaporateur rotatif, le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après quelques instants. Ce dernier est recristallisé dans un peu d'alcool méthylique.

$C_{12}H_{16}N_4O_4$: Cristaux jaunes

$P_f = 130-131$ °C

$M = 280,28$ g/mol

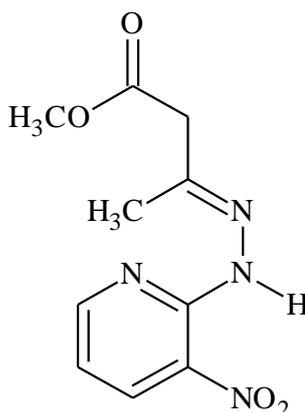
Rendement = 60 %

IR (KBr): 3313 cm^{-1} (NH_2), 1732 et 1678 cm^{-1} (COO).

1H -RMN (DMSO- d_6); δ (ppm): 2,16; et 3,58 (t, 2H, CH_2); 3,68 et 3,78 (s, 3H, CH_3); 6,14 (s, 2H, NH_2); 7,03 (t, H_{arom}); 7,28 et 7,43 (d, H_{arom}); 13,38 (s, H, NH).

^{13}C -RMN (DMSO- d_6); δ (ppm): 23,87 et 36,74 (CH_2); 52,06 et 52,25 (CH_3); 123,28 (C- NH_2); 133,09 (C=N); 116,17; 122,37 et 153,45 (C_{arom}); 154,33 et 169,78 ppm (C=O).

2.8. Préparation de (*E*)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazonobutanoate de méthyle:



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

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

$C_{10}H_{12}N_4O_4$: cristaux jaunes orange.

$M = 252,09$ g/mol,

$P_f = 122-124^\circ C$.

Rendement = 90 %.

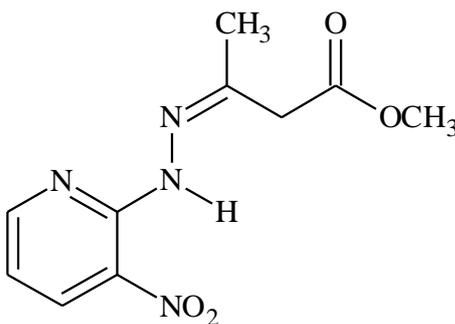
IR (KBr): 3308 cm^{-1} (NH), 1752 cm^{-1} (COO), 1575 cm^{-1} (NO_2).

1H -RMN (DMSO- d_6); δ (ppm): 3,44 (s, 2H, CH_2) ; 2,03 (s, 3H, CH_3) ; 3,63 (s, 3H, OCH_3) ; 6,96 - 8,54 (m, 3H, H_{arom}) ; 10,60 (s, H, NH).

^{13}C -RMN(DMSO- d_6); δ (ppm): 15,95 (CH_3); 36,03 (CH_2); 51,84 (OCH_3), 114,92; 135,10 et 149,75 ppm (C_{arom}), 128,42 ($C-NO_2$); 148,64 ($C-NH$) ; 155,28 ($C=N$) ; 169,99 ($C=O$).

SM :m/z (% intensité relative): 252 (M^+) (14) ; 251(100) ; 217(10) ; 177(15) ; 160(9) ; 93 (62) ; 78 (71), 59 (53) .

2.9. Préparation de (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazonobutanoate de méthyle:



Dans un erlenmeyer on dissout 3g (0,12mole) de (E)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazonobutanoate de méthyle dans 20 mL de méthanol et sous agitation on ajoute 1ml d'acide perchlorique. On laisse le mélange sous agitation jusqu'à formation d'un précipité. Ce dernier est filtré sous vide et recristallisé dans le méthanol.

$C_{10}H_{12}N_4O_4$: cristaux jaunes citron.

M= 252 g/mol

$P_f=166-168^\circ C$.

Rendement = 90 %

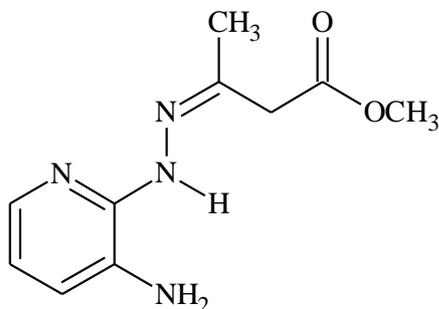
IR (KBr): 3320 cm^{-1} (NH), 1731 cm^{-1} (C=O); 1545 cm^{-1} (NO₂).

¹H-RMN (DMSO-d₆); δ (ppm): 3,44 (s, 2H, CH₂) ; 2,07 (s, 3H, CH₃) ; 3,66 (s, 3H, OCH₃) ; 7,05 - 8,53 (m, 3H, H_{arom}) ; 10,68 (s, H, NH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆); δ (ppm): 16, 39 (CH₃); 43, 57 (CH₂); 51, 82 (OCH₃), 114,14 ; 135,10 et 149,75 (C_{arom}), 129,85 (C-NO₂); 149,02 (C-NH) ; 154,14 (C=N) ; 169,82 (C=O).

SM :m/z (% intensité relative): 252 (M⁺) (14) ; 251(100) ; 219(43) ; 179(28) ; 161(48) ; 115 (32) ; 81 (59), 69 (83) ; 55 85) .

2.10. Préparation du (Z)-3-(3-amino-2-pyridyl)hydrazonobutanoate de méthyle par hydrogénation catalytique :



Dans un réacteur correspondant on suspend 0,78 g (3,1 mmole) de (Z)-3-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazonobutanoate de méthyle dans le méthanol et après ajout environ 10 mg de Pd/C comme catalyseur le mélange est hydrogéné sous agitation à température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous vide dans un évaporateur rotatif, le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après refroidissement. Il est filtré et recristallisé dans un peu de méthanol.

$C_{10}H_{14}N_4O_2$: cristaux blancs

P_f : 134-136°C.

$M = 222$ g/mol

Rendement = 42%

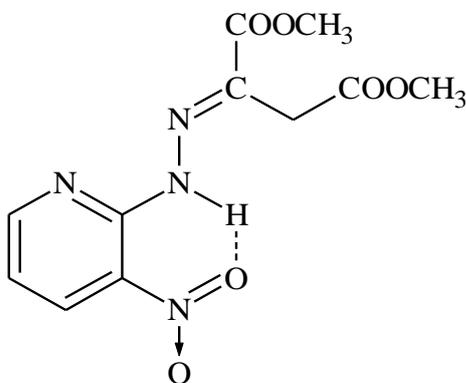
IR (KBr): 3348 et 3469 cm^{-1} (NH_2); 1731 cm^{-1} ($C=O$).

1H -RMN (DMSO- d_6); δ (ppm): 3,58 (s, 2H, CH_2); 2,16 (s, 3H, CH_3); 3,69 (s, 3H, OCH_3); 6,16 (s, 2H, NH_2); 7,01 (t, H, H_{arom}); 7,28 et 7,43 (d, 2H, H_{arom}); 10,06 (s, H, NH).

^{13}C -RMN(DMSO- d_6); δ (ppm): 17, 45 (CH_3); 36,74 (CH_2); 52,06 (OCH_3), 116,17 ; 122,37 et 133,03 (C_{arom}), 123,28 ppm ($C-NO_2$); 139,91 ($C-NH$); 153,45 ($N=CCH_3$); 169,78 ($C=O$).

SM: m/z (% intensité relative): 191 ($M^+ - OCH_3$) (13), 190 (100), 175 (15), 149 (43), 120 (11), 108 (7), 84 (26), 71 (19), 66(16), 53(22).

2.11. Préparation de (E)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle:



Dans un erlenmeyer on dissout 3g (0,019 mole) de 2-hydrazino-3-nitropyridine dans 50 mL le méthanol et sous agitation on égoutte 3 g de diméthyle acéthylène dicarboxylate (0,021 mole) dissous dans 10 mL de l'alcool correspondant. On laisse le mélange réactionnel sous agitation jusqu'à formation d'un précipité. Ce dernier est filtré sous vide et recristallisé dans le méthanol.

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

$P_f = 107-109^\circ C$

$M = 296$ g/mole

Rendement = 73%

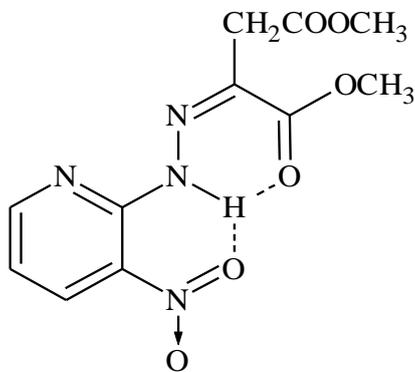
IR (KBr): 1711 et 1750 cm^{-1} (C=O), 3313 cm^{-1} (NH), 1597 cm^{-1} (NO_2) cm^{-1}

1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm): 3,82 (s,2H, CH_2) ; 3,63 et 3,74 (s,3H, CH_3);8,40et 8,66 (d,2H, C_{arom}); 7,19 (t,H, C_{arom});11,22 (s,H,NH).

^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 31,87 (CH_2); 52,05 et 53,73 (CH_3);129,72 (C- NO_2); 147,36 (C=N); 155,26 (C-NH); 117,56 ;132,13 et 135,50 (C_{arom}); 161,81 et 170,28 (C=O).

SM: m/z (% intensité relative): 296 (M^+) (5) ; 265 (49) ; 237 (100) ; 223 (6) ; 205 (6) ; 191 (25) ; 177 (5) ; 132 (7) ; 59 (6).

2.12. Préparation de (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle :



Dans un erlenmeyer on dissout 1g soit (0,0033 mole) de (E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazonooxaloacétate de diméthyle dans 20 mL d'acide acétique et on laisse le mélange sous agitation pendant 2 heures. Ensuite on chasse le solvant et on recristallise le produit obtenu dans l'alcool correspondant.

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

$P_f = 154-155^\circ C$

$M = 296 \text{ g/mol}$

Rendement = 90%

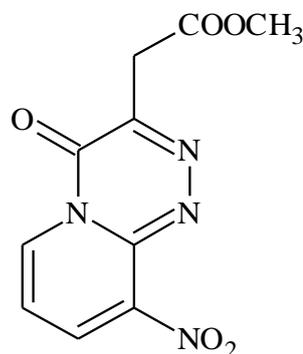
IR (KBr): 1706 et 1736 cm^{-1} (C=O); 3308 cm^{-1} (NH); 1585 cm^{-1} (NO_2) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6); δ (ppm): 3,64 (s, 2H, CH_2); 3,65 et 3,84 (s, 3H, CH_3); 7,20 (t, H_{arom}); 8,56 et 8,66 (d, H_{arom}); 13,98 (s, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$: (DMSO- d_6); δ (ppm): 39,15 (CH_2); 51,98 et 52,67 (CH_3); 117,48; 135,42 et 155,21 (C_{arom}); 129,65 (C- NO_2); 147,30 (C-N); 132,04 (C=N); 161,74 ; 170,20 (C=O).

SM : m/z (% intensité relative): 295 (M^+) (4) ; 264,9 (8) ; 236,9 (105) ; 222,9 (12) ; 190,9 (83) ; 177,1 (16) ; 131,9 (24) ; 79 (30) ; 59,1 (50) ; 53,1 (25) ; 41,2 (11).

2.13. Préparation du 2-(9-nitro-2-oxo-2H-pyrido [1,2-b][1,2,4]triazine-3-yl)acétate de méthyle :



Dans un ballon muni d'un réfrigérant 0,01 mole, soit 2,64 g de l'hydrazone (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazonoacétate de diméthyle est dissous dans 50 ml d'acide acétique glaciale. Le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous vide à l'évaporateur rotatif. Le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après quelques minutes, ce dernier est recristallisé dans le méthanol.

$C_{10}H_8O_5N_4$: Cristaux blanchâtre

$P_f = 220-222^\circ C$

$M = 264 \text{ g/mol}$

Rendement = 45 %

IR (KBr): 1742 (COO) cm^{-1} , 1626 (C=N) cm^{-1} , 1541 (NO₂) cm^{-1} .

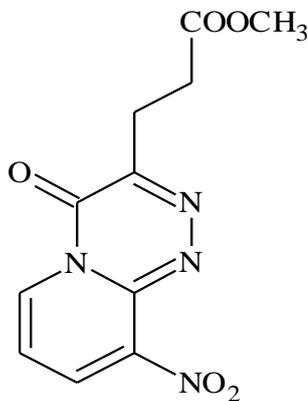
¹H-RMN (DMSO- d_6); δ (ppm): 3,62 (s, 2H, CH₂); 3,65 (s, 3H, CH₃); 7,23 (t, H_{arom}); 8,57 et 8,69 (d, H_{arom})

¹³C-RMN(DMSO- d_6); δ (ppm): 39,94 (CH₂); 51,96 (CH₃); 111,34 ; 133,61 et 140,76 (C_{arom}); 140,79 (C-NO₂); 145,64 et 145,79 (C-N); 158,23 (C=O); 154,74 (C=N); 168,04 (COO).

SM: m/z (% intensité relative): 91(M⁺) (100%) ; 264(2) ; 233 (12) ; 165 (93); 119 (98) ; 64(34).

Diffraction par rayons X: Les données cristallographiques peuvent être obtenues sur le site: (Email: deposit@ccdc.cam.ac.uk, www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/request/).

2.14. Préparation du 3-(9-nitro-2-oxo-2H-pyrido [1,2-b][1,2,4] triazin-3-yl) propanoate de méthyle :



Dans un ballon muni d'une réfrigérante 0,01 mole soit 2,78 g de l'hydrazone (Z)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazonoglutaraldehyde de diméthyle est dissous dans 50 mL d'acide acétique glaciale. Le mélange est porté sous reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le solvant est chassé sous vide dans l'évaporateur rotatif. Le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après quelques minutes, ce dernier est recristallisé dans le méthanol.

$C_{11}H_{10}N_4O_5$: Cristaux marron doré

$P_f=152-154^\circ C$

$M = 278$ g/mol

Rendement = 45 %

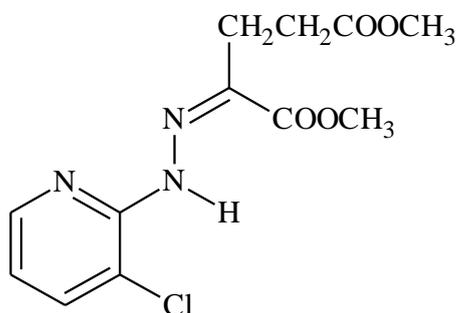
IR (KBr): 1725 (COO) cm^{-1} , 1625 (C=N) cm^{-1} , 1536 (NO₂) cm^{-1} .

¹H-RMN(DMSO-d₆): δ (ppm) 2,75 et 3,00 (t, 2H, CH₂); 3,60 (s, 3H, CH₃); 7,17 (t, H_{arom}); 8,52 et 8,61 (d, H_{arom}).

¹³C-RMN(DMSO-d₆): δ (ppm): 25,98 et 28,69 (CH₂); 51,60 (CH₃); 111,34 ; 133,6 et 140,76 (C_{arom}); 145,43 (C-NO₂); 140,79 (C-N); 158,68 (C=O); 158,92 (C=N); 172,34 (COO).

SM: m/z (% intensité relative): 278 (M⁺) (6), 247 (20), 165 (100), 135 (9), 119 (49), 107 (12), 91 (51), 64 (15).

2.15. Préparation de (Z)-(3-chloro-2-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle :



Dans un ballon on fait dissoudre 1g (0,0033 mole) de (E)-(3-chloro-2-pyridyl)hydrazonoglutarate 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.

$C_{12}H_{14}O_4N_3Cl$: Cristaux Blanc

$P_f=108-110^\circ C$

$M= 299$ g/mol

Rendement = 60 %

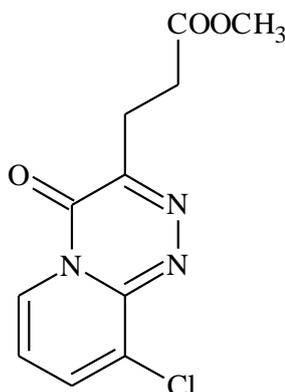
IR (KBr): 1733 et 1689 cm^{-1} (C=O), 1586 (C=N) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6); δ (ppm) : 2,59 et 2,762 (t, 2H, CH_2); 3,60 et 3,82 (s, 3H, CH_3); 6,97 (t, H_{arom}); 7,86 et 8,23 (d, H_{arom}); 12,70 (s, H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6); δ (ppm): 27,79 et 30,68 (CH_2); 51,37 et 52,46 (CH_3); 114,92 (CCl); 132,79 (C=N); 148,97 (C-NH); 118,27; 137,91 et 147,05 (C_{arom}); 163,08; 172,72 (C=O).

SM: m/z (% intensité relative): 240 (M^+ - COOCH_3) (100%), 208 (9), 180(8), 166 (15), 127 (15), 100 (15), 59 (8).

2.16. Préparation du 3-(9-chloro-4-oxo-4H-pyrido[2,1-c][1,2,4] triazine-3-yl)propanoate de méthyle :



Dans un ballon muni d'un réfrigérant 0,5g (0,19 mole) de l'hydrazone (Z)-(3-chloro-2-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle est dissous dans 50 ml d'acide acétique glaciale. Le mélange est porté sous reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le solvant est chassé sous vide dans l'évaporateur rotatif. Le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après quelques minutes, ce dernier est recristallisé dans le méthanol.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{ClO}_3$: Cristaux dorés

$P_f = 149-150^\circ\text{C}$

$M = 267 \text{ g/mol}$

Rendement = 72 %

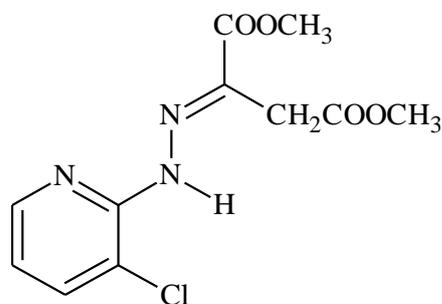
IR (KBr): 1726, 1683 cm^{-1} (C=O), 1626 (C=N) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6); δ (ppm) : 2,84 et 3,15 (t, 2H, CH_2) ; 3,61(s,3H, CH_3); 7,25 (t, H_{arom}); 8,07 et 8,64 (d, H_{arom}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6); δ (ppm) : 25,85 et 29,64 (CH_2); 51,45 (CH_3); 127,51 (C=C); 144,30 (C-N); 148,09 (C=O); 150,50 (C=N); 116,08, 124,68 et 135,28 (C_{arom}) ; 172,68 (COO).

SM: m/z (% intensité relative): 267 (M^+) (38), 236 (22), 208 (56), 194, (6), 180 (100), 127 (16), 112 (25), 99 (9), 76 (17).

2.17. Préparation de (Z)-(3-chloro-2-pyridyl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle:



Dans un erlenmeyer on dissout 3 g (0,021 mole) de 2-hydrazino-3-chloropyridine dans 50 mL de méthanol et sous agitation on égoutte 3 g (0,021 mole) de diméthyle acétylène dicarboxylate. On laisse le mélange sous agitation jusqu'à formation d'un précipité, ce dernier est filtré sous vide et recristallisé dans le méthanol.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_4$: Cristaux blancs

$P_f = 73-74^\circ\text{C}$

$M = 285,5 \text{ g/mol}$

Rendement = 80 %.

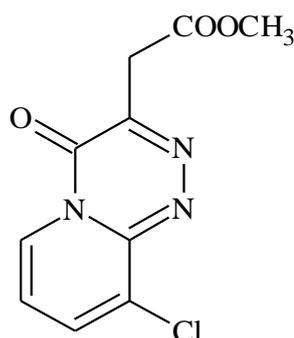
IR (KBr): 1737, 1685 cm^{-1} (COO), 1584 cm^{-1} (C=N).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6); δ (ppm): 3,67(s, 2H, CH_2); 3,65; 3,82 (s, 3H, CH_3); 7,60; 8,26 (d, H_{arom}); 6,84 (t, H_{arom}); 12,96 (s, H,NH).

¹³C-RMN(DMSO-d₆) ; δ (ppm): 39,44 (CH₂); 52,29 et 52,59 (CH₃); 116,51 (CCl); 149,59 (C-NH); 128,83 (C=N); 118,23; 137,96 et 147,190 (C_{arom}); 163,42 et 170,88 (COO).

SM :m/z (% intensité relative): 285 (M⁺, 0,5), 253 (6), 226 (100), 212 (6), 194 (23), 180 (4), 166 (32), 137 (3), 127 (18), 100 (14), 92 (11), 76 (4), 59 (4).

2.18.Préparation du 2-(9-chloro-4-oxo-4H-pyrido[2,1-c][1,2,4]triazine-3-yl)acétate de méthyle :



Dans un récipient étanche à la pression en verre (de 10 ml de volume) on fait dissoudre 1,23 mg (0,0048 mmole) du (Z)-(3-chloro-2pyridyl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle dans 50 mL d'acide acétique glaciale, le mélange est chauffé sous irradiation par microonde (puissance 40 W) à 150°C pendant 40 min. Après refroidissement de la solution réactionnelle, l'acide acétique est éliminé par filtration sous vide. Le résidu obtenu est un solide jaune qui a été recristallisé dans le méthanol.

C₁₀H₈ClN₃O₃: Cristaux Jaunes

M = 253, 5 g/mol

P_f = 160-161 %

Rendement = 75%

IR (KBr): 1737 et 1693 cm⁻¹ (C=O), 1627 (C=N) cm⁻¹.

¹H-RMN(DMSO-d₆): δ (ppm) : 4,10 (s, 2H, CH₂) ; 3,74 (s, 3H, CH₃); 7,12 (t, H_{arom}); 7,85 et 8,71 (d, H_{arom}).

¹³C-RMN(DMSO-d₆): δ (ppm) : 37,90 (CH₂) ; 52,64 (CH₃); 130,36 (C-Cl) ; 145,34 (C-N); 147,65 (C=N) ; 148,17 (C=O); 116,23; 124,42; 135,07 (C_{arom}); 169,6 (COO).

SM :m/z (% intensité relative): 253 (M⁺) (35), 225 (64), 194 (10), 166 (100), 112(43), 102 (16), 76 (27), 59 (19).

2.19. Testes d'activité antimicrobienne des produits synthétisés :

Les tests microbiens ont été faits dans un laboratoire d'hygiène de la commune de Blida, 09000-Blida.

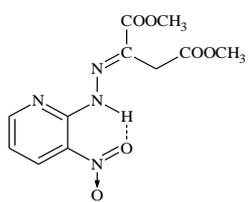
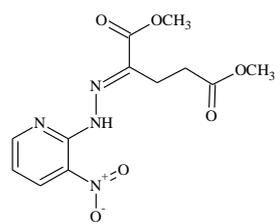
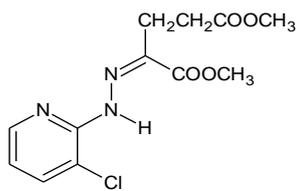
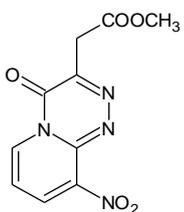
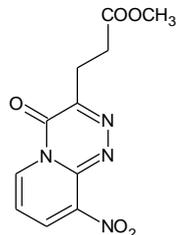
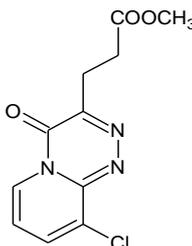
L'activité antimicrobienne des produits synthétisés a été déterminée par la méthode de diffusion en milieu gélosé [104], [105].

2.19.1. 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 présentés dans le tableau suivant :

Tableaux 2.1: Les différents produits à tester biologiquement

N°	Nom	Structure	Concentration
1	(E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazono-oxaloacétate de diméthyle		10 mg/mL
2	(E)-(3-nitro-2-pyridyl) hydrazonoglutarate de diméthyle		//
3	(Z)-(3-chloro-2-pyridyl) hydrazonoglutarate de diméthyle		//
4	Le 2-(9-nitro-2-oxo-2H-pyrido [1,2-b][1,2,4] triazine-3-yl) acétate de méthyle		//
5	Le 3-(9-nitro-2-oxo-2H- pyrido[1,2-b][1,2,4] triazin-3- yl) propanoate de méthyle		//
6	Le 3-(9-chloro-4-oxo-4H- pyrido[2,1-c] [1,2,4] triazine-3- yl) propanoate de méthyle		//

2.19.2. Activité antibactérienne:

- Microorganismes :

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

Bacille Gram-négatif, *Escherichia. Coli*

Coccie Gram-positif, *Staphylococcus aureus*

- Milieu de cultures :

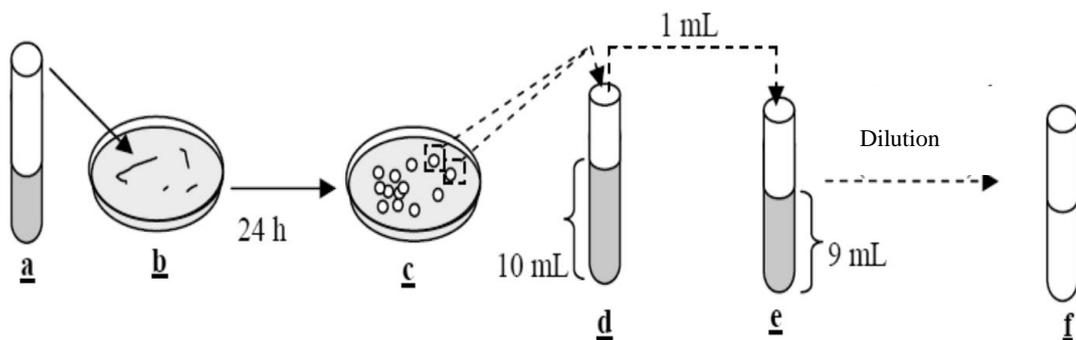
Le milieu de culture utilisé est :

Pour *Escherichia. Coli* : les bactéries sont cultivées sur un milieu Muller Hinton

Pour *Staphylococcus aureus* : les bactéries sont aussi 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. Figure (2.2).



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 2.2: 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 Whatman 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.

2.19.3. Activité antifongique:

- Micro-organismes :

Deux souches fongiques sont utilisées :

Champignon non filamenteux *Candida albicans* (Levure)

Champignon filamenteux *Aspergillus brasilius* (moisissure)

- Milieu de culture :

Le milieu de culture utilisé est :

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

Sabouraud+chloramphénicol

Pour *Aspergillus brasilius*: le champignon est cultivé sur un milieu

Sabouraud+chloramphénicol

- 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 boîtesensemencées 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. Figure 3.3.

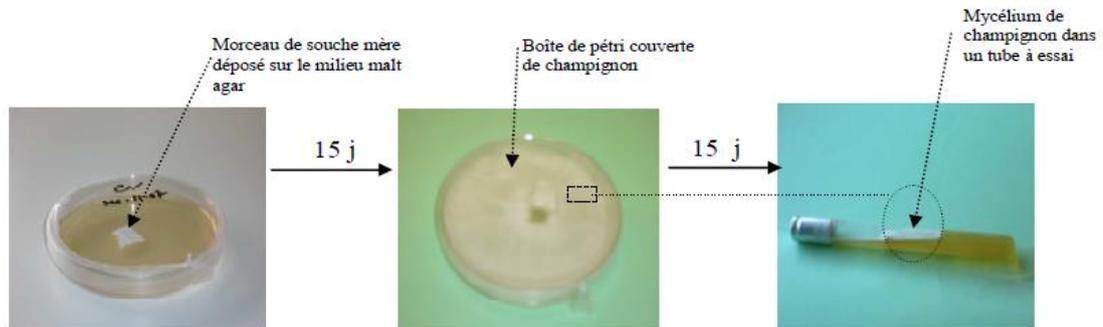


Figure 2.3: Etapes de la préparation de la souche de champignon

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

L'évaluation a été réalisée par la méthode des disques pour la levure (*Candida albicans*) et la moisissure (*Aspergillus brasilius*).

Le milieu malt agar (20 mL) est mis dans chaque boîte de pétri. Après solidification, 2mL 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 6 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 milieu ensemencé. Les disques imbibés de solvants utilisés ont été testés en même temps comme références. L'activité antifongique est évaluée par la mesure du diamètre D1 ou D2 de la zone d'inhibition se trouvant autour du disque. Si D2 est supérieur à D1 alors le produit ayant donné la zone d'inhibition D2 est plus active que le produit qui a donné la zone D1.

Figure 2.4

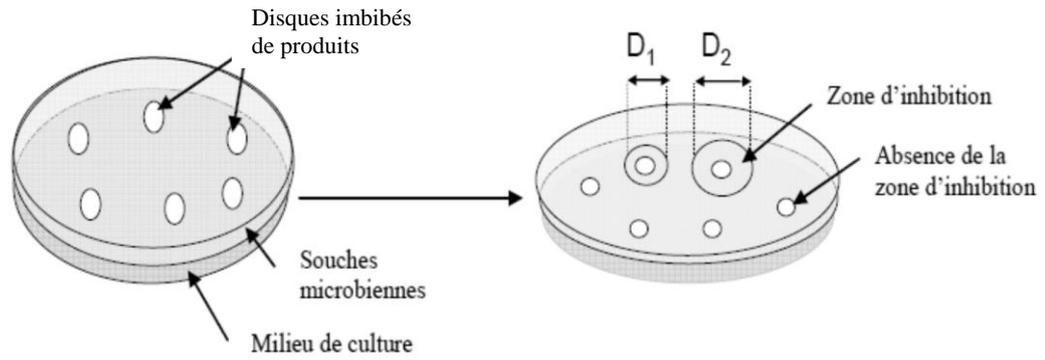


Figure 2.4: principe d'évaluation de l'activité antifongique par la méthode des disques

CHAPITRE 3

RESULTATS ET DISCUSSION

3.1. Synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine **1**:

La 2-hydrazino-3-nitropyridine est obtenue facilement à partir de la 2-chloro-3-nitropyridine. La pyridine est un hétérocycle pauvre en électrons comparativement au benzène. Le groupement nitro étant un attracteur d'électrons appauvrit encore plus le noyau pyridinique en densité électronique. Ceci favorise une substitution nucléophile à froid de l'atome de chlore en position 2 par l'hydrazine en un mécanisme en deux étapes (addition/élimination) (schéma.3.1).

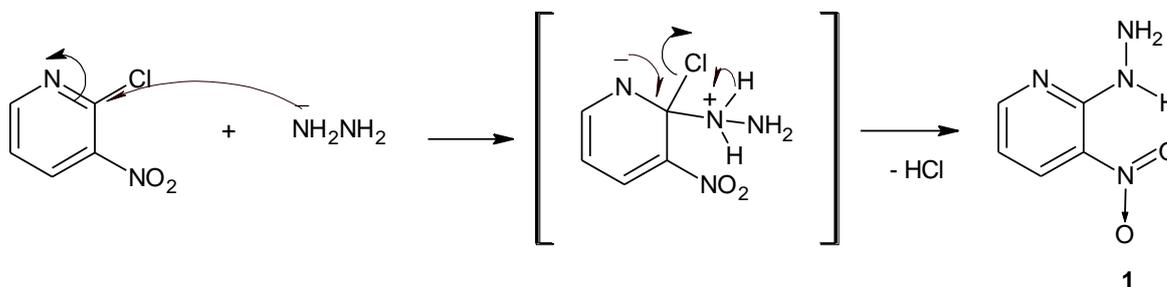


Schéma 3.1 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la 2-hydrazino-3-nitropyridine.

Par analogie au mode opératoire décrit dans la littérature [102], la 2-hydrazino-3-nitropyridine est dissoute à froid dans le méthanol et une quantité en excès d'hydrazine monohydrate dissoute dans le méthanol y est égouttée. Nous avons obtenu un produit de couleur orange avec un rendement de 92%.

Le spectre IR montre les modes vibrationnels d'élongation des liens NH et du groupement NH_2 à 3287, 3303 et 3100 cm^{-1} . A 1582 et 1532 cm^{-1} apparaissent les bandes d'absorptions caractéristiques du groupement NO_2 . A 1350 et 1049 cm^{-1} apparaissent deux faibles bandes d'élongation caractéristiques du groupe $\text{C}=\text{N}$.

3.2. Synthèse de (*E*)- et (*Z*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle **2** :

La synthèse de (3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle se déroule d'après la réaction bien connue de condensation du groupement carbonyle avec le groupement amino d'après un mécanisme en deux étapes (addition/élimination) (schéma.3. 2)

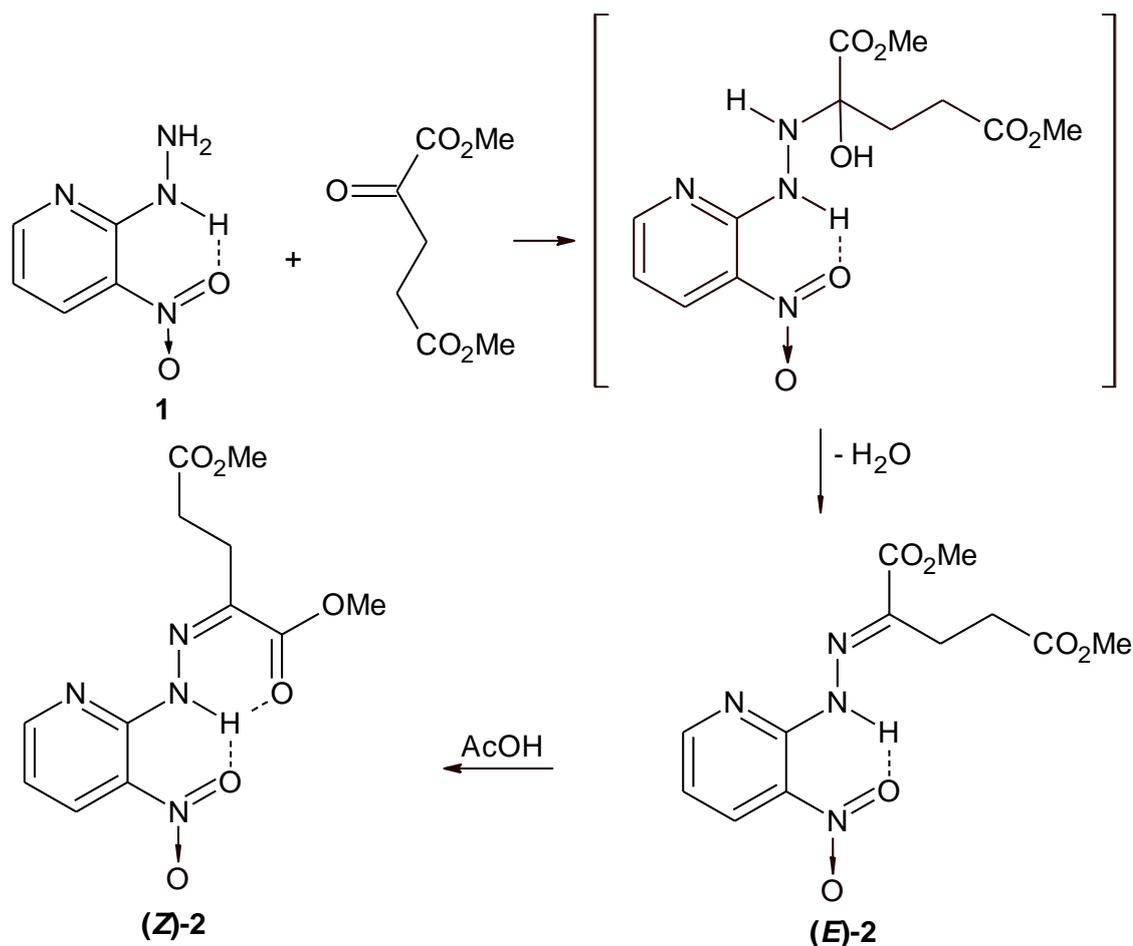


Schéma 3.2: Synthèse de (*E*)- et (*Z*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle 2

Dans une première étape un produit d'addition se forme mais celui-ci instable évolue vers l'hydrazone indiqué. Le (3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle, par suite de la formation de la double liaison C=N, peut exister sous deux forme d'isomères de configurations (*E*) et (*Z*). A température ambiante dans le méthanol se forme exclusivement l'isomère (*E*). En traitant ce dernier à chaud dans l'acide acétique, il se transforme facilement en isomère (*Z*) thermodynamiquement plus stable. L'isomère (*Z*) ne se transforme plus à la forme (*E*). Tous les essais (chauffage dans le méthanol 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 apparait à 11,21 ppm pour l'isomère (*E*). Par contre le signal NH pour l'isomère (*Z*)

apparaît à 13,90 ppm par suite à la formation de la deuxième liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupement carbonyle 1 et le proton du groupe NH.

Les spectres ^1H -RMN, pris dans le DMSO- d_6 , montrent les signaux pour les groupements méthoxy à 3,60 et 3,86 ppm (deux singulets). Les groupements méthylènes apparaissent à 2,65 et 2,85 ppm (deux triplets). Tous les protons aromatiques sont résolus (deux doublets et un triplé) et sont situés entre 7,16 et 8,68 ppm dans leur domaine d'apparition.

Dans les spectres ^{13}C -RMN, pris dans le DMSO- d_6 , apparaissent 12 signaux dans leur domaine d'apparition.

Les spectres de masse montrent les pics des ions moléculaires correspondant aux masses moléculaires des composés 279 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 4).

Les spectres IR des hydrazones montrent une absorption du groupement carbonyle à 1737 et 1699 cm^{-1} respectivement. A 1603 et 1571 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.

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

En principe deux possibilités de cyclisation réductive pourraient avoir lieu par réduction de (E)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazone 2. 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 3-(3-méthoxy-3-oxopropyl)-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,2-*e*][1,2,4]triazine-3-carboxylate de méthyle A (schéma 3.3).

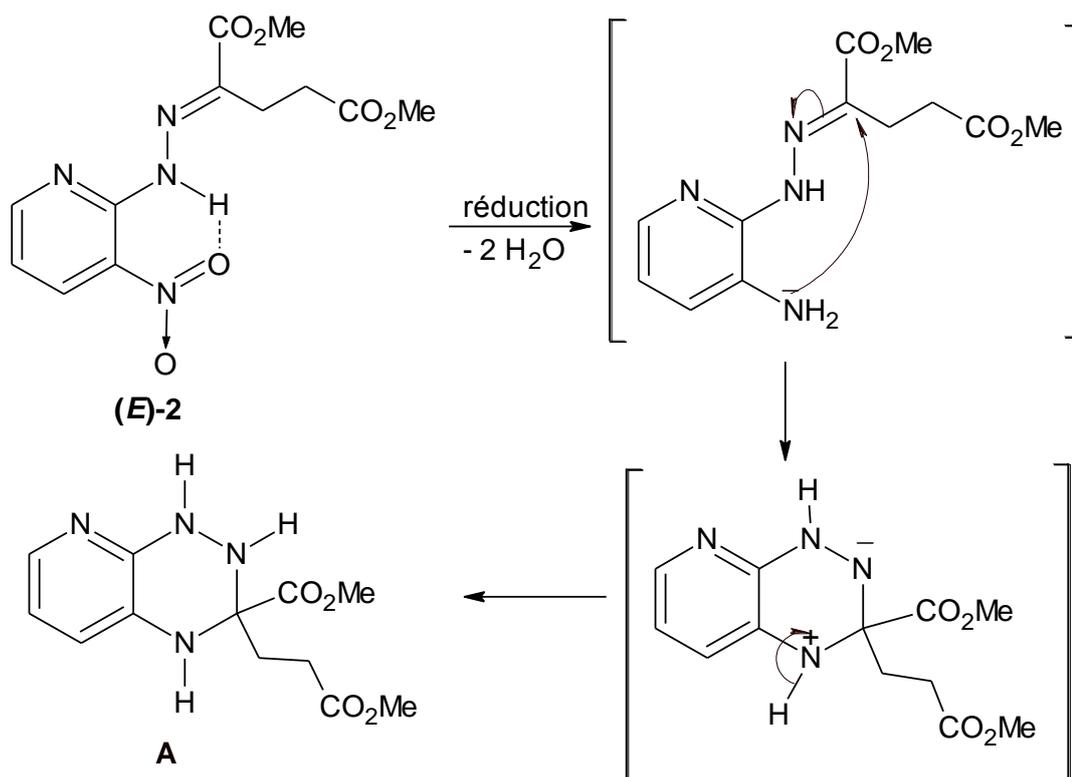


Schéma 3.3: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au dérivé **A**

De même la réduction du groupement nitro, attracteur d'électrons, au groupement amino, donneur d'électrons, le noyau pyridinique s'enrichit en densité électronique. De ce fait le doublet libre sur l'atome d'azote du groupe NH sera plus disponible et il s'ensuivrait une attaque nucléophile sur l'atome de carbone 5 avec élimination de méthanol mènerait à une première cyclisation au dérivé pyridazine. 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 3,4-dihydropyrido[3',4':4,5]imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate de méthyle **B** (schéma3.4).

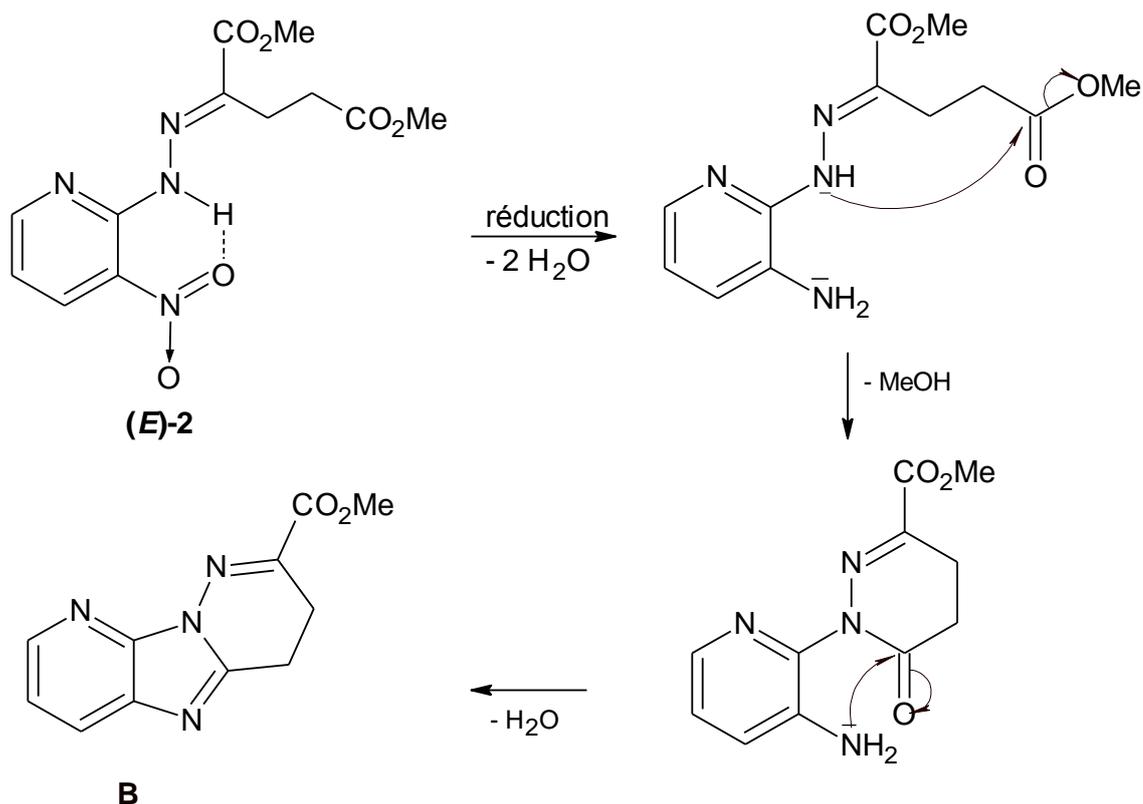


Schéma 3.4: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de **(E)-2** menant au composé **B**.

A cet effet le *(E)*-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle **2** est suspendu dans le méthanol et après ajout de Pd/C comme catalyseur est hydrogéné à température ambiante et à pression atmosphérique jusqu'à la fin d'absorption d'hydrogène. Après filtration du catalyseur et distillation du solvant, le produit huileux restant dans le ballon se cristallise après refroidissement.

La caractérisation a montré que la réduction de *(E)*-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle a donné un nouveau dérivé de pyridazine: le 1-(3-aminopyridin-2-yl)-6-oxo-3,4-dihydropyridazine-3-carboxylate de méthyle (schéma3.5). La deuxième cyclisation menant au composé escompté **B** n'a pas eu lieu.

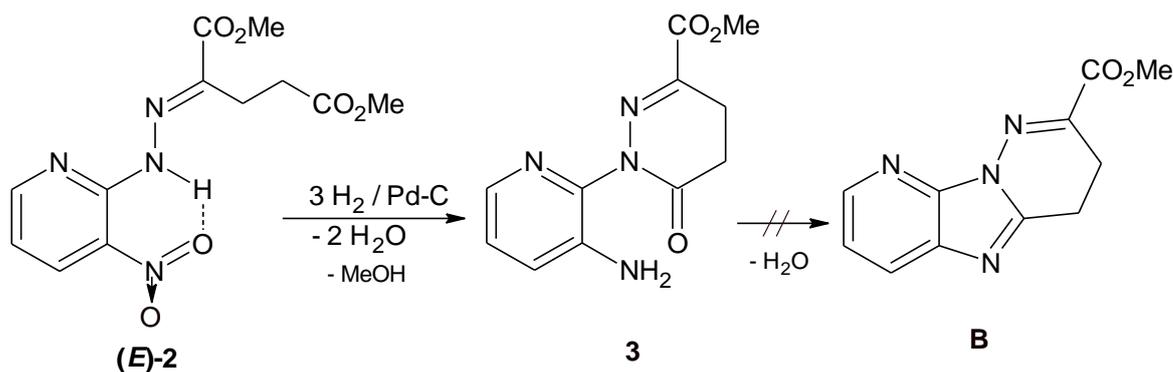


Schéma 3.5: Cyclisation réductive de (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazono glutarate de diméthyle

Le spectre IR montre à 3313 cm^{-1} une forte absorption d'élongation caractéristique du groupement amino (NH_2) et à 1732 et 1674 cm^{-1} apparaissent les bandes d'absorptions caractéristiques des deux groupements carbonyle ($\text{C}=\text{O}$).

Le spectre ^1H -RMN pris dans le CDCl_3 ne montre plus qu'un seul signal du groupement méthoxy à $3,60\text{ ppm}$ (un singulier). Les deux groupements méthylènes apparaissent à $3,12$ et $2,81\text{ ppm}$ (deux triplets). A $6,55\text{ ppm}$ apparait un faible signal du groupement amino (un singulier large). Tous les protons aromatiques sont résolus (deux doublets et un triplet) et sont situés entre $6,85$ et $8,01\text{ ppm}$ dans leur domaine d'apparition.

Le spectre ^{13}C -RMN pris aussi dans le CDCl_3 montre en tout 11 signaux correspondant aux 11 atomes de carbone constituant la molécule et se situant dans leur domaine d'apparition.

Le spectre de masse montre les pics des ions moléculaires correspondant à la masse moléculaire du composé $248\text{ (M}^+, 47)$.

3.4. Réduction de (*Z*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonoglutarate de diméthyle:

Concernant l'isomère (*Z*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazono, deux possibilités de cyclisation réductive sont aussi envisageables.

La première possibilité est identique à celle de l'isomère (*E*) suivant le même mécanisme et devrait mener au dérivé pyrido[3,2-*e*][1,2,4]triazine **C** (schéma 3.6).

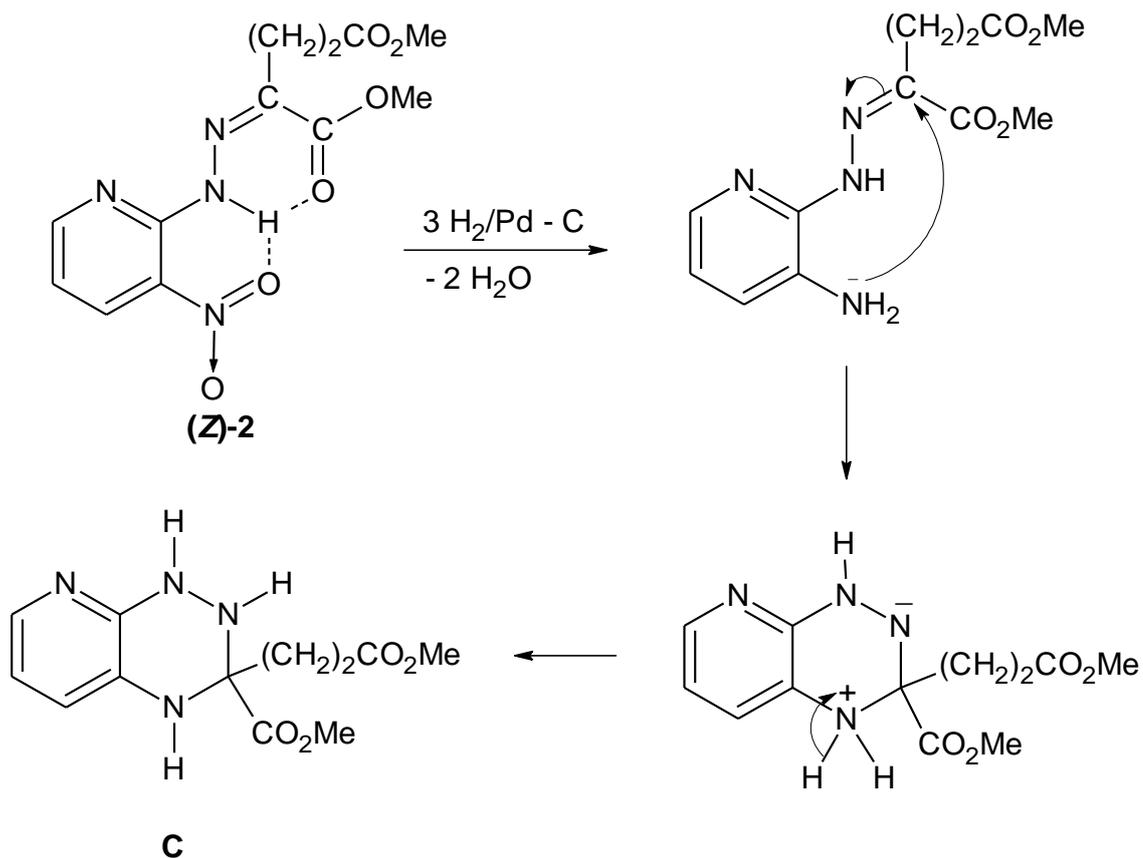


Schéma 3.6: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de (Z)-2 menant au composé **C**

La deuxième possibilité pourrait mener au 3-(4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrido[4,3-*c*][1,2,5]triazepin-3-yl)propanoate de méthyle **D** (schéma 3.7). En effet après réduction du groupement nitro au groupement amino une attaque nucléophile de ce dernier sur le groupement carbonyle se trouvant en position favorable mènerait, avec élimination de méthanol, au composé **D**.

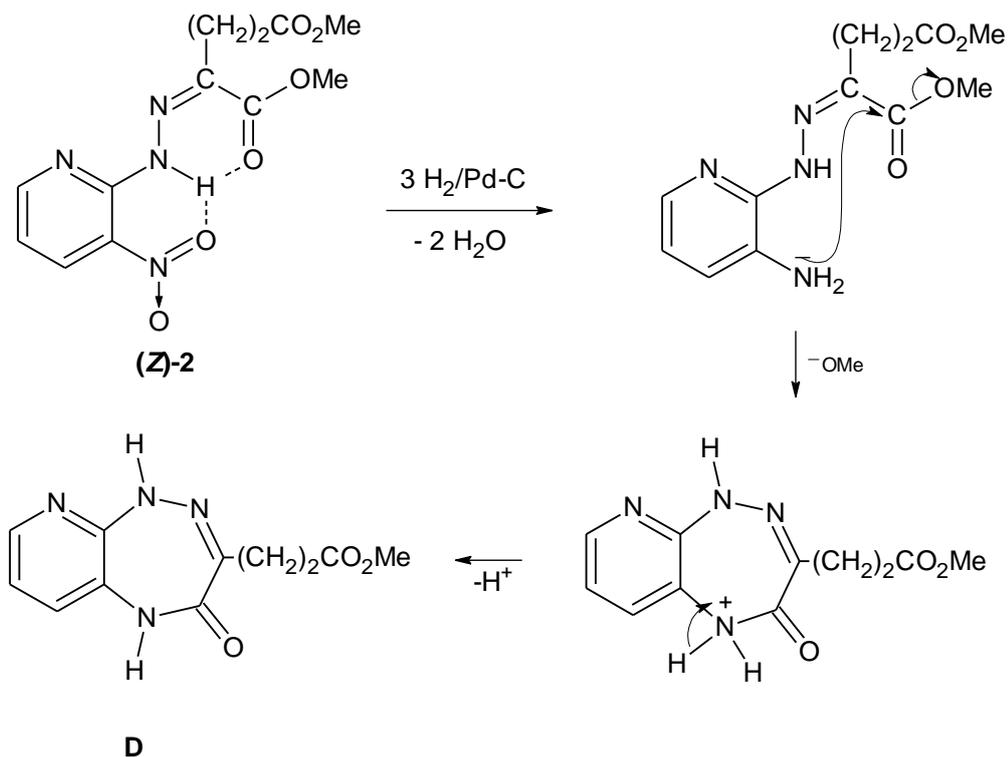


Schéma 3.7: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle menant au composé **D**

L'hydrogénation catalytique de l'isomère **(Z)-2** opérée dans les mêmes conditions que pour l'isomère **(E)-2** a donné un produit dont la caractérisation a montré que la réduction s'est arrêtée au composé aminé correspondant (schéma 3.8). Une cyclisation réductive menant au composé **C** ou bien **D** n'a pas eu lieu.

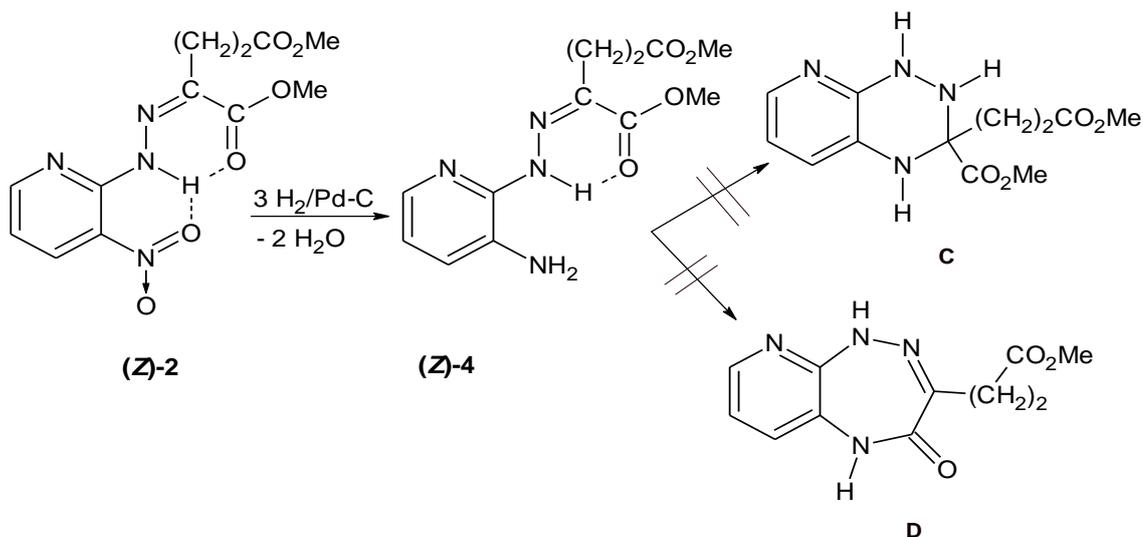


Schéma 3.8: Réduction de l'isomère **(Z)-2** au composé aminé correspondant **(Z)-4**

En effet dans le spectre IR à 3313 cm^{-1} apparaît une forte absorption caractéristique du groupement amino (NH_2); à 1732 et 1678 cm^{-1} apparaissent les bandes d'absorption caractéristiques des groupements carbonyles ($\text{C}=\text{O}$).

3.5. Synthèse de (*E*)-et (*Z*)-3-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonobutanoate de méthyle **5** :

La synthèse de (3-nitropyridin-2-yl)hydrazonobutanoate de méthyle se déroule d'après le même mécanisme que celui décrit pour les hydrazones (*E*)-**2** et (*Z*)-**2** (schéma 3.9).

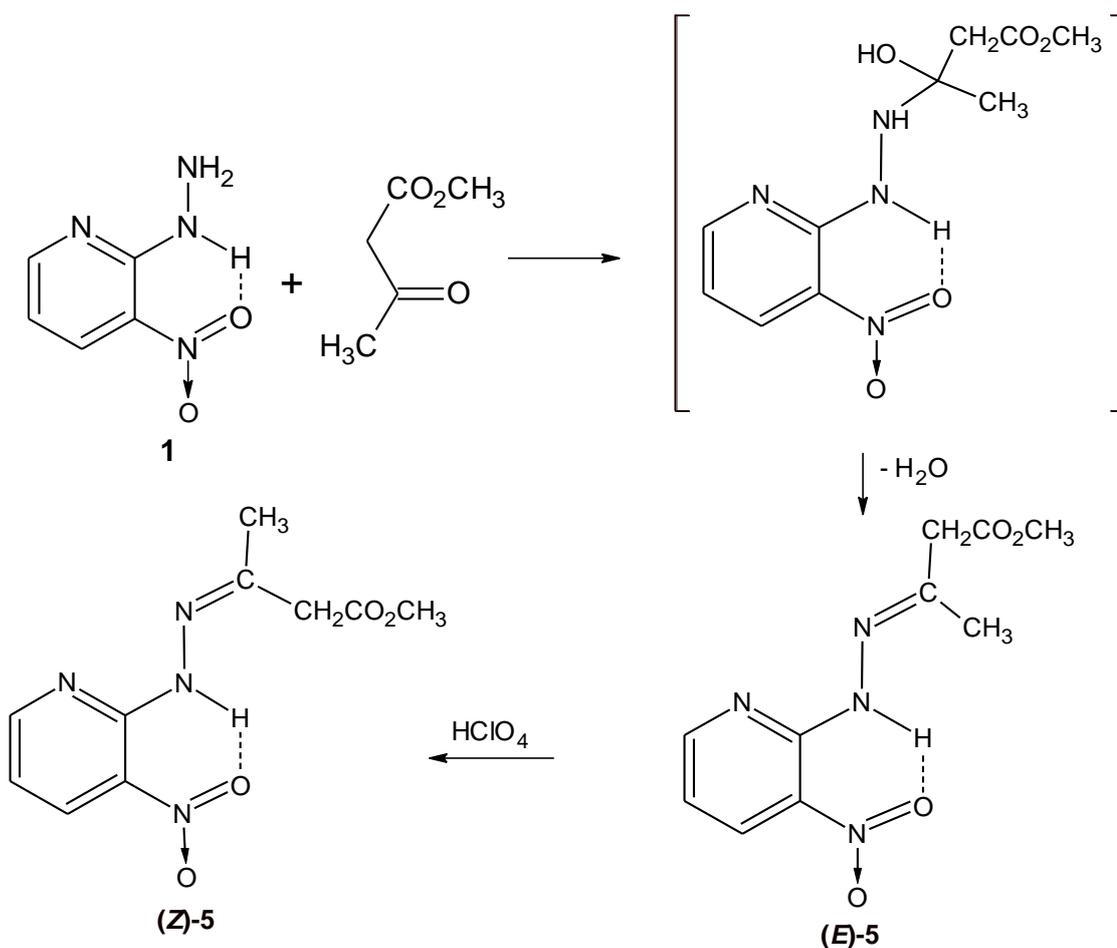


Schéma 3.9: Mécanisme réactionnel de la synthèse de (*E*)-**5** et (*Z*)-**5**-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonobutanoate de méthyle

Le (3-nitropyridin-2-yl)hydrazonobutanoate de méthyle, comme dans le cas des hydrazones (*E*)-**2** et (*Z*)-**2**, suite à la formation de la double liaison $\text{C}=\text{N}$, peut exister sous deux géométries (*E*) et (*Z*). A température ambiante dans éthanol se forme exclusivement

l'isomère (*E*). En traitant ce dernier dans le méthanol en présence d'acide perchlorique, il se transforme facilement en isomère (*Z*) thermodynamiquement plus stable. Ces hydrazones (*E*) et (*Z*) se différencient nettement par leurs points de fusion.

Les spectres IR des hydrazones montrent respectivement les absorptions des groupements carbonyles à 1752 et 1731 cm^{-1} . A 1575 et 1545 cm^{-1} apparaissent les bandes d'absorptions caractéristiques du groupement NO_2 . A 3308 et 3320 cm^{-1} apparaissent deux modes vibrationnels d'élongation des liens NH.

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

Dans le spectre ^{13}C -RMN pris dans le DMSO-d_6 , apparaissent les 10 signaux des carbones constituant le composé et ils sont situés dans leur domaine d'apparition.

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

3.6. Réduction du (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonobutanoate de méthyle **5** :

En principe une seule possibilité de cyclisation réductive pourrait avoir lieu par réduction de (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazonobutanoate de méthyle **5** menant au (3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,2-*e*][1,2,4]triazin-3-yl)acétate de méthyle (schéma 3.10) suivant le même mécanisme décrit pour l'hydrazone (*E*)-**2**

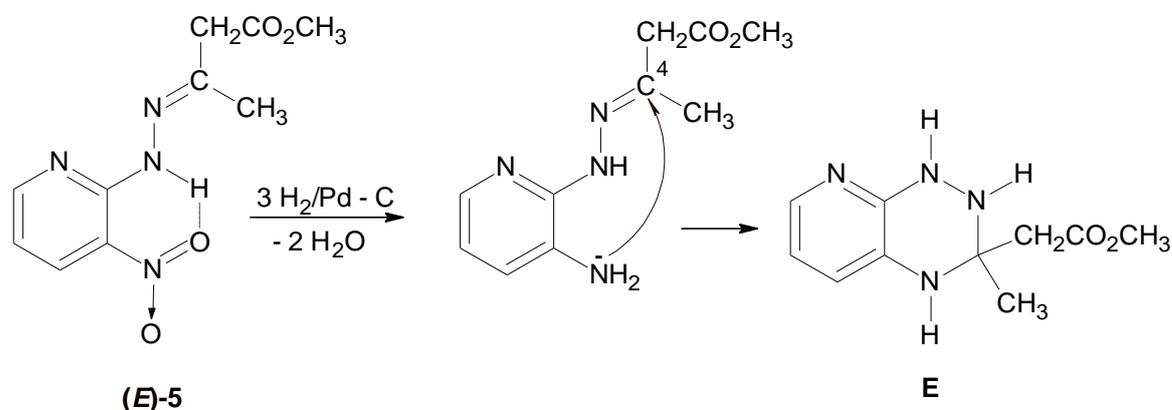


Schéma 3.10: Cyclisation réductive éventuelle de l'isomère(*E*)-**5** menant au composé *E*

A cet effet le (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonobutanoate de méthyle **5** est réduit par hydrogénation catalytique dans les mêmes conditions que celles pour l'hydrazone (*E*) **2**. Après évaporation du solvant sous vide le produit huileux restant dans le ballon ne se cristallise pas.

Après plusieurs tentatives et dans différents solvants comme l'éthanol et l'acide acétique n'ont donné aucun résultat.

La réduction par le dithionite de sodium dans une solution méthanolique aqueuse, par la poudre de fer dans l'acide acétique par le chlorure de sodium dans une solution aqueuse et par la poudre de zinc dans l'acide acétique n'ont donné aussi aucun résultat.

3.7. Réduction de (*Z*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonobutanoate de méthyle **5**:

Concernant l'isomère (*Z*)-**5** deux possibilités de cyclisation réductive sont envisageables.

La première possibilité mènerait au (3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,2-*e*] [1,2,4] triazin-3-yl)acétate de méthyle (Schéma 3.11).

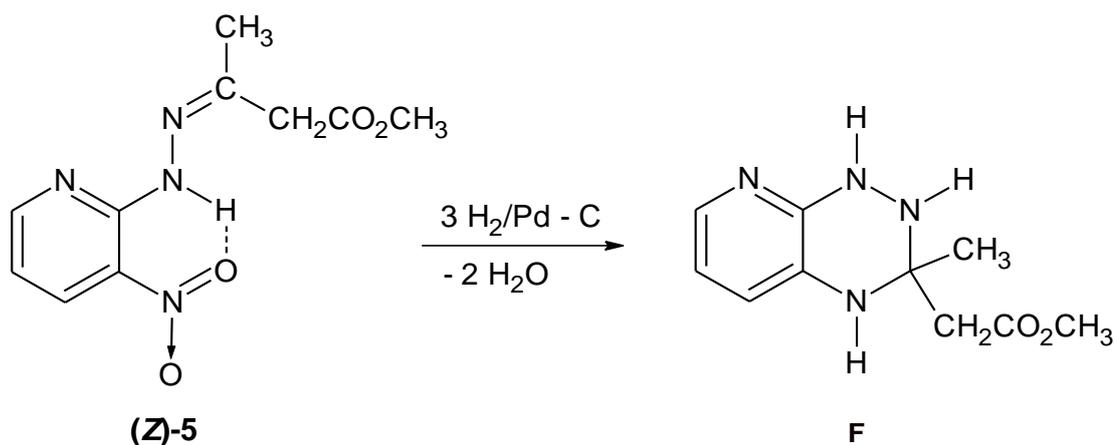


Schéma 3.11: Cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (*Z*)-5

La deuxième possibilité pourrait mener, au 2-méthyl-3*H*-pyrazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-*b*] pyridine. En effet après réduction du groupement nitro au groupement amino le noyau pyridine s'enrichirait en densité électronique.

De ce fait le doublet libre sur l'atome d'azote NH sera plus disponible et il s'ensuivrait une attaque nucléophile sur l'atome de carbone 4 avec élimination de méthanol mènerait à une première cyclisation au dérivé pyrazole. Ensuite une attaque nucléophile du groupement amino sur le groupement carbonyle se trouvant en position favorable de l'hétérocycle formé, mènerait, avec élimination d'eau, au composé **G** (schéma 3.12).

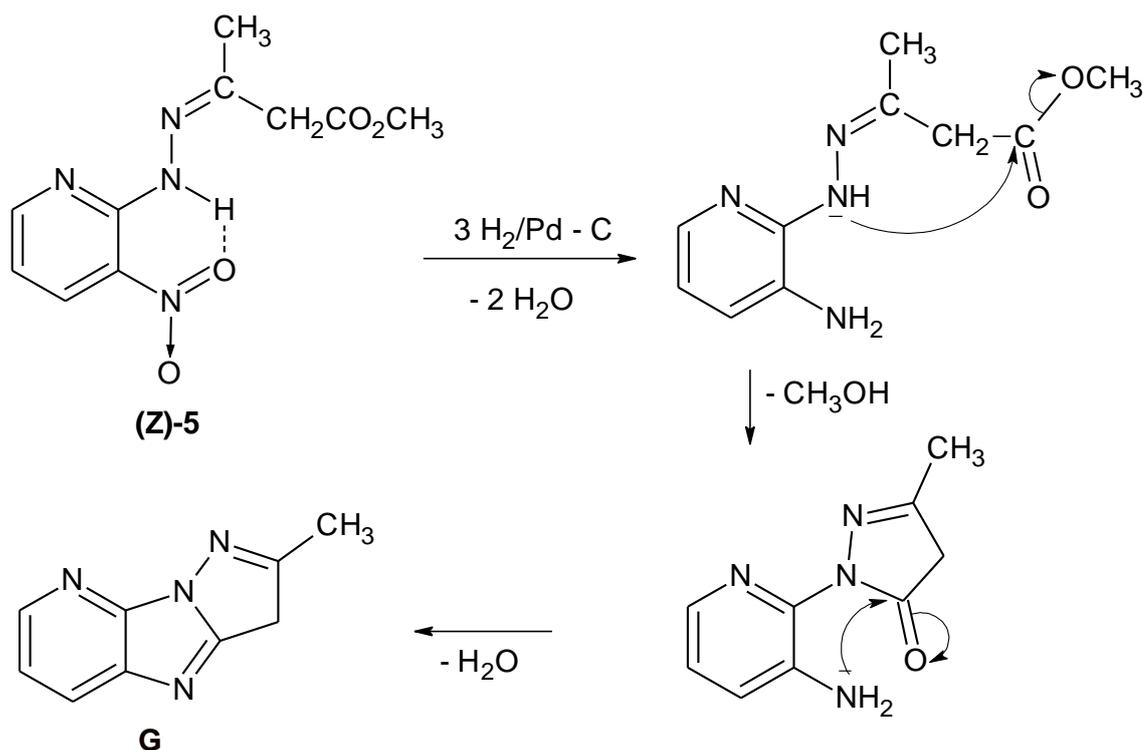


Schéma 3.12: Mécanisme réactionnel de la cyclisation réductive éventuelle de l'isomère (Z)-5 menant au composé G

L'hydrogénation catalytique de l'isomère (Z)-5 opérée dans les mêmes conditions que celles de l'isomère (E)-2a donné un produit dont la caractérisation a montré que la réduction s'est arrêtée au composé aminé correspondant (schéma 3.13). Une cyclisation menant au composé escompté G n'a pas eu lieu.

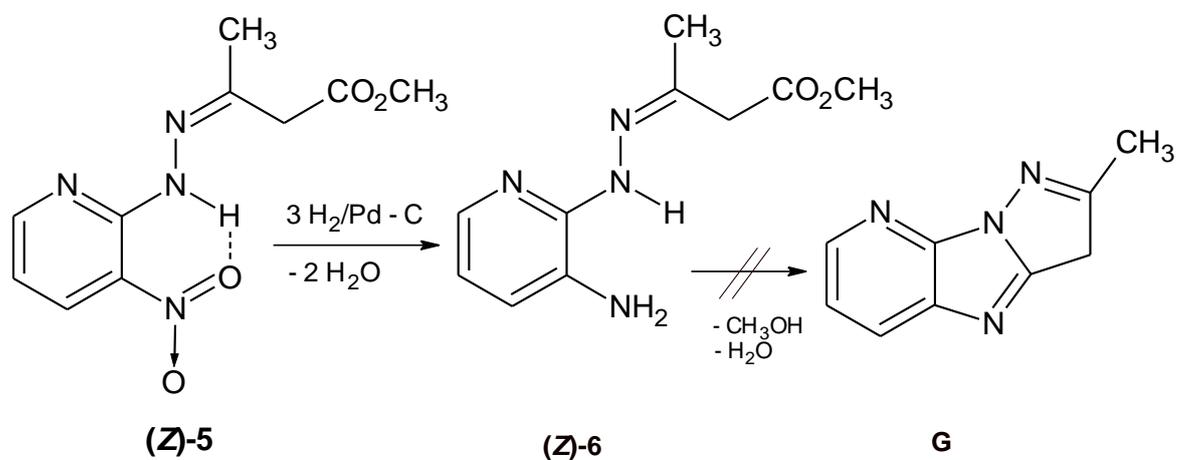


Schéma 3.13: réduction de l'isomère (Z)-5 au composé aminé correspondant (Z)-6.

Le spectre IR (KBr) montre une absorption caractéristique du groupement carbonyle à 1731cm^{-1} . A 3348 et 3469cm^{-1} apparaissent des absorptions attribuables au mode vibrationnel d'élongation du groupement NH_2 .

Dans le spectre ^1H -RMN pris dans le DMSO-d_6 , les protons du groupement méthyle CH_3 apparaissent à $2,16$ ppm (un singulet). Les protons du groupement méthylène CH_2 apparaissent à $3,58$ ppm (un singulet). Le singulet des protons de l'ester COOCH_3 apparaît à $3,68$ ppm. Le signal des protons du groupement NH_2 (un singulet large) apparaît à $6,16$ ppm. Les protons aromatiques sont résolus et apparaissent à $7,01$ (un triplet), à $7,28$ (un doublet) et à $7,43$ (un doublet) ppm. Le signal du proton NH (un singulet large), apparaît à $10,06$ ppm.

Le spectre ^{13}C -RMN, pris dans le DMSO-d_6 montre les 10 signaux des atomes de carbone constituant le composé et ils situés dans leur domaine d'apparition.

3.8.Synthèse de (E)-et (Z)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle7:

Un accès favorable à ces hydrazones de l'ester de l'acide oxaloacétique est l'addition nucléophile de la 2-hydrazino-3-nitropyridine sur l'acétylènedicarboxylate de méthyle (schéma3.15). Cela évitera la synthèse coûtant plus chère de l'ester de l'acide oxaloacétique. Bien que la triple liaison $\text{C}\equiv\text{C}$ représente une densité électronique globale supérieure à une double liaison $\text{C}=\text{C}$ est moins réactive à l'égard des réactifs électrophiles. En effet 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 définitive moins accessibles.

En revanche une addition nucléophile est plus accessible. Du fait de la polarité du groupement carbonyle, la densité électronique des électrons π dans la triple liaison est réduite. La charge partielle positive de l'atome de carbone du groupement $\text{C}=\text{O}$ se transmettra sur l'atome voisin, ce qui entraînera la délocalisation des électrons π dans tout le système insaturé (schéma 3.14).

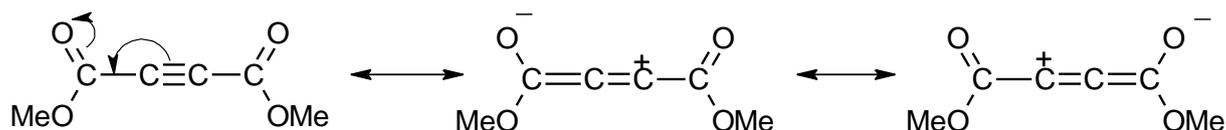


Schéma 3.14:Structure limite de l'acétylène dicarboxylate de méthyle

L'addition nucléophile de la 2-hydrazino-3-nitropyridine à l'atome de carbone chargé positivement de di ester acétylène se déroule à température ambiante dans le méthanol. (Schéma 3.15).

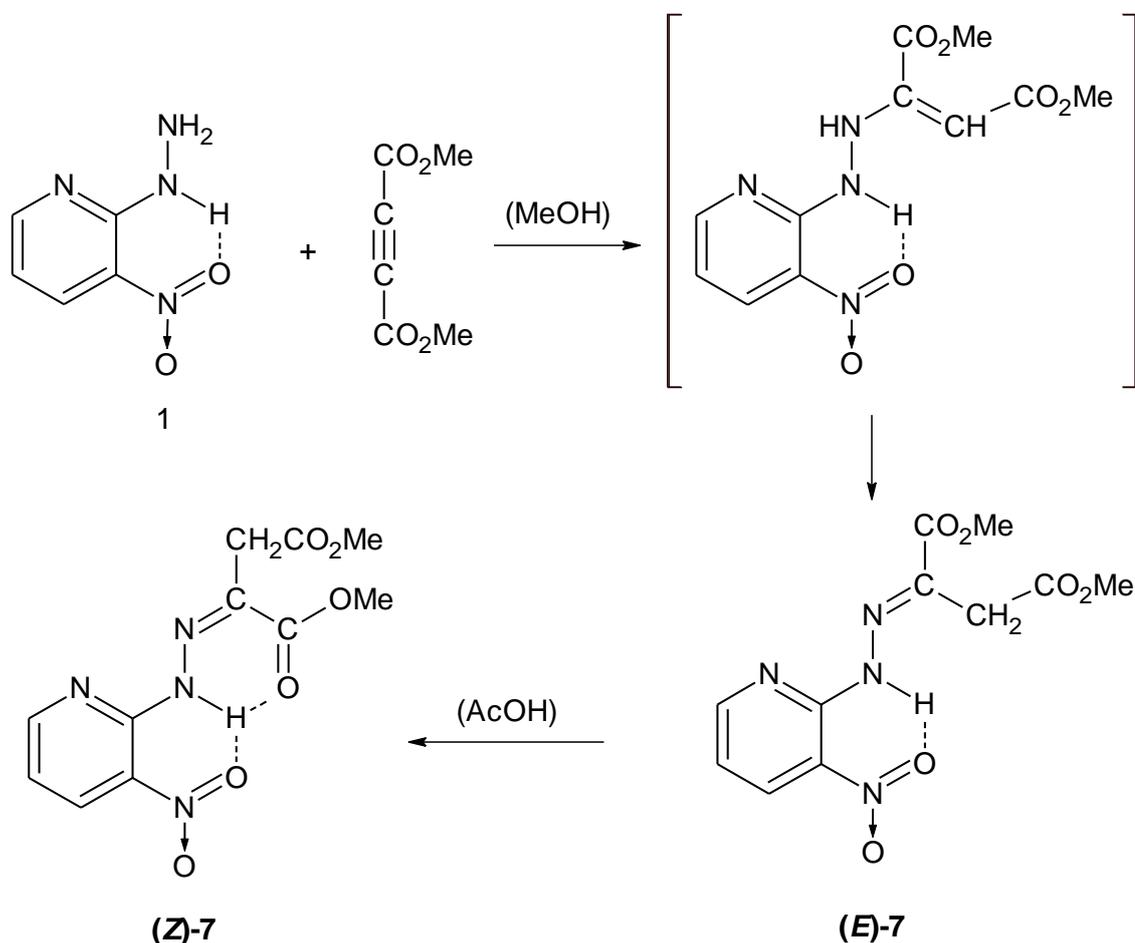


Schéma 3.15 : Synthèse de (*E*)-et (*Z*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle **7**

Dans une première étape une hydrazine substituée se forme qui par tautomérie se transforme en hydrazone. Les (3-nitro-2-pyridyl)hydrazono oxaloacétates de diméthyles, à travers la formation de la double liaison C=N, peuvent, aussi comme les hydrazones **2** et **3**, exister sous deux formes d'isomères (*E*) et (*Z*). A température ambiante dans le méthanol se forme exclusivement l'isomère (*E*). En traitant ce dernier à froid dans l'acide acétique, il se transforme facilement en isomère (*Z*) thermodynamiquement plus stable. 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 à 11,22 ppm pour l'isomère (*E*). Par contre le signal NH pour l'isomère (*Z*) apparaît entre à

13,98 ppm. Ceci est dû à la formation de la deuxième liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupement carbonyle **1** et le proton NH.

Les spectres $^1\text{H-RMN}$, pris dans le DMSO-d_6 , montrent les signaux pour les groupements méthoxy entre 3,63 et 3,82 ppm (deux singulets). Les groupements méthylènes apparaissent à 3,82 ppm (deux singulets). Tous les protons aromatiques forment des multiplets et sont situés entre 7,19 et 8,65 ppm.

Les spectres $^{13}\text{C-RMN}$ pris dans le DMSO-d_6 montrent en tout 11 pics. Ceux-ci sont situés, entre 31,87 et 39,15 ppm (CH_2) ; 52,05 et 52,67 ppm (OCH_3) ; entre 117,48 et 155,26 ppm (C_{arom}) ; entre 147,30 et 147,36 ppm ($\text{N}=\text{C}$) ; entre 161,74 et 170,30 ppm (CO_2)

Les spectres de masse montrent les pics des ions moléculaires correspondant aux masses moléculaires des composés.

3.9. Réduction de (*E*)-et(*Z*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle **7**:

Dans un travail précédent [103] la réduction de l'isomère (*E*)-**7** a donné un nouveau dérivé pyrazole le 1-(3-amino-2-pyridyl)-5-hydroxy-1*H*-pyrazole-3-carboxylate de méthyle **8** (schéma 3.16).

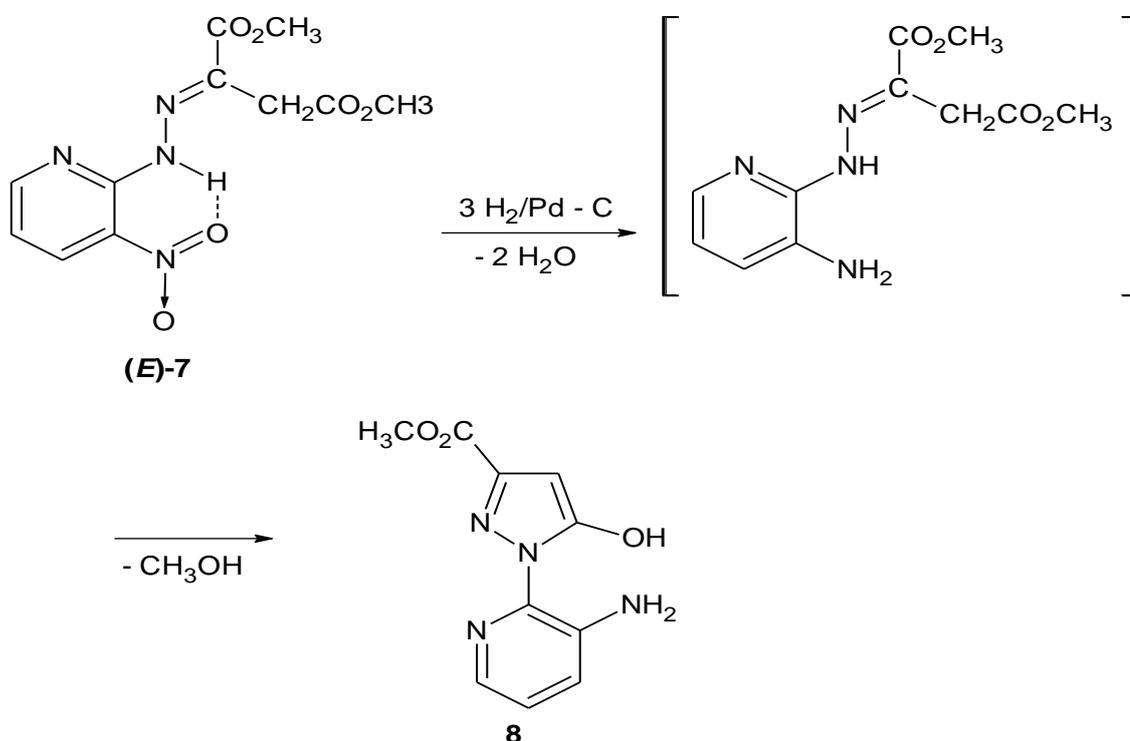


Schéma 3.16: Cyclisation réductive de (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle

Quant à l'isomère **(Z)-7** son hydrogénation catalytique opérée dans les mêmes conditions que celles de l'isomère **(E)-7** s'arrêta au **(Z)**-(3-aminopyridin-2-yl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle correspondant. Une cyclisation réductive n'a pas eu lieu (schéma 3.17).

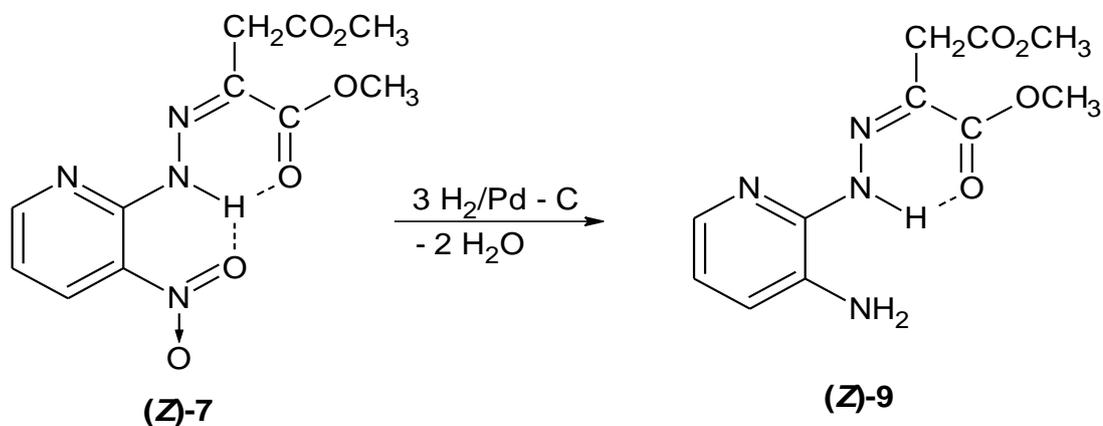


Schéma 3.17: Synthèse de **(Z)**-(3-aminopyridin-2-yl)hydrazonooxaloacétate de diméthyle

3.10. Synthèse de 2-et 3-(9-nitro-2-oxo-2H-pyrido[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl) acétate et propanoate de méthyle **10** et **11**:

De nombreux hétérocycles ont été synthétisés en exploitant l'effet attracteur du groupement nitro. La formation du cycle peut avoir lieu à travers une condensation intramoléculaire où le groupement nitro est le centre électrophile ; aussi bien à travers une substitution nucléophile intramoléculaire du groupement nitro et ainsi qu'à travers des transformations thermiques. A cet effet nous avons chauffé à reflux les hydrazones **(E)-2** et **(E)-7** dans l'acide acétique. Nous avons isolé des produits dont la caractérisation a montré qu'ils se sont cyclisés aux nouveaux dérivés pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazine **10** et **11**. (Schéma 3.18).

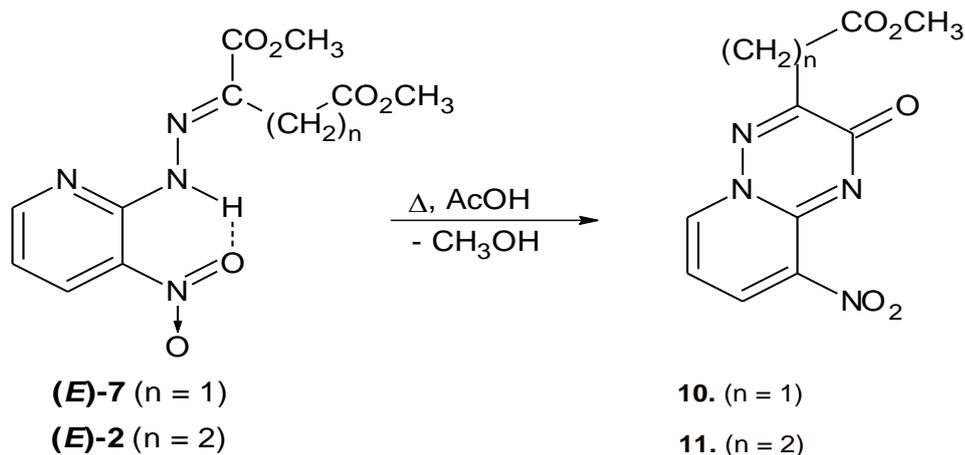


Schéma 3.18 : Synthèse de 2- et 3-(9-nitro-2-oxo-2*H*-pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3-yl) acétate et propanoate de méthyle **10** et **11**

En effet le spectre IR (KBr) montre les absorptions caractéristiques à 1742(CO), 1626 (C=N), 1541(NO₂) cm⁻¹ pour le composé **10** et 1725 (CO), 1625 (C=N), 1536 (NO₂) cm⁻¹ pour celui de **11**.

Dans le spectre ¹H-RMN pris dans le DMSO-d₆, les protons du groupement méthylène CH₂ apparaissent à 3,62 (un singulet) ; les protons de l'ester COOCH₃ apparaissent à 3,65 (un singulet) ; les protons aromatiques sont résolus et apparaissent à 7,23 (un triplet), à 8,57 (un doublet) et à 8,69 (un doublet) ppm pour le composé **10** et pour le composé **11** les protons des deux groupements méthylène(-CH₂-CH₂-) apparaissent à 2,75 et 3,00 ppm (deux triplets) ; Les protons de l'ester COOCH₃ apparaissent à 3,60 ppm (un singulet) ; les protons aromatiques sont résolus et apparaissent à 7,17 (un triplet), à 8,52 (un doublet) et à 8,61 (un doublet) ppm.

Les spectres ¹³C-RMN, pris dans le DMSO-d₆ des composés **10** et **11** montrent 10 respectivement 11 signaux des atomes de carbone constituant les composés et ils sont situés dans leur domaine d'apparition.

Les spectres de masse montrent les pics des ions moléculaires 264 et 278 correspondants aux masses des composés **10** et **11** respectivement.

Pour confirmer ce résultat une analyse par diffraction aux rayons X du composé **10** a été réalisée (figure 3.1).

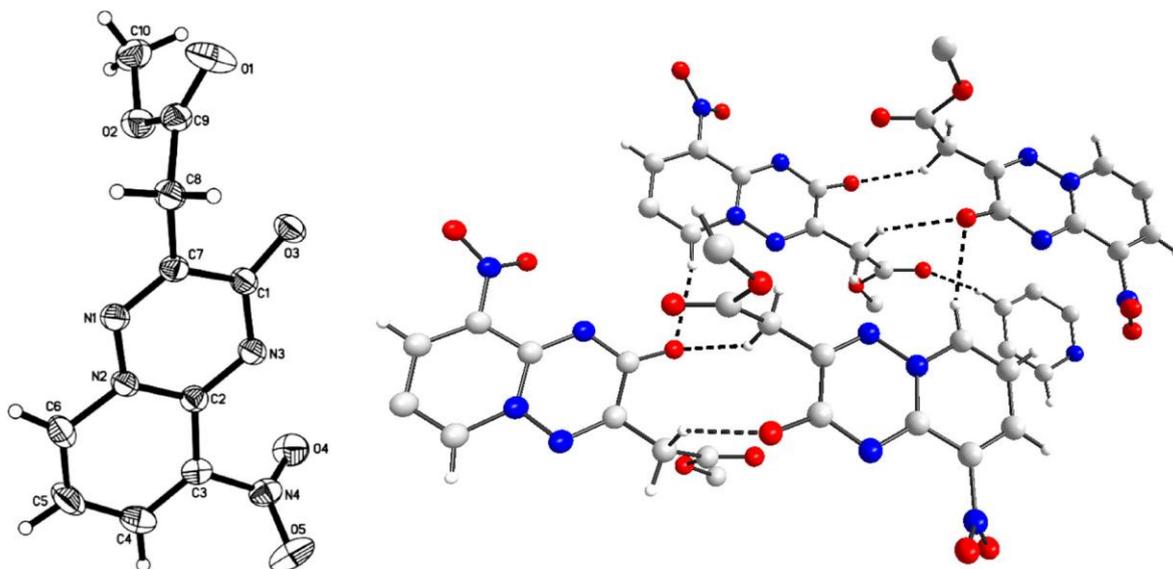


Figure 3.1 : Structure moléculaire et cristalline du composé **10**.

Au lieu que les composés se cyclisent à l'hétérocycle pyrido[2,1-*c*][1,2,4]triazine, ils se cyclisent à l'isomère pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazine (schéma 3.19).

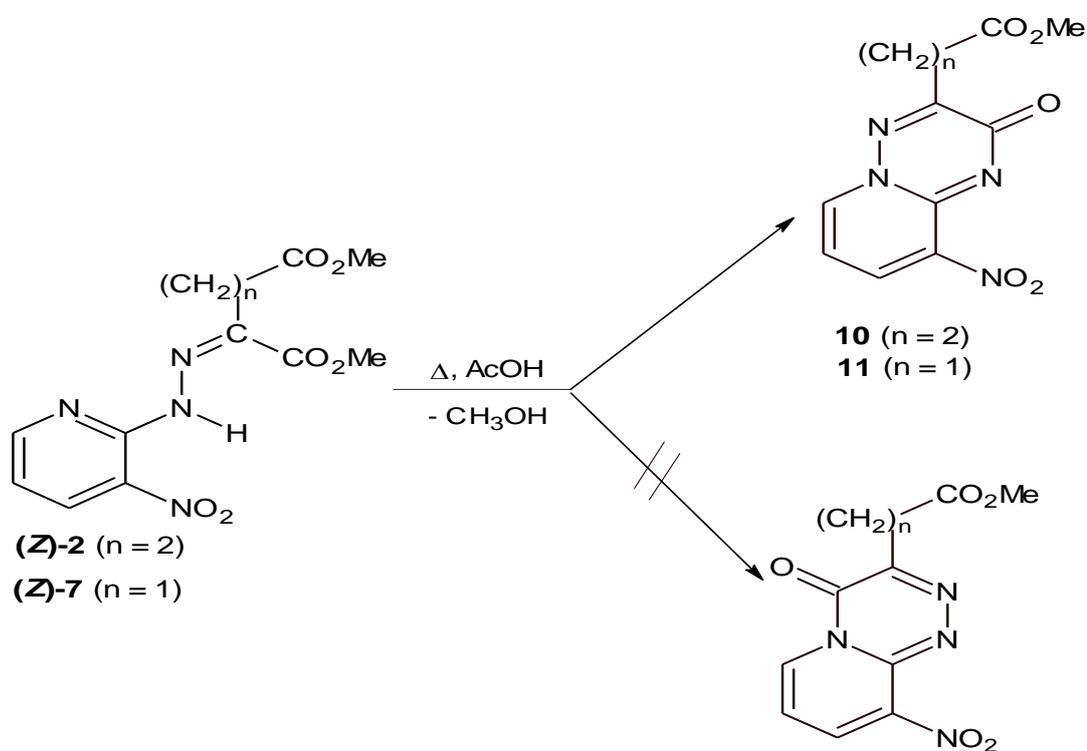


Schéma 3.19: cyclisation des composés $(Z)\text{-}2$ et $(Z)\text{-}7$ à l'isomère pyrido [1,2-*b*] [1,2,4]triazine

Cette cyclisation est due à l'effet fort attracteur du groupement nitro qui affaiblit la liaison entre les atomes d'azote N-N. Cette liaison se rompt hétérolytiquement sous l'effet de la chaleur (chauffage dans l'acide acétique). La recombinaison des fragments résultants suivant le mécanisme proposé (schéma 3.20) donne les nouveaux dérivés pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazine **10** et **11**.

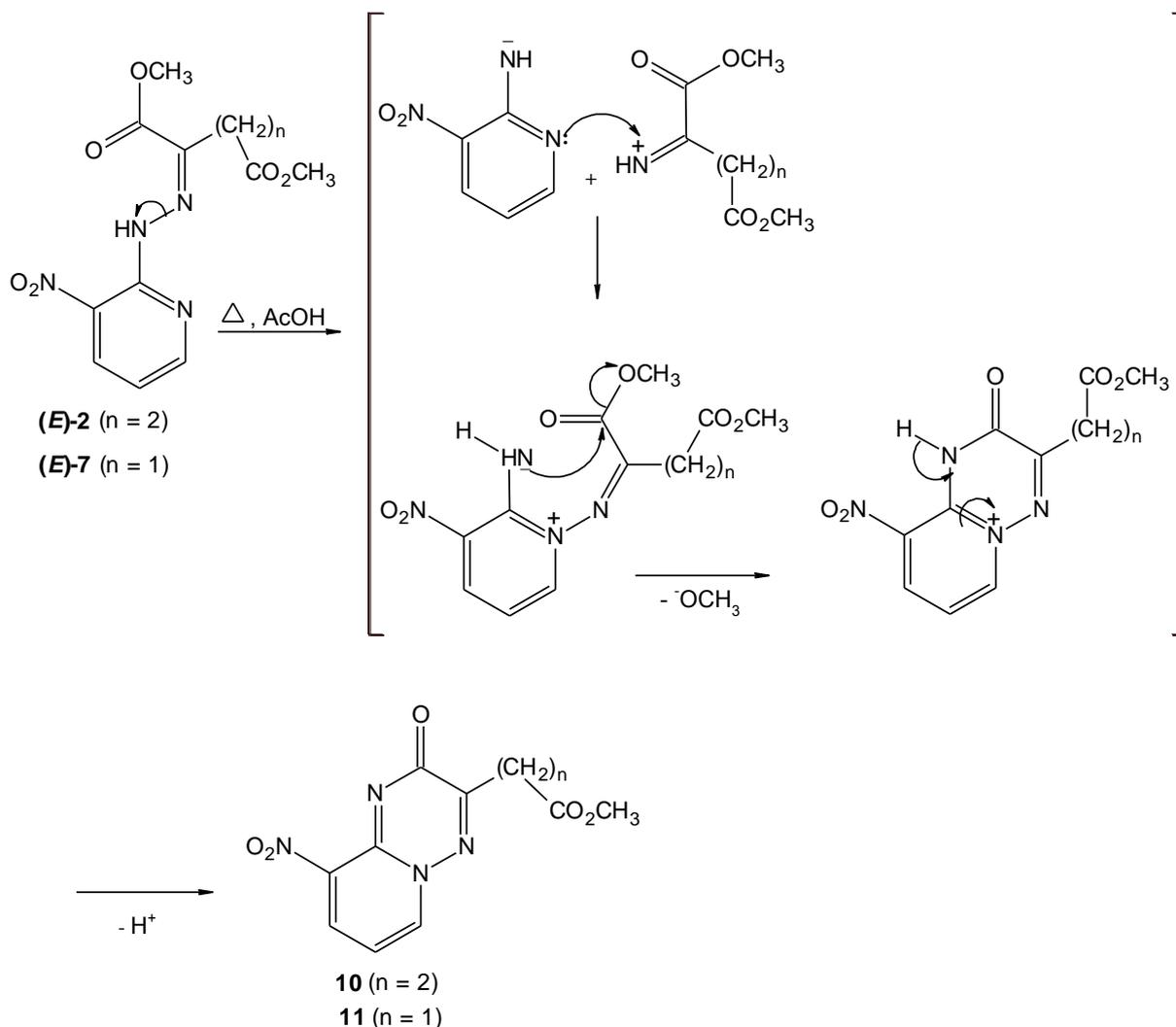


Schéma 3.20: Mécanisme réactionnel proposé de la synthèse de 2- et 3-(9-nitro-4-oxo-2*H*-pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3-yl) acétate et propanoate de méthyle **10** et **11**

3.11. Synthèse de 2-et 3-(9-chloro-4-oxo-4H-pyrido[2,1-c][1,2,4]triazin-3-yl)acétate et propanoate de méthyle **14** et **15**:

Afin d'étudier l'influence du substituant sur la voie de la cyclisation nous avons substitué le groupement nitro attracteur par le chlore donneur d'électrons. Nous avons donc été amenés à synthétiser et caractériser les composés de départ qui sont les(3-chloropyridin-2-yl)hydrazono acétate et glutarate de diméthyle **12** et **13**. Ces composés ont été synthétisés suivant la même procédure que celle des hydrazones (*E*)-**2** et (*E*)-**7**. Nous avons obtenus directement les isomères (*Z*). (Schéma 3.21)

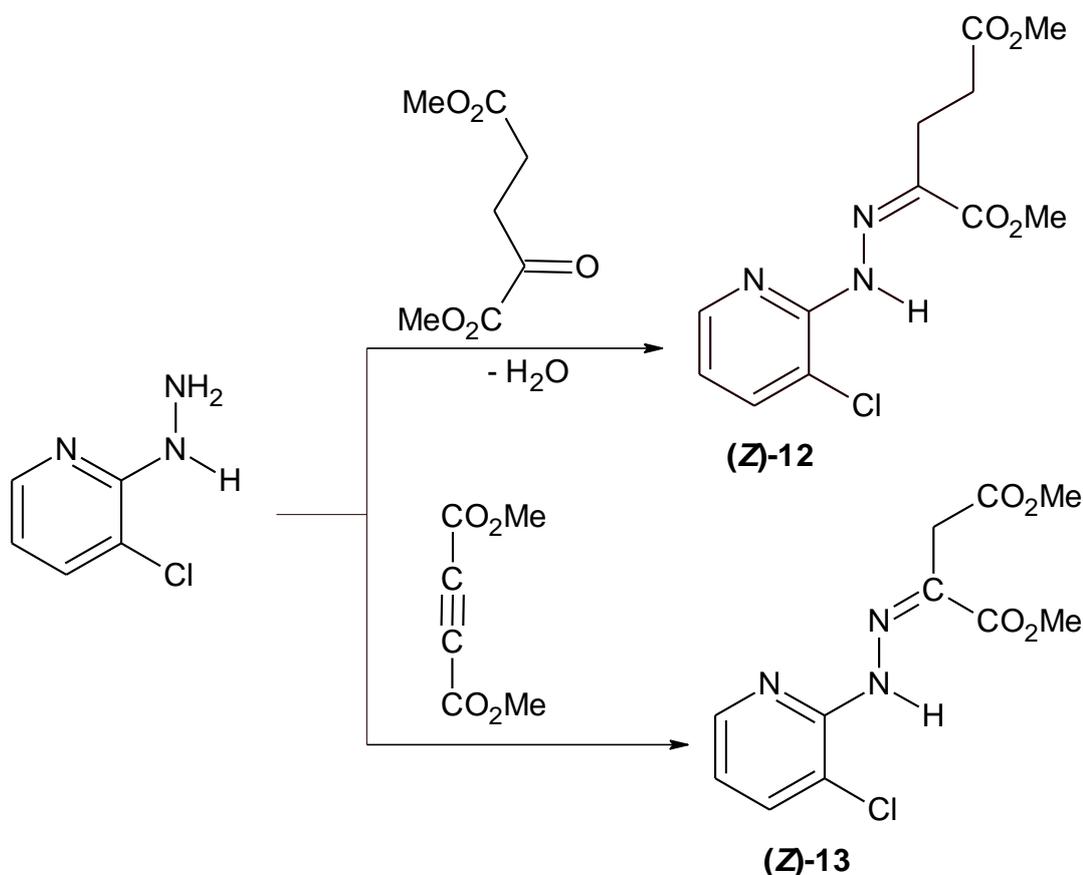


Schéma 3.21: Synthèse de (*Z*)-(3-chloropyridin-2-yl)hydrazono acétate et glutarate de diméthyle

Les spectres IR des hydrazones montrent les absorptions caractéristiques des groupements 1733, 1689 (CO) et 1586 (C=N) cm⁻¹ pour le composé **12** et 1737, 1685 (CO), 1584 (C=N) cm⁻¹ pour le composé **13**.

Les spectres ¹H-RMN, pris dans le DMSO-d₆, montrent les signaux des groupements méthylènes à 2,62 et 2,79 (deux triplets) ppm ; les signaux pour les groupements méthoxy à

3,60 et 3,83(deux singulets) ppm; tous les protons aromatiques sont résolus et sont situés à 6,97 (un triplet); 7,86 (un doublet) et 8,23(un doublé) ppm; le signal du proton NH apparait à 12,70 (un singulet large) ppm pour le composé **12** et pour le composé **13** les signaux des groupements méthoxy apparaissent à 3,65 et 3,82 (deux singulets), le signal du groupement méthylène apparait à 3,67 (un singulet); les protons aromatiques sont résolus et apparaissent à 6,84(un triplet); 7,60 (un doublé);8,26 (un doublet) ppm; le proton NH se trouve à 12,96(un singulet large) ppm.

Dans les spectres ^{13}C -RMN, pris dans le DMSO- d_6 , apparaissent 12 et 11 signaux respectivement dans leur domaine d'apparition.

Les spectres de masse montrent les pics des ions moléculaires correspondant aux masses moléculaires des composés 240 (M^+ -COOCH $_3$, 100) et 285 (M^+ , 0,5).

Le chauffage dans l'acide acétique de ces hydrazones donne les nouveaux dérivés 2-et 3-(9-chloro-4-oxo-4*H*-pyrido[2,1-*c*][1,2,4]triazin-3-yl)acétate et propanoate de méthyle **14** et **15** (schéma 3.22).

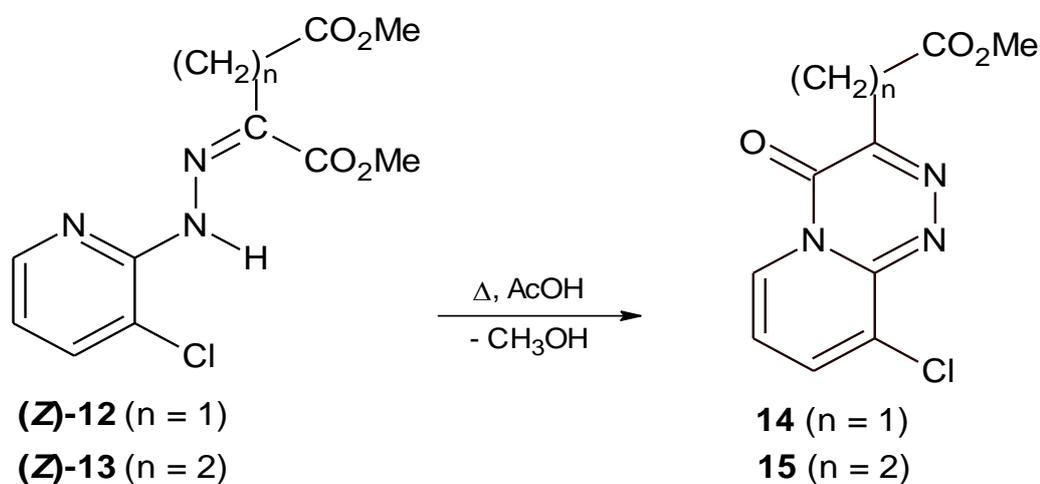


Schéma 3.22: Synthèse de 2-et 3-(9-chloro-4-oxo-4*H*-pyrido[2,1-*c*][1,2,4]triazin-3-yl)acétate et propanoate de méthyle **14** et **15**

Ces structures sont confirmées par la caractérisation. Les spectres IR (KBr) des hétérocycles **14** et **15** montrent respectivement les absorptions des groupements caractéristiques 1737, 1693 (CO), 1627 (C=N) cm^{-1} et 1726, 1683 (CO), 1626 (C=N) cm^{-1} .

Les spectres ^1H -RMN, pris dans le DMSO- d_6 , montrent le signal du groupement méthylène à 4,10 (un singulet) et celui du groupement méthoxy à 3,74 (un singulet) ppm. Tous les protons aromatiques sont résolus (deux doublets et un triplet) et sont situés à 7,12 (un triplet) ; 7,85 (un doublet) et 8,71 (un doublet) ppm pour le composé **14**. Pour le composé **15**, les signaux pour les groupements méthylènes apparaissent à 2,84 et 3,15 ppm (deux triplets) et celui du groupement méthoxy apparaît à 3,61 ppm (un singulet). Tous les protons aromatiques sont résolus et sont situés à 7,25 (un triplet) ; 8,09 (un doublet) et 8,64 (un doublet) ppm.

Dans les spectres ^{13}C -RMN, pris dans le DMSO- d_6 , apparaissent 10 et 11 signaux respectivement dans leur domaine d'apparition.

Les spectres de masse montrent les pics des ions moléculaires correspondant aux masses moléculaires des composés 253 (M^+ , 35) et 267 (M^+ , 38).

Ce résultat confirme donc l'influence du substituant sur la voie de la cyclisation. Le groupement nitro attracteur dirige la cyclisation vers l'hétérocycle pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazine après rupture de la liaison N-N. En revanche l'atome de chlore donneur mène vers l'isomère pyrido[2,1-*c*][1,2,4]triazine sans rupture de la liaison N-N.

3.12. Evaluation 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 Brasilus* (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. Les produits à tester sont illustrés dans le tableau 3.2.

Tableau 3.2: Produits synthétisés à tester biologiquement

N°	Nom du produit	
1	(E)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazono-oxaloacétate de diméthyle	(E)-7
2	(E)-(3-nitropyridin-2-yl) hydrazonoglutarate de diméthyle	(E)-2
3	(Z)-(3-chloropyridin-2-yl) hydrazono-glutarate de diméthyle	(Z)-13
4	Le 2-(9-nitro-2-oxo-2 <i>H</i> -pyrido [1,2- <i>b</i>][1,2,4] triazin-3-yl) acétate de méthyle	10
5	Le 3-(9-nitro-2-oxo-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>b</i>][1,2,4] triazin-3-yl)propanoate de méthyle	11
6	Le 3-(9-chloro-4-oxo-4 <i>H</i> -pyrido[2,1- <i>c</i>] [1,2,4] triazin-3-yl) propanoate de méthyle	15

3.12.1. Activité antibactérienne:

Après l'incubation de 24h, on peut remarquer l'apparition des zones d'inhibition entourant les disques pour les souches bactériennes, qu'on a mesurées en millimètres. Les résultats relatifs à l'activité antibactérienne de divers produits sont consignés dans le tableau 3.3.

Tableau 3.3: valeurs des diamètres d'inhibition (en mm) des 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	8	9	11	11	12
Activité sur <i>Staphylococcus aureus</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

Les produits synthétisés se sont avérés moyennement actifs contre la souche Gram-négatif *Escherichia coli*, avec des zones d'inhibition comprises entre 8 mm et 12 mm à la concentration de 10 mg/ml. Cependant la souche Gram-positif *Staphylococcus aureus* s'est montrée très résistante aux produits. La zone d'inhibition la plus grande a été observée chez *Escherichia coli* (12 mm). Une activité antibactérienne avec des concentrations plus élevées à celle de 10 mg/ml est recommandée pour confirmer ces résultats.

3.12.2 . 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 3.4.

Tableau 3.4: valeurs des diamètres d'inhibition (en mm) des différents produits synthétisés sur la croissance de *Candida albicans* et *Aspergillus Brasilus*

Activité sur <i>Candidas Albicans</i> à la concentration 10 mg/ml							
produits	solvant	1	2	3	4	5	6
Zone d'inhibition (mm)	-	7	9	10	9	11	10
Activité sur <i>Aspergillus Brasilus</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

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 brasilius* pour la même concentration.

Le pouvoir inhibiteur des produits synthétisés a affecté la souche *Candidas albicans* avec des zones d'inhibition de 7 à 11 mm. L'activité antifongique la plus forte a été obtenue avec le produit **5** qui a présenté une zone d'inhibition de 11mm. Cependant une activité antifongique avec une concentration plus élevée est nécessaire pour donner de meilleurs résultats.

CONCLUSION

L'objectif de ce travail était la synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques azotés par cyclisation réductive à partir de (3-nitropyridin-2-yl)hydrazones de glutarate de diméthyle, d'acétoacétate de méthyle et d'oxaloacétate de diméthyle. Ces hydrazones sont facilement accessibles par condensation de la 2-hyrazino-3-nitropyridine avec les esters méthyliques des acides 2-oxoglutarique, 3-oxobutanoïque et l'acétylène dicarboxylate de diméthyle. Ces hydrazones ont été obtenus sous leurs deux géométries (*E*) et (*Z*).

La réduction par hydrogénation catalytique de (*E*)-(3-nitro-2-pyridyl)hydrazonoglutarate de diméthyle abouti à une cyclisation spontanée au 1-(3-aminopyridin-2-yl)-4,5-dihydro pyridazino-6-oxo-3-carboxylate de méthyle. Quant à l'isomère (*Z*) son hydrogénation catalytique, opérée dans les mêmes conditions, mène au (*Z*)-3-amino-2-pyridylhydrazono glutarate de diméthyle. Une cyclisation réductive en un quelconque composé n'a pas eu lieu.

La réduction par différentes méthodes de (*E*)-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazonobutanoate de méthyle n'a donné aucun résultat. Quant à l'hydrogénation catalytique de l'isomère (*Z*) s'est arrêtée au (*Z*)-3-amino-2-pyridylhydrazonobutanoate de méthyle. De même une quelconque cyclisation n'a pas eu lieu.

Le chauffage sous reflux dans l'acide acétique de (3-nitropyridin-2-yl)hydrazones de glutarate et d'oxaloacétate de diméthyle a donné de nouveaux dérivés 2- et 3-(9-nitro-2-oxo-2*H*-pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3-yl)acétate et propanoate de méthyle.

De même les (3-chloropyridin-2-yl)hydrazones de glutarate et d'oxaloacétate de diméthyle se sont cyclisés, par chauffage dans l'acide acétique, en de nouveaux dérivés 2- et 3-(9-chloro-4-oxo-4*H*-pyrido[2,1-*c*][1,2,4]triazin-3-yl)acétate et propanoate de méthyle.

Les tests antimicrobiens de ces nouveaux dérivés pyridotriazine ainsi que leurs hydrazones correspondants se sont avérés actifs contre la souche Gram-négatif *Escherichia coli* pour une concentration de 10mg/mL, Cependant la souche Gram-positif *Staphylococcus aureus* s'est montrée très résistante aux composés.

Tous les produits ont montré une activité contre la *Candida albicans* pour une concentration de 10 mg/mL. Toutefois aucun effet n'a été décelé contre l'*Aspergillus brasilius* pour la même concentration.

Les résultats obtenus dans ce travail nous permettent d'envisager les perspectives suivantes :

- Les dérivés de pyridazine et de pyrazole obtenus pourraient être cyclisés en de nouveaux dérivés pyrido[3',2':4,5]imidazo[1,2-*b*]pyridazine et pyrazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridine en variant les conditions opératoires (chauffage dans différents solvants, catalyse acide et basique, etc.)
- Les produits des hydrazones aminés obtenus pourraient aussi être cyclisés en de nouveaux hétérocycles en opérant de même.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fernandez.X, Kerverdo.S, Dunach. E, Lizzani Cuvelier. L, Actualité Chimique (2002), 4,4.
2. Kraft. P, Bajgrowicz. J, A. Denis, C. Frater, G. Angew, Chem. Int. Ed, (2000), vol 39, 2980.
3. Amr. A.E, Sayed. H.H, Abdulla. M.M, Arch.Pharm.Chem.Life Sci, (2005), 338- 433.
4. Fournier. J, Actualite Chimique, (2006), 298- 43.
5. Cao. H, Chang.V, Hernandez. R, Heagy. M. D, J. Org. Chem., (2005), 70, 4929
6. Zeng. F, Southerland. J.A, Voll.R. J, Votaw. J. R, Williams. L, Ciliax. B. J, Levey.A. I Goodman, M. M., Bioorg. Med. Chem. Lett, (2006), 16, 3015.
7. Pozharskii. F, Soldatenkov.AT, Katritzky. AR, Heterocycles in Life and Society, 1st. ed. Wiley New York, (1997).
8. Salat. K, Moniczewski. A, Librowski. T, Rev Med. Chem, (2013), vol 13, 335-352.
9. H. Berrie. G.T, Newbold. F, S.Spring, J.Chem.Soc, (1952), 2042.
10. J. C. E. Simpson, J. Chem. Soc. (1945), 646.
11. C. M. Suter, J. Am.Chem. Soc, (1929), 2581.
12. N. J. Leonard, S. N. Boyd, J. Org. Chem, (1946), 11, 405,
13. L. C. King, M. McWhiter, D. M. Barton, J. Am. Soc. (1945), 67, 2089.
14. G. R. Ramage, G. Trappe, J. Chem. Soc. (1952), 4406.
15. K. Fleischer, K. Schranz, B. (1922), 55, 3253.
16. H. H. Hodgson, E. R. Ward, J. Chem. Soc. (1947), 327.
17. J. R. Sampey, E. E. Reid, J. Am. Chem. Soc. (1947), 69, 712 .
18. W. E. Kuhs, Organic. Synthesis, (1943) vol II, 447.
19. N. A. Silk , C. N. Martin ,J. Chem. Res. (S). (1987), 247.
20. G. Just , Z. Y. Wang , L. Chan , J. Org. Chem, (1988), 53, 1030.
21. B. Kohne , K. Praefcke , Liebgs Ann, Chem. (1987) , 265.
22. J. George , S. Chandrasekaran , Synthesis. Commun, (1983), vol 13, 495.
23. R. A. Johnstone , A. H. Wilby , D. Entwistle , Chem. Rev, (1985), 85-129.
24. S. Ram , R. E. Ehrenkaufner , Synthesis , (1988) , 91.
25. R. A. Rampulla , R. K. Russel , Synthesis. Commun, (1986), vol 16, 1229.
26. J. G. Westra , Carcinogenesis, (1981), vol 2, 355.
27. C. S. Rondestvedt , T. A. Johnson , Synthesis, (1977), 850.

28. M. Petrini , R. Ballini , G. Rosini , *Synthesis*, (**1987**), 713.
29. R. T. Coutts , *J. Chem. Soc.*, (**1969**), 713
30. A. A. Banerjee, D. Mukesh , *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (**1988**), 1275
31. S. Ram, R. E. Ehrenkaufner, *Tetrahedron Lett.*, (**1984**), vol 25, 3415
32. S. Ram, R. E. Ehrenkaufner, *Synthesis*, (**1986**), 133
33. Meng-Yang.Chang, Yi-Chia.Chen, Chieh-Kai.Chan, *Tetrahedron Letters*, (Mars **2014**)
vol 55, 2876 – 2878.
34. Kamal M. D and Bakr. F.A, *Arkivoc*, (**2010**), 333-389.
35. Hossein. Naeimi, Nasrin. Alishahi, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*,
(July **2014**), vol 20, Issue 4, 2543-2547.
36. Kazumi. Okuro, Joanna.Gurnham, Howard.Alper,*TetrahedronLetters*, (February **2012**),
vol 53, Issue 6, 620-622.
37. Fang. Sun, Xian. Feng, Xuan. Zhao, Zhi-Bin. Huang, Da-Qing.Shi, *Tetrahedron*, (May
2012), vol 68, Issue 20, 3851-3855.
38. Kumar. Vasantha, Guru. Basavarajaswamy, M.Vaishali. Rai, Poojary. Boja , Vinitha R.
Pai, N. Shruthi Mahima Bhat, *Bioorganic et Medicinal Chemistry Letters*, (April **2015**),
vol 25, Issue 7,1420-1426.
39. Zhi Hua Cui, Xi Dong Wang, Jiang Chao Guo, Wei Guo Chen Chinese, *J.Chemical
Letters*, (**2012**), 1019-1022.
40. Maxim G.Uchuskin, Natalia V.Molodtsova, Vladimir T.Abaev, Igor V.Trushko,
Alexander V. Butin, *J.Tetrahedron*, (**2012**), vol 68, 4252-4258.
- 41.Jeremiah.W.Hubbard.Adam, M.Piegols Björn C.G.Söderberg, *Tetrahedron*, (July **2007**)
, vol 63, Issue 30,), 7077-7085.
42. Jens Schoene, Hassen Bel Abed, Mathias Christmann, Marc Nazaré, *Tetrahedron
Letters*, (April **2017**), 1633-1635.
43. Wei.Lin, Ming-HuaHu, XianFeng ,Cheng-PaoCao, Zhi-BinHuang, Da-QingShi,
Tetrahedron, (Aout **2013**), vol 69, Issue 32, 6721-6726.
44. Chen. B, C.Hynes, J.Jr.Pandit, C.R. Zhao, R.Skoumbourdis, A.P.Wu, H. Sundeen, J.E
and Leftheris. K, *Heterocycles*, (**2001**), vol 55, 951-960.
45. Ganesh Ghimire, Björn C.G. Söderberg, *Tetrahedron Letters*, (**2016**), vol 57, Issue
34, (August), 3873-3876.
46. Li-Ping Duan, Qiang Li, Ning-Bo Wu, Dong-Fang Xu, Hao-Bing Zhang, *Chinese
Chemical Letters*, (January **2014**), vol 25, Issue 1, 155-158.

47. Rajni Khajuria, Yesh winder Saini, Kamal K. Kapoor, *Tetrahedron Letters*, (October **2013**), vol 54, Issue 42, 5699-5702.
48. Tkachenko Yu.N, Tsupark E.B. and Pozharkii, A.F, *Chemistry of heterocyclic Compounds*, (**2000**), Vol 36, N°3, 307.
49. Maxim G.Uchuskin, Natalia V.Molodtsova, Vladimir T.Abaev, Igor V.Trushkov, Alexander V. Butin, *J.Tetrahedron*, (**2012**), vol 68, 4252-4258.
50. Zhanna V. Chirkova, Mariya V. Kabanova, Sergey S. Sergeev, Sergei I. Filimonov, Igor G.Abramov, Alexander V. Sametand, Kyrill Yu. Suponitsky, *Mendeleev communication*, (**2015**), vol 25, Issue 4, 315-317.
51. Nurul H. Ansari, Christopher A.Dacko, Novruz G.Akhmedov, Björn C.G.Soderberg *Organic Chemistry*, (**2016**), vol 81, issue 19, 9337-9349.
52. Hubbard J.W, Piegols A.M and Söderberg B.C.G, *Tetrahedron*, (**2007**), vol 63, 7077.
53. Vakhid A.Mamedov, Vera L.Mamedova, Victor V.Syakaev, Dmitry E.Korshin, Gul'naz Z. Khikmatova, Ekaterina V.Mironova, Olga B.Bazanova, Il'darKh. Rizvanov, Shamil K. Latypov, *Tetrahedron* , (**2017**), vol 73, 5082-5090.
54. Sheng Wang, Chao Zhao, Ting Liu, Lifang Yu, Fan Yang, Jie Tang, *Tetrahedron*, (November **2016**), vol 72, Issue 44, 7025-7031.
55. Ping Yin, Nan Liu, Yu-Xing Deng, Yue Chen, Yong Deng and Ling He, *J.Org.Chem.* (**2012**), vol 77, 2649-2658.
56. Ahra Go, Geunsoo Lee, Jaeho Kim, Seolhee Bae, Byung Min Lee, Byeong Hyo Kim. *Tetrahedron*, (February **2015**), vol 71, Issue 8, 1215-1226.
57. Suzanne M. Jansze, Vittorio Saggiomo, Antonius T.M. Marcelis, Martin Lutz, Aldrik H.Velders, *Tetrahedron Letters*, (**2015**) vol 56,1060-1062.
58. P.T. Parvatkar, P.S.Parameswarana, S.G.Tilveb, *Tetrahedron Letters*, (**2007**), vol 48, 7870- 7872.
- [59]. Fang. S, Xuan. Z and Daqing. S, *Tetrahedron Letters*, (**2011**), vol 52, 5633-5635.
60. Chintakunta Ramesh, B.Rama Raju, Veerababurao Kavala, Chun-Wei Kuo, Ching-Fa Yao, *Tetrahedron*, , (**2011**), vol 67, Issue 61187-1192.
61. Abhijeet Deb Roy, Arunachalam Subramanian, Raja Roy, *J.Org.Chem*, (**2006**), vol 71, 382-38.
62. Xuan Zhao and Da-QingShi, *J. Heterocyclic Chem*, , (**2011**), vol 48, 634-638.
63. Virender Singh, Samiran Hutait and Saujay Batra, *Eur. J.Organic.Chem*, (**2009**), 3454-3466.

64. Richard A. Bunce and Baskar Nammalwar, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, (May **2011**), vol 48, 613-619.
65. Kentaro Okuma, Jun-ichi Seto, Noriyoshi Nagahora, Kosei Shioji, *Journal of Heterocyclic Chemistry* (November **2010**), vol 47, 1372-1378.
66. Hariharan Venkatesan, Frances M. Hocutt, Todd K. Jones, Michael H. Rabinowitz, *J.Org. Chem*, (**2010**), vol 75, 3488-3491.
67. Kamal M. Dawood, Bakr F. Abdel-Wahab, *ARKIVOC*, (**2010**), 333-389.
68. Vijay Singh, Sanjay Batra, *J.Tetrahedron*, , **2008**, vol 64 , 4511-4574.
69. M. Khodja, S.Moulay, H. Boutoumi, H.Wilde, *Heteroatom Chemistry*, (**2006**), 17-166.
70. A.V.Kurkin, K.V.Bulkhryakov, M.A.Yurovskaya, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, (**2009**), vol 45, Issue 2, 188-193.
71. Guolan Dou, Manman Wang, Daqing Shi, *Journal of Combinatorial Chemistry*, (**2009**), vol 11, 151-154.
72. Jeffery M.W, Bjorn C.G. Soderberg J.T. Novruz G.A and Mathew T.H, *Tetrahedron* (**2008**), vol 64, 9675-9684.
73. Somnath Nag, Sanjay Batr, *Tetrahedron*, (**2011**), vol 67, 8959-9061.
74. Stéphanie Blanchard, Irina Grig-Alexa, Oana-Irina Patriciu, Adriana Fînaru, Gérald Guillaumet, ISSN 1582-540 X, (**2010**), vol 11, 45-65.
75. Colacino. E, André.C, Martinez.J and Lamaty. F, *Tetrahedron Letters*, (**2008**), vol 49, 4953-4955.
76. Ramesh.C, Kavala.V, Kuo.C-W and Yao.C-F, *Tetrahedron Letters* (**2010**), vol 51, 5234-5237.
77. Ramesh.C, Kavala.V, Kuo.C-W. and Yao.C-F, *Tetrahedron Letters* (**2010**), vol 51, 5234-5237.
78. Richard A. Bunce, James E.Schammerhorn, Le Grande M. Slaughter, *J.Heterocyclic Chem* (**2006**), vol 43, 1505.
79. P.T.Parvatkar, P.S.Parameswaran, S.G.Tilve, *Tetrahedron Letters* (**2007**), vol 48, 7870-7872.
80. Andaloussi.M, Moreau.E, Chavignon.O and C.Teulade, *Tetrahedron Letters*,(**2007**) vol 48, 8392- 8395.
81. M. Khodja, D. Sickerand, H. Wilde, *Heterocycles*, (**1994**), vol 3, 401.
82. Kumaraswamy Sorra, Chin-Hung Lai, Chun-Yen Feng, Yang-Chang Wu, Srinivas Pusuluri, Khagga Mukkanti, Ta-Hsien Chuang, *Tetrahedron Letters* (October **2016**), vol 57, Issue 43, 4842-4844.

83. Rajanarendar. E, Nagi Reddy, M. Rama Murthy, K. Surendar, P. Reddy, R.N. Reddy, Y.N, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (2012), vol 22, 149-153.
84. Virender Singh, Samiran Hutait and Saujay Batra, *Eur. J.Organic.Chem*, (2009), 3454.
85. Maxim G.Uchuskin, Natalia V.Molodtsova, Vladimir T.Abaev, Igor V.Trushkov Alexander V. Butin, *Tetrahedron*, (2012), vol 68 , 4252-4258.
86. T.A.Stroganova and V.K.Vasilin, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, (2009), vol 45, 115.
87. Tristan A.Reekie, Iain S.McGregor, Michael Kassiou, *Tetrahedron Letters*, (Aout, 2014), vol 55, Issue 33, 4568-4571.
88. Nikita Parekh, Joice Thomas, Jubi John, Radhika Kusurkar, Wim M.De Borggraeve, Wim Dehaen, *J.Org. Chem*, (2014), vol 79, 5338-5344.
89. Madani.H, Thompson.A.S and Threadgill.M.D, *Tetrahedron*, (2002), vol 58, 8107-811.
90. Antonow. D, Jenkins.T.C, Howarda. P.W and Thurstona. D.E, *Bioorganic et Medicinal Chemistry*, (2007), vol 15, 3041-3053.
91. Younes. E.A, Hussein. A.Q, May. M.A and Fronczek. F.R, *Arkivoc*, (2011), 322.
92. Anupama Iram Khan and Bhawani Singh, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, (2015), vol 6, 3209-3214.
93. Kidwai M, Goel Y, Kumar R, *Indian, J.Chem*, (1998), 174.
94. Holla B.S, Gonsalves R, Rao B.S, Shenoy S, Gopalakrishna H.N, *Farmaco*, (2001), vol 56, 899.
95. Abdel-Rahman. R.M, Morsy.J.M, Hanafy.F, Amene H.A, *Pharmazie*, (1999), 54, 347
96. Partridge M.W, Stevens M.F.G, *J. Chem. Soc.* (1966), 1127.
97. Abd E.I, Samii Z.K, *J.Chem. Technol. Biotechnol*, (1992), 53,143.
98. Hay M.P, Prujin F.B, Gamage S.A, Liyanage H.D, Wilson W.R, *J.Med. Chem*, vol 47, 475, (2004).
99. Heilman.W.P, Heilman R.D, Scozzie J.A, Wayner R.J, Gullo J.M, Ariyan Z.S, *J.Med. Chem*, (1979), 22, 671,
100. Erickson. J.G, *Chem.Heterocyclic.Comp*, (1956) 10, 44.
101. Jones R.L, Kershaw J.R, *Rev. Pure Appl.Chem*, (1971), 21, 23.
102. A. Lewis, R.G. Shepherd, *J. Heterocyclic Chemistry*, (1971), 8, 41.
103. Z.Cheurfa, *Mémoire magister, synthèse des hétérocycles azotés par cyclisation réductive à partir de (3-nitro-2-pyridyl)hydrazonooxaloacétate de dialkyle*, (novembre 2011).

104. Celiktas.O.Y, Hames Kocabas, E.E.Bedir, E.Vardar Sukan, F.Ozek, T.Baser, Food Chem, (2007), vol 100, 553- 559.
105. Sacchetti.G, Maietti.S, Muzzoli.M, Scaglianti.M, Manfredini.S, Radice.M, Bruni.R, Food.Chem, (2005), vol 91, 621-632.

Effect of substituents on the cyclization pattern of 2-pyridylhydrazones

Zahia Cheurfa, Lothar Hennig, Joachim Sieler, Dieter Sicker & Mohamed Khodja

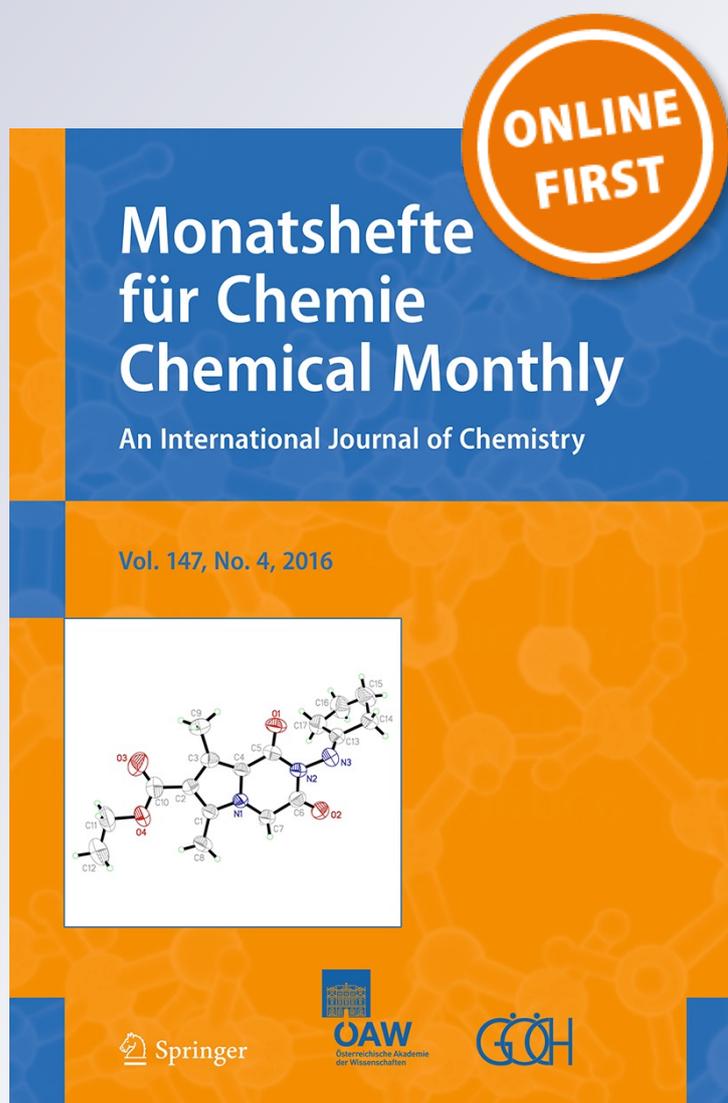
Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly

An International Journal of Chemistry

ISSN 0026-9247

Monatsh Chem

DOI 10.1007/s00706-016-1711-0



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Wien. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

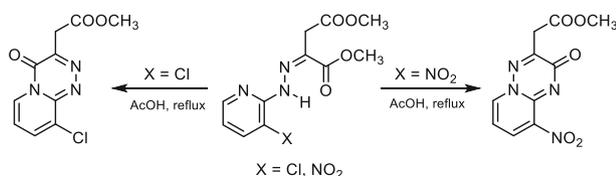
Effect of substituents on the cyclization pattern of 2-pyridylhydrazones

Zahia Cheurfa¹ · Lothar Hennig² · Joachim Sieler³ · Dieter Sicker² · Mohamed Khodja¹

Received: 2 February 2016 / Accepted: 15 February 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Abstract Homologous hydrazones formed by addition of substituted 2-hydrazinylpyridines to dimethyl acetylenedicarboxylate or dimethyl-2-oxoglutarate undergo under reflux in acetic acid different types of cyclizations depending on the kind of substitution. Whereas 3-chlorohydrazinylpyridine leads finally to derivatives of the pyrido[2,1-*c*][1,2,4]triazinone skeleton, starting from 3-nitro-2-hydrazinylpyridine gives rise to regioisomeric pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazinone derivatives. The finding is discussed in terms of substituent effects on the reaction behaviour which requires an *N*-*N* cleavage to give access to these heterocycles.

Graphical abstract



Dedicated to Prof. Stefan Berger on the occasion of his 70th birthday.

✉ Lothar Hennig
hennig@chemie.uni-leipzig.de
Mohamed Khodja
mohamedkhodja52@yahoo.fr

¹ Laboratoire de Recherche Plantes Médicinales et Aromatiques, Département de Génie des Procédés, Université Saâd Dahlab de Blida, B. P. 270, 09000 Blida, Algeria

² Institut für Organische Chemie, Universität Leipzig, 04103 Leipzig, Germany

³ Institut für Anorganische Chemie, Universität Leipzig, 04103 Leipzig, Germany

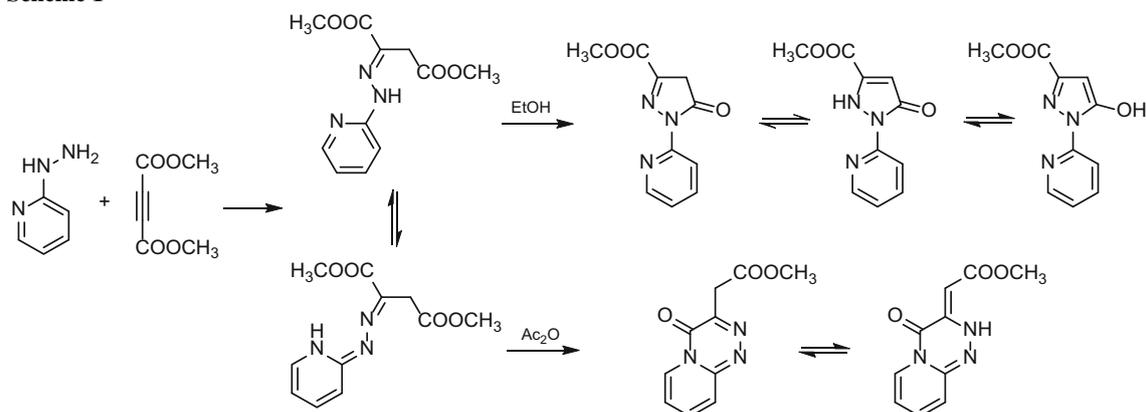
Keywords Cyclizations · Heterocycles · Hydrazones · Hydrogen bonds · Isomers · Pyrido[1,2,4]triazinones

Introduction

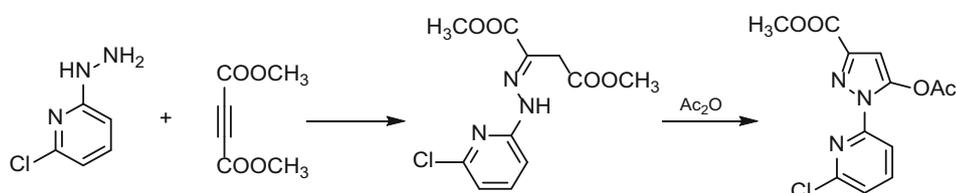
2-Hydrazinopyridine is a valuable starting material for hydrazones which in turn can be cyclized to form *N*-heterocycles of biological importance and interesting spectroscopic properties. The course of cyclization depends on the substitution, the reaction conditions, and the tautomerism. Wamhoff et al. reported that addition of 2-hydrazinylpyridine to dimethyl acetylenedicarboxylate yields an isolable hydrazone which on heating in ethanol cyclizes to form a pyridyl substituted pyrazolone derivative [1]. Le Count and Greer found that the same hydrazone on heating in acetic anhydride reacted to form a pyrido[1,2-*c*][1,2,4]triazinone derivative [2]. In conclusion, a cyclization can occur originating from a hydrazine as well as from the pyridine *N*-atom and both ester groups. Analogously to pyrazolones, also pyridotriazinones form tautomers (Scheme 1). It has even been possible to isolate different tautomeric forms of similar compounds in the crystalline state [3–5].

Addition of 6-chloro-2-hydrazinylpyridine to dimethyl acetylenedicarboxylate leads to the expected hydrazone. It can be cyclized to the corresponding pyrazolone. However, reaction with acetic anhydride leads to *O*-acetylation only and does not yield the pyridotriazinone [3] (Scheme 2). These examples show the sensitivity of hydrazone reactions towards substituent effects.

Scheme 1



Scheme 2



Results and discussion

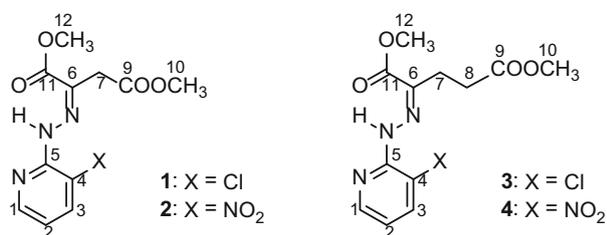
To investigate the effect of substituents on the reaction sequence we have reacted both 3-chloro-2-hydrazinylpyridine and 3-nitro-2-hydrazinylpyridine in methanol with dimethyl acetylenedicarboxylate as well as with dimethyl-2-oxoglutarate. As expected, the corresponding hydrazones dimethyl (*Z*)-2-[2-(3-chloropyridin-2-yl)hydrazono]succinate (**1**), dimethyl (*Z*)-2-[2-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazono]succinate (**2**), dimethyl (*Z*)-2-[2-(3-chloropyridin-2-yl)hydrazono]pentanedioate (**3**), and dimethyl (*Z*)-2-[2-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazono]pentanedioate (**4**) were formed (Scheme 3).

Table 1 shows ^1H and ^{13}C NMR data. All hydrazones have the (*Z*)-configuration, independent of the solvent

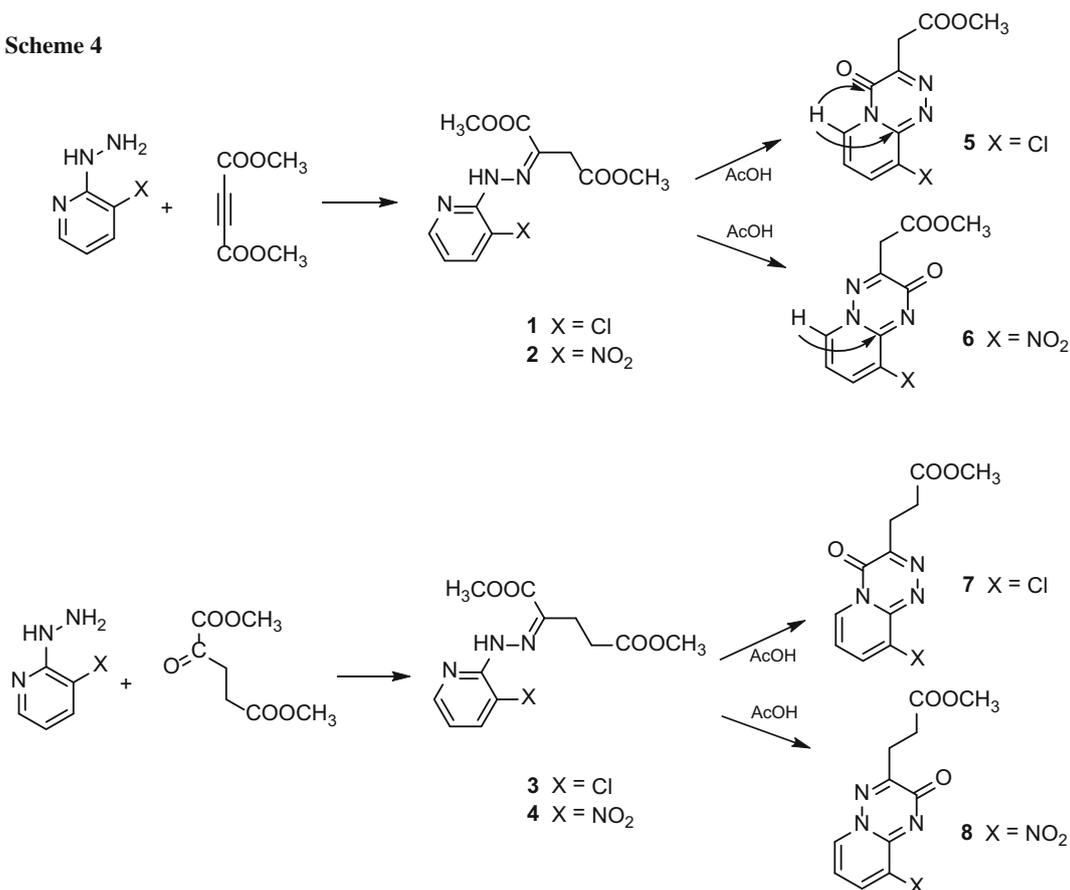
Table 1 ^1H and ^{13}C chemical shifts (δ/ppm) of analogous and homologous hydrazones **1–4** in CDCl_3 (**1**) and $\text{DMSO-}d_6$ (**2–4**)

Pos.	1	3	2	4
C-1	147.19	147.05	155.21	155.48
C-2	118.23	128.27	117.48	117.05
C-3	137.96	137.91	135.42	135.42
C-4	116.51	114.92	129.65	129.35
C-5	149.59	148.97	147.30	147.64
C-6	128.83	132.79	132.04	136.40
C-7	39.44	27.79	39.15	28.19
C-8	–	30.68	–	30.49
C-9	170.88	172.72	170.20	172.71
C-10	52.29	51.37	51.98	51.42
C-11	163.42	163.08	161.74	162.05
C-12	52.59	52.46	52.67	52.62
H-1	8.26	8.24	8.66	8.65
H-2	6.84	7.00	7.20	7.16
H-3	7.60	7.87	8.58	8.55
H-7	3.67	2.79	3.64	2.84
H-8	–	2.62	–	2.64
H-10	3.65	3.60	3.65	3.60
H-12	3.82	3.83	3.84	3.86
NH	12.96	12.71	13.99	13.88

Scheme 3



Scheme 4



CDCl₃ or DMSO-*d*₆, as can be seen from the NH-absorptions between 12.7 and 14.0 ppm. This deshielding is indicative of an intramolecular hydrogen bonding. Signals are sharp in both solvents, also in CDCl₃ nearly no line broadening due to an H/D exchange is observable. For the sake of easy comparability the numbering of atoms has been chosen different from nomenclature.

Attempts to cyclize the hydrazones were undertaken by refluxing in acetic acid (Scheme 4). Whereas compounds **2**, **3**, and **4** cyclized under this condition, hydrazone **1** required microwave irradiation.

Chloro-substituted hydrazones **1** and **3** formed methyl 2-(9-chloro-4-oxo-4*H*-pyrido[2,1-*c*][1,2,4]triazin-3-yl)acetate (**5**) and methyl 3-(9-chloro-4-oxo-4*H*-pyrido[2,1-*c*][1,2,4]triazin-3-yl)propanoate (**7**), resp., analogously to [2]. A feature for this constitution is the ¹³C signal for the carbonyl unit of the triazinone unit around 148 ppm. Furthermore, the HMBC spectrum shows cross peaks of H-1 at the pyridyl ring over three bonds both to the C-6 of the CO-unit and C-5 of a C=N unit of the triazinone ring (see arrows at **5** in Scheme 4 and see Table 2). Surprisingly, the course of cyclization changed completely with nitro substituted hydrazones **2** and **4**. Hence,

Table 2 ¹H and ¹³C chemical shifts (δ/ppm) of [1,2,4] triazinones **5–8** in CDCl₃ (**5**) and DMSO-*d*₆ (**6–8**)

Pos.	5	7	6	8
C-1	124.42	124.68	133.81	133.61
C-2	116.23	116.08	111.49	111.34
C-3	135.07	135.28	140.65	140.76
C-4	130.36	127.51	140.69	140.79
C-5	145.34	144.30	145.64	145.43
C-6	148.17	148.09	158.23	158.68
C-7	147.65	150.50	154.74	158.92
C-8	37.90	25.95	36.94	25.98
C-9	–	29.64	–	28.69
C-10	169.64	172.68	168.04	172.34
C-11	52.64	51.45	51.96	51.60
H-1	8.71	8.64	8.57	8.52
H-2	7.12	7.25	7.23	7.17
H-3	7.85	8.09	8.69	8.61
H-8	4.10	3.15	3.82	3.00
H-9	–	2.84	–	2.75
H-11	3.74	3.61	3.65	3.60

hydrazone **2** formed methyl 2-(9-nitro-2-oxo-2*H*-pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3-yl)acetate (**6**), and hydrazone **4** led to methyl 3-(9-nitro-2-oxo-2*H*-pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3-yl)propanoate (**8**), a heterocyclic system which earlier was prepared by Hajós et al. in a different manner [6]. In their heterocyclic scaffold **6** or **8** are regioisomers of triazinones **5** or **7**. In contrast to the formation of pyrido[2,1-*c*][1,2,4]triazinones the formation of pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazinones requires a cleavage of the *N*-*N* bond in the hydrazone. As shown by the products **6** and **8**, this is possible. The cleavage originates from the strong electron withdrawing of the nitro group at the pyridyl unit, which weakens the *N*-*N* bond. A mesomeric donor substituent such as chlorine does not have this effect. Again, ^{13}C NMR gives a clear feature for this isomeric constitution. The ^{13}C signal for the carbonyl unit is now at around 158 ppm. The HMBC spectrum shows only a cross peak to the C=N unit (C-5) and not to the CO-unit (see arrow at **6** in Scheme 4 and see Table 2).

For the assignment of the structures besides NMR methods (1D: ^1H , ^{13}C , APT; 2D: H, H-COSY, edited

HSQC, HMBC) also IR and MS have been used. Table 2 shows NMR data according to the structures shown in Scheme 5. As with Table 1, for the sake of easy comparability again the numbering of atoms has been chosen different from nomenclature.

Additionally, to strengthen the proof for structural motif of the novel pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazinones an X-ray analysis of compound **6** was made, which confirmed the finding.

Structure discussion

The molecular structure of pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazinone **6** is shown in Fig. 1. Bond parameters are in very good agreement with a comparable triazinone arrangement [7]. C7 shows the biggest deviation in the *ls*-plane of the triazinone ring (0.072 Å). There are three intermolecular C-H...O hydrogen bonds in the crystal structure [8] which leads to a formation of layers in the *bc*-plane.

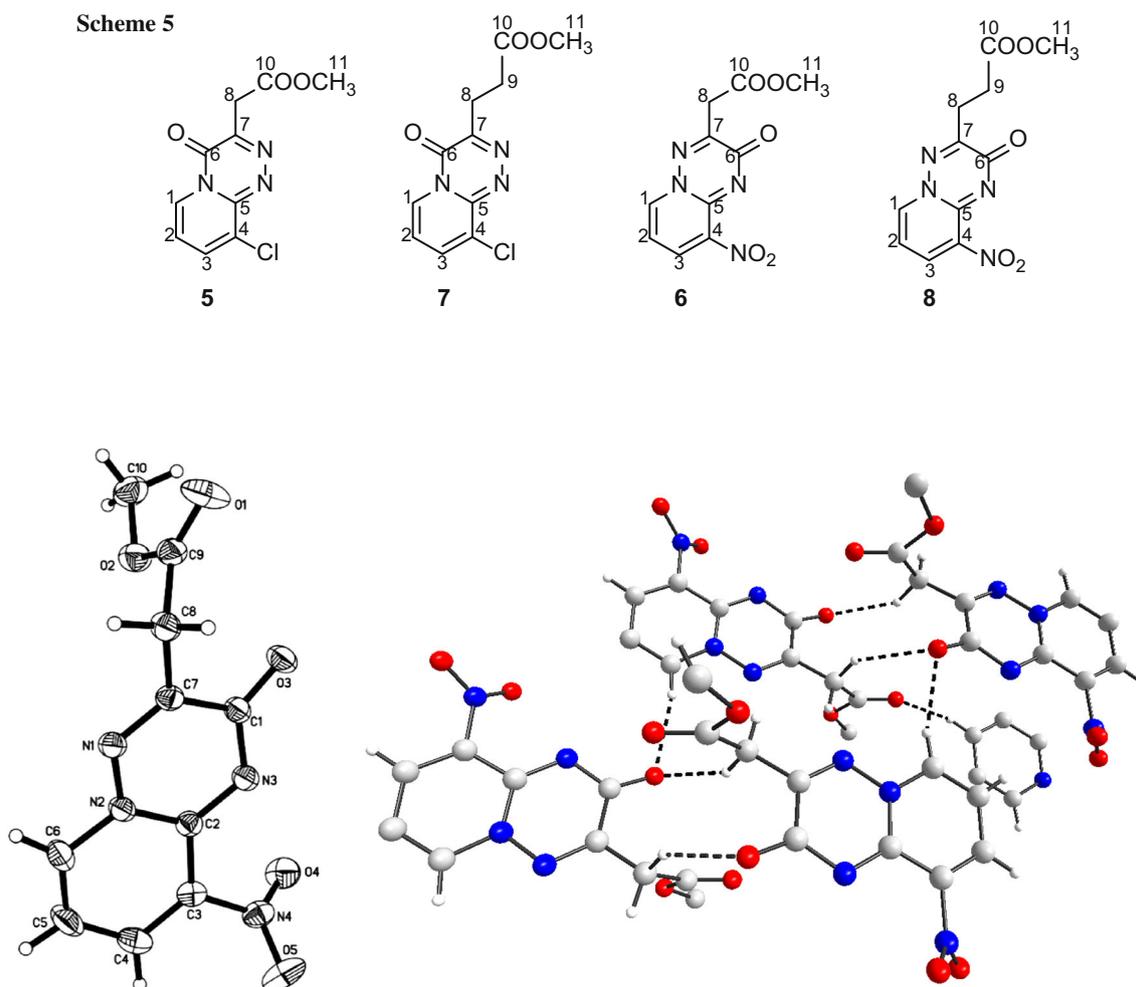


Fig. 1 Molecular and crystal structure of **6** (thermal ellipsoids at 50 % probability)

Conclusion

Homologous hydrazones formed by addition of substituted 2-hydrazinylpyridines to dimethyl acetylenedicarboxylate or dimethyl-2-oxoglutarate undergo under reflux in acetic acid different types of cyclizations depending on the kind of substitution. Whereas 3-chloro-hydrazinylpyridine leads finally to derivatives of the pyrido[2,1-*c*][1,2,4]triazinone skeleton, 3-nitro-2-hydrazinylpyridine as starting material gives rise to regioisomeric pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazinone derivatives. This difference originates from the nitro group, a strong mesomeric acceptor substituent, whereas the chlorine atom behaves as a mesomeric donor. In contrast to the formation of pyrido[2,1-*c*][1,2,4]triazinones the formation of pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazinones requires a cleavage of the *N-N* bond in the precursor nitro hydrazones. Such a cleavage occurs as shown by the formation of the compounds **6** and **8**.

Experimental

Melting points were determined on a Boetius micro hot stage and are corrected. Elemental analyses (C, H, N) were conducted using the Elemental Analyser HERAEUS CHNO, their results were found to be in good agreement (± 0.3 %) with the calculated values. IR spectra were measured in KBr on a JASCO Fourier Transform FT/IR-4100 Infrared Spectrometer. NMR spectra (^1H , ^{13}C , APT, H,H-COSY, HSQC, and HMBC) were recorded on a VARIAN MERCURY 400 plus (400 MHz for ^1H , 100 MHz for ^{13}C) or a VARIAN MERCURY 300 plus (300 MHz for ^1H , 75 MHz for ^{13}C) spectrometer, respectively, at 26 °C and the use of CDCl_3 or $\text{DMSO-}d_6$ as a solvent. Electron impact mass spectra (70 eV) were recorded with a MAT 8230 Thermo Finnigan mass spectrometer.

General procedure for the synthesis of hydrazones 1–4

3-Chloro-2-hydrazinylpyridine (for **1** and **3**) or 3-nitro-2-hydrazinylpyridine (for **2** and **4**) (0.01 mol) is dissolved in 40 cm^3 methanol. A solution of 0.01 mol of dimethyl acetylenedicarboxylate (1.43 g) (for **1** and **2**) or dimethyl-2-oxoglutarate (1.75 g) (for **3** and **4**) is added and the mixture stirred for 1 h. A solid precipitates which is filtered off and recrystallized from methanol. In the case of **1**, precipitation occurred on standing in an open beaker overnight.

Dimethyl (Z)-2-[2-(3-chloropyridin-2-yl)hydrazono]succinate (**1**, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_4$)

Yellow needles; 2.08 g (73 %); m.p.: 73–74 °C; IR (KBr): $\bar{\nu} = 1737, 1685$ (CO), 1584 (C=N) cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 285 (M^+ , 0.5), 253 (6), 226 (100), 212 (6), 194

(23), 180 (4), 166 (32), 137 (3), 127 (18), 100 (14), 92 (11), 76 (4), 59 (4); $R_f = 0.42$ (ethyl acetate:*n*-hexane 1:1).

Dimethyl (Z)-2-[2-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazono]succinate (**2**, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6$)

Yellow crystals; 2.16 g (73 %); m.p.: 154–155 °C; IR (KBr): $\bar{\nu} = 1750, 1711$ (CO), 1597 (C=N), 1510 (NO_2) cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 296 (M^+ , 5), 265 (8), 237 (100), 223 (12), 191 (83), 177 (16), 132 (24), 79 (30), 59 (50); $R_f = 0.28$ (ethyl acetate:*n*-hexane 1:1).

Dimethyl (Z)-2-[2-(3-chloropyridin-2-yl)hydrazono]pentanedioate (**3**, $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4$)

Colourless crystals; 1.79 g (60 %); m.p.: 108–110 °C; IR (KBr): $\bar{\nu} = 1733, 1689$ (CO), 1586 (C=N) cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 (M^+ - COOCH_3 , 100), 208 (9), 180 (8), 166 (15), 127 (15), 100 (15), 59 (8); $R_f = 0.44$ (ethyl acetate:*n*-hexane 1:1).

Dimethyl (Z)-2-[2-(3-nitropyridin-2-yl)hydrazono]pentanedioate (**4**, $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$)

Yellow crystals; 2.17 g (70 %); m.p.: 135–137 °C; IR (KBr): $\bar{\nu} = 1737, 1699$ (CO), 1603 (C=N), 1571 (NO_2) cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 279 (M^+ - OCH_3 , 4), 251 (100), 205 (18), 177 (6), 146 (9), 78 (6), 59 (7); $R_f = 0.31$ (ethyl acetate:*n*-hexane 1:1).

Methyl 2-(9-chloro-4-oxo-4H-pyrido[2,1-*c*][1,2,4]triazin-3-yl)acetate (**5**, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_3$)

Dimethyl (Z)-2-[2-(3-chloropyridin-2-yl)hydrazono]succinate (**1**, 23 mg) was dissolved in a glass reaction vessel (of 10 cm^3 volume) in 5 cm^3 of glacial acetic acid, sealed, and heated under microwave irradiation (power 400 W) in the pressure-tight vessel for 40 min at 150 °C in a microwave reactor of the type “MILESTONE start” supplied by MLS GmbH, Leutkirch, Germany. The reaction solution was allowed to cool. The acetic acid was removed in vacuo. The residue, a yellow solid, was dissolved in 2 cm^3 of methanol and allowed to crystallize to form compound **5**. Yellow needles; 15 mg (75 %); m.p.: 160–161 °C; IR (KBr): $\bar{\nu} = 1737, 1693$ (CO), 1627 (C=N) cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 253 (M^+ , 35), 225 (64), 194 (10), 166 (100), 112 (43), 102 (16), 76 (27), 59 (19); $R_f = 0.64$ (ethyl acetate).

General procedure for the synthesis of heterocycles 6–8

The hydrazones **2–4** (0.01 mol) are placed in 50 cm^3 of glacial acetic acid and refluxed for 5 h. The solvent is removed in vacuo. An oil remains which crystallizes on standing. The solid obtained is recrystallized from methanol.

Methyl 2-(9-nitro-2-oxo-2H-pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3-yl)acetate (**6**, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5$)

Yellow crystals; 1.45 g (55 %); m.p.: 220–222 °C; IR (KBr): $\bar{\nu} = 1742$ (CO), 1626 (C=N), 1541 (NO_2) cm^{-1} ;

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 264 (M^+ , 2), 233 (12), 165 (93), 119 (98), 91 (100), 64 (34); $R_f = 0.40$ (ethyl acetate).

Methyl 3-(9-chloro-4-oxo-4H-pyrido[2,1-c][1,2,4]triazin-3-yl)propanoate (7, C₁₁H₁₀ClN₃O₃)

Yellow crystals; 1.92 g (72 %); m.p.: 149–150 °C; IR (KBr): $\bar{\nu} = 1726, 1683$ (CO), 1626 (C=N) cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 267 (M^+ , 38), 236 (22), 208 (56), 194 (6), 180 (100), 127 (16), 112 (25), 99 (9), 76 (17); $R_f = 0.65$ (ethyl acetate).

Methyl 3-(9-nitro-2-oxo-2H-pyrido[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)propanoate (8, C₁₁H₁₀N₄O₅)

Colourless crystals; 1.25 g (45 %); m.p.: 157–159 °C; IR (KBr): $\bar{\nu} = 1725$ (CO), 1625 (C=N), 1536 (NO₂) cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 278 (M^+ , 6), 247 (20), 165 (100), 135 (9), 119 (49), 107 (12), 91 (51), 64 (15); $R_f = 0.41$ (ethyl acetate).

X-ray diffraction study of compound 6

Intensities were measured on an IPDS1 diffractometer (Fa. STOE). The structure was solved by direct methods using SHELX 97 package [9]. Positions of the hydrogen atoms were located from electron difference map and refined isotropically. The structure was refined by full-matrix least-squares method against F^2 in anisotropic approximation for non-hydrogen atoms. CCDC 1447086, contains the supplementary crystallographic data of **6**. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, CB2

IEZ, UK (email: deposit@ccdc.cam.ac.uk, www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/request/).

Crystal data of **6** at 130 K: C₁₁H₈N₄O₄, $M_r = 264.2$, $a = 7.416(1)$ Å, $b = 7.673(1)$ Å, $c = 10.698(2)$ Å, $\beta = 100.59^\circ$, $V = 547.8(2)$ Å³, space group $P-1$, $Z = 2$, $D_c = 1.603$ g cm^{-3} , μ (MoK α) = 0.132 mm^{-1} , $F(000) = 272$, 4313 reflexions measured ($R_{\text{int}} = 0.03$). Refinement was converged at $wR_2 = 0.0744$ (all data) and $R_1 = 0.0315$ (1443 reflexions with $I(\text{hkl}) \geq 2 I(\text{hkl})$), GOF = 0.9.

Acknowledgments We are grateful to Mrs. Ramona Oehme (University of Leipzig, Institute of Analytical Chemistry, Germany) for measurement of the MS spectra.

References

1. Brugger M, Wamhoff H, Korte F (1972) *Liebigs Ann Chem* 757:100
2. Le Count DJ, Greer AT (1974) *J Chem Soc Perkin Trans* 1:297
3. Shen LQ, Huang SY, Diao KS, Lei HF (2012) *J Mol Struct* 1021:167
4. Sieler J, Kempe R, Hennig L, Becher J (1992) *Z Kristallogr* 198:313
5. Le Count DJ, Greer AT (1973) *Tetrahedron Lett* 14:2905
6. Juhasz-Riedel Z, Hajos G, Kollenz G, Messmer A (1989) *Chem Ber* 122:1935
7. Billert T, Beckert R, Döring M, Wuckelt J, Fehling P, Görls H (2001) *J Heterocycl Chem* 38:205
8. Steiner T (1996) *Cryst Rev* 6:1
9. Sheldrick G (2008) *Acta Cryst Sect A* 64:112