



INISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE «ABBES LAGHROUR» DE KHENCHELA
FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE

Département sciences de la matière

N° de série :.....

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master (L.M.D)

Filière : Science de la matière

Spécialité : Chimie des matériaux

Intitulé :

Synthèse, Caractérisation et activité biologique d'un dérivé pyrazolique

Réalisé par :

-BOUGHAGAL WIDAD
-MERABTI AMINA

Membre de jurys :

Direm Amani	MCB	Président
Boutaba Zina	MAA	Examineur

Dirigé par : **Dr. Golea Lynda**

Présenté le 15/06/2019

Remerciement

Nous remercions Allah, le tout puissant de nous avoir accordé santé, force et courage afin d'accomplir ce travail.

Ce mémoire a été réalisé au laboratoire des recherches d'université Abbes Laghroue de Khenchela.

Nos remerciements sont adressé tout particulièrement à Madame L. GOLEA Maitre de Conférence à la faculté SM qui, par ses orientations est remarques pertinentes, a su nous transmettre son expérience ainsi que sa disponibilité et ses encouragements durant la réalisation de ce mémoire.

Nous sommes très honorés de la participation de Monsieur A. BOUMAAZA, Professeure de la faculté SM pour les analyses FT-IR.

Nos remerciements vont également à A. DIREM et Z. BOUTABA de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail.

On tient aussi à exprimer nos sincères remerciements au corps technique de laboratoire des recherches de l'université de Khenchela.

Nos remerciements vont également a toutes les personnes qui nous ont encouragées et soutenues de près ou de loin surtout Narimane Djbaili et Feres Chamsse Elhouda.

Dédicaces

A celle qui m'a toujours aimé honorablement

Ma chère mère

Symbole de douceurs, de tendresse, d'amour et d'affection

Que dieu l'offre la longue vie

A celui que je dois ce que je suis

Mon cher père

Pour son amour, sa patience et ces sacrifices

Que dieu l'offre l'éternel paradis

A mes adorables sœurs

*Je vous remercie pour le soutien moral et l'encouragement que vous
m'avez*

Accordés. Je vous souhaite tous le bonheur

A toute ma famille

*Qu'ils trouvent dans ce travail l'expression de mes sincères
sentiments d'attachement de*

Respect et mes souhaits de réussite et de bonheur.

*A mes chères amies qui m'ont énormément aidé et que je n'ai pas
mentionné*

*Que ce travail puisse être l'expression de mes sentiments d'amitié les
plus sincères*

Vous méritez.

A tous mes ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui j'aime.

Je dédie ce travail.

Que dieu vous garde et protège.

A. Mérabti

Dédicaces

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mes frère, mes sœurs, et ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail, ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long...

A toute ma famille, mes proches et à tous ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

A tous ceux que j'aime...

Merci d'être toujours là pour moi.

W. Boughagal

Liste des figures

Chapitre I

Figure .1. Structure des hétérocycles les plus rencontrés	04
Figure .2. Structure moléculaire des composés antibactériens	05
Figure .3. Structures moléculaires de méthotrexate et azthioprine.....	06
Figure .4. Structure moléculaire de la patinibe et sunitunibe	06
Figure .5. Structure moléculaire de la mélamine	06
Figure .6. Structure moléculaire des fongicides	07
Figure .7. Structure moléculaire des insecticides	07
Figure .8. La plante de <i>Wthania somnifera Dump</i>	08
Figure .9. Structure moléculaire des composés pyrazoliques	09
Figure .10. Structure moléculaire de pyrazole	09
Figure .11. Structure moléculaire des dérivés pyrazoliques antibactériennes	19
Figure .12. Structure moléculaire d'un composé antifongique	19
Figure .13. Structures moléculaires des composés anticancéreux	20
Figure .14. Structure moléculaire de la phnozone	20
Figure .15. Structure moléculaire de la célécoxib	21

Chapitre II

Figure .1. Banc Kofler	24
Figure .2. Appareillage de spectroscopie IR	25
Figure .3. Perkin Elmer Frontier	26
Figure .4. Appareillage de spectroscopie UV	26
Figure .5. Spectroscopie RMN	27
Figure .6. Montage à reflux	28
Figure .7. La souche bactérienne (<i>Escherichia Coli</i>) cultivé	30
Figure .8. Préparation des disques et solutions solubles dans le DMSO	30
Figure .9. Préparation des milieux de culture	31
Figure .10. Flottage de l'écouvillon sur la totalité de gélose en stries serrés	31
Figure .11. L'incubation des boites de pétri	32

Chapitre III

Figure .1. Montage de synthèse de pyrazole	35
Figure .2. Chromatographie sur couche mince CCM	36
Figure .3. Spectre de FT-IR de composé synthétisé	37

Figure .4. Spectre UV-Visible de composé synthétisé	38
Figure .5. Spectre RMN ¹ H de composé synthétisé.....	40
Figure .6. Spectre RMN ¹³ C de composé synthétisé	41
Figure .7. Zone d'inhibition de composé synthétisé sur <i>Escherichia Coli</i>	41

Liste des schémas

Chapitre I

Schéma .1. Réaction de préparation de la nimodypine.....	05
Schéma .2. Condensation des dérivés hydrazine avec des systèmes conjugués carbonylés	10
Schéma .3. Synthèse de pyrazole à partir de 1, 3-dicétone	11
Schéma .4. Réaction d'Ozcan et Coll	11
Schéma .5. Synthèse des pyrazoles à partir des vinyliques	11
Schéma .6. Synthèse des pyrazoles à partir des énamino-dicétone	12
Schéma .7. Synthèse de 1,3, 5-triazine-pyrazole par réaction de l'hydrazine.....	12
Schéma .8. Synthèse d'un dérivé pyrazolique à partir des hydrazines monosubstitués	13
Schéma .9. Synthèse des pyrazoles fluorés à partir des hydrazines monosubstitués.....	13
Schéma .10. Synthèse des pyrazoles à partir des sydnones.....	14
Schéma .11. Formation des pyrazoles par irradiations micro-ondes et ultrasons	15
Schéma .12. Formation des pyrazoles à partir de diazocomposés.....	15
Schéma .13. Synthèse des pyrazoles à partir des isonitriles.....	16
Schéma .14. Synthèse des pyrazoles à partir des dérivés carbonylés.....	16
Schéma .15. Synthèse des pyrazoles à partir de 1,3-dicétones.....	17
Schéma .16. Formation des pyrazoles à partir des hydrazines	17
Schéma .17. Synthèse des pyrazoles à partir des époxydes	18

Chapitre III

Schéma .1. Synthèse de cycle pyrazole	34
Schéma .2. Mécanisme générale de la synthèse de pyrazole	35

Liste des tableaux

Chapitre III

Tableau .1. Propriétés physiques de (3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-furan-2-yl-methanone...	36
Tableau .2. Déplacements chimiques des protons decomposé (3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-furan-2-yl-methanone.....	39
Tableau .3. Déplacements chimiques des carbones de composé (3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-furan-2-yl-methanone	40
Tableau .4. Activité antimicrobienne de composé (3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-furan-2-yl-methanone	42

Liste des abréviations

h	Heure.
min	Minute.
Δ	Température.
C°	Degré Celsius.
Me	Méthyle.
ppm	Partie par million.
R	Radical.
DMF	Diméthylformamide
EtOH	Ethanol.
MeOH	Méthanol.
Ph	Phényle.
Me	Méthyle.
Alk	Alkyl.
MO	Micro-ondes.
ACDM	Acétylène dicarboxylate de méthyle.
XO	Xanthine oxydase.
CCM	Chromatographie sur couche mince.
UV-vis	Ultra-Violet visible.
Rf	Rapport frontale.
Tf	Température de fusion.
FT-IR	Transformation de Fourier Infrarouge.
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire.
v	Nombre d'onde.
T	Transmittance.
A	Absorbance.
Å	Angström.
λ	Langueur d'onde.
h	Constante de Plank.
γ	Rapport gyromagnétique.
B₀	Champ magnétique.
TMS	Tétraméthylsilane.

DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO-d6	Diméthylsulfoxyde déteuré
MH	Gélose Mueller Hinton.
AMP	Ampicilline.

Tables des matières

Introduction générale	01
Chapitre I Etude bibliographique	
I. Les hétérocycles	04
I.1. Introduction	04
I.2. Définition	04
I.3. Classification des hétérocycles	04
I.4. Applications des hétérocycles	05
I.4.1. En médecine	05
I.4.2. Plastique et polymère	06
I.4.3. Fongicides et herbicides	07
I.4.4. Insecticides	07
I.5. Conclusion	07
II. Les pyrazoles	08
II.1. Introduction	08
II.2. Définition	09
II.3. Méthodes de synthèse	10
II.3.1. Cyclocondensation de l'hydrazine et ses dérivés sur des systèmes carbonylés	10
II.3.2. Synthèse des pyrazoles à partir de la méthode monotope	10
II.3.3. A partir des cétones vinyliques	11
II.3.4. Les énaminodicétones	12
II.3.5. Synthèse des nouveaux 1,3 ,5-triazine-pyrazole	12
II.3.6. Synthèse des dérivés pyrazoliques à partir de trifluorométhylénaminone avec les hydrazines monosubstitués.....	13
II.3.7. Les cycloadditions 1,3-dipolaire	13
II.3.8. Cycloaddition de la sydnone avec les alcynes sous irradiation micro-ondes.....	14
II.3.9. Synthèse des pyrazolopyridinones sous irradiation micro-ondes et sous ultrasons	14
II.3.10. Synthèse des pyrazoles à partir de diazocomposés	15
II.3.11. Approche multicomposants.....	16
II.3.12. Formation in situ de dérivés carbonylés.....	16
II.3.13. Formation in situ d'hydrazines	17

II.3.14. Synthèse des pyrazoles à partir les époxydes	17
II.4. Propriétés des pyrazoles	18
II .5. Intérêt biologique des pyrazoles	18
II.5.1. Activité antibactérienne et antimicrobienne	18
II.5.2. Activité antifongique	19
II.5.3. Activité anticancéreuse	20
II.5.4. Activité antipyrétique	20
II.5.5. Activité anti-inflammatoire	20
II.5.6. Autres effets thérapeutique des pyrazoles	21
II.6. Conclusion	21
Chapitre II Techniques expérimentales	
I. Techniques de caractérisation physico-chimique	23
I.1.Chromatographie sur couche mince (CCM)	23
I.2. Température de fusion Tf.....	23
I.3. Spectroscopie infrarouge IR	24
I.4. Spectroscopie ultraviolet-visible (UV-visible)	26
I.5. Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	27
II. Les Montages	28
II.1. Montage à reflux	28
II.1.1. Réalisation	28
II.1.2. Principe	29
III. Matériels et produits	29
IV. Etude de l'activité antibactérienne	30
IV.1. Mode opératoire	30
IV.1.1. Préparation des disques et solutions	30
IV.1.2. Préparation des milieux de culture	31
IV.1.3. Ensemencement	31
IV.1.4. Expression des résultats.....	32
Chapitre III Résultats et discussions	
I. Résultats et discussions	34
I.1. Introduction	34
I.2. Mécanisme de formation de cycle	34

I.3. Mode opératoire	35
I.4. Méthodes d'analyse spectrale	37
I.4.1. Analyse par FT-IR	37
I.4.2. Analyse par UV-Vis	38
I.4.3. Analyse RMN ¹H et ¹³C	38
I.5. Interprétation des résultats de l'activité antibactérienne	41
I.6. Conclusion	43
Conclusion générale	45
Résumé	
Liste des références	

Introduction
Générale

Introduction générale

Au cours des dernières années, la mise en œuvre de nouvelles stratégies en synthèse organique associées à l'excellence des moyens analytiques ont permis la production de molécules d'une grande complexité. Mais les méthodes de synthèses organiques sont très nombreuses et performantes pour créer des nouvelles molécules. En effet, la synthèse organique est confrontée à de nouveaux défis du fait du possible épuisement des matières premières. Il s'agit donc de mettre en œuvre des séquences chimiques en respectant des critères économiques aussi bien qu'écologiques.

La synthèse des systèmes hétérocycliques, est actuellement un axe de recherche important, non seulement de point de vue de la recherche fondamentale des hétérocycles, mais aussi en raison de l'élargissement des applications pratiques de ces composés. Il est nécessaire de mettre au point de nouvelles méthodes et procédures, pour construire facilement et rapidement des molécules complexes hétérocycliques à partir des précurseurs simples.

Les hétérocycles sont des composés cycliques dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone constituant le cycle sont remplacés par un hétéroatome, le plus reconnu le cycle d'azote. Ces hétérocycles azotés constituent un intérêt particulier à cause de leurs divers modes de synthèse et pour leurs propriétés remarquables, qui sont couramment rencontrés en synthèse organique. Ils sont très utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires et les maladies cancéreuses, ces deux maladies constituent chez l'homme la première cause de mortalité, touchant chaque année de plus en plus de victimes.

Notre laboratoire chimique de l'université de khenchela a développé un axe de recherche consacré essentiellement à la synthèse d'un hétérocycle azoté à base de d'un cycle oxygéné à cinq chaînons, via l'exploitation des outils méthodologiques développés facile. En utilisant une stratégie qui repose sur la condensation et de cyclisation intramoléculaire. Pour cela notre travail de recherche sera présenté sous la forme d'une thèse intitulé : **Synthèse, caractérisation et activité biologique d'un dérivé pyrazolique.**

Nous débuterons dans le **chapitre I** par une présentation des travaux de la littérature concernant les hétérocycles, études antérieure sur les pyrazoles et leurs principaux modes de synthèse et ses dérivés, et leurs rôles biologiques.

Le chapitre II, présente les techniques expérimentales utilisés lors de ce travail. **Le dernier chapitre** sera consacré à l'ensemble des résultats obtenus ainsi qu'aux discussions qui en découlent. En fin une conclusion qui résume tous les résultats de ce travail effectué.

Chapitre I
Etude bibliographique

I. Les hétérocycles

I. 1. Introduction

La chimie hétérocyclique est la branche de la chimie organique qui traite de la synthèse organique, des propriétés et des applications des hétérocycles. Les majorités de ces composés organiques est constitué par les hétéroatomes ce qui les rend très intéressants vis-à-vis de leur utilisations et applications dans plusieurs domaines et leur activités biologiques qui appariaient dans les composés naturels comme : les vitamines, les antibiotiques et les hormones, ces derniers sont très réponsus dans les médicaments et les produits agronomiques (les herbicides et les pesticides) [1].

II. 2. Définition

Un hétérocycle est un composé organique cyclique dans lequel on trouve au moins deux types d'atomes, c'est à dire une atome de carbone et d'un hétéroatome tel L'oxygène , l'azote , le phosphore, le soufre, l'arsenic et le silicium.

Un hétérocycle peut compter plusieurs hétéroatomes de même nature ou différent généralement un atome au minimum [2].

Quelque exemple de composés hétérocycliques :

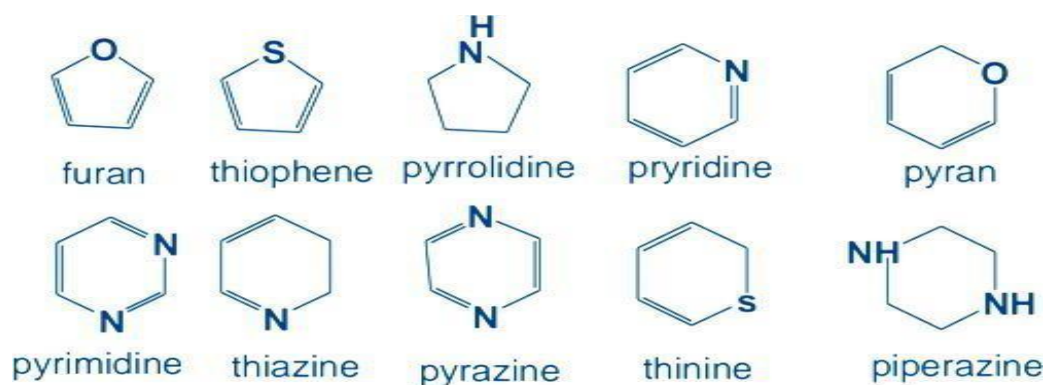


Figure .1. Structure des hétérocycles les plus rencontrés.

I. 3. Classification des hétérocycles

Les composés hétérocycliques peuvent être classé selon :

-La nature de l'hétéroatome : on peut trouver les hétérocycles oxygénés, soufrés et azotés [3].

-Le nombre des chaînons : les hétérocycles à 5 et 6 chaînons sont les plus stables et les plus fréquents (furane, pyrrole, imidazole, pipéridine [4]).

-Le degré d'insaturation : on peut distinguer

-Hétérocycles saturés.

-Hétérocycles éthyliques.

-Hétérocycles aromatiques.

I. 4. Applications des hétérocycles

I. 4. 1. En médecine

La nimodipine est une dihydropyridine utilisée comme agent hypertensif. Elle est produite via une condensation d'un aldol et un énème.

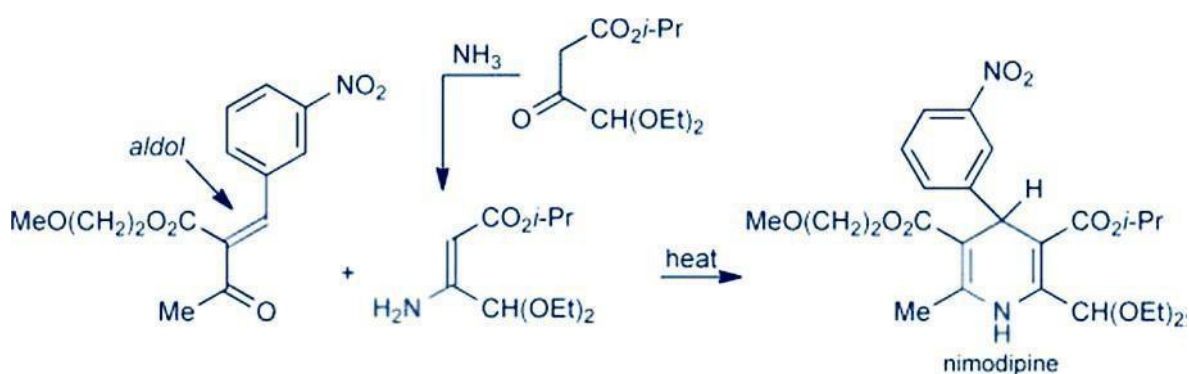


Schéma .1. Réaction de préparation de la nimodipine.

Comme antibactérien, on trouve la plus simple molécule appelée isoniazide (Rimifon), la céphalosporine C, et le triméthoprime [5].

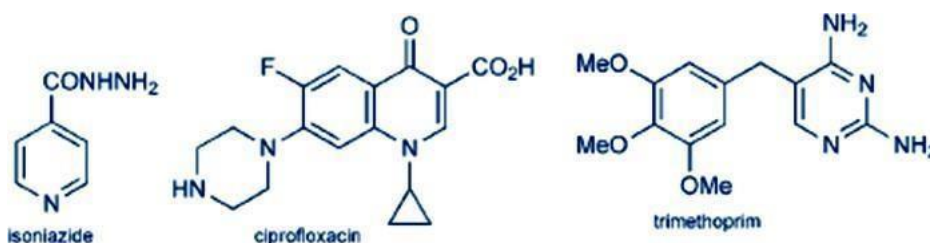


Figure .2. Structures moléculaires des composés antibactériens.

En tant qu'agents anticancéreux, on trouve le méthotrexate, l'azthioprine, le sunitinibe et la patinibe [6].

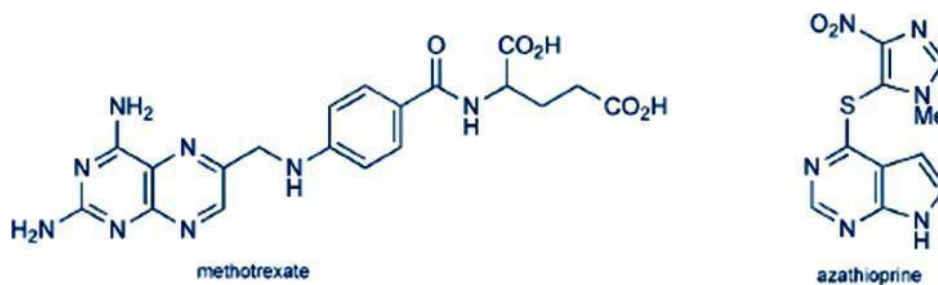


Figure .3. Structure moléculaire de méthotrexate et azthioprine.

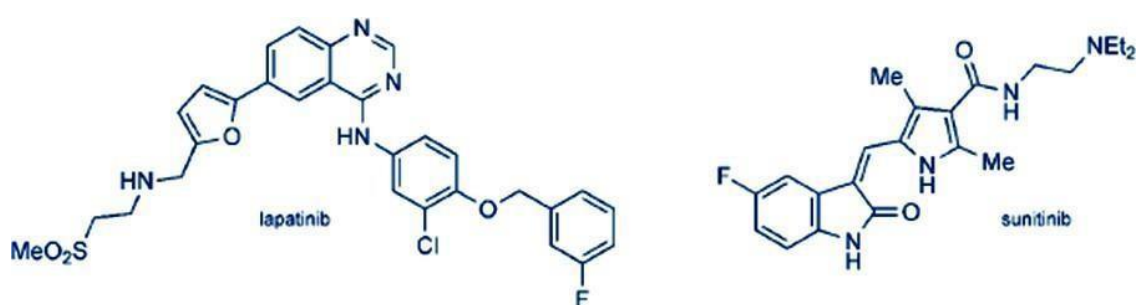


Figure .4. Structure moléculaire de lapatanib et sunitinibe.

I.4. 2. Plastique et polymère

La mélamine se condense avec le formaldéhyde pour donner du plastique possédant un une grande résistance thermique [7].



Figure .5. Structure moléculaire de la mélamine.

I.4. 3. Fongicides et herbicides

Les triazoles tel que cyproconazole et le davicil sont connu comme étant des fongicides efficaces pour les plantes. D'autres sont utilisés comme régulateurs dans la croissance des plantes telle que paclobutrazol.



Figure .6. Structures moléculaires des fongicides.

.4 . Insecticides

Les composés hétérocycliques sont utilisés dans l'agriculture, on trouve : la nicotine , imidactopride et le thiamethoxame [8].

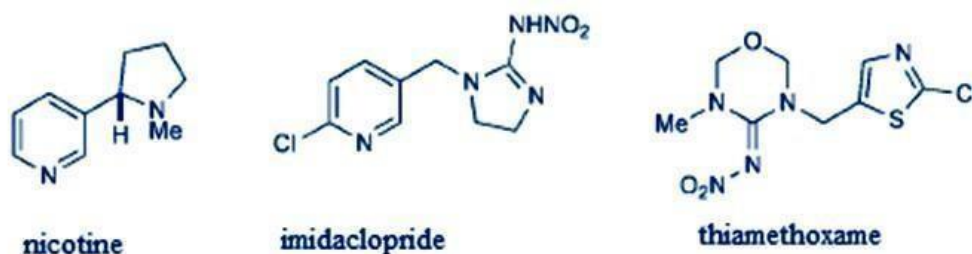


Figure .7. Structure moléculaire des insecticides.

Conclusion

Au cours de ces dernières années les hétérocycles constitues un champ de recherche très vaste, en raison de leurs propriétés variées. La synthèse organique des hétérocycles présente un défi pour les chimiste, notamment pour les organiciens, qui sont mis en évidence de nombreuse méthodes d'accès aux composés hétérocycliques, parmi ces composés on trouve les pyrazoles qui représente un noyau très important , donc pour cette raison nous avons préparé un composé pyrazolique synthétisé par réaction de condensation et cyclisation intramoléculaires avec un bon rendement .

II. Les pyrazoles

II. 1. Introduction

Le motif pyrazole est une structure hétérocyclique très importante dans de nombreux composés biologiquement actifs tel que : Lonazolac, Sulfaphenazole et Viagra [9] Cet hétérocycle est également très répondeu dans l'agrochimie, on le retrouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides. [10] Il a un effet pharmacologique sur les humaines et est classé parmi les alcaloïdes. Par ailleurs, cette structure est particulièrement rare dans la nature. En effet, à notre connaissance seule la Withasomnine a été isolée à partir d'une plante (*withania somnifera Dump*). Utilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour le traitement de troubles légers (effets analgésiques et antidépresseurs) [11].



Figure .8. La plante de *withania somnifera Dump*.

Quelques exemples de composés biologiques contiennent le noyau pyrazole

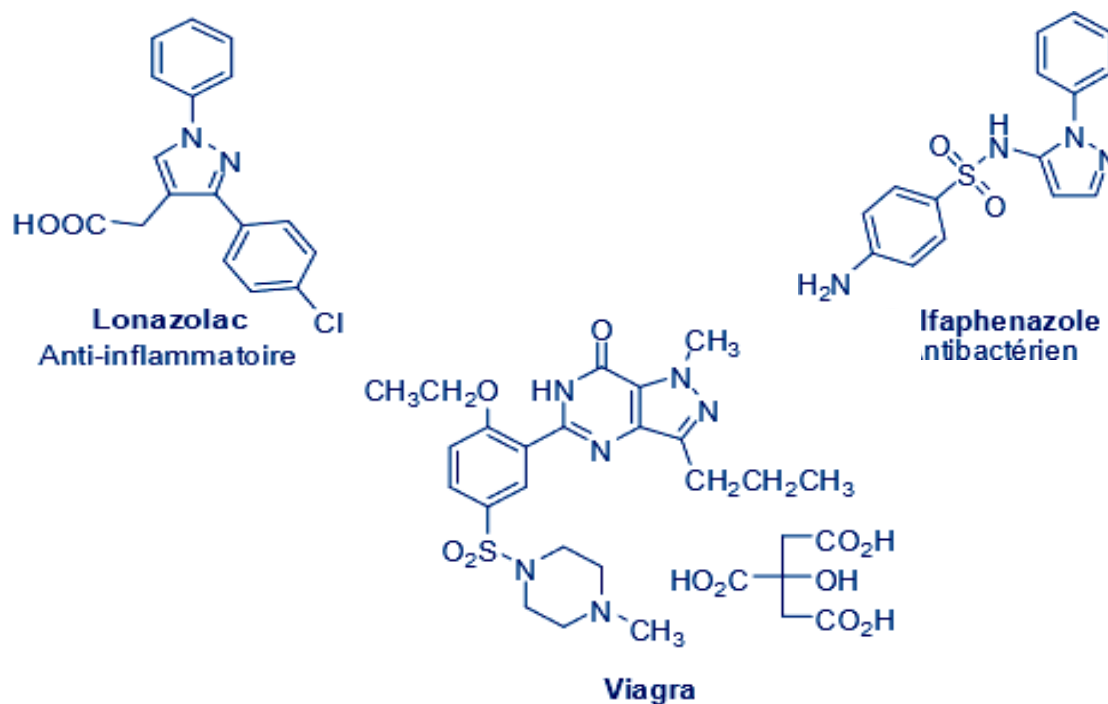


Figure .9. Structures moléculaire des composés pyrazoliques.

II. 2. Définition

Le noyau pyrazole est un isomère structural de l'imidazole [12], le nom pyrazole provient du noyau pyrrole auquel on a ajouté un atome d'azote : « azole ». Les deux atomes d'azote possèdent des propriétés différentes: l'un se comportant comme celui de la pyridine peut subir une protonation en milieu acide; l'autre possède la propriété de l'azote du pyrrole, le doublet participant à l'aromaticité du cycle. En nomenclature officielle, le motif pyrazole se nomme 1,2-diazole. Le pyrazole est un hétérocycle aromatique plan π -excédentaire. Les réactions de substitutions électrophiles se font préférentiellement en position **4** et les attaques nucléophiles en position **3** et **5**.

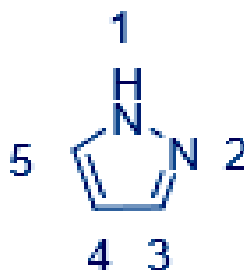


Figure .10. Structure moléculaire de pyrazole.

II. 3. Méthodes synthèse

II .3.1. Cyclocondensation de l'hydrazine et de ses dérivés sur des systèmes carbonylés

La méthode la plus utilisée pour obtenir les pyrazoles substitués consiste en réaction de cyclocondensation entre une hydrazine appropriée jouant le rôle d'un nucléophile bidenté et une unité carbonée présentant deux carbones électrophiles en Positions 1, 3 comme un dérivé 1,3- dicarbonylé **A** ou une cétone α - β -insaturée **B**, **C** et **D**.

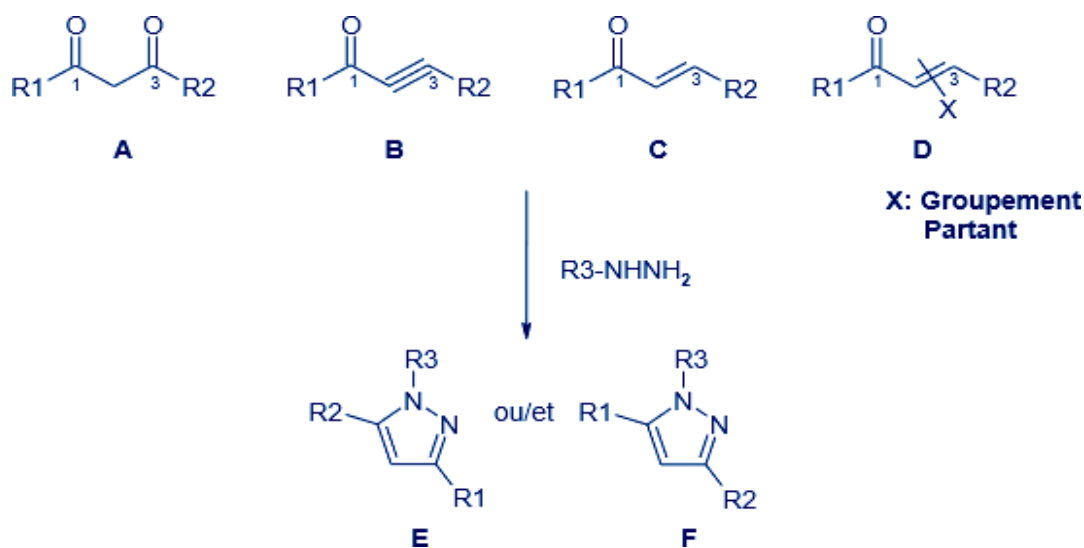


Schéma .2. Condensation des dérivés hydrazine avec des systèmes conjugués Carbonylés.

Lors de l'utilisation de substrats électrophiles non symétrique $R_1 \neq R_2$, un mélange de deux région isomères **E** et **F** est souvent obtenu si $R_3 \neq H$, lorsque $R_3 = H$ un réarrangement prototropique rend le pyrazole **E** équivalent à **F**.

II.3. 2. Synthèse des pyrazoles à partir de la méthode monotope

La méthode monotope a été très utilisée en synthèse organique durant cette dernière décennie [13]. Natarajan et coll [14] ont synthétisé des pyrazoles à partir de 1,3-dicétones qui sont préparées *in situ* par addition d'un organolithien avec un chlorure d'acide. Ainsi des pyrazoles sont obtenus avec un bon rendement par addition d'hydrazines diversement substituées.

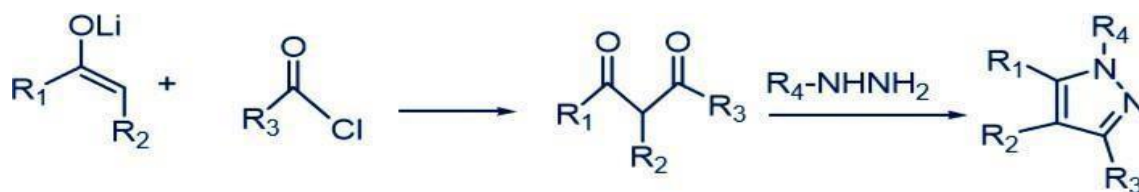


Schéma .3. Synthèse de pyrazole à partir de 1,3-dicétones.

Récemment, Ozcan et coll [15] ont étudié la réaction multi-composée, par l'association de trois réactifs l'anhydride homophtalique substitué avec l'hydrazine sous reflux du DMF (Diméthylformamide) qui joue le rôle comme solvant et de réactif. En effet, cette réaction passe par l'intermédiaire hydrazide et conduit aux dérivés pyrazoliques avec de bons rendements allant jusqu'à 91%.

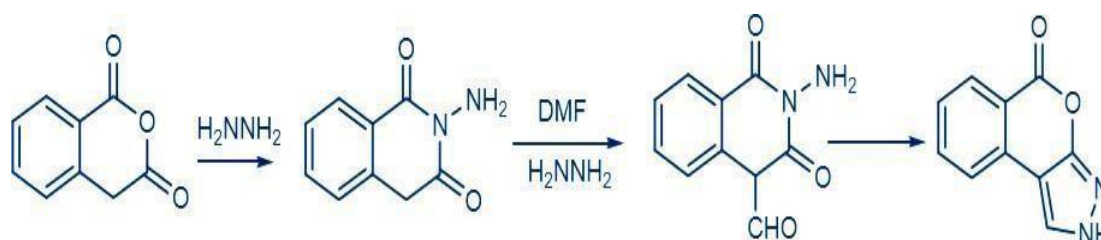


Schéma .4. Réaction d'Ozcan et coll.

II.3. 3. A partir de cétones vinyliques

La réaction de cyclocondensation entre une cétone α, β -éthylénique et un dérivé de l'hydrazine aboutit à la synthèse de pyrazolines qui, après oxydation, fournissent le noyau pyrazole [16].

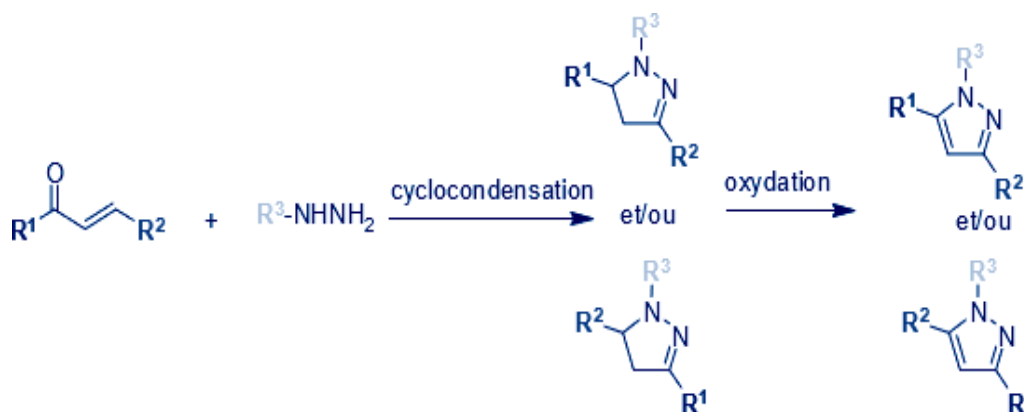


Schéma .5. Synthèse des pyrazoles à partir des vinyliques.

II.3. 4. Les énaminodicétones

La cyclocondensation d'énaminodicétones non symétriques sur divers dérivés de l'hydrazine a été étudiée dans le cas de la *tert*-butylhydrazine et de la carboxyméthylhydrazine. Les divers pyrazoles sont obtenus régiospécifiquement et avec de bons rendements. Il est à noter que, dans le cas de la carboxyméthylhydrazine, la réaction conduit directement aux N-H pyrazoles correspondants [17].

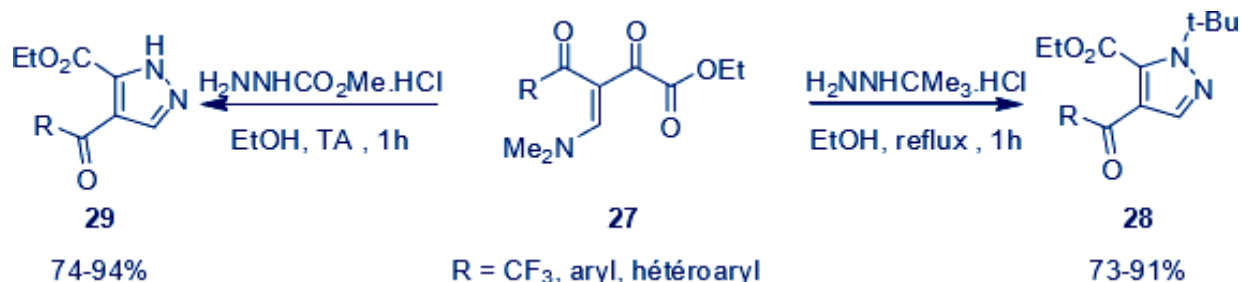


Schéma .6. Synthèse des pyrazoles à partir d'énaminodicétones.

II.3. 5. Synthèse des nouveaux 1, 3, 5-triazine-pyrazoles

Mikhailichenko et coll. [18] ont étudié la réaction du méthylène dicarboxylé avec 4,6-disubstitué -2-hydrazinyl-1, 3, 5-triazine, obtenu par réaction de l'hydrazine sur les composés, afin d'obtenir des systèmes aromatiques bihétérocycliques potentiellement actifs. Les conditions de réaction ont été étudiées et optimisées. Ainsi, une série de 4, 6-disubstitué 2-(1*H*-pyrazolyl) - 1, 3, 5-triazines a été obtenue avec de bons rendements.

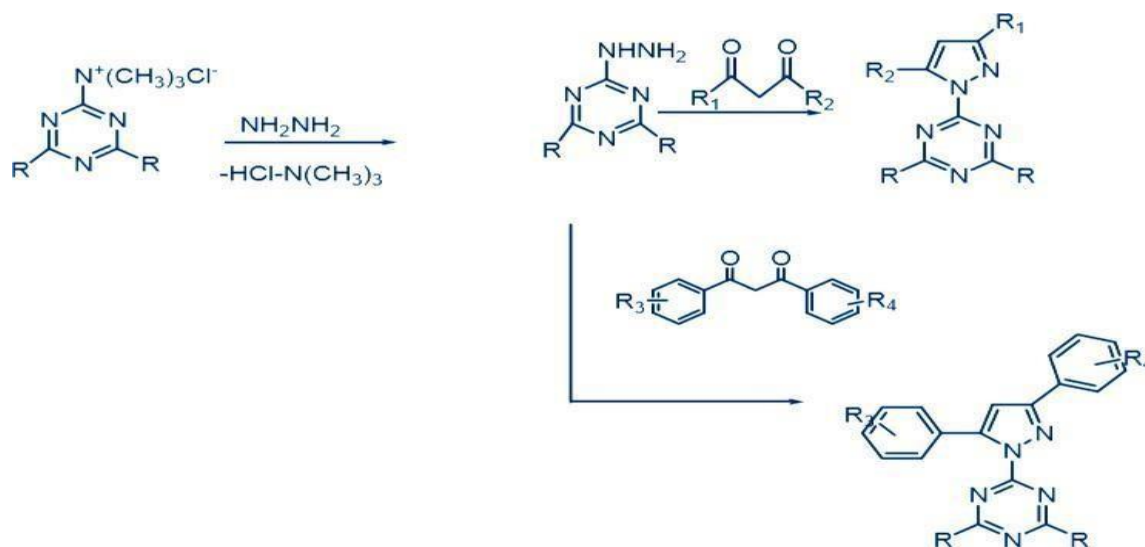


Schéma .7. Synthèse de 1, 3, 5-triazine-pyrazole par réaction de l'hydrazine.

II.3.6. Synthèse des dérivés pyrazoliques à partir du trifluorométhyl- énamino avec les hydrazines monosubstitués

En principe, la réaction d'hétérocyclisation entre l'énamino et les hydrazines monosubstituées se fait selon la réaction addition / élimination de Michaël sur le carbone β de l'énamino, suivie d'une réaction de cyclodéshydratation qui donne un mélange de pyrazoles.

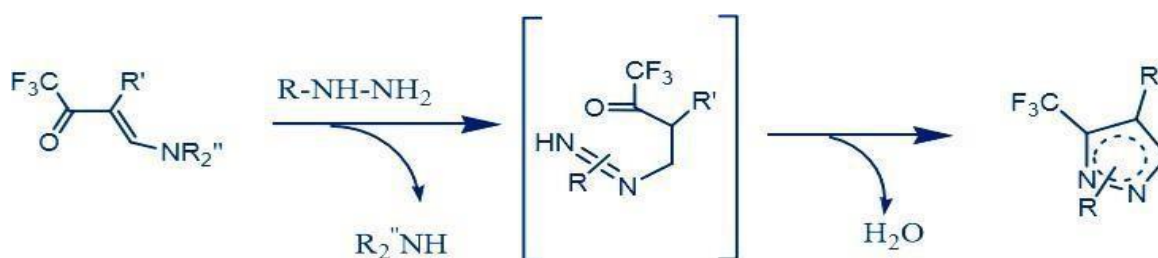


Schéma .8. Synthèse d'un dérivé pyrazolique à partir des hydrazines monosubstitués.

Aline Touzot et coll [19], ont étudié cette réaction, ils ont conclu que le trifluorométhylénamino est une énamino efficace pour la synthèse de pyrazoles fluorés. La réaction est plus régiosélective avec la phénylhydrazine qu'avec la méthylhydrazine.

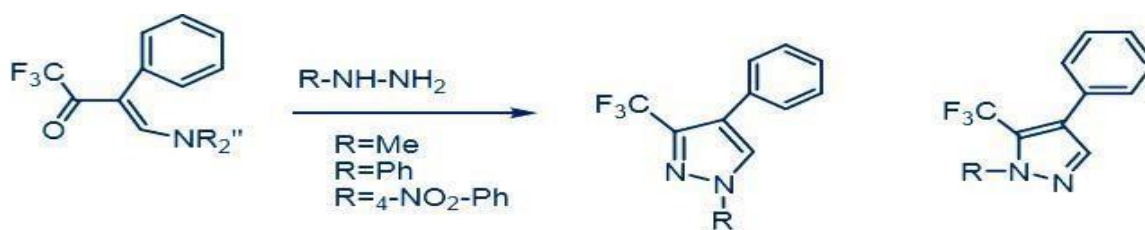


Schéma .9. Synthèse des pyrazoles fluorés à partir des hydrazines monosubstitués.

II.3.7. Les cycloadditions 1, 3-dipolaires

D'autres méthodes permettant l'accès au noyau pyrazole font appel à des réactions de cycloaddition entre un alcyne (ou une oléfine) et des composés 1,3-dipolaires, tels que les composés diazo, les sydnones ou encore les nitrilimines.

II.3.8. Cycloaddition de la Sydnone avec les alcynes sous irradiation micro-ondes

Foster et coll. [20] ont étudié la synthèse des pyrazoles azines substituées, par la stratégie de cycloaddition de sydnone avec des alcynes terminaux sous activation micro-ondes à 200°C. Les pyrazoles sont obtenus avec de bons rendements et la réaction s'avère peu régiosélective. Les mêmes résultats sont observés par le chauffage à reflux.

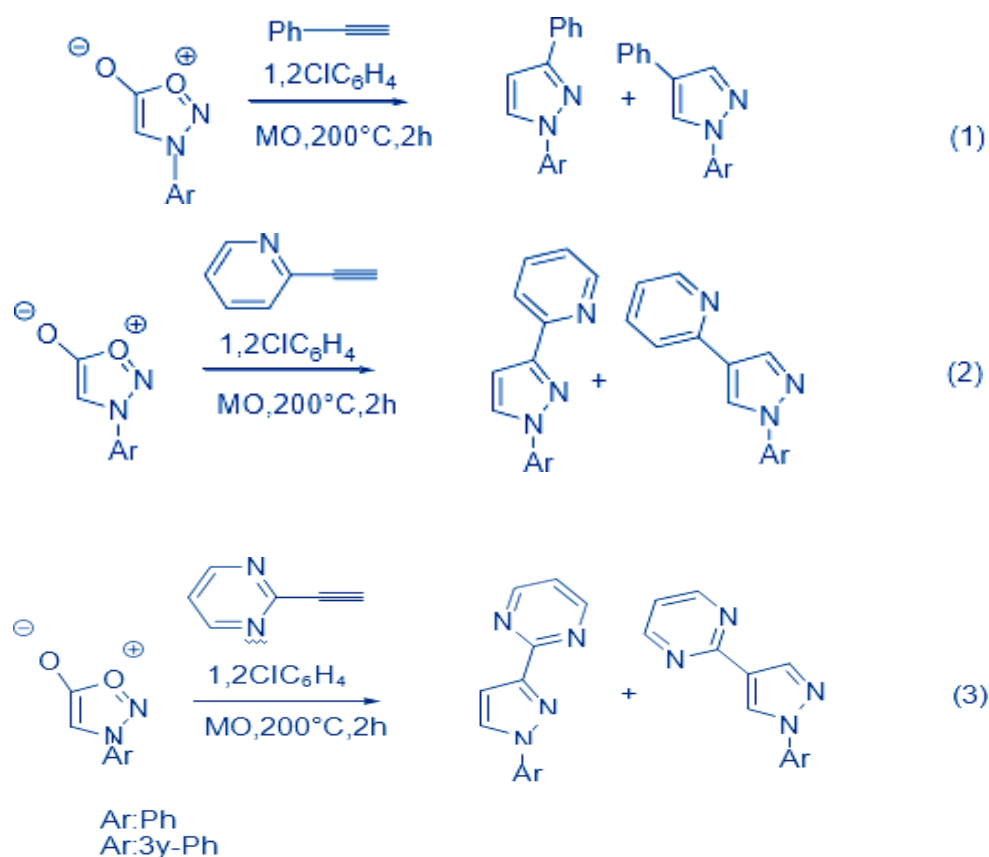


Schéma .10. Synthèse des pyrazoles à partir des sydnones.

II.3.9. Synthèse des pyrazolopyridinones sous irradiation micro-ondes et sous ultrasons

La synthèse de dérivés 1, 2-pyrazolo [3, 4-*b*] pyridin-6-ones, par irradiation micro-ondes (a) et ultrasons (b) a été réalisée avec un bon rendement respectivement: 40-60% et 60-95%. Comparée avec les conditions classiques (c) cette réaction s'avère d'une grande régiosélectivité, [21] puisque le régioisomère B n'est pas observé.

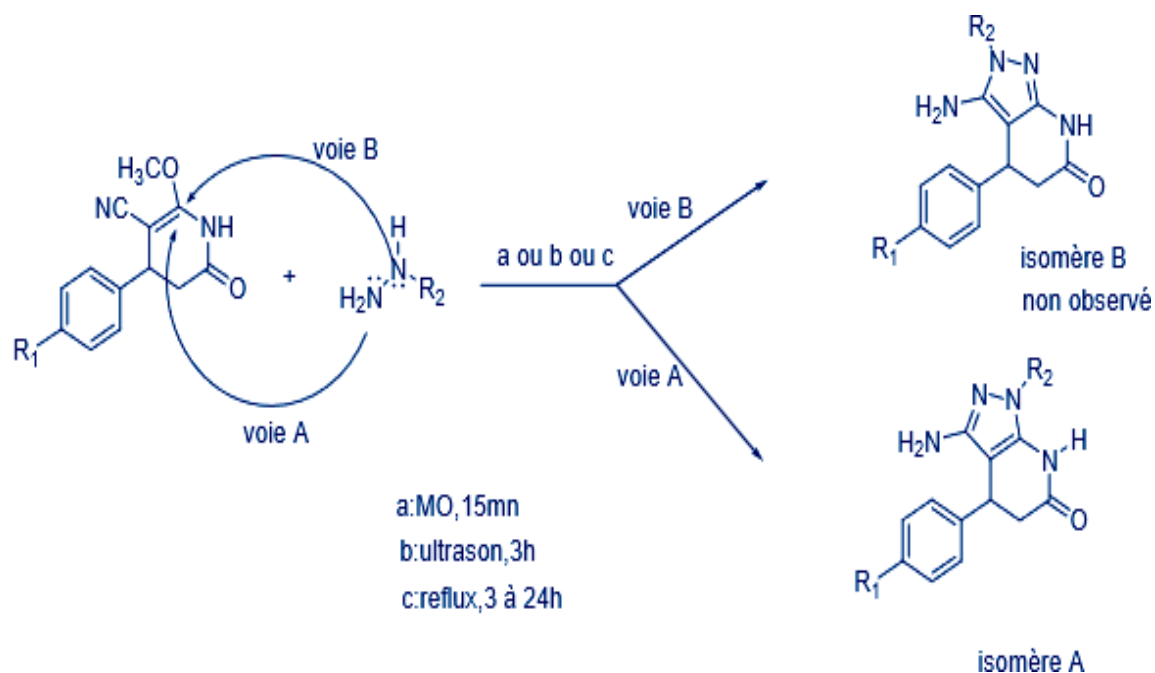


Schéma .11. Formation des pyrazoles par irradiation micro-onde et ultrasons.

II.3.10. Synthèse des pyrazoles à partir de diazocomposés

La réaction des diazocomposés sur des alcynes, constitue une voie directe d'obtention des pyrazoles par réaction de cycloaddition 1, 3-dipolaire [22]. La synthèse des pyrazoles à partir d'acétylènedicarboxylate de diméthyle (ACDM) et le diazoacétate d'éthyle sous activation micro-ondes (la chimie verte) et en présence d'argile échangée au cuivre a été réalisée [23].

Supurgibekov et coll [24], ont étudié la 1,5- électrocyclisation de vinyl diazocomposés pour former des pyrazoles. Il faut signaler que si des fonctions (CO₂Alk, CN₂) sont dans la position *Cis* par rapport à la double liaison dans le composé diazocarbonylé, la réaction ne conduit pas à une 1, 5- électrocyclisation mais conduit au pyridazine selon la réaction de straudinger-diaza Wittig.

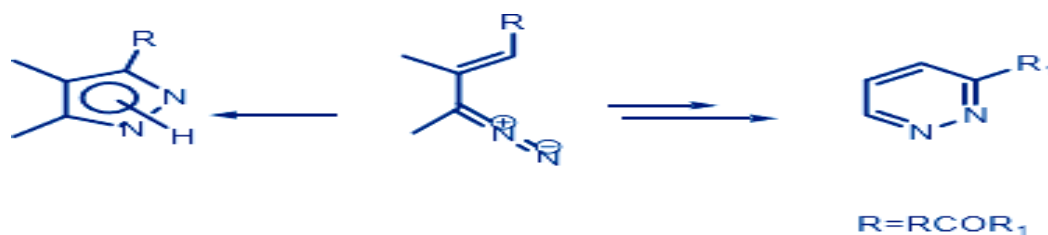


Schéma .12. Formation des pyrazoles à partir de diazocomposés.

II.3.11. Approches Multicomposants

Les réactions multicomposantes permettent de générer très rapidement un grand nombre de molécules par simple variation des divers substrats mis en jeu. [25]. Elles sont particulièrement utiles pour la création de chimiothèques de grandes tailles destinées au criblage à haut débit.

Les isonitriles sont des réactifs de choix pour les réactions multicomposants. En effet, ce sont des composés très réactifs dont un grand nombre est disponible commercialement. En 2009, le groupe d'Odom propose la synthèse multicomposante de pyrazoles disubstitués en position C-4 et C-5 à partir de réactifs simples d'accès [26]. Ainsi, un acétylénique, un isonitrile et une amine primaire sont combinés en présence d'un catalyseur à base de titane pour générer des intermédiaires de type 1,3-diamines. Après évaporation des solvants, ces dernières sont mises en présence de pyridine et d'hydrazine pour former le noyau pyrazole. Cette réaction à 4 composants a été utilisée pour la synthèse de 70 composés.

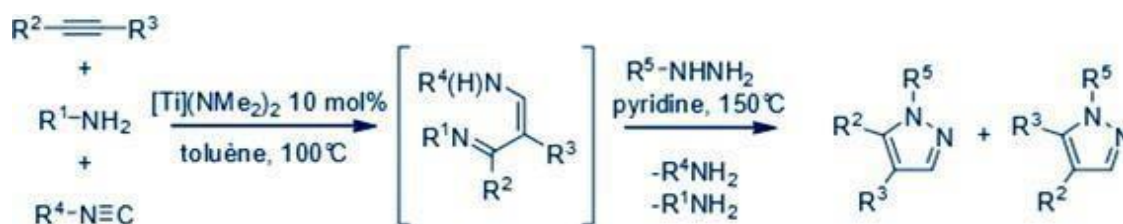


Schéma .13. Synthèse des pyrazoles à partir des isonitriles.

II.3.12. Formation *in situ* de dérivés carbonylés

En 2005, le groupe de Mori présente la synthèse à quatre composants de pyrazoles disubstitués en position 3 et 5 [27]. Un couplage palladocatalysé entre un alcyne vrai et un iodure arylique sous atmosphère de monoxyde de carbone fournit une cétone α , β -acétylénique, laquelle réagit *in situ* avec un dérivé de l'hydrazine.

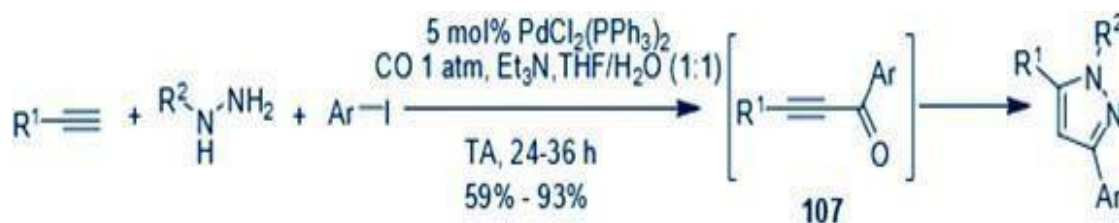


Schéma .14. Synthèse des pyrazoles à partir des dérivés carbonylés.

Heller et Natarajan ont proposé une synthèse de pyrazoles passant par la formation *in situ* de 1,3-dicétones [28]. En effet, les synthèses de 1,3-dicétones diversement substituées sont fastidieuses car ce sont des composés difficiles à purifier et souvent obtenus en mélange avec des produits de condensation. Les auteurs préconisent la synthèse *in situ* des 1, 3-dicétones par réaction de cétones sur des chlorures d'acide, puis leur conversion en pyrazoles après ajout d'hydrazine en milieu acide.

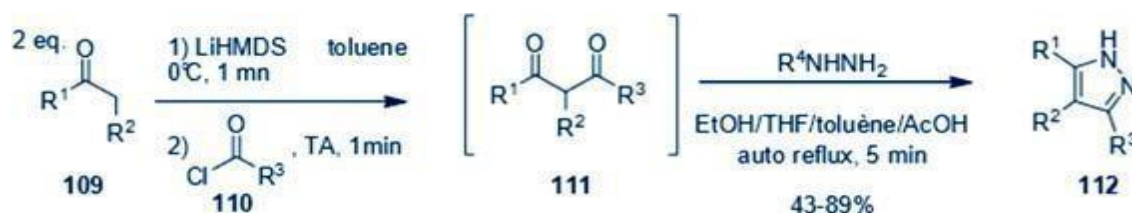


Schéma .15. Synthèse des pyrazoles à partir de 1, 3-dicétones.

II.3.13. Formation *in situ* d'hydrazines

Les hydrazines substituées étant parfois difficiles à obtenir, il est également possible de les générer *in situ* par couplage cupro-catalysé entre le diazodicarboxylate de di-*tert*-butyle et divers acides boroniques aryliques [29]. Les dérivés d'hydrazines ainsi formés peuvent réagir avec des 1, 3- dicétones pour former le noyau pyrazole. La grande disponibilité commerciale des acides boroniques rend cette réaction très intéressante pour la synthèse de bibliothèques de pyrazoles.

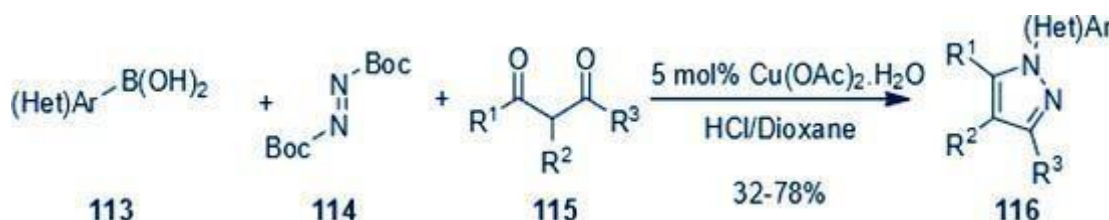


Schéma .16. Formation des pyrazoles à partir des hydrazines.

II.3.14. Synthèse de pyrazoles à partir d'époxydes

Leblanc et coll [30], ont synthétisé des pyrazoles à partir d'intermédiaires époxydes obtenus par traitement des chalcones avec l'eau oxygénée dans le méthanol à température ambiante. Ainsi, la réaction des époxydes obtenus avec l'hydrazine hydratée en présence de l'acide *p*-toluènesulfonique au reflux du xylène conduit aux pyrazoles.

Le schéma suivant résume la réaction de la formation pyrazole:

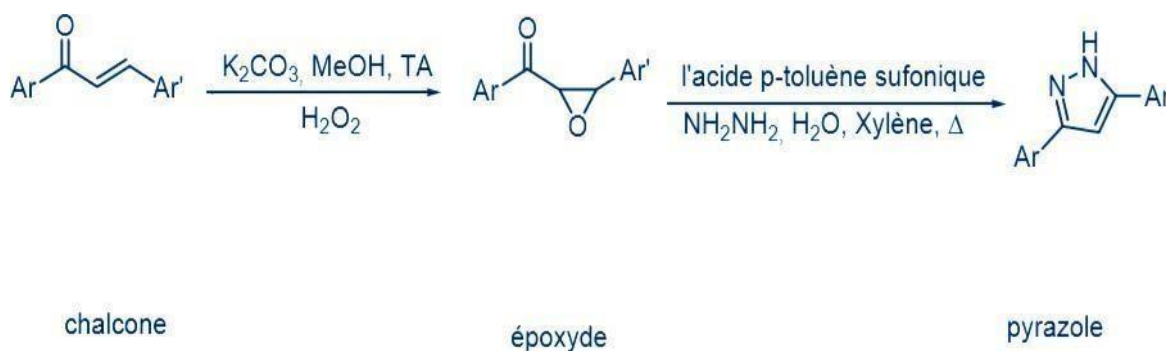


Schéma .17. Synthèse des pyrazoles à partir des époxydes.

II.4. Propriétés

Le pyrazole est un composé organique hétérocyclique caractérisé par un cycle à 5 chaînons de trois atomes de carbone et de deux atomes d'azote adjacents avec la formule moléculaire $C_3H_4N_2$, masse molaire 68,08g/mol, point de fusion 66-70°C, point d'ébullition 186-188°C, basicité (PK_b) 2,5 [31].

Il doit être obtenu sous forme des microcristaux à partir d'un mélange d'acétate d'éthyle/éther [32], ou solide stable à l'air, et on pouvait le prévoir pour une molécule lipophile et neutre [33]. Généralement, les dérivés pyrazoliques sont solubles dans les solvants organiques courants (Diméthylsulfoxyde, méthanol, acétonitrile, l'éthère ou l'éthère de pétrole et l'eau) [34]. Ils sont stables à une température variable et avec un rendement varie selon la molécule synthétisée.

II.5. Intérêt biologiques des pyrazoles

Les composés organiques ayant le noyau pyrazolique présentent plusieurs intérêts biologiques. Bien qu'ils sont connus en tant que médicaments, produits chimiques fongicides et agricoles.

II.5.1. Activité antibactérienne et antimicrobienne

Les dérivés pyrazoliques ont été considérés comme des agents antimicrobiens ayant un effet bactéricides contre un large spectre de bactérie : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus* [35]. Des chercheurs [36] ont montrés que les composés ayant le noyau pyrazolique sont efficaces contre les bactéries pathogènes et les spores bactériennes, mais également sur certaines bactéries responsables de toxi-infection alimentaire tels que *Escherichia coli*, *Pseudomonas aureus* et *Bacillus subtilis* ainsi d'autres produits possèdent une activité antibactérienne contre

une gamme de bactéries, dont l'efficacité de l'activité antimicrobienne varie d'une bactérie à une autre selon les dérivés pyrazoliques [37].

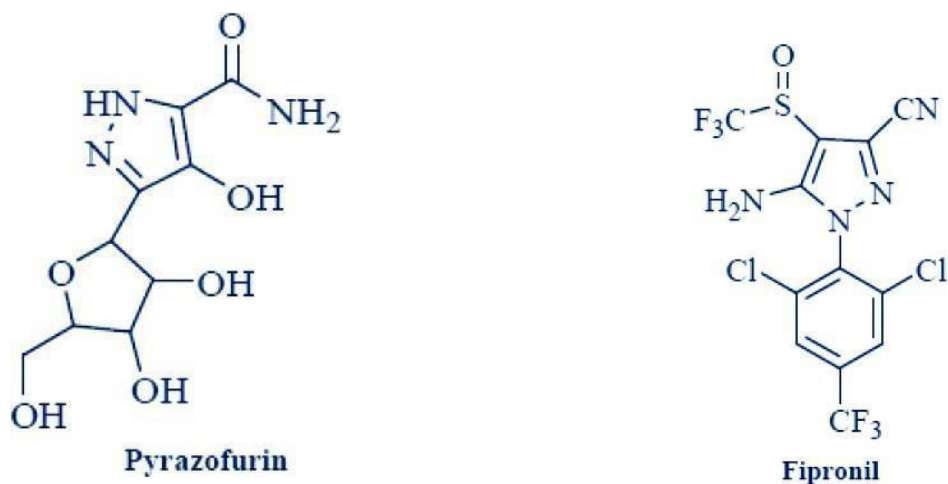
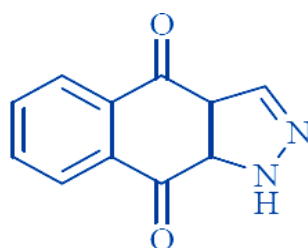


Figure .11. Structure des dérivés pyrazoliques antimicrobiennes.

II.5.2. Activité antifongique

Le pouvoir antifongique des dérivés pyrazoliques a été mis en évidence par nombreux chercheurs contre les champignons des plantes tels que *Gibberella zeae*, *Fusarium oxysporum* et *Cytosporam andshurua* [38], contre les levures tels que *Fusarium oxysporum*, *Saccharomyces cerevisiae* [39], d'autre espèces des champignons tels que *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium italicum*, *Syncephalastrum racemosum* et *Candida albicans* [40].

Le composé ci-dessous a montré une activité antifongique significative in vitro, contre *C. albicans* et *C. neoformans*. Ainsi qu'une activité antibactérienne marquée contre *K. pneumoniae* et *Escherichia coli* [41].



1H-benzo[f]indazole-4,9-(3aH, 9aH)-dione

Figure .12. Structure d'un composé antifongique.

II.5.3. Activité anticancéreuse

Les pyrazoles se trouvent dans la structure de plusieurs molécules biologiquement actives comme l'Allopurinol qui est utilisé dans le traitement de maladies liées aux articulations comme la goutte, l'Allopurinol inhibe l'enzyme Xanthine oxydase (XO) qui transforme l'Hypoxanthine et la Xanthine en acide urique, il possède également une activité anticancéreuse et antibactérienne [42].

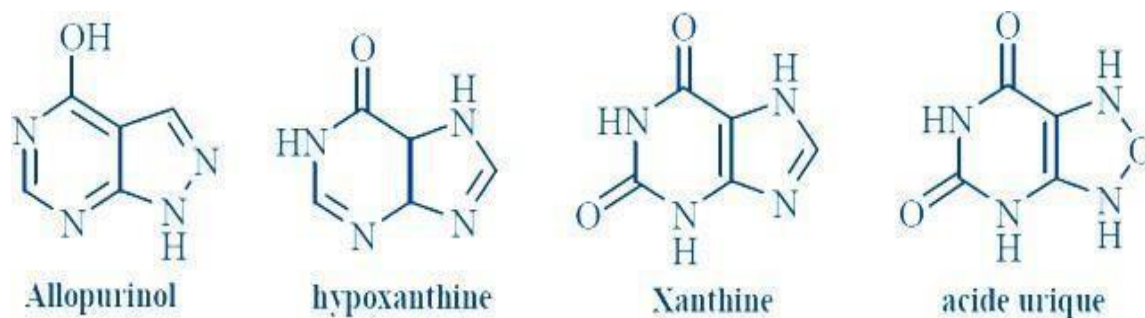


Figure .13. Structure moléculaire des composés anticancéreuse.

II.5.4. Activité antipyrétique

Les pyrazolines est pyrazolidine-3,5-dione sont des dérivés largement utilisés dans le domaine pharmaceutique. La phénozone, par exemple, est un antipyrétique utilisé dans le traitement de rhumatismes et contre la fièvre [43].

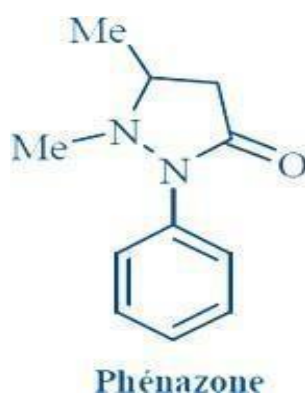


Figure .14. Structure moléculaire de la phénozone.

II.5.5. Activité anti-inflammatoire

Les inhibiteurs COX-2 déjà lancés sur le marché le Célécoxib occupe une position unique en tant qu'agent anti-inflammatoire efficace [44].

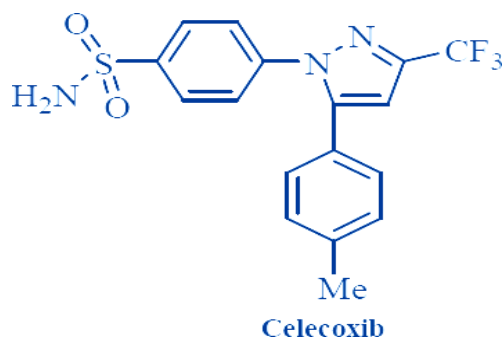


Figure .15. Structure moléculaire de Célécoxib.

II.5.6. Autres effets thérapeutiques des pyrazoles

Les dérivés pyrazoliques montrent des activités biologiques, en tant qu'anti-inflammatoire, antidépresseur [45], anti-convulsant [46], et leurs utilisations comme herbicides [47], pesticides [48], insecticides [49].

II. 6. Conclusion

Les pyrazoles constituent une plateforme importante en chimie, en particulier en chimie organique, chimie pharmaceutique, agrochimie et en biologie. Le motif pyrazolique se trouve dans de nombreux médicaments et produits doués d'activités pharmacologiques très intéressantes. En plus, le pyrazole et ces dérivés peuvent trouver diverses applications dans le domaine de l'inhibition de la corrosion des métaux, notamment dans les solutions acides. De point de vue synthétique les pyrazoles jouent un rôle majeur dans la synthèse et l'élaboration des produits de hautes valeurs biologiques et pharmacologique.

L'importance de cette famille d'hétérocycles a été rapportée dans nombreux travaux et articles. Cette importance a poussé les chimistes organiciens et les chercheurs de mettre en évidence des nouvelles méthodes et procédés permettant d'accéder aux pyrazoles. Nous présentons dans ce travail la synthèse et la réactivité d'un dérivé pyrazolique qui peut être utilisé plus tard dans plusieurs applications.

Chapitre II
Techniques
expérimentales

I. Techniques de caractérisation physico-chimique :

I.1. Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince (CCM) elle base sur le phénomène d'adsorption par dépôt d'un mélange liquide sur un support solide finement divisé (phase stationnaire). De telle sorte que les constituants d'un mélange sont entraînés via un solvant (phase mobile) par capillarité le long du support. Cette technique analytique rapide et peu coûteuse reste à elle seule insuffisante pour l'identification du produit mais elle apporte des renseignements permettant de s'orienter sur la structure moléculaire.

Les analyses par plaque CCM ont été effectuées avec des plaques de Silicagel 60 F_{254} sur feuille d'aluminium (Merck). Après développement dans des cuves en verre, les plaques sont observées à la lumière et sous lampe UV à 254 et 366 nm. Nous avons également utilisé les systèmes de solvants utilisés sont constitués principalement d'un mélange Chloroforme / Méthanol.

Chaque composé est défini par son R_f qui correspond à sa migration relative par rapport au solvant. Il permet donc de s'assurer de la nature d'un composé en le comparant avec un produit de référence.

$$R_f = \frac{\text{distance parcourue par le composé}}{\text{distance parcourue par le front du solvant}}$$

I.2. Température de fusion (T_f) :

La température de fusion est une grandeur caractéristique d'un corps pur. En effet la comparaison de la température de la fusion d'un produit synthétisé avec les données de la littérature permet d'avancer l'hypothèse de contrôler la pureté d'un produit.

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire « BÜCHI melting Point B-545 ».

Le banc Köfler est une plaque chauffante présente un gradient de température sur lequel on déplace un échantillon. Lorsque le solide fond, on relève la graduation qui correspond à cette température, si cette graduation correspond à la température de fusion du produit attendu, on peut considérer que le produit est bien identifié. Cette technique est précise à 1°C près.



Figure .1. Banc Köfler.

I.3. Spectroscopie Infra-Rouge (IR)

Parmi les méthodes à la disposition du chimiste pour l'analyse structurale, la résonance magnétique nucléaire (RMN) et l'infrarouge (IR) jouent des rôles très importantes concernant la RMN permet de connaître la position des atomes mais l'infrarouge prise sur les groupes fonctionnels présents dans les molécules. Même si au cours des dernières décennies la RMN a fait d'énormes progrès, en particulier à l'aide des techniques pulsées à transformée de Fourier, l'infrarouge reste parfois le seul moyen de lever les ambiguïtés pouvant subsister quant à la structure d'une molécule.

La spectroscopie infrarouge est une méthode utilisée pour l'identification des molécules organiques qu'inorganiques à partir de leurs propriétés vibrationnelles en effet, le rayonnement infrarouge excite des modes vibration : déformation, élongation spécifiques des liaisons chimiques d'après la loi de Hooke.

En spectroscopie IR, la présentation de la transmittance (T) en fonction du nombre d'onde ν (exprimé en cm^{-1}). La transmittance est égale au pourcentage de rayonnement ayant traversé la cellule de mesure par rapport au rayonnement incident. Quant au nombre d'onde il est égal à l'inverse de la longueur d'onde. Pour interpréter un tel spectre, on utilise des tables indiquant les plages d'absorption caractéristiques des différentes fonctions chimiques. L'interprétation d'un spectre IR permet de détecter la présence ou l'absence de groupes fonctionnels et identifier ainsi un composé.

Il existe deux sortes d'appareillage de spectromètre IR : le spectromètre à balayage et le spectromètre à transformée de Fourier (FT-IR).

- Un spectromètre IR à balayage s'agit du modèle classique, semblable aux spectrophotomètres utilisés en spectroscopie UV-visible.
- Un spectromètre IR à transformé de Fourier (FT-IR) est identique à a un spectromètre à balayage le système dispersif est remplacé par un interféromètre (de Michelson) dont la position est ajustée par laser.

Ils sont composés des éléments suivants :

- Source.
- Echantillon.
- système dispersif.
- Détecteur



Figure .2. Appareillage de spectroscopie IR.

Les spectres infrarouges sont obtenus on utilisant un spectromètre Perkin Elmer Frontier avec une résolution de 8 cm^{-1} au niveau de laboratoire de recherches Khenchela avant chaque analyse, le produit solide est préparé sous forme de pastille. Pour cela, le solide à l'état poudre (2 mg) mélangé avec KBr anhydre (80 mg), le tout est broyé dans un mortier, puis comprimé sous pression réduite (80 bar) pour former de fine pastille. Cette dernière est positionnée dans un porte échantillon qui est introduit dans la cellule infrarouge.



Figure .3. Perkin Elmer Frontier.

I.4. Spectroscopie Ultraviolet-visible (UV-vis)

Le domaine du visible et de l'UV a été abondamment étudié et ce depuis longtemps. Mais s'il est indispensable pour une approche expérimentale de la nature de la liaison, il est pauvre en information structurale. Son emploi est de plus en plus réservé à l'analyse quantitative via la loi de Beer-Lambert.

Le domaine concerné s'étend de 800 à 80nm (10^{-9} m), L'angström est aussi utilisé ($1\text{\AA}=10^{-10}$ m = 0.1 nm). Le visible va de 800 (rouge) à 400 (bleu) nm, l'UV proche de 400 à 200 à 80 nm.

La spectroscopie UV-visible est basée sur l'absorption d'une énergie élevée ($\lambda=200-800$ nm) permettant aux électrons de valence des atomes et des molécules de passer d'un état fondamental à un état excité (transitions électroniques).

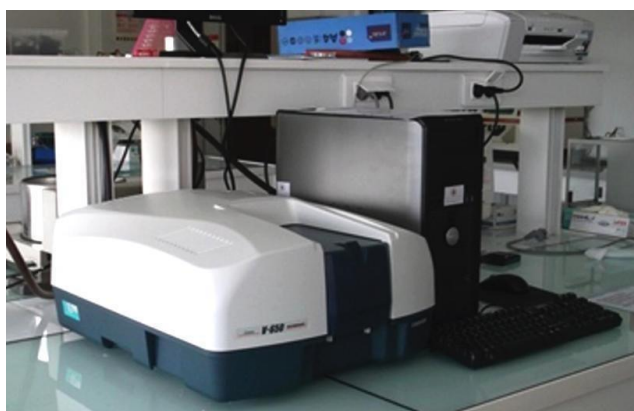


Figure .4. Appareillage de spectroscopie UV.

Les spectres UV des composés isolés ont été enregistrés dans le méthanol à l'aide d'un spectrophotomètre de type UV SPECORD logiciel Win Aspect au niveau de

L'université de Biskra .Les mesures sont effectuées dans des cuves en quartz contenant 4ml de solution et avec une concentration de 10^{-2} mol/l.

I.5. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire RMN

La spectrophotométrie de RMN (Résonance Magnétique Nucléaire) est une méthode spectroscopique récente (1950-1960) qui est très utile pour l'identification et la caractérisation des composés organiques, elle donne des renseignements sur le squelette hydrocarboné. Elle est basée sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques, elle s'appuie sur l'existence de moments magnétique nucléaires que possèdent certains éléments. Un champ magnétique B_0 appliqué à un ensemble de spins nucléaires conduit à une orientation de ceux-ci et à une levée de dégénérescence des niveaux d'énergie du système de spins. Les fréquences de résonance dépendent de l'orientation de B_0 . D'après la loi de **Bohr**, il suffit d'un quanta d'énergie $h\nu$, pour passer de l'état fondamental à l'état excité. Ce qui se traduit par la relation la loi de Larmor.

$$h\nu = \gamma \frac{hB_0}{2\pi}$$

La RMN a un grand intérêt en chimie organique, elle est adaptée à l'étude des composés amorphes : c'est une méthode d'analyse quantitative, elle donne la proportionnalité directe de l'intensité du signal au nombre de noyaux contribuant, et des informations structurales du noyau étudié. Les principes de cette forme de spectroscopie sont tout à fait simples. Les noyaux de certains types d'atome se comportent comme de petits aimants, et s'orientent lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique B_0 .

En spectroscopie RMN on mesure l'énergie nécessaire pour modifier l'alignement des noyaux magnétique dans un champ magnétique.



Figure .5. Spectromètre RMN.

Les spectres RMN ont été mesurés à 400 MHz (H^1) et 125 MHz (C^{13}) sur des appareils de type Brüker 400 MHz du centre de recherche scientifique et technique en analyses physico-chimiques CRAPC Bousmail Tipaza .Les échantillons ont été dissous dans des solvants deutérés CD_3OD ou $CDCl_3$.les déplacements chimiques δ ont été exprimé en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz.

II. Montages

II.1. Montage à reflux

Le chauffage à reflux (aussi connu sous le nom de montage à reflux) est un montage expérimental dont le but est de chauffer jusqu'à l'ébullition sans perte de matière. Il est utilisé pour accélérer une réaction chimique en évitant les pertes de réactifs ou de produits.

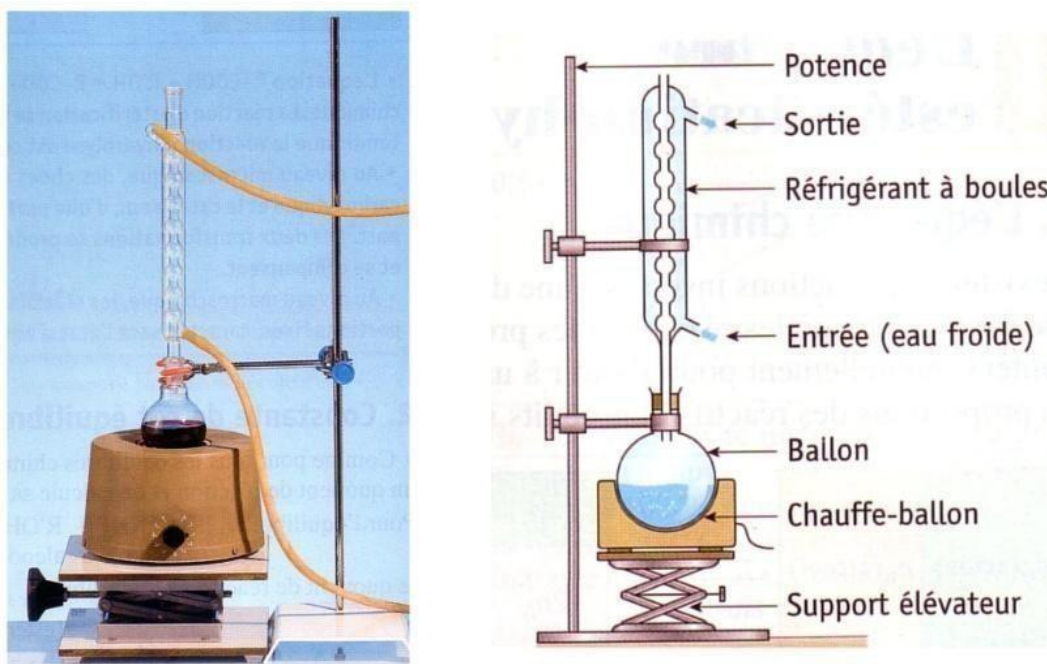


Figure .6. Montage à reflux.

II.1.1. Réalisation

-Placer dans le ballon les réactifs ainsi que quelques grains de pierre ponce afin de réguler l'ébullition.

-Adapter un réfrigérant vertical, réfrigérant à boule comme ci-dessus ou réfrigérant à air (c'est-à-dire un long tube fin). Dans le réfrigérant à boule, faire circuler l'eau froide, du bas vers le haut.

-Chauffer le mélange réactionnel à l'aide d'une chauffe ballon, placé sur un support élévateur légèrement surélevé et maintenir le mélange à ébullition.

II.1.2. Principe

La circulation d'eau dans le réfrigérant à boule, permet de refroidir les vapeurs formées lors du chauffage, provoquant leur liquéfaction (dans la vie courante on dit condensation). Le liquide résultant retombe dans le ballon, c'est le reflux. Il n'y a donc pas de pertes de matières au cours de ce type de chauffage.

III. Matériels et produits

Matériels

- Ballon rodé.
- Réfrigérant à reflux.
- Bain de glace.
- Büchner.

Produits

- Furan-2-carboxylique-acide hydrazine.
- Hydrazine.
- Benzaldéhyde.
- Ethanol.
- Acide acétique.

IV. Etude de l'activité antibactérienne de composé

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'activité antibactérienne de composé (2) contre la bactérie Gram négatif (*Escherichia coli*) la seule bactérie disponible au laboratoire de Fais Khenchela. L'activité antibactérienne sur ce produit est évaluée par la méthode de diffusion en milieu gélosé [50].

IV.1. Mode opératoire

- La souche bactérienne à tester a été cultivée dans des boîtes de pétri contenant de la gélose nutritive et incubées pendant 24 h à 37 °C afin d'obtenir de colonies isolées qui vont servir à la préparation de l'inoculum.



Figure .7. La souche bactérienne (*Escherichia coli*) cultivée.

IV1.1. Préparation des disques et solutions

- On utilise le papier de Wattmen coupé en disque de 6 mm, ces derniers avoir un contour régulier pour donner une zone d'inhibition facile à mesurer.

- Les disques une fois préparés, sont placés dans des tubes d'asseyes.

- Les produits testés sont solubles dans DMSO on a préparé trois concentration 50 mg/ml, 150 mg/ml et 250 mg/ml.

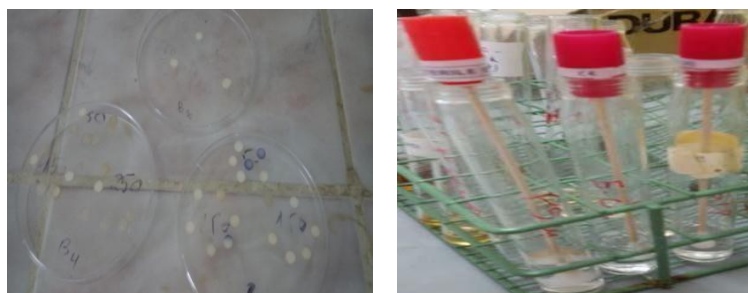


Figure .8. Préparation des disques et solutions solubles dans le DMSO.

IV.1.2. Préparation des milieux de culture

Les milieux de culture utilisés pour la réalisation des tests antibactériens sont les suivants :

- La gélose Mueller Hinton (MH) pour l'étude de la sensibilité des bactéries aux différents extraits de la plante.
- La gélose ont été coulée dans des boites de pétrie stériles de 90 mm de diamètre. L'épaisseur de la gélose est de 2 mm répartie uniformément dans les boites.

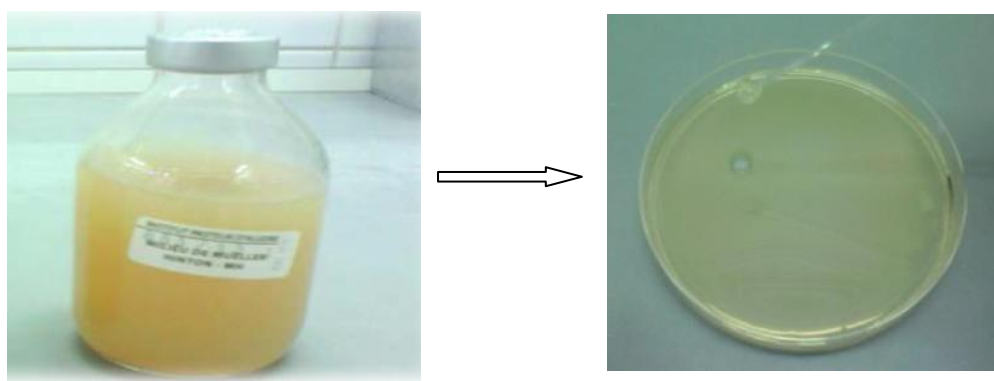


Figure .9. Préparation des milieux de culture.

IV.1.3. Ensemencement

L'inoculum est ensemencé sur des boites de pétri contenant la gélose Mueller-Hinton à l'aide d'un écouvillon. La surface entière de la gélose a été étalée à trois reprises, en tournant la boîte à environ 60° après chaque application dont le but d'avoir une distribution homogène des bactéries.



Figure .10. Flottage de l'écouvillon sur la totalité de gélose en stries serrées.

IV.1.3.Expression des résultats

À l'aide d'une micropipette et en allant de la plus faible concentration à la concentration la plus élevée on dépose 10 μ l à la surface de chaque disque stérile, celui-ci va absorber progressivement la concentration de composé (2). Puis on le dépose à l'aide d'une pince stérile sur la gélose inoculée au préalable. La boîte de pétri est ensuite fermée et laissée diffuser au réfrigérateur pendant 1 heure. Enfin on incube à 37°C pendant 24 heures.

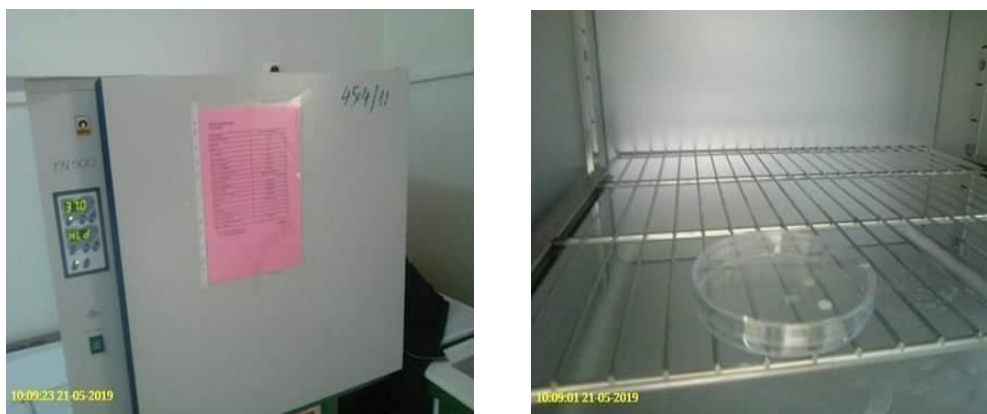


Figure .11. L'incubation des boîtes de Pétri.

On mesure avec précision les diamètres des zones d'inhibition avec un pied à coulisse métallique ou une règle, pour chacune des boîtes de pétri. La sensibilité aux extraits a été classée par le diamètre des zones d'inhibition [50] comme suit :

- Non sensible (-) pour un diamètre inférieur à 8 mm.
- Sensible (+) pour un diamètre de 9 à 14 mm.
- Très sensible (+ +) pour les 15-19 mm de diamètre.
- Extrêmement sensible (+++) pour un diamètre supérieur à 20 mm.

Chapitre III
Résultats et discussions

I. Résultats et discussions

I. 1. Introduction

Les pyrazoles et leurs dérivés, une classe d'hétérocycles d'azote bien connus, occupent une position de choix dans la chimie des médicaments et des pesticides pour leur diversité d'activités biologiques [51]. Les analogues de pyrazole ont trouvé une utilisation en tant que blocs de construction en biosynthèse pour la conception de produits pharmaceutiques et agrochimiques et comme ligands bifonctionnels pour la catalyse des métaux [52]. Ils sont connus pour présenter des propriétés antimicrobiennes, analgésiques, anticancéreux, antituberculeux, anti-inflammatoire, antidépresseur, anticonvulsivant, Propriétés antihyperglycémiques, antipyrétiques, antioxydantes et herbicides [53]. Notre objectif est de préparer de nouvelle molécule possédant le noyau pyrazole par la réaction de Knorr [54].

La synthèse du Knorr pyrazole est une réaction organique utilisée pour convertir une hydrazine ou ses dérivés et un composé 1, 3-dicarbonylé (dérivé acétyl acétone) en un pyrazole en utilisant un catalyseur acide. Notre synthèse basée sur la préparation de pyrazole et on a appliqué la même méthode de Knorr on commencé par le 2-furoïque acide hydrazide avec l'acétyl acétone dans un milieu alcoolique comme le montre le schéma suivant.

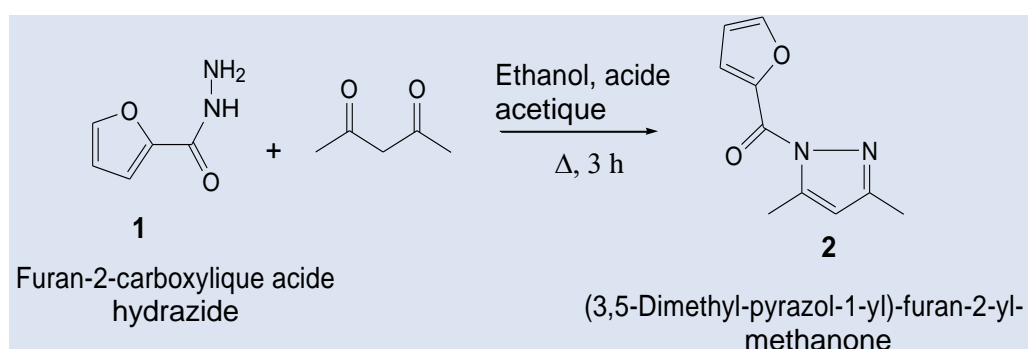


Schéma .1. Synthèse de cycle pyrazole.

I. 2. Mécanisme de formation de cycle pyrazole

Le mécanisme commence par une formation d'imine catalysée par un acide, où dans le cas de dérivés de l'hydrazine, l'attaque peut se produire sur le carbone carbonyle et aboutir à deux produits possibles. L'autre azote du dérivé d'hydrazine attaque ensuite l'autre groupe carbonyle qui a également été protoné par l'acide et forme un deuxième

groupe imine. Ce composé de diimine est déprotoné pour régénérer le catalyseur acide et fournir le produit final de pyrazole et le mécanisme réactionnel détaillé dans le schéma suivant.

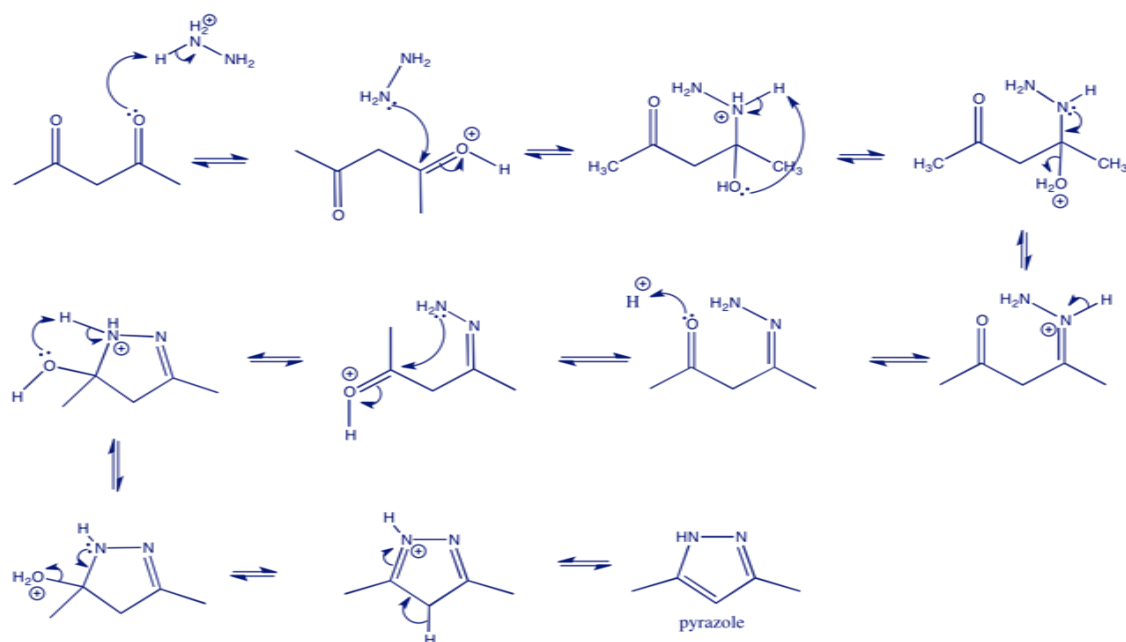


Schéma .2. Mécanisme générale de la synthèse de pyrazole.

I.3. Mode opératoire

Dans un ballon rodé de 250 ml muni d'une agitation surmonté d'un réfrigérant à reflux, dissoudre 0,63g de acide furan-2-carboxylique hydrazine (**1**) et 0,44 ml de benzaldéhyde dans 10 ml de l'éthanol, puis ajouter quelque goutte de l'acide acétique. Agiter et porter à reflux pendant une durée de 3h, en maintenant une bonne agitation. Refroidir ensuite le mélange réactionnel dans un bain de glace, tout en agitant. Le pyrazole de couleur jaune pâle précipite et cristallisé au bout de 30 mn, le produit est filtré sur Büchner, lavé avec de l'eau glacée jusqu'à pH neutre, puis avec un peu d'éthanol glacé. A la fin le pyrazole est formé avec un bon rendement.

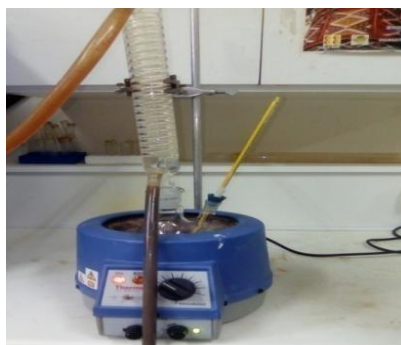


Figure .1. Montage de synthèse de pyrazole.

L'achèvement de la réaction a été contrôlé par la chromatographie sur couche mince plaque CCM, on utilise un mélange d'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle avec un rapport (8/2).

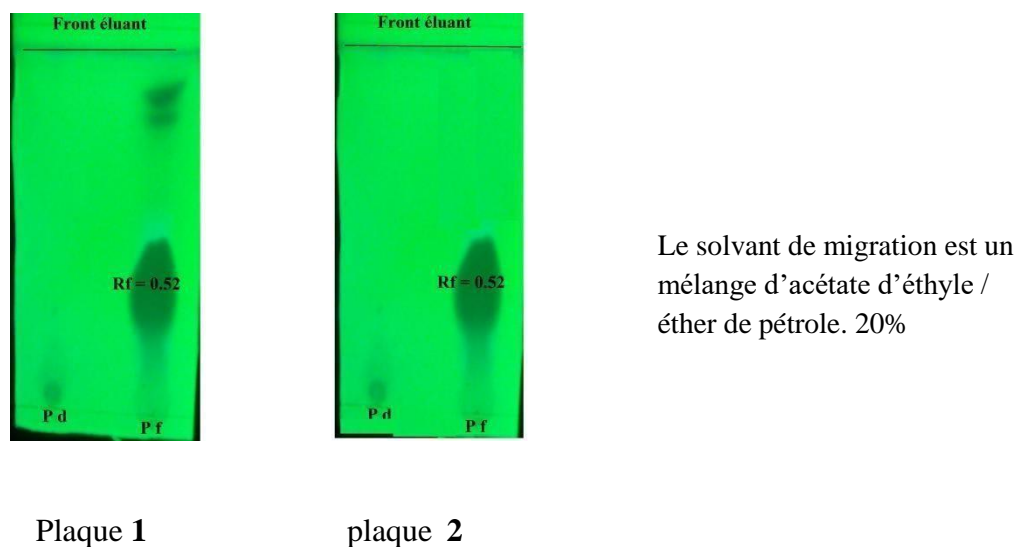


Figure .2. Chromatographie sur Couche Mince de composé synthétisé.

Plaque 1 : CCM réalisé pendant la réaction

Plaque 2 : CCM réalisé après purification

La structure, le point de fusion, ainsi que le rendement de ce produit obtenu pendant cette partie expérimentale, à savoir le cycle pyrazole est donné dans le tableau suivant.

Tableau .1. Propriétés physiques de (3, 5-Diméthyl-pyrazol-1-yl)-furan-2-yl-méthanone.

Composé	Structure	Tf C°	Rdt (%)	Rf
2		102	95	0.55

I.4. Méthodes d'analyses spectrales

I.4.1. Analyse par FTIR

La spectroscopie infrarouge (IR) est une technique utilisée pour la caractérisation et l'identification de la plupart des fonctions des molécules étudiées, donc est une méthode d'analyse qualitative et quantitative de nombreuses espèces moléculaires.

Le spectre infra rouge de la molécule représenté sur la Figure ci-dessous caractérisé une bande moyenne à $[3340-3465 \text{ cm}^{-1}]$ de vibration d'élongation de C-H vinylique de cycle furane, 3116 cm^{-1} une bande de vibration d'élongation de H-C= de cycle pyrazole, entre $[2924-3000] \text{ cm}^{-1}$ vibration d'élongation de C-H aliphatiques, à 1636 cm^{-1} une bande fine forte de CO de vibration d'élongation et 1545 cm^{-1} une bande de moyenne de C=N de vibration d'élongation d'un système cyclique conjugué, le reste des bandes dans la région entre $[1400-1000] \text{ cm}^{-1}$ sont des vibrations d'élongations et déformations de reste de différentes fonctions.

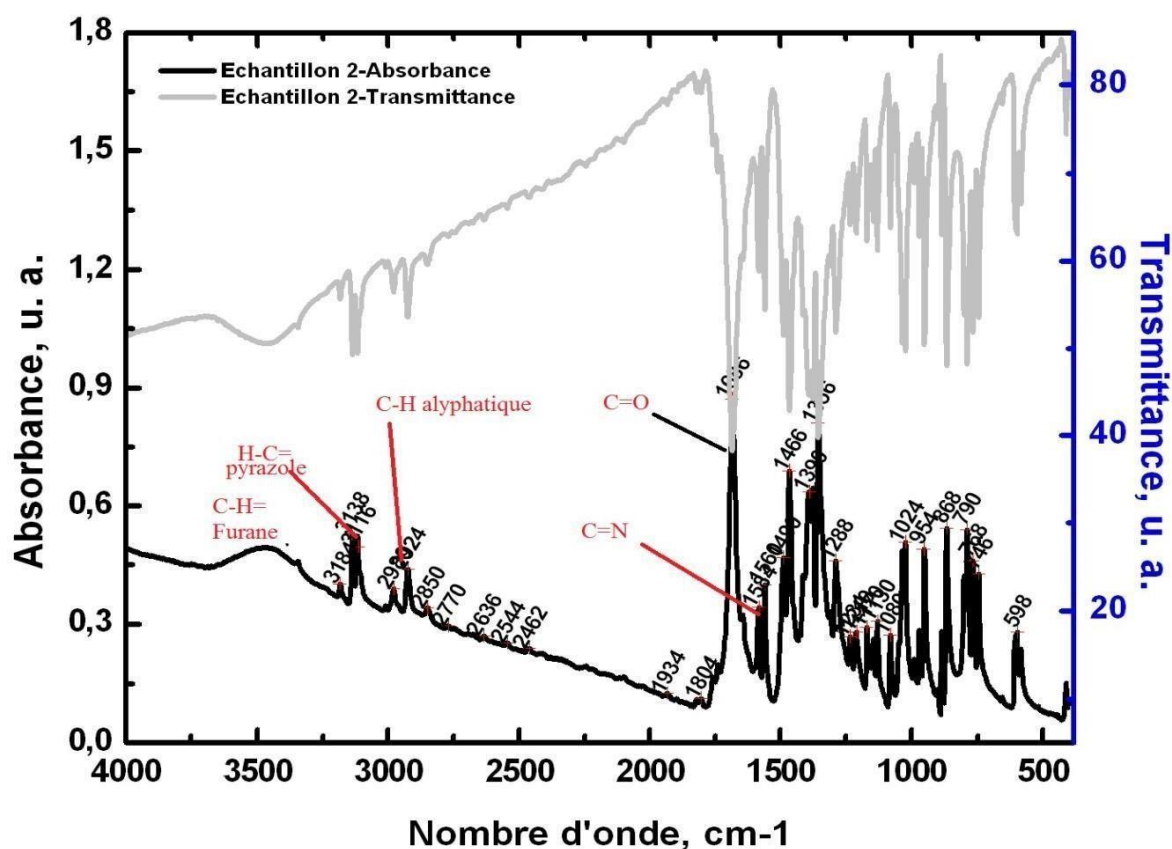


Figure .3. Spectre FT-IR de composé synthétisé.

I.4.2. Analyse par UV-VIS

La technique de spectrophotométrie est basée sur la propriété de la matière, et plus particulièrement de certaines molécules chromophores qui sont responsable d'absorber la lumière avec des différentes longueurs d'ondes du spectre UV-visible.

Le spectre UV-vis enregistré dans le MeOH comporte les bades d'absorption qui ce suit :

- à 306.78 une transition électronique type $\pi \longrightarrow \pi^*$
- à 270.37 une transition électronique type $n \longrightarrow \pi^*$

Le spectre UV montre les principales transitions qui trouvent dans la figure suivante

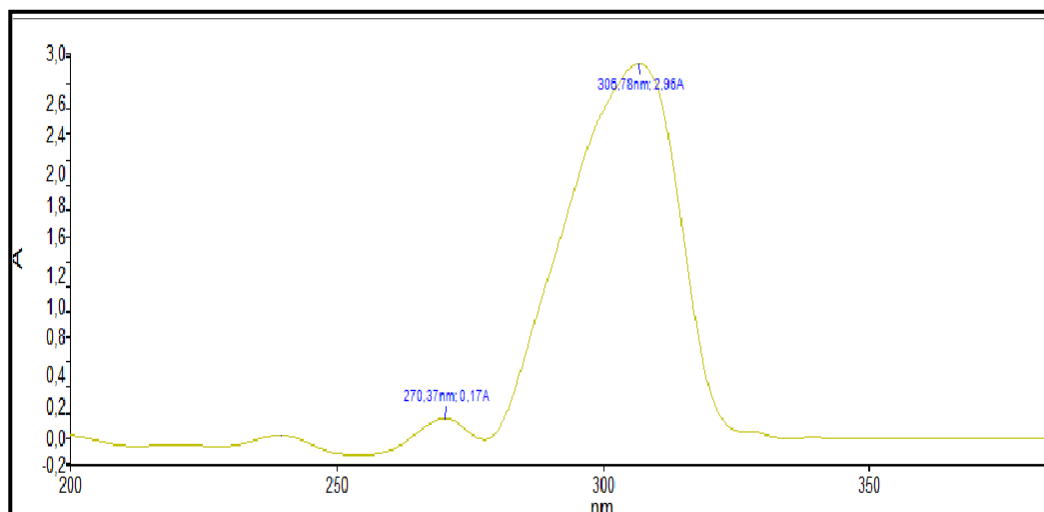


Figure .4. Spectre UV de composé synthétisé.

I.4.3. Analyse par RMN ^1H et ^{13}C

La résonance magnétique nucléaire RMN est un outil important pour déterminer la structure d'une molécule naturelle ou synthétique. Grâce à la diversité des paramètres mesurables, elle permet d'aborder l'ensemble des problèmes posés par l'examen d'une molécule en solution. L'originalité de la RMN par rapport aux autres techniques spectroscopiques réside dans le fait d'apporter une information précise et individuelle sur la très grande majorité des atomes constitutifs de la molécule et leurs déplacements chimiques.

Le spectre RMN ^1H montre la présence d'un pic singulet à 2.29 ppm correspondent aux protons méthylique d'un groupement $\text{CH}_3\text{-C=}$ de cycle pyrazole et un doublet à 2.54 ppm d'un autre méthyle de même cycle $\text{CH}_3\text{-C=N}$, à 6.25 ppm un doublet d'intégration 1H caractéristique de proton HC= de cycle pyrazole. Dans le même spectre on remarque un signal au champ faible à 6.78 ppm caractéristique de H-4' de cycle furane sous forme d'un doublet dedoublet à 7.88 ppm un doublet dedoublet à 8.12 ppm caractéristique de H-3' de cycle furane.

Tableau .2. Déplacements chimiques des protons de composé (3, 5-Diméthyl-pyrazol-1-yl)-furan-2-yl-methanone.

δ (ppm)	Multiplicité	Nombre de H	Affectation
2.29	s	3H	$\text{CH}_3\text{-C-5}$
2.54	d	3H	$\text{CH}_3\text{-C-3}$
6.25	d	1H	H-4
6.78	dd	1H	H-4'
7.88	dd	1H	H-5'
8.12	dd	1H	H-3'

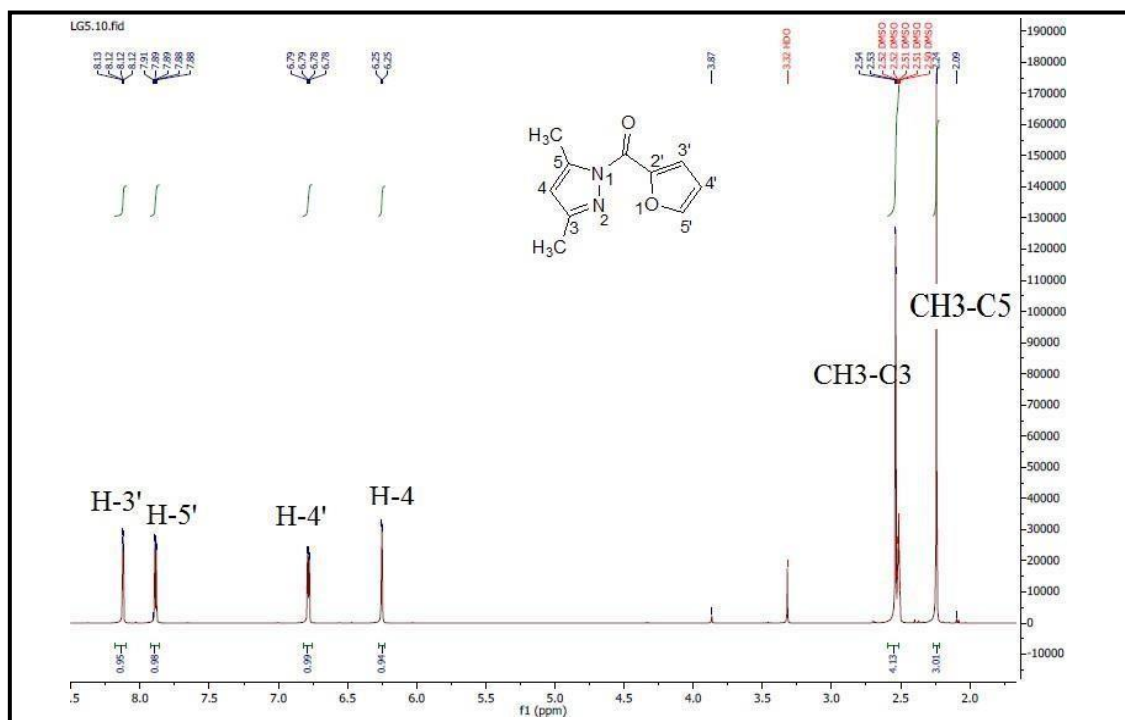


Figure .5. Spectre RMN ^1H de composés synthétisé (400 MHz, DMSO- d_6).

Le spectre RMN ^{13}C montre la présence des signaux caractéristiques à 13.98 et 14,48 ppm les carbones des groupements méthyliques et à 111.48 le carbone de C-4 de cycle pyrazole aussi bien le carbone C-4' à 113.05 ppm de cycle furane et les deux carbones C-5' et C-3' à 124.49 et 149.19 respectivement. Le carbone caractéristique C=O de la fonction carbonyle apparait à 156.31 ppm. Les restes déplacement chimiques sont des carbones quaternaires.

Tableau .3. Déplacements chimiques des différents carbones de composé (3, 5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-furan-2-yl-methanone.

δ (ppm)	Affectations	δ (ppm)	Affectations
13.98	CH ₃ -C-5	145.07	C-3
14.48	CH ₃ -C-3	145.44	C-2'
111.48	C-4	152.63	C-3
113.05	C-4'	156.31	C=O
124.49	C-5'	40-45	Solvant
149.19	C-3'		

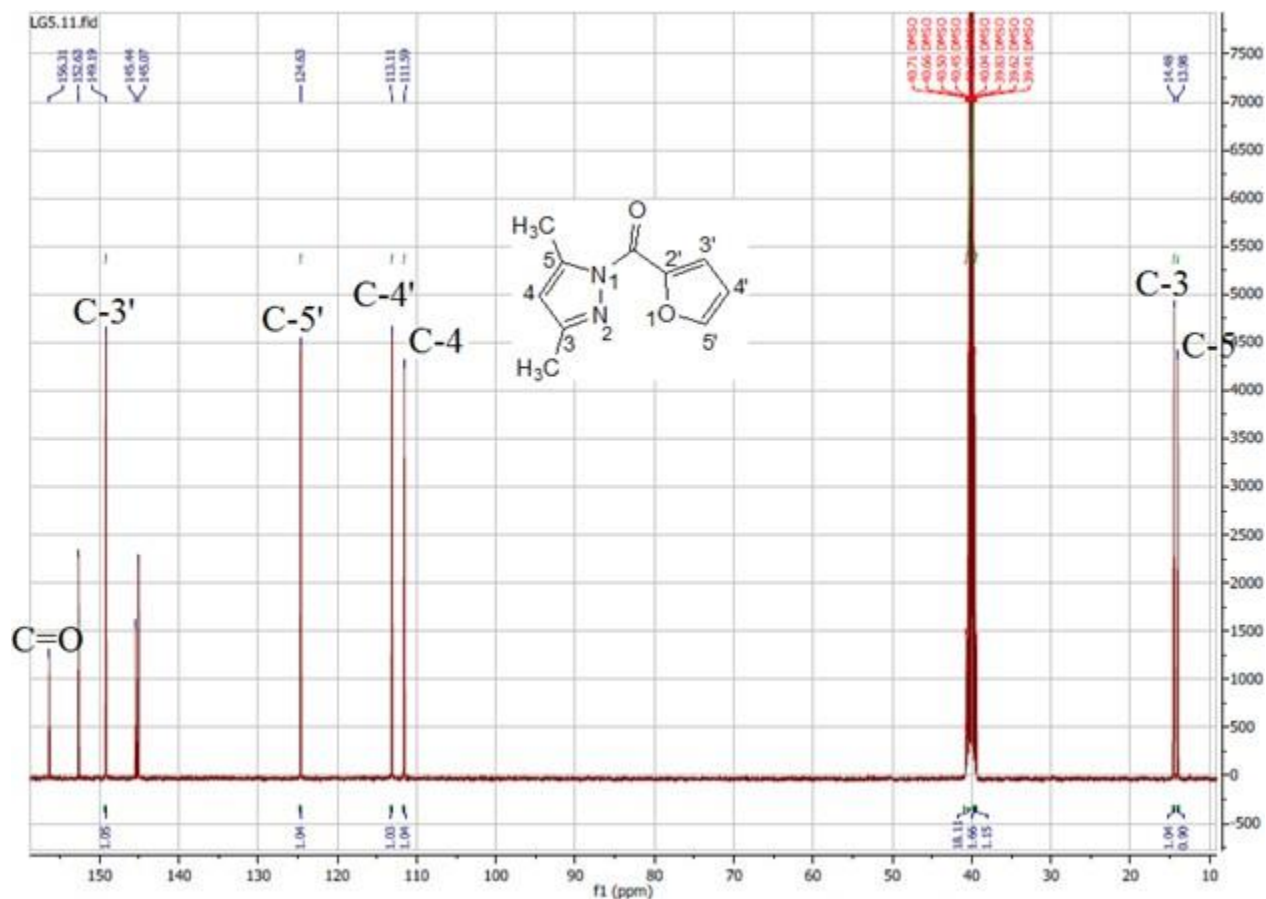


Figure .6. Spectre RMN ^{13}C de composé synthétisé (250 MHz, DMSO-d6).

I.5. Interprétation des résultats de l'activité antibactérienne

L'activité antibactérienne de composé synthétisé a été évaluée par la méthode de diffusion en milieu gélosé, en mesurant les diamètres des zones d'inhibition de la croissance microbienne.

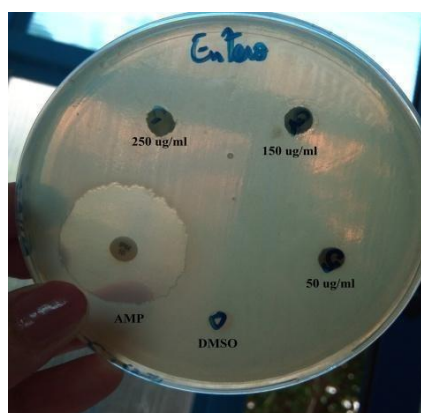


Figure .7. Zones d'inhibition de composé synthétisé sur *Escherichia coli*.

L'activité antimicrobienne obtenue par la mesure des diamètres des zones d'inhibition de la croissance microbienne autour des disques, est représentée dans le **Tableau.4** ci-après.

Tableau .4. Activité antibactérienne de composé (3,5-Diméthyl-pyrazol-1- yl)-furan-2-yl-méthanone.

Produit	Composé synthétisé			
	50 µg/ml	150 µg/ml	250 µg/ml	APM µg/disc
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	28

AMP: Ampicillin

(-) : Néant

Selon les résultats mentionnés dans le tableau nous n'avons confirmé aucune résistance et aucune zone d'inhibition au niveau de composé synthétisé ne contre la souche microbienne *Escherichia coli* avec des différentes concentrations. Le composé synthétisé n'inhibe pas la croissance de cette souche. A notre avis ce produit peut avoir une activité biologique contre les restes de souches mais, malheureusement on n'a pas les moyens dans notre laboratoire pour les tester sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. Ces résultats montrent ainsi que l'activité antibactérienne varie d'un composé à un autre et d'un germe à l'autre.

Conclusion

Les hétérocycles de la famille pyrazole ont été synthétisés par la méthode de cyclocondensation d'un dérivé hydrazine par la méthode de Knorr cette méthode constitue une stratégie facile à mise en œuvre et donne de bons résultats. Elle consiste à faire réagir l'acétyl acétone avec le dérivé de Furan-2-carboxylique acide hydrazide pour former le (3, 5-Diméthyl-pyrazol-1-yl)-furan-2-yl-méthanone) la réaction réalisée dans l'éthanol comme solvant et en présence des gouttes de l'acide acétique comme catalyseur permettant la réalisation du cyclocondensation. La réaction nécessite un chauffage à reflux pendant une durée comprise entre 2 à 4h.

La méthode de cette synthèse décrite plus haut est simple pour être appliquée à la préparation des quantités importantes de composés organiques. La facilité des protocoles expérimentaux, le faible coût des composés de départ ainsi que les rendements élevés font que des quantités importantes de produits peuvent être préparées avec de bonne pureté.

Conclusion
Générale

Conclusion générale

Le contenu de ce travail s'articule autour de trois chapitres suivants :

Le premier chapitre présente une étude bibliographique sur les hétérocycles et les pyrazoles. Il présente l'importance de ces composés de points de vue biologique et synthétique, et montre aussi les différentes méthodes de synthèse des pyrazoles.

Le deuxième chapitre est consacré aux méthodes qui servent à la synthèse et la caractérisation de composé désiré.

Le troisième chapitre donne les résultats et les discussions de dérivé de pyrazole synthétisé

Lors de cette synthèse, nous avons mise en évidence la réaction de Knorr ou réaction de condensation et cyclisation intramoléculaire. En effet cette méthode permet d'obtenir un produit de bonne pureté avec des rendements très élevé.

Notre étude réalisée a mise en évidence les points suivants :

Le dérivé de pyrazole préparé par réaction de Knorr est obtenu avec un rendement très satisfaisant et avec pureté très importante.

Les pyrazoles sont considéré comme meilleurs composés possédants un large éventail des activités biologiques en tant qu'antidépresseur, contre le rhumatisme articulaire, antibactérienne, anticonvulsant et leur utilisation comme herbicides et fongicides.

La détermination de la structure de composé synthétisé par les différentes méthodes de caractérisation (IR, RMN, UV-visible) montre la présence de quelques signaux caractéristiques confirmant l'obtention de composé pyrazolique.

Le composé synthétisé sera appliqués plus tard dans des travaux concernant l'activité biologique.

Résumé

Les pyrazoles sont des systèmes hétérocycliques qui rentrent dans la structure d'une large variété de produits naturels. Leur importance est liée à leurs propriétés pharmacologiques et leur efficacité thérapeutique dans des affections variées. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un dérivé de pyrazole à base de furane 2-acide hydrazine.

La première partie concerne l'étude bibliographique des hétérocycles avec leurs classification et leurs diverses applications d'une part, d'autre part cette partie représente une étude scientifique des pyrazoles, en revanche le noyau pyrazole se trouve dans de nombreux composés ayant des activités biologiques différentes : antifongiques, anticancéreuse et anti microbien. Ce travail développe diverses méthodes d'accès au noyau de pyrazole d'après la littérature.

Dans la deuxième partie nous avons adapté les méthodes et les techniques expérimentales utilisés lors de la réalisation de cette recherche telle que, les méthodes spectrales qui sert d'identifier les composés synthétisés, aussi les montages et les produits utilisés.

Nous nous intéressons dans la dernière partie, par la synthèse d'un dérivé de pyrazole par l'utilisation de la réaction de Knorr qui est une condensation et cyclisation intramoléculaire. Ce produit identifié par les méthodes spectrales usuelles (FT-IR, UV, RMN ^1H et ^{13}C).

Mots clés : Hétérocycle, Pyrazole, Synthèse de Knorr, Cyclisation Intramoléculaire, Condensation, Activité Biologique.

Abstract

Pyrazoles are heterocyclic systems that used in the structure of a wide variety of natural products. Their importance is related to their pharmacological properties and their therapeutic efficacy in a variety of conditions. It is in this context that we are interested in the synthesis of a pyrazole derivative based on furan 2-acid hydrazine.

The first part concerns the bibliographic study of heterocycles with their classification and their various applications on one side, on the other hand this part represents a scientific study of pyrazoles, but the pyrazole nucleus is found in many compounds with biological activities. Different: anti-fungal, anti-cancer and anti-microbial. This work developed various methods of access to the pyrazole nucleus according to the literature.

In the second part we worked the experimental methods and techniques used during the realization of this research such as the spectral methods used to identify the synthesized compounds, also the assemblies and the products used.

We are interested in the last part, by the synthesis of a pyrazole derivative by the use of the Knorr reaction which is an intramolecular condensation and cyclization. This product identified by the usual spectral methods (FT-IR, UV, H^1 and C^{13} NMR).

Key words: heterocycle, pyrazole, Knorr synthesis, intramolecular cyclization, condensation.

الملخص:

البيرازولات هي أنظمة حلقيّة غير متجانسة تتناسب مع بنية مجموعة واسعة من المنتجات الطبيعيّة. ترتبط أهميتها بخصائصها الدوائية وفعاليتها العلاجيّة في مجموعة متنوّعة من الحالات. في هذا السياق ، نحن مهتمون بتركيب مشتق البيرازول بهرا زول حمض-2-نيران

يتعلّق الجزء الأول بالدراسة البليوغرافيّة للحلقات غير المتجانسة بتصنيفها وتطبيقاتها المختلفة من جانب ، على الجانب الآخر ، يمثّل هذا الجزء دراسة علمية للبيروزول ، حيث توجد نواة البيرازول في العديد من المركبات ذات الأنشطة البيولوجية. الهخلفة وعلى وجه الخصوص مضاد للفطريات ، ومكافحة السرطان ومضادات الميكروبات. خلال هذا العمل قمنا بتطوير طرق مختلفة للوصول إلى نواة البيرازول .

في الجزء الثاني ، قمنا بتكييف الطرق والأساليب التجريبيّة المستخدمة أثناء تحقيق هذا البحث ، مثل الطرق الطيفية المستخدمة لتحديد المركبات المركبة ، وكذلك التركيبات والمواد .

أخيراً ، الجزء الثالث ، نحن مهتمون بتركيب مشتق البيرازول باستخدام تفاعل كنور أو التكتيف الجزيئي والتشكيل حلقات ضمن جزيئية من خلال عدة طرق طيفية معتادة.

الكلمات المفتاحية: الحلقيّة غير المتجانسة ، البيرازول ، توليف كنور ، الدوران داخل الجزيئات ، التكتيف .

Listes des références

- [1] M. Zaoui, Polycopie de cours, Université Kasdi Merbeh, Ouargla, **2018**.
- [2] Cours de chimie hétérocyclique : <https://studylibfr.com>.
- [3] pharmatox.free.fr>poly hétérocycles
- [4] Joule et Mill, *Chimie hétérocyclique* p 2. Jon Willy et Sons Limited. Paris, **2013**,
- [5] Joule et Mills, *Chimie hétérocyclique* p 77. Jon Willy et Sons Limited. Paris, **2013**,
- [6] Joule et Mills, *Chimie hétérocyclique* p 78. Jon Willy et Sons Limited. Paris, **2013**,
- [7] Joule et Mills, *Chimie hétérocyclique* p 181. Jon Willy et Sons Limited. Paris, **2013**,
- [8] Joule et Mills, *Chimie hétérocyclique* p 182. Jon Willy et Sons Limited. Paris, **2013**,
- [9] (a) N.-T. Ha-Duong, S. Dijols, C. Marques-Soares, C. Minoletti, P. M. Dansette, D. Mansuy, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2001**,44, 3622.
- [10] C. Lamberth, *Heterocycles*, **2007**, 71, 1467.
- [11] H. B. Schroter, D. Neumann, A. R. Katritzky, R. J. Swinbourne, *Tetrahedron*, **1966**, 22, 2895.
- [12] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Edition George Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1995, 179.
- [13] B,S, Gerstenberger ; M.R Rauckhorst, ; J,T Starr, *Organic Letters*. 11, **2009**, 2097.
- b-J, Zhu, H, Bienamy, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. c- Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, 4957
- [14] S,Oscan, Dengiz, ;M,K Deliomergle, ;E Sahin;M, Balci,, *Tetrahedron Letters*, **2011**,52 ,1425.
- [15] Y. R. Huang, J. A. Katzenellenbogen, *Organic Letters*, **2000**, 2, 2833.
- [16] F. A. Rosa, P. Machado, P. S. Vargas, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *Synlett*, **2008**, 1673.
- [17] Mikhaylichenko, S. N.; Patel, S. M.; Dalili, S; Chesnyuk, A. A.; Zaplishny, V. N.; *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 2505.

- [18] A ,Touzot , Soufyane, M.; Berber, H.; Toupet, L.; Mirand, C., *Journal of Fluorine Chemistry* , **2004**,125,1299.
- [19] R,Foster, S.; Jacobi.; Harrity, J. P. A., *Tetrahedron Letters*, **2011**,52, 1506.
- [20] Rodrigues-Santos, C. E. ; Echevarria, A., *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52,336.
- [21] A, Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Romanian Journal of Chemistry*, **2006**,51, 255.
- [22] C, K Bendeddouche . thèse de Doctorat, 2012 Université d'Oran.
- [23] B,S Murat, M,Z Valerija.; Jochim, S.;A,N Valerij; *Tetrahedron Letters*, **2011**,52, 341.
- [24] N. Monteiro, G. Balme, Réactions multicomposants et organométalliques. *Technique de l'ingénieur Développement durable*, **2010**, CHV 2220.
- [24] S. Majumder, K. R. Gipson, R. J. Staples, A. L. Odom, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 2013.
- [25] M. S. M. Ahmed, K. Kobayashi, A. Mori, *Organic Letters.*, **2005**, 7, 4487.
- [26] S. T. Heller, S. R. Natarajan, *Organic Letters*, **2006**, 8, 2675.

[27] R. E. Beveridge, D. Fernando, B. S. Gerstenberger, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 5005.

[28] R,Leblanc; J,Dickson ; T,Brown , M ,Stewart, H,N Pati, .; VanDerveer, D.; Arman, H.; Harris, J.; Pennington, W.; Holt, Jr., H. L.; Lee M., *Journal of Bioorganic Medicinal Chemistry*, **2005**, 13,6025.

[29] T Eldebss , Recent Advances on the Synthesis of Pyrazole-Containing Compounds of Potent Biological Activities and Study Their Chemical Applications, **2014**.

[30] P,Mani ,P, Mahesh P,C, Praveen , Murthy Y-l-N, Synthesis of novel 1,2,4-triazoles and their evaluation of 5-LOX inhibition and antimicrobial activity. *Der PharmaChemica* , **2015**,7(1): 116-120.

[31] E,Palma , Bruno L-O., Flavio Figueira I-O., Jo~ao D-G., Correei P-D., P,Raposo, I Santos , *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceutical*, **2007**,50: 1176–1184.

[32] C ,Fernandes ,M, Leoner , G,Lurdes ,I,C Santos ,I, Santos , A,Paulo , *Journal of Organometallic Chemistry*,**2014**, 760: 138-148.

[33] S,Hassan , *Journal of Medicinal Chemistry* , **1985**, 28 , 256.

[34] S,Hassan. 2013. Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity of Some New Pyrazoline and Pyrazole Derivative. *Molecules*, 18 : 2683-2711 ; doi : 10.3390/ molecules 18032683.

Sayed M-R. Enaminones as Building Blocks for the Synthesis of Substituted Pyrazoles with Antitumor and Antimicrobial Activities. *Molecules*, 16: 1834-1853. 2011.

- [35] M,Shridhar , Arun M-I., Peethambar S-K., Ganesh B-M., Palusa S., Kumar G.*Journal for Medicinal Chemistry,Pharmaceutical Chemistry*, **2012**, 4 (1): 43- 52.
- [36] W,Jian ,J,W Deyuhu ., He M., Linhong J., Baoan S, *Chemistry Central Journal*, **2012**, 6: 51.
- [37] N,Boussalah ,R, Touzani, F,Souna ,I, Himri , M,Bouakka , A,Hakkou , S,Said Ghalem ., S,El Kadri , *Journal of Saudi chemical society*,**2013**, 17: 17-21.
- [38] Sayed M-R. Enaminones as Building Blocks for the Synthesis of Substituted Pyrazoles with Antitumor and Antimicrobial Activities. *Molecules*,**2011**, 16: 1834-1853.
- [39] V. K. Tandon; D. B. Yadav; A. K. Chaturvedib; P. K. Shukla, *Bioorg. Med. Chemistry Letters*, **2005**, 15, 3288
- [40] T. Nagametsu; T. Fujita; K. Endo, *Journal of Chemistry Society, Perkin Trans.*, **2000**, 1, 33.
- [41] H. J. Roth; A. Liemann, <<Pharmaceutical Chemistry>>, Ed 2, Vol. 1, 1988, p.213.
- [42] A. Palomer; F. Cabre; J. Pascual; J.Campos; M. A. Trujillo; A. Entrena; M. A. Callo; L. Garcia; D. Mauleon; A. Espinosa, *Journal of Medecinal Chemistry.*, **2002**, 45, 1402.
- [43] D. M. Bailey; P. E. Hansen; A. G. Hlavac; E. R. Baizman; J. Pearl; A. F. Defelice; M. E. Feigenson, *Journal of Meddicinal Chemistry*, **1985**, 28, 256.
- [46] F. Lepage; B. Hubiot, *Eur. Pat, Journal of Chemical Abstrcts*, **1992**, 116, 128914.
- [47] G. A. Dutra; B. C. Hamper; D. A. Mischke; K. Moedritzer; M. D. Rogers, *Journal of Chemical Abstracts*, **1992**, 117, 69859.
- [48] M. Londershausen, *Pestic. Sci.*, **1996**, 48, 269.
- [49] M. Windholz, *The Merk Index* , 9th Ed.; Merck and Co., Rahway: New Jersey, **1976**, p.8851.
- [50] Celikel, N., Kavas, *Czech Journal of Food Sciences*, **2008**, 26. 174-181.

- [51] N.-T. Ha-Duong, S. Dijols, C. Marques-Soares, C. Minoletti, P. M. Dansette, D. Mansuy, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2001**, 44, 3622.
- [52] T. de Paulis, K. Hemstapat, Y. Chen, Y. Zang, S. Saleh, D. Alagille, R. M. Baldwin, G. D. Tamagnan, P.J. Conn. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, 49, 3332.
- [53] C. Lamberth, *Heterocycles*, **2007**, 71, 1467. 3 H. B. Schroter, D. Neumann, A. R. Katritzky, R. J. Swinbourne, *Tetrahedron*, **1966**, 22, 2895.
- [54] Knorr, *L.Ber.Dtsch. CEM.Ges.***1883**,16 , 2597-2599.