

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE
ET POPULAIRE**

Université Mohamed Seddik Ben Yahia-JIJEL



Faculté des Sciences Exactes et Informatique

Département de Chimie

MÉMOIRE

Pour l'obtention du diplôme de Master en chimie

Option : Chimie Organique

THÈME

Synthèse et caractérisation d'analogues ouverts du cromakalim portant une fonction hydrazone substituée

Présenté par

BOUHABILA Oussama

CHEBIRA Hamid

Soutenu le : 04/07/2022

Devant le jury :

M. BELGHOBSI Mabrouk Pr Université M.S.B.Jijel Président

M. BOUHEDJA Mourad M.C.B Université M.S.B.Jijel Encadreur

M^{lle}. CHIBANI Akila M.A.A Université M.S.B.Jijel Examinatrice

Année universitaire 2021-2022.

Dédicace

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, tous les mots et les lettres ne seraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect et la reconnaissance.

J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

A mes très chers parents, je souhaite que Dieu les garde

A toute ma famille

A toutes mes chères amies

A tous ceux qui me sont chers

A mon binôme Oussama qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail.

Je dédie ce modeste mémoire

Hamid

Dédicace

Avec l'aide de Dieu tout puissant et tous les gens qui m'aiment et qui m'ont soutenu j'ai pu achever ce travail que je dédie à :

Mes Parents : merci pour l'amour, la tendresse et le soutien qu'ils m'ont donnée

pendant toutes ces années. Grâce à eux je suis arrivée à devenir ce que je suis maintenant,

qu'ils Trouvent dans cette thèse un témoignage d'amour, de reconnaissance et de ma plus

profonde gratitude.

A mon frère Mohamed et mes sœurs Malek et Faten

A ceux qui me sont chers

Loubna, Ayoub, et Youcef

A mon chère binôme Hamid et à toute sa famille.

Oussama

Remerciements

*Avant tout, nous tenons à remercier Dieu,
Le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force
et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous adressons notre sincère remerciement et notre
gratitude à notre encadreur M. BOUHEDJA Mourad
maître de conférences au département de Chimie qui nous a
proposé le sujet de ce mémoire et nous a guidés par ses
précieus conseils et suggestions, et la confiance qu'il nous a
témoignés tout à long de ce travail.*

*Nos vifs remerciements à M. BELLGHOSI Mabrouk,
d'avoir accepté, d'assurer la présidence du jury.*

*Nous souhaitons exprimer nos sincères remerciements et
notre profonde gratitude à M^{me}. CHIBANI Akila pour
l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner et
juger ce modeste travail.*

*Enfin, on adresse nos sincères sentiments de gratitude
Et de reconnaissances à toutes les promotions de master et
À toutes les personnes qui ont participé de près ou de
loin à la réalisation de ce travail.*

Un grand merci à toutes et à tous.

Abréviations

°C	Degrés celsius
AcOH	Acide acétique glacial
AcONa	Acétate de sodium
AcOEt	Acétate d'éthyle
AC₂O	Anhydride acétique
ADC	Conjugué anticorp-médicament
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ATP	Adenosine triphosphate
Bu	Butyle
COX	Cyclooxygénase
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
Cycl Hex	Cyclohexane
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DIPEA	N, N-diisopropyléthylamine
DCM	Dichlorométhane
DMF	Diméthylformamide
DNPH	Dinitrophénylhydrazine
EtOH	Ethanol
Et₃N	Triéthylamine
EC₅₀	Concentration efficace demi-maximale
éq	Equivalent molaire
FCCP	Cyanure de carbonyle- <i>p</i> -trifluorométhoxyphénylhydrazone

FT/IR	Infrarouge à transformer de Fourier
g	Gramme
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
K_{ATP}	ATP-sensitive potassium channel
KOH	Hydroxyde de potassium
MeOH	Méthanol
mAb	Anticorps monoclonaux
MAO	Mono Amines Oxydases
MES	Acide 2-(N-morpholino)éthanosulfonique
mL	Millilitre
mmol	Millimole
NaOEt	L'éthanolate de sodium
NaOH	Carbonate de sodium
NAH	N-acylhydrazone
LASSBio	Laboratoire d'Evaluation et de Synthèse de Substances Bioactives
pH	Potentiel d'Hydrogène
PCO	Potassium channel opener
RMN-¹H	Résonance nucléaire magnétique du ¹ H
R_f	Rapport frontal
SAMP/RAMP	(S/R) -(-/+)-1-Amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine
scPTZ	Test sous-cutané au pentylènetétrazole
THF	Tétrahydrofurane
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES MATIÈRES

Dédicace.....	i
Remerciements.....	iii
Abréviations.....	iv
Liste des figures.....	x
Liste des schémas.....	xii
Liste des Tableaux.....	xiv
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
CHAPITRE I : LES HYDRAZONES SUBSTITUEES.....	3
I.1. Généralités.....	3
I.2. Propriétés physico-chimiques des hydrazones.....	5
I.2.1. Stabilité des hydrazones.....	7
I.3. Les différentes méthodes de synthèse des hydrazones.....	8
I.3.1. Condensation entre une hydrazine et un composé carbonyle.....	8
I.3.2. La réaction de Japp-Klingemann	9
I.3.3. Addition nucléophile sur un sel de diazonium	10
I.3.4. Condensation entre une semicarbazide et un composé carbonyle	10
I.3.5. Condensation entre une carbazate et un composé carbonyle.....	10
I.3.6. Condensation de l'aldéhyde salicylique avec 2-hydrazinobenzothiazole.....	11
I.3.7. Addition des hydrazines fluoroalkylées sur les phosphoallènes.....	11
I.4. Réactivité générale des hydrazones.....	12
I.4.1. Comportement électrophile.....	12
I.4.2. Comportement nucléophile.....	12
I.4.3. La tautomérie.....	13
I.4.4. Isomérisation géométrique.....	14
I.4.5. L'auto-oxydation.....	15
I.4.6. Réaction de Mannich.....	15

I.4.7. Réactions de réduction.....	16
I.4.8. Réactions d'hydrolyse.....	17
I.4.9. Cyclisation (synthèse des hétérocycles).....	17
I.4.10. Cycloadditions.....	18
CHAPITRE II : ACTIVITES BIOLOGIQUES DES HYDRAZONES.....	20
II.1. Introduction.....	20
II.2. Applications biologiques des hydrazones.....	20
II.3. Principales activités biologiques des hydrazones.....	21
II.3.1. Activité anticonvulsivante.....	21
II.3.2. Activité antioxydante	22
II.3.3. Activité antivirale.....	23
II.3.4. Activité antitumorale.....	23
II.3.5. Activité Antimicrobienne	24
II.3.6. Activité antidépressive	24
II.3.7. Activité analgésique et anti-inflammatoire.....	25
II.3.8. Activité antipaludique.....	25
II.3.9. Activité antifongique.....	26
II.3.10. Activité antihypertensive.....	26
II.3.10.1. Les benzopyranes antihypertensurs.....	27
II.3.10.2. Pharmacomodulations effectuées autour du cromakalim.....	28
CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES MOLECULE CIBLES.....	30
III.1. Stratégie de synthèse	30
III.2. Synthèse des molécules finales.....	32
III.2.1. Synthèse de l'hydrazone de la famille A.....	32
III.2.1.1. Synthèse de l'intermédiaire réactionnel a3.....	32
III.2.1.2. Synthèse de la molécule finale A1.....	36
III.2.2. Synthèse des semicarbazones de la famille B.....	37

III.2.3. Synthèse des carboéthoxyhydrazones de la famille C.....	38
III.3. Etude spectrale des molécules synthétisées.....	40
III.4. Partie expérimentale.....	44
III.4.1. Matériels.....	44
III.4.1.1. Les solvants utilisés.....	44
III.4.1.2. Chromatographie liquide sur couche mince (CCM)	44
III.4.1.3. Point de fusion.....	44
III.4.1.4. Séchage des produits.....	44
III.4.1.5. Spectroscopie infrarouge.....	45
III.4.1.6. Nomenclature.....	45
III.4.2. Modes opératoires.....	46
III.4.2.1. Synthèse des molécules cibles de la famille A.....	46
III.4.2.1.1. Synthèse des intermédiaires a1-a3.....	46
III.4.2.1.2. Synthèse de molécule finale A1.....	49
III.4.2.2. Synthèse des molécules finales B1-B9.....	50
III.4.2.3. Synthèse des molécules finales C1-C9.....	59
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	68
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	69
ANNEXE.....	75

Liste des figures

Figure 1 :	Conception des molécules cibles de type A, B et C et activité biologique des molécules des références B16, B26 et 4a.....	2
Figure 2 :	Structure générale d'une imine.....	3
Figure 3 :	Structure générale d'un hydrazone substitué.....	4
Figure 4 :	Hydrazone équivalent d'une imine.....	5
Figure 5 :	Hydrazone équivalent d'une énamine.....	6
Figure 6 :	Propriétés électroniques des hydrazones.....	6
Figure 7 :	Réactivité des <i>N,N</i> -dialkylhydrazones.....	7
Figure 8 :	Réactivité des hydrazones α,β -insaturées.....	7
Figure 9 :	Structures chimiques du SAMP et du RAMP.....	12
Figure 10 :	Isomère Syn (E) et Anti (Z)	14
Figure 11 :	Structures chimiques des FCCP et mAb-doxorubicin.....	21
Figure 12 :	Structures chimiques des acétylhydrazones et des oxamoylhydrazones.....	22
Figure 13 :	<i>N'</i> -(4-chlorobenzylidène) nicotinohydrazide.....	22
Figure 14 :	Exemple de quelques dérivés d'hydrazone thiophène chalcone.....	22
Figure 15 :	Hydrazone acyclique antivirale.....	23
Figure 16 :	Hydrazone antitumorale et leurs dérivés synthétisés.....	23
Figure 17 :	Produits synthétisés à partir de 1-[4-(2-méthoxybenzyl)-6-aryl pyridazin-3(2H)-ylidène] hydrazines et diacétyl.....	24
Figure 18 :	Structure de 2-chlorophenylsemicarbazones.....	24
Figure 19 :	Structures chimiques des composés H ₂ LASSBio-466 et H ₂ LASSBio-1064.	25
Figure 20 :	Les dérivés <i>N</i> 1-arylidène- <i>N</i> 2-quinolyl- et <i>N</i> 2-acrydinyldiazones antipaludique.....	25
Figure 21 :	Dérivés pyrazole amide portant des groupements hydrazone.....	26
Figure 22 :	Structures chimiques du dérivé 12c et des analogues LASSBio.....	27
Figure 23 :	Structure chimique du cromakalim.....	27

Figure 24 : Pharmacomodulations effectuées sur le Cromakalim.....	28
Figure 25 : Pharmacomodulations effectuées sur les analogues hybrides du Cromakalim.....	29
Figure 26 : Numérotation du noyau 2H-1-benzopyrane.....	30
Figure 27 : Conception des molécules cibles de type A, B et C.....	30
Figure 28 : Spectre infra-rouge de la molécule A1.....	41
Figure 29 : Spectre infra-rouge de la molécule B4.....	42
Figure 30 : Spectre infra-rouge de la molécule C4.....	43

Liste des schémas

Schéma 1 :	Les différents dérivés des imines.....	4
Schéma 2 :	Principales formes de résonance.....	8
Schéma 3 :	La formation de la double condensation.....	9
Schéma 4 :	Mécanisme de synthèse d'une hydrazone.....	9
Schéma 5 :	Synthèse de Japp-Klingemann.....	9
Schéma 6 :	Synthèse d'hydrazones par l'addition du butyllithium sur le α -diazo ester.....	10
Schéma 7 :	Méthode de synthèse de semicarbazone.....	10
Schéma 8 :	Synthèse de <i>t</i> -butyl hydrazone.....	10
Schéma 9 :	Synthèse de benzothiazol-2-ylhydrazones.....	11
Schéma 10 :	Synthèse des hydrazones <i>N</i> -fluoroalkyles β -phosphonates.....	11
Schéma 11 :	Synthèse d'amines optiquement pures.....	12
Schéma 12 :	<i>N</i> -acylation des hydrazones par l'action d'anhydrides d'acides ou de chlorures d'acyle.....	13
Schéma 13 :	Les tautomères d'arylhydrazone.....	13
Schéma 14 :	Mécanisme d'isomérisation E à Z des imines et des hydrazones.....	14
Schéma 15 :	L'auto-oxydation des hydrazones.....	15
Schéma 16 :	Réaction de Mannich avec l'amine et l'hydrazine.....	15
Schéma 17 :	La réduction de wolff-kishner.....	16
Schéma 18 :	Amination réductrice (Réduction avec NaBH ₃ CN)	16
Schéma 19 :	Hydrolyse de l'hydrazone.....	17
Schéma 20 :	Préparation de dérivé de thienotriazolopyrimidinones.....	17
Schéma 21 :	Synthèse de pyrazole.....	18
Schéma 22 :	Synthèse de Fischer indole.....	18
Schéma 23 :	Cycloaddition [2+2]	19
Schéma 24 :	Réaction d'hétéro-Diels-Alder.....	19

Schéma 25 :	Voie générale de rétro synthèse des hydrazones A, B et C.....	31
Schéma 26 :	Voie générale de synthèse de l'intermédiaire réactionnel (a3)	32
Schéma 27 :	Mécanisme réactionnel du réarrangement de Fries (a2)	34
Schéma 28 :	Réaction générale de la condensation des hydrazines avec les aldéhydes et cétones.....	35
Schéma 29 :	Configurations Z et E des hydrazones substituées.....	35
Schéma 30 :	Mécanisme réactionnel général de la réaction de condensation pour former l'intermédiaire (a3)	36
Schéma 31 :	Voie de synthèse de la molécule finale de type hydrazone substituée (A1)	36
Schéma 32 :	Mécanisme réactionnel de formation de la hydrazone substituée de type (A1)	37
Schéma 33 :	Voie de synthèse des molécules finales de type semicarbazones (B1- B9)	37
Schéma 34 :	Synthèse des molécules finales de type carboéthoxyhydrazones (C1- C9)	38

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Structures chimiques de molécules finales obtenues par synthèse organique.....	39
--------------------	--	----

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction Générale

La prévalence de l'hypertension artérielle, témoigne du manque d'information de la population algérienne, sur les risques de ces comportements sur la santé. L'évolution très importante de cette pathologie inquiète les spécialistes et en particulier les cardiologues qui insistent sur la nécessité d'une sensibilisation permanente des populations à risque [1]. Pour cela, il est impératif de prendre en considération les risques de l'hypertension et d'encourager son traitement et suivi en Algérie [2].

De nombreux médicaments antihypertenseurs sont utilisés dans le traitement de l'hypertension. Certains agissent directement sur les hormones de l'organisme qui régulent la tension artérielle, d'autres rendent les parois des artères plus souples, d'autres encore permettent d'éliminer le surplus de sel et d'eau que contient l'organisme, d'autres enfin tendent à faire diminuer la pression dans les artères. Comme leur mode d'action est différent, ces médicaments peuvent être associés pour avoir un effet plus important [3].

La relaxation des muscles lisses vasculaires est l'une des stratégies, utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle, les activateurs des canaux K_{ATP} (PCOs) ont été proposés, selon leurs sélectivités tissulaires, comme agents antihypertenseurs, en augmentant l'activité de canaux K_{ATP} , provoquant la relaxation des vaisseaux. Le cromakalim, un PCO de la classe des benzopyranes exerce une activité antihypertensive marquée [4].

En se basant sur des précédents résultats le **B16**, **B26** et le **4a** (Figure 1), ce travail tente de développer des analogues originaux du cromakalim plus puissants et plus sélectifs de la cellule du muscle lisse vasculaire [5,6]. Dans ce cadre de recherche, nous avons entrepris la synthèse d'analogues ouverts du cromakalim portant une fonction hydrazone (**A1**), une fonction semicarbazone (**B1-B9**) ou une fonction carboéthoxyhydrazone (**C1-C9**) (Figure 1).

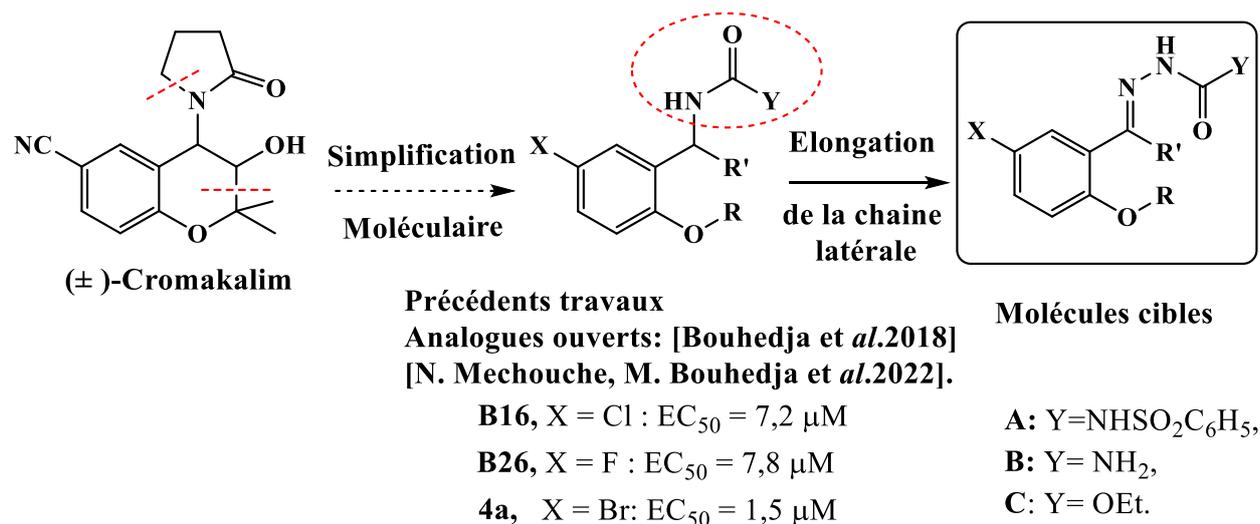


Figure 1 : Conception des molécules cibles de type **A**, **B** et **C** et activité biologique des molécules de référence **B16**, **B26** et **4a**.

Ce présent travail comprend deux parties dont la première est destinée à une étude bibliographique composée de deux chapitres :

- Le premier chapitre est porté sur la description des différentes méthodes de synthèses des hydrazones et leurs réactivités chimiques.
- Le deuxième chapitre regroupe les différentes applications et activités biologiques des hydrazones.

Les travaux personnels dont on retrouve un chapitre qui contient le travail expérimental réalisé à savoir les produits synthétisés qui sont des analogues ouverts du cromakalim portant la fonction hydrazone ou une fonction semicarbazone ou une fonction carboéthoxyhydrazone, les résultats et discussion, les modes opératoires, de ces composés synthétisés et les données spectrales propres à chaque composé. Enfin, une conclusion générale qui résume les divers résultats obtenus.

CHAPITRE I.

LES HYDRAZONES SUBSTITUEES

I. LES HYDRAZONES SUBSTITUEES

I.1. Généralités

Les imines connaissent actuellement un développement considérable en chimie thérapeutique et en chimie des polymères. Les premières synthèses de ce type de composés «imine» ont été réalisées en 1864 par Schiff [7].

Elles sont définies comme des produits de condensation des amines primaires avec les cétones ou les aldéhydes. Ce sont des composés contenant une double liaison C=N dans laquelle l'atome d'azote est attaché à un groupe aryle ou alkyle, et le groupe fonctionnel imine est un groupe fonctionnel avec la formule générale $[R_1R_2C=NR_3]$ (Figure 2) [8], dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 peuvent être des atomes d'hydrogène. Si :

- R_3 est un groupe alkyle ou aryle (et non hydrogène), la fonction imine est appelée "base de Schiff",
- R_3 est un H, la fonction imine est appelée imine non substituée [9],
- R_3 est un NHR, la fonction imine est appelée hydrazone substituée [10],
- R_3 est un OH, la fonction imine est appelée Oxime [11].

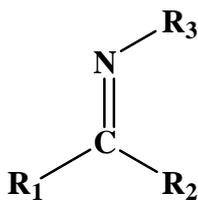


Figure 2 : Structure générale d'une imine.

Les différents dérivés des imines sont résumés dans le schéma suivant (Schéma 1) :

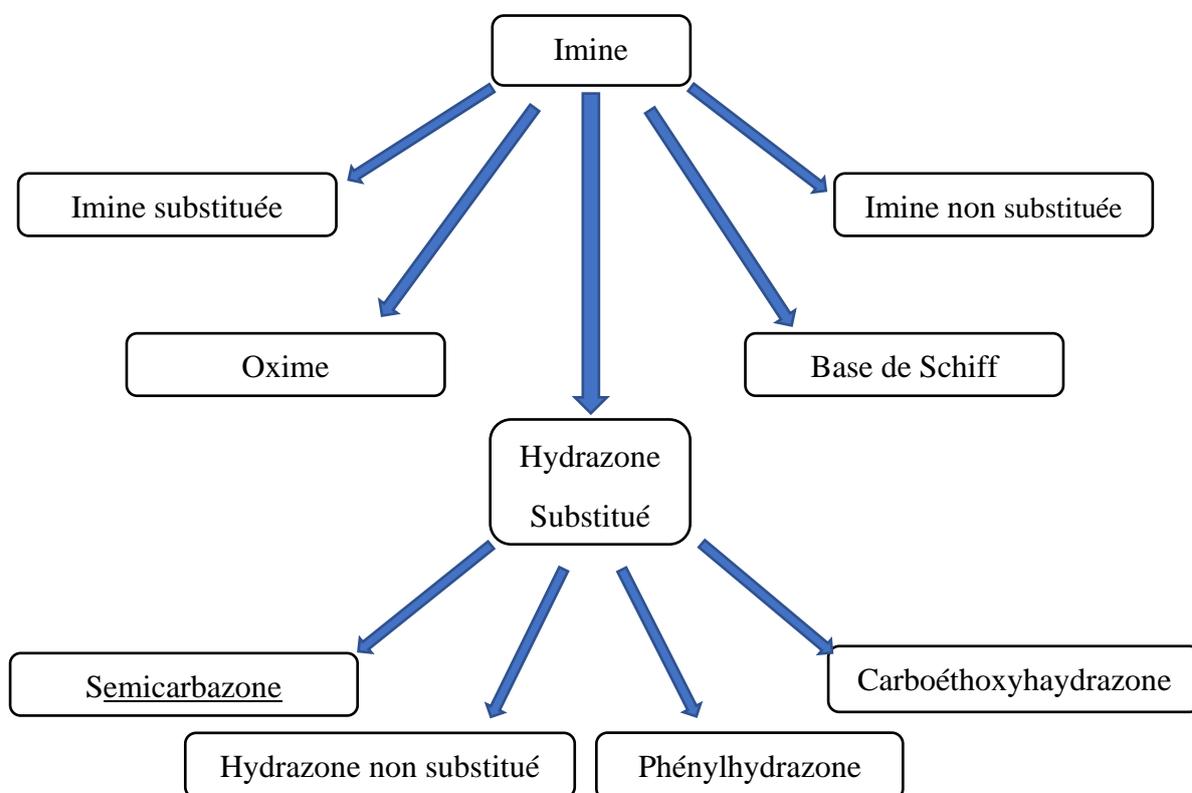


Schéma 1 : Les différents dérivés des imines [12].

Parmi les dérivés d'imine se trouvent les hydrazones qui représentent une famille de composés organiques contenant le groupement $R_1R_2C=NNHR_3$ (Figure 3) [12], généralement préparés par la condensation d'une hydrazine appropriée sur un composé contenant un groupe carbonyle (comme les aldéhydes ou les cétones). Ils sont largement présents dans la nature, dans les plantes, les micro-organismes et les organismes marins [13].

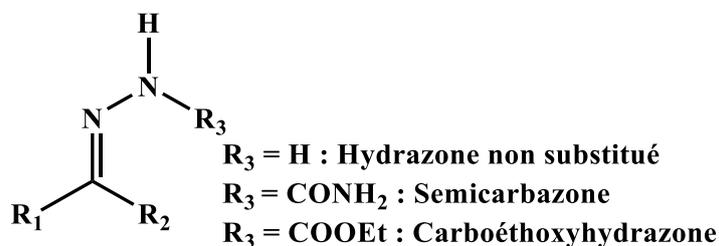


Figure 3 : Structure générale d'un hydrazone substitué [14].

Se sont des composés d'accès faciles et très utiles en synthèse organique. Elles permettent et peuvent participer à un grand nombre de réactions, notamment des réactions d'addition radicalaire, nucléophile ou électrophile. Elles ont un rôle important en synthèse hétérocyclique comme précurseurs de nombreux hétérocycles azotés (on peut citer la synthèse de Fischer-indole), mais sont également très utiles pour l'interconversion de groupes fonctionnels [15,16]. De plus, les hydrazones présentent un intérêt biologique certain puisqu'elles ont montré des activités biologiques en tant qu'antimicrobiens, anti-inflammatoires, anti-cancéreux... [17].

I.2. Propriétés physico-chimiques des hydrazones

Les hydrazones sont à la base de diverses analyses des cétones et des aldéhydes, Par exemple, la coloration avec la dinitrophénylhydrazine (DNPH, teste très connu pour identifier la fonction carbonyle), les hydrazones peuvent être assimilées à deux groupes fonctionnels :

- Des imines *N*-substituées par une amine : cette fonction leur confère un Caractère électrophile, similaire à celui d'une imine.

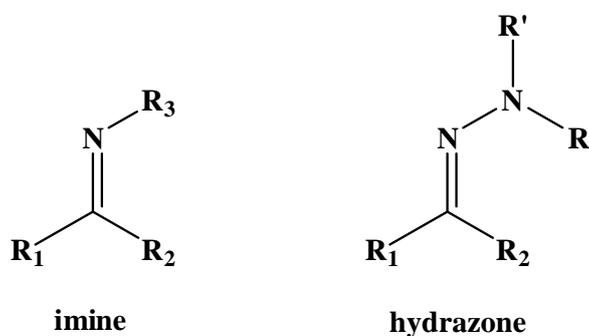


Figure 4 : Hydrazone équivalent d'une imine [18].

- Des aza-énamines, équivalents azotés des énamines, possédant un caractère nucléophile.

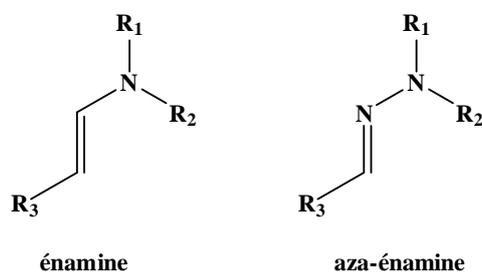


Figure 5 : Hydrazone équivalent d'une énamine [18].

Les hydrazones possèdent des propriétés ambivalentes qui confèrent à la fois un caractère électrophile et nucléophile au carbone azométhine. La double liaison C=N, fortement polarisée, engendre un caractère électrophile comparable à celui des imines. Cependant, le doublet non liant de l'atome d'azote terminal induit un caractère nucléophile par effet mésomère (renversement de polarité ou effet *umpolung* en allemand, figure 6) [15].

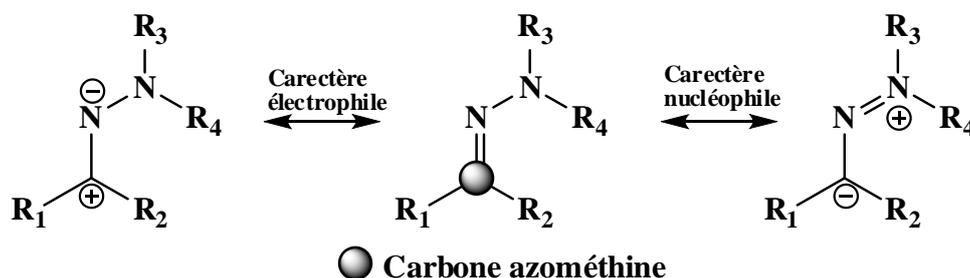


Figure 6 : Propriétés électroniques des hydrazones [15].

De plus, en tant qu'équivalents synthétiques de cétones, les hydrazones possèdent des propriétés similaires, telles que la présence de protons acides en position alpha. Ainsi, les hydrazones peuvent être impliquées dans des réactions électrophiles, nucléophiles, radicalaires, de fonctionnalisation C-H, d'hydrolyse et de réduction (accès à l'hydrazine ou à l'amine correspondante) (Figure 7) [15].

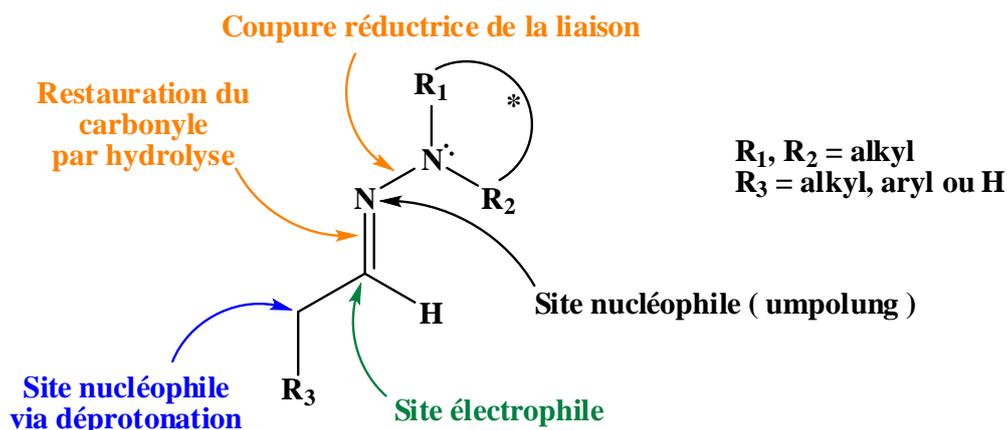


Figure 7 : Réactivité des *N,N*-dialkylhydrazones [15].

Les hydrazones α,β -insaturées détiennent les réactivités précédemment citées mais ne sont pas limitées à celles-ci. Elles peuvent participer à des réactions d'addition 1,4 d'électrophiles ainsi qu'à des réactions d'hétéro-Diels-Alder (Figure 8).

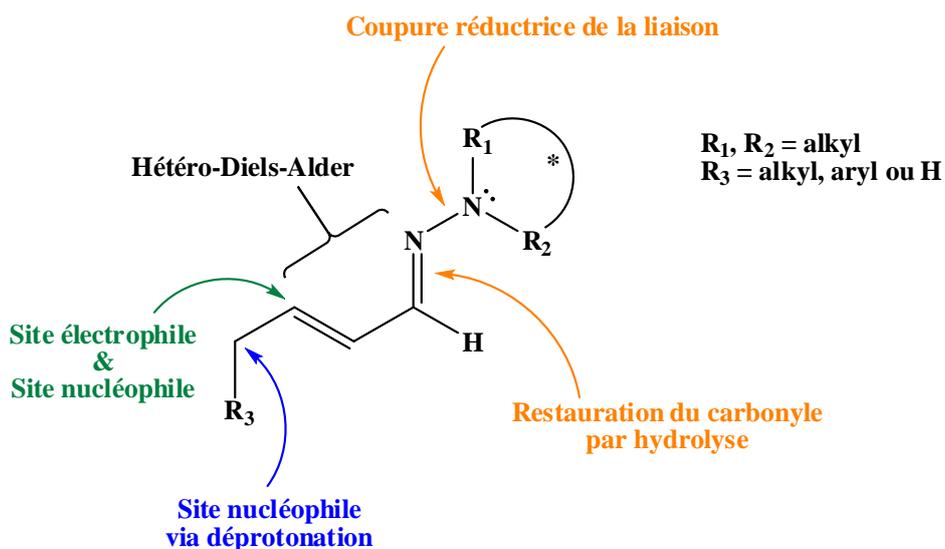


Figure 8 : Réactivité des hydrazones α,β -insaturées [15].

I.2.1. Stabilité des hydrazones

Les molécules avec des doubles liaisons carbone-azote sont essentielles à la fois en chimie et en biologie. Notre base de connaissances sur la formation et l'hydrolyse des liaisons C=N se trouve dans les travaux de Bartlett, Westheimer Rutherford [19]. Les études et analyses cinétiques approfondies de Jencks ont également influencé la compréhension des mécanismes impliqués dans la formation et l'hydrolyse des composés avec des liaisons C=N.

Les hydrazones, comme les oximes, ont une stabilité intrinsèque plus élevée que les imines, ce qui peut s'expliquer par la participation (X=O ou N-R3) à la délocalisation des électrons [20].

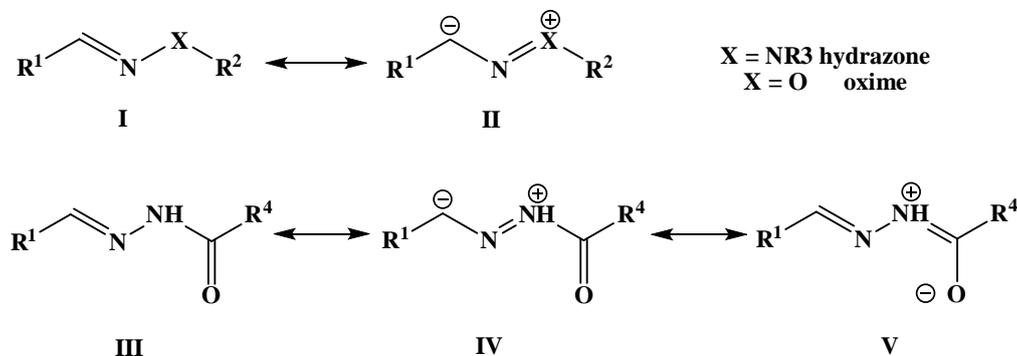


Schéma 2 : Principales formes de résonance [20].

La contribution de la forme de résonance **II** des hydrazones d'alkyle et de la forme de résonance **IV** des hydrazones d'acyle augmente la densité de charge négative sur les atomes de carbone, réduisant ainsi leur électrophilie et donc leur susceptibilité à l'hydrolyse. Par conséquent, les hydrazones sont généralement plus stables que les amines.

I.3. Les différentes méthodes de synthèse des hydrazones

I.3.1. Condensation entre une hydrazine et un composé carbonylé

La méthode la plus connue pour synthétiser une hydrazone est la condensation d'une hydrazine avec un carbonyle, aldéhyde ou cétone [21]. tant que l'hydrazine est libre (non substituées) peut subir une double condensation du composé carbonylé (Schéma 3) Mais, l'utilisation d'hydrazines *N*-mono- ou *N,N*-disubstituées permet d'éviter cette double condensation et de synthétiser facilement les hydrazones correspondantes [21], le schéma 4 illustre le mécanisme de la réaction.

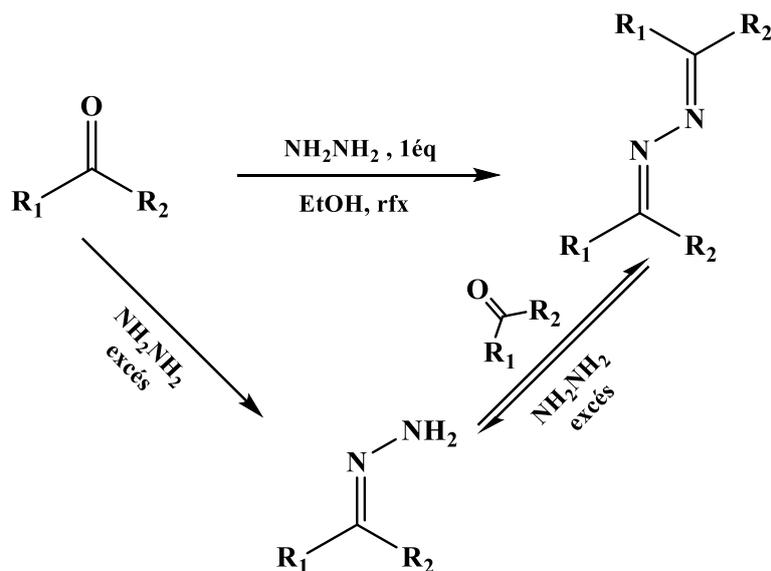


Schéma 3 : La formation de la double condensation [21].

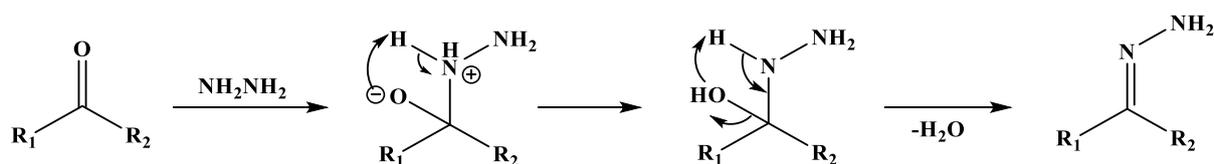


Schéma 4 : Mécanisme de synthèse d'une hydrazone [21].

I.3.2. La réaction de Japp-Klingemann

Cette deuxième méthode est particulièrement adaptée à la synthèse des α -cétohydrazones, pour lesquelles les rendements sont médiocres par la voie classique du fait de la compétition entre les deux groupes carbonyles lors de la condensation de l'hydrazine [21].

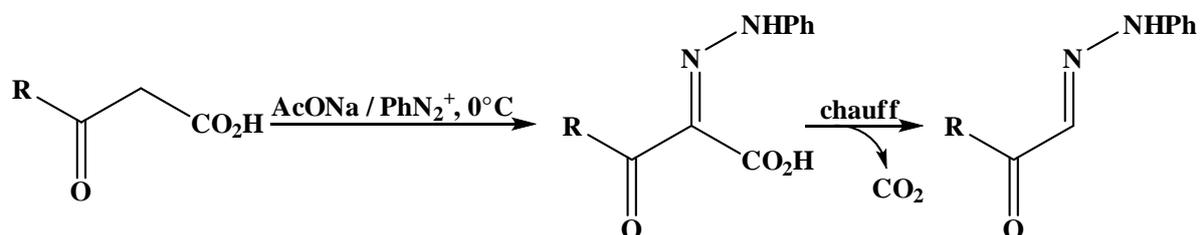


Schéma 5 : Synthèse de Japp-Klingemann [21].

I.3.3. Addition nucléophile sur un sel de diazonium

En 1973, le groupe de Takamura a décrit la réaction d'un α -diazo ester et d'une base permettant la formation d'une alkylhydrazone. Dans cet exemple, le butyllithium se comporte comme un nucléophile et s'additionne sur le diazo [21].

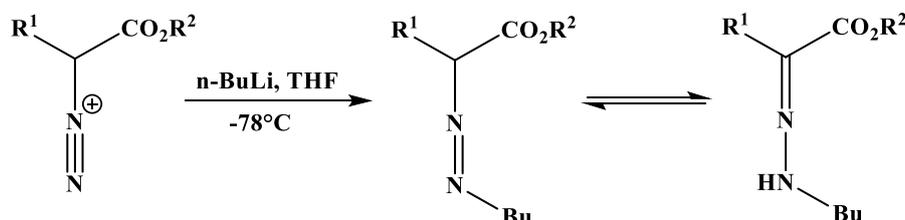


Schéma 6 : Synthèse d'hydrazones par l'addition du butyllithium sur le α -diazo ester [21].

I.3.4. Condensation entre une semicarbazide et un composé carbonylé

La méthode la plus connue pour synthétiser le semicarbazone est la réaction de condensation du semicarbazide avec un carbonyle, un aldéhyde ou une cétone en présence d'acétate de sodium. [22].

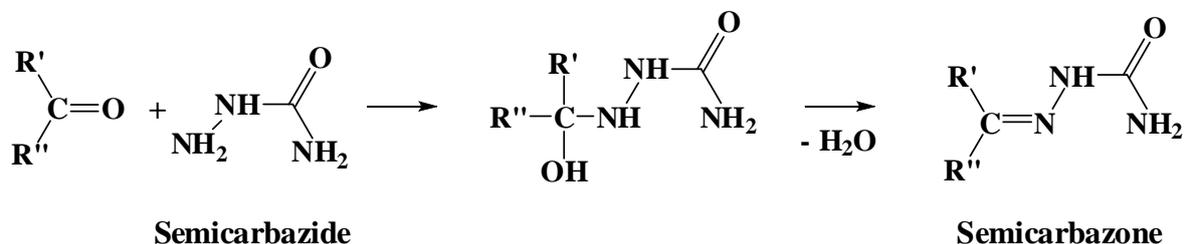


Schéma 7 : Méthode de synthèse de semicarbazone [22].

I.3.5. Condensation entre une carbamate et un composé carbonylé

Le composé était synthétisé en formant le carbamate ou semicarbazide, suivi d'une condensation sur une cétone ou un aldéhyde [23].

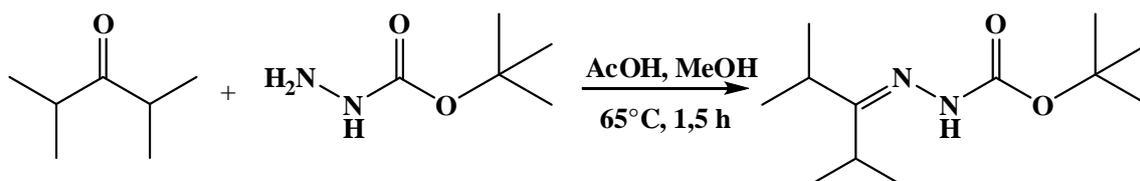


Schéma 8 : Synthèse de *t*-butyl hydrazone [23].

I.3.6. Condensation de l'aldéhyde salicylique avec le 2-hydrizinobenzothiazole

Calinescu et Coll ont préparé le benzothiazol-2-ylhydrazone conformément à la méthode de Katz [24], par la réaction de condensation de l'aldéhyde salicylique avec 2-hydrizinobenzothiazole ; en quantités équimoléculaires, dans le méthanol, à reflux pendant 3h. Le 2-hydrizinobenzothiazole a été obtenu à partir du 2-mercaptobenzothiazole avec l'hydrazine hydratée dans le méthanol sous micro-onde pendant 1 min [25] (Schéma 9).

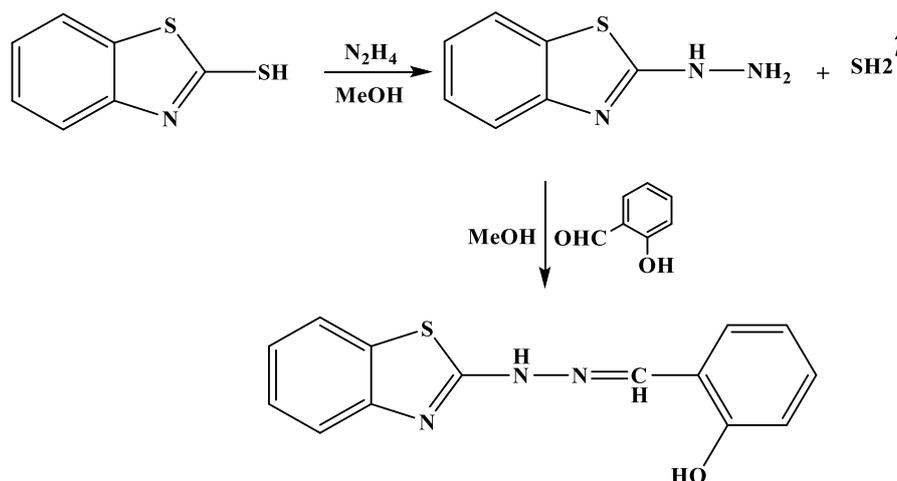
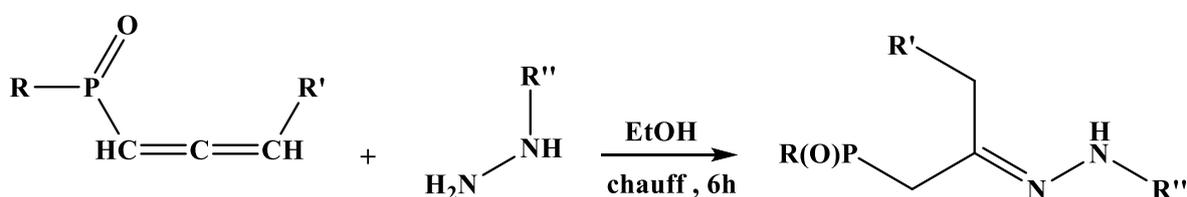


Schéma 9 : Synthèse de benzothiazol-2-ylhydrazones [24].

I.3.7. Addition des hydrazines fluoroalkylées sur les phosphoallènes

Les hydrazines fluoroalkylées s'additionnent sur les phosphoallènes pour mener à des hydrazones *N*-fluoroalkylés β -phosphonates avec de bons rendements. Les hydrazones sont obtenues en chauffant à reflux un mélange d'allène et d'hydrazone correspondante dans l'éthanol pendant 6h [26].



R = phényl, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{O}$

R' = H, Me.

R'' = CH_2CF_3 , C_6F_5

Schéma 10 : Synthèse des hydrazones *N*-fluoroalkylés β -phosphonates [26].

I.4. Réactivité générale des hydrazones

I.4.1. Comportement électrophile

La réactivité électrophile des hydrazones est la plus connue et la plus développée. Les hydrazones dérivées d'aldéhydes sont considérées comme des électrophiles importants pour la construction d'atomes de carbone stéréogènes en position α par rapport à l'atome d'azote : l'une des applications récentes les plus intéressantes concerne les hydrazones : les *N,N*-dialkylhydrazones chirales de type SAMP ((*S*)-1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine) et *R*-énantiomère RAMP, développé par Enders [27].

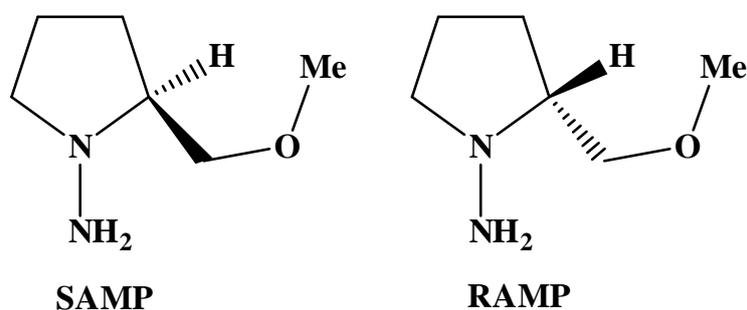


Figure 9 : Structures chimiques du SAMP et du RAMP [27].

Les hydrazones chirales, obtenues par addition de l'hydrazine SAMP sur un aldéhyde, subissent des additions stéréosélectives de divers composés organométalliques. Denmark et *al.* sont les premiers à rapporter l'utilisation des SAMP pour la synthèse d'amines optiquement pures [27].

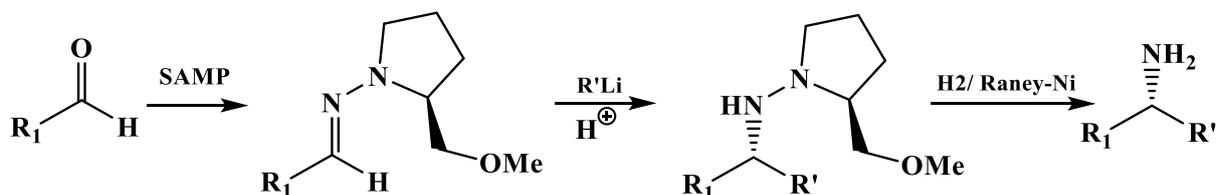


Schéma 11 : Synthèse d'amines optiquement pures [27].

I.4.2. Comportement nucléophile

Les hydrazones ont été utilisées dans diverses réactions d'additions sur des électrophiles. La nucléophilie des hydrazones *N*-monosubstituées est considérablement augmentée lorsque l'azote terminal est déprotoné. Dans des conditions basiques, ces

hydrazones attaquent facilement des sites électrophiles. Il est cependant facile de réaliser la *N*-acylation des hydrazones par l'action d'anhydrides d'acide ou de chlorures d'acyle [28].

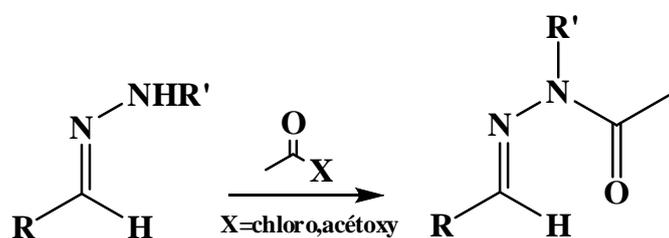


Schéma 12 : *N*-acylation des hydrazones par l'action d'anhydrides d'acides ou de chlorures d'acyle [28].

I.4.3. La tautomérie

La tautomérie azo/hydrazone a été découverte en 1884 par Zincke et Coll. L'étude a été réalisée sur un colorant orange obtenu en couplant le chlorure de benzenediazonium avec le 1-naphthol et en condensant la phénylhydrazine avec la 1,4-naphthoquinone. Les produits obtenus étaient le colorant azoïque avec R=H et l'hydrazone avec R=H (Schéma 13). A l'époque, ils ont supposé, à juste titre, qu'il y avait un équilibre entre les deux formes structurales c'est-à-dire une tautomérie [29].

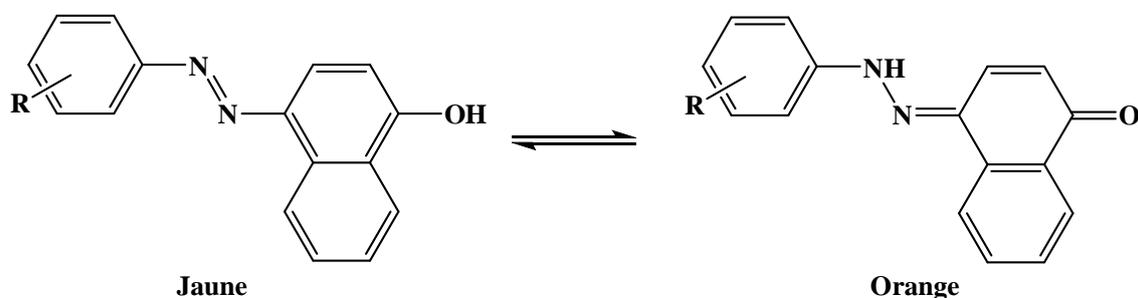


Schéma 13 : Les tautomères d'arylhydrazone [29].

Cette découverte a incité les chercheurs à investir dans l'étude du phénomène de tautomérie : azoïque/hydrazone, ce phénomène est extrêmement important pour les colorants azoïques commerciaux car les tautomères donnent des couleurs différentes, des propriétés différentes et des caractéristiques physiques de toxicité différentes. Étant donné que le pouvoir colorant d'un colorant détermine principalement sa rentabilité, les colorants azoïques commerciaux devraient exister sous la forme tautomère la plus abondante, généralement la forme hydrazone [30].

I.4.4. Isomérisation géométrique

Il existe une possibilité d'isomérisation géométrique (cis-trans), cette isomérisation du syn-anti est induite par exposition à l'irradiation. La spectroscopie RMN peut être utilisée pour différencier entre ces deux formes, cette transformation est illustrée par les structures de l'aryldiazone dans la figure 10 [31].

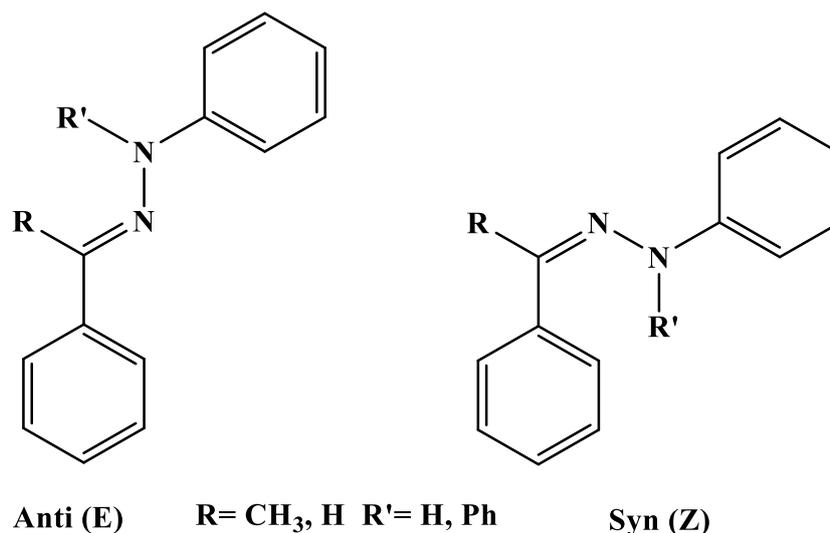


Figure 10 : Isomère Syn (Z) et Anti (E) [32].

Une facette importante de la chimie des hydrazones après une substitution appropriée, ils peuvent exister en solution sous forme d'un mélange d'isomères. L'isomérisation non catalysée autour de la double liaison C=N se traduit par deux mécanismes différents : la rotation et l'inversion (Schéma 14) [33].

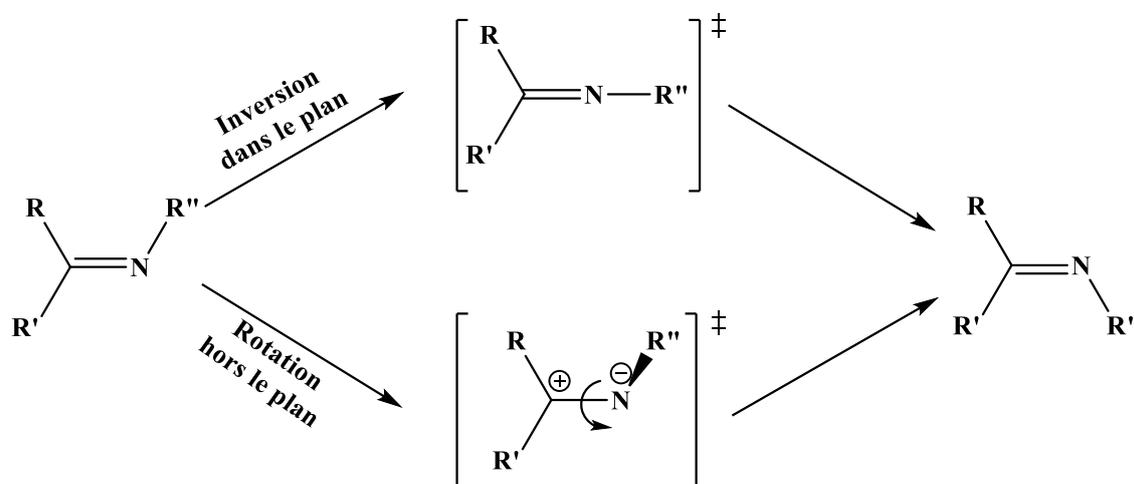


Schéma 14 : Mécanisme d'isomérisation E à Z des imines et des hydrazones [33].

I.4.5. L'auto-oxydation

La couleur jaune développée dans les solutions neutres d'hydrazones aryliques a finalement été jugée comme n'étant pas causée par la formation de tautomères azoïques, mais on pense maintenant qu'elle est due à l'auto-oxydation des hydrazones. Le processus d'auto-oxydation résulte de réactions radicalaires, soutenues par l'exposition à la lumière. En raison de leur sensibilité à l'oxygène, les hydrazones sont oxydées en peroxydes (Schéma 15) [34].

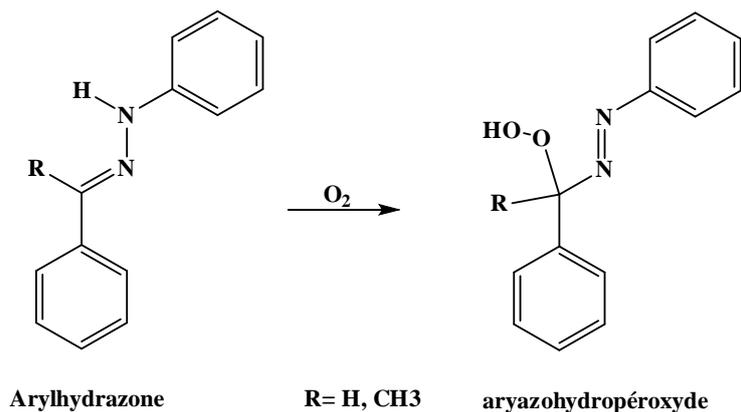


Schéma 15 : L'auto-oxydation des hydrazones [34].

I.4.6. Réaction de Mannich

La réaction de Mannich est une réaction de condensation entre un aldéhyde non ionisable, une amine primaire ou secondaire et un composé carbonyle ionisable. Dans un premier temps, un ion imminium est formé par action de l'amine sur l'aldéhyde non ionisable. Puis cet ion subit l'addition de l'énole pour donner le produit appelé base de Mannich. Après alkylation de l'azote et élimination en milieu basique, la base de Mannich peut être convertie en une cétone- α,β -éthylénique (Schéma 16) [35].

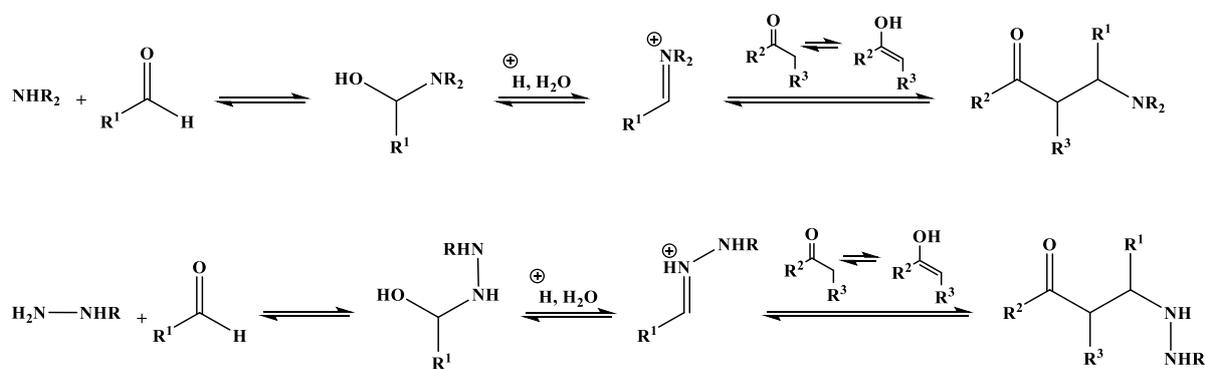


Schéma 16 : Réaction de Mannich avec l'amine et l'hydrazine [36].

I.4.7. Réactions de réduction

- Réduction de Wolff-Kishner

En chimie organique, la réduction de Wolff-Kishner permet la réduction d'un groupement carbonyle en hydrocarbure saturé en deux étapes. La condensation du groupement carbonyle avec de l'hydrazine permet la formation d'une hydrazone intermédiaire, qui est ensuite déprotonée sous l'action d'une base forte (NaOH, KOH, NaOEt...) pour conduire à l'hydrocarbure saturé attendu [35].

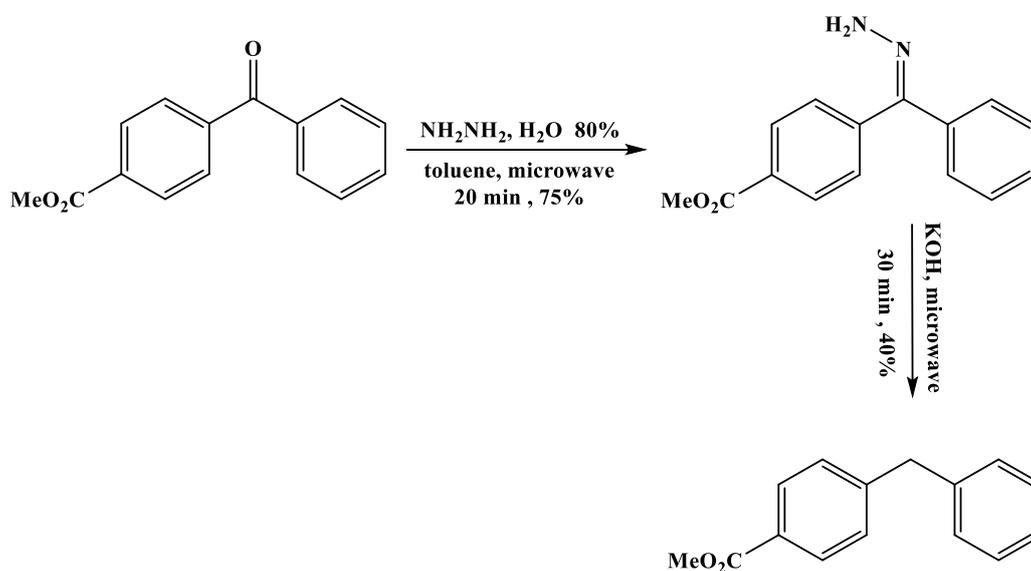


Schéma 17 : La réduction de wolff-kishner [35].

- Réduction avec NaBH₃CN

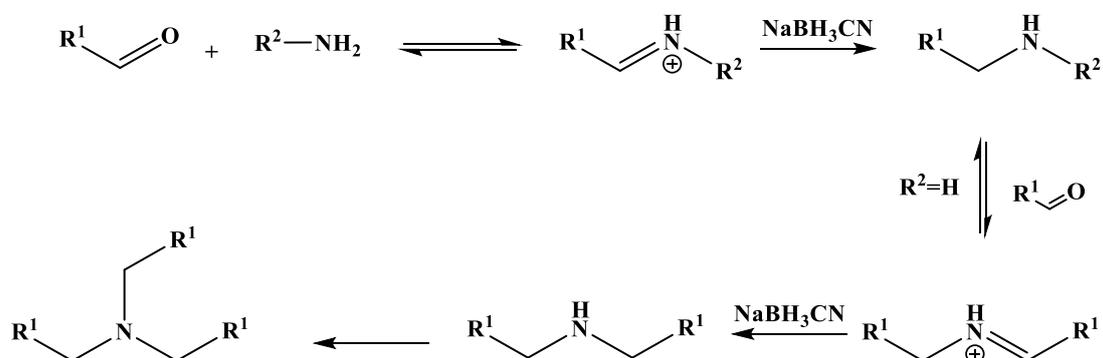


Schéma 18 : Amination réductrice (Réduction avec NaBH₃CN) [37].

I.4.8. Réactions d'hydrolyse

Les hydrazones sont sensibles à l'hydrolyse :

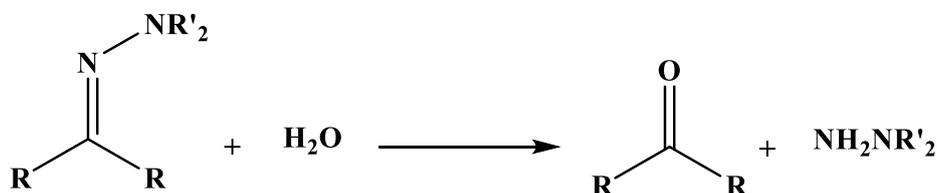


Schéma 19 : Hydrolyse de l'hydrazone [20].

Les alkylhydrazones sont 10^2 à 10^3 fois plus sensibles à l'hydrolyse que les oximes analogues [20].

I.4.9. Cyclisation (synthèse des hétérocycles)

El-Gazzar et Hassan ont utilisé les arylhydrazones pour préparer les dérivés des thiénotriazolopyrimidinones, ils ont traité ces hydrazones avec un excès de brome dans l'acide acétique (Schéma 20) [38].

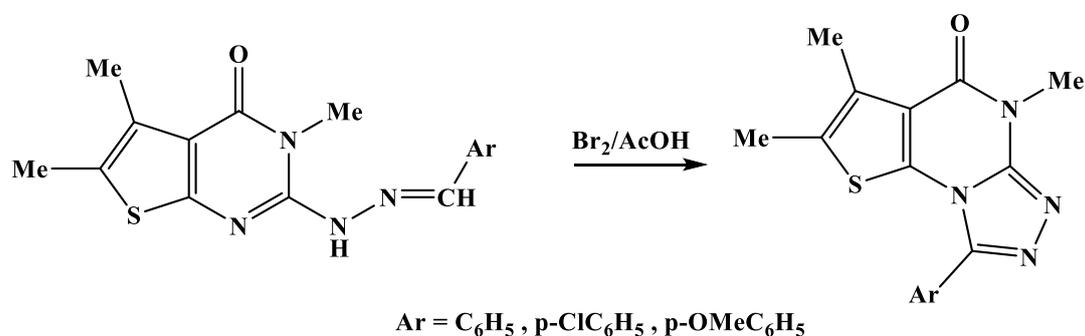


Schéma 20 : Préparation de dérivé de thiénotriazolopyrimidinones [38].

L. Zhao et M. Shi 1986 ont fait une étude sur plusieurs réactions d'addition du catalyseur DABCO à un mélange d'hydrazones avec des oléfines activées, ces réactions d'addition appelée aza-Michael ont donné les produits correspondants avec de bons rendements. Cette réaction a été réalisée dans des conditions modérées et le traitement des hydrazones intermédiaires avec HCl, mène au pyrazole correspondant. Cette découverte peut ouvrir de nouvelles voies pour la synthèse de nouveaux composés (Schéma 21) [39].

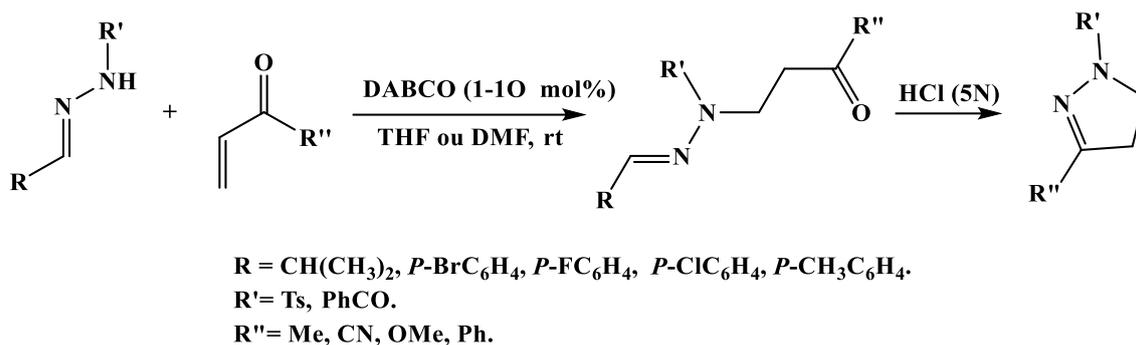


Schéma 21 : Synthèse de pyrazole [39].

La synthèse de Fischer (indole) est une réaction découverte en 1883 par Hermann Emil Fischer. La synthèse indolique de Fischer consiste à une addition de phénylhydrazine sur une cétone ou aldéhyde en milieu acide (Schéma 22) [40].

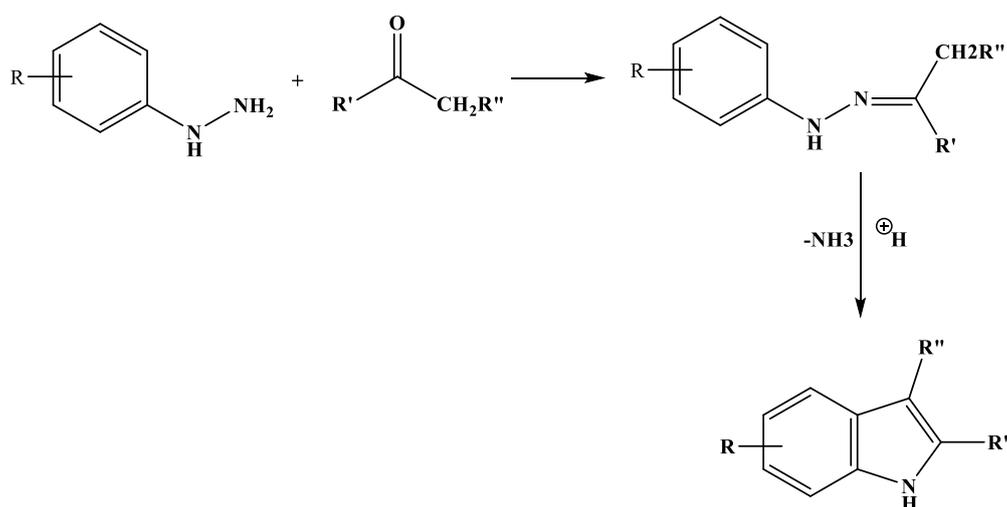


Schéma 22 : Synthèse de Fischer de l'indole [40].

I.4.10. Cycloadditions

Les hydrazones peuvent participer à des réactions de cycloaddition [15] ; par exemple, elles peuvent s'additionner sur des cétènes suivant un mode de cycloaddition [2 + 2] pour conduire à des β -lactames (Schéma 23) [41]. Les hydrazones α,β -insaturées ont été plus largement utilisées, notamment dans les réactions d'hétéro-Diels-Alder mettant en jeu des diénophiles pauvres en électrons, telles que les quinones (Schéma 24) [42].

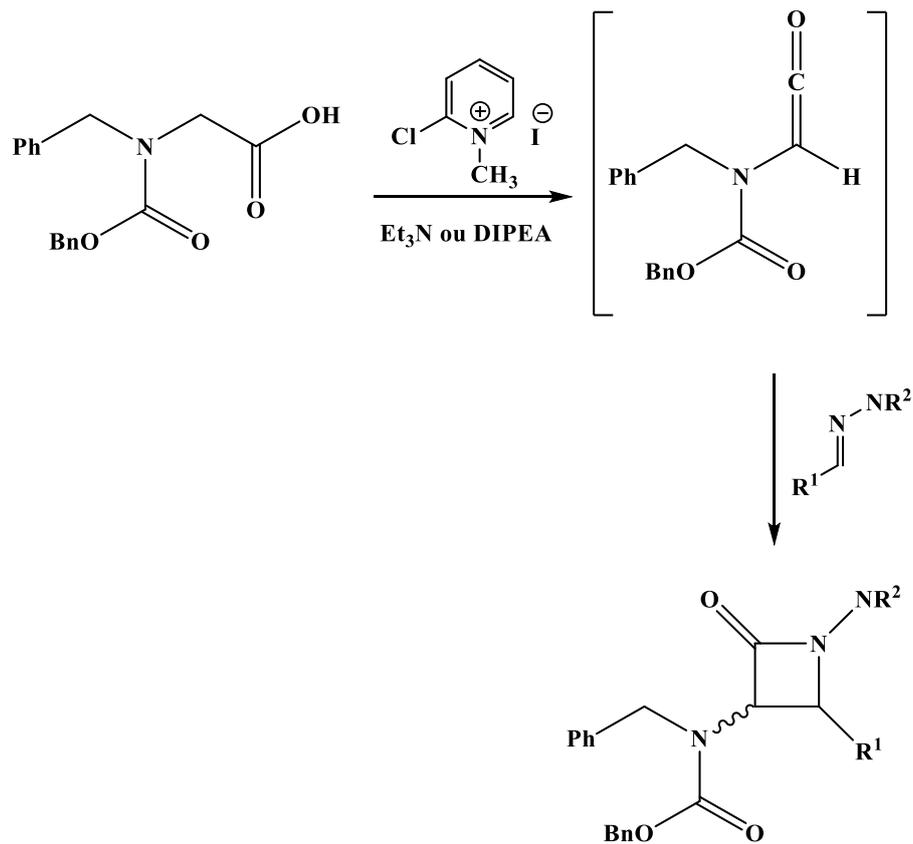


Schéma 23 : Cycloaddition [2+2] [42].

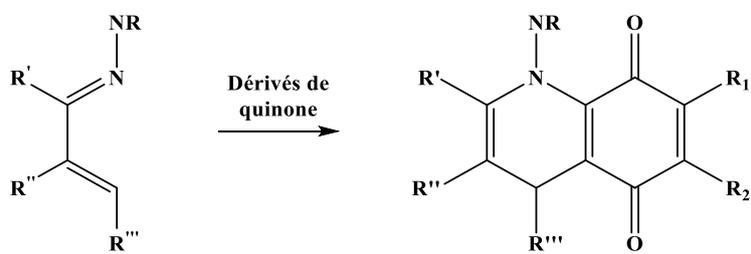


Schéma 24 : Réaction d'hétéro-Diels-Alder [42].

CHAPITRE II.

ACTIVITES BIOLOGIQUES DES HYDRAZONES

II. ACTIVITES BIOLOGIQUES DES HYDRAZONES

II.1. Introduction

Les hydrazones et leurs dérivés constituent une classe polyvalente de composés en chimie organique. Ces composés ont des propriétés biologiques intéressantes, telles que l'activité anti-inflammatoire, analgésique, anticonvulsivante, antituberculeuse, antitumorale, antivirale, antioxydante et antimicrobienne [43]. Les hydrazones sont des composés importants pour la conception de médicaments, comme ligands possibles pour les complexes de préparation, la stabilité hydrolytique accrue par rapport aux imines et la tendance à la cristallinité sont toutes des caractéristiques souhaitables des hydrazones. En raison de ces caractéristiques positives, les hydrazones métalliques, l'organocatalyse et aussi pour les synthèses de composés hétérocycliques [44]. La facilité sont à l'étude depuis longtemps, mais une grande partie de leur chimie de base reste inexplorée [45].

II.2. Applications biologiques des hydrazones

Le composé cyanure de carbonyle-*p*-trifluorométhoxyphénylhydrazone (abrégé en FCCP, Figure 11) est utilisé pour découpler la synthèse d'ATP et la réduction de l'oxygène dans la phosphorylation oxydative en biologie moléculaire. Les hydrazones sont à la base des stratégies de bioconjugaison [46,47]. Les méthodes de couplage à base d'hydrazone sont utilisées en biotechnologie médicale pour coupler des médicaments à des anticorps ciblés (voir ADC), par exemple des anticorps contre un certain type de cellule cancéreuse (Figure 11). La liaison à base d'hydrazone est stable à pH neutre (dans le sang), mais est rapidement détruite dans l'environnement acide des lysosomes de la cellule. Le médicament est ainsi libéré dans la cellule, où il exerce sa fonction (Figure 11) [48].

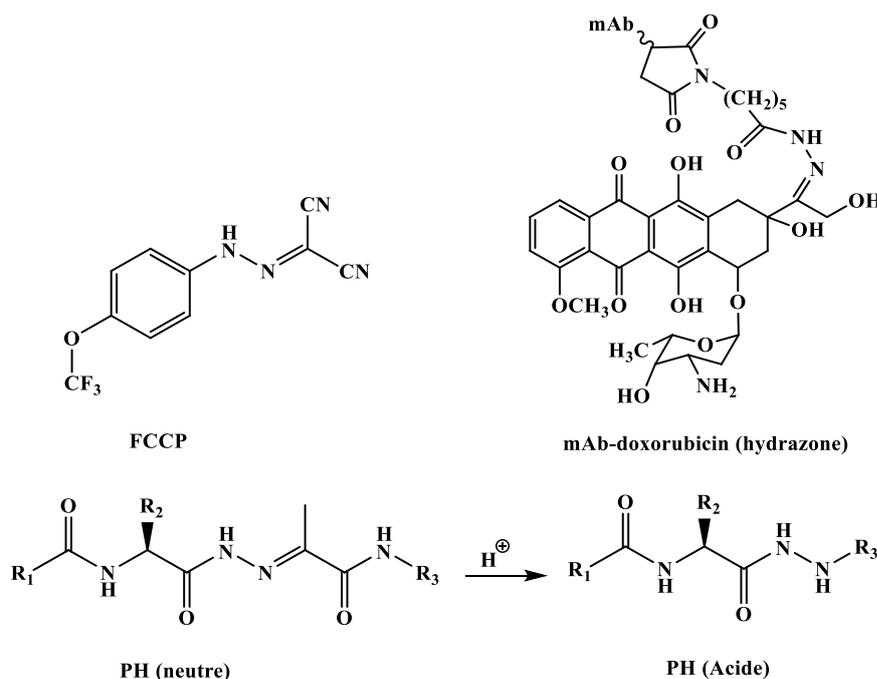


Figure 11 : Structures chimiques des FCCP et mAb-doxorubicin [46-48].

II.3. Principales activités biologiques des hydrazones

II.3.1. Activité anticonvulsivante

L'épilepsie est un trouble neurologique courant et un terme collectif donné à un groupe de syndromes qui impliquent une activité électrique spontanée, intermittente et anormale dans le cerveau. La pharmacothérapie de l'épilepsie a été archivée au cours de la dernière décennie. De plus, bien que depuis une vingtaine d'années de nouveaux médicaments antiépileptiques aient été introduits dans la pratique clinique, le test à électrochoc maximal (MES) et le test sous-cutané au pentylènetétrazole (scPTZ) sont les modèles animaux d'épilepsie les plus largement utilisés pour caractériser l'activité anticonvulsivante.

Les résultats biologiques ont révélé qu'en général, les acétylhydrazones offraient une bonne protection contre les convulsions tandis que les oxamoylhydrazones étaient significativement moins actives (Figure 12) [49].

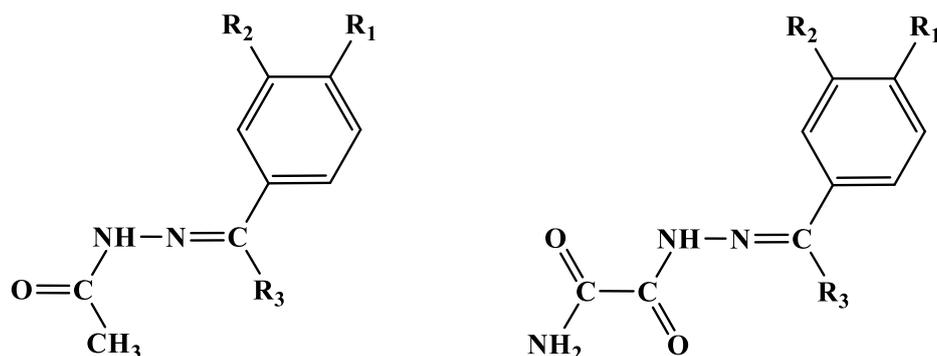


Figure 12 : Structures chimiques des acétylhydrazones et des oxamoylhydrazones [49].

De plus le composé *N'*-(4-chlorobenzylidène) nicotinohydrazide a été trouvé comme l'analogue le plus puissant avec une dose efficace égale 16.1 mg/kg (Figure 13) [17].

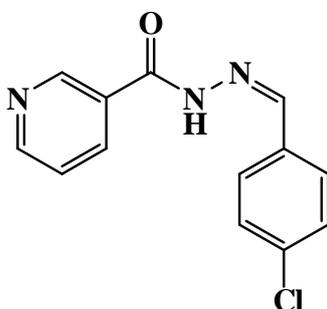


Figure 13 : *N'*-(4-chlorobenzylidène) nicotinohydrazide [17].

II.3.2. Activité antioxydante

Anjoo Kamboj et ses collègues ont synthétisé de nouveaux dérivés d'hydrazone à partir du thiophène chalcones. Ils ont pu évaluer leurs activités anti-oxydantes et ont constaté que la présence du groupe nitro et méthoxy a considérablement amélioré cette activité [17].

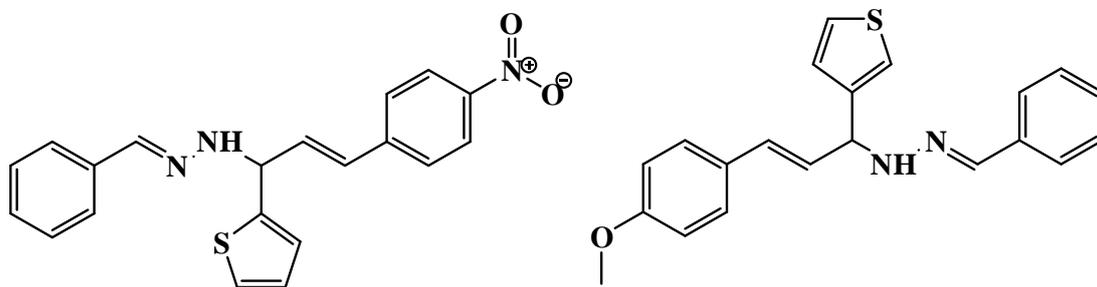


Figure 14 : Exemple de quelques dérivés d'hydrazone thiophène chalcone [17].

II.3.3. Activité antivirale

La majorité des antiviraux actuellement disponibles sont conçus pour aider à traiter le VIH, les virus de l'hépatite B et C et les virus grippaux A et B. La conception de médicaments antiviraux sûrs et efficaces est difficile parce que les virus utilisent les cellules de l'hôte pour se reproduire. Ce qui rend difficile de trouver les cellules cibles pour le médicament qui interférerait avec le virus sans nuire aussi aux cellules de l'organisme. En plus, la principale difficulté à développer des vaccins et des antiviraux est due à la variation virale. El-Sabbagh et Rady ont testé un dérivé d'hydrazone acyclique qui présentait une activité cytotoxique *in vitro* contre la lignée cellulaire d'hépatome [17].

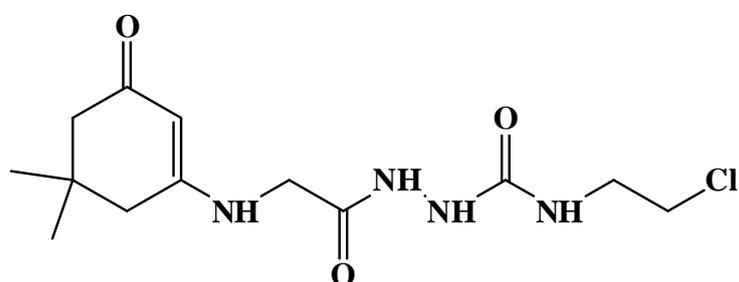


Figure 15 : Hydrazone acyclique antivirale [17].

II.3.4. Activité antitumorale

La résistance aux médicaments est un obstacle majeur au traitement du cancer, pour le surmonter, Tamer Nasr et ses collègues ont synthétisé seize coumarines portant hydrazide-Hydrazone et évalué leurs résistances contre le carcinome pancréatique résistant aux médicaments et ils ont prouvés qu'ils sont les agents anti-tumoraux les plus actifs contre le carcinome pancréatique. Ils ont conclu que pourrait être un médicament anticancéreux puissant pour surmonter la résistance aux médicaments contre le cancer [17].

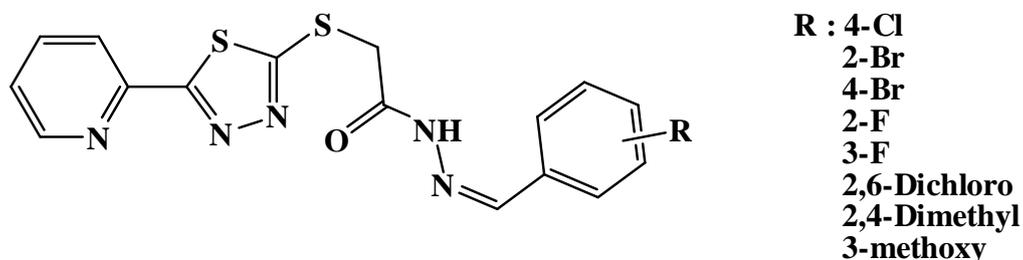


Figure 16 : Hydrazone antitumorale et leurs dérivés synthétisés [17].

II.3.5. Activité Antimicrobienne

Kandile et ses collègues ont synthétisé des hydrazones à partir de 1-[4-(2-méthoxybenzyl)-6-aryl pyridazin-3(2H)-ylidène]hydrazines et diacétyl. Les produits synthétisés ont été examinés pour évaluer leur activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* [17].

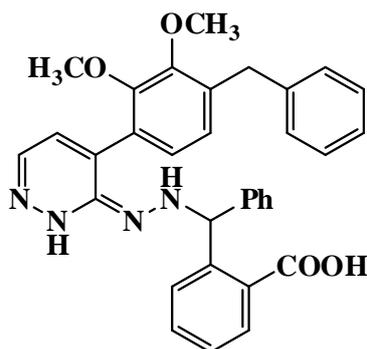


Figure 17 : produits synthétisés à partir de 1-[4-(2-méthoxybenzyl)-6-aryl pyridazin-3(2H)-ylidène]hydrazines et diacétyl [17].

II.3.6. Activité antidépressive

La dépression est l'une des psychopathologies les plus répandues dans le monde. La thérapie l'anhédonie ou la perte d'intérêt ou de plaisir dans les activités quotidiennes normales et les sentiments de tristesse repose sur des médicaments antidépresseurs classiques tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase et des médicaments qui inhibent l'absorption des catécholamines. Les dérivés de l'hydrazone jouent un rôle important en tant qu'inhibiteurs non spécifiques de la MAO « monoamines oxydases ». Pandeya et ses collègues ont synthétisé quinze dérivés d'hydrazone qui ont montré une activité anti-dépression significative à 10mg/kg [17].

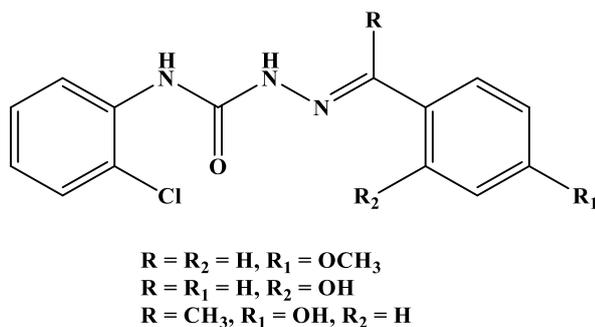


Figure 18 : Structure de 2-chlorophenylsemicarbazones [50].

II.3.7. Activité analgésique et anti-inflammatoire

L'inflammation est une réponse du système immunitaire à des blessures physiques et/ou chimiques et/ou biologiques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement utilisés dans le traitement de la douleur et de l'inflammation. Les hydrazones qui sont des inhibiteurs doubles de la cyclooxygénase (COX) sont étudiés comme analgésiques et des anti-inflammatoires par rapport aux AINS [17].

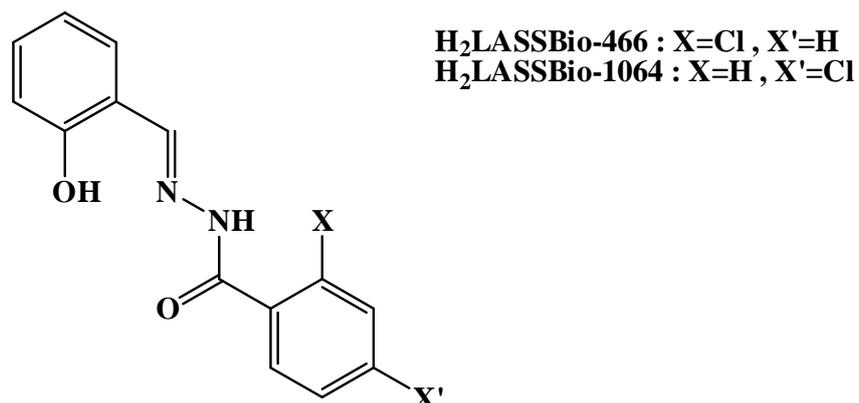


Figure 19 : Structures chimiques des composés H₂LASSBio-466 et H₂LASSBio-1064 [17].

II.3.8. Activité antipaludique

Le paludisme ou la malaria est une maladie infectieuse classée parmi les maladies parasitaires causées par les protozoaires unicellulaires. Une série de *N*₁-arylidène-*N*₂-quinolyl- et *N*₂-acrydinylhydrazones ont été synthétisées et testées pour leurs propriétés antipaludiques, rapportées par Sandra Gemma et ses collègues. Ces composés ont montré une activité antipaludique remarquable *in vitro* notamment contre des souches résistantes à la chloroquine [17].

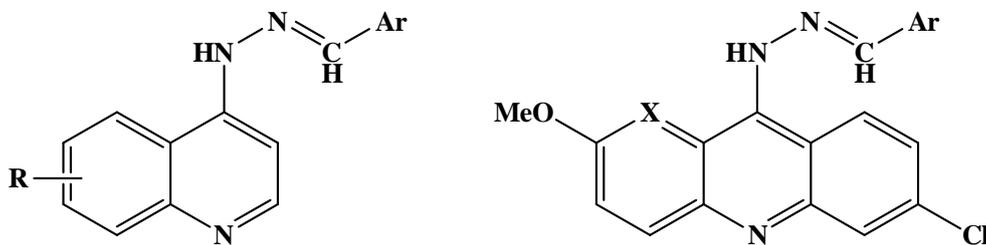


Figure 20 : Les dérivés *N*₁-arylidène-*N*₂-quinolyl- et *N*₂-acrydinylhydrazones antipaludique [17].

II.3.9. Activité antifongique

Une nouvelle série de dérivés pyrazole amide portant des groupements Hydrazone ont été synthétisés, tous les composés ont été soumis à des tests fongicides *in vitro* contre *G.zeae*, *F. oxysporum* et *C. mandshurica*. Les résultats indiquent que les composés synthétisés possédaient de bonnes activités antifongiques contre ces champignons [17].

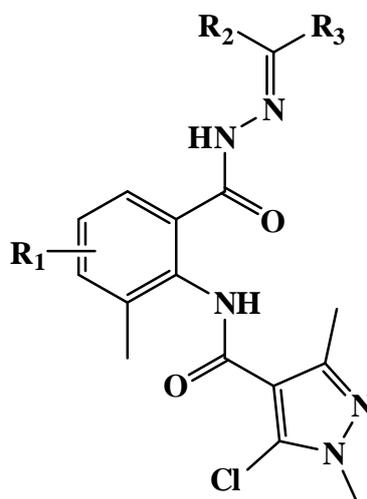


Figure 21 : Dérivés pyrazole amide portant des groupements hydrazone [17].

II.3.10. Activité antihypertensive

Les maladies cardiovasculaires sont une classe de maladies qui impliquent le cœur et les vaisseaux sanguins. Malgré les recherches approfondies, elles restent la principale cause de mortalité dans le monde. Bi et ses collègues ont rapporté que les dérivés de l'hydrazone (**12c**) avaient une activité puissante sur la taille de l'infarctus cardiaque induite par l'ischémie-reperfusion [51,52]. Plusieurs équipes de recherche du Laboratoire d'Evaluation et de Synthèse de Substances Bioactives (LASSBio) de l'université de Rio de Janeiro en Brazil, ont synthétisé des analogues de la *N*-acylhydrazone (NAH) et ont rapporté avoir des activités anti-hypertensives élevées [52-56].

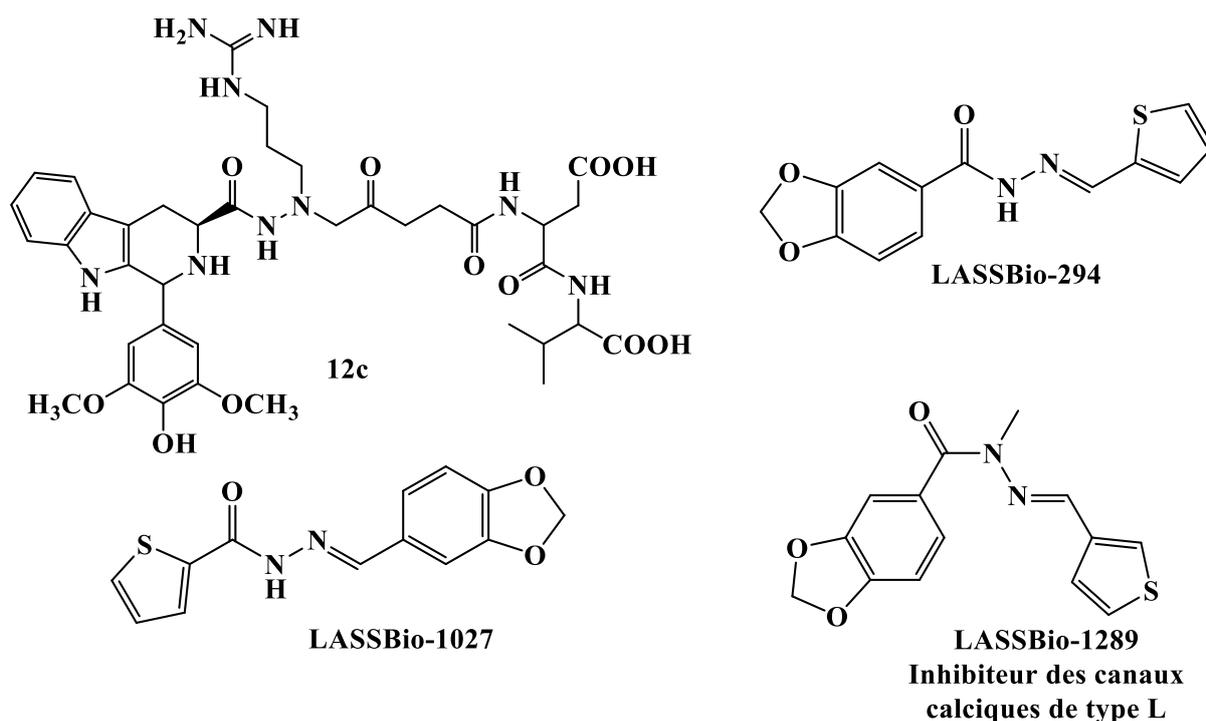


Figure 22 : Structures chimiques du dérivé **12c** et des analogues **LASSBio** [51-56].

II.3.10.1. Les benzopyranes antihypertenseurs

Le cromakalim (Figure 23) ou BRL34915 est le prototype de cette famille d'ouvreurs des canaux K_{ATP} . Le cromakalim et ses dérivés constituent le groupe d'activateurs ayant fait l'objet de la plus large investigation pharmacochimique. Le cromakalim a été largement étudié par le passé pour son action anti hypertensive. Cette molécule est également connue pour être très faiblement active en tant qu'inhibiteur de la sécrétion d'insuline, par opposition à certains PCOs tel le diazoxide. Le cromakalim contient deux carbones chiraux avec un groupement -OH (alcool) en position 3 et un groupement pyrrolidine en position 4 arrangés selon une configuration trans [57].

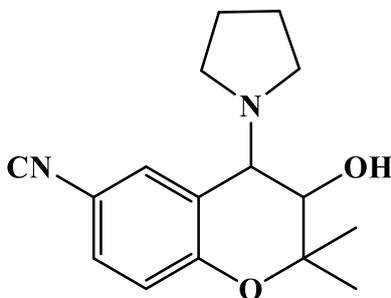


Figure 23 : Structure chimique du cromakalim [57].

En raison de problème de toxicité, en particulier au niveau rénal, le développement du cromakalim a été suspendu en faveur de l'énantiomère lévogyre, le BRL 38227 ou encore appelé levromaklim [57].

II.3.10.2. Pharmacomodulations effectuées autour du cromakalim

Plusieurs analogues du cromakalim ont été synthétisés, récemment, deux grandes séries de composés reliés structurellement au cromakalim et ses dérivés ont été synthétisés en ajoutant une fonction hybride comme la sulfonylurée, ou le carbamate, en position 4 du cycle benzopyranique (Figure 24). Deux type de molécules ont montrés un très bon effet vasodilatateur sur l'aorte de rat précontracté par le KCl 30 mM [58-61].

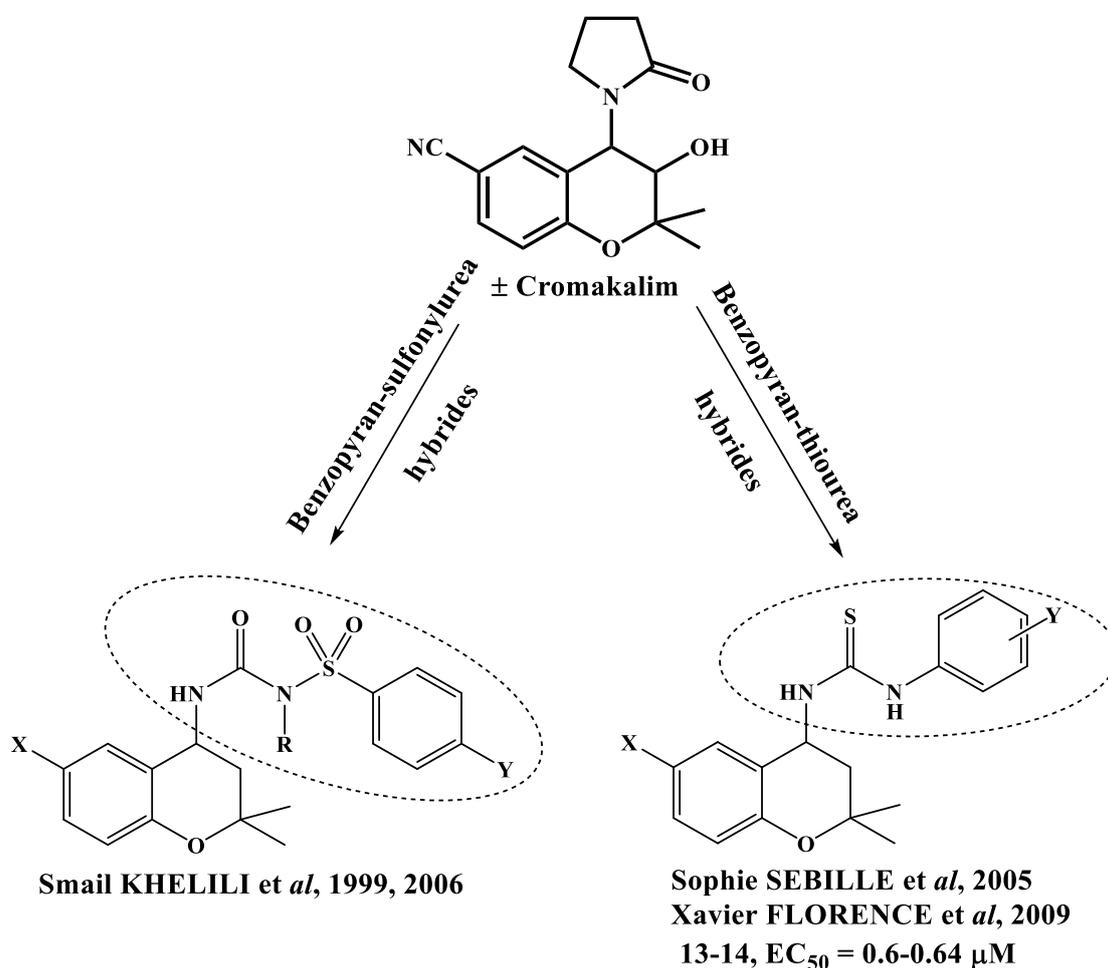


Figure 24 : Pharmacomodulations effectuées sur le Cromakalim [58-61].

D'autres analogues acycliques ont été synthétisés (familles I, II et III, Figure 25) et évalués sur les anneaux d'aortes de rat, présentent en effet des activités vasodilatatrices importantes, sachant que EC_{50} (**B16**) = 7,18 μ M et EC_{50} (**4a**) = 1,5 μ M [5-6].

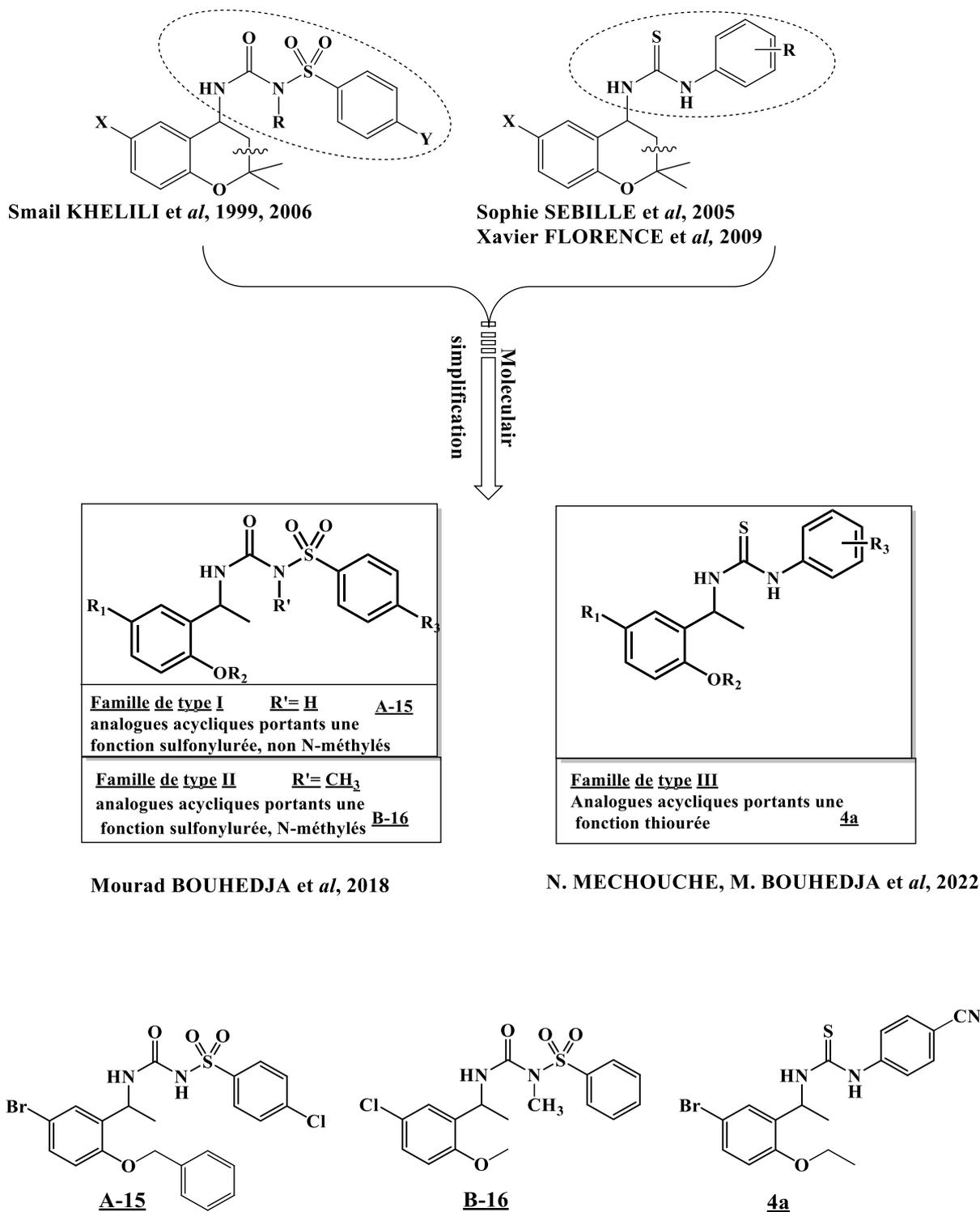


Figure 25 : Pharmacomodulations effectuées sur les analogues hybrides du Cromakalim [5-6].

CHAPITRE III.

SYNTHESE DES MOLECULES CIBLES

III. SYNTHÈSE DES MOLECULES CIBLES

III.1. Stratégie de synthèse

Nous devons noter au préalable que la numérotation du noyau 2H-1-benzopyrane se fait comme suit (Figure 26).

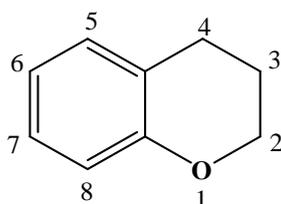


Figure 26 : Numérotation du noyau 2H-1-benzopyrane.

Rappelons que notre but dans ce travail est de synthétiser des molécules dérivées de l'hétérocycle 2H-1-benzopyrane avec un squelette ouvert comportant une fonction hydrazone substituée. C'est un concept classique très utilisé en chimie médicinale et qui s'appelle la simplification moléculaire [5,6].

Dans ce cadre nous avons proposé trois familles de composés (**A** : Hydrazone, **B** : semicarbazone, **C** : carboéthoxyhydrazone), l'obtention de nos molécules finales résulte de différentes séries de pharmacomodulations effectuées autour du cromakalim. Les structures moléculaires de ces types de composés sont illustrées par la figure 27 :

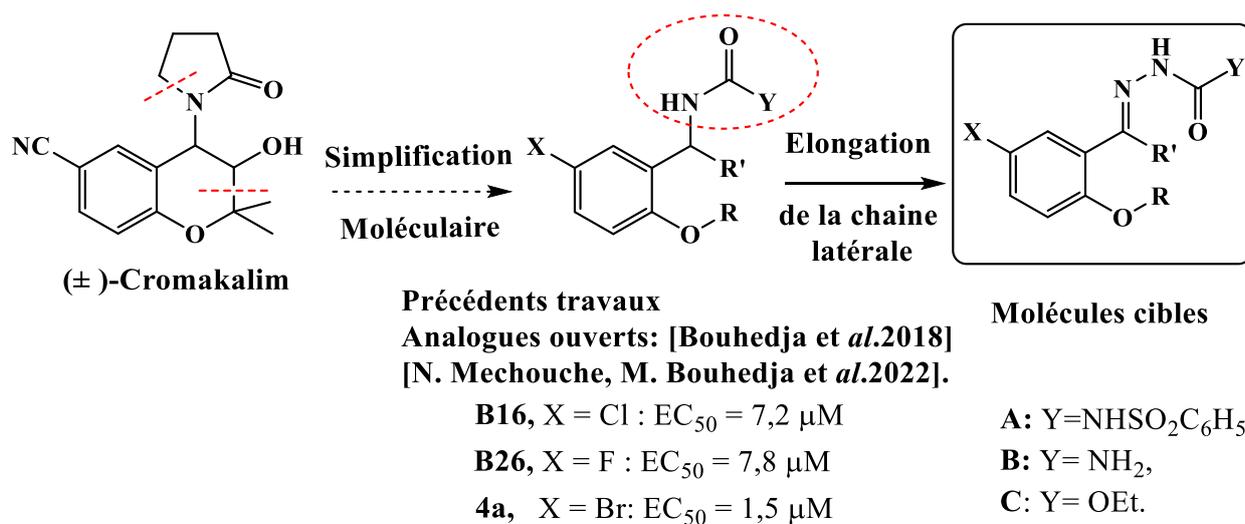


Figure 27 : Conception des molécules cibles de type A, B et C.

La voie rétrosynthétique des hydrazones substituées se représentée par le schéma 25, montre qu'il existe deux ruptures évidentes se fait au niveau de la liaison C-N de l'amide et C=N de l'imine dans la famille (A), et une seule rupture évidente se fait au niveau de la liaison C=N de l'imine dans la famille (B) et (C).

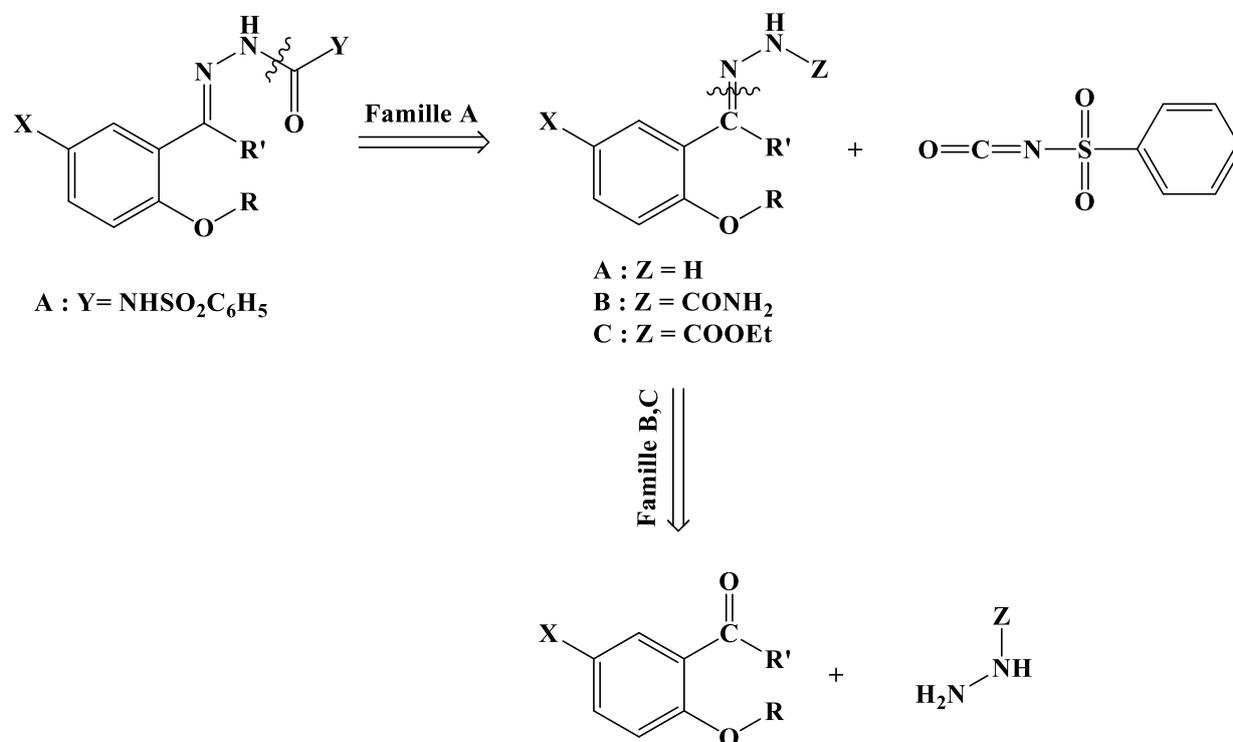


Schéma 25 : Voie générale de rétrosynthèse des hydrazones A, B et C.

Au cours de ce chapitre, nous allons décrire et commenter les différentes voies de synthèse que nous avons choisies et appliquées pour obtenir nos molécules cibles.

III.2. Synthèse des molécules finales

III.2.1. Synthèse de l'hydrazone substituée de la famille (A)

III.2.1.1. Synthèse de l'intermédiaire réactionnel (a3)

L'obtention de la molécule finale (**A1**) passe par la synthèse de l'intermédiaire clé (**a3**), l'hydrazone de la 5-fluoro-2-hydroxyacétophénone. La voie générale de synthèse peut se résumer comme suit (Schéma 26) [58] :

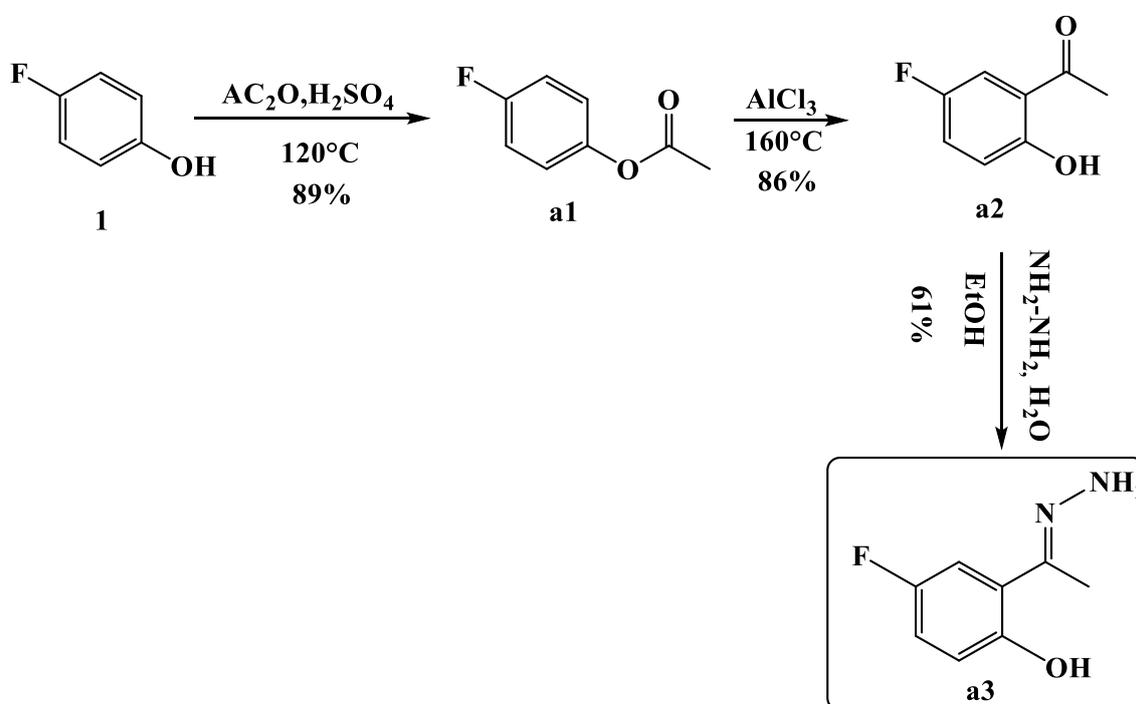


Schéma 26 : Voie générale de synthèse de l'intermédiaire réactionnel (**a3**).

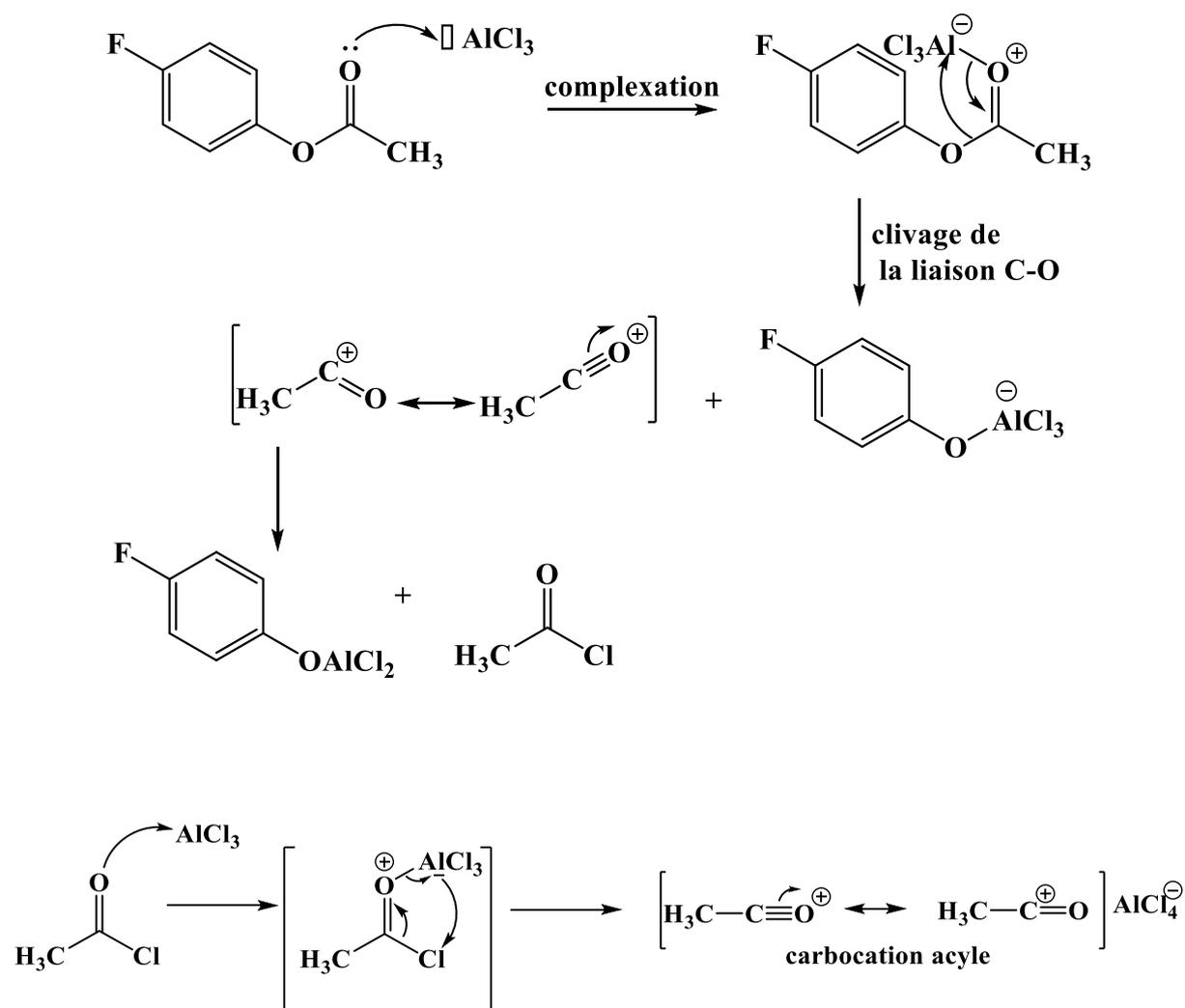
L'acétate de *p*-fluorophényle (**a1**) est obtenu par acylation du *p*-fluorophénol (**1**) en utilisant de l'anhydride acétique en milieu acide (Schéma 26). Ensuite, la réaction de Fries (ou réarrangement de Fries) permet d'atteindre, en une étape, l'acétophénone souhaité (**a2**) à partir de l'ester (**a1**) en présence de chlorure d'aluminium anhydre à $160^\circ C$ (Schéma 26).

Le réarrangement de Fries est une variante de la réaction de Friedel-Crafts. Il consiste à convertir un ester phénolique en *ortho*- ou *para*-hydroxycétone correspondante, ou en mélange des deux, par traitement au chlorure d'aluminium. Cette méthode est préférée à la

réaction de Friedel-Crafts pour la préparation des cétones phénoliques car les rendements sont généralement meilleurs. La température à laquelle se déroule la réaction est très importante. En effet, lorsqu'elle est menée à 160°C, l'isomère *ortho* est largement majoritaire. Généralement, les réactions à basses températures favorisent la formation des *para*-hydroxycétones [62]. Dans notre cas, puisque la position *para* est occupée par le fluor, le produit obtenu est le composé *ortho*-substitué.

▪ Mécanisme réactionnel supposé de la réaction

Le mécanisme réactionnel de la réaction de Fries se déroule en trois étapes successives. Il peut être schématisé comme suit (Schéma 27) :



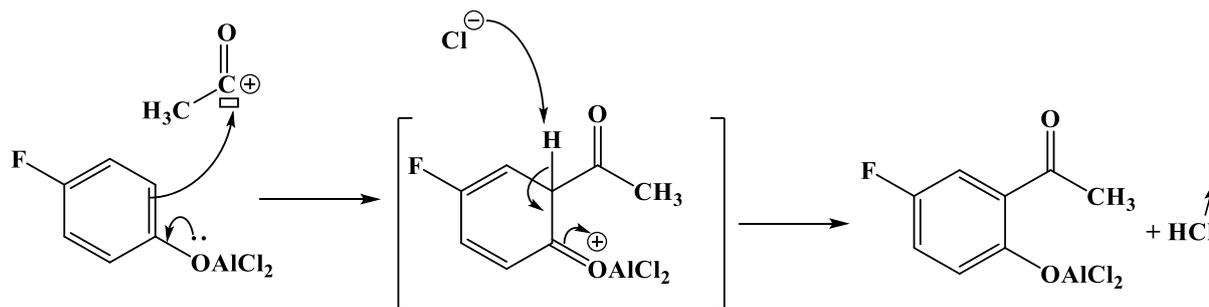


Schéma 27 : Mécanisme réactionnel du réarrangement de Fries (a2) [67].

Le chlorure d'aluminium se complexe avec l'oxygène de la liaison carbonyle et il s'ensuit le clivage de la liaison carbone-oxygène pour générer le phénolate d'aluminium et le chlorure d'acide correspondant. Ce dernier réagit avec AlCl₃ pour former un carbocation acyle stabilisé par résonance (l'espèce électrophile) qui est attaqué par le noyau aromatique. Le groupement donneur -OAlCl₂ porté par le cycle benzénique favorisé, par stabilisation de la charge positive, l'attaque en *ortho*. La perte subséquente d'un proton génère le produit de la substitution électrophile [62].

L'hydrate d'hydrazine, NH₂-NH₂.H₂O, composé toxique, est un liquide commercial communément employé, stable à température ordinaire, contrairement à l'hydrazine pure obtenue par déshydratation de l'hydrate par l'hydroxyde de potassium, et qui est un composé non commercial, explosif au contact de l'oxygène. L'hydrate d'hydrazine est une base forte qui réagit vivement avec les aldéhydes et les cétones aromatiques, sans catalyseur, pour donner une hydrazone dérivée par une réaction d'addition-élimination (condensation). La réaction avec les aldéhydes et cétones aliphatiques fournit seulement une azine suite à une double réaction (Schéma 28) [63].

Dans notre cas, puisque la réaction est effectuée à température ambiante, on obtient donc le mélange de deux produits (hydrazone et azine correspondent). Généralement, lorsque les réactions sont menées à basses températures le produit hydrazone est largement majoritaire.

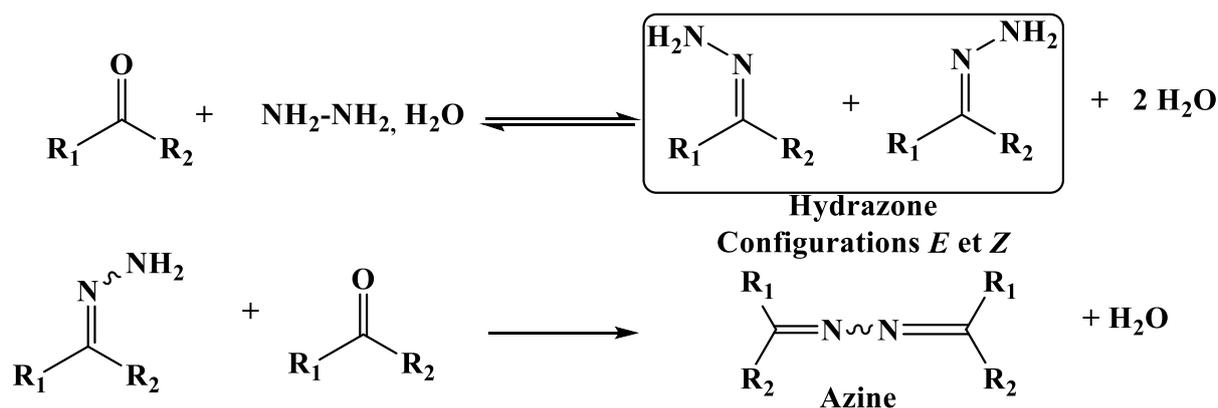


Schéma 28 : Réaction générale de la condensation des hydrazines avec les aldéhydes et cétones.

Les hydrazones substituées ou non présentent des configurations *E* (ou anti) et *Z* (ou syn) (Schéma 29).

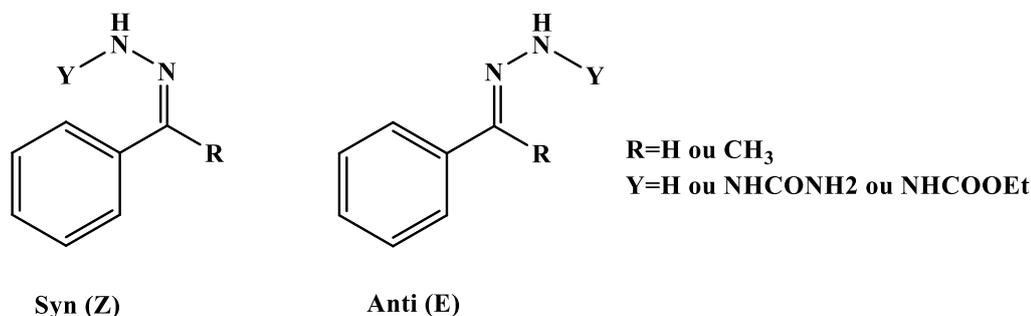


Schéma 29 : Configurations *Z* et *E* des hydrazones substituées

▪ Mécanisme général de la réaction

Le mécanisme réactionnel consiste en une condensation (addition-élimination), au cours de laquelle un doublet d'électrons du nucléophile attaque le carbone du groupe carbonyle du substrat. Après une réaction de prototropie, la conséquence est la formation d'un adduit, dérivé α -hydroxyaminé (hémiaminal instable) instable qui élimine une molécule d'eau pour former un composé dans lequel l'oxygène du composé carbonyle de départ est remplacé par un azote lié à différents groupements selon le réactif azoté utilisé (hydrazine, $R-NH-NH_2$, la semicarbazide, $NH_2-CO-NH-NH_2$ ou l'éthylcarbazate, $EtO-CO-NH-NH_2$).

L'addition est d'autant plus facile que le caractère nucléophile des réactifs azotés est élevé. C'est le cas des hydrazines. Par contre, l'élimination est dans ce cas plus difficile et la vitesse de la réaction peut être augmentée par une catalyse acide.

Inversement, les réactifs azotés, faibles nucléophiles, s'additionnent plus facilement sur les aldéhydes et cétones en présence d'un acide dont le rôle est d'activer le groupe carbonyle de ces fonctions. L'élimination d'eau est relativement facile dans ce cas. Cela montre l'importance du pH pour ces réactions [63].

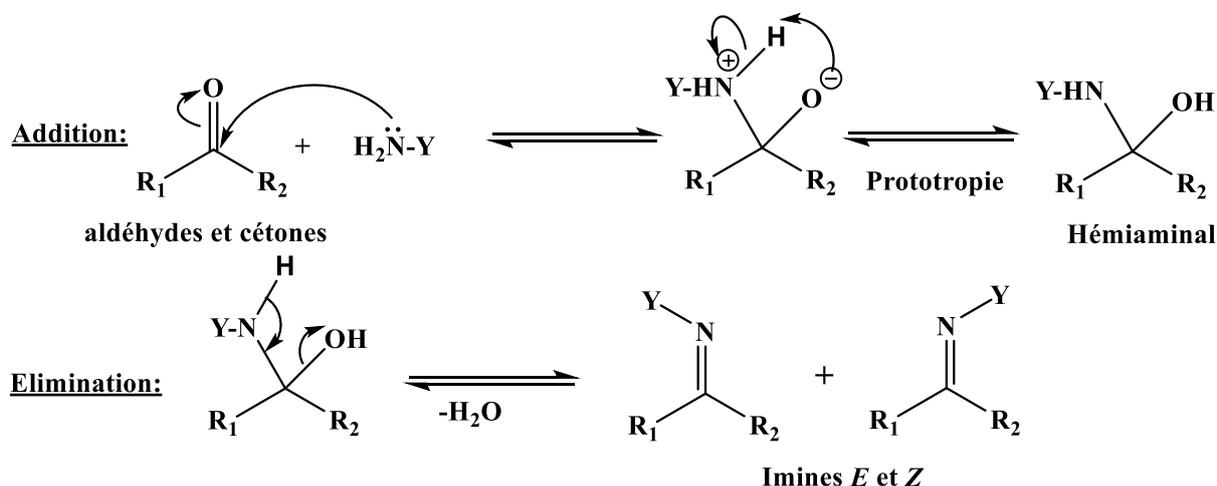


Schéma 30 : Mécanisme réactionnel général de la réaction de condensation pour former l'intermédiaire (**a3**) [63].

III.2.1.2. Synthèse de la molécule finale (**A1**)

La synthèse de l'hydrazone substituée (**A1**) représenté par le schéma 31 :

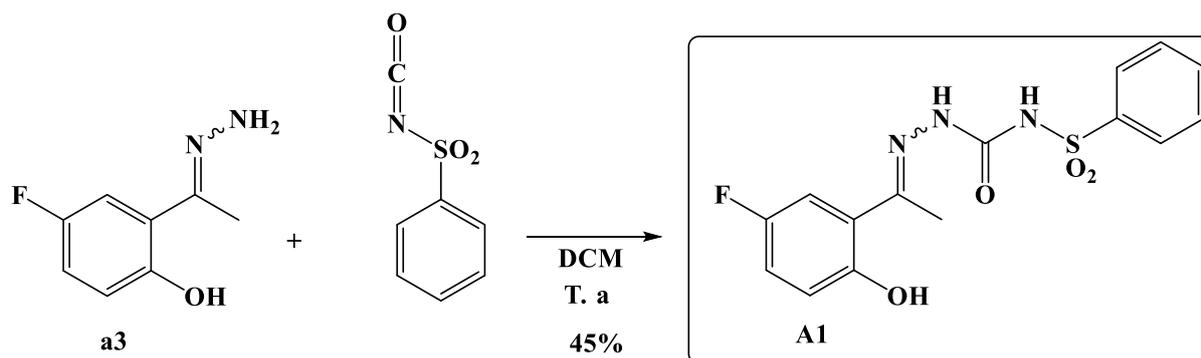


Schéma 31 : Voie de synthèse de la molécule finale de type hydrazone substituée (**A1**).

▪ Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel d'obtention de l'hydrazone finale (**A1**) se fait par action du composé (**a3**) sur l'isocyanate de benzènesulfonyle, c'est une attaque de doublet électronique

libre de l'azote de l'hydrazone non substituée (**a3**) sur le carbone de la fonction carbonyle du sulfonylisocyanate (Schéma32).

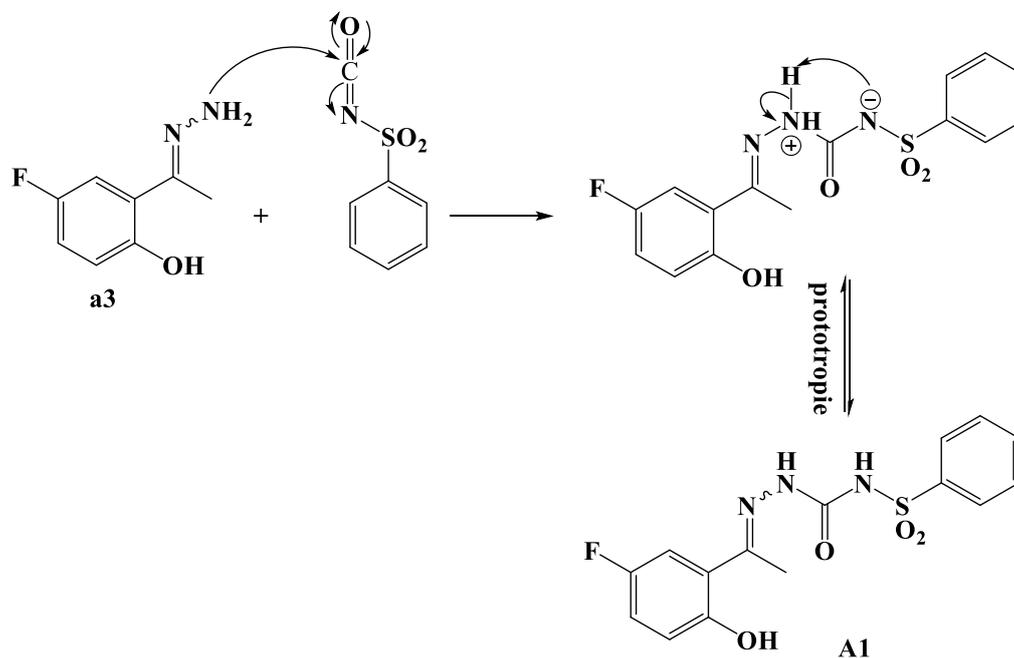


Schéma 32: Mécanisme réactionnel de formation de la hydrazone substituée de type (**A1**).

III.2.2. Synthèse des semicarbazones de la famille (B)

Pour accéder aux molécules finales (**B1- B9**), nous avons fait réagir les dérivés carbonylés aromatiques (**2-10**) avec le chlorhydrate de semicarbazide en présence de l'acétate de sodium à reflux (Schéma 33).

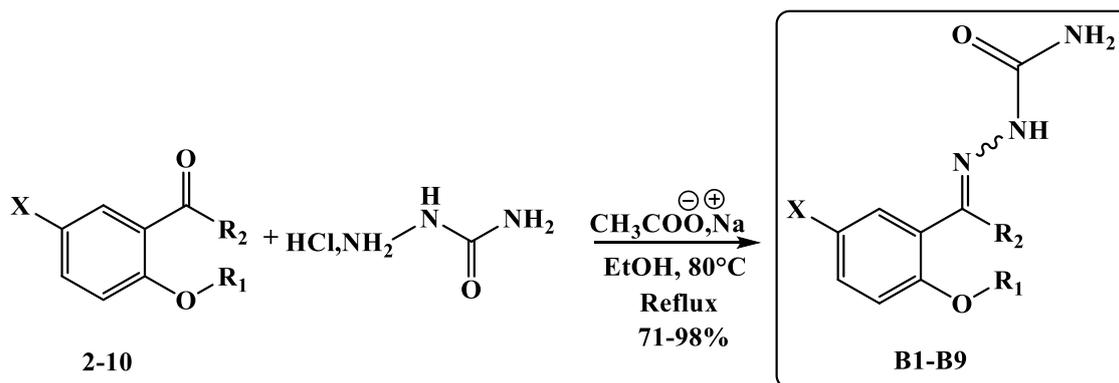


Schéma 33 : Voie de synthèse des molécules finales de type semicarbazones (**B1-B9**).

Les aldéhydes et cétones réagissent avec la semicarbazide, commercialisée sous forme de chlorhydrate et libérée de son sel *in situ* par addition d'acétate de sodium, en produisant des semicarbazones (Schéma 33). Ces dérivés sont des solides très facilement cristallisables à points de fusion nets. Ils présentent des configurations *E* et *Z* comme les hydrazones (Schéma 30).

Le mécanisme réactionnel est le même que celui des hydrazines (Schéma 30), un milieu acide est nécessaire pour activer la réaction. Le pH de la solution est important et variable d'un composé à un autre mais la valeur moyenne est de 4 [63].

III.2.3. Synthèse des carboéthoxyhydrazones de la famille (C)

La synthèse des carboéthoxyhydrazones se fait par une réaction de condensation de l'éthylcarbazate avec les dérivés carbonyles de départ (**2-10**). La voie générale de la synthèse des carboéthoxyhydrazones est représentée par le schéma 34 :

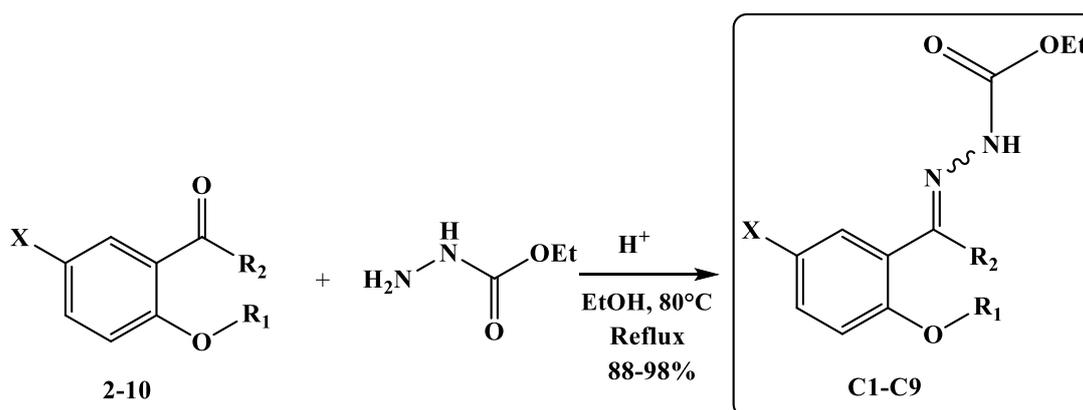
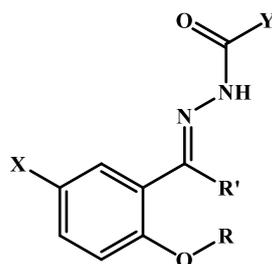


Schéma 34 : Synthèse des molécules finales de type carboéthoxyhydrazones (**C1-C9**).

Le mécanisme réactionnel est le même que celui des semicarbazides (Schéma 30), un milieu acide est nécessaire pour activer la réaction.

En résumé :

En résumé, les pharmacomodulations effectuées autour du squelette benzopyranique ont permis la synthèse de 19 composés originaux (Tableau1).

Tableau 1 : Structures chimiques de molécules finales obtenues par synthèse organique.

Produit	X	R	R'	Y
<u>A1</u>	F	H	CH ₃	NHSO ₂ C ₆ H ₅
<u>B1</u>	H	H	CH ₃	NH ₂
<u>B2</u>	Br	H	CH ₃	NH ₂
<u>B3</u>	Cl	H	CH ₃	NH ₂
<u>B4</u>	F	H	CH ₃	NH ₂
<u>B5</u>	CH ₃	H	CH ₃	NH ₂
<u>B6</u>	NHCOCH ₃	H	CH ₃	NH ₂
<u>B7</u>	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	NH ₂
<u>B8</u>	Br	CH ₃	H	NH ₂
<u>B9</u>	NO ₂	CH ₃	H	NH ₂
<u>C1</u>	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₃
<u>C2</u>	Br	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₃
<u>C3</u>	Cl	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₃
<u>C4</u>	F	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₃
<u>C5</u>	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₃
<u>C6</u>	NHCOCH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₃
<u>C7</u>	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃
<u>C8</u>	Br	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃
<u>C9</u>	NO ₂	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃

Discussion : on remarque que le rendement augmente avec la présence des groupements électroattracteurs sur la molécule, spécialement ceux qui portent les groupements nitro et fluor.

III.3. Etude spectrale des molécules synthétisées

Après l'étape d'élaboration des molécules cibles, nous avons utilisé la spectroscopie infrarouge à fin de confirmer les structures moléculaires obtenues. Les spectres infrarouges ont montré les bandes de vibration caractéristiques des groupements fonctionnels présents dans les différents composés qui sont les suivantes :

- Vibration d'élongation de liaison **O-H** associé localisées entre 3200-3400 cm^{-1} .
- Vibration d'élongation de liaison **N-H** localisées entre 3200-3500 cm^{-1} .
- Vibrations d'élongation de carbonyle **C=O** des groupements hydrazone et sulfonylurée situées entre 1725 et 1660 cm^{-1} .
- Vibration de déformation de liaison **C=N** situées entre 1550-1650 cm^{-1} .
- Vibration d'élongation de la liaison **C=C** aromatique localisées entre 1500-1650 cm^{-1} .
- Vibration d'élongation de **-SO₂-** situées à 1160 et 1350 cm^{-1} de la fonction sulfonylurée.
- Vibration d'élongation de liaison **C-O** localisées entre 1050-1300 cm^{-1} .
- Vibration d'élongation de liaison **C-N** localisées entre 1020-1220 cm^{-1} .

Spectre IR de la molécule (A1)

D'après le spectre infrarouge du composé synthétisé (A1), une bande faible à 3300 cm^{-1} correspondante au (N-H) de l'amide, ainsi que une bande faible vers 3200 cm^{-1} correspond le (O-H) associé du phénol et par son carbonyle (C=O) avec une bande fine et moyenne à 1700 cm^{-1} , 1600 et 1500 cm^{-1} qui est la (C=N) et la C=C aromatique respectivement. Alors que la fonction amine est présente à 1170 cm^{-1} .

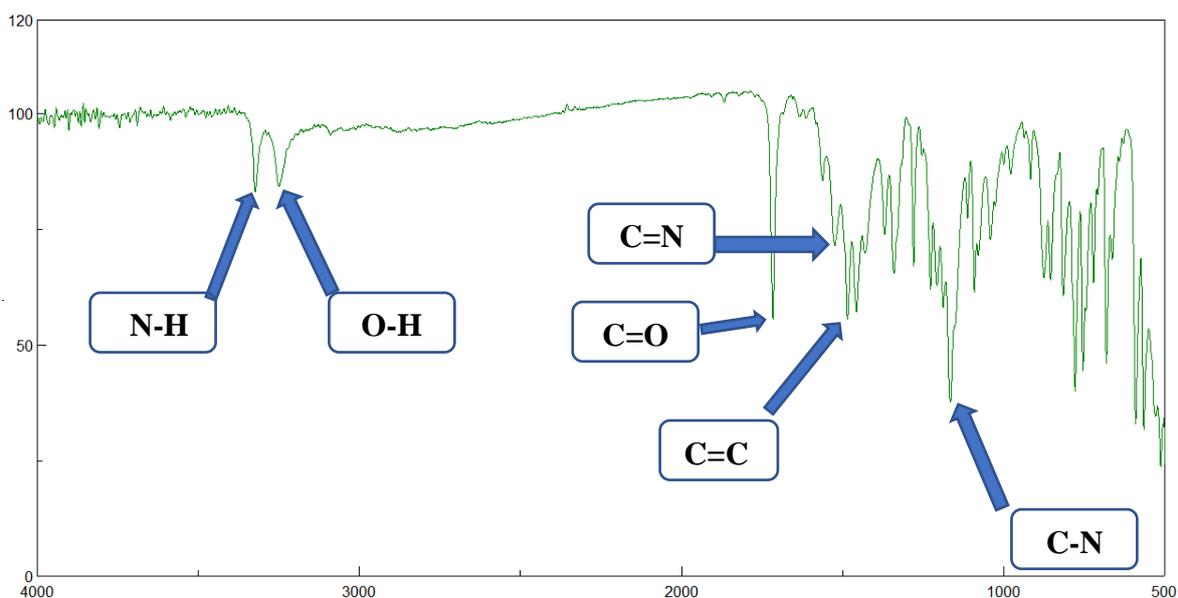
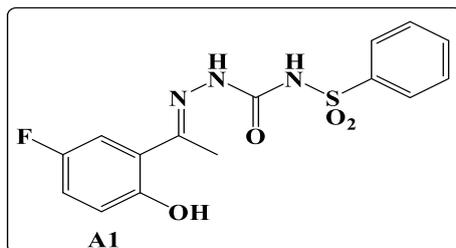


Figure 28 : Spectre infra-rouge de la molécule (A1).

Spectre IR de la molécule (B4)

Le spectre infrarouge (Figure 29) du (B4), présente une bande d'intensité faible vers 3500cm^{-1} correspondante à (N-H) d'amine primaire, ainsi que une bande large vers 3125cm^{-1} indique le (O-H) associé de phénol et par l'apparition d'une bande de carbonyle vers 1700cm^{-1} (amide) et une bande à 1570cm^{-1} qui est correspond à la C=N (imine), ainsi que une bande vers 1500cm^{-1} indique le (C=C) aromatique.

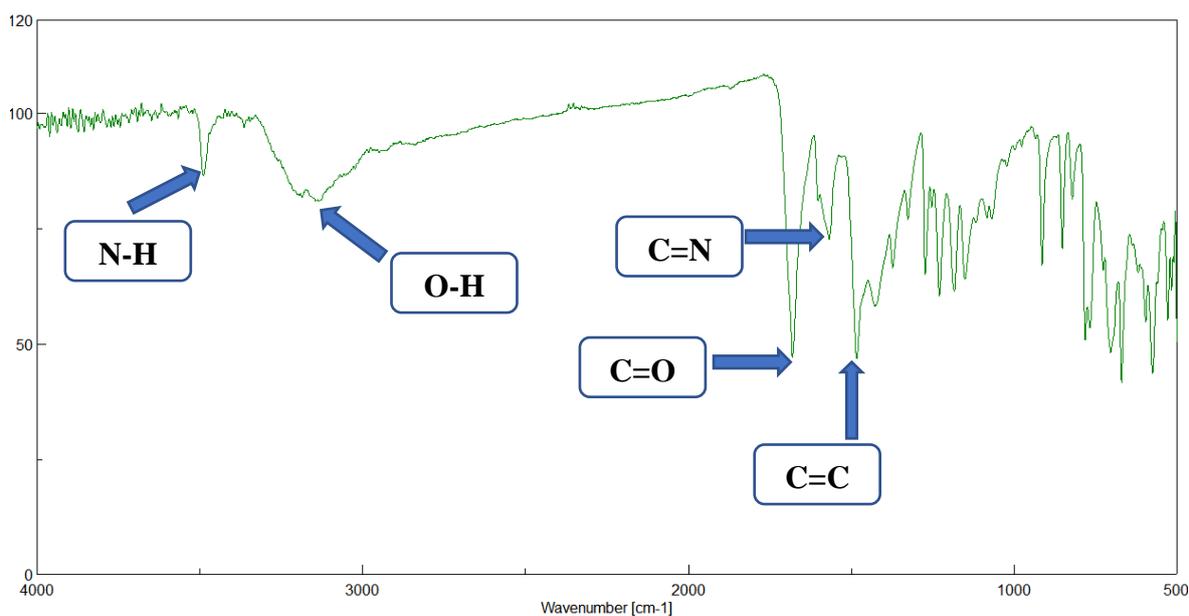
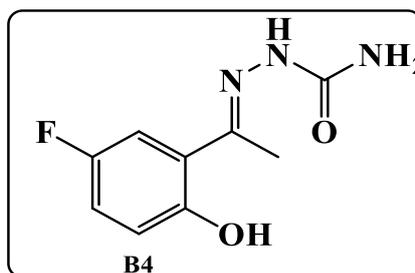


Figure 29 : Spectre infra-rouge de la molécule (B4).

Spectre IR de la molécule (C4)

Le spectre infrarouge du composé (C4), présente une bande large de faible intensité vers 3275cm^{-1} correspondante au (O-H) phénolique, ainsi que une bande de faible intensité à 3000 cm^{-1} correspondante au (C-H) et par l'apparition d'une bande fine et intense du carbonyle à 1700 cm^{-1} d'un amide et une bande vers 1490 cm^{-1} qui est indiquée la C=C aromatique. L'absorption de la fonction imine (C=N) est se situer vers 1525 cm^{-1} alors que la fonction (C-O) est présente à 1230 cm^{-1} .

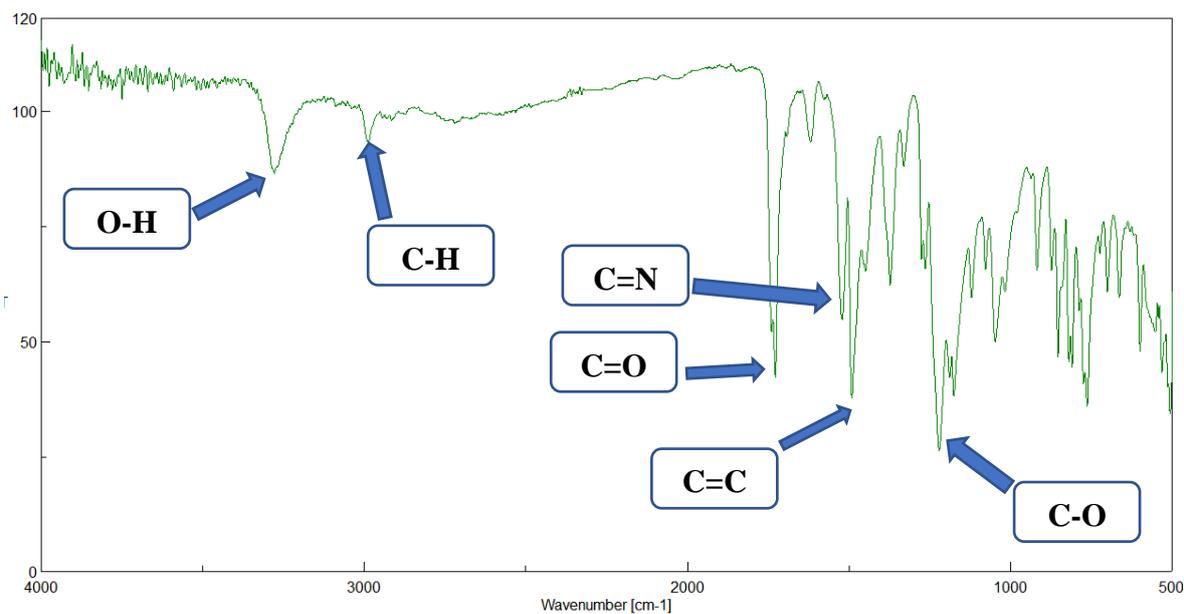
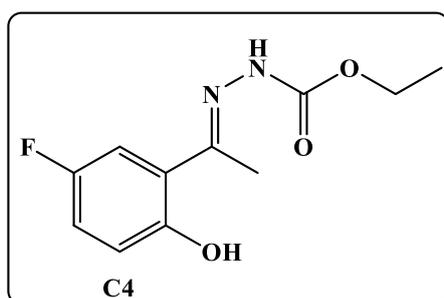


Figure 30 : Spectre infra-rouge de la molécule (C4).

III.4. Partie expérimentale

III.4.1. Matériels

III.4.1.1. Les solvants utilisés

Les solvants utilisés pour les différentes réactions et recristallisations des composés synthétisés et les phases mobiles pour la CCM sont :

- Acétate d'éthyle : phase mobile et solvant d'extraction.
- Acétone : phase mobile.
- Cyclohexane : phase mobile.
- Chloroforme : phase mobile.
- Ethanol : solvant de réaction.
- Méthanol : phase mobile et solvant de réaction.
- Dichlorométhane : phase mobile et solvant de réaction.
- Ether diéthylique : solvant d'extraction.
- Ether de pétrole : solvant de lavage.

III.4.1.2. Chromatographie sur couche mince (CCM)

L'état d'évolution des différentes réactions est déterminé grâce à l'utilisation de la chromatographie sur couche mince (CCM). Nous utilisons des plaques en aluminium recouvertes d'un gel de silice de porosité 60. Après élution, elles sont examinées sous une lampe ultraviolette à la longueur d'onde de 254 nm ou de 366 nm. Les éluants utilisés sont des mélanges : (Cyclohexane / Acétate d'éthyle ; Chloroforme / Acétone ; Dichlorométhane / méthanol).

III.4.1.3. Point de fusion

Les points de fusion des produits ont été mesurés en tube capillaire sur un appareil BÜCHI 540.

III.4.1.4. Séchage des produits

La plupart des produits sont séchés dans le dessiccateur ou à l'étuve 40 °C.

III.4.1.5. Spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrophotomètre JESCO FT/IR-4600. Les produits solides ont été dispersés sous forme des pastilles dans l'appareil. Les fréquences de vibration (ν) sont exprimées en cm^{-1} .

III.4.1.6. Nomenclature

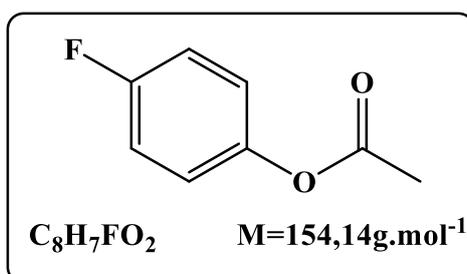
La nomenclature des produits décrits a été générée avec le logiciel ChemDraw 17.0 selon la nomenclature officielle IUPAC.

III.4.2. Modes opératoires :

III.4.2.1. Synthèse des molécules cibles de la famille (A)

III.4.2.1.1. Synthèse des intermédiaires (a1-a3)

Acétate de 4-fluorophényle (a1)



Réactif

4-fluorophénol (1)	10 g	89,2 mmol
L'anhydride acétique	17 mL	178,5 mmol

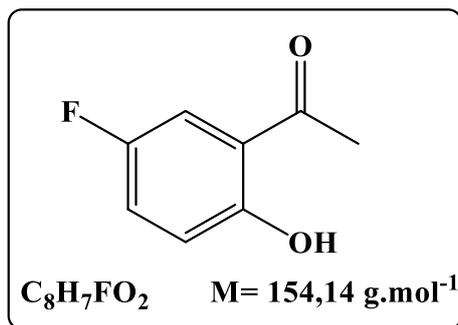
Mode opératoire

Dans un ballon bicol de 250 ml, on dissout 10 g de 4-fluorophénol dans 17 ml d'anhydride acétique. On y ajoute deux gouttes d'acide sulfurique concentré. La température du milieu réactionnel augmente jusqu'à atteindre 120°C pendant 1h:30min. Il est refroidi, puis versé dans 100 ml d'une solution froide de NaOH 2M. Le produit est extrait trois fois par l'éther diéthylique. La phase organique est successivement lavée trois fois par une solution aqueuse froide d'hydroxyde de sodium 2M, trois fois par l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. L'éther est éliminé sous pression réduite. Le produit (une huile) est engagé dans l'étape suivante sans purification [60].

Caractéristiques

Aspect	Huile
Rendement	89%
R _f ((CylHex / AcOEt (8 : 2))	0,55

Spectre IR (ν cm^{-1}): 3082 (C-H arom); 2919 (C-H aliph); 1764 (C=O); 1550 (C=C) ; 1185(C-O).

5-fluoro-2-hydroxyacétophénone (a2)**Réactif**

L'acétate de 4-fluorophényle (a1)	10 g	64,86 mmol
Chlorure d'aluminium	8,64 g	64,79 mmol

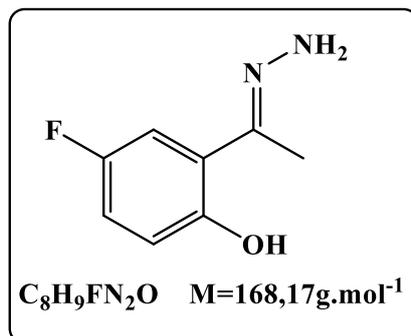
Mode opératoire

Dans un ballon bicol de 250 ml, on introduit 10 g d'acétate 4-fluorophényle à 8,64 g de chlorure d'aluminium anhydre. La suspension est portée à 160°C durant deux heures. Après refroidissement du milieu réactionnel, 50 ml d'eau sont ajoutés. Le produit est extrait par l'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée sur papier filtre plissé. L'éther est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris par 15 ml de méthanol. La solution est clarifiée au charbon actif puis filtrée. Le produit est précipité par ajout de cinq volumes d'eau froide. Il est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché [60].

Caractéristiques

Aspect	Poudre grise
Point de fusion	55 °C
Rendement	86%
R_f ((CylHex /AcOEt (8:2))	0,6

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3436 (O-H); 3050 (C-H arom); 2850 (C-H aliph); 1651 (C=O).

(E/Z)-Hydrazone de 5-fluoro-2-hydroxyacétophénone (a3)**Réactif**

5-fluoro-2-hydroxyacétophénone (a2)	0,5 g	3,24 mmol
Hydrazine hydraté	0,35 ml	7,21 mmol

Mode opératoire

Dans un ballon bicol, on introduit 0.5g de 5-fluoro-2-hydroxyacétophénone dissous dans 10 ml d'éthanol, après on ajoute goutte à goutte, 0,35ml (2éq) d'hydrazine hydraté dissoute dans 5 ml d'éthanol, sous une agitation magnétique pendant 2h 30min, en suivant l'évolution de la réaction par CCM. a la fin de la réaction, le mélange est refroidi par ajout de l'eau froide, le produit formé est filtré, séché et lavé avec de l'éther de pétrole [64].

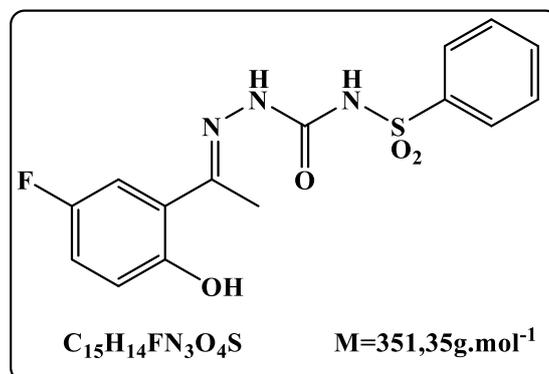
Caractéristiques

Aspect	Poudre jaune
Point de fusion	93°C
Rendement	61%
R_f ((CylHex /AcOEt (6:4))	0,75

Spectre IR (ν cm^{-1}): 3350 (N-H); 3250 (O-H); 3050(C-H arom); 1720 (C=O); 1600(C=N); 1500(C=C).

III.4.2.1.2. Synthèse de la molécule finale (A1)

2-(1-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)ethylidene)-N-(phenylsulfonyloxy)hydrazinecarboxamide



Réactif

Hydrazone de 5-fluoro-2-hydroxyacétophénone (a3)	0,1 g	5,9 mmol
L'isocyanate de benzènesulfonyle	0,105 ml	7,75 mmol

Mode opératoire

Dans un ballon bicol de 25 ml, on introduit 0,1g d'hydrazone de 5-fluoro-2-hydroxyacétophénone et 0,105 ml (1,2éq) d'isocyanate de benzènesulfonyle, le mélange est dissous dans 5 ml de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante, le précipité blanc résultant est filtré sous vide, lavé avec de l'éther diéthylique, essoré et séché [5].

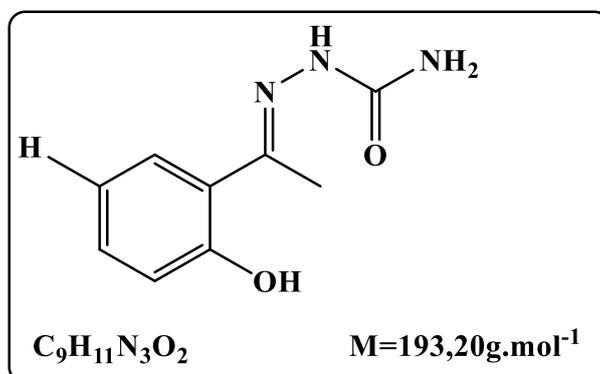
Caractéristiques

Aspect	Poudre jaune
Point de fusion	230°C
Rendement	45%
R _f ((Chloroforme /Acétone (5:5))	0,44

Spectre IR (ν cm⁻¹): 3300 (N-H); 3200 (O-H); 1700 (C=O) ; 1600(C=N);1500(C=C);1170 (C-N).

III.4.2.2. Synthèse des molécules finales (B1-B9)

(E/Z)-Semicarbazone de 2-hydroxyacétophénone (B1)



Réactif

2-hydroxyacétophénone (2)	0,5 g	3,67 mmol
Semicarbazide hydrochloride	0,81 g	7,26 mmol
Acétate de sodium	0,90 g	11,24- mmol

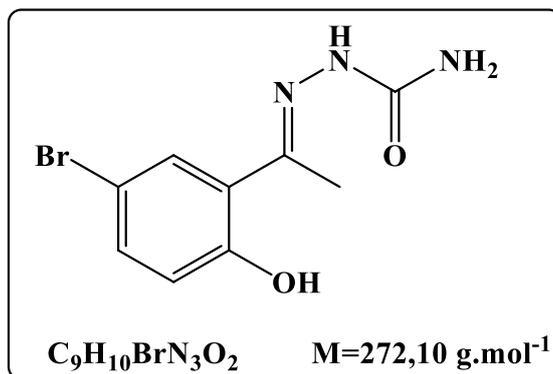
Mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 1éq du composé (2), 2éq de chlorhydrate de semicarbazide et 3éq d'acétate de sodium dissous dans 20 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux sous une agitation magnétique pendant 1h 30 min en suivant l'évolution de la réaction par CCM. Puis le mélange est refroidi, on ajoute cinq volumes d'eau froide, le précipité formé est filtré lavé avec de l'eau, séché, et lavé encore une fois avec de l'éther diéthylique [22].

Caractéristiques

Aspect	Poudre blanche
Point de fusion	221°C
Rendement	95,92%
R _f ((Chloroforme /Acétone (5:5))	0,6

Spectre IR (ν cm⁻¹): 3490 (N-H); 3130(O-H); 1685(C=O); 1600 (C=N); 1500 (C=C).

(E/Z)-Semicarbazone de 5-bromo-2-hydroxyacétophénone (B2)**Réactif**

5-bromo-2-hydroxyacétophénone (3)	0,50 g	2,32 mmol
Semicarbazide hydrochloride	0,51 g	4,57 mmol
Acétate de sodium	0,57 g	6,94 mmol

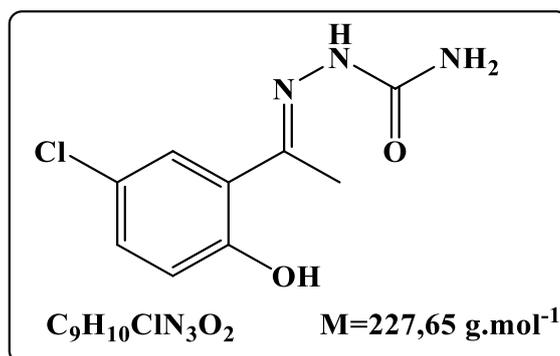
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Semicarbazone de 2-hydroxyacétophénone (**B1**).

Caractéristiques

Aspect	Poudre blanche
Point de fusion	293°C
Rendement	97%
R_f ((Chloroforme /Acétone (5:5))	0,52

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3490 (N-H); 3150 (O-H); 1700 (C=O); 1600 (C=N); 1480 (C=C).

(E/Z)-Semicarbazone de 5-chloro-2-hydroxyacétophénone (B3)**Réactif**

5-chloro-2-hydroxyacétophénone (4)	0,50 g	2,93 mmol
Semicarbazide hydrochloride	0,65 g	5,82 mmol
Acétate de sodium	0,70 g	8,53 mmol

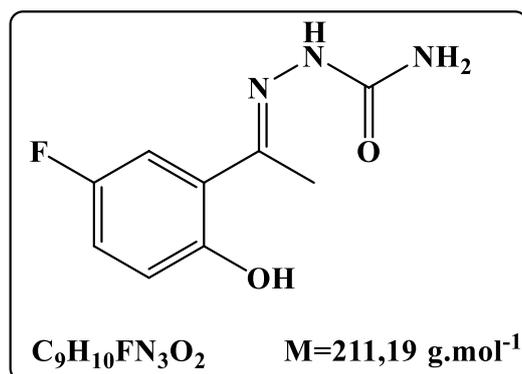
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Semicarbazone de 2-hydroxyacétophénone (**B1**).

Caractéristiques

Aspect	Poudre blanche
Point de fusion	271,3°C
Rendement	90%
R_f ((Chloroforme /Acétone (5:5))	0,52

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3460 (N-H); 3150 (O-H); 1700 (C=O); 1600 (C=N); 1480 (C=C).

(E/Z)-Semicarbazone de 5-fluoro-2-hydroxyacétophénone (B4)**Réactif**

5-fluoro-2-hydroxyacétophénone (5)	0,50 g	3,32 mmol
Semicarbazide hydrochloride	0,72 g	6,45 mmol
Acétate de sodium	0,80 g	9,75 mmol

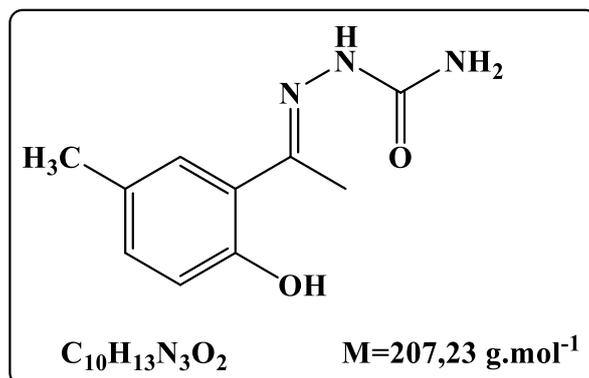
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Semicarbazone de 2-hydroxyacétophénone (**B1**).

Caractéristiques

Aspect	Poudre blanche
Point de fusion	237°C
Rendement	97,05%
R_f ((Chloroforme /Acétone (5:5))	0,50

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3500 (N-H); 3125 (O-H); 1700 (C=O); 1570 (C=N); 1500 (C=C).

(E/Z)-Semicarbazone de 2-hydroxy-5-méthylacétophénone (B5)**Réactif**

2-hydroxy-5-méthylacétophénone (6)	0,50 g	3,32 mmol
Semicarbazide hydrochloride	0,74 g	6,63 mmol
Acétate de sodium	0,82 g	9,99 mmol

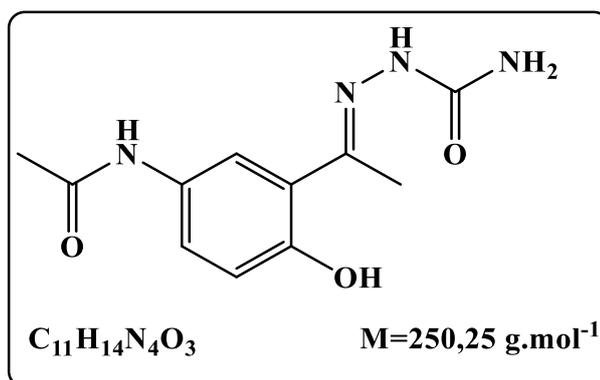
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Semicarbazone de 2-hydroxyacétophénone (**B1**).

Caractéristiques

Aspect	Poudre blanche
Point de fusion	241,5°C
Rendement	93%
R_f ((Chloroforme /Acétone (5:5))	0,45

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3450 (N-H); 3150 (O-H); 1700 (C=O); 1600 (C=N); 1500 (C=C).

(E/Z)-Semicarbazone de 5-acetamido-2-hydroxyacétophénone (B6)**Réactif**

5-acetamido-2-hydroxyacétophénone (7)	0,50 g	2,58 mmol
Semicarbazide hydrochloride	0,57 g	5,11 mmol
Acétate de sodium	0,62 g	7,55 mmol

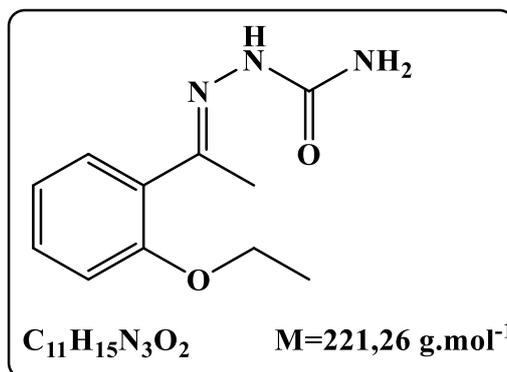
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Semicarbazone de 2-hydroxyacétophénone (B1).

Caractéristiques

Aspect	Poudre Gris
Point de fusion	266°C
Rendement	71%
R_f ((Chloroforme /Acétone (5:5))	0,77

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3450 (N-H); 3180 (O-H) ; 1685 (C=O); 1600 (C=N); 1550 (C=C).

(E/Z)-Semicarbazone de 2-éthoxyacétophénone (B7)**Réactif**

2-éthoxyacétophénone (8)	0,50 g	3,04 mmol
Semicarbazide hydrochloride	0,67 g	6,007 mmol
Acétate de sodium	0,74 g	9,02 mmol

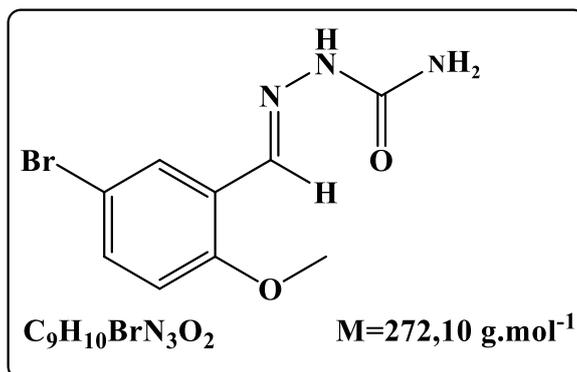
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Semicarbazone de 2-hydroxyacétophénone (**B1**).

Caractéristiques

Aspect	Poudre blanche
Point de fusion	173°C
Rendement	90%
R_f ((Chloroforme /Acétone (5:5))	0,60

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3450 (N-H); 2800 (C-H aliph); 1700 (C=O); 1590 (C=N); 1450 (C=C); 1250 (C-O).

(E/Z)-Semicarbazone 5-bromo-2-méthoxybenzaldéhyde (B8)**Réactif**

5-bromo-2-methoxybenzaldehyde (9)	0,50 g	2,32 mmol
Semicarbazide hydrochloride	0,52 g	4,66 mmol
Acétate de sodium	0,57 g	6,94 mmol

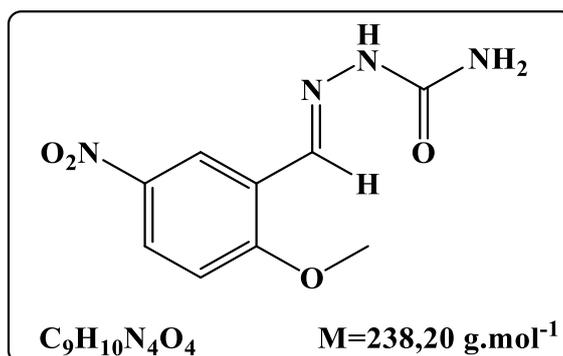
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Semicarbazone de 2-hydroxyacétophénone (**B1**).

Caractéristiques

Aspect	Poudre blanche
Point de fusion	245,5°C
Rendement	97,69%
R_f ((DCM /MeOH (5:5))	0,47

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3450 (N-H); 3150 (C-H arom); 2820 (C-H aliph); 1725 (C=O); 1590 (C=N); 1495 (C=C); 1200 (C-O).

(E/Z)-Semicarbazone de 2-methoxy-5-nitrobenzaldehyde (B9)**Réactif**

2-methoxy-5-nitrobenzaldehyde (10)	0,50 g	2,76 mmol
Semicarbazide hydrochloride	0,61 g	5,46 mmol
Acétate de sodium	0,67 g	8,16 mmol

Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Semicarbazone de 2-hydroxyacétophénone (**B1**).

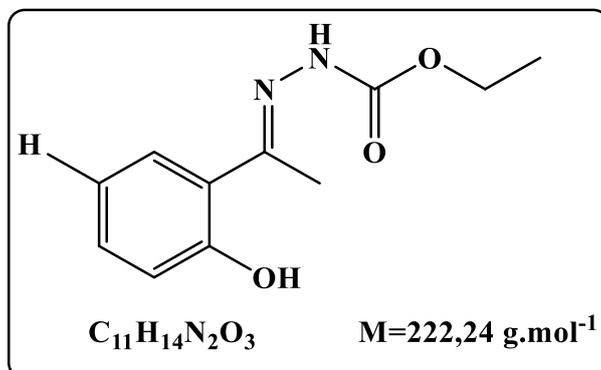
Caractéristiques

Aspect	Poudre jaune claire
Point de fusion	264°C
Rendement	98%
R_f ((Chloroforme /Acétone (5:5))	0,5

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3490 (N-H); 1725 (C=O); 1600 (C=N); 1490 (C=C); 1250 (C-O).

III.4.2.3. Synthèse des molécules finales (C1-C9)

(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxyacétophénone (C1)



Réactif

2-hydroxyacétophénone (2)	0,5 g	3,67 mmol
Ethylcarbazate 97%	0,76 g	7,37 mmol

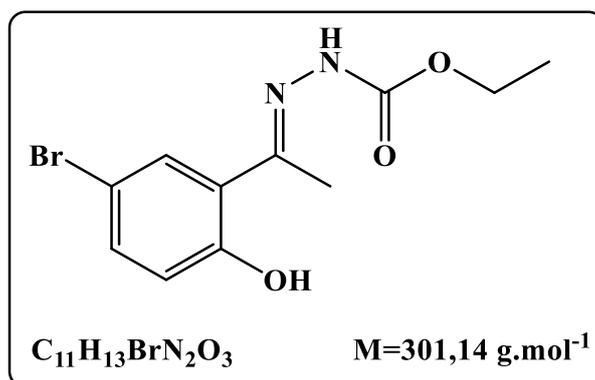
Mode opératoire

Dans un ballon bicol de 100 ml, 1éq du composé (2) et 2éq d'éthylcarbazate 97% sont dissous dans 20 ml d'éthanol, après on ajoute deux gouttes d'acide sulfurique. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux sous une agitation magnétique pendant 2h, l'avancement de la réaction est suivi par CCM. Lorsque la réaction est terminée, le milieu réactionnel est refroidi, on ajoute cinq volumes d'eau, le précipité formé est filtré, lavé trois fois avec de l'eau et séché puis lavé avec de l'éther diéthylique [23].

Caractéristiques

Aspect	Poudre blanche
Point de fusion	137,3°C
Rendement	97%
R_f ((CylHex /AcOEt (6:4))	0,60

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3200 (N-H); 3100 (O-H); 2980 (C-H aliph); 1690 (C=O); 1600 (C=N); 1500 (C=C); 1300 (C-O).

(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 5-bromo-2-hydroxyacétophénone (C2)**Réactif**

5-bromo-2-hydroxyacétophénone (3)	0,50 g	2,32 mmol
Ethylcarbazate 97%	0,48 g	4,61 mmol

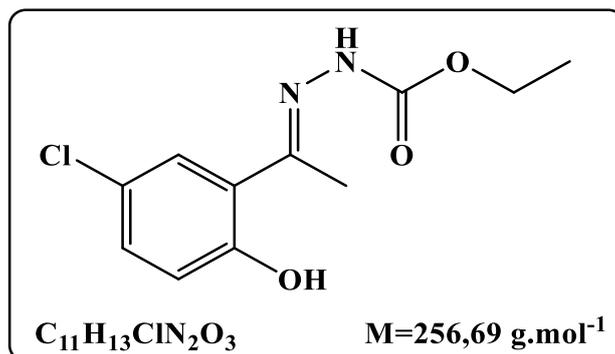
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxyacétophénone (**C1**).

Caractéristiques

Aspect	Poudre blanche
Point de fusion	187,4°C
Rendement	93%
R_f ((CylHex /AcOEt (6:4))	0,77

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3200(N-H), 3100 (O-H); 2950 (C-H aliph); 1700 (C=O); 1580 (C=N); 1480 (C=C); 1100 (C-O).

(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 5-chloro-2-hydroxyacétophénone (C3)**Réactif**

5-chloro-2-hydroxyacétophénone (4)	0,50 g	2,93 mmol
Ethylcarbazate 97%	0,61 g	5,86 mmol

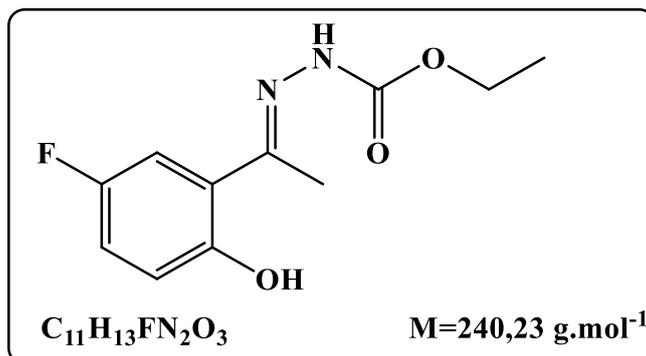
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxyacétophénone (**C1**).

Caractéristiques

Aspect	Poudre blanche
Point de fusion	180,6°C
Rendement	88%
R_f ((CylHex /AcOEt (6:4)))	0,75

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3290 (O-H); 2800 (C-H aliph); 1720 (C=O); 1510 (C=N); 1480 (C=C); 1200 (C-O).

(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 5-floro-2-hydroxyacétophénone (C4)**Réactif**

5-floro-2-hydroxyacétophénone (5)	0,50 g	3,24 mmol
Ethylcarbазate 97%	0,67 g	6,44 mmol

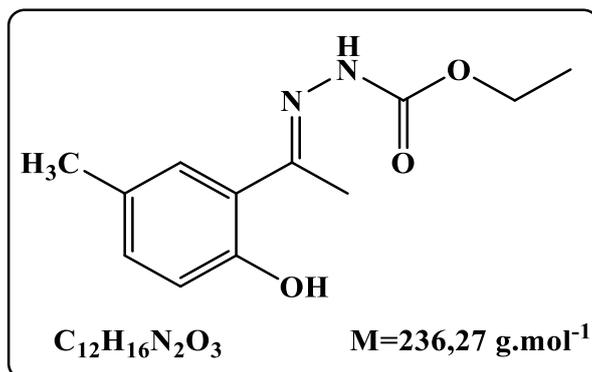
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxyacétophénone (**C1**).

Caractéristiques

Aspect	Poudre blanche
Point de fusion	169,6°C
Rendement	98%
R_f ((CylHex /AcOEt (6:4))	0,55

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3275 (O-H); 3000 (C-H); 1700 (C=O); 1525 (C=N); 1490 (C=C); 1230 (C-O).

(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxy-5-méthylacétophénone (C5)**Réactif**

2-hydroxy-5-méthylacétophénone (6)	0,50 g	3,32 mmol
Ethylcarbазate 97%	0,69 g	6,63 mmol

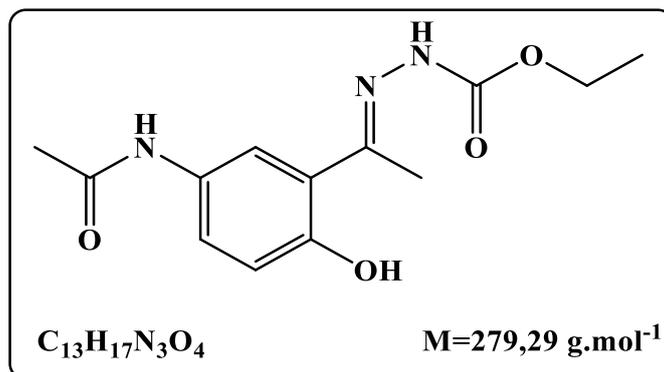
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxyacétophénone (**C1**).

Caractéristiques

Aspect	Poudre blanche
Point de fusion	136,8°C
Rendement	94%
R_f ((CylHex /AcOEt (6:4))	0,50

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3200 (N-H), 3100 (O-H); 1700 (C=O); 1600 (C=N); 1490 (C=C); 1220 (C-O).

(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 5-acetamido-2-hydroxyacétophénone (C6)**Réactif**

5-acetamido-2-hydroxyacétophénone (7)	0,50 g	2,58 mmol
Ethylcarbазate 97%	0,53 g	6,63 mmol

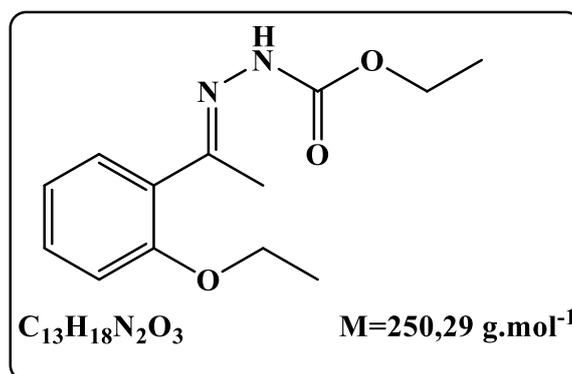
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxyacétophénone (C1).

Caractéristiques

Aspect	Poudre Grise
Point de fusion	226°C
Rendement	20%
R_f ((CylHex /AcOEt (6:4))	0,70

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3200 (O-H); 1700 (C=O); 1650 (C=N); 1500 (C=C); 1200 (C-O).

(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-éthoxyacétophénone (C7)**Réactif**

2-éthoxyacétophénone (8)	0,40 g	2,43 mmol
Ethylcarbazate 97%	0,50 g	4,80 mmol

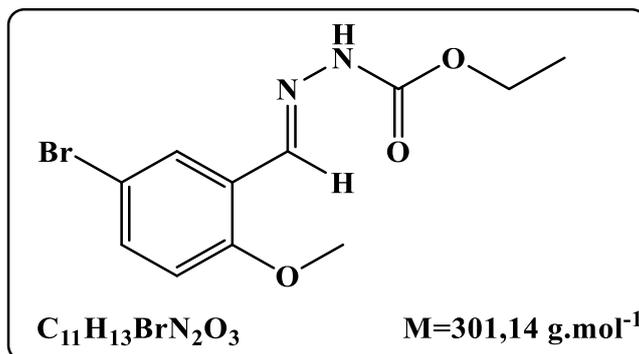
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxyacétophénone (C1).

Caractéristiques

Aspect	Huile
Rendement	96%
R_f ((CylHex /AcOEt (6:4))	0,55

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3200 (N-H), 2950 (C-H aliph); 1700 (C=O); 1600 (C=N); 1490 (C=C); 1220 (C-O).

(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 5-bromo-2-hydroxybenzaldéhyde (C8)**Réactif**

5-bromo-2-méthoxybenzaldehyde (9)	0,50 g	2,32 mmol
Ethylcarbazate 97%	0,48 g	4,61 mmol

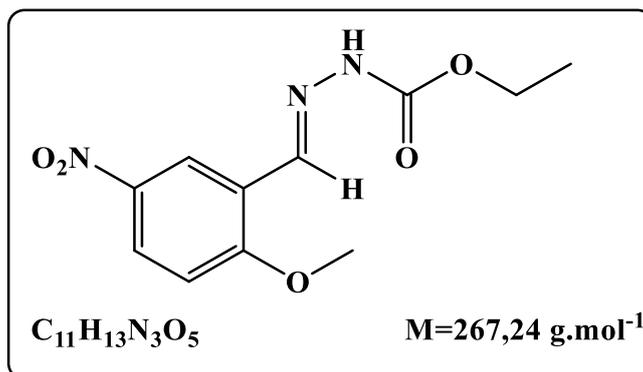
Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxyacétophénone (**C1**).

Caractéristiques

Aspect	Poudre blanche
Point de fusion	164°C
Rendement	97%
R_f ((CylHex /AcOEt (6:4)))	0,50

Spectre IR (ν cm⁻¹): 3200(N-H); 3050 (C-H arom); 2800 (C-H aliph); 1700 (C=O); 1620 (C=N); 1550 (C=C); 1250 (C-O).

(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxy-5-nitrobenzaldéhyde (C9)**Réactif**

2-methoxy-5-nitrobenzaldehyde (10)	0,50g	2,76 mmol
Ethylcarbazate 97%	0,57g	5,48 mmol

Mode opératoire

Ce dérivé est obtenu en suivant les conditions expérimentales décrites pour (E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxyacétophénone (**C1**).

Caractéristiques

Aspect	Poudre jaune clair
Point de fusion	171°C
Rendement	95%
R_f ((CylHex /AcOEt (6:4))	0,75

Spectre IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3200(N-H); 3050 (C-H arom); 2900 (C-H aliph); 1700 (C=O); 1600 (C=N); 1520(C=C); 1250 (C-O).

CONCLUSION

Conclusion

Au cours de ce travail, une recherche bibliographique contenant des généralités sur les hydrazones substitués, leurs propriétés physico-chimiques et leurs différentes méthodes de préparation, ainsi que leurs réactivités chimiques.

Dans le deuxième chapitre, nous avons décrit d'abord les applications biologiques des hydrazones et ainsi que leurs principales activités biologiques très variés.

Concernant le troisième chapitre, ce dernier est consacré au diverses travaux personnels réalisés citant la synthèse des hydrazones substituées et la caractérisation physico-chimique des produits obtenus. L'importance de notre travail est de mettre en valeur la synthèse des dérivés des hydrazones substituées parmi lesquelles les hydrazones (**A**), semicarbazones (**B**) et les carboéthoxyhydrazones (**C**). Le succès des essais est jugé par les rendements obtenus au cours des réactions, allant de 61 à 98%. Nous constatons que l'utilisation de l'éthanol a donné des résultats satisfaisants.

Les hydrazones substituées ont une grande importance a cause de de leurs divers domaines d'application, la synthèse de ces composés a fourni un nouveau support pour la synthèse organique et de plus la fortifier.

Parmi les perspectives que nous pouvons noter :

- L'évaluation pharmacologique des hydrazones substituées sur plusieurs cibles biologiques.
- La caractérisation de nos produits via des méthodes spectroscopiques plus performantes citant l'RMN-¹H et ¹³C ainsi que l'analyse élémentaire.

La réalisation de présent travail nous a permis de se familiariser avec les manipulations et la méthodologie en synthèse organique en général.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques :

- [1]. Extrait de <https://www.sanofi.dz>.
- [2]. Merad Boudia K.E., Hypertension Artérielle, Édition Thala, Alger, Algérie., **2009**,15-27.
- [3]. Brion J.D., Buxeraud J., Castel J., Couquelet J., Cussac M., Debaert M., Fournier J.P., Fulcrand P., Huet J., Lacroix R., Laronze J.Y., Le Baut G., Loiseau P., Loppinet V., Paris J., Plat M., Poisson J., Tronche P., Traité de chimie thérapeutique-volume 3, Médicament du système cardio-vasculaire, Tec et Doc Lavoisier, Paris, France, **1992**, 3-263.
- [4]. Longman S.D., Hamilton, T.C., Potassium channel activator drugs: mechanism of action, pharmacological properties, and therapeutic potential, *Med. Res. Rev.*, **1992**, 12, 73-148.
- [5]. Bouhedja M., Peres B., Fhayli W., Ghandour Z., Boumendjel A., Faury G., Khelili S., Design, synthesis and biological evaluation of novel ring-opened cromakalim analogues with relaxant effects on vascular and respiratory smooth muscles and as stimulators of elastin synthesis, *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 144:774-796.
- [6]. Mechouche N., Bouhedja M., Habila T., Stiti M.Z., Faury G., Pirotte B., Khelili S., Synthesis and evaluation of the pharmacological activity of open analogues of cromakalim carrying urea and thiourea moieties, *International journal of research in pharmacy and chemistry.*, **2022**, 12, 6-24.
- [7]. Dhar D. N., Taploo C., L.Schiff-bases and their applications, *Journal of Scientific & Industrial Research.*, **1982**, 41, 501-506.
- [8]. Qin W., Long S., Panunzio M., & Biondi S., Schiff bases: a short survey on an evergreen chemistry tool, *Molecules (Basel, Switzerland).*, **2013**, 18, 12264–12289.
- [9]. Carey F.A ., Chapter 17 : Aldehydes and ketones: nucleophilic addition to the carbonyl group, In: *Organic Chemistry*, 4th ed , McGraw-Hill, New York, U.S.A., **2000**, 672-675.
- [10]. Chiboub Fellah F.Z., Synthèse et Détermination Structurale de Complexes de Métaux de Transition et D'entités 3d-4f, Thèse Doctorat, Universités de Toulouse et de Tlemcen, Algérie., **2008**, 13-15, 70, 96.
- [11]. Damljanović I., Vukićević M., & Vukićević R.D., A simple synthesis of oximes, *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, springer., **2006**, 137, 301-305.

- [12]. Patil R.D., & Adimurthy S., Catalytic methods for imine synthesis, Asian Journal of Organic Chemistry., **2013**, 2, 726-744.
- [13]. Le Goff G., Ouazzani J., Natural hydrazine-containing compounds: Biosynthesis, isolation, biological activities and synthesis. Bioorganic & medicinal chemistry., **2014**, 22, 6529-6544.
- [14]. Extrait de <https://stringfixer.com/fr/Phenylhydrazone>.
- [15]. Lazny R., Nodzewska A., *N, N*-dialkylhydrazones in organic synthesis, From simple *N, N*-dimethylhydrazones to supported chiral auxiliaries, Chemical Reviews., **2010**, 110, 1386-1434.
- [16]. Brehme R., Enders D., Fernandez R., Lassaletta J.M., Aldehyde *N,N*-Dialkylhydrazones as Neutral Acyl Anion Equivalents: Umpolung of the Imine Reactivity, Eur. J. Org. Chem., **2007**, 5629-5660.
- [17]. Singh N., Ranjana R., Kumari M., Kumar B., A review on biological activities of hydrazone derivatives, Int J Pharm Clin Res., **2016**, 8, 162-166.
- [18]. Michaut V., Comportement nucléophile des *N*-arylhydrazones: Réaction de Mannich et applications, Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique X., **2003**, 1-15.
- [19]. Conant James B., and Paul D., Bartlett A., quantitative study of semicarbazone formation, Journal of the American Chemical Society., **1932**, 54, 2881-2899.
- [20]. Kalia J., Raines R.T., Hydrolytic stability of hydrazones and oximes, Angewandte Chemie (International ed. in English)., **2008**, 47, 7523–7526.
- [21]. Ronsseray C., Des isonitriles aux hydrazones: Réactions multicomposants et Synthèses d'hétérocycles, Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique X, Paris, France., **2011**, 73-84.
- [22]. More M.S., Joshi P.G., Mishra Y.K., & Khanna P.K., Metal complexes driven from Schiff bases and semicarbazones for biomedical and allied applications: a review, Materials Today Chemistry., **2019**, 14, 1-22.
- [23]. Garland K., A Practical Approach to Semicarbazone and Hydrazone Derivatives via Imino-isocyanates Thèse Doctorat, Universités de Ottawa, Canada., **2014**, 27-30, 61-77.
- [24]. Katz L., Antituberculous Compounds. II. 2-Benzalhydrazinobenzothiazoles 1a, Journal of the American Chemical Society. **1951**, 73, 4007-4010.

- [25]. Boggust W.A., Cocker W., 83. Experiments in the chemistry of benzthiazole, The Royal Society of Chemistry, J. Chem. Soc., **1949**, 355-362.
- [26]. Hassen Z., Akacha A Ben., Hajjem B., Action des hydrazines fluoroalkylées sur les phosphoallènes: synthèse d'hydrazones N-fluoroalkylées β -phosphonatéés, Journal of fluorine Chemistry., **2003**, 121, 121-177.
- [27]. Cook R.G., Maity B.C., Kargbo R., Highly diastereoselective indium-mediated allylation of chiral hydrazones, Organic Letters., **2004**, 6, 1741-1743.
- [28]. Khadem H.E., El-Shafei Z.M., Mohammed-Ali M.M., the Action of Acetic Anhydride on Osazones and Hydrazones, the Journal of Organic Chemistry., **1964**, 29, 1565-1567.
- [29]. Gordon P.F., Gregory P., Chapitre 3, Tautomerism, In : Organic Chemistry in Colour, Springer-Verlag, Berlin., **1983**, 96-115.
- [30]. Chetioui S., Structures et propriétés physico-chimiques de substances colorantes de synthèse, Mémoire de Magister, Université de Mentouri Constantine, Algérie., **2010**, 43.
- [31]. Bellamy A.J., Guthrie R.D., 501. Studies on the possible interconversion of phenylhydrazones and phenylazoalkanes. Part I, The Royal Society of Chemistry, J. Chem. Soc., **1965**, 2788-2795.
- [32]. Bouhidel N. B. Z., Synthèse de nouveaux dérivés quinoxaline à activité biologique Mémoire de Magister, Université de Mentouri Constantine, Algérie., **2007**, 30.
- [33]. Djerbellou M., Bouchene R., Synthèse, caractérisation structurale et propriétés chélatantes d'un dérivé 2, 4-dinitrophénylhydrazone, Mémoire de Master, Université Larbi Ben M'hidi d'Oum El Bouaghi, Algérie., **2017**, 5.
- [34]. Pausacker K., 684. The autoxidation of phenylhydrazones. Part I, The Royal Society of Chemistry, J. Chem. Soc., **1950**, 3478-3481.
- [35]. Li J. J., Wolff-Kishner reduction, Mannich reaction, In : Name reactions, a collection of detailed mechanisms and synthetic applications, Springer Science & Business Media , New York, U.S.A., **2010**, 361-363, 632.
- [36]. Hadrot S., Développements méthodologiques dans la chimie des hydrazones et des isonitriles, Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique X, Paris, France., **2006**, 10.

- [37]. Dangerfield E. M., Plunkett C. H., Win-Mason A.L., Stocker B. L., Timmer M. S., Protecting-group-free synthesis of amines: synthesis of primary amines from aldehydes via reductive amination, *The Journal of Organic Chemistry.*, **2010**, 75, 5470-5477.
- [38]. El-Gazzar A. B. A., Hassan N. A., Synthesis of polynuclear heterocyclic compounds derived from thieno [2, 3-d] pyrimidine derivatives, *Molecules.*, **2000**, 5, 835.
- [39]. Zhao G. L., Shi M., DABCO-catalyzed reactions of hydrazones with activated olefins, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 7277-7288.
- [40]. Robinson B., The Fischer Indole Synthesis, *Chemical reviews.*, **1963**, 63, 373-401.
- [41]. Bogdanowicz-Szwed K., Budzowski A., Hetero-Diels-Alder Reactions of Enaminothione with Electrophilic Olefins. Synthesis of 2-Furyl Substituted 2H-Thiopyrans, *Zeitschrift für Naturforschung B.*, **2002**, 57, 637-644.
- [42]. Prieto A., Fluoroalkylation métallo-catalysée des hydrazones, Thèse de doctorat, Université de Lyon, France., **2016**, 57-73.
- [43]. Shimogawa H., Kuribayashi S., Teruya T., Suenaga K., Kigoshi H., Cinachyramine, the Novel Alkaloid Possessing a Hydrazone and Two Aminals from *Cinachyrella* sp, *Tetrahedron Letters.*, **2006**, 47, 1409-1411.
- [44]. Ronsseray C., Des isonitriles aux hydrazones: Réactions multicomposants et Synthèses d'hétérocycles, Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique X, Paris, France., **2011**, 75-76.
- [45]. Govindasami T., Pandey A., Palanivelu N., Pandey A., Synthesis, characterization and antibacterial activity of biologically important vanillin related hydrazone derivatives, *international journal of organic chemistry.*, **2011**, 1, 71.
- [46]. Kölmel D.K, Kool E.T., Oximes and hydrazones in bioconjugation: mechanism and catalysis, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 10358-10376.
- [47]. Algar W.R., Prasuhn D.E., Stewart M.H., Jennings T.L., Blanco-Canosa J.B., Dawson P.E., Medintz I.L., The controlled display of biomolecules on nanoparticles: a challenge suited to bioorthogonal chemistry, *Bioconjug. Chem.*, **2011**, 22, 825-858.
- [48]. Wu A.M., Senter P.D., Arming antibodies: prospects and challenges for immunoconjugates, *Nat. Biotechnol.*, **2005**, 23, 1137-1146.
- [49]. Rollas S., Küçükgülzel, S.G., Biological activities of hydrazone derivatives, *Molecules.*, **2007**, 12, 1910-1939.

- [50]. Ri C. I., Antidepressant activity of some phenylacetic acid hydrazones and 2-chlorophenyl semicarbazones, *Indian J Physiol Pharmacol.*, **2000**, 44, 509-510.
- [51]. Bi W., Cai J., Liu S., Baudy-Floc'h M., Bi L., Design, synthesis and cardioprotective effect of a new class of dual-acting agents: Phenolic tetrahydro-beta-carboline RGD peptidomimetic conjugates. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 6909-6919.
- [52]. Verma G., Marella A., Shaquiquzzaman M., Akhtar M., Ali M. R., Alam M.M., A review exploring biological activities of hydrazones, *J. Pharm. Bioallied. Sci.*, **2014**, 6, 69-80.
- [53]. Sudo R.T., Zapata-Sudo G., Barreiro E.J., The new compound, LASSBio-294, increases the contractility of intact and saponin-skinned cardiac muscle from Wistar rats, *Br. J. Pharmacol.*, **2001**, 134, 603-613.
- [54]. Silva C.L.M., Noel F., Barreiro E.J., Cyclic GMP-dependent vasodilatory properties of LASSBio-294 in rat aorta, *Br. J. Pharmacol.*, **2002**, 135, 293-298.
- [55]. Leal C.M., Pereira S.L., Kümmerle A.E., Leal D.M., Tesch R., de Sant'Anna C.M., et al., Antihypertensive profile of 2-thienyl-3,4-methylenedioxybenzoylhydrazone is mediated by activation of the A_{2A} adenosine receptor. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 49-57.
- [56]. Pereira S.L., Kummerle A.E., Fraga C.A.M., Barreiro E.J., Sudo R.T., Zapata-Sudo G., Vasodilator and antihypertensive effects of a novel *N*-acylhydrazone derivative mediated by the inhibition of L-type Ca²⁺ channels, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **2014**, 28, 29-41.
- [57]. Edwards G., Weston A.H., Structure-activity relationships of K⁺ channel openers, *Trends. Pharmacol. Sci.*, **1990**, 11, 417-422.
- [58]. Khelili S., Nguyen Q.A., Lebrun P., Delarge J., Pirotte B., Synthesis and pharmacological evaluation of K_{ATP}-channel openers related to cromakalim: introduction of arylsulphonylurea moieties, *Pharm. Pharmacol. Commun.*, **1999**, 5, 189-193.
- [59]. Khelili S., Lebrun P., de Tullio P., Pirotte B., Synthesis and pharmacological evaluation of some *N*-arylsulfonyl-*N*-methyl-*N'*-(2, 2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-yl)ureas structurally related to cromakalim, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 3530-3534.
- [60]. Sebille S., de Tullio P., Becker B., Antoine M. H., Boverie S., Pirotte B., Lebrun P., 4,6-Disubstituted 2,2-dimethylchromans structurally related to the K_{ATP} Channel opener cromakalim: design, synthesis, and effect on insulin release and vascular tone, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 614-621.

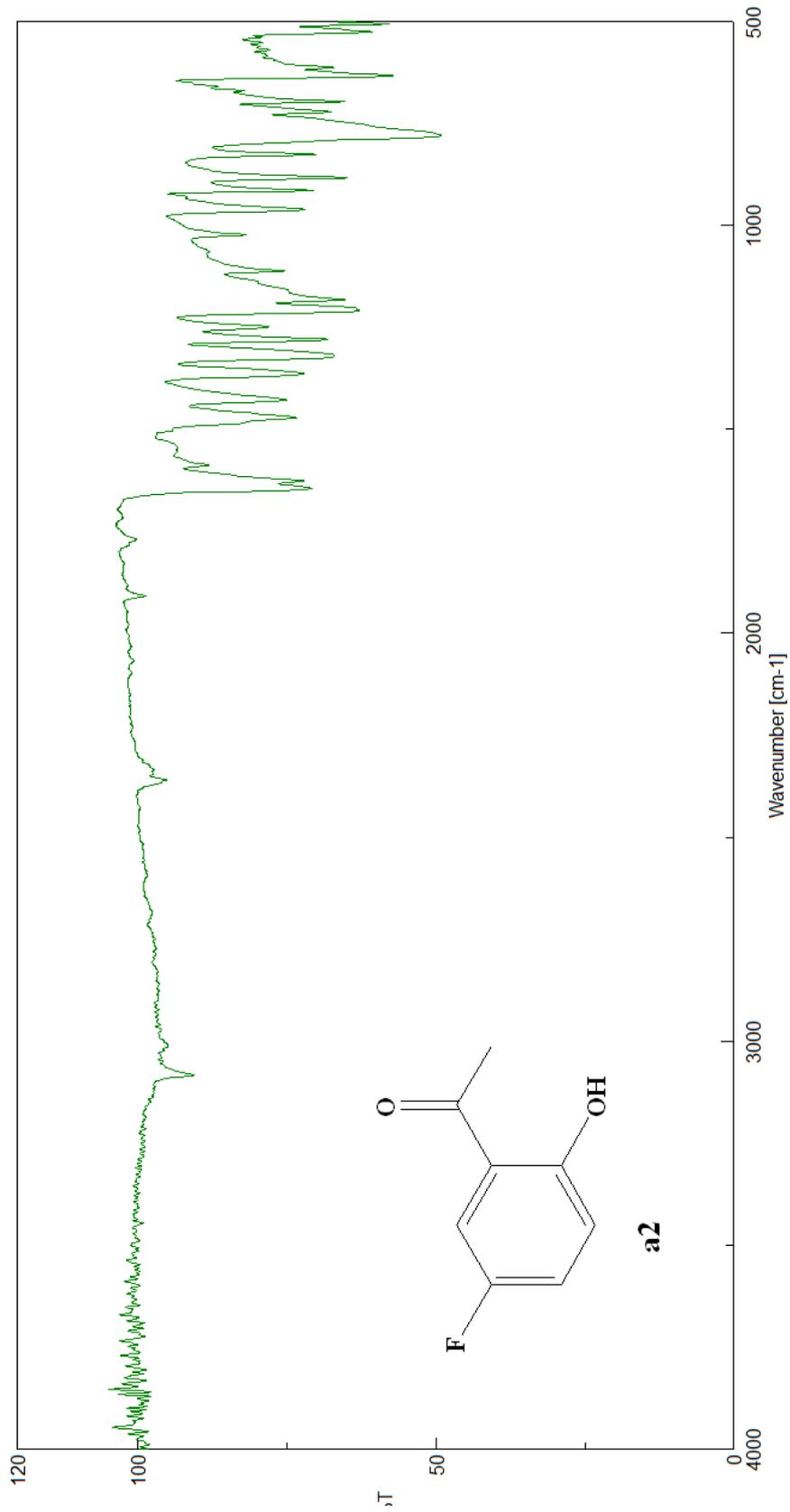
[61]. Florence X., Sebille S., de Tullio P., Lebrun P., Pirotte, B., New R/S-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyrans as KATP channel openers: modulation of the 4-position, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 7723-7773.

[62]. Blatt A.H., The Fries reaction, In : Adams R., Bachman W.E., Johnson J.R., Fieser L.F., Snyder H.R., *Organic reactions*, Ed. Chapman and Hall Ltd, London, U.K., **1942**, 342-269.

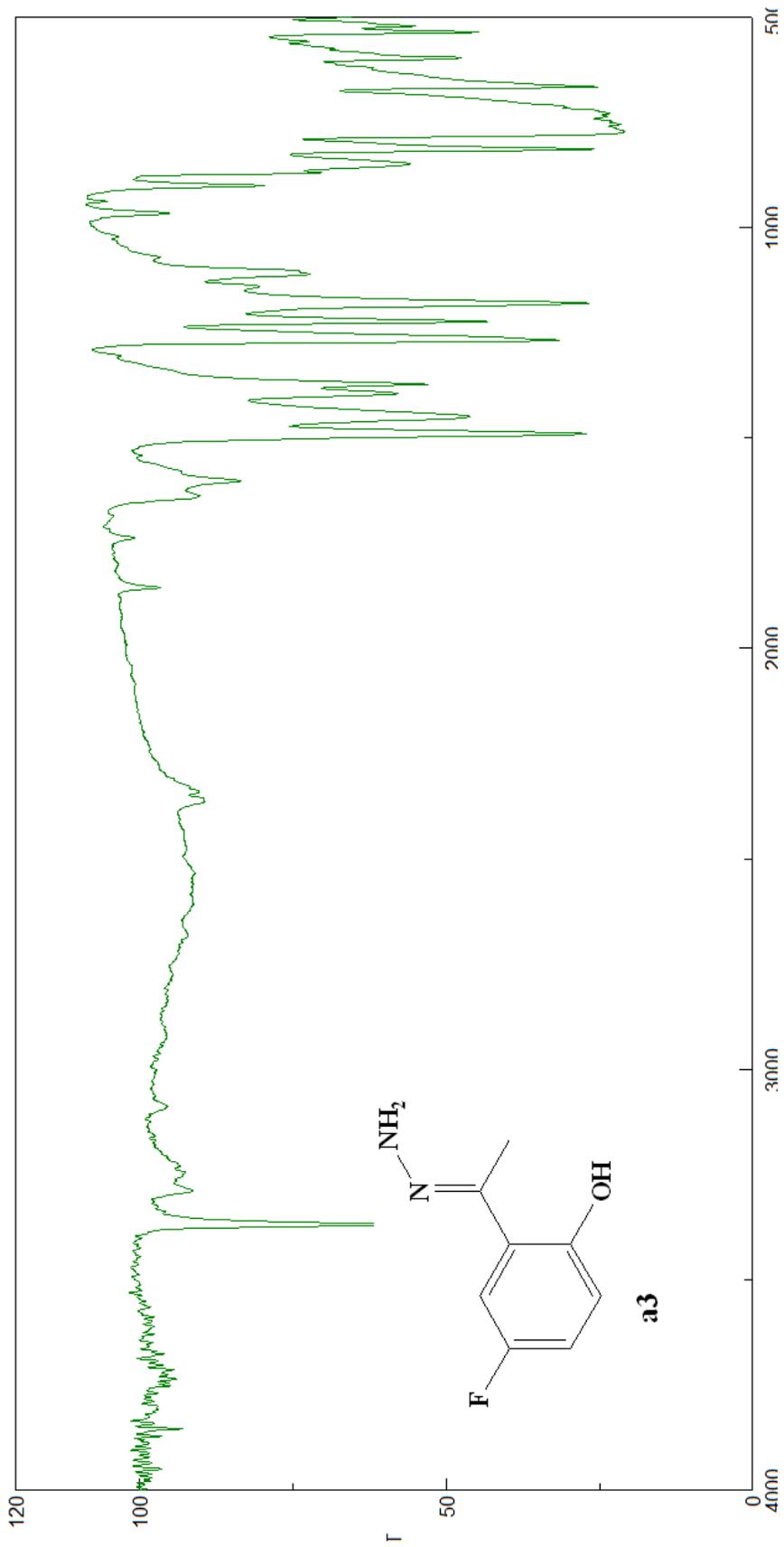
[63]. Milcent R., Chapitre 10 : Les réactions d'addition sur les groupes carbonyle, imine et nitrile, In : *Chimie organique stéréochimie, entités réactives et réactions*, EDP Sciences, Paris, France., **2007**, 517-601.

[64]. Sousa C., Freire C., De Castro B., Synthesis and characterization of benzo-15-crown-5 ethers with appended N2O Schiff bases, *Molecules.*, **2003**, 8, 894-900.

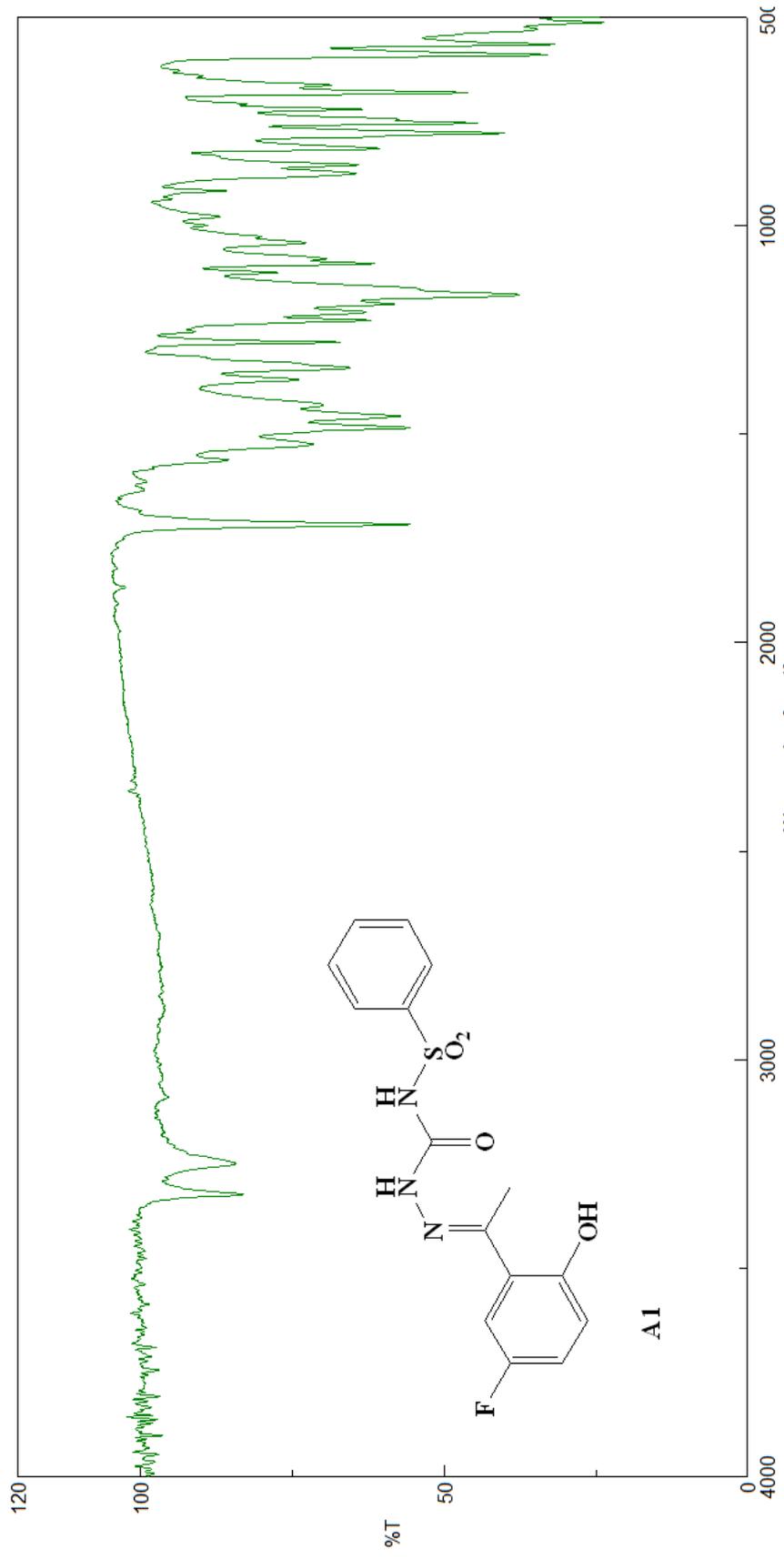
ANNEXE



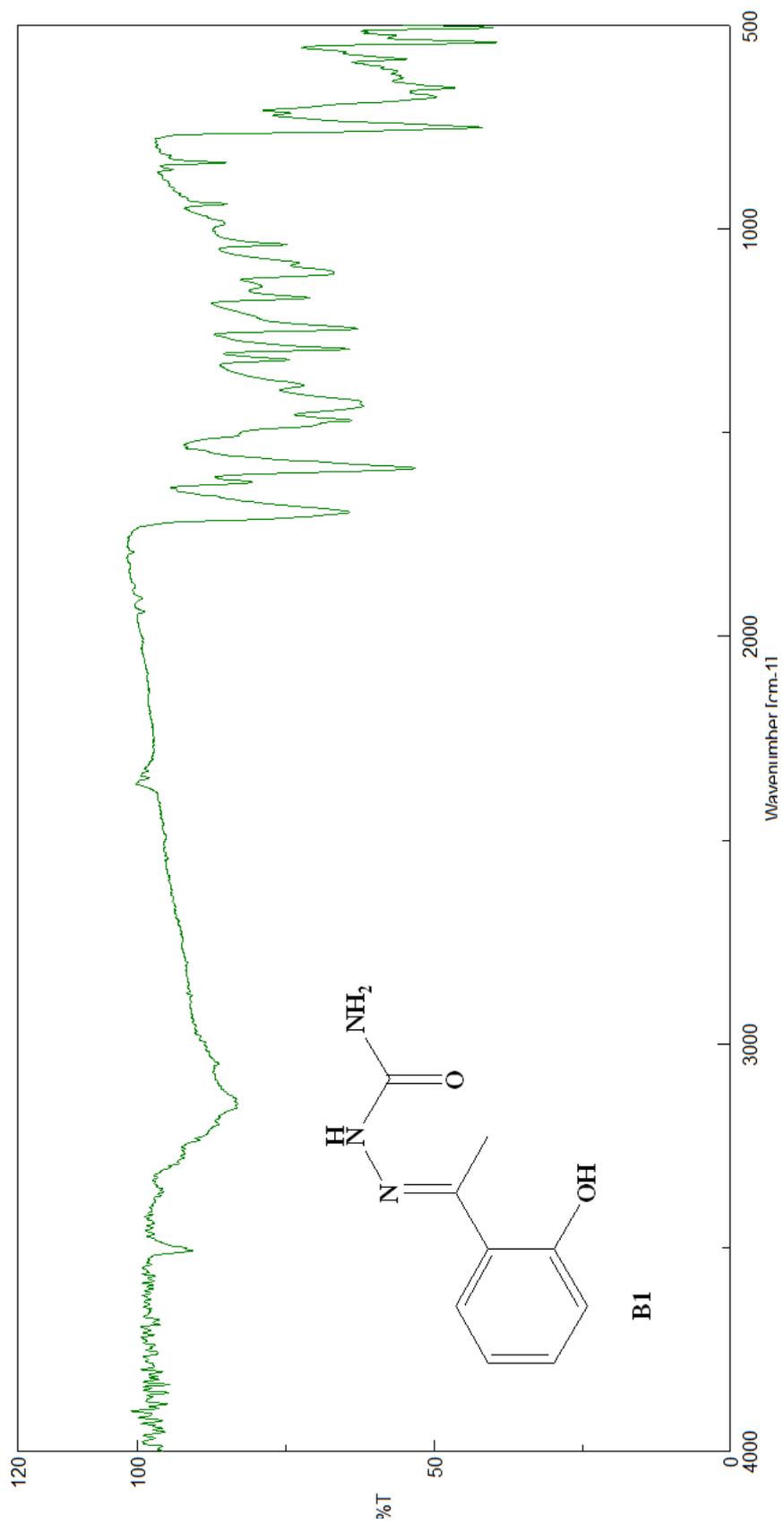
5-fluoro-2-hydroxyacetophenone (a2)



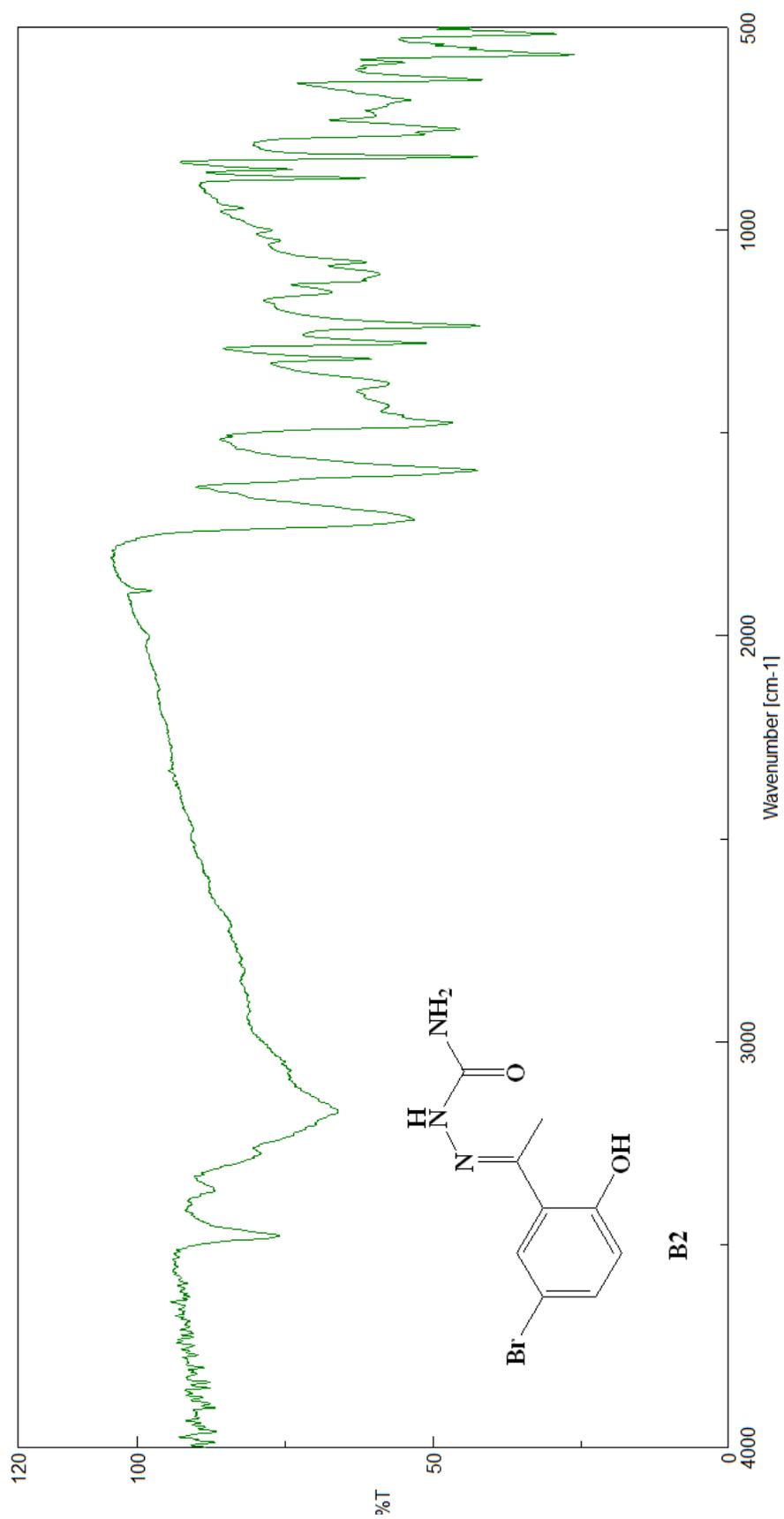
(E/Z)-Hydrazone de 5-fluoro-2-hydroxyacétophénone (a3)



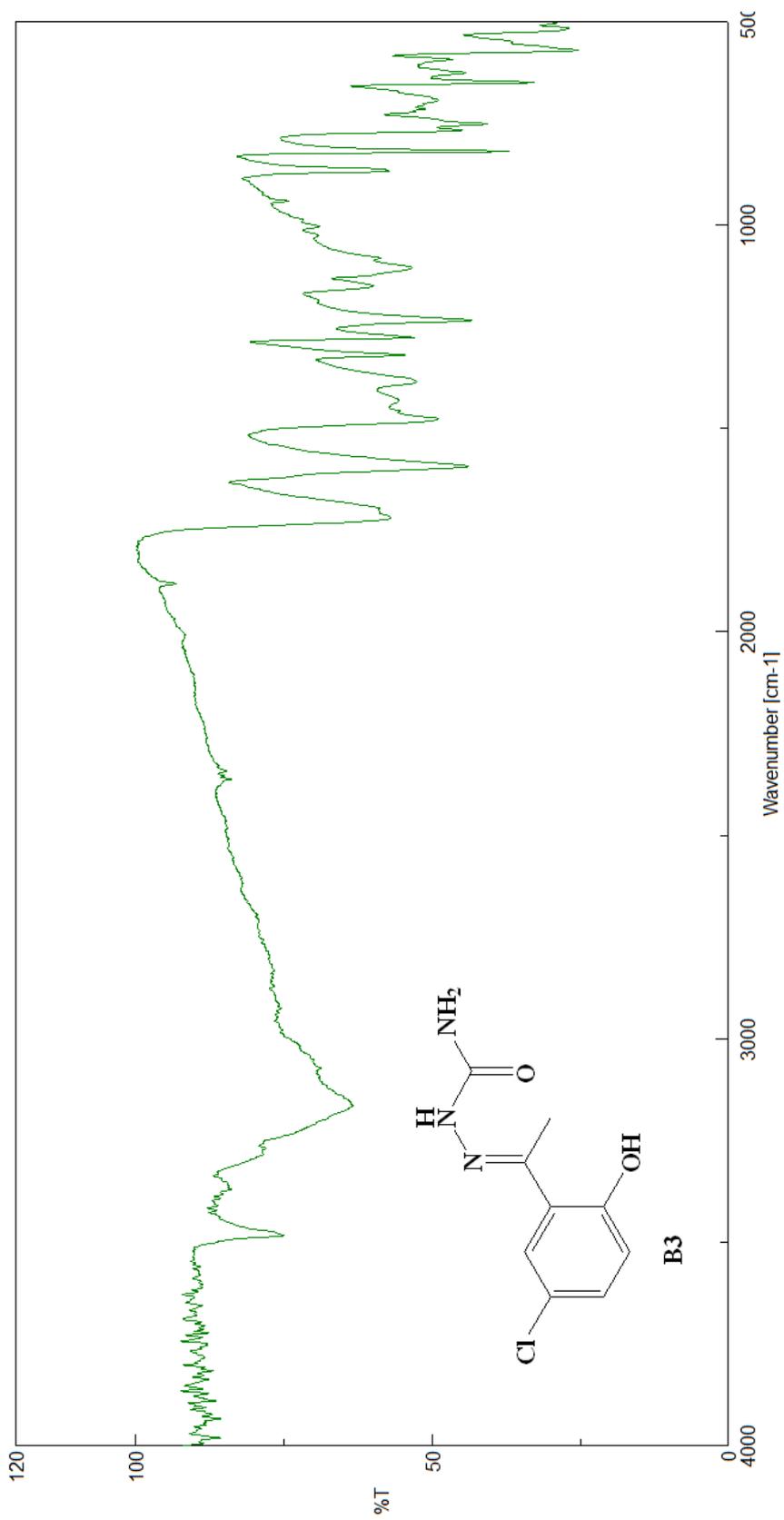
2-(1-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)ethylidene)-N-(phenylsulfonyl)hydrazinecarboxamide (A1)



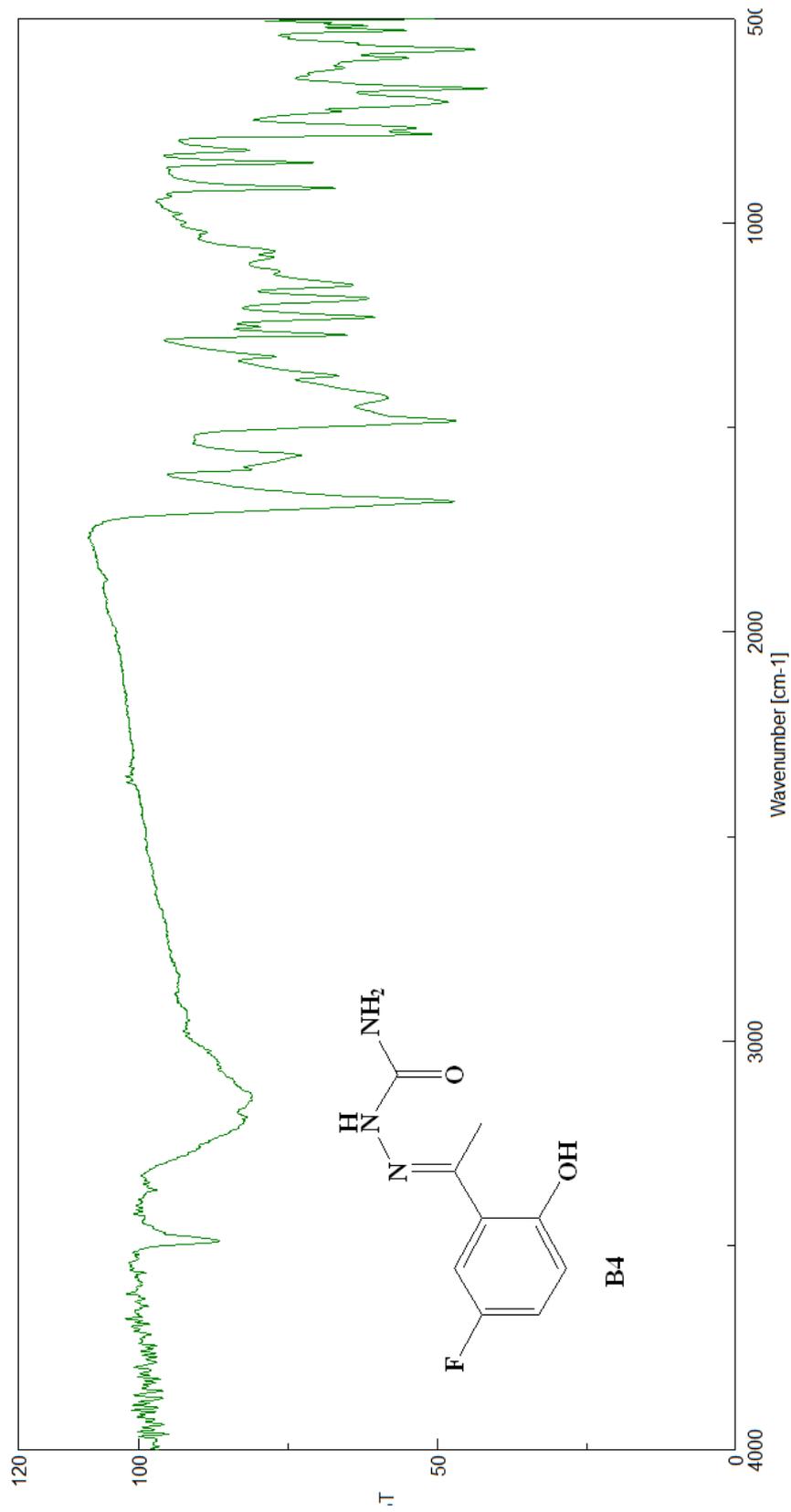
(*E/Z*)-Semicarbazone de 2-hydroxyacétophénone (B1)



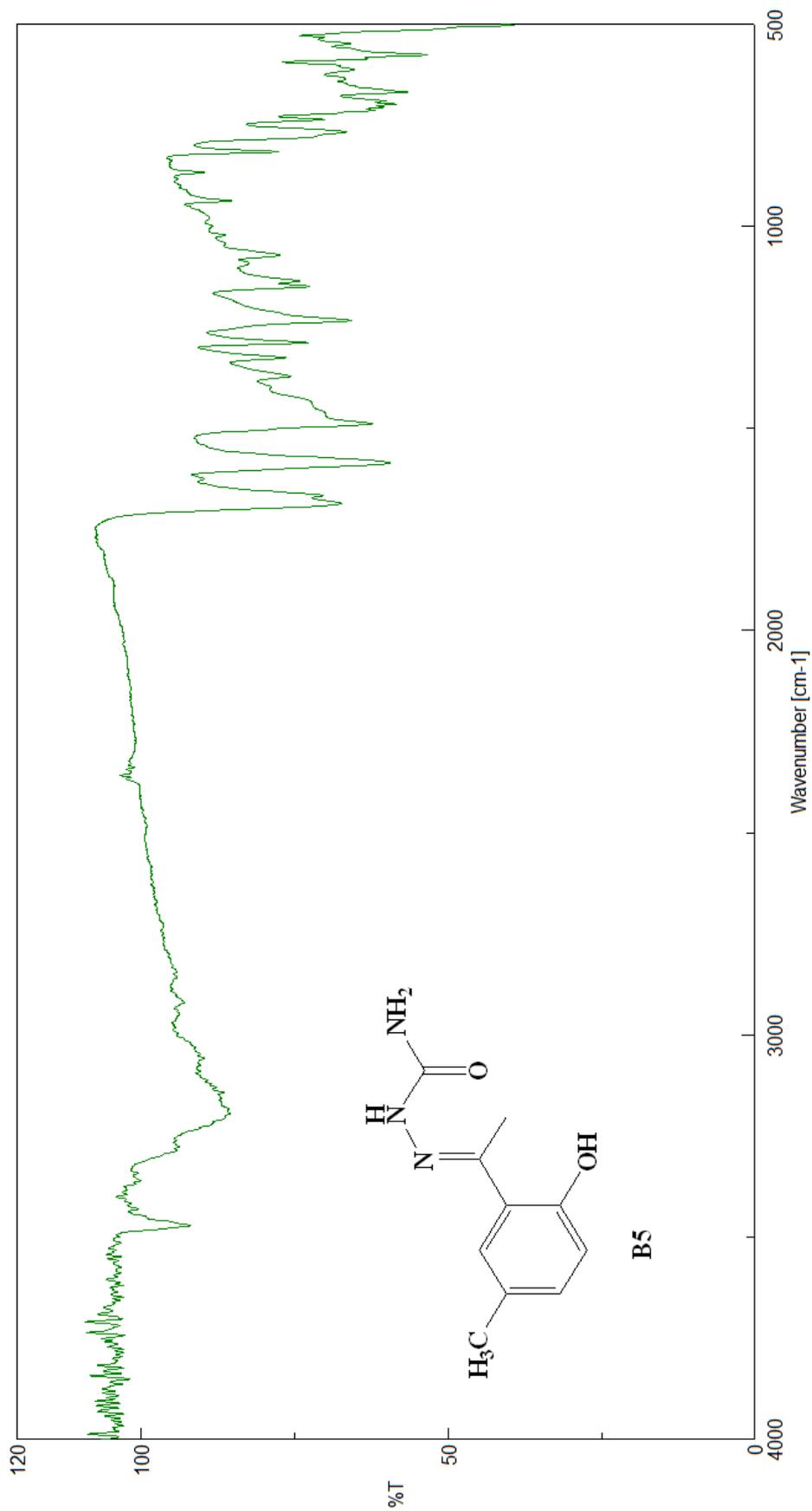
(E/Z)-Semicarbazone de 5-bromo-2-hydroxyacétophénone (B2)



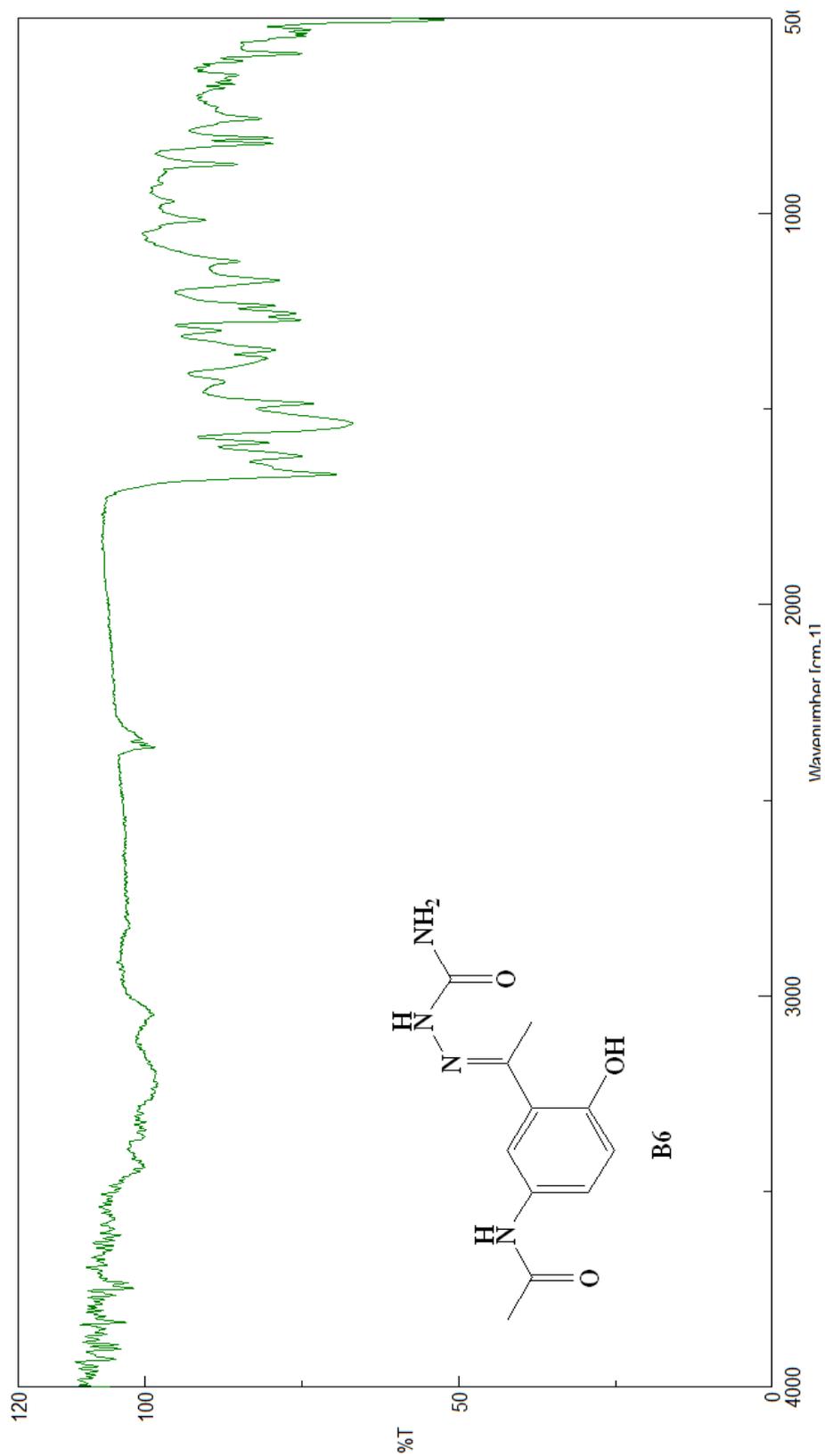
(E/Z)-Semicarbazone de 5-chloro-2-hydroxyacétophénone (B3)



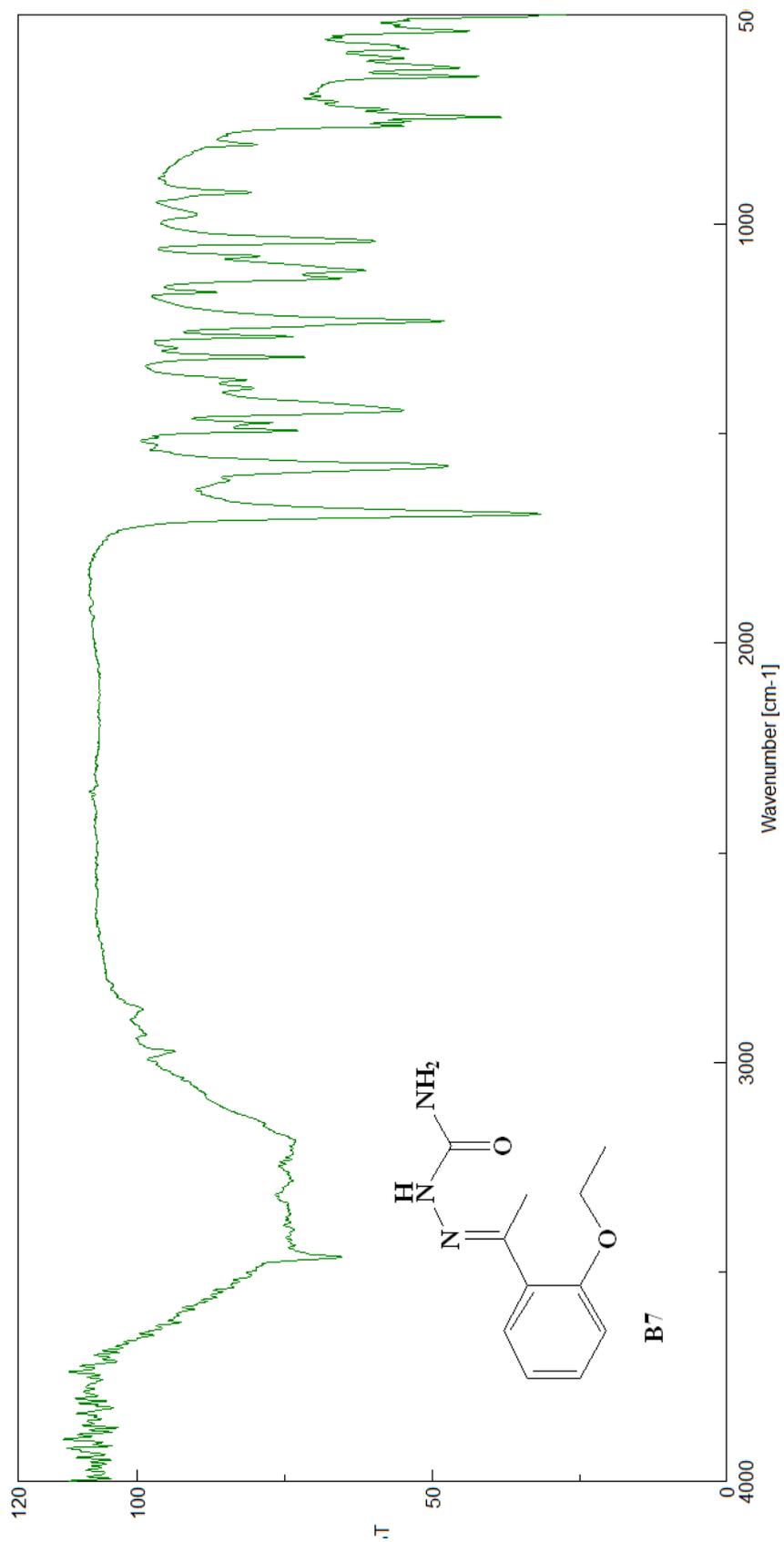
(E/Z)-Semicarbazone de 5-fluoro-2-hydroxyacétophénone (B4)



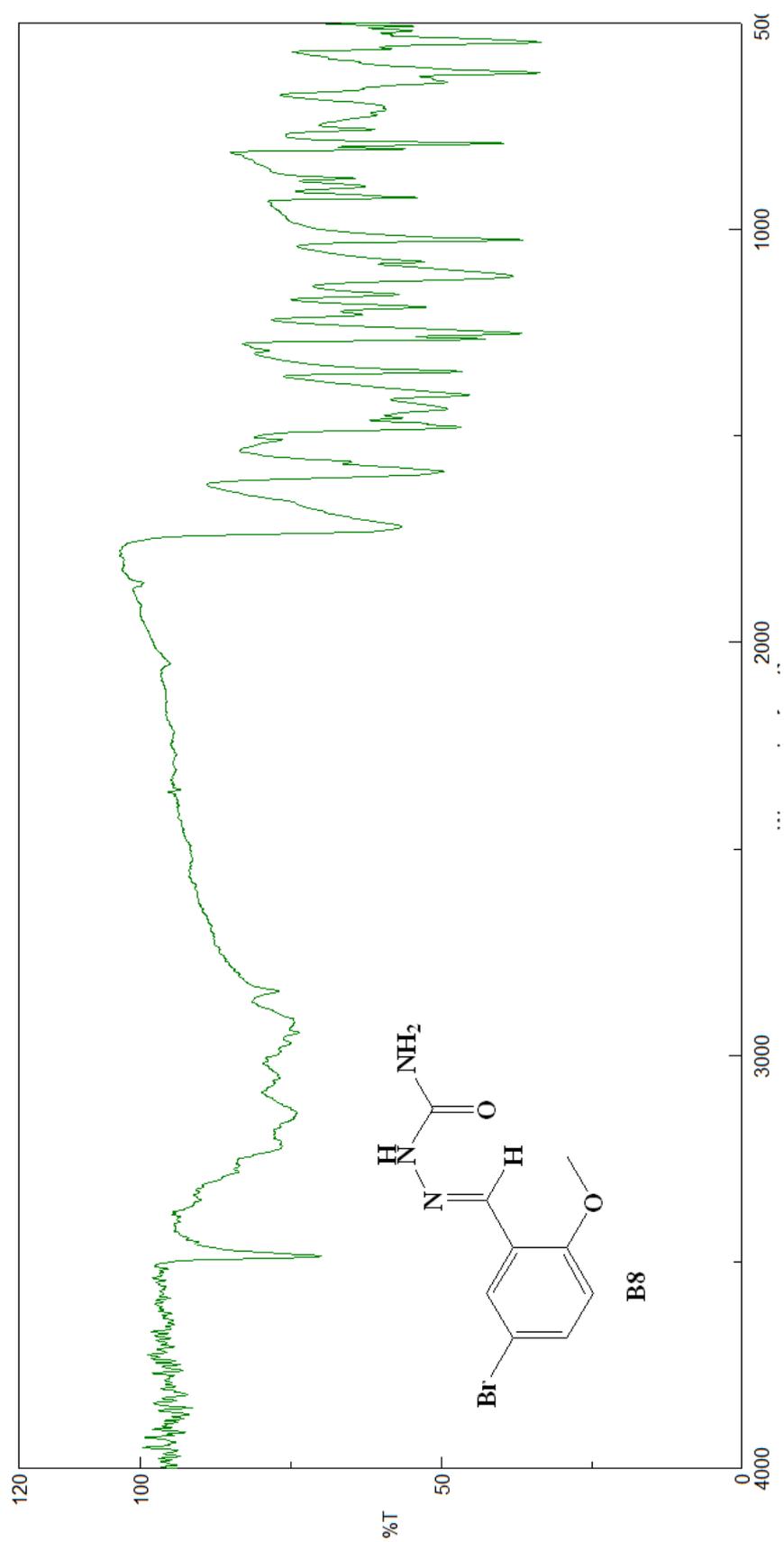
(*E/Z*)-Semicarbazone de 2-hydroxy-5-méthylacétophénone (B5)



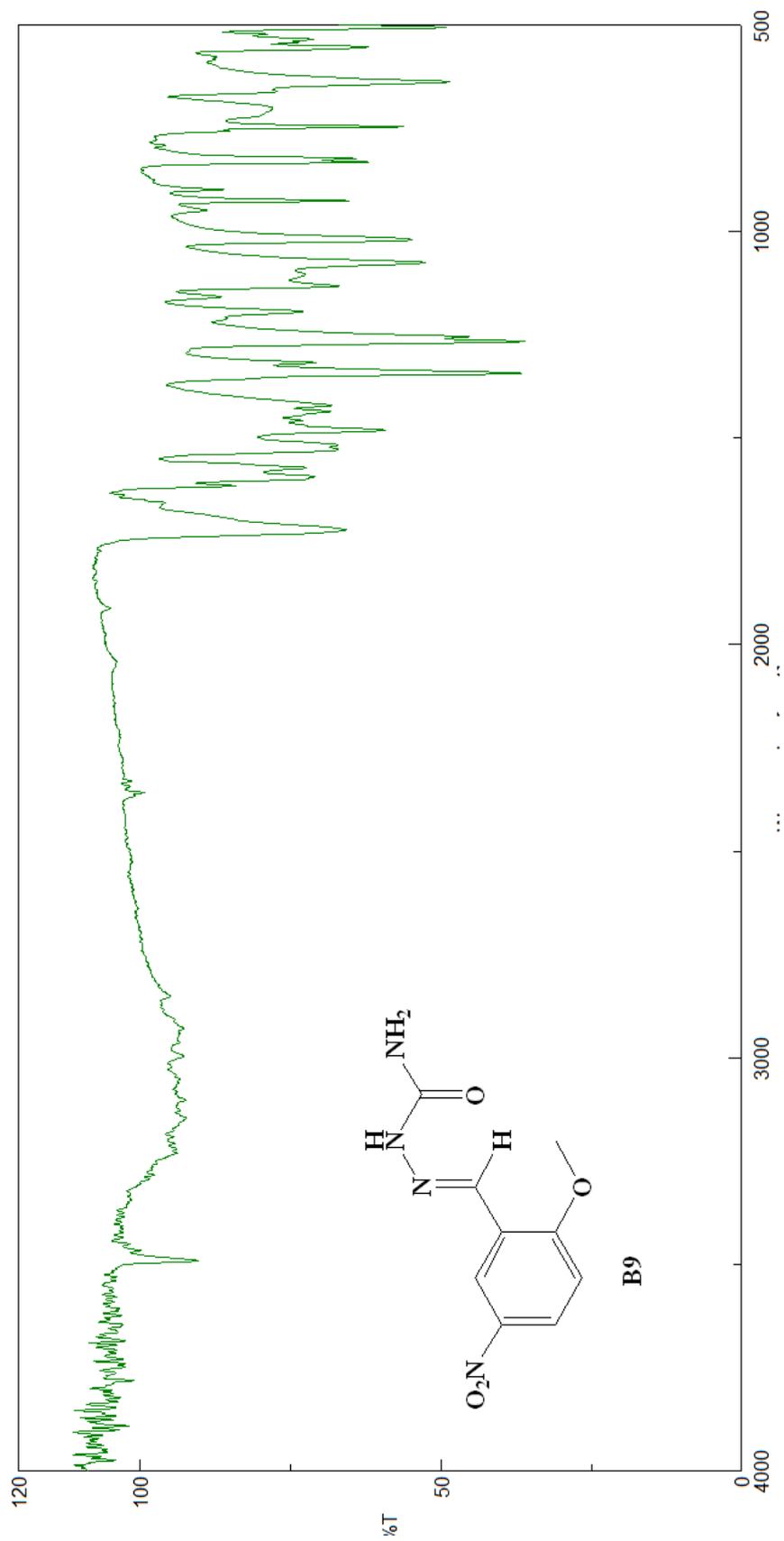
(E/Z)-Smicarbazone de 5-acetamido-2-hydroxyacétophénone (B6)



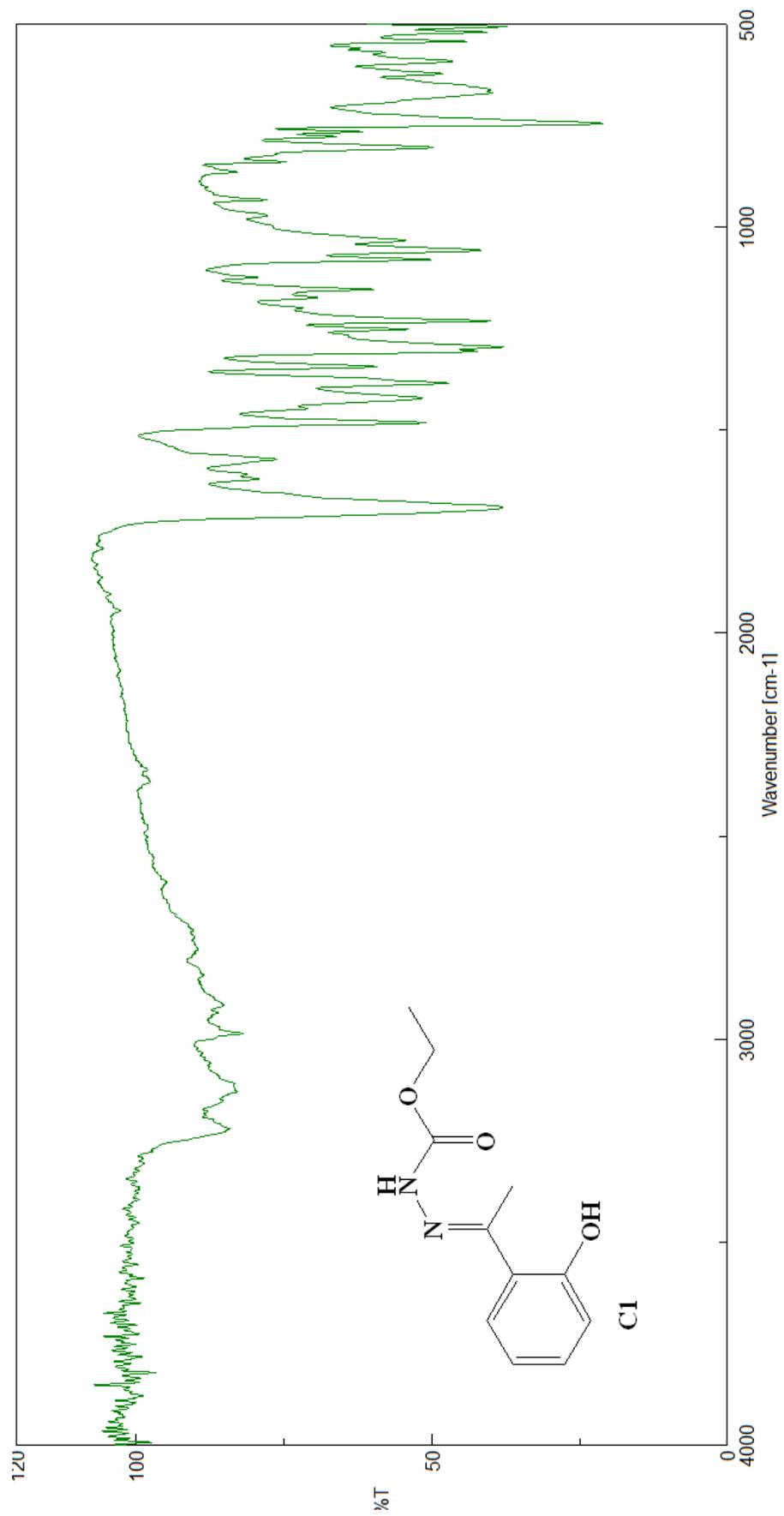
(*E/Z*)-Semicarbazone de 2-ethoxyacétophénone (B7)



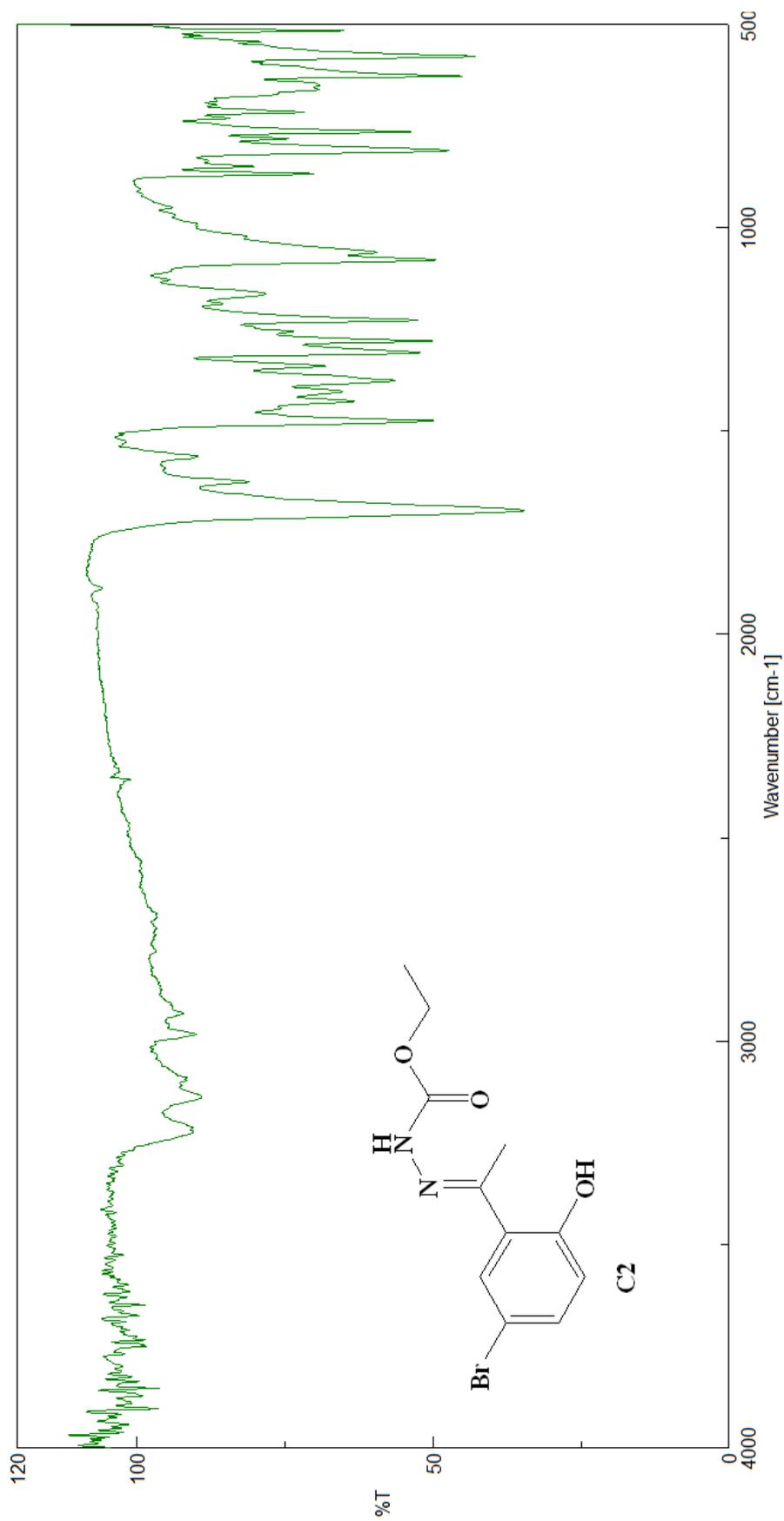
(E/Z)-Semicarbazone 5-bromo-2-méthoxybenzaldehyde (B8)



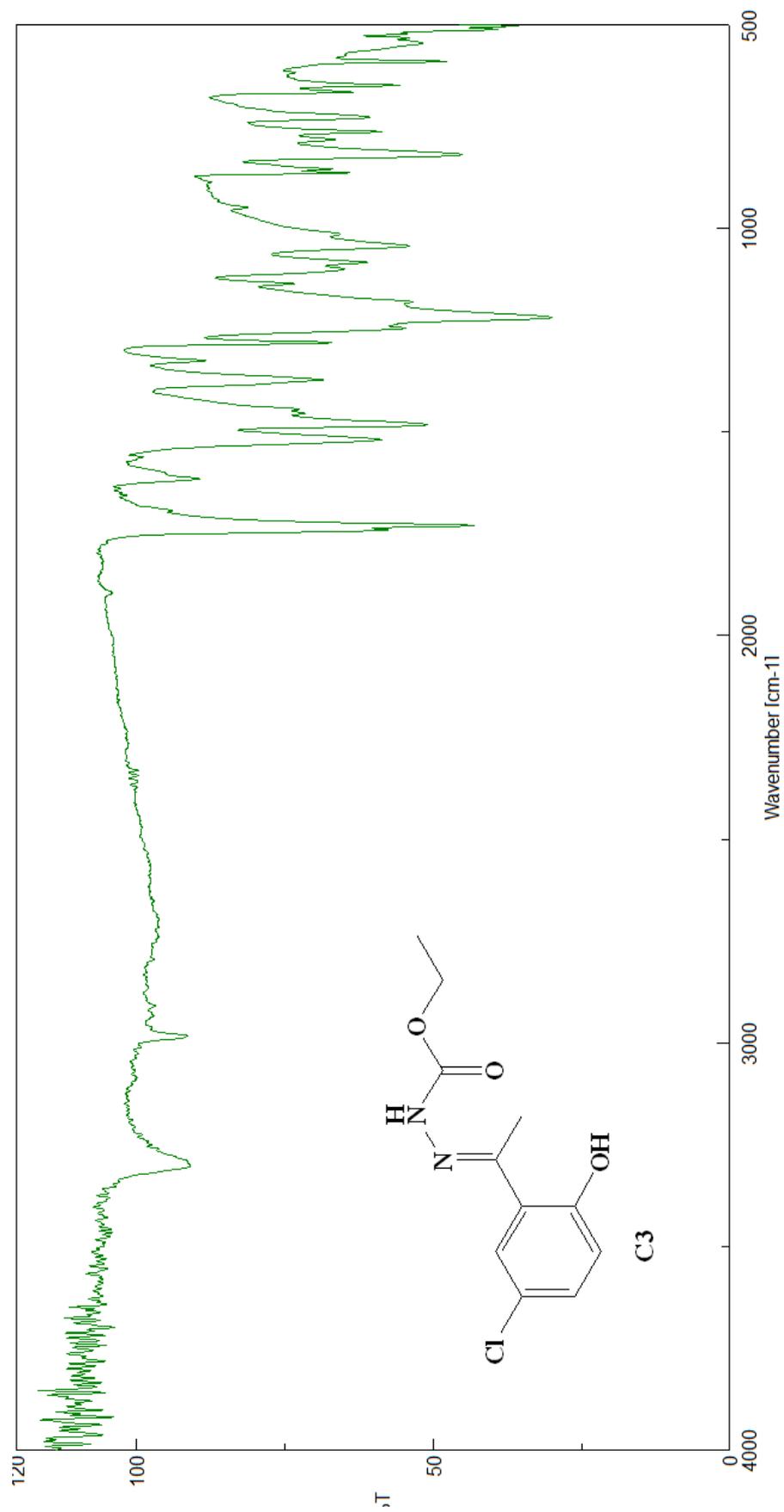
(*E/Z*)-Semicarbazone de 2-methoxy-5-nitrobenzaldehyde (B9)



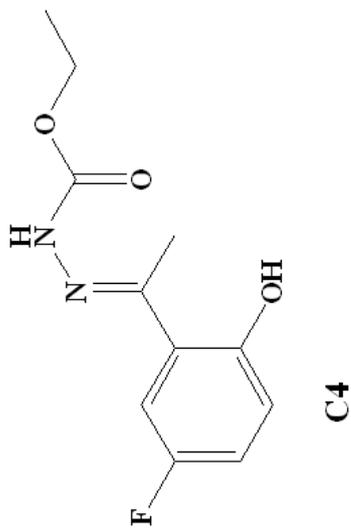
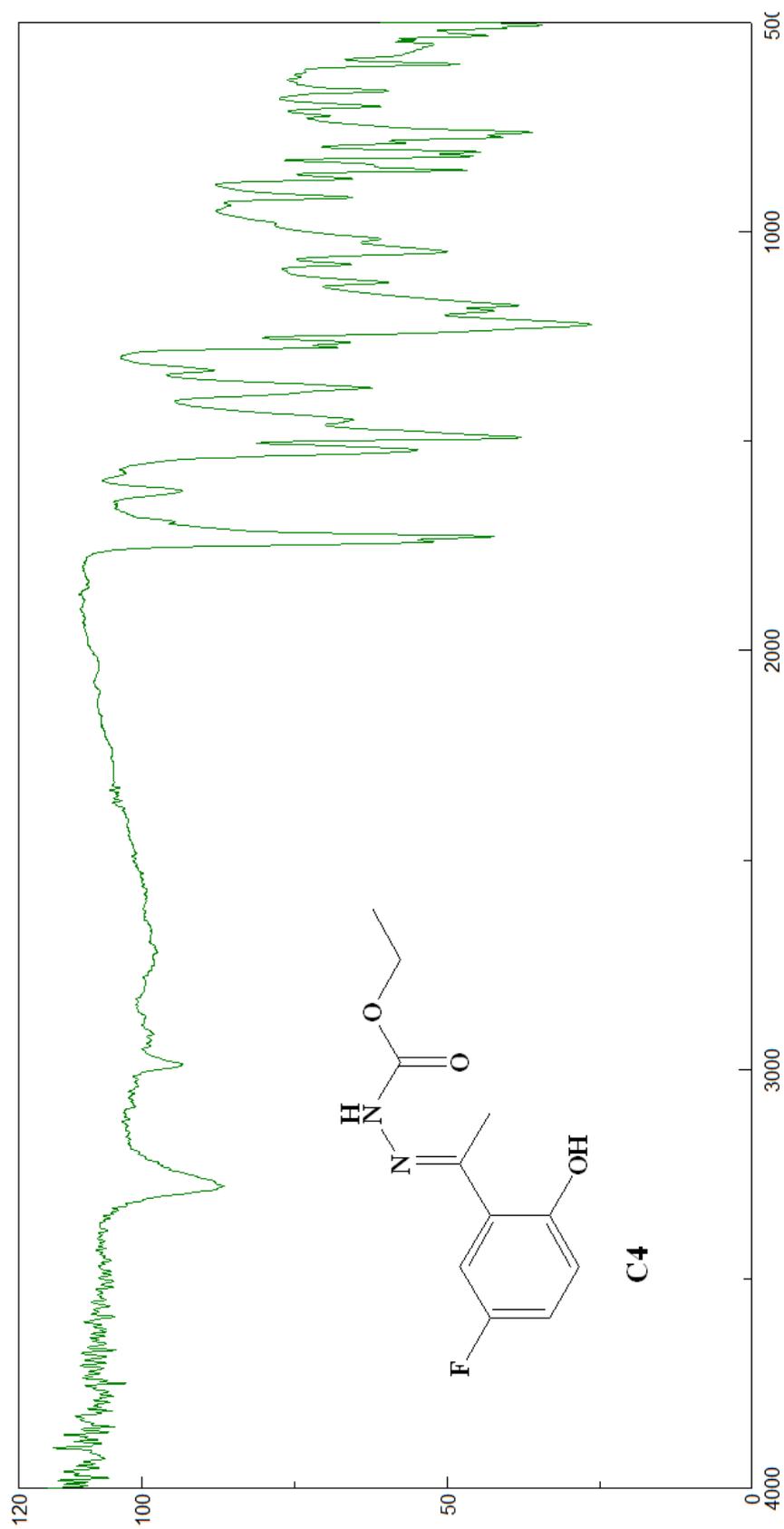
(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxyacétophénone (C1)



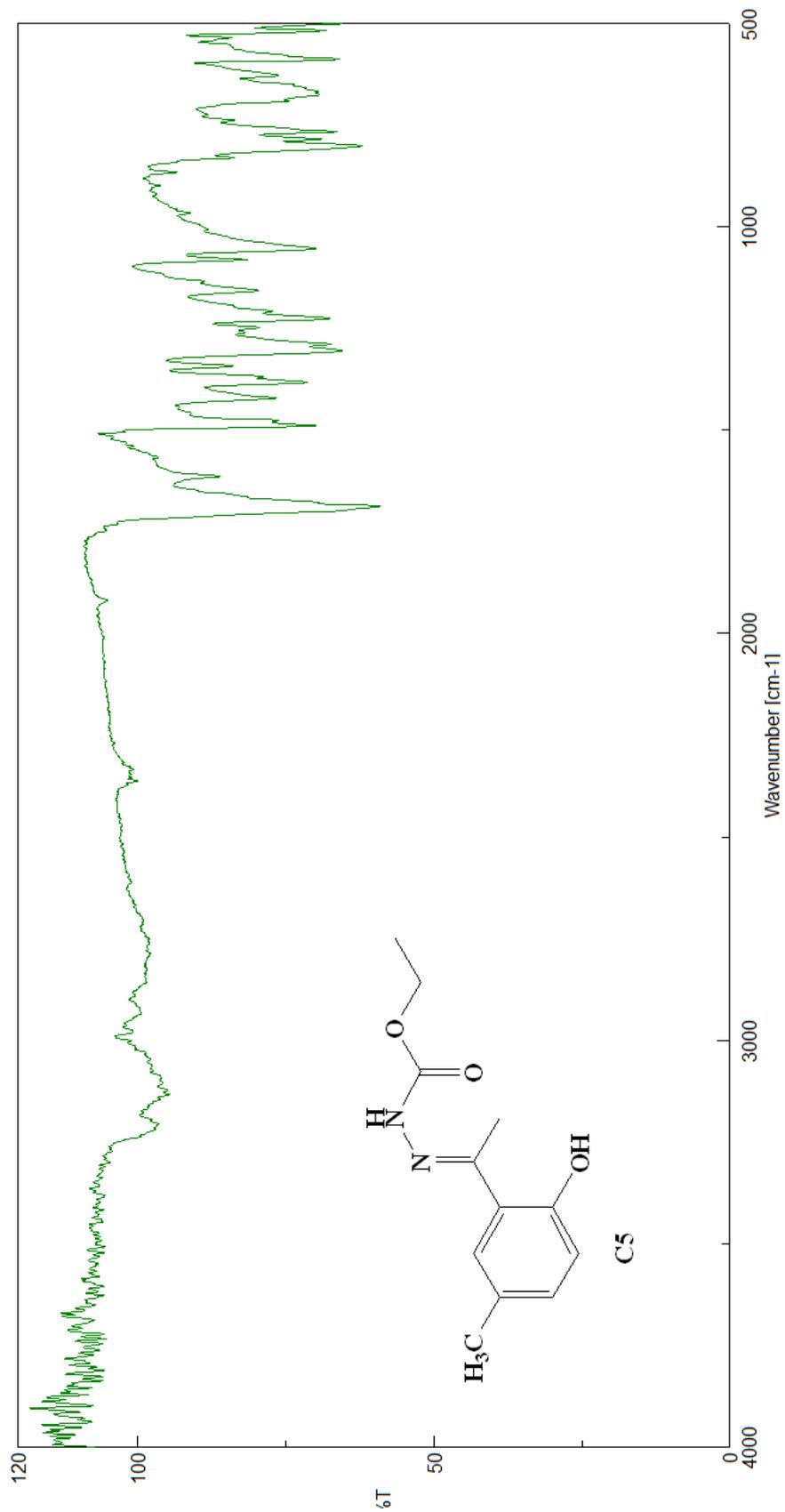
(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 5-bromo-2-hydroxyacétophénone (C2)



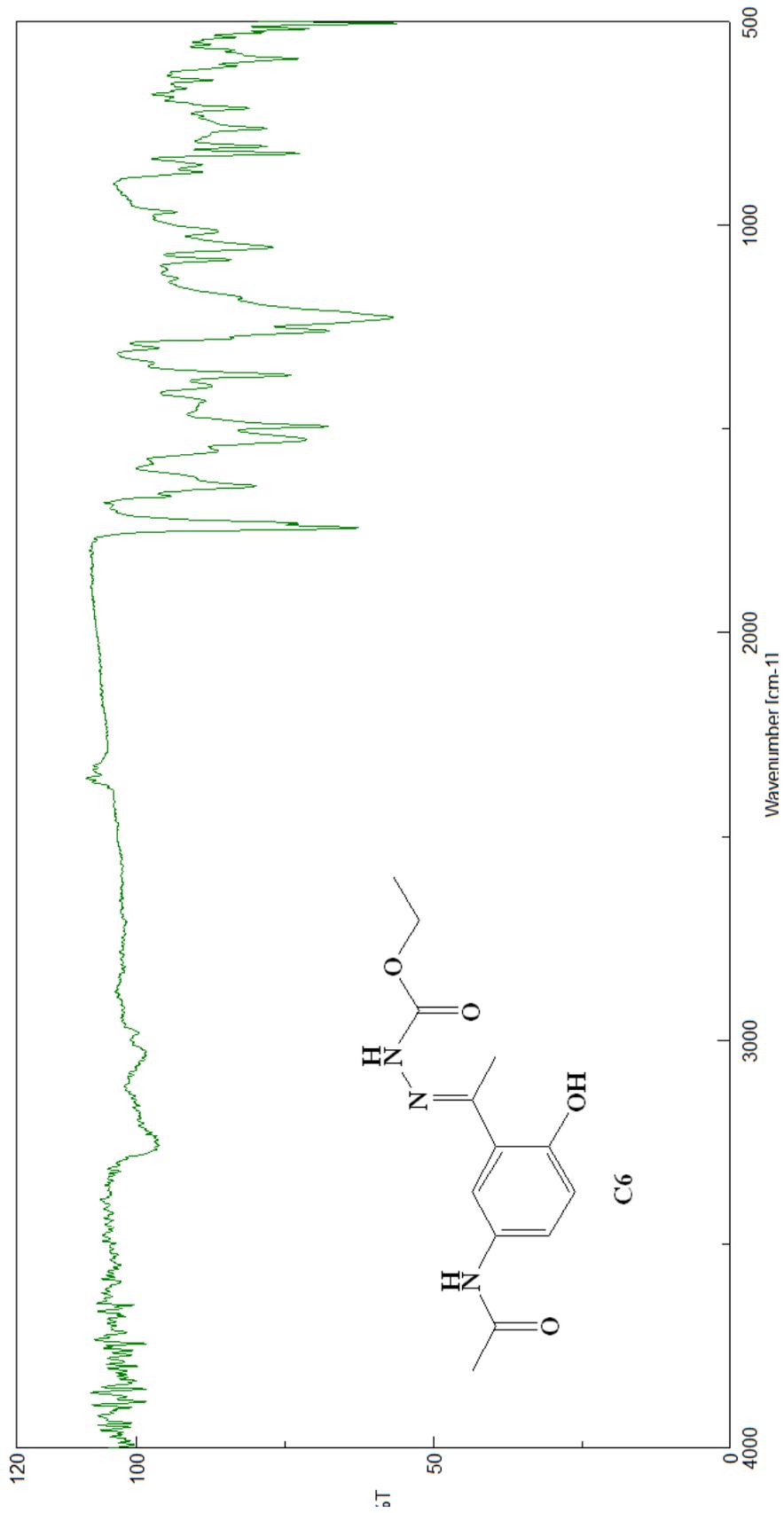
(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 5-chloro-2-hydroxyacétophénone (C3)



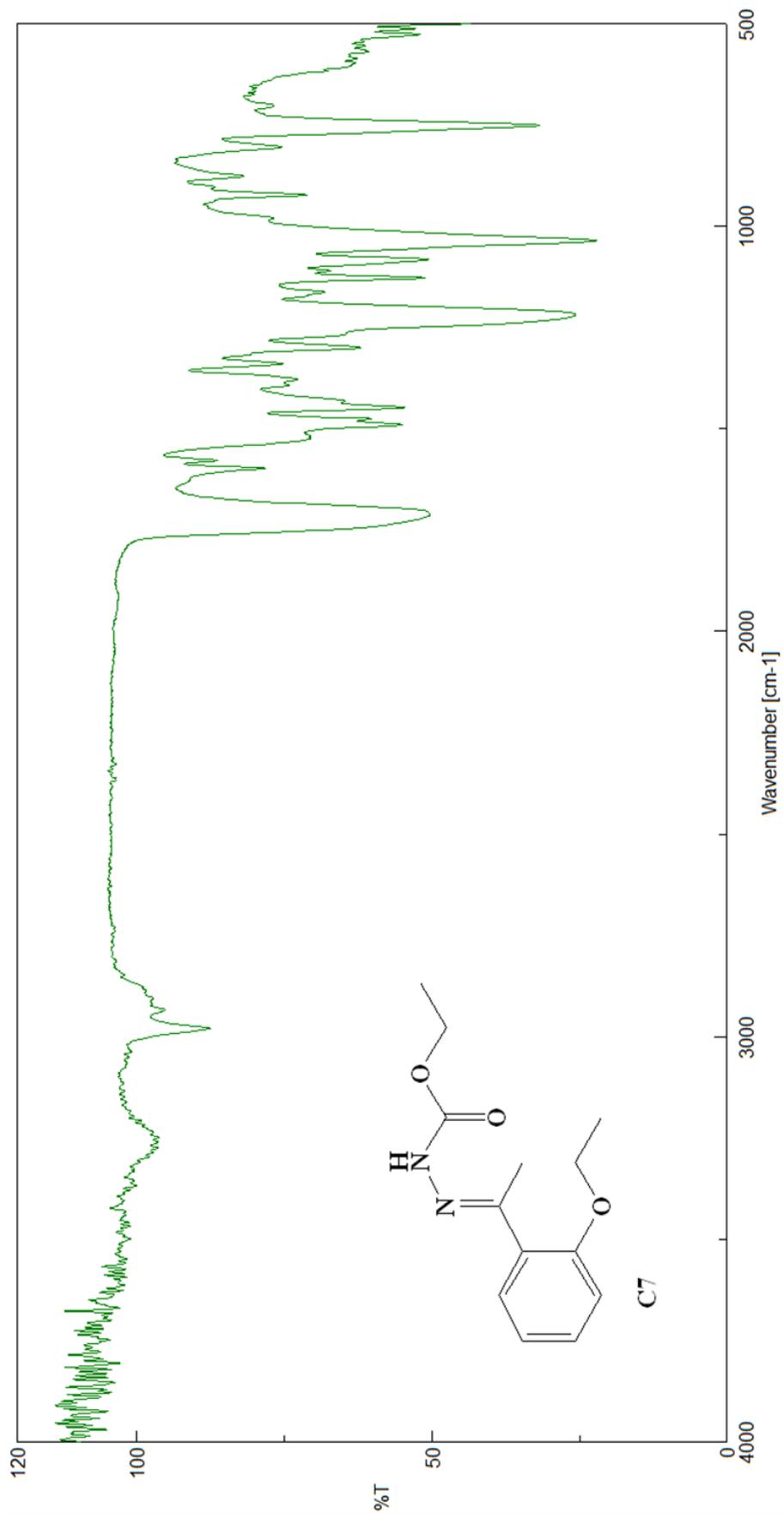
(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 5-floro-2-hydroxyacétophénone (C4)



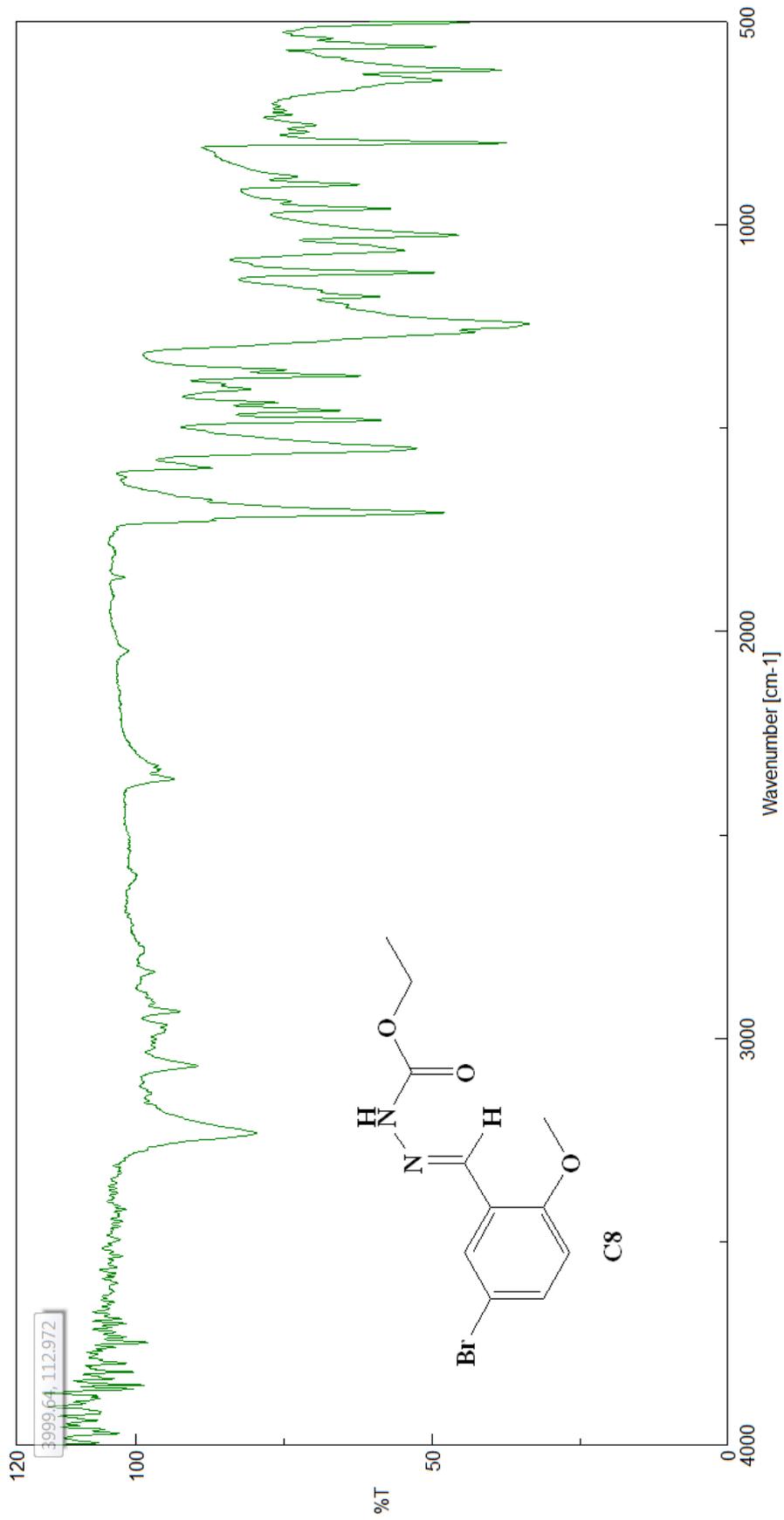
(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxy-5-méthylacétophénone (C5)



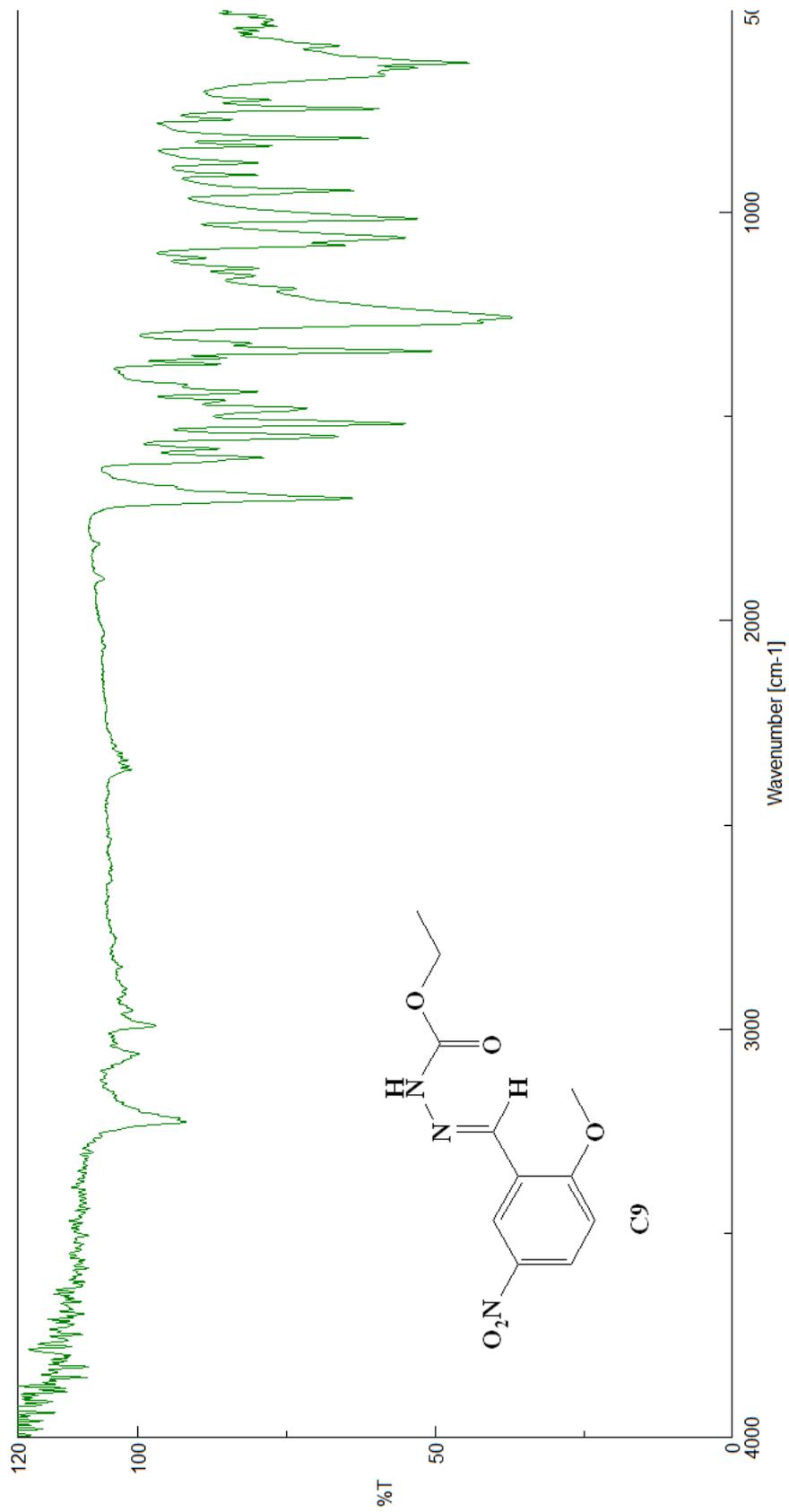
(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 5-acetamido-2-hydroxyacétophénone (C6)



(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-éthoxyacétophénone (C7)



(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 5-bromo-2-hydroxybenzaldéhyde (C8)



(E/Z)-Carboéthoxyhydrazone de 2-hydroxy-5-nitrobenzaldéhyde (C9)

Résumé

L'hypertension artérielle est la maladie la plus fréquente en raison du taux de mortalité qu'elle enregistre. Les médicaments antihypertenseurs sont des espèces chimiques agissant d'une manière directe sur la tension correspondante. Les médicaments antihypertenseurs regroupent de multiples classes distinctes citant les activateurs des canaux potassiques K_{ATP} , et les inhibiteurs calciques, parmi ces derniers les analogues ouverts du cromakalim.

L'objectif principal de ce travail est la synthèse des hydrazones par réaction des hydrazines substituées ou non substituées avec des composés carbonylés aromatiques (aldéhyde ou cétone). Les produits finis ont été analysés par la spectroscopie infrarouge afin de confirmer leurs structures.

Mots clés : Hypertension artérielle, Canaux K_{ATP} , Inhibiteurs calciques, Imines, Hydrazones.

Abstract

High blood pressure is the most common disease because of the mortality rate it registers. Antihypertensive drugs are chemical species that act directly on blood pressure. Antihypertensive drugs include multiple distinct classes citing K_{ATP} potassium channel activators and calcium channel blockers, among them ring-opened cromakalim analogues.

The main objective of this work is the synthesis of hydrazones by reaction of substituted or non-substituted hydrazines with aromatic carbonyl compounds (aldehyde or ketone). The final products were analyzed by infrared spectroscopy to confirm their structures.

Key words : Hypertension, K_{ATP} channels, Calcium channel blockers, Imines, Hydrazones.

ملخص

ارتفاع ضغط الدم الشرياني هو أكثر الأمراض شيوعاً بسبب معدل الوفيات الذي يسجله. الأدوية الخافضة لضغط الدم هي مواد كيميائية تعمل مباشرة على الضغط الموافق. تجمع الأدوية المضادة لارتفاع ضغط الدم عدة فئات مختلفة نذكر منها منشطات قنوات البوتاسيوم K_{ATP} وكابحات الكالسيوم، من بين هذه الأخيرة النظائر المفتوحة لكرومكاليم.

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تصنيع الهيدرازونات عن طريق تفاعل الهيدرازينات المستبدلة أو غير المستبدلة مع مركبات الكربونيل العطرية (الألدهيد أو الكيتون). تم تحليل المركبات النهائية بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء للتأكد من بنيتها الكيميائية.

الكلمات المفتاحية : ارتفاع ضغط الدم الشرياني، قنوات البوتاسيوم K_{ATP} ، كابحات الكالسيوم، الإيمينات، الهيدرازونات.