

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université 08 mai 45 Guelma

جامعة 08 ماي 1945 قالمة



Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la
Matière

Département des Sciences de la Matière

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT CLASSIQUE

Synthèse des 1,2,3-triazoles substitués

OPTION

Chimie Organique

Par

M^{elle} Souad BOUASLA

Soutenue le: 14 / 05 / 2014

DIRECTEUR DE THESE: Mabrouk TEGUICHE.

DEVANT LE JURY :

<u>PRESIDENT</u>	Abd Elkrim HAOUAM	<i>Professeur</i>	U. .M. Constantine
EXAMINATEUR	Ali LARKEM	<i>Maitre de Conférence A</i>	U. B.M. Annaba
EXAMINATEUR	Hamama LARKEM	<i>Maitre de Conférence A</i>	U. B.M. Annaba
EXAMINATEUR	Rachid MERDES	<i>Professeur</i>	U. 8.mai 45 Guelma
EXAMINATEUR	Abed Mohamed AFFOUNE	<i>Professeur</i>	U. 8.mai 45 Guelma

2014

ملخص

محتوى هذه الأطروحة يصف طرق تأليف مشتقات جديدة لمركبات 1,2,3- تريازول. المركبات التي تحتوي على نواة 1,2,3- تريازول ذات قيمة عالية نظرا لخصائصها العلاجية، استعمالها كوسائط في التخليق الصناعي للعديد من المركبات الطبية كما أن لها العديد من التطبيقات في الكيمياء الصناعية. يتم الحصول على هذه الحلقات الغير متجانسة بواسطة تفاعل **هيوستن** بين تنائي قطب 1،3 و ديبولاروفيل؛ هذه الطريقة طبقت في ثلاث حالات باستعمال شروط مختلفة.

الفصل الأول: يعتنى بدراسة إضافة أزيدات عطرية مختلفة الإستبدال على مركب 1,3- تنائي إيتيل أسيتون تنائي الكربوكسيلات «**DEAD**» في وسط قاعدي (بوجود إيتانولات الصوديوم).

الفصل الثاني: يتعلق بالتطبيق الثاني لهذا التفاعل بين العديد من الأزيدات العطرية و تنائي مثيل أسيتلان تنائي الكربوكسيلات «**DMAD**» في وجود تنائي كلور الميثان كمذيب تحت درجة حرارة الغرفة. هاته الشروط أدت إلى أزمنة تفاعل طويلة مما دفع بنا إلى التفكير في تحفيز التفاعل بواسطة أشعة الميكرووايف .

الفصل الثالث: يخص تفاعل **هيوستن** المحفز بالنحاس **Cu (I)** المسمى بالكيمياء كليك «**CuAAC**» بمساعدة الموجات فوق الصوتية. هذا التصنيع هو عبارة عن تصنيع متعدد المركبات في نفس الوعاء, إنطلاقا من الأمينات الثانوية أو من بروميدات الألكان.

الفصل الرابع: و الأخير من هذا العمل يهتم بتصنيع مشتقات البنزوتريازول بإستعمال الإستبدال النكليوفيلي بينه و بين عدة مشتقات هالوجينية.

كلمات البحث: 1,2,3- تريازول , أزيدات عطرية , **DEAD**, **DMAD** , أشعة الميكرووايف , الكيمياء كليك , الموجات فوق الصوتية, تخليق متعدد المركبات في نفس الوعاء

Abstract

Abstract

The work of this thesis describes the preparation of new 1,2,3-triazoles derivatives. These compounds having a 1,2,3-triazole pattern which are used for their therapeutic value or as synthetic intermediates in the preparation of many medicinal compounds, they've also found several applications in industrial chemistry.

These heterocycles are easily obtained by a 1,3-dipolar reaction of Huisgen between a 1,3-dipole (azide) and a dipolarophile. We have applied this protocol under three different conditions.

The first application is devoted to the condensation of various arylazides to 1,3-diethylacetone dicarboxylate "DEAD" in alkaline media (in the presence of sodium ethanolate).

The second application of this method describes the reaction between dimethylacetylenedicarboxylate "DMAD" with several arylazides in dichloromethane at room temperature, which has required very long reaction times, so we tried to activate this reaction by using microwave irradiations.

The third application is concerned with the copper (I) catalyzed Huisgen reaction "CuAAC" termed the click chemistry, assisted by ultrasound, via a one pot multicomponent reaction from either secondary amines or alkylbromides.

The last objective of this project is the synthesis of benzotriazole "BTA" derivatives by a nucleophilic substitution between BTA and various alkylbromides.

Keywords: 1,2,3-triazoles, arylazide, DMAD, DEAD, microwave irradiations, ultrasound, click chemistry, multicomponent synthesis

Résumé

Résumé

Le travail de cette thèse décrit la synthèse de nouveaux dérivés 1,2,3-triazoles. Les composés possédant un motif 1,2,3-triazole sont utilisés pour leurs valeur thérapeutique, ou en tant qu'intermédiaires synthétiques dans la préparation de nombreux composés médicinaux, et trouvent plusieurs applications dans la chimie industrielle.

Ces hétérocycles sont facilement accessibles par une réaction 1,3-dipolaire de Huisgen entre un dipôle 1,3 (azide) et un dipolarophile (un alcyne). Nous nous proposons donc d'exploiter cette approche pour la construction des 1,2,3-triazoles, en présentant les différentes stratégies appliquées pour diversifier leur famille.

La première application est consacrée à la condensation de différents arylazides avec le 1,3-diéthylacétonedicarboxylate "DEAD" en milieu basique (en présence d'éthanolate de sodium).

La deuxième application de notre travail décrit la réaction entre le diméthylacétylènedicarboxylate "DMAD" avec plusieurs arylazides dans le dichlorométhane et à température ambiante, ce qui a nécessité des temps de réaction très longs, donc nous avons tenté d'activer cette réaction par irradiations micro-onde.

La troisième application concerne la réaction de Huisgen catalysé par le cuivre(I) "CUAAC" dite la "chimie click" assistée par ultrason. C'est une synthèse multicomposant en un seul récipient à partir de bromures d'alkyles ou à partir des amines secondaires.

Le dernier objectif de ce projet est la synthèse des dérivés du benzotriazole "BTA" par substitution nucléophile avec des bromures d'alkyles.

Mots clés : 1,2,3-triazoles, arylazide, DMAD, DEAD, micro-onde, ultrason, chimie click, synthèse multicomposant

Dédicaces

Dédicaces

A la mémoire de mon père

A la mémoire de mon frère

A toute ma famille

Remerciement

Remerciements

Ce mémoire est le résultat d'un travail effectué au laboratoire de chimie appliquée (LCA) de l'université de 8 mai 45 de Guelma dirigé par le professeur Abdaoui Mohamed.

'adresse ma profonde reconnaissance à mon directeur de thèse, monsieur le **Professeur Teguiche Mabrouk** pour m'avoir confié ce thème de recherche passionnant. Je tiens à lui exprimé mes remerciements pour m'avoir guidé tout au long de ce travail. Je le remercie aussi pour m'avoir transmis une partie de ses connaissances sur ce vaste et passionnant domaine de synthèse organique est plus particulièrement la synthèse des 1,2,3-triazoles. Je lui suis encore reconnaissante pour le temps qu'il m'a consacré, pour son soutien au quotidien, ses précieux conseils scientifiques, l'autonomie qu'il m'a accordée et surtout son souci permanent pour le bon déroulement de la recherche. Travailler dans ces conditions fut un réel plaisir.

e suis tout particulièrement sensible à l'honneur que m'ont fait **Monsieur et Madame Larkem** tous les deux **Maitres de conférences** à l'université de Badji Mokhtar de Annaba qui ont eu la bienveillance de juger ce travail et m'honorer de leur présence.

e suis très honorée que Monsieur **Haouam Abd el krim, Professeur** à l'université de Constantine 1, ait accepté de présider le jury d'examen de cette thèse.

e ne peux que de remercier profondément, Monsieur le **Professeur Merdes Rachid**, vice doyen de la Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière de l'université 8 mai 45 de Guelma, pour ses qualités humaines, son aide, son soutien et ces conseils. Un grand merci, pour m'avoir traité comme si j'étais votre étudiante, c'est vraiment un grand honneur pour moi que vous soyer membre de mon jury.

e remercie également, Monsieur **Affoun Abed Mohamed Professeur** à l'université 8 mai 45 de Guelma, pour avoir aimablement accepté d participer au jury de cette thèse.

Remerciement

e souhaite également adresser mes remerciements les plus particuliers, A **Monsieur Ali** et Mademoiselle **Leila**, ingénieurs de laboratoire des analyses spectroscopiques de l'université de Constantine, pour la réalisation des spectres **RMN** figurant dans ce manuscrit. Un grand merci pour **Gania**, ingénieur de laboratoire, université d'Annaba pour les analyses FTIR de mes produits, Merci à tous

Table des Matières

Table des matières

Introduction général	1
Chapitre I : Synthèse des 1,2,3-triazoles par condensation des arylazides avec le DEAD	3
I.1. Introduction	3
I.2. Synthèse des triazoles 1,4,5-trisubstitués	3
I.2. 1. Condensation des azides organiques avec des composés à méthylène actif	3
I.2. 2. Réaction de Condensation avec des composés Diazo	10
I.2.3. Réaction de Réarrangement	11
I.3.1. Généralités sur les carbanions	14
I.3.2. Mécanisme de la condensation	14
I.4. Condensation des arylazides avec le carbanion issue de 1,3-diethyl acetonedicarboxylate	15
I.5. Résultats et discussion	15
I.6. Conclusion	16
Références	17
Chapitre II. Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués via la Cycloaddition 1,3-dipolaire des arylazides avec le DMAD	20
II.1. Généralité sur la cycloaddition 1,3-dipolaire	20
II.2. Synthèse des arylazides	23
II.2.1. Préparation des arylazides à partir des composés diazonium	24
II.2.2. Préparation d'arylazides par substitution nucléophile sur un système aromatique	25
II.2.3. Préparation d'arylazides à partir des réactifs organométalliques	25
II.2.4. Préparation d'arylazides par transfert Diazo	26
II.2.5. Préparation d'arylazides à partir de Nitrosoarenes	26
II.2.6. Préparation d'arylazides par diazotation de l'hydrazine	26
II.2.7. Préparation d'arylazides par modification de triazolènes et composés apparentés	27
II.3. Synthèse des 1,2,3-triazoles par voie classique	27
II.4. Synthèse des 1,2,3-triazoles par activation micro-onde	32
II.5. Résultats et discussion	33
II.6. Conclusion	36
Référence	36
Chapitre III : Chimie clic : Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire alcyne-azoture Catalysé par le cuivre(I) «CuAAC»	41
III.1. Le concept de la chimie click	41
III.2. Cycloaddition de Huisgen [3+2]	42
III.3. Les sources de cuivre pour catalyser la cycloaddition 1,3-dipolaire	43
III.3.1. Formation du catalyseur cuivre(I) par réduction des sels de cuivre(II)	44
III.3.2. Formation du catalyseur Cu(I) par addition de sels de Cu(I)	50
III.3.3. Catalyseurs Cu(I) stables	51
III.3.4. Autres sources de cuivre	55
III.3.5. Quelques applications de la cycloaddition CuAAC	55
III.4. La chimie click par activation ultrason	61
III.5. Synthèse multicomposant en un seul récipient	61
III.6. synthèses des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué par la chimie clic à partir des amines secondaires	62
III.7. synthèses des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué par clickchimie à partir des bromure d'alkyles	62
III.8. Résultats et discussion	63
III.9. Conclusion	66

Table des Matières

Références	66
Chapitre IV : Synthèse et N-alkylation du benzotriazoles	68
IV.1. Introduction	68
IV.2. Application des benzotriazoles	69
IV.2. 1. . En réaction d'oléfination	69
IV.2. 2. En substitution nucléophile	70
IV.2. 3. En acylation	71
IV.2. 4. En allylation	72
IV.3. Synthèse des benzotriazoles	73
IV.3.1. Synthèse des benzotriazoles à partir de 1,2-diamine benzène	73
IV.3.1.1. Synthèse des benzotriazoles via un benzamide oxime N-susstitué	75
IV.3.2. Synthèse des benzotriazoles à partir de déhydrobenzène et des azides	75
IV.3.3. Synthèse des benzotriazoles par cyclisation de 2-nitrophenyl hydrazine	76
IV.3.3.1. Synthèse des benzotriazoles par cyclisation de 2-aminophenyl hydrazine	77
IV.3.4. Synthèse des benzotriazoles par transformation d'un autre noyau hétérocyclique	77
IV.4. Synthèse des dérivés N-substitués benzotriaoles	77
IV.4.1. N-triméthysilylation du benzotriazole	77
IV.4.2. N-alkoxycarbonylation du benzotriazole	78
IV.4.3. N-acylation du benzotriazole	78
IV.4.4. N-formylation du benzotriazole	78
IV.4.5. N-arylation du benzotriazole	79
IV.4.6. N-alcynylation du benzotriazole	80
IV.4.7. N-alcénylation du benzotriazole	80
IV.4.8. N-alkylation du benzotriazole	81
IV.5. Etude de l'inhibition de la corrosion de L'alliage C68700 dans NaCl 3% par des dérivés de benzotriazole	81
IV.5. 1. Etude électrochimique (les courbes de polarisation)	83
IV.5. 2. Matériau et solution	85
IV.5. 2. 1. Matériau	85
IV.5. 3. Montage expérimental pour les mesures électrochimiques	86
IV.5. 3. 1. Préparation de l'électrode de travail	87
IV.5. 3. 2. Préparation de la surface à étudier	87
IV.5. 4. Etude de l'efficacité des inhibiteurs organique	88
VI.5. 4. 1. Condition opératoire pour le tracé des courbes de polarisation	88
IV.6. Résultats et discussion	91
IV.7. Conclusion	92
Références	92
Partie expérimentale	96
Conclusion générale	117

Liste des Schémas

Liste des Schémas

Schéma	Titre	Page
1	Les principaux triazoles 1,4,5-trisubstitué préparés par condensation des azides avec des composés à méthylène actif	4
2	Synthèse des 1-aryl-4-carboxy-5-méthyl-1,2,3-triazoles	4
3	Cyclocondensation d'azide hétérocycliques avec l'acétylacétone et l'éthyl acétoacétate	5
4	synthèse de l'acide 5-(4-nitrophenyl)-1-(quinolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazole	6
5	Condensation des glycosylazide avec le diméthyl 3-oxopropanedioate	6
6	Synthèse de 1-benzyl-4X-5Y-1,2,3-triazole	7
7	Réaction des azides organiques avec les 1,3-dicétone, 3-oxo-esters ou 3-oxo-amides	7
8	Synthèse des 5-aminoaryl-4-phenyl-triazoles	9
9	Synthèse de 4-carboxy-5-méthyl-1,2,3-triazoles	9
10	Réarrangement de Dimroth	11
11	Réarrangement de Dimroth de 5-Amino-1,2,3-thiadiazoles	12
12	Synthèse des 5-arylthio-1,2,3-triazoles	13
13	Synthèse des 5-mercapto-1,2,3-triazoles	14
14	Mécanisme générale de la condensation des azides avec les composés à méthylène actifs	15
15	Réaction de condensation aryles azides avec le DEAD	15
16	synthèse de phenyl azide	23
17	Synthèse d'azido-thalidomide	24
18	Synthèse d'un azide en phase solide	25
19	Synthèse des arylazides par substitution nucléophile	25
20	Synthèse de 1-azido-2,6-dimesityl benzène	26
21	Synthèse de 8-azidoquinoline	26
22	Synthèse de 4-nitroazidobenzène	27
23	Synthèse de 2-nitroazidobenzène	27
24	Cycloaddition des azides avec alcynes internes : problème de régiochimie	28
25	Synthèse de diméthyl 1-((S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate	29
26	Addition des azides aux alcynes symétriques	30
27	Synthèse des azides aromatiques	32
28	Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués	32
29	Un exemple de réaction de Huisgen	42
30	Mécanisme proposé pour la CuAAC en présence d'un ligand	45
31	Synthèse multicomposant des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués	61
32	Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués à partir des amine secondaire	62
33	Synthèse multicomposant en un seul pot des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués	63
34	Formation d'un diène	70
35	Substitution nucléophile du benzotriazole	70
36	Synthèse d'alkyl stannane par substitution nucléophile de benzotriazole	71
37	Formation d'une amine symétrique par action d'un réactif de grignard sur un dérivé de benzotriazole	71
38	Acylation d'un imine par un dérivé de benzotriazole	71
39	Réaction d'allylation	72

Liste des Schémas

40	Synthèse d'une amine silylée via un dérivé de benzotriazole	72
41	Synthèse d'une amine homoallylique	73
42	formation d'une amine homoallylique portant un groupement benzotriazole	73
43	Diazotization des dérivés 1,2-diamine benzènes	74
44	Synthèse du benzotriazole via benzamide oximes	75
45	Synthèse des benzotriazole à partir de benzyne et des azides	75
46	Cyclisation de 2-nitrophenylhydrazine en milieu basique	76
47	Cyclisation de 2-nitrophenylhydrazine en milieu acide	77
48	Formation du benzotriazole par cyclisation de 1-(acetylamino)-2-hydrazino-3-nitrobenzène	77
49	Synthèse du benzotriazole à partir 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one	77
50	Synthèse de 1-(triméthylsilyl)-1-H-benzotriazole	78
51	Synthèse d'alkyl-1-H-benzotriazole carboxylates	78
52	N-acylation du benzotriazole	78
53	Synthèse de 1-Hydroxyalkyl-1-H-benzotriazole	79
54	Synthèse de 1-((piperidin-1-yl)méthyl)-1H-benzotriazole	79
55	Synthèse de 1-(2,4-dinitrophenyl)-1H-benzotriazole	80
56	Synthèse de 1-(2-aryléthynyl)-1-H-benzotriazole	80
57	Synthèse de 1-styryl-1H-benzotriazole	80
58	alkylation du benzotriazole	81
59	Synthèse sonochimique de quelques dérivés N-substitués du BTA	81

Liste des Figures

Liste des figures

Figure	Titre	page
1	Spectre de masse du produit de la réaction entre le 4-nitroazidobenzène avec le DEAD en présence de 1 équivalent de NaOEt	16
2	Formes limites d'un dipôle-1,3	20
3	Formation d'un cycle pentagonal	20
4	Dipôles de type anion allylique	21
5	Dipôles de type propargyl-allénique	21
6	Les orbitales HOMO-LUMO	22
7	Contrôle orbitalère de la cycloaddition 1,3-dipolar	22
8	Les formes mésomères d'un azide	24
9	Constante de réactivité de différents alcynes tendus	29
10	Schéma présentant l'ensemble des réactions de la chimie click	41
11	Les produits obtenus par la cycloaddition 1,3-dipolaire d'un azide avec un alcyne	43
12	Exemples de ligands triazoles et polytriazoles pour la CuAAC	46
13	Exemples de ligands de type benzimidazole et benzothiazole pour la CuAAC	47
14	Exemples de ligands de type pyridine et phénanthroline pour la CuAAC	48
15	Exemples de ligands contenant les fonctions imines et oxazoline pour la CuAAC	49
16	Exemple de ligand phosphoramidite pour la CuAAC	50
17	Complexe cuivre(II) actif sans réducteur pour la CuAAC	50
18	Exemples de bases/ligands pour stabiliser le cuivre (I)	51
19	Exemples de ligands N,O : dérivé de l'histidine et proline	51
20	Catalyseur cuivre(I) [Cu(C ₁₈ tren)]Br	52
21	Catalyseur cuivre(I) tris(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)méthanol	52
22	Catalyseur cuivre(I)-amine arène thiolate	53
23	Exemples de catalyseurs Cu(I)-NHC	54
24	Similarités électroniques et topologiques entre un amide et un 1,2,3-triazole	55
25	Synthèse sur support solide d'un peptido-triazole	56
26	Synthèse d'oligomères triazoles	56
27	Peptide cyclique Tyr-Pro-Val-Pro inhibiteur de la tyrosinase	57
28	Comparaison des structures coude β dans un peptide formé par une proline (à gauche) et par un triazole (à droite).	58
29	Fonctionnalisation de β-peptoides cycliques par réaction de CuAAC	58
30	Synthèse de dendrimères triazoles assemblés par réaction CuAAC	60
31	Synthèse d'un complexe de palladium triazole-phosphine	61
32	Spectre de masse du produit de la réaction multicomposant de dicyclohexylamine et le 4-nitro azidobenzène et le bromure propargylique	64
33	Spectre de masse du produit de la réaction multicomposant de dicyclohexylamine et le 4- azidobenzonitrile et le bromure propargylique	64
34	Spectre de masse du produit de la réaction multicomposant de diphenylamine et le 4-nitro zidobenzène et le bromure propargylique	64
35	Spectre de masse du produit de la réaction multicomposant de 2-oxazolidinone et le 4-nitro azidobenzène et le bromure propargylique	65
36	Spectre de masse du produit de la réaction multicomposant de (2-azido-5-chlorophenyl)(phenyl)methanone et le dicyclohexylamine et le bromure propargylique	65

Liste des Figures

37	Spectre de masse du produit de la réaction multicomposant de la pipéridine et le 4-nitro azidobenzène et le bromure propargylique	65
38	Structures tautomères du benzotriazole	68
39	Propriétés électronique du benzotriazole	69
40	Adsorption du complexe Cu(I) BTA dans Cu ₂ O proposé par Ling et coll.	83
41	Courbe intensité-potentiel	84
42	Courbe de Tafel	84
43	Structures moléculaires des inhibiteurs utilisés	85
44	Schéma du montage pour les essais électrochimiques	86
45	L'électrode de travail ou l'anode (métal C68700 enrobés dans une résine).	87
46	Courbe de polarisation de l'alliage C68700 dans NaCl 3% sans et avec addition de différentes concentration de bentrizazole	88
47	Courbe de polarisation de l'alliage C68700 dans NaCl 3% sans et avec addition de différentes concentration de 1-(prop-2-yn-1-yl)-1 <i>H</i> -benzotriazole	89
48	Courbe de polarisation de l'alliage C68700 dans NaCl 3% sans et avec addition de différentes concentration de 1-(4-nitrobenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazole	89
49	courbe de polarisation de l'alliage C68700 dans NaCl 3% sans et avec addition de différentes concentration de 2-[2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)ethyl]-1 <i>H</i> -isoindole-1,3(2 <i>H</i>)-dione	89
50	courbe de polarisation de l'alliage C68700 dans NaCl 3% sans et avec addition de différentes concentration de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1-(3-nitrophenyl)ethanone	90

Liste des Tableaux

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Quelques exemples sur la synthèses des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués via un composé diazo	10
2	Temps et rendements de la réaction de cycloaddition de DMAD avec les phenylazides substitués	33
3	Les principaux systèmes catalytiques pour la CuAAC	44
4	composition chimique de laiton C68700	85
5	Efficacité inhibitrice et paramètres électrochimiques obtenus à partir des courbes courant-tension de l'alliage C68700 dans NaCl 3% sans et avec addition des dérivés du benzotriazole à différentes concentrations	90
6	Caractéristique physicochimiques des arylazides synthétisés	97

Liste des Abréviations

Abréviations

Unités

°C degré Celsius

cm centimètre

cm⁻¹ = **v** : nombre d'onde

g, mg gramme, milligramme

h heure

Hz hertz

j jour

L, mL, µL litre, millilitre, microlitre

M concentration molaire en mol.L⁻¹ ou masse molaire en g/mol

min minute

mol mole

mmol millimole

nm nanomètre

N normalité

V : Volts

W watt

Réactifs

BnN₃ benzyle azide

Bmim 1-*n*-Butyl-3-methylimidazolium

Bu₃SnLi lithium de tributyle étain

CH₃COONa.3H₂O acétate de sodium tri hydraté

Cu(PPh₃)₃Br Complexe de bromure de cuivre et de triphénylphosphine

CuBr bromure de cuivre

CuI iodure de cuivre

CuSO₄.5H₂O Sulfate de cuivre pentahydraté

DABCO 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DEAD 1,3-diéthylacétone dicarboxylate

DIIPA : N,N-diisopropylethylamine

DMAD acétylènedicarboxylate de diméthyle

DMAP : N,N-diméthylaminopyridine

DMF N,N'-diméthylformamide

Liste des Abréviations

Et₂O	éther diéthylique
EtONa	éthanolate de sodium
H₂SO₄	acide sulfurique
HCl	acide chlorydrique
IMes	<i>N,N'</i> -bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IPr	<i>N,N'</i> -bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
K₂CO₃	carbonate de potassium
KOH	hydroxyde de potassium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
MeMgBr	bromure de méthylmagnésium
MeONa	: méthanolate de sodium
Me₃SiN₃	triméthylsilylazide
MeN₃	mésyl azide
Na asc.	Ascorbate de sodium
NaH	hydrure de sodium
NaHCO₃	hydrogénocarbonate de sodium
NaN₃	azoture de sodium
NaNO₂	nitrite de sodium
NaOH	soude (hydroxyde de sodium)
n-BuLi	n-butyle lithium
NH₃	ammoniaque
NiCl₂	chlorure de nickel
PdCl₂	chlorure de palladium
PhLi	phenyllithium
PMDETA	<i>N,N,N',N'',N''</i> -pentaméthyl-diéthylène-triamine
PtCl₂	chlorure de platine
Pybox	bis(oxazolinyle)pyridine
SIPr	<i>N,N'</i> -bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolin-2-ylidène
TBAB	: (benzyltriazolylméthyl)amine
TBAI	Tetra- <i>n</i> -ButylAmmonium Iodide
TBTA	:
TCEP	tris(2-carboxyéthyl)phosphine
TFA	acide trifluoroAcétique
TfN₃	Azide trifluorométhanesulfonique

Liste des Abréviations

THPTA tris(hydroxypropyltriazolyméthyl)amine

TiCl₄ tetrachlorure de titane

TsN₃ tosyl(*p*-toluènesulfonyl)azide

Zn/Cu zinc-cuivre

Solvants

Ac₂O anhydride acétique

AcOEt acétate d'éthyle

AcOH acide acétique

CCl₄ tetrachlorure de carbone

C₂H₅OH = EtOH éthanol

CDCl₃ Chloroforme deutéré

CH₂Cl₂ Dichlorométhane

CH₃CN = MeCN : acétonitrile

CH₃OH = MeOH méthanol

CHCl₃ Chloroforme

DME diméthoxyéthane

DMSO : DiMéthylSulfOxide

***t*-BuOH** *tert*-butanol

Et₃N TriEthylAmine

Et₂O : ether diéthylique

THF Tétrahydrofurane

PPA acide polyphosphorique

Groupements chimiques

Ac acétyle

Allyl Allyle

Alk alkyle

Ar aromatique

Bim Benzimidazolmethyl

Bn : Benzyle

Boc : *tert*-Butyloxycarbonyl

Bu butyle

Bz benzoyle

C18₆tren *tris*(2-Dioctadecylaminoethyl) amine

Et Ethyle

Liste des Abréviations

Fmoc 9-fluorénylméthoxycarbonyl

Hét hétérocycle aromatique

iPr *isopropyle*

Me = CH_3 : méthyle

Mes mésyle (2,4,6-triméthylphényl)

n-Bu n-Butyle

NEt₂ N,N-Diéthylamino

Nu Nucléophile

OEt éthoxy

OMe méthoxy

Ph= $-\text{C}_6\text{H}_4-$ phényle

t-Bu *tert*-butyle

TMS triméthylsilyl

Chromatographie et spectroscopie

CCM chromatographie sur couche mince

GC/MS chromatographie en phase gazeuse couplée spectrométrie de masse

M⁺ Ion parent moléculaire

m/z Rapport masse/charge (en GC/MS)

PLC chromatographie sur plaque préparative

I.R. infrarouge

KBr Bromure de potassium

v nombre d'onde

RMN résonance magnétique nucléaire

d doublet

dd : doublet de doublet

q : quadruplet

m : multiplet

ppm partie par million

Sext sextuplet

t : triplet

TMS Triméthylsilane

δ déplacement chimique relativement au TMS

UV ultra-violet

Autres

Liste des Abréviations

ADN acide désoxyribonucléique

Aq. Aqueux

BTA Benzotriazole

cat. Catalyseur

Conc concentré

CuAAC cycloaddition 1,3 dipolaire entre un alcyne et un azide catalysée au cuivre

éq nombre d'équivalents

FB formule brute

H proton

GABA acide gamma-aminobutyrique

HOMO : highest occupied molecular orbitale

K constante de réactivité en $M^{-1}S^{-1}$ ‘

LUMO : lowest unoccupied molecular orbital

MO micro-ondes

one-pot réaction en un seul recipient

PEGA résine polyéthylèneglycolacrylamide

P_f Point de fusion

pKa constante d'acidité

Rdt rendement

TA = rt : température ambiante

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

V/V volume par volume

Δ chauffage

)))) : ultrason

Introduction générale

Introduction générale

La synthèse des hétérocycles est très répandue dans le domaine de la chimie organique, autant parce qu'elle requiert une planification synthétique particulière que par ce que les hétérocycles sont souvent des intermédiaires clés de cibles synthétiques d'intérêt biologiques.

Les travaux de ce projet s'articulent autour de la synthèse des hétérocycles 1,2,3-triazoles. Ces derniers sont des composés d'importance fondamentale dans différents domaines tels que l'industrie ¹, la biologie ^{2,3,4,5} et la pharmacologie. ^{6,7,8}

La voie la plus utilisée pour préparer les 1,2,3-triazoles est la cycloaddition 1,3-dipolaire, dite de Huisgen, entre un dipôle-1,3 (un azide) et un dipolarophile. ⁹

Le premier chapitre est consacré à la réaction de condensation entre différents arylazides et l'anion issue de l'action d'éthanolate de sodium sur le diethyl-1,3-acétonedicarboxylate dans l'éthanol absolu. ¹⁰

Le deuxième chapitre se focalisera sur la cycloaddition des arylazides avec un alcyne symétrique le diméthylacétylèndicarboxylate (DMAD : alcyne symétrique pour contourner le problème de la régiosélectivité rencontrée dans les réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire), pour construire des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués de structures diversifiés, nous avons utilisé différents phenylazides diversement substitués en *ortho*, *métha* et *para*. La réaction se fait dans le dichlorométhane et à température ambiante ou sous irradiation micro-onde.

Le troisième chapitre portera sur la réaction de Huisgen catalysé par le cuivre (I), dite la **chimie click** «CuAAC» assisté par ultrason. Ce nouveau concept introduit par Sharpless et coll., désigne l'ensemble des réactions visant la construction de manière fiable, simple et rapide d'une grande variété de composés en joignant de petites unités. ¹¹ La chimie click appliquée à la cycloaddition 1,3-dipolaire a été optimisée simultanément mais d'une manière indépendante par les laboratoires de Meldal et de Sharpless, elle conduit à la formation chimio- et régiosélective des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués à partir d'un azoture et d'un alcyne vrai. ^{12, 13} Cette réaction est une synthèse multicomposés en un seul récipient des 1,2,3-triazoles à partir des amines secondaires et de bromure d'alkyles.

Le quatrième chapitre présentera la synthèse du benzotriazole (BTA) ainsi que ses dérivés N-alkylés obtenus par une réaction de substitution nucléophile entre le BTA et des halogénures d'alkyles. Le benzotriazole et ses dérivés sont largement utilisés comme des inhibiteurs organique de corrosion du cuivre et ses alliages et du fer dans différents milieux, ^{14,15}

de ce fait nous avons étudié le pouvoir inhibiteur de corrosion du BTA et ses dérivés sur l'alliage **C68700** dans une solution NaCl 3%.

Une conclusion générale permettra de discuter les protocoles appliqués dans ce travail ainsi que les résultats obtenus.

Références

1. K. V. Gothlef, K. A. Jorgensen. *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 863.
2. P. Lam, J. J. Adams, G. G. Clark, W. G. Calhoun, M. J. Luettgen. *Bioorg Med Chem. Lett.*, **2003**, 13, 10, 1795.
3. M. L. Quan, C.D. Ellis, M.Y. He, A.Y. Liauw, P.Y. Lam, K.A. Rossi, R.M. Knabb, J.M. Luettgen, M.R. Wright, P.C. Wong, R.R. Wexler. *Bioorg Med Chem Lett.*, **2003**, 13, 6, 1023.
4. P. Conti, M. D. Aici, H. Brauner-Osborne, U. Madsen, L. Toma, C.D. Micheli. *Farmaco.*, **2002**, 57:11, 889.
5. M. R. Barbachyn, G.J. Cleek, L.A. Dolak, S.A. Garmon, J. Morris. *J Med Chem.*, **2003**, 46, 2, 284.
6. M.A. Ali, T. Konishi. *Biochem Mol Biol Int.*, **1998**, 46, 1, 137.
7. A. Rabinkov, T. Miron, D. Mirlleman, M. Wilchek, S. Golzman. *Biochim Biophys Acta.*, **2000**, 1499, 144.
8. N.H. Ansari, L. Wang, A.A. Erwin, D.F. Church. *Biochem Mol Med.*, **1996**, 59, 68.
9. R. Huisgen, G. Szeimis, L. Moebius. *Chem. Ber.*, **1997**, 100, 2494.
10. G. Biagi, V. Calderone, I. Giorgi, O. Livi, V. Scartoni, B. Baragatti, E. Martinotti. *Farmaco.*, **2001**, 56, 841.
11. H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 2004.
12. C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057.
13. V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596.
14. A. Frignani, L. Tommesani, G. Brunuro, C. Monticelli. *Corrosion Science. Italy.* v. 41, p. 1217-1227, **1999**.
15. S. T. Selvi, V. Raman, V. N. Rajendran. *Journal of Applied Electrochemistry, India.* v., **2003**, 33, p 1175.

Chapitre I

I.1. Introduction

Les composés hétérocycliques représentent la majorité des molécules utilisées dans l'industrie et en font l'objet d'une recherche très active dans le monde. Leur rôle dans les processus biologiques est de première importance (vitamines, hormones, antibiotiques, colorant,...) ils sont aussi à l'origine de plusieurs médicaments.

Les dérivés 1,2,3-triazoles sont d'une importance primordiale de part leurs propriétés :

- 1- thérapeutiques : Cytostatiques ¹⁶, virostatiques ¹⁷, antiprolifératifs¹⁸ et GABA antagonistes ^{19a, 19b}.
- 2- Autant que des intermédiaires synthétiques dans la préparation des antibiotiques ^{20a, 20b, 20c}, des agents antihistaminiques ²¹, des agonistes muscariniques pour le traitement de la maladie d'Alzheimer ²², nucléosides ^{23a, 23b}, rotaxanes²⁴, composés chimiques luminescents^{25a, 25b} ainsi que des poly hétérocycles dotés d'activité neuroleptiques ²⁶.
- 3- Industrielle : des insecticides ²⁷, fongicides ²⁸, régulateur de croissance des plantes ^{29, 30}, brillants optiques ³¹, des inhibiteurs de corrosions ^{32a, 32b}, photo stabilisateurs des fibres, des plastiques et des pigments ³³ et des macromolécules à motif poly 1,2,3-triazole pour la protection de la peau contre les rayons UV ³⁴. En raison de ces propriétés intéressantes plusieurs méthodologies ont été développées pour la synthèses des 1,2,3-triazoles. La voie la plus utilisé est bien la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen entre un azide et un alkyne ³⁵, cette voie se heurte à deux inconvénients : le besoin de température élevée ainsi que des temps de réaction prolongés pour atteindre des rendements satisfaisants et le problème de régiosélectivité, cette dernière donne deux régioisomères le 1,4- et le 1,5-régioisomère. ¹D'où le besoin à d'autres approches permettant d'obtenir des triazoles diversifiés avec une bonne régiosélectivité est devenu nécessaire, parmi ces méthodes en trouve la condensation des azides organiques avec des composés à méthylène actifs qui fait l'objet du travail de ce chapitre.

I.2. Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués

I.2. 1. Par condensation des azides organiques avec des composés à méthylène actif

Une des voies synthétiques la plus utilisée pour la préparation des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués implique la condensation d'azides aliphatiques et aromatiques avec des composés à méthylène actif en milieu basique (alcoolate de sodium) ou par le sodium dans une solution alcoolique au reflux.³⁶ Le **Schéma 1** récapitule différents triazoles 1,4,5-trisubstitués synthétisés par condensation d'azides organiques avec des composés à méthylène actifs. Cette réaction est généralement régio sélective.

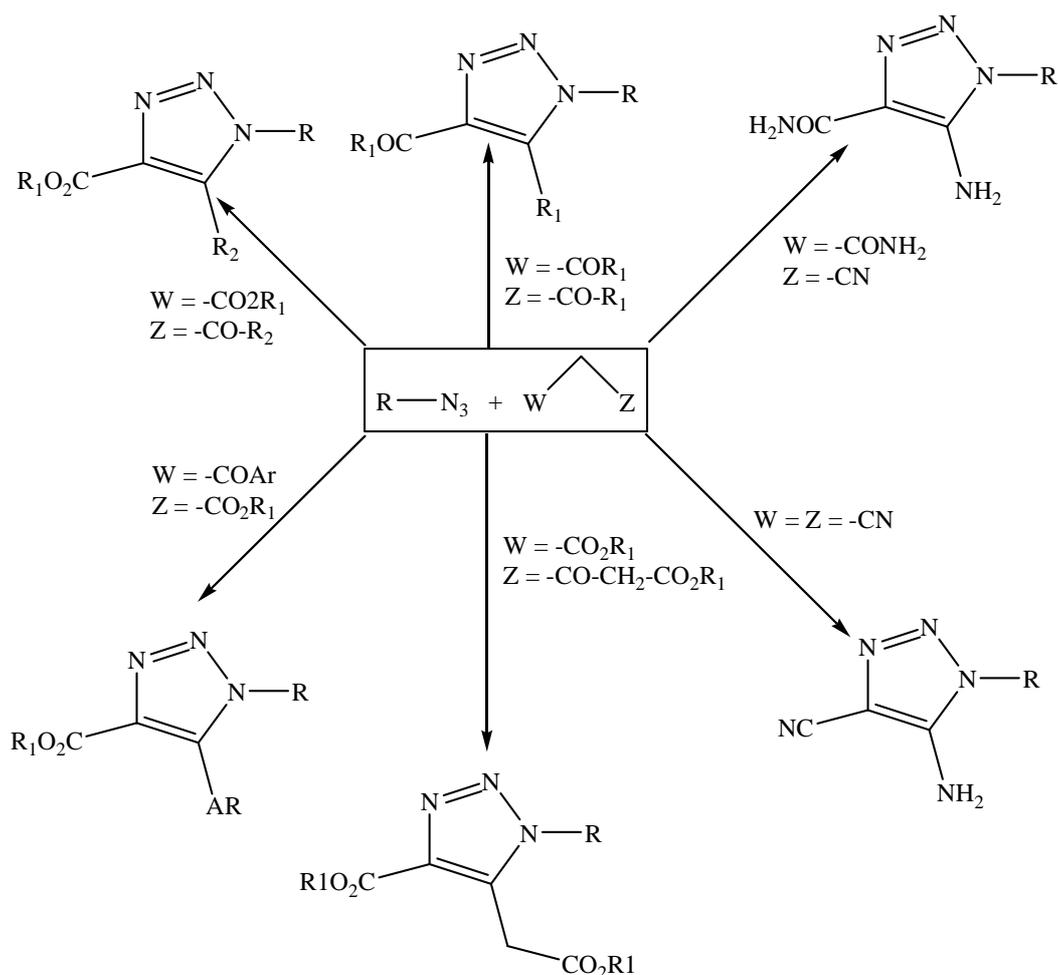
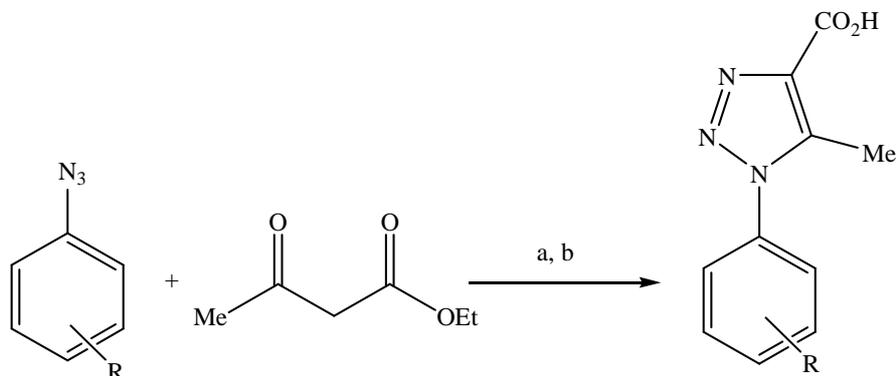


Schéma 1 : Les principaux triazoles 1,4,5-trisubstitués préparés par condensation des azides avec des composés à méthylène actif

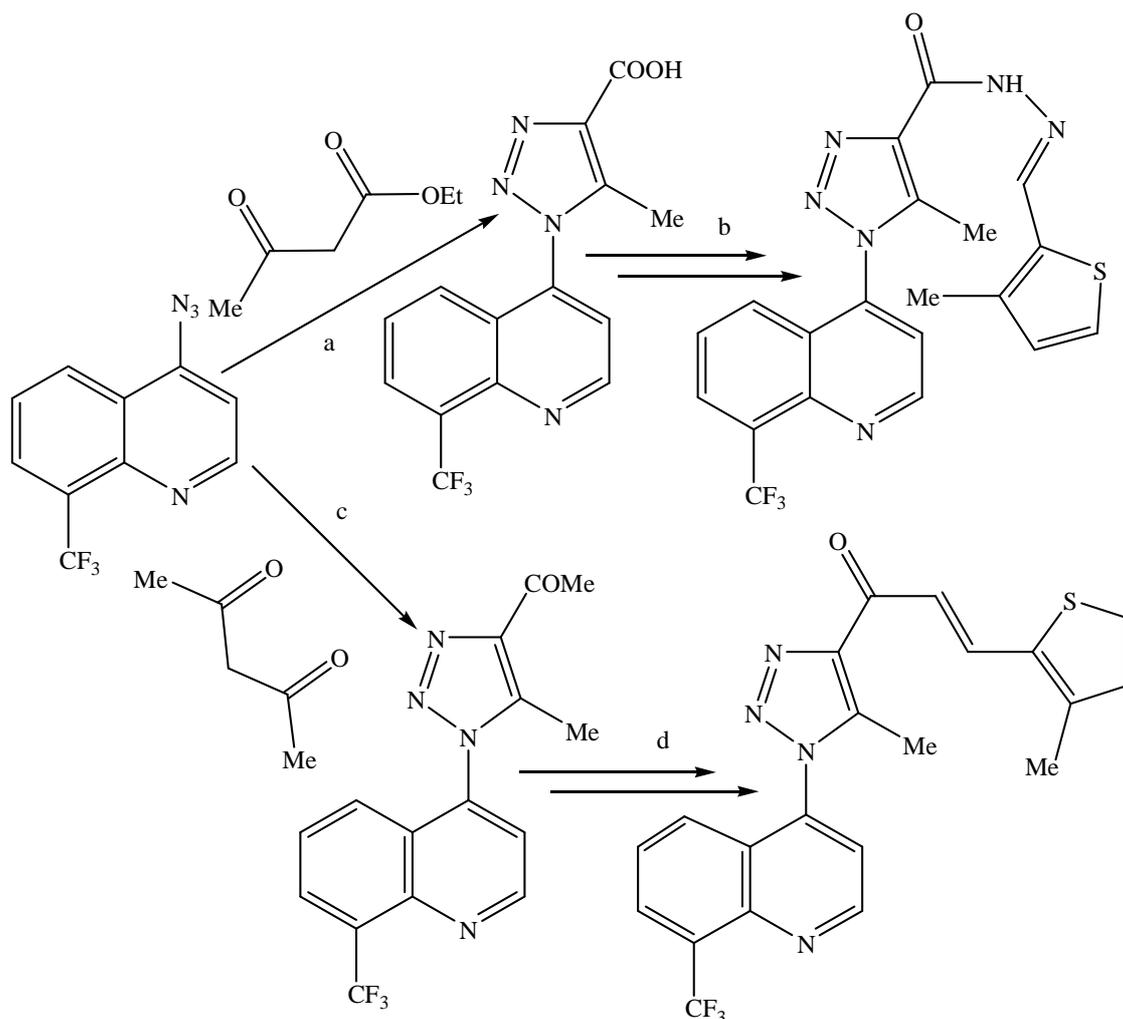
Il a été rapporté que la condensation des azides aromatiques avec l'éthylacétoacétate, en présence d'éthanolate de sodium donne le 1-aryl-4-carboxy-5-méthyltriazole avec des rendements qui varient entre moyen et bons (**Schéma 2**).



R = H, 4-Cl, 4-Me, 4-OMe, 4-Br, 3-Cl, 2-Cl, 2-Br, 2-OMe, 3-Me, 2-Me
a = EtONa, EtOH. b = NaOH, H₂O, 43-80%

Schéma 2 : Synthèse des 1-aryl-4-carboxy-5-méthyl-1,2,3-triazoles ³⁷

Une approche semblable a été appliquée sur le 4-azido-8-(trifluorométhyl)quinoléine pour préparer deux triazoles avec une activité antifongique contre l'Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Candida albicans, Penicillium marneffeii, et le Trichophyton mentagrophytes. (Schéma 3). La condensation s'effectue dans le méthanol en présence de méthanolate de sodium à 0°C. Le groupement CF₃ dans la quinoléine a été introduit par ce que plusieurs triazoles ayant un atome de fluor sur le noyau aromatique montrent une activité biologique intéressante, tel que fendage de l'ADN³⁹ et activateurs des canaux de potassium.⁴⁰



a = NaOMe, MeOH, 0°C; b (1) SOCl₂ (2) N₂H₄ (3) 3-méthyl-thiényl-CHO/MeOH;
c = NaOMe, MeOH, 0°C; d = 3-méthyl-thiényl-CHO/NaOH

Schéma 3 : Cyclocondensation des azides hétérocycliques avec l'acétylacétone et l'éthyl acétoacétate³⁸

Dans les mêmes conditions le 4-azido-quinoline réagit avec l'acide 3-oxo-phenylpropionique pour former l'acide 5-(4-nitrophenyl)-1-(quinolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazolcarboxylique, ce dernier empêche fortement la liaison entre le diazépam et sa cible.⁴¹

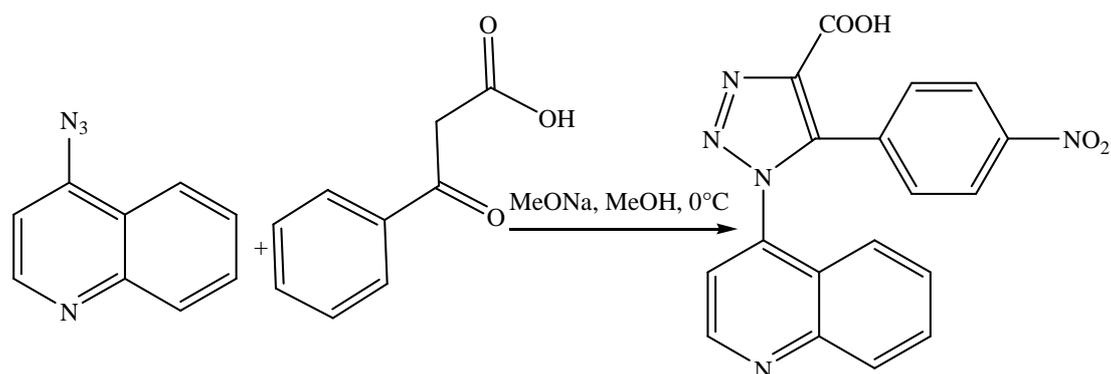


Schéma 4: synthèse de l'acide 5-(4-nitrophenyl)-1-(quinolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazole

La cyclocondensation des azides hétérocycliques avec l'éthylacétoacétate, l'acétylacétone ou leurs dérivés a été largement étudié.⁴²⁻⁴⁶

La réaction des aryls ou hétéroarylazides avec des composés à méthylène actif généralement nécessitent un milieu basique fort et le reflux, contrairement aux glycosylazides qui réagissent avec le 3-oxoglutarate dans des conditions douces en présence de K_2CO_3 dans le DMSO à température ambiante (**Schéma 5**).⁴⁷

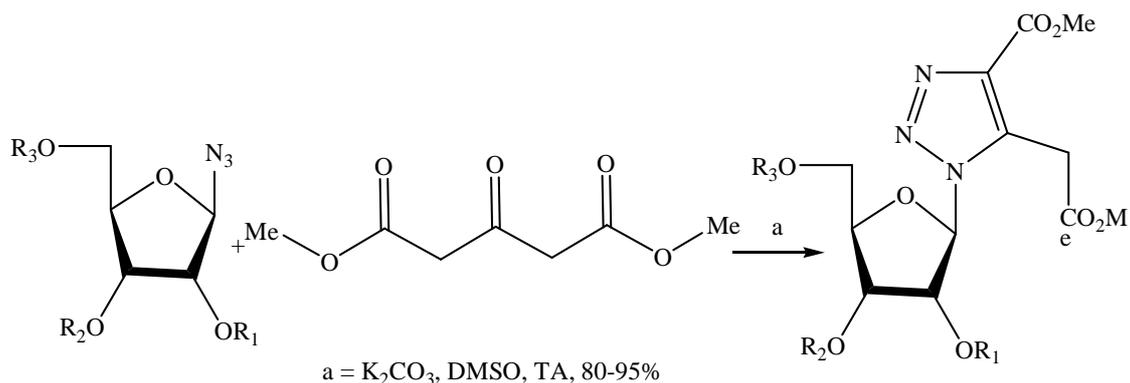


Schéma 5: Condensation des glycosylazides avec le diméthyl 3-oxopropanedioate

La réaction du benzylazide avec l'éthylcyanoacétate, le cyanoacétamide ou l'acide cyanoacétique en solution alcoolique basique conduit aux triazoles 4-carboxy-5-amino substitués (**Schéma 6**).

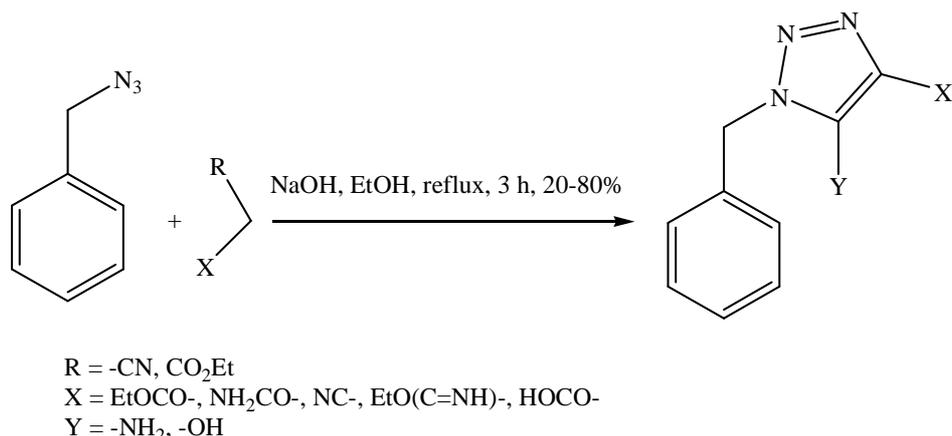
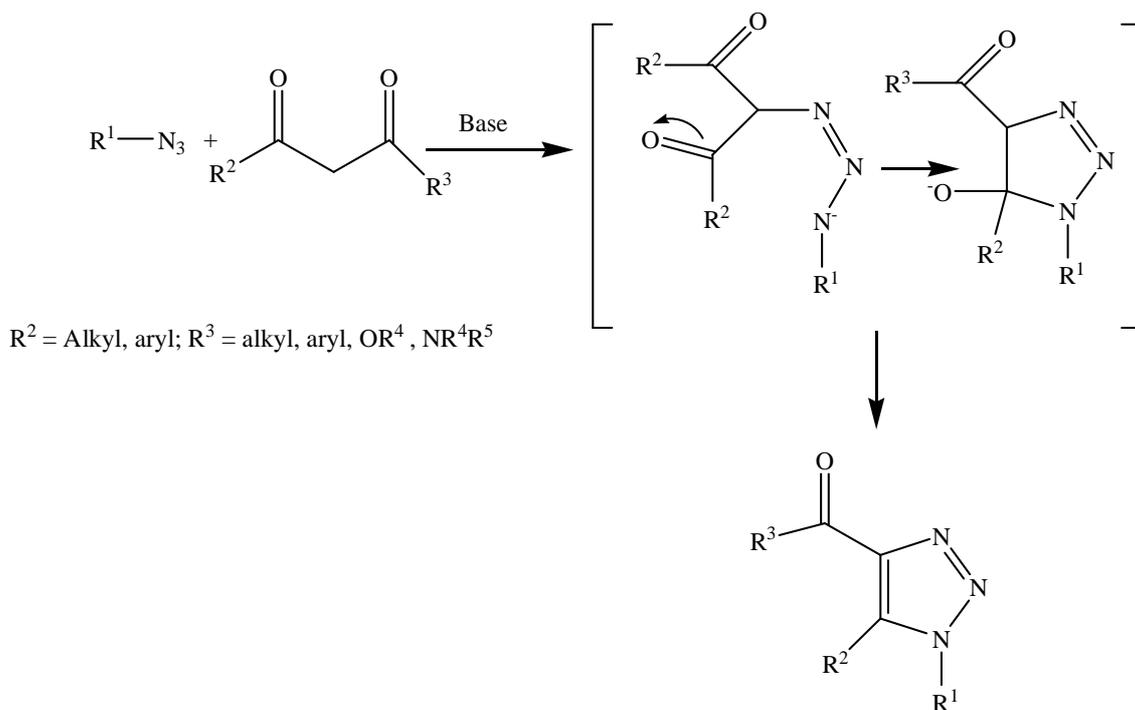


Schéma 6 : Synthèse de 1-benzyl-4X-5Y-1,2,3-triazole ⁴⁸⁻⁴⁹

Les azides organiques réagissent généralement avec les 1,3-dicétones, 3-oxo-esters et 3-oxo-amides pour former des 1,2,3-triazoles substitués en position 4 par un groupement carbonyle et avec un bon rendement (**Schéma 7**).



R ¹	R ²	R ³	Conditions	Rdt ^a (%)	Réf
4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me	Me	NaOEt, EtOH, TA, 5h	83	51
3-OH-4-MeO ₂ C-C ₆ H ₃	Ph	Ph	Et ₃ N, MeOH, reflux, 15h	60	53
2-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me	OEt	NaOEt, EtOH, 0°C, 2h	56	54
Ph	Me	OMe	Et ₃ N, MeOH, 70°C, 10d	68	50
3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -CH ₂	Me	OEt	K ₂ CO ₃ , DMSO, 35°C, 18h	89	52

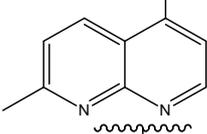
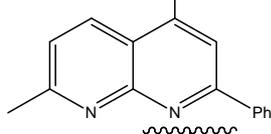
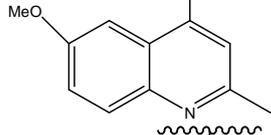
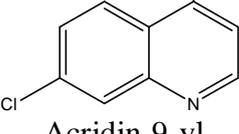
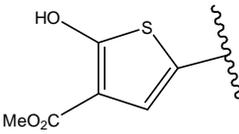
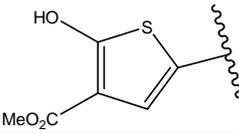
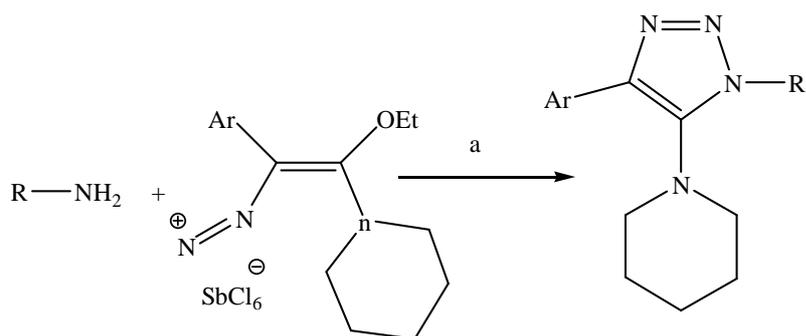
2-O ₂ N-4-Cl-C ₆ H ₄	Me	NHPh	NaOEt, EtOH, TA, 18h	80	54
4(HO ₂ CCH ₂ O) C ₆ H ₄	Me	NEt ₂	NaOEt, EtOH, reflux, 16h	65	55
4-pyridyl	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	OEt	NaOEt, EtOH, TA, 24h	86	56
	Me	Me	NaOEt, EtOH, TA, 4h	90	57
	Ph	OEt	NaOEt, EtOH, TA, 4h	71	58
	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	OEt	NaOEt, EtOH, 0-3°C, 6h	p.r	45
	Me	NHPh	NaOEt, EtOH, 0°C to TA, 6h	p.r	59
Acridin-9-yl	Me	Me	NaOMe, MeOH, TA, 24h		60
Acridin-9-yl	Me	OMe	KOH, MeOH, TA, 12h	75	60
	Me	Me	MeOH, Et ₃ N, TA, 2d	67	61
	Me	OEt	MeOH, Et ₃ N, TA, 2d	62	61

Schéma 7: Réaction des azides organiques avec les 1,3-dicétone, 3-oxo-esters ou 3-oxo-amides ^{45, 50-61}

Plusieurs synthèses des triazoles 1,4,5-trisubstitués à partir des composés diazo ont été décrites dans la littérature.⁶² La condensation de diverses amines primaires avec le 2-ethoxy-1-aryl-2-piperidino-1-ethenediazoniumhexachloroantimonate dans l'éther diéthylique permet d'obtenir le 5-aminoaryl-4-phenyltriazoles (**Schéma 8**).⁶³

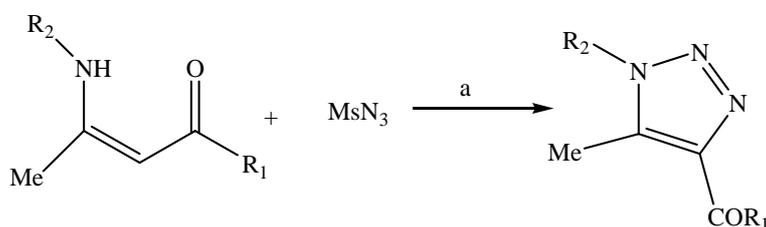
I.2. 2. Par réaction de Condensation avec des composés Diazo



Ar = 4-NO₂-Ph R = H, -CH(Me)₂, cyclopropyl, cyclopentyl, 3,4,5-trimethoxybenzyl, 2-furfuryl
 a = Et₂O, 0°C, 44-80%

Schéma 8: Synthèse des 5-aminoaryl-4-phenyl-triazoles

La diazotation des énamines avec le mésylazide (MsN₃), fournit uniquement un 4-carboxy-5-méthyl-1,2,3-triazoles avec un bon rendement. La réaction s'effectue très bien avec les alkyl amines mais modérément avec les amines aromatiques.⁶⁴ Les β-amino-α,β-cétone insaturés sont plus réactifs que les β-amino-α,β-esters insaturés et le mésylazide reste le meilleur agent de transfert diazo plutôt que le tosylazide. La réaction est réalisée par action d'hydrure de sodium sur l'énamine dans l'acétonitrile, suivie par addition de mésylazide (**Schéma 9**).

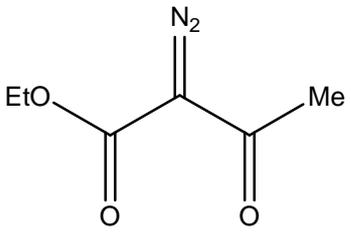
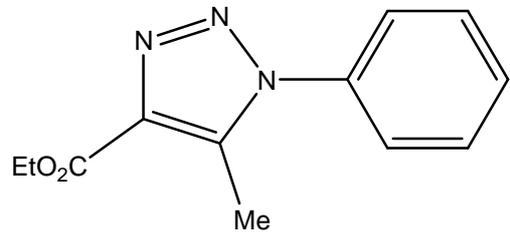
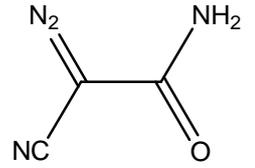
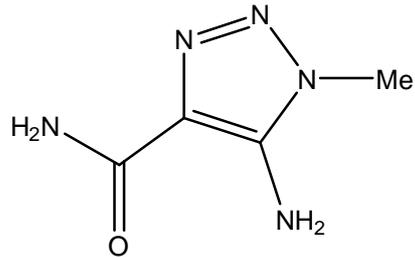
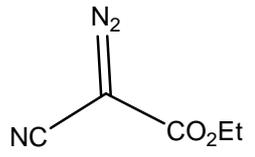
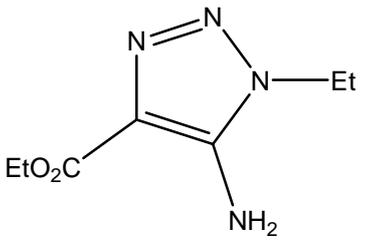
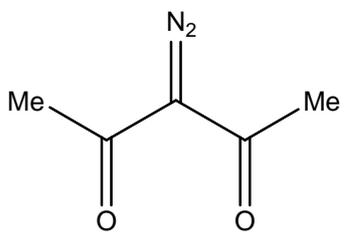
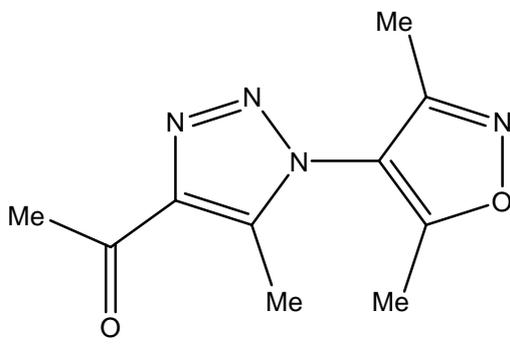
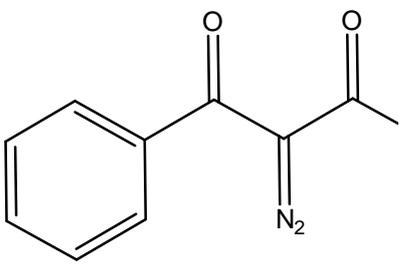
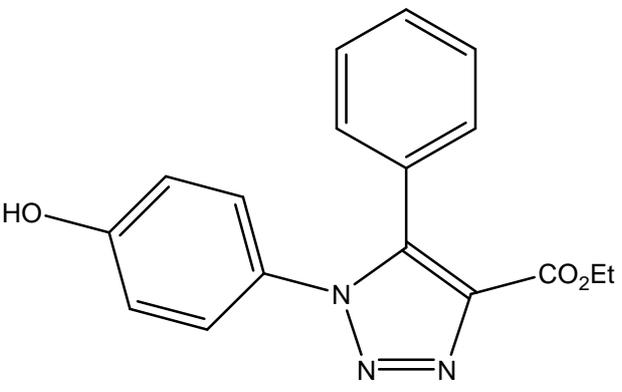


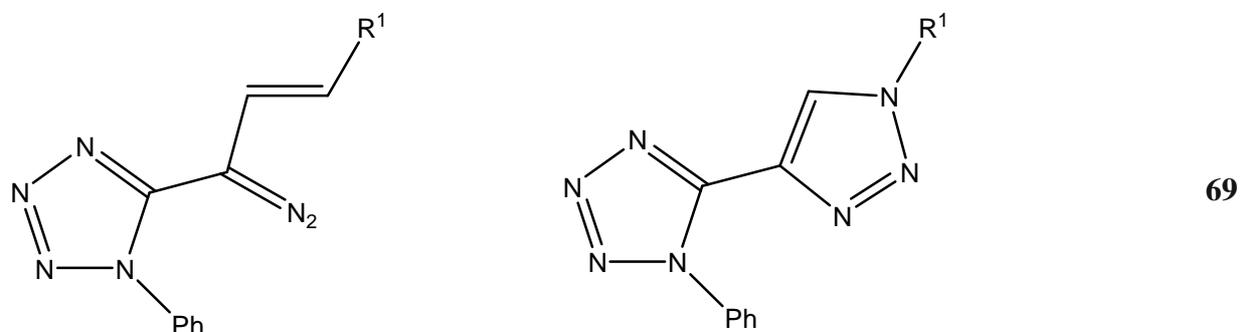
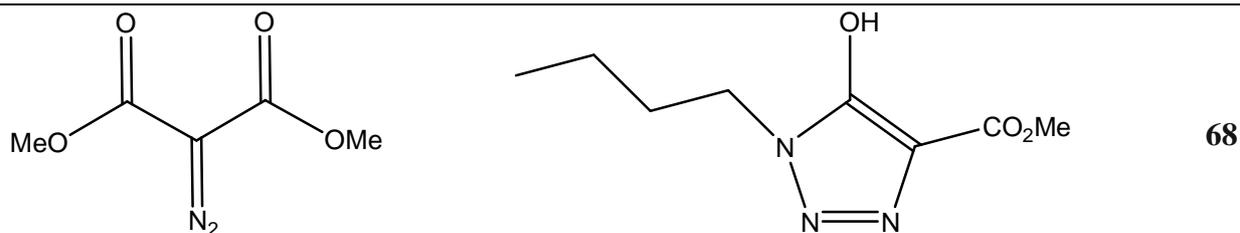
R₂ = Bn, Ph, n-Bu, 4-Me-Ph, n-decyl R₁ = Me, -OEt
 a = NaH, MeCN

Schéma 9: Synthèse de 4-carboxy-5-méthyl-1,2,3-triazoles

D'autres exemples représentatifs de la synthèses des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués via un composé diazo sont récapitulés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Quelques exemples sur la synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués via un composé diazo⁶⁵⁻⁶⁹

Composé diazo	1,2,3-triazole final	réf
		65
		66
		66
		67
		65



I.2.3 Par Réarrangement

Les réarrangements des hétérocycles ⁷⁰, le réarrangement de Dimroth permet d'obtenir le 5-mercapto-1,2,3-triazoles à partir de 5-amino-1,2,3-thiadiazoles, en milieu basique le triazoles formé existe sous deux formes isomères (**Schéma 10**). ⁷¹ Ainsi, cette réaction, découverte en 1909 implique un intermédiaire linéaire pouvant se transformer en cycle, la tautomérisation est réversible ⁷²est l'équilibre pourra être déplacé vers l'isomère le plus stable.

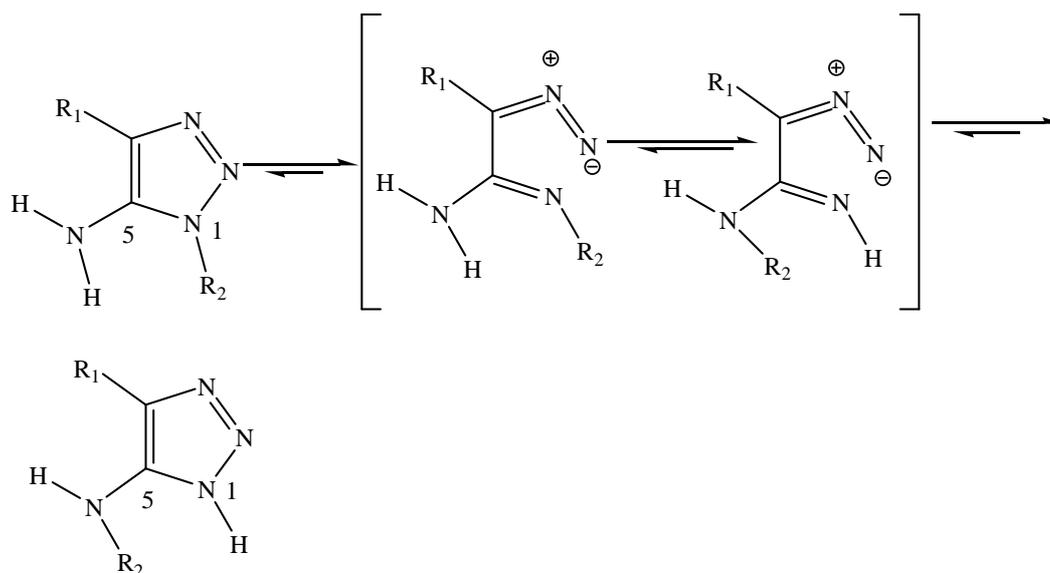


Schéma 10: Réarrangement de Dimroth

Les dérivés 5-Amino-1,2,3-thiadiazoles, portant un groupement électron attracteur en position 4 peuvent facilement subir le réarrangement de Dimroth pour donner les 5-mercapto-1,2,3-triazoles. Cette transformation se fait par le passage par un intermédiaire linéaire α -diazothiocarbonyle (**Schéma 11**).

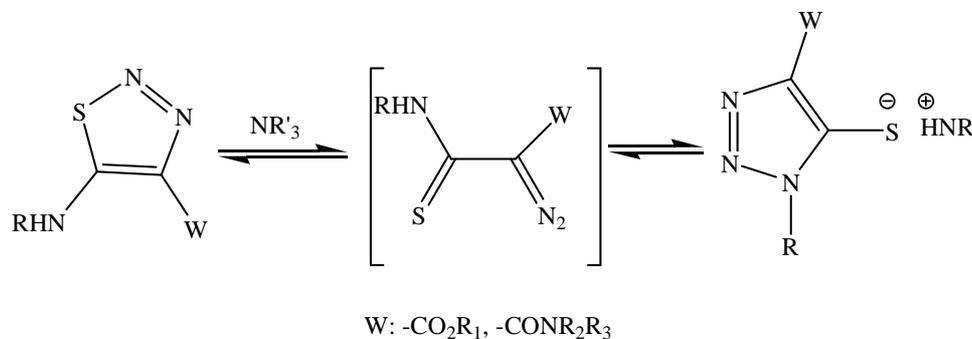


Schéma 11: Réarrangement de Dimroth de 5-Amino-1,2,3-thiadiazoles

Une synthèse expéditive des dérivés 5-aryltio-1,2,3-triazoles, a été rapporté par V.A.Bakulev et coll.⁷³⁻⁷⁴ selon le **Schéma 12** la substitution des dérivés 5-bromo-1,2,3-thiadiazoles par diverses diamines vicinaux aromatiques fournit les 5-amino-1,2,3-thiadiazoles avec des rendements modérés.

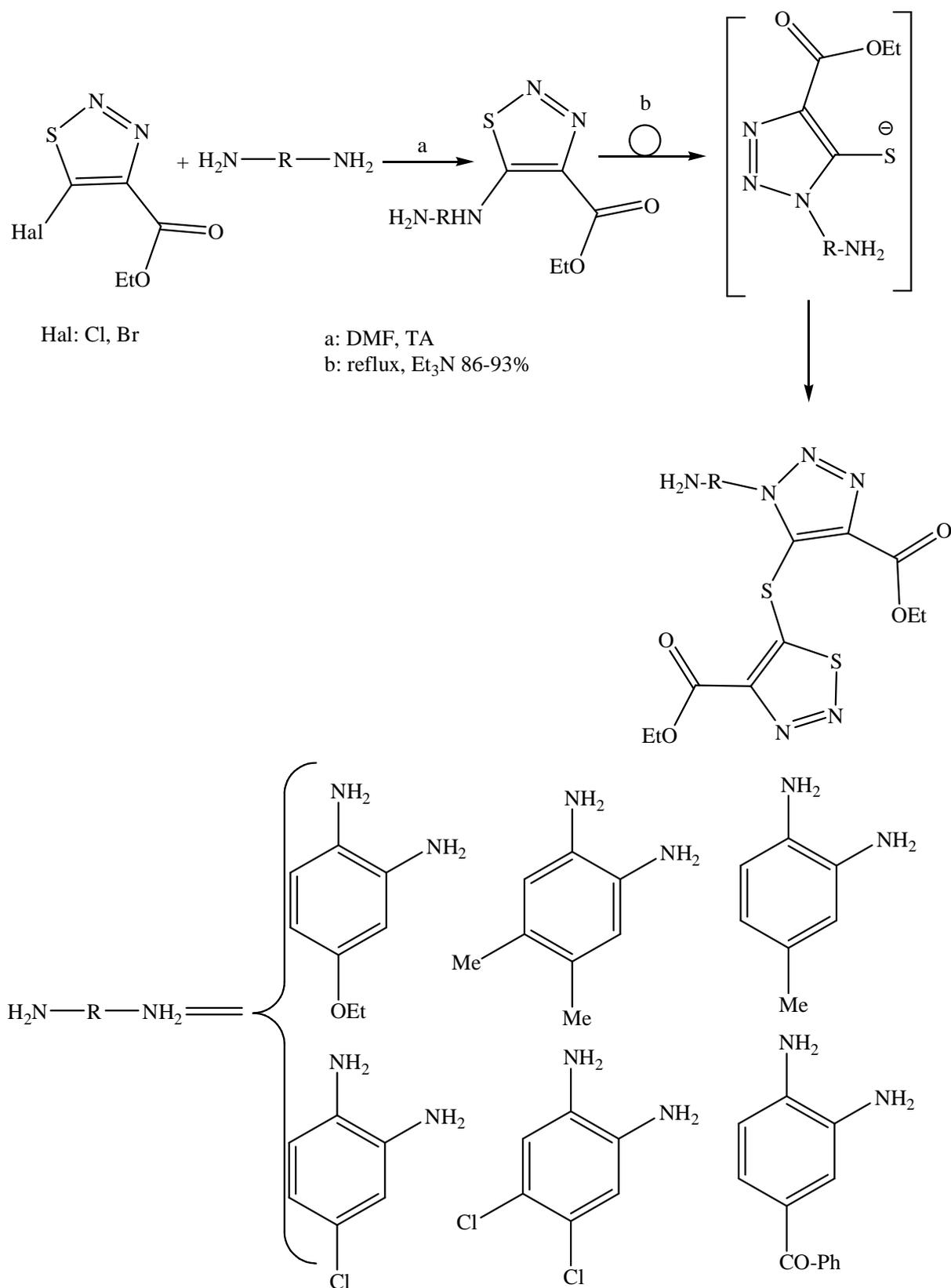


Schéma 12 : Synthèse des 5-arylthio-1,2,3-triazoles

En outre, les dérivés 5-mercapto-1,2,3-triazoles substitués en position -1 par différents groupement alkyles ont été préparés en utilisant la même voie de synthèse (Schéma 13).⁷⁵

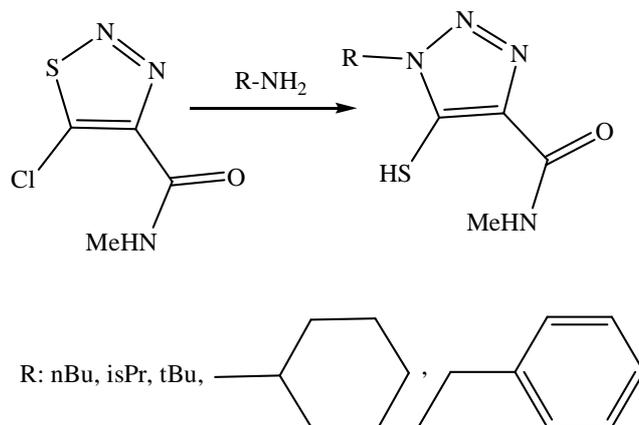


Schéma 13 : Synthèse des 5-mercapto-1,2,3-triazoles

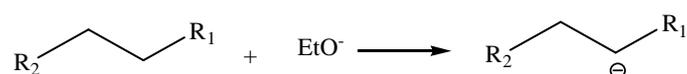
I.3.1. Généralités sur les carbanions

Les carbanions sont des entités chimiques qui ont un atome de carbone chargé négativement, cette dernière leur confère de bonnes propriétés nucléophiles. On obtient un carbanion par arrachement du proton en position α du groupement carbonyle par une base.

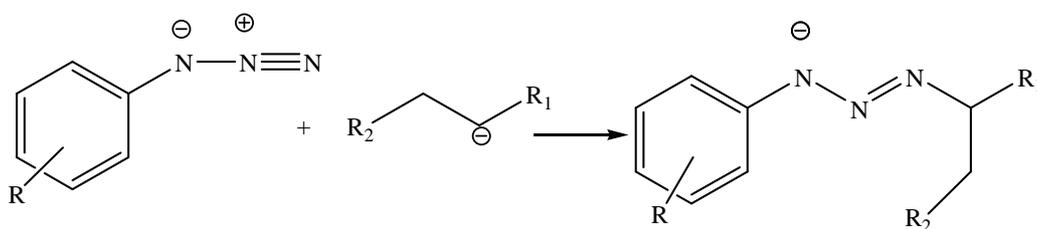
I.3.2. Mécanisme de la condensation

Le mécanisme proposé selon Dimroth, consiste à ce que le carbanion attaque l'atome d'azote terminal de l'azide organique, suivi d'une cyclisation en dihydrotriazole qui se terminera par aromatisation du cycle à 5 chaînons selon le schéma ci dessous.

Première étape: La génération du carbanion par la présence d'un excès de base (exemple: la déprotonation du groupement méthylène par la présence d'éthanolate de sodium:



Deuxième étape: Une attaque nucléophile du carbanion généré sur l'azote terminal du groupement azide :



Troisième étape : Formation de l'intermédiaire (triazène) qui se cyclise à son tour, pour former le 1,2,3-triazole :

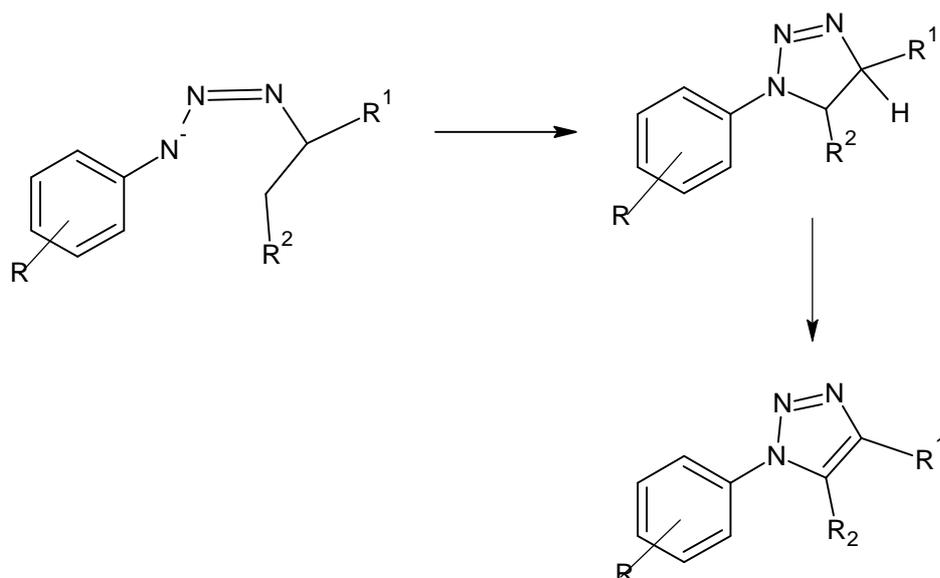
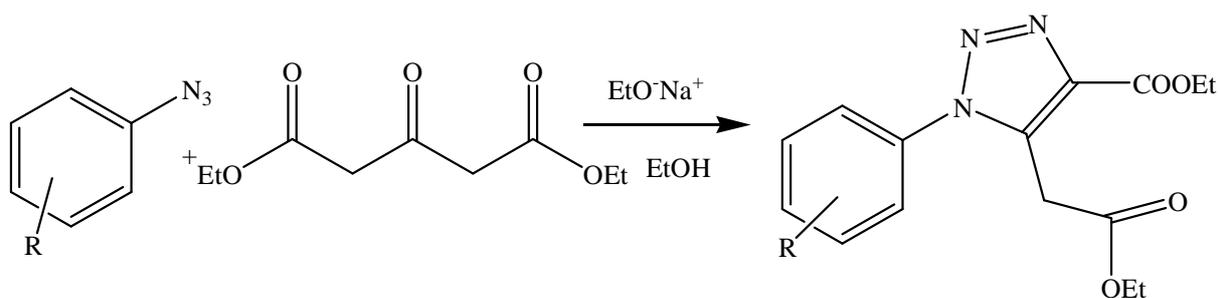


Schéma 14: Mécanisme générale de la condensation des azides avec les composés à méthylène actifs

1.4. Condensation des arylazides avec le carbanion issue du 1,3-diéthylacétone dicarboxylate

Inspiré par ces travaux antérieurs, nous nous sommes intéressés par l'application de la condensation d'une série d'arylazides aromatiques substitués en *orto*, *métha* et *para* avec le diéthyl-1,3-acétonedicarboxylate (**DEAD**) en présence d'éthanolate de sodium, à température ambiante dans l'éthanol comme solvant (**Schéma 15**).



R = 2CN, 3CN, 4CN, 2NO₂, 3NO₂, 4NO₂, 2CF₃, 3CF₃, 4CF₃

Schéma 15 : Réaction de condensation des arylazides avec le DEAD

1.5. Résultats et discussion

La réaction entre le 2-nitroazidobenzène avec le DEAD en présence d'éthanolate de sodium, à température ambiante, dans l'éthanol n'a pas donné le 1,2,3-triazole désiré lorsque la base est ajoutée goutte à goutte. Le produit ainsi obtenu n'est que le 2-nitroaniline, la structure est confirmée en premier lieu par une ccm avec un échantillon commercial et par son point de fusion ($P_f = 72^\circ\text{C}$), en addition le spectre de masse montre clairement qu'il s'agit de l'amine

2-nitrobenzène, le pic de base à 138 (Fig. 1). Nous avons repris la même réaction dans les mêmes conditions, en faisant changer la manière d'addition de la base ; l'addition en une seule fois de cette dernière dans la solution de 2-nitrobenzène avec le DEAD dans l'éthanol absolu, permet d'obtenir le triazole désiré avec un rendement de 86% sous forme de liquide de couleur marron. Cette réaction a été choisie comme réaction modèle appliquée dans la suite de notre travail. La réaction de 2-trifluorométhylazidobenzène avec le DEAD donne l'amine de départ d'après le spectre de masse, lorsque le 3-trifluorométhylazidobenzène et le 4-trifluorométhylazidobenzène réagissent avec le DEAD en milieu basique pour former le triazole ciblé. Le produit de la réaction du 2-cyano azidobenzène avec le DEAD donne le triazole désiré. Dans l'ensemble, le rendement de ces réactions n'est pas satisfaisant du fait qu'il reste toujours de l'azide de départ, ainsi les meilleurs rendements sont obtenus dans le cas du trifluorométhylphenylazide.

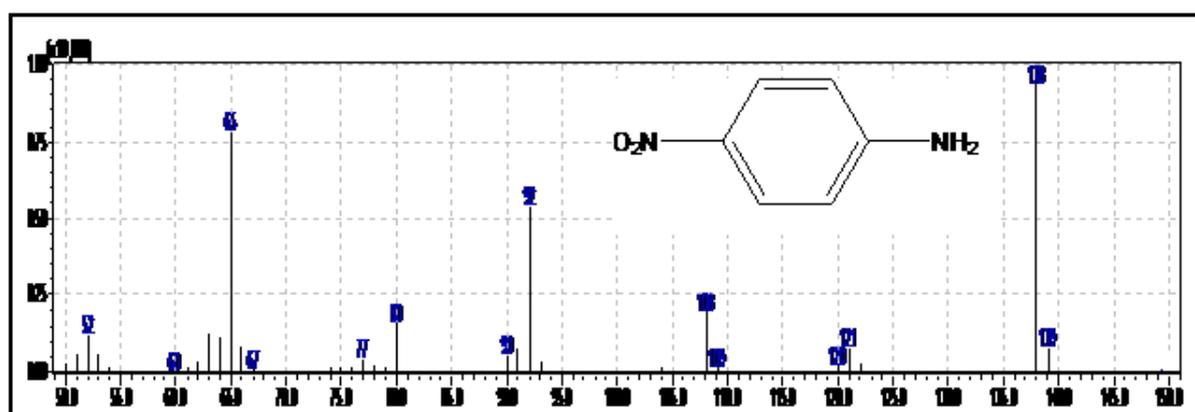


Figure 1: Spectre de masse du produit de la réaction entre le 4-nitroazidobenzène avec le DEAD en présence de 1 équivalent de NaOEt

1.6. Conclusion

Dans ce chapitre il nous a été possible, grâce à une réaction de condensation de plusieurs arylazides substitués en différentes positions *ortho*, *métha* et *para* avec le DEAD, en milieu basique, de préparer quelques nouveaux 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués. Cette méthode présente l'avantage d'être assez générale et facile à mettre en œuvre, mais malheureusement les rendements obtenus ne sont pas encourageants du fait que ces composés synthétisés présentent l'avantage d'être des intermédiaires synthétiques intéressants dans la synthèse des macrocycles.

Références

16. Y. S. Sanghvi, B. K. Bhattacharya, G. D. Kini, S. S. Matsumoto, S. B. Larson, W.B. Jolley, R. K. Robins, G. R. Revankar. *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 336.
17. O. Makabe, H. Suzuki, S. Umezawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, *50*, 2689.
18. D. J. Hupe, R. Boltz, C. J. Cohen, J. Felix, E. Ham, D. Miller, D. Soderman, D. V. Skiver. *J. Biolog. Chem.*, **1991**, *266*, 10136.
19. a) Z. Bascal, L. Holdendye, R. J. Willis, S. W. G. Smith, R. J. Walker. *Parasitology.*, **1996**, *112*, 253. b) G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi, A. Lucacchini, C. Martini, V. Scartoni. *J. Pharm. Sci.*, 1993, *82*, 893.
20. a) C. Peto, G. Batta, Z. Gyorgydeak, F. Sztaricskai. *J. Carbohydrate Chem.*, **1996**, *15*.465. b) M. Kume, T. Kubota, Y. Kimura, H. Nakashimizu, K. Motokawa, M. Nakano. *J. 1993*, *46*, 177. c) R. C. Mearman, C. E. Newall, A. P. Tonge. *Antibiotics*, **1984**, *37*, 885.
21. D. R. Buckle. C. J. M. Rockell. H. Smith, B. A. Spicer. *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 2262.
22. E. K. Moltzen, H. Pedersen, K. P. Bogeso, E. Meier. K. Frederiksen, C. Sanchez, K. L. Lembol. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 4085.
23. a) R. R. Talekar and R. H. Wightman. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 3831.; b) P. Nords. D. Horton, B. R. Levine. *Heterocycles.*, **1996**, *43*.2643.
24. J. Cao, M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, G. R. L. Cousins, P. T. Glink. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1937.
25. a) M. Kurumi, K. Sasaki. H. Takata, T. Nakayama. *Heterocycles.*, **2000**, *53*, 2809.. b) A. B. Theocharis, N. E. Alexandrou, A. Terzis. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1741.
26. J. K. Chakrabarti, T. M. Hotten, A. Pullar. D. J. Steggles. *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 2375.
27. I. K. Boddy, G. G. Briggs, R. P. Harrison, T. H. Jones, M. J. O'Mahony, I. D. Marlow, B. G. Roberts, R. J. Willis, R. Bardsley. *J. Heid. Pestic. Sci.*, **1996**, *48*, 189.
28. K. H. Buechel., H. Gold, P. E. Frohberger, H. Kaspers. *Ger. Pat.*, 2407305, **1975** (*Chem. Abstr.*, **1975**, *83*, 206290).
29. F. Reisser. *British Pat.*, 8101239, **1981** (*Chem. Abstr.*, **1981**, *96*, 69006).
30. H. R. Krueger, U. Schroerer, D. Baumert, H. Joppien. *Ger. Pat.*, 2936951. **1981** (*Chem. Abstr.*, **1981**, *96*, 52509).
31. D. Guenther, H. J. Nestler, G. Roesch, E. Schinzel. *Ger. Pat.*, 615164, 1980 (*Chem. Abstr.*, **1980**, *93*, 73786).

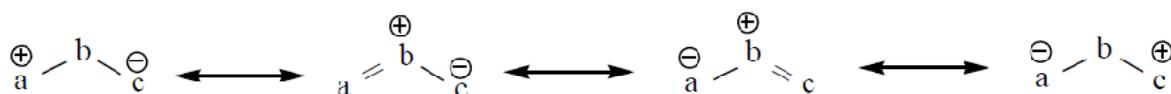
- 32. a)** A. M. S. Abdennabi, A. I. Abdulhadi., S. T. Abu-Orabi, H. Sarieimen. *Corrosion Sci.*, **1996**, 38,1791. **b)** K. K. Nippon KaseiKogyo, *Jpn. Pat.*, 5610882, **1981** (*Chem. Abstr.*, **1981**, 96,56298).
- 33.** J. Rody, M. Slongo. *Eur. Pat.*,. 80-810394, **1981** (*Chem. Abstr.*, **1981**, 95, 187267).
- 34.** A. F. Strobel, M. L. Whitehouse. *Ger. Pat.*, 2129864, **1971** (*Chem. Abstr.*, **1971**, 76, 99674).
- 35.** R. Huisgen, in *1,3-Dipolar Cycloadditional Chemistry* (Ed.: A.Padwa), Wiley, New York, **1984**.
- 36.** O. Dimroth. *Ber.*, **1982**, 36,4041.
- 37.** X. W. Sun, P. F. Xu, Z. Y. Zhang. *Magn Reson Chem.*, **1998**, 36, 459.
- 38.** B.S. Holla, M. Mahalinga, M.S. Karthikeyan, B. Poojary, P.M. Akberali, N.S. Kumari. *Eur J Med Chem.*, **2005**, 40, 1173.
- 39.** S. Manfredini, C.B. Vicentini, M. Manfrini, N. Bianchi , C. Rutigliano, C. Mischiati, R. Gambari. *Bioorg Med Chem.*, **2005**, 8, 2343.
- 40.** G. Biagi, V. Calderone, I. Giorgi, O. Livi, E. Martinotti, A. Martelli, A. Nardi. *Farmaco .*, **2004** , 59, 397.
- 41.** C. Martini, W. Marrucci, A. Lucacchini, G. Biagi, O. Livi. *J Pharm Sci.*, **1988**, 77, 977.
- 42.** S.N. Mikkhailychenko, A.A. Chesniuk, L.D. Koniushkin, S.I. Firgang, V.N. Zaplishny. *Chem Het Comp .*, 2004, 40, 1162.
- 43.** P.H. Olessen, F.E. Nielse, E.B. Pedersen, J. Becker. *J Het Chem .*, **1984**, 21, 1603.
- 44.** V.A. Mamedov, V.N. Valeeva, L.A. Antokhina, G.M. Doroshkina, A.V. Chernova, I.A. Nuretdinov. *Chem Het Comp .*, **1993**, 29, 607.
- 45.** L. Savin, P. Massarelli, P. Corti, L. Chiasserini, C. Pellerano, G. Bruni. *Farmaco.*, **1994**, 49, 363.
- 46.** B. Quan, S.X. Zhuang, C.C Li, H.S. Dong. *Ind J Chem .*, **2005**, 44B, 1717.
- 47.** A. Stimac, I. Leban, J. Kobe. *Synlett .*, **1999**,1069.
- 48.** J. R. E. Hoover, A.R. Day. *J Am Chem Soc .*, **1956**, 78, 5832.
- 49.** G. L'abbe, L. Beenaerts. *Tetrahedron .*, **1989**, 45, 749.
- 50.** G. L'abbé, W. Dehaen.. *Tetrahedron.*, **1988**, 44, 461.
- 51.** G. Biagi, O. Livi, G.L. Ramacciotti, V. Scartoni, L. Bazzichi, M.R. Mazzoni, A. Lucacchini. *Farmaco.*, **1990** , 45, 49.
- 52.** I. F. Cottrell, D. Hands, P.G. Houghton, G.R. Humphrey, S.H.B. Wright. *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 301.

53. A. Settimo, O. Livi, G. Biagi, A. Lucacchini, S. Caselli. *Farmaco, Ed. Sci.*, 1983, 38, 725.
54. G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi, C. Manera, V. Scartoni. *J. Heterocycl. Chem.*, 1997, 34, 845.
55. A. Settimo, O. Livi, G. Biagi, G. Primofiori, G. Masoni. *Farmaco, Ed. Sci.*, 1982, 37, 728.
56. G. Biagi, O. Livi, A. Lucacchini, C. Martini, V. Scartoni. *J. Pharm. Sci.*, 1992, 81, 543.
57. O. Livi, P.L. Ferrarini, I. Tonetti. *Farmaco, Ed. Sci.*, 1976, 31, 797.
58. S. Carboni, A. Settimo, P.L. Ferrarini, O. Livi. *Farmaco, Ed. Sci.*, 1978, 33, 315.
59. L. Savini, P. Massarelli, L. Chiasserini, C. Pellerano, G. Bruni. *Farmaco.*, 1994, 49, 633.
60. M. Julino, M.F.G. Stevens. *J.Chem.Soc.Perkin.Trans.1*, 1998, 1667.
61. C. Corral, M.B. El-Ashmawy, J. Lissavetzky, I. Manzanares. *J.Heterocycl.Chem.*, 1983, 24, 1301.
62. W.Q. Fan, A.R. Katritzky. 1996. In: A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven. Eds., *Comprehensive heterocyclic chemistry II*, vol 4. Elsevier Science, Oxford, pp 1–126.
63. R.W. Saalfrank, E. Ackermann. *Chem Ber.*, 1981, 3456.
64. G.A. Romeiro, L.O.R. Pereira, C.V.B. De Souza, V.F. Ferreira, A.C. Cunha. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 29, 5103.
65. D. Kadir, A. Ahmet. *Het Commun.*, 2002, 8, 385.
66. Y.M. Shafran, V.A. Bakulev, V.S. Mokrushin, S.G. Alekssev, A.T. Lebedev, D. Shabat. *Chem Het Comp.*, 1986, 22, 926.
67. A.J. Boulton, A.R. Katritsky. *J Chem Soc.*, 1962, 2083.
68. P. Murray-Rust, M.J. cManus, S.P. Lennon, A.E.A. Potter, J.A. Rechka. *J Chem Soc Perkin Trans 1.*, 1984, 713.
69. G. L'abbe, A. Vandendriessche, S. Toppet. *Tetrahedron.*, 1988, 44, 3617.
70. E.V. Babaev, N.S. Zefirov. *Bull Soc Chim Belg.*, 1992, 101, 67.
71. G. L'abbe. *J Het Chem.*, 1984, 21, 627.
72. O. Dimroth, W. Michaelis. *Justus Liebig's Ann Chem.*, 1927, 459,39.
73. N.N. Volkova, E.V. Tarasov, M.I. Kodess, L. Van Meervelt, W. Dehaen, V.A. Bakulev. *Org Biomol Chem.*, 2003, 1, 4030.
74. N.N. Volkova, E.V. Tarasov, L. Van Meervelt, S. Toppet, W. Dehaen, V.A. Bakulev. *J Chem Soc Perkin Trans 1.*, 2002, 1574.
75. Y.Y. Morzherin, E.V. Tarasov, V.A. Bakulev. *Chem Het Comp.*, 1994, 30, 489.

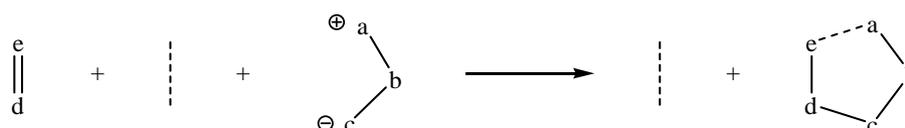
Chapitre II

II.1. Généralité sur la cycloaddition 1,3-dipolaire

La cycloaddition 1,3-dipolaire (ou cycloaddition [3+2]) constitue une méthode générale de synthèse pour accéder à des hétérocycles à cinq chaînons de structures diversifiées et hautement fonctionnalisés ayant des applications dans divers domaines. De nombreux travaux ont été consacrés à ces réactions depuis la découverte des 1,3-dipôles par R. Huisgen. Les principes de cette cycloaddition ont été élaborés par ce même auteur depuis 1962.⁷⁶⁻⁸⁴ En effet, le dipôle est identifié comme étant une entité chimique possédant $4e^-$ π délocalisés sur trois centres adjacents, et il est représenté sous trois formes limites. (**Fig.1**) Ce sont des entités qui contiennent principalement des éléments des groupes IV, V et VI et qui appartiennent à la deuxième ligne du tableau périodique. L'atome central est un atome d'azote ou un atome d'oxygène.³⁵ Ils sont isoélectroniques de l'anion allyle. Chaque forme limite présente au moins une structure de résonance où les charges de signes opposés sont dans une relation de type 1,3. C'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.⁸⁵

**Figure 2 :** Formes limites d'un dipôle-1,3

Le dipôle-1,3 réagit avec un système insaturé (généralement un alcène ou un alcyne appelé dipolarophile), pour former un cycle pentagonal. (**Fig. 3**)

**Figure 3 :** Formation d'un cycle pentagonal

Ainsi l'addition de dipôle 1,3 tels les azides,³⁵ les oxydes de nitrile,⁸⁶ les composés diazo⁸⁷ ou les nitrones,⁸⁸ sur des systèmes à liaisons multiples (alcènes, alcyne, ...), conduit à la formation de triazolines, isoxazoles, pyrazolines, isoxazolines...etc.

Il existe⁸⁹ deux types de dipôles-1,3 : les dipôles de type anion allylique et ceux de type propargyle-allénylique. (**Fig. 4** et **Fig. 5**)

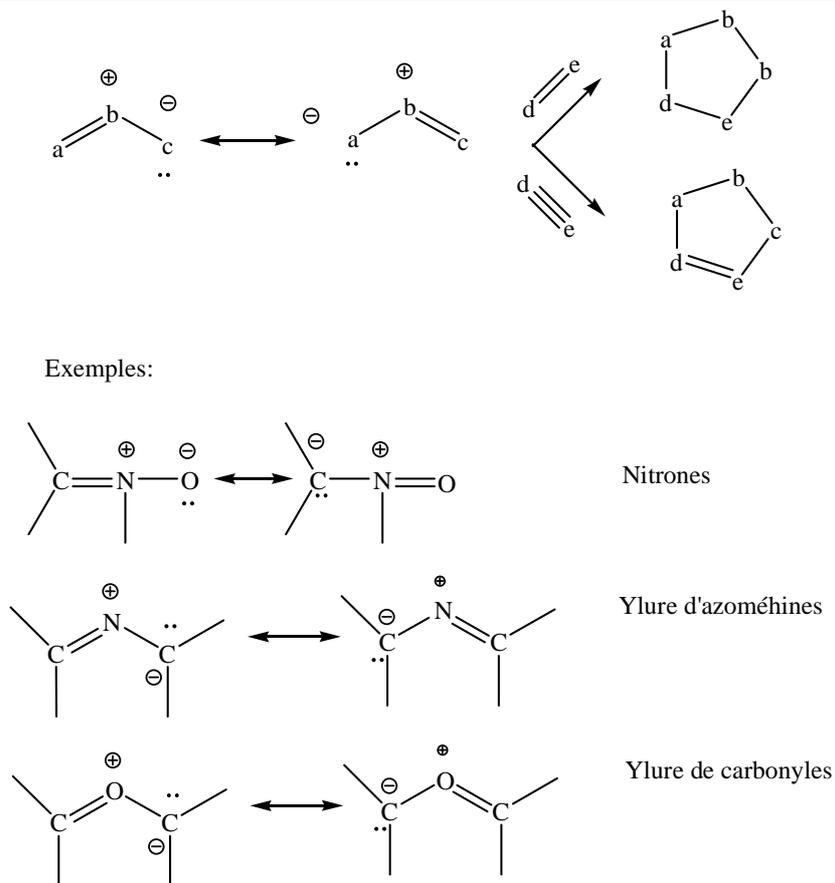


Figure 4: Dipôles de type anion allylique

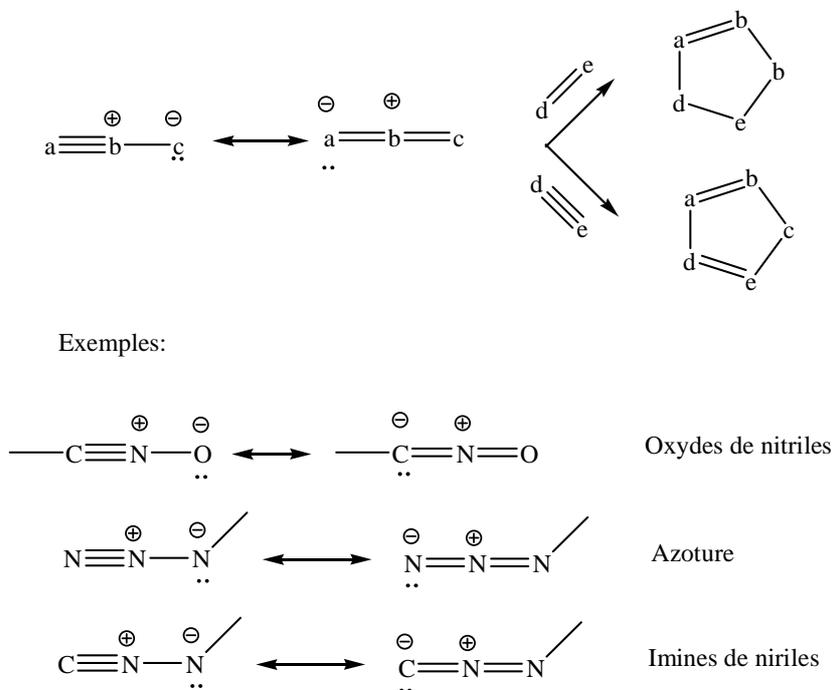


Figure 5 : Dipôles de type propargyl-allénique

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires sont thermiquement permises et, selon les règles de Woodward-Hoffman⁹⁰, elles procèdent selon un mécanisme concerté de type $[4\pi S + 2\pi S]^1$. Selon les cas⁹⁰, le contrôle de la réaction pourra être guidé soit par l'interaction $\text{HOMO}_{\text{dipôle}}-\text{LUMO}_{\text{dipolarophile}}$ soit par l'interaction $\text{HOMO}_{\text{dipolarophile}}-\text{LUMO}_{\text{dipôle}}$ (**Fig.6**)

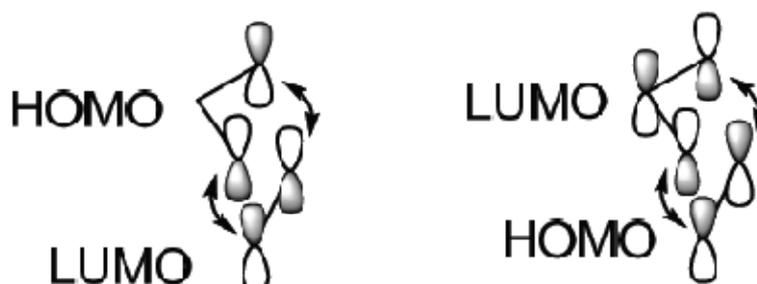
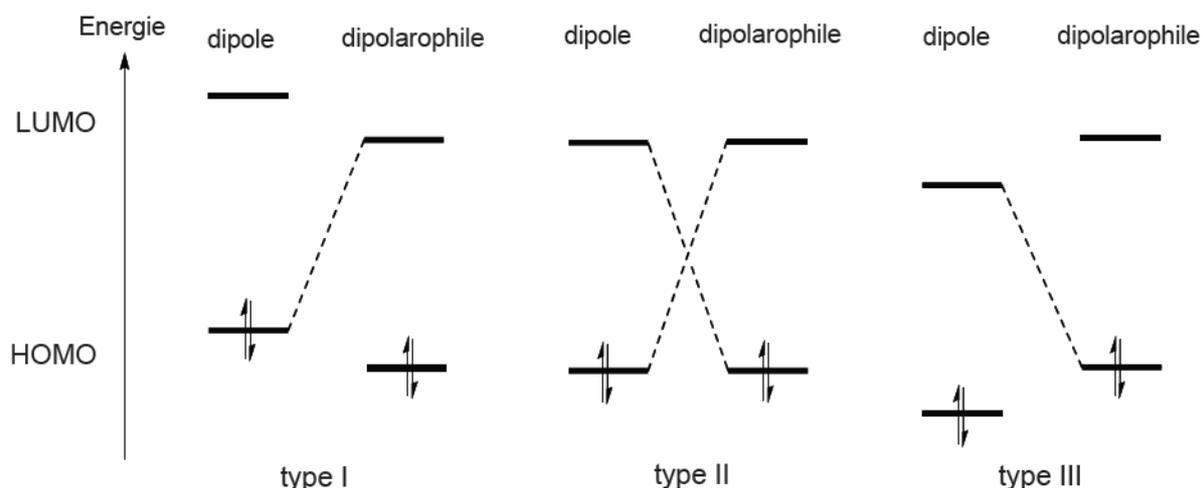


Figure 6 : Les orbitales HOMO-LUMO

En 1971, Sustmann⁹¹ a effectué une classification des réactions 1,3-dipolaires en trois types, sur la base des énergies relatives des orbitales moléculaires entre le dipôle et le dipolarophile. Dans le type **I**, l'interaction prépondérante est celle entre $\text{HOMO}_{\text{dipôle}}$ et $\text{LUMO}_{\text{dipolarophile}}$. Inversement pour le type **III**, l'interaction principale est celle entre $\text{LUMO}_{\text{dipôle}}$ et $\text{HOMO}_{\text{dipolarophile}}$. Pour le type **II**, les orbitales HOMO et LUMO des deux partenaires réactionnels ayant des niveaux d'énergie similaire, les deux interactions possibles HOMO–LUMO sont importantes. Cependant l'introduction des groupements électron donateurs ou électron attracteurs sur le dipôle ou le dipolarophile modifiera de façon considérable l'énergie des orbitales moléculaires et par conséquent le type de réaction (**Fig.7**).



Type I : Ylures d'azométhines, imines d'azométhines.

Type II : Isomünchnones, nitrones, oxydes de nitriles.

Type III : Ozone, oxydes nitreux.

Figure 7: Contrôle orbitalaire de la cycloaddition 1,3-dipolaire

Parmi les dipôles 1,3 impliqués dans les réactions de cycloaddition, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux arylazides .

II.2. Synthèse des arylazides

Depuis l'isolement du premier azide organique par Griess en 1864,⁹² de nombreuses méthodes ont émergé pour la synthèse de ces dérivés triazolés riches en électrons. Théodore Curtius a sans conteste contribué à l'essor de cette famille de composés, lorsqu'il découvrit l'acide hydrazoïque⁹³ ainsi que le réarrangement des acylazides en isocyanates. Par la suite, le potentiel synthétique des acylazides, aryles ou encore alkylazides se développa intensément entre les années 1950 et 1960. L'application biologique des glucosides azides pour le traitement des maladies sexuellement transmissibles fut internationalement reconnue. Les azides organiques possèdent une dualité intrigante unique. L'expulsion d'azote de la structure chimique peut être initiée par diverses sources énergétiques externes telles la chaleur et les chocs mécaniques, ce qui confère à ces composés un caractère explosif non négligeable. Ils sont des intermédiaires clés dans la construction des composés azotés cycliques et acycliques. Ils peuvent être utilisés comme précurseurs de nitrènes et des ions nitrénium, dans la cycloaddition avec différents dipolarophiles, dans la synthèse d'iminophosphorane par une réaction aza-Wittig, et dans la synthèse des amines simples⁹⁴ et anilines. Les azides organiques ont également trouvé un intérêt industriel dans la préparation d'hétérocycles tels que les triazoles et les tétrazoles⁹⁵, comme agents gonflants et des groupes fonctionnels dans la synthèse des produits pharmaceutiques.⁹³ La synthèse des azides peut être classée en cinq catégories principales comme suit: - introduction d'un groupe N₃ par substitution (**Schéma 16**)⁹⁶⁻⁹⁸ ou par addition⁹⁹, - mise en place d'un groupe N₂ (transfert diazo), - l'introduction d'un atome d'azote (diazotation), - clivage de triazine et réarrangement des azides.¹⁰⁰ Le premier azide organique fut synthétisé par Peter Grieb en 1864 est le phenylazide, en faisant réagir le perbromure de benzenediazonium avec l'ammoniaque.



Schéma 16 : synthèse de phenylazide

Les azides ont trois atomes de nitrogène adjacent alignés linéairement. Ils existent sous 4 formes mésomères, ce qui justifie leurs réactivités chimiques.

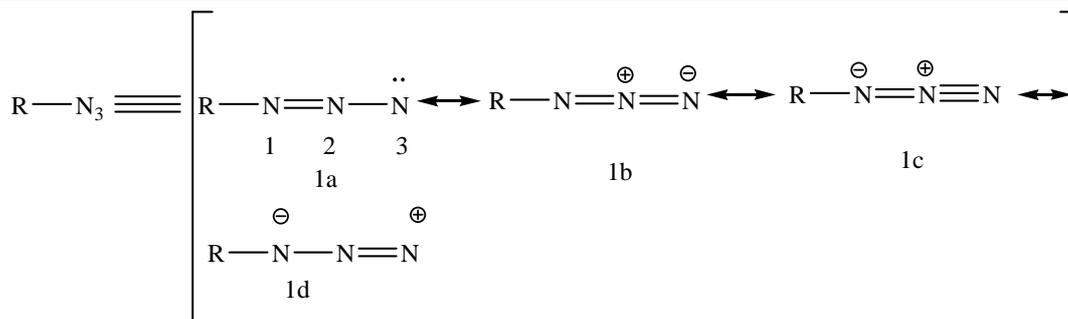


Figure 8 : Les formes mésomères d'un azide

Les azides aromatiques (arylazides) peuvent être préparés par différentes méthodes y compris la substitution nucléophile, réaction par transfert diazo et par réaction de diazotisation.

II.2.1. Préparation des arylazides à partir des composés diazoniures

La méthode ancienne utilisée pour accéder à ces composés est basée sur la réaction de sels de diazoniures des composés aromatiques avec l'hydrazine¹⁰¹, ou avec un hydrochlorure de benzyle hydroxylamine.¹⁰² La réaction des perbromures d'arène diazoniures avec l'ammoniaque mène aussi aux arylazides, cette réaction constitue l'approche la plus ancienne utilisée pour l'obtention des arylazides.¹⁰³⁻¹⁰⁴ cependant, des méthodes plus commodes ont été développées pour la conversion des sels de diazoniures en arylazides.¹⁰⁵ Le sel de diazonium réagit directement et sans catalyseur sur l'ion azide N_3^- , issu d'un azide alcalin ou de trimethylsilylazide.¹⁰⁶

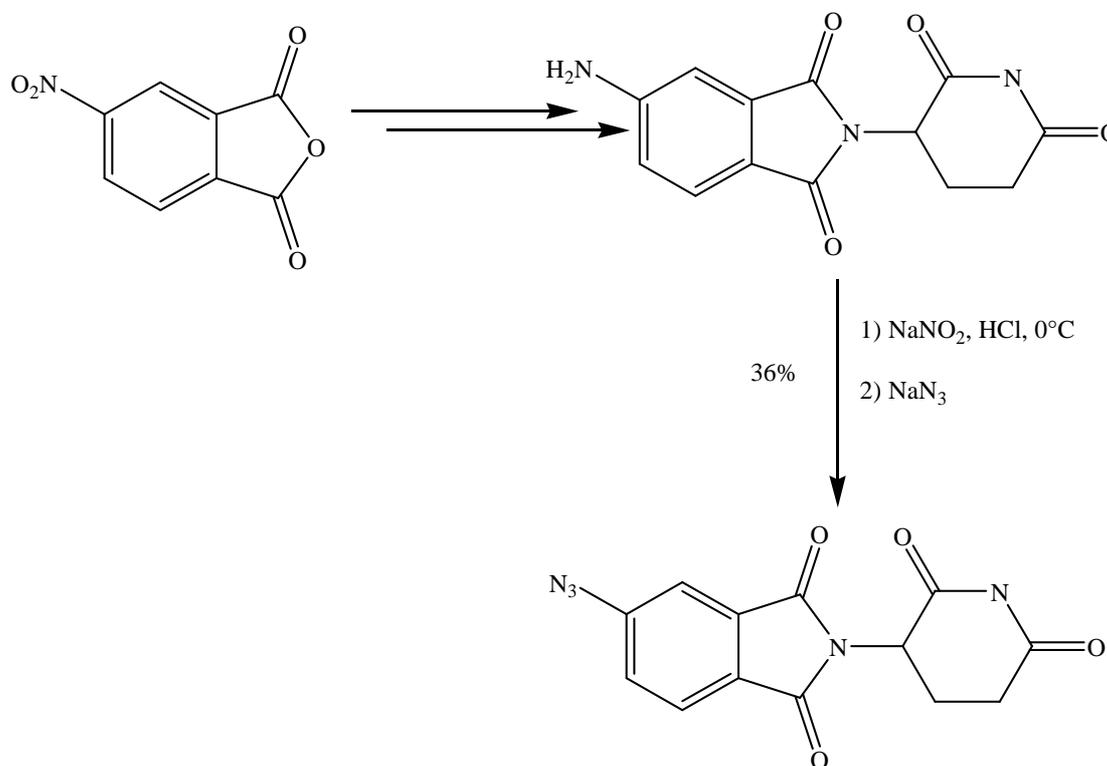


Schéma 17 : Synthèse d'azido-thalidomide¹⁰⁷

La rupture d'aryltriazène greffé sur un polymère, en milieu fortement acide et en présence de l'azide triméthylsilylique génère l'azide correspondant avec un bon rendement.

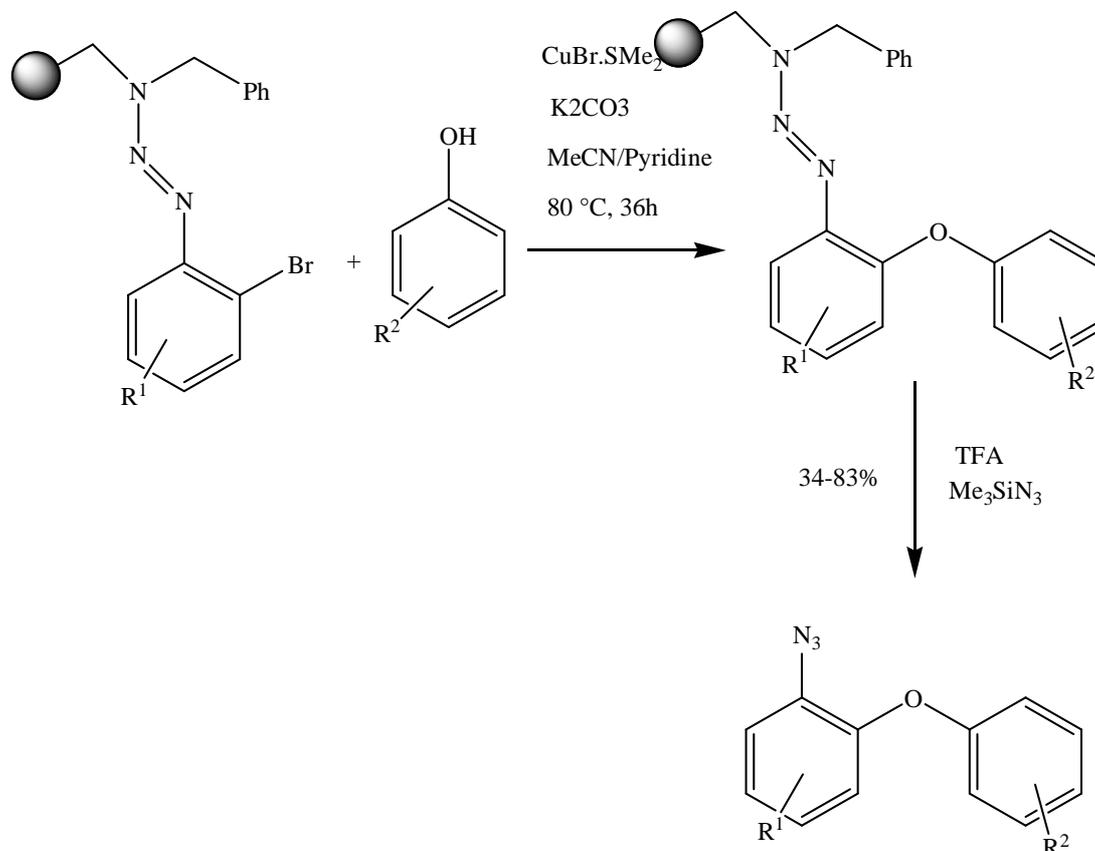


Schéma 18 : Synthèse d'un azide en phase solide ¹⁰⁸

II.2.2. Préparation d'arylazides par substitution nucléophile sur un système aromatique

Les systèmes aromatiques activés tels que les fluoro et chloronitroarènes ^{108a} et quelque cycle hétéroaromatique ¹⁰⁹ subissent une substitution nucléophile par l'ion azide (N_3^-). Généralement ils sont suffisamment nucléophiles pour produire des arylazides avec un bon rendement.

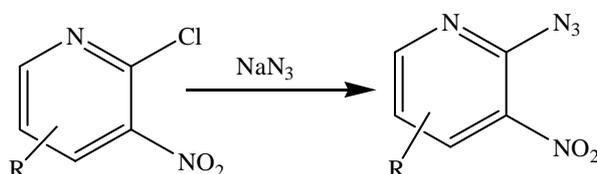


Schéma 19 : Synthèse des arylazides par substitution nucléophile ¹¹⁰

II.2.3. Préparation d'arylazides à partir des réactifs organométalliques

Au cours des dernières décennies, de nombreuses méthodes pour la préparation des arylazides avec des réactifs organo métallique ont été développés. Par exemple, le tosylazide réagit avec un réactif de Grignard ou au de lithium en fonction des halogénures d'aryle utilisés pour

former de nouveaux arylazides.¹¹¹ Le 2,6-dimésitylphenyliodure a été traité avec le n-butyle lithium à 0°C en premier lieu, et le sel de lithium résultant réagit ensuite avec le p-toluène sulfonylazide pour former l'azide à 96% de rendement.

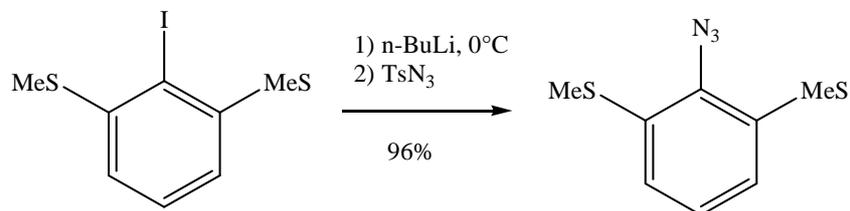


Schéma 20 : Synthèse de 1-azido-2,6-dimésitylbenzène¹¹²

II.2.4. Préparation d'arylazides par transfert Diazo

Par analogie avec les amines aliphatiques, les arylazides et d'hétéroaryle peuvent être préparés par la réaction des dérivés d'anilines avec le triflylazide.¹¹³ La réaction est réalisée sous conditions légères et les rendements de ces transformations sont très élevés, font de ce protocole la méthode de choix pour la préparation de nombreux arylazides.

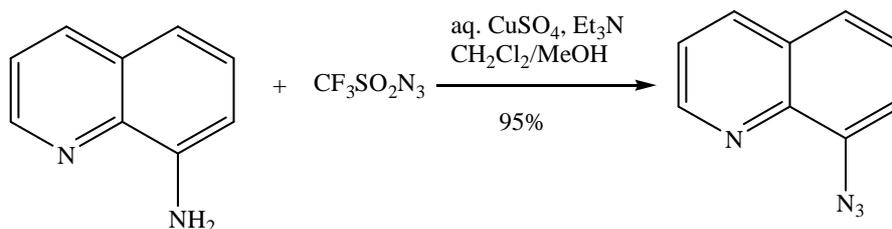


Schéma 21: Synthèse de 8-azidoquinoline

II.2.5. Préparation d'arylazides à partir de Nitrosoarènes

La réaction des nitrosoarènes avec l'azide d'hydrogène conduit à des arylazides avec de bons rendements.¹¹⁴ Cependant, les ions diazoniums doivent d'abord être formés, puis traité avec des ions azides dans la deuxième étape. Ainsi, deux équivalents de l'acide sont nécessaires.

II.2.6. Préparation d'arylazides par diazotation de l'hydrazine

Une procédure bien établie qui est également appropriée pour la préparation des différentes classes de composés tels que des azides aromatiques et aliphatiques, acylazides et sulfonylazides est la réaction d'hydrazines avec des ions nitrosyle ou de leurs précurseurs. N_2O_4 .¹¹⁵ Des mélanges de l'oxyde d'azote/oxygène,¹¹⁷ sels de nitrosyle,¹¹⁷ et le nitrite de sodium¹¹⁸ sont particulièrement adaptés (Schéma 22). L'utilisation d'hydrazones¹¹⁹ ou de 1-

tert-butyl-1-arylhydrazines ¹²⁰ qui sont clivés dans les conditions de réaction utilisées, est également possible.

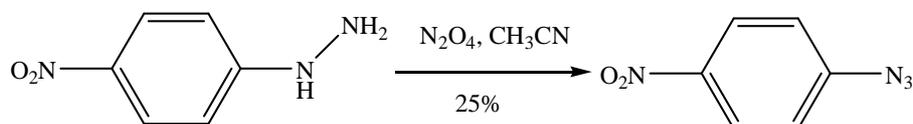


Schéma 22: Synthèse de 4-nitroazidobenzène

II.2.7. Préparation d'arylazides par modification de triazènes et composés apparentés

La procédure est basée sur le réarrangement des triazènes en azides. ¹²¹, en particulier, le clivage induit en présence de base forte des semi-carbazones peut être utilisé pour la préparation d'azides (Schéma 23). ^{121a}

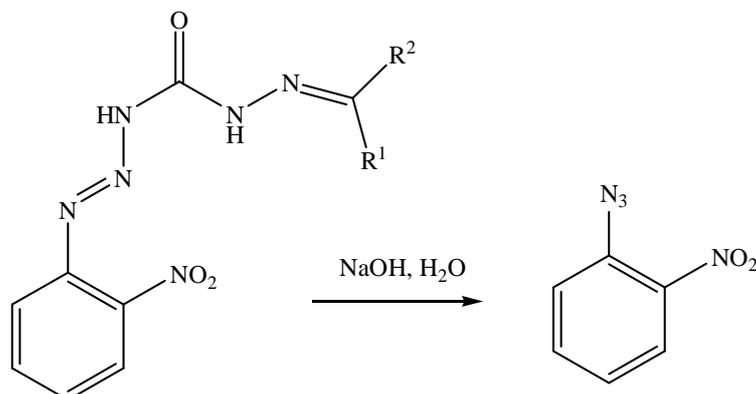


Schéma 23: Synthèse de 2-nitroazidobenzène

II.3. Synthèse des 1, 2,3-triazoles par voie classique

Les dérivés triazoliques ont reçu une attention considérable autant que des hétérocycles biologiquement importants pour avoir des propriétés pharmacologiques : insecticides, fongicides et herbicides. ^{86, 122} En effet les 1,2,3 triazoles sont des antimicrobiens puissants ¹²³⁻¹²⁴, antalgiques ¹²⁵, anti-VIH, des antiviraux ¹²⁶⁻¹²⁷, ainsi que des médicaments anti-bêta lactamase ¹²⁸, tandis que d'autres présentent une activité anticancéreuse ¹²⁹. Ils ont également de nombreuses applications dans l'agrochimie, des colorants, et des inhibiteurs de corrosion ou des photo stabilisateurs. ¹³⁰ De nombreuses méthodes de synthèse des 1,2,3-triazoles ont été décrites dans la littérature. Parmi celles-ci, la plus importante et la plus utile est la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide et un alcyne. La première cycloaddition entre les alcynes et les azides a été rapportée à la fin du dix-neuvième siècle. En dépit du fait qu'elle est très exothermique, cette réaction souffre d'une barrière d'énergie très élevée. En

conséquence, elle est généralement lente même à température élevée, les triazoles se forment avec des rendements modérés. En outre, comme la différence d'énergie des orbitales HOMO-LUMO pour les deux réactifs est du même ordre de grandeur, la cycloaddition des alcynes internes mène à un mélange de deux régioisomères, dont le rapport est en faveur du régioisomère où le groupement électron attracteur est en position -4 et le groupement électron donneur est en position -5 (**Schéma 24**).¹³¹

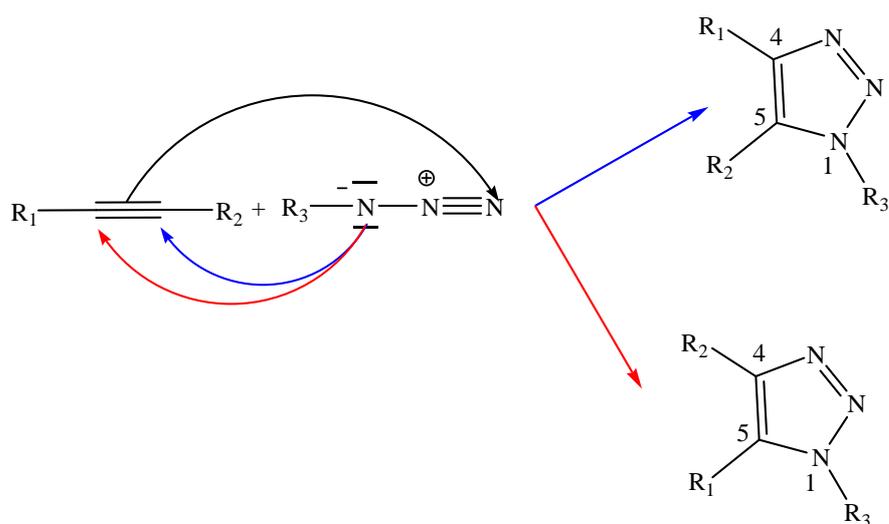


Schéma 24 : Cycloaddition des azides avec alcynes internes : problème de régiochimie

Un moyen d'abaisser la barrière d'énergie d'activation de cette cycloaddition est l'emploi d'alcynes tendus, par exemple on a rapporté que la réaction entre le cyclooctyne et le phenylazide est extrêmement violente. Cette grande réactivité observée peut s'expliquer par la déformation des angles des liaisons des carbones hybridés sp, menant à une conformation proche à celle de l'état de transition.¹³²Cet effet peut être amélioré par l'introduction d'un groupe électron attracteur fort à proximité de la triple liaison, ce qui abaisse le niveau d'énergie de l'orbital LUMO (**Fig.9**). Ce concept a été utilisé dans une approche par le groupe de Bertozzi.¹³³

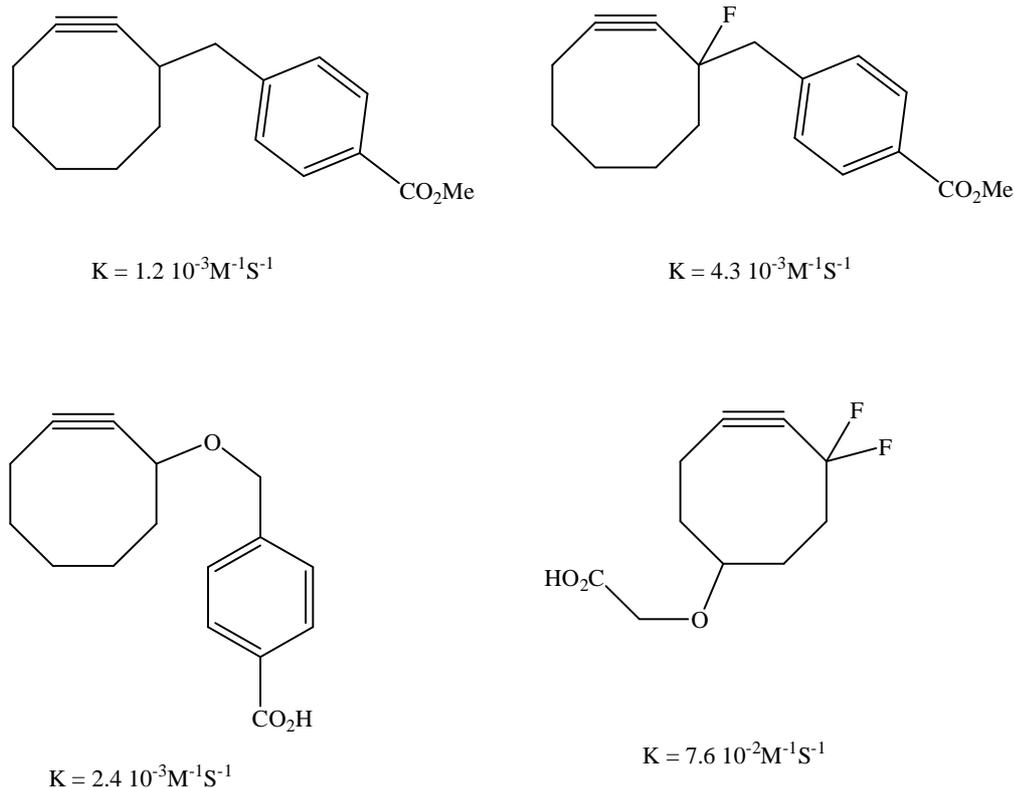


Figure 9 : Constante de réactivité de différents alcynes tendus

Les azides peuvent réagir également avec les alcynes non tendus, sous activation thermique, à condition qu'ils soient activés par un groupement électron attracteur fort.

La cycloaddition des azides organiques avec des alcynes symétriques est évidente. Récemment Rode et coll. ont rapporté par exemple la synthèse de l'hybride 1,2,3-triazolo- γ -lactams/lactones en utilisant la cycloaddition [3+2] de Huisgen entre un azide organique et un alcyne activé, les rendements obtenus étaient quantitatifs (**Schéma 25**).¹³⁴ La cycloaddition thermique avec des alcynes internes non symétriques n'est pas contrôlée dans la plupart des cas.¹³⁵⁻¹³⁹

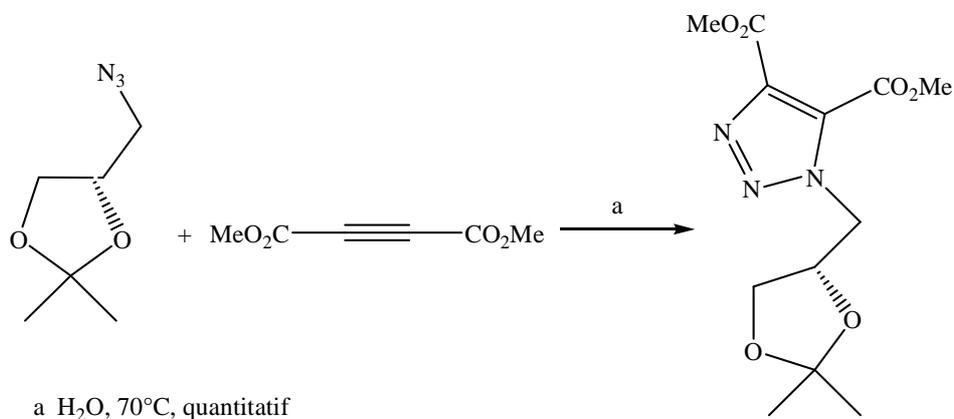
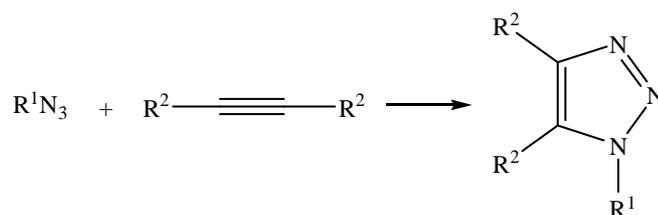


Schéma 25 : Synthèse de diméthyl 1-((S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate

Les azides subissent l'addition à alcétylène et aux alcynes symétriquement substitués pour donner un seul 1,2,3-triazole substitué en position 1, ce qui facilite la purification, c'est une méthode générale pour la préparation des 1,2,3-triazoles 1,4,5 trisubstitués les rendements dans certains cas sont excellents. L'addition du phenylazide ¹⁴⁰, aryle, méthylazides ¹⁴¹⁻¹⁴³, ou autres alkylazides ¹⁴¹ à l'acétylène donne le 1,2,3-triazole non substitué en position 4 et 5. Cette méthode a été également employée pour la préparation des dendrimères à différents motifs 1,2,3-triazoles ¹⁴⁴. L'addition de diméthylacétylènedicarboxylate aux dérivés per(6-azido-6-deoxy-2,3-di-O-méthyl)cyclodextrine donne les 1,2,3-triazoles correspondant. ¹⁴⁵ La réaction de 1,4-diazidobuta-1,3-diènes avec le cyclooctyne à température ambiante fournit les dérivés Bis(triazolyl), avec des rendements élevés.¹⁴⁶ Le 1,2-, 1,3- et 1,4-Bis(azidométhyl) benzènes réagissent avec le diméthyl, diéthyl et di-*tert*-butyl acétylène dicarboxylate pour donner des benzobis-(triazoles) avec un bon rendement.¹⁴⁷ D'autres dérivés intéressants bis-triazoles ont été préparés en faisant réagir le diméthylacétylènedicarboxylate avec des bis-azides.¹⁴⁸



R ¹	R ²	Conditions	Rdt(%)	Réf
Me	Ph	benzène, 160°C, 2 mois	30	149
CF ₂ CHF ₂	Ph	180°C, 18 h	88	150
(CF ₂) ₂ CO ₂ Me	CO ₂ Me	130°C, 6h	94	150
Ph	CH ₂ OH	benzène, 80°C, 12 h	73	151
Ph	CH(OEt) ₂	EtOH, 100°C, 28 h	82	152
Ph	CO ₂ Me	EtOH, reflux, 20 h	92	153
(CH ₂) ₅ Me	CH(OEt) ₂	EtOH, 100°C, 43 h	90	152
4-MeO-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	benzène, reflux, 24 h	97	154
4-O ₂ N-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	benzène, reflux, 24 h	87	154
4-O ₂ N-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	benzène, reflux, 24 h	80	155
2-Ac-C ₆ H ₄	Bz	toluène, reflux, 2-30 h	82	143
Bn	CO ₂ H	Acétone, TA-reflux, 1 h	93	156

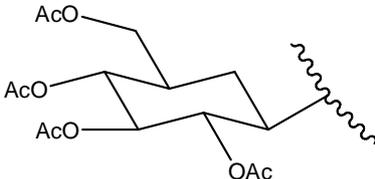
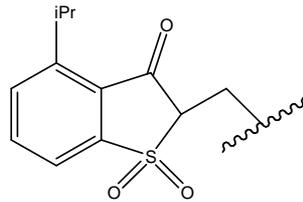
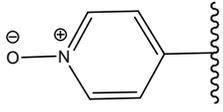
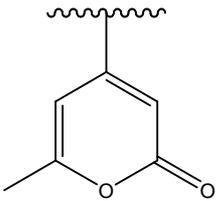
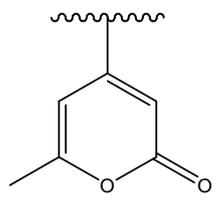
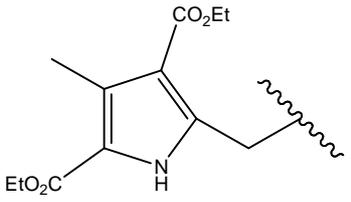
1-naphtyl	Bz	benzène, reflux, 48 h	70	157
1-naphtyl	CO ₂ Me	benzène, reflux, 5h	95	157
1-naphtyl	TMS	CH ₃ Cl, reflux, 96 h	37	157
1-adamantyl	CO ₂ Me	toluène, reflux, 24 h	77	158
1-adamantyl	CH ₂ OH	toluène, reflux, 90 h	32	158
1-adamantyl	Ph	toluène, reflux, 500 h	17	158
E-CHPh=CHMe	CO ₂ Me	TA	70	159
Cyclohepta-2,4,6-triényl	CO ₂ Me	CCl ₄ , reflux, 1 h	73	160
Cyclohepta-2,4,6-triényl	Bz	benzène, 100°C, 2 h	58	160
CH ₂ PO(OEt) ₂	CO ₂ Me	toluène, reflux, 30-40 h	92	161
CH ₂ PO(OEt) ₂	Bz	toluène, reflux, 30-40h	95	161
	CH ₂ OH	Toluène/pyridine, reflux, 18 h	38	162
	CO ₂ Me	benzène, reflux, 6 h	84	163
	CO ₂ Me	Toluène, 80°C, 1.5 h	7	164
	Ph	80°C, 120 h	51	165
	CH ₂ OH	80°C, 30 h	66	165
	CO ₂ Me	benzène, TA, 12 h	95	166

Schéma 26 : Addition des azides aux alcynes symétriques ^{143, 149-166}

La préparation d'une série d'arylazides ¹⁰² (Schéma 27), permet de varier aisément le substituant porté par l'hétérocycle triazolique. La stratégie de préparer ces derniers possédant des groupements et présentant des propriétés électroniques différentes, nous a permis d'expliquer l'effet des substituent sur le rendement et sur le temps des réactions. Les dérivés azides étaient formés via une réaction de diazotation entre des arylamines et le sodium azide. Les arylazides préparés sont obtenus avec de bons rendements.

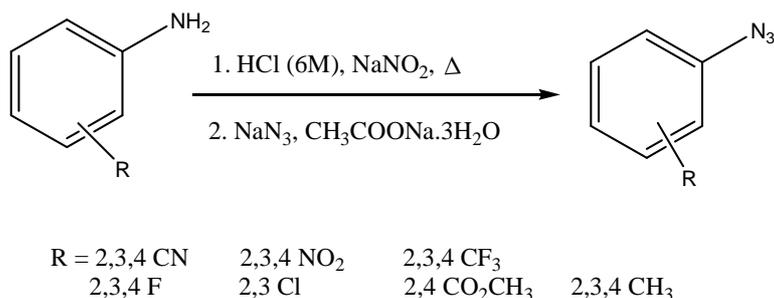


Schéma 27 : Synthèse des arylazides

Les triazoles préparés ont été obtenus, sous deux conditions : la première méthode c'est une synthèse conventionnelle à température ambiante et la seconde consiste à reprendre les mêmes réactions sous irradiation micro-onde.

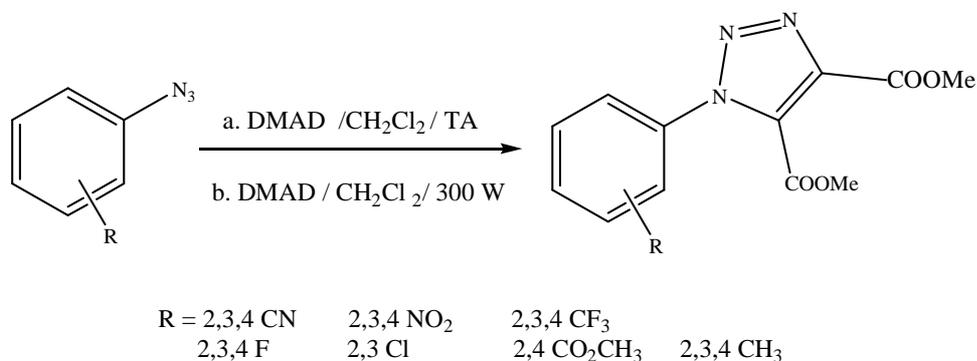


Schéma 28 : Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués

II.4. Synthèse des 1, 2,3-triazoles par activation micro-onde

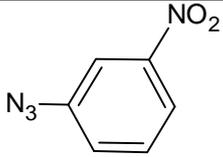
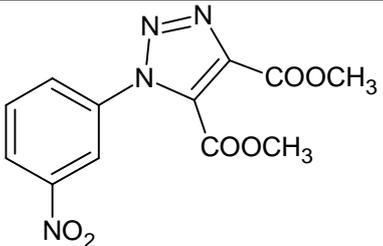
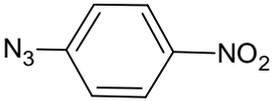
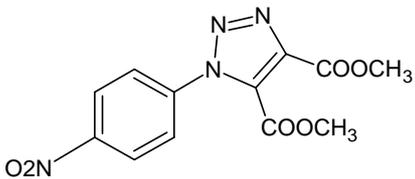
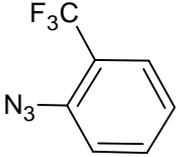
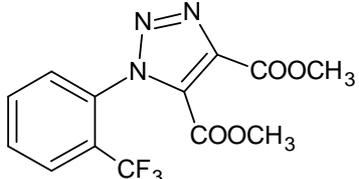
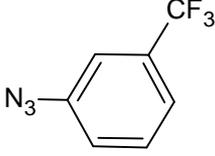
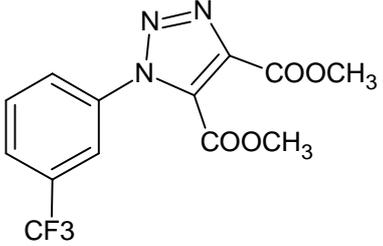
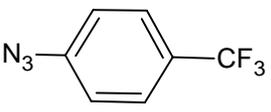
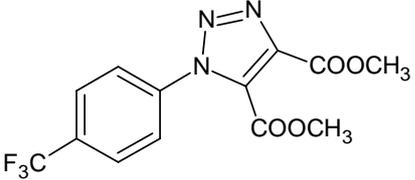
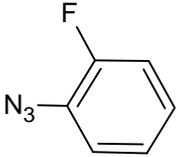
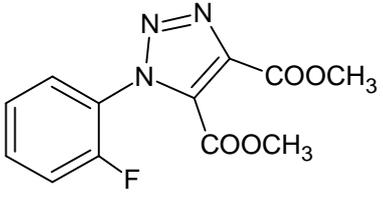
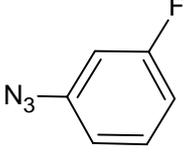
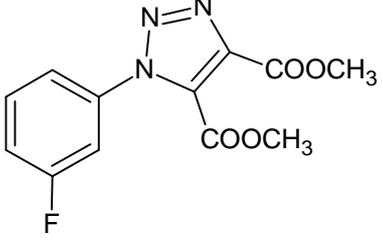
En général, la formation des 1,2,3-triazoles nécessite des conditions vigoureuses, de haute température et des temps de réaction plus longs. Récemment le chauffage au four à micro-ondes est apparu comme une technique puissante pour améliorer les rendements des réactions d'une variété de réactions chimiques à compter la synthèse des 1,2,3-triazoles. De ce fait nous avons tenté d'activer les mêmes réactions réalisées par voie classique au four micro-onde à 300 W sans utiliser le chauffage (Schéma 28).

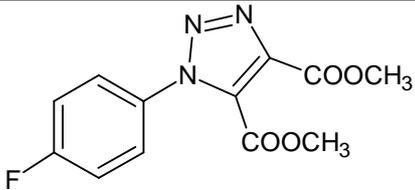
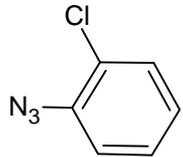
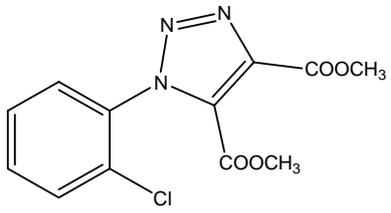
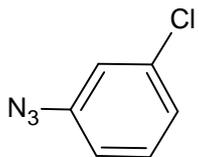
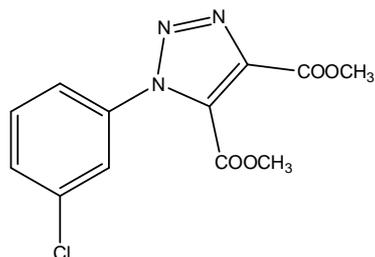
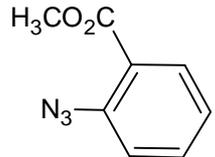
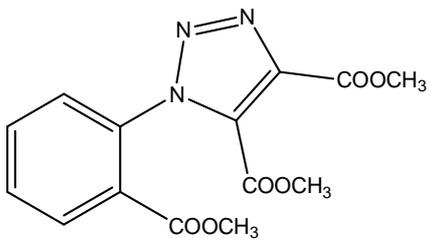
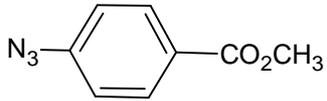
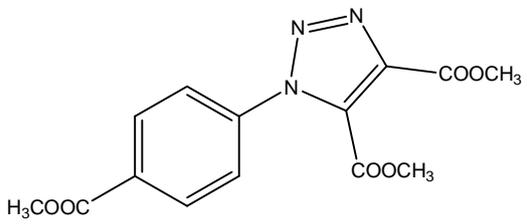
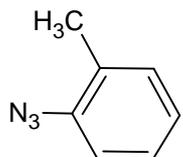
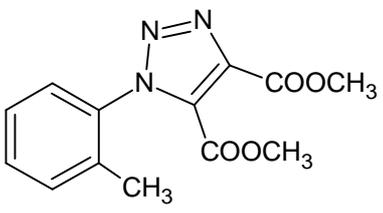
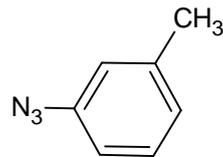
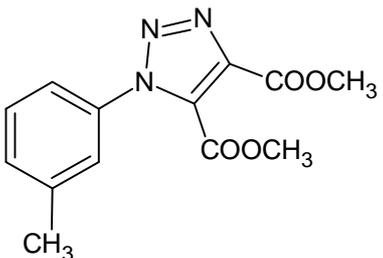
II.5. Résultats et discussion

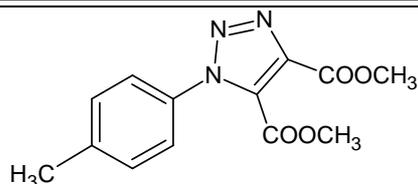
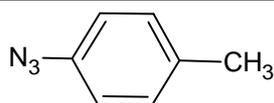
Les phenylazides substitués utilisés dans la cycloaddition de Huisgen avec le DMAD ont été préparés dans les conditions de Noelting et coll..La présence de la fonction azide est confirmée par l'apparition d'une large bande vers 2100 cm^{-1} dans les spectres IR. Les azides synthétisés sont purifiés par recristallisation dans l'éther de pétrole et leur pureté était vérifiée par ccm avant d'être utilisé dans l'étape de cycloaddition avec le DMAD. Les réactions réalisées sous agitation magnétique à température ambiante sont très lentes (plusieurs jours) ce qui en accord avec le fait que la cycloaddition de Huisgen exige de hautes températures pour être activée. Le rendement de la cycloaddition est élevé dans le cas où le substituant sur le phenylazide est un groupement électron attracteur que pour le cas de substituent électron donneur (CH_3). Comme prévu les temps de réaction obtenu lors de l'utilisation des irradiations micro-onde sont de l'ordre de quelques minutes et les rendements sont élevés.

Tableau 2: Temps et rendements de la réaction de cycloaddition de DMAD avec des phenyl azides substitués

Arylazide	Produits	Temps de réaction (jours /min) ^{a/b}	Rdt%
		4,3 / 14	75 / 90
		7 / 10	67 / 94
		6 / 8	84 / 96
		15 / 29	57 / 86

		6 / 9	74 / 96
		4 / 7	81 / 100
		11 / 8	68 / 88
		10 / 12	34 / 50
		9 / 10	45 / 81
		1 / 8	89 / 98
		8 / 11	74 / 82

		12 / 11	76 / 88
		9 / 10	62 / 80
		14 / 11	53 / 67
		7 / 9	87 / 100
		13 / 10	72 / 85
		9 / 8	10 / 78
		14 / 13	40 / 48



2 / 8

56 / 67

^a condition conventionnelle^b sous irradiation microonde, 300 W

II.6. Conclusion

Les résultats obtenus montrent que l'irradiation microonde accélère la réaction de cycloaddition entre différents arylazides et le DMAD, le temps de réactions est diminué et les rendements sont augmentés, par rapport à ceux obtenus par simple agitation magnétique. Afin d'introduire des fonctionnalités diverses dans le 1,2,3-triazole final nous avons utilisés des arylazides substitués en *métha*, *ortho* et *para* par différents groupement fonctionnel. Les meilleurs résultats sont obtenus par les arylazides substitués par des groupements électron attracteur .pour tout substituant à l'exception de NO₂ et CN les meilleurs rendements sont obtenus dans l'ordre décroissant : *ortho* > *para* > *métha*.

Références:

76. R. Huisgen, R. Grashey, R. Krischke. *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 3, 387.
77. R. Huisgen. *J. Angew. Chem. Inter. Ed.*, **1963**, 12, 565.
78. R. Huisgen. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1965**, 3431.
79. R. Huisgen. *Bull. Soc. Chim. Acta.*, **1967**, 50, 2421.
80. R. Huisgen, H. Knupfer, R. Sustmann, G. Wallbillich, V. Weberndörfer. *Chem. Ber.*, **1967**, 100, 1580.
81. J. S. Clovis, A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich, V. Weberndörfer. *Chem. Ber.*, **1967**, 100, 1593.
82. R. Huisgen. *Chem. Internat .Ed.*, **1960**, 72, 359.
83. R. Huisgen, J. Sauer, M. Seidel. *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 2503.
84. R. Huisgen, R. Grashey, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupffer, R. Schmidt. *Liebigs. Ann.Chem.*, **1962**, 653.
85. K. V. Gothelf, « *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* », S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, Eds. Wiley: New York, **2001**, p 212. R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565 et 633.
86. H. Wamhoff, « *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* », A. R. Katrisky, R. C. W. Rees, Ed. PergmonPress, Oxford, **1984**, Vol. 5, p. 669.
87. R. H. Wallace, L. Jinchu, Zong. K. K. Eddings. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6791.

88. R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1823.
89. R. Huisgen. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 403.
90. R.B. Woodward, R. Hoffmann. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 395.
91. R. Sustmann. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, *12*, 2717.
92. S, Chimichi., **2006**, *62*, 90.
93. S. Patai. *Wiley Interscience, New York*, **1971**.
94. E.F.V. Scriven, K. Turnbull. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 297.
95. K. Banert. *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 911.
96. G. Righi, C. D'Achille, G. Pescatore, C. Bonini. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6999.
97. P.S. Baran, A.L. Zografos, D.P. O'Malley. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3726.
98. H. Anaka, A.M. Sawayama, T.J. Wandless. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6864.
99. A.S. Thompson, G.R. Humphrey, A.M. DeMarco, D.J. Mathre, E.J.J. Grabowski. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5886.
100. S. Brase, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmerman. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5188.
101. a) E. Noelting, O. Michel. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, *26*, 86. b) E. Noelting, O. Michel. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, *26*, 88.
102. E. Noelting, E. Grandmougin, O. Michel. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1892**, *25*, 3328.
103. a) P. Griëß. *Philos. Trans. R. Soc. London.*, **1864**, *13*, 377. b) P. Griëß. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1865**, *135*, 131.
104. T. Zincke, P. Schwarz. *Ann.* **1899**, *307*, 28.
105. a) J. C. Kauer, R. A. Carboni. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2633. b) M. Takahashi, D. Suga. *Synthesis.*, **1998**, 986.
106. T. Keumi, T. Umeda, Y. Inoue, H. Kitajima. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 89.
107. S. M. Capitosti, T. P. Hansen, M. L. Brown. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2865.
108. K. Knepper, M. E. P. Lormann, S. Bryse. *J. Comb. Chem.*, **2004**, *6*, 460.
109. a) K. A. H. Chehade, H. P. Spielmann. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4949. b) D. R. Miller, D. C. Svenson, E. G. Gillan. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5372.
110. a) C. K. Lowe-Ma, R. A. Nissan, W. S. Wilson. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3755.; b) W. Stadlbauer, W. Fiala, M. Fischer, G. Hojas. *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *37*, 1253.
111. a) P. A. S. Smith, C. D. Rowe, L. B. Bruner. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3430. ; b) P. A. S. Smith, G. F. Budde, S.S. P. Chou. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2062.
112. J. Gavenonis, T. D. Tilley. *Organometallics.*, **2002**, *21*, 5549.
113. Q. Liu, Y. Tor. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2571.

114. S. Maffei, A. M. Rivolta. *Gazz. Chim. Ital.*, **1954**, 84, 750.
115. Y. H. Kim, K. Kim, S. B. Shim. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27,4749.
116. Y. I. T. Matsuya, K. Nagata, A. Ohsawa. *Tetrahedron.*, **1997**, 53,15701.
117. V. Pozsgay, H. Jennings. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5091.
118. H. Wamhoff, W. Wambach. *Chem.-Ztg.*, **1989**, 113, 11.
119. L. Caglioti, F. Gasparrini, D. Misiti, G. Palmieri. *Synthesis.*, **1979**, 207.
120. M. de Rosa, P. Haberfield. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2639.
121. a) M. O. Forster. *J. Chem. Soc.*, **1906**, 233. b) R. K. Qhein, H. Jensen. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 869.
122. S. Massal, R. Di. Santol, A. Retico, M. Artico, N. Simonett, G. Fabrizi, D. Lamba. *Eur J Med Chem.*, **1992**, 27,495.
123. M.J. Genin, D.A. Alwine, D.J. Anderson, M.R. Barbachyn, D.E. Emmert, S.A. Garmon, D.R. Graber, K.C. Grega, J.B. Hester, D.K. Hutchison, J. Morris, R.J. Reischer, C.W. Ford, G.E. Zurenko, J.C. Hamel, R.D. Schaadt, D. Staper, B.H. Yagi. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 953.
124. K. Cooper, J. Steele. *Eur. Pat. Appl.*, EP 329357 (CA 112: 76957).
125. L. Garanti, G. Molteni. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1133.
126. R. Alvarez, S. Velazquez, A. San-Felix, S. Aquaro, E. De Clercq, C.F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M. J. Camarasa, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 4185.
127. R. G. Micetich, S.N. Maiti, P. Spevak, T.W. Hall, S. Yamabe, N. Ishida, M. Tanaka, T. Yamazaki, A. Nakai, K. Ogawa. *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1469.
128. S. Olgen, K.Z.C.Chung, B. Naturforsch. *Chem. Sci.*, **2001**, 56, 804.
129. L. L. Brockunier, E.R. Parmee, H.O. Ok, M.R. Candelore, M.A. Cascieri, L.F.Colwell, L. Deng, W.P. Feeney, M.J. Forrest, G.J. Hom, D.E. MacIntyre, L. Tota, M.J. Wyvratt, M.H. Fisher, A. E. Weber. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 2111.
130. N.A. Abdou, I.N. Soliman, A.A.H. Sier, *Bull. Facpharm (Cairo University)*. **1991**, 28, 29.
131. J. E. Hien, V.V. Fokin. *Chem Soc Rev.*, **2010**, 36, 1302.
132. F. Schoenebeck, D.H. Ess, G.O. Jones, K.N. Houk. *J Am Chem Soc.*, **2009**, 131, 8121.
133. J.C. Jewett, C.R. Bertozzi. *Chem Soc Rev.*, **2010**, 39, 1272.
134. I. Kumar, S. Rana, J.W. Cho, C.V. Rode. *Tetrahedron Asymmetry.*, **2010**, 21, 352.
135. A. Goeminne, M. McNaughton, G. Bal, G. Surpateanu, P. Van der Veken, S. De Prol, W. Verse, J. Steyaert, S. Apers, A. Haemersa, K. Augustynsa. *Bioorg Med Chem Lett.*, **2007**, 17, 2523.

136. C. Hager, R. Miethchen, H. Reinke. *J Prakt Chem.*, **2000**, 342, 414.
137. D. Gao, H. Zhai, M. Parvez, T.G. Back. *J Org Chem.*, **2008**, 73, 8057.
138. T.G. Back, R.J. Bethell, M. Parvez, J.A. Taylor, D. Wehrli. *J Org Chem.*, **1999**, 64, 7426.
139. D. Grée, R. Grée. *TetrahedronLett.*, **2007**, 48, 5435.
140. O. Dimroth, G. Fester, *Chem. Ber.*, **1910**, 43, 2219.
141. H. Gold. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1965**, 688, 205.
142. A.J. Hubert. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1970**, 79, 195.
143. J.O. Fournier, J.B. Miller. *J. Heterocycl. Chem.*, **1965**, 2, 488.
144. G.V. Wuytswinkel, B. Verheyde, F. Compennolle, S. Toppet, W. Dehaen. *J. Chem. Soc., PerkinTrans. I.*, **2000**, 1337.
145. T. Kraus, M. Budesinsky, J. Zavada. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1998**, 63, 534.
146. K. Banert, F. Köhler. *Angew. Chem.*, **2001**, 113, 173; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 174.
147. S. Abu-Orabi, A. Atfah, I. Jibril, F. Marii, A.A.S. Ali. *Gazz. Chim. Ital.*, **1991**, 121, 397.
148. H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless. *Angew. Chem.*, **2001**, 113, 2056.
149. J.C. Piet, G.L. Hetet, P. Cailleux, H. Benhaoua, R. Carrié. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1996**, 105, 33.
150. S.A. Lermontov, S.V. Shkavrov, A.N. Pushin. *J. Fluorine Chem.*, **2000**, 105, 141.
151. W. Winter, E. Muller. *Chem. Ber.*, **1974**, 107, 715.
152. K. Henkel, F. Weygand. *Chem. Ber.*, **1943**, 76, 812.
153. S. Abu-Orabi, M.A. Atfah, I. Jibril, F. Marii, A.A.S. Ali. *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 26, 1461.
154. R. Huisgen, R. Knorr, L. Möbius, G. Szeimies. *Chem. Ber.*, **1965**, 98, 4014.
155. G. Biagi, O. Livi, A. Lucacchini. *Eur. J. Med. Chem.*, **1985**, 20, 267.
156. R.H. Wiley, K.F. Hussung, J. Moffat. *J. Org. Chem.*, **1956**, 21, 190.
157. G. Mitchell, C.W. Rees. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, **1987**, 413.
158. T. Sasaki, S. Eguchi, M. Yamaguchi, T. Esaki. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1800.
159. G.L. L'abbé, J.E. Galle, A. Hassner. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 303.
160. J.J. Looker. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 638.
161. F. Palacios, A.M. Ochoa de Retana, J. Pegalday. *Heterocycles.*, **1994**, 38, 95.
162. N.A. Al-Masoudi, Y.A. Al-Soud. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4021.

- 163.** D.J. Hlasta, J.H. Ackerman. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6184.
- 164.** T. Sasaki, K. Kanematsu, M. Murata. *Tetrahedron.*, **1971**, 27, 5121.
- 165.** R. Malet, N. Serra, R.A. Abramovitch, M. Moreno-Manas, R. Pleixats. *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 317.
- 166.** A. Treibs, K. Jacob. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1970**, 737,176.

Chapitre III

III.1 Le concept de la chimie click (click chemistry)

En 2001, Sharpless et coll.¹¹ ont introduit un concept original la «**chimie click**», en regroupant sous ce terme un ensemble de réactions chimiques quasi parfaites, variées, rapide et simples à mettre en œuvre, visant à construire une grande diversité de structures à partir d'un ensemble limité de petites molécules. Cette notion de clic chimie englobe plusieurs familles de transformations chimiques (**Fig. 10**) :

- ✓ Les cycloadditions d'espèces insaturées ; particulièrement les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre Azide –Alcyne (CuAAC) et celle de Diels-Alder.
- ✓ Les substitutions nucléophiles, particulièrement les réactions d'ouvertures d'hétérocycles contraints comme les époxydes, aziridines, sulfate cycliques, sulfamide cycliques et les ions aziridinium et épisulfonium.
- ✓ La chimie des carbonyles non énolesibles, comme la formation d'urées, de thiourées, d'hétérocycles aromatiques, d'oximes et de leurs éther, d'hydrazones et d'amides.
- ✓ Les additions sur des liaisons multiples carbone-carbone, c'est-à-dire les réactions d'oxydation telles que les époxydations, les dihydroxylations, les aziridinations et certaines additions de Michaël.

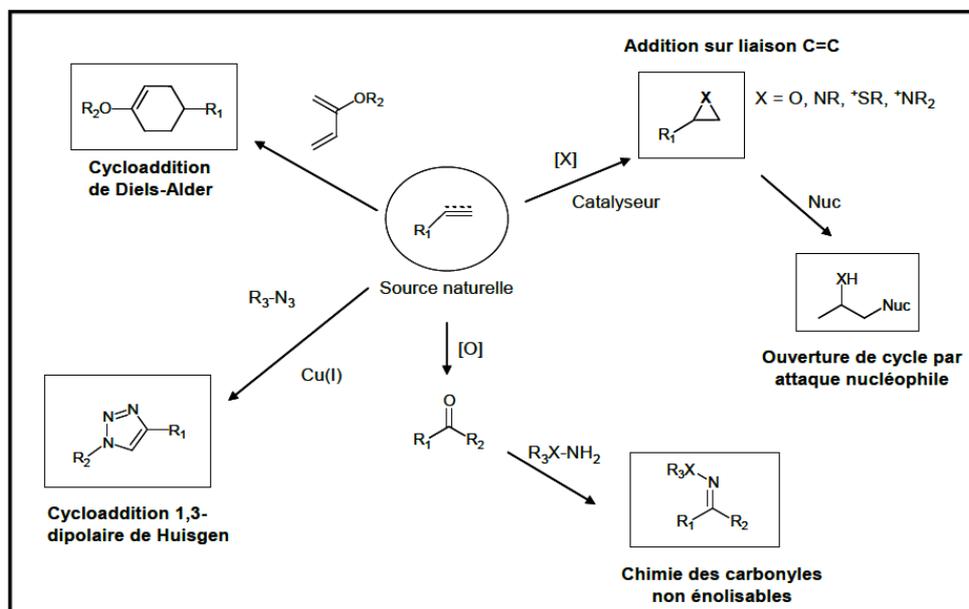


Figure 10 : Schéma présentant l'ensemble des réactions de la chimie click

Pour adhérer au concept de réaction « click », la réaction doit satisfaire certain nombre de critères¹⁶⁷:

- ✓ La réaction doit être modulable et doit s'appliquer à un large spectre de substrats
- ✓ La réaction doit être efficace et donner de bons rendements
- ✓ Elle ne doit pas fournir des sous-produits, ou seulement des sous-produits

inoffensifs et facilement séparables

- ✓ Si la molécule possède des stéréocentres, la réaction doit être stéréospécifique
- ✓ Le chimiste doit avoir facilement accès au matériel de départ
- ✓ Les réactions doivent être menées sans solvant ou avec un solvant bénin
- ✓ Les techniques de purification doivent être simples

Depuis ces dernières années, la chimie clic est très utilisée à l'interface chimie-biologie, en Catalyse et pour fonctionnaliser des matériaux. Une analyse comparative de la littérature montre que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne vrai et un azide catalysé par le cuivre (I), conduisant à la formation d'un triazole 1,4-disubstitués, constitue l'exemple le plus rencontré de la " Chimie Click ".

III.2. Cycloaddition de Huisgen [3+2]

Les cycloadditions 1,3-dipolaires de Huisgen regroupent les réactions d'un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle ou nitrile...) avec un composé 1,3-dipolaire (azide, oxyde de nitrile, diazo-alcane...) qui conduisent à la formation d'un hétérocycle à cinq chaînons.

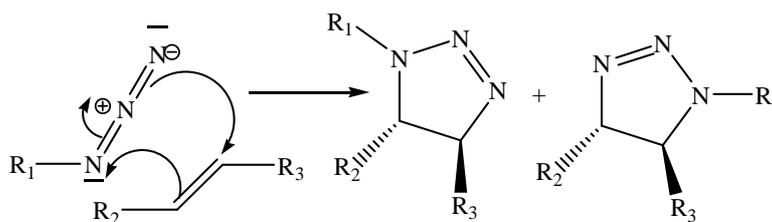


Schéma 29 : Un exemple de réaction de Huisgen.³⁵

Ces réactions, initialement découvertes par Michael à la fin du 19^{ième} siècle, puis développées par Huisgen à partir de 1963 requièrent des températures élevées et ne sont généralement ni stéréospécifiques, ni régiospécifiques. Par exemple, la cycloaddition [3 + 2] d'un azide et d'un alcyne vrai produit un mélange de régioisomères 1,4 et 1,5.

dans les conditions thermiques ou en présence de catalyseurs : cuivre (I) ou de ruthénium (II). En 2002, le groupe de Meldal introduit l'utilisation des sels de cuivre (I) pour catalyser cette Cycloaddition ¹², permettant la synthèse régiosélective, à température ambiante, d'un triazole disubstitué en position 1 et 4 : la CuAAC est née. Cette réaction a été développée en parallèle par le groupe de Sharpless qui propose rapidement un premier mécanisme.¹³ d'autres sels métalliques ont été également testés (NiCl₂, PtCl₂, PdCl₂).¹⁶⁸ Le catalyseur à base de platine présente une activité significative par rapport à la réaction non catalysée, mais la cinétique est dix fois plus lente que dans le cas de CuBr. Enfin, il est intéressant de noter que certains catalyseurs à base de ruthénium favorisent la formation de l'isomère 1,5 lors de la cycloaddition, comme démontré par le groupe de Sharpless.¹⁶⁹ Cependant, cette réaction ne peut être considérée comme click car elle ne se déroule pas dans l'eau et de plus elle nécessite un chauffage du milieu réactionnel.

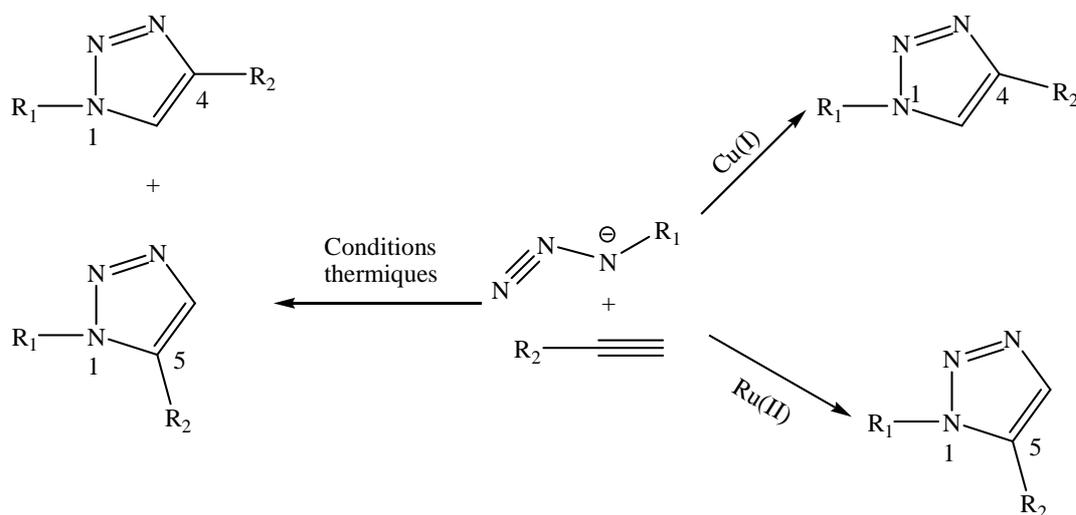


Figure 11 : Les produits obtenus par cycloaddition 1,3-dipolaire d'un azide avec un alcyne

III.3. Les sources de cuivre pour catalyser la cycloaddition 1,3-dipolaire

Le cuivre (I) est reconnu comme le métal de choix pour catalyser la cycloaddition azide-alcyne. Différentes méthodologies ont été développées pour générer la forme cuivreuse du catalyseur. Le **Tableau 3** résume les principaux systèmes (catalyseurs et solvants) cités dans les publications traitant de la chimie click. Meldal et coll. ont par ailleurs établi la liste exhaustive des sources de cuivre (I) utilisées ainsi que les conditions associées entre 2001 et 2008.¹⁷⁰

Tableau 3 : Les principaux systèmes catalytiques pour la CuAAC

Degré d'oxydation initial	Catalyseur	Additifs	Bases additionnelles	Solvants
Cu ^I	CuI	Aucun	Triéthylamine	DMF
	CuBr		2,6-lutidine	THF
	Cu(PPh ₃)Br		DIPEA	Toluène MeCN
Cu ^{II}	CuSO ₄ .5H ₂ O	Acide ascorbique	Aucune	H ₂ O/Alcool 1 : 1
Cu ⁰	Cuivre métal Poudre/nanoparticules	Sel d'ammonium	Aucune	H ₂ O/Alcool 2 : 1

III.3.1. Formation du catalyseur cuivre(I) par réduction des sels de cuivre(II).

La méthode la plus commune pour former un sel de Cu (I) consiste à réduire des sels de Cuivre (II), comme le sulfate de cuivre pentahydraté (CuSO₄.5H₂O), par l'action d'un excès d'acide ascorbique. L'acétate de cuivre(II) peut aussi être utilisé comme source de cuivre(II) en présence d'autres agents réducteurs tels que l'hydrazine ou la tris(2-carboxyéthyl)phosphine (TCEP). Cette réaction est le plus souvent réalisée dans un mélange eau-alcool même si des co-solvants organiques (DMSO, THF, DMF) sont également utilisés. Cette méthode est peu coûteuse et se déroule dans une atmosphère oxygénée. Une alternative consiste à utiliser des ligands stabilisant l'atome de cuivre dans son degré d'oxydation +1, tout en augmentant son activité. Le premier mécanisme proposé pour la CuAAC est présenté dans le **Schéma 30**. La première étape consiste en l'addition du cuivre(I) sur l'alcyne après élimination du proton terminal. Le complexe d'acétylure de cuivre (I) formé interagit avec l'azide, activant ainsi l'attaque nucléophile du carbone sur l'atome d'azote terminal afin de former un métallacycle. Il s'ensuit une contraction du cycle (élimination réductrice) pour former le complexe triazolure de cuivre. Enfin, le triazole attendu est généré par une protonation, entraînant la libération du cuivre qui peut rentrer dans un nouveau cycle catalytique.

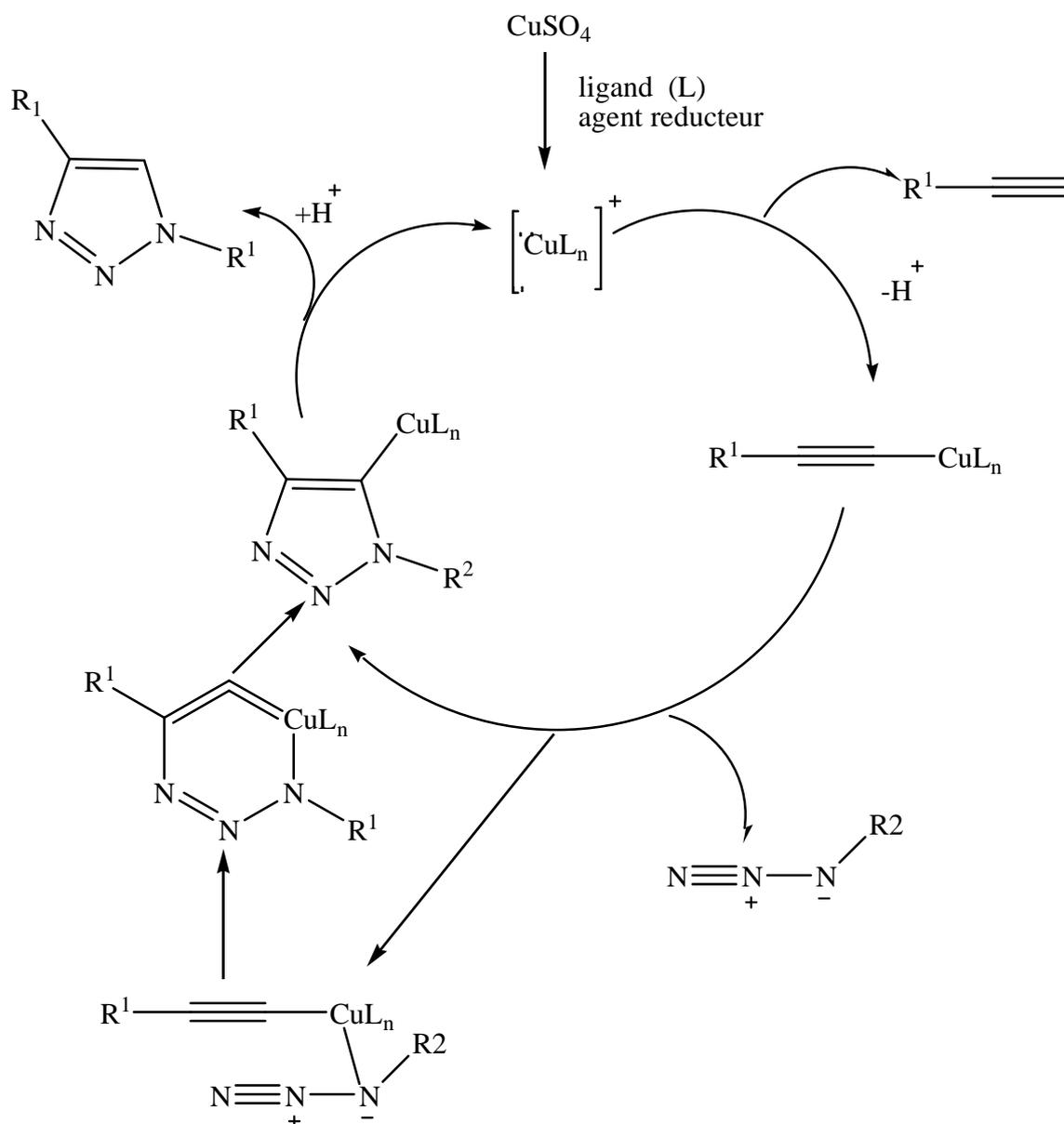


Schéma 30 : Mécanisme proposé pour la CuAAC en présence d'un ligand

L'utilisation de différents ligands chélatants hétérocycliques azotés a été rapportée. Certains de ces ligands sont eux-mêmes issus d'une réaction click et peuvent comporter 1, 2 ou 3 groupements triazoles (**Fig. 12**). Parmi ces ligands on retrouve la tris-(benzyltriazolylméthyl)amine (TBTA)¹⁷¹ et la tris-(hydroxypropyltriazolylméthyl)amine (THPTA).¹⁷² Cette dernière forme un complexe de cuivre(II) très soluble dans l'eau et stable

sur le long terme. Ces ligands permettent d'accélérer fortement les réactions de CuAAC.

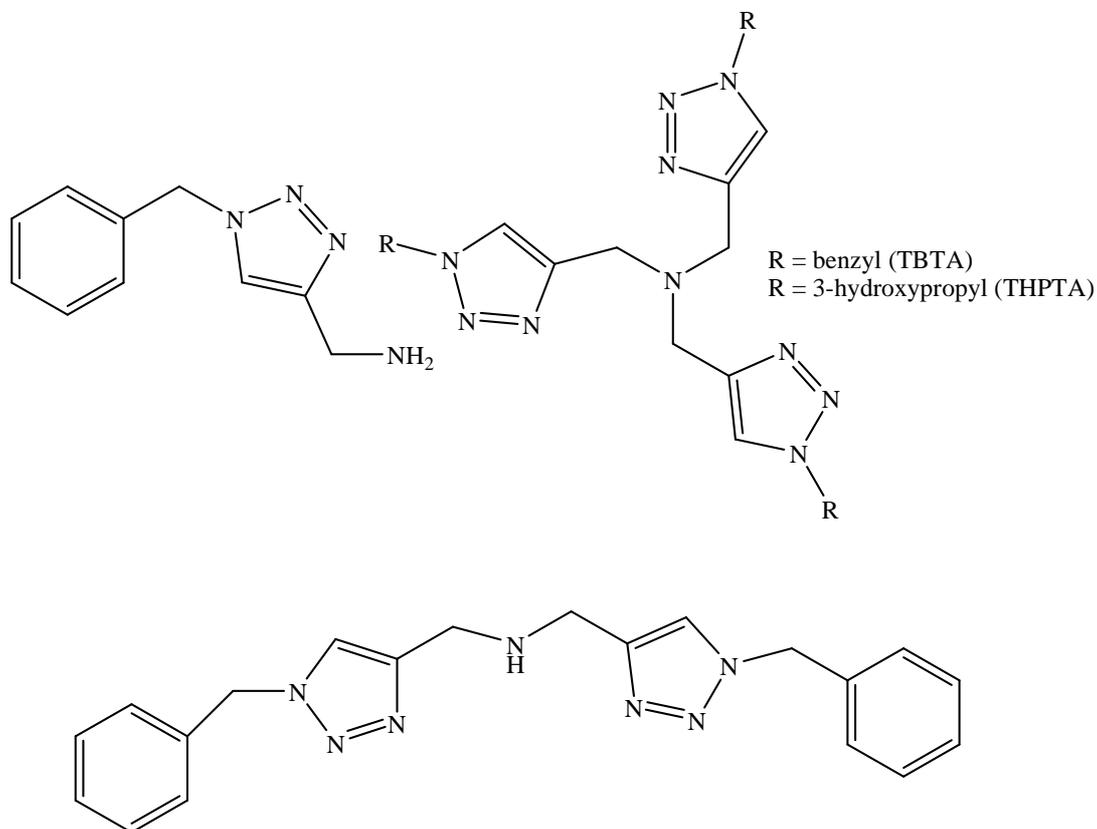


Figure 12 : Exemples de ligands triazoles et polytriazoles pour la CuAAC

de bonne activité.¹⁷³ Les études menées par le groupe de Finn suggèrent que ces nouveaux ligands sont plus fortement liés au cuivre que dans le cas de leur analogues tris(triazolylméthyl)amines.

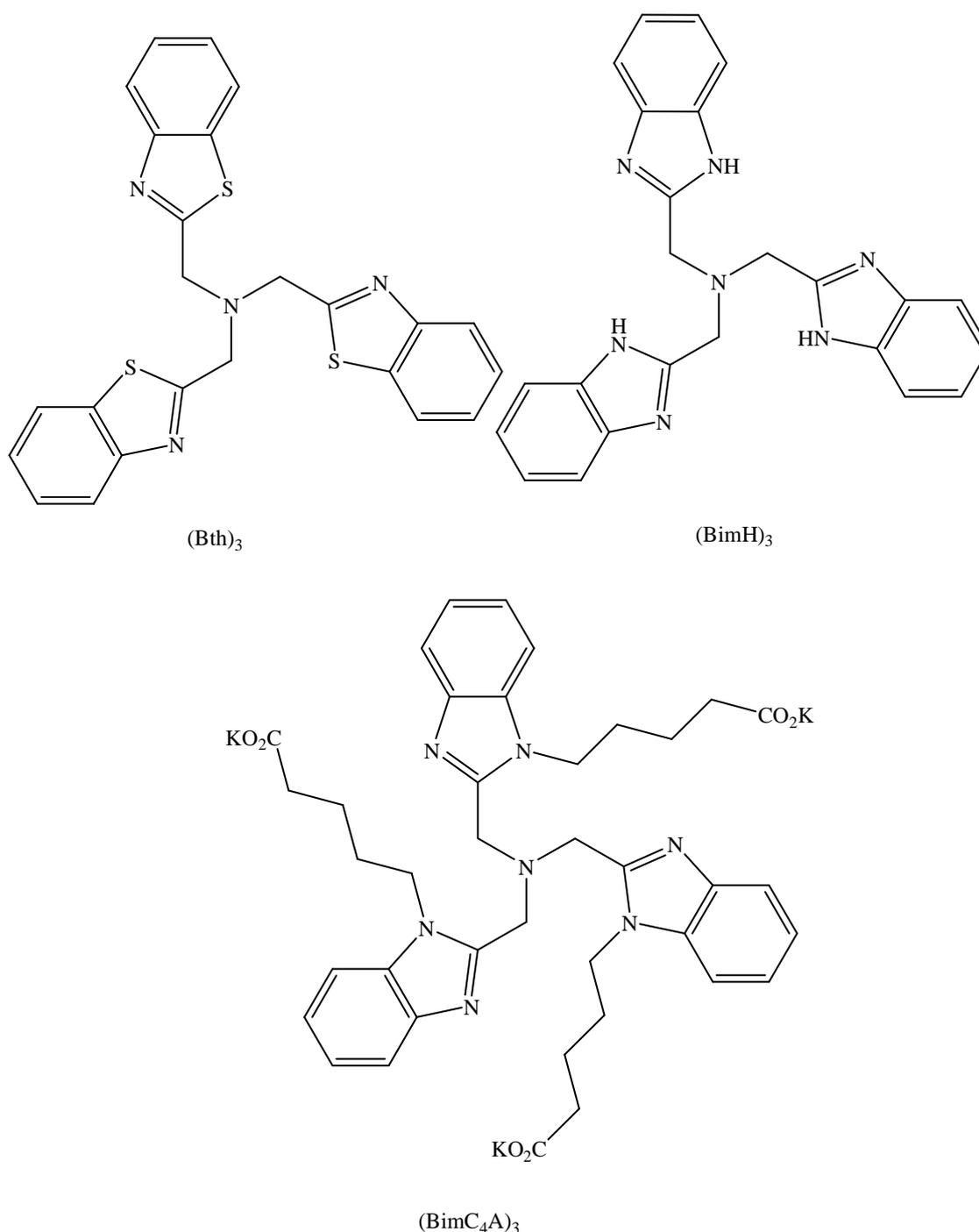


Figure 13 : Exemples de ligands de type benzimidazole et benzothiazole pour la CuAAC
Les dérivés de la pyridine ont également fait l'objet de nombreuses études afin d'évaluer leur efficacité catalytique. Avec ce type de bases/ligands de meilleurs résultats sont obtenus en utilisant des sels de cuivre(I) comme le CuI. Le disulfonate de la bathophénanthroline ¹⁷⁴ présente une efficacité similaire voire supérieure à celle du standard TBTA.

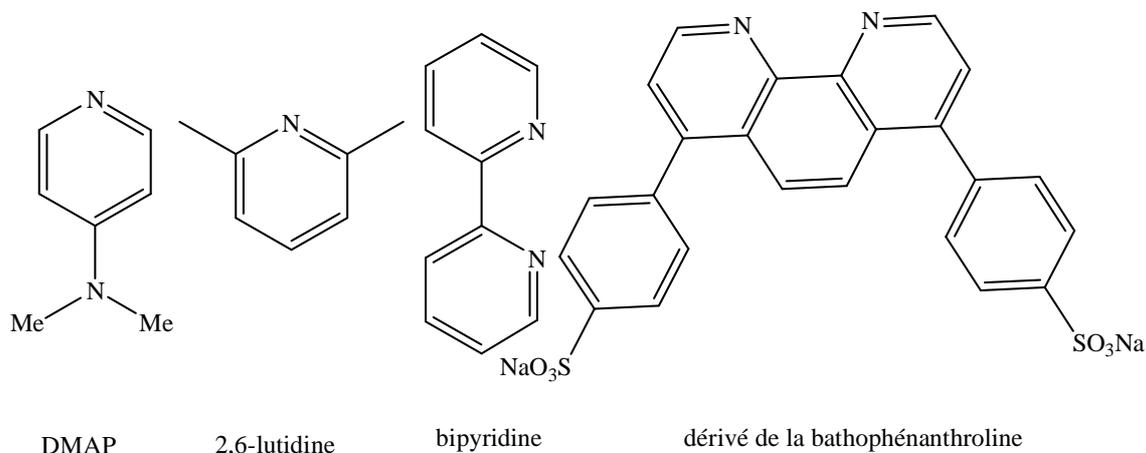


Figure 14 : Exemples de ligands de type pyridine et phénanthroline pour la CuAAC

Des dérivés d'imine comme les pyridylimines ont été utilisés pour la CuAAC.¹⁷⁵ Ces additifs présentent l'inconvénient d'être peu stables (ils doivent être stockés à 0°C et sous atmosphère inerte), néanmoins, le ligand tétradenté de type de benzimidazolyl imine possède quant à lui une meilleure stabilité.¹⁷⁶ Il donne une bonne activité dans un mélange acétonitrile/eau. D'autres ligands utilisables en milieux non hydroalcooliques ont également fait l'objet d'étude. Par exemple, l'équipe de Finn a montré que les ligands azotés de types bis(oxazolinyle)pyridine ou « pybox » permettaient d'accélérer la réaction de cycloaddition dans le dichlorométhane tout en induisant une enantiosélectivité par résolution cinétique d'un racémique.¹⁷⁷

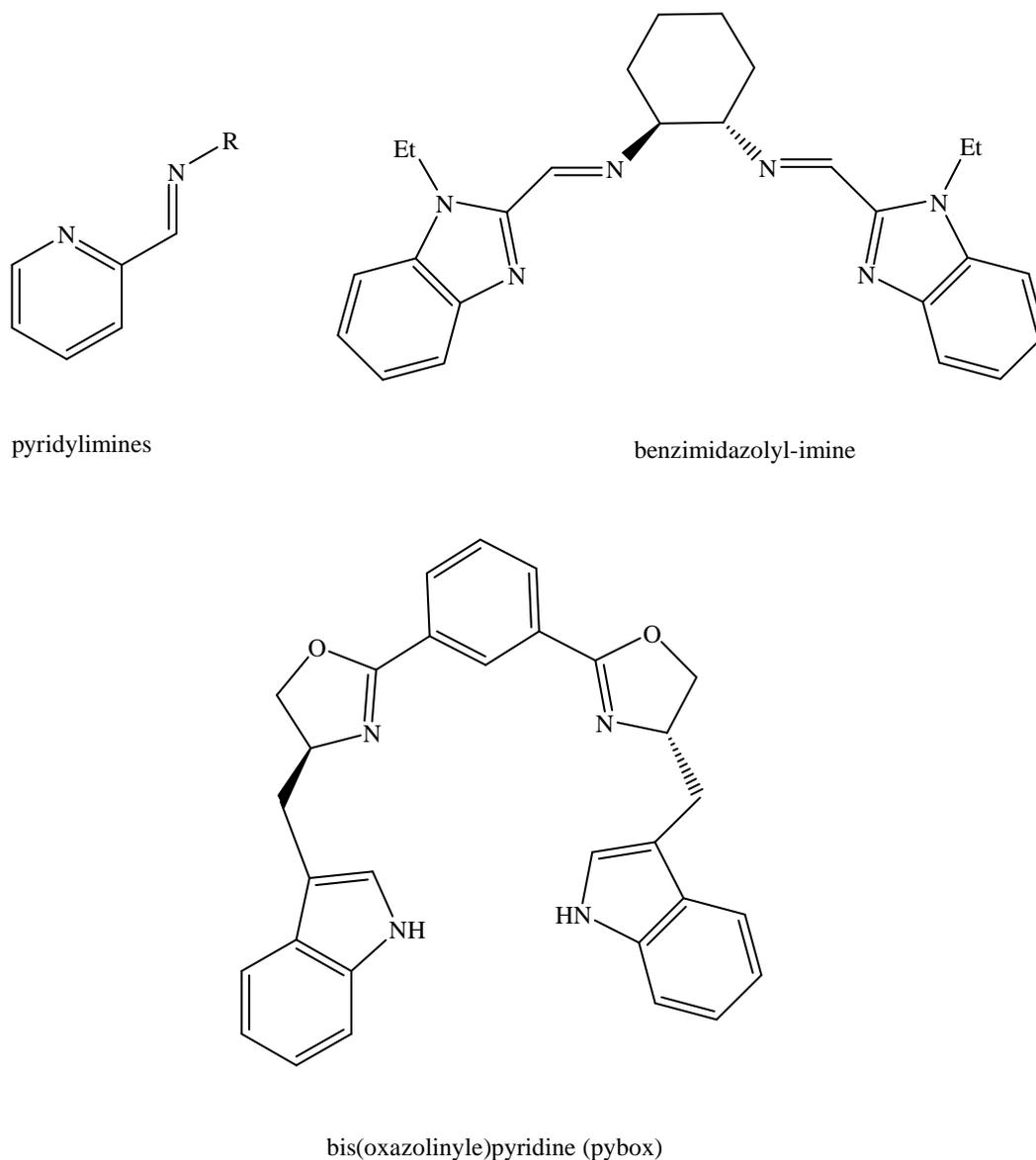


Figure 15 : Exemples de ligands contenant les fonctions imines et oxazoline pour la CuAAC

Les phosphoramidites sont aussi efficaces pour accélérer la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre.¹⁷⁸ L'avantage de ces ligands est la solubilité de ces complexes en milieu apolaire organique, ce qui permet de réaliser les réactions de CuAAC en conditions homogènes, ce qui est favorable à certaines applications. Ils peuvent être utilisés aussi bien avec des sels de cuivre (II) en présence d'acide ascorbique qu'avec des sels de cuivre (I) uniquement.

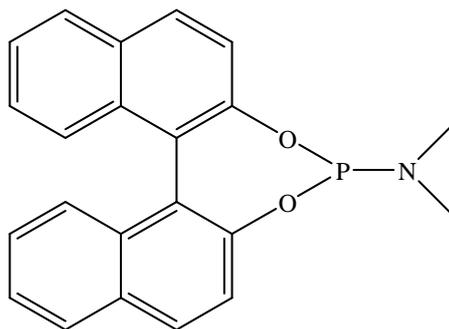


Figure 16 : Exemple de ligand phosphoramidite pour la CuAAC

Il existe un cas particulier de complexe de cuivre (II) actif qui ne nécessite pas l'addition d'un réducteur pour catalyser la réaction de cycloaddition. Ce complexe contient un ligand soufré, le bis(2-benzylthio)éthylamine capable de stabiliser le cuivre. Ce catalyseur a été utilisé pour la réaction de CuAAC où l'azide est formé *in situ*.¹⁷⁹ Le mécanisme n'est pas encore établi.

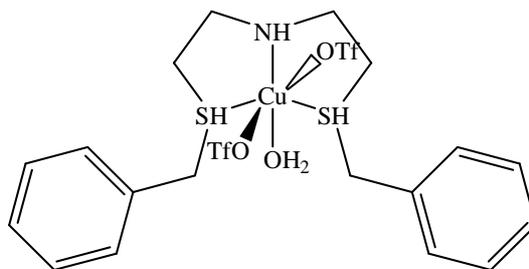


Figure 17 : Complexe cuivre(II) actif sans réducteur pour la CuAAC

Enfin, Zhu rapporte récemment que l'acétate de cuivre(II) seul est capable de catalyser la réaction CuAAC de dérivés de type 2-azidopicoline.¹⁸⁰ Dans ce cas précis, le cuivre(II) se lie avec l'azote de la picoline et un azote de l'azide puis est rapidement réduit par le solvant (méthanol ou *tert*-butanol) en cuivre (I). Cette méthode reste cependant limitée aux groupements azides fonctionnalisant certains hétérocycles azotés.

III.3.2. Formation du catalyseur Cu(I) par addition de sels de Cu(I)

Une seconde méthode consiste à introduire directement le sel de cuivre(I). Différents composés ont été utilisés comme CuBr, CuI, CuOTf.C₆H₆ et [(Cu(NCCH₃)₄][PF₆] etc.... En général, lorsque la source est du cuivre(I), il a été remarqué que l'addition d'un excès de base permettait d'accélérer la réaction et d'obtenir le triazole avec un meilleur rendement.¹⁸¹

Cela s'explique par le fait que les bases aident à la formation du complexe Cu(I)-acétylure par déprotonation. Les bases les plus utilisées sont la triéthylamine et la diisopropyléthylamine (DIPEA), qui peuvent être employées dans des solvants organiques. Dans certains cas, l'utilisation de la DIPEA limite la formation des produits secondaires.

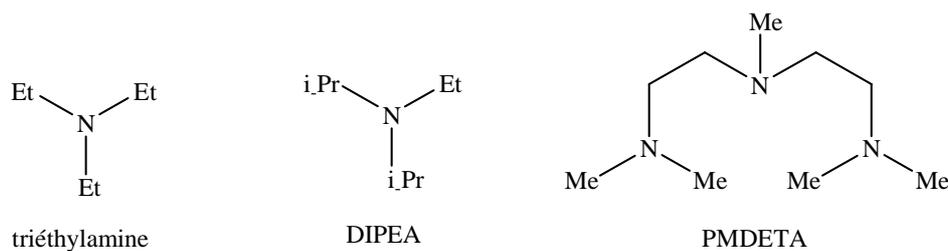


Figure 18 : Exemples de bases/ligands pour stabiliser le cuivre (I)

D'autres additifs peuvent être utilisés pour stabiliser le cuivre, des essais avec des ligands *N,O*-donneurs ont été menés. Les résultats pour le composé dérivé de l'histidine montrent une efficacité similaire à celle obtenue dans le cas de la DIPEA et de la triéthylamine.¹⁸²

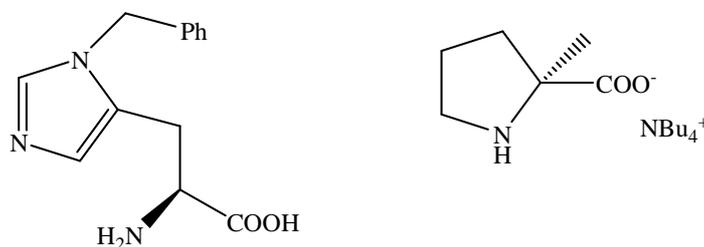


Figure 19 : Exemples de ligands *N,O* : dérivé de l'histidine et de la proline

III.3.3. Catalyseurs Cu(I) stables

La stabilité redox du cuivre(I) apparaît comme un point essentiel pour le développement de nouveaux catalyseurs de cuivre utilisables pour la CuAAC. De nombreuses études ont été menées pour élaborer des complexes stables de cuivre (I). Le complexe de cuivre (I) [Cu(C186tren)]Br (C186tren = tris(2-dioctadecylaminoethyl)amine) présente une excellente stabilité en milieu oxygéné. Le ligand tridenté protège efficacement le cuivre (I) contre l'oxydation tout en augmentant l'activité de celui-ci pour la réaction de cycloaddition.¹⁸³ Il est à noter que ce complexe peut être utilisé pour catalyser la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide et un alcyne interne. Ce catalyseur respecte les conditions d'une réaction clic, il est particulièrement soluble dans les solvants hydrocarbonés ce qui permet de l'isoler facilement des produits de la réaction par une simple filtration. En ce qui concerne le recyclage du catalyseur, il peut être réutilisé deux fois sans qu'une baisse de rendement ne soit observée. Néanmoins, ce catalyseur nécessite un chauffage à 60 °C pour que son activité soit suffisamment élevée.

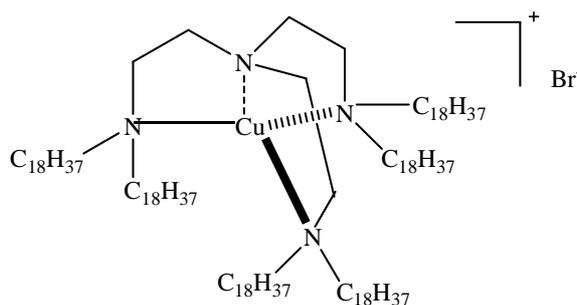


Figure 20 : Catalyseur cuivre(I) $[\text{Cu}(\text{C}_{186}\text{tren})]\text{Br}$

Le ligand tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4yl)méthanol issu d'une triple CuAAC forme un complexe stable après réaction avec CuCl. Le complexe formé est stable à l'air et présente une bonne activité catalytique sur un large spectre de substrats.¹⁸⁴ Cependant, les résultats montrent aussi que la présence éventuelle d'une amine libre portée par le substrat de départ inhibe fortement la réaction. Le design de ce complexe est intéressant, en effet le ligand présente deux faces bien distinctes l'une hydrophobe et l'autre hydrophile ce qui permet de travailler dans les conditions *on water*. De plus, le groupe hydroxyle pourrait permettre d'ancrer la molécule sur des matériaux polymériques.

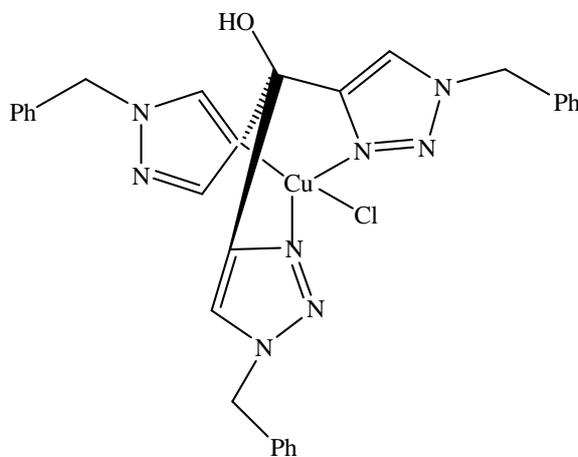


Figure 21 : Catalyseur cuivre(I) tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4yl)méthanol

L'utilisation de ligands comportant des soufres présente un grand potentiel même si ces derniers restent encore peu étudiés. Dans un premier temps, le complexe $\text{CuBr}\cdot(\text{Me})_2\text{S}$ a été utilisé comme source de cuivre soluble dans les solvants organiques de manière similaire au complexe $[(\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{PF}_6]$. Par la suite, d'autres recherches se sont portées sur l'utilisation de ligands soufrés simples comme dans le cas du complexe cuivre(I)-amine arène thiolate. Ce catalyseur stable à l'air n'est pas réactif dans l'eau mais permet de bonnes réactions dans le dichlorométhane.¹⁸⁵

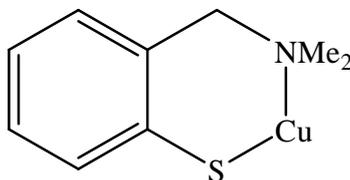


Figure 22 : Catalyseur cuivre(I)-aminearène-thiolate

En fin l'équipe de Nolan a mis au point des NHC-cuivre(I) (NHC = N-hétérocyclique carbène) comme le complexe hétéroleptique [CuBr(SIMes)] qui présente une bonne réactivité.¹⁸⁶ Ce complexe présente une excellente stabilité vis à vis de la température et de l'oxygène. D'autres complexes homoleptiques cationiques du type [(NHC)₂Cu]X (X = PF₆, BF₄) synthétisés par la même équipe ont montré une efficacité inégalée en absence de solvant pour la cycloaddition 1,3-dipolaire.¹⁸⁷ Le deuxième NHC semble avoir un rôle actif dans le mécanisme catalytique. En effet, la formation du complexe Cu-acétylure conduit au départ d'un ligand NHC pour former le sel d'azolium correspondant. Ce sel sert alors de source de proton à la fin du cycle catalytique pour reformer le complexe de départ.

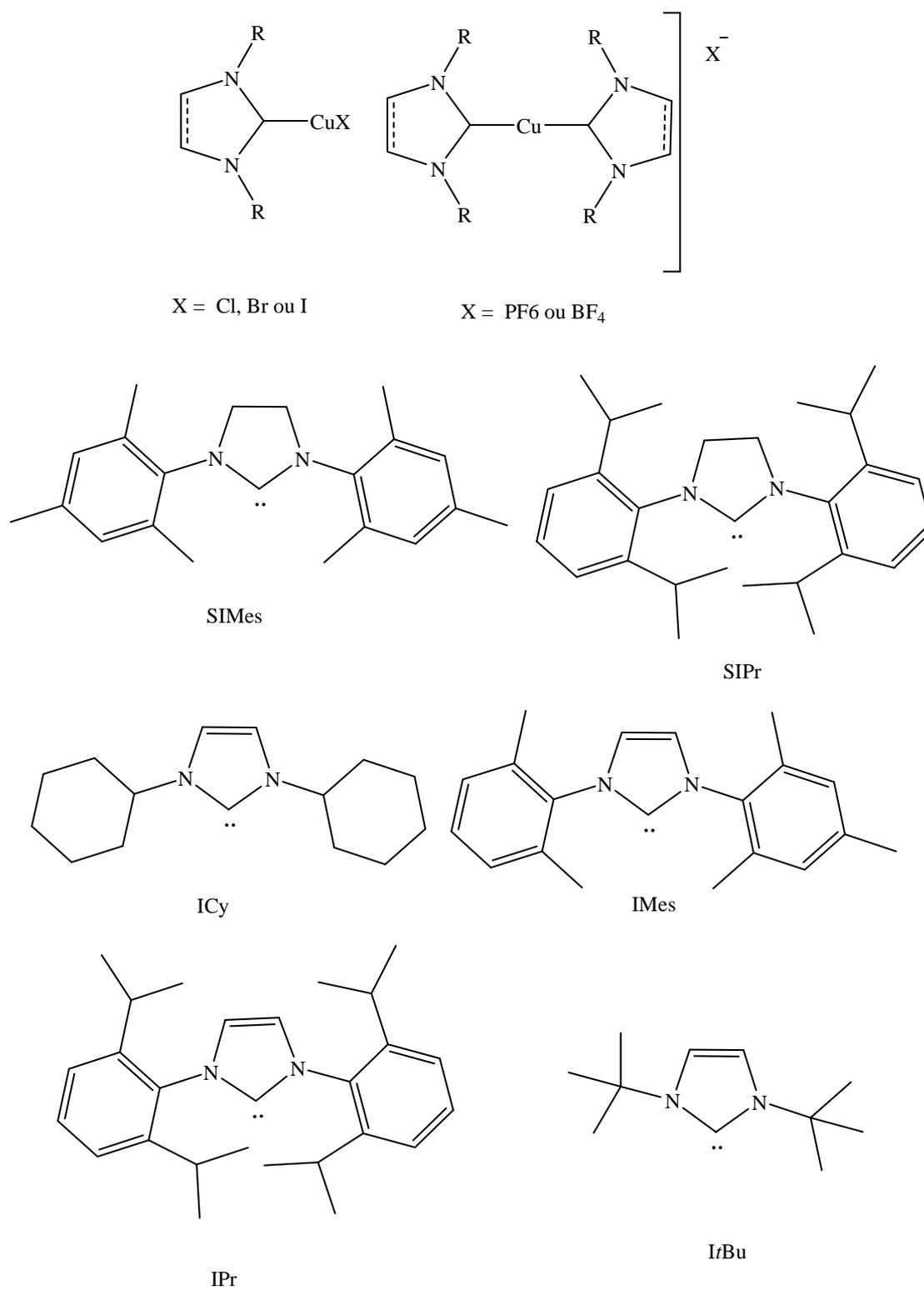


Figure 23 : Exemples de catalyseurs Cu(I)-NHC

III.3.4. Autres sources de cuivre

Les ions de cuivre (I) peuvent être également obtenus par oxydation de cuivre métallique, sous forme de poudre¹⁸⁸ ou de nanoparticules.¹⁸⁹ La présence de cuivre sous forme solide permet de faciliter la purification du produit. D'autres systèmes de cuivre (I) ont également fait l'objet d'études. Ainsi un système hétérogène de cuivre sur charbon est rapporté par Lipshutz. Dans ce cas, les espèces Cu(I) sont présentes sur le charbon actif traité au nitrate de cuivre (II). Ce type de catalyse ne nécessite pas d'agent réducteur, ni de ligand ou de base, bien que la réaction puisse être accélérée par une quantité stœchiométrique de triméthylamine.¹⁹⁰ Un autre exemple de catalyse hétérogène de CuAAC est donné par le groupe de Somer qui utilise comme catalyseur un matériau Cu (I)-Zéolites.¹⁹¹

III.3.5. Quelques applications de la cycloaddition CuAAC

L'utilisation de la CuAAC en combinaison avec d'autres réactions chimiques a permis la synthèse rapide d'une grande variété de structures d'intérêt biologique. Les différentes applications dans le domaine chimie-biologie de la CuAAC sont brièvement présentées ci dessous. Le motif triazole peut mimer structurellement la fonction amide, servir de ligand pour les métaux ou lier différentes molécules de complexité variées. La ligation CuAAC de deux molécules, l'une comportant un azide et l'autre un alcyne, est une réaction simple et rapide à mettre en œuvre ; quelques fois cette réaction peut être réalisée directement dans des conditions *in vivo*.

- Les triazoles comme bioisostères

Des travaux montrent que le groupe triazole 1,4-disubstitué présente une similarité structurale avec les liaisons amides. En effet, ce triazole est considéré comme mime de la forme rotamère Z d'une fonction amide.¹⁹² Ainsi le doublet de l'azote N-3 mime un des doublets de l'oxygène du carbonyle. La liaison polarisée C5-H peut jouer le rôle de donneur d'hydrogène non-classique et mimer le NH de l'amide. Enfin le carbone C-4 présente un caractère électrophile similaire à celui du carbonyle de l'amide (**Fig.24**).

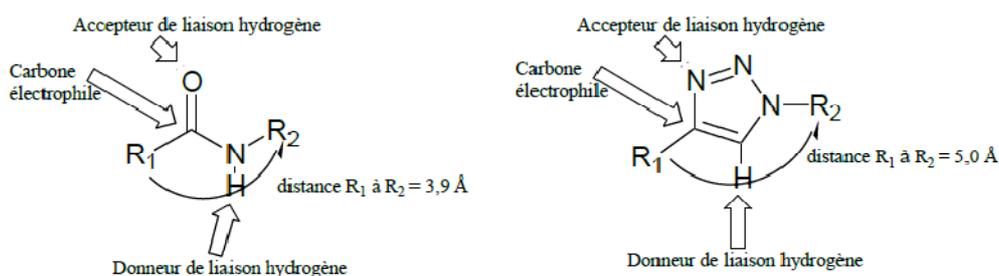


Figure 24 : Similarités électroniques et topologiques entre un amide et un 1,2,3-triazole

- Synthèse des peptides modifiés

Meldal et coll. sont les premiers à avoir abordé la synthèse sur support solide de mimes de peptides via un lien triazole.¹² Les conditions réactionnelles (CuI en présence de DIPEA à température ambiante) sont compatibles avec les stratégies de synthèse peptidique Fmoc- et Boc-. Les amines libres, les groupements carboxyliques ainsi que les groupes protecteurs tBu, trityl, Fmoc et Boc sont stables dans ces conditions.

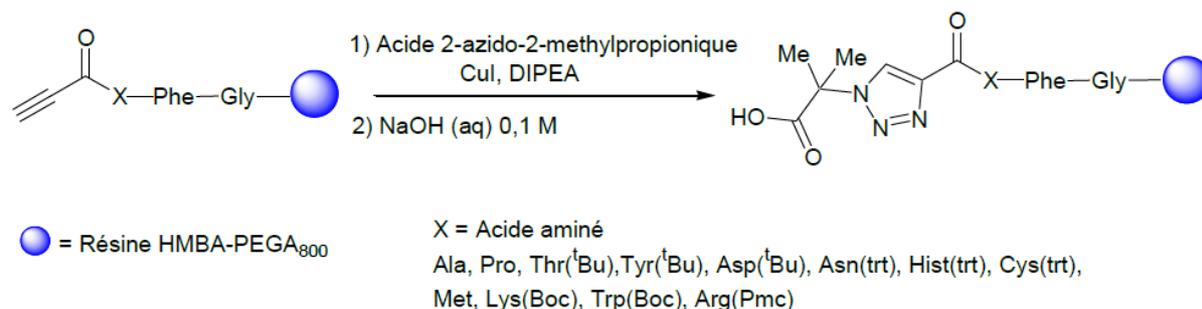


Figure 25 : Synthèse sur support solide d'un peptidotriazole

Le groupe de Arora rapporte la synthèse de triazoles oligomériques peptido-mimétiques à partir d'acides aminés portant un groupe méthyle, par la répétition de la séquence réactionnelle suivante : conversion de l'amine en azide, réaction CuAAC avec un amino alcyne puis déprotection de l'amine.¹⁹³ Ces oligomères adoptent une conformation en zig-zag similaire à celles de leurs analogues peptidiques.

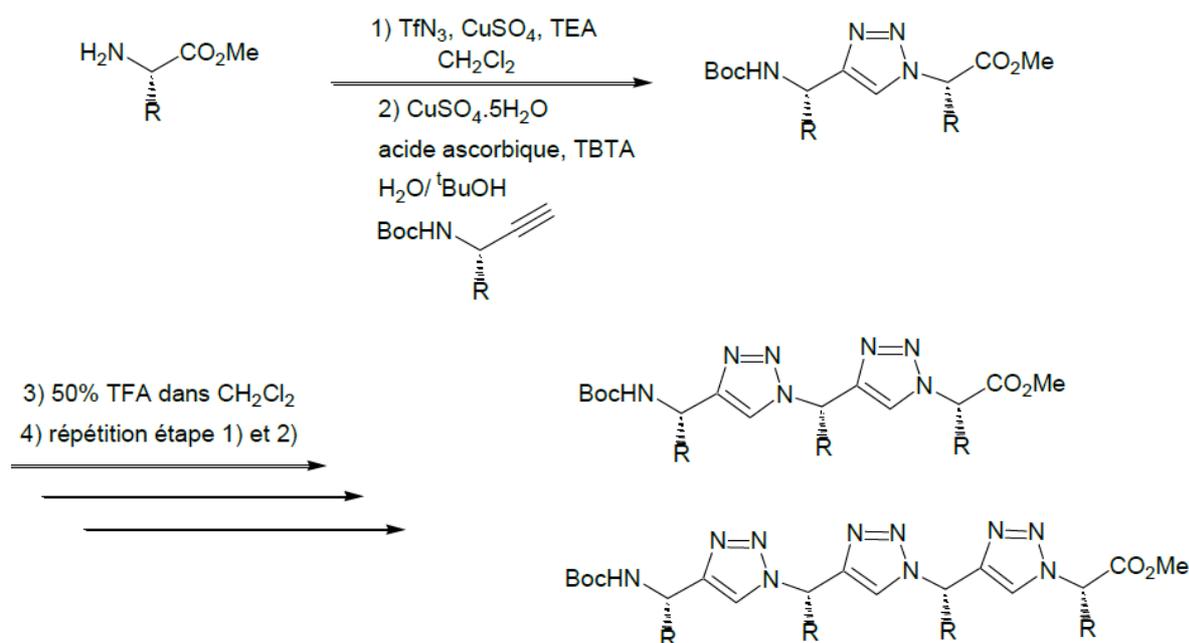
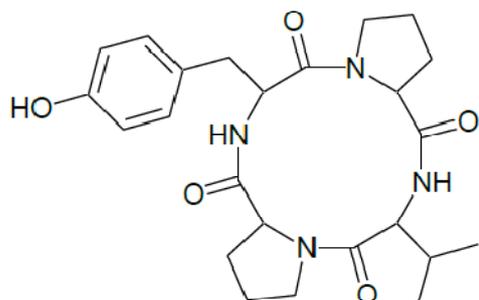


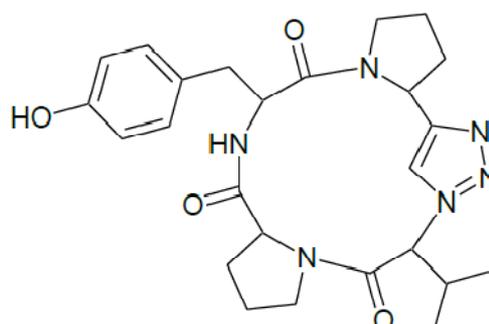
Figure 26: Synthèse d'oligomères triazoles

Les peptides contraints de petites tailles sont souvent utilisés pour mimer des structures

secondaires des protéines telles que les boucles, les structures en épingle à cheveux et les coudes en β . Différentes techniques de cyclisation ont été utilisées pour former le macrocycle comme par exemple la formation de ponts disulfures, de liaisons amides, esters, thioesters et très récemment la cycloaddition de Huisgen. Souvent la ligation *via* un triazole entre deux peptides présente de meilleurs résultats et est plus facile à mettre en oeuvre comme dans le cas du peptide cyclique Tyr-Pro-Val-Pro, un inhibiteur de la tyrosinase. En effet, il a été démontré que la macrocyclisation *via* le triazole est plus facile à réaliser que la lactamisation.¹⁹⁴ La technique consiste à synthétiser le tetrapeptide comportant une fonction azide du côté *N*-terminal et une fonction alcyne du côté *C*-terminal, puis à réaliser une réaction CuAAC cyclisante. Le peptide comportant le lien triazole conserve alors une bonne activité inhibitrice de la tyrosinase.



Inhibiteur de tyrosinase (lien amide)



Inhibiteur de tyrosinase (lien triazole)

Figure 27: Peptide cyclique Tyr-Pro-Val-Pro inhibiteur de la tyrosinase

Certains motifs présents dans la structure de protéines ont un rôle crucial pour l'interaction avec les récepteurs protéiques correspondants. Souvent, des motifs de type coude β sont incorporés dans les mimes de peptides pour conserver la conformation bioactive. Le groupement triazole peut être utilisé comme mime de coude β . Les résultats montrent que le triazole 1,4-disubstitué est un mime efficace de ce coude quand il possède des espaceurs carbonés sur les deux substituants. L'exemple ci-dessous présente un tel mime de coude β .¹⁹⁵

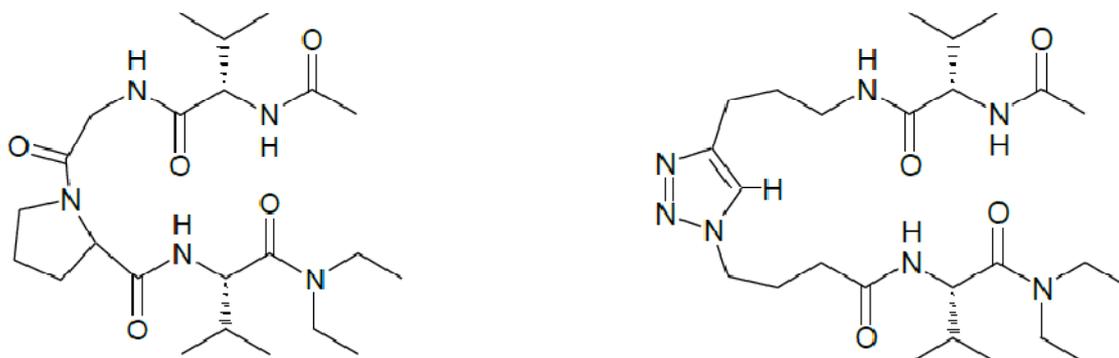


Figure 28: Comparaison des structures coude β dans un peptide formé par une proline (à gauche) et par un triazole (à droite).

La réaction de CuAAC est aussi un outil très intéressant pour la fonctionnalisation de peptides ou de peptoides modifiés. L'équipe de C. Taille fumier a rapporté la synthèse d'un macrocycle β -peptoïdepolyfonctionnalisé par de alcynes. Un essai de fonctionnalisation par, CuAAC, avec des dérivés protégés du D-galactose a été réalisé avec succès (**Fig. 29**).¹⁹⁶

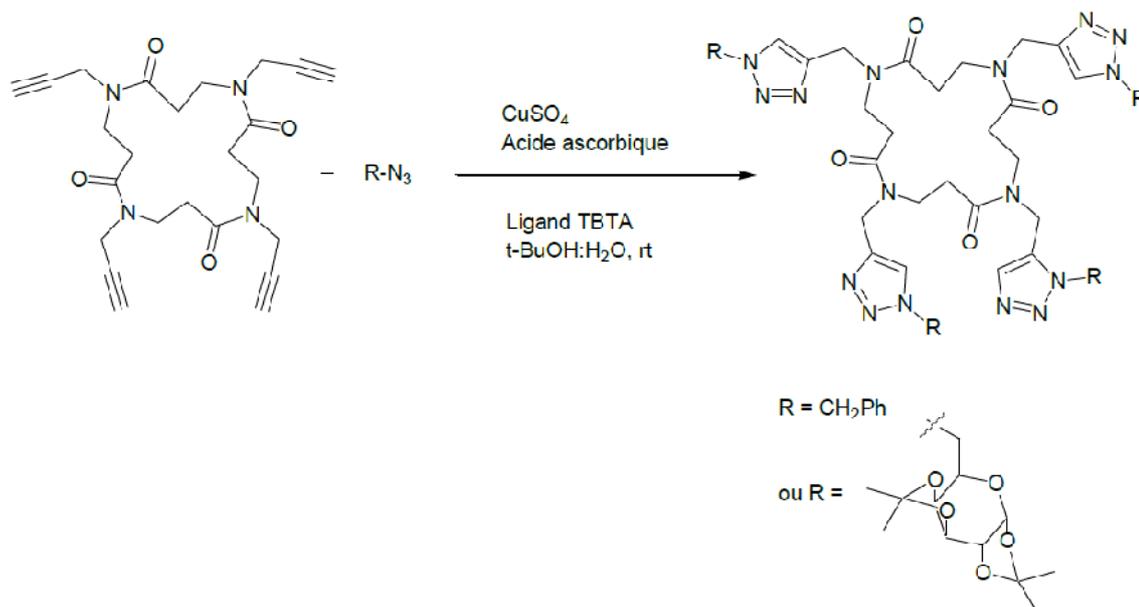


Figure 29 : Fonctionnalisation de β -peptoïdes cycliques par réaction de CuAAC

- *Conjugaison de molécules*

Les 1,2,3-triazoles sont des composés stables et inertes vis-à-vis des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse en milieu biologique. Il n'est donc pas étonnant que la réaction de ligation par des groupements triazoles ait trouvé une multitude d'applications en chimie médicinale et en biologie moléculaire. Parmi les exemples, on trouve des modifications de

produits naturels et de drogues, la modification de nucléotides, la ligation de sucres à des peptides.

- *Produits naturels modifiés*

Trois types de modifications des produits naturels¹⁷¹ et de composés actifs ont été développés grâce à la CuAAC. Premièrement, le triazole peut être utilisé comme lien pour fonctionnaliser une molécule afin de modifier ses propriétés, comme sa solubilité, sa biodisponibilité ou sa vectorisation. Deuxièmement, le triazole peut être utilisé pour greffer un fluorophore ou un marqueur biotinylé dans les dernières étapes de synthèses et ceci dans le but de déterminer sa localisation dans une cellule ou un organisme. Enfin, la troisième application consiste à diversifier facilement la structure d'une drogue dont l'activité est connue.

- *Synthèses de dendrimères*

Les dendrimères sont des molécules synthétiques multibranchées, ils ont reçu depuis ces 25 dernières années un grand intérêt pour leurs propriétés uniques et leurs applications dans les domaines de la médecine et des matériaux. La synthèse de ces composés n'est pas simple à mettre en oeuvre et il est difficile de les obtenir en grandes quantités du fait que les étapes de purification sont fastidieuses. De nombreux progrès ont été accomplis notamment grâce à la CuAAC. Le premier exemple de dendrimère synthétisé par chimie click est rapporté par le groupe de Fokin (**Fig. 30**).¹⁹⁷ Les dendrimères sont construits en suivant une stratégie convergente, la formation du triazole sert de branchement entre les différentes unités. Les dendrons (sous unités) sont construits avec des blocs contenant un groupe chlorométhyle et deux groupes alcynes. Dans le cycle de couplage le chlorure du dendron en croissance est substitué par un azide, puis il est couplé *via* la CuAAC avec 2 équivalents de bloc parent. La synthèse de ces dendrimères est efficace jusqu'à plus de 4 générations.

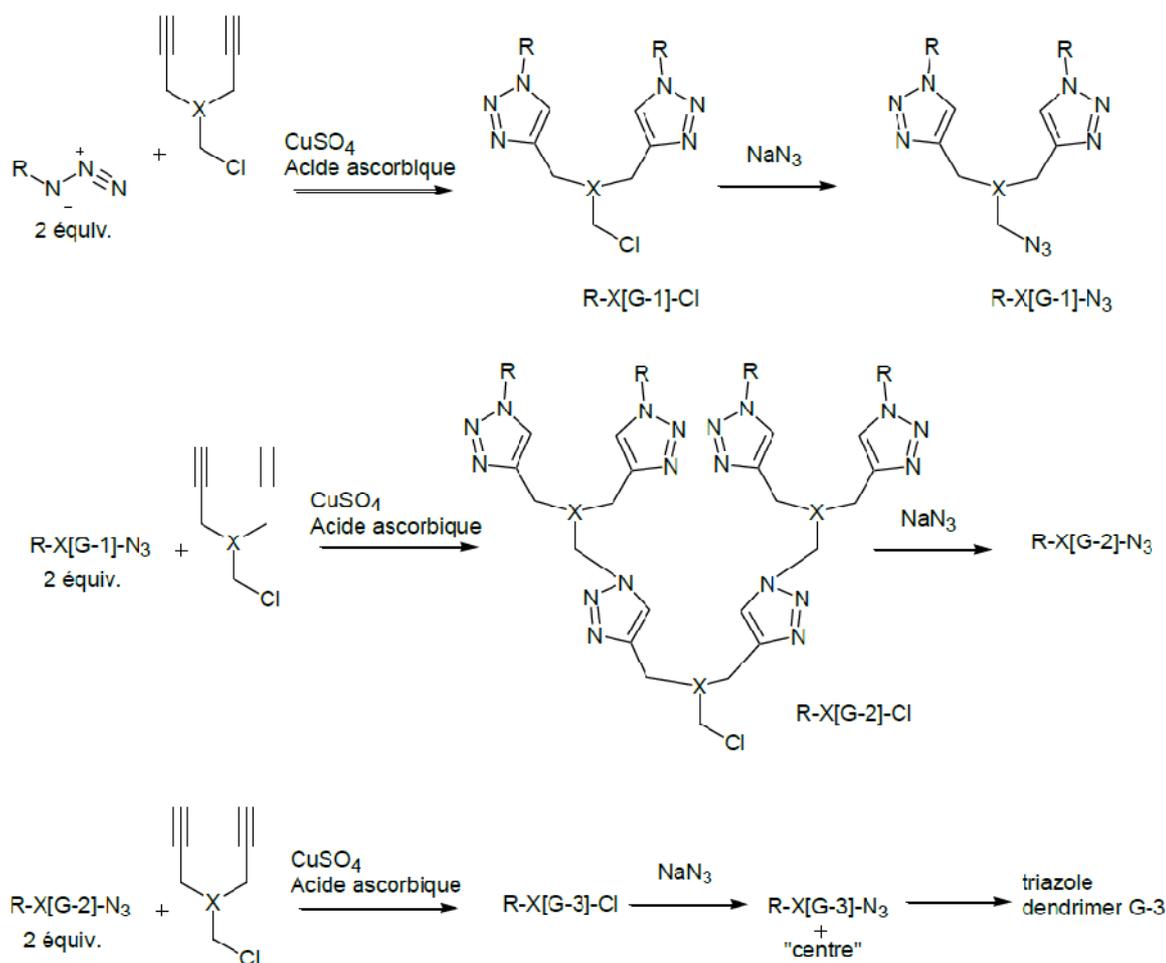


Figure 30 : Synthèse de dendrimères triazoles assemblés par réaction CuAAC

- *Concept de ligand click pour chélater les métaux*

Les triazoles possèdent des propriétés de coordination des métaux similaires aux imidazoles substitués. Les 1,2,3-triazoles fonctionnalisés en positions 1 et 4 sont des ligands versatiles qui présentent différents sites donneurs pour la coordination avec un métal. Il est souvent rapporté que celle-ci se fait majoritairement avec l'azote N-3 du triazole. Les positions N-2 et C-5 sont, elles aussi, des sites de coordination potentiels dans certains cas.¹⁹⁸ Si la structure de la molécule est adéquatement choisie, la fonctionnalisation du triazole par des atomes donneurs permet de constituer des pinces à métaux.

- *Conception de catalyseurs*

La CuAAC a été utilisée pour la synthèse de ligands du palladium et d'autres métaux de transition dans le domaine de la catalyse. Le groupe de Zhang a synthétisé des ligands du palladium de type triazole-monophosphine (Click Phos) qu'il a utilisé dans des couplages de Suzuki-Miyaura et de Hartwig-Buchwald.¹⁹⁹ Dans ce cas, le triazole n'est pas identifié

comme un coordinaant du métal, la phosphine joue le rôle de ligand monodente. Plus tard, l'équipe de Maarseveen a mis au point un complexe de palladium(II) avec un ligand triazole-phosphine potentiellement bidenté (**Fig. 31**) qui montre une bonne activité pour les substitutions allyliques.²⁰⁰

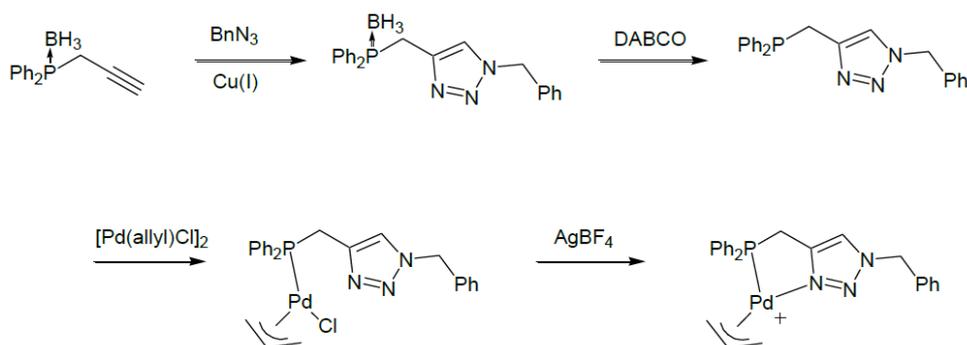


Figure 31 : Synthèse d'un complexe de palladium triazole-phosphine¹⁹⁹

III.4. La chimie click par activation ultrason

Les effets bénéfiques de l'irradiation par ultrasons jouent un rôle croissant dans les procédés de la chimie, en particulier dans les cas où les méthodes classiques nécessitent des conditions drastiques ou des temps de réactions prolongées ou lorsque les processus impliquent des réactifs sensibles, où il y a possibilité de décomposition des produits dans des conditions de réactions prolongées,

III.5. Synthèse multicomposant en un seul récipent

Une régiosélectivité exclusive, une grande tolérance au différent substrat, des conditions réactionnelles douces associées à un système de catalyse efficace ont fait de **la chimie click** la méthode de choix pour la synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués. Cette dernière étant peu sensible aux conditions expérimentales, une approche en synthèse multicomposantes en un seul pot à été envisagée par van der Eycken et coll.²⁰¹ l'azide est généré in situ à partir des halogénures, pour subir ensuite une cyclisation avec l'acétylure de cuivre (I). la réaction est réalisée sous irradiation micro-onde dans un mélange H₂O / tBuOH, 1 :1 comme solvant. les produits ainsi synthétisé ont des rendements quantitatifs 90%.

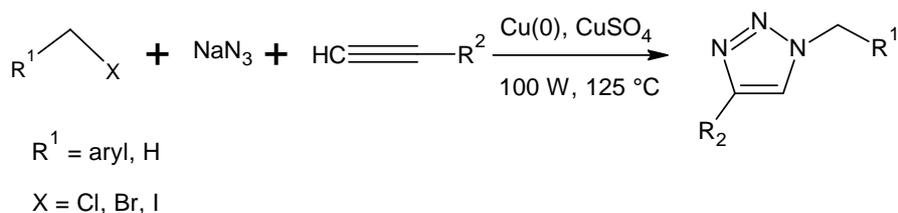
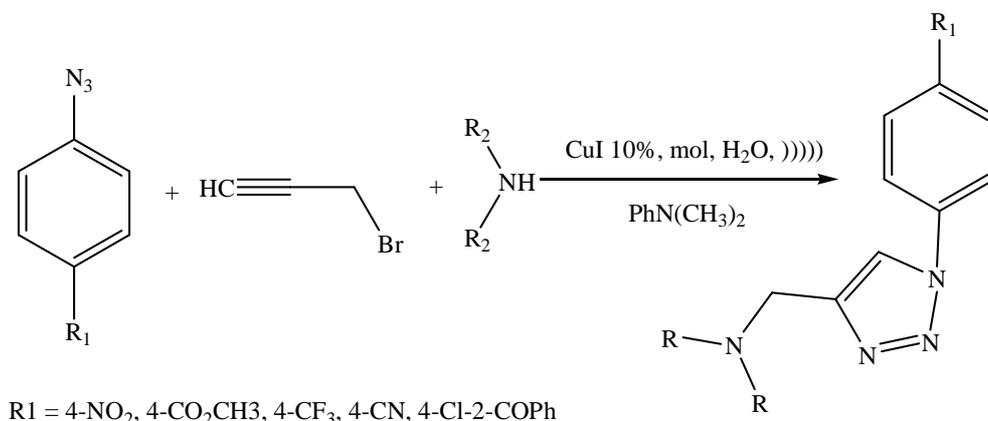


Schéma 31: Synthèse multicomposant des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués

Pour notre part, nous nous sommes aussi intéressés à l'application de la chimie click dans la synthèse multicomposant dans un seul récipient de plusieurs 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués à partir des amines secondaires ou de bromures d'alkyles (**Schéma 32-33**).

III.6. synthèses des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué par la click chimie à partir des amines secondaires.

La première partie de ce chapitre est consacrée à la synthèse multicomposante des 1,2,3-triazoles par voie sonochimique dans l'eau à partir des amines secondaires, le bromure propargylique et un arylazide.



R₂ = Cyclohexyl, phenyl, benzyl, éthyl, n-butyl, 2-éthanol, 2-oxazolidinone, pipéridine, 1-pyrrol

Schéma 32 : Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués à partir des amines secondaires

III.7. synthèses des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués par la click chimie à partir des bromures d'alkyles

La deuxième partie de ce chapitre, concerne toujours la synthèse multicomposant en un seul récipient, assistée par ultrason, dont le but est la préparation d'une série de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués, à partir de dérivés bromés, l'azide de sodium et le phenyl acétylène dans l'eau (**Schéma 33**)

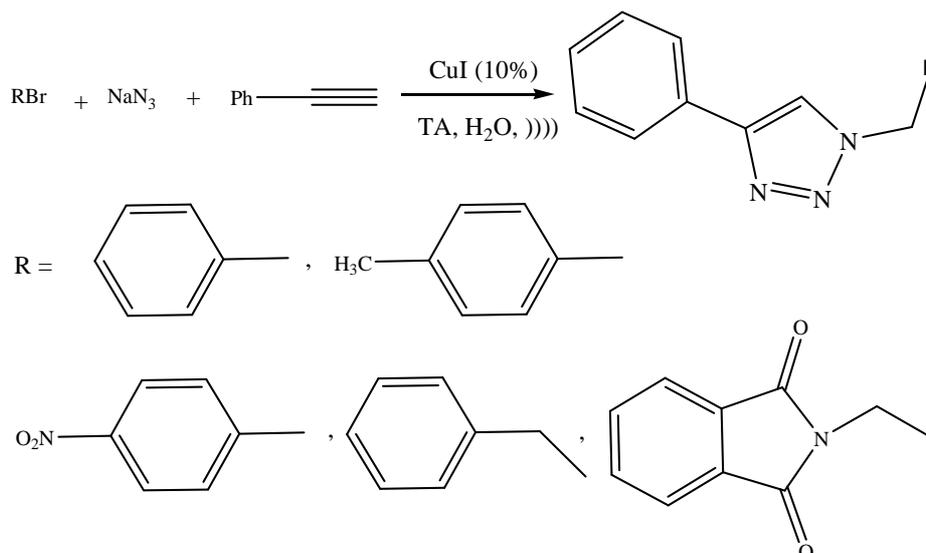


Schéma 33 : Synthèse multicomposant en un seul récipient des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués

III.8. Résultats et discussion

La synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués à partir des amines secondaires **Schéma 32** n'a pas donné les triazoles désirés, car les produits formés se décomposent soit en l'amine de départ soit en l'amine de l'azide utilisé dans la réaction selon leurs spectres de masse. La réaction multicomposante de dicyclohexylamine et le 4-nitro-aniline et le 4-azidobenzonitrile avec le bromure propargylique dans l'eau n'a donné que l'amine de l'azide (**Fig. 32**). et (**Fig.33**). La réaction de diphenylamine avec le même azide n'a abouti qu'à l'amine de départ (**Fig.34**). La réaction de la 2-oxazolidinone avec l'azide 4-nitro a fourni le 4-nitro aniline (**Fig.35**) qui est l'amine de l'azide de départ, la réaction de (2-azido-5-chlorophenyl)(phenyl)methanone avec le dicyclohexylamine et le bromure propargylique donne aussi l'amine de l'azide correspondant (**Fig.36**). Le produit issue en faisant réagir la pipéridine avec l'azide 4-nitro est un triazole (**Fig.37**). La réaction du méthyl-4-azidobenzoate et de 1-azido-4-(trifluorométhyl)-benzène avec le bromure propargylique et le dicyclohexylamine n'a donné que le dicyclohexylamine d'après leurs spectres de masse.

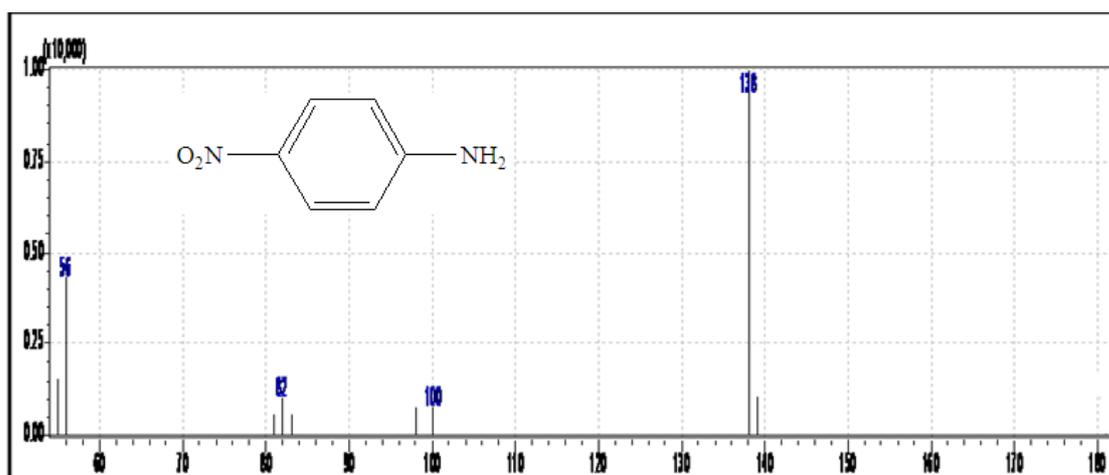


Figure 32 : Spectre de masse du produit de la réaction multicoposante de dicyclohexylamine et le 4-nitro azidobenzène et le bromure propargylique

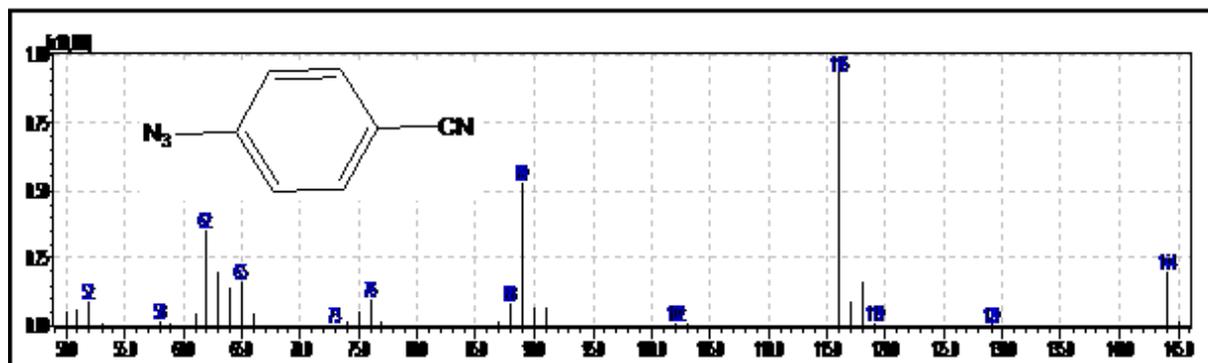


Figure 33 : Spectre de masse du produit de la réaction multicoposante de dicyclohexylamine et le 4- azidobenzonitrile et le bromure propargylique

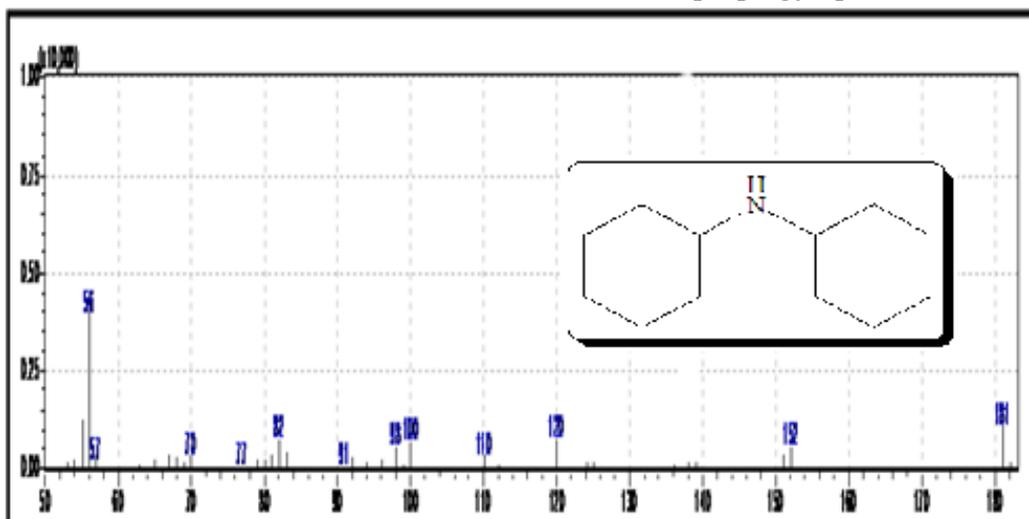


Figure 34 : Spectre de masse du produit de la réaction multicoposante de diphenylamine et le 4-nitro azidobenzène et le bromure propargylique

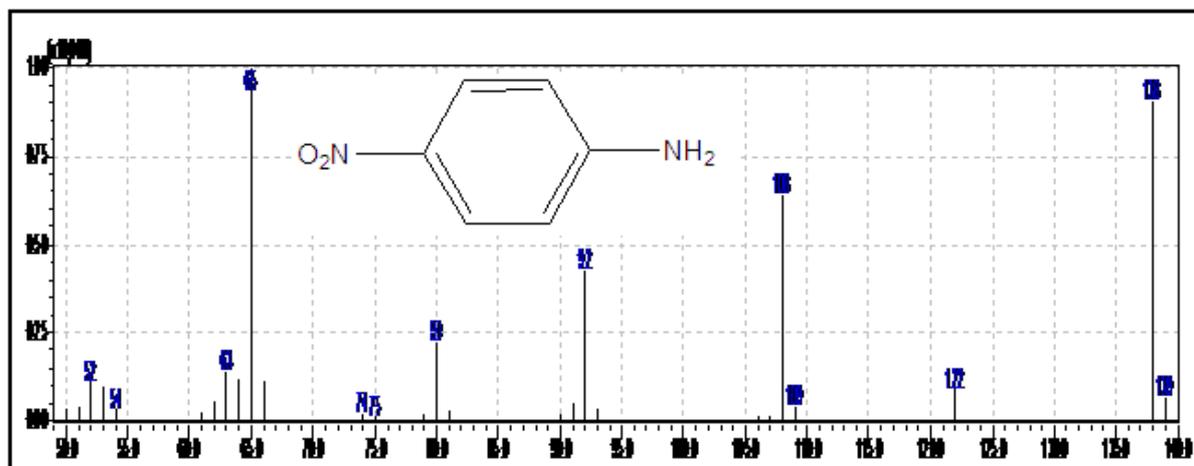


Figure 35 : Spectre de masse du produit de la réaction multicoposante de 2-oxazolidinone et le 4-nitro azidobenzène et le bromure propargylique

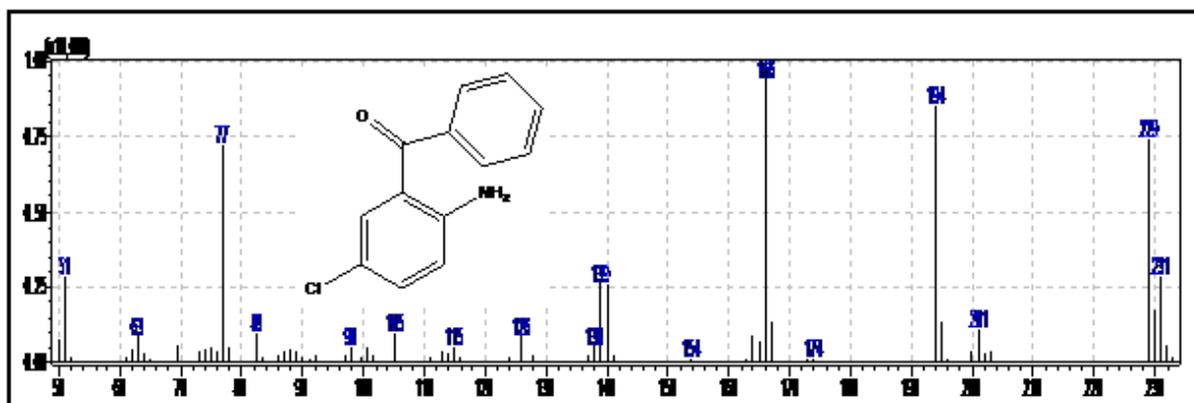


Figure 36 : Spectre de masse du produit de la réaction multicoposante de (2-azido-5-chlorophenyl)(phenyl)methanone et le dicyclohexylamine et le bromure propargylique

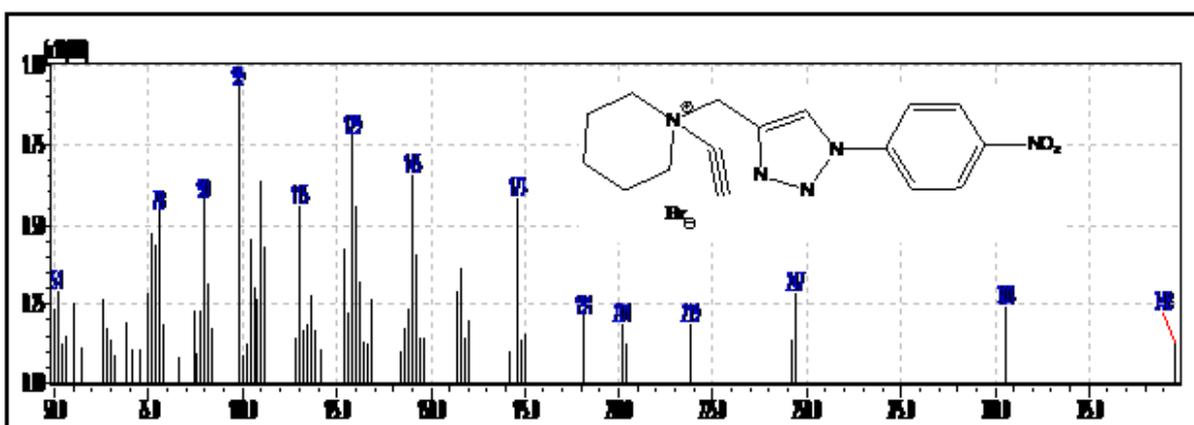


Figure 37 : Spectre de masse du produit de la réaction multicoposante de la pipéridine et le 4-nitro azidobenzène et le bromure propargylique

Les bromures d'alkyles utilisés dans la réaction multicoposant (**Schéma 33**), assistée par ultrason, avec le phenylacétylène dans l'eau à température ambiante, catalysé par l'iodure de

cuivre (I), ont donné les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués désirés avec un rendement quantitatif.

III.9. Conclusion

La synthèse des dérivés 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués, par réaction multicomposant en un seul récipient, constitue une excellente voie pour la préparation des dérivés triazoliques attendus en utilisant les bromures d'alkyles comme produits de départ, elle présente l'avantage d'être simple, facile à mettre en œuvre, économique et tenant compte de l'environnement. Malheureusement l'utilisation des amines secondaires dans la réaction multicomposante des arylazides avec le bromure propargylique n'était pas fructueuse, elle n'a pas permis d'obtenir les triazoles désirés, les produits ainsi formés ne sont autres que les amines de départ ou les azides de départ ou les amines de l'azide de départ.

Références

167. H.C. Kolb, K.B. Sharpless. *Drug Discovery Today.*, **2003**, 8, 1128.
168. P.L. Golas, N.V. Tsarevsky, B.S. Sumerlin, K. Matyjaszewski. *Macromolecules.*, **2006**, 39, 6451.
169. L. Zhang, X.Chen, P. Xue, H.H.Y. Sun, I.D. Williams, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, G. Jia. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15998.
170. M. Meldal, C.W. Tornøe. *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 2982.
171. T.R. Chan, R. Hilgraf, K.B. Sharpless, V.V. Fokin. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2853.
172. V. Hong, S.I. Presolski, C. Ma, M.G. Finn. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 9879.
173. V.O. Radionov, S.I. Presolski, D. Diaz Diaz, V.V. Fokin, M.G. Finn. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12705.
174. S. Sen Gupta, J. Kuzelka, P.Singh, W.G. Lewis, M. Manchester, M.G. Finn. *Bioconjugate Chem.*, **2005**, 16, 1572.
175. G. Mantovani, V. Ladmiral, L. Tao, D.M. Haddleton. *Chem. Commun.*, **2005**, 2089.
176. F. Li, T.S.A. Hor. *Chem Eur. J.*, **2009**, 15, 10585.
177. J.C. Meng, V.V. Fokin, M.G. Finn. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 4543.
178. L. S. Campbell-Verduyn, L. mirfeizi, R.A. Dierckx, P.H. Elsinga, B.L. Feringa. *Chem. Commun.*, **2009**, 2139.
179. S.Q. Bai, L.L. Koh, T.S.A. Hor. *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, 1207.
180. W. S. Brotherton, H.A. Michaels, J.T. Simmons, R.J. Clark, N.S. Dalal, L. Zhu. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4954.
181. V.D. Bock, H. Hiemstra, J.H. van Maarseveen. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 51.

-
182. K. Tanaka, C. Kageyama, K. Fukase. *Tetrahedron. Lett.*, **2007**, 48, 6475.
183. N. Candelon, D. Lastécouères, A.K. Diallo, J. Ruiz Aranzaes, D. Astruc, J.M. Vincent, . *Chem. Commun.*, **2008**, 741.
184. S. Özçubukçu, E. Ozkal, C. Jimeno, M.A. Pericàs. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4680.
185. P. Fabrizzi, S. Cicchi, A. Brandi, E. Sperotto, G. van Koten. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5423.
186. S. Diez-Gonzalez, A. Correa, L. Cavallo, S.P. Nolan. *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 7558.
187. S. Diez-Gonzalez, S.P. Nolan. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 8881.
188. F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V.V. Rostovtsev, L. Noodleman, K.B. Sharpless, V.V. Fokin. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 210.
189. H.A. Orgueira, D. Fokas, Y. Isome, P.C.M. Chan, C.M. Baldino. *Tetrahedron. Lett.*, **2005**, 46, 2911.
190. B.H. Lipshutz, B.R. Taft. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 8235.
191. S. Chassaing, M. Kumarraja, A. Sanisounasido, P. Pale, J. Sommer. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 883.
192. G.C. Tron, T. Pirali, R.A. Billington, P.L. Canonico, G. Sorba, A.A. Genazzani. *Med. Res. Rev.*, **2008**, 28, 278.
193. N.G. Angelo, P.S. Arora. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 17134.
194. V.D. Bock, D. Speijer, H. Hiemstra, J.H. Maarseveen. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 971.
195. K. Oh, Z. Guan. *Chem. Commun.*, **2006**, 3069.
196. O. Roy, S. Faure, V. Théry, C. Didierjean, C. Taillefumier. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 921..
197. P. Wu, A.K. Feldman, A.K. Nugent, C.J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J.M.J. Fréchet, K.B. Sharpless, V.V. Fokin. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3928.
198. D.S. Moore, S.D. Robinson. *Adv. Inorg. Chem.*, **1988**, 32, 171.
199. D. Liu, W. Gao, Q. Dai, X. Zhang. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4907.
200. R.J. Detz, S.A. Heras, R. Gelder, P.W.N.M. van Leeuwen, H. Hiemstra, J.N.H. Reek, J.H. van Mararseveen. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3227.
201. P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. V. Eycken. *Organic Letters.*, **2004**, 26, N.23, 4223.

Chapitre IV

IV.1. Introduction

Les 1H-Benzotriazoles constituent une classe significative de composés, en raison de leur large utilisation dans la synthèse organique et la chimie pharmaceutique ²⁰², au tant que antifongiques, antibactériens, anthelminthiques et catalyseurs de polymérisation. ²⁰³⁻²⁰⁴ Ils sont connu pour être des auxiliaires synthétiques importants dans la préparation de produits organiques: -amido cétones, aldéhydes ²⁰⁵, esters ²⁰⁶ et liquide ionique, en tant que réactifs dans les réactions d'acylation et de thioacylation ²⁰⁷⁻²⁰⁹ et comme catalyseur ainsi que dans plusieurs réactions, comme la réaction de Baylis-Hillman ²¹⁰ et divers réactions de couplage ²¹¹⁻²¹². Le benzotriazole est employé comme inhibiteur de corrosion dans la protection du cuivre et ses alliages, dans les détergents de lave vaisselle, comme agent antibrouillard et dans le développement photographique. ²¹³⁻²¹⁵ Le 1 H-Benzotriazole (**Fig.31**) est classifié comme un composé 1,2,3-triazole, c'est un cycle comportant deux anneaux fusionnés contenant la liaison - N=N-NH ou = N-NH-N =.

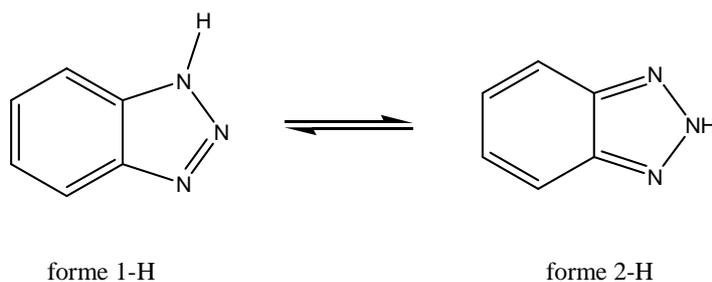


Figure 38 : Structures tautomères du benzotriazole « BTA »

Le 1-H-benzotriazole est un excellent auxiliaire synthétique ^{216-217,203}, il peut agir en tant que groupe partant, groupe électron attracteur et groupe électron donneur (**Fig.32**). Un autre aspect d'un bon auxiliaire, le BTA peut agir en tant que base faible ($pK_a = 1.6$) ou acide faible ($pK_a = 8.3$) ^{218,216}, qui facilite l'élimination du benzotriazole du mélange de la réaction par le lavage avec une base ou un acide. D'ailleurs, le BTA est un composé peu coûteux et stable qui est soluble dans les dissolvants organiques communs tels que l'éthanol, le benzène, le chloroforme, et le DMF.

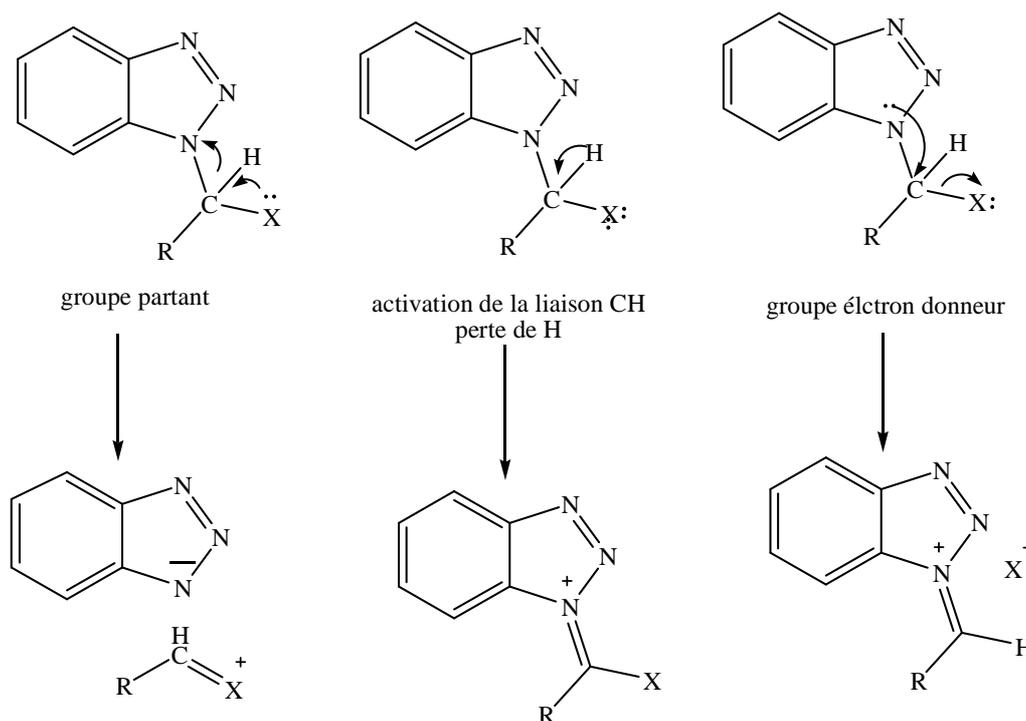


Figure 39: Propriétés électronique du benzotriazole

IV.2. Application des Benzotriazoles

Les dérivés benzotriazoles sont impliqués dans un grand nombre de réactions notamment pour leurs propriétés d'être de très bons groupes partant.

IV.2. 1. Réaction d'Oléfinatation

L'équipe d'A. R. Katritzky a rapporté des oléfinations de dérivés carbonylés en utilisant des dérivés benzotriazole.²¹⁹ Cette réaction est une alternative aux réactions de type Wittig, Peterson ou encore Julia. Elle permet l'accès à des systèmes tri- et tétrasubstitués incluant même des hétérocycles. L'hydroxyalkyl benzotriazole formé *in situ* réagit avec un complexe de titane de basse valence, synthétisé à partir de TiCl_4 dans un milieu réducteur Zinc/Cuivre, pour conduire par déhydroxy benzotriazolylatation au diène de configuration majoritairement *E* (Schéma 33).

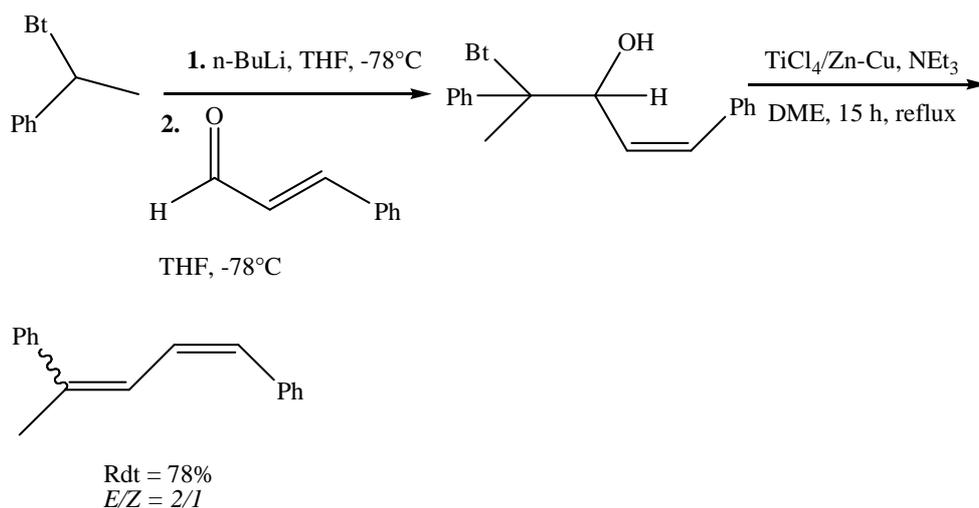


Schéma 34 : Formation d'un diène par élimination de benzotriazole

IV.2. 2. En Substitution Nucléophile

Les dérivés benzotriazole sont aussi engagés dans de nombreuses réactions de substitutions nucléophiles. Un premier exemple est rapporté par A. R. Katritzky qui utilise un dérivé lithié comme nucléophile sur un dérivé bis (benzotriazole).²²⁰ Les deux groupements benzotriazole sont ainsi remplacés par les phényles et conduisent à la formation de l'amine symétrique (**Schéma 35**).

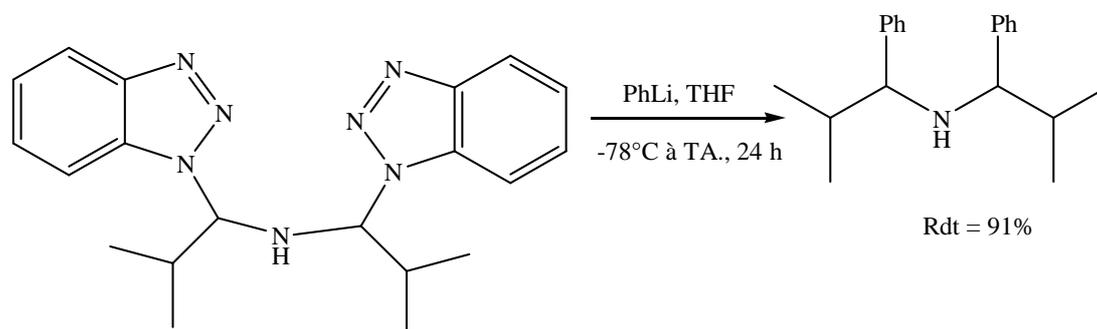


Schéma 35 : Substitution nucléophile du benzotriazole

Au cours de ses travaux sur les dérivés benzotriazole, A. R. Katritzky a également rapporté qu'ils peuvent servir à la formation d'autres composés tels que les aminoalkylstannanes.²²¹ Le dérivé (aminoalkyl)benzotriazole est mis en présence d'un alkylstannane lithié pour conduire au 1-(N,N-dialkylamino)alkyltributylstannane par substitution nucléophile du benzotriazole (**Schéma 36**). La grande diversité des dérivés benzotriazole formés permet également d'accéder à une large variété d'alkylstannanes.

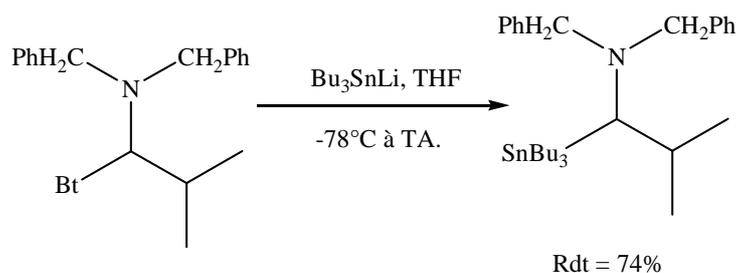


Schéma 36 : Synthèse d'alkylstannane par substitution nucléophile de benzotriazole

Les réactifs de Grignard sont aussi très efficaces pour la substitution nucléophile des dérivés benzotriazoles. A. R. Katritzky et son équipe synthétisent, dans un premier temps, le dérivé²²² comportant deux groupements benzotriazoles. L'action du bromure deméthylmagnésium sur ce dernier conduit à l'amine symétrique (**Schéma 37**).

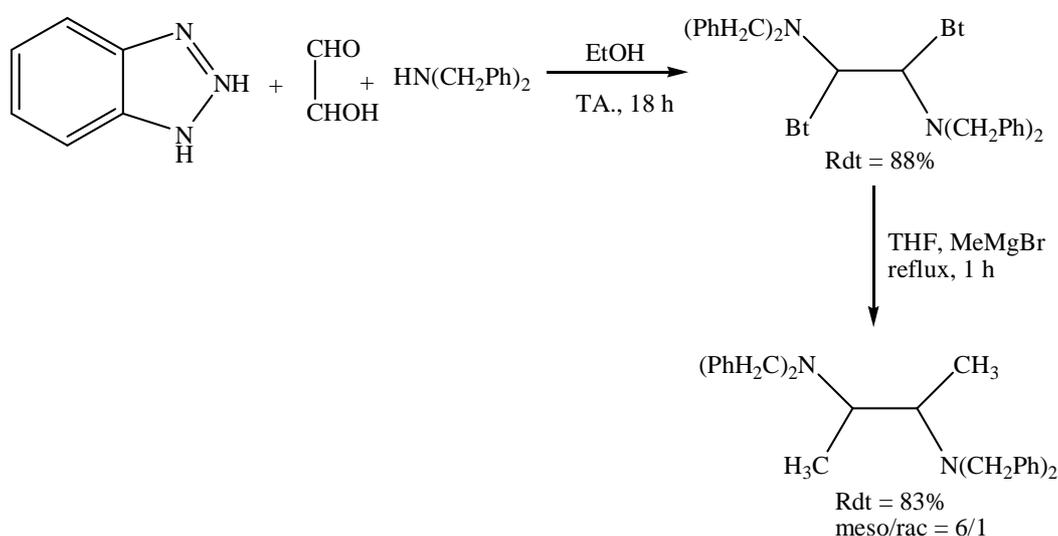


Schéma 37: Formation d'une amine symétrique par action d'un réactif de Grignard sur un dérivé de benzotriazole

IV.2. 3. En Acylation

Les dérivés benzotriazoles s'avèrent aussi efficaces lorsqu'ils sont impliqués dans des réactions d'acylation. En 2000, A. R. Katritzky décrivait l'acylation de l'imine par le dérivé carbonylé du benzotriazole²²³. La réaction se déroule en présence d'un acide de Lewis et produit exclusivement l'énaminone (**Schéma 38**).

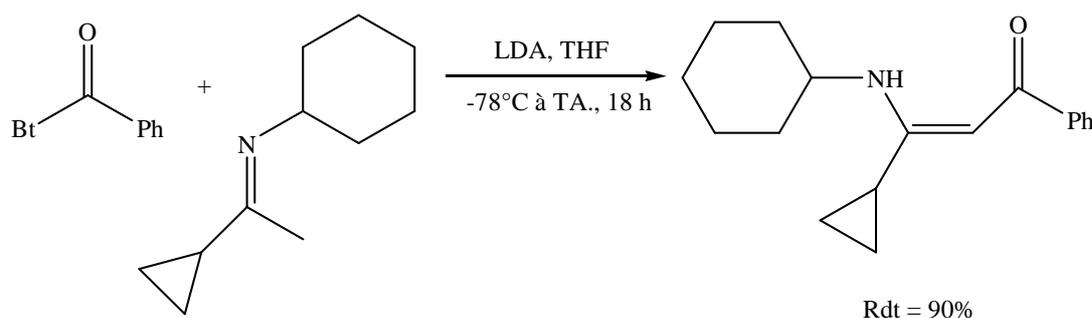


Schéma 38 : Acylation d'un imine par un dérivé de benzotriazole

IV.2. 4. En Allylation

En 1999, A. R. Katritzky a rapporté la synthèse de dérivés de la pyrrolidine²²⁴. Le dérivé benzotriazole de la pyrrolidine est allylé grâce à un allyltriméthylsilane en présence d'acide de Lewis. Cette synthèse forme le dérivé allylé de la pyrrolidine (**Schéma 39**) dont la double liaison sera par la suite hydrogénée.

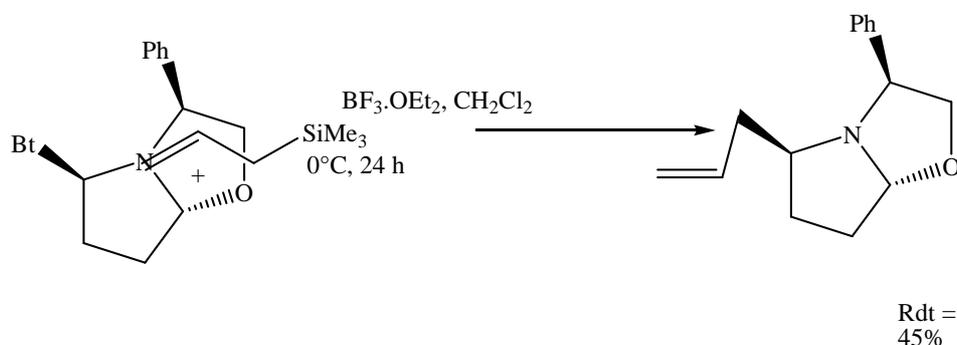


Schéma 39 : Réaction d'allylation

J. Pomet en collaboration avec A. R. Katritzky a réalisé des réactions similaires²²⁵ en partant du dérivé benzotriazole et de l'allyltriméthylsilane en présence de l'acide de Lewis AlCl_3 . Leur objectif premier concernait la synthèse d'homoallylamines. La réaction de l'allylsilane sur l'iminium forme un carbocation, stabilisé par la présence en β -du silicium. Cependant, l'élimination du groupement triméthylsilane qui conduisait aux amines cibles ne se produit pas et on observe la migration d'un hydrure assisté par l'azote qui entraîne la formation de l'amine silylée secondaire (**Schéma 40**).

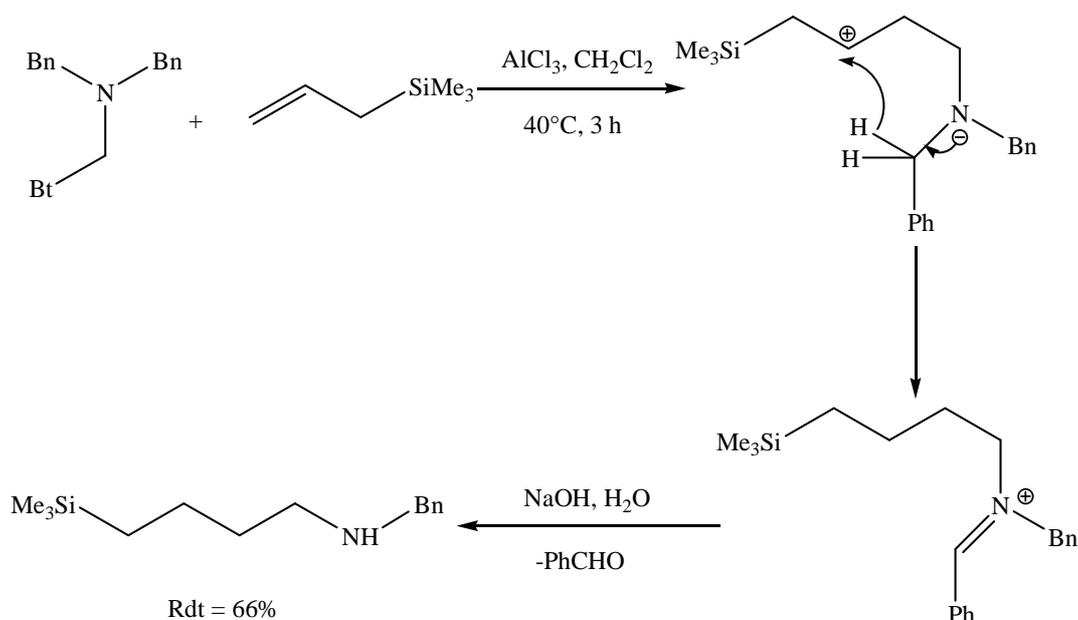


Schéma 40: Synthèse d'une amine silylée via un dérivé de benzotriazole

Peu d'exemples permettant l'accès à des amines homoallyliques par allylation de dérivés benzotriazole ont été rapportés. L'un des plus intéressants a été décrit en 1996 par Y.Zhang et son équipe.²²⁶ Ils ont mis au point une réaction entre un dérivé (aminoalkyl)benzotriazole et le bromure d'allylsamarium. Cette synthèse conduit directement à l'amine homoallylique (**Schéma 41**).

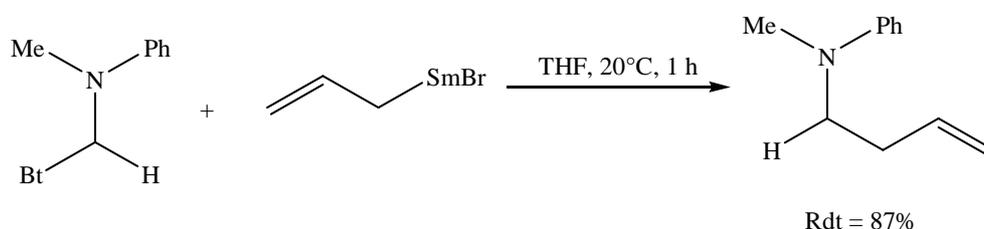


Schéma 41: Synthèse d'une amine homoallylique

Les exemples précédents rapportent tous l'allylation de dérivés benzotriazoles avec élimination de ce dernier. Il existe aussi une réaction où l'allylation est cette fois réalisée grâce à un allylbenzotriazole. Cet exemple est décrit par l'équipe de Katritzky en 2000.²²⁷ Le substrat allylique est tout d'abord déprotoné par du butyllithium et est mis à réagir sur une imine pour former une amine homoallylique porteuse d'un groupement benzotriazole (**Schéma 42**). Ce composé a été utilisé pour la synthèse de pyrroles par cyclisation intramoléculaire au palladium.

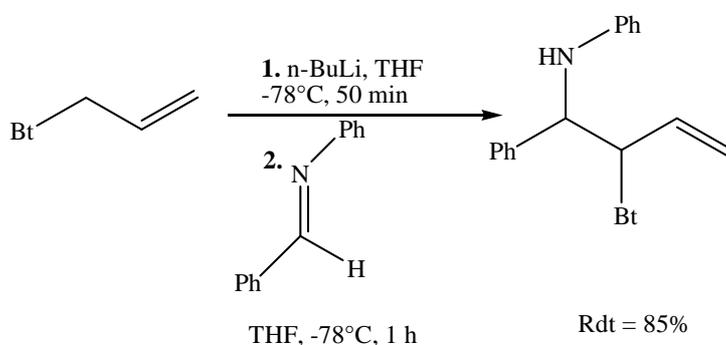
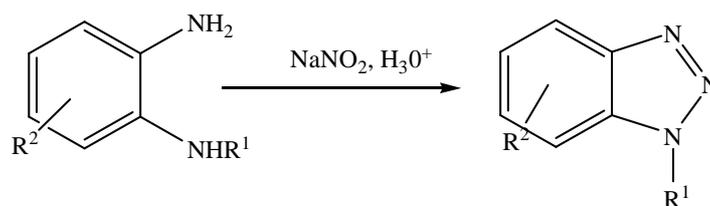


Schéma 42: formation d'une amine homoallylique portant un groupement benzotriazole

IV.3. Synthèse des Benzotriazoles

IV.3.1. synthèse des benzotriazoles à partir de 1,2-diamine benzène

La diazotisation du 1,2-diamine benzène et ses dérivés substitués constitue la méthode de choix dans la synthèse des benzotriazoles. Cette méthode générale peut être aussi appliquée pour d'autres carbocycles²²⁸ telque les hétérocycle-1,2-diamines.²²⁹⁻²³³ En général, la réaction de diazotisation du 1,2-diamine s'effectue par l'acide nitreux, généré in situ par action d'un acide minéral sur le nitrite de sodium (**schéma 43**)



$R^1 = \text{H, alkyl, aryl, acyl, sulfonyl}$

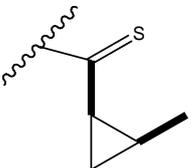
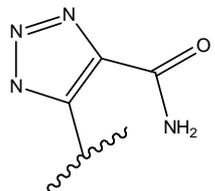
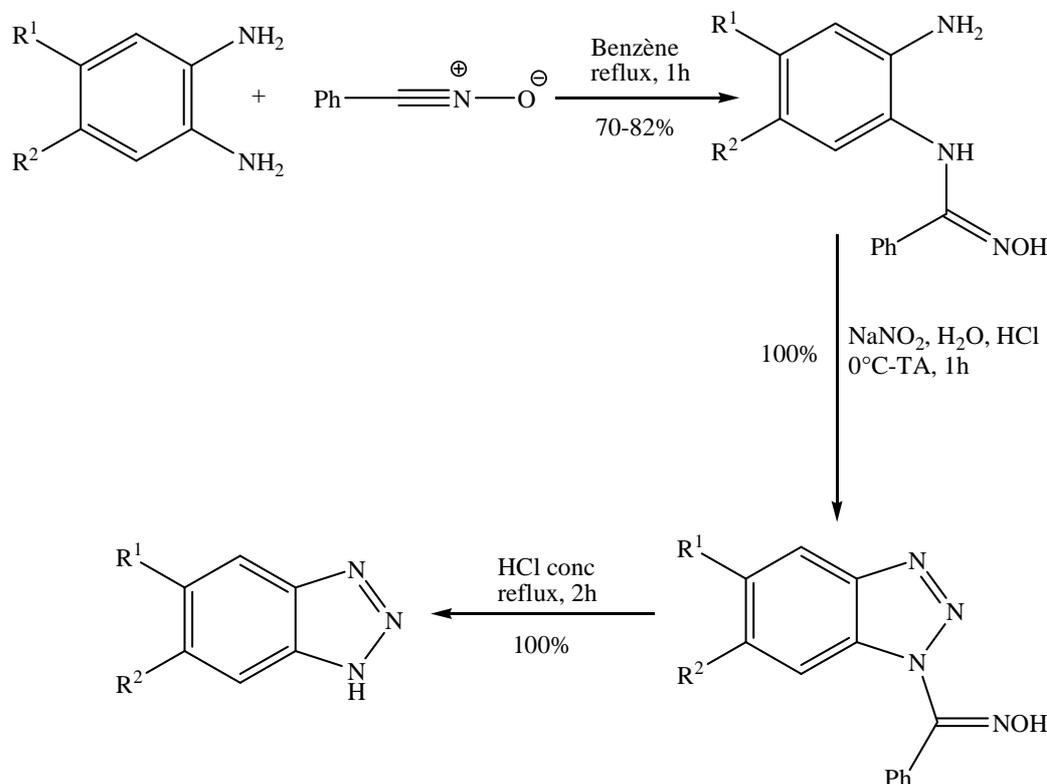
R^1	R^2	Conditions	Rdt (%)	Réf
H	H	$\text{NaNO}_2, \text{AcOH}, \text{H}_2\text{O}, 5-80^\circ\text{C}, 1\text{h}$	75-81	234
H	5,6- Cl_2	$\text{NaNO}_2, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}, 0^\circ\text{C}$	50	235
H	5,6- $(\text{NO}_2)_2$	$\text{NaNO}_2, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}, 5-25^\circ\text{C}$	83	236
Me	6-Cl	$\text{NaNO}_2, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}, 10^\circ\text{C}$	29	235
2,4,6- $(\text{O}_2\text{N})_3\text{-C}_6\text{H}_2$	4,6- $(\text{NO}_2)_2$	$\text{NaNO}_2, \text{H}_2\text{SO}_4, \text{H}_2\text{O}, 5-25^\circ\text{C}, 1\text{h}$	63	236
Ac	5,6- Me_2	$\text{NaNO}_2, \text{AcOH}, \text{H}_2\text{O}, 10-50^\circ\text{C}$	63	237
Ac	5-NHAc-6-OMe	$\text{NaNO}_2, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}, 5^\circ\text{C}, 2\text{h}$	97	238
CSCHMeNHBoc	6- NO_2	$\text{NaNO}_2, \text{AcOH}, \text{H}_2\text{O}, 0^\circ\text{C}, 30\text{min}$	79	239
	H	$\text{NaNO}_2, \text{AcOH}, \text{H}_2\text{O}$	>90	240
CO_2Et	7-Cl-4-OEt-5- CO_2Me	$\text{NaNO}_2, \text{H}_2\text{SO}_4, \text{H}_2\text{O}, 5^\circ\text{C}, 15\text{min}$	68	241
SO_2Ph	5-Me	$\text{NaNO}_2, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}, \text{TA}$	100	242
	H	$\text{NaNO}_2, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}, 0^\circ\text{C to TA}, 2\text{h}$	96	243
Benzotriazol-2-yl	H	$\text{NaNO}_2, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}, 0^\circ\text{C}$	63	244
6-methyl-3-pyridyl	H	$\text{NaNO}_2, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}, 0^\circ\text{C}, 1\text{h}$	84	245
Acridin-	5,6- Me_2	$\text{NaNO}_2, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}, 0^\circ\text{C}, 1\text{h}$	85	246

Schéma 43: Diazotization des dérivés 1,2-diamine benzènes²³⁴⁻²⁴⁶

IV.3.1.1. synthèse des benzotriazoles via un benzamide oxime N-susbstitué

La réaction de 1,2-diamine benzène avec un benzonitriloxime fournit un benzamide oxime qui, par hydrolyse en milieu acide concentré (HCl conc) et à reflux conduit au benzotriazole (**schéma 44**), constitue une méthode alternative pour convertir des dérivés 1,2-diamine benzène aux benzotriales

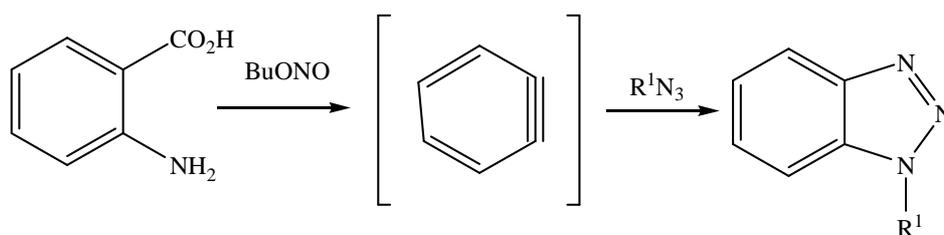


$R^1 = \text{H, Me, CO}_2\text{Me}$; $R^1, R^2 = (\text{CH}=\text{CH})_2$; $R^2 = \text{H, Me, Cl}$

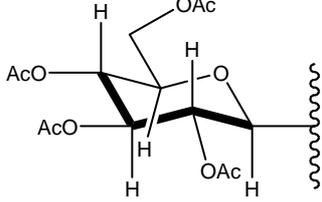
Schéma 44: Synthèse du benzotriazole via un benzamide oxime²⁴⁷⁻²⁴⁸

IV.3.2. synthèse des benzotriazoles à partir de dehydrobenzène et des azides

Le benzyne réagit avec un alkyl, aryl, acyl, glycosyl et sulfonyl azide pour former des benzotriazole 1-susbstitué. Le benzyne se forme in situ par addition lente de l'acide 2-aminobenzoïque à une solution d'azide organique et d'alkyl nitrite (généralement le butyl, pentyl ou isopentylnitrite).²⁴⁹



$R^1 = \text{alkyl, aryl, acyl, glycosyl, sulfonyl}$

R ¹	Conditions	Rdt (%)	Réf
(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ Cl ₂ , Acétone, reflux, 2 h	70	249
Ph	CH ₂ Cl ₂ , Acétone, reflux, 2 h	52	249
4-OHC-C ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂ , Acétone, reflux, 2 h	50	249
4-Ac-C ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂ , Acétone, reflux, 2 h	50	249
4-O ₂ N-C ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 1.5 h	62	250
1-Naphtyl ^a	CH ₂ Cl ₂ , Acétone, reflux, 3 h	75	251
Acridin-9-yl	CH ₂ Cl ₂ , Acétone, reflux, 2 h	47	249
	CH ₂ Cl ₂ , Acétone, reflux, 2.5 h	73	252
Bz	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 1.5 h	63	250
4-MeO-C ₆ H ₄ .CO	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 1.5 h	60	250
SO ₂ Ph	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 1.5 h	52	250
4-Cl-C ₆ H ₄ .SO ₂	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 1.5 h	78	250

^a nitrite d'isopentyl a été utilisé

Schéma 45 : Synthèse des benzotriazoles à partir de benzyne et des azides ²⁴⁹⁻²⁵²

IV.3.3. synthèse des benzotriazoles par cyclisation de 2-nitrophenylhydrazine

Les 2-nitrophenylhydrazines se cyclisent en milieu basique en benzotriazol-1-ols. ²⁵³⁻²⁵⁷ Ces derniers existent sous équilibre tautomère avec le 1-H-benzotriazole 3-oxo, la position de l'équilibre dépend du solvant, exemple : dans l'eau la forme N-oxide prédomine. ²⁵⁸⁻²⁶⁰ La cyclisation de 2-nitrophenylhydrazine peut être effectuée en milieu acide par l'acide polyphosphorique (**schéma 46**). ²⁶¹

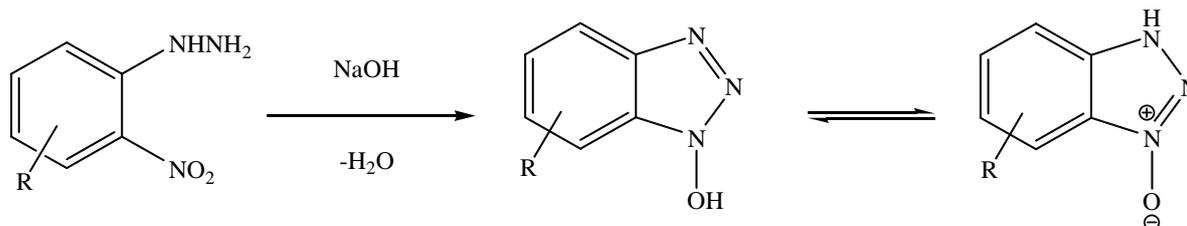


Schéma 46 : Cyclisation de 2-nitrophenylhydrazine en milieu basique

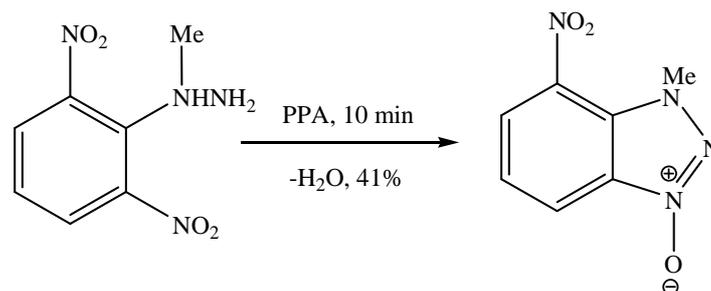


Schéma 47: Cyclisation de 2-nitrophenylhydrazine en milieu acide

IV.3.3.1. synthèse du benzotriazole par cyclisation de 2-aminophenylhydrazine

La cyclisation de 1-(acetyl-amino)-2-hydrazino-3-nitrobenzène en présence du chlore permet d'obtenir le 4-nitro-1H-benzotriazole en 80% (**Schéma 48**).²⁶²

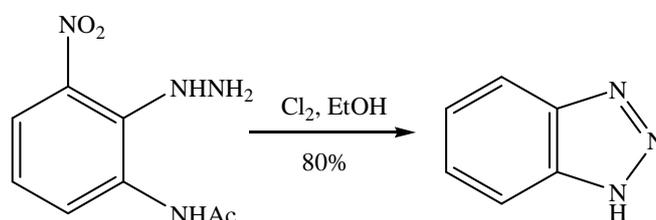


Schéma 48 : Formation du benzotriazole par cyclisation de 1-(acetyl-amino)-2-hydrazino-3-nitrobenzène

IV.3.4. synthèse des benzotriazoles par transformation d'un autre noyau hétérocyclique

La réaction de 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one avec le nitrite de sodium dans l'eau, dans un autoclave à haute température, donne un sel de sodium du benzotriazole, qui par acidification fournit le 1-H-benzotriazole en grande quantité (**Schéma 49**).²⁶³

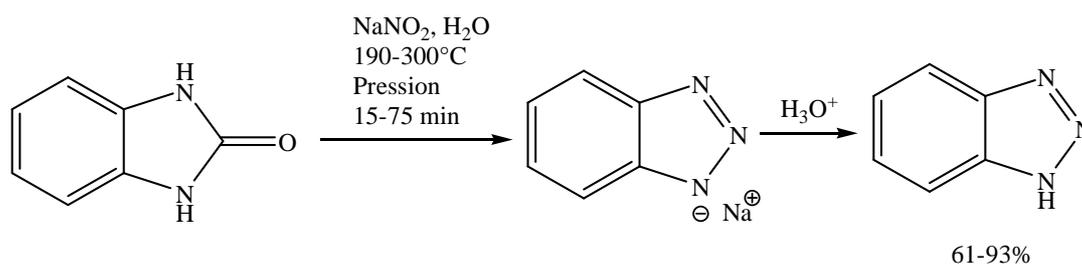


Schéma 49 : Synthèse du benzotriazole à partir de 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

IV.4. synthèse des dérivés N-substitués benzotriazoles :

IV.4.1. N-triméthysilylation du benzotriazole

Le benzotriazole réagit à chaud avec l'hexaméthylidisilazane pour donner le 1-(triméthylsilyl)-1-H-benzotriazole en 95% (**Schéma 50**).²⁶⁴

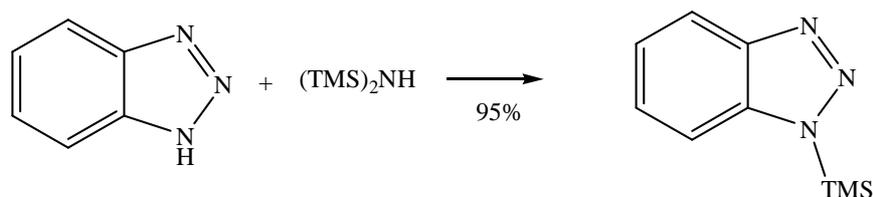
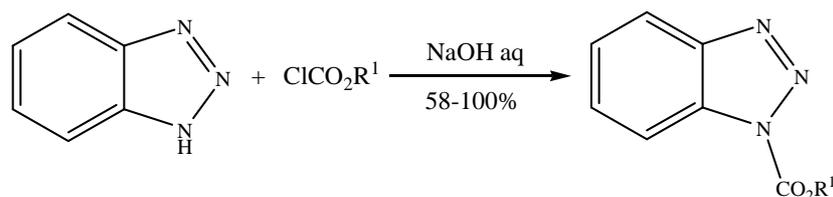


Schéma 50 : Synthèse de 1-(triméthylsilyl)-1-H-benzotriazole

IV.4.2. N-alkoxycarbonylation du benzotriazole

Le benzotriazole réagit avec les chloroformates en solution alcaline pour fournir sélectivement l'alkyl-1-H-benzotriazole carboxylates.

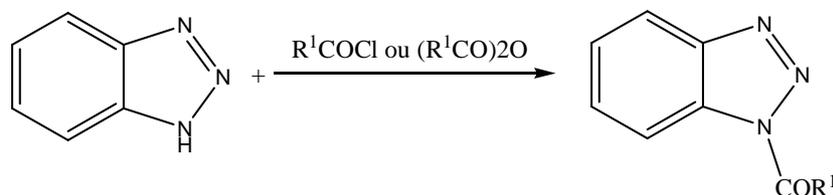


R1 : Me, Et, Ph, Bn

Schéma 51 : Synthèse d'alkyl-1-H-benzotriazole carboxylates²⁶⁵⁻²⁶⁷

IV.4.3. N-acylation du benzotriazole

Les benzotriazoles réagissent avec les chlorures et les anhydrides d'acides pour conduire aux dérivés -1acyl-1-H-benzotriazoles.



R1 : aryl, 2-arylvinyll

Schéma 52: N-acylation du benzotriazole²⁶⁸

IV.4.4. N-formylation du benzotriazole

Les dérivés du benzotriazole peuvent également être formés par addition de ce dernier sur une autre classe d'électrophiles, les groupements carbonyles comme les aldéhydes. A. R. Katritzky²⁶⁹ propose un mécanisme possible pour cette réaction qui se traduit par l'attaque nucléophile de l'anion du benzotriazole sur la forme protonée de l'aldéhyde (**Schéma 53**). Cette réaction conduit quantitativement à la synthèse de (l'hydroxyalkyl)benzotriazole.

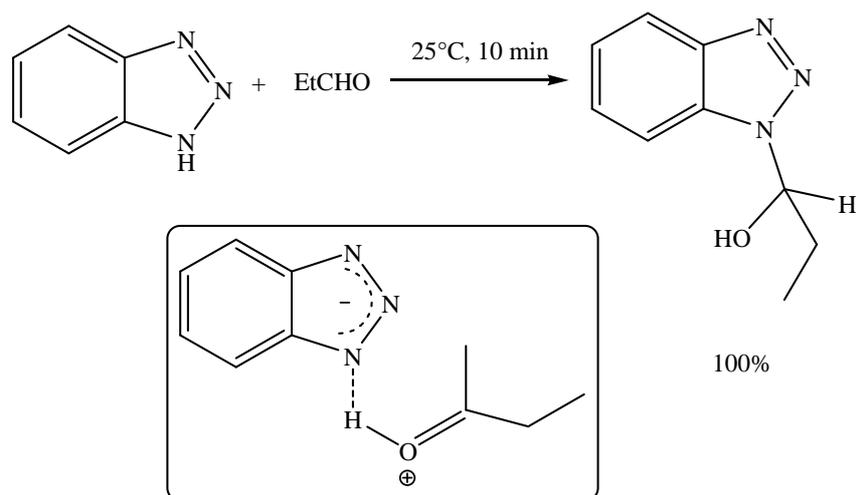


Schéma 53: Synthèse de 1-Hydroxyalkyl-1-H-benzotriazole

En 1946, G. B. Bachman²⁷⁰ a réalisé la condensation du formaldéhyde et de la pipéridine sur du benzotriazole selon une condensation de Mannich pour former pour la première fois un dérivé du benzotriazole porteur d'un substituant aminoalkyle (**Schéma 54**).

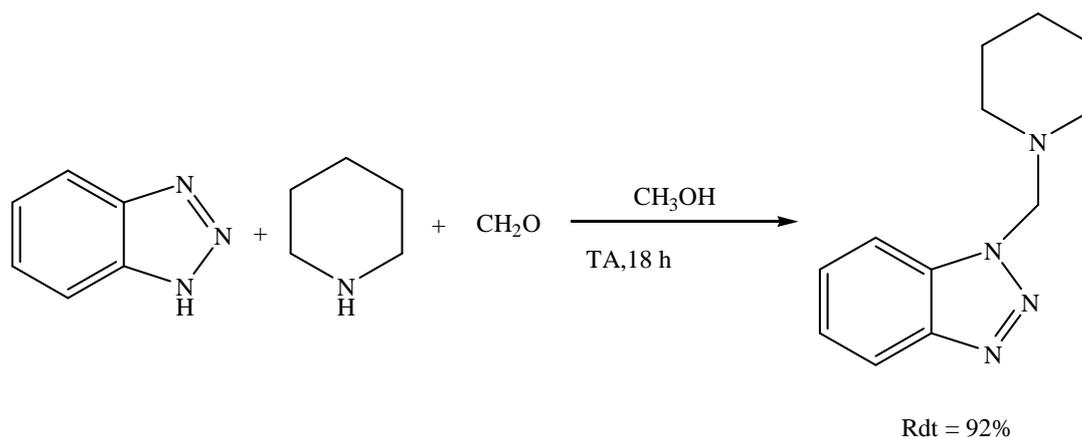


Schéma 54: Synthèse de 1-((piperidin-1-yl)méthyl)-1H-benzotriazole

IV.4.5. N-arylation du benzotriazole

La réaction du benzotriazole avec des halogénures d'aryles ou d'hétéroaryles pour donner un seul produit principal qui est le dérivé 1-hétéroaryl-1-H-benzotriazole. La réaction avec le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène, dans le toluène à reflux mène au 1-(2,4-dinitrophenyl)-1H-benzotriazole à 96%.²⁷¹

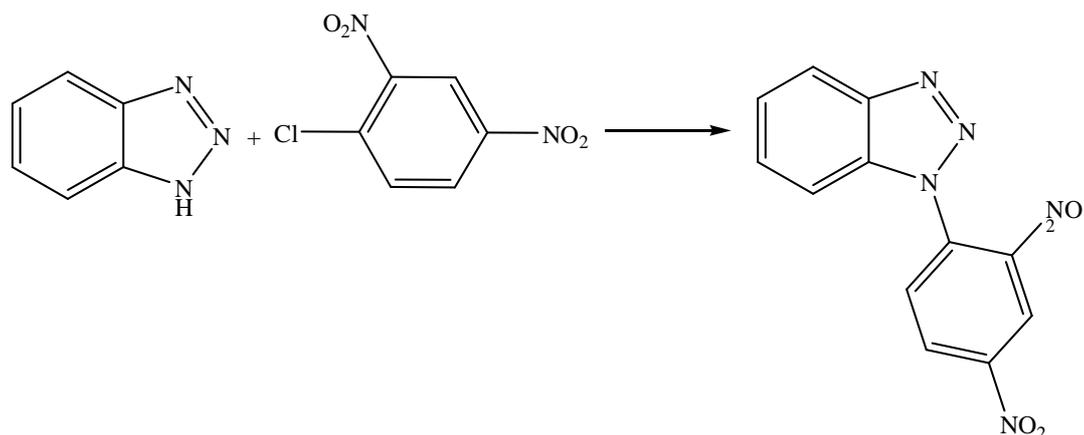


Schéma 55: Synthèse de 1-(2,4-dinitrophenyl)-1H-benzotriazole

IV.4.6. N-alcynylation du benzotriazole

Le benzotriazole réagit avec le tosylate d'acényl(phenyl)iodonium en présence de *tert*-butoxide de potassium pour fournir le 1-(2-aryléthynyl)-1-H-benzotriazole.²⁷²⁻²⁷³

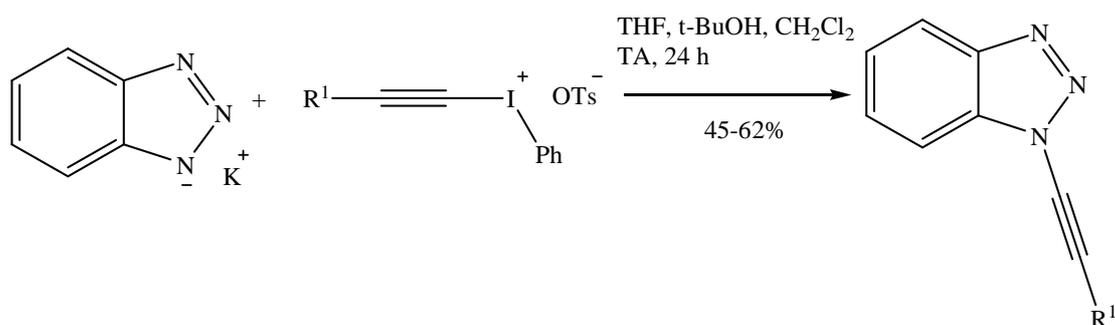


Schéma 56: Synthèse de 1-(2-aryléthynyl)-1-H-benzotriazole

IV.4.7. N-alcénylation du benzotriazole

Une méthode simple et stéréosélective pour la synthèse des dérivés 1-(alce-1-ényl)-1-H-benzotriazoles a été décrite dans la littérature.²⁷⁴ elle implique la réaction des sel d'iodure d'alcényl(phenyl) avec el benzotriazole en présence d'une base (**Schéma 57**).

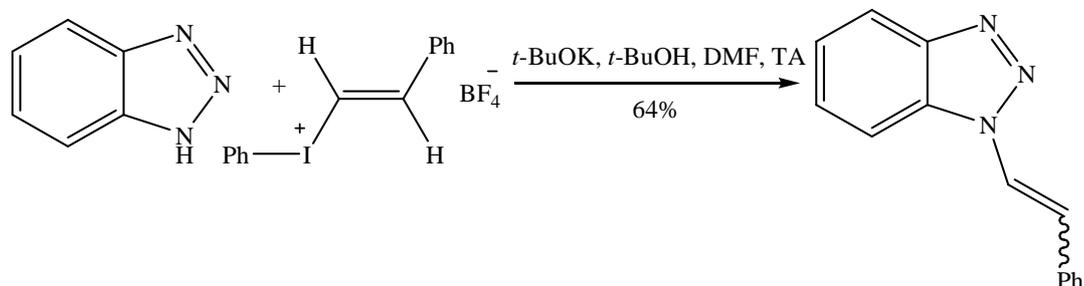
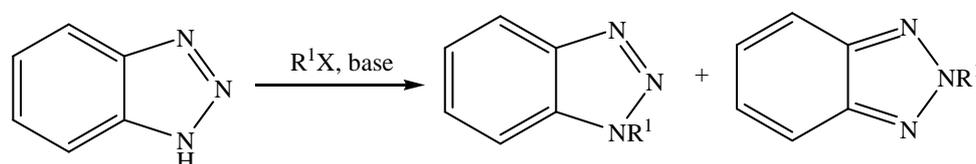


Schéma 57: Synthèse de 1-styryl-1H-benzotriazole

IV.4.8. N-alkylation du benzotriazole

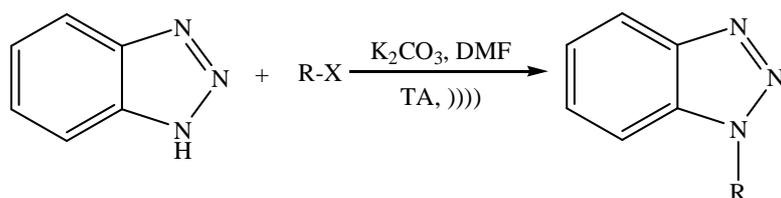
L'alkylation des benzotriazoles s'effectue le plus souvent par des halogénures d'alkyles en présence d'une base, généralement l'hydrure de sodium²⁷⁵ ou alkoxide de sodium.²⁷⁶⁻²⁷⁷ des rendements élevés peuvent être obtenus en utilisant le NaOH dans le diméthylformamide.²⁷⁸



X = halogène
R¹ : alkyl

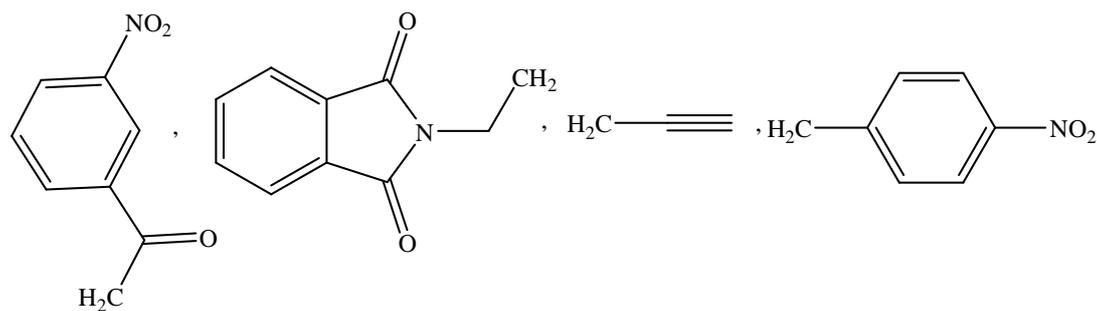
Schéma 58 : alkylation du benzotriazole

Nous avons entrepris cette étude afin de préparer un autre type de composés 1,2,3-triazoles. Qui sont des dérivés de benzotriazole, synthétisés par condensation du BTA avec des bromures d'alkyles, en présence de carbonate de potassium, dans le DMF par voie sonochimique (**Schéma 59**).



X = Br, Cl

R = -COCH₃, -COPh, -CH₂CO₂Et



S

Schéma 59 : Synthèse sonochimique de quelques dérivés N-substitués du BTA

IV.5. Etude de l'inhibition de la corrosion de L'alliage C68700 dans NaCl 3% par des dérivés de benzotriazole

Les métaux ont actuellement un rôle très important dans différents domaines de la vie. Néanmoins ils sont plus ou moins facilement dégradables par les milieux corrosifs dans lesquels ils sont usagés.

Ainsi, il est nécessaire de les protéger contre les agressions de ces milieux, afin d'augmenter leur durée de vie. Plusieurs méthodes de lutte contre la corrosion ont été proposées. En particulier, la protection est assurée, soit par le dépôt d'un autre métal protecteur, soit par un traitement de conversion de surface du métal considéré, soit par l'ajout d'un composé organique ou minéral dans le milieu corrosif, qui joue le rôle d'inhibiteur de corrosion.

Les inhibiteurs de la corrosion sont des substances qui, par leur action à la surface métal-milieu, retardent un ou plusieurs processus électrochimiques de la corrosion. Ils diminuent ainsi l'agressivité du milieu. Leur mode d'action est fonction de leur nature chimique et de leur caractère physique (densité électronique par exemple). L'action inhibitrice des composés organiques est généralement considérée comme le résultat de leur adsorption à la surface du métal. Ces inhibiteurs adsorbés peuvent agir soit sur le processus cathodique dont les cations, par déplacement vers les aires cathodiques, bloquent totalement ou partiellement la surface active, soit sur le processus anodique dont les anions passivent les aires anodiques soit sur les deux processus. En effet le benzotriazole constitue un excellent inhibiteur du cuivre et ses alliages, en milieu neutre, acide et alcalin.²⁷⁹⁻²⁸¹ La cinétique et le mécanisme de la dissolution anodique et la formation de filme de cuivre dans une solution de chlorure de sodium sont donnés dans le schéma réactionnel ci-dessous :²⁸²

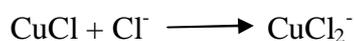
Le cuivre forme l'oxyde de cuivre selon les équations chimiques suivantes :



Après que la surface soit recouverte de par Cu_2O , une couche de chlorure de cuivre CuCl se forme à la surface par la réaction :



La couche formée peut se dissoudre avec la formation d'un complexe



Les molécules inhibitrices s'adsorbent à la surface du métal formant des liaisons et en empêchant la dissolution de celui-ci, comme le cas du BTA avec le cuivre.

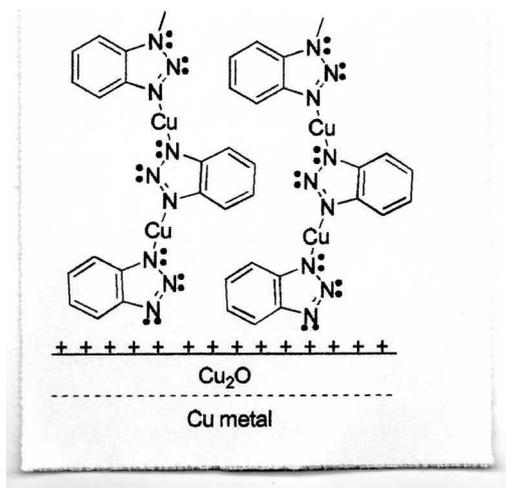


Figure 40 : Adsorption du complexe Cu(I) BTA dans Cu_2O proposé par Ling et coll.²⁸⁰

L'étude du comportement en corrosion et de l'évolution du pouvoir protecteur des dérivés de benzotriazole sur l'alliage **C68700** de cuivre a été réalisée par une méthode électrochimique stationnaire (tracé des courbes de polarisation $\log I = f(E)$).

IV.5. 1. Etude électrochimique (les courbes de polarisation)

La détermination des courbes intensité-potential du matériau en milieu corrosif est un outil fondamental de l'étude des phénomènes de corrosion. Elles donnent la variation de l'intensité du courant qui circule entre l'électrode à étudier et une électrode de platine, en fonction du potentiel imposé à l'électrode à étudier, repéré par rapport à une électrode de référence. Le tracé des courbes de polarisation renseigne sur la cinétique de l'étape la plus lente du processus global de corrosion qui se compose de différentes réactions élémentaires :

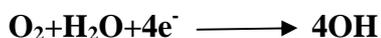
- Transfert de charge,
- Transfert de matière,
- Adsorption des espèces sur l'électrode.

La courbe de polarisation $I = f(E)$ d'un métal dans une solution aqueuse est composée de deux branches :

- Une branche anodique correspondant à la superposition des courants résultant des réactions d'oxydations :



- Une branche cathodique correspondant à la superposition des courants résultant des réactions de réduction :



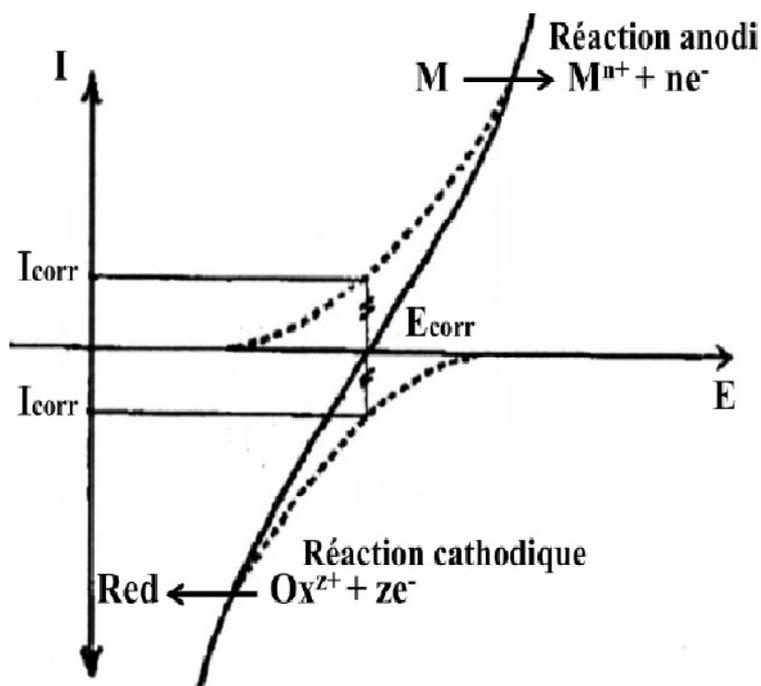


Figure 41: Courbe intensité-potentiel

Par convention, la densité de courant est négative dans le domaine cathodique et positive dans le domaine anodique. Le potentiel de corrosion se situe à la valeur pour laquelle les composantes anodiques et cathodiques sont égales en valeurs absolues : $i_a = |i_{c1}|$.

La courbe classiquement étudiée est le logarithme décimal de la densité de courant, $\text{Log}(I)$ exprimé en A/cm^2 , en fonction du potentiel appliqué E , exprimé en $\text{mV}/(\text{Ag}/\text{AgCl})$, appelée courbe de Tafel (Fig. 3), elle permet de déterminer la densité de courant de corrosion ainsi que la vitesse de corrosion.

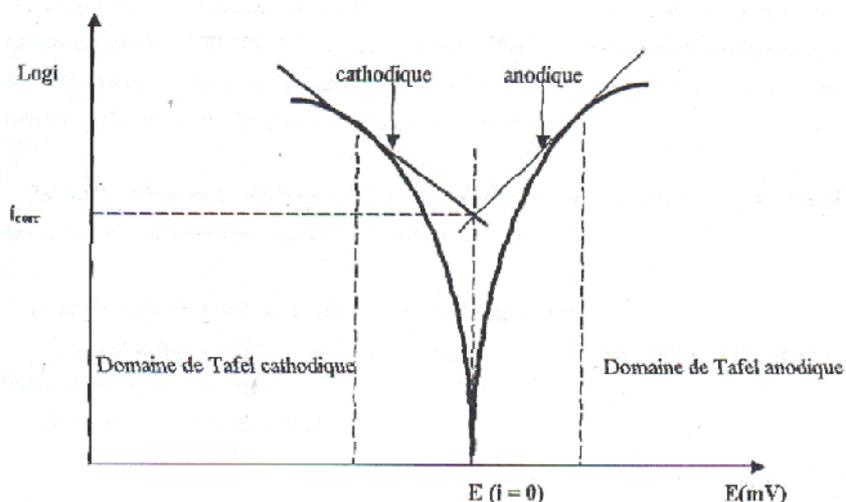


Figure 42 : Courbe de Tafel

IV.5. 2. Matériau et solution**IV.5. 2. 1. Matériau**

Le matériau objet de cette étude est l'alliage **C68700**, dont la composition chimique est reportée dans le **Tableau 1**. Ce dernier est utilisé pour l'application de tube échangeur de chaleur, condenseur et chaudière. Il représente le bon choix pour tout échangeur impliqué avec de l'eau salée. Le matériau utilisé est fourni par la société Sonatrach sous forme de barreau cylindrique, découpé ensuite aux dimensions souhaitées.

Tableau 4: composition chimique de laiton **C68700**

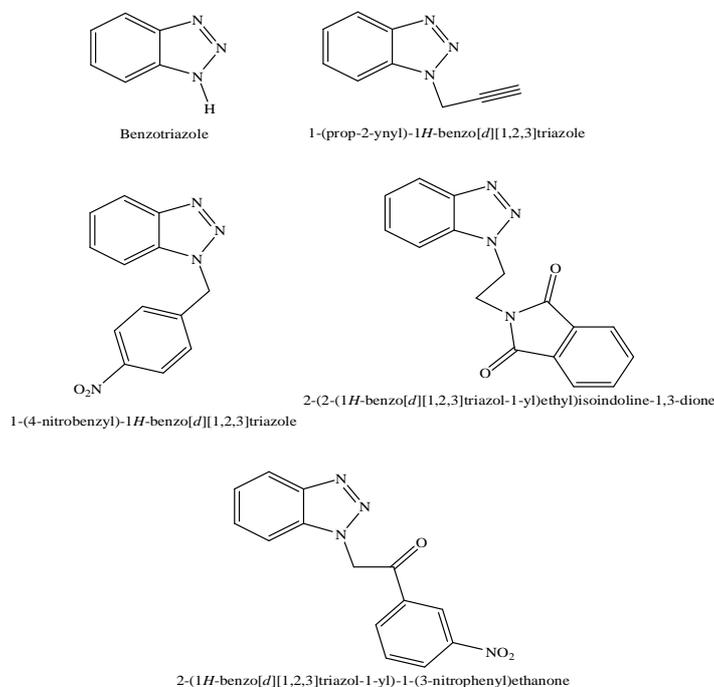
Alliage UNS No.	cuivre	aluminium	Plomb,max	Zinc, max	Arsenique
C68700	76-79	1.8-2.5	0.07	0.06	0.02-0.101

IV.5. 2. 2. La solution électrolytique

Le milieu d'étude (l'électrolyte) utilisé dans l'ensemble des mesures électrochimiques est une solution de NaCl à 3 % (pH=7.3). Elle est préparée par dissolution de 30g de cristaux de NaCl purs à 99,99% dans un litre d'eau distillée. Tous les essais ont été réalisés à température ambiante et à l'air libre avec une vitesse de balayage fixée à 5 mV/s.

IV.5. 2. 3. Inhibiteurs

La **Figure 43** montre la structure moléculaire des composés testés dans cette étude, qui sont les produits synthétisés dans ce **chapitre IV** (des dérivés du benzotriazole). L'intervalle des concentrations utilisées pour tous les produits et de 5 ppm-20 ppm.

**Figure 43 :** Structures moléculaires des inhibiteurs utilisés

IV.5. 3. Montage expérimental pour les mesures électrochimiques

L'étude électrochimique a été réalisée à l'aide d'une chaîne électrochimique qui comprend :

- Un potentiostat/galvanostat Radiometer de type PGP 201, qui permet d'imposer un potentiel entre l'électrode de référence et l'électrode de travail et de mesurer le courant entre l'électrode de travail et l'électrode auxiliaire. Le potentiostat est relié à un ordinateur muni d'un logiciel voltamaster 4 pour l'analyse des données et l'exploitation des résultats (**Fig. 44**) :

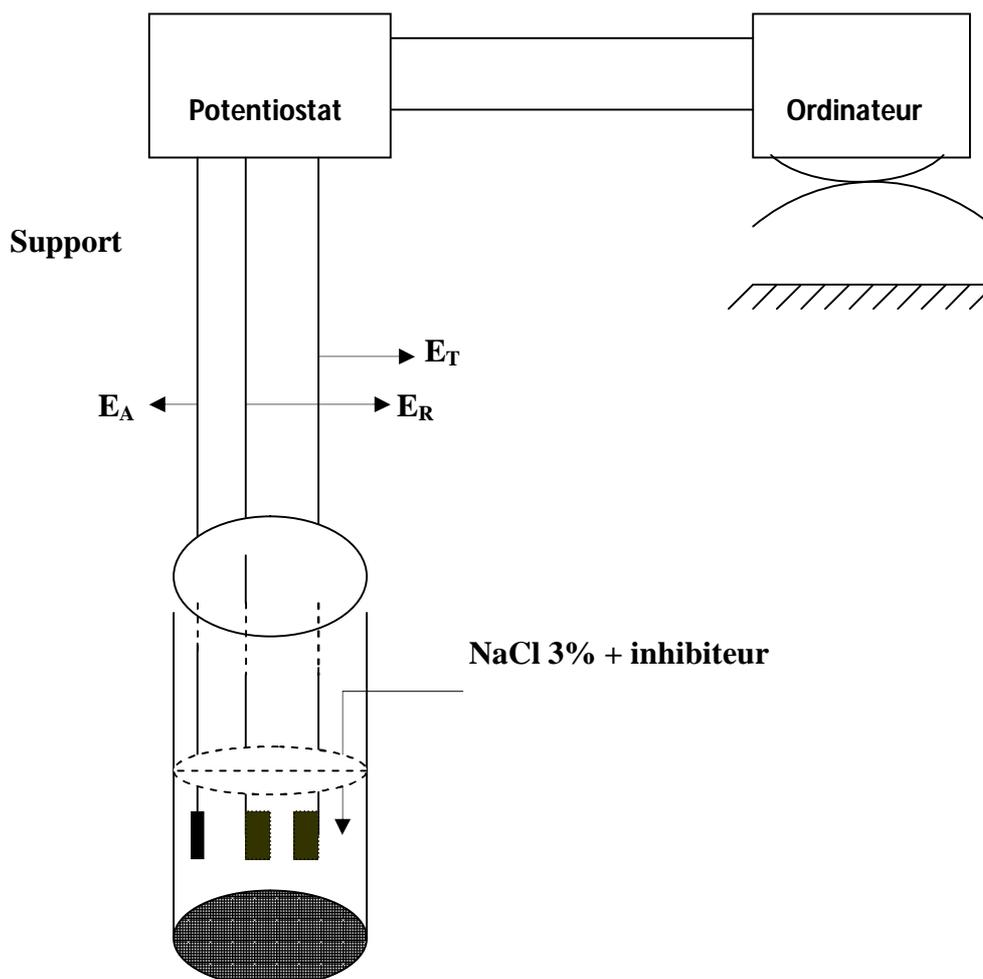


Figure 44: Schéma du montage pour les essais électrochimiques.

Où : E_R : L'électrode de référence (**Ag / AgCl**) ;

E_T : L'électrode de travail ;

E_A : Contre électrode ou l'électrode auxiliaire (**Pt**).

✓ Une cellule électrochimique qui comporte :

- Un électrode de travail (laiton **C68700**) ;
- L'électrode de référence (**Ag / AgCl**) par rapport à laquelle on mesure à chaque instant le potentiel de notre électrode de travail.

- Electrode auxiliaire : assure le passage du courant dans la pile et sa mesure. Il est usuellement en platine ou en carbone, dans notre cas nous avons utilisé un électrode en platine (Pt).

IV.5. 3. 1. Préparation de l'électrode de travail

Pour les mesures électrochimiques (tracé des courbes $i = f(E)$ ou $\log i = f(E)$). L'électrode de travail est constituée par le matériau d'étude ; l'alliage C68700 de surface 1cm^2 ; celui dont la surface sert de site pour la réaction de transfert d'électrons nous avons utilisé des échantillons, reliés par un fil conducteur couvert par un tube en verre. L'échantillon est enrobé à froid par une résine thermodurcissable qui résiste aux attaques acide et basique (Fig. 45).

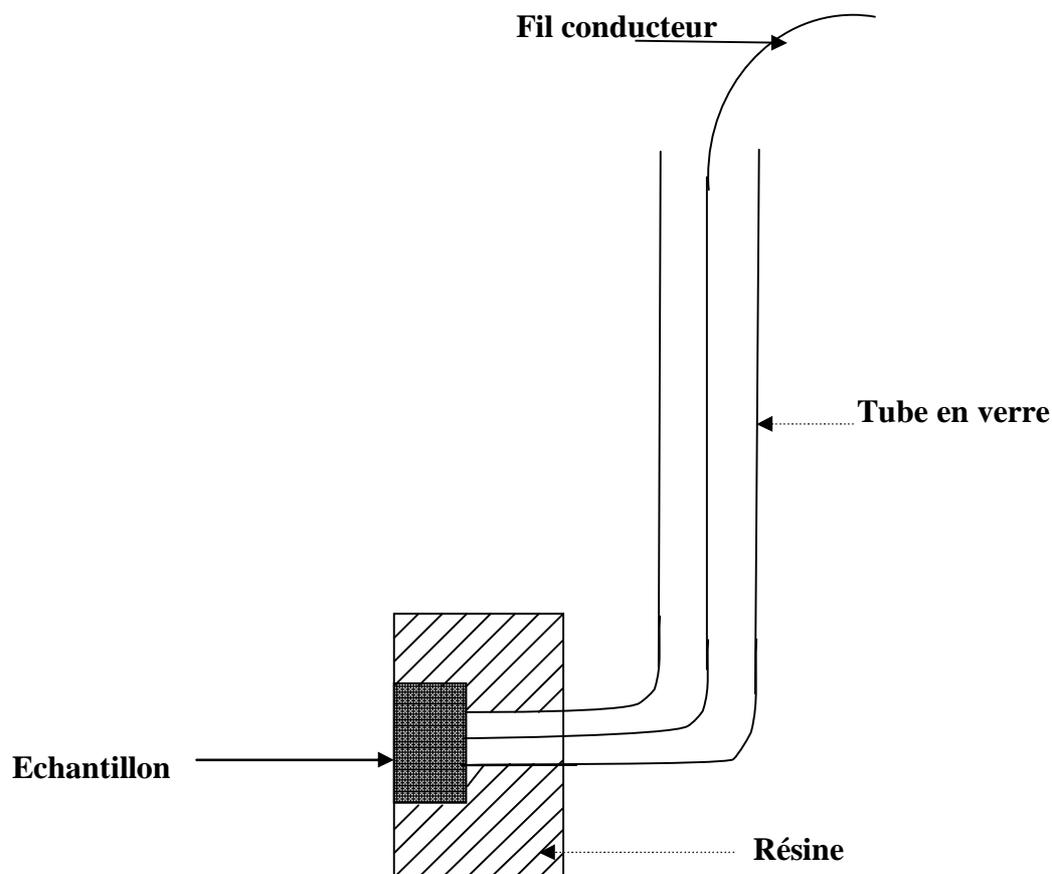


Figure 45 : L'électrode de travail ou l'anode (métal C68700 enrobés dans une résine)

IV.5. 3. 2. Préparation de la surface à étudier :

La surface à étudier subit le protocole opératoire ci-dessous afin d'obtenir une reproductibilité satisfaisante des résultats.

La procédure de préparation retenue pour le traitement de la surface des échantillons en contact avec le milieu corrosif est décrite ci-dessous :

- Polissage mécanique au papier abrasif à différentes granulométries 600-1200, c'est une opération qui consiste à rendre la surface lisse et brillante en supprimant les fissures, les aspérités et toutes les impuretés (produits de corrosion).
- Rinçage à l'eau distillée pour nettoyer la surface après l'abrasion mécanique.
- Rinçage à l'acétone : c'est un dégraissage chimique qui élimine les corps indésirable et rend la surface hydrophile.
 - Rinçage à l'eau distillée pour éliminer les traces d'acétone.
 - Séchage à l'air chaud.

IV.5. 4. Etude de l'efficacité des inhibiteurs organique :

A fin d'extraire les paramètres électrochimique, des enregistrements des courbes de polarisation sont réalisé, pour les cinq dérivés du BTA à différente concentrations.

VI.5. 4. 1. Condition opératoire pour le tracé des courbes de polarisation

- Domaine de balayage du potentiel : ± 450 mV/ Ag/AgCl
- Vitesse de balayage : 5mV/min
- Volume du milieu corrosif : 250 mL
- Température de travail : température ambiante
- Milieu électrolytique : solution de NaCl 3%

Les **Figures 46, 47, 48, 49** et **50** rassemblent la superposition des courbes de polarisation de l'alliage **C68700** dans NaCl 3% en absence et en présence des inhibiteurs.

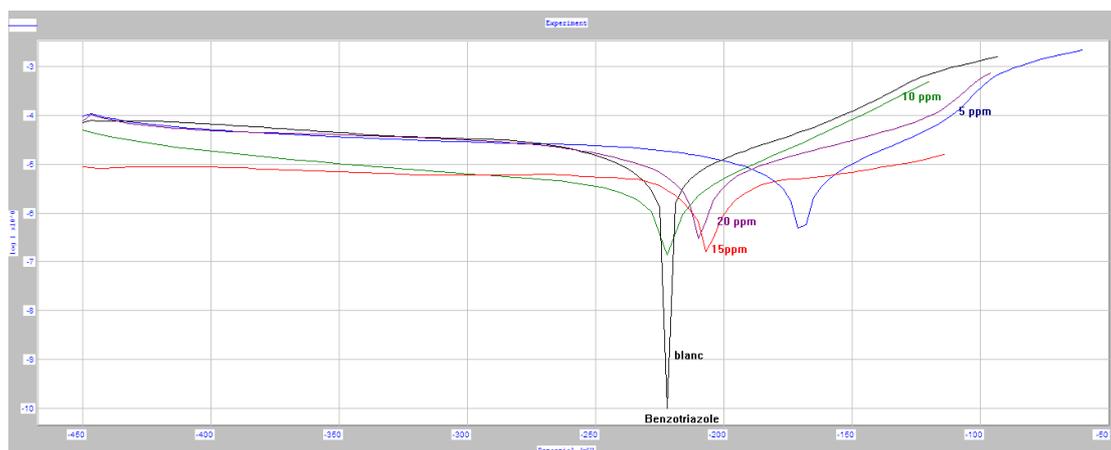


Figure 46 : Courbe de polarisation de l'alliage **C68700** dans NaCl 3% sans et avec addition de différentes concentrations de bentriazole

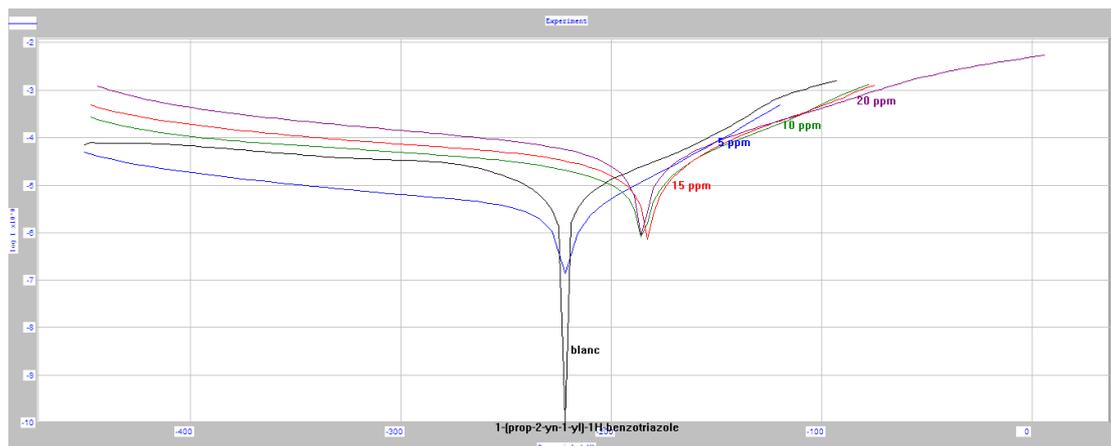


Figure 47 : Courbe de polarisation de l'alliage **C6870** dans NaCl 3% sans et avec addition de différentes concentrations de 1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzotriazole

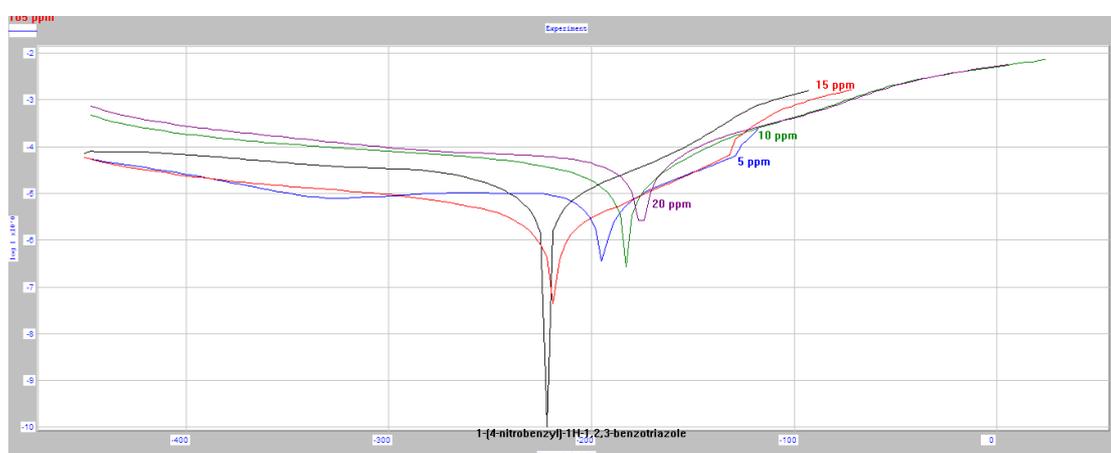


Figure 48 : Courbe de polarisation de l'alliage **C6870** dans NaCl 3% sans et avec addition de différentes concentrations de 1-(4-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-benzotriazole

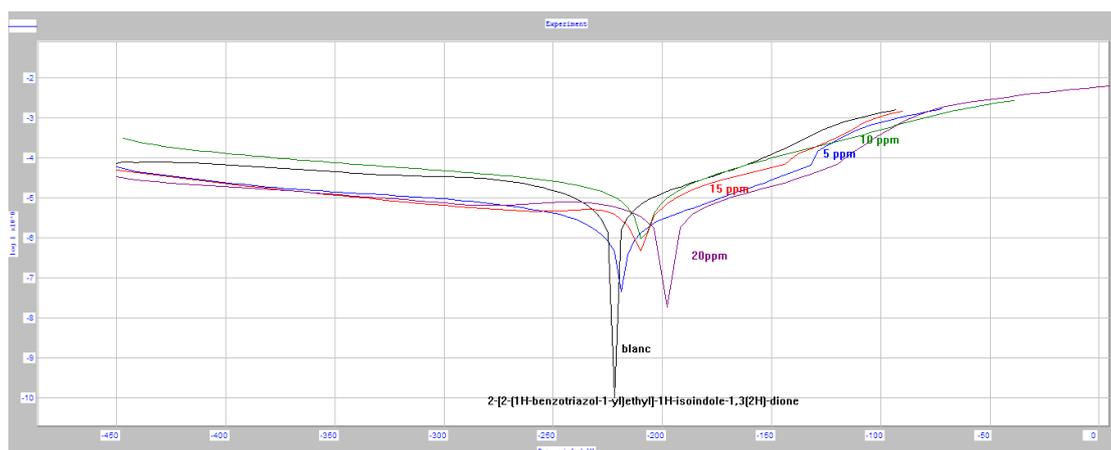


Figure 49 : courbe de polarisation de l'alliage **C6870** dans NaCl 3% sans et avec addition de différentes concentrations de 2-[2-(1H-benzotriazol-1-yl)ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

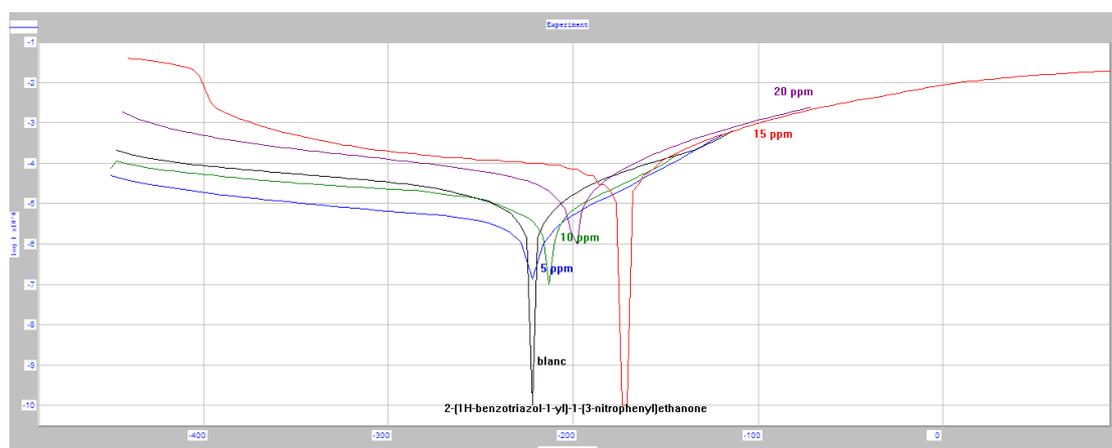


Figure 50 : courbe de polarisation de l'alliage **C68700** dans NaCl 3% sans et avec addition de différentes concentrations de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1-(3-nitrophenyl)ethanone

Le **Tableau 5** regroupe les valeurs des paramètres électrochimiques déterminées à partir des courbes de polarisation obtenues, la densité du courant de corrosion (I_{corr}), le potentiel de corrosion (E_{corr}), la pente de Tafel cathodique (bc), la pente de Tafel anodique (ba) ainsi que l'efficacité inhibitrice de corrosion E (%) qui est définie par :

$$EI (\%) = [I_{0corr} - I_{corr} / I_{0corr}] \times 100 \quad \text{Eq.1}$$

Où I_{0corr} et I_{corr} correspondent respectivement aux densités de courant de corrosion enregistrées en l'absence et en présence de l'inhibiteur à différentes concentrations. Ces densités ont été déterminées par extrapolation des droites cathodiques et anodiques de Tafel au potentiel de corrosion.

Tableau 5 : Efficacité inhibitrice et paramètres électrochimiques obtenus à partir des courbes courant-tension de l'alliage **C68700** dans **NaCl 3%** sans et avec addition des dérivés du benzotriazole à différentes concentrations

Produits	Conc.ppm	E_{corr} mV	I_{corr} mA/cm ²	ba mA/cm ²	bc mA/cm ²	EI%
Blanc NaCl	3%	-230.7	0.0178	80.2	-260.5	-
Benzotriazole	5	-170.5	0.0121	45.4	-373.6	32.02
	10	-264.7	0.0097	57.4	-237.4	45.50
	15	-215.0	0.0022	109.0	-137.4	87.64
	20	-214.6	0.0049	71.1	-193.1	72.47
1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzotriazole	5	-229.5	0.0140	41.0	-185.4	21.34
	10	-197.8	0.0113	51.7	-154.1	36.51
	15	-267.4	0.0034	54.4	-179.9	80.89
	20	-249.9	0.0041	60.6	-215.2	76.40
1-(4-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-benzotriazole	5	-279.8	0.0024	55.2	-142.6	86.41
	10	-276.8	0.0022	64.4	-141.3	87.64
	15	-225.1	0.0014	51.9	-147.2	92.13
	20	-248.5	0.0035	57.1	-202.8	80.33
2-[2-(1H-benzotriazol-1-yl)ethyl]-1H-isoindeole-1,3(2H)-dione	5	-224.0	0.0114	52.0	-146.8	35.95
	10	-209.7	0.0109	75.1	-235.7	38.76
	15	-268.7	0.0029	55.7	-157.5	83.70
	20	-215.3	0.0033	43.8	-258.8	81.46
2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1-(3-nitrophenyl)ethanone	5	-233.9	0.0135	41.2	-239.1	24.15
	10	-228.3	0.0132	93.7	-326.9	25.84
	15	-176.4	0.0083	120.2	-68.2	53.37
	20	-275.8	0.0088	70.1	-198.9	50.56

IV.6. Résultats et discussion

La N-alkylation du BTA dans le DMF par des bromures d'alkyles, en présence de carbonate de potassium, est une voie intéressante car les rendements obtenus en utilisant l'ultrason sont quantitatifs (70%, 75%, 89%, 95% et 90%) et le temps des réactions est relativement réduit, l'utilisation de l'eau comme solvant rend la méthode respectueuse de l'environnement.

L'étude du pouvoir inhibiteur de corrosion par une méthode électrochimique, du BTA et ses dérivés sur l'alliage **C68700** dans une solution NaCl 3% montre que les densités de courant I_{corr} diminuent au fur et à mesure que la concentration en inhibiteur croît, cependant au dessus de la concentration 15 ppm, la valeur de I_{corr} commence à augmenter. Il en est de même pour l'efficacité inhibitrice qui augmente avec l'augmentation de la concentration et atteint sa valeur maximale à 15 ppm. De manière générale, on peut voir qu'en fonction de la concentration des inhibiteurs les valeurs de E_{corr} se déplacent vers des valeurs plus positives (plus noble). Le 1-(4-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-benzotriazole est le meilleur inhibiteur avec une efficacité inhibitrice de 92.13%.

IV.7. Conclusion

La voie de synthèse utilisée pour la condensation des bromures d'alkyles avec le BTA assistée par ultrason constitue une méthode réussie pour accéder aux dérivés N-alkyl benzotriazoles, car elle a donnée des rendements quantitatifs dans des temps de réaction réduit.

Le tracé des courbes de polarisation de l'alliage **C68700** dans l'électrolyte NaCl 3% , en utilisant le BTA et ses dérivés comme des inhibiteurs organique de corrosion a montré que ces composés inhibe la corrosion de C68700, et leur efficacité est donnée dans l'ordre :

1-(4-nitrobenzyl)-1*H*-1,2,3-benzotriazole **93.13%** > BTA **87.64%** > 2-[2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)ethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione **83.70%** > 1-(prop-2-yn-1-yl)-1*H*-benzotriazole **80.89%** > 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1-(3-nitrophenyl)ethanone **53.37%**.

Références :

202. T. Eicher, S. Hauptmann. *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH GmbH & Co. Kga A, Weinheim, **2003**.
203. L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 3996.
204. A. R. Katritzky, S. Rachwal. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 1564.
205. A.R. Katritzky, Y. Fang, A. Silina. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7622.
206. A. R. Katritzky, Z. Wang, M. Wang, C.R. Wilkerson, C.D. Hall, N.G. Akhmedov. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 6617.
207. S. Zhang, Y. Hou, W. Huang, Y. Shan. *Electrochim. Acta.*, **2005**, 50, 4097.
208. A.R. Katritzky, B. Yang, D. Semenzin. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 726.
209. A.R. Katritzky, R.M. Witek, V. Rodriguez-Garcia, P.P. Mohapatra, J.W. Rogers, J. Cusido, A.A.A. Abdel-Fattah, P.J. Steel. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7867.
210. A. R. Katritzky, M.S. Kim, K. Widyana. *Arkivoc* iii., **2008**, 91.
211. A. K. Verma, J. Singh, R. Chaudhary. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7199.
212. A. K. Verma, J. Singh, V.K. Sankar, R. Chaudhary, R. Chandra. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 8, 4207.
213. D. Gopi, K. M. Govindaraju, V. Collins, A. Prakash, V. Manivannan, L. Kavitha. *J. Appl. Electrochem.*, **2009**, 39, 269.
214. H. Lee, B. Park, H. Jeong. *J. Mater. Process Tech.*, **2009**, 209, 1729.
215. S. Pandija, D. Roy, S. V. Babu. *Microelec.Eng.*, **2009**, 86, 367.
216. A. R. Katritzky, S. Rachwal, G. J. Hitchings. *Tetrahedron.*, **1991**, 47, 2683.
217. A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisco. *Chem.Rev.*, **1998**, 98, 409.
218. A. Albert, R. Goldacreand J. L. Philips. *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2240.

219. A. R. Katritzky, D. Cheng, S. A. Henderson, J. Li. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6704.
220. A. R. Katritzky, X. Zhao, G. J. Hitchings. *Synthesis.*, **1991**, 703.
221. A. R. Katritzky, H.X. Chang, J. Wu. *Synthesis.*, **1994**, 907.
222. A. R. Katritzky, W.Q. Fan, C. Fu. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3209.
223. A. R. Katritzky, Y. Fang, A. Donkor, J. Xu. *Synthesis.*, **2000**, *14*, 2029.
224. A. R. Katritzky, X. L. Cui, B. Yang, P. J. Steel. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1979.
225. C. Churlaud, J. Pornet, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky. *Organometallics.*, **1999**, *18*, 4270.
226. J. Wang, J. Zhou, Y. Zhang. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 3395.
227. A. R. Katritzky, L. Zhang, J. Yao, O. V. Denisko, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8074.
228. T. Nakazawa, M. Kodama, S. Kinoshita, I. Murata. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 335.
229. R.O. Roblin, J.O. Lampen, J.P. English, Q.P. Cole, J.R. Vaughan. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 290.
230. J. L. Kelley, C.S. Koble, R.G. Davis, E.D. McLean, F.E. Soroko, B.R. Cooper. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4131.
231. S. Hernandez, H. Ford, V.E. Marquez. *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 2723.
232. M. G. Ferlin, I. Castagliuolo, G. Chiarello. *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, *39*, 631.
233. M. J. Figueira, O. Caamaño, F. Fernández, J.M. Blanco. *Tetrahedron.*, **2002**, *58*, 7233.
234. R. E. Damschroder, W.R. Peterson. *Org. Synth., Coll.*, **1995**, *Vol. III*, 106.
235. R. H. Wiley, K.F. Hussung. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 4395.
236. M. D. Coburn. *J. Heterocycl. Chem.*, **1973**, *10*, 743.
237. F. R. Benson, L.W. Hartzel, W.L. Savell. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 4917.
238. H. B. Gillespie, M. Engelman, S. Graff. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 1 651.
239. M. A. Shalaby, C.W. Grote, H. Rapoport. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9045.
240. J. C. Muir, G. Pattenden, T. Ye. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2861.
241. S. Kato, T. Morie. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 1171.
242. G. T Morgan, G. E. Scharff. *J. Chem. Soc.*, **1914**, *105*, 117.
243. G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi, V. Scartoni, S. Velo, P.L. Barili. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 1847.
244. R. J. Harder, R.A. Carboni, J.E. Castle. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2643.
245. L. H. Peterson, R.L. Tolman. *J. Heterocycl. Chem.*, **1977**, *14*, 527.
246. M. J. Plater, I. Greig, M.H. Helfrich, S.H. Ralston. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, **2001**, 255.
247. F. Risitano, G. Grassi, F. Foti, F. Caruso. *J. Chem. Res., Synop.*, **1983**, 52.
248. F. Risitano, G. Grassi, F. Foti, F. Caruso. *J. Chem. Res., Miniprint.*, **1983**, 352.

249. G. A. Reynolds. *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 3733.
250. W. Ried, M. Schön. *Chem. Ber.*, **1965**, 98, 3142.
251. G. Mitchell, C.W. Rees. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, **1987**, 403.
252. G. Barcia-Muñoz, J. Iglesias, M. Lora-Tamayo, R. Madroñero. *J. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 5, 69.
253. T. Zincke, P. Schwarz. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1900, 311, 329.
254. T. Curtius, M. Mayer. *J. Prakt. Chem.*, **1907**) 76, 369.
255. W. Borsche. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1921**, 54, 669.
256. J. F. Mattaar. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, **1922**, 41, 24.
257. O. L. Brady, J.N.E. Day. *J. Chem. Soc.*, **1923**, 2258.
258. J. L. Aubagnac, R. Jacquier, M.J. Ramos. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 3049.
259. A. Fruchier, J. Elguero, A.F. Hegarty, D.G. McCarthy. *Org. Magn. Reson.*, **1980**, 13, 339.
260. G. Pfister-Guillouzo, F. Gracian, J.A. Paez, C.G. Gomes, J. Elguero. J., *Spectrochim. Acta Part A.*, **1995**, 51, 1801.
261. F. T. Boyle, R.A.Y. Jones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.*, **1973**, 160.
262. A. J. Boulton, P.B. Ghosh, A.R. Katritzky. *J. Chem. Soc. C.*, **1966**, 1004.
263. F.W. Sullivan. *US 4 367 337*, **1983**; *Chem. Abstr.*, **1983**, 98, 107307.
264. L. Birkofer, A. Ritter. *Angew. Chem.*, **1965**, 77, 414; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, 4, 417.
265. F. Krollpfeiffer, H. Pötz, A. Rosenberg. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1938**, 71, 596.
266. R. A. Olofson, R.V. Kendall. *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 2246.
267. A. Kreuzberger, H. Goot. *J. Heterocycl. Chem.*, **1975**, 12, 665.
268. F.R. Benson, L.W. Hartzel, W.L. Savell. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 4917.
269. R. Katritzky, S. Rachwal, S. Rachwal. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.*, **1987**, 791.
270. G. B. Bachman, L. V. Heisey. *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 2496.
271. A.R. Katritzky, J. Wu. *Synthesis*, **1994**, 597.
272. T. Kitamura, N. Tashi, K. Tsuda, Y. Fujiwara. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3787.
273. T. Kitamura, N. Tashi, K. Tsuda, H.Y. Chen, Y. Fujiwara. *Heterocycles.*, **2000**, 52, 303.
274. P. F. Zhang, Z.C. Chen. *J. Chem. Res. Synop.*, **2002**, 388.
275. J. T. Gupton, F.A. Hicks, S.Q. Smith, A.D. Main, S.A. Petrich, D.R. Wilkinson, J.A. Sikorski, A.R. Katritzky. *Tetrahedron.*, **1993**, 49, 10205.
276. M. Märky, H. Schmid, H.J. Hansen. *Helv. Chim. Acta.*, **1979**, 62, 2129.

- 277.** J.L. Mokrosz, M.H. Paluchowska, E. Chojnacka-Wójcik, M. Filip, S. Charakchieva-Minol, A. Deren-Wesolek, M.J. Mokrosz. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 2754.
- 278.** A.R. Katritzky, W. Kuzmierkiewicz, J.V. Greenhill. *Red. Trav. Chim. Pays-Bas.*, **1991**, *110*, 369.
- 279.** T. Notoya, G.W. Poling. *Corrosion.*, **1976**, *32*, 216.
- 280.** Y. Ling, Y. Guan, K.N. Han. *Corrosion.*, **1995**, *51*, 367.
- 281.** Y.C. Wu, P. Zhang, H.W. Pickering. *J. Electrochem. Soc.*, **1993**, *140*, 2791.
- 282.** J.C. Marconaton, L.O. Bulhoes, M.L. Tempirini. *Electrochim.Acta.*, **1998**, *43*, 771.

Partie Expérimentale

1) Généralités

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur un Spectromètre Bruker Avance DPX250 (250 MHz pour le ^1H , 62.9 MHz pour le ^{13}C). Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutérié CDCl_3 .

Les spectres de masses : les échantillons sont analysés par le système d'analyse chromatographie en phase gazeuse (GC-2010) couplé avec un spectromètre de masse (GCMS-QP2010 plus) de type SHIMADZU, la température initiale du four est maintenue à 50°C pendant une(01) minute puis programmée à 220°C par une vitesse de 25°C , puis à 240°C par une vitesse de 5°C pour 3 minutes. Puis à 300°C par une vitesse de 15°C , cette dernière température est maintenue pendant 3minutes. La température d'injection est fixée à 250°C et le volume d'injection est de $1\mu\text{l}$ par le mode split avec une ration de 20, la température de la ligne de transfert est 280°C et la température de la source d'ionisation est de 200°C . le mode d'ionisation utilisé est l'impact électronique(EI) et Le mode de scan utilisé est le mode TIC (total ion chromatogramme) avec une gamme de balayage (m/z) de [50 à 450].

Les spectres infrarouges (IR) ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de bromure de potassium, avec un Spectromètre Shimadzu FTIR-8201 PC Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1} .

Les points de fusion (P_f) ont été déterminés à l'aide d'un banc chauffant Köfler ou dans un appareil pour point de fusion à capillaire «Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9100» et n'ont pas été corrigés.

Chromatographie :

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F254 (E. Merck Kieselgel 60 F254, épaisseur 0.2 mm) contenant un révélateur fluorescent dans l'ultraviolet (254 nm) et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

Les chromatographies sur couche mince préparative sont réalisées sur des plaques en verre (20 cm x 20 cm) recouvertes d'un gel de silice Kieselgel 60 PF 254 Merck que l'on active au préalable à l'étuve à 100°C . La révélation se fait par observation sous lampe UV.

Les solvants et réactifs utilisés :

Les solvants employés sont de qualité commerciale et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Tous les réactifs organiques et inorganiques sont commerciaux (Aldrich, Acros, Fluka,) et ont été utilisés sans purification supplémentaire.

Activation micro-ondes

Partie Expérimentale

Les activations micro-ondes ont été réalisées au moyen d'un four micro-onde commerciale Samsung CE107B de puissance maximale 900W.

Activation ultrason

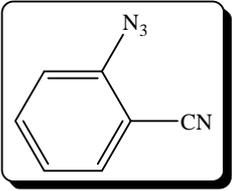
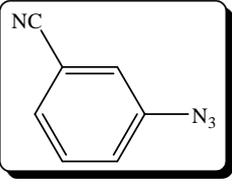
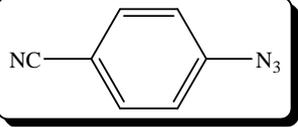
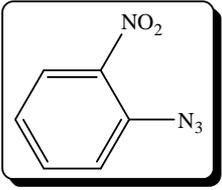
Les réactions sonochimiques ont été réalisées dans un bain à ultrason HP SELECTA de puissance 120W, fréquence 50-60Hz et $V = 230$ volt.

2) Procédures générales

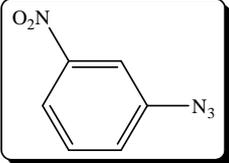
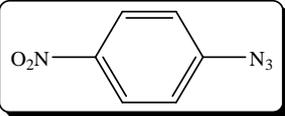
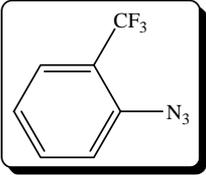
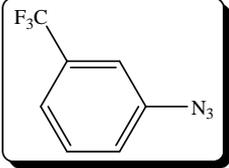
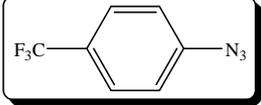
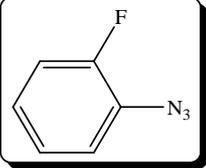
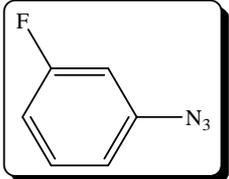
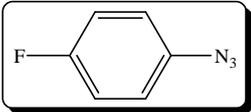
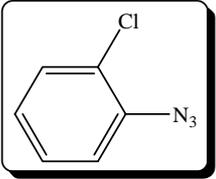
Protocole pour la synthèse des arylazides à partir d'arylamines

Un mélange d'aniline substitué (1 éq) dans le HCl 6M est chauffé à 45°C pendant 30 min. Transvaser le mélange dans un bain de glace et maintenir la température entre 0-5°C. Le sel de diazonium ainsi obtenu sera ajouté goutte à goutte à une deuxième solution constituée de $\text{CH}_3\text{COONa}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (60 g) et de sodium azide (1,1 éq) dissout dans l'eau distillée (150 mL), laisser le mélange sous agitation magnétique pendant 45 min. filtrer le solide obtenu, bien laver avec de l'eau distillée. Recristalliser dans l'éther diéthylique pour avoir des azides suffisamment purs pour une utilisation ultérieure.

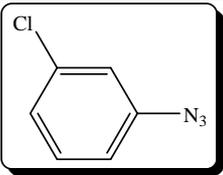
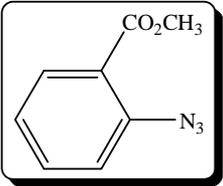
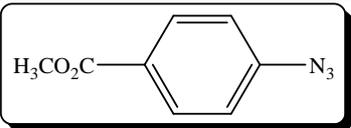
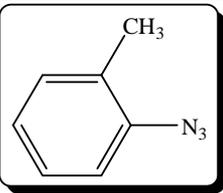
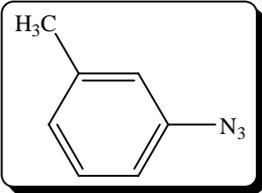
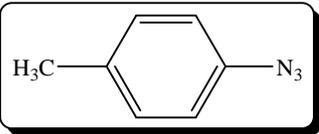
Tableau 6: Caractéristique physicochimiques des arylazides synthétisés

arylazide	Aspect Physique	P_f °C	vazide en cm^{-1}	Rdt %
	Solide jaune	52-53	2102.00	92
	Solide jaune	58	2122.00	89
	Cristaux orange	53-54	2138.88	96
	Aiguille jaune	55-56	2123.48	75

Partie Expérimentale

	solide jaune	46	2125.41	85
	solide orange	57	2127.34	92
	Solide blanc	34	2131.91	87
	Liquide marron	/	2109.98	80
	Liquide marron foncé	/	2108.00	75
	Liquide jaune	/	2121.55	67
	Liquide jaune	/	2113.84	60
	Liquide jaune	/	2110.00	72
	Liquide marron	/	2120.00	76

Partie Expérimentale

	Liquide marron	/	2125.00	65
	solide jaune	42	2125.41	80
	Liquide marron	/	2121.55	88
	Liquide bleu noir	/	2108.00	70
	Liquide noir	/	2110.00	65
	Liquide noir	/	2105.00	75

2.1) Protocole général de la condensation des arylazides avec le DEAD

Dans un bain de glace, mettre un mélange équimolaire d'arylazide et de DEAD dissout dans l'éthanol absolue (120 mL). Ajouter à ce mélange une solution d'éthanolate de sodium préalablement préparé (2 éq de sodium dissout dans 50 mL d'éthanol absolue). Laisser sous agitation jusqu'à ce que la ccm indique la fin de la réaction. Réduire le volume d'éthanol dans l'évaporateur rotatif, verser le résidu dans l'eau glacée (100 mL) et extraire avec Et₂O (3 x 50 mL). Sécher la phase organique par le MgSO₄ anhydre puis évaporer le solvant pour obtenir les produits désirés.

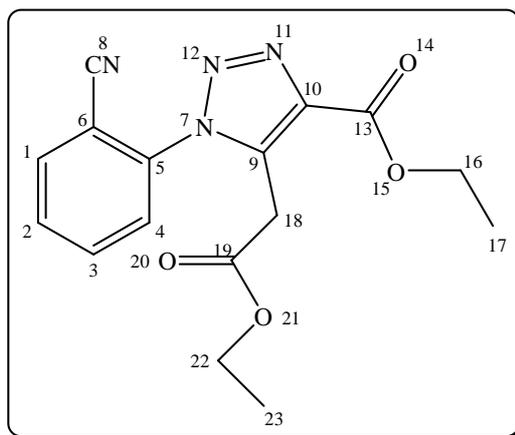
Ethyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-(2-cyanophenyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate

FB: C₁₆H₁₆N₄O₄

M: 328,12 g/mol

Rdt: 48 %

Aspect: solide marron



P_f = 206°C.

IR (pastille KBr, ν cm⁻¹), (19, 1700.00) ; (13, 1675.00) ; (8, 2215.14).

GC/MS : m/z (%) = 327 (M-1, 7), 188 (100).

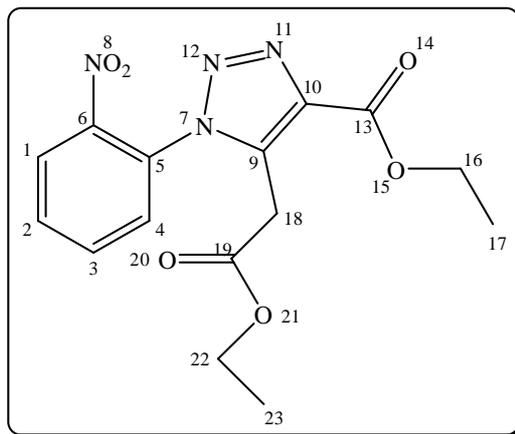
Ethyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-(2-nitrophenyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate

FB: C₁₅H₁₆N₄O₆

M: 348,11 g/mol

Rdt: 86 %

Aspect: solide blanc



P_f = 78-79°C.

IR (pastille KBr, ν cm⁻¹), (19, 1733.89) ; (13, 1668.31) ; (8, 1539.09 et 1346.22).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, TMS, ppm), δ = 3.54 (s, 18) ; 1.18 (t, 23), 1.44 (t, 17), 4.09 (q, 16), 4.44 (q, 16), 7.59-7.62 (dd, 3), 7.77-7.85 (m, 4-2), 8.19-8.22 (dd, 1).

GC/MS : m/z (%) = 348 (M⁺, 9), 99 (100).

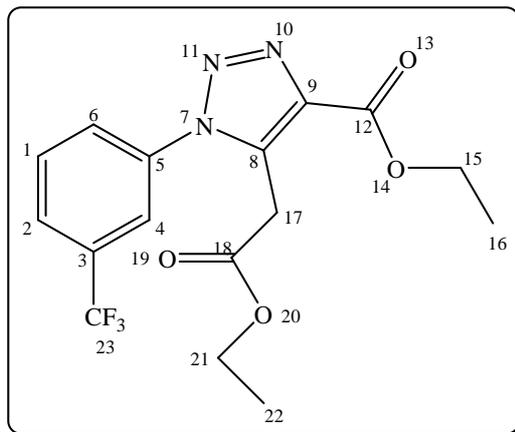
Ethyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-(3-trifluorométhyl-phenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate

FB: C₁₆H₁₆F₃N₃O₄

M: 371,31 g/mol

Rdt: 49 %

Aspect: semi solide marron



IR (pastille KBr, ν), $\nu = (18, 1701.20); (12, 1675.00); (23, 1344.34) \text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 1.21$ (t, 16, 22), 3.68 (s, 17), 4.25 (q, 21), 4.50 (q, 15), 7.30 (dd, 1), 7.65 (m, 6), 7.80 (dd, 2, 4) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 122.87$ (23); 127.45 (2); 129.10 (1), 136.03 (9, 6); 120.04 (4); 130.74 (3); 151.30 (8); 129.00 (5); 167.66 (12, 18); 61.57 (15); 14.23 (22, 16); 30.05 (17); 62.22 (21) ppm.

GC/MS: m/z (%) = 371(M⁺, 9), 242 (98), 145 (100).

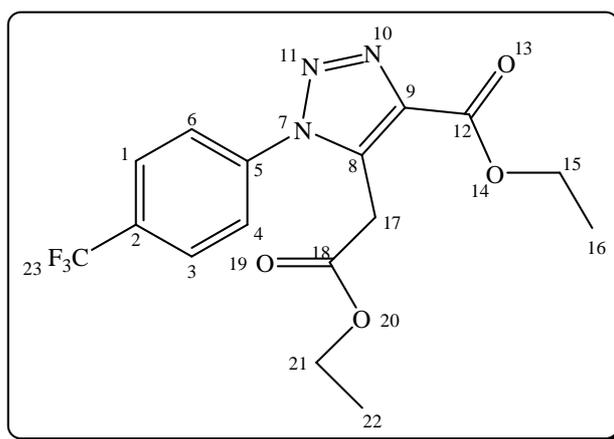
Ethyl 5-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-(4-trifluorométhyl-phenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate

FB: C₁₆H₁₆F₃N₃O₄

M: 371,31 g/mol

Rdt: 33 %

Aspect: semi solide marron



IR (pastille KBr, ν), $\nu = 1701.20$ (18); 1675.00 (12), 1355.54 (23) cm⁻¹.

GC/MS : m/z (%) = 371(M⁺, 9), 242 (98), 145 (100).

2.2) Synthèse des produits du chapitre II

2.2.1) Méthode classique

Dissoudre un mélange équimolaire de DMAD et d'arylazide dans le CH_2Cl_2 , laisser sous agitation magnétique à température ambiante jusqu'à ce la ccm indique que la réaction est terminée. Evaporer le solvant dans l'évaporateur rotatif. Les produits bruts sont purifiés par chromatographie sur plaque préparative (PLC) ou par recristallisation.

2.2.2) Mode opératoire four micro-onde

Les réactions sont effectuées dans un four à micro-ondes classique. Une solution équimolaire de DMAD et d'arylazide dans le CH_2Cl_2 a été mise dans un erlen mayer de 100 mL, inséré ce dernier dans le four micro-ondes et irradié à 300 W pour un temps donné. La réaction été suivie par ccm. Les produits bruts sont purifiés par chromatographie sur plaque préparative ou par recristallisation.

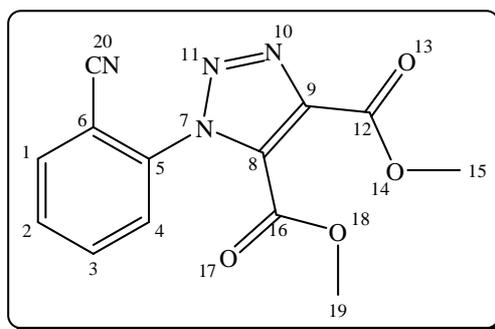
Diméthyl 1-(2-cyanophényl)-1-H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$

M: 286,24 g/mol

Rdt: a: 75 %, b: 90 %

Aspect: cristaux blanc



$P_f = 108^\circ\text{C}$ (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 2235$ (20), 1735 (12, 16) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 3.80$ (s, 15), 4.02 (s, 19), 7.50 - 8.00 (m, 1, 2, 3, 4) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 156.80$ (12); 157.40 (16); 52.50 (15); 54.10 (19); 139.80 (8); 112.00 (6); 129.00 (2, 4); 132.00 (1, 3, 5, 9); 110.00 (20) ppm.

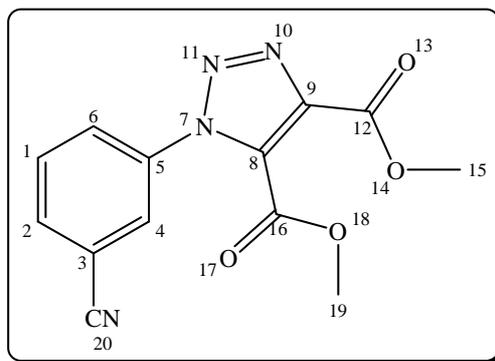
Diméthyl 1-(3-cyanophényl)-1-H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$

M: 286,24 g/mol

Rdt: a: 67 %, b: 94 %

Aspect: solide marron



$P_f = 98^\circ\text{C}$ (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 2216.1$ (20); 1732 (16, 12) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 4.00$ (s, 19, 15); 7.74 (m, 1); 8.87 (m, 6, 4, 2) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 159.83$ (12); 157.40 (16); 139.49 (8); 136.17 (6); 134.00 (9); 130.72 (2, 4); 128.82 (1); 128.01 (5); 116.89 (20, 3); 52.93 (15, 19) ppm.

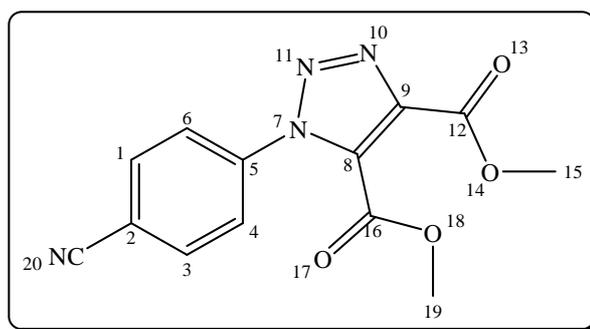
Diméthyl 1-(4-cyanophényl)-1-H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$

M: 286,24 g/mol

Rdt: a: 84 %, b: 96 %

Aspect: poudre beige



$P_f = 63^\circ\text{C}$ (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 2233.3$ (20); 1724.2 (12, 16) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 4.00$ (s, 15, 19); 7.73 (m, 4, 6); 7.87 (m, 1, 3) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 159.79$ (12, 16), 139.47 (8), 133.62 (9), 133.16 (5), 132.06 (1, 3, 6, 4), 115.04 (2, 20), 52.91 (15, 19) ppm.

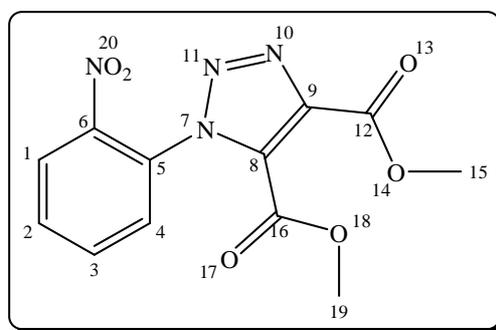
Diméthyl 1-(2-nitrophényl)-1-H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_6$

M: 306,23 g/mol

Rdt: a: 57 %, b: 86 %

Aspect: solide jaune



$P_f = 92^\circ\text{C}$ (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 1733.89$ (12, 16); 1539.09 et 1386.72 (20) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 3.90$ (s, 15), 4.05 (s, 19), 7.75-7.90 (m, 1, 2, 3, 4) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 159.99$ (6); 157.90 (8); 52.99 (15, 19); 129.87 (4); 184.37 (12, 16); 125.83 (5), 129.34 (2); 134.38 (3, 9); 124.33(1) ppm.

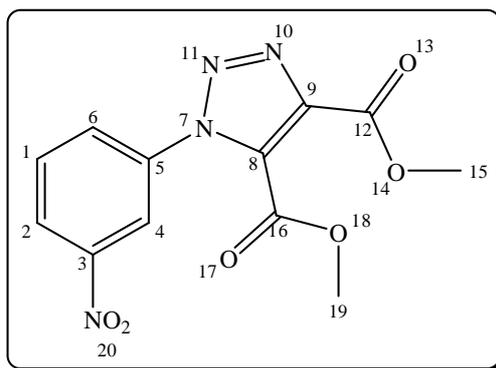
Diméthyl 1-(3-nitrophenyl)-1-H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: C₁₂H₁₀N₄O₆

M: 306,23 g/mol

Rdt: a: 74 %, b: 96 %

Aspect: aiguille jaune



P_f = 132°C (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν): ν = 1550.7 (20) , 1732 (12, 16) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, TMS, δ), δ = 4.00 (s, 5, 19); 7.82 (m, 1); 7.97 (m, 6); 8.46 (m, 2, 4) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz, TMS, δ), δ = 159.80 (12, 16); 148.61(3); 139.92 (8); 136.00 (6) ; 130.49 (1, 5, 9); 127.00 (4); 125.18 (2); 52.94 (15, 19) ppm.

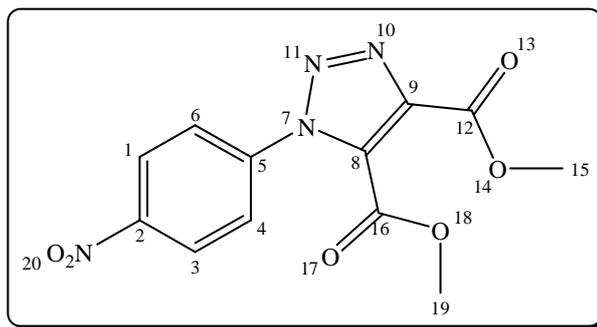
Diméthyl 1-(4-nitrophenyl)-1-H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: C₁₂H₁₀N₄O₆

M: 306,23 g/mol

Rdt: a: 81 %, b: 100 %

Aspect: solide marron



P_f = 95°C (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), ν (NO₂) = 1512, ν (C=O) 1700 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, TMS, δ), δ = 4.00 (s, 15, 19); 7.82 (m, 4, 6), 8.42 (m, 1, 3) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz, TMS, δ), δ = 159.94 (12, 16); 147.40 (2); 139.98 (8); 135.00 (6); 131.13 (9); 130.08 (1); 130.00 (5); 125.50 (4); 52.93 (15, 19) ppm.

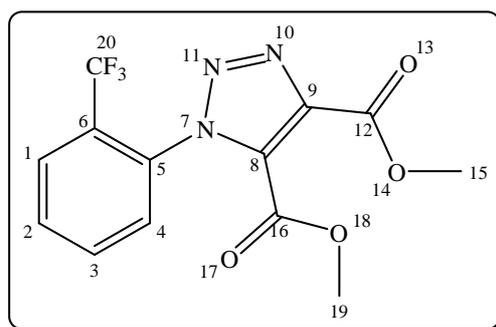
Diméthyl 1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-1-H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: C₁₃H₁₀F₃N₃O₄

M: 329,23 g/mol

Rdt: a: 68 %, b: 88 %

Aspect: solide jaune



$P_f = 57^\circ\text{C}$ (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 1742$ (12, 16) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 3.80$ (s, 19); 4.05 (s, 15); 7.80-8.00 (m, 1, 2, 3, 4) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS δ), $\delta = 160.07$ (16); 157.80 (12); 52.88 (15, 19), 120.14 (20); 139.14 (8); 124.49 (1); 127.43 (5); 129.52 (2); 132.94 (9); 131.54 (3, 6) ppm.

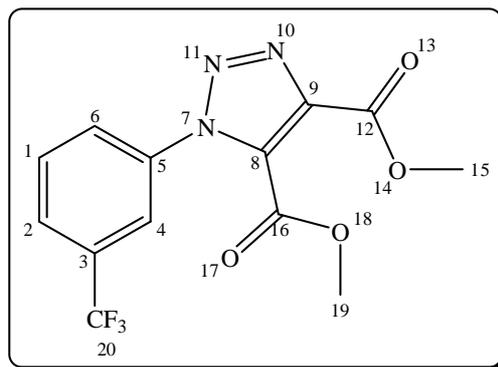
Diméthyl 1-(3-trifluorométhyl-phenyl)-1-H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$

M: 329,23 g/mol

Rdt: a: 34 %, b: 50 %

Aspect: poudre jaune



$P_f = 57^\circ\text{C}$ (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 1130$ (20); 1732 (12, 16) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 3.99$ (s, 15, 19); 7.72 (m, 1, 6); 7.87 (m, 2, 4) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 156.80$ (12); 157.40 (16); 52.50 (15, 19); 139.80 (8); 124.89 (2); 132.00 (6, 9); 129.00 (1, 5); 120.00 (20) ppm.

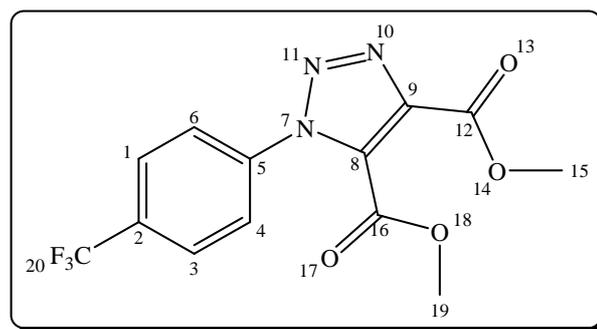
Diméthyl 1-(4-trifluorométhyl-phenyl)-1-H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$

M: 329,23 g/mol

Rdt: a: 45 %, b: 81 %

Aspect: poudre jaune



$P_f = 100^\circ\text{C}$ (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 1157.2$ (20); 1724.2 (12, 16) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 4.00$ (s, 15, 19), 7.27 (m, 6, 4), 7.56 (m, 1, 3) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 161.49$ (12, 16), 139.20 (8), 132.40 (9), 131.20 (5), 131.00 (2), 130.50 (4, 6), 126.60 (1, 3), 124.76 (20), 52.75 (15, 19) ppm.

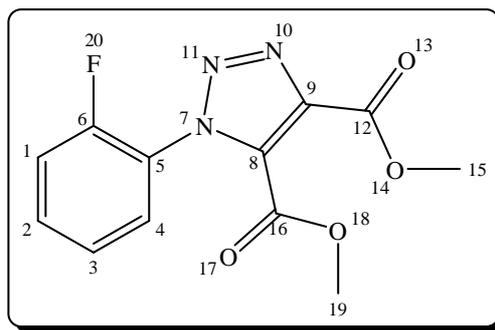
Diméthyl 1-(2-fluorophenyl)-1-H-1,2,3-tiazolo-4,5-dicarboxylate

FB: C₁₂H₁₀FN₃O₄

M: 279,22 g/mol

Rdt: a: 89 %, b: 98 %

Aspect: poudre jaune



P_f = 60°C (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν cm⁻¹), ν = 1743 (12, 16).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, TMS, δ), δ = 3.89 (s, 15); 4.00 (s, 19); 7.25-7.70 (m, 1, 2, 3, 4) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz, TMS, δ), δ = 52.82 (15, 19); 139.19 (8); 160.04 (12, 16); 158.22 (6); 118.00 (1, 5); 132.50 (2, 9, 4); 127.5 (3) ppm.

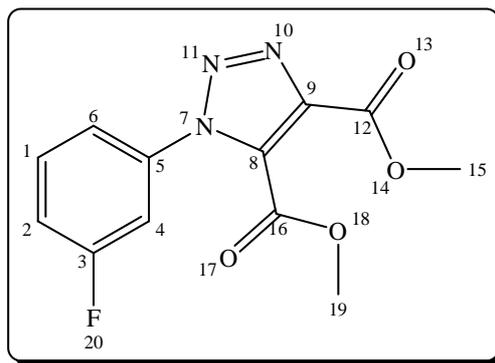
Diméthyl 1-(3-fluorophenyl)-1-H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: C₁₂H₁₀FN₃O₄

M: 279,22 g/mol

Rdt: a: 74 %, b: 82 %

Aspect: aiguille jaune



P_f = 90°C (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν): ν = 1292.2 (20); 1732 (12, 16) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz, TMS, δ), δ = 4.00 (s, 15, 19), 7.57 (m, 1), 7.32 (m, 2, 4, 6) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz, TMS, δ), δ = 164.69 (12, 16), 164.64 (3), 139.32 (8), 131.15 (1, 9), 131.01 (5); 118.03 (4), 117.39 (2), 52.82 (15, 19) ppm.

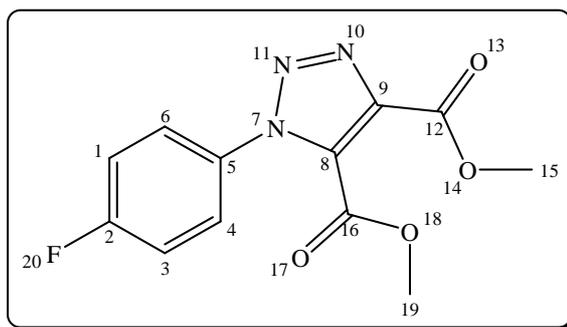
Diméthyl 1-(4-fluorophenyl)-1-H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: C₁₂H₁₀FN₃O₄

M: 279,22 g/mol

Rdt: a: 76 %, b: 88 %

Aspect: poudre jaune



$P_f = 168^\circ\text{C}$ (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 1296$ (20); 1724 (12, 16) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 4.00$ (s, 15, 19); 7.28 (m, 1, 3); 7.57 (m, 4, 6) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 161.50$ (12, 16); 160.08 (2); 52.50 (15); 139.23 (8); 132.30 (8); 130.00 (4, 6); 126.61 (5); 116.73 (1, 3); 52.75 (19) ppm.

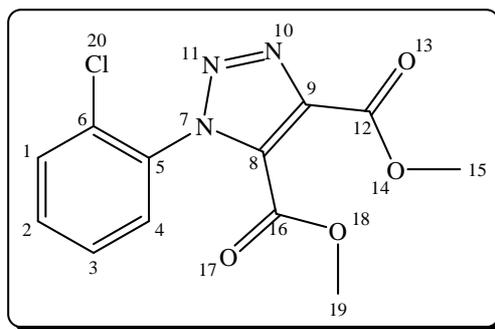
Diméthyl 1-(2-chlorophenyl)-1-H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4$

M: 295,68 g/mol

Rdt: a: 62 %, b: 80 %

Aspect: solide gris



$P_f = 53^\circ\text{C}$ (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 1068.49$ (20) ; 1746 (16) ; 1735 (12) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 3.90$ (s, 15); 3.98 (s, 19); 7.50 (m, 1, 2, 3, 4) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 132.51$ (5); 144.47 (6); 128.57 (1); 130.80 (2); 127.81 (3); 132.16 (4); 143.25 (8); 133.51 (9); 160.11 (12, 16); 52.69 (15, 19) ppm.

GC/MS : m/z (%) = 295 (M^+ , 11), 111(100).

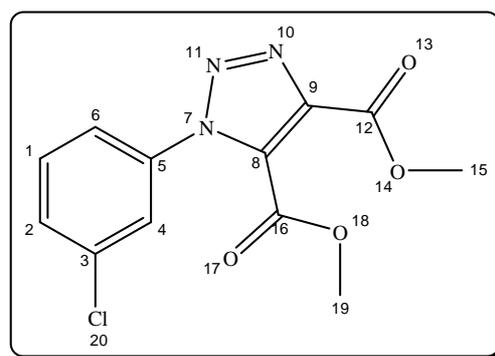
Diméthyl 1-(3-chlorophenyl)-1-H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4$

M: 295,68 g/mol

Rdt: a: 53 %, b: 67 %

Aspect: solide jaune



$P_f = 120^\circ\text{C}$ (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 1085.85$ (20); 1735 (12, 16) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, ppm), $\delta = 3.90$ (s, 19); 3.98 (s, 15); 7.21 - 7.37 (m, 6); 7.38 - 7.50 (m, 1, 2); 7.52 - 7.63 (m, 4) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, ppm), $\delta = 130.68$ (1, 5); 122.38 (4); 135.25 (3); 124.58 (2, 4, 6); 138.83 (8); 132.22 (9); 168.21 (12, 16); 52.70 (15, 19) ppm.

GC/MS : m/z (%) = 230 (100), 77 (36).

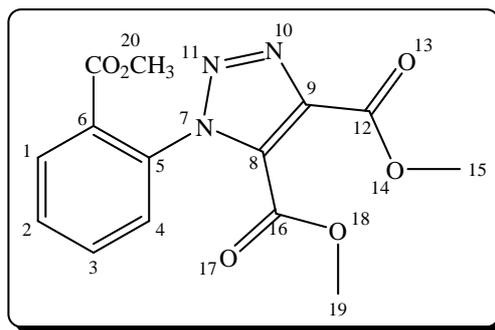
Dimethyl 1-[2-(methoxycarbonyl) phenyl]-1H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: C₁₄H₁₃N₃O₆

M: 319,27 g/mol

Rdt: a: 87 %, b: 100 %

Aspect: solide marron



P_f = 93°C (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), ν = 1720.39 (20); 1733 (12, 16) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, TMS, δ), δ = 2.33 (s, 21); 3.75(s, 19); 3.98(s, 20); 7.32-7.46 (m, 3); 7.57-7.71(m, 2, 4); 7.78-7.96 (m, 1) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz, TMS, δ), δ = 131.24 (5); 133.17 (6); 129.57 (1, 4); 128.38 (2); 134.84 (3); 129.57; 138.88 (8); 132.84 (9); 160.18 (12, 16, 2); 53.38 (15, 19); 52.65 (21) ppm.

GC/MS : m/z (%) = 319 (M⁺, 100), 144 (80).

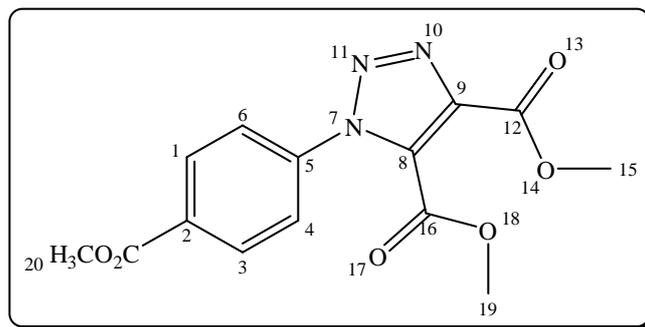
Dimethyl 1-[4-(methoxycarbonyl) phenyl]-1H-1,2,3-tiazole-4,5-dicarboxylate

FB: C₁₄H₁₃N₃O₆

M: 319,27 g/mol

Rdt: a: 72 %, b: 85 %

Aspect: solide marron



P_f = 84°C (purifié sur PLC).

IR (pastille KBr, ν), ν = 1760 (12, 16); 1733 (20) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, TMS, δ), δ = 3.80 (s, 19); 3.98 (s, 15); 2.28 (s, 21); 7.51-7.54 (m, 6, 4); 8.10-8.15 (m, 1, 3) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz, TMS, δ), δ = 132.15 (5, 9); 130.86 (1, 3, 6); 131.17 (2); 144.50 (8); 165.96 (12, 16); 53.44 (21); 165.34 (2); 52.54 (15, 19) ppm.

GC/MS : m/z (%) = 319 (M⁺, 35), 260 (80).

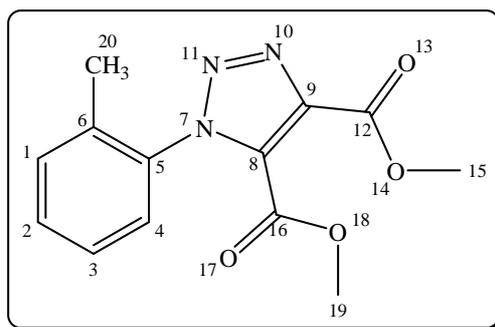
Dimethyl 1-(2-methylphenyl)-1,2,3-tiazolo-4,5-dicarboxylate

FB: C₁₃H₁₃N₃O₄

M: 275,26 g/mol

Rdt: a: 10 %, b: 78 %

Aspect: cristaux transparent



P_f = 49°C (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), ν = 1471 (12, 16) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, TMS, δ), δ = 2.05 (s, 20), 3.80 (s, 19), 4.00 (s, 15), 7.20-7.55(m, 1, 2, 3, 4) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz, TMS, δ), δ = 160.21(16); 158.58 (12); 52.14 (19); 52.74 (15); 17.18 (20); 134.48 (9); 138.41 (8); 135.21(6); 131.23 (4); 131.09 (1) ppm.

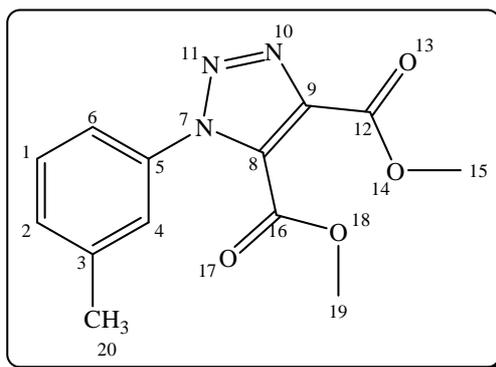
Dimethyl 1-(3-methylphenyl)-1,2,3-tiazolo-4,5-dicarboxylate

FB: C₁₃H₁₃N₃O₄

M: 275,26 g/mol

Rdt: a: 40 %, b: 48 %

Aspect: poudre beige



P_f = 68°C (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), ν = 1724.20 (12, 16) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, TMS, δ), δ = 2.50 (s, 20); 4.00 (s, 15, 19); 7.33(m, 4); 7.43(m, 1, 2, 6) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz, TMS, δ), δ = 159.52 (12, 16); 140.08 (8); 135.37 (3); 131.32 (9); 129.36 (1, 2, 5); 124.86 (6); 121.10 (4); 52.73(15, 19); 21.30 (20) ppm.

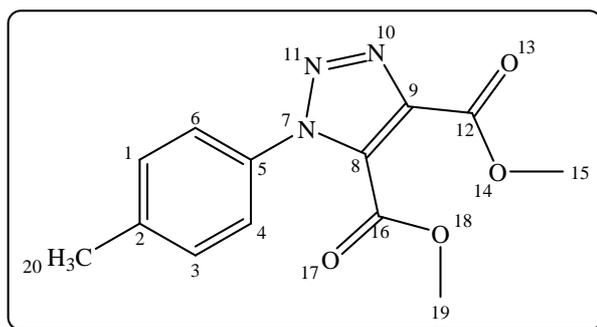
Dimethyl 1-(4-methylphenyl)-1,2,3-tiazolo-4,5-dicarboxylate

FB: C₁₃H₁₃N₃O₄

M: 275,26 g/mol

Rdt: a: 56 %, b: 67 %

Aspect: poudre jaune



P_f = 102°C (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), ν = 1724.20 (12, 16) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), δ = 2.50 (s, 20); 4.00(s, 15, 19); 7.27-7.55 (m, 1, 3, 4, 6) ppm.

RMN ¹³C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS δ), δ = 159.93 (12, 16); 140.93 (2, 8); 132.64 (9); 130.16 (1, 3, 4, 6), 124.05 (5); 52.68 (15, 19); 21.26 (20) ppm.

2.3) Synthèse des produits du chapitre III

2.3.1) méthode générale de la chimie à partir des amines secondaire

Un mélange de N,N-dimétylaniline (2 éq), amine secondaire (1,2 éq) et de bromure de propargyle (1,2 éq) dans l'eau (15 mL) est mis sous agitation dans un bain ultrason à température ambiante. Après 30 min ajouter l'arylazide (1 éq) et l'iodure de cuivre (10% mol). Après consommation des réactifs indiqué par ccm. Diluer le mélange réactionnel avec l'eau froide (25 mL). Filtrer le solide obtenu, laver à l'eau froide puis avec le HCl 0.25 M.

Extraire par l'éther de pétrole, évaporer le solvant dans l'évaporateur rotatif, pour obtenir un produit pur.

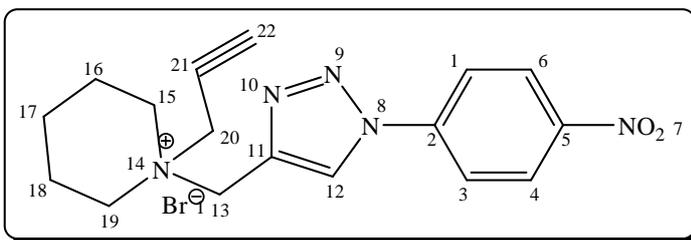
1-[1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]piperidine

FB: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{O}_2$

M: 406,28 g/mol

Rdt: 76 %

Aspect: poudre marron



P_f = 92°C.

IR (pastille KBr, ν): = 1344.44 et 1529.38 (7) cm^{-1} .

GC/MS : m/z (%) = 348 (M+5, 15), 99 (100).

2.3.2) méthode générale de la chimie click à partir des bromures d'alkyle

Un mélange de bromure d'alkyle (1,1.éq), phenylacétylène (1 éq), sodium azide (1,1 éq) et de CuI (10% mol) dans l'eau distillée (15 mL), est mis sous agitation dans un bain ultrason à température ambiante. Le suivie de la réaction par ccm permet d'indiquer la fin de la réaction. Diluer le mélange réactionnel dans l'eau distillé (20 mL) et filtrer. Laver le solide avec l'eau froide, puis par HCl 0,25 N et extraire par CH_3COOEt (3 x 50 mL) sécher la phase organique par le MgSO_4 anhydre. Evaporer le solvant dans l'évaporateur rotatif pour obtenir des composés purs.

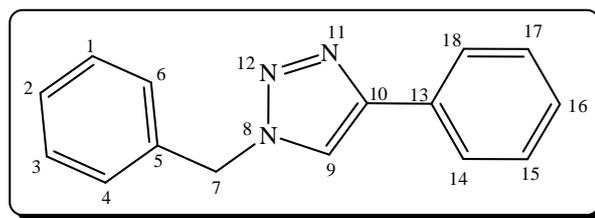
1-benzyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole

FB: C₁₅H₁₃N₃

M: 235,28 g/mol

Rdt: 85 %

Aspect: cristaux transparent



P_f = 124°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, TMS, δ), δ = 5.46 (s, 7); 7.25 – 7.39 (m, 1, 2, 3, 4, 6, 15, 16, 17); 7.67 (s, 9); 7.77 (d, 14, 18) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz, TMS, δ), δ = 53.8(7); 125.4 (2); 127.7(14, 18); 127.9; 128.6 (1, 3); 128.8 (4, 6, 15, 17); 130.4 (9, 13); 134.6 (5); 147.9 (10) ppm.

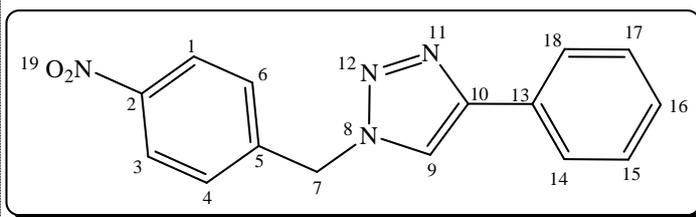
1-(4-nitrobenzyl)-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole

FB: C₁₅H₁₂N₄O₂

M: 280,28 g/mol

Rdt: 95 %

Aspect: aiguille jaune



P_f = 82°C

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, TMS, δ), δ = 4.60 (s, 7); 7.23 (16); 7.50-7.65 (m, 4, 6, 14, 15 17, 18), 8.10 – 8.30; (m, 1, 3), 7.85 (s, 9) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 62.9 MHz, TMS, δ), δ = 53.13 (7); 124.27 (1, 3); 125.69 (14, 18); 128.45 (16); 128.90 (15, 17); 129.95 (4, 6, 9, 13); 144.83 (5); 145.31(2); 147.55 (10) ppm.

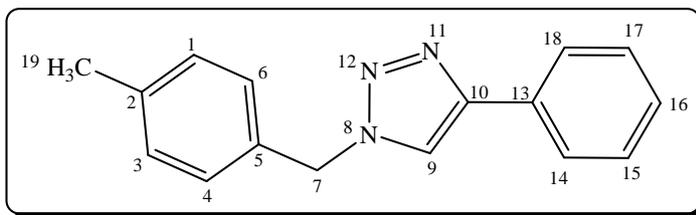
1-(4-méthylbenzyl)-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole

FB: C₁₆H₁₅N₃

M: 224,31 g/mol

Rdt: 88 %

Aspect: liquide marron



RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, TMS, δ), δ = 2.35 (s, 19); 4.60 (s, 7); 7.23 (m, 1, 3, 4, 6, 16), 7.37 (m, 14, 15, 17, 18); 7.52 (s, 9) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 21.26(19)$; 55.39 (17); 127.91 (14, 18); 128.11 (16); 128.68 (1, 3, 4, 6); 129.77 (15, 17); 130.06 (9); 132.00 (5, 13); 138.36 (2); 142.85 (10) ppm.

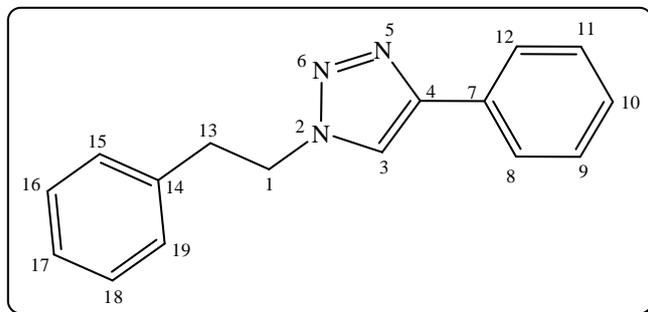
4-phenyl-1-(2-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazole

FB: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3$

M: 2249,31 g/mol

Rdt: 88%

Aspect: liquide jaune



RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 3.28$ (t, 13) ; 3.68 (t, 1) ; 7.25 – 7.40 (m, 15, 16, 17, 18, 19) ; 7.40 – 7.56 (m, 8, 9, 10, 11, 12) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 39.50$ (1) ; 33.13 (13) ; 127.03 (8, 12, 17) ; 127.35 (15, 19) ; 128.45 (16, 18) ; 128.75 (9, 11) ; 132.24 (7) ; 138.99 (4, 14) ppm.

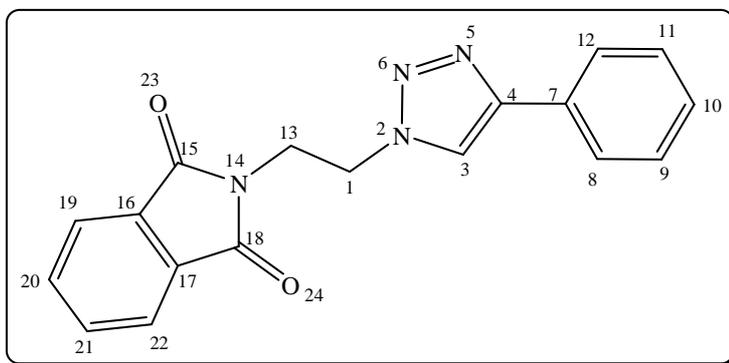
4-phenyl -1-éthyl-(2-N-phthalimide)-1H-1,2,3-triazole

FB: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$

M: 318,33 g/mol

Rdt: 88 %

Aspect: solide blanc



$P_f = 94^\circ\text{C}$ (recristallisé dans l'éthanol).

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 1711$ et 1775 (23, 24) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 3.60$ (t, 1) ; 4.10 (t, 13) ; 7.23 (10) ; 7.65-7.80 (m, 9, 8, 11, 12) ; 7.80-7.95 (m, 19, 20, 21, 22) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 38.07$ (13) ; 49.23 (1); 128.74 (8, 9, 10, 11, 12, 19) ; 131.73 (3, 16, 17, 20, 21) ; 134.22 (7) ; 167.77 (15, 18) ppm,

2.4) Synthèse des produits du chapitre IV

2.4.1) Mode opératoire pour la synthèse du benzotriazole (BTA)

Partie Expérimentale

Une solution de 2-phenylendiamine (1éq) dissoute dans un mélange acide acétique glacial/ eau distillée (12 mL/ 25 mL respectivement) est mise sous agitation magnétique à température ambiante pendant 30 min, transvaser ce mélange dans un bain de glace, puis y ajouter une solution froide de NaNO_2 (1 éq) dissout dans l'eau distillé (10 mL).laisser agir pendant 45 min, puis neutraliser avec le NH_4OH 2N, laisser sous agitation pendant 10 min, puis filtrer le solide. Le produit ainsi obtenu est suffisamment pur pour être utilisé pour la seconde étape.

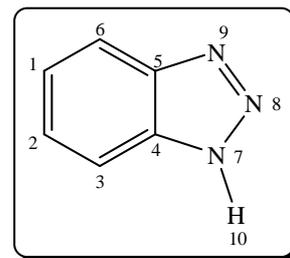
Benzotriazole (BTA)

FB: $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3$

M: 119,12 g/mol

Rdt: 90 %

Aspect: solide rouge



$P_f = 95\text{ }^\circ\text{C}$.

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 3070.46$ (3); 2295.25 (10); 1618.17 (Ph); 1209.28 (7-8-9) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 7.98$ (dd, 3, 6); 7.45 (dd, 1, 2) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 115.05$ (6, 3); 126.16 (1, 2); 138.95 (4, 5) ppm.

2.4.2) méthode générale pour la N-Alkylation du BTA

A un mélange équimolaire du BTA et de bromure d'alkyle dissout dans le DMF (20 mL), est ajouté le carbonate de potassium (3éq). Laisser sous agitation à température ambiante dans un bain à ultrason jusqu'à ce que la réaction soit terminée. Verser le mélange réactionnel dans 10 volumes d'eau distillée, extraire par CH_3COOEt (3 x 50 mL), sécher la phase organique par le MgSO_4 anhydre. Evaporer le solvant dans l'évaporateur rotatif pour obtenir des composés purs.

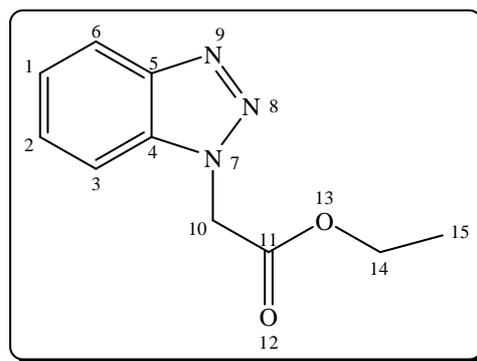
Ethyl 1H-benzotriazol-1-ylacétate

FB: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$

M: 205,21 g/mol

Rdt: 70 %

Aspect: solide marron



$P_f = 76^\circ\text{C}$.

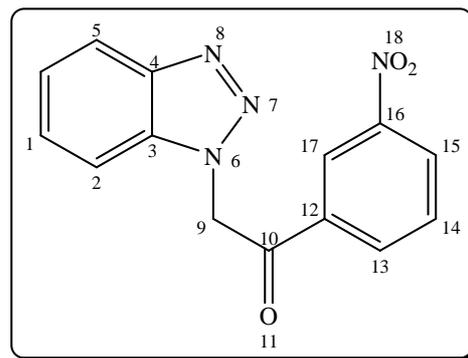
IR (pastille KBr, ν), $\nu = 3070.46$ (3); 1618.17 (Ph); 1029.28 (7-8-9) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz, TMS, δ), $\delta = 7.90$ (dd, 3, 6); 7.50 (dd, 1, 2); 4.80 (s, 10); 4.30 (q, 14); 0.90 (t, 15) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 168.03$ (11); 14.09 (15); 61.71 (14); 42.62 (10); 118.50 (3, 6); 126.86 (1, 2); 132.46 (4); 146.33 (5) ppm.

2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1-(3-nitrophenyl)ethanone

<p>FB: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$</p> <p>M: 282,25 g/mol</p> <p>Rdt: 75 %</p> <p>Aspect: semi solide rouge</p>



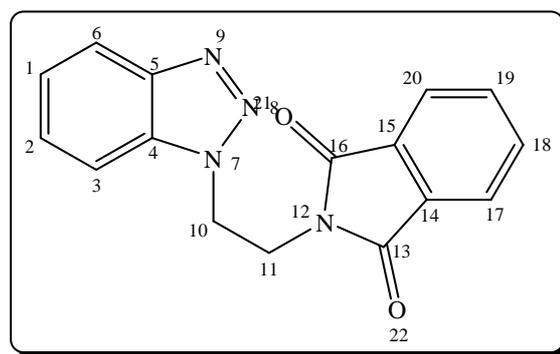
IR (pastille KBr, ν), $\nu = 3089.13$ (3), 1679.99 (10); 1613.33 (Ph) ; 1213.30 (7-8-9), 1526.11 et 1350.33 (18) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 8.90$ (dd, 17) ; 8.30 (dd, 13, 15) ; 7.82 (dd, 1) ; 8.70 (dd, 17) ; 8.25 (dd, 2, 5) ; 5.30 (s, 9) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 189.10$ (10); 54.11 (9); 133.80 (3) ; 119.88 (2, 5); 127.49 (1); 148.51 (16, 4); 138.84 (12); 123.22 (17); 125.93(15); 128.65(14); 135.12 (12) ppm.

2-[2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)ethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

<p>FB: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$</p> <p>M: 292,29 g/mol</p> <p>Rdt: 89 %</p> <p>Aspect: poudre beige</p>
--



$P_f = 177^\circ\text{C}$.

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 3065.11$ (3); 1777.74 et 1716.04 (13, 16) ; 1606.82 (Ph) ; 1222.03 (7-8-9) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 8.10$ (d, 17, 20); 7.70 (d, 18, 19); 7.42 (dd, 1, 2) ; 7.80 (dd, 3, 6); 4.25 (t, 10); 4.40 (t, 11) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 168.37$ (16); 168.31(13); 132.30 (14, 15) ; 132.50 (18, 19) ; 38.11 (11); 54.70(10); 133.68 (4) ; 118.68 (3, 6); 127.22 (1, 2); 128.34 (17, 20); 145.31(5) ppm.

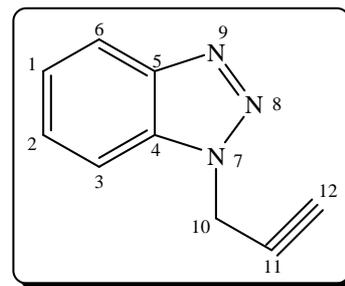
1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzotriazole

FB: $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3$

M: 145.06 g/mol

Rdt: 95 %

Aspect: semi solide arron noir



IR (pastille KBr, ν), $\nu = 3066.66$ (3); 3307.14 (12); 1611.11 (Ph); 1211.11(7-8-9) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 7.45$ (dd, 1, 2); 7.55 (dd, 3, 6); 2.51 (s, 12); 5.50 (s, 5) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 146.33$ (5); 118.29 (3, 6); 127.88 (1, 2); 132.75 (4), 38.18 (10); 75.34 (11), 75.27 (12) ppm.

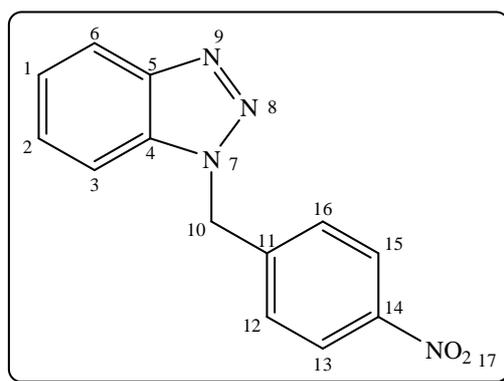
1-(4-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-benzotriazole

FB: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$

M: 254,24 g/mol

Rdt: 90 %

Aspect: poudre jaune



P_f = 103°C.

IR (pastille KBr, ν), $\nu = 3070.46$ (3), 1618.17 (Ph); 1209.28 (7-8-9); 1515.94 et 1360.00 (17) cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, TMS, δ), $\delta = 7.85$ (dd, 3, 6) ; 7.45 (dd, 1, 2, 12, 16) ; 8.21 (dd, 13, 15) ; 5.45 (s, 10) ppm.

Partie Expérimentale

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz, TMS, δ), $\delta = 145.61(5)$; 122.88 (13, 15); 130.41 (12, 16); $58.62(10)$; 132.09 (4); 119.73 (3, 6); 127.46 (1, 2); 144.15 (14); 141.24 (11) ppm.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Devant le grand nombre de dérivés 1,2,3-triazoles approuvés à ce jour, la recherche de nouveaux composés reste toujours un axe majeur pour les chercheurs. La stratégie envisagée pour atteindre cet objectif est basée sur l'application de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen comme outil de choix pour la synthèse de diverses 1,2,3-triazoles substitués.

Dans la première partie l'application de la réaction de condensation de différents arylazides avec le DEAD, nous a permis de préparer quelques nous dérivés 1,2,3-triazoles avec des rendements moyens.

Dans la deuxième partie la cycloaddition 1,3-dipolaire, de plusieurs arylazides avec le DMAD, dont le but de préparer des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués est marquée par des rendements élevés dans les deux conditions appliquées. Cependant la synthèse assistée par micro-onde a donné les meilleurs rendements associé à des temps de réaction très réduit, des jours à quelques minutes en la comparant à la méthode conventionnelle.

Dans la troisième partie nous avons pris avantage de la Chimie click, réaction qui a pris tant d'ampleur au cours de ces dernières années qu'il paraît impossible de dresser aujourd'hui la liste exhaustive des publications parues sur ce sujet. La synthèse des dérivés 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués, par le biais d'une réaction multicomposant en un seul récipient, constitue une excellente voie pour la préparation des 1,2,3 triazoles. Elle présente l'avantage d'être simple, facile à mettre en œuvre, économique et respectueuse vis-à-vis de l'environnement, et cela en utilisant les bromures d'alkyles comme produits de départ, tandis que l'utilisation des amines secondaires comme produits de départ n'a pas abouti aux triazoles désirés.

Dans la quatrième partie le Protocol appliqué dans la réaction de condensation des bromures d'alkyles avec le BTA, assisté par ultrason constitue une voie intéressante pour accéder aux dérivés N-alkyl benzotriazoles, car les rendements obtenu sont élevés. Le tracé des courbes de polarisation de l'alliage **C68700** dans l'électrolyte NaCl 3%, en utilisant le BTA et ses dérivés comme des inhibiteurs organique de corrosion a montré que ces derniers inhibe la corrosion de l'alliage **C68700**, et le meilleur inhibiteur est le 1-(4-nitrobenzyl)-1*H*-1,2,3-benzotriazole.