

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université 8Mai 1945 – Guelma
Faculté de science de la matière
Département de science de la matière

~~M/540.198~~

M/540.098



**Mémoire de fin d'étude
Pour l'obtention du diplôme de Master 2**

Spécialité : chimie physique et analytique

M/S

Intitulé :
Réactions de cycloaddition et de condensation du 1-azidoanthraquinone

Présenté par :

BOUDECHICHE Khadija

Sous la direction de :

Pr. TEGUICHE Mabrouk

Juin 2015



ملخص

العمل المذكور في هذه الأطروحة يصف عملية توليف مشتقين جديدين لمركبات 1,2,3-تريزول. المركبات التي تحتوي علي نواة 1,2,3-تريازول تستعمل كثيرا لفوائدها البيولوجية في ميادين عدة و/أو كوسائط في عملية توليف المركبات الحلقية الغير متجانسة الأزوتية.

تفاعل الاضافة الحلقية-1,3 ل 1-أزيدوأنثراكينون مع مثيل البروبيولات أعطى الناتج التريازولي بمرود ضعيف.

تفاعل التكاثف في وسط قاعدي، EtONa/EtOH ، في درجة حرارة الغرفة 1-أزيدوأنثراكينون مع الديبنزيل سيتون أعطى مركب صلب.

الصيع المفصلة للنواتجين لم يتم التأكد منهما لنقص الامكانيات: جهاز طيف الأشعة تحت الحمراء، جهاز الرنين النووي المغناطيسي، ... الخ.

كلمات البحث: 1,2,3-تريزول ، 1-أزيدوأنثراكينون ، DEAD ، التكاثف ، الديبنزيل سيتون

Résumé

Le travail de ce mémoire décrit la synthèse de deux nouveaux dérivés 1,2,3-triazoles. Les composés, possédant le noyau 1,2,3-triazole, sont très utilisés pour leurs intérêts biologiques dans plusieurs domaines, et/ou en tant qu'intermédiaires dans la synthèse des hétérocycles azotés.

La réaction de cycloaddition-1,3 du 1-azidoanthraquinone avec le méthyl propiolate a donné le produit triazolique avec un rendement faible.

La réaction de condensation dans un milieu basique, EtONa/EtOH , à température ambiante adonné un produit solide.

Les formules structurales des deux produits ne sont pas déterminées suite au manques de moyens : IR-spectrophotomètre, $^1\text{H.nmr}$, ... etc.

Mots clés : 1,2,3-triazoles, 1-azidoanthraquinone, DEAD, condensation, dibenzylcétone.

Sommaire

Chapitre I : les dipôles-1,3 et les azides organiques.

I. 1. LES DIPOLES-1,3.

1. 1. Le dipôle-1,3 composé de trois atomes d'azotes (le groupement fonctionnel azide).

1.1.1. Les caractéristiques des azides

1.1.1.1. Structure électronique de la fonction azide.

1.1.1.2. Synthèse des 1, 2, 3-triazoles et des 1, 2, 3-triazolines.

1.1.1.1. Addition d'azides à une double liaison (C=C)

1.1.1. 2. Addition d'un dérivé diazoïque à une double liaison imine (C=N)

1.1.1.3. Réarrangement d'arylazirines

1.1.1.4. Condensation d'azides organiques avec un carbanions.

I.2. LES AZIDES ORGANIQUES

2.1. Réaction des azides avec les carbanions

2.2. Réaction des azides avec les organometalliques

2.3. Réaction des azides avec le phénylacétonitrile

2.4. Réaction et mécanisme de l'obtention des triazoloquinazolines

2.4. Réaction d'azides avec Le cyanoacétate de méthyle

2.5. Réaction des azides avec la diéthyl 1,3-acétonedicarboxylate (DEAD).

2.6. Réaction d'azidoquinones avec les carbanions

2.7. Réaction des azido-thiophènes avec les carbanions

2.8. Réaction du benzylazide avec les carbanions

2.9. Réaction des arylazides avec la dibenzylcétone

Chapitre II : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

Introduction

La synthèse des hétérocycles est très répandue dans le domaine de la chimie organique. Les hétérocycles sont souvent des intermédiaires clés de cibles synthétiques d'intérêt biologiques.

Ce projet s'articule autour de la synthèse de quelques hétérocycles azotés qui sont les 1,2,3-triazoles. Ces derniers sont des composés d'importance fondamentale dans différents domaines tels que l'industrie, la biologie et la pharmacologie.

Les voies les plus utilisées pour préparer les 1,2,3-triazoles sont la cycloaddition 1,3-dipolaire, dite de Huisgen, entre un dipôle-1,3 (un azide) et un dipolarophile et la condensation des carbanions avec les aryles et alkyles azides dans un milieu basique.

Notre travail expérimental portera sur la synthèse de deux nouveaux polyhétérocycliques renfermant un triazole par l'action des carbanions sur le 1-azidoanthraquinone, et par la cycloaddition-1,3 dipolaire de ce dernier avec le méthyl propiolate.

I. 1. Les 1,3-dipôles :

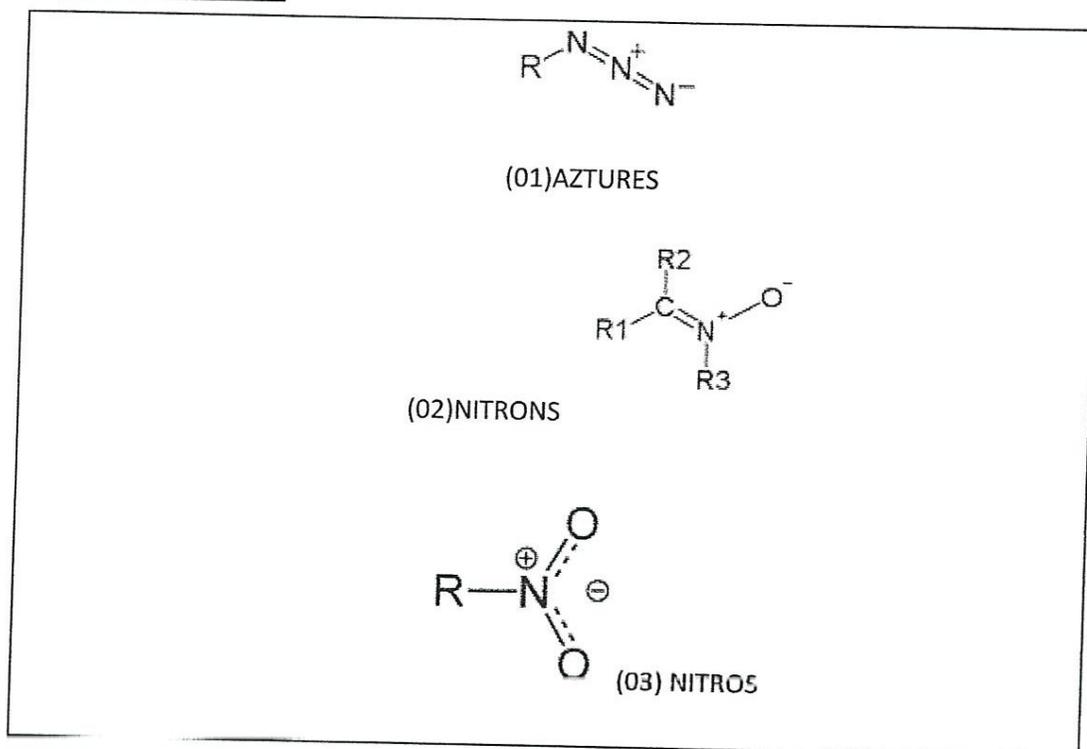


Figure 01: Structures chimiques des azotures, nitrons et composés nitrés.

Un **1,3-dipôle** ou dipôle-1,3 est un type de composés organiques avec un système de 4 électrons- π délocalisés sur trois atomes. Ils réagissent dans les cycloadditions 1,3-dipolaires^[1] pour donner naissance des hétérocycles à cinq chaînons^[2].

Les dipôles -1,3 du premier type, sont tout comme les propargyliques et alléniques, contiennent comme atome central un atome d'azote. Cette dernière porte une charge formelle positive^[3] dans les deux structures limites à octet d'électrons. Il peut être lié à un atome de carbone et/ou d'hétéroatome.

Les dipôles -1,3 de type anion allylique sont coulés tout comme l'anion allylique .ils contiennent comme atome central un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre, dans les deux structures limites à octet d'électrons du dipôle^[4].

Les réactions de condensations dipolaires-1,3 constituent une méthode de synthèse non seulement générale, mais encore la plus universelle de composés.

TABLEAU 01 : Structure chimique de quelques dipôles-1,3.

| | | | |
|---------------|---------|-------------|-------------------|
| $R-NO_2$ | | | $R-N^+ \equiv NI$ |
| Dérivé nitré | Oxime | Hydrazone | Ion diazonium |
| | $R-N_3$ | $R_2C=N_2$ | |
| Oxyde d'amine | Azoture | Diazoalcane | Nitrene |

1.1.1.2. Caractéristiques des azides :

1.1.1. Le dipôle-1,3 composé de trois atomes d'azotes (le groupement fonctionnel azide) :

Les **azotures** sont les sels de l'acide azothydrique HN_3 , ainsi que les azotures organiques dans lesquels un des atomes d'azote est lié de façon covalente avec un atome de carbone. Les azotures organiques peuvent par exemple être obtenus par substitution d'un halogénure ^[5] ou un sulfonate d'alkyle par un **azoture** inorganique. L'action des sels d'azotures sur les halogénures d'acyle conduit à la formation d'azotures d'acyles possédant une réactivité particulière ^[6]. L'usage du mot anglais *azide* à la place d'*azoture* se répand en français, mais le seul terme correct reste bien *azoture*.

1.1.1.1. Structure électronique de la fonction azide :

La structure de l'ion azoture est linéaire et la forme mésomère majoritaire est représentée par la Figure 02.

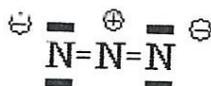


Figure 02 : Structure chimique de l'ion azoture.

Les azotures sont des réducteurs, ainsi que le montre également le diagramme de Frost figure 03.

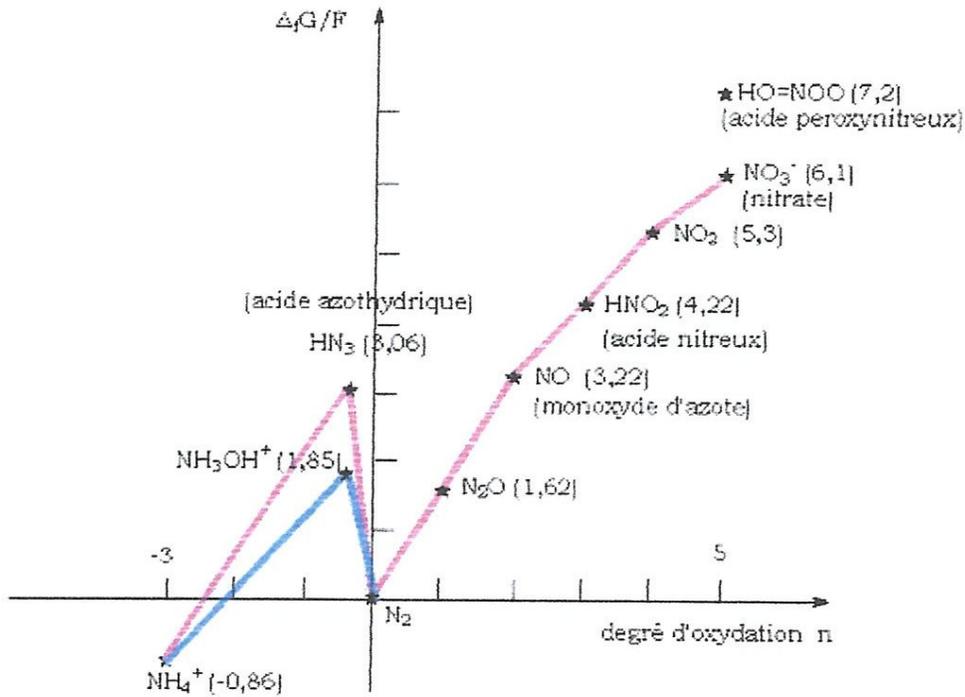


Figure 03: Diagramme de Frost.

I.1.1.2.1. Décomposition de la fonction azide :

Les azides sont des dipôles -1.3 et peuvent présenter deux structures linéaires (formes mésomères) attribuées **a** et **b** [7], sous l'effet du chauffage ou la lumière la fonction azide libère une molécule d'azote et une fonction amine.

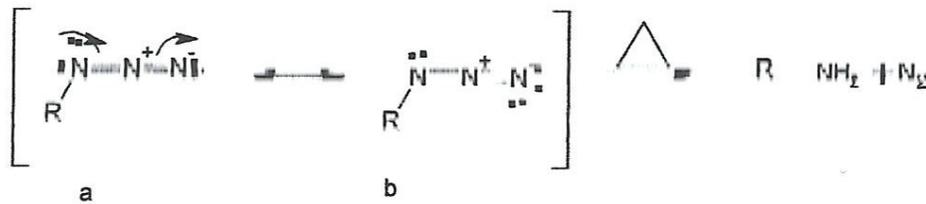


Schéma 01 : Décomposition de la fonction azide.

I.1.1.2.2. Synthèse des 1, 2, 3-triazoles ou 1, 2, 3-triazolines :

La formation des 1, 2, 3-triazoles ou 1, 2, 3-triazolines peut avoir lieu, à partir des azides, selon les quatres voies suivantes :

I.1.1.2. 2.1. Addition d'azides à une double liaison (C=C) :

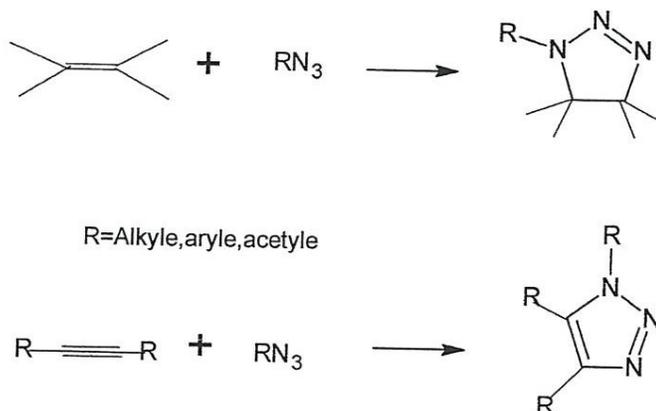


Schéma 02 : Addition d'azides à une double liaison.

La formation de triazolines par addition d'azides organiques à une double liaison oléfinique à été décrite pour la première fois par wolff en 1912 [8].

I.1.1.2. 2.2. Addition d'un dérivé diazoïque à une double liaison imine (C=N) :

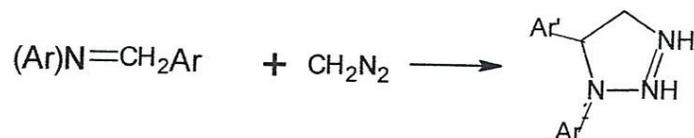


Schéma 03 : Addition d'un dérivé diazoïque à une double liaison.

L'addition du diazométhane aux benzalanilines diversement substitués, conduit aux 1, 2, 3-triazolines correspondantes avec des rendements moyens à bons [9].

I.1.1.2. 2.3. Réarrangement d'arylazirines :

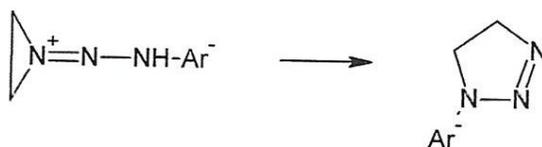
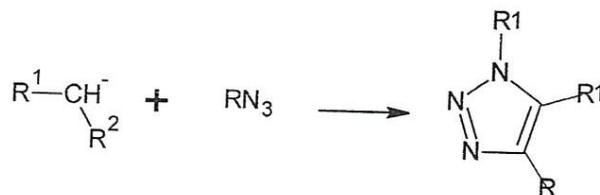


Schéma 04 : Réarrangement d'arylazirines.

Les aziridines, hétérocycles à trois chaînons contenant un groupe amine et deux groupements, méthylène, réagissent avec les cétones, les aldéhydes, les isocyanates, ...et les isothiocyanates pour former des hétérocycles pentagonaux variés [10].

I.1.1.2. 2.4. Condensation des azides organiques avec les carbanions :



R=Alkyle, aryle, COOX, NO₂ ...)

Schéma 05 : Condensation d'azides organiques avec les carbanions

La réaction a été décrite pour la première fois par DIMORTH 1902 [11]. Un nombre considérable de triazoles a été préparé grâce à cette méthode.

I.2. REACTIONS DES AZIDES ORGANIQUES AVEC LES CARBANIONS

Introduction

Les azotures organiques ont été, découverts en 1864 par **Peter Gieb**, ces intermédiaire versatiles et d'un contenu énergétique élevé ont reçu beaucoup d'attention dans les années 1950-60 ce qui s'est traduit par de nombreuses et nouvelles applications dans la chimie des azotures d'acyle, d'aryle et d'alkyle. C'est à cette époque que de nouvelles méthodes de synthèse et de transformations des azotures ont été développées. L'intérêt de ces réactifs s'est manifesté par l'utilisation des azotures dans la synthèse des hétérocycles comme les tétrazoles et les triazoles, en plus d'être utilisés comme groupements fonctionnels dans l'industrie pharmaceutiques ^[12].

La plupart des azides organiques sont explosifs, car ils sont thermiquement instables et se décomposent en libérant brutalement l'azote moléculaire. Cependant mis à part leurs propriétés explosives, les azotures sont couramment utilisés en synthèse, car ils sont stables vis-à-vis de l'oxygène, de l'eau ainsi que d'une multitude de conditions réactionnelles.

Ils sont utilisés comme précurseurs des nitrènes, comme dipolarophiles dans les réactions de cycloaddition-1,3 dipolaire, comme réactifs dans la réaction d'aza-Wittig, dans celle de Staudinger et de Mitsunobu et dans de nombreux réarrangements : Curtius, Sundberg, Schmidt et HemetSberger.

Les réactions de la fonction azide (N_3) les plus rencontrés sont présentées dans le schéma 06.

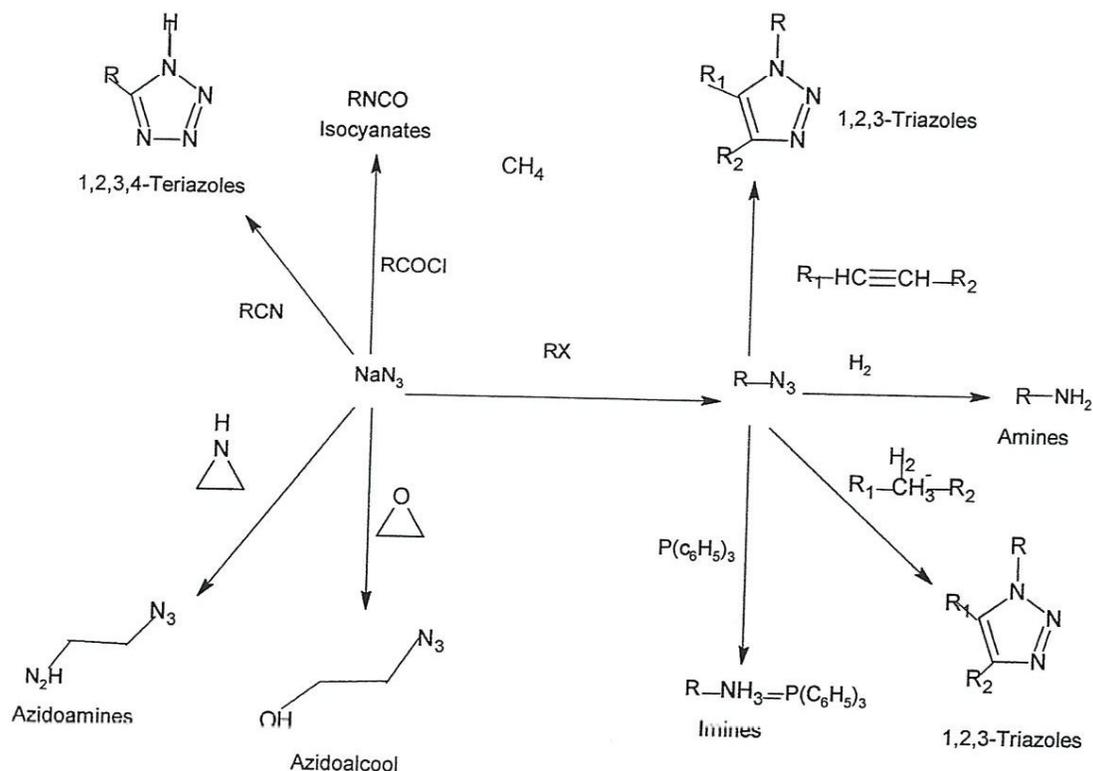


Schéma 06 : Quelques réactions caractéristiques des azides.

En raison de leur toxicité et leur potentiel à l'explosion, l'utilisation des azotures exige l'expertise des produits chimiques et de technologie. Les produits chimiques fins d'aérogel ont les possibilités de faire des réactions d'azoture sans risque sur une échelle commerciale.

L'addition des azides aux carbanions conduit à des cycles à cinq chaînons triazolés diversement substitués. Cette variété d'hétérocycles est due non seulement à la structure de l'azide mais aussi à celle du carbanion.

En effet, les substituants greffés sur les groupements méthylènes actifs du carbanion peuvent être des groupements électron-attracteurs (CO_2R , COR , CN , NO_2 ,...).

En général, le carbanion possède trois liaisons, un doublet non liant et donc une charge négative. Son hybridation est du type sp^3 et sa géométrie est tétraédrique, le carbanion est donc un nucléophile par conséquent une base forte^[13]. La stabilité de ce dernier est assurée par les groupements attracteurs d'électron (-I,-M).

I.2.1. Réaction des arylazides avec les organométalliques :

Le dipôle-1,3, azide, réagit avec le réactif de grignard (2 équivalents) dans un milieu anhydre pour obtenir le 1-phényl 5-(phényldiazoamino)-1, 2, 3-triazole à 30% de rendement ^[14].

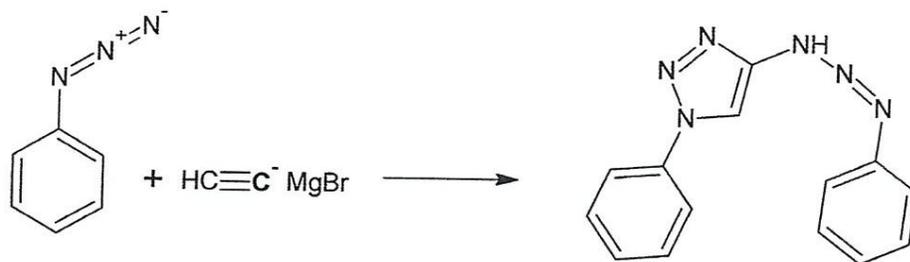


Schéma 07 : Réactions des azides avec les composés organométalliques

Le mécanisme réactionnel proposé comporte deux étapes :

l'addition-1,3-dipôle de fonction azide à une liaison triple pour donner le triazole intermédiaire lequel subit une attaque nucléophile sur l'azote terminal du N_3 de l'autre molécule d'azide suivie par une hydrolyse pendant le traitement afin d'obtenir le triazolotriazine. Schéma 08 .

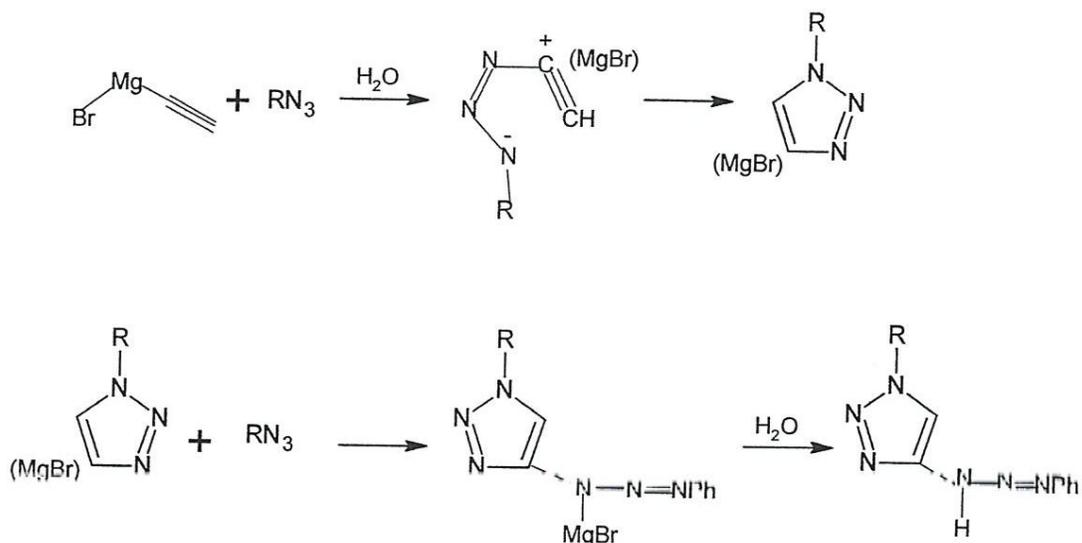


Schéma 08: Mécanisme de la réaction des azides avec les réactifs de Grignard.

Les alkyles et arylazides réagissent avec les réactifs de Grignard pour donner le triazène stable 3 (3a/3b). Lorsque le triazène 3 est dissymétrique, sa préparation se fait en solution. Ces dérivés existent sous formes de mélange tautomérique a et b.

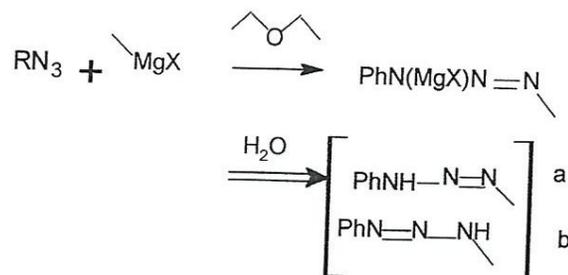


Schéma 09 : Réactions des alkyles et des arylazides avec les réactifs de Grignard.

Les carbonyles azides se condensent avec les réactifs de Grignard, mais dans ce cas il y a deux possibilités pour l'attaque nucléophile. L'attaque nucléophile peut avoir lieu sur le groupement carbonyle ou sur l'azote terminal du groupement azide N₃. (Schéma 10)

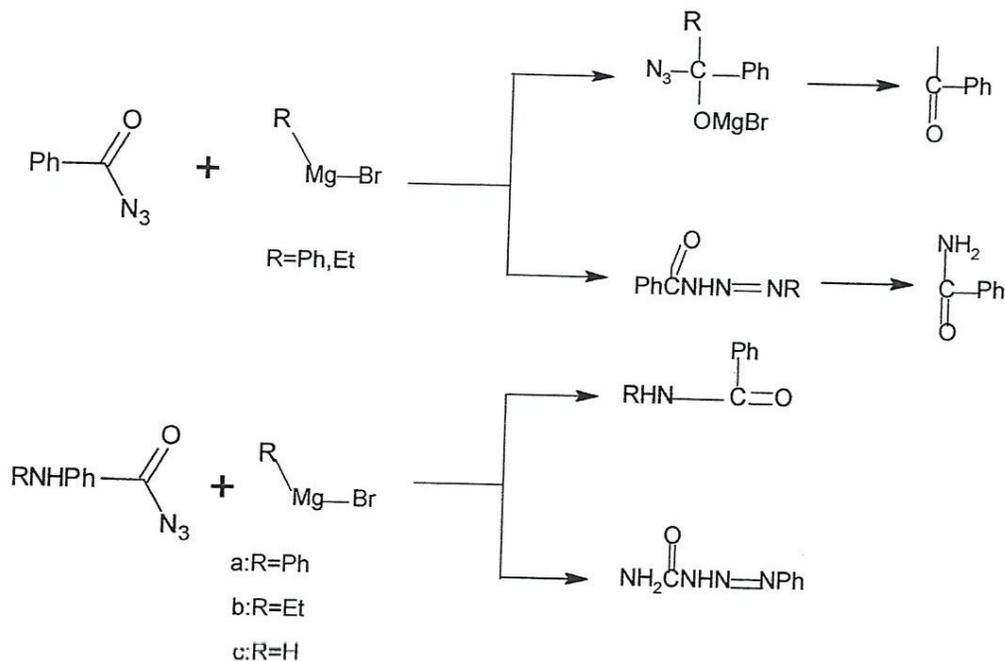


Schéma 10 : Action des réactifs de Grignard sur les carbonylazides

I.2.2. Réaction des vinylazide avec le méthyle de lithium :

Le vinyltriazine a été isolé, avec un rendement de 91%, comme produit final de la réaction du vinylazide avec le méthyle de lithium suivi par un traitement à l'eau. D'une manière générale, le méthyle lithium est riche en électrons et constitue un excellent nucléophile vis-à-vis des azides.

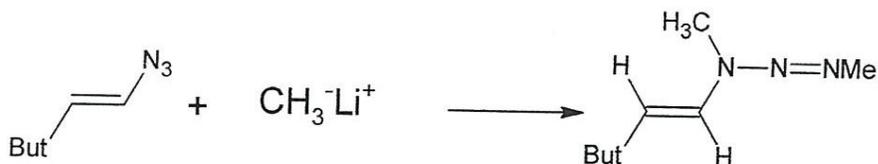


Schéma 11: Réaction des vinylazide avec le méthyle de lithium.

Les aryles et les hétéroaryles de lithium réagissent avec le vinylazide pour produire le vinyltriazène. La réduction du triazène en milieu acide dilué donne une Amine aromatique primaire. Cette réaction peut être considérée comme une des méthodes faciles pour l'introduction directe du groupement amino (NH_2) sur les cycles aromatiques.

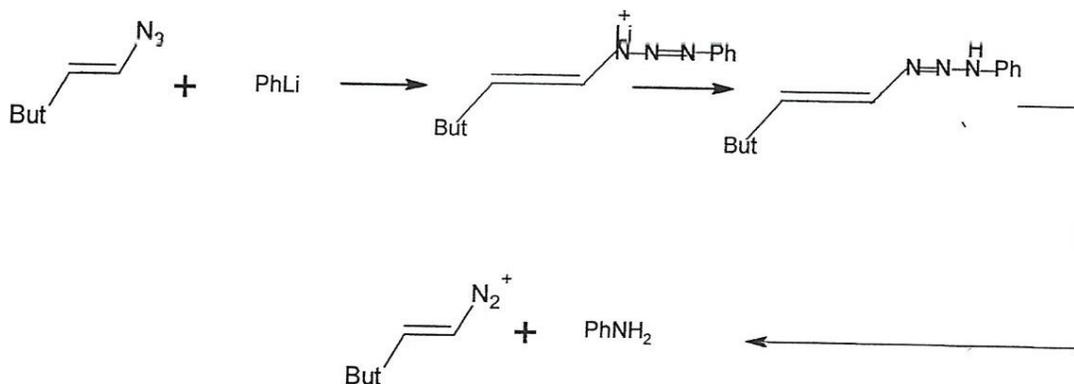


Schéma 12 : Réaction du vinylazide avec le phényle de lithium.

I.2.3. Réactions des arylazides avec le phénylacétonitrile :

Traitement d'*o*-nitrophénylazide et phénylacétonitrile ^[15] dans l'éther anhydre, à 0°C, par une solution de méthoxide de sodium, ajoutée goutte à goutte, a donné un produit solide. Selon les résultats analytiques, le produit obtenu n'est pas le 1-(*o*-nitrophényl)-4-phényl-5-Amino-1,2,3-triazole mais ce dernier a subi une condensation intramoléculaire suivi d'une élimination d'une molécule d'eau pour donner le 1,2,3-triazolo [1,5, a] quinazoline- N-oxyde. (Schéma13).

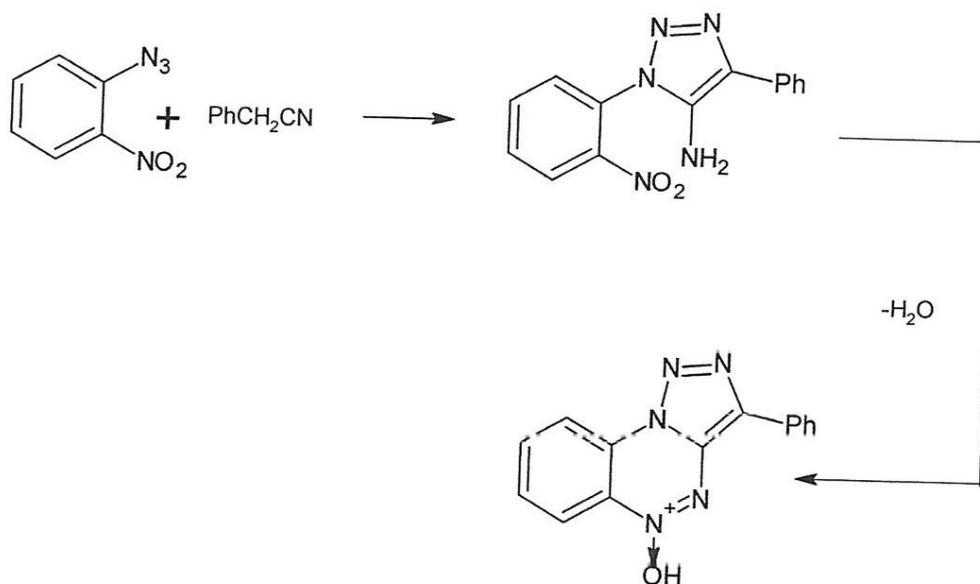


Schéma 13: Condensation de l'*o*-phénylazide avec le phénylacétonitrile

Le *p*-nitrophénylazide réagit avec le phénylacétonitrile et le cyanoacétate de méthyle, à 0 °C, pour donner respectivement les triazoles a et b avec des rendements considérables.

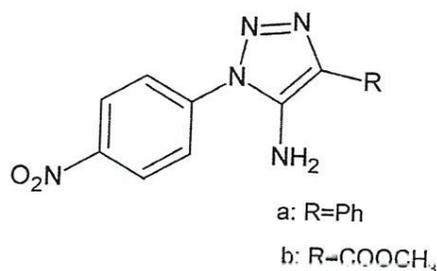


Figure 04: 1-(nitrophenyl)-1,2,3-triazoles.

I.2.4. Réactions et mécanisme de l'obtention des triazoloquinazides :

Les carbanions liés à des groupements électroattracteurs sont de bons nucléophiles vis-à-vis des azides. L'attaque nucléophile a été limitée principalement par le carbanion nucléophile. Lorsque les composés possédant un méthylène actif sont condensés aux alkyles et aux arylazides, en présence des alkoxides, ils conduisent aux 1, 2,3- triazoles...

Ainsi l'atome d'azote terminal de N_3 du phenylazides devient lié aux carbanions du composé méthylène actif, formant le triazene intermédiaire qui subit une cyclisation pour donner 1, 2,3-triazoles par élimination d'une molécule neutre pouvant être un alcool ou une molécule d'eau comme (schéma 14).

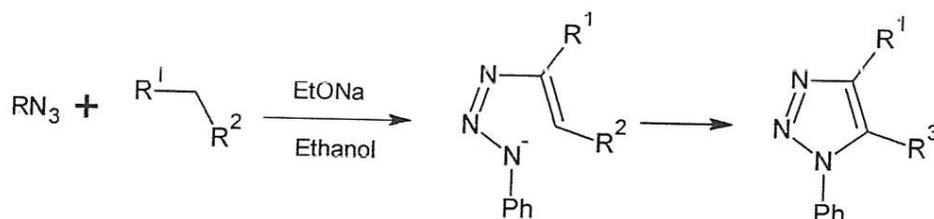


Schéma 14 : Condensation des azides avec les carbanions.

Tableau.02. Les différents substituants liés aux groupements méthylènes et triazoles.

| R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|-------------------|-------------------|----------------|
| EtOOC | COCH ₃ | CH |
| Ph | CN | NH |
| EtOOC | CN | NH |
| CONH ₂ | CN | NH |
| EtOOC | COOEt | OH |

D'une manière générale, la présence d'un groupement attracteur, en position *ortho* par rapport au groupement fonctionnel azide, provoque une cyclisation interne. Ainsi le composé obtenu de la condensation de l'*ortho*-azidobenzonitrile avec les carbanions, [les d dérivés cyano R₁ CH₂R₂], en présence d'éthoxide de sodium dans le

méthanol. La deuxième cyclisation est réalisée par la condensation entre le groupement amine en position 5 du triazole avec le groupement nitrile lié au phényle. (Schéma 15).

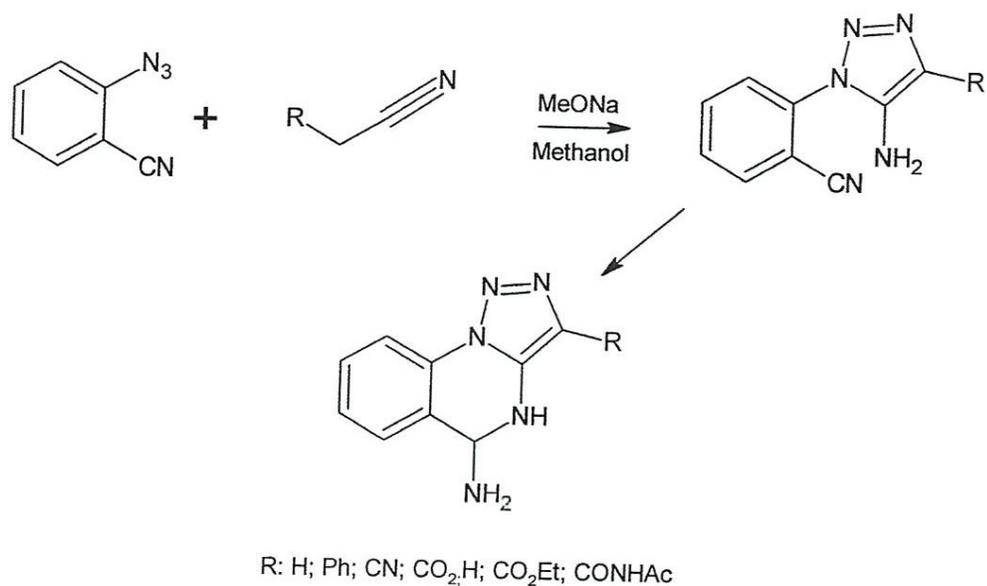


Schéma 15 : Réaction de synthèse des triazoloquinazolines

L'acétylation de l'amino triazoloquinazoline donne le dérivé diacétyle qui peut être converti en dérivé mono-acétyle.

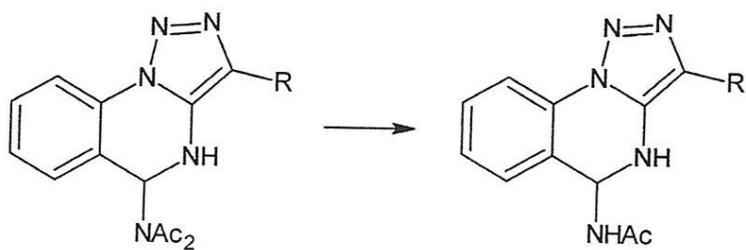


Schéma 16 : Mécanisme de la condensation de l'o-azidobenzonitrile avec les cyanométhylènes.

I.2.5. Réactions des arylazides avec Le cyanoacétate de méthyle :

Le para pyridnylazide réagit avec le cyanoacétate de méthyle dans le méthanol en présence du méthanolate de sodium pour donner les 1,2,3-triazoles avec de bon rendement (71 -82%). Les 1,2,3-triazoles 20 subit des substituans nucléophiles après la recristallisation pour donner le produit avec un rendement considérable.

La diazotisation de l'aminotriazole donne le dérivé chloré lequel est converti en azide analogue. (Schéma17):

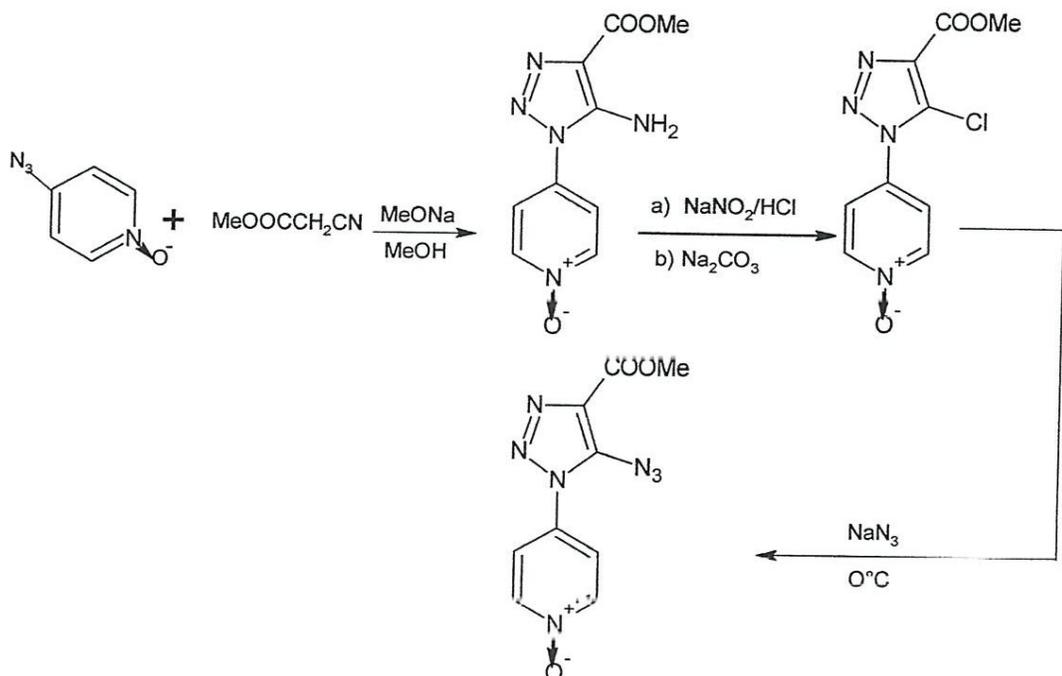


Schéma 17 : Condensation des arylazides avec le méthylacétoacétate .

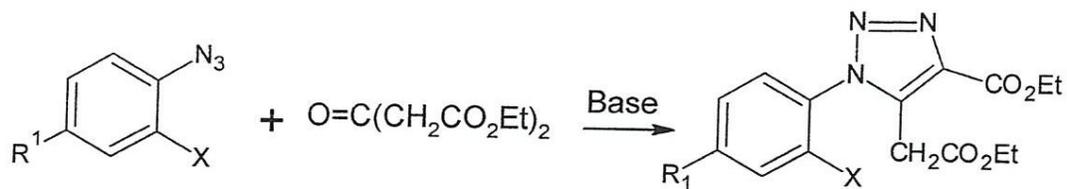
I.2.6. Réactions des arylazides avec la diéthyl 1,3 acétone dicarboxylate

(DEAD) :

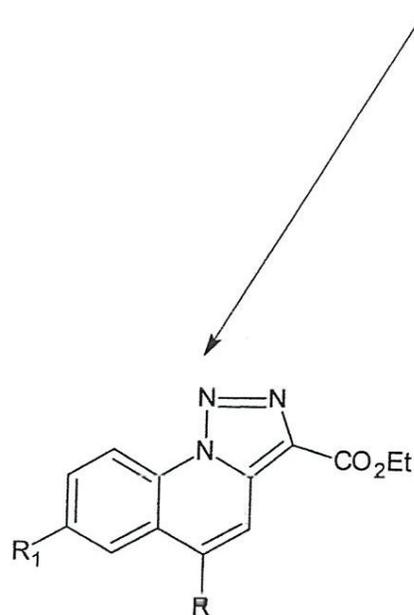
La diéthyl 1,3 acétone dicarboxylate (DEAD) est utilisée afin d'obtenir les composés tricycliques désirés ^[16]. Dans les solvants polaires protique tel que l'éthanol, la formation céto est prédominante

Comme test expérimental le phenylazide a été condensé avec la DEAD, en présence d'éthylate de sodium comme base (1équivalent) pour donner le triazole attendu sous forme d'huile incolore (X=H).

Une série de phenylazides substitués, en position ortho par rapport au groupement azide, a été condensée avec la DEAD dans des conditions basiques. Les produits tricycliques attendus ont été isolés avec des rendements différents. (Schéma 18).



- a; X=CN; R¹ = H
- b; X=COMe; R¹= H
- c; X=CHO; R¹= H
- d; X=COPh; R¹= Cl
- e; X=CO₂Me; R¹= H
- f; X=SO₃ph; R¹= H
- g; X=SO₂NH₂; R¹= H
- h; X=CF₃; R= H



- a; R¹=H; R = NH₂
- b; R¹=H; R = Me
- c; R¹=H; R = H
- d; R¹=Cl; R = Ph
- e; R¹=H. R = OH
- f; R¹=H; R = F
- g; R¹=H; R= O⁻Na⁺

Schéma 18 : Condensation des arylazides avec la DEAD.

I.2.7. Réactions d'azidoquinones avec les carbanions :

L'azidoquinone ne fournit pas les triazoles attendus lors de sa condensation avec le diéthylmalonate, mais subit l'addition de Michael sur la fonction carbonyle non-saturée ^[17], par exemple, le 2-azido-5-tert-butyl-1,4-benzoquinone 34 réagit avec le diéthylmalonate, en présence de l'éthoxide de sodium, pour donner l'intermédiaire et ensuite le produit final ^[18]. (Schéma19).

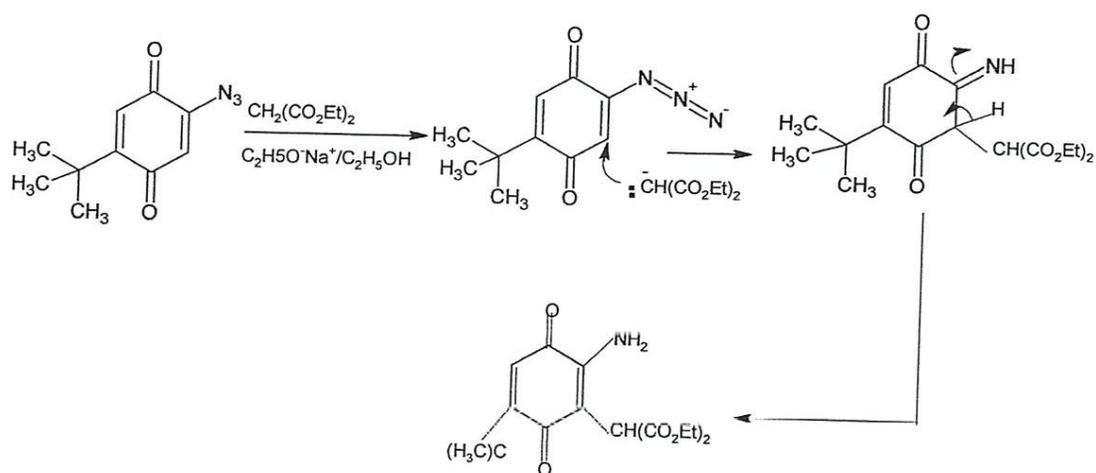


Schéma 19 : Réaction d'azidoquinones avec le malonate de diéthyle.

Similairement, l'azidobenzoquinone réagit avec l'éthyl mercaptoacétate, en présence d'une base forte ^[18], tert-butoxide de potassium, dans le tert-butanol comme solvant pour donner un produit solide avec rendement variant de 37 à 83%.

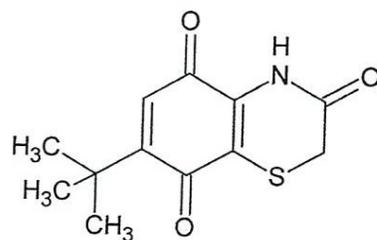


Figure 05 : Produit de la condensation de l'azidoquinone avec l'éthyl mercaptoacétate

I.2.8. Réactions des azidothiophènes avec les carbanions :

Les azido-thiophènes réagissent avec les carbanions pour produire les 1, 2,3-triazoles. Quelques thiophénetriazoles ont été préparés à partir des azidothiophènes substitués [19]. (Schéma 20)

L'azido-aldéhyde a été converti en diméthyle acétate afin d'éviter la condensation avec le groupement aldéhyde (CHO). L'azidodiméthyl acétale a été obtenu, en utilisant le méthanol avec le triméthoxyméthanol en présence du catalyseur chlorure de praséodymium PrCl_3 [20].

L'azidothiophène en présence du phénylacétonitrile et l'éthoxide de sodium donne le produit triazolique attendu. Le groupe formyle est régénéré en utilisant une solution d'acide acétique (50%) [21] pour donner le triazole qui ne peut être isolé du mélange réactionnel et subit une condensation intramoléculaire de type aldol suivie d'une déshydratation en produisant le composé tricyclique.

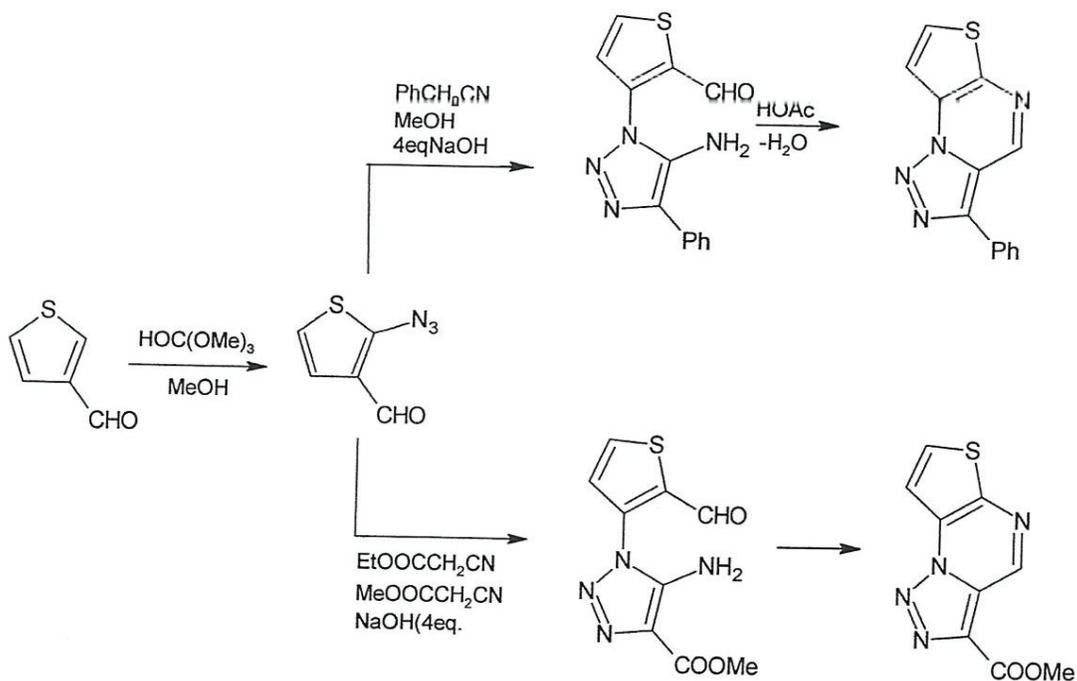
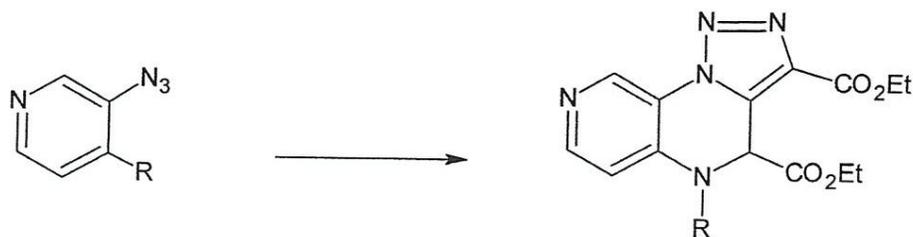


Schéma 20: Condensation d'azidothiophène avec les carbanions.

I.2.9. Réactions des 3-azidopyridines avec les carbanions :

La réaction de condensation des azotures de pyridyles donne comme produit principal type qui est le triazolonaphthyridines ^[22].



- a) R = CN
- b) R = CO₂Et

- a) R = NH₂
- b) R = OH

Schéma 21 : Réactions des 3-azidopyridines avec les carbanions.

I.2.10. Réactions du benzylazide avec les carbanions :

Au cours de la réaction des benzylazides avec les carbanions, le groupe N-benzyle peut être remplacé aisément sous des conditions réduites.

Les 1H-4,5-triazoles disubstitués sont des intermédiaires utilisables dans la préparation de beaucoup de molécules complexes N-1- aryl (et des groupes similaires) -4,5-triazoles di substitués qui n'ont pas pu subir la substitution en première position ^[23].

Hoover et Day ont trouvé une bonne voie pour greffer le groupe benzyle à la position-1^[24], en suite effectuer une débenzylation avec le sodium et l'ammonium aqueux, Le benzylazide à été choisi comme un produit de départ. Il a été réagit avec le malononitrile, en présence d'éthanolate de sodium (3 équivalents), en solution plus de 20 heures, à la température ambiante, pour avoir le triazole désiré 33 ^[25].

Le mélange équimolaires de l'azide, du cyanacétamide et du sodium dans l'éthanol absolu est chauffé à reflux pendant une heure pour donner le benzyl 1, 2,3-triazole. Ce dernier est d'une grande importance, il est utilisé comme un intermédiaire dans la

préparation de 2,9-disubstitué -4,5-diamino-6-pyrimidinones, dont ces analogues qui sont biologiquement actifs [26].

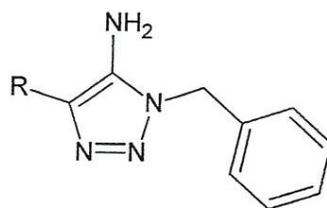


Figure 06 : Structure du 5-amino 4-alkyl 1-benzyl 1, 2,3-triazole

I.2.11. Reactions des arylazides avec la dibenzylcétone :

La réaction de condensation de l'o-azidobennitrile avec la dibenzylcétone a été réalisée dans différentes conditions basiques :

En présence de l'éthoxide de sodium comme base et l'éthanol comme solvant le produit obtenu est l'amidotriazole, et ne pas le cyanotriazole attendu, avec un rendement de 75% [27]. Le rendement a été amélioré lors de l'utilisation d'un excès de base.

En présence du t butoxide de sodium dans le *tert*-butanol comme solvant le solide séparé est l'hydroxytriazoloquinoline.

En présence de l'hydrure de sodium (NaH) comme base dans le tétrahydrofurane (T.H.F.) anhydre comme solvant le produit obtenu est l'aminotriazoloquinoline [29].

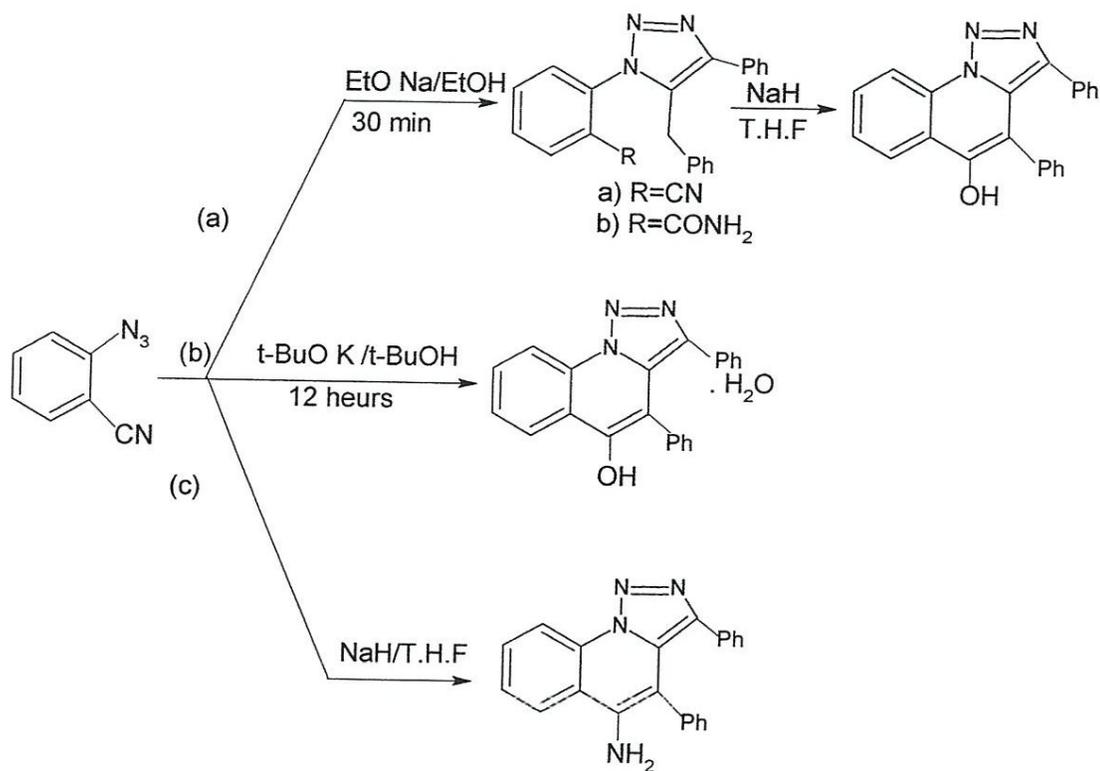


Schéma 22: Condensation du 1-azidobenzonitrile avec la dibenzylcétone dans des conditions basiques différentes.

Partie expérimentale

Généralités

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) 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 aupréalable 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.

Synthèse du 1-azidoanthraquinone :

Un mélange de 1-aminoanthraquinone (3 g, 13.46 mmol) dans une solution d'acide chlorhydrique 50 ml (HCl, 6M) est chauffé à 45°C pendant 30 min.

la solution résultante est refroidie ($T : 0 - 5^{\circ}\text{C}$) à l'aide d'un bain de glace et ensuite traitée par une solution de nitrite de sodium (0,94 g, 13,60mmol) dans de l'eau distillée (20ml) en maintenant la température entre 0-5°C. Le solution du sel diazonium ainsi obtenue est ajoutée goutte à goutte à une autre solution constituée d'acétate de sodium CH_3COONa (30 g) et de sodium azide NaN_3 (0,88 g, 13,6 mmol) dans de l'eau **distillée** (150 mL), le mélange final est agité pendant 45 min. le solide obtenu est filtré, lavé avec de l'eau **distillée** et recristallisé dans l'éther diéthylique. Le solide de couleur orangée obtenu est 1-azidanthraquinone (2,8 g, 80%). Tf : sup 210°C.

Cycloaddition-1,3 du 1-azidoanthraquinone avec le méthyl propiolate

Un mélange composé de 1-aminoanthraquinone (3g,13,50 mmol), méthyl propiolate (0.16g, 19.04 mmol), sulfate de cuivre (CuSO_4), butanol (4 ml) et de l'eau distillée (4 ml) est agité pendant 120 min. le produit solide de couleur orange pale est filtré et séché. (0.5g, 10%).

Résultats et discussion

Condensation du 1-azidoanthraquinone avec la dibenzylcétone.

A une solution, soumise à une agitation magnétique, de 1- aminoanthraquinone (3 g, 13.46 mmol) et de dibenzylcétone (3 g, 13.46 mmol) dans Féthanol absolu (50 ml) est ajoutée une solution de sodium (0,31g, 13,50 mmol) dans l'éthanol absolu (20 ml) goutte à goutte sur une période de 15 minutes. La solution résultante est laissée sous agitation pendant 4heures. Le solide séparé est filtré, lavé avec de l'éthanol est séché. Le produit est obtenu sous forme solide (0.5g, 28 %).

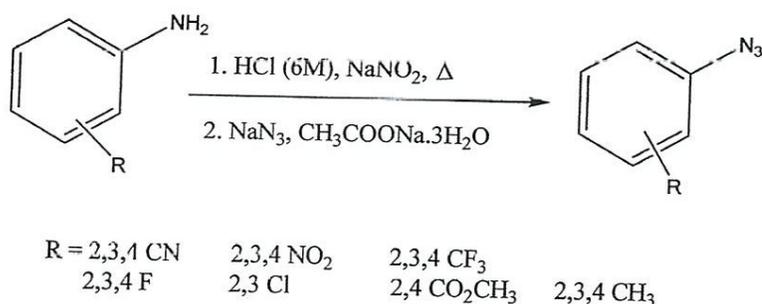


Schéma 23: Synthèse du 1-azidoanthraquinone.

Cycloaddition-1,3 du 1-azidoanthraquinone avec méthylpropiolate

Les dérivés triazoliques ont reçu une attention considérable autant que des hétérocycles biologiquement importants pour avoir des propriétés pharmacologiques : insecticides, fongicides et herbicides. [29] En effet les 1, 2,3 triazoles sont des antimicrobiens **puissants**[30], antalgiques[31], anti-VIH et agents antiviraux [32], ainsi que des médicaments anti-bêtalactamase[33], tandis que d'autres présentent une activité anticancéreuse.

La réaction de cycloaddition est présentée dans le schéma.

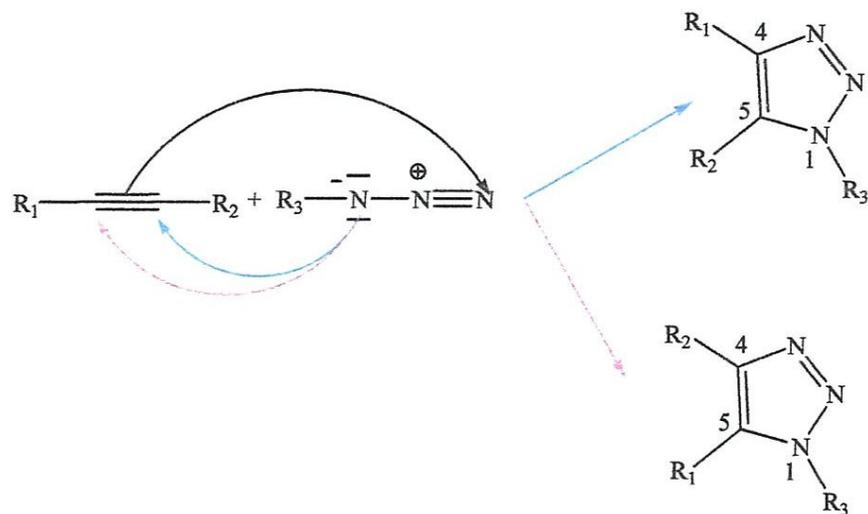


Schéma 24 : réaction de cycloaddition des azides avec les alcynes méthyles propiolates

Les triazoles peuvent être préparés par une méthode de synthèse conventionnelle à température ambiante (voir schéma 25).

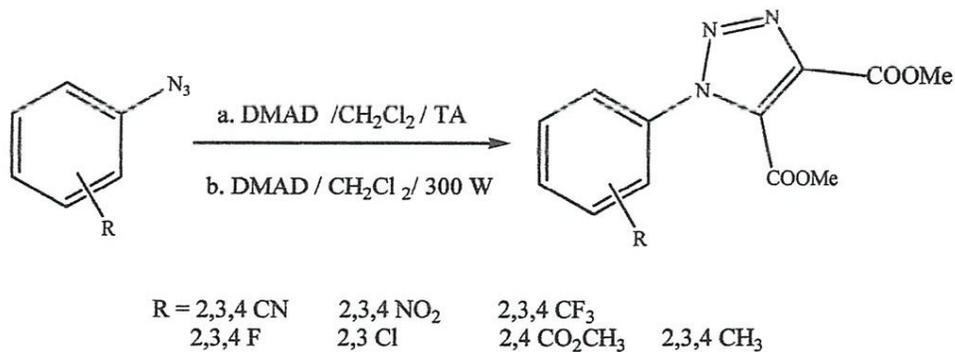


Schéma 25 : Synthèse des 1, 2,3 -triazoles 1, 4,5-trisubstitués

Nous avons appliqué cette méthode avec le 1-azidoanthraquinone et sa réaction avec le méthyl propiolate a fournit un solide orangé présentant un point de fusion Tf=210 °C.

Mécanisme de la réaction de cycloaddition-1,3-dipolaire :

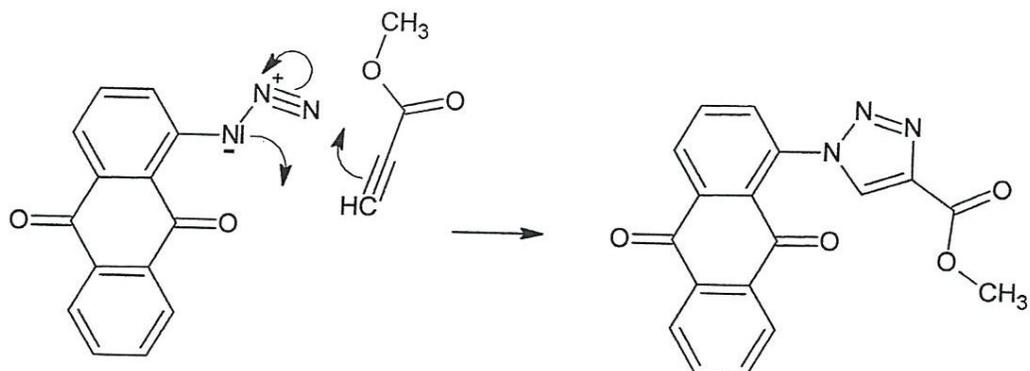


Schéma 26 : Cycloaddition-1,3 du 1-azidoanthraquinone avec le méthyl propiolate

Condensation du 1-azidoanthraquinone avec la dibenzylcétone.

Inspiré par des travaux antérieurs, comme dans le cas de la condensation d'une série d'arylazides substitués en *orto*, *métha* et *para* avec la diéthyl-1,3-acétonedicarboxylate (DEAD) en présence d'éthanolate de sodium, à température ambiante dans l'éthanol comme solvant (**Schéma 27**).

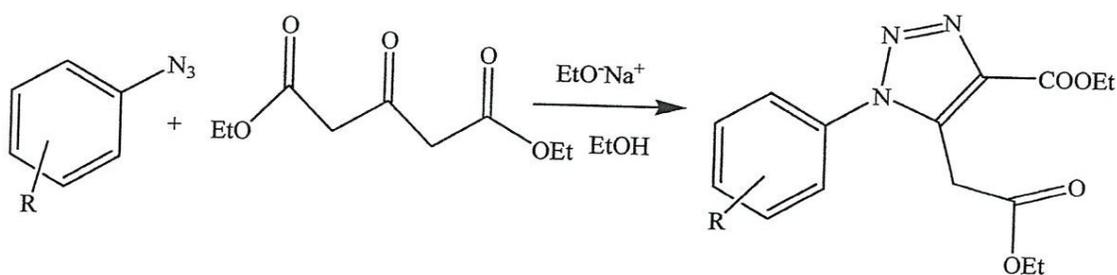


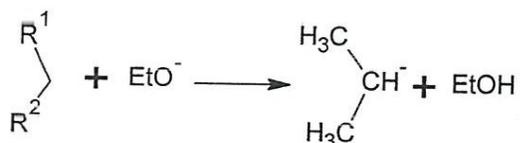
Schéma 27 : Réaction de condensation des arylazides avec la DEAD.

Nous nous sommes intéressés à l'application de cette condensation on faisant réagir le 1-azidoanthraquinone avec la dibenzylecétone en présence d'éthanolate de sodium, à température ambiante, dans l'éthanol comme solvant. Comme prévu, la réaction a donné un produit solide ayant un point de fusion diffère de celui de l'azide, de l'amine précurseur et de la dibenzylecétone, donc très probablement le solide isolé ne peut être que le triazole ou le polyhétérocycle final attendu.

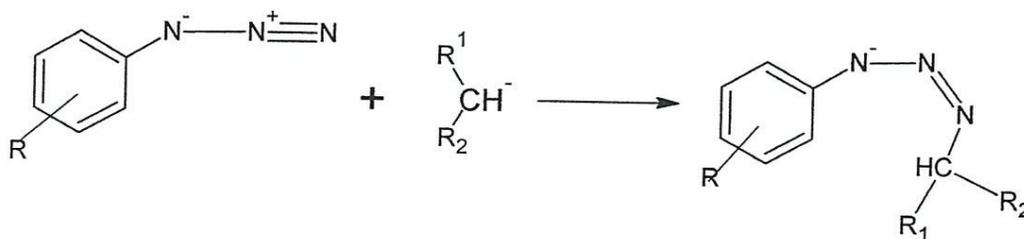
Mécanisme général de la réaction de condensation.

Le mécanisme proposé consiste à ce que le carbanion attaque l'atome d'azote terminal de l'azide, **suivi** d'une cyclisation en dihydrotriazole qui se termine 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 l'ion éthanolate:



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 :

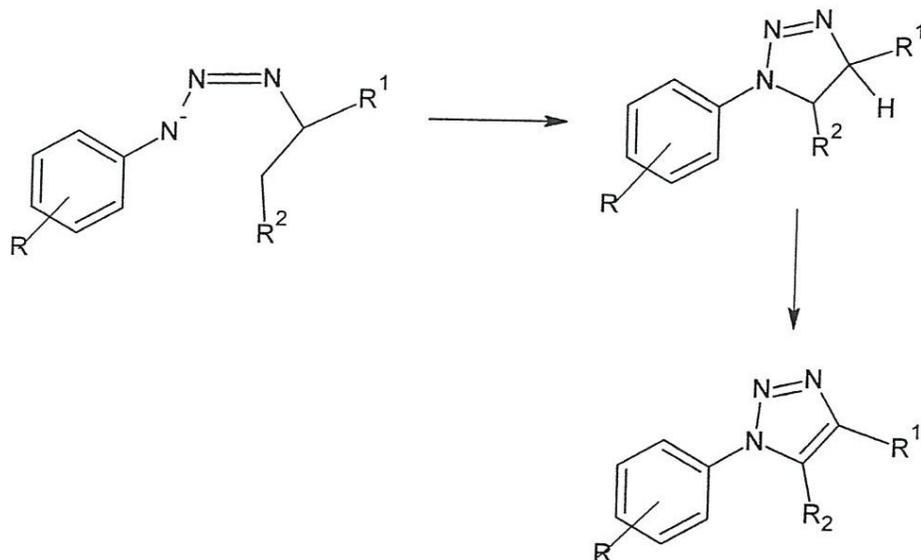
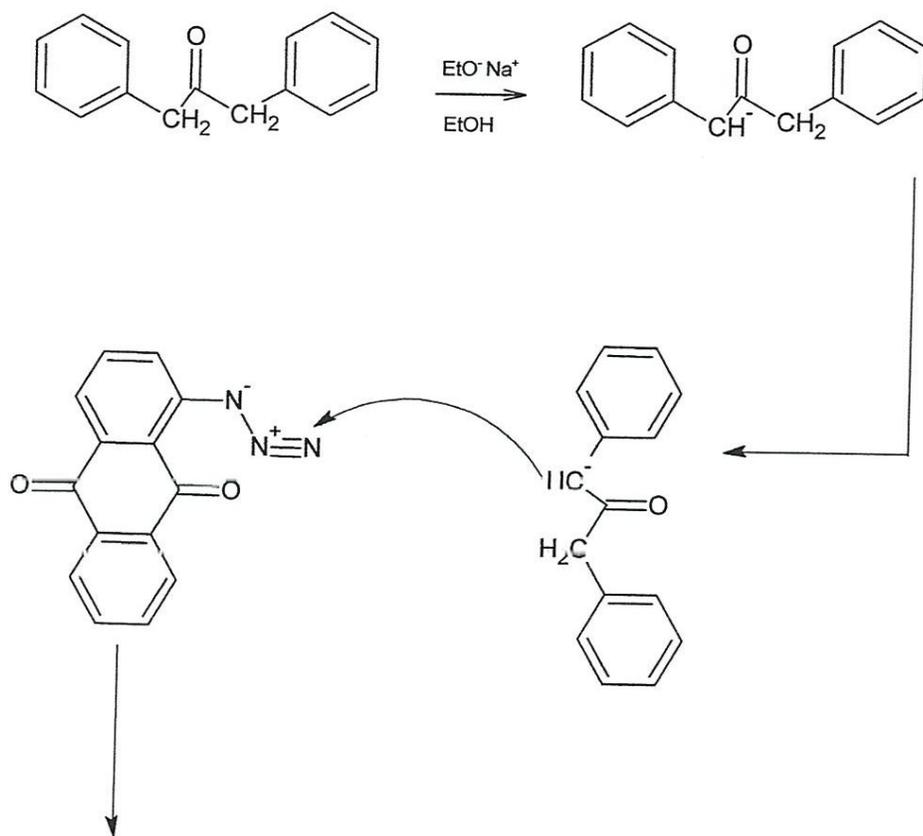


Schéma 28: Mécanisme général de la condensation des azides avec les composés à méthylènes actifs

Dans notre cas le triazole formé peut subir une autre condensation mais celle l'est interne pour former un polhétérocycle composé de cinq cycles dont un est un triazole vicinale (schéma 28).

Mécanisme de la réaction de condensation:



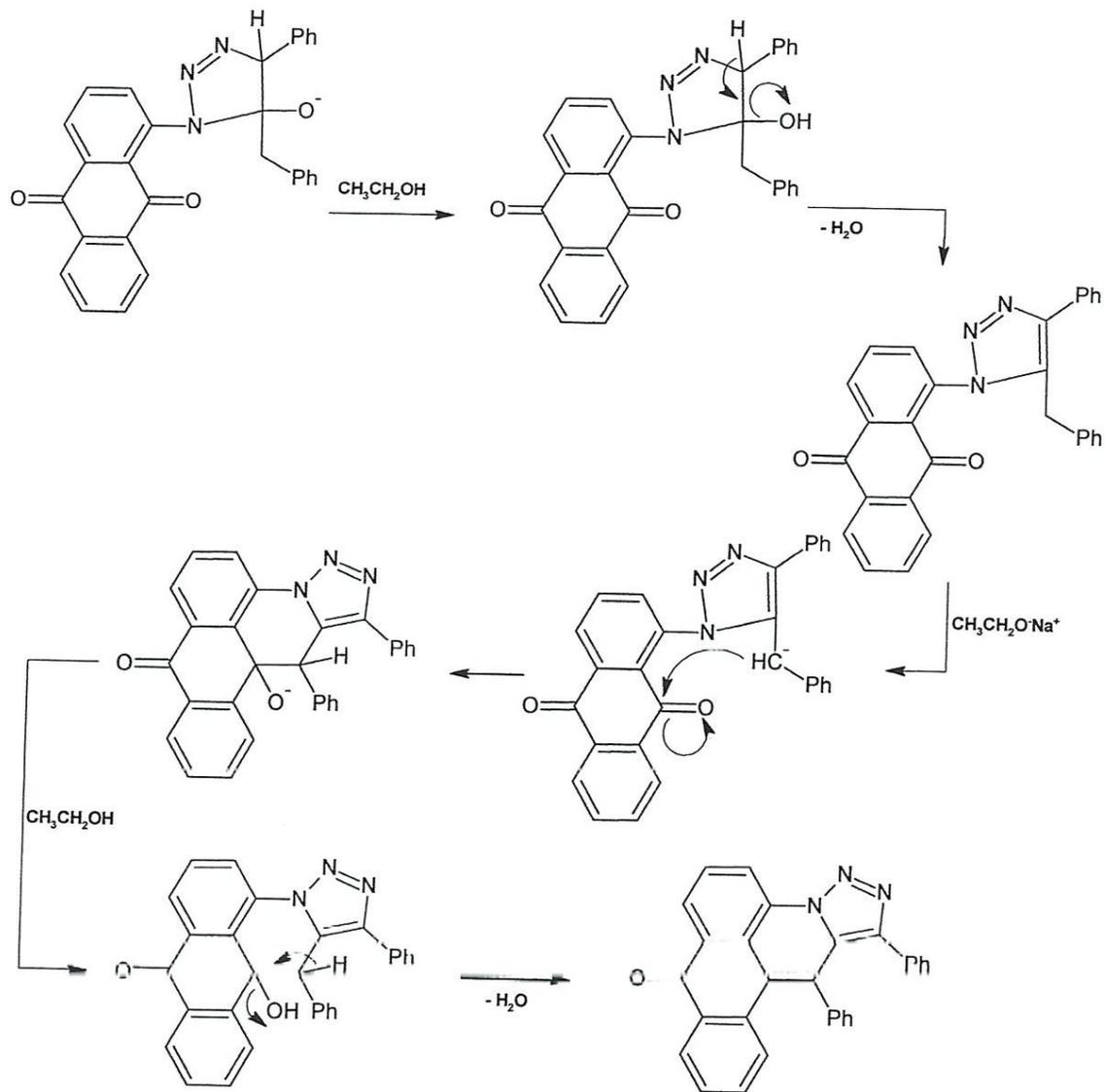


Schéma 29 : condensation du 1-azidoanthraquinone avec la dibenzylcétone.

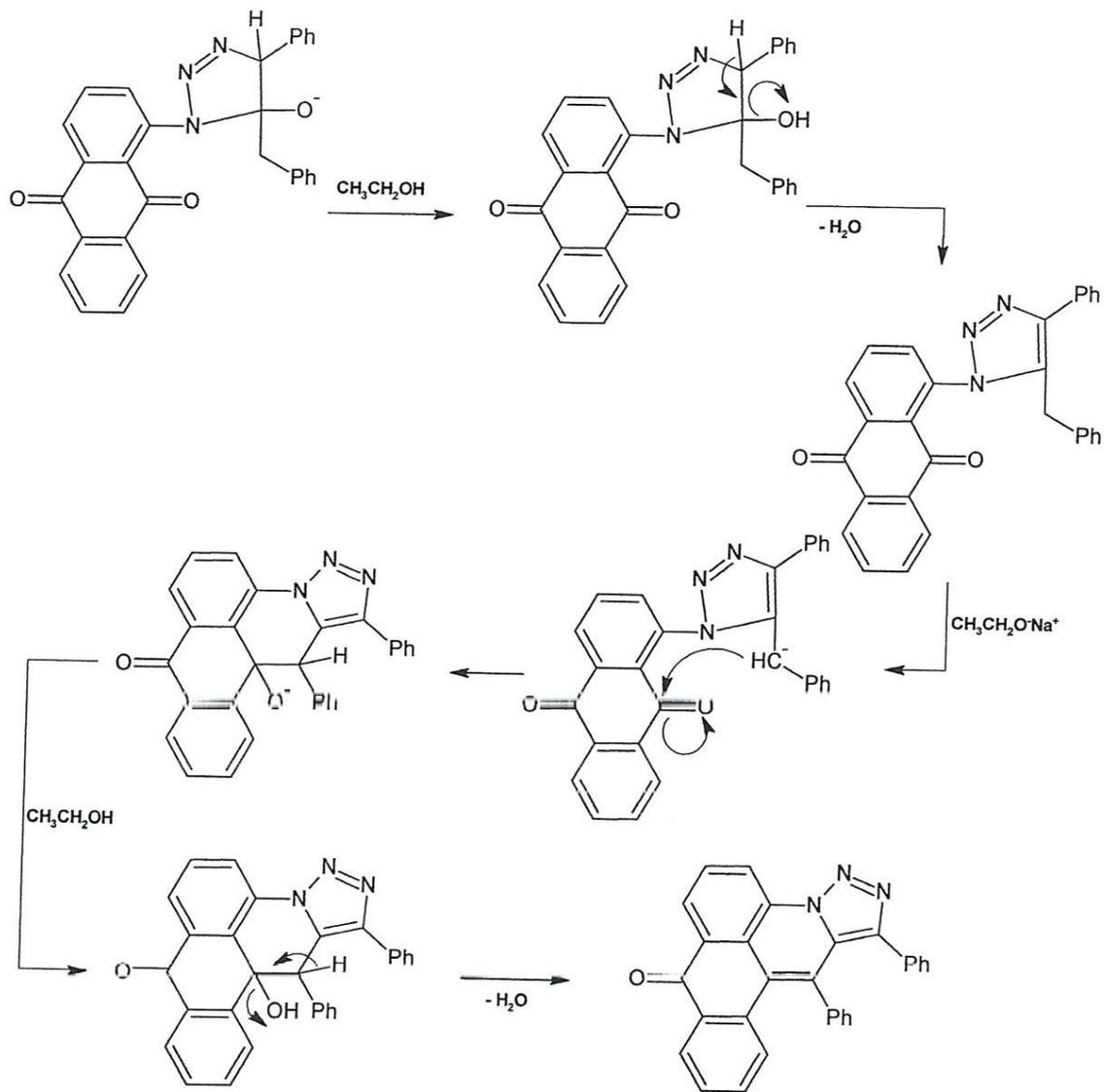


Schéma 29 : condensation du 1-azidoanthraquinone avec la dibenzylcétone.

Conclusion Générale

les dérivés 1,2,3-triazoles ont présenté beaucoup d'importance. la recherche de nouveaux composés reste toujours un axe majeur pour les chimistes. L'objectif de notre stratégie envisagée est basé sur l'application de la réaction de cycloaddition de Huisgen et celle de la condensation dans un milieu basique pour synthétiser deux nouveaux polyhétérocycles azotés.

Le premier produit a été synthétisé par la cycloaddition-1,3-dipolaire. du 1-azidoanthraquinone avec l'alcyne 1-méthylpropiolate.

Le deuxième produit a été obtenu par la réaction de condensation du 1-azidoanthraquinone et la dibenzylecétone en présence de l'éthoxide de sodium comme base. Le produit est isolé avec un rendement faible.

Les deux produits nouveaux isolés méritent d'être caractérisés en se basant sur l'exploitation des données spectrales qui peuvent être obtenu par les techniques spectroscopiques usuelles.

REFERENCES

- [1] CZARNOCKA, A. JANOWICZ., *Pharmacie*, 1991, vol 46 N°2, PP 109-112.
- [2] KA. SIMMONS., **Journal of Agriculture and Food chemistry**, 1992, vol 40, N°2, PP 297-305.
- [3] KC. Josh, **pesticide science**.1990.vol 29.N 2, PP 143-149.
- [4] a) U. MOHES-WAGNER, HK. REITZ, KA. SEITZ, **Expérimental and Applied Acarology**, 1990, 8, N° 1-2, pp 27-40.
b) W. KOLLER, FD. SMITH, KL. REYNOLDS, **Plant pathology**, 1991, vol 40, N°40, pp 608-611.
- [5] KY.LEE, CB.STORM et Coll., **Journal of Energetic Materials**, 1991, 9, N°5 PP 415-428.
- [6] JF. CHOLLET, **Thèse en bio-physiologie végétale, Université de Poitiers** (1989).
- [7] TS. TSAP, **Annales pharmaceutiques françaises**, 1989, vol 47, N°5, pp 296-303.
- [8] G.MAZZONE, **Farmaco**, 1992, vol 47, N°2 PP 149-169.
- [9] JF. LGRANGE, J. BUXERAND, AC. JAMBUT-ABSIL, C. RABY, **Bulletin de la Société de pharmacie de Bordeaux**, 1989, vol, 2, N°1, 2, 3, 4, pp 72-80.
- [10] M. DEYRUP., **Antiviral Chemistry Chemotherapy**, 1991, vol 2, N°6, pp 337-355.
- [11] A. GUSSAY., *pharmacie*, 1990, vol 45, N°4, pp 246-250.
- [12] JF. CHOLLET, JL. BONNEMAIN, CL. MIGINA, ROHRO, **pesticide Science**, 1990, vol 29, N°4, pp427-435.

- [13] P. ARNAUD., « **Cours de chimie organique** », GAUTHIER-VILLAR, 147 MEdition 1985.
- [14] SPAND, TF; GRAFFO, H.M ;Edwards , M.W ;Yeh, H.J.C. Am. Chem.Soc ; 1992, 114,34575-3478.
- [15] DUKAT, M ; DAMAJ, M.I.; DAMAS. ; May, E.L ; Martin,B.R;Glennon,R.A.Med.Chem.res .1994,4,96 ,1179-11.
- [16] CLATON.S.C, Regan, A.C tetrahedron Lett.1993, 34,332151- 3254.
- [18] The custom synthesis division of dynamit Nobel, « performing Highly Hazardous with sodium azide: A Useful Tool In Industrial Organinie Synthesis ».2002.
- [20] SHADOMY, G. E. WAGNER, Annual Report in Medicinal Chemistry, R. V. Heinzelman Ed., Academic Press, 1979, Chapitre 13, pp 120.
- [21] J. LEVISALLES, B.Castro P.Caubère « synthèse organiquae editeurs N°9248. Dépot légal 3^e trimestre 1976.
- [22] k. N Houk, J. GONZALEZ et Y. LI, Acc. Chem. Res, 1995, 28, pp 81 et réf.citées.
- [24] H. W. HEINE et D. A. TOMALIA, J. Am. Chem. Soc, 1962, 84, pp 993.
- [25] P. K. KADABA et J. O. EDWARDS, J. Orge. Chem, 1961, 26, pp 2331.
P. K. KADABA, Tetrahedron, 1966, 22, pp 2453.
- [26] a) J. BOURGOIS, M. BOURGOIS, F. TEXIER, Buill. Soc. Chim. Fr, 1978.II, pp 485 et réf. Citées.
- [27] « Diazo chemistry II » HEINRICH. ZOLLINGER. ALIPHATIC. Inorganic and organometallic compound. 1994
- [28] M. TEGUICHE. Ph.D.THESIS , « Reaction of arylazides with carbanions » 1991.

- [29] H. Wamhoff, Co, mprensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katrisky, R. C. W. Rees, Ed. PergmonPress, Oxford, 1984, Vol. 5, p. 669.
- [30] R.D. Schaadt, D. Staper, B.H. Yagi. J. Med. Chem., 2000, 43, 953.
- [31] R. Alvarez, S. Velazquez, A. San-Felix, S. Aquaro, E. De Clercq, C.F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, J. Med. Chem., 1994, 37, 4185.
- [32] S. Olgen, K. Z. C. Chung, B. Naturforsch. Chem. Sci., 2001, 56, 804 .