

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
Université 08 Mai 1945 Guelma

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

Mémoire de fin d'études
Master



17/540 734

Spécialité : Chimie Physique

Présenté par : OUDINI Boutheyna

Intitulé :
**Synthèse des hétérocycles par la réaction de
cyclocondensation des arylazides avec les composés à
méthylène actif**

Sous la Direction de :
Mr ZEKRI Kamel Eddine

Juin 2018

REMERCIEMENT

En préambule à ce mémoire, je remercie d'abord Allah le tout puissant de m'avoir gardé en bonne santé en m'accordant le courage, la patience et la bonne volonté pour pouvoir réaliser ce projet.

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à mon encadreur Monsieur " Zekri Kamel Eddine", pour m'avoir encadré afin de réaliser ce travail de fin d'études. Sa disponibilité continuelle, ses conseils éclairés et son soutien m'ont apporté une aide inestimable qui a largement contribué à ma formation. Je n'oublierai certainement jamais cette extraordinaire collaboration.

Je tiens aussi à remercier mesdames et messieurs les membres du jury pour leur précieux temps accordé à l'étude de mon mémoire.

Mes remerciements et mon entière gratitude vont aussi à toute personne ayant œuvré de près ou de loin à la réalisation de ce projet par une quelconque forme de contribution, trouve ici le témoignage de notre plus profonde reconnaissance.

dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents pour leur incitation à avancer dans tous ce que j'entreprends, et pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction. Que Dieu les garde et les entoure de sa bénédiction.

À mon cher frère Mahdi

À ma petite sœur Wissem

A mes amies Amira et Bochra et toute la promotion de chimie physique 2018 avec qui j'ai passé les deux années de Master inoubliables.

A toute personne que j'aime, et qui m'aime.

BOUTHEYNA.

ABSTRACT

The purpose of our work presented in this thesis is to develop a simple and efficient way to prepare various new heterocyclic structures containing the 1,2,3-triazole motif, ultimately leading to a polyazote polycycle. We have chosen as the method of synthesis the cyclocondensation between a substituted arylazide and a molecule having an active methylene. We chose soft conditions for the smooth running of this type of synthesis. The results obtained are encouraging, indeed in a very short time we have been able to synthesize in a single step poly-nitrogenated polycycles, which can be very interesting, probably having applications in certain fields, which remains to be verified.

RESUME

Le but de notre travail présenté dans ce mémoire consiste de mettre au point une voie d'accès simple et efficace pour préparer diverses nouvelles structures hétérocycliques contenant le motif 1,2,3-triazole, pour aboutir à la fin un polycycle polyazoté. Nous avons choisi comme méthode de synthèse la cyclocondensation entre un arylazide substitué et une molécule possédant un méthylène actif. Nous avons choisi des conditions douces pour le bon déroulement de ce type de synthèse. Les résultats obtenus sont encourageants, effectivement en un temps très court nous avons pu synthétiser en une seule étape des polycycles polyazoté, qui peuvent être très intéressants en ayant probablement des applications dans certains domaines, qui reste à vérifier.

sommaire

Introduction	1
--------------------	---

partie bibliographique :

Chapitre I : La condensation

I. Reaction de condensation	3
I.1. Mécanisme général des réactions de condensation des composés carbonylés.....	3
I.2. Déplacement de l'équilibre.....	4
I.3. Quelques exemples de réaction de condensation.....	5
I.3.1. Alkylation des énolates.....	5
I.3.1.1 Influence du solvant sur la vitesse d'alkylation des énolates.....	5
a) Solvant aprotique dipolaire.....	5
b) Solvant protique polaire.....	6
I.3.1.3. Solvant aprotique apolaire.....	6
I.3.2. Réaction d'aldolisation ou cétolisation et crotonisation.....	6
I.3.3. Réaction d'addition nucléophile sur les cétones α,β -insaturée , réaction de Michaël.....	8

Chapitre II : La cyclocondensation

II.1. Anellation de Robinson.....	10
II.2. Cyclisation de Thorpe.....	10
II.3. Cyclisation avec l'acétonedicarboxylate d'éthyle.....	11

Chapitre III Synthèse des 1,2,3 triazoles

III. Les 1, 2,3-triazoles.....	13
III.1. Synthèse des triazoles.....	13
III.2. Réaction de cyclocondensation pour l'obtention des hétérocycles triazoliques.....	13

III.2.1. Les méthodes de formation des liaisons N(1)-N(2).....	14
III.2.1.1. Condensation des amines avec les composés α -diazocarbonylés.....	14
III.2.1.2. Cyclisation des dérivés d'azote des composés α -diazocarbonylés.....	15
III.2.2. Les méthodes de formation des liaisons C(5)-N(1) ou C(4)-N(3).....	16
III.2.3. Les méthodes de formation des deux liaisons C-N; synthèse des 1,2,3-triazoles.....	17
III.2.3.1. Réactions de cycloaddition 1-3 dipolaire des azides aux alcynes substitués.....	17
III.2.3.1.1. réaction de cycloaddition 1-3 dipolaire.....	17
a) principe.....	17
b) mécanisme réactionnel.....	19
c) Utilisation directe de sels de cuivre (I).....	21
d) Réduction in situ de sels de cuivre (II).....	21
e) Oxydation du cuivre métal.....	22
g) Synthèse « one-pot » de 1,2,3-triazoles.....	22
d) synthèse sur support solide.....	23
III.3. Synthèse des 1,2,3-triazoles par la réaction de cyclocondensation de arylazides.....	24
III.3.1. Les azides	24
III.3.2. synthèse des arylazides.....	24
III.3.3. synthèse des triazoles à partir des arylazides.....	24
III.3.4. Synthèse des 1,2,3 triazoles benzodiazepines.....	30

Partie expérimentale

Chapitre IV : partie expérimentale

Motivation	32
IV.1. Techniques et appareillages utilisés.....	32
• Température de fusion.....	32

• Chromatographie sur couche mince	32
• Spectroscopie infrarouge	33
IV.2. Synthèse des arylazides.....	34
La première étape (réaction A).....	34
Matériel et produits utilisés.....	34
Mode opératoire.....	34
La deuxième étape (réaction B).....	34
Matériel et produits utilisés.....	34
Mode opératoire.....	34
La troisième étape (réaction C).....	34
Matériel et produits utilisés.....	34
Mode opératoire.....	34
IV.2.1. Caractéristiques des arylazides : $RC_6H_4N_3$	37
IV.3. Synthèse des 1,2,3 triazoles; systèmes polycycliques polyazotés.....	38
IV.3.1. Matériel et produits utilisés.....	40
IV.3.2. Mode opératoire.....	40
IV.4. Résultats et discussion.....	41
IV.4.1. Influence de la base sur le rendement.....	41
IV.4.2. Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 3-nitrobenzene.....	42
IV.4.3. Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 2-nitrobenzene.....	42
IV.4.4. Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 2-chlorobenzene.....	43
IV.4.5. Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 3-chlorobenzene.....	44
IV.4.6. Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 2-fluorobenzene.....	44
IV.4.7. Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 3-méthylbenzene.....	45
IV.4.8. Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 4-méthoxybenzene.....	46
IV.4.9. Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 4-azidobenzoate d'éthyl.....	46

IV.4.10. Caractéristiques physico-chimiques des 1,2,3 triazoles	47
IV.5. Analyse spectroscopique.....	50
Conclusion.....	52
Références.....	53

ANNEXES

liste des abréviations

Ar: aromatique

Alk: alkyl

Ph: phenyl

Me: methyl

Ac: acetyl

Me: methyl

Et : ethyl

AN : addition nucléophile

SeAr: arylsélénide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : diméthylformamide

HMPA: hexaméthylphosphoro-amide

DMF : diméthylformamide

HMPA: hexaméthylphosphoro-amide

DME : diméthoxyéthane

THF : tetrahydrofurane

CuAAC: cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne catalysée par le cuivre

DIPEA: Diisopropyléthylamine

DDQ: 2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-1,4-benzoQuinone

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCM : Dichlorométhane

CCM : chromatographie sur couche mince

IR : infrarouge

RMN : résonance magnétique nucléaire

Liste des figures

Figure I-01: Formation des enolates.....	3
Figure I-02 : Les bases encombrées utilisées dans les réactions de condensation.....	4
Figure I-03 : Alkylation de énolates.....	5
Figure I-04 : Principaux solvants polaires aprotiques.....	6
Figure I-05 : Principaux solvants apolaires aprotiques.....	6
Figure I-06 : Réaction d'aldolisation.....	7
Figure I-07 : Mécanisme de la réaction d'aldolisation.....	7
Figure I-08 : Réaction de crotonisation.....	8
Figure I-09 : Réaction d'addition nucléophile de Michael.....	8
Figure II-01 : Annellation de Robinson.....	10
Figure II-02 : Mécanisme de l'Annellation de Robinson.....	10
Figure II-03 : Cyclisation de Thorpe.....	11
Figure II-04 : Cyclisation avec l'acetonedicarboxylate d'ethyle.....	12
Figure III-01 : les deux formes tautomères du 1,2,3-triazoles.....	13
Figure III-02 : Condensation des amines avec les composés α -diazocarbonylés.....	15
Figure III-03: Cyclisation des dérivés d'azote des composés α -diazocarbonylés.....	15
Figure III-04: Synthèse des triazoles par chauffage de cyanures d'aroyle avec la phénylhydrazine	16
Figure III-05: Synthèse des triazoles par addition de la phénylhydrazine à la triple liaison $C\equiv N$	16
Figure III-06: Synthèse des triazoles par cyclisations intramoléculaires des triazènes	16
Figure III-07: Mécanisme de la cycloaddition de Huisgen.....	17
Figure III-08: Cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne de Huisgen.....	18
Figure III-09: Orientation de la cycloaddition 1,3-dipolaire selon le catalyseur.....	18
Figure III-10 : Cycloaddition sélective catalysée au cuivre (I).....	19
Figure III-11: Mécanisme de 1,3-cycloaddition catalysée par le cuivre (I).....	19

Figure III.12: Synthèse stéréosélective des triazoles et des isoxazoles.....	20
Figure III.13: Exemple de cycloaddition-1,3 catalysée des sels de cuivre (I) décrite par Xiang et coll. ⁴¹	21
Figure III.14: Réduction in situ de sels de cuivre (II).....	21
Figure III.15: Exemple de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre métal ³⁹	22
Figure III-16: Synthèse « one-pot » de 1,2,3-triazoles ⁵⁰	22
Figure III-17: Exemple de synthèse « one-pot » à partir d'époxyde.....	23
Figure III-18: Synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué sur zéolite.....	23
Figure III-19: synthèse des arylazides.....	24
Figure III-20: Synthèse des triazoles à partir des arylazides	25
Figure III-21 : Synthèse en un seul pot des 1,2,3-triazoles à partir des acides boroniques....	25
Figure III-22 : Synthèse des 1,5-triazoles disubstitués à partir de bromures de β - ou α -vinyl.....	26
Figure III-23 : Synthèse de N-aryl-benzotriazoles à partir de l'ester de Hagemann	26
Figure III-24: Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués à partir des composés β -carbonylés.....	27
Figure III-25: Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués à partir des cétones énolésables.....	28
Figure III-26: Synthèse des 1,2,3-triazoles 4-éthyléniques à partir des cétones α,β -insaturées.....	29
Figure III-27: Synthèse des arylselenyl-1,2,3-triazoles à partir des composés à méthylène actif.....	29
Figure III-28: Synthèse des dérivés des 1,2,3-triazoles [1,5] benzodiazepines.....	31
Figure IV.1 : schéma du chromatogramme	33
Figure IV.2: Réaction A : préparation du sel ammonium	34
Figure IV.3 : Réaction B : préparation du sel diazonium.....	34
Figure IV.4 : Réaction C : préparation de l'arylazide.....	35
Figure IV.5 : : Synthèse d'un système polycyclique polyazoté trizolique à partir du 2-cyanophenylacetonitrile et les arylazides.....	39
Figure IV.6 : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir des arylazides.....	40

Figure IV.7 : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 3-nitrobenzene.....	41
Figure IV.8 : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 2-nitrobenzene.....	42
Figure IV.9 : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 2-nitrobenzene.....	43
Figure IV.10 : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 2-chlorobenzene.....	43
Figure IV.11 : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 3-chlorobenzene.....	44
Figure IV.12 : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 2-fluorobenzene.....	45
Figure IV.13 : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 3-méthylbenzene.....	45
Figure IV.14 : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 4-méthoxybenzene.....	46
Figure IV.15 : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 4-azidobenzoate d'éthyl.....	47
Figure IV.16 : Comparaison des interactions de NO ₂ en position ortho et en position méta respectivement avec le N pyridinique.....	48
Figure IV.17: Comparaison des interactions de Cl ou CH ₃ en position ortho et en position méta respectivement avec le N pyridinique.....	49
Figure IV.18 : absence d' interactions lorsque les substituants sont en position para.....	50

Liste des tableaux

Tableau IV.01 : proportions et caractéristiques physico chimique des réactifs utilisés pour la synthèse des arylazides	36
Tableau IV.02 : Caractéristiques des arylazides : $RC_6H_4N_3$	37
Tableau IV.03 : Influence de la base sur le rendement de la reaction.....	41
Tableau IV.04 : Caractéristiques physico-chimiques des 1,2,3 triazoles	47
Tableau IV.05 : Bandes d'absorption IR du triazole obtenu avec le 1-azido 3-nitrobenzene..	50
Tableau IV.06 : Bandes d'absorption IR du triazole obtenu avec le 4-azidobenzoate d'éthyl.	51

Introduction générale

la chimie hétérocyclique est un domaine vaste et important de la chimie organique. Les hétérocycles existent à l'état naturel, par exemple dans les acides nucléiques et les alcaloïdes indoliques. Les hétérocycles de synthèse sont largement utilisés comme herbicides, fongicides, insecticides, colorants, conducteurs organiques, et bien sûr, comme produits pharmacologiquement actifs. Un des premiers exemples de ce type est la synthèse de la vitamine B6 en 1939 .

On note que les deux-tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes. Il est donc indispensable de développer de nouvelles méthodologies permettant d'accéder rapidement à une grande diversité de composés hétérocycliques.

De notre part, nous nous proposons d'explorer en détail les méthodes de formation des 1,2,3-triazoles qui sont les plus efficaces. La première est la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne terminal (CuAAC) et la deuxième est la cyclocondensation des arylazides avec un carbanion qui sera l'objectif de notre étude. Notre étude est donc d'essayer de synthétiser de nouvelles molécules de 1,2,3-triazoles de structures polycycliques polyazotés qui pourront probablement avoir une activité biologique ou bien présenteront d'autres applications dans d'autres domaines.

Notre mémoire est divisé en deux parties:

- Partie théorique:

Cette partie est constituée de trois chapitres

Le premier chapitre définit la réaction de condensation illustré par des mécanismes de quelques réactions utilisant une série de carbanions comme nucleophile.

Le deuxième chapitre présente quelques exemples de la réaction de cyclocondensation dans le but d'obtenir des composés cycliques par un mécanisme de condensation.

Le troisième propose une étude bibliographie sur les 1,2,3-triazoles et ces deux méthodes de synthèse cités dans la littérature, en présentant en premier lieu la réaction de

cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne terminal (CuAAC) appliquée à la chimie organique puis la réaction de cyclocondensation entre un azoture et un carbanion

- Partie expérimentale:

En dernier lieu, une partie expérimentale donnera le détail des protocoles expérimentaux utilisés pour les différentes synthèses suivi d'une discussion sur les résultats obtenus.

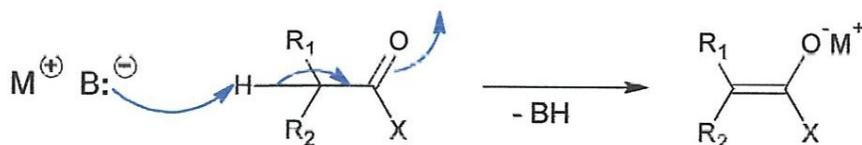
Chapitre I
La condensation

I. Reaction de condensation

Une **réaction de condensation** est une réaction chimique au cours de laquelle deux molécules (condensation intermoléculaire), ou deux parties d'une même molécule (condensation intramoléculaire), se combinent pour former une molécule (le condensat).

I.1. Mécanisme général des réactions de condensation des composés carbonylés

Les aldéhydes, les cétones, les esters, les amides, les halogénures, les nitriles, les imines, les acides carboxyliques réagissent sur leur atome de carbone sp^2 en tant qu'électrophiles. Mais lorsqu'ils portent un atome d'hydrogène H, sur le carbone en α , par rapport aux groupements C=O ou C=N, ils peuvent également devenir un nucléophile (figure I-01) Cela est dû au fait que sur ce centre, les H sont rendus acides sous l'influence de l'effet électro-attracteur des groupements C=O ou C=N, par conséquent ces H peuvent donc être arrachés par une base. C'est ainsi que se forment les bases conjuguées de ces substrats qui sont nommées **énolates**.

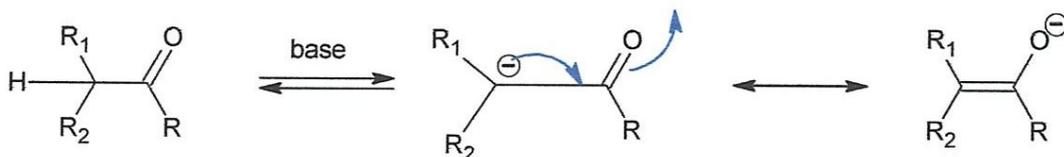


Avec : $M^+ = \text{Li}^+, \text{Na}^+, \text{K}^+$ et $X = \text{H}, \text{Alkyl}, \text{Aryls}, \text{OAlkyls}, \text{OAryls}, \text{NR}'\text{R}''$.

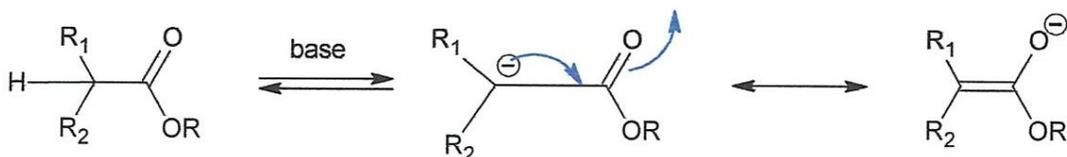
Figure I-01: Formation des énolates

Exemples :

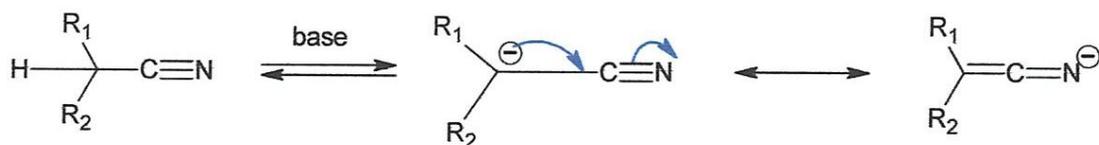
Avec les cétones :



Avec les esters :



Avec les nitriles :



Les différentes bases que l'on peut utiliser sont dans les réactions de condensation : des amidures (pK_a = 30-35) peu encombrés : KNH₂, NaNH₂ ; encombrés (non nucléophiles) : LDA, LHMPs, LTMP (*figure I-02*). ; des hydrures : NaH, KH ; un dérivé du DMSO : le diméthyl sodium ; des alcoolates (pK_a = 15-20) : tertiobutanoate, méthanoate.

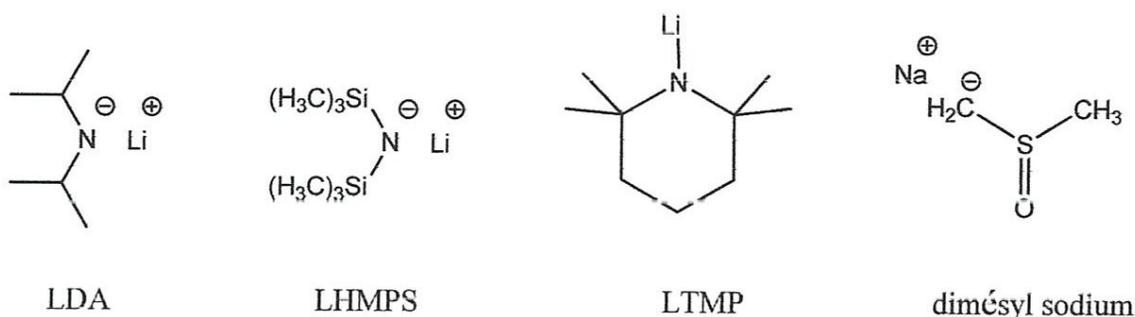
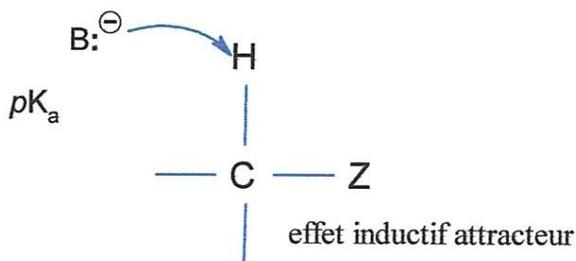


Figure I-02 : Les bases encombrées utilisées dans les réactions de condensation

LDA : Litium diisopropylamide,
 LHMPs : Litium hexaméthylsilasane,
 LTMP : Litium tétraméthylpipéridine)

I.2. Déplacement de l'équilibre

La nature de la base utilisée et la forme du composé énolesable influencent l'équilibre d'énolesation. L'acidité du proton dépend de l'effet attracteur de la fonction en α . Plus cet hydrogène est acide, moins la base utilisée aura besoin d'être puissante.



Fonction :	Nitro	Cétone	Ester	Nitrile	Phényl	Hydrogène	Alkyle
(Z) :	-NO ₂	-CO	-COO	-CN	-Ph	-H	-CH ₃
pKa :	10	14	16	16	20	22	25

I.3. Quelques exemples de réaction de condensation

I.3.1. Alkylation des énolates

La transformation consiste à remplacer, dans un composé carbonyle, un atome d'hydrogène porté par l'atome de carbone en α du groupe carbonyle par un groupe alkyle R (*figure I-03*).

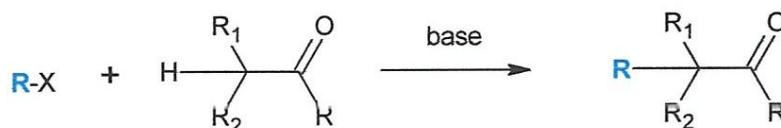


Figure I-03 : Alkylation de énolates

Le mécanisme de la réaction s'effectue en deux étapes, la première étape est la déprotonation de la cétone énolisable sur l'atome de carbone en α du groupe carbonyle. La seconde étape est une réaction de substitution nucléophile bimoléculaire sur le composé carbonyle (de type SN₂). Nous avons ainsi augmenté la taille de la chaîne carbonée et conservé une molécule fonctionnalisée.

I.3.1.1 Influence du solvant sur la vitesse d'alkylation des énolates

En fonction du solvant utilisé, la vitesse d'alkylation variera.

a) Solvant aprotique dipolaire

Ce type de solvant solvate fortement les cations et peu les anions. De plus il dissocie fortement les ions. L'alcoolate se trouve alors fortement dissocié de son cation et peu solvato, il est **très réactif**. Principaux solvants polaires aprotiques : acétone, butanone, DMSO, DMF, acétonitrile, acétate d'éthyle, triéthylamine, pyridine (*figure I-04*).

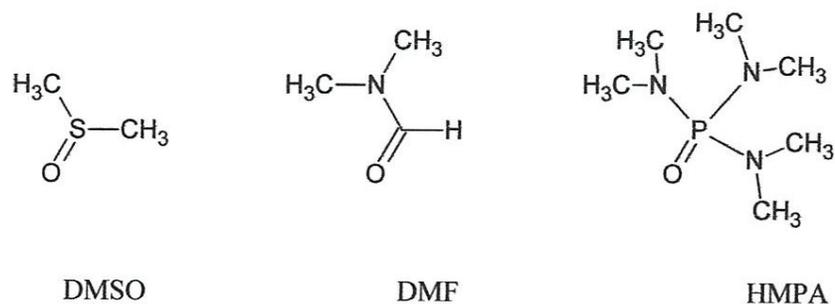


Figure I-04 : Principaux solvants polaires aprotiques

DMSO : diméthylsulfoxyde
 DMF : diméthylformamide
 HMPA: hexaméthylphosphoro-amide

b) Solvant protique polaire

Ce type de solvant solvate fortement les anions et les cations par des liaisons hydrogènes et dissocie fortement les ions. L'alcoolate est fortement solvato, il est **peu réactif**.

c) Solvant aprotique apolaire

Ce type de solvant ne dissocie pas les paires d'ions. L'alcoolate est peu dissocié de son cation, il est **peu réactif**. Principaux solvants aprotiques apolaires : pentane, cyclopentane, hexane, cyclohexane, benzène, toluène, éther diéthylique, DME, THF (*figure I-05*).

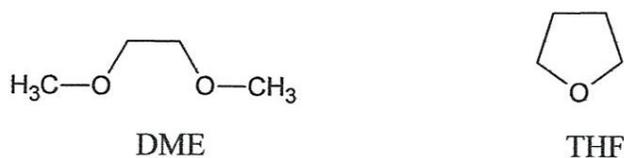


Figure I-05 : Principaux solvants apolaires aprotiques

DME : diméthoxyéthane
 THF : tétrahydrofurane

I.3.2. Réaction d'aldolisation ou cétolisation et crotonisation

L'*aldolisation* (respectivement la *cétolisation*) correspond à la dimérisation d'un aldéhyde (respectivement d'une cétone) énolisable, comme dans l'exemple suivant de dimérisation du 2-méthylpropanal (l'un des fragments est en caractères en bleu) (*figure I-06*) :

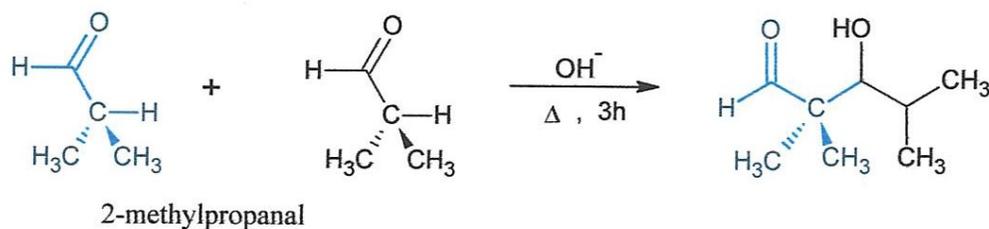


Figure I-06 : Réaction d'aldolisation

Selon la nature du composé carbonylé de départ, le composé obtenu est un β -hydroxyaldéhyde (*aldol*), ou une β -hydroxycétone (*cétol*).

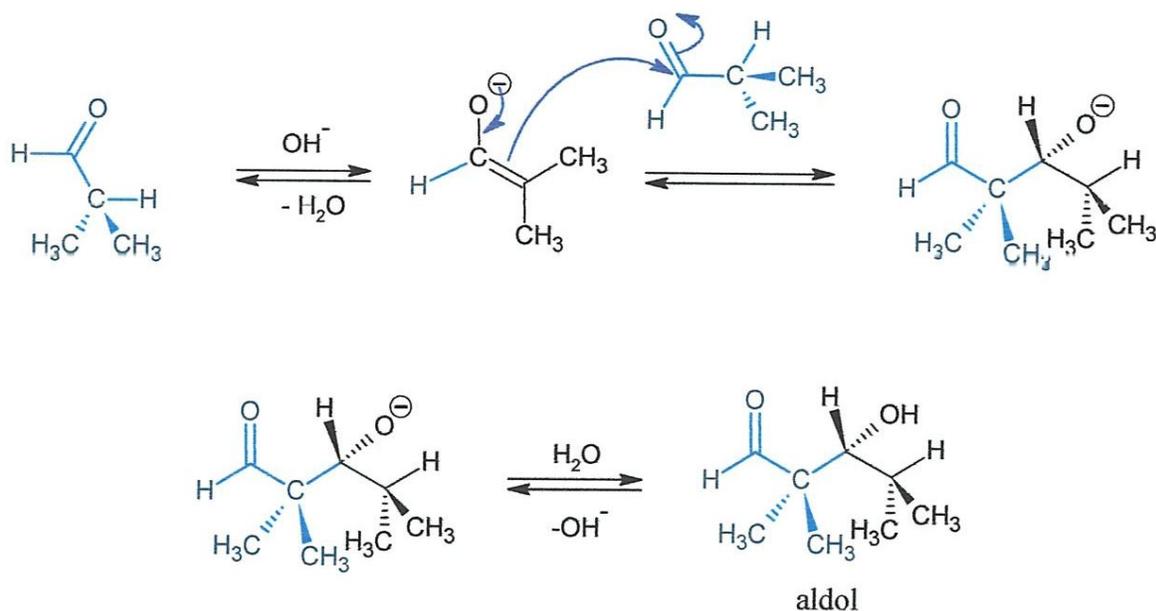


Figure I-07 : Mécanisme de la réaction d'aldolisation

La première étape est une réaction acide-base, la seconde une addition nucléophile de l'énolate sur le composé carbonylé électrophile. La réaction acide-base entre l'alcoolate et l'eau conduit à l'aldol et régénère l'ion hydroxyde (*figure I-07*). Ce dernier peut donc être considéré comme un catalyseur, puisqu'il augmente la vitesse de la transformation et n'apparaît pas dans l'équation de réaction.

Quant à la *crotonisation* Il s'agit de la déshydratation de l'aldol. L'appellation de cette transformation vient du nom trivial du produit de déshydratation de l'aldol de l'éthanal

appelé « aldéhyde crotonique ». Elle peut être réalisée de plusieurs manières, en milieu aqueux acide ou basique (*figure I-08*).

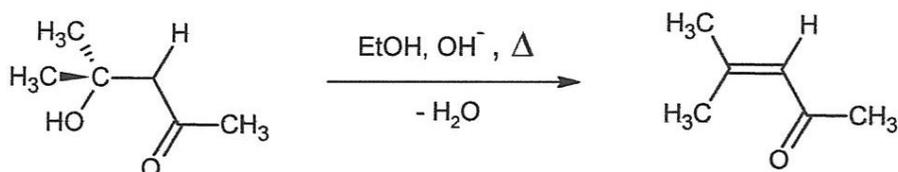
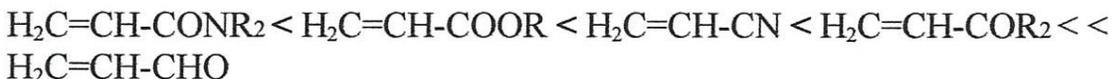


Figure I-08 : Réaction de crotonisation

L'aldolisation est utilisée à grand échelle dans la synthèse des produits chimiques tels que la pentaérythritol et dans l'industrie pharmaceutique pour l'obtention des produits optiquement purs. Par exemple, la synthèse du médicament Lipitor (atorvastatine) décrite par le groupe Pfizer en 1996, engage deux réactions d'aldolisations.

I.3.3. Réaction d'addition nucléophile sur les cétones α,β -insaturée , réaction de Michaël

Comme les autres nucléophiles, les ions énolates peuvent s'additionner en 1,4 sur les aldéhydes ou cétone α, β -éthyléniques pour conduire à des composés 1,5-dicarbonylés (*figure I-09*). Cette réaction (AN) appelée « réaction de Michael » peut être catalysée par un acide ou une base. La réactivité des accepteurs de Michael croit en général selon la séquence suivante :



En milieu basique ;

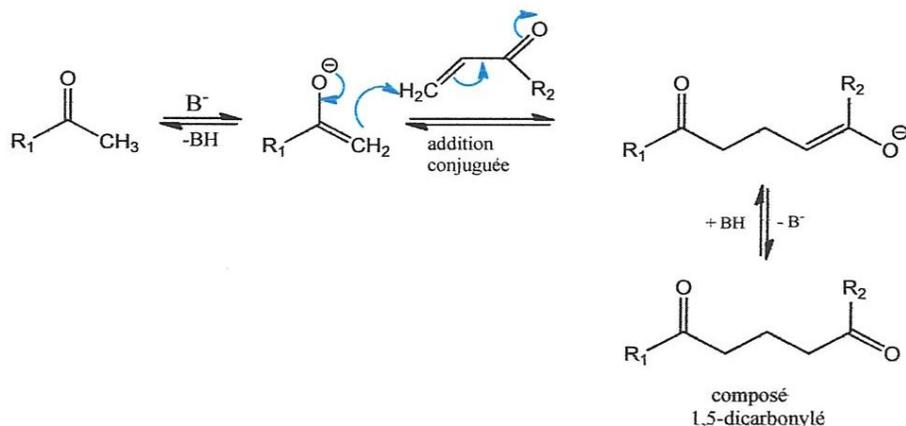


Figure I-09 : Réaction d'addition nucléophile de Michael

Chapitre II
La cyclocondensation

II. Reaction de cyclocondensation

II.1. Annellation de Robinson

Lorsque le dérivé carbonyle α, β -insaturé possède des atomes d'hydrogène en α du groupe carbonyle, le produit d'addition de Michael peut être engagé dans une réaction d'aldolisation intramoléculaire. Après crotonisation, un composé cyclique est isolé. L'ensemble de cette transformation, appelée annellation de Robinson. Elle se déroule en trois étapes clé : 1) addition de Michael, 2) aldolisation, 3) crotonisation (*figure II-01-02*).

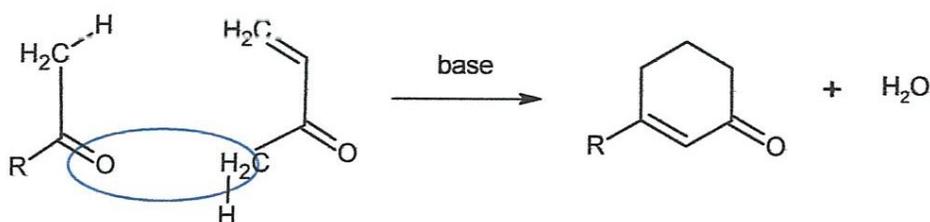


Figure II-01 : Annellation de Robinson

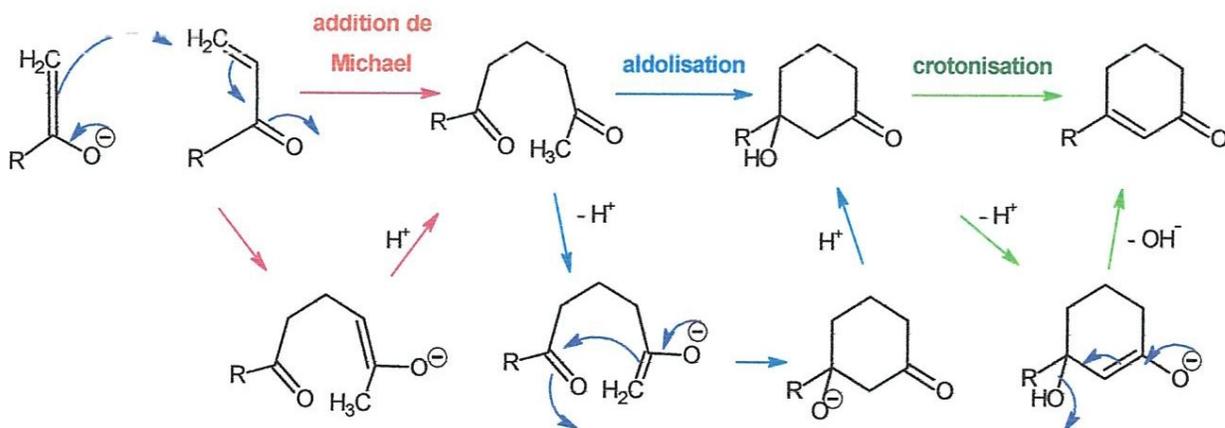


Figure II-02 : Mécanisme de l'Annellation de Robinson

II.2 Cyclisation de Thorpe

La cyclisation de Thorpe est une réaction de condensation des dinitriles. Elle consiste en l'addition nucléophile d'un carbanion formé en α d'une première fonction nitrile sur une seconde. La réaction entre un nitrile et une base alcoxyde conduit à la formation d'un β -iminonitrile à partir duquel une α -cyanocétone est obtenue par hydrolyse acide

faible. Cette réaction est connue sous le nom de réaction de Thorpe lorsqu'elle est intermoléculaire et de la réaction de Thorpe-Ziegler lorsqu'elle est intramoléculaire. C'est à dire que cette réaction est une série de condensation de Claisen (*figure II-03*).

La réaction de Thorpe-Ziegler est particulièrement utile dans la formation d'anneaux de cinq à huit membres et pour les anneaux de plus de treize membres, bien qu'elle échoue pour des anneaux de neuf à douze membres.

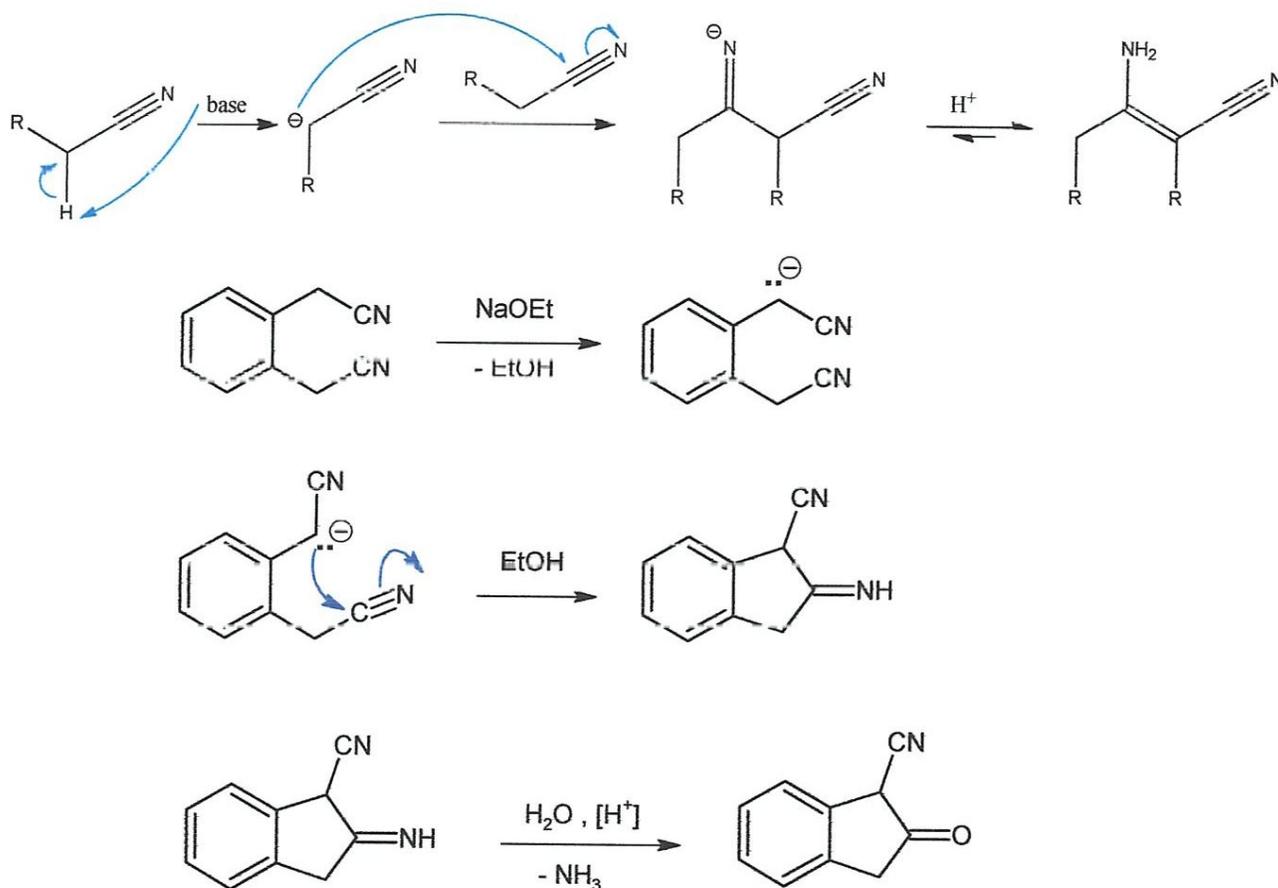


Figure II-03 : Cyclisation de Thorpe

L'imine non substituée formée est hydrolysée et l'on obtient finalement un composé carbonyle

II.3. Cyclisation avec l'acetonedicarboxylate d'éthyle

Les α,β -enaminonitriles cycliques (1) peuvent donner par cyclocondensation avec l'acetonedicarboxylate d'éthyle (2) en milieu basique le 4-amino-2-méthylpyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carboxylate (3) (*figure II-04*).

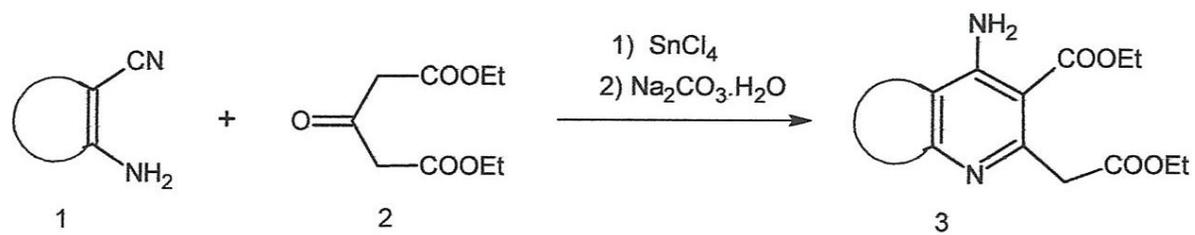


Figure II-04 : Cyclisation avec l'acetonedicarboxylate d'ethyle

Chapitre III

Synthèse des 1,2,3 triazoles

III. Les 1, 2,3-triazoles :

Les 1, 2,3-triazoles sont des hétérocycles penta-atomiques d'origine synthétique et n'existent pas à l'état naturel. Les 1, 2,3-triazoles possèdent une structure pseudo-aromatique, qui se traduit notamment par une interaction entre les liaisons π , ainsi qu'un grand moment dipolaire et une grande capacité à former des liaisons hydrogène.

Elguero et coll.¹ se sont intéressés à l'équilibre acido-basique et à la tautomérisation des 1, 2,3-triazoles, qui sont à l'origine de la plupart de leurs propriétés biologiques, chimiques et physico-chimiques. Ainsi, les 1, 2,3-triazoles existent sous la forme 2H-1, 2,3-triazole en phase gazeuse et sous les formes 1H-1, 2,3-triazole et 2H-1, 2,3-triazole en phases solides et liquide (*Figure III.1*).



Figure III.1. : les deux formes tautomères du 1,2,3-triazoles

Parmi ces isomères, les 1,2,3-triazoles sont les composés les plus communs, les plus versatile et les plus faciles à préparer. Certains de ces composés sont de première importance en chimie organique de par leurs activités biologiques diversifiées. La présence du motif 1,2,3-triazole leur confère des propriétés avec des applications dans le domaine pharmaceutique comme antibactériennes^{2,3}, et anti-inflammatoires⁴. Sur le plan agronomique ils sont utilisés comme antifongique^{5,6}.

III.1. synthèse des triazoles :

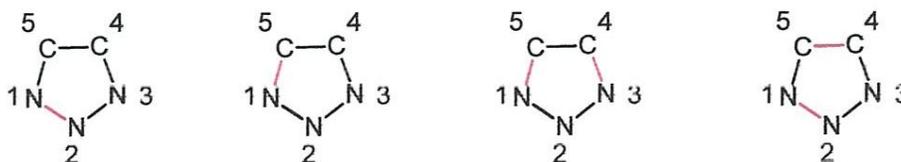
La préparation d'un cycle 1,2,3-triazole, est connue depuis les années 1860,^{7,8,9} et peut se faire de différentes manières. Il peut s'agir d'une condensation entre un composé porteur d'un groupe méthylène actif et un azide. Cette synthèse a été rapportée pour la première fois par O. Dimroth¹⁰ et développée par d'autres par la suite¹¹. Mais la stratégie la plus couramment utilisée est celle introduite par Huisgen,^{12,13}

elle consiste à former cet hétérocycle par cycloaddition 1,3-dipolaire entre un dipôle 1,3 et un dipolarophile.

III.2. Reaction de cyclocondensation pour l'obtention des hétérocycles triazoliques

Les méthodes de formation d'un système hétérocyclique sont couramment considérées en termes de cyclisation de liaisons particulières. Dans le cadre de cette approche, la synthèse de triazoles peut être résumée dans quatre sections traitant des méthodes de formation des liaisons particulières du cycle triazolique¹⁴

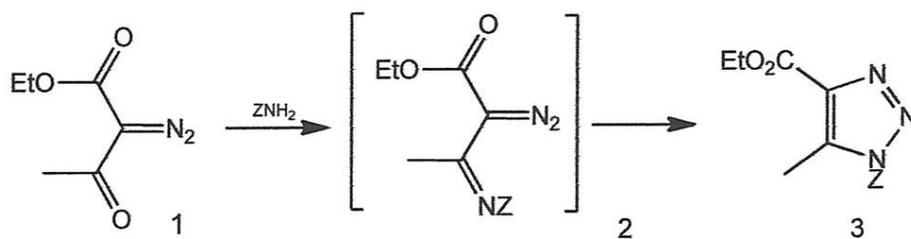
- Les liaisons N(1)—N(2).
- Les liaisons C(5)—N(1) ou C(4)—N(3).
- Les liaisons C(5)—N(1) et C(4)—N(3).
- Les liaisons C(4)—C(5) et N(1)—N(2).



III.2.1. Les méthodes de formation des liaisons N(1)-N(2)

III.2.1.1. Condensation des amines avec les composés α -diazocarbonylés:

La réaction de cyclocondensation de composés 2-diazo-1, 3-dicarbonyle avec des dérivés aminés est une méthode ancienne, mais polyvalente, simple et complètement régiosélective pour la préparation de 1H-1, 2,3-triazoles. Cette méthode a été développée par Wolff au début du 20ème siècle; il a rapporté la synthèse des triazoles 3 par la réaction du 2-diazo-3-oxobutanoate d'éthyle (1) avec la phénylhydrazine, le semicarbazide, l'hydroxylamine, l'aniline ou l'ammoniaque.^{15,16,17} Le mécanisme de la réaction implique la formation in situ de α -diazolimines de type 2 suivie d'une fermeture de cycle. Plusieurs variantes de cette méthode sont apparues depuis lors et une gamme de composés 2-diazo-1,3-dicarbonylés peut être utilisée: α -diazo- β -oxo-esters, α -diazo- β -formylesters, α -diazoles β -oxoaldéhydes, le diazomalonalaldéhyde et les diazomalonates (*figure III-2*).



Z = H, Ph, NHPH, OH, NHCONH₂

Figure III.2. : Condensation des amines avec les composés α -diazocarbonylés

III.2.1.2. Cyclisation des dérivés d'azote des composés α -diazocarbonylés:

Pechmann¹⁸ a proposé pour la première fois une voie de synthèse des 1,2,3-triazoles et plus tard, plusieurs chercheurs l'ont développés. Il a montré que le chauffage des bishydrazones ou les bissemicarbazones des composés α -dicarbonylés, en présence d'oxydants tels que MnO₂, HgO, Hg(OAc)₂, FeCl₃, NiO₂, CuCl, CuSO₄ et Pb(OAc)₄, donne naissance à des triazoles substitués. Le processus inclut l'étape de complexation, suivie d'une cyclisation¹⁹ comme schématisé ci-dessous (*figure III-3*).

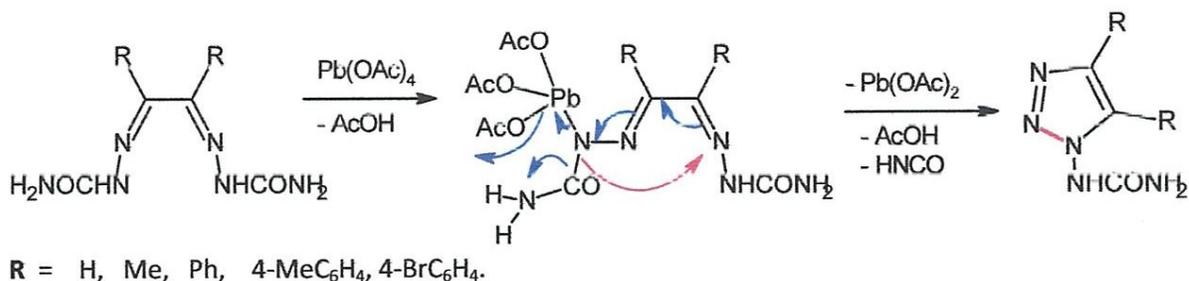
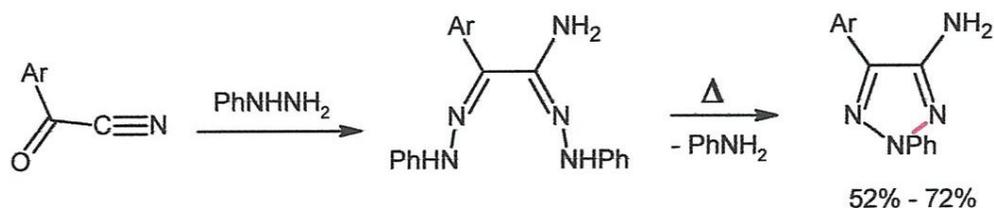


Figure III.3. : Cyclisation des dérivés d'azote des composés α -diazocarbonylés

Les rendements en produits de cette cyclisation sont relativement bas. Malgré le nombre de modifications, cette méthode n'a pas reçu une large utilisation²⁰. Néanmoins, les 2H-triazoles substitués peuvent être synthétisés de cette façon^{21,22}.

Le chauffage de cyanures de benzoyle avec la phénylhydrazine (rapport 1: 2) donne le 4-amino-5-aryl-2-phenyltriazole²³. La réaction procède par la formation d'intermédiaire : le α -amino- α' -arylglyoxal bis(phénylhydrazone), qui cyclise avec la perte d'une molécule d'aniline (*figure III-4*).



Ar = Ph, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄.

Figure III.4. : Synthèse des triazoles par chauffage de cyanures d'aroyle avec la phénylhydrazine

Le produit intermédiaire de l'addition de la phénylhydrazine à la triple liaison C≡N a été isolé dans une transformation de 2-oxocycanoacétanilide phénylhydrazone²⁴ (figure III-5).

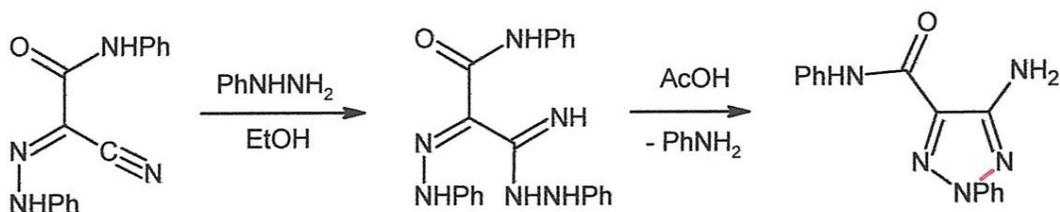
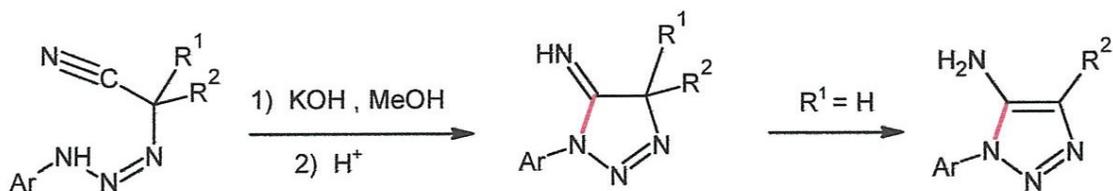


Figure III.5. : Synthèse des triazoles par addition de la phénylhydrazine à la triple liaison C≡N

III.2.2. Les méthodes de formation des liaisons C(5)-N(1) ou C(4)-N(3)

Ce groupe de réactions inclut des cyclisations intramoléculaires des triazènes contenant un groupement cyano^{25,26} (figure III-6).



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 1,2,4-triazol-3-yl; R₁=R₂=Me; R₁-R₂=(CH₂)₅.

Figure III.6. : Synthèse des triazoles par cyclisations intramoléculaires des triazènes

III.2.3. Les méthodes de formation des deux liaisons C-N; synthèse des 1,2,3-triazoles

Ces réactions sont employées le plus souvent pour préparer des triazoles et sont illustrées par le plus grand nombre de cas. Cette approche est basée sur la cycloaddition 1,3-dipolaire des azides organiques aux alcynes, et dans d'autres cas par la cyclocondensation des azides organiques sur des composés possédants des méthylènes actifs et qui sera justement l'objet de notre étude.

III.2.3.1. Réactions de cycloaddition 1-3 dipolaire des azides aux alcynes substitués

III.2.1.3.1. réaction de cycloaddition 1-3 dipolaire :

Les réactions de cycloaddition sont considérées comme la voie d'accès la plus directe et efficace aux hétérocycles à cinq chaînons.

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires sont des réactions de cycloaddition qui font intervenir des dipôles possédant quatre électrons répartis sur trois atomes voisins. Depuis de nombreux dipôles ont été identifiés et ont trouvé une application générale en synthèse notamment grâce aux travaux de Huisgen.²⁷

a) Principe

La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen est une réaction entre un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle, nitrile) et un composé 1,3-dipolaire (azoture, oxyde de nitrile, diazo-alcane) qui conduit à la formation d'un hétérocycle à cinq atomes (*figure III-7*).

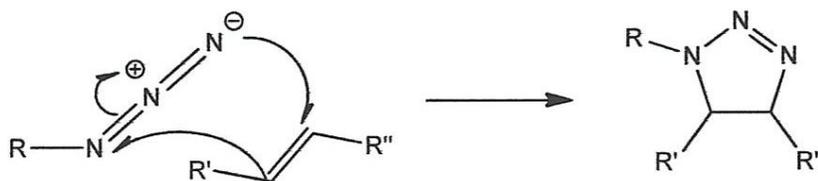


Figure III.7. : Mécanisme de la cycloaddition de Huisgen

Cette réaction, initialement découverte par Michael à la fin du 19^{ème} siècle puis développée par Huisgen à partir de 1963, requiert des températures élevées et n'est

généralement pas stéréospécifique. En particulier, la cycloaddition (2+3) entre un azoture et un alcyne conduit un mélange d'isomères 1,4 et 1,5 du cycle triazole (figure III-8).^{28,29} .

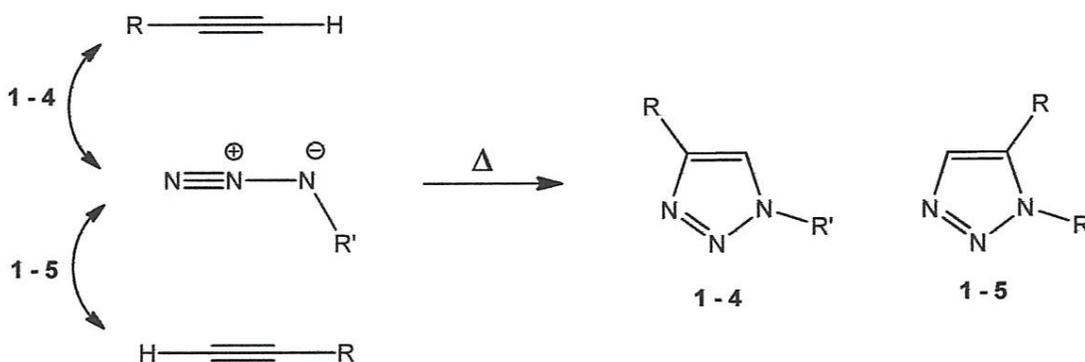


Figure III.8. : Cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne de Huisgen

Pour favoriser l'un de ces isomères, différents catalyseurs ont été développés pour orienter la réaction (Schéma 47). Le triazole 1,5-disubstitué peut être obtenu sélectivement par catalyse avec certains complexes de ruthénium,^{30,31} alors que le triazole 1,4-disubstitué est obtenu sélectivement par catalyse au cuivre^{32,33}. (figure III-9).

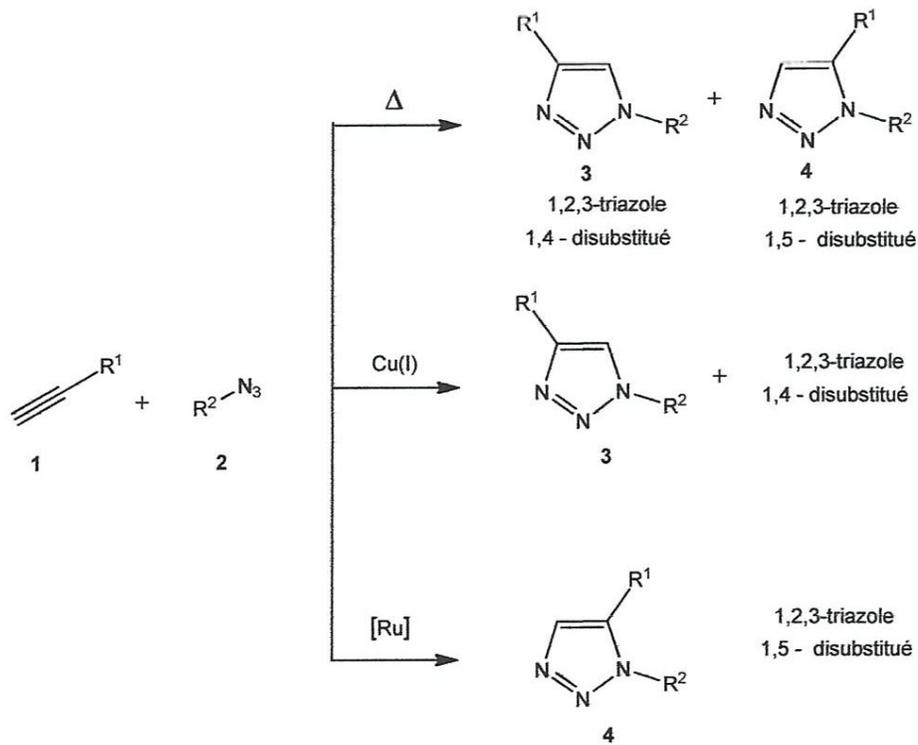


Figure III.9. : Orientation de la cycloaddition 1,3-dipolaire selon le catalyseur

Après son identification comme réaction type de la chimie « clic » en 2001, la cycloaddition 1,3-dipolaire thermiquement activée est utilisée en 2002 par Sharpless et coll. Les équipes de Meldal et Sharpless^{34,35} utilisent des sels de cuivre (I) pour catalyser la réaction de cycloaddition entre un azoture et un alcyne. L'utilisation de cuivre (I) comme catalyseur a donné naissance à la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC). Cette réaction permet d'obtenir exclusivement le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué et diminue considérablement les temps et les températures de réaction (*figure III-10*).

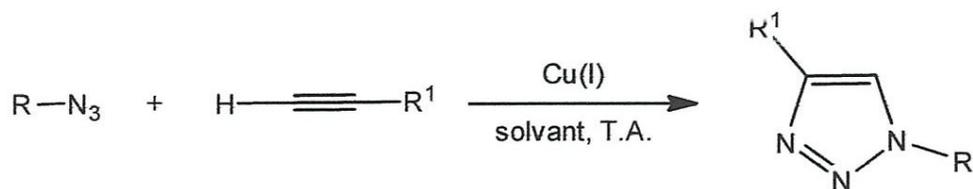


Figure III.10 : Cycloaddition sélective catalysée au cuivre (I)

b) Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I), est proposé par Sharpless et coll³⁴. Il est composé de cinq étapes (*figure III-11*).

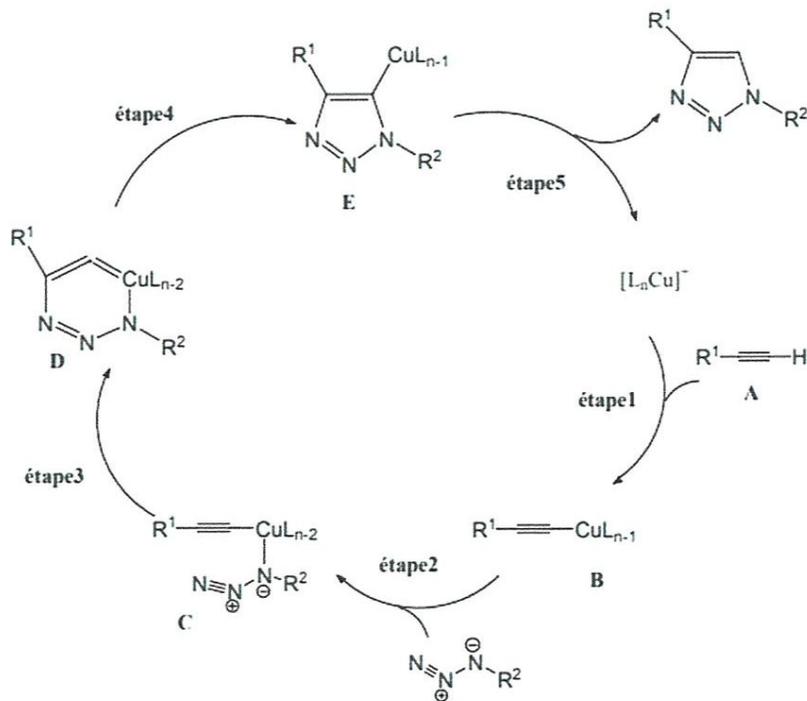
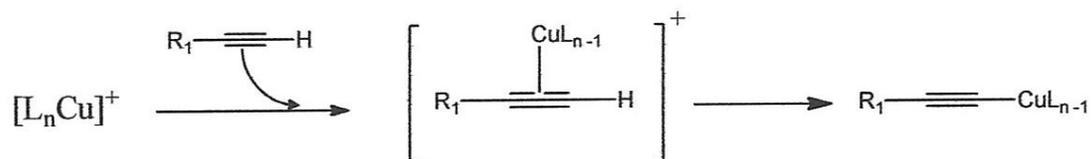


Figure III.11: Mécanisme de 1,3-cycloaddition catalysée par le cuivre (I).

Étape 1. L'alcyne (A) forme un complexe avec le cuivre nommé "Cu-acétylure" (B) de la manière suivante :



Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre, afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azote.

- étape 2: L'atome de cuivre active la fonction azoture, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire (C).
- étape 3: Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone 2 de l'acétylène sur l'azote 3 de l'azoture pour donner le metallacycle à 6 chaînons (D).
- étape 4: La contraction du metallacycle (D) conduit au dérivé cuivre-triazole (E).
- étape 5: Enfin, la protonation du dérivé cuprate de triazole permet d'isoler le composé triazolé 1,4-disubstitué souhaité et de régénérer le catalyseur de cuivre.

Ce mécanisme a été confirmé par les travaux de Staub³⁶ et aussi par ceux de Nolte et coll.³⁷. La formation du triazole utilise donc ce cycle catalytique qui explique cette stéréosélectivité : obtention du triazole 1,4-disubstitué. La même stéréosélectivité a été observée par Himo et coll.³⁸, lors de la synthèse des triazoles et des isoxazoles en utilisant la catalyse du cuivre (I) par réaction des acétylène-cuprates sur des alcynes vrais et des oxydes de nitrile respectivement (*figure III-12*).

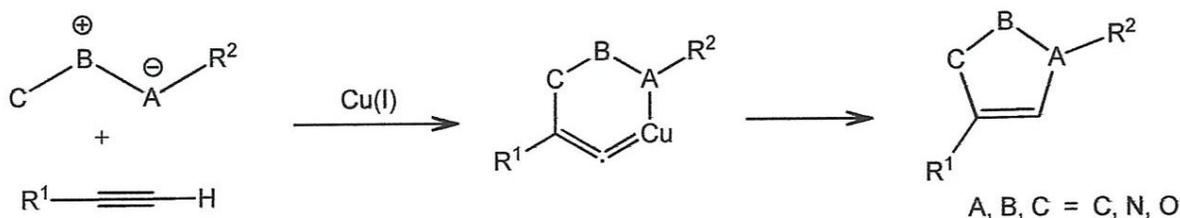


Figure III.12. : Synthèse stéréosélective des triazoles et des isoxazoles

c) Utilisation directe de sels de cuivre (I)

Utilisation directe de sels de cuivre (I) apparaît comme la méthode la plus sensible aux conditions réactionnelles. La réaction catalysée par le cuivre (I) est approximativement 10^7 fois plus rapide que celle non catalysée³⁹, régiosélective et se fait le plus souvent à entre 0 et 25°C. Un certain nombre de sources de cuivre (I) peuvent être utilisés pour cette réaction, généralement le cuivre (I) est apporté sous forme des sels de cuivre (I) comme l'iodure de cuivre (CuI) et le bromure de cuivre (CuBr) (*figure III-13*).

Cette approche nécessite la présence d'une base comme la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine (DIPEA) et la pyridine. De plus, un excès de base permet d'améliorer le rendement de la réaction en limitant la dégradation des ions CuI par oxydation⁴⁰, un exemple récent est présenté sur la *figure III-10*.

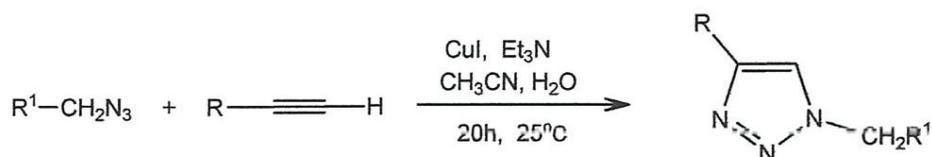


Figure III.13. : Exemple de cycloaddition-1,3 catalysée des sels de cuivre (I) décrite par Xiang et coll.⁴¹

d) Réduction in situ de sels de cuivre (II)

Une autre méthode d'obtention du catalyseur, l'une des plus employées car elle ne nécessite pas d'addition d'une base. Elle consiste la réduction in situ des sels de cuivre (II) apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ou l'acétate de cuivre $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ est la méthode la plus couramment rencontrée. Elle nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium. Cette réaction est plus souvent réalisée dans un mélange eau-alcool, même si des co-solvants organiques (DMSO, THF, DMF) sont également envisageables^{42,43,44} (*figure III-14*).

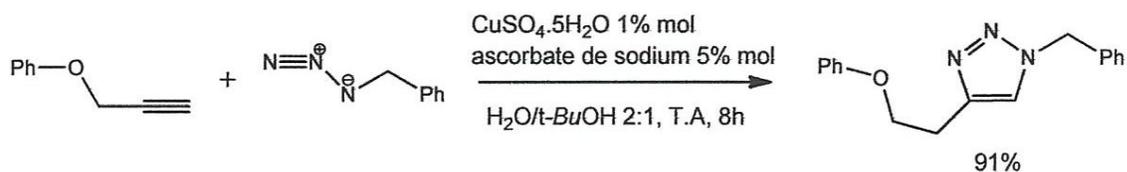


Figure III.14. : Réduction in situ de sels de cuivre (II)

e) Oxydation du cuivre métal

Les ions Cu(I) peuvent également être obtenus par oxydation du cuivre métallique, sous forme de copeaux ou de nanoparticules^{45,46}. La réaction se fait en ajoutant un large excès de tournure de cuivre au mélange azoture/alcyne. Cette méthode nécessite cependant des temps de réactions longs ainsi qu'une plus grande quantité de cuivre (*figure III-15*).

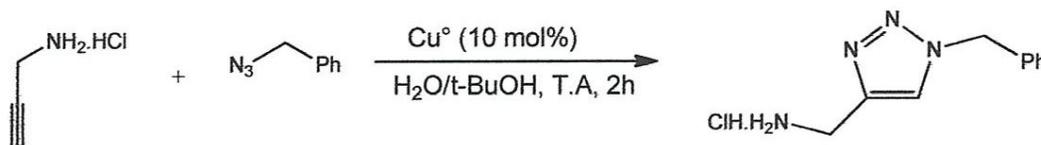


Figure III.15. : Exemple de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre métal⁴⁹

g) Synthèse « one-pot » de 1,2,3-triazoles

La synthèse de triazoles par la méthode « one-pot » a été largement étudiée dans la littérature^{47,48,49,50}, par exemple Fokin et coll.⁵¹, proposent la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué à partir des alcynes, de dérivés halogénures aliphatique et aromatique passent par les azotures organiques comme des intermédiaires potentiellement instables. Enfin, la formation de triazoles correspondants catalysée par le cuivre. Cette méthode « one-pot » a également permis la synthèse de triazoles avec des bons rendements (*figure III-16*).

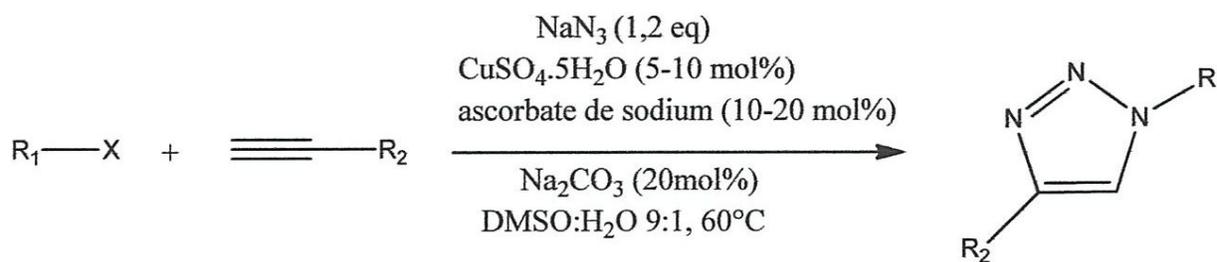


Figure III.16. : Synthèse « one-pot » de 1,2,3-triazoles⁵⁰

Un autre travail qui a été effectué par Chary et son équipe permet la préparation de 1,2,3-triazoles par la méthode « one-pot » à partir d'époxydes (*figure III-17*).

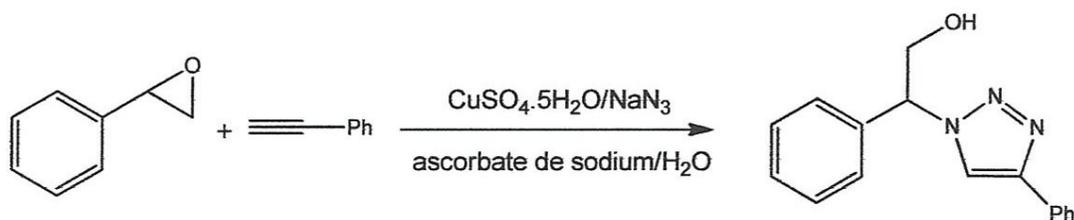


Figure III.17. : Exemple de synthèse « one-pot » à partir d'époxyde.

h) Synthèse sur support solide

Depuis quelques années, les chimistes ont commencé à s'intéresser à l'utilisation des supports solides, dans le but d'obtenir rapidement des substances variées, surtout dans le cadre de la synthèse de nouveaux médicaments. Ils ont alors cherché à immobiliser les catalyseurs sur des supports poreux de grande surface (comme la silice ou les polymères).

- Le procédé catalytique est simplifié : le problème de solubilité du catalyseur dans le milieu

réactionnel est évité, et les procédures de purification des produits sont facilitées.

- La régénération du catalyseur est facilitée.

Depuis quelques années, la catalyse supportée a été développée dans le domaine de la chimie « clic », dans le but d'améliorer les rendements de la cycloaddition 1,3-dipolaire, minimiser les produits secondaires et éviter les risques d'explosion des azotures. Plusieurs études ont été publiées qui utilisent la synthèse supportée pour préparer les triazoles.

D'autres systèmes catalytiques ont été utilisés dans le domaine de la chimie « clic » basés sur la complexation du cuivre avec des matériaux inorganique ou organique. Les supports de catalyseurs les plus utilisés dans la cycloaddition dipolaire de Huisgen sont les zéolithes, les charbons, les polymères et les biopolymères. Les groupes de Sommer⁵² et Alix⁵³ ont préparé des catalyseurs hétérogènes à partir des zéolithes modifiées. L'utilisation de ce support catalytique est efficace et conduit à des bons rendements (figure III-18)..

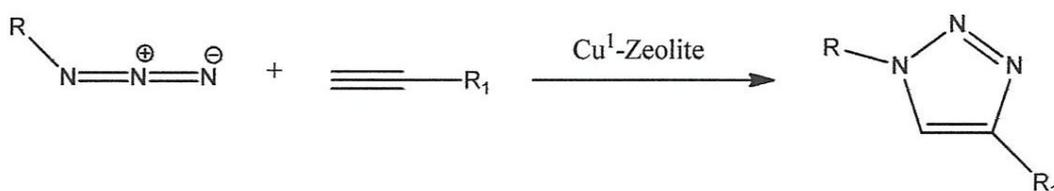


Figure III.18. : Synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué sur zéolite.

III.3. Synthèse des 1,2,3-triazoles par la réaction de cyclocondensation des arylazides :

III.3.1. Les azides :

Les azides sont des composés chimiques organiques contenant trois atomes d'azotes. Ils sont considérés comme dérivant d'un sel inorganique tel que l'azoture de sodium (NaN_3) ou de l'acide hydrazoïque (HN_3) dans lequel l'hydrogène acide est remplacé par un groupe hydrocarboné de structure variée.

R-N_3 avec $\text{R} = \text{Aryle, alkyle, ...ou Acyle}$

La chimie des azides a été largement développée depuis la découverte du premier azide.⁵⁴ leur préparation et leurs utilisation comme intermédiaires réactionnels en synthèse organique ont été décrites dans divers articles.⁵⁵

On distingue trois classe d'azides selon la structure du groupement R : les arylazides. Les alkylazides et les acylazides.

Les arylazides (ArN_3) sont les plus nombreux et les plus importants grâce à leur grande stabilité. Ils peuvent être formé à partir de systèmes aromatiques de structure variées faisant intervenir des réactions de transfert diazo^{56,57} de dégradation,⁵⁸ substitution aromatique nucléophile^{59,60} et de diazotation

III. 3.2. Synthèse des arylazides

les arylazides sont obtenus selon la méthode de Noelting et Michel⁶¹. On prépare le sel de diazonium de l'aniline substitué sur lequel on fait réagir l'azoture de sodium (*figure III-19*).

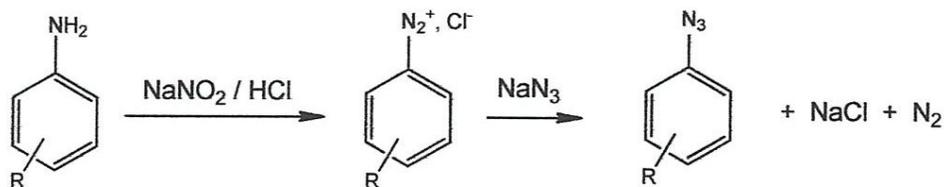


Figure III.19. : synthèse des arylazides

III.3.3. Synthèse des triazoles à partir des arylazides :

La synthèse des 5-amino-1,2,3-triazolo [1,5-a] pyrimidines⁶² (2a) était basée sur la réaction des cyanoazides vicinaux (1) ($\text{X} = \text{CN}$), des dérivés d'hydrocarbures aromatiques,

des thiophènes, des pyrazoles, ou des 1,2,3-triazoles avec des dérivés de l'acétonitrile en présence de bases. Les pyrimidotriazoles de types (2b) et (2c) sont formés dans la réaction des dérivés carbonylés ($X = \text{CO}_2\text{R}$, COR) (figure III-20).

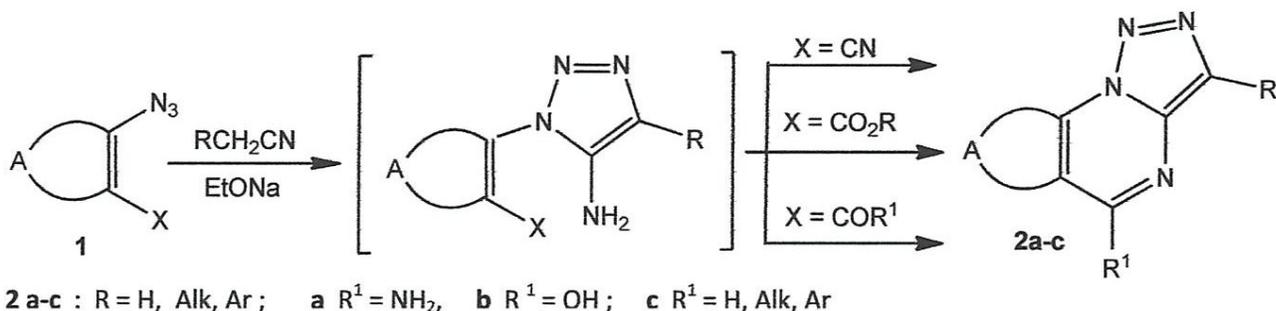


Figure III.20. : Synthèse des triazoles à partir des arylazides

Une méthode catalytique a été développée pour synthétiser les azotures d'aryle et de vinyle à partir des acides boroniques correspondants dans des conditions douces et opérationnellement simples⁶³. En outre, une nouvelle procédure en un seul pot a été développée pour synthétiser les 1-aryl- et 1-vinyl-1,2,3-triazoles directement à partir d'acides boroniques et d'alcynes, ce qui évite d'isoler des intermédiaires azotés instables (figure III-21).

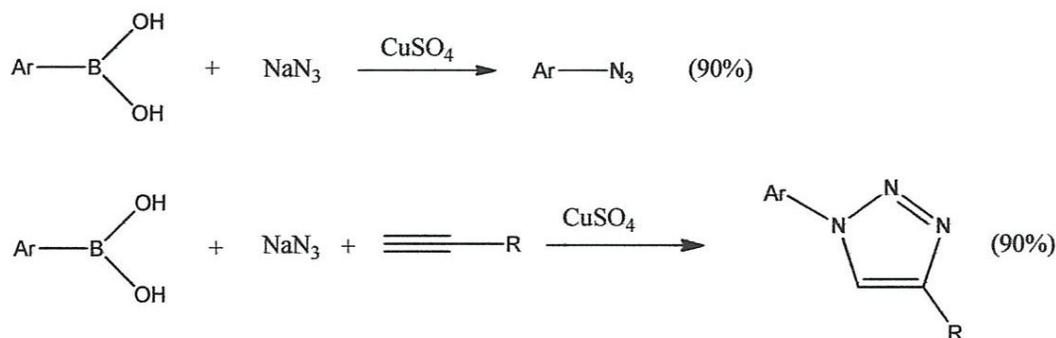


Figure III.21 : Synthèse en un seul pot des 1,2,3-triazoles à partir des acides boroniques

Une réaction à base de base d'azides et de bromures de β - ou α -vinyle a été rapportée⁶⁴. Les effets des bases et des solvants ont été étudiés dans le processus. Une variété de triazoles 1,5-disubstitués ont été préparés avec des rendements faibles à bons. D'autres études révèlent que les alcynes correspondants ont été produits comme intermédiaires via la réaction d'élimination. Dans les mêmes conditions réactionnelles, les

réactions des alkyne alkylés avec l'azoture de phényle donnent des 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués (figure III-22).

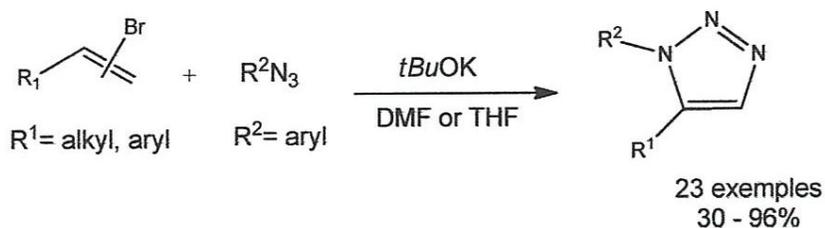


Figure III.22. : Synthèse des 1,5-triazoles disubstitués à partir de bromures de β - ou α -vinyl

Les N-aryl-benzotriazoles peuvent être synthétisés par une arylation de type Buchwald-Hartwig de NH-benzotriazoles. Le groupe Ramachary a nouveau rapporté une synthèse alternative basée sur leur précédente méthode de synthèse pour accéder aux N-aryl cyclohexadiénotriazoles à partir des esters de Hagemann et un azide en présence de pyrrolidine en tant que catalyseur⁶⁵. Les triazoles formés (5) sont ensuite oxydés en benzotriazoles (6) en utilisant DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) (figure III-23).

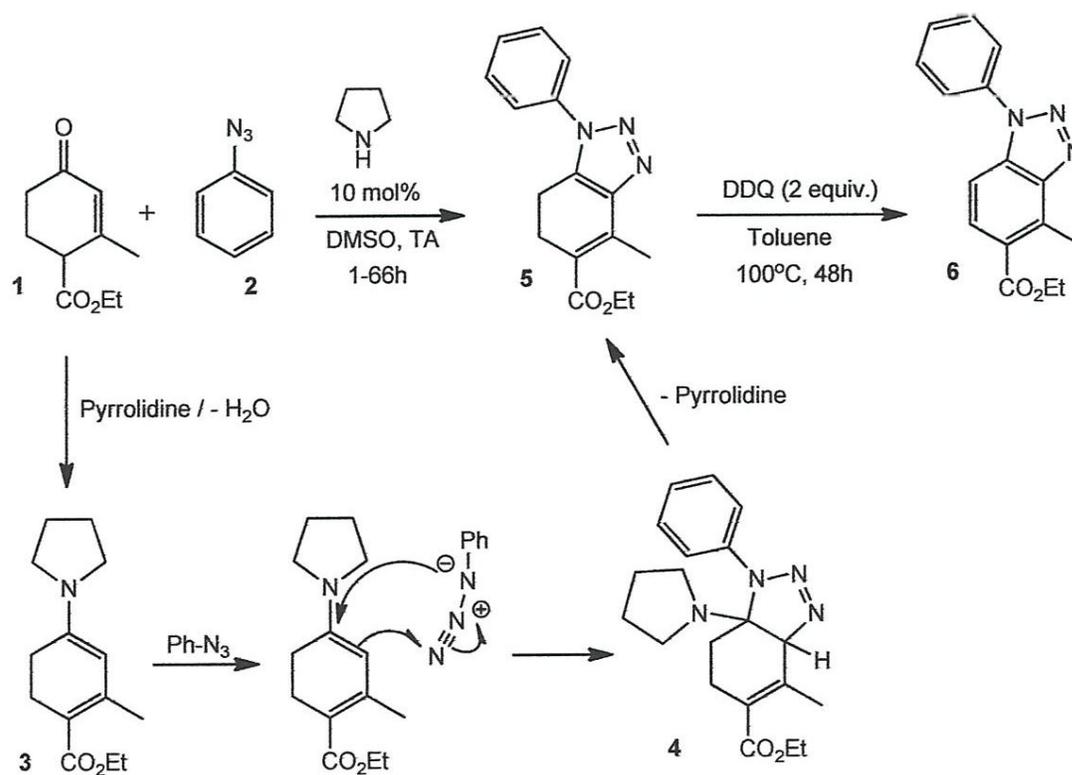


Figure III.23. : Synthèse de N-aryl-benzotriazoles à partir de l'ester de Hagemann

Les méthodologies décrites ci-dessus par le groupe Ramachary ont un sérieux inconvénient qui est la portée étroite des esters de Hagemann avec un groupe céto α , β -insaturé.

En 2011, Wang et al. ont décrit une réaction de cycloaddition organocatalytique de différents azides et énamines dérivés des composés β -carbonylés et les amines secondaires formant les 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués (Schéma 6) ⁶⁶. Cette réaction présente plusieurs avantages tel que ;

- a) tolérance générale du groupe fonctionnel
- b) formation régiosélective du produit,
- c) rendement élevé,
- d) diversité des produits.

Selon les auteurs, la réaction passe par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'énamine (3) riche en électrons et un azoture d'aryle (2), conduisant à la formation régiosélective de l'intermédiaire (4) de la triazoline. Le produit triazole (5) est formé par élimination du catalyseur aminé de l'intermédiaire triazoline (4) (figure III-24).

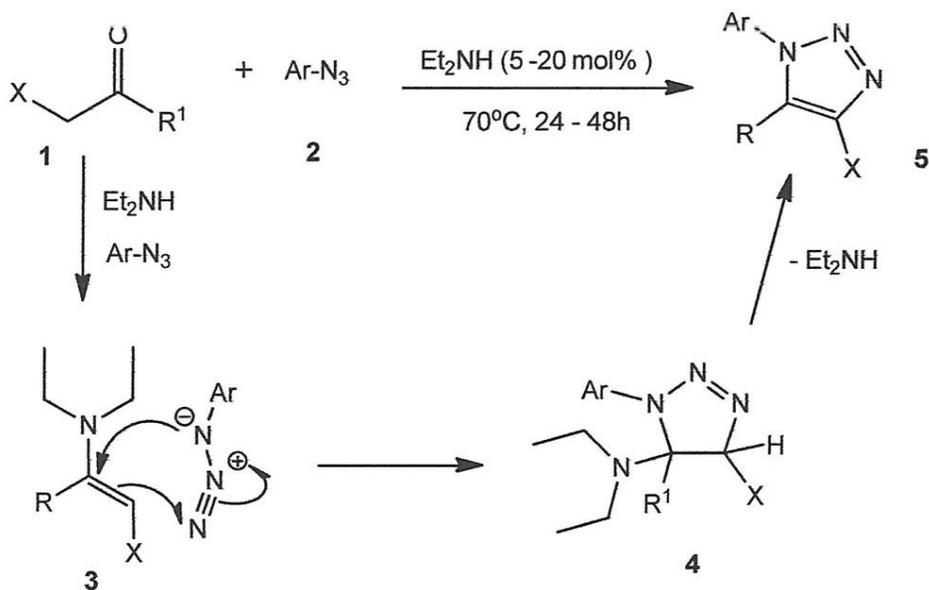


Figure III.24. : Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués à partir des composés β -carbonylés

Toutes les méthodes discutées précédemment sont limitées aux composés carbonylés activés. Pour surmonter cet obstacle, les groupes de Wang et Pons-Bressy ont rapporté indépendamment une réaction organocatalytique entre des cétones non activées et des azides aromatiques pour obtenir des 1,2,3-triazoles⁶⁷. Selon Pons-Bressy, les cétones et les azides ont été chauffés à 80 °C pendant 100 h en présence de 20% en moles de catalyseur pour obtenir le produit triazolisé désiré avec un excellent rendement (*figure III-25*). De manière intéressante, le temps de réaction peut être réduit à 1 h par chauffage aux micro-ondes sans compromettre le rendement. Cette réaction se produit également par l'intermédiaire d'un intermédiaire d'énamine similaire comme discuté précédemment (*figure III-6*). L'inconvénient majeur de cette réaction est que les azides aliphatiques n'étaient pas suffisamment réactifs dans les conditions rapportées.

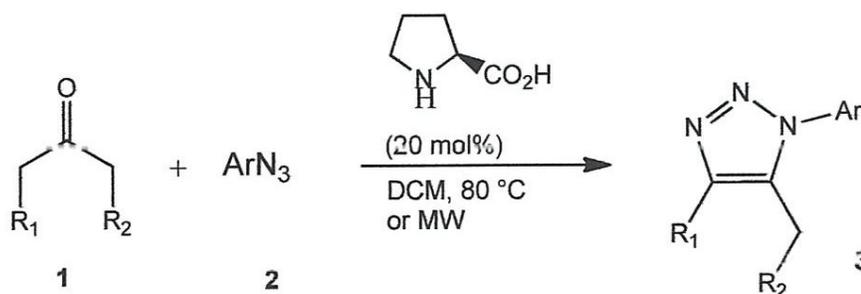


Figure III.25. · Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués à partir des cétones énolesables

Peu de temps après, une même voie organocatalytique vers la synthèse des 4-alcényl-1,2,3-triazoles a été décrite par le même groupe⁶⁸. Les aldéhydes insaturés ont été chauffés à 50 °C avec des azides aromatiques en présence de 10% en moles de diéthylamine et 10 % en moles de DBU pendant 2h en présence de DMSO comme solvant. Il a été trouvé que la diéthylamine et la DBU étaient toutes les deux nécessaires pour des rendements optimaux. La réaction s'est révélée très générale, indépendamment de tout groupe électro-attracteur et donneur d'électrons sur les aldéhydes insaturés ou les arylazides. Cependant, les azides aliphatiques ont donné un très faible rendement. La réaction passe par un intermédiaire énamine (3) qui subit une déprotonation induite par DBU pour former la diénamine (4). Ensuite, la cycloaddition a lieu entre la diénamine (4) et l'arylazide (1) pour donner l'intermédiaire triazolone 40. Enfin, le produit triazolisé 41 est formé par élimination de la diéthylamine de la triazolone intermédiaire (5) (*figure III-26*).

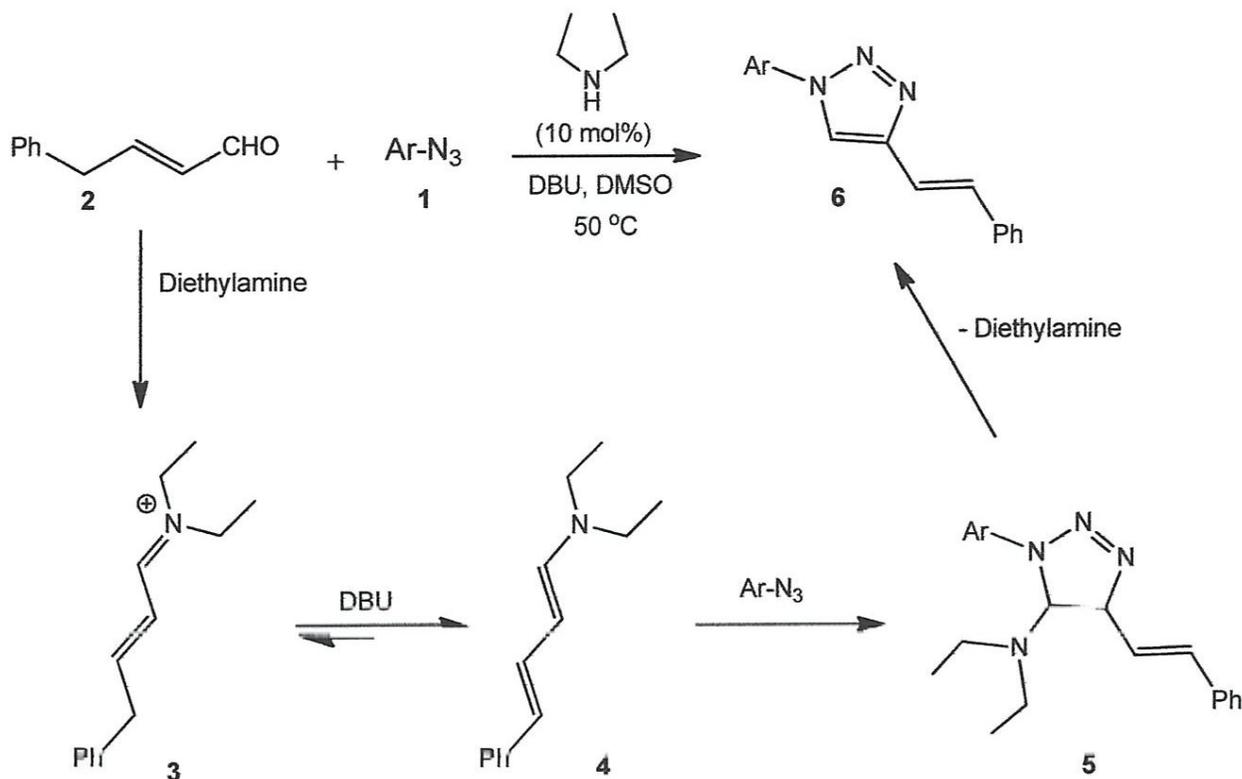


Figure III.26. : Synthèse des 1,2,3-triazoles 4-éthyléniques à partir des cétones α, β -insaturées

Peu de temps après, le groupe d'Alves-Paixão a rapporté une synthèse organocatalytique des arylsélényl-1,2,3-triazoles à partir de composés de méthylène actifs et d'arylsélénides 50 en présence de quantité catalytique de diéthylamine (*figure III-27*)⁶⁹. Les β -céto-esters et les amides ont tous les deux été utilisés avec succès dans cette réaction.

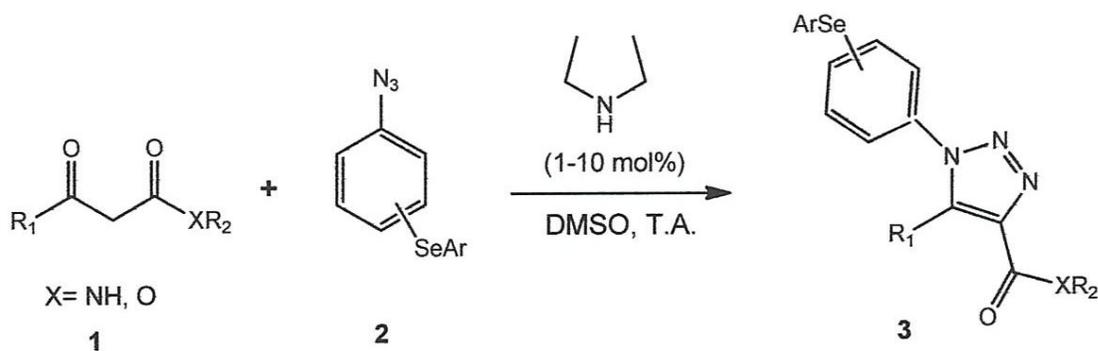


Figure III.27. : Synthèse des arylsélényl-1,2,3-triazoles à partir des composés à méthylène actif

III.3.4. Synthèse des 1,2,3 triazoles benzodiazépines

La voie de synthèse qui conduit aux nouvelles 1,2,3-triazolo [1,5] benzodiazépines portant un substituant sur le noyau benzénique est décrite dans la figure x. Ainsi, à partir du 2-nitrophénylazide⁷⁰ et du diéthyl acétonedicarboxylate, selon la littérature⁷¹, le 1- (2-nitrophényl)-4-carbéthoxy-5-carbéthoxyméthyl-1H-1,2,3-triazole (1a), le 2-amino-phényl triazole 2a correspondant et le 4-carbéthoxy-1,2,3-triazolo [1,5-a] benzodiazépin-5-one (3a) a été synthétisée.

De même, en faisant réagir le 2-nitro-4-chlorophénylazide⁷² ou le 2-nitro-4-acétylphénylazide⁷³ avec l'acétonedicarboxylate de diéthyle, les dérivés de triazole attendus 1b et 1c ont été obtenus respectivement avec des rendements de 25% et 18%. Ces composés cibles ont été obtenus avec de faibles rendements car le produit de réaction principal était la nitroaniline substituée en position 4, résultant probablement du clivage du 1,2,3-triazole formé dans un milieu alcalin.

La réduction du groupe nitro du dérivé triazole (1a) a été réalisée par hydrogénation catalytique selon Smalley et Teguche, tandis que la réduction des analogues 1b et 1c a été réalisée de manière satisfaisante avec du fer en poudre, pour conserver les substituants chloro et acétyle. Les esters d'aminophényl 1,2,3-triazole 2a-c obtenus par cyclisation intramoléculaire (dans du xylène bouillant en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique (2a)⁷⁰ ou de toluène bouillant en présence d'acide sulfurique concentré catalytique pour 2b et 2c) ont été convertis en les dérivés tricycliques correspondants 3a-c. le traitement de ces derniers composés avec de l'iodure de méthyle a donné les dérivés de N-méthyle correspondants 4a-c avec de bons rendements (*figure III-28*).

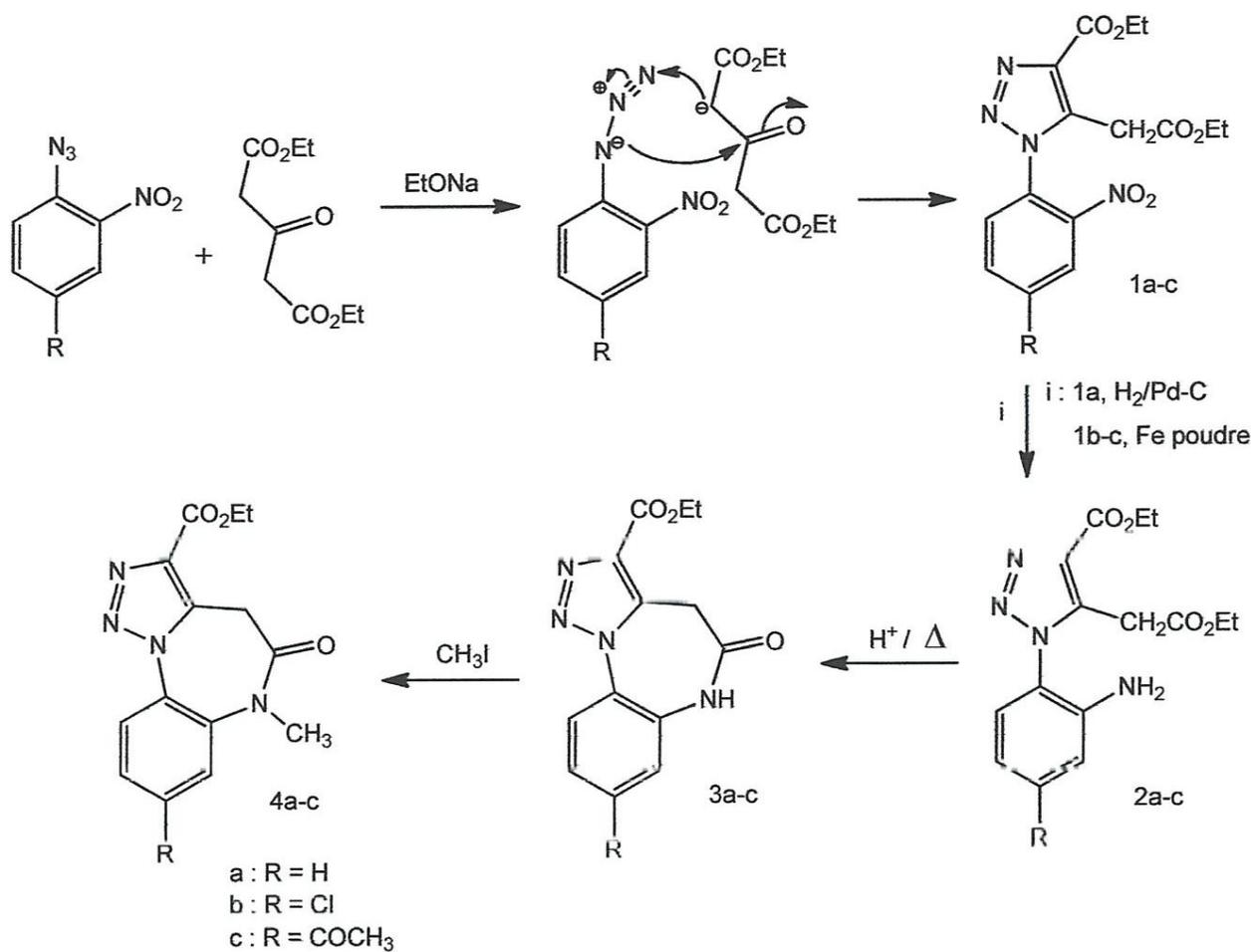


Figure III.28. : Synthèse des dérivés des 1,2,3-triazoles [1,5] benzodiazepines

Chapitre IV

Partie expérimentale

Motivation :

Notre but que nous allons exposer dans la partie expérimentale est de chercher la meilleur base qui permet de deprotonner le 2-cyanophenylacetonitrile pour former le carbanion réactif réagissant avec l'arylazide pour former un triazole qui a été synthétisé pour la première fois et avec de bons rendement.

Le présent chapitre est consacré à la partie expérimentale du travail réalisé dans le cadre de ce mémoire. Après la présentation des différentes techniques et appareillages utilisés, nous décrirons les modes opératoires ayant permis d'accéder à la synthèse des 1,2,3-triazoles.

IV.1. Techniques et appareillages utilisés

• *Température de fusion :*

Les points de fusion des composés solides ont été déterminés sur un appareil banc Kofler, la mesure de sa température de fusion, est rapide et simple à mettre en œuvre. C'est pourquoi cette mesure est critère de pureté très répandu au laboratoire. En effet, un produit pur présente un point de fusion bien net : la transition solide liquide a lieu sur un intervalle de moins de un degré. En revanche, un produit impur présente une transition moins nette, à une température toujours différente de la température de fusion du produit pur.

• *Chromatographie sur couche mince :*

La progression des réactions ainsi que le control de pureté ont été suivie par chromatographie sur couche mince en employant des plaques commerciales de silice sur un support en aluminium (Merk KGaA, KIESELGEL gel de silice 60 F254) . La révélation de celles-ci a été réalisée d'une part à l'aide d'une lampe ultraviolette (254 nm) et, d'autre part, à l'aide des cristaux d'iode.

Révélation à la CCM :

Les différentes étapes de la procédure pour la préparation, l'élution et la révélation de plaques de CCM ont été réalisées. On trace un trait horizontal (la ligne de base) à environ 1 cm du bas de la plaque de CCM. On dépose, à l'aide d'un tube capillaire, une petite quantité d'une solution de nos produits dilués dans l'éther. On prépare à côté, un éluant constitué d'un mélange de deux solvants qui recouvrira le fond de la cuve sur environ 5

mm de hauteur, et on laisse saturer la cuve. (C'est-à-dire : laisser la cuve fermée et laisser les vapeurs de l'éluant 'remplir' le volume de la cuve, environ 5-10 min). le mélange de solvants qu'on a utilisé :

- cyclohexane / acétate d'éthyle dans les proportions : 50 / 50

On place la plaque de CCM dans la cuve contenant l'éluant. Le solvant monte le long de la plaque par capillarité. Lorsqu'il arrive presque en haut de la plaque, on sort celle-ci de la cuve, on marque la ligne de front (là où l'éluant s'est arrêté de migrer) .

Pour visualiser les différentes taches, on commence par placer la plaque dans une cuve contenant des cristaux d'iodes pendant un certain temps jusqu'à apparition des taches. Les résultats des rapports frontales R_f sont présentés dans le tableau IV.1.

Le contrôle de la réaction par la CCM montre la disparition du composé de départ et apparition uniquement du produit de la réaction le 1,2,3-triazole..

Le schéma du chromatogramme est présenté dans la figure IV.1.

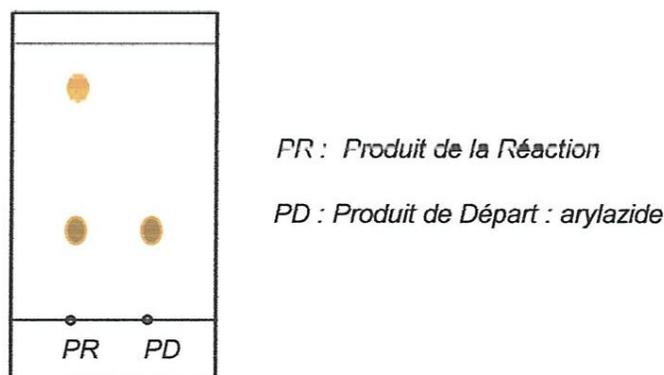


Figure IV.1 : schéma du chromatogramme

• Spectroscopie infrarouge :

Les analyses spectroscopiques infrarouge ont été effectuées grâce à un appareil de Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (ou FTIR : Fourier Transformed InfraRed spectroscopy) de marque Perkin Elmer qui est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau

IV.2. Synthèse des arylazides

Les arylazides sont obtenus en suivant 3 étapes :

La première étape (réaction A) :

C'est la préparation du sel d'ammonium à partir de la réaction de l'acide chlorhydrique sur l'arylamine à 40°C.

Matériel et produits utilisés :

Arylamine, acide chlorhydrique, balance, éprouvette graduée de 100ml , ballon de 500 ml, ampoule à décanter, barreau aimanté, support, plaque chauffante, agitateur magnétique, élévateur.

Mode opératoire :

On met 0,042 mol de l'arylamine dans une ballon et on ajoute 50 ml de l'acide chlorhydrique 6N goutte à goutte à travers une ampoule à décanter en maintenant le mélange réactionnel sous chauffage à 40°C.

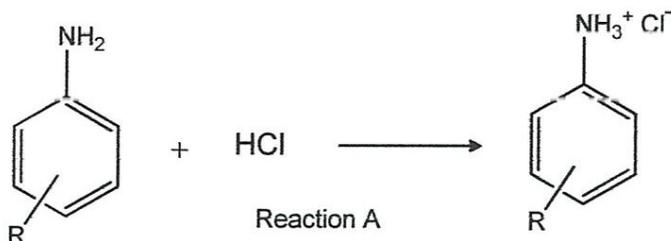


Figure IV.2: Réaction A : préparation du sel ammonium

La deuxième étape (réaction B) :

C'est la synthèse du sel de diazonium qui s'appelle la réaction de diazotisation par la réaction entre le nitrite de sodium NaNO_2 et le sel d'ammonium préparé à partir de la réaction A à basse température entre 0 et 5°C.

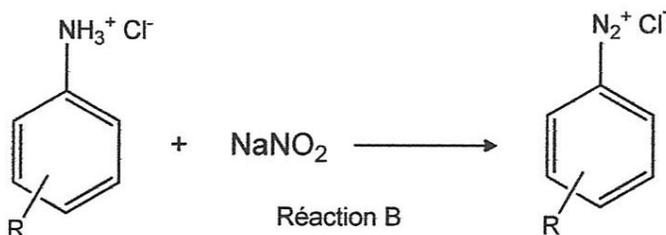


Figure IV.3. : Réaction B : préparation du sel diazonium

Matériel et produits utilisés :

Nitrite de sodium, eau distillé, balance, bécher de 40 ml, éprouvette graduée de 10 ml , ballon de 500 ml, ampoule à décanter, barreau aimanté, glaces, cristallisoir, support, agitateur magnétique, élévateur.

Mode opératoire :

On met la solution fraîche du nitrile de sodium (2.89g de NaNO_2 dans 10 ml d'eau distillée) dans l'ampoule à décanter et on l'ajoute goutte à goutte au mélange réactionnel (réaction A) en maintenant la température inférieure à 5°C .

La troisième étape (réaction C) :

C'est la synthèse de l'arylazide par la réaction de substitution nucléophile qui est la dernière étape où le groupement azoture N_3 libère l'azote gazeux à basse température entre 0 et 5°C .

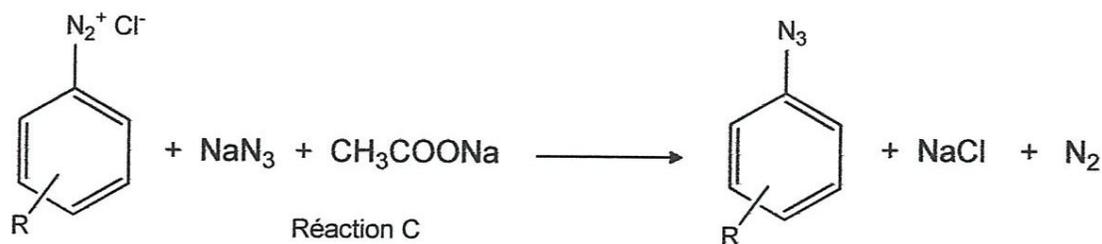


Figure IV.4. : Réaction C : préparation de l'arylazide

Matériel utilisé :

Azoture de sodium, acétate de sodium, eau distillé, balance, bécher de 500 ml, ballon de 500 ml, éprouvette graduée de 100 ml , ampoule à décanter, barreau aimanté, glaces, cristallisoir, support, agitateur magnétique, élévateur.

Mode opératoire :

Dans un bécher de 500 ml on prépare une solution contenant 2,73g d'azoture de sodium NaN_3 et 22g d'acétate de sodium dans environ 50 ml d'eau distillée (minimum d'eau). Ensuite on mis cette solution dans un ballon de 500 ml et on ajoute goutte à goutte

le sel de diazonium obtenu par la réaction B à travers une ampoule à décanter. La réaction est effectuée toujours sous agitation et refroidissement entre 0 et 5°C.

Traitement du produit de la réaction C :

Les produits résultants sont des solides ou liquides :

Solide: filtration à l'aide d'un entonnoir Büchner et papier filtre, rinçage avec de l'eau distillé, séchage pour éliminer la présence de l'acide.

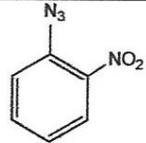
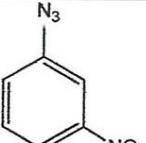
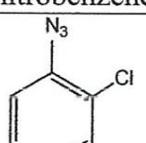
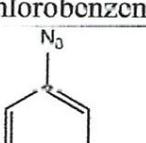
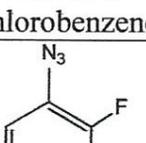
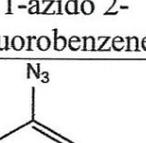
Liquide : extraction par le cyclohexane, déshydratation par le sulfate de magnésium, filtration, distillation à l'aide d'un évaporateur rotatif.

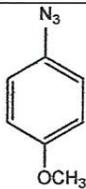
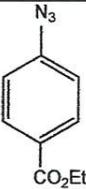
Tableau IV.01 : proportions et caractéristiques physico chimique des réactifs utilisés pour la synthèse des arylazides :

réactif	Aspect	Point d'ébullition °C	Point de fusion °C	Masse molaire (g/mol)	Quantité utilisée
Acide chlorhydrique (HCl)	Liquide incolore	108 à 20%	-35 à 31,5%	36,5	50 ml
Nitrite de sodium (NaNO ₂)	Cristaux incolores	320	280	68,99	2,89 g
Azoture de sodium (NaN ₃)	Poudre blanche	300	275	65	2,73 g
Acétate de sodium (CH ₃ COONa)	Cristaux blancs			82,03	22 g

IV.2.1. Caractéristiques des arylazides : $RC_6H_4N_3$

Tableau IV.02 : Caractéristiques des arylazides

Arylazide	Aspect	Masse molaire (g/mol)	Facteur de rétention R_f	Température de fusion (°C)	Rendement %
 1-azido 2-nitrobenzene	Solide jaune	164,14	0,32	52	77,6
 1-azido 3-nitrobenzene	Solide jaune	164,14	0,67	52	94,6
 1-azido 2-chlorobenzene	Liquide brun	153,58	0,34		82
 1-azido 3-chlorobenzene	Liquide marron	153,58	0,58		96
 1-azido 2-fluorobenzene	Liquide brun	137,13	0,69		56,5
 1-azido 3-methylbenzene	Liquide marron foncé	133,17	0,83		71,9

 1-azido 4-methoxybenzene	Liquide marron	149,17	0,92		56
 4-azidobenzoate d'éthyl	Liquide jaune	191,21	0,80		74,7

Les meilleurs rendements sont obtenus avec le *m*-chloroaniline et le *m*-nitroaniline ensuite le *o*-chloroaniline.

IV.3. Synthèse des 1,2,3 triazoles; systèmes polycycliques polyazotés

Selon la littérature, la synthèse des composés polycycliques polyazotés peut être effectués par plusieurs méthodes. La majorité de ces dernières nécessite un temps de réaction très long en plusieurs étapes, des réactifs et catalyseurs coûteux et le chauffage pendant la réaction. Toutes ces conditions souvent défavorables, nous ont incité à trouver une autre méthode plus efficace et plus rentable.

Le choix de notre stratégie se base sur l'utilisation de la réaction de cyclocondensation d'un système contenant déjà 3 atomes d'azotes comme les azides et d'un autre système contenant au moins un atome d'azote et un méthylène actif permettant de subir une condensation avec les azides et ceci en présence d'une base qui a le rôle de déprotonner le système à méthylène actif et former ainsi un carbanion qui jouera le rôle de nucléophile qui attaque le site positif de l'azide. Nous avons choisi que la réaction s'effectue dans des conditions douces sans chauffage.

Dans notre cas nous avons comme azide les arylazides substitués (1) et comme source de carbanions nous avons choisi le 2-cyanophénylacétonitrile (2) une molécule qui contient un atome d'azote et aussi doté d'un méthylène actif qui pourra subir une déprotonation sous l'action d'une base et formé ainsi un carbanion stabilisé par l'effet mésomère attracteur du phényl et du groupement nitrile. La réaction de cyclocondensation entre l'arylazide et le carbanion donne le produit intermédiaire (3) qui sera protoné par l'éthanol pour former le groupement imine dans le composé (4), celui-ci par une

transformation tautomérique sous l'action de la base donne l'amine correspondante représenté par le composé (5) qui est notre hétérocycle triazolique . La présence justement du groupement nitrile fixé sur le phényle dans le réactif 2-cyanophénylacétonitrile va permettre de subir une deuxième cyclocondensation avec le groupe amino formé par tautomerisation dans le composé (5), cette cyclocondensation permet la formation de notre système polycyclique polyazoté trizolique (6) (figure : IV.5).

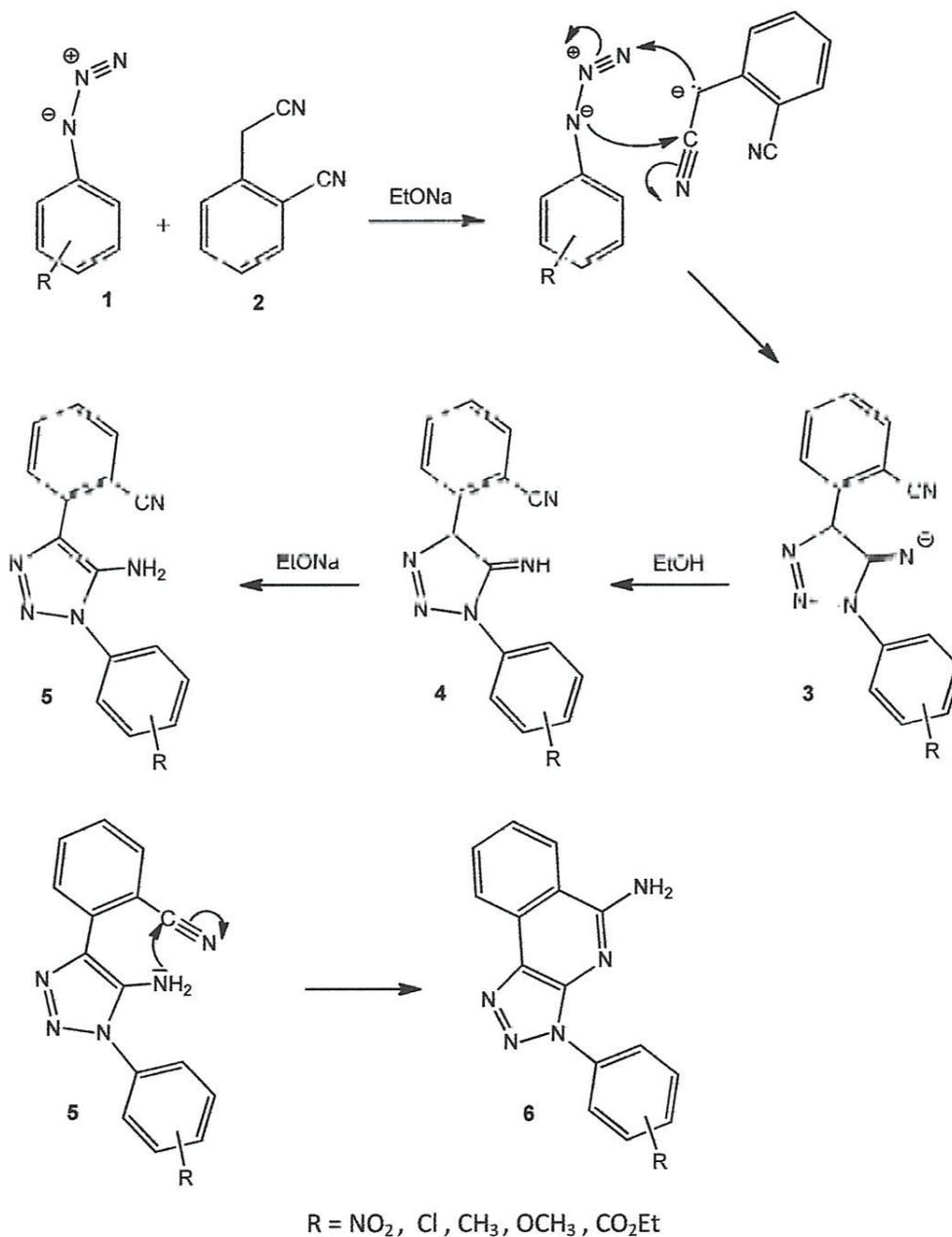


Figure IV.5. : Synthèse d'un système polycyclique polyazoté trizolique à partir du 2-cyanophénylacétonitrile et les arylazides

IV.3.1 Matériel et produits utilisés

Arylazide, 2-cyanophenylacetonitrile, éthanol, éther, éprouvette graduée de 50 ml, ballon de 100 ml, ampoule à décanter cylindrique de 250 ml, balance, agitateur magnétique, papier filtre, entonnoir Büchner, Büchner, pompe sous vide.

IV.3.2. Mode opératoire

Un mélange équimolaire constitué de 2-cyanophenylacetonitrile ($\text{NCCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$) dissout dans 50 ml d'éther et de l'arylazide dissout dans 25 ml d'éthanol absolu est introduit dans un ballon placé sous agitation magnétique.

Une solution basique préparée par la réaction d'une faible quantité de sodium avec 25 ml d'alcool est introduite goutte à goutte à la solution précédente à travers d'une ampoule à additionner. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à la température ambiante pendant un certain temps.

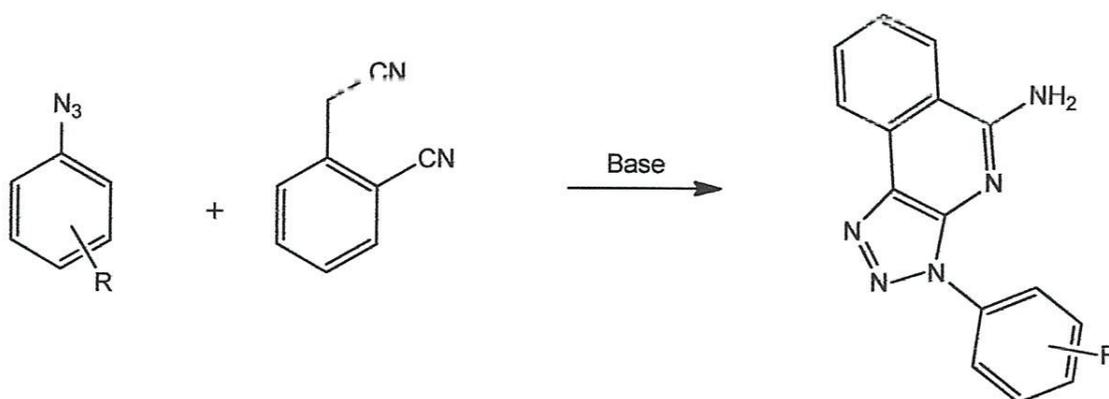


Figure IV.6. : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir des arylazides

IV.4. Resultats et discussion

IV.4.1. Influence de la base sur le rendement :

Pour étudier l'influence de la base sur le rendement on a synthétisé les 1,2,3 triazoles en utilisant différentes bases et un seul arylazide qui est le 1-azido-3-nitrobenzène.

Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le tableau (IV-03) :

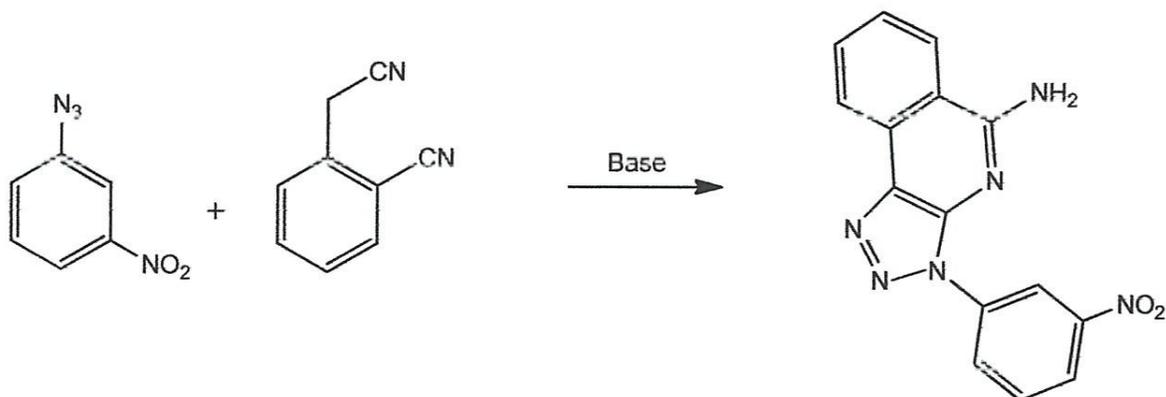


Figure IV.7 : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 3-nitrobenzene

Tableau IV.03 : Influence de la base sur le rendement de la réaction

base utilisée	Rendement %
MeONa	78,6
EtONa	79
<i>iPr</i> ONa	95,3
<i>tBu</i> ONa	90,2
Et ₂ NH	Pas de réaction
Et ₃ N	Pas de réaction

On remarque d'après les résultats mentionnés dans le tableau (IV.03) que le meilleur rendement est obtenu en utilisant l'isopropylate de sodium *iPr*ONa comme base. En présence des bases amines telle que la diéthylamine Et₂NH et la triéthylamine Et₃N la réaction ne marche pas, certainement la réaction nécessite un chauffage pour qu'elle puisse démarrer.

Ceci nous a conduit à utiliser cette base *iPrONa* dans le reste des réactions pour la synthèse des 1,2,3-triazoles avec les autres arylazides.

IV.4.2. Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 3-nitrobenzene

Le protocole pour la synthèse du 1,2,3-triazole à partir de 1-azido 3-nitrobenzene est indiqué au chapitre (IV.3.2.) ou nous avons choisi comme base celle qui donne le meilleur rendement ; l'isopropylate de sodium *iPrONa* introduite goutte à goutte à travers une ampoule à additionner dans un ballon contenant une solution d'isopropanol dans laquelle sont dissous un mélange équimolaire des réactifs; 1-azido 3-nitrobenzene et 2-cyanophenylacetonitrile. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à la température ambiante pendant 1 heure . Au début de la réaction on observe un changement de couleur qui va vers le jaune et apparition des premiers grains de précipité dès le début de l'introduction de la base. A la fin le produit solide jaune obtenu est filtré sous vide et lavé avec une solution d'acide chlorhydrique 0,1M.

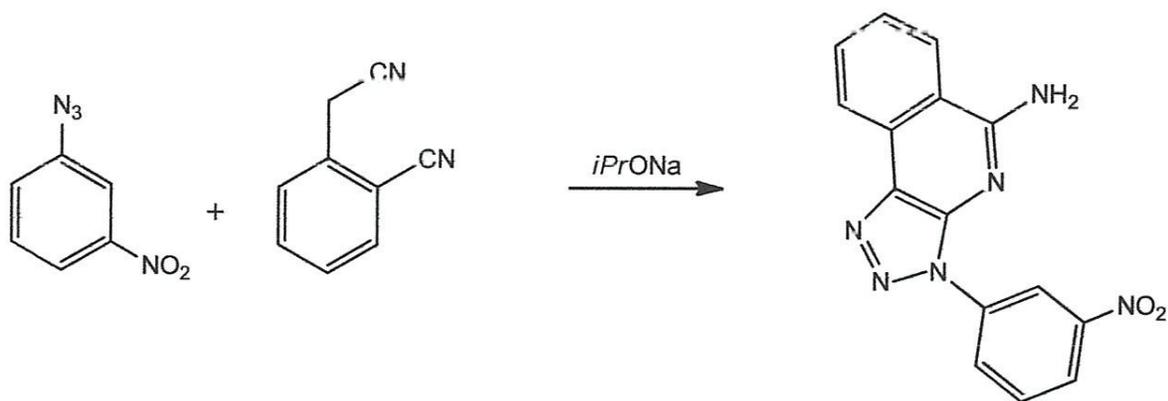


Figure IV.8. : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 2-nitrobenzene

IV.4.3. Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 2-nitrobenzene

Le protocole pour la synthèse du 1,2,3-triazole à partir de 1-azido 2-nitrobenzene est le meme que celui effectuée avec 1-azido 2-nitrobenzene. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à la température ambiante pendant 2 heures . Au début de la réaction on observe un changement de couleur qui va vers le jaune et apparition des premiers grains de précipité dès le début de l'introduction de la base. A la fin le produit solide vert obtenu est filtré sous vide et lavé avec une solution d'acide chlorhydrique 0,1M.

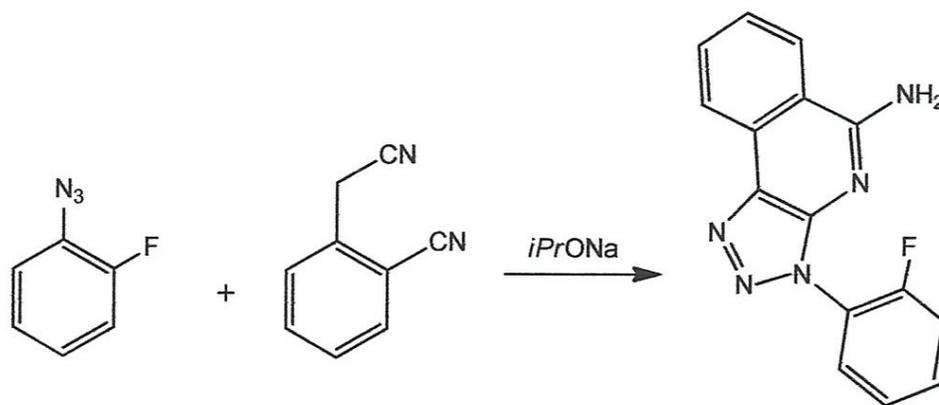


Figure IV.12 : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 2-fluorobenzène

IV.4.7. Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 3-méthylbenzène

Dans un ballon de 100 mL surmonté d'une ampoule à additionner contenant 25 mL d'une base d'isopropylate de sodium *iPrONa* on fait réagir pendant 2 heures le 1-azido 3-méthylbenzène et le 2-cyanophénylacétonitrile après introduction de cette base à la température ambiante. Au début de la réaction on voit apparaître un précipité marron clair dès le début de l'introduction de la base. A la fin le produit solide marron clair obtenu est filtré sous vide et lavé avec une solution d'acide chlorhydrique 0,1M.

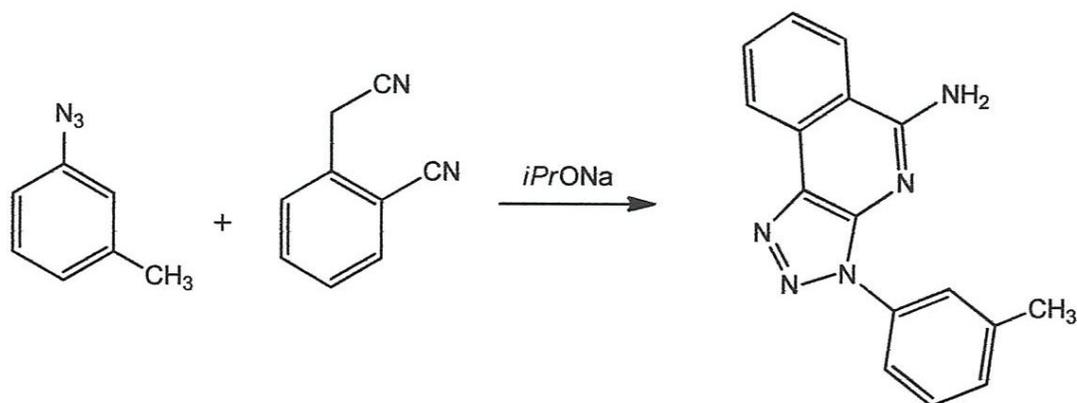


Figure IV.13. : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 3-méthylbenzène

IV.4.8. Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 4-méthoxybenzene

En suivant le même protocole expérimental décrit précédemment on fait réagir a la température ambiante et pendant 20 mn le 1-azido 4-methoxybenzene et le 2-cyanophenylacetonitrile sous l'action de la base d'isopropylate de sodium *iPrONa*. La réaction est cette fois ci très lente c'est après 20 heures de réaction qu'on a récupéré le produit solide obtenu de couleur marron clair.

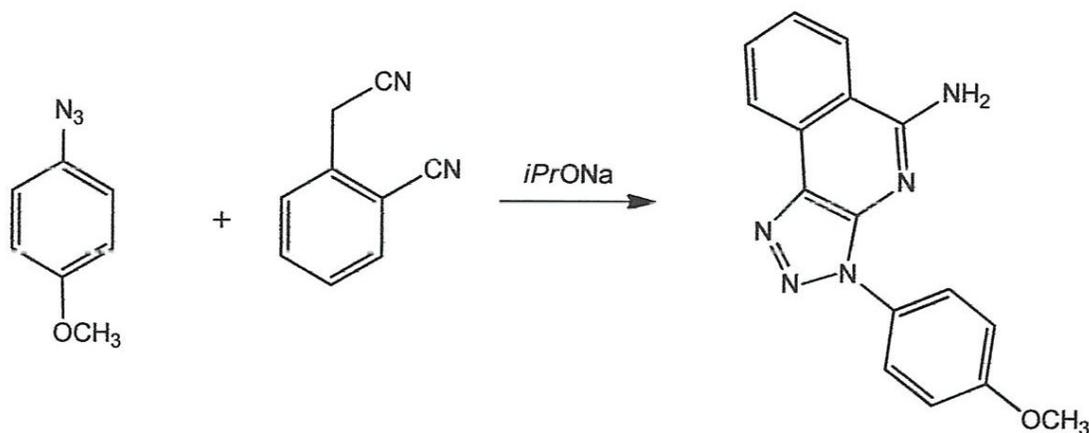


Figure IV.14. : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 1-azido 4-méthoxybenzene

IV.4.9. Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 4-azidobenzoate d'éthyl

On fait réagir pendant 1 heure et a la température ambiante les réactifs; 4-azidobenzoate d'éthyl et le 2-cyanophenylacetonitrile sous l'action de la base d'isopropylate de sodium *iPrONa*. Apres addition des premières gouttes de la base on observe l'apparition des premiers grains de précipité responsable du changement de couleur qui va vers le blanc cassé . A la fin le produit blanc obtenu est filtré sous vide et lavé avec une solution d'acide chlorhydrique 0,1M.

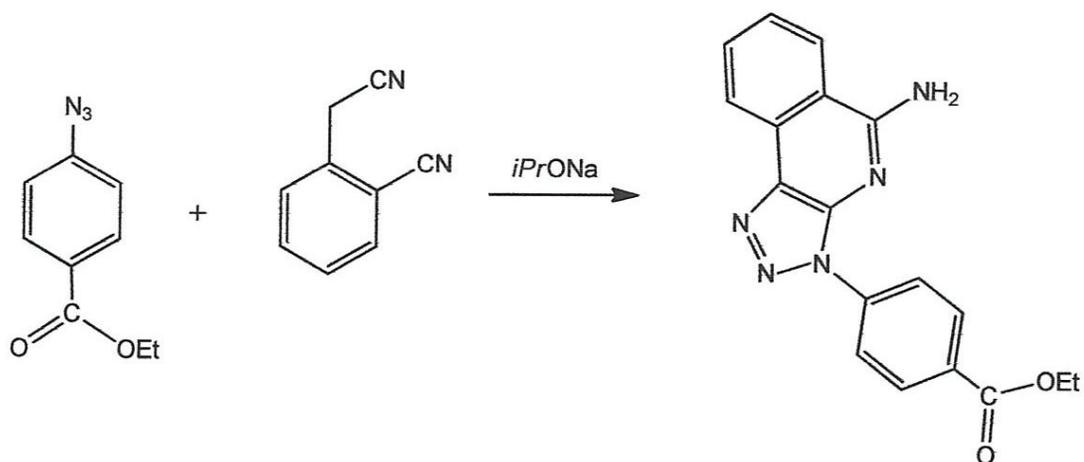


Figure IV.15 : Synthèse du 1,2,3, triazole à partir de 4-azidobenzoate d'éthyl

IV.4.10. Caractéristiques physico-chimiques des 1,2,3 triazoles

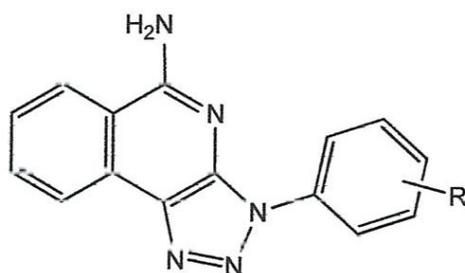


Tableau IV.04 : Caractéristiques physico-chimiques des 1,2,3 triazoles

R	Aspect	Masse molaire (g/mol)	Température de fusion (°C)	Facteur de rétention	Rendement (%)	Durée Heure (h)
<i>o</i> -NO ₂	Poudre verte	306,31	285	0,32	64,6	2
<i>m</i> -NO ₂	Poudre jaune	306,31	270	0,67	95,3	1
<i>o</i> -Cl	Poudre blanc rosé	295,48	264	0,34	47,5	3
<i>m</i> -Cl	Poudre beige	295,48	263	0,58	76	2
<i>o</i> -F	Poudre blanc cassé	279,03	235	0,45	52	3
<i>m</i> -CH ₃	Poudre marron claire	275,34	250	0,63	62,7	2
<i>o</i> -CH ₃	Poudre marron claire	275,34	--	--	07	24

<i>p</i> -OCH ₃	Poudre marron claire	291,34	208	0,59	44,9	3
<i>p</i> -CO ₂ Et	Poudre blanc cassé	333,11	268	0,59	91,4	1

D'après les résultats mentionnés dans le tableau x on peut constater que la température de fusion de tous les produits 1,2,3-triazole obtenus est très élevée, ceci est connu chez les composés polycycliques polyazoté. Les meilleurs rendements sont obtenus avec les triazoles dont le substituant lié au phényle est un attracteur (*o*-NO₂, *m*-NO₂, *p*-CO₂Et), par contre avec des substituants donneurs (*o*-F, *o*-Cl, *m*-Cl, *o*-CH₃, *m*-CH₃, *p*-OCH₃) le rendement est le moins élevé. Avec le groupement nitro (NO₂) en position méta le rendement est plus élevé que lorsque celui-ci est fixé en ortho, ceci est du a la présence des interactions répulsives entre le groupement NO₂ en position ortho et l'atome d'azote pyridinique (*Figure IV.16*). Ce groupement quand il est en position méta il n'y a plus d'interaction donc le triazol se forme plus tranquillement avec des rendements plus élevés (*Figure IV.16*).

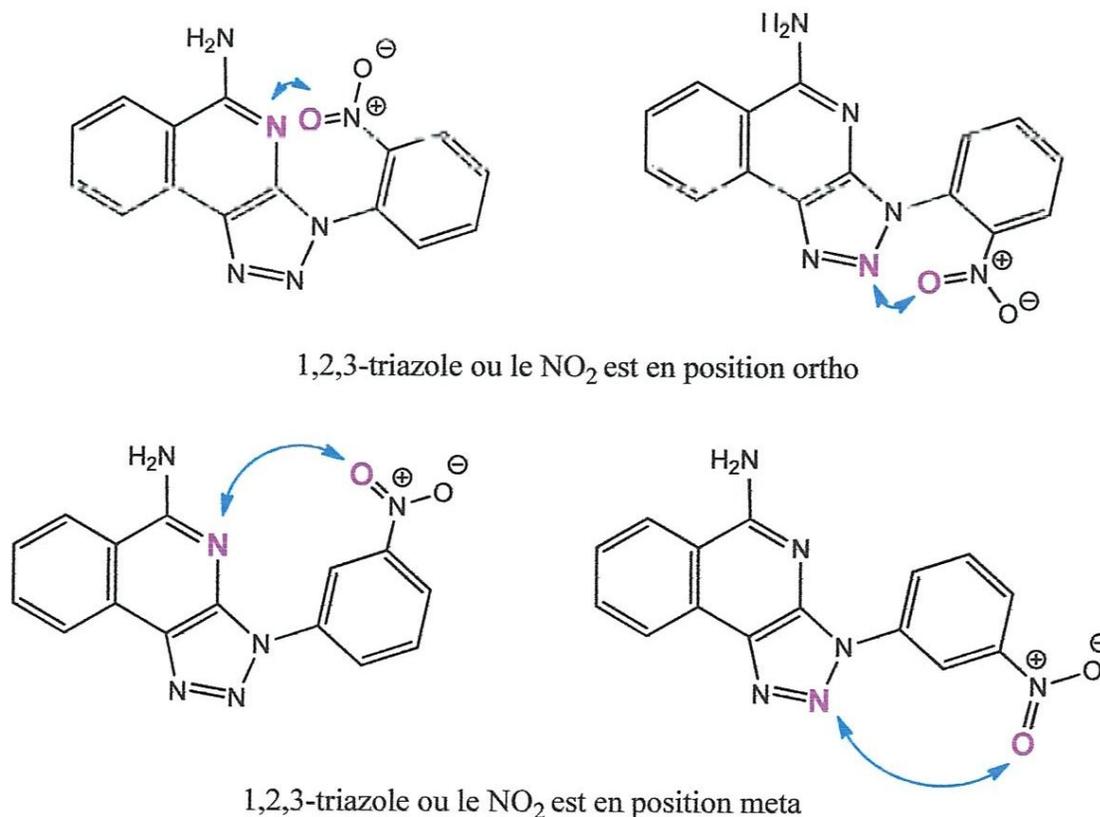


Figure IV.16. : Comparaison des interactions de NO₂ en position ortho et en position méta respectivement avec le N pyridinique

La même constatation est remarquée lorsque le substituant est le chlore ou le méthyle; effectivement entre le chlore ou le méthyle substitué en ortho et ceux substitués en méta, c'est lorsque le chlore ou le méthyle est substitué en méta qu'on obtient le meilleur rendement (*Figure IV.17*). Le triazole dont le méthyle est substitué en position ortho est obtenu avec un très faible rendement (7%) avec un temps de réaction très long. Ceci est expliqué par la présence de fortes interactions entre le Cl ou le CH₃ respectivement avec le N pyridinique.

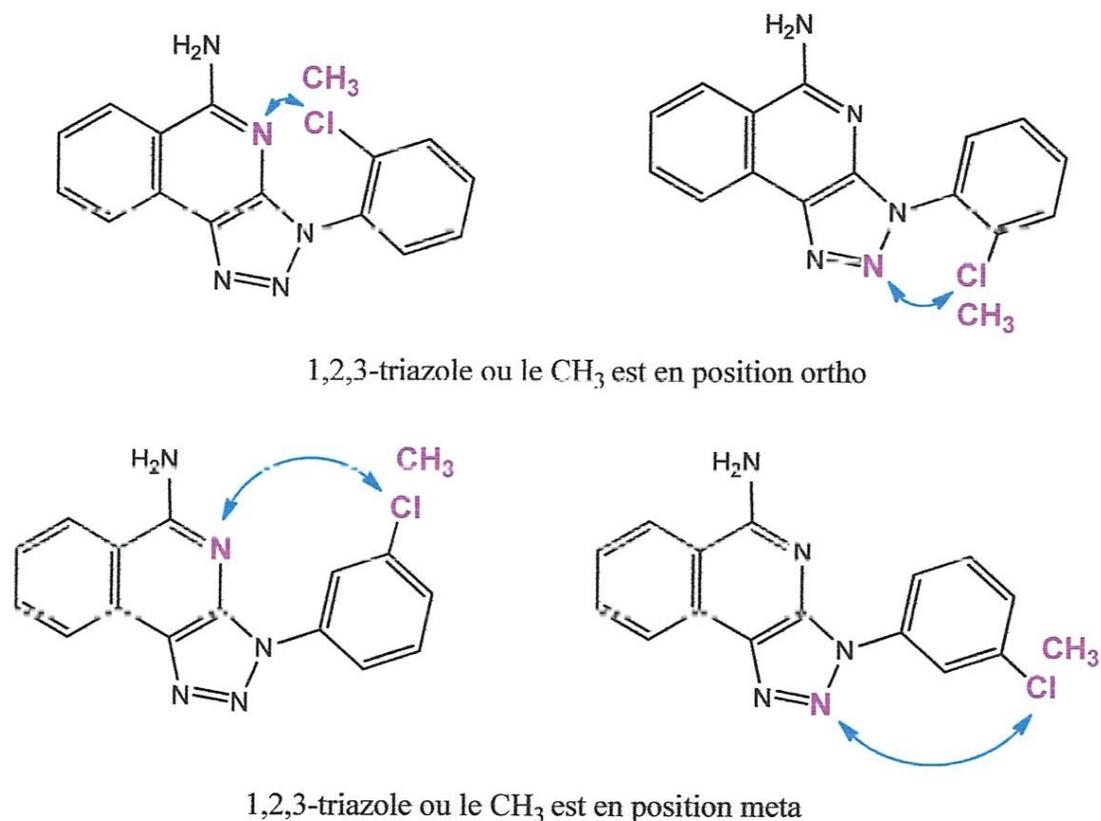


Figure IV.17: Comparaison des interactions de Cl ou CH₃ en position ortho et en position méta respectivement avec le N pyridinique.

En position para on remarque aussi que le substituant attracteur (*p*-CO₂Et) donne de meilleur rendement que le substituant donneur (*p*-OCH₃). en position para il y a quasiment absence d'interaction, c'est pour cela que les rendements sont un peu plus élevés (*Figure IV.18*).

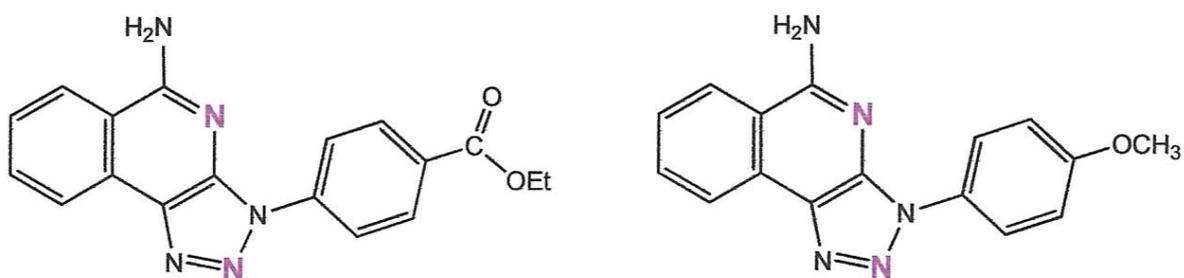
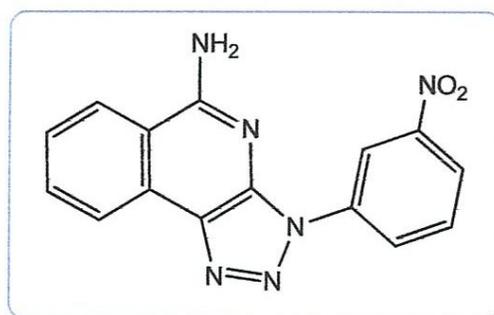


Figure IV.18 : absence d'interactions lorsque les substituants sont en position para.

IV.5. Analyse spectroscopique

Vu l'indisponibilité des moyens pour nous permettre de faire une analyse spectroscopique complète, RMN de ^1H , RMN ^{13}C , spectrométrie de masse, nous nous sommes contenté de faire uniquement des spetres IR de 02 produits, celui du triazole obtenu avec des arylazides substiués par les groupements nitro et l'ester éthylique. Les résultats décrivant les bandes d'absorptions sont représentés dans les tableaux IV.05. et IV.06.

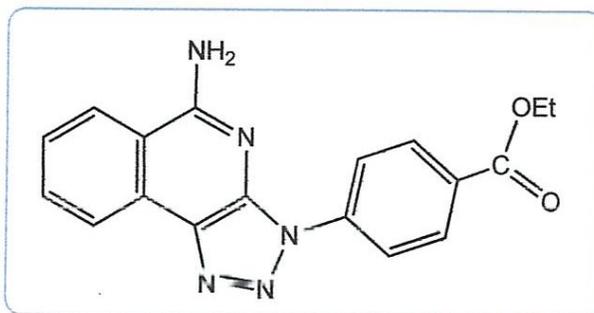
Tableau IV.05 : Bandes d'absorption IR du triazole obtenu avec le 1-azido 3-nitrobenzene



Bande d'absorption ν (cm^{-1})	Attribution	Intensité
3475	Elongation de NH libre	moyenne
1637	C=N élongation	forte
1527	N=N élongation	moyenne
1342	C-NO ₂ élongation	forte
1200-800	Liaison aromatique	

On remarque aussi la disparition de la bande nitrile ($C\equiv N$) qui doit apparaître aux alentours de $(2240-2220)$ cm^{-1} . Ce qui confirme probablement la cyclisation intramoléculaire entre le nitrile et le NH_2 présents dans le composé 5 (Figure IV.5). Voir les spectres IR dans l'annexe 4.

Tableau IV.06 : Bandes d'absorption IR du triazole obtenu avec le 4-azidobenzoate d'éthyl



Bande d'absorption ν (cm^{-1})	Attribution	Intensité
3464	Élongation de NH libre	moyenne
1693	$C=O$ élongation	forte
1564	$N=N$ élongation	moyenne
1286	$C-O$ élongation	forte
1200-800	Liaisons aromatiques	

On remarque aussi la disparition de la bande nitrile ($C\equiv N$) qui doit apparaître aux alentours de $(2240-2220)$ cm^{-1} . Ce qui confirme probablement la cyclisation intramoléculaire entre le nitrile et le NH_2 présents dans le composé 5 (Figure IV.5). Voir les spectres IR dans l'annexe 4.

Conclusion générale

La structure hétérocyclique constitue le squelette de base d'une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmaceutique. La formation du noyau 1,2,3 triazolique classé comme très actif est obtenue par deux différentes méthodes. La première méthode est basée sur la cycloaddition entre un azoture généré in situ et un alcyne terminal catalysé par Cu/C. La deuxième méthode est basée sur la cyclocondensation entre un azoture et un carbanion. L'objectif de ce travail était la synthèse des 1,2,3-triazoles par la réaction de cyclocondensation. Nous avons synthétisé en premier lieu les produits de départ qui sont les arylazides puis on a fait la cyclocondensation en utilisant un carbanion qui est le 2-cyanophenylacetonitrile. Les meilleurs rendements sont obtenus avec les triazoles dont le substituant lié au phényle est un attracteur (o-NO₂, m-NO₂, p-CO₂Et), par contre avec des substituants donneurs (o-F, o-Cl, m-Cl, o-CH₃, m-CH₃, p-OCH₃) le rendement est le moins élevé. On a constaté qu'en position méta le rendement est plus élevé que lorsque celui-ci est fixé en ortho. Les nouveaux produits qu'on a réussis à synthétiser pourraient probablement être exploités et utilisés dans les différents domaines biologiques (anticancéreux, antibactériens etc) et industriels (inhibiteur de corrosion, photostabilisant ...etc).

On reconnaît que l'analyse spectroscopique par IR est insuffisante pour nous permettre d'identifier de façon sur la structure de notre molécule qui nécessite une analyse plus approfondie avec RMN, spectroscopie de masse...

Références bibliographiques

- 1- Abboud J.-L. M., Foces-Foces C., Notario R., Trifonov R. E., Volovodenko A. P., Ostrovskii V. A., Elguero A. I., Eur. J. Org. Chem. **2001**, 3013.
- 2- B. S. Holla, M. S. Karithikeyan, B. Poojary, P. M. Akberali, N. S. Kumari, Eur. J. Med. Chem. **2005**, 40, 1173.
- 3- M. D. Chen, S. J. Lu, G. P. Yuan, S.Y. Yang, X. L. Du, Heterocyclic Comm.**2000**, 6, 421.
- 4- K. Masrna Banu, A. Dinakar, C. Anantharayanan, Indian J. Heterocyclic Chem. Sci.**1999**, 4, 202.
- 5- P. S. Pandiyan, R. Padmanabhan, N. R. Kumar, Indian J. Heterocyclic Chem. **2002**, 11, 3243.
- 6- Y. Koltin, C. A. Hitchcock, Current Opin. Chem. Biol. **1997**, 1, 176.
- 7- F. R. Benson, W. L. Savell, Chem. Rev. **1950** (46).
- 8- R. H. Wiley, K. F. Hussung, J. Moffat, J. Org. Chem. **1956** (21) 190.
- 9- G. L'Abbe, Chem. Rev. **1969** (69) 345.
- 10- O. Dimroth, Ber. **1902** (35)1029 4041.
- 11- G. L'Abbé, A. Hassner, J. Heterocyclic Chem. **1970** (7) 361.
- 12- R. Huisgen, J. Org. Chem. **1976** (41) 403.
- 13- K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, Chem. Rev. **1998** (98) 863.
- 14- V.P.Krivopalov., O.P.Shkurko.; Russian.Chemical.Reviews, 74, (4), **(2005)** 339-3
- 15- Wolff, L., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **(1902)** 325, 156.
- 16- Wolff, L., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **(1912)** 394, 23.
- 17- Jiang, L.; Davison, A.; Tennant, G.; Ramage, R., *Tetrahedron*, **(1998)** 54, 14233.
- 18- H.Pechmann.; Ber. Dtsch. Chem. Ges. 24 312 **(1891)**.
- 19- N.E.Alexandrou., S.Adamopoulos.; *Synthesis* 482 **(1976)**.

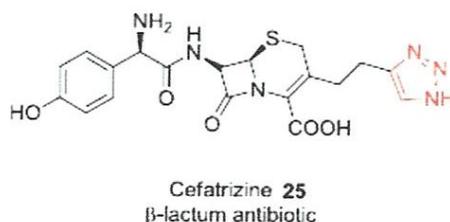
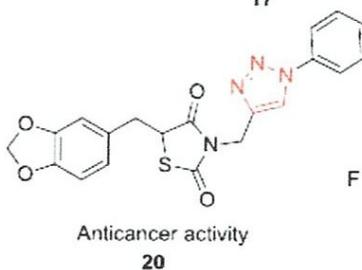
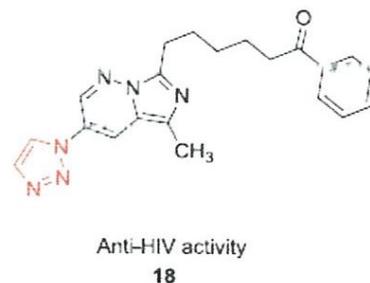
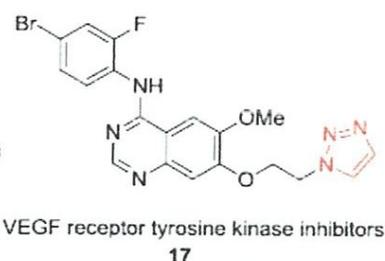
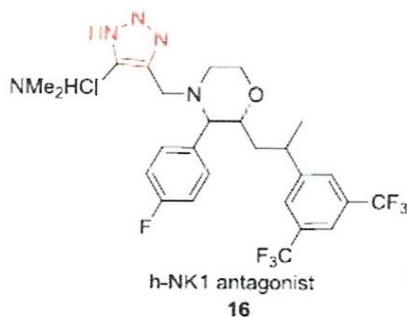
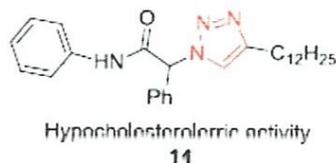
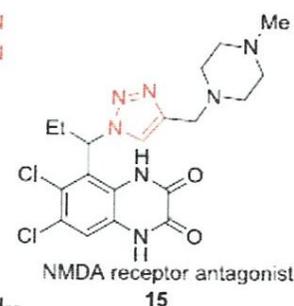
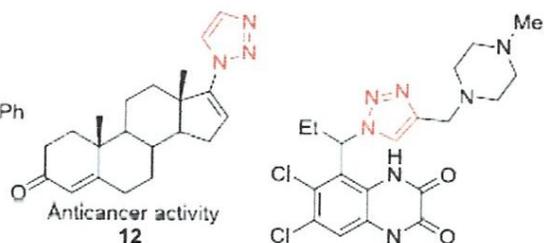
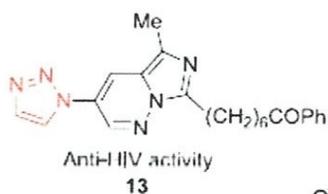
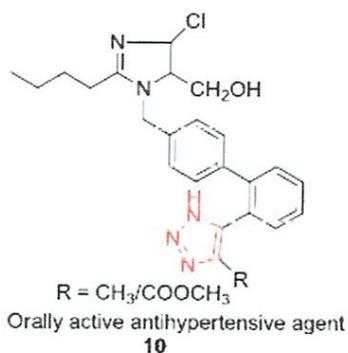
- 20- K T Finley Triazoles: 1,2,3 (New York: Wiley, 1980)
- 21- H.Wamhoff., in Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol. 5 (Eds A.R.Katritzky, H.Wamhoff. C.W.Rees) (Oxford: Pergamon Press, (1984), p. 669).
- 22- R.N.Butler., L.M.Wallace.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 4335 (2000).
- 23- B.J.Rai., R.Lakhan.; Indian J. Chem., Sect. B 28 (1989) 595.
- 24- A.A.A.El-Bannany., S.A.S.Ghozlan., L.I.Ibraheim.; Pharmazie 42 (1987) 695.
- 25- S.G.Zlotin., O.V.Prokshits., M.O.Dekaprilevich., O.A.Luk'yanov.; Mendeleev Commun. 131 (1992)
- 26- S.G.Zlotin., O.V.Prokshits., M.O.Dekaprilevich., D.S.Yufit., O.A.Luk'yanov., Yu.T.Struchkov.; Izv. Akad Nauk, Ser. Khim. 746 (1993).
- 27- Padwa, A.; Pearson, W. H. "Synthetic applications of 1,3 dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products"; Wiley, 2002.
- 28- HUISGEN R., 1,3-Dipolar Cycloadditional Chemistry, Wiley : New York, 1984
- 29- WANG Z., QIN H., Regioselective Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives Via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction in water, Chemical Communications, 2003, P. 2450-2451
- 30- Zhang, L ; Chen, X.; Xue, P. ; Sun, H. H. Y. ; Willianms, I. D. ; Sharpless, K. B. ; Fokin, V. V. ; Jia, G. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 15998.
- 31- Majireck, M. M. ; Weinreb, S. M. J. Org. Chem. 2006, 71,8680-8683
- 32- Tornøe, C. W. ; Christensen, C. ; Meldal, M. J. Org. Chem. 2002, 67, 3057-3064.
- 3- Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. Angew. Chem., Int. Ed. 2002, 41, 2596-2599.
- 34- Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M., J. Org. Chem. 2002, 67,3057.
- 35- Rostovtsev V. V., Green L. G., Sharpless K. B., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596.
- 36- Straub B. F., Chem. Commun. 2007, 37, 3868.
- 37- Nolte C., Mayer P., Straub B. F., Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 2101.

- 38- Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V.V., Noodleman L., Sharpless K. B., Fokin V.V., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210.
- 39- Chassaing S., Kumarraja M., Sido A. S., Pale P., Sommer J., *Org. Lett.* **2007**, 9, 883
- 40- Bock V. D., Hiemstra H., Van Maarseveen J. H., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
- 41- Yong-Ming Wu., Juan D., Xiang F., Chen Q.-Y., *J. Fluor. Chem.* **2004**, 125,1415.
- 42- Henlms B., Mynar J. L., Hawker C. J., Frechet J.M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15020.
- 43- Lee J. W., Kim B., Kim J. H., Shin W. S., *Tetrahedron.* **2006**, 62, 894.
- 44- Lewis W. G., Magallon F. G., Fokin V. V., Finn M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9152.
- 45- Pachon L.D., Van Maarseveen J. H., Rothenberg G., *Adv. Synth. Cat.* **2005**, 347, 811.
- 46- Orgueira H. A., Fokas D., Isome Y., Chan P. C. M., Baldino C. M., *Tetrahedron. Lett.* **2005**, 46, 2911.
- 47- Bonnamour J., Legros J., Crousse B., Bonnet-Delpon D., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8360.
- 48- Yadav J. S., Subba Reddy B. V., Madhusudhan R. G., Narasimha C. D., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8773.
- 49 - Raymond J. T., Kenichi T., Peter L., Brett H., Justin L. M., Jean M. J. F., Craig J. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12084.
- 50- Pinhua Lia ., Lei Wang., *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 23.
- 51- Feldman A. K., Colasson B., Fokin V. V., *Org. Lett.* **2004**, 6, 3897.
- 52- Chassaing S., Kumarraja M., Sani Souna S. A., Pale P., Sommer J., *Org. Lett.* **2007**, 9, 883.
- 53- Alix A., Chassaing S., Pale P., Sommer J., *Tetrahedron.* **2008**, 64, 8922
- 54- a) P.Griess, *Philos. Trans. R.Soc. london*,1864,13,377 ;b) Idem, *Ann. Chem.*, **1865**, 135, 131 ;c) Idem, *Ann. Chem.*, 1866, 137, 39 ;d) Idem, *Ber.*, **1869**,2, 370.
- 55- a) J. H. Boyer, F. C. Cauter, *Chem.Rev.*,1954,54,1; b) G.L'abbé, *Chem.Rev.* ,**1969**,69,345; c) Idem, *Belg.Chem. Inl.*,1969,34,519 ; d) Idem, *Ibid*, **1968**,33,543.
- 56- S.M. Capitosti, T. P. Hansen, M.L. Brown, *Org. Lett.*, **2003**,5,2865-2867.
- 57- Q. Liu, Y. Tor, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2571-2572.
- 58- a) K. Knepper, M. E. P. Lormann, S. Bryse, *J. Comb. Chem.*, **2004**, 6, 460-463 ; b) F. Avemaria, V.Zimmermann, S. Bryse, *Synlett.*, **2004**, 1163-1166 ; c) M. E. P. Lormann, C. H.

- Walker, M. Ee-Sayed, S. Bryse, *Chem. Commun.* 2002, 1296-1297 ; d) S.Bryse, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 804-815.
- 59- Mc Elwee-White et Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 12, 3472.
- 60- a) C. K. Lowe-Mia, R. A. Nissan, W. S. Wilson, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3755-3761 ; b) W. Stadlbauer, W. Fiala, M. Fischer, G. Hojas, *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *37*, 1253-12 56.
- 61- E.Nolting., O.Michel. ; *Ber*, **26**, *86*, (1893).
- 62- F. S. Babichev, Yu. A. Sharanin, V. P. Litvinov, V. K. Promonenko, and Yu. M. Volovenko, *Intramolecular Interaction of Nitrile and Amino Group* [in Russian], Naukova Dumka, Kiev, **1987**.
- 63- Chuan-Zhou Tao Xin Cui Juan Li Ai-Xiang Liu Lei Liu Qing-Xiang Guo *Tetrahedron Letters* Volume 48, Issue 20, 14 May **2007**, Pages 3525-3529
- 64- Luyong Wu^{ab} Yuxue Chen^b Jianheng Luo^a Qi Sun^a Mingsheng Peng^{ab} Qiang Lin *Tetrahedron Letters* Volume 55, Issue 29, 16 July **2014**, Pages 3847-3850.
- 65- D. B. Ramachary, and A. B. Shashank, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 13175.
- 66- L. J. T. Danence, Y. Gao, M. Li, Y. Huang, and J. Wang, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 3584.
- 67- M. Belkheira, D. E. Abed, J.-M. Pons, and C. Bressy, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917
- 68- W. Li, Q. Jia, Z. Du, and J. Wang, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 10187.
- 69- a) N. Seus, L. C. Goncalves, A. M. Deobald, L. Savegnago, D. Alves and M. W. Paixão, *Tetrahedron*, **2012**, *68* 10456. b) N. Seus, B. Goldani, E. J. Lenardão, L. Savegnago, M. W. Paixão and D. Alves, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *5*, 1059
- 70- P.A.S. Smith, J.H. Boyer, in : R.S. Schreiber , *Organic synthesis*, vol. 31, Wiley, New York, **1951**, pp.14-16.
- 71- R.K. Smalley, M. Teguche, 1,2,3-Triazolo[1,5-a]quinolines,-[1,7]-naphthyridines and – benzo[1,5]diazepines by the action of diethyl 1,3-acetonedicarboxylate anion on *ortho* substituted aryl azides, synthesis (1990) 654- 656.
- 72- L.K. Dyll. Pyrolysis of aryl azides. VII. Interpretation of Hammett correlations of rates of pyrolysis of substituted 2-nitroazidobenzenes. *Aust. J. Chem.* **39** (1986) 89-101.
- 73- N.R. Ayyangar, S.M. Kumar, K.V. Srinivasan, Facile one-pot synthesis of 2,1,3-benzoxadiazole *N*-oxide (benzofuroxan) derivatives under phase-transfer catalysis, *Synthesis* (1987) 616-618.

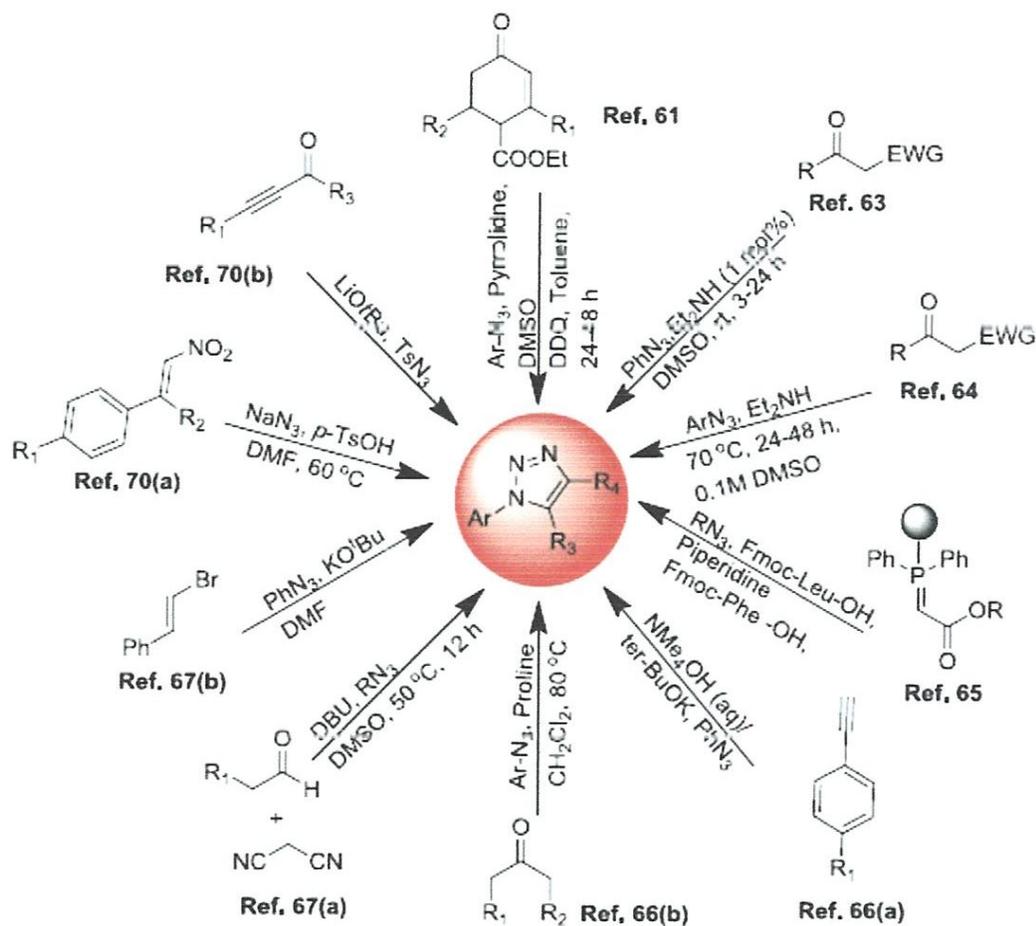
ANNEXE 1

Quelques exemples de triazoles utilisés comme principe actif dans des médicaments commerciaux et des molécules bioactives.



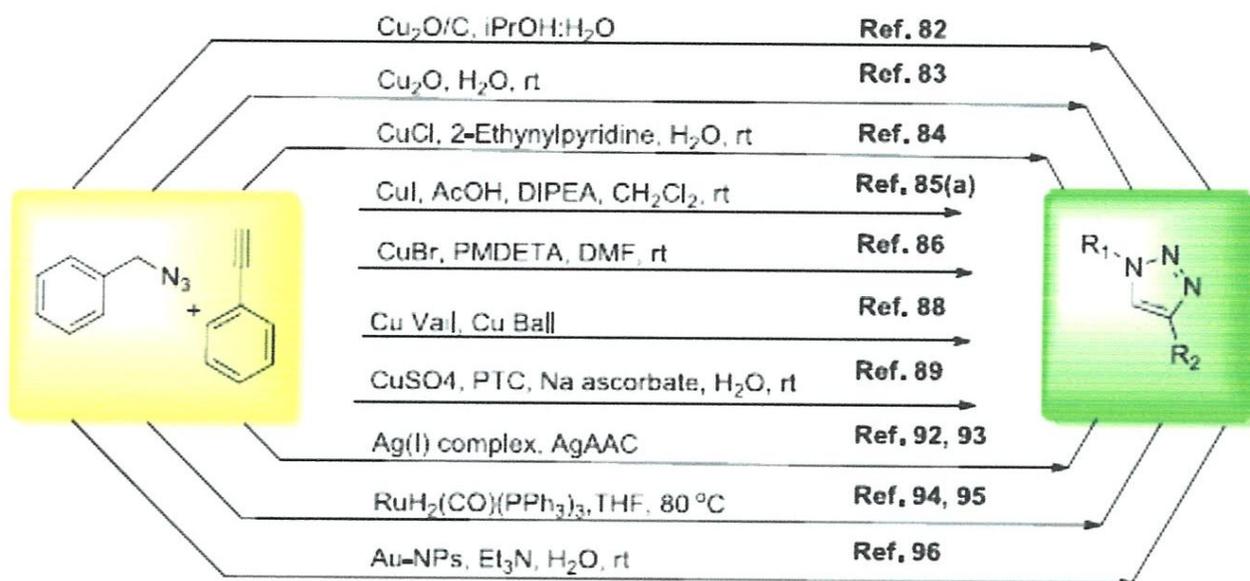
ANNEXE 2

Résumé de divers réaction sans métal pour la synthèse de 1,2,3-triazoles.



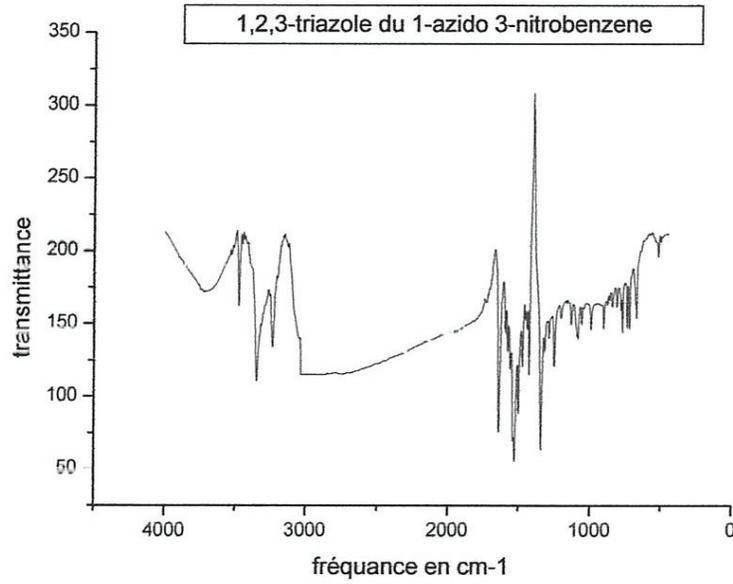
ANNEXE 3

Résumé de la synthèse des 1,2,3-triazoles catalysée par des métaux



ANNEXE 4

Spectre IR de du 1,2,3 trizoles obtenu avec 1-azido 3-nitrobenzene :



Spectre IR de du 1,2,3 trizoles obtenu avec 4-azidobenzoate d'éthyl:

