

17/348.21

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université 8 Mai 1945_Guelma
Faculté de science de la matière
Département de science de la matière

17/350



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

Filière : chimie
Spécialité: chimie physique et analytique

Intitulé:

Réactions de cyclocondensation et de cycloaddition des arylazides avec les carbanions

Présenté par:

MAOUCHI Amal

Sous la direction de: **Pr. TEGUICHE Mabrouk**

Eco-encadreur: **Dr.ZIKRI Kamel Addin**

Juin 2017

Je dédie ce modeste travail ;

A mes tenders parents (Layachi ♥ et Rabi'a ♥)

*A mes frères et ma sœur (Rahim, Amar, Akram,
Islam et Hayette)*

*A mes amis (Zabra, Romaiissa, Hoda, Afaf, Meryem,
Yassmine, Amira, Mona, Rofayda et toute mes amis)*

*A ma famille (Nabila, Navel, Hakima Soraya,
Hasna, Saliba, Bochra, Rawya, Saleh, Aymen et toute
ma famille)*

-Amal Maouchi-

Remerciements

Ce travail à été effectué au laboratoire de chimie apliquée (LCA) de l'université de Guelma, sous la direction de M^r le professeur Teguiche Mabrouk. Que ce mémoire soit location de lui exprimer ma profonde gratitude et sincère reconnaissance pour les conseils éclairés et les encouragements qu'il n'a cessés de me protiguer tout au long ce travail avec disponibilité permanent et pour m'avoir fait bénéficié de ses connaissances en chimie organique.

J'exprime aussi ma vive gratitude à M^r Zikri Kamel, docteur à l'université de Guelma, qui m'a aidé pour réalisée la partie théorique de ce mémoire.

Je remercie également les membres de mon jury président et examinateurs pour avoir accepté de juger mon travail de mémoire.

Mes sincères remerciements s'adressent à M^r Zuoini Mohamed, profeseur à l'université de Sidi Bilabbas, pour les qualités humaines, son aide, son soutien et ses conseils.

Un grande merci à M^r Ziad Mars, étudiant masterII de chimie organique à l'université de Batna, pour leur précieuse aide, et ses encouragements

Je souhaite également adresser mes remerciements à M^{me} Asssya l'ingénieurs de laboratoire à université de Guelma, qui m'a aidée de début à la fin de travail pratique.

Je remercie également à Mademoiselle Nigri Soraya, professeure à l'université de Guelma, pour la réalisation des spectres IR figurant dans ce manuscrit.

Amal Maouchi

RESUME

Cette thèse rapporte la synthèse de nouveaux 1*H*-1,2,3-triazoles. Ces composés hétérocycliques sont intéressants car ils peuvent présenter des activités biologiques et / ou des utilisations industrielles.

Dans le chapitre III, nous rapportons la synthèse de nouveaux 1*H*-1,2,3-triazoles par la réaction de condensation du 2-azido 5-chlorobenzophénone avec l'acétylacétone et la dibenzylcétone, dans l'éthanol, en présence de l'éthoxyde de sodium comme base.

Dans le chapitre IV, nous rapportons nos efforts pour synthétiser le 1'-anthraquinon-1-yl-triazoles importants lorsque la 1-azidoanthraquinone est condensée avec les anions de la dibenzylcétone, du DEAD et de celui de l'acétylacétone. Seul, le produit de décomposition, la 1-aminoanthraquinone, est isolé dans chaque cas, et ceci repose sur l'examination par chromatographie sur couche mince (CCM).

Dans même chapitre, nous rapportons également la formation du 1*H*-1,2,3-triazolo-anthraquinone attendue lorsqu'une solution de l'azide et du DMAD ou du phénylacétylène dans le CH₂Cl₂ a été agitée pendant 48 heures.

Les études futures pourraient impliquer des conditions basiques différentes de celles déjà essayées, dans ce travail, afin de synthétiser de la nouveaux anthraquinone-1-yl-triazoloquinoléine et / ou des anthraquinones-1-yl-1*H*-1,2,3-triazoles.

Les mots clés: Réactions de cyclocondensation, réactions de cycloaddition, 1,2,3-triazoles, azido-anthraquinone et azido-5-chlorobenzophénone.

ABSTRACT

This dissertation reports the synthesis of new 1*H*-1,2,3-triazoles. These heterocyclic compounds are of interest since they can present biological activities and/or industrial uses.

In chapter I we report the synthesis of new 1*H*-1,2,3-triazoles by condensation reaction of 2-azido 5-chlorobenzophenone with acetylacetone and dibenzylcetone in ethanol in the presence of sodium ethoxide as base.

In chapter IV we report our effort to synthesis important 1'-anthraquinon-1-yl-triazoles when 1-azidoanthraquinone is condensed with dibenzylcetone, DEAD and acetylacetone anions. Only the decomposition product, 1-aminoanthraquinone, is isolated in each case and this is based on TLC.

In chapter V we also report the formation of the expected 1*H*-1,2,3-triazolo-anthraquinone when a solution of the azide and DMAD or phenylacetylene in CH₂Cl₂ was stirred for 48 hours.

Future studies could involve basic conditions different from the ones already tried, in this work, in order to synthesis novel anthraquinon-1-yl-triazoloquinoline and/or anthraquinon-1-yl-triazoles.

Key words: Condensation reactions, additive reactions, triazoles, 2-azido 5-chlorobenzophenone & 1-azidoanthraquinone.

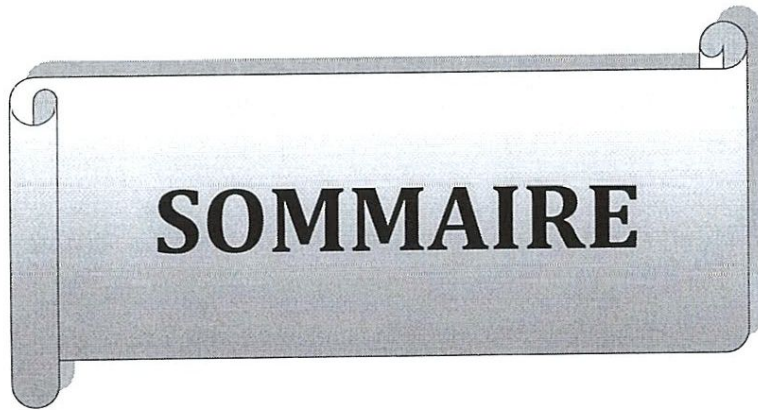
المخلص

هذه الأطروحة تصف طرق توليف مشتقات جديدة لمركبات 1,2,3-ترايزول
الترايذولات هي مركبات حلقة خماسية غير متجانسة تحتوي على ثلاث ذرات أزوت وذرتين كربون.
تستعمل كوسائط تخليق في الصناعة الطبية واشتقاق العديد من المركبات في الصناعة الكيميائية.
حيث يصف المحور الثالث لهذه الأطروحة، توليف حلقات 1,2,3-ترايزول بواسطة تفاعلات التكاثف بين 2-
أزيدو-5-كلوروبنزوفينون مع كل من: الأستيل أسيتون وثنائي البنزليسيتون، حيث تتم هذه التفاعلات في وسط
قاعدي (بوجود إيثانولات الصوديوم).

أما المحور الرابع فيصف طرق توليف 1-أنتراكينونيل-ترايزول عندما يتفاعل 1-أزيدو-أنتراكينون مع
أيونات: ثنائي البنزليسيتون، ثنائي الإيثيلأسيتون ثنائي الكربوكسيلات ومع أسيتيلأسيتون. تأخذ التفاعلات
منحى آخر فيتشكل 1-أمينو-أنتراكينون وهذا ما تبينه اختبارات التحليل الكروماتوغرافي لطبقة مانس.
في نفس المحور، يتم وصف صناعة 1,2,3-ترايزول-أنتراكينون عندما يتفاعل الأزيد مع ثنائي الميثيل
أسيتون ثنائي الكربوكسيلات أو مع فينيل أسيتيلين داخل مذيب ثنائي كلورو ميثان عند درجة حرارة الغرفة
لمدة 53 ساعة.

في الأخير، هذه التوليفات الجديدة أنتجت بعضها مركبات الترايزول، تاركين المجال للأبحاث المستقبلية
لوضع شروط قاعدية مختلفة غير هذه المجربة.

الكلمات المفتاحية: تفاعلات النكاثف، تفاعلات الإضافة، 1,2,3-ترايزول، أزيدو-أنتراكينون وأزيدو-5-
كلوروبنزوفينون.



SOMMAIRE

PARTIE THEORIQUE

Sommaire.....	v
Liste des schémas, des tableaux et des figures.....	ix
Abréviations des réactifs et solvants.....	xii

Introduction générale

Chapitre I: Synthèse des arylazides

I.1. Introduction	04
I.2. Définition des azides	04
I.3. Propriétés physico-chimique des azides	04
I.4. Synthèse des arylazides	05
1) Introduction d'un groupe N3 par substitution ou par addition	05
2) Mise en place d'un groupe N2 (transfert diazo)	06
3) Clivage de triazine et réarrangement des azides	06
4) l'introduction d'un atome d'azote (diazotation)	06
➤ Définition de la réaction Diazotation	06
➤ Réaction d'azitation.....	07
I.5. Synthèse de β-azido- anthraquinone (Par introduction d'azote).....	08
I.5.1. β-aminoanthraquinone	08
I.5.2. Synthèse de β-azido-anthraquinone.....	08
i. Réaction de diazotation	08
ii. Réaction d'azidation	09
I.6. Utilisations des azides	09
➤ En chimie	09
➤ Médicament	09
➤ Utilisation de 2-azidoanthraquinone et leurs dérivés	09
Références bibliographiques	10

Chapitre II : Synthèse des Triazoles

II.1. Rappel bibliographique sur la synthèse des 1,2,3-triazoles	12
II.1. Introduction.....	12
✓ Introduction historique.....	13
II.2. Les 1,2,3-Triazoles	13
i. Définition	13
ii. Structure chimique	13
iii. Propriétés physico-chimiques.....	13
iv. Propriétés biologiques des triazoles.....	14
1. Thérapeutiques	14
✓ Propriétés GABA antagonistes	14
✓ Propriétés cytostatique	14
✓ Propriétés antivirales.....	15
✓ PropriétésComplexantes	15
2. Intermédiaires synthétiques	15
3. Industrielle	15
II.3. Synthèse des triazoles	16
1. Par les réactions de cyclocondensation.....	16
1.1. Condensation des azides organiques avec des composés à méthylène actif	16
1.2. Condensation avec des composés Diazo.....	18
2. Par Réarrangement	18
3. Par réaction de cycloaddition.....	19
3.1. Sans catalyseur de cuivre (thermique)	19
3.2. catalysé par le cuivre (I)	19
3.2.1. Le rôle du cuivre	19
3.2.2. Sources de cuivre	19
a) Utilisation directe de sels de cuivre	19
b) Réduction in situ de sels de cuivre	19
c) Oxydation du cuivre métal	20
3.2.3. Principe	20
3.2.4. La réaction	20
3.3. catalysée par le Ru	20

3.4. via la chimie Click	21
✓ Principe	21
✓ Le mécanisme comprend cinq étapes	21
II.2. Réactions de condensation des arylazides avec les carbanions.....	22
II.2.1. Condensation.....	22
II.2.2. Généralités sur les carbanions	22
II.2.3. Mécanisme de la condensation	22
❖ Condensation des arylazides avec le carbanion issue du 1,3-diéthyl acétone dicarboxylate	22
Références bibliographiques	24

Partie pratique

Généralités.....	26
------------------	----

Chapitre III : Synthèse du 2-azido-5-chlorobenzophénone

III.1. Protocol général pour synthèse du 2-azido-5-chlorobenzophénone à partir du 2-amino-5-chlorobenzophénone	27
❖ La réaction globale de la synthèse	27
❖ Traitement du produit	28
III.2. Protocole générale des réactions de condensation d'azides avec les carbanions ..	28
❖ Synthèse le produit 1 : Azide + dibenzylcétone.....	28
❖ Synthèse le produit 2 : azide + l'acétylacétone	29
❖ Traitement des produits 1 et 2	29
Résultats.....	30

Chapitre IV: Synthèse d'1-azido-anthraquinone

IV.1. Protocol général pour synthèse d'azido-anthraquinone à partir d'amino-anthraquinone	31
❖ La réaction globale de la synthèse	31
❖ Traitement du produit de la réaction (C).....	31
❖ Résultats.....	32
IV.2. protocoles générales des Réactions de cyclocondensation d'azido-anthraquinone avec les carbanions	33

❖ Résultats.....	33
IV.3. Protocol général réaction de cycloaddition d'azido-anthraquinone avec DMAD et avec phénylacétylène.....	34

Chapitre V : Résultats et interprétations

V.1. Réactions de condensation.....	36
V.1.1. Condensation du 5-chloro-2-azidobenzophénone avec.....	36
V.1.2. Condensation d'1-azido-anthraquinone avec le débenzylcétone	37
V.1.3. Condensation d'azido-anthraquinone avec l'acétylacétone.....	37
V.1.4. Condensation d'azido-anthraquinone avec le DEAD.....	38
V.2. Réactions de cycloaddition d'azido-anthraquinone avec DMAD et Ph.acétylyne.....	39
Conclusion.....	40
Liste des figures	42
Références bibliographiques.....	46

Liste des schémas :

Schéma	Titre	Pg
01	Synthèse d'azidobenzène	01
02	Les formes mésomères d'un azide	01
03	Attaque du N ₃ par les nucléophiles	01
04	Synthèse des arylazides par substitution nucléophile	02
05	Synthèse du 1-azido-2,6-diméthylbenzène	02
06	Synthèse du 8-azidoquinoline	03
07	Synthèse du 2-nitroazidobenzène	03
08	Représentation molécules qui restent par réaction diazotation	03
09	Réaction de Sandmeyer	04
10	Synthèse des arylazides	04
11	Aminoanthraquinone	05
12	Diazotation d'aminanthraquinone avec NaNO ₂ en présence HCl con.	05
13	Synthèse d'azidoanthraquinone	06
14	AMAD comme inhibiteur de cancer	06
15	structure du l'emodine AMAM	06
16	1R-1,2,3-triazoles et 2R-1,2,3-triazoles.	10
17	Les deux formes tautomères du 1,2,3-triazoles	10
18	Structure du Fiponile et 1-Phénol-1H-1,2,3-tiazole	10
19	Structure du cyano-2H-1,2,3-triazole	11
20	Complexe de dérivé de triazole (M métaux)	11
21	Dérivée de triazole.	11
22	Inhibiteur de la protéase HIV-1	12
23	Inhibiteur contre le virus de la grippe	12
24	Complexe de dérivé dutriazole (M métaux)	12
25	Les principaux triazoles 1,4,5-trisubstitués préparés par condensation des azides avec des composés à méthylène actif	13

26	Synthèse des 1-aryl-4-carboxy-5-méthyl-1,2,3-triazoles	13
27	La réaction entre d'acétylacétone et arylazide	14
28	Synthèse du l'acide 5-(4-nitrophenyl)-1-(quinolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazole	14
29	Condensation des glycosylazides avec le diméthyl 3-oxopropanedioate	14
30	Synthèse du 1-benzyl-4X-5Y-1,2,3-triazole	15
31	Synthèse des 4-carboxy-5-methyl-1,2,3-triazoles	15
32	Réarrangement de Dimroth	15
33	Un exemple de réaction de Huisgen	16
34	Exemple de cycloaddition-1,3 catalysée des sels de cuivre (I)	16
35	Exemple de cycloaddition par réduction in situ des sels de Cuivr	16
36	Exemple de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre métal	17
37	Synthèse du catalyseur supporté A-21•Cu(I)	17
38	Méthode générale de synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués en présence de l'A-21•Cu(I)	17
39	Synthèse de 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués en présence de Ruthénum	17
40	Critères définissant une réaction de chimie « clic ».	18
41	Mécanisme de la chimie clic propose par Sharpless	18
42	Formation du carbanion	19
43	Mécanisme de cyclocondensation entre un arylazide et un carbanion	20
44	synthèse du 5-chloro-2-azidobenzophénone.	27
45	Montage de filtration sous-vide	28
46	protocole général de la synthèse du produit 2	28
47	Recristallisation des produits 1et 2 par	29
48	protocole expérimentale de la synthèse d'azide.	31
49	synthèse d'azido-anthraquinone.	31
50	l'opération d'extraction	32
51	protocole expérimentale des réactions de condensation.	33
52	protocoles expérimentales des réactions de cycloaddition.	34
53	condensation du 2-azido-5-chlorobenzophénone avec dibenzylcétone	35

54	Réaction de condensation du 2-azido-5-chlorobenzophénone avec l'acétylacétone	35
55	mécanisme de réaction de condensation d'azido-anthraquinone avec dibenzylcétone	36
56	mécanisme de réaction de cycloaddition d'azido-anthraquinone avec DMAD	37
57	mécanisme et résultats de la réaction de cycloaddition d'azido-anthraquinone et phénylacétylyne	38

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
1)	propriétés physicochimiques d'amine et d'azide	30
2)	Propriétés physicochimiques des Pr1 et Pr2	30
3)	propriétés des produits qui sont obtenus par réactions de condensation.	33
4)	Caractéristiques physicochimiques des réactifs (de chap. IV)	34
5)	propriétés des produits des réactions de cycloadditions.	34

Liste des figures :

Spectre	Titre	Page
1.	Spectre IR du 2-amino-5-chlorobenzophénone	41
2.	Spectre IR du 2-azido-5-chlorobenzophénone	41
3.	Spectre IR du produit 3(l'azido-5-chlorobenzophénone+dibenzylcétone)	42
4.	Spectre IR du produit 2 (azido-5-chlorobenzophénone +l'acétylacétone)	42
5.	Spectre IR d'1-azido-anthraquinone	43
6.	Spectre IR d'azido-anthraquinone	43
7.	Spectre IR du produit 5(cycloaddition d'azido-anthraquinone avec dibenzylacétylyne).	44

Abréviations des réactifs et solvants :

ACOAC : acétate acétyl

AMAD : dérivé d'émodinazide méthyl anthraquinone

BnN3 : benzylazide

nBuLi : n-Butyl lithium

CONH2 : amide

CN : cyanure

COOR : ester

DCM : dichlorométhane

DEAD : 1,3-diéthylacétone dicarboxylates

DMAD : diméthylacétylène dicarboxylate

DMF : diméthyl formamide

DMSO : diméthyl sulfoxyde

Et2O : éther diéthylique

Et3N : triéthylamine

EtONa : éthanolate de sodium

K2CO3 : carbonate de potassium

KBr : bromure de potassium

MsN3 : mésylazide

N2 : gaz d'azote

NaN3 : azoture de sodium

NaNO2 : nitrite de sodium

OMe : méthoxy

TsN3 : tosyl(p-toluène sulfonyl)azide

Autre :

CCM : chromatographie sur couche mince

FB : formule brute

I.R : infrarouge

M : masse molaire

Pf : point fusion

Rdt : rendement

T.A : température ambiante

cm⁻¹= v : nombre d'onde

Δ : chauffage



Introduction générale

Introduction générale :

Les 1,2,3-triazoles sont des hétérocycles aromatiques à cinq chaînons possédant trois atomes d'azotes et deux atomes de carbone et sont utilisés pour leurs valeurs thérapeutiques et/ou en tant qu'intermédiaires synthétiques dans la préparation de nouveaux composés pouvant présenter des activités antibactériennes, antivirales, antiépileptiques et anticancéreuses.

Le présent travail décrit la synthèse de quelques 1,2,3-triazoles importants par deux types de réactions ; cyclocondensation et cycloaddition

Le manuscrit est composé de cinq chapitres :

Le premier chapitre présente des rappels bibliographiques sur la synthèse des azides.

Le deuxième chapitre traite les méthodes d'obtention des 1,2,3-triazoles.

Le troisième chapitre est consacré aux réactions de cycloaddition du 2-azido 5-chlorobenzophénone avec deux types de carbanions.

Le quatrième chapitre regroupe les réactions de cyclocondensation et de cycloaddition du 1-azidoanthraquinone.

Le cinquième chapitre a pour objectif, l'analyse et l'interprétation des résultats.

Et une conclusion générale résume les résultats obtenus et termine le mémoire.



Chapitre I: Synthèse des arylazides

I.1. Introduction :

Les azides organiques ont également trouvé un intérêt industriel pour la préparation d'hétérocycles tels que les triazoles et tétrazoles, comme agents gonflants et des groupes fonctionnels dans la synthèse des produits pharmaceutiques⁽²⁾.

La première synthèse des arylazides, phénylazide, était en 1864 par Peter Griess (chimiste allemand), en faisant réagir le perbromure de benzenediazonium avec l'ammoniaque, qu'il utilise nombreuses méthodes ont émergé pour obtenir ces dérivés triazotés riches en électrons⁽³⁾.

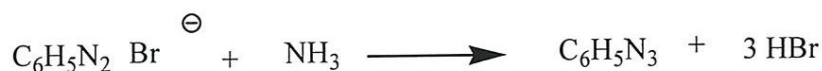


Schéma « 1 » : Synthèse du phénylazide⁽²⁾

I.2. Définition des azides :

Les azides ont trois atomes de nitrogène adjacents alignés linéairement. Ils existent sous 4 formes mésomères, ce qui justifie leurs réactivités chimiques⁽²⁾.

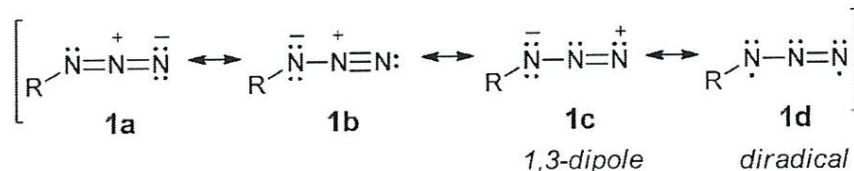


Schéma « 2 » : Les formes mésomères d'un azide.

I.3. Propriétés physico-chimiques des azides :

- Les azides aromatiques sont stabilisés par conjugaison avec le système aromatique ;
- Les structures dipolaires de type 1c, d (proposées par Pauling) expliquent également de façon convaincante la décomposition facile dans le nitrène et le dinitrogène correspondants, ainsi que la réactivité en tant que 1,3-dipôle ;
- La régiosélectivité de leurs réactions avec les électrophiles et les nucléophiles est expliquée à partir de la structure mésomère 1d (attaque de N₃ par les nucléophiles, alors que les électrophiles sont attaqués par N₁)⁽³⁾.

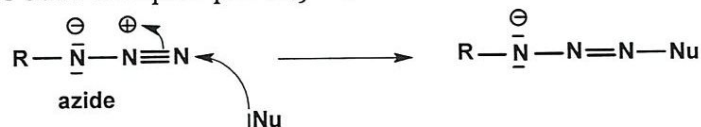


Schéma « 3 » : Attaque de N₃ par les nucléophiles⁽⁴⁾

I.4. Synthèse des arylazides :

La synthèse des azides peut être classée en cinq catégories principales, comme suit:

- ❖ Introduction d'un groupe N₃ par substitution et par addition ;
- ❖ Mise en place d'un groupe N₂ (transfert diazo) ;
- ❖ Clivage de triazine et réarrangement des azides ;
- ❖ L'introduction d'un atome d'azote (diazotation)⁽²⁾.

1) Introduction d'un groupe N₃ par substitution ou par addition :

➤ « *Synthèse de Wilson* »⁽⁴⁾ :

Les systèmes aromatiques activés tels que les fluoro et chloronitro arènes et quelque cycle hétéroaromatique subissent une substitution nucléophile par l'ion azide (N₃⁻).

Généralement ils sont suffisamment nucléophiles pour produire des arylazides avec un bon rendement.

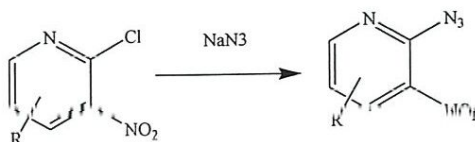


Schéma « 4 » : Synthèse des arylazides par substitution nucléophile⁽²⁾.

➤ « *Synthèse de Tilley* »⁽⁴⁾ :

Obtenu les arylazides à partir des iodures d'aryles en utilisant un organométalliques.

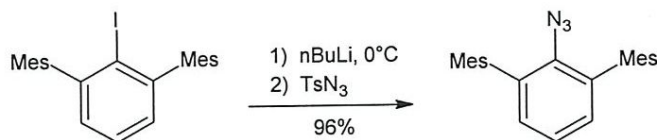


Schéma « 5 » : Synthèse de 1-azido-2,6-dimésitylbenzène⁽⁴⁾.

(2,6-dimésitylphényl iodure a été traité avec le n-butyle lithium à 0°C en premier lieu, et le sel de lithium résultant réagit ensuite avec le p-toluène sulfonyle azide pour former l'azide à 96% de rendement)⁽²⁾.

2) Mise en place d'un groupe N₂ (transfert diazo) :

Les arylazides et d'hétéroaryle peuvent être préparés par la réaction des dérivés d'anilines avec le triflylazide.

La réaction est réalisée sous conditions légères et les rendements de ces transformations sont très élevés, font de ce protocole la méthode de choix pour la préparation de nombreux azides aromatiques.

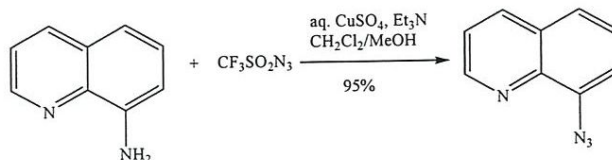


Schéma « 6 »: Synthèse du 8-azidoquinoline⁽²⁾.

3) Clivage de triazine et réarrangement des azides :

La procédure est basée sur le réarrangement des triazènes en azides. En particulier, le clivage induit en présence de base forte des semi-carbazones, peut être utilisé pour la préparation d'azides⁽²⁾.

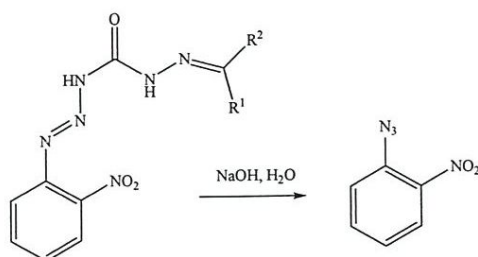


Schéma « 7 »: Synthèse du 2-nitroazidobenzène⁽²⁾

4) l'introduction d'un atome d'azote (diazotation) :

➤ « Réaction de Sandmeyer »⁽⁴⁾ :

Conversion de la fonction amine en fonction azide en deux étapes : diazotation et azidation

➤ Définition de la réaction Diazotation :

Le nom dérivé de sens -di deux et azoïque (azote); indiquant ainsi la présence de deux atomes d'azote par un radical phényle.

Ces composés sont instables et très réactif et servent en tant que produits intermédiaires utiles dans la synthèse d'un grand nombre de composés aromatiques et des denrées azo-colorants.



Schéma « 8 »: Représentation molécules qui restent par réaction diazotation, (Sels des diazoniumes).

Un **diazonium** est un cation formé d'un groupe de deux atomes d'azotes en position terminale sur une molécule. La structure R-N≡N⁺ est également considérée comme un groupe fonctionnel.

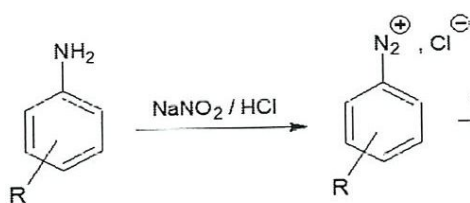


Schéma « 9 »: Réaction de Sandmeyer⁽⁴⁾.

➤ **Réaction d'azitation:**

L'azidation s'effectue en général sur des composés hydroxylés en deux étapes.

La 1^{ère} est la fixation d'un nucléofuge et la 2^{ème} est une substitution par un groupement azido.

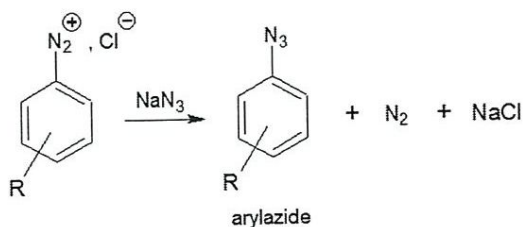


Schéma « 10 »: Synthèse des arylazides⁽²⁾.

I.5. Synthèse de β -azido-anthraquinone (Par introduction d'azote):

La chimie des systèmes anthraquinoniques est importante et intéressante, mais le système est généralement moins étudié.

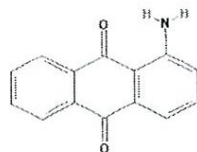
Récemment, la synthèse des dérivés anthraquinoniques a attiré l'attention croissante des chimistes organiques.

Ces composés ont été utilisés pour étudier le mécanisme de commutation électrochimique et comme précurseurs clés pour la synthèse de médicaments et de colorants⁽⁶⁾.

Dans ce travail, les dérivés azido-anthraquinone ont été synthétisés par réaction d'aminanthraquinone et leurs dérivés par diazotation et azidation.

I.5.1. β -aminanthraquinone :

L'anthraquinone est un dérivé de l'anthracène, un composé chimique obtenu à partir du goudron. Cet hydrocarbure aromatique polycyclique se trouve dans la nature, chez certains animaux (dont les insectes) et certaines plantes telles que la rhubarbe, l'aloès, la hourdaine, les champignons et les lichens⁽⁷⁾.



Schémas « 11 » :Aminanthraquinone⁽⁸⁾.

I.5.2. Synthèse de β -azido-anthraquinone:

La synthèse d'azidoanthraquinone est contenue deux étapes sont :

i. Réaction de diazotation:

1. Le cation anthraquinone-diazonium a été généré par réaction de l'aminanthraquinone avec le nitrite de sodium dans solution aqueuse de HCl concentré⁽⁵⁾.

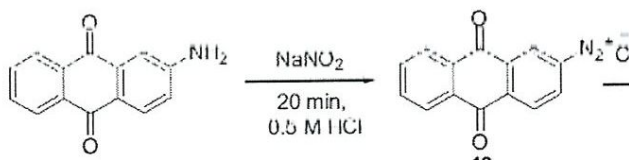


Schéma « 12 » :Diazotation d'aminanthraquinone avec NaNO_2 en présence HCl concentré⁽⁹⁾.

ii. Réaction d'azidation :

L'agitation du sel de diazonium avec de l'azoture de sodium à température ambiante dans des conditions douces a donné de l'azidoanthraquinone.

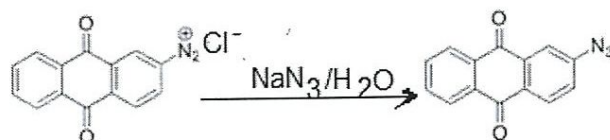


Schéma « 13 » : Synthèse d'azidoanthraquinone⁽⁹⁾.

Utilisations des azides :

➤ **En chimie** : Ils peuvent être utilisés comme précurseurs de nitrènes et des ions nitrénium, dans la cycloaddition avec différents dipolarophiles, dans la synthèse d'imino-phosphorane par une réaction aza-Wittig, et dans la synthèse des amines simples et anilines⁽¹⁰⁾.

➤ **Médicament** : les azidonucléosides attirent l'intérêt international pour le traitement du SIDA⁽¹¹⁾.

➤ **Utilisation de 2-azidoanthraquinone et leurs dérivés** :

Les azidoanthraquinone et leurs dérivées sont utilisées comme des inhibiteurs de cancer :

✚ L'emodine AMAD, est un nouveau dérivé d'emodinazide méthyl anthraquinone, pourrait être prometteuse en tant que nouvelle stratégie thérapeutique de ciblage dans le traitement des cancers de Her2 / neu-surexprimant⁽¹²⁾.

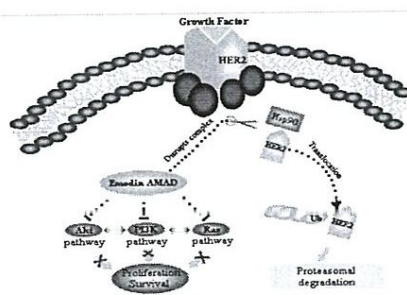


Schéma « 14 » : AMAD comme inhibiteur de cancer⁽¹³⁾.

✚ **La structure** :

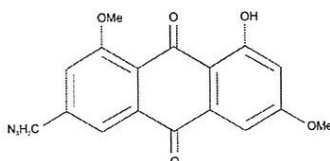
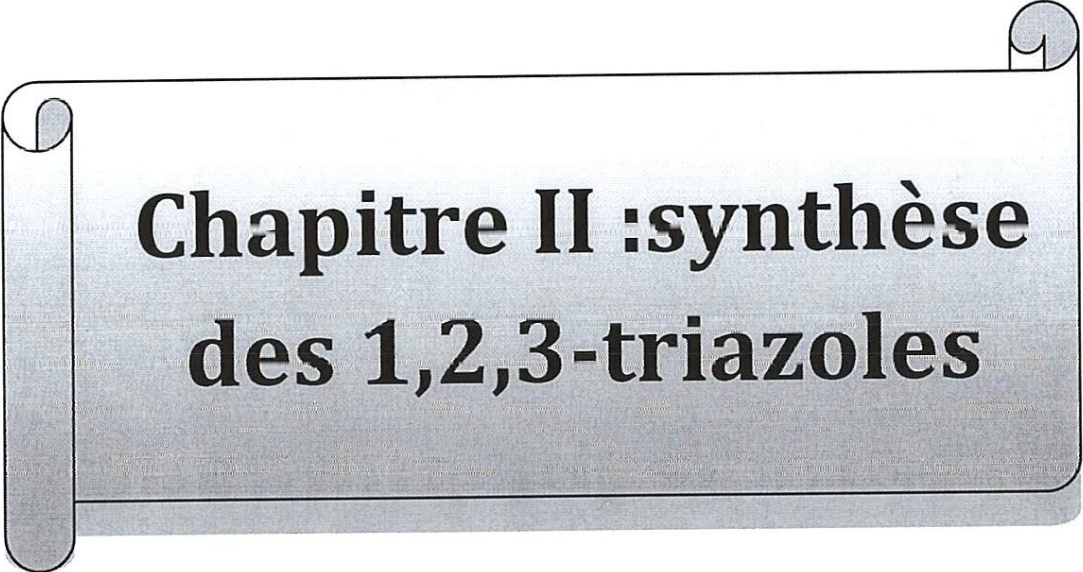


Schéma « 15 » : structure de l'emodine AMAD⁽¹⁴⁾

✚ **Références bibliographiques :**

1. S.Zeghada, synthèse 1,2,3-triazoles et triazolines à activité pharmacodynamique et biologique potentielle, université d'Oran Es-Senia,pg2 ;
2. S. Bouasla, la synthèse de nouveaux dérivés 1,2,3-triazoles,2014,pg23,25,26 et 27 ;
3. S. Brise,* C. Gil, K. Knepper, and V. Zimmermann, Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, pg44, 5188,5189 ;
4. M.Souilah,L.Hadef,émoire,synthèse des arylazides et des 1,2,3-triazoles par la réaction de cyclocondensation et cycloaddition, université de Guelma,2014,pg10,11 ;
5. M.M.Eskandari,Nucleophilicaromatic substitution reactions on 1-diazonium anthraquinone,Iran,1997,pgiv;
6. Site : <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/37468-anthraquinone-definition>
7. Site : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-aminoanthraquinone#section=Top>
8. M.A.Gouda,et al.,Chemistry of 2-aminoanthraquinones, ET-35516 Mansoura-EGYPT,2009,pg660,661,662 et 696 ;
9. JBUON,Articale,Emodinazide methyl anthraquinone derivative induced G0/G1 arrest in HER2/neu-overexpressing MDA-MB-453 breast cancer cells,www.jbuon.com,2014;
10. E.F.V. Scriven, K. Turnbull. Chem. Rev., 1988, pg88;
11. T. S. Lin, W. H. Prusoff, J. Med. Chem. 1978, pg21.
12. Site: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/mp2000499>;
13. Site : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4384710/figure/f6-jcp-20-05/>
14. Inhibition des réactions enzymatiques, Université de Montréal,Faculté de Médecine , Département de biochimie,16



Chapitre II : synthèse des 1,2,3-triazoles

II.1. Rappel bibliographique sur la synthèse des 1,2,3-triazoles :

II.1. Introduction :

Les composés hétérocycliques représentent la majorité des molécules utilisées dans l'industrie et font l'objet d'une recherche très active dans le monde. Leur rôle dans les processus biologiques est de première importance (vitamines, hormones, antibiotiques, colorant,...) ils sont aussi à l'origine de plusieurs médicaments⁽¹⁾.

Les composés N-hétérocycliques tels que les 1,2,3-triazoles connus depuis plus d'un siècle, peuvent afficher des activités biologiques et il existe de nombreux exemples dans la littérature, y compris l'activité anti-VIH, activité antimicrobienne contre les bactéries à Gram positif, sélective β_3 agoniste des récepteurs adrénergiques⁽²⁾.

✓ Introduction historique :



La synthèse classique des 1,2,3-triazoles rapportée pour la première fois par le "Hans von Pechmann" en 1888⁽³⁾.

Puis, en la seconde moitié du XX^e siècle, a également été découvert étudiée la transformation thermique du 1,2,3-triazole⁽³⁾.

En 1909, Dimoth, découvrit les réarrangements des hétérocycles qu'implique un intermédiaire linéaire pouvant se transformer en cycle, la tautomérisation et réversible est l'équilibre pourra être déplacé vers l'isomère le plus stable⁽¹⁾.



En 1970, "Rolf Huisgen" est un chimiste allemand, utilise d'un catalyseur de Cu dans l'eau était une amélioration par rapport à la même réaction d'abord popularisée, qu'il a couru à des températures élevée⁽⁴⁾.

A ce moment-là les 1,2,3-triazoles sont devenus des composés très à la mode et plutôt disponibles⁽³⁾.

En 2001, "Huisgen", développé la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre(I), permet de lier un azoture et un alcyne, terminé par un lien triazole extrêmement stable⁽²⁾.

En 2002, "K. Barry Sharpless" chimiste américain, a fait référence à cette cycloaddition comme «la crème de la crème» de clic chimie et « l'exemple premier d'une réaction de clic »⁽⁵⁾.

II.2. Les 1,2,3-Triazoles :

i. Définition :

Les triazoles (appelées V-triazoles)⁽⁴⁾, font partie de la famille chimique des azoles, qui sont des composés hétérocycliques à cinq chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes, dont au moins un atome d'azote⁽²⁾;

Qu'ils comportant deux double liaisons et 3 atomes d'azote et donc de formule brute $C_2H_3N_3$ ⁽⁶⁾.

ii. Structure chimique :

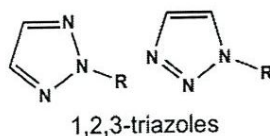


Schéma « 16 » : 1R-1,2,3-triazoles et 2R-1,2,3-triazoles.

iii. Propriétés physico-chimique :

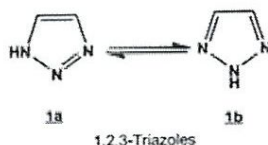


Schéma « 17 » : Les deux formes tautomères du 1,2,3-triazoles

- ✓ les 1,2,3-triazoles existent sous la forme 1b en phase gazeuse, et sous forme de mélanges (1a + 1b) en phase solide et liquide⁽²⁾ ;
- ✓ Les triazoles sont généralement stables dans les conditions standards⁽⁷⁾.

iv. Propriétés biologiques des triazoles:

1. Thérapeutiques :

✓ Propriétés GABA antagonistes :

M.S.Salam et coll. Se sont intéressés à la synthèse d'une série de dérivés 1,2,3-triazoles, très utilisés dans l'agriculture.

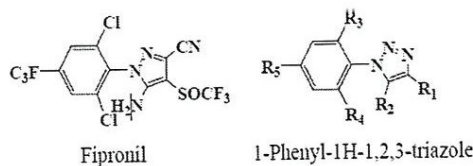
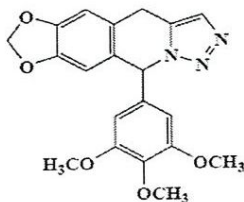


Schéma « 18 » : Structure de Fiponile et 1-Phénol-1H-1,2,3-tiazole.

✓ **Propriétés cytostatique :**

- La podophyllotoxine de dérivées de triazoles, possèdent une activité cytotoxique contre plusieurs cellules de cancer, elles sont préparées par Daniela et coll en 2007.

Schéma « 19 » : Podophyllotoxine de triazole⁽⁸⁾

- Le cyano-2H-1,2,3-triazole est synthétisé par Zhi-Yi Cheng et coll (en 2007), ont trouvé qu'il est un inhibiteur de la tyrosine kinase HER2 (empêche la croissance de la cellule cancéreuse de sein MDA-mb 453).

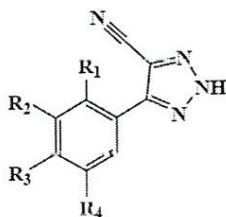


Schéma « 20 » : Structure de cyano-2H-1,2,3-triazole.

- Khalid El Akri et coll, se sont intéressés à la synthèse de dérivée de triazole, de même activité cytostatique.

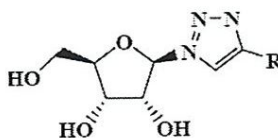


Schéma « 21 » : Dérivée de triazole.

✓ **Propriétés antivirales :**

- **Propriétés Anti-HIV :**

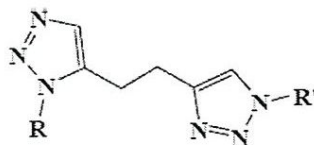


Schéma « 22 » : Inhibiteur de la protéase HIV-1.

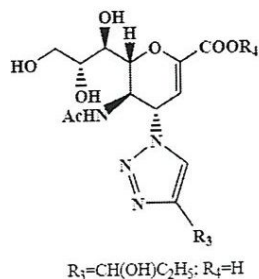
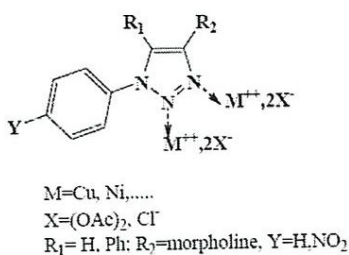
○ **Propriétés anti-AIV :**

Schéma « 23 » : Inhibiteur contre le virus de la grippe.

✓ **Propriétés Complexantes :**Schéma « 24 » : Complexe de dérivé de triazole (M métaux)⁽⁸⁾**2. Intermédiaires synthétiques :**

Dans la préparation des antibiotiques, des agents antihistaminiques, des agonistes...⁽¹⁾

3. Industrielle :

Des insecticides, fongicides, régulateur de croissance des plantes, brillants optiques, des inhibiteurs de corrosions...⁽¹⁾

II.3.Synthèse des triazoles :

Les triazoles et leurs dérivés sont préparées ;

1. Par les réactions de cyclocondensation :

1.1. Condensation des azides organiques avec des composés à méthylène actif :

1) Une des voies synthétiques la plus utile pour la préparation des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués est la condensation d'azides aliphatiques et aromatiques avec des composés à méthylène actif en milieu basique (alcoolate de sodium) ou par le sodium dans une solution alcoolique au reflux ;cette réaction est généralement régiosélective.

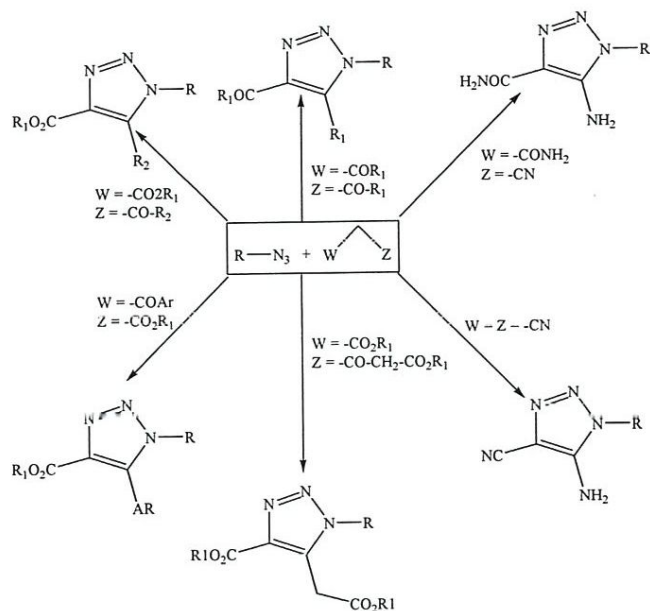
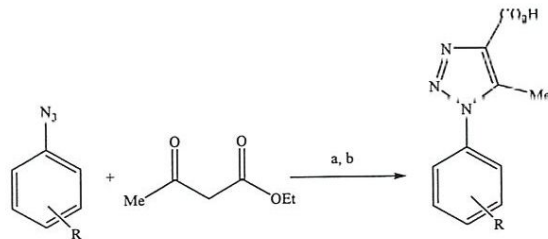


Schéma « 25 » :Les principaux triazoles 1,4,5-trisubstitués préparés par condensation des azides avec des composés à méthylène actif⁽¹⁾.

2) La condensation des azides aromatiques avec l'éthylacétoacétate, en présence d'éthanolate de sodium donne le 1-aryl-4-carboxy-5-méthyltriazole avec des rendements qui varient entre moyen et bons.



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

Schéma « 26 » :Synthèse des 1-aryl-4-carboxy-5-méthyl-1,2,3-triazoles⁽¹⁾.

- 3) Les triazoles sont obtenus après une agitation de 2 équivalents d'acétylacétone et 2 équivalents de triéthylamine auxquels on ajoute 1 équivalent d'arylazide dans solution de DMF.

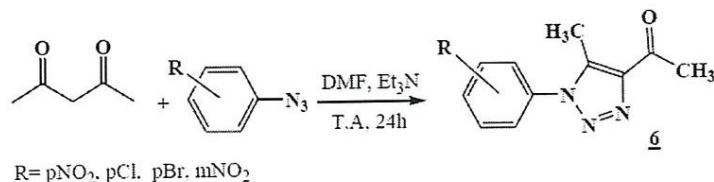


Schéma « 27 » : La réaction entre d'acétylacétone et arylazide⁽⁹⁾.

- 4) La condensation de 4-azido-quinoline avec l'acide 3-oxo-phenylpropionique pour former l'acide 5-(4-nitrophenyl)-1-(quinolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazolcarboxylique, s'effectue dans le méthanol en présence de méthanolate de sodium à 0°C.

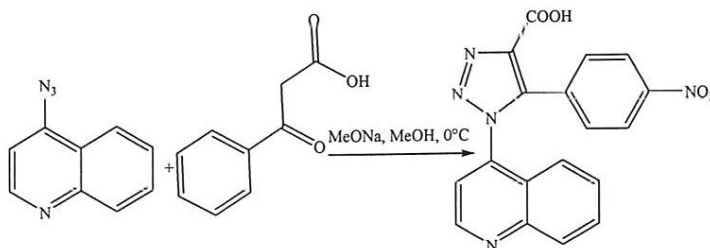


Schéma « 28 » : Synthèse de l'acide 5-(4-nitrophenyl)-1-(quinolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazole.⁽¹⁾

- 5) La cyclocondensation des azides hétérocycliques avec l'éthylacétoacétate, l'acétylacétone ou leurs dérivés :

La réaction des aryls ou hétéroarylazides avec des composés à méthylène actif généralement nécessitent un milieu basique fort et le reflux, contrairement aux glycosylazides qui réagissent avec le 3-oxoglutarate dans des conditions douces en présence de K₂CO₃ dans le DMSO à température ambiante.

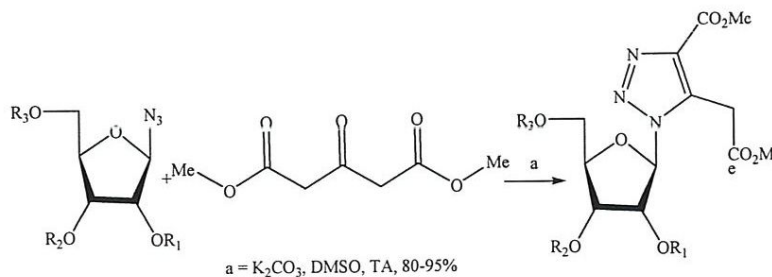


Schéma « 29 » : Condensation des glycosylazides avec le diméthyl 3-oxopropanedioate⁽¹⁾.

3. Par réaction de cycloaddition :

3.1. Sans catalyseur de cuivre (thermique) :

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

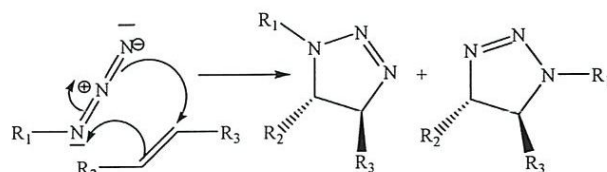


Schéma « 33 » : Un exemple de réaction de Huisgen⁽¹¹⁾.

Elles s'effectuent par recouvrement d'orbitales de deux espèces comportant, dans un cas, 4 électrons π réactifs (qui correspond au dipôle) et dans l'autre cas, 2 électrons π réactifs (pour le dipolarophile)⁽²⁾.

3.2. catalysé par le cuivre (I) :

3.2.1. Le rôle du cuivre est :

- ✓ L'accélération surprenante de cette réaction de cycloaddition avec de bons rendements des produits ;
- ✓ Une régiosélectivité exclusive ont permis un certain nombre d'applications.

3.2.2. Sources de cuivre :

a) Utilisation directe de sels de cuivre ;

La réaction catalysée par le cuivre (I) est approximativement 10^7 fois plus rapide que celle non catalysée, 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).

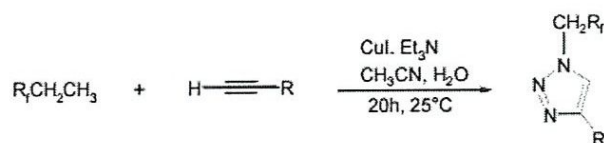


Schéma « 34 » : Exemple de cycloaddition-1,3 catalysée des sels de cuivre (I)⁽⁴⁾.

b) Réduction in situ de sels de cuivre :

Plus employées car elle ne nécessite pas d'addition d'une base.

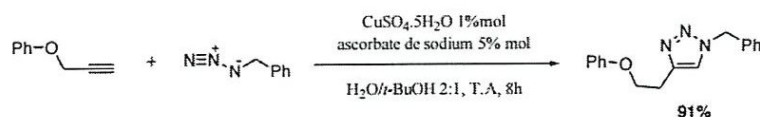


Schéma « 35 » : Exemple de cycloaddition par réduction in situ des sels de Cuivre⁽⁴⁾.

c) Oxydation du cuivre métal :

Les ions CuI peuvent également être obtenus par oxydation du cuivre métallique ;

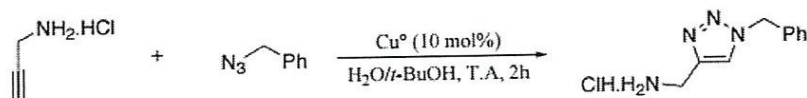


Schéma « 36 » : Exemple de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre métal⁽⁴⁾.

3.2.3. Principe :

Récemment plusieurs chercheurs se sont intéressés à la synthèse des 1,2,3-triazoles par la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen en utilisant du Cu(I) fixé sur des supports solides ;

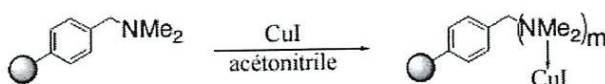


Schéma « 37 » : Synthèse du catalyseur supporté A-21• Cu(I) ⁽⁷⁾.

3.2.4. La réaction :

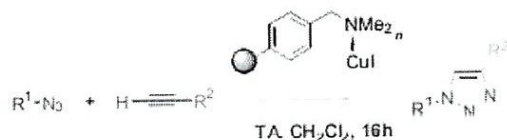


Schéma « 38 » : Méthode générale de synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués en présence de l'A-21• Cu(I) ⁽⁶⁾.

3.3. catalysée par le Ru :

Ont été réalisés par S. Oppiliart et coll., en faisant réagir le N-benzyl, N-tosylamide avec l'azoture de benzyle,

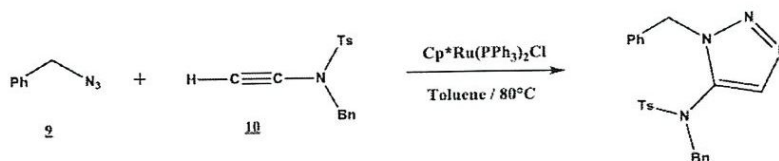


Schéma « 39 » : Synthèse de 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués en présence de Ruthénium⁽²⁾.

3.4. via la chimie Click :

Sharpless et al. Introduisent le concept de la « Click Chemistry », ayant pour objectif de développer une large gamme de blocs sélectifs, modulables et facilement assemblables pour un vaste champ d'application. Selon cette première définition, la Click Chemistry englobe toutes les réactions répondant à une série de critères précis.

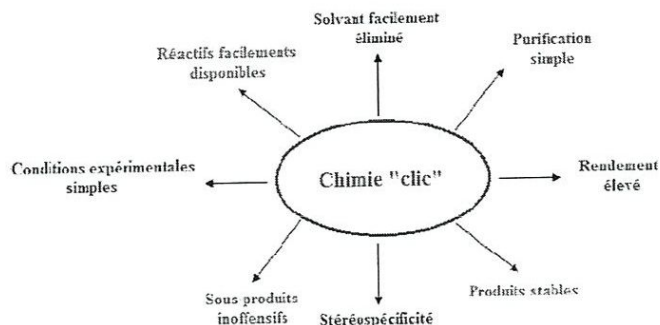


Schéma « 40 » : Critères définissant une réaction de chimie « clic »⁽¹¹⁾.

✓ Principe :

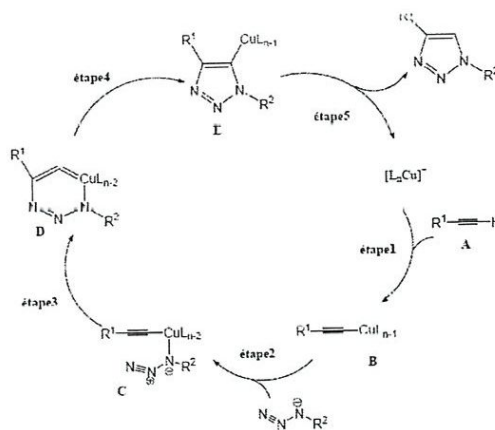


Schéma « 41 » : Mécanisme de la chimie clic proposé par Sharpless⁽⁹⁾.

✓ Le mécanisme comprend cinq étapes :

Etape 1 : l'alcyne A formé un complexe avec le cuivre nommé "Cu-acétylure" B.

Etape 2 : l'atome de cuivre active la fonction azide, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire C.

Etape 3 : les deux réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone-2 de l'acétylure sur l'azote 3 de l'azido pour donner le métallacycle à 6 chaînons D, avec Cu(II).

Etape 4 : la contraction du métallacycle D conduit au dérivé cuivre-triazole E ;

Etape 5 : enfin, la protonation de E permet d'isoler le composé triazolé 1,4-disubstitué souhaité et de régénérer le catalyseur cuivre⁽⁹⁾.

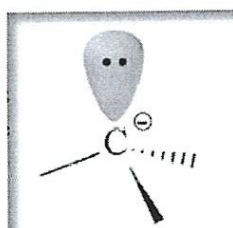
II.2. Réactions de condensation des arylazides avec les carbanions:

II.2.1. Condensation :

Est une réaction chimique au cours de laquelle deux molécules, ou deux parties d'une même molécule, se combinent pour former une molécule (le condensat) en éliminant une molécule simple (le sous-produit)⁽¹³⁾.

II.2.2. Généralités sur les carbanions :

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



II.2.3. Mécanisme de la condensation :

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

❖ Condensation des arylazides avec le carbanion issue du 1,3diethyl acétone dicarboxylate :

Première étape: Formation du carbanion

En présence d'une base d'éthanolate de sodium, l'acétone dicarboxylate d'éthyle perd un proton en α du groupement carbonyle pour former un carbanion,

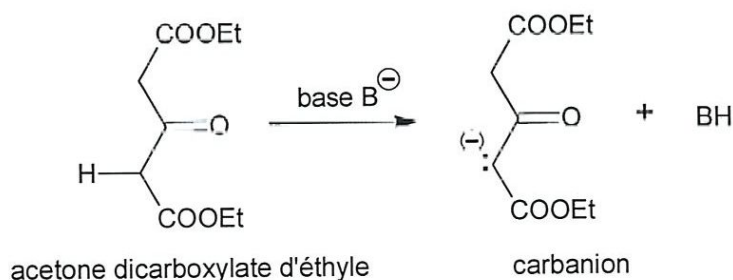


Schéma « 42 » : Formation du carbanion.

Deuxième étape: Réaction de cyclocondensation entre un arylazide et un carbanion

Le carbanion va attaquer le groupement azoture de l'arylazide par un mécanisme de condensation en formant un cycle triazolique à 5 chaînons,

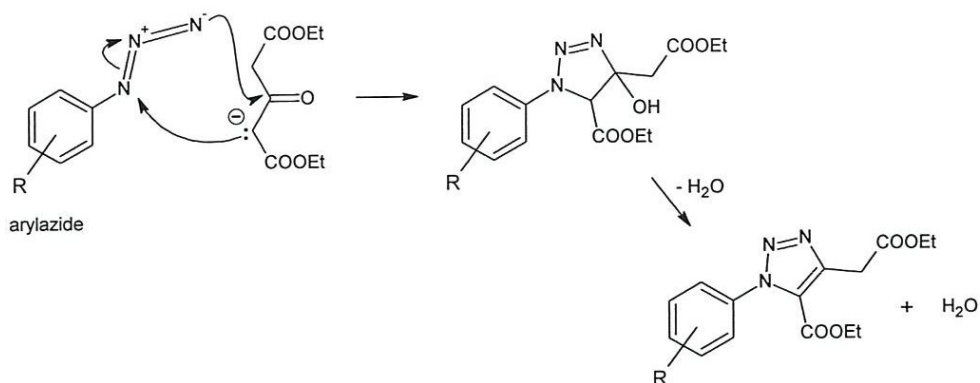


Schéma « 43 »: Mécanisme de cyclocondensation entre un arylazide et un carbanion⁽¹²⁾.

✦ **Références bibliographiques :**

1. Bouasla, la synthèse de nouveaux dérivés 1,2,3-triazoles, université de Guelma, 2014,3-6,9,12
2. Youness BOUKHARSA, Synthèse de mono et/ou di-1,2,3-triazoles via la Chimie Click, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté des Sciences et Techniques, 2010,13,16,19,25
3. B.U.W. Maes • J. Cossy • S. Polanc , Chemistry of 1,2,3-triazoles, Vasily A. Bakulev Editors, V,3,18
4. Hichem Elamari, Etudes sur la catalyse de la réaction de Huisgen et nouvelles applications synthétiques, Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2011. Français, 19-23
5. https://en.wikipedia.org/wiki/Azide-alkyne_Huisgen_cycloaddition
6. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol2014347>
7. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Triazole>
8. M.OUKESSOU, Synthèse, Dérivation et Evaluation de Pharmacophores Hybrides
9. Alcynyl-TriazolylCarbinols N-glycosylés, l'Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2014, 44.
10. S.Zeghada, Synthèse de 1,2,3-triazoles et triazolines à pharmacodynamique ou biologique potentielle, Université d'Oran ES-senou, 4-8,25,45,55
11. R. Huisgen, in 1,3-Dipolar Cycloadditional Chemistry (Ed.: A.Padwa), Wiley, New York, 1984.
12. M.Souilah, L.Hadef,, synthèse des arylazides et des 1,2,3-triazoles par la réaction de cyclocondensation et cycloaddition, université de Guelma, 2014, 19, 21, 22
13. https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9action_de_condensation



**Partie
expérimental**

III.1. Protocol générale synthèse du 2-azido-5-chlorobenzophénone à partir du 2-amino-5-chlorobenzophénone :

Conversion de la fonction amine en fonction azide en deux étapes :

1. Diazotation ($\text{NaNO}_2 + \text{HCl}$) ;
2. Azotation (NaN_3) ;

Etape 01 : Synthèse du sel diazonium :

Le diazonium obtenu à partir de la réaction entre le nitrite de sodium et sel d'ammonium.

❖ Mode d'opérateur :

Réaction (A) :

- ✓ Dans un ballon de 150mL est introduit 2-amino-5-chlorobenzophénone (5g ; 21,5mmol) ;
- ✓ Puis 50mL d'HCl (6M) sont ajoutés ;
- ✓ Le mélange est chauffé à $T=45^\circ\text{C}$ pendant 30 min ;

Réaction (B) :

- ✓ Le mélange obtenu –réaction (A)- est maintenu à une température inférieure à 5°C ;
- ✓ Une solution de nitrite de sodium (1,5g ; 21,7mmol) est ajoutée à l'aide d'une pipette, goutte à goutte ;
- ✓ L'agitation est maintenue pendant 15 min.

Etape 02 : synthèse d'azide :

C'est une réaction qui libère de l'azote gazeux qui est substitué par le groupement azoture N_3 .

❖ Mode d'opérateur :

Réaction (C) :

- ✓ Dans un erlenmeyer de 150mL est introduit H_2O (10mL), NaN_3 (1,5g ; 23,07mmol) et $\text{CH}_3\text{COO}^-\text{Na}^+$ (24,6g ; 0,3mol) ;
- ✓ La solution du sel diazonium obtenu au cours de la réaction (B) est ajoutée à la mélange contenue dans erlenmeyer ($\text{NaN}_3 + \text{CH}_3\text{COO}^-\text{Na}^+$) ;
- ✓ Le mélange est laissé sous agitation magnétique jusqu'à la fin de l'addition.

La réaction globale de la synthèse :

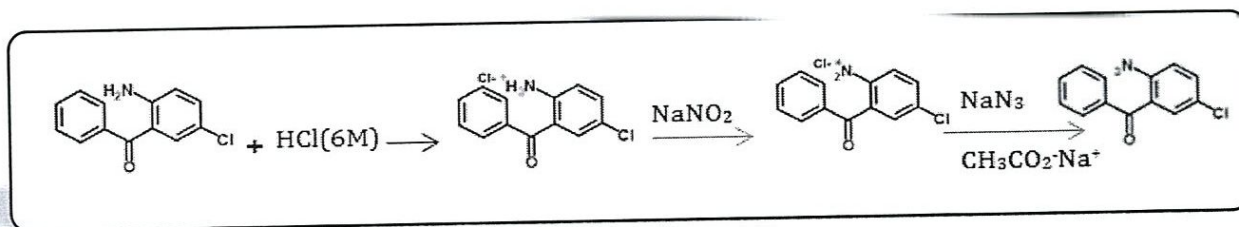


Schéma «44 » : synthèse du 5-chloro-2-azidobenzophénone.

Traitement du produit :

Après filtration sous-vide, le produit solide est lavé à l'eau distillée ;

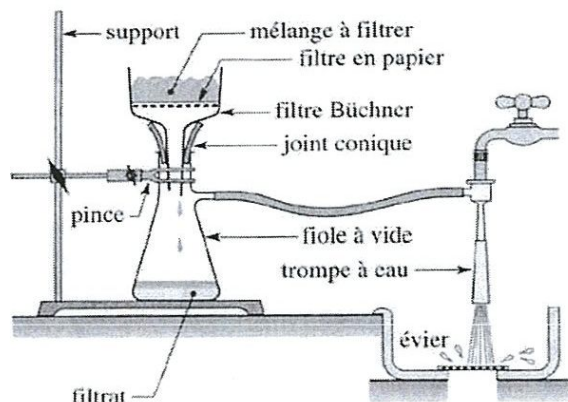


Schéma « 45 » : Montage de filtration sous-vide

Recristallisation de l'azide dans l'éther de pétrole (40_60°C) ;

III.2. Protocole générale des réactions de condensation d'azides avec les carbanions :**Synthèse du produit 1 : Azide + dibenzylcétone**

- ✓ Dans un ballon Bicol de 50mL est introduit 5-chloro-2-azidobenzophénone (0,5g ; 1,94mmol) et la dibenzylcétone (0,4g ; 1,90mmol) dans l'éthanol (15mL) ;
- ✓ Une solution d'éthanoate de sodium (0,045g ; 1,95mmol) est additionnée au contenu du ballon ;
- ✓ Le mélange est agité pendant 24heures à la température T=120°C,

Synthèse du produit 2 : azide + l'acétylacétone

Même protocole expérimental précédant ;

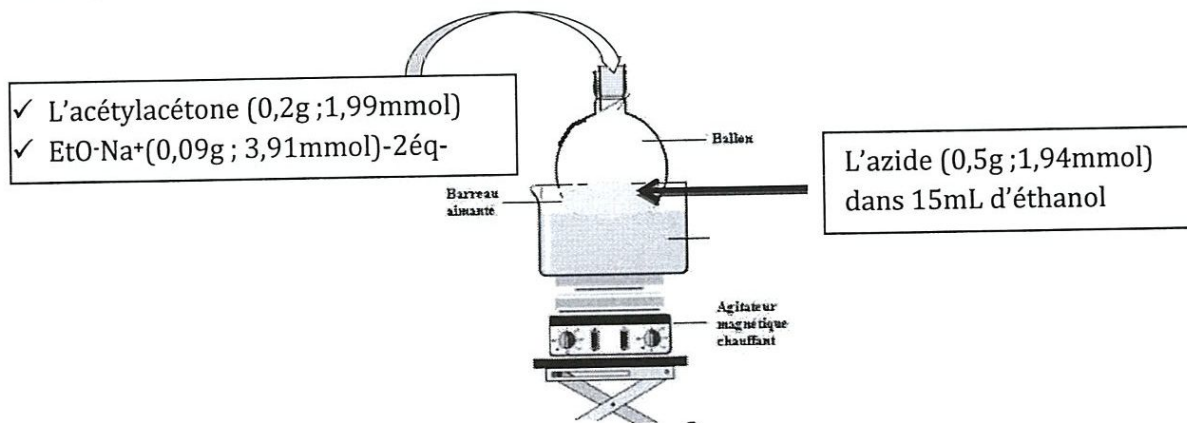
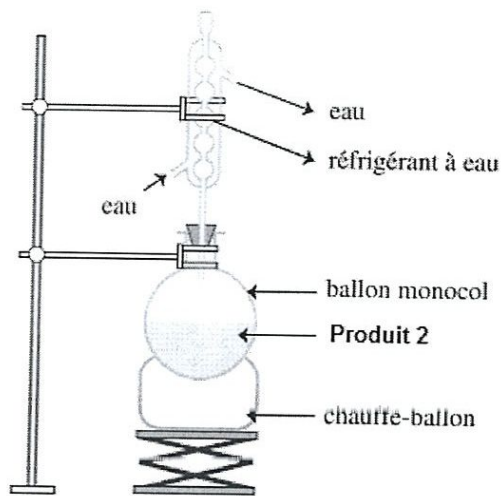


Schéma « 46 » : protocole général de la synthèse du produit 2.

Traitement des produits 1 et 2 :

A la fin de la réaction, le produit solide obtenu est filtré et lavé par l'éther de pétrole (et pour éliminer les sels, on met un volume d'HCl (1M)) ;

Recristallisation le produit dans toluène (15mL) à haute température.



chauffage à reflux avec réfrigérant à eau

Schéma « 47 » : Recristallisation des produits 1 et 2 .

Résultats : Tableau « 1 » : propriétés physicochimiques de l'amine et de l'azide.

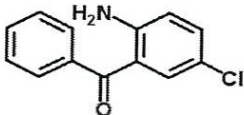
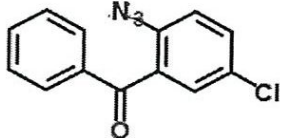

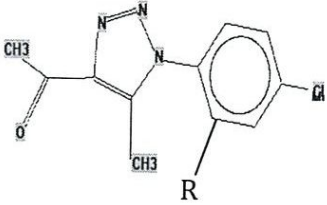
	<i>Amine-5-chlorobenzophénone</i>	<i>Azide-5-chlorobenzophénone</i>
Structure		
FB	$C_{13}H_{10}ClNO_3$	$C_{13}H_8ClN_3O$
M (g/mol)	231.68	257.68
Aspect	<i>Poudre+ cristaux Jaunes</i>	<i>Cristaux jaunes</i>
PF °C	96-98	110-120
fR	/	0,89
Rdt%	/	42
V (cm⁻¹)	NH ₂ (3417)	N ₃ (2100)

Tableau «2 » : Propriétés physicochimiques des produit1 et produit2.

	<i>Pr 1</i>	<i>Pr 2</i>
Structure		 R : PhCO
FB	$C_{28}H_{18}ClN_3$	$C_{18}H_{15}O_2ClN_3$
M (g/mol)	431	340
Aspect	<i>Poudre jaune clair</i>	<i>Cristaux jaunes clairs</i>
PF °C	220-250	230
fR	0,58	0,65
Rdt %	24	30
IR(avec KBr) V (cm⁻¹)	$C=C_{\text{triazole}}(1552), N=N_{Ar} (1438-1496),$ $C-N(1349 ; C=C_{Ar}(1613)$	$CO(1670), C=C_{\text{triazole}}(1553)$ $N=N_{Ar} (1397-1420), C-N(1350)$

IV.1. Protocole général de synthèse d'azido-anthraquinone à partir d'azido-anthraquinone :

La synthèse du 1-azido-anthraquinone suit presque même les étapes de synthèse du 2-azido-5-chlorobenzophénone sauf le traitement ;

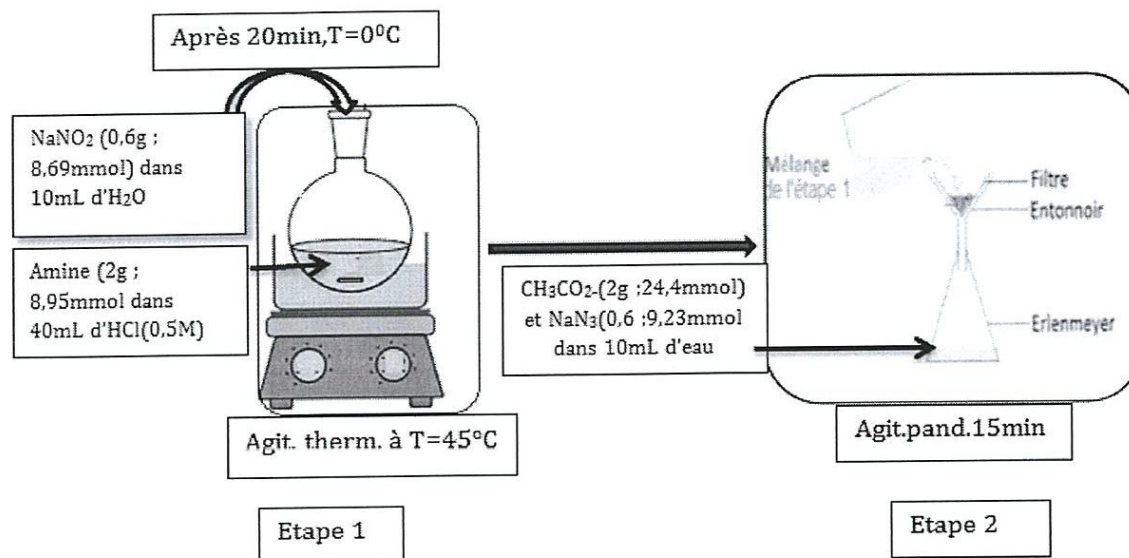


Schéma « 48 » : protocole expérimentale de la synthèse de l'azide.

La réaction globale de la synthèse :

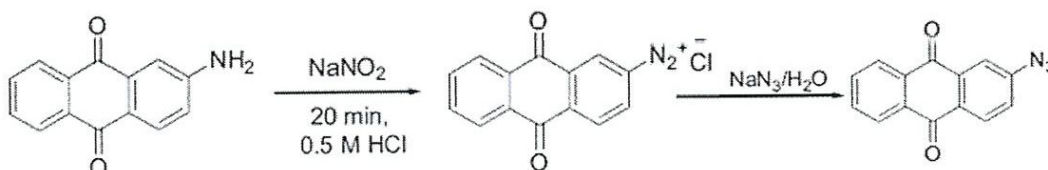
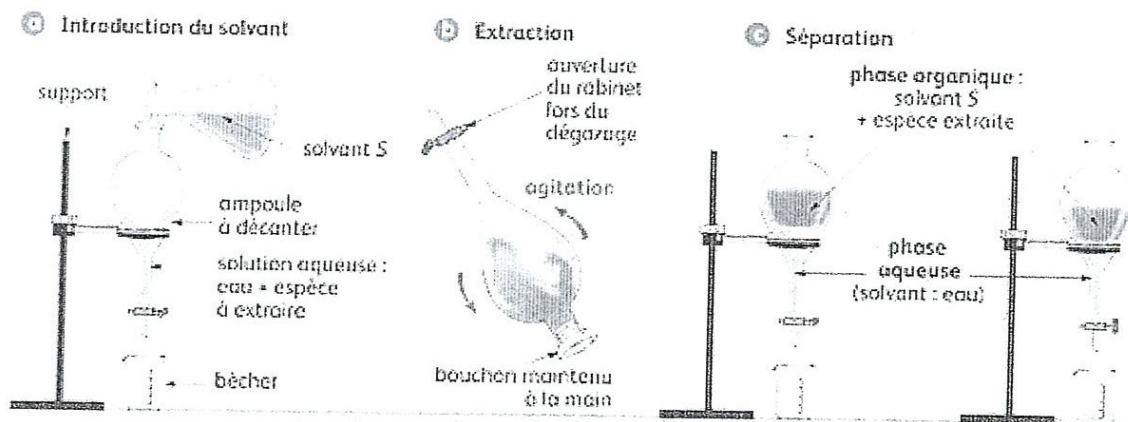


Schéma « 49 » : synthèse d'azido-anthraquinone.

Traitement du produit de la réaction (C) :

- Le mélange réactionnel obtenu est filtré et lavé 03 fois à l'eau distillée ;
- Le produit est dissous dans le DCM (100mL) ;
- La phase organique (DCM+ azide) est séparée de la phase aqueuse (extraction)
- Le sulfate de sodium anhydre est ajouté à la phase organique pour éliminer les traces des acides et l'H₂O ;
- Elimination du DCM par rota-vapeur.

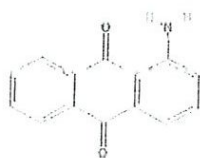


Les étapes de l'extraction liquide-liquide. Dans ce cas, le solvant S est moins dense que l'eau.

Schéma « 50 » : l'opération d'extraction

Résultats et discussion :

✓ *Caractéristiques physicochimiques d'1-amino-anthraquinone :*



FB: $C_{14}H_9NO_2$

M: 223,23 g/mol

Aspect: solide rouge

Pf: 253-255°C

$V(NH_2)$: 3417 cm^{-1}

1-amino-9,10-Anthracénedione

✓ *Caractéristiques physicochimiques d'1-azido-anthraquinone :*

FB: $C_{14}H_7N_3O_2$

M: 249,23 g/mol

Aspect: poudre jaune

Pf: 260-350°C

$V(N_3)$: 2100 cm^{-1}

Rdt: 62 %

fR: 0,5

Soluble dans ACOET, DCM, EDET
et toluène (à 250°C)

IV.2. protocole générale des Réactions de cyclocondensation d'azido-anthraquinone avec les carbanions :

Le protocole suivant résume les trois réactions d'azido-anthraquinone avec les carbanions (dibenzylcétone, acétylacétone et DEAD), en présence d'éthanolate de sodium comme base.

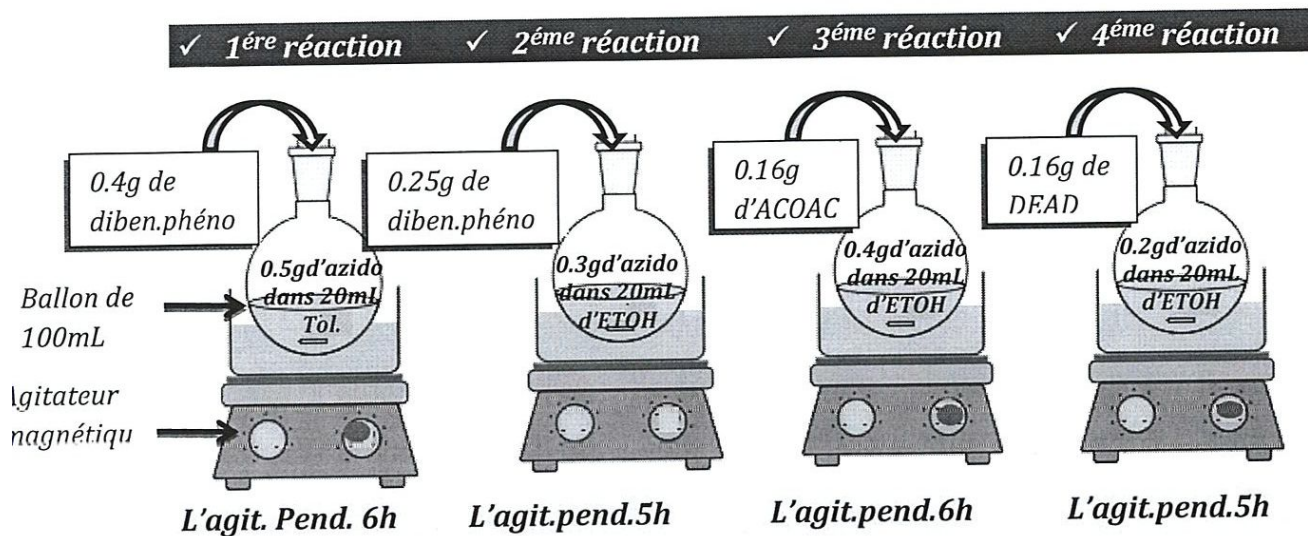


Schéma « 51 » : protocole expérimentale des réactions de condensation.

- A la fin des réactions (indiqué par CCM), les produits sont filtrés et lavés,
- Le volume d'éthanol (ou toluène) est réduit.

Résultats :

Tableau « 3 » : propriétés des produits qui sont obtenus par réactions de cyclocondensation.

	L'azide + dibenzylcétone	L'azide + acétyl acétone	L'azide + DEAD
Aspect	Solide noir	Solide noir	Solide noir
PF °C	123-129	/	389,4

IV.3. Protocol général de la réaction de cycloaddition d'azido-anthraquinone avec le DMAD et avec le phénylacétylyne:

- Dans un ballon de 100mL est introduit l'azide dans le DCM, puis est ajouté le DMAD ou le phénylacétylyne ; le mélange est ensuite agité pendant 53 heure ;
- Le produit obtenu est filtré et lavé dans l'éther de pétrole.

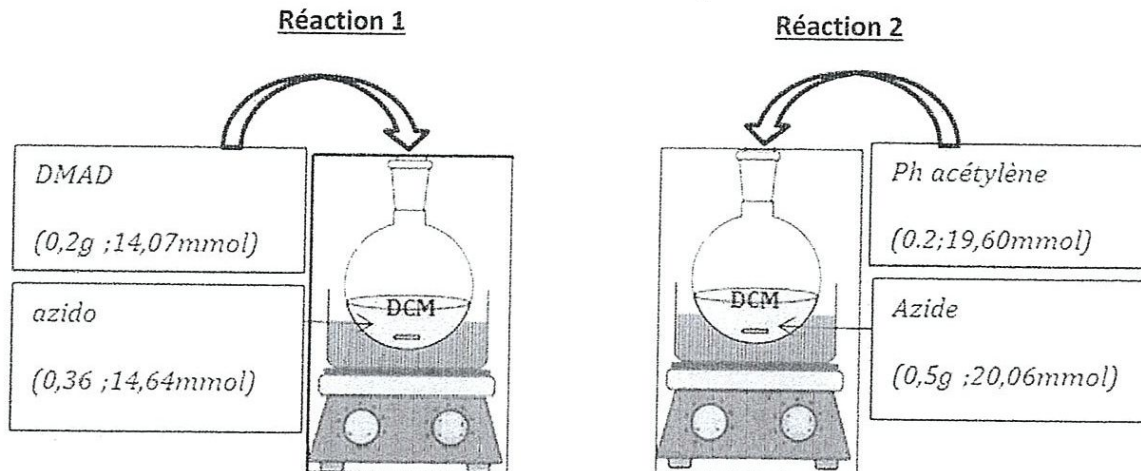


Schéma « 52 » : protocoles expérimentales des réactions de cycloaddition.

Tableau « 4 » : Caractéristiques physicochimiques des réactifs (du chap. IV)

	Dibenzycétone	Acétylacétone	DEAD	DMAD	Phénylacétylène
Structure					
FB	C ₁₅ H ₁₄ O	C ₅ H ₈ O ₂	C ₉ H ₁₄ O ₅	C ₆ H ₆ O ₄	C ₈ H ₆
M (g/mol)	210.28	100.12	202.20	142.11	102
PF (°C)	PM :32_34°C	PF :38°C PM :23°C PB :140.4°C	PF :71 PB :250°C	/	PB :140_143
Aspect	Cristaux solides	Liquide trans.	Liquide trans.	Liquide	Liquide

Tableau « 5 » : propriétés des produits des réactions de cycloaddition.

	<i>L'azide + DMAD</i>	<i>L'azide + phénylacétylène</i>
<i>FB</i>	/	$C_{20}H_{13}O_2N_3$
<i>M(g/mol)</i>	/	327
<i>Aspect</i>	<i>Solide marans</i>	<i>Solide orange</i>
<i>PF(°C)</i>	165-169	330
<i>V(cm⁻¹)</i>	/	1594
<i>Rdt%</i>	/	20

V.1. Réactions de condensation:

V.1.1. Condensation du 2-azido-5-chlorobenzophénone avec la dibenzylcétone et l'acétylacétone :

La synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués par les réactions de condensation du 2-azido-5-chlorobenzophénone avec la dibenzylcétone et avec l'acétylacétone, en présence d'éthanoate de sodium, ont données les triazoles.

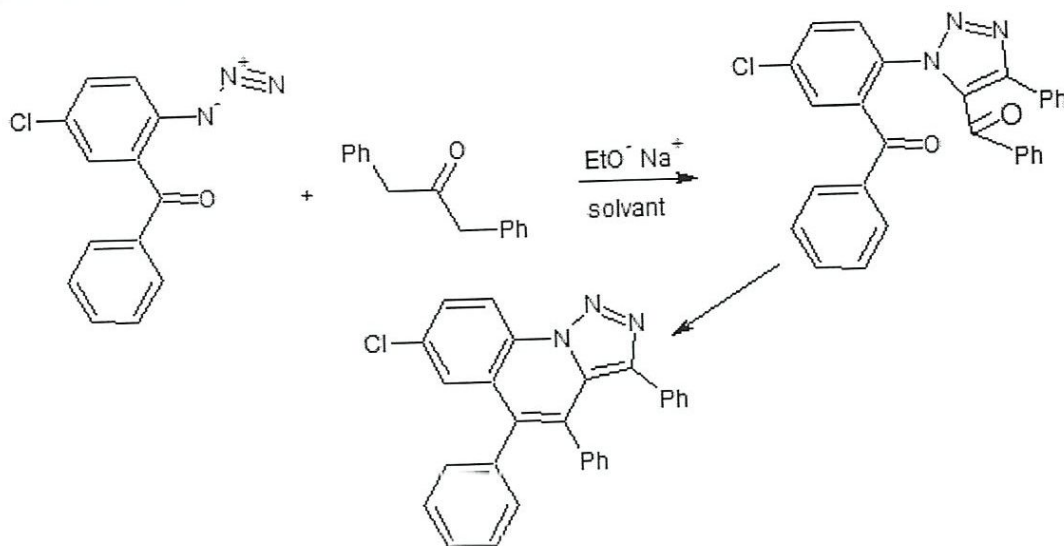
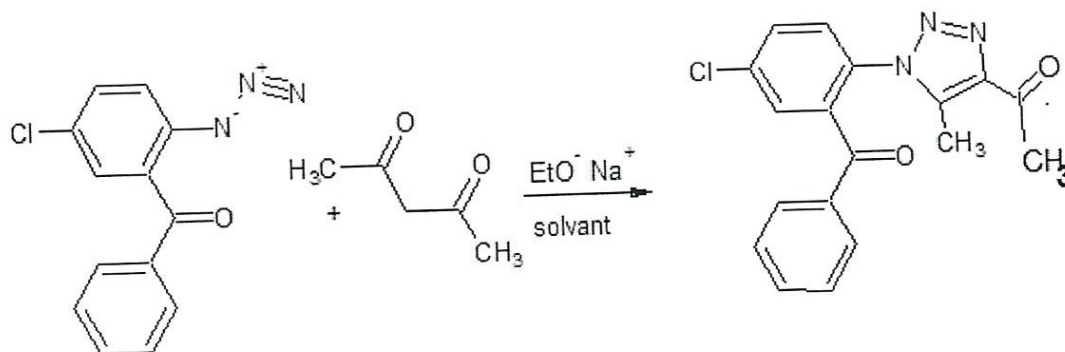


Schéma "53":condensation du 2-azido-5-chlorobenzophénone avec dibenzylcétone.



Schéma«54»:Réaction de condensation du 2-azido-5-chlorobenzophénone.

V.1.2. Condensation du 1-azido-anthraquinone avec l'adibenzylcétone :

La réaction a donné des produits inconnus avec décomposent l'amine primaire ;

La répétition de la réaction dans le toluène à température ambiante a donné les mêmes résultats.

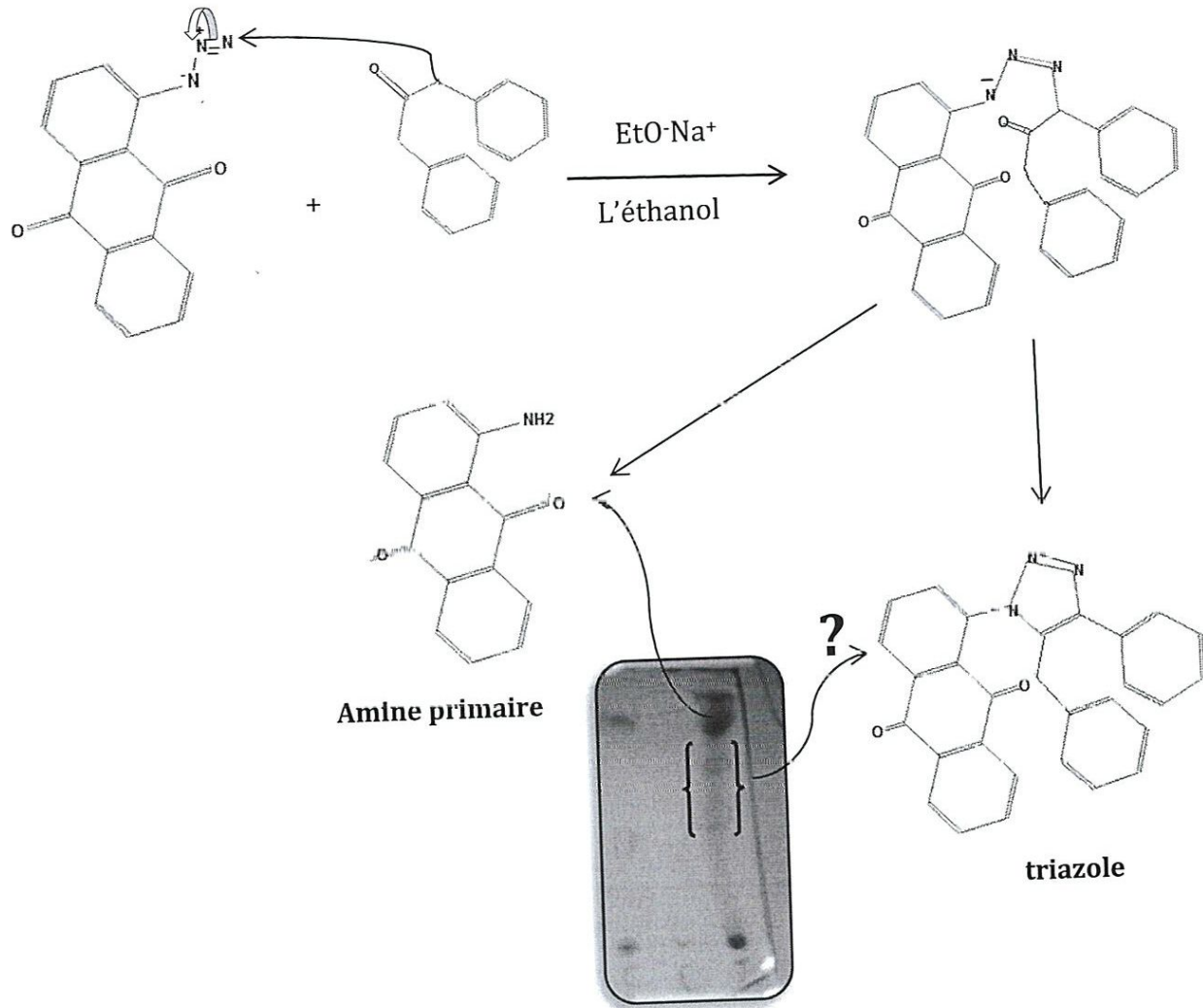


Schéma « 55 » : mécanisme de la réaction de condensation du 1-azido-anthraquinone avec l'adibenzylcétone.

V.1.3. Condensation d'azido-anthraquinone avec l'acétylacétone :

Cette réaction n'a pas donné le triazole attendu.

V.1.4. Condensation du 1-azido-anthraquinone avec le DEAD :

La réaction entre le 1-azido-anthraquinone avec le DEAD en présence d'éthanoate de sodium, à température ambiante, dans l'éthanol n'a pas donné le 1,2,3-triazole désiré (soit la base est ajoutée goutte à goutte ou est versée directement).

La réaction n'a donné que l'amino-anthraquinone.

Le rendement de ces réactions n'est pas satisfaisant du fait qu'il reste toujours de l'azido et amino-anthraquinone.

V.2. Réactions de cycloadditions d'azido-anthraquinone avec DMAD et avec Ph.acétylyne :

Les réactions réalisées sans agitation magnétique à T.A sont très lentes, ce qui explique le fait que la cycloaddition de Huisen (cycloaddition classique) exige des hautes températures (ou réalisées en présence de catalyseur) pour être activée.

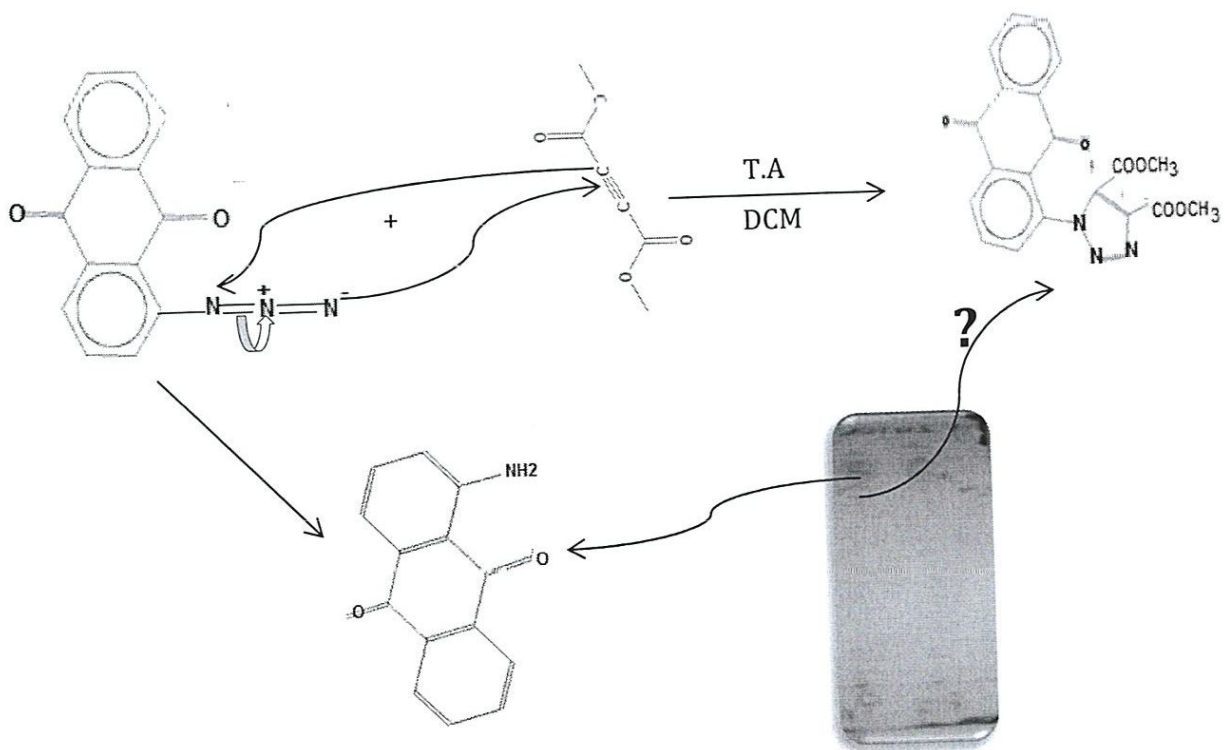


Schéma « 56 » : Synthèse 1-(4,5-dicarboxylate d'acétyle)-triazolo-anthraquinone

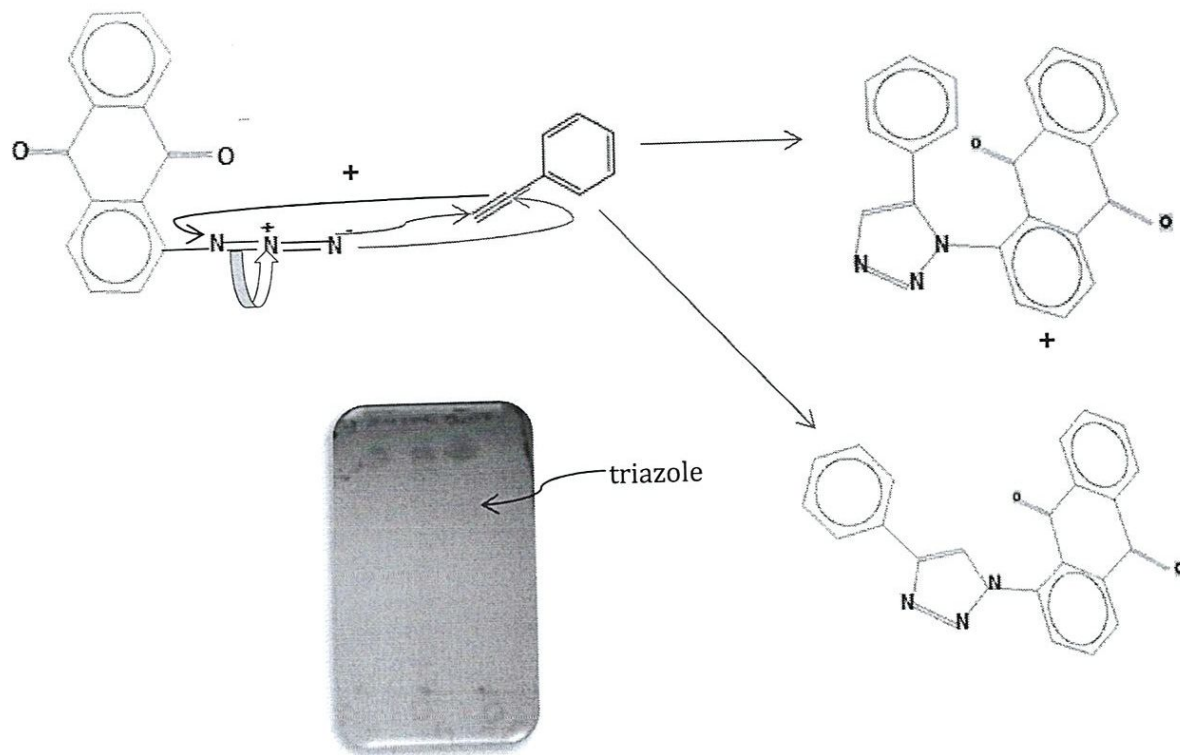
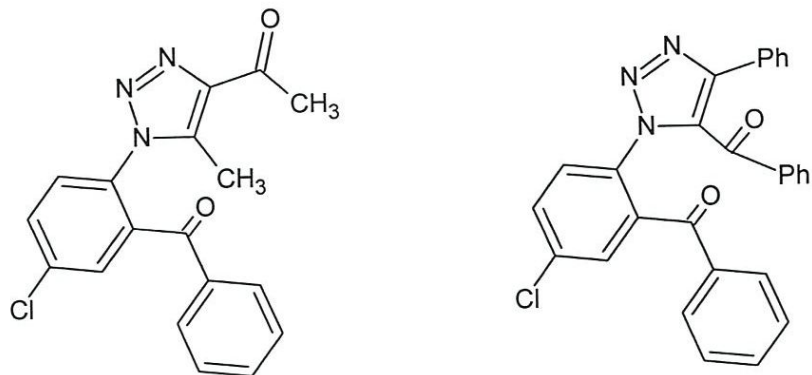


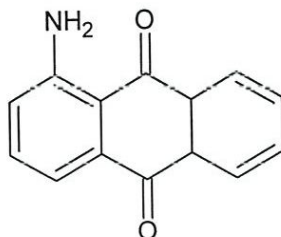
Schéma « 57 » : Synthèse du 6-phenyl-1H-1,2,3-triazolo-anthraquinone

Conclusion Générale :

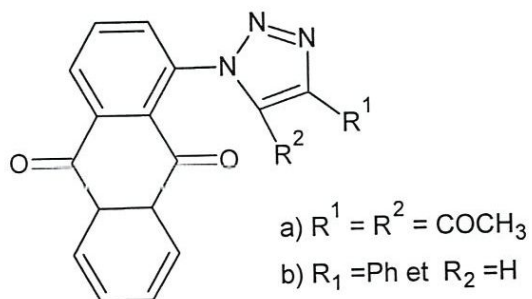
Les réactions de cyclocondensation du **2-azido 5-chlorobenzophénone** avec quelques carbanions ont donné les produits attendus avec des rendements variant de 40 à 50 %.



Les réactions de **cyclocondensation** du **1-azidoanthraquinone** avec les carbanions ont donné l'amine correspondant, suite à une réaction de décomposition de l'azide, et un autre produit détecté sur les plaques de chromatographie sur couche mince (C.C.M.).



De l'autre côté, les deux réactions de **cycloaddition**, avec le diméthylacétylène et avec le phényl acétylène ont fourni les triazoles correspondants avec des rendements faibles.





Figures des spectres

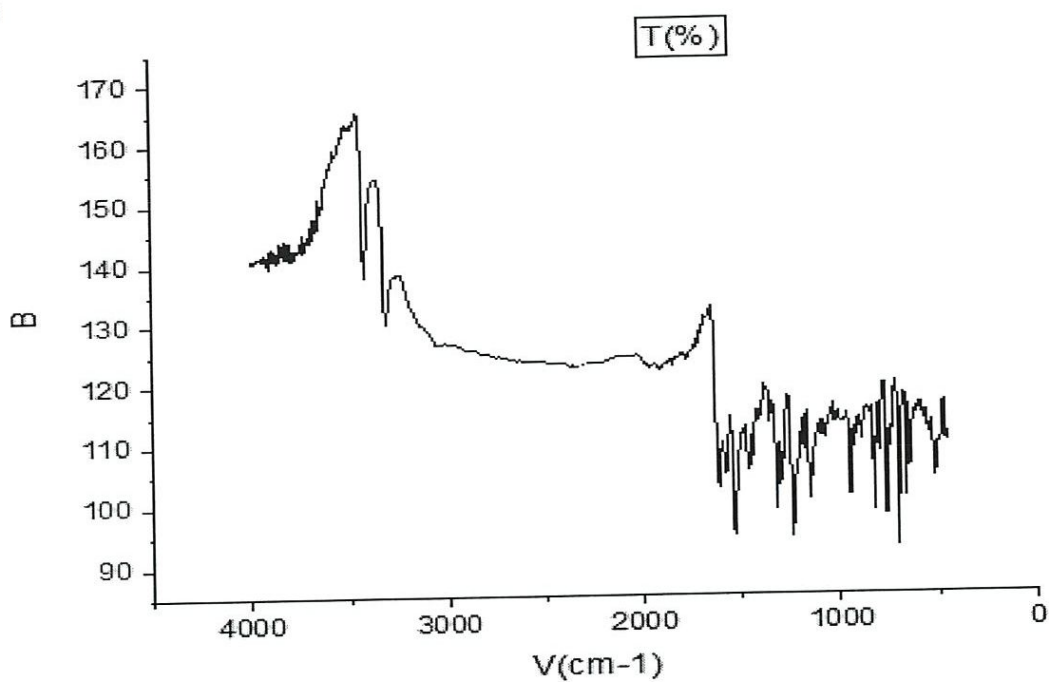


Figure 01 : Spectre IR du 2-amino-5-chlorobenzophénone.

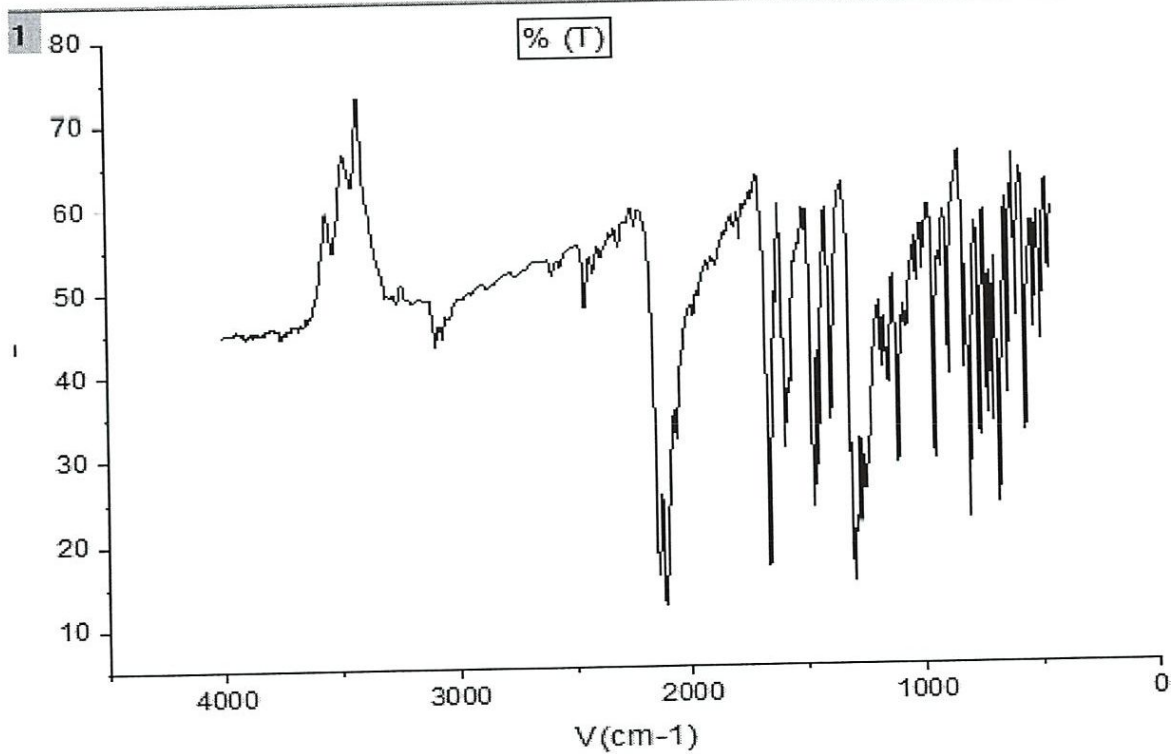


Figure 02 : Spectre IR du 2-azido-5-chlorobenzophénone

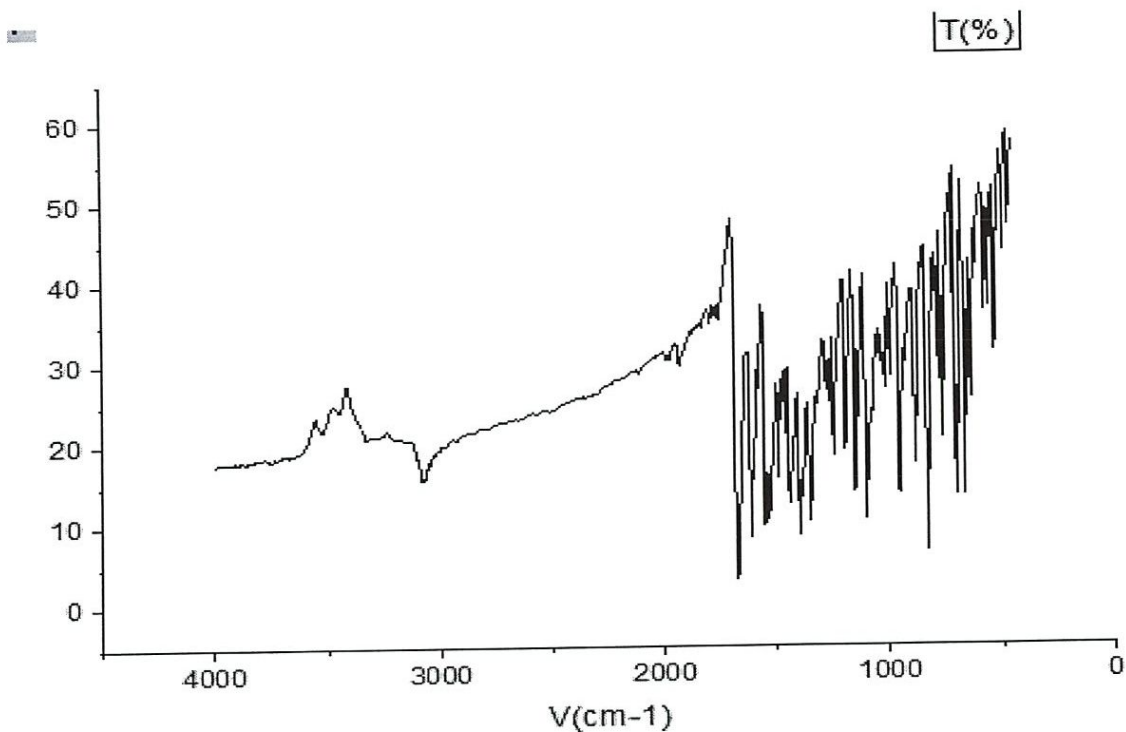


Figure 03 : Spectre IR du produit 3 (l'azido-5-chlorobenzophénone+dibenzylcétone)

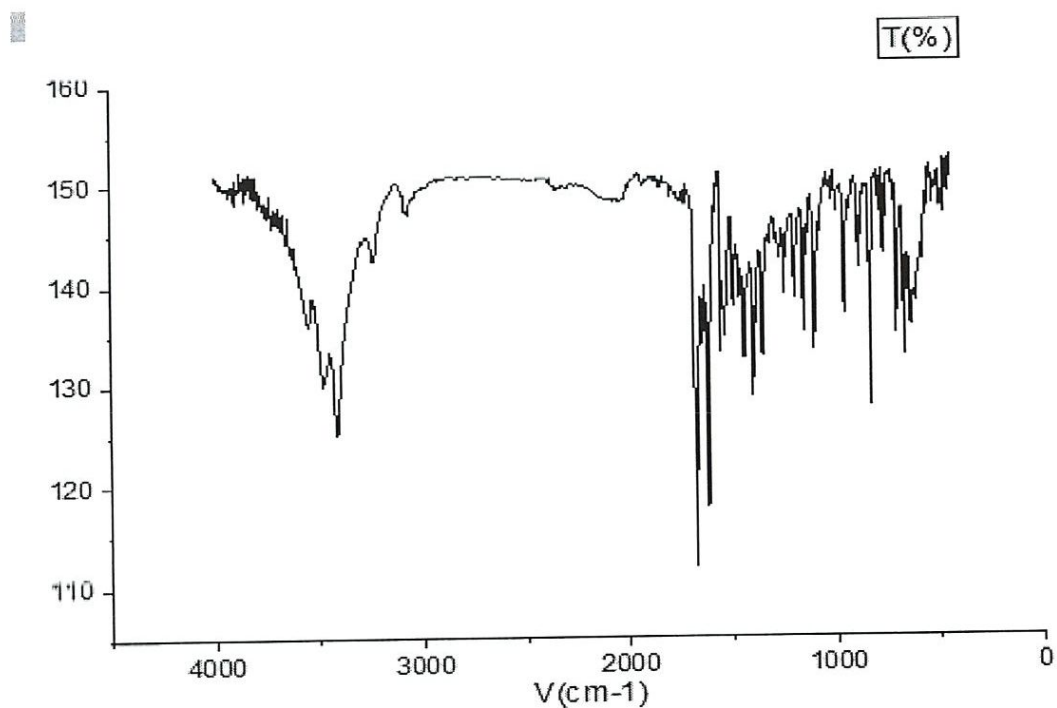


Figure 4 :Spectre IR du produit 2 (azido-5-chlorobenzophénone +l'acétylacétone)

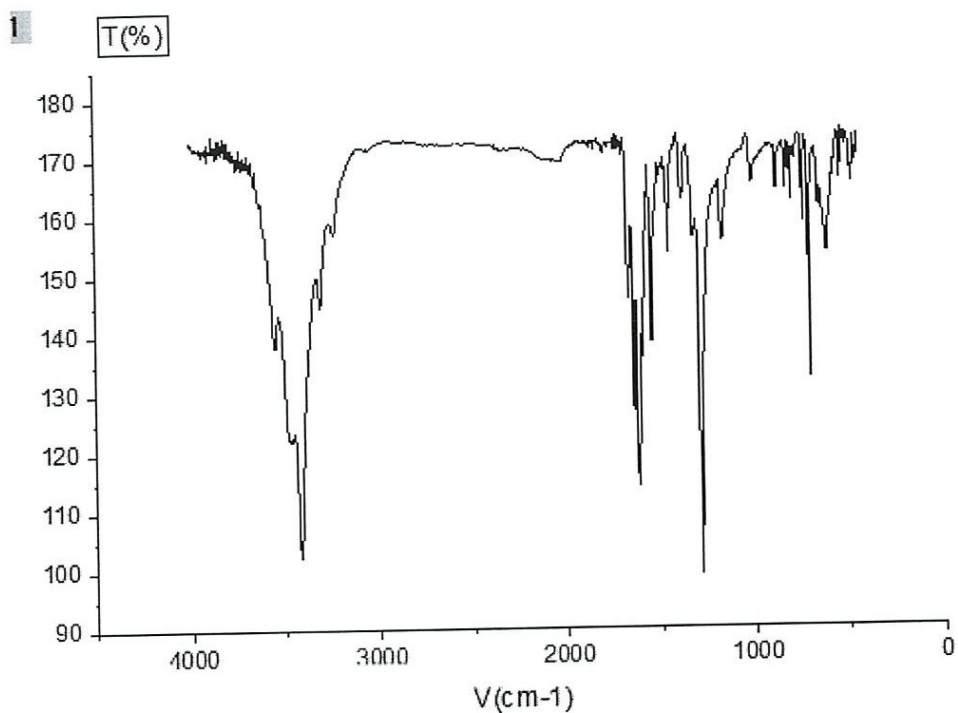


Figure 05 : Spectre IR d'1-azido-anthraquinone

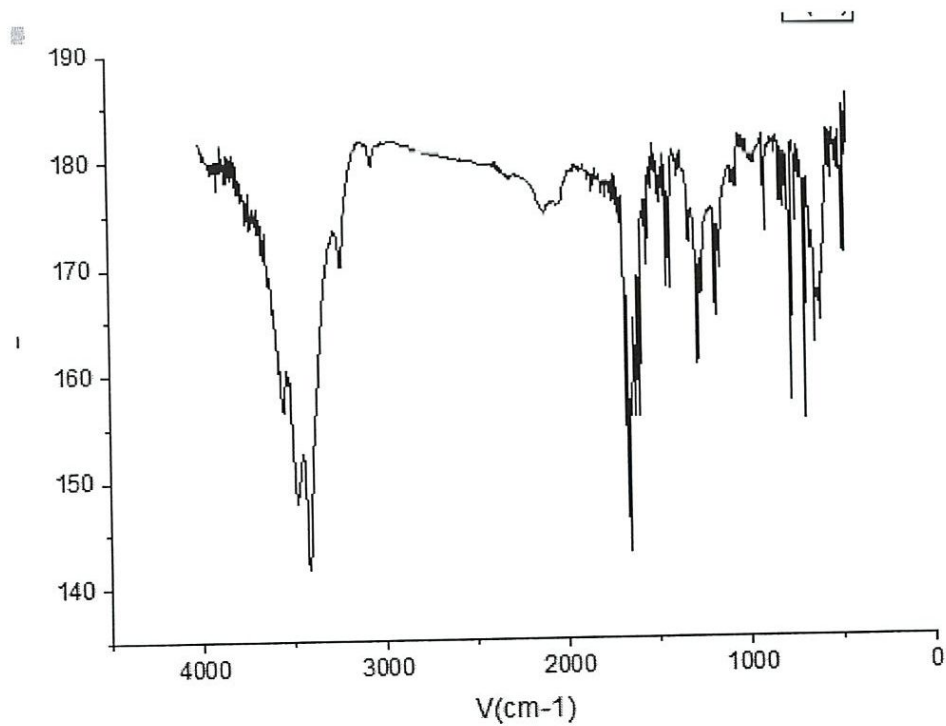


Figure 06 : Spectre IR d'azido-anthraquinone

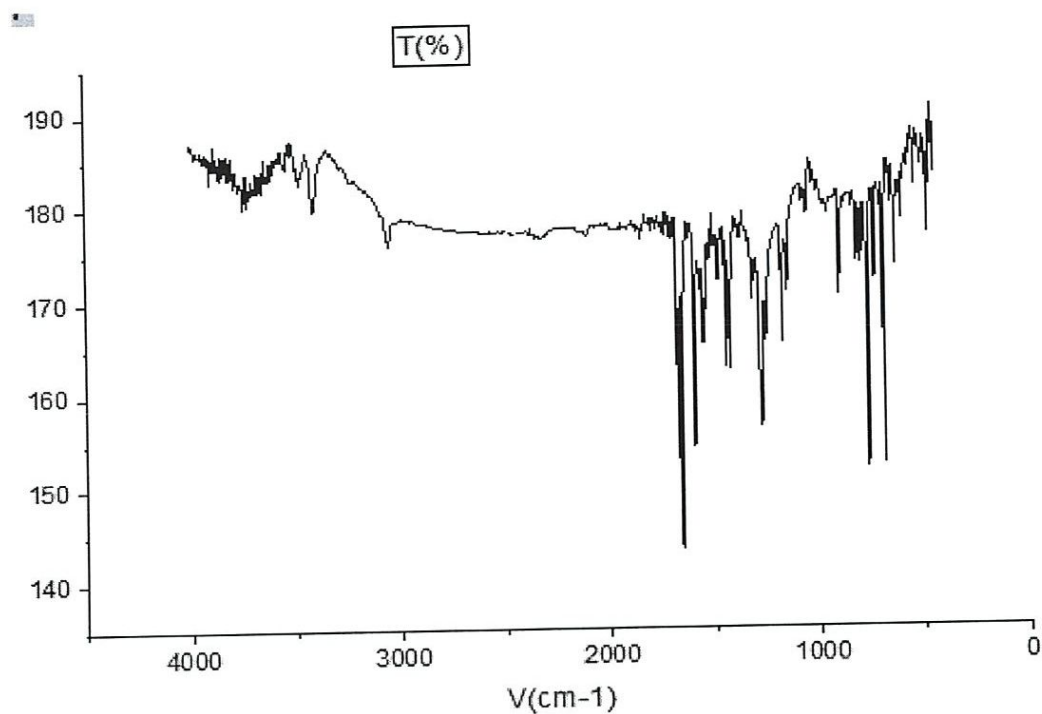


Figure 07 : Spectre IR du produit 5(cycloaddition d'azido-anthraquinone avec dibenzylacétylène).



Références

Références

✓ Références bibliographiques :

- 1) S. Brise,* C. Gil, K. Knepper, and V. Zimmermann, *Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5188,5189 ;
- 2) M.M.Eskandari, *Nucleophilic aromatic substitution reactions on 1-diazonium anthraquinone*, Iran, 1997, iv;
- 3) M.A.Gouda, et al., *Chemistry of 2-aminoanthraquinones*, ET-35516 Mansoura-EGYPT, 2009, 660, 661, 662, 696 ;
- 4) E.F.V. Scriven, K. Turnbull. *Chem. Rev.*, 1988, 88;
- 5) T. S. Lin, W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.* 1978, 21.
- 6) *Inhibition des réactions enzymatiques*, Université de Montréal, Faculté de Médecine , Département de biochimie, 16
- 7) H. Elamari, *Etudes sur la catalyse de la réaction de Huisgen et nouvelles applications synthétiques*, Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2011. Français, 19-23
- 8) M.OUKESSOU, *Synthèse, Dérivation et Evaluation de Pharmacophores Hybrides*;
- 9) S.Zeghada, *synthèse 1,2,3-triazoles et triazolines à activité pharmacodynamique et biologique potentielle*, université d'Oran Es-Senia, pg2 ;
- 10) S.ROUASIA *thèse décrit, la synthèse de nouveaux dérivés 1,2,3-triazoles*, 2014, 3-6, 9, 12, 23, 25, 26, 27 ;
- 11) M.Souilah, L.Hadef, *émoire, synthèse des arylazides et des 1,2,3-triazoles par la réaction de cyclocondensation et cycloaddition*, université de Guelma, 2014, 10-22 ;
- 12) Y.BOUKHARSA, *Synthèse de mono et/ou di-1,2,3-triazoles via la Chimie Click*, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté des Sciences et Techniques, 2010, 13-25
- 13) B. U. W. Mages + I. Cosay + S. Polano , *Chemistry of 1,2,3 triazoles*, Vasilij A. Bakulev Editors, V, 3, 18
- 14) R. Huisgen, in *1,3-Dipolar Cycloadditional Chemistry* (Ed.: A.Padwa), Wiley, New York, 1984.

✓ Article:

- 1) JBUON, *Articale, Emodin azide methyl anthraquinone derivative induced G0/G1 arrest in HER2/neu-overexpressing MDA-MB-453 breast cancer cells*, www.jbuon.com, 2014;

✓ Sites web :

- 1) <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/37468-anthraquinone-definition>
- 2) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-aminoanthraquinone#section=Top>
- 3) <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/mp2000499>;
- 4) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4384710/figure/f6-jcp-20-05/>
- 5) <https://fr.wikipedia.org/wiki/HER2>.
- 6) http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB1710881.htm
- 7) <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/165123?lang=es®ion=ES>
- 8) <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol2014347>
- 9) <https://fr.wikipedia.org/wiki/Triazole>
- 10) https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9action_de_condensation
- 11) https://en.wikipedia.org/wiki/Azide-alkyne_Huisgen_cycloaddition