

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	2
----------------------------	---

Chapitre I : Revue bibliographique Obtention de triazolines et de triazoles dans des conditions vertes

I.1. INTRODUCTION.....	6
I.2. OBTENTION DE DERIVES 1,2, 3- TRIAZOLIQUES DANS DES CONDITIONS VERTES	7
I.2.1. Réactions sans solvant.....	7
I.2.2. Réactions dans l'eau.....	9
I.2.3. Réactions dans les liquides ioniques	12
I.2.4. Réactions sous irradiation Micro-Onde.....	14
I.2.5. Réactions multicomposés MCRS.....	16
I.2.5.1. Condensation--Cycloaddition de Huisgen.....	17
I.2.5.2. Substitution Nucléophile--Cycloaddition de Huisgen.....	19
I.2.5.3. Réaction de Sonogashira--Cycloaddition de Huisgen	21
I.2.5.4. Cycloaddition de Huisgen--Arylation	21
I.2.5.5. Réaction de Michael--Cycloaddition de Huisgen.....	22
I.2.5.6. Réaction d'Henry--Cycloaddition de Huisgen	23
I.2.6. Réactions en présence de nanocomposites.....	23
I.3. CONCLUSION	26

Chapitre II : Préparation d'arylazides et d'amino-oléfines

II.1. INTRODUCTION.....	28
II.2. PREPARATION DES ARYLAZIDES.....	28
II.2.1. Rappel bibliographique sur les modes d'obtention des azides organiques	28
II.2.1.1. Préparation par substitution nucléophile.....	29
II.2.1.2. Préparation par diazotation	30

II.2.1.3. Préparation par transfert diazo	31
II.2.1.4. Préparation par dégradation	32
II.2.2. Préparation d'arylazides variés	33
II.3. PREPARATION DES 1-AMINO-CYCLOHEXENES	36
II.3.1. Rappel bibliographique sur les modes d'accès aux énamines	36
II.3.1.1. Préparation des énamines en présence d'acide	38
II.3.1.2. Préparation des énamines en présence de catalyseur	39
II.3.2. Préparation des 1-aminocyclohexènes	41
II.4. CONCLUSION.....	43

Chapitre III : Synthèse de Δ^2 -1,2,3-Triazolines bicycliques

III.1. INTRODUCTION	45
III.2. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES Δ^2 -1, 2,3-TRIAZOLINES	46
III.2.1. Modes d'obtention des Δ^2 -1,2,3-triazolines	46
III.2.2. Transformations des Δ^2 -1,2,3-triazolines.....	48
III.3. SYNTHÈSE DES Δ^2 -1,2,3-TRIAZOLINES	49
III.3.1. Obtention de Δ^2 -1,2,3-triazolines par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.....	49
III.3.2. Obtention de Δ^2 -1,2,3-triazolines par réaction multicomposés.....	53
III.3.3. Etude comparative entre les deux voies de synthèse	55
III.4. IDENTIFICATION STRUCTURALE DES Δ^2 -1,2,3-TRIAZOLINES	56
III.5. CONCLUSION	60

Chapitre IV : Synthèse de 1,2,3-triazoles à partir de composés à méthylène actif

IV.1. INTRODUCTION.....	62
VI.2. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	63
IV.3. PREPARATION DES TRIAZOLES PAR MCRs	68
IV.3.1. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir de l'acétoacétate d'éthyle	69
IV.3.2. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir du 3-oxopentanoate d'éthyle	71
IV.3.3. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir du 3-oxo-3-phénylpropanoate d'éthyle	72
IV.3.4. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir de l'acétylacétone	73
IV.3.5. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir de la 1,3-diphényl-1,3-propane-1,3-dione..	74
IV.3.6. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir du malononitrile	75
IV.3.7. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir du cyanacétate de méthyle.....	76
IV.4. IDENTIFICATION STRUCTURALE DE 1,2,3-TRIAZOLES 4-10.....	78
IV.5. CONCLUSION	81

Chapitre V : Synthèse de quelques 1,2,3-triazoles par un nanocomposite CuCO₃/CuO

V.1. INTRODUCTION	83
V.2. GENERALITES SUR LES NANOCOMPOSITES A BASE DE CARBONATE	83
V.3. PREPARATION DU NANOCOMPOSITE CuCO ₃ /CuO	85
V.3.1. Détermination des caractéristiques structurales des nanocomposites préparés	85
V.3.1.1. Analyse par diffraction aux rayons X (DRX).....	86
V.3.1.2. Analyse par Ultraviolet-Visible	87
V.3.1.3. Analyse par Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR)	88
V.3.1.4. Analyse par Spectroscopie aux rayons X à Dispersion d'Energie (EDS).....	89
V.3.1.5. Analyse par Microscopie Electronique à Balayage (MEB).....	90
V.4. SYNTHÈSE DES 1,2,3-TRIAZOLES AVEC OU SANS CATALYSEUR.....	
CuCO ₃ /CuO	92
V.4.1. Optimisation des conditions réactionnelles entre l'acétoacétate d'éthyle et le para-nitrophénylazide.....	92
V.4.1.1. Effet de la concentration du cuivre et du temps sur le rendement de la réaction	92
V.4.1.2. Effet de la quantité du catalyseur sur le rendement de la réaction	93
V.4.1.3. Détermination de la phase active dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.	93

V.4.2. Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction	97
V.4.3. Réutilisation du nanocomposite CuCO ₃ /CuO dans la synthèse des 1,2,3-triazoles	
100 V.5. CONCLUSION.....	101

Chapitre VI : Arylation directe de bromophényl-1,2,3-triazoles par des hétéroarènes, en présence de palladium

VI.1. INTRODUCTION.....	103
VI.2. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	105
VI.3. RESULTATS ET DISCUSSION	107
VI.3.1. Préparation de 1,2,3-triazoles	107
VI.3.2. Couplage des 1-(4-bromo-phényl)-1,2,3-triazoles par des hétéroarènes	107
VI.3.3. Couplage des 1-(3-bromo-phényl)-1,2,3-triazoles par des hétéroarènes.....	110
VI.3.4. Couplage des 1-(2-bromo-phényl)-1,2,3-triazoles par des hétéroarènes.....	111
VI.4. IDENTIFICATION STRUCTURALE DES 1-ARYL-1,2,3-TRIAZOLES	112
VI.5. CONCLUSION	115
CONCLUSION GENERALE.....	116

PARTIE EXPERIMENTALE

1. GENERALITES	120
1.1. Réactifs et Solvants	120
1.2. Techniques d'analyse.....	120
1.2.1. Chromatographie.....	120
1.2.2. Spectroscopie	120
1.2.3. Analyse centésimale	121
1.2.4. Points de fusion.....	121
2. PREPARATION DES ENAMINES 1	122
3. PREPARATION DES ARYLAZIDES 2.....	123
4. SYNTHÈSE DES Δ^2 -1,2,3-TRIAZOLINES 3	127
5. SYNTHÈSE DES 1, 2,3-TRIAZOLES 4-10.....	135
6. SYNTHÈSE DES 1,2,3-TRIAZOLES ARYLES 11-13.....	149

ANNEXES	158
----------------------	-----

Liste des Abréviations utilisées

Produits chimiques

MeCN	acétonitrile
A.P.T.S	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Asc .Na	ascorbate de sodium
bmim	1-butyl-3-méthylimidazolium
Brine	solution saturée en NaCl
DBU	1,8-DiazaBicyclo[5.4.0] Undéc-7-ène
DCE	dichloroéthane
DMAc	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
EPZG	zéolithe-Envirocat
Mor	morpholine
M.S	tamis moléculaire
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzylidèneacétone) dipalladium
PEG	poly(éthylène glycol) 400
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butyl-ammonium
TBDMSO	tert-butyl diméthylsilyle
TMG	1,1,3,3-tétra-Méthyl-Guanidine
TMSN	azoture de triméthylsilyle

Groupements chimiques

Ac	acétyle
Ar	aryle
Boc	butoxycarbonyle
Et	éthyle
EWG	Electron With drawing Group (groupements électroattracteurs)
<i>i</i> -pr	iso-propyle
Me	méthyle
OTf	triflate (CF ₃ SO ₃ ⁻)
Ph	phényle
<i>t</i> -Bu	tert-butyle

Notations et symboles

Cat.	catalyseur
éq.	équivalent
Fig.	figure
Liq	liquide
MCRs	réactions multicomposés
M.O	micro-onde
NPs	nanoparticules
Pf	point de fusion
Rdt	rendement
Rf	rapport frontal
T.A	température ambiante
Téb	température d'ébullition
w	watt
ν	fréquence en cm ⁻¹
Δ	chauffage

Introduction générale

Introduction générale

De nos jours, le développement et l'application de nouvelles méthodologies économiques et compatibles avec l'environnement pour l'élaboration de molécules complexes potentiellement bioactives, dans des conditions réactionnelles faciles à mettre en œuvre, efficaces et non polluantes sont devenues une nécessité et un véritable défi pour le chimiste de la synthèse organique moderne.

En effet, l'utilisation de procédés propres, efficaces et conformes aux principes de la chimie verte et durable comme la réaction « one-pot », la réaction en absence de solvant, la réaction à température ambiante, la réaction en présence de catalyseur, permet de réduire le temps de réaction, de diminuer le nombre d'étapes, la pollution et le coût.¹

Ainsi, les réactions multicomposés (MCRs) sont actuellement l'une des méthodologies les plus appliquées dans les stratégies de synthèse chimique moderne du fait qu'elles répondent à la fois aux critères économique et écologique. Ces transformations « one pot » permettent la création rapide de plusieurs liaisons en une seule opération sans isoler les intermédiaires ou changer les conditions de réaction. Elles offrent des avantages remarquables par rapport aux réactions classiques et facilitent l'accès à des structures variées d'une grande complexité à partir de matériaux de départ simples, peu onéreux et facilement disponibles sur le marché ou aisément accessibles.²

Aussi, la réaction de couplage mettant en jeu l'activation des liaisons CH aromatiques de plusieurs composés hétéroaromatiques, en présence de catalyseur à base de palladium est l'une des voies privilégiées d'accès à une chimie propre et performante. Cette synthèse constitue un enjeu économique important à l'heure actuelle.³

¹a) Anastas, P. T., Warner, J. C. *Green Chemistry : Theory and Practice*, Oxford University Press, New-York **2000**; b) Lancaster, M. *Green Chemistry: An Introductory Text*, Royal Society of Chemistry, Cambridge **2002**; c) Horvath, I. T., Anastas, P. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2167; d) Gu, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091-2128; e) Totobenazara, J.; Burke, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2853-2859; f) Chassaing, S.; Bénéteaub, V.; Pale, P. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 923-957.

²a) Zhu, J. Bienaimé, H. *Multicomponent Reactions*, eds, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) Dömling, A., Wang, W., Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135; c) Singh, M.S., Chowdhury, S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4547-4592; d) Ruijter, E., Orru, R.V.A. *Drug Discov Today: Technol.* **2012**, *14*, 102; e) Cioc, R., Ruijter, E., Orru, R.V.A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1-16; f) Maji, P.K., Islam, R.U. and Bera, S.K. *Heterocycles* **2014**, *89* (4), 869-962; g) Chen, Z.; Liu, Z.; Cao, G.; Li, H.; Rena, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 202-224.

³a) Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Amsterdam, **2000**; b) G. Dyker (Ed.), *Handbook of C-H Transformations*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; c) Ackermann, L. *Modern arylation methods*, Wiley-VCH, Weinheim **2009**; d) Bheeter, C.B.; Chen, L.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 2005-2049 et références citées.

Par ailleurs, les hétérocycles ont un intérêt considérable en chimie organique de par leur nombre, leur diversité structurale et leurs domaines d'application. Les deux-tiers des composés organiques, connus dans la littérature, sont des hétérocycles. Ils existent dans plusieurs produits naturels et synthétiques. Ils occupent une place majeure dans l'industrie des colorants, des produits pharmaceutiques, ainsi que celle des plastiques et des produits agricoles.⁴

En effet, les systèmes hétérocycliques à noyau triazoline et triazole se retrouvent dans la structure d'un grand nombre de molécules bioactives (antihistaminiques, anti-HIV, anticonvulsives, antimicrobiennes,... et dans certains médicaments.⁵

Dans ce contexte, et suite à nos travaux de recherche sur la synthèse de molécules azotées bioactives⁶, nous nous sommes intéressés à la synthèse et à la réactivité d'hétérocycles pentagonaux triazolés, dans des conditions respectueuses de l'environnement répondant ainsi aux critères de chimie verte.

Pour cela nous avons eu recours à trois méthodologies :

- Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire faisant intervenir des énamines issues de la cyclohexanone comme dipolarophile et des arylazides comme dipôle;
- Réaction multicomposés impliquant soit la cyclohexanone ou un composé à méthylène actif, des amines secondaires cycliques et des arylazides;
- Réaction d'arylation directe d'hétéroarènes variés par des 1,2,3-triazoles bromés sous catalyse au palladium.

L'objectif visé consiste à réaliser la synthèse d'hétérocycles pentagonaux triazolés, molécules à intérêt synthétique et biologique, susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Les résultats de nos travaux, présentés dans ce manuscrit sont répartis en six (06) chapitres :

⁴a) Genin, M. J.; Allwin, D.A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K.C.; Hester, J.B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 953-970; b) Molteni, G.; Buttero, P.D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4983-4987.

⁵a) Haider, S.; Alam, M.S.; Hamid, H. *Inflammation & Cell Signaling* **2014**, *1*: e95; b) Guniz Kucukguzel, S.; Çikla-Suzgun, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 830-870; c) Tamura, K.; Inoue, K.; Takahashi, M.; Matsuo, S.; Irie, K.; Kodama, Y.; Gamo, T.; Ozawa S.; Yoshida, M. *Food Chem. Toxicol.* **2015**, *78*, 86-95; d) Flieger, J.; Tatarczak-Michalewska, M.; Wujec, M.; Pitucha M.; Swieboda, R. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2015**, *107*, 501-511; e) Mahdih Hashemi, S.; Badali, H.; Irannejad, H.; Shokrzadeh, M.; Emami, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1481-1491; f) Zha, X. M.; Zhang, F. R.; Shan, J. Q.; Zhang, Y. H.; Liu, J. O.; Sun, H. B.; *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 1087-1090; g) Kadaba, P. K.; *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 2081-2108.

⁶a) Belkheira, M.; El Abed, D.; Pons, J.-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917-12921; b) Belkheira, S. Thèse de Doctorat, Université d'Oran 1 Ahmed BenBella **2012**.

Le premier chapitre est consacré à une revue bibliographique regroupant les différentes voies de synthèse des hétérocycles pentagonaux triazotés (triazolines et triazoles) dans des conditions réactionnelles répondant à l'un des critères de la chimie verte.

La préparation des produits de départ à savoir : arylazides diversement substitués et énamines issues de la cyclohexanone utilisés au cours de ce travail est exposée dans le second chapitre.

La synthèse des Δ^2 -1,2,3-triazolines par cycloaddition 1,3-dipolaire entre les 1-aminocyclohexènes et différents arylazides d'une part, et par réaction multicomposés faisant intervenir la cyclohexanone, une amine secondaire cyclique et des arylazides d'autre part est rapportée dans le troisième chapitre.

Le chapitre quatre porte sur la synthèse des 1,2,3-triazoles, par une méthode simple et économique, mettant en jeu des arylazides et des composés à méthylène actif en présence de morpholine.

La synthèse de quelques 1,2,3-triazoles faisant intervenir un nanocomposite à base de cuivre CuCO_3/CuO est présentée dans le cinquième chapitre.

Le dernier chapitre est réservé à l'arylation directe d'une large gamme d'hétéroarènes par des 1,2,3-triazoles bromés comme source d'aryle, en présence de palladium *via* une activation des liaisons C-H aromatiques.

Les principaux résultats obtenus dans le cadre de cette étude sont résumés dans la conclusion générale. A cela s'ajoute quelques perspectives envisagées à la suite de ce travail.

La description des modes opératoires, les données physiques et spectroscopiques RMN du ^1H , du ^{13}C , IR et masse, ainsi que les analyses centésimales des molécules azotées obtenues sont rassemblées dans la partie expérimentale.

Enfin, en annexe sont reportées les structures des molécules synthétisées au cours de notre étude, ainsi que les résultats préliminaires des tests d'activité biologique réalisés sur les hétérocycles triazotés que nous avons obtenus par voie de synthèse.

Chapitre I

*Revue bibliographique
Obtention de triazolines et de
triazoles dans des conditions vertes*

I.1. INTRODUCTION

Actuellement la chimie s'oriente de plus en plus vers une « chimie verte » ou « *Green Chemistry* », notamment en chimie organique. Cette chimie bénéfique pour l'environnement est devenue un axe prioritaire de la recherche et de l'industrie. Elle nécessite « *la conception de produits et de processus chimiques qui diminuent l'utilisation et la production de substances dangereuses* » pour la santé et l'environnement et dont la mise en œuvre génère un minimum de déchets.

Les douze principes de cette chimie renouvelable développés en 1998 par les chimistes américains *Anastas* et *Warner* qui ont contribué à faire naître et à propager ce concept sont représentés sur la figure I-1.¹

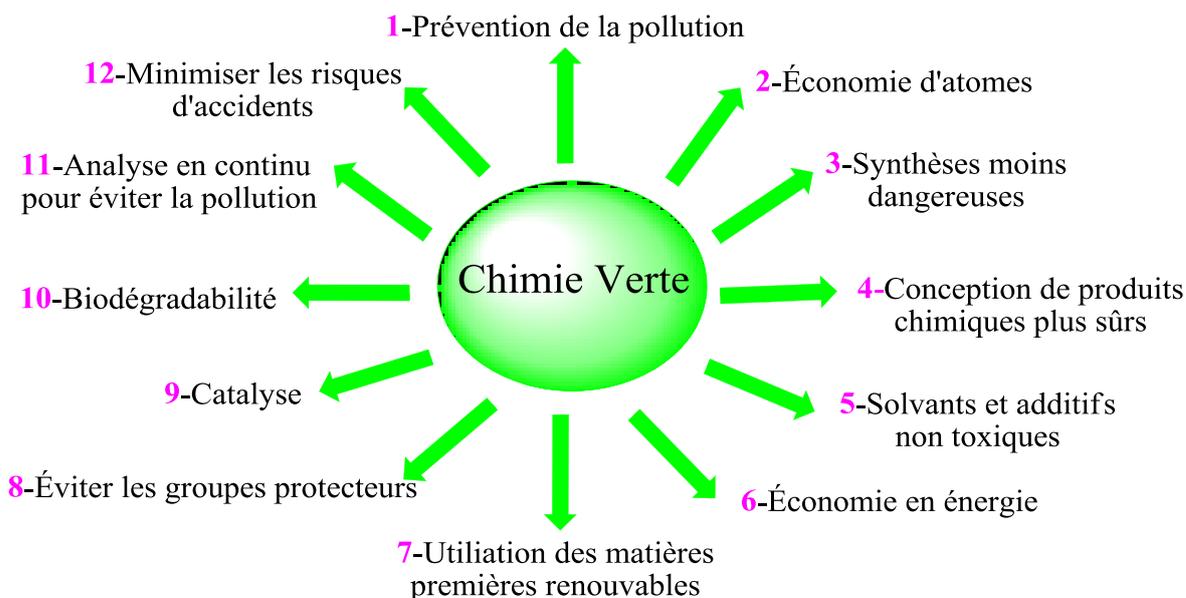


Figure I-1 : Les douze principes de la Chimie Verte.¹

Dans ce cadre de chimie éco-compatible et de développement durable, nous nous sommes proposés de présenter une étude bibliographique sur quelques exemples de synthèse de systèmes hétérocycliques pentagonaux triazotés (triazoles, triazolines) élaborés dans des conditions répondant à l'un des critères de cette nouvelle chimie.

¹a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York 1998, p. 30. By permission of Oxford University Press; b) Anastas, P.T.; Kirchoff, M.M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686-694.

La mise en œuvre de réactions sans solvant, dans l'eau, dans les liquides ioniques, sous irradiation micro-ondes, multicomposés, en présence de nanocomposites permet de développer une technologie propre, efficace et économique. La sécurité est améliorée, les traitements simplifiés, les coûts réduits pour l'obtention de triazoles et de triazolines.

I.2. OBTENTION DE DERIVES 1,2, 3- TRIAZOLIQUES DANS DES CONDITIONS VERTES

I.2.1. Réactions sans solvant

Les solvants constituent la majorité des déchets générés. Leur élimination nécessite un nouvel apport d'énergie et de nouveaux rejets se retrouveront éventuellement dans l'environnement. Il est donc souhaitable d'effectuer les réactions en absence de solvant.

En 1992 *Kadaba* a effectué la synthèse des 1-aryl-5 amido Δ^2 -1,2,3-triazolines à partir d'énamide et d'arylazides à température ambiante *sans solvant* avec des rendements qui varient de 10 à 91% en fonction du temps de réaction. Cette réaction constitue l'un des premiers exemples *sans solvant* de l'addition des énamides sur les azides (Schéma I-1).²

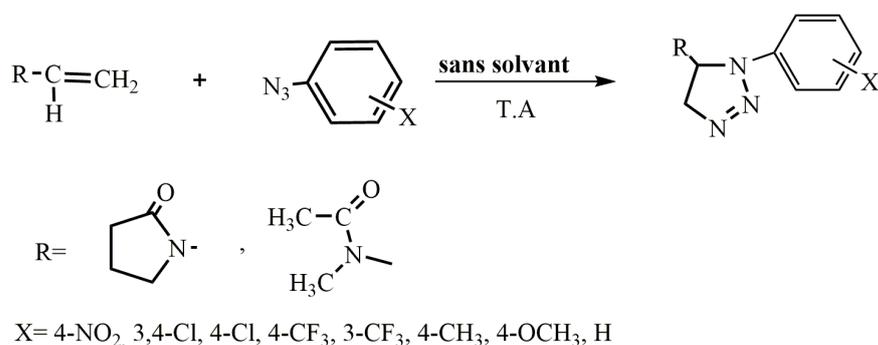


Schéma I-1

Des azidostyrènes réagissent avec diverses énamines, pour conduire dans des conditions simples *sans solvant* et d'une manière régiosélective aux vinyltriazolines avec des rendements moyens (Schéma I-2).³

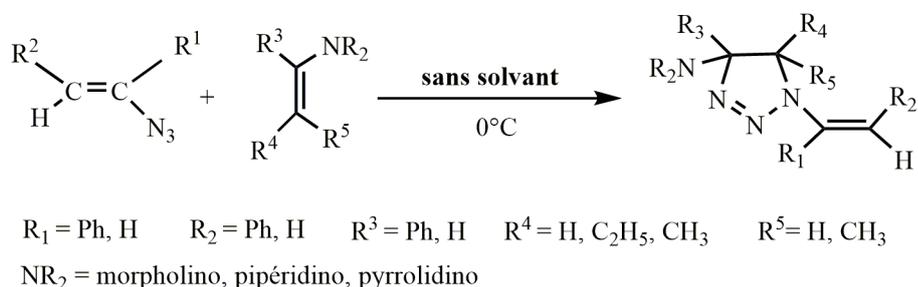


Schéma I-2

²Kadaba, P.K. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3075-3078.

³Nomira, Y.; Takeuchi, Y.; Tomoda, S.; Ito, M. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 261-266.

Hamadouche et al. ont préparé des 1-aryl-5-morpholino Δ^2 -1,2,3-triazolines avec des rendements moyens, par addition d'arylazides aux esters et nitriles β -amino méthacryliques. Cette réaction a été réalisée à 62°C *sans solvant*. La réaction est stéréospécifique, l'addition d'arylazides aux énamines (Z) conduit aux *cis* triazolines, et l'addition d'arylazides aux énamines (E) donne des *trans* triazolines (Schéma I-3).⁴

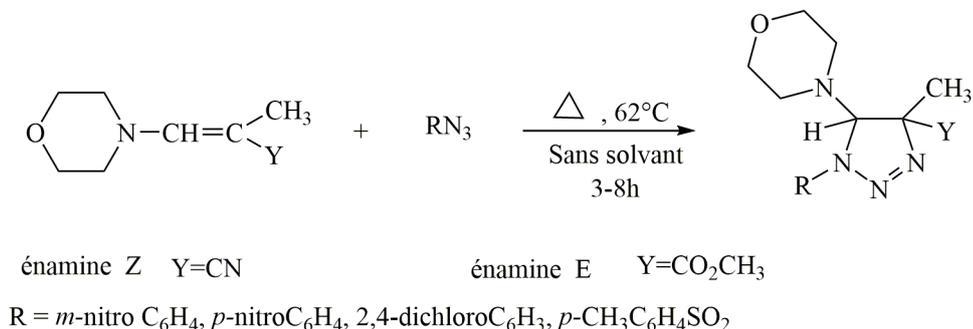


Schéma I-3

L'addition d'oléfines pauvres en électrons sur l'azoture de triméthylsilyle (TMSN₃), *sans solvant* et en présence de fluorure de tétra-*n*-butyl-ammonium comme catalyseur, conduit à une variété de 4-aryl-5-cyano- ou 4-aryl-5-carbéthoxy-1H-1,2,3-triazoles dans des conditions douces et respectueuses de l'environnement avec des rendements bons à excellents (Schéma I-4).⁵

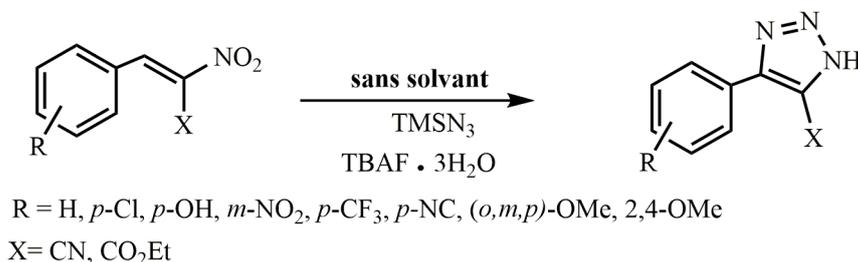
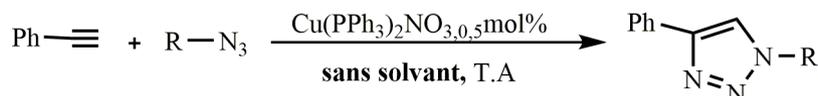


Schéma I-4

Wang et al. ont développé une voie de synthèse efficace et économique par addition d'azides organiques sur le phénylacétylène. La réaction catalysée par Cu(PPh₃)₂NO₃ dans des conditions douces, à température ambiante, et *en absence de solvant* conduit à des triazolines 1,4-disubstituées (Schéma I-5).⁶



R = 4-NO₂C₆H₄CH₂, *n*-C₅H₁₁, *n*-C₈H₁₇, *n*-C₁₂H₂₅, Phényle, (2-Cl, 3-Cl, 4-Cl)C₆H₄, (2-NO₂, 3-NO₂)C₆H₄, 2-BrC₆H₄, 2-IC₆H₄, (2-CH₃, 4-CH₃)OC₆H₄, 2-CH₃C₆H₄, 3,4-CH₃C₆H₃

Schéma I-5

⁴Hamadouche, M.; El Abed, D. *J. Soc. Chim.Tun.* **2004**, *6*, 147-152.

⁵Amantini, D.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Zunino, E.; Vaccaro, L. *J. Org.Chem.* **2005**, *70*, 6526-6529.

⁶Wang, D.; Li, N.; Zhao, M.; Shi, W.; Ma, C.; Chen, B. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2120-2123.

I.2.2. Réactions dans l'eau

D'une idée naturelle, l'eau apparaît comme le solvant le plus vert qu'il soit. Bien qu'utilisée comme solvant depuis les débuts de la synthèse organique, l'émergence du concept de chimie verte a généré une augmentation d'intérêt pour l'eau en tant que solvant.

Li *et al.* ont développé une voie de synthèse efficace et économique des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués à partir d'halogénures d'alkyle, d'azoture de sodium et d'arylalkynes terminaux dans l'eau avec d'excellents rendements. Cependant les alcynes aliphatiques terminaux ont fourni le mélange de régioisomères (triazoles 1,4-disubstitués et 1,5-disubstitués). De plus, il s'agit d'un système de réaction idéal pour la protection de l'environnement puisqu'elle utilise seulement de l'eau comme solvant et ne nécessite pas l'ajout de catalyseur ni d'additif (Schéma I-6).⁷

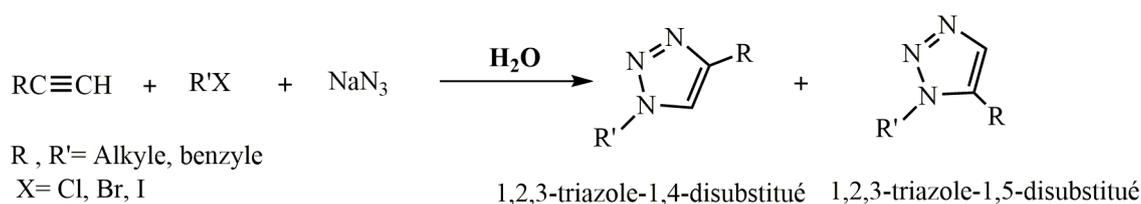


Schéma I-6

Cette procédure réalisée dans l'eau à température ambiante en présence d'une quantité catalytique de cuivre (I), a permis d'aboutir à des 1,2,3-triazoles diversement substitués en position 1 et 4 avec de bons rendements (Schéma I-7).⁸

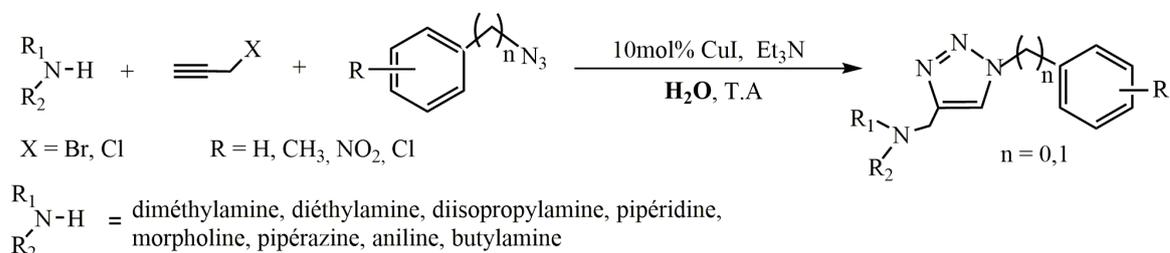


Schéma I-7

La synthèse de β -hydroxy-triazoles en un seul pot dans l'eau par condensation d'alcynes, d'époxydes, d'azoture de sodium en présence d'une quantité catalytique de SiO₂/CuSO₄ et d'acide ascorbique fournit des triazoles avec de bons rendements, à température ambiante (Schéma I-8).⁹

⁷Li, P.; Wang, L. *Letters in Org. Chem.* **2007**, *4*, 23-26.

⁸Yan, Z. Y.; Zhao, Y. B.; Fan, M.-J.; Liu, W. M. Liang, Y.M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9331-9337.

⁹Ciyabi, H.M.; Ciyabi, R.; Baharloui, M.; Hosseini, G.; Tavakoli, H. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 223-227.

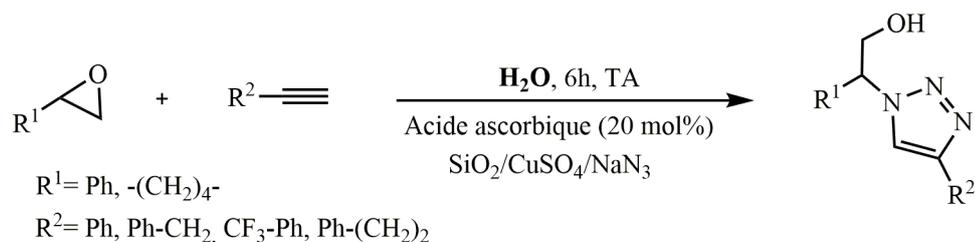


Schéma I-8

La réaction d'alcyne avec l'azoture de tosylo en présence de Cu_2O a été effectuée à température ambiante dans l'eau pour conduire à des 1,2,3-triazoles sulfonés. L'eau a permis d'accélérer le temps de la réaction par rapport aux réactions utilisant des solvants organiques et de diminuer la quantité d'oxyde cuivreux (Schéma I-9).¹⁰

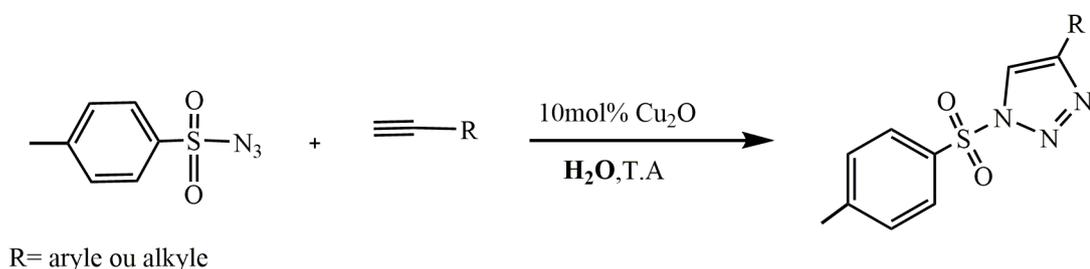


Schéma I-9

Une série de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués a été synthétisée dans des conditions douces dans l'eau par Liu et al. à partir d'aryl et d'alkylazides substitués avec de bons rendements en présence d'un complexe isonitrile-cuivre comme catalyseur. En outre, il peut être facilement récupéré par précipitation et filtration et recyclé pendant au moins cinq cycles sans perte significative de son activité (Schéma I-10).¹¹

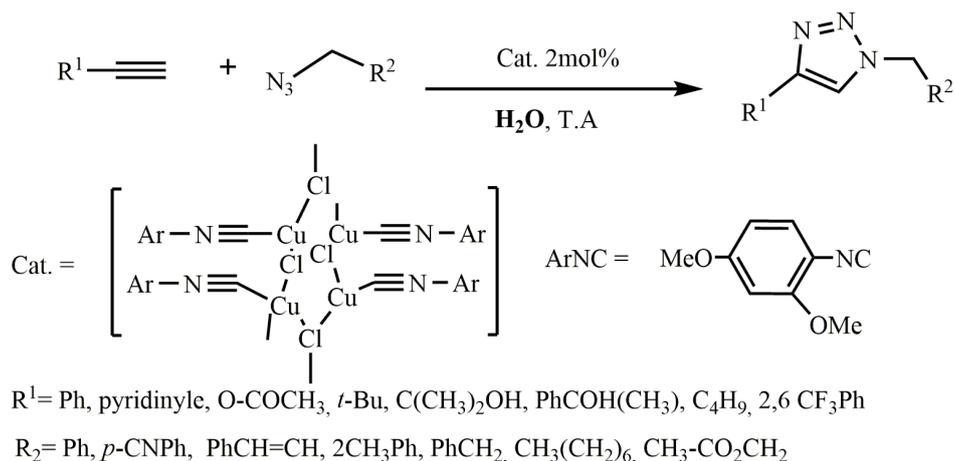


Schéma I-10

¹⁰Wang, K.; Bi, X.; Xing, S.; Liao, P.; Fang, Z.; Meng, X.; Zhang, Q.; Liu, Q.; Ji, Y. *Green Chem.* **2011**, *13*, 562-565.

¹¹Liu, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1102-1105.

Ce catalyseur peut également être utilisé dans une réaction à trois composants associant des halogénures, l'azoture de sodium et des alcynes pour former des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués avec des rendements élevés.

Lei et al ont effectué une réaction à trois composants dans l'eau pour préparer des *trans*- β -lactame triazoles substitués par addition de *trans*-4-acétoxy β -lactame, d'azoture de sodium et d'alcynes. Cette méthode stéréo- et régiosélective menée en présence d'iodure de cuivre conduit aux triazoles correspondants avec de bons rendements (Schéma I-11).¹²

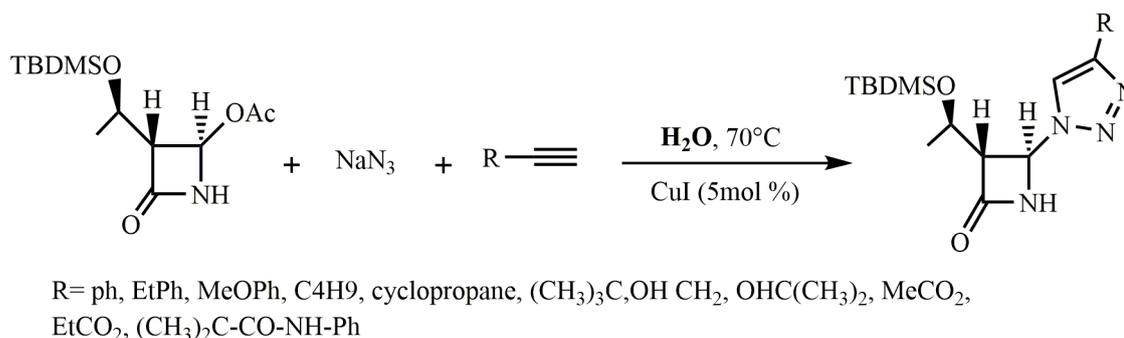


Schéma I-11

Un nouveau protocole de synthèse de 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués à partir d'une vinyl sulfone substituée et d'un azide organique au reflux de l'eau a été rapporté pour la première fois. Ces triazoles sont facilement formés de manière régiosélective avec de bons rendements (Schéma I-12).¹³

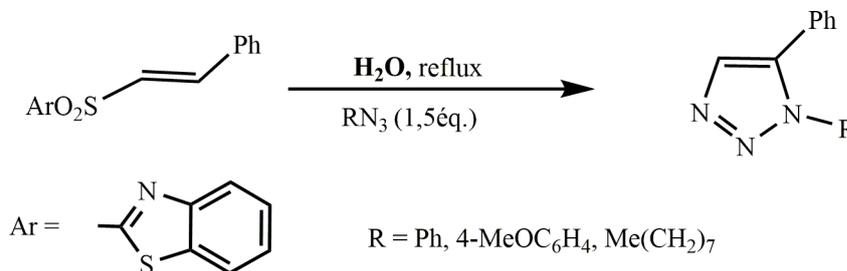


Schéma I-12

La méthodologie de Saha pour la synthèse des N-aryl-1,2,3-triazoles consiste en une réaction à trois composants impliquant le phénylacétylène, l'azoture de sodium et un fluorure d'aryle, en présence de cuivre Cu(I) généré *in situ* par une réaction redox entre FeCl₃ et le cuivre métallique en milieu aqueux (Schéma I-13).¹⁴

¹²Lei, M.; Song, W-Z.; Zhan, Z-J.; Cui, S-L.; Zhong, F-R. *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 163-169.

¹³Dey, S.; Datta, D.; Pathak, T. *Synlett* **2011**, *17*, 2521-2524.

¹⁴Saha, B.; Sharma, S.; Sawant, D.; Kundu, B. *Synlett* **2007**, *10*, 1591-1594.

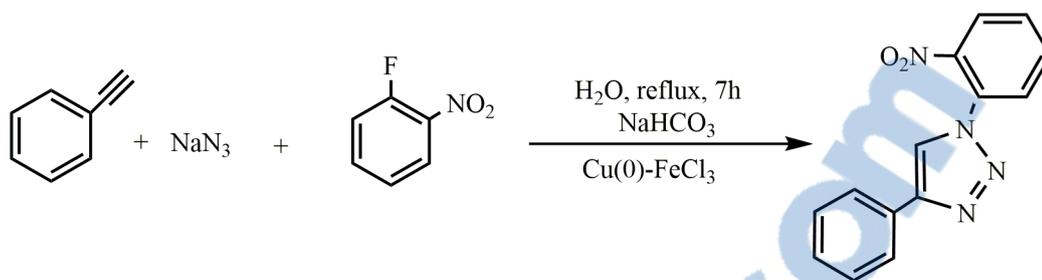


Schéma I-13

La particularité importante de cette stratégie est l'incorporation de l'halogénure, ce qui évite l'emploi direct d'un arylazide comme réactif puisque ce dernier présente un certain risque.

La synthèse régiosélective de dérivés 1,2,3-triazoliques à partir de cétones cycliques α, β -insaturées, d'azoture de sodium et d'alcynes variés, en présence de sels de cuivre (II) dans l'eau a été développée par Lee. Le Schéma I-14 ci-dessous illustre la réaction de l'acétylecyclopentène avec le phénylacétylène.¹⁵

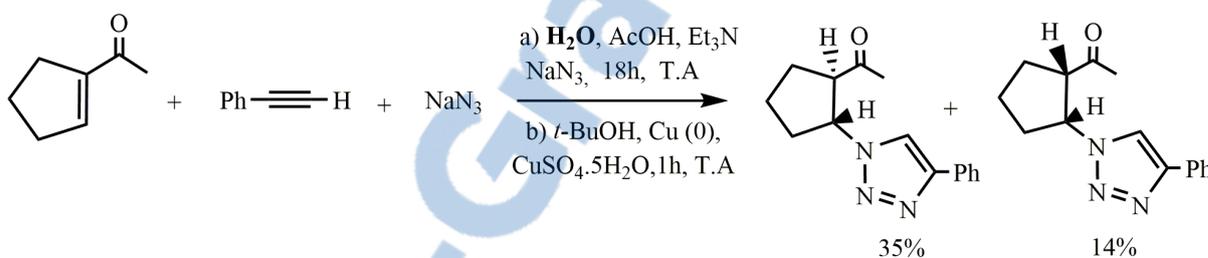


Schéma I-14

La procédure « on-pot » simple, facile à mettre en œuvre et sans danger fait intervenir la réaction de *Michael* pour la formation de l'azide et conduit aux triazoles avec des rendements de moyens à bons.

I.2.3. Réactions dans les liquides ioniques

Les liquides ioniques, alternative des solvants classiques, sont des sels possédant une température de fusion inférieure à 100°C et souvent même inférieure à la température ambiante. Les liquides ioniques fondus à la température ambiante présentent de nombreux avantages pratiques et possèdent de très bonnes propriétés de dissolution pour la plupart des composés organiques et inorganiques. Ces dernières années beaucoup de réactions utilisant ce nouveau milieu réactionnel ont été décrites dans la littérature.

Une méthode efficace et écologique mettant en jeu une réaction à trois composants impliquant des halogénures, de l'azoture de sodium et des alcynes, dans un mélange de *liquide ionique [bmim] [BF4]*, d'eau et d'iodure de cuivre comme catalyseur fournit des 1,2,3-triazoles disubstitués en 1,4 avec des rendements bons à élevés (Schéma I-15).¹⁶

¹⁵Lee, I. Y. C.; Yu, O. J.; Lim, H. J.; Lee, H. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 29, 723-724.

¹⁶Zhao, Y-B.; Yan, Z-Y.; Liang, Y-M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1545-1549.

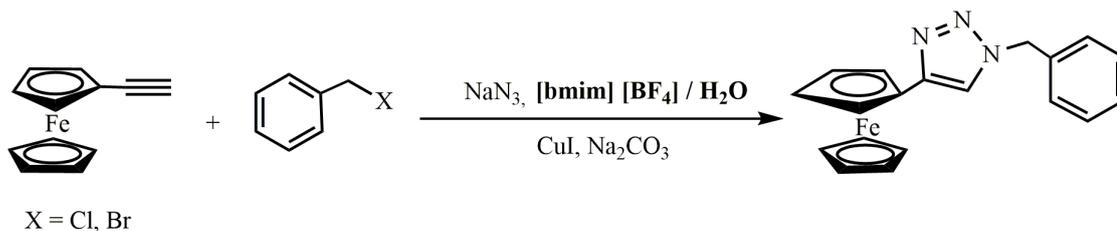


Schéma I-15

Battula et al. ont synthétisé les dérivés des 4-((1-aryl-1H-1,2,3-triazole-4-yl) méthyl) 3-cyano-morpholine par une réaction à trois composants faisant intervenir la 3-cyano-morpholine, le bromure de propargyle et des arylazides dans le système $[BMIM][PF_6]-H_2O$ en présence de K_2CO_3 et CuI (Schéma I-16).¹⁷

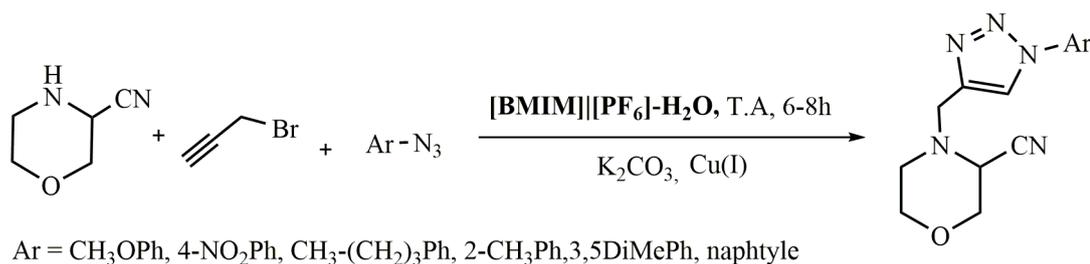


Schéma I-16

Cette procédure verte facile et très efficace a été appliquée avec succès à la synthèse de 4-[(1H-imidazol-1-yl) méthyl]-1-phényl-1H-1,2,3-triazole et 4-[(1H-pyrazol-1-yl) méthyl]-1-phényl-1H-1,2,3-triazole. La réaction se déroule dans des conditions douces dans un mélange de $[BMIM][PF_6]$ et d'eau à température ambiante sans aucun additif (Schéma I-17).¹⁸

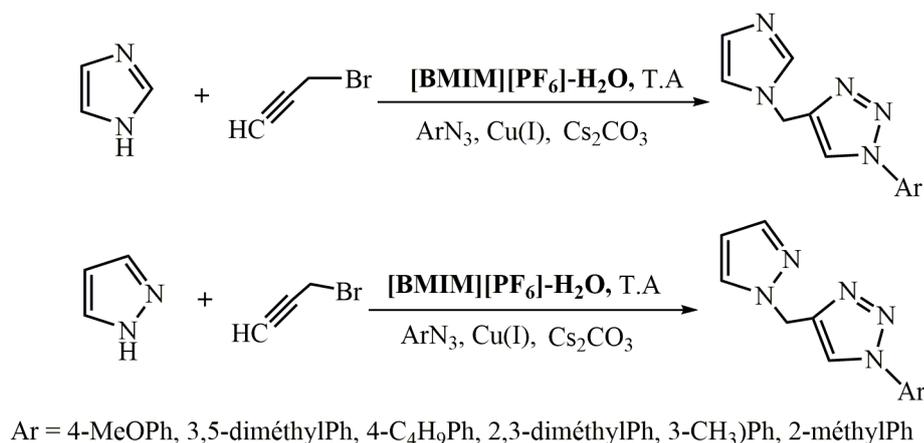


Schéma I-17

¹⁷Battula, K.; Narsimha, S.; Kumar, N. S.; Reddy, N.V. *Der Chemica Sinica* **2015**, 6, 84-89.

¹⁸Seeka, S.; Narsimha, S.; Reddy, N. V.; Savithajyostna, T. *Der Chemica Sinica* **2015**, 6, 68-73.

I.2.4. Réactions sous irradiation Micro-Onde

L'activation par *Micro-Onde* se traduit par des temps de réaction réduits par rapport au chauffage classique, un rendement élevé, une économie d'énergie et une synthèse dans des conditions beaucoup plus douces, dans des solvants beaucoup moins toxiques ou sans solvant du tout quand c'est possible.

La synthèse des dérivés triazoliques activée par *Micro-Onde* a été décrite comme le montre les exemples cités ci-après, une amélioration significative des rendements a été observée et une diminution impressionnante de temps de réaction par rapport au chauffage classique.

L'addition d'azides organiques sur des composés acétyléniques activée par *Micro-Onde* a été largement étudiée. Ces réactions conduisent ainsi à des triazoles avec de meilleurs rendements par rapport au chauffage traditionnel (Schéma I-18).^{19,20,21}

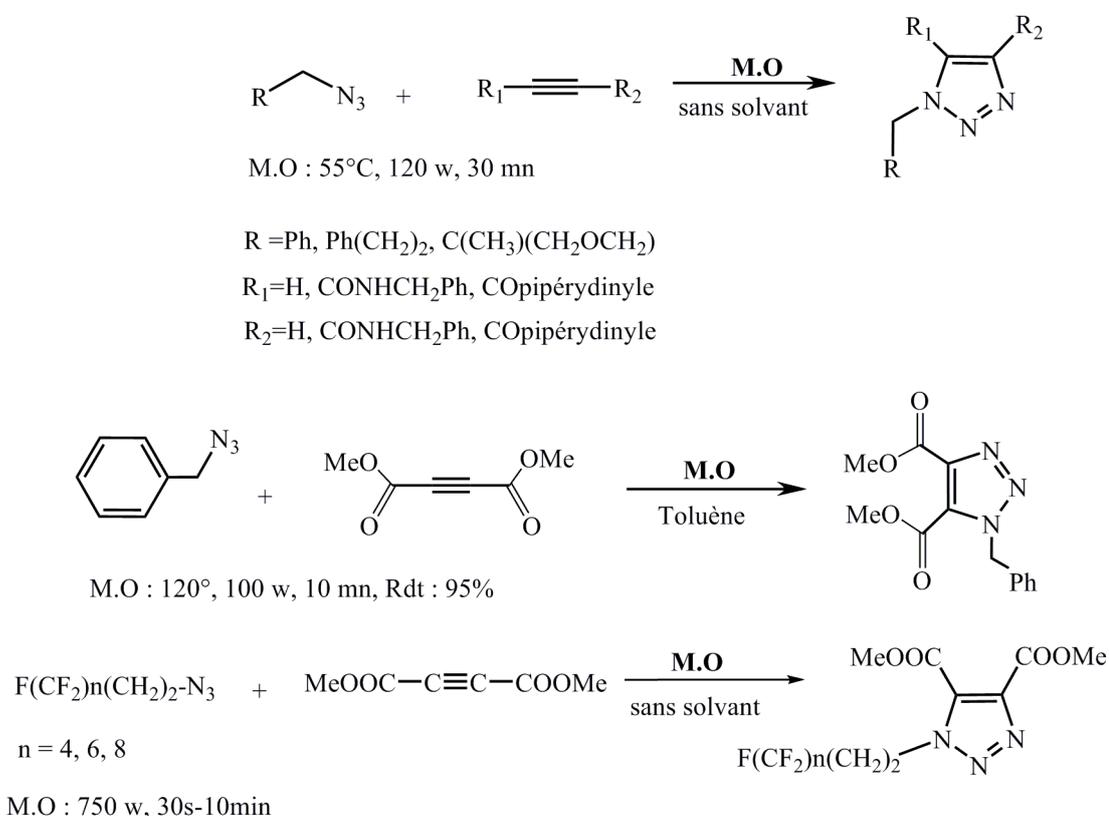


Schéma I-18

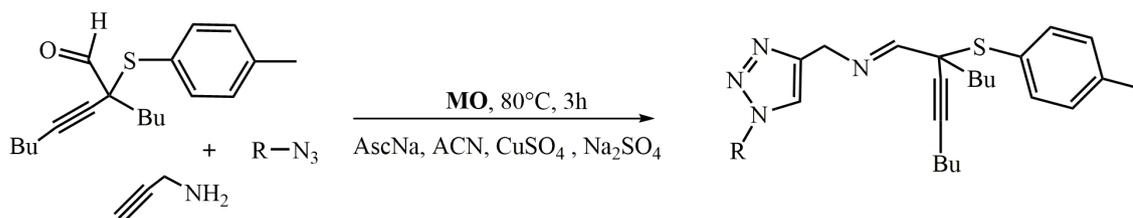
Une méthode efficace pour la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués incluant une fonction imine dans leur structure a été développée sur la base d'une réaction multicomposant assistée par *Micro-Onde* comportant un α -thio aldéhyde et une propargylamine, avec la

¹⁹ a) Katritzky, A. R. et Singh, S. K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9077-9079; b) Katritzky, A. R.; Zhang, Y.; Singh, S.K.; Steel, P.J. *ARKIVOC.* **2003** (15), 47-64.

²⁰ Savin, K. A. Robertson, M.; Gernert, D.; Green, S.; Hembre, E.J.; Bishop, J. *Molecular Diversity* **2003**, 7, 171-174.

²¹ Mayot, E.; Gérardin-Charbonnier, C.; Selve, C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 715-720.

formation d'une imine qui *in situ* réagit par [3+2] cycloaddition avec des arylazides catalysée par (CuAAC) (Schéma I-19).²²



R = *p*-NO₂Ph, *p*MeOPh, Ph, *p*-CF₃Ph, *p*-ClPh, *p*BrPh, *p*-IPh, *m*-NO₂Ph

Schéma I-19

Pendant peu de travaux sur la synthèse de triazolines activée *Micro-Onde* en utilisant la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 ont été réalisés.

Les travaux de *Wilson et al.* signalent que l'action d'azides sur des énamines formées *in situ* conduit à des triazolines qui se réarrangent en 2-aminoquinolines. Ces réactions sont effectuées en « one-pot » sous irradiation *Micro-Onde* et donnent des rendements quantitatifs (Schéma I-20).²³

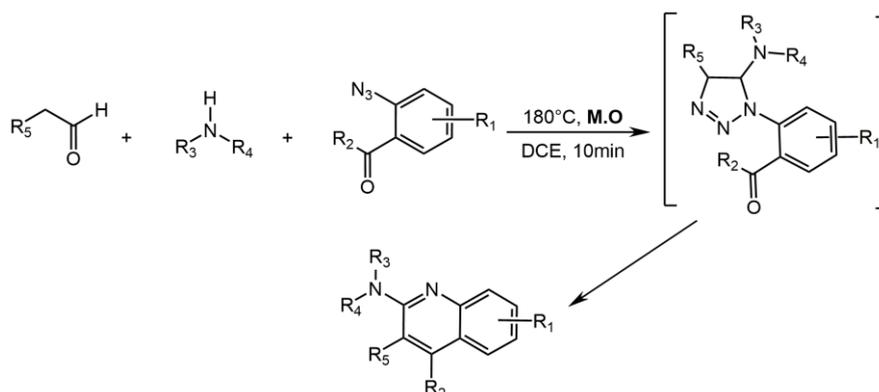


Schéma I-20

Louërat et al. ont obtenu des triazoles *via* des triazolines par le traitement d'azides phosphorylés avec des énamines de structure variée sous activation *Micro-Onde* (Schéma I-21).²⁴

²²Souza, F.B.; Pimenta, D.C.; Stefani, H.A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1592-1596.

²³Wilson, N. S.; Sarko, C. R.; Roth, G. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 581-583.

²⁴Louërat, F.; Bougrin, K.; Loupy, A.; Ochoa de Retana, A. M.; Pagalday, J.; Palacios, F. *Hétérocycles* **1998**, *48*, 161-170.

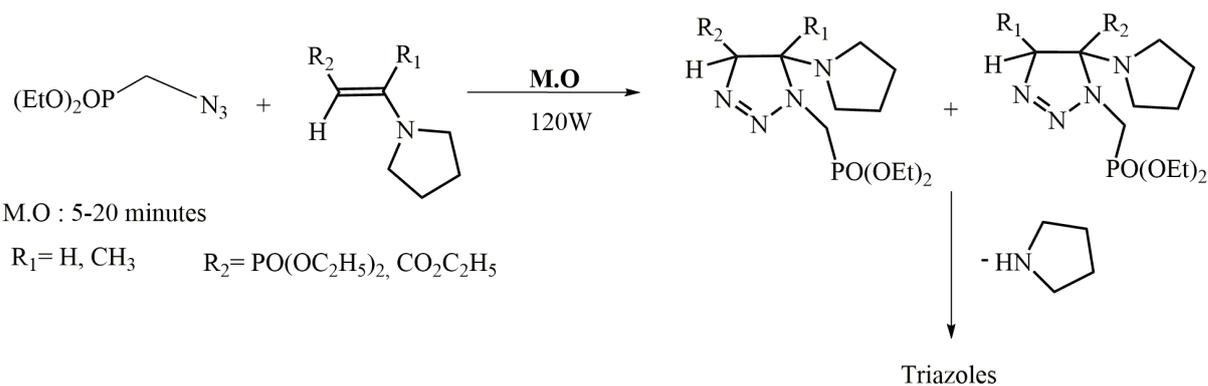


Schéma I-21

Des 1,2,3- triazoles 1,4-disubstitués dérivant du saccharose ont été obtenus avec d'excellents rendements sous irradiation *Micro-Onde* par cycloaddition 1,3-dipolaire de dérivés d'azoture de saccharose avec des alcynes terminaux (Schéma I-22).²⁵

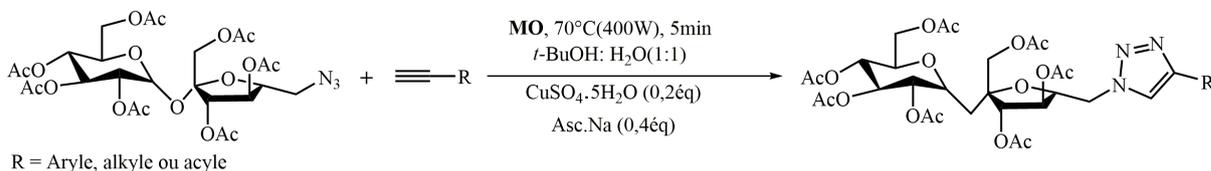


Schéma I-22

I.2.5. Réactions multicomposés MCRS

L'application des réactions multicomposés à la synthèse d'hétérocycles a permis d'aboutir aux dérivés 1,2,3-triazoliques en mettant en jeu la cycloaddition [3+2] par couplage à d'autres réactions. Nous détaillerons ci-après quelques exemples illustrant la synthèse de dérivés triazoliques. Nous les avons classés par type de couplage.

Les différentes voies d'accès aux triazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire combinée à diverses réactions sont représentées sur le schéma I-23 :

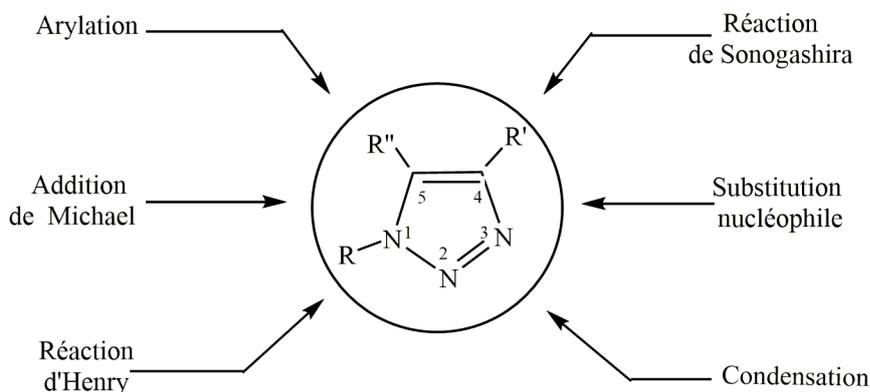


Schéma I-23 : Mode d'obtention de triazoles par MCRs.

²⁵Potewar, T. M.; Petrova, K.T.; Barros, M.T. *Carbohydrate Research* **2013**,379, 60-67.

I.2.5.1. Condensation--Cycloaddition de Huisgen

La première réaction multicomposés conduisant aux dérivés 1,2,3-triazoliques, a été publiée par *Pocar* et son groupe en 1977. La réaction a consisté à condenser un aldéhyde, une amine secondaire et un arylazide. La triazoline formée traitée par une base conduit au triazole correspondant par élimination de l'amine ou du thiol (Schéma I-24).²⁶

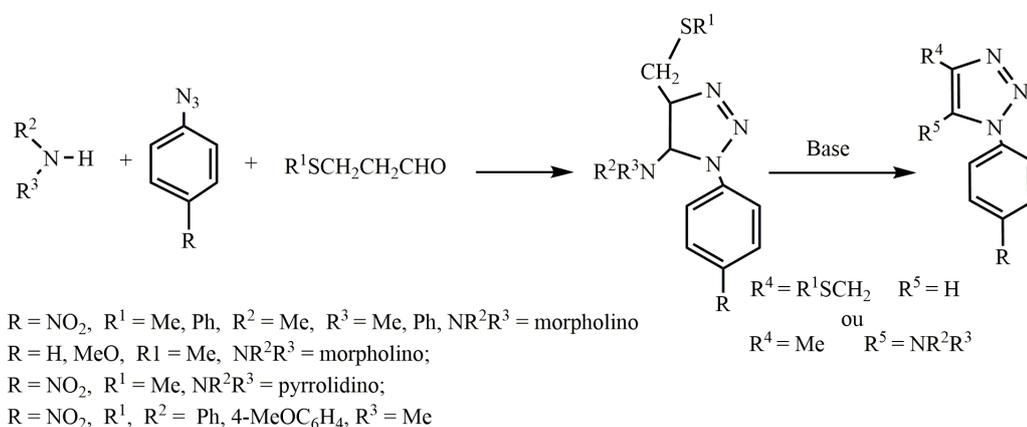


Schéma I-24

La condensation d'aldéhydes, de morpholine et d'azoture de benzonitrile, élaborée en 1997 par *Erba* et *Sporchia*, à température ambiante dans le chloroforme, a fourni également des triazolines avec de bons rendements (Schéma I-25).²⁷

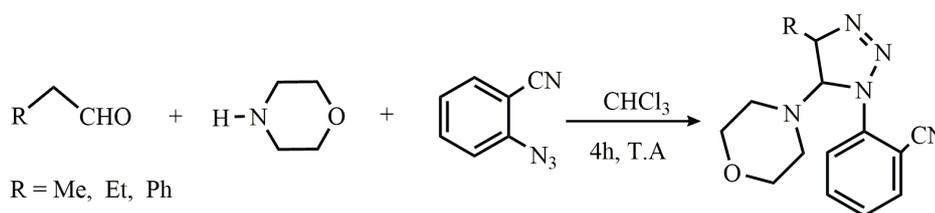


Schéma I-25

D'autres travaux sur les réactions « one-pot » conduisant aux hétérocycles pentagonaux triazolés ont été effectués par *Xu* et son groupe en 1999. Les triazolines sulfonées sont obtenues, par action de fluoroalkane-sulfonylazides, de cycloalkanones et d'amines secondaires (Schéma I-26).²⁸

²⁶Bolis, G.; Pocar, D.; Stradi, R.; Trimarco, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, Organic and Bio-Organic Chemistry* **1977**, 21, 2365-2369.

²⁷Erba, E.; Sporchia, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, 1, 3021-3024.

²⁸a) Xu, Y.; Wang, Y.; Zhu, S. *Synthesis* **2000**, 4, 513-516; b) Zhu, S.; Xu, Y.; Jin, G. *Can. J. Chem.* **2003**, 81, 265-268.

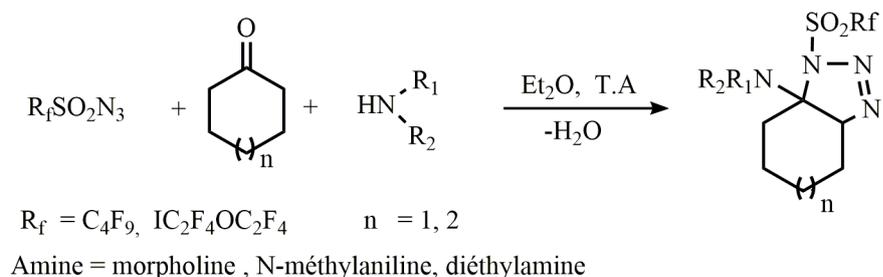


Schéma I-26

Kuleskhov et al. ont préparé une série d'analogues de nucléosides naturels à noyau triazole par réaction entre le cyanoacétamide, les dérivés du benzylazide et l'ester pipéridinique (Schéma I-27).²⁹

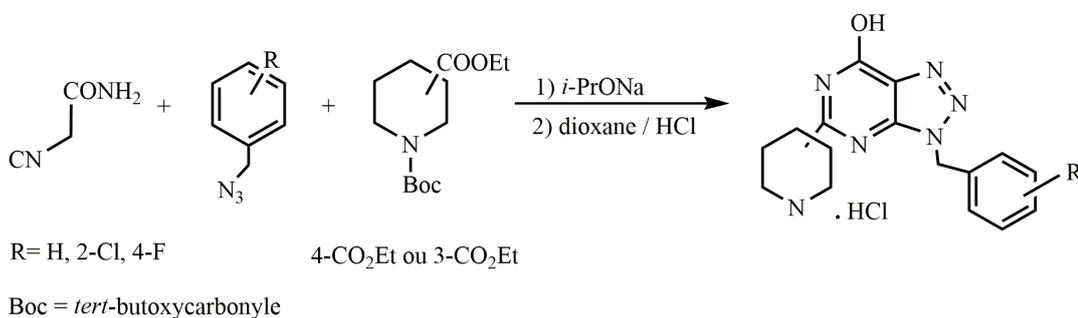


Schéma I-27

Une méthode simple et efficace pour la synthèse des triazolines et triazoles 1,4,5-trisubstitués à partir d'aldéhydes, d'amines et du réactif de *Bestmann-Ohira* (acétyldiazométhyl) phosphonate de diméthyle a été rapportée par *Mohanani et son groupe*. Cette réaction se déroule dans des conditions douces et conduit à des triazolines avec une excellente diastéréosélectivité. De plus, lorsque les amines et les aldéhydes utilisés sont aromatiques, une oxydation spontanée fournit des triazoles 1,4,5-trisubstitués avec des rendements modérés (Schéma I-28).³⁰

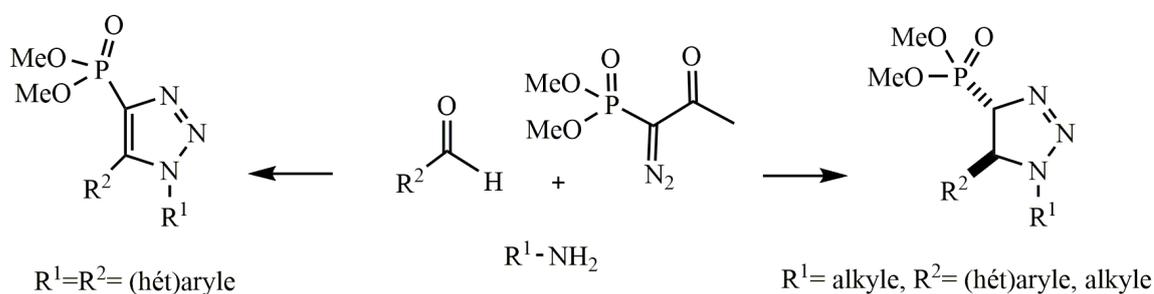


Schéma I-28

²⁹Kuleshov, K. V.; Yu.; Borovkov, K.; Rodin, O. G.; Pervalov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 246-260.

³⁰Ahamad, S.; Kant, R.; Mohanan, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 280-283.

I.2.5.2. Substitution Nucléophile--Cycloaddition de Huisgen

Yong-Jia et al. ont mis au point une méthode efficace et pratique d'obtention des triazoles 1,4 disubstitués utilisant le polyéthylène glycol comme support en solution aqueuse. Le triazole est libéré par hydrolyse en milieu basique. Cette procédure «one-pot» à trois composés (propyne immobilisé sur support solide, iodure d'aryle et azoture de sodium) conduit à une grande variété de triazoles avec de bons rendements (Schéma I-29).³¹

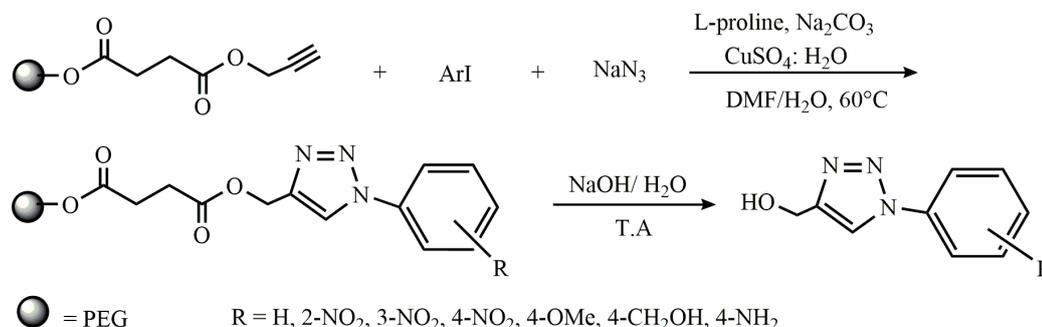


Schéma I-29

Yang et al. ont développé une méthode nouvelle et directe de synthèse régiosélective des 1,2,3-triazoles 1,4,5- trisubstitués par cycloaddition 1,3-dipolaire couplant des alcynes, une variété d'acides phénylboroniques et d'azoture de sodium dans un mélange eau /dioxane en présence d'un catalyseur à base de cuivre Cu(I)/Cu (II). Cette procédure a l'avantage d'être efficace, convenable et facile à mettre en œuvre tout en préservant l'environnement (Schéma I-30).³²

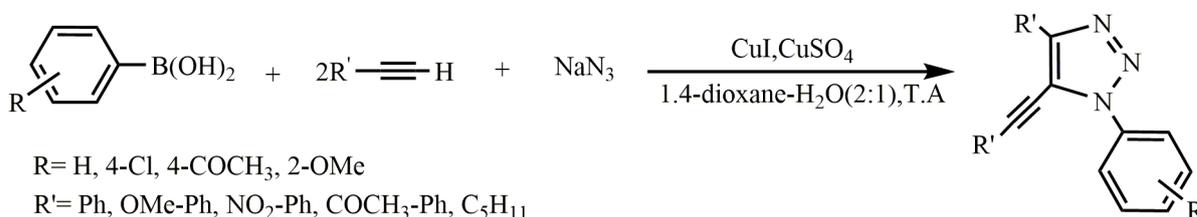


Schéma I-30

kamijo et al. ont mis au point une nouvelle réaction impliquant le couplage de trois composés (le triméthylsilylazide, un alcyne et le carbonate d'allyle), en présence d'un catalyseur bimétallique Pd(0)-Cu(I). De nombreux allyltriazaolés ont été obtenus avec des rendements de moyens à bons (Schéma I-31).³³

³¹Yong-Jia, S.; Lian-Bing, R.; Dong-Mei, W. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1202-1206.

³²Yang, D.; Fu, N.; Liu, Z.; Li, Y.; Chen, B. *Synlett* **2007**, *2*, 278-282.

³³kamijo, S.; Jin, T.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7786-7787.

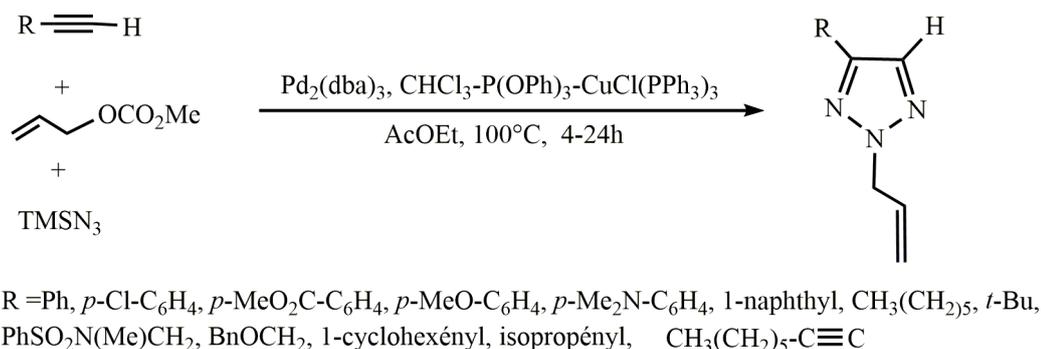


Schéma I-31

Une autre méthode de synthèse régiosélective et en une seule étape de triazoles 1,4-disubstitués à partir d'alcools secondaires, du triméthylsilylazide et d'alcynes, a été décrite par *Sreedhar*, en présence d'un catalyseur à base de cuivre : Cu (II)/Cu (0). Cette réaction de couplage se produit *in situ* par génération d'un azide organique entre l'alcool et le triméthylsilylazide, suivie par cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'alcyne pour donner les triazoles disubstitués avec d'excellents rendements. (Schéma I-32).³⁴

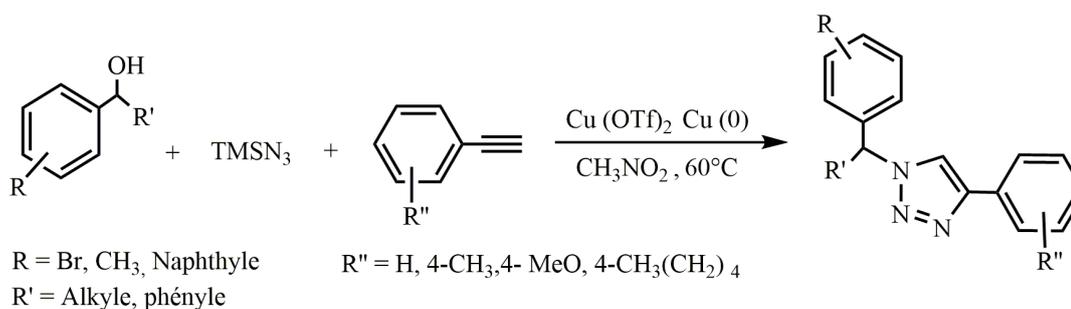


Schéma I-32

Aussi, des 1,2,3-triazoles disubstitués sont obtenus avec d'excellents rendements, par traitement d'alcynes avec les halogénures d'alkyle ou d'aryle et l'azoture de sodium dans l'éthanol par l'emploi de cuivre Cu(I) fixé sur gel de silice, comme catalyseur. Ce type de catalyseur permet la conversion des azides instables à faible poids moléculaire. Les réactions effectuées ont généré exclusivement les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués avec des rendements de bons à excellents (Schéma I-33).³⁵

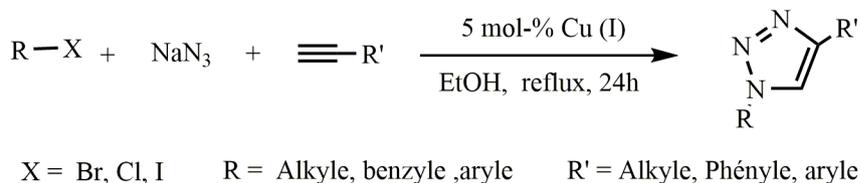


Schéma I-33

³⁴Sreedhar, B.; Surendra Reddy, P.; Rama Krishna, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5831-5834.

³⁵Miaoa, T.; Wang, L. *Synthesis* **2008**, 363-368.

Odlo a développé une procédure « one-pot » pour la conversion directe d'esters α -halogénés en 1,2,3-triazoles disubstitués avec de bons rendements. Cette réaction génère l'azide *in situ*; ce qui évite d'isoler l'azide organique qui est potentiellement toxique et explosif (Schéma I-34).³⁶

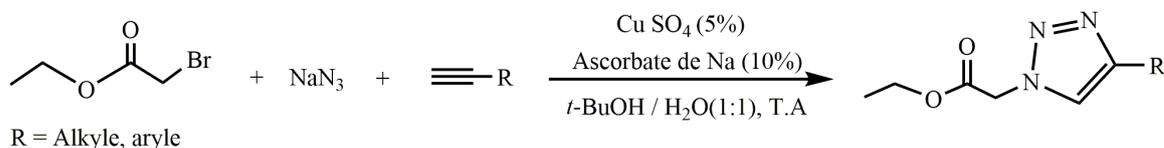


Schéma I-34

Les 2-azidoalcools issus *in situ* d'époxydes subissent lentement avec l'azoture de sodium le couplage avec des alcynes sous des conditions neutres pour fournir des β -hydroxytriazoles *via* une réaction à trois composés avec de bons rendements et une haute régiosélectivité. Cette réaction se fait dans des conditions douces et dans l'eau sans le besoin d'une catalyse acide (Schéma I-35).³⁷

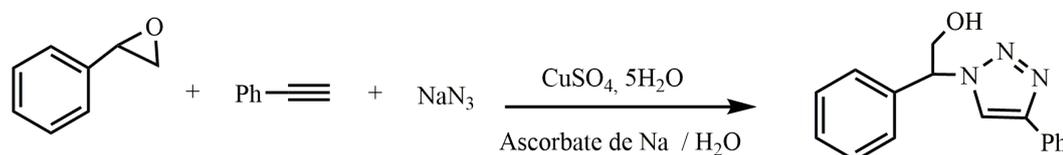


Schéma I-35

I.2.5.3. Réaction de Sonogashira--Cycloaddition de Huisgen

Li a réalisé une nouvelle et efficace voie de synthèse, basée sur le couplage de *Sonogashira*, des 1,2,3- (NH) triazoles 4,5-disubstitués en une seule étape avec d'excellents rendements. La réaction s'effectue entre un alcyne, l'azoture de sodium et un chlorure d'acide, par catalyse au palladium. Cette méthode est appropriée pour la préparation de divers triazoles 1,4,5-trisubstitués à partir des 1,2,3- (NH) triazoles 4,5-disubstitués (Schéma I-36).³⁸

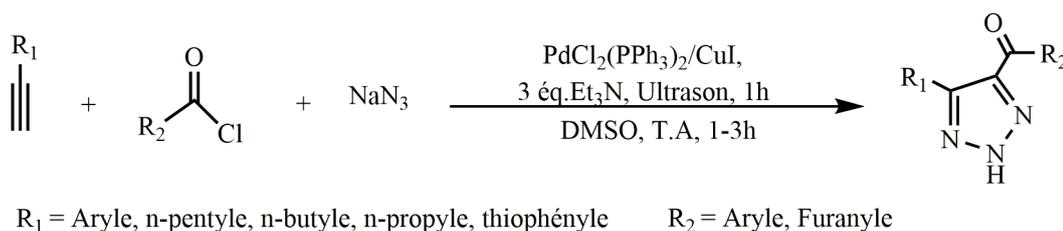


Schéma I-36

I.2.5.4. Cycloaddition de Huisgen--Arylation

Une nouvelle *réaction multicomposés* à quatre composés a été effectuée par *Ackermann*. C'est une réaction d'arylation directe qui fait intervenir un alcyne, l'azoture de sodium et un halogénure d'alkyle, en présence de cuivre Cu (I), suivie par addition de l'iode

³⁶Odlo, K.; Høydal, E. A.; Hansen, T. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2097-2099.

³⁷Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, G. M.; Chary, D.N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8773-8776.

³⁸Li, J.; Wang, D.; Zhang, Y.; Li, J.; Chen, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3024-3027.

d'aryle. Cette approche combinant cycloaddition et C-arylation a permis la synthèse des 1,2,3-triazoles trisubstitués en une seule opération chimio- et régiosélective, en associant quatre composés par formation d'une liaison C-C et de trois liaisons C-N (Schéma I-37).³⁹

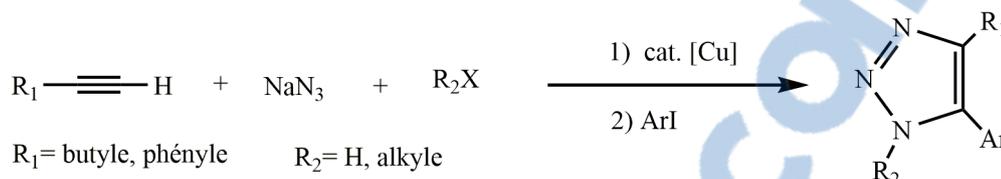


Schéma I-37

I.2.5.5. Réaction de Michael--Cycloaddition de Huisgen

L'emploi de l'acétate de *Baylis-Hillman*, d'alcynes vrais et d'azoture de sodium inclut une séquence addition-élimination conduisant à la formation de l'azide. Ce dernier subit ensuite une réaction de *Huisgen* pour donner les 1,2,3-triazoles 1,4 disubstitués avec de bons rendements. La réaction est faite avec le cuivre et à température ambiante, soit dans l'eau ou dans le polyéthylène glycol (PEG) 400 (Schéma I-38).⁴⁰

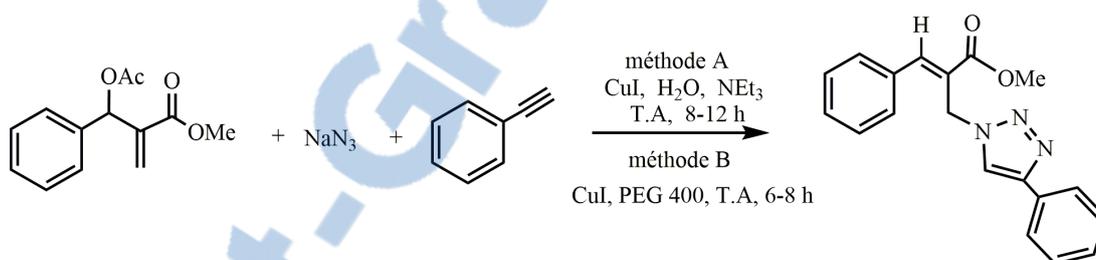


Schéma I-38

De la même manière *Chandrasekhar* a établi une nouvelle variante de la réaction multicomposés dans laquelle une large gamme d'acétates de *Baylis-Hillman* entraîne un couplage à trois composés avec des alcynes vrais et l'azoture de sodium. Les hétérocycles triazolés ainsi formés fournissent, *via* des substitutions variées à la fois sur le cycle du triazole et dans la chaîne alkyle liée sur l'azote N-1 du triazole, une diversité de substrats.

La simplicité de l'opération de cette méthode et les hauts rendements des produits obtenus font qu'elle est très attractive, non seulement pour la synthèse à grande échelle de cette classe de molécules potentiellement actives, mais aussi pour établir une chimiothèque réservée au criblage biologique ayant un impact sur la découverte de nouveaux médicaments (Schéma I-39).⁴¹

³⁹Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D.; Vicente, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081-3084.

⁴⁰Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Kumar, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3055-3058.

⁴¹Chandrasekhar, S.; Basu, D.; Rambabu, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3059-3063.

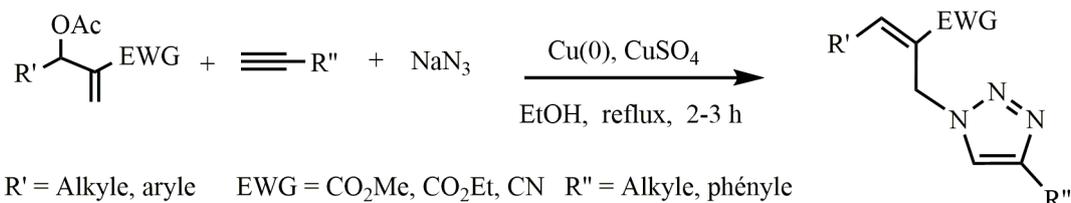


Schéma I-39

I.2.5.6. Réaction d'Henry--Cycloaddition de Huisgen

La découverte récente de l'organo-catalyse a incité *Shi* à la synthèse de N-H triazoles par une réaction cascade. Cette dernière combine deux réactions en une seule (réaction d'Henry et cycloaddition 1,3-dipolaire) par condensation entre un nitroalcène, un aldéhyde et un azide, en présence d'une base de *Lewis*. La clé de cette nouvelle méthodologie est l'introduction d'un groupe β -alkyle sur le nitroalcène.

Il est à noter que la disponibilité d'un groupe vinyle permet facilement la conversion des triazoles obtenus en d'autres dérivés triazoliques (Schéma I-40).⁴²

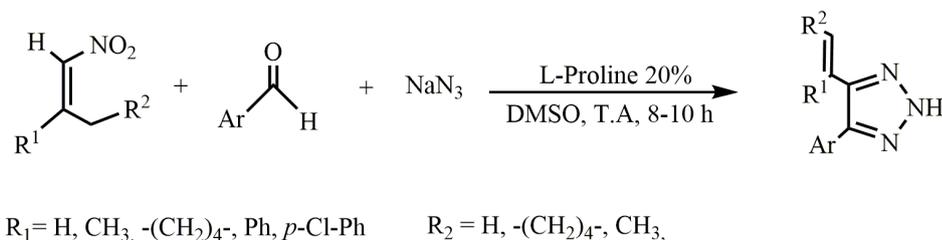


Schéma I-40

I.2.6. Réactions en présence de nanocomposites

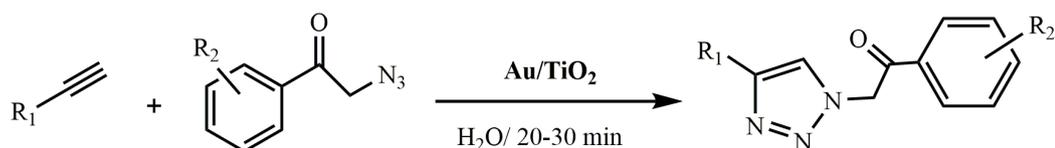
La catalyse joue un rôle primordial dans la chimie moderne. En effet elle permet en général de réduire la consommation d'énergie, de diminuer les efforts de séparation puisqu'elle augmente la sélectivité des réactions, et baisse la quantité de réactifs utilisés.

De nombreux travaux ont été effectués pour le développement de catalyseurs à base de nanoparticules métalliques, considérés comme l'avenir de la catalyse verte.

Ainsi, *Boominathan et al.* ont étudié l'efficacité des nanosphères de Au /TiO₂ comme catalyseur dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'un azide organique avec une variété d'alcynes dans l'eau. La méthodologie décrite permet la synthèse régiosélective des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués avec des rendements bons à excellents (Schéma I-41).⁴³

⁴²Sengupta, S.; Duan, H.; Lu, W.; Petersen, J.L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1493-1496.

⁴³Boominathan, M.; Pugazhenthiran, N.; Nagaraj, M.; Muthusubramanian, S.; Murugesan, S.; Bhuvanesh N. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, *1*, 1405-1411.



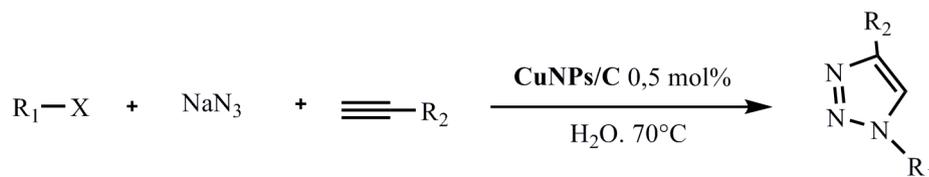
R₁ = phényle, 2-méthoxyphényle, cyclohexényle, COOEt

R₂ = H, *p*-Cl, *p*-Br, *p*-CH₃, *p*-OCH₃, *p*-NO₂

Schéma I-41

Aussi, la synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués a été réalisée par *Alonso et son groupe* à partir d'une réaction multicomposés entre des halogénures d'aryle, l'azoture de sodium et des alcynes dans l'eau en tant que solvant en présence de 0,5% en moles du catalyseur nanocomposé de cuivre sur carbone actif CuNPs/C.

Cette réaction « one pot » pourrait être réalisée avec succès non seulement avec des halogénures d'aryle mais aussi avec l'aniline, des époxydes ou des sels de diazonium, des alcènes pour être transformés avec succès en 1,2,3-triazoles correspondants avec de bons rendements (Schéma I-42).⁴⁴



R₁ = alkyle, aryle X = Cl, Br R₂ = Ph, PhOCH₂, SiMe₃, HC≡C-(CH₂)₃

Schéma I-42

Sharghi et al. ont effectué également une réaction multicomposés en présence de 1% moles de nanocomposites de cuivre activé par le carbone (Cu/C). Ce catalyseur a montré une activité catalytique élevée pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire dans l'eau à 100°C du bromure de benzyle, l'azoture de sodium et le phénylacétylène. Le triazole résultant a été isolé avec un rendement de 91% (Schéma I-43).⁴⁵

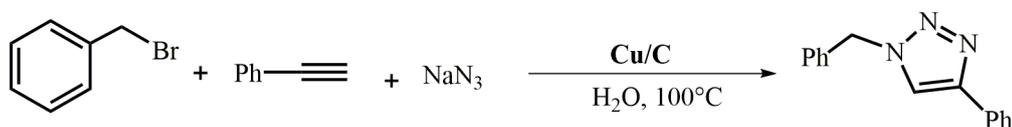


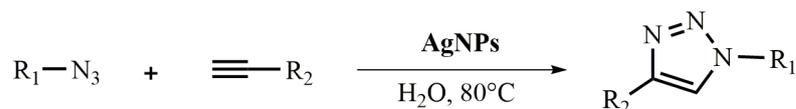
Schéma I-43

Récemment, des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués ont été synthétisés avec d'excellents rendements en présence d'un composite de nanoparticules d'argent à base de polyallylamine. Ce nanocomposite d'argent présente une excellente activité catalytique à 80°C seulement

⁴⁴Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3208-3214.

⁴⁵Sharghi, H.; Khalifeh, R.; Doroodmand, M. M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 207-218.

dans l'eau dans la réaction entre des azides organiques et des alcynes vrais et peut être recyclé plus de dix fois sans perte évidente de son activité catalytique (Schéma I-44).⁴⁶



$R_1 = Ph-CH_2, m-Cl-Ph-CH_2, p-F-Ph-CH_2, CO_2Et-CH_2$

$R_2 = Ph, p-EtO-Ph, p-CH_3-Ph, pCl-Ph, Ph-O-CH_2, \text{thiophényle}$

Schéma I-44

Murty et al, ont développé une méthodologie simple et économique pour la synthèse de 1,2,3-triazoles β -hydroxyl,4-disubstitués avec de bons rendements par une réaction multicomposés qui fait intervenir un époxyde, l'azoture de sodium, et un alcyne dans l'eau en présence de nanoparticules d'oxyde de fer nano-Fe₂O₃ comme catalyseur. La formation du produit implique la production *in situ* d'un intermédiaire d'azide organique, suivie d'une fermeture rapide du cycle avec des alcynes terminaux pour former des dérivés des 1,2,3-triazoles (Schéma I-44).⁴⁷

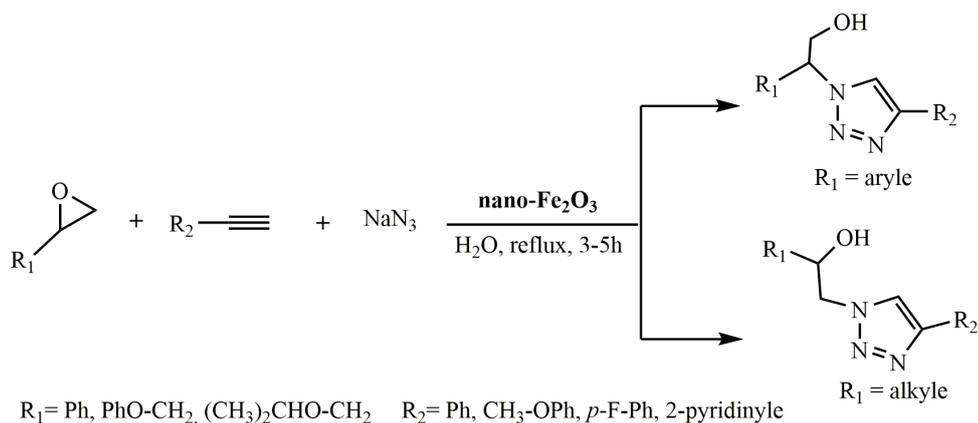


Schéma I-45

Le même groupe a également synthétisé des benzyl-1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués dans les mêmes conditions, par réaction « one pot » entre le bromure de benzyle, l'azoture de sodium et un alcyne. Cette réaction est efficacement performante en solution aqueuse tout en produisant l'azide *in situ*; ce qui préserve l'environnement.⁴⁷

⁴⁶Zhao, X.-L.; Yang, K.-F.; Zhang, Y.; Xu, L.-W.; Guo, X.-Q. *Catalysis Communications* **2016**, *74*, 110-114.

⁴⁷Murty, M. S. R.; Katiki, M. R.; Kommula, D. *Canadian Chemical Transactions* **2016**, *4*, 47-61.

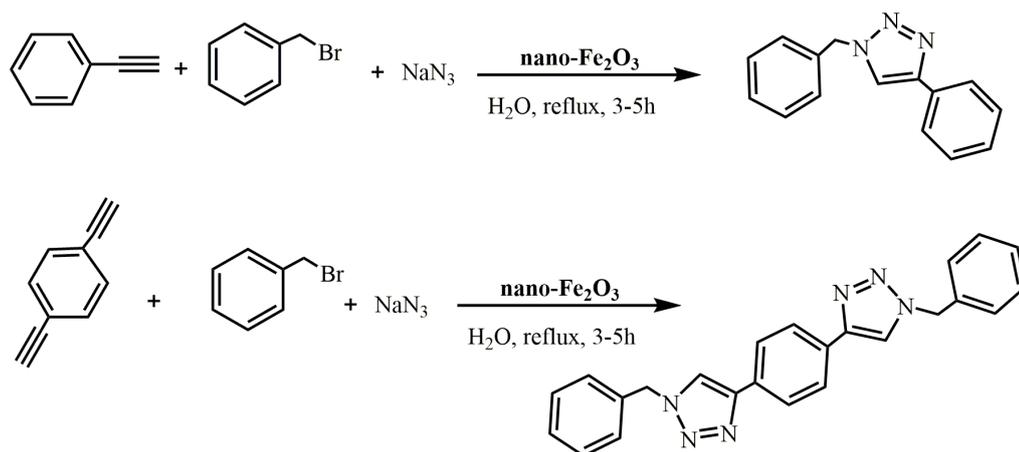


Schéma I-46

Une nouvelle réaction multicomposés a été réalisée entre un alcyne, un bromure d'aryle et l'azoture de sodium en présence de Cuttlebone@CuCl₂, catalyseur naturel à base d'os de seiche. Les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués ont été obtenus en « one pot » dans l'eau avec d'excellents rendements. Cette approche efficace et économique ne nécessite pas d'agent réducteur supplémentaire, puisque l'os de seiche joue le rôle de support naturel réduisant Cu(II) en Cu(I) (Schéma I-47).⁴⁸

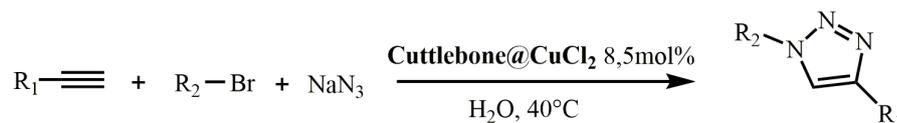


Schéma I-47

I.3. CONCLUSION

La variété des exemples assez représentatifs décrits dans cette revue bibliographique, qui est loin d'être exhaustive, sur la synthèse des systèmes hétérocycliques triazolés pentagonaux dans des conditions de réactions alternatives : utilisation de solvants « verts », de Micro-Ondes comme source de chauffage, de catalyseurs, etc... montre que les processus mis en œuvre éliminent une grande partie des déchets et favorisent la diminution de la pollution.

Ainsi, les diverses réactions effectuées dans des conditions préservant l'environnement, indiquent tout l'intérêt que présente la « chimie verte » en synthèse organique.

⁴⁸Ghodsinia, S.S. E.; Akhlaghinia, B.; Jahanshahi, R. *RSC ADV.* **2016**, *6*, 63613-63623.

Chapitre II

Préparation d'arylazides et d'amino-oléfines

II.1. INTRODUCTION

Ce chapitre est consacré à la préparation des produits de départ à savoir : arylazides et amino-oléfines. Le but visé est de tester la réactivité de quelques arylazides diversement substitués dans des conditions vertes, vis-à-vis des 1-aminocyclohexènes, de la cyclohexanone et de composés à méthylène actif pour aboutir à des structures hétérocycliques pentagonales triazolées de type triazoline ou triazole, molécules susceptibles de subir un grand nombre de transformations et de présenter d'intéressantes potentialités biologiques.

II.2. PREPARATION DES ARYLAZIDES

II.2.1. Rappel bibliographique sur les modes d'obtention des azides organiques

Les azides organiques sont une classe de composés chimiques contenant trois atomes d'azote. Ce sont donc des composés triazolés qui répondent à la formule générale suivante :R-N₃ : R= Aryle, alkyle,.....ou acyle



La chimie des azides a été largement développée depuis la découverte du premier azide « le phénylazide » en 1864 par Griess.¹ Leur préparation et leur utilisation comme intermédiaires réactionnels en synthèse organique ont été décrites dans divers articles, livres et mises au point.² Ces azotures organiques peuvent être obtenus à partir de substrats azotés variés : anilines substituées, hydrazines, alcools, acides, aldéhydes,... et chlorures (Figure II-1).³

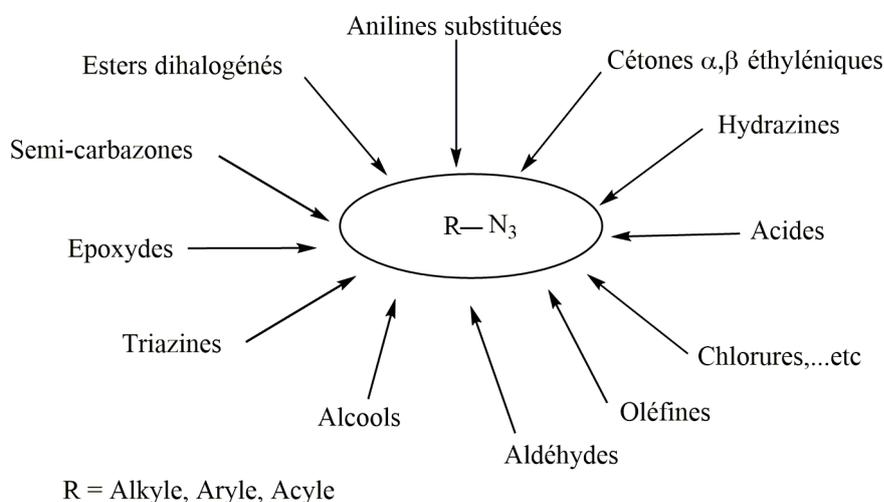


Figure II-1 : Modes d'obtention des azides organiques.

¹a) Griess, P. *Philos. Trans. R. Soc. London* **1864**, 13, 377-384; b) Idem, *Ann. Chem.* **1865**, 135, 13; c) Idem, *Ann. Chem.* **1866**, 137, 39; d) Idem, *Ber.* **1869**, 2, 370.

²a) Gribanov, P. S.; Topchiy, M. A.; Golenko, Y. D.; Lichtenstein, Y. I.; Eshtukov, A. V.; Terekhov, V. E.; Asachenko, A. F.; Nechaev, Mikhail S. *Green Chem.* **2016**, 18, 5984-5988 et références citées; b) Intriери, D.; Zardi, P.; Caselli, A.; and Gallo, E. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11440-11453; c) Jung, N. et Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12169-12171; d) Chiba, S. *Chimia* **2012**, 66, 377-381; e) Chenni, A.; Hamadouche, M. et El Abed, D. *PhytoChem&BioSub Journal* **2012**, 6(3), 97-109; f) *Organic Azides: Syntheses and Applications* Eds. S. Bräse, K. Banert, John Wiley & Sons Ltd. **2010**.

³Banert, K. *Synthesis* **2007**, 3431-3446.

Selon la structure du groupement R, on distingue trois (03) classes d'azides : les alkylazides, les acylazides et les arylazides.

Les arylazides (ArN_3) sont les plus nombreux et les plus importants du fait de leur forte stabilité. Ils peuvent être formés à partir des systèmes aromatiques de structures variées impliquant des réactions de substitution nucléophile, de diazotation, de transfert diazo, de dégradation, d'addition, d'oxydation, d'insertion ... ou de substitution aromatique nucléophile.

II.2.1.1. Préparation par substitution nucléophile

La substitution nucléophile constitue l'une des voies les plus courantes d'obtention des arylazides. Ainsi le benzylazide est obtenu par substitution nucléophile en mettant en présence l'halogénure benzylique et l'azoture de sodium (Schéma II-1)⁴.

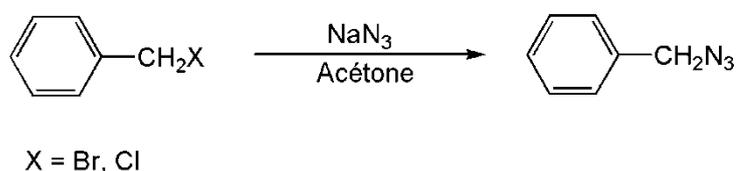


Schéma II-1

Les azides issus de dérivés pyridiniques sont obtenus, avec de bons rendements, par action d'azoture de sodium sur des chloronitropyridines (Schéma II-2).⁵

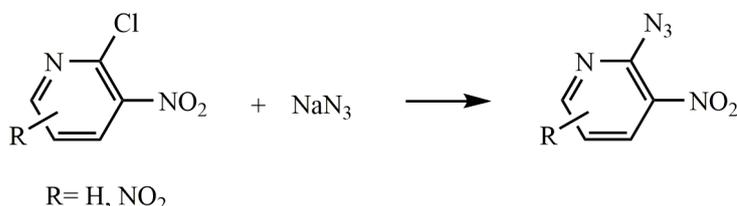


Schéma II-2

De la même manière, le dérivé chloré du nitrobenzène subit une réaction de substitution nucléophile avec l'azoture de sodium pour fournir l'azide correspondant (Schéma II-3).⁶

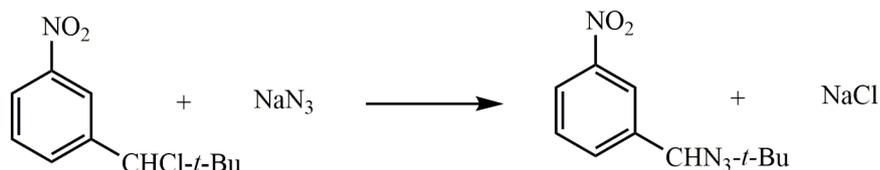


Schéma II-3

⁴Sá Marcus, M., Ramos Marcia, D. et Fernandes, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11652-11656.

⁵a) Lowe-Ma, C. K.; Nissan, R. A.; Wilson, W. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3755-3761; b) Stadlbauer, W.; Fiala, W.; Fischer, M.; Hojas, G.; *Prakt. J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1253-1256.

⁶Barker, S. D.; Norris, R.K. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 81-95.

L'iodure du 2,6 dimésitylphényle traité par le *n*-butyllithium à 0°C conduit à un sel de lithium; ce dernier réagit avec le *p*-toluène sulfonylazide pour former le 2,6 dimésitylphénylazide avec un rendement de 96% (Schéma II-4).⁷

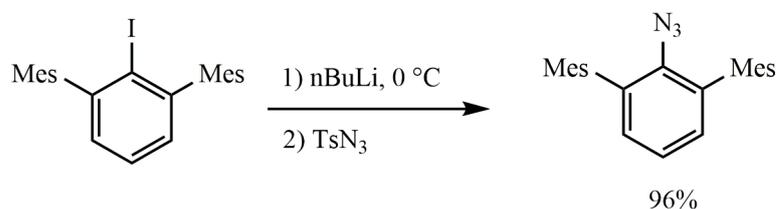
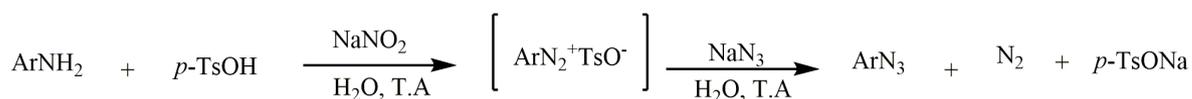


Schéma II-4

Par ailleurs, divers arylazides ont été formés à partir de tosylates d'arènediazonium et d'azoture de sodium avec un rendement élevé, dans l'eau à température ambiante. Une diazotation *in situ* suivie d'une azidation en présence de *p*-TsOH permet la transformation directe des amines aromatiques en sels de diazonium. En plus d'être expérimentalement simple, cette méthode ne nécessite aucune catalyse métallique et fournit des produits propres sans purification (Schéma II-5).⁸



Ar = (*o,m,p*)-O₂NC₆H₄, (*o,m,p*)-HO₂CC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄, *p*-MeC₆H₄, *p*-BrC₆H₄, *p*-H₂NC₆H₄

Schéma II-5

II.2.1.2. Préparation par diazotation

Les sels de diazonium aromatiques (ArN₂⁺X⁻), composés très réactifs, sont des précurseurs d'un très grand nombre de dérivés aromatiques. Leur conversion en arylazides représente une des réactions les plus importantes de cette classe de composés. La réaction consiste à traiter un perbromure d'aryl-diazonium par de l'ammoniac dilué (Schéma II-6).¹

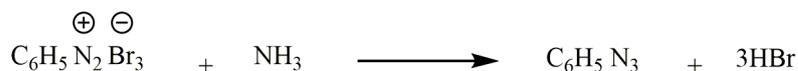


Schéma II-6

Noeltinget Michel, eux aussi, ont préparé des arylazides à partir de sels de diazonium comme le montre le schéma réactionnel suivant (Schéma II-7)⁹ :

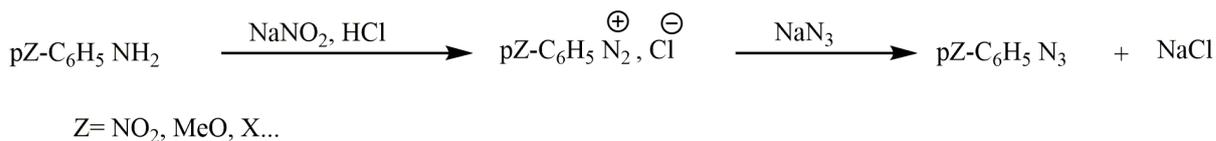


Schéma II-7

⁷Gavenonis, J.; Tilley, T. D. *Organometallics* **2002**, *21*, 5549-5563.

⁸Kutonova, K. V.; Trusova, M. E.; Postnikov, P. S.; Filimonov, V. D.; Parello, J. *Synthesis* **2013**, *45*, 2706-2710.

⁹Noelting, E.; Michel, O. *Ber.* **1893**, *26*, 86-87.

Le *p*-nitrophénylazide a été préparé par Kim et al. par conversion de la *p*-nitrophénylhydrazine en présence de N_2O_4 comme précurseur d'ions nitrosyle dans l'acétonitrile avec un faible rendement (Schéma II-8).¹⁰

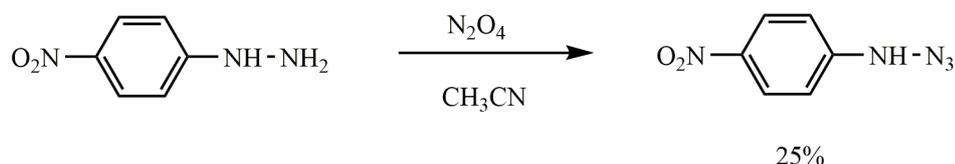


Schéma II-8

II.2.1.3. Préparation par transfert diazo

La réaction par transfert diazo est l'une des méthodes la moins utilisée. Néanmoins les conditions de réaction douces et les hauts rendements obtenus font de cette transformation une voie de choix pour l'élaboration d'un grand nombre d'arylazides.

Un exemple de la décomposition des sels de diazonium en arylazides correspondants est illustré par la synthèse de l'azidothalidomide, obtenu avec un rendement de 36% (Schéma II-9).¹¹

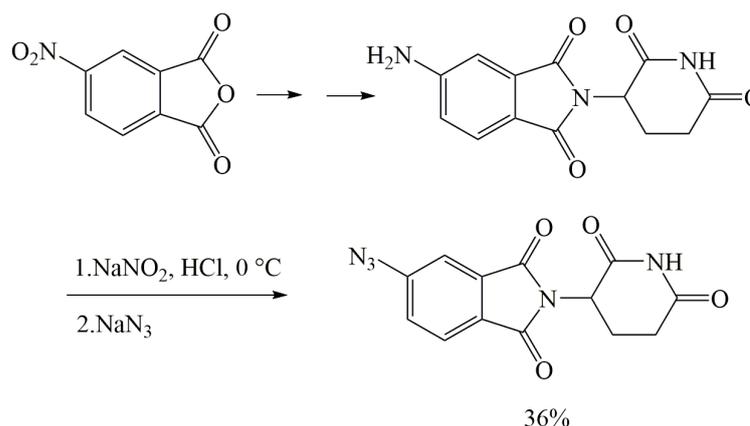


Schéma II-9

Liu et al. ont montré que la 8-aminoquinoline réagit avec le trifluorométhyl sulfonyl azide, à température ambiante, pour former l'azide correspondant (Schéma II-10).¹²

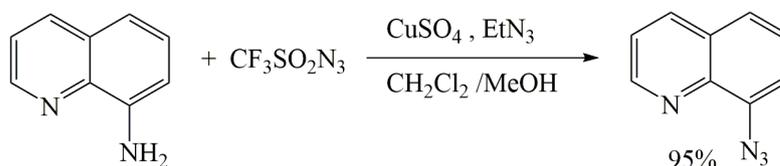


Schéma II-10

¹⁰a) Kim, K.; Kim, Y. H.; Shim, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4749-4752; b) Pozsgay, V.; Ennings, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 5091-5092.

¹¹Capitosti, S. M.; Hansen, T. P.; Brown, M. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2865-2867.

¹²Liu, Q.; Tor, Y. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2571-2572.

II.2.1.4. Préparation par dégradation

La dégradation des triazènes et des composés apparentés est l'une des méthodes les plus anciennes de préparation des azides. Le clivage des triazènes aryliques liés à un polymère constitue une méthode efficace pour la préparation d'arylazides (Schéma II-11).¹³

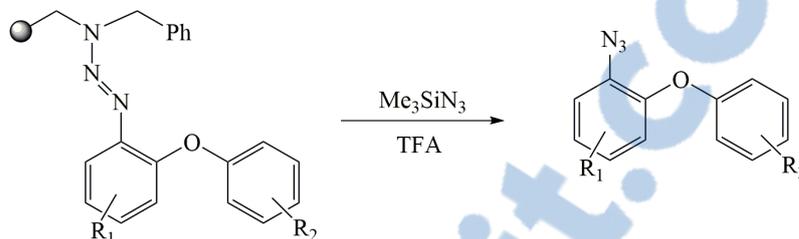


Schéma II-11

Les sels d'aryldiazonium réagissent avec l'aziridine pour conduire à un triazène intermédiaire qui expulse une molécule d'éthylène pour former l'arylazide (Schéma II-12).¹⁴

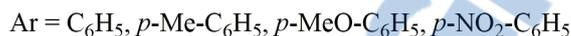


Schéma II-12

De même, la conversion de semi-carbazones de structure complexe en arylazides se fait, en milieu basique, par coupure de la liaison entre l'atome d'azote et celui du carbone (Schéma II-13).¹⁵

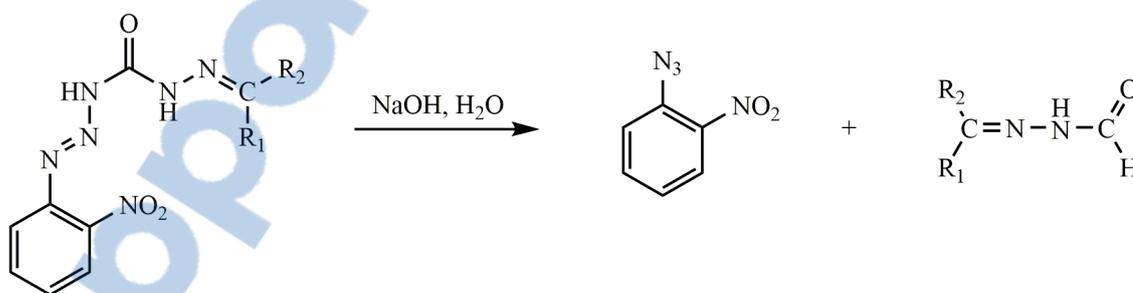


Schéma II-13

* Il convient de noter que les azides organiques doivent être manipulés avec une grande prudence du fait qu'ils se décomposent thermiquement par perte d'une molécule d'azote.

¹³a) Knepper, K.; Lormann, M. E. P.; Bryse, S. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 460-463; b) Avemaria, F.; Zimmermann, V.; S. Bryse, S. *Synlett* **2004**, 1163-1166; c) Lormann, M. E. P.; Walker, C. H.; Es-Sayed, M.; Bryse, S. *Chem. Commun.* **2002**, 1296-1297; d) Bryse, S. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 804-815.

¹⁴Rondesvedt, C. S.; Davis, S. J. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 200-203.

¹⁵Forster, M. O. *J. Chem. Soc.* **1906**, 233-235.

II.2.2. Préparation d'arylazides variés

Pour notre part, nous avons préparé le phénylazide et les arylazides 2 monosubstitués en position *para*, *mé*ta et *ortho* par un groupement nitro, bromo, chloro ou fluoro, ainsi que le 2-chloro-4-nitro et le 2,4,5-trichloroazide par réaction de diazotation selon la méthode de *Noelting et Michel*⁹ et améliorée par *Ranu*.¹⁶

Cette voie consiste à préparer préalablement le sel de diazonium à partir de l'aniline ou des anilines substituées correspondantes sur lesquelles on fait réagir l'azoture de sodium.

Le Schéma II-14 suivant illustre la préparation des arylazides 2:

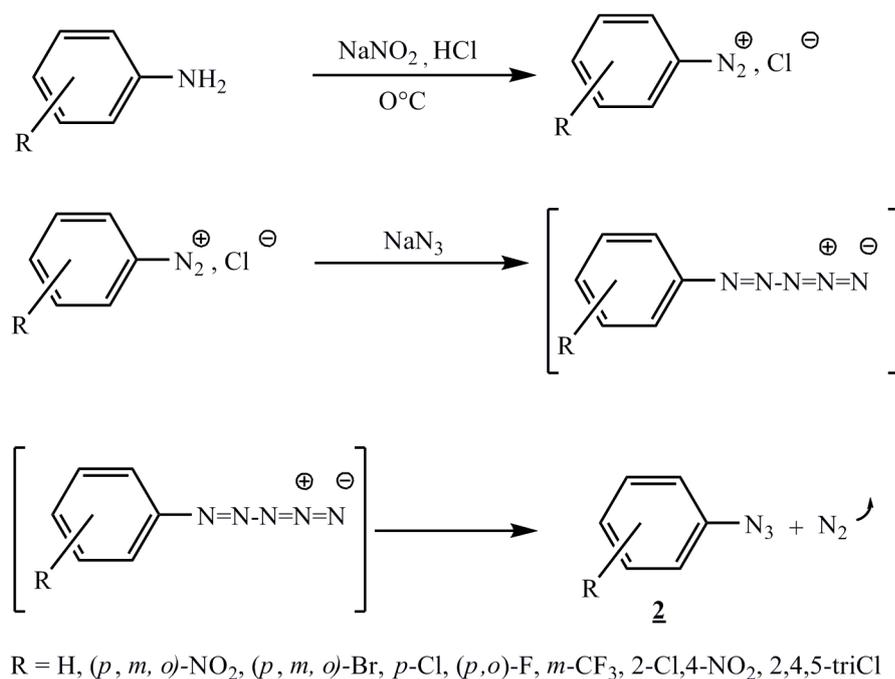


Schéma II-14

Les points de fusion et les rendements d'obtention du phénylazide et des arylazides 2 sont rassemblés dans le tableau II-1.

¹⁶Ranu, B. C.; Sarkar, A. et Chakraborty, R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4114-4116.

Tableau II-1 : Rendements et points de fusion des arylazides 2.

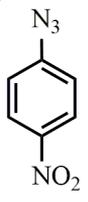
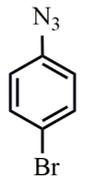
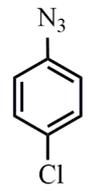
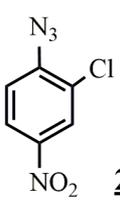
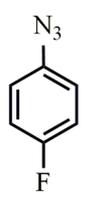
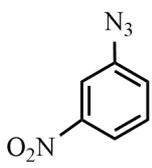
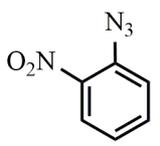
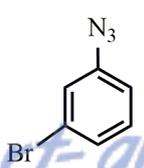
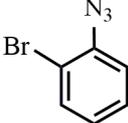
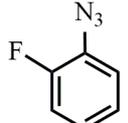
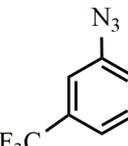
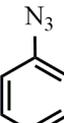
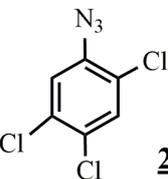
Entrée	Arylazides	Rdt (%)	Aspect/Pf (°C)
1	 2a	83	69-71
3	 2b	87	Liq.
2	 2c	75	Liq.
4	 2d	82	70-72
5	 2e	80	Liq.
6	 2f	74	70-73
7	 2g	78	Liq.
8	 2h	80	Liq.



Tableau II-1 : (suite)

Entrée	Arylazides	Rdt (%)	Aspect/Pf (°C)
9	 2i	70	Liq.
10	 2i	78	Liq.
11	 2k	88	Liq.
12	 2l	85	Liq.
13	 2m	61	42-43

Les arylazides et le phénylazide **2a-2m** ont été obtenus à partir de l'aniline et d'anilines substituées avec de bons rendements qui varient entre 61 et 88% et proches de ceux de la littérature.¹⁷

La structure des arylazides obtenus **2a-2ma** a été déterminée sur la base de leurs caractéristiques spectrales RMN ¹H, ¹³C et IR (cf. partie expérimentale). En Infra-Rouge, les arylazides sont caractérisés par une bande ν_{N_3} moyenne allant de 2100 à 2270 cm^{-1} . Ces données sont en accord avec celles décrites dans la littérature.¹⁸

Les arylazides se caractérisent en RMN du proton, par la présence des signaux correspondant aux protons du cycle benzénique sous forme soit de doublets, soit de singuliers ou de triplets selon la substitution au niveau du cycle benzénique.

¹⁷a) Zhu, W.; Ma, D. *Chem. Commun.* **2004**, 888-889; b) Nemati, F.; Elhampour, A. *Journal of Applied Chemistry* **2012**, 7, 29-33.

¹⁸SI de la référence 17 : <http://www.rsc.org/suppdata/cc/b4/b400878b/>

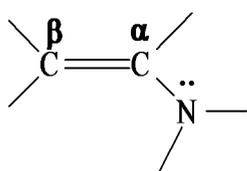
Sur leurs spectres de carbone 13 les carbones quaternaires porteurs de la fonction azide C-N₃ apparaissent dans le domaine allant de 115,3 ppm à 146,8 ppm et celui des substituants de 113,8 ppm à 144, 5ppm.

II.3. PREPARATION DES 1-AMINO-CYCLOHEXENES

Avant d'entamer la préparation des 1-aminocyclohexènes, nous allons rappeler brièvement les voies d'accès aux énamines en général, puis celles à partir de dérivés carbonylés utilisant divers catalyseurs.

II.3.1. Rappel bibliographique sur les modes d'accès aux énamines

Les énamines, amines α,β -insaturées ou vinylamines substituées sont considérées comme des analogues azotés des énols. Elles peuvent être de structure acyclique ou cyclique.



Ce sont des amines primaires, secondaires ou tertiaires selon les groupements greffés au niveau de l'atome d'azote. A noter que les énamines sont des intermédiaires dans le métabolisme des plantes et constituent l'unité de base dans la biosynthèse des alcaloïdes.¹⁹

Aussi, ce sont des intermédiaires réactionnels très utilisés en synthèse organique où elles représentent des synthons de choix pour l'élaboration de diverses classes de molécules de structures plus ou moins complexes dotées de propriétés pharmaceutiques des plus diversifiées : antibiotique, analgésique, anti-cancéreuse,... et anti-malariale.²⁰

Leurs modes d'obtention sont multiples et variés, Ce sont des composés aisément préparés à partir de dérivés insaturés, aminés, halogénés, à méthylène actif, à base de métaux.... et carbonylés par différents types de réactions : addition, substitution, élimination, ... et condensation.

Les différentes voies qui conduisent à la formation de ces amino-oléfines sont regroupées dans la figure II-2 empruntée à Hamadouche et al.²¹

¹⁹Cook, A.G. in "Enamines : Synthesis, Structure and Reactions", Second Edition, Marcel Dekker, New York 1988.

²⁰Hamadouche, M.; Belkheira, M.; El Abed, D. *Phys. Chem. News J.* **2007**, 37, 83-106.

²¹Hamadouche, M.; El Abed, D. *J. Soc. Chim.Tun.* **1999**, 4, 337-370 et références citées.

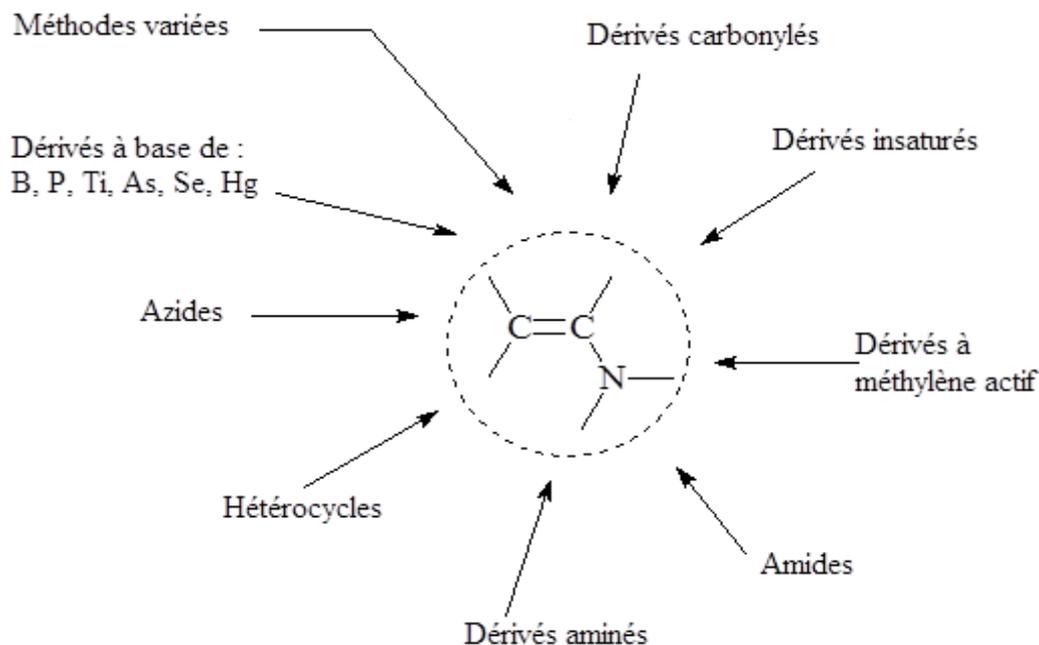


Figure II-2: Différentes voies d'accès aux énamines.

La méthode la plus commune d'obtention des énamines est celle qui utilise les dérivés carbonylés. Quelques exemples de leur synthèse mettant en jeu des dérivés carbonylés en présence de différents catalyseurs sont décrits dans ce qui suit :

La condensation entre une amine secondaire et un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) possédant un hydrogène en α du carbonyle, en présence d'un catalyseur acide, conduit à une α -hydroxylamine qui par élimination d'une molécule d'eau fournit l'énamine correspondante (Schéma II-15).²²

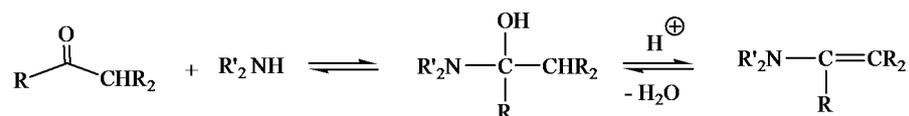


Schéma II-15

Les énamines issues des composés carbonylés sont généralement préparées par distillation azéotropique qui consiste à porter aux reflux le composé carbonylé et l'amine dans un solvant approprié tel que le benzène, le toluène ou le xylène (Schéma II-16).

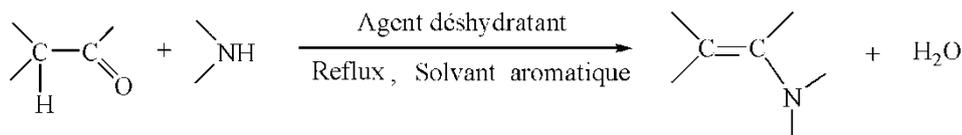
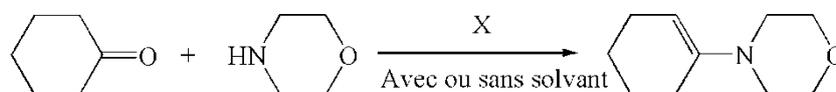


Schéma II-16

²²a) Boger, D. L.; James, S. R.; Paneck, J. S.; Yasuda, M. Y. *J. Org. Chem.* **1985**, 5782-5789; b) Matecka, D.; Costa, B. R. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1531-1540.

L'eau formée est habituellement éliminée à l'aide d'un Dean Stark en employant différents catalyseurs : Acide *para*-toluène sulfonique (A.P.T.S.), Acide sulfurique (H_2SO_4)...et Montmorillonite K-10 (Schéma II-17).²³



X = A.P.T.S., H_2SO_4 , $TiCl_4$, Tamis moléculaire, Maghnite, Zéolithe Oméga, Montmorillonite K-10

Schéma II-17

II.3.1.1. Préparation des énamines en présence d'acide

➤ En présence de l'acide *para*-toluène sulfonique

La 3-pyrroline réagit avec des cétones cycliques, en présence d'acide *para*-toluène sulfonique (A.P.T.S.) au reflux du toluène, pour conduire entre autres produits aux énamines correspondantes avec des rendements modérés (Schéma II-18).²⁴

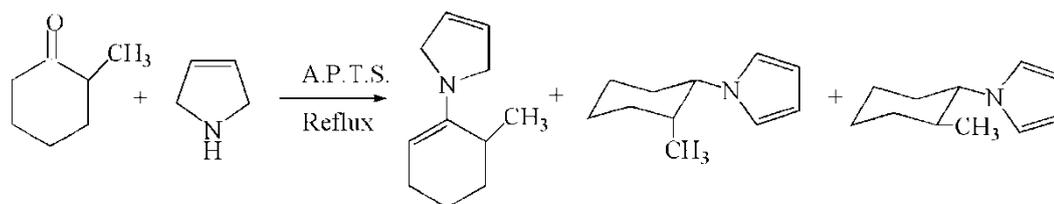


Schéma II-18

➤ En présence d'acide de Lewis

La synthèse d'énamines a été réalisée en présence de tétrachlorure de titane ou de perchlorate de lithium. Ainsi, le mélange de composés carbonylés et d'amines secondaires suivi de l'addition de tétrachlorure de titane, à la température comprise entre 0 et 10°C, conduit directement et rapidement aux énamines correspondantes. Cette méthode s'applique particulièrement aux cétones encombrées (Schéma II-19).²⁵



Solvant : Benzène, n-pentane, éther

Schéma II-19

²³Hamadouche, M. Belkheira, M.; El Abed, D. *Annales de la Faculté des Sciences et Science de l'Ingénieur, Univ. de Ouargla* **2006**, *1*, 20-23.

²⁴Cook, A. G., Switek, k. A.; Cutler, K. A.; Witt, A. M. *Letters in Organic Chemistry* **2004**, *1*, 1-5.

²⁵a) White, W. A. ; Weingarten, H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 213-214; b) Carison, R.; Phan-Tan-Lun, R.; Mathieu, D.; Ahounde, F. S.; Babadjamian, A.; Metzger, J. *Acta Chem. Scand.* **1978**, *B32*, 335-342; c) Carison, R.; Nilson, A.; Stromqvist, M. *Acta Chem. Scand.* **1983**, *B37*, 7-13; d) Carison, R.; Nilsson, A. *Acta Chem. Scand.* **1984**, *B38*, 49-53.

Seyedalikhani a développé une nouvelle méthode de synthèse d'énamines à partir de cétones et d'aldéhydes faisant appel au perchlorate de lithium (LiClO_4) comme catalyseur, sans solvant et sous irradiation micro-ondes (Schéma II-20).²⁶

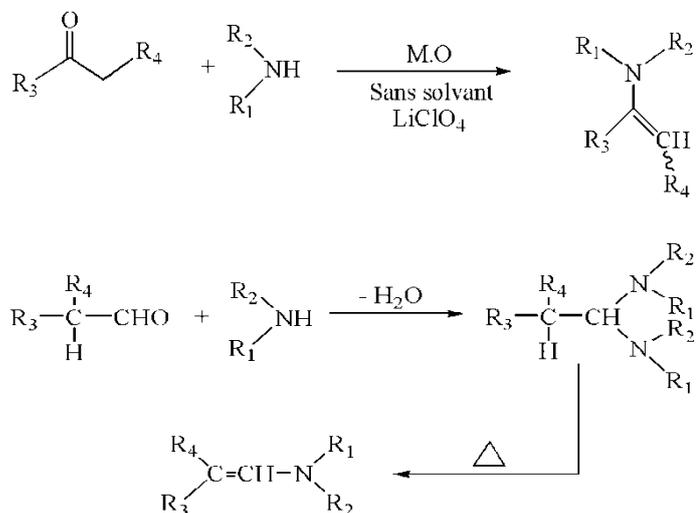


Schéma II-20

Les conditions douces et la simplicité de la procédure font de cette méthode d'une grande utilité pour la synthèse de ces oléfines aminées.

➤ En présence d'acide acétique

La conversion des dérivés de la 2-chloroaniline avec des cétones cycliques en énamines de structure indolique est réalisée en présence d'un catalyseur constitué de Base / Acide acétique / $[\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2]$ (Schéma II-21).²⁷

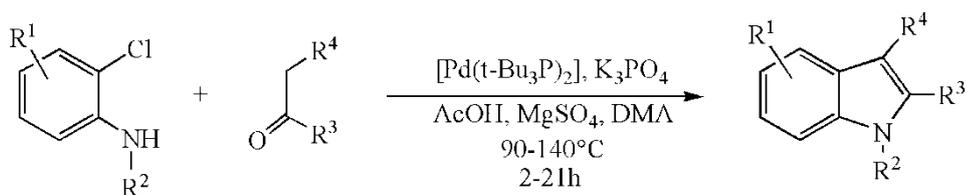


Schéma II-21

II.3.1.2. Préparation des énamines en présence de catalyseur

➤ En présence de tamis moléculaire

²⁶Seyedalikhani, M.; Naimi-Jamal, M.R. *12th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*, ECSOC-12, 1-30 Novembre 2008.

²⁷Nazaré, M.; Schneider, C.; Lindenschmidt, A.; Will, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4526-4528.

La synthèse d'énamines issues de cycloalkanones a été réalisée en présence de tamis moléculaire.²⁸ Le schéma II-22 illustre les énamines obtenues à partir d'aldéhydes :²⁹

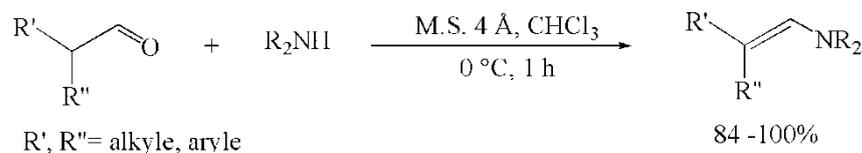


Schéma II-22

Le tamis moléculaire sert en même temps d'agent déshydratant et de catalyseur. Il est éliminé en fin de réaction par simple filtration.

➤ **En présence de Montmorillonite K-10**

L'utilisation d'argile de type Montmorillonite K-10 par rapport à l'acide *para*-toluène sulfonique améliore nettement le rendement de la réaction d'obtention d'énamines (Schéma II-23).³⁰

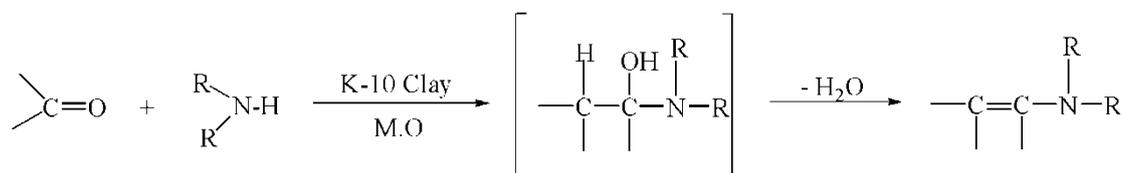


Schéma II-23

L'utilisation de micro-ondes permet d'améliorer les rendements tout en diminuant la durée de la réaction et la température.³¹

➤ **En présence de zéolithe**

Varma et al. ont réalisé la synthèse d'énamines à partir d'une cétone cyclique et d'une amine secondaire sous irradiation micro-onde. Cette réaction, effectuée sans solvant en présence de zéolithe-Envirocat EPZ.G comme catalyseur, fournit les énamines correspondantes avec d'excellents rendements (Schéma II-24).³²

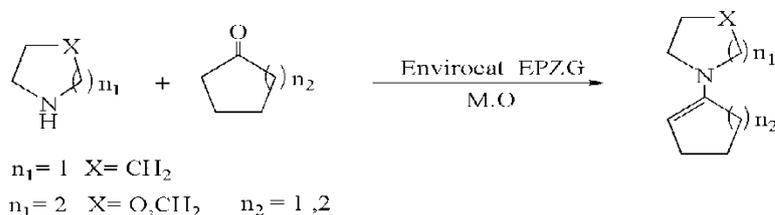


Schéma II-24

²⁸Taguchi, K.; Westheimer, F. H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1570-1572.

²⁹Bélanger, G.; Doré, M.; Ménard, F.; Darsigny, V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7481-7484.

³⁰Dewan, S. K.; Varma, U.; Malik, S. D. *J. Chem. Research (S)* **1995**, 21-25.

³¹Varma, R. S.; Dahiya, R.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2039-2042.

³²Varma, R. S.; Dahiya, R. *Synlett* **1997**, 1245-1246.

II.3.2. Préparation des 1-aminocyclohexènes

La littérature signale de nombreuses méthodes de synthèse d'énamines comme on vient de l'exposer. Pour notre part, nous avons retenu la condensation d'une amine cyclique (pyrrolidine, pipéridine ou morpholine) avec la cyclohexanone en présence de Montmorillonite K-10.

L'addition des amines secondaires cycliques à la cyclohexanone, en présence de la Montmorillonite K-10, conduit aux énaminescyclohexéniques **1** avec de bons rendements (Schéma II-25).

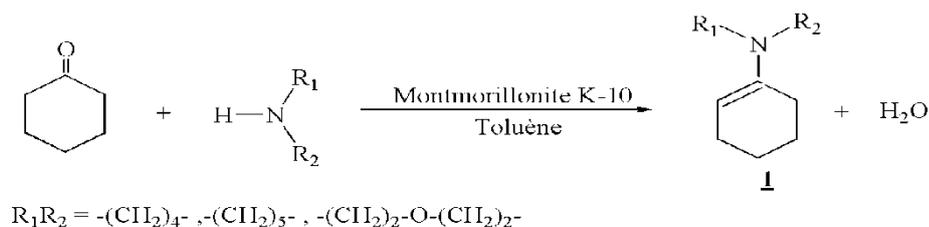


Schéma II-25

Les températures d'ébullition ainsi que les rendements d'obtention des 1-amino-cyclohexènes **1** sont reportées sur le tableau II-2.

Tableau II-2 : Températures d'ébullition et rendements d'obtention des 1-amino-cyclohexènes **1**.

Entrée	Enamine	Rdt (%)	Téb °C/18mmHg
1	 1a	95	112-114
2	 1b	87	92-94
3	 1c	95	118-120

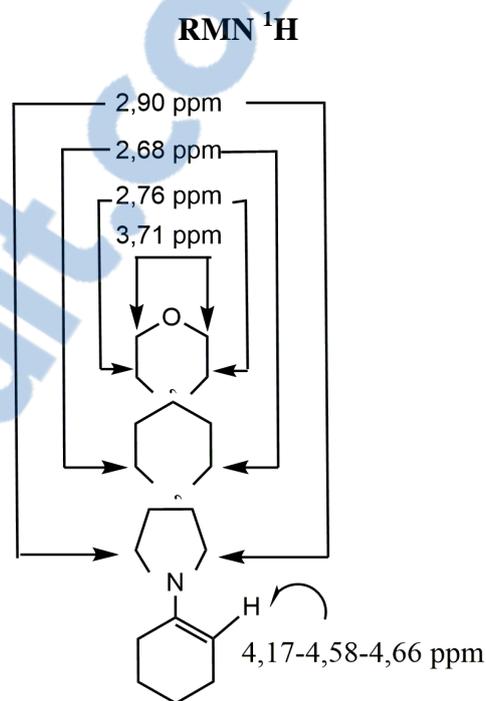
Les rendements obtenus sont du même ordre de grandeur que ceux retrouvés dans la littérature.³⁰

La structure des énamines **1a**, **1b** et **1c** a été déterminée par les méthodes spectroscopiques usuelles : Infra-Rouge, RMN du proton et du carbone 13.

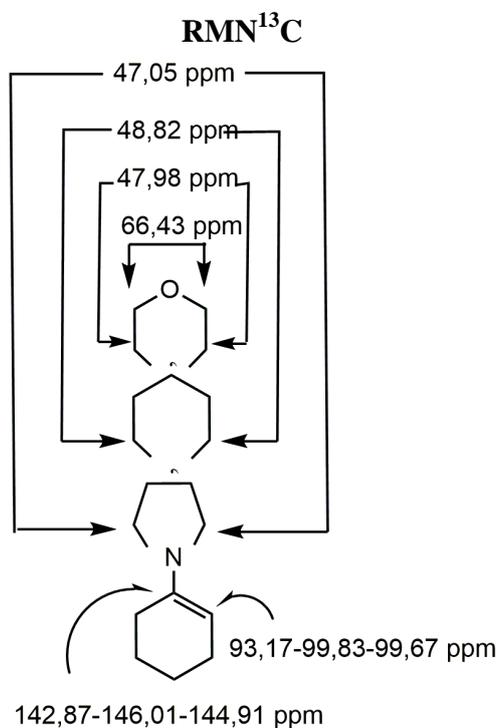
Les spectres IR des énamines enregistrés confirment la présence d'une bande d'absorption de la vibration d'une double liaison (C=C) à 1644, 1643 et 1644 cm^{-1} respectivement pour la pyrrolidine, la pipéridine et la morpholine. On note aussi la bande caractéristique relative à

la liaison (C-N) allant de 1037 à 1120 cm^{-1} , de 1126 à 1203 cm^{-1} et 1069 à 1203 cm^{-1} respectivement pour les trois amines cycliques.

Les spectres de RMN du proton des amino-oléfines de la cyclohexanone mettent en évidence un signal sous forme de triplet à $4,17\text{ ppm}$, $4,58\text{ ppm}$, $4,66\text{ ppm}$ attribuable à l'hydrogène éthylénique du cyclohexène- $\text{CH}=\text{C}$, un autre signal sous forme de triplet à $2,90\text{ ppm}$, $2,68\text{ ppm}$, $2,76\text{ ppm}$ attribuable aux hydrogènes des méthylènes des amines cycliques $-\text{CH}_2\text{-N-CH}_2-$ respectivement pour la pyrrolidine, la pipéridine et la morpholine, et un triplet à $3,71\text{ ppm}$ correspondant aux hydrogènes des méthylènes de la morpholine $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$.



Quant aux spectres de RMN du carbone 13 des 1-aminocyclohexènes, ils sont caractérisés par l'absence du signal correspondant à la fonction carbonyle et ils présentent : Deux signaux attribuables aux deux carbones éthyléniques résonnant à $142,87\text{ ppm}$, $146,01\text{ ppm}$, $144,91\text{ ppm}$ pour l'un et à $93,17\text{ ppm}$, $99,83\text{ ppm}$, $99,67\text{ ppm}$ pour l'autre. Un signal attribuable aux deux atomes de carbone de la morpholine liés à l'atome d'azote situé vers $47,05\text{ ppm}$, $48,82\text{ ppm}$, $47,98\text{ ppm}$. Un signal correspondant aux deux atomes de carbone de la morpholine liés à l'atome d'oxygène résonnant vers $66,43\text{ ppm}$.



II.4. CONCLUSION

Des arylazides et le phénylazide ont été obtenus avec de bons rendements et proches de ceux de la littérature à partir de l'aniline et d'anilines substituées par réaction de diazotation.

La préparation des 1-aminocyclohexènes a été effectuée par condensation d'amines cycliques (pyrrolidine, pipéridine, morpholine) avec la cyclohexanone avec de bons rendements en présence Montmorillonite K-10.

Il est à noter que les énamines constituent des intermédiaires réactionnels fréquemment utilisées en synthèse organique pour la synthèse d'hétérocycles pentagonaux triazotés diversement substitués.

La réactivité des arylazides obtenus vis-à-vis des 1-aminocyclohexènes et de la cyclohexanone fera l'objet du chapitre suivant.

Chapitre III

Synthèse de Δ^2 -1,2,3-triazolines bicycliques

Les travaux relatés dans ce chapitre ont fait l'objet d'une publication nationale :

*Hadj-Mokhtar, H.; Hamadouche, M.; El Abed, D. Phytochem & Biosub
Journal 2011, 5, 2170-1768.*

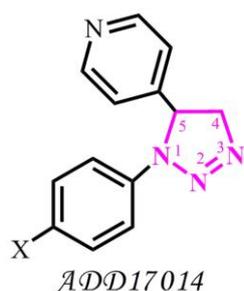
III.1. INTRODUCTION

Les hétérocycles occupent une place importante en chimie organique par leur nombre, leur diversité structurale et leur multiple utilisation. C'est une classe de composés retrouvés dans de nombreux produits naturels (glucides, acides nucléiques, chlorophylle, hémoglobine, hormones,...et vitamines).¹

D'autres sont synthétisés dans l'industrie des colorants, des cosmétiques, des polymères,...et des médicaments (anti-inflammatoires, antibiotiques, antihistaminiques, ... et neuroleptiques). Ils sont connus par leurs remarquables propriétés biologiques et thérapeutiques.²

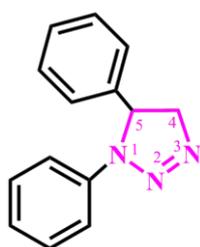
Les motifs triazolines, hétérocycles pentagonaux triazolés, incorporés à d'autres structures forment une classe de composés à propriétés très intéressantes.

Afin d'illustrer l'importance des squelettes hétérocycliques à cinq chaînons à noyau triazoline, dans le domaine de la chimie médicinale, nous avons sélectionné quelques exemples significatifs :



Les 1,5-diaryl Δ^2 -1,2,3-triazolines désignés par ADD 17014 ont été décrits comme étant des agents anticonvulsivants très efficaces.³

Avec X = H, Cl, Br, F, OCH₃, CH₃.



La 1,5-diphényl Δ^2 -1,2,3-triazoline obtenue par addition d'imine sur le diazométhane a des propriétés aphicides.⁴

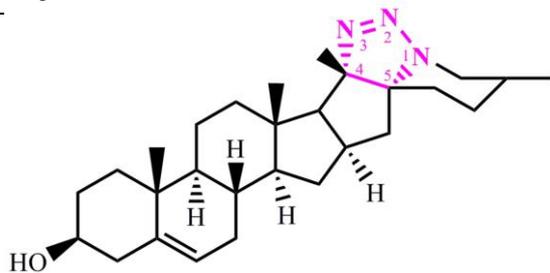
Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

¹a) Genin, M. J.; Allwin, D.A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K.C.; Hester, J.B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 953-970; b) Molteni, G.; Buttero, P.D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4983-4987.

²a) Haider, S.; Alam, M.S.; Hamid, H. *Inflammation & Cell Signaling* **2014**, *1*: e95; b) Guniz Kucukguzel, S.; Çikla-Suzgun, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 830-870; c) Tamura, K.; Inoue, K.; Takahashi, M.; Matsuo, S.; Irie, K.; Kodama, Y.; Gamo, T.; Ozawa S.; Yoshida, M. *Food Chem. Toxicol.* **2015**, *78*, 86-95; d) Flieger, J.; Tatarczak-Michalewska, M.; Wujec, M.; Pitucha M.; Swieboda, R. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2015**, *107*, 501- 51; e) Mahdih Hashemi, S.; Badali, H.; Irannejad, H.; Shokrzadeh, M.; Emami, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1481-1491; f) Zha, X. M.; Zhang, F. R.; Shan, J. Q.; Zhang, Y. H.; Liu, J. O.; Sun, H. B.; *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 1087-1090; g) Kadaba, P. K.; *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 2081-2108.

³Kadaba, P. K. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 2081-2108.

⁴Kadaba, P. K. *Pestic. Sci.* **1994**, *42*, 299-304.



Ce composé polycyclique incluant dans sa structure un noyau triazoline présente une activité anti-cancéreuse.⁵

Dans ce contexte, nous nous sommes par conséquent intéressés à la synthèse de Δ^2 -1,2,3-triazolines bicycliques 1,4,5-trisubstituées de structure diversifiée, lesquelles sont susceptibles de présenter des propriétés biologiques et pharmacologiques, par deux méthodologies qui se différencient entre elles par leur mise en œuvre. Les deux réactions sont menées à température ambiante et sans solvant :

- Par cycloaddition 1,3-dipolaire entre des 1-amino-cyclohexènes et des arylazides;
- Par réaction multicomposés impliquant trois (03) partenaires : la cyclohexanone, une amine secondaire cyclique et un arylazide.

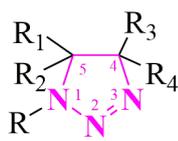
Avant d'aborder nos résultats expérimentaux, il nous a semblé judicieux de donner un bref aperçu sur les voies d'obtention des triazolines ainsi que sur leurs transformations.

III.2. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES Δ^2 -1, 2,3-TRIAZOLINES

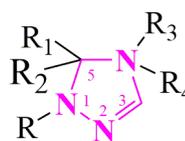
III.2.1. Modes d'obtention des Δ^2 -1,2,3-triazolines

Les triazolines sont des composés hétérocycliques à cinq chaînons, contenant deux (02) atomes de carbone et trois (03) atomes d'azote avec une double liaison. Selon la position des atomes d'azote, on distingue deux types de triazolines :

Les 1,2,3triazolines



Les 1,2,4triazolines



La chimie des Δ^2 -1,2,3triazolines a fait l'objet de peu de travaux par rapport à celle des 1,2,3-triazoles. A notre connaissance, la préparation et la transformation des Δ^2 -1,2,3 triazolines ont fait l'objet d'une seule revue qui date de 1978.⁶ Néanmoins, un grand nombre

⁵Zha, X. M.; Zhang, F. R.; Shan, J. Q.; Zhang, Y.H.; Liu, J. O.; Sun, H. B. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 1087-1090.

⁶Bourgois, J.; Bourgois, M., Texier, F. *Bull. Soc. Chim. France*, **1978**, N°9-10, II-485-527.

d'entre-elles ont été synthétisées par cycloaddition 1,3-dipolaire entre une oléfine et un azide organique selon la réaction de *Huisgen*.⁷

La synthèse des Δ^2 -1,2,3-triazolines peut être réalisée par trois principales voies :

La première implique l'isomérisation des arylazoaziridines par la formation de la liaison 1-5 (Schéma **III-1**, Voie a).⁸

La deuxième voie de synthèse est une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de diazoalcènes aux bases de Schiff (imines) par la formation des liaisons 1-2 et 4-5 (Schéma **III-1**, Voie b).⁹

Une troisième voie est celle qui fait intervenir la cycloaddition 1,3-dipolaire des azides aux composés éthyléniques par la formation des liaisons 1-5 et 3-4 (Schéma **III-1**, Voie c).¹⁰

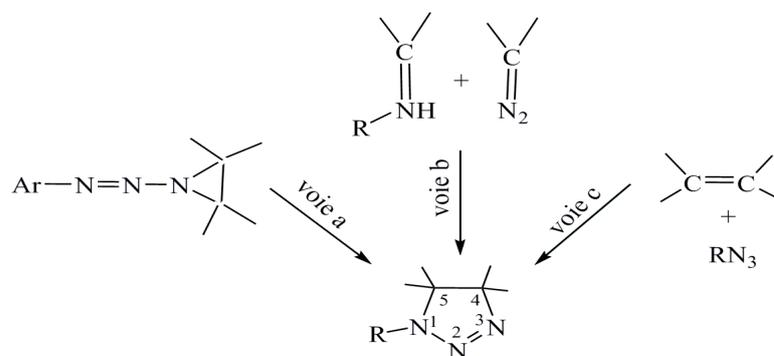


Schéma III-1 : Principales voies d'obtention des Δ^2 -1,2,3-triazolines.

La formation des Δ^2 -1,2,3-triazolines par addition d'azides organiques sur une double liaison oléfinique a été décrite pour la première fois par *Wolff* en 1912 (Schéma **III-2**).¹¹

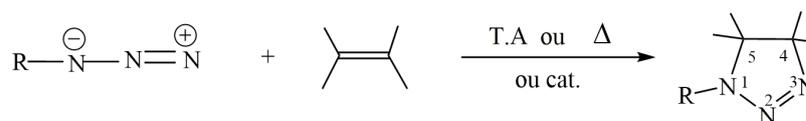


Schéma III.2

L'addition d'un azide à un alcène constitue une méthode de choix pour la synthèse de triazolines hautement fonctionnalisées et diversement substituées. C'est la méthode la plus utilisée qui donne accès aux Δ^2 -1,2,3-triazolines.

⁷Huisgen, R. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2291-2297.

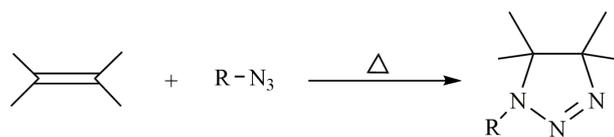
⁸Heine, H. W.; Tomalia, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 993-995.

⁹ a) Buckley G. D. *J. Chem. Soc.* **1954**, 1850-1851; b) Kadaba, P. K. et Edwards J. O. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2331-2335; c) Kadaba, P. K. *Tetrahedron* **1966**, 22, 2453-2460.

¹⁰L'Abbé, G. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 345-363 et références citées.

¹¹ Wolff, L. *Ann. Chem.* **1912**, 394, 68.

Les oléfines utilisées sont de structures variées : alcènes non fonctionnalisés, oléfines substituées par un ou plusieurs groupements attracteurs, diènes, énamines, éthers vinyliques, énaminoesters, cétones, ... et nitriles (Schéma III-3).¹²



R = Alkyle, aryle, benzyle,...

Schéma III.3

Par ailleurs, une méthodologie récente de synthèse des Δ^2 -1,2,3-triazolines a été développée par *Slagbrand et al.* par transformation douce et efficace de carboxamides (Schéma III-4).¹³

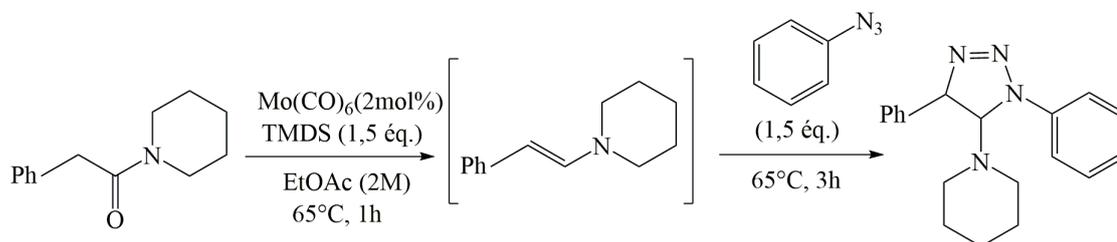


Schéma III.4

III.2.2. Transformations des Δ^2 -1,2,3-triazolines

Les triazolines jouent un rôle important en synthèse organique dans l'élaboration de composés azotés de structure très diversifiée : amidines, énamine, dérivés diazoïques, triazènes imines... et des hétérocycles variés comme les triazoles, les aziridines, les oxazolines, les pyrrolidines, les oxazolidines, ... et les imidazolidines.

Ces intermédiaires se transforment par réaction d'élimination, de thermolyse ou de photolyse conduisant ainsi selon la nature des produits de départ et de leur mode de dégradation à divers composés mono, di- ou triazotés. Le schéma III-5 illustre les différentes possibilités synthétiques offertes par les Δ^2 -1,2,3-triazolines.

¹²a) Grassivaro, N.; Rossi, E.; Stadir, R. *Synthesis* **1986**, 12, 1010-1012; b) Derdour, A.; Benabdellah, T.; Merah, B.; Texier, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, 127, 69-79; c) Anderson, G.T.; Henry, J.R.; Weinreb, S.M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6946-6948; d) Stephan, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, 7-8, II 365-368.

¹³a) Grassivaro, N.; Rossi, E.; Stadir, R. *Synthesis* **1986**, 12, 1010-1012; b) Derdour, A.; Benabdellah, T.; Merah, B.; Texier, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, 127, 69-79; c) Anderson, G.T.; Henry, J.R.; Weinreb, S.M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6946-6948; d) Stephan, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, 7-8, II 365-368.

de la réaction. Pour cela, la réaction du 1-morpholino-cyclohexène avec le *para*-nitrophénylazide en présence de différents solvants a été effectuée (Schéma III-6).

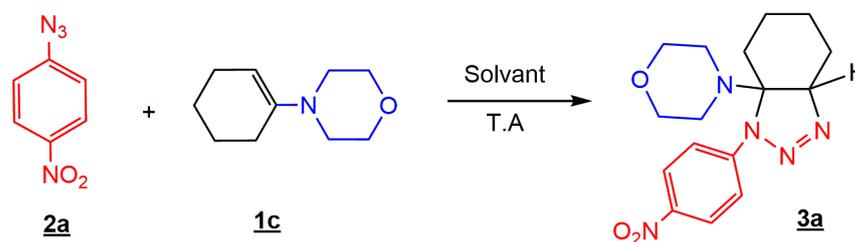


Schéma III-6

Les résultats correspondants à cette optimisation sont regroupés dans le tableau III-1.

Tableau III-1 : Effet de solvant sur la réaction du 1-morpholino-cyclohexène avec le *para*-nitrophénylazide.^a

Entrée	Solvant	Temps	Rdt (%) ^b
1	Et ₂ O	24h	95
2	DMF	24h	50
3	THF	24h	95
4	Toluène	24h	70
5	DMSO	24h	30
6	H ₂ O	24h	42
7	CH ₂ Cl ₂	24h	42
8	sans solvant	10min	98

^aConditions: *para*-nitro-phénylazide **2a** (0,6mmol), 1-morpholino-cyclohexène **1c** (0,6mmol) et le solvant (5mL), température ambiante.

^bRendements isolés par recristallisation dans EtOH.

L'utilisation du DMF, du DMSO, de H₂O et du CH₂Cl₂ comme solvants dans la réaction du 1-morpholino-cyclohexène avec le *p*-nitrophénylazide a permis de fournir la triazoline **3a** avec des rendements de 50%, 30% et de 42% respectivement (Tableau III-1, entrées 2, 5, 6 et 7). L'hétérocycle triazoté a été obtenu avec un rendement de 70% lorsque le toluène est utilisé comme solvant (Tableau III-1, Entrée 4). L'emploi d'autres solvants comme l'éther ou le tétrahydrofurane ont conduit à la triazoline **3a** avec un excellent rendement (95%)(Tableau III-1, Entrée 1,3).

La cycloaddition du *para*-nitrophénylazide et le 1-morpholinocyclohexène en absence de solvant a fourni la triazoline **3a** avec un meilleur rendement (98%) en 10minutes seulement (Tableau III-1, Entrée 8).

Sous les conditions réactionnelles optimisées (sans solvant et à température ambiante) la réaction des arylazides **2** avec les 1-aminocyclohexènes **1** a été examinée (Schéma III-7, Tableau III-2).

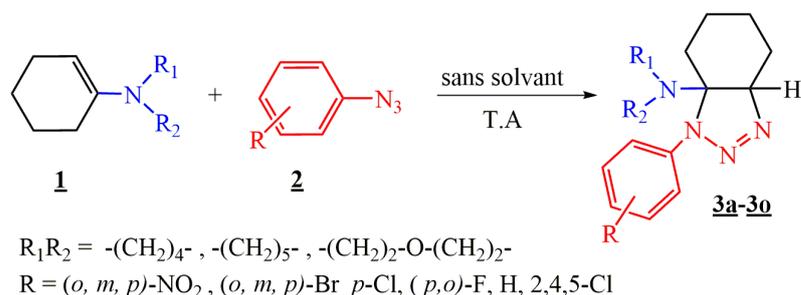
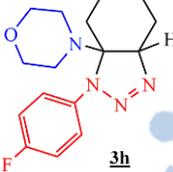
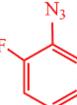
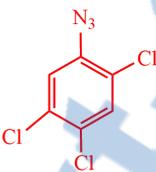
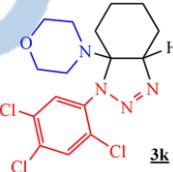
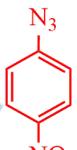
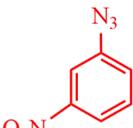
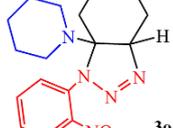


Schéma III-7

Tableau III-2 : Temps de réaction et rendements de triazolines bicycliques **3** obtenues par addition des arylazides **2** sur les amino-cyclohexènes **1**.^a

Entrée	Azide	Triazoline	Temps(min)	Rdt(%) ^b
1			10	98
2			20	81
3			20	71
4			30	96
5			45	69
6			45	72

Tableau III-2 : (suite)

Entrée	Azide	Triazoline	Temps(min)	Rdt(%) ^b
7		 3g	60	62
8		 3h	60	79
9		 3i	60	72
10		 3j	120	50
11		 3k	120	40
12		 3l	10	66
13		 3m	10	98
14		 3n	240	63
15		 3o	10	71

^aConditions: un arylazide **2** (0,6mmol), 1-amino-cyclohexène **1** (0,6mmol), sans solvant à température ambiante.

^bRendements isolés par simple recristallisation avec EtOH.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les 1-aminocyclohexènes **1** et les arylazides **2** à température ambiante et sans solvant a permis d'accéder aux Δ^2 -1,2,3-triazolines bicycliques 1,4,5-trisubstituées **3a-3o** avec des rendements variant de 40 à 98% en des temps allant de 10-240min.

Les meilleurs rendements ont été obtenus avec le *para*-nitrophénylazide (98%) et le *para*-bromophénylazide (96%) (Tableau **III-2**, entrées 1, 4, 13).

Il convient de noter que les arylazides substitués par des groupements électro-attracteurs comme le *fluoro*, le *bromo* ou le *chloro* ont une bonne réactivité et ont conduit aux triazolines correspondantes avec des rendements allant de 62 à 79% (Tableau **III-2**, entrées 5-9 et 12-15).

D'autre part le phénylazide et l'arylazide substitué par trois groupements *chloro* ont donné les triazolines **3j** et **3k** avec des rendements qui ne dépassent pas les 50%. (Tableau **III-2**, entrées 10,11).

III.3.2. Obtention de Δ^2 -1,2,3-triazolines par réaction multicomposés¹⁵

L'addition « one-pot » de la cyclohexanone, l'amine cyclique (la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine) et les arylazides **2** sans solvant à température ambiante conduit en une seule étape aux triazolines **3** avec de bons rendements (Schéma **III-8**, Tableau **III-3**).

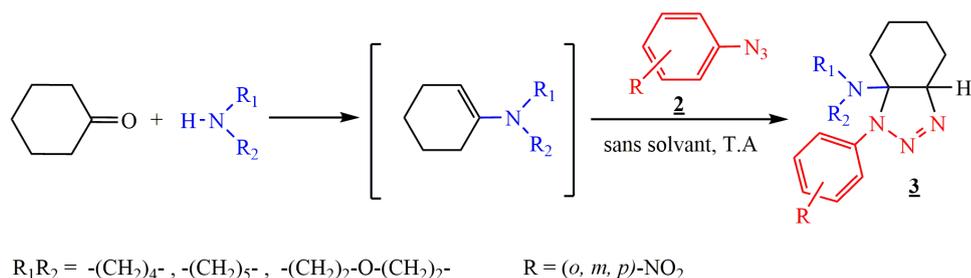
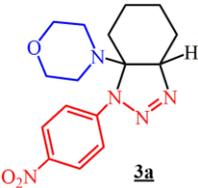
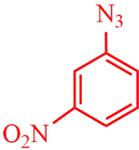
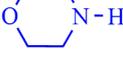
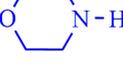
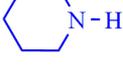
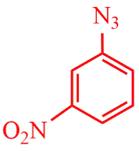
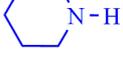
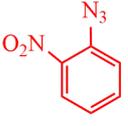
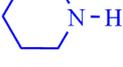


Schéma III-8

¹⁵Hadj-Mokhtar, H.; Hamadouche, M.; El Abed, D. *Phytochem & Biosub Journal* **2011**, 5, 10-17.

Tableau III-3 : Temps de réaction et rendements des triazolines bicycliques **3** obtenues par réaction multicomposés.^a

Entrée	Azide	Amine	Triazoline	Temps(h)	Rdt(%) ^b
1				1	98
2				3	97
3				7	83
4				24	92
5				1	78
6				24	35
7				24	52

^aConditions: arylazide **2**(0,164g, 1mmol), amine cyclique (1,3 mmol), cyclohexanone(0,124 mL, 1,2 mmol), sans solvant à température ambiante.

^bRendements isolés par recristallisation dans EtOH.

La réaction « one-pot » réalisée à partir de la cyclohexanone, d'amines cycliques (la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine) et les nitrophénylazides sans solvant à température ambiante a conduit en une seule étape aux mêmes triazolines bicycliques **3** que celles obtenues par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec des rendements variant de 35 à 98%.

L'examen des données du tableau montre que le meilleur rendement (98%) est obtenu avec le *para*-nitrophénylazide et la morpholine (Tableau **III-3**, entrée 1). Dans tous les cas les rendements les plus élevés sont obtenus avec la morpholine (Tableau **III-3**, entrées 1-3).

Il est à noter que la réaction entre le *mé*ta-nitrophénylazide et la pipéridine conduit à latriazoline **3n** avec un rendement de 35% seulement (Tableau **III-3**, entrée 6).

III.3.3. Etude comparative entre les deux voies de synthèse

Les Δ^2 -1,2,3-triazolines bicycliques 1,4,5-trisubstituées **3** ont été obtenues par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les 1-aminocyclohexènes **1** et les arylazides **2** et par réaction multicomposés mettant en jeu: la cyclohexanone, une amine secondaire cyclique et un arylazide à température ambiante et sans solvant.

A titre indicatif et afin d'illustrer l'avantage de la réaction multicomposés par rapport à la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, il nous a paru judicieux de regrouper l'ensemble de nos résultats dans un tableau récapitulatif.

Les temps de réaction et les rendements des triazolines obtenues par les deux méthodes sont regroupés dans le tableau **III. 4**.

Tableau III-4 : Temps de réaction et rendements des triazolines bicycliques **3** obtenues par cycloaddition 1,3-dipolaire et par réaction « one-pot » et sans solvant.

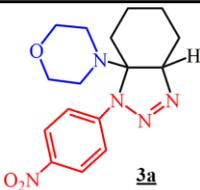
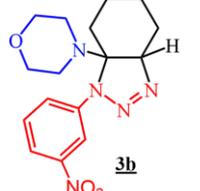
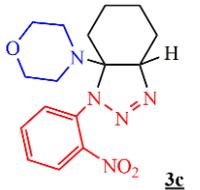
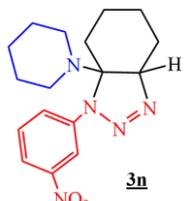
Entrée	Triazoline	Cycloaddition[3+2]		Réaction « one-pot »	
		Durée (min)	Rdt (%)	Durée (h)	Rdt (%)
1		10	98	1	98
2		20	81	3	97
3		20	71	7	83

Tableau III-4 (suite)

Entrée	Triazoline	Cycloaddition[3+2]		Réaction « one-pot »	
		Durée (min)	Rdt (%)	Durée (h)	Rdt (%)
4	 3l	10	66	24	92
5	 3m	10	98	1	78
6	 3n	240	63	24	35
7	 3o	10	71	24	52

Quel que soit la méthode utilisée, comme nous venons de le voir (paragraphe **III.3.1** et **III.3.2**), les mêmes structures hétérocycliques triazoliques sont obtenues.

On remarque d'après les résultats obtenus que les rendements des triazolines **3** sont en général, du même ordre de grandeur pour les deux voies. Par exemple dans le cas de la morpholine et du *para*-nitrophénylazide le rendement est de 98% pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, et la réaction « one pot ». Toutefois la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire se traduit par de meilleurs rendements en des temps de réaction beaucoup plus courts. D'autre part la réaction multicatégorisée a permis de réduire les étapes de la réaction par la formation de l'énamine *in situ*

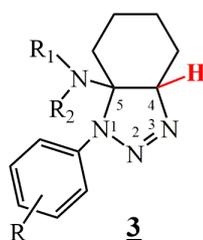
III.4. IDENTIFICATION STRUCTURALE DES Δ^2 -1,2,3-TRIAZOLINES

La structure des Δ^2 -1,2,3-triazolines bicycliques 1,4,5-trisubstituées **3** obtenues a été déterminée à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN du ^1H et du ^{13}C , masse et analyse centésimale).

Leurs spectres de RMN du proton se traduisent par des signaux sous forme de triplet ou de multiplet attribuables aux protons de la morpholine, de la pipéridine et de la pyrrolidine. Les signaux des protons du cycle benzénique apparaissent sous forme soit de doublet ou de

triplet selon la substitution au niveau du cycle phénylique et par un signal sous forme de doublet dédoublé ou de triplet résonnant entre 4,39 à 4,78 ppm correspondant au proton lié au carbone 4 du noyau de la triazoline. Ces données sont en accord avec celles décrites dans la littérature (Tableau III-5).¹⁶

Tableau III-5 : Déplacements chimiques et constantes de couplage des protons en position 4 des triazolines **3**

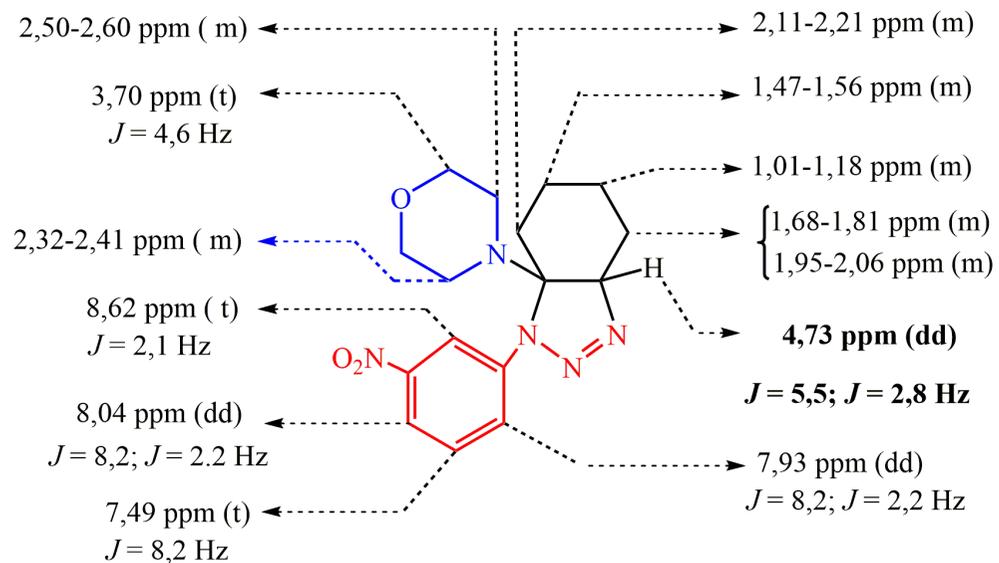


Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Entrée	R	Triazoline	δ - H4 (ppm)	J (Hz)
1	4-NO ₂	3a	4,78 dd	5,5 ; 2,7
2	3-NO ₂	3b	4,73 dd	5,5 ; 2,8
3	2-NO ₂	3c	4,68 t	4,8
4	4-Br	3d	4,60 dd	5,4 ; 2,9
5	3-Br	3e	4,66 dd	5,5 ; 3,0
6	2-Br	3f	4,48 t	5,6
7	4-Cl	3g	4,39 dd	5,5 ; 3,0
8	4-F	3h	4,62 dd	5,5 ; 3,1
9	2-F	3i	4,53dd	5,6 ; 3,2
10	H	3j	4,63dd	5,6 ; 3,2
11	2.4.5-Cl	3k	4,58dd	6,0 ; 4,7
12	4-NO ₂	3l	4,59dd	5,8 ; 3,6
13	4-NO ₂	3m	4,70dd	5,5 ; 2,7
14	3-NO ₂	3n	4,67dd	5,8 ; 2,7
15	2-NO ₂	3o	4,62 t	5,2

A titre indicatif la formule de la triazoline **3b** accompagnée des valeurs des différentes attributions des déplacements chimiques en RMN du ¹H et du ¹³C est représentée sur les Schémas III-9 et III-10.

¹⁶Ahamad, S.; Ruchir, K.; Mohanan, K. *Org. Lett.* **2016**, 18, 280-283.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)Schéma III-9 : Caractéristiques de RMN ^1H de la triazoline **3b**.

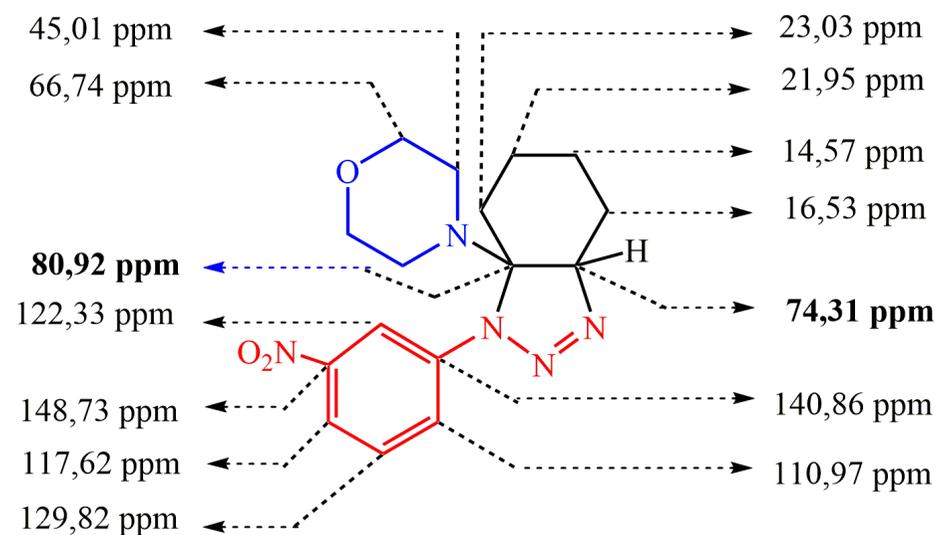
RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3)

Schéma III-10 : Caractéristiques de RMN ^{13}C de la triazoline **3b**.

III.5. CONCLUSION

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire mettant en jeu des énamines cycliques à six (06) chaînons vis-à-vis de différents arylazides, réalisée à température ambiante sans solvant, a conduit aux Δ^2 -1,2,3-triazolines bicycliques 1,4,5-trisubstituées avec de bons rendements qui dépendent de la structure des arylazides et de l'amine utilisée.

La réaction « one-pot » ou réaction multicomposés associant la cyclohexanone, une amine secondaire cyclique et un arylazide, effectuée à température ambiante sans solvant, a fourni en une seule étape les mêmes triazolines bicycliques avec des rendements du même ordre de grandeur avec des temps plus courts que celles obtenues par cycloaddition.

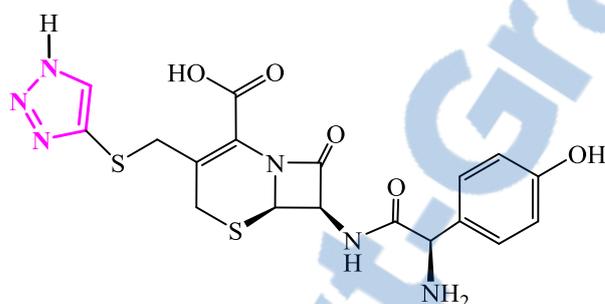
Chapitre IV

*Synthèse de 1,2,3-triazoles à partir
de composés à méthylène actif*

IV.1. INTRODUCTION

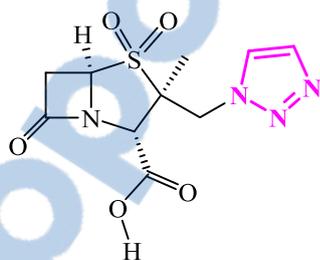
Les 1,2,3-triazoles, hétérocycles pentagonaux triazolés, occupent une place importante parmi les composés hétérocycliques grâce à leurs multiples et diverses propriétés thérapeutiques et biologiques (antibactérienne, fongicide, antivirale, anti-inflammatoire, antiallergique, insecticide, inhibiteur de VIH,... et régulateur de la croissance des végétaux).¹

Ce sont des éléments structuraux très recherchés en chimie médicinale comme isostère potentiel de la fonction amide.² Parmi de nombreux exemples de triazoles biologiquement actifs rapportés dans la littérature, nous citerons la *Céfatrizine* et la *Tazocilline*³ comme antibiotiques, la *Ribavirine*⁴ médicament contre l'hépatite chronique C et le *Rufinamide*, comme un antiépileptique.⁵



Céfatrizine

La *Céfatrizine*, antibiotique de la famille des céphalosporines, commercialisée sous le nom de **CEFAPEROS**, est utilisée dans le traitement des infections bactériennes spécifiques.



Tazobactam

Le *Tazobactam* associé à la pépiracilline constitue l'antibiotique **TAZOCILLINE**. C'est un antibiotique appartenant à la classe des β -lactamines, dérivé de l'acide pénicillanique dont l'un des cycles est un triazole. Il inhibe les β -lactamases

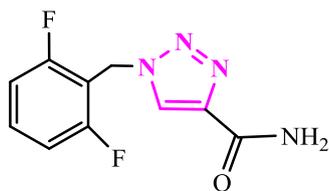
¹Siddiqui, N.; Ahsan, W.; Alam, M. S.; Ali, R. Jain, S.; Azad, B.; Akhtar, J. *I. J. P. S. R. R.* **2011**, 8, 161-169.

²a) Kumar, D.; Reddy, V. B.; Kumar, A.; Mandal, D.; Tiwari, R.; Parang, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 449-452; b) Silva, Jr, E. N.; Cavalcanti, B. C.; Guimaraes, T. T.; Pinto, M. C. F. R.; Cabral, I. O.; Pessoa, C.; Costa-Lotuf, L. V.; de Moraes, M. O.; de Andrade, C. K. Z.; dos Santos, M. R.; de Simone, C. A.; Goulart M. O. F.; Pinto, A. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 399-410; c) Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1325-1337.

³Jehl, F. *Antibiotiques* **2000**, 2, 229.

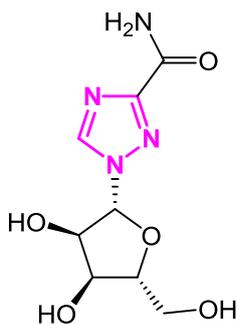
⁴a) Witkowski, J. T. *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 1150-1154; b) Sanghvi, Y. S. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 336.

⁵Pore, V. S.; Aher, N. G.; Kumar, M.; Shukla, P. K. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11178-11186.



Rufinamide

Le *Rufinamide* appartient à la classe des médicaments appelés anticonvulsivants (médicament contre les convulsions). Il s'utilise en même temps que d'autres anticonvulsivants pour aider à réprimer les convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut dans le cas des adultes et des enfants âgés de quatre ans et plus.



Ribavirine

La *ribavirine* (ATC code J05AB05) est un médicament utilisé comme remède de l'hépatite chronique C et de l'insuffisance respiratoire causé par le virus syncytial (VRS), responsable d'une forme de bronchiolite, maladie rencontrée le plus souvent chez les enfants en bas âge.

Dans cette optique, nous nous sommes intéressés à la synthèse de quelques 1,2,3-triazoles, molécules à propriétés biologiques et pharmacologiques potentielles, par réaction multicomposés associant trois partenaires : un composé à méthylène actif, la morpholine et un arylazide dans des conditions de « Chimie Verte ».

Avant d'entamer la présentation de nos résultats expérimentaux, il nous a semblé plus commode de donner un bref rappel sur la préparation des 1,2,3-triazoles à partir de composés à méthylène actif.

VI.2. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

La synthèse des 1,2,3-triazoles est connu depuis plus d'un siècle. Une des premières réactions d'obtention des triazoles à partir des composés à méthylène actif a été celle de *Dimroth*⁶ en 1902, qui a fait réagir le phénylazide avec l'acétoacétate d'éthyle dans l'éthanol en présence d'éthylate de sodium. (Schéma IV-1).

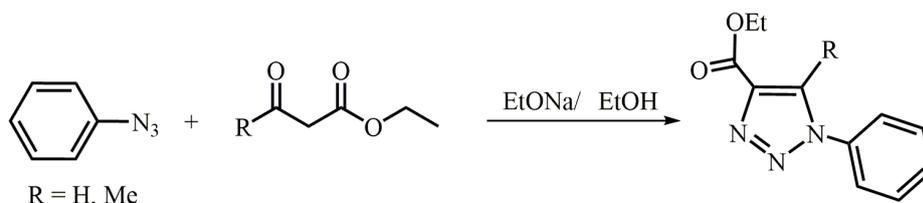


Schéma IV-1

⁶Dimroth, O. *Ber.Dtsh.Chem.Ges.* **1902**,35, 1029-1038.

L'addition d'un azide à un composé à méthylène actif comme les β -céto-esters, les β -dicétones, ou le malononitrile en milieu basique est une méthode générale de synthèse des 1,2,3-triazoles. En effet, cette stratégie permet d'accéder en une seule étape à des triazoles avec une liaison C-hétéroatome, généralement en position 5, et / ou un groupe électro-attracteur (CO_2R , CO , CN) en position 4 (Schéma IV-2).⁷

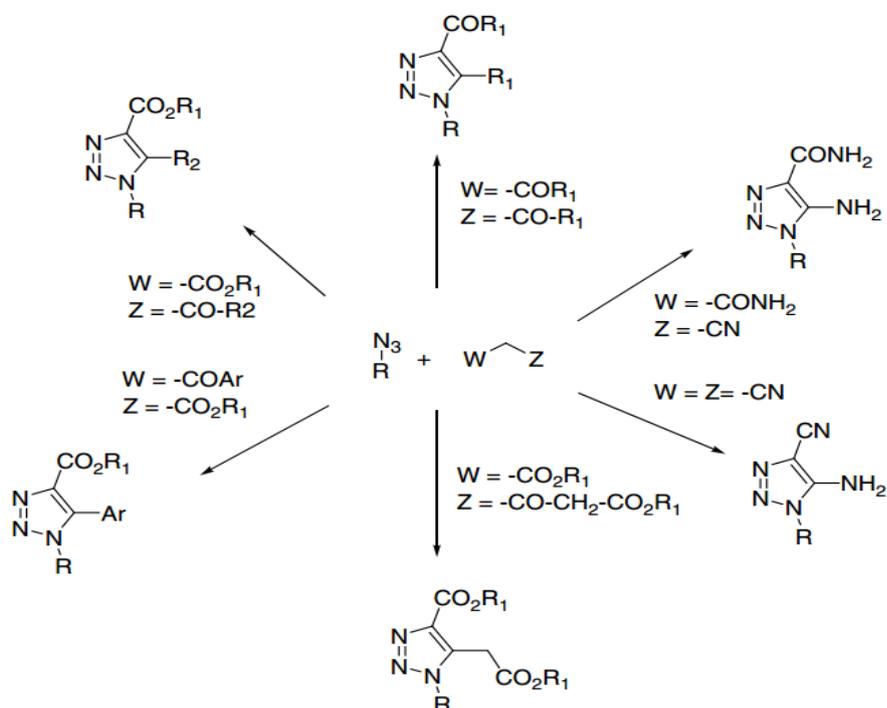


Schéma IV-2 : Principaux triazoles 1,4,5-trisubstitués préparés à partir de composés à méthylène actif correspondants et azides.

Obushak et al. ont décrit la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'un arylazide et l'acétoacétate d'éthyle en présence du méthylate de sodium pour conduire à des triazoles porteurs d'une fonction acide avec des rendements qui varie entre 54%-88% (Schéma IV-3).⁸

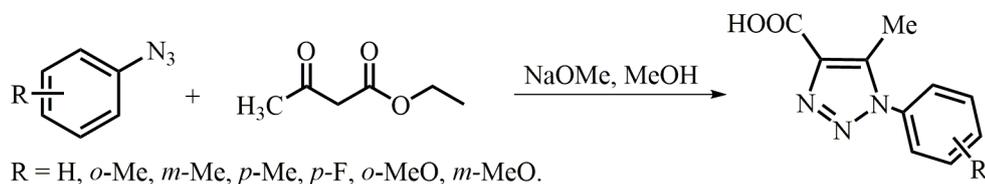


Schéma IV-3

⁷Mignani, S.; Zhou, Y.; Lecourt, T.; Micouin, L. *Top Heterocycl Chem* 2012, 28, 185-232.

⁸Obushak, N.D.; Pokhodylo, N.T.; Pidlypnyi, N. I.; Matiichuk, V.S. *Russian Journal of Organic Chemistry* 2008, 44, 1522-1527.

Aussi, la réaction de la 6-azido-1,3-diméthylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione avec l'acétoacétate d'éthyle fournit le triazole correspondant avec un rendement de 88% (Schéma IV-4).⁹

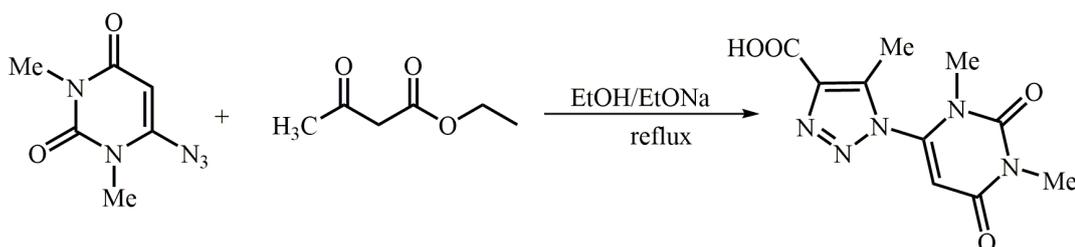


Schéma IV-4

Zeghada et al. ont développé une voie de synthèse efficace par addition d'un composé β -dicarboxylé sur un arylazide par deux méthodes: à température ambiante ou sous irradiation micro-ondes en présence de triéthylamine, pour fournir des 1,2,3-triazoles avec des rendements qui varient entre 16% à 90% (Schéma IV-5).¹⁰

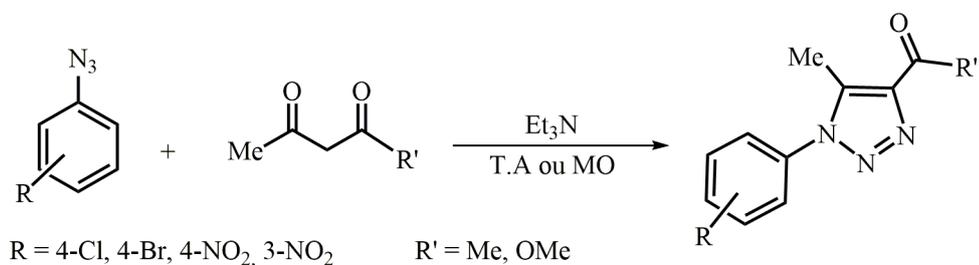


Schéma IV-5

Aussi, Ng et al. ont rapporté la synthèse des 1-vinyl-1,2,3-triazoles par addition de vinylazides aux composés 1,3-dicarboxylés. La réaction réalisée à 40°C dans le DMF en présence de K₂CO₃ comme base a permis d'obtenir les triazoles correspondants après un temps de réaction de 3 à 5 heures seulement. (Schéma IV-6).¹¹

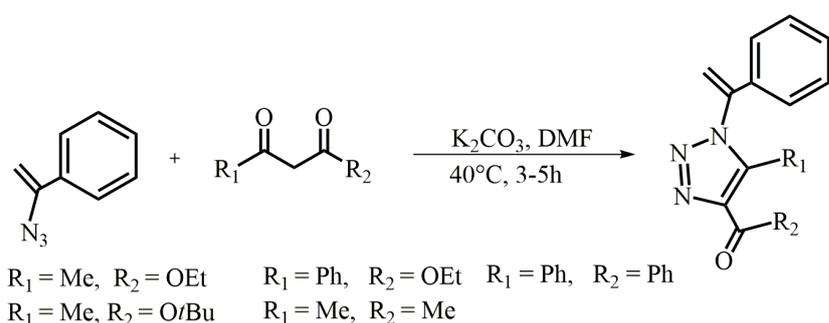


Schéma IV-6

⁹El-Etrawyl, A.S.; Abdel-Rahman, A.A-H. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2010**, 46, 1105-1108.

¹⁰Zeghada, S.; Bentabed-Ababsa, G.; Derdour, A.; Abdelmounim, S.; Domingo, L. R.; Saez, J.A.; Roisnel, T.; Nassar, E.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4295-4305.

¹¹Ng, E.P.J.; Wang, Y-F.; Hui, B. W-Q.; Lapointe, G.; Chiba, S. *Tetrahedron* **2011**, 67, 7728-7737.

La réaction d'azides de structure variée avec le 1-trifluoro-méthyl-1,3-dicarbonylé a été réalisée à 70-80°C en présence de triéthylamine comme base et a conduit aux triazoles correspondants avec des rendements qui varient avec la nature des substituants R¹ et R² (Schéma IV-7).¹²

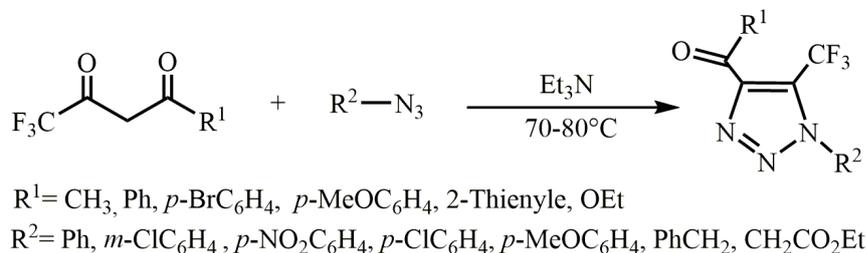


Schéma IV-7

Dimitrieva et al. ont rapporté la préparation du (pyrazolo [3,4-b] pyridin-3-yl) -1,2,3-triazole par condensation d'un azide hétérocyclique avec le malononitrile. La réaction a été réalisée en présence de triéthylamine avec un rendement de 66% (Schéma IV-8)¹³

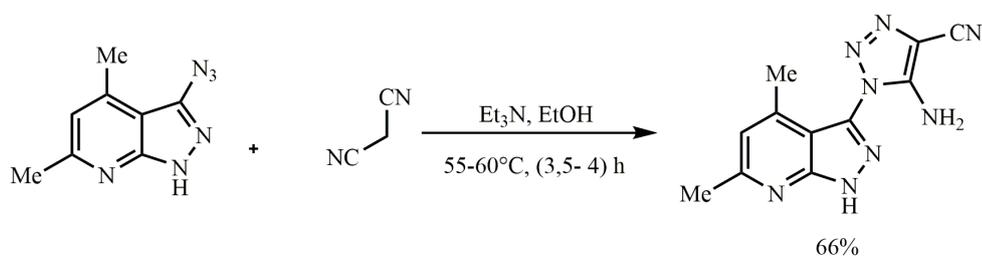


Schéma IV-8

L'utilisation d'organocatalyseurs avec des quantités très faibles dans la réaction de cycloaddition permet d'accéder à une grande variété de triazoles dans des conditions douces et respectueuses de l'environnement. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'arylséléride phénylazide et des β-céto-esters a été effectuée en présence d'une petite quantité catalytique de diéthylamine (1% en moles) comme organocatalyseur. Les triazoles ont été obtenus avec d'excellents rendements (Schéma IV-9).¹⁴

¹²Rozin, Y.A.; Leban, J.; Dehaen, W.; Nenajdenko, V.G.; Muzalevskiy, V.M.; Eltsov, O.S.; Bakulev, V.A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 614-618.

¹³Dimitrieva, I. G.; Dyadyuchenko, L. V.; Strelkov, V. D.; Kaigorodova, E. A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2008**, *44*, 1267-1274.

¹⁴Seus, N.; Gonçalves, L. C.; Deabald, A.M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paxao, M.W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10456-10463.

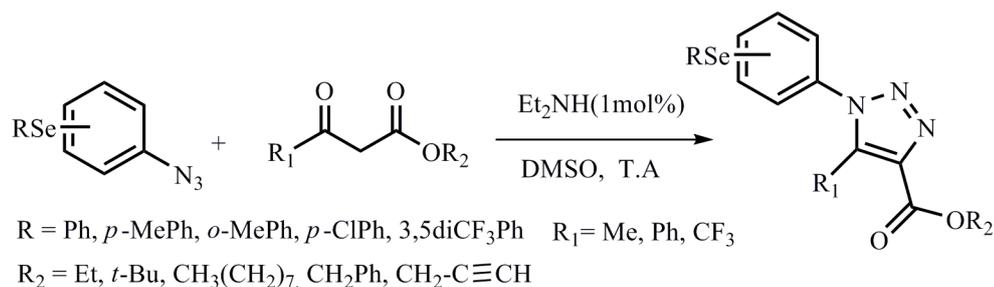


Schéma IV-9

Ahmadi et al. ont synthétisé une série de triazoles 1,4,5-trisubstitués à partir d'arylazides et de composés β-dicarbonylés en présence de 15mol% de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (TMG) comme organocatalyseur. Cette réaction a été effectuée à 30°C dans l'éthanol comme solvant et a fourni des triazoles trisubstitués avec de très bons rendements (Schéma IV-10).¹⁵

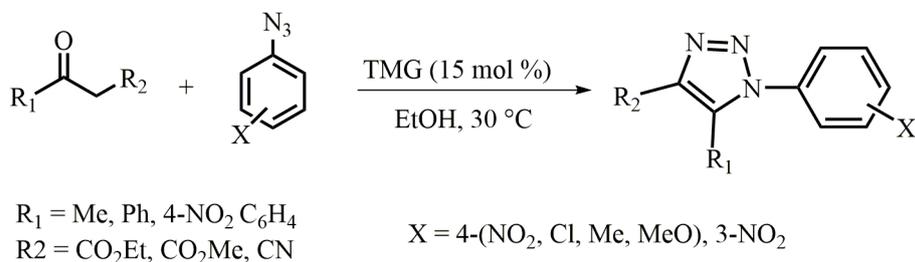


Schéma IV-10

Récemment Zhou et al. ont rapporté un procédé intéressant pour la synthèse des triazoles 1,4,5-trisubstitués avec d'excellents rendements par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire mettant en jeu des arylazides et les β-cétoamides en présence de DBU comme organocatalyseur à température ambiante dans le chloroforme (Schéma IV-11).¹⁶

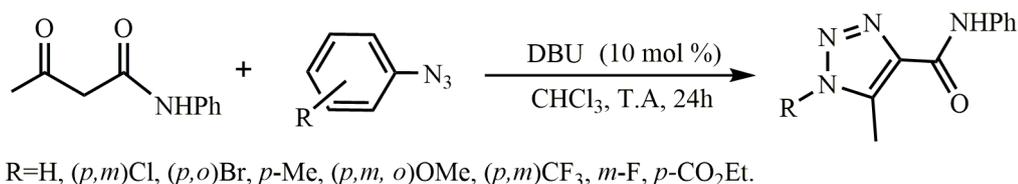
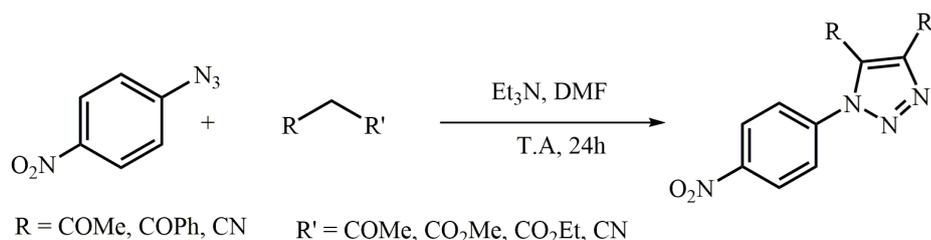


Schéma IV-11

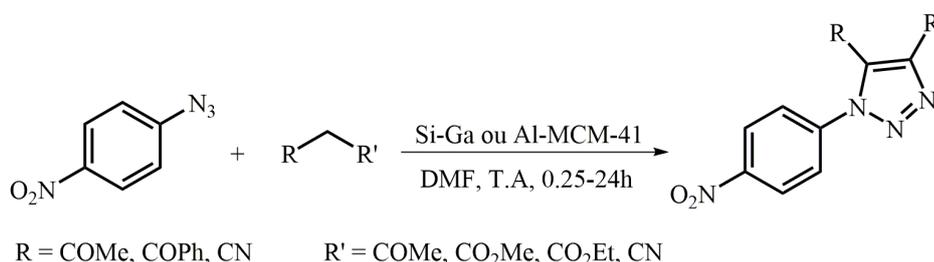
Le schéma IV-12 présente la synthèse des triazoles trisubstitués à partir des arylazides et des composés à méthylène actif qui a été réalisée par Boukoussa et son groupe, à température ambiante en présence de triéthylamine comme base et le DMF comme solvant.

¹⁵Ahmadi, F.; Tisseh, N.Z.; Dabiri, M.; Bazgir, A. *C.R. Chimie* **2013**, *16*, 1086-1090

¹⁶Zhou, X.; Xu, X.; Liu, K.; Gao, H.; Wang, W.; Li, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *10*, 1886-1890.

**Schéma IV-12**

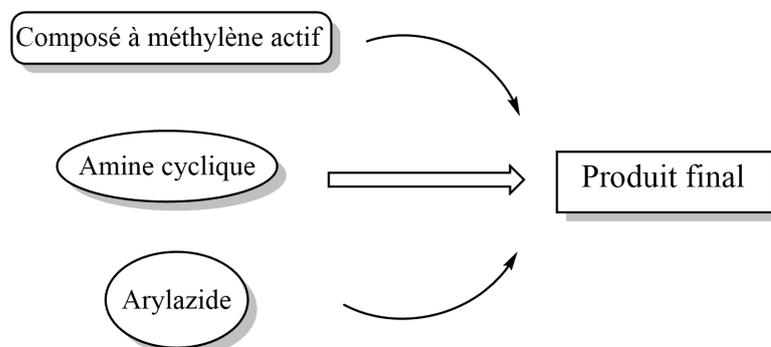
Ce même groupe a indiqué que cette réaction de cycloaddition peut être effectuée sans l'addition de la triéthylamine et dans des conditions douces en présence des matériaux mésoporeux nanoparticules Si-Ga ou Al-MCM-41 pour obtenir les triazoles correspondants avec des rendements élevés (Schéma IV-13).¹⁷

**Schéma IV-13**

IV.3. PREPARATION DES TRIAZOLES PAR MCRs

Les réactions multicomposés (MCRs) connaissent un usage considérable dans la synthèse organique et plus particulièrement pour la formation d'hétérocycles des plus variés. Ces réactions sont économes en étapes et en atomes et permettent d'obtenir rapidement des molécules d'une grande complexité.

La préparation des 1,2,3-triazoles a été effectuée par réaction multicomposés (MCRs) ou réaction « one pot » mettant en jeu un composé à méthylène actif, une amine secondaire cyclique et un arylazide (Schéma IV-14).

**Schéma-IV-14** : Principe de la réaction multicomposés réalisée.

¹⁷Boukoussa, B.; Zeghada, S.; Bentabed Ababsa, G.; Hamacha, R.; Derdour, A.; Bengueddach, A.; Mongin, F. *Applied Catalysis A: General* **2015**, 489, 131-139.

La méthode de synthèse que nous avons choisie consiste à faire réagir les arylazides **2** sur différents composés à méthylène actif tel que : l'acétoacétate d'éthyle, le 3-oxopentanoate d'éthyle, le 3-oxo-3-phénylpropanoate d'éthyle, l'acétylacétone, la 1,3-diphénylpropane-1,3-dione, le malononitrile et le cyanoacétate de méthyle en présence de morpholine dans l'éther à température ambiante pendant 24 heures pour conduire aux triazoles **4-10** (Schéma IV-15).

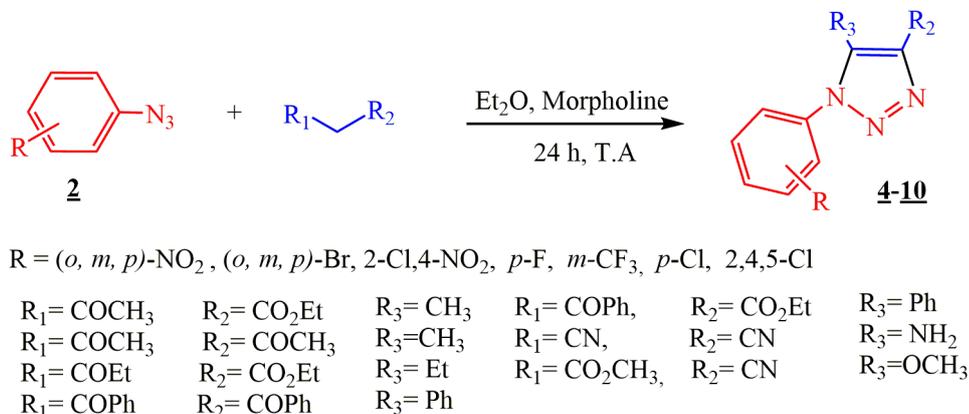


Schéma-IV-15

IV.3.1. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir de l'acétoacétate d'éthyle

Cette méthode consiste à faire réagir les arylazides **2**, dont la préparation a été décrite dans le chapitre II, avec l'acétoacétate d'éthyle en présence de la morpholine pour fournir les triazoles trisubstitués **4a-4k** (Schéma IV-16).

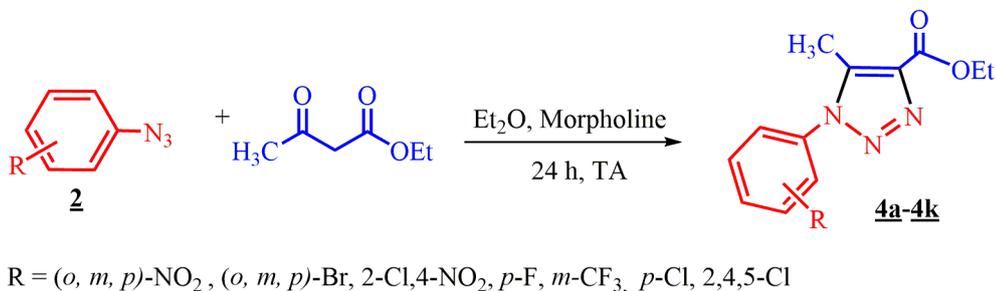


Schéma IV-16

Le tableau IV-1 regroupe les points de fusion et les rendements d'obtention des triazoles **4a-4k** obtenus.

Tableau IV-1 : Rendements et points de fusion des triazoles **4** issus de l'acétoacétate d'éthyle.^a

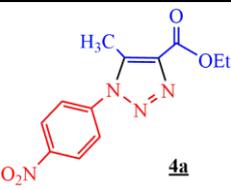
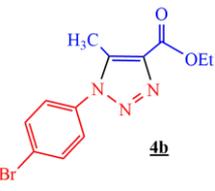
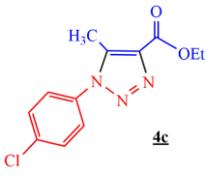
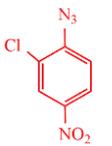
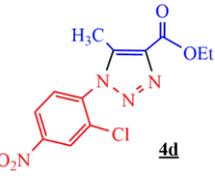
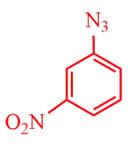
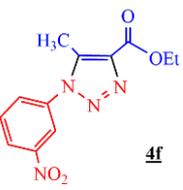
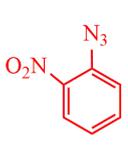
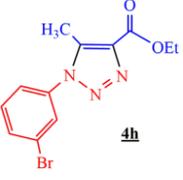
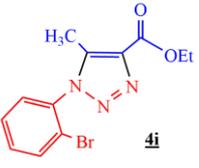
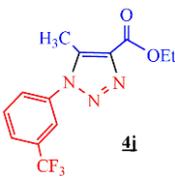
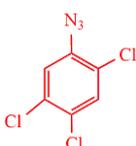
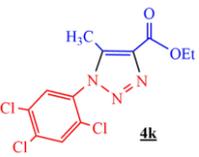
Entrée	Azide	Triazole	Rdt(%) ^b	Pf° C
1		 4a	95	176-180
2		 4b	91	170-175
3		 4c	70	170-174
4		 4d	97	125-128
5		 4e	52	130-131
6		 4f	90	148-151
7		 4f	70	138-142
8		 4h	94	123-126
9		 4i	95	130-133

Tableau IV-1 : (suite)

Entrée	Azide	Triazole	Rdt(%) ^b	Pf°C
10		 4i	69	Liq
11		 4k	35	150-152

^aConditions: arylazide **2** (1 mmol), acétoacétate d'éthyle (1 mmol), morpholine (1 mmol), Et₂O (1mL), température ambiante, temps : 24 h.

^bRendements isolés

En général, la réaction entre l'acétoacétate d'éthyle et les arylazides **2** porteurs de groupements électro-attracteurs tel que le nitrophénylazide, le bromophénylazide et le chlorophénylazide fournit les 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués **4a-4k** avec des rendements élevés (Tableau IV-1, entrées 1-4 et 6-9). Par contre, nous avons observé que les arylazides substitués par les groupements *fluoro* et *trifluorométhyle* (CF₃) ont une faible réactivité et ont donné les produits correspondants avec des rendements moyens (Tableau IV-1, entrées 5, 10).

L'arylazide trisubstitué par trois groupements *chloro* est moins réactif que les autres arylazides et donne le triazole **4k** avec un rendement de 35% seulement (Tableau IV-1, entrée 11).

IV.3.2. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir du 3-oxopentanoate d'éthyle

La même méthode que celle effectuée pour l'acétoacétate d'éthyle a été suivie pour le 3-oxopentanoate d'éthyle avec le bromophénylazide et le nitrophénylazide pour obtenir les triazoles **5a-5b** avec des rendements du même ordre de grandeur (Schéma IV-17).

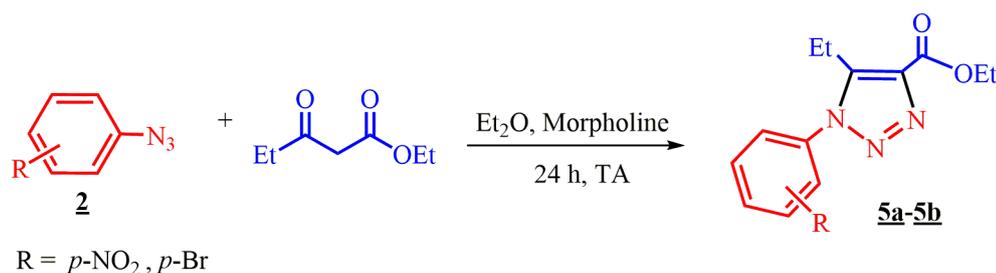
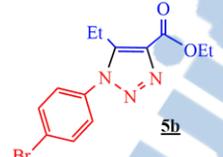


Schéma IV-17

Les rendements et les points de fusion des triazoles issus du 3-oxopentanoate d'éthyle sont reportés dans le tableau IV-2.

Tableau IV-2 : Rendements et points de fusion des triazoles **5** issus du 3-oxopentanoate d'éthyle.^a

Entrée	Azide	Triazole	Rdt(%) ^b	Pf°C
1			89	120-125
2			80	94-96

^aConditions: arylazide **2a, 2b** (1 mmol), 3-oxopentanoate d'éthyle (1 mmol), morpholine (1 mmol), Et₂O (1 mL), température ambiante, temps : 24 h.

^bRendements isolés

La réaction entre le 3-oxopentanoate d'éthyle et le *para*-nitrophénylazide ou le *para*-bromophénylazide conduit aux 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués avec de bons rendements de 89% et 80% respectivement (Tableau IV-2, entrées 1,2).

IV.3.3. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir du 3-oxo-3-phénylpropanoate d'éthyle

Ensuite, nous avons examiné l'action du 3-oxo-3-phénylpropanoate d'éthyle sur les arylazides dans l'éther à température ambiante (Schéma IV-18).

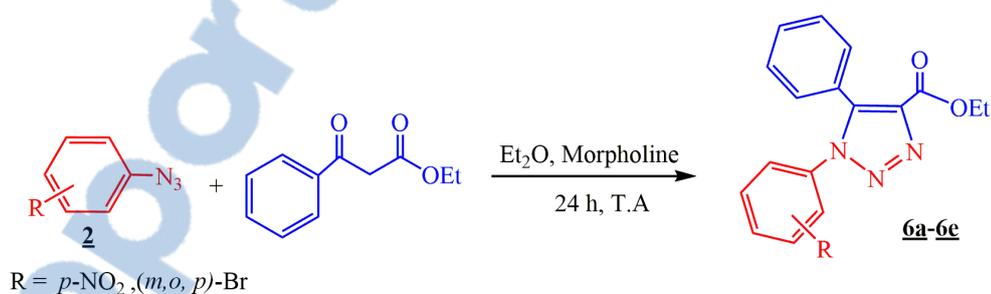
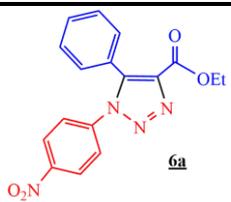
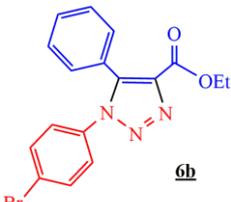
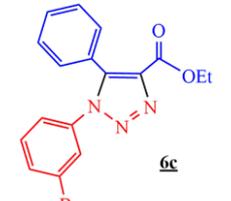
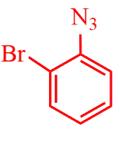
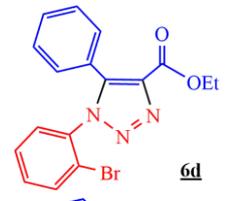
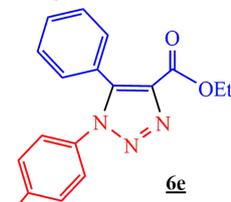


Schéma IV-18

Dans le tableau IV-3 sont rassemblés les points de fusion et les rendements d'obtention des triazoles issus du 3-oxo-3-phénylpropanoate d'éthyle.

Tableau IV-3 : Rendements et points de fusion des triazoles **6** issus du 3-oxo-3-phénylpropanoate d'éthyle.^a

Entrée	Azide	Triazole	Rdt(%) ^b	Pf °C
1			89	162-167
2			98	116-118
3			79	130-132
4			85	133-135
5			45	78-80

^aConditions: arylazide **2** (1 mmol), 3-oxo-3-phénylpropanoate d'éthyle (1 mmol), morpholine (1 mmol),

Et₂O (1mL), température ambiante, temps : 24 h.

^bRendements isolés.

Les triazoles **6a-6d** sont obtenus avec de bons rendements (79%-98%) par addition du 3-oxo-3-phénylpropanoate d'éthyle sur les *nitro* et *bromo*arylazides (Tableau IV-3, entrées 1-4).

Il est à noter que l'utilisation du *para*-fluorophénylazide a donné de triazole **6e** avec un rendement moyen de 45% (Tableau IV-3, entrées 5).

IV.3.4. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir de l'acétylacétone

La réaction entre les arylazides **2** et l'acétylacétone en présence de morpholine fournit des triazoles diversement substitués. La réaction est effectuée dans l'éther à température ambiante pendant 24h (Schéma IV-19).

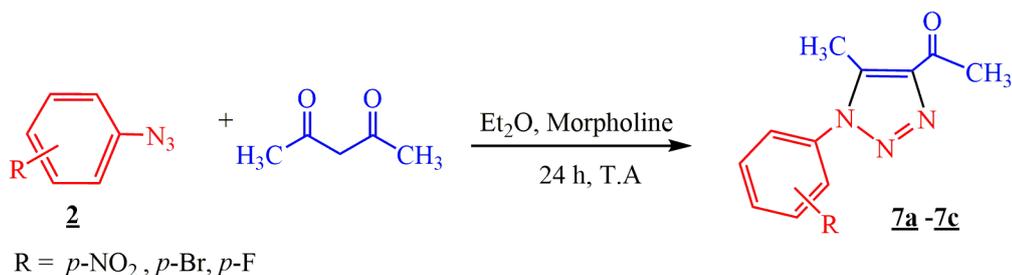


Schéma IV-19

Les rendements et les points de fusion des triazoles **7a-7c** obtenus à partir de l'acétylacétone sont reportés dans le tableau IV-4.

Tableau IV-4 : Rendements et points de fusion des triazoles **7** issus de l'acétylacétone.^a

Entrée	Azide	Triazole	Rdt(%) ^b	Pf°C
1			98	138-140
2			66	112-114
3			59	72-75

^aConditions: arylazide **2** (1 mmol), acétylacétone (1 mmol), morpholine (1 mmol), Et₂O (1mL), température ambiante, temps : 24 h.

^bRendements isolés.

Les triazoles **7a-7c** issus de l'acétylacétone et les arylazides substitués en position *para* comme le *para*-nitrophénylazide, le *para*-bromophénylazide et le *para*-fluorophénylazide sont isolés avec des rendements de 98%, 66% et 59% respectivement (Tableau IV-4, entrées 1-3).

IV.3.5. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir de la 1,3-diphénylpropane-1,3-dione

Dans cette réaction, on a fait réagir les arylazides **2** avec la 1,3-diphénylpropane-1,3-dione, toujours en présence de morpholine à température ambiante pendant 24h (Schéma IV-20).

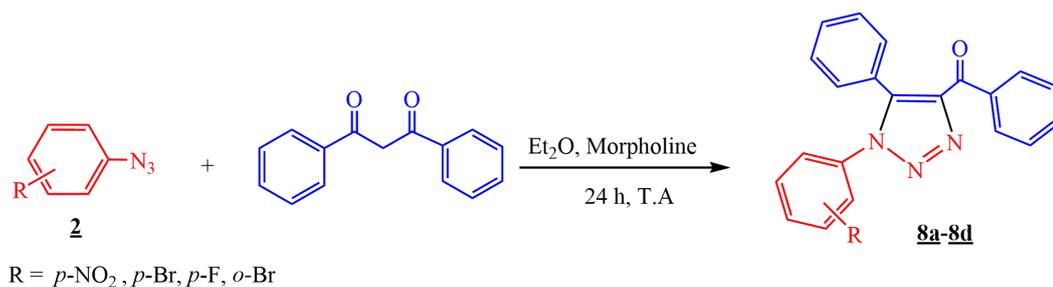


Schéma IV-20

Les rendements et les points de fusion des triazoles **8a-8d** obtenus à partir de la 1,3-diphénylpropane-1,3-dione sont reportés dans le tableau IV-5.

Tableau IV-5 : Rendements et points de fusion des triazoles **8** issus de la 1,3-diphénylpropane-1,3-dione.^a

Entrée	Azide	Triazole	Rdt(%) ^b	Pf°C
1			89	174-176
2			79	74-76
3			90	66-68
4			86	90-92

^aConditions: arylazide **2** (1 mmol), 1,3-diphénylpropane-1,3-dione (1 mmol), morpholine (1 mmol), Et₂O (1 mL), température ambiante, temps : 24 h.

^bRendements isolés.

L'action de la 1,3-diphénylpropane-1,3-dione sur les *nitro*, *bromo* et *fluoro*arylazides en présence de morpholine a permis de donner les triazoles **8a-8d** avec de bons rendements allant de 76 à 89% (Tableau IV-5, entrées 1-4).

IV.3.6. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir du malononitrile

La réaction des arylazides **2** avec le malononitrile dans l'éther à température ambiante a fourni les triazoles correspondants au bout de 24h (SchémaIV-21).

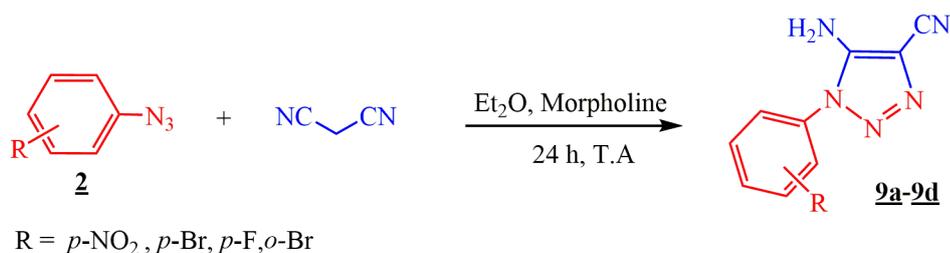


Schéma IV-21

Les rendements et les points de fusion des triazoles **9a-9d** obtenus à partir du malononitrile sont reportés sur le tableau IV-6.

Tableau IV-6 : Rendements et points de fusion des triazoles **9** issus du malononitrile.^a

Entrée	Azide	Triazole	Rdt(%) ^b	Pf °C
1			91	180-182
2			39	126-128
3			44	140-144
4			67	129-130

^aConditions: arylazide **2** (1 mmol), malononitrile (1 mmol), morpholine (1 mmol), Et₂O (1 mL), température ambiante, temps : 24 h.

^bRendements isolés.

La réaction avec le *para* ou l'*ortho*-bromophénylazide ou *para*-fluorophénylazide a donné les triazoles **9b-9d** avec des rendements de 39%, 67% et de 44% respectivement (Tableau IV-6, entrées 2-4).

Le triazole **9a** obtenu à partir de la réaction entre le *para*-nitrophénylazide et le malononitrile en présence de morpholine est isolé avec un bon rendement de 91% par rapport aux triazoles issus du *bromo* et du *fluorophénylazide* en raison de l'effet électro-attracteur plus élevé du groupement *nitro* (Tableau IV-6, entrées 1).

IV.3.7. Préparation des 1,2,3-triazoles à partir du cyanoacétate de méthyle

La réaction des arylazides **2** avec le cyanoacétate de méthyle dans l'éther à température ambiante a fourni les triazoles correspondants au bout de 24h (Schéma IV-22).

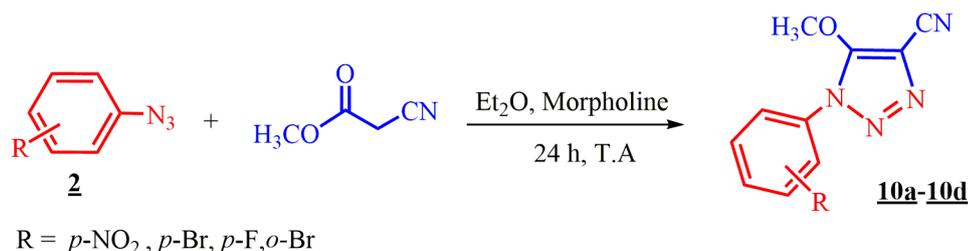


Schéma IV-22

Les rendements et les points de fusion des triazoles **10a-10d** obtenus à partir du cyanoacétate de méthyle sont reportés dans le tableau IV-7.

Tableau IV-7 : Rendements et points de fusion des triazoles **10** issus du cyanoacétate de méthyle.^a

Entrée	Azide	Triazole	Rdt(%) ^b	Pf°C
1			50	Liq
2			32	Liq
3			64	Liq
4			71	Liq

^aConditions: arylazide **2** (1 mmol), cyanoacétate de méthyle (1 mmol), morpholine (1 mmol), Et₂O (1 mL), température ambiante, temps : 24 h.

^bRendements isolés.

Les triazoles **10a-10d** issus du cyanoacétate de méthyle sont obtenus avec des rendements faibles à bons.

Dans ce cas la réaction avec le *para*-nitrophénylazide et le *para*-bromophénylazide a conduit aux triazoles avec des rendements faibles de 50% et de 32 % respectivement (Tableau IV-7, entrées 1, 2). Par contre avec le *para*-fluorophénylazide et l'*ortho*-bromophénylazide de bons rendements ont été observés : 64% et 71% respectivement pour les triazoles **10c** et **10d** (Tableau IV-7, entrées 3, 4).

L'ensemble des résultats de cette étude, nous ont amenés à proposer le mécanisme suivant pour la formation des 1,2,3-triazoles à partir de l'acétylacétone. Le cycle 1,2,3-triazole est obtenu généralement par addition de l'azide qui joue le rôle du dipôle, sur l'énol obtenu *in situ* par équilibre tautomérique de la dicétone suite à l'arrachement du proton labile par la morpholine (Schéma IV-23).

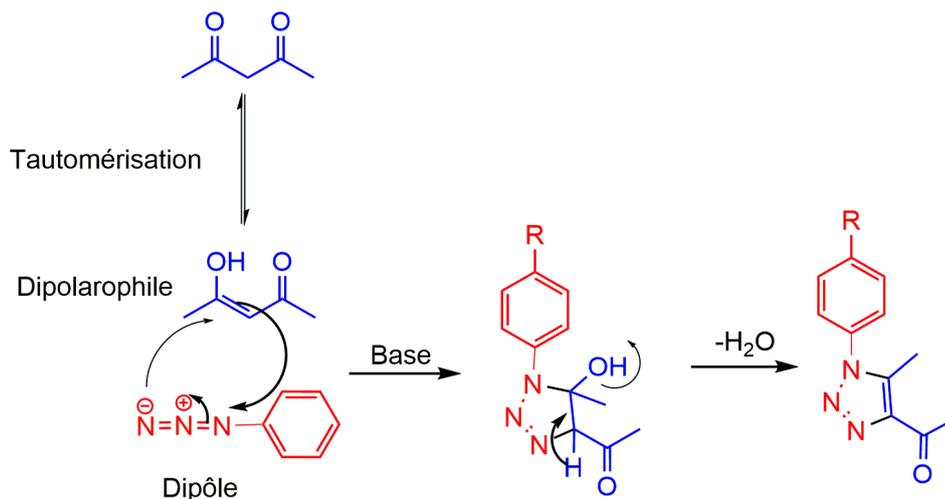


Schéma IV-23

En Général l'arylazide joue le rôle de dipôle. Il s'additionne sur l'énol obtenu *in situ* par équilibre tautomérique de la dicétone suite à l'arrachement du proton labile par la base qui dans notre cas est la morpholine.

IV.4. IDENTIFICATION STRUCTURALE DES 1,2,3-TRIAZOLES 4-10

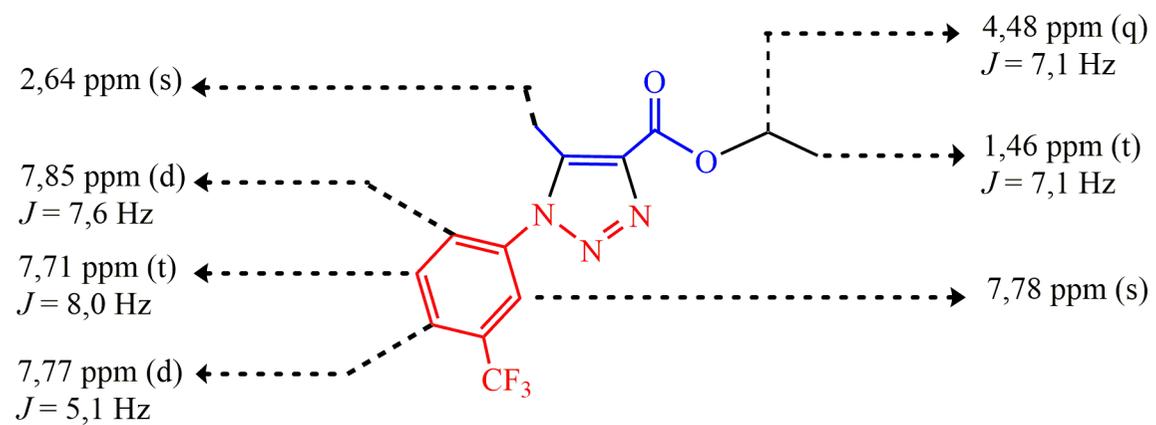
La structure des triazoles 4-10 obtenus a été établie grâce aux méthodes spectroscopiques usuelles : RMN du proton et du carbone 13.

Les triazoles se caractérisent en RMN du proton, par la présence des signaux correspondant aux protons du cycle benzénique sous forme soit de doublets, soit de singuliers ou de triplets selon la substitution au niveau du cycle benzénique.

Leurs spectres de RMN du carbone 13 montrent les signaux caractéristiques des carbones quaternaires, [celui du carbonyle apparaît entre 160,43 ppm et 195,70 ppm], accompagnés par les signaux caractéristiques du cycle benzénique et du composé à méthylène actif correspondant.

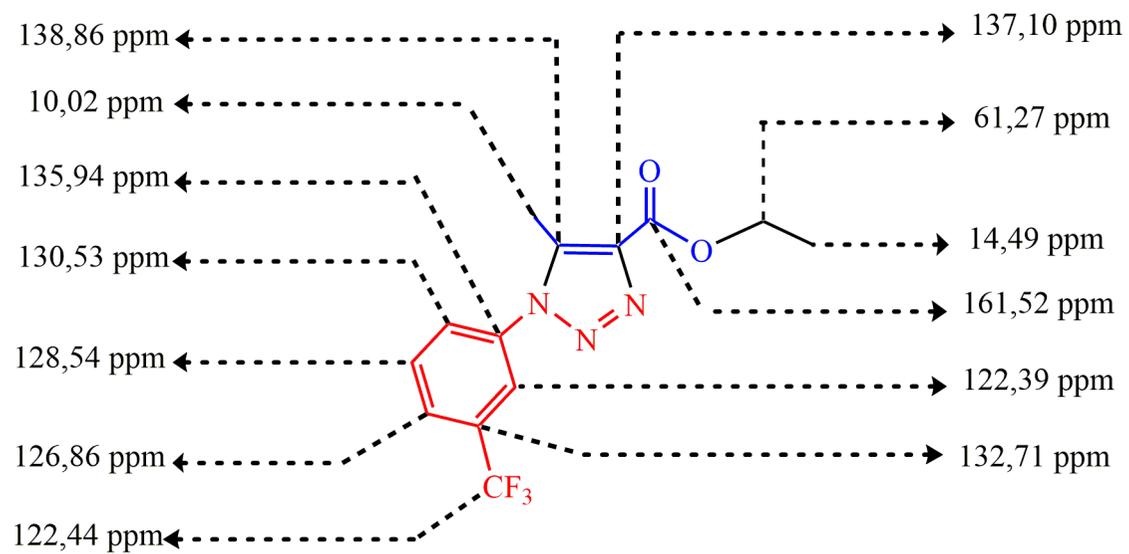
A titre indicatif la formule du triazole 4i accompagnée des valeurs des différentes attributions des déplacements chimiques en RMN du ¹H et du ¹³C est représentée sur les Schémas IV-24 et IV-25.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)



*Schéma IV-24: Caractéristiques de RMN ^1H du triazole **4j**.*

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)



*Schéma II-25: Caractéristiques de RMN ^{13}C du triazole **4j**.*

IV.5. CONCLUSION

La réaction multicomposés, efficace et respectueuse de l'environnement, impliquant des composés à méthylène actif, un arylazide et la morpholine nous a permis de préparer, à température ambiante en 24 heures et dans l'éther des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués avec des rendements qui dépendent de la structure de l'arylazide et celle du composé à méthylène actif.

La réaction se déroule efficacement en présence de morpholine et conduit à 100% régiosélectivement à un seul isomère. L'avantage remarquable de cette méthode est qu'elle fournit une voie pratique en une étape pour synthétiser la diversité structurale des 1, 2, 3-triazoles 1,4,5-trisubstitués à partir de composés à méthylène actif facilement disponibles dans le commerce.

Chapitre V

Synthèse de quelques 1,2,3-triazoles par un nanocomposite CuCO_3/CuO

Les travaux relatés dans ce chapitre ont fait l'objet d'une publication internationale :

Hadj-Mokhtar, H.; Boukoussa, B.; Hamacha, R.; Bengueddach, A.; El Abed, D.

RSC Adv. 2015, 5, 93438-93446.

V.1. INTRODUCTION

Les nanocomposites, matériaux naturels comme le bois, les toiles d'araignée, ... l'os ou synthétiques comme les polymères sont devenus actuellement des catalyseurs très prisés en synthèse organique en raison des enjeux économique et écologique actuels.

Ces nanocomposites jouent un rôle fondamental dans la synthèse des 1,2,3-triazoles comme nous l'avons montré dans le chapitre (I). Afin de tester la performance du nanocomposite CuCO_3/CuO , catalyseur efficace et peu coûteux obtenu à partir de l'os de seiche, nous nous sommes proposés de faire la synthèse de quelques 1,2,3-triazoles en présence de ce nanocomposite.

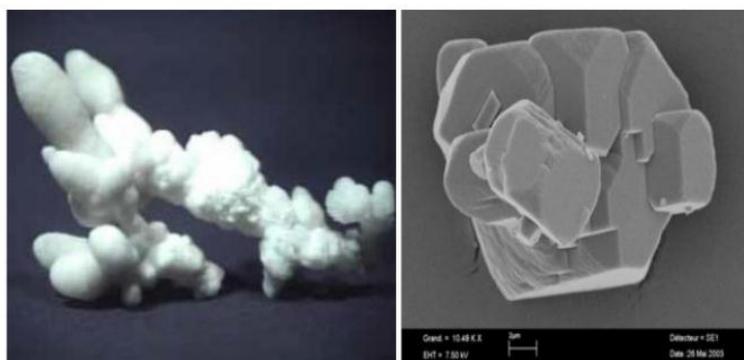
Avant d'entamer la préparation de quelques 1,2,3-triazoles utilisant le nanocomposite CuCO_3/CuO , quelques généralités sur les nanocomposites, plus précisément les nanocomposites à base de carbonate seront présentés brièvement.

V.2. GENERALITES SUR LES NANOCOMPOSES A BASE DE CARBONATE

Les nanocomposites sont généralement définis comme étant des particules dont la taille varie de 1 à 100 nm. Ils manifestent de nouvelles propriétés tout à fait différentes de celles des matériaux massifs. La réduction de la taille à l'échelle nanométrique modifie les propriétés structurales, électroniques et de surface. Selon le constituant de la matrice, il existe plusieurs types de nanocomposites :

- Nanocomposites à matrice polymère;
- Nanocomposites à matrice céramique;
- Nanocomposites à matrice métallique.

Le carbonate de calcium, minéral présent au niveau des roches de la croûte terrestre, des océans, des coquilles, des œufs et des os de plusieurs espèces animales a attiré l'attention des chercheurs en raison de son polymorphisme. *La calcite et l'aragonite en sont les deux principales formes cristallines* (Figure V-1).



L'aragonite

La calcite

Figure V-1 : Images représentant les structures cristallines du carbonate de calcium : l'aragonite et la calcite.

Ces derniers se caractérisent par différentes morphologies :aiguilles,¹ nano-sphères, forme cristalline rhomboédrique,²hexagonale lentille,³et microsphères à structure en forme d'oursin.⁴

Les nanocomposites à base de carbonate impliquent une grande variété de cations tels que Ca²⁺, Mg²⁺, Fe²⁺, Cu²⁺ ou Mn²⁺ conduisant à des compositions différentes, par exemple CaCO₃, MgCO₃, CuCO₃, FeCO₃ et MnCO₃.

Les propriétés de ces nanomatériaux leur permettent d'être utilisés dans un large spectre d'applications : dans les industries alimentaires et pharmaceutiques, ainsi que dans le domaine du papier, des matières plastiques, en catalyse, en adsorption, en médecine, en électronique, en céramique, en pigments, en cosmétique et dans des applications énergétiques et magnétiques.⁵

Par ailleurs, ces nanocomposites jouent un rôle très important comme catalyseurs ou supports de catalyseurs dans différentes réactions telles que la dégradation de l'acide rouge B,⁶ l'époxydation du propylène,⁷ l'oxydation du 1,2-dichlorobenzène,⁸ la production de biodiesel,⁹le couplage des halogénures aromatiques,¹⁰ la décomposition de l'acétylène,¹¹ la photocatalyse (DCO)¹² et la synthèse de Fischer-Tropsch.¹³

Le nanocomposite à base de carbonate de calcium à matrice de cuivre s'est avéré comme l'un des meilleurs catalyseurs au cours de ces dernières années en raison de sa basicité importante, du potentiel redox du cuivre¹⁴et de la transformation de CuCO₃ en CuO par effet de chauffage.¹⁵

¹Wang, M.; Zou, H. K.; Shao, L.; Chen, J. F. *Powder Technol.* **2004**, *142*, 166-174.

²Liu, D.; Yates, M. Z. *Langmuir***2006**, *22*, 5566-5569.

³Gehrke, N.; Colfen, H.; Pinna, N.; Antonietti, M.; Nassif, N. *Cryst. Growth Des.***2005**, *5*, 1317-1319.

⁴Zhang, W.; Li, X.; Qu, Z.; Zhao, Q.; Chen, G. *Mater. Lett.***2010**, *64*, 71-73.

⁵a) Fu, S.-L.; Song, Q.; Yao, Q. *Chem. Eng. J.* **2015**, *262*, 9-17;b) Wang, C.; He, C.; Tong, Z.; Liu, X.; Ren, B.; Zeng, F. *Int. J. Pharm.* **2006**, *308*, 160-167; c) Qin, C.; Feng, B.; Yin, J.; Ran, J.; Zhang, L.; Manovic, V.

Chem. Eng. J. **2015**, *262*, 665-675; d) Takahara, I.; Murata, K.; Sato, K.; Miura, Y.; Inaba, M.; Liu, Y. *Appl. Catal. A* **2013**, *450*, 80-87; e) Zhang, K.; Wu, S.; Wang, X.; He, J.; Sun, B.; Jia, Y.; Luo, T.; Meng, F.; Jin, Z.; Lin, D.; Shen, W.; Kong, L.; Liu, J. *J. Colloid Interface Sci.***2015**, *446*, 194-202; f) Hossain, F. M.;

Dlugogorski, B. Z.; Kennedy, E. M.; Belova, I. V.; Murch, G. E. *Solid State Commun.***2010**, *150*, 848-851;

g) Yao, B.; Ding, Z.; Feng, X.; Yin, L.; Shen, Q.; Shi, Y.; Zhang, J. *Electrochim. Acta***2014**, *148*, 283-290.

⁶Chen, X.; Li, C.; Wang, J.; Li, J.; Luan, X.; Li, Y.; Xu, R.; Wang, B. *Mater. Lett.***2010**, *64*, 1437-1440.

⁷Lu, J.; Bravo-Suárez, J. J.; Haruta, M.; Oyama, S. T. *Appl. Catal. A*, **2006**, *302*, 283-295.

⁸Ma, X.; Sun, Q.; Feng, X.; He, X.; Guo, J.; Sun, H.; Cao, H. *Appl. Catal. A*,**2013**, *450*, 143-151.

⁹a) GalánMuciño, G.; Romero, R.; Ramírez, A.; Luz Martínez, S.; Baeza-Jiménez, R.; Natividad, R. *Fuel*, **2014**, *138143-138148*; b) Hsieh, L.-S.; Kumar, U.; Wu, J. C. S. *Chem. Eng. J.***2010**, *158*, 250-256; c) Wei Sheng Ho, W.; Kiat Ng, H.; Gan, S. *Bioresour. Technol.* **2012**, *125*, 158-164.

¹⁰Zeng, M.; Du, Y.; Qi, C.; Zuo, S.; Li, X.; Shao, L.; Zhang, X.-M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 350-356.

¹¹Hsieh, C.-T.; Lin, Y.-T.; Lin, J.-Y.; Wei, J.-L. *Mater. Chem. Phys.* **2009**, *114*, 702-708.

¹²Gao, B.; Liu, L.; Liu, J.; Yang, F. *Appl. Catal. B***2013**, *138-139*, 62-69.

¹³Motchelaho, M. A. M.; Xiong, H.; Moyo, M.; Jewell, L. L.; Coville, N. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, *335*, 189-198.

¹⁴a) Stavbera, G.; Casar, Z. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 159-165; b) Casielloa, M.; Monopoli, A.; Cotugno, P.; Milella, A.; MichelaDell'Anna, M.; Ciminale, F.; Nacci, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *381*, 99-106; c) Yu, F.; Li, F.; Zhang, B.; Li, H.; Sun, L. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 627-630.

¹⁵a) Habibi, M. H.; Karimi, B. *J. Ind. Eng. Chem.* **2014**, *20*, 925-929; b) Sun, J.-M.; Zhao, X.-H.; Huang, J.-C. *Chemosphere***2005**, *58*, 1003-1010; c) Teo, C.-H.; Zhu, Y.; Gao, X.; Wee, A. T.-S.; Sow, C.-H. *Solid State Commun.* **2008**, *145*, 241-245.

A cet effet, nous nous sommes intéressés à préparer un nanocomposite à base de carbonate de calcium à matrice de cuivre à partir d'une source naturelle CuCO_3/CuO pour ensuite tester sa performance dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre divers arylazides et des composés β -dicarboxylés.

V. 3. PREPARATION DU NANOCOMPOSITE CuCO_3/CuO

Nous avons synthétisé le nanocomposite CuCO_3/CuO à partir de l'os de seiche que nous avons récupéré dans les zones de bord de mer d'Aïn El Turck-Oran Algérie-. Ce catalyseur, bon marché et respectueux de l'environnement a été choisi pour des raisons écologique et économique (Figure V-2).

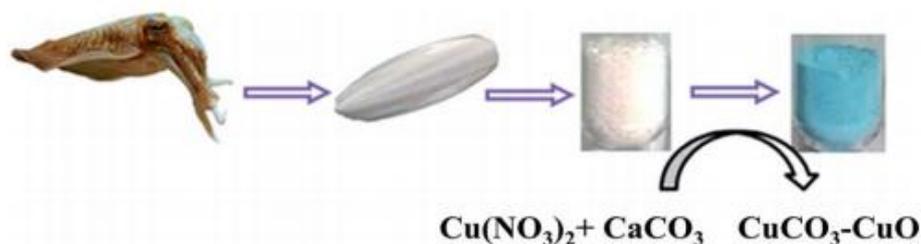


Figure V-2 : Préparation du nanocomposite CuCO_3/CuO à partir de l'os de seiche.

Expérimentalement nous avons broyé l'os et lavé les particules avec de l'éthanol pour éliminer toutes les traces organiques. La poudre récupérée a été traitée avec des solutions contenant différentes concentrations de nitrate de cuivre $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$.

Après quelques minutes d'agitation, l'apparition d'un précipité bleu atteste la formation du produit attendu. Les solutions obtenues sont filtrées et les résidus sont lavés et séchés à 353 K.

Les catalyseurs $[\text{CuCO}_3\text{-CuO}]$ ont été préparés avec différentes concentrations de nitrate de cuivre $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$: 1 M ; 0,8 M ; 0,6 M ; 0,4 M et 0,2 M et les produits formés sont respectivement symbolisés par: MB1 ; MB0,8 ; MB0,6 ; MB0,4 ; MB0,2.

MB0 est la poudre de CaCO_3 de l'os sans addition de nitrate de cuivre.

V.3.1. Détermination des caractéristiques structurales des nanocomposites préparés

Afin de caractériser la structure cristalline et la morphologie des nanocomposites préparés, nous avons utilisé différentes méthodes et techniques appropriées comme :

- La Diffraction aux rayons X (**DRX**);
- La Spectroscopie Ultraviolet-Visible (**UV**);
- La Spectroscopie InfraRouge (**FT-IR**);
- La Spectroscopie à rayons X à Dispersion d'Énergie (**EDS**);
- La Microscopie Electronique à Balayage (**MEB**).

V.3.1.1. Analyse par diffraction aux rayons X (DRX)

La diffraction aux rayons X est la technique de base pour déterminer la nature des phases cristallisées, leurs structures et éventuellement leurs degrés de cristallinité en fonction de l'angle θ .

Les diagrammes de diffraction de CaCO_3 et CuCO_3/CuO obtenus à différentes concentrations de nitrate de cuivre $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ sont donnés dans la figure V-3.

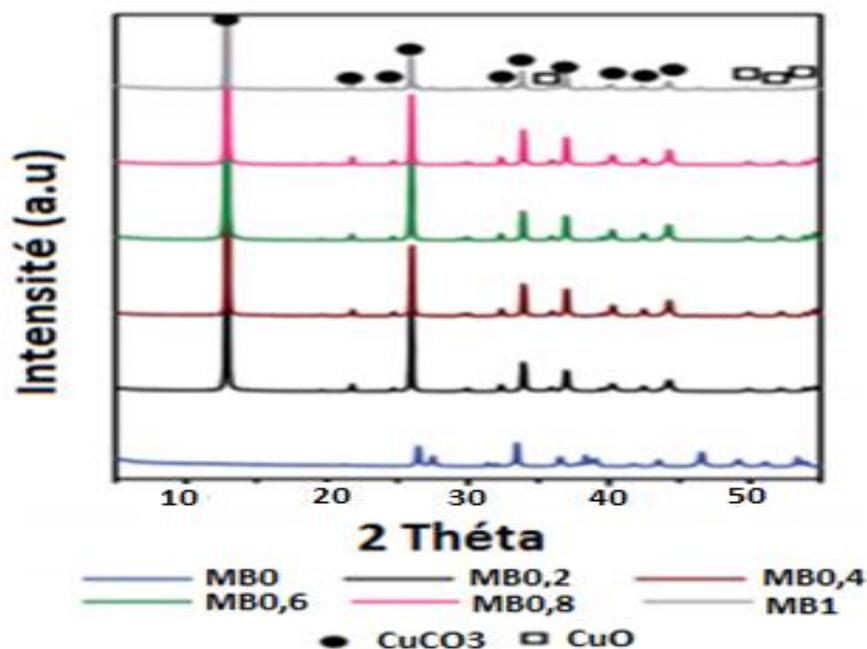


Figure V-3 : Diagrammes de diffraction aux rayons X des nanocomposites CaCO_3 et CuCO_3/CuO à différentes concentrations de Cu.

Le diagramme de la diffraction aux rayons X d'un nanocomposite CaCO_3 , obtenu à partir d'os de seiche, montre l'existence de cinq pics :

$$2\theta=26,8-27,6^\circ, 2\theta=33,3-38,7^\circ, 2\theta=43,5-46,4^\circ, 2\theta=49,1-51^\circ \text{ et } 2\theta=53,3^\circ.$$

Ces pics, attribuables à la structure *aragonite*, sont conformes avec le schéma standard de la structure de l'*aragonite* citée dans la littérature.¹⁶

Les diagrammes de CuCO_3/CuO révèlent *deux phases différentes* qui correspondent aux structures de l'oxyde de cuivre CuO et du carbonate de cuivre CuCO_3 .

Les premiers pics de diffraction observés à :

¹⁶Ben Nasr, A.; Walha, K.; Charcosset, C.; Ben Amar, R. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 57-62.

$$2\theta=12,9^\circ, 2\theta=21,6-24,7^\circ, 2\theta=32,4-33,7^\circ, 2\theta=36,8^\circ, 2\theta=40,1^\circ, 2\theta=42,4^\circ, 2\theta=44,1^\circ$$

correspondent à la structure du carbonate de cuivre CuCO_3 et sont compatibles avec les données de la littérature.¹⁷

La deuxième phase est relatif à la structure de CuO et ses pics de diffraction apparaissent à : $2\theta= 35,8^\circ$, $2\theta= 49,7^\circ$, $2\theta= 52,2^\circ$ et $2\theta= 53,9^\circ$. Cette structure est aussi en accord avec la littérature.¹⁷⁻¹⁸

La figure V-3 montre également que les intensités maximales des pics de CuO sont beaucoup plus faibles comparées à celles de la phase de CuCO_3 . L'apparition de CuO s'explique par l'élévation de la température (80°C) qui, comme l'ont démontré Teo et al., joue un rôle très important dans la décomposition de CuCO_3 en CuO . L'augmentation de la température améliore par conséquent la formation de CuO .^{15c}

Aussi, il faut noter que la concentration du cuivre affecte la structure du nanocomposite CuCO_3/CuO , et l'intensité du pic le plus élevé est obtenue avec des concentrations modérées de nitrate de cuivre $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (MB 0,4 et MB 0,6).

V.3.1.2. Analyse par Ultraviolet-Visible

Les spectres de diffraction de rayonnement Ultraviolet-Visible de CaCO_3 et de CuCO_3/CuO enregistrés à différentes concentrations de nitrate de cuivre $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ allant de 200 nm à 1000 nm indiquent la coordination des espèces de cuivre en fonction de la longueur d'onde (Figure V-4).

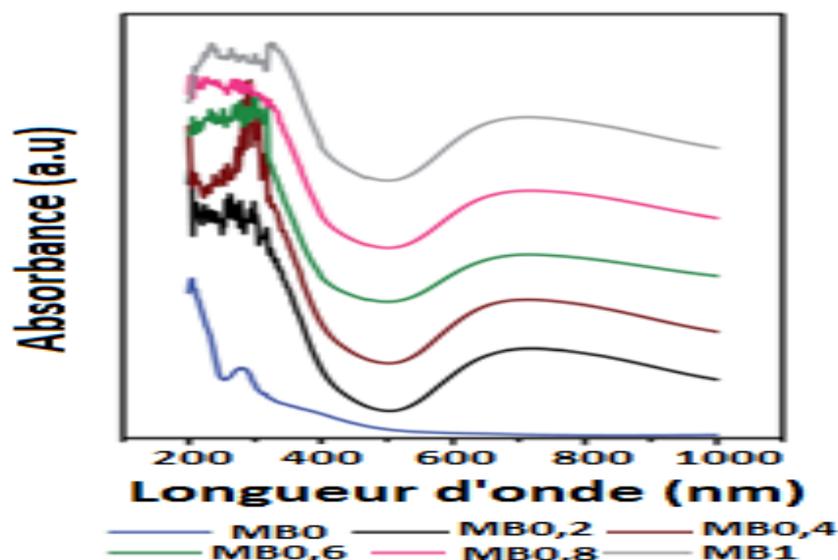


Figure V-4 : Spectres Ultraviolet-Visible des nanocomposites CaCO_3 et CuCO_3/CuO A différentes concentrations de Cu.

¹⁷Wan Isahak, W. N. R.; CheRamli, Z. A.; Waufiuddin Ismail, M.; Ismail, K.; Yusop, M. R.; Mohamed Hisham, M. W.; AmbarYarmo, M. J. *CO2Util.* **2013**, 2, 8-15.

¹⁸Kim, J.-H.; Katoch, A.; Choi, S.-W.; Sub Kim, S. *Sens. Actuators, B* **2015**, 212, 190-195.

Des absorptions intenses centrées autour de 282 nm pour le nanocomposite CaCO_3 et entre 257-326 nm pour CuCO_3 , observées sur les spectres, mettent en évidence le transfert de charge du ligand à métal entre l'oxygène et le Cu^{2+} isolé.¹⁹ L'augmentation de l'intensité de cette dernière bande en fonction de la quantité de cuivre suggère que des ions Cu^{2+} plus isolés sont présents dans le nanocomposite CuCO_3/CuO .

En outre, une absorption faible et large entre 600 et 800 nm pour tous les matériaux CuCO_3 attribuable, généralement, à la formation des particules de l'oxyde de cuivre CuO séparées est observée.^{19b-20}

Par ailleurs, une intensité beaucoup plus élevée du pic entre 230-300 nm, par rapport à celle du pic allant de 600 à 800 nm observée démontre que Cu^{2+} isolé dans la phase CuCO_3 est l'espèce prédominante de ces matériaux. Ces résultats sont compatibles avec les données DRX.

V.3.1.3. Analyse par InfraRouge à Transformée de Fourier (FTIR)

Les bandes de la spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR) de l'aragonite CaCO_3 et du nanocomposite CuCO_3/CuO obtenu à différentes concentrations de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ sont données dans la figure V-5.

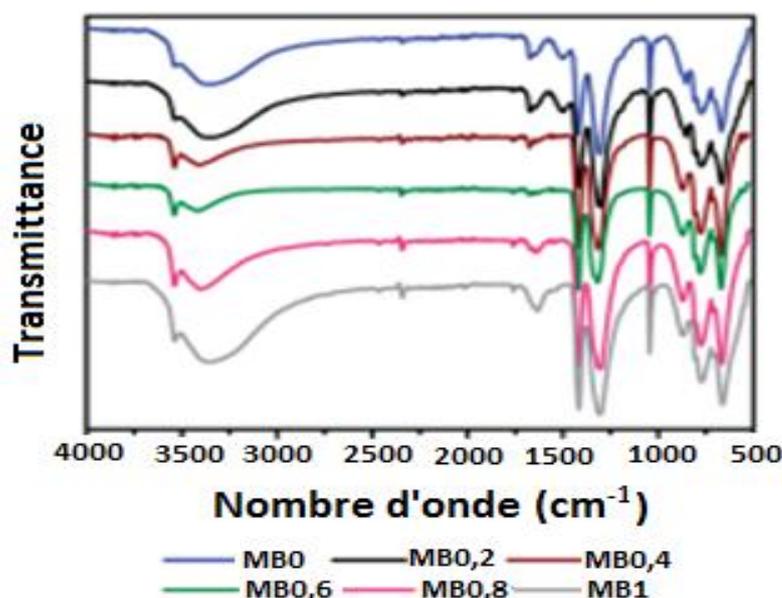


Figure V-5 : Spectres Infrarouge (FTIR) des nanocomposites CaCO_3 et CuCO_3/CuO à différentes concentrations.

¹⁹a) Gomes, H. T.; Selvam, P.; Dapurkar, S. E.; Figueiredo, J. L.; Faria, J. L. *Microporous Mesoporous Mater.* **2005**, *86*, 287-294; b) Velu, S.; Wang, L.; Okazaki, M.; Suzuki, K.; Tomura, S. *Microporous Mesoporous Mater.* **2002**, *54*, 113-126.

²⁰Sonia, S.; Jose Annsi, I.; Suresh Kumar, P.; Mangalaraj, D.; Viswanathan, C.; Ponpandian, N. *Mater. Lett.* **2015**, *144*, 127-130.

La caractérisation par spectroscopie infrarouge est enregistrée sur une gamme d'ondes allant de 500 à 4000cm^{-1} . Le spectre de l'aragonite CaCO_3 montre la présence de bandes d'élongation localisées à $1673\text{-}1504\text{ cm}^{-1}$ attribuables au groupement C=O des ions carbonates.²¹

Les bandes à $1423\text{-}1310\text{ cm}^{-1}$ (bandes d'élongation antisymétriques), 1045 cm^{-1} (bandes d'élongation symétriques), $852\text{-}806\text{cm}^{-1}$ (bandes de déformation en dehors du plan) et $770\text{-}666\text{ cm}^{-1}$ (bandes de déformation dans le plan) sont relatives au groupe C–O correspondant à la structure de l'aragonite.²² Si la bande d'élongation localisée vers 3542 cm^{-1} est attribuable à la présence d'eau dans la structure de l'aragonite de CaCO_3 , l'épaule à 3335 cm^{-1} est relatif à l'eau cristalline et aux liaisons hydrogène entre particules.

Il est à noter que les nanocomposites CuCO_3/CuO , montrent quelques différences significatives, indiquant les changements physiques et/ou chimiques produites par l'adsorption de cuivre.

Ainsi, de nouvelles bandes apparaissent à 1538 , 2342 et 2464 cm^{-1} , alors que la bande à 1495 cm^{-1} disparaît. Ces changements observés sur les spectres Infrarouge sont probablement dus à l'échange d'ions entre Cu^{2+} et Ca^{2+} . Nous notons également une augmentation de l'intensité de la bande entre $3360\text{-}3542\text{ cm}^{-1}$ (dans le cas de l'échantillon *MB1*) en raison de l'eau absorbée à la surface des solides. D'autre part, un léger déplacement de quelques bandes entre 661 et 1636 cm^{-1} , s'explique par l'échange d'ion ou l'attraction électrostatique sur les surfaces pendant l'échange.

V.3.1.4. Analyse par Spectroscopie aux rayons X à Dispersion d'Energie (EDS)

La composition chimique des solides a été caractérisée en utilisant des mesures de spectroscopie rayons X à dispersion d'énergie (EDS) pour confirmer la présence de CaCO_3 et CuCO_3/CuO . Les spectres EDS correspondants aux différents échantillons sont présentés sur la figure V-6.

²¹Lee, S.-W.; Jang, Y.-N.; Ryu, K.-W.; Chae, S.-C.; Lee, Y.-H.; Jeon, C.-W. *Micron* **2011**, *42*, 60-70.

²²Zakaria, F. Z.; Mihaly, J.; Sajo, I.; Katona, R.; Hajba, L.; Aziz, F. A.; Mink, J. *J. Raman Spectrosc.* **2008**, *39*, 1204-1209.

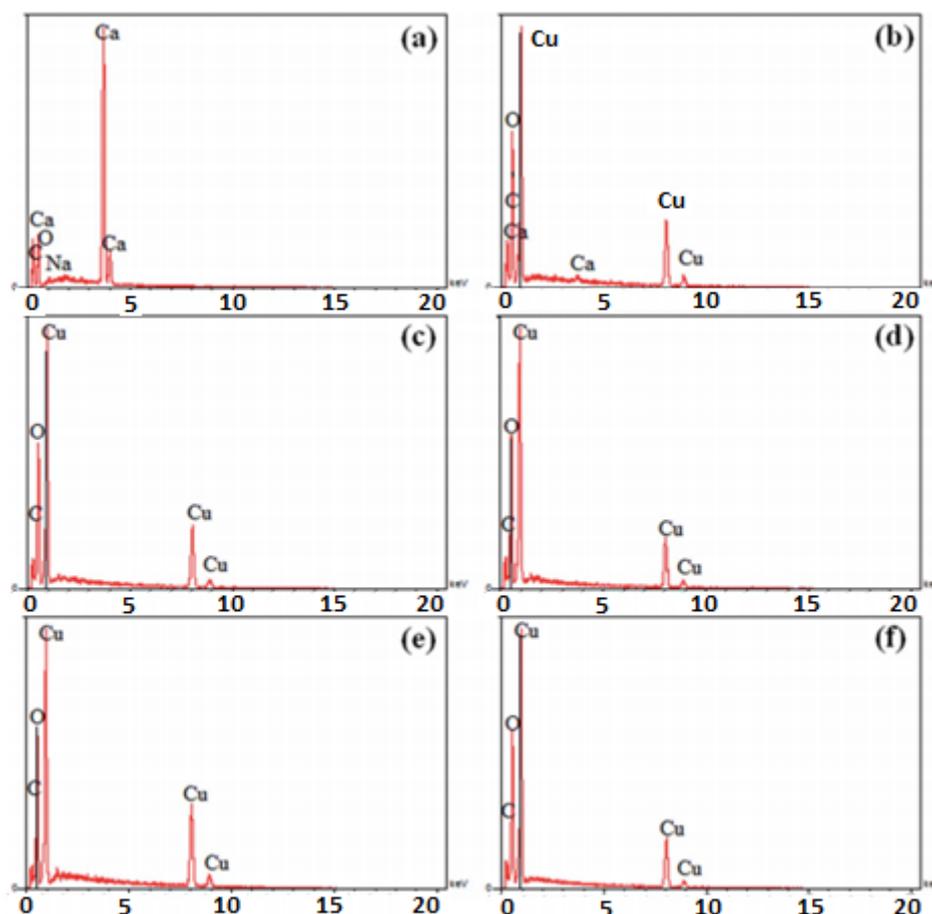


Figure V-6 : Spectres rayons X à dispersion d'énergie (EDS) de CaCO_3 et du nanocomposite CuCO_3/CuO à différentes concentrations de cuivre : (a) MB0 ; (b) MB0,2 ; (c) MB0,4 ; (d) MB0,6 ; (e) MB0,8 ; (f) MB1

La figure **V-6a** présente le spectre EDS de l'échantillon MB0 qui confirme la présence du carbonate de calcium CaCO_3 , dépourvu de toutes autres impuretés. En ce qui concerne le CaCO_3 modifié par différentes concentrations de cuivre (MB0,4-MB1), on note que l'augmentation de la concentration de cuivre provoque une augmentation de la teneur en cuivre dans la structure solide (Figure **V-6c-f**).

Les concentrations testées génèrent la formation de CuCO_3/CuO sans impuretés, et les solides résultants sont essentiellement constitués de C, Cu et O (Figure **V-6c-f**), à l'exception du solide MB0,2 qui lui est formé par Ca, Cu, C et O; ce qui s'explique d'une manière claire par la formation d'un solide qui contient à la fois CaCO_3 et CuCO_3/CuO avec CuCO_3/CuO comme espèce prédominante (Figure **V-6b**).

V.3.1.5. Analyse par Microscopie Electronique à Balayage (MEB)

L'observation au Microscope Electronique à Balayage (MEB) ou SEM (*Scanning Electron Microscopy*) nous a permis de visualiser les surfaces, et d'étudier la morphologie des matériaux préparés. La figure **V-7** montre les images MEB de MB0 (CaCO_3 pur) et les

matériaux modifiés avec différentes concentrations de cuivre, CuCO_3/CuO obtenus par la méthode de précipitation (cf. paragraphe V.3).

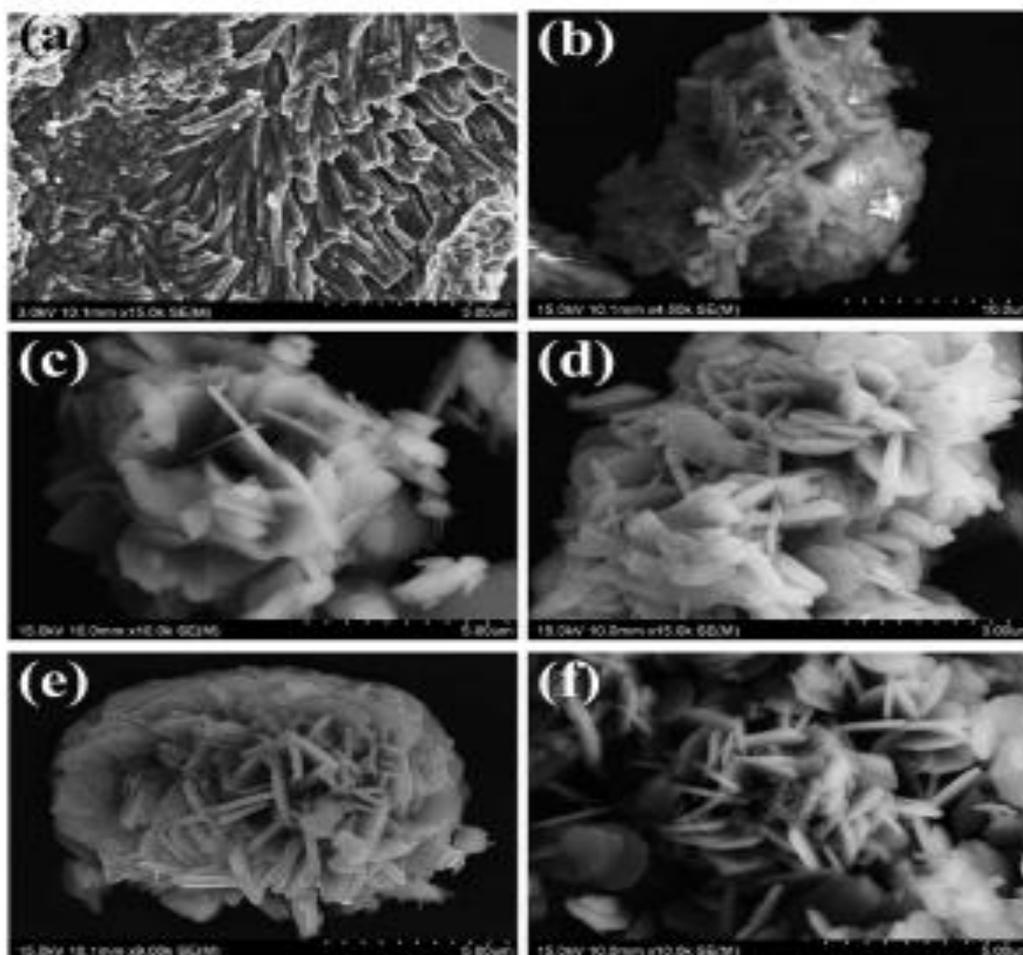


Figure V-7 : Images par Microscopie Electronique à Balayage (MEB) des nanocomposites CaCO_3 et CuCO_3/CuO à différentes concentrations : (a) MB0; (b) MB0,2; (c) MB0,4 ; (d) MB0,6 ; (e) MB0,8; (f) MB1

Une grande différence a été observée dans la morphologie de MB0 (CaCO_3 pur) et de MB0,2-MB1 (CuCO_3/CuO).

L'image de l'os de seiche (aragonite CaCO_3) représentée sur la figure V-7a montre que sa nanostructure a une morphologie de type nouilles. Par contre, les figures V-7c-f indiquent les structures nanoplaquette de CuCO_3/CuO où l'épaisseur des plaquettes est inférieure à 200 nm pour MB0,6 (Figure V-7d) et les dimensions latérales sont beaucoup plus grandes par rapport à l'épaisseur (Figures V-7c-f).

Ces résultats sont analogues à ceux de la littérature, et nous notons également que les changements dans les morphologies dépendent de l'augmentation de la concentration en cuivre (Figures V-7d-f). Ainsi, pour les concentrations élevées de cuivre des morphologies extraordinaires sont observées : MB1 a une forme de salade, MB0,8 a une forme de rose du

désert. Pour le cas de *MB0,2*, nous remarquons qu'il existe un mélange d'agrégats dû à la présence de plusieurs structures telles que CaCO_3 et CuCO_3/CuO (Figure 7b).

Ces résultats ont déjà été confirmés par l'analyse EDS. Les informations obtenues indiquent que la concentration en cuivre a une influence significative sur la morphologie et la connectivité des différents nanoplaquettes.

V.4. SYNTHÈSE DES 1,2,3-TRIAZOLES AVEC OU SANS CATALYSEUR CuCO_3/CuO ²³

Nous avons réalisé la synthèse des 1,2,3-triazoles par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, à température ambiante et dans le DMF, mettant en jeu des arylazides et des composés β -dicarbonylés en présence du nanocomposite CuCO_3/CuO et nous avons comparé les résultats obtenus avec ceux obtenus par la même réaction en absence de catalyseur.

V.4.1. Optimisation des conditions réactionnelles entre l'acétoacétate d'éthyle et le *para*-nitrophénylazide

Nous avons tout d'abord optimisé les conditions opératoires de la réaction en présence du nanocomposite CuCO_3/CuO en examinant l'effet de la concentration du cuivre et du temps et l'effet de la quantité du catalyseur sur le rendement de la réaction entre le *para*-nitrophénylazide, l'acétoacétate d'éthyle et la morpholine.

V.4.1.1. Effet de la concentration du cuivre et du temps sur le rendement de la réaction

Les résultats obtenus de l'influence de la concentration du cuivre et du temps sur le rendement de la réaction entre le *para*-nitrophénylazide, l'acétoacétate d'éthyle et la morpholine ont reportés sur la figure V-8 (a) et (b).

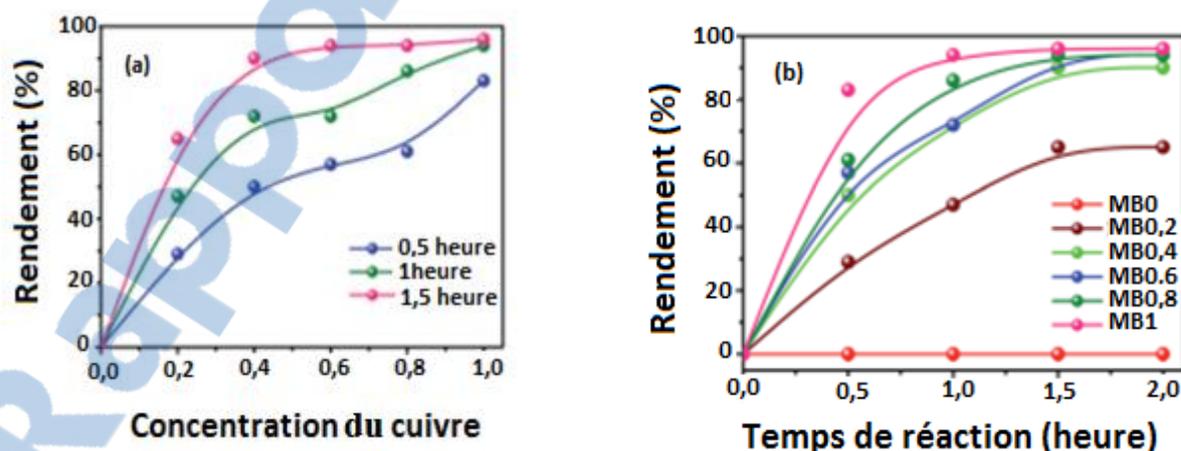


Figure V-8 : Optimisation des paramètres de la réaction entre le *para*-nitrophénylazide, l'acétoacétate d'éthyle et la morpholine :
(a) Effet de la concentration du cuivre; (b) effet du temps de réaction.

²³Hadj-Mokhtar, H.; Boukoussa, B.; Hamacha, R.; Bengueddach, A.; El Abed, D. *RSC Adv.* **2015**, 5, 93438- 93446.

À l'observation de la figure V-8, nous remarquons que tous les catalyseurs ont une activité catalytique significative pour la réaction de cycloaddition, à l'exception du matériau CaCO_3 . Les catalyseurs préparés à des concentrations élevées de cuivre (*MB1* et *MB0,8*) possèdent la meilleure réactivité catalytique pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Des rendements élevés d'environ 96% pour un temps de réaction compris entre 0,5 et 1,5 heure sont obtenus pour les solides CuCO_3/CuO . Alors que, lors de l'utilisation de CaCO_3 , aucun produit n'a été recueilli. Cette différence d'activité est donc probablement due à la présence de Cu^{2+} dans les matériaux composites obtenu par échange de cations avec Ca^{2+} . Nous notons que non seulement le temps de réaction a été réduit, mais aussi qu'un processus simple a été développé pour la séparation du produit final par filtration.

V.4.1.2. Effet de la quantité du catalyseur sur le rendement de la réaction

Afin de comprendre l'influence de la concentration du cuivre et du temps de la réaction entre le *p*-nitrophénylazide, l'acétoacétate d'éthyle et la morpholine, nous avons examiné l'effet de la quantité du catalyseur sur la réaction, en utilisant différentes quantités de catalyseur *MB1* (5-30mol%) (FigureV-9).

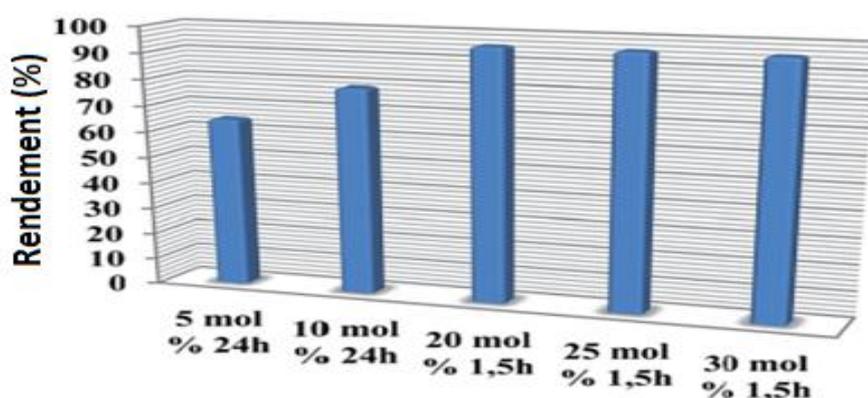


Figure V-9 : Effet de la quantité du catalyseur dans la réaction entre le *para*-nitrophénylazide (1 mmol) dans le DMF (1 mL), l'acétoacétate d'éthyle (1 mmol), la morpholine (1 mmol) et CuCO_3/CuO (5-30% en moles).

L'utilisation de 5 et 10% moles du nanocomposite *MB1* a conduit à des rendements moyens entre 65 et 79% en 24 h. Cependant, nous pouvons constater que l'augmentation de la quantité du catalyseur a un impact positif sur le rendement de la réaction, une valeur optimale de 96%, a été obtenue après 1,5 heure en présence de 20 à 30% mole de catalyseur (Figure V-9).

V.4.1.3. Détermination de la phase active dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Afin de comprendre quelle est la phase catalytique active CuCO_3 ou CuO dans la réaction, nous nous sommes proposé d'utiliser le meilleur nanocomposite *MB1* à différentes températures de calcination (200, 300, 400 et 500°C) pour obtenir différentes formes de cuivre, et les solides obtenus ont été caractérisés par DRX et FTIR comme il est indiqué sur les figures V-10 et V-11.

Les résultats obtenus à partir de l'analyse par diffraction aux rayons X (DRX) pour le catalyseur *MB1* traité à différentes températures de calcination, montrent qu'à 200°C il existe toujours deux phases CuCO_3 et CuO , avec l'apparition de tous les pics caractéristiques de la phase CuCO_3 et de CuO , mais au-delà de cette valeur, l'apparition d'une seule phase correspondant à CuO est observée (Figure V-10).

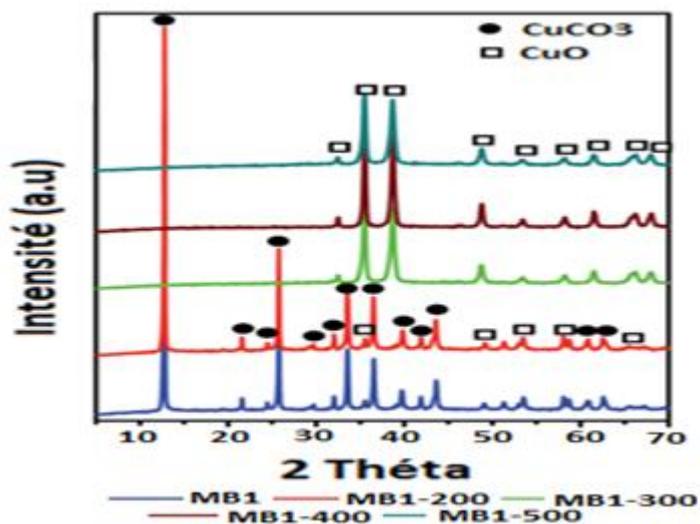


Figure V-10 : Diagrammes de diffraction aux rayons X de CuCO_3/CuO calcinés à différentes températures.

Ces résultats sont cohérents avec la littérature.^{15c} On peut également en déduire qu'une température de 300°C suffit pour transformer tous les carbonates de cuivre en CuO .

La figure V-11 représente les spectres FTIR de CuCO_3/CuO traités à différentes températures. L'analyse par Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) est en accord avec les résultats DRX (Figure V-11).

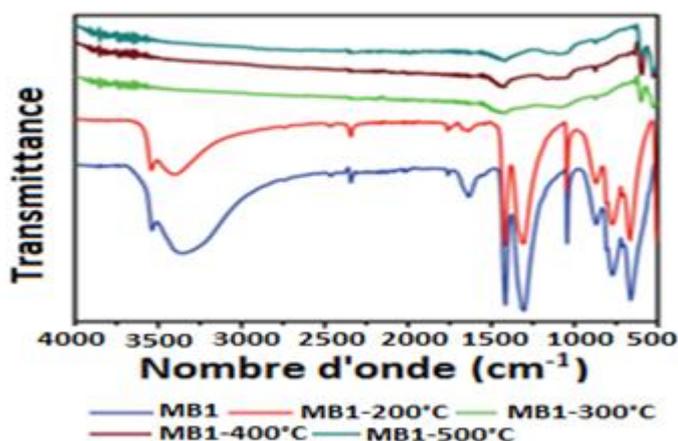


Figure V-11 : Spectres Infrarouge de CuCO_3/CuO calcinés à différentes températures.



Le matériau *MB1* avant et à la calcination à 200°C présente la même vibration, montrant l'existence de CuCO₃ et CuO, alors que pour les matériaux calcinés entre 300 et 500°C, il y a eu une variation des bandes de vibrations.

Nous remarquons l'apparition de bandes à 521 et 603 cm⁻¹ correspondant à la bande de vibration d'élongation de la liaison Cu-O en CuO monoclinique,²⁴ une bande de vibration dans la gamme de 600-1166 cm⁻¹ (à 800 et 875 cm⁻¹) attribuable à l'élongation de M-O de CuO (M = Cu).²⁵ En outre une bande petite et large à 1418 et 3271 cm⁻¹ correspondant à la vibration de la liaison O-H des molécules H₂O physisorbé sur la surface de CuO.²⁶

Le matériau *MB1* obtenu à différentes températures de calcination (200, 300, 400 et 500°C) a été utilisé comme catalyseur pour la réaction du *p*-nitrophénylazide (**2a**) avec l'acétoacétate d'éthyle. Les principaux résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau V-1.

Tableau V-1 : Effet de la température de calcination sur l'activité catalytique du *MB1*.^a

Entrée	Catalyseur	Température de calcination ^b	Phase	Rdt (%)
1	<i>MB1</i>	--	CuCO ₃ /CuO	96
2	<i>MB1-200</i>	200	CuCO ₃ /CuO	54
3	<i>MB1-300</i>	300	CuO	Aucun produit
4	<i>MB1-400</i>	400	CuO	Aucun produit
5	<i>MB1-500</i>	500	CuO	Aucun produit
6	CuO ^c	--	CuO	Aucun produit

^aConditions de réaction: 4-nitrophénylazide (**2a**) (1 mmol), acétoacétate d'éthyle (1 mmol), morpholine (1 mmol), catalyseur de *MB1* (20 mol %), DMF (1 mL), température ambiante, temps : 1,5 h.

^bLes catalyseurs ont été calcinés pendant 2 heures, ^c CuO produit commercial SIGMA-ALDRICH.

À partir de ces résultats, nous pouvons conclure que l'augmentation de la température de calcination favorise la formation des particules CuO (Tableau V-1, entrées 3-6). Leur présence dans le milieu réactionnel n'a aucun effet sur la réaction, par conséquent la phase active dans la réaction est le carbonate de cuivre CuCO₃.

Nous avons réalisé en parallèle deux réactions :

- celle utilisant l'addition des arylazides sur les composés β-dicarbonylés en présence uniquement de morpholine;
- et celle avec 20% mole du catalyseur CuCO₃/CuO(*MB1*).

²⁴Padil, V. V. T.; Cernik, M. *Int. J. Nanomed.* **2013**, 8, 889-898.

²⁵Xu, Y.; Chen, D.; Jiao, X.; Xue, K. *Mater. Res. Bull.* **2007**, 42, 1723-1731.

²⁶Ejhih, A. N.; Mobarakeh, H. Z. *J. Ind. Eng. Chem.* **2014**, 20, 1421-1431.

La réaction, dans les deux conditions a conduit aux triazoles **4(a-f)** avec des rendements quantitatifs (Schéma V-1).

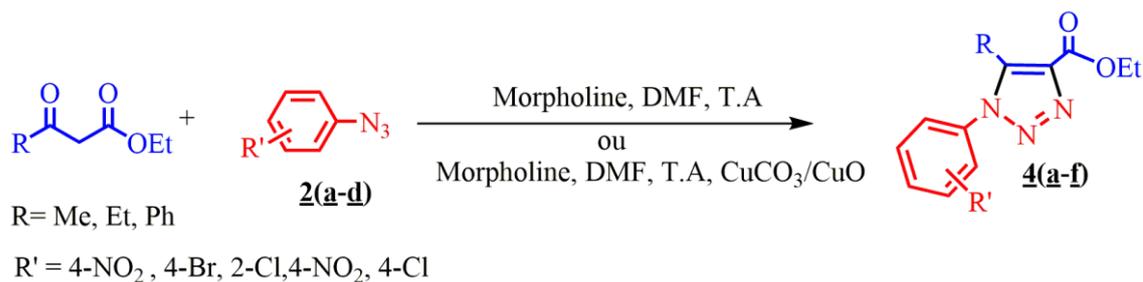


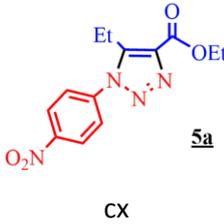
Schéma V-1

L'ensemble des résultats obtenus pour la synthèse des 1,2,3-triazoles est consigné dans le tableau V-2.

Tableau V-2 : Temps de réaction et rendements d'obtention des triazoles **4** en absence ou en présence du nanocomposite CuCO₃/CuO.

Entrée	R	R'	Produit	Sans CuCO ₃ -CuO ^a		Avec CuCO ₃ -CuO ^b	
				Rdt (%) ^c	t(h)	Rdt (%) ^c	t(h)
1	Me	4-NO ₂ (2a)		90	24	96	1,5
2	Me	4-Br (2b)		64	24	40	2
3	Me	4-Cl (2c)		61	24	60	4
4	Me	2-Cl-4-NO ₂ (2d)		90	24	90	1,5

Tableau V-2 :(suite)

Entrée	R	R'	Produit	Sans CuCO ₃ -CuO ^a		Avec CuCO ₃ -CuO ^b	
				Rdt (%) ^c	t(h)	Rdt (%) ^c	t(h)
5	Et	4-NO ₂ (2a)	 5a CX	80	24	79	1,5
6	Ph	4-NO ₂ (2a)		89	24	93	1,5

^aConditions: arylazide 2(a-d) (1 mmol), composé β-dicarbonylé (1 mmol), morpholine (1 mmol), DMF (1mL), température ambiante, temps : 24 h.

^bConditions: arylazide 2(a-d) (1 mmol), composé β-dicarbonylé (1 mmol), morpholine (1 mmol), DMF (1mL), température ambiante, CuCO₃/CuO (20 mol %), temps : (1,5–4) h.

^cRendements isolés

Au regard de ce tableau, nous remarquons que la réaction sans catalyseur conduit à la formation de triazoles avec des rendements élevés après un temps de réaction de 24heures. En revanche, l'utilisation du nanocompositeCuCO₃/CuO donne une meilleure performance pour cette réaction.

Dans tous les cas avec ou sans le catalyseur, le substituant attracteur tel que le groupement nitro (NO₂) en position *para* a conduit aux triazoles correspondants avec de bons rendements (Tableau V-2, entrées 1, 4, 5, 6). Par contre, pour les arylazides substitués par des halogènes comme le bromo ou le chloro un rendement plus faible a été observé, en raison de l'effet électroattracteur plus bas de Br et Cl comparée à celui du groupement nitro (Tableau V-2, entrées 2, 3).

A noter que la présence du catalyseur nanocompositeCuCO₃/CuO dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire mettant en jeu des arylazides et des composés β-dicarbonylés n'a pas seulement conduit aux triazoles avec de bons rendements comme la réaction classique, mais a réduit le temps de la réaction de 24 heure à 1,5 heure (Tableau V-2, entrées 1, 4-6).

A noter que la structure des triazoles obtenus a été déterminée par les méthodes spectroscopiques usuelles (cf. chapitre IV p.78 et Partie expérimentale p.135).

V.4.2. Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction

Nous avons également étudié l'effet du solvant sur la réaction de cycloaddition, sans ajout de morpholine. Aucun produit n'a été obtenu avec les matériaux composites (cf. tableau 1, Annexe 2 p.164).comme catalyseur; ce qui indique que la présence de la morpholine joue un rôle très important pour les alcènes activés.

Il est bien connu que les bases azotées accélèrent la formation des triazoles, en particulier en coordonnant les espèces de cuivre actives d'une manière catalytique et en

favorisant leur libération à partir de la matrice du catalyseur, améliorant ainsi leur stabilité thermodynamique.^{27,28}

En outre, le caractère basique des amines peut contribuer à la déprotonation des composants de l'alcyne et de l'alcène.^{29,30}

Aucun produit n'a été obtenu avec CaCO₃; ce qui signifie que la présence de Cu²⁺ dans les nanocomposites CuCO₃/CuO favorise l'activité du catalyseur.

Le mécanisme plausible de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les arylazides et les composés β-dicarbonylés en présence du catalyseur CuCO₃/CuO que nous proposons est représenté sur le schéma **V-3**. Il comprend cinq (05) étapes :

La première étape de cette réaction implique l'activation de la morpholine pour déprotoner le composé β-dicarbonylé et favoriser la formation *in situ* d'un complexe intermédiaire de cuivre (I)-β-dicarbonylé.

Dans la deuxième étape, l'arylazide est activé par coordination avec l'intermédiaire au niveau des atomes d'azote.

La coordination de l'azide avec le complexe intermédiaire de cuivre (I)-β-dicarbonylé conduit à la triazoline-cuivre (I) dans la troisième étape 3.

La quatrième étape explique la régénération du catalyseur par la transformation de la triazoline-cuivre (I) en triazole-cuivre (II).

Dans la dernière étape le triazole se forme par élimination de Cu²⁺.

²⁷Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.

²⁸Berg, R.; Straub, B. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2715-2750.

²⁹Kuang, G.-C.; Guha, P. M.; Brotherton, W. S.; Simmons, J. T.; Stanke, L. A.; Nguyen, B. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13984-14001.

³⁰Zeghada, S.; Bentabed-Ababsa, G.; Derdour, A.; Abdelmounim, S.; Domingo, L. R.; Saez, J. A.; Roisnel, T.; Nassar, E.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4295-4305.

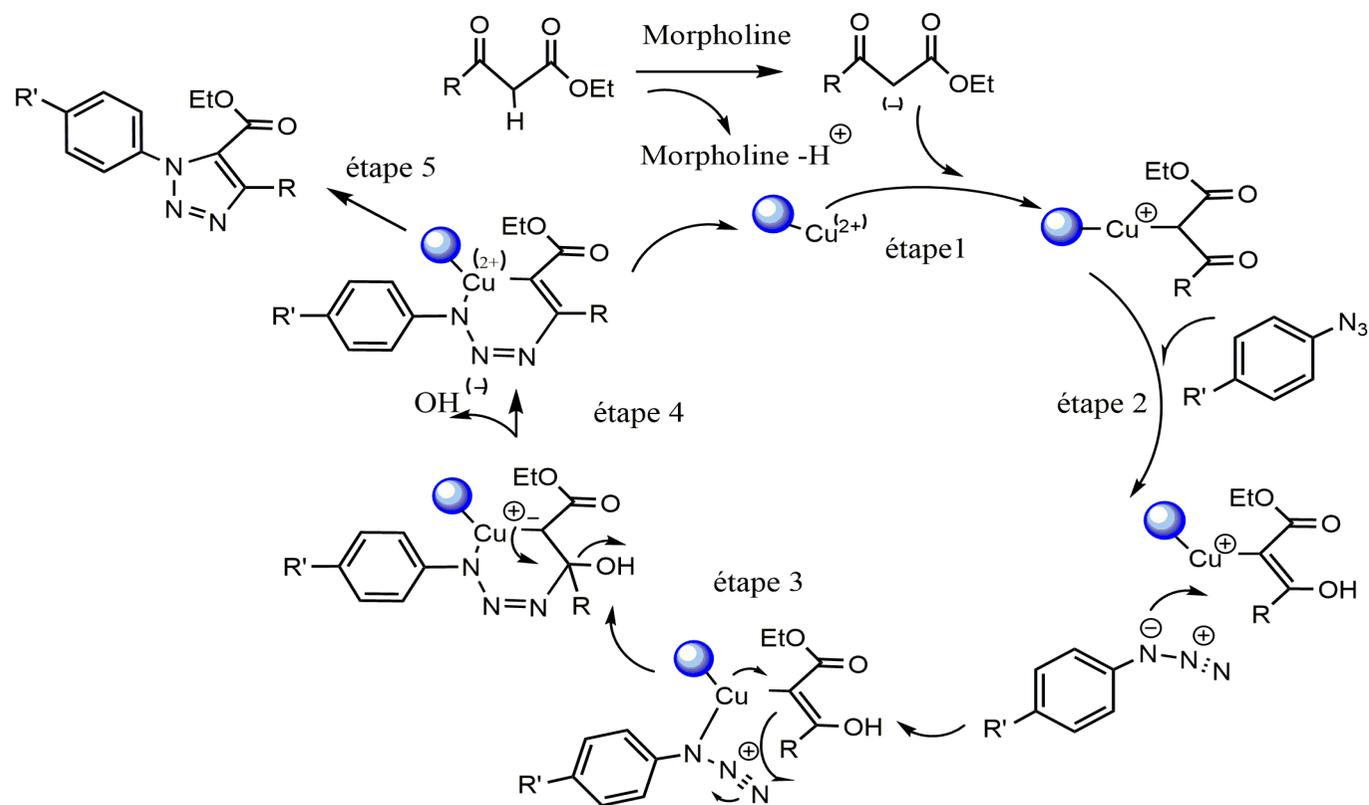


Schéma V-3 : Schéma plausible du mécanisme réactionnel.

V.4.3. Réutilisation du nanocomposite CuCO_3/CuO dans la synthèse des 1,2,3-triazoles

La réutilisation du catalyseur a été étudiée dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire du *p*-nitrophénylazide avec l'acétoacétate d'éthyle en présence du CuCO_3/CuO .

A la fin de la réaction, le nanocomposite CuCO_3/CuO est récupéré par simple filtration, lavé trois fois avec du diméthylformamide (DMF) pour éliminer complètement toute trace de matériau résiduel, puis séché pour être utilisé dans les cycles suivants (Figure V-12).

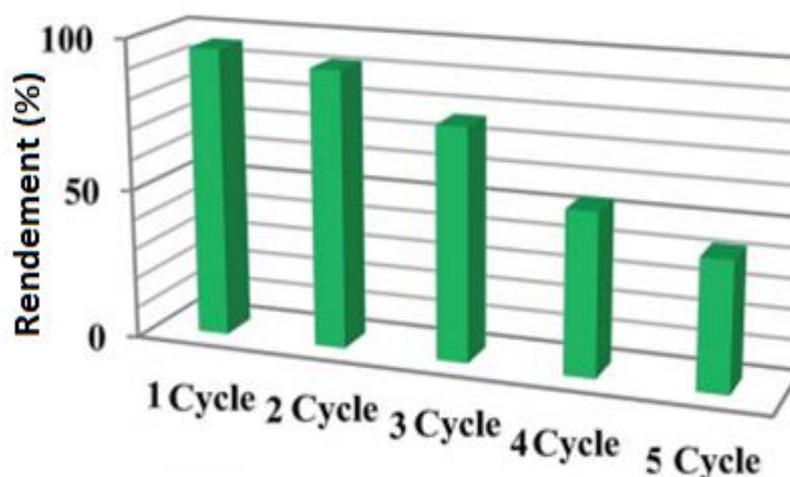


Figure V-12 : Réutilisation du nanocomposite CuCO_3/CuO .

Conditions expérimentales : *para*-nitrophénylazide (2mmol) dans le DMF (2mL), acétoacétate d'éthyle (2mmol), la morpholine (2 mmol), CuCO_3/CuO (MBI, 20% en moles), température ambiante, temps de réaction =1,5h.

Le catalyseur a pu être réutilisé jusqu'à trois fois avec une légère perte de l'activité. Cette faible diminution de rendement peut-être due à la désactivation superficielle du nanocomposite CuCO_3/CuO .

A noter également que la coloration bleue du catalyseur avant réaction vire en une coloration verte après trois cycles de réutilisation à cause de la complexation du catalyseur avec les ligands organiques du milieu réactionnel.

Ces résultats ont été confirmés par DRX et analyse FTIR (*cf. Fig. 1 et 2, Annexe 2 p.164*). A partir du quatrième cycle il y a eu une diminution progressive des rendements. Une lixiviation du cuivre a été remarquée dans cette étape et le catalyseur récupéré a perdu sa couleur en raison de la participation du cuivre dans le milieu réactionnel (*cf. Fig. 3, Annexe 2 p.165*).

V.5. CONCLUSION

Les nanocomposites CuCO_3/CuO , catalyseurs efficaces et peu coûteux, ont été préparés par une méthode de synthèse directe utilisant le nitrate de cuivre $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ et une source naturelle : l'os de seiche.

Les méthodes de caractérisation indiquent que les produits formés par précipitation ont une structure nanocomposite composée de carbonate de cuivre et d'oxyde de cuivre.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les arylazides et les composés β -dicarbonylés sans ou avec catalyseur nanocomposite CuCO_3/CuO a conduit aux triazoles avec de bons rendements. Toutefois le temps de réaction, en présence du catalyseur, n'est que d'une heure trente (1,5h) et ne dépasse pas les quatre heures (4h).

Nous avons constaté que l'augmentation de la température de calcination provoque la formation de CuO , et une calcination à environ 300°C est suffisante pour la transformation de tous les CuCO_3 en CuO . L'utilisation de *MBI* à différentes températures de calcination nous a permis de déterminer que la phase active est CuCO_3 .

A noter que le temps de réaction, la nature de l'azide utilisé, et la masse du catalyseur jouent un rôle important dans la détermination des rendements de la réaction. Les catalyseurs préparés peuvent être utilisés pour trois cycles. Au-delà de cette valeur, une diminution du rendement a été obtenue en raison de la lixiviation du cuivre dans le milieu réactionnel.

Chapitre VI

Arylation directe de bromophényl-1,2,3-triazoles par des hétéroarènes, en présence de palladium

*Les travaux relatés dans ce chapitre ont fait l'objet d'une
publication internationale :*

*Hadj-Mokhtar, H.; Laidaoui, N.; El Abed, D.; Soulé, J-F.; Doucet, H. Catalysis
Communications 2017,92, 124-127.*

VI.1. INTRODUCTION

Les réactions d'arylation par activation de liaisons C-H suscitent beaucoup d'intérêt ces dernières années. En effet, elles permettent d'accéder en une seule étape, contrairement aux réactions de couplage croisé traditionnel qui impliquent la préparation préalable d'un dérivé organométallique, à des composés arylés ou hétéroarylés pouvant avoir des applications dans divers et multiples domaines.

L'arylation directe de plusieurs composés hétéroaromatiques catalysée par le palladium,¹ y compris les triazoles² par activation des liaisons C-H, en utilisant des halogénures d'aryle fournit un accès rentable et écologique intéressant, par rapport aux réactions classiques catalysées au palladium tels que les couplages de *Suzuki*, *Stille* et *Negishi*³ De plus, cette méthode permet d'éviter la préparation préliminaire d'un organométallique tout en réduisant le nombre d'étapes.

Les 1-aryl-1,2,3-triazoles portant des hétéroarènes sur le cycle phényle est un domaine important de recherche en chimie pharmaceutique car ils sont utilisés comme éléments de construction pour accéder à des composés biologiquement actifs.⁴

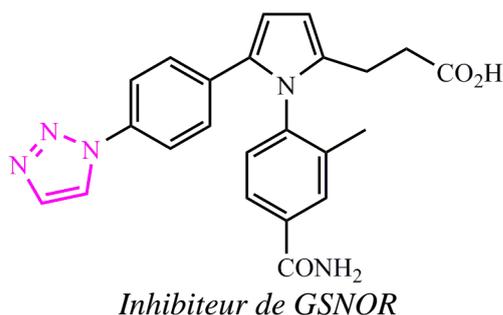
En effet, les motifs phényle-triazoles hétéroarylés sont incorporés dans la structure de certains inhibiteurs pour le traitement du virus de l'hépatite C ou HCV, d'asthme aigu et d'inflammation. Ainsi, nous pouvons citer entre autres : *Inhibiteur de GSNOR*, *Inhibiteur de H37Rv*, ... *Inhibiteur de NS5A*.

¹a) Nakamura, N.; Tajima, Y.; Sakai, K. *Heterocycles* **1982**, *17*, 235-245; b) Akita, Y.; Ohta, A. *Heterocycles* **1982**, *19*, 329-331; c) Ohta, A.; Akita, Y.; Ohkuwa, T.; Chiba, M.; Fukunaga, R.; Miyafuji, A.; Nakata, T.; Tani, N.; Aoyagi, Y. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1951-1958; d) Li, B.-J.; Yang, S.-D.; Shi, Z.-J. *Synlett* **2008**, 949-957; e) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269-10310; f) Chen, X.; Engle, K.M.; Wang, D.H.; Yu, J.Q. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 5094-5115; g) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792-9826; h) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369-375; i) Kuzhushkov, I.; Potukuchi, H.K.; Ackermann, L. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 562-571; j) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 17-117; k) Bheeter, C.B.; Chen, L.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 2005-2049; l) Theveau, L.; Schneider, C.; Fruit, C.; Hoarau, C. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3183-3194; m) Rossi, R.; Lessi, M.; Manzini, C.; Marianetti, G.; Bellina, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1795-1837; n) Dixneuf, P.H.; Doucet, H. *C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization II*, Springer, Heidelberg **2016**.

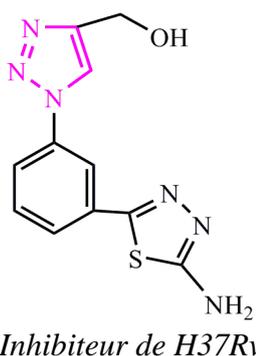
²a) Iwasaki, M.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Asian. J.* **2007**, *25*, 1430-1435; b) Ackermann, L.; Vicente, R.; Born, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 741-748; c) Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 201-204.

³a) Li, J.J.; Gribble, G.W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Amsterdam, **2000**; b) Ackermann, L. (Ed.), *Modern Arylation Methods*, Wiley Online Library, **2009**.

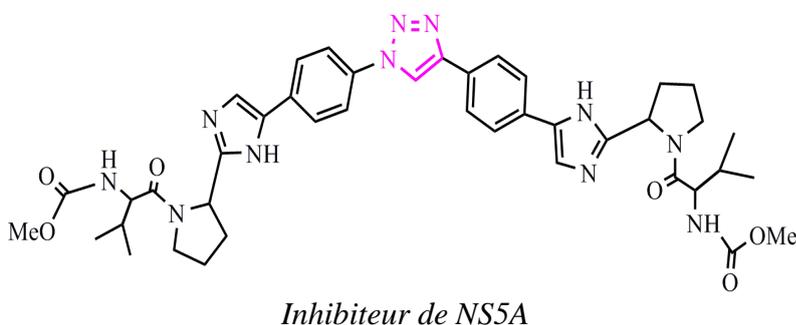
⁴a) Sun, X.; Qiu, J.; Strong, S.A.; Green, L.S.; Wasley, J.W.F.; Blonder, J.P.; Colagiovanni, D.B.; Mutka, S.C.; Stout, A.M.; Richards, J.P.; Rosenthal, G.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5849-5853; b) Boechat, N.; Ferreira, V.F.; Ferreira, S.B.; de Lourdes, M.; Ferreira, G.; da Silva, F.d.C.; Bastos, M.M.; Costa, M.d.S.; Lourenco, M.C.S.; Pinto, A.C.; Krettli, A.U.; Aguiar, A.C.; Teixeira, B.M.; da Silva, N.V.; Martins, P.R.; Bezerra, F.A.; Camilo, A.L.; da Silva, G.P.; Costa, C.C. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5988-5999; c) Shi, J.; Zhou, L.; Amblard, F.; Bobeck, D.R.; Zhang, H.; Liu, P.; Bondada, L.; McBrayer, T.R.; Tharnish, P.M.; Whitaker, T.; Coats, S.J.; Schinazi, R.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3488-3491; d) Harkala, K.J.; Eppakayala, L.; Maringanti, T.C. *Org. Med. Chem. Lett.* **2014**, *4*, 1-4; e) Yang, S.-W.; Pan, J.; Yang, C.; Labroli, M.; Pan, W.; Caldwell, J.; Ha, S.; Koseoglu, S.; Xiao, J.C.; Mayhood, T.; Sheth, P.R.; Garlisi, C.G.; WU, J.; Lee, S.H.; Wang, H.; Tan, C.M.; Roemer, T.; Su, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4743-4747.



Les inhibiteurs du S-Nitrosogluthation (GSNOR), source de monoxyde d'azote NO est actuellement en développement clinique pour le traitement d'affections pulmonaires comme par exemple l'asthme aigu. Ils ont démontré une réduction significative des enzymes cytochromes P450.^{1a}



Le N-phényl 1,2,3-triazole hétéroarylé, inhibiteur a été utilisé contre la souche H37Rv de tuberculose mycobactérien H37Rv (ATCC 27294).^{1b}



Le 1,2,3-triazole biarylé représente un inhibiteur NS5A. Il bloque l'activité enzymatique nécessaire pour cliver le virus entre protéines structurales et non-structurales, inhibant ainsi la réplication du virus.^{1c}

Cependant, à notre connaissance aucun exemple d'arylation directe catalysée par un métal d'hétéroarènes utilisant des 1-bromophényl-1,2,3-triazoles comme source d'aryle n'a été publié dans la littérature. A cet effet, nous nous sommes proposés de préparer une grande variété de 1-phényl-1,2,3-triazoles hétéroarylés sur le cycle phényle, en utilisant une réaction d'arylation directe catalysée par le palladium.

Avant de présenter la préparation des 1-phényl-1,2,3-triazoles hétéroarylés sur le cycle phényle en présence du catalyseur de palladium, nous allons faire un rappel succinct sur l'arylation des 1-aryl-1,2,3-triazoles utilisant divers catalyseurs à base de cuivre, de palladium ou de ruthénium.

VI.2. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

La littérature signale plusieurs voies d'accès aux phényl-1,2,3-triazoles hétéroarylés faisant intervenir différents catalyseurs (le cuivre, le palladium ou le ruthénium,...). La plus privilégiée est celle qui réalise l'arylation directe de phényl-1,2,3-triazole par des composés hétéroaromatiques.

Les 1,2,3-triazoles hétéroarylés peuvent être préparés par cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre entre un azide substitué avec un alcyne terminal. Cette réaction a fait l'objet de plusieurs travaux. Ainsi *Shi et al.* ont réalisé la synthèse de diphenyltriazoles arylés par cycloaddition 1,3-dipolaire d'un azide substitué avec un alcyne. La réaction a été faite en présence de CuSO_4 à 100°C (Schéma VI-1).^{4c}

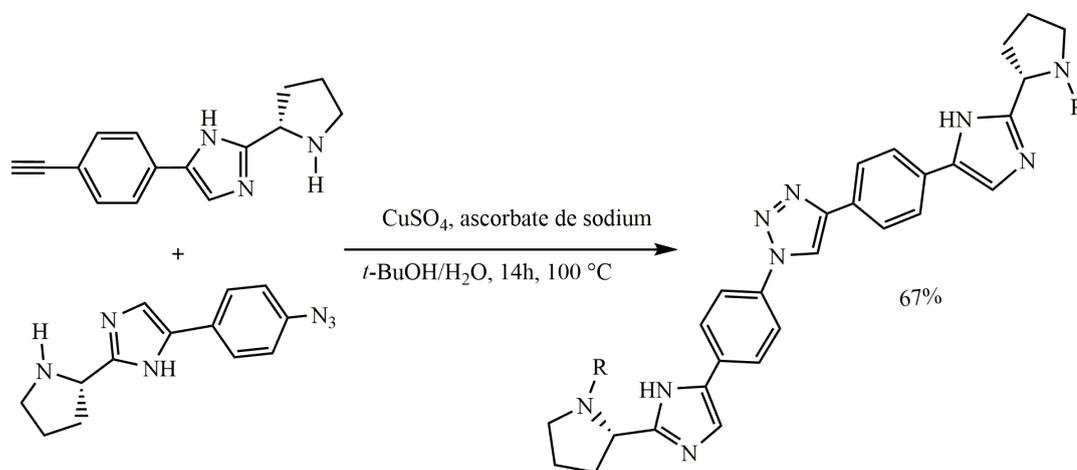


Schéma VI-1

La même année *Ritson* et son groupe ont mis au point la synthèse de ligands polycycliques triazole-bisoxazole avec de bons rendements (69-87%). Ces triazoles biarylés ont été préparés sous irradiation micro-onde, en présence de CuSO_4 , par cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide substitué et un alcyne (Schéma VI-2).⁵

⁵Ritson, D.J.; Moses, J.E. *Tetrahedron* **2012**, 68, 197-203.

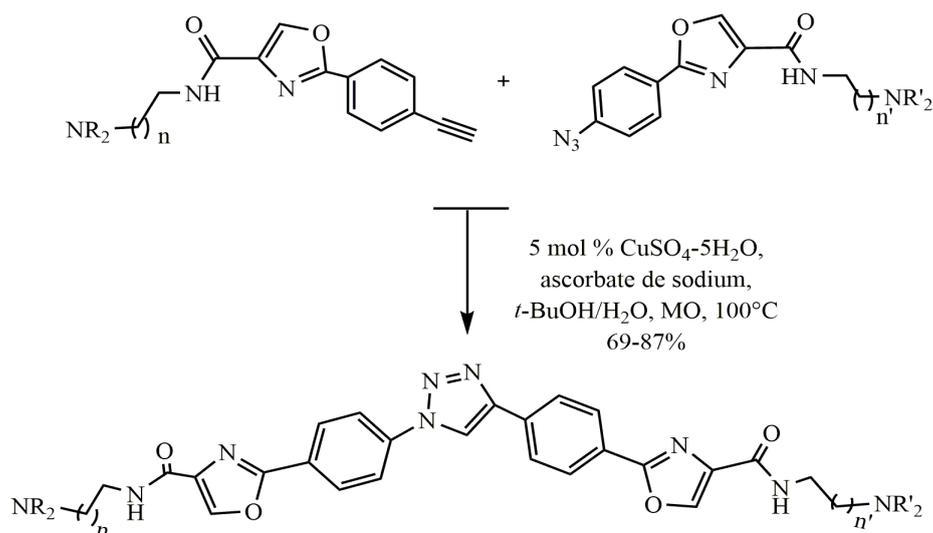


Schéma VI-2

Les ligands diphenyltriazoles arylés ont été aussi synthétisés par cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide et le 1,5-diéthynyl, 2,4-diméthylbenzène. Cette méthode de synthèse a permis de préparer des 1,2,3-triazoles polyfonctionnalisés à potentialité bioactive variée (Schéma VI-3).⁶

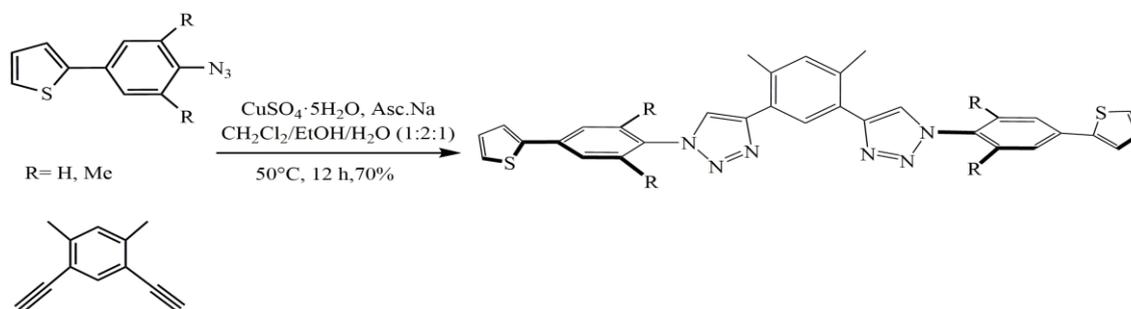


Schéma VI-3

L'arylation du 4-bromophényl 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazépine par l'acide benzofuran-2-yl-boronique, en présence de palladium et selon le couplage de Suzuki a permis de former des 1,2,3-triazoles hétéroarylés (Schéma VI-4).⁷

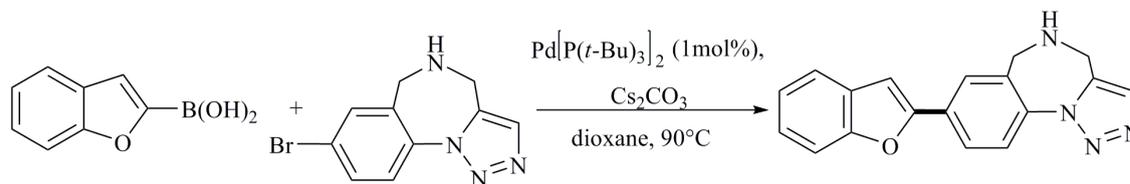


Schéma VI-4

⁶Friebe, C.; Schulze, B.; Goerls, H.; Jaeger, M. *U.S. Schubert, Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2357-2366.

⁷Donald, J.R.; Wood, R.R.; Martin, S.F. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 135-143.

Un exemple d'arylation directe catalysée par le ruthénium utilisant un dérivé du 1-phényl-1,2,3-triazole et du 5-bromo-furane-2-carboxylate d'éthyle comme source d'hétéroaryle a été rapporté par Ackermann et *al.* Cependant, cette procédure est limitée aux hétéroarylations en position C2 de l'unité phényle du 1-phényl-1,2,3-triazole (Schéma VI-5).⁸

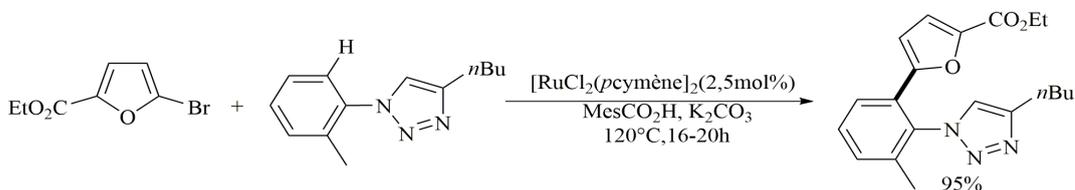


Schéma VI-5

VI.3. RESULTATS ET DISCUSSION

Le but visé dans notre étude est d'appliquer ces transformations à « économie d'atomes », intéressantes pour la « chimie verte et le développement durable » aux couplages des 1-(2-,3- ou 4-bromophényl)-1,2,3-triazoles avec des hétéroaromatiques (dérivés du furane, du thiophène, du pyrrole, du thiazole...et de l'isoxazole), en présence de palladium et en milieu basique pour aboutir à des 1,2,3-triazoles hétéroarylés susceptibles de présenter des propriétés biologiques et pharmacologiques très intéressantes (Schéma VI-6).

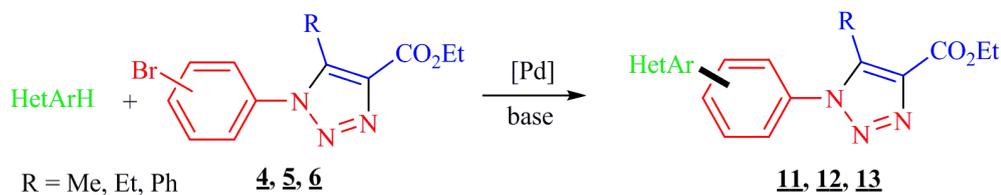


Schéma VI-6

VI.3.1. Préparation des 1,2,3-triazoles

La synthèse des 1-aryl-1,2,3-triazoles substitués par un atome de brome effectuée par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les composés β -dicarbonylés et différents bromophénylazides a été rapportée précédemment dans le chapitre IV. Dans un premier temps nous avons examiné la réaction de divers hétéroarènes (HetArH) avec le 1-(4-bromophényl)-5-méthyl-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle **4b**, selon la procédure déjà décrite dans la littérature.⁹

VI.3.2. Couplage des 1-(4-bromo-phényl)-1,2,3-triazoles par des hétéroarènes

Dans notre étude, nous avons utilisé un léger excès d'hétéroarène (1,5 éq.) par rapport aux dérivés des 1-phényl-triazoles, en présence de 1% en moles de Pd(OAc)₂ en tant que catalyseur (Schéma VI-7).

⁸Ackermann, L.; Vicente, R.; Althammer, A. *Org.Lett.* **2008**, *10*, 2299-2302.

⁹Roger, J.; Doucet, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9772-9781.

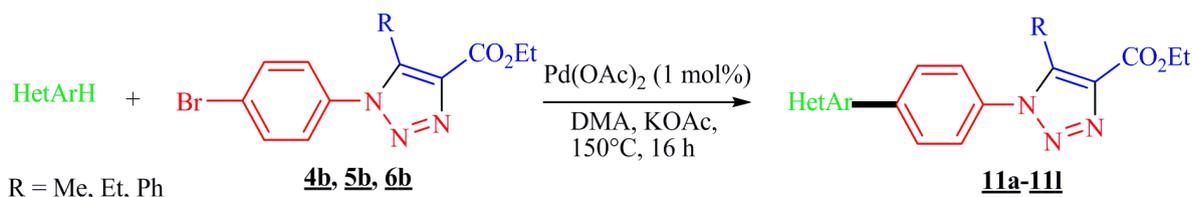


Schéma VI-7

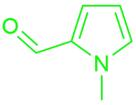
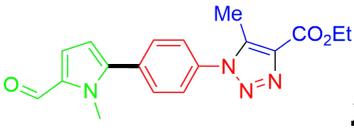
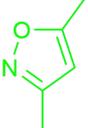
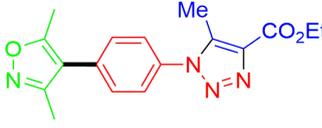
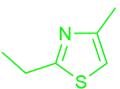
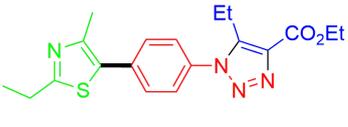
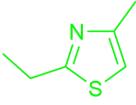
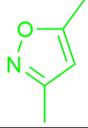
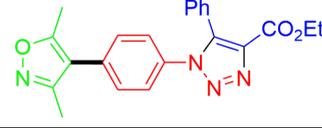
L'utilisation de KOAc comme base et le DMA comme solvant à 150°C, en présence de Pd(OAc)₂ comme catalyseur conduit aux triazoles hétéroarylés **11a-11l** avec de bons rendements.

Le tableau VI-1 regroupe les rendements d'obtention et la structure des produits **11a-11l** résultant de l'arylation des hétéroarènes par les dérivés des-1,2,3-triazoles bromés.

Tableau VI-1 : Rendements de réaction de couplage des 1-(4-bromo-phényl)-1,2,3-triazoles **4b, 5b** et **6b** par des hétéroarènes, en présence de palladium.

Entrée	R	HetArH	Produit	Rdt ^a (%)
1	Me			91
			11a	
2	Me			87
			11b	
3	Me			85
			11c	
4	Me			87
			11d	
5	Me			82
			11e	
6	Me			73
			11f	
7	Me			83
			11g	

Tableau VI-1 : (suite)

Entrée	R	HetArH	Produit	Rdt ^a (%)
8	Me			77
9	Me			92
10	Et			90
11	Ph			85
12	Ph			83

Conditions: Pd(OAc)₂ (0,01 mmole), hétéroarène (1,5 mmol), 1-(4-bromo-phényl)-1,2,3-triazoles **4b**, **5b** et **6b** (1 mmole), KOAc (2 mmole), DMA, 150°C, 16 h.

Cette réaction forme un léger excès du dérivé de thiazole (1,5 éq.) par rapport au dérivé de 1-phényl-triazole **4b**, en présence de 1% en moles de Pd(OAc)₂ en tant que catalyseur, KOAc comme base et DMA comme solvant à 150°C. Le produit souhaité **11a** est obtenu avec un rendement de 91%.

Dans ces conditions réactionnelles, aucune décomposition de la fraction triazole n'a été observée. L'influence d'un ensemble d'hétéroarènes pour la réaction avec le 1-(4-bromo-phényl)-1,2,3-triazole a ensuite été examinée, dans les mêmes conditions (Schéma VI-6, Tableau VI-1, entrées 2-12).

En présence de thiophènes portant des substituants méthyle, acétyle ou nitrile en position C2, l'arylation régiosélective en position C5 du thiénylène a été observée, formant les produits **11(b-d)** avec des rendements de 85 à 87% (Tableau VI-1, entrées 2-4).

La réaction des dérivés du furane portant des substituants butyle ou ester en position C2 avec le 1-(4-bromo-phényl)-1,2,3-triazole, conduit aux produits **11e** et **11f** avec des rendements de 82% et 73% respectivement (Tableau VI-1, entrées 5, 6).

Un rendement similaire pour le composé **11g** a été obtenu pour le couplage du bromophényl-triazole **4b** avec le 2-méthylfurane-3-carboxylate de méthyle (Tableau VI-1, entrée 7).

Le 2-formyl pyrrole et le 3,5-diméthyl isoxazole ont également été couplés avec succès dans les mêmes conditions réactionnelles, ce qui a fourni **11h** et **11i** avec des rendements de 77% et 64% respectivement (Tableau VI-1, entrées 8 et 9).

Ensuite, nous avons étudié l'influence du substituant éthyle en position C5 sur le noyau du triazole au lieu d'un méthyle. La réaction conduit à **11j** avec un rendement similaire de l'ordre de 90% (Tableau VI-1, entrées 1 et 10).

Le substituant phényle en position C5 a également été toléré. La réaction du 1-(4-bromo-phényl)-5-phényl-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle avec le 2-éthyl-4-méthylthiazole ou le 3,5 diméthylisoxazole, a conduit aux produits attendus **11k** et **11l** avec des rendements élevés (Tableau VI-1, entrées 11 et 12).

VI.3.3. Couplage des 1-(3-bromo-phényl)-1,2,3-triazoles par des hétéroarènes

Ensuite, nous avons examiné la réactivité du 1-(3-bromo-phényl)-1,2,3-triazole vis-à-vis de divers hétéroarènes. La réaction s'est avérée encore une fois efficace avec l'utilisation de 1% en moles de catalyseur Pd(OAc)₂ en présence de KOAc (Schéma VI-8, Tableau VI-2, entrées 1-4).

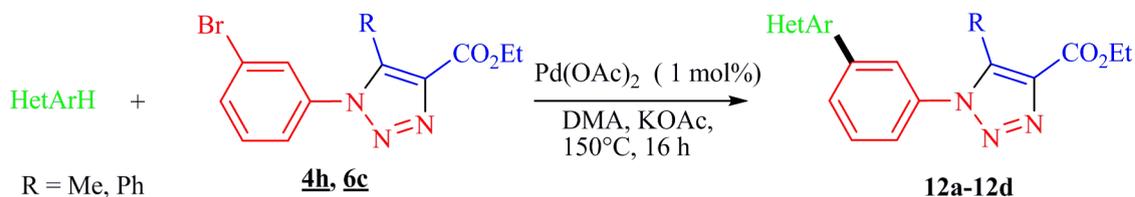


Tableau VI-2 : Rendements de réaction de couplage des 1-(3-bromo-phényl)-1,2,3-triazole **4h** et **6c** par des hétéroarènes, en présence de palladium.

Entrée	R	HetArH	Produit	Rdt ^a (%)
1	Me			87
2	Me			81
3	Me			92
4	Ph			94

Conditions : Pd(OAc)₂ (0,01 mmole), hétéroarène (1,5 mmole), 1-(3-bromo-phényl)-1,2,3-triazole (**4h**, ou **6c**) (1 mmole), KOAc (2 mmole), DMA, 150°C, 16 h.

^aRendements isolés.

La réaction de couplage du 1-(3-bromo-phényl)-1,2,3-triazole avec le 2-éthyl-4-méthylthiazole, le 2-méthylthiophène et le 2,4-diméthylisoxazole a fourni les produits **12(a-d)** avec de bons rendements allant de 81 à 94% (Tableau **VI-2**).

Certaines de ces structures pourraient être utilisées comme ligands pinces dans la synthèse de complexes d'iridium ou de platine avec des propriétés de luminescence.¹⁰

VI.3.4. Couplage de 1-(2-bromo-phényl)-1,2,3-triazoles par des hétéroarènes

Les substituants *ortho* sur les bromures d'aryle présentent généralement un effet important sur les vitesses de réactions catalysées au palladium en raison de leurs propriétés stériques et / ou de coordination.

Cependant, aucune intoxication du catalyseur au palladium par coordination du 1-(2-bromophényl)-1,2,3-triazole **4i** n'a été observée, et de très bons rendements ont été obtenus pour la réaction du 1-(2-bromo-phényl)-1,2,3-triazole **4i** avec le 2-éthyl-4-méthylthiazole ou le 2-méthylthiophène conduisant aux composés **13a** et **13b** (Schéma **VI-9**).

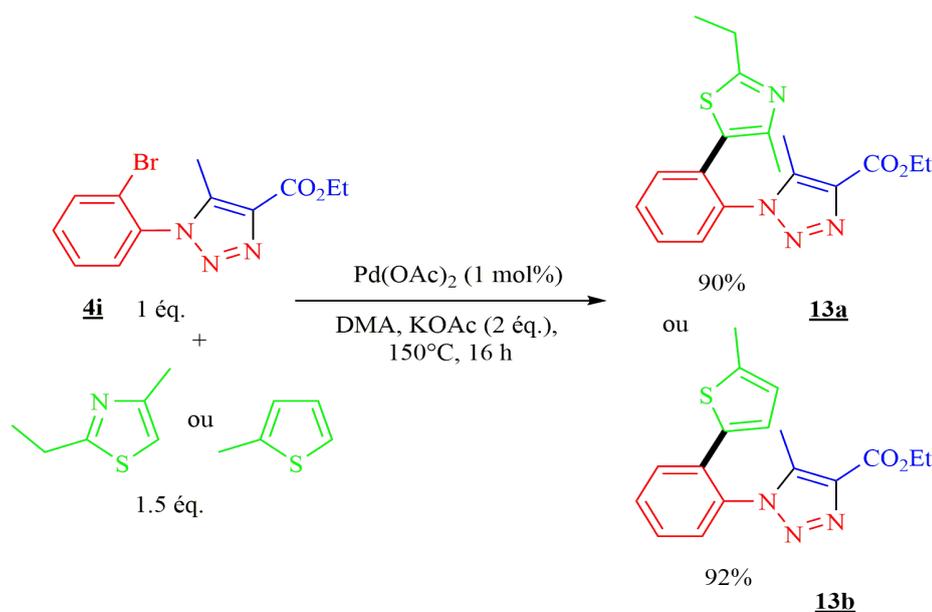


Schéma IV-9

En 2014, *Liu et al.* ont préparé le dérivé de la triazolo phénanthridine **13c** du schéma **VI-10** avec un rendement de 35% par une réaction en cascade catalysée par le cuivre Cu (I) d'un diaryliodonium cyclique, d'azoture de sodium et du propionate d'éthyle.¹¹

À partir du 1-(2-bromo-phényl)-1,2,3-triazole **6d**, une arylation directe intramoléculaire nous a permis de conduire à ce dérivé de la triazolo phénanthridine (Schéma **VI-10**).

¹⁰a) Kuwabara, J.; Namekawa, T.; Haga, M.-a.; Kanbara, T. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 44-46; c) Okamoto, K.; Kanbara, T.; Yamamoto, T.; Wada, A. *Organometallics* **2006**, *25*, 4026-4029.

¹¹Liu, Z.; Zhu, D.; Luo, B.; Zhang, N.; Liu, Q.; Hu, Y.; Pi, R.; Huang, P.; Wen, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5600-5603.

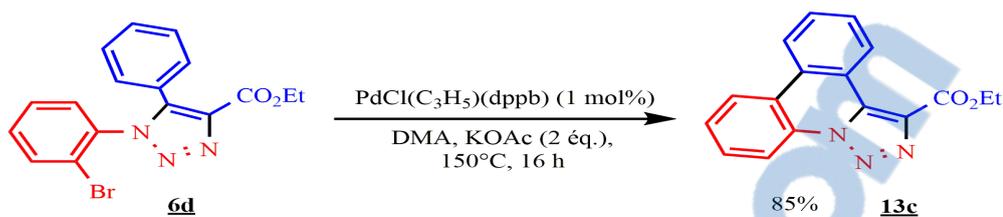


Schéma IV-10

Notre première tentative d'utilisation de 1% en moles de catalyseur Pd(OAc)₂ a permis d'obtenir le produit attendu **13c** avec un faible rendement en raison d'une conversion partielle de **6d**. D'autre part, l'utilisation du catalyseur PdCl(C₃H₅)(dppb) plus stable thermiquement¹² a donné le produit **13c** avec un rendement de 85% avec une conversion complète de **6d**.

VI.4. IDENTIFICATION STRUCTURALE DES 1-ARYL-1,2,3-TRIAZOLES

L'identification structurale des différents 1-aryl-1,2,3-triazoles **11-13** et le dérivé de la triazolo phénanthridine obtenus a été déterminée sur la base des données spectrales RMN du ¹H et ¹³C (cf. partie expérimentale p.149). L'analyse des spectres de RMN ¹H indique la présence de différents types de signaux. Les figures VI-1 et VI-2 représentent les spectres de RMN du proton et du carbone 13 du 1,2,3-triazole **11i** issu du 3,5-diméthylisoxazole.

On note sur la figure VI-1 un signal sous forme de triplet à 1,46 ppm et un autre sous forme de quadruplet à 4,48 ppm correspondant aux protons du carboxyle (H-7, H-8), et autres signaux sous forme de singulet à 2,32, 2,47 et 2,66 ppm relatifs respectivement aux protons des méthyles (H-9, H-19, H-20), deux signaux sous forme de doublet à 7,48 ppm et à 7,57 ppm attribuables respectivement aux protons du cycle benzénique (H-12, H-14) et (H-11, H-15).

Par ailleurs le spectre de RMN du carbone 13 montre les signaux caractéristiques des huit carbones quaternaires :

- Deux en position C-4, C-5 du cycle triazolique à 138,77 ppm et 132,63 ppm;
- Deux en position C-10 et C-13 du cycle benzénique à 134,58 ppm et 136,85 ppm;
- Trois pics relatifs aux carbones C-16, C-17 et C18 de l'isoxazole à 115,38 ppm, 161,64 ppm et 158,27 ppm;
- Le carbone du groupement carbonyle C-6 apparaît à 165,83 ppm.

Les pics des carbones des groupements méthyle C-8, C-9, C-19 et C-20 apparaissent respectivement à 10,02 ppm, 10,78 ppm, 14,34 ppm et 11,61 ppm. Les valeurs 125,69 ppm et 130,21 ppm correspondent aux carbones C-12, C-14 et C-11, C-15 respectivement. Le carbone du groupement méthylène C-7 apparaît à 61,11 ppm.

¹²Cantat, T.; Génin, E.; Giroud, C.; Meyer, G.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 365-376.

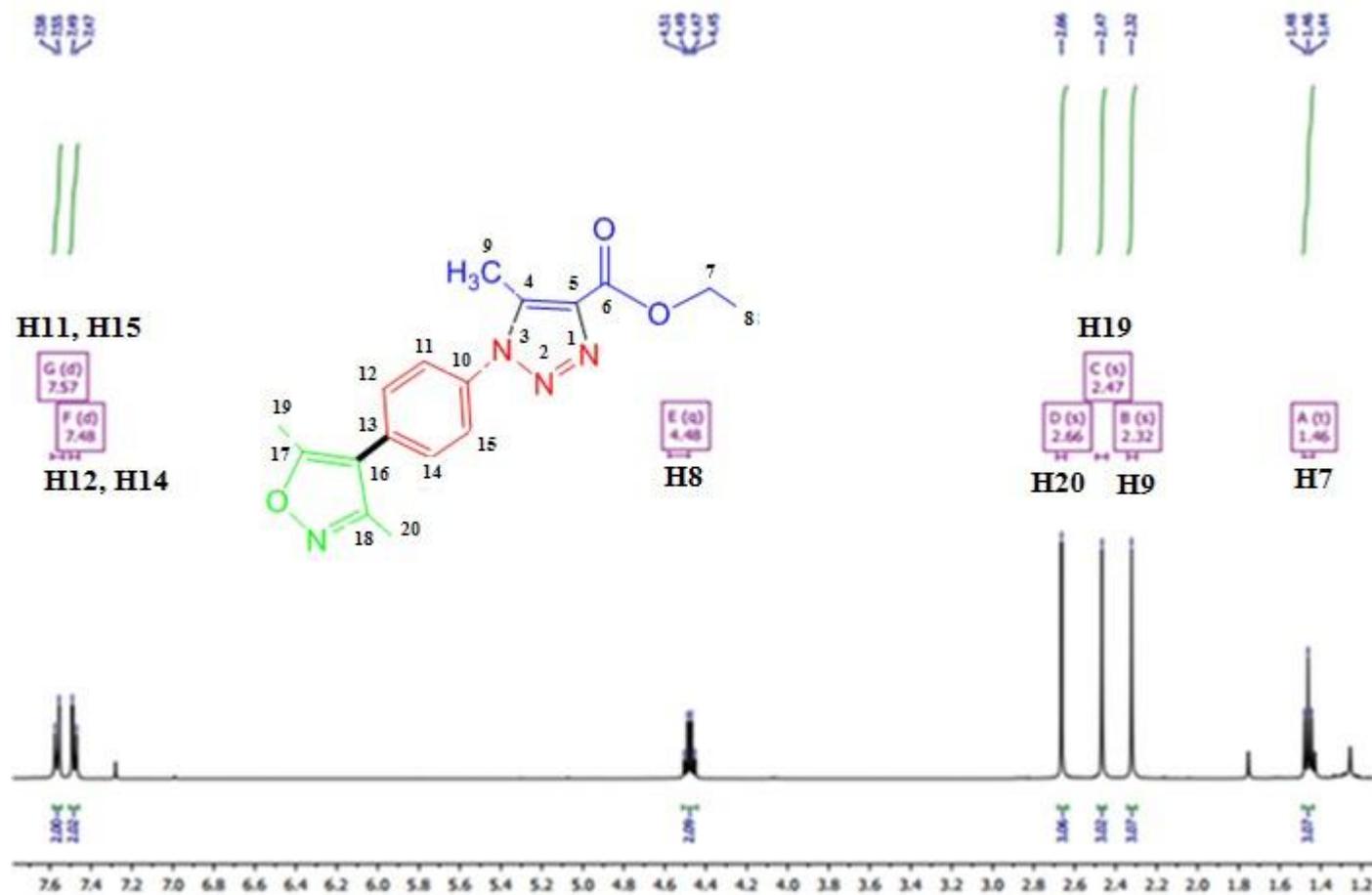


Figure VI-1 : Spectre de RMN du proton du 1-aryl-1,2,3-triazole **11i** dans CDCl₃.

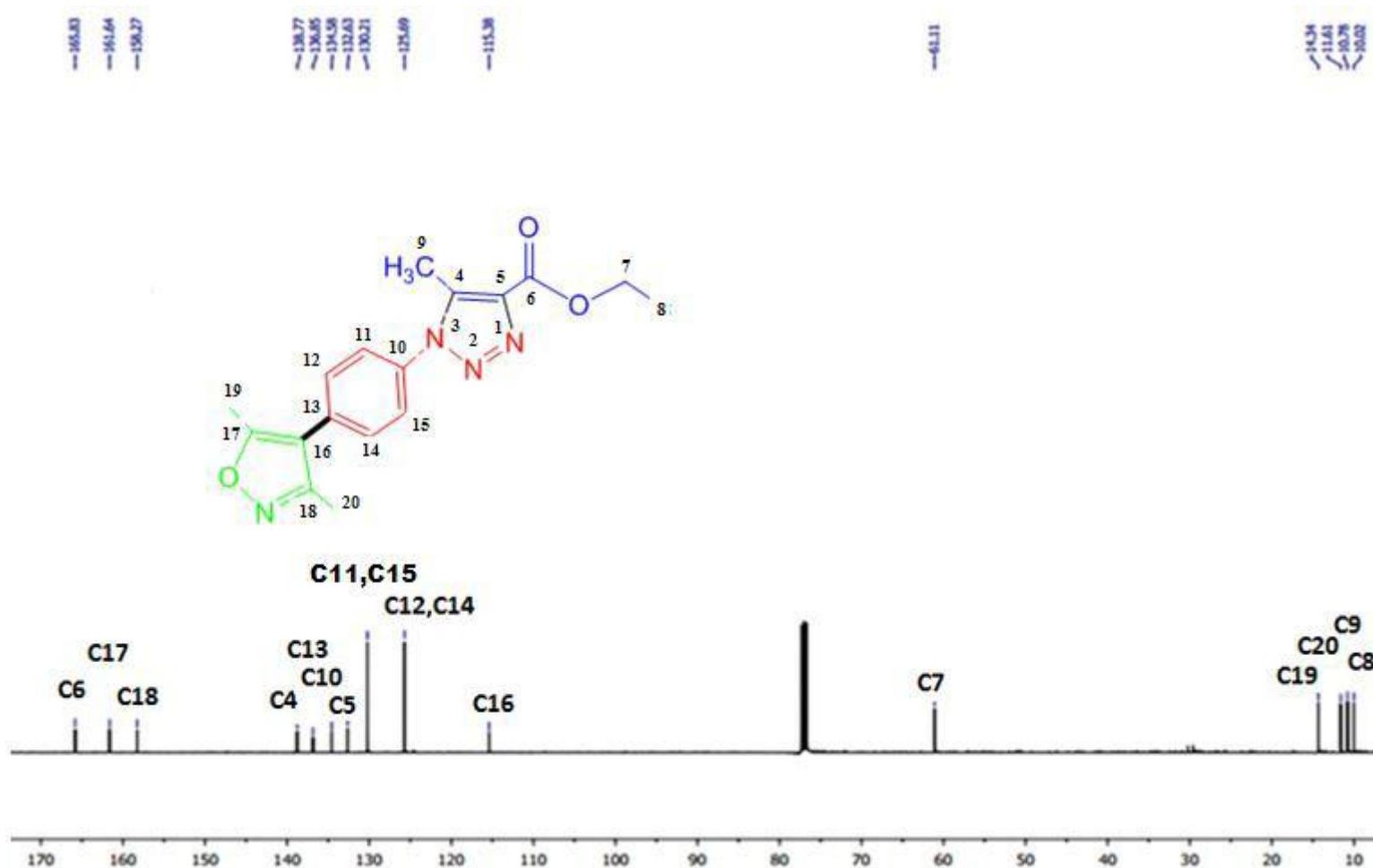


Figure VI-2 : Spectre de RMN du carbone 13 du 1-aryl-1,2,3-triazole **11i** dans CDCl₃.

VI.5. CONCLUSION

En résumé, nous avons démontré qu'en utilisant seulement 1% en moles de Pd(OAc)₂ comme catalyseur, les 2-, 3- ou 4-bromo-phényl-1,2,3-triazoles peuvent être hétéroarylés sur le noyau phényle, *via* une activation de la liaison CH des hétéroarènes, pour obtenir des composés poly-hétérocycliques à rendement élevé portant une unité de triazole et une autre unité d'hétéroarène.

Dans tous les cas, aucune décomposition du motif triazole n'a été détectée. En outre, plusieurs hétéroarènes comme les furannes, les thiophènes, les pyrroles, les thiazoles ou les isoxazoles ont été tolérés. Cette procédure de catalyseur sans phosphine est attrayante sur le plan économique et environnemental, car :

- L'élimination des dérivés de la phosphine à la fin de la réaction n'a pas lieu de se faire;
- Cette procédure d'activation des liaisons CH, qui réduit le nombre d'étapes et donc la masse des déchets, ne nécessite aucune préparation d'un dérivé organométallique;
- Les principaux déchets de ces couplages sont : AcOH / KBr relativement non toxiques au lieu des sels métalliques avec les réactions de couplage plus classiques catalysées par des métaux.

Pour ces raisons, cette méthodologie est très encourageante pour la synthèse durable des 1-phényl-1,2,3-triazoles hétéroarylés. En revanche, pour l'arylation intramoléculaire le catalyseur PdCl(C₃H₅)(dppb) a été plus rentable que Pd(OAc)₂ pour la préparation de la triazolo phénanthridine.

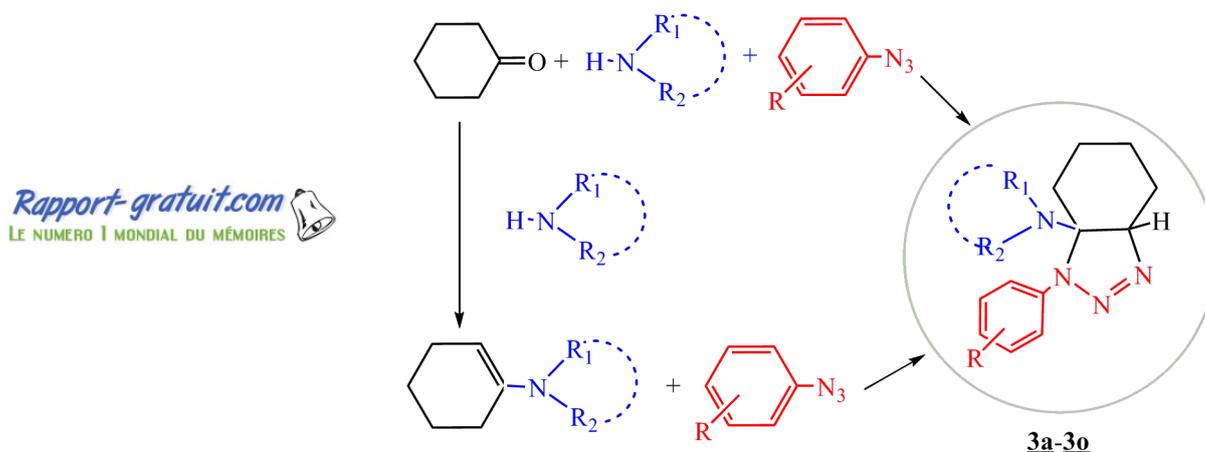
Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif de notre travail a été d'élaborer, en premier lieu, des \square^2 -1,2,3-triazolines bicycliques 1,4,5-trisubstituées, hétérocycles pentagonaux triazotés, selon deux séquences réactionnelles distinctes :

- Par cycloaddition 1,3-dipolaire d'arylazides sur des 1-amino cyclohexènes;
- Par réaction multicomposés à partir de la cyclohexanone, une amine secondaire cyclique et un arylazide.

Pour cela, des 1-aminocyclohexènes ont été préparées à partir d'amines secondaires cycliques (pyrrolidine, pipéridine, morpholine) et de cyclohexanone, en présence de Montmorillonite K-10, avec de bons rendements. Aussi, des arylazides ont été préparés à partir d'amines aromatiques par réaction de diazotation avec des rendements satisfaisants.



Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

La cycloaddition 1,3-dipolaire et la réaction multicomposés donnent accès aux mêmes structures hétérocycliques triazoliques **3a-3o** avec des rendements plus ou moins similaires. Par contre, la transformation « one-pot », où deux réactions sont combinées : Condensation-Cycloaddition 1,3-dipolaire a permis de réduire le nombre d'étapes.

Aussi, des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués ont été préparés par réaction multicomposés impliquant des composés à méthylène actif, un arylazide et la morpholine, à température ambiante dans l'éther avec de bons rendements qui évoluent en fonction de la structure du dipolarophile et du dipôle mis en jeu. Les produits de réaction sont obtenus par simple filtration et sans aucune purification.

L'application de cette réaction « one pot » à partir de composés β -dicarboxylés en présence de nanocomposites CuCO_3/CuO , a fourni des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués avec de bons rendements en des temps beaucoup plus réduits.

Les nanocomposites CuCO_3/CuO , ont été préparés à partir d'une source naturelle (os de seiche) et ont été caractérisés par différentes méthodes et techniques (diffraction aux rayons X, spectroscopie Ultraviolet-Visible, InfraRouge,...et Microscopie Electronique à Balayage).

Un certain nombre de facteurs ont été étudiés à savoir l'effet de la concentration de cuivre et du temps, ainsi que l'effet de la quantité de catalyseur sur le rendement de la réaction de cycloaddition.

Les résultats obtenus ont montré l'efficacité du nanocomposite dans cette réaction par une diminution du temps de réaction et par la préservation de l'environnement.

Par ailleurs, une variété de 1-aryl-1,2,3-triazoles contenant des hétéroarènes en positions C2-, C3- ou C4 sur le cycle aryle a été préparée avec succès par l'intermédiaire d'une arylation directe catalysée par du palladium. Ces couplages ont été réalisés en utilisant 1% en moles de catalyseur $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ sans phosphine avec des 1-(bromophényl)-1,2,3-triazoles et des hétéroarènes en tant que partenaires de couplage. Une large gamme d'hétéroarènes tels que les thiazoles, les thiophènes, les furanes, les pyrroles ou les isoxazoles a été tolérée.

Les méthodes spectroscopiques RMN, l'infrarouge, l'analyse centésimale et parfois la masse ont permis d'établir la structure des composés azotés synthétisés.

Les travaux présentés sur la synthèse d'hétérocycles pentagonaux triazolés par des réactions simples, faciles à mettre en œuvre, économiques et compatibles avec l'environnement ouvrent de larges perspectives pour l'édification de molécules élaborées azotées bioactives.

En outre, les résultats des tests préliminaires de l'activité biologique effectués ont permis d'évaluer l'action des hétérocycles pentagonaux triazolés synthétisés sur deux espèces bactériennes et deux levures.

En perspectives, nous envisageons :

- De compléter la série des triazoles arylés afin d'engendrer une gamme des systèmes hétérocycliques complexes susceptibles de présenter une activité biologique et/ou thérapeutique;
- De reprendre la synthèse des triazoles à partir des composés à méthylène actif sous activation micro-ondes;
- D'étendre l'activité biologique des triazolines et des triazoles synthétisés à d'autres souches fongiques et bactériennes.

Partie expérimentale

1. GENERALITES

1.1. Réactifs et Solvants

Les produits chimiques et les solvants utilisés au cours de ce travail sont des produits commerciaux et disponibles au niveau du Laboratoire.

1.2. Techniques d'analyse

1.2.1. Chromatographie

➤ *Chromatographie sur couches minces (CCM)*

Les chromatographies sur couches minces (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice Merck 60 F₂₅₄ et ont été révélées dans la plupart des cas par une lampe Ultra-violet, une solution de *p*-anisaldéhyde [(*p*-anisaldéhyde (5 mL), éthanol (90 mL), acide acétique (30 gouttes)].

➤ *Chromatographie sur colonne (CC)*

Les produits obtenus ont été purifiés ou séparés par chromatographie sur colonne sur gel de silice MERCK 230-400 mesh. Les solvants d'élution sont des mélanges d'acétate d'éthyle / d'éther de pétrole ou éther / pentane.

➤ *Chromatographie en phase gazeuse (CPG)*

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été faites sur un appareil Shimadzu GC-2014, dont les principales caractérisations sont :

Colonne : 30,0 m ; épaisseur du film : 0,25 µm ; diamètre intérieur. 0,25 mm.

Injection : 1,0 µL.

Pression : 108,7 KPa.

Débit de la colonne : 1,33 mL/min.

Programmation : montée de 80°C à 240°C en 10°C/min.

1.2.2. Spectroscopie

➤ *Spectroscopie Infra-rouge (IR)*

Les analyses spectroscopiques IR ont été enregistrées sur un spectromètre *Perkin-Elmer 1600* à transformée de Fourier ou FT/TR-4200 type A. Les échantillons liquides sont examinés en film sur pastille de KBr alors que les solides sont enregistrés sur un Spectromètre Infra Rouge à Transformée de Fourier (IRTF) Thermo-Nicolet IR200 piloté par le logiciel EZ OMNIC 7.2a.

La technique ATR (Réflexion Totale Atténuée) a été utilisée. Cette méthode permet l'analyse IRTF en réflexion et ne nécessite plus l'utilisation de solvants ce qui permet de réaliser des préparations par dépôt de l'échantillon directement sur un cristal de diamant.

➤ *Spectroscopie de Résonance Magnétique (RMN)*

La structure précise des composés synthétisés a été déterminée à l'aide de la mesure des déplacements chimiques et de la multiplicité des signaux de résonance.

Les spectres RMN du proton ^1H et du carbone ^{13}C ont été enregistrés sur les appareils *Brucker AC 300* (300 MHz) et *Brucker DPX 200* (200 MHz) et *Bruker GPX (400 MHz)*. Les déplacements chimiques sont donnés en échelle δ et exprimés en partie par million (ppm) et se réfèrent au pic résiduel du solvant. Tous les spectres ont été réalisés dans le chloroforme deutérié, 7, 26 ppm en RMN du proton et 77,00 ppm en RMN du carbone. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz). Les attributions de signaux pour les spectres de carbone ont été enregistrées par D.E.P.T. (Distorsion Less Enhancement by polarisation Transfert), qui en différenciant les CH et les CH_3 des CH_2 , permet l'attribution des signaux.

Les conventions suivantes ont été adoptées quant à la multiplicité des signaux : **s** : singulet, **d** : doublet, **dd** : doublet dédoublé, **t** : triplet, **td** : triplet de doublet, **m** : massif, **q** : quadruplet, **quint.** : quintuplet.

➤ *Spectrométrie(MS)*

Les spectres de masse (MS) ont été obtenus avec un analyseur quadripolaire. Les analyses ont été effectuées avec un spectromètre de masse 3200 qtrap (applied Biosystems SCIES) équipé d'une source d'ionisation à pression atmosphérique (API) assistée pneumatiquement. Les échantillons ont été ionisés en mode electrospray positif dans les conditions suivantes : tension electrospray (ISV) : 5500v ; tension d'orifice (OR) : 20v ; pression du gaz de nébulisation (air) : 20psi.

1.2.3. Analyse centésimale

Les analyses centésimales ont été effectuées par le service Spectropole Campus Scientifique de Saint-Jérôme à Marseille sur un appareil "CHN auto-analyseur Technicon".

1.2.4. Points de fusion

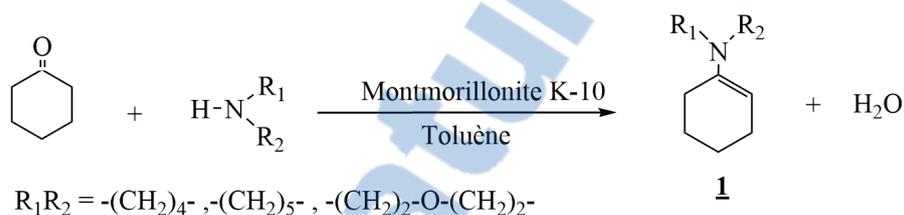
Les points de fusion des produits obtenus ont été mesurés sur un banc chauffant KOFLER

Par commodité et afin d'anticiper sur la rédaction des publications en anglais, les noms des produits synthétisés sont donnés en anglais et le point a été utilisé à la place de la virgule pour écrire les grandeurs numériques.

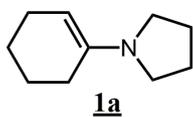
2. PREPARATION DES ENAMINES 1

Méthode générale de synthèse

Dans un ballon bicol muni d'un Dean-stark, d'un réfrigérant et d'un système d'agitation magnétique et sous atmosphère d'argon, contenant 0.13 mol d'amine cyclique, on place 1g de Montmorillonite K-10, 12.41 mL (0.12 mol) de cyclohexanone et 30 mL de toluène anhydre. Le mélange est ensuite porté au reflux. La réaction est arrêtée lorsque la formation d'eau n'évolue plus dans le temps. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation fractionnée sous pression réduite pour conduire à l'énamine correspondante.



- **1-Pyrrolidocyclohexène 1a**



Aspect : Liquide marron

Rdt : 95%

Rf : 0.58 (EP/AcOEt : 4/1)

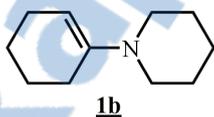
Téb : 112-114°C / 7 mmHg

Temps : 2.5h

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.41-1.53 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 4H), 1.99-2.15 (m, 4H), 2.90 (t, J = 6.14 Hz, 4H), 4.17(t, J = 3.59Hz, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 22.71, 23.06, 24.20, 26.71, 27.20, 47.05, 93.17, 142.87.

- **1-Pipéridinocyclohexène 1b**



Aspect : Liquide jaune

Rdt : 87%

Rf : 0.49 (EP/AcOEt : 4/1)

Téb : 92-94°C / 7mmHg

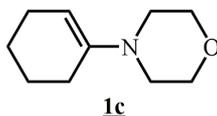
Temps : 6h

IR (KBr) ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2930, 1643, 1386, 1126.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.37-1.48 (m, 4H), 1.30-1.52 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 4H), 1.96-2.03 (m, 4H), 2.68 (t, J = 5.34Hz, 4H), 4.58(t, J = 3.58 Hz, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 22.73, 23.28, 24.40, 25.77, 27.46, 48.82, 99.83, 146.01.

• **1-Morpholinocyclohexène 1c**



Aspect : Liquide incolore

Rdt : 95%

Rf : 0.53(EP/AcOEt : 4/1)

Téb: 118-120°C / 18 mmHg

Temps : 3h

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2928, 1644, 1447, 1121.

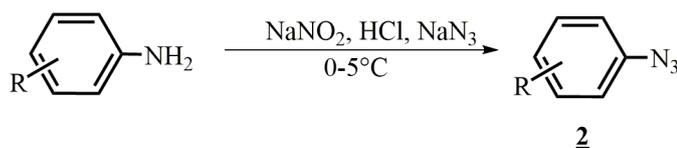
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.49-1.57 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 4H), 2.76 (t, J = 4,7Hz, 4H), 3.71 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 4.66 (t, J = 3,4 Hz, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 22.33, 22.76, 23.93, 26.36, 47.98, 66.43, 99.67, 144.91.

3. PREPARATION DES ARYLAZIDES 2

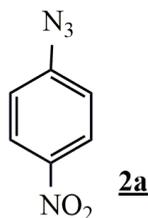
Méthode générale de préparation

Une solution aqueuse de NaNO₂ (1.03 g, 15 mmol) dissout dans 25 mL d'eau distillée est ajoutée goutte à goutte à une solution d'aniline ou d'aniline substituée (10 mmol) dans 10 mL d'HCl (6N) à une température maintenue de (0-5°C) contenue dans un ballon surmonté d'une ampoule à brome. Le mélange réactionnel est agité pendant 30mn. Ensuite une solution aqueuse de NaN₃ (2.6 g dans 50 mL d'eau) est ajoutée goutte à goutte. Après une (01) heure d'agitation, le mélange réactionnel est extrait avec de l'éther (3 x 50 mL). Les solutions étherées sont lavées avec une solution de NaCl (Brine), une solution de bicarbonate de sodium (Na₂CO₃) et une solution de Brine. La phase organique résultante est séchée sur MgSO₄. L'évaporation de l'éther fournit l'azide correspondant. Lorsque le produit est liquide, il est purifié par flash chromatographie.



R = H; (p, m, o)-NO₂; (p, m, o)-Br; (p, o)-F; p-Cl; 2-Cl,4- NO₂; 2,4,5-triCl; m-CF₃

- **4-Nitro-phénylazide 2a**



Aspect : Solide jaune

Rdt: 83%

Rf: 0.82(EP/AcOEt : 4/1)

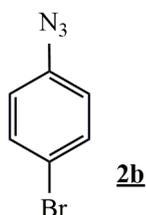
Pf: 69-71°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2082-2120, 1512, 844.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 146.8, 144.5, 125.5, 119.3.

- **4-Bromo-phénylazide 2b**



Aspect : Huile marron

Rdt: 87%

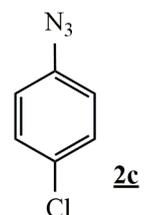
Rf: 0.90(EP/AcOEt : 4/1)

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2083-2121, 1583, 800.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 139.2, 132.7, 120.6, 117.6.

- **4-Chloro-phénylazide 2c**



Aspect : Huile jaune

Rdt: 75%

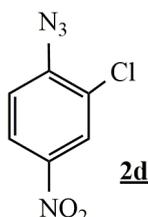
Rf: 0.80(EP/AcOEt : 4/1)

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2134.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 142.1, 134.3, 130.2, 128.8.

- **2-Chloro-4-nitrophénylazide 2d**



Aspect : Solide jaune

Rdt: 82%

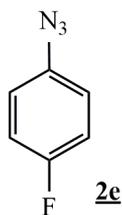
Rf: 0.90(EP/AcOEt : 4/1)

Pf: 70-72°C

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8.30 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.89 Hz, J = 8.87 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 144.05, 126.38, 125.61, 123.25, 121.49, 119.47.

- **4-Fluoro-phénylazide 2e**



Aspect :Huile marron

Rdt:80 %

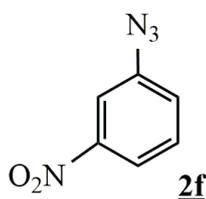
Rf: 0.87(EP/AcOEt : 4/1)

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2065-2105, 197, 825

.RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.04(d,J=8.03Hz,2H) , 6.99 (d, J=8.03Hz, 2H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm:161.50, 158.32, 120.36, 116.44.

- **3-Nitro-phénylazide 2f**



Aspect :Cristaux Jaune

Rdt:74%

Rf: 0.64(EP/AcOEt : 4/1)

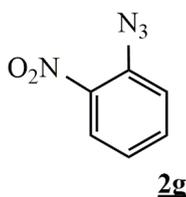
Pf: 70-73°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2102, 1519, 1292,712.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm:8.04 (s, 1H) , 7.9 (d, J= 8.1 Hz , 1H) , 7.56 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.6 Hz, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 141.56, 130.27,124.60, 119.60,113.86.

- **2-Nitro-phénylazide 2g**



Aspect :Huile orange

Rdt:78%

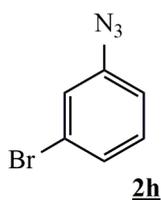
Rf: 0.49(EP/AcOEt : 4/1)

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2083-2121, 1583, 800.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.92 (dd, J=1.51 Hz, J=8.31 Hz, 1H) , 7.62 (td, J=1.51 Hz, J=7.74 Hz, 1H) , 7.33 (dd, J=1.51 Hz, J=8.31 Hz , 1H) , 7.25 (td, J=1.23 Hz, J=7.84 Hz, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 134.72, 133.95, 126.03, 124.87, 120.74.

- **3-Bromo-phénylazide 2h**



Aspect :Huile rouge brique

Rdt:80%

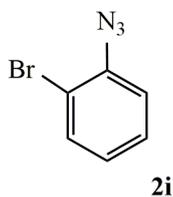
Rf: 0.62 (EP/AcOEt : 4/1)

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):3263, 1680, 1450, 953-794.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm:8.02(s,1H), 7.97(d, J=8.1Hz,1H),7.46 (t, J=7.9 Hz, 1H) ,7.38 (d, J=8.6 Hz, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 139.26,129.17, 124.71, 119.53,114.68.

- **2-Bromo-phénylazide 2i**



Aspect : Huile marron

Rdt: 70 %

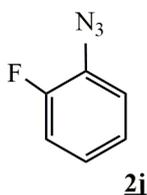
Rf: 0.62 (EP/AcOEt : 4/1)

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3263, 1680, 1450, 953-794.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.52 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 138.10, 133.26, 128.02, 125.38, 118.89.

- **2-Fluoro-phénylazide 2j**



Aspect : Huile rouge brique

Rdt: 78%

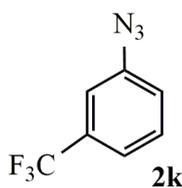
Rf: 0.82(EP/AcOEt : 4/1)

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2123.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.07-7.15 (m, 4H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 160.4, 130.4, 130.3, 124.3, 117.3, 115.3.

- **1-Azido-3-(trifluorométhyle) benzène 2k**



Aspect : Solide jaune

Rdt: 88%

Rf: 0.82(EP/AcOEt : 4/1)

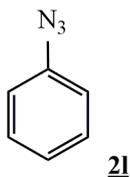
Pf: 69-71°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1593, 1123, 452, 876.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 141.04, 132.60, 130.32, 125.33, 122.16, 121.50, 116.06.

- **Phénylazide 2l**



Aspect : Huile jaune

Rdt: 85%

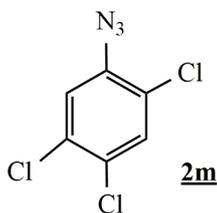
Rf: 0.83 (EP/AcOEt : 4/1)

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2101.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.39-7.33 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 2H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 139.9, 129.7, 124.8, 118.9.

- **2,4,5-Trichloro-phénylazide 2m**



Aspect : Cristaux marron

Rdt: 61%

Rf: 0.61 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf: 42-43°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3088, 2451, 2112, 619.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.46 (s, 1H), 7.23 (s, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 136.91, 131.59, 130.13, 128.88, 120.84, 116.27.

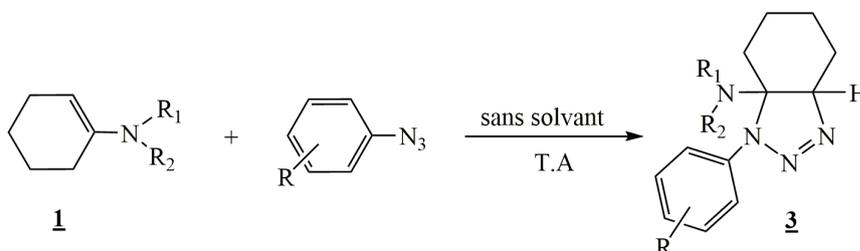
4. SYNTHÈSE DES Δ^2 -1,2,3-TRIAZOLINES 3

- *Par cycloaddition 1,3-dipolaire*

Méthode générale de préparation

Les 1-aminocyclohexènes 1 et les arylazides 2 sont mélangés en quantité équimolaire (0.6 mmole) sans solvant à température ambiante.

Le produit cristallise par ajout d'éther au mélange réactionnel. Il est filtré et rincé avec l'éther pour éliminer toute trace de produits de départ. Lorsque le produit est liquide, il est purifié sur colonne de silice dans un mélange Ether de pétrole / Acétate d'éthyle.



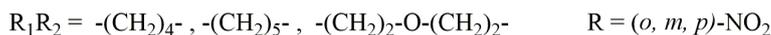
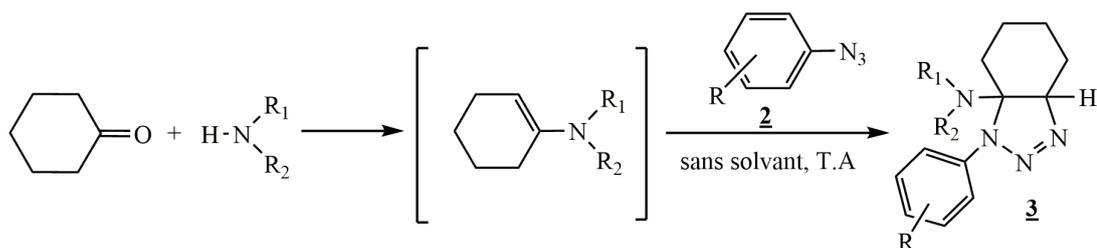
$R_1R_2 = -(\text{CH}_2)_4-$; $-(\text{CH}_2)_5-$; $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$

$R = \text{H}$; (*o*, *m*, *p*)-NO₂; (*o*, *m*, *p*)-Br; 2-Cl,4-NO₂; (*o*, *p*)-F; *p*-Cl; 2,4,5-Cl.

- *Par réaction multicomposés*

Méthode générale de préparation

Dans un ballon qui contient (0.124 mL, 1.2 mmol) de cyclohexanone, on additionne sans solvant et à température ambiante successivement (0.110g, 1.3 mmol) de morpholine ou (0.128g, 1.3 mmol) de pipéridine ou (0.107g, 1.3 mmol) de pyrrolidine et (0.164g, 1 mmol) du nitro-phénylazide 2a, 2f, 2g. Lorsque le produit est liquide, il est purifié sur colonne de silice dans un mélange Ether de pétrole / Acétate d'éthyle.



• **4-(3-(4-nitrophenyl)-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine 3a**

La réaction, de (0.100g, 0.6 mmole) du 1-Morpholinocyclohexène 1c avec (0.098g, 0.6mmole) du 4-Nitrophénylazide 2a, fournit le composé 3a avec un rendement de 98% (195mg). La réaction « one-pot » conduit au composé 3a avec un rendement de 98% (195mg).

Aspect : Solide jaune

Rf : 0.33 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 189-190°C

IR(KBr) (ν_{max}/cm^{-1}): 2957, 1591, 1324, 1111.

RMN¹H(300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 0.97-1.15 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.68-1.83 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.47-2.57 (m, 2H), 3.68 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 4.77 (dd, 1H, J = 5.5, J = 2.7 Hz), 7.84 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 8.22 (d, 2H, J = 9.3 Hz).

RMN¹³C(75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.42(CH₂), 16.45(CH₂), 22.00(CH₂), 22.91(CH₂), 45.02(2CH₂), 66.72 (2CH₂), 74.89 (CH), 80.85 (C), 115.53 (2 CH), 125.24 (2 CH), 142.84 (C), 145.24 (C).

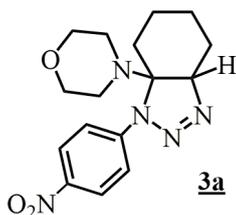
GC-MS: m/z (%) = 332.1 [M + H⁺] (100).

Analyse élémentaire pour C₁₆H₂₁N₅O₃ :

C calc.: 57.99; C trouvé: 57.83%

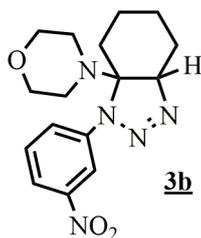
H calc. : 6.39; H trouvé: 6.60%

N calc. : 21.13; N trouvé: 21.72%



• **4-(3-(3-nitrophenyl)-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine 3b**

La réaction, de (0.100g, 0.6 mmole) du 1-Morpholinocyclohexène avec (0.098g, 0.6mmole) du 3-Nitrophénylazide, fournit le composé 3b avec un rendement de 81% (161mg). La réaction « one-pot » conduit au composé 3b avec un rendement de 97% (321mg).



Aspect :Cristaux jaune

Rf : 0.39 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 156-160°C

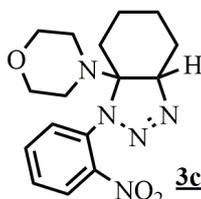
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2857, 1615, 1348, 1121, 732.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.01-1.18 (m, 2H),1.47-1.56 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 3.70 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 4.73 (dd, 1H, J = 5.5, J = 2.8 Hz), 7.49 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 8.2, J = 2.2 Hz), 8.04 (dd, J = 8.2, J = 2.2 Hz,1H), 8.62 (t, J = 2.1 Hz, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.57(CH₂), 16.53(CH₂), 21.95(CH₂), 23.03 (CH₂), 45.01 (2CH₂), 66.74 (2CH₂), 74.31 (CH), 80.92 (C), 110.97 (CH),117.62(CH), 122.33 (CH), 129.82(CH), 140.86 (C), 148.73 (C).

• **4-(3-(2-nitrophenyl)-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine 3c**

La réaction, de (0.100g, 0.6 mmole) du 1-Morpholinocyclohexène avec (0.098g, 0.6mmole) du 2-Nitrophénylazide, fournit le composé 3c avec un rendement de 71% (141mg).La réaction « one-pot » conduit au composé 3c avec un rendement de 83% (275mg).



Aspect :Cristaux marron

Rf : 0.37 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 120-124°C

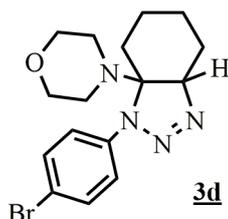
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2983, 1540, 1346, 1104.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.33-1.45 (m, 2H), 1.45-1.62 (m, 2H), 1.75-1.89 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 2H), 3.67 (t, J= 4.5 4H), 4.65 (t, J= 5.1 1H), 7.19 (td, J= 1.3, J= 7.0, 1H), 7.51 (td, J=1.3, J= 6.7, 1H), 7.70 (dd, J= 1.3, J=6.6, 1H), 8.12 (dd, J= 1.13, J= 7.17, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm:15.16(CH₂), 17.36 (CH₂), 21.98 (CH₂), 24.22 (CH₂), 44.95 (CH₂), 66.70 (CH₂), 74.00 (CH), 80.74 (C), 119.70 (CH),123.73 (CH), 125.44 (CH), 131.69 (CH), 132.30 (C), 142.53 (C).

- 4-(3-(4-bromophenyl)-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine **3d**

La réaction, de (0.100g, 0.6 mmole) du 1-Morpholinocyclohexène avec (0.118g, 0.6mmole) du 4-Bromophénylazide, fournit le composé **3d** avec un rendement de 96% (210mg).



Aspect : Solide blanc

Rf : 0.31 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 140-144°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2947, 1481, 1116, 808.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 0.99-1.07 (m, 2H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 2H), 2.40-2.45 (m, 2H), 3.63 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 4.60 (dd, 1H, J = 5.4, J = 2.9 Hz), 7.40 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 7.0 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.62 (CH₂), 16.55 (CH₂), 21.82 (CH₂), 23.22 (CH₂), 44.97 (2 CH₂), 66.76 (2 CH₂), 73.63 (CH), 80.79 (C), 116.36 (2 CH), 118.62 (2 CH), 131.90 (C), 139.03 (C).

GC-MS: m/z (%) = 389.1 [M + Na⁺] (100).

- 4-(3-(3-bromophenyl)-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine **3e**

La réaction, de (0.100g, 0.6 mmole) du 1-Morpholinocyclohexène avec (0.118g, 0.6mmole) du 3-Bromophénylazide, fournit le composé **3e** avec un rendement de 69% (150mg).



Aspect : Cristaux jaune

Rf : 0.37 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 112-116°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2976, 1468, 1117, 780.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.03-1.16 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.03-2.18 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 2H), 3.69 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 4.66 (dd, 1H, J = 5.5, J = 3.0 Hz), 7.40 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 8.0, 0.7 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 8.0, 0.7 Hz), 7.77 (t, 1H, J = 1.8 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.65 (CH₂), 16.59 (CH₂), 21.89 (CH₂), 23.22 (CH₂), 45.02 (2 CH₂), 66.83 (2 CH₂), 73.89 (CH), 80.85 (C), 115.45 (CH), 119.84 (CH), 122.67 (CH), 126.26 (CH), 130.29 (C), 141.19 (C).

- 4-(3-(2-bromophenyl)-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine **3f**

La réaction, de (0.100g, 0.6 mmole) du 1-Morpholinocyclohexène avec (0.118g, 0.6mmole) du 2-Bromophénylazide, fournit le composé **3f** avec un rendement de 72% (157mg).



Aspect : Cristaux jaune

Rf :0.31(EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 148-152°C

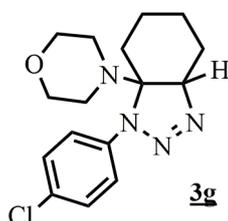
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2945, 1475, 1115, 759.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.18-1.29 (m, 2H),1.44-1.51 (m, 2H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.73-1.78 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.33-2.38(m, 2H), 2.41-2.45 (m, 2H), 3.69 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 4.48 (t, 1H, J = 5.6Hz), 7.07 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.30 (t, 1H, J = 8.0Hz), 7.66 (d, 1H, J = 9.5Hz), 7.90 (d, 1H, J = 9.5Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 16.82(CH₂), 18.42(CH₂), 22.56(CH₂), 25.28(CH₂), 45.26(CH₂), 66.84(CH₂), 71.91 (CH), 80.87 (C), 119.13 (CH), 124.16 (CH), 126.96 (CH), 127.71 (CH), 134.65 (C), 137.53 (C).

- **4-(3-(4-chlorophenyl)-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine 3g**

La réaction, de(0.100g, 0.6 mmole) du 1-Morpholinocyclohexèneavec(0.092g, 0.6mmole) du 4-Chlorophénylazide, fournit le composé **3g** avec un rendement de 62% (119 mg).



Aspect :Solide jaune

Rf :0.33 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 144-150°C

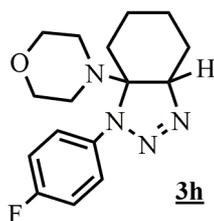
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2946, 1483, 1117, 809.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 0.75-0.87 (m, 2H),1.18-1.28 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 2H), 3.43 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 4.39 (dd , 1H, J = 5.5, 3.0 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 9 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.59 (CH₂), 16.53 (CH₂), 21.75 (CH₂), 23.28 (CH₂), 44.98 (2CH₂), 66.84 (2 CH₂), 73.54 (CH), 80.87 (C), 118.38 (2 CH), 128.79(2 CH), 129.06 (C), 138.63 (C).

- **4-(3-(4-fluorophenyl)-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine 3h**

La réaction, de (0.100g, 0.6 mmole) du 1-Morpholinocyclohexèneavec(0.082g, 0.6mmole) du 4-Fluorophénylazide, fournit le composé **3h** avec un rendement de 79% (144mg).



Aspect :Huile brun

Rf :0.33 (EP/AcOEt : 4/1)

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2946, 1483, 1117, 837.

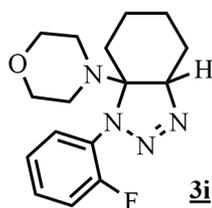
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.06-1.14 (m, 2H),1.45-1.51 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.38-2.42 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H), 3.70 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 4.62 (dd , 1H, J = 5.5, 3.1 Hz), 7.05 (dd, 2H, J = 9.2,

8.3 Hz), 7.64 (dd, 2H, J = 9.2, 4.8 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.77(CH₂), 16.71(CH₂), 21.90(CH₂), 23.47(CH₂), 45.03 (2CH₂), 66.90 (2 (CH₂), 73.30 (CH), 80.92 (C), 115.69 (CH), 116.02 (CH), 119.09 (CH), 119.19 (CH), 135.99 (C), 158.40 (C).

• **4-(3-(2-fluorophenyl)-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine 3i**

La réaction, de (0.100g, 0.6 mmole) du 1-Morpholinocyclohexène avec (0.082g, 0.6mmole) du 2-Fluorophénylazide, fournit le composé 3i avec un rendement de 72% (131mg).



Aspect : Solide jaune

Rf : 0.33 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 135-142°C

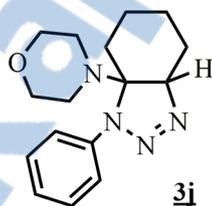
IR (KBr) (ν_{max}/cm⁻¹): 2928, 1499, 1116, 759.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.22-1.33 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.92-2.06 (m, 2H), 2.43-2.45(m, 2H), 2.45-2.51 (m, 2H), 3.69 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 4.53 (dd, 1H, J = 5.6, 3.2 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 9.5Hz), 7.19 (d, 1H, J = 9.5Hz), 7.20 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.73 (t, 1H, J = 8 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 15.74(CH₂), 17.75(CH₂), 23.19(CH₂), 24.61(CH₂), 45.21(CH₂), 66.98(CH₂), 73.71 (CH), 80.88 (C), 117.10 (CH), 124.03 (CH), 126.86 (CH), 128.03 (CH), 154.65 (C), 157.98 (C).

• **4-(3-phenyl-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine 3i**

La réaction, de (0.100g, 0.6 mmole) du 1-Morpholinocyclohexène avec (0.070g, 0.6mmole) du Phénylazide, fournit le composé 3i avec un rendement de 50% (86mg).



Aspect : Huile orange

Rf : 0.32 (EP/AcOEt : 4/1)

IR (KBr) (ν_{max}/cm⁻¹): 2949, 1488, 1115, 750.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.00-1.18 (m, 2H), 1.42-1.56 (m, 2H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 2H), 2.41-2.50(m, 4H), 3.69 (t, 4H, J = 4.5 Hz), 4.63 (dd, 1H, J = 5.6, 3.2 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.14 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 8.1 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.84(CH₂), 16.76(CH₂), 23.52(CH₂), 24.98(CH₂), 45.13 (2CH₂), 66.99 (2 (CH₂), 73.52 (CH), 80.98 (C), 117.56 (CH), 119.01 (CH), 123.77 (CH), 129.06 (CH) 129.76 (C) 140.14 (C).

Analyse élémentaire pour C₁₆H₂₂N₄O :

C calc. : 67.11 ; C trouvé: 68.51%

H calc. : 7.74 ; H trouvé: 7.59%

N calc. : 19.56 ; N trouvé: 19.57%

- **4-(3-(2,4,5-trichlorophenyl)-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine 3k**

La réaction, de (0.100g, 0.6 mmole) du 1-Morpholinocyclohexène avec (0.134g, 0.6mmole) du 2,4,5-Trichlorophénylazide, fournit le composé 3k avec un rendement de 40% (105mg).



Aspect :Liquide brun

Rf : 0.59 (EP/AcOEt : 4/1)

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2947, 1475, 1114, 868.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.11-1.26 (m, 1H),1.26-1.44 (m, 2H), 1.44-1.60 (m, 1H), 1.67-1.79 (m, 2H), 1.79-1.99 (m, 2H), 2.30-2.37(m, 2H), 2.43-2.49(m, 2H), 3.73 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 4.58 (dd, 1H, J = 6.0, 4.7 Hz), 7.59 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 25.95(CH₂), 26.33(CH₂), 30.31(CH₂), 30.45(CH₂), 40.77 (2CH₂), 46.52 (2 (CH₂), 66.67 (C), 77.27 (C), 116.31 (CH), 117.89 (C), 120.86 (C), 130.17(CH), 131.29 (C),142.52 (C).

GC-MS:m/z (%) = 413.3[M+ Na⁺] (100), 429,3[M+K⁺] (38).

- **1-(4-nitrophenyl)-7a-(pyrrolidin-1-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 3l**

La réaction, de (0.090g, 0.6 mmole) du 1-Pyrrolidinocyclohexène avec (0.098g, 0.6mmole) du 4-Nitrophénylazide, fournit le composé 3l avec un rendement de 66% (124mg).

La réaction « one-pot » conduit au composé 3l avec un rendement de 92% (290 mg).



Aspect :Cristaux orange

Rf: 0.32 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf :157-158°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2959, 1508, 1321,1033.

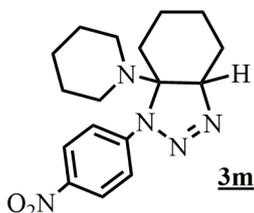
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.01-1.17 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 4H), 1.79-1.91 (m, 1H), 2.01-2.14 (m, 2H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 2H), 4.59 (dd, 1H, J = 5.8, J = 3.6 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 9.25Hz), 8.20 (d, 2H, J = 9.25 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 15.03(CH₂), 16.62(CH₂), 23.61(CH₂), 23.76(CH₂), 24.63 (2CH₂), 45.51 (2CH₂), 76.08 (CH), 79.64(C),115.70 (2 CH), 125.21 (2 CH), 142.70 (C), 145.83 (C).

- **1-(4-nitrophenyl)-7a-(piperidin-1-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 3m**

La réaction, de (0.099g, 0.6 mmole) du 1-Pipéridinocyclohexène, et de (0.098g, 0.6mmole) du 4-Nitrophénylazide, fournit le composé 3b avec un rendement de 98% (193mg).

La réaction « one-pot » conduit au composé **3m** avec un rendement de 78% (257mg).



Aspect : Solide rose saumon

Rf: 0.42 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 135-137°C

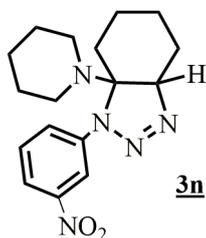
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 0.98-1.15 (m, 2H), 1.36-1.46 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 6H), 1.66-1.81 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 1H), 2.15-2.32 (m, 4H), 2.39-2.54 (m, 2H), 4.70 (dd, 1H, J = 5.47, J = 2.64 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 9.25 Hz), 8.21 (d, 2H, J = 9.25 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.78 (CH₂), 16.83 (CH₂), 22.90 (CH₂), 23.07 (CH₂), 24.56 (CH₂), 26.07 (2 CH₂), 45.79 (2CH), 74.46 (CH), 81.53 (C), 115.59 (2 CH), 125.25 (2CH), 142.66 (C), 145.60 (C).

- **1-(3-nitrophenyl)-7a-(piperidin-1-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazole **3n****

La réaction de (0.099g, 0.6 mmole) du 1-Pipéridinocyclohexène avec (0.098g, 0.6mmole) du 3-Nitrophénylazide, fournit le composé **3n** avec un rendement de de 63% (124mg).

La réaction « one-pot » conduit au composé **3n** avec un rendement de 35% (115mg).



Aspect : Liquide jaune

Rf : 0.44 (EP/AcOEt : 4/1)

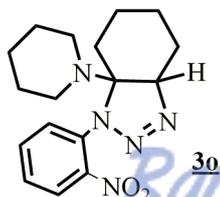
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 0.99-1.20 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.47-1.66 (m, 6H), 1.66-1.80 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.12-2.32 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 2H), 2.40-2.56 (m, 2H), 4.67 (dd, 1H, J = 5.85, J = 2.73Hz), 7.47 (t, 1H, J = 8.12 Hz), 7.91 (dd, 1H, J = 8.12, J = 1.32Hz), 8.05 (dd, 1H, J = 8.12, J = 1.32Hz), 8.65 (t, 1H, J = 2.07 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.97(CH₂), 16.98(CH₂), 22.92(CH₂), 23.24(CH₂), 24.65(CH₂), 26.14 (2 CH₂), 45.83 (2CH₂), 73.88 (CH), 81.66 (C), 111.23 (CH), 117.33 (CH), 122.50 (CH), 129.69 (CH), 141.24(C), 148.85 (C).

- **1-(2-nitrophenyl)-7a-(piperidin-1-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazole **3o****

La réaction, de (0.099g, 0.6 mmole) du 1-Pipéridinocyclohexène avec (0.098g, 0.6mmole) du 2-nitrophénylazide, fournit le composé **3o** avec un rendement de 71% (140mg).

La réaction « one-pot » conduit au composé **3o** avec un rendement de 52% (171mg).



Aspect : Cristaux marron

Rf : 0.35 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 132-134°C

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.26-1.39 (m, 2H), 1.44-1.48 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 6H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 4H), 2.38-2.47 (m, 2H), 4.62 (t, 1H, J =

5.19Hz), 7.16 (td, 1H, J = 7.5, J = 1.13Hz), 7.49 (td, 1H, J = 7.0, J = 1.13Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 6.6, J = 1.52Hz) 8.15 (dd, 1H, J = 7.32, J = 1.13Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 15.04(CH₂), 17.48(CH₂), 22.53(CH₂), 24.12(CH₂), 24.53(CH₂), 25.95(2 (CH₂), 45.48 (2CH₂), 73.68 (CH), 81.22 (C) 120.04 (CH) , 123.36 (CH), 125.27 (CH), 132.00 (CH) 132,19(C) 142.45 (C).

5. SYNTHÈSE DES 1, 2, 3-TRIAZOLES 4-10

Méthode générale de préparation

- *Méthode classique*

Dans un ballon de 50mL, on additionne successivement à 2mL d'éther ou 2mL de DMF,(1mmol)de composé à méthylène actif, (0.087mL, 1mmol) de morpholine et (1 mmol) d'azide organique 2 à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 24h. La réaction est suivie par CCM.

Lorsque le solvant est l'éther, le précipité formé est filtré sur fritté et rincé avec l'éther pour éliminer toute trace de produit de départ puis il est recristallisé dans l'éthanol. Avec le DMF comme solvant, on ajoute l'eau à la solution résultante, le précipité formé est filtré sur fritté et rincé avec l'eau, puis séché et recristallisé dans l'éthanol.

Lorsque le produit est liquide, il est purifié sur colonne de silice dans un mélange Ether de pétrole / Acétate d'éthyle.

- *En présence de catalyseur*

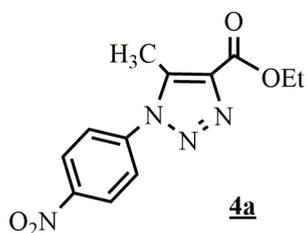
Dans un ballon de 50mL, contenant 1 mL de DMF, on additionne successivement (1mmol) de composé à méthylène actif, (0.08mL, 1mmol) de morpholine et (1mmol) d'arylazide 2 puis (20 mol%) deCuCO₃/CuO à température ambiante pendant (1.5–4) h. La réaction est suivie par CCM.

On ajoute de l'eau à la solution résultante, Le précipité formé est filtré sur fritté et rincé avec de l'eau et le catalyseur est éliminé par ajout d'acétate d'éthyle. Le produit récupéré par évaporation du solvant est recristallisé dans l'éthanol.

- **Ethyl 5-methyl-1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 4a**

La réaction, entre (0.13mL, 1 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, (0.08mL, 1mmol) morpholine et (0.164g, 1mmol) d'arylazide 2a, conduit au triazole 4a avec un rendement de 95% (0.262g) dans l'éther et de 90% (0.248g) dans le DMF.

La présence du catalyseur dans cette réaction a permis d'obtenir le triazole 4a avec un rendement de 96% (0.264g)



Aspect : Solide jaune

Rf : 0.33 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 176-180°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2921, 1717, 1530, 1117.

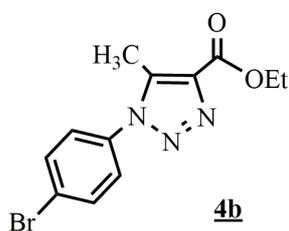
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.47 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.70 (s, 3H), 4.49 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.48 (d, 2H, J = 8.9 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 10.20 (CH₃), 14.33 (CH₃), 61.33 (CH₂), 125.18 (2CH), 125.85 (2CH), 137.46 (C), 138.86 (C), 140.11 (C), 148.22 (C), 161.34 (C O).

• **Ethyl 5-methyl-1-(4-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 4b**

La réaction, entre (0.13mL, 1 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, (0.08mL, 1mmol) de morpholine et (0.197g, 1mmol) d'arylazide **2b**, conduit au triazole **4b** avec un rendement de 91% (0.281g) dans l'éther et de 64% (0.198g) dans le DMF.

*La présence du catalyseur dans cette réaction a permis d'obtenir le triazole **4b** avec un rendement de 40% (0.124g)*



Aspect : Solide blanc

Rf : 0.30(EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 170-175°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3076, 1732, 1527, 1108, 887.

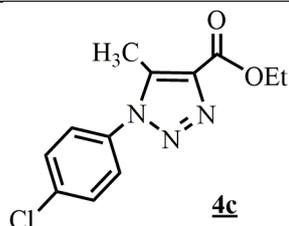
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.43 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.60 (s, 3H), 4.46 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.7 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 9.95 (CH₃), 14.33 (CH₃), 61.14 (CH₂), 124.27 (2CH), 126.76 (2CH), 132.90 (C), 134.36 (C), 136.89 (C), 138.74 (C), 161.56 (CO).

• **Ethyl 5-methyl-1-(4-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 4c**

La réaction, entre (0.13mL, 1 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, (0.08mL, 1mmol) de morpholine et (0.153g, 1mmol) d'arylazide **2a**, conduit au triazole **4c** avec un rendement de 70% (0.185g) dans l'éther et de 61% (0.161g) dans le DMF.

*La présence du catalyseur dans cette réaction a permis de donner le triazole **4c** avec un rendement de 60% (0.159g)*



Aspect : Solide blanc

Rf : 0.35(EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 170-174°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2916, 1712, 1560, 1100, 838.

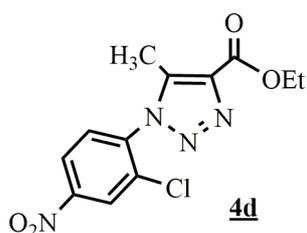
RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.45 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.60 (s, 3H), 4.47 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8.9 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 09.96 (CH₃), 14.32 (CH₃), 61.16 (CH₂), 126.52 (2CH), 129.90 (2CH), 133.77 (C), 136.27 (C), 136.77 (C), 138.75 (C), 161.59 (C O).

• **Ethyl 5-methyl-1-(2-chloro, 4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate** **4d**

La réaction, entre (0.13mL, 1 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, (0.08mL, 1mmol) de morpholine et (0.198g, 1mmol) d'arylazide **2a**, conduit au triazole **4d** avec un rendement de 97% (0.300g) dans l'éther et de 90% (0.279g) dans le DMF.

La présence du catalyseur dans cette réaction a permis d'obtenir le triazole **4d** avec un rendement de 90% (0.279g).



Aspect : Solide beige

Rf : 0.24 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 125-128°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2982, 1706, 1424, 1115, 882.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: (400MHz, CDCl₃): 1.48 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.52 (s, 3H), 4.50 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.5 (s, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 09.46 (CH₃), 14.25 (CH₃), 61.39 (CH₂), 123.13 (CH), 125.93 (CH), 130.34 (CH), 133.34 (C), 136.73 (C), 138.13 (C), 140.57, (C), 149, 31 (C), 161.26 (C O).

• **Ethyl 1-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate** **4e**

La réaction, entre (0.13mL, 1 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, (0.08mL, 1mmol) de morpholine et (0.137g, 1mmol) d'arylazide **2a**, conduit au triazole **4e** avec un rendement de 52% (0.129g) dans l'éther.

Aspect : Solide marron

Rf : 0.25(EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 130-131°C

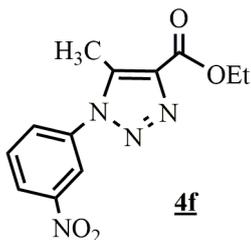
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2981, 1712, 1509, 1100, 697-846.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.47 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 10.7, 6.2 Hz, 2H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 9.4(CH₃), 14.1(CH₃), 60.9 (CH₂), 115.5 (2CH), 125.20 (2CH), 131.5 (2C), 136.5 (C), 139.3 (C), 168.1 (C O).

- **Ethyl 5-methyl-1-(3-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 4f**

La réaction, entre (0.13mL, 1 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, (0.08mL, 1mmol) de morpholine et (0.164g, 1mmol) d'arylazide 2f, conduit au triazole 4f avec un rendement de 90% (0.248g) dans l'éther.



Aspect :Solide beige

Rf: 0.21(EP/AcOEt : 4/1)

Pf :148-151°C

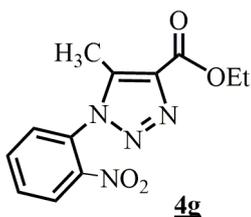
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2992, 1715, 1532, 1113.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.66 (s, 3H), 4.44 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.83 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.36 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 7.9 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 9.94 (CH₃), 14.21 (CH₃), 61.17 (CH₂), 120.22 (CH), 124.69 (CH), 130.87 (C), 130.89 (CH), 136.24 (CH), 137.12 (C), 138.82 (C), 148.58 (C), 161.13(C O).

- **Ethyl 5-methyl-1-(2-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 4g**

La réaction, entre (0.13mL, 1 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, (0.08mL, 1mmol) de morpholine et (0.164g, 1mmol) d'arylazide 2g, conduit au triazole 4g avec un rendement de 70% (0.193g) dans l'éther.



Aspect :Solide marron

Rf : 0.33 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf :138-142°C

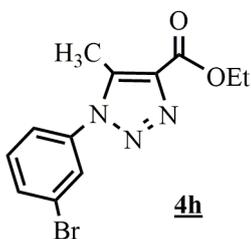
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2913, 1706, 1530, 1121.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.39 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.43 (s, 3H), 4.40 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.75 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.82 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 7.9Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 9.39 (CH₃), 14.30 (CH₃), 61.20 (CH₂), 125.98 (C), 128.64 (CH), 129.80 (CH), 132.00 (CH), 134.38 (CH), 136.49 (C), 140.78(C), 145.31, (C), 161.37 (C O).

- **Ethyl 5-methyl-1-(3-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 4h**

La réaction, entre (0.13mL, 1 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, (0.08mL, 1mmol) de morpholine et (0.197g, 1mmol) d'arylazide 2h, conduit au triazole 4h avec un rendement de 94% (0.290g) dans l'éther.



Aspect : Solide jaune

Rf : 0.25(EP/AcOEt : 4/1)

Pf: 123-126°C

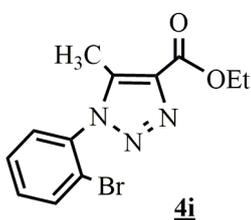
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2932, 1710, 1494, 1100, 833.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.44 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.61 (s, 3H), 4.46 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.41 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 7.7 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 9.92 (CH₃), 14.28 (CH₃), 61.09 (CH₂), 123.05 (CH), 124.01 (CH), 128.40 (C), 130.85 (CH), 133.15 (CH), 136.39 (C), 136.82 (C), 138.77 (C), 161.47 (C O).

• **Ethyl 5-methyl-1-(2-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 4i**

La réaction, entre (0.13mL, 1 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, (0.08mL, 1mmol) de morpholine et (0.197g, 1mmol) d'arylazide 2i, conduit au triazole 4i avec un rendement de 95% (0.293g) dans l'éther.



Aspect : Solide jaune

Rf : 0.21(EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 130-133°C

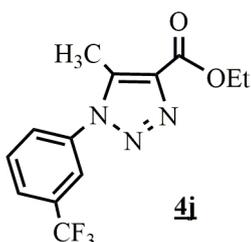
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2979, 1714, 1576, 1110, 732.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.47 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.47 (s, 3H), 4.49 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.49 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.55 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 7.9 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 09.51(CH₃), 14.38(CH₃), 61.15(CH₂), 119.46 (CH), 121.55 (CH), 125.96 (C), 128.68(CH), 129.20 (CH), 132.30 (C), 133.84 (C), 143.42 (C), 161.68 (C O).

• **Ethyl 5-methyl-1-(3-trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 4j**

La réaction, entre (0.13mL, 1 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, (0.08mL, 1mmol) de morpholine et (0.187g, 1mmol) d'arylazide 2k, conduit au triazole 4j avec un rendement de 69% (0.197g) dans l'éther.



Aspect : Liquide marron

Rf : 0.35(EP/AcOEt : 4/1)

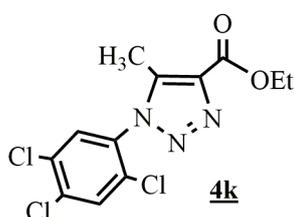
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2996, 1719, 1312, 1106, 809.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.46 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.64 (s, 3H), 4.48 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.71 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 7.6 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 10.02 (CH₃), 14.49 (CH₃), 61.27 (CH₂), 122.39 (CH), 122.44 (C), 126.86 (CH), 128.54 (CH), 130.53 (CH), 132.71 (C) 135.94(C), 137.10(C), 138.86(C), 161.52 (C O).

- **Ethyl 5-methyl-1-(2,4,5-trichlorophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 4k**

La réaction, entre (0.13mL, 1 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, la morpholine et (0.220g, 1mmol) d'arylazide 2m, conduit au triazole 4k avec un rendement de 35% (0.116g) dans l'éther.



Aspect :Cristaux marron

Rf :0.48(EP/AcOEt : 4/1)

Pf: 150-152°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2985, 1707, 1487, 1244, 643.

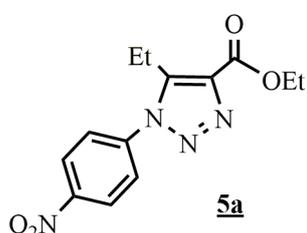
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.76 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 9.4 (CH₃), 14.1 (CH₃), 60.9 (CH₂), 128.2 (CH), 131.5 (C), 131.8 (CH), 131.9 (C), 134.8 (C), 136.5 (C), 139.3 (C), 142.7 (C), 168.1 (C O).

- **Ethyl 5-ethyl-1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 5a**

La réaction, entre (0.10mL, 1 mmol) d'éthyle 3-oxopentanoate, la morpholine et (0.164g, 1mmol) d'arylazide 2a, conduit au triazole 5a, avec un rendement de 89% (0.258g) dans l'éther et de 80% (0.232g) dans le DMF.

La présence du catalyseur dans cette réaction a permis d'obtenir le triazole 5a avec un rendement de 79% (0.229g)



Aspect :Solide marron

Rf : 0.22 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf: 120-125°C

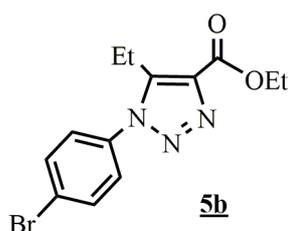
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2988, 1714, 1525,1106.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.24 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz),1.47 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 3.08 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 4.50 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.73 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz), 8.49 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 13.32 (CH₃), 14.30 (CH₃), 17.05 (CH₂), 61.35(CH₂), 125.20 (2CH), 126.28 (2 CH), 136.76 (C), 140.34 (C), 144.47 (C), 148.38 (C),161.08 (C O).

- **Ethyl 1-(4-bromophenyl)-5-ethyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 5b**

La réaction, entre (0.10mL, 1 mmol) d'éthyle 3-oxopentanoate, la morpholine et (0.197g, 1mmol) d'arylazide 2b, conduit au triazole 5b avec un rendement de 80% (0.258g) dans l'éther.



Aspect :Cristaux blanc

Rf :0.20(EP/AcOEt : 4/1)

Pf:94-96°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2982, 1711, 1492,1118.

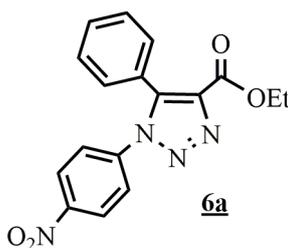
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.01 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 13.0 (CH₃), 14.1 (CH₃), 18,1 (CH₂), 60.91 (CH₂), 123.1 (C), 128.1 (2CH), 136.6 (2CH), 134.9 (C), 136.5 (C), 143.9 (C), 168.1 (C O).

- **Ethyl 5-phenyl-1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 6a**

La réaction, entre (0.17mL, 1 mmol) d'éthyle 3-oxo-3-phénylpropanoate, la morpholine et (0.164g, 1mmol) d'arylazide 2a, conduit au triazole 6a avec un rendement de 89% (0.301g) dans l'éther et de 89% (0.301g) dans le DMF.

La présence du catalyseur dans cette réaction a permis d'obtenir le triazole 6a avec un rendement de 93% (0.314g).



Aspect :Solide orange

Rf :0.22(EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 162-167°C

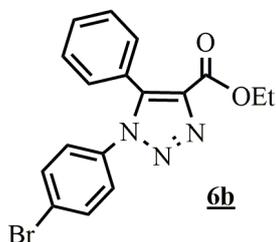
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2900, 1711, 1521, 1107.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ /ppm: 1.32 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 4.36 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.30-7.48 (m, 5H), 7.50 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.26 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.02 (CH₃), 61.39 (CH₂), 124.73 (2CH), 125.01 (2CH), 125.48 (CH), 128.76 (2 CH),130.04 (2CH), 130.50 (C), 137.49 (C), 140.41 (C), 140.89 (C), 147.59 (C),160.43 (C O).

- **Ethyl 1-(4-bromophenyl)-5-phenyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 6b**

La réaction, entre (0.17mL, 1 mmol) d'éthyle 3-oxo-3-phénylpropanoate, la morpholine et (0.197g, 1mmol) d'arylazide 2b, conduit au triazole 6b avec un rendement de98% (0.363g) dans l'éther.



Aspect :solide blanc

Rf :0.62(EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 116-118°C

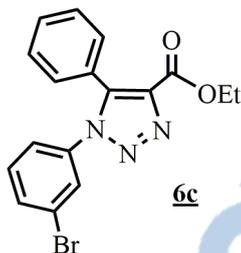
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):1719, 1490, 1041, 630-867.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm : 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.44 (dt, $J = 14.5, 7.1$ Hz, 3H), 7.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.1(CH₃), 60.9(CH₂), 123.1 (C), 127.5 (2CH), 128.1 (2 CH), 128.3 (C), 128.7 (CH) 129.2 (2CH), 131.6 (2CH), 133.0 (C), 135.2 (C), 136.4 (C),160.9 (C O).

• **Ethyl 1-(3-bromophenyl)-5-phenyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 6c**

La réaction, entre (0.17mL, 1 mmol) d'éthyl 3-oxo-3-phényl propanoate, la morpholine et (0.197g,1mmol) d'arylazide **2h**, conduit au triazole **6c** avec un rendement de 79% (0.293g) dans l'éther.



Aspect :Solide blanc

Rf : 0.50(EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 130-132°C

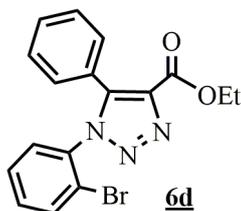
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):3061, 1712, 1482, 1221, 695.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (dt, $J = 15.8, 7.7$ Hz, 3H), 7.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.1 (CH₃), 60.9(CH₂), 123.1 (C), 127.5 (2CH₂), 128.2 (CH), 128.6 (2CH), 128.7 (CH), 129.2 (2CH), 130.7 (C), 130.9 (CH), 131.6 (C) 133.0 (C), 136.4 (C),160.9 (C O).

• **Ethyl 1-(2-bromophenyl)-5-phenyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 6d**

La réaction, entre (0.17mL, 1 mmol) d'éthyl 3-oxo-3-phényl propanoate, la morpholine et (0.197g,1mmol) d'arylazide **2i**, conduit au triazole **6d** avec un rendement de 85% (0.248g) dans l'éther.



Aspect :Cristaux orange

Rf : 0.50 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf:94-96°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):1728, 1578, 1083, 651-871.

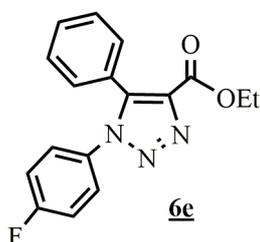
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.65(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.38-7.40(m, 5H), 7.32-7.37 (m, 3H), , 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz,

2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.1 (CH₃), 60.9 (CH₂), 120.7 (C), 127.5 (2CH₂), 127.7 (CH), 128.3 (C), 128.7 (CH), 129.2 (2CH), 130.9 (CH), 133.0 (C), 133.6 (CH) 134.2 (C), 136.4 (C), 160.9 (C O).

- **Ethyl 1-(4-fluorophenyl)-5-phenyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 6e**

La réaction, entre (0.17mL, 1 mmol) d'éthyl 3-oxo-3-phényl propanoate, la morpholine et (0.137g, 1mmol) d'arylazide 2e, conduit au triazole 6e avec un rendement de 45% (0.141g) dans l'éther.



Aspect :Solide marron

Rf : 0.67(EP/AcOEt : 4/1)

Pf:68-70°C

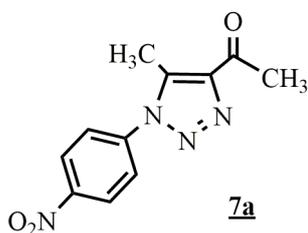
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):1719, 1513, 1037, 689-838.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.25 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 14.1 (CH₃), 60.9(CH₂), 115.5 (2CH), 125.3(2CH),127.5 (2CH), 128.3(C),128.7(CH), 129.2 (2CH),131.8(C), 133.0(C),136.4(C), 160.9(C), 162.9(C).

- **1-(4-methyl-1-(4-nitrophenyl)-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl) ethanone 7a**

La réaction, entre (0,102mL, 1 mmol) d'acétylacétone, la morpholine et (0.164g, 1mmol) d'arylazide 2a, conduit au triazole 7a avec un rendement de 98% (0.249g) dans l'éther.



Aspect :Solide jaune

Rf : 0.50 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf:142-144°C

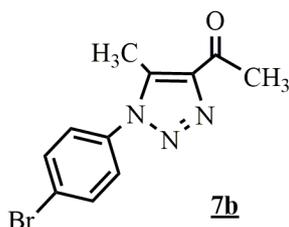
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):3076, 1676, 1517, 751-852.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8.48(d, $J = 8.91$ Hz, 2H), 7.77(d, $J = 8.91$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 10.36(CH₃), 27.99 (CH₃), 125.23(2CH), 125.83 (2CH), 137.40(C), 140.16 (C), 144.12(C), 148.30(C), 194.16(C O).

- **1-(1-(4-bromophenyl)-4-methyl-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl) ethanone 7b**

La réaction, entre (0.102mL, 1 mmol) d'acétylacétone, la morpholine et (0.197g, 1mmol) d'arylazide 2b, conduit au triazole 7b avec un rendement de 66% (0.185g) dans l'éther.



Aspect : Cristaux marron

Rf: 0.30(EP/AcOEt : 4/1)

Pf : 113-115°C

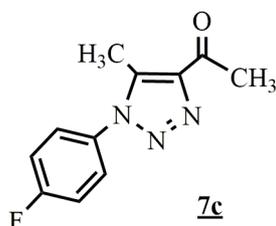
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2968, 1682, 1547, 694-842.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.65 (s, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 10.5 (CH₃), 28.30 (CH₃), 124.7 (2CH), 127.1 (2CH), 134.7 (C), 137.8 (C), 144.2 (C), 194.7 (C O).

• **1-(1-(4-fluorophenyl)-4-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethanone 7c**

La réaction, entre (0.102mL, 1 mmol) d'acétylacétone, la morpholine et (0.137g, 1mmol) d'arylazide 2e, conduit au triazole 7c avec un rendement de 59% (0.182g) dans l'éther.



Aspect : Solide blanc

Rf: 0.25 (EP/AcOEt : 4/1)

Pf: 73-75°C

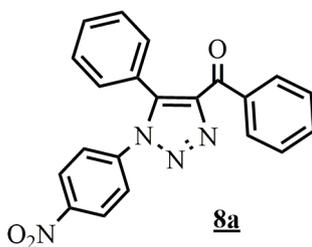
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3008, 1675, 1513, 671-952.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 9.5 (CH₃), 27.4 (CH₃), 115.5 (2 CH), 125.3 (2 CH), 131.5 (C), 133.5 (C), 139.3 (C), 162.9 (C), 195.9 (C O).

• **1-(4-nitrophenyl)-4, 5-diphenyl-1H-1, 2, 3-triazole 8a**

La réaction, entre (0.224mL, 1 mmol) de 1,3-diphényl-1,3-propanedione, la morpholine et (0.164g, 1mmol) d'arylazide 2a, conduit au triazole 8a avec un rendement de 89% (0.327g) dans l'éther.



Aspect : Solide jaune

Rf: 0.47(EP/AcOEt : 4/1)

Pf: 174-176°C

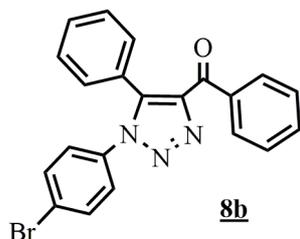
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1649, 1544, 670-864.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8.29 (d, $J = 9.15$ Hz, 2H), 8.28 (d, $J = 9.15$ Hz, 2H), 7.44-7.67 (m, 10H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 125.1 (2CH), 126.4 (C), 127.1 (2 CH), 128.7 (2CH), 128.9 (2CH), 130.4 (CH), 130.8 (2 CH), 133.5 (CH), 137.8 (C), 141.3 (C), 141.9 (C), 144.2 (C), 148.5(C), 186.4 (C O).

- (1-(4-bromophenyl)-5-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(Phenyl) methanone **8b**

La réaction, entre (0.224mL, 1 mmol) de 1,3-diphényl-1,3-propanedione, la morpholine et (0.197g,1mmol) d'arylazide **2i**, conduit au triazole **8d** avec un rendement de 79% (0.317g) dans l'éther.



Aspect :Cristaux rouge brique

Rf: 0.87(EP/AcOEt : 4/1)

Pf:74-76°C

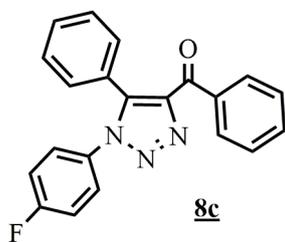
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):1738, 1553, 684-818.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8.29 (d,J = 7.1 Hz, 2H), 7.22 (d,J = 7.1 Hz, 2H), 8.29 (d,J = 9.15 Hz, 2H), 7.37-7.59 (m, 10H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 124.0 (2 CH), 26.9 (C), 127.0 (2CH), 127.5 (2CH), 128.6 (2CH), 129.0 (CH), 130.5 (2CH), 130.5 (CH), 131.0 (C) 133.0 (C), 133.6 (C), 137.4 (C), 143.2(C),186.1 (C O).

- (1-(4-fluorophenyl)-5-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(phenyl)methanone **8c**

La réaction, entre (0.224 mL, 1 mmol) de 1,3-diphényl 1,3-propandione, la morpholine et (0.137g, 1mmol) d'arylazide **2e** conduit au triazole **8c** avec un rendement de 90% (0.31g) dans l'éther.



Aspect :Solide beige

Rf : 0.80(EP/AcOEt : 4/1)

Pf:66-68°C

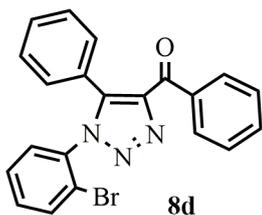
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):1727, 1591, 678 -752.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 – 7.59 (m, 10H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 115.5 (2CH), 125.3 (2CH), 127.5 (2CH), 128.7 (CH), 128.8 (2CH), 129.2 (2CH), 129.7 (2CH), 131.8 (C), 132.7 (C), 133.6 (C), 136.6 (C), 137.3 (C), 143.3 (C), 162.9(C), 186.3 (C O).

- (1-(2-bromophenyl)-5-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(phenyl)methanone **8d**

La réaction, entre (0.224mL, 1 mmol)de 1,3-diphényl-1,3-propanedione, la morpholine et (0.197g,1mmol) d'arylazide **2i**, conduit au triazole **8d** avec un rendement de 86% (0.346 g) dans l'éther.



Aspect :Solide jaune

Rf:0.29(EP/AcOEt : 4/1)

Pf:90-92°C

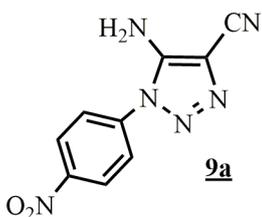
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):1639, 1542, 693-843.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /pp:7.37-7.59 (m, 10H), 7.42-7.45 (m, 5H)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 120.7 (C), 127.5 (2CH), 127.7 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (2CH), 129.2(2CH), 129.7 (2 CH), 130.9 (CH), 132.6 (C), 133.6 (CH), 134.2 (C), 136.4 (C), 143.3 (C), 186.3 (C O).

- **5-amino-1-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carbonitrile 9a**

La réaction, entre (0.062mL, 1 mmol) de malononitrile, la morpholine et (0.164g, 1mmol) d'arylazide 2a, conduit au triazole 9a avec un rendement de 91% (0.21g) dans l'éther.



Aspect :Solide vert

Rf : 0.57(EP/AcOEt : 4/1)

Pf:178-180°C

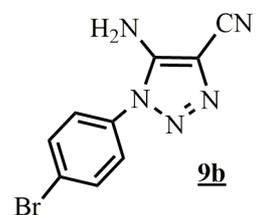
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2242, 1651, 1529, 687-852.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (s, 2H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 101.9 (C), 105.0 (CN), 114.1 (C), 127.1 (2CH), 127.4 (2CH), 141.4 (C),149.9 (C).

- **5-amino-1-(4-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carbonitrile 9b**

La réaction, entre (0.062mL, 1 mmol) de malononitrile, la morpholine et (0.197g, 1mmol) d'arylazide 2b, conduit au triazole 9b avec un rendement de 39% (0.102g) dans l'éther.



Aspect :Liquide noir

Rf:0.37(EP/AcOEt : 4/1)

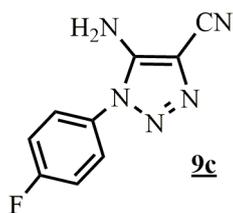
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2180, 1621, 1507, 671-905.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 101.3 (C), 113.3 (CN), 122.9 (C), 127.2 (2CH), 132.8 (2CH), 133.2 (C),148.0 (C).

- **5-amino-1-(4-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carbonitrile 9c**

La réaction, entre (0.062mL, 1 mmol) de malononitrile, la morpholine et (0.137g, 1mmol)d'arylazide 2e, conduit au triazole 9c avec un rendement de 44% (0.09g) dans l'éther.



Aspect : Cristaux noir

Rf: 0.30(EP/AcOEt : 4/1)

Pf: 138-140°C

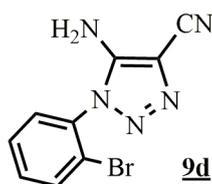
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2185, 1622, 1536, 672-839.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.27 (s, 2H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 107.3 (C), 113.2 (CN), 115.5 (2CH), 125.3 (2CH), 132.7 (C), 138.2 (C), 162.9 (C).

• **5-amino-1-(2-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carbonitrile 9d**

La réaction, entre (0.062mL, 1 mmol) de malononitrile, la morpholine et (0.197g, 1mmol) d'arylazide 2i, conduit au triazole 9d avec un rendement de 67% (0.201g) dans l'éther.



Aspect : Liquide noir

Rf: 0.25(EP/AcOEt : 4/1)

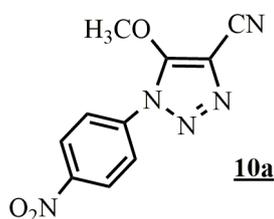
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2187, 1596, 1509, 672-906.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.42-7.45 (m, 5H), 6.27 (s, 2H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 107.3 (C), 113.2 (CN), 120.7 (C), 127.7 (CH), 129.2 (CH), 130.9 (CH), 133.6 (CH), 134.2 (C), 138.2 (C).

• **1-(4-nitrophenyl)-4-methoxy-1H-1, 2, 3-triazole-5-carbonitrile 10a**

La réaction, entre (0.087mL, 1 mmol) de cyanoacétate de méthyle, la morpholine et (0.164g, 1mmol) d'arylazide 2a, conduit au triazole 10a avec un rendement de 50% (0.12g) dans l'éther.



Aspect : Solide rouge brique

Rf: 0.47(EP/AcOEt : 4/1)

Pf: 66-70°C.

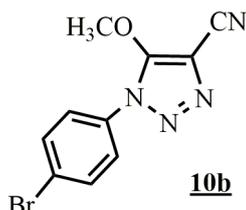
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2122, 1698, 1512, 746- 843.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 53.6 (CH₃), 117.1 (C), 123.3 (2CH), 123.9 (2CH), 129.2 (C), 142.8 (C), 147.9 (C), 148.6 (C).

- **1-(4-bromophenyl)-5-methoxy-1H-1,2,3-triazole-4-carbonitrile 10b**

La réaction, entre (0.087mL, 1 mmol) de cyanoacétate de méthyle, la morpholine et (0.197g, 1mmol) d'arylazide 2b, conduit au triazole 10b avec un rendement de 32% (0.09g) dans l'éther.



Aspect :Liquide rouge brique

Rf: 0.32(EP/AcOEt : 4/1)

Pf: 133-135°C

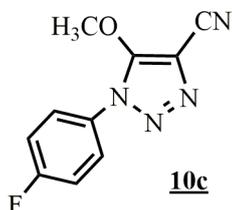
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2255, 1704, 1547, 652-823.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 53.6 (CH₃), 117.1 (C), 123.1 (C), 128.1 (2CH), 129.2 (C), 131.6 (2CH), 135.7 (C), 148.6 (C).

- **1-(4-fluorophenyl)-5-methoxy-1H-1,2,3-triazole-4-carbonitrile 10c**

La réaction, entre (0.087mL, 1 mmol) de cyanoacétate de méthyle, la morpholine et (0.137 g, 1mmol) d'arylazide 2e, conduit au triazole 10c avec un rendement de 64% (0.140 g) dans l'éther.



Aspect :Liquide rouge brique

Rf:0.25(EP/AcOEt : 4/1)

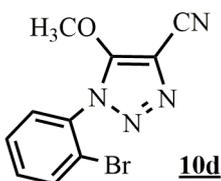
IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2258, 1640, 1509, 640-873.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 53.6 (CH₃), 115.5 (2CH), 117.1 (C), 125.3 (2CH), 129.2 (C), 132.3 (C), 148.6 (C), 162.9 (C).

- **1-(2-bromophenyl)-5-methoxy-1H-1,2,3-triazole-4-carbonitrile 10d**

La réaction, entre (0.087mL, 1 mmol) de cyanoacétate de méthyle, la morpholine et (0.197g,1mmol)d'arylazide 2i, conduit au triazole 10d avec un rendement de 71% (0.199g) dans l'éther.



Aspect :Liquide rouge brique

Rf :0.17(EP/AcOEt : 4/1)

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):2257, 1517, 1703, 695-846.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.42 – 7.45 (m, 5H), 4.06 (s, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 53.6 (CH₃), 117.1 (C), 120.7 (C), 127.7 (CH), 129.2 (C), 130.9 (CH), 134.2 (CH),148.6 (C).

6. SYNTHÈSE DES 1,2, 3- TRIAZOLES ARYLES 11-13

Préparation du complexe de palladium : PdCl(dppb)(C₃H₅)¹

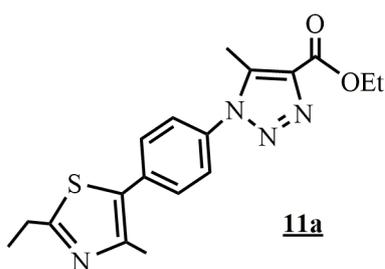
Dans un tube Schlenk sec de 40mL équipé d'une agitation magnétique et sous argon sont placés (182mg, 0.5 mmole) de [Pd(C₃H₅)Cl]₂ et (426 mg, 1 mmole) de dppb. Ensuite 10mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés et le mélange est agité à température ambiante pendant 20 min. La poudre jaune obtenue après évaporation du solvant est utilisée sans purification. RMN ³¹P (81 MHz, CDCl₃): d = 19.3 (s).

Procédure générale de couplage

Dans un tube à schlenk sous argon, Le mélange de(1 mmol) de 1-(bromo-phényle)-1,2,3-triazole, (1.5 mmol) d'hétéroarène,(0.196 g, 2 mmol) de KOAc et (2.2 mg, 0.01 mmol) de Pd(OAc)₂ou (6.1 mg, 0.01 mmol) de PdCl(C₃H₅)(dppb) (cf. Chapitre VI) sont dissout dans (4 mL) de DMAc, le mélange réactionnel est chauffé à 150°C sous agitation pendant 16h. Ensuite le solvant est éliminé sous vide et le produit de couplage est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (230-400 mesh) avec un mélange Acétate d'éthyle / Ether de pétrole : 4 /6.

- **Ethyl 1-(4-(2-ethyl-4-methylthiazol-5-yl)phenyl)-5-methyl-1,2,3-triazole-4-carboxylate 11a**

La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4b** avec (0.191g, 1.5 mmol)du 2-éthyl-4-méthylthiazole, fournit le composé **11a** avec un rendement de 91% (0.324g).



Aspect :Solide blanc

Rf : 0.53 (E/P : 6/4)

Pf :143-144°C

IR (KBr) (ν_{max}/cm⁻¹):2966, 1718, 1530, 1100, 862.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.47 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

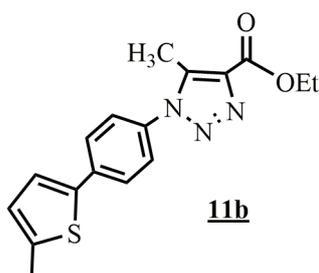
RMN¹³C(100 MHz, CDCl₃): δ171.1, 161.7, 148.1, 138.9, 136.8, 134.6, 134.4, 130.2, 129.1, 125.5, 61.1, 26.9, 16.1, 14.4, 14.2, 10.0.

Analyse élémentaire pourC₁₈H₂₀N₄O₂S (356.44): C 60.65, H 5.66; trouvé : C 60.71, H 5.48.

- **Ethyl 5-methyl-1-(4-(5-methylthiophen-2-yl)phenyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate11b**

La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4b** avec (0.147g, 1.5 mmol) du 2-méthylthiophène, fournit le composé **11b** avec un rendement de 87% (0.284g).

¹Cantat, T.;Génin, E.; Giroud, C.; Meyer, G.; Jutand, A. *J. Organomet.Chem.* **2003**, 687,365-376.



Aspect : Solide jaune

Rf : 0.53 (E/P : 6/4)

Pf : 130-132°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3000, 1718, 1530, 1100, 862.

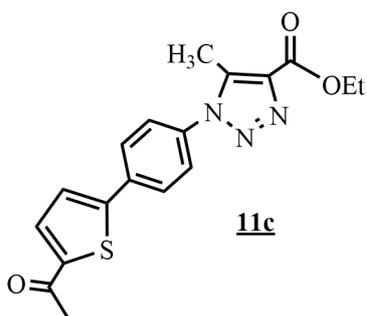
RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 161.8, 141.2, 139.8, 138.8, 136.8, 136.6, 133.8, 126.6, 126.3, 125.7, 124.3, 61.1, 15.5, 14.3, 10.1.

Analyse élémentaire pour C₁₇H₁₇N₃O₂S (327.40) : C 62.37, H 5.23; trouvé : C 62.50, H 5.12.

• **Ethyl 1-(4-(5-acetylthiophen-2-yl)phenyl)-5-methyl-1,2,3-triazole-4-carboxylate 11c**

La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4b** avec (0.189g, 1.5 mmol) du 2-acétylthiophène, fournit le composé **11c** avec un rendement de 85% (0.301g).



Aspect : Solide beige

Rf : 0.55 (E/P : 6/4)

Pf : 194-195°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2982, 1650, 1444, 1275, 811.

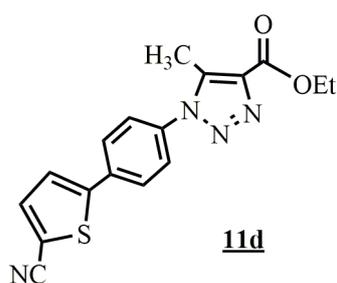
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.48(q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃) δ /ppm: 190.4, 161.6, 150.1, 144.4, 138.7, 136.9, 135.5, 135.1, 133.3, 127.3, 125.9, 125.1, 61.1, 26.7, 14.3, 10.1.

Analyse élémentaire pour C₁₈H₁₇N₃O₃S (355.41): C 60.83, H 4.82; trouvé : C 60.96, H 4.75.

• **Ethyl 1-(4-(5-cyanothiophen-2-yl)phenyl)-5-methyl-1,2,3-triazole-4-carboxylate 11d**

La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4b** avec (0.164g, 1.5 mmol) du 2-nitrilthiophène, fournit le composé **11d** avec un rendement de 87% (0.294g).



Aspect : Solide marron

Rf : 0.62 (E/P : 6/4)

Pf : 191-192°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2954, 2216, 1714, 1428, 1104, 807.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃) δ /ppm: 161.6, 149.3, 138.8, 138.5, 137.1, 136.0, 134.0, 127.6, 126.1, 124.5, 113.9, 109.8,

61.1, 14.4, 10.1.

Analyse élémentaire pour $C_{17}H_{14}N_4O_2S$ (338.39): 60.34, H 4.17; trouvé : C 60.12, H 4.31

• **Ethyl 1-(4-(5-butylfuran-2-yl)phenyl)-5-methyl-1,2,3-triazole-4-carboxylate 11e**

La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4b** avec (0.186g, 1.5 mmol) du 2-butylfuranne, fournit le composé **11e** avec un rendement de 82% (0.289g).

Aspect : Solide jaune

Rf : 0.82 (E/P : 6/4)

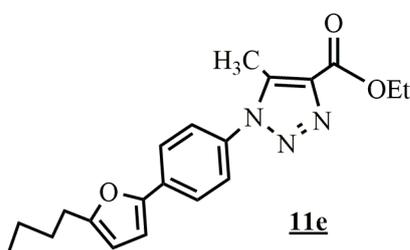
Pf : 73-75°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2931, 1711, 1551, 1103, 779.

RMN¹H (400MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.49 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.70 (quint., $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.53-1.40 (m, 5H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 161.7, 157.7, 150.3, 138.8, 136.7, 133.3, 132.8, 125.5, 124.0, 107.7, 107.3, 61.0, 30.1, 27.8, 22.2, 14.3, 13.7, 10.0.

Analyse élémentaire pour $C_{20}H_{23}N_3O_3$ (353.42): C 67.97, H 6.56; trouvé : C 68.11, H 6.44.



11e

• **Ethyl 1-(4-(5-(methoxycarbonyl)furan-2-yl)phenyl)-5-methyl-1,2,3-triazole-4-carboxylate 11f**

La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4b** avec (0.189g, 1.5 mmol) du furanne-2-carboxylate de méthyle, fournit le composé **11f** avec un rendement de 73% (0.259g).

Aspect : Solide jaune

Rf : 0.55 (E/P : 6/4)

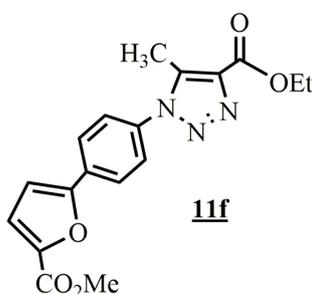
Pf : 110-112°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3000, 1710, 1494, 1100, 833.

RMN¹H (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 161.7, 159.0, 155.5, 144.5, 138.8, 135.4, 131.1, 125.9, 125.7, 119.9, 108.5, 61.2, 52.0, 14.4, 10.1.

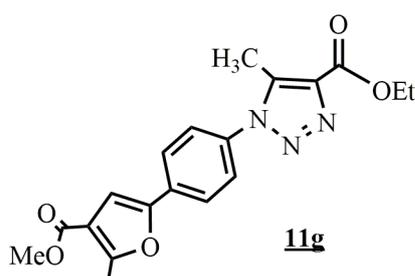
Analyse élémentaire pour $C_{18}H_{17}N_3O_5$ (355.35) : C 60.84, H 4.82; trouvé : C 60.71, H 4.61.



11f

- **Ethyl 1-(4-(4-(methoxycarbonyl)-5-methylfuran-2-yl)phenyl)-5-methyl-1,2,3-triazole-4-carboxylate 11g**

La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4b** avec (0.210g, 1.5 mmol) du 2-méthylfuran-3-carboxylate de méthyle, fournit le composé **11g** avec un rendement de 83% (0.306g)



Aspect : Solide beige

Rf : 0.78 (E/P : 6/4)

Pf : 137-139°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3367, 1711, 1586, 1117, 744.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

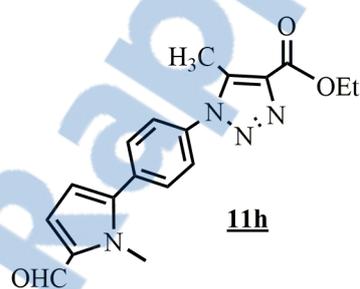
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 164.1, 161.7, 159.7, 150.0, 138.8, 136.8, 134.2, 131.6, 125.7, 124.5, 115.5, 107.4, 61.1, 51.5, 14.4, 13.9, 10.0.

Analyse élémentaire pour C₁₉H₁₉N₃O₅ (369.38):

C 61.78, H 5.18; trouvé : C 61.90, H 5.24.

- **Ethyl 1-(4-(5-formyl-1-methyl-pyrrol-2-yl)phenyl)-5-methyl-1,2,3-triazole-4-carboxylate 11h**

La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4b** avec (0.163g, 1.5 mmol) du 2-carboxaldéhyde-1-méthylpyrrole, fournit le composé **11h** avec un rendement de 77% (0.260g).



Aspect : Solide marron

Rf : 0.55 (E/P : 6/4)

Pf : 202-204°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2922, 1651, 1460, 1101, 781.

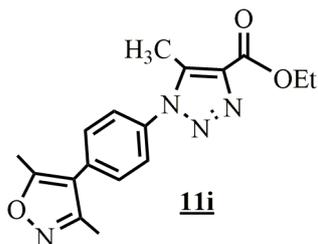
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 9.65 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 179.9, 161.7, 142.0, 138.8, 137.0, 135.4, 133.6, 133.0, 130.4, 125.5, 124.3, 111.4, 61.2, 34.5, 14.4; 10.1.

Analyse élémentaire pour C₁₈H₁₈N₄O₃ (338.37) : C 63.89, H 5.36; trouvé : C 63.70, H 5.21.

- **Ethyl 1-(4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 11i**

La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4b** avec (0.146g, 1.5 mmol) du 3,5-diméthylisoxazole, fournit le composé **11i** avec un rendement de 92% (0.300g).



Aspect : Cristaux blanc

Rf : 0.53 (E/P : 6/4)

Pf: 169-171°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2922, 1725, 1383, 1129, 839.

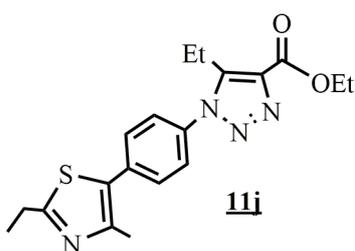
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 165.8, 161.6, 158.3, 138.8, 136.8, 134.6, 132.6, 130.2, 125.7, 115.4, 61.1, 14.3, 11.6, 10.8, 10.0.

Analyse élémentaire pour C₁₇H₁₈N₄O₃ (326.36): C 62.57, H 5.56; trouvé : C 62.67, H 5.39.

- **Ethyl 5-ethyl-1-(4-(2-ethyl-4-methylthiazol-5-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 11j**

La réaction, de (0.324g, 1 mmol) du triazole **5b** avec (0.191g, 1.5 mmol) du 2-éthyl-4-méthylthiazole, fournit le composé **11j** avec un rendement de 90% (0.333g).



Aspect : Solide jaune

Rf : 0.49 (E/P : 6/4)

Pf: 114-116°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2963, 1712, 1456, 1108, 842.

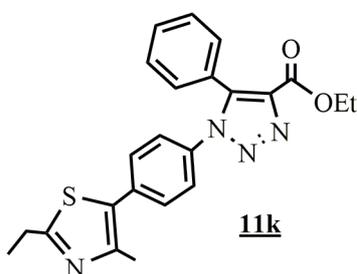
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 171.3, 161.6, 148.3, 144.6, 136.3, 135.0, 134.6, 130.3, 129.2, 126.0, 61.2, 27.1, 17.2, 16.3, 14.5, 14.3, 13.4.

Analyse élémentaire pour C₁₉H₂₂N₄O₂S (370.47) : C 61.60, H 5.99; trouvé : C 61.41, H 5.87.

- **Ethyl 1-(4-(2-ethyl-4-methylthiazol-5-yl)phenyl)-5-phenyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 11k**

La réaction de (0.372g, 1 mmol) du triazole **6b** avec (0.191g, 1.5 mmol) du 2-éthyl-4-méthylthiazole, fournit le composé **11k** avec un rendement de 85% (0.355g).



Aspect : Solide beige

Rf : 0.62 (E/P : 6/4)

Pf: 130-132°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2926, 1717, 1256, 1112, 824.

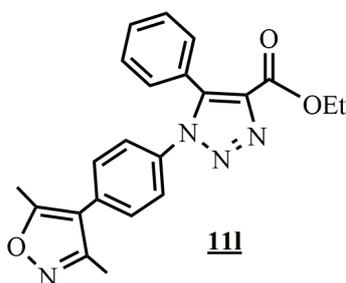
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.50-7.25 (m, 9H), 4.39 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.01 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 171.0, 160.9, 148.0, 140.7, 137.1, 134.7, 133.9, 130.2, 130.0, 129.7, 129.1, 128.4, 125.7, 125.2, 61.2, 26.9, 16.2, 14.2, 14.1.

Analyse élémentaire pour C₂₃H₂₂N₄O₂S (418.52): C 66.01, H 5.30; trouvé : C 65.89, H 5.21.

- **Ethyl 1-(4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl)-5-phenyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 11l**

La réaction, de (0.372g, 1mmol) du triazole **6b** avec (0.146g, 1.5mmol) du 3,5-diméthylisoxazole, fournit le composé **11l** avec un rendement de 83% (0.322g).



Aspect : Solide blanc

Rf : 0.62 (E/P : 6/4)

Pf : 180-182°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2924, 1727, 1216, 1136, 843.

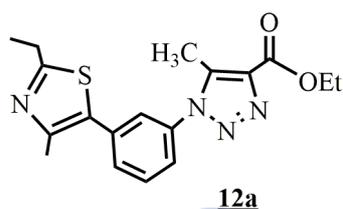
RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.50-7.33 (m, 7H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 165.7, 160.8, 158.2, 140.7, 137.1, 134.9, 131.9, 130.2, 130.0, 129.7, 128.4, 125.6, 125.4, 115.3, 61.2, 14.1, 11.6, 10.7

Analyse élémentaire pour C₂₂H₂₀N₄O₃ (388.43): C 68.03, H 5.19; trouvé : C 68.10, H 5.04.

- **Ethyl 1-(3-(2-ethyl-4-methylthiazol-5-yl)phenyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 12a**

La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4h** avec (0.191g, 1.5 mmol) du 2-éthyl-4-méthylthiazole, fournit le composé **12a** avec un rendement de 87% (0.310g).



Aspect : Liquide jaune

Rf : 0.67 (E/P : 6/4)

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2976, 1709, 1240, 1110, 785.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.62-7.56 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.96 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 173.3, 161.5, 149.0, 140.0, 136.3, 134.3, 132.5, 130.9, 130.0, 129.7, 128.4, 124.7, 61.0, 26.5, 15.3, 14.3, 13.9, 9.3.

Analyse élémentaire pour C₁₈H₂₀N₄O₂S (356.44) : C 60.65, H 5.66; trouvé : C 60.47, H 5.41.

• **Ethyl 5-methyl-1-(3-(5-methylthiophen-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 12b**

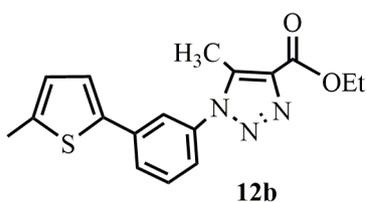
La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4h** avec (0.147g, 1.5 mmol) du 2-méthylthiophène, fournit le composé **12b** avec un rendement de 81% (0.265g).

Aspect : solide beige

Rf : 0.86 (E/P : 6/4)

Pf : 119-121°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2919, 1710, 1272, 1104, 788.



RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃) δ /ppm: 161.7, 141.1, 139.6, 138.9, 136.8, 136.6, 136.0, 130.0, 126.8, 126.5, 124.3, 123.3, 122.2, 61.1, 15.5, 14.4, 10.0.

Analyse élémentaire pour C₁₇H₁₇N₃O₂S (327.40) : C 62.37, H 5.23; trouvé : C 62.52, H 5.14.

• **Ethyl 1-(3-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)phenyl)-5-methyl-1,2,3-triazole-4-carboxylate 12c**

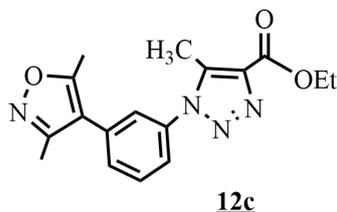
La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4h** avec (0.146g, 1.5 mmol) du 3,5-diméthylisoxazole, fournit le composé **12c** avec un rendement de 92% (0.300g).

Aspect : Solide blanc

Rf : 0.55 (E/P : 6/4)

Pf : 159-161°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2964, 1719, 1419, 1115, 786.



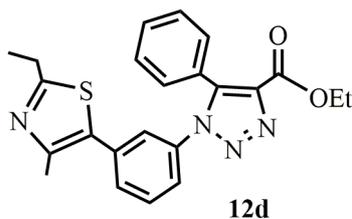
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.46 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 165.8, 161.5, 158.1, 138.7, 136.8, 135.9, 132.4, 130.5, 130.1, 125.7, 124.2, 115.2, 61.0, 14.3, 11.6, 10.7, 10.0.

Analyse élémentaire pour C₁₇H₁₈N₄O₃ (326.36): C 62.57, H 5.56; trouvé : C 62.47, H 5.60.

- **Ethyl 1-(3-(2-ethyl-4-methylthiazol-5-yl)phenyl)-5-phenyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 12d**

La réaction, de (0.372g, 1 mmol) du triazole **6c** avec (0.191g, 1.5 mmol) du 2-éthyl-4-méthylthiazole, fournit le composé **12d** avec un rendement de 94% (0.393 g).



Aspect : solide blanc

Rf : 0.57 (E/P : 6/4)

Pf: 133-135°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2970, 1717, 1491, 1116, 694.

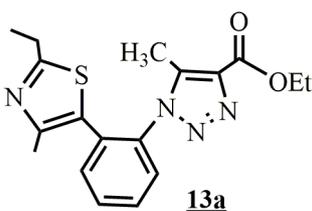
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.50-7.25 (m, 9H), 4.37 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.97 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 171.1, 160.9, 147.9, 140.8, 137.2, 136.1, 133.9, 130.3, 130.1, 130.0, 129.7, 128.8, 128.6, 125.8, 125.5, 124.0, 61.3, 26.9, 15.8, 14.2, 14.1.

Analyse élémentaire pour C₂₃H₂₂N₄O₂S (418.52) : C 66.01, H 5.30; trouvé : C 65.87, H 5.22.

- **Ethyl 1-(2-(2-ethyl-4-methylthiazol-5-yl)phenyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 13a**

La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4i** avec (0.191g, 1.5 mmol) du 2-éthyl-4-méthylthiazole, fournit le composé **13a** avec un rendement de 90% (0.320g).



Aspect :Liquide jaune

Rf : 0.67 (E/P : 6/4)

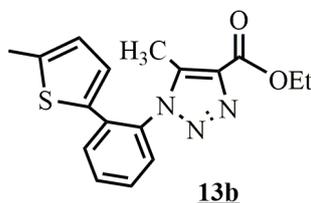
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.42 (m, 3H), 4.44 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.94 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 173.3, 161.5, 149.0, 140.1, 136.3, 134.3, 132.5, 130.9, 130.0, 129.8, 128.4, 124.7, 61.0, 26.5, 15.3, 14.3, 13.9, 9.3.

Analyse élémentaire pour C₁₈H₂₀N₄O₂S (356.44) : C 60.65, H 5.66; trouvé : C 60.47, H 5.41.

- **Ethyl 5-methyl-1-(2-(5-methylthiophen-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 13b**

La réaction, de (0.310g, 1 mmol) du triazole **4i** avec (0.147g, 1.5 mmol) du 2-méthylthiophène, fournit le composé **13b** avec un rendement de 92% (0.301g).



Aspect : Solide jaune

Rf : 0.78 (E/P : 6/4)

Pf: 20-22°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2929, 1710, 1477, 1099, 762.

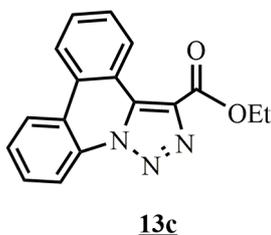
RMN¹H (400MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 161.7, 142.1, 140.5, 136.3, 135.1, 132.7, 131.8, 131.1, 130.1, 128.6, 128.1, 126.6, 126.3, 61.0, 15.2, 14.3, 9.0.

Analyse élémentaire pour C₁₇H₁₇N₃O₂S (327.40): C 62.37, H 5.23; trouvé : C 62.42, H 5.31.

• **Ethyl [1,2,3]triazolo[1,5-f]phenanthridine-3-carboxylate² 13c**

La réaction de (0.372g, 1 mmol) du triazole **6d**, fournit le composé **13c** avec un rendement de 85% (0.247g).



Aspect : Solide blanc

Rf : 0.75 (E/P : 6/4)

Pf : 179-180°C

IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2918, 1706, 1444, 1107, 754.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 9.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88-7.68 (m, 4H), 4.63 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

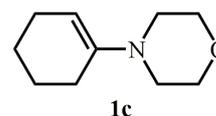
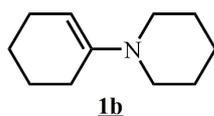
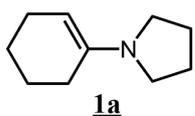
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 162.5, 133.7, 132.8, 130.8, 130.6, 129.9, 129.0, 128.9, 128.7, 128.0, 123.5, 122.6, 122.4, 121.4, 117.6, 61.7, 14.4.

² Liu, Z.; Zhu, D.; Luo, B.; Zhang, N.; Liu, Q.; Hu, Y.; Pi, R.; Huang, P.; Wen, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5600-5603.

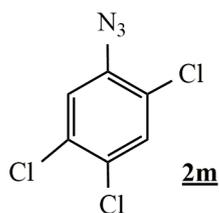
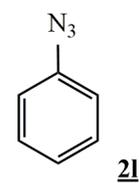
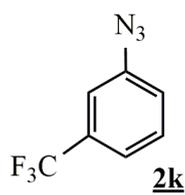
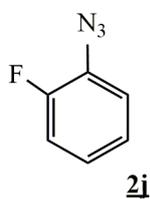
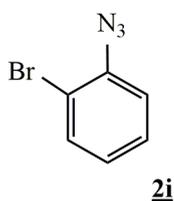
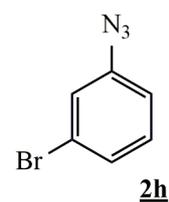
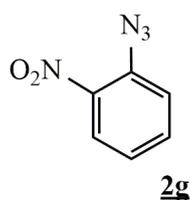
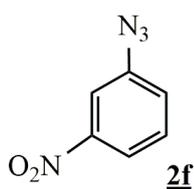
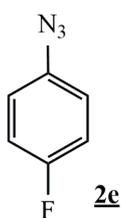
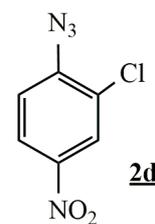
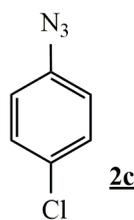
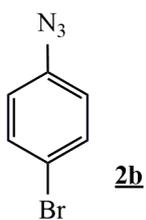
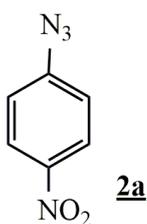
Annexes

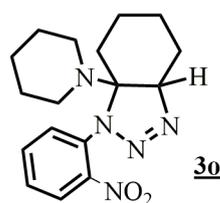
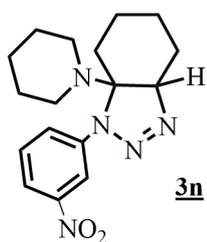
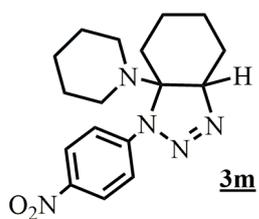
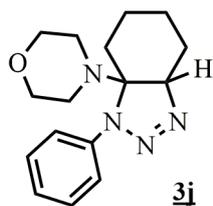
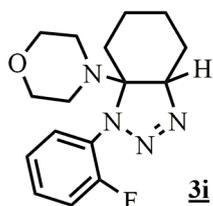
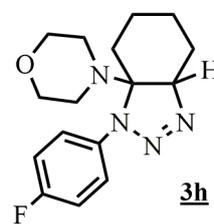
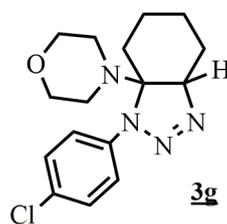
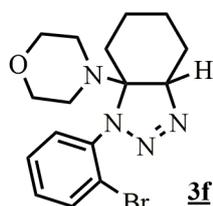
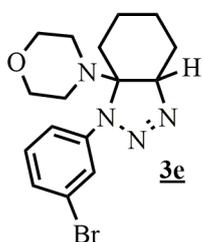
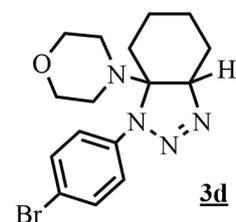
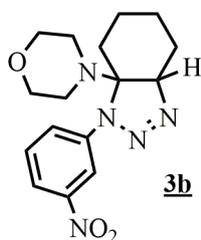
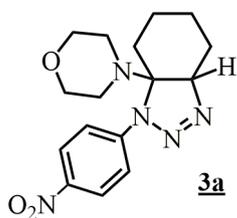
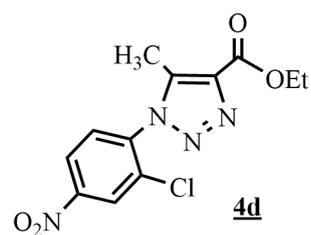
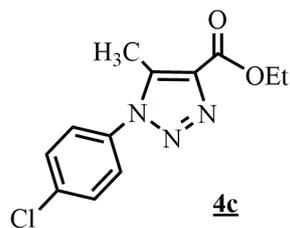
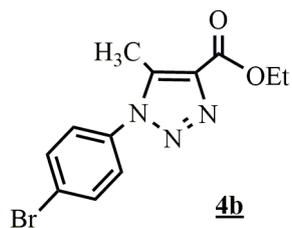
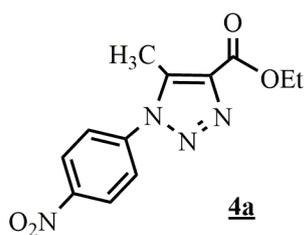
Liste des produits synthétisés

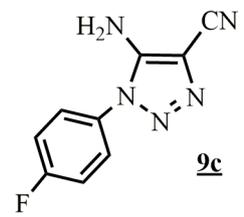
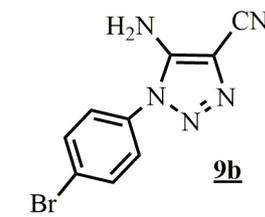
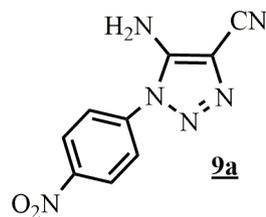
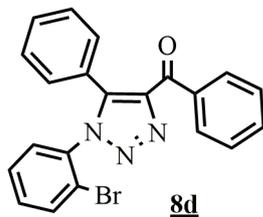
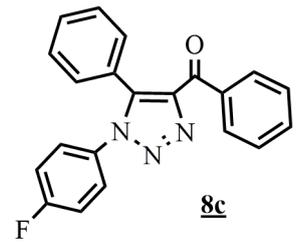
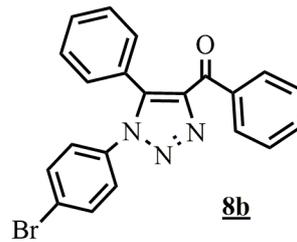
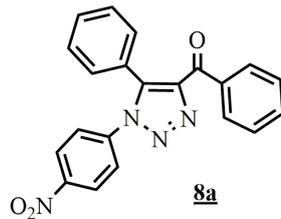
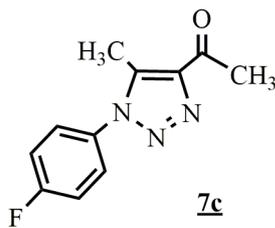
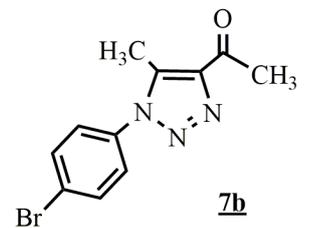
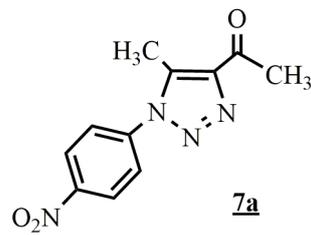
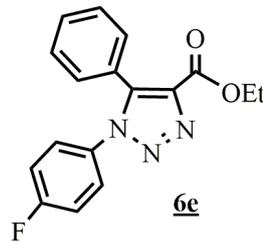
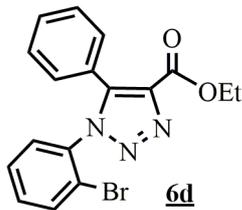
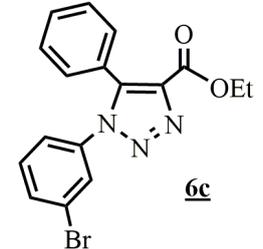
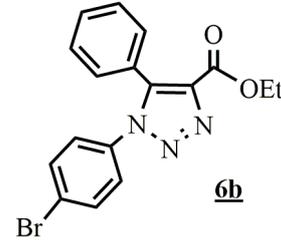
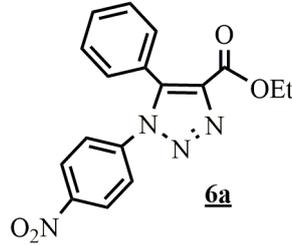
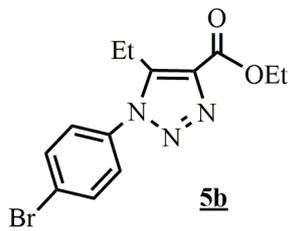
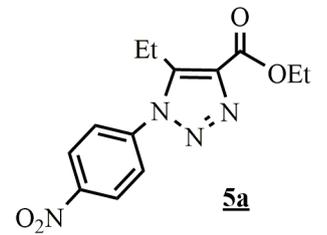
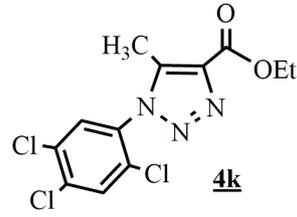
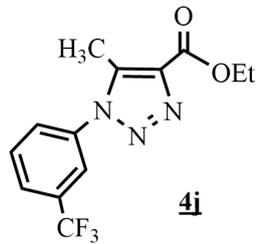
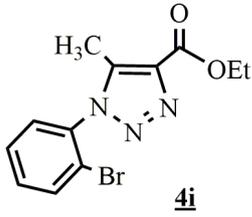
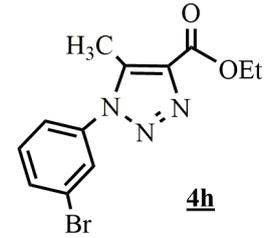
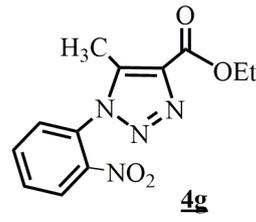
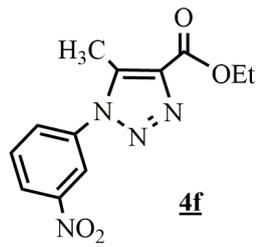
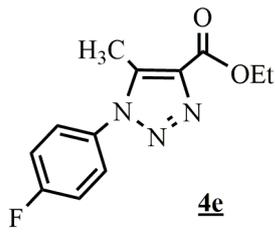
Enamines de la cyclohexanone 1

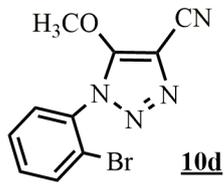
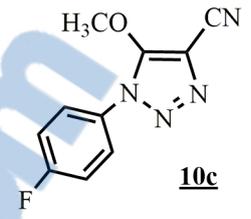
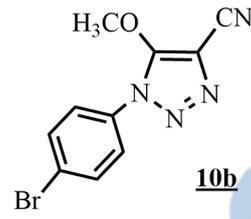
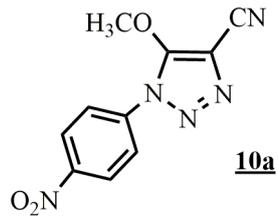
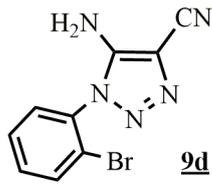


Azides organiques 2

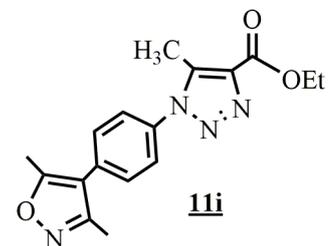
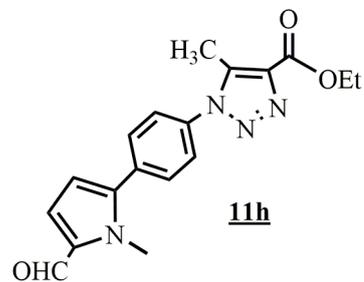
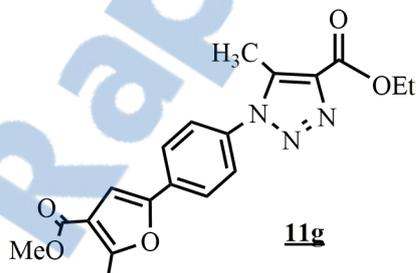
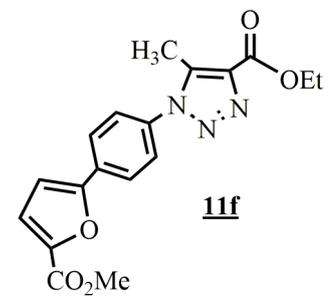
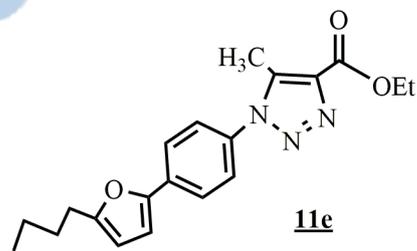
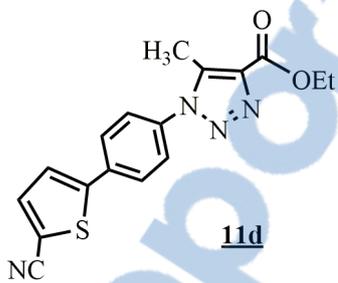
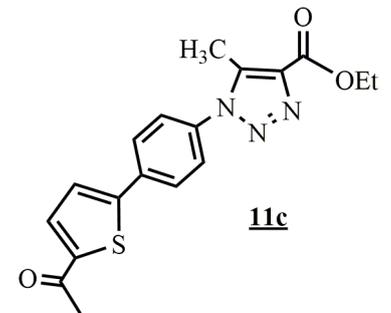
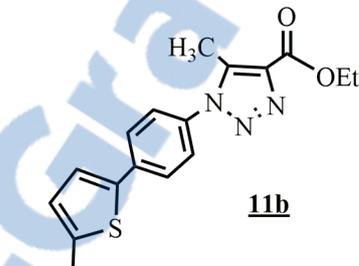
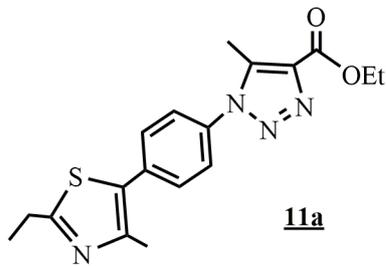


Δ^2 -1,2,3-Triazolines 31,2,3-triazoles 4-10





1,2,3-triazoles-arylés 11-13



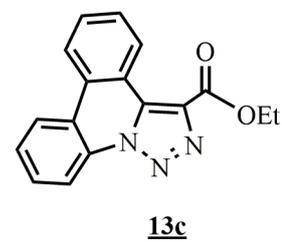
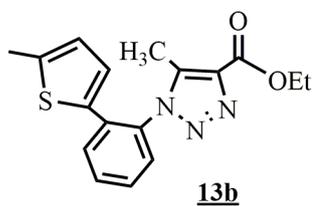
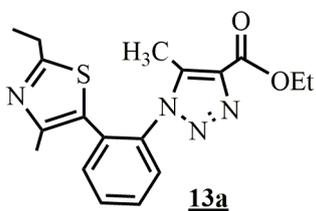
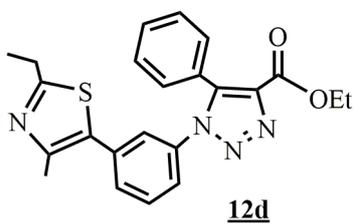
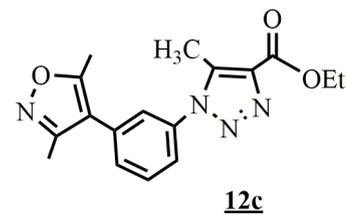
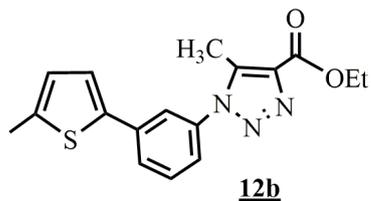
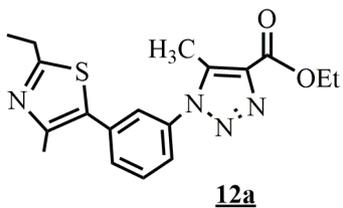
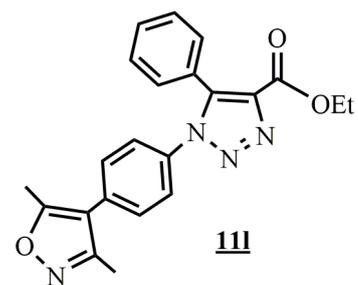
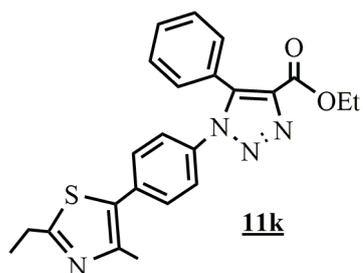
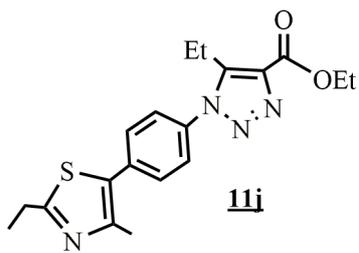


Tableau 1 : Conditions de réaction en présence de morpholine.

Entrée	Condition	Rdt(%)
1	DMF, T.A	Pas de produit
2	DMF, 60°C	Pas de produit
3	DMF, 80°C	Pas de produit
4	DMF, 100°C	Pas de produit
5	DMF/H ₂ O, T.A	Pas de produit
6	Et ₂ O, T.A	Pas de produit
7	THF, T.A	Pas de produit
8	EtOH, T.A	Pas de produit

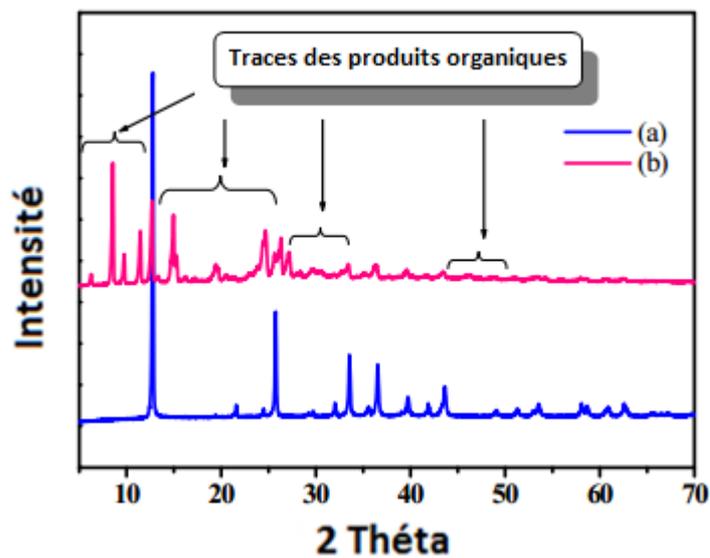


Figure 1: Motifs DRX du catalyseur MB1; (a) MB1 avant la réaction, (b) MB1 après réaction.

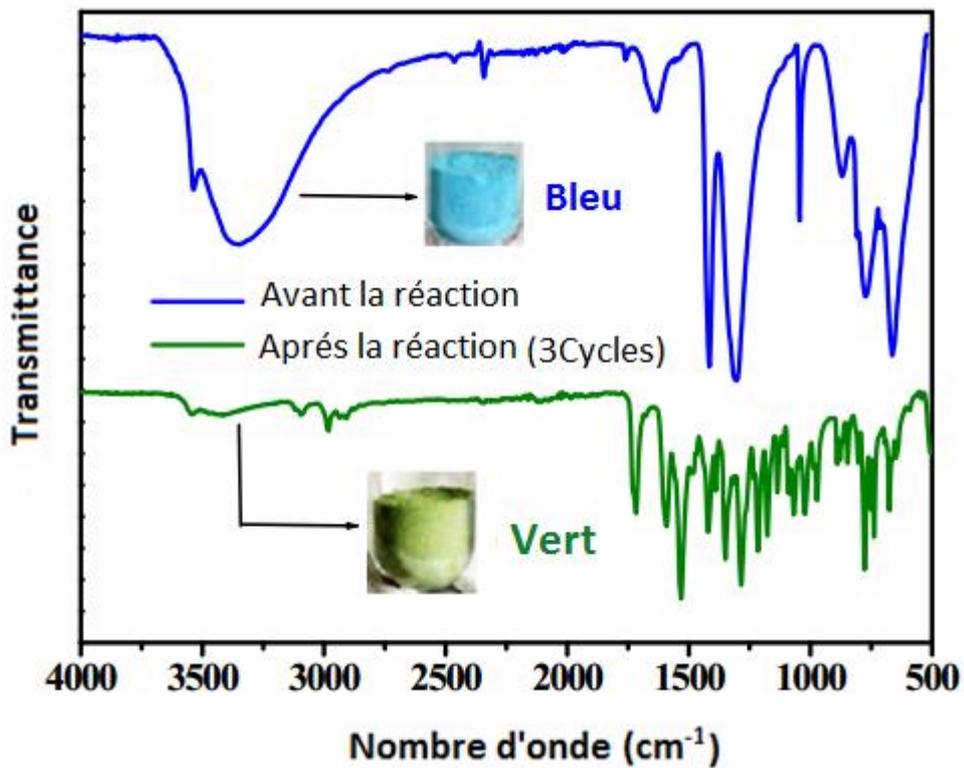


Figure 2 : spectre FT-IR du catalyseur MB1.

Catalyseur 3 Cycle 5 Cycle

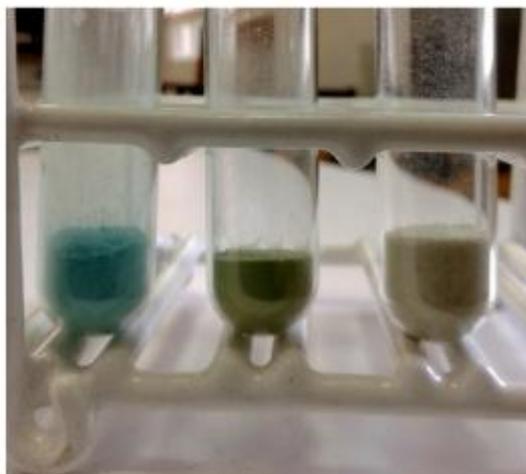


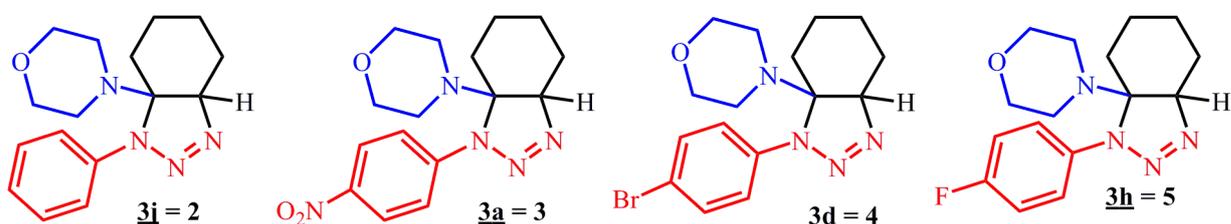
Figure 3: Changement de couleur du catalyseur pendant cinq(05) réutilisations.

Nous avons voulu réaliser quelques tests d'activité biologique pour valoriser les 1,2,3-triazolines et les 1,2,3-triazoles obtenus par voie de synthèse.

Evaluation de l'activité biologique des 1,2,3- triazolines synthétisées

Pour évaluer l'activité antifongique des 1,2,3- triazolines obtenues, nous avons utilisé deux espèces de levures dont l'isolement et le prélèvement sont fait à partir des souches conservées au niveau de l'Unité de Mycologie du Laboratoire de Parasitologie Médicale du CHU d'Oran (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*) :

Les Δ^2 -1,2,3-triazolines bicycliques testées **2**, **3**, **4**, **5** correspondent aux Δ^2 -1,2,3-triazolines **3j**, **3a**, **3d**, **3h** du Chap. III.



Les résultats des expériences des tests antifongiques des Δ^2 -1,2,3-triazolines bicycliques sur la croissance des levures *Candida albicans* et *Candida tropicalis* sont reproduits sur les *planches I, II et III* regroupant diverses figures. Les diamètres sont rassemblés sur les tableaux **1-3**.

Planche I

Action du témoin positif (Voriconazole) et du témoin négatif (CH_2Cl_2) sur les deux souches *Candida*.

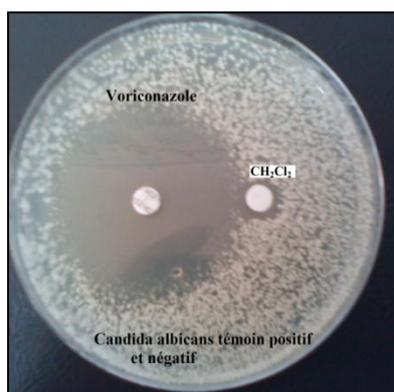


Fig. 1 : *Candida albicans*



Fig. 2 : *Candida tropicalis*

Tableau 1 : Diamètre (Φ) de la zone d'inhibition du témoin positif (Voriconazole) et négatif (Chloroforme) sur *Candida albicans* et *Candida tropicalis*.

<i>Candida albicans</i> / <i>Candida tropicalis</i>	
N° Produits	Φ de produits
Chloroforme	6mm
Voriconazole	50mm

À partir de ce tableau nous avons remarqué que le solvant (chlorure de méthylène) utilisé pour dissoudre nos produits testés n'a montré aucun effet sur la croissance des deux levures *Candida albicans* et *Candida tropicalis*. Le produit antifongique choisi comme témoin positif a une très importante activité sur les deux souches *Candida*.

Planche II

Inhibition de la croissance de Candida albicans en présence des triazolines à différentes concentrations.

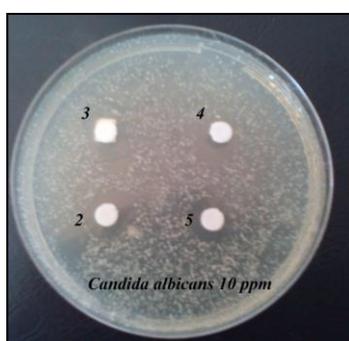


Fig. 3 : *Candida albicans* (testé 10ppm)

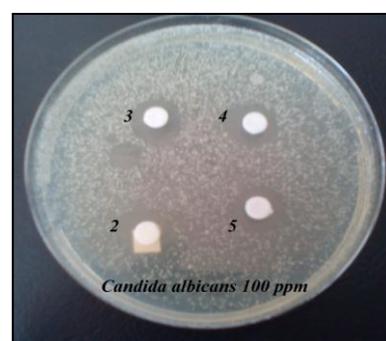


Fig. 4 : *Candida albicans* (testé 100 ppm)

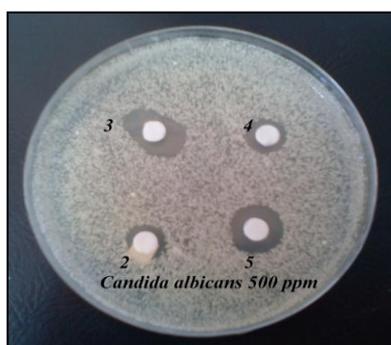


Fig. 5 : *Candida albicans* (testé 500 ppm)



Fig. 6 : *Candida albicans* (testé 1000 ppm)

Nous avons remarqué que les disques imprégnés des produits triazoliques synthétisés sont entourés d'une zone d'inhibition de croissance des levures ce qui indique que les triazolines **2-5** (**3i**, **3a**, **3d**, **3h**) ont une activité antifongique sur la souche *Candida albicans*.

Tableau 2 : Diamètre (Φ) des zones d'inhibition des produits testés sur la souche fongique *Candida albicans*, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Sabouraud.

<i>Candida albicans</i>				
N° produits	Φ de produits selon les concentrations			
	10 ppm	100 ppm	500 ppm	1000 ppm
2	11 mm	15 mm	13 mm	20 mm
3	14 mm	15 mm	18 mm	20 mm
4	12 mm	13 mm	17 mm	16 mm
5	14 mm	15 mm	15 mm	15 mm

En ce qui concerne la souche *Candida albicans*, les composés testés montrent une activité moyenne. À noter que les niveaux de sensibilité de la souche *Candida albicans* vis-à-vis des quatre composés varient en fonction de la structure des produits synthétisés et de leurs concentrations. Les composés **2** et **3** ont montré un grand pouvoir inhibiteur à la concentration de 1000 ppm par rapport aux autres concentrations. Les composés **4** et **5** ont donné des diamètres d'inhibition très proches même en augmentant les concentrations.

Planche III

Inhibition de la croissance de Candida tropicalis en présence des triazolines à différentes concentrations.

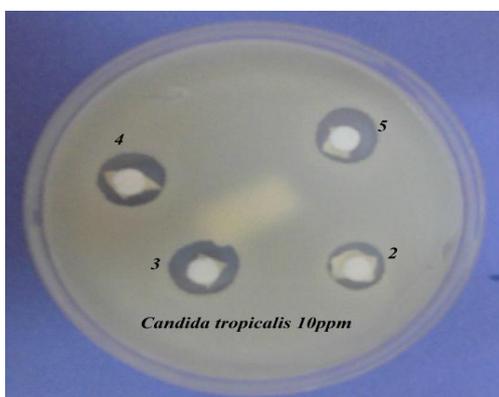


Fig. 7 : *Candida tropicalis* (testé 10 ppm)

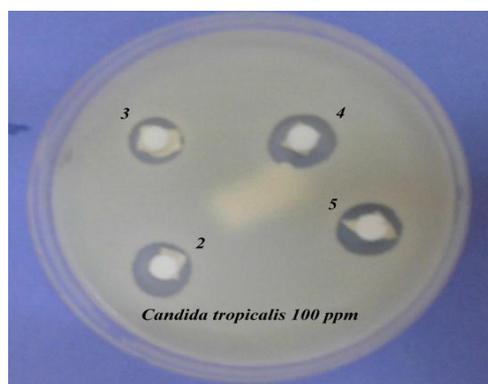


Fig. 8 : *Candida tropicalis* (testé 100 ppm)

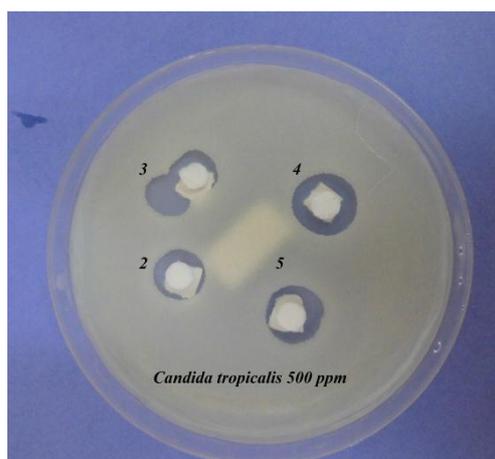


Fig. 9 : *Candida tropicalis* (testé 500 ppm) **Fig. 10** : *Candida tropicalis* (testé 1000 ppm)

Tableau 3 : Diamètre (Φ) des zones d'inhibition des produits testés sur la souche fongique *Candida tropicalis*, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu sabouraud.

<i>Candida tropicalis</i>				
N° produits	Φ de produits selon les concentrations			
	10 ppm	100 ppm	500 ppm	1000 ppm
2	08 mm	11 mm	13 mm	14 mm
3	09 mm	12 mm	15 mm	14 mm
4	12 mm	13 mm	18 mm	20 mm
5	15 mm	15 mm	20 mm	24 mm

Les résultats obtenus montrent que les composés **2** et **3** ont de faibles diamètres d'inhibition par rapport aux composés **4** et **5**. Le composé **5** à la concentration de 1000 ppm, a montré la plus grande activité (24 mm) et cela peut être expliqué par la présence de l'atome de Fluor en position *para* qui semble doué d'une grande importance du fait qu'il accroît le potentiel antifongique.

Les résultats obtenus, à partir des tests antifongiques des Δ^2 -1,2,3-triazolines bicycliques vis-à-vis des souches fongiques, sont représentés sur les Figures **11** et **12** sous forme d'histogrammes afin de montrer l'efficacité des hétérocycles triazotés obtenus par voie de synthèse.

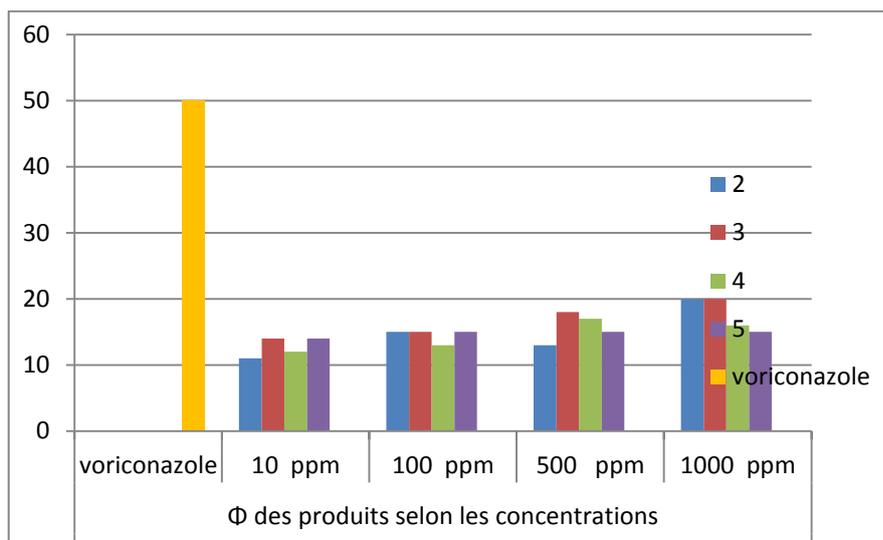


Figure 11 : Influence des triazolines synthétisées et le Voriconazole sur la croissance de *Candida albicans*.

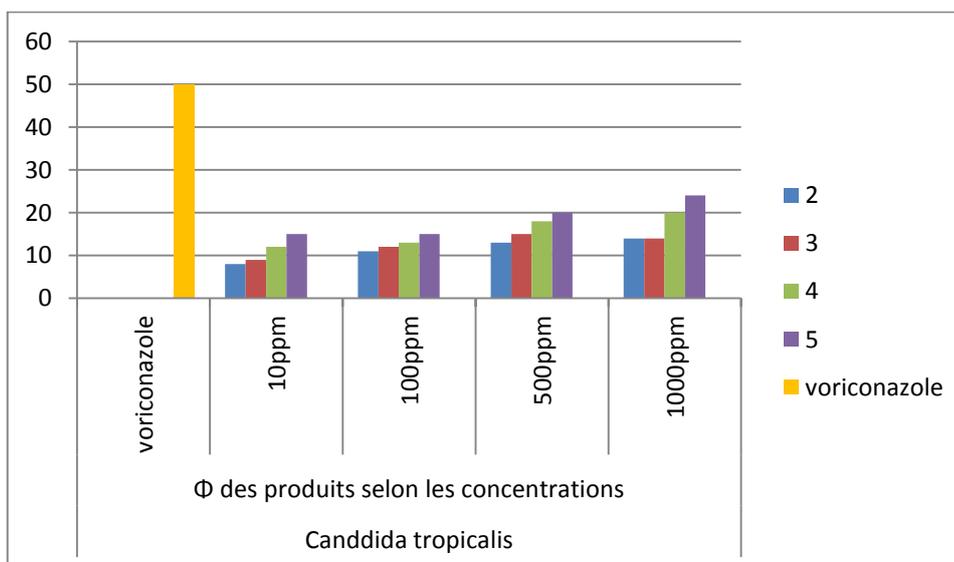


Figure 12 : Influence des triazolines synthétisées et le Voriconazole sur la croissance de *Candida tropicalis*.

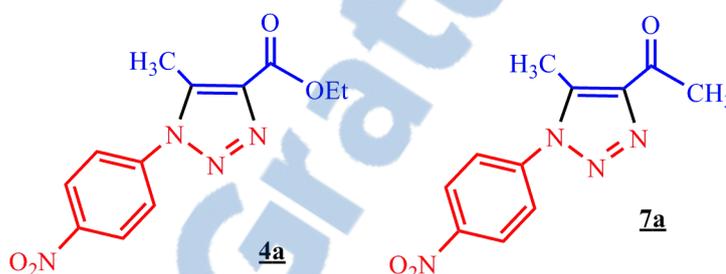
L'évaluation de l'activité antifongique des triazolines bicycliques, obtenues par voie de synthèse, vis-à-vis de deux levures *Candida albicans* et *Candida tropicalis* a montré une sensibilité moyenne comparée au Voriconazole comme témoin. Ce pouvoir antifongique varie en fonction de la structure chimique des produits testés ainsi que de leurs concentrations établies.

Évaluation de l'activité biologique des 1,2,3- triazoles synthétisés

Pour l'évaluation de l'activité biologique des 1,2,3-triazoles la méthode de diffusion en milieu gélosé (méthode des puits) a été utilisée et trois souches microbiennes provenant de l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) ont été choisies :

- *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (Bactérie à Gram positif)
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 14028 (Bactérie à Gram négatif)
- *Candida albicans* ATCC 10231 (Levure)

Les 1,2,3- triazoles testés ont été obtenus par voie de synthèse (cf. chap. III).



Les résultats des expériences de nos tests sur le développement de la levure et des deux bactéries vis-à-vis des solutions des 1,2,3- triazoles sont reproduits sur les *planches I' et II'* regroupant diverses figures. Les diamètres sont rassemblés sur les tableaux **1'-6'**.

A. Bactéries

Pour les deux souches bactériennes, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*, nous avons effectué nos tests sur l'hétérocycle triazolé à une concentration de 250 mg/mL et 500mg/mL.

Planche I'

1/Résultats de l'activité biologique des 1,2,3-triazoles sur Staphylococcus aureus ATCC 6538 à la concentration de 250mg/mL.

*Résultats sur la croissance de Staphylococcus aureus ATCC 6538, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller-Hinton pour le composé **4a**.*

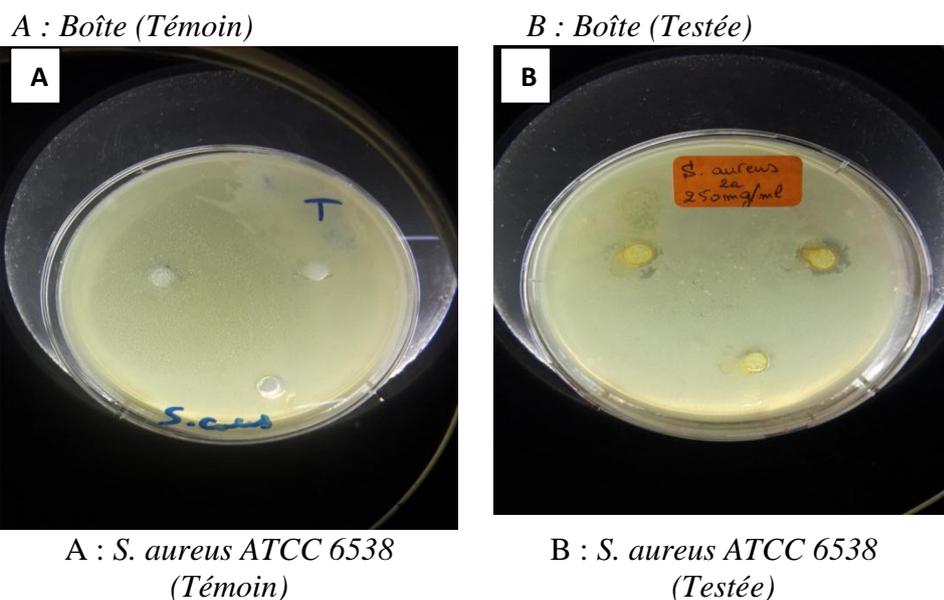


Fig. 1' : Inhibition de la croissance de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 en présence du triazole **4a** à la concentration de 250 mg/mL.

Résultats sur la croissance de *staphylococcus aureus* ATCC 6538, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller-Hinton pour le composé **7a**.

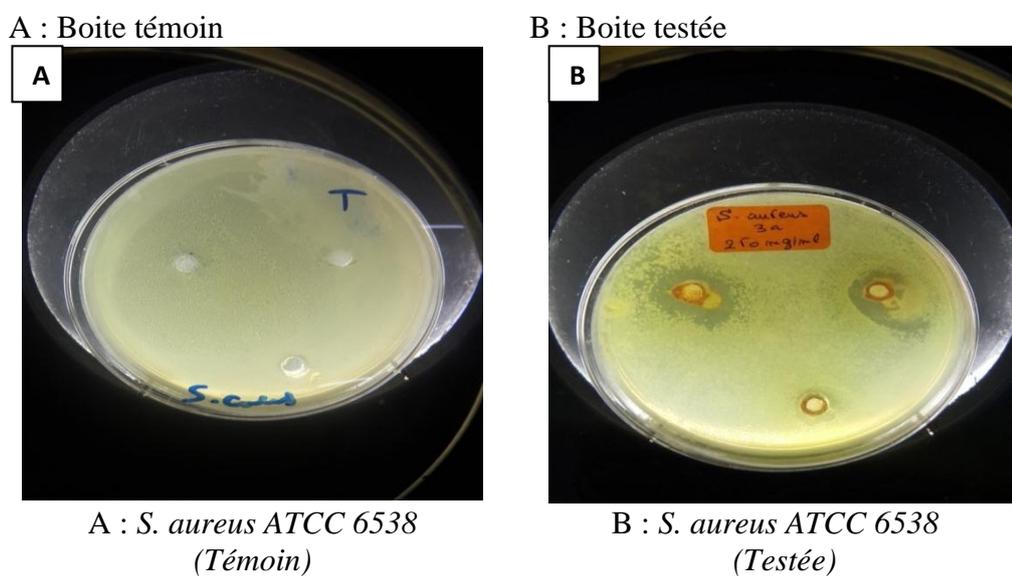


Fig. 2' : Inhibition de la croissance de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 en présence du triazole **7a** à la concentration de 250 mg/mL.

Tableau 1 : Diamètre (Φ) des zones d'inhibition de la souche bactérienne *S. Aureus*, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller-Hinton.

<i>Staphylococcus aureus</i>		
N° produit	(Φ) Témoin	(Φ) Testée
4a	6 mm	6 mm
7a	6 mm	16 mm

Aucune activité n'a été observée pour le composé **4a**, par contre **7a** possède une forte activité jusqu'à atteindre 16 mm d'inhibition pour *Staphylococcus aureus*.

2/Résultats de l'activité biologique des 1,2,3-triazoles sur *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 à la concentration de 500mg/mL.

Résultats sur la croissance de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller-Hinton pour le composé **4a**.

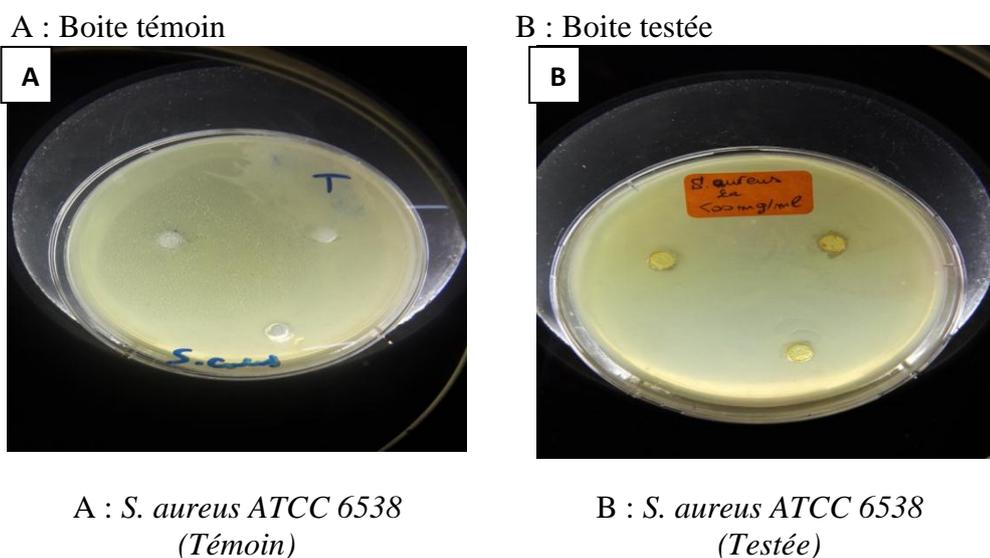


Fig. 3' : Inhibition de la croissance de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 en présence du triazole **4a** à la concentration de 500mg/mL.

Résultats sur la croissance de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller-Hinton pour le composé **7a**.

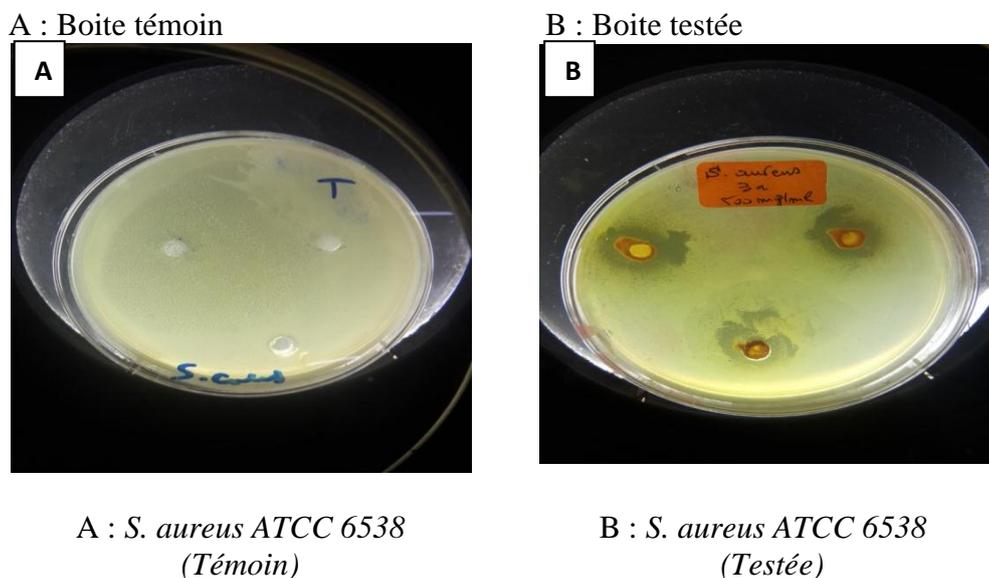


Fig. 4' : Inhibition de la croissance de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 en présence du triazole **7a** à la concentration de 500mg/mL.

Tableau 2' : Diamètre (Φ) des zones d'inhibition de la souche bactérienne *S. Aureus*, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller-Hinton.

<i>Staphylococcus aureus</i>		
N° produit	(Φ) Témoin	(Φ) Testée
4a	6 mm	6 mm
7a	6 mm	19 mm

Comme pour la concentration 250mg/mL, le composé **4a** ne possède aucune activité sur *S. aureus* tandis que le composé **7a** possède une activité positive.

3/Résultats de l'activité biologique des 1,2,3-triazoles sur la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 14028 à la concentration 250mg/mL.

Résultats sur la croissance de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 14028, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller-Hinton pour les composés **4a**.

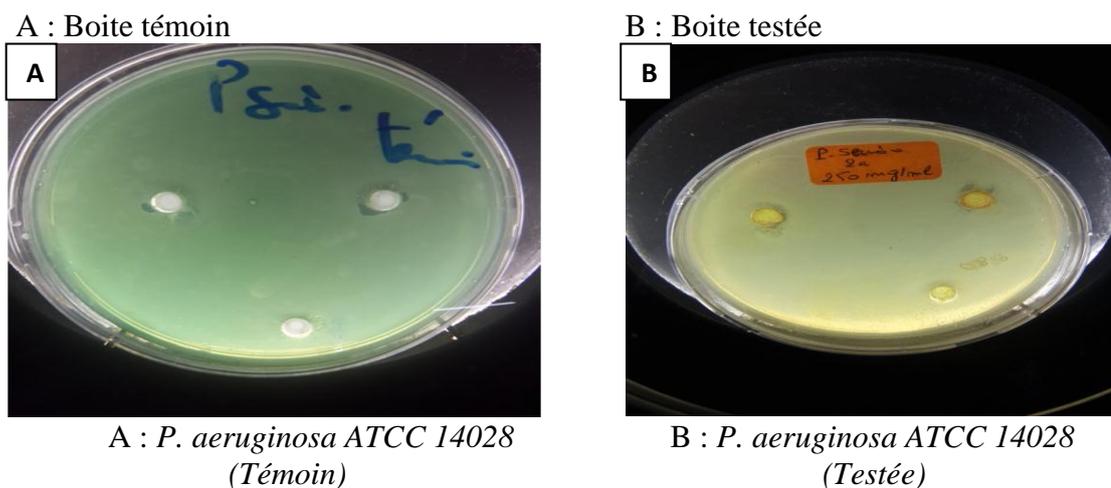


Fig. 5' : Inhibition de la croissance de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 14028 en présence du triazole **4a** à la concentration 250mg/mL

Résultats sur la croissance de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 14028, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller-Hinton pour le composé **7a**.

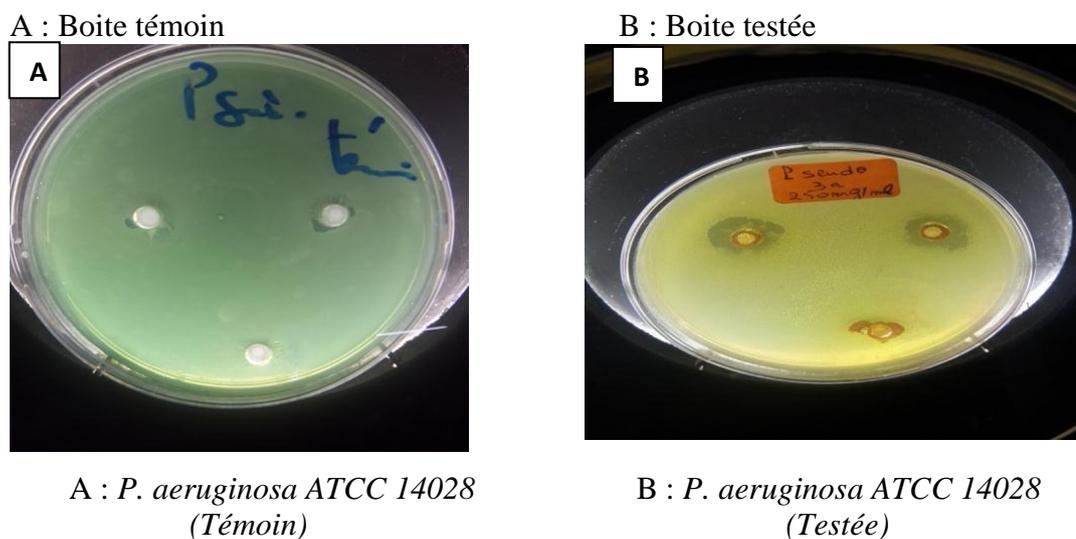


Fig. 6' : Inhibition de la croissance de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 14028 en présence du triazole **7a** à la concentration 250mg/mL.

Tableau 3' : Diamètre (Φ) des zones d'inhibition de la souche bactérienne *P. aeruginosa*, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller-Hinton.

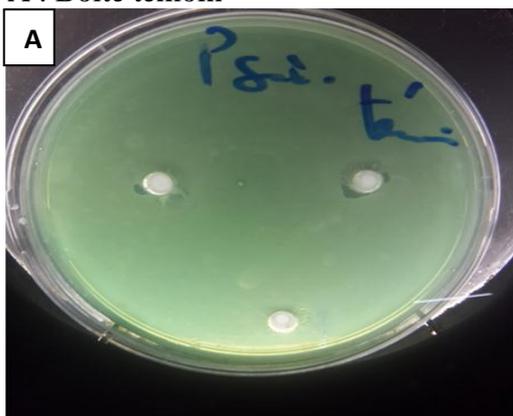
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
N° produit	(Φ) Témoin	(Φ) Testée
<u>4a</u>	6 mm	6 mm
<u>7a</u>	6 mm	<u>14 mm</u>

On observe qu'il y a un changement sur le diamètre pour le **7a** ce qui signifié que ce triazole présente une activité antibactérienne.

4/Résultats de l'activité biologique des 1,2,3-triazoles *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 14028 à la concentration de 500mg/mL.

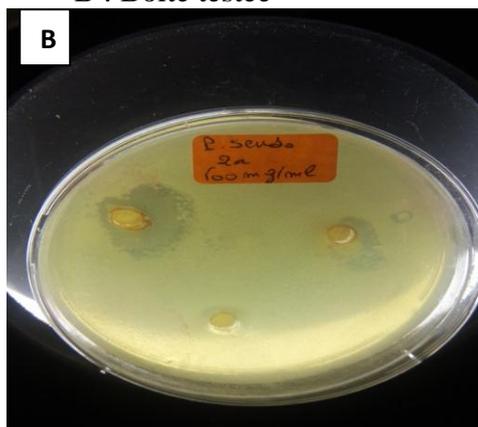
Résultats sur la croissance de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 14028, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller-Hinton pour les composés **4a**.

A : Boite témoin



A : *P. aeruginosa* ATCC 14028 (Témoin)

B : Boite testée



B : *P. aeruginosa* ATCC 14028 (Testée)

Fig. 7' : Inhibition de la croissance de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 14028 en présence du triazole **4a** à la concentration de 500mg/mL.

Résultats sur la croissance de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 14028, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller-Hinton pour les composés **7a**.

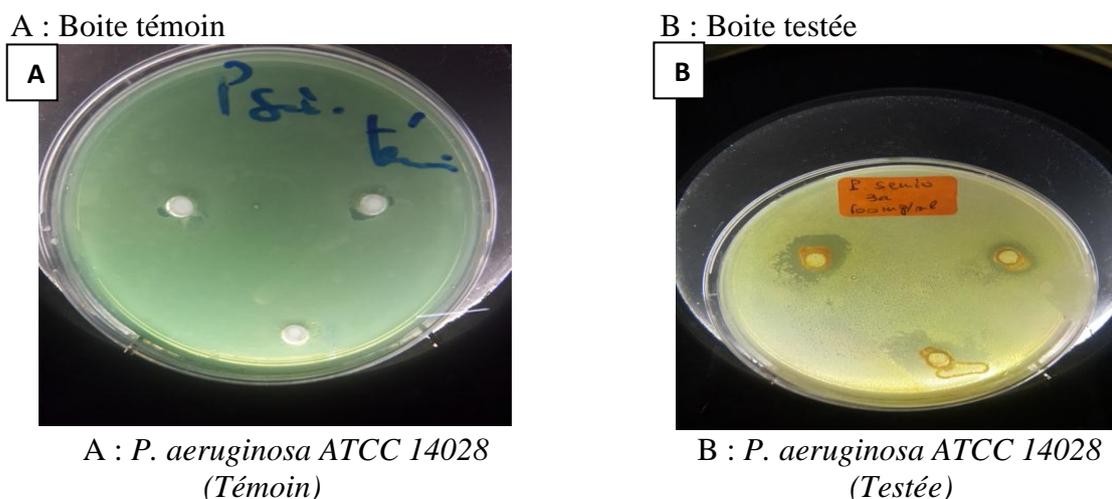


Fig. 8' : Inhibition de la croissance de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 14028 en présence du triazole **7a** à la concentration de 500mg/mL.

Tableau 4' : Diamètre (Φ) des zones d'inhibition de la souche bactérienne *P. aeruginosa*, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller-Hinton.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
N° produits	(Φ) Témoin	(Φ) Testée
4a	6 mm	12 mm
7a	6 mm	<u>18 mm</u>

Les triazoles **4a** et **7a** ont réagi positivement sur *P. aeruginosa* à la concentration 500mg/mL, le composé **7a** présente la plus grande inhibition.

B. Levure

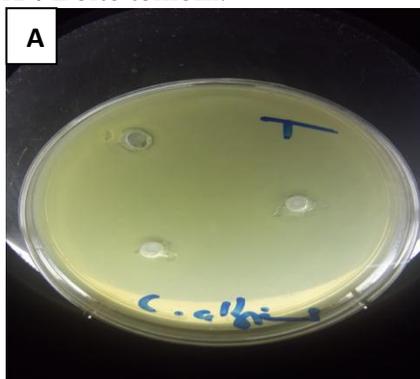
Pour la levure nous avons également effectué nos tests sur le composé hétérocyclique à une concentration 250 mg/mL et 500mg/mL avec *Candida albicans* ATCC 10231.

Planche II'

1/Résultats de l'activité biologique des 1,2,3-triazoles sur la levure *Candida albicans* ATCC 10231 à la concentration de 250 mg/mL.

Résultats sur la croissance de *Candida albicans* ATCC 10231 après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Sabouraud pour les composés **4a**.

A : Boite témoin.

A : *C. albicans* ATCC 10231
(Témoin)

B : Boite testée.

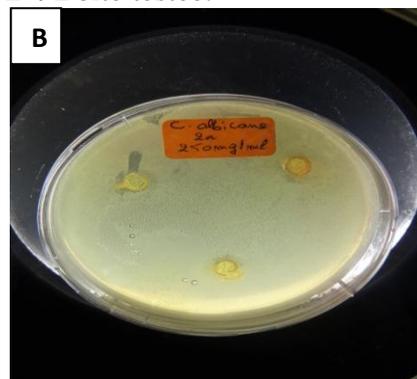
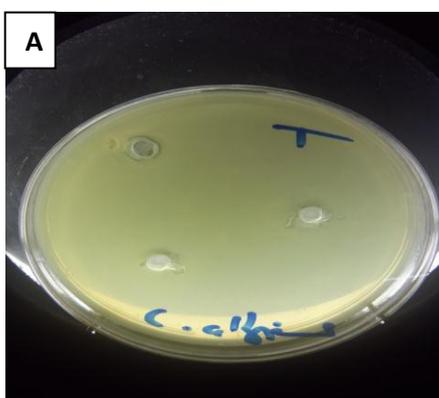
B : *C. albicans* ATCC 10231
(Testée)

Fig. 9' : Inhibition de la croissance de *Candida albicans* ATCC 1031 en présence du triazole **4a** à la concentration de 250 mg/ml.

Résultats sur la croissance de *Candida albicans* ATCC 10231 après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller Hinton pour le composé **7a**.

A : Boite témoin.

A : *C. albicans* ATCC 10231
(Témoin)

B : Boite testée

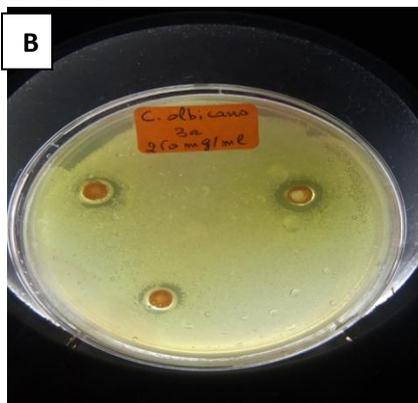
B : *C. albicans* ATCC 10231
(Testée)

Fig.10' : Inhibition de la croissance de *Candida albicans* ATCC 1031 en présence du triazole **7a** à la concentration de 250 mg/ml.

Tableau 5' : Diamètre (Φ) des zones d'inhibition de la souche fongique, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Sabouraud.

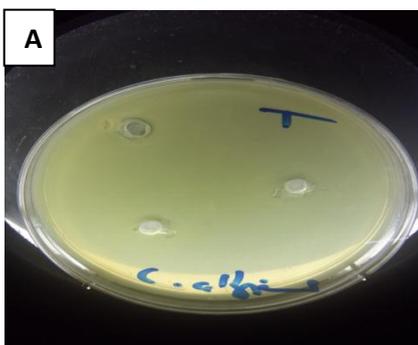
<i>Candida albicans</i>		
N° produit	(Φ) Témoin	(Φ) Testée
<u>4a</u>	6 mm	6 mm
<u>7a</u>	6 mm	<u>9 mm</u>

Le composé **4a** ne présente aucune activité microbienne, le composé **7a** possède une très faible activité vis-à-vis de *Candida albicans*.

2/Résultats de l'activité biologique des 1,2,3-triazoles sur la levure *Candida albicans* ATCC 10231 à la concentration 500 mg/mL

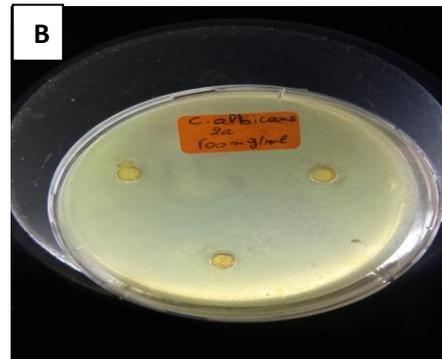
Résultats sur la croissance de *Candida albicans* ATCC 10231 après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Sabouraud pour le composé **4a**.

A : Boite témoin.



A : *C. albicans* ATCC 10231
(Témoin)

B : Boite testée.



B : *C. albicans* ATCC 10231
(Testée)

Fig. 11' : Inhibition de la croissance de *Candida albicans* ATCC 10231 en présence du triazole **4a**.

Résultats sur la croissance de *Candida albicans* ATCC 10231 après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Sabouraud pour le composé **7a**.

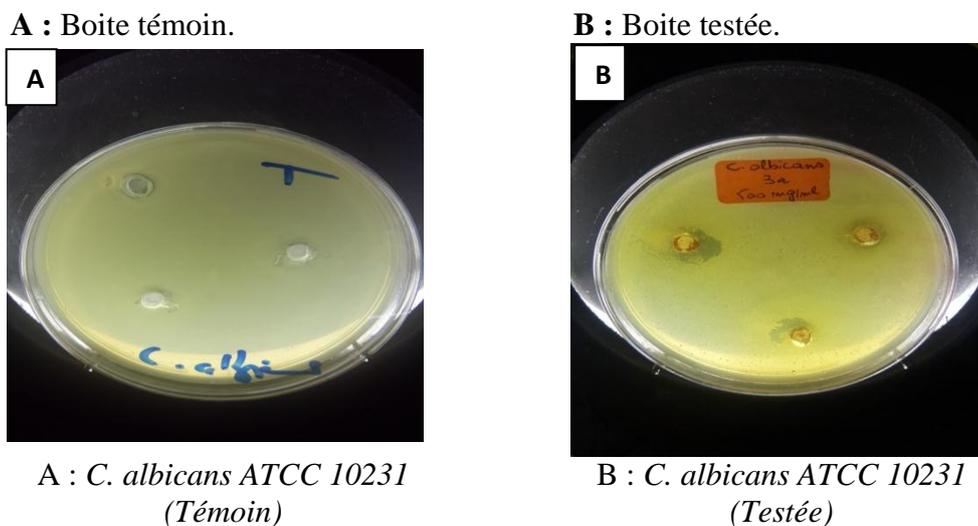


Fig. 12' : Inhibition de la croissance de *Candida albicans* ATCC10231 en présence du triazole **7a**.

Tableau 6' : Diamètre (Φ) des zones d'inhibition de la souche fongique, après 24h d'incubation à 37°C, sur milieu Mueller-Hinton.

N° produit	<i>Candida albicans</i>	
	(Φ) Témoin	(Φ) Testée
4a	6 mm	6 mm
7a	6 mm	<u>10 mm</u>

Le composé **4a** ne présente aucune activité microbienne, le composé **7a** possède une très petite activité vis-à-vis de *candida albicans*.

Afin d'illustrer l'activité des 1,2,3-triazoles obtenus par voie de synthèse sur les souches bactériennes et la souche fongique, il nous a semblé plus représentatif de visualiser les résultats de nos expériences sous forme d'histogrammes pour révéler l'efficacité des hétérocycles triazolés testés (**Fig. 13'** et **Fig. 14'**).

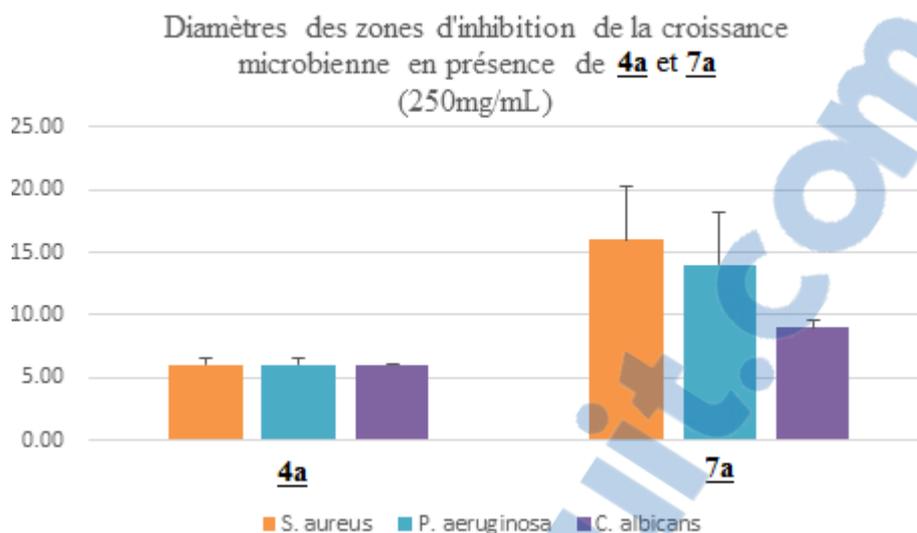


Figure 13 : Influence des composés **4a** et **7a** à concentration 250mg/mL sur la croissance de la levure et les deux bactéries.

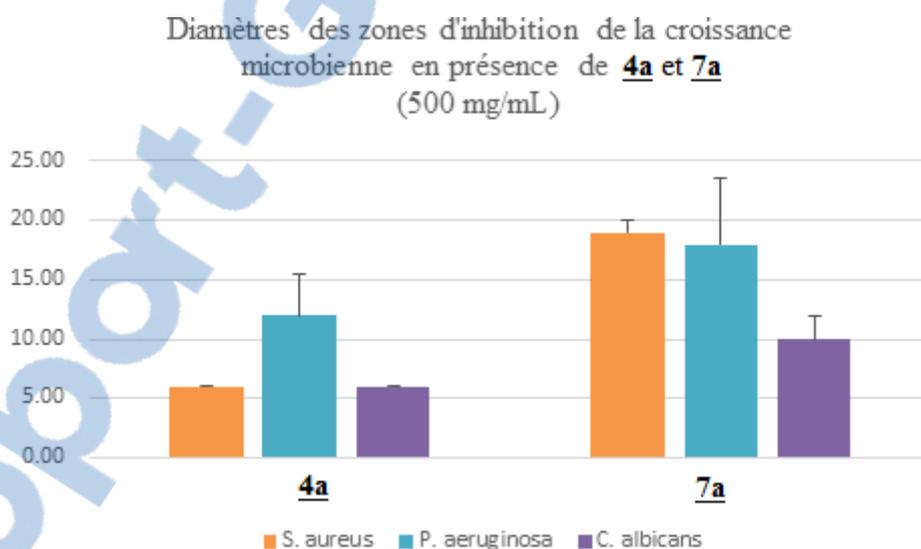


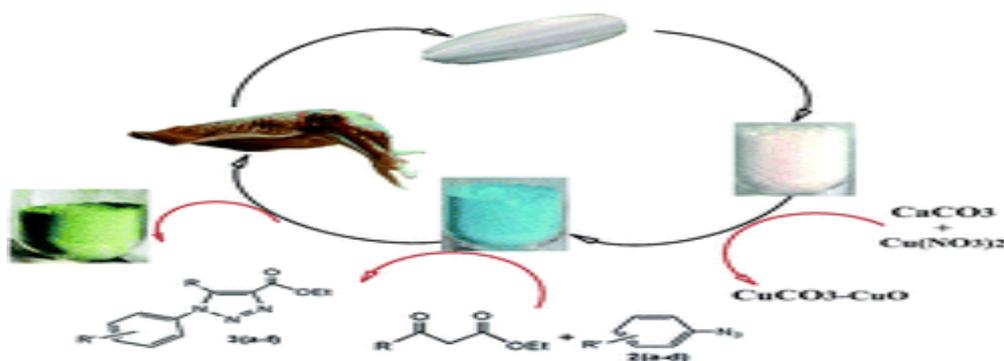
Figure 14 : Influence des composés **4a** et **7a** à concentration 500mg/mL sur la croissance de la levure et les deux bactéries.

En conclusion, les tests d'activité biologique réalisés *in vitro* montrent que le triazole **4a** ne présente aucune activité antimicrobienne vis-à-vis des deux bactéries et de la levure aux deux concentrations testées. Pour le triazole **7a** une bonne activité vis-à-vis des deux bactéries et de la levure a été observée.

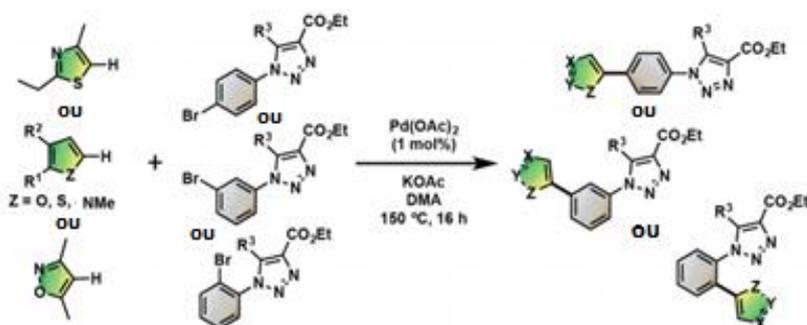
Le travail que nous avons entrepris porte sur la synthèse dans des conditions vertes de systèmes hétérocycliques pentagonaux triazotés, plus particulièrement de triazolines et de triazoles, molécules très recherchées en chimie pharmaceutique.

Ainsi, l'application de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'arylazides sur des 1-aminocyclohexènes, et la réaction multicomposés (MCRs) faisant intervenir trois composants : La cyclohexanone, une amine secondaire cyclique et un arylazide, à température ambiante et sans solvant, a conduit aux mêmes Δ^2 -1,2,3-triazolines bicycliques 1,4,5-trisubstituées avec des rendements plus ou moins similaires. Néanmoins la MCRs s'est avérée plus attrayante d'un point de vue économique et écologique du fait qu'elle nécessite moins de temps et d'étapes.

Aussi, des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués ont été préparés à température ambiante dans l'éther par réaction multicomposés impliquant des composés à méthylène actif, un arylazide et la morpholine, avec des rendements qui varient avec la structure de l'arylazide et celle du composé à méthylène actif. De même, la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués a été réalisée par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre des arylazides et des composés α -dicarbonylés en présence d'un nanocomposite CuCO_3/CuO provenant d'une source naturelle : os de seiche. L'emploi de ce catalyseur à base de cuivre a fourni des résultats performants d'un point de vue temps de réaction.



D'autre part, l'arylation d'hétéroaromatiques à noyau benzénique de bromo-phényl-1,2,3-triazoles avec des hétéroarènes tels que les dérivés du furane, du thiophène, du pyrrole, du thiazole et de l'isoxazole en présence de 1% en moles d'un complexe de palladium $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, à température de 150°C dans le DMAc avec KOAc comme base, a conduit aux 1,2,3-triazoles hétéroarylés attendus avec de bons rendements. Une faible quantité de catalyseur (0,5% molaire) a permis l'arylation.



En outre, les résultats des tests préliminaires de l'activité biologique effectués ont permis d'évaluer l'action des des triazolines et des triazoles synthétisés sur quelques souches bactériennes et fongiques

Mots clés : Triazolines, triazoles, cycloaddition 1,3-dipolaire, réaction multicomposés, arylazides, 1-aminocyclohexènes, composés à méthylène actif, catalyseur nanocomposite CuCO_3/CuO , hétéroarènes, activation C-H aromatiques.

Résumé

Le travail que nous avons entrepris porte sur la synthèse dans des conditions vertes de systèmes hétérocycliques pentagonaux triazolés, plus particulièrement des triazoles et des triazolines, molécules motif très recherché en chimie pharmaceutique. La synthèse de delta 2 -1,2,3-triazolines a été réalisée par deux séquences réactionnelles à température ambiante sans solvant : par cycloaddition 1,3-dipolaire d'azides organiques sur des énamines, et par réaction multicomposés faisant intervenir trois composants : La cyclohexanone, une amine secondaire cyclique et un arylazide. Des 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués ont été également préparés par réaction multicomposés impliquant des composés à méthylène actif, un arylazide et la morpholine, dans l'éther et à température ambiante avec des rendements qui varient avec la structure de l'arylazide et celle du composé à méthylène actif.

Mots clés :

Triazoles; Triazolines; Cycloaddition 1,3-dipolaire; Réaction multicomposés; Composés à méthylène actif; Catalyseur nanocomposite; Activation C-H aromatiques; Arylazide; Enamine; Hétéroarène.