

Synthèse de triazolines bicycliques, molécules bioactives, par réaction multicomposés

H. HADJ-MOKHTAR, M. HAMADOUCHE & D. EL ABED

Laboratoire de Chimie Fine, Département de Chimie,
Faculté des Sciences Université d'Oran Es-Sénia,
BP 1524 El Menouar, Oran, Algérie

Received: February 21, 2011; Accepted: March 31, 2011
Corresponding author Email douniazed2000@yahoo.fr
Copyright © 2011-POSL

La synthèse de quelques Δ^2 -1,2,3-triazolines 1,4,5-trisubstituées bicycliques effectuée par réaction multicomposés associant la cyclohexanone, une amine secondaire cyclique et divers nitrophénylazides, à température ambiante dans l'éther ou sans solvant, a conduit aux triazolines escomptées avec des rendements qui varient en fonction de la structure des azides et de l'amine utilisée. La structure des hétérocycles pentagonaux triazotés obtenus a été déterminée grâce aux méthodes spectroscopiques (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C).

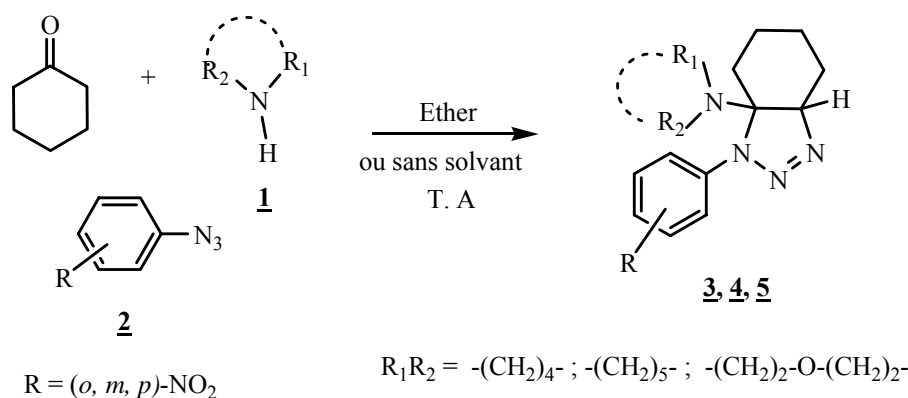
Mots clés : Réaction multicomposés, Amines, Cyclohexanone, Azides, Triazolines, Activité biologique.

1-INTRODUCTION

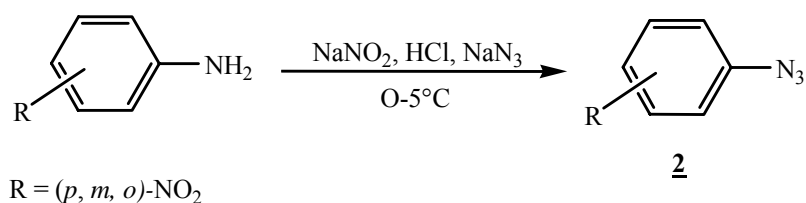
Les hétérocycles pentagonaux triazotés (triazolines et triazoles) forment une classe de composés très recherchée pour leurs multiples et diverses propriétés biologiques et médicamenteuses [1]. Parmi les exemples d'hétérocycles à motif triazole rapportés dans la littérature, nous citerons la Céfatrizine et la Tazocilline comme antibiotiques [2], la Ribavirin [3] médicament contre l'hépatite chronique C et le Fluconazole comme un anti-fongique puissant [4].

Actuellement, la conception et l'application de nouvelles méthodologies économiques et compatibles avec l'environnement pour l'élaboration de molécules complexes, faciles à mettre en œuvre et efficaces, sont devenues l'une des préoccupations primordiales de la synthèse organique moderne [5].

Nous abordons dans cette étude une nouvelle méthodologie en synthèse hétérocyclique : la réaction multicomposés. Cette méthode « one-pot » est facile à mettre en œuvre et implique un nombre d'étapes réduit tout en respectant l'environnement. Notre objectif est de préparer des hétérocycles triazotés, selon deux conditions expérimentales à température ambiante avec et sans solvant, par réaction multicomposés mettant en présence trois (03) réactifs: la cyclohexanone, une amine secondaire cyclique et un nitroazide.

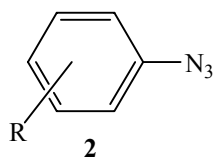


Les nitrophénylazides utilisés ont été préparés selon la méthode de *Noelting* et *Michel* [6] et améliorée par *Ranu* [7]. Cette voie consiste à préparer préalablement le sel de diazonium à partir de nitroanilines correspondantes sur lequel est additionné l'azoture de sodium.



Les caractéristiques physiques des nitrophénylazides **2** sont rassemblées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Points de fusion et rendements des azides **2**



N°	R	Rdt (%)	Pf °C
2a	<i>p</i> -NO ₂	83	69-71
2b	<i>o</i> -NO ₂	78	< 15
2c	<i>m</i> -NO ₂	74	70-73

2-RESULTATS ET DISCUSSION

L'addition de la cyclohexanone, une amine cyclique secondaire (pyrrolidine, pipéridine ou morpholine) et les nitrophénylazides **2**, dans l'éther à température ambiante ou sans solvant, conduit en une seule étape aux triazolines **3**, **4** et **5** avec des rendements qui varient en fonction de la structure des azides et de l'amine utilisée. L'énamine formée *in situ* par addition d'amine secondaire sur la cyclohexanone réagit avec l'azide organique pour conduire au cycle pentagonal triazoté.

Les temps de réaction et les rendements des triazolines bicycliques obtenues par réaction multicomposés ou réaction en « one-pot » dans l'éther et sans solvant sont regroupés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Temps de réaction et rendements des *triazolines bicycliques* obtenues par réaction « one-pot » dans l'éther et sans solvant

N°	R	Réaction dans l'éther		Réaction sans solvant	
		Rdt (%)	Durée (h)	Rdt (%)	Durée (h)
3a	<i>p</i> -NO ₂	88	24	92	24
3b	<i>o</i> -NO ₂	87	48	76	72 ^a
3c	<i>m</i> -NO ₂	-	-	-	- ^b
4a	<i>p</i> -NO ₂	79	26	78	1
4b	<i>o</i> -NO ₂	56	46	52	24
4c	<i>m</i> -NO ₂	60	24	35	24
5a	<i>p</i> -NO ₂	94	48	98	1
5b	<i>o</i> -NO ₂	61	48	83	7
5c	<i>m</i> -NO ₂	89	48	97	3

^a La structure du produit solide obtenu par dégradation de la triazoline n'a pu être déterminée.

Toutefois, on note l'apparition d'un groupement N-H à 11,30 ppm sur le spectre de RMN¹H.

^b Pas de réaction observée

La réaction « one-pot » entre la cyclohexanone, les amines cycliques, et les nitrophénylazides réalisée dans l'éther a conduit aux *triazolines* attendues avec des rendements allant de 56 à 94%.

Pour la réaction sans solvant les rendements obtenus varient de 35 à 98%.

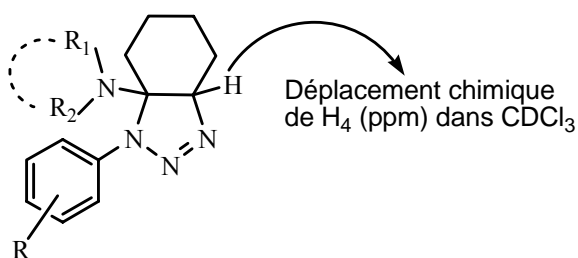
L'examen des données du tableau montre que le meilleur rendement (98%) est obtenu avec le *para*-nitroazide et la morpholine et sans solvant. Dans tous les cas les rendements les plus élevés sont obtenus avec la morpholine. Il est à noter que le *mé*ta-nitrophénylazide conduit au rendement le plus faible, 35% par exemple pour la pipéridine.

Les structures des différentes triazolines bicycliques **3**, **4** et **5** ont été déterminées par voie spectroscopique. Le déplacement chimique du proton en position 4 des hétérocycles pentagonaux triazotés figure sur le tableau 3.

3- CONCLUSION

L'application de la réaction multicomposés mettant en jeu la cyclohexanone, des amines secondaires cycliques et des nitroazides, dans l'éther et sans solvant à température ambiante, nous a permis de préparer des 1,2,3-triazolines en une seule étape et dans des conditions douces préservant ainsi l'environnement

Tableau 3 : Déplacement chimique du proton H4 et constantes de couplage des triazolines issues des cyclohexaniques



N°	R	δ de H4 (ppm)	J (Hz)
3a	<i>p</i> -NO ₂	4,59 dd	3,60; 5,80
4a	<i>p</i> -NO ₂	4,70 dd	2,64; 5,47
4b	<i>o</i> -NO ₂	4,62 t	5,19
4c	<i>m</i> -NO ₂	4,67 dd	2,73; 5,85
5a	<i>p</i> -NO ₂	4,77 dd	2,70; 5,66
5b	<i>o</i> -NO ₂	4,65 t	5,10
5c	<i>m</i> -NO ₂	4,73 dd	2,80; 5,67

4- PARTIE EXPERIMENTALE

La cyclohexanone et les amines cycliques ont été distillés avant leur utilisation. Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un BANC KOFLER et n'ont pas été corrigés.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre *Perkin-Elmer 1600* à transformée de Fourier ou FT/TR-4200 type A. Les fréquences d'absorption sont données en cm⁻¹ et les intensités sont notées comme suit : FF très fortes, F fortes, m moyennes, f faible.

Les chromatographies sur couches minces (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice Merck 60 F₂₅₄ et 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)].

Les spectres RMN du proton ¹H et du carbone ¹³C ont été enregistrés sur un appareil *Brucker AC 300* (300 MHz) dans CDCl₃. 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). Le signe * indique une interconvention possible entre les deux hydrogènes. 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 CH₃ des CH₂, permet l'attribution des signaux.

Les conventions suivantes ont été adoptées quant à la multiplicité des signaux :

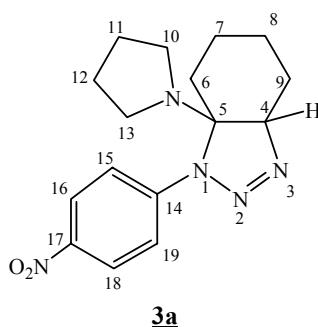
s : singulet, d : doublet, dd : doublet dédoublé, t : triplet, m : massif. Les constantes de couplage (J) sont rapportées en Hertz (Hz).

Procédure générale de synthèse des triazolines

Dans un ballon contenant 0,12 mL (1,2 mmol) de cyclohexanone, sont additionnés sans solvant et à température ambiante successivement 1,3 mmol d'amine cyclique **1** (pyrrolidine, pipéridine ou morpholine) et 1mmol d'azide **2**. Les expériences sont reprises avec l'éther comme solvant.

Les valeurs des déplacements chimiques des différents triazolines sont en bon accord avec la structure proposée.

- **1-(4-nitrophenyl)-7a-(pyrrolidin-1-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazole **3a****



Aspect: Cristaux orange

Rdt : 88% dans l'éther, 92% sans solvant

Pf : 157-158°C

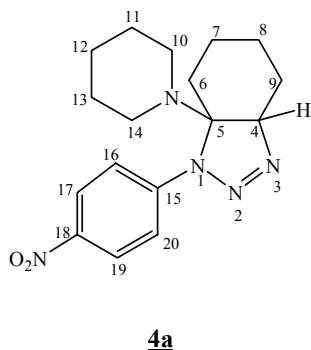
IR [cm⁻¹] : 2959,23(m); 2813,63(m); 2123,24(m); 1508,06(F); 1321,96 (F) ; 1033,66(F); 747,28(m); 690,39(m); 623,86 (m).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ: 1,01-1,17(m, 2H7), 1,46-1,58

(m, 2H8), 1,70-1,79 (m, 4H11,12), 1,79-1,91 (m, 1H9a), 2,01-2,14(m, 2H10), 2,19-2,28 (m, 1H9b), 2,39-2,48 (m, 2H11,12), 2,52-2,62 (m,2H6), 4,59(dd,1H4),7,81 (d, 2H15,19), 8,20 (d, 2H16,18)

RMN¹³C (300 MHz, CDCl₃) , δ ppm : C8: 15,03; C7: 16,62 ; C6:23,61; C9:23,76; C11,12:24,63; C10,13: 45,51; C4:76,08 ; C5:79,64; C15,19: 115,70 ; C16,18: 125,21 ; C17: 142,70 ; C14: 145,83 .

- **1-(4-nitrophényl)-7a-(pipéridin-1-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazole **4a****



Aspect: Solide rose saumon

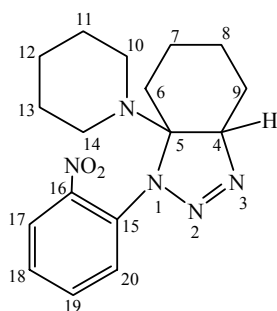
Rdt : 79% dans l'éther, 78% sans solvant

pf : 135-137°C

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) , δ : 0,98-1,15(m, 2H7), 1,36-1,46(m, 2H8),1,46-1,59 (m, 6H11,12,13), 1,66-1,81 (m, 1H9a), 1,89-2,02 (m, 1H9b), 2,15-2,32 (m, 4H10,14), 2,39-2,54 (m, 2H6), 4,70 (dd, *J*= 2,64;*J*=5,47 1H4) 7,86 (d, *J* = 9,25 2H 16,20:), 8,21 (d, *J*= 9,25 2H17,19)

RMN¹³C (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : C7:14,78; C9: 16,83, C8: 22,90; C6:23,07; C12: 24,56; C11,13:26,07; C10,14:45,79, C4:74,46; C5:81,53; C16,20:115,59; C17,19:125,25, C18:142,66; C15: 145,60 .

• **2-nitrophenyl)-7a-(pipéridin-1-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 4b**



4b

Aspect: Cristaux marron

Rdt : 56% dans l'éther , 52% sans solvant

pf : 132-134°C

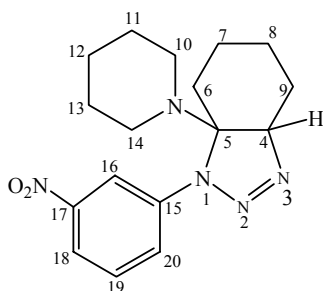
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) , δ : H7: 1,26-1,39 m, (2H)H8: 1,44-1,48 m, (2H)H11,12,13: 1,48-1,58 m, (6H) H9a:1,78-1,84 m, (1H) H9b:1,99-2,08 m, (1H)

H10,14: 2,12-2,28 m, (4H) H6: 2,38-2,47 m,(2H) H4: 4,62 t, $J= 5,19$ (1H)

H18:7,16td, $J= 1,13$; $J= 7,5$ (1H) H19:7,49 td, $J= 1,13$; $J= 7,0$ (1H) H20:7,68 dd, $J= 1,5$; $J= 6,6$ (1H)H17:8,15 dd, $J= 1,13$; $J= 7,3$ (1H)

RMN¹³C (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm : C7: 15,04; C9: 17,48; C8: 22,53; C6: 24,12; C12: 24,53; C11,13:25,95; C10,14:45 ,48; C4:73,68; C5:81,22; C17:120,04; C18:123,36, C20: 125,27; C19:132,00; C16: 132,19; C15:142,45 .

• **1-(3-nitrophényl)-7a-(pipéridin-1-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 4c**



4c

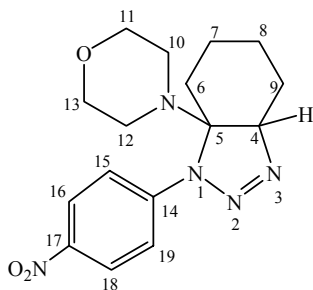
Aspect : Liquide jaune

Rdt : 60% dans l'éther ,35% sans solvant

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ : 0,99-1,20 (m, 2H7), 1,42-1,47 (m, 2H8), 1,47-1,66 (m, 6H11,12,13), 1,66-1,80 (m, 1H9a), 1,90-1,99 (m, 1H9b), 2,12-2,32 (m, 2H14*), 2,23-2,37 (m, 2H10*), 2,40-2,56 (m, 2H6), 4,70 (dd, $J= 2,64$; $J=5,47$ 1H4), 7,47 (t, $J= 8,31$, 1H19), 7,91 (dd, $J= 1,32$; $J= 8,12$, 1H20), 8,05 (dd, $J= 1,32$; $J= 8,12$, 1H18), 8,65 (t, $J= 2,071$, H16)

RMN¹³C (300 MHz, CDCl₃), δ :C7:14,97; C9:16,98, C6:23,24; C12:24,65; C11,13:26,14; C10,14:45,83; C4:73,88; C5: 81,66; C16: 111,23; C18:117,33; C20: 122,50; C19: 129,69; C15: 141,24; C17: 148,85.

• **4-(3-(4-nitrophényl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine 5a**



5a

Aspect: Solide jaune

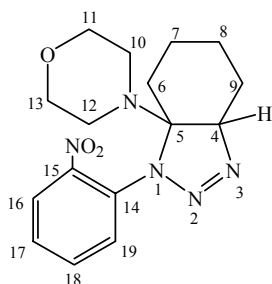
Rdt : 94% dans l'éther, 98% sans solvant

pf : 189-190°C

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃), δ : 0,97-1,15 (m, 2H8), 1,48-1,60 (m, 2H7), 1,68-1,83 (m, 1H9a), 2,01-2,11 (m, 1H9b), 2,11-2,21 (m, 2H6), 2,27-2,38 (m, 2H12*) 2,47-2,57(m, 2H10*), 3,68 (t, $J=4,6$, 4H11,13), 8,22(d $J=9,4$, 2H15,19), 7,84 (d, $J=9,4$, 2H16, 18), 4,77 (dd, $J=2,7$; $J=5,66$, 1H4)

RMN¹³C (300 MHz, CDCl₃), δ : C8:14,42; C9: 16,45 ; C7:22,00; C6:22,91; C10,12:45,02,; C11,13: 66,72; C4:74,89; C5: 80,85; C15,19: 115,54; C14: 145,24 ; C17:142,84; C16,18: 125,24.

• **4-(3-(2-nitrophényl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine 5b**



5b

Aspect: Cristaux marron

Rdt : 83% sans solvant, 61% dans l'éther

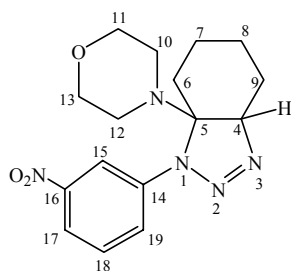
pf : 120-124°C

RMN¹H(300MHz,CDCl₃), δ :1,33-1,45(m,2H7),1,45-1,62(m, 2H8),1,75-1,89 (m, 2H6), 2,03-2,14 (m, 1H9a), 2,14-2,20 (m, 1H9b)2,24-2,34 (m, 2H12*) 2,41-2,50(m, 2H10*), 3,67(t, $J=4,5$ 4H11,13) 4,65 (t, $J=5,1$ 1H4)7,19 (td, $J=1,3$; $J=7,0$ 1H17)7,51 (td, $J=1,3$; $J=6,7$ 1H18)7,70 (dd, $J=1,3$; $J=6,6$, 1H19) 8,12 (dd, $J=1,13$; $J=7,17$, 1H16)

RMN¹³C (300 MHz, CDCl₃), δ :

C8: 15,16; C9: 17,36; C7: 21,98; C6: 24,2; C10,12: 44,95; C11,13: 66,70; C4: 74,00; C5: 80,74; C16: 119,70
C17: 123,73; C19: 125,44; C15: 131,69; C18: 132,30; C14: 142,53

• 4-(3-(3-nitrophényl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzo[d][1,2,3]triazol-3a-yl)morpholine **5c**



5c

Aspect: Cristaux jaune

Rdt : 97% sans solvant, 89% dans l'éther

pf : 156-160°C

IR : 2951,52 (F) ; 2857,99(F) ; 1615,09(F) ; 1530,24(FF) ; 1348,00 (F) ; 1282,43(m) ; 1121,40 (F) ; 804,17(m) ; 732,82 (m) ; 675,92 (m).

RMN¹H(300MHZ,CDCl₃), δ :

1,01-1,18 (m, 2H8), 1,46-1,56 (m, 2H7), 1,68-1,81 (m, 1H9a), 1,95-2,06 (m, 1H9b), 2,11-2,21 (m, 2H6), 2,32-2,41 (m, 2H12*), 2,50-2,60 (m, 2H10*), 3,70 (t, $J=4,5$ 4H H11,13), 4,73 (dd, $J=2,8$; $J=5,67$ 1H4), 7,49(t, $J=8,2$ 1H18), 7,93 (dd, $J=2,2$; $J=6,9$ 1H19), 8,04 (dd, $J=2,2$; $J=6,9$ 1H17), 8,62 (t, $J=2,1$ 1H15)

RMN¹³C (300 MHZ, CDCl₃), δ : C8: 14,57; C9: 16,53; C7: 21,95; C6: 23,03; C10,12: 45,01; C11,13: 66,74 ; C4: 74,31; C5: 80,92; C15: 110,97; C17: 117,62 ; C19: 122,33; C18: 129,82; C14: 140,86; C16:148,72

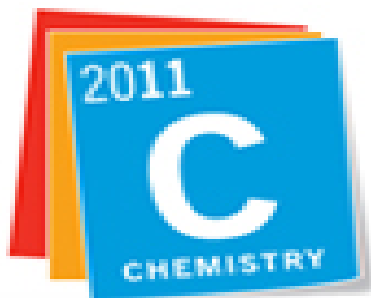
Références bibliographiques

- [1] a) Da Silva Jr, E. N., Menna-Barreto, R.F.S., Pinto, M. C. F. R. Silva, R. S. F., Teixeira, D.V., de Sousa, M.C.B.V., Alberto De Simone, C., De Castro,S.L., Ferreira,V.F., Pinto, A.V., *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 1774-1780; b) Kadaba, P. K., *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 196-203; c) Cheng, Z-Y.,Li, W-J., He, F., Zhou, J-M and Zhu, X-F., *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **2007**, 15, 1533-1538.
- [2] Jehl, F., *Antibiotiques*, **2000**, 2(4), 229.
- [3] a) Witkowski, J. T. and al., *J. Med. Chem.*, **1972**, 15(11), 1150; b) Sanghvi, Y. S. and al, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33(1), 336.
- [4] Pore, V. S., Aher, N. G., Kumar, M. and Shukla, P. K., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11178.
- [5] Zhu, J., Bienaymé, H., *Multicomponent Reactions*, eds, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [6] Noelting, E. and Michel, O., *Ber.*, **1893**, 26, 86.
- [7] Ranu, B. C., Sarkar, A. and Chakraborty, R., *J. Org. Chem*, **1994**, 59, 15, 4114.

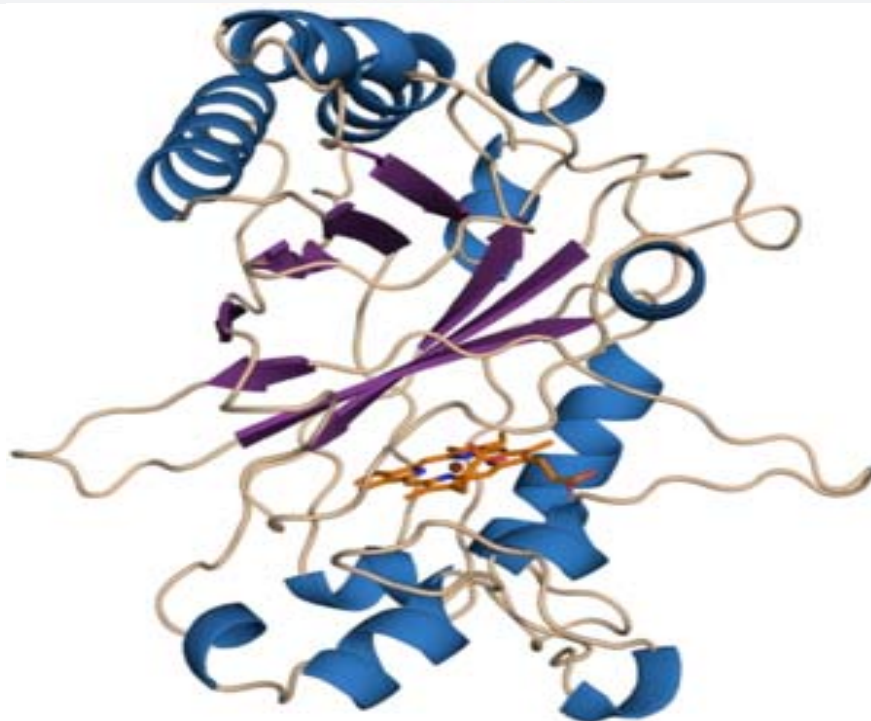
PhytoChem & BioSub Journal

Peer-reviewed research journal on Phytochemistry & Bioactives Substances

ISSN 2170 - 1768



International Year of
CHEMISTRY
2011



PCBS
Journal



Edition LPSO

Phytochemistry & Organic Synthesis Laboratory
<http://www.posl.webs.com> , Email: phytochem07@yahoo.fr