

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

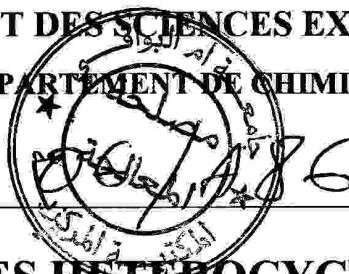


CENTRE UNIVERSITAIRE LARBI BEN M'HIDI
OUM EL BOUAGHI

INSTITUT DES SCIENCES EXACTES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

N° de série :



SYNTHESE DES HETEROCYCLES AZOTES
-PYRIMIDINONE ET AZIRIDINE-

126-130
Exp: CH-126-130

Mémoire Pour L'obtention Du Diplôme De Magister

Spécialité : Chimie

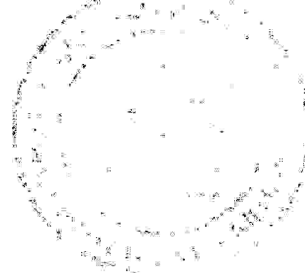
Option : Chimie Pharmaceutique

Présenté par : Saouli Saliha

Date de soutenance : 12/01/2005

Membres du jury :

K. Lamara	Prof	C. U. Oum El Bouaghi	Président
D. Belkacemi	Prof	C. U. Oum El Bouaghi	Rapporteur
M. Tegouiche	MC	U. Guelma	Examineur
A. Bouchemma	MC	C. U. Oum El Bouaghi	Examineur



06/A 91

DEDICACE

- ❖ A mes chers parents pour leur soutien et leur tendresse.
- ❖ A mes bien aimés frères et sœurs :
Leïla, Abdelkrim, Nadjette, Samira, Mérouane.
- ❖ A mes beaux frères Rebai et Fakhreddine.
- ❖ A ma charmante Youmna Rayène.
- ❖ A mon petit Akram Alaeddine.
- ❖ A mon chouchou Arkène Mohamed El Mehdi.
- ❖ A tous mes oncles et tantes paternels et maternels.
- ❖ A tous mes cousins et cousines.
- ❖ A toutes mes amies et à tous mes camarades.
- ❖ A tous ceux qui combattent pour la fraternité, la liberté, la vérité et la paix dans le monde.
- ❖ A tous ceux qui veulent aller au-delà des possibilités humaines et percer les plus intimes secrets de la nature.

Je dédie ce modeste travail

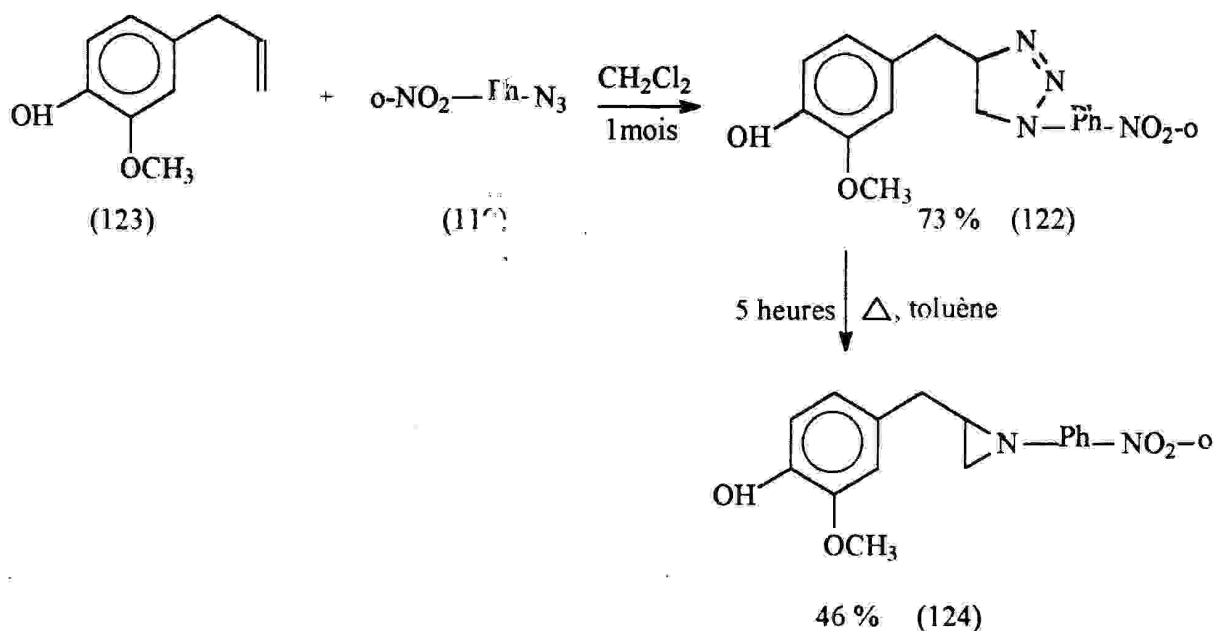
Saliha

REMERCIEMENTS

Maintenant que mon travail est fini grâce à Dieu et aux bonnes volontés ,

- ❖ Je tiens à remercier vivement mon promoteur monsieur Pr Dj. Belkacemi, pour l'aide qu'il m'a si cordialement prodiguée. En effet, sans ses conseils et directives si judicieuses, ce modeste travail n'aurait pu voir le jour.
- ❖ Je tiens à remercier aussi sincèrement monsieur Pr K. Lamara pour l'assistance et le soutien qu'il m'a offerts.
- ❖ Je tiens par ailleurs à remercier beaucoup monsieur Dr M. Teghiche, de l'université de Guelma, qui n'a cessé de m'apporter son aide et son soutien moral.
- ❖ Je tiens à remercier également monsieur Dr A. Bouchemma d'avoir accepté de juger ce travail.
- ❖ Je tiens à remercier également monsieur Dr B. Zouchoune de son aide si bénévole.
- ❖ Ma reconnaissance s'adresse à tous mes enseignants de graduation et de post graduation en l'occurrence : Dr Dj. Boukef, Pr M.R.Y.El. Hillou, Dr S. Bouhenguel, Pr S. Rhouati, Dr A. Belatar.
- ❖ Mes remerciements s'adressent aussi à tout le personnel du laboratoire de chimie et du laboratoire de la recherche scientifique.

Enfin, j'exprime mes remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ma formation et à la réalisation de ce travail.



تم تشخيص المركبات المصنعة بطرق التحليل الطيفي المعروفة كطيف الأشعة تحت الحمراء و الرنين المغناطيسي للبروتون إلى جانب قياس درجة الغليان و الانصهار و في بعض الأحيان درجة التفتك.

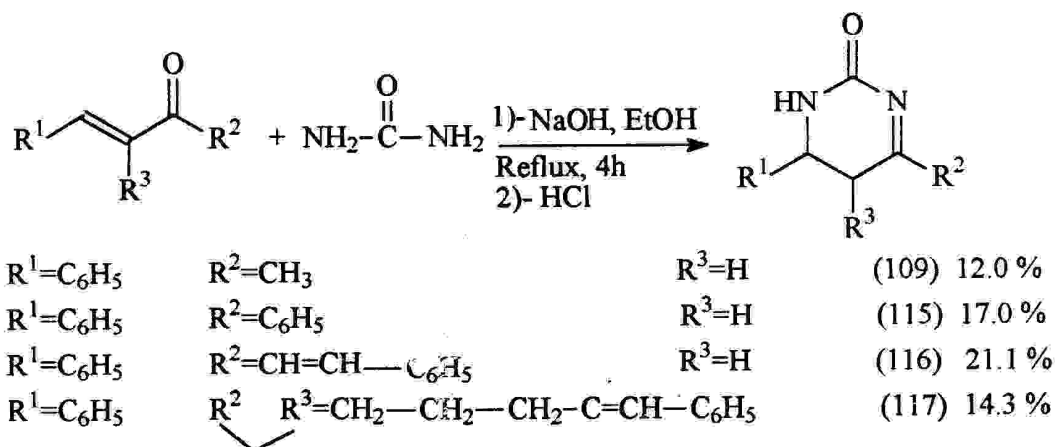
الكلمات المفتاحية : المركبات الكيتونية- α , β الغير مشبعة, التكتاف الألكولي, تفاعل كلين- شميت, اليوريا, البيريميدين, البيريميدون, تفاعل التحليق 1, 3 ثنائي القطبية, أزيد, تريازول, التفتك الحراري, الأيريدين.

Abstract

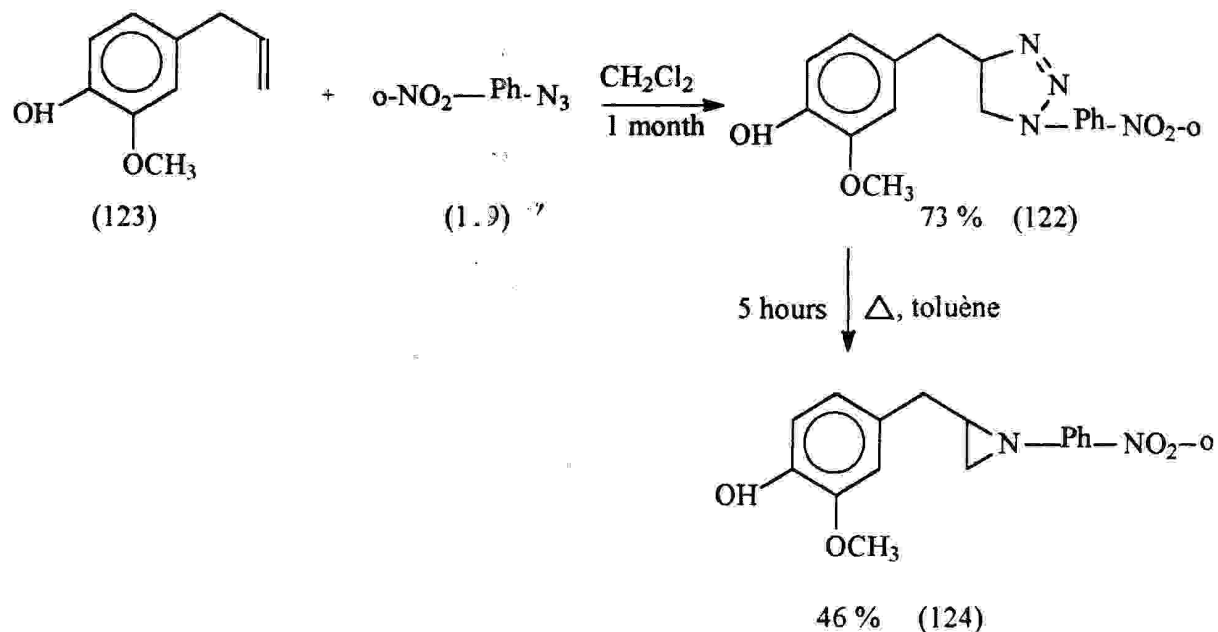
The object of this work is the synthesis of two azo-heterocyclic compounds- pyrimidinone and aziridine- having all a pharmaceutical interests.

The following carbonyl compounds α , β -insaturated: the benzylidèneacétone, the benzylidèneacétophénone, the dibenzylidèneacétone and the dibenzylidèncyclohexanone, were obtained by an aldolic condensation, via Claisen- Schmidt reaction, in which the benzaldéhyde was used to react with enolisable ketones under basic condition.

The following pyrimidinones: (109, 115, 116 et 117), were obtained by a cyclisation of the Carbonyl compounds α , β -insaturated with urea under reflux and basic condition.



The aziridine (124) was synthesized by thermolysis of the triazole (122) giving from the 1, 3 dipolar cycloaddition of the eugenol with the ortho-nitro-phenylazide in dichloromethane at room temperature.



The identification of synthesized compounds was accomplished by usual spectroscopic methods, such as, infrared (IR), nuclear magnetic resonance (^1H NMR), measure of boiling and melting point and sometimes the decomposition point.

Key words: Carbonyl compounds α , β -insaturated, aldolic condensation, Claisen-Schmidt, urea, pyrimidin, pyrimidinon, 1, 3 dipolar cycloaddition, azide, triazol, thermolysis, aziridine.

TABLE DES MATIERES

Introduction générale

Chapitre I : Généralités sur les composés carbonylés α , β -insaturés, l'urée et ses dérivés et les azides

I.1- Introduction	1
I.2- Les composés carbonylés α , β -insaturés.....	1
I.2.1- Introduction.....	1
I.2.2- Utilité des dérivés carbonylés α , β -insaturés.....	1
I.2.2.1- Utilité biologique	1
I.2.2.2- Utilité des composés carbonylés α , β -insaturés en synthèse organique.....	5
I.2.3- Méthodes de synthèse de dérivés carbonylés α , β -insaturés.....	8
I.2.3.1- La condensation aldolique.....	8
1- Mécanisme baso-catalysé.....	8
2- Mécanisme acido-catalysé.....	9
I.2.3.2- La condensation aldolique mixte : réaction de Claisen – Schmidt.....	10
I.2.3.3- La réaction de Wittig.....	12
I.2.3.4- Réactions secondaires.....	13
I.3- L'urée et ses dérivés.....	16
I.3.1- Introduction.....	16
I.3.2- Préparation de l'urée.....	16
I.3.3- Propriétés physiques.....	17
I.3.4- Propriétés chimiques.....	18
I.3.5- Utilisation de l'urée et de ses dérivés.....	18
I.3.5.1- L'uréine.....	18
I.3.5.2- L'uréide.....	20
I.4- Les Azides.....	21
I.4.1- Introduction	21
I.4.2- Les propriétés explosives et toxiques des azides	22
I.4.3- Intérêt des azides.....	23
I.4.4- La synthèse des azides.....	23
I.4.4.1- Synthèse des azides à partir des réactions de substitution.....	23
I.4.4.2- Synthèse des azides aromatiques par substitution nucléophile.....	25
I.4.4.3- Synthèse des azides à partir des réactions d'addition.....	26
I.4.4.4- Synthèse des azides à partir des réactions de diazotation.....	28
I.4.4.4.1- Introduction.....	28
I.4.4.4.2- Réaction des composés diazonium avec les nucléophiles.....	28
I.4.4.4.3- Réaction de l'acide hydrazoïque avec les composés nitroso.....	30
I.4.4.4.4- Nitrosation des dérivés d'hydrazine.....	31

Chapitre II : L'étude des réactions donnant les hétérocycles azotés

II.1- Introduction.....	32
II.2- Formation des hétérocycles azotés.....	32

II.2.1- A partir des réactions d'addition sur les composés carbonyles α,β -insaturés.....	32
II.2.1.1- Formation d'hétérocycles monoazotés.....	32
II.2.1.2- Formation d'hétérocycles biazotés.....	33
a- Synthèse des dérivés de la pyrazoline.....	33
b- Synthèse des dérivés de la pyrimidine.....	34
II.2.2- A partir de la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire des composés insaturés par les azides.....	36
II.2.2.1- La théorie des réactions concertées.....	37
II.2.2.2- Formation des 1,2,3 Δ triazoles à partir de la cycloaddition 1,3 dipolaire.....	39
II.2.2.3- Formation des imines et des aziridines à partir de la décomposition des 1,2,3 Δ triazoles.....	42
1-Introduction.....	42
2- Le cours de la décomposition des 1,2,3 Δ triazoles.....	43
2.1- Dans le cas où l'imine est majoritaire.....	43
2.2- Dans le cas où l'aziridine est majoritaire.....	44

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1-Introduction.....	47
III.2-Préparation des carbonyles α, β -insaturés.....	47
III.2.1- Préparation de la benzylidèneacétone.....	47
III.2.2- Préparation de la benzylidèneacétophénone.....	49
III.2.3- Préparation de la dibenzylidèneacétone.....	50
III.2.4- Préparation de la dibenzylidèncyclohexanone.....	52
III.3- Préparation des pyrimidinones.....	54
III.3.1- Préparation de 4-méthyl-6-phényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1 <i>H</i>)-one à partir de la réaction de la benzylidèneacétone et de l'urée.....	54
III.3.2- Préparation de 4,6-diphényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1 <i>H</i>)-one à partir de la réaction de la benzylidèneacétophénone et de l'urée.....	58
III.3.3- Préparation de (<i>E</i>)-6-phényl-4-styryl-5,6-dihydropyrimidine-2(1 <i>H</i>)-one à partir de la réaction de la dibenzylidèneacétone et de l'urée.....	61
III.3.4- Préparation de (<i>E</i>)-8-benzylidène-4-phényl-4,4a,5,6,7,8-hexahydroquinazoline-2(3 <i>H</i>)-one à partir de la réaction de la dibenzylidèncyclohexanone et de l'urée.....	63
III.4- Préparation de l'aziridine.....	65
III.4.1- Préparation d'ortho-nitro-phénylaziridine.....	65
III.4.2- Préparation de 2-méthoxy-4-((1-(2-nitrophényl)-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -1,2,3-triazole-4-yl)méthyl)phénol.....	68
III.4.3- Préparation de 2-méthoxy-4-((1-(2-nitrophényl)aziridine-2-yl)méthyl)phénol par thermolyse du triazole dans le toluène.....	72
Conclusion.....	74

Chapitre IV : Partie expérimentale

IV.1- Introduction.....	75
IV.2- Préparation des carbonyles α, β -insaturés.....	77
IV.2.1- Préparation de la benzylidèneacétone(4-phénylbut-3-ène-2-one).....	77
IV.2.2- Préparation de la benzylidèneacétophénone((<i>E</i>)-chalcone).....	77
IV.2.3- Préparation de la dibenzylidèneacétone.....	78
IV.2.4- Préparation de la dibenzylidèncyclohexanone.....	78

IV.3- Préparation des pyrimidinones par réaction d'urée aux composés carbonylés α, β-insaturés.....	79
Protocole général.....	79
IV.3.1- Préparation de 4-méthyl-6-phényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1 <i>H</i>)-one par addition d'urée au benzylidèneacétone.....	79
IV.3.2- Préparation du 4,6-diphényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1 <i>H</i>)-one par addition d'urée au benzylidèneacétophénone.....	80
IV.3.3- Préparation de (<i>E</i>)-6-phényl-4-styryl-5,6-dihydropyrimidine-2(1 <i>H</i>)-one par addition d'urée à la dibenzylidèneacétone.....	80
IV.3.4- Préparation de (<i>E</i>)-8-benzylidène-4-phényl-4,4a,5,6,7,8-hexahydroquinazoline- 2(3 <i>H</i>)-one par addition d'urée à la dibenzylidèncyclohexanone.....	81
IV.4- Préparation de l'aziridine.....	81
IV.4.1- Obtention naturelle de l'eugénol à partir des clous de girofle par l'entraînement à la vapeur d'eau.....	81
IV.4.2- Préparation d'ortho nitro-phénylazide.....	83
IV.4.3- Préparation de 2-méthoxy-4-((1(2-nitrophényl)-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -1,2,3-triazole-4- yl)méthyl)phénol.....	83
IV.4.4-Préparation de 2-méthoxy-4-((1-(2-nitrophényl)aziridine-2-yl)méthyl)phénol par thermolyse du triazole dans le toluène.....	84
Bibliographie.....	85

Introduction générale

Introduction générale

Les applications de la chimie organique sont déjà innombrables et l'industrie correspondante qui s'en sert, occupe une place économique prépondérante en raison de la grande production des matières premières (environ quelques millions de tonnes par an) destinées à la chimie des médicaments, des plastiques, des parfums et autres...

Puisque la chimie organique compte plus de trois millions de composés organiques¹ répartis entre un nombre restreint de fonctions (environ une vingtaine de fonctions), tout chimiste œuvre à découvrir une nouvelle molécule pouvant présenter une activité biologique intéressante et ce par hybridation de deux fonctions ou plus comme il est attendu de ce modeste travail.

La chimie hétérocyclique est une branche de la chimie organique. Elle permet la synthèse d'un nombre assez grand de composés d'origine naturelle ou synthétique par diverses méthodes synthétiques. Puisque les composés hétérocycliques, surtout les composés azotés, sont en général très intéressants dans tous les domaines de la vie, on a pensé synthétiser certaines molécules de ce genre suivant deux chemins synthétiques différents :

Le premier inclut une cyclisation des carbonyles α , β -insaturés par l'urée en donnant les pyrimidinones.

Le deuxième comprend une cycloaddition 1,3 dipolaire de l'eugénol avec l'azide, qui après thermolyse, fournit l'aziridine.

L'utilisation des carbonyles α , β -insaturés et l'urée ainsi que l'eugénol et l'azide n'est pas aléatoire, car ces composés ont été choisis de par leur utilité pharmacologique confirmée tels que :

- Les chalcones qui sont des composés α , β -insaturés d'origine naturelle ou synthétique² possédant des noyaux aromatiques. Certaines de leurs molécules prennent une place notable dans la thérapie de diverses maladies comme le paludisme³, le rhumatisme, le diabète et le cancer⁴.

- Les dérivés d'urée qui sont largement utilisés en tant que médicaments anticancéreux, hypnotiques, sédatifs, antiépileptique⁵, anesthésiques et préanesthésiques^{6,7}.

- L'eugénol, extrait à partir des clous de girofle, qui est utilisé en médecine en tant qu'antiseptique, stomachique efficace, astringent, antispasmodique et surtout analgésique en chirurgie dentaire. Par ailleurs, récemment, on a découvert que l'eugénol est efficace dans le traitement du Sida et qu'une prise de 2.5mg/jour préserve contre cette maladie pendant une année⁸.

▪ Et en ce qui concerne les azides, ils ont reçu une attention accrue ces dernières années non seulement parce qu'ils sont la source des nitrènes et des composés hétérocycliques contenant l'azote comme les carbazoles, les azépinés, les aziridines, etc... qui sont obtenus soit par des réactions d'addition soit par celles de décomposition des azides⁹, mais aussi parce qu'ils trouvent leur application soit dans la préparation des réactifs synthétiques¹⁰ participant par exemple dans la vulcanisation, dans la modification superficielle de polymères et métaux, dans la formation de polymères par leur décomposition sous rayons U.V, ... soit dans les études scientifiques à usages pharmacologiques comme analgésiques très puissants et largement efficaces tel l'Epibatidine¹¹, dans la production de la protéine dans le cas de l'anguidine et dans d'autres applications.

Le présent mémoire est divisé en quatre chapitres :

▪ Le premier chapitre présentera une revue bibliographique qui englobera une discussion brève sur l'utilité et l'obtention des composés utilisés : les carbonyles α , β -insaturés, l'urée et l'azide.

▪ Le deuxième chapitre comportera deux parties, la première sera consacrée à l'obtention des hétérocycles azotés à partir des carbonyles α , β -insaturés et la deuxième sera réservée à la synthèse et à la décomposition des triazoles.

▪ Le troisième chapitre exposera les résultats obtenus et leur discussion.

▪ Le quatrième chapitre proposera les expériences réalisées au laboratoire avec les méthodes de séparation, purification et les méthodes d'analyse.

Chapitre I

**Généralités sur les composés
carbonylés α,β -insaturés,
l'urée et ses dérivés et les azides**

I.1- Introduction :

Dans ce chapitre, on donnera un aperçu bibliographique sur la synthèse ainsi que l'utilité synthétique et pharmacologique des différents composés participants dans les réactions d'addition réalisées. Les composés concernés sont les composés carbonyles α, β -insaturés, l'urée et ses dérivés et enfin les azides.

I.2- Les composés carbonyles α, β -insaturés

I.2.1- Introduction

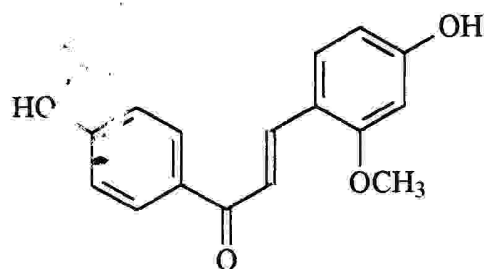
La chimie des dérivés carbonyles α, β -insaturés suscite une attention croissante ces dernières années car elle s'ouvre sur un développement étonnant permettant l'obtention d'un nombre important de nouvelles molécules considérées comme le contrefort de l'industrie pharmacologique. Les différentes applications de ces molécules sont devenues un vaste domaine et un sujet de recherche pour de nombreux chimistes et ou pharmacologues afin d'obtenir de nouvelles structures biologiquement actives, en utilisant des techniques nouvelles ou classiques. Ces structures englobent une double liaison carbone-carbone en conjugaison avec un groupement carbonyle. Malgré la présence de la double liaison carbone-carbone qui permet de prévoir des réactions d'addition électrophile, les molécules α, β -insaturés sont également sensibles aux attaques nucléophiles qui peuvent avoir lieu au niveau du carbone carbonyle ; elles peuvent aussi impliquer le système conjugué tout entier.

I.2.2- Utilité des dérivés carbonyles α, β -insaturés

I.2.2.1- Utilité biologique

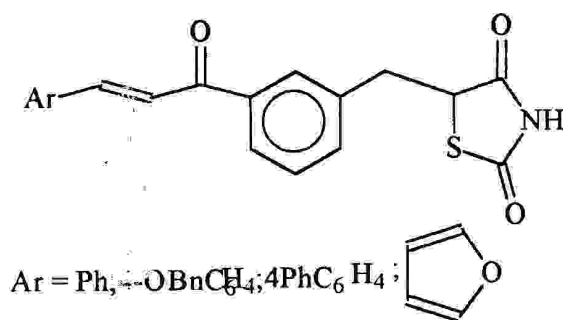
Dernièrement, la chimie organique s'est enrichie par la diversité des dérivés carbonyles α, β -insaturés biologiquement actifs et leur efficacité a été démontrée contre plusieurs maladies, notamment le cancer¹² et le rhumatisme¹³.

Dans ce cadre, Tamotsu¹⁴ et ses collaborateurs ont pu isoler, à partir des racines d'une plante qui s'appelle Glycyrrhiza Echinata L, un dérivé chalconique « échinatin » (1) possédant un effet antibactérien¹⁵ très intéressant.

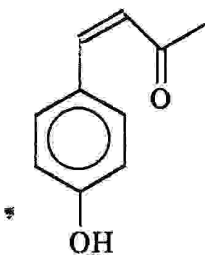


Echinatin (1)

Par ailleurs, certains dérivés chalconiques sont impliqués dans le traitement du diabète⁴. En effet, ils sont utilisés en tant qu'hypoglycémifiants efficaces. Citons à titre d'exemple les molécules suivantes :



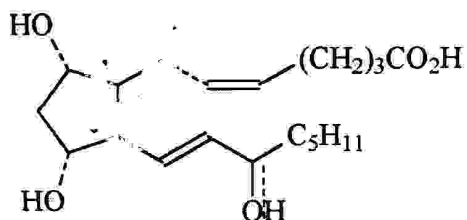
Le 4-(4-hydroxyphényl)but3-ène2-one (2)¹² est un composant d'une utilité démontrée contre le cancer. C'est un produit naturel qui fut utilisé en médecine chinoise traditionnelle¹⁶.



Trans 4-(4-hydroxyphényl)but3-ène2-one (2)

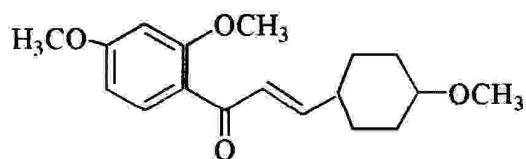
Les prostaglandines (3)¹³ sont des composés intéressants servant au contrôle de nombreuses fonctions corporelles : les systèmes nerveux, digestif, rénal, cardio-vasculaire, respiratoire, endocrinien, reproducteur et hémostatique. Ils rentrent par conséquent dans la

composition des médicaments traitant : l'hypertension artérielle, l'asthme, la fièvre, les processus inflammatoires et les ulcères.



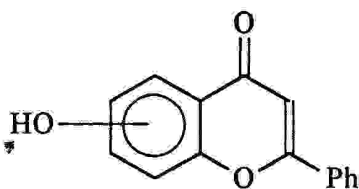
PGF₂ α (3)

Le métochalcone (4)¹⁷ est utilisé dans le traitement de l'inflammation de la vésicule biliaire, l'ictère et l'hépatite en général.



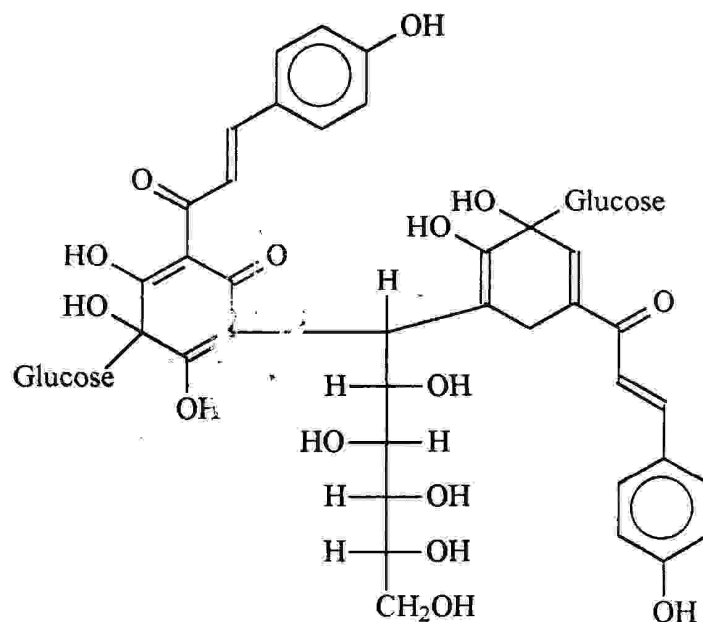
Métochalcone (4)

La cromone (5)¹⁸ est employée dans le traitement de certaines maladies chroniques telles que les maladies du système nerveux.



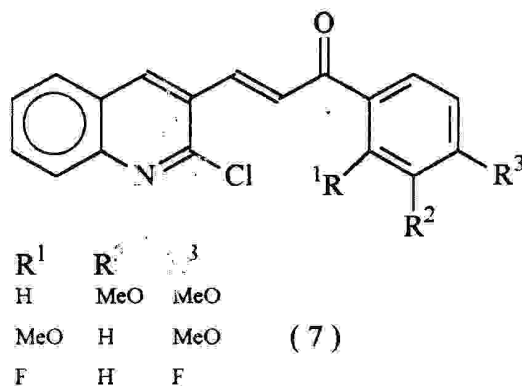
Cromone (5)

Le cartamus tinctorius (6)¹⁹ est classé parmi les antirhumatismaux et les purgatifs les plus puissants.



Carthamus tinctorius (6)

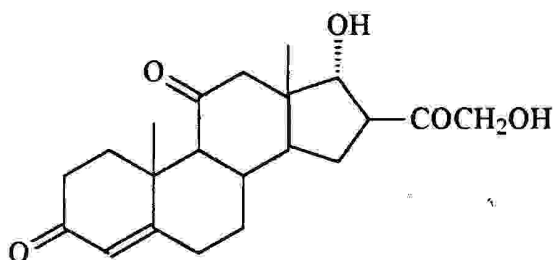
Les chalcones à noyau quinoléique (7) sont très efficaces contre la malaria ²⁰.



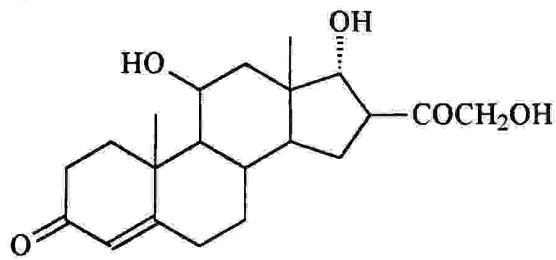
Un groupe important de composés stéroïdiens contenant le système conjugué énone est appelé corticostéroïde.

Lors des deux années (1936-1937), deux composés stéroïdiens intéressants ont été découverts, ce sont la cortisone (8) et l'hydroxycortisone (9)²¹. Ces deux molécules présentent une grande importance physiologique quant à leurs systèmes métabolique, tissulaire, hématologique et endocrinien. Elles sont impliquées dans la thérapie des maladies du collagène,

du rhumatisme, de la polyarthrite, des dermatoses réactionnelles et de certains eczémas..., ainsi que dans les maladies allergiques(asthme, rhume des foins, etc...).



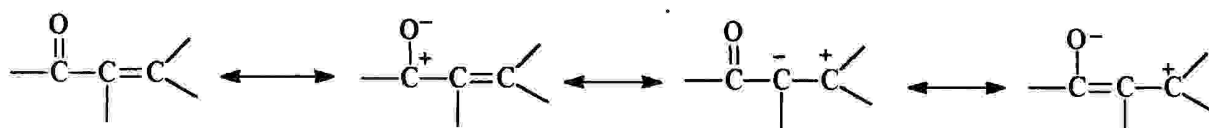
Cortisone (8)



Hydroxycortisone (9)

I.2.2.2- Utilité des composés carbonylés α, β -insaturés en synthèse organique

Dans les composés carbonylés α, β -insaturés, le groupement carbonyle et la double liaison carbone-carbone sont conjugués et par conséquent, ils réagissent comme un groupement fonctionnel unique. La structure électronique de tels composés peut être représentée par les formes de résonance suivantes :



La modification la plus nette des propriétés chimiques des fonctions des carbonyles α, β -insaturés, par rapport à un carbonyle et à une double liaison carbone-carbone isolés, concerne la réactivité de la liaison carbone-carbone en position α du carbonyle, laquelle constitue le site de plusieurs réactions. La réaction d'addition de réactifs électrophiles comme le brome est fortement ralentie. De telles additions ne peuvent avoir lieu que dans des conditions rigoureuses, pendant un temps de réaction prolongé.²² C'est le cas de la réaction faite par W.Dammène Dabbih²³ où la benzylidèneacétone (10) a été traitée par une solution de brome dans le tétrachlorure de carbone à la température ambiante (Schéma 1).

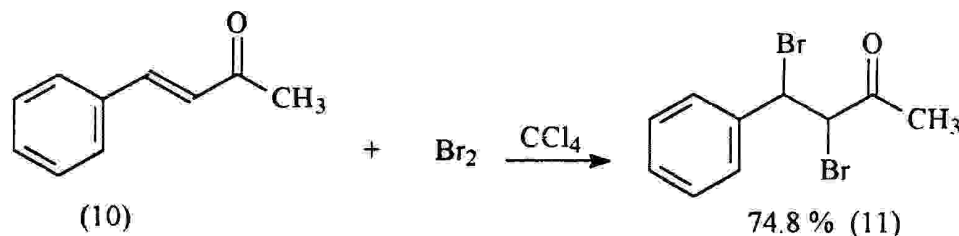


Schéma 1

La réactivité du carbonyle α, β -insaturé n'est pas seulement garrottée par la présence de la double liaison mais aussi par l'existence de la fonction carbonyle qui est un site d'attaque, par plusieurs nucléophiles donnant lieu à des réactions de réduction.

Selon les conditions de la réaction²⁴, l'hydrure de lithium et d'aluminium peut réduire le carbonyle insaturé, en alcool saturé (12) ou en alcool insaturé (13) (Schéma 2).

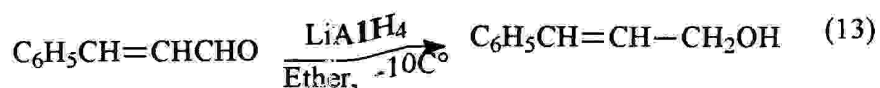
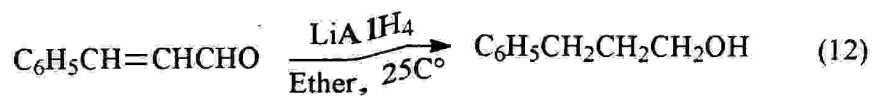


Schéma 2

Par ailleurs, le borohydrure de sodium n'attaque presque jamais la double liaison carbone-carbone²⁵ (Schéma 3).

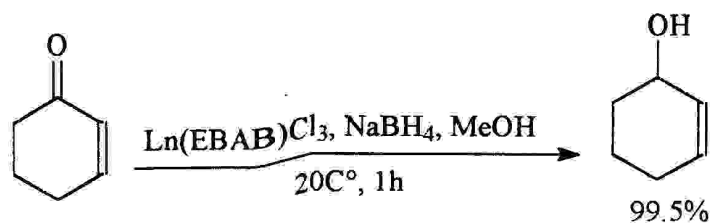


Schéma 3

En plus de la réaction de réduction, le groupement carbonyle peut réagir avec les réactifs de Wittig où le chemin de la réaction est profondément affecté par les facteurs stériques. On observe dans les exemples qui suivent (Schéma 4) l'effet très net de l'introduction d'un méthyle

sur la cétone²⁶.

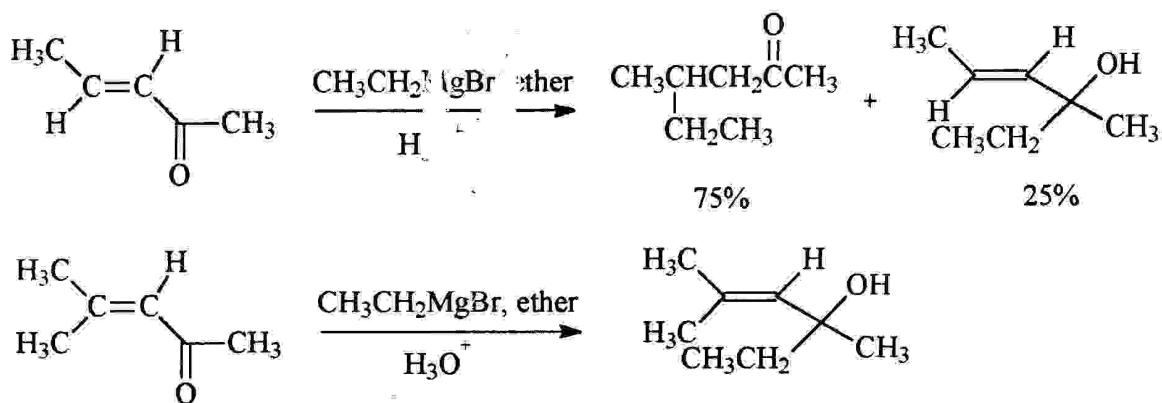
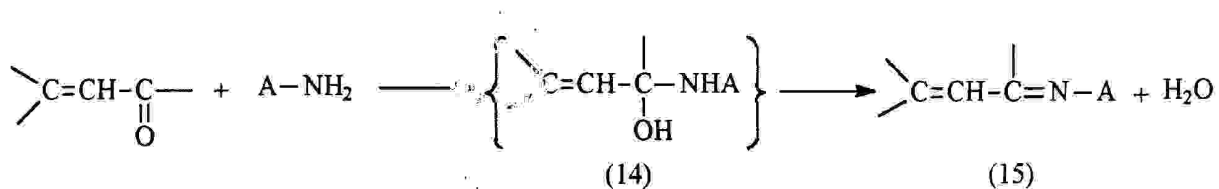


Schéma 4

L'addition de l'ammoniac et des amines primaires aux composés carbonyles α, β -insaturés fournit les imines (15), en passant par les aminoalcools (14), en tant qu'intermédiaires, avec élimination d'une molécule d'eau²⁷ (Schéma 5):



A: H, alkyl

NH_2-A peut être aussi: hydrazine, phénylhydrazine, 2,4 dinitrophénylhydrazine.

Schéma 5

Comme il est déjà mentionné auparavant, le groupement carbonyle et la double liaison carbone-carbone peuvent réagir tel un groupement fonctionnel unique; c'est le cas de l'addition 1,4.

Dans le cas de l'addition des hydracides halogénés²⁸, le produit d'addition initial est un énol (16) qui se transforme en cétone (17) (tautomérisation) (Schéma 6). L'addition obtenue est l'inverse de celle prévue par la règle de Markownikoff.

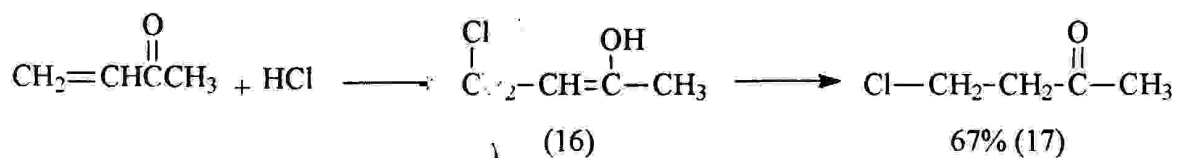


Schéma 6

Par ailleurs, avec l'acide cyanhydrique (Schéma 7), la formation de la cyanhydrine (18) est moins favorisée, donc l'addition 1,4 devient une addition 1,2 sur la double liaison C=C ; ce qui conduit à la formation d'une β cyanocétone (19)²⁸.

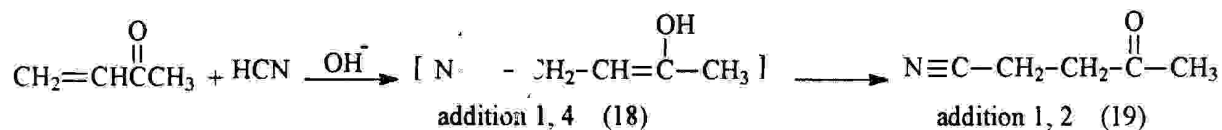


Schéma 7

I.2.3- Méthodes de synthèse de dérivés carbonylés α, β -insaturés

Les méthodes de synthèse de cétones et d'aldéhydes α, β -insaturés sont diverses ; cependant les plus répandues sont les suivantes :

I.2.3.1- La condensation aldolique

La réaction de condensation aldolique est une autocondensation acido ou baso-catalysée d'une cétone ou d'un aldéhyde²⁹ portant un hydrogène sur le carbone de position α ³⁰. Dans certaines conditions, le produit de la réaction peut ensuite subir d'autres transformations, en particulier une déshydratation (Schéma 8).

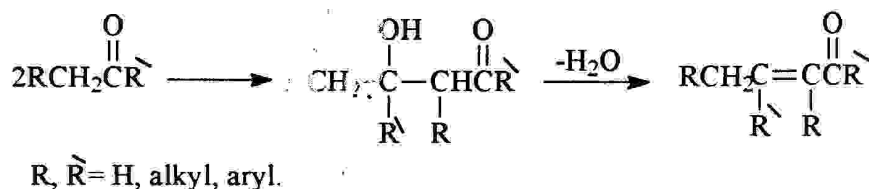


Schéma 8

Il faut noter en outre que dans certains cas, les deux composés carbonylés sont différents et l'on parle alors d'une condensation aldolique mixte.

1- Mécanisme baso-catalysé³¹

Le mécanisme de la réaction de condensation aldolique baso-catalysé implique la formation d'un ion énolate suivie par l'addition de ce dernier sur le groupe carbonyle de l'aldéhyde ou de la cétone :

1-Phase d'addition

a) Formation d'énolate



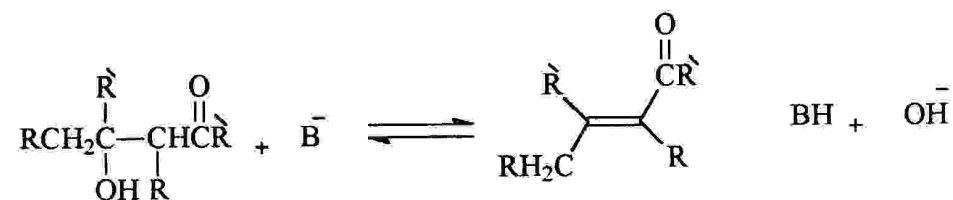
b) Addition nucléophile



c) Transfert de proton



2-Phase de déshydratation



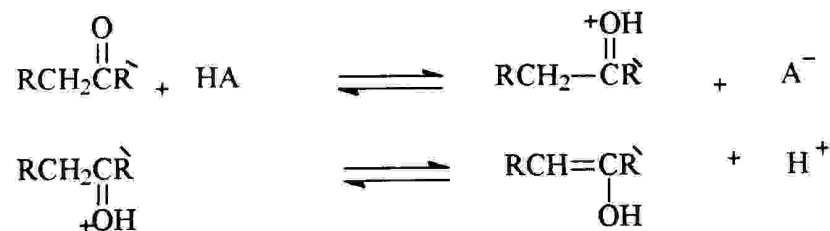
B⁻ : catalyseur basique

2- Mécanisme acido-catalysé³¹

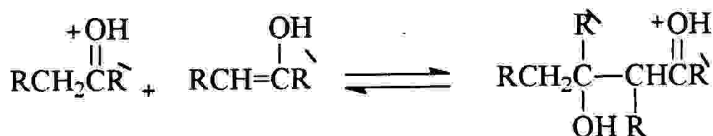
Dans les conditions de catalyse acide, c'est le tautomère énolique de l'aldéhyde ou de la cétone qui joue le rôle de nucléophile. Le groupe carbonyle est activé vis-à-vis de l'attaque nucléophile par la protonation de l'oxygène.

1-Phase d'addition

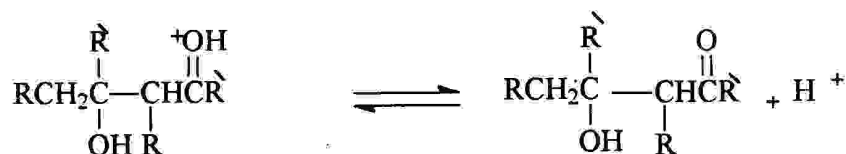
a) Formation d'énolate *



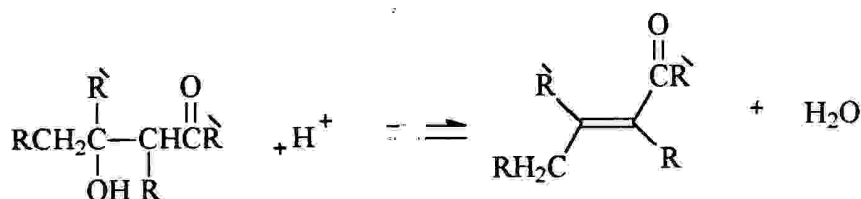
b) Addition nucléophile



c)-Transfert de proton



2-Phase de déshydratation



HA : catalyseur acide

I.2.3.2- La condensation aldolique mixte : réaction de Claisen – Schmidt³²

La condensation de Claisen- Schmidt, utilisant des bases fortes, est une ancienne méthode de synthèse des cétones et des aldéhydes α, β -insaturés qui poursuit toujours son développement. Schmidt³³ l'utilisa pour la première fois en 1880 avec le furfural (Schéma 9a), puis Claisen³⁴ l'a améliorée une année plus tard (Schéma 9b).

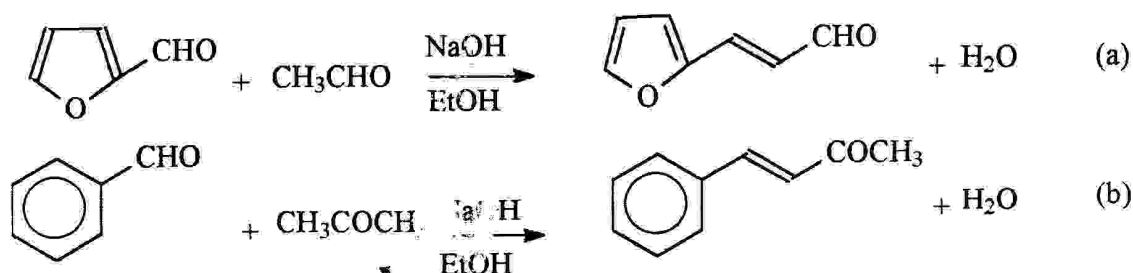


Schéma 9

Cette réaction constitue une méthode de synthèse utile ; elle met en jeu deux composés carbonylés différents tels que l'un est le précurseur de l'énolate et l'autre en est l'électrophile. L'exemple le plus connu de ce genre de synthèse est la réaction entre un aldéhyde aromatique et une cétone ou aldéhyde (Schéma 10). L'aldéhyde aromatique, dans ce cas, ne joue pas le rôle du

nucléophile car il n'est pas énolisable et la déshydratation est favorable puisqu'il y a conjugaison^{35,36} de l'énone résultante avec le cycle aromatique.

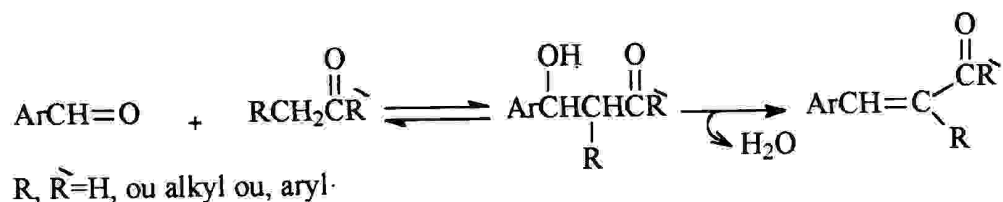


Schéma 10

En 1982, Sygiyama³⁷ et ses collaborateurs utilisèrent cette condensation (Schéma 11) pour synthétiser la (*E*)-5-[4(3-phényl-2-propénoyl)benzyl]thiazolidine-2, 4-dione (20) comme agent abaissant le taux du glucose dans le sang.

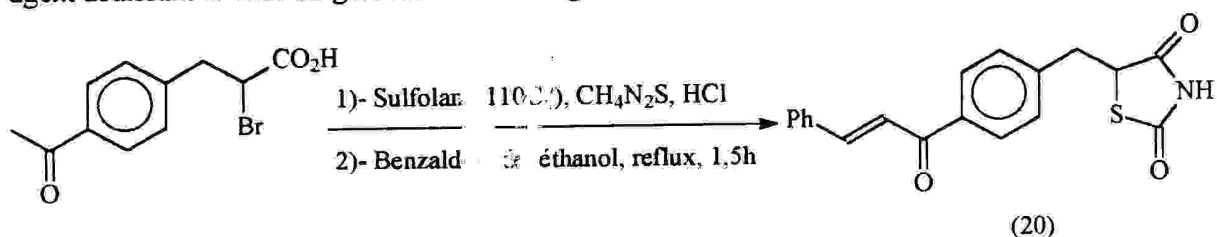


Schéma 11

Notons en outre, qu'une équipe du laboratoire de Constantine³⁸ a pu synthétiser une nouvelle molécule (21) présentant une activité antitumorale en utilisant la condensation aldolique de Claisen- Schmidt (Schéma 12).

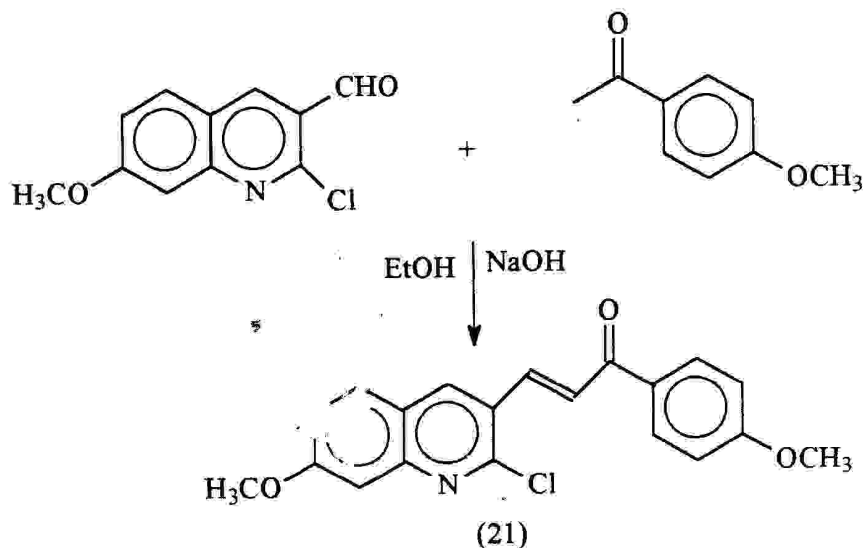


Schéma 12

I.2.3.3- La réaction de Wittig³⁹ (Prix Nobel 1978)

Cette réaction est d'une grande importance en synthèse organique. Elle permet d'introduire une double liaison éthylénique et qui est particulièrement utile dans la préparation des composés naturels tels que le β carotène ou la vitamine A⁴⁰.

Comme exemple, on cite l'action d'un ylure de phosphore sur l'heptanal qui conduit au trans non-2-énal (22) (Schéma 13).

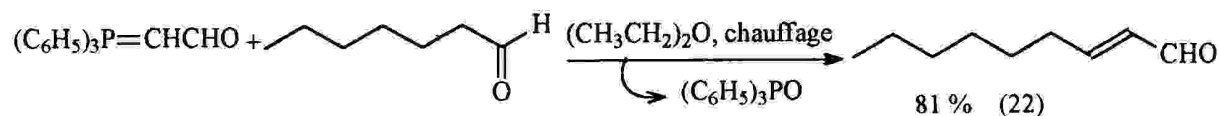


Schéma 13

Et comme autre exemple, on fait réagir une cétonaloxénée (23) et un composé contenant le groupe C=O ou C=S en présence d'une triphosphine⁴¹ (Schéma 14).

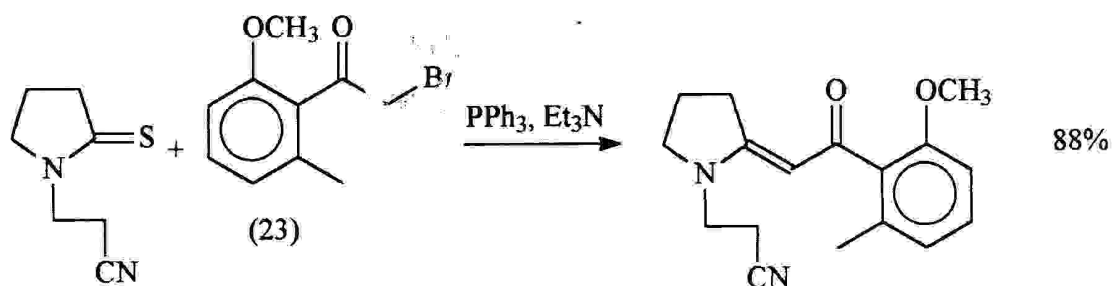
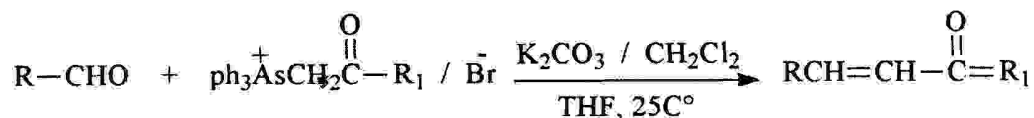


Schéma 14

Quelques années plus tard, la réaction de Wittig a été développée par K. Yuen et al³ dans le but de hausser les rendements et ce par addition de l'arsenic comme montré dans la réaction ci-dessous (Schéma 15):



R= n C ₅ H ₁₁	R ₁ = iso C ₃ H ₇	97%
R= n C ₆ H ₅	R ₁ = C ₅ H ₅	96%
R= n C ₉ H ₁₉	R ₁ = C ₉ H ₁	92%

Schéma 15

I.2.3.4- Réactions secondaires

En plus des réactions citées précédemment qui jouent un rôle principal dans la synthèse des chalcones, il existe d'autres réactions secondaires.

La réaction de Wittig- Horner⁴² permet l'obtention d'un ester α, β -insaturé (24) par utilisation de l'acide acétique en tant que catalyseur (Schéma 16).

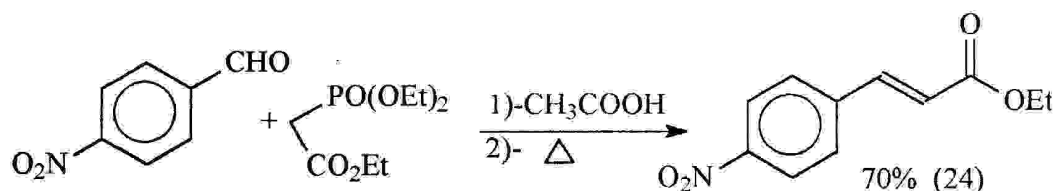


Schéma 16

La réaction de Robinson⁴³ passe par une addition conjuguée puis une condensation intramoléculaire⁴⁴ qui permettent l'obtention de cétones cycliques α, β -insaturés (25), (26) (Schéma 17) entrant dans la synthèse des stéroïdes.

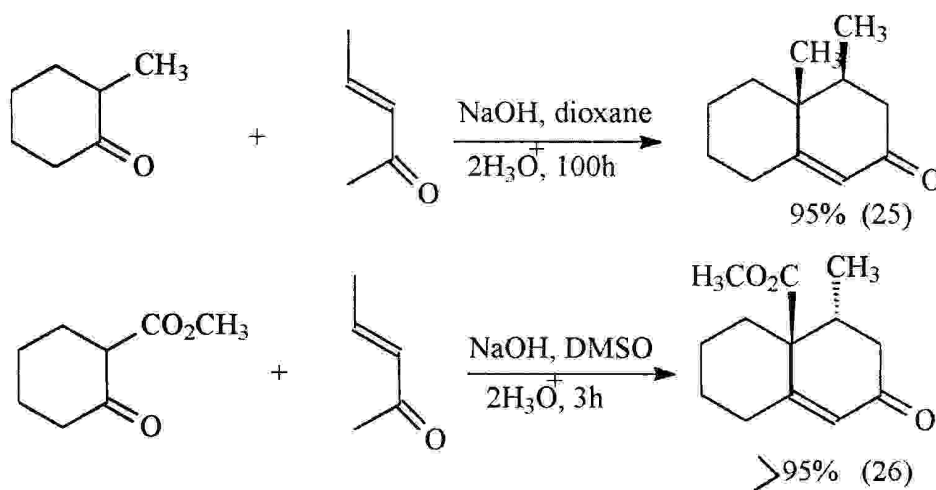


Schéma 17

En 1982, T.Schono et al⁴⁵ ont synthétisé des énamminones (27), (28) (Schéma 18) par addition électrophile d'un chlorure d'acide sur une énamine.

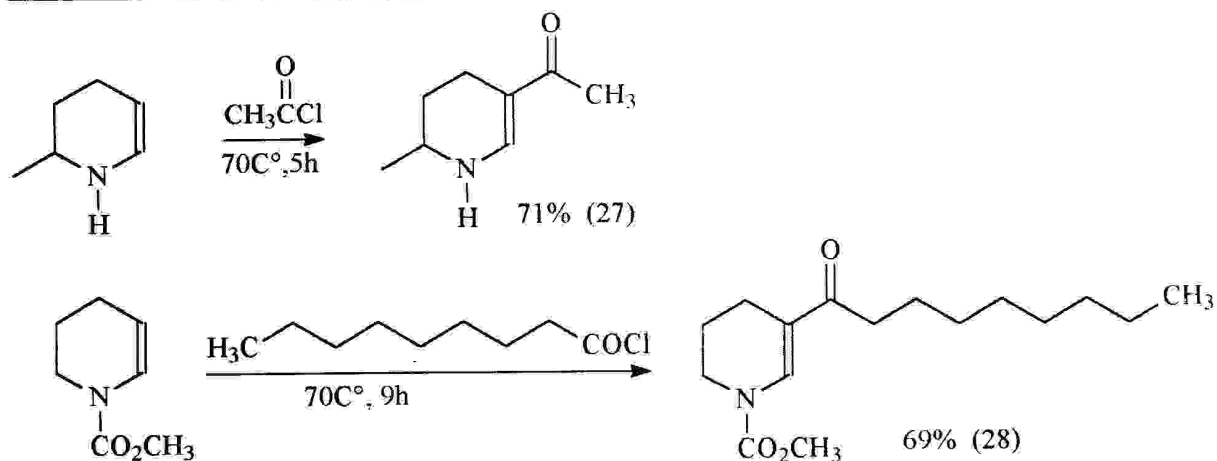


Schéma 18

En 1983, Duhamel et ses collaborateurs⁴⁶ ont refait la même réaction dans la triéthylamine, pour obtenir une énamine aromatique (29) (Schéma 19).

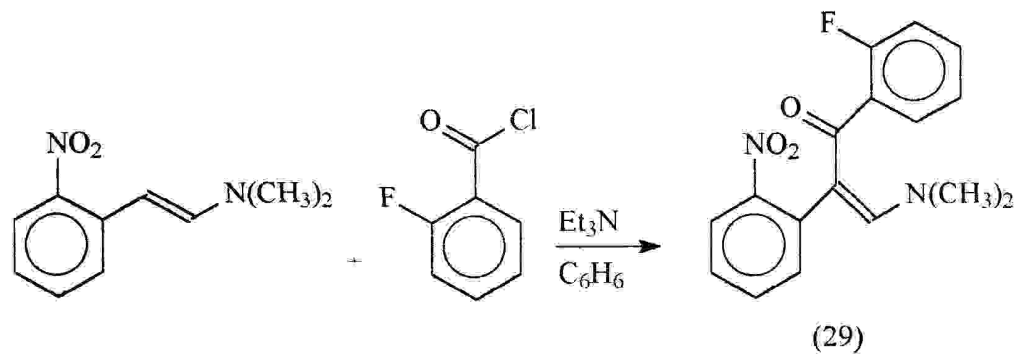


Schéma 19

Suivant la réaction précédente, l'addition de chlorure d'acide d'un polycycle (30) sur le vinylbenzène, en présence du bromure de palladium⁴⁷ comme catalyseur, a donné un dérivé carbonyle α, β -insaturé (Schéma 20).

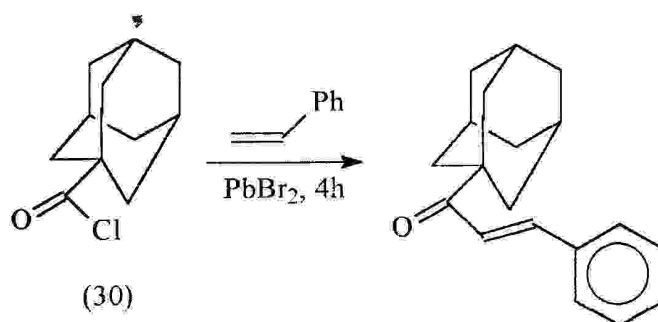


Schéma 20

Une condensation intramoléculaire du 2,2-diacétyldiphényl (31) réalisée par Engman et ses assistants⁴⁸ leur a permis la synthèse d'une dibenzotropone (32) en présence du bis(p-méthoxyphényl) telluroxyde comme catalyseur (Schéma 21).

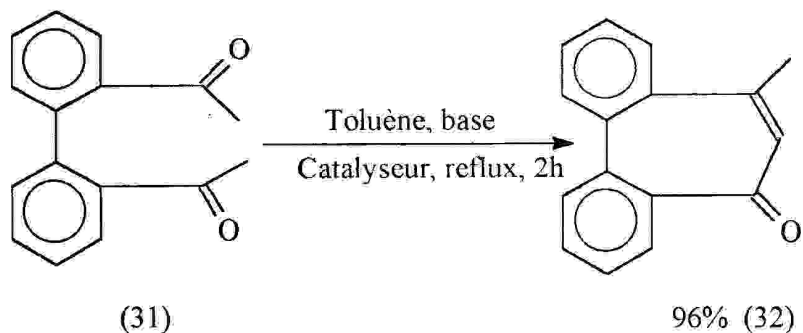


Schéma 21

Une autre condensation stéréosélective⁴⁹ est exploitée dans la synthèse des chalcones (33) (Schéma 22) par chrotonisation en utilisant le tétrachlorure de titane (TiCl_4) avec un équivalent molaire de triéthylamine (Et_3N).

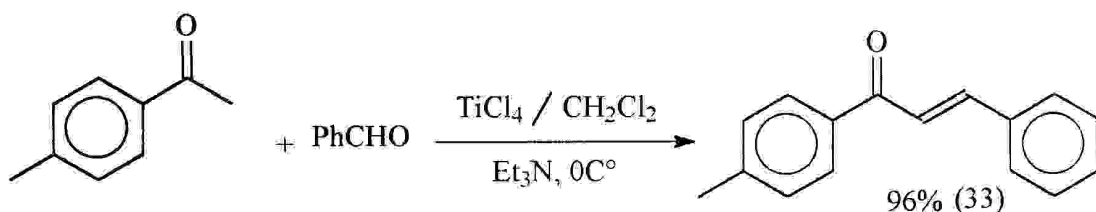
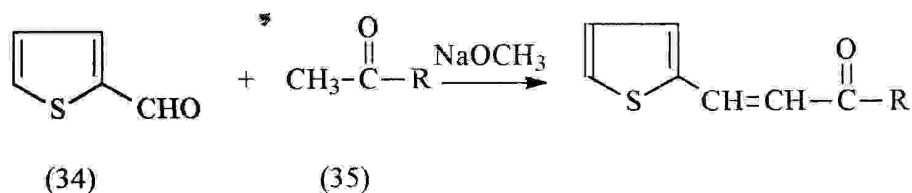


Schéma 22

De nombreux composés α,β -insaturés, possédant un cycle hétérogène, ont été synthétisés. Comme exemple, on cite la réaction de 2-thiophène carbaldéhyde (34) et l'acétophénone (35), en présence de méthoxyde de sodium⁵⁰ (Schéma 23).



R= Ar
 R= P- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$

Schéma 23

I.3- L'urée et ses dérivés

I.3.1- Introduction

L'urée (36) ou le carbamine est un diamide de l'acide carbonique. C'est le produit ultime du métabolisme des protéines, éliminé par les reins et l'urine⁵¹.

L'urée, de faible application thérapeutique directe, est le point de départ de nombreux composés à action thérapeutique notamment les uréines (c'est lorsqu'on remplace dans l'urée un ou plusieurs hydrogènes portés par les azotes par un ou plusieurs groupements alcoyles ou aryles) et les uréides(si maintenant, on remplace les hydrogènes des groupes amines de l'urée par des résidus acides tel que le groupement acyle).

L'urée est également un produit important d'un point de vue industriel. En agriculture par exemple, elle est utilisée comme engrais, car elle est facilement décomposée par hydrolyse chimique ou enzymatique en donnant de l'ammoniac⁵².

Elle est aussi un produit important pour la préparation de polymères thermodurcissables comme par exemple le formica, qui est une condensation entre le formol et l'urée⁵³.

Enfin, sa très grande importance est connue en biochimie : l'urée représente la forme principale du catabolisme azoté chez les mammifères. En fait, chez ces derniers, les composés azotés se ramènent, d'un point de vue quantitatif, à deux groupes : les acides nucléiques et les protéines. Ainsi donc, chez l'homme, la forme principale du catabolisme des acides nucléiques est l'acide urique, tandis que les protéines sont détruites et apparaissent sous forme d'urée et souvent quelques fois sous forme d'ammoniac.

I.3.2- Préparation de l'urée

L'urée peut être préparée par deux procédés différents qui sont utilisés à grande échelle.

- **Premier procédé :**

On fait réagir le CO₂ avec le NH₃ en travaillant en milieu rigoureusement anhydre à basse température et à haute pression, environ 60atm⁵⁴ (Schéma 24).

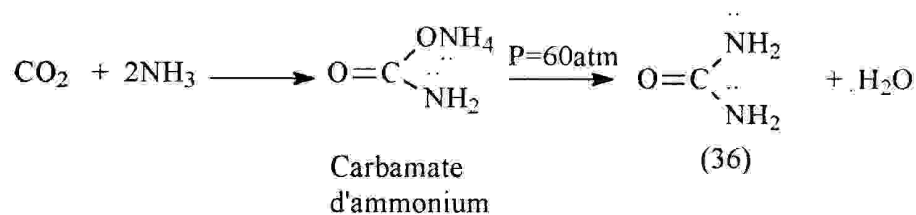


Schéma 24

▪ Deuxième procédé :

L'hydrolyse de l'acide cyanique conduit automatiquement à l'urée⁵⁵ (Schéma 25).

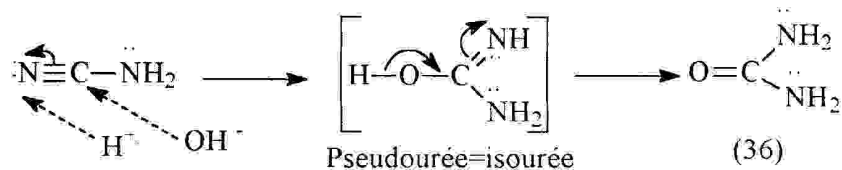


Schéma 25

I.3.3- Propriétés physiques⁵⁶

C'est un produit cristallisé, très soluble dans l'eau et dans l'alcool et très peu soluble dans les solvants à caractère hydrophobe, comme le chloroforme et le benzène. Une propriété très caractéristique de l'urée est son comportement à la fusion : elle a un point de fusion net à 132.7C° ; cependant, si l'on dépasse ce point de fusion, l'urée commence à se décomposer en donnant du NH₃ et de l'acide isocyanique. Dans ce cas, l'évolution ultérieure va dépendre de la vitesse de chauffage.

Si on élève lentement la température, l'acide isocyanique produit a le temps de réagir avec l'urée d'où la formation d'un composé linéaire diamide (37)(biuret) (Schéma 26).

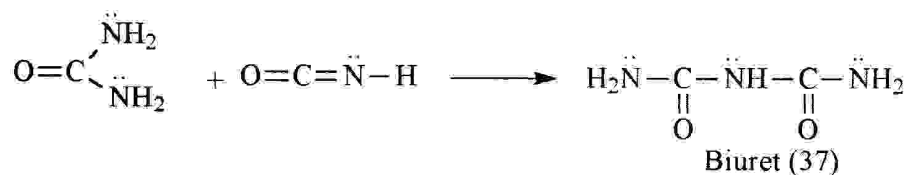


Schéma 26

Si l'on chauffe brusquement, la réaction prend une autre allure : il s'agit alors d'une réaction de trimérisation cyclique de l'acide isocyanique qui donne naissance à une structure cyclique, le produit obtenu est un hétérocycle(Schéma 27).

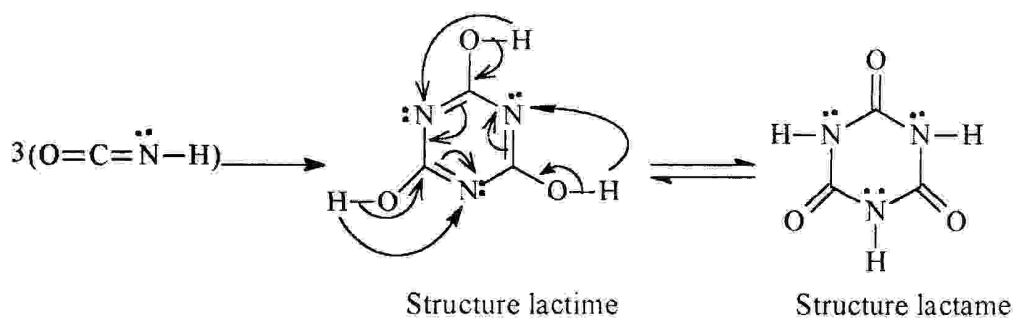


Schéma 27

I.3.4- Propriétés chimiques⁵⁶

L'urée, qui n'est qu'un cas particulier des amines, est le siège d'une résonance. A côté de la forme neutre, on peut écrire des structures ioniques résultant du rabattement du doublet de l'un des deux azotes (Schéma 28).

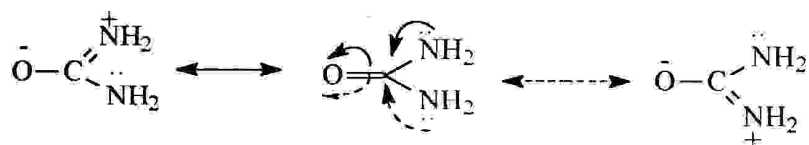


Schéma 28

L'urée est une base faible formant des sels avec les chlorhydrates, nitrates et oxalates. Ce caractère basique est dû à la protonation (Schéma 29) qui se fait sur l'oxygène et non sur l'azote.

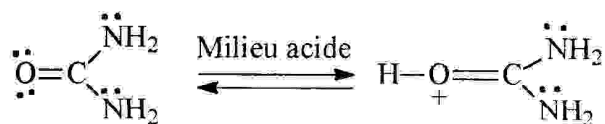


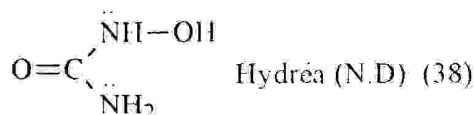
Schéma 29

I.3.5-Utilisation de l'urée et de ses dérivés

L'urée est utilisée très peu comme diurétique et comme réducteur de l'hypertension intracrânienne ou intraoculaire. Parmi ses dérivés, on peut citer :

I.3.5.1- L'uréine⁵⁶

a- L'hydroxylurée



L'hydroxylurée (38) est connue depuis longtemps ; elle n'a été introduite que ces dernières années en thérapie comme médicament anticancéreux.

Sa préparation consiste en une fixation d'hydroxylamine sur l'acide isocyanique (Schéma 30).

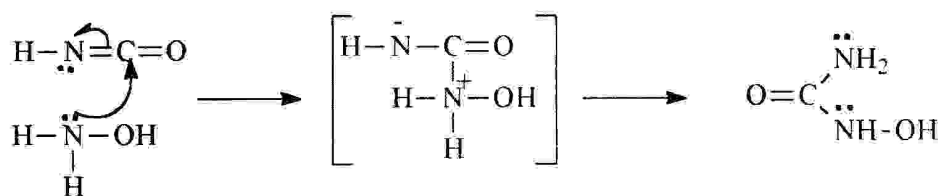


Schéma 30

b- L'alcoylurée

L'alcoylurée (39) se prépare, par exemple, par addition d'un halogénure d'alcoyl sur l'urée (Schéma 31).

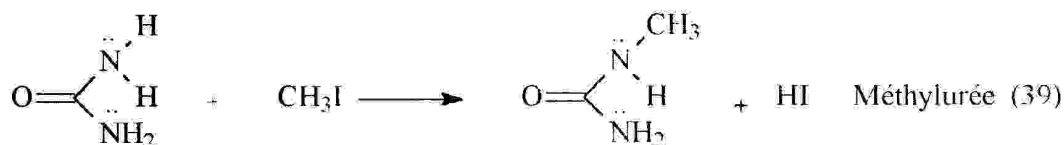
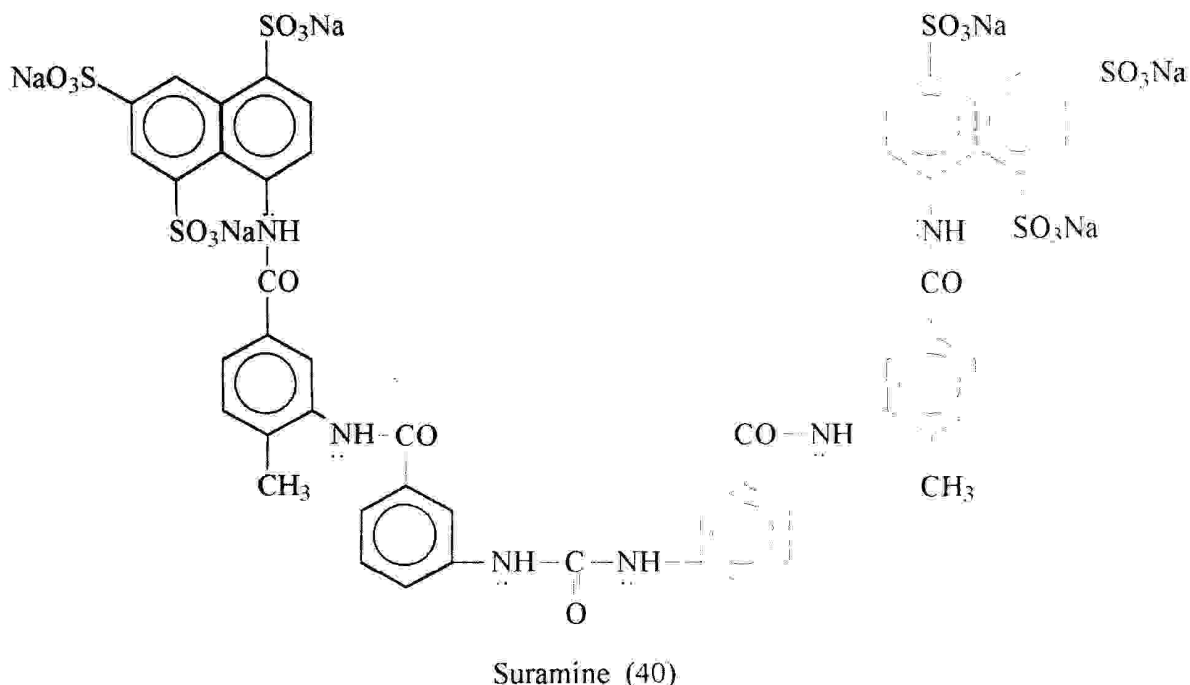


Schéma 31

Les alcoylurées sont très peu utilisées en thérapie car elles possèdent un effet hypnotique fort de par leur toxicité.

c- L'arylurée

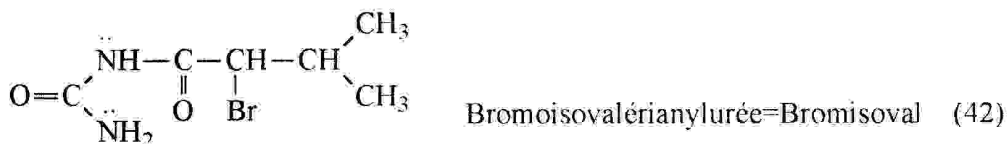
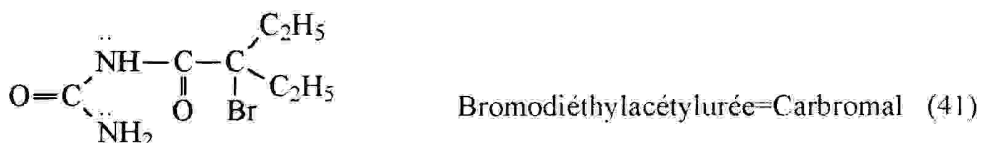
Parmi les arylurées, certaines sont intéressantes, bien que n'ayant pas d'effet déprimeur du système nerveux central. On cite à titre d'exemple la suramine (D.C) (40) qui est utilisée sous forme de sel de sodium. A l'origine, elle fut découverte par les Allemands. D'abord appelée Bayer 205, c'est une diphenyle substituée à très grosse molécule. C'est un trypanocide, d'où son utilisation dans le traitement de la maladie du sommeil. Une seule administration suffit à protéger un individu pendant trois mois.



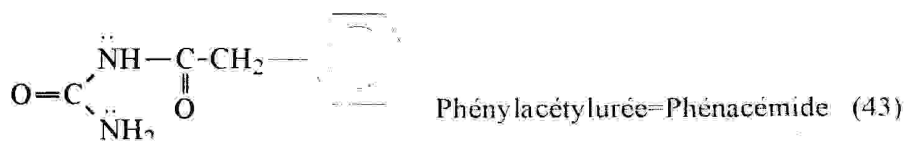
I.3.5.2- L'uréide

a- L'uréide à chaîne ouverte

Dans ce groupe, nous n'envisageons qu'un seul cas, celui des uréides monosubstitués, car eux seuls présentent un intérêt thérapeutique. Nous citons le Carbromal (41) et le Bromisoval (42).



Ces deux composés sont utilisés comme hypnotiques légers et sédatifs. Néanmoins, un autre composé de ce groupe a une utilisation particulière, non plus hypnotique, mais antiépileptique, c'est le Phénacémide (43) de structure⁵:



b- L'uréide à chaîne fermée (Barbiturique)

Ces composés dérivent de l'acide barbiturique (44) qui résulte de la condensation du malonate d'éthyl avec l'urée (Schéma 32). Les composés de cette série possèdent deux substituants en position 5 et éventuellement un substituant sur l'atome d'azote en position 1⁷.

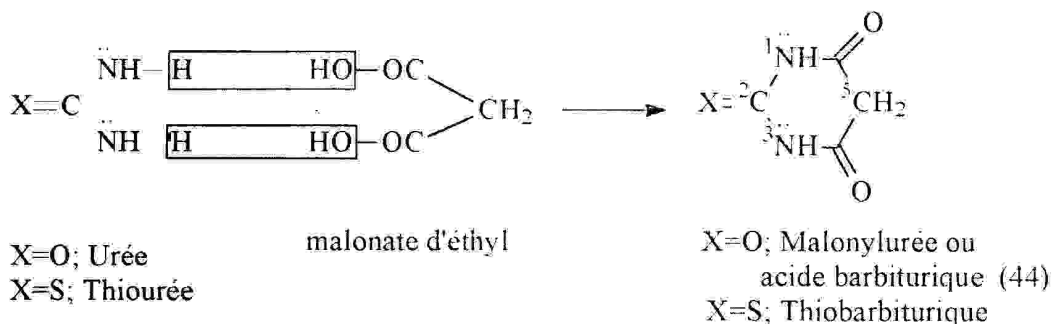


Schéma 32

Les acides barbituriques dérivent d'un hétérocycle : la pyrimidine ou la métadiazine. En général, ils sont utilisés sous trois aspects thérapeutiques :

- Sédatifs et hypnotiques.
- Antiépileptiques
- Anesthésiques et préanesthésiques.⁶

I.4- Les Azides

I.4.1- Introduction :

Les azides sont des composés organiques qui possèdent le groupe (-N₃). Ce sont des composés chimiques toxiques, dangereux et très explosifs. Mais malgré ces inconvénients, la chimie des azides a reçu une attention accrue ces dernières années non seulement parce que les azides sont la source des nitrènes⁵⁷, mais aussi parce que les hétérocycles⁵⁸ contenant l'azote comme les carbazoles, triazolines, triazoles, azépines, et aziridines sont obtenus soit par des réactions d'addition soit par celles de décomposition⁹ des azides. Ces derniers sont des matières purement synthétiques et il n'y a aucun exemple dans la littérature concernant l'obtention naturelle de ces composés.

- **La structure électronique des azides :** La forme générale est montrée sur le schéma 33.

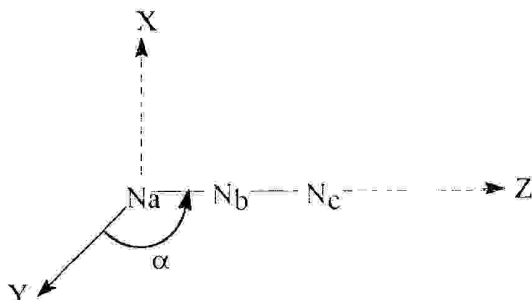


Schéma 33: Structure électronique des azides

▪ **Le radical ($-N_3$)** : Le radical azide ($-N_3$) appartient à la classe des radicaux inorganiques. Ses propriétés ressemblent à celles des halogènes ; c'est pour cette raison que les composés correspondants sont nommés « pseudohalides ». Comme pour les halogènes, ces composés forment l'anion X^- et par voie de conséquence une liaison covalente R-X.

Les radicaux ($-N_3$) sont linéaires et plus électronégatifs que le carbone ; donc, ils exercent habituellement un effet inductif négatif sur les composés organiques.

I.4.2- Les propriétés explosives et toxiques des azides :

Vu la nature toxique et explosive de l'acide hydrazoïque et ses dérivés, il convient donc de les traiter avec précaution. Certaines conditions opératoires vont décomposer les azides organiques ; parmi ces conditions, on cite le chauffage, le choc mécanique ou l'exposition à certains réactifs chimiques Ex : l'acide sulfurique concentré. La décomposition des azides délivre le gaz d'azote moléculaire tout en dépensant de l'énergie ; cette dernière doit être absorbée par le solvant utilisé. En absence de solvant, une explosion peut avoir lieu surtout dans le cas des alkyl ou acylazides comparativement aux arylazides.

De nos jours, de nombreux cas d'explosion d'azides sont rapportés⁵⁹. Il est donc nécessaire de prendre les mesures de sécurité convenables et strictement respectées. En effet, quelques composés, spécialement les azides ayant de faibles poids moléculaires, sont ainsi exposés aux explosions même par ignorance des causes. Alors, afin de minimiser les risques, il est impératif de bien contrôler la réaction au cours de la distillation⁶⁰. Il faut surtout ne pas dépasser 10% en concentration d'azide dans le mélange réactionnel.

En plus du risque d'explosion, l'empoisonnement par les azides est aussi à prévoir et à prévenir. La toxicité par l'acide hydrazoïque est du même ordre que celle de l'acide cyanide HCN et une concentration dans l'air de plus de 0.005mg/l entraîne des symptômes remarquables d'intoxication qui peuvent ne pas apparaître le même jour de l'explosion.

Le principal effet physiologique de l'intoxication est l'hypotension brutale accompagnée d'une augmentation dans la vitesse du battement du cœur ; une perturbation du système respiratoire et aussi une activation des processus d'oxydo-réduction dans le corps humain ou une irritation au niveau des yeux et du nez, une migraine⁶¹ et un déséquilibre peuvent être aussi remarqués chez l'intoxiqué.

1.4.3- Intérêt des azides

L'intérêt concret des azides réside dans leur utilisation soit comme matières premières dans la synthèse des polymères, soit pour des études scientifiques diverses, soit en faibles quantités pour des usages pharmacologiques en tant qu'analgésiques très puissants et largement efficaces tel l'Epibatidine¹¹ ou bien dans la production de la protéine dans le cas des dérivés de l'anguidine et encore dans d'autres applications.

1.4.4- La synthèse des azides

Comme il est déjà mentionné précédemment, l'obtention naturelle des azides est impossible pour le moment ; cependant, à cause de leur intérêt, on a pensé les synthétiser par diverses méthodes abordables. En général, il y a quatre méthodes de synthèse des azides :

1.4.4.1- Synthèse des azides à partir des réactions de substitution

L'introduction directe du groupement azido par substitution nucléophile constitue la synthèse la plus commode et générale des azides. Aussi, cette méthode a été largement employée depuis sa première application par Curtius⁶² en 1901.

Dans ce genre de synthèse, les réactions de substitution SN^1 et SN^2 sont évidemment présentes. Une large rangée de groupes partants est employée dans la réaction, par exemple : sulfate, nitro, nitrate, phénylazo et iodoxy, mais les p-toluènesulphonyl, méthanesulphonyl et halogéno sont les plus fréquemment utilisés. La mobilité du groupe p-toluènesulphonyl est plus grande que celle du groupe halogéno ; c'est pour cela que le premier groupe est utilisé dans la synthèse des haloazides (45)⁶³ (Schéma 34).

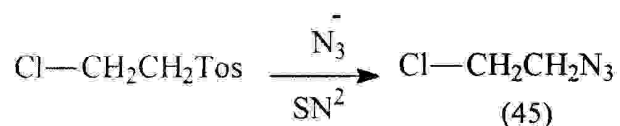


Schéma 34

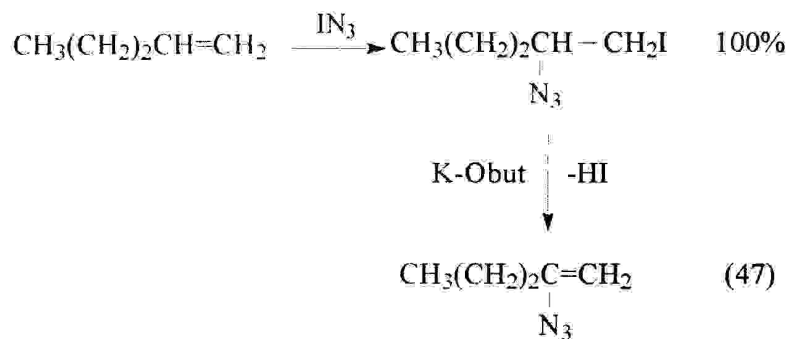


Schéma 37

Dans ce genre de réactions, l'addition et l'élimination sont stéréochimiques, ceci est confirmé par de nombreux travaux⁶⁶. Par exemple, la réaction de Cis-1,2di p-toluènesulphonyl éthylène avec l'ion azide donne les deux isomères cis et trans (**Schéma 38**), mais l'isomère cis est le majoritaire dans ce cas.

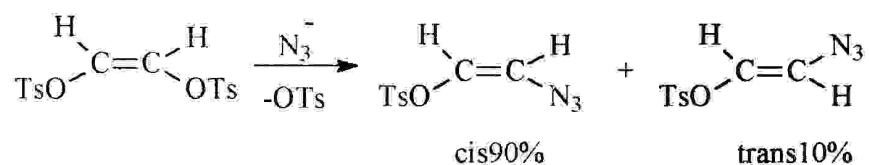


Schéma 38

1.4.4.2- Synthèse des azides aromatiques par substitution nucléophile

Les aryles substitués par des groupes partants, c-à-d activants, réagissent largement avec les nucléophiles moyens et forts tel que l'ion azide, et un nombre important d'azides aromatiques a été préparé par inclusion de ce genre de réactions. Les réactions S_N aromatiques interviennent dans la synthèse des azides aromatiques à partir des composés diazoïques. Ces réactions ont une importance particulière dans la formation des azides à partir des systèmes hétéroatomiques, dans le cas où les procédures de diazotation ne sont pas satisfaisants. Ces réactions sont facilitées par l'addition d'un solvant aprotique dipolaire, surtout dans le cas de la substitution par des groupes moins réactifs. Un exemple de ce genre de réactions a été donné par S.Marburg et P.A.Grieco⁶⁷.

Ils ont constaté que dans le cas où les réactions S_N des groupes anhydrides sont répandues, celles où le groupe anhydride est un groupe activant d'un cycle aromatique sont rarement rapportées. Par conséquent, il est intéressant de constater que l'acide 3- azidophtalique (49) et l'acide tétrazidophtalique (51) ont été obtenus par réaction de l'ion

azide avec le 3- nitro et le tétrachloro anhydride phtalique (48), (50) respectivement⁶⁷ (Schéma 39).

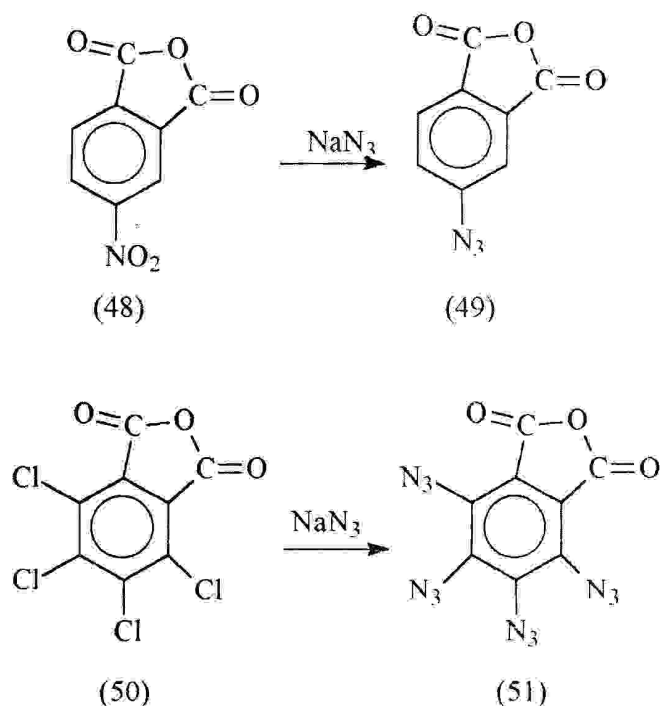


Schéma 39

En plus, la synthèse de nombreux azides hétéroaromatiques peut être réalisée par substitution nucléophile d'un groupe partant convenable par l'ion azide et certains exemples typiques sont montrés dans les travaux de A.Kovacic et ses collaborateurs⁶⁸ (Schéma 40).

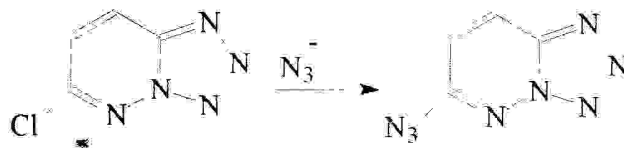


Schéma 40

1.4.4.3- Synthèse des azides à partir des réactions d'addition

La formation des azides organiques par addition des azides préalablement préparés à des systèmes insaturés tend récemment à devenir l'une des meilleures procédures de synthèse des azides, et par conséquent elle a connu une attention remarquable.

Aussi, les études faites par Boyer⁷¹ indiquent que les alcènes substitués par des groupes attracteurs conjugués avec la double bande carbone – carbone subissent des réactions d'addition avec l'acide hydrazoïque (**Schéma 43**). Les groupes carbonyle, carboxyle, alkoxy-carbonyle, nitrile, azométhine et nitro sont de bons groupes activants des oléfines destinées aux réactions d'addition à l'acide hydrazoïque.

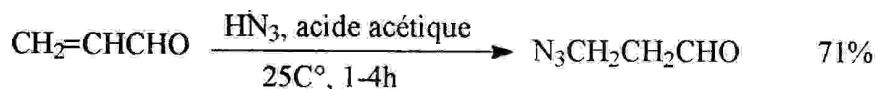


Schéma 43

I.4.4.4- Synthèse des azides à partir des réactions de diazotation

I.4.4.4.1- Introduction

En plus des réactions de substitution et d'addition, les azides peuvent être formés à partir de celles de diazotation. Ces dernières comprennent la réaction des sels de diazonium avec des nucléophiles tels que : l'ammoniaque, le chloramine, l'hydroxylamine, l'hydrazine, le sulfonamide et l'ion azide.

I.4.4.4.2- Réaction des composés diazonium avec les nucléophiles

a- Avec l'ammoniaque et ses dérivés

1* Dans ses travaux sur les composés diazonium, P.Griess⁷² a démontré que le benzènediazonium tribromide (57) réagit avec l'ammoniaque pour former le phénylazide (58) à bon rendement (**Schéma 44**).

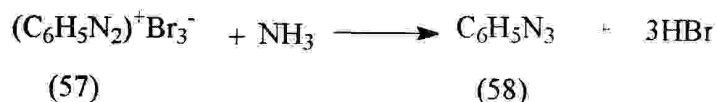


Schéma 44

Boyer et Canter⁷³ ont prouvé que la réaction accepte une intervention d'un triazène (59) qui s'oxyde par un anion (halogène) en donnant le phénylazide (**Schéma 45**).

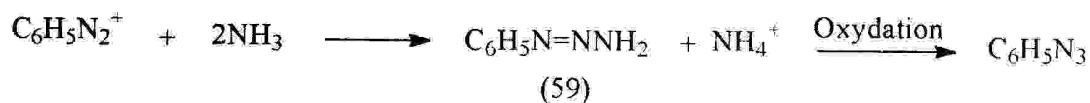


Schéma 45

b- Avec l'hydrazine

Le chloro-benzènediazonium réagit avec l'hydrazine (63) pour former l'ammoniaque et le phénylazide avec un rendement de plus de 90%⁷⁵. Le tétrazène asymétrique (64) a été proposé comme étant un intermédiaire dans cette réaction. La décomposition de cet intermédiaire instable, pour donner l'acide hydrazoïque et l'aniline, est moins rentable (inférieure à 10% de produits). La décomposition préférée de cet intermédiaire pour former le phénylazide peut influencer l'équilibre de résonance ((64) \rightleftharpoons (65)) (Schéma 49).

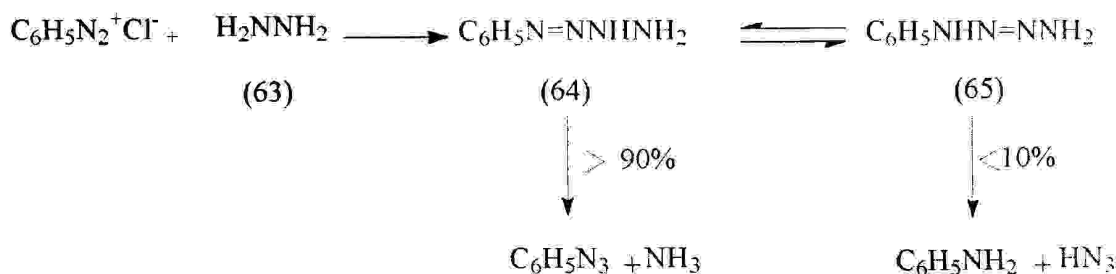


Schéma 49

c- Avec l'acide hydrazoïque

Cette réaction a connu une large application en synthèse des azides aromatiques et hétéroatomiques. Les rendements sont généralement élevés et les réactions sont toujours quantitatives. Smith et ses collaborateurs⁷⁶ ont développé cette réaction et au moyen de celle-ci, les azides aromatiques peuvent être synthétisés à partir des composés diazonium avec de l'acide hydrazoïque ou l'ion azide tant qu'il est nucléophile (Schéma 50).

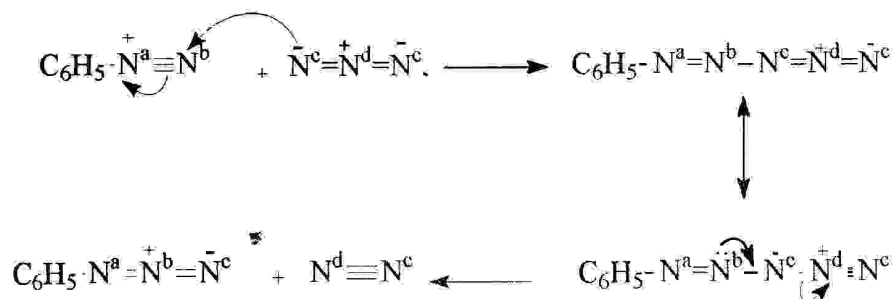


Schéma 50

I.4.4.4.3- Réaction de l'acide hydrazoïque avec les composés nitroso

La synthèse des arylazides avec des rendements élevés, sous des conditions douces, par réaction des composés nitroso aromatiques (66) avec l'acide hydrazoïque, est alors intéressante.

Cette réaction accepte aussi la présence d'un intermédiaire qui est dans ce cas le diazohydroxyle (67) (Schéma 51).

Si la quantité employée d'acide hydrazoïque est inférieure à celle nécessaire dans la réaction ci-dessous, le rendement de l'azide diminue et le reste du composé nitroso non réagi est isolé. Il apparaît que l'intermédiaire formé (67) à partir des composés nitroso et la première molécule de l'acide hydrazoïque réagit plus rapidement avec la deuxième molécule de l'acide hydrazoïque comparativement au composé nitroso lui-même⁶¹.

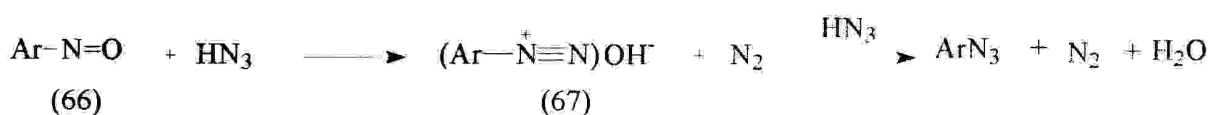


Schéma 51

I.4.4.4- Nitrosation des dérivés d'hydrazine

Le phénylhydrazine réagit avec l'acide nitreux en donnant le α -nitroso-phénylhydrazine (68) qui subit ensuite une simple déshydratation en présence d'un acide ou d'une base pour former du phénylazide⁷⁷. Précédemment, il a été proposé que cet azide a une structure cyclique(69), mais cette proposition a été abandonnée au profit de la structure linéaire favorisée qui a été confirmée par les études de marquage de l'azote dans l'acide nitreux (Schéma 52).

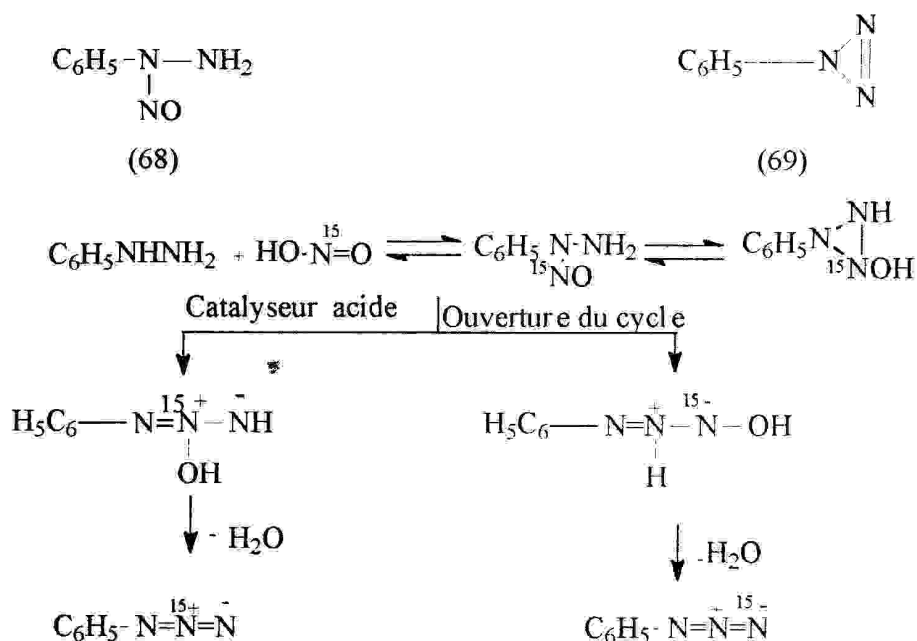


Schéma 52

Chapitre II

**L'étude des réactions donnant les
hétérocycles azotés**

II.1- Introduction

Généralement, les composés hétérocycliques sont obtenus en faisant réagir des espèces chimiques contenant des hétéroatomes avec d'autres composés insaturés.

II.2- Formation des hétérocycles azotés

II.2.1- A partir des réactions d'addition sur les composés carbonylés α,β -insaturés

II.2.1.1- Formation d'hétérocycles monoazotés

Comme il est déjà mentionné auparavant, la double liaison en α du carbonyle confère à la molécule une réactivité particulièrement intéressante dans la mesure où elle constitue le siège de plusieurs réactions.

En suivant la méthode de K. Matsumoto et al⁵⁰, quelques dérivés d'esters quinoléiques α,β -insaturés (70) ont été transformés en dérivés quinoléiques aziridiniques (72), en passant par des intermédiaires bromés (71)⁷⁸ (Schéma 53).

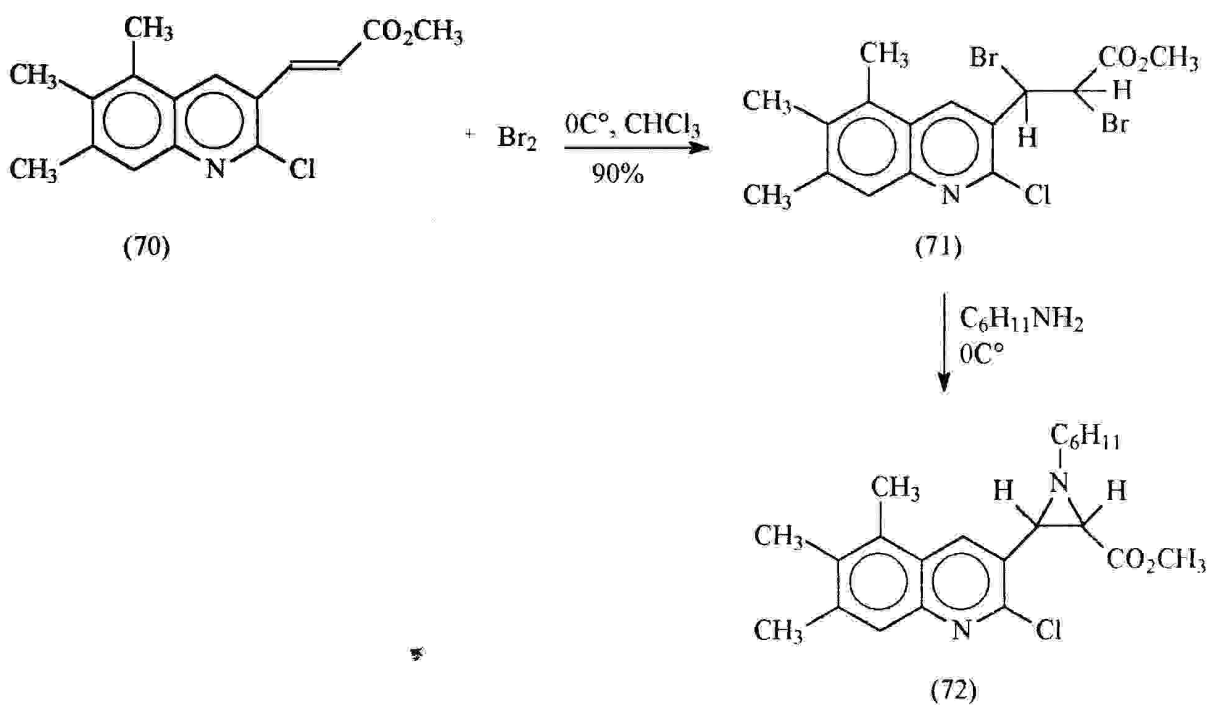


Schéma 53

De même, par la méthode de J. Mortier et al⁷⁹, quelques dérivés quinoléiques pyrrolidiniques intéressants (73) ont été préparés selon une addition cyclique 1,3 dipolaire, en faisant réagir quelques dérivés des esters quinoléiques α,β -insaturés avec la Sarcosine en présence du formaldéhyde⁸⁰ (Schéma 54).

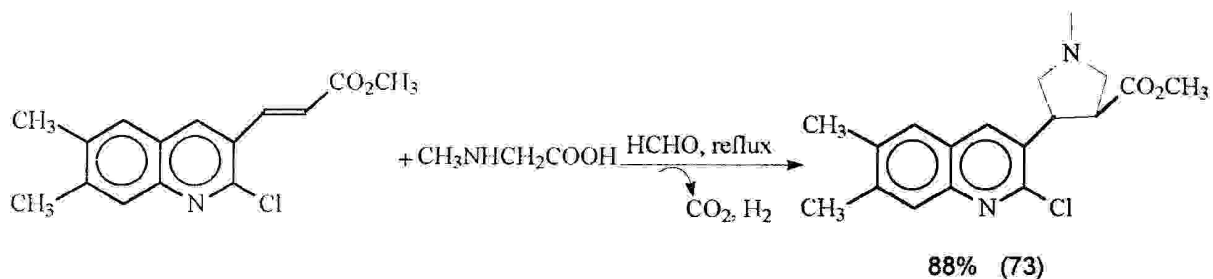


Schéma 54

Lorsqu'on étudie la cyclisation des carbonyles α,β -insaturés, on ne doit pas oublier la synthèse des dérivés de la quinoléine (74) qui sont largement utilisés en chimie thérapeutique⁸¹. La quinoléine elle-même est synthétisée par réaction de l'aniline et le glycérol dans un milieu acide⁸² (Schéma 55).

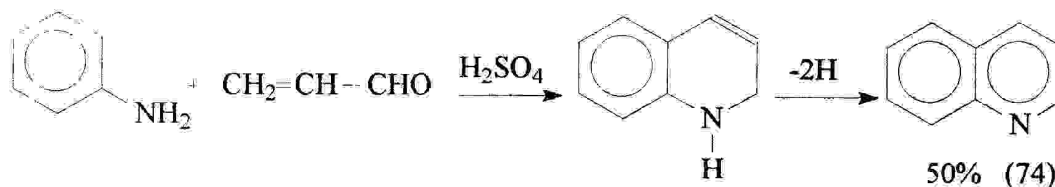


Schéma 55

II.2.1.2- Formation d'hétérocycles biazotés

a- Synthèse des dérivés de la pyrazoline

Les dérivés carbonyles α, β -insaturés réagissent avec la phénylhydrazine en subissant une addition 1,4 pour donner des dérivés de la pyrazoline (75) (Schéma 56) (avec de bons rendements⁸³) qui s'avèrent être d'excellents fongicides⁸⁴.

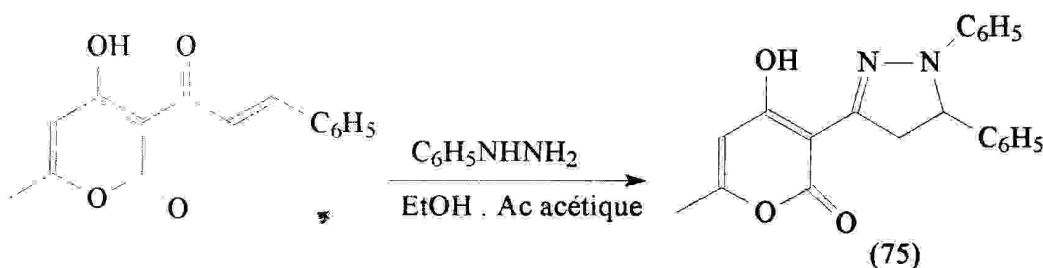


Schéma 56

Un exemple incluant la cyclisation du benzylidèneacétophénone par le phénylhydrazine⁸⁵ est présenté dans le schéma 57.

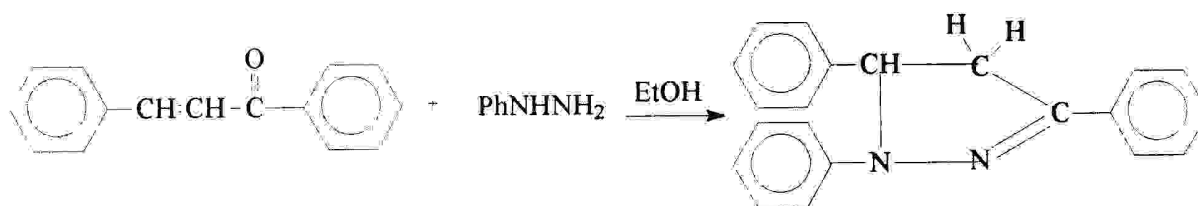


Schéma 57

Un autre exemple intéressant d'addition 1,4 a été donné par R.H.Erichson et ses assistants⁸⁶. On a fait réagir un dérivé quinoléique avec l'hydrazine dans un milieu basique (Schéma58).

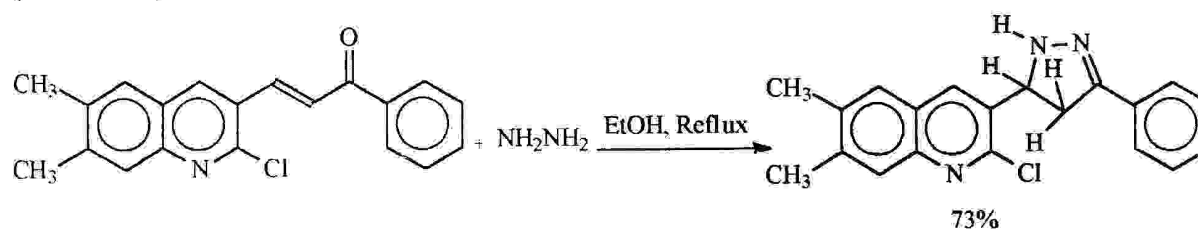


Schéma 58

b- Synthèse des dérivés de la pyrimidine

La réaction des composés α , β -insaturés β -aminocétones (76) avec les isocyanates, thiocyanates et diarylcarbodiimides a été aussi utilisée dans l'obtention des pyrimidines (77)⁸⁷ (Schéma 59).

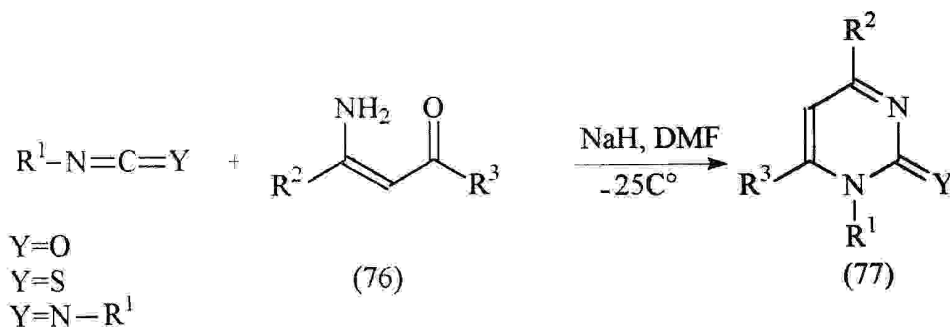


Schéma 59

D'avantageux développements des méthodes principales de synthèse ont été rapportés, par exemple, l'utilisation des 2-(diméthylaminométhylène)1,3diones (78) pour préparer les 5- acylpyrimidines (79)⁸⁸ (Schéma 60).

Une synthèse intéressante des pyrimidines (**Schéma 63**) incluant une carbonylation et une addition d'urée, c-à-d l'uréidocarbonylation, a été publiée en 1982⁹¹.

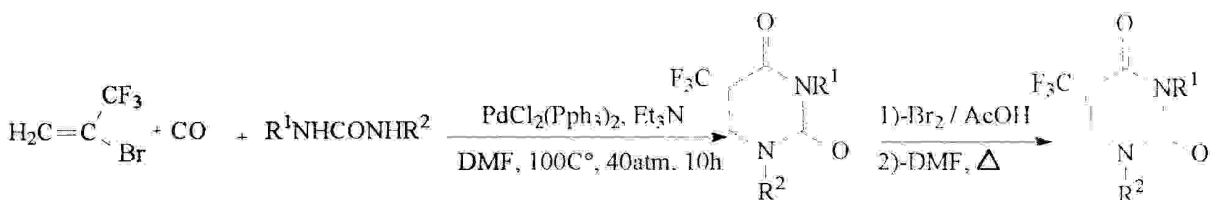


Schéma 63

Plusieurs méthodes de synthèse de pyrimidine citées dans la bibliographie incluent des transformations sur le cycle du 1-thiocarbamoyl-2-azétidinone⁹², du 1,3-thiazine-2,6-dithione⁹³ et du triazine ; ce dernier donne par exemple la synthèse du 5-fluoro-uracil⁹⁴, selon les réactions ci-dessous (**Schéma 64**):

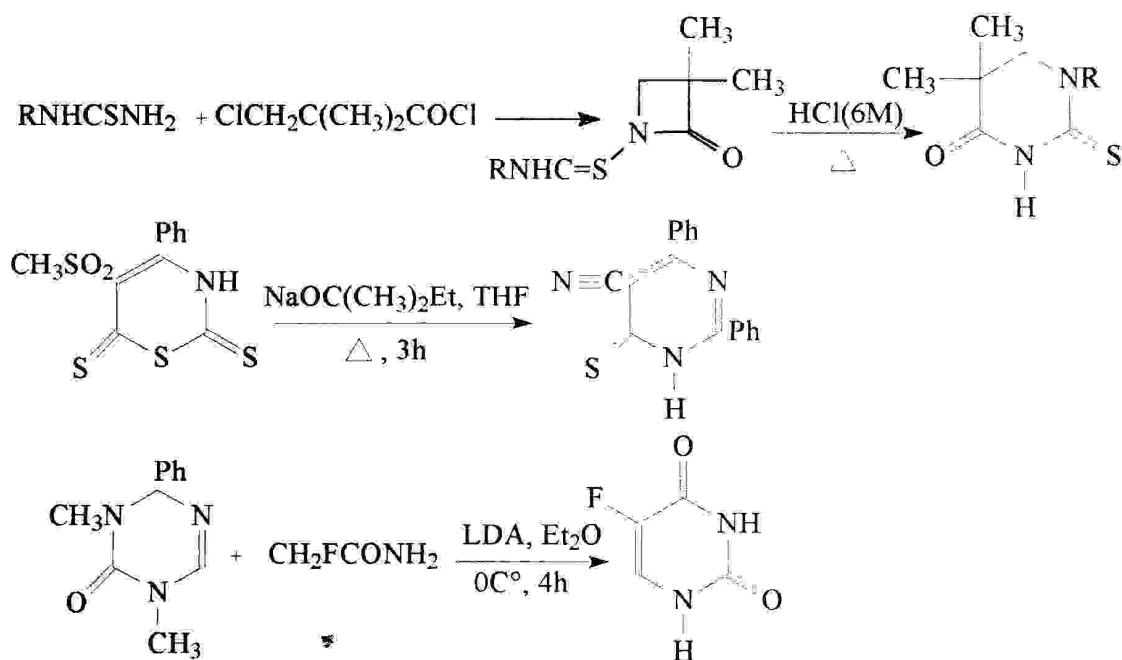


Schéma 64

II.2.2- A partir de la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire des composés insaturés par les azides

Les réactions de cycloaddition sont d'une grande importance dans la chimie organique. Elles incluent l'interaction de deux composés non saturés, dans le but d'obtenir un cycloadduit sans élimination d'aucune molécule et c'est durant ces réactions que des liaisons σ sont formées

à partir des électrons π ou des doublets libres. A partir de considérations théoriques, le nombre d'électrons π (ou doublets libres) participant dans les états de transition de ces réactions permet d'aboutir à une meilleure classification des cycloadditions en tenant compte du nombre d'atomes présents dans le cycle formé. Pour un même nombre d'électrons participant dans la réaction, différents cycles peuvent être obtenus comme le montre le tableau 1⁹⁵ :

Tableau 1: Différents types de réactions de cycloaddition

Réactifs	Nbr d'électrons π	Cycle formé	Désignation	Nature de la réaction
	[2 π + 2 π]		Addition d'un carbène	Δ , UV: cycloaddition thermique+photochimique
	[2 π + 2 π]		Addition des alcènes	UV: cycloaddition photochimique
	[4 π + 2 π]		Cycloaddition 1,3 dipolaire	Δ : cycloaddition thermique
	[4 π + 2 π]		Cycloaddition de Diels-Alder	Δ : cycloaddition thermique

II.2.2.1- La théorie des réactions concertées

L'accessibilité de la synthèse péryclicque encourage la multiplicité des études et la méditation sur son mécanisme réactionnel. Alors, dans ce domaine, certains chimistes supposent que les réactions de cycloaddition englobent un mélange des orbitales moléculaires des réactifs lors de la formation ou de la cassure des liaisons⁹⁶.

En 1965, les savants R.B Woodward et Roald Hoffmann⁹⁷ ont présenté de simples principes théoriques qui influencent profondément la réaction chimique. Depuis, les propriétés et les interactions des orbitales moléculaires sont devenues largement utilisées pour prévoir la stéréochimie et les mécanismes des réactions chimiques. Ainsi, Woodward et Hoffmann ont défini la réaction péryclicque comme étant « toute réaction dans laquelle les changements dans les liaisons prennent place selon un mécanisme concerté formant un cycle »⁹⁸. Cette dernière définition a été donnée à la lumière des postulats posés par K.Fukui⁹⁹ en 1952 et dont l'esprit est que lorsque deux entités moléculaires ou ions réagissent, des interactions perturbent leurs

distributions électroniques. Ainsi donc, chaque espèce possède des orbitales moléculaires dites OM occupées et des OM vacantes dont les interactions les plus importantes ont lieu entre une paire particulière d'orbitales moléculaires appelées orbitales frontières HOMO et LUMO (**Schéma 65**) définies comme suit :

-Parmi toutes les OM d'une molécule ou d'un ion, on désigne par HOMO(Highest Occupied Molecular Orbital) l'OM occupée d'énergie la plus élevée dans l'état fondamental, et par LUMO(lowest Unoccupied Molecular Orbital) l'OM vacante d'énergie la plus basse dans l'état fondamental ; HOMO et LUMO désignées en français respectivement par HO (la plus haute occupée) et BV (la plus basse vacante).

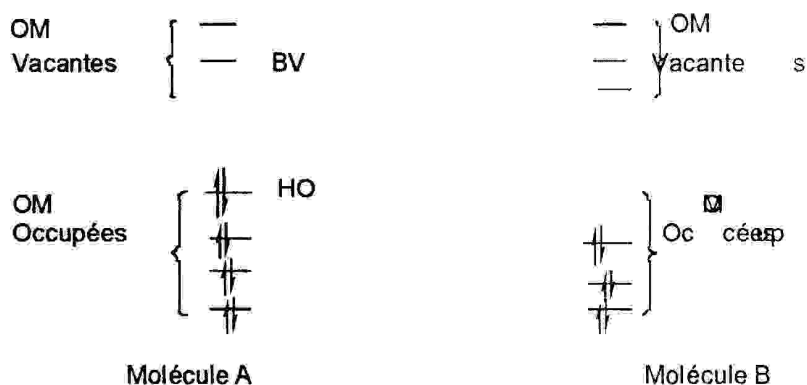


Schéma 65: HO (HOMO)et BV (LUMO) de deux molécules A et B

La meilleure stabilisation est obtenue lorsque les interactions ont lieu entre les OM de niveaux énergétiques voisins, c-à-d, dans le schéma suivant entre la HO de A et la BV de B (**Schéma 66**):

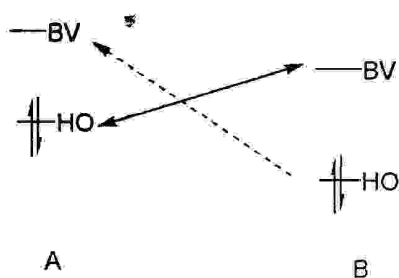


Schéma 66: les interactions entre HO de A et BV de B

II.2.2.2- Formation des 1,2,3 Δ triazoles à partir de la cycloaddition 1,3 dipolaire

La cycloaddition 1,3 dipolaire est une réaction péricyclique à six(6) électrons π. Elle ressemble à la réaction de Diels-Alder, dont :

-d'une part, le composé ayant 4e⁻ π, nommé 1,3 dipôle, est un système à trois atomes abc contenant au moins un hétéroatome qui est représenté par une structure d'un zwitterion,

-d'autre part, le composé ayant 2e⁻ π, nommé dipôlarophile, est un composé contenant une double ou une triple bande. Le produit obtenu à partir de cette réaction est un composé hétérocyclique à 5 chaînons (**Schéma 67**)¹⁰⁰.

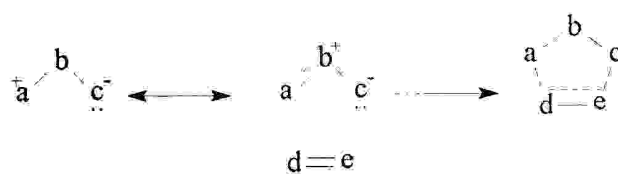


Schéma 67

La réalisation de l'addition 1,3 dipolaire de quelques dipôlarophiles à un nombre considérable de 1,3 dipôles contenant plusieurs combinaisons entre le carbone et les hétéroatomes est souvent possible¹⁰⁰.

Les 1,3 dipôles les plus couramment utilisés en synthèse contenant le carbone, l'oxygène et le nitrogène sont montrés dans le schéma 68.

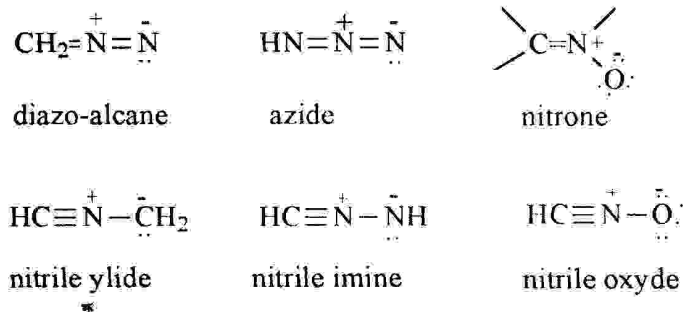


Schéma 68: Différents 1,3 dipôles

Les 1,3 dipôles peuvent être répartis en trois grandes classes (**Schéma 69**):

1- Les diazoalcanes :



2- Les nitrones :



3- Les Azides



Schéma 69

Le grand intérêt des réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire réside dans le fait qu'elles constituent une méthode d'élaboration de nombreux composés hétérocycliques souvent difficiles à obtenir par d'autres voies de synthèse.

Les azides subissent les réactions 1,3 dipolaires avec la majorité des composés insaturés oléfiniques et acétyléniques, selon un mécanisme bien précis.

Comme exemple, la réaction des azides avec les énamines a fait l'objet d'une mise au point exhaustive par plusieurs chercheurs¹⁰¹. Les dérivés triazoliques (84) issus de cette réaction ne sont pas toujours isolables. On a montré que la condensation du diphenylphosphorylazide (83) avec le 3 pyrrolidino-1,2 -dihydronaphtalène (82) ne conduit qu'au produit ouvert (85). Dans ce cas, le clivage touche le cycle triazolique avec contraction du cycle hexagonal et départ d'une molécule d'azote (Schéma 70).

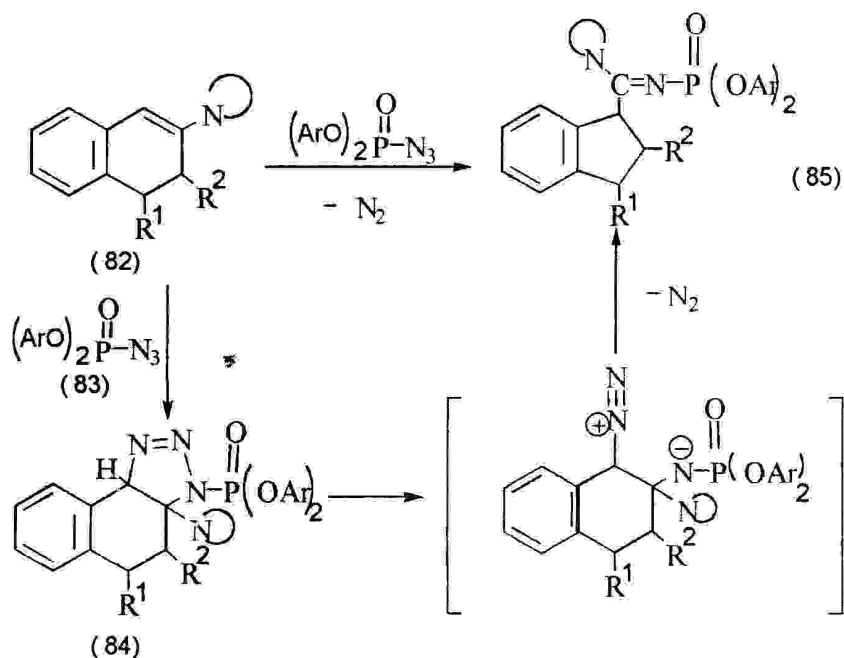


Schéma 70

Aussi, dans le cadre de la synthèse de nouveaux hétérocycles via la réaction de cycloaddition, on a rapporté l'utilisation de ce type de réaction pour la mise en œuvre d'une nouvelle voie de synthèse de dérivés 1,4 dihydroisoquinoléine-3(2H)-ones (90) qui sont des intermédiaires dans la préparation d'alcaloïdes. Ces composés peuvent aussi constituer des agents chimiothérapeutiques susceptibles d'avoir des propriétés pharmacologiques. Cette nouvelle voie de synthèse consiste tout d'abord à faire réagir l'azide (87) avec le 1,2-dihydroisoquinoléine (86). La thermolyse de l'adduit triazolique (88) permet d'isoler l'imine (89) dont l'hydrolyse conduit au produit recherché (90)¹⁰¹ (Schéma 71).

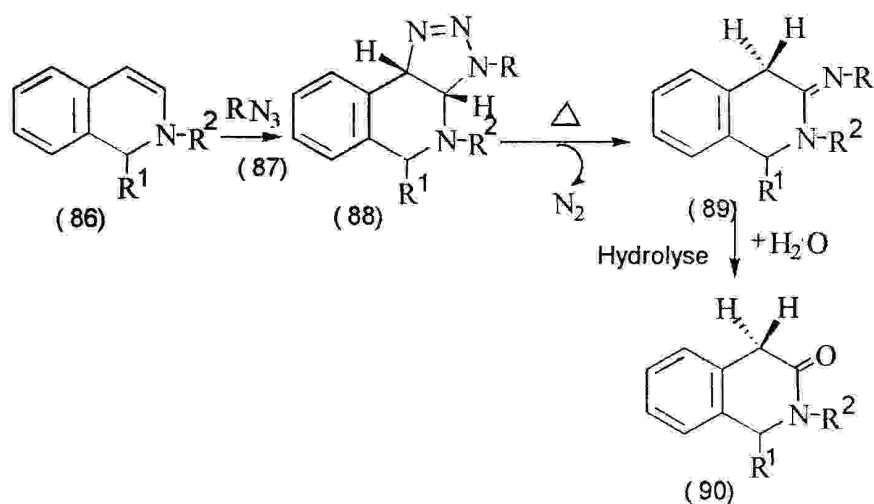


Schéma 71

En ce qui concerne le rendement et la vitesse de l'addition, ils sont influencés par la nature des substituants des deux systèmes, le 1,3 dipôle et le dipôlarophile. Une addition lente est supposée dans le cas des azides portant des groupements attracteurs d'électrons, et ceci peut être expliqué en utilisant les orbitales moléculaires frontières(OMF).

Pour mieux comprendre, on suppose que le dipôlarophile est symétrique et dans ce cas, c'est l'arylazide 2- substitué qui contrôle la réaction.

Le coefficient de (-N₂) change avec respect de la nature des substituants sur le phényle¹⁰². La présence des groupements attracteurs d'électrons dans la position Ortho va augmenter le coefficient de (-N₂) et ceci va diminuer l'énergie HOMO et LUMO. Puisqu'on accepte la classification des substituants selon leurs électronégativité comme suit : CN > COCH₃ > SO₂Oph, on peut dire alors que la diminution dans l'énergie E_{HOMO} et E_{LUMO} est en accord avec l'augmentation de l'électronégativité : E_{HOMO}(CN) < E_{HOMO}(COCH₃) < E_{HOMO}(SO₂Oph) et donc E_{LUMO}.

Le temps de réalisation de cette réaction est lent ; ceci est dû à la symétrie du dipôlarophile qui a besoin d'une polarisation et cette dernière peut être produite si la molécule d'azide approche celle du dipôlarophile en causant sa polarisation par interaction des orbitales frontières comme il est montré sur le schéma 72.

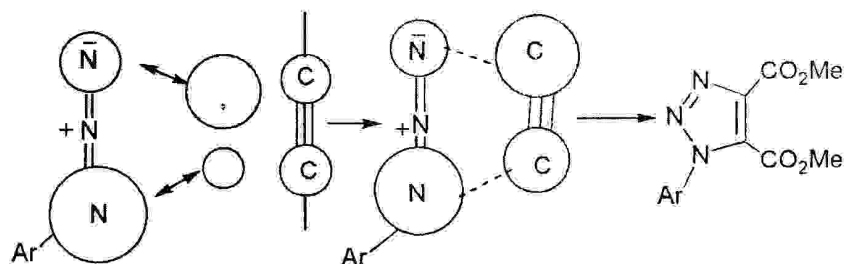


Schéma 72: Polarisation par interaction des orbitales frontières

En accord avec le raisonnement précédent, le temps de la réaction est court et le rendement est souvent grand lorsque l'effet du substituant Ortho attracteur d'électrons augmente¹⁰².

II.2.2.3- Formation des imines et des aziridines à partir de la décomposition des 1,2,3Δ triazoles

1- Introduction

En général, les arylazides subissent des réactions d'addition 1,3 dipolaire avec des oléfines réactives en donnant les 1,2,3Δ triazoles, qui possèdent une décomposition directe du groupe azido. Dans le cas où la décomposition de ce groupe n'est pas directe⁵⁷, des informations concernant ce sujet sont décrites dans des recueils spéciaux. Certaines oléfines sont non activées ; par conséquent, elles réagissent lentement avec les arylazides ; alors que les systèmes bicycliques insaturés sont très réactifs vis-à-vis des azides. Par exemple, l'addition du phénylazide au dicyclopentadiène (91) apparaît exclusivement sur la double bande du noyau norbornène pour donner le triazole (92) ; et à des températures élevées (en général >100C°), les 1,2,3Δ triazoles se décomposent en libérant le gaz diazote avec formation de l'aziridine (93) et de l'imine (94)⁵⁷ (Schéma 73).

c- Influence de substituants présents sur l'azide

Les triazoles formés à partir des azides attachés à des groupements attracteurs d'électrons sont moins stables et les produits de décomposition sont obtenus directement. Effectivement, à partir de la réaction entre le cyclopentène et le picrylazide, A.S. Bailey et J.J. Wedgwood¹⁰⁵ ont pu séparer le N-picrylimine à un bon rendement (70%) (Schéma 75)

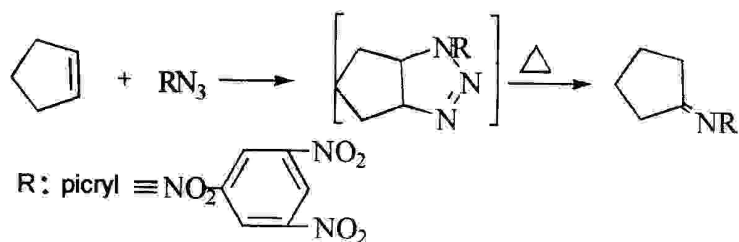


Schéma 75

Par ailleurs, P. Scheiner¹⁰⁶ a converti totalement le 2,3-dihydro-pyrane (95) en p-Bromophényliminolactone (97) par chauffage du triazole (96) dans le toluène (Schéma 76).

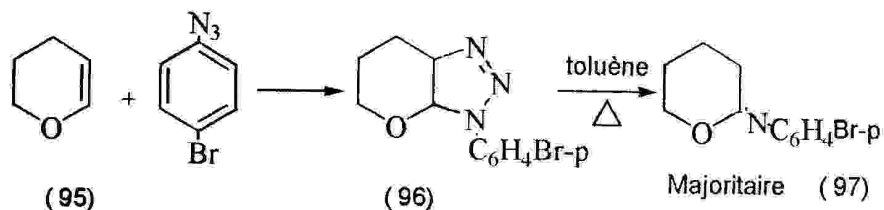


Schéma 76

De la même manière, les N-sulphonyliminolactones sont obtenus directement par réaction de (95) avec les sulphonylazides¹⁰⁷.

2.2- Dans le cas où l'aziridine est majoritaire

La décomposition thermique ou photochimique des triazoles formés par addition des azides à des doubles bandes est une méthode efficace permettant la préparation des aziridines (Schéma 77).

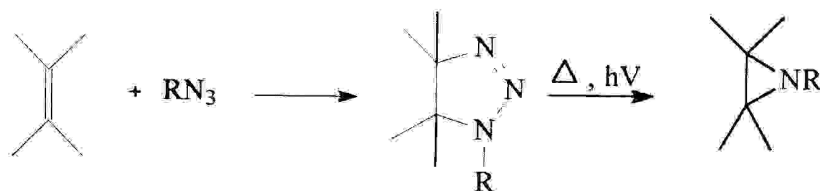


Schéma 77

Les aziridines sont obtenus exclusivement et la contamination avec les azométhines est négligeable ou nulle¹⁰⁸.

a- Influence des substituants

Le cours de la décomposition n'est pas vraiment affecté par la nature des substituants portés par le noyau triazole, puisque la réaction a une large capacité et en plus elle est quantitative. Comme exemple, on cite la réaction entre le 1,3 cyclohexadiène et le p-bromo-phénylazide qui donne le 7-p-bromo-phényl-7-azabicyclo[4,1,0]hept-2-ène (98)¹⁰⁹ (Schéma 78).

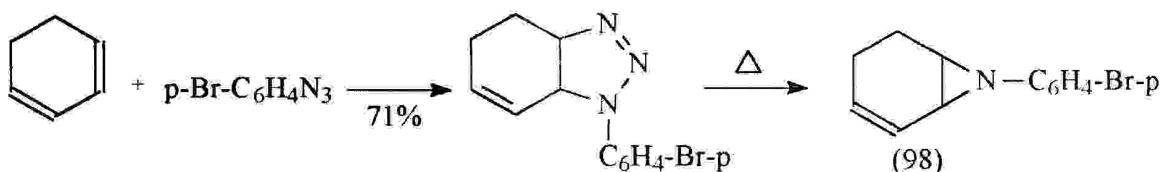


Schéma 78

Dans le paragraphe précédent, on a signalé que les triazoles formés à partir des acyl ou des sulfonylazides sont instables ; alors d'une façon similaire, les aziridines correspondants peuvent être obtenus directement. C'est le cas de la réaction entre le cyclohexène et l'éthylazidoformate qui délivre le 7-carbéthoxy-7-azabicyclo[4,1,0]heptane (99) à 50%¹¹⁰ (Schéma 79).

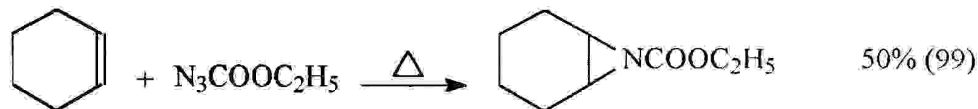


Schéma 79

b- Influence de la stéréospécificité du dipôlarophile

La stéréospécificité de la cycloaddition est grande. La photolyse du cis et du trans 2-butène dans un petit excès d'éthylazidoformate à -20°C donne le cis (100) et trans aziridine (101)¹¹¹ (Schéma 80).

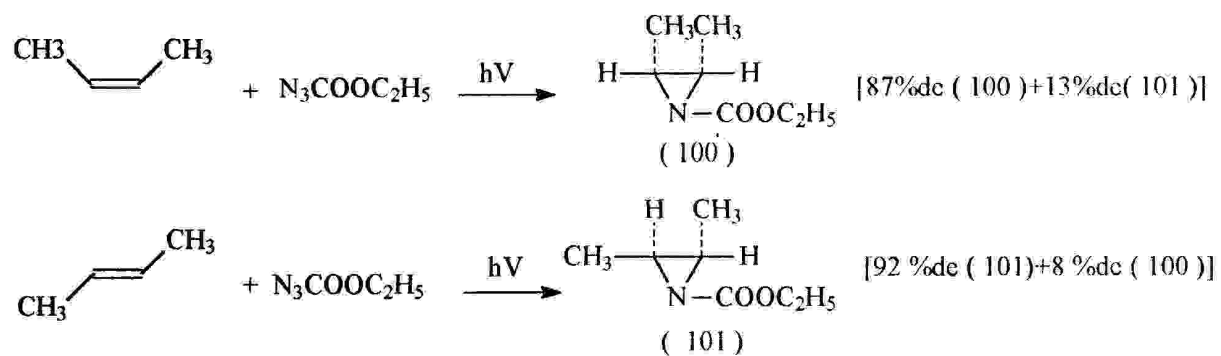


Schéma 80

c- Influence de la présence d'un nitrène allylique

Lorsque le dipôle et le dipolarophile appartiennent à la même molécule, on parle d'une addition intramoléculaire. Alors la thermolyse de 1-azido-2-phénylprop-2-ène produit le 3-phényl-1-azabicyclo[1,1,0]propane (102) contaminé par l'imine (103)¹¹² (Schéma 81).

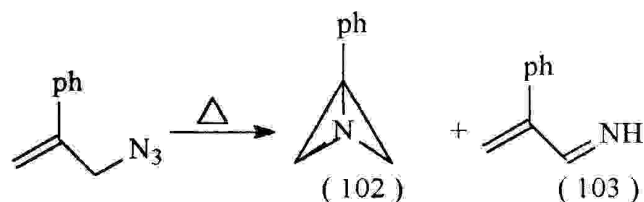


Schéma 81

Chapitre III

Résultats et discussion

III.1-Introduction

Après les études réalisées lors du premier et du deuxième chapitre sur la synthèse des dérivés des composés carbonyles α , β -insaturés, des dérivés d'urée ainsi que ceux des azides ayant un intérêt pharmacologique, on a essayé de synthétiser, au niveau du laboratoire, quelques dérivés pouvant présenter une activité biologique intéressante.

Les chalcones sont des composés carbonyles α , β -insaturés d'origine naturelle ou synthétique², possédant des noyaux aromatiques. Certaines de leurs molécules prennent une place distinguée dans la thérapie d'un grand nombre de maladies^{3,4}. Les connaissances actuelles sur ces composés mettent en évidence la réactivité de leurs groupes fonctionnels. Pour toutes ces raisons, nous avons synthétisé les chalcones en vue de leurs utilisation comme produit de départ pour d'autres réactions. A partir du benzaldéhyde avec des cétones possédant des hydrogènes α mobiles, on a pu préparer, selon la réaction de Claisen-Schmidt³¹, la benzylidèneacétone (10), la benzylidèneacétophénone (105), la dibenzylidèneacétone (106) et la dibenzylidèncyclohexanone (108) avec de bons rendements.

III.2-Préparation des carbonyles α , β -insaturés

III.2.1- Préparation de la benzylidèneacétone

La réaction du benzaldéhyde, avec un excès d'acétone et en présence d'hydroxyde de sodium 10 % entre 25 et 30C°, pour une durée de 4h, a donné, après traitement et purification, la benzylidèneacétone (10) sous forme de cristaux jaunes de point de fusion 35C° et avec un rendement de 75% (Schéma 82).

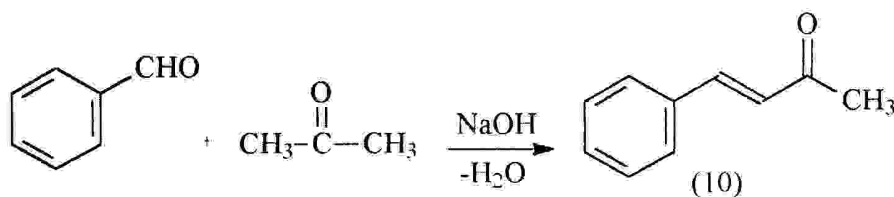


Schéma 82

L'analyse spectroscopique IR confirme la formation du benzylidèneacétone (Figure 1) tel que la bande de fréquence 1608.5 cm⁻¹ correspond à la vibration d'élongation de la liaison (C=C) oléfinique et celle à 1681.8 cm⁻¹ correspond à la vibration d'élongation de la liaison (C=O) du groupe carbonyle. La présence du système aromatique est confirmée par la présence d'une bande d'absorption à 1450.4 – 1492.8 cm⁻¹.

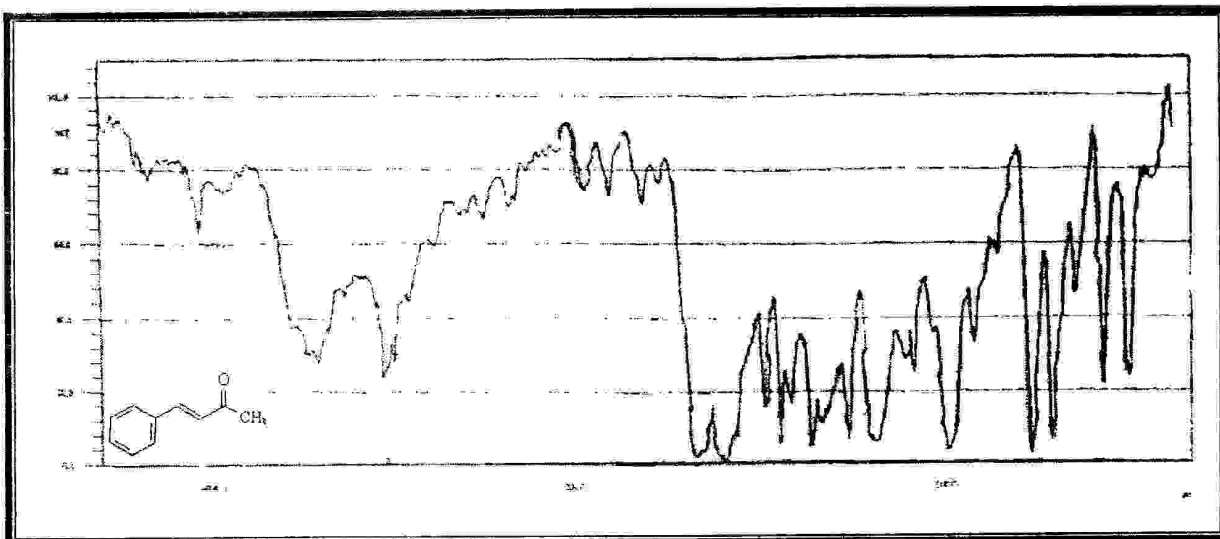
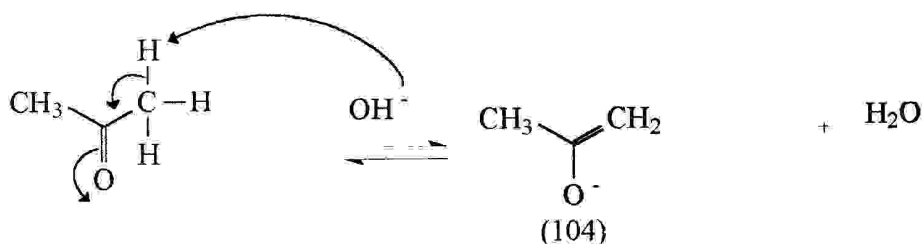
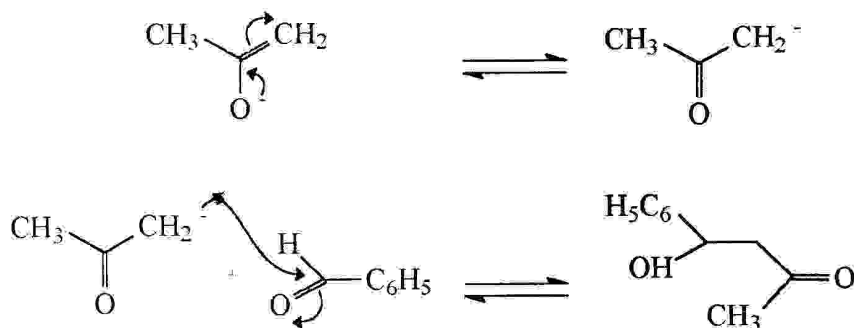


Figure 1 : Spectre infrarouge de la benzylidèneacétone

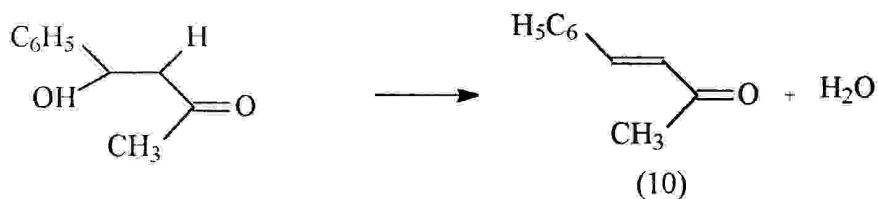
- Le mécanisme de la réaction de formation de la benzylidèneacétone fait intervenir une aldolisation mixte qui passe d'abord par une formation de l'énolate d'acétone (104) ;



- Puis l'addition de cette énolate sur le groupement carbonyle du benzaldéhyde ;



- Enfin la déshydratation qui consiste à l'élimination d'une molécule d'eau conduisant à la formation d'un seul composé, de configuration trans, stabilisé par conjugaison.



Dans cette réaction, on a constaté seulement la formation de quelques traces de dibenzylidèneacétone et ce à cause de l'utilisation d'un petit excès d'acétone en présence d'hydroxyde de sodium en faible concentration qui favorise l'attaque sur un seul groupe méthyle de l'acétone. Dans la même réaction, l'acétone est le seul composé énolisable, dans le cas où le benzaldéhyde ne possède pas d'hydrogène labile en α , mais il est plus réactif que l'acétone vis-à-vis du nucléophile (l'énolate).

III.2.2- Préparation de la benzylidèneacétophénone

En se basant sur la méthode précédente, la benzylidèneacétophénone (105)(Schéma 83) est synthétisée par réaction du benzaldéhyde avec l'acétophénone qui possède des hydrogènes α mobiles seulement d'un côté. La réaction se déroule dans un milieu basique à une température comprise entre 15 et 30C° pendant trois heures d'agitation mécanique. Après refroidissement, filtration, lavage et recristallisation, la benzylidèneacétophénone est récupérée sous forme de cristaux de couleur jaunâtre ayant un point de fusion compris entre 56-57C° et en bon rendement 85.5 %.

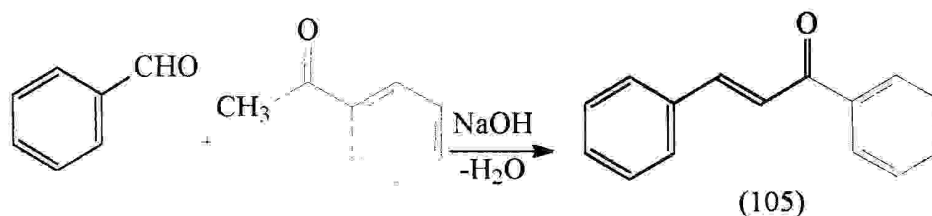


Schéma 83

Le spectre IR du chalcone (**Figure 2**) indique la présence d'un système aromatique à 1490.3 –1575.7cm⁻¹. La bande d'absorption à 1608.5 cm⁻¹ correspond à la vibration d'élongation de la liaison (C=C) oléfinique. La bande à 1664.5 cm⁻¹ révèle la présence d'un groupe carbonyle.

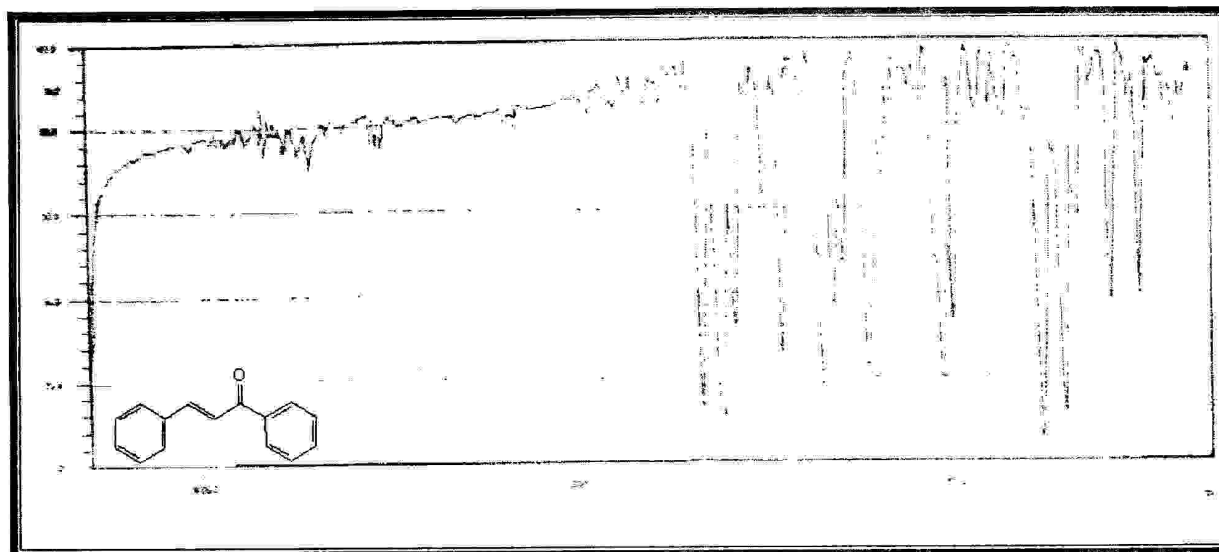


Figure 2 : Spectre infrarouge de la benzylidèneacétophénone

Le mécanisme de la réaction fait intervenir une aldolisation mixte et il n'est pas nécessaire de le détailler parce qu'il est semblable à celui de la synthèse du benzylidèneacétone.

III.2.3- Préparation de la dibenzylidèneacétone

La réaction d'un équivalent molaire d'acétone avec deux équivalents molaires du benzaldéhyde dans un milieu basique fournit essentiellement la dibenzylidèneacétone (106) (Schéma 84) avec un rendement de 79 %. La recristallisation est effectuée dans l'éthanol en donnant des cristaux jaunes de point de fusion 109-111C° et de rendement 39 %.

Les réactifs utilisés dans cette réaction sont adaptés pour une aldolisation croisée sur les deux groupes méthyles de l'acétone parce que le benzaldéhyde utilisé en double quantité par rapport à l'acétone, dans le milieu basique, favorise l'attaque de ce dernier sur les deux groupements méthyles.

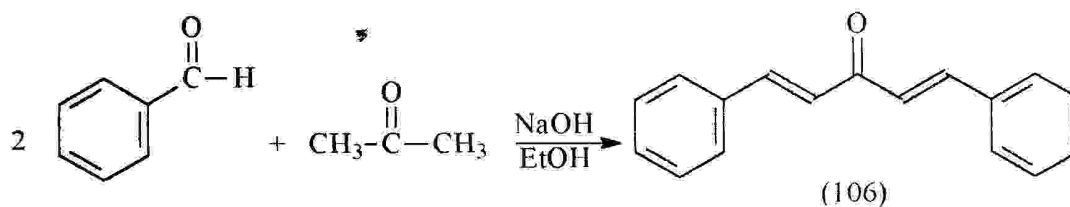


Schéma 84

Le spectre d'absorption infrarouge de la dibenzylidèneacétone (**Figure 3**) assure la présence d'un système aromatique ; donnant des bandes d'absorption à $1494.7 - 1593.1\text{cm}^{-1}$, ainsi que d'autres bandes d'absorption à :

1629.7 cm^{-1} qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison C=C oléfinique.

1652.9 cm^{-1} qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison C=O du groupe carbonyle.

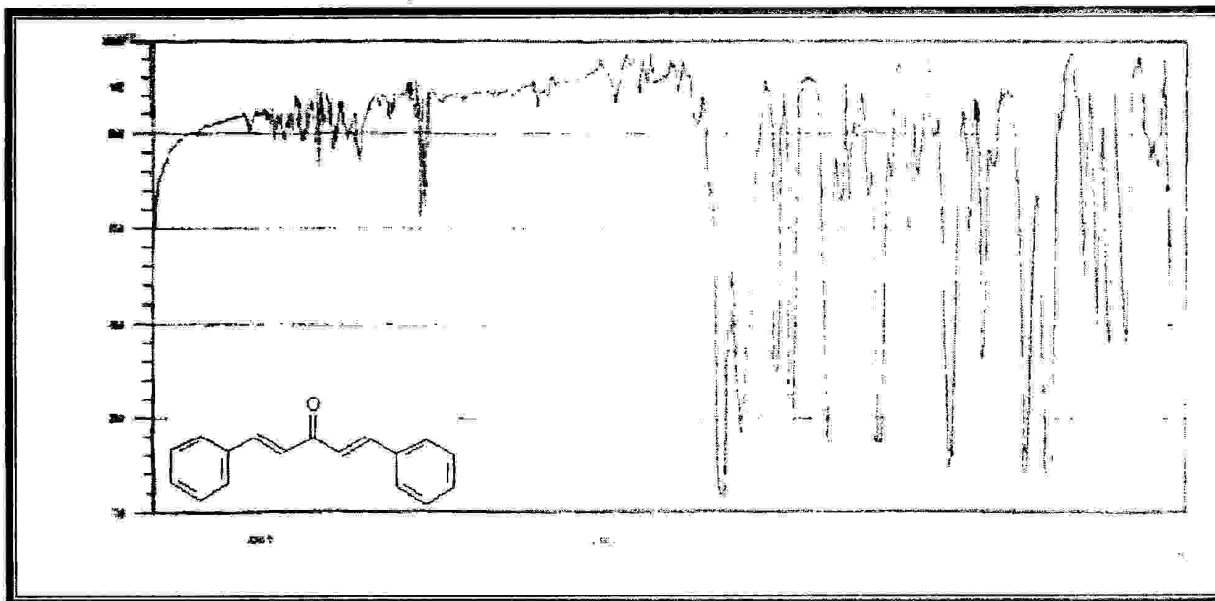
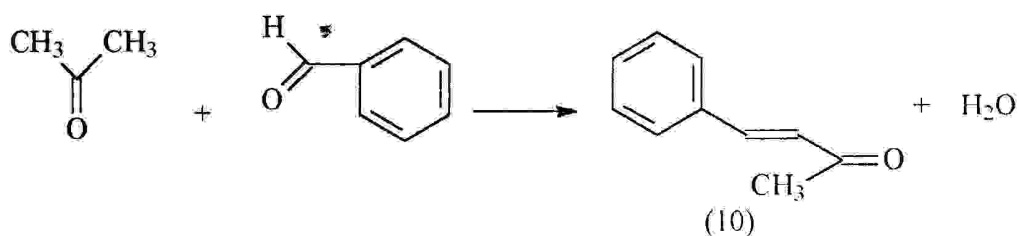
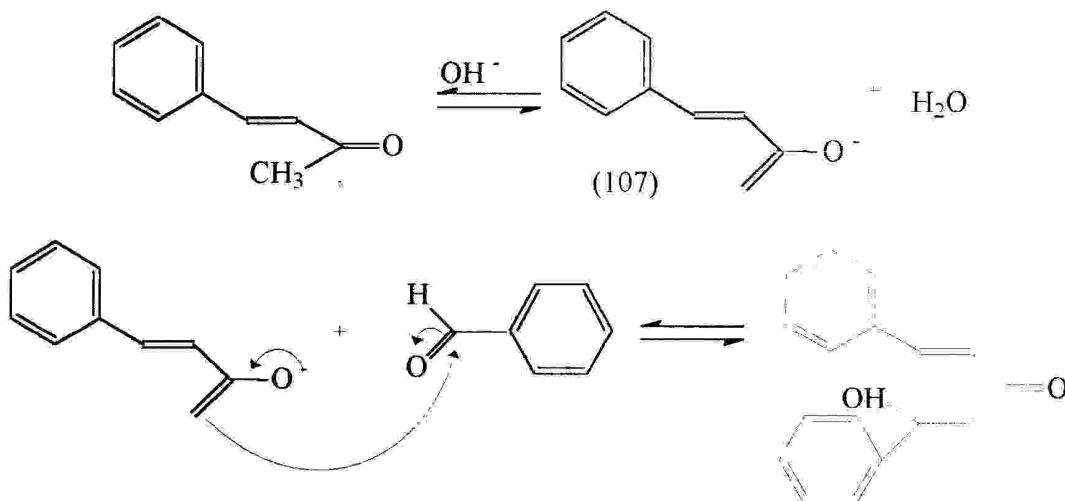


Figure 3 : Spectre infrarouge de la dibenzylidèneacétone

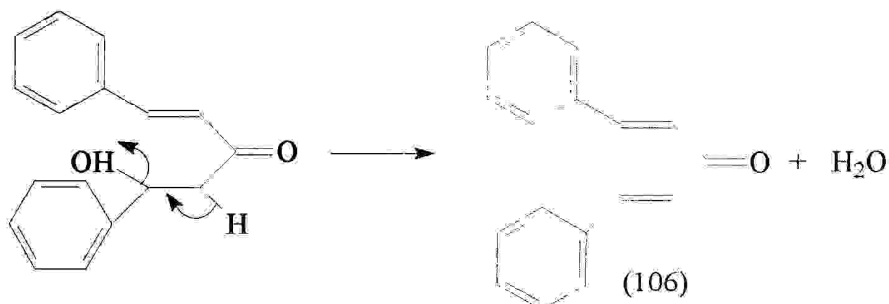
▪ Le mécanisme réactionnel de cette aldolisation passe par deux étapes principales. La première étape inclut la formation de la benzylidèneacétone (10) comme il est déjà montré auparavant.



▪ Dans la deuxième étape, on constate la formation de l'énolate de la benzylidèneacétone (107) suivie de son addition sur le carbonyle le plus réactif qui est dans ce cas le benzaldéhyde restant.



▪ Enfin une simple déshydratation conduisant à un produit très conjugué de configuration trans, c'est la dibenzylidèneacétone (106).



III.2.4- Préparation de la dibenzylidèncyclohexanone

La condensation aldolique du benzaldéhyde avec la cyclohexanone de rapport molaire 2 :1 respectivement, en milieu basique, conduit à la formation de la dibenzylidèncyclohexanone (108) (Schéma 85) qui après recristallisation dans l'éthanol donne des cristaux jaunes sous forme d'aiguilles possédant un point de fusion égal à $116\text{-}117^\circ\text{C}$ avec un rendement de 68.7 %.

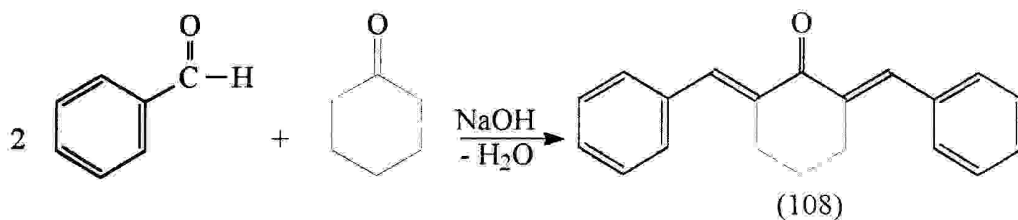


Schéma 85

Le spectre infrarouge de la dibenzylidencyclohexanone (**Figure 4**) indique la présence d'un système aromatique ; donnant des bandes d'absorption à $1487.0 - 1573.8\text{cm}^{-1}$, ainsi que d'autres bandes d'absorption à :

1608.5 cm^{-1} qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison C=C oléfinique.

1660.6 cm^{-1} qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison C=O du groupe carbonyle.

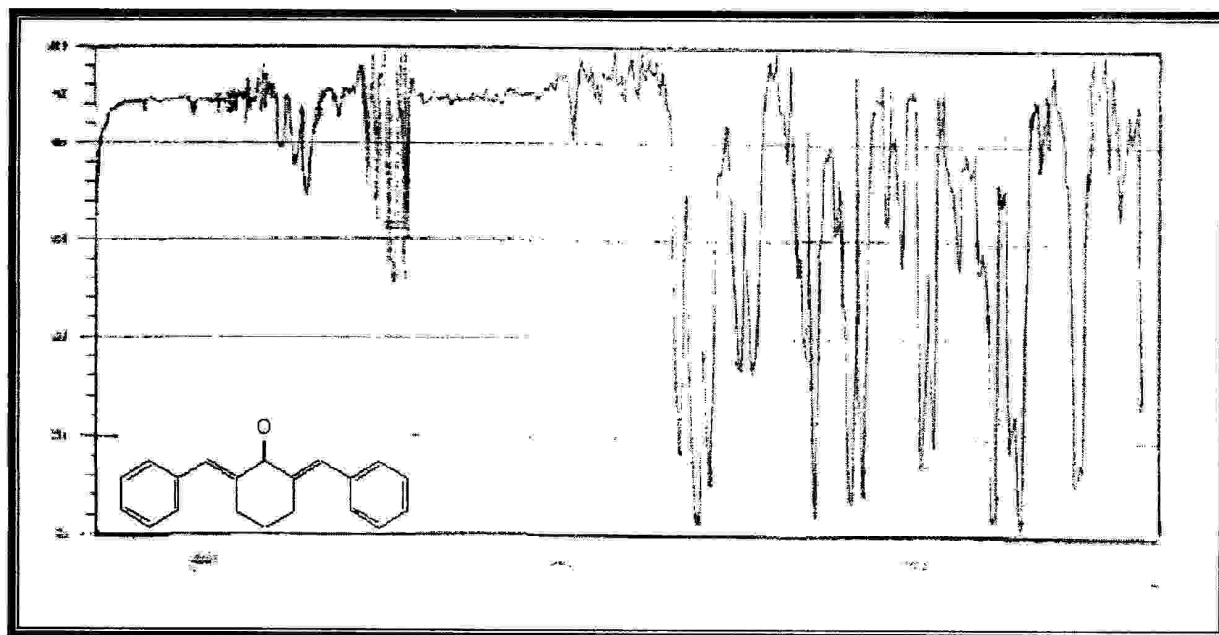


Figure 4 : Spectre infrarouge de la dibenzylidencyclohexanone

Le mécanisme de cette réaction est semblable à celui de la synthèse de la dibenzylidèneacétone.

III.3- Préparation des pyrimidinones

Dans notre travail, on a tenté la préparation de dérivés de la pyrimidinone à partir de l'addition d'urée (36) aux composés carbonyles α , β -insaturés (10, 105, 106, 108). Ce travail pourrait être une nouvelle voie de synthèse pour ce genre de composés.

III.3.1- Préparation de 4-méthyl-6-phényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H)-one (109) à partir de la réaction de la benzylidèneacétone et de l'urée

La réaction de la benzylidèneacétone avec un excès d'urée, dans un milieu basique sous agitation magnétique pendant quatre heures et sous reflux d'éthanol, donne, après séparation, acidification et purification, la pyrimidinone correspondante (109) (Schéma 86) avec un rendement de 12 %.

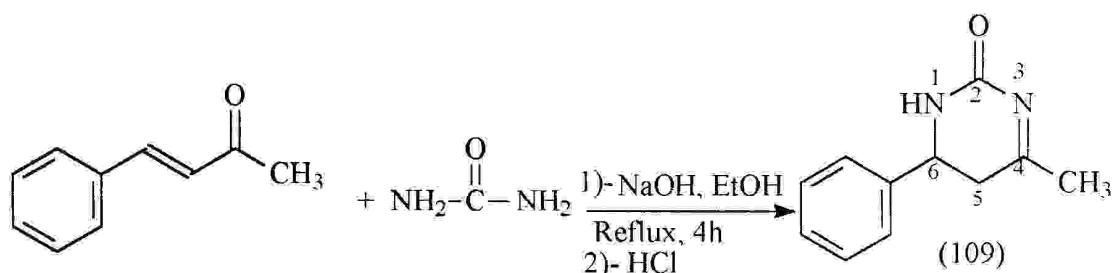


Schéma 86

Les analyses spectroscopiques confirment la structure du pyrimidinone, tel que le spectre IR (Figure 5) montre une bande d'absorption de (N-H) stretching à 3228.2 cm^{-1} et de déformation à 1600.6 cm^{-1} , une bande d'absorption de (C=O) à 1664.2 cm^{-1} , une autre d'absorption de (C=N) stretching à 1612.2 cm^{-1} et (C-N) stretching apparaît à 1257.3 cm^{-1} .

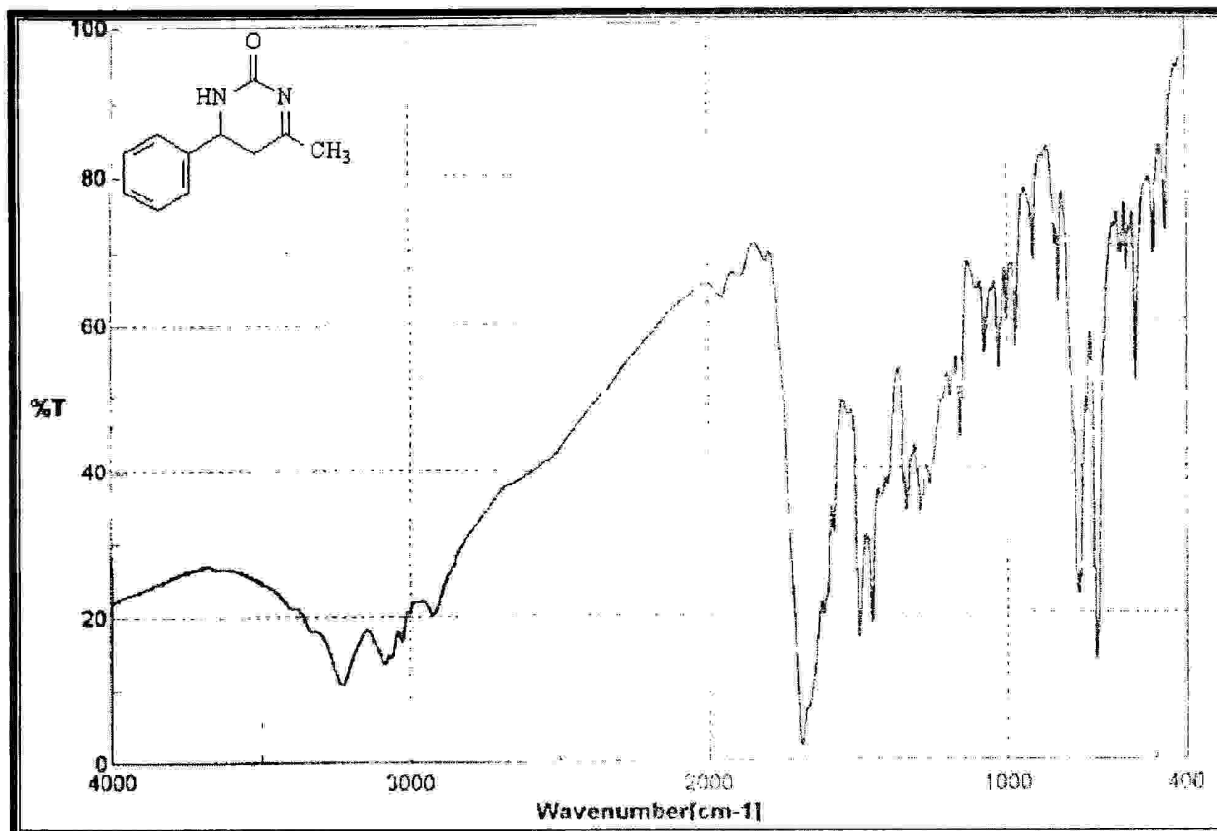


Figure 5 : Spectre infrarouge de la 4-méthyl-6-phényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H)-one

Ainsi dans le spectre ¹H-RMN (Figure 6), le singulet à 8.15 ppm correspond au proton de (NH) ; les protons aromatiques apparaissent au voisinage de 6.85 ppm (avec le CDCl₃) ; le proton de (CH) apparaît sous forme d'un triplet à 4.47 ppm; un doublet de doublet à 2.27 ppm est attribué au deux protons de (CH₂) avec $J_{ce}=2.9$ Hz et $J_{ca}=3.01$ Hz et enfin, on observe un singulet à 1.10 ppm correspondant au groupement méthyle.

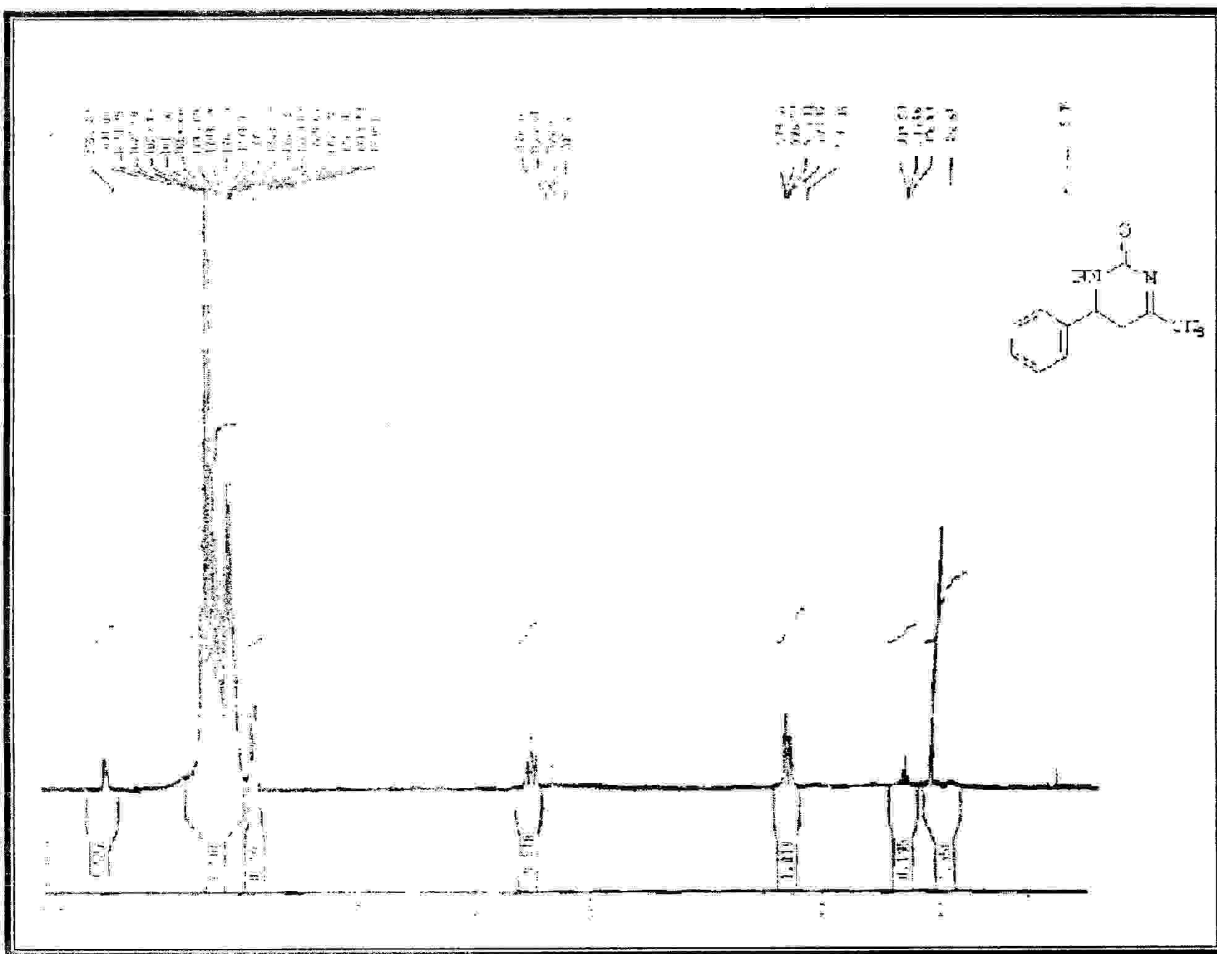
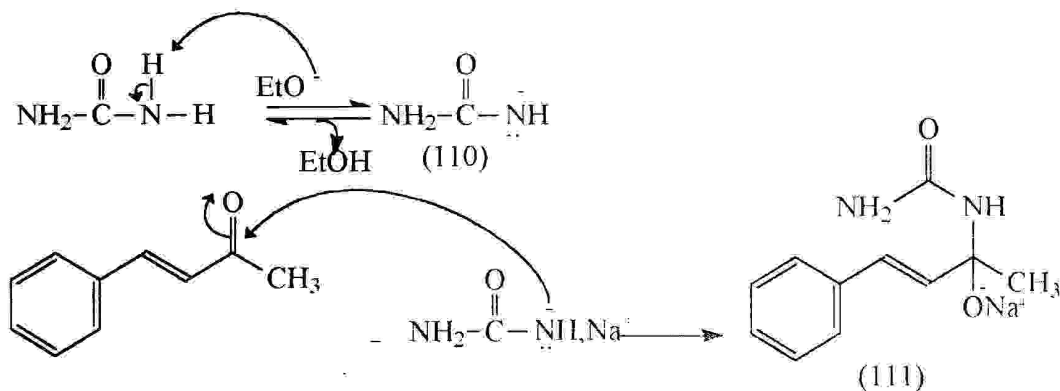


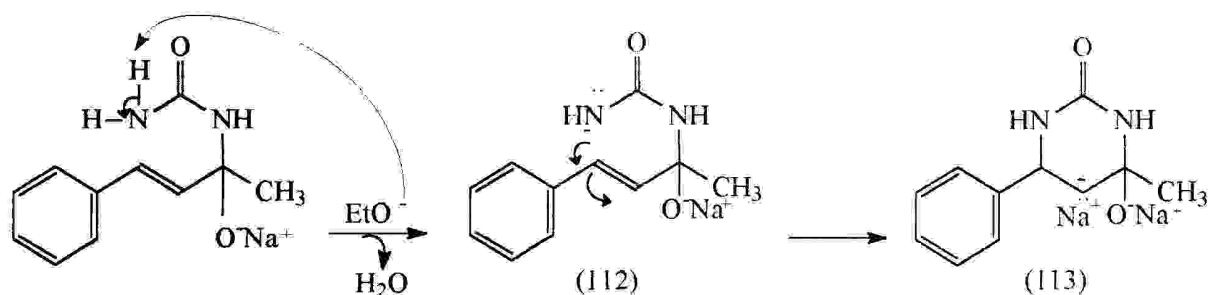
Figure 6 : Spectre $^1\text{H-RMN}$ de la 4-méthyl-6-phényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H)-one

Le mécanisme de la réaction fait intervenir des attaques nucléophiles sur le groupement carbonyle et sur la double liaison oléfinique en trois étapes essentielles :

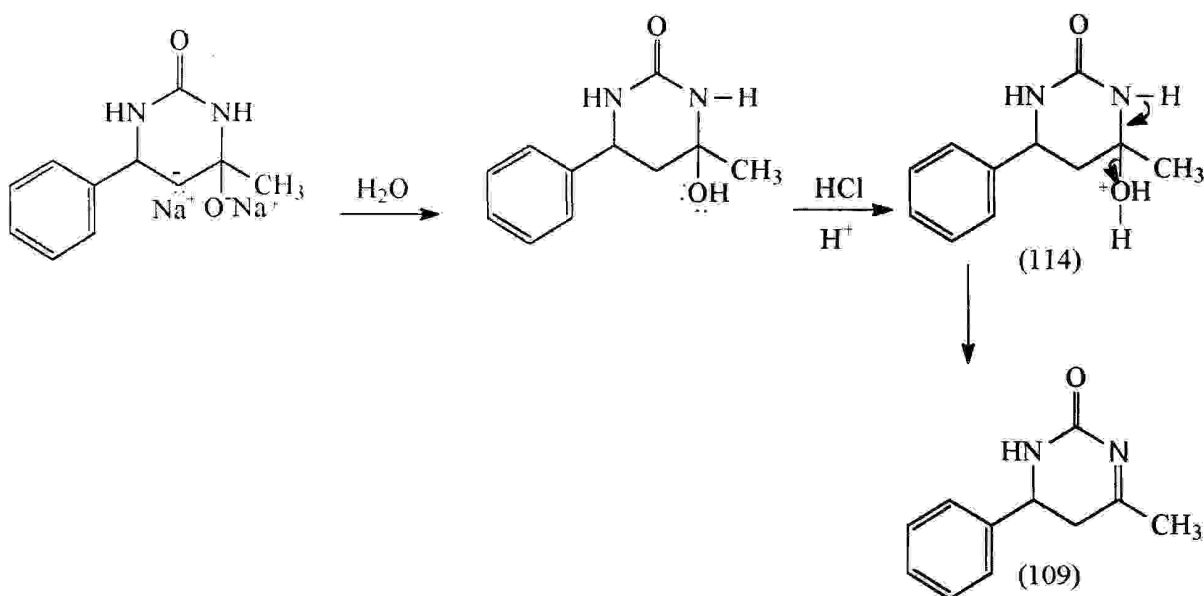
- La première étape comprend l'attaque nucléophile sur l'hydrogène du groupement amine de l'urée par la base forte éthoxy en formant le nucléophile (110) qui attaque par la suite le carbone carbonyle du benzylidèneacétone en donnant le produit d'attaque « sodium(*E*)-4-phényl-2-uréidobut-3-ène-2-olate » (111).



▪ La deuxième étape inclut une deuxième attaque nucléophile sur l'hydrogène du deuxième groupement amine de l'urée avec formation d'un intermédiaire anionique (112) qui subit un réarrangement intramoléculaire pour donner le sel (113).



▪ La troisième étape engendre l'hydrolyse du sel formé en donnant la 6-hydroxy-6-méthyl-4-phényl-tétrahydropyrimidine-2-(1H)-one, qui subit une acidification permettant la déshydratation du produit formé, ce qui donne la 4-méthyl-6-phényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H)-one (109).



III.3.2- Préparation de 4,6-diphényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H)-one (115) à partir de la réaction de la benzylidèneacétophénone et de l'urée

Dans cette réaction, on a dissout la benzylidèneacétophénone et l'urée dans une solution d'hydroxyde de sodium 30% et d'éthanol. On a pratiqué l'agitation et le chauffage pendant quatre heures. Après traitement et purification, on a trouvé la pyrimidinone (115) (Schéma 87) sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 17%.

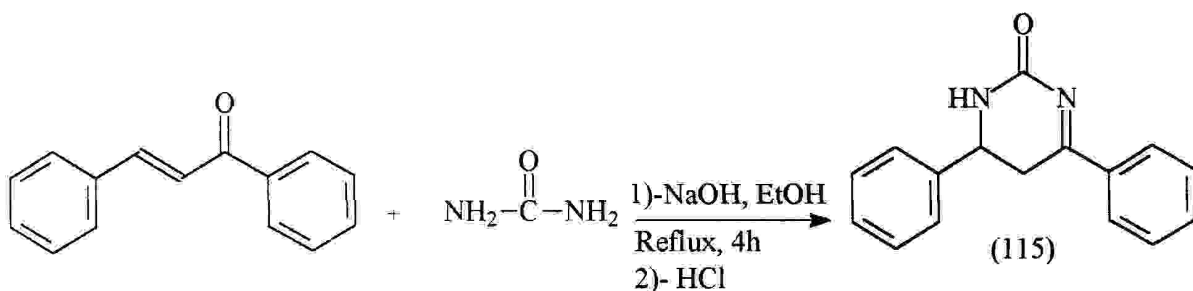


Schéma 87

Le spectre IR (Figure 7) de cette pyrimidinone montre une absorption à 3388.3 cm^{-1} correspondant à (N-H) stretching et celle de déformation à 1594.8 cm^{-1} , le groupement (C=O) à 1668.1 cm^{-1} , le pic à 1639.2 cm^{-1} est attribué à l'absorption de la double bande (C=N) et (C-N) stretching apparaît à 1220.7 cm^{-1} .

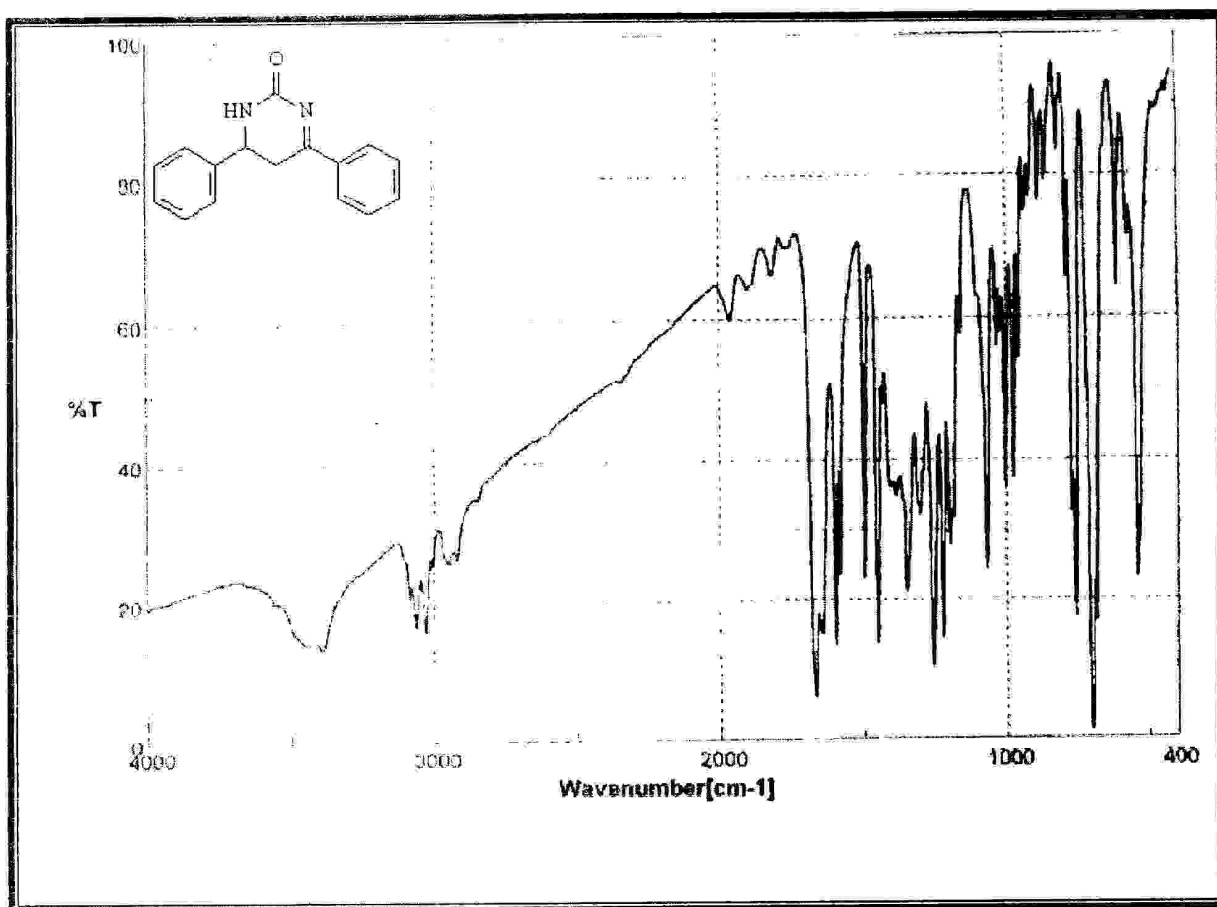


Figure 7 : Spectre infrarouge de la 4,6-diphényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H)-one

Le spectre¹HRMN (Figure 8) présente un singulet à 7.60 ppm correspondant au proton de (NH) ; les protons aromatiques sont à 6.75-7.45 ppm ; le triplet à 4.75 ppm est attribué au proton de (CH) ; le doublet de doublet à 1.75ppm correspond aux deux protons de (CH₂) avec $J_{ee}=3.6$ Hz et $J_{ea}=3.5$ Hz. Le singulet à 2.50 ppm est le pic de DMSO.

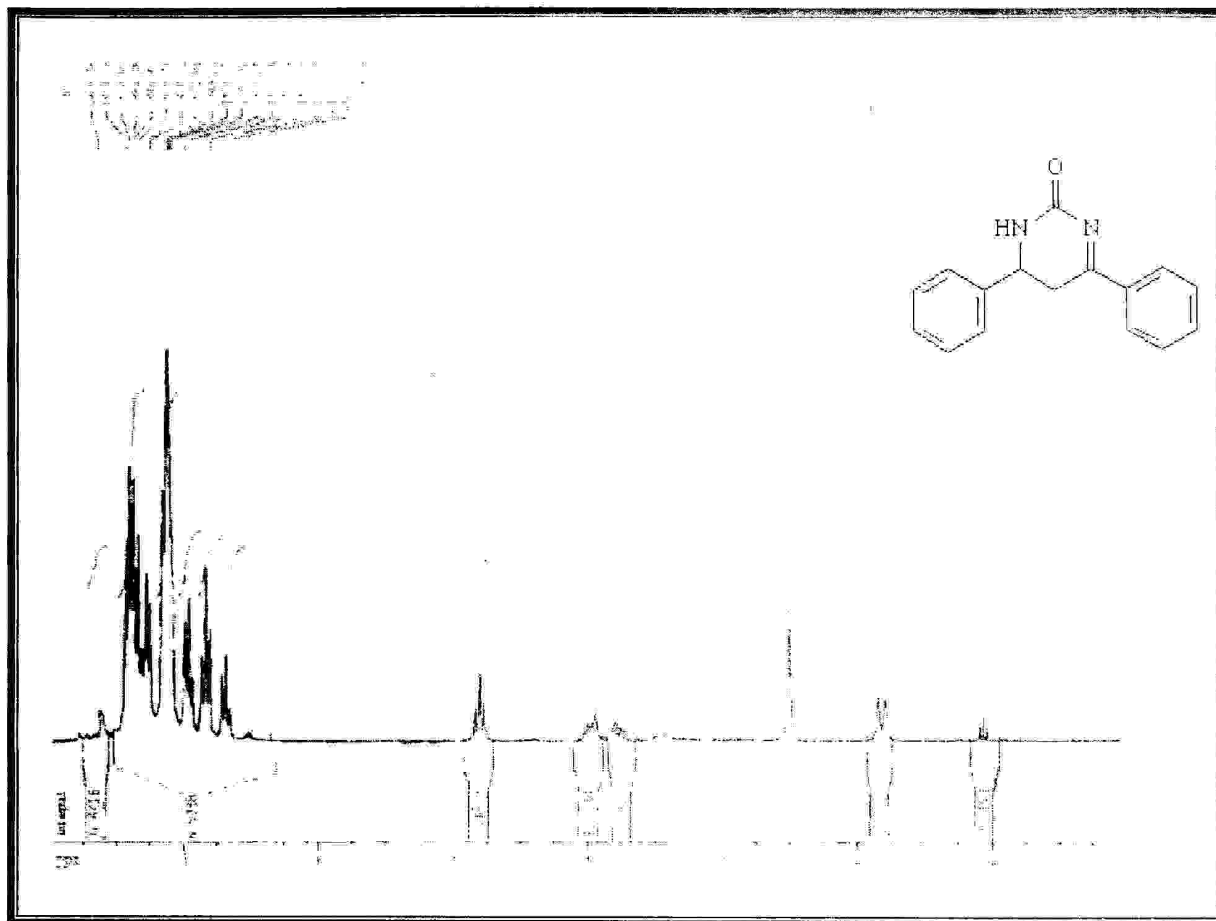


Figure 8 : Spectre $^1\text{HMRN}$ de la 4,6-diphényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H)-one

Le mécanisme de formation de cette pyrimidinone passe par les mêmes étapes que la formation de la pyrimidinone à partir de la benzylidèneacétone.

Dans cette réaction, la formation du pyrimidinone est favorisée, parce ce qu'il y a une stabilisation du produit formé par résonance avec le groupement phényle comparativement au groupement méthyle (Schéma 88).

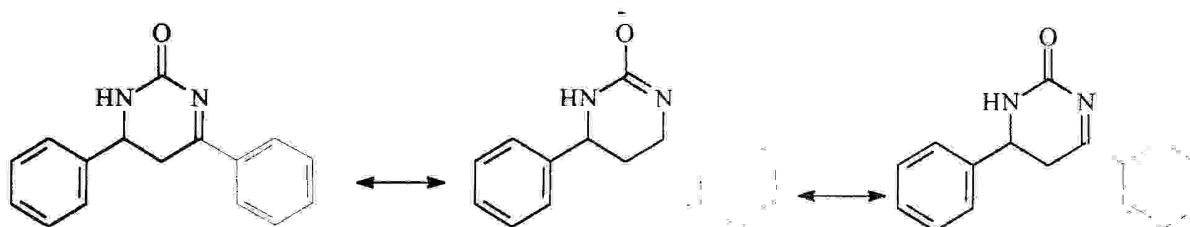


Schéma 88

III.3.3- Préparation de (*E*)-6-phényl-4-styryl-5,6-dihydropyrimidine-2(1*H*)-one (116) à partir de la réaction de la dibenzylidèneacétone et de l'urée

La (*E*)-6-phényl-4-styryl-5,6-dihydropyrimidine-2(1*H*)-one (116) (**Schéma 89**) résulte de la cyclisation de la dibenzylidèneacétone par addition d'un petit excès d'urée, en milieu basique, sous reflux d'éthanol et pendant quatre heures d'agitation. Après traitement et purification, ce produit est séparé sous forme d'un solide jaune de point de décomposition 74-75C°, avec un rendement de 20.1 %.

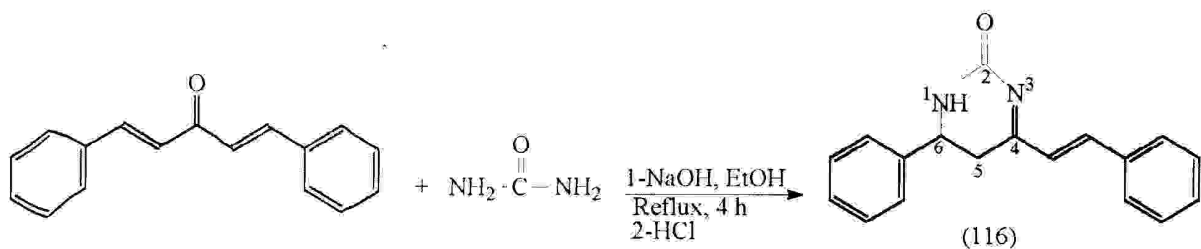


Schéma 89

Le spectre infrarouge (**Figure 9**) de cette pyrimidinone indique la présence d'une bande d'absorption de (N-H) stretching à 3407.6 cm⁻¹ et de déformation à 1556.2 cm⁻¹; la bande à 1640.2 cm⁻¹ est attribuée à l'absorption du groupement (C=O); la double bande oléfinique donne une absorption à 1610.2 cm⁻¹, la bande à 1583.2 cm⁻¹ correspond à l'absorption stretching de la liaison (C=N) et la liaison (C-N) donne une absorption à 1232.2 cm⁻¹.

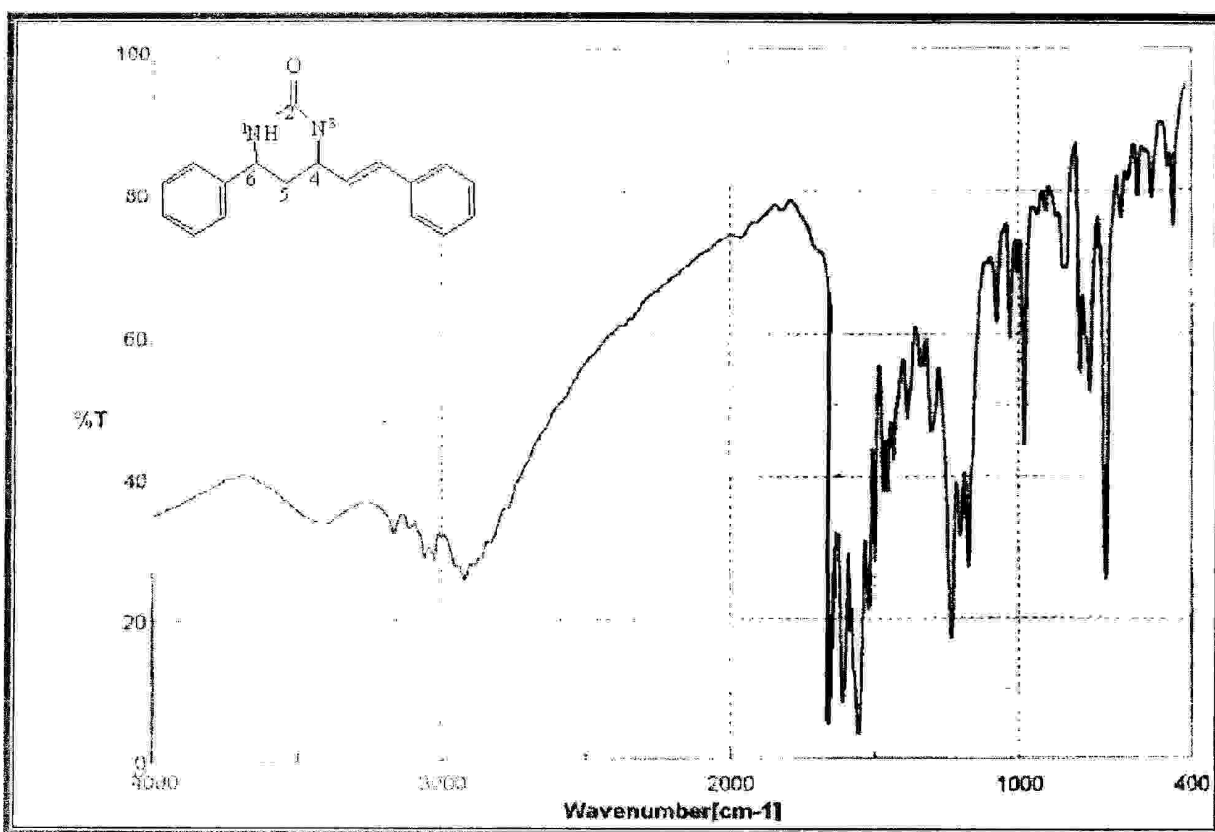


Figure 9 : Spectre infrarouge de la (*E*)-6-phényl-4-styryl-5,6-dihydropyrimidine-2(1*H*)-one

L'analyse du spectre ^1H -RMN (Figure 10) présente les signaux suivants : Le singulet au voisinage de 8.08 ppm est attribué au proton H_1 de (NH), les protons aromatiques apparaissent au voisinage de 7.25 ppm, le doublet à 6 ppm correspond à H_α de la double bande oléfinique, le doublet au voisinage de 5.12 ppm correspond à H_β de la même double bande oléfinique, le triplet à 4.62 ppm est attribué au proton H_6 de (CH), et enfin le doublet de doublet à 2 ppm correspondant aux deux protons H_5 de (CH_2) avec $J_{ee}=2.7$ Hz et $J_{ea}=2.8$ Hz.

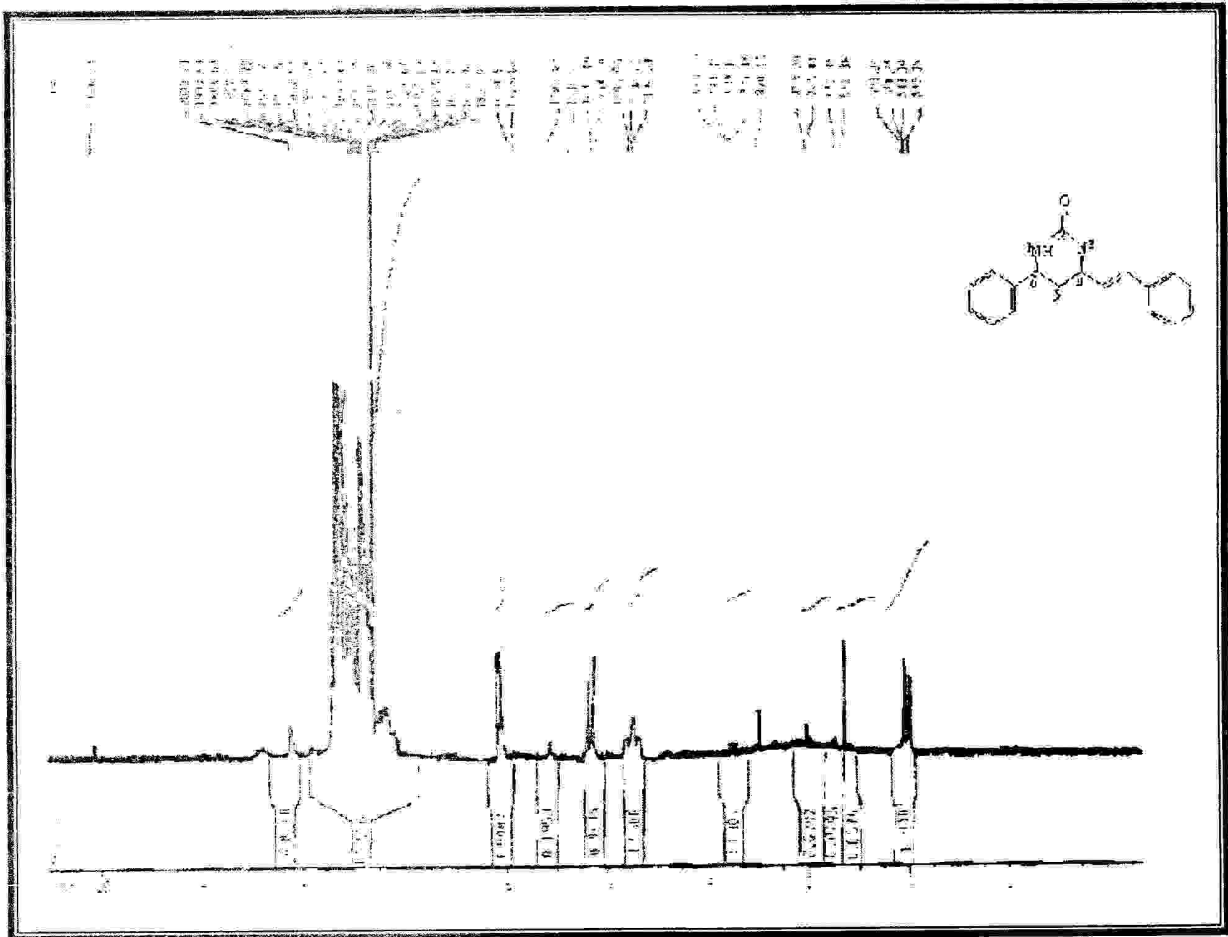


Figure 10 : Spectre ^1H -RMN de la (*E*)-6-phényl-4-styryl-5,6-dihydropyrimidin-2(*1H*)-one

III.3.4- Préparation de (*E*)-8-benzylidène-4-phényl-4,4a,5,6,7,8-hexahydroquinazoline-2(*3H*)-one (117) à partir de la réaction de la dibenzylidèncyclohexanone et de l'urée

L'addition de l'urée à la dibenzylidèncyclohexanone dans le milieu basique donne, après traitement et purification, la pyrimidinone (117) (Schéma 90) sous forme de cristaux jaunes de point de décomposition 46C° .

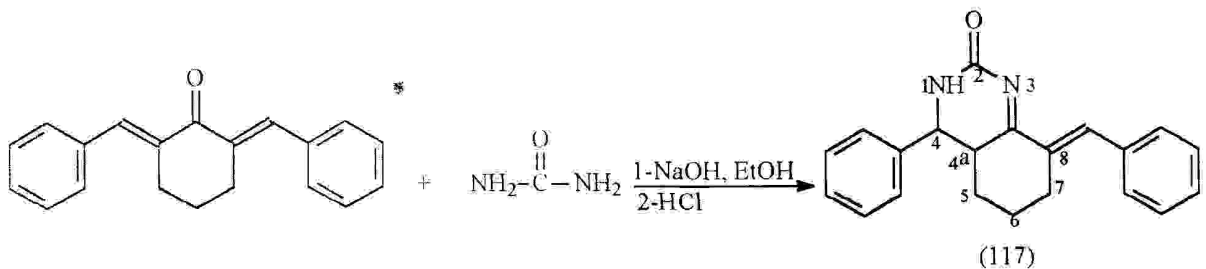


Schéma 90

Les analyses spectroscopiques confirment la structure de la pyrimidinone tel que le spectre infrarouge (**Figure 11**) indique la présence d'une bande à 3423.0 cm^{-1} correspondant à l'absorption stretching de la liaison (N-H) et de déformation à 1536.9 cm^{-1} , la bande à 1630.5 cm^{-1} est attribuée à l'absorption stretching de la liaison (C=O), la double bande oléfinique apparaît à 1603.1 cm^{-1} , la bande à 1560.1 cm^{-1} correspond à l'absorption de la double bande (C=N), et la bande à 1268.9 cm^{-1} est attribuée à l'absorption de la liaison (C-N).

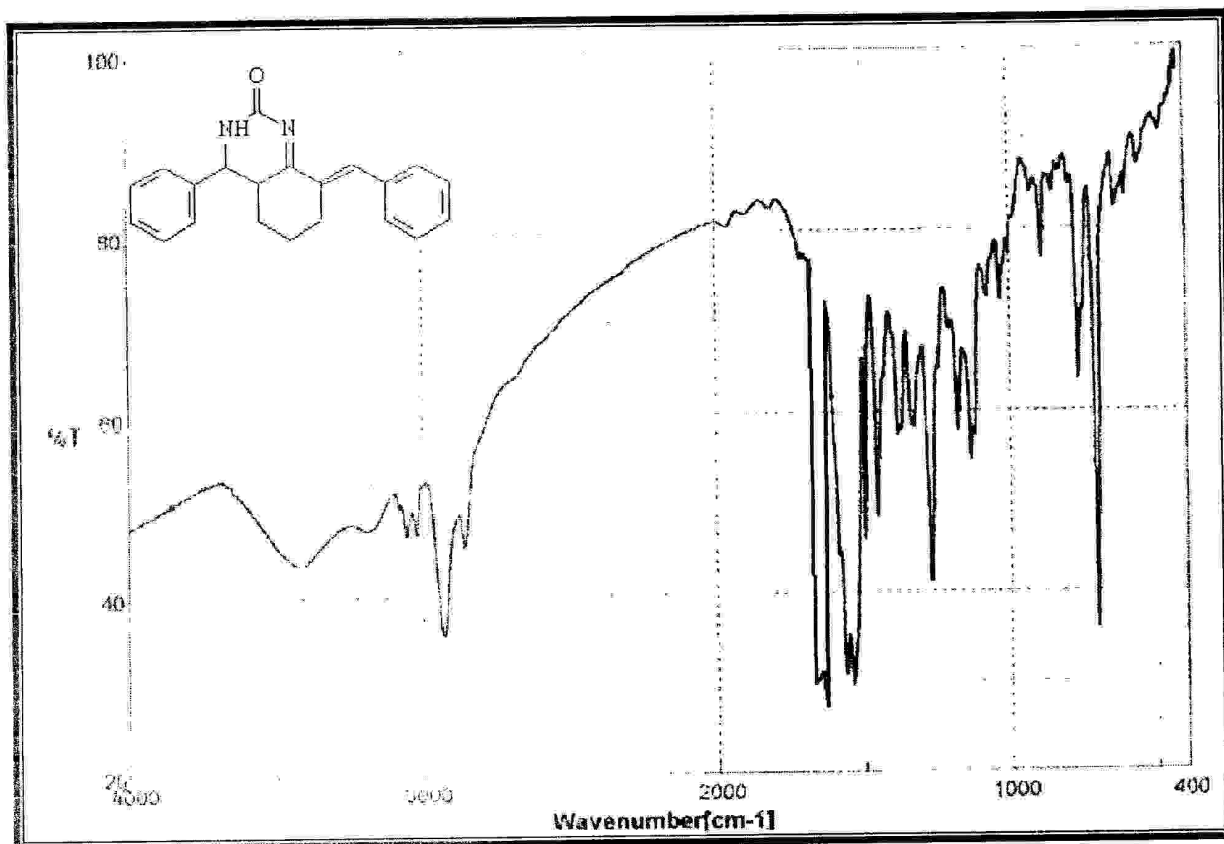


Figure 11 : Spectre infrarouge de la (E) -8-benzylidène-4-phényl-4,4a,5,6,7,8-hexahydroquinazoline-2(3H)-one

Ainsi dans le spectre ^1H -RMN (**Figure 12**), on observe un singulet à 7.70 ppm correspondant au proton H_1 de (NH), les protons aromatiques sont présents à 7.30 ppm, le singulet au voisinage de 6.5 ppm est attribué au proton H_β de la double bande oléfinique, le doublet à 4.80 ppm concerne le proton H_4 de (CH), le multiplet au voisinage de 2.35 ppm est attribué au proton H_{4a} de (CH) et enfin les trois multiplets voisins à 1.87 ppm, 1.63 ppm, et

à 1.43 ppm concernent respectivement les deux protons H₇ de (CH₂), les deux protons H₅ de (CH₂) et les deux protons H₆ de (CH₂).

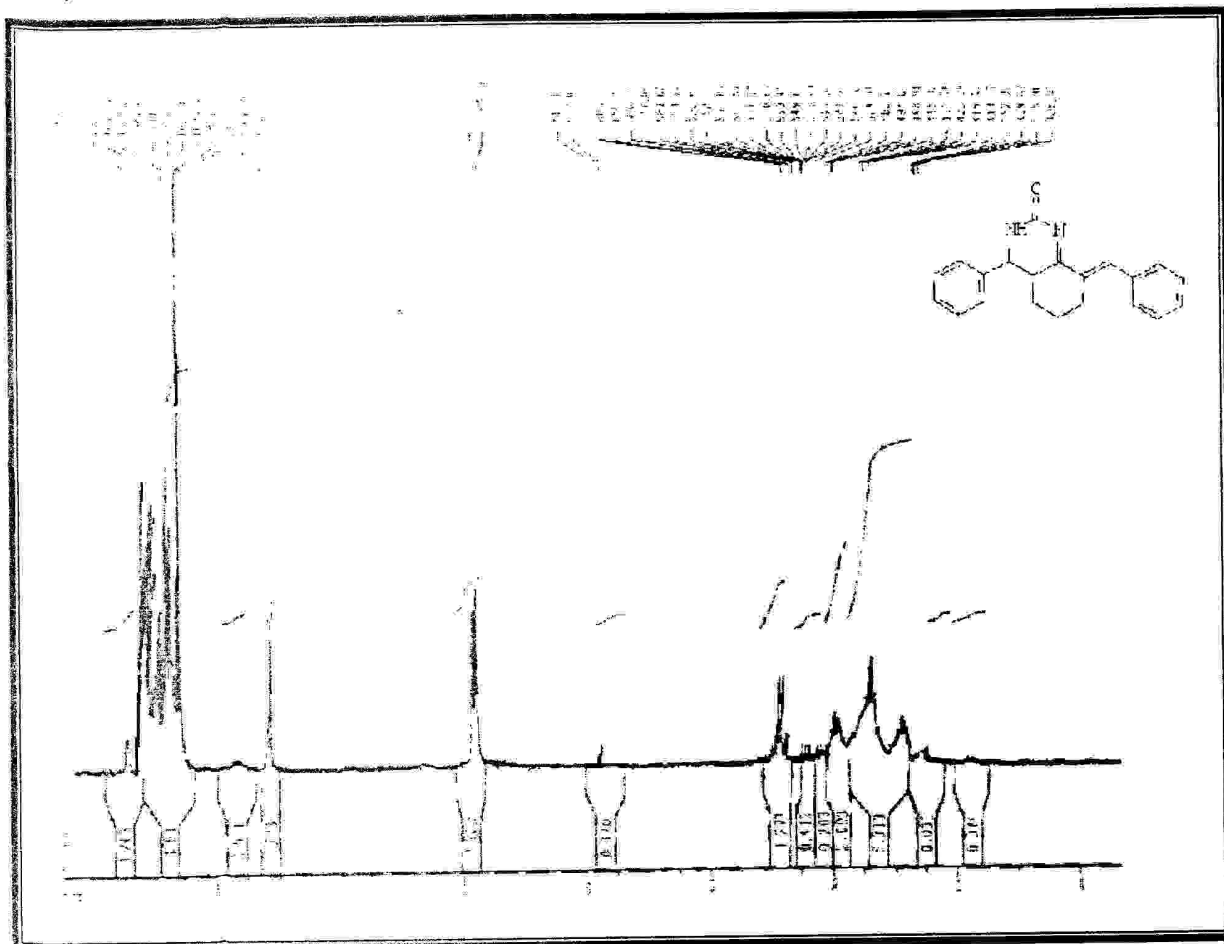


Figure 12 : Spectre ¹H-RMN de la (*E*)-8-benzylidène-4-phényl-4,4a,5,6,7,8-hexahydroquinazoline-2(3*H*)-one

III.4- Préparation de l'aziridine

III.4.1- Préparation d'ortho-nitro-phénylazide

Les azides peuvent être synthétisés par diverses méthodes, mais les plus courantes sont les suivantes :

III.4.1.1- La première méthode⁹

Cette méthode de synthèse consiste à l'addition des dérivés d'hydrazine à l'acide chlorhydrique jusqu'à la formation d'une plaque blanche, c'est le sel de chlorure d'hydrazine. Ensuite, l'abaissement de la température jusqu'à 0C° permet une addition sans risque du nitrite

de sodium. Après concentration et purification, l'azide (**Schéma 91**) est isolé avec un rendement de 31%.

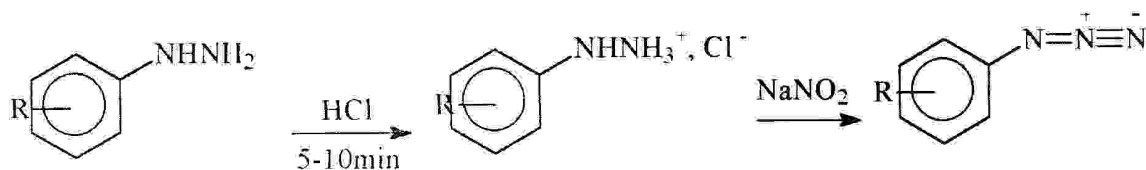


Schéma 91

III.4.1.2- La deuxième méthode

Dans notre étude, on a opté pour le travail avec l'O-nitro-aniline (118) au lieu de l'O-nitro-phénylhydrazine parce qu'avec le deuxième composé, le protocole de synthèse est plus délicat et moins rentable. Dans ce cas, l'amine est dissoute dans l'acide chlorhydrique (6M), puis le mélange obtenu est refroidi (0-5C°), est traité ensuite par le nitrite de sodium et enfin le tout est additionné à une solution de sodiazide et d'acétate de sodium sous vive agitation pendant une heure. Après extraction et purification, on obtient l'ortho-nitro-phénylazide (119) (**Schéma 92**) avec un rendement de 87.1%.

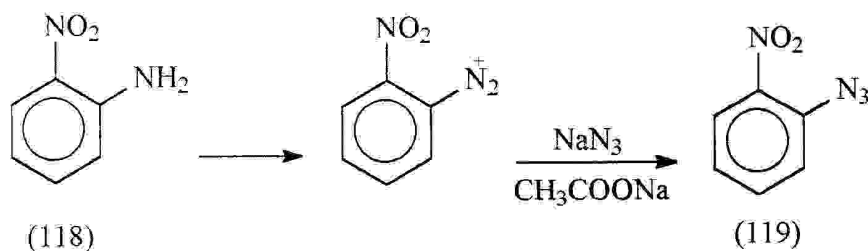


Schéma 92

L'analyse spectroscopique IR (**Figure 13**) de cet azide donne une bande intense à 2127.1 cm⁻¹ qui correspond au groupement azido (-N₃). La bande à 1531.2 cm⁻¹ correspond à l'absorption du groupement nitro (C-NO₂). La bande à 1477.2 cm⁻¹ est attribuée à l'absorption de la liaison (C=C) du cycle aromatique. Enfin, l'absorption à 759.8 cm⁻¹ confirme la présence d'un cycle aromatique.

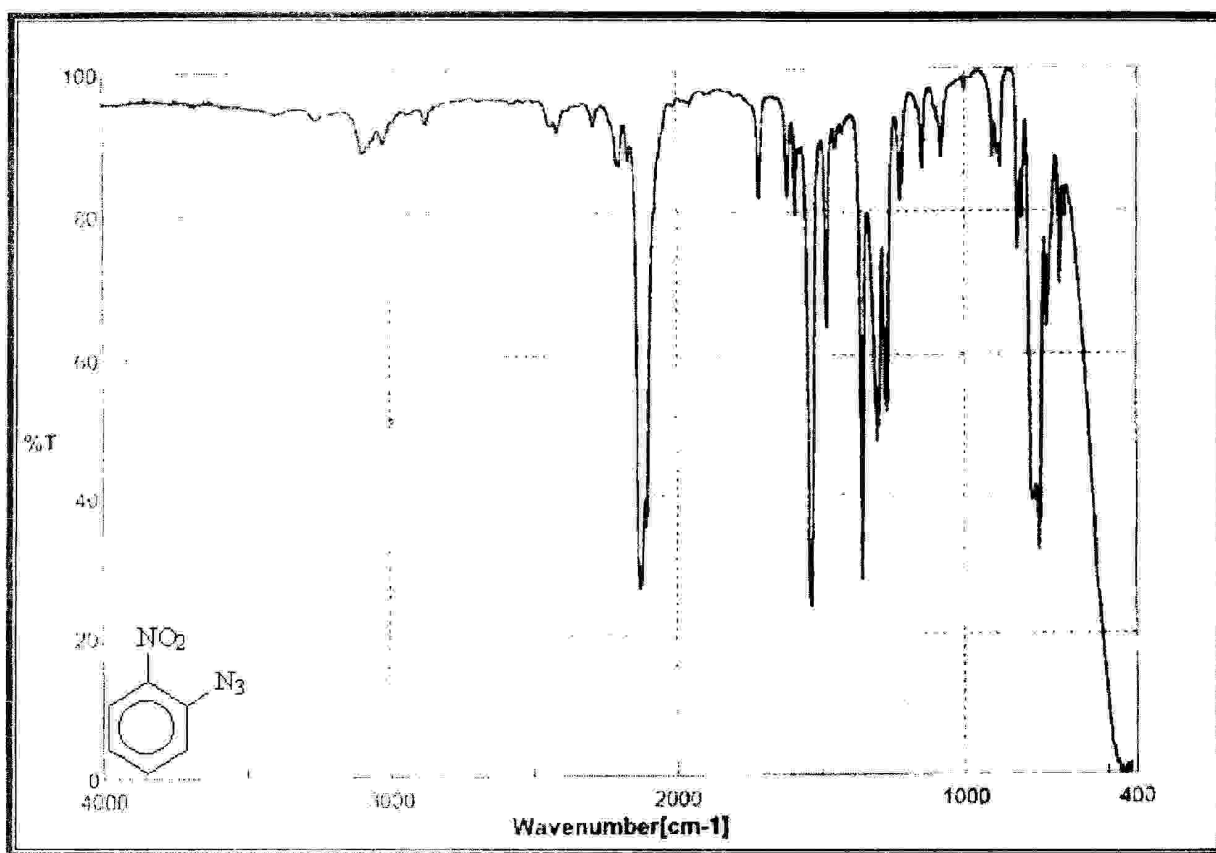
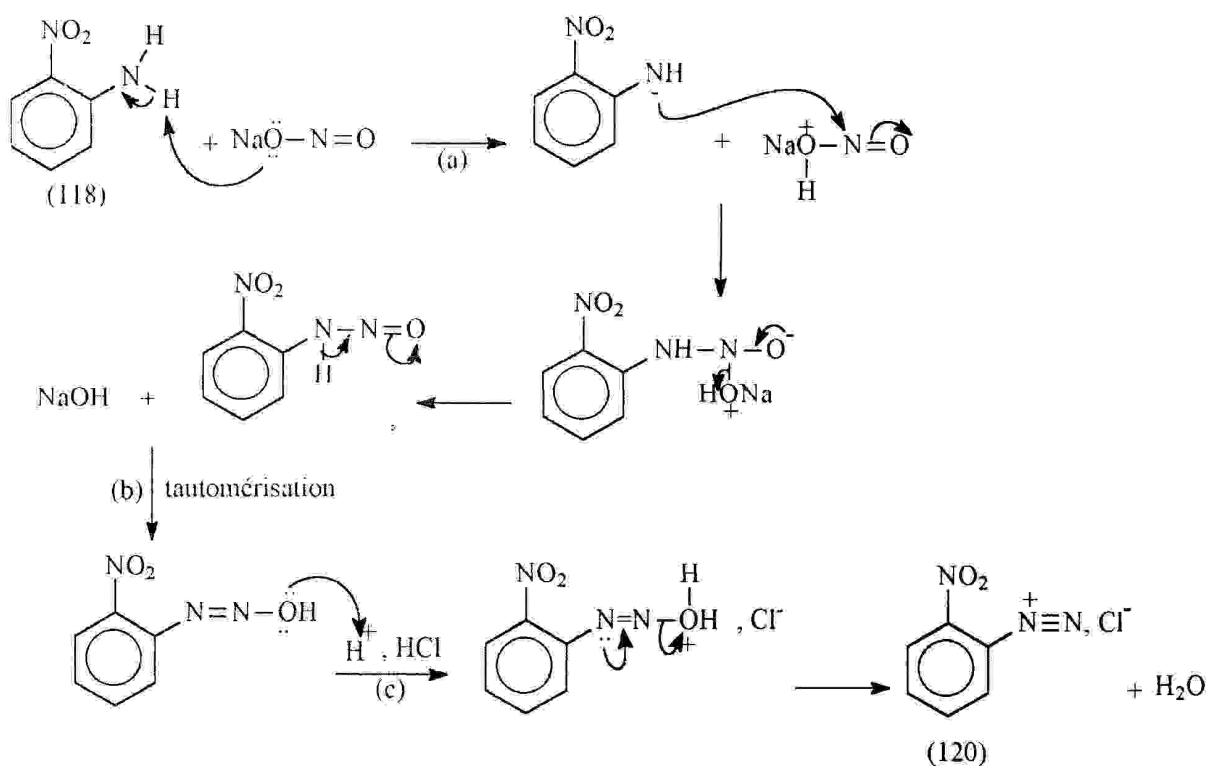


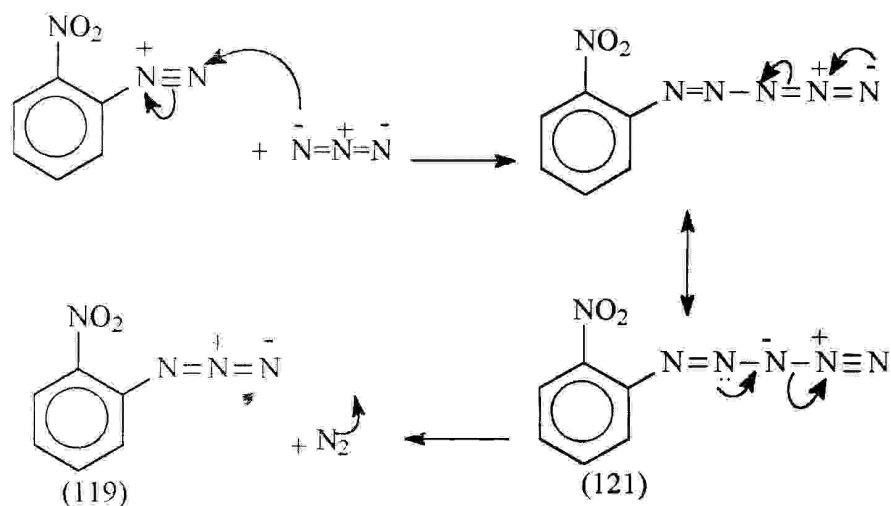
Figure 13 : Spectre infrarouge d' ortho-nitro-phénylazide

Des réactions similaires ont trouvé une large application en synthèse des azides aromatiques. C'est le cas de la réaction de Smith et ses collaborateurs⁷⁶. Ils ont synthétisé le phénylazide à partir du phényldiazonium et de l'ion azide tant qu'il est nucléophile. Notre réaction est une substitution nucléophile sur le cycle aromatique du groupement amino par le groupement azido, se déroulant en deux réactions secondaires:

- La première réaction inclut une diazotation de l'amine primaire aromatique (118) avec le nitrite de sodium, en présence de l'acide chlorhydrique, en donnant le sel chlorure o-nitro-phényldiazonium ($O\text{-NO}_2\text{-ph-N}_2^+$, Cl^-) (120). Cette diazotation s'effectue en trois étapes : (a) nitrosation du groupement amino pour donner une nitrosamine ; (b) tautomérisation de la nitrosamine en composé hydroxyazoïque et (c) réaction de ce dernier avec un proton pour donner l'ion diazonium.

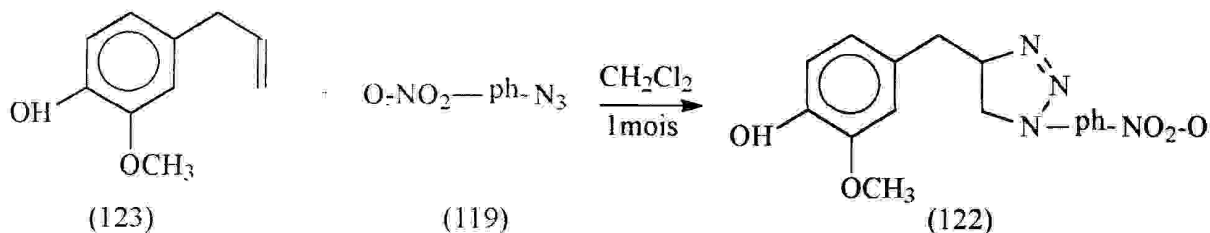


La deuxième réaction engendre l'attaque du composé diazonium par l'ion azide pour conduire à l'ortho-nitro-phénylazide (119) en passant par un intermédiaire extrêmement instable qui possède la très remarquable propriété de comporter cinq atomes d'azote liés à la file, c'est le diazoazoture (121).



III.4.2- Préparation de 2-méthoxy-4-((1(2-nitrophényl)-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazole-4-yl)méthyl)phénol (122)

Le 2-méthoxy-4-((1(2-nitrophényl)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,3-triazole-4-yl)méthyl)phénol (122) (**Schéma 93**) est synthétisé par réaction du 4-allyl,2-méthoxy phénol (eugénol) (123) avec l'ortho-nitro-phénylazide (119) dans le dichlorométhane préalablement distillé, sous vive agitation et à la température ambiante pendant un mois. Après évaporation du solvant, sous faible pression, le triazole s'obtient sous forme d'un solide jaune ayant un point de fusion bas (42-43C°) avec un rendement égal à 73 %

**Schéma 93**

Les analyses spectroscopiques confirment la formation du triazole. Dans le spectre IR (**Figure 14**), et comparativement avec le spectre IR de l'eugénol (**Figure 15**), la disparition de la bande d'absorption à 1637.2 cm^{-1} indique l'absence de la double bande oléfinique qui a réagi; l'absence du pic intense de l'azide à 2127.1 cm^{-1} confirme la participation de l'azide dans la réaction. On observe aussi l'apparition d'un pic intense à 1633.4 cm^{-1} indiquant la présence d'un groupement azo (N=N) du triazole. Enfin, la bande à 1209.1 cm^{-1} correspond à l'absorption de la liaison (C-N).

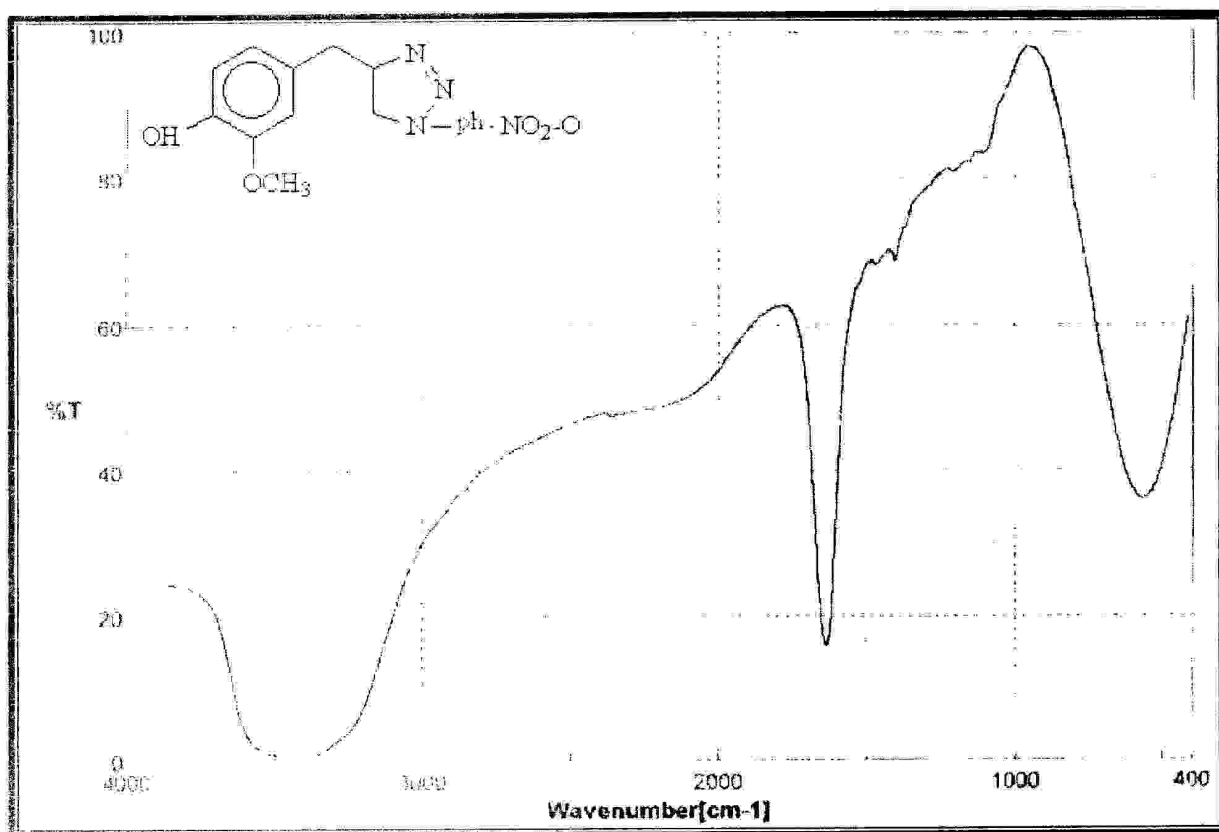


Figure 14 : Spectre infrarouge de 2-méthoxy-4-((1(2-nitrophenyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazole-4-yl)méthyl)phénol

Le mécanisme de la réaction, montré sur le schéma 94, fait intervenir une cycloaddition concertée de type 1,3 dipolaire tel que le dipôle qui est dans ce cas l'ortho-nitro-phénylazide attaque le 4-allyl,2-méthoxy phénol comme étant le dipôlarophile ; ou plus précisément, le nucléophile(-N₃) attaque la double bande allylique du dipôlarophile conduisant à un composé hétéropentacyclique.

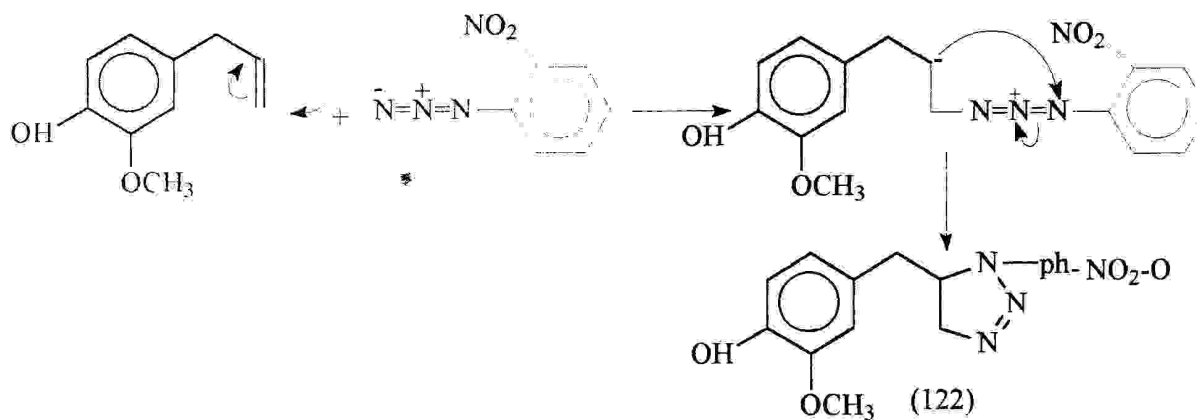


Schéma 94

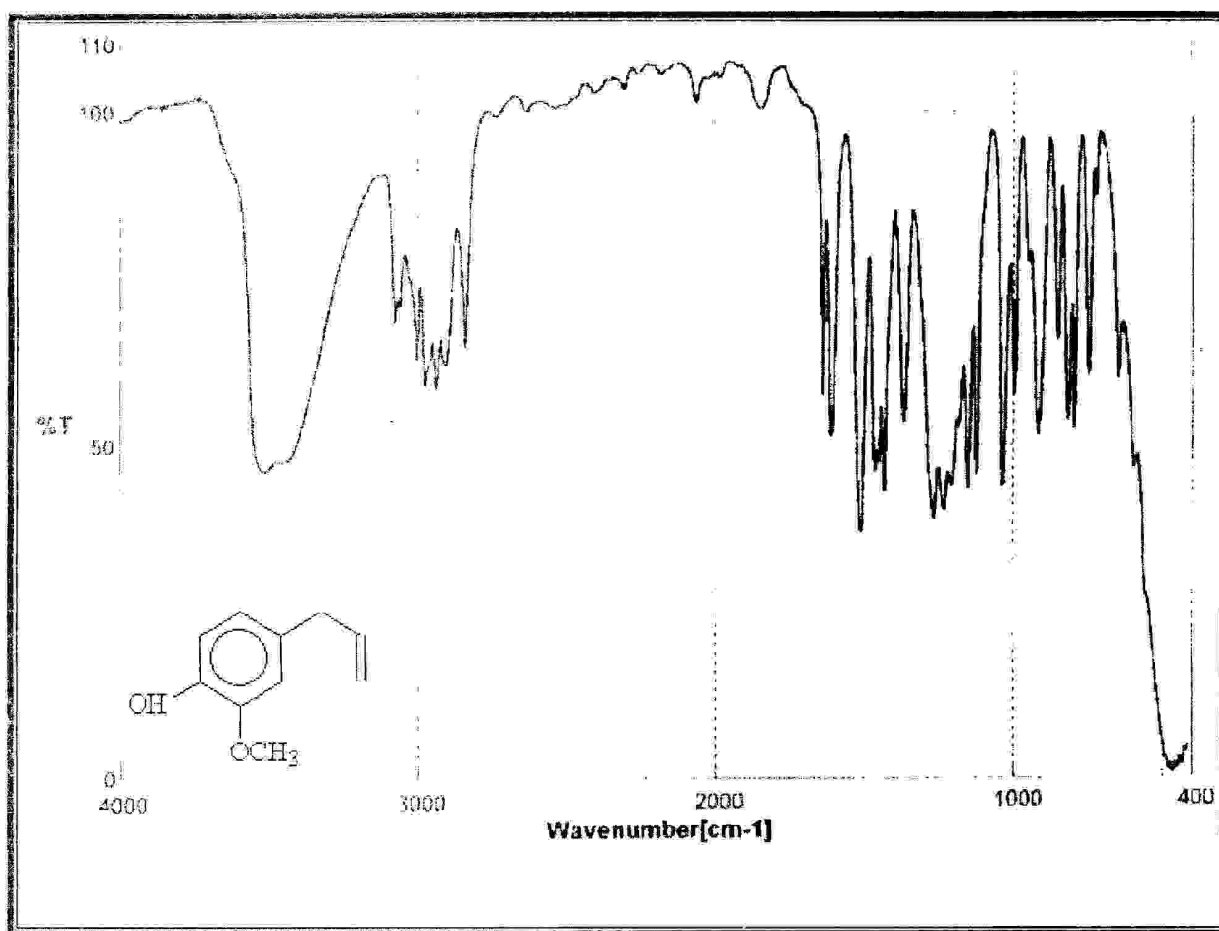


Figure 15 : Spectre infrarouge de 4- allyl,2-méthoxyphénol(eugénol).

Avant de passer à la décomposition thermique, il faut noter qu'on a essayé de réaliser cette réaction de cycloaddition avec le phénylazide, le méta-nitro-phénylazide et le para-nitro-phénylazide à la température ambiante et sous reflux dans des solvants différents, pendant un temps assez lent, mais sans résultats. L'explication de cet échec pourrait être due au fait que seul le phénylazide substitué en position ortho par un groupement attracteur d'électrons réagit parce que la présence de ce groupe dans cette position va augmenter le coefficient de $(-N_2)$ et ceci va diminuer l'énergie HOMO et LUMO de l'azide, ce qui facilite la réaction. En ce qui concerne le temps de réalisation de la réaction, il est lent et ce peut être dû à ce que l'eugénol, utilisé en tant que dipôlarophile, est un éthylène monosubstitué par un benzyle qui est un groupement donneur d'électrons et par conséquent l'eugénol devient moins réactif vis-à-vis du dipôle. On peut conclure, que le temps de la cycloaddition est court et le rendement est grand lorsque l'effet du substituant ortho attracteur d'électrons augmente.

III.4.3- Préparation de 2-méthoxy-4-((1-(2-nitrophényl)aziridine-2-yl)méthyl)phénol (124) par thermolyse du triazole dans le toluène

La thermolyse du 2-méthoxy-4-((1(2-nitrophényl)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,3-triazole-4-yl)méthyl)phénol, dans le toluène, pendant cinq heures, sous agitation, conduit à l'aziridine (Schéma 95) sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 46%.

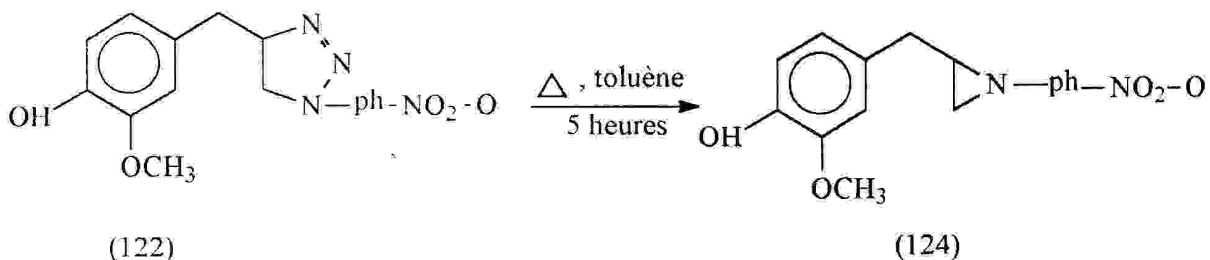


Schéma 95

Le spectre IR (Figure 16) montre la disparition de l'absorption du groupement azo à $1633,4 \text{ cm}^{-1}$ qui indique la décomposition totale du triazole ; l'absence d'un pic intense dans l'intervalle $[1590-1690] \text{ cm}^{-1}$ prouve l'inexistence de l'imine et la formation de l'aziridine.

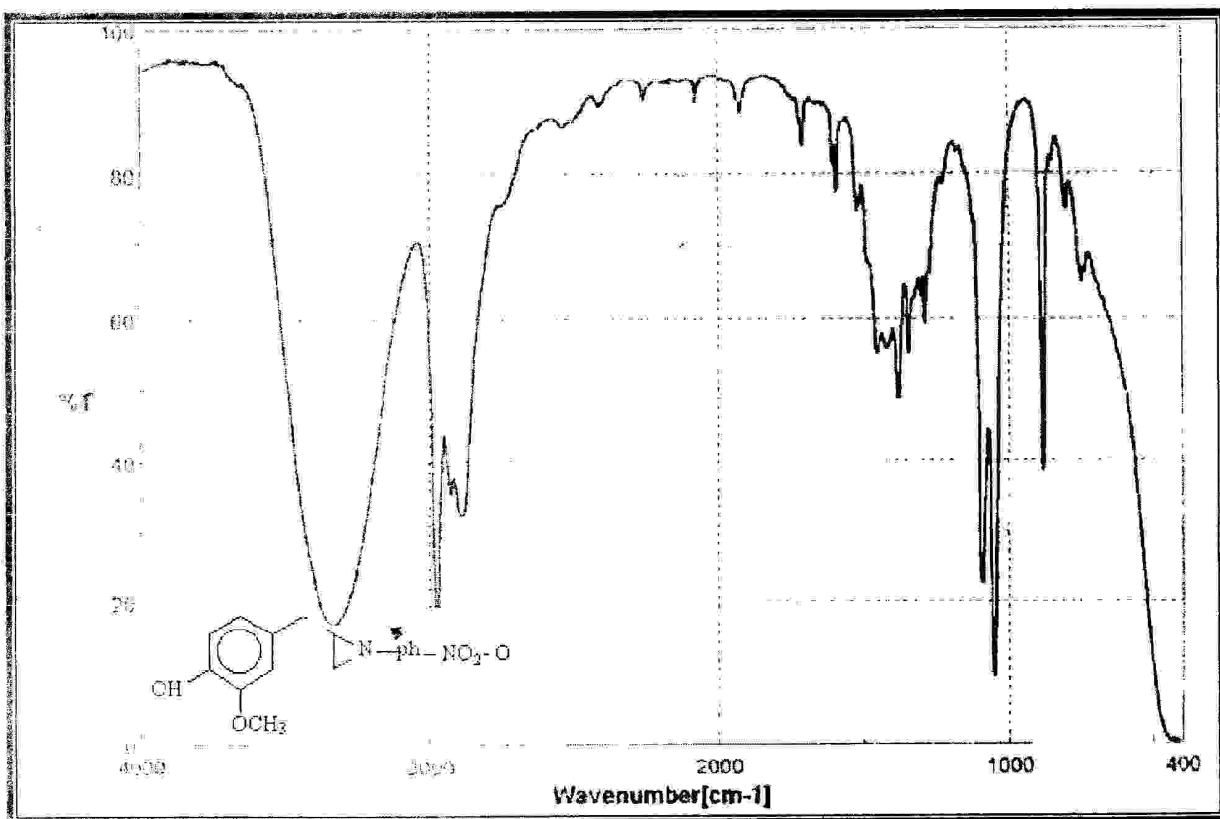


Figure 16 : Spectre infrarouge de 2-méthoxy-4-((1-(2-nitrophényl)aziridine-2-yl)méthyl)phénol

La température de décomposition du triazole obtenu est égale à 108C° , c'est pour cela qu'on a utilisé le toluène en reflux pour assurer un chauffage efficace ; en plus, le toluène est inerte vis-à-vis des composants du milieu réactionnel. Au cours de la décomposition du triazole, des bulles d'air sont observées ; ce sont le gaz diazote dégagé par attaque nucléophile intramoléculaire conduisant à la formation de l'aziridine désiré (Schéma 96).

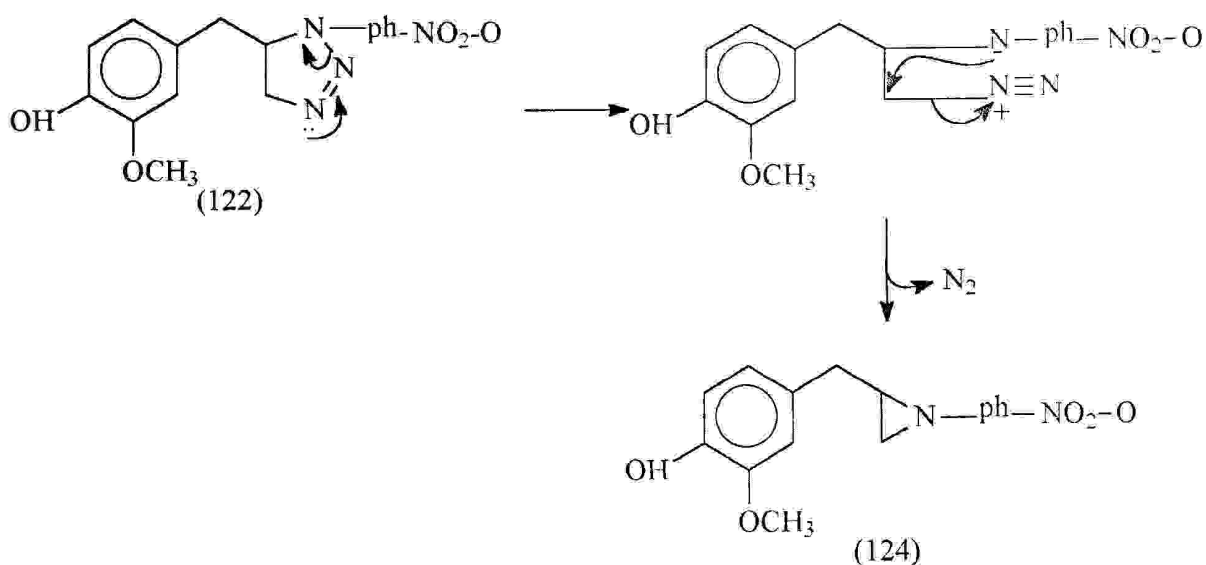


Schéma 96

Conclusion

La condensation aldolique du benzaldéhyde avec l'acétone, l'acétophénone et le cyclohexanone nous a permis de synthétiser les carbonyles α , β -insaturés suivants, avec de bons rendements :

- La benzylidèneacétone 75 % ;
- La benzylidèneacétophénone 85.5 % ;
- La dibenzylidèneacétone 39 % ;
- La dibenzylidèncyclohexanone 68.7 %.

La cyclisation des carbonyles α , β -insaturés précédents avec l'urée a donné les pyrimidinones suivantes, mais à très faibles rendements :

- La 4-méthyl-6-phényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1*H*)-one 12 % ;
- La 4,6-diphényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1*H*)-one 17 % ;
- La (*E*)-6-phényl-4-styryl-5,6-dihydropyrimidine-2(1*H*)-one 21.1 % ;
- La (*E*)-8-benzylidène-4-phényl-4,4a,5,6,7,8-hexahydroquinazoline-2 (3*H*)-one 14.3 %.

La réaction de cycloaddition 1, 3 dipolaire de l'eugénol avec l'*o*-nitro-phénylazide conduit à la formation de 2-méthoxy-4-((1(2-nitrophényl)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,3-triazole-4-yl)méthyl)phénol avec un rendement de 73 % ; ce dernier, après thermolyse, fournit le 2-méthoxy-4-((1-(2-nitrophényl)aziridine-2-yl)méthyl)phénol avec un rendement de 46 %.

En conclusion, cette étude doit être considérée comme une tentative de préparation de six nouveaux hétérocycles azotés.

Chapitre IV

Partie expérimentale

IV.1- Introduction

La matière organique, comme toute substance, se trouve sous différentes formes ou phases : solide, liquide ou gazeuse dans des conditions données de température et de pression. Ces différents états de la matière dépendent de diverses interactions entre leurs molécules. Les méthodes d'analyse des substances organiques sont basées sur les propriétés physiques, chimiques et physico-chimiques de leurs molécules. Mais il est souvent nécessaire, avant la détermination de certains paramètres qui sont propres à des substances pures, d'isoler, séparer et purifier toute substance voulue ; c'est pour cela qu'on a recours à des méthodes faisant intervenir différentes techniques pour parvenir à notre objectif.

L'isolement de la substance naturelle nécessite souvent une extraction qui consiste à transférer de façon aussi sélective que possible, une espèce chimique, d'une phase à une autre.

La séparation et la purification sont assurées par recristallisation et chromatographie sur colonne(dont l'adsorbant est le gel de silice) qui sera suivie d'une chromatographie sur couche mince afin de connaître la composition des fractions séparées sur colonne et visualiser la pureté des produits.

Enfin, l'identification peut être réalisée en mesurant le point de fusion et d'ébullition par les méthodes ordinaires à l'aide des tubes capillaires. Plus pratiquement, l'identification et l'élucidation de la structure de toute substance sont accessibles par des techniques physiques.

- La spectroscopie infrarouge permet l'identification aisée des groupements fonctionnels présents. L'appareil utilisé est de type *SHIMADZU HYPER, FTIR-8201PC*.
- La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire RMN est un moyen d'identification sûr et rapide de la structure des molécules. L'appareil utilisé est un spectromètre de type *BRUKER 250 MHZ*.

Les symboles utilisés dans les spectres ^1H RMN sont : s(singulet), d(doublet), dd(doublet de doublet), t(triplet), m(multiplet).

Dans certaines expériences, on a besoin de solvants de qualité particulière qui sont difficiles à conserver et par conséquent, ils sont rarement commerciabiles. Il est donc indispensable de les préparer au laboratoire et ce par traitement suivi d'une distillation des solvants usuels, le plus souvent quelques jours ou quelques heures avant de les utiliser.

- **Purification du dichlorométhane**

Le dichlorométhane commercial est lavé une fois avec une solution de carbonate de sodium Na_2CO_3 5% et une autre avec l'eau distillée puis séché avec le chlorure de calcium anhydre, puis passé à travers une colonne de distillation fractionnée. La fraction de point d'ébullition 40-41 C° est collectée.

- **Purification du toluène**

Le toluène commercial peut contenir les méthylthiophènes qui ne peuvent pas être séparés par distillation. Ces composés peuvent être éliminés par l'agitation du toluène avec une solution d'acide sulfurique concentré(15% du volume du toluène) dans une ampoule à décanter. On continue l'extraction jusqu'à ce que la phase acide devient incolore ou de couleur jaune pâle. La phase organique (le toluène) est lavée deux fois avec de l'eau distillée dans le but d'enlever l'acidité et une fois avec une solution de carbonate de sodium 10 % et une autre avec de l'eau distillée et finalement séchée avec le chlorure de calcium anhydre. Après filtration, le toluène est distillé à travers une colonne fractionnée spécifique et la fraction de point d'ébullition 110.5C° est collectée. Le toluène doit être conservé sur des tamis moléculaires de type 3A°.

Au sein du laboratoire, on a synthétisé des hétérocycles azotés, à partir de deux groupes de composés différents, les carbonyles α , β -insaturés et les azides. Toutes les étapes de synthèse sont décrites ci-dessous.

IV.2- Préparation des carbonyles α , β -insaturés

IV.2.1- Préparation de la benzylidèneacétone(4-phénylbut-3-ène-2-one)

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un agitateur mécanique, introduire 4.25g (4.05 ml, 0.04 mol) de benzaldéhyde et 6.35g (8.0 ml, 0.11 mol) d'acétone. Immerger le ballon dans un bain d'eau froide. Puis à l'aide d'une ampoule à décanter, additionner doucement, pendant 30 min, 1.0 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 10 % en ajustant la vitesse de l'addition de telle façon que la température soit comprise entre 25-30°C. Agiter le mélange réactionnel à la température ambiante pendant quatre heures. Rendre le mélange acide par l'addition d'une solution d'acide chlorhydrique 10 %. Transférer le tout dans une ampoule à décanter. Enlever la phase organique située en haut et extraire la phase aqueuse avec 2.0 ml de toluène. Collecter les deux phases organiques et les laver avec 2.0 ml d'eau distillée puis les sécher avec le sulfate de magnésium anhydre. Le toluène est enlevé par une simple distillation à la pression atmosphérique, mais le résidu est distillé sous pression réduite. Le produit obtenu est un liquide huileux de couleur jaune qui après quelques jours de refroidissement acquiert la forme pâteuse. Cette dernière est filtrée sous vide, à froid, puis recristallisée dans le benzène de pétrole à une température inférieure à 35°C. Après filtration, la benzylidèneacétone est récupérée sous forme de cristaux jaunes avec un rendement de 75 % (4.38 g).

Propriétés spectroscopiques

IR, ν_{\max} (cm^{-1}), KBr (Figure 1): 3050.0, 3001.0, 2920.0, 1681.8, 1608.5, 1492.8, 1450.4, 1330.8, 1252.5, 1176.5, 983.6, 752.2, 694.3, 547.7, 482.2.

IV.2.2- Préparation de la benzylidèneacétophénone(*E*)-chalcone)

Dans un ballon équipé d'un agitateur mécanique, placer une solution formée de 2.2g d'hydroxyde de sodium dans 20.0 ml d'eau distillée et 12.25 ml d'éthanol. Immerger le ballon dans un bain d'eau froide. Additionner 5.2g (0.043 mol) d'acétophénone préalablement distillée, lancer l'agitation mécanique et ajouter 4.6g(4.4 ml, 0.043 mol) de benzaldéhyde. Maintenir la température du mélange réactionnel entre 15 et 30°C. Agiter bien pendant trois heures. Après, arrêter et enlever l'agitateur mécanique. Ensuite, laisser le mélange réactionnel dans le

réfrigérateur pendant une nuit. Filtrer le solide formé sous vide, puis laver une fois avec de l'eau distillée jusqu'à atteindre la neutralité du filtrat et une autre avec 2.0 ml d'éthanol froid. Après séchage à l'air ambiant, procéder à la purification par recristallisation dans l'éthanol sans dépasser 50 C°. Le chalcone obtenu est sous forme de cristaux jaunes, de point de fusion 56-57 C° et de rendement 85.5 % (7.717 g).

Propriétés spectroscopiques

IR, $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$, KBr (Figure 2): 3064.7, 1664.5, 1608.5, 1575.7, 1490.0, 1448.4, 1338.5, 1311.5, 1286.4, 1217.0, 1016.4, 991.3, 752.2, 690.5, 565.1, 491.8.

IV.2.3- Préparation de la dibenzylidèneacétone

Dans un ballon de 100 ml, introduire une solution froide de 2.5 g d'hydroxyde de sodium dans 25 ml d'eau distillée et 20 ml d'éthanol. Equiper le ballon d'un agitateur mécanique et le plonger dans un bain d'eau froide. Maintenir la température de la solution entre 20 et 25C°, et agiter vigoureusement pour additionner par la suite la moitié d'un mélange préalablement préparé de 2.65g (2.55 ml, 0.025 mol) de benzaldéhyde et 0.73g (0.93 ml, 0.0125 mol) d'acétone. Après quinze minutes, ajouter la moitié restante et continuer l'agitation pendant trente minutes. Filtrer, sous vide, le solide formé et le laver avec de l'eau froide pour enlever le maximum de solution alcaline. Laisser sécher le solide de masse 2.31 g à l'air libre, puis procéder à la purification par recristallisation dans l'éthanol. On a obtenu la dibenzylidèneacétone sous forme de cristaux jaunes de point de fusion 107-109 C°, le rendement est de 39 %.

Propriétés spectroscopiques

IR, $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$, KBr (Figure 3): 3055.0, 3024.2, 1652.9, 1629.7, 1593.1, 1494.7, 1448.4, 1348.1, 1197.7, 1103.2, 983.6, 885.3, 763.8, 696.3, 597.9, 561.2, 530.4, 478.3.

IV.2.4- Préparation de la dibenzylidèncyclohexanone

Le protocole de préparation du dibenzylidèncyclohexanone est analogue à celui de la préparation du benzylidèneacétophénone où l'on a pris 1.58 g (1.52 ml, 0.014 mol) de benzaldéhyde et 0.73g (0.77 ml, 0.0074 mol) de cyclohexanone. Le solide formé est filtré sous vide, lavé avec de l'eau distillée froide et laissé sécher à l'air ambiant. Le produit sec apparaît sous forme d'une pâte jaune de masse 1.85 g et de rendement 90.6 %. La recristallisation dans

l'éthanol a donné des cristaux jaunes sous forme d'aiguilles possédant un point de fusion égal à 116-117C°, le rendement est ainsi 68.7 %.

Propriétés spectroscopiques

IR, $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$, KBr (Figure 4): 3022.2, 2950.9, 2918.1, 2862.2, 2842.9, 1660.6, 1608.5, 1573.8, 1487.0, 1448.4, 1301.9, 1274.9, 1170.7, 1143.7, 970.1, 939.3, 864.1 ; 771.5, 694.3, 516.9.

IV.3- Préparation des pyrimidinones par addition d'urée aux composés carbonylés α , β -insaturés

Protocole général

Dans un ballon de 100 ml, introduire la cétone α , β -insaturée convenable, l'urée, une solution d'hydroxyde de sodium 30 % et l'éthanol. Attacher un condensateur et bouillir jusqu'au reflux pendant quatre heures, puis refroidir à la température ambiante. Verser le mélange réactionnel dans de l'eau froide et mélanger vigoureusement. Laisser reposer quinze minutes puis filtrer sous vide. Par addition de l'acide chlorhydrique concentré, rendre le filtrat fortement acide. Refroidir dans un bain eau-glace et filtrer immédiatement le précipité sous vide.

IV.3.1- Préparation de 4-méthyl-6-phényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H)-one par addition d'urée au benzylidèneacétone

Suivant le protocole général de préparation des pyrimidinones, on a pris 1.46g (10 mmol) de benzylidèneacétone, 0.72 g (12 mmol) d'urée, 5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 30 % et 30 ml d'éthanol.

La recristallisation du produit dans un mélange eau- acétonitrile fournit des cristaux orange de masse 0.21 g (12%) et de point de décomposition 106-107C°. Les analyses spectroscopiques de ce produit montrent que c'est un dihydropyrimidinone.

Propriétés spectroscopiques

IR, $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$, KBr (Figure 5): 3228.2, 3085.5, 2923.5, 1953.5, 1664.2, 1612.2, 1600.6, 1492.6, 1450.2, 1290.1, 1257.3, 1216.8, 755.9, 700.0, 572.7.

$^1\text{H-RMN } \delta(\text{p.p.m.})$, (CDCl_3) (Figure 6): 8.15 (1H de N-H, s), 6.85(5H :les protons aromatiques, m), 4.47 (1H de CH, t), 2.27(2H de CH_2 , dd) , 1.10(3H de CH_3 ,s).

IV.3.2- Préparation du 4,6-diphényl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H)-one par addition d'urée au benzylidèneacétophénone

Pour cette réaction de cyclisation, on a appliqué le protocole précédent permettant la synthèse des pyrimidinones. On a dissout 2.08g (10 mmol) de benzylidèneacétophénone, 0.72g (12mmol) d'urée, 5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 30 % et 30 ml d'éthanol.

La recristallisation du produit dans un mélange eau-éthanol fournit des cristaux de couleur jaune pâle de masse 0.42g (17 %) ayant un point de décomposition entre 70-73C°, et les analyses spectroscopiques de ce produit montrent que c'est un dihydropyrimidinone.

Propriétés spectroscopiques

IR, $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$, KBr (Figure 7): 3440.3, 3388.3, 3083.6, 2948.6, 2917.7, 1963.1, 1668.1, 1639.2, 1594.8, 1492.6, 1448.2, 1255.4, 1220.7, 1157.3, 1066.4, 755.9, 698.1, 539.9.

$^1\text{H-RMN}$ $\delta(\text{p.p.m})$, (DMSO) (Figure 8): 7.60(1H de NH, s), 6.75(10H : les protons aromatiques, m), 4.75 (1H de CH, t), 1.75(2H de CH₂, dd).

IV.3.3- Préparation de (E)-6-phényl-4-styryl-5,6-dihydropyrimidine-2(1H)-one par addition d'urée à la dibenzylidèneacétone

Cette réaction a été aussi effectuée suivant le protocole général de synthèse des pyrimidinones où l'on a pris 2.34g (10 mmol) de dibenzylidèneacétone, 0.72g (12 mmol) d'urée, 5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 30 % et 30 ml d'éthanol. Le produit isolé est de masse 0.56g (20.1 %). La recristallisation de ce produit dans un mélange eau- acétone fournit un solide jaune granulaire possédant un point de décomposition 74-75C°.

Propriétés spectroscopiques

IR, $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$, KBr (Figure 9): 3407.6, 3164.6, 3058.5, 1959.3, 1640.2, 1610.2, 1556.2, 1583.2, 1467.5, 1232.2, 1172.5, 979.6, 752.1, 694.2.

$^1\text{H-RMN}$ $\delta(\text{p.p.m})$, (CDCl₃) (Figure 10): 8.10(1H, s, 1H-1), 7.25(10H : les protons aromatiques, m), 5.97(1H, d, 1H- α), 5.05(1H, d, 1H- β), 4.65 (1H, t, 1H-6), 1.98(2H, dd, 2H-5).

IV.3.4- Préparation de (*E*)-8-benzylidène-4-phényl-4,4a,5,6,7,8-hexahydroquinazoline-2(3*H*)-one par addition d'urée à la dibenzylidènenecyclohexanone

Suivant le même protocole, on a fait réagir 2.74g (0.01 mol) de dibenzylidènenecyclohexanone et 0.72g (0.012 mol) d'urée dans 5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 30 % et 30 ml d'éthanol. Cette méthode fournit 0.56 g de produit brut. La recristallisation dans un mélange eau-éthanol donne la pyrimidinone sous forme de cristaux jaunes de point de décomposition 46C° et avec un rendement de 14.3 %.

Propriétés spectroscopiques

IR, ν_{\max} (cm⁻¹), KBr (Figure 11): 3897.4, 3423.0, 3189.6, 3025.7, 2931.2, 1957.3, 1706.6, 1630.5, 1603.1, 1583.2, 1560.1, 1536.9, 1452.1, 1268.9, 1133.9, 887.0, 750.1, 700.0.

¹H-RMN δ (p.p.m), (CDCl₃) (Figure 12): 7.70(1H, s, 1H-1), 7.30(10H,m, les protons aromatiques), 6.50(1H, s, 1H- β), 4.80 (1H, d, 1H-2), 2.35(1H, m, 1H-3), 1.87(2H, m, 2H-6), 1.63(2H,m, 2H-4), 1.43(2H, m, 2H-5).

IV.4- Préparation de l'aziridine

IV.4.1- Obtention naturelle de l'eugénol à partir des clous de girofle par l'entraînement à la vapeur d'eau

L'entraînement à la vapeur d'eau permet de distiller un composé à la pression atmosphérique à une température inférieure à sa température d'ébullition. L'eau a été choisie à cause de la fréquence de son utilisation.

Mode opératoire

Dans un ballon de 1000 ml, introduire 100 g de clous de girofle finement broyés et 500 ml d'eau distillée et ajouter quelques grains de la pierre ponce pour homogénéiser la température et éviter le surchauffage. Dans ce cas là, le chauffage est assuré par un chauffe ballon. Le ballon est muni d'un thermomètre en position verticale et d'un réfrigérant en position inclinée permettant l'écoulement du distillat qui est récupéré dans un erlenmeyer. Après la fixation et la vérification de l'étanchéité du montage, entamer le chauffage. La distillation commence à partir de 96.5C°. Lorsque l'eau est presque évaporée, arrêter le chauffage, et laisser le mélange se refroidir à température ambiante, puis rajouter 500 ml d'eau distillée afin d'extraire le maximum d'huile de girofle. Continuer l'opération de distillation jusqu'à la

certitude de la vacuité de l'huile dans les gouttes du distillat. Ainsi le volume total du distillat est égal à 800 ml.

▪ **Extraction de l'huile de girofle**

Dans une ampoule à décanter, introduire 800 ml du distillat et 100 ml d'éther diéthylique, agiter vigoureusement tout en libérant l'accès de pression. Après quelques minutes de repos, apparaissent deux phases : en haut, la phase organique où l'huile de girofle est dissoute et en bas, la phase aqueuse. Maintenant, procéder à la décantation : la phase organique est récupérée dans un erlenmeyer et la phase aqueuse est lavée 4*100 ml par l'éther diéthylique pour extraire le maximum d'huile, sachant que toute phase organique est récupérée dans le même erlenmeyer. Pour enlever toute trace d'eau pouvant être contenue dans la phase organique, ajouter un agent de séchage tel que le MgSO_4 anhydre. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient une huile de couleur jaune et d'une odeur très agréable. La masse totale de l'huile obtenue est égale à 22.7 g ; donc le rendement de l'extraction est de 22.7 %.

Le test par C.C.M(Al_2O_3 , 50% hexane, 50% éther diéthylique) montre deux tâches : $R_f = 0.7$ et $R_f = 0.8$; ce qui correspond respectivement à l'eugénol et l'acétyl d'eugénol dont la séparation est comme suit :

Dans une ampoule à décanter, introduire une quantité d'huile de girofle égale à 7.32 g, 100 ml d'éther diéthylique et 50 ml de NaOH (3M). Après agitation et décantation, on observe deux phases : celle d'en haut, c'est la phase organique où se trouve l'acétyl d'eugénol ; celle d'en bas, c'est la phase aqueuse où existe l'eugénol sous forme de sel.

Afin de transformer l'eugénol sous forme de sel en eugénol, procéder comme suit :

Ajouter goutte à goutte une solution d'HCl concentrée (5M) 37 % jusqu'à l'obtention d'une solution laiteuse, ce qui indique la transformation complète du sel en eugénol.

▪ **Décantation**

Dans une ampoule à décanter, introduire la phase aqueuse traitée précédemment et 200 ml d'éther diéthylique. Procéder à la décantation. Récupérer la phase organique dans un erlenmeyer. La phase aqueuse est lavée 2*100 ml par l'éther diéthylique. Récupérer les phases organiques dans le même erlenmeyer puis ajouter le MgSO_4 anhydre. Après filtration et évaporation, on obtient une huile de couleur brune. C'est l'eugénol dont $m=6$ g.

▪ **purification de l'eugénol**

Procéder à la purification de l'eugénol par chromatographie sur une colonne de silice dont l'éluant est un mélange de [hexane, éther diéthylique 50%-50%]. Après l'évaporation, on trouve une huile de couleur jaune de point d'ébullition $253-254^\circ\text{C}$.

Propriétés spectroscopiques

IR, $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$, KBr (Figure 15): 3511.7 ; 3455.8; 3075.9 ; 3060.4 ; 2937.0 ; 2906.2; 1637.2 ; 1612.2 ; 1452.1 ; 1432.8 ; 1267.0 ; 1234.2 ; 1033.6 ; 995.0 ; 817.6 ; 746.3 ; 595.8.

IV.4.2- Préparation d'ortho nitro-phénylazide

Une solution d'ortho nitro-aniline (0.02 mol) est préparée par dissolution de 2.076 g de cette amine dans 30 ml d'acide chlorhydrique (6M). Le mélange obtenu est refroidi à 0-5C° puis traité avec une solution de nitrite de sodium 1.727 g (0.025 mol) dans 10 ml d'eau distillée. La solution du sel diazonium obtenue est additionnée goutte à goutte à une solution agitée composée de 1.625 g (0.025 mol) de sodiumazide et 12 g d'acétate de sodium dans 30 ml d'eau distillée. Le mélange est agité pendant une heure à 0C° puis extrait avec (4*20 ml) d'éther diéthylique. Les phases étheriques sont combinées puis lavées successivement avec une solution d'hydroxyde de sodium 2N (3*10 ml) et d'eau distillée (2*20 ml), puis séchées avec le MgSO₄ anhydre. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu obtenu est un solide jaune qui est purifié par la suite par recristallisation en utilisant l'éther de pétrole.

Cette méthode donne 2.857 g d'ortho nitro-phénylazide sous forme de cristaux jaunes pâles de point de décomposition 65C° et de point de fusion 53-54C°, avec un rendement de 87.1 %. Le produit se conserve dans une bouteille sombre.

Propriétés spectroscopiques

IR, $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$, KBr (Figure 13): 2127.1 ; 2105.8 ; 1531.2 ; 1477.2 ; 1353.7 ; 1301.7 ; 759.8 ; 736.6.

IV.4.3- Préparation de 2-méthoxy-4-[(1(2-nitrophényl)-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazole-4-yl)méthyl]phénol

Dans un ballon de 100 ml, introduire 1g (6.0 mmol) de 4-allyl, 2-méthoxyphénol, 1g (6.0 mmol) d'ortho nitro-phénylazide et 25 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante et la réaction a été suivie par C.C.M et par spectroscopie IR jusqu'à la disparition du pic caractéristique de l'azide à 2127.1 cm⁻¹ après trente jours d'agitation. Après évaporation du solvant, on a obtenu un solide jaune purifié par lavage à l'éther diéthylique.

Cette réaction donne le triazole de point de décomposition 108 C° et de point de fusion 42- 43 C°, avec un rendement qui vaut 73 % (1.58 g).

Propriétés spectroscopiques

IR, $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$, KBr (Figure 14): la bande intense à 1633.4cm^{-1} indique la présence d'un groupement azo.

IV.4.4-Préparation de 2-méthoxy-4-((1-(2-nitrophényl)aziridine-2-yl)méthyl)phénol par thermolyse du triazole dans le toluène

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, introduire 1g (2.7 mmol) de triazole précédemment synthétisé dans 15 ml de toluène préalablement purifié. Immerger le ballon dans un bain d'huile, puis procéder à l'agitation avec reflux pendant 5 heures. Après refroidissement du ballon à la température ambiante, décanter le toluène et récupérer le solide restant dans le ballon. Procéder à la purification par recristallisation dans un mélange acétate d'éthyl /éther diéthylique.

Cette méthode donne des cristaux blancs, ayant un point de fusion $>300\text{ C}^{\circ}$, de masse 0.37 g avec un rendement de 46 % ; les analyses montrent qu'il s'agit d'un aziridine.

Propriétés spectroscopiques

IR, $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$, KBr (Figure 16): 3336.2 ; 2973.7 ; 2927.4 ; 2884.9 ; 1454.0 ; 1419.3 ; 1380.4 ; 1288.2 ; 1274.7 ; 1089.5 ; 1049.0 ; 881.3

Bibliographie

Bibliographie

1. P. Arnaud, *Cours de chimie organique*, 14^{ème} édition, (1985).
2. N.J.Lawrence and A.T.Mc Grown, *Planta Medica.*, (1995), 62, 94.
3. K. Yuen, Z.Cheng, C.C.Cheng, *Chem. Pharm.Bull.*, (1978), 86.
4. B.Hulin, D.A.Clark and W.Goldstein, *J.Med.Chem.*, (1992), 35, 1859-1864.
5. Spielman et coll, *J.Chem.Soc.*, (1948), 70, 4189.
6. kaufmann, Trad, Winternitz, *Médicaments de synthèse*, 36.
7. May's, *Chemistry of Synth.Drugs*, Longmans, (1950), 99.
8. E. Rerrot, *Matière première usuelle du régime végétal*, (1984).
9. Sandler and Wolf Karo, *Organic Functional Group Preparation*, Vol.2, 2nd edition, London.
10. P. A. S. Smith, *Org React.*, (1964), 3, 337.
11. TF.Spande, H.M.Graffo, M.W.Edwards, H.J.C.Yeh, L.Panel, J.W.Daly, *J.Am.Chem.Soc.*, (1992), 114, 3475-3478.
12. S.Ducki, J.A.Hadfield, N.J.Lawrence et X.Zhang, *Planta medica.*, (1996), 62.
13. Vollhardt & Schore, *traité de chimie organique*, 2^eédition, Ed.De Boeck université, (1995), 701.
14. S.Tamotsu and S.Shoji, *Tetrahedron lett.*, (1975), 50, 4461- 4462.
15. P.W.Paré, C.F.Mischke and R.Edwards, *phytochemistry*, (1992), 31, N°1, 149-150.
16. S.Ducki, J.A.Hadfield, N.J.Lawrence, X.Zhang and A.T.Mc Gown, *Planta medica*, (1995), 61, 586.
17. Dorvault, *L'officine*, XXI^e édition, (1982), 965.
18. R.H.Erichson, K.J.Natalie and Jr.W.Bocke, *J.Med.Chem.*, (1992), 35, 1526-1535.
19. Y.Takahashi, K.Saito, M.Yanagiya and M.Ikura, *Tetrahedron lett.*, (1984), 25, 2491.
20. M.Eggleston and S.O.Spark, "Review of 4-quinolones" *Infection control*, (1987), 8, 119-125.
21. Dorvault, *L'officine*, XXI^e édition, (1982), 1612.
22. L.Alinger, P.Cava, R.Johnson, A.Lebel, L.Stevens, *Chimie organique*, Vol.2, Mc Graw-Hill, Paris, (1983), 530.
23. W.Dammene Debbih, *Thèse de Magister, Synthèse des cétones α , β - insaturés*, (2002).
24. R.Sreekumar, R.Padmakumar et Rugmini, *Tetrahedron lett.*, (1998), 39, N°29,5151.
25. S.J.Swamy et B.Kumar, *Indian.J.Chem.Sed.B.*, (1996), 35, N°5, 484.
26. L.Alinger, P.Cava, R.Johnson, A.Lebel, L.Stevens, *Chimie organique*, Vol.2, Mc Graw-Hill, Paris, (1983), 534.
27. J.Mathieu, R.Panico, *Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique*, 2^e édition, Hermann, Paris, (1993), 442.
28. E.Wenkert, S.K.Bhattacharya, E.M.Wilson, *J.Chem.Soc.*, (1974), 5617.
29. A.T.Nielsen, W.Houlihan, *J.Org.React.*, (1968), 55, 8-9.
30. R.Didier, J.Fournier, *Manuel de Chimie Organique*, Mc Graw-Hill, Paris, (1983), 309.
31. C.Sundberg, *Chimie Organique Avancée ; Réactions et synthèses*, Vol.2, De Boeck& Larcier s.a, Paris, (1997), 56-58.
32. A.T.Nielsen, W.J.Houlihan, *J.Org.React.*, (1975), 16, 1.
33. J.G.Schmith, *Chem.Ber.*, (1880), 13, 2342.
34. L.Claisen and A.Clapared, *Chem.Ber.*, (1881), 14, 349.
35. M.Stiles, D.Wolf, G.V.Hudson, *J.Am.Chem.Soc.*, (1977), 81, 628.
36. D.S.Noyce, W.L.Reed, *J.Am.Chem.Soc.*, (1979), 63, 618.
37. B.Hulin, D.A.Clark and W.Goldstein, *J.Med.Chem.*, (1992), 35, 1853-1858.
38. R.Rezig, M.Chebbah, S.Rouati, *S.J.Soc.Alg, Chim.*, (2000), 10, N°1, 111-120.

39. G.Wittig, *C.A.*, (1959), 53, 2279.
40. J.March, *Reactions ;Mechanisms and Structures*, 4th edition, John Willey & Sons New York, (1992), 959.
41. J.P.Michael, A.S.Parsons, R.Hunter, *Tetrahedron lett.*, (1989), 30, 4879.
42. L.Horner, H.Hoffman and H.G.Wippel, *Chem.Ber.*, (1958), 91, 61.
43. J.W.Corn, R.Robinson, *J.Chem.Soc.*, (1978), 1855.
44. C.J.V.Scanio, R.M.Starreh, *J.Am.Chem.Soc.*, (1982), 93, 1539.
45. T.Schono, Y.Matsumura and K.Tsubata, *Tetrahedron lett.*, (1982), 23, 1201.
46. L.Duhamel, J-M.Poirier and N.Tedga, *J.Chem.Res(S)*., (1983), 222.
47. H.Kimihiko, A.Masatmo, N.Taishi, *Tetrahedron lett.*, (1987), 28, N°44, 5883.
48. L.Engman and M.P.Cava, *Tetrahedron lett.*, (1981), 22, N°52, 5251.
49. C.R.Harrison, E.I. du Pont de Nemours and company, *Tetrahedron lett.*, (1987), 28, N°36, 4135.
50. K.Matsumoto et J.W.Lown, *Can.J.Chem.*, (1970), 48, 2215.
51. *Dictionnaire usuel illustré*, Quillet-Flammarion, Paris, (1981).
52. L.Alinger, P.Cava, R.Johnson, A.Lebel, L.Stevens, *Chimie organique*, Vol.3, Mc Graw-Hill, Paris, (1983), 961.
53. S.H.Bayen, D.B.Handrikson, D.J.Kram, D.S.Hamond, *Chimie organique*, Vol.2, 4^{ème} édition, (1995), 1190.
54. Wohler, *Ann. Physik.*, (1828), 12, 253.
55. Tonn, *J.Chem.Eng.*, (1955), 62, N°10, 186.
56. A.Gherib, *Chimie Thérapeutique*, Vol.4, Office De Publication Universitaire, Algérie, (1983).
57. G.L'abbe, *Chem.Rev.*, (1969), 69, 345.
58. J.F.Fruton, *Heterocycl.Compounds*, (1960), 1, 69.
59. C.Grundmann and H.Haldenwanger, *Angew.Chem.*,(1950), 62, 4210.
60. J.R.Malpass, D.Belkacemi and D.R.Russell, *Tetrahedron.*, (2002), 58, 197-204.
61. S.Patai, *The Chemistry of Azido Group*, Interscience Publishers, London.
62. T.Curtius and A.Darapsky, *J.Prakt.Chem.*, (1901), 63, 428.
63. R.H.Wiley and J.Moffat, *J.Org.Chem.*, (1957), 22, 995.
64. S.N.Ege and K.W.Sherk, *J.Am.Chem.Soc.*, (1953), 75, 354.
65. H.kuczynski and C.Walkowicz, *Chem.Abstr.*, (1969), 70, 114689.
66. A.Hassner and F.W.Fowler, *J.Org.Chem.*, (1968), 33, 2686.
67. S.Marburg and P.A.Grieco, *Tetrahedron lett.*,(1966), 1305.
68. A.Kovacic, B.Stanovnik and M.Tisler, *Heterocycl Chem.*,(1968), 5, 351.
69. R.E.Schaad, *Chem.Abstr.*, (1952), 46, 1028.
70. C.S.Cleaver and C.G.Krespan, *J.Am.Chem.Soc.*, (1965), 87, 3716.
71. J.H.Boyer, *J.Am.Chem.Soc.*, (1951), 73, 5248.
72. P.Griess, *Ann.Chem.*, (1966), 137, 39.
73. J.H.Boyer and F.C.Canter, *Chem.Rev.*, (1954), 54, 1.
74. k.Clusius and M.Vecchi, *Ann.Chem.*, (1957), 607, 16.
75. E.Fischer, *Ber.*, (1877), 10, 1334.
76. P.A.S.Smith and B.B.Brown, *J.Am.Chem.Soc.*, (1951), 73, 2438.
77. R.O.Lindsay and C.F.H.Allen, *Org.Syn.*, (1955), 710.
78. Vollhardt & Schore, *traité de chimie organique*, 2^{ème}édition, Ed.De Boeck université, (1995), 696.
79. O.Tsugo et Mortier, *Adv.Het.Chem.*, (1989), 45, 231.
80. M.Jucla et J.Mortier, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, (1988), 125, 579.

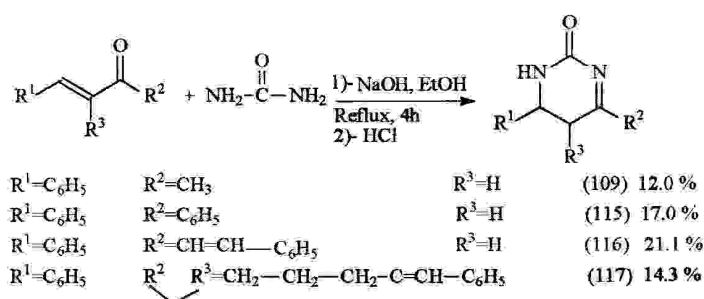
81. M.Chebbeh, *Thèse de Magister, Etude synthétique sur les quinoléines et ses dérivées*, (2000).
82. Vogel, *s Textbook of Pratical Organic Chemistry*, 4th edition, Library of Congress Cataloging in Publication Data, Vol.2, (1978), 910.
83. D.Chergui, M.Hamdi, M.Baboulène, V.Spéziiale, *J.Hétérocyclic.Chem.*, (1986), 23, 1721.
84. V.K.Mahesh et R.S.Gupta, *Indian.J.Chem.*, (1974), 12, 956.
85. L.Alinger, P.Cava, R.Johnson, A.Lebel, L.Stevens, *Chimie organique*, Vol.2, Mc Graw-Hill, Paris, (1983), 533.
86. R.H.Erichson, K.J.Natalie and Jr.W.Bocke, *J.Med.Chem.*, (1992), 35, 1526.
87. M.Balci and Y.Sutbeyaz, *Tetrahedron lett., Chem.Soc., Chem.Commun.*, (1982), 1029.
88. J.E.Baldwin and R.C.G.Lopez, *J.Chem.Soc., Chem.Commun.*, (1982), 1029.
89. D.C.McDougall, *J.Chem.Soc., Chem.Commun.*, (1983), 423.
90. O.de Lucchi and V.Lucchini, *J.Chem.Soc., Chem.Commun.*, (1982), 1105.
91. M.Vuper and T.J.Barton, *J.Chem.Soc., Chem.Commun.*, (1982), 1211.
92. Y-M.Pai, C-K.Chen and C-S.Liu, *J.Organometallic.Chem.*, (1982), 226, 21.
93. G.Hussmann, W.D.Wulff and T.J.Barton, *J.Amer.Chem.Soc.*, (1983), 105, 1263.
94. J.D.Rich and R.West, *J.Amer.Chem.Soc.*, (1982), 104, 6884.
95. L.Sibous, *Thesis of Master*, (1988).
96. S.H.Bayen, D.B.Handrikson, D.J.Kram, D.S.Hamond, *Chimie organique*, Vol.2, 4^e édition, (1995), 717.
97. R.B.Woodward, R.Hoffmann, *J.Am.Chem.Soc.*, (1965), 87, 2046.
98. R.B.Woodward, R.Hoffmann, *Angew.Chem.*, (1969), 81, 797.
99. K.Fukui, *Tetrahedron Lett.*, (1965), 2009, 2427.
100. R.Huisgen, *J.Org.Chem.*, (1968), 33, 2291.
101. S.Kitane, L.Chaibi et M.Soufiaoui, *Tetrahedron.*, (1992), 48, N°41, 8935-8946.
102. M.Teguiche, *Thesis of Master*, (1991).
103. K.R.Henery-Logan and R.A.Clark, *Tetrahedron lett.*, (1968), 801.
104. R.S.McDaniel and A.C.Oehlschlager, *Tetrahedron.*, (1969), 25, 1318.
105. A.S.Bailey and J.J.Wedgwood, *J.Chem.Soc.(C)*, (1968), 682.
106. P.Scheiner, *J.Org.Chem.*, (1967), 32, 2022.
107. D.L.Rector and R.E.Harmon, *J.Org.Chem.*, (1966), 31, 2837.
108. P.Scheiner, *J.Org.Chem.*, (1965), 30, 7.
109. P.Scheiner, *Tetrahedron.*, (1968), 24, 2757.
110. W.Lwowski and T.W.Mattingly, *J.Am.Chem.Soc.*, (1965), 87, 1947.
111. K.Hafner, W.Kaiser and R.Puttner, *Tetrahedron lett.*, (1964), 3953.
112. A.G.Hortman and J.E.Martinelli, *Tetrahedron lett.*, (1968), 6205.

Résumé

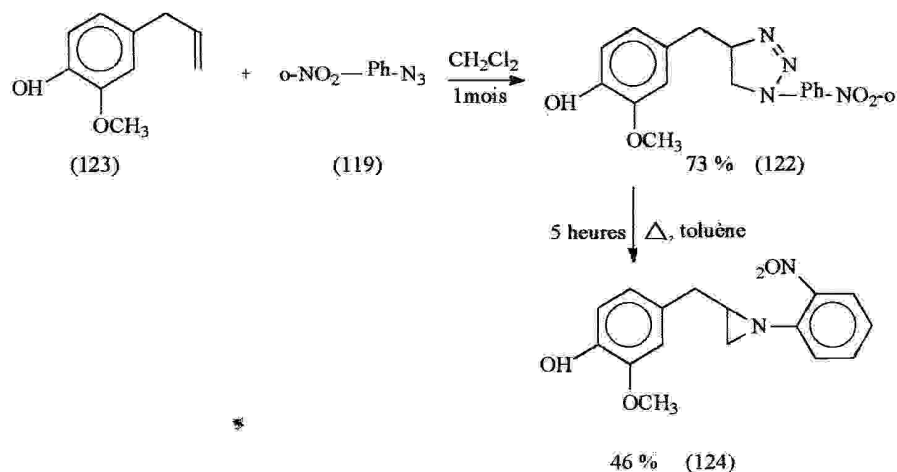
L'objet de ce travail est la synthèse de deux types d'hétérocycles azotés- pyrimidinone et aziridine- présentant des intérêts pharmaceutiques. Cette synthèse a été réalisée à partir des carbonyles α , β -insaturés et d'urée ainsi que d'eugénol et d'azide ; leur activité biologique est évidente.

Les composés carbonylés α , β -insaturés, suivants : la benzylidèneacétone, la benzylidèneacétophénone, la dibenzylidèneacétone et la dibenzylidèncyclohexanone, sont obtenus par une condensation aldolique selon la réaction de Claisen et Schmidt, en faisant réagir le benzaldéhyde avec des cétones énolisables en milieu basique.

Les pyrimidinones, suivantes : (109, 115, 116 et 117), sont obtenues par cyclisation des carbonyles α , β -insaturés précédents par l'urée, en reflux, dans un milieu basique.



L'aziridine (124) est synthétisée à partir de la thermolyse du triazole (122) résultant de la cycloaddition 1, 3 dipolaire de l'eugénol avec l'ortho nitro-phénylazide, dans le dichlorométhane, à la température ambiante.



L'identification des produits obtenus a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles : l'infrarouge (IR), la résonance magnétique nucléaire du proton ($^1\text{HRMN}$) et par la mesure des points d'ébullition et de fusion et parfois de décomposition.

Mots clés : Les carbonyles α , β -insaturés, condensation aldolique, Claisen-Schmidt, urée, pyrimidine, pyr cycloaddition 1, 3 dipolaire, azide, triazole, décomposition thermique, aziridine.