



UNIVERSITÉ SULTAN MOULAY SLIMANE
Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal



Centre d'Études Doctorales : Sciences et Techniques
Formation Doctorale : Ressources Naturelles, Environnement et Santé (RNES)

THÈSE

Présentée par

Hasna YASSINE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie Organique et Analytique

**Synthèse de Nouveaux Dérivés d'Azoture d'acyle, d'Urée et de
Quinazoline.**

Etude Electrochimique et Biologique des Nitronaphtalènes

Soutenue publiquement le **22 Avril 2019** devant la Commission d'Examen :

E.M. RAKIB	Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, F.S.T. Béni-Mellal, Maroc	Président
M. AKSSIRA	Professeur, Université Hassan II de Casablanca, F.S.T. Mohammedia, Maroc	Rapporteur
M. D. PUJOL	Professeur, Université de Barcelone, Faculté de Pharmacie, Espagne	Rapporteur
H. OUCHETTO	Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, F.S.T. Béni-Mellal, Maroc	Rapporteur
S. BOUKHRIS	Professeur, Université Ibn Tofail, F.S. Kenitra, Maroc	Examineur
L. BOUISSANE	Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, F.P. Béni-Mellal, Maroc	Invité
A. HAFID	Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, F.S.T. Béni-Mellal, Maroc	Co-directeur de thèse
M. KHOULI	Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, F.S.T. Béni-Mellal, Maroc	Directeur de thèse

Remerciements

Au terme de ce travail effectué au sein du Laboratoire de Chimie Organique et Analytique (LCOA), à la Faculté des Sciences et Techniques Béni Mellal de l'université Sultan Moulay Slimane, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Monsieur le Professeur Mostafa KHOULI, qui m'a accueilli au sein de son laboratoire, et m'a permis de réaliser ma thèse dans les meilleures conditions. Son expérience scientifique, son souci de rigueur et d'organisation et ses encouragements sont autant d'éléments qui ont permis l'avancée de mon travail. Qu'il soit vivement remercié pour la confiance qu'il m'a témoignée.

Je remercie Monsieur le Professeur Abderrafia HAFID, pour son aide précieuse, sa disponibilité permanente, sa gentillesse, ses qualités scientifiques et humaines et pour sa contribution à la réalisation de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mon plus grand respect.

Mes vifs remerciements s'adressent également aux membres du jury pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger mon travail.

Que Monsieur El Mostapha RAKIB, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal soit assuré de ma gratitude pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider la commission d'examen de cette thèse.

J'adresse ma plus vive reconnaissance également à Monsieur Mohamed AKSSIRA, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Mohammedia, Madame Maria Dolores PUJOL, Professeur à l'Université de Barcelone–Espagne, et Madame Hajiba OUCHETTO, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal d'avoir accepté la charge de rapporteurs de cette thèse.

Mes remerciements vont également à Monsieur Saïd BOUKHRIS, Professeur à la Faculté des Sciences de Kenitra, pour la caution scientifique qu'il m'apporte en acceptant d'être examinateur de cette thèse.

Je tiens à adresser mes plus vifs remerciements à Madame Latifa BOUISSANE, Professeur Habilité à la Faculté Polydisciplinaire de Béni Mellal, d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

Mes vifs remerciements s'adressent au Professeur Salha HAMRI, Professeur El Mostafa KETATNI, Professeur Abdelilah CHTAINI et Madame Houda AYAD avec qui j'ai eu une fructueuse collaboration et qui sont toujours présents pour un coup de main. Qu'ils acceptent le témoignage de toute ma sympathie.

J'adresse des remerciements tout à fait particuliers à tous les membres du Laboratoire de Chimie Organique et Analytique (LCOA): Jamila BOUALI, Hanane ACHIBAT, Soufiane AKHRAMEZ, El mahdi OURHZIF, Asmaa OUMESSAOUD, Amina AMLIL, Jamila ZAITER, Ikram EL MAATOUIFI, Youness ACHOUR, Mustapha DIB, Hicham FADILI qui au cours de ces années, m'ont encouragée, aidée et m'ont permis de réaliser ce travail dans une ambiance sympathique.

Enfin, je tiens tout particulièrement à remercier mes Parents, mon oncle et mes Frères qui m'ont toujours poussé à aller de l'avant et qui savent toujours me remonter le moral. Je remercie également mes proches pour leur soutien permanent, sans oublier mes amies, Zineb, Samira, Mouna, Fatima Ezzahra.

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS

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

PARTIE I :

Synthèse de nouveaux composés hétérocycliques à partir des aryles acides	5
---	----------

Chapitre I : Synthèse des dérivés d'acide benzoïque	6
--	----------

I. Introduction	7
------------------------------	----------

II. Rappels bibliographiques	7
---	----------

1. Réactivité des acides carboxyliques	7
--	---

1.1. Conversion d'acides carboxyliques aromatiques en aldéhydes aromatiques	7
---	---

1.2. Réduction d'acide carboxylique en alcool	8
---	---

1.3. Synthèse de benzoxazoles à partir d'acides carboxyliques	8
---	---

1.4. Synthèse d'esters à partir d'acides carboxyliques	9
--	---

1.5. Amidation des acides carboxyliques	9
---	---

1.5.1. Amidation avec le formamide	9
--	---

1.5.2. Préparation des carbamides en présence du catalyseur PPh ₃ supporté par des ions	10
--	----

2. Stratégies de synthèse des acides carboxyliques	10
--	----

2.1. L'oxydation de l'alcool en acide carboxylique	10
--	----

2.2. Synthèse d'acide carboxylique par oxydation d'aldéhyde	12
---	----

2.3. Synthèse d'acide carboxylique à partir d'acide arylboronique et d'acétate d'acétyle ..	13
---	----

2.4. Synthèse d'esters d'acide phtalique à partir de cycle d'anhydride cyclique	14
---	----

2.4.1. Synthèse de demi-esters achiraux à l'aide d'acides de Lewis	14
--	----

2.4.2. Estérification asymétrique catalysée par l'acide phosphorique chiral	14
---	----

2.4.3. La préparation de l'ester méthylique de l'acide 2,3-pyridinedicarboxylique	15
---	----

III. Synthèse des acides carboxyliques à partir de l'anhydride phtalique	16
---	-----------

IV. Conclusion	17
-----------------------------	-----------

Chapitre II : Synthèse des carbamates par réarrangement de Curtius	18
---	-----------

I. Introduction	19
II. Rappels bibliographiques sur les carbamates	21
1. Principales méthodes de synthèse des carbamates	21
1.1. Synthèse de carbamate à partir de chloroformiate	21
1.2. Synthèse des carbamates par carbonylation oxydative des amines	22
1.3. Synthèse de <i>N</i> -aryl carbamate en utilisant de l'acide hydroxylamine- <i>O</i> -sulfonique	24
1.4. Synthèse de carbamate à partir d'amines protégées par <i>tert</i> -Butoxycarbonyle (Boc) .	25
1.5. Synthèse de carbamate par des réactions de réarrangement	26
1.5.1. Synthèse de carbamate par réarrangement de Hoffmann	26
1.5.2. Synthèse de carbamate par réarrangement de Lossen	28
1.5.3. Synthèse de carbamate par réarrangement de Curtius	29
III. Synthèse des dérivés de carbamates à partir des acides carboxyliques par réarrangement de Curtius	32
IV. Analyse spectroscopique RMN de 2-((isopropoxycarbonyl)amino)benzoate de butyle (10).....	34
V. Conclusion	35

Chapitre III : Rappels bibliographiques sur la synthèse des dérivés d'urée et d'azotures d'acyle	36
---	-----------

I. Rappels bibliographiques sur les dérivés d'urée	37
---	-----------

1. Introduction	37
2. Synthèse des dérivés d'urées	39
2.1. Synthèse des dérivés d'urée à partir des isocyanates	39
2.2. Synthèses des dérivés d'urée à partir de monoxyde de carbone	41
2.3. Synthèse des dérivés d'urée à partir de dioxyde de carbone	42
2.4. Autres méthodes de synthèse des dérivés d'urée	43

II. Rappels bibliographiques sur la préparation des azotures d'acyle.....	45
--	-----------

1. Introduction	45
2. Méthode de préparation des azotures d'acyle.....	45
2.1. Préparation des azotures d'acyle à partir des acides carboxyliques	45
2.2. Préparation des azotures d'acyle à partir des aldehydes.....	47
2.3. Préparation des azotures d'acyle à partir de l'azoture de diphenylphosphoryle	48
3. Conclusion.....	49

Chapitre IV : Élaboration de nouveaux composés dérivés d'urée et d'azotures d'acyle via un réarrangement de Curtius..... 50

I. Introduction 51

II. Réarrangement de Curtius 51

III. Synthèse des dérivés d'urée symétriques..... 52

1. Optimisation de la réaction de synthèse des dérivés d'urée et de l'azoture d'acyle.....	53
2. Généralisation de la réaction de synthèse des dérivés d'urée et de l'azoture d'acyle	54
3. Mécanisme réactionnel.....	56
3.1. Mécanisme réactionnel de la formation de l'azotures d'acyle.....	56
3.2. Mécanisme réactionnel de la formation de l'urée	56
4. Analyse spectroscopique RMN ¹ H et ¹³ C	57
4.1. Analyse spectroscopique de l'azoture d'acyle 21	57
4.2. Analyse spectroscopique du dérivés de l'urée 26	59
5. Analyse par diffraction des rayons X.....	60
5.1. Analyse cristallographique des composés 18 et 21	61
5.1.1. Données cristallographiques	61
5.1.2. Description du cristal 2-[(azidocarbonyl)amino]benzoate d'éthyle 18	63
5.1.3. Description du cristal 2-[(azidocarbonyl)amino]benzoate de butyle 21	64
5.2. Etude structurale du composé 2,2'-(carbonylbis(azanediyl))dibenzoate de diméthyle 24	65
5.2.1. Données cristallographique du composé 24	65
5.2.2. Description de la structure du composé 24	67

IV. Synthèse des dérivés d'urée asymétrique..... 69

V. Conclusion 76

Chapitre V : Synthèse des dérivés de 2-(2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)benzoate d'alkyles..... 77

I. Introduction 78

II. Rappels bibliographiques sur les quinazolines 78

1. Intérêt biologique des quinazolines	78
1.1. Activité antimicrobienne.....	79
1.2. Activité anti VIH	79

1.3. Activité anticonvulsivante	80
1.4. Activité anti-inflammatoire	81
1.5. Activité anticancéreuse	81
2. Méthodes de synthèse des noyaux quinazolines et quinazoline-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diones.....	82
2.1. Synthèse des quinazolines.....	83
2.1.1. Utilisation du 2-bromobenzonitrile	83
2.1.2. Utilisation du 2-aminobenzophénone.....	84
2.1.3. Utilisation du 2-aminobenzylamine	85
2.1.4. Utilisation d'arylamidines	86
2.1.5. Autres méthodes pour la synthèse de quinazoline	87
2.2. Synthèse des quinazoline-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i>)-diones.....	88
2.2.1. A partir de 2-aminobenzonitriles	88
2.2.2. A partir des isocyanures	89
2.2.3. A partir des anhydrides.....	90
2.2.4. A partir des acylurées	92

III. Synthèse des dérivés de 2-(2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4*H*)-yl)benzoate d'alkyles

1. A partir de dérivés d'urée symétriques	93
2. A partir de dérivés d'urée asymétriques.....	96

IV. Conclusion.....

PARTIE II.

Etude électrochimique et biologique des produits nitrés.....

Chapitre I : Nitration des composés aromatique par nitrate de Bismuth pentahydraté [Bi(NO₃)₃.5H₂O]

I. Introduction

II. Rappels bibliographiques sur la nitration.....

1. Importance de nitration	104
2. Principales méthodes de nitration	104
2.1. Nitration par l'acide nitrique	104
2.2. Nitration par HNO ₃ /H ₂ SO ₄	106
2.3. Nitration par (CF ₃ CO) ₂ O/HNO ₃	107

2.4. Nitration par des agents de nitration « verts».....	107
2.4.1. Nitration par le nitrate de calcium (Ca(NO ₃) ₂)	107
2.4.2. Nitration par Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O.....	108
2.4.3. Nitration par le nitrate ferrique (Fe(NO ₃) ₃ .9H ₂ O)	108
2.4.4. Nitration du phénol par le nitrate de sodium (NaNO ₃)	110
2.4.5. Nitration par le nitrate d'argent AgNO ₃	111
2.4.6. Nitration par l'oxytrinitrate de vanadium (VO(NO ₃) ₃).....	111
2.4.7. Nitration par le nitrate de cérium et d'ammonium (NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	112
2.4.8. Nitration par le nitrate de bismuth Bi(NO ₃) ₃	112
2.4.8.1. Nitration aromatique en utilisant le nitrate de bismuth Bi(NO ₃) ₃ .5H ₂ O/ anhydride acétique (CH ₃ CO) ₂ O	112
2.4.8.2. Nitration par le système Bi(NO ₃) ₃ .5H ₂ O/[bmim][PF ₆] et Bi(NO ₃) ₃ .5H ₂ O/1,2-DCE	113
2.4.8.3. Nitration par Bi(NO ₃) ₃ broyé dans l'acétone	113
2.4.8.4. Nitration par Bi(NO ₃) ₃ en présence de Montmorillonite-KSF.....	114
III. Synthèse des composés hétérocycliques nitrés par Bi(NO₃)₃.....	114
IV. Conclusion.....	117
Chapitre II : Etude électrochimique et biologique des produits nitrés.....	118
I. Introduction.....	119
II. Méthode électrochimique.....	119
1. La voltamétrie	119
1.1. Composants et principe des techniques voltamétriques	119
1.2. Les différentes techniques voltamétriques	120
1.2.1. La voltamétrie cyclique	120
III. Etude électrochimique des produits nitrés	120
1. Méthode électrochimique	120
2. Préparation des électrodes	121
3. Résultats	121
3.1. Caractérisation électrochimique des molécules nitrés	121
3.1.1. Caractérisation électrochimique de 2-méthoxynaphtalène	122
3.1.2. Caractérisation électrochimique de 7-méthoxy-1-nitronaphtalène 73	123
3.1.3. Caractérisation électrochimique de 2-méthoxy-6-nitronaphtalène 74	124

3.1.4. Caractérisation électrochimique de 2-méthoxy-1-nitronaphtalène 75	125
3.1.5. Caractérisation électrochimique de naphtalène-2-ol	125
3.1.6. Caractérisation électrochimique de 1,6-dinitronaphtalène-2-ol 76	126
3.1.7. Caractérisation électrochimique de l'acide ascorbique	127
IV. Etude biologique des composés nitrés	128
1. Activité antioxydante	128
1.1. Les antioxydants	128
1.1.1. Les antioxydants enzymatiques	129
1.1.2. Les antioxydants non enzymatiques.....	129
2. Méthodes analytiques utilisées pour évaluer l'activité antioxydante	130
2.1. Méthode du radical libre DPPH	130
2.1.1. Principe de la méthode	130
2.2. Méthode frap (Ferric Reducing Antioxidant Power).....	131
2.2.1. Principe de la méthode	131
3. Evaluation de l'activité antioxydante	131
CONCLUSION GENERALE.....	134
Références Bibliographiques	137
PARTIE EXPERIMENTALE.....	145

RÉSUMÉ

Ce travail a pour objectif la synthèse de nouveaux hétérocycles azotés à partir de l'acide carboxylique comme précurseur de départ, et la préparation des composés susceptibles d'avoir des propriétés biologiques et / ou pharmacologiques potentielles.

La première partie de ce mémoire concerne la synthèse des dérivés de carbamate, et le développement d'une nouvelle voie de synthèse de 2,2'-(carbonylbis(azanediyl))dibenzoatedialkyles, de 2-((azidocarbonyl)amino)benzoate d'alkyles et d'urée asymétrique par un réarrangement de Curtius. Par la suite, nous sommes orientés vers la synthèse des dérivés de 2-(2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4*H*)-yl)benzoate d'alkyles par condensation des dérivés d'urée symétrique et la synthèse des dérivés d'arylphenyl quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione à partir de l'urée asymétrique.

La deuxième partie est consacrée à l'étude électrochimique et biologique des produits nitrés.

Mots Clés

Hétérocycles azotés, carbamate, urée, réarrangement de Curtius, quinazoline, produits nitrés, étude électrochimique, étude biologique.

ABSTRACT

This work incorporates as part of synthesis of new nitrogenous heterocycles from the carboxylic acid as a starting precursor, then the preparation of new organic compounds, which are expected to have some biological and/or pharmacological activities..

The first part of this work subsected to synthesise of carbamate derivatives, and the development of a new synthesis route of 2,2'-(carbonylbis(azanediyl))dibenzoatedialkyls, 2-((azidocarbonyl)amino)benzoate alkyl and asymmetric urea by a Curtius rearrangement.

Subsequently, we are oriented towards the synthesis of alkyl 2-(2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4*H*)-yl)benzoate derivatives by condensation of symmetrical urea derivatives, and synthesis of arylphenyl quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione derivative from asymmetric urea.

The second part is devoted to the electrochemical and biological study of nitrated products.

Keyword

Nitrogen heterocycles, carbamate, urea, Curtius rearrangement, quinazoline, nitrate products, electrochemical study, biological study.

Abbreviations

1, 2-DCE: 1,2-Dichloroéthane

4-HO-TEMPO: 4-Hydroxy-2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-oxyde

Bi(NO₃)₃.5H₂O : Nitrate de bismuth (III) pentahydraté

[bmim][PF₆]: Hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium

CAN: Nitrate de Cérium et d'ammonium

CDI: *N,N'*-Carbonyldiimidazole

CPE: Electrode en pâte de carbone

DABCO: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane

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

DIPEA: *N,N*-Diisopropyléthylamine

DMAP: 4-Diméthylaminopyridine

DMEDA : *N, N'*-Diméthylethylènediamine

DNT: Dinitrotoluène

DPPA : Azoture de diphénylphosphoryle

DPPH: 2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle

ECS: Electrode au calomel saturée

EDC : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide

GPCR: G récepteurs couplés aux protéines

IBX: Acide 2-iodoxybenzoïque

IC₅₀: Concentration inhibitrice demi-maximale

IS-Ph3P: Triphénylphosphine supporté par des ions

Montmorillonite-KSF : Minéral composé de silicate d'aluminium et de magnésium hydraté

N-Boc : *tert*-Butoxycarbonyle

NBS: *N*-Bromosuccinimide

PVP: Poly vinyl pyrrolidone

PhI (OAc) : (Diacétoxyiodo) benzène

TBAB: Tetra-*n*-butylammonium bromide

TBAF: Fluorure de tétra-*n*-butylammonium

TBD : Triazabicyclodécène

TBHP: Hydroperoxyde de *tert*-butyle

TEMPO: 2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy

TMED : *N,N,N',N'*-Tétraméthyléthylènediamine

TsNBr₂: *N,N*-Dibromo-*p*-toluènesulfonamide

VO(NO₃)₃: oxynitrate de vanadium

W(CO)₆: Hexacarbonyle de tungstène

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La plupart des composés hétérocycliques sont largement présents dans la nature et sont utilisés comme produits pharmaceutiques, colorants, pesticides, herbicides, vitamines, antibiotiques, plastiques...etc. Ces composés jouent un rôle important dans la régulation des processus biologiques.

Les hétérocycles sont une classe de composés chimiques dans lesquels un atome ou plus d'un carbocycle est remplacé par un hétéroatome comme l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre...etc. Les hétérocycles les plus courants contiennent de l'azote et de l'oxygène.

D'un point de vue chimique, les composés hétérocycliques comportent un système conjugué ou aromatique, qui est à l'origine de leurs stabilités.

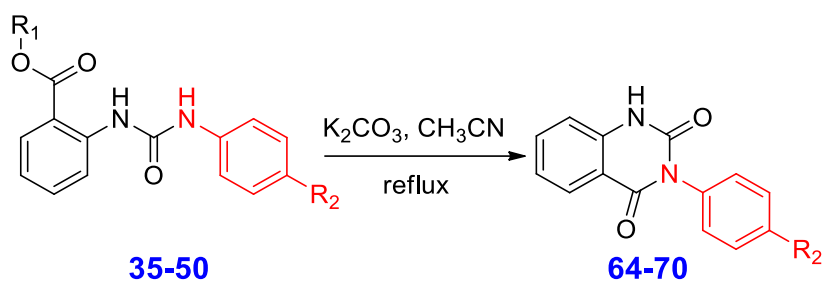
Les hétérocycles sont des composés chimiques très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

Parmi ceux-ci, les hétérocycles azotés forment un groupe de très haute importance en chimie organique du fait de leur réactivité d'une part et de leur présence dans un grand nombre de molécules d'origine naturelle et synthétique d'autre part. En effet, ils jouent un rôle important dans divers domaines (pharmacie, médecine, biologie, agronomie).

Les hétérocycles que l'on rencontre le plus souvent dans ce travail sont les dérivés d'urée, les azotures d'acyle, les carbamates et les dérivées de quinazoline. Le but de cette étude consiste d'une part en une valorisation de synthèse des hétérocycles azotés à partir de l'acide carboxylique comme un précurseur de départ, d'autre part à préparer des composés susceptibles d'avoir des propriétés biologiques et / ou pharmacologiques potentielles.

Le travail présenté dans ce mémoire est structuré en deux parties:

La première partie est divisée en cinq chapitres :



La deuxième partie est divisée en deux chapitres :

Le premier chapitre concerne la nitration des composés aromatiques par le nitrate de bismuth pentahydraté ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$). Tandis que le deuxième chapitre est consacré aux études électrochimiques et des tests de l'activité antioxydante des composés nitrés que nous avons synthétisés.

PARTIE I.

SYNTHESE DE NOUVEAUX COMPOSES HETEROCYCLIQUES A PARTIR DES ARYLES ACIDES

Chapitre I.
Synthèse des dérivés d'acide benzoïque

I. Introduction

Les acides carboxyliques et leurs dérivés sont parmi des produits organiques les plus importants qui se trouvent souvent dans une vaste gamme de produits naturels, largement utilisés comme sources industrielles de diverses substances organiques, telles que les polymères à cristaux liquides, les cosmétiques, les produits pharmaceutiques, les produits agrochimiques et les additifs alimentaires.

Dans ce travail nous nous sommes intéressés à synthétiser des acides carboxyliques par estérification de l'anhydride phtalique qui seront utilisé par la suite comme des précurseurs dans la synthèse des carbamates, des dérivés d'urée et des azotures d'acyle.

II. Rappels bibliographiques

1. Réactivité des acides carboxyliques

1.1. Conversion d'acides carboxyliques aromatiques en aldéhydes aromatiques

En 2017, l'équipe de Norio Sakai a décrit une nouvelle approche d'une conversion en deux étapes catalysées par l'indium (III) d'acides carboxyliques en aldéhydes aromatiques. L'iodure d'indium (III) (InI_3), catalyse dans la première étape la thioacétalisation réductrice des acides carboxyliques en formant l'intermédiaire réactionnel **A**. Et dans la deuxième étape, il y a une désulfuration de **A** (Schéma 1).¹

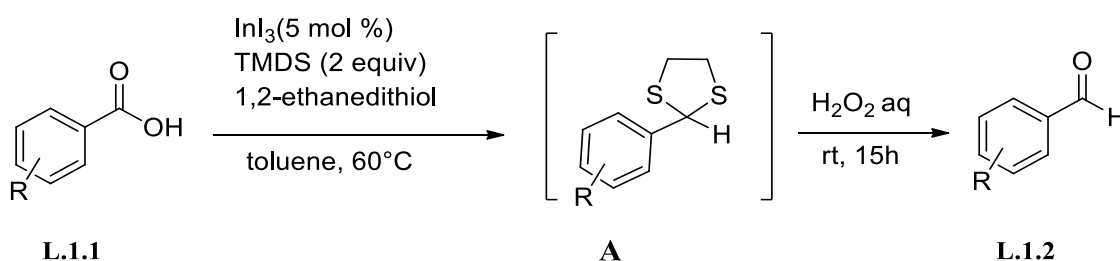


Schéma 1

¹ Sakai, N.; Minato, S.; Ogiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4563–4567.

1.2. Réduction d'acide carboxylique en alcool

Marc Lemaire et *al.*² ont décrit une réduction d'acides carboxylique en alcools primaires en utilisant un système réducteur tétraméthylidisiloxane/trifluorométhanesulfonate de cuivre (II) (TMDS/Cu(OTf)₂). Les acides carboxyliques aromatiques **L.2.1** sont réduits en alcool benzylique **L.2.2** avec une sélectivité élevée et avec des bons rendements (Schéma 2).

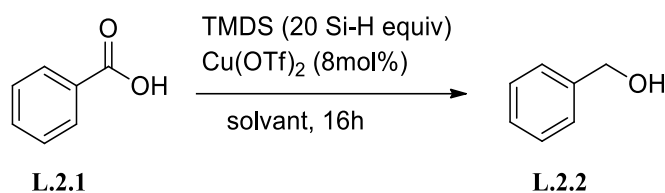


Schéma 2

L'équipe de Morales-Serna³ a rapporté la réduction des acides carboxyliques **L.3.1** par formation d'esters d'hydroxybenzotriazole **L.3.2** qui réagissent avec du borohydrure de sodium (NaBH₄) pour donner les alcools primaires **L.3.4** correspondants avec d'excellents rendements (Schéma 3).

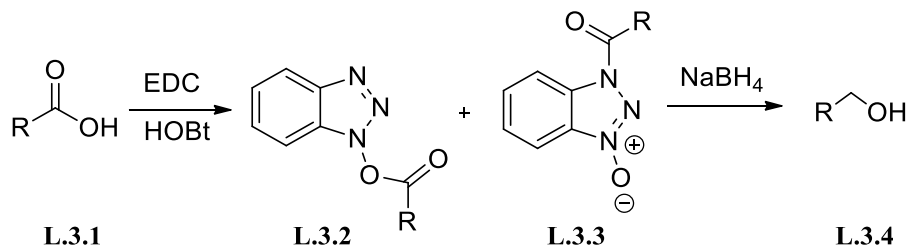


Schéma 3

1.3. Synthèse de benzoxazoles à partir d'acide carboxylique

Une série de dérivés de benzoxazole a été synthétisée par Giammario Nieddu et *al.*⁴ à partir d'acides carboxyliques **L.4.1** facilement disponibles. Après l'activation de la fonction acide carboxylique avec un dérivé de triazine **A**, le 2-aminophénol réagit avec l'acide activé pour former l'intermédiaire réactionnel sous forme de carboxamide **B** conduisant après cyclisation au benzoxazole souhaité **L.4.2** (Schéma 4).

² Zhang, Y. J.; Dayoub, W.; Chen, G. R.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7400-7407.

³ Morales-Serna, J. A.; García-Ríos, E.; Bernal, J.; Paleo, E.; Gaviño, G.; Cárdenas, J. *Synthesis* **2011**, *9*, 1375-1382.

⁴Nieddu, G.; Giacomelli, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 791-795.

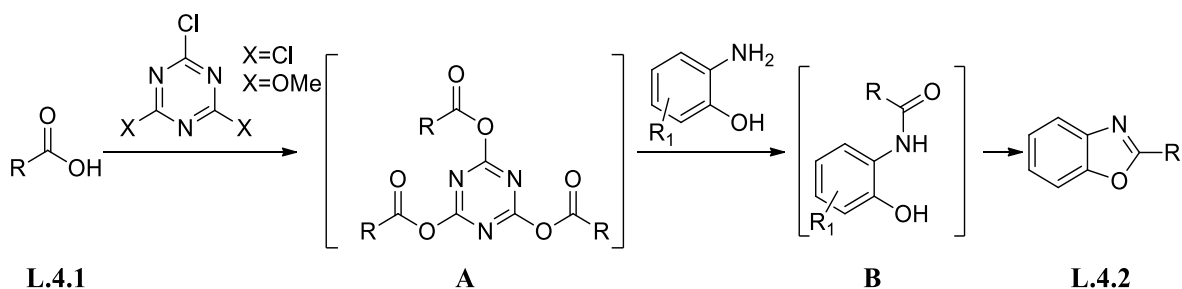


Schéma 4

1.4. Synthèse d'esters à partir d'acide carboxyliques

En 2010 l'équipe de Nowrouzi a synthétisé des esters benzyliques par la condensation d'acides carboxyliques avec des alcools, en utilisant le chlorodiphénylphosphine (Ph_2PCI), et d'iode en présence d'imidazole dans l'acétonitrile à reflux. L'estérfication avec ce système de réactif mixte a donné l'ester benzylique **L.5.3** avec d'excellent rendement (Schéma 5).⁵

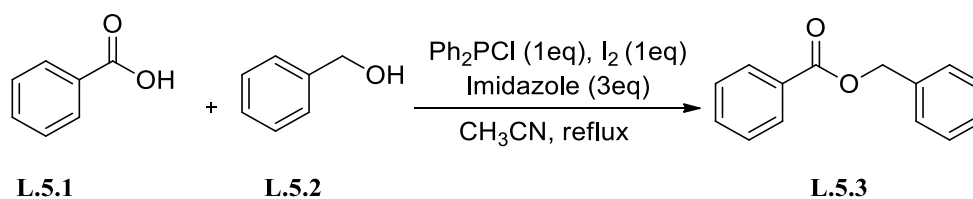


Schéma 5

1.5. Amidation des acides carboxyliques

1.5.1. Amidation avec le formamide

En 2016, le groupe de Junhua Xiao a réalisé une amidation de l'acide carboxylique avec des formamides *N*-substitués, la réaction est accomplie en présence de catalyseur à base de ruthénium $\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2$, pour produire des amides **L.6.2** utiles sur le plan synthétique avec des bons rendements (Schéma 6).⁶

⁵Nowrouzi, N.; Mehranpour, A. M. ; Rad, J. A. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9596-9601.

⁶Bi, X.; Li, J.; Shi, E.; Wang, H.; Gao, R.; Xiao, J. *Tetrahedron* **2016**, 72, 8210-8214.

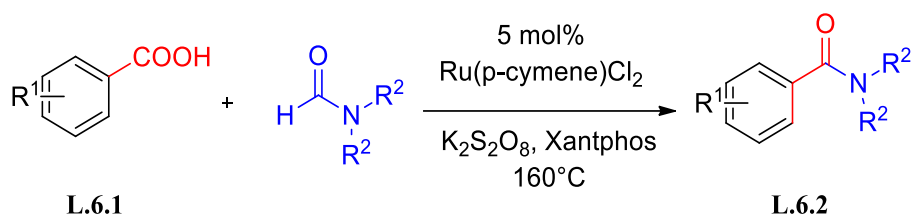


Schéma 6

1.5.2. Préparation des carbamides en présence du catalyseur PPh₃ supporté par des ions

Hideo Togo *et al.*⁷ ont synthétisé des amides avec des bons rendements à partir de l'acide et des amines par l'utilisation de bromotrichloromethane (BrCCl₃) et d'IS-PPh₃ (ion-supported PPh₃) qui était facile à éliminer après réaction par simple filtration. Ces amides ont été préparés à partir du bromure de 4-bromobenzyle en trois étapes avec un rendement global de 74% (Schéma 7).

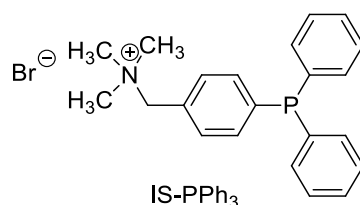
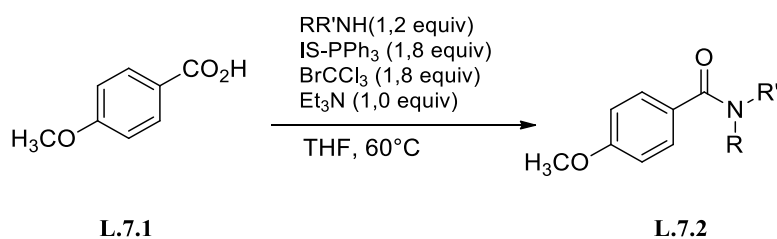


Schéma 7

2. Stratégies de synthèse des acides carboxyliques

2.1. L'oxydation de l'alcool en acide carboxylique

Le groupe de Biao Jiang a développé une oxydation douce des alcools benzyliques **L.8.1** et des alcools à longue chaîne en présence de l'oxygène et du catalyseur carbène *N*-hétérocycliques. La plupart des alcools ont été transformés en acides carboxylique correspondants **L.8.2** avec des rendements satisfaisants (Schéma 8).⁸

⁷ Kawagoe, Y.; Moriyama, K.; Togo, H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3971-3977.

⁸ Yu, D. F.; Xing, P.; Jiang, B. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4269-4273.

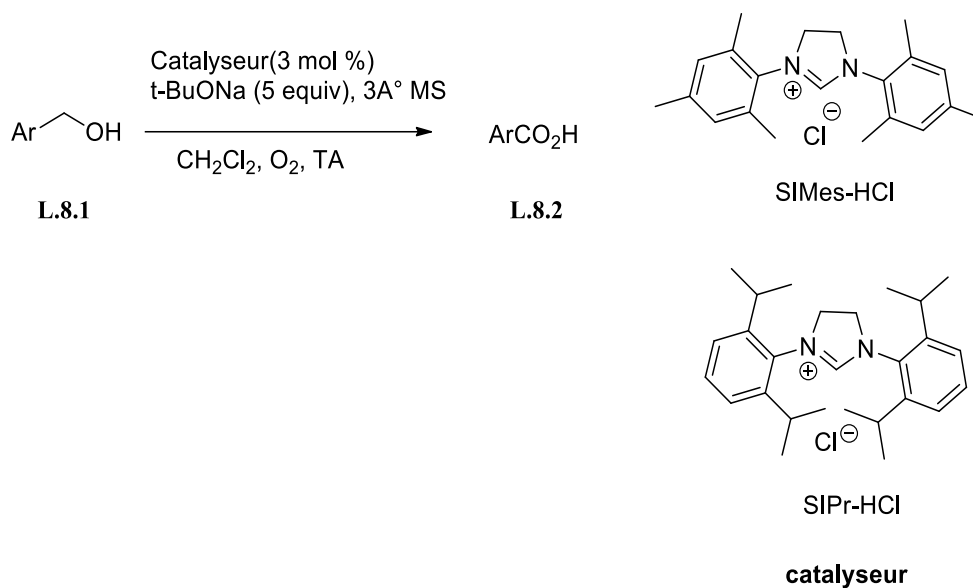


Schéma 8

En 2015, Milstein et ses collaborateurs ont décrit une méthode pour la synthèse des acides carboxyliques **L.9.2** à partir des alcools **L.9.1**,⁹ La réaction est effectuée dans l'eau avec 1% de complexe de Ruthénium. L'eau est le solvant et la source de l'atome d'oxygène du groupe acide carboxylique (Schéma 9). Cette méthode permet d'obtenir de nombreux sels d'acides aminés naturels et non naturels importants et utiles.

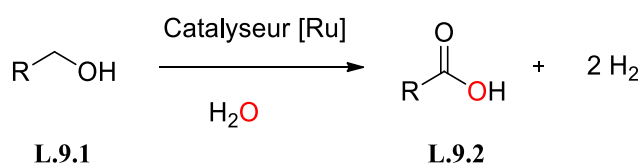


Schéma 9

L'équipe de Madsen a développé, en 2016, une réaction de déshydrogénation des alcools primaires **L.10.1** en présence d'hydroxyde et du complexe de Ruthénium [RuCl₂ (IPr) (*p*-Cymène)] en tant que catalyseur pour fournir des acides carboxyliques **L.10.2** avec des bons rendements. L'utilisation de toluène permet une séparation simple du produit par précipitation et extraction (Schéma 10).¹⁰

⁹ Hu, P.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6143-6146.

¹⁰ Santilli, C.; Makarov, I. S.; Fristrup, P.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9931-9938.

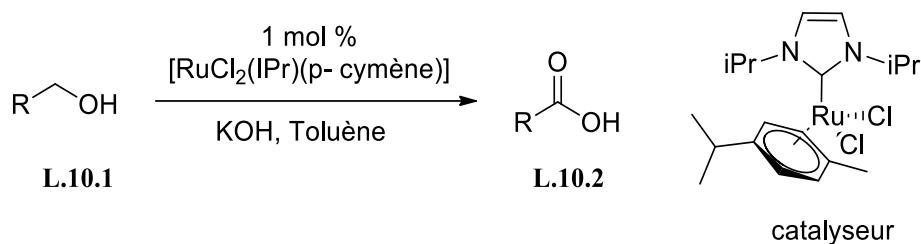


Schéma 10

2.2. Synthèse d'acide carboxylique par oxydation d'aldéhyde

Borhan et *al.*¹¹ ont décrit une méthode d'oxydation des aldéhydes **L.11.1** en acides carboxyliques **L.11.2** en utilisant l'oxone comme seul oxydant. Cette réaction est facile à traiter, avec un haut rendement (Schéma 11).

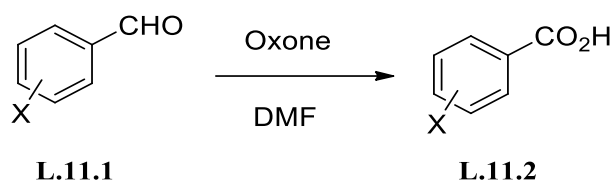


Schéma 11

En 2005, Hunsen a préparé des acides carboxyliques **L.12.2** par oxydation d'aldéhydes **L.12.1**, cette fois-ci en utilisant une quantité catalytique du chlorochromate de pyridinium (PCC) avec 1,1 équivalent de l'acide periodique (H_5IO_6), dans l'acétonitrile (Schéma 12).¹²

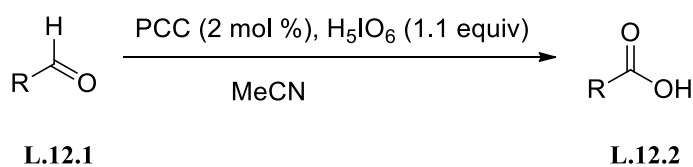


Schéma 12

En 2013, l'équipe de Thakur a développé une méthode d'oxydation d'aldéhyde **L.13.1** en acide **L.13.2** en présence de H_2O_2 en tant qu'oxydant. Cette synthèse présente une procédure de préparation et un temps de réaction plus court (Schéma 13).¹³

¹¹ Travis, B. R.; Sivakumar, M.; Hollist, G. O.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031-1034.

¹² Hunsen, M. *Synthesis* **2005**, *15*, 2487-2490.

¹³ Talukdar, D.; Sharma, K.; Bharadwaj, S. K.; Thakur, A. J. *Synlett* **2013**, *24*, 963-966.

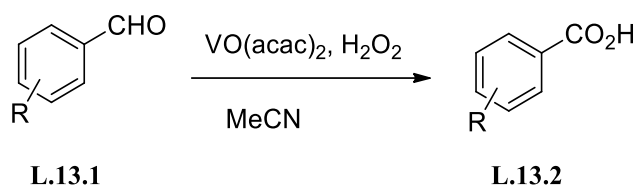


Schéma 13

2.3. Synthèse d'acide carboxylique à partir d'acide arylboronique et d'acétate d'acétyle

Les acides carboxyliques aromatiques sont généralement synthétisés par l'oxydation des composés aromatiques. Ils peuvent également être préparés suivant les réactions de Grignard,¹⁴ ou en utilisant des réactifs organolithiens,¹⁵ des réactifs organozinciques¹⁶ et des esters d'acides arylboroniques¹⁷ avec du dioxyde de carbone. Cependant, ces réactifs peuvent présenter des problèmes de synthèse vis-à-vis de certains groupe fonctionnel ou parfois leur prix excessif rendant la manipulation coûteuse.

Une méthode de synthèse d'acides carboxyliques **L.14.3** aromatiques a été développée par Renner Chen et *al.*¹⁸ Ils utilisent les acides arylboroniques **L.14.1** et l'acétoacétate d'acétyle **L.14.2** comme produit de départ et l'iodure de cuivre (CuI) comme catalyseur. Cette méthode a permis de palier certaines difficultés qu'on peut rencontrer avec d'autre type de réactifs (Schéma 14).

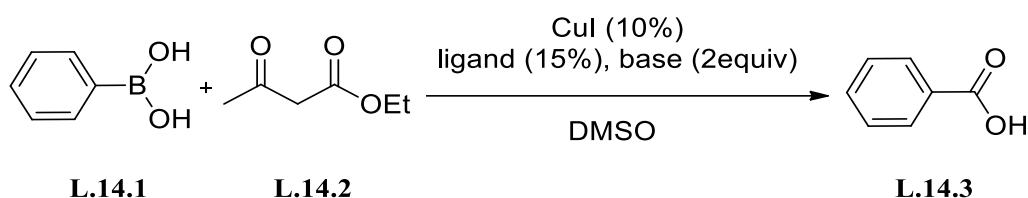


Schéma 14

¹⁴ (a) Van der Knaap, T. A.; Klebach, T. C.; Visser, F.; Bickelhaupt, F.; Ros, P.; Baerends, E. J.; Stam, C. H.; Konijn, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 765-776. (b) Sheeran, D. J.; Arenivar, J. D.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, 139-146.

¹⁵ (a) Kirby, A. J.; Percy, J. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6903-6910. (b) Jones, C.; Waugh, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5086-5090.

¹⁶ (a) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7826-7827. (b) Ochiai, H.; Jang, M.; Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2681-2683.

¹⁷ (a) Ukai, K.; Aoki, M.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8706-8707; (b) Takaya, J.; Tadami, S.; Ukai, K.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2697-2700. (c) Ohishi, T.; Nishiura, M.; Hou, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5792-5795. (d) Riss, P. J.; Lu, S.; Telu, S.; Aigbirhio, F. I.; Pike, V. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *124*, 2752-2756.

¹⁸ Zheng, R.; Zhou, Q.; Gu, H.; Jiang, H.; Wu, J.; Jin, Z.; Han, D.; Dai, G.; Chen, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5671-5675.

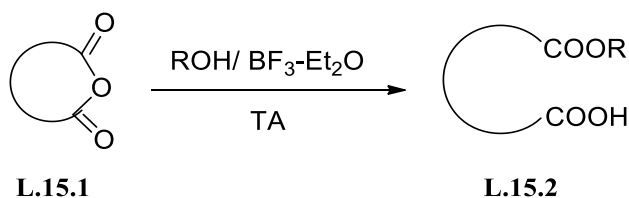
2.4. Synthèse d'esters d'acide phtalique à partir des anhydrides cycliques

Les esters d'acide phtalique sont des composés organiques largement utilisés dans de nombreux produits tels que le domaine médical, ou dans l'industrie, et aussi dans l'agroalimentaire surtout le secteur des polymères.

Les esters d'acide phtalique sont synthétisés à partir de l'anhydride cyclique par l'estérification ou la transestérification avec des alcools, L'ouverture de cycle d'anhydrides cycliques avec des alcoxydes est également une méthode fréquente pour la synthèse de demi-esters.

2.4.1. Synthèse de demi-esters achiraux à l'aide d'acides de Lewis

Une synthèse a été réalisée par Sabitha et *al.*¹⁹ concernant l'ouverture du cycle d'anhydride phtalique **L.15.1**, catalysée par les différents acides de Lewis comme l'éthérate d'éthyle trifluorure de bore ($\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$), dans un solvant polaire et protique comme l'éthanol ou le méthanol, ceci a abouti à la formation d'un héli-ester **L.15.2** (Schéma 15).



R: Et, Me

Schéma 15

2.4.2. Estérification asymétrique catalysée par l'acide phosphorique chiral

Ken-ichi Yamada et *al.*²⁰ ont réalisé récemment l'ouverture de l'anhydride **L.16.1** avec l'alcool donnant une estérification asymétrique catalysée, par l'acide phosphorique chiral **I**. Cette étude a fourni des rendements allant de 8-95 % suivant les anhydrides cycliques utilisés, avec des temps de réactions plus long (Schéma 16)

¹⁹ Sabitha, G.; Srividya, R.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 4015–4018.

²⁰ Yamada, K. I.; Oonishi, A.; Kuroda, Y.; Harada, S.; Kiyama, H.; Yamaoka, Y.; Takasu, K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4098–4100.

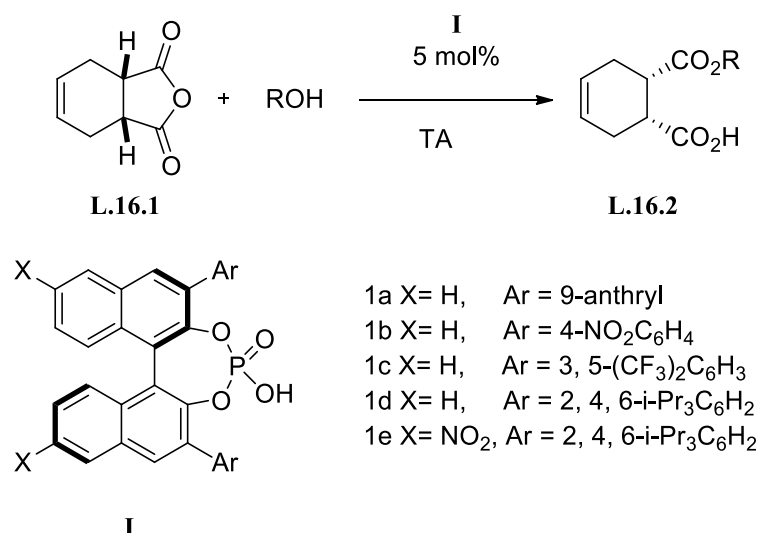


Schéma 16

2.4.3. La préparation de l'ester méthylique de l'acide 2,3-pyridinedicarboxylique

La préparation de l'ester méthylique de l'acide 2,3-pyridinedicarboxylique a fait l'objet de nombreuses études. L'estérification de l'anhydride pyridine-2,3-dicarboxylique **L.17.1** par du méthanol a donné un mélange de **L.17.2** (isomère stable) en tant que produit majoritaire avec des quantités variables de **L.17.3** (isomère labile) (Schéma 17).²¹

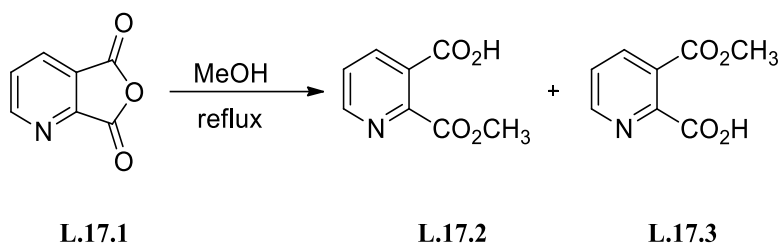


Schéma 17

Durant ce récit bibliographique, nous avons scruté les travaux antérieurs réalisés par différents groupes de recherche pour l'obtention et la réactivité des acides. Nous avons donné une idée générale sur l'ouverture des anhydrides.

Suivant les travaux décrits par la littérature ainsi, dans notre cas, nous poursuivons cette étude dans le paragraphe suivant. Nous décrivons les différentes tentatives d'ouverture de l'anhydride phtalique par les différents alcools engendrant des acides carboxyliques.

²¹ Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasrib, J.; Sepulveda-Arques, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2745–2747

III. Synthèse des acides carboxyliques à partir de l'anhydride phtalique

Nous avons envisagé la préparation des acides carboxyliques, en utilisant comme produit de départ l'anhydride phtalique (**1**) en suivant la procédure décrite précédemment dans la littérature (Schéma 17). Plusieurs alcools ont été utilisés pour obtenir les acides carboxyliques. La réaction est effectuée à reflux d'alcool (Schéma 18) (Tableau 1).

D'après les résultats obtenus, les rendements restent moyens dans tout les cas. La conversion est totale, mais les esters souhaités (**2-8**) sont accompagnés par leurs dérivés diacides (**9**). D'où les rendements en acides carboxyliques (**2-8**) ne dépassent pas les 60%.

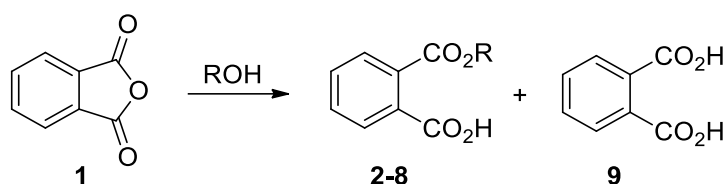
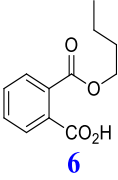
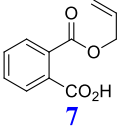
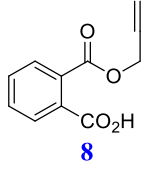


Schéma 18

Tableau 1 : Estérification de l'anhydride phtalique par différents alcools

Entrée	Solvant	T [°C]	Produit (2-8)	Rdt [%]	
				2-8	9
1	CH ₃ OH	reflux	 2	57	30
2	CH ₃ CH ₂ OH	reflux	 3	53	32
3	CH ₃ (CH ₂) ₂ OH	reflux	 4	57	31
4	CH ₃ CH(OH)-CH ₃	reflux	 5	54	30

5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	reflux	 6	58	33
6	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$	reflux	 7	41	38
7	$\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$	reflux	 8	39	40

Malgré les différentes tentatives de synthèse sélective du demi-ester, l'estérification de l'anhydride phtalique par les alcools a généralement conduit à la formation des demi-esters **2-8** et du di-acide **9** avec des rendements respectifs variant entre 39-58% et 30-40%.

IV. Conclusion

Pour la première partie de ce chapitre, nous avons fait un rappel dans un premier temps, la réactivité des acides carboxyliques, ainsi que les principales méthodes de synthèse de ces acides.

Dans la deuxième partie, nous avons décrit la synthèse de nouveaux dérivés d'acide carboxyliques qui peuvent constituer des précurseurs pour des réactions ultérieures pour synthétiser des dérivés carbamates et ceci fera l'objet du chapitre suivant.

Chapitre II.

Synthèse des carbamates par réarrangement de Curtius

I. Introduction

Les carbamates organiques sont caractérisés par la présence de la liaison amidique (–O-CO-NH-).^{22,23} Ils présentent la classe stable des dérivés de l'acide carbamique, appelé aussi acide amidique de formule NH₂COOH. Ce dernier est instable dans les conditions standard de pression et de température, Contrairement à ses formes estérifiées ou substituées au niveau de la fonction amide par différents groupement fonctionnels, comme : alkyle ; aryle-aryle ou aryle-alkyle substitués et aryle-alkyle.

D'après la littérature, les carbamates présentent une classe importante de composés possédant des propriétés biologiques et pharmacologiques potentielles. Ainsi, on les trouve dans de nombreux molécules bioactives tels que des produits pharmaceutiques,²⁴ agrochimiques²⁵ (pesticides, herbicides, insecticides, fongicides), ou comme des intermédiaires réactionnels en synthèse organique,²⁶

Cependant, leurs utilisations en tant que des intermédiaires, dans la synthèse organique et bioorganique, ont permis l'élaboration d'une chimiothèque de molécules potentiellement actives. Au cours des dernières années, le rôle du groupement carbamate a été largement étudié soit dans le cas des substances naturelles ou semi-synthétiques. Ce rôle a été étendu à l'évaluation biologique anticancéreuses, antibactériennes, antifongiques, antipaludiques, antivirales, anti-VIH, anti-oestrogéniques, antiprogestatives, anti-ostéoporotiques, anti-inflammatoires, antifilariens, antituberculeux, antidiabétiques, anti-obésité, anticonvulsivants, antihelminthes, anti-Alzheimer.

Des exemples de molécules biologiquement actives citées dans la littérature, portant des groupes fonctionnels carbamates sont représentées sur la Figure 1.

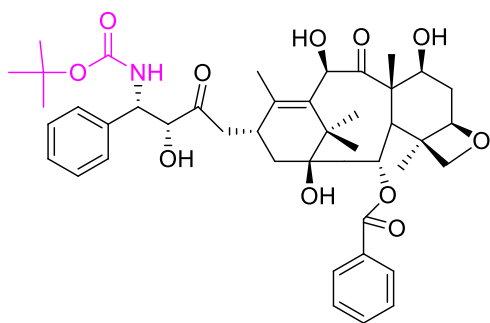
²² Chaturvedi, D.; Mishrab, N.; Mishra, V. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 308-320.

²³ Chaturvedi, D.; Ray, S. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 987-998.

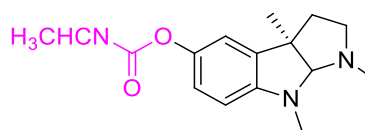
²⁴ (a) Shaw, S. J. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 276-284. (b) Hutchinson, D. K. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 1021-1042. (c) Asaka, T.; Manaka, A.; Sugiyama, H. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 961-989. (d) Miller, K.; Neilan, B.; Sze, D. M. Y. *Recent Pat. AntiCancer Drug Discov.* **2008**, *3*, 14-19.

²⁵ (a) Goto, T.; Ito, Y.; Yamada, S.; Matsumoto, H.; Ok, H.; Nagase, H. *Anal. Chim. Acta.* **2006**, *555*, 225-232; (b) Ma, J.; Lu, N.; Qin, W.; Xu, R.; Wang, Y.; Chen, X. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2006**, *63*, 268-274.

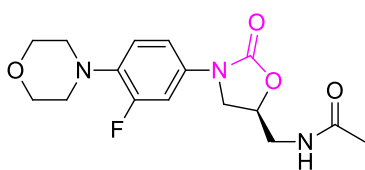
²⁶ (a) Wills, A. J.; Ghosh, Y. K.; Balasubramanian, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6646-6652. (b) Han, C.; Shen, R.; Su, S.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 27-30. (c) Smith, A. B.; Freez, B. S.; LaMarche, M. J.; Hirose, T.; Brouard, I.; Rucker, R. V.; Xian, M.; Sundermann, K. F.; Shaw, S. J.; Burlingame, M. A.; Horwitz, S. B.; Myles, D. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 311-314. (d) Dangerfield, E. M.; Timmer, M. S. M.; Stocker, B. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 535-538.



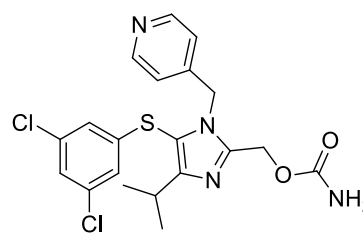
Analogues du taxol: médicaments anticancéreux



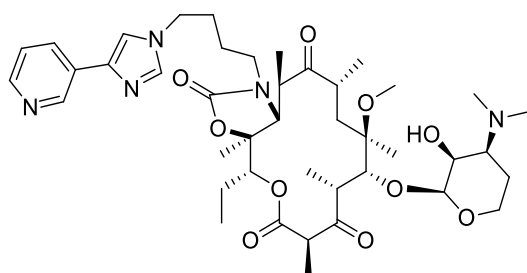
Physostigmine: médicament anti-Alzheimer



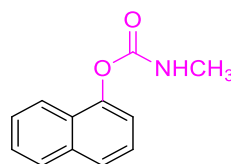
Linezolid: médicament antibactérien



Capravirine: anti-HIV



Telithromycin: médicament antibactérien



Carbaryl: Insecticide

Figure 1 : Exemples de Molécules biologiquement actives portant une fonction carbamate.

Vu leur importance biologique et leur application étendue aux différents domaines scientifiques, nous nous sommes orientés dans ce chapitre vers la synthèse des carbamates en utilisant les acides carboxyliques synthétisés préalablement dans cette partie.

Avant de présenter nos résultats relatifs à la synthèse des carbamates, nous présenterons brièvement un aperçu bibliographique sur ces dérivés.

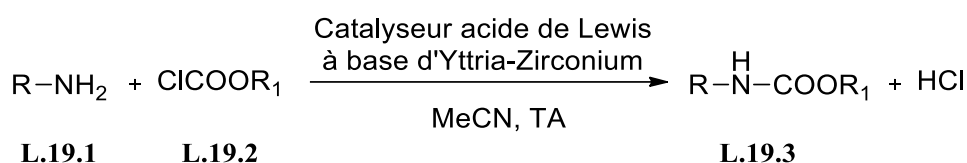
II. Rappels bibliographiques sur les carbamates

1. Principales méthodes de synthèse des carbamates

1.1. Synthèse de carbamate à partir de chloroformiate

Ces dernières années, beaucoup d'attention a été accordée à la synthèse des carbamates en utilisant des chloroformiates comme intermédiaires.

Pandey et *al.*²⁷ ont décrit une synthèse efficace de carbamates **L.19.3** par la réaction de diverses amines **L.19.1** avec des chloroformiates **L.19.2** en utilisant une quantité catalytique d'acide de Lewis à base d'Yttria-Zirconium (Schéma 19).



R= alkyl, aryl, amino acide ; R₁= methyl, ethyl, benzyl

Schéma 19

Raje et ses collaborateurs ont rapporté une synthèse de *N*-alkyl/aryl(3-oxobutanyl)carbamate **L.20.3**, par condensation d'amines primaires **L.20.1** avec du chloroformiate de méthyle **L.20.2**, en présence de zéolite H β modifiée par Sn⁴⁺(H β -SnA) à température ambiante (schéma 20).²⁸

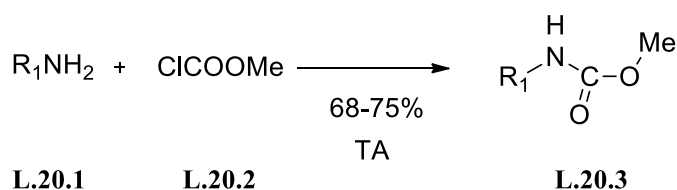


Schéma 20

En 2009, Kim et Jang²⁹ ont décrit une synthèse simple et efficace des carbamates **L.21.3**, en faisant réagir des quantités équimolaires d'amines **L.21.1**, de chloroformiates **L.21.2** en présence d'une quantité catalytique d'indium métallique (Schéma 21). Ainsi, des

²⁷ Pandey, R. K.; Dagade, S. P.; Dongare, M. K.; Kumar, P. *Synth Commun.* **2003**, *33*, 4019-4027.

²⁸ Raje, V. P.; Bhat, R. P.; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 835-837.

²⁹ Kim, J. G.; Jung, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2688-2692.

carbamates d'amines aliphatiques, aromatiques et hétérocycliques diversement substituées ont été préparés en utilisant différents dérivés de chloroformiates.

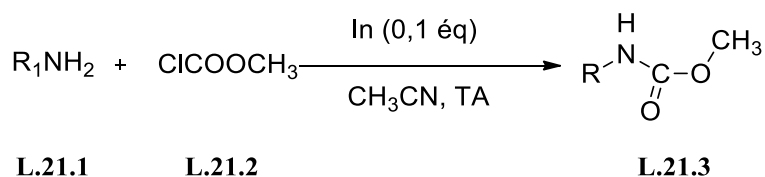


Schéma 21

1.2. Synthèse des carbamates par carbonylation oxydante des amines

Les carbamates ont été préparés par catalyse métallique, avec des bons rendements, en faisant réagir des amines avec des alcools, en présence du monoxyde de carbone CO et de l'oxygène O₂.

Les catalyseurs métalliques utilisés pendant les carbonylations oxydantes sont le palladium,³⁰ le platine et les halogénures de métaux alcalins,³¹ comme le cobalt (Co), le cuivre (Cu) et le rhodium (Rh) (Schéma 22).

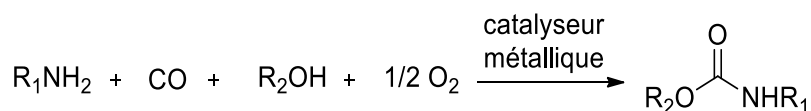


Schéma 22

L'équipe de Wan a préparé l'ester de carbamate, par carbonylation oxydante d'amines avec des alcools en utilisant un catalyseur bimétallique palladium / manganèse sur support polymère la polyvinylpyrrolidone (PVP) (Schéma 23).³²

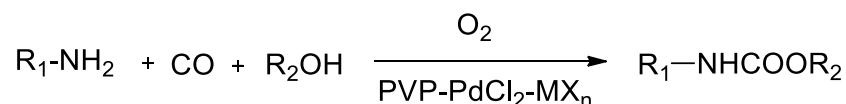


Schéma 23

³⁰ Fukuoka, S.; Chono, M.; Kohno, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 399-400.

³¹ Chow, Y.; Marciniak, B.; Misra, P. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1458-1460.

³² Wan, B.; Liao, S.; Yu, D. *Appl. Catal., A.* **1999**, 183, 81-84.

Par la suite, Shi et *al.*³³ ont développé une nouvelle synthèse de carbamates à travers la carbonylation oxydante d'amines avec des alcools. Ils utilisent un système de catalyseur PdCl₂ / ZrO₂-SO₄²⁻ à 170 °C (Schéma 24).

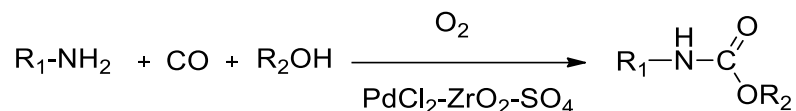


Schéma 24

Une synthèse des carbamates par carbonylation oxydante des amines aromatiques a été rapportée par Shi et Deng,³⁴ cette fois-ci en utilisant des catalyseurs à base d'or immobilisés sur les polymères (Schéma 25).

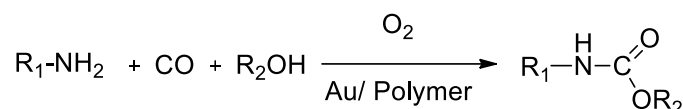


Schéma 25

Par la suite, Shi et *al.*³⁵ ont également signalé une carbonylation efficace des amines avec différents alcools, catalysée par le palladium, Pd(phen)Cl₂, dans un liquide ionique, [Bmim]BF₄, pour obtenir des carbamates. Les produits souhaités sont isolés par simple précipitation dans le milieu réactionnel, après addition de l'eau. Le catalyseur est recyclé, dans ces conditions, avec une légère perte d'activité catalytique (Schéma 26).

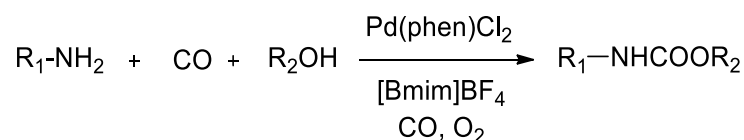


Schéma 26

En 2010, la synthèse des *N*-phénylcarbamates **L.27.2** à travers la carbonylation oxydante catalysée par le sélénium, de l'aniline **L.27.1** et les alcools en présence de

³³ Shi, F.; Deng, Y.; Sima, T.; Yang, H. *J. Catal.* **2001**, *203*, 525-528.

³⁴ Shi, F.; Deng, Y. *J. Catal.* **2002**, *211*, 548-551.

³⁵ Shi, F.; Peng, J.; Deng, Y. *J. Catal.* **2003**, *219*, 372-375.

monoxyde de carbone et d'oxygène étaient rapporté par Zhang et ses collaborateurs (Schéma 27).³⁶

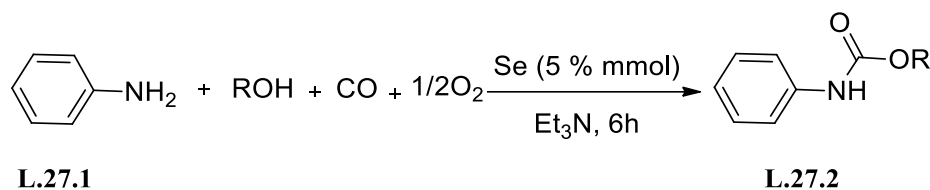


Schéma 27

1.3. Synthèse de *N*-aryl carbamate en utilisant de l'acide hydroxylamine-*O*-sulfonique

Tranmer et *al.*³⁷ ont développé une nouvelle méthode pour la synthèse assistée par micro-ondes des carbamates par conversion directe des chlorures de benzoyle **L.28.1** en *N*-aryl-carbamates **L.28.2** en utilisant comme réactif l'acide hydroxylamine-*O*-sulfonique (Schéma 28).

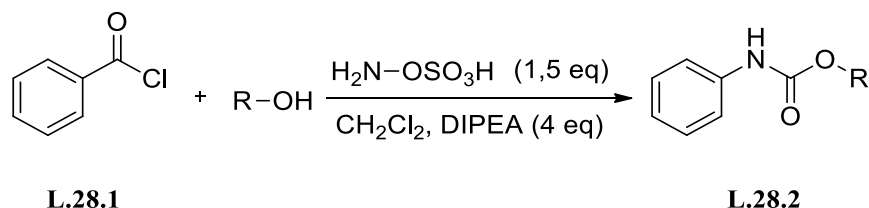


Schéma 28

Le mécanisme proposé pour cette réaction est relativement simple, la condensation de l'acide hydroxylamine-*O*-sulfonique (HSA) avec le chlorure de benzoyle **L.29.1**, dans des conditions catalysées par la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA), produirait un dérivé d'acide hydroxylamine-*O*-sulfonique, qui serait prêt à effectuer un réarrangement intramoléculaire. Dans l'étape suivante, le dérivé d'acide hydroxylamine-*O*-sulfonique est transformé en sa base conjuguée par abstraction d'un atome d'hydrogène par une base, suivi d'un réarrangement spontané pour former un intermédiaire isocyanate **L.29.2**. L'addition nucléophile de l'alcool conduit à la production du carbamate **L.29.3** (Schéma 29).

³⁶ Zhang, X.; Jing, H.; Zhang, G. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1614-1624.

³⁷ Baoa, J.; Kuika, D.; Tranmer, G. K. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5546-5553.

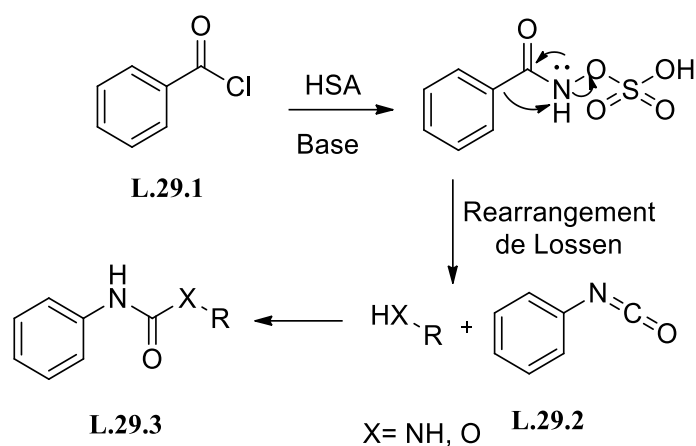


Schéma 29

1.4. Synthèse de carbamate à partir d'amines protégées par *tert*-Butoxycarbonyle (Boc)

En 2016, Kwon Kim et *al.*³⁸ ont décrit un procédé efficace pour la synthèse de carbamates à partir d'amines protégées par le *tert*-butoxycarbonyle (Boc) **L.30.1**. En présence de 2-chloropyridine (C₅H₄ClN) et d'anhydride de trifluorométhanesulfonyle (C₂F₆O₅S₂). Les isocyanates réagissent avec succès en présence des alcools, en produisant les carbamates souhaités **L.30.2** (Schéma 30).

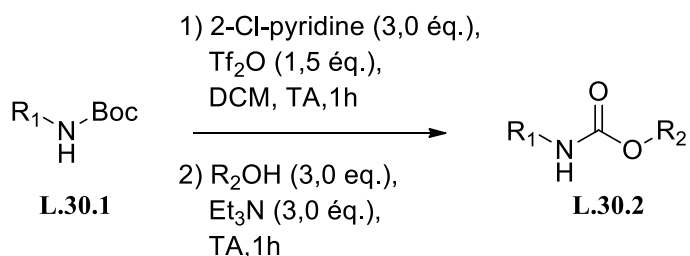


Schéma 30

³⁸ Kim, H. K.; Lee, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4890–4892.

1.5. Synthèse de carbamate par des réactions de réarrangement

1.5.1. Synthèse de carbamate par réarrangement de Hoffmann

En général, le réarrangement de Hoffmann³⁹ transforme les carboxamides primaires en amines, en utilisant NaOH et Br₂ aqueux. Ces dernières années, il a été utilisé pour la synthèse de carbamates grâce à la présence de l'intermédiaire réactionnel l'isocyanate. Plusieurs chercheurs ont concentré leurs efforts sur cette réaction de réarrangement afin de parvenir à une synthèse efficace des carbamates.

Moriarty *et al.*⁴⁰ ont rapporté un protocole pour la synthèse des méthylcarbamates **L.31.2** à partir d'alkyl et d'aryl carboxamides primaires **L.31.1**, en utilisant de l'iode hypervalent PhI(OAc)₂. Ils ont traité une série d'alkyl / aryl carboxamides primaires avec l'iodobenzène diacétate PhI(OAc)₂ dans KOH-MeOH à des températures basses (5-10 °C) pour obtenir les méthylcarbamates correspondants (Schéma 31).

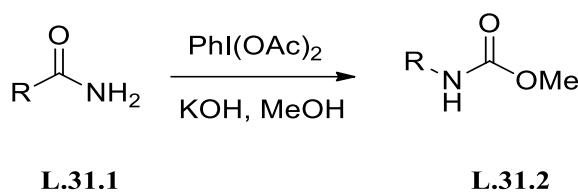


Schéma 31

Plus tard, Huang et Keillor⁴¹ ont synthétisés des méthylcarbamates **L.32.2** *via* réarrangement de Hoffmann. Ils ont traité une série de carboxamides aromatiques et aliphatiques **L.32.1** avec du NBS et du MeONa dans du méthanol chauffé à reflux pendant 10 min pour la conversion des carboxamides en leurs aminométhylcarbamates primaires correspondants (Schéma 32).

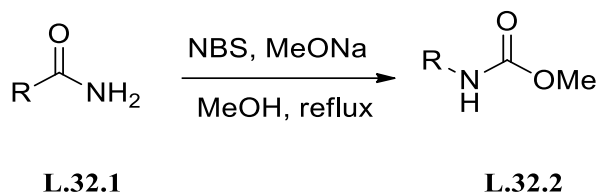


Schéma 32

³⁹ Wallis, E. W.; Lane, J. F. *Org. React.* **1946**, *3*, 267-305.

⁴⁰ Moriarty, R. M.; Chany II, C. J.; Vaid, R. K.; Prakash, O.; Tulandher, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *56*, 2478-2482.

⁴¹ Huang, X.; Keillor, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 313-316.

Ils ont ensuite élaboré la synthèse des méthylcarbamates **L.33.2** en faisant intervenir un réarrangement de Hoffmann utilisant le NBS et le DBU dans le méthanol (Schéma 33).⁴² Ce procédé a été largement utilisé pour la conversion des alkyl et des arylcarboxamides **L.33.1** en leurs méthylcarbamates correspondants avec d'excellents rendements dans des conditions extrêmement douces.

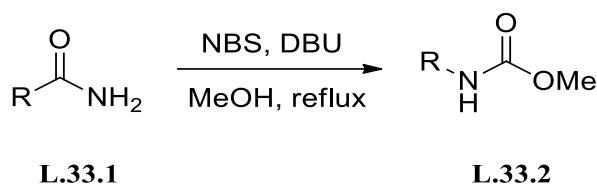


Schéma 33

Plus tard, Matsumara et *al.*⁴³ ont rapporté la synthèse électrochimique de carbamates à partir de carboxamides primaires **L.34.1**. Ce procédé est appelé un «réarrangement Hoffmann induit par électrochimie (EI)», il a été développé en utilisant de nouveaux systèmes de solvants contenant divers alcools, la réaction se déroule dans des conditions douces d'électrolyse (Schéma 34).

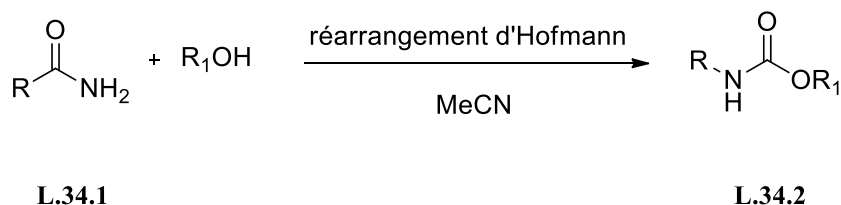


Schéma 34

Nishikawa et son équipe ont signalé la synthèse de carbamates par la réaction de réarrangement des trichloroacétamides **L.35.1** en utilisant divers alcools (Schéma 35).⁴⁴

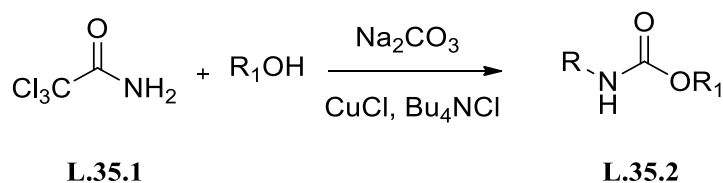


Schéma 35

⁴² Huang, X.; Seid, M.; Keillor, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7495-7496.

⁴³ Matsumara, Y.; Maki, T.; Satoh, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8879-8882.

⁴⁴ Nishikawa, T.; Urabe, D.; Tomita, M.; Tsujimoto, T.; Iwabuchi, T.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3263-3265.

Une méthode récente pour la synthèse des carbamates **L.36.2**, à partir des amides correspondants **L.36.1** par un réarrangement d'Hoffmann utilisant une technique de microréacteur, a été rapportée par Ley et ses collaborateurs (Schéma 36).⁴⁵

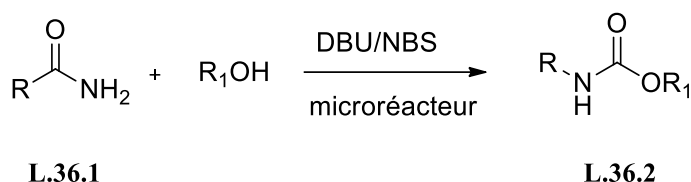


Schéma 36

Une méthode efficace a été développée par l'équipe de Borah pour la synthèse de carbamates **L.37.2** à partir des amides **L.37.1** correspondants via le réarrangement d'Hofmann en utilisant le *N,N*-dibromo-*p*-toluènesulfonamide (TsNBr₂) en présence de DBU dans le méthanol. La réaction se termine en 10-20 min à 65 °C pour produire le carbamate correspondant avec un excellent rendement (Schéma 37).⁴⁶

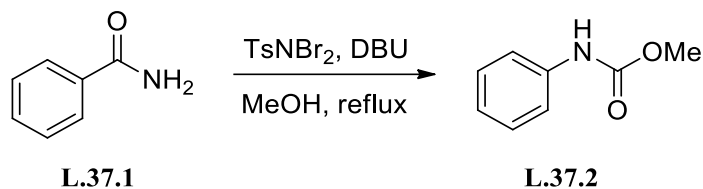


Schéma 37

1.5.2. Synthèse de carbamate par réarrangement de Lossen

Le réarrangement de Lossen est une réaction chimique utile dans laquelle les acides hydroxamiques *O*-activés (*O*-acylé, sulfonylé ou phosphorylé) peuvent être transformés en isocyanates correspondants (Schéma 38). Les carbamates peuvent être synthétisés par piégeage de l'isocyanate intermédiaire avec un alcool.

Ces dernières années, Les chercheurs se sont intéressés à la synthèse des carbamates **L.38.2** à partir d'acides hydroxamiques **L.38.1** par le réarrangement de Lossen.

⁴⁵ Palmieri, A.; Ley, S. V.; Hammond, K.; Polyzos, A.; Baxendale, I. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3287-3289.

⁴⁶ Borah, A. J.; Phukan, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3035-3037.

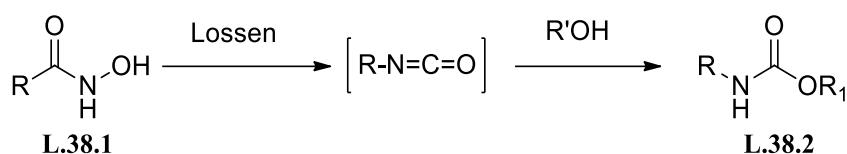


Schéma 38

En 2009, Papot et ses collaborateurs ont développé une synthèse efficace de carbamates **L.39.2** par la réaction d'un acide hydroxamique **L.39.1** avec un alcool promu par le 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine, en présence d'un excès de *N*-méthylmorpholine (NMM) par réarrangement de Lossen (Schéma 39).⁴⁷

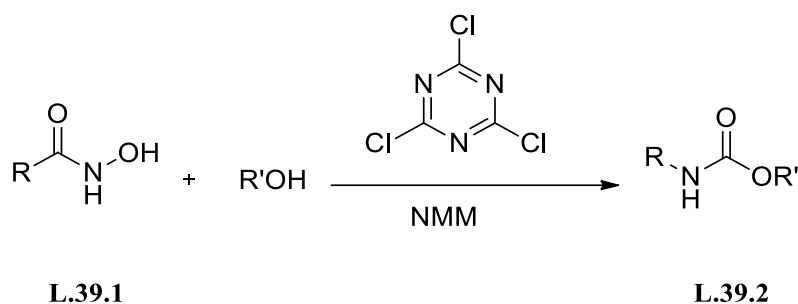


Schéma 39

Un procédé récent de synthèse de carbamates **L.40.2** par réaction d'acides hydroxamiques **L.40.1** avec un alcool en utilisant le *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI) par un réarrangement de Lossen a été décrit par Dube et *al.*⁴⁸ (Schéma 40).

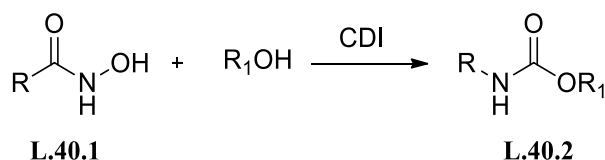


Schéma 40

1.5.3. Synthèse de carbamate par réarrangement de Curtius

Le réarrangement de Curtius est la décomposition thermique d'un azoture carboxylique pour produire un isocyanate.

Dans le procédé général, on transforme un azoture d'acyle **L.41.1** par chauffage en isocyanate correspondant **L.41.2**. Les isocyanates peuvent être traités avec des alcools pour donner les carbamates correspondants **L.41.3**.

⁴⁷ Hamon, F.; Prié, G.; Lecornué, F.; Papot, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6800-6802.

⁴⁸ Dubé, P.; Nathel, N. F. F.; Vetelino, M.; Couturier, M.; Aboussafy, C. L.; Pichette, S.; Jorgensen, M. L.; Hardink, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5622-5625.

Ces dernières années, les chimistes ont manifesté un grand intérêt pour la synthèse des carbamates **L.41.3**. Grâce au réarrangement de Curtius par piégeage de l'intermédiaire isocyanate par un alcool (Schéma 41).

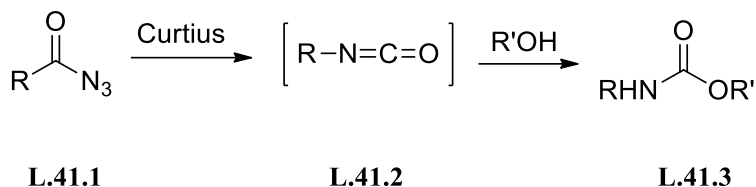


Schéma 41

Richter et Andersen⁴⁹ ont rapporté la synthèse de carbamates avec d'excellents rendements en utilisant une résine de polystyrène sur support solide. Ils ont préparé un dérivé azide d'acide **L.42.1**, qui a été préalablement chargé sur une résine de polystyrène et traité avec l'alcool approprié dans du *m*-xylène (Schéma 42).

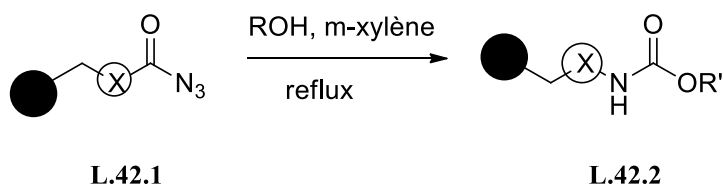


Schéma 42

Lebel et Leogane⁵⁰ ont développé un protocole efficace pour la préparation des carbamates de tert-butyle **L.43.2** à partir des acides correspondants **L.43.1**. La réaction des acides carboxyliques avec le dicarbonate de di-tert-butyle (Boc_2O) et l'azide de sodium (NaN_3) a permis la formation des azotures d'acyle qui subissent un réarrangement de Curtius en présence de bromure de tétrabutylammonium ($n\text{-Bu}_4\text{NBr}$) et de triflate de zinc (II) ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$) pour donner les carbamates correspondants par piégeage de l'intermédiaire d'isocyanate (Schéma 43).

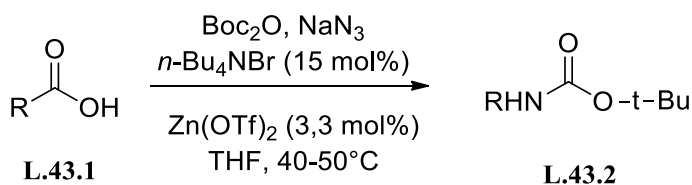


Schéma 43

⁴⁹ Richter, L. S.; Anderson, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8747-8750.

⁵⁰ Lebel, H.; Leogane, O. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4107-4110.

Dussault et Xu⁵¹ ont étudié une conversion directe de divers azotures d'acyle **L.44.1** en leurs carbamates correspondants **L.44.2** par un réarrangement de Curtius en utilisant de l'éthanol (Schéma 44).

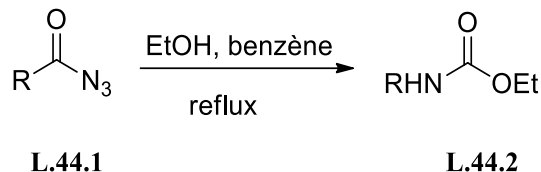


Schéma 44

Une approche similaire a été adoptée par Saigo et ses collaborateurs⁵² pour la synthèse des carbamates fullerènes par la réaction de l'azide d'acide de fullerène correspondant avec un alcool.

Iklegami et ses collaborateurs ont rapporté une synthèse de carbamates **L.45.2** de divers sucres et autres fonctionnalités en utilisant les acides correspondants **L.45.1**. La conversion des acides en azides correspondants a été réalisée en utilisant du diphenylphosphorylazide (DPPA), suivi de l'addition d'un alcool pour obtenir les carbamates correspondants (Schéma 45).⁵³ Ils ont exploré cette méthodologie pour la synthèse de glycoconjugués liés à des carbamates en utilisant divers types d'acides de sucres et de DPPA.⁵⁴

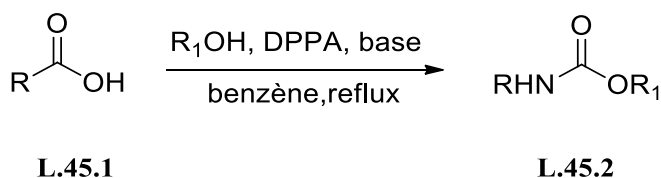


Schéma 45

Sun et *al.*⁵⁵ ont rapporté une formation en une seule étape de *tert*-butyl 3-oxocyclobutylcarbamate **L.46.2** et 1-(3-oxocyclobutyl)urée protégée par *tert*-butoxycarbonyle (*N*-Boc) **L.46.3** à partir de l'acide 3-oxocyclobutanecarboxylique **L.46.1**.

⁵¹ Dussault, P. H.; Xu, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7455-7457.

⁵² Tada, T.; Ishida, Y.; Saigo, K. *Synlett* **2007**, *2*, 235-238.

⁵³ Sawada, D.; Sasayama, S.; Takahashi, H.; Iklegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7219-7223.

⁵⁴ Sawada, D.; Sasayama, S.; Takahashi, H.; Iklegami, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8780-8788.

⁵⁵ Sun, X.; Rai, R.; Deschamps, J. R.; MacKerell, A. D.; Faden, A. I.; Xue, F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 842-844.

La réaction est traitée avec de l'azoture de diphényle phosphorylé et de la triéthylamine dans du *tert*-butanol (Schéma 46).

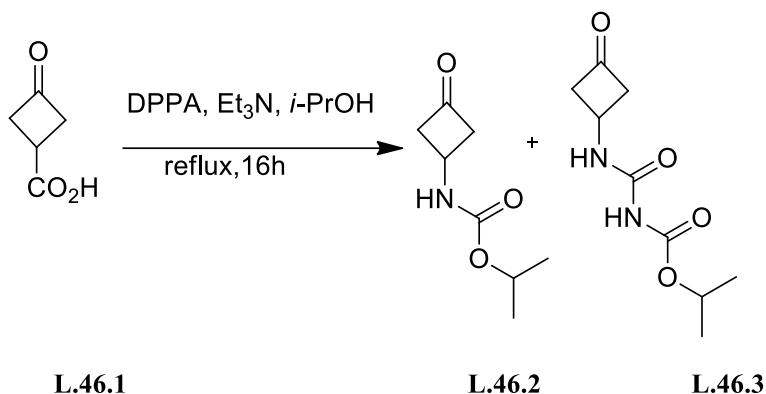


Schéma 46

III. Synthèse des dérivés de carbamates à partir des acides carboxyliques par réarrangement de Curtius

Nous avons réalisé la synthèse des carbamates à partir des acides carboxyliques **2-8**. Ces dérivés ont été préparés suivant une méthode déjà décrite dans la littérature (Schéma 47).

Le premier essai de réaction pour déterminer les meilleures conditions a été tenté sur l'acide-2-(butoxycarbonyl)benzoïque. En plus de produit souhaité (2-((isopropoxycarbonyl) amino)benzoate de butyle) (**10**) obtenu avec un rendement de 61%, la réaction conduit à la formation d'un autre produit difficile de le séparer (Schéma 47).

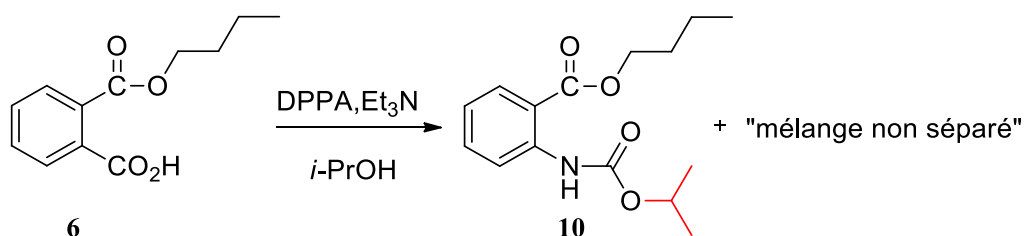
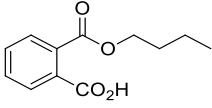
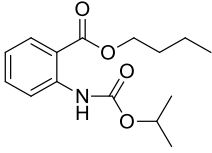
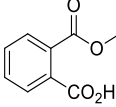
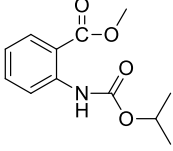
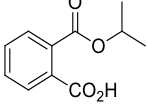
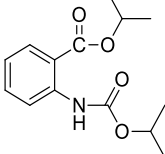
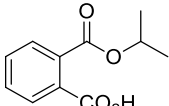
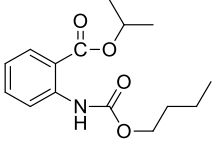
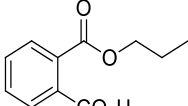
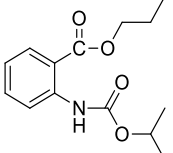
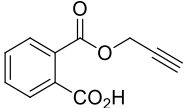
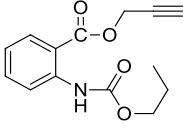
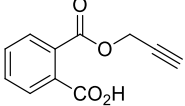
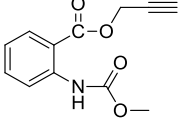


Schéma 47

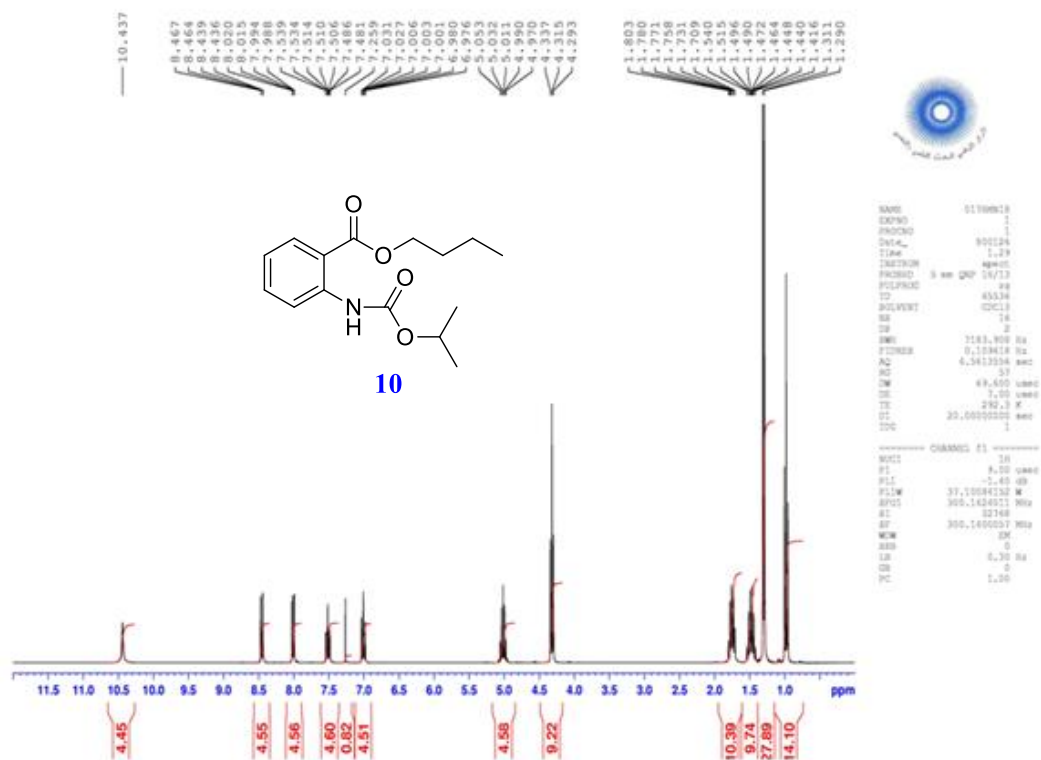
Par la suite, nous avons généralisé cette synthèse en utilisant différents alcool et différents acides. Les différents résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Synthèse des carbamates par réarrangement de Curtius

Entrée	substrat	solvant	Temps (h)	Produit	Rdt [%]
1	 6	<i>i</i> -PrOH	1	 10	61
2	 2	<i>i</i> -PrOH	1	 11	61
3	 5	<i>i</i> -PrOH	1	 12	56
4	 5	BuOH	1	 13	54
5	 4	<i>i</i> -PrOH	1	 14	65
6	 8	PrOH	1	 15	45
7	 8	CH ₃ OH	1	 16	17

IV. Analyse spectroscopique RMN du 2-((isopropoxycarbonyl)amino)benzoate de butyle (10)

Afin de déterminer les structures des produits synthétisés, nous nous sommes basés sur leurs analyses spectrales et surtout sur leurs spectres RMN du proton et celle du carbone 13.



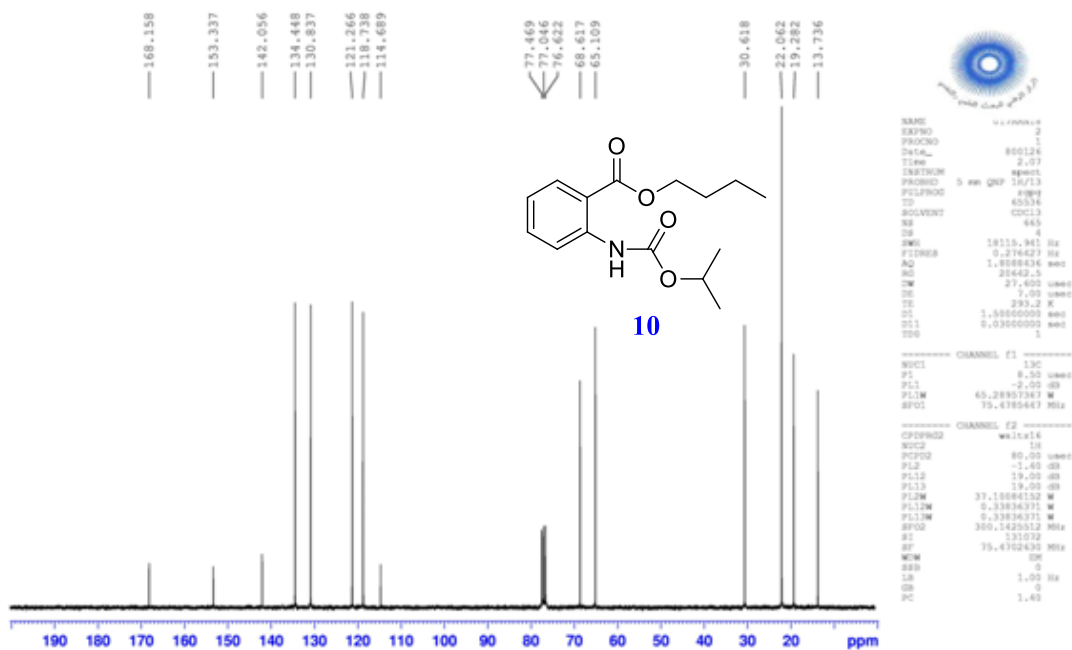


Figure 3 : Spectre RMN ^{13}C pris dans CDCl_3 du composé 10

V. Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons précisé les principales méthodes de préparation des carbamates rapportées dans la littérature.

Dans la deuxième partie, nous avons réussi à synthétiser de nouvelles structures de carbamate selon une réaction de réarrangement de Curtius. L'acide carboxylique a été traité avec du DPPA et Et_3N dans l'isopropanol, la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM). Les essais expérimentaux ont clairement montré que la disparition du produit de départ aux dépens du carbamate dès la première heure de la réaction. A coté de ce dernier un produit secondaire difficilement séparable par chromatographie sur colonne.

Nous avons également refaire la réaction dans d'autres alcools. Lorsque le méthanol et le propanol ont été utilisés, les carbamates correspondants ont été isolés avec de rendements relativement faibles. Ces résultats sont dû probablement à la différence de nucléophilie des alcools impliqués dans les réactions.

Chapitre III.

Rappels bibliographiques sur la synthèse des dérivés
d'Urée et d'Azoture d'Acyle

I. Rappels bibliographiques sur les dérivés d'urée

1. Introduction

Les dérivés d'urée sont des composés présentant une grande importance en chimie organique et en particulier dans des produits pharmaceutiques, des colorants et des produits agrochimiques.⁵⁶

La fonction urée a été utilisée dans plusieurs domaines dont la chimie supramoléculaire,⁵⁷ le rôle dans les structures foldamères,⁵⁸ dans l'organo-catalyse,⁵⁹ comme transporteurs d'ions,⁶⁰ dans les réactions d'amination,⁶¹ et diverses réactions de réarrangement⁶²...etc. Les dérivés d'urée ont de nombreuses applications en chimie médicinale, par exemple, comme anti-athérosclérotiques (retirer le durcissement des artères),⁶³ antibiotiques,⁶⁴ antitumorales,⁶⁵ anticonvulsivants,⁶⁶ et comme inhibiteur de la protéase du VIH-1.⁶⁷

Les dérivés d'urée ont une grande importance également dans le domaine biologique et/ou pharmacologique, puisque la fonction urée est un pharmacophore important qui se trouve dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs,⁶⁸ et aussi dans les produits pharmaceutiques.⁶⁹

⁵⁶ Kulkarni, A. R.; Garai, S.; Thakur, G. A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 992–999.

⁵⁷ Steed, J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3686-3699.

⁵⁸ Mousseau, J. J.; Xing, L.; Tang, N.; Cuccia, L. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10030-10038.

⁵⁹ McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 6525-6528.

⁶⁰ Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187-1198.

⁶¹ Zhu, R.; Zhang, D.; Wu, J.; Liu, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1655-1662.

⁶² Clayden, J.; Hennecke, U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3567-3570.

⁶³ Trivedi, B. K.; Holmes, A.; Stoeber, T. L.; Blankley, C. J.; Roark, W. H.; Picard, J. A.; Shaw, M. K.; Essenburg, A. D.; Stanfield, R. L.; Krause, B. R. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3300-3307.

⁶⁴ Seth, P. P.; Ranken, R.; Robinson, D. E.; Osgood, S. A.; Risen, L. M.; Rodgers, E. L.; Migawa, M. T.; Jefferson, E. A.; Swayze, E. E. *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5569-5572.

⁶⁵ Howard, S.; Berdini, V.; Boulstridge, J. A.; Carr, M. G.; Cross, D. M.; Curry, J.; Devine, L. A.; Early, T. R.; Fazal, L.; Gill, A. L. *J. Med. Chem.* **2008**, *52*, 379-388.

⁶⁶ Kaufmann, D.; Bialer, M.; Shimshoni, J. A.; Devor, M.; Yagen, B. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7236-7248.

⁶⁷ Getman, D. P.; DeCrescenzo, G. A.; Heintz, R. M.; Reed, K. L.; Talley J. J.; Bryant, M. L.; Clare, M.; Houseman, K. A.; Marr, J. J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 288-291.

⁶⁸ Tsopmo, A.; Ngnokam, D.; Ngamga, D.; Ayafor, J. F.; Sterner, O. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1435-1436.

⁶⁹ (a) Kozikowski, A. P.; Zhang, J.; Nan, F. J.; Petukhov, P. A.; Grajkowska, E.; Wroblewski, J. T.; Yamamoto, T.; Bzdega, T.; Wroblewska, B.; Neale, J. H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1729-1738. (b) Terefenko, E. A.; Kern, J.; Fensome, A.; Wrobel, J.; Zhu, Y.; Cohen, J.; Winneker, R.; Zhang, Z. M.; Zhang, P. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3600-3603. (c) Li, Q.; Li, T. M.; Woods, K. W.; Gu, W. Z.; Cohen, J.; Stoll, V. S.; Galicia, T.; Hutchins, C.; Frost, D.; Rosenberg, S. H.; Sham, H. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2918-2922.

La fonction urée existe dans un grand nombre de composés biologiquement importants comme PKI-587, un puissant inhibiteur de kinase⁷⁰ comme agent anticancéreux; Le maléate de *lisuride*, un agent anti-parkinsonien agissant par agonisme sur les récepteurs D2 et D4 de la dopamine,⁷¹ et PFI-1, un inhibiteur de protéine 4 contenant de la bromodomaine en tant qu'agent anticancéreux,⁷² ont un squelette d'urée (Figure 4).

Des publications récentes ont mentionné l'utilisation de l'urée comme molécule principale dans la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR), comme SB 265610, un inhibiteur puissant des récepteurs de chimiokines CXCR2 qui empêche la réplication du VIH⁷³ (Figure 4).

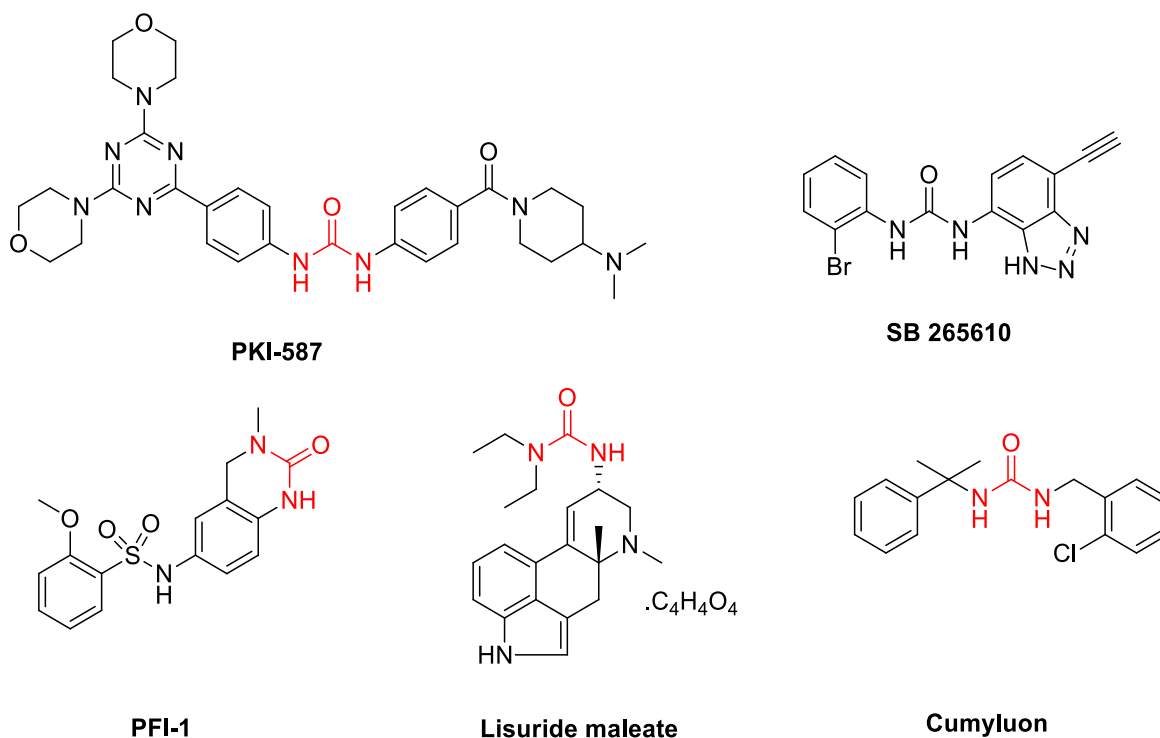


Figure 4 : Exemples de molécules bioactives contenant une fonction d'urée.

⁷⁰ Shapiro, G. I.; Bell-McGuinn, K. M.; Molina, J. R.; Bendell, J.; Spicer, J.; Kwak, E. L.; Pandya, S. S.; Millham, R.; Borzillo, G.; Pierce, K. J.; Han, L. X.; Houk, B. E.; Gallo, J. D.; Alsina, M.; Brana, I.; Taberner, J. *Clin. Cancer Res.* **2015**, *21*, 1888-1895.

⁷¹ Zweckberger, K.; Simunovic, F.; Kiening, K. L.; Unterberg, A. W.; Sakowitz, O. W. *Neurosci. Lett.* **2010**, *470*, 150-154.

⁷² Picaud, S.; Da Costa, D.; Thanasopoulou, A.; Filippakopoulos, P.; Fish, P. V.; Philpott, M.; Fedorov, O.; Brennan, P.; Bunnage, M. E.; Owen, D. R.; Bradner, J. E.; Tanriere, P.; O'Sullivan, B.; Muller, S.; Schwaller, J.; Stankovic, T.; Knapp, S. *Cancer Res.* **2013**, *73*, 3336-3346.

⁷³ Podolin, P. L.; Bolognese, B. J.; Foley, J. J.; Schmidt, D. B.; Buckley, P. T.; Widdowson, K. L.; Jin, Q.; White, J. R.; Lee, J. M.; Goodman, R. B.; Hagen, T. R.; Kajikawa, O.; Marshall, L. A.; Hay, D. W. P.; Sarau, H. M. *J. Immunol.* **2002**, *169*, 6435-6444.

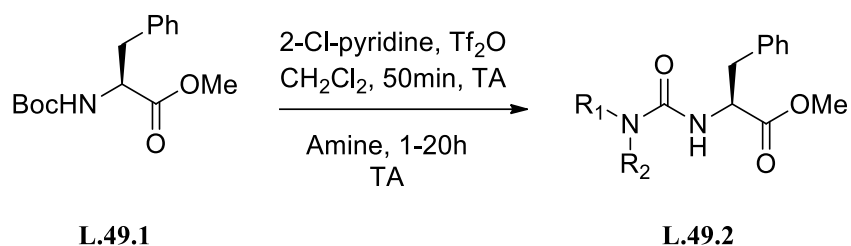


Schéma 49

Récemment l'équipe de Camp ont développé une approche verte, pour la synthèse d'urées **L.50.3** à partir d'arylisocyanates **L.50.1** et d'amines secondaires **L.50.2** en utilisant le cyrene comme solvant bio-alternatif.

Cette méthode permet d'éliminer l'utilisation de solvants toxiques, tels que le DMF, et met en place une procédure de traitement simple pour éliminer le cyrene (Schéma 50).⁷⁶

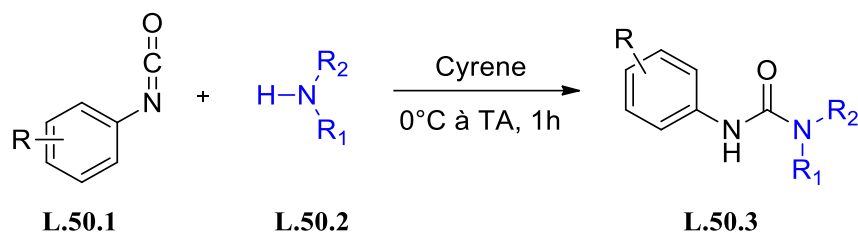


Schéma 50

Plus récemment en 2018, Rousseaux et son équipe ont rapporté la synthèse d'urées **L.51.2** à partir des isocyanates **L.51.1**. La synthèse de ces isocyanates repose sur la formation rapide de dérivés d'acide carbamique sous atmosphère de CO₂ et sur la déshydratation de cet intermédiaire par des réactifs sulfonium activés. Les isocyanates synthétisés sont piégés par divers amines pour former l'urée (Schéma 51).⁷⁷

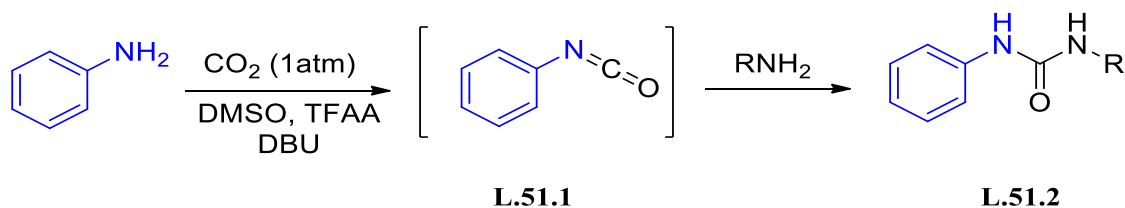


Schéma 51

⁷⁶ Mistry, L.; Mapesa, K.; Bousfield, T. W.; Camp, J. E. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2123-2128.

⁷⁷ Ren, Y.; Rousseaux, S. A. L. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 913-920.

2.2. Synthèse des dérivés d'urée à partir de monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone (CO) peut être utilisé pour la synthèse des urées. En général, cette synthèse nécessite un équipement spécialisé car les réactions sont effectuées à haute pression.

En 2013 Zhang et son équipe ont décrit une synthèse simple, d'une série de 2-pyridyl-urée asymétriques **L.52.2** à partir de 2-aminopyridine **L.52.1** et des amines aromatiques en utilisant le sélénium comme catalyseur, la triéthylamine comme cocatalyseur et le monoxyde de carbone comme réactif de carbonylation. Les produits sont obtenus avec des rendements modérés à bons (Schéma 52).⁷⁸

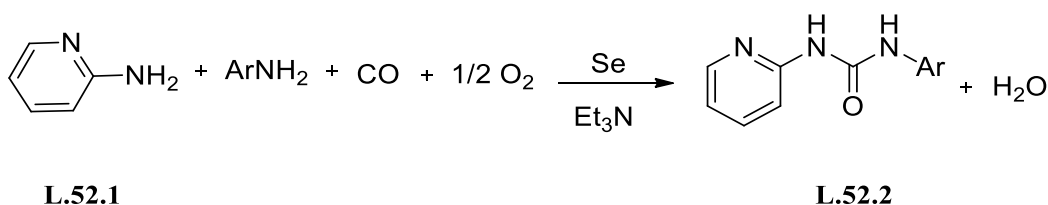


Schéma 52

En 2016, la même équipe a synthétisé le *N*-aryl-*N'*-(4-pyridinyl)urée **L.53.2** à partir de 4-aminopyridine **L.53.1** et d'amine aromatique avec la même procédure décrite précédemment (Schéma 53).⁷⁹

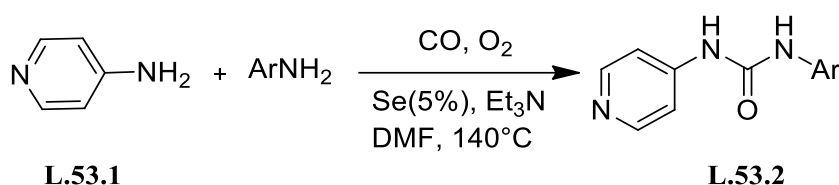


Schéma 53

Une autre méthode incorporant du CO dans les amines pour la synthèse des urées a été mise au point par McElwee-White et *al.*⁸⁰ La réaction est catalysée par $W(CO)_6$ en présence de la base 4-diméthylaminopyridine (DMAP), d'iode (I_2) et de CO (schéma 54). Ces conditions permettent de convertir des arylamines *p*-substituées **L.54.1** et **L.54.2** en urées symétriques et asymétriques **L.54.3** avec des rendements satisfaisants.

⁷⁸ Zhang, X.; Li, D.; Ma, X.; Wang, Y.; Zhang, G. *Synthesis* **2013**, 45, 1357–1363.

⁷⁹ Zhang, X.; Li, Z.; Wang, Y.; Dong, S.; Niu, X.; Zhang, G. *ARKIVOC* **2016**, 197-209.

⁸⁰ Zhang, L.; Darko, A. K.; Johns, J. I.; McElwee-White, L. *Euro. J. Org. Chem.* **2011**, 6261-6268.

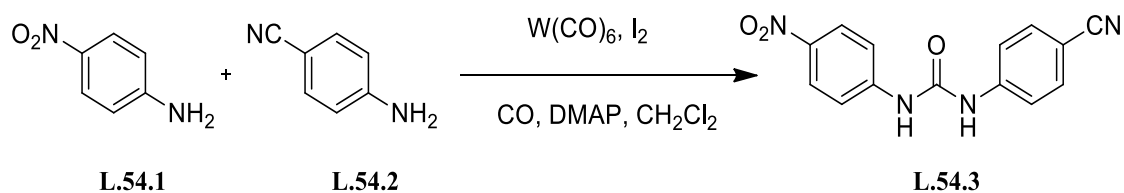
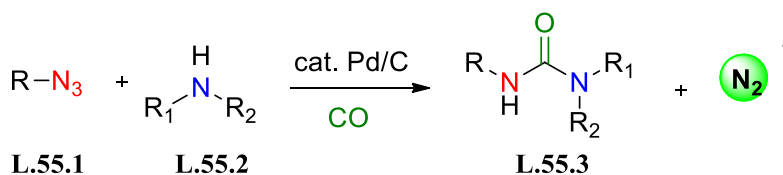


Schéma 54

Plus récemment en 2016, Zhao *et al.*⁸¹ ont décrit une synthèse d'urée asymétrique **L.55.3** par carbonylation d'azide **L.55.1** catalysée par le palladium sur charbon (Pd/C) en présence d'amine **L.55.2**. Les urées synthétisées ont été obtenues en utilisant des azotures moins coûteux, avec des amines sous atmosphère de CO. Avec libération de l'azote N₂ comme le seul sous-produit de la réaction (Schéma 55).



R = alkyle, benzyle, aryle

Schéma 55

2.3. Synthèse des dérivés d'urée à partir du dioxyde de carbone

Peterson *et al.*⁸² ont développé une synthèse des dérivés d'urée à partir d'acides carbamiques **L.56.2** synthétisés par réaction d'amine **L.56.1** avec le dioxyde de carbone gazeux et en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU). Les acides carbamiques réagissent avec les réactifs de Mitsunobu (azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et tributylphosphine (PBU₃)) pour former des isocyanates **L.56.3** qui sont condensés avec des amines primaires ou secondaires pour donner les urées désirées **L.56.4** (Schéma 56).

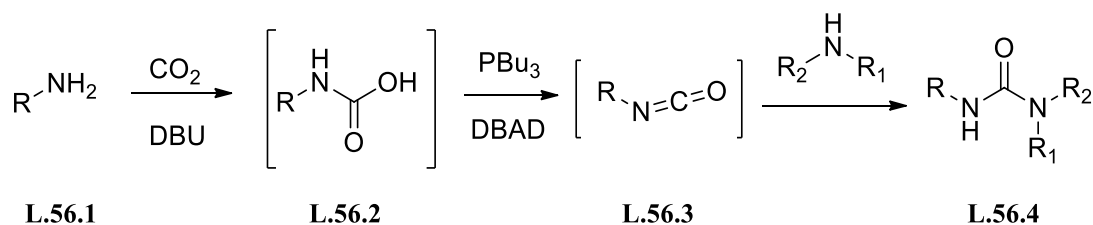
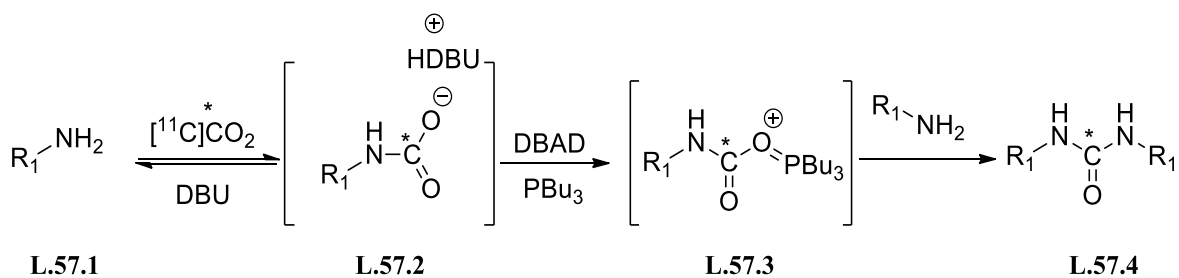


Schéma 56

⁸¹ Zhao, J.; Li, Z.; Yan, S.; Xu, S.; Wang, M.A.; Fu, B.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1736-1739.

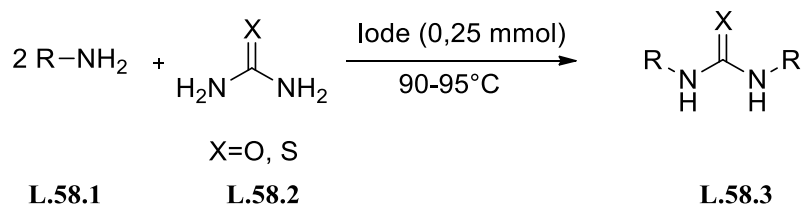
⁸² Peterson, S. L.; Stucka, S. M.; Dinsmore, C. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1340-1343.

En 2015, l'équipe de Gee a développé une méthode de radiomarquage d'urées symétriques à l'aide de CO₂. La réaction de synthèse des urées **L.57.4** est proposée en trois étapes, l'amine **L.57.1** piège le CO₂ en formant un zwitterion qui est déprotoné par le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU), ce qui donne un anion carbamate **L.57.2**. Lorsque des réactifs de Mitsunobu (DBAD, PBU₃) sont ajoutés au mélange réactionnel, un ion phosphine oxonium **L.57.3** est formé. Dans la dernière étape, l'intermédiaire II réagit avec une autre molécule d'amine en produisant l'urée. (Schéma 57).⁸³



2.4. Autres méthodes de synthèse des dérivés d'urée

L'iode est un catalyseur efficace pour la synthèse des dérivés d'urées. Pasha et *al.*⁸⁴ ont rapporté une synthèse des dérivés d'urée **L.58.3** en utilisant des amines **L.58.1** de l'urée ou de la thiourée **L.58.2** et en présence de l'iode en tant que catalyseur (Schéma 58)



La même équipe a synthétisé des dérivés d'urée et de thiourée **L.59.3** par chauffage d'amines **L.59.1** ou de phénylhydrazine et de l'urée ou la thiourée **L.59.2** dans des conditions sans solvant, cette fois ci avec une quantité catalytique du chlorure de zinc (ZnCl₂) (Schéma 59).⁸⁵

⁸³ Dheere, A. K. H.; Bongarzone, S.; Taddei, C.; Yan, R.; Gee, A. D. *Synlett* **2015**, 26, 2257–2260.

⁸⁴ Pasha, M. A.; Jayashankara, V. P. *Synth Commun.* **2006**, 36, 1787–1793.

⁸⁵ Pasha, M. A.; Madhusudana Reddy, M. B. *Synth Commun.* **2009**, 39, 2928–2934.

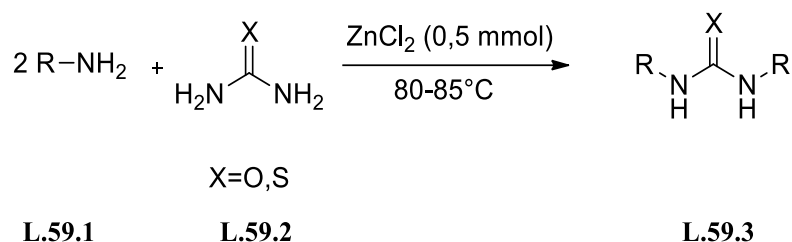


Schéma 59

Les protocoles utilisés présentent les avantages d'impliquer des procédures de préparation simple sans solvant organique et d'avoir un bon rendement.

L'équipe de Hong ont rapporté une nouvelle méthode de synthèse de l'urée à partir du méthanol et de l'amine avec une quantité catalytique de ruthénium, en produisant de l'hydrogène comme sous produit (Schéma 60).⁸⁶

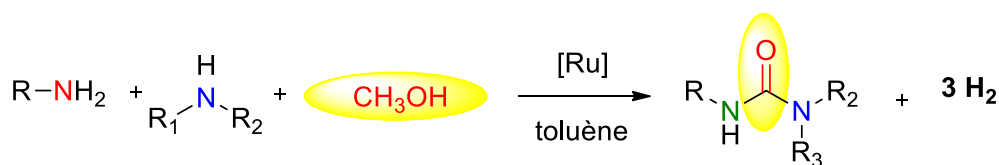


Schéma 60

Plus récemment en 2018, le groupe de Sun a développé une nouvelle voie d'accès aux dérivés d'urées, par le procédé d'ammonolyse d'anilines protégées avec *N*-Boc avec des amines en présence d'un catalyseur 1,5,7-triazabicyclo [4.4.0] déc-5-ène (TBD) (Schéma 61).⁸⁷

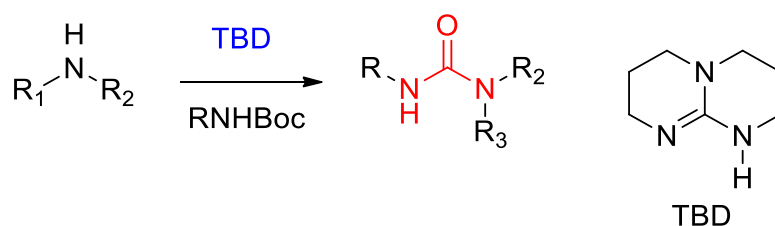


Schéma 61

⁸⁶ Kim, S. H.; Hong, S. H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 212–215.

⁸⁷ Wang, M.; Han, J.; Si, X.; Hu, Y.; Zhu, J.; Sun, X. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1614–1618.

II. Rappels bibliographiques sur la préparation des azotures d'acyle

1. Introduction

La chimie des azides a commencé par la préparation du premier azide organique, l'azoture de phényle, par Peter Griess en 1864⁸⁸ et par la découverte de l'azoture d'hydrogène et le réarrangement des azotures d'acyle sur l'isocyanate correspondant rapporté par Curtius en 1890 (réarrangement de Curtius).⁸⁹ Cependant, seulement dans les années 1950 et 1960, les azides organiques ont reçu une attention considérable poussée par les examens de Smith⁹⁰ et Boyer et *al.*⁹¹ sur la chimie des azotures d'acyle, des azotures d'aryles et des azotures d'alkyles.

En raison de leur conversion facile en amines et en isocyanates et de leur utilisation dans les polymères énergétiques,⁹² les azotures d'acyle ont eu un intérêt considérable en l'industrie pharmaceutique.⁹³

Les premières applications de ces composés à l'échelle industrielle sont apparues à travers la synthèse d'hétérocycles tels les dérivés triazoles et tétrazoles.

2. Méthode de préparation des azotures d'acyles

De nombreuses voies de synthèse ont été développées ces dernières années pour la synthèse des azotures organiques. Cependant, la plupart des voies sont considérées lente, peu sûres et coûteuses.

Dans les prochains paragraphes, nous présenterons les différents modes de préparation des azotures d'acyle, ainsi que leur réactivité en nous intéressant plus particulièrement à la réaction de Curtius en présence de l'azoture de diphenylphosphoryle.

2.1. Préparation des azotures d'acyle à partir d'acides carboxyliques

Il existe plusieurs voies de synthèse des azotures d'acyle à partir des acides carboxyliques. Dans la plupart de ces méthodes, les acides carboxyliques sont convertis en

⁸⁸ Griess, P. *Proc. R. Soc. London* **1864**, *13*, 375 – 384.

⁸⁹ Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3023 – 3033.

⁹⁰ Smith, P. A. S. *Org. React.* **1946**, *3*, 337 – 349.

⁹¹ Boyer, J. H.; Canter, F. C. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 1 – 57.

⁹² Banert, K.; Brase S. *Organic Azides: Syntheses and Applications*, John Wiley and Sons. United Kingdom. **2010**, 29-32.

⁹³ Rokhum, L.; Bez, G. *J. Chem. Sci.* **2012**, *124*, 687–691.

chlorures d'acyle plus réactifs. La réaction de chlorures d'acide avec des ions azotures donne des azotures d'acyle avec des rendements élevés.

Une version appropriée de cette réaction consiste à traiter les acides carboxyliques avec du chloroformiate d'éthyle dans des conditions très douces pour générer un anhydride mixte qui réagit avec NaN_3 pour donner les azotures d'acyle correspondants (Figure 5).

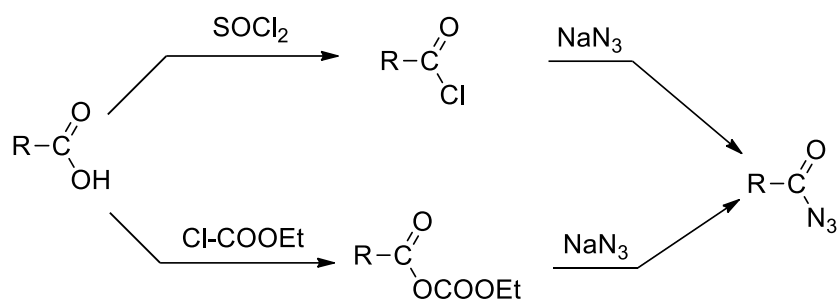


Figure 5 : Méthodes de synthèse des azotures d'acyle

L'équipe de Gumaste ont décrit une méthode douce et efficace pour la préparation d'azoture d'acyle **L.62.3** à partir d'acide carboxylique **L.62.1** en utilisant le triphosgène **L.62.2** comme activateur en présence d'azoture de sodium et de triéthylamine (Schéma 62).⁹⁴

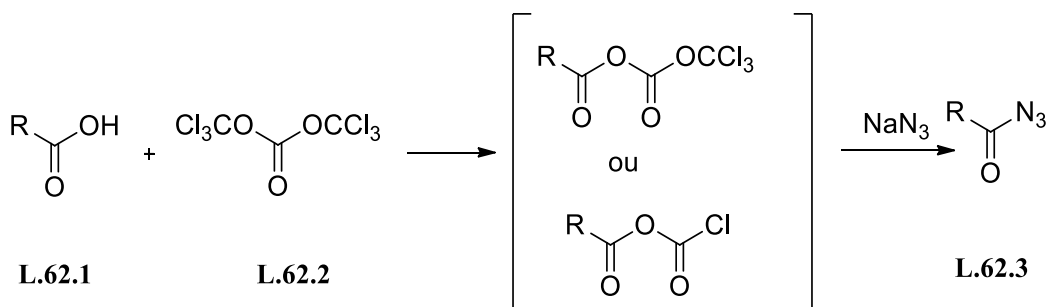
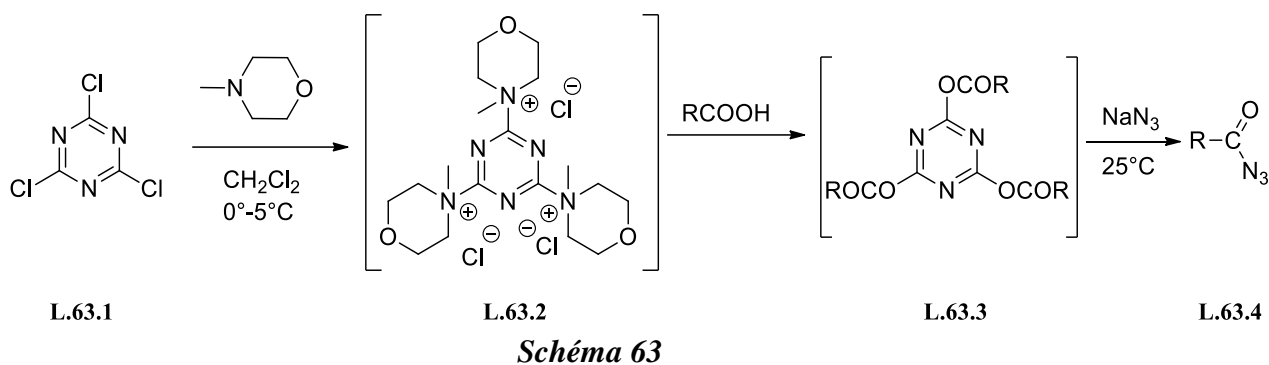


Schéma 62

Après l'activation des acides carboxyliques par le chlorure cyanurique **L.63.1**, ces acides sont convertis directement en dérivés d'azoture d'acyle **L.63.4** avec d'excellents rendements en présence d'azoture de sodium et de *N*-méthylmorpholine (Schéma 63).⁹⁵

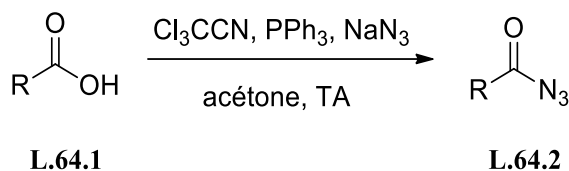
⁹⁴ Gumaste, V. K.; Bhawal, B. M.; Deshmukh, A. R. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1345–1346.

⁹⁵ Bandgar, B. P.; Pandit, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3413–3414.



Le chlorure cyanurique **L.63.1** est d'abord mis en réaction avec la *N*-méthylmorpholine (NMM) à basse température (de -5 à 0 °C) pour générer le sel **L.63.2**, qui réagit par la suite avec l'acide carboxylique pour former l'intermédiaire activé **L.63.3**. La réaction de l'ester **L.63.3** avec NaN_3 entraîne la formation de l'azoture d'acyle **L.63.4**.

Jang et son équipe ont développé un procédé de conversion d'acide carboxylique en azoture d'acyle. Les chlorures d'acides carboxyliques préparés à partir d'acides carboxyliques **L.64.1**, avec une combinaison de trichloroacétonitrile et de triphénylphosphine, pourraient être transformés en azotures d'acyle correspondants **L.64.2** par traitement avec l'azoture de sodium (Schéma 64).⁹⁶



2.2. Préparation des azotures d'acyle à partir des aldéhydes

De façon générale, ce sont les dérivés d'acides carboxyliques qui ont servi de précurseurs pour la synthèse des azotures d'acyles. Néanmoins certains exemples rapportent l'utilisation d'aldéhydes comme produits de départ.

Bose et son équipe se sont intéressés par le réactif de Dess-Martin qui est essentiellement connu pour l'oxydation douce d'une large variété d'alcools en dérivés carbonylés. En présence d'azoture de sodium, le réactif de Dess-Martin permet de convertir

⁹⁶ Kim, J. G.; Jang, D. O. *Synlett* **2008**, 13, 2072–2074.

des aldéhydes aromatiques ou aliphatiques **L.65.1** en azotures d'acyles **L.65.2** correspondants avec de bons rendements (Schéma 65).⁹⁷

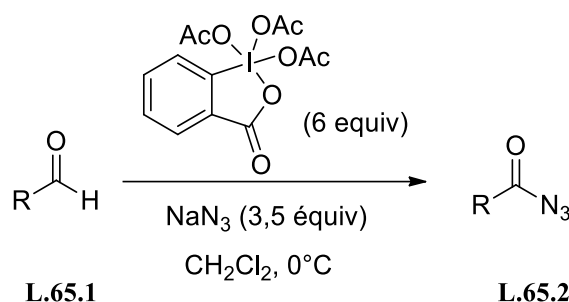


Schéma 65

En 2015, Saito et ses collaborateurs⁹⁸ ont convertis l'aldéhyde **L.66.2** en leur azoture d'acyle **L.66.3** en utilisant l'IBA-N₃ **L.66.1** en présence d'une quantité catalytique de l'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) (Schéma 66).

Divers aldéhydes furent engagés dans ces conditions réactionnelles, et les azotures d'acyles correspondants furent obtenus avec des rendements bons à excellent.

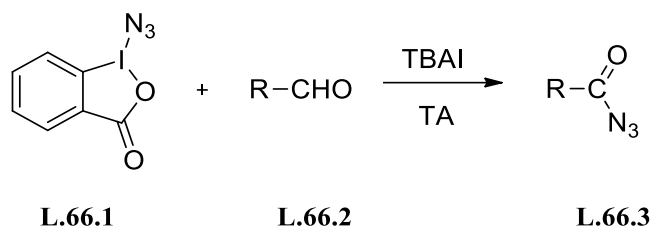


Schéma 66

2.3. Préparation des azotures d'acyle à partir de l'azoture de diphénylphosphoryle

En 1972, Shioiri et Yamada⁹⁹ ont rapporté que l'azoture de diphénylphosphoryle (DPPA) constituait une excellente source stable et organique d'ion azoture. Il permet de convertir les acides carboxyliques en azotures d'acyles correspondants par réarrangement de Curtius.

⁹⁷ Bose, D. S.; Reddy, A. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3543-3545.

⁹⁸ Shinomoto, Y.; Yoshimura, A.; Shimizu, H.; Yamazaki, M.; Zhdankin, V. Z.; Saito, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5212-5215.

⁹⁹ (a) Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203-6205. (b) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151-2157.

Aizikovitch et son équipe ont décrit une nouvelle application de la DPPA pour la synthèse des dérivés d'azide. Ils ont fait réagir diverses variétés de quinoline / pyridine / - et de quinazoline-4-ones **L.67.1** avec du DPPA dans du DMF à 100 °C pendant 24 heures pour obtenir les dérivés d'azide correspondants **L.67.2** avec des rendements modérés (Schéma 67).¹⁰⁰

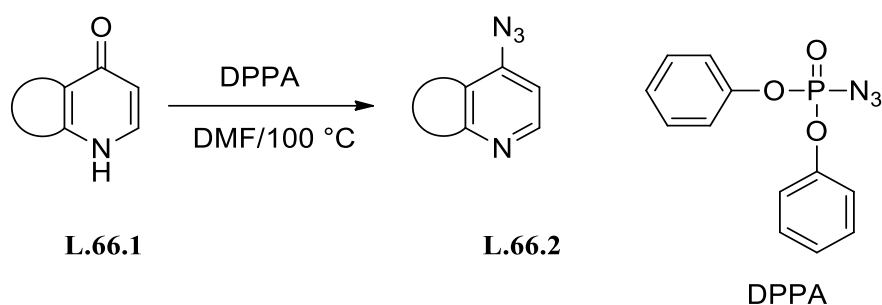


Schéma 67

3. Conclusion

Ce chapitre est consacré à des rappels bibliographiques sur les différentes stratégies de synthèse des azotures d'acyle et des urées. Ces dérivées sont principalement préparées à partir des acides carboxyliques, d'isocyanate et des amines.

Le chapitre suivant est destiné à la synthèse des dérivés d'urée symétrique et asymétrique et de l'azoture d'acyle par un réarrangement de Curtius.

¹⁰⁰ Aizikovitch, A.; Kuznetsov, V.; Gorohovsky, S.; Levy, A.; Meir, S.; Bykb, G.; Gellerman, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4241–4243.

Chapitre IV.

Élaboration de nouveaux composés dérivés d'urée
et d'azotures d'acyle *via* un réarrangement de Curtius

I. Introduction

En raison des effets biologiques importants des dérivés d'urée et d'azoture d'acyle et leurs nombreuses applications dans le domaine pharmacologique et industriel, dans ce chapitre nous avons prévu de synthétiser des dérivés d'urée symétrique et d'azoture d'acyle par un réarrangement de Curtius à partir des acides carboxyliques que nous avons préparés précédemment.

II. Réarrangement de Curtius

Le réarrangement de Curtius est une réaction polyvalente dans laquelle un acide carboxylique peut être transformé en un isocyanate par un intermédiaire d'azoture d'acyle.

En 1885, Julius Wilhelm Theodor Curtius, de l'Université de Heidelberg, découvrit que les azotures d'acyle dérivés d'acides carboxyliques subissaient une décomposition thermique pour donner des isocyanates et de l'azote.¹⁰¹ Les isocyanates peuvent être facilement convertis en une gamme de fonctionnalités, notamment les amines, les uréthanes et les urées, par réaction avec des nucléophiles appropriés tels que l'eau, les alcools ou les amines, respectivement (figure 5).

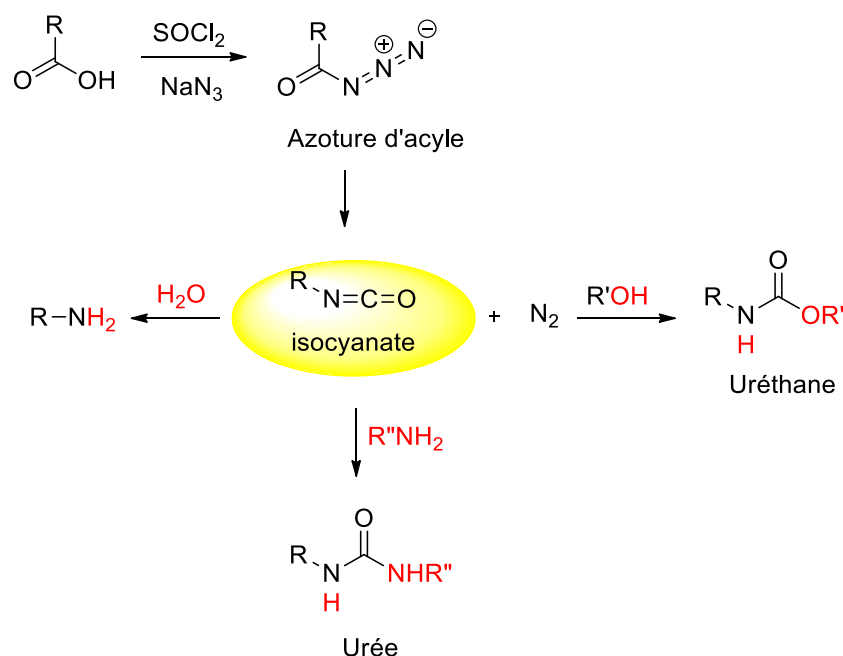


Figure 5 : Conversion de l'isocyanate en amine, urée et uréthane par réarrangement de Curtius

¹⁰¹ (a) Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 3023–3033. (b) Curtius, T. *J. Prakt. Chem.* **1894**, 50, 275–294.

1. Optimisation de la réaction de synthèse des dérivés d'urée et de l'azoture d'acyle

Les premiers essais de réaction pour déterminer les meilleurs conditions ont été tentés sur l'acide-2-(butoxycarbonyl)benzoïque **6**, la réaction est effectuée dans le toluène à reflux avec 1,5 eq de DPPA. L'acide n'a pas réagi totalement car près de 64% de produits de départ ont été récupérés après purification sur gel de silice.

Nous avons tenté par la suite, d'augmenter le nombre d'équivalent de DPPA à 2eq, l'acide a réagi totalement avec le DPPA et nous avons obtenu seulement l'urée et l'azoture d'acyle avec un rendement globale de l'ordre de 57%, le rendement moyen peut être dû à la dégradation du produit

Dans le but d'éviter la dégradation du produit de départ et d'améliorer le rendement de l'urée et de l'azoture d'acyle, la réaction est conduite à température ambiante pendant 24h en utilisant une quantité équimolaire de DPPA avec la Et₃N dans le toluène. Après traitement, et purification chromatographiques, nous avons constaté qu'il n'y a aucune différence significative au niveau des rendements obtenus.

Pour empêcher la formation de l'azoture d'acyle, l'acide-2-(butoxycarbonyl)benzoïque **6** a été traité avec du toluène humide et le mélange a été chauffé à reflux pendant 2 h, nous avons obtenu les mêmes produits avec presque les mêmes rendements (Schéma 69).

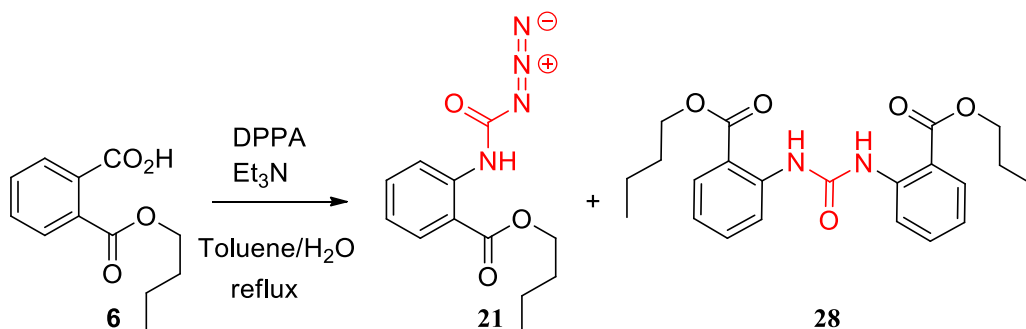
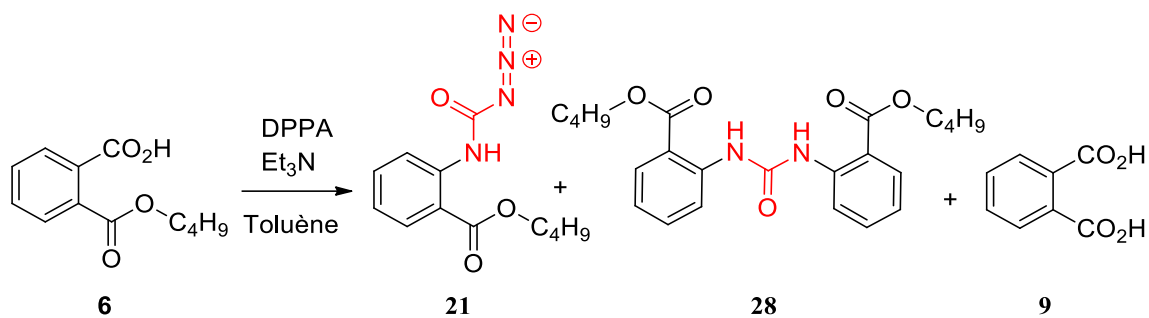


Schéma 69

Par la suite, dans le but de connaître la stabilité de l'azoture d'acyle et selon le protocole décrit ci-dessus, la réaction s'est déroulée à reflux plus longtemps (29 h), en plus de l'urée et de l'azoture d'acyle (**54%**), un troisième produit apparaît (l'acide phtalique) résultant de l'hydrolyse de l'ester **6** (Schéma 70).



Après l'optimisation des conditions de la réaction, Les résultats montrent que nous obtenons les mêmes produits avec les différentes tentatives de préparation de l'urée.

Par la suite nous avons utilisé les conditions simples avec une quantité équimolaire de DPPA et de triéthylamine à reflux.

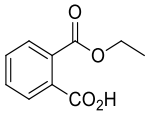
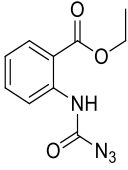
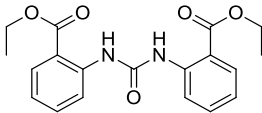
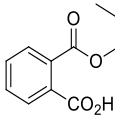
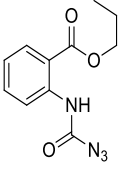
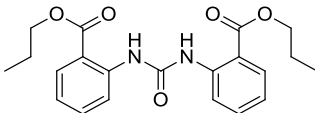
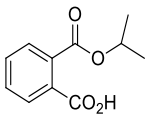
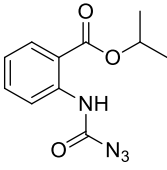
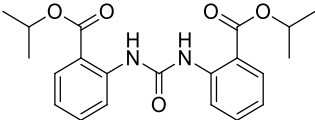
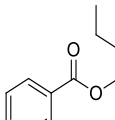
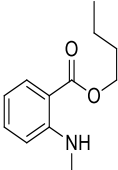
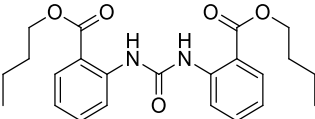
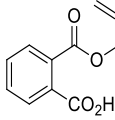
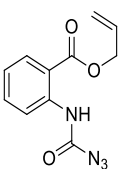
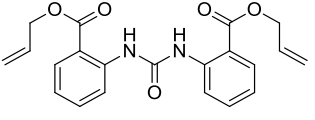
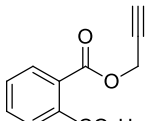
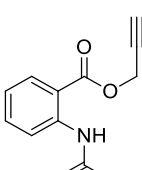
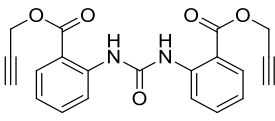
2. Généralisation de la réaction de synthèse des dérivés d'urée et de l'azoture d'acyle

Nous avons réussi à synthétiser des dérivés d'urée et des azotures d'acyle à partir des acides carboxylique avec 2 eq de DPPA et de triéthylamine dans le toluène à reflux.

Par la suite, nous avons généralisé cette synthèse en utilisant différents acides. Les différents résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 3

Tableau 3 : Synthèse des dérivés d'urée et d'azotures d'acyle par réarrangement de Curtius

Entrée	Substrat	Produit (17-23)	Produit (24-30)	Rdt [%]	
				17-23	24-30
1				23	40

2	 <p>3</p>	 <p>18</p>	 <p>25</p>	28	30
3	 <p>4</p>	 <p>19</p>	 <p>26</p>	23	34
4	 <p>5</p>	 <p>20</p>	 <p>27</p>	28	30
5	 <p>6</p>	 <p>21</p>	 <p>28</p>	31	26
6	 <p>7</p>	 <p>22</p>	 <p>29</p>	28	35
7	 <p>8</p>	 <p>23</p>	 <p>30</p>	28	35

3. Mécanisme réactionnel

3.1. Mécanisme réactionnel de la formation de l'azoture d'acyle

Le mécanisme proposé pour préparer l'azoture d'acyle **17-23** est présenté dans le schéma 71. L'azoture d'acyle **I** est obtenu à partir de l'acide carboxylique **2-8** en présence de DPPA, suivi d'un réarrangement de Curtius pour donner l'isocyanate **II**. Le DPPA va attaquer le carbonyle de l'isocyanate pour former l'azide **17-23**.

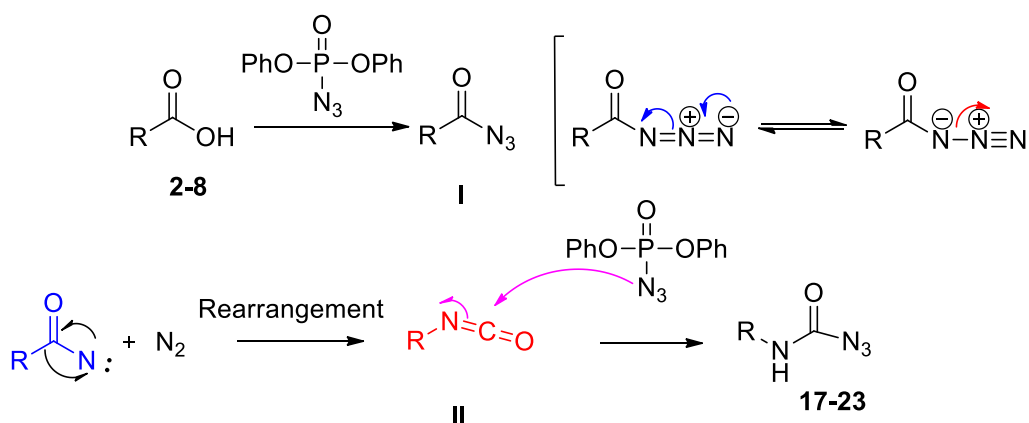


Schéma 71

3.2. Mécanisme réactionnel de la formation de l'urée

Pour expliquer le résultat obtenu, un mécanisme réactionnel est proposé par l'équipe de Doğan :¹⁰⁴ la première étape soit la formation de l'isocyanate **III**. L'hydrolyse de cet isocyanate avec de l'eau présente dans le milieu réactionnel, a formé l'amine **IV**. L'amine attaque le carbonyle de l'isocyanate entraîne la formation du dérivé d'urée **24-30** (Schéma 72).

¹⁰⁴ Doğan, S. D.; Demirpolat, E.; Aycan, M. B. Y.; Balci, M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 252-258

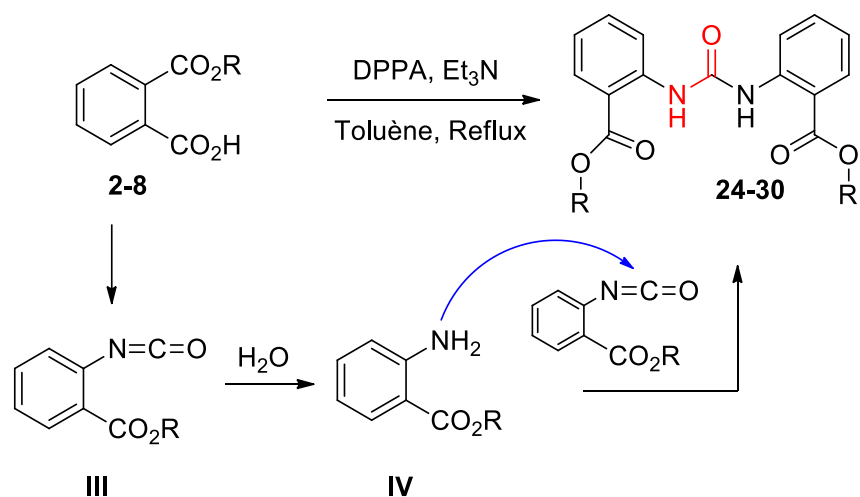


Schéma 72

4. Analyse spectroscopique RMN ¹H et ¹³C

Les molécules synthétisées ont été identifiées par spectroscopie RMN proton et carbone 13 ainsi que par spectrométrie de masse.

Nous détaillons, dans ce qui suit les données spectroscopiques d'un exemple représentatif de ces structures d'azotures d'acyles: le 2-((aminocarbonyl)amino)benzoate de butyle **21** qui a été confirmée par les spectres RMN proton et spectrométrie de masse présenté respectivement dans les Figures 7 et 8.

4.1. Analyse spectroscopique de l'azoture d'acyle (**21**)

Le proton de NH du composé **21** résonne sous forme d'un singulet à 10,8 ppm, les protons de CH₂ du groupement butyle résonnent à 4,3, 1,8 et 1,5 ppm et le signal attribué aux protons de CH₃ est à 1,0 ppm (Figure 7).

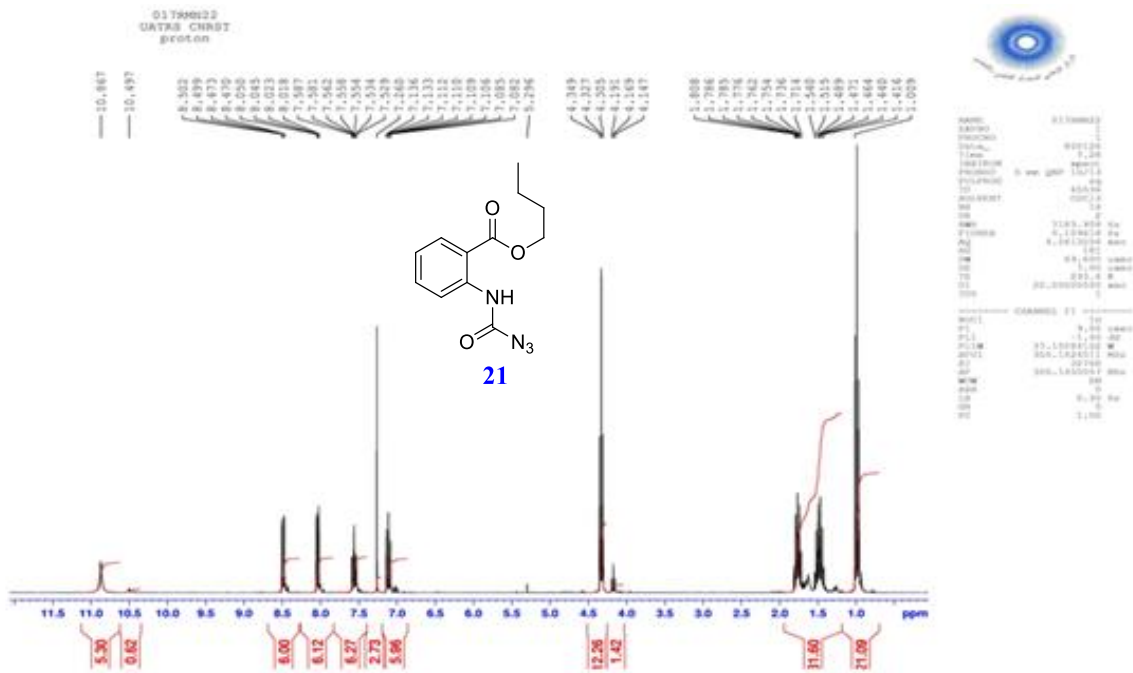


Figure 7 : Spectre RMN ^1H pris dans CDCl_3 du produit (21)

La structure a été confirmée en plus par spectrométrie de masse (Figure 8)

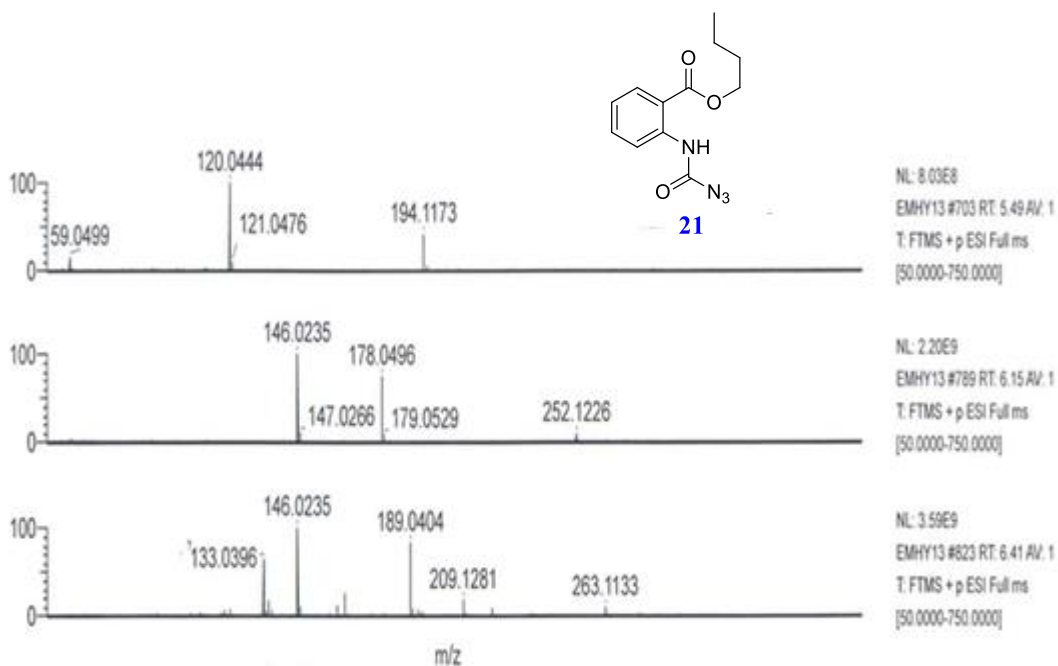


Figure 8 : Spectre de masse du produit (21)

4.2. Analyse spectroscopique du dérivé de l'urée (26)

Les protons les plus déblindés correspondent aux protons NH; les protons de CH₂ du groupement propyle résonnent à 4,2; 1,8 ppm ; et le triplet à 1,02 ppm correspond au méthyle (Figure 9).

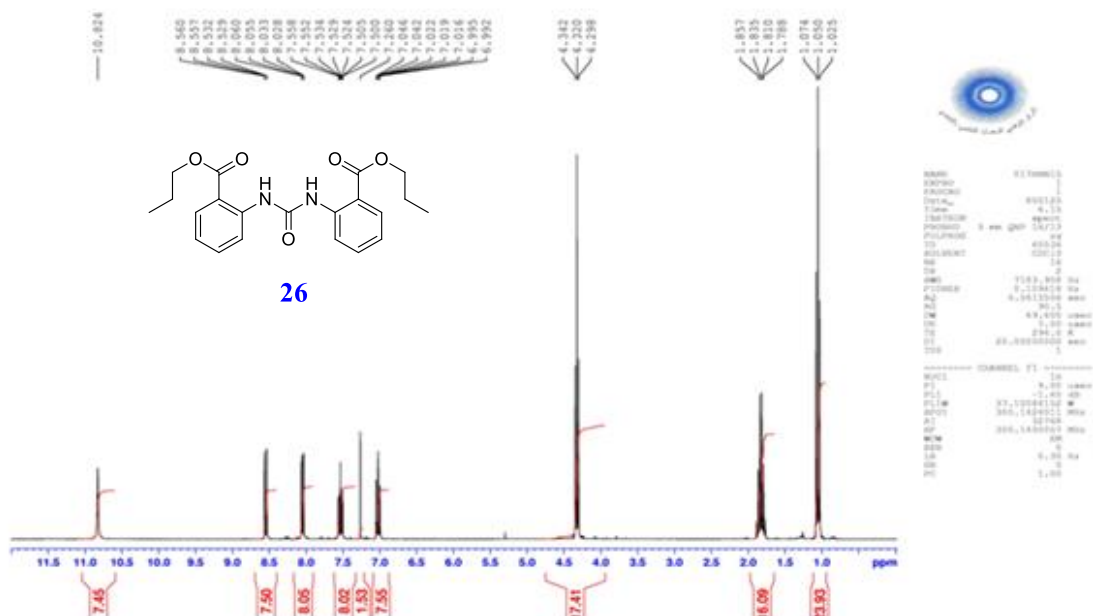


Figure 9: Spectre RMN ¹H pris dans CDCl₃ du produit (25)

Cette structure a été également confirmée, par spectrométrie de masse (Figure 10)

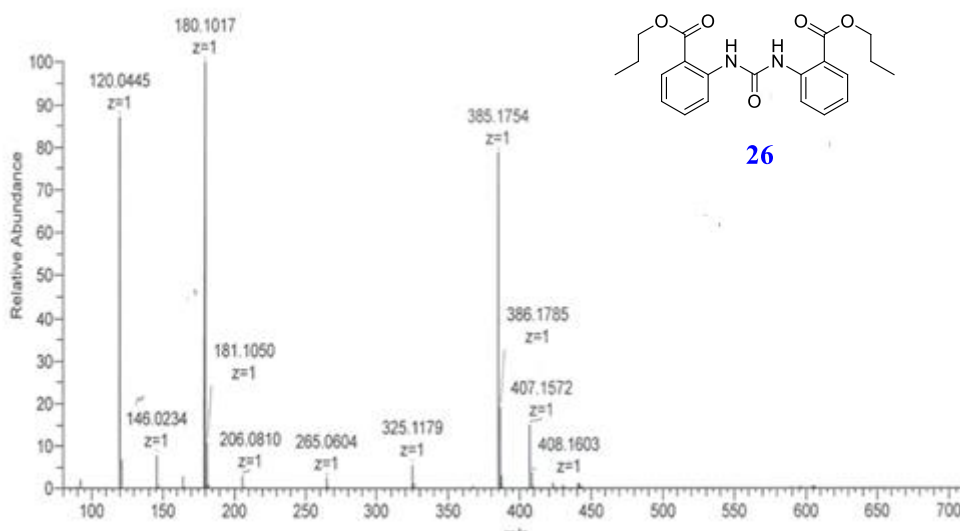


Figure 10: Spectre de masse du produit (25)

5. Analyse par diffraction de rayons X

Le cristal étant un milieu périodique tridimensionnel, ces ondes diffusées interfèrent et provoquent le phénomène de diffraction. La mesure de ces intensités diffractées donne alors accès aux composantes de Fourier de la densité électronique de la molécule. Une détermination structurale sur monocristal, à partir d'une série d'images de diffraction sur monocristal, consiste à déterminer l'arrangement tridimensionnel des atomes d'une structure cristalline et de proposer le modèle cristallin le plus probable.

La résolution structurale des complexes a été réalisée dans le cadre d'une collaboration avec le professeur Olivier MENTRE, Univ. Lille, CNRS, Centrale Lille, ENSCL, Univ. Artois, UMR 8181 – UCCS – Unité de Catalyse et Chimie du Solide, Lille, France et les professeurs Lahcen El AMMARI et Mohamed SAADI, Laboratoire de Chimie du Solide Appliquée (LCSA), Faculté des Sciences de Rabat. Les études par DRX sur monocristal des complexes synthétisés ont été effectuées sur le diffractomètre Brucker DUO APEX 2 CCD, radiation MoK α graphite monochromatique (Lille) et/ou sur le diffractomètre Brucker X8 Apex, radiation MoK α graphite monochromatique (Rabat). Les structures cristallographiques sont déterminées par la méthode directe, développée sur la base des différences de Fourier, et affinées par la méthode des «moindre carrées» en utilisant SHELXL-97/2014.^{105,106}

Les monocristaux des dérivés d'urée **24** et de l'azoture d'acyle **18** et **21**, ont été obtenus à partir d'un mélange de l'hexane et de l'acétate d'éthyle. Le traitement des données enregistrées, la localisation des atomes et l'affinement de la structure ont été effectués en utilisant l'ensemble des programmes disponibles dans le logiciel WinGX.¹⁰⁷ Les illustrations graphiques ont été réalisées à l'aide des programmes de dessins : Ortep3,¹⁰⁷ et Mercury.¹⁰⁸ Les logiciels utilisés sont Platon¹⁰⁹ et publCIF.¹¹⁰

Dans ce paragraphe, nous décrivons les structures de ces composés à partir des résultats de l'analyse de diffraction des rayons X sur monocristal.

¹⁰⁵ Sheldrick, G. M. *Acta Cryst. Sect. A.* **2008**, *64*, 112-122

¹⁰⁶ Sheldrick, G. M. *Acta Cryst. Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8.

¹⁰⁷ Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **2012**, *45*, 849-854.

¹⁰⁸ Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Wood, P. A. *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 466-470.

¹⁰⁹ Spek, A. L. *Acta Cryst. Sect. D.* **2009**, *65*, 148-155.

¹¹⁰ Westrip, S. P. *J. Appl. Cryst.* **2010**, *43*, 920-925.

5.1. Analyse cristallographique des composés 18 et 21

5.1.1. Données cristallographiques

Les monocristaux des complexes d'azotures d'acyle **18** et **21** ont été analysés à l'aide d'un diffractomètre de type Bruker DUO APEX 2 CCD muni d'un tube à rayon X au Molybdène ($\lambda K\alpha = 0,71073\text{\AA}$) et d'un monochromateur à lame de graphite. Les deux composés cristallisent dans un système monoclinique avec le groupe d'espace C2/c.

Le tableau 4 regroupe les principales données cristallographiques des composés **18** et **21**. Les principales distances et angles de liaisons sont regroupés dans le tableau 5. Les coordonnées des atomes et les coefficients d'agitation thermique sont présentés dans les Tableaux 6 et 7 respectivement.

Tableau 4 : Caractéristiques cristallographiques, mesure des intensités et paramètres de l'affinement structural des composés **18** et **21**

	Composé 18	Composé 21
Données cristallographiques		
Formule chimique	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₃	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₃
Masse molaire (g. mol ⁻¹)	234,22	262,27
Système cristallin	Monoclinique	Monoclinique
Groupe d'espace	C2/c	C2/c
Paramètres cristallins	$a = 9.330 (6) \text{\AA}$ $b = 18.724 (4) \text{\AA}$ $c = 13.484 (3) \text{\AA}$ $\beta = 102.898 (8)^\circ$	$a = 9.780 (3) \text{\AA}$ $b = 17.698 (5) \text{\AA}$ $c = 15.819 (4) \text{\AA}$ $\beta = 105.895 (8)^\circ$
Volume	2296.3 (17) Å ³	2632.2 (12) Å ³
Z	8	8
Densité calculée (mg. m ⁻³)	1,355	1,324
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0,10	0,10
Dimensions du cristal (mm)	0.32 x 0.24 x 0.17	0.30 x 0.22 x 0.15
Collecte des intensités		
Diffractomètre	Bruker DUO APEX 2 CCD	Bruker DUO APEX 2 CCD
Température (K)	300 K	299 K
λ (MoK α (monochromateur graphite))	0,7107Å	0,7107Å
Espace réciproque exploré	-11≤h≤11, -22≤k≤23, -16≤l≤16	-11≤h≤11, -20≤k≤20, -18≤l≤18
Correction d'absorption	multi-scan (SADABS; Brucker, 2009)	multi-scan (SADABS; Brucker, 2009)
Nombre de réflexions mesurées	16533	28366
Nombre de réflexions indépendantes	2352	2318
Réflexions avec I > 2σ(I)	1302	1370
Domaine angulaire (°)	2.2–26.4°	2.3–25.0°
Facteur de regroupement (R _{int})	0.038	0.064
Affinement		
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]/wR(F^2)/S$	0,043/0,096/1,61	0,045/0,117/0,98
Nombre de paramètres affinés	154	173
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0,14 ; -0,15	0,18 ; -0,14

Tableau 5 : Principales distances et angles des composés C₁₀H₁₀N₄O₃ **18 et C₁₂H₁₄N₄O₃ **21****

	Composé 18	Composé 21
Distances (Å)		
N1—C1	1.357 (2)	1.3464(3)
N1—C2	1.409 (2)	1.3997(3)
N2—C1	1.423 (2)	1.4326(3)
N2—N3	1.264 (2)	1.2462(3)
N3—N4	1.131 (2)	1.1136(3)
O1—C8	1.215 (2)	1.207 (1)
O2—C8	1.345 (2)	1.333 (1)
O2—C9	1.457 (2)	1.446 (1)
O3—C1	1.208 (2)	1.195 (1)
Angles (°)		
C8—O2—C9	116.2 (2)	116.14 (2)
O1—C8—O2	122.6 (2)	122.27 (3)
C1—N1—C2	129.1 (2)	128.32 (2)
O3—C1—N1	128.4 (2)	128.40 (2)
O3—C1—N2	123.6 (2)	123.50 (2)
N3—N2—C1	112.2 (2)	110.28 (2)
N4—N3—N2	174.7 (2)	175.15 (3)

Tableau 6 : Coordonnées atomiques et facteurs de température isotropes équivalents du composé C₁₀H₁₀N₄O₃ **18**

Atomes	x	y	z	U _{iso} [*] /U _{eq}
O1	1,0350 (2)	0,2371 (1)	-0,0029 (1)	0,0749 (4)
O2	1.0015 (2)	0.3558 (1)	-0.0021 (1)	0.0742 (4)
O3	0.8090 (2)	0.0701 (1)	0.2014 (1)	0.0828 (4)
N1	0.8975 (2)	0.1582 (1)	0.1111 (1)	0.0644 (4)
H1N	0.9479	0.1624	0.0652	0.077*
N2	0.9401 (2)	0.0432 (1)	0.0789 (1)	0.0757 (5)
N3	0.9284 (2)	-0.0215 (1)	0.1025 (1)	0.0760 (5)
N4	0.9226 (2)	-0.0807 (1)	0.1177 (2)	0.1044 (7)
C1	0.8739 (2)	0.0902 (1)	0.1386 (2)	0.0608 (5)
C2	0.8512 (2)	0.2229 (1)	0.1473 (2)	0.0570 (5)
C3	0.7684 (2)	0.2249 (1)	0.2216 (2)	0.0672 (5)
H3	0.7418	0.1825	0.2487	0.081*
C4	0.7258 (2)	0.28947 (11)	0.25512 (14)	0.0763 (6)
H4	0.6706	0.2900	0.3047	0.092*
C5	0.7638 (2)	0.3535 (1)	0.2162 (2)	0.0787 (6)
H5	0.7347	0.3968	0.2394	0.094*
C6	0.8451 (2)	0.3522 (1)	0.1428 (2)	0.0708 (5)
H6	0.8705	0.3951	0.1165	0.085*
C7	0.8905 (2)	0.2881 (1)	0.1067 (2)	0.0581 (5)
C8	0.9820 (2)	0.2891 (1)	0.0293 (2)	0.0604 (5)
C9	1.0927 (2)	0.3629 (1)	-0.0763 (2)	0.0796 (6)
H9A	1.0502	0.3363	-0.1376	0.096*
H9B	1.1907	0.3446	-0.0485	0.096*
C10	1.0989 (2)	0.4415 (1)	-0.0999 (2)	0.0963 (7)
H10A	1.1583	0.4485	-0.1487	0.144*
H10B	1.0013	0.4588	-0.1272	0.144*
H10C	1.1411	0.4671	-0.0386	0.144*

5.1.2. Description du cristal 2-[(azidocarbonyl)amino]benzoate d'éthyle (18)

La molécule est approximativement plane, avec un écart r.m.s de 0,038 Å pour les atomes non-H. La géométrie du groupe azoture est normale pour les groupes azotures covalents, avec des distances plus longues entre N_α et N_β [N2 - N3 = 1,264 (2) Å] et des distances plus courtes entre N_β et N_γ [N3 - N4 = 1.131 (2) Å], qui a un caractère de triple liaison. L'angle d'azoture est légèrement courbé [N2 - N3 - N4 = 174,7 (2)°]. Une interaction intramoléculaire N-H...O ferme un cycle S(6) (Figure 12). La cohésion du cristal est assurée par des interactions π-π entre les cycles aromatiques avec des distances entre les deux centres de 3,653 (2) Å.¹¹¹

Tableau 7 : Coordonnées des atomes et coefficients d'agitation thermique isotrope ou isotrope équivalent (Å²) du composé C₁₂H₁₄N₄O₃ **2I**

Atomes	x	y	z	U _{iso} [*] /U _{eq}
O1	0.8229 (2)	-0.0557 (1)	0.5424(1)	0.0619 (4)
O2	0.7878 (2)	0.0686(1)	0.5325(1)	0.0711 (5)
O3	1.1356 (2)	0.2517(1)	0.6994 (1)	0.0749 (5)
N1	0.9649 (2)	0.4058(2)	0.6324(2)	0.0870 (7)
N2	0.9465 (2)	0.3442(2)	0.6199 (2)	0.0656 (5)
N3	0.9168 (2)	0.2767(2)	0.6009 (2)	0.0664 (6)
C1	1.0288 (2)	0.2286(1)	0.6495 (2)	0.0555 (6)
C2	1.0654 (2)	0.0904(2)	0.6605(2)	0.0514 (5)
C7	1.0039 (2)	0.0202(2)	0.6288 (2)	0.0522 (5)
C8	0.8622 (2)	0.0156(2)	0.5635 (2)	0.0555 (6)
N4	0.9908 (2)	0.1565(2)	0.6281 (2)	0.0581 (5)
H4N	0.9102	0.1502	0.5896	0.070*
C3	1.1961 (2)	0.0913(2)	0.7232 (2)	0.0604 (6)
H3	1.2379	0.1372	0.7446	0.072*
C4	1.2644 (2)	0.0247(2)	0.7540 (2)	0.0645 (6)
H4	1.3521	0.0263	0.7961	0.077*
C5	1.2056 (2)	-0.0440 (2)	0.7236 (2)	0.0668 (7)
H5	1.2529	-0.0886	0.7449	0.080*
C6	1.0765 (2)	-0.0460 (2)	0.6615 (2)	0.0621 (6)
H6	1.0365	-0.0924	0.6408	0.075*
C9	0.6860 (2)	-0.0659 (2)	0.4790 (2)	0.0600 (6)
H9A	0.6846	-0.0407	0.4243	0.072*
H9B	0.6115	-0.0444	0.5013	0.072*
C10	0.6622 (2)	-0.1490 (2)	0.4637 (2)	0.0567 (6)
H10A	0.6634	-0.1734	0.5188	0.068*
H10B	0.7390	-0.1700	0.4434	0.068*
C11	0.5212 (2)	-0.1654 (2)	0.3963 (2)	0.0673 (7)
H11A	0.4447	-0.1445	0.4170	0.081*
H11B	0.5199	-0.1403	0.3416	0.081*
C12	0.4946 (3)	-0.24873(2)	0.3788 (2)	0.0868 (9)
H12A	0.4046	-0.2557	0.3360	0.130*
H12B	0.5688	-0.2697	0.3570	0.130*
H12C	0.4935	-0.2738	0.4324	0.130*

¹¹¹ Yassine, H.; Khouili, M.; Hafid, A.; Mentre, O.; Ketatni, E. M. *IUCrData*, **2016**, 1, x161155.

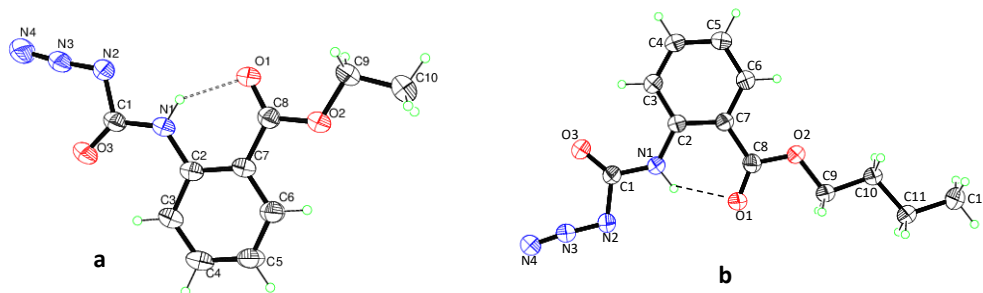


Figure 11 : Représentation structurale des composés (a):**18** et (b):**21**

5.1.3. Description du cristal 2-[(azidocarbonyl)amino]benzoate de butyle (**21**)

Tous les atomes non hydrogène sont presque coplanaires, avec un écart efficace de 0,025 Å. Les longueurs et les angles des liaisons dans le groupe azoture sont normaux, avec N2-N3 [1,246 (3) Å] plus long que la distance N1-N2 du terminal [1.114 (3) Å] qui a le caractère de liaison triple. L'angle d'azoture est légèrement courbé [N1 - N2 - N3 = 175,2 (2)°]. Une interaction intramoléculaire N-H...O ferme un cycle S(6) (Figure12). La structure du composé **21** est similaire à celle du composé **18**.

Le composé **21** présente des interactions intermoléculaires de type C—H... π et π - π entre les cycles aromatiques (Cg...Cg = 3.614(2) Å avec Cg centre du phényle) formant des chaînes le long de l'axe c (Figure 12).¹¹²

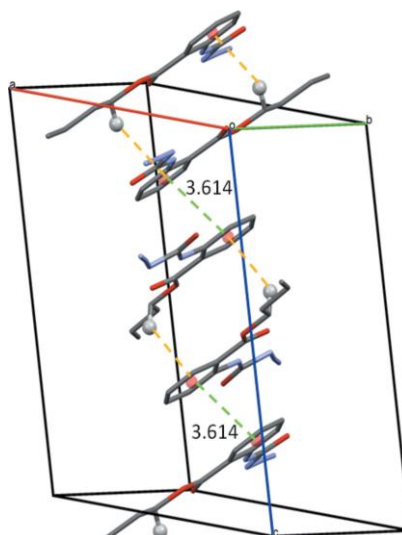


Figure 12 : Représentation des interactions C—H... π et π - π dans le composé **21**

¹¹² Yassine, H.; Khouili, M.; Hafid, A.; Mentre, O.; Ketatni, E. M. *IUCrData*, **2016**. 1, x161454.

5.2. Etude structurale du composé 2,2'-(carbonylbis(azanediy))dibenzoate de diméthyle (24)

5.2.1. Données cristallographiques du composé (24)

La collecte des données cristallographiques a été réalisée a température ambiante sur un diffractomètre de type Bruker APEXII CCD, en utilisant la radiation monochromatique $K\alpha$ de Mo ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Les principales données cristallographiques du composé **24** sont regroupées dans les tableaux 8 et 9, ainsi qu'une sélection d'angles et de longueurs de liaisons.

Les coordonnées des atomes et les coefficients d'agitation thermique sont présentés dans Tableau 10.

Tableau 8 : Principaux paramètres cristallographiques du composé 24

Données cristallographiques	
Formule brute	$C_{17}H_{16}N_2O_5$
Masse moléculaire (g. mol^{-1})	328,32
Groupe d'espace	$P2_1/c$
Système cristallin	Monoclinique
Paramètres cristallins	$a = 9,005 (8) \text{ \AA}$ $b = 23,80 (2) \text{ \AA}$ $c = 7,400 (7) \text{ \AA}$ $\beta = 93,66 (4) \text{ \AA}$
Volume	$V = 1583 (3) \text{ \AA}^3$
Z	4
Densité calculée (mg. m^{-3})	1,378
Coefficient d'absorption (mm^{-1})	0,10
Dimensions du cristal (mm)	0,42 x 0,36 x 0,29
Collecte des intensités	
Diffractomètre	Bruker X8 APEXII CCD
Température (K)	296
λ (Mo $K\alpha$ (monochromateur graphite))	0,7107 \AA
Espace réciproque exploré	$-11 \leq h \leq 7, -29 \leq k \leq 30, -9 \leq l \leq 9$
Correction d'absorption	multi-scan (SADABS; Bruker, 2009)
Nombre de réflexions mesurées	11687
Nombre de réflexions indépendantes	3364
Réflexions avec $I > 2\sigma(I)$	1700
Domaine angulaire ($^\circ$)	2,4–26,7 $^\circ$
Facteur de regroupement (R_{int})	0,066
Conditions d'affinement	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] / wR(F^2)/S$	0,050/0,137/0,95
Nombre de paramètres	220
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$ (e \AA^{-3})	0,21 ; -0,20

Tableau 9 : Coordonnées des atomes et coefficients d'agitation thermique isotrope ou isotrope équivalent (\AA^2) du composé $C_{17}H_{16}N_2O_5$ **24**

Atomes	X	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
C1	0.8216 (3)	0.5055(1)	0.6105 (4)	0.0617 (8)
H1A	0.8796	0.5351	0.5624	0.093*
H1B	0.8023	0.4772	0.5194	0.093*
H1C	0.8755	0.4891	0.7136	0.093*
C2	0.5813 (3)	0.4904(1)	0.7155 (3)	0.0413 (6)
C3	0.4424 (2)	0.5160 (1)	0.7748 (3)	0.0370 (6)
C4	0.4261 (3)	0.5745(1)	0.7763 (3)	0.0463 (6)
H4	0.5028	0.5968	0.7377	0.056*
C5	0.3000 (3)	0.5999 (1)	0.8334 (3)	0.0524 (7)
H5	0.2913	0.6389	0.8324	0.063*
C6	0.1861 (3)	0.5668(1)	0.8925 (3)	0.0496 (7)
H6	0.1012	0.5837	0.9328	0.060*
C7	0.1975 (3)	0.5088(1)	0.8921 (3)	0.0421 (6)
H7	0.1199	0.4871	0.9315	0.050*
C8	0.3249 (3)	0.4823(1)	0.8331 (3)	0.0377 (6)
C9	0.2326 (3)	0.3838(1)	0.8583	0.0429 (6)
C10	0.2281 (3)	0.2787(1)	0.8808 (3)	0.0420 (6)
C11	0.0793 (3)	0.27180	0.7449	0.0519 (7)
H11	0.0219	0.3031	0.7827	0.062*
C12	0.0181 (3)	0.2189(1)	0.7988(4)	0.0607 (8)
H12	-0.0800	0.2150	0.7535	0.073*
C13	0.0991 (3)	0.1717(1)	0.8482(4)	0.0627 (8)
H13	0.0560	0.1362	0.8371	0.075*
C14	0.2450 (3)	0.1776 (1)	0.9142 (3)	0.0511 (7)
H14	0.2997	0.1457	0.9478	0.061*
C15	0.3129 (3)	0.23038	0.9478	0.0407 (6)
C16	0.4711 (3)	0.2304 (1)	0.9319 (3)	0.0460 (6)
C17	0.6894 (3)	0.1856(1)	1.0022 (3)	0.0695 (9)
H17A	0.6980	0.2026	1.1114 (4)	0.104*
H17B	0.7470	0.2066	1.2292	0.104*
H17C	0.7258	0.1477	1.0300	0.104*
N2	0.2964 (2)	0.3317 (1)	1.1196	0.0472 (5)
H2N	0.3903	0.3306	0.8915 (3)	0.057*
N3	0.3414 (2)	0.4237(1)	0.8385 (3)	0.0443 (5)
H3N	0.4311	0.4140	0.8169	0.053*
O1	0.6814 (2)	0.5281(1)	0.6650 (2)	0.0536 (5)
O2	0.6074 (1)	0.4400 (1)	0.7108 (2)	0.0557 (5)
O3	0.0994 (2)	0.3932(1)	0.8476 (3)	0.0692 (6)
O4	0.5330 (2)	0.1852(1)	1.0436 (3)	0.0618 (5)
O5	0.5419 (2)	0.2780(1)	1.0207 (3)	0.0710 (6)

Tableau 10 : Principales distances interatomiques et angles du composé C₁₇H₁₆N₂O₅ 24

Distances (Å)			
C1—O1	1,453 (3)	C10—C15	1,418 (3)
C2—O2	1,222 (3)	C15—C16	1,489 (4)
C2—O1	1,342 (3)	C16—O5	1,217 (3)
C2—C3	1,483 (3)	C16—O4	1,328 (3)
C8—N3	1,401 (3)	C17—O4	1,465 (3)
C9—N2	1,381 (3)	C9—O3	1,218 (3)
C9—N3	1,381 (3)		
C10—N2	1,404 (3)		

Angles (°)			
O2—C2—O1	121,0 (2)	O5—C16—O4	121,1 (3)
O2—C2—C3	125,3 (2)	O5—C16—C15	125,4 (2)
O1—C2—C3	113,7 (2)	O4—C16—C15	113,5 (2)
C8—C3—C2	121,2 (2)	C9—N2—C10	128,3 (2)
N3—C8—C3	119,4 (2)	C9—N3—C8	127,8 (2)
O3—C9—N2	125,1 (2)	C2—O1—C1	116,1 (2)
O3—C9—N3	124,7 (2)	C16—O4—C17	117,0 (2)
N2—C9—N3	110,3 (2)	N2—C10—C15	119,2 (2)

5.2.2. Description de la structure du composé (24)

L'unité asymétrique du composé **24** est constituée de deux benzoate de méthyle liés par un fragment N – C (= O) –N non symétriques (Figure 13). L'angle dièdre entre les deux cycles phényle (C3 - C8) et (C10 - C15) est de 42,1 (1)° alors que les angle dièdres entre l'unité N – C (= O) –N avec les cycles benzéniques attachés sont 20,2(2) et 24,2(2)°.¹¹³

¹¹³ Yassine, H.; Khouili, M.; ElAmmari, L. ; Saadi, M.; Ketatni, E.M. *Acta Cryst. sect. E.* **2015**, *71*, o297–o298.

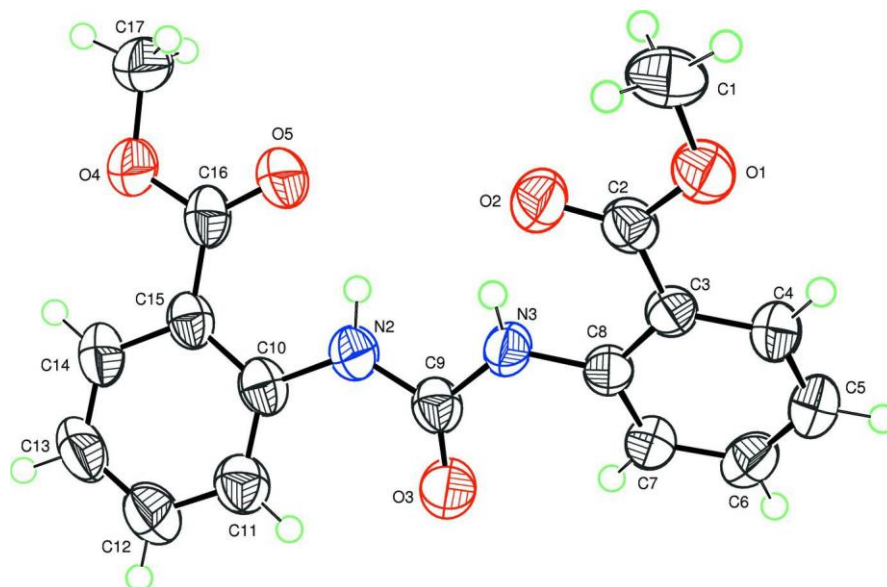


Figure 13 : Représentation de l'unité asymétrique du complexe **24**

Dans le cristal, la conformation moléculaire est stabilisée par deux liaisons hydrogène N-H...O intramoléculaires et la cohésion du cristal est assurée par deux liaisons hydrogène C-H...O intermoléculaires formant des dimères centrosymétriques (Figure 14).

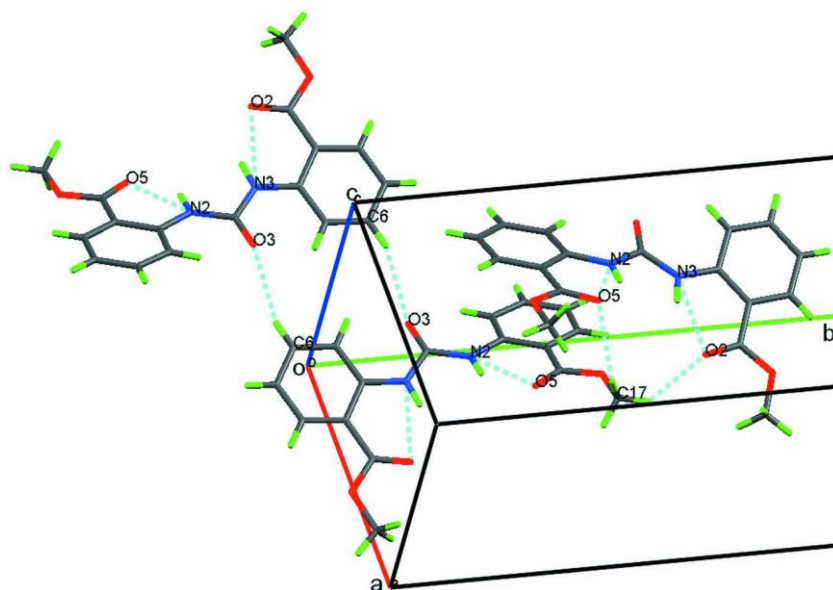


Figure 14: Partie de la structure cristalline du composé **24** contenant des dimères à liaisons hydrogène (lignes en pointillés).

IV. Synthèse des dérivés d'urée asymétrique

De nombreuses méthodologies ont été décrites dans la littérature pour la synthèse des dérivés d'urée, Kulkarni et *al.*¹¹⁴ ont rapporté la synthèse des dérivés d'urée asymétrique à partir d'acide carboxylique et de l'amine, la réaction est réalisée sous micro-ondes en présence de DPPA (Schéma 73)

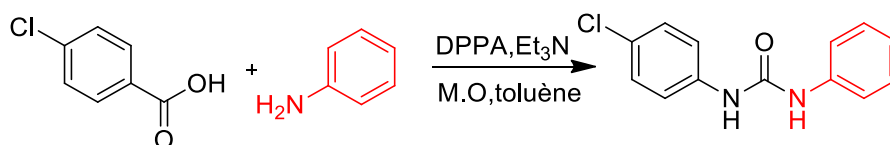


Schéma 73

Dans cette partie, nous avons procédé à la synthèse des dérivés d'urée asymétrique avec les mêmes conditions. Le changement ultime opéré dans ce cas était l'utilisation des conditions conventionnelles et des nouveaux acides précédemment synthétisés dans notre laboratoire (voir chapitre I).

La réaction de l'acide-2-(butoxycarbonyl)benzoïque avec le 4-chloroaniline en présence de DPPA et de triéthylamine a permis d'isoler deux composés **39** et **51** avec des rendements respectifs de **67%** et **26%** (Schéma 74).

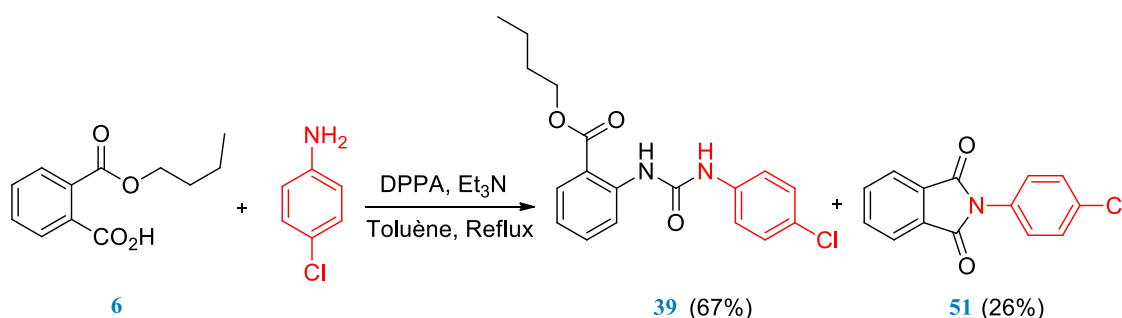


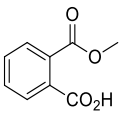
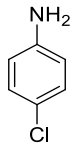
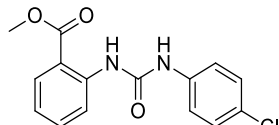
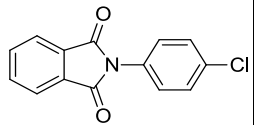
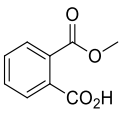
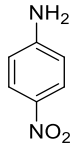
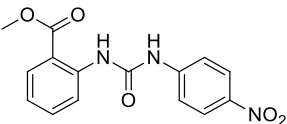
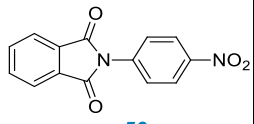
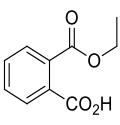
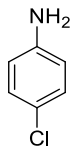
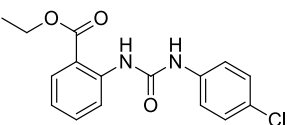
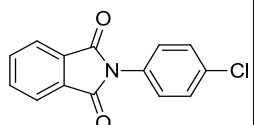
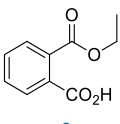
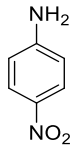
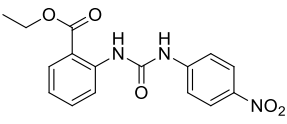
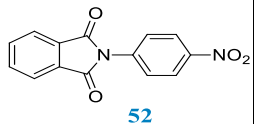
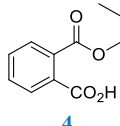
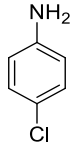
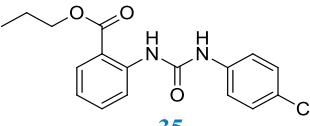
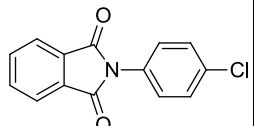
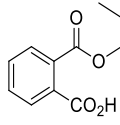
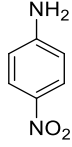
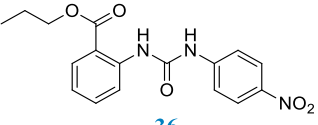
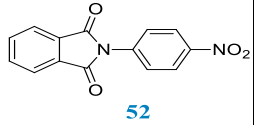
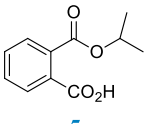
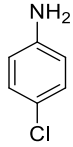
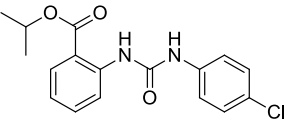
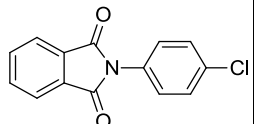
Schéma 74

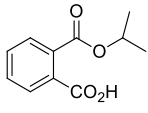
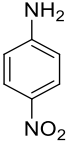
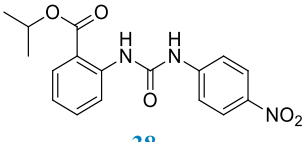
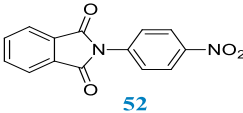
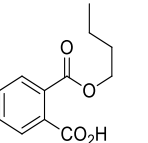
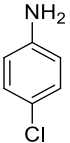
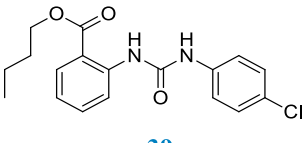
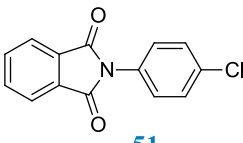
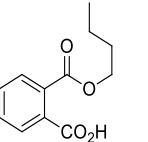
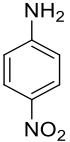
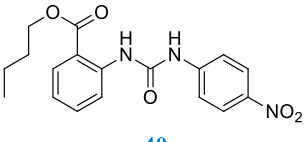
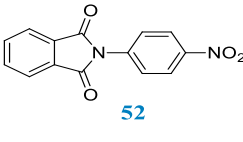
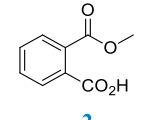
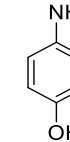
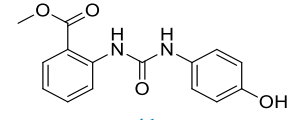
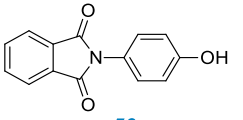
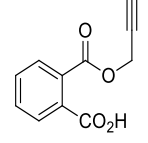
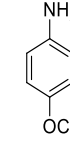
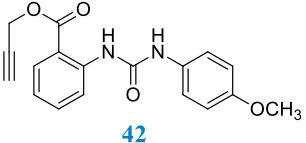
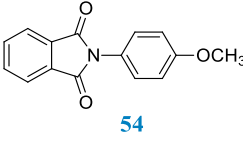
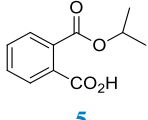
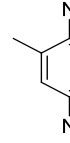
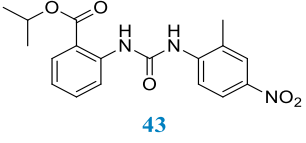
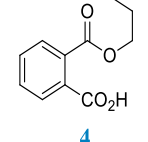
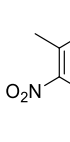
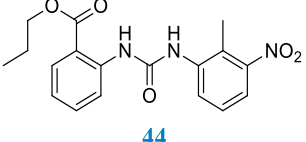
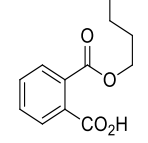
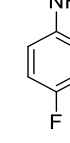
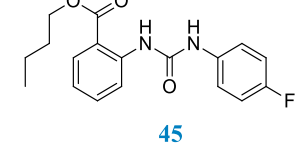
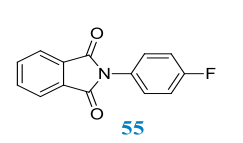
En travaillant dans les mêmes conditions opératoires, nous avons synthétisé une série de molécules d'urées asymétriques (**31-50**) et des dérivés d'isoindoline-1,3-dione (**52-56**) (Tableau 11).

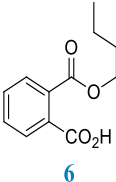
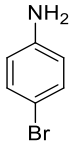
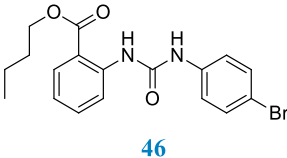
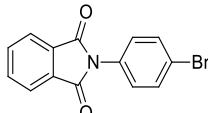
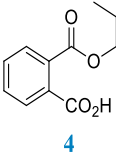
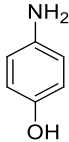
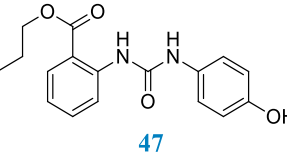
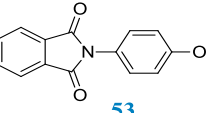
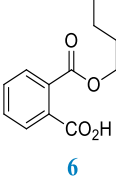
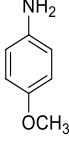
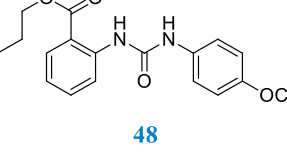
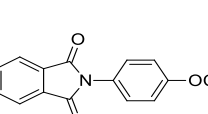
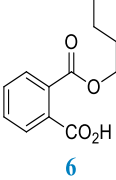
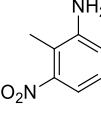
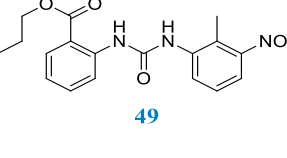
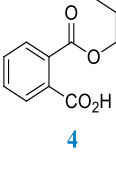
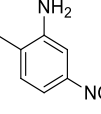
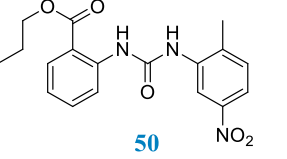
Contrairement aux amines utilisées, le 2-méthyl-3-nitroaniline, 2-méthyl-4-nitroaniline et 2-méthyl-5-nitroaniline nous avons obtenu seulement la formation de l'urée avec des rendements de 74%, 77% et 63% respectivement (entrées 13, 14 et 20).

Tableau 11: Synthèse des dérivés d'urée asymétrique par réarrangement de Curtius

¹¹⁴ Kulkarni, A.R.; Garai, S.; Thakur, G.A. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 992–999.

Entrée	R-COOH	R-NH ₂	Temps	Produit (31-50)	Produit (51-56)	Rdt [%]	
						31-50	51-56
1	 2		1,5	 31	 51	72	27
2	 2		1	 32	 52	68	23
3	 3		1,5	 33	 51	48	30
4	 3		1	 34	 52	73	21
5	 4		1,5	 35	 51	70	23
6	 4		1	 36	 52	74	23
7	 5		1,5	 37	 51	65	15

8	 5		1	 38	 52	54	23
9	 6		1,5	 39	 51	67	26
10	 6		1	 40	 52	71	21
11	 2		3	 41	 53	45	38
12	 8		2,5	 42	 54	49	44
13	 5		2	 43		74	
14	 4		2	 44		77	
15	 6		1,5	 45	 55	57	16

16			1			71	21
17			3			55	43
18			2,5			50	42
19			2			82	
20			2			63	

Pour le mécanisme de la formation de dérivée d'urée, l'acide carboxylique est converti en azoture d'acyle sous l'action de DPPA. L'isocyanate issu du réarrangement de Curtius peut alors être piégé par l'amine pour former l'urée correspondante (Schéma 75).

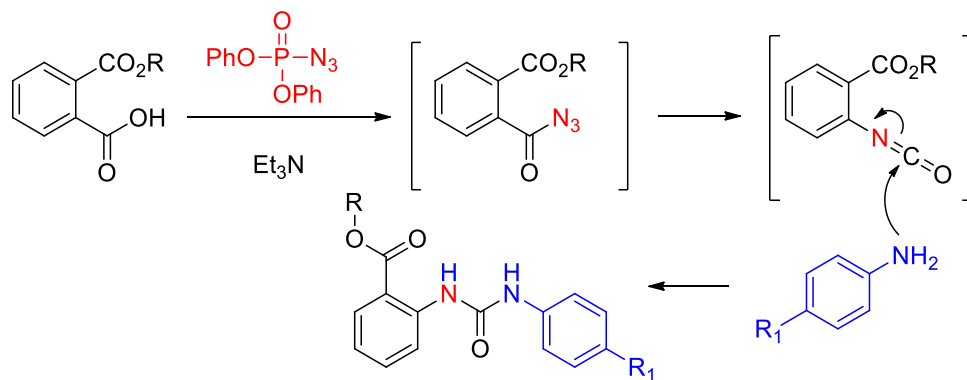


Schéma 75

Nous détaillons dans ce qui suit, les données RMN du proton et celles du carbone ^{13}C d'un exemple représentatif de ces dérivés d'urée et d'isoindoline-1,3-dione synthétisés: la structure du composé **39** qui a été confirmée par les spectres RMN proton et carbone 13 présenté respectivement dans les Figures 15 et 16.

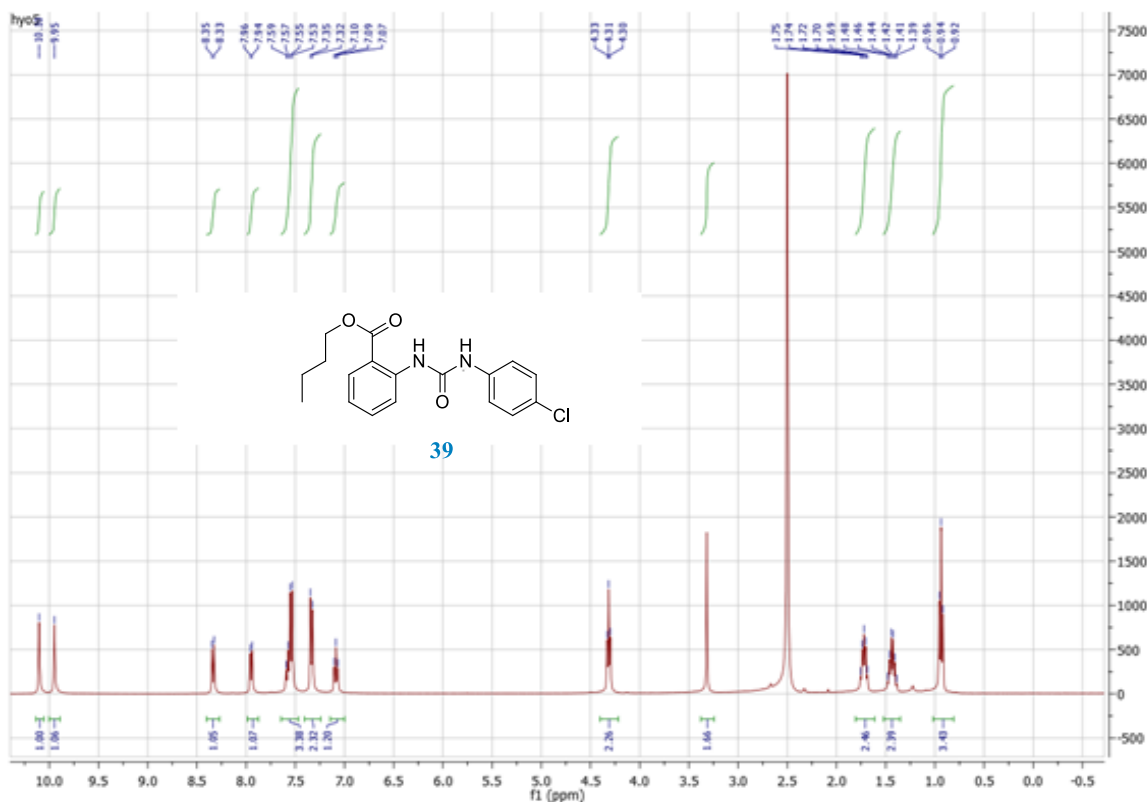


Figure 15: Spectre RMN ^1H pris dans DMSO du produit (**39**)

Les protons les plus déblindés du composé **39** correspondent aux protons NH qui résonnent sous forme de singulets à 9,95 et 10, 02 ppm, les protons aromatiques résonnent entre 7,00 et 8,5 ppm.

Les protons du CH_2 de butyle résonnent vers 1,43, 1,72 et 4,31 ppm, le triplet à 0,96 ppm correspond au méthyle.

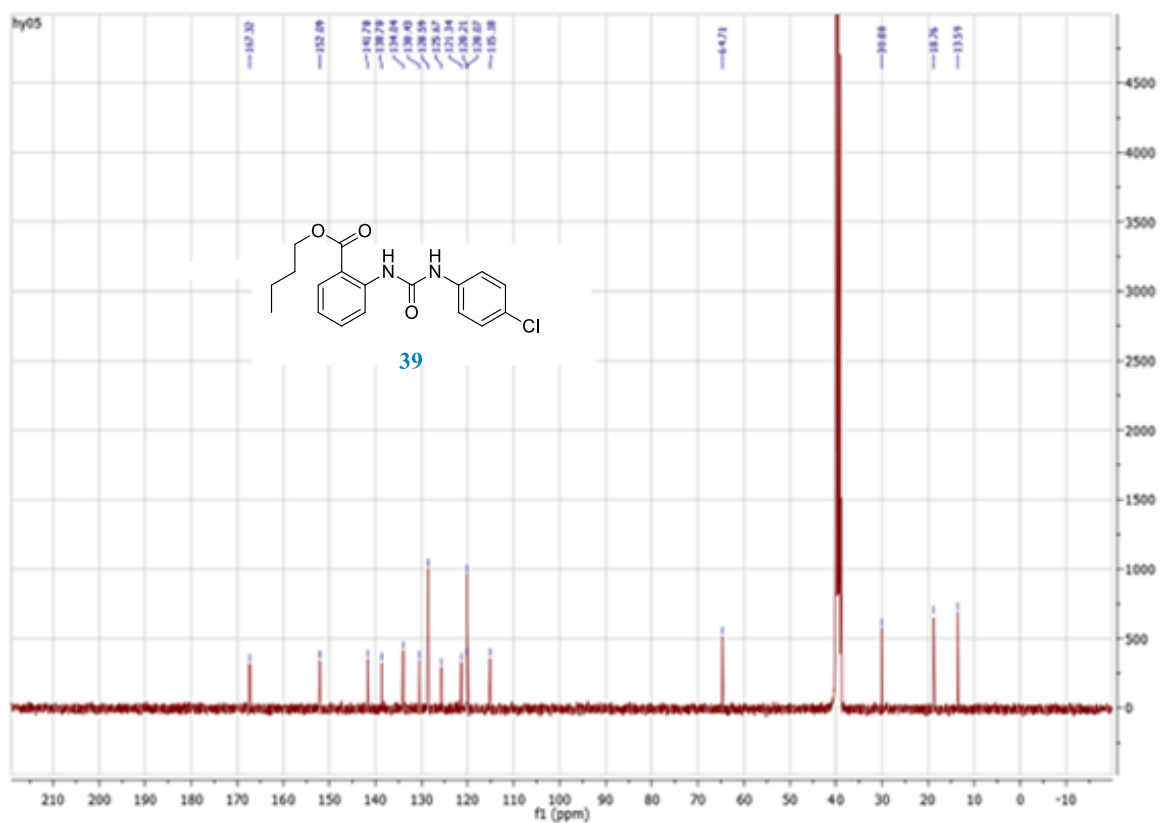


Figure 16: Spectre RMN ^{13}C pris dans l'acétone- D_6 du produit (39)

L'analyse par RMN ^{13}C montre l'existence de 16 signaux qui correspondent aux 18 carbones, ce qui confirme la structure de cette molécule.

Ainsi la structure proposée pour le produit **51** isoindoline a été caractérisée par spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C (Figure 17, 18).

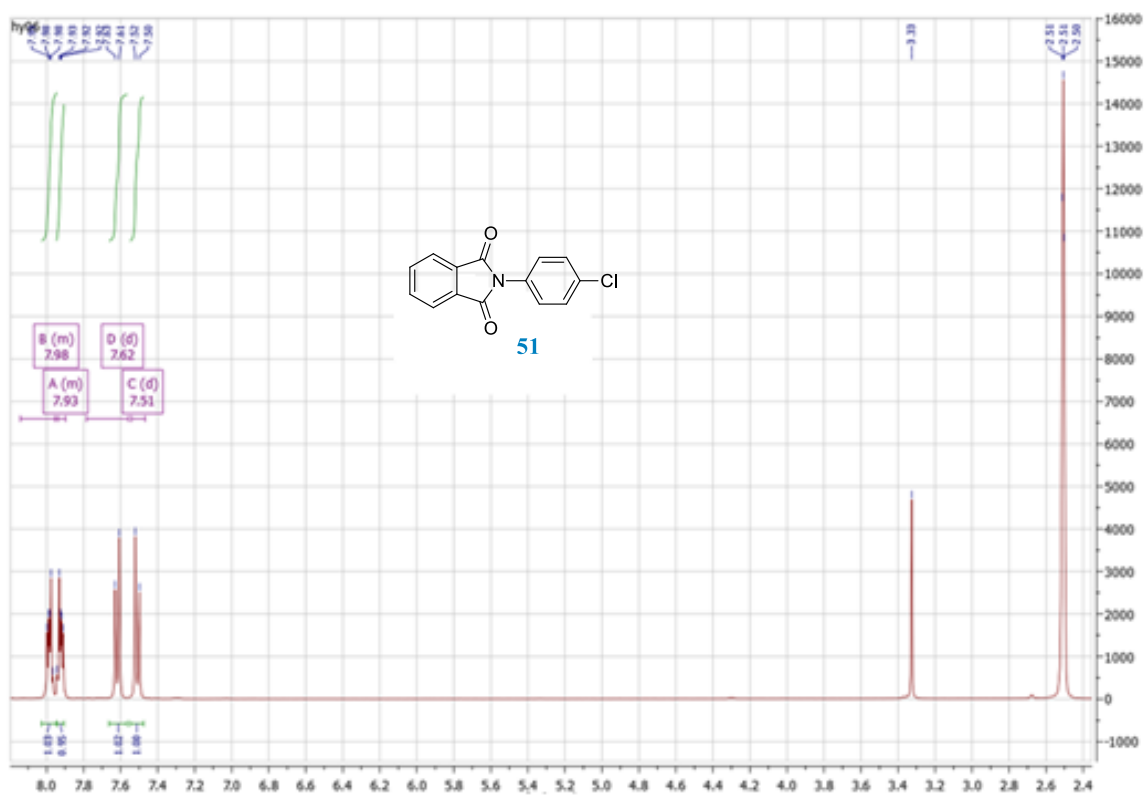


Figure 17: Spectre RMN ^1H pris dans l'acétone- D_6 du produit (51)

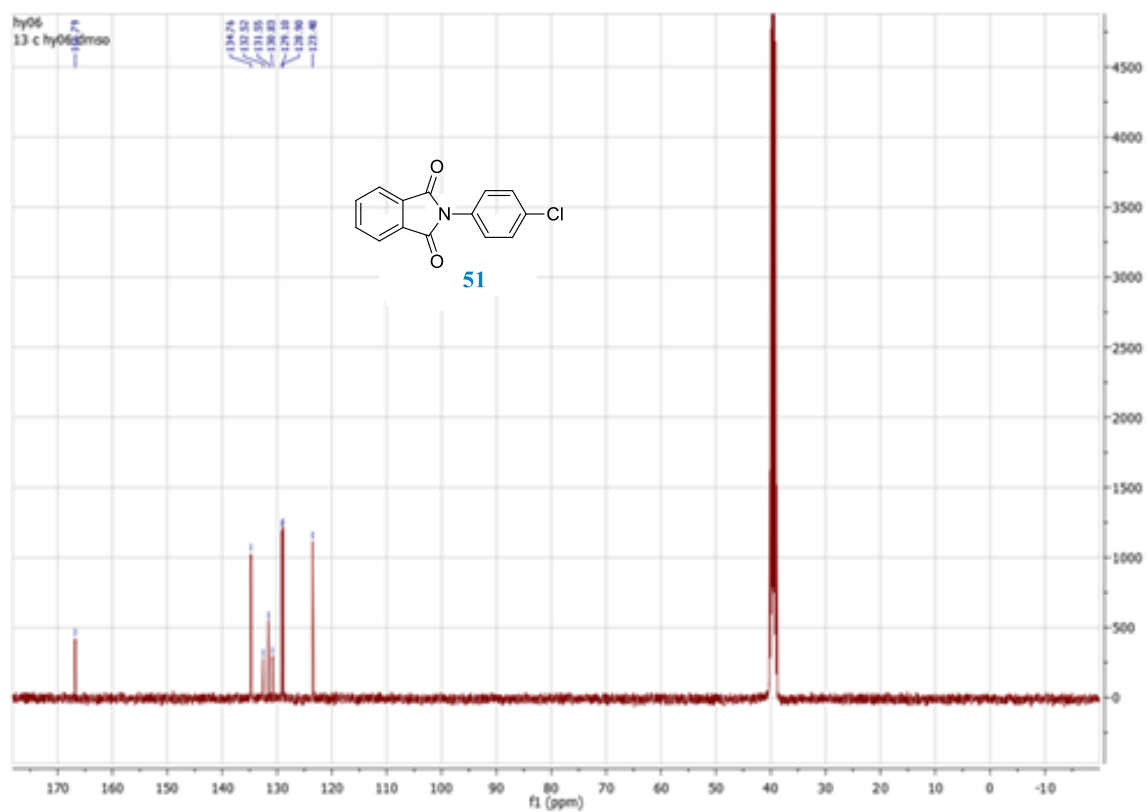


Figure 18: Spectre RMN ^{13}C pris dans l'acétone- D_6 du produit (51)

V. Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons réussi à synthétiser une nouvelle série de molécules 2,2'-(carbonylbis(azanediyl))dibenzoate dialkyles et de 2-((azidocarbonyl)amino)benzoate d'alkyles en une seule étape en utilisant le DDPA comme source d'azide et une quantité catalytique de Et₃N. Malheureusement en ce qui concerne les rendements des molécules synthétisées, aucune optimisation n'a pu être mise au point.

Par la suite, cette méthode de synthèse nous a permis de synthétiser d'autres dérivés d'urée asymétrique avec des bons rendements. Cependant, ces dérivés sont accompagnés de produits secondaires (**50-55**) dont le rendement variant entre 16 et 44%.

Chapitre V.

Synthèse des dérivés 2-(2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4*H*)-yl)benzoate d'alkyle

I. Introduction

Depuis leur découverte en 1869 par Peter Griess, la quinazoline est l'un des systèmes hétérocycliques importants dans la synthèse organique.

Le premier dérivé de quinazoline préparé par réaction de cyanogène avec l'acide anthranilique est connu sous le nom de la 2-cyano-3,4-dihydro-4-oxoquinazoline. Le nom quinazoline (chinazolin allemande) a été proposé pour la première fois à l'Université de Leipzig en 1887 par Widdige, après avoir observé que ses composés étaient isomères avec les dérivés connus de la cinnoline et de la quinoxaline.

Les quinazolinones peuvent être classées dans les catégories suivantes: 4(3*H*)-quinazolinones 2-substituées **I**, 3-substituées **II**, 4-substituées **III** et 2,3-disubstituées **IV** (Figure 19).

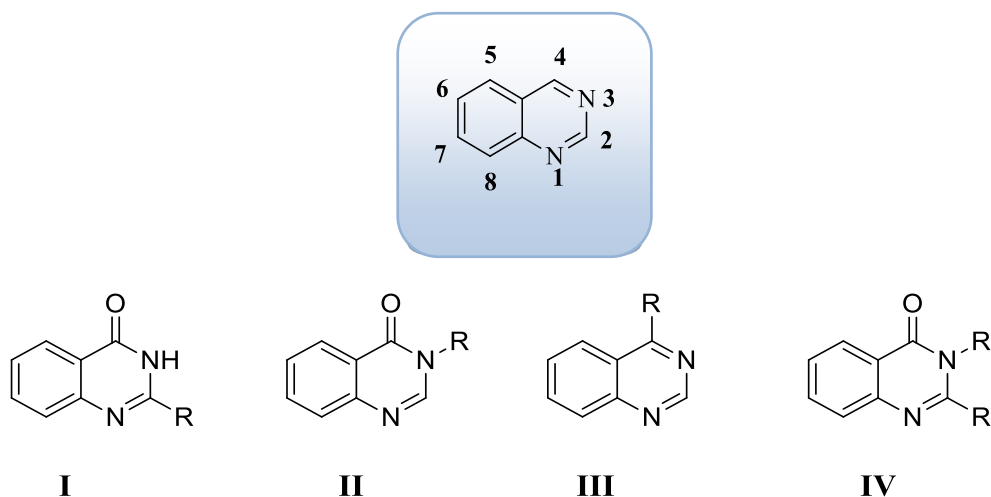


Figure 19: Classification des dérivés de quinazoline et de quinazolinone

II. Rappels bibliographiques sur les quinazolines

1. Intérêt biologique des quinazolines

La quinazoline est le composé hétérocyclique le plus rencontré en chimie médicale. Les dérivés de quinazoline ont une grande importance dans le domaine pharmacologique et biologique. En effet, le noyau quinazoline est présent dans la structure de nombreux composés naturels et synthétiques. Il présente des activités antimicrobiennes, anti-VIH, anticonvulsivants, anti-inflammatoires et anticancéreuses.

1.1. Activité antimicrobienne

La résistance bactérienne aux médicaments existants est un problème croissant dans le monde. Des recherches considérables ont été consacrées à la synthèse de nouveaux dérivés de quinazoline qui présentent une activité antibactérienne puissante (Figure 20).

En 2014, Wang et *al.*¹¹⁵ ont synthétisé une série de molécule ayant une forte activité antifongique contre six champignons (*Gibberella zea*, *Fusarium oxysporum*, *Clematis mandshurica*, *Paralepetopsis sasakii*, *Phytophthora infestans* et *Sclerotinia sclerotiorum*) et trois bactéries (*Xanthomonas oryzae*, *tomo bactéricide*). Ces composés ont montré l'activité la plus élevée contre le flétrissement bactérien de la tomate et *Xanthomonas oryzae*.

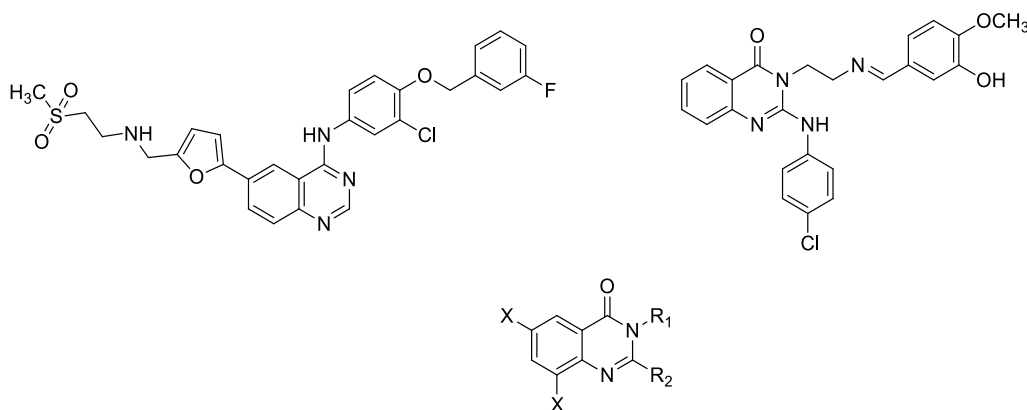


Figure 20: Structure de quelques composés possédant une activité antimicrobienne

1.2. Activité anti VIH

Une série de dérivés de dihydrobenzo[*h*]quinazoline ont été synthétisés par Redondo et *al.*¹¹⁶ Ces composés ont été évalués pour leur activité anti-VIH. Ils ont indiqué que le dérivé de 4-thiophène-2-ylquinazoline était le meilleur anti-VIH de la série avec un indice thérapeutique de $1,9 \times 10^5$.

¹¹⁵ Wang, X.; Yin, J.; Shi, L.; Zhang, G.; Song, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 65-74.

¹¹⁶ Redondo, M.; Zarruk, J. G.; Ceballos, P.; Pérez, D. I.; Pérez, C.; Perez-Castillo, Ana.; Moro, M. A.; Brea, José.; Val, C.; Cadavid, M. I.; Loza, M. I.; Campillo, N. E.; Martínez, A.; Gil, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 175-185.

En 2014 un ensemble de nouveaux quinazoline-triazine ont été préparés par Modh et *al.*¹¹⁷ à partir de la réaction de l'halogénure cyanurique et de l'acide anthranilique *via* une voie séquentielle. Certains composés synthétisés ont démontré une activité anti-VIH encourageante.

1.3. Activité anticonvulsivante

L'épilepsie est un mélange de plusieurs phénomènes hétérogènes de troubles caractérisés par une hyperexcitabilité neuronale et par une décharge neuronale.

Les anticonvulsivants utilisés pour traiter cette maladie sont connus sous le nom de médicaments antiépileptiques et comptent parmi les médicaments les plus largement utilisés pour le traitement des troubles du système nerveux central (Figure 21).

Aly et *al.*¹¹⁸ ont synthétisé de nouveaux 3-aryl-4(3*H*)-quinazolinone-2 carboxaldéhydes, leur base de Schiff correspondante et leurs dérivés thiosemicarbazone ont été synthétisés à partir de l'acide 5-iodoanthranilique. Ils ont rapporté certains composés en tant qu'anticonvulsivant.

Récemment en 2016, une série de nouveaux 1-méthyl-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazoline-3(4*H*)-carboxamides *N*-(substitués) a été synthétisée et évaluée pour son activité anticonvulsivante.¹¹⁹

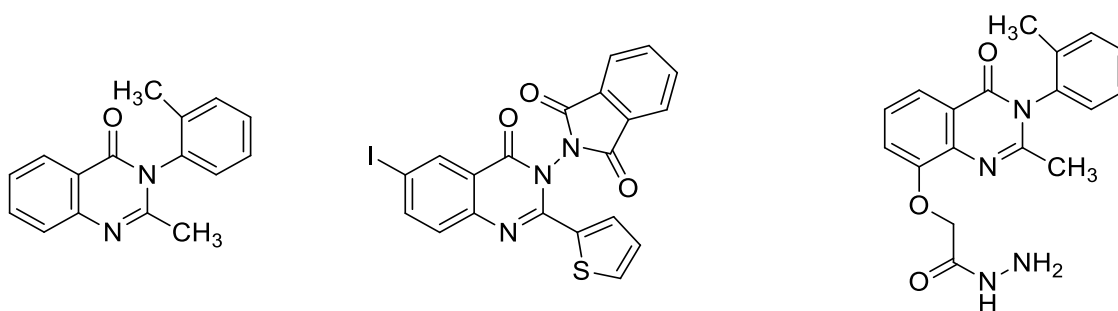


Figure 21: Structure de quelques composés anticonvulsivants

¹¹⁷ Modh, R. P.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Chikhaliya, K. H. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2014**, *29*,100-108.

¹¹⁸ Aly, M. M.; Mohamed, Y. A.; El-Bayouki, K. M.; Basyouni, W. M.; Abbas, S. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3365-3373.

¹¹⁹ Deepakumari, H. N.; Jayanna, B. K.; Prashanth, M. K.; Revanasiddappa, H. D.; Veeresh, B. *Arch. Pharm.* **2016**, *349*, 566-571.

1.4. Activité anti-inflammatoire

Les dérivés de quinazoline étant considérés comme des agents anti-inflammatoires puissants, plusieurs nouveaux dérivés de quinazoline ont été synthétisés et criblés pour leurs activités anti-inflammatoires (figure 23).

Une série de nouveaux dérivés de quinazoline a été synthétisé par Chandrika et al¹²⁰ par une stratégie simple. Ces dérivés sont criblés pour une activité anti-inflammatoire contre des lignées cellulaires de leucémie U937. Certains composés présentent une activité anti-inflammatoire importante.

En 2010 l'équipe de Balakumar¹²¹ ont synthétisé une série de nouveaux imidazo [1,2-c]quinazolines substitués en 8/10-trifluorométhyle et sont évalués *in vivo* pour leur activité anti-inflammatoire. Certains composés sont avérés avoir une bonne activité anti-inflammatoire qui est comparable à l'indométacine.

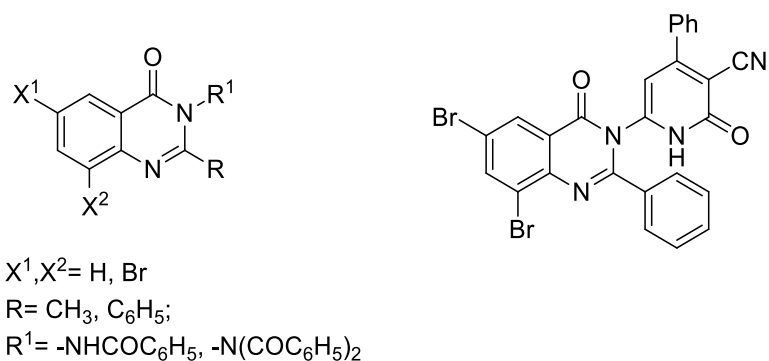


Figure 22: Exemples de composés ayant une activité anti-inflammatoire

1.5. Activité anticancéreuse

Le cancer continue de faire l'objet d'une grande attention en raison de son problème de santé mondial qui est devenu un problème de santé majeur dans les pays développés et en développement.

Plusieurs chercheurs ont synthétisé les dérivés de la quinazoline en raison de leur activité anticancéreuse importante.

¹²⁰ Chandrika, P. M.; Yakaiah, T.; Rao, A. R. R.; Narsaiah, B.; Reddy, N. C.; Sridhar, V.; Rao, J. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 846-852.

¹²¹ Balakumar, C.; Lamba, P.; Kishore, P. D.; Narayana, B. L.; Rao, K. V.; Rajwinder, K.; Rao, A. R.; Shireesha, B.; Narsaiah, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4904-4913.

En 2014, Zhang et al.¹²² ont rapporté une série de 4-(pipérazine substituée en 4) - 5,6,7-trialkoxyquinazoline ayant une activité anticancéreuse. Certains composés présentent une activité importante contre les cellules PC3, MGC803, A375 et A549. L'activité était beaucoup plus élevée que par le *géfítinib* commercial.

En 2016, de nouveaux composés hybrides quinazoline-sulfonamide ont été synthétisés à l'aide d'une méthode simple et pratique. L'évaluation de ces composés par rapport aux différentes lignées cellulaires a permis d'identifier les composés **L1** et **L2** (Figure 23)¹²³ parmi les agents anticancéreux les plus actifs, car ils présentaient une efficacité sur les lignées cellulaires testées. Les résultats du dépistage anticancéreux des composés testés fournissent un cadre encourageant qui pourrait conduire au développement de nouveaux agents anticancéreux puissants.

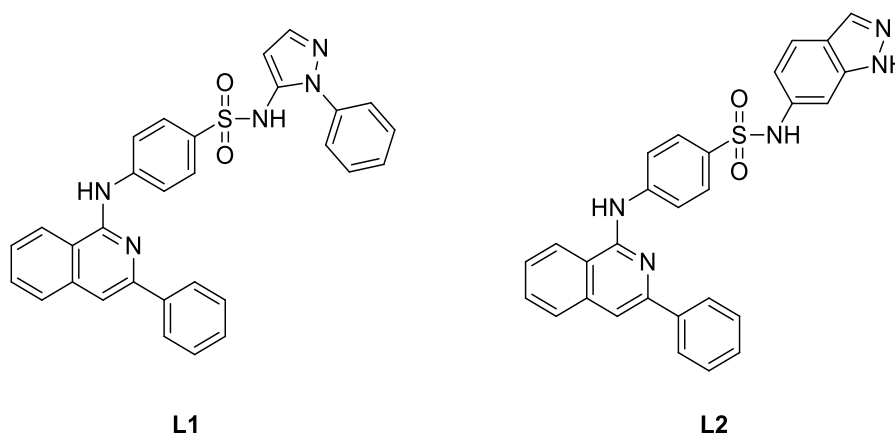


Figure 23 : Structure de quelques composés possédant une activité anticancéreuse

2. Méthodes de synthèse des noyaux quinazolines et quinazoline-2,4(1H,3H)-diones

L'intérêt des quinazolines en chimie médicinale a stimulé le développement de nouvelles méthodes de préparation de ce noyau. Plusieurs méthodes de synthèse de dérivés de quinazoline ont été décrites cette dernière décennie.

Dans le paragraphe suivant, nous présentons tout d'abord les méthodes de synthèse de dérivés quinazoline, puis nous décrirons ensuite les procédés de préparation de certains dérivés quinazoline-2,4(1H,3H)-diones

¹²² Zhang, Y.; Huang, Y. J.; Xiang, H. M.; Wang, P. Y.; Hu, D. Y.; Xue, W.; Song, B. A.; Yang, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 23-34.

¹²³ Ghorab, M. M.; Alsaid, M. S.; Al-Dosari, M. S.; El-Gazzar, M. G.; Parvez, M. K. *Molecules* **2016**, *21*, 189-200.

2.1. Synthèse des quinazolines

2.1.1. Utilisation du 2-bromobenzonitrile

Un procédé simple et efficace a été développé par l'équipe de Yang pour la synthèse de dérivés de 2-aminoquinazoline **L.75.4** et de 2,4-diaminoquinazoline **L.75.5**. Les couplages de 2-bromobenzonitrile **L.75.1** substitué avec des amidines **L.75.2** ou de la guanidine **L.75.3** ont été effectués dans des conditions douces catalysées par le cuivre, ce procédé présente des avantages pratiques et facilement disponibles pour les produits de départ. Les produits cibles ont été obtenus avec de bons rendements (Schéma 76).¹²⁴

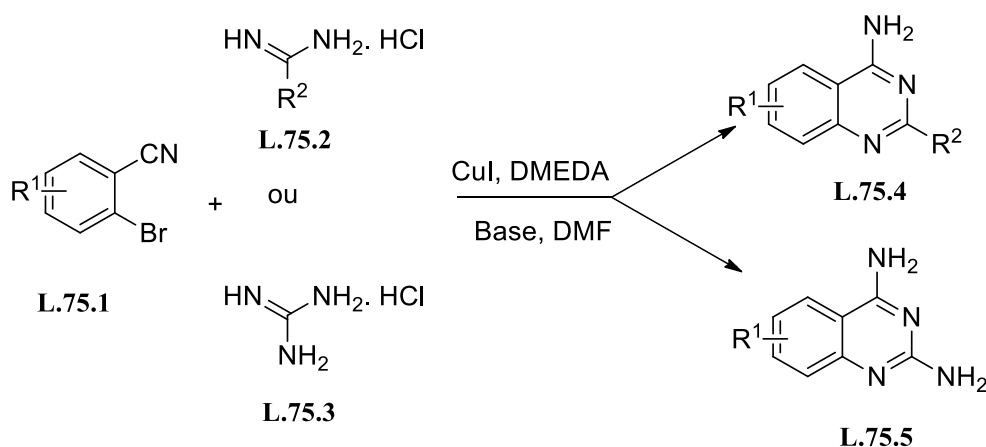


Schéma 76

En 2015, un protocole très efficace catalysé par Fe / Cu a été mis au point par Jia et al¹²⁵ pour la synthèse de 2-phénylquinazolin-4-amine **L.76.3** à partir du 2-bromobenzonitrile **L.76.1**, d'aldéhydes aromatique et d'azoture de sodium (NaN₃) (Schéma 77).

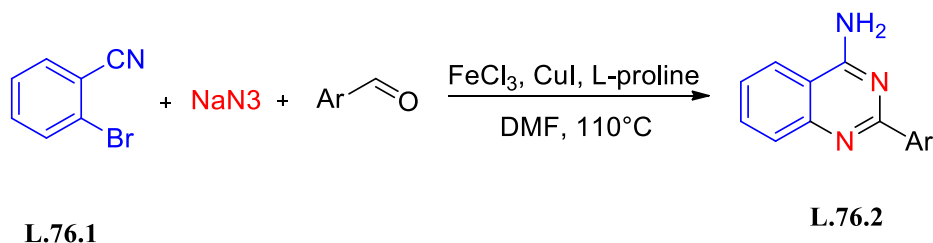


Schéma 77

¹²⁴ Yang, X.; Liu, H.; Qiao, R.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Synlett* **2010**, *1*, 101-106.

¹²⁵ Jia, F. C.; Zhou, Z. W.; Xu, C.; Cai, Q.; Li, D. K.; Wu, A. X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4236-4239.

2.1.2. Utilisation du 2-aminobenzophénone

Une synthèse de 2-phénylquinazolines **L.77.3** à partir des dérivés de 2-aminobenzophénone **L.77.1** et de benzylamines **L.77.2** a été développée par l'équipe de Nageswar.¹²⁶ La réaction est catalysée par le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) - TBHP dans l'acétonitrile. Les 2-phénylquinazolines correspondantes ont été obtenues avec des rendements bons à excellents (Schéma 78).

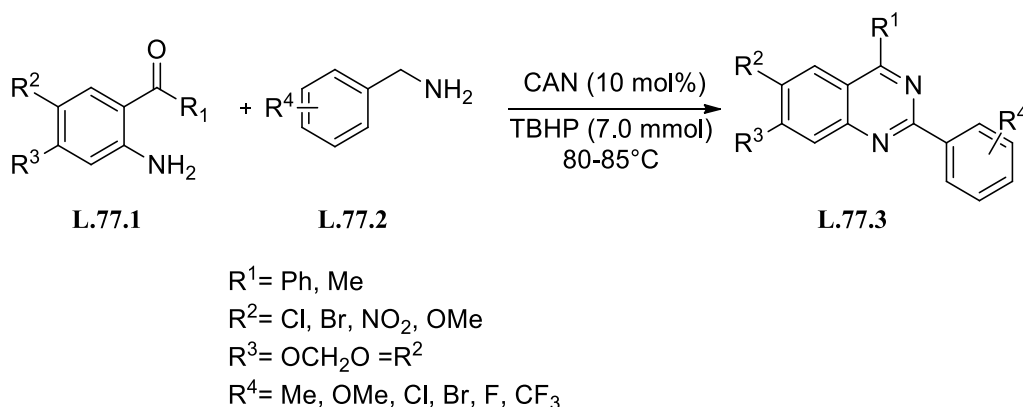


Schéma 78

Les quinazolines **L.78.3** peuvent être préparées à partir d'une réaction domino catalysée par l'iode. Deux liaisons C-N sont formées par un processus one-pot *via* un clivage C-H / C-N. L'atome de carbone supplémentaire des hétérocycles provient de *N*-méthyle de TMEDA **L.78.2**. Cette nouvelle approche est sans métal, sans peroxyde et opérationnellement simple (Schéma 79).¹²⁷

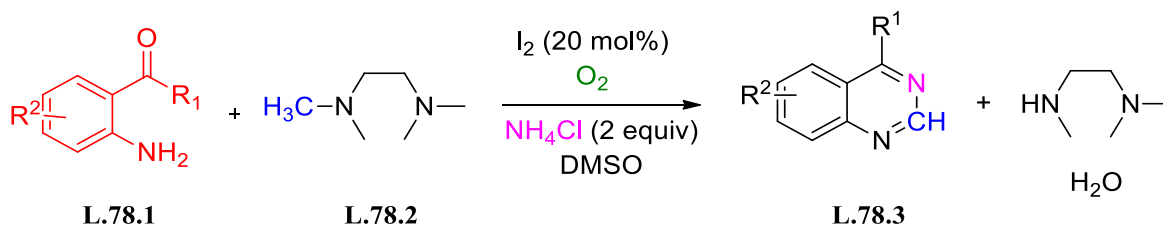


Schéma 79

¹²⁶ Karnakar, K.; Shangkar, J.; Murthy, S. N.; Ramesch, K.; Nageswar, Y. V. D. *Synlett* **2011**, 8, 1089-1096.

¹²⁷ Yan, Y.; Xu, Y.; Niu, B.; Xie, H.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5581-5587.

2.1.3. Utilisation de 2-Aminobenzylamine

Han et *al.*¹²⁸ ont rapporté un protocole simple, efficace et respectueux de l'environnement pour la synthèse de quinazolines 2-substituées **L.79.3** en faisant réagir le 2-aminobenzylamine **L.79.1** avec divers aldéhydes **L.79.2**. Cette méthode consiste à utiliser le chlorure de cuivre (CuCl), le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) et le 4-hydroxy-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine 1-oxyle (4-HO-TEMPO) en tant que catalyseurs et l'oxygène en tant qu'oxydant terminal. Ceci permet de synthétiser des dérivés de quinazoline avec des bons rendements (Schéma 80).

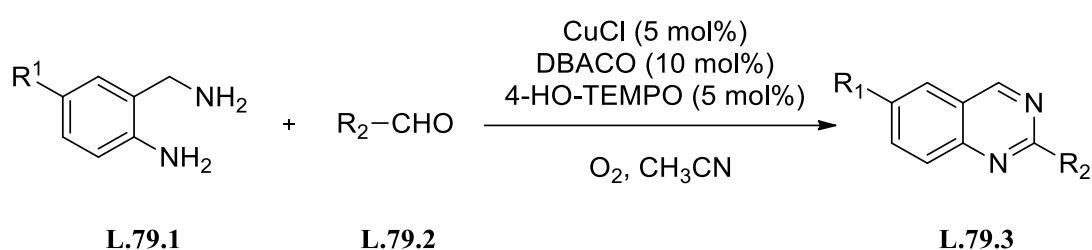


Schéma 80

Un autre protocole de synthèse de quinazolines et de 3,4-dihydroquinazolines **L.80.3** a été décrit en 2016 par Sen et *al.*¹²⁹ La réaction est réalisée à température ambiante dans l'acétonitrile en faisant réagir l'*O*-aminobenzylamine **L.80.1** avec des aldéhydes **L.80.2** en présence d'un ou deux équivalents d'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX). Les produits attendus sont isolés avec des rendements qui varient entre 55 et 94% (Schéma 81).

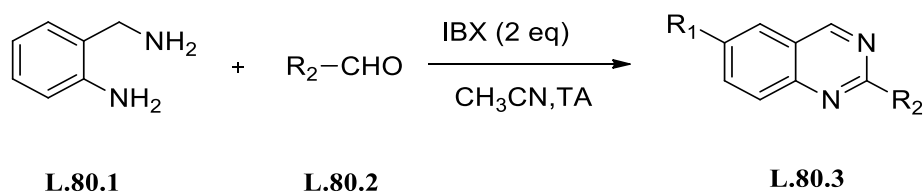


Schéma 81

¹²⁸ Han, B.; Yang, X. L.; Wang, C.; Bai, Y. W.; Pan, T. C.; Chen, X.; Yu, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1136-1142.

¹²⁹ Hati, S.; Sen, S. *Synthesis* **2016**, *48*, 1389-1398.

2.1.4. Utilisation d'Arylamidines

La synthèse des quinazolines se fait à partir des amidines par la formation de liaisons C(sp²)-N à base de l'iode dans des solvants polaires. Une synthèse supplémentaire sélective de quinazolines dans un solvant polaire a été réalisée en utilisant du (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy (TEMPO) comme catalyseur et du persulfate de potassium (K₂S₂O₈) en tant qu'oxydant (Schéma 82).¹³⁰

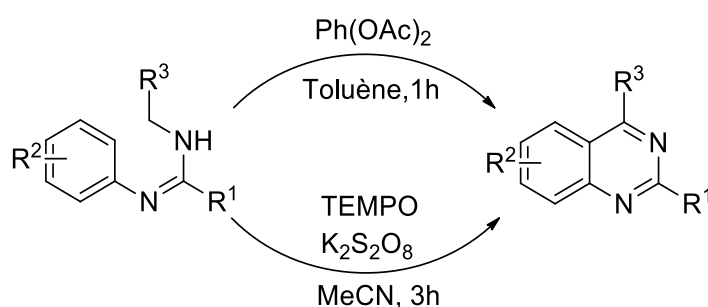
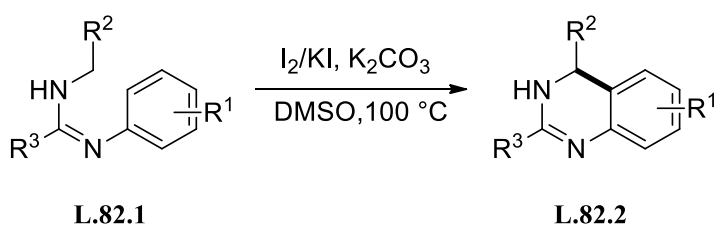


Schéma 82

En 2016 l'équipe de Chang a décrit la synthèse de quinazolines **L.82.2** à partir d'amidines *N,N*-substituées **L.82.1**. La réaction conduit à la formation de liaison C-C induite par l'iode (I₂) et l'iodure de potassium (KI) à partir de liaisons C(sp³)-H et C(sp²)-H. Les quinazolines synthétisées sont obtenues avec des rendements modérés à bons (Schéma 83).¹³¹



R¹ = H, Me, OMe, Cl, Br, CN, NO
R², R³ = aryl or alkyl

Schéma 83

¹³⁰ Lin, J. P.; Zhang, F. H.; Long, Y. Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2822-2825.

¹³¹ Lv, Z.; Wang, B.; Hu, Z.; Zhou, Y.; Yu, W.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9924-9930.

2.1.5. Autres méthodes pour la synthèse de quinazolines

Walton et son équipe ont synthétisé les quinazolines **L.83.3** à partir de *O*-phényloxime **L.83.1** avec des aldéhydes **L.83.2** en présence de chlorure de zinc (ZnCl₂) sous irradiation micro-onde.¹³² La méthodologie a permis de synthétiser des quinazolines avec de bons rendements (Schéma 84).

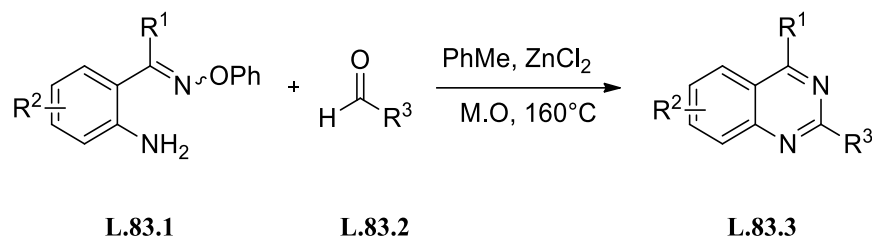


Schéma 84

L'équipe de Wang a réalisé une synthèse de quinazoline **L.84.3** à partir de benzimidate **L.84.1** et de dioxolanes **L.84.2** en utilisant un système de catalyseur [Cp*RhCl₂]₂ / AgBF₄.

La réaction est effectuée à 50 °C pendant 5h pour donner les produits désirés avec des bons rendements (Schéma 85).¹³³

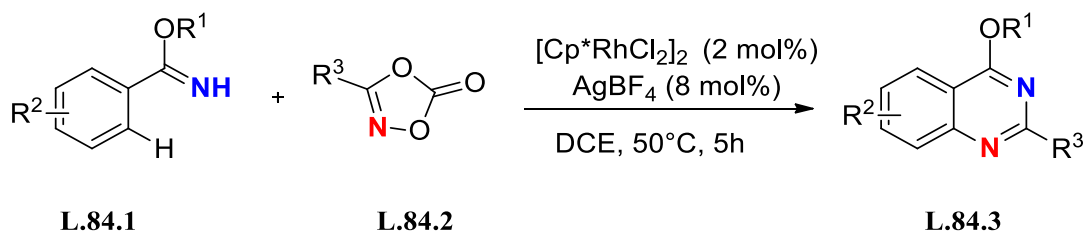


Schéma 85

Récemment en 2017, l'équipe de Chen a développé une réaction «one pot» catalysée par le cuivre pour la synthèse de dérivés de 4-aminoquinazolines **L.85.3** à partir de 2-iodo- ou 2-bromobenzimidamides **L.85.1**, d'aldéhydes **L.85.2** et d'azoture de sodium. Cette méthode de synthèse permet d'obtenir des dérivés de 4-aminoquinazolines avec un rendement de 50 à 90% (Schéma 86).¹³⁴

¹³² Portela-Cubillo, F.; Scott, J. S.; Walton, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4934-4942.

¹³³ Wang, J.; Zha, S.; Chen, K.; Zhang, F.; Song, C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2062-2065.

¹³⁴ Yang, L.; Luo, H.; Sun, Y.; Shi, Z.; Ni, K.; Li, F.; Chen, D. *Synthesis* **2017**, *49*, 2535-2543.

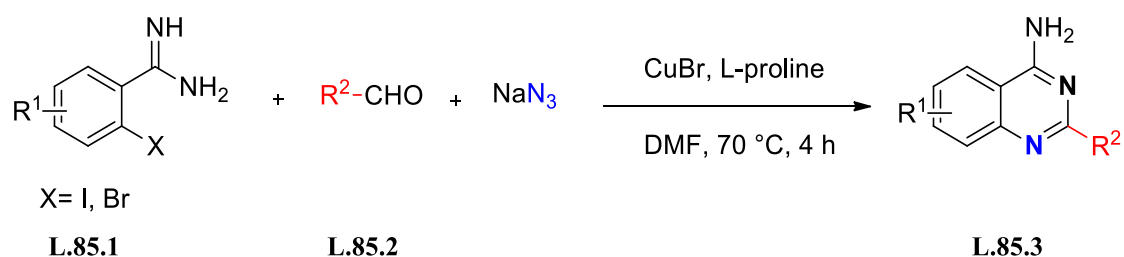


Schéma 86

2.2. Synthèse des quinazoline-2,4(1H,3H)-diones

2.2.1. A partir de 2-aminobenzonitrile

En 2013, Han et ses collaborateurs ont décrit une méthode simple pour la préparation de quinazoline-2,4 (1H,3H)-diones **L.86.2** à partir 2-aminobenzonitriles **L.86.1** substitués et de CO₂. La réaction se déroule dans l'eau sans catalyseur et les rendements varient entre 80 et 92% (Schéma 87).¹³⁵

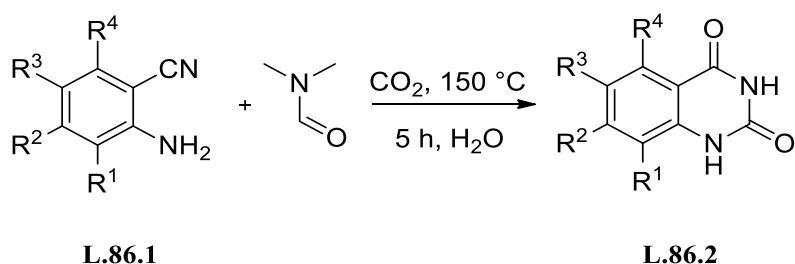


Schéma 87

Dernièrement, Rasal et Yadav ont présenté une stratégie alternative pour la synthèse de quinazoline-2,4 (1H,3H)-diones **L.87.2** par cyclisation catalysée par le CO₂ de 2-aminobenzonitriles **L.87.1** avec du DMF dans de l'eau.¹³⁶

Cette méthode synthétique est très efficace; il donne une conversion > 99% avec une excellente sélectivité. Le produit a été simplement isolé par filtration, en raison de la nature hautement insoluble de la quinazoline-2,4(1H,3H)-dione dans l'eau. (Schéma 88).

¹³⁵ Ma, J.; Han, B.; Song, J.; Hu, J.; Lu, W.; Yang, D.; Zhang, Z.; Jiang, T.; Hou, M. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1485–1489.

¹³⁶ Rasal, K. B.; Yadav, G. D. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2067–2073.

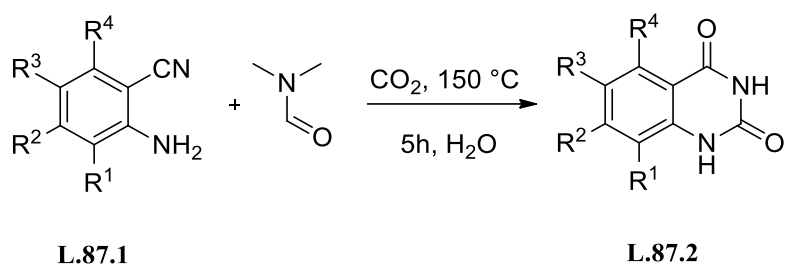


Schéma 88

En 2018, le groupe de Fujita a rapporté la synthèse de dérivé de quinazoline-2,4(1*H*, 3*H*)-diones **L.88.2** par la fixation de CO₂ avec le 2-aminobenzonitrile **L.88.1** dans le DMSO en utilisant le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) comme catalyseur (Schéma 89).¹³⁷

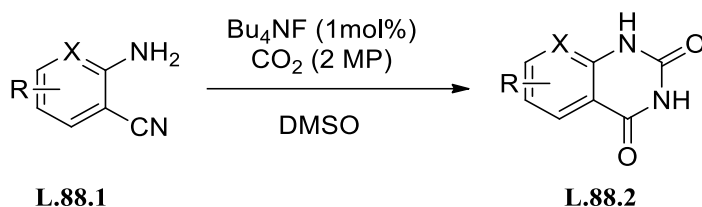


Schéma 89

2.2.2. A partir des isocyanures

En 2017, l'équipe de Ji a proposé une méthode pour la synthèse de certains dérivés de quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones **L.89.3**. Il s'agit d'une réaction de cycloaddition catalysée par le palladium (Pd) qui fait intervenir l'isocyanure **L.89.2** et le 2-iodoaniline **L.89.1** (Schéma 90).¹³⁸

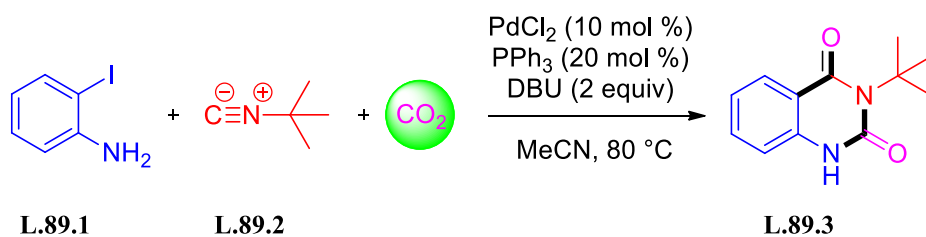


Schéma 90

¹³⁷ Fujii, A.; Matsuo, H.; Choi, J. C.; Fujitani, T.; Fujita, K. I. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2914-2920.

¹³⁸ Xu, P.; Wang, F.; Wei, T. Q.; Yin, L.; Wang, S. Y.; Ji, S. J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4484-4487.

Il est à noter qu'avec le 2-bromoaniline ou le 2-chloroaniline, le rendement de la cycloaddition reste faible en raison des réactivités plus faibles de la 2-chloroaniline et de la 2-bromoaniline.

Un autre exemple de cycloaddition ayant conduit à des systèmes similaires a été décrit par le groupe de Beller.¹³⁹ Il utilise les 2-bromoanilines **L.90.1**, l'isocyanure **L.90.2** et le CO₂ facilement disponibles pour donner les quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones **L.90.3** en une seule étape avec de bons rendements (Schéma 91).

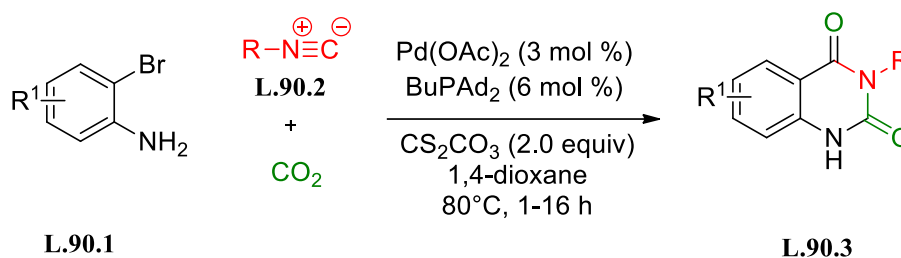


Schéma 91

2.2.3. A partir des anhydrides

L'équipe de Sarmiento-Sánchez a décrit une méthode de préparation de quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones en trois étapes à partir d'anhydride phtalique **L.91.1** (Schéma 92).¹⁴⁰

¹³⁹ Mampuys, P.; Neumann, H.; Sergeyev, S.; Orru, R. V. A.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Maes, B. U. W.; Beller, M. *ACS Catal.* **2017**, 7, 5549–5556.

¹⁴⁰ Enciso, E.; Sarmiento-Sánchez, J. I.; López-Moreno, H. S.; Ochoa-Terán, A.; Osuna-Martínez, U.; Beltrán-López, E. *Springer* **2016**, 20, 821–828.

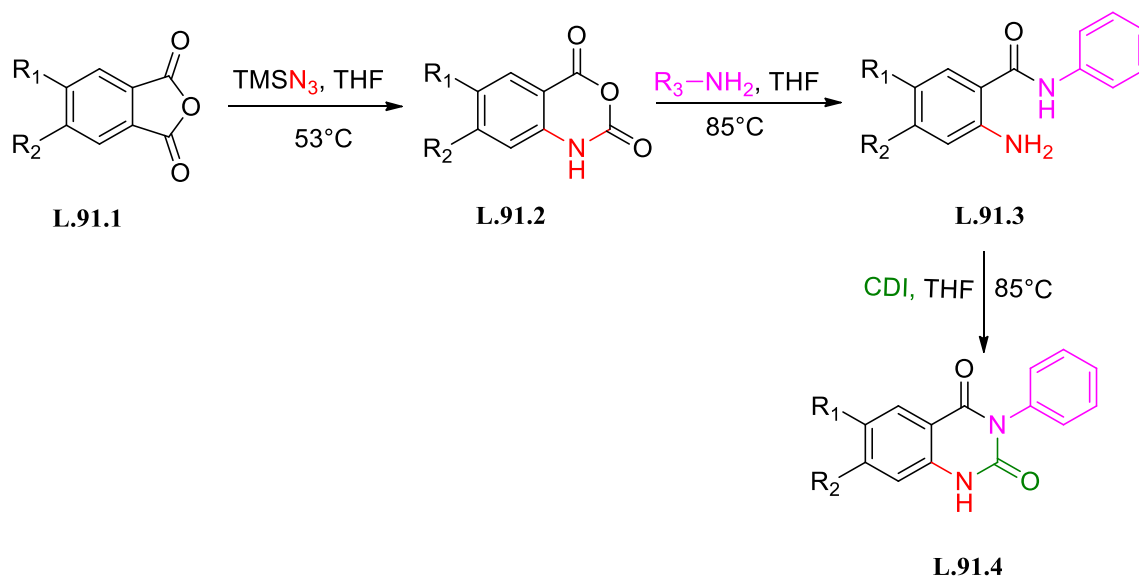
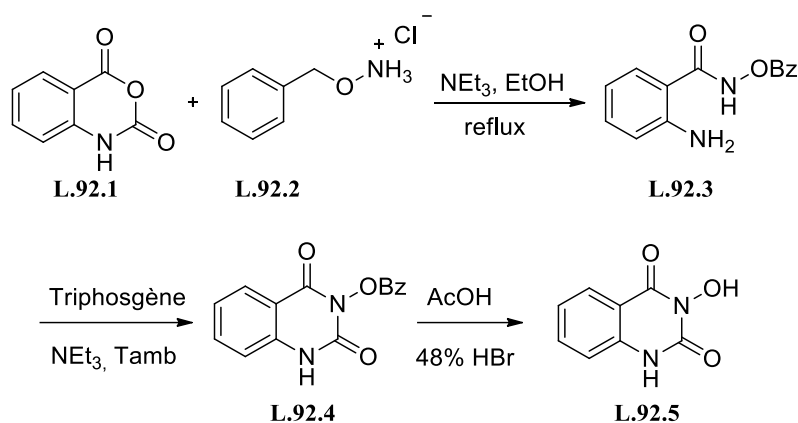


Schéma 92

Après la formation d'intermédiaire d'anhydrides isatoïques **L.91.2**, l'aminobenzamide **L.91.3** formé par l'ouverture de cycle nucléophile est soumis à un traitement par *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI) pour fournir la quinazoline-2,4-dione **L.91.4** avec des rendements modérés.

En 2017, Colotta et *al.*¹⁴¹ ont développé une nouvelle voie d'accès au dérivé de quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione **L.92.5** à partir de 1,2-dihydro-3,1-benzoxazine-2,4-dione. L'anhydride isatoïque **L.92.1** est mis à réagir avec de l'*O*-benzylhydroxylamine **L.92.2** dans de l'éthanol à reflux pour donner le 2-amino-*N*-(benzyloxy)-benzamide **L.92.3** qui a été cyclisé avec du triphosgène pour donner le dérivé 3-(benzyloxy)quinazoline-2,4-dione **L.92.4**. La débenzylation de ce composé avec de l'acide bromhydrique à 48% dans de l'acide acétique glacial a donné le composé désiré **L.92.5** (Schéma 93).

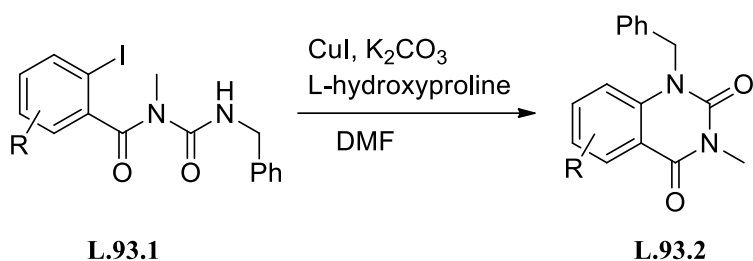
¹⁴¹ Falsini, M.; Squarzialupi, L.; Catarzi, D.; Varano, F.; Betti, M.; Di Cesare Mannelli, L.; Tenci, B.; Ghelardini, C.; Tanc, M.; Angeli, A.; Supuran, C. T.; Colotta, V. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6428–6439.



2.2.4. A partir d'acylurées

Perkins et ses collaborateurs ont rapporté une voie de synthèse de quinazoline dione **L.93.2** via une cyclisation d'acylurée **L.93.1** par le cuivre en présence de carbonate de potassium (K_2CO_3).¹⁴²

Une large gamme de substitutions sur le cycle aromatique est tolérée et la réaction se déroule dans des conditions douces avec des rendements élevés (Schéma 94).



III. Synthèse des dérivés de 2-(2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)benzoate d'alkyle

Dans le cadre de nos travaux de recherche sur la synthèse des composés hétérocycliques azotés, nous rapportons ici une synthèse commode de nouveaux dérivés de 2-(2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)benzoate d'alkyle.

Une méthode, décrite récemment dans la littérature par Balci et *al.*¹⁴³ a retenu notre attention. Ces auteurs ont en effet, obtenu le composé **L.94.2** par la fermeture du

¹⁴² Durham, E.; Perkins, D.; Scott, J. S.; Wang, J.; Watson, S. *Synlett* **2016**, 27, 965-968.

cycle du dérivé d'urée **L.94.1**. La réaction est accomplie par traitement avec le carbonate de potassium (K_2CO_3) dans l'acétonitrile à 60 °C (Schéma 95).

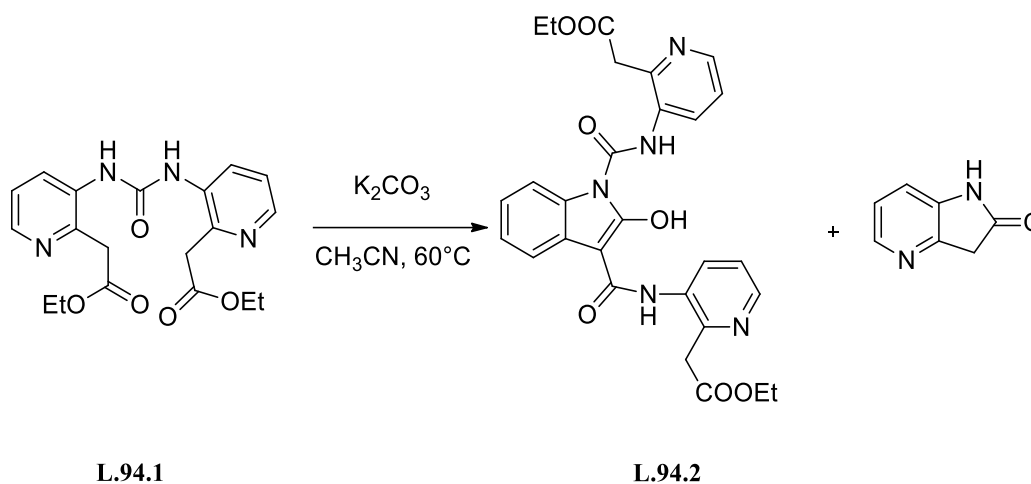


Schéma 95

1. A partir des dérivés d'urée symétriques

Notre premier objectif fut la synthèse de 2-(2,4-dioxy-1,2-dihydroquinazolin-3(4*H*)-yl)benzoate d'alkyle à partir des dérivés d'urée symétrique que nous avons synthétisés précédemment (**24-30**) dans le chapitre IV de la première partie. Pour ce faire, nous avons adopté les mêmes conditions que celles décrites précédemment.

Nous avons utilisé le 2,2'-(carbonylbis(azanediyl)dibenzoate dialkyle comme produit de départ, celui-ci subit une réaction de condensation pour conduire à la formation de 2-(2,4-dioxy-1,2-dihydroquinazolin-3(4*H*)-yl)benzoate d'alkyle avec des bons rendements (Schéma 96).

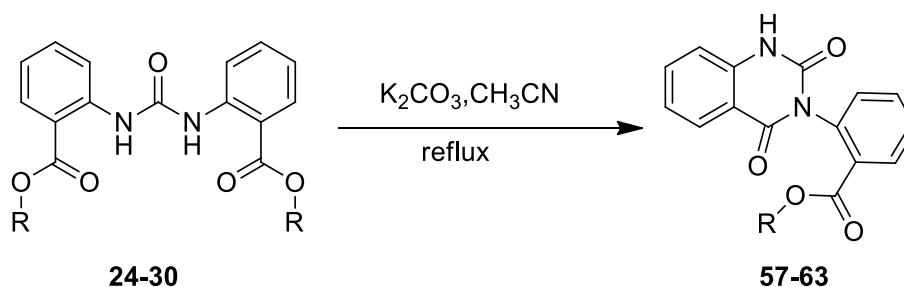
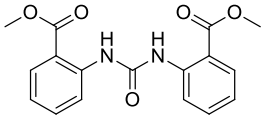
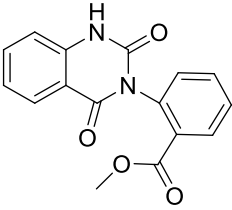
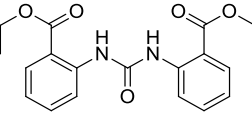
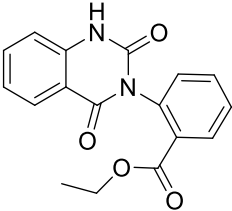
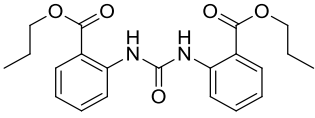
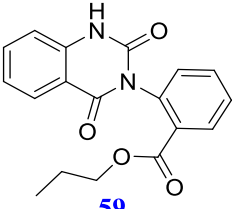
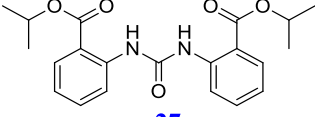
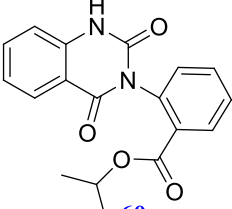
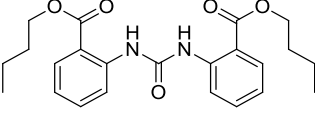
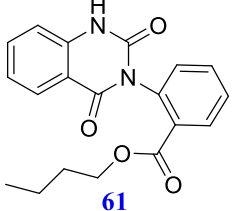
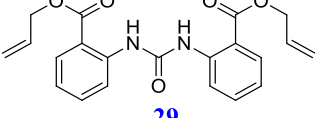
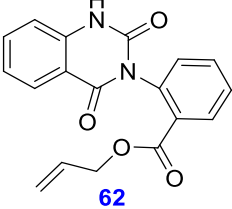


Schéma 96

¹⁴³ Doğan, S. D.; Demirpolat, E.; Aycan, M. B. Y.; Balci, M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 252-258.

Par la suite, nous avons généralisé cette synthèse en utilisant différents dérivés d'urée synthétisés. Les différents résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 12.

Tableau 12: Synthèse des dérivés 2-(2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)benzoate d'alkyle

Entrée	Substrat	Produits (56-62)	Rdt [%] 56-62	PF °C
1	 24	 57	96	275-277
2	 25	 58	89	268-270
3	 26	 59	94	260-262
4	 27	 60	80	238-240
5	 28	 61	87	230-232
6	 29	 62	95	236-238

2. A partir des dérivés d'urée asymétriques

Dans la suite de ce travail, nous avons opté d'utiliser un autre substrat le 2-(3-(4-chlorophényl)ureido)benzoate de propyle, pour la synthèse de 3-(4-chlorophényl)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione. Cette réaction a été effectuée dans des conditions similaires à celles utilisées dans le cas précédent (Schéma 96).

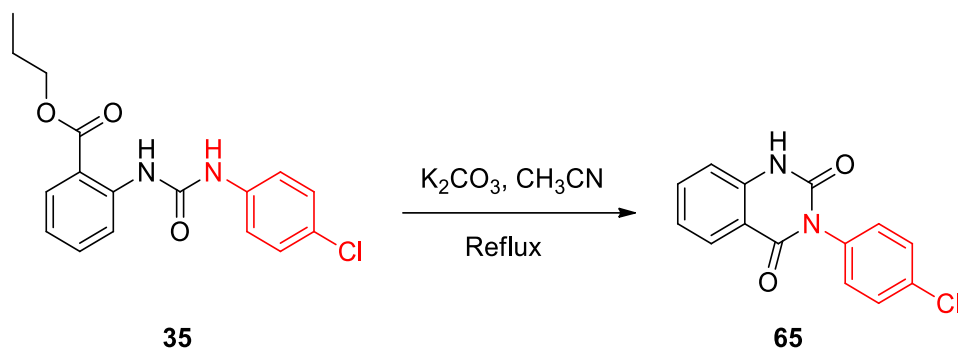
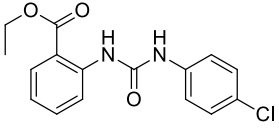
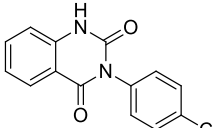
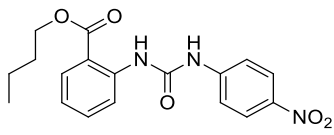
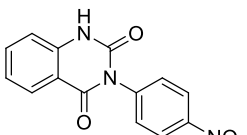
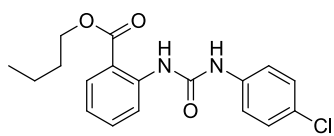
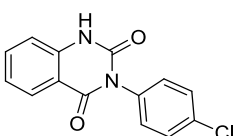
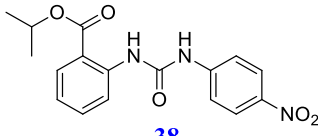
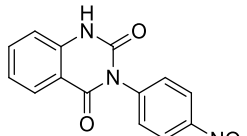
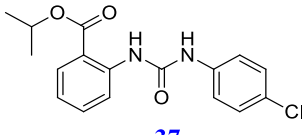
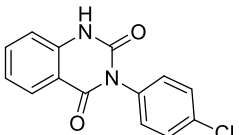
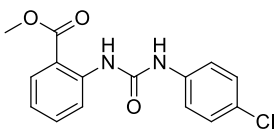
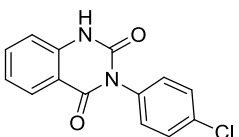
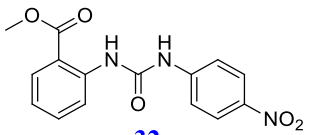
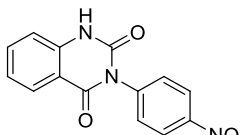
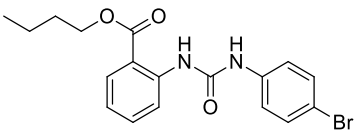
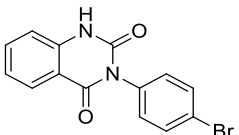


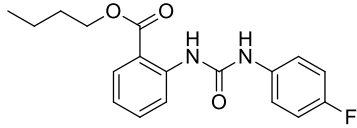
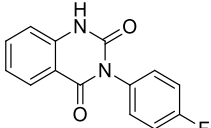
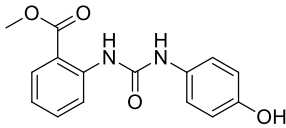
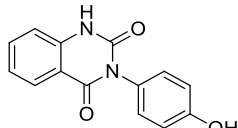
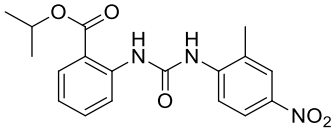
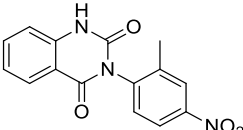
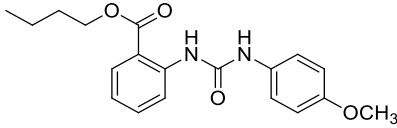
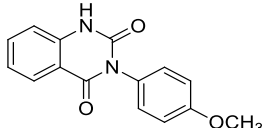
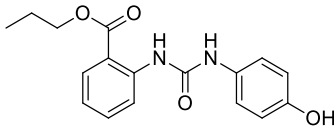
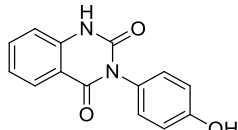
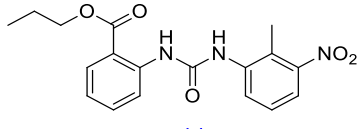
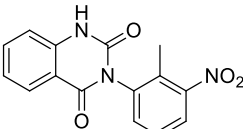
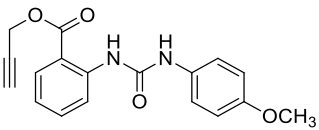
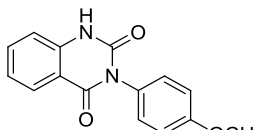
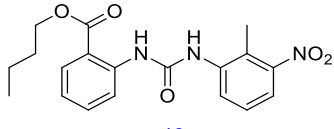
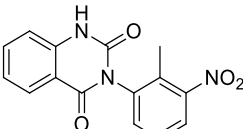
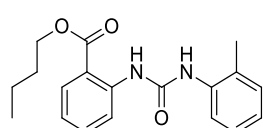
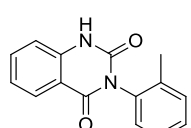
Schéma 97

Suite à ces résultats, nous avons élaboré une série de molécules arylphényl quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones avec des bons rendements (Tableau 13).

Tableau 13: Synthèse des dérivés d'arylphényl quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione

Entrée	Substrat	Produits	Rdt[%]	PF°C
1	 36	 64	94	267-269
2	 35	 65	99	264-266
3	 34	 64	80	260-262

4	 <p>33</p>	 <p>65</p>	89	260-262
5	 <p>40</p>	 <p>64</p>	99	264-266
6	 <p>39</p>	 <p>65</p>	89	260-262
7	 <p>38</p>	 <p>64</p>	86	268-270
8	 <p>37</p>	 <p>65</p>	93	266-268
9	 <p>31</p>	 <p>65</p>	96	254-257
10	 <p>32</p>	 <p>64</p>	94	267-269
11	 <p>46</p>	 <p>66</p>	80	260-262

12	 <p style="text-align: center;">45</p>	 <p style="text-align: center;">67</p>	86	268-270
13	 <p style="text-align: center;">41</p>	 <p style="text-align: center;">68</p>	93	266-268
14	 <p style="text-align: center;">43</p>	 <p style="text-align: center;">69</p>	96	254-256
15	 <p style="text-align: center;">48</p>	 <p style="text-align: center;">70</p>	98	276-278
16	 <p style="text-align: center;">47</p>	 <p style="text-align: center;">68</p>	95	268-270
17	 <p style="text-align: center;">44</p>	 <p style="text-align: center;">71</p>	78	272-274
18	 <p style="text-align: center;">42</p>	 <p style="text-align: center;">70</p>	92	274-276
19	 <p style="text-align: center;">49</p>	 <p style="text-align: center;">71</p>	74	274-276
20	 <p style="text-align: center;">50</p>	 <p style="text-align: center;">72</p>	89	269-271

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons de rappelé dans la première partie, l'importance des quinazolines en chimie médicinale ainsi que les principales méthodes de construction du noyau quinazoline qui ont été rapportées dans la littérature.

Dans la deuxième partie, nous avons rapporté la synthèse des dérivés de 2-(2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4*H*)-yl)benzoate d'alkyle par la condensation de 2,2'-(carbonylbis(azanediyl))dibenzoate d'alkyle, dans l'acétonitrile en présence de K_2CO_3 . En utilisant les mêmes conditions opératoires nous avons pu synthétiser des arylphényl quinazoline-2,4(1*H*, 3*H*)-diones cette fois ci à partir des urées asymétriques que nous avons élaborées.

PARTIE II.
ETUDE ELECTROCHIMIQUE ET BIOLOGIQUE
DES PRODUITS NITRES

Chapitre I.

Nitration des composés aromatiques par le nitrate de bismuth pentahydraté $[(\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O})]$

I. Introduction

La nitration est l'une des réactions les plus anciennes et les plus importantes dans la synthèse organique. C'est une réaction clé pour la production de colorants, de matières plastiques et des réactifs chimiques de base.¹⁴⁴

La nitration constitue un domaine actif de la chimie industrielle depuis plus d'un siècle, ce qui témoigne de son importance et explique les nombreux produits synthétisés commercialement. De loin la nitration industrielle la plus commune est la réaction utilisant l'acide sulfurique avec de l'acide nitrique. Ce procédé est utilisé dans la fabrication de la grande majorité des composés organiques produits aujourd'hui.

Quelques exemples de composés organiques produits en grande quantité comprennent les dérivés nitrés du toluène, du benzène, du phénol, du chlorobenzène, des alcools, des glycols, de la glycérine, des amines aromatiques et des paraffines. Plusieurs d'entre eux sont actuellement utilisés comme explosifs, y compris le trinitrotoluène (TNT), le trinitrophénol (acide picrique), la cyclo-1, 3,5-triméthylènetrinitramine (RDX), le cyclo-1, 3,5, La 7-tétraméthylènetétranitramine (HMX), le trinitrate de glycéryle (nitroglycérine) et le trinitrate de cellulose (Figure 25).

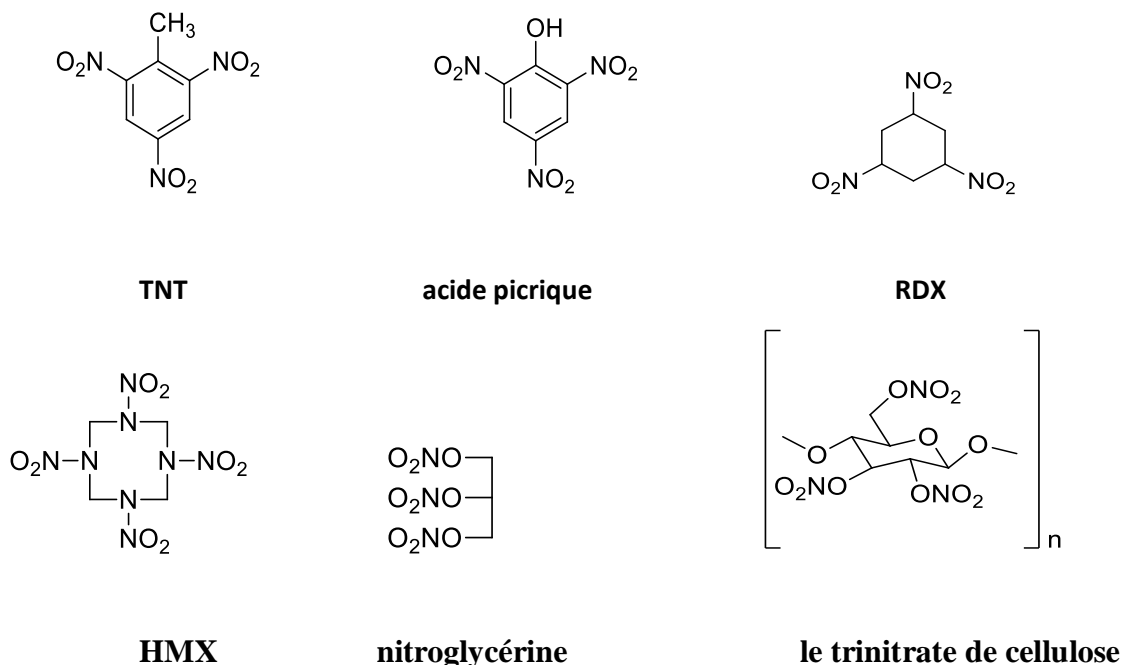


Figure 25: Exemple de composé organique nitré utilisés comme explosifs

¹⁴⁴ (a) Olah, G. A.; Malhotra, R.; Narang, S. C. Nitration: Methods and Mechanisms; VCH: New York, **1989**; (b) Schofield, K. Aromatic Nitration; University Press: Cambridge, 1980; (c) Esakkidurai, T.; Pitchumani, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *185*, 305-309.

Les nitrobenzènes sont largement utilisés dans la fabrication de l'aniline. Les dinitrobenzènes, les nitrotoluènes et les nitrochlorobenzènes sont utilisés comme intermédiaires pour les colorants, les produits pharmaceutiques et les parfums.

Le dinitrotoluène (DNT) est encore un autre produit nitré d'importance industrielle majeure. Il est converti en diisocyanates de toluène qui sont ensuite utilisés pour produire des mousses de polyuréthane, des élastomères, des fibres et des vernis.

La nitration classique est généralement réalisée en milieu fortement acide, tel que l'acide nitrique et l'acide sulfurique concentré.¹⁴⁵ Cette méthode est associée à de nombreux inconvénients, dus à la perte d'acide excessif, qui est nuisible à l'environnement et difficile à traiter avec un coût exorbitant.

A cause de ces problèmes associés aux acides mixtes, des méthodes alternatives ont fait l'objet de recherches. Dans ce cas, divers agents de nitration ont été étudiés dans des différentes conditions.¹⁴⁶ La plupart de ces agents présentent des inconvénients, comme la régiosélectivité de la nitration et l'oxydation de substrats compétitifs.¹⁴⁷ Par conséquent, il existe un besoin pour le développement de nouvelles méthodes de nitration des composés aromatiques.

Dans ce travail, nous présentons un protocole efficace et facile à utiliser pour la nitration des aromatiques. Ceci est réalisé en présence du nitrate de bismuth, qui est un réactif largement utilisé dans la synthèse organique. Il est mieux connu comme un oxydant polyvalent.^{148,149} En plus, il est employé comme acide faible de Lewis dans diverses transformations, et souvent sous irradiation micro-ondes.¹⁵⁰

¹⁴⁵ Ward, E. R. *Chem. Ber.* **1979**, *15*, 297.

¹⁴⁶ Nowrouzi, N.; Jonaghani, M.Z. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5081-5082.

¹⁴⁷ (a) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Zolfigol, M. A. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3301-3311. (b) Suzuki, H.; Takeuchi, T.; Mori, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *81*, 5944-5947. (c) Riego, J. M.; Sedin, Z.; Zaldivar, J. M.; Marziano, N. C.; Tortato, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 513-516.

¹⁴⁸ Leonard, N. M.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8373-8397.

¹⁴⁹ (a) Mukhopadhyay, C.; Datta, A. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 2588-2592. (b) Baltork, M. I.; Khodaei, M. M.; Nikoofar, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 591-594.

¹⁵⁰ (a) Alexander, V. M.; Bhat, R. P.; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6957-6959. (b) Bandyopadhyay, D.; Maldonado, S.; Banik, B. K. *Molecules* **2012**, *17*, 2643-2662.

II. Rappels Bibliographiques sur la nitration

1. Importance de Nitration

La nitration est importante pour deux raisons: premièrement, parce que c'est le procédé le plus général pour la préparation de composés nitrés aromatiques; deuxièmement, à cause du rôle qu'elle a joué dans le développement de la chimie organique. Elle présente un intérêt en raison de ses propres caractéristiques en tant que substitution électrophile.

La première nitration à signaler était celle du benzène qui est découvert par Faraday en 1825. En 1834, Mitscherlich prépara le nitrobenzène en traitant le benzène par l'acide nitrique fumant.¹⁵¹

Mansfield¹⁵² suggéra que l'acide sulfurique était un composant utile car il élimine l'eau qui autrement diluerait l'acide nitrique. Les nitrations par l'acide mixte ont été utilisées pour la première fois à l'échelle industrielle par Mansfield en 1847.

C'est une réaction clé pour la production de divers produits industriels tels que les produits pharmaceutiques, les colorants, les matières plastiques et des réactifs chimiques de base.

2. Principales méthodes de nitration

2.1. Nitration par l'acide nitrique

Wang et *al.*¹⁵³ a étudié La sélectivité en nitration du naphthalène **L.97.1** dans différents solvants organiques avec 95% d'acide nitrique fumant comme réactif de nitration. Le rendement en dinitronaphtalène peut atteindre 78% dans l'hexane (Schéma 98).

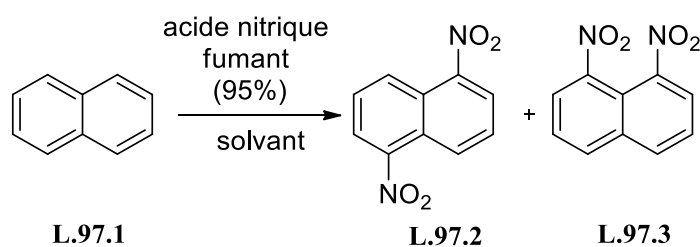


Schéma 98

¹⁵¹ Mitscherlich, E. *Ann. Phys. Chem.* **1834**, 31, 625-631.

¹⁵² Ward, E.R. *Chem. Britian*, **1979**, 15, 297.

¹⁵³ Wang, H. ; Peng, X.; Shi, C.; Dong, X.; Tai, Y.; Liu, H. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, 40, 1495-1500.

Smith et *al.*¹⁵⁴ ont nitré le toluène avec d'excellents rendements et une régiosélectivité élevée dans des conditions douces en utilisant la zéolite comme catalyseur et une quantité d'acide nitrique et d'anhydride acétique (Schéma 99).

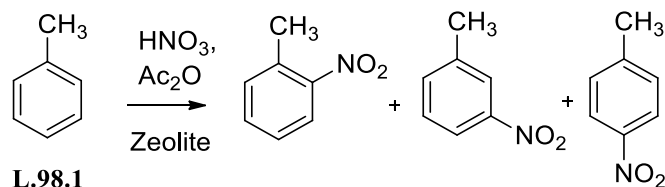


Schéma 99

Plus récemment le groupe de Tai¹⁵⁵ a synthétisé un mélange de 2-nitrobiphényle **L.99.2**, 4-nitrobiphényle **L.99.3**, 2,2'-dinitrobiphényle **L.99.4**, 2,4'-dinitrobiphényle **L.99.5** et 4,4'-dinitrobiphényle **L.99.6** par la nitration du biphenyle avec l'acide nitrique à 95% (Schéma 100).

Lorsque la réaction est effectuée dans un système de catalyseurs de zéolite et l'acide nitrique, le rendement est supérieur à celui du système d'acide nitrique seul.

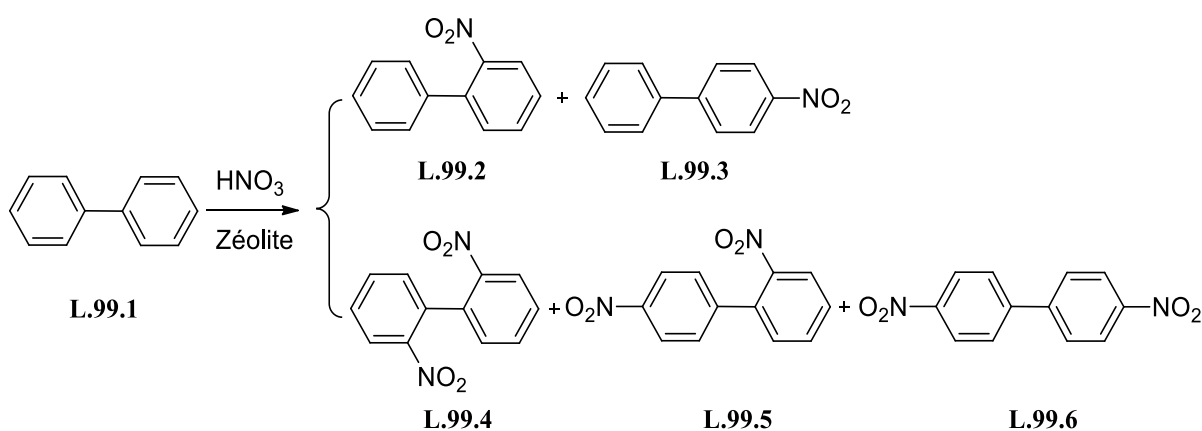


Schéma 100

De façon similaire Joshi et *al.*¹⁵⁶ ont réalisé une nitration hautement sélective du phénol **L.100.1** dans des conditions douces avec l'acide nitrique dilué et le bromure de tétrabutylammonium (TBAB) qui est un catalyseur de transfert de phase le plus efficace en termes de conversion et de sélectivité (Schéma 101).

¹⁵⁴ Smith, K.; Musson, A.; DeBoos, G. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8448-8454

¹⁵⁵ Tai, Y.; Peng, X.; Shi, C.; Dong, X. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 867-872.

¹⁵⁶ Joshi, A. V.; Baidoosi, M.; Mukhopadhyay, S.; Sasson, Y. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 95-97

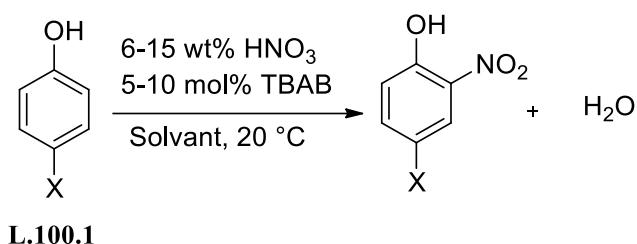


Schéma 101

2.2. Nitration par $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$

Un nouveau procédé de nitration a été développé par le groupe de Zhang¹⁵⁷ pour la production de 4-(4-méthoxy-3-nitrophényl) morpholine **L.101.2**. La 4-(4-méthoxyphényl) morpholine **L.101.1** brute a été convertie en son sel d'acide nitrique. La réaction de nitration a été réalisée par l'ajout d'une solution de dichlorométhane et de sel isolé à l'acide sulfurique concentré. Ce protocole a fourni un moyen facile et fiable pour obtenir un rapport molaire 1: 1 du substrat et de l'acide nitrique dans le mélange réactionnel (Schéma 102).

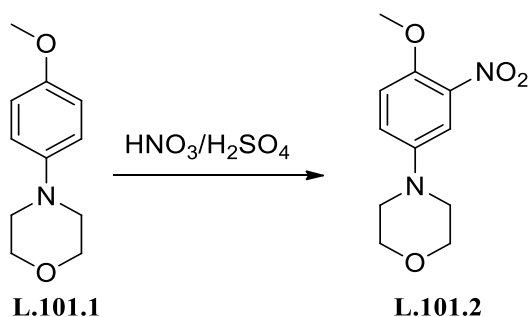


Schéma 102

¹⁵⁷ Zhang, P.; Shankar, A.; Cleary, T.P.; Cedilote, M.; Locklear, D.; Pierce, M. E. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 861–864

2.3. Nitration par $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{HNO}_3$

Katritzky et *al.*¹⁵⁸ ont synthétisé des produits mononitrés par la nitration du furanne **L.102.1** avec de l'acide nitrique / anhydride trifluoroacétique (Schéma 103).

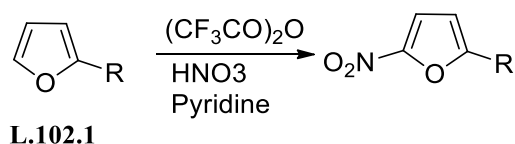


Schéma 103

Grace aux bons rendements obtenus, cette méthode est appliquée par la suite pour la nitration d'hétérocycles à cinq chaînons comme les pyrroles, thiophènes, pyrazoles, imidazoles, isoxazoles et thiazoles.

2.4. Nitration par des agents de nitration « verts »

A cause des inconvénients liés à l'utilisation des acides pour la nitration, au cours de ces dernières années, des méthodes alternatives ont fait l'objet de recherches, plusieurs études ont été faites pour développer de nouveaux agents de nitration afin d'améliorer la nitration des composés aromatiques. Divers sels de nitrate ont été utilisés comme agents de nitration "verts".

2.4.1. Nitration par le nitrate de calcium $(\text{Ca}(\text{NO}_3)_2)$

L'utilisation des micro-ondes pour favoriser la nitration des composés phénoliques avec un mélange de nitrate de calcium et d'acide acétique comme agent de nitration efficace a été étudié en 2006 par Bose et ses collaborateurs¹⁵⁹ (Schéma 104).

¹⁵⁸ Katritzky, A. R.; Scriven, E. F. V.; Majumder, S.; Akhmedova, R. G.; Akhmedov, N. G.; Vakulenko, A. V. *ARKIVOC*. **2005**, 179-191.

¹⁵⁹ Bose, A. K.; Ganguly, S. N.; Manhas, M. S.; Rao, S.; Speck, J.; Pekelnja, U.; Pombo-Villars, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1885–1888

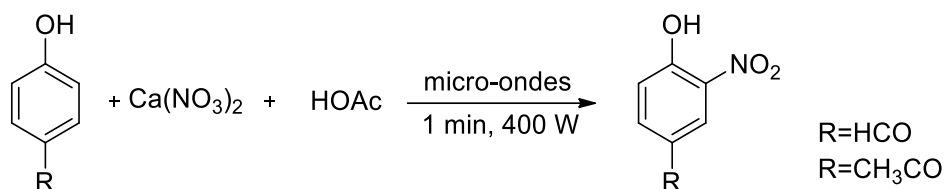


Schéma 104

Cette méthode est compatible avec l'approche de chimie verte, parce que l'acétate de calcium, le sous produit inorganique, et le nitrate de calcium en excès peuvent être des produits agrochimiques utiles.

2.4.2. Nitration par Ni(NO₃)₂·6H₂O

La nitration régiospécifique des composés phénoliques avec le nitrate de nickel catalysée par l'acide *p*-toluènesulfonique (*p*-TSA) a été rapportée en 2006 par Anuradha et *al.*¹⁶⁰ (Schéma 105).

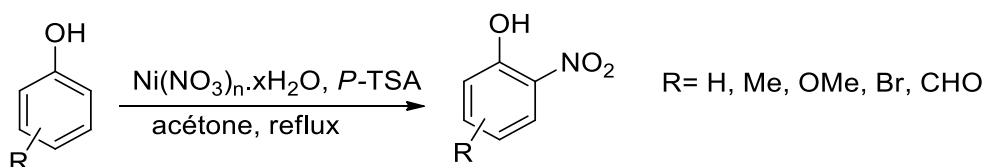


Schéma 105

Le phénol a été traité avec un nitrate de métal et du *p*-TSA dans l'acétone à température ambiante ou à reflux pour donner l'*O*-nitrophénol avec des bons rendements.

2.4.3. Nitration par le nitrate ferrique (Fe(NO₃)₃·9H₂O)

Fe(NO₃)₃·9H₂O en tant qu'agent nitrant présente d'énormes avantages en terme de coût et de faciliter de manipulation. De plus, il est un réactif de nitration chimio-sélectif efficace pour les phénols.

¹⁶⁰ Anuradha, V.; Srinivas, S. V.; Aparna, P.; Rao, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4933-4935.

Rajagopal et *al.*¹⁶¹ ont utilisé pour la première fois une nouvelle méthodologie pour la mono nitration régiosélective des phénols avec du nitrate ferrique hydraté ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) en utilisant le tétrafluoroborate de 1-butyl-3-méthylimidazolium [Bbim] BF_4 comme liquide ionique à température ambiante (Schéma 106).

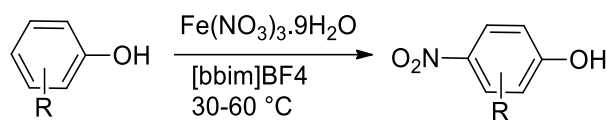


Schéma 106

Un travail similaire a été réalisé par le groupe de Vinayak Botla,¹⁶² concernant la nitration des anilides et des sulfonamides aromatiques par le nitrate ferrique nonahydraté ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) (Schéma 107).

Après l'étude de la réaction ce groupe de recherche a montré que d'excellents rendements ont souvent été obtenus lorsque des groupements donneurs d'électrons comprenant des groupes méthoxy, méthyle, éthyle, *tert*-butyle, cyclohexyle sont en position *para* du cycle aromatique. Les rendements étaient modérés avec les groupes fluoro, chloro, bromo, iodo et trifluorométhyle en position *para*.

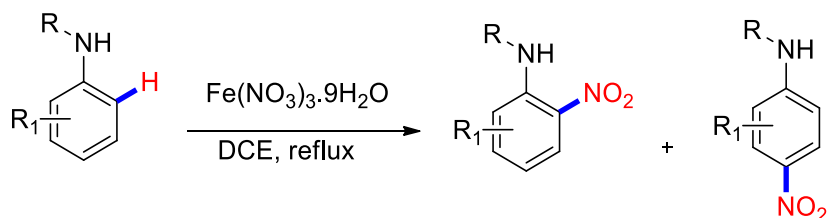


Schéma 107

Il est supposé que l'oxydation initiale par $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ par transfert d'électron unique en anilide conduit à la formation du radical anilide (Schéma 108). Par la suite, il a subi une transformation réversible suivie de l'attaque du radical NO_2 , générée par décomposition thermique de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ aux positions *ortho* ou *para* du cycle aromatique pour générer le produit de nitration correspondant.

¹⁶¹ Rajagopal, R.; Srinivasan, K. V. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 961-966.

¹⁶² Botla, V.; Ramana, D. V.; Chiranjeevi, B.; Chandrasekharam. *Chem. Select.* **2016**, *1*, 3974 – 3978.

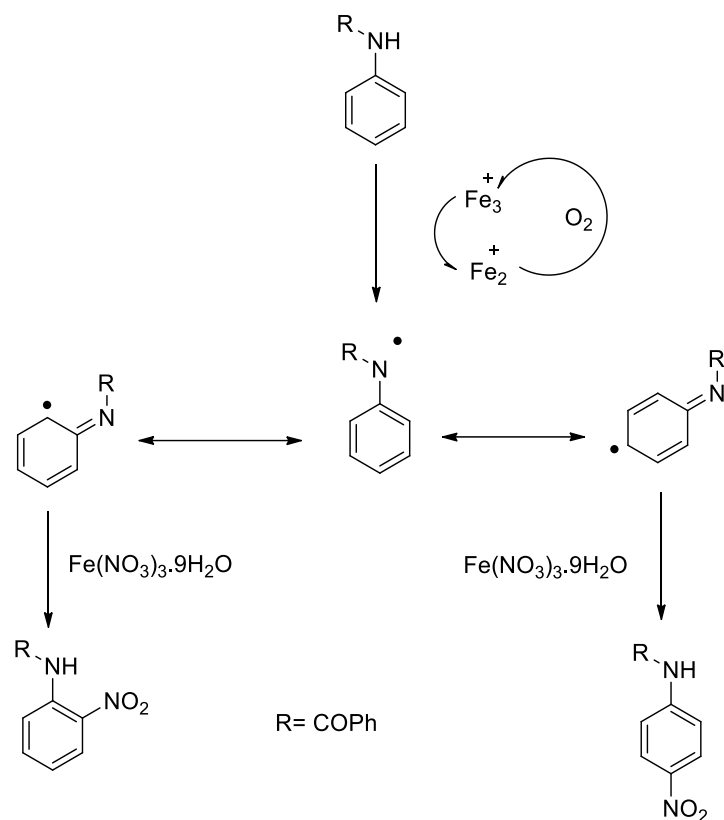


Schéma 108

2.4.4. Nitration du phénol par le nitrate de sodium (NaNO₃)

La nitration des phénols par le nitrate de sodium (NaNO₃) en présence de Mg(HSO₄)₂ ou le sulfate de sodium monohydraté (NaHSO₄·H₂O) a été réalisée par Zolfigol et *al.*¹⁶³ La réaction est faite dans le dichlorométhane dans des conditions douces à température ambiante pour donner des produits avec des rendements relativement bons (Schéma 109).

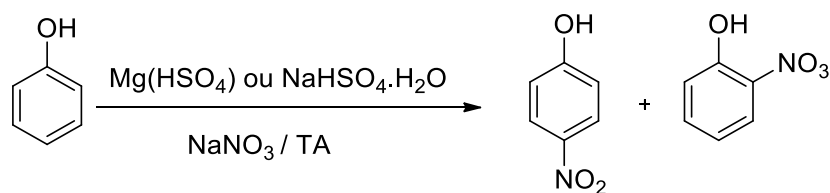


Schéma 109

¹⁶³ Zolfigol, M. A.; Ghaemi, E.; Madrakian, E. *Molecules* **2001**, *6*, 614-620.

2.4.5. Nitration par le nitrate d'argent AgNO₃

Nowrouzi et *al.*¹⁶⁴ ont rapporté l'application de *N*-bromosuccimide (NBS) en présence du nitrate d'argent (AgNO₃) pour une nitration efficace et sélective de composés aromatiques dans des conditions essentiellement neutres.

Cette méthode minimise l'obtention des produits secondaire par rapport aux méthodes classique. Elle donne des dérivés mono-nitro correspondants avec des rendements satisfaisant (Schéma 110).

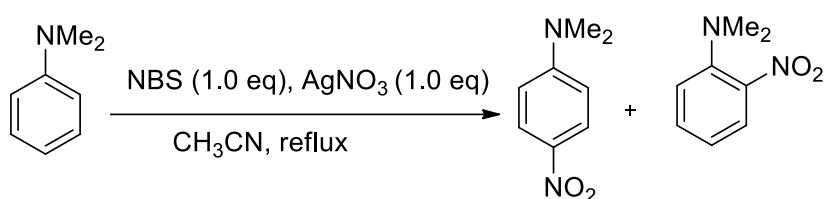
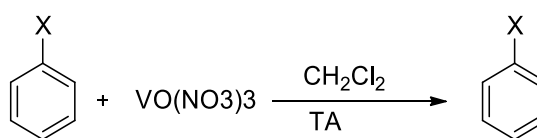


Schéma 110

2.4.6. Nitration par l'oxytrinitrate de vanadium (VO(NO₃)₃)

L'oxytrinitrate de vanadium est un réactif facile à manipuler qui peut être utilisé pour nitrer une gamme de composés aromatiques substitués dans le dichlorométhane à température ambiante, cet agent de nitration a conduit à des rendements supérieurs à 99%.

Dove et *al.*¹⁶⁵ ont utilisé l'oxytrinitrate de vanadium (VO(NO₃)₃) comme réactif puissant pour la nitration pratique de composés aromatiques avec des rendements élevés (Schéma 111).



X= H, Br, CH₃, I, Cl, OH, CO₂Me

Schéma 111

¹⁶⁴ Nowrouzi, N.; Mehranpour, A. M.; Bashiri, E.; Shayan, Z. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4841-4842.

¹⁶⁵ Dove, M. F.; Manz, B.; Montgomery, J.; Pattenden, G.; Wood, S. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, 1, 1589-1590.

2.4.7. Nitration par Nitrate de cérium et d'ammonium (NH₄)₂Ce(NO₃)₆

Récemment Yang et son groupe ont rapporté que la réaction de *N,N*-dialkylanilines avec du Nitrate de Cérium et d'Ammonium (CAN) dans l'acétonitrile donnait des *N,N*-dialkyl-4-nitroanilines avec de bons rendements et une régiosélectivité élevée (Schéma 112).¹⁶⁶

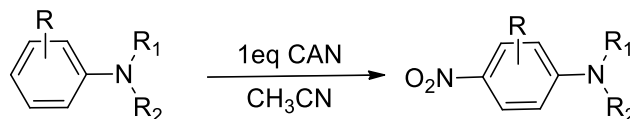


Schéma 112

2.4.8. Nitration par nitrate de bismuth (Bi(NO₃)₃)

Les réactifs de bismuth ont été largement utilisés en chimie de synthèse en raison de leur faible toxicité et de leur disponibilité. L'utilité de nitrate de bismuth comme un réactif pour la nitration a été récemment rapporté. Des études antérieures ont montré que le nitrate de bismuth est efficace pour la nitration des composés phénoliques.

2.4.8.1. Nitration de l'anilide substituée en présence de Bi(NO₃)₃·5H₂O et l'anhydride acétique (CH₃CO)₂O

Une méthode synthétique efficace et monotopie pour l'*ortho*-nitration régiosélective des anilines primaires a été développée par Yang Lu et *al.*¹⁶⁷ en utilisant le nitrate de bismuth et l'anhydride acétique comme réactifs de nitration. La réaction se déroule à température ambiante et conduit à des produits *ortho*-nitrés correspondants avec des rendements relativement bons (Schéma 113).

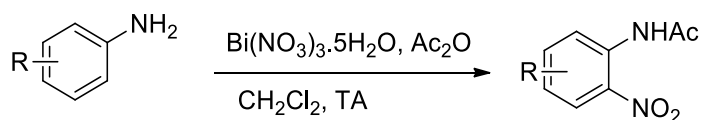


Schéma 113

¹⁶⁶ Yang, X.; Xi, C.; Jiang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8781-87836

¹⁶⁷ Lu, Y.; Li, Y.; Zhang, R.; Jin, K.; Duan, C. *Tetrahedron* **2013**, 69, 9422-9427

2.4.8.2. Nitration par le système $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ / [bmim][PF₆] et $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ / 1,2-DCE

Plus récemment le laboratoire de Jonathan Jacoway¹⁶⁸ ont étudié la nitration de l'anisole, du toluène, l'éthylbenzène et du cumène dans l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium ([bmim] [PF₆]) et dans le 1,2-Déchloroéthane (1,2-DCE) (Schéma 114). Ils ont montré que les réactions se sont poursuivies beaucoup plus rapide dans un liquide ionique par rapport au 1,2-DCE, elles étaient généralement complétées dans un délai de 1,5 h, alors que des temps de réaction beaucoup plus longs étaient nécessaires pour atteindre les mêmes conversions dans 1,2-DCE.

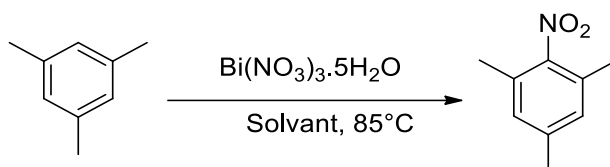


Schéma 114

2.4.8.3. Nitration du phénol substitué par $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ broyé dans l'acétone

Hong-Bin Sun et *al.*¹⁶⁹ ont utilisé le nitrate de bismuth comme réactif de nitration efficace dans la nitration des composés phénoliques. La réaction s'est déroulée en douceur en broyant 1 équivalent de phénol, et $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, d'autres composés phénoliques pourraient être nitrés dans l'acétone à température ambiante (Schéma 115).

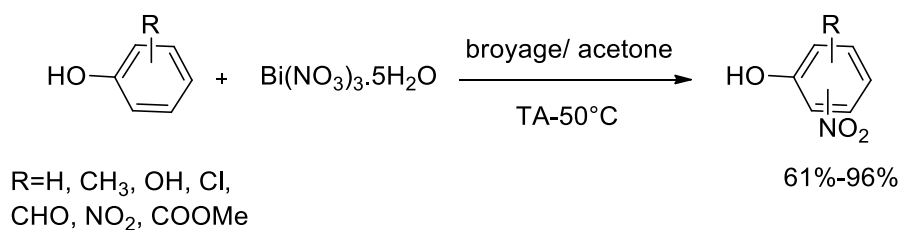


Schéma 115

¹⁶⁸ Jacoway, J.; Kumar, G. G. K. S. N.; Laali, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6782–6785.

¹⁶⁹ Sun, H. B.; Hua, R.; Yin, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9071-9073.

2.4.8.4. Nitration par $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ en présence de Montmorillonite-KSF

En 2000, Samajdar¹⁷⁰ a rapporté la nitration des composés aromatiques en utilisant $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ comme réactif de nitration et Montmorillonite-KSF comme catalyseur.

Dans le cadre de synthétiser 2 ou 4-nitro estrones biologiquement actifs, ce groupe de la recherche a effectué une nitration de l'estrone avec du nitrate de bismuth-montmorillonite-KSF, la réaction a produit un mélange de 2-nitro et de 4-nitro estrones dans un rapport de 1: 1 avec un rendement de 94% (Schéma 116).

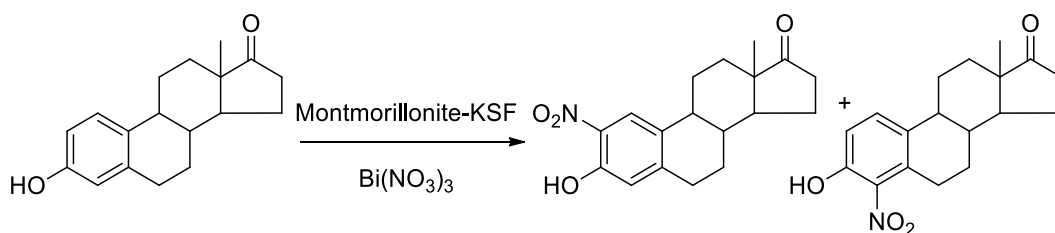


Schéma 116

La nitration de l'estrone par des argiles fraîchement préparées en utilisant la bentonite K-10 a démontré la production de 2-nitroestronne avec un rendement de 55% en agitant le mélange réactionnel dans du toluène pendant la nuit.

D'après ces résultats il faut constater que la réaction de nitration dépend fortement de la nature du support solide.

III. Synthèse des Composés Hétérocycliques Nitrés par $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Nous avons réalisé la synthèse des composés hétérocycliques nitrés suivant la méthode déjà décrite dans la littérature utilisant le $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$.

L'équipe de Canal¹⁷¹ a étudié de manière approfondie la nitration de l'eugénol en utilisant différentes méthodes et surfaces solides. Ils ont confirmé que le nitrate de bismuth pentahydraté avec la silice a été le meilleur agent de nitration.

Nous avons choisi la nitration du 2-méthoxynaphtalène comme réaction d'essai, en faisant varier la quantité de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Schéma 117) (tableau 14).

¹⁷⁰ Samajdar, S.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8017–8020.

¹⁷¹ Canales, L.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K. *Org. Med. Chem. Lett.* **2011**, *1*, 1-9.

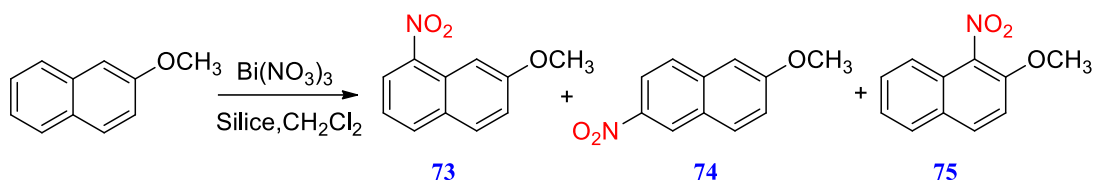


Tableau 14: Différents essais de nitration de 2-méthoxynaphtalène par différente quantité de réactif.

Entrée	Bi(NO ₃) ₃ (éqv)	Silice (éqv)	Temps	Rdt%(73/74/75)
1	0,5	1	6h	12/14/57
2	0,95	1	6h	10/9/80
3	1,2	1	6h	7/18/74
4	2	1	4h	12/11/64
5	3	1	4h	11/9/48

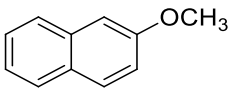
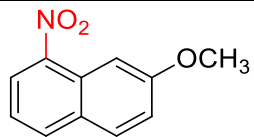
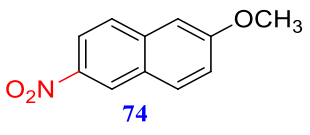
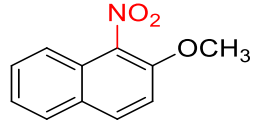
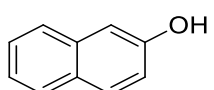
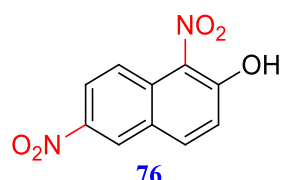
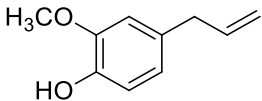
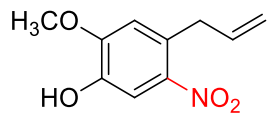
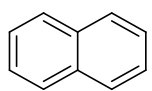
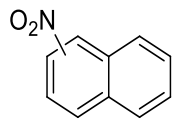
Les résultats montrent que la nitration de 2-méthoxynaphtalène a donné 3 différents produits nitrés avec des rendements variables.

Les analyses spectrales confirment que nous obtenons les mêmes produits nitrés indépendamment de la quantité de réactif utilisé. L'augmentation du nombre d'équivalent de Bi(NO₃)₃ conduit à une diminution du temps et du rendement de la réaction. Nous avons aussi constaté que la quantité de réactif n'a aucune influence sur la régiosélectivité des réactions.

Par la suite, nous avons tenté la technique d'irradiation par micro-onde et celle du tube scellé pour améliorer les conditions opératoires et conforter les résultats obtenus lors d'un chauffage conventionnel, nous avons obtenu les mêmes résultats sauf que la réaction sous irradiations micro-ondes nécessite des temps de réaction plus courts que ceux obtenus dans le cas de l'utilisation de chauffage conventionnel.

A la suite de ces résultats, nous avons élaboré une série des produits hétérocycliques nitrés qui sont synthétisés dans des conditions conventionnelles (Tableau 15).

Tableau 15 : Nitration de certains composés aromatiques avec $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ en présence de silice dans le dichlorométhane

Entrée	substrat	produit	Temps (h)	Rdt (%)	PF (°C)
1		 73		9	64-66
		 74	6	10	130-132
		 75		80	110-112
2		 76	6	87	200-202
3		 77	24	99	-
4		 78	5	93	56-58

Toutes les réactions ont été réalisées dans des conditions de reflux. Selon les résultats obtenus, le 2-méthoxynaphtalène donne les produits nitrés correspondants avec des rendements de 9, 10 et 80% respectivement. (Entrée 1), le naphthol a été converti en produit dinitré avec un bon rendement (entrée 2), le 4-allyl-2-méthoxy-5-nitrophénol, est obtenu avec un excellent rendement, presque total, de l'ordre de 99% (entrée 3), et le naphthalène a été converti en un produit nitré avec un rendement de 93%.

IV. Conclusion

Dans la dernière partie de notre travail, nous avons mis au point la nitration des composés aromatiques par le nitrate de bismuth pentahydraté ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$). Cette partie de travail sera poursuivie au laboratoire afin de réduire le groupement nitro NO_2 et préparer des amines qui seront utilisées par la suite dans la synthèse de nouveaux dérivés d'urée asymétriques.

Chapitre II.

Etude électrochimique et Biologique des produits nitrés

I. Introduction

Plusieurs chercheurs ont montré l'utilité de la détection des produits organiques nitrés par des méthodes physico-chimiques. Ainsi, l'étude du comportement électrochimique des différents hétérocycles synthétisés, nous ont permis de comprendre les substitutions nucléophiles de ces composés par le groupement nitro, et l'effet du groupement méthoxy et hydroxyle sur le comportement électrochimique de ces produits.

Dans ces études nous avons choisi deux molécules du naphthalène nitré, l'une possède un groupement méthoxy (-OCH₃) et l'autre a un groupement hydroxyle (OH).

Notre travail, va être consacré à la caractérisation électrochimique par voltamétrie cyclique des molécules hétérocycliques nitrées **73**, **74**, **75**, **76** synthétisées auparavant.

Dans la deuxième partie de ce travail nous avons évalué Le pouvoir antioxydant de ces composés par la méthode de DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle).

II. Méthode électrochimique

1. La voltamétrie

La voltamétrie est une technique d'électroanalyse basée sur la mesure du flux de courant résultant de la réduction ou de l'oxydation des composés, présents en solution sous l'effet d'une variation contrôlée de la différence de potentiel appliquée entre deux électrodes spécifiques. Elle permet d'une part d'identifier un grand nombre de composés (cations, certains anions, composés organiques) et de déterminer leurs concentrations, sans oublier son rôle dans l'étude cinétique des réactions mises en jeu.

1.1. Composants et principe des techniques voltamétriques

Un analyseur voltamétrique est constitué de plusieurs unités de base

- Une cellule composée d'un système à trois électrodes immergées dans la solution à Analyser. Les trois électrodes sont:
 - ✓ une électrode de travail (parfois aussi appelée électrode indicatrice);
 - ✓ une électrode de référence;
 - ✓ une électrode auxiliaire (parfois aussi appelée contre-électrode);

- Un circuit électronique, appelé potentiostat, permettant de modifier le potentiel et d'enregistrer le courant.

1.2. Les différentes techniques voltamétriques

Les techniques voltamétriques sont basées sur l'enregistrement du courant i , qui passe entre une électrode de travail (WE) et une électrode auxiliaire (AE), dû à la réduction ou à l'oxydation de l'élément à analyser. Les différentes techniques voltamétriques découlent des innovations portant sur la façon dont le signal $E = f(t)$ est imposé et le signal $i = f(E)$ mesuré, qui ont été développées dans le but d'obtenir un rapport $i(\text{Faradique}) / i(\text{capacitif})$ maximal, afin d'augmenter la sensibilité. En voltamétrie, le potentiel E appliqué à l'électrode de travail varie en fonction du temps selon la relation :

$$Vt \pm E = E_i$$

Où V est la vitesse de variation de potentiel, $v = dE/dt$, t est le temps et E_i le potentiel de départ. Le courant i est mesuré en fonction du potentiel E . Les courbes $i = f(E)$ obtenues sont appelées des voltammogrammes.

La technique voltamétrique utilisée dans ce travail est la voltamétrie cyclique

1.2.1. La voltamétrie cyclique

La voltamétrie cyclique est basée sur un balayage linéaire aller-retour du potentiel, permettant ainsi la mesure des courbes $i = f(E)$ pour l'oxydation et la réduction du composé. Cette technique permet, en particulier, d'étudier la rapidité de la réaction redox en fonction du temps de mesure.

La voltamétrie cyclique est la méthode de choix pour l'étude de la réversibilité d'un transfert électronique puisque l'on trace, sur le même voltammogramme, les courbes d'oxydation et de réduction.

III. Etude électrochimique des produits nitrés

1. Méthode électrochimique

Les techniques électrochimiques sont des outils d'analyse classiques très utiles en chimie analytique pour leurs facilités d'emploi. Dans la présente étude, nous avons utilisé comme appareil de mesure, un potentiostat PalmSens Em-Stat. Ce potentiostat est relié à

une cellule électrochimique constituée de trois électrodes : électrode de référence (ECS), électrode de travail (EPC) et la contre électrode (fil de platine).

Cet appareil donne des résultats fiables, précis et sélectifs. Il peut servir à la détermination de plusieurs éléments dans la même matrice, ainsi il peut être employé pour la détection des pesticides, des métaux lourds et des résidus médicamenteux dans l'environnement.

Suivant la nature des espèces électroactives et le type d'informations recherchées au cours d'une analyse, on peut faire appel à une méthode électrochimique appropriée. La méthode électrochimique utilisée pour ce travail est la Voltammétrie Cyclique (VC).

2. Préparation des électrodes

L'électrode à pâte de carbone a été élaborée selon le protocole cité dans la littérature.¹⁷² La poudre de carbone graphite a été mélangée avec l'huile de paraffine à des proportions antérieurement définies, la pâte obtenue est insérée dans la cavité de l'électrode de 0,258 cm² de section, une tige de carbone est utilisée pour assurer la conduction électrique.

3. Résultats

3.1. Caractérisation électrochimique des molécules nitrées

La caractérisation électrochimique de ces molécules a été effectuée en deux étapes :

- Caractérisation de la molécule mère avant sa nitration ;
- Caractérisation des molécules produites après la nitration de la molécule mère.

Notre analyse électrochimique est réalisée par la technique de la voltammétrie cyclique (VC) à l'aide du dispositif de l'analyse électrochimique décrit auparavant dans une solution tampon acétique de pH= 5,2 à température ambiante sans agitation.

Pour la détection de ces molécules, nous avons choisi de prendre la masse qui permet d'avoir une concentration de 8×10^{-4} mol l⁻¹ avec le tampon acétique électrolyte de support.

¹⁷² El Mhammedi, M.A.; Achak, M.; Najih, R.; Bakasse, M.; Chtaini, A. *Mater. Chem. Physics*. **2009**, *115*, 567–571

3.1.1. Caractérisation électrochimique de 2-méthoxynaphtalène

Comme vu auparavant, l'électrode utilisée pour cette étude est l'électrode à pâte de carbone EPC, cette électrode a été caractérisée électrochimiquement avant l'ajout de la molécule. Les résultats obtenus sont présentés dans les Figures ci-dessous.

La figure 27 montre le Voltammogramme enregistré pour l'électrode CPE en milieu tampon acétique (1:1) avant (a) et après l'ajout du méthoxynaphtalène (8×10^{-4} mol l⁻¹) (b), pH= 5,2 et Vb= 100 mV

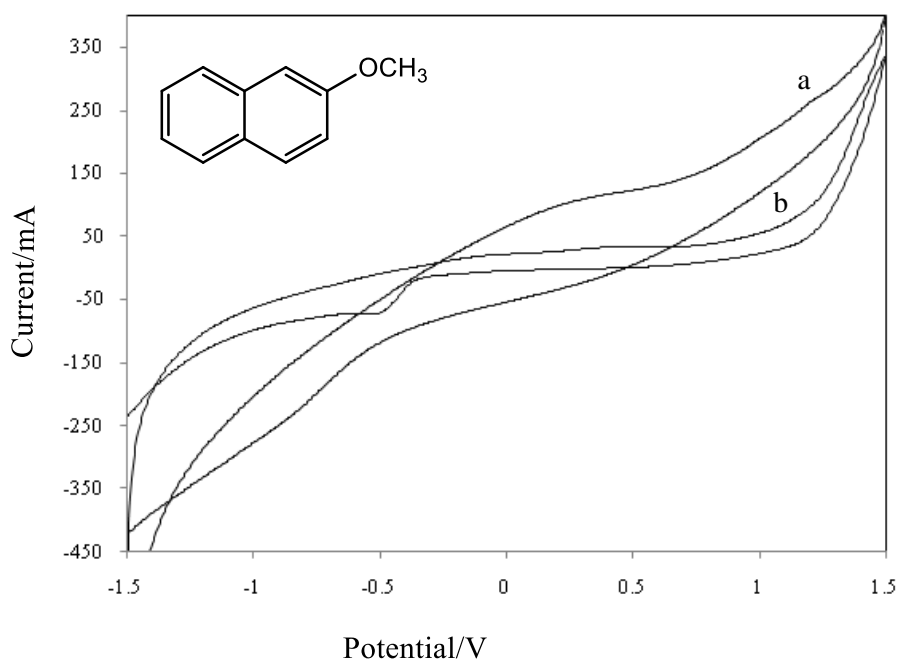


Figure 27: Voltammogramme VC enregistré pour l'électrode CPE modifiée par la molécule 2-méthoxynaphtalène en milieu tampon acétique.

Nous remarquons que l'allure du Voltammogramme VC a changé après l'ajout du méthoxynaphtalène, ce qui va nous permettre de différencier entre l'EPC modifiée et non modifiée.

3.1.2. Caractérisation électrochimique de 7-méthoxy-1-nitronaphtalène **73**

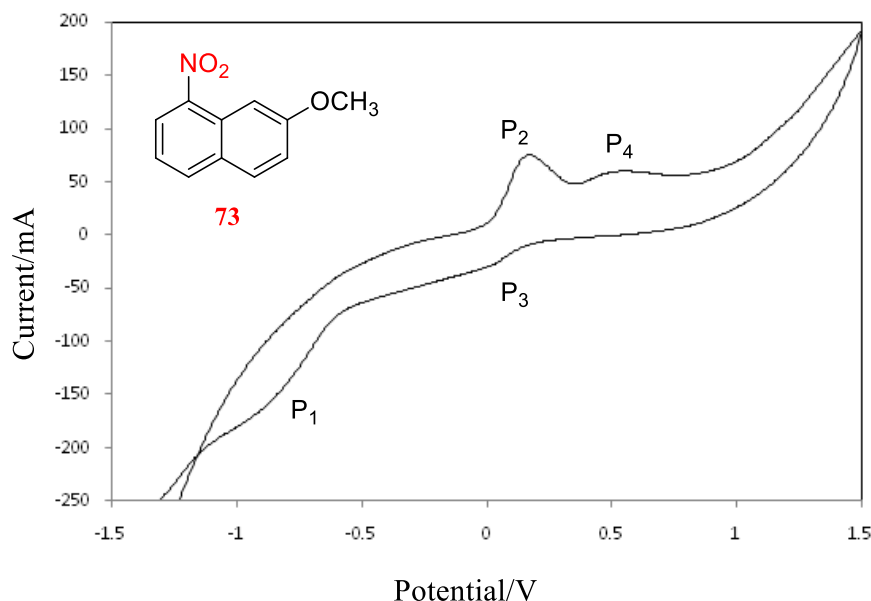
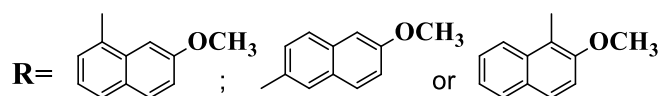
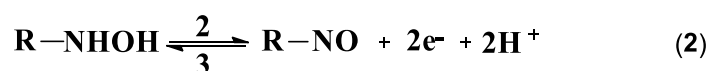
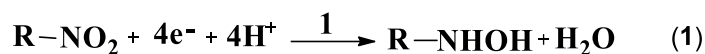


Figure 28 : Voltammogramme VC enregistré pour l'électrode CPE modifiée par la molécule **73** en milieu tampon acétique (1:1).

La Figure 28 illustre le voltammogramme enregistré par l'électrode à pâte de carbone modifiée par le composé **73**, à la vitesse de balayage de 100 mV s^{-1} , en milieu tampon acétique. Nous constatons, au premier balayage, dans le sens des potentiels négatifs, la présence d'un pic de réduction P₁ au potentiel $-0,815\text{V/ECS}$ et un pic d'oxydation P₂ dans le sens du balayage positif au potentiel $+0,13\text{V/ECS}$. Le deuxième cycle montre un pic de réduction P₃ au potentiel $+0,09\text{V/ECS}$ au balayage cathodique et le pic P₂ déjà obtenu au balayage anodique précédent. Le pic P₁ est irréversible et les pics P₂ et P₃ représentent un phénomène d'oxydoréduction réversible. Le pic P₄ correspond au pic d'oxydation du groupement méthoxy (-OCH₃). La détection électrochimique de **73** repose sur deux systèmes d'oxydoréduction. En effet, dans un premier temps il se réduit d'une façon irréversible, selon l'équation (1). Le produit de cette première réduction (R-NHOH) s'oxyde réversiblement selon l'équation (2).



3.1.3. Caractérisation électrochimique de 2-méthoxy-6-nitronaphtalène **74**

Le voltammogramme enregistré par l'électrode à pâte de carbone modifiée par la molécule **74** (Figure 29) montre le même comportement enregistré pour la molécule **73** avec un déplacement des potentiels des trois pics caractéristiques de l'oxydo-réduction du groupement nitro (NO_2) qui est dû à la position du groupement nitro (NO_2) par rapport au groupement méthoxy ($-\text{OCH}_3$). Nous observons que le pic de réduction P_3 est moins visible pour cette molécule.

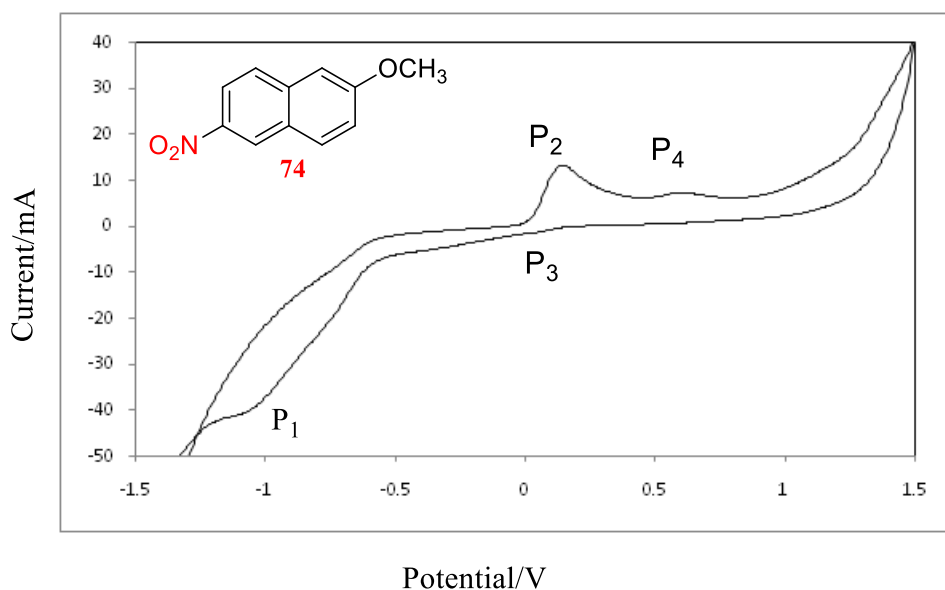


Figure 29 : Voltammogramme VC enregistré pour l'électrode CPE modifiée par la molécule **74** en milieu tampon acétique (1:1).

3.1.4. Caractérisation électrochimique de 2-méthoxy-1-nitronaphtalène **75**

Le voltammogramme ci-dessous (Figure 30) présente la réponse électrochimique du composé **75** obtenu par l'électrode CPE, nous observons un déplacement des potentiels des trois pics caractéristiques du groupement nitro de la molécule **75** par rapport aux deux autres molécules vu auparavant (**73** et **74**). Par contre les pics du couple rédox (NHOH/NO) sont plus visibles pour celle-ci.

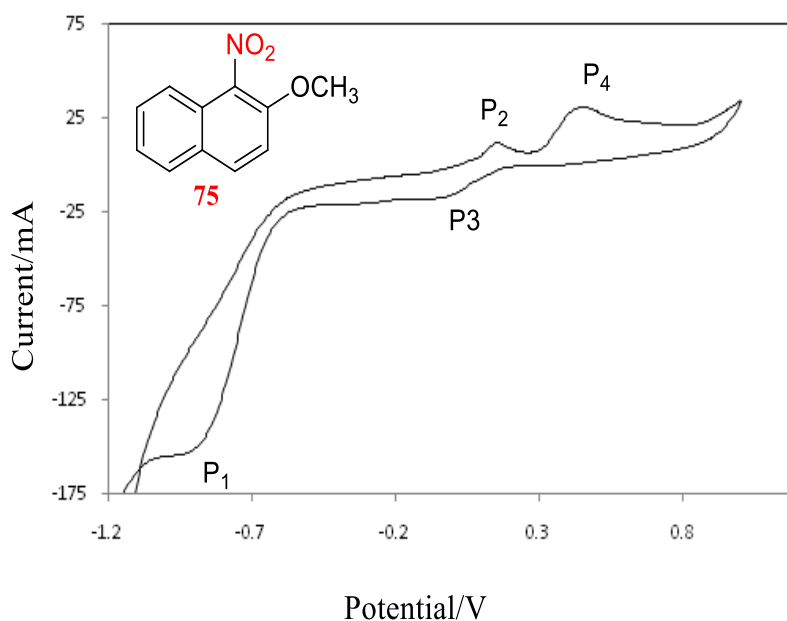


Figure 30 : Voltammogramme VC enregistré pour l'électrode CPE modifiée par la molécule **75** en milieu tampon acétique (1:1).

3.1.5. Caractérisation électrochimique de naphthalène-2-ol

Dans ces études, nous avons procédé à la nitration de deux molécules dérivées du naphthalène, la différence entre ces deux molécules réside au niveau du groupement lié à chaque molécule. La première molécule possède un groupement méthoxy (-OCH₃) et la deuxième molécule contient un groupement (OH).

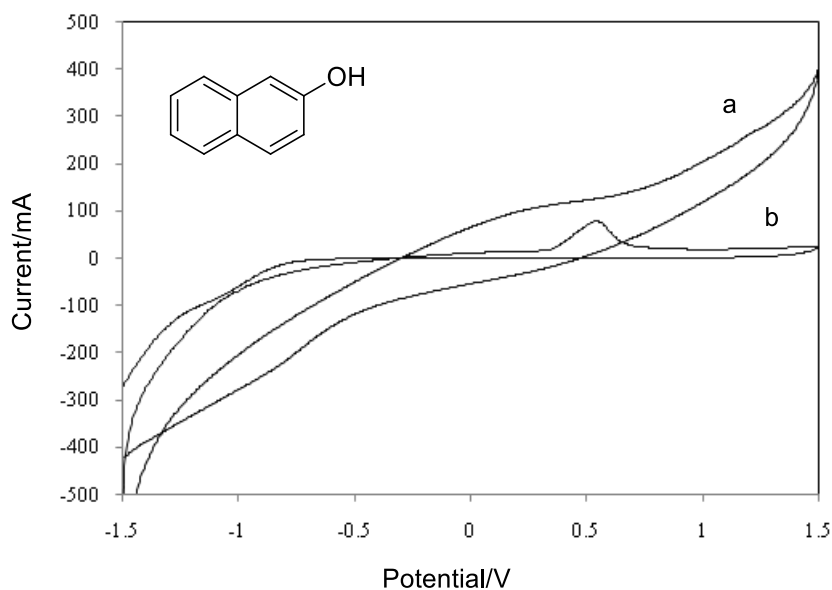


Figure 31 : Voltammogramme VC enregistré pour l'électrode CPE en milieu tampon acétique (1:1) avant (a) et après l'ajout du 2-naphtol ($8 \times 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$) (b), $\text{pH}=5,2$ et $V_b=100 \text{ mV s}^{-1}$.

Contrairement au composé 2-méthoxynaphtalène qui ne montre aucun pic d'oxydoréduction (Figure 27), La caractérisation de 2-naphtol présente un pic d'oxydation au niveau du potentiel 0,5 V (Figure 31).

3.1.6. Caractérisation électrochimique de 1,6-dinitronaphtalène-2-ol 76

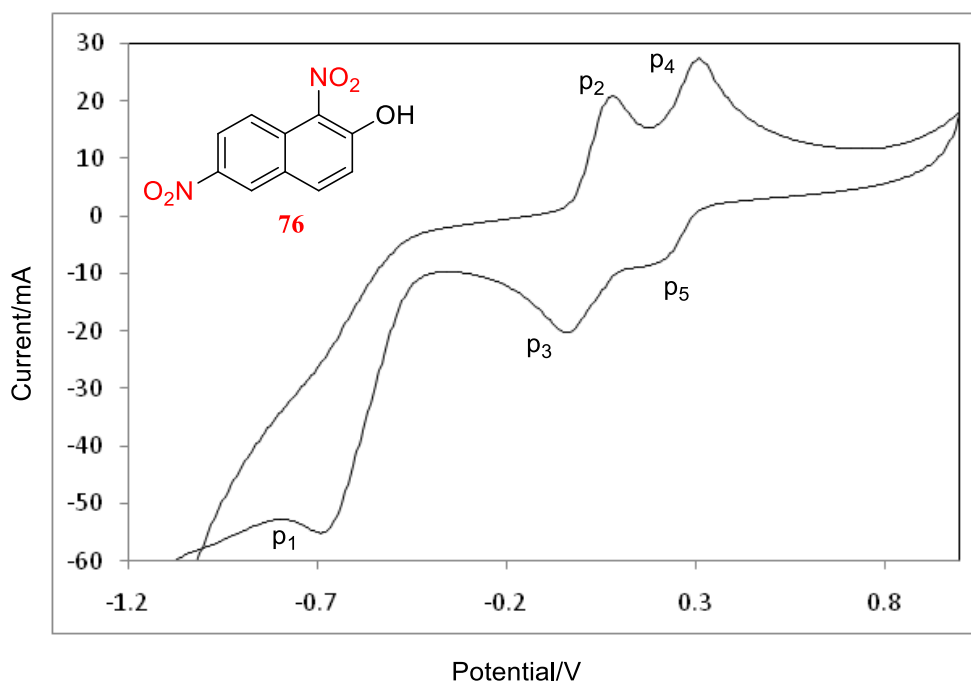
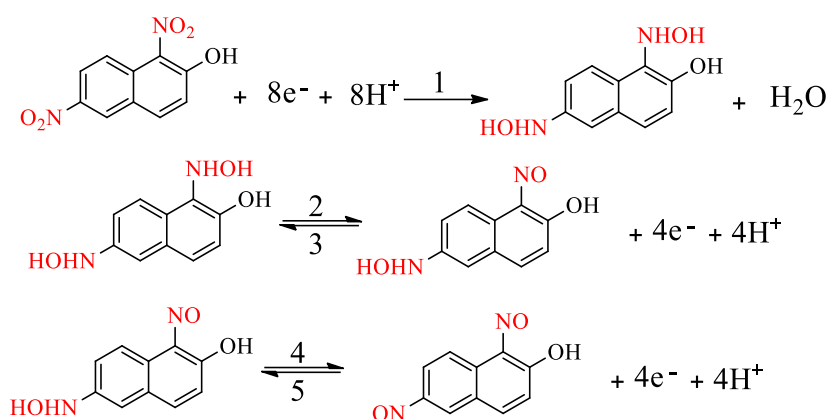


Figure 32 : Voltammogramme enregistré pour l'électrode CPE modifiée par le composé 76 en milieu tampon acétique (1:1).

Nous observons que les pics P₁, P₂ et P₃ sont encore plus fins par rapport à ceux des molécules **73**, **74** et **75**. Nous remarquons aussi la présence d'un seul pic de réduction P₁ au potentiel -0,66V/ECS qui caractérise la réduction des deux groupements nitro (NO₂), par contre nous avons deux couples rédox (P₂, P₃) et (P₄, P₅) qui caractérisent l'oxydo-réduction des groupements (NHOH/NO).



3.1.7. Caractérisation électrochimique de l'acide ascorbique

Pour étudier le pouvoir antioxydant des molécules nitrées synthétisées ainsi que les molécules de départ, afin d'avoir une large vision sur le lien entre l'oxydoréduction de ces molécules et leurs pouvoirs antioxydant, nous avons tracé le voltammogramme cyclique de l'acide ascorbique (Figure 33) qui présente une activité antioxydante importante.

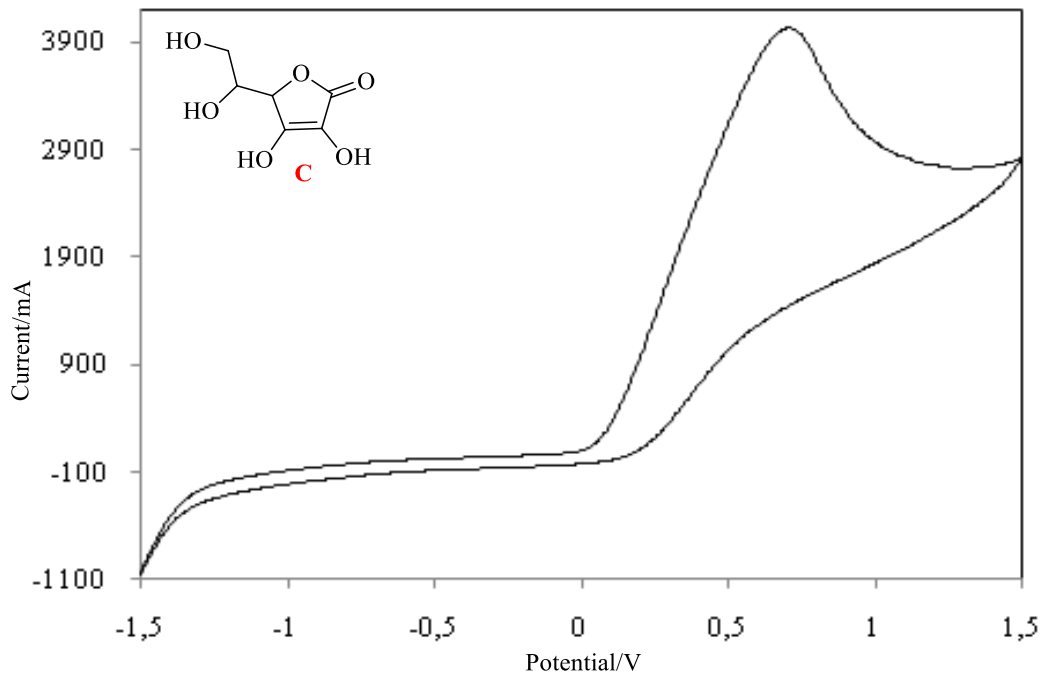


Figure 33: Voltammogramme VC enregistré pour l'électrode CPE en milieu tampon acétique (1:1) avec l'acide ascorbique ($8 \times 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$) (b), $\text{pH}=5,2$ et $V_b=100 \text{ mV s}^{-1}$.

Sur le voltammogramme cyclique de l'acide ascorbique apparaît un pic d'oxydation au potentiel 0,7 V/ECS.

IV. Etude biologique des composés aromatiques nitrés

Cette partie a été réalisée en collaboration avec l'équipe d'Oncologie Expérimentale et de Substances Naturelles, Immuno-pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, à l'Université Sultan Moulay Slimane de Béni Mellal.

1. Activité antioxydante

L'activité antioxydante définit la capacité d'un organisme à se protéger contre les radicaux libres.

Les antioxydants les plus connus sont le β -carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E) ainsi que les composés phénoliques.

1.1. Les antioxydants

Un antioxydant est défini comme toute substance ayant la capacité de retarder, prévenir ou inhiber la génération d'un oxydant toxique, d'arrêter ceux qui sont déjà

produits et de les inactiver, ce sont des composés qui réagissent avec les radicaux libres et les rendent ainsi inoffensifs. Les systèmes antioxydants peuvent être divisés en deux catégories : les antioxydants enzymatiques et les antioxydants non enzymatiques.

1.1.1. Les antioxydants enzymatiques

Les organismes vivants possèdent des systèmes de défense qui les protègent contre les dommages des espèces réactives oxygénées (ERO). Ces défenses permettent de maintenir la concentration en espèces radicalaires à un taux vital (homéostasie physiologique). En effet, elles possèdent une grande affinité pour les ERO, avec lesquelles elles réagissent très rapidement pour les neutraliser.

La superoxyde dismutase (SOD) est une des plus importantes enzymes cellulaires possédant une fonction antioxydante. C'est l'enzyme antioxydant "anti-O^{2•-}" la plus importante dans toutes les cellules vasculaires car elle catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en eau oxygénée.¹⁷³ L'absence de cette enzyme peut être létale.

La catalase est une enzyme qui contient du fer. Elle est concentrée dans le foie.¹⁷⁴ Elle réduit le peroxyde d'hydrogène en libérant de l'oxygène et de l'eau et leur rôle est très important surtout en présence d'ions ferreux en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène afin que la réaction de Fenton ne puisse pas s'amplifier.¹⁷⁵

1.1.2. Les antioxydants non enzymatiques

Ces antioxydants se divisent en deux principales catégories, les endogènes (molécules issues de la biosynthèse), et les exogènes (vitamines, oligoéléments, ou antioxydants de synthèse). Parmi les antioxydants apportés par l'alimentation, on retrouve la vitamine E, une substance liposoluble antioxydant majeure qui agit par rupture de la réaction en chaîne (peroxydation lipidique) au niveau des membranes cellulaires.¹⁷⁶ D'autres vitamines jouent un rôle d'agents réducteurs : la vitamine C¹⁷⁷ ainsi que le β -carotène précurseur de la vitamine A et qui a les mêmes fonctions que la vitamine E.¹⁶⁶ Les micronutriments sont aussi des éléments indispensables à l'activité des enzymes

¹⁷³ Gardès-Albert, M.; Bonnefont-Rousselot, D.; Abedinzadeh, Z.; Jore, D. *L'actualité chimique* **2003**, 91-96.

¹⁷⁴ Tessier, F.; Marconnet, P. *Sci. Sport* **1995**, *10*, 1-13.

¹⁷⁵ Goudable, J.; Favier, A. *Nutr. Clin. Métabol.* **1997**, *11*, 115-120.

¹⁷⁶ Lecerf, J. M.; Luc, G.; Fruchart, J. C. *Rev. Med. Inter.* **1994**, *15*, 641-649.

¹⁷⁷ Pincemail, J.; Meurisse, M.; Limet, R.; Defraigne, J. O. *Vaisseaux, Coeur, Poumons* **1999**, *4*.

antioxydantes tels que les superoxydes dismutases pour lesquels le zinc joue un rôle structurale et le cuivre un rôle antioxydant.¹⁷⁸

2. Méthodes analytiques utilisées pour évaluer l'activité antioxydant

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer, *in vitro* et *in vivo*, l'activité antioxydante. Les méthodes les plus utilisées pour déterminer la capacité antioxydante sont divisées en deux groupes importants: Méthode du radical libre DPPH et méthode FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power).

2.1. Méthode du radical libre DPPH

2.1.1. Principe de la méthode

Le composé chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) fut l'un des premiers radicaux libres utilisés pour étudier la relation structure-activité antioxydant des composés phénoliques.^{179,180} Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote (Figure 34). DPPH reste dans sa forme monomère relativement stable à température ordinaire. La délocalisation provoque la couleur bleue bien caractéristique de la solution de DPPH. La mesure de l'efficacité d'un antioxydant se fait en mesurant la diminution de la coloration bleue, due à une recombinaison des radicaux DPPH, mesurable par spectrophotométrie à 515-518 nm.

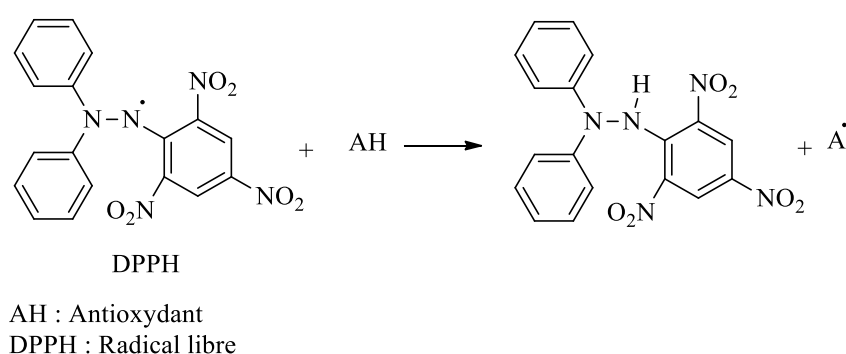


Figure 34

¹⁷⁸ Favier, A. *L'actualité chimique*, **2003**, 108-115.

¹⁷⁹ Blios, M. S. *Nature* **1958**, *181*, 1199-1200.

¹⁸⁰ Brand-Williams, W.; Cuvelier, M. E.; Berset, C. *Lebens-Wissens. Technol.* **1995**, *28*, 25-30.

2.2. Méthode FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power)

2.2.1. Principe de la méthode

La capacité réductrice d'un composé peut servir d'indicateur significatif de son potentiel d'activité anti-oxydante. La réduction du Fe^{3+} est souvent employée pour étudier la capacité d'une substance à donner les électrons. Cette propriété constitue un important mécanisme de l'action anti-oxydante.¹⁸¹

Le pouvoir réducteur est basé sur la transformation de Fe^{3+} présent dans le complexe $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ en Fe^{2+} en présence d'un antioxydant qui a le pouvoir de céder des électrons. L'absorbance du milieu réactionnel est déterminée à 700 nm. Une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur des composés testés.

3. Evaluation de l'activité antioxydante

Les potentiels de balayage des radicaux libres des composés synthétisés et de l'acide ascorbique à différentes concentrations ont été évalués à l'aide de la méthode DPPH.

La solution standard de la vitamine C (contrôle positif) est de 1 mg/100 μL de méthanol. Une solution de DPPH (1 mg/25 mL de méthanol) est préparé comme témoin.

Dans des plaques de 96 puits, les produits sont solubilisés dans un volume approprié du DMSO pour avoir une concentration de 20 mg/ml. Dans des plaques de 96 puits, 16 μl de la solution de chaque produit et 16 μl de la vitamine C (10 mg/ml) sont ajoutés au méthanol pour avoir un volume final de 200 μl . En suite 100 μl sont transférés dans le puits suivant contenant 100 μl du méthanol (dilution 1/2). La même procédure est répétée pour réaliser les dilutions en cascades 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 et 1/128. Après quoi, 150 μl de DPPH (1mg/25 ml méthanol) sont ajoutés dans chaque puits contenant 100 μl du mélange puis incubé 30 minutes dans l'obscurité à 37°C. L'absorbance est mesurée par un spectrophotomètre à 517 nm. Le blanc est un mélange du méthanol et le réactif DPPH dans les mêmes conditions expérimentales. Les résultats sont exprimés comme étant le pourcentage de l'activité anti radicalaire.

¹⁸¹ Benzie, I. F. F.; Strain, J. J. *Anal. Biochem.* **1996**, 239, 70-76.

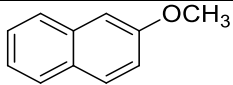
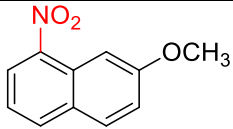
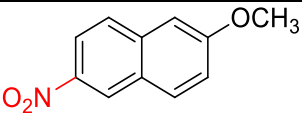
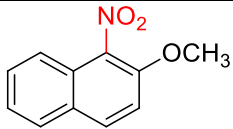
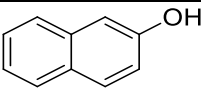
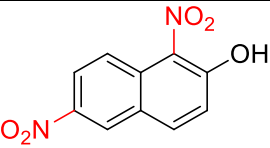
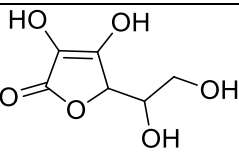
A noter, que pour certains produits, une dilution préalable de 1/30 dans du DMSO était nécessaire en raison de leur fort effet antioxydant. L'activité de piégeage des radicaux a été exprimée en pourcentage de neutralisation du radical DPPH selon la relation:

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{(\text{Absorbance du contrôle} - \text{Absorbance de l'échantillon})}{\text{Absorbance du contrôle}} \times 100$$

La valeur de l'IC₅₀ déterminée à partir du graphique tracé de l'activité de piégeage en fonction des différentes concentrations de chaque produit, est définie comme la concentration de l'antioxydant nécessaire pour réduire de 50% la concentration de radicaux DPPH initiale.

Les résultats relatifs à l'évaluation de l'activité antioxydante des produits nitrés sont rassemblés dans le Tableau 16 ci après.

Tableau 16: L'IC₅₀ (exprimé en µg/ml) des composés testés pour leur activité antioxydante

Entrée	Produits	Structures	IC ₅₀
1	P1		>1600
2	73		>1600
3	74		>1600
4	75		>1600
5	P2		50 ± 4
6	76		>1600
7	Vitamine C		5 ± 0.5

Les antioxydants réagissent avec le DPPH, qui est un radical azoté présentant une absorption caractéristique à 517 nm, en se convertissant en 1,1-diphényl-2-picrylhydrazine. Le degré de décoloration indique les potentiels de récupération des composés antioxydants. Les résultats ont montré que le 2-naphtol **P2** réduisait le radical DPPH de manière dépendante de la dose, et que la IC₅₀ était respectivement de 50 µg/mL et 20 µg/mL. Il est à noter que ce composé phénolique est aussi actif que l'acide ascorbique standard (IC₅₀ = 5 µg/mL) utilisé.

Après la nitration du 2-naphtol en positions 1 et 6 par le réactif Bi(NO₃)₃.5H₂O, le 1,6-dinitronaphtalène-2-ol, était totalement inactif sur le radical DPPH (Tableau 16), même aux concentrations les plus élevées (1,6 mg/mL). Comme prévu, les composés nitrés dérivés de 2-méthoxynaphtalène n'ont pas pu réagir positivement avec le radical DPPH dans nos conditions expérimentales.

L'analyse des résultats électrochimiques et biologiques obtenus montre que les propriétés antioxydantes sont basées probablement sur le principe suivant : la molécule a un pouvoir antioxydant, si elle possède des propriétés oxydantes plus fortes que la molécule ayant le radical libre.

Nous déduisons donc que les molécules ayant à la fois des propriétés oxydantes et des propriétés réductrices réversibles (composés **73**, **74**, **75**, **76**) ne possèdent pas de pouvoir antioxydant.

Le 2-naphtol et l'acide ascorbique présentent des propriétés antioxydantes potentielles, ces molécules possèdent des propriétés oxydantes plus fortes que celle de la molécule cible, ce qui obéit au principe cité ci-dessus.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Le travail présenté dans ce mémoire concerne la synthèse de nouveaux hétérocycles azotés susceptibles d'avoir des activités biologiques et/ou pharmacologiques.

Dans un premier temps, nous avons élaboré une série de nouveaux dérivés d'acide carboxylique par l'estérification de l'anhydride phtalique. Ces dérivés carboxyliques sont des précurseurs pour la préparation de nouveaux composés.

Par la suite, nous avons décrit la préparation des carbamates par le réarrangement de Curtius. Nous avons montré que la nature du solvant joue un rôle important au niveau au niveau des rendements.

Nous avons pu aussi développer une nouvelle voie de synthèse d'une série de 2,2'-(carbonylbis(azanediyl))dibenzoatedialkyle et de 2-((azidocarbonyl)amino)benzoate d'alkyles en une seule étape par un réarrangement de Curtius. Malheureusement, les rendements en produits obtenus sont médiocres et cette partie de travail sera poursuivie au laboratoire afin d'améliorer les rendements et réaliser les tests biologiques pour évaluer l'activité des produits synthétisés.

Par la suite, cette méthode de synthèse nous a permis de synthétiser d'autres dérivés d'urée asymétriques avec de bons rendements en mélange avec les produits **50-55** avec des rendements variant entre 16-44 %.

Par la suite, nous sommes orientés vers la synthèse des dérivés de 2-(2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4*H*)-yl)benzoate d'alkyle, et des dérivés d'arylphenyl quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione à partir des dérivés d'urée synthétisés.

Les dérivés nitrés ont été synthétisés par une méthode simple, en utilisant le nitrate de bismuth pentahydraté, contrairement au 2-méthoxynaphtalène, le 2-naphtol et le 1,2-benzendiol a présenté une activité antioxydante importante. En revanche, le 1,6-dinitronaphtalèn-2-ol, était totalement inactif vis-à-vis du radical DPPH.

En perspective, nous prévoyons de réaliser les tests biologiques nécessaires pour évaluer l'activité pharmacologique des différents composés synthétisés.

D'autre part, ce travail ouvre de très larges perspectives dans la synthèse des nouveaux composés par la réaction 1,3-dipolaires sur les alcynes et les azotures d'acyle synthétisé (Schéma 119).

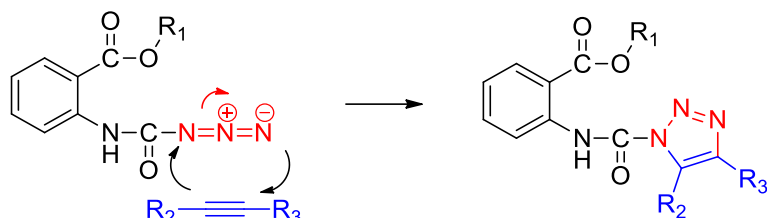


Schéma 119

Concernant les produits nitrés, nous envisageons de compléter cette partie de travail afin de réduire le groupement nitro pour préparer des amines qui seront exploitées par la suite dans la synthèse de nouveaux dérivés d'urée asymétrique.

Nous projetons également d'alkyler et de nitrer les dérivés d'urée synthétisés, les dérivés de 2-(2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4*H*)-yl)benzoate d'alkyle et les dérivés d'arylphenyl quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione et par la suite évaluer leurs propriétés biologiques et pharmacologiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- [1]. Sakai, N.; Minato, S.; Ogiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4563–4567.
- [2]. Zhang, Y. J.; Dayoub, W.; Chen, G. R.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7400-7407.
- [3]. Morales-Serna, J. A.; García-Ríos, E.; Bernal, J.; Paleo, E.; Gaviño, G.; Cárdenas.; J. *Synthesis* **2011**, *9*, 1375–1382.
- [4]. Nieddu, G.; Giacomelli, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 791-795.
- [5]. Nowrouzi, N.; Mehranpour, A. M. ; Rad, J. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9596-9601
- [6]. Bi, X.; Li, J.; Shi, E.; Wang, H.; Gao, R.; Xiao, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8210-8214
- [7]. Kawagoe, Y.; Moriyama, K.; Togo, H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3971-3977
- [8]. Yu, D. F.; Xing, P.; Jiang, B. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4269-4273
- [9]. Hu, P.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6143-6146.
- [10]. Santilli, C.; Makarov, I. S.; Fristrup, P.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9931-9938.
- [11]. Travis, B. R.; Sivakumar, M.; Hollist, G. O.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031-1034.
- [12]. Hunsen, M. *Synthesis* **2005**, *15*, 2487-2490.
- [13]. Talukdar, D.; Sharma, K.; Bharadwaj, S. K.; Thakur, A. J. *Synlett* **2013**, *24*, 963-966.
- [14]. (a) Van der Knaap, T. A.; Klebach, T. C.; Visser, F.; Bickelhaupt, F.; Ros, P.; Baerends, E. J.; Stam, C. H.; Konijn, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 765-776. (b) Sheeran, D. J.; Arenivar, J. D.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, 139-146.
- [15]. (a) Kirby, A. J.; Percy, J. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6903-6910. (b) Jones, C.; Waugh, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5086-5090.
- [16]. (a) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7826-7827. (b) Ochiai, H.; Jang, M.; Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2681-2683.
- [17]. (a) Ukai, K.; Aoki, M.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8706-8707; (b) Takaya, J.; Tadami, S.; Ukai, K.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2697-2700. (c) Ohishi, T.; Nishiura, M.; Hou, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5792-5795. (d) Riss, P. J.; Lu, S.; Telu, S.; Aigbirhio, F. I.; Pike, V. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *124*, 2752-2756.
- [18]. Zheng, R.; Zhou, Q.; Gu, H.; Jiang, H.; Wu, J.; Jin, Z.; Han, D.; Dai, G.; Chen, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5671–5675.
- [19]. Sabitha, G.; Srividya, R.; Yadav, J.S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 4015–4018.
- [20]. Yamada, K.I.; Oonishi, A.; Kuroda, Y.; Harada, S.; Kiyama, H.; Yamaoka, Y.; Takasu, K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4098–4100.
- [21]. Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasrib, J.; Sepulveda-Arques, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2745–2747.
- [22]. Chaturvedi, D. ; Mishrab, N.; Mishra, V. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 308-320.
- [23]. Chaturvedi, D.; Ray, S. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 987-998.
- [24]. (a) Shaw, S. J. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 276-284; (b) Hutchinson, D. K. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 1021-1042. (c) Asaka, T.; Manaka, A.; Sugiyama, H. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 961-989; (d) Miller, K.; Neilan, B.; Sze, D. M. *Y. Recent Pat. AntiCancer Drug Discov.* **2008**, *3*,14-19.

- [25]. (a) Goto, T.; Ito, Y.; Yamada, S.; Matsumoto, H.; Ok, H.; Nagase, H. *Anal. Chim. Acta.* **2006**, *555*, 225-232; (b) Ma, J.; Lu, N.; Qin, W.; Xu, R.; Wang, Y.; Chen, X. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2006**, *63*, 268-274.
- [26]. (a) Wills, A. J.; Ghosh, Y. K.; Balasubramanian, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6646-6652. (b) Han, C.; Shen, R.; Su, S.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 27-30. (c) Smith, A. B.; Freez, B. S.; LaMarche, M. J.; Hirose, T.; Brouard, I.; Rucker, R. V.; Xian, M.; Sundermann, K. F.; Shaw, S. J.; Burlingame, M. A.; Horwitz, S. B.; Myles, D. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 311-314. (d) Dangerfield, E. M.; Timmer, M. S. M.; Stocker, B. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 535-538.
- [27]. Pandey, R. K.; Dagade, S. P.; Dongare, M. K.; Kumar, P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4019-4027
- [28]. Rajee, V. P.; Bhat, R. P.; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 835-837.
- [29]. Kim, J. G.; Jung, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2688-2692.
- [30]. Fukuoka, S.; Chono, M.; Kohno, M. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1984**, 399-400.
- [31]. Chow, Y.; Marciniak, B.; Misra, P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1458-1460.
- [32]. Wan, B.; Liao, S.; Yu, D. *Appl. Catal., A.* **1999**, *183*, 81-84.
- [33]. Shi, F.; Deng, Y.; Sima, T.; Yang, H. *J. Catal.* **2001**, *203*, 525-528.
- [34]. Shi, F.; Deng, Y. *J. Catal.* **2002**, *211*, 548-551.
- [35]. Shi, F.; Peng, J.; Deng, Y. *J. Catal.* **2003**, *219*, 372-375.
- [36]. Zhang, X.; Jing, H.; Zhang, G. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1614-1624.
- [37]. Baoa, J.; Kuika, D.; Tranmer, G. K. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5546-5553.
- [38]. Kim, H. K.; Lee, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4890-4892.
- [39]. Wallis, E. W.; Lane, J. F. *Org. React.* **1946**, *3*, 267-305.
- [40]. Moriarty, R. M.; Chany II, C. J.; Vaid, R. K.; Prakash, O.; Tulandher, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *56*, 2478-2482.
- [41]. Huang, X.; Keillor, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 313-316.
- [42]. Huang, X.; Seid, M.; Keillor, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7495-7496.
- [43]. Matsumara, Y.; Maki, T.; Satoh, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8879-8882.
- [44]. Nishikawa, T.; Urabe, D.; Tomita, M.; Tsujimoto, T.; Iwabuchi, T.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3263-3265.
- [45]. Palmieri, A.; Ley, S. V.; Hammond, K.; Polyzos, A.; Baxendale, I. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3287-3289.
- [46]. Borah, A. J.; Phukan, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3035-3037.
- [47]. Hamon, F.; Prié, G.; Lecornué, F.; Papot, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6800-6802.
- [48]. Dubé, P.; Nathel, N. F. F.; Vetelino, M.; Couturier, M.; Aboussafy, C. L.; Pichette, S.; Jorgensen, M. L.; Hardink, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5622-5625.
- [49]. Richter, L. S.; Anderson, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8747-8750.
- [50]. Lebel, H.; Leogane, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4107-4110.
- [51]. Dussault, P. H.; Xu, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7455-7457.
- [52]. Tada, T.; Ishida, Y.; Saigo, K. *Synlett.* **2007**, *2*, 235-238.
- [53]. Sawada, D.; Sasayama, S.; Takahashi, H.; Iklegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7219-7223.
- [54]. Sawada, D.; Sasayama, S.; Takahashi, H.; Iklegami, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8780-8788.
- [55]. Sun, X.; Rai, R.; Deschamps, J. R.; MacKerell, A. D.; Faden, A. I.; Xue, F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 842-844.
- [56]. Kulkarni, A.R.; Garai, S.; Thakur, G.A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 992-999.
- [57]. Steed, J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3686-3699.

- [58]. Mousseau, J. J.; Xing, L.; Tang, N.; Cuccia, L. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10030-10038.
- [59]. McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 6525-6528.
- [60]. Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187-1198.
- [61]. Zhu, R.; Zhang, D.; Wu, J.; Liu, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1655-1662.
- [62]. Clayden, J.; Hennecke, U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3567-3570.
- [63]. Trivedi, B. K.; Holmes, A.; Stoeber, T. L.; Blankley, C. J.; Roark, W. H.; Picard, J. A.; Shaw, M. K.; Essenburg, A. D.; Stanfield, R. L.; Krause, B. R. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3300-3307.
- [64]. Seth, P. P.; Ranken, R.; Robinson, D. E.; Osgood, S. A.; Risen, L. M.; Rodgers, E. L.; Migawa, M. T.; Jefferson, E. A.; Swayze, E. E. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5569-5572.
- [65]. Howard, S.; Berdini, V.; Boulstridge, J. A.; Carr, M. G.; Cross, D. M.; Curry, J.; Devine, L. A.; Early, T. R.; Fazal, L.; Gill, A. L. *J. Med. Chem.* **2008**, *52*, 379-388.
- [66]. Kaufmann, D.; Bialer, M.; Shimshoni, J. A.; Devor, M.; Yagen, B. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7236-7248.
- [67]. Getman, D. P.; DeCrescenzo, G. A.; Heintz, R. M.; Reed, K. L.; Talley, J. J.; Bryant, M. L.; Clare, M.; Houseman, K. A.; Marr, J. J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 288-291.
- [68]. Tsopmo, A.; Ngnokam, D.; Ngamga, D.; Ayafor, J. F.; Sterner, O. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1435-1436.
- [69]. (a) Kozikowski, A. P.; Zhang, J.; Nan, F. J.; Petukhov, P. A.; Grajkowska, E.; Wroblewski, J. T.; Yamamoto, T.; Bzdega, T.; Wroblewska, B.; Neale, J. H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1729-1738. (b) Terefenko, E. A.; Kern, J.; Fensome, A.; Wrobel, J.; Zhu, Y.; Cohen, J.; Winneker, R.; Zhang, Z. M.; Zhang, P. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3600-3603. (c) Li, Q.; Li, T. M.; Woods, K. W.; Gu, W. Z.; Cohen, J.; Stoll, V. S.; Galicia, T.; Hutchins, C.; Frost, D.; Rosenberg, S. H.; Sham, H. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2918-2922.
- [70]. Shapiro, G. I.; Bell-McGuinn, K. M.; Molina, J. R.; Bendell, J.; Spicer, J.; Kwak, E. L.; Pandya, S. S.; Millham, R.; Borzillo, G.; Pierce, K. J.; Han, L. X.; Houk, B. E.; Gallo, J. D.; Alsina, M.; Brana, I.; Taberner, J. *Clin. Cancer Res.* **2015**, *21*, 1888-1895.
- [71]. Zweckberger, K.; Simunovic, F.; Kiening, K. L.; Unterberg, A. W.; Sakowitz, O. W. *Neurosci. Lett.* **2010**, *470*, 150-154.
- [72]. Picaud, S.; Da Costa, D.; Thanasopoulou, A.; Filippakopoulos, P.; Fish, P. V.; Philpott, M.; Fedorov, O.; Brennan, P.; Bunnage, M. E.; Owen, D. R.; Bradner, J. E.; Tanieri, P.; O'Sullivan, B.; Muller, S.; Schwaller, J.; Stankovic, T.; Knapp, S. *Cancer Res.* **2013**, *73*, 3336-3346.
- [73]. Podolin, P. L.; Bolognese, B. J.; Foley, J. J.; Schmidt, D. B.; Buckley, P. T.; Widdowson, K. L.; Jin, Q.; White, J. R.; Lee, J. M.; Goodman, R. B.; Hagen, T. R.; Kajikawa, O.; Marshall, L. A.; Hay, D. W. P.; Sarau, H. M. *J. Immunol.* **2002**, *169*, 6435-6444.
- [74]. Migawa, M. T.; Swayze, E. E.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3309-3311
- [75]. Spyropoulos, C.; Kokotos, C. G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4477-4483.
- [76]. Mistry, L.; Mapesa, K.; Bousfield, T. W.; Camp, J. E. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2123-2128.
- [77]. Ren, Y.; Rousseaux, S. A. L. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 913-920.
- [78]. Zhang, X.; Li, D.; Ma, X.; Wang, Y.; Zhang, G. *Synthesis* **2013**, *45*, 1357-1363.
- [79]. Zhang, X.; Li, Z.; Wang, Y.; Dong, S.; Niu, X.; Zhang, G. *ARKIVOC* **2016**, *2016*, 197-209.

- [80]. Zhang, L.; Darko, A. K.; Johns, J. I.; McElwee-White, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6261-6268.
- [81]. Zhao, J.; Li, Z.; Yan, S.; Xu, S.; Wang, M.A.; Fu, B.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1736-1739.
- [82]. Peterson, S. L.; Stucka, S. M.; Dinsmore, C. J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1340-1343.
- [83]. Dheere, A. K. H.; Bongarzone, S.; Taddei, C.; Yan, R.; Gee, A. D. *Synlett* **2015**, 26, 2257–2260.
- [84]. Pasha, M. A.; Jayashankara, V. P.; *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1787–1793.
- [85]. Pasha, M. A.; Madhusudana Reddy, M. B. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 2928–2934.
- [86]. Kim, S. H.; Hong, S. H. *Org. Lett.* **2016**, 18, 212–215.
- [87]. Wang, M.; Han, J.; Si, X.; Hu, Y.; Zhu, J.; Sun, X. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1614–1618.
- [88]. Griess, P. *Proc. R. Soc. London.* **1864**, 13, 375 – 384.
- [89]. Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 3023 – 3033 .
- [90]. Smith, P.A.S. *Org. React.* **1946**, 3, 337 – 349 .
- [91]. Boyer, J.H.; Canter, F.C. *Chem. Rev.* **1954**, 54, 1 – 57 .
- [92]. Banert, K.; Brase S. *Organic Azides: Syntheses and Applications, John Wiley and Sons:United Kingdom.* **2010**, 29-32.
- [93]. Rokhum, L.; Bez, G. *J. Chem. Sci.* **2012**, 124, 687–691.
- [94]. Gumaste, V. K.; Bhawal, B. M.; Deshmukh, A. R. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1345–1346.
- [95]. Bandgar, B. P.; Pandit, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3413-3414.
- [96]. Kim, J G.; Jang, D. O. *Synlett* **2008**, 13, 2072–2074.
- [97]. Bose, D. S.; Reddy, A. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3543-3545.
- [98]. Shinomoto, Y.; Yoshimura, A.; Shimizu, H.; Yamazaki, M.; Zhdankin, V. Z.; Saito, A. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5212-5215.
- [99]. (a) Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203-6205. (b) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, 30, 2151-2157.
- [100]. Aizikovitch, A.; Kuznetsov, V.; Gorohovsky, S.; Levy, A.; Meir, S.; Bykb, G.; Gellerman, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4241–4243.
- [101]. (a) Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 3023–3033. (b) Curtius, T. *J. Prakt. Chem.* **1894**, 50, 275–294.
- [102]. Stieglitz, J. *Am. Chem. J.*, 1896, 18, 756.
- [103]. Hayashi, K.; Choshi, T.; Chikaraishi, K.; Oda, A.; Yoshinaga, R.; Hatae, N.; Ishikura, M.; Hibino, S. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4274-4279.
- [104]. Doğan, S. D.; Demirpolat, E.; Aycan, M. B. Y.; Balci, M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 252-258.
- [105]. Sheldrick, G. M. *Acta. Cryst. Sect. A.* **2008**, 64, 112-122.
- [106]. Sheldrick, G. M. *Acta. Cryst. Sect. C.* **2015**, 71, 3–8.
- [107]. Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **2012**, 45, 849-854.
- [108]. Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Wood, P. A. *J. Appl. Cryst.* **2008**, 41, 466-470.
- [109]. Spek, A. L. *Acta. Cryst. Sect. D.* **2009**, 65, 148-155.
- [110]. Westrip, S. P. *J. Appl. Cryst.* **2010**, 43, 920-925.
- [111]. Yassine, H.; Khouili, M.; Hafid, A.; Mentre, O.; Ketatni, E. M. *IUCrData*, **2016**.
- [112]. Yassine, H.; Khouili, M.; Hafid, A.; Mentre, O.; Ketatni, E. M. *IUCrData*, **2016**.
- [113]. Yassine, H.; Khouili, M.; ElAmmari, L.; Saadi, M.; Ketatni, E.M. *Acta Cryst.sect. E.* **2015**, 71, o297–o298.
- [114]. Kulkarni, A.R.; Garai, S.; Thakur, G.A. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 992–999

- [115]. Wang, X.; Yin, J.; Shi, L.; Zhang, G.; Song, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 65-74.
- [116]. Redondo, M.; Zarruk, J. G.; Ceballos, P.; Pérez, D. I.; Pérez, C.; Pérez-Castillo, Ana.; Moro, M. A.; Brea, José.; Val, C.; Cadavid, M. I.; Loza, M. I.; Campillo, N. E.; Martínez, A.; Gil, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 175-185.
- [117]. Modh, R. P.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Chikhaliya, K. H. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2014**, *29*, 100-08.
- [118]. Aly, M. M.; Mohamed, Y. A.; El-Bayouki, K. M.; Basyouni, W. M.; Abbas, S. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3365-3373.
- [119]. Deepakumari, H. N.; Jayanna, B. K.; Prashanth, M. K.; Revanasiddappa, H. D.; Veeresh, B. *Arch. Pharm.* **2016**, *349*, 566-571.
- [120]. Chandrika, P. M.; Yakaiah, T.; Rao, A. R. R.; Narsaiah, B.; Reddy, N. C.; Sridhar, V.; Rao, J. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 846-852.
- [121]. Balakumar, C.; Lamba, P.; Kishore, P. D.; Narayana, B. L.; Rao, K. V.; Rajwinder, K.; Rao, A. R.; Shireesha, B.; Narsaiah, B. *Eur J Med Chem.* **2010**, *45*, 4904-4913.
- [122]. Zhang, Y.; Huang, Y. J.; Xiang, H. M.; Wang, P. Y.; Hu, D. Y.; Xue, W.; Song, B. A.; Yang, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 23-34.
- [123]. Ghorab, M. M.; Alsaïd, M. S.; Al-Dosari, M. S.; El-Gazzar, M. G.; Parvez, M. K. *Molecules* **2016**, *21*, 189-200.
- [124]. Yang, X.; Liu, H.; Qiao, R.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Synlett* **2010**, *1*, 101-106.
- [125]. Jia, F. C.; Zhou, Z. W.; Xu, C.; Cai, Q.; Li, D. K.; Wu, A. X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4236-4239.
- [126]. Karnakar, K.; Shangkar, J.; Murthy, S. N.; Ramesch, K.; Nageshwar, Y. V. D. *Synlett.* **2011**, *8*, 1089-1096.
- [127]. Yan, Y.; Xu, Y.; Niu, B.; Xie, H.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5581-5587.
- [128]. Han, B.; Yang, X. L.; Wang, C.; Bai, Y. W.; Pan, T. C.; Chen, X.; Yu, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1136-1142.
- [129]. Hati, S.; Sen, S. *Synthesis* **2016**, *48*, 1389-1398.
- [130]. Lin, J. P.; Zhang, F. H.; Long, Y. Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2822-2825.
- [131]. Lv, Z.; Wang, B.; Hu, Z.; Zhou, Y.; Yu, W.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9924-9930.
- [132]. Portela-Cubillo, F.; Scott, J. S.; Walton, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4934-4942.
- [133]. Wang, J.; Zha, S.; Chen, K.; Zhang, F.; Song, C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2062-2065.
- [134]. Yang, L.; Luo, H.; Sun, Y.; Shi, Z.; Ni, K.; Li, F.; Chen, D. *Synthesis* **2017**, *49*, 2535-2543.
- [135]. Ma, J.; Han, B.; Song, J.; Hu, J.; Lu, W.; Yang, D.; Zhang, Z.; Jiang, T.; Hou, M. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1485-1489.
- [136]. Rasal, K. B.; Yadav, G. D. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2067-2073.
- [137]. Fujii, A.; Matsuo, H.; Choi, J. C.; Fujitani, T.; Fujita, K. I. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2914-2920.
- [138]. Xu, P.; Wang, F.; Wei, T. Q.; Yin, L.; Wang, S. Y.; Ji, S. J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4484-4487.
- [139]. Mampuy, P.; Neumann, H.; Sergeev, S.; Orru, R. V. A.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Maes, B. U. W.; Beller, M. *A.C.S Catal.* **2017**, *7*, 5549-5556.
- [140]. Enciso, E.; Sarmiento-Sánchez, J. I.; López-Moreno, H. S.; Ochoa-Terán, A.; Osuna-Martínez, U.; Beltrán-López, E. *Springer* **2016**, *20*, 821-828.

- [141]. Falsini, M.; Squarzialupi, L.; Catarzi, D.; Varano, F.; Betti, M.; Di Cesare Mannelli, L.; Tenci, B.; Ghelardini, C.; Tanc, M.; Angeli, A.; Supuran, C. T.; Colotta, V. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6428–6439.
- [142]. Durham, E.; Perkins, D.; Scott, J. S.; Wang, J.; Watson, S. *Synlett* **2016**, *27*, 965-968.
- [143]. Doğan, S. D.; Demirpolat, E.; Aycan, M. B. Y.; Balci, M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 252-258.
- [144]. (a) Olah, G. A.; Malhotra, R.; Narang, S. C. Nitration: Methods and Mechanisms; VCH: New York, **1989**; (b) Schofield, K. Aromatic Nitration; University Press: Cambridge, 1980; (c) Esakkidurai, T.; Pitchumani, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *185*, 305-309.
- [145]. Ward, E. R. *Chem. Ber.* **1979**, *15*, 297.
- [146]. Nowrouzi, N.; Jonaghani, M.Z. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5081-5082.
- [147]. (a) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Zolfigol, M. A. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3301-3311. (b) Suzuki, H.; Takeuchi, T.; Mori, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *81*, 5944-5947. (c) Riego, J. M.; Sedin, Z.; Zaldivar, J. M.; Marziano, N. C.; Tortato, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 513-516.
- [148]. Leonard, N. M.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8373-8397.
- [149]. (a) Mukhopadhyay, C.; Datta, A. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 2588-2592. (b) Baltork, M. I.; Khodaei, M. M.; Nikoofar, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 591-594.
- [150]. (a) Alexander, V. M.; Bhat, R. P.; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6957-6959. (b) Bandyopadhyay, D.; Maldonado, S.; Banik, B. K. *Molecules* **2012**, *17*, 2643-2662.
- [151]. Mitscherlich, E. *Ann. Phys. Chem.* **1834**, *31*, 625-631.
- [152]. Ward, E.R. *Chem. Britian*, **1979**, *15*, 297.
- [153]. Wang, H. ; Peng, X.; Shi, C.; Dong, X.; Tai, Y.; Liu, H. *Res.Chem. Intermed.* **2013**, *40*, 1495-1500.
- [154]. Smith, K.; Musson, A.; DeBoos, G.A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8448-8454
- [155]. Tai, Y.; Peng, X.; Shi, C.; Dong, X. *Res Chem Intermed.* **2015**, *41*, 867-872
- [156]. Joshi, A. V.; Baidoosi, M.; Mukhopadhyay, S.; Sasson, Y. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 95–97.
- [157]. Zhang, P.; Shankar, A.; Cleary, T.P.; Cedilote, M.; Locklear, D.; Pierce, M. E. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 861–864.
- [158]. Katritzky, A.R.; Scriven, E. F. V.; Majumder, S.; Akhmedova, R. G.; Akhmedov, N. G.; Vakulenko, A. V. *ARKIVOC* **2005**, 179-191.
- [159]. Bose, A. K.; Ganguly, S. N.; Manhas, M. S.; Rao, S.; Speck, J.; Pekelnnya, U.; Pombo-Villars, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1885–1888.
- [160]. Anuradha, V.; Srinivas, S. V.; Aparna, P.; Rao, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4933-4935.
- [161]. Rajagopal, R.; Srinivasan, K. V. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 961-966.
- [162]. Botla, V.; Ramana, D. V.; Chiranjeevi, B.; Chandrasekharam. *Chem. Select.* **2016**, *1*, 3974 – 3978.
- [163]. Zolfigol, M. A.; Ghaemi, E.; Madrakian, E. *Molecules* **2001**, *6*, 614-620.
- [164]. Nowrouzi, N.; Mehranpour, A. M.; Bashiri, E.; Shayan, Z. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4841-4842.
- [165]. Dove, M. F.; Manz, B.; Montgomery, J.; Pattenden, G.; Wood, S. A. *J. Chem. Soc, Perkin Trans.* **1998**, *1*, 1589-1590.
- [166]. Yang, X.; Xi, C.; Jiang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8781-87836.
- [167]. Lu, Y.; Li, Y.; Zhang, R.; Jin, K.; Duan, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9422-9427.

- [168]. Jacoway, J.; Kumar, G. G. K. S. N.; Laali, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6782–6785.
- [169]. Sun, H. B.; Hua, R.; Yin, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9071-9073.
- [170]. Samajdar, S.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8017–8020.
- [171]. Canales, L.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K. *Org. Med. Chem. Lett.* **2011**, *1*:9.
- [172]. El Mhammedi, M.A.; Achak, M.; Najih, R.; Bakasse, M.; Chtaini, A. *Mater. Chem. Physics.* **2009**, *115*, 567–571.
- [173]. Gardès-Albert, M.; Bonnefont-Rousselot, D.; Abedinzadeh, Z.; Jore, D. *L'Actualité Chimique* **2003**, 91-96.
- [174]. Tessier, F.; Marconnet, P. *Sc. Sport* **1995**, *10*, 1-13.
- [175]. Goudable, J.; Favier, A. *Nutr. Clin. Métabol.* **1997**, *11*, 115-120.
- [176]. Lecerf, J. M.; Luc, G.; Fruchart, J. C. *Rev Med Interne.* **1994**, *15*, 641-649.
- [177]. Pincemail, J.; Meurisse, M.; Limet, R.; Defraigne, J. O. *Vaisseaux, Coeur, Poumons* **1999**, *4*, 12-23.
- [178]. Favier, A. *L'Actualité Chimique*, **2003**, 108-115.
- [179]. Blios, M. S. *Nature* **1958**, *181*, 1199-1200.
- [180]. Brand-Williams, W.; Cuvelier, M. E.; Berset, C. *Lebensmittel–Wissenschaft and Tech.* **1995**, *28*, 25-30.
- [181]. Benzie, I. F. F.; Strain, J. J. *Anal. Biochem.* **1996**, *239*, 70-76.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

METHODES GENERALES

TECHNIQUES D'ANALYSE

La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton (^1H) et du carbone 13 (^{13}C) ont été enregistrés sur un appareil de de type Burker -300 (300 et 75,5 MHz) ou sur un appareil Burker avancé-400 (400MHz pour le ^1H et 100,5MHz pour le ^{13}C). Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane pris comme étalon interne, les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

La multiplicité est représentée de la manière suivante :

- s : singlet ; - d : doublet ; - dd : doublet de doublet ; - t : triplet ; - q : quadruplet ;
- m : multiplet

La spectrométrie de masse

Les spectres de masse de haute résolution LC/HRMS ont été réalisés sur un spectromètre de masse « Q-Extractive » à haute résolution de type orbitrap équipé d'une interface d'ionisation electrospray (ESI) et un détecteur « U 300 » PDA et contrôlé par le logiciel Xcalibur.

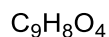
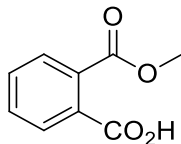
Les points de fusion

Les points de fusion (PF en $^{\circ}\text{C}$), non corrigés, ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler.

La chromatographie

L'évolution des réactions est suivie par Chromatographie sur Couche Mince (CCM) sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,25 mm). La révélation est réalisée sous une lampe ultraviolette à 254 nm. Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice (E. Merck, 70-230).

Acide 2-(méthoxycarbonyl)benzoïque (2)



MM : 180.04 g/mol

L'anhydride phtalique (3 g, 20,27 mmol) mis en solution dans 10 mL de méthanol puis porté à reflux sous agitation pendant 1h. Après évaporation du solvant sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 3/7).

Aspect : visqueux blanc

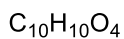
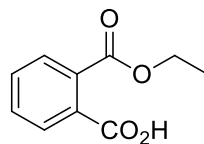
Rendement : 57%

Eluant : AcOEt/Hex, 3/7

RMN ^1H (DMSO- D_6 , 300 MHz) : δ (ppm) 10,41 (s, 1H, OH); 8,13 (d, 1H, Ar-H, $J=8.1$ Hz); 7,63 (t, 1H, Ar-H, $J=7.8$ Hz); 7,36 (t, 1H, Ar-H, $J=7.8$ Hz); 7,14 (d, 1H, Ar-H, $J=8.1$ Hz); 2,35 (s, 3H, OCH_3)

RMN ^{13}C (DMSO- D_6 , 75,5 MHz) : δ (ppm) 170,1; 169,8; 151,2; 134,9; 132,5; 126,2; 124,0; 122,1; 21,0.

Acide 2-(éthoxycarbonyl)benzoïque (3)



MM: 194.06 g/mol

Le composé **3** est préparé à partir de l'anhydride phtalique et l'éthanol, selon le mode opératoire précédemment décrit pour la préparation du composé **1**.

Aspect : visqueux blanc

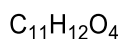
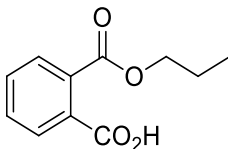
Rendement : 54%

Eluant : AcOEt/Hex, 3/7

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz) : δ (ppm) 10,41 (s, 1H, OH); 7,77-7,52 (m, 4H, Ar-H); 4,25 (q, 2H, -CH₂-, *J*=7,2 Hz); 1,24 (t, 3H, -CH₃, *J*=7,2 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-D₆, 75,5 MHz): δ (ppm) 168,5; 168,0; 133,0; 132,5; 131,6; 131,4; 129,2; 128,6; 61,5; 14,7.

Acide 2-(propoxycarbonyl)benzoïque (4)



MM: 208.07 g/mol

Le composé **4** est préparé à partir de l'anhydride phtalique et le propanol, selon le mode opératoire décrit pour la préparation du composé **1**.

Aspect : visqueux blanc

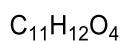
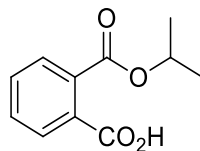
Rendement : 58%

Eluant : AcOEt/Hex, 3/7

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) 10,41(s, 1H, OH); 7,51-7,78(m, 4H, Ar-H); 4,15 (t, 2H, -O-CH₂-, *J*=6,3 Hz); 1,72-1,56 (m, 2H, -CH₂-); 0,89 (t, 3H, -CH₃, *J*=7,5 Hz)

RMN ¹³C (DMSO-D₆, 75,5 MHz): δ (ppm) 168,6; 168,0; 133,0; 132,7; 131,5; 131,3; 129,2; 128,6; 67,1; 21,7; 10,7.

Acide 2-(isopropoxycarbonyl)benzoïque (5)



MM: 208.07 g/mol

Le composé **5** est préparé à partir de l'anhydride phtalique et l'isopropanol, selon le mode opératoire général décrit pour la préparation du composé **1**.

Aspect : visqueux blanc

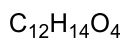
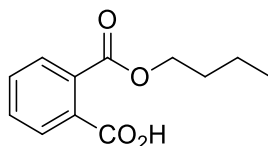
Rendement : 32%

Eluant : AcOEt/Hex, 3/7

RMN ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) 10,41(s, 1H, OH); 7,56-7,75(m, 4H, Ar-H); 4,9-5,15 (m, 1H, -CH); 1,25 (d, 6H, 2-CH₃, *J*=6,3 Hz)

RMN ¹³C (DMSO-D₆, 75,5 MHz): δ (ppm) 168,5; 167,5; 133,2; 132,5; 131,6; 131,2; 129,1; 128,6; 69,1; 21,7.

Acide 2-(butoxycarbonyl)benzoïque (6)



MM: 222.09 g/mol

Le composé **6** est préparé à partir de l'anhydride phtalique et le propanol, selon le mode opératoire général décrit pour la préparation du composé **1**.

Aspect : visqueux blanc

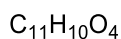
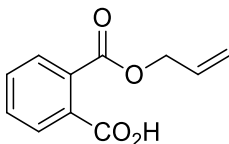
Rendement : 58%

Eluant : AcOEt/Hex, 3/7

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) 10,56 (s, 1H, OH); 7,51-7,77(m, 4H, Ar-H); 4,18 (t, 2H, OCH₂, $J=6,6$ Hz); 1,55-1,63 (m, 2H, CH₂), 1,28-1,42 (m, 2H, CH₂); 0,86 (t, 3H, $J=7,5$ Hz).

RMN ¹³C (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm) 168,5; 168,0; 132,9; 132,6; 131,6; 131,3; 129,2; 128,6; 65,3; 30,4; 19,1; 13,9.

Acide 2-((allyloxy)carbonyl)benzoïque (7)



MM: 206.06 g/mol

Le composé **7** est préparé à partir de l'anhydride phtalique et le prop-2-én-1-ol, selon le mode opératoire général décrit pour la préparation du composé **1**.

Aspect : visqueux blanc

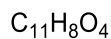
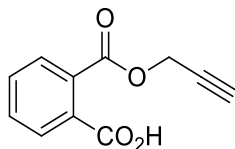
Rendement : 41%

Eluant : AcOEt/Hex, 3/7

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) 12,24 (s, 1H, OH); 7,80-7,55(m, 4H, Ar-H), 6,05-5,90 (m, 1H, -CH=); 5,39 (d, 1H, -CH, $J=17,2$ Hz); 5,25 (d, 1H, -CH, $J=14,7$ Hz); 4,75 (s, 2H, -CH₂)

RMN ¹³C (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm) 168,5; 167,7; 133,3; 131,7; 131,5; 131,3; 129,3; 128,9; 128,7; 118,6; 66,1.

Acide 2-((prop-2-yn-1-yloxy)carbonyl)benzoïque (8)



MM: 204.04 g/mol

Le composé **7** est préparé à partir de l'anhydride phtalique et le 2-propyn-1-ol, selon le mode opératoire général décrit pour la préparation du composé **1**.

Aspect : Solide blanc

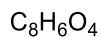
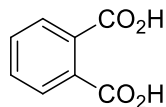
Rendement : 39%

Eluant : AcOEt/Hex, 3/7

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 13,30 (s, 1H, OH); 7,85-7,55 (m, 4H, Ar-H); 4,90 (d, 2H, -CH₂-, $J=2,4$ Hz); 3,62 (t, 1H, CH, $J=2,4$ Hz)

RMN ^{13}C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) 168,2; 167,3; 132,4; 132,0; 131,9; 131,8; 129,4; 128,7; 78,6; 78,6; 53,4.

Acide phtalique (9)



MM: 166.03 g/mol

L'anhydride phtalique (3 g, 20,27 mmol) mis en solution dans 10 mL d'alcool puis porté à reflux sous agitation pendant 1h. Après évaporation du solvant sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 6/4).

Aspect : solide blanc

Rendement : 30-41%

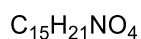
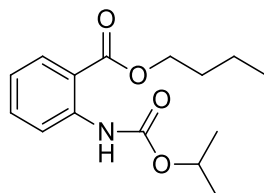
Eluant : AcOEt/Hex, 4/6

Point de fusion: 242-244 °C

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) 13,13 (s, 2H, OH); 7,68-7,53 (m, 4H, Ar-H).

RMN ¹³C (DMSO, 75,5 MHz): δ (ppm) 169,1(2CO); 133,3 (2C); 131,2 (2CH); 128,2(2CH).

2-((Isopropoxycarbonyl)amino)benzoate de butyle (10)



MM: 279.15 g/mol

l'acide 2-(butoxycarbonyl)benzoïque (0,45 mmol), du DPPA (0,67 mmol) et de la triéthylamine (0,67 mmol) sont dissous dans l'isopropanol (10 ml), le mélange résultant a été agité à reflux pendant 1h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine ont été éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 0,5/9,5).

Aspect : visqueux blanc

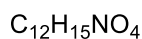
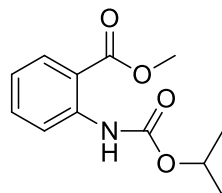
Rendement: 61%

Eluant : AcOEt/Hex, 0,5/9,5

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ (ppm) 10,43 (s, 1H, NH); 8,65 (d, 1H, Ar-H, $J=8,4$ Hz) ; 8,01 (d, 1H, Ar-H, $J=7,8$ Hz) ; 7,51 (t, 1H, Ar-H, $J=8,7$ Hz); 7,00 (t, 1H, Ar-H, $J=8,4$ Hz); 5,06-4,96 (m, 1H, CH) ; 4,31 (t, 2H, OCH_2 , $J=6,6$ Hz); 1,81-1,69 (m, 2H, CH_2), 1,55-1,43 (m, 2H, CH_2); 1,30 (d, 6H, 2 CH_3 , $J=6,3$ Hz); 0,99 (t, 3H, CH_3 , $J=7,5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.5 MHz) : δ (ppm) 168,1(CO); 153,3(NHCO); 142,0 (C); 134,4(CH), 130,8(CH); 121,2(CH); 118,7(CH); 114,6(C); 68,6(OCH); 65,1(OCH_2); 30,6(CH_2); 22,0(2 CH_3); 19,2(CH_2); 13,7(CH_3).

2-((Isopropoxycarbonyl)amino)benzoate de méthyle (11)



MM: 237.10 g/mol

L'acide 2-(méthoxycarbonyl)benzoïque (0,55 mmol), du DPPA (0,83 mmol) et de la triéthylamine (0,83 mmol) sont dissous dans l'isopropanol (10 ml), le mélange résultant a été agité à reflux pendant 1h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine ont été éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 0,5/9,5).

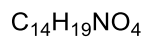
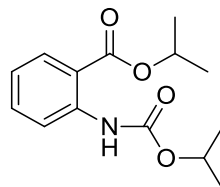
Aspect : visqueux blanc

Rendement : 61 %

Eluant : AcOEt/Hex, 0,5/9,5

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 10,45 (s, 1H, NH); 8,55 (d, 1H, Ar-H, $J=8.1$ Hz) ; 8,05 (d, 1H, Ar-H, $J=8,1$ Hz) ; 7,55 (t, 1H, Ar-H, $J=8,4$ Hz); 7,05 (t, 1H, Ar-H, $J=8,4$ Hz); 5,11-4,96 (m, 1H, CH) ; 3,93 (s, 1H, CH_3); 1,31 (d, 6H, 2CH_3 , $J=6,3$ Hz).

2-((Isopropoxycarbonyl)amino)benzoate d'isopropyle (12)



MM: 265.13 g/mol

L'acide 2-(isopropoxycarbonyl)benzoïque (0,48 mmol), du DPPA (0,72 mmol) et de la triéthylamine (0,72 mmol) sont dissous dans l'isopropanol (10 ml), le mélange résultant a été agité à reflux pendant 1h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine ont été éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 0,5/9,5).

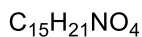
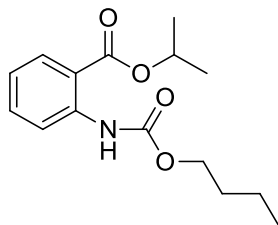
Aspect : visqueux blanc

Rendement : 56 %

Eluant : AcOEt/Hex, 0,5/9,5

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 10,50 (s, 1H, NH); 8,45 (d, 1H, Ar-H, $J=8.4$ Hz) ; 8,05 (d, 1H, Ar-H, $J=8,1$ Hz) ; 7,52 (t, 1H, Ar-H, $J=8,4$ Hz); 7,03 (t, 1H, Ar-H, $J=8,1$ Hz); 5,35-5,20 (m, 1H, CH) ; 5,10-4,92 (m, 1H, CH); 1,45 (d, 6H, 2CH₃, $J=6,3$ Hz); 1,30 (d, 6H, 2CH₃, $J=6,3$ Hz).

2-((Butoxycarbonyl)amino)benzoleate d'isopropyle (13)



MM: 279.15 g/mol

L'acide 2-(isopropoxycarbonyl)benzoïque (0,48 mmol), du DPPA (0,72 mmol) et de la triéthylamine (0,72 mmol) sont dissous dans le butanol (10 ml), le mélange résultant a été agité à reflux pendant 1h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine ont été éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 0,5/9,5).

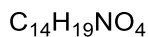
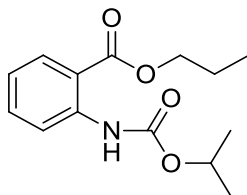
Aspect : visqueux blanc

Rendement : 54 %

Eluant : AcOEt/Hex, 0,5/9,5

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 10,55 (s, 1H, NH); 8,45 (d, 1H, Ar-H, $J=8.4$ Hz) ; 8,01 (d, 1H, Ar-H, $J=8,1$ Hz) ; 7,54 (t, 1H, Ar-H, $J=8,7$ Hz); 7,05 (t, 1H, Ar-H, $J=8,1$ Hz); 5,35-5,15 (m, 1H, CH) ; 4,15 (t, 2H, OCH₂, $J=6,6$ Hz); 1,75-1,52 (m, 2H, CH₂), 1,50-1,22 (m, 2H, CH₂); 1,4 (d, 6H, 2CH₃, $J=6,3$ Hz); 0,93 (t, 3H, CH₃, $J=7,5$ Hz).

2-((Isopropoxycarbonyl)amino)benzoate de propyle (14)



MM: 265.13g/mol

l'acide 2-(propoxycarbonyl)benzoïque (0,48 mmol), du DPPA (0,72 mmol) et de la triéthylamine (0,72 mmol) sont dissous dans l'isopropanol (10 ml), le mélange résultant a été agité à reflux pendant 1h30. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine ont été éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 0,5/9,5).

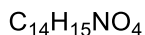
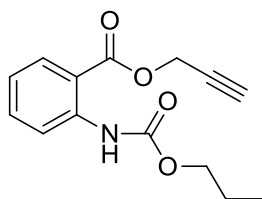
Aspect : visqueux blanc

Rendement : 65%

Eluant : AcOEt/Hex, 0,5/9,5

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 10,45 (s, 1H, NH); 8,50 (d, 1H, Ar-H, $J=8.4$ Hz) ; 8,01 (d, 1H, Ar-H, $J=8,1$ Hz) ; 7,53 (t, 1H, Ar-H, $J=8,7$ Hz); 7,05 (t, 1H, Ar-H, $J=8,1$ Hz); 5,22-4,95 (m, 1H, CH) ; 4,29 (t, 2H, OCH₂, $J=6,6$ Hz); 1,92-1,70 (m, 2H, CH₂); 1,35 (d, 6H, 2CH₃, $J=6$ Hz); 1,05 (t, 3H, CH₃, $J=7,2$ Hz).

2-((Propoxycarbonyl)amino)benzoleate de prop-2-yn-1-yle (15)



MM: 261.10 g/mol

L'acide 2-((prop-2-yn-1-yloxy)carbonyl)benzoïque (0,49 mmol), du DPPA (0,73 mmol) et de la triéthylamine (0,73 mmol) sont dissous dans le propanol (10 ml), le mélange résultant a été agité à reflux pendant 1h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine ont été éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 0,5/9,5).

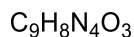
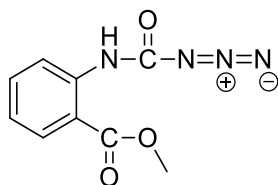
Aspect : visqueux blanc

Rendement : 45 %

Eluant : AcOEt/Hex, 0,5/9,5

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 10,52 (s, 1H, NH); 8,45 (d, 1H, Ar-H, $J=8.4$ Hz); 8,02 (d, 1H, Ar-H, $J=8,1$ Hz); 7,55 (t, 1H, Ar-H, $J=8,7$ Hz); 7,01 (t, 1H, Ar-H, $J=8,1$ Hz); 4,29 (t, 2H, OCH₂, $J=6,6$ Hz); 4,14 (t, 1H, HC≡, $J=6,9$ Hz); 2,18 (d, 2H, CH₂, $J=3$ Hz); 1,78-1,58 (m, 2H, CH₂); 1,08 (t, 3H, CH₃, $J=7,2$ Hz).

2-((Azidocarbonyl)amino)benzoate de méthyle (17)



MM: 220.06 g/mol

L'acide 2-(méthoxycarbonyl)benzoïque (0,45 mmol), le DPPA (0,90 mmol) et la triéthylamine (0,90 mmol) sont dissous dans le toluène (15 ml), le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine ont été éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 1/9).

Aspect : cristaux bleu

Rendement : 23 %

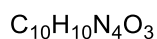
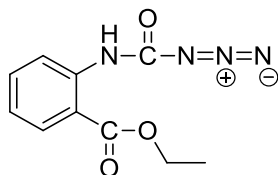
Point de fusion : 74-76 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 1/9

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 10,81 (s, 1H, NH); 8,48 (d, 1H, Ar-H, *J*=8,4 Hz); 8,03 (d, 1H, Ar-H, *J*=8,1 Hz); 7,56 (t, 1H, Ar-H, *J*=8,4 Hz); 7,11 (t, 1H, Ar-H, *J*=8,1 Hz); 3,92 (s, 3H, -CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 168,4(COO); 154,4(NHCO); 140,6(C); 134,7(CH); 130,9(CH); 122,8(CH); 119,5(CH); 115,2(C); 52,4(CH₃).

2-((Azidocarbonyl)amino)benzoate d'éthyle (18)



MM: 234.08 g/mol

Le composé **18** est obtenu dans les mêmes conditions opératoires que le composé **17** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : cristaux bleus

Rendement : 28 %

Point de fusion : 64-66°C

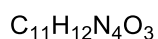
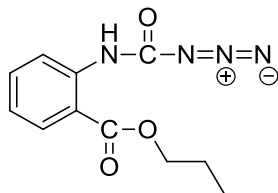
Eluant : AcOEt/Hex, 1/9

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 10,89 (s, 1H, NH); 8,51 (d, 1H, Ar-H, *J*=8,5 Hz); 8,05 (d, 1H, Ar-H, *J*=8,0 Hz); 7,58 (t, 1H, Ar-H, *J*=8,5 Hz); 7,13 (t, 1H, Ar-H, *J*=8,0 Hz); 4,40 (Q, 2H, -CH₂-, *J*=7.1 Hz); 1,43 (t, 3H, -CH₃, *J*= 7,1 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 167,9(COO); 154,4(NHCO); 140,6(C), 134,6(CH); 130,0(CH); 122,5(CH); 119,5(CH); 115,5(C); 61,6(CH₂); 14,1(CH₃).

Spectre de masse m/z = 235.08 (M+1)

2-((Aminocarbonyl)amino)benzoate de propyle (19)



MM: 248.09 g/mol

Le composé **19** est obtenu selon le même mode opératoire que le composé **17** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : Huile bleue

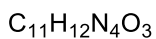
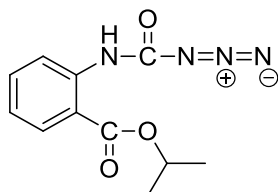
Rendement : 23 %

Eluant : AcOEt/Hex, 1/9

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ (ppm) 10,85 (s, 1H, NH); 8,47 (d, 1H, Ar-H, $J=8,4$ Hz) ; 8,03 (d, 1H, Ar-H, $J=8,1$ Hz); 7,53 (t, 1H, Ar-H, $J=8,1$ Hz); 7,09 (t, 1H, Ar-H, $J=8,4$ Hz); 4,26 (t, 2H, -O-CH₂-, $J=6,6$ Hz); 1,88-1,72 (m, 2H, -CH₂-); 1,02 (t, 3H, -CH₃, $J=7,5$ Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) : δ (ppm) 167,9(COO); 154,3(NHCO); 140,6(C); 134,5(CH); 130,8(CH); 122,8(CH); 119,5(CH); 115,5(C); 67,1(OCH₂); 21,9(CH₂); 14,1(CH₃).

2-((Aminocarbonyl)amino)benzoate d'isopropyle (20)



MM: 248.09 g/mol

Le composé **20** est préparé selon le même mode opératoire que le composé **17** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : Huile violette

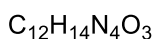
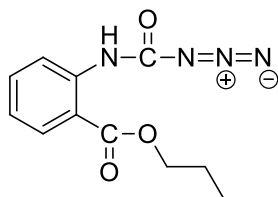
Rendement : 23 %

Eluant : AcOEt/Hex, 1/9

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ (ppm) 10,91 (s, 1H, NH); 8,48 (d, 1H, Ar-H, $J=8,4$ Hz) ; 8,03 (d, 1H, Ar-H, $J=7,8$ Hz) ; 7,54 (t, 1H, Ar-H, $J=8,4$ Hz); 7,10 (t, 1H, Ar-H, $J=7,8$ Hz); 5,31-5,18 (m, 1H) ; 1,38 (d, 6H, 2- CH_3 , $J=6,3$ Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) : δ (ppm) 167,4(COO); 154,3(NHCO); 140,4(C); 134,4(CH); 130,9(CH); 122,7(CH); 119,5(CH); 115,9(C); 69,39(OCH); 21,82(2 CH_3).

2-((Aminocarbonyl)amino)benzoate de butyle (21)



MM: 262.11g/mol

Le composé **21** est obtenu en utilisant les mêmes conditions opératoires que le composé **17** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : Solide violet

Rendement : 31 %

Point de fusion : 44-46 °C

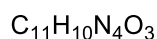
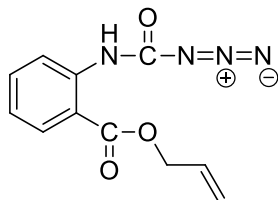
Eluant : AcOEt/Hex, 1/9

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 10,86 (s, 1H, NH) ; 8,48 (d, 1H, *J*=8,3 Hz) ; 8,03 (d, 1H, *J*=8,0 Hz) ; 7,55 (t, 1H, Ar-H, *J*=8,3 Hz) ; 7,11 (t, 1H, Ar-H, *J*=8,0 Hz) ; 4,30 (t, 2H, (OCH₂-), *J*=6,5 Hz) ; 1,82-1,68 (m, 2H, (-CH₂-)) ; 1,58-1,48 (m, 2H, (-CH₂-)) ; 0,98 (t, 3H, (-CH₃), *J*=7,3 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 168,0(COO) ; 154,4(NHCO) ; 140,5(C), 134,5(CH) ; 130,8(CH) ; 122,8(CH) ; 119,5(CH) ; 115,5(C) ; 65,4(OCH₂) ; 30,5(CH₂) ; 19,2(CH₂) ; 13,7(CH₃).

Spectre de masse m/z = 263.11 (M+1)

2-((Azidocarbonyl)amino)benzoate d'allyle (**22**)



MM: 246.08 g/mol

Le composé **22** est préparé en utilisant les mêmes conditions opératoires que le composé **17** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : Solide bleu

Rendement : 28 %

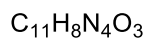
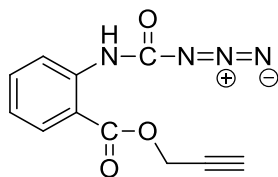
Point de fusion : 46-48 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 1/9

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 10,73 (br s, 1H, NH) ; 8,41 (d, 1H, Ar-H, *J*=8 Hz); 8,01 (d, 1H, Ar-H, *J*=8 Hz); 7,50 (t, 1H, Ar-H, *J*=8 Hz); 7,04 (t, 1H, Ar-H, *J*=8 Hz); 6,04-5,89 (m, 1H); 5,35 (d, 2H, CH₂, *J*=16 Hz); 5,25 (d, 1H, =CH, *J*=14,7); 4,75 (d, 2H, -CH₂, *J*=4 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,5 MHz) : δ (ppm) 161,7(COO); 154,5(NHCO); 140,8(C); 134,9(=CH); 131,6(CH); 131,0(CH); 123,0(CH); 119,7(CH); 119,1(C); 115,9(=CH₂); 69,39(OCH₂).

2-((Aminocarbonyl)amino)benzoate de prop-2-yn-1-yle (23)



MM: 244.06 g/mol

Le composé **23** est préparé selon le même mode opératoire que le composé **17** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : Solide blanc

Rendement : 28 %

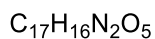
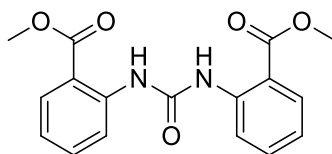
Point de fusion : 88-90°C

Eluant : AcOEt/Hex, 1/9

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 10,64 (s, 1H , NH) ; 8,50 (d, 1H , Ar-H, *J*=8 Hz); 8,08 (d, 1H , Ar-H, *J*=8 Hz); 7,50 (t, 1H , Ar-H, *J*=7,1 Hz); 7,13 (d, 1H , Ar-H, *J*=7,1 Hz); 4,92 (d, 2H, -CH₂-, *J*=2,4 Hz); 2,55 (t, 1H, CH, *J*=2,4 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,5 MHz): δ (ppm) : 167,3(COO); 154,6(NHCO); 141,0(C); 135,3(2CH); 131,3(CH); 123,1(CH); 119,7(C); 114,6 (C≡); 75,7 (HC≡); 53,0(OCH₂).

2,2'-(Carbonylbis(azanediyl))dibenzoate de diméthyle (24)



MM: 328.11g/mol

Le composé **24** est préparé en utilisant les mêmes conditions opératoires que le composé **17** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : Solide jaune

Rendement : 40%

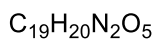
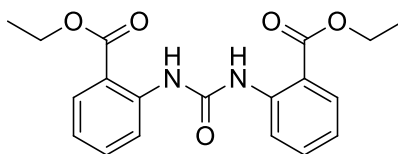
Point de fusion : 138-140 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 1,5/8,5

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz) : δ (ppm) 10,25(s, 2H, -NH-); 8,09 (d, 2H, Ar-H, *J*=8,4Hz); 7,86(d, 2H, Ar-H, *J*=8,1Hz); 7,56(t,2H, Ar-H, *J*=8,4Hz); 7,10 (t, 2H, Ar-H, *J*=8,1Hz); 3,84(s, 6H, 2 OCH₃).

RMN ¹³C (DMSO, 75,5 MHz) : δ (ppm) 168,2(2COO); 152,4(2NHCO); 141,0(2C); 134,2(CH); 130,9(CH); 122,5(CH); 121,2(CH); 117,8(C); 52,7(2CH₃).

2,2'-(Carbonylbis(azanediyl))dibenzoate de diéthyle (25)



MM: 356.14 g/mol

Le composé **25** est préparé selon le même mode opératoire que le composé **17** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : solide blanc

Rendement : 30 %

Point de fusion : 96-98 °C

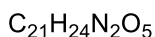
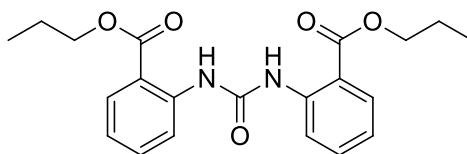
Eluant : AcOEt/Hex, 1,5/8,5

RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 10,81 (s, 2H, -NH-); 8,54 (d, 2H, Ar-H, $J=8,7\text{Hz}$); 8,04 (d, 2H, Ar-H, $J=8,1\text{Hz}$); 7,52 (t, 2H, Ar-H, $J=8,7\text{ Hz}$); 7,01 (t, 2H, Ar-H, $J=8,1\text{ Hz}$); 4,48-4,35 (q, -CH₂-, $J=6,9\text{Hz}$); 1,42 (t, 6H, -CH₃, $J=6,9\text{Hz}$)

RMN ^{13}C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 168,5(2COO); 152,1(2NHCO); 142,6(2C); 134,4(CH); 130,8(2CH); 121,1(2CH); 119,6(2CH); 114,6(2C); 61,3(OCH₂); 14,2(2CH₃).

Spectre de masse m/z = 357.14 (M+1)

2,2'-(Carbonylbis(azanediyl))dibenzoate de dipropyle (26)



MM: 384.17 g/mol

Le composé **26** est préparé en utilisant les mêmes conditions opératoires que celles utilisées pour la préparation du composé **17** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : solide blanc

Rendement : 34%

Point de fusion : 82-84 °C

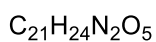
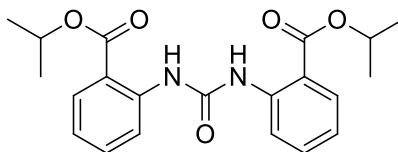
Eluant : AcOEt/Hex, 1,5/8,5

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 10,82 (s, 2H, -NH-); 8,54 (d, 2H, Ar-H, *J*=8,4Hz); 8,04 (d, 2H, Ar-H, *J*=8,1Hz); 7,52 (t, 2H, Ar-H, *J*=8,4Hz); 7,01 (t, 1H, Ar-H, *J*=8,1Hz); 4,32 (t, 4H, 2 -O-CH₂-, *J*=6,6Hz); 1,91-1,72 (m, 4H, 2 -CH₂-); 1,05 (t, 6H, 2-CH₃, *J*=7,2Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 168,5(2COO); 152,1(2NHCO); 142,6(2C); 134,4(2CH); 130,7(2CH); 121,1(2CH); 119,6(2CH); 114,6(2C); 66,9(2OCH₂); 22,0(2CH₂); 10,5(2CH₃).

Spectre de masse m/z = 385.17 (M+1).

2,2'-(Carbonylbis(azanediy))dibenzoate de diisopropyle (27)



MM: 384.17 g/mol

Le composé **27** est préparé selon le mode opératoire utilisé pour la préparation du composé **17** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : Solide cristallin blanc

Rendement : 30 %

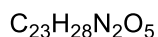
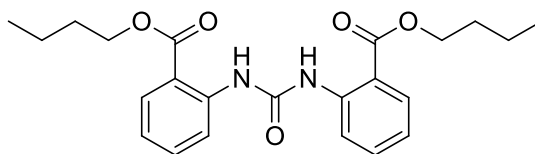
Point de fusion : 88-90 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 1,5/8,5

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 10,82 (s, 2H, -NH-); 8,54(d, 2H, Ar-H, *J*=8,4Hz); 8,04 (d, 2H, Ar-H, *J*=8,1Hz); 7,52 (t, 2H, Ar-H, *J*=8,4Hz); 7,01 (t, 2H, Ar-H, *J*=8,1Hz), 5,41-5,18(m, 2H, 2CH); 1,4(d, 6H, 2-CH₃, *J*=7,2Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz): δ (ppm) 167,9(2COO); 152,1(2NHCO); 142,6(2C); 134,2(2CH); 130,8(2CH); 121,1(2CH); 119,6(2CH); 115,0(2C); 68,9(2CH); 21,9(4CH₃).

2,2'-(Carbonylbis(azanediyl))dibenzoate de dibutyle (28)



MM: 412.20 g/mol

Le composé **28** est préparé en utilisant les mêmes conditions opératoires que celles de préparé le composé **17** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : solide blanc

Rendement : 30 %

Point de fusion : 88-90 °C

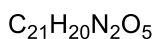
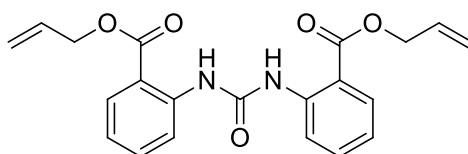
Eluant : AcOEt/Hex, 1,5/8,5

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 10,82 (s, 2H, -NH-); 8,54 (d, 2H, Ar-H, *J*=8,4Hz); 8,04 (d, 2H, Ar-H, *J*=8,1Hz); 7,52 (t, 2H, Ar-H, *J*=8,4Hz); 7,01 (t, 2H, Ar-H, *J*=8,1Hz); 4,36 (t, 4H, 2 -CH₂-, *J*=6,6Hz); 1,54-1,55(m, 4H, -CH₂-); 1,43-1,58 (m, 4H, 2 -CH₂-); 0,99(t, 6H, 2 CH₃, *J*=7,5Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 168,5(2COO); 152,1(2NHCO); 142,6(2C); 134,3(2CH); 130,8(2CH); 121,1(2CH); 119,6(2CH); 114,6(2C); 65,2(2OCH₂); 30,6(2CH₂); 19,2(2CH₂); 13,7(2CH₃).

Spectre de masse *m/z* = 413.20 (M+1).

2,2'-(Carbonylbis(azanediyl))dibenzoate de diallyl (29)



MM: 380.14 g/mol

Le composé **29** a été préparé selon le même mode opératoire que celui utilisé pour la préparation du composé **17** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : solide beige

Rendement : 35 %

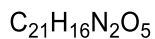
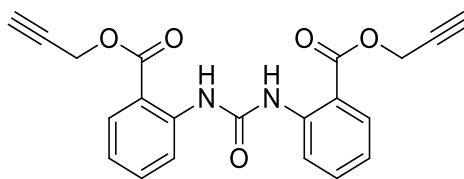
Point de fusion : 85-87 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 1,5/8,5

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 10,75 (br s, 2H, NH); 8,55 (d, 2H, Ar-H, *J*=8 Hz); 8,07 (d, 2H, Ar-H, *J*=12Hz); 7,54 (t, 1H, Ar-H, *J*=8 Hz); 7,03 (t, 2H, Ar-H, *J*=12 Hz); 6,03-5,89 (m, 2H); 5,43 (d, 2H, 2 =CH, *J*=16 Hz); 5,32 (d, 2H, 2 =CH, *J*=4 Hz); 4,86 (d, 4H, 2(-CH₂), *J*=4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,5 MHz): δ (ppm) 168,2(2COO); 152,1(2NHCO); 142,8(2C); 134,7(2=CH); 131,9(2CH); 131,0(2CH); 121,4(2CH); 119,8(2CH); 118,8(2C); 114,4(2=CH₂); 65,9(2OCH₂).

2,2'-(Carbonylbis(azanediyl))dibenzoate de di(prop-2-yn-1-yl) (30)



MM: 376.11 g/mol

Le composé **30** est préparé dans les mêmes conditions opératoires que le composé **17** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : solide beige

Rendement : 50 %

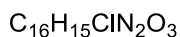
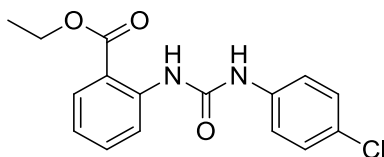
Point de fusion : 178-180 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 1,5/8,5

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) : δ (ppm) 10,1 (s, 2H , NH); 8,07 (d, 2H, Ar-H, *J*=8 Hz); 7,89 (d, 2H , Ar-H, *J*=8 Hz); 7,60 (t, 2H , Ar-H, *J*=8 Hz); 7,15 (t, 2H , Ar-H, *J*=8 Hz); 4,95 (d, 4H, 2(-CH₂-), *J*=2,4Hz); 3,60 (t, 2H, 2(CH), *J*=2,4 Hz).

RMN ¹³C (DMSO, 100,5 MHz): δ (ppm) 170,3(2COO); 152,0(2NHCO); 140,5(2C); 134,0(2CH); 130,4(2CH); 122,2(2CH); 121,2(2CH); 117,2(2C); 78,19(C≡); 78,11(HC≡); 59,7(OCH₂).

2-(3-(4-Chlorophenyl)ureido)benzoate d'éthyle (33)



MM: 318.08 g/mol

Un mélange d'acide 2-(éthoxycarbonyl)benzoïque (1 éq), de 4-chloroaniline (1,5 éq), et du DPPA (1,2 éq) avec la triéthylamine (3 éq) dans du toluène (10 ml), est agité à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine ont été éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 2/8).

Aspect : solide blanc

Rendement : 48 %

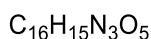
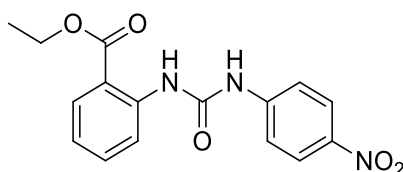
Point de fusion : 182-184 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 2/8

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 11,19 (s, 1H, -NH-); 9,05 (d, 1H, Ar-H, *J*=8 Hz) ; 8,56 (d, 1H, Ar-H, *J*=8 Hz); 8,05 (t, 1H, Ar-H, *J*=4 Hz); 7,88 (d, 1H, Ar-H, *J*= 8Hz); 7,82 (t, 2H, Ar-H, *J*=4 Hz); 7,56 (t, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,26 (s, 1H, -NH-); 4,89 (q, -CH₂-, *J*=8 Hz); 1,94 (t, 3H, -CH₃, *J*=8 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,5 MHz): δ (ppm) 168,9(COO); 152,3(CO); 142,6(C); 136,9(C); 134,7(CH); 130,9(CH); 129,2(2CH); 128,9(C); 121,5(CH); 121,4(CH); 119,8(C); 114,6(2CH); 61,5 (CH₂); 14,3(CH₃).

2-(3-(4-Nitrophenyl)ureido)benzoate d'éthyle (34)



MM: 329.10 g/mol

Un mélange d'acide 2-(éthoxycarbonyl)benzoïque (1 éq), de 4-nitroaniline (1,5 éq), et du DPPA (1,2 éq) avec la triéthylamine (3 éq) dans du toluène (10 ml), est agité à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine sont éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 2/8).

Aspect : solide blanc

Rendement : 73%

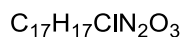
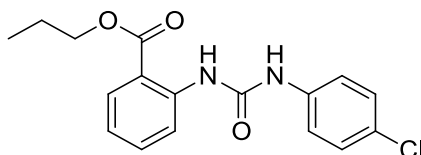
Point de fusion : 200-202 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 2/8

RMN ¹H (Acétone, 400 MHz) : δ (ppm) 10,55 (s, 1H, -NH-); 9,77 (s, 1H, -NH-); 8,59 (d, 1H, Ar-H, *J*=8 Hz); 8,42 (d, 1H, Ar-H, *J*=8 Hz); 8,21 (d, 1H, Ar-H, *J*=8 Hz); 8,02-7,81 (m, 3H, Ar-H); 7,59 (t, 1H, Ar-H, *J*=8 Hz); 7,10 (t, 1H, Ar-H, *J*=8 Hz); 4,40 (q, -CH₂-, *J*=8 Hz); 1,40 (t, 3H, -CH₃, *J*=8 Hz)

RMN ¹³C (Acétone, 100,5 MHz) : δ (ppm) 168,9(COO); 152,6(CO); 147,3(C); 143,2(C); 135,7(CH); 135,0(CH); 131,5(CH); 128,0(CH); 125,6(CC); 124,8(CH); 122,3(CH); 120,7(C); 118,8(CH); 115,8(CH); 62,1 (CH₂); 14,4(CH₃).

2-(3-(4-Chlorophenyl)ureido)benzoate de propyle (35)



MM: 332.09 g/mol

Un mélange d'acide 2-(propoxycarbonyl)benzoïque (1 eq), de 4-chloroaniline (1,5 eq), et du DPPA (1,2 eq) avec la triéthylamine (3 eq) dans du toluène (10 ml), a été agité à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine ont été éliminés sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 2/8).

Aspect : solide blanc

Rendement : 70 %

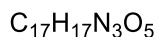
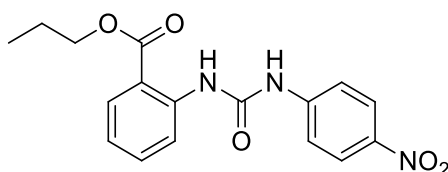
Point de fusion : 186-188 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 2/8

RMN ¹H (Acétone, 400 MHz) : δ (ppm) 10,39 (s, 1H, -NH-); 9,24 (s, 1H, -NH-); 8,59 (d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 8,03(d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,66 (d, 2H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,56 (t, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,31 (d, 2H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,06 (t, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 4,30 (t, 2H, -O-CH₂-, *J*=8Hz); 1,81-1,76 (m, 2H, -CH₂-); 1,03 (t, 3H, -CH₃, *J*=8Hz).

RMN ¹³C (Acétone, 100,5 MHz) : δ (ppm) 168,94; 153,02; 143,77; 139,88; 134,96; 131,48; 129,45 (2C); 127,8; 121,84; 121,10 (2C); 120,39; 120,67; 115,54; 67,45(OCH₂); 22,63(CH₂); 10,75(CH₃).

2-(3-(4-Nitrophenyl)ureido)benzoate de propyle (36)



MM: 343.12 g/mol

Un mélange d'acide 2-(propoxycarbonyl)benzoïque (1 éq), de 4-nitroaniline (1,5 éq), et du DPPA (1,2 eq) avec la triéthylamine (3 eq) dans du toluène (10 ml), est agité à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine sont éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 2/8).

Aspect : solide blanc

Rendement : 74 %

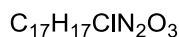
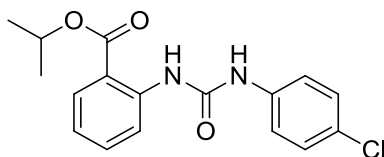
Point de fusion : 180-182 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 2/8

RMN ¹H (Acétone, 400 MHz) : δ (ppm) 10,55 (s, 1H, -NH-); 9,77 (s, 1H, -NH-); 8,59 (d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 8,21(d, 2H , Ar-H, *J*=8Hz); 8,04 (d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,87 (d, 2H , Ar-H, *J*=8Hz); 7,60 (t, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,11 (t, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 4,31 (t, 2H, -O-CH₂-, *J*=8Hz); 1,85-1,78 (m, 2H, -CH₂-); 1,04 (t, 3H, -CH₃, *J*=8Hz).

RMN ¹³C (Acétone, 100,5 MHz) : δ (ppm) 168,94; 152,64; 152,57; 147,34; 147,23; 143,21; 143,01; 135,08; 131,55; 125,68; 122,39; 120,78; 118,83; 118,75; 115,86; 67,58; 22,62; 10,75.

2-(3-(4-Chlorophenyl)ureido)benzoate d'isoprpyle (37)



MM: 332.09 g/mol

Un mélange d'acide 2-(isopropoxycarbonyl)benzoïque (1 éq), de 4-chloroaniline (1,5 éq), et du DPPA (1,2 éq) avec la triéthylamine (3 éq) dans du toluène (10 ml), est agité à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine sont éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 2/8).

Aspect : solide blanc

Rendement : 65 %

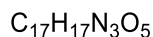
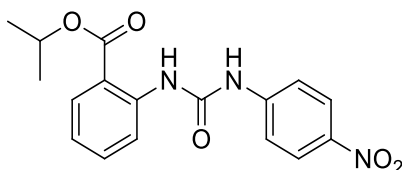
Point de fusion : 176-178 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 2/8

RMN ¹H (Acétone, 400 MHz) : δ (ppm) 10,44 (s, 1H, -NH-); 9,23 (s, 1H, -NH-); 8,58 (d, 2H, Ar-H, *J*=8Hz); 8,01 (d, 2H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,66 (d, 1H, Ar-H, *J*=4Hz); 7,55 (t, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,31 (d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,04 (t, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 5,29-5,18 (m, 1H, -CH); 1,38 (d, 6H, 2(-CH₃), *J*=4Hz).

RMN ¹³C (Acétone, 100,5 MHz) : δ (ppm) 168,47; 153,02; 143,90; 139,83; 134,88; 131,50; 129,44; 127,48 (2C); 121,75; 121,09 (2C); 120,60; 115,77; 69,71; 21,98 (2C).

2-(3-(4-Nitrophenyl)ureido)benzoate d'isopropyle (38)



MM: 343.12 g/mol

Un mélange d'acide 2-(isopropoxycarbonyl)benzoïque (1 éq), de 4-nitroaniline (1,5 éq), et du DPPA (1,2 éq) avec la triéthylamine (3 éq) dans du toluène (10 ml), est agité à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine sont éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 2/8).

Aspect : solide blanc

Rendement : 54 %

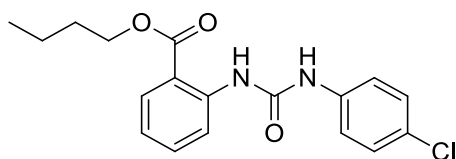
Point de fusion : 200-202 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 2/8

RMN ¹H (Acétone, 400 MHz) : δ (ppm) 10,60 (s, 1H, -NH-); 9,76 (s, 1H, -NH-); 8,58 (d, 2H, Ar-H, *J*=8Hz); 8,21 (d, 2H, Ar-H, *J*=8Hz); 8,03 (d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,88 (d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,59 (t, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,09 (t, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 5,30-5,19 (m, 1H); 1,39 (d, 6H, 2(-CH₃), *J*=4Hz).

RMN ¹³C (Acétone, 100,5 MHz) : δ (ppm) 168,46; 152,02; 147,35; 147,24; 143,21; 143,00; 134,98; 131,57; 125,68; 122,32; 120,76; 118,83; 118,75; 116,16; 69,89; 21,97 (2C).

2-(3-(4-Chlorophenyl)ureido)benzoate de butyle (39)



C₁₈H₁₉ClN₂O₃

MM: 346.11

Un mélange d'acide 2-(butoxycarbonyl)benzoïque (1 éq), de 4-chloroaniline (1,5 éq), et du DPPA (1,2 éq) avec la triéthylamine (3 éq) dans du toluène (10 ml) est agité à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine sont éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 2/8).

Aspect : solide blanc

Rendement : 67 %

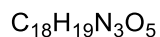
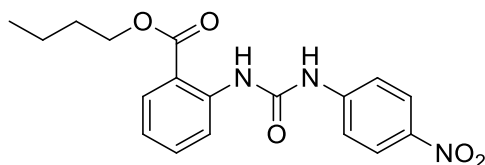
Point de fusion : 200-202 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 2/8

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) : δ (ppm) 10,10 (s, 1H, -NH-); 9,95 (s, 1H, -NH-); 7,54 (d, 2H, Ar-H, *J*=8Hz) ; 7,33(d, 2H, Ar-H, *J*=8Hz) ; 7,09 (t, 1H, Ar-H, *J*=8Hz) ; 4,31 (t, 2H, -CH₂-, *J*=8Hz) ; 1,68-1,76(m, 2H, -CH₂-); 1,38-1,49 (m, 2H, -CH₂-); 0,94(t, 3H, CH₃, *J*=8Hz).

RMN ¹³C (DMSO, 100,5 MHz): δ (ppm) 167,32; 152,09; 141,70; 138,70; 134,04; 130,43; 128,59 (2C); 125,67; 121,34; 120,21; 120,07 (2C); 115,18; 64,71; 30,08; 18,76; 13,59.

2-(3-(4-Nitrophenyl)ureido)benzoate de butyle (40)



MM: 357.13 g/mol

Un mélange d'acide 2-(butoxycarbonyl)benzoïque (1 éq), de 4-nitroaniline (1,5 éq), et du DPPA (1,2 éq) avec la triéthylamine (3 éq) dans du toluène (10 ml), est agité à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine sont éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 2/8).

Aspect : solide blanc

Rendement : 74 %

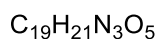
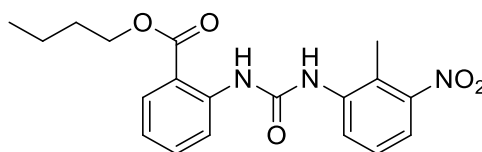
Point de fusion : 200-202 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 2/8

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 10,87 (s, 1H, -NH-); 8,50 (d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 8,20 (d, 2H, Ar-H, *J*=9,2Hz); 8,04 (d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,64 (d, 2H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,56 (t, H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,17 (s, 1H, -NH-); 7,07 (t, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 4,31 (t, 2H, -CH₂-, *J*=8Hz); 1,73-1,81 (m, 2H, -CH₂-); 1,42-1,54 (m, 2H, -CH₂-); 0,99 (t, 3H, CH₃, *J*=8Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,5 MHz) : δ (ppm) 169,11 ; 155,37 ; 144,34 ; 142,89 ; 142,12 ; 134,89 ; 131,01 ; 125,37 (2C) ; 122,09 ; 119,87 ; 118,38 (2C) ; 114,86 ; 65,58 ; 30,69 ; 19,40 ; 13,87.

2-(3-(2-Méthyl-3-nitrophenyl)ureido)benzoate de butyle (49)



MM: 371.15 g/mol

Un mélange d'acide 2-(butoxycarbonyl)benzoïque (1 éq), de 2-méthyl-3-nitroaniline (1,5 éq), et du DPPA (1,2 éq) avec la triéthylamine (3 éq) dans du toluène (10 ml), est agité à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine sont éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 2/8).

Aspect : solide blanc

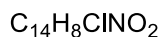
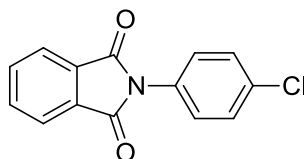
Rendement : 82 %

Point de fusion : 150-152 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 2/8

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 10,73 (s, 1H, -NH-); 8,53 (d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 8,01 (d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,85 (d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,71 (t, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,54 (t, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,37 (d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 7,04 (d, 1H, Ar-H, *J*=8Hz); 6,41 (s, 1H, -NH-); 4,27 (t, 2H, OCH₂, *J*=8Hz); 2,46 (s, 3H, CH₃); 1,70-1,79 (m, 2H, -CH₂-); 1,42-1,49 (m, 2H, -CH₂-); 0,98 (t, 3H, CH₃, *J*=8Hz).

2-(4-Chlorophényl)isoindoline-1,3-dione (51)



MM: 257.02 g/mol

Un mélange d'acide carboxylique (1 éq), de 4-chloroaniline (1,5 éq), et du DPPA (1,2 éq) avec la triéthylamine (3 éq) dans du toluène (10 ml), est agité à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine sont éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 2/8).

Aspect : solide blanc

Rendement : 27 %

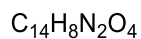
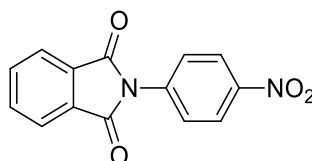
Point de fusion : 180-182 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 2/8

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 7,97-8,02 (m, 2H, Ar-H) ; 7,90-7,94 (m, 2H, Ar-H) ; 7,56 (d, 2H, Ar-H, *J*=8Hz) ; 7,51(d, 2H, Ar-H, *J*=8Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,5 MHz) : δ (ppm) 166,79 (2C) ; 134,76 (2C) ; 132,52 (C) ; 131,55 (C) ; 130,83 (2C) ; 129,10 (2C) ; 128,90 (2C) ; 123,48 (2C).

2- (4-Nitrophényl)isoindoline-1,3-dione (52)



MM: 268.05 g/mol

Un mélange d'acide carboxylique (1 éq), de 4-nitroaniline (1,5 éq), et du DPPA (1,2 éq) avec la triéthylamine (3 éq) dans du toluène (10 ml), est agité à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le solvant et la triéthylamine sont éliminés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 2/8).

Aspect : solide blanc

Rendement : 23 %

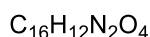
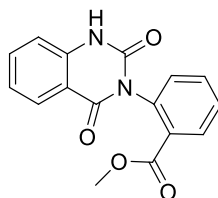
Point de fusion : 182-184 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 2/8

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) 8,43 (d, 2H, Ar-H, $J= 8\text{Hz}$) ; 7,99-8,04 (m, 2H, Ar-H) ; 7,95-7,98 (m, 2H, Ar-H) ; 7,9 (d, 2H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,5 MHz) : δ (ppm) 167,28 (2C) ; 147,41 (2C) ; 139,17 (C) ; 135,80 (C) ; 132,78 (2C) ; 128,15 (2C) ; 124,89 (2C) ; 124,50 (2C).

2-(2,4-Dioxo-1,2-dihydroquinazoline-3(4H)-yl)benzoate de méthyle (57)



MM: 296.08 g/mol

A une solution de 2,2'-(carbonylbis(azanediyl))dibenzoate de diméthyle **24** (100 mg, 0,37 mmol) dans de l'acétonitrile (10 ml) à reflux, un excès de K_2CO_3 (8 éq) est ajouté. Après agitation pendant 2 h, l'excès de K_2CO_3 est éliminé par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par Chromatographie sur colonne en utilisant un mélange (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 6/4) pour obtenir le composé **57**.

Aspect : solide blanc

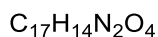
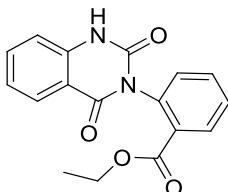
Rendement : 96 %

Point de fusion : 275-277 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 6/4

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 9,13(s, 1H, -NH-); 8,23 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 8,14(d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 7,72 (t, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 7,51-7,63(m, 2H, Ar-H); 7,37 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 7,23 (t, 1H, Ar-H, $J=4\text{Hz}$); 7,01 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 3,74 (s, 3H, CH₃).

2- (2,4-Dioxo-1,2-dihydroquinazoline-3(4H) -yl)benzoate d'éthyle (58)



MM: 310.10 g/mol

A une solution de 2,2'-(carbonylbis(azanediyl))dibenzoate de diéthyle **25** (100 mg, 0,32 mmol) dans de l'acétonitrile (10 ml) à reflux, un excès de K_2CO_3 (8 éq) est ajouté. Après agitation pendant 2 h, l'excès de K_2CO_3 est éliminé par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant un mélange (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 6/4) pour obtenir le composé **58**.

Aspect : solide blanc

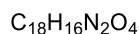
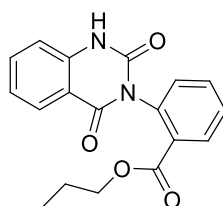
Rendement : 89 %

Point de fusion : 268-270 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 6/4

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 9,85(s, 1H, -NH-); 8,25 (d, 1H, Ar-H, $J=8$ Hz); 8,13(d, 1H, Ar-H, $J=8$ Hz); 7,72 (t, 1H, Ar-H, $J=8$ Hz); 7,52-7,60(m, 2H, Ar-H); 7,37 (d, 1H, Ar-H, $J=8$ Hz); 7,22 (t, 1H, Ar-H, $J=4$ Hz); 6,94 (d, 1H, Ar-H, $J=8$ Hz); 4,10-4,22 (m, 2H, -CH₂-); 1,11 (t, 3H, CH₃, $J=8$ Hz).

2- (2,4-Dioxo-1,2-dihydroquinazoline-3(4H)-yl)benzoate de propyle (59)



MM: 324.11g/mol

A une solution de 2,2'-(carbonylbis(azanediyl))dibenzoate de dipropyle **26** (100 mg, 0,30 mmol) dans de l'acétonitrile (10 ml) à reflux un excès de K_2CO_3 (8 éq) est ajouté. Après agitation pendant 2 h, l'excès de K_2CO_3 est éliminé par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant un mélange (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 6/4) pour obtenir le composé **59**.

Aspect : solide blanc

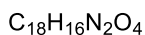
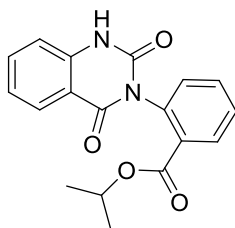
Rendement : 94 %

Point de fusion : 260-262 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 6/4

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 9,82(s, 1H, -NH-); 8,25 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 8,13(d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 7,72 (t, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 7,53-7,62(m, 2H, Ar-H); 7,37 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 7,22 (t, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 6,94 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 4,07 (t, 2H, OCH₂, $J=8\text{Hz}$); 1,46-1,58 (m, 2H, -CH₂-); 0,84 (t, 3H, CH₃, $J=8\text{Hz}$).

2- (2,4-Dioxo-1,2-dihydroquinazoline-3(4H)-yl)benzoate d'isopropyle (60)



MM: 324.11g/mol

A une solution de 2,2'-(carbonylbis(azanediy))dibenzoate de diisopropyle **27** (100 mg, 0,30 mmol) dans de l'acétonitrile (10 ml) à reflux, un excès de K_2CO_3 (8 éq) est ajouté. Après agitation pendant 2 h, l'excès de K_2CO_3 est éliminé par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant un mélange (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 6/4) pour obtenir le composé **60**.

Aspect : solide blanc

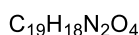
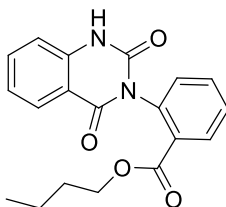
Rendement : 80 %

Point de fusion : 238-240 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 6/4

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 9,68(s, 1H, -NH-); 8,24 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 8,14(d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 7,71 (t, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 7,58(t, 2H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 7,35 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 7,23 (t, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 6,95 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 4,10-4,22 (m, 1H, -CH-); 1,10 (d, 6H, 2CH₃, $J=8\text{Hz}$).

2- (2,4-Dioxo-1,2-dihydroquinazoline-3(4H)-yl)benzoate de butyle (61)



MM: 338.13 g/mol

A une solution de 2,2'-(carbonylbis(azanediyl))dibenzoate de dibutyle **28** (100 mg, 0,29 mmol) dans de l'acétonitrile (10 ml) à reflux, un excès de K_2CO_3 (8 éq) est ajouté. Après agitation pendant 2 h, l'excès de K_2CO_3 est éliminé par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant un mélange (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 6/4) pour obtenir le composé **61**.

Aspect : solide blanc

Rendement : 87 %

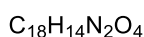
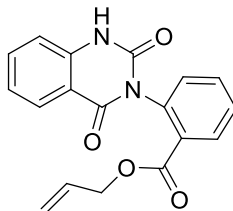
Point de fusion : 230-232 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 6/4

RMN ^1H (DMSO, 300 MHz) : δ (ppm) 11,60 (s, 1H, -NH-); 8,04 (d, 1H, Ar-H, $J=7,8\text{Hz}$); 7,92(d, 1H, Ar-H, $J=9\text{Hz}$); 7,66-7,76(m, 2H, Ar-H); 7,59 (t, 1H, Ar-H, $J=9\text{Hz}$); 7,45 (d, 1H, Ar-H, $J=7.8\text{Hz}$); 7,22 (t, 2H, Ar-H, $J=7,8\text{Hz}$); 4,03 (t, 2H, OCH_2 , $J=6,3\text{Hz}$); 1,10-1,36 (m, 4H, 2CH_2); 0,67 (t, 3H, CH_3 , $J=7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (DMSO, 75, 5 MHz): δ (ppm) 165,04(COO); 162,70(CO); 150,52(CO); 140,33(C); 136,13(C); 135,82(CH); 133,90(CH); 131,63(CH); 131,49(CH); 129,33(CH); 128,71(C); 128,01(CH); 123,09(CH); 115,73(CH); 114,69(C); 65,10(OCH_2); 30,41(CH_2); 19,05(CH_2); 13,87(CH_3).

2- (2,4-Dioxo-1,2-dihydroquinazoline-3(4H)-yl)benzoate d'allyle (62)



MM: 322.10 g/mol

A une solution de Diallyl 2,2'-(carbonylbis(azanediyl))dibenzoate **29** (100 mg, 0,31 mmol) dans de l'acétonitrile (10 ml) à reflux, un excès de K_2CO_3 (8 éq) est ajouté. Après agitation pendant 2 h, l'excès de K_2CO_3 est éliminé par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant un mélange (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 6/4) pour obtenir le composé **62**.

Aspect : solide blanc

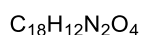
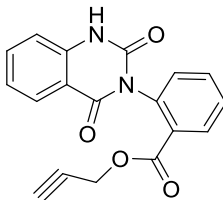
Rendement : 95 %

Point de fusion : 236-238 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 6/4

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) 9,53 (s, 1H, -NH-) ; 8,26 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$) ; 8,13(d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,73 (t, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,54-7,63(m, 2H, Ar-H) ; 7,38 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,23 (t, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$) ; 6,94 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$) ; 5,83-5,70 (m, 2H) ; 5,21 (d, 1H, =CH, $J=16\text{ Hz}$) ; 5,07 (d, 1H, =CH, $J=8\text{Hz}$) ; 4,60 (d, 2H, (-CH₂), $J=4\text{Hz}$).

2- (2,4-Dioxo-1,2-dihydroquinazoline-3(4H)-yl)benzoate d'allyle (63)



MM: 320.08 g/mol

A une solution de 2,2'-(carbonylbis(azanediyl))dibenzoate de di(prop-2-yn-1-yl) **30** (100 mg, 0,31 mmol) dans de l'acétonitrile (10 ml) à reflux, un excès de K_2CO_3 (8 éqv) est ajouté. Après agitation pendant 2 h, l'excès de K_2CO_3 est éliminé par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par Chromatographie sur colonne en utilisant un mélange (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 6/4) pour obtenir le composé **63**.

Aspect : solide blanc

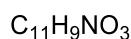
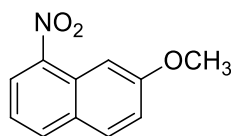
Rendement : 87 %

Point de fusion : 254-256 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 6/4

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ (ppm) 9,18(s, 1H, -NH-); 8,27 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 8,14(d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 7,74 (t, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 7,56-7,61(m, 2H, Ar-H); 7,38 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 7,24 (t, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 6,99 (d, 1H, Ar-H, $J=8\text{Hz}$); 4,73 (d, 2H, - CH_2 -, $J=8\text{ Hz}$); 2,25 (t, 1H, CH, $J=4\text{ Hz}$).

7-Méthoxy-1-nitronaphtalene (73)



MM: 203.06 g/mol

Le 2-méthoxynaphtalène (500 mg, 3,164 mmol), le gel de silice (500 mg) et le nitrate de bismuth pentahydrate (1,2 éq.) sont ajoutés dans le CH_2Cl_2 (20 ml) et portés à reflux pendant 6 h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et lavé avec CH_2Cl_2 , le filtrat obtenu est évaporé sous pression réduite, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 1/9) pour donner **73**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 9 %

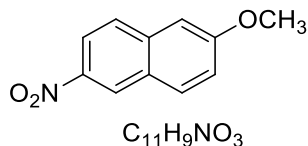
Point de fusion : 64-66 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 1/9

RMN ^1H (DMSO, 300MHz) : δ (ppm) 8,24-8,35 (m, 2H , Ar-H) ; 8,07 (d, 1H, Ar-H, $J=9\text{Hz}$) ; 7,79 (d, 1H , Ar-H, $J=2.4\text{Hz}$) ; 7,52 (t, 1H, Ar-H, $J=7.8\text{Hz}$) ; 7,36 (dd, 1H, Ar-H, $J=9\text{Hz}$, $J=2,4\text{Hz}$) ; 3,90 (s,3H,OCH₃).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz): δ (ppm) 160, 6; 145,1; 135,4; 131,2; 130,1; 126,3; 125,6; 122,7; 120,3; 101,6; 55,8.

2-Méthoxy-6-nitronaphtalène (74)



MM: 203.06 g/mol

Le 2-méthoxynaphtalène (500 mg, 3,164 mmol), le gel de silice (500 mg) et le nitrate de bismuth pentahydrate (1,2 éq.) sont ajoutés dans le CH_2Cl_2 (20 ml) et portés à reflux pendant 6 h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et lavé avec CH_2Cl_2 , le filtrat obtenu est évaporé sous pression réduite, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 1/9) pour donner **74**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 10 %

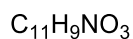
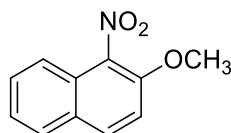
Point de fusion : 130-132 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 1/9

RMN 1H (DMSO, 300MHz) : δ (ppm) 8,89 (d, 1H, Ar-H); 8,17 (dd, 2H, Ar-H, $J=9Hz$, $J=2,4Hz$) ; 8,00(d, 1H, Ar-H, $J=9,3Hz$); 7,51 (d, 1H, Ar-H , $J=2,4Hz$) ; 7,34 (dd, 1H, Ar-H , $J=9,3Hz$, $J=2,7Hz$); 3,92 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz): δ (ppm) 160,9; 143,6; 138,1; 132,3; 128,7; 127,2; 125,0; 121,2; 120,1; 106,8; 56,1.

2-Méthoxy-1-nitronaphtalene (75)



MM: 203.06 g/mol

Le 2-méthoxynaphthalène (500 mg, 3,164 mmol), le gel de silice (500 mg) et le nitrate de bismuth pentahydrate (1,2 éq.) sont ajoutés dans le CH_2Cl_2 (20 ml) et portés à reflux pendant 6 h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et lavé avec CH_2Cl_2 , le filtrat obtenu est évaporé sous pression réduite, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 1/9) pour donner **75**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 80 %

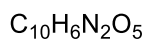
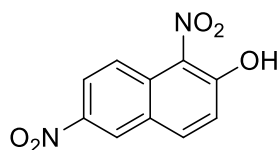
Point de fusion : 110-112 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 1/9

RMN ^1H (DMSO, 300MHz) : δ (ppm) 8,20 (d, 1H, Ar-H, $J=9\text{Hz}$) ; 8,02 (d, 1H, Ar-H, $J=8,4\text{Hz}$) ; 7,71-7,47 (m, 4H, Ar-H) ; 4,01 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (DMSO, 75 MHz) : δ (ppm) 148,7; 133,1; 129,9; 128,8; 128,0; 125,6; 125,0; 119,8; 114,5; 57,6.

1,6-Dinitronaphthalène-2-ol (76)



MM: 234.03 g/mol

Le naphthalène-2-ol (500 mg, 2,136 mmol), le gel de silice (500 mg) et le nitrate de bismuth pentahydrate (1,2 éq.) sont ajoutés dans le CH_2Cl_2 (20 ml) et portés à reflux pendant 6 h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et lavé avec CH_2Cl_2 , le filtrat obtenu est évaporé sous pression réduite, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 1/9) pour donner **76**.

Aspect : solide orange

Rendement : 87 %

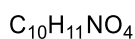
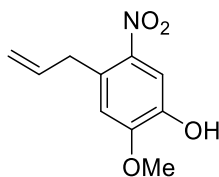
Point de fusion : 200-202 °C

Eluant : AcOEt/Hex, 1/9

RMN ^1H (DMSO, 300MHz) : δ (ppm) 14,01 (s, 1H, OH); 9,1 (s, 1H, Ar-H) ; 8,42-8,24 (m, 2H, Ar-H,) ; 7,65 (d, 1H, Ar-H, $J=9,3\text{Hz}$) ; 7,48 (d, 1H, Ar-H, $J=9\text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (DMSO, 75, 5 MHz) : δ (ppm) 151,9; 143,9; 135,4; 133,5; 128,7; 125,7(2C); 122,8; 121,7; 121,2.

4-Allyl-2-méthoxy-5-nitrophénol (77)



le 4-allyl-2-méthoxyphénol (500 mg, 3,64 mmol), le gel de silice (500 mg) et le pentahydrate de nitrate de bismuth (1,2 éq.) sont ajoutés dans le CH_2Cl_2 (20 ml) et portés à reflux pendant 8h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et lavé avec CH_2Cl_2 , le filtrat obtenu est évaporé sous pression réduite, puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 1/9).

Aspect: Huile maron.

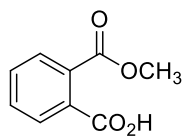
Rendement: 98%.

Eluant : AcOEt/Hex, 1/9

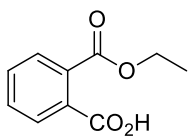
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 9,6 (s, OH) ; 7,6 (s, 1H, CH-Ar) ; 7,2 (s, 1H, CH-Ar) ; 2,96-2,71 (m, 2H, CH_2Ar) ; 3,91 (s, 3H, CH_3O) ; 1,7-1,64 (m, 1H, =CH-) ; 1,26-1,21 (m, 2H, = CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 149,7 (ArO) ; 146,8 (C-O CH_3) ; 137,3-133,64-132,6 -128,63-127,07-125,07 (C-Ar) ; 56,1 (CH_3O) ; 35,5 (CH_2).

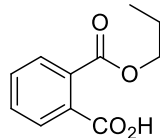
LISTE DES PRODUITS SYNTHETISES



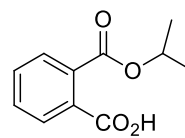
2



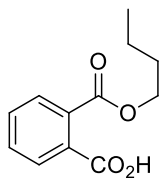
3



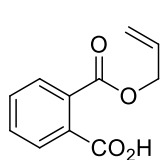
4



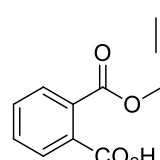
5



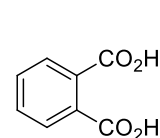
6



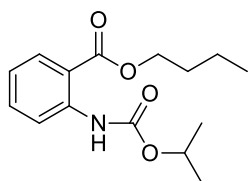
7



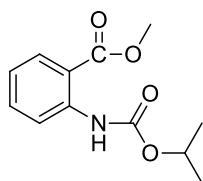
8



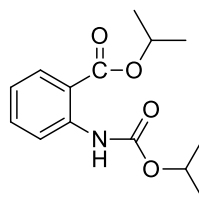
9



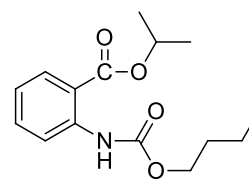
10



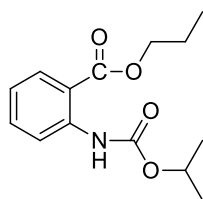
11



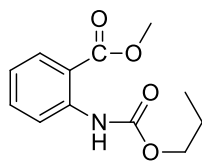
12



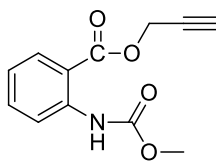
13



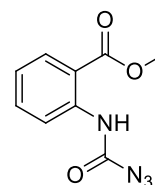
14



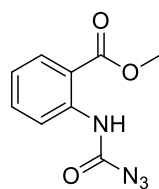
15



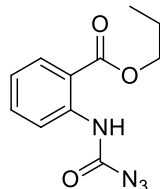
16



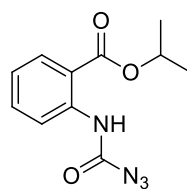
17



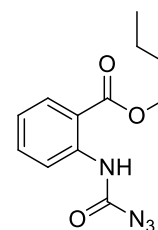
18



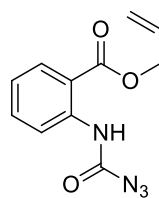
19



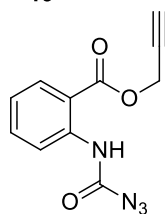
20



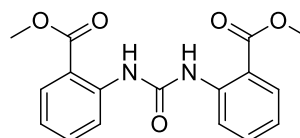
21



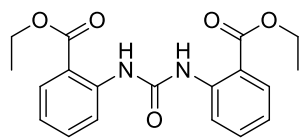
22



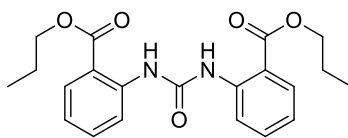
23



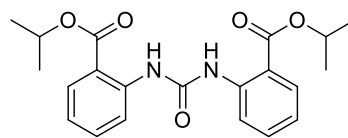
24



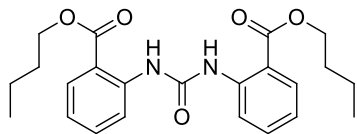
25



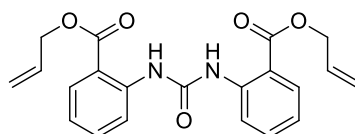
26



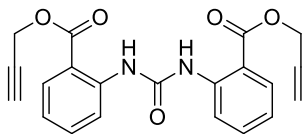
27



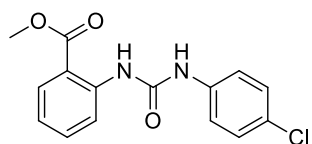
28



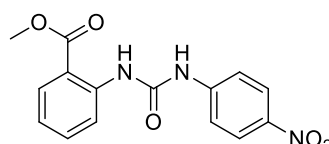
29



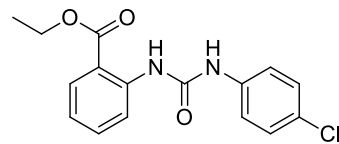
30



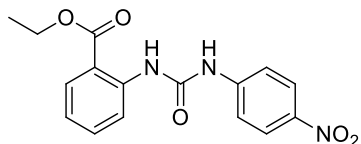
31



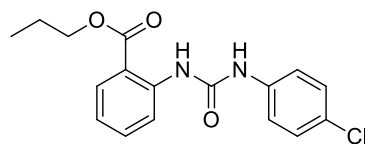
32



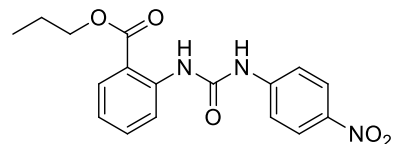
33



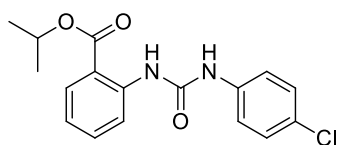
34



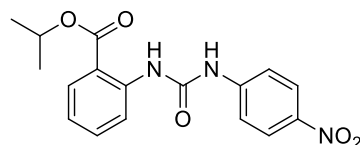
35



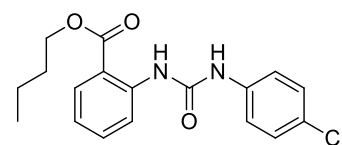
36



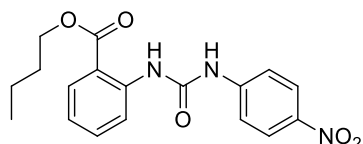
37



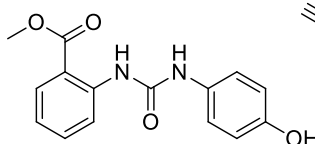
38



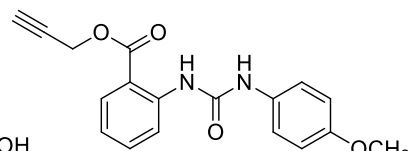
39



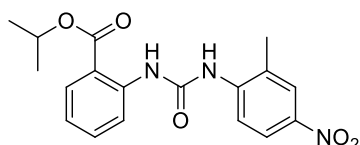
40



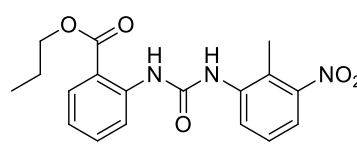
41



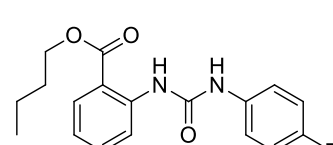
42



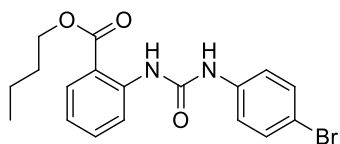
43



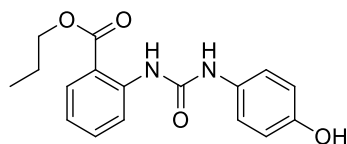
44



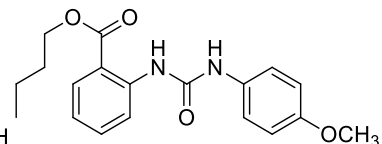
45



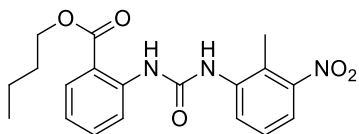
46



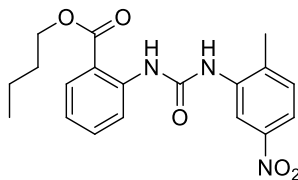
47



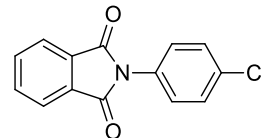
48



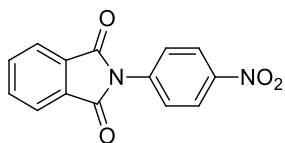
49



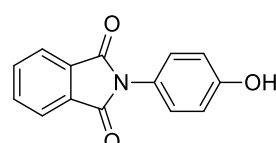
50



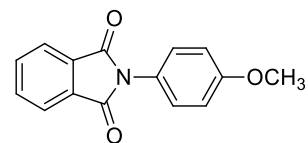
51



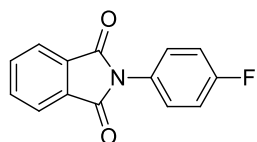
52



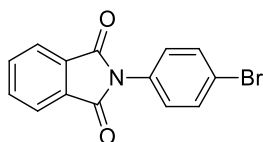
53



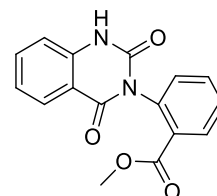
54



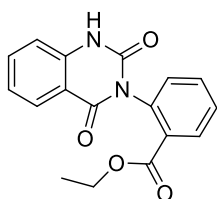
55



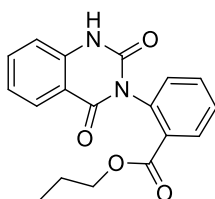
56



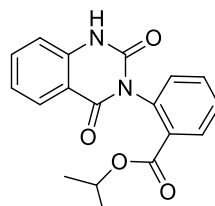
57



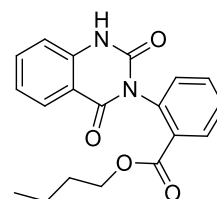
58



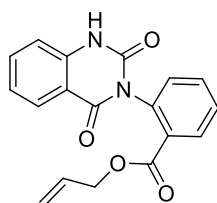
59



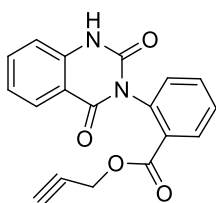
60



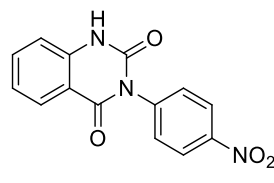
61



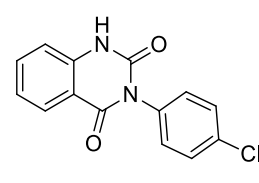
62



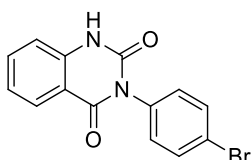
63



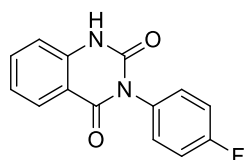
64



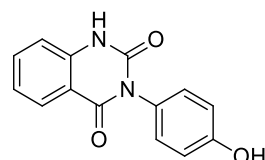
65



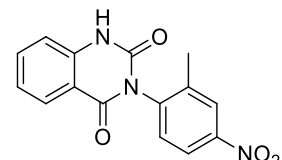
66



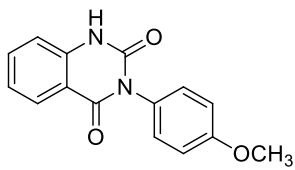
67



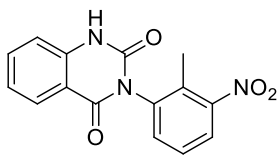
68



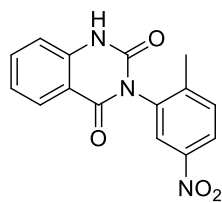
69



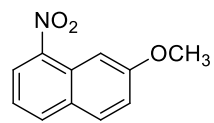
70



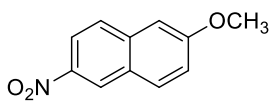
71



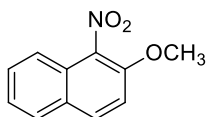
72



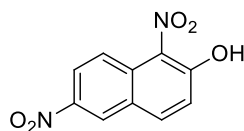
73



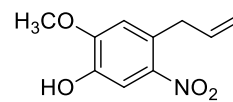
74



75



76



77