

SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DES TOSYLAMIDRAZONES : OBTENTION DES 1, 2, 4-TRIAZOLES TOSYLES

M. KOSENTINI *, F. CHABCHOUB *, Y. LE BIGOT **, M. SALEM *

* *Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie Organique, Faculté des Sciences de Sfax, 3018 Sfax, Tunisie*

** *Laboratoire de Catalyse, Chimie Fine et Polymères, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Toulouse, 118 route de Narbonne- 31077 Toulouse Cedex 4, France*

(Soumis en juillet 2000, accepté en avril 2001)

RÉSUMÉ : L'action des iminoesters sur la tosylhydrazine en présence d'une résine échangeuse de cations conduit exclusivement aux tosylamidrazones avec de très bons rendements. Ces dernières sont facilement converties en triazoles tosylés par condensation avec les orthoesters en présence d'acide acétique.

Mots clés : tosylamidrazones-triazoles tosylés.

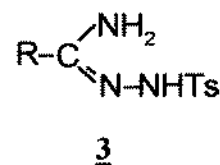
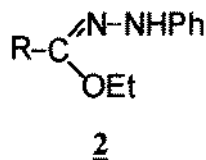
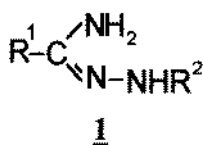
ABSTRACT : The reaction of the iminoesters with the tosylhydrazine in the presence of cations resin exchange gives exclusively the tosylamidrazones with good yields. The latter were converted into tosyltriazoles when submitted to orthoesters in the presence of acetic acid.

Key-words : tosylamidrazones-tosyltriazoles.

INTRODUCTION

Les amidrazones de structure **1** ont un grand intérêt qui s'explique d'une part par la facilité avec laquelle elles sont converties en hétérocycles azotés et d'autre part par les nombreuses applications auxquelles elles ont donné lieu dans les domaines médical, industriel et agricole [1-8].

Nous montrons au cours de cette étude, que contrairement à la phénylhydrazine l'action de la tosylhydrazine sur les iminoesters ne conduit pas à l'hydrazonate **2** [9] mais à une nouvelle série de tosylamidrazones **3** non décrites dans la littérature. La condensation de ces dernières avec les orthoesters constitue une voie de synthèse intéressante d'une nouvelle classe de triazoles tosylés.



RESULTATS ET DISCUSSION

a- Action de la tosylhydrazine sur les iminoesters : synthèse des tosylamidrazones **3** :

L'action de la tosylhydrazine sur les imidates dans le toluène en présence d'une résine échangeuse de cations conduit théoriquement, soit aux tosylamidrazones **3** soit aux tosylhydrazonates **2'** [9] correspondants selon le schéma réactionnel suivant :

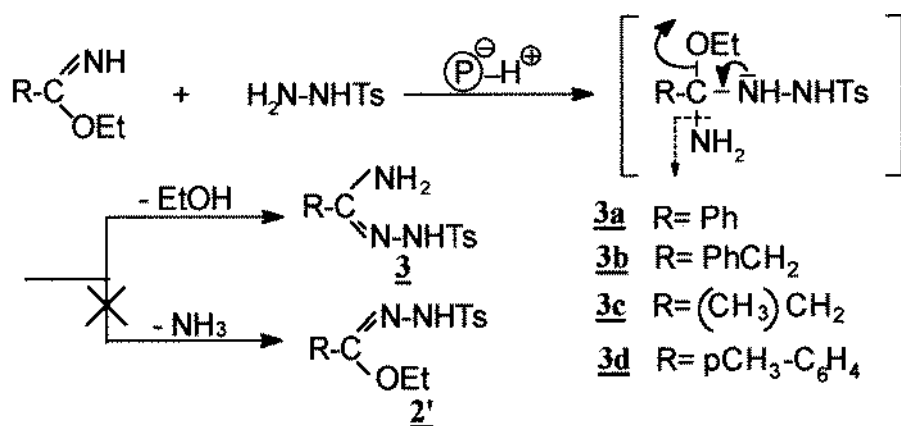


Schéma -1-

Les analyses spectroscopiques IR, RMN du proton et du ^{13}C des produits obtenus montrent qu'il s'agit des tosylamidrazones. En particulier, en RMN du proton on remarque l'absence des signaux relatifs au groupement $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. En spectroscopie IR on observe deux bandes ν_{NH} , fines et bien distinctes vers 3425 et 3180 cm^{-1} et une bande $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ vers 1660 cm^{-1} .

Les résultats que nous avons obtenus confirment les observations relevées par certains auteurs [10-16] lors de la condensation des iminoesters avec les composés à groupement NH_2 . Ces auteurs ont déjà constaté que les composés tels que les hydrazides, le cyanamide et le paraaminobenzènesulfonamide réagissent sur les iminoesters par une réaction d'addition-élimination conduisant à un départ du groupement alkoxy.

b- Action des orthoesters sur les tosylamidrazones : synthèse des triazoles **4** :

Les tosylamidrazones **3** présentent deux centres nucléophiles en 1,4 qui sont susceptibles de réagir sur des composés possédant deux centres électrophiles ou un centre bi-électrophile tel que les orthoesters pour conduire à des composés cycliques. En effet en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique les tosylamidrazones conduisent exclusivement aux triazoles tosylés **4**. Notons que lorsque R est aromatique le temps de la réaction est plus court, ceci est probablement dû à la grande stabilité du produit formé. Cette voie de synthèse présente l'avantage d'être générale et donne de très bons rendements. L'étude bibliographique montre que les 1, 2, 4-triazoles substitués possèdent une activité biologique intéressante [17-19].

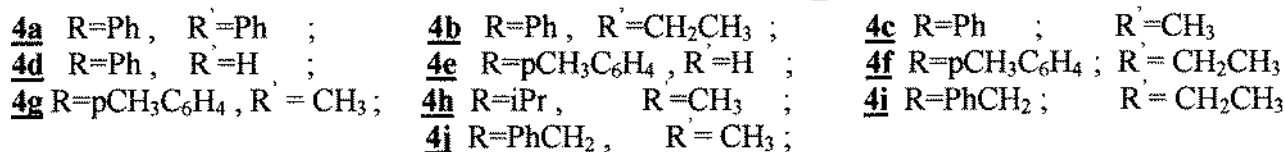
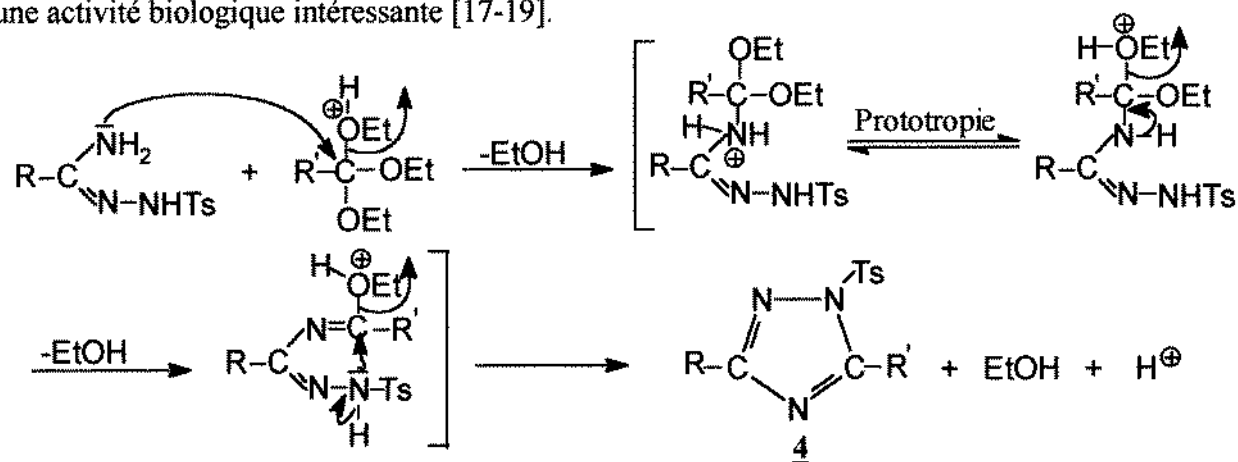


Schéma-2-

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareillage

- RMN : les spectres de RMN du ^1H et ^{13}C ont été enregistrés en solution dans CDCl_3 ou dans DMSO sur spectrographe Bruker à 400, 300 et 200 MHz. Les déplacements chimiques, exprimés en ppm sont comptés positivement à champ faible par rapport au TMS comme référence interne.

Les multiplicités des signaux sont indiquées par des abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, dd : doublet dédoublé, t : triplet, q : quadruplet et mu : multiplet.

- IR : Les spectres IR ont été réalisés dans KBr sur un spectromètre JASCO FT-IR-420 dont la précision est de $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ dans le domaine 4000-400 cm^{-1} .

- Point de fusion : Les points de fusion ont été déterminés sur banc Koffler.

Les iminoesters ont été préparés selon la méthode de PINNER [20].

- La pureté des produits est vérifiée par chromatographie sur couche mince de gel de silice.

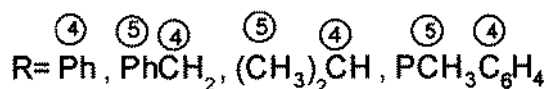
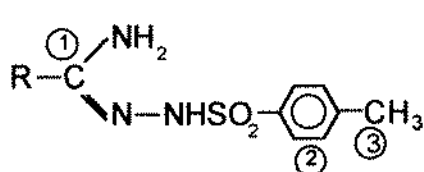
Synthèse des tosylamidrazones 3 : Dans un tricol de 250 mL muni d'un réfrigérant et d'un agitateur mécanique on mélange 0,02 mole de tosylhydrazine et 0,02 mole d'iminoester dans 50ml de toluène avec 4g de résine Amberlyst 15. Après trois heures de chauffage à 80°C, le mélange réactionnel est filtré à chaud. On évapore le solvant, puis on abandonne le résidu jusqu'à précipitation d'un solide que l'on recristallise dans le méthanol.

1-Tosyl-benzamidrazone 3a : Rdt : 90 % ; F : 98 °C ; IR : $\nu_{\text{C=N}}$: 1669 cm^{-1} ; ν_{NH} : 3338 cm^{-1} et 3425 cm^{-1} ; RMN ^1H (200 MHz) (DMSO d_6) : 2,38 (s, 3H) ; 6,65 (s, 2H) ; 7,4-7,9 (mu, 10H).

1-Tosyl-benzylamidrazone 3b : Rdt : 80 % ; F : 135 °C ; IR : $\nu_{\text{C=N}}$: 1664 cm^{-1} ; ν_{NH} : 3181 cm^{-1} et 3329 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz) (DMSO d_6) : 2,36 (s, 3H) ; 3,3 (s, 2H) ; 6,5 (s, 2H) ; 7,13-7,67 (mu, 10H).

1-Tosyl-isopropylamidrazone 3c : Rdt : 75 % ; F : 204 °C ; IR : $\nu_{\text{C=N}}$: 1647 cm^{-1} ; ν_{NH} : 3160 cm^{-1} et 3310 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz) (DMSO) : 1,15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, 6H) ; 2,42 (s, 3H) ; 2,6 (mu, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, 1H) ; 7,2-7,8 (mu, 7H).

1-Tosyl-paraméthylbenzamidrazone 3d : Rdt : 85 % ; F : 176 °C ; IR : $\nu_{\text{C=N}}$: 1670 cm^{-1} ; ν_{NH} : 3330 cm^{-1} et 3420 cm^{-1} ; RMN ^1H (200 MHz) (DMSO) : 2,39 (s, 3H) ; 2,46 (s, 3H) ; 7,21-8,15 (mu, 11H).



	<u>3a</u>	<u>3b</u>	<u>3c</u>	<u>3d</u>
C ₁	152,6	156,9	150,5	151,5
C ₂	126-142	124-145	124-143	124-143
C ₃	21	20,9	19	21,3
C ₄	126-142	38	30,8	124-143
C ₅	-	124-145	21	21,2

Synthèse des 1, 2, 4 triazoles 4 : Dans un ballon de 25 mL on mélange 0,01 mole de tosylamidrazone et 0,012 mole d'orthoester avec 2 à 3 goutte d'acide acétique. On chauffe le milieu réactionnel sous reflux de l'orthoester jusqu'à disparition de la tâche correspondante à l'amidrazone (CCM). On évapore sous pression réduite l'alcool libéré et l'excès d'orthoester. Le solide obtenu est lavé plusieurs fois à l'éther éthylique.

3, 5-Diphényl-1-tosyl-1, 2, 4-triazole 4a : Rdt : 95 % ; temps de réaction : 15 min ; F : 194 °C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1614 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz) (CDCl_3) : 2,3 (s, 3H) ; 7,15 – 8,15 (mu, 14H).

5-Ethyl-3-phényl-1-tosyl-1, 2, 4-triazole 4b : Rdt : 90 % ; temps de réaction : 15 min ; F : 170 °C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1590 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz) (CDCl_3) : 1,43 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, 3H) ; 2,41 (s, 3H) ; 3,2 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, 2H) ; 7,2-8,0 (mu, 9H).

5-Méthyl-3-phényl-1-tosyl-1, 2, 4-triazole 4c : Rdt : 90 % ; temps de réaction : 20 min ; F : 162 °C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1590 cm^{-1} ; RMN ^1H (200 MHz) (CDCl_3) : 2,38 (s, 3H) ; 2,80 (s, 3H) ; 7,31-8,08 (mu, 9H).

3-Phényl-1-tosyl-1, 2, 4-triazole 4d : Rdt : 85 % ; temps de réaction : 20 min ; F : 176 °C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1589 cm^{-1} ; RMN ^1H (200 MHz) (CDCl_3) : 2,45 (s, 3H) ; 7,29 – 8,14 (mu, 9H) ; 8,78 (s, 1H).

3-(4-Méthylphényl)-1-tosyl-1, 2, 4-triazole 4e : Rdt : 80 % ; temps de réaction : 40 min ; F : 161 °C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1596 cm^{-1} ; RMN ^1H (200 MHz) (CDCl_3) : 2,3 (s, 3H) ; 2,39 (s, 3H) ; 7,16-7,97 (mu, 8H) ; 8,69 (s, 1H).

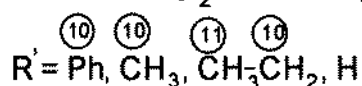
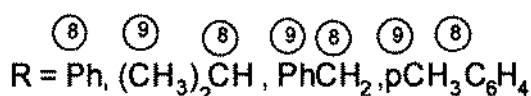
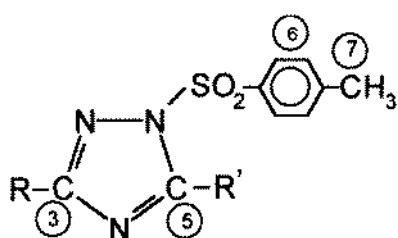
5-Ethyl-(4-méthylphényl)-1-tosyl-1, 2, 4-triazole 4f : Rdt : 80 % ; temps de réaction : 50 min ; F : 148 °C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1596 cm^{-1} ; RMN ^1H (200 MHz) (CDCl_3) : 1,47 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, 3H) ; 2,40 (s, 3H) ; 2,45 (s, 3H) ; 3,2 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, 2H) ; 7,2-8,1 (mu, 8H).

5-Méthyl-3-(4-méthylphényl)-1-tosyl-1, 2, 4-triazole 4g : Rdt : 80 % ; temps de réaction : 1 heure ; F : 141 °C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1595 cm^{-1} ; RMN ^1H (200 MHz) (CDCl_3) : 2,33 (s, 3H) ; 2,4 (s, 3H) ; 2,77 (s, 3H) ; 7,35-7,93 (mu, 8H).

3-Isopropyl-5-méthyl-1-tosyl-1, 2, 4-triazole 4h : Rdt : 80 % ; temps de réaction : 4 heures ; F : 96 °C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1600 cm^{-1} ; R.M.N : ^1H (300 MHz) (CDCl_3) : 1,25 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, 6H) ; 2,45 (s, 3H) ; 2,72 (s, 3H) ; 3,95 (mu, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, 1H) ; 7,35-7,93 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$, 4H).

3-Benzyl-5-éthyl-1-tosyl-1, 2, 4-triazole 4i : Rdt : 75 % ; temps de réaction : 5 heures ; F : 117 °C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1598 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz) (CDCl_3) : 1,32 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, 3H) ; 2,43 (s, 3H) ; 3,1 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, 2H) ; 3,98 (s, 3H) ; 7,17-7,92 (mu, 9H).

3-Benzyl-5-méthyl-1-tosyl-1, 2, 4-triazole 4j : Rdt : 80 % ; temps de réaction : 5 heures ; F : 91 °C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1597 cm^{-1} ; RMN ^1H (200 MHz) (CDCl_3) : 2,44 (s, 3H) ; 2,70 (s, 3H) ; 3,99 (s, 2H) ; 7,25-7,96 (mu, 9H).



	C ₃	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁
4a	157	157	125-144	20,8	125-144	-	125-144	-
4b	161,9	161,5	126-145	21,6	126-146	-	21,7	21,1
4c	161,9	156	126-146	21,6	126-146	-	14,5	-
4d	165	145,2	126-146	21,7	126-146	-	-	-
4e	165,3	145,3	126-147	21,9	126-147	21,6	-	-
4f	162,1	161,5	126-146	21,7	126-146	21,5	21,8	21,2
4g	162	156,4	126-146	21,7	126-146	21,4	14,5	-
4h	156	169,5	128-146	21,7	28	14,3	20,9	-
4i	161,5	163,5	126-146	21,4	34,4	126-146	21,7	12
4j	156,7	163,7	126-146	21,9	34,6	126-146	14,5	-

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1] J. Jakem et R. L. Jansseune ; *U. S. Patent 3*, **1966**, 245, 788, *Chem. Abstr.*, **1966**, 65, 844 a.
- [2] R. Pelova, N. Spassowska, L. Maneva et S. Taxiroy; *J. Pharmazie.*, **1987** 42, 251.
- [3] Luciano. Vio, Maria Grazia. Mamolo et Giorgio. Pellizer ; *J. Arch. Pharm.*, **1988**, 321, 713.
- [4] George. Papandreou, Michael K. Tong, Bruce. Ganem, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 11682.
- [5] T. L. Morin et K. Matsuda ; *U. S. Patent 3*, **1962**, 038, 928, *Chem. Abstr.*, **1962**, 57, 12329 i.
- [6] J. Weinstock ; *U. S. Patent 3*, **1963**, 111, 520, *Chem. Abstr.*, **1964**, 60, 5523 h.
- [7] G. C. Wright, R. P. Halliday et C. S. Davis ; *J. Phar.Sciences.*, **1970**, 59, 109.
- [8] B. Prescott et G. Caldes ; *J. Phar. Sciences.*, **1970**, 59, 101.
- [9] F. Chabchoub, M. Trabelsi et M. Salem, *J. Soc. Chim. Tunisie.*, **1998**, 4(3), 171.
- [10] F. A. Hussin et À À Kadir., *J. Indian. Chem. Soc.*, **1968**, 45, 729.
- [11] W. Weidiriger et J. Kranz; *Chem. Ber.*, **1963**, 96, 1049.
- [12] W. Reid, W. Stephan et W. Vonderemden, *Chem. Ber.*, **1962**, 95, 728.
- [13] T. Fujisawa et C. Mizono, *J. Pharm. Soc. Japan*, **1952**, 72, 698, *Chem. Abstr.*, **1953**, 47, 2726c.
- [14] M.Miyazaki. *Japan. Pat*, **1952**, 4477, *Chem. Abstr.*, **1954**, 48, 8259 h.
- [15] H. Paul, G. Hilgetag et G. Jahnchen ; *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 2033.
- [16] H. G. O. Becker, G. Goerman et H. J. Tempe ; *J. Prakt.Chem.*, **1970**, 312, 610.
- [17]O. G. Todoulou, A. E. Papadaki-Valiraki, S. Ikeda, E. De Clercq ; *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **1994**, 29, 611.
- [18]B. Pirotte, G. Dive, J. Delarge, B. Masereel ; *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **1992**, 27, 193.
- [19]Y. Naito, F. Akahoshi, S. Takeda, T. Okada, M. Kajii ; *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 3019.
- [20] A. Pinner, K. Klewin, *Chem. Ber.*, **1889**, 10, 1877.

