



SYNTHÈSE DES 1,2,4-TRIAZOLES ET DES 1,2,4-TRIAZIN-6-ONES À PARTIR DES N¹-TOSYLAMIDRAZONES

H. CHOUAIEB, M. BEN MOSBAH, M. KOSSSENTINI, M. SALEM

*Laboratoire de Chimie Appliquée : Hétérocycles, Corps Gras et Polymères
Faculté des Sciences de Sfax, 3038 Sfax, Tunisie*

(Reçu le 22 Septembre 2003, accepté le 5 Avril 2004)

RESUME : La condensation de l'orthocarbonate du tétraéthyle sur les N¹-tosylamidrazones en milieu acide engendre avec de bons rendements des 1,2,4-triazoles. Dans des conditions basiques, l'action des α -bromoesters sur une série de N¹-tosylamidrazones conduit à des 1,2,4-triazin-6-ones.

Mots clés : N¹-tosylamidrazones, 1,2,4-triazoles, 1,2,4-triazin-6-ones.

ABSTRACT : The condensation of tétraéthyl orthocarbonate with N¹-tosylamidrazones in the presence of acetic acid gives 1,2,4-triazoles with good yields. In basic medium, the reaction of a variety of N¹-tosylamidrazones with α -bromoesters gives 1,2,4-triazin-6-ones.

Key-words : N¹-tosylamidrazones, 1,2,4-triazoles, 1,2,4-triazin-6-ones.

INTRODUCTION

Les nombreuses applications des triazoles et des triazinones dans le domaine médical [1,2] expliquent bien l'intérêt que portent les chercheurs à ce type de composés. Des études récentes citent des activités antibactériennes, antifongiques et antimicrobiennes pour les triazoles [3,5]. Les triazinones ont des activités biologiques [6,7] en particulier antimycobactériennes [1].

Dans ce travail, nous présentons deux nouvelles voies de synthèse des 1,2,4-triazoles et des 1,2,4-triazin-6-ones tosylés par action respectivement de l'orthocarbonate du tétraéthyle et des α -bromoesters sur les N¹-tosylamidrazones.

RESULTATS ET DISCUSSION

1-Action de l'orthocarbonate du tétraéthyle sur les N¹-tosylamidrazones

La plupart des synthèses des 1,2,4-triazoles sont effectuées en partant d'hydrazine ou d'hydrazines substituées [8], cependant il n'existe pas d'exemple de réaction avec des orthocarbonates. La réaction de l'orthocarbonate du tétraéthyle avec les N¹-tosylamidrazones conduit aux triazoles tosylés **2a-2c** avec des rendements de 85 à 92 % (Tableau 1).

Tableau I- Synthèse de triazoles tosylés par réaction de l'orthocarbonate du tétraéthyle sur des N¹-tosylamidrazones

Expérience	R ¹	Triazole	Rendement
1	Ph	2a	90%
2	p-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	2b	92%
3	p-CH ₃ C ₆ H ₄	2c	85%

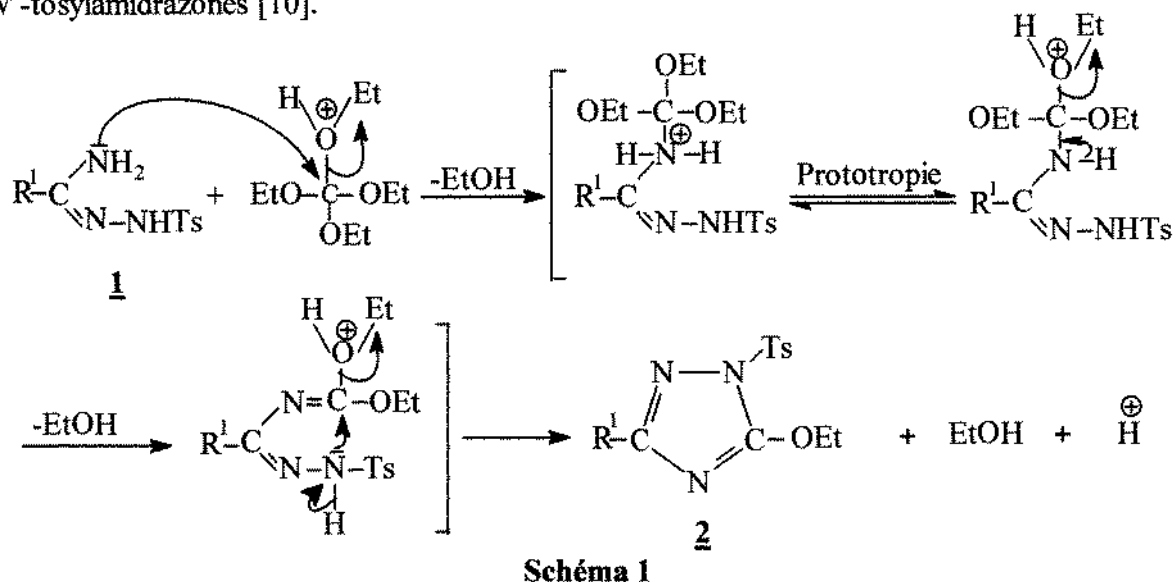
Les N¹-tosylamidrazones **1** présentent deux centres nucléophiles très réactifs en 1,4. Elles sont susceptibles de réagir sur les réactifs ayant des centres électrophiles.

L'orthocarbonate du tétraéthyle possède un carbone central entouré de quatre groupements bons partants. En présence d'une quantité catalytique d'acide acétique, la



condensation des N' -tosylamidrazones **1** avec L'ortobcarbonate du tétraéthyle conduit exclusivement aux triazoles tosylés. Ces derniers composés sont décrits pour la première fois.

En comparant les deux sites nucléophiles de la N' -tosylamidrazone, on se rend compte que l'azote du groupement amine est nettement plus réactif et plus dégagé que celui du reste NHTs. La première attaque nucléophile serait due au groupement amine (Schéma 1), un comportement similaire a été signalé lors de l'action des orthoesters sur les N' -tosylamidrazones [10].



2-Action des α -bromoesters sur les N' -tosylamidrazones

La réaction des amidrazones avec les composés 1,2-dicarbonylés est la meilleure méthode pour la synthèse des 1,2,4-triazines [8,9] ; cependant il n'existe pas d'exemple d'addition d'amidrazones avec des esters α -halogénés.

La condensation du N' -tosylamidrazone **1** avec le α -bromoester, réalisée dans l'éthanol anhydre, en présence d'un équivalent molaire de pyridine, nous a permis d'accéder au 1,2,4-triazin-6-one tosylé **3** avec des rendements de 62 à 72% (Tableau 2).

Tableau 2- Synthèse de 1,2,4-triazine-6-ones par réaction α ' -bromoesters sur des N' -tosylamidrazones

Expérience	R ¹	R ²	triazine	rendement
4	Ph	CH ₃	3a	62%
5	PhCH ₂	CH ₃	3b	63%
6	iPr	CH ₃	3c	70%
7	pCH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	3d	62%
8	PClC ₆ H ₄ CH ₂	CH ₃	3e	63%
9	Ph	H	3f	65%
10	PhCH ₂	H	3g	65%
11	iPr	H	3h	72%
12	pCH ₃ C ₆ H ₄	H	3i	65%
13	PClC ₆ H ₄ CH ₂	H	3j	65%

Le mécanisme réactionnel fait intervenir une première attaque du motif NH₂ du N' -tosylamidrazone **1** sur l'un des deux centres électrophiles α du -bromoester. Ce dernier possède deux centres électrophiles en 1,2 légèrement différents : le carbonyle de la fonction ester est généralement peu réactif vis à vis des nucléophiles, alors que le carbone porteur du

brome, soumis à deux effets attracteurs, présente une électrophilie assez prononcée. Il est probable que la première attaque se passe au niveau de ce dernier. Notons que n'avons pas isolé les intermédiaires **3a** et **3b**. La deuxième attaque se déroule au niveau du carbonyle pour donner le 1,2,4 triazin-6-one **3**.

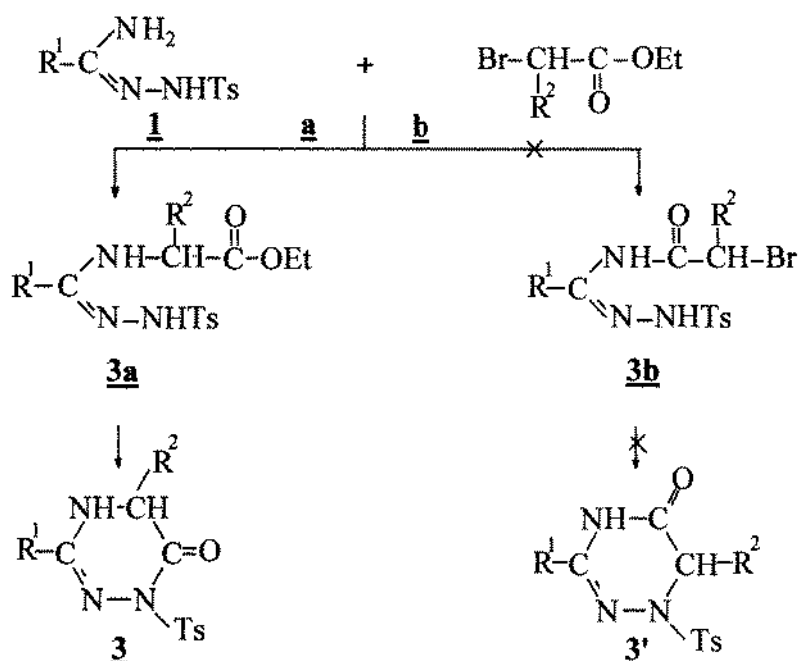


Schéma 2

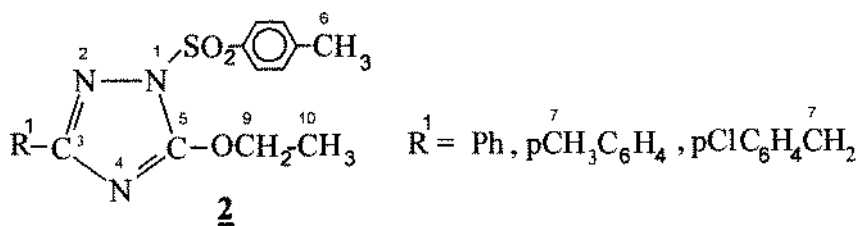
PARTIE EXPERIMENTALE

1-Appareillage

Les spectres de RMN du ¹H et ¹³C ont été enregistrés en solution dans le CDCl₃ sur spectrographe Bruker à 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, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet. Les spectres IR ont été réalisés dans KBr sur un spectromètre JASCO FT-IR-420 dont la précision est de ± 2 cm⁻¹ dans le domaine 4000-400 cm⁻¹. Les points de fusion ont été déterminés par un appareil Buchi et n'ont pas été corrigés. La pureté des produits est vérifiée par chromatographie sur couche mince de gel de silice. Les N^t-tosylamidrazones ont été préparés suivant un mode opératoire décrit dans la littérature [10].

2-Synthèse des 1,2,4-triazoles tosylés **2**

Dans un ballon de 25 ml on mélange 0,01mole de N^t-tosylamidrazone et 0,012 mole de l'ortho-carbonate du tétraéthyl avec 2 à 3 gouttes d'acide acétique. On chauffe le milieu réactionnel sous reflux de l'ortho-carbonate jusqu'à disparition de la tache correspondante au N^t-tosylamidrazone (CCM). Le temps de la réaction est de cinq heures. On évapore sous pression réduite l'alcool libéré et l'excès d'ortho-carbonate. Le solide obtenu est lavé plusieurs fois à l'éther éthylique et recristallisé dans l'éthanol.



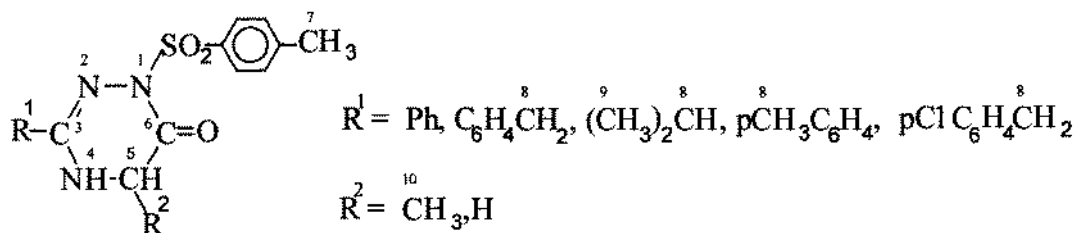
5-Ethoxy-3-phényl-1-tosyl-1,2,4 triazole 2a: Rdt : 90% ; F° : 132 °C ; IR : $\nu_{\text{C}=\text{N}}$: 1621 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) : 1,38 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$, 3H) ; 2,31 (s, 3H) ; 4,51 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$, 2H) ; 7,22-7,95 (m, 9H) ; RMN ^{13}C (CDCl_3) : C₈ 160,5 ; C₅ 159,9 ; C₆ 22,1 ; C₉ 69,7 ; C₁₀ 14,8 ; C_{arom} 127,1 – 146,6.

5-Ethoxy-3-(4-méthylphényl)-1-tosyl-1,2,4 triazole 2b: Rdt : 92% ; F° : 143 °C ; IR : $\nu_{\text{C}=\text{N}}$: 1619 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) : 1,47 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$, 3H) ; 2,36 (s, 3H) ; 2,41 (s, 3H) ; 4,60 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$, 2H) ; 7,19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$, 2H) ; 7,33 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$, 2H) ; 7,90 – 7,98 (m, 4H) ; RMN ^{13}C (CDCl_3) : C₃ 160,2 ; C₅ 159,8 ; C₆ 21,8 ; C₇ 21,6 ; C₉ 69,4 ; C₁₀ 14,6 ; C_{arom} 126,8 – 146,2.

3-(4-Chlorobenzyl)-5-éthoxy-1-tosyl-1,2,4 triazole 2c: Rdt : 85% ; F° : 108 °C ; IR : $\nu_{\text{C}=\text{N}}$: 1622 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) : 1,40 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,9$, 3H) ; 2,44 (s, 3H) ; 3,83 (s, 2H) ; 4,45 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6,9$, 2H) ; 7,16 – 7,26 (m, 4H) ; 7,34 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$, 2H) ; 7,91 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$, 2H) ; RMN ^{13}C (CDCl_3) : C₃ 161,0 ; C₅ 159,9 ; C₆ 21,8 ; C₇ 34,6 ; C₉ 69,3 ; C₁₀ 14,4 ; C_{arom} 128,3 – 146,3.

3-Synthèse des 1,2,4- triazin-6-ones **3**

On mélange 0,01 mol de *N'*-tosylamidrazone, 0,012 mol de α -bromoester et 0,01 mol de pyridine dans 20 ml d'éthanol anhydre. La solution est portée sous reflux d'éthanol pendant 24 heures. Après évaporation du solvant, on hydrolyse avec 30 ml d'eau distillée, puis on extrait deux fois au chloroforme. On élimine le chloroforme, le solide obtenu est lavé plusieurs fois à l'éther éthylique et recristallisé dans l'éthanol.



5-Méthyl-3-phényl-1-tosyl-1,2,4-triazin-6-one 3a: Rdt : 62% ; F° : 198 °C ; IR : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$: 1722 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{N}}$: 1634 cm^{-1} , ν_{NH} : 3308 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) : 1,15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,9$, 3H) ; 2,42 (s, 3H) ; 4,98 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6,9$, 1H) ; 7,26-7,97 (m, 9H) ; 9,65 (s, 1H) ; RMN ^{13}C (CDCl_3) : C₃ 144,6 ; C₅ 53,3 ; C₆ 167,7 ; C₇ 21,7 ; C_{arom} 125,9 – 141,9 ; C₁₀ 12,9.

3-Benzyl-5-méthyl-1-tosyl-1,2,4-triazin-6-one 3b: Rdt : 63% ; F° : 143 °C ; IR : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$: 1710 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{N}}$: 1658 cm^{-1} , ν_{NH} : 3206 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) : 1,04 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,9$, 3H) ; 2,45 (s, 3H) ; 3,63 (s, 2H) ; 4,82 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6,9$, 1H) ; 7,15-7,89 (m, 9H) ; 8,38 (s, 1H) ; RMN ^{13}C (CDCl_3) : C₃ 144,5 ; C₅ 52,9 ; C₆ 167,0 ; C₇ 21,7 ; C₈ 38,7 ; C₁₀ 13,3 ; C_{arom} 127,9 – 143,9.

3-Isopropyl-5-Méthyl-1-tosyl-1,2,4-triazin-6-one 3c: Rdt : 70% ; F° : 163 °C ; IR : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$: 1723 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{N}}$: 1639 cm^{-1} , ν_{NH} : 3308 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) : 1,01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,9$, 3H) ; 1,16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,9$, 6H) ; 2,39 (s, 3H) ; 2,57 (m, 1H) ; 4,97 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6,9$, 1H) ; 7,28 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$, 2H) ; 7,85 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$, 2H) ; 9,63 (s, 1H) ; RMN ^{13}C (CDCl_3) : C₃ 149,5 ; C₅ 52,7 ; C₆ 168,6 ; C₇ 21,7 ; C₈ 31,7 ; C₉ 19,8 ; C₁₀ 12,5 ; C_{arom} 128,4 – 144,4.



3-(4-Méthylphényl)-5-méthyl-1-tosyl-1,2,4-triazin-6-one 3d: Rdt: 62%; F°: 191°C; IR: $\nu_{C=O}$: 1723 cm^{-1} , $\nu_{C=N}$: 1639 cm^{-1} , ν_{NH} : 3308 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): 1,13 (d, $^3J_{HH}=6,9$, 3H); 2,41 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 4,98 (q, $^3J_{HH}=6,9$, 1H); 7,26-7,34 (m, 4H); 7,69 (d, $^3J_{HH}=8,1$, 2H); 7,96 (d, $^3J_{HH}=8,1$, 2H); 9,8 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3): C₈ 144,9; C₅ 53,7; C₆ 168,3; C₇ 22,0; C₈ 21,8; C₁₀ 13,1; C_{arom} 126,2–142,6.

3-(4-Chlorobenzyl)-5-méthyl-1-tosyl-1,2,4-triazin-6-one 3e: Rdt: 63%; F°: 194°C; IR: $\nu_{C=O}$: 1714 cm^{-1} , $\nu_{C=N}$: 1657 cm^{-1} , ν_{NH} : 3205 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): 1,08 (d, $^3J_{HH}=6,9$, 3H); 2,46 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 4,86 (q, $^3J_{HH}=6,9$, 1H); 7,08-7,30 (m, 4H); 7,32 (d, $^3J_{HH}=8,1$, 2H); 7,86 (d, $^3J_{HH}=8,1$, 2H); 8,29 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3): C₃ 146,6; C₅ 52,9; C₆ 166,5; C₇ 21,6; C₈ 37,0; C₁₀ 12,8; C_{arom} 128,4–144,8.

3-Phényl-1-tosyl-1,2,4-triazin-6-one 3f: Rdt: 65%; F°: 243°C; IR: $\nu_{C=O}$: 1714 cm^{-1} , $\nu_{C=N}$: 1634 cm^{-1} , ν_{NH} : 3289 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): 2,42 (s, 3H); 3,90 (s, 2H); 7,26-7,88 (m, 9H); 8,70 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3): C₃ 145,1; C₅ 47,4; C₆ 164,4; C₇ 21,7; C_{arom} 125,8–142,0.

3-Benzyl-1-tosyl-1,2,4-triazin-6-one 3g: Rdt: 65%; F°: 176°C; IR: $\nu_{C=O}$: 1714 cm^{-1} , $\nu_{C=N}$: 1634 cm^{-1} , ν_{NH} : 3289 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): 2,47 (s, 3H); 3,59 (s, 2H); 3,69 (s, 2H); 7,12-7,83 (m, 9H); 8,32 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3): C₈ 145,0; C₅ 47,0; C₆ 164,5; C₇ 21,7; C₈ 38,8; C_{arom} 127,9–144,5.

3-Isopropyl-1-tosyl-1,2,4-triazin-6-one 3h: Rdt: 72%; F°: 184°C; IR: $\nu_{C=O}$: 1714 cm^{-1} , $\nu_{C=N}$: 1667 cm^{-1} , ν_{NH} : 3205 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): 1,15 (d, $^3J_{HH}=6,9$, 6H); 2,44 (s, 3H); 2,54 (m, 1H); 3,70 (s, 2H); 7,35 (d, $^3J_{HH}=8,1$, 2H); 9,32 (s, 1H); 7,80 (d, $^3J_{HH}=8,1$, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3): C₃ 150,3; C₅ 47,4; C₆ 166,3; C₇ 22,0; C₈ 32,1; C₉ 19,7; C_{arom} 129,5–145,3.

3-(4-Méthylphényl)-1-tosyl-1,2,4-triazin-6-one 3i: Rdt: 65%; F°: 214°C; IR: $\nu_{C=O}$: 1723 cm^{-1} , $\nu_{C=N}$: 1639 cm^{-1} , ν_{NH} : 3308 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): 2,39 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 3,87 (s, 2H); 7,23-7,35 (m, 4H); 7,61 (d, $^3J_{HH}=8,1$, 2H); 7,86 (d, $^3J_{HH}=8,1$, 2H); 9,02 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3): C₃ 145,0; C₅ 47,4; C₆ 164,9; C₇ 21,7; C₈ 21,5; C_{arom} 125,8–142,8.

3-(4-Chlorobenzyl)-1-tosyl-1,2,4-triazin-6-one 3j: Rdt: 65%; F°: 166°C; IR: $\nu_{C=O}$: 1723 cm^{-1} , $\nu_{C=N}$: 1639 cm^{-1} , ν_{NH} : 3308 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): 2,39 (s, 3H); 3,47 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 6,98-7,19 (m, 4H); 7,29 (d, $^3J_{HH}=8,1$, 3H); 7,71 (d, $^3J_{HH}=8,1$, 2H); 8,29 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3): C₃ 145,5; C₅ 47,3; C₆ 165,1; C₇ 22,0; C₈ 38,4; C_{arom} 129,4–144,5.

REFERENCES

- [1] Y. A. Al-Soud, N. A. Al-Masoudi, A. El-Rahma S. Ferwanah., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2003, 11, 1701.
- [2] M.G. Mamol, V. Falagiani, D. Zampieri, L. Vio, E. Banfi, *Il Farmaco*, 2000, 55, 590.
- [3] L. Marija, D. Vesna, G. Dora Molnar, K. Vlado, R. Katica Colanceska, *Heterocycl. Commun.*, 2001, 7, 577.
- [4] S. Papakonstantinou-Garoufalas, N. Pouli, P. Marakos, A. Chytyroglou-Ladas, *Il Farmaco*, 2002, 57, 973.
- [5] N. Ulusoy, A. Gursoy, G. Otuk., *Il Farmaco*, 2001, 56, 947.
- [6] S.C. Basak, D.K. Harriss, V.R. Magnuson., *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 429.



- [7] U. Johanninger, G. Sopp, M. Brauner, U. Aftenfled, G. Orawski, W. Oettmeier., *Pesticide Biochemistry and Physiology.*, **2000**, 66,9.
- [8] T. Eicher, A. F. Hauptmann, « *The Chemistry of Heterocycles* », Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**.
- [9] A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii, « *Handbook of Heterocyclic Chemistry 2nd Edition* », Pergamon Press, Amsterdam, **2000**.
- [10] M. Kossentini, F. Chabchoub, Y. Le Bigot, M. Salem., *J. Soc. Chim. Tunisie.*, **2001**, 4 , 1233.