

République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mohamed BOUDIAF - M'SILA

Faculté des Sciences
Département de Chimie
N° :...../2019



Domaine : Sciences de Matière
Filière : Chimie
Option : Chimie Organique

Mémoire

Présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

Thème

*Déprotéction des groupements Trityl et
Pivaloyl des Tétrazoles par irradiation
via Micro-onde*

Présenté par :

Berrabah Hanane

Soutenu devant le jury composé de :

Président	H. Bouleghlem	M.A. Univ. Mouhamed Boudiaf
Examineur	O. Belhaddad	M.C. Univ. Mouhamed Boudiaf
Encadreur	K. Bouchelouche	M.C. Univ. Mouhamed Boudiaf

Soutenu le 10/07/2019.

REMERCEMENT

*Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant, pour nous donner
la force et la patience.*

*Ce travail a été réalisé au laboratoire pédagogique du département de chimie
de la faculté des sciences, université Mouhamed Boudiaf de M'sila, sous la direction
de **M^{me}. K. Abdennour né Bouchelouche***

*Qu'elle m'a permis de la remercier très sincèrement et de lui exprimer mon
profonde gratitude pour l'aide précieuse, les orientations et les nombreux conseils
qu'elle nous a sans cesse prodigués.*

*Je voudrais remercier **Mr. Bouleghlem Hocine** pour l'honneur qu'il m'a fait
en acceptant de présider le jury de soutenance de ce mémoire. Je remercie aussi pour
sa générosité, son aide, et tous ses conseils scientifiques.*

*Nous exprimons toute notre gratitude à **M^{me}. Belhaddad Oumelkhir** d'avoir
accepté de faire partie de ce jury et d'examiner ce travail.*

Je remercie tous les enseignants de département de chimie université de M'sila.

*Un grand merci pour Monsieur N. Arioua l'ingénieur des laboratoires De
sciences de la matière (SM)*

*Je remercie tout particulièrement ma famille qui m'a toujours soutenu dans mes
choix et été présente chaque fois que Cela a été nécessaire.*

Je remercie toute la promotion 2019.

Dédicace

Je tiens à dédier ce travail :

Aux êtres les plus chers au monde, Mes parents qui m'ont toujours soutenu,

Merci pour tous vos sacrifices.

A ma chère Mère

A ma fidèle : Saïd Toufik.

A Mes sœurs : Mona, Safa.

A mes frères : Khalil, Ayman, Akram.

Les beaux bourgeons : Mohamad, Inass.

Notes Techniques

L'appareillage utilisé au cours de ce travail est le suivant:

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

L'appareil utilisé est :

Spectromètre a transformée de Bruker AC-300 (300 MHz pour le ^1H et 75 MHz pour le carbon ^{13}C). Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne.

Les spectres sont enregistrés dans CDCl_3 ($\delta = 77.0$ ppm, ^{13}C), $\text{DMSO}-d_6$ ($\delta = 2.50$ ppm, ^1H ; $\delta = 39.75$ ppm, ^{13}C) et CD_3OD ($\delta = 4.87$ ppm, ^1H ; $\delta = 49.0$ ppm, ^{13}C). Pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées : **S** : singulet ; **m**: multiplet.

Spectrométrie Infra Rouge

Spectromètre Nicolet Impact F IR-400D. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr. Les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1} .

Spectrométrie UV visible

Spectromètre SHIMADZU série UV-1800.

Micro-onde

Micro-onde domestique (model Micro-ondes Grill LG MB 4125 F modifié)

Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire et «Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9200» et n'ont pas été corrigés.

Chromatographie

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm) et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Propriétés physiques des Tétrazoles synthétisés	26
Tableau 2 : RMN ¹ H des composés 1a, 1b, 1c et 1d	27
Tableau 3 : RMN ¹³ C des composés 1a, 1b, 1c et 1d	27
Tableau 4 : Propriétés physiques des composés 2a, 2b, 2e, 2f et 2i	28
Tableau 5 : RMN ¹ H des composés 2a, 2b, 2e, 2f et 2i	29
Tableau 6 : RMN ¹³ C des composés 2a, 2b, 2e, 2f et 2i	29
Tableau 7 : Propriétés physiques des composés 3a, 3c, 3d, 3e et 3f	30
Tableau 8 : RMN ¹ H des composés 3a, 3c, 3d, 3e et 3f	30
Tableau 9 : RMN ¹³ C des composés 3a, 3c, 3d, 3e et 3f	31
Tableau 10 : Les coefficients d'absorptions molaires des tétrazoles protégés	31
Tableau 11 : Propriétés physiques des tétrazoles après la déprotéction	32
Tableau 12 : Les coefficients d'absorptions molaires des tétrazoles après la déprotéction .	32

Liste des Figures

Figure 1 : Tétrazole simple	4
Figure 2 : Structure des tétrazoles	5
Figure 3 : Les acides tétrazoles sont les biospectres d'acides carboxylique	6
Figure 4 : Exemple d'un sel de métal tétrazolate	6
Figure 5 : Solubilité des tétrazoles	6
Figure 6 : Structure de deux tétrazole antibactériens	8
Figure 7 : structure de tétrazole antifongique	8
Figure 8 : Structure des tétrazoles Anti-EV71 et anti-VIH	9
Figure 9 : Structure de tétrazole anticancéreux	9
Figure 10 : Le premier composé contenant le tétrazole préparé, Le premier composé contenant le tétrazole préparé, 5-cyano-2-phényltétrazole	10
Figure 11 : les principaux groupements protecteurs des amines	17
Figure 12 : Constitution d'un four micro-onde	21
Figure 13 : Frissonnement des dipôles soumis à une irradiation MO	23

La liste des Schémas

Schéma 1 : Réaction avec les électrophiles	6
Schéma 2 : Synthèse de 5-phényl-1H-tétrazole à partir de N-aminobenzamidine	10
Schéma 3 : Formation de tétrazole en présence d'acide de Lewis	10
Schéma 4 : Préparation de tétrazole en présence de chlorure de zinc (ZnCl ₂)	11
Schéma 5 : Préparation de tétrazoles par l'azoture de triméthylsilyle	11
Schéma 6 : Synthèse de tétrazole en présence de MWO ₄	12
Schéma 7 : synthèse de tétrazole catalysée par Zn/Al hydrotalcite	12
Schéma 8 : synthèse des tétrazoles à partir des chlorures imidoyle	12
Schéma 9 : Synthèse de tétrazole dis-substitué	13
Schéma 10 : Synthèse des tétrazoles à température ambiante	13
Schéma 11 : Synthèse des tétrazoles en une seule étape	13
Schéma 12 : Réaction de Finnegan assistée à la micro-onde	14
Schéma 13 : Préparation des tétrazoles par micro-onde en présence de nitrobenzène ...	14
Schéma 14 : Synthèse de tétrazole par une approche de microréacteur à haute température	14
Schéma 15 : Synthèse des tétrazolo[5,1-a]isoquinolines	15
Schéma 16 : Synthèses de 5-phényltétrazole sous irradiation micro-ondes	15
Schéma 17 : Synthèse des tétrazoles en présence de POCl ₃	15
Schéma 18 : Protection d'amine par le Fmoc	17
Schéma 19 : Clivage de Fmoc en présence de H ₂ /Pd/C	18
Schéma 20 : Protéction sélective des amines	18
Schéma 21 : Déprotéction de N-Boc	19
Schéma 22 : Formation sélective de N-Bn vs O-Bn	19
Schéma 23 : Déprotection du groupement benzyle par hydrogénolyse	19
Schéma 24 : Alkylation des tétrazoles	20
Schéma 25 : Déprotéction des tétrazoles par le lithium	20
Schéma 26 : Condensation du benzaldéhyde en benzoïne via MO	24
Schéma 27 : Oxydation de benzoïne en benzile via MO	24

Abréviations utilisée

Bn: Benzuyle

Boc: Tert-butoxycarbonyle

CCM : Chromatographie sur couche mince

CH₂Cl₂: Dichloromethane

DBU: Diazabicycloundécène

DME:Dimethyl ether

DMF: N.N'-diméthylformamide

DMSO: Diméthyl sulfoxide

Et₃N : Triéthylamine

Fmoc: 9-Fluorenylmethyloxycarbonyle

HCl : Acide chlorhydrique

IL: liquide ionique

InCl₃: indium (III) chloride

i-Pr₂Net: diisopropyléthylamine

IR: Infrarouge

NaN₃ : Azoture de sodium

N-BuLi: n-Butyl lithium

Ph₃CCl : triphenyl

Pv: Pivaloyle

MO: micro-onde

Rdt: Rendement

RMN : Résonance magnétique nucléaire

TBAF: Fluorure de tétra-butyle ammonium

THF: Tétrahydrofurane

TMSN₃ : Azoyure de Trimethylsilyl

Tr: Trityl

UV : Lumière ultraviolette

T_{amb}: Température ambiante

T_{fus}: Point de fusion

λ_{max}: maximum d'absorption

A : absorbance

ε: coefficient d'absorption molaire (dm³.mol⁻¹.cm⁻¹)

C : concentration molaire (mol.dm⁻³)

l : longueur de la cuve (cm)

Hz : Hertz.

%: Pourcentage

δ: Déplacement chimique

°C: Degré Celsius

h: Heure

min: Minute

M: Masse moléculaire

g :Gramme

ppm :Partie par million

Sommaire

Introduction générale	1
Références	3

Patrie théorique

Chapitre I: Généralités sur les Tétrazoles

Introduction	4
I. Généralité sur les Tétrazoles	4
I.1. Définitions des tétrazoles	4
I.2. Structure des tétrazoles	5
I.3. Propriétés chimiques et physiques des tétrazoles	5
I.3.1. Aromaticité	5
I.3.2. Acidité	5
I.3.3. Solubilité	6
I.3.4. Réactivité des Tétrazoles	6
I.4. Applications des tétrazoles	7
I.4.1. Activités biologiques des tétrazoles	7
I.4.1.1. Activité antibactérienne	8
I.4.1.2. Activité antifongique	8
I.4.1.3. Activité antivirale	8
I.4.1.4. Activité anti-cancéreuse	9
I.5. Synthèse des tétrazoles	9
I.5.1. Synthèse des tétrazoles en présence d'acide de Lewis	10
I.5.2. Quelques Synthèses récentes des tétrazoles	11
I.5.2.1. Synthèse des tétrazoles sans solvant	11
I.5.2.2. Synthèse des tétrazoles avec catalyseur	11
I.5.2.2.1. En présence de MWO_4	11
I.5.1.2.2. En présence d'azide de sodium	12
I.5.3. Synthèse en « one pot » de tétrazole sans catalyseur	13
I.5.4. Synthèse des tétrazoles sous irradiation aux Micro-ondes	13

Chapitre II: Les groupements protecteurs

Introduction	16
II.1. Les groupements protecteurs	16
II.2. Protéction/Déprotéction de la fonction amine	17
II.2.1. Groupement Fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc)	17
II.2.2. Groupement tert-Butyloxycarbonyle (Boc)	18
II.2.3. Groupement Benzyle (Bn)	19
II.2.4. Groupements Trityl et Pivaloyl	20

Chapitre III: Micro-onde

III. Introduction	21
III.1. Définition du Micro-onde	21
III.2. Les propriétés des micro-ondes	21
III.3. Principe d'activation par micro-ondes	22
III.4. Mécanisme de chauffage par micro-ondes	22
III.4.1. Interaction Onde Matière	22
III.4.2. Mécanisme du chauffage diélectrique	22
III.4.3. Mécanisme de polarisation dipolaire et propriétés diélectriques	22
III.4.4. Mécanisme de pertes par conduction et effet combiné des mécanismes	22
III.5. Activation des réactions chimiques par micro-ondes	23
III.6. Utilisation dans micro-ondes en synthèse organique	24
III.7. Avantages et les inconvénients de micro-ondes	25

Résultats et discussions

IV. Résultats et discussions	26
IV.1. Synthèse des tétrazoles	26
IV.2. Protection des tétrazoles	28
IV.2.1. Protection des tétrazoles par la trityl	28
IV.2.2. Protection des tétrazoles par le pivaloyl	30
IV.3. Déprotection des tétrazoles	31

Partie expérimentale

V. Partie expérimentale	34
V.1. Synthèse des tétrazoles	34

V.2. Protection des tétrazoles	36
V.2.1. Protection des tétrazoles par la trityl	36
V.2.2. Protection des tétrazoles par le pivaloyl	39
V.3. Déprotection des tétrazoles	42
Références	47
Conclusion générale	51
Annexe	

Introduction Générale

Introduction générale

La chimie hétérocyclique n'a cessé de se développer ces dernières décennies, vu le nombre impressionnant de produits identifiés et les diverses applications engendrées aussi bien dans les domaines biologique, médical et pharmaceutique que dans les secteurs industriel et technologique¹.

Parmi les différentes classes de composés hétérocycliques, les structures principalement azotées sont présentes dans de nombreux composés par voie de synthèse. Ces structures sont parfois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés. Un certain nombre de composés hybrides comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote, de soufre et/ou d'oxygène, a montré une activité pharmacologique remarquable².

Le noyau tétrazole représente une source important et proluxe pour la synthèse d'un grand nombre d'agents actifs dans divers domaines tel que le domaine médical et/ou thérapeutique comme anti-inflammatoire³, anti-allergique⁴ etc. et autres tel le domaine des édulcorants artificiels⁵.

La chimie fine inclut toutes sortes des dérivés des tétrazoles multifonctionnelles, leurs synthèse nécessitent généralement des enchainements multi-étapes et parfois dans des phases différentes. Les groupements fonctionnels peuvent réagir l'un sur l'autre, comme ils peuvent être compétitifs vis-à-vis d'un même réactif, donc leurs la synthèse reste difficile à réaliser. La présence de ces groupements dans la même molécule représente un handicap du point de vue réactivité et sélectivité, puisqu'ils peuvent réagir pareillement ou ensemble avec les même entités. La différence de réactivité est insuffisante pour prévoir une réaction sélective. de ce fait, il est donc nécessaire de passer par de **Protection/Déprotection**.

En synthèse multi-étape, l'utilisation d'un ou plusieurs groupements protecteurs est difficile à éviter⁶.

Le choix des groupements protecteurs convenables est une étape importante lors de l'élaboration d'une stratégie de synthèse organique et plus particulièrement pour les molécules polyfonctionnelles. Quand une réaction chimique doit être effectuée sélectivement sur une seule fonction réactive dans une molécule polyfonctionnelle, d'autres sites réactifs doivent être temporairement protégés afin d'empêcher des réactions secondaires⁷.

De nombreuses méthodes d'introduction et de clivage des groupements pivaloyl et trityl ont été décrites dans la littérature⁸, mais les plus employées font appel à des conditions

opératoires assez rudes, ceci pourrait cependant induire des problèmes de chimiosélectivité et de régénération des produits secondaires⁹.

Dans le cadre de présent travail, nous nous intéresserons au développement des méthodes éco-environnementales d'introduction et de clivage des groupements protecteurs dans des conditions réactionnelles très douces. Nous nous intéressons à la protection/déprotection des tétrazoles par le pivaloyl le trityl tout en utilisant un micro-onde. Avec cette méthodologie, nous avons été en mesure d'atteindre le clivage de la liaison carbone-azote différents substrats.

Le présent mémoire, qui résume les résultats que nous avons obtenus, a été structuré de la façon suivante :

Une partie théorique, constituée de trois chapitres, dans le premier nous avons donné un aperçu sur les intérêts biologiques des dérivés des tétrazoles. Nous avons présenté également, un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse du noyau tétrazole et leur réactivité chimique. Le second chapitre représente une étude sur les groupements protecteurs, et le troisième basé sur des notions de base sur les Micro-ondes et leurs applications comme techniques vertes d'activation de différentes réactions organiques.

Une partie résultats et discussions consacré aux travaux personnels, Et une partie expérimentale. Le Schéma ci-dessous résume l'ensemble des travaux réalisés.

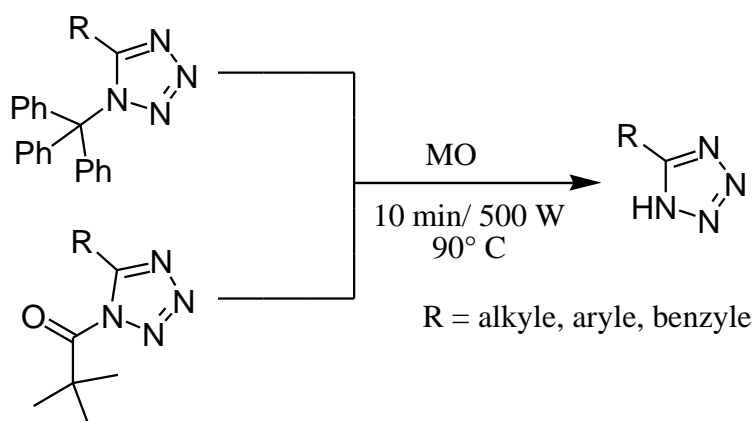


Schéma synthétique

Références

1. a) A. G. Montalban, « Heterocycles in Natural Product Synthesis ». Eds. Wiley-VCH: New York, **2011**, p. 299. b) D. Lednicer, « The Organic Chemistry of Drug Synthesis ». Eds. John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**, Vol. 7, p. 84.
2. a) S. M. Budavan; N. J. Rahway. “*The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals*”, 11th ed. Eds.; Merck & Co. **1989**. b) C. W. Wright; J.Jaddac-Kyereme; A. G. Breen; J. E. Brown; M. F. Cox; S. L. Croft; Y. Gokcek; H. Kendrick; R.M. Phillips; P. L. Pollet. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3187-3194. c) N. S. Sahu; C. Pal; N. B. Mandal; S. Banerjee; M. Raha; A. P. Kundu; A. Basu; M. Ghosh; K. Roy; S. A. Bandyopadhyay. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1687-1693. d) E. Gaudernak; J. Seipelt; A. Triendl; A. Grassauer; E. Kuechler. *J. Virol*, **2002**, *76*, 6004-6015. e) A. Inda; H. Nishino; M. Kuchide; J. Takayasu; T. Mukainaka; Y. Nobukuni; M. Okuda; H. Tokuda. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 1282-1285.
3. V. Kishore; S. S. Parmar; D. L. Gildersleeve. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1335.
4. G. P. Ellis; G. B. West. *North-Holland Biomedical Press.* **1980**, *17*, 151.
5. a) W. H. Owens; *J. Pharm. Sci.* **1990**, *79*, 826. (*Chem; Abstr.* **1991**, *114*, 3945). b) W. H. Owens; M. S. Kellogg; C. A. Klade; D. L. Madigan; R. H. Mazur; G. W. Muller; “sweeteners: Discovery, Molecular Design and Chemoreception,” ACS Symposium Series N°450, ed. D. E. Walters, f; t; Oethoefor and G. E. Dubois; *Am. Chem. Soc.* **1991**. pp. 100-112.
6. M. Schelhaas; H. Waldmann. *Protecting Group Strategies in Organic Synthesis. Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2056.
7. P. G. M. Wuts; T. W. Greene. *Greene’s Protective Group in Organic Synthesis*, 4th Ed.; John Wiley & Sons: New York. **2007**.
8. a) C. Behloul; D. Guijarro; M. Yus. *Synthesis.* **2004**, *8*, 1274-1280. b) M. Yus; C. Behloul; D. Guijarro. *Synthesis.* **2003**. *14*, 2179-2184.
9. a) A. Heydari; R. K. Shiroodi; H. Hamadi; M. Esfandyari; M. Pourayoubi. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 5865. b) C. A. G. N. Montalbetti; V. Falque. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827. c) F. Tamaddon; A. Nasiri; S. Farokhi. *Catalysis Communications.* **2011**, *12*, 1477.

Partie théorique

*Chapitre I: Généralités sur les
tetrazoles*

Introduction

Les tétrazoles sont des composés synthétiques avec les teneurs de nervures les plus élevées parmi les hétérocycles stables. Ils jouent des rôles importants en chimie de coordination, dans l'industrie géographique, ou comme composantes d'explosifs spéciaux¹.

En outre, la bague tétrazole est un intermédiaire important dans la synthèse d'autres hétérocycles plus complexes, à travers divers réarrangements². En raison de leurs acidités, 5-tétrazoles de monosubstitués sont également utilisés comme activateurs dans la synthèse d'oligonucléotide³. Cependant, l'utilisation la plus importante des tétrazoles doivent être trouvées dans la chimie médicinale, où les tétrazoles sont fréquemment utilisés des acides carboxyliques métaboliquement stable⁴.

I. Généralités sur les Tétrazoles

I.1. Définitions des tétrazoles

Les tétrazoles correspondent à une classe de composés hétérocycliques organiques constitués d'un cycle de cinq atomes ; quatre atomes d'azote et un atome de carbone (plus l'hydrogène). Le plus simple est le CH₂N₄ qui est un solide cristallin blanc à jaune pâle avec une odeur caractéristique faible, soluble dans l'eau et l'alcool. Il est de nature acide en raison de la présence de quatre atomes d'azote. La figure 1 représente la structure et la numérotation d'un tétrazole simple appelé aussi 1-H Tétrazole ou Tétrazacyclopentadiène⁵. Les tétrazoles sont aussi nommés pyrrotriazoles⁶.

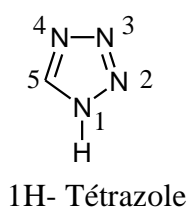


Figure 1 : Tétrazole simple.

Les tétrazoles sont des bioisostères de l'acide carboxylique. Comme ce dernier, ils sont ionisés à pH physiologique et exhibent une structure plane ce qui rend l'anion tétrazolate plus stable⁷, avec une masse molaire de 70.05 g/mole et une densité 1.477 g/ml.

I.2. Structure des Tétrazoles

La bague tétrazole a deux formes tautomères (1) et (2). Le système de numérotation de forme (1) est utilisé pour les sous-titres de cycle (contre contrôle tautomère). La bague tétrazole est différente des autres systèmes azote dans la mesure où il représente le groupe fonctionnel pour une série complétée d'acide carbazologique RCN_4H , des analogues d'azote complets d'acides carboxyliques RCO_2H (**Figure 2**).

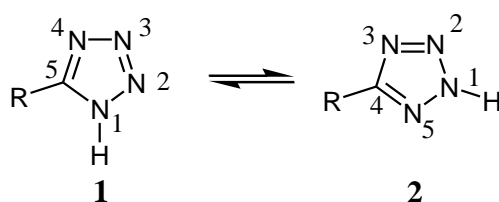


Figure 2 : Structure des tétrazoles.

Les nitrogènes tétrazole ont une quantité considérable de densité électronique, qui conduit par conséquent une large gamme de complexes métallique et molécule stable⁸.

En outre, l'anneau tétrazole possède un effet inductif à l'électronique fort (-I) qui dépasse l'effet mésomérique faible (+M), par conséquent, l'anneau est un groupe désactivé⁹

I.3. Propriétés chimiques et physiques des tétrazoles

I.3.1. Aromaticité

Le noyau tétrazole est un système de type 6π -azapyrrole¹⁰. La réactivité des tétrazole substitués sur le carbone 5, leur permet d'être classés parmi les composés aromatiques¹¹. Dans le noyau tétrazole, deux des six électrons π –requis par la règle de Huckel sont fournies par la paire d'électrons libre d'un azote tandis que les électrons π restant, sont fournis par les quatre autres atomes du noyau.

I.3.2. Acidité

Les tétrazoles de 5-substitués affichent une acidité comparable aux carboxylique correspondants¹². Une différence entre la bague tétrazole et le groupe carboxylique est le tautomérisme annulaire des tétrazoles. Les substituants au C-5 ont des effets similaires à ceux des acides carboxyliques (**Figure 3**).

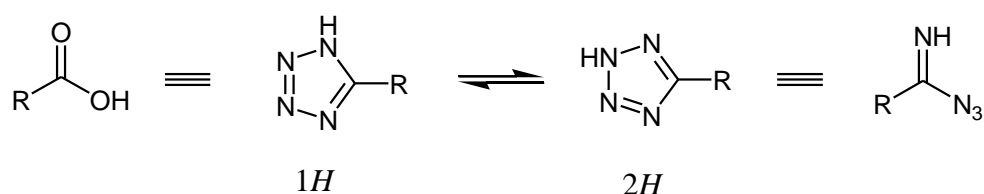


Figure 3 : Les acides tétrazoles sont les biospectres d'acides carboxylique.

En général, 5-aryltétrazoles **3** sont des acides forts. L'augmentation de l'acidité est attribuée à une stabilisation par résonance accrue dans les anions 5-phényltétrazole **4** par rapport à benzoate¹² (**Figure 4**).

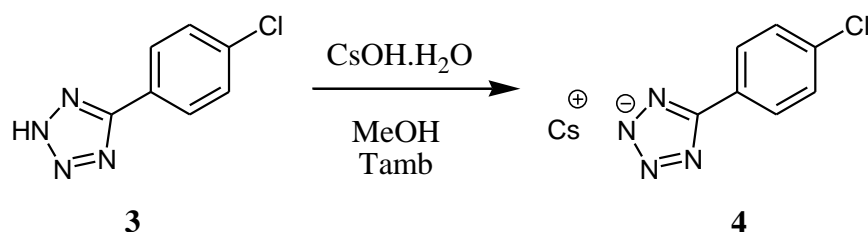


Figure 4 : Exemple d'un sel de métal tétrazolate.

I.3.3. Solubilité

Les tétrazoles substitués en position 5 sont généralement solubles dans les solvants organiques polaires tels que l'acétate d'Ethyl et le DMSO, mais dans des conditions basiques, ils peuvent aisément être extraits dans la phase aqueuse sous forme de sel, comme les acides carboxyliques. Les dérivés de tétrazole très polaire tels que pyridinététrazoles **5**, **6** et **7** ou pyrrolidine tétrazole **8** sont solubles dans l'eau^{12b} (**Figure 5**).

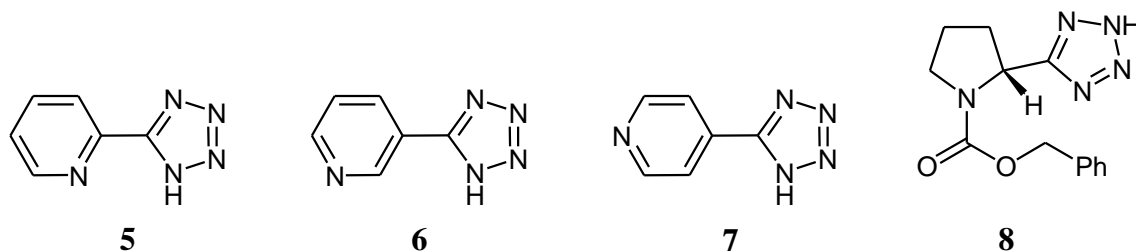


Figure 5 : Solubilité des tétrazoles.

I.3.4. Réactivité des Tétrazoles

Les tétrazoles sont très réactifs du fait de la présence des doublets libres non-liants des différents azotes du noyau. La disponibilité de ces électrons π , leur permet d'être attaqués par divers réactifs électrophiles^{9b}. Outre la variété des substituants alkyles, de nombreux autres groupements peuvent être introduits : Acyle, silyle, phosphoryle, sulfonyle, aryle, vinyle et les fonctions amino¹³.

Les réactions de type nucléophile les plus courantes aux nitrogènes tétrazole proviennent de l'acidité de la bande anneau N-H. Les acides tétrazoliques forment des anions stables lorsqu'elles sont plus réactives que les tétrazoles neutres vers les électrophiles et les alkylatants (**Schéma 1**). En général, les substituants d'un lâcheur d'électrons à C-5 ont tendance à favoriser la 2N-alkylation.

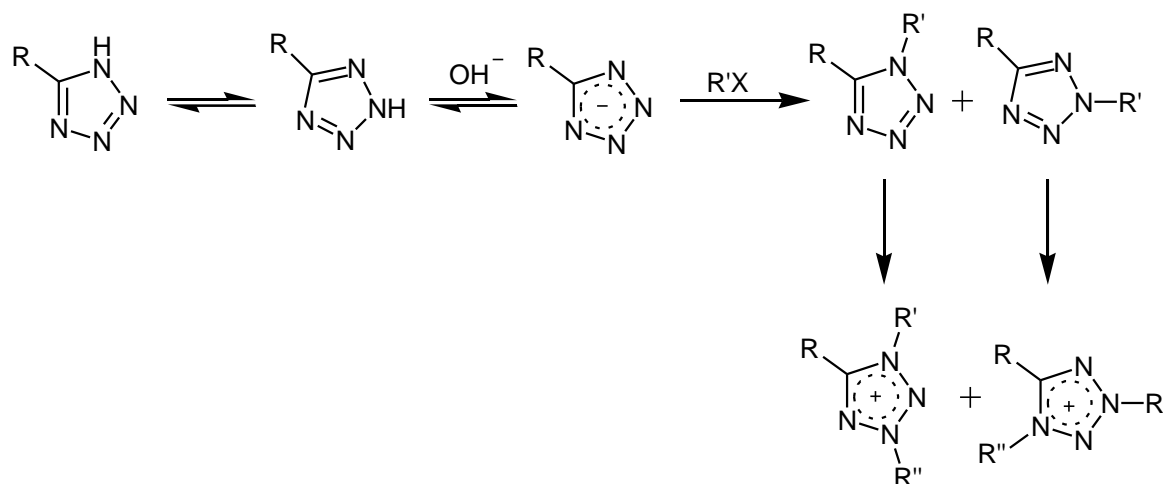


Schéma1 : Réaction avec les électrophiles.

I.4. Application des tétrazoles

Les tétrazoles ont une fonctionnalité de plus en plus croissante avec de vastes applications. Ils sont utilisés en chimie de coordination et en sciences des matériaux dans différentes applications, y compris la photographie¹⁴, les explosifs, dans des systèmes d'informations et en agrochimie¹⁵. De plus, d'énormes travaux ont été réalisés dans le domaine de la chimie médicinale¹⁶.

I.4.1. Activités biologiques des tétrazoles

Le tétrazole non substitué ne présente pas d'activité pharmacologique, par contre le tétrazole substitué et ses dérivés sont présents dans de nombreux composés hétérocycliques bioactifs qui présentent un grand intérêt en raison de leurs diverses applications¹⁷.

I.4.1.1. Activité antibactérienne

Mosaad et al¹⁸ ont rapporté la synthèse de N-(3-cyano-1-(3-méthylphényl)-4,5-diphényl-1H-pyrrol-2-yl)-acétamides **9a** et 2-amino-1-(4-méthoxyphényl)-4,5-diphényl-3-tétrazolo-1H-pyrroles **9b**. Ces deux composés ont montré une activité antimicrobienne puissante (**Figure 6**). Une autre étude réalisée par *Salahuddin*¹⁹ montre que les benzo-thiéno [2, 3-d] pyrimidines **10**, qui contiennent un cycle de tétrazole, sont plus actives contre les bactéries telles que *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilis*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* (**Figure 6**).

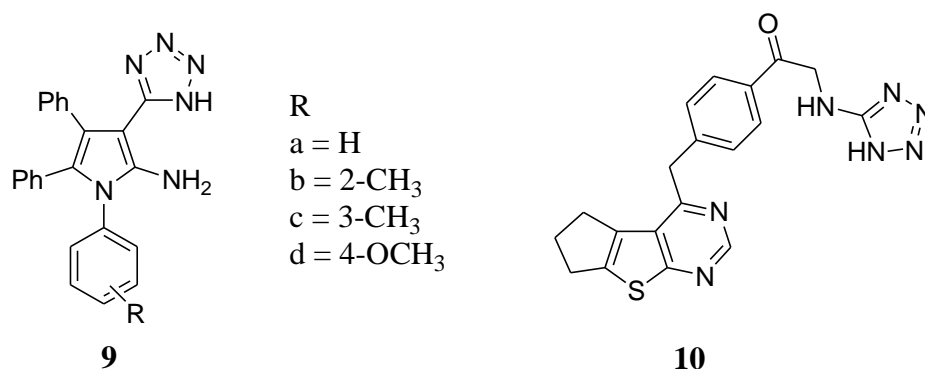


Figure 6 : Structure de deux tétrazoles antibactériens.

I.4.1.2. Activité antifongique

Une étude réalisée par Matysiak et al²⁰ montre que les tétrazoles sont plus actifs contre *Candida albicans* ATCC 1023 (**Figure 7**).

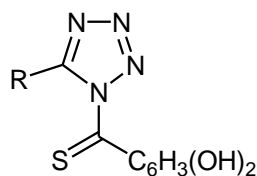


Figure 7 : structure de tétrazole antifongique.

I.4.1.3. Activité antivirale

En 2005, Chang et al²¹ ont remarqué que l'addition de groupement tétrazolique au pyridylimidazolidinone améliore considérablement l'activité anti-EV71 (Entérovirus 71), ainsi qu'aucune toxicité cellulaire apparente n'a été observée pour ce composé **11** (**figure 8**). Les

travaux de Walke²² ont conduit à un nouveau chémotype à base de tri-cétoacide **12** qui inhibe sélectivement la réaction de transfert de brin de l'intégrase du VIH, enzyme exprimée par le VIH, et qui représente une cible validée pour la thérapie (**figure 8**).

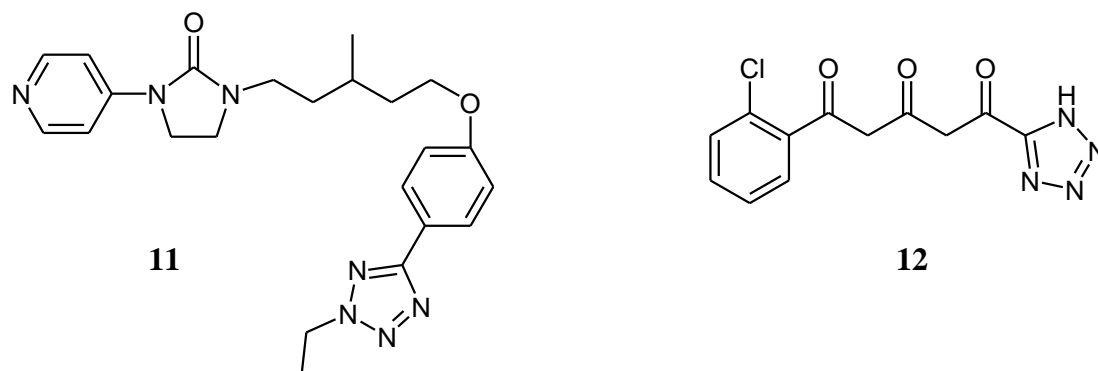


Figure 8 : Structure des tétrazoles Anti-EV71 et anti-VIH.

I.4.1.4. Activité anti-cancéreuse

Dans le but d'évaluer l'activité anticancéreuse de certains dérivés de tétrazoles, différents dérivés contenant de l'isoxazole ont été synthétisés par l'équipe de Bhaskar. Les résultats ont montré que le composé 1-[5-(2-chlorophényl)isoxazol-3-yl]-5-phényl-1H-tétrazole est plus efficace et actif avec une influence sélective sur les lignées cellulaires du cancer de l'ovaire, en particulier sur SK-OV-3 avec un pourcentage de croissance de 34,94%²³ (**Figure 9**).

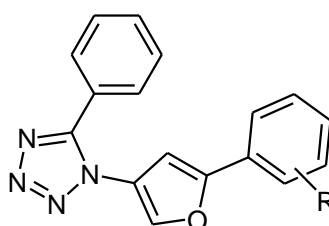


Figure 9 : Structure de tétrazole anticancéreux.

I.5. Synthèse des Tétrazoles

Avec l'importance croissante du groupe tétrazole dans la chimie médicinale, la synthèse efficace des dérivés tétrazole est devenue une tâche importante. Cette poursuite d'amélioration de sa synthèse était également évidente dans les premiers jours du développement de tétrazole. En 1885, Bladin a réduit le terme tétrazole pour un hétéroarène à

cinq chaînons constitué de quatre nitrogènes et a prouvé quelque chose d'autre. Tirer par le fait de l'inexécution de la rédaction de dicyanophényle hydrazine, le produit de condensation de cyanogènes et phénylhydrazine. Traitement de l'acide niciteuse a conduit à la première tétrazole contenant le composé, plus tard sous le nom de 5-cyano-2-phényltétrazol²⁴ (**Figure 10**).

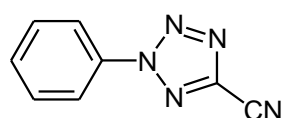


Figure 10 : Le premier composé contenant le tétrazole préparé, 5-cyano-2-phényltétrazole.

Les composés les plus intéressants contenant des fragments tétrazole sont les tétrazoles 5-substitués. Les premières méthodes spécifiques et largement utilisées pour synthétiser ces dérivés impliquaient la dizotisation des composés de polynitrogène, en particulier les hydrazidines telles que le N-aminobenzamidine **13** (**Schéma 2**), préparés principalement d'éthers imino(Imidates) et hydrazine²⁵.

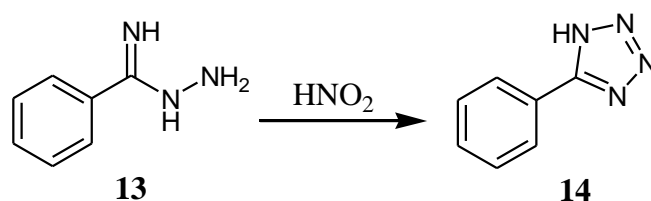


Schéma 2 : Synthèse de 5-phényl-1H-tétrazole à partir de N-aminobenzamidine.

I.5.1. Synthèse des tétrazoles en présence d'acide de Lewis

Finnegan et Lofquist²⁶ ont rapporté en 1958 l'étude de la formation de tétrazole, en présence d'acide de Lewis. Le mécanisme proposé implique une attaque nucléophile de l'ion azoture sur le carbone du groupe nitrile, suivie par la fermeture du cycle. L'utilisation de l'acide augmente ou favorise la charge (δ^+) sur le nitrile du carbone, donc augmente la vitesse de la réaction (**Schéma 3**).

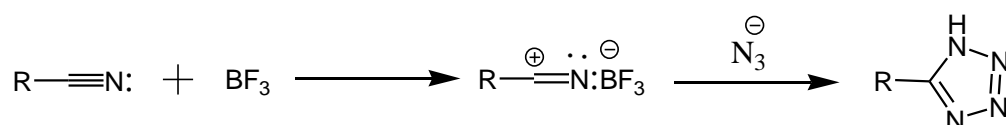


Schéma 3 : Formation de tétrazole en présence d'acide de Lewis.

I.5.2. Quelques Synthèses récentes des tétrazoles

I.5.2.1. Synthèse des tétrazoles sans solvant

Une nouvelle méthode de synthèse de 1H-tétrazoles 5-substitués a été développée par Rostamizadeh et al. C'est une réaction entre le nitrile et l'azoture de sodium en présence du chlorure de zinc (ZnCl_2) comme catalyseur²⁷ (**Schéma 4**). Les avantages de cette méthode par rapport aux autres méthodes rapportées dans la littérature sont : Des temps de réactions plus courts, catalyseur peu coûteux et respectueux de l'environnement, l'utilisation de produits commerciaux disponibles, Absence de solvant et donne des rendements élevés.

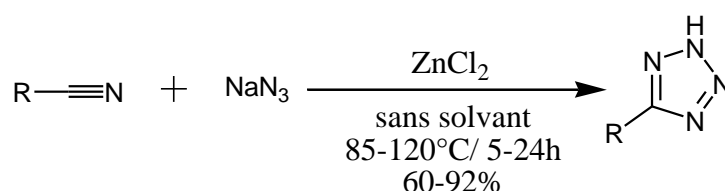


Schéma 4 : Préparation de tétrazole en présence de chlorure de zinc (ZnCl_2).

D'autres méthodes utilisent le Fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) comme catalyseur pour la réaction de cycloaddition [3+2] du nitrile organique et l'azide en absence du solvant²⁸. Cette méthode a de bon rendement allant de 82 à 97% (**Schéma 5**).

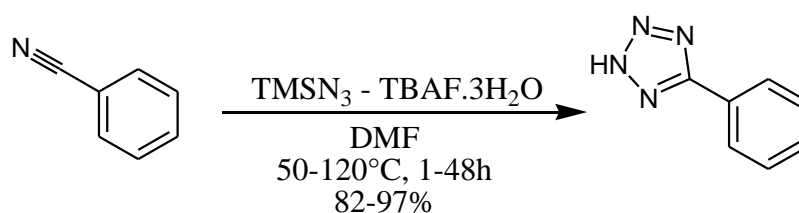


Schéma 5 : Préparation de tétrazoles par l'azoture de triméthylsilyle.

I.5.2.2. Synthèse des tétrazoles avec catalyseur

I.5.2.2.1. En présence de MWO_4

Sharpless et al ont travaillé sur une nouvelle méthode de synthèse des tétrazoles en présence d'un complexe métallique de tétraoxyde de tungsten MWO_4 comme catalyseur qui active la triple liaison C-N, avec un rendement élevé et un temps réduit²⁹ (**Schéma 6**).

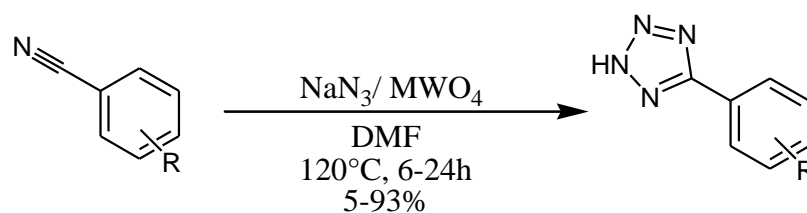


Schéma 6 : Synthèse de tétrazole en présence de MWO_4 .

I.5.1.2.2. En présence d'azide de sodium

Katam et al. ont signalé une méthode alternative pour préparer des anneaux tétrazoles utilisant Zn/Al hydrotalcite comme catalyseur hétérogène³⁰ (**Schéma 7**).

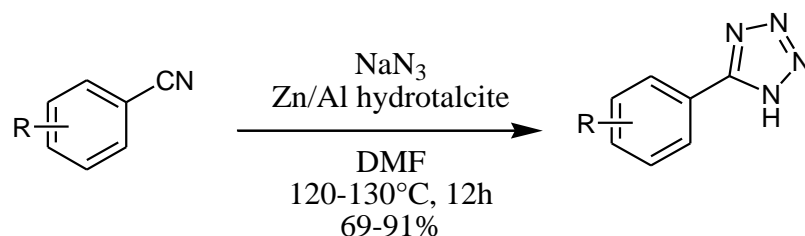


Schéma 7 : synthèse de tétrazole catalysée par Zn/Al hydrotalcite.

Koldobskii et al. ont réalisé la synthèse de tétrazole 1.5 dis-substitué à partir des chlorure imidoyle et l'azide en présence de tetrabutylammonium³¹ (**Schéma 8**).

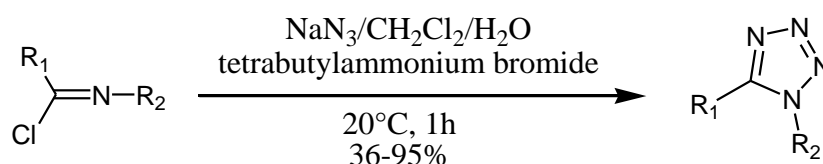


Schéma 8 : synthèse des tétrazoles à partir des chlorures imidoyle.

Zard³² a proposé une méthode pour préparer les tétrazole disubstituée. La réaction du chlorure d'imidoyle **15** avec l'azote de sodium fournit le 5-chlorométhyltétolate **16** qui est ensuite traité avec du potassium O-éthyl xanthate en acétone pour donner au tétrazole xanthates **17** (**Schéma 9**).

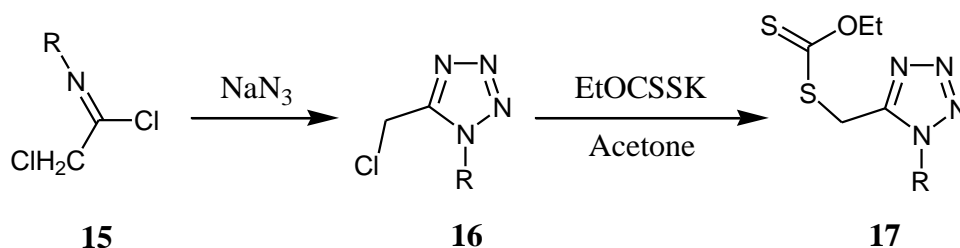


Schéma 9 : Synthèse de tétrazole dis-substitué.

Une autre méthode simple et rapide pour la synthèse des tétrazoles basé sur l'utilisation des solvants et des catalyseurs verts, qui servent à solubiliser l'azide de sodium, et facilite la cycloaddition. Le DMSO et le liquide ionique comme milieu réactionnel, présente un excellent rendement à température ambiante³³ (Schéma 10).

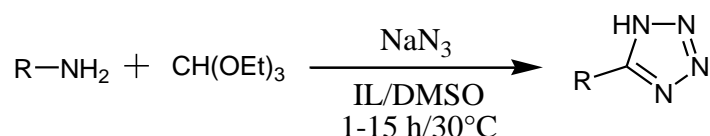


Schéma 10 : Synthèse des tétrazoles à température ambiante.

I.5.3. Synthèse en « un pot » de tétrazole sans catalyseur

La réaction de cycloaddition dipolaire 1-3 des composés carbonyles, malononitrile et l'azoture de sodium, permet d'obtenir les 1H-tétrazole-5-substitués en une seule étape.

Dabiri et al., ont réalisé cette réaction sans catalyseur en utilisant l'eau comme solvant, des meilleurs résultats sont obtenus³⁴ (Schéma 11).

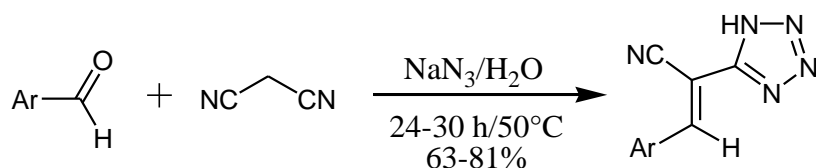


Schéma 11 : Synthèse des tétrazoles en une seule étape.

I.5.4. Synthèse des tétrazoles sous irradiation aux Micro-ondes

En 2000, la première préparation assistée par micro-ondes de 5-substitution basée sur le travail de Finnegan²⁶ a été publiée. Cette méthode a de nouveau utilisé le traitement des nitriles avec l'azide de sodium et le chlorure d'ammonium dans DMF (Schéma 12).

Les temps de réaction ont été significativement réduits, les rendements obtenus restants élevés. Les réactions sont en cours de récipients sans surveillance de la température de réaction.

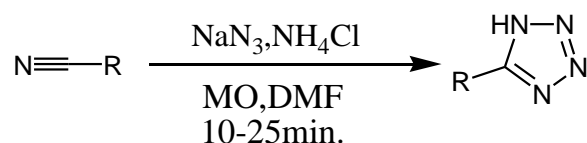


Schéma 12 : Réaction de Finnegan assistée à la micro-onde.

La méthode de Koguro³⁵ également été modifiée et améliorée grâce à l'utilisation d'irradiation micro-ondes. Les tétrazoles 5-substitués ont été préalablement synthétisé par le traitement des nitriles avec le chlorure de triéthylammonium en présence de nitrobenzène dans un four micro-ondes (**Schéma 13**).

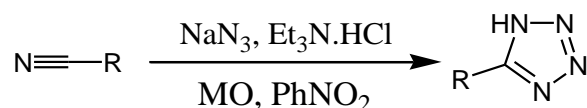


Schéma 13 : Préparation des tétrazoles par micro-onde en présence de nitrobenzène.

Une méthode rapide et efficace pour la synthèse des tétrazoles 5-substitués par une approche de haute température/haute pression a été publiée³⁶ (**Schéma 14**).

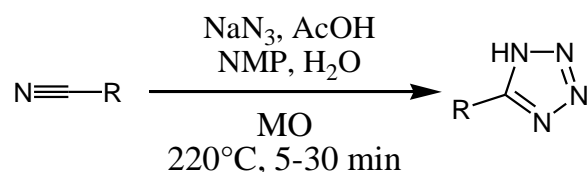


Schéma 14 : Synthèse de tétrazole par une approche de microréacteur à haute température.

Tsai et al³⁷ ont réalisé la synthèse des tétrazolo[5,1-a]isoquinolines, à partir des alcynes substitués et l'azide de sodium dans le DME en présence de Bromure de zinc (**Schéma 15**).

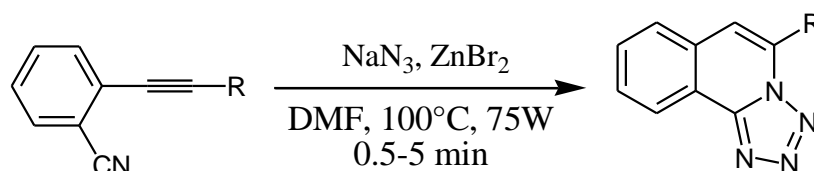


Schéma 15 : Synthèse des tétrazolo[5,1-a]isoquinolines.

Patil et al ont réalisé la synthèse de 1H-tétrazole-5-substitués sous irradiations micro-ondes à partir des nitriles et l'azide de sodium en présence de l' InCl_3 comme catalyseur³⁸ (Schéma 16).

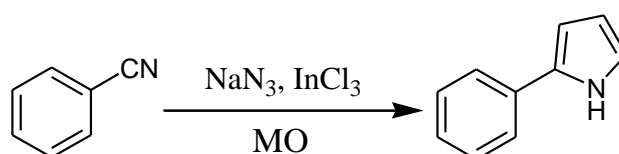


Schéma 16 : Synthèses de 5-phényltétrazole sous irradiations micro-ondes.

Sribalan et al ont eux aussi réalisés la synthèse des tétrazoles dis-substitués sous irradiations micro-ondes, à partir des amides, l'azide de sodium et le trichlorure de phosphore³⁹ (Schéma 17).

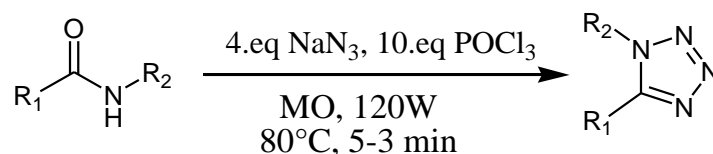


Schéma 17 : Synthèse des tétrazoles en présence de POCl_3 .

*Chapitre II: Les groupements
protecteurs*

Introduction

En synthèse organique, on appelle : groupement protecteur un groupe fonctionnel introduit dans la molécule afin d'empêcher des réactions secondaires de se produire dans la suite de la synthèse et/ou pour obtenir une certaine chimiosélectivité.

Lors d'une synthèse multi-étapes, il est courant de se retrouver confronté à des problèmes de chimiosélectivité lorsque plusieurs groupes fonctionnels peuvent réagir lors d'une même réaction. Dans ce cas, on essaye de transformer un ou plusieurs groupes fonctionnels en d'autres groupes qui seront inertes dans les conditions réactionnelles choisies. Cette étape s'appelle une protection.

Philip J. Kocienski a dit dans son livre, *Protecting Groups*, que les groupements protecteurs sont devenus une voie que nous ne pouvons pas éluder, nous continuerons à dépendre d'elles pour l'avenir et nous pouvons admirer l'ingéniosité qui est investie dans leur conception, donc la protection n'est pas un principe mais c'est un avantage. Il a résumé tout ça dans un célèbre proverbe: « **Il y a trois choses qu'on ne peut pas éviter : la mort, les impôts et les groupements protecteurs** »⁴⁰. Dans ce chapitre nous allons présenter un aperçu bibliographique sur les différentes méthodes appropriées utilisées pour la protection des différents groupements fonctionnels.

II.1. Les groupements protecteurs

Le groupement protecteur est caractéristique d'une ou de plusieurs fonctions. Il est généralement utilisé en synthèse multi-étapes pour bloquer une fonction choisie, il doit résister aux conditions réactionnelles. Il peut également coexister avec un autre groupement orthogonal sur la même molécule, ce qui permet la protection/déprotection de façon sélective⁴¹.

Le choix d'un bon groupement protecteur est une étape importante lors de l'élaboration d'une stratégie de synthèse en chimie organique⁴².

Il y a sept conditions stratégiques qui définissent la capacité d'un groupement protecteur à être un bon groupement protecteur :

- Le coût de la protection et de la déprotection ne doit pas être trop élevé.
- Facilement et efficacement introduit.
- Facile à caractériser par les méthodes spectroscopiques.
- Stable vis-à-vis des différentes techniques de séparation et de purification.
- Stable dans les différentes conditions plus au moins dures.

- Orthogonale vis-à-vis des autres groupements protecteurs.
- Le produit déprotégé doit être facile à séparer du résidu de la protection.

Les principaux groupements protecteurs utilisés en synthèse organique vis-à-vis des fonctions amines sont : tet-Butoxycarbonule (Boc), Fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc), Pivaloy (Pivl), Trityl (Tr).

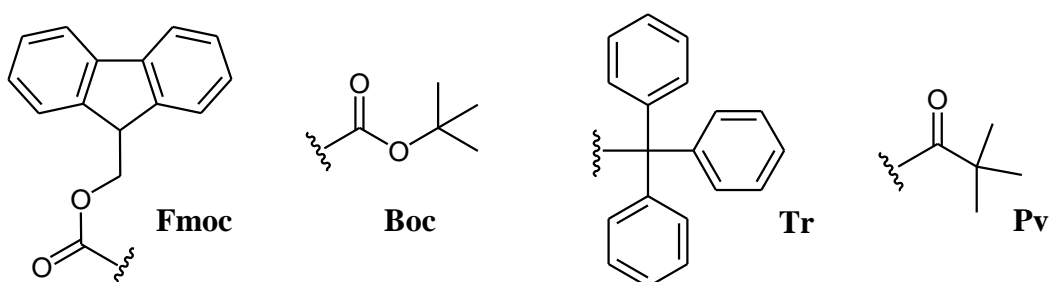


Figure 11 : les principaux groupements protecteurs des amines.

II.2. Protections/Déprotection de la fonction amines

Plusieurs composés organiques biologiquement actifs contenant la fonction amine, ont fait l'objet de plusieurs travaux de protection/déprotection ces dernières années en synthèse organique⁴³. Dans ce cadre, la conception de nouvelles méthodes douces et efficaces pour la protection/déprotection de la fonction amine devient une priorité.

II.2.1. Groupement Fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc)

Tchertchian et al ont réalisé une protection d'une fonction amine secondaire en utilisant le Fmoc-Cl en excès (4,4 éq) dans un mélange du (dioxane/H₂O : 2/1) en présence de diisopropyléthylamine à température ambiante⁴⁴ (Schéma 18).

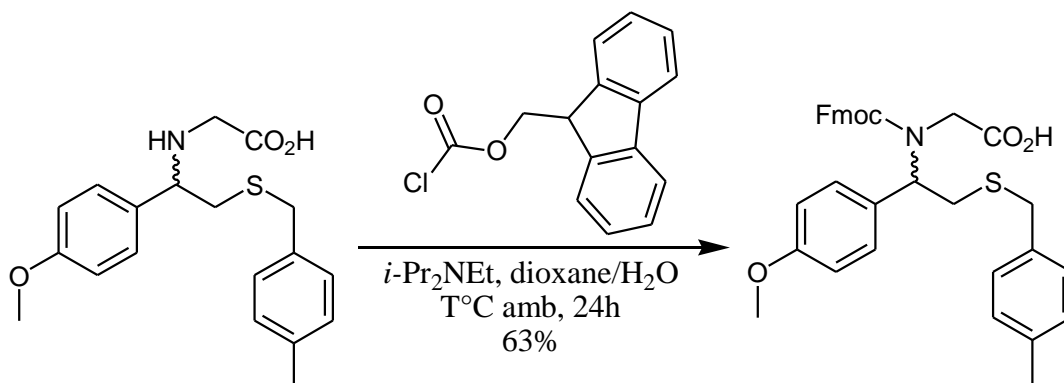


Schéma 18 : Protection d'amine par le Fmoc.

Clivage

Le Fmoc est souvent stable dans les conditions d'hydrogénolyse. Cependant, il a été observé que dans des conditions particulières, il peut être clivé par traitement avec $H_2/Pd/C$, dans le mélange AcOH/MeOH⁴⁵.

James et al⁴⁶ ont rapporté la déprotection du *N*-Fmoc en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) en quantité catalytique et le 1-octanethiole (Schéma 19).

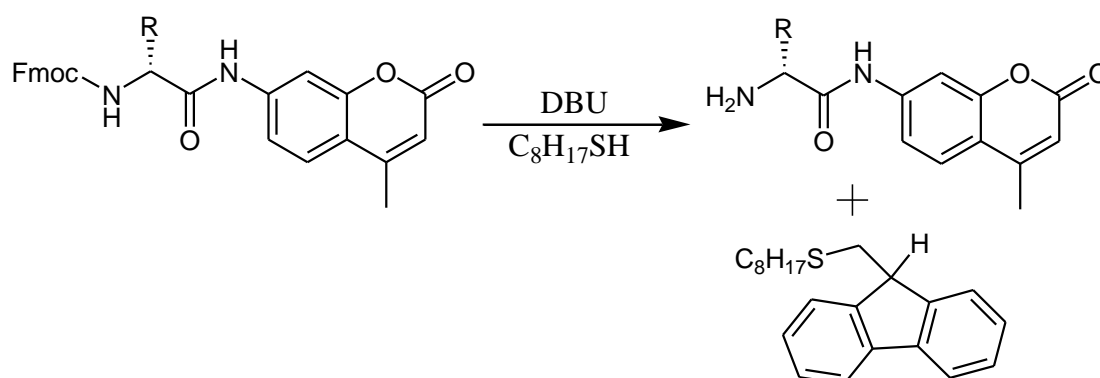


Schéma 19 : Clivage de Fmoc en présence de $H_2/Pd/C$.

II.2.2. Groupement tert-Butyloxycarbonyle (Boc)

Le groupement tert-Butyloxycarbonyle (Boc) est très utilisé pour la protection des amines, il est inerte à beaucoup de réactifs nucléophiles⁴⁷.

Heydari et al⁴⁸ ont développé une méthode efficace avec de bons rendements. La *N*-tert-butoxycarbonylation des amines primaires et secondaires est effectuée dans un milieu hétérogène en utilisant le di-tert-butyle dicarbonate en présence d'hétéropolyacide $H_3PW_{12}O_{40}$ (Schéma 20).

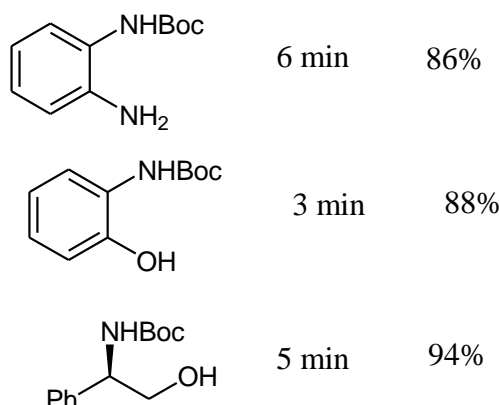
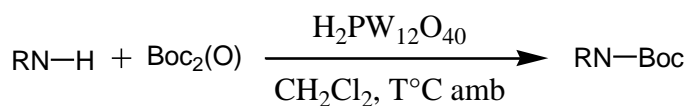


Schéma 20 : Protéction sélective des amines.

Clivage

La déprotection chimiosélective de N-Boc est communément réalisé par un traitement acide et est accomplie rapidement en utilisant 5 équivalents de TFA à 60°C pendant 30 min⁴⁹ (Schéma 21). La sélectivité de cette méthode de déprotection de N-Boc est approuvée par la préservation de l'éther OTBDMS.

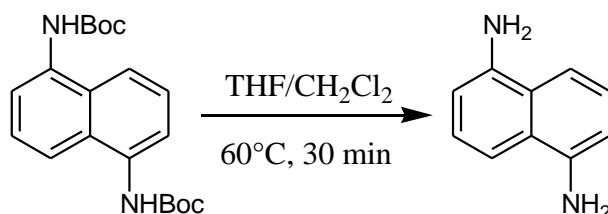


Schéma 21 : Déprotection de N-Boc.

II.2.3. Groupement Benzyle (Bn)

Le groupement N-Bn est commodément clivé par hydrogénolyse par rapport l'éther benzylique⁵⁰. La protection N-Bn est largement utilisé en synthèse organique vue la stabilité de ce motif dans diverses conditions réactionnelles (traitement acide/base et les catalyseurs nucléophiles).

Le groupement benzyle est introduit sélectivement sur la fonction amine de l'amino alcool **18** à l'aide du chlorure de benzyle en présence de carbonate de sodium⁵¹ (Schéma 22).

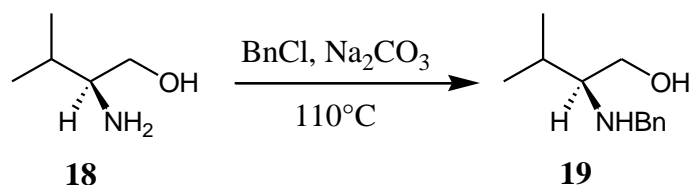


Schéma 22 : Formation sélective de N-Bn vs O-Bn.

Clivage

Le groupement N-Bn peut être clivé par hydrogénolyse en présence de Pd/C dans EtOH⁵² (Schéma 23).

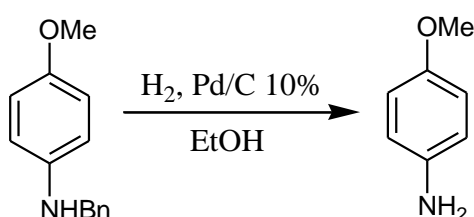


Schéma 23 : Déprotection du groupement benzyle par hydrogénolyse.

II.2.4. Groupements Trityl et Pivaloyl

Les groupements Trityl et Pivaloyl sont largement utilisée pour la protection du noyau tétrazole⁵³, la réaction est habituellement effectuée en présence d'une base et il est à présumer que l'alkylation de tétrazoles 5-substitués suit mécanisme SN1 (Schéma 24).

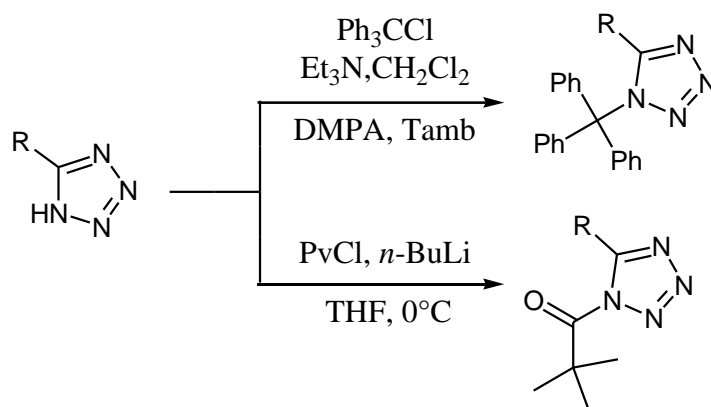


Schéma 24 : Alkylation des tétrazoles.

Clivage

Behloul et al⁵⁴. Ont développé une méthode efficace de la déprotection des groupements trityl et pivaloyl dans les tétrazoles en utilisant le Li comme catalyseur en présence du naphthalène à -78°C (Schéma 25).

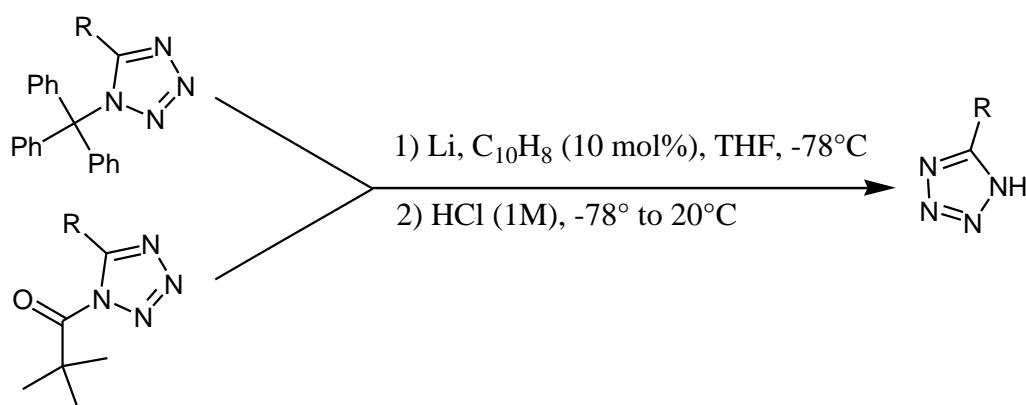


Schéma 25 : Déprotection des tétrazoles par le lithium.

Chapitre III: Micro-onde

Introduction

C'est au cours des années 1975 que les fours micro-onde domestiques sont apparus dans les laboratoires⁵⁵. Utilisés initialement pour sécher la verrerie ou réaliser des réactions de minéralisation, ce n'est que depuis le milieu des années 1980 que le four à micro-ondes s'est révélé être un bon équipement pour réaliser des synthèses organiques, remplaçant le célèbre <reflux>.

Le domaine d'application du chauffage micro-onde en chimie est l'heure actuelle très vaste : synthèse organique, synthèse inorganique, synthèse de composé de coordination⁵⁶.

III.1. Définition du Micro-onde

On appelle micro-onde (Microwave en anglais) ou hyperfréquence la bande de fréquences auxquelles les dimensions géométriques des objets utilisés sont de l'ordre de grandeur de la longueur d'onde électromagnétique. Ce sont en général des ondes électromagnétiques de longueur d'onde intermédiaire entre l'infrarouge et les ondes de radio diffusion⁵⁷.

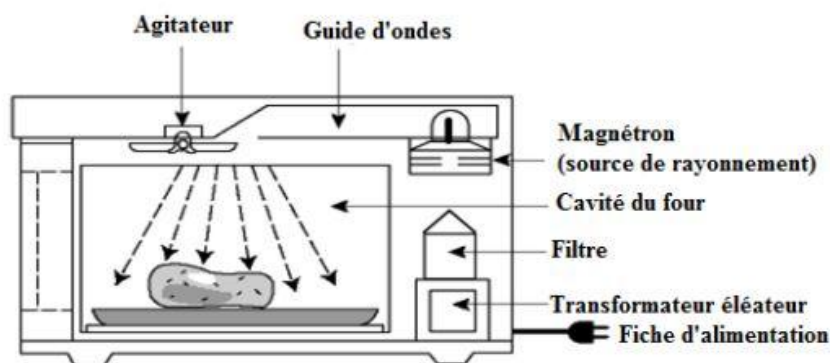


Figure 12 : Constitution d'un four micro-onde.

III.2. Les propriétés des micro-ondes

- Propagation dans des atmosphères variées (argon, azote) sous pression.
- Traverser l'air, les plastiques (non polaires).
- Trop faible pour briser les liaisons chimiques.
- Absorbées par tous les corps liquide et solides dont les molécules sont sensibles à un champ électrique alternatif ayant certaines fréquences.

III.3. Principe d'activation par micro-ondes

La région micro-ondes dans le spectre électromagnétique se situe entre 0.75 mm et 1 m. La fréquence la plus utilisée est de 2450 MHz correspondant à la fréquence de la majorité des magnétrons des fours micro-ondes de cuisine ayant une puissance de 600 à 1000 Watts et une longueur d'onde λ de 12.2cm, ce qui représente une énergie insuffisante pour rompre une liaison chimique. Les effets directs au niveau moléculaire. De type photochimie. Peuvent donc être exclus. En revanche le chauffage par micro-onde provoque une rotation ordonnée des molécules, ce qui correspond à une diminution d'entropie et donc une diminution de l'énergie d'activation. La réaction est donc facilitée par ce mode de chauffage⁵⁸.

III.4. Mécanisme de chauffage par micro-ondes

III.4.1. Interaction Onde Matière

Les radiations micro-ondes sont des ondes électromagnétiques caractérisées par l'association d'un champ électrique **E** et des champ magnétique **B**, possédant des amplitudes et des directions variant de manière périodique.

En conséquence, les mouvements moléculaires provoquent des frictions qui dissipent sous forme de chaleur une partie de l'énergie émise. il en résulte que l'échauffement sous micro-ondes des molécules polaires se traduit par un dégagement intense et instantané de chaleur dans la masse irradiée⁵⁹.

III.4.2. Mécanisme du chauffage diélectrique

Le chauffage micro-ondes, appelé aussi chauffage diélectrique, s'effectue par deux mécanismes principaux : polarisation dipolaire et pertes par conduction.

III.4.3. Mécanisme de polarisation dipolaire et propriétés diélectriques

Dans un milieu dense tel qu'un liquide, les molécules sont très proches les unes des autres et l'alignement instantané de tous les dipôles avec le champ est impossible. Les vibrations, chocs et frictions entre les molécules provoquent une augmentation de la température. Par exemple, sous rayonnement MO à une puissance de 150Watts, l'eau chauffe rapidement alors que le dioxane, peu polaire, mais de viscosité comparable, ne chauffe que très peu⁶⁰.

III.4.4. Mécanisme de pertes par conduction et effet combiné des mécanismes

Les produits porteurs de charges libres, comme les ions ou les particules chargées, peuvent être chauffés sous l'action d'un champ électrique⁶¹. Ceci est dû au mécanisme de conduction ionique. Des ions en solution se déplacent plus rapidement sous l'influence d'un champ électrique ce qui conduit à des collisions plus énergétiques, transformant ainsi l'énergie cinétique en chaleur.

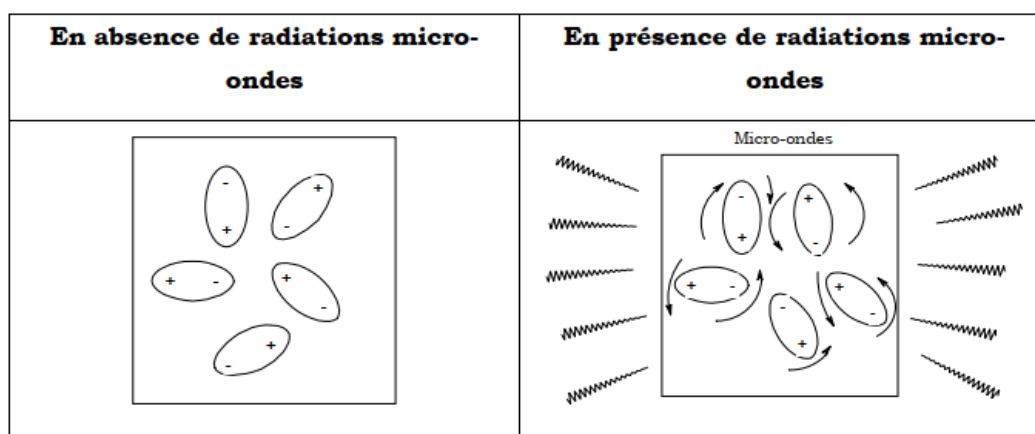


Figure 13 : Frissonnement des dipôles soumis à une irradiation MO.

III.5. Activation des réactions chimiques par micro-ondes

L'application des micro-ondes pour la synthèse chimique été introduite par Gedye en 1986 avec la mise en œuvre dans un four micro-ondes de réactions d'hydrolyse, d'estérification et d'oxydation⁵⁷. Depuis, grâce à la disponibilité de réacteurs micro-ondes commerciaux, les synthèses organique mises en œuvre avec succès sous micro-ondes se sont Multipliées, incluant entre autres⁶²⁻⁶³.

- Protection et Déprotection.
- Acylation.
- Alkylation.
- Réarrangement.
- Estérification et transestérification.

Par exemple les réactions suivant :

- **Condensation du benzaldéhyde en benzoïne**

Cette synthèse de la benzoïne à partir du benzaldéhyde, catalysée par la thiamine (vitamine B1), repose sur des modes opératoires existant transposés sous microondes

en présence de solvant. Cette synthèse, initialement catalysée par les ions cyanure⁶⁴⁻⁶⁵ (Schéma 26).

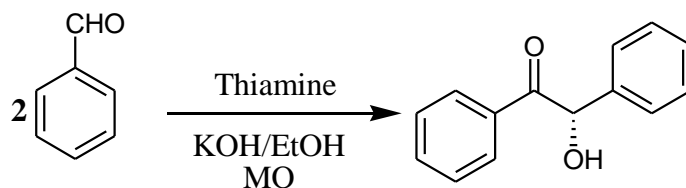


Schéma 26 : Condensation du benzaldéhyde en benzoïne via MO.

- **Oxydation de la benzoïne en benzile**

Les modes opératoires connus de cette oxydation très classique utilisent différents oxydants, le rendement est de 80% en 2 min d'activation micro-onde. La température finale est de 200°C⁶⁶ (Schéma 27).

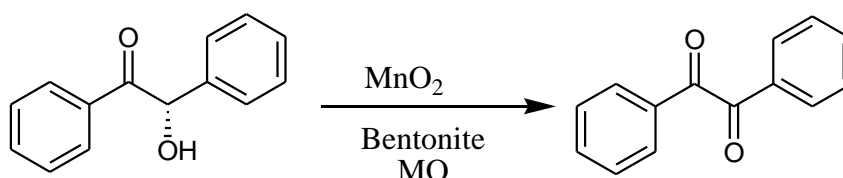


Schéma 27 : Oxydation de benzoïne en benzile via MO.

En plus des synthèses organiques, les micro-ondes sont aussi utilisées en chimie organométallique, de polymérisation, de coordination, combinatoire et photochimie.

III.6. Utilisation dans micro-ondes en synthèse organique

Les micro-ondes sont utilisées en chimie organique selon différentes approches expérimentales pour la mise au point de réactions⁶³. Celles-ci peuvent être classées de manière suivante :

- Réaction effectuées dans un solvant (polaire le plus souvent).
- En présence d'un catalyseur organique (acide ou base, de Bronsted ou de Lewis).
- En présence d'un catalyseur inorganique (silice, alumine, argiles, ...).
- Réaction réalisée sans solvant (dites en milieu sec).
- En absence de catalyseur.
- En présence d'un catalyseur organique (acide ou base, de Bronsted ou de Lewis).
- En présence d'un catalyseur inorganique (silice, alumine, argiles, ...).

- En présence d'un agent de transfert de phases.

III.7. Avantages et les inconvénients de micro-ondes

III.7.1. Avantages

Chauffage à micro-ondes peuvent avoir des avantages certains par rapport aux fours conventionnels :

- Accélération de la vitesse de réaction.
- Des conditions de réaction plus douces.
- Rendement chimique plus élevée.
- Réduire l'utilisation de l'énergie.
- Sélectivités de réactions différentes.
- Si le solvant ne s'échauffe pas trop : pas de reflux, économie d'eau de refroidissement.
- la pureté de produit est accrue.
- Facilité d'utilisation: régulation de puissance aisée, arrêts et redémarrage instantanés.

III.7.2. Inconvénients

- Reproductibilité aléatoire car les micro-ondes ne sont pas focalisées en un endroit donné.
- Risque de surchauffe locale du solvant avec ébullition soudaine.
- Impossibilité de mettre un réfrigérant.
- le contrôle de la température par les moyens classiques est impossible pendant l'irradiation, d'où souvent une procédure par étapes successives avec contrôle entre les phases d'irradiation.

Résultats et discussions

IV. Résultats et discussions

IV.1. Synthèse des tétrazoles

D'une façon générale la synthèse des dérivés de tétrazoles, a depuis longtemps attiré l'attention des chimistes dans la mesure où ces dérivés se trouvent dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs. En effet, plusieurs recherches ont été orientées vers le développement des méthodes de synthèse de ces composés.

Dans notre cas, la réaction des nitriles avec l'azide de sodium en présence d'un sel d'amine dans un solvant aromatique nous a permis d'obtenir notre produits de départ .

Le tableau 1 résume les propriétés physiques des produits préparés ainsi que les rendements obtenus.

Tableau 1 : Propriétés physiques des Tétrazoles synthétisés.

Produits	Temp (h)	Tfus (°C)	Rdt (%)*
1a	24	165-166	72
2b	17	123-124	63
1c	17	208-210	90
1d	30	152-154	85

* Rendement en produit pur.

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C).

IR : L'analyse des résultats en spectroscopie infra-rouge de ces composés, révèle la présence de trois bandes caractéristiques : la première correspond à la fonction amine de fréquences ν_{N-H} à [2987-3336] cm^{-1} , la deuxième correspond à la liaison C=C de fréquences $\nu_{C=C}$ à 1717 cm^{-1} et la troisième de fréquence $\nu_{C=N}$ à [1500-1580] cm^{-1} explique aussi la présence de la liaison C=N.

RMN¹H : Le composé **1a** est caractérisé en RMN ¹H par la présence des signaux suivants:

- Le proton du groupement CH liés au noyau tétrazole apparaissent sous forme d'un singulet d'intégration 1H à 5.85 ppm.
- Les hydrogènes aromatiques apparaissent sous forme d'un multiplet d'intégration 10H dans la zone [7.14-7.37] ppm.

Le composé **1b** est caractérisé en RMN ¹H par la présence des signaux suivants:

- Les deux protons CH₂ apparaissent sous forme d'un singulet d'intégration 2H à 4.28 ppm.

- Les protons aromatiques apparaissent sous forme d'un multiplet d'intégration 5H dans une zone comprise entre 7.24 et 7.35 ppm

Le spectre RMN ^1H de composé **1c** est caractérisé par un singulet d'intégration 9H à 1.35 ppm correspondant aux 3 groupes CH_3 .

Le spectre RMN ^1H de composé **1d** est caractérisé par la présence de deux singulets, le premier d'intégration 9H à 1.18 ppm correspondant aux 3 groupes CH_3 , et l'autre d'intégration 2H à 4.41 ppm correspondant au groupement CH_2 .

Les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone -13) des composés préparés sont réunis dans les tableaux **2** et **3**.

Tableau 2: RMN ^1H des composés **1a**, **1b**, **1c** et **1d** (δ ppm).

Composés	CH	CH_2	CH_3	H_{arom}
1a	5.85, s, 1H	---	---	7.14-7.30, m, 10H
1b	---	4.28, s, 2H	---	7.24-7.35, m, 5H
1c	---	---	1.35, s, 9H.	---
1d	---	4.41, s, 2H	1.18, s, 9H	---

RMN ^{13}C : Les composés **1a**, **1b**, **1c** et **1d** sont caractérisés en RMN ^{13}C par la présence des signaux suivants :

- Les carbones des noyaux aromatiques apparaissent dans la zone attendue entre 127.1 et 160 ppm.
- Le carbone du groupement CH résonne à 40.8 ppm.
- Les carbones des groupements CH_2 apparaissent dans la zone comprise entre 29 et 32.2 ppm.
- Le carbone du carbonyle résonne à 209.3 ppm, alors que les carbones hybridés sp^3 des groupements méthyles sont détectés à champ fort entre et 25.8 et 28.8 ppm.
- Le carbone du noyau tétrazole résonne entre 128.2 et 163.4 ppm.
- Les carbones tertiaires apparaissent dans la zone attendue entre 30.3 et 160 ppm.

Tableau 3 : RMN ^{13}C des composés **1a**, **1b**, **1c** et **1d** (δ ppm).

Composés	C	CH	CH_2	CH_3	$\text{C}=\text{O}$	C_{arom}
1a	140.8	40.8	---	---	---	128.6-160
1b	136.0	---	29.0	---	---	127.1-155.3
1c	30.3, 163.4	---	---	28.9	---	---
1d	128.2	---	32.2	25.8	209.3	---

IV.2. Protection des tétrazoles

IV.2.1. Protection des tétrazoles par le trityl

La réaction se déroule sans à-coup dans du CH_2Cl_2 en présence de Et_3N et de 4-(diméthylamino) pyridine à une température ambiante pour obtenir des tétrazoles tritylés **2a**, **2b**, **2e**, **2f** et **2i**. Les 5-regioisomères sont généralement plus polaires et ils ont un point de fusion plus élevé. Par conséquent, les tétrazoles tritylés peuvent être distingués avec une fiabilité élevée et, en général, ils peuvent être isolés avec de bons rendements par chromatographie simple sur le gel de silice.

Le tableau 4 résume les propriétés physiques des produits préparés ainsi que les rendements obtenus.

Tableau 4 : Propriétés physiques des composés **2a**, **2b**, **2e**, **2f** et **2i**.

Composés	Temps (h)	Tfus (°C)	Rdt (%)*
2a	24	164-166	61
2b	24	160-164	88
2e	24	156-158	95
2f	24	172-174	69
2i	24	220-222	25

* Rendement en produit pur.

L'identification des composés **2a**, **2b**, **2e**, **2f** et **2i**, a été bien établie par les analyses spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , UVvis) :

IR : En spectroscopies Infra-rouge, on observe la disparition de la bande caractéristique du groupement fonctionnel majeur à 3336 cm^{-1} correspondant à la fonction (N-H).

RMN ^1H : Le composé **2a** est caractérisé en RMN ^1H par la présence d'un multiplet d'intégration 25H dans une zone comprise entre 7.13 et 7.38 ppm correspond aux protons des noyaux aromatiques, et un singulet d'intégration 1H à 5.88 ppm correspondant au groupement CH.

Le composé **2b** est caractérisé en RMN ^1H par la présence des signaux suivants:

- Les protons des méthyles résonnent à 4.28 ppm sous forme de singulet d'intégration 9H.
- Les protons des noyaux aromatiques apparaissent sous forme des multiplets d'intégrations diverses dans une zone comprise entre 7.08 et 7.37 ppm.

Le composé **2e** est caractérisé en RMN ^1H par la présence de deux signaux sous forme des multiplets d'intégrations diverses dans une zone comprise entre 7.13 et 8.16 ppm.

Le composé **2f** est caractérisé en RMN ^1H par la présence des signaux suivants:

- Un singulet d'intégration 3H correspond au groupement méthyle.
- Les protons aromatiques apparaissent dans les zones 7.07-7.12 et 7.12-7.38 ppm sous forme de deux multiplets d'intégration 6H et 9H respectivement.

Le composé **2i** est caractérisé en RMN ^1H par la présence d'un multiplet d'intégration 30H dans une zone comprise entre 7.10 et 7.35 ppm correspond aux protons des noyaux aromatiques.

Pour cette série de réaction, les résultats de RMN ^1H et RMN ^{13}C sont réunis dans les tableaux **5** et **6**.

Tableau 5: RMN ^1H des composés **2a**, **2b**, **2e**, **2f** et **2i**.

Composés	CH	CH ₂	CH ₃	H _{arom}
2a	5.88, s, 1H	---	---	7.13-7.38, m, 25H
2b	---	4.28, s, 2H	---	7.08-7.12, m, 6H; 7.23-7.37, m, 14H
1d	---	---	1.34, s, 9H	7.01-7.26, m, 15H
2e	---	---	---	7.13-7.47, m, 18H; 8.12-8.16, m, 2H
2f	---	---	2.56, s, 3H	7.09-7.12, m, 6H; 7.21-7.38, m, 9H
2i	---	---	---	6.84-7.40, m, 30H

RMN ^{13}C : Les composés **2a**, **2b**, **2e**, **2f** et **2i** sont caractérisés en RMN ^{13}C par la présence des signaux suivants : Les carbones tertiaires et quaternaires des noyaux aromatiques apparaissent dans la zone attendue entre 71.7 et 147.8 ppm. Le carbone des groupements méthyles sont détectés à champ fort entre et 11.25 et 50.9 ppm.

Tableau 6 : RMN ^{13}C des composés **2a**, **2b**, **2e**, **2f** et **2i**.

Compounds	C	CH	CH ₂	CH ₃	C _{arom}
2a	165.1	50.9	---	---	82.1-147.8
2b	164.6	---	32.0	---	83.0-141.5
2e	164.2	---	---	---	83.3 -150.8
2f	162.1	---	---	11.4	82.8-141.5
2i	165.1	---	---	---	71.7-147.8

IV.2.1. Protection des tétrazoles par le pivaloyl

La réaction des tétrazoles avec le Chlorure de pivaloyl dans le THF anhydre en présence de n-BuLi à température ambiante pendant 24h, conduit aux tétrazoles protégés avec un bon rendement

Le tableau 7 rassemble les caractéristiques physiques et le rendement de produit obtenu :

Tableau 7 : Propriétés physiques des composés **3a**, **3c**, **3d**, **3e** et **3f**.

Composés	Temps (h)	Tfus (°C)	Rdt (%)*
3a	24	154-158	90
3c	24	104-106	70
3d	24	-	80
3e	24	218-220	65
3f	24	152-157	85

* Rendement en produit pur.

L'identification des composés **3a**, **3c**, **3d**, **3e** et **3f** a été bien établie par les analyses spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, UVvis) :

IR : En spectroscopies Infra-rouge, on observe la disparition de la bande caractéristique du groupement fonctionnel majeur à 3336 cm⁻¹ correspondant à la fonction (N-H).

RMN¹H : Les spectres de la RMN ¹H des produits **3a**, **3c**, **3d**, **3e** et **3f** montrent des signaux similaires à ceux observés pour les composés qui portent les mêmes substituants (tétrazoles synthétisés et tétrazoles protégés par le triéthyl). La différence se situe au niveau pivaloyl.

Les protons des groupements CH₃ résonnent sous forme d'un singulet d'intégration 9H dans la zone comprise entre 0.92 et 2.74 ppm.

Les résultats de RMN ¹H et RMN ¹³C obtenus sont récapitulés dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8: RMN ¹H des composés **3a**, **3c**, **3d**, **3e** et **3f**.

Composés	CH	CH ₂	CH ₃	H _{arom}
3a	5.80, s, 1H	---	1.09, s, 9H	7.23-7.38, m, 10H
3c	---	---	1.42, s, 18H	---
3d	---	2.80, s, 2H	2.74, s, 18H	---
3e	---	---	---	7.45-7.90, m, 5H

RMN¹³C : Les composés **3a**, **3c**, **3d**, **3e** et **3f** sont caractérisés en RMN ¹³C par la présence des signaux suivants : Les carbones tertiaires et quaternaires des noyaux aromatiques

apparaissent dans la zone attendue entre 128.2 et 140.8 ppm. Le carbone du carbonyle résonne à 182.5-210.1 ppm, alors que des groupements méthyles et sont détectés à champ fort entre et 8.4 et 31.8 ppm.

Tableau 9 : RMN¹³C des composés **3a**, **3c**, **3d**, **3e** et **3f**.

Compounds	C	CH	CH ₂	CH ₃	C=O	C _{arom}
3a	159.9	47.8	---	26.8	182.5	128.6-140.8
3c	165.7	---	---	29.5, 31.8	214.1	---
3d	39.3, 45,5, 152.5	---	31.7	26.4, 27.9	182.5, 210.1	---
3e	39.3, 125.6, 157.7	---	---	27.6	---	128.2-132.5
3f	145.1	---	---	8.4, 26.8	182.5	---

UVvisible : Les échantillons à analyser ont été solubilisés dans l'acétate d'éthyle avec. Le domaine de scanne est entre (200-400nm).

D'après la loi de Beer-Lambert $A = \epsilon \cdot l \cdot C$, on a calculé le coefficient d'absorptions molaires selon les données suivantes : $l = 1\text{cm}$, $C = 10^{-3}\text{ mol/L}$.

Le tableau **10** rassemble les coefficients d'absorptions molaires des tétrazoles protégés.

Tableau 10 : les coefficients d'absorptions molaires des tétrazoles protégés.

Composés	Abs	$\lambda_{(\text{max})}$ (nm)	ϵ (L/cm.mol)
2a	0.994	279	994
2b	0.744	296	774
2e	0.978	269	979
2i	0.966	277	966
3c	0.105	265	105
3d	0.974	284	974
3e	0.700	272	700
3f	0.273	265	273

IV.3. Déprotection des tétrazoles

Dans une Micro-onde domestiquer à 500 W (80°C) en met un creuset pose le tétrazole protégé en ajoute une spatule de gel de silice comme supporte solide et donneur d'électrons

(catalyseur), Le mélange réactionnel est chauffé sous micro-ondes pendant 5 minutes, l'évolution de la réaction est suivie par CCM (éluant hexane/acétate d'éthyle (9/1)).

Les produits obtenue sont connus et sont caractérisés par leur T_{fus} , IR et UVvis. Ces données sont en accord parfait avec les structures proposées.

Le tableau 11 rassemble les caractéristiques physiques et le rendement des produits obtenu après la déprotection :

Tableau 11 : Propriétés physiques des tétrazoles après la déprotection.

Composés	Temps (min)	Tfus (°C)	Rdt (%)*
1a (2a)	10	164-166	42
1b	10	123-124	70
1f (2f)	10	138-140	83
1i	10	212-214	70
1a (3a)	10	165-166	33
1c	10	208-210	94
1d	10	152-154	80
1e	10	215-216	82
1f (3f)	10	138-140	96

IR : En spectroscopies Infra-rouge, on observe l'apparition de la bande caractéristique du groupement fonctionnel majeur dans la zone attendue entre 2590 et 3463 cm^{-1} correspondant à la fonction (N-H).

UVvisible : Les échantillons à analyser ont été solubilisés dans l'acétate d'éthyle avec. Le domaine de scanne est entre (200-400 nm).

D'après la loi de Beer-Lambert $A = \epsilon \cdot l \cdot C$, on a calculé le coefficient d'absorptions molaires selon les données suivantes : $l = 1\text{cm}$, $C = 10^{-3}\text{ mol/L}$

Le tableau 12 présente les coefficients d'absorptions molaires des tétrazoles après la déprotection.

Tableau 12 : Les coefficients d'absorptions molaires des tétrazoles après la déprotection.

Composés	Abs	$\lambda_{\text{(max)}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ (L/cm.mol)}$
1a (2a)	0.572	267	572
1b	0.405	267	405
1f (2f)	0.655	274	955

1i	0.974	287	974
1a (3a)	0.338	269	388
1c	0.283	267	283
1d	0.931	267	931
1e (3e)	0.970	282	970
1f (3f)	0.902	269	902

Partie expérimentale

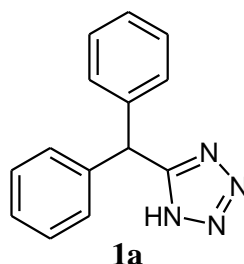
V. Partie Expérimentale

V.1. Synthèse des tétrazoles

Mode opératoire général

Un mélange d'un nitrile (50 mmole), NaN_3 (65 mmole) et un sel d'amine (150 mmole) est chauffé à reflux dans un solvant aromatique (100 mL) pendant 17 à 30 heures. Le mélange réactionnel est ensuite extrait par H_2O (100 mL). On additionne à la phase aqueuse HCl 36% goutte à goutte afin de faire précipiter le produit. Le solide formé est filtré, lavé avec H_2O et séché pour donner un produit analytiquement pur. Tous les dérivés des tétrazoles sont connus et sont caractérisés par leur T_{fus} , IR et par RMN^1H et RMN^{13}C . Ces données sont en accord parfait avec les structures proposées⁶⁷.

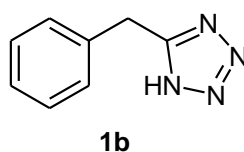
5-benzhydryl-1H-tétrazole (1a)



A partir de 9.55 g de 2,2-diphénylacétonitrile, 3.9 g de NaN_3 et 8.22 g d'un sel d'amine dans le toluène, on obtient selon le mode opératoire 8.42 g de 5-benzhydryl-1H-tétrazole sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 72% (8.42 g).
- **T_{fus}** = 165-166°C.
- **IR (KBr)**: 3264, 2917, 1560, 1446, 743, 695, 632 cm^{-1} .
- **RMN^1H** : (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.85 (s, 1H), 7.14-7.30 (m, 10H).
- **RMN^{13}C** : (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 40.8 (CH), 128.6 (2xCH), 129.6 (4xCH), 129.9 (4xCH), 140.8 (C), 160.0 (2xC).

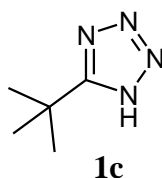
5-benzyl-1H-tétrazole (2c)



A partir de 2.350 g de 2-phenylacetonitrile, 3.9 g de NaN₃ et 8.22 g d'un sel d'amine dans le toluène, on obtient selon le mode opératoire 2.5 g de 5-benzyl-1*H*-tetrazole sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 63% (2.5 g).
- **T_{fus}**= 123-124°C.
- **RMN¹H**: (300 MHz, DMSO-**d**₆): δ= 4.28 (s, 2H), 7.24-7.35 (m, 5H).
- **RMN¹³C**: (75 MHz, DMSO-**d**₆): δ= 29.0 (CH₂), 127.1 (CH), 128.7 (2xCH), 128.8 (2xCH), 136.0 (C), 155.3(C).

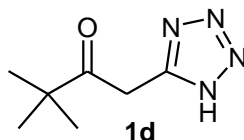
5-(*tert*-butyl)-1*H*-tetrazole (1c)



A partir de 2.256 mL de pivalonitrile, 3.9 g de NaN₃ et 8.22 g d'un sel d'amine dans le toluène, on obtient selon le mode opératoire 2.82 g de 5-(*tert*-butyl)-1*H*-tetrazole sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 90% (2.82 g).
- **T_{fus}**= 208-210°C.
- **IR (KBr)**: 2977, 2986, 2869, 1717, 1558, 1366, 1066, 1045, 1008 cm⁻¹.
- **RMN¹H**: (300 MHz, DMSO-**d**₆): δ= 1.35 (s, 9H).
- **RMN¹³C**: (75 MHz, DMSO-**d**₆): δ= 28.9 (3xCH₃), 30.3 (C), 163.4 (C).

3,3-dimethyl-1-(1*H*-tetrazol-5-yl)butan-2-one (1d)



A partir de 6.25 g de 4,4-diméthyl-3-oxopentanenitrile, 3.9 g de NaN₃ et 8.22 g d'un sel d'amine dans le toluène, on obtient selon le mode opératoire 7.11 g de 3,3-diméthyl-1-(1*H*-tetrazol-5-yl)butan-2-one sous forme d'un solide orange.

- **Rdt**= 85% (7.11 g).
- **T_{fus}**= 152-154°C.
- **IR (KBr)**: 2973, 2322, 1716, 1365, 1048, 1007, 728 cm⁻¹.

- **RMN¹H: (300 MHz, DMSO-d₆):** δ = 1.18 (s, 9H), 4.41 (s, 2H).
- **RMN¹³C: (75 MHz, DMSO-d₆):** δ = 25.8 (3xCH₃), 32.2 (CH₂), 44.0 (C-C=O), 128.2 (C), 209.3 (C=O).

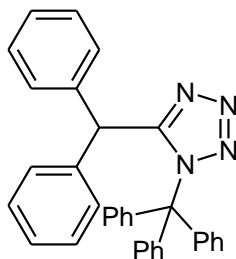
V.2. Protection des tétrazoles

V.2.1. Protection des tétrazoles par le trityl

Mode opératoire général

Dans un bicol de 50 ml, on ajoute 10 mmole de tétrazole et 5 mL de CH₂Cl₂ sur un mélange de 3.1 g (11.0 mmole) de trityl chloride, 2.5 mL (17.6 mmole) de Et₃N, 92 mg (0.4 mmole) de 4-(diméthylamino)pyridine et 10 mL CH₂Cl₂. On laisse le mélange sous agitation magnétique à température ambiante pendant une nuit. On ajoute 5 mL d'eau distillé et on laisse le mélange sous agitation magnétique pendant 30min. Le mélange réactionnel est ensuite extrait par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies seront lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées. Les produits bruts ont été purifiés par recristallisation dans un mélange (hexane/AcOEt) pour offrir les tétrazoles protégés avec 25-95% de rendements⁷³.

5-benzhydryl-1-trityl-1H-tétrazole (2a)



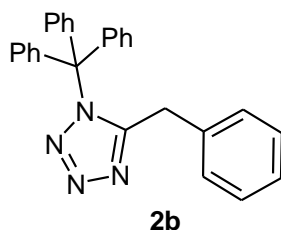
2a

A partir de 2.36 g de 5-benzhydryl-1H-tétrazole, 3.1 g de trityl chloride, 2.5 mL de Et₃N et 92 mg de 4-(diméthylamino)pyridine dans le CH₂Cl₂, et suivant le mode opératoire général, on obtient 2.92 g de 5-benzhydryl-1-trityl-1H-tétrazole sous forme d'un solide jaune.

- **Rdt**= 61% (2.92 g).
- **T_{fus}**= 164-166°C.
- **IR (KBr):** 1492, 1445, 1048, 748, 697, 639 cm⁻¹.
- **RMN¹H: (300 MHz, CDCl₃):** δ = 5.88 (s, 1H), 7.13-7.38 (m, 25H).

- **RMN¹³C: (75 MHz, CDCl₃):** δ = 50.9 (CH), 82.1 (C), 125.9, 126.4, 126.8, 127.4 (2C), 127.6 (4C), 127.8 (3C), 127.9, 128.1, 128.4 (6C), 129.0, 129.6, 130.1, 141.5, 144.0 (25xCH), 144.8 (C), 147.0 (2xC), 165.1 (3xC).
- **UVvis:** Abs= 0.994; $\lambda_{(\max)}$ = 279; ϵ = 994.

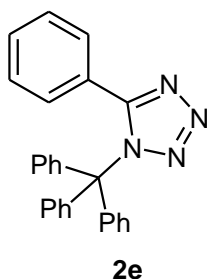
5-benzyl-1-trityl-1H-tetrazole (2b)



A partir de 1.47 g de 5-benzyl-1*H*-tetrazole, 3.1 g de trityl chloride, 2.5 mL de Et₃N et 92 mg de 4-(diméthylamino)pyridine dans le CH₂Cl₂, et suivant le mode opératoire général, on obtient 3.69 g de 5-benzyl-1-trityl-1*H*-tetrazole sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 88% (3.54 g).
- **T_{fus}**= 160-164°C.
- **IR (KBr):** 1530, 1252, 1073, 889, 733, 694 cm⁻¹.
- **RM¹NH: (300 MHz, CDCl₃):** δ = 4.28 (s, 2H), 7.08-7.12 (m, 6H), 7.23-7.37 (m, 14H).
- **RMN¹³C: (75 MHz, CDCl₃):** δ = 32.0 (CH₂), 83.0 (C), 126.8 (CH), 127.8 (3xCH), 128.1 (6xCH), 128.8 (2xCH), 129.1 (2xCH), 130.0 (6xCH), 137.0 (C), 141.5 (3xC), 164.6 (C).
- **UVvis:** Abs= 0.744; $\lambda_{(\max)}$ = 269; ϵ = 744.

5-phenyl-1-trityl-1H-tetrazole (2e)

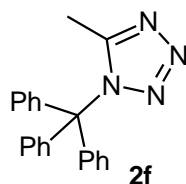


A partir de 0.46 g de 5-phenyl-1*H*-tetrazole, 0.78 g de trityl chloride, 2.5 mL de Et₃N et 92 mg de 4-(diméthylamino)pyridine dans le CH₂Cl₂, et suivant le mode opératoire général, on obtient 3.69 g de 5-phenyl-1-trityl-1*H*-tetrazole sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 95% (3.69 g).
- **T_{fus}**= 156-158°C.

- **IR (KBr):** 1491, 1447, 1189, 1026, 876, 762, 747, 729, 693 cm^{-1} .
- **RMN¹H: (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.13-7.47 (m, 18H), 8.12-8.16 (m, 2H).
- **RMN¹³C: (75 MHz, CDCl₃):** δ = 83.3 (C), 127.2 (2xCH), 127.7 (3xCH), 127.9 (6xCH), 128.9 (C), 130.5 (6xCH), 141.5 (CH), 145.3 (2xCH), 150.8 (3xC), 164.2 (C).
- **UVvis:** Abs= 0.978; $\lambda_{(\text{max})}$ = 269; ϵ = 978.

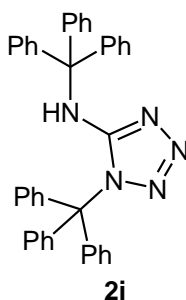
5-methyl-1-trityl-1H-tetrazole (2f)



A partir de 0.84 g de 5-méthyl-1*H*-tetrazole, 0.92 g de trityl chloride, 2.5 mL de Et₃N et 92 mg de 4-(diméthylamino)pyridine dans le CH₂Cl₂, et suivant le mode opératoire général, on obtient 2.25 g de 5-méthyl-1-trityl-1*H*-tetrazole sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 69% (2.25 g).
- **T_{fus}**= 172-174°C.
- **IR (KBr):** 1507, 1492, 883, 748, 696, 635 cm^{-1} .
- **RMN¹H: (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.56 (s, 3H), 7.09-7.12 (m, 6H), 7.21-7.38 (m, 9H).
- **RMN¹³C: (75 MHz, CDCl₃):** δ = 11.4 (CH₃), 82.8 (C), 126.9 (3xCH), 128.1 (6xCH), 130.3 (6xCH), 141.5 (3xC), 162.1 (C).

N,1-ditryl-1H-tetrazol-5-amine (2i)



A partir de 0.85 g de 2-(1*H*-tetrazol-5-yl)pyridine, 3.1 g de trityl chloride, 2.5 mL de Et₃N et 92 mg de 4-(diméthylamino)pyridine dans le CH₂Cl₂, et suivant le mode opératoire général, on obtient 1.42 g de N,1-ditryl-1*H*-tetrazol-5-amine sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 25% (1.42 g).
- **T_{fus}**= 220-222°C.

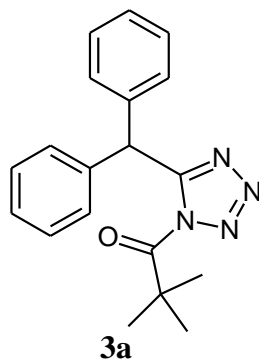
- **IR (KBr):** 1560, 1493, 1446, 1184, 881, 743, 696, 632 cm^{-1} .
- **RMN¹H: (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.82 (s, 1H), 6.84-7.40 (m, 30H).
- **RMN¹³C: (75 MHz, CDCl₃):** δ = 71.7 (C), 82.1 (C), 125.9, 126.4, 126.8, 127.6, 127.8, 127.9, 128.0 (5C), 128.4 (6C), 129.0 (5C), 129.6 (6C), 130.1, 141.5 (30xCH), 144.8 (3xC), 147.8 (3xC), 165.1 (C).
- **UVvis:** Abs= 0.966; $\lambda_{(\text{max})}$ = 277; ϵ = 966.

V.2.2. Protection des tétrazoles avec le chlorure de pivaloyle

Dans une solution du tétrazole (10,0 mmol) dans le THF anhydre (10 ml) sous argon à 0 ° C, on a ajouté goutte à goutte 2,5 M de n-BuLi dans l'hexane (4 mL, 10,0 mmol) ; le mélange a été agité à cette température pendant 10 min. Chlorure de pivaloyle (1,23 mL, 10,0 mmol) a été ajouté au mélange en ca. 5 min et il a été agité à température ambiante toute nuit.

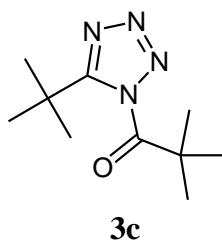
La réaction est arrêtée avec H₂O (5 ml) et extraite avec de l'EtOAc (3 x 15 ml). Les phases organiques combinées ont été lavées avec de la saumure (5 ml), séchée avec le Na₂SO₄, filtré, et le solvant a été évaporé pour donner un résidu qui a été purifié par recristallisation (hexane-EtOAc) pour donner un produit pur⁵⁴.

1-(5-benzhydryl-1H-tétrazol-1-yl) -2, 2-diméthylpropan-1-one (3a)



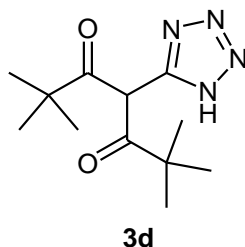
Suivant le mode opératoire général, la réaction de 5-benzhydryl-1 H-tétrazole (1,30 g), du chlorure de pivaloyle (0,67 ml), nBuLi (2,20 ml) dans du THF (5 ml) à 0 ° a donné **1f** sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt** = 90% (2.88 g).
- **T.fus** = 154-158°C.
- **RMN¹H: (400 MHz, CD₃OD):** δ = 1.07 (s, 9 H), 5.80 (s, 1 H), 7.23–7.38 (m, 10 H).
- **RMN¹³C: (100 MHz, CD₃OD):** δ = 26.8, 27.5, 27.6 (3 CH₃), 39.3 (C), 47.8 (CH), 128.6 (2 CH), 129.6 (4 CH), 129.9 (4 CH), 140.8 (2 C), 159.9 (C), 182.5 (C=O).

5- (tert-butyl) -1 H-tétrazol-1-yl) -2,2-diméthylpropan-1-one (3c)

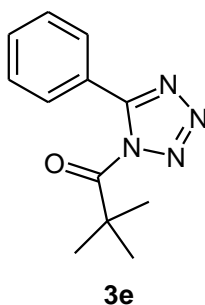
Suivant le mode opératoire général, la réaction de la 5- (tert-butyl) -1H-tétrazole (0,028 g), du chlorure de pivaloyle (0,027 ml), nBuLi (0,088 ml) dans le THF (0,22 ml) à 0 ° donnant lieu **1c** comme un solide blanc.

- **Rdt** = 70% (1.47 g).
- **T.fus** = 104-106°C.
- **IR (KBr)**: 1732, 1264, 1218, 1045, 703 cm⁻¹.
- **RMN1H: (400 MHz, CD3OD)**: δ = 1.42 (s, 18 H).
- **RMN13C: (100 MHz, CD3OD)**: δ = 29.5 (3 CH₃), 31.8 (3 CH₃), 165.7 (C), 214.1 (CO).
- **UVvis**: Abs= 0.105; $\lambda_{(max)}$ = 265; ϵ = 105.

3,3-diméthyl-1- (1-pivaloyl-1H-tétrazol-5-yl) butan-2-one (3d)

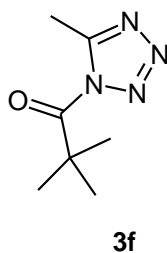
Suivant le mode opératoire général, la réaction de 3,3-diméthyl-1- (1H-tétrazol-5-yl) butan-2-one (1 g), du chlorure de pivaloyle (0,73 ml), nBuLi (2,38 ml) dans le THF (5,25 mL) à 0 ° C a donné **1d** sous forme d'un solide marron.

- **Rdt** = 80% (2.01 g).
- **RMN1H: (400 MHz, CD3OD)**: δ = 2.74 (s, 18 H), 2.80 (s, 2 H).
- **RMN13C: (100 MHz, CD3OD)**: δ = 26.4, 26.8, 27.5 (3 CH₃), 27.6, 27.7, 27.9 (3 CH₃), 31.7 (CH₂), 39.3 (C), 45.5 (C), 152.5 (C), 182.5 (C=O), 210.1 (C=O).
- **UVvis**: Abs= 0.974; $\lambda_{(max)}$ = 284; ϵ = 974.

2,2-diméthyl-1- (5-phényl-1H-tétrazol-1-yl) propan-1-one (3e)

Suivant le mode opératoire général, la réaction de 5-phényl-1H-tétrazole (1,46 g, 10 mmole), du chlorure de pivaloyle (1,23 ml), nBuLi (4 ml) dans le THF (10 mL) à 0 ° a donné 1a sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt** = 65% (1.49 g).
- **T.fus** = 218-220°C.
- **IR (KBr)**: 1701, 1608, 1562, 1484, 1409, 1256, 685 cm⁻¹.
- **RMN1H: (400 MHz, CD3OD)**: δ = 1.06 (s, 9 H), 7.45–7.90 (m, 5 H).
- **RMN13C: (100 MHz, CD3OD)**: δ = 27.6 (3 CH₃), 39.3 (C), 125.6 (C), 128.2 (2 CH), 130.5 (2 CH), 132.5 (CH), 157.7 (C).
- **UVvis**: Abs= 0.700; $\lambda_{(\max)}$ = 272; ϵ = 700.

2, 2dimethyl-1- (5-méthyl-1H-tétrazol-1-yl) propan-1-one (3f)

Suivant le mode opératoire général, la réaction de 5-méthyl-1H-tétrazole (0,84, 10 mmol), du chlorure de pivaloyle (1.23ml, 10 mmol), de nBuLi (2,5 M, 4 ml) dans le THF (10 mL) à 0 ° a donné 1e sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt** = 85% (1.43 g).
- **T.fus** = 152-157°C.
- **RMN1H: (400 MHz, CD3OD)**: δ = 0.92 (s, 9 H), 2.31 (s, 3 H).
- **RMN13C: (100 MHz, CD3OD)**: δ = 8.4 (CH₃), 26.8 (CH₃), 27.6 (2 CH₃), 39.3 (C), 154.1 (C), 182.5 (CO).
- **UVvis**: Abs= 0.273; $\lambda_{(\max)}$ = 265; ϵ = 273.

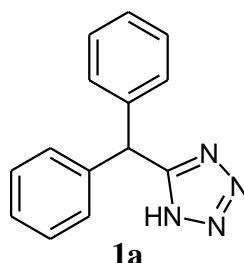
V.3. Déprotection des tétrazoles

Mode opératoire général

Dans un verre de montre, on introduit (0.12g) des Tétrazoles protégés, deux spatule de gel de silice comme support solide et (5 ml) de l'acétate d'Ethyle. Le mélange réactionnel est laissé sécher à température ambiante. Ensuite, le mélange est mis dans le four micro-onde (puissance=500 w, temps= 10min). On a filtré le produit obtenus puis le lavé plusieurs fois par l'AcOEt. Tous les produits obtenus sont connus et sont caractérisés par leur T_{fus} , UV et par IR.

V.3.1. Déprotection des tétrazoles protégés par le trityl

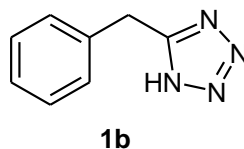
5-benzhydryl-1H-tétrazole (1a)



A partir de 0.05 g de 5-benzhydryl-1-trityl-1H-tétrazole, ajoute deux spatule de gel de silice et mélange par 3ml d'acétate d'éthyle et suivant le mode opératoire général, on obtient 0.01 g de 5-benzhydryl-1H-tétrazole sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 42% (0.010 g).
- **Tfus**= 164-166°C.
- **IR (KBr)** : 3026, 2342, 1570, 1446, 1070, 950, 679.
- **UVvis**: Abs= 0.572; $\lambda_{(\text{max})}$ = 267; ϵ = 572.

5-benzyl-1H-tétrazole (1b)

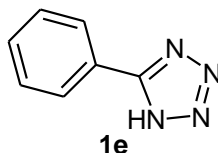


A partir de 0.12g de 5-benzyl-1-trityl-1H-tétrazole ajoute deux spatule de gel de silice et mélange par 5ml d'acétate d'éthyle .et suivant le mode opératoire général, on obtient 0.034g de 5-benzyl-1H-tétrazole sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 72% (0.034 g).

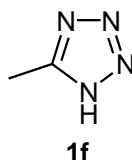
- **Tfus**= 123-124°C.
- **IR (KBr)**: 3463, 3062, 1596, 1442, 1010, 702, 632.
- **UVvis**: Abs= 0.405; $\lambda_{(\max)}$ = 267; ϵ = 405.

5-phényl-1H-tétrazole (1e)



Selon les résultats des analyses la réaction n'a pas marché.

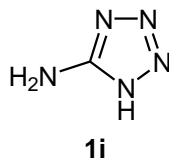
5-méthyl-1H-tétrazole (1f)



A partir de 0.12 g de 5-méthyl-1-trityl-1H-tétrazole ajoute deux spatule de gel de silice et mélange par 5ml d'acétate d'éthyle et suivant le mode opératoire général, on obtient 0.025 g de 5-méthyl-1H-tétrazole sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 83% (0.025 g).
- **Tfus**= 138-140°C.
- **IR (KBr)**: 3047, 1907, 1570, 1493, 972, 707, 494.
- **UVvis**: Abs= 0.955; $\lambda_{(\max)}$ = 274; ϵ = 955.

1H-tétrazol-5-amine (1i)



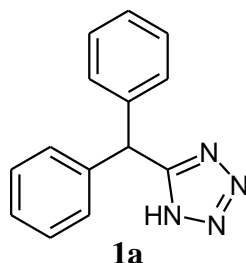
A partir de 0.12 g de N,1-ditryl-1H-tétrazol-5-amine ajoute deux spatule de gel de silice et mélange par 5ml d'acétate d'éthyle et suivant le mode opératoire général, on obtient 0.012 g de 1H-tétrazol-5-amine sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 80% (0.017 g).
- **Tfus**= 212-214°C.
- **IR (KBr)**: 3263, 3039, 2349, 1566, 1184, 750, 694.

- **UVvis:** Abs= 0.974; $\lambda_{(\max)} = 287$; $\epsilon = 974$.

V.3.2. Déprotection des tétrazoles protégés par le pivaloyl

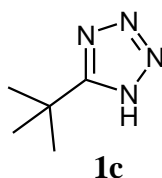
5-benzhydryl-1H-tétrazole (1a)



A partir de 0.05 g de 1-(5-benzhydryl-1H-tétrazol-1-yl) -2,2-diméthylpropan-1-one ajoute deux spatule de gel de silice et mélange par 3ml d'acétate d'éthyle et suivant le mode opératoire général, on obtient 0.01 g de 5-benzhydryl-1H-tétrazole sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 33% (0.01 g).
- **Tfus**= 165-166°C.
- **IR (KBr)** : 3264, 2917, 1560, 1446, 743, 695, 632.
- **UVvis:** Abs= 0.338; $\lambda_{(\max)} = 269$; $\epsilon = 338$.

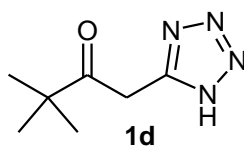
5- (tert-butyl) -1H-tétrazole (1c)



A partir de 0.05 g de (5- (tert-butyl) -1 H-tétrazol-1-yl) -2,2-diméthylpropan-1-one ajoute deux spatule de gel de silice et mélange par 3ml d'acétate d'éthyle et suivant le mode opératoire général, on obtient 0.03 g de 5- (tert-butyl) -1H-tétrazole sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 94% (0.03 g).
- **Tfus**= 208-210°C.
- **IR (KBr)**: 2935, 1948, 1539, 14.42, 1060, 891, 717.
- **UVvis:** Abs= 0.283; $\lambda_{(\max)} = 267$; $\epsilon = 283$.

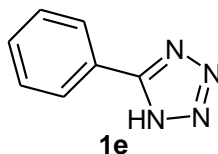
3, 3-diméthyl-1-(1H-tétrazol-5-yl) butan-2-one (1d)



A partir de 0.05 g de 3,3-diméthyl-1-(1-pivaloyl-1H-tétrazol-5-yl) butan-2-one ajoute deux spatule de gel de silice et mélange par 3ml d'acétate d'éthyle et suivant le mode opératoire général, on obtient 0.028 g de 3,3-diméthyl-1-(1H-tétrazol-5-yl) butan-2-one sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 80% (0.010 g).
- **Tfus**= 152-154°C.
- **IR (KBr)** : 2592, 1867, 1604, 1450, 1157, 948, 794.
- **UVvis**: Abs= 0.931; $\lambda_{(\max)}$ = 267; ϵ = 931.

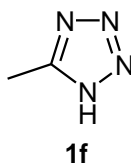
5-phényl-1H-tétrazole (1e)



A partir de 0.05 g de 2,2-diméthyl-1-(5-phényl-1H-tétrazol-1-yl) propan-1-one, ajoute deux spatule de gel de silice et mélange par 3ml d'acétate d'éthyle et suivant le mode opératoire général, on obtient 0.027 g de 5-phényl-1H-tétrazole sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 82% (0.027 g).
- **Tfus**= 215-216°C.
- **UVvis**: Abs= 0.970; $\lambda_{(\max)}$ = 282; ϵ = 970.

5-méthyl-1H-tétrazole (1f)



A partir de 0.05 g de 2, 2diméthyl-1- (5-méthyl-1H-tétrazol-1-yl) propan-1-one ajoute deux spatule de gel de silice et mélange par 3ml d'acétate d'éthyle et suivant le mode opératoire général, on obtient 0.026 g de 5-méthyl-1H-tétrazole sous forme d'un solide blanc.

- **Rdt**= 96% (0.026 g).

- **Tfus**= 138-140°C.
- **IR (KBr)** : 3004, 2603, 2353, 1813, 15.69, 914, 698.
- **UVvis**: Abs= 0.902; $\lambda_{(\text{max})}$ = 269; ϵ = 902.

Références

1. a) G. I. Koldobskii, V. A. Ostrovskii, *Usp. Khim.* **1994**, *63*, 847-865. b) V. A. Ostrovskii; M. S. Penzner; T. P. Kofman; M. B. Shcherbinin; I. V. Tselinski. *Targets Heterocycl. syst.* **1999**, *3*, 467-526.
2. a) D. Moderhack. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 687-709. b) V. Novakova; J. Roh; P. Gela; J. Kunes; P. Zimcik. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4326-4328.
3. R. Welz; S. Mülle. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *3*, 795-797.
4. D. M. Vyas; R. A. Partyka; T. W. Doyle. *Bristol-Myers Co., USA, Ger. Offen. DE 3531453*, **1986**.
5. J. A. Joule; K. Mills. *Heterocyclic chemistry, 4th edition, Blackwell Publishing House.* **2000**. 507-551.
6. Dictionary. Sensagent.com, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 4314-4318.
7. R. J. Herr. "5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: medicinal chemistry and synthetic methods", *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379-3393.
8. R. N. Butler. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1977**, *21*, 323.
9. a) R. N. Butler. "In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*", Katritzky, A. R. Rees, C. W. Scriven, E. F. V. Eds. Pergamon Press: Oxford. **1996**, *4*, 621-905. b) R. N. Butler. "In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*", Katritzky, A. R. Rees, C. W. Eds. Pergamon Press: Oxford. **1984**, *5*, 791.
10. J. Kaczmarek; H. Smagowski; Z. J. Grzonak. *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1979**, *2*, 1670.
11. a) M. W. Wong; R. Leung-Toung; C. Wentrup. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 265. b) N. Sadlej-Sosnowska. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8737. c) K. Jug; A. M. Koster. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6772.
12. P. N. Gaponik; S. V. Voitekhovich; O. A. Ivashkevich. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 507.
13. V. A. Ostrovskii; A. O. Koren. *Heterocycles.* **2000**, *53*, 1421.
14. T. Habu; N. Mii; K. Kuge; H. Manto; Y. Takamuki. *Journal of Imaging Science.* **1991**, *35*, 202.
15. G. I. Koldobskii; V. A. Ostrovskii. *Usp. Khim.* **1994**, *63*, 847.
16. R. Huisgen. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2291.
17. P. B. Mohite. V. H. Bhaskar. *International Journal of PharmTech Research.* **2011**, *3*, 1557-1566.
18. M. R. Mosaad Sayed; E. D. Ahmed; A. H. Rania. *Acta Pharm.* **2009**, *59*, 145-158.

19. M.S.Salahuddin; S. Singh; M. Shantakumar. *Rasayan journal of chemistry*. **2009**, 2, 167-173.
20. J. Matysiak; A. Niewiadomy. *Il Farmaco*. **2003**, 58, 455-461.
21. S.Chang ;T. Lin; R. Shih; C.Lee; L. Tai; N. Tseng; H. Chern . *Journal of Medicinal Chemistry*. **2005**, 48, 3522–3535.
22. M.A. Walker; T.Johnson ; Z. Ma ; J. Banville; R. Remillard ; O.Kim ;Y. Zhang ;A. Staab; H.Wong ;A. Torri ; H.Samanta ; Z.Lin; C. Deminie; B.Terry; M. Krystal; N. Meanwell. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2006**, 16(11), 2920-2924.
23. V.H. Bhaskar; P.B. Mohite. *Journal of Optoelectronics and Biomedical Materials*. **2010**, 2(4), 249 – 259.
24. A. Bladin; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 1554-1551.
25. F. R. Benson. *Chem. Rev.* **1947**, 41, 1-61
26. W. G. Finnegan; R. A. Henry; R. Lofquist. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, **80**, 3908.
27. S. Rostamizadeh. *Chinese Chemical Letters*. **2009**, 20, 1311-1314.
28. D. Amantini; *J. Org.Chem.* **2004**, 69, 2896-2898.
29. J. He. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2009**, 304, 135-138.
30. M. L. Katam; K. B. S. Kumar; K. P. Raj. *J. Mol. Catalysis A: Chemical*. **2006**,247, 186.
31. T. V. Artamonova; A. B. Zhivich; M. Y. Dubinskii; G. I. Koldobskii. *Synthesis*.**1996**, 1428.
32. T. Biadatti; B. Quiclet-Sire; J. B. Saunier; S. Z. Zard. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 19.
33. S. N. Dighe. *Tetrahedron Letters*.**2009**, 50, 6139-6142.
34. Z.N. Tisseh. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 1769-1773.
35. K. Koguro; T. Oga; S. Mitsui; R. Orita. *Synthesis*. **1998**, 910– 914.
36. B. Gutmann; J. P. Roduit; D. Roberge; C. O. Kappe. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7101–7105.
37. C-W. Tasi. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 8367-8372.
38. V.Patila; K.Nandrea; A.Borseb; S.Bhosale. *E-Journal of Chemistry*. **2012**, 9, 1145-1152.
39. R, Sribalan; A. Lavanya; M. Kirubavathi; V. Padmini. *Journal of Saudi Chemical Society*. **2018**, 22, 198-207.
40. P. J. Kocienski. “Protecting Groups, George Thieme Verlag”. New York, 3rd ed., **2004**.
41. Z. Cheraite. Synthèse et étude structurale de différents composés: Protection/Déprotection des N-Boc, N-Cbz, N-Ts et O-Boc dans des conditions éco-environnementales, diplôme de doctorat, Université-Annaba. **2013**.

42. H. Ktir, Etude de la réactivité des groupements protecteurs et Synthèse, réactivité, étude structurale et évaluation biologique des hétérocycles azotés et phosphorylés à visée anticancéreuse, diplôme de doctorat, Université-Annaba. **2015**.
43. a) G. Theodoridis. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 2339. b) G. Sartori; R. Ballini; F. Bigi; G. Bosica; R. Maggi; P. Righi. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 199.
44. S. Tchertchian; O. Hartley; P. Botti. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9208.
45. L.A. Carpino; G.Y. Han. *J. Org. Chem.* **1972**, 48, 5865.
46. E. James; H. Sheppeck; Heidi Kar; Hui Hong. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5329.
47. M. Bodansky. *Verlag. New York*, **1984**, 99
48. A. Heydari; R.K. Shiroodi; H. Hamadi; M. Esfandyari; M. Pourayoubi. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5865.
49. N. Srinivasan; A. Yurek-George; A. Ganasan. *Molecular Diversity*. **2005**, 9, 291.
50. J.J. Jie; C. Limberakis; D.A. Pflum. *Modern organic synthesis in the laborator*. Pfizer Global Research & Development. OXFORD university press. **2006**, 177.
51. Y. Turgut; H. Hosgören. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, 14, 3815.
52. P.D. Bailey; M.A. Beard; H.P.T. Dang; T.R. Phillips; R.A. Price; J.A. Whittaker. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2150.
53. D.A. Alonso; P.G. Andersson. *J. Org. Chem.* **1998**, 63945529461.
54. a) C. Behloul; K. Bouchelouche; D. Guijarro; C. Nàjera; M. Yus. *Synthesis*. **2014**, 46, 2065-2070. b) C. Behloul; A. Chouti; D. Guijarro; C. Nàjera; M. Yus. *Synthesis*. **2015**, 47, 507-510.
55. S.L. Cresswell; S.J. Haswell. *J. Chem. Educ.* **2001**, 78, 900-904.
56. R. Gedye; F. Smith; K. Westaway; H. Ali, L. Baldisera ; L. Laberge ; J. Rousell. *Tetrahedron letters*. **1986**, 27, 279-282.
57. J. Rochas. "Microwave and radio frequency equipment". Technical report. Sairem Company. **2004**.
58. R. Abramovitch. *Org. Prep. Proc. Int.* **1991**, 23, 683.
59. H. Will; P. Scholz; B. Ondruschka. *Chemical Engineering & Technology*. **2004**, 27, 113-122.
60. J. Thyrey. Les micro -ondes et leurs effets sur la matière, Edition Technique et Document, Lavoisier. **1989**, 27-71.
61. M. Mingros; D. Baghurst. *Chem. SOC. Rev.* **1991**, 20, 1-47.
62. Evalueserve. *Technical report, Evalueserve*. **2005**.

63. M. Nuchter; U. Muller; B. Ondruschka; A. Tied; W. Lautenschlager. *Chemical Engineering & Technology*. **2003**, 26, 1207-1216.
64. a) R. Breslow. *Chem. and Ind.* **1956**, 28. b) R Breslow. *Chem. and Ind.* **1957**, 893. c) R. Breslow. *Chem. and Eng. News*. **2003**, 3, 81.
65. M. Vilkas. “-Vitamines, mécanismes d’action chimique– Hermann. **1994**, 37-40.
66. P. Depreux; G. Bethegnies ; A. Marcincal-Lefebvre. *J. Chem. Educ.* **1998**, 65, 553.
67. K. Koguro; T. Oga; R. Orita. *Synthesis*. **1998**, 6, 910.

Conclusion Générale

Conclusion générale

Le tétrazole est un motif structural rencontré dans une large variété de produits synthétisés. En effet, l'intérêt biologique et la grande diversité structurale des dérivés de tétrazole en font des cibles de choix pour les chimistes organiciens.

L'objectif principal des travaux présentés dans ce manuscrit s'inscrit dans un cadre de développement d'axe de recherche orientée principalement vers la protection/déprotection des tétrazoles dans des conditions éco-environnementales.

Les travaux qui ont été réalisés au cours de cette étude sont déroulés en deux parties : Dans la première partie on s'est intéressés à l'étude bibliographique sur les tétrazoles. Nous avons présenté des généralités sur les méthodes d'introduction et de clivage de divers groupements protecteurs sur le groupement fonctionnel (NH), ainsi qu'un rappel bibliographique sur la micro-onde.

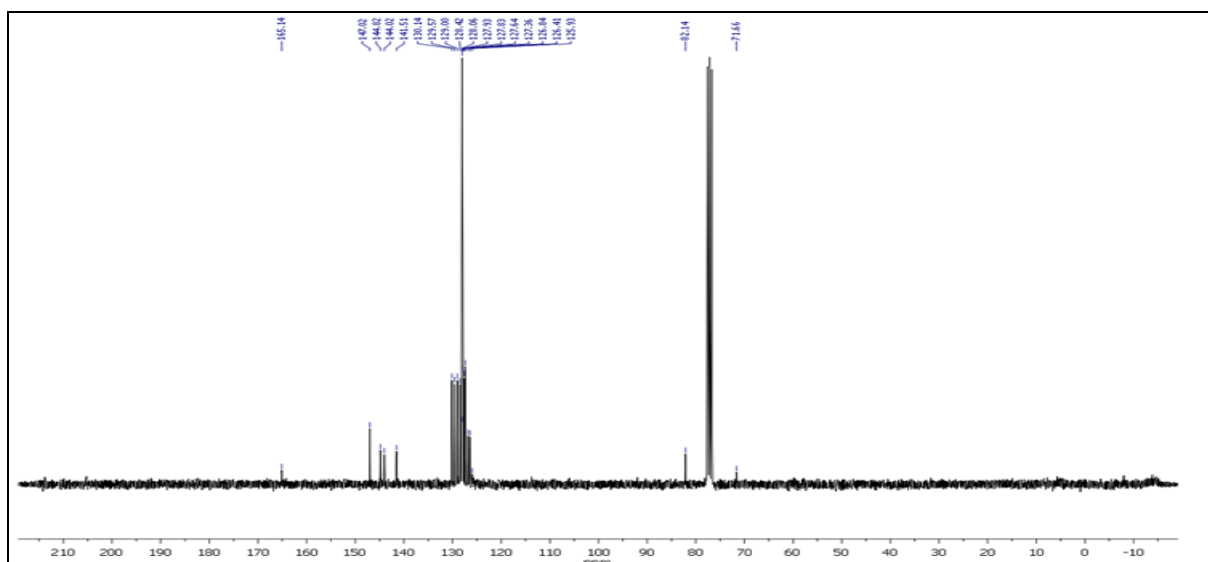
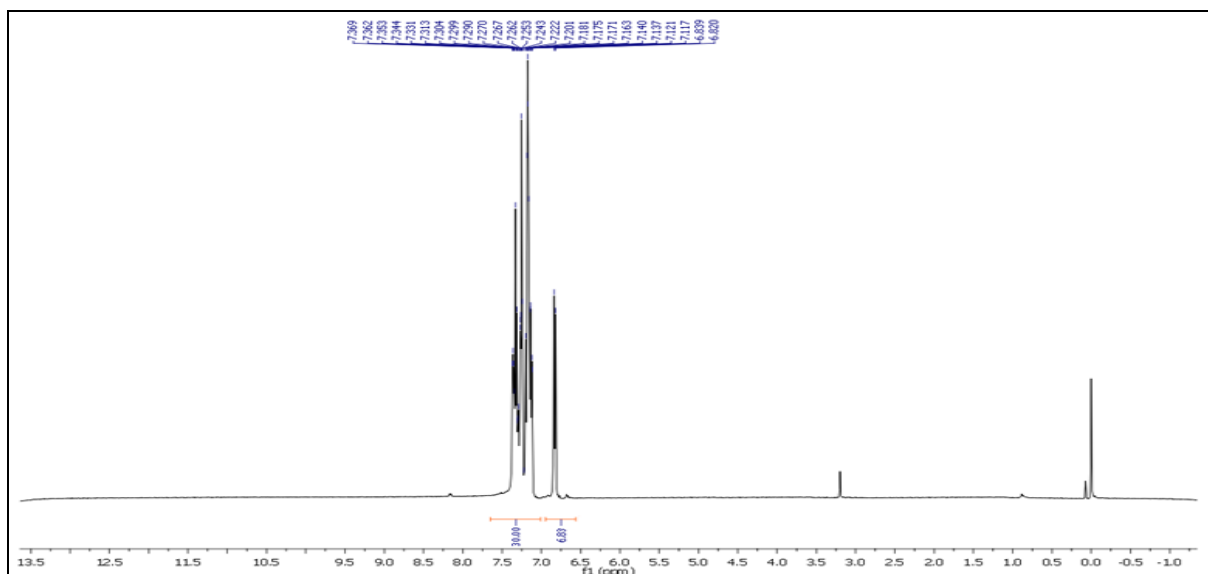
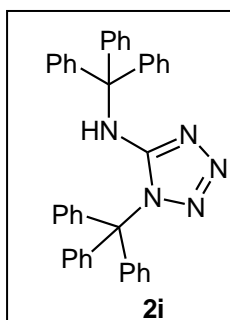
Dans la deuxième partie, nous avons rapporté l'utilisation avec succès d'une nouvelle méthode pour la déprotection des groupements trityl et pivaloyl. Il s'agit de l'utilisation d'irradiation via micro-onde pour accéder aux dérivés des tétrazoles correspondants avec rendements généralement très bons.

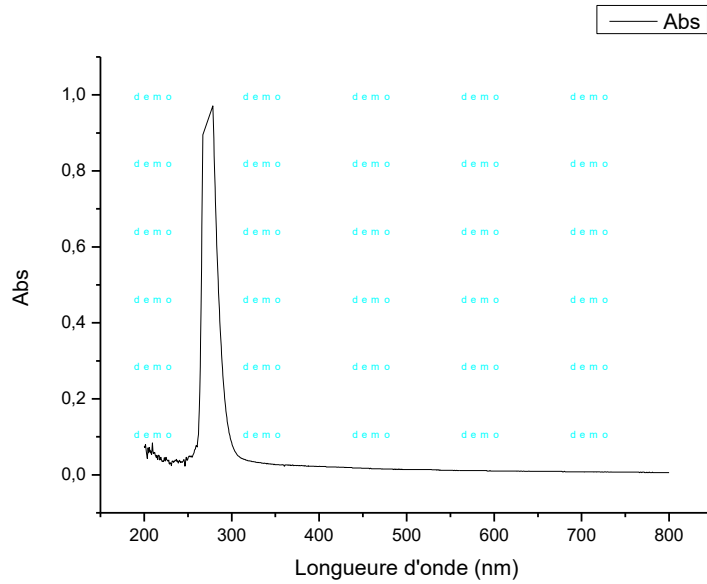
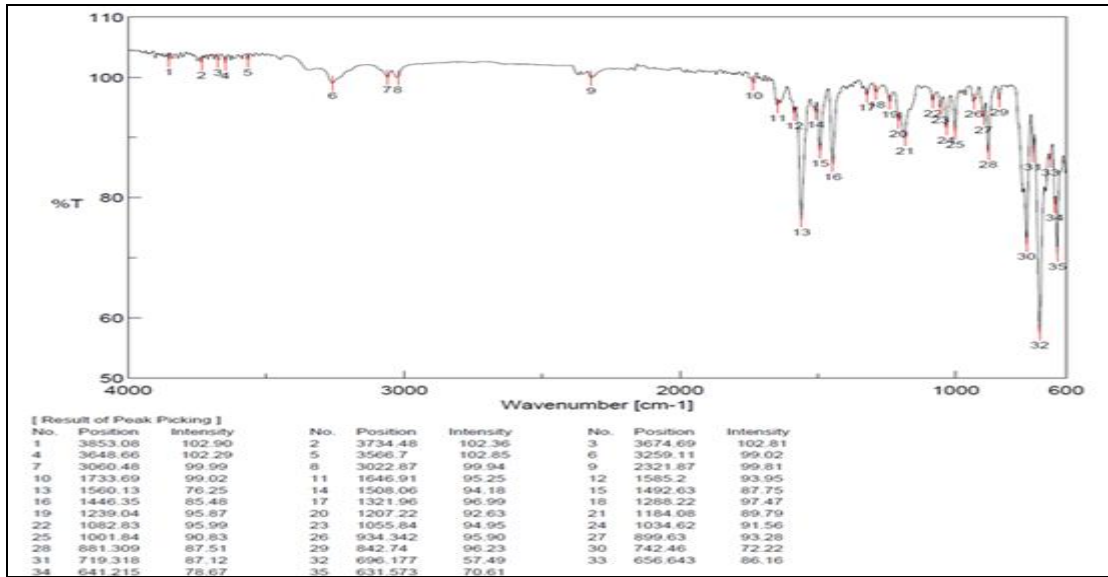
Les résultats obtenus ont montrés que le meilleur rendement de déprotection fait avec le groupement protecteur (Pv) puis le groupement (Tr) à cause de leur effet stérique et leur stabilité.

On a conclu que la meilleure méthode pour la déprotection des tétrazoles est l'utilisation d'irradiation via micro-onde par rapport aux méthodes existantes. De toute évidence, cette technologie répond parfaitement bien aux exigences d'aujourd'hui qui sont la rapidité et l'efficacité.

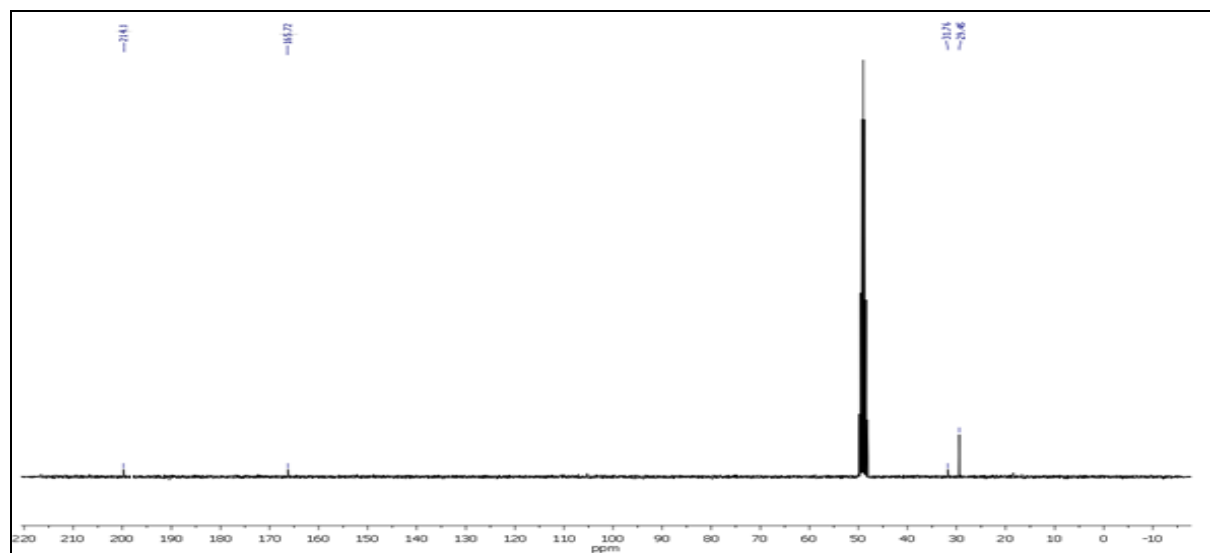
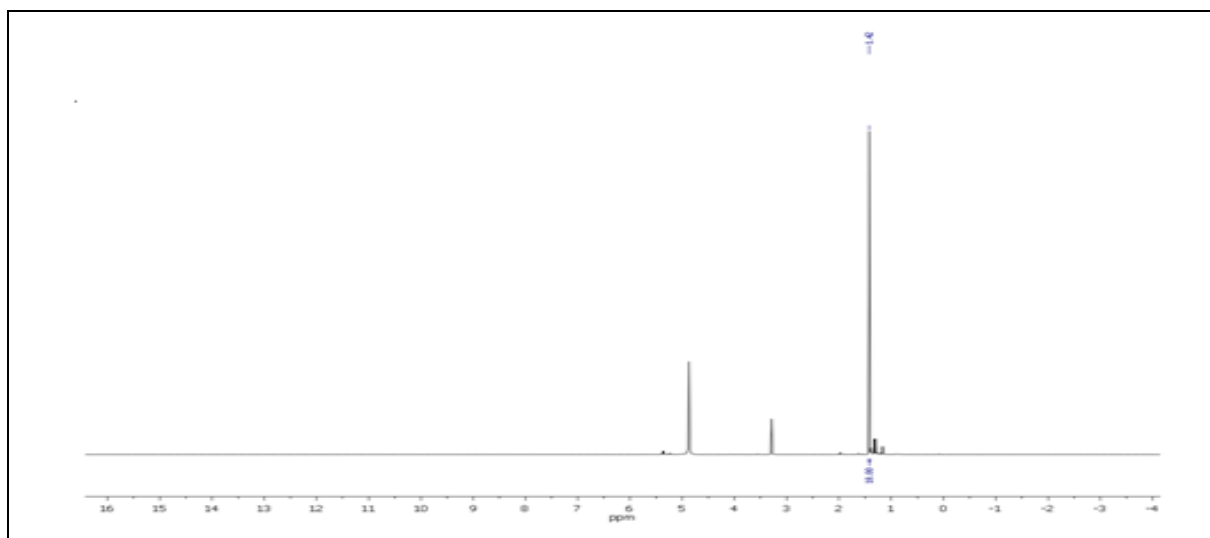
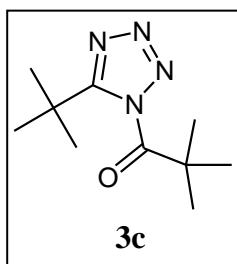
Annexe

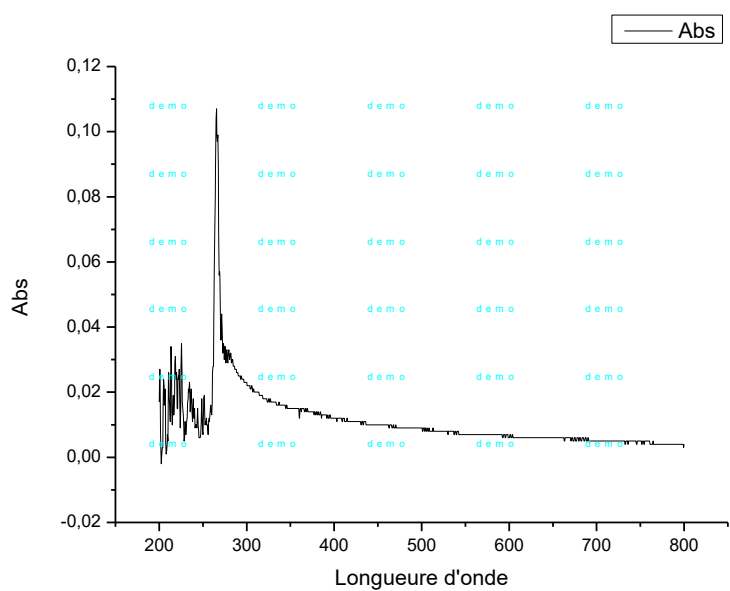
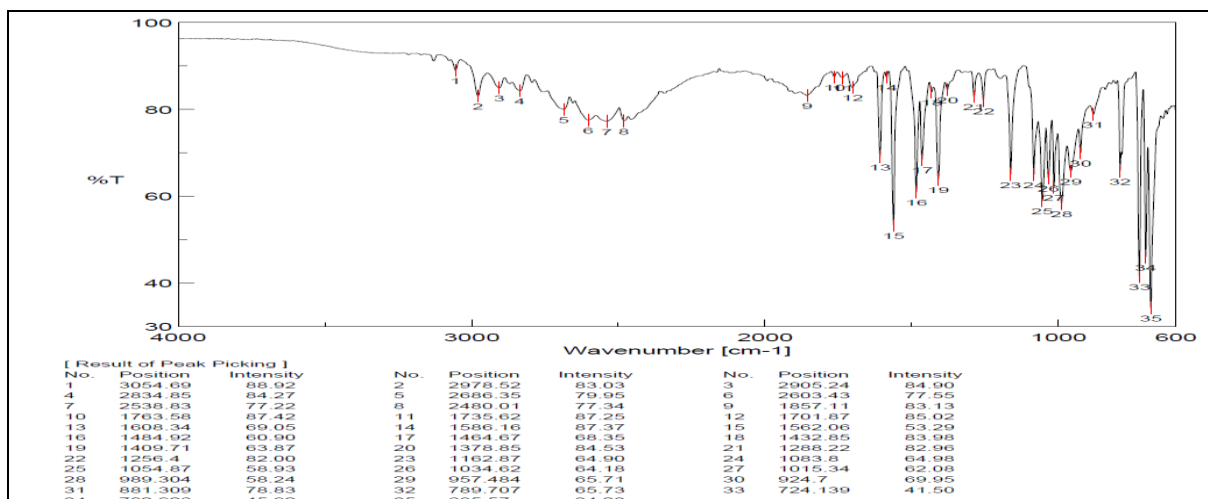
Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, UVvisible du composé **2i**



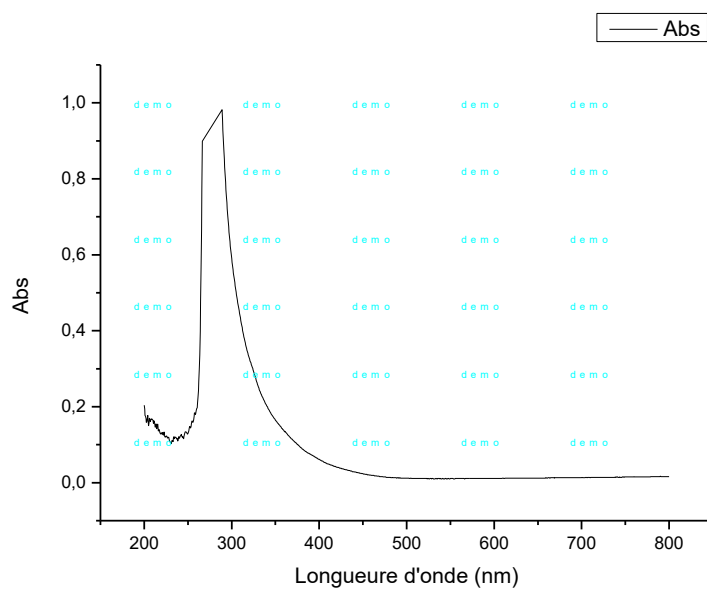
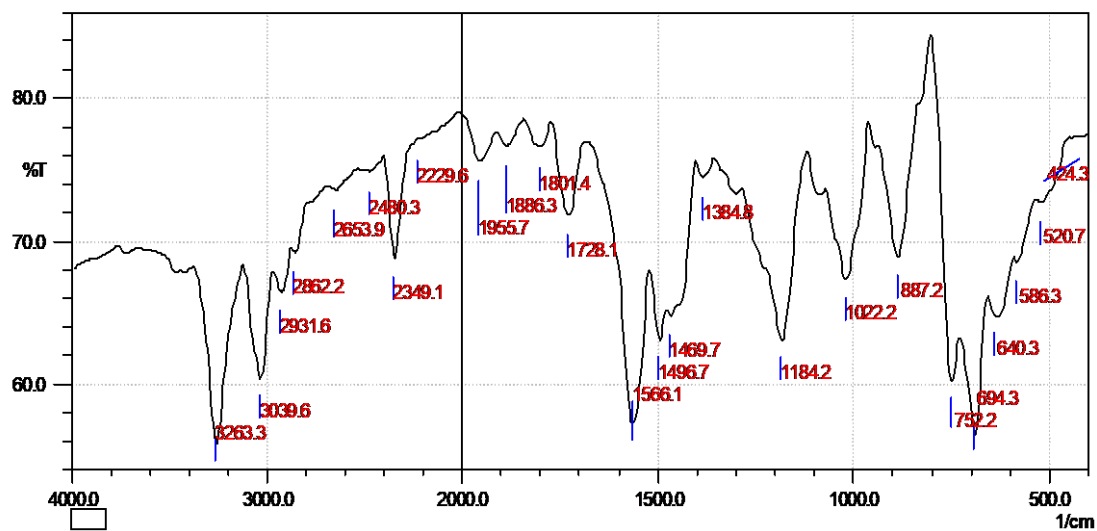
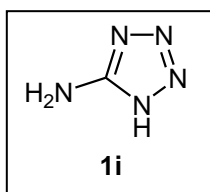


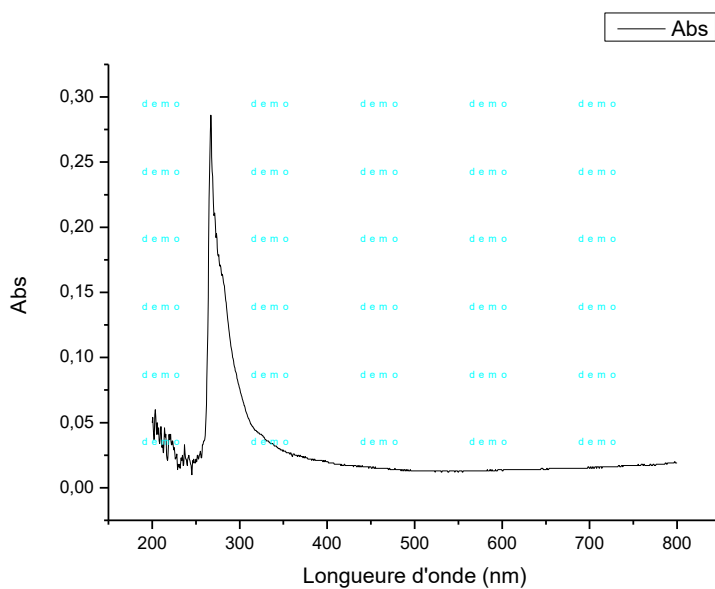
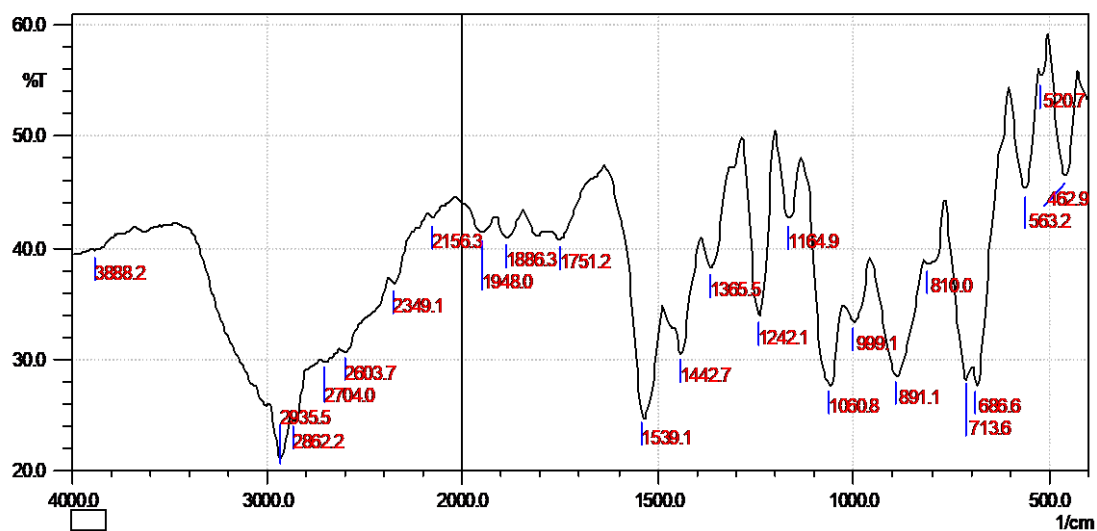
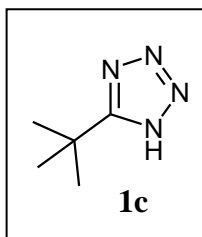
Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, UVvisible du composé **3c**





Spectres IR, UV visible des composés **1i** et **1c**





Résumé

Les dérivés de tétrazole présentent des propriétés biologiques et pharmaceutiques intéressantes. L'importance de ces produits organiques a éveillé un grand intérêt pour synthèses et l'évaluation biologique de ces dérivés. Motivés par l'activité biologique avérée de ces dérivés de composés.

L'objectif principal de ce travail est la déportation des groupements protecteurs (trityl et pivaloyl) qui sont greffés à la fonction amine du tétrazole par utilisation d'irradiations via micro-onde dont le but est de libérer la fonction amine afin de son utilisation comme auxiliaires dans différentes réactions en synthèse organique.

Mots clés : Tétrazoles ; Déportation ; Trityl ; Pivaloyl ; Micro-ondes.

Abstract

Tetrazole derivatives have interesting biological and pharmaceutical properties. The importance of these products was awake a great interest in syntheses and evaluation biological of these derivatives.

The aim of this project is developing new methods to remove trityl and pivaloyl units from the nitrogen atom of several protected tetrazoles using irradiations via microwave whose purpose is to free the amine function in order to use as auxiliary in different reactions in organic synthesis.

Keywords: Tetrazoles; Deportation; Trityl; Pivaloyl; Microwave.

ملخص

مشتقات التيترازول لها أهمية كبيرة من حيث الفعالية البيولوجية و الصيدلانية حيث أظهرت هذه المركبات فعالية جيدة في معالجة الكثير من الأمراض.

يندرج هذا البحث ضمن مخطط تطوير طريقة جديدة، سهلة و فعالة لازاحة المجموعات الوقائية التريتيل و البيفالويل عن طريق استخدام الميكروويف. دون الحاق الضرر بحلقة التيترازول.

مفاتيح اللفظ: تيترازول; ازاحة; تريتيل; بيفالويل; ميكروويف..