

Synthèse de triazolidinones par aminocarbonylation d'imines

Philippe Lemire, Amanda Bongers, *André M. Beauchemin

Département de chimie et Centre de Recherche et d'Innovation en Catalyse, Université d'Ottawa

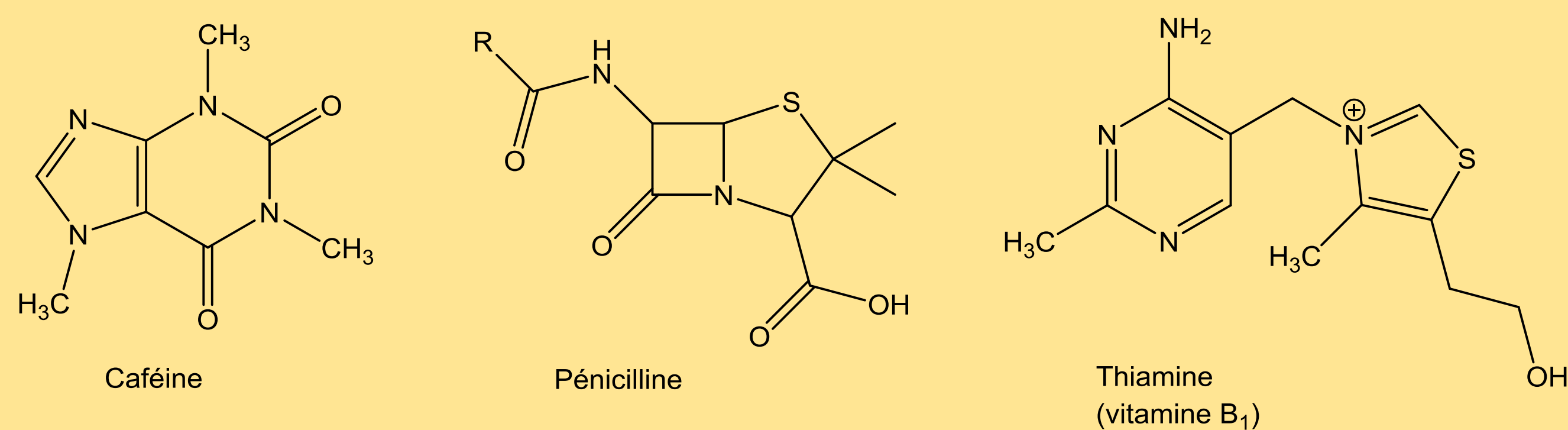
Résumé / Abstract

Synthèse de triazolidinones par aminocarbonylation d'imines

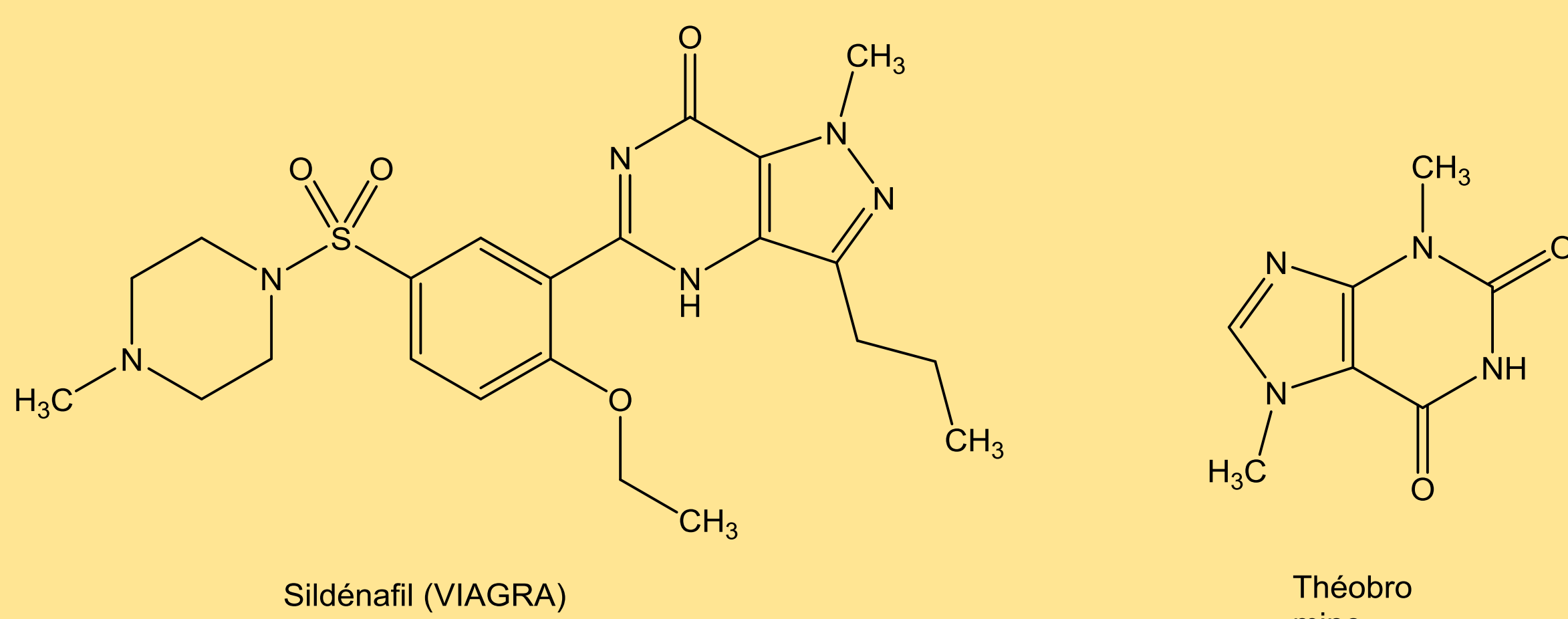
Les molécules contenant des atomes d'azote dans leur structure sont prédominantes parmi les composés bioactifs. Ayant de multiples usages dans les domaines pharmaceutique et agrochimique, il est essentiel de développer des méthodes de fabrication efficaces et peu coûteuses. De ce fait, ce projet de recherche se penche sur l'aminocarbonylation d'imine par l'emploi d'hydrazone, formant un intermédiaire isocyanate N-substitué, qui présente une réactivité prometteuse pour la synthèse de triazolidinones. Il a été démontré, précédemment que ce type de cycloaddition est possible avec des liens doubles C-C et il est maintenant question d'étudier les liens doubles C-N. L'efficacité de divers réactifs, présentant des profils électroniques différents, a été testée pour cette synthèse. De plus, les conditions réactionnelles, le temps de réaction et le choix de solvants entre autres, ont été manipulées dans le but de maximiser la formation de triazolidinone, tout en évitant sa dégradation ou la formation de sous-produits. Ces essais ont permis de déterminer quelles sont les paramètres réactionnels optimaux, favorisant la formation de ce type de molécules. Des résultats concluant permettraient, en somme, d'aboutir à une voie de synthèse rapide, bon marché et sans catalyseur métallique pour la synthèse de triazolidinones.

Synthesis of triazolidinones by imines' aminocarbonylation

Molecules containing nitrogen in their structure are predominant among bioactive compounds. Having multiple uses in many different fields, such as agrochemistry or the pharmaceutical industry, it is essential to develop synthesis methods that are both cheap and efficient. This research project investigates the promising reactivity of imines and hydrazones for the synthesis of triazolidinones. This type of cycloaddition was previously performed using C-C double bonds (alkenes), in aminocarbonylation of N-substituted isocyanate intermediate, and a similar reactivity was studied using C-N double bonds (imine). The reactivity of different imines, presenting variations in their electronic profile were tested. Furthermore, reaction conditions, such as temperature, solvent or heating time, were manipulated in order to maximize the yield in this synthesis, while avoiding degradation or formation of by-products. These experiments will allow the determination of optimal reaction conditions. In summary, conclusive results could lead to a way quick, cheap and free of metallic catalyst synthesis of triazolidinones.

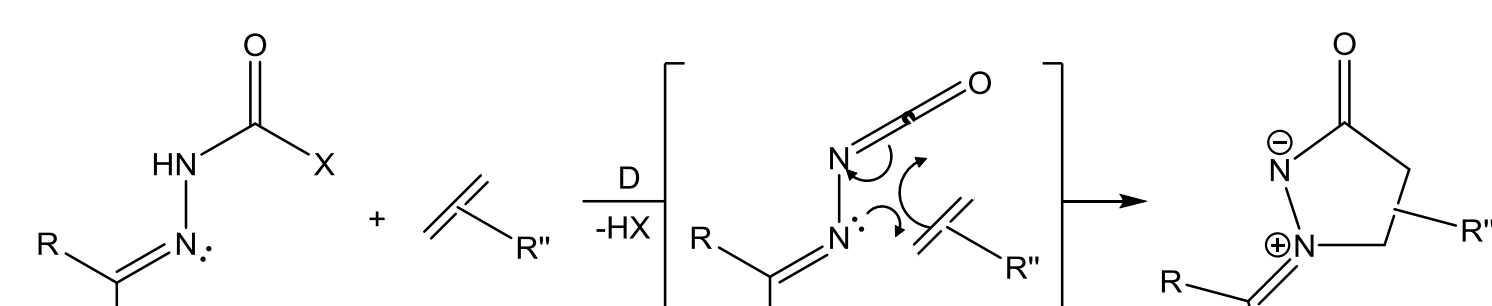


Les composés comportant des atomes d'azote sont prédominants dans les composés bioactifs. Il est possible de retrouver de telles structures dans les domaines pharmaceutiques, agrochimiques, alimentaires, etc. Il devient ainsi essentiel de trouver des façons abordables et efficaces de les synthétiser

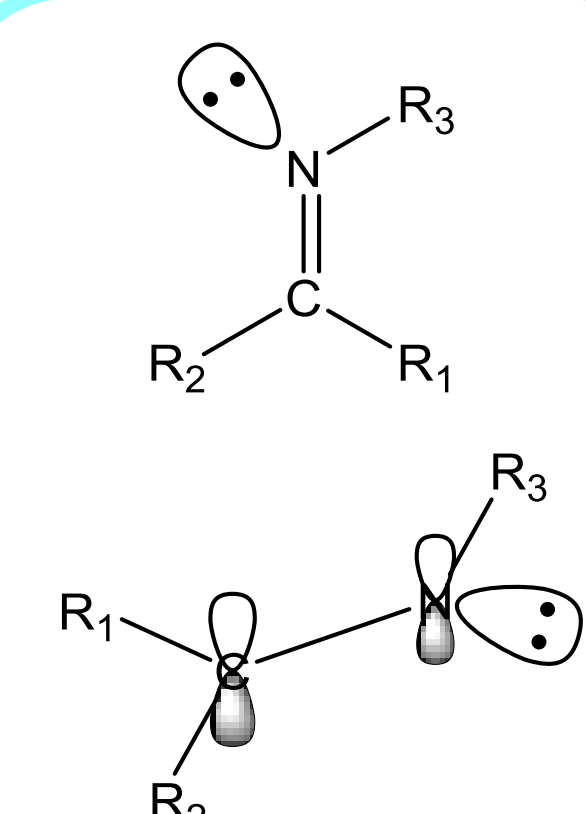
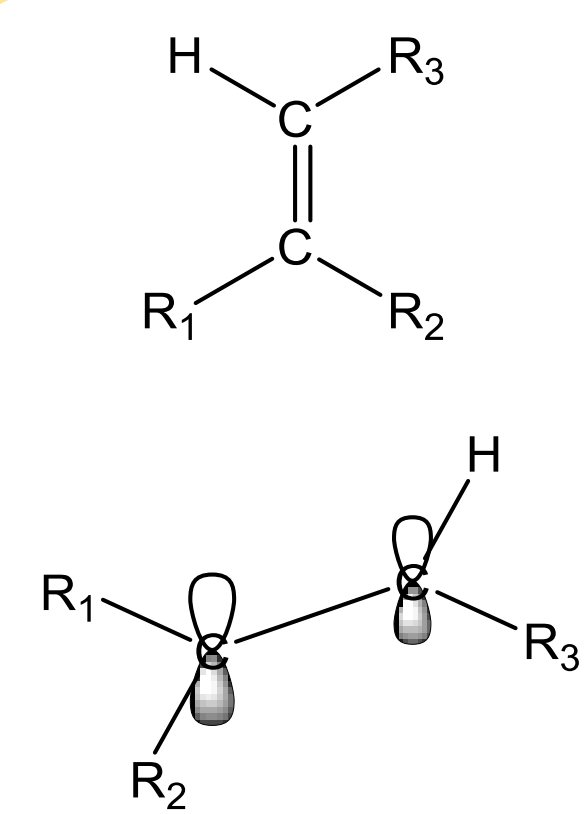


Recherches antérieures

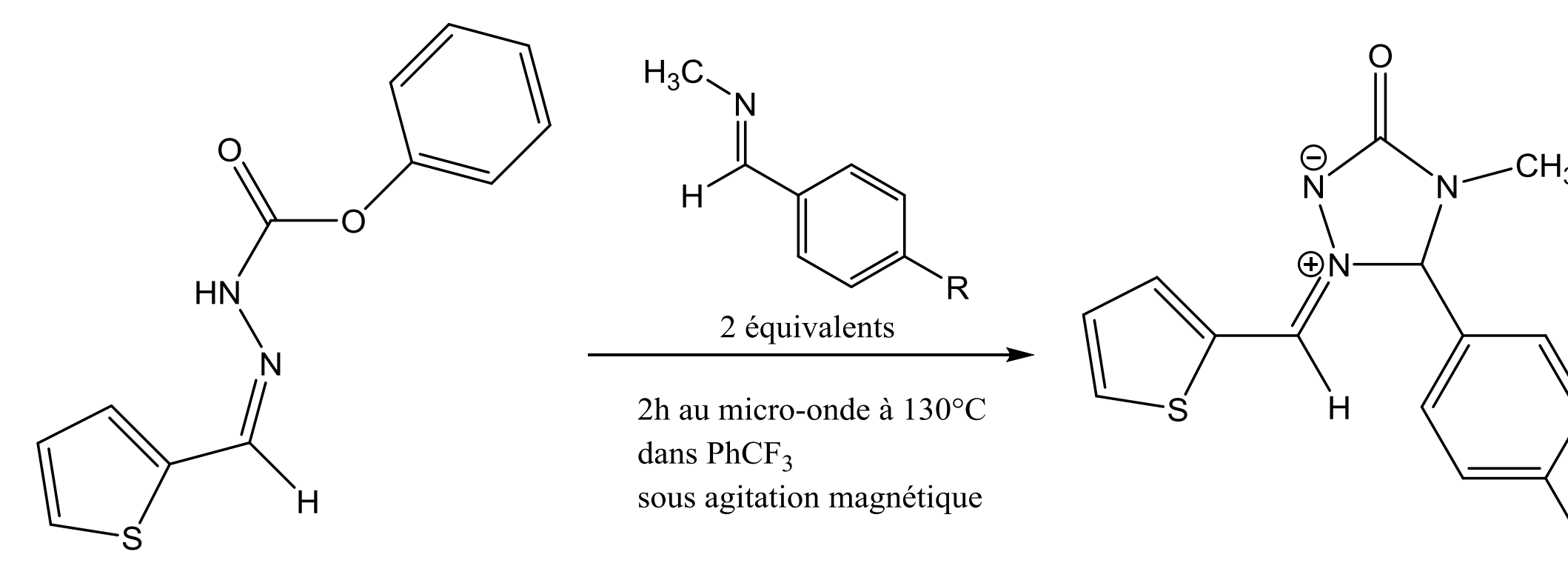
De précédentes recherches ont démontrées la possibilité d'effectuer l'aminocarbonylation d'hydrazones par des alcènes pour former des azométhines imines. Cela est rendu possible par le passage par un intermédiaire isocyanate N-substitué.



En s'appuyant sur ces résultats il est possible d'explorer la réactivité de composés présentant des profils similaires.

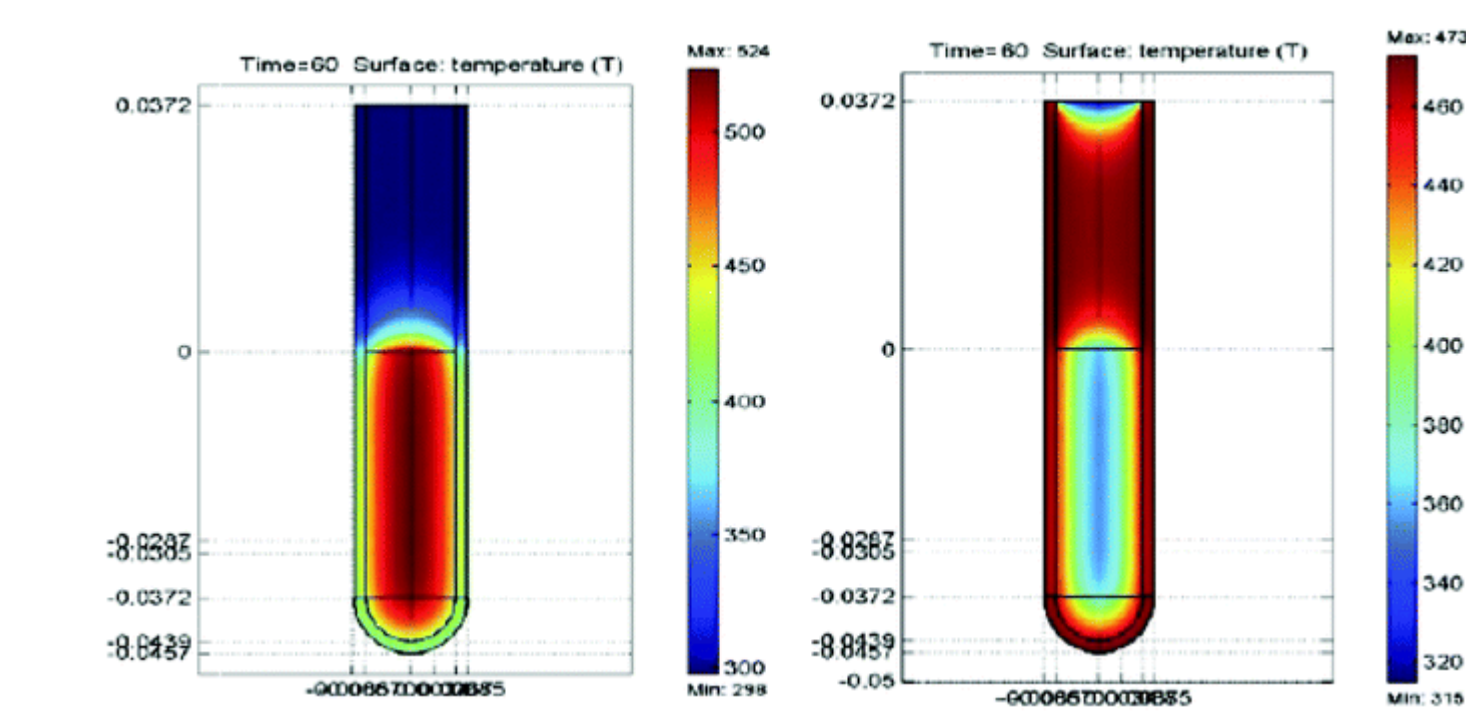
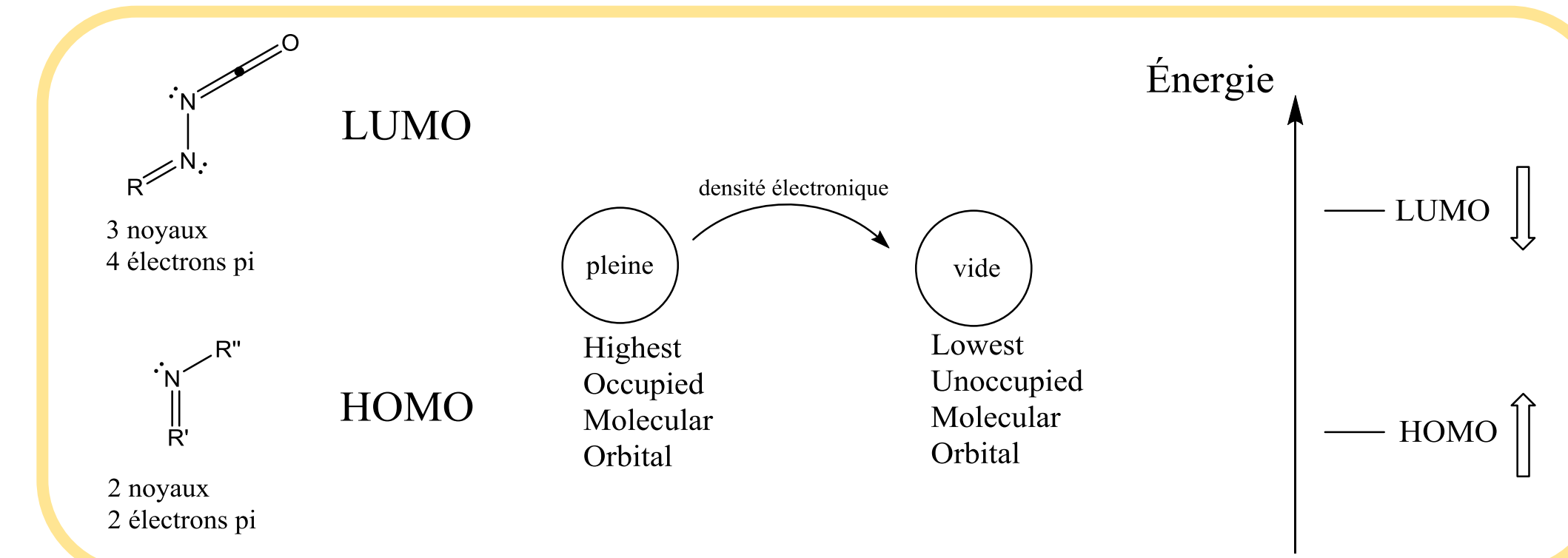
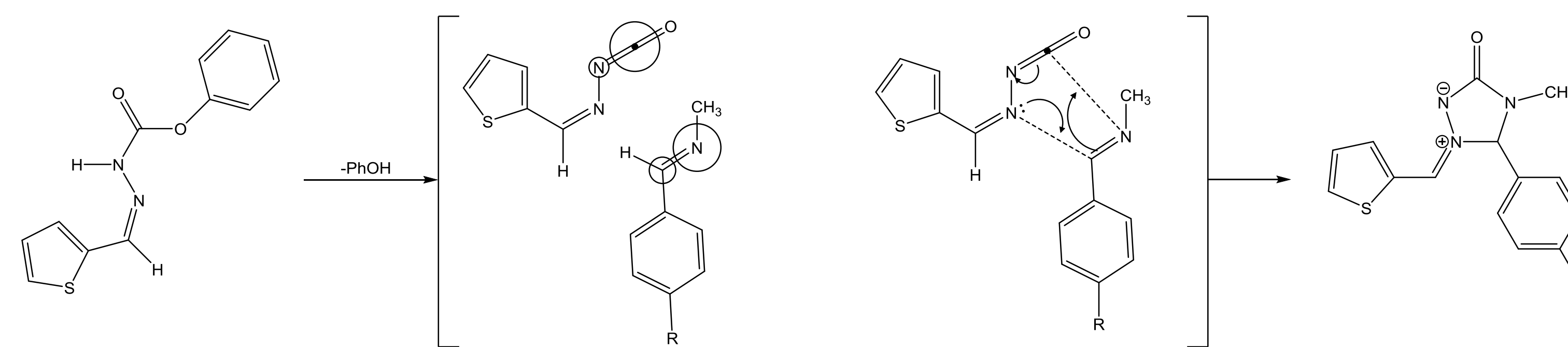


Procédures expérimentales



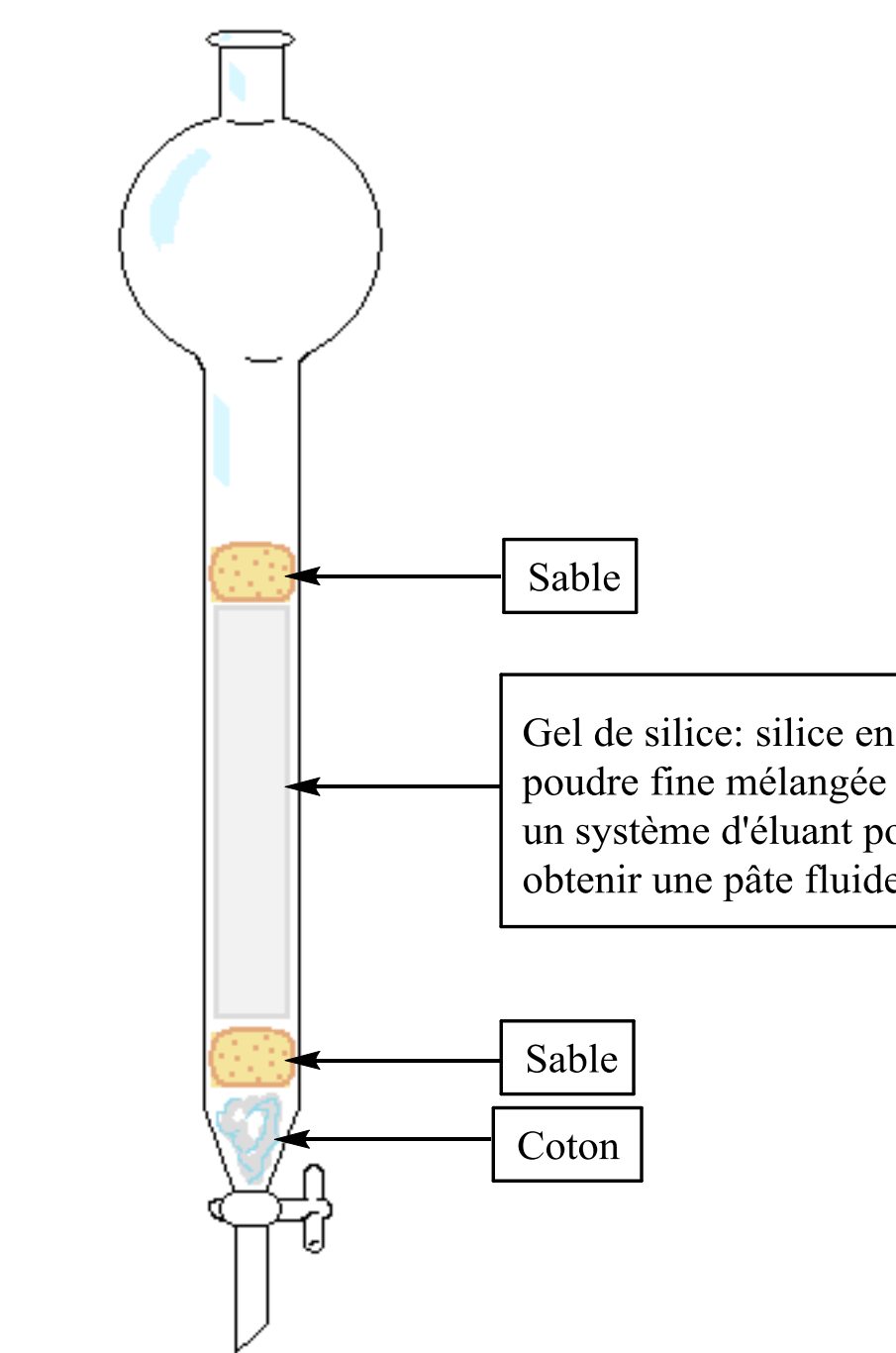
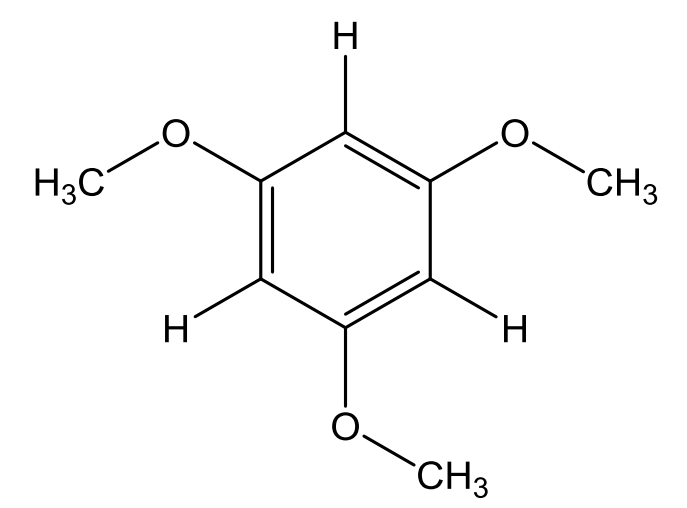
Lors de recherches antérieures, il avait été déterminé que les réactions étaient optimisées dans les conditions présentées ci-dessus. Les procédures expérimentales se sont donc appuyées sur ces données pour explorer la réactivité des imines avec des hydrazones comportant un groupement thiophène.

Mécanisme détaillé



Le chauffage par micro-onde est préféré, puisqu'il permet un transfert plus efficace d'énergie thermique dans le mélange réactionnel³.

Le mélange réactionnel est, par la suite, additionné d'un étalon (TMB) servant à déterminer le rendement par analyse RMN-¹H.



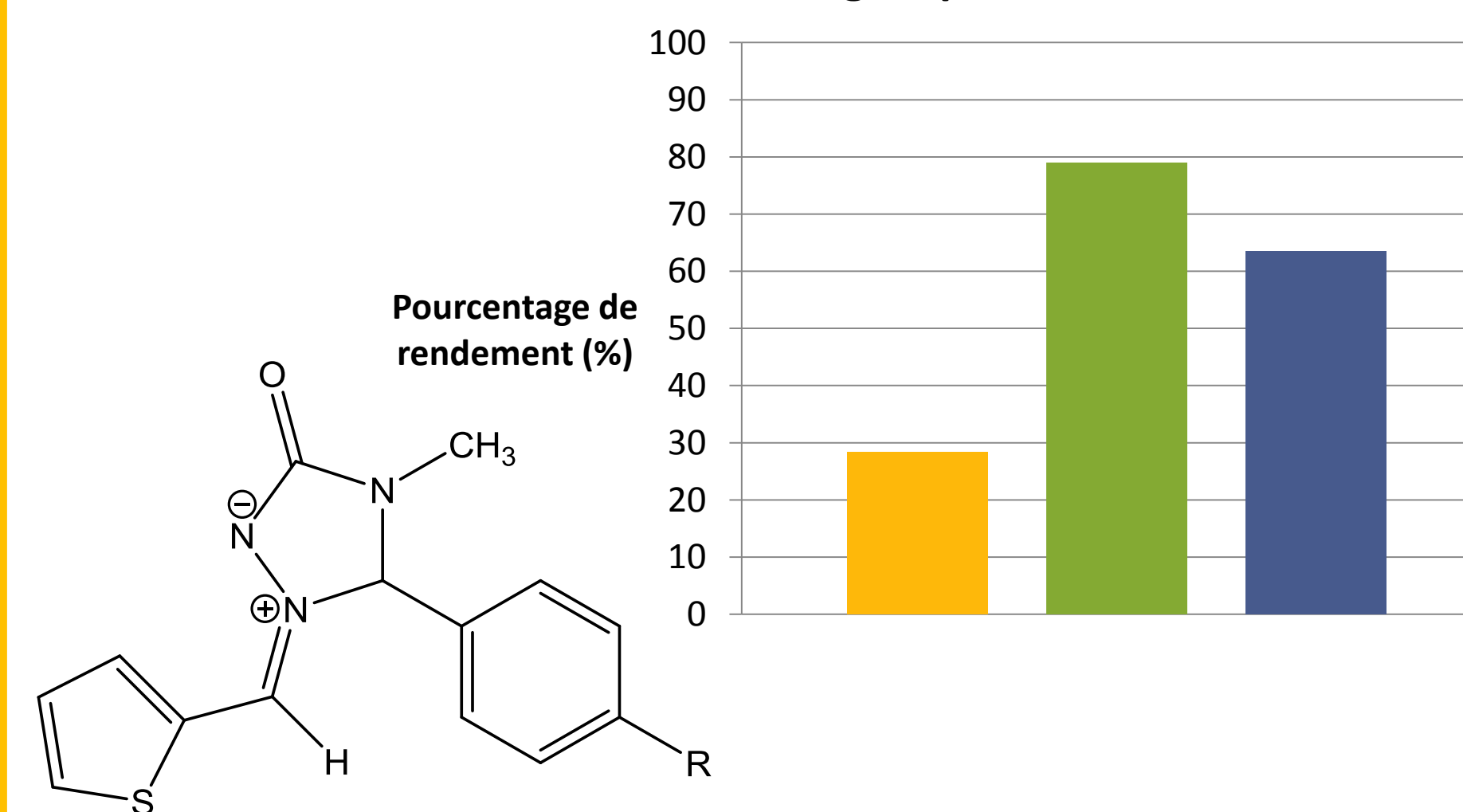
Le produit identifié par RMN-¹H peut être purifié par colonne sur gel de silice.

Les propriétés acides de la silice ont causés une dégradation du produit synthétisé (observable par RMN-¹H du produit purifié). Il fut donc nécessaire de minimiser cet effet en ajoutant une petite portion de Et₃N au système d'éluant.

Résultats

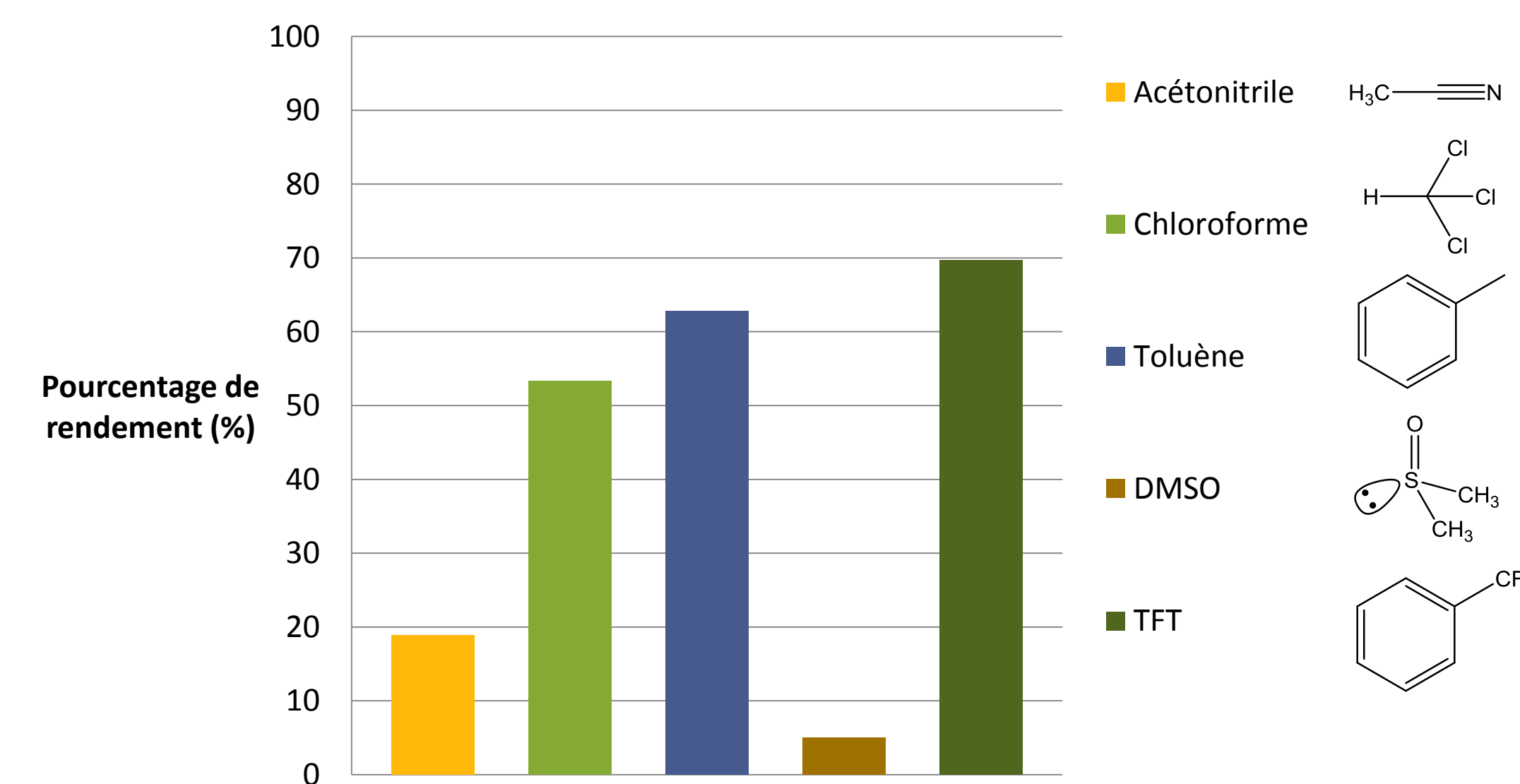
Changement du profil électronique de l'imine (HOMO)

Rendement de synthèse avec différents groupements «R»



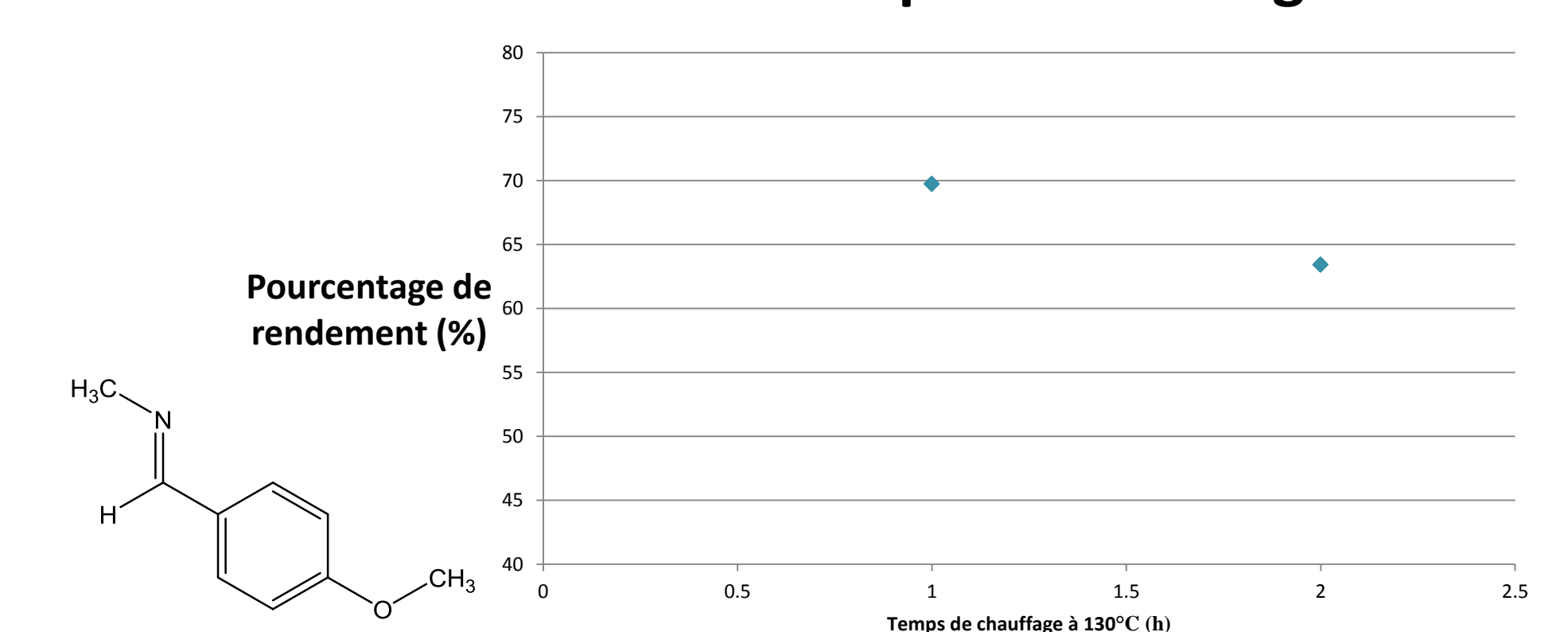
Optimisation de la synthèse : efficacité dans divers solvants

Rendements de synthèse dans différents solvants

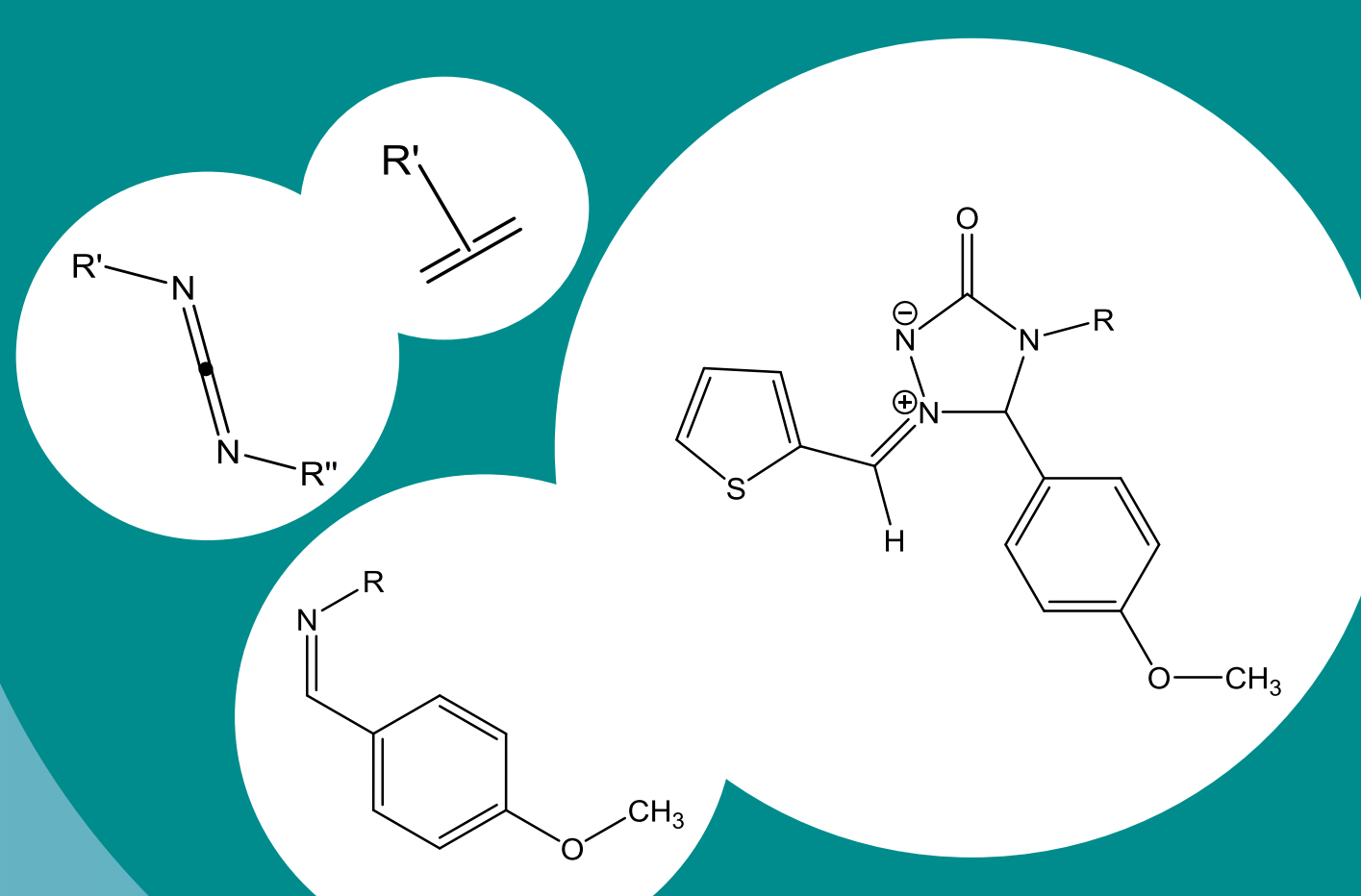


Une espèce plus riche en densité électronique aurait dû donner un meilleur rendement...

Rendement de synthèse en fonction du temps de chauffage



Pour la suite...



Références

- Christian Clavette, Wei Gan, Amanda Bongers, Thomas Markiewicz, Amy B. Toderian, Serge I. Gorelsky et André M. Beauchemin*, «A Tunable Route for the Synthesis of Azomethine Imines and β-Aminocarbonyl Compounds from Alkenes», *Journal of the American Chemical Society*, 11 septembre 2012, 16111-16114
- Wei Gan, Patrick J. Moon, Christian Clavette, Nicolas Das Neves, Thomas Markiewicz, Amy B. Toderian et André M. Beauchemin*, «Synthesis and Reactivity of Unsymmetrical Azomethine Imines Formed Using Alkene Aminocarbonylation», *Organic Letters*, 04 août 2013, [en ligne]
- Antonio de la HOZ, Ánge DÍAZ-ORTIZ et Andrés MORENO, «Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects», *Chem. Soc. Rev.*, 2005, p.164-178
- Keira Garland, Wei Gan, Charlotte Depatie-Sicard et André M. Beauchemin*, «A Practical Approach to Semicarbazone and Hydrazone Derivatives via Imino-isocyanates», *Organic Letters*, 31 juillet 2013, [en ligne]
- CLAVETTE, Christian, *Synthesis of beta-Aminocarbonyl Compounds and Hydrazone Derivatives Using Amino- and Imino-Isocyanates*, Ottawa, Ottawa-Carleton Chemistry Institute Department of Chemistry, Faculty of Sciences University of Ottawa, 2015, 425p.

Informations et coordonnées

Philippe Lemire : plem1043@uottawa.ca
Amanda Bongers : amanda.bongers@gmail.com
*André Beauchemin : abeauche@uottawa.ca

Centre for Catalysis Research and Innovation
30 Marie-Curie Ottawa, Ontario, Canada, K1N 6N5

Remerciements à l'Université d'Ottawa et au CRSNG pour cette opportunité et remerciements tout particulier aux membres du groupe de recherche Beauchemin pour leur aide et leur support dans cette première expérience en laboratoire de recherche.

