

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique



UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA DE
BOUMERDES
Faculté des Hydrocarburesnet
De la Chimie



Mémoire de Magister

Filière : **Génie Chimique**

Option : **Pétrochimie**

Présenté par : **ASSIA SABRI**

THÈME

**Synthèse des amino-dérivés des sym-triazines
Contenant des résidus de phénols
Stériquement encombrés et leurs applications**

Soutenu publiquement devant le jury :

M^r. O. KADDOUR	Maître de conférences	UMBB	Président
M^r. A. KHOUIDER	Maître de conférences	USTHB	Examineur
M^r. A. BOUCENNA	Maître de conférences	UMBB	Examineur
M^r. H. CHALLAL	Chargé de cours	UMBB	Examineur
M^r. F. LAAOUAD	Maître de conférences	UMBB	Rapporteur

-Boumerdès 2006-

Remerciements

Le Présent travail a été effectué dans le laboratoire de recherche en synthèse pétrochimique, à la faculté des Hydrocarbures et de la chimie de l'Université M'HAMED BOUGUERRA de Boumerdès.

Je tiens à exprimer mes remerciements à Monsieur O. KADDOUR, Maître de conférence à la faculté des Hydrocarbures et de la Chimie à l'UMBB, pour m'avoir fait l'honneur de présider mon Jury de mémoire de Magister.

J'adresse mes remerciements à Monsieur A. KHOUIDER, Maître de conférence à l'USTHB, à Monsieur H. CHALLAL, Chargé de cours à la faculté des Sciences de l'Ingénieur à l'UMBB et Monsieur A. BOUCENNA, Maître de conférence à la faculté des Hydrocarbures et de la Chimie à l'UMBB qui m'ont honoré par leur participation au Jury.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à Madame F. LAAOUAD, Maître de conférence à la faculté des hydrocarbures et de la Chimie à l'UMBB pour m'avoir proposé le sujet et pour la confiance qu'elle m'a témoigné en acceptant la responsabilité de ce mémoire.

Mes remerciements s'adressent également à l'Ecole Militaire Polytechnique (UNITA) et à Melle A. AÏT OUAKLI pour m'avoir prêté assistance et aide lors des tests et analyses des produits ainsi que pour leurs encouragements.

Je ne saurai oublier l'aide matérielle et la disponibilité que j'ai trouvée auprès de Messieurs A. AÏSSAOUI et A. KHEDRAOUI de l'UMBB et à cet égard, qu'ils trouvent ici mon entière reconnaissance.

Mes pensées vont à mon mari A. KHELIFATI, pour son soutien durant les étapes difficiles de ce travail.

Résumé

Les amino derives, dans lesquels l'atome d'azote est directement lié à l'hétérocycle, sont parmi les composés des sym-triazines qui présentent un intérêt particulier, en raison de leur haute activité biologique et par ce qu'ils servent de point de départ pour l'obtention de pesticides dotés d'une grande efficacité et d'une faible toxicité et dont on fait usage actuellement un peu partout dans le monde (symazine, propazine, amétrine, prométrine, etc.). D'autre part les mono et les diamino-substituées sym-triazines présentent un intérêt évident en tant qu'antioxydant, photo et thermostabilisant pour les matériaux polymères, en tant qu'additifs polyfonctionnels pour les combustibles hydrocarbonés et pour lubrifiants. Enfin on les retrouve dans diverses applications, comme agents à activité interfaciale, inhibiteurs de corrosion, azurants optiques etc. ...

De tous les produits intermédiaires de la chimie des dérivés du pétrole, les alkylphénols occupent à l'heure actuelle une place considérable et sont le point de départ de très nombreuses synthèses organiques. Leur application dans la production des adjuvants permet d'améliorer les diverses propriétés des lubrifiants et des carburants. D'autre part, possédant une activité biologique élevée, les alkylphénols sont capables de réguler certains processus biologiques, ce qui explique l'application de ce type de composé dans les différents domaines de la biologie et de la médecine.

La réactivité des amino-dérivés des sym-triazines est déterminée, en premier lieu, par la nature des substituants localisés aussi bien au niveau de l'atome d'azote de l' amino-groupe qu'au niveau du noyau triazinique, c'est pourquoi la combinaison dans une seule molécule du noyau hétérocyclique de la triazine et des résidus de phénols génère stériquement confère à cette structure une stabilité élevée et des propriétés améliorées. C'est ce type de molécules qui ont été obtenu dans le cadre de ce travail.

Pour évaluer la stabilité thermique des substances synthétisées on les a soumis à une analyse par enthalpie différentielle (DSC).

L'activité bactericide et herbicide a également été évaluée et des résultats satisfaisants ont été obtenus.

Ce présent travail a fait l'objet d'une communication internationale dans le cadre du

7th ICCRD Mansoura et Sharm Er-Scheikh qui s'est tenu du 14-17 Avril, 2003 (Egypte).

Mots clés : Hindered sterically phenol, Amino-triazines, s-Triazine, Bactericide, Herbicide

ملخص

المشتقات الأمينية ذات ذرة الأزوت المرتبطة مباشرة بالحلقة الغير متجانسة من بين مركبات ال-س-تريازين التي تمثل فائدة خاصة نظرا لفعاليتها البيولوجية ومدى تأثيرها على مقاومة الطفيليات.

الأمينات الأولية والثانوية مشتبدل ال-س-تريازين تتميز بخصائص ذات الأستقرار الحراري والضوئي والمقاومة للتأكسد للمواد المكثفة. كما تتميز بالمجموعة الوظيفية للمحروقات الهيدروكربونية والتشحيم. علاوة على ذلك تجد تطبيقات جد متنوعة وتعتبر عامل حيوي و منشط للمستحضرات الكيميائية وتستهمل كمائع للتأكسد..... الخ

يحتل الألكيفينول مكانة معتبرة في المنتجات الوسيطة الكيميائية لمشتقات البترول. فتعتبر كمادة أولية لتكوين الجزيئات التريازينية كما تستعمل في التحاليل وتطبيقاتها في إنتاج المواد التكميلية يسمح بتحسين خصائص التشحيم وأستقرار الوقود والأكيفينول قادر على تعديل بعض التغيرات البيولوجية وما يبين ذلك تطبيقاته في ميادين البيولوجيا والطب.

إن إعادة نشاط المشتقات الأمينية ل-ال-س-تريازين تعرف مبدئيا بطبيعة المستبدلات المتواجدة على مستوى ذرة الأزوت للأمين المركب للذرة التريازينية ويشتمل هذا العمل على تركيب وتجريب مشتقات ال-س-تريازين المرتبطة باجزاء الفينول المعاق. أظهرت هذه المواد بقاء عالي في تحسين الأستقرار الحراري.

و لتقييم الأستقرار الحراري للمواد المركبة قمنا بالتحليل بال DSC, وقيمنا فعالية المشتقات الأمينية لزاء الجراثيم والمبيدات من خلال تحاليل ايجابية وهذا العمل موضوع إبلاغ علمي في إطار مؤتمر دولي.

SOMMAIRE

Abréviations.....	i
Liste des tableaux.....	ii
Liste des figures.....	iii
Introduction générale.....	1
I Phénols et Alkyl phénols.....	4
I.1 Généralités sur les phénols.....	4
I.2 Introduction sur les alkyl phénols.....	6
I.3 Méthodes de synthèse des alkyl phénols.....	9
I.4 Phénols gênés stériquement inhibiteurs des processus d'oxydation.....	15
I.4.1 Mécanisme de l'oxydation.....	16
I.4.2 Inhibition de l'oxydation.....	17
I.4.3 Inhibition radicalaire.....	18
I.4.4 Mécanisme d'inhibition par le 2,6-DTBPH.....	20
I.5 Dérivés fonctionnels des phénols gênés stériquement.....	20
I.5.1 Introduction.....	20
I.5.2 Dérivés des phénols gênés stériquement avec un groupement fonctionnel lié directement au noyau.....	22
I.5.2.1 Dérivés halogénés.....	22
I.5.2.2 Dérivés 4-nitro-2,6-dialkyl phénols.....	23
I.5.2.3 Dérivés 4-nitroso-2,6-dialkyl phénols.....	24
I.5.2.4 Amino-dérivés.....	25
I.5.2.5 Dérivés de l'aniline.....	26
I.5.2.6 Azodérivés.....	26
I.5.2.7 Dérivés carbonyliques.....	27
I.5.2.8 Dérivés soufrés.....	31
I.6 Structure et propriétés physico-chimique des phénols gênés stériquement.....	32
I.7 Activité bactéricide des phénols gênés stériquement.....	33
I.8 Antioxydants phénoliques naturels.....	36
II Amino-sym-triazines.....	38
II.1 Introduction.....	38
II.2 Domaines d'application des triazines symétriques.....	39
II.2.1 Triazines symétriques herbicides.....	39
II.2.1.1 Effets sur la santé chez les humains.....	41
II.2.1.2 Méthodes d'analyse et techniques de traitement.....	42
II.2.2 Activité biologique des sym-triazines.....	42
II.2.3 Triazines symétriques bactéricide.....	46
II.2.4 Triazines symétriques azurant optique.....	46
II.3 Méthodes de synthèse des sym-triazines.....	50
II.3.1 Introduction.....	50
II.3.2 Méthodes de synthèse des 2,4-diamino-6-substituées sym-triazines à partir des esters des acides carboxyliques.....	50
II.3.3 Obtention des dérivés des triazines symétriques à partir des nitriles des acides Carboxyliques.....	56
II.3.3.1 Introduction.....	56
II.3.3.2 Synthèse des 2-amino et des 2,4-diamino-sym-triazines à partir des nitriles.....	57
II.3.3.3 Synthèse de l'hydroxy et du mercapto-dérivés des sym-triazines à partir des nitriles.....	64

III Synthèse du mono et des 2,4-diamino-sym-triazines portant des fragments de phénols encombrés stériquement	70
111.1 But et objectifs.....	70
1132 Analyse et caractérisation des réactifs utilisés.....	72
III.2.1 Analyses chimiques du 2,6-DTBPH.....	72
111.2.1.1 Test au sulfate cuivrique.....	72
111.2.1.2 Test au chlorure ferrique.....	73
III.2.2 Analyse par spectroscopie IR du 2,6-DTBPH.....	73
111.3 Synthèse des nitriles à partir du 2,6-DTBPH.....	75
III.3.1 Synthèse du nitrile de l'acide 4-hydroxy 3,5-di-tert-butylphényl acétonitrile (1a)...	75
III.3.2 Synthèse du β -(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphényl)propionique (3a).....	77
111.3.3 Synthèse du 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphénylthiocyanate (2a).....	79
III.3.4 Synthèse du 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylthiocyanate (4a).....	80
III.3.5 Caractérisation des nitriles.....	81
111.4 Synthèse du mono-amino et des 2,4-diamino-6-substitués-sym-triazines portant des fragments de phénols stériquement.....	83
III.4.1 Synthèse des 2,4-diamino-6-substitués-sym-triazinés à partir du dicyanodiamide.....	83
III.4.2 Caractérisation par IR et par couplage chromatographie en phase gazeuse spectrométrie de masse des 2,4-diamino-sym-triazines.....	86
111.4.3 Synthèse des 2-amino-4,6-disubstitués-sym-triazines.....	90
IV-1 Protocole et Résultats expérimentaux	93
IV.1 Synthèse des nitriles et des thiocyanates à partir du 2,6-DTBPH.....	95
IV.1.1 Synthèse du nitrile de l'acide 4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl phenylacétique.....	95
IV.1.1.1 Synthèse de 4-hydroxy 3,5-di-tert-butylchloride.....	95
IV.1.2 Synthèse du nitrile de l'acide 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphenylacétique (1a).....	95
IV.1.3 Synthèse du 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphénylthiocyanate(2a).....	96
IV.1.4 Synthèse du nitrile (4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphénylpropionique-(3a).....	96
IV.1.5 Synthèse du nitrile (4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylthiocyanate-(4a).....	97
IV.2 Synthèse du 2,4 diamino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphénylthio)-s-triazine-2b).....	101
IV.3 Synthèse du 2,4 diamino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylthio)-s-triazine-(4b).....	101
IV.4 Synthèse du 2,4 diamino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphényl)éthyl-sym-triazine (3b).....	102
IV.5 Synthèse du 2-amino-4,6-bis(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphénylthio)-sym-triazine (2c).....	102
V -Tests d'analyses	110
V.1 Détermination de la stabilité thermique des molécules synthétisées.....	110
V.1.1 Analyse par DSC (analyseur enthalpique différentiel).....	112
V.2 Tests herbicides.....	123
V.2.1 Définition d'un herbicide.....	123
V.2.2 Mode d'action.....	123
V.2.3 Sélectivité des herbicides.....	123
V.2.4 Mode de pénétration.....	123
V.2.5 Objet des essais.....	123
V.2.6 Implantation des essais.....	124
V.2.7 Résultats expérimentaux.....	124
V.3 Analyse bactériologique.....	130
V.3.2 Détermination de l'activité bactéricide.....	130
V.3.2.1 Méthode de diffusion.....	130
V.3.3 Principe antibiogramme.....	131
V.3.4 Interprétation.....	131
V.3.5 Conclusion.....	131
V.4 Discussion des résultats.....	137
Conclusion générale.....	138
Annexe.....	140
Références bibliographiques.....	141

Liste des abréviations

PGE	Phenol gene stériquement
DTBPH	Di-tert-butylphenol.
DMSO	Dimethylsulfoxyde.
DMFA	Dimethylformamide.
InH	Inhibiteur
EPA	Agence de la protection Environnementale.
Ms	Mass spectrophotometry.
CMAP	Concentration maximale acceptable provisoire.

Liste des figures

I.1	Mecanisme d'inhibition par le 2,6-DTBPH.....
II.2	Activités antidiabétiques des dérivés de biguanide.....
II.2	Synthèse de dérivés de guanamines présentant des activités biologiques remarquables.....
II.2	Synthèse de dérivés 2,4-diamino –s-triazine présentant des activités anti-tumorales puissantes.....
II.3	Activités anti-tumorales des dérivés des 1,3,5 triazines.....
II.5	Présente les principaux dérivés de l'acide 4,4'-diamino stilbéne-2,2' disulfonique utilisés en papeterie.....
III.1	Schema de synthèse du mono et des 2,4-diamino-sym-triazines à partir du 2,6-DTBPH.....
IV.1	Spectre infrarouge du 2,6-DTBPH.....
IV.2	Spectre infrarouge du chlorure.....
IV.3	Spectre infrarouge du nitrile (1 a).....
IV.4	Spectre infrarouge du nitrile (2a).....
IV.5	Spectre infrarouge du nitrile(3a).....
IV.6	Spectre infrarouge du nitrile (4a).....
IV.7	Spectre infrarouge de la sym-triazine(2b).....
IV.8	Spectre infrarouge de la sym-triazine(3b).....
IV.9	Spectre infrarouge de la sym-triazine(4b).....
IV.10	Spectre infrarouge de la sym-triazine(2c).....
V.1	Représentation schématique de boucles de contrôle de la DSC.....
V.2	Schema du principe de la DSC.....
V.3	Thermogramme DSC idéal.....
V.4	Stabilité thermique de la sym- triazine (2b).....
V.5	Stabilité thermique de la sym- triazine(3b).....
V.6	Stabilité thermique de la sym- triazine(4b).....

Liste des Tableaux.

1.1 Propriétés et noms commerciaux de quelques alkylphénols.....	
1.2 4-Mercapto 2,6-dialkylphénols.....	
II.1 Herbicides de la famille des triazines symétriques.....	
11.2 Différentes applications des triazines symétriques.....	
11.3 -S- triazine obtenus par cyclocondensation des esters avec la biguanide.	
11.4 Synthèse par cyclocondensation des nitriles avec la guanidine.....	
11.5 Bis-2,4- diamino-sym-triazine obtenues à partir des biguanides et des diesters des deux acides principaux.....	
11.6 Diamino-6-(alkyl, hétéryl)-sym-triazines, synthétisés par condensation des nitriles avec dicyanodiamide.....	
III.1 Propriétés physico-chimiques du 2,6-DTBPH.....	
111.2 Propriétés physico-chimiques des réactifs utilisés.....	
111.3 Caractéristiques et rendements des nitriles (1a),(2a),(3a),(4a).....	
111.4 Bandes d'absorption IR des nitriles.....	
111.5 Caractéristiques et rendements des 2,4-diamino-6-substitués-sym-triazines.....	
111.6 Bandes d'absorption IR des sym-triazine.....	
IV.1 Principales bandes d'absorption du 2,6-DTBPH.....	
V.1 Condition de repiquage des souches dans le gelose.....	
V.2 Principales techniques d'analyse thermique.....	
.....	
V.3 Stabilité thermique.....	

Introduction générale

Parmi les composés hétérocycliques, la chimie des dérivés des sym-triazines est l'un des domaines de la chimie moderne qui présente le plus d'essor et de perspective. Ceci est du, sans conteste, à la grande stabilité chimique et thermique des sym-triazines, à une importante activité biologique de certains de ces composés, ainsi qu'au large spectre de leur application.

Les amino dérivés, dans lesquels l'atome d'azote est directement lié à l'hétérocycle, sont parmi les composés des sym-triazines qui présentent un intérêt particulier, en raison de leur haute activité biologique et par ce qu'ils servent de point de départ pour l'obtention de pesticides dotés d'une grande efficacité et d'une faible toxicité et dont on fait usage actuellement un peu partout dans le monde (symazine, propazine, amétrine, prométrine, etc..). D'autres part les mono et les di-amino- substituées sym-triazines présentent un intérêt évident en tant qu'antioxydant, photo et thermostabilisant pour les matériaux polymères, en tant qu'additifs polyfonctionnels pour les combustibles hydrocarbonés et pour les lubrifiants. Enfin on les retrouve dans diverses applications, comme agents à activité interfaciale, inhibiteurs de corrosion, azurants optiques etc....

L'analyse du matériel bibliographique, montre que la réactivité des amino-dérivés des sym-triazines est déterminée, en premier lieu, par la nature des substituants localisés aussi bien au niveau de l'atome d'azote de l'amino-groupe qu'au niveau du noyau triazinique. La prise en considération de cette influence (celle du substituant) nous permet d'affirmer que l'introduction dans la molécule des amino-sym-triazines de fragments des 2,6 di-tert- butylphénols ou de diphénylamine ainsi que des résidus d'autres systèmes hétérocycliques (par exemples des fragments de thiazol, de benzithiazol, de benzimidazol, de pyridine...) revêt un intérêt particulier. Cependant la synthèse des amino-dérivés des -sym- triazines de ce type est souvent limitée par le manque de disponibilité de la matière première, par de faibles rendements et par les difficultés à isoler et purifier les produits obtenus.

Il convient, également, de mentionner que ces dernières années, on observe un intérêt croissant pour la synthèse des sym- triazines substituées par la réaction de cyclocondensation en présence des dérivés des acides carboxyliques (chloranhydride, anhydrides, esters, nitriles iminoethrs...). Cependant, il n'existe aucune publication concernant la synthèse, par ces méthodes, des- sym-triazines contenant des fragments de phénol gênés stériquement c'est pourquoi, nous avons estimé que l'amélioration et l'élaboration de nouvelles méthodes de synthèse des sym-triazines, contenant des résidus de (PGS), la recherche des conditions optimales de leur formation à partir des dérivés des acides carboxyliques correspondant et l'études de leur propriétés constituent un sujet important et d'actualité que ce soit du point du vue théorique ou pratique.

L'objectif principal de ce travail consiste en:

- ◆L'élaboration de méthodes préparatives pour la synthèse des nitriles et des thiocyanates de la série des (PGS), qui serviront de matières premières pour l'obtention des amino-sym-triazines.
- ◆L'étude des méthodes d'obtention des 2-amino- et 2.4-diamino sym- triazines à partir des nitriles et thiocyanates sus cités.
- ◆La purification et la caractérisation des produits obtenus.
- ◆La recherche d'un éventuel domaine d'application.

Le contenu de ce mémoire peut se décomposer en trois étapes suivantes:

Dans la première étape, nous aborderons les généralités sur les phénols et les alkylphénols et plus particulièrement ceux qui sont stériquement encombrés, dont on étudiera les mécanismes d'inhibition. S'ensuivra un chapitre important, les triazines symétriques auquel nous réservons la partie essentielle.

La deuxième étape sera axée sur les différentes méthodes expérimentales conduisant à la synthèse des sym-triazines, basée sur la réaction de cyclocondensation, suivies du protocole et résultats expérimentaux.

La troisième étape portera sur la caractérisation des molécules élaborées, et des essais d'application en procédant à des tests d'analyse. En conformité avec les normes standards. On mentionnera en particulier la détermination de la stabilité thermique par Enthalpimétrie différentielle à balayage DSC (Differential scanning calorimetry), ainsi que la détermination de l'activité bactéricide et herbicide des composés obtenus.

PHENOLS ET ALKYLPHENOLS

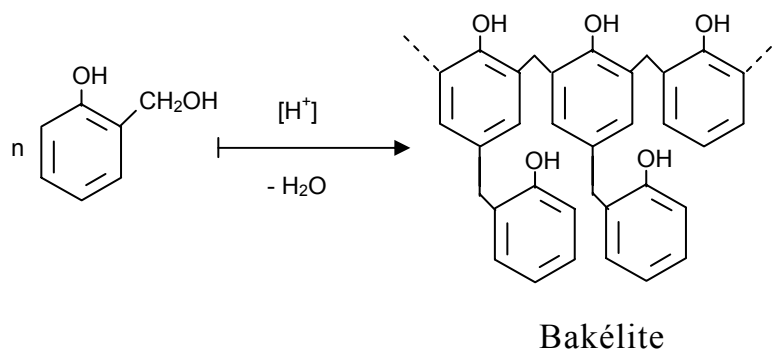
I.1-Généralités sur les phénols.

On appelle phénols les dérivés hydroxylés du benzène et des hydrocarbures aromatiques dans lesquels le groupe OH est lié à un atome de carbone du cycle benzénique. Le groupement hydroxyle joue un très grand rôle en biologie, tant par sa réactivité chimique que par son aptitude à donner des liaisons hydrogènes. Dans le rang des composés aromatiques on considère que les phénols constituent une catégorie à part avec des propriétés chimiques très différentes.

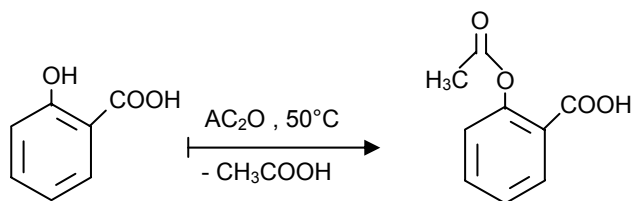
La grande réactivité des phénols et les vastes possibilités d'application qu'ils offrent ont attiré l'intérêt de nombreux chercheurs depuis bien longtemps.

Au XIX^{ème} siècle, JOSEPH LISTER utilisa le phénol lorsqu'il introduisit la méthode antiseptique en chirurgie, ce qui constituait un progrès important. Malheureusement le phénol a aussi des effets indésirables et son usage en médecine est maintenant réduit, bien qu'il serve encore comme désinfectant.

Le phénol est utilisé pour la fabrication de produits tels que: résines synthétiques, colorants, produits pharmaceutiques, pesticides, matières tannantes, parfums, lubrifiants et solvants. La bakélite fut l'un des premiers polymères industriels. Ce composé a été préparé par le chimiste américain d'origine belge L.H Bakeland qui fonda une usine de production (Bakélite corps). La bakélite possède des usages nombreux et variés (contreplaqués, plastiques moulés, revêtements de têtes de fusées).



On connaît aussi les phénols doués d'activité physiologique, le plus célèbre d'entre eux est probablement le dérivé acétylé de l'acide acétylsalicylique et qui est commercialisé sous le nom d'aspirine.

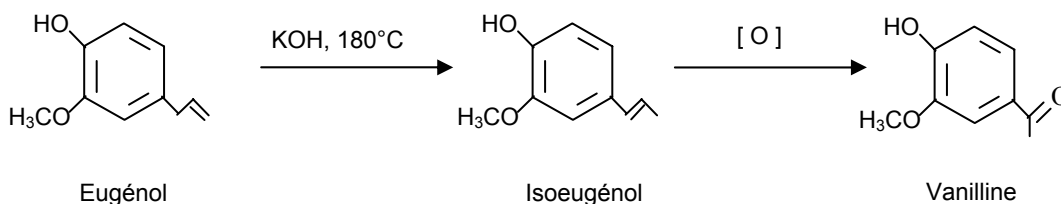


Acide salicylique

L'acide salicylique tiré de la plante appelé Reine des prés (*spiraea ulmaria*) a été mis en évidence par le chimiste allemand K.J lowig en 1835. Le strasbourgeois Gérhardt a préparé en 1853 le dérivé acétylé de l'acide salicylique que Félix Hoffmann utilisa comme médicament pour soulager les Rhumatismes et les fièvres et plus récemment il a également été indiqué pour la prévention des attaques cardiaques [1].

Les phénols trouvent des applications en parfumerie, en pharmacie et dans l'industrie alimentaires en raison des vertus antiseptique.

L'eugénol est par exemple présent à l'état naturel dans le clou de girofle auquel il donne son goût et son odeur caractéristique. Il est utilisé comme antiseptique par les chirurgiens dentistes [2]. Par action de l'hydroxyde de potassium à chaud, l'eugénol est isomérisé en isoeugénol. La coupure oxydante de la chaîne latérale de l'isoeugénol conduit à la vanilline selon une réaction mise au point au siècle dernier par Reimer et Tiemann.



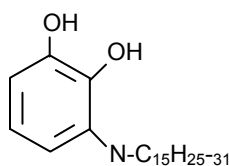
Eugénol

Isoeugénol

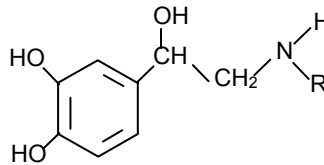
Vanilline

La vanilline se rencontre à l'état naturel dans la gousse de vanille et le benjoin de siam. Son parfum et son goût délicats en font le composé le plus utilisé comme arôme. La vanilline est utilisée comme matière première dans la synthèse de la L-DOPA, le seul médicament dont on dispose à l'heure actuelle contre la maladie de Parkinson.

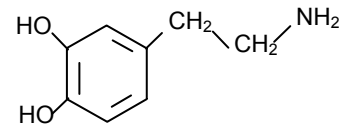
La phytotoxine phénolique la plus connue est l'irritant du poison ivy ou herbe à puce. Il est la première cause des irritations cutanées dont le principe irritant contient un dérivé alkylé du catéchol substitué en 3 par une longue chaîne alkylée d'insaturation variable. Le catéchol (pyrocatechol) ou le 1,2-dihydroxybenzène est obtenu à partir de l'ortho-chlorophénol par la réaction de fusion alcaline. On l'utilise comme antioxygène car il inhibe les réactions en chaînes d'oxydation en captant les radicaux. De même, il empêche la polymérisation spontanée de certains composés éthyléniques comme le styrène. Il sert à fabriquer catécholamines et dopamines impliquées dans le traitement de maladie du système adrénergique [3].



Irritant du « poison ivy »



Catécholamines



Dopamine

La catécholamine, l'un des médicaments neurotransmetteur ou d'hormone efficace dont on dispose actuellement contre la maladie du système adrénergique.

I-2 Introduction sur les alkyl phénols.

Les alkyl phénols présentent un grand intérêt tant du point de vue théorique que pratique. Leurs domaines d'utilisation sont de plus en plus diversifiés. La présence de différents groupements, dans la structure du noyau aromatique, en font des matières premières et intermédiaires importants et à grande perspective d'utilisation pour la synthèse de substances diverses telles que: les tensioactifs, les produits phytosanitaires, les plastifiants, les préparations médicamenteuses; en effet; ils sont surtout, employés en qualité d'inhibiteurs d'oxydation des huiles moteurs (lubrifiants). De plus, ils s'avèrent de bons stabilisateurs

des polymères synthétiques contre le processus de vieillissement du aux fortes températures ou aux radiations Ultra – violettes (UV).

Dans le domaine agro-alimentaire, ils sont largement utilisés dans la conservation des graisses alimentaires, et on les retrouve également en cosmétologie et en parfumerie.

Mais à l'heure actuelle, les alkyphénols n'ont pas cessé de prendre une place de plus en plus importante dans le commerce international. En effet, leurs multiples applications touchent un nombre toujours croissant de secteurs et d'activités industrielles.

Les applications de quelques principaux alky phénols commercialisés, de par le monde, sont représentés dans le **tableau I.1** que l'on peut classer en trois partie :

- Stabilisateurs actiniques; additifs absorbeurs UV pour la Protection des caoutchoucs.
- Intermédiaires chimiques pour la synthèse d'antioxydants, Herbicides, fongicides.
- Inhibiteurs d'oxydation pour les huiles moteurs et lubrifiants.

Parmi les nombreux types d'alkyl phénols ceux génés stériquement constituent un groupe a part. Très souvent on entend par phénols génés stériquement (PGS), les 2,6- dialkyphénols et leurs nombreux dérivés. Leurs domaines d'utilisation sont très variés, et leur production ne cesse d'augmenter.

La majorité des phénols génés stériquement possèdent justement ces propriétés qui permettent de les classer dans un groupe indépendant, celui des oxy-aromatiques.

Les propriétés chimiques des (PGS) s'expliquent par la gé stérique exercée autour du groupement hydroxyde. Ces propriétés dépendent du volume des substituants alkyles et plus particulièrement des groupes tertiaires se trouvant en positions ortho et qui exercent une forte influence stérique sur l'hydroxyde.

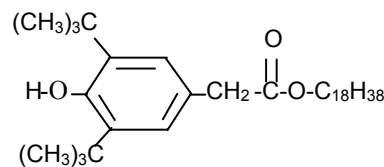
Les propriétés générales de quelques phénols stériquement encombrés sont généralement décrites comme suit:

- Ils sont utilisés comme additifs antioxydants, augmentent la performance des huiles moteur en empêchant des réactions de polymérisation qui pourraient former des gommages insolubles.

- Stabilisant des caoutchoucs synthétiques (butadiène, styrène, butadiène-nitriles éthylène etc....)

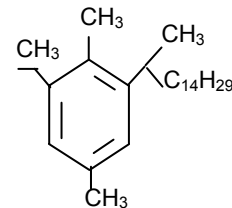
- Protecteur des résines à base de caoutchoucs naturels et tous les caoutchoucs synthétiques contre l'oxydation, à haute température et souvent contre les vieillissements par l'ozone, contre les coupures engendrées après différentes déformations.

- Ce sont de stabilisants thermoanti-oxydatifs que l'on ajoute durant et à la fin du processus de polymérisation du PVC et en tant qu'agent anti-émulsionnants en peintures et vernis. Ils protègent les polyoléfines, le penta plaste et les suies époxydes contre le vieillissement du aux hautes températures et aux radiations Ultra- Violettes UV de faible intensité. Leur protection, peut être assurée par l'incorporation de deux antioxydants Irganox ® 1076 et le CGXAo-145.



Irganox ® 1076

Octadécyl -3- (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy phényl) propionate



CGXAo-145

2,4-diméthyl -6- (1-méthyl Pentadécylphénol)

- Les phénols génés stériquement (PGS) et leurs dérivés sont couramment utilisés en tant qu'additifs antioxydants lors qu'ils sont ajoutés en très faibles quantités aux lubrifiants et aux carburants [4], ou celui de photostabilisants lors qu'ils sont ajoutés aux élastomères, polymères, fibres synthétiques, etc.... A titre d'exemple nous citerons le 1, 1,3-tris (2-méthyl-4-hydroxy-5-tert-butylphényl) butane, et le 2,6-di-tert-butyl-4-(diméthylaminométhylène) phénol, respectivement connus sous leurs appellations commerciales Topanol®Ca et OMI®. Ils agissent de même dans le cas de certains produits alimentaires, graisses, hormones fourragères, vitamine A, médicaments, crème de beauté, pommades etc.

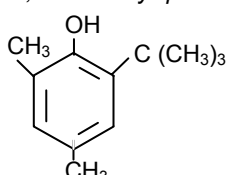
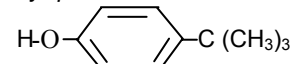
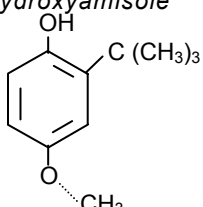
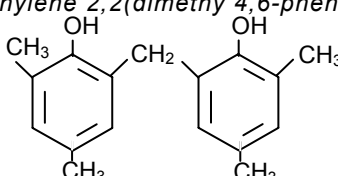
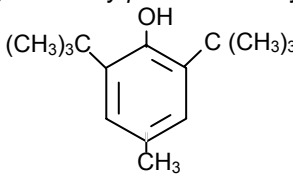
- Ils jouent également le rôle de stabilisants à la lumière de certaines fibres (polypropylène) et leur efficacité est généralement augmentée par l'introduction du groupement thiol.

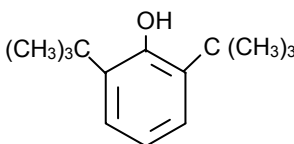
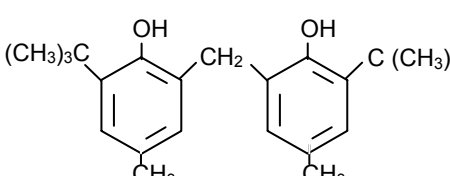
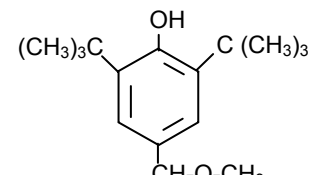
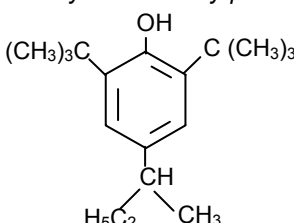
I.3 Méthodes de synthèse des alkyphénols:

Les alkyphénols sont largement répandus comme additifs dans l'essence, les lubrifiants, et une foule de produits de consommation. Pour l'introduction dans la molécule du phénol de groupements alkyles ramifiés, on peut utiliser comme agents alkylants l'isobutylène, le styrène, le cyclohexène et β -isoamylène. Quant aux catalyseurs acides les plus souvent utilisés, on peut citer les acides phosphoriques et sulfurique, l'acide toluène sulfonique, les acides de Lewis tels que BF_3 , FeCl_3 , TiCl_3 ou les halogénures de métaux et certains catalyseurs hétérogènes tels que les copolymères sulfurés, appelés souvent résines échangeuses d'ions. Les résines échangeuses de cations, en particulier les copolymères sulfurés du styrène et de divinylbenzène tels que **Dowex**® et **Amberlyst**® la sélectivité de ces copolymères dépend en premier lieu des dimensions de ses particules[6][7]. En effet, pendant l'alkylation du para-crésol par l'isobutylène en présence de grosses particules de ce copolymère, il se forme principalement le 4-méthyl-2-tert-butylphénol, l'utilisation de fines particules de la résine donne des quantités équivalentes du 4-méthyl 2,6-di-tert-butylphénol et du 4-méthyl-2-tert-butylphénol.

L'avantage que présentent les résines échangeuses d'ions par rapport à l'acide sulfurique et d'autres agents acides est leur utilisation répétée ainsi que l'obtention pendant la réaction d'un produit suffisamment pur, ne nécessitant pas un traitement spécial ce qui n'est pas le cas pour les produits obtenus pendant l'alkylation en présence de H_2SO_4 . En effet au cours de l'alkylation du phénol par l'isobutylène en présence de H_2SO_4 à 30%, il a été observé que ce dernier se polymérise, alors qu'en utilisant le copolymère, aucune polymérisation des oléfines n'a été observée.

Tableau I.1 : Propriétés et noms commerciaux de quelques alkylphénols [5]

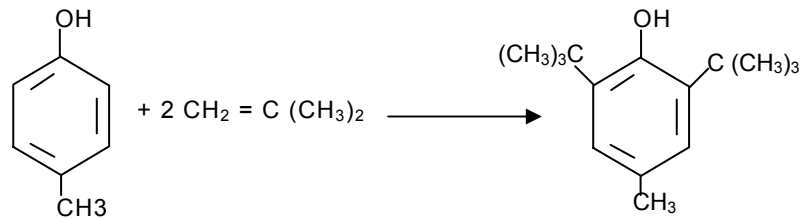
N°	N° Cas	Nom et formule	Noms commerciaux	Propriétés
01		<p>2-Tert-butyl 4,6-diméthyl phénol</p> 	<p>Topanol A. Antioxydant A.ICl. (Angletairre); Topanol A(c)- Angleterre</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Stabilisateur en essence et carburant pour réacteur. - Agents desemulsionnants en peintures et vernis
02	98-54-4	<p>-4-Tert-butyl phénol</p> 	-	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxydants des huiles de moteurs, Huiles synthétiques, savons, caoutchouc, hydrocarbures chlorés et nitrocellulose
03	250-13-165	<p>Tert-butyl -4-Hydroxyanisole</p> 	BHA	<ul style="list-style-type: none"> - Conservateurs alimentaire - Antioxydants cosmétique et pharmaceutiques.
04		<p>Bisméthylène 2,2(diméthyl 4,6-phénol)</p> 	<p>Attofane BB-123 (France) Permanax 12HV (France) Permanax BMP (Angleterre, France)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Poudre blanche où légèrement marron $T_f=120\div 126^\circ\text{C}$. - Stabilisant des caoutchoucs synthétiques
05	138-37-0	<p>2,6 di-tert-butyl-4-méthylphénol ou butylate hydroxytoluène</p> 	<p>BHT Advastab 401,402 (Allemagne/Amocco) 533 (USA) Ac-I</p>	<ul style="list-style-type: none"> - $T_f=69\div 70^\circ\text{C}$; $t_{eb}=265^\circ\text{C}$ - Poudre blanche stabilisant de différents types de caoutchoucs synthétiques - Conservateurs alimentaire

06	128-39-2	<p>2,6-di-tert-butylphénol</p> 	<p>2,6 DTBPH IRGANOX – 140 ISONOX 103</p>	<p>- Inhibiteur et stabilisateur d'oxydation pour carburant pour les huiles. - Electro-isolante</p>
07		<p>Bisméthylène 2,2 (tert-butyl-6-méthyl-4-phénol)</p> 	<p>AC- 5 (USA) Antigen MDp (Japan) A₀-21-T (USA).</p>	-
08			<p>Antioxydant 762 (Ethyl-USA) Antioxydant X (Bayer Allemagne)</p>	<p>Poudre blanche T_f = 98C° Stabilisateur pour caoutchouc synthétique</p>
09	17540-75-9	<p>2,6 di-tert-butyl-4-sec-butylphénol</p> 	<p>VANOX 1320 ISONOX 132</p>	<p>- Stabilisateur pour les polyols, PVC, adhésifs et fluides fonctionnels.</p>

En présence de ces catalyseurs le procédé d'alkylation peut être réalisé soit en phase liquide, soit en phase vapeur.

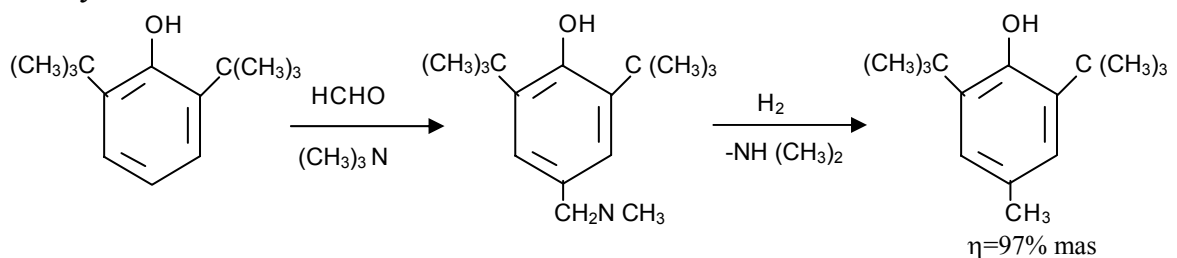
La température a une grande influence sur le processus d'alkylation, car non seulement elle détermine la vitesse de la réaction mais aussi les processus secondaires d'isomérisation et d'alkylation des phénols substitués. La température a par conséquent une influence sur la structure des produits d'alkylation obtenus. Ces processus secondaires ont surtout lieu à haute température (plus de 100°C) et ils sont aussi activés par les catalyseurs de l'alkylation.

L'alkylation du para-crésol par l'isobutylène en présence H_2SO_4 ou d'autres catalyseurs acides à 50-80°C est à l'origine de la méthode industrielle d'obtention de l'un des inhibiteurs d'oxydation des substances organiques. Le plus répandu, à savoir le 4-méthyl-2,6-di-tert-butylphénol très connu sous divers noms commerciaux (**ionol**, **topanol**, **BHT** etc...).



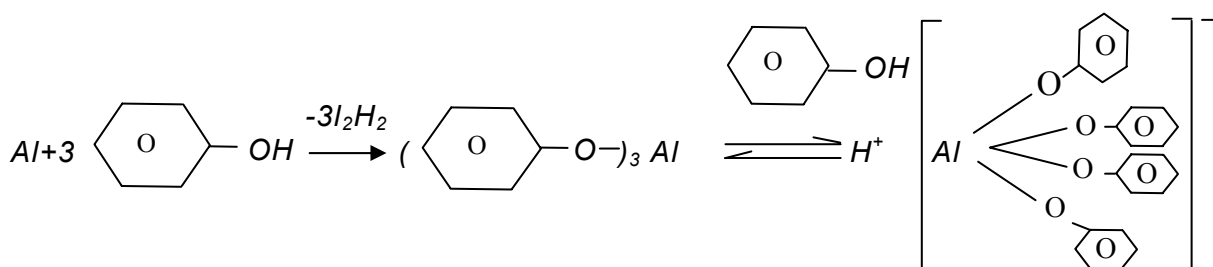
La fraction de crésol, obtenue à partir de la suie de houille, subit en premier lieu une alkylation en position ortho, ce qui permet d'obtenir, après rectification, les dérivés ortho-tert-butyles. Ensuite les tert-butyl-2-méthyl-4-phénols sont alkylés à leur tour, on obtient l'ionol. Finalement par dialkylation catalytique, on obtient le tert-butyl-2-méthyl-5-phénol.

Il est également mis en œuvre, un procédé d'obtention de l'ionol par aminométhylation du 2,6-di-tert-butylphénol, du formaldéhyde et de la diméthylamine dans le méthanol à 50 ÷ 80°C en présence de nickel de Raney.



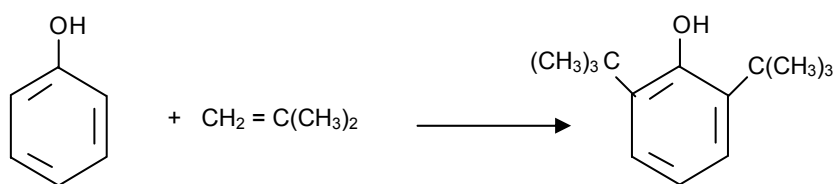
Les méthodes spécifiques de l'ortho-alkylation des composés oxyaromatiques sont d'une grande importance pour la chimie des phénols génés stériquement. L'utilisation de telles méthodes permet d'obtenir les 2,6-dialkylphénols avec une position para non substituée, possédant une grande réactivité et contribuent à la synthèse d'un grand nombre d'antioxydants destinés à différentes applications. C'est en 1957, qu'une méthode d'alkylation des phénols par les oléfinés sous pression et en présence de phénolate d'aluminium en tant que catalyseur, a pu être élaborée [8], suivant la réaction de Friedel –Crafts.

L'alkylation des phenols en position ortho est catalysée par le phénolate d'aluminium: $H^+ [Al (O-Ph)_4]^-$, qu'on prépare par chauffage à $150 \div 160 \text{ C}^\circ$ d'aluminium pulvérisé dans du phénol jusqu'à élimination total de l'hydrogène. L'action catalytique de ce composé est due à sa transformation, en présence de phénol, sous forme acide.



Ce complexe acide entraîne la protonation de l'oléfine formé, avec le carbocation, une paire ionique qui alkyle le phénol selon le mécanisme habituel qui favorise l'orientation en position ortho [9][10].

L'ortho-alkylation du phénol par l'isobutylène est la méthode la plus intéressante si on considère que le 2,6 di-tert- butylphénol est à la base de la synthèse de substances à grande perspective d'utilisation. Le 2,6-DTBPH est principalement connu pour leur propriété antioxydante et inhibitrice efficace des processus radicalaires.



Le 2,6 di-tert- butylphénol a été également produit dans un large intervalle de température et de pression. Les conditions optimales de la réaction sont une température de 100-105 °C, une pression de 15-18 atm et une durée de 4-6 heures [11].

En plus du 2,6-di-tert-butylphénol on obtient aussi les mono alkylphénols et en faible quantité le 2,4-di et le 2,4,6-tri-tert-butylphénol. A une température plus basse (65°C) on isole du mélange du réactionnel les éthers correspondants.

L'utilisation de réactifs en quantité équivalente conduit principalement au 2-tert-butylphénol dont le rendement diminue considérablement si on chauffe le mélange réactionnel à une température supérieure à 300°C. L'utilisation de 2 moles d'isobutylène pour 1 mole de phénol conduit au 2,6-di-tert-butylphénol (75%), au 2-tert-butylphénol (09%) et au 2,4,6-tri-tert-butylphénol (09%) par cycle et pour un taux de conversion du phénol de l'ordre de 90% masse. Dans la réaction d'ortho alkylation en présence de phénolate d'aluminium outre le phénol on peut aussi utiliser les crésols et différents 2-alkylphénols[11].

Une autres méthodes pour la préparation du 2,6-DTBPH a pu être réalisée par Yoshida, Yuji et Yamamoto [12], en position 2,6 par les alcools C₁₋₄, en utilisant des catalyseurs de formule générale MFe₂O₄ (M= Mg ,Ca, Zn, Ni). La corrélation entre les microstructures des catalyseurs et la sélectivité a été établie.

Le 2,6-di-tert- butylphénol a été également produit à 100°C dans une colonne dans laquelle on mélange l'isobutylène avec le phénol. Comme catalyseur il est utilisé de l'aluminium dissous dont la concentration est de 0,1÷5,0% massique. A la fin de la réaction le complexe catalytique est décomposé à l'aide de l'eau, et le mélange réactionnel est rectifié. Le phénol et le 2-tert-butylphénol sont recirculés en même temps. Le rendement en 2,6-di-tert-butylphénol est de l'ordre de 70% en masse. Par cycle et pour un taux de conversion du phénol de l'ordre de 90% en masse. En qualité de produits secondaires, il se forme les di-tert-2,4 ; les tri-tert-2,4,6-butylphénols qui peuvent être soumis à une transalkylation[13].

I.4 Phénols genés stériquement inhibiteurs des processus d'oxydation.

L'oxydation se définit chimiquement comme étant la portion d'une réaction d'oxydoréduction qui se caractérise par une perte d'électron ou par l'augmentation algébrique du nombre d'électrons dans l'élément oxydé. En d'autres termes, l'oxydation est perceptible sous la forme de rouille sur le fer, de rancidité des différentes substances organiques et même de vieillissement humain.

Les aliments s'oxydent lorsqu'on ajoute de l'oxygène à des sites non saturés de molécules organiques. L'oxygène, la lumière, la chaleur, les métaux lourds, les pigments et l'alcalinité sont des catalyseurs dans ce processus.

Dans la plupart des cas les réactions chimiques qui ont lieu alors possèdent un caractère commun; ce sont des processus d'oxydation radicalaire en chaîne, car l'oxydation est habituellement produite par des radicaux libres.

Ces radicaux libres sont des espèces chimiques extrêmement réactives présentes dans plusieurs processus d'oxydation qui affectent les systèmes vivant et les réactions industrielles importantes. De tels processus peuvent être très nuisibles et entraîner, par exemple, des maladies chez les êtres humains, la détérioration de la nourriture ou encore rendre les huiles moteur trop visqueuses.

Lors de l'oxydation des huiles moteur, il y a formation d'alcools, de cétones, d'aldéhydes, d'acides carboxyliques et d'autres composés oxygénés. Ces composés ont habituellement une masse molaire proche de l'huile de base et restent en solution. Quand le processus d'oxydation se poursuit, les composés oxygénés polymérisent et forment des matériaux visqueux qui peuvent devenir insolubles. Par conséquent, l'oxydation génère des matériaux solubles visqueux qui épaississent l'huile et des matériaux insolubles qui forment des dépôts. Pour réduire la formation de produits d'oxydation provenant des huiles de bases, tels que des acides, des résines polymères, des vernis et des boues, on utilise des inhibiteur d'oxydation ou additifs antioxydants.

Ces antioxydants se définissent comme étant des produits chimiques qui, plus spécifiquement retardent la détérioration, la rancidité ou la décoloration causées par l'oxydation. Par adjonction de très faibles quantités, ils peuvent ralentir brusquement la réaction en chaîne piégeant les radicaux libres et stabilisant ainsi la substance antioxydable.

L'analogie dans le mécanisme d'oxydation de ces composés est déterminée en premier lieu par la présence dans leur composition (molécule, structure) de groupes méthyléniques qui participent dans le processus d'oxydation radicalaire en chaîne.

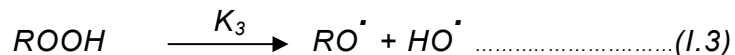
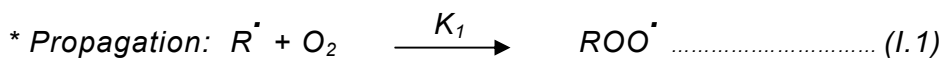
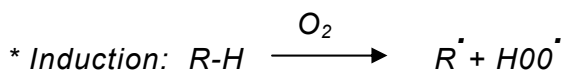
La caractéristique principale de ces processus est la possibilité de les accélérer à l'aide de différents additifs activateurs (dans ce cas donneur de radicaux) et au contraire, la possibilité de les ralentir brusquement par de faible quantité d'inhibiteurs (dans ce cas accepteurs de radicaux).

I.4.1 Mécanisme de l'oxydation:

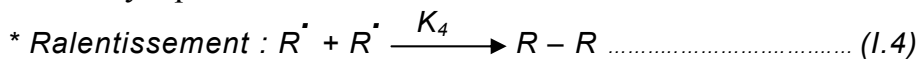
La théorie des réactions en chaîne de radicaux libres a été introduite pour l'oxydation des hydrocarbures dans les années 30. Cette théorie est compatible avec les postulants de Zundema mais plus sophistiqué dans son concept et largement accepté maintenant.

Lorsque l'hydrocarbure capte de l'oxygène, la réaction est initiée par la lumière, la chaleur ou des traces de métaux lourds.

Le mécanisme d'oxydation: comprenant trois étapes: induction, propagation, ralentissement. Le schéma simplifié est représenté ci-dessous.



R^\cdot : peut à nouveau réagir avec l'oxygène, c'est une réaction autocatalytique.

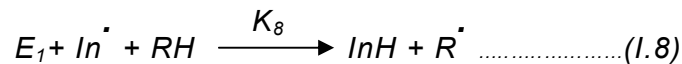
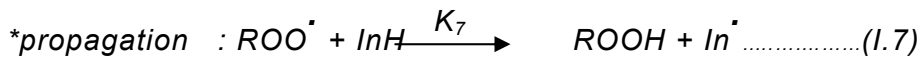


I.4.2 Inhibition de l'oxydation:

Le rôle des inhibiteurs d'oxydation (antioxydants) ou accepteurs de radicaux est de capturer dès leur apparition, les radicaux tels que le radical alkyle R^\cdot , l'alkylperoxyde ROO^\cdot et les hydroperoxydes $ROOH$. Les radicaux alkoxydes primaires RCH_2O^\cdot et radicaux hydroxydes HO^\cdot Réagissent rapidement avec le substrat en rompant la liaison hydrogène homolytiquement par enlèvement d'un radical hydrogène.

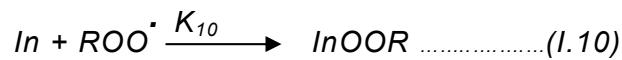
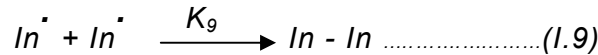
Ils interviennent surtout au stade de l'initiation en se sensibilisant préférentiellement par rapport à l'hydrocarbure (la réaction demande moins d'énergie) mais également il absorbe l'oxygène préférentiellement dans la phase de propagation).

Le mécanisme général de l'inhibition peut s'écrire de la façon suivante :



C'est la réaction qui nécessite le moins d'énergie qui se fera préférentiellement.

* Inactivation des radicaux libres :



L'équation (I.7) s'applique pour des inhibiteurs forts, ou In H est la molécule inhibitrice et In - est le radical le moins actif.

En fin de compte le processus d'oxydation dépend de la grandeur des constantes de vitesse de la réaction de propagation de la chaîne (K_2) et de la concentration des radicaux peroxydés, si la température est inférieure à 60°C, il y a formation d'hydroperoxydes correspondant qui

sont les premiers produits de l'oxydation dont la désintégration ultérieure conduit à différentes substances oxygénées et souvent accompagnée par des ruptures- carbones des chaînes.

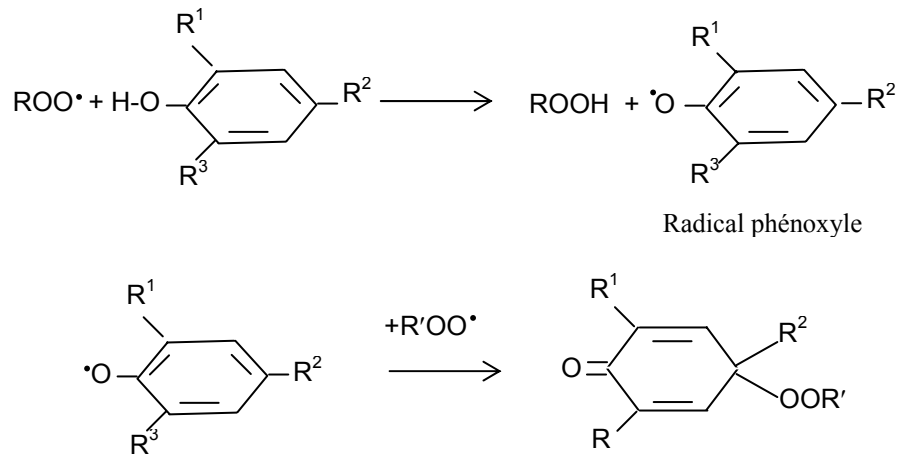
L'inhibiteur (InH) présent dans le système d'oxydation réagit avec les radicaux ROO \cdot (Réaction I.7), soit en rompant la chaîne d'oxydation, soit en diminuant la concentration de ces radicaux, ce qui provoque la diminution de la vitesse de l'oxydation. Effectivement moins le radical produit par l'inhibiteur est actif moins est la probabilité de déroulement de la réaction (Réactions I.8). Par conséquent le ralentissement de n'importe quel inhibiteur d'oxydation dépend, d'un côté de la vitesse de la réaction des radicaux peroxydes avec les inhibiteurs; et d'un autre côté, de l'activité du radical produit par l'inhibiteur.

Les radicaux peu actifs (In) ne sont pas capable en général de continuer la chaîne (Réaction I.8) et se recombinent les uns aux autres. Dans ces conditions, l'activité relative du radical In dans le processus d'oxydation doit être déterminée par rapport à la constante de vitesse de la réaction K_8/K_2 caractéristiques de la possibilité d'inhibition maximale du processus d'oxydation de l'inhibiteur considéré. Plus ce rapport est faible, plus grande est l'activité inhibitrice de l'inhibiteur.

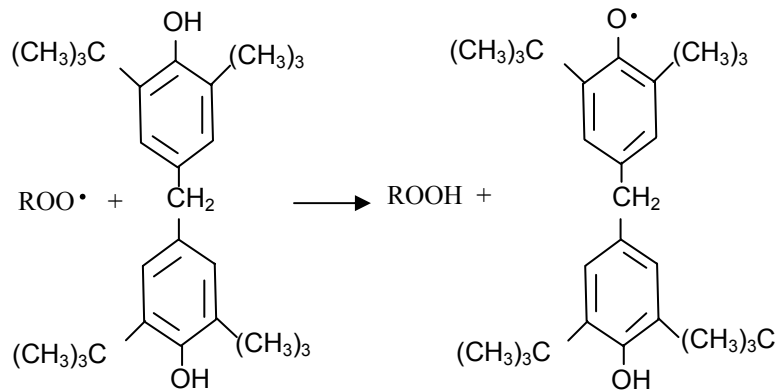
I.4.3 Inhibiteurs radicalaires:

Les additifs de ce type sont généralement des composés aromatiques.

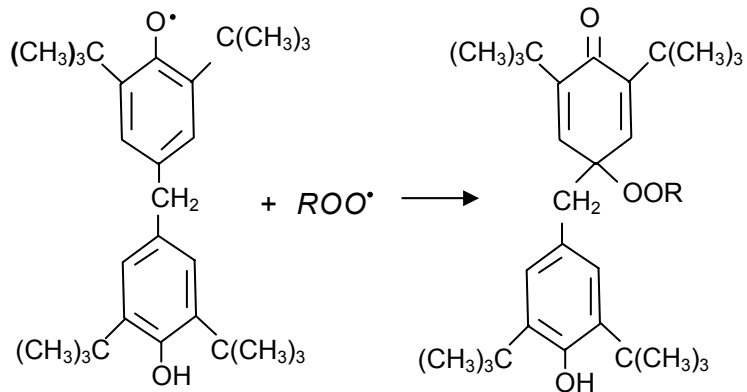
Les phénols encombrés réagissent avec les radicaux libres pour former des composés non actifs. L'élimination de l'hydrogène du OH phénolique, par les radicaux peroxydes, forme des radicaux phénoxydes qui sont généralement stables par résonance et incapables de propager la réaction en chaîne.



JENSEN a étudié les réactions des radicaux peroxydes avec le 4,4-méthylène-bis (2,6-di-ter-butylphénol), un bisphénol encombré (éthyl 702).



Une réaction alternative du radical phénoxy avec un radical peroxyde peut former un second produit:



Les produits finaux sont capables de fonctionner comme des antioxydants dans les réactions en chaîne de transfert avec l'autre groupement OH. Ainsi quatre radicaux peroxydes sont annihilés par une molécule d'Ethyl 702[14].

I.4.4 Mécanisme d'inhibition par le 2,6-DTBPH

Phénols inhibés, leur oxydation passe par un radical cyclohexadiènone stabilisé par résonance. Le mécanisme d'antioxydation par le 2,6-DTBPH est décrit selon **la figure I.2** [15].

I.5 Dérivés fonctionnels des phénols gênés stériquement

I.5.1 Introduction

Dans le cadre de ce travail certains dérivés des (PGS) ont été utilisé comme matière première pour l'obtention des amino-sym-triazines. Dans de ce chapitre, on traite, justement des méthodes d'obtention de ces dérivés.

Le comportement chimique des dérivés fonctionnels des phénols gênés stériquement est déterminé dans la majorité des cas, non seulement par la spécificité de telle ou telle fonction chimique, mais également par son éloignement du noyau aromatique et par conséquent par la nature de l'interaction du groupement fonctionnel en question avec le système aromatique et avec l'hydroxyde phénolique gênés stériquement. De ce fait, les dérivés fonctionnels des phénols gênés stériquement, comportant différents groupes dans la même position, subissent le plus souvent, des transformations du même type. Ainsi si pour les composés de la série des phénols gênés stériquement avec un groupe fonctionnel en position para lié directement au noyau aromatique des transformations tautomériques sont possibles, pour les dérivés des (PGS) comportant un groupement fonctionnel en α de l'atome de carbone du substituant en para, la tendance à se transformer en méthylquinone est plus caractéristique. Pour les dérivés β -fonctionnels des phénols gênés stériquement l'interaction des groupements fonctionnels avec le noyau aromatique est presque inexistante.

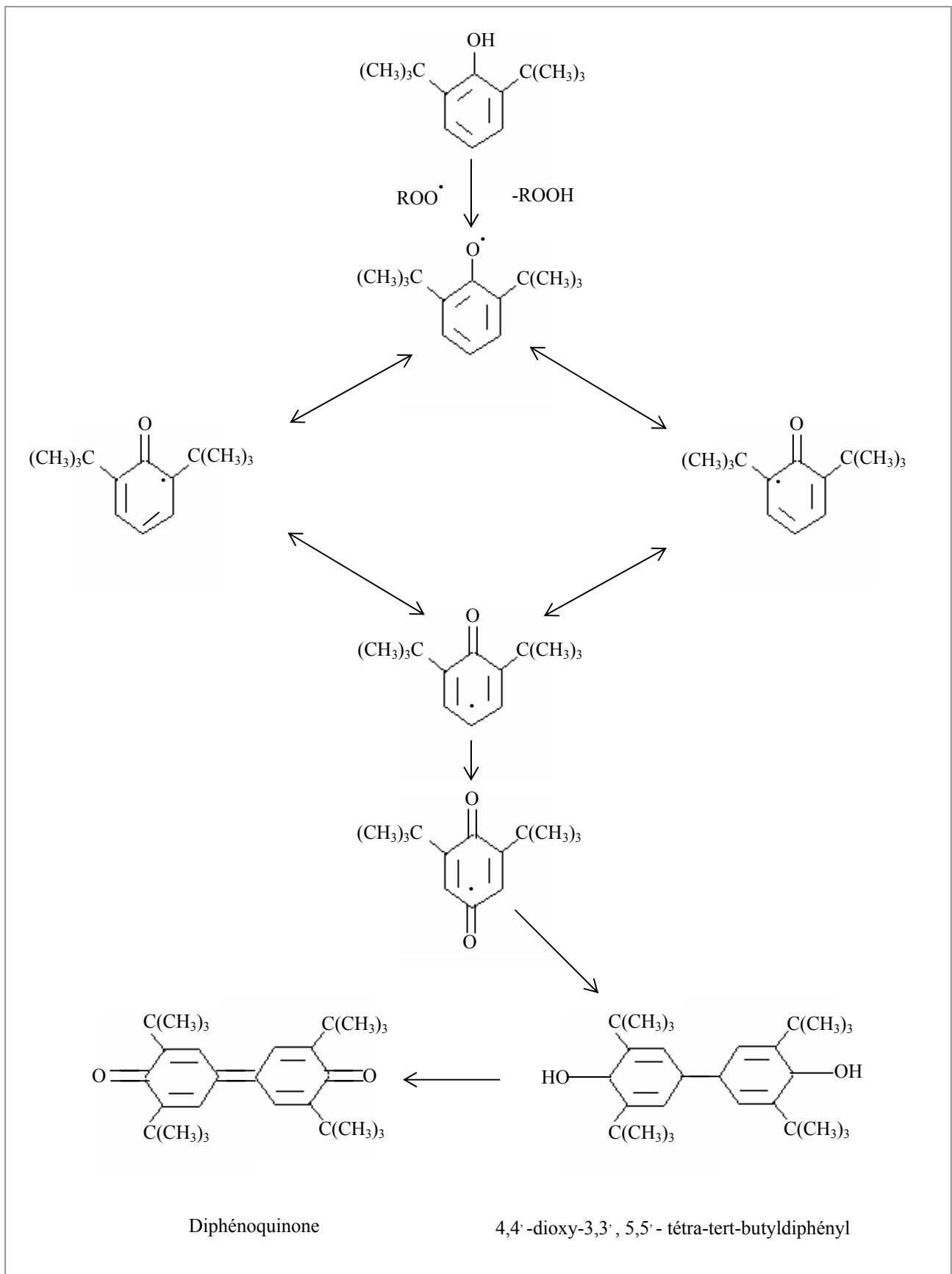
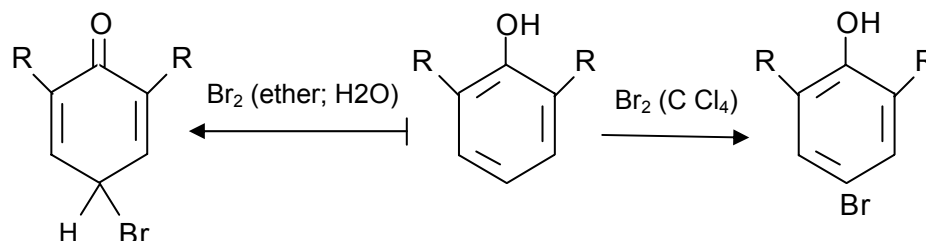


Figure II. : Mécanisme d'inhibition par le 2,6-DTBPH

I.5.2 Dérivés des phénols gênés stériquement avec un groupement fonctionnel lié directement au noyau.

I.5.1.1 Dérivés halogénés: Les (PGS) contenant un atome d'halogène lié au noyau aromatique s'obtiennent habituellement par halogénéation des 2,6- dialkylphénols. Dans certains cas, leur formation est possible par halogénéation des 2, 4,6 trialkyl phénols ou par halogénéation des 4- halogénophénols en présence d'agents acides. Bien qu'elle soit une réaction relativement facile, l'halogénéation des 2,6- dialkylphénols est souvent accompagnée par des réactions secondaires liées principalement aux processus d'oxydo-réduction. Ainsi pendant la chloration [16] des 2,6- dialkylphénols par les chloramines où par le chlore libre à 120 – 130°C, il se forme facilement des radicaux phénoxy. Ceci conduit à la formation d'un mélange réactionnel très complexe composé par différents chlorophénols et par les produits de recombinaison des radicaux phénoxy.

La bromation des 2,6-dialkylphénols par le brome libre est suffisamment rapide pour se dérouler à de basse température. En présence de solvants accepteurs de protons, en premiers lieu il se forme les composés quinobromiques et en présence de solvants tel que le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, le sulfure de carbone où l'acide acétique glaciale, il se forme les 4-bromo- 2,6- dialkylphénols I [17].



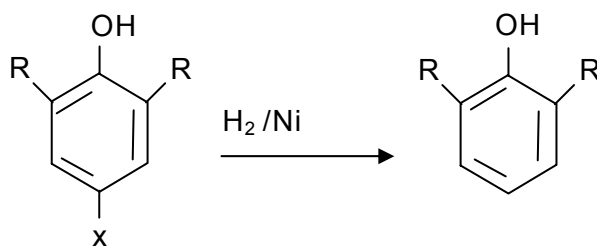
Selon les conditions de la réaction et selon le rapport des réactifs, on obtient le mono, di- et tribromosubstitué 2,6-dialkylphénols. Deux et trois atomes de brome se fixent sur le noyau aromatique du phénol seulement si les groupements alkyles en position 2,6 ne sont pas volumineux. Ainsi par action du brome sur le 2,6-diméthylphénol, il se forme le 3,4,5-tribrome 2,6-diméthylphénol. La bromation du phénol gênés stériquement avec un groupement-o-tert-butylique peut être accompagnée par la substitution des groupement tert-butylique et dégagement de l'isobutylène. Par exemple, par action du brome libre sur le 2,4,6-tri-tert-butyolphénol dans une solution de chloroforme, il se forme le 2-bromo- 4,6-di-tert-butyolphénol [18].

Pour l'introduction dans la molécule du 2,6-dialkylphénol d'un atome d'iode il est préférable d'utiliser le chlorure d'iode. Il est aussi possible de réaliser l'iodation par l'iode libre en présence d'iodure de potassium et d'une solution à 60% d'éthylendiamine.

L'alkylation des mono halogénophénols en présence de catalyseur acides a lieu d'une façon analogue à l'alkylation du phénol et conduit toujours à un mélange de mono et dialkyl halogénophénols [19].

Initialement cette réaction était largement utilisée pour l'obtention des 4-halogène 2,6-dialkylphénols.

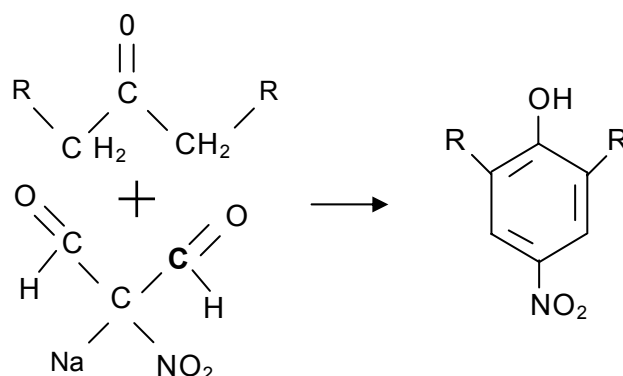
La réduction de ces composés par le sodium dans l'ammoniac liquide ou par H₂ en présence du nickel de Raney [16] et par action de certains sulfides, conduit aux 2,6- dialkylphénols [20].



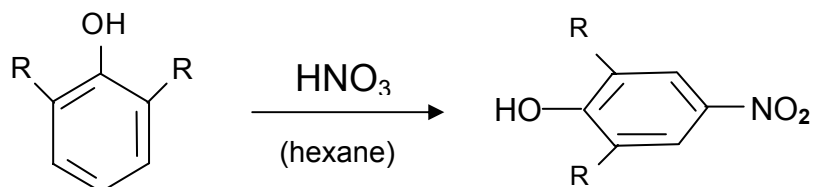
1.5.2.2 Dérivés 4-nitro-2,6-dialkylphénols:

La nitration des 2,6-dialkylphénols est une réaction très complexe. Pendant plusieurs années la nitration du 2,6-di-tert-butylphénol conduisait habituellement aux produits de son oxydation: le 2,6-di-tert-butylquinone, le 3, 3, 5,5-tetra-tert-butylidiphénoquinone et le 2,4-dinitro-6-tert-butylphénol [21]. Seule le 4-nitro-2,6-di-tert-butylphénol a été obtenu par nitration directe du 2,6-tert-butylphénol avec un rendement de 30%.

Des difficultés analogues sont apparues pendant l'obtention du 4-nitro-2,6-diméthylphénol et du 4-nitro-2,6-di-isopropylphénol. L'échec rencontré par les auteurs suite aux essais d'obtention du 4-nitro-2,6-dialkylphénols par nitration directe du 2,6- dialkylphénols, les a poussé à rechercher d'autres méthodes d'obtention. Ainsi certains 4-nitro-2,6-dialkylphénols ont été obtenu par condensation des cétones correspondantes avec les sels de sodium de l'aldéhyde nitromalonique [22].

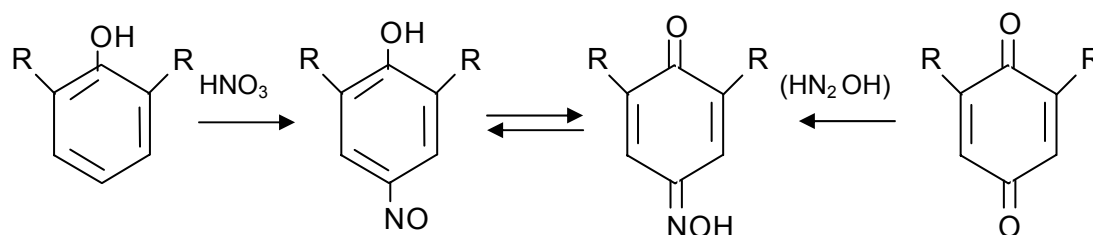


Les résultats de la nitration des 2,6- dialkylphénols dépendent en premier lieu des conditions de la réaction, de la concentration de l'acide nitrique et surtout de la nature du solvant. Dans les solvants polaires, tels que l'acide acétique, ce sont les processus d'oxydation et de désalkylation qui prédominent. Dans des solvants apolaires (hexane, benzène ces processus n'ont presque pas eu lieu. C'est pourquoi, suite à la réalisation de la réaction dans des solvants apolaires, les 4-nitro 2,6-dialkylphénols correspondants ont été obtenu avec un rendement élevé par nitration directe des 2,6- dialkylphénols [23].



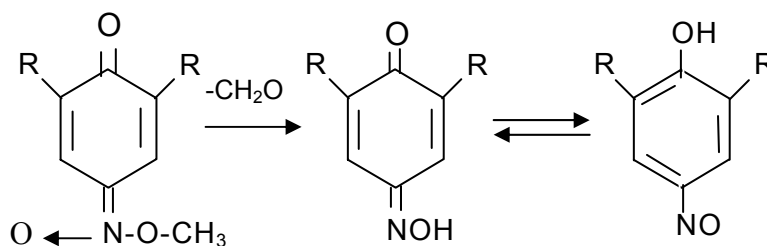
I.5.2.3 Dérivés 4-nitroso-2,6-dialkylphénols:

Les 4-nitroso-dérivés des phénols gênés stériquement s'obtiennent facilement, soit par action de l'acide nitreux sur le 2,6-dialkylphénols, soit par action de l'hydroxylamine.



La diazotation des alkyphénols a lieu plus facilement que leur halogénéation ou leur nitration. Dans les solutions alcoolique aqueuse, la réaction a lieu presque sans les processus secondaires d'oxydation. La diazotaion est effectuée à des températures proche de 0°C.

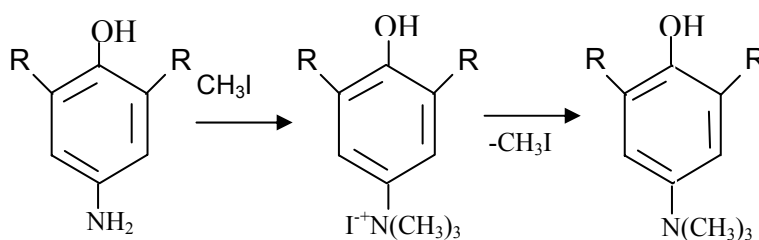
Dans ces conditions le rendement des 4-nitroso-2,6-dialkyphénols est suffisamment élevé. L'alkylation des 4-nitro-2,6-dialkyphénols peuvent être obtenu à partir des éthers du type II, qui sont capable d'arracher l'aldéhyde avec formation des nitroso dialkyphénols correspondants [24].



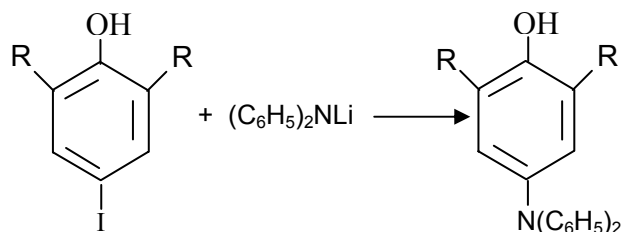
I.5.2.4 Amino-dérivés:

Les -p-aminophénols gênés stériquement avec un amino-groupe primaire ne sont pas très stable et s'oxydent facilement par l'oxygène de l'air et subissent des transformations irréversibles par chauffage. Leurs sels sont plus stables.

Les 4-amino-2,6 dialkyphénols sont obtenus, habituellement, par réduction des 4-nitro ou des 4-nitroso-2,6 dialkyphénols. Les nitrosophénols sont facilement réduit par l'hydrosulfite de sodium, en présence du zinc et du HCl. Les nitrophénols correspondants sont réduits catalytiquement par le chlorure de zinc, dans du HCl. Des données bibliographiques font référence à la formation des aminoalkylphénols par réduction des azophénols correspondants et des quinonitriles, les 4-dialkylamino-2,6-dialkyphénols peuvent être obtenus par pyrolyse de leur iodométhylates; ces derniers se forment par méthylation des aminoalkylphénols primaires [25].

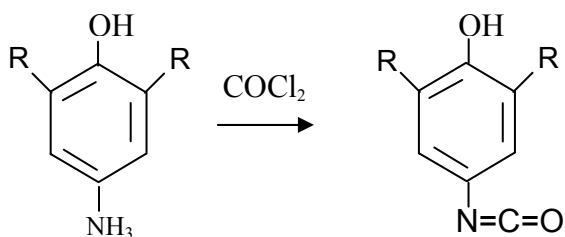


Des publications font état de l'obtention des 4-diaryl-amino 2,6-dialkyl phénols par action des dérivés lithium de l'aniline ou du diphenylamine sur les 4-iodo-2,6- dialkylphénols [26].



I.5.2.5 Dérivés de l'aniline:

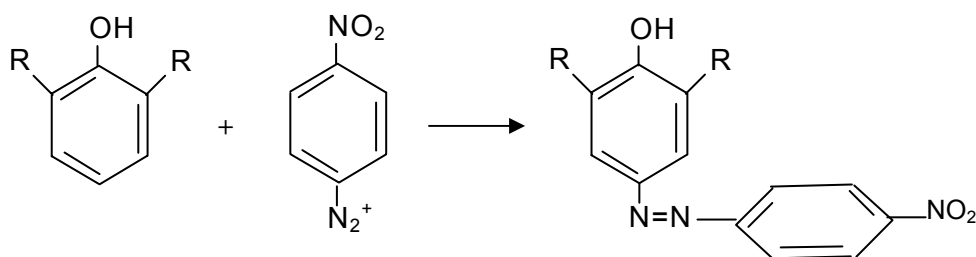
Les 4-amino-2,6-dialkylphénols se forment facilement par interaction des aminoalkylphénols avec les agents d'acylation habituels [21]. Suite à l'inertie de l'hydroxyle du phénol gênés stériquement dans la molécule du 4-amino 2,6-di-tert-butylphénol, l'interaction de cet aminophénol avec le phénylisocyanate a lieu seulement au niveau de l'amino-groupe. Pendant la réaction du 4-amino-2,6-di-tert-butylphénol avec le phosgène on obtient le 4-isocyanato-2,6-di-tert-butylphénol-composé dans le quel sont présents en même temps et le groupement hydroxyde et le groupement isocyanate ce qui est rarement observé [27].



I.5.2.6 Azodérivés:

Les azodérivés des phénols gênés stériquement sont obtenus par combinaison des 2,6 dialkylphénols avec les diazocomposés aromatiques. La combinaison des 2,6-dialkylphénols avec le p-nitrophényldiazonium est réalisée habituellement en milieu basique (pH=8) dans un courant de gaz inerte.

Avec le 2,6-di-tert-butylphénol cette réaction, a lieu seulement en présence de pyridine [28].

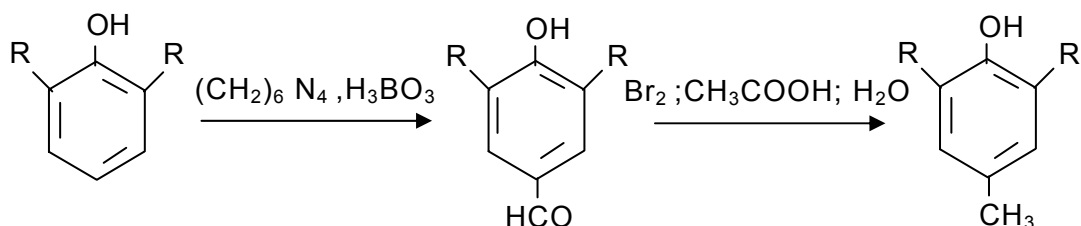


Outre le p-nitrophényldiazonium, dans cette réaction ont été utilisé et d'autres dérivés du phényldiazonium [29].

1.5.2.7 Dérivés carbonyles:

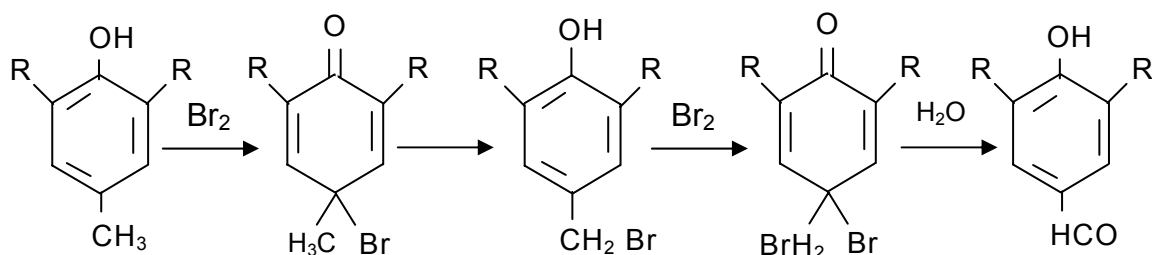
Les dérivés fonctionnels des phénols gênés stériquement avec le carbonyle en position para présentent un grand intérêt dans le développement des possibilités de synthèse et d'études des propriétés chimiques des (PGS). La méthode générale de synthèse du 4-hydroxy-3,5-dialkylbenzaldehyde est la formation du 2,6-dialkylphénols en présence d'urotropine [30] et d'acide borique à 130÷160°C. Dans le processus de la réaction il apparaît en premier lieu les azométhynes correspondantes, l'hydrolyse de ces dernières conduit aux 4-hydroxy-3,5-dialkybenzaldehydes [30].

La formation des 2,6 dialkylphénols par la méthode de Tinan Réumer où par la méthode de Guatterman [31] s'accompagne par des processus secondaires.

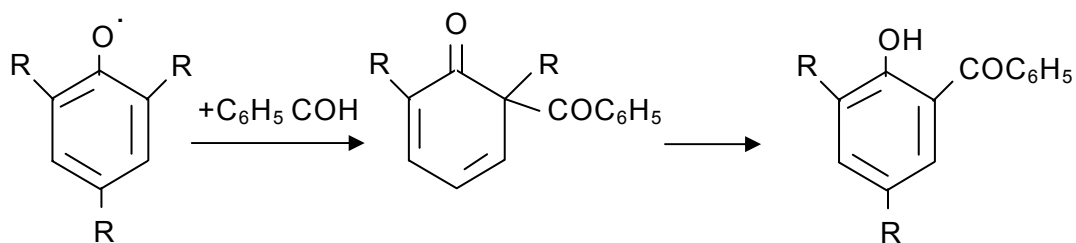


Les 4-hydroxy-3,5-dialkybenzaldehydes peuvent être également obtenus par bromation du 4-méthyl-2,6-dialkylphénols dans l'acide acétique à 80% et à 40°C. Cette réaction, spécifique des (PGS) a été découverte pour la première fois en 1953 par Koppenher et Kembil qui l'ont appliqué à la bromation du 4-méthyl-2,6-di-tert butylphénol [32].

Selon la nature du solvant utilisé et suivant le rapport molaire des réactifs, pendant la bromation du 4-méthyl-2,6-dialkylphénols, on obtient des composés quinobromés, des éthers quinoléiques et des dérivés de l'alcool 4-hydroxy-3,5-dialkylbenzylique.



Pendant la bromation du 4-éthyl-2,6-dialkylphénols dans l'acide acétique à 80% on obtient les cétones correspondantes dans le rang des phénols (PGS) encombrés stériquement. Les composés carbonyles de la série de phénols (PGS) gênés stériquement sont les produits finaux de certaines réactions radicalaires des phénols de ce type. Un exemple intéressant est celui de la déshydrogénation du benzaldéhyde par le radical phénoxy [33].



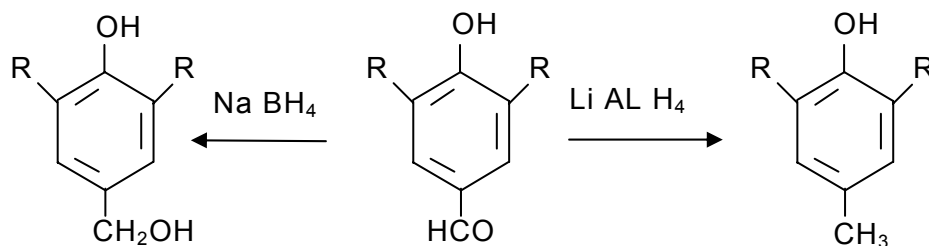
La méthode la plus pratique pour l'obtention des cétones dans le rang des (PGS) est l'acylation des 2,6-dialkylphénols ayant lieu habituellement dans un excès de chlorures d'acides carboxyliques.

En présence de chlorure d'aluminium cette réaction se termine en quelques minutes [34] avec les 2,6-di-tert-alkylphénols on obtient seulement les oxyarylcétones correspondants, alors que pendant l'acylation des alkylphénols avec des o-substituants moins volumineux (par exemple le 2-méthyl-6-tert-butylphénol) outre l'oxyarylcétone il se forme un ester au niveau de l'hydroxyle. Les propriétés chimiques des (PGS) possédant un groupement carbonyle en position para, diffèrent considérablement des propriétés des 2,4,6-trialkylphénols. D'autres part,

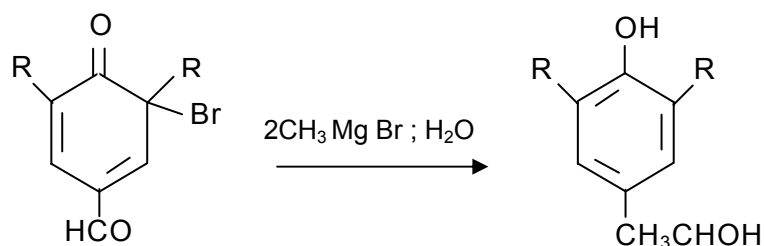
la présence dans ces molécules d'un hydroxyle phénolique génériquement exerce une influence considérable sur la réactivité du groupement carbonyle. Ainsi, suite à l'interaction intramoléculaire des groupements fonctionnels, les 4-hydroxy-3,5-di-alkylbenzaldehyde et 4-hydroxy-3,5-dialkylphényl-alkylcétone sont sujet à des transformations tautomériques au cours desquelles a lieu l'énolisation des groupements carbonyles. Comme ces processus ont lieu habituellement en milieu basique, la vitesse de réaction des composés en question avec les agents nucléophiles dépend, en grande partie du pH du milieu réactionnel.

En milieu acide la réactivité du carbonyle dans ces composés est déterminée, en premier lieu par l'électrophilie de l'atome de carbone du groupement carbonyle. En milieu alcalin, par contre, les propriétés basiques de l'oxygène du carbonyle augmentent et les propriétés électrophiles du carbone du carbonyle diminuent. C'est pourquoi, pour la réalisation des réactions, caractéristiques des aldéhydes aromatiques, dans le rang des (PGS) il est nécessaire d'appliquer des conditions soit énergiques soit spécifiques.

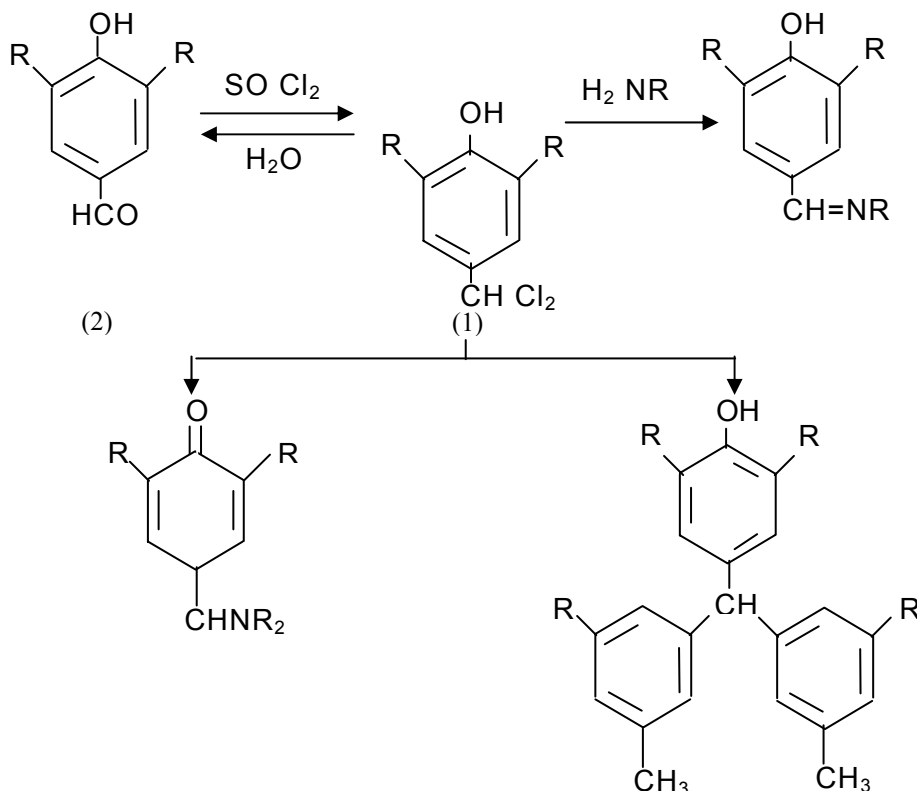
Les oximes, les hydrazones, les phénylhydrazones 4-hydroxy-3,5-dialkylbenzaldehydes et les 4-hydroxy-3,5-dialkylphénylcétone se forment dans les conditions habituelles. La condensation avec les alkyldihydroxylamines est réalisée dans une solution de pyridine avec la phénylhydrazine dans l'acide acétique. En milieu basique ces réactions ont lieu lentement. Pendant l'interaction des 4-hydroxy-3,5-dialkylbenzaldehydes et des 4-hydroxy-3,5-dialkylphénylalkylcétone avec l'aluminohydru de lithium et suite à la forte basicité de l'atome d'oxygène du carbonyle; en même temps que les alcools correspondants, il se forme les 2,4,6-trialkylphénols. Cependant avec le borohydru de sodium, dans cette réaction, on n'obtient que l'alcool 4-hydroxy-3,5-dialkylbenzylique [35].



L'action du réactif de Grignard sur le 4-hydroxy-3,5-dialkylbenzaldehyde et sur d'autres composés carbonyles, contenant un groupement hydroxyle encombré stériquement conduit à la formation des sels de magnésium. La majorité de ces sels ne sont pas solubles dans l'éther et dans d'autres solvants organiques. C'est pourquoi même dans un excès du réactif, l'addition du composé organomagnésien sur le carbonyle des substances en question a lieu très lentement. La réaction avec les composés quinobronique a lieu plus facilement [36].

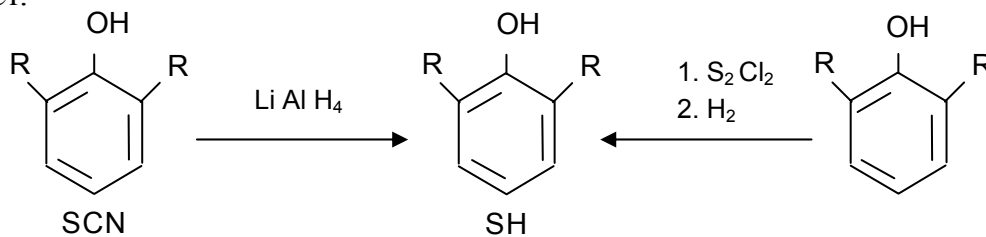


Le 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylidènechlorure (1) qui se forme facilement par action du thionyle chlorure sur l'aldehyde (2), possède des propriétés intéressantes. Le benzylidènechlorure (1) est beaucoup plus réactif que l'aldehyde (2), et s'engage facilement dans la réaction de condensation avec les alkylphénols, avec les amines primaires et secondaires et avec d'autres composés à hydrogène mobile.

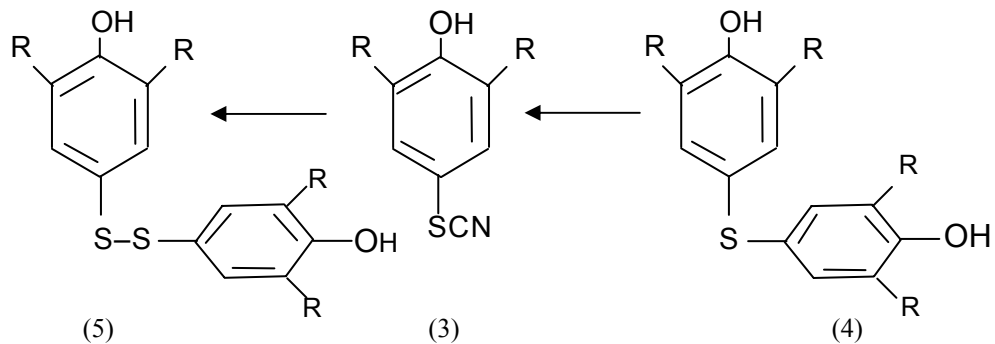


1.5.2.8 Dérivés soufrés:

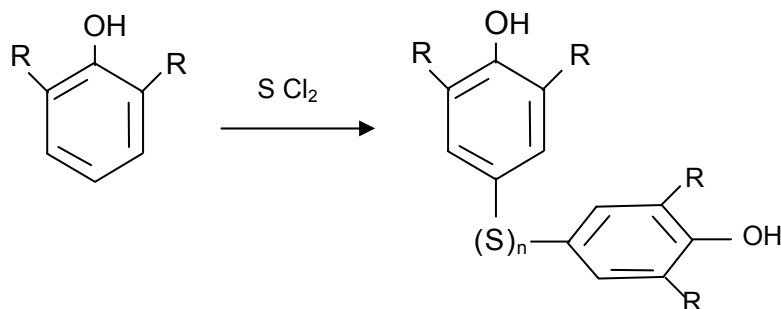
Les dérivés de ce groupe peuvent être les mercaptans, les sulfidamides, les polysulfidamides, les rodanides, les sulfoxydes, les sulfoacides. Les mercaptodérivés des (PGS) sont obtenus par interaction des 2,6-dialkyphénols avec le sulfure chlorure et par réduction des produits de la réaction par l'hydrogène en présence de disulfite de molybdène [37]. Le groupement rodanide, dans ces composés est facilement réduit par du Li Al H_4 ou par du zinc dans une solution de HCl .



Pendant l'oxydation du 4-rodano-2,6-di-tert-butylphénol (3) par l'oxygène en milieu basique et selon les conditions de la réactions on obtient les mono-(4) ou les disulfides (5) correspondants.



Les mono-di et polysulfides des (PGS) se forment également suite à l'interaction des 2,6-dialkyphénols avec le chlorure de soufre.



Les dérivés des (PGS) contenant le soufre possèdent des propriétés anti-oxydantes très importante et c'est pourquoi ils trouvent application entant que stabilisant des matériaux polymères, des caoutchoucs des huiles minérales et des liquides inflammables.

I.6 Structures et propriétés physico-chimiques des phénols genés

Stériquement.

Il est connu que l'influence des facteurs stériques se manifeste principalement par le changement de telles où telles propriété physico-chimique des composés organiques. Cette situation est due à la dépendance des propriétés physico-chimique des (PGS) du volume des substituants alkyls en position ortho. En plus de cela, dans un certain nombre de cas, le changement des propriétés physico-chimiques permet de caractériser exactement le degré de la gêne stérique exercée sur l'hydroxyle phénolique, la structure et l' énergie de la liaison O-H des (PGS). Beaucoup de propriétés physico-chimiques des phénols habituels sont déterminés par la possibilité de conjugaison des électrons π du système aromatique avec les électrons -p- de l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle. Cette conjugaison dépend principalement de la disposition dans l'espace du noyau benzénique et du groupement hydroxyle. Ces propriétés des phénols sont responsables de leur acidité élevée par comparaison avec les alcools aliphatique, de la position du signal correspondant du proton de l'hydroxyle dans le spectre RMN, de la tendance à participer dans les processus radicalaires, de la particularité des mécanismes des réactions de substitutions électrophiles.

Toutes ces propriétés sont fonction de la coplanarité du groupement hydroxyle et du noyau aromatique.

L'éloignement du groupement hydroxyle du plan du noyau conduit à la diminution de la conjugaison du doublet libre de l'oxygène avec les électrons π du noyau et par conséquent les propriétés du phénol seront proches d'un côté, des propriétés du benzène et de l'autre côté des propriétés des alcools aliphatiques. La possibilité d'éloignement de l'hydroxyle est plus probable dans les cas des (PGS) contenant des groupements alkyles tertiaires en position ortho, car ces groupes, en particulier, créent un maximum de gêne stérique à cause de leurs volumes.

La perturbation de la conjugaison citée plus haut doit conduire à des changements considérables dans les propriétés physico-chimiques des (PGS). Suite à des études entreprises par K. Ingold [38]. On peut conclure que la particularité de la structure des (PGS) fait que malgré qu'ils, conservent la conjugaison entre les électrons- π et les électrons-p- de l'oxygène de l'hydroxyle (légère déviation de la coplanarité), le système de liaison C-O-H accuse un certain nombre de déviation; outre cela, il apparaît une haute barrière de rotation (ralentissement de la rotation) du groupement hydroxyle autour de la liaison C-O.

La tension qui apparaît dans le système de liaison C-O-H du phénol suite à l'introduction en position ortho des groupements tertio-butylique, conduit à certaines variations de l'énergie de liaisons dans ce système, en particulier de l'énergie de dissociation de la liaison O-H. Cependant la détermination directe de l'énergie de dissociation de O-H n'est pas aisée et elle n'est réalisable que dans le cas des molécules simple. En première approximation on peut seulement dire que, selon les données bibliographiques [39], l'introduction en position ortho de 2 groupements tertio-butyliques diminue légèrement la stabilité de liaison O-H.

I.7 Activité bactéricide des phénols gênés stériquement.

Les phénols gênés stériquement, à la différence de leurs homologues non substitués, sont largement utilisés dans la pratique médicale et possèdent une toxicité remarquablement plus faible et c'est justement cette faible toxicité qui explique l'intérêt des biologistes pour

les composés de cette classe. Ainsi il a été démontré que les phénols génés stériquement et leurs dérivés offrent une protection contre les dommages à facteur oxydant provoqués par les radicaux libres, et qui comptent parmi les principales causes de mortalité au monde.

Des études scientifiques relèvent les bienfaits et l'importance des phénols génés stériquement pour réduire le risque de ces maladies car ils possèdent une activités bactéricides et fongicide évidente. Selon les données, les acides de cette classe de phénols (par exemple l'acide -4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzoïque) possèdent des propriétés analgésique et fébrifuges beaucoup plus importantes que celles de l'aspirine.

Les radicaux libres sont des molécules friandes d'électrons que l'organisme produit naturellement au cours des réactions d'oxydation. Ces radicaux libres, et les dommages qu'ils occasionnent, jouent un rôle important dans l'apparition de maladies chroniques [40]. Bien que les radicaux libres soient produits naturellement par l'organisme, de nombreux facteurs peuvent grandement influencer leur formation. Les infections, les maladies et les facteurs de risque liés au mode de vie, tels que la consommation de tabac, l'exposition aux radiations et la pollution de l'environnement peuvent augmenter la production de radicaux libres. Notre organisme utilise ces radicaux libres pour se défendre contre les bactéries et les microbes indésirables. Evidemment le pouvoir oxydant et agressif des radicaux libres pourrait aussi s'exercer contre nos propres cellules.

Les radicaux libres peuvent également induire des dommages aux protéines et aux gènes. Certaines protéines sont des enzymes importants dans la régulation des réactions métaboliques. Les radicaux libres peuvent entraver les fonctions protéiques, entraînant ainsi un métabolisme irrégulier et anormal [41]. L'ADN porte l'information génétique servant à transmettre les caractéristiques héréditaires les dommages à facteur oxydant causés à l'ADN peuvent provoquer à la longue des changements à la structure et à la fonction des chromosomes. Ces modifications au code génétique peuvent être à l'origine du cancer et d'autres maladies chroniques [42] [43].

C'est pourquoi l'organisme a mis en place un système de contrôle et de régulation des radicaux libres qui maintient leur action oxydante dans des limites raisonnables.

Les résultats des études menées sur l'influence des inhibiteurs typiques d'oxydation sur les processus cités précédemment ont permis de formuler un mécanisme radicalaire qui permettent de ralentir l'évolution de la tumeur et de l'affection provoquée par irradiation grâce aux inhibiteurs des réactions radicalaires.

De créer un modèle cinétique pour l'évolution de l'efficacité des préparations anti-tumorales et anti-irradiation.

De proposer, en fin l'utilisation dans la pratique biologique d'anti-oxydants et en particulier d'anti-oxydants à base de phénols génés stériquement.

Les scientifiques ont trouve que les antioxydants sont d'importantes molécules qui agissent comme phagocytes de radicaux libres. Ils piègent les radicaux libres en leur cédant leurs électrons, empêchant ainsi les radicaux libres d'oxyder d'autres molécules [44]. Notre organisme possède un réseau très élaboré d'anti-oxydants qui exercent un effet protecteur. Cependant n'en produits pas assez pour suffire à la tâche et a donc besoin d'un peu d'aide, par une activité défensive des phénols d'expliquer la possibilité d'un échange entre ces derniers et les radicaux libres des composants biochimiques des cellules. Autrement dit, l'établissement de la possible élimination où destruction des radicaux libres "Biologique" suite à l'addition d'inhibiteurs.

La présence d'une telle activité d'échange entre les radicaux se trouvant dans le sérum des protéines irradiées et le n-methyl-2,6-di-tert-butylphénol a été mise à jour par des méthodes spectrophotométriques.

La possibilité d'une activité d'échange entre le phénol et les bioradicaux a été par la suite confirmée par l'étude de substrats biologiques plus complexes.

Ainsi l'étude de l'évolution de la leucose chez les souris démontre que la maladie provoque une augmentation de la concentration des bioradicaux dans leur rate, cette concentration atteint son maximum au quatrième jour.

L'introduction à ce moment du 4-méthyl-2,6-di-tert-butylphénol dans leur organisme conduit à une brusque diminution de la concentration des bioradicaux.

Des changements similaires ont été observés pour d'autres processus provoqués par les tumeurs. L'évolution d'une tumeur est souvent accompagnée par une prolifération chaotique et irrégulière des cellules qui sont le siège des processus de biosynthèse intensive de l'albumine et des acides nucléiques. Les études menées dans ce domaine ont démontrées que les dérivés des phénols sous leur forme radicalaire sont capable de freiner la biosynthèse des protéines (de l'albumine) et des acides nucléiques contribuant part là à la dégradation des nouvelles formations malignes (néoplasie).

I.8 Antioxydants phénoliques naturels.

La vitamine E est un antioxydant naturel qui sert souvent à identifier un mélange de tocophérols actifs biologiquement. Il existe quatre formes de tocophérols naturels dans la vitamine E, l'alpha tocophérol étant le plus actif. La vitamine E est liposoluble et agit comme antioxydant dans la portion lipide des cellules. Lorsque les lipides sont oxydés, ils forment des radicaux de peroxydes hautement réactifs. La vitamine E ralentit ce processus en cédant un de ses atomes d'hydrogène au radical de peroxyde qui se stabilise et devient non réactifs. La vitamine E, pour sa part, devient un radical libre également non réactif.

La vitamine E, en plus d'être un puissant antioxydant, est utilisé comme agent de conservation, protège des maladies cardio-vasculaire, même de certains cancers et anti-infectieuse [45]. Elle est utilisée pour stimuler la fertilité et la fécondité.

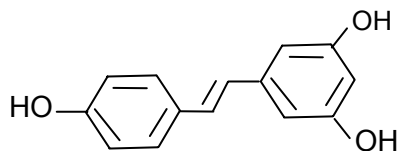
Les plantes produisent une grande diversité de métabolites secondaires pour la défense et la survie dans l'écosystème. Les métabolites secondaires végétaux, dépassant actuellement 100 000 substances identifiées, appartiennent à trois classes principales chimiques. Les plus importantes les phénoliques (dérivés glucides). La phytoalexine populaire Resvératrol, un agent anticancéreux, est un exemple de phénolique, comme le sont les flavonoïdes qui sont retrouvés dans le thé, les fruits et le vin rouge, qui donnent beaucoup d'effets désirables sur la santé.

Le thé vert riche en polyphénols qui sont une forme de bioflavonoïdes est un antioxydant puissant dont l'action biologique la plus dominante et la plus importants réside dans la catéchine qu'il reforme : le gallate épigallocatechine (GEGC). Ce dernier est plus de 200 fois plus puissant que la vitamine E dans la neutralisation des peroxydants et des radicaux libres qui attaquent les matières grasses du cerveau, *in vivo*. Il est également 20 fois plus puissant que la vitamine E à réduire la formation de peroxydes dans les graisses par la Méthode Active à l'oxygène, *in vitro*. Les propriétés thérapeutiques du thé sont connus depuis plus de 3000ans par son utilisation dans la phytothérapie chinoise [46].

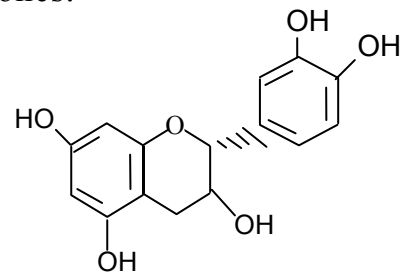
En 1753, le botaniste suédois Linne, a classifié le théier, de la famille des camélias sous le nom de *camella sinensis* aujourd'hui de nombreuses recherches montrent que le thé est une source d'antioxydants puissants qui renforcent les défenses naturelles et ralentissent le vieillissement en protégeant l'organisme des effets nocifs des radicaux libres.

Le resvératrol est un antioxydant puissant qui protège la santé humaine par de multiples mécanismes [47], il est plus efficace que la vitamine E, des lipoprotéines à basse densité (LDL). Le resvératrol est le seul produit naturel dont l'utilisation soit à ce point validée pour bloquer le développement des cellules cancéreuses à différents stades.

Les flavonoïdes sont une classe de composés ubiquitaires dans les plantes vasculaires et représentent un des plus grands groupes de produits naturels phénolique. Ils interviennent dans la pigmentation des fleurs, la protection des plantes contre les radicaux UV et les attaques microbiennes. Certaines, flavonoïdes ont parallèlement une activité antioxydant, anti-inflammatoire et anti tumorale, pour ne citer que leurs principales propriétés pharmacologique, ces composés se divisent en différent types: catéchines, flavones, chalcones.



Résveratrol



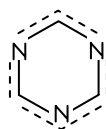
Catéchines

Amino-sym-triazines

II.1 Introduction:

Une des réalisations scientifiques les plus sensationnelles des années soixante, a été la découverte de la sym-triazine libre. On raconte que nef [48] fut le premier à avoir tenu entre ses mains (en 1985) cette substance. Mais suite à une erreur dans la détermination du poids moléculaire, il lui attribua une structure incorrecte correspondant à un dimère de l'acide prussique. Ce point de vue fut partagé pendant plus d'un demi-siècle par d'autres chercheurs [49].

Ce n'est qu'en 1953 que G.Groundman et Krousberger [50] revérifièrent le poids moléculaire établi par nef et a leur grand étonnement découvrirent que le produit en question répondait non pas à la structure d'un dimère mais à celle d'un trimère de la sym-triazine dont la structure est la suivante:



Les études approfondies des propriétés physico-chimiques de la sym-triazine ont permis l'élaboration d'une représentation complète de sa structure moléculaire ce qui a favorisé le développement et la synthèse d'un nombre important de dérivés de la sym-triazine tels que: la mélamine(2,4,6-triamino-1,3,5-triazine), l'acide cyanurique(2,4,6-trioxy-1,3,5-triazine), le chlorure de cyanuryle (2,4,6-trichoro-1,3,5-triazine)et bien d'autres dérivés qui n'ont cessé de prendre de plus en plus d'importance dans les domaines de l'industrie pharmaceutique, de l'industrie du papier, des colorants, des pesticides, des colles et vernis, d'insecticides etc....

Un grand nombre de ces produits font l'objet de production à grand tonnage.

Le chlorure de cyanuryle, cité plus haut, est l'un des intermédiaires clef pour la synthèse d'un grand nombre de dérivés des sym-triazines et cela grâce à ses propriétés particulières à savoir la présence de trois atomes de chlore très réactifs, capables d'être substitués facilement par différents agents nucléophiles (eau, alcools, phénols, amines, mercatans, etc..).

Dans ce chapitre on parlera dans un premier temps des principaux domaines d'application des sym-triazines puis on exposera quelques méthodes d'obtention des amino-sym-triazine en particulier à partir des esters et des nitriles des acides carboxyliques.

Nous citerons brièvement quelques molécules s-triazines représentées dans le **tableau II.2** ainsi que leur applications.

II.2 Domaines d'application des triazines symétriques

II.2.1 Triazines symétriques herbicides :

Le terme de pesticide ou encore de produit phytosanitaires désigne, à l'exclusion des produits pharmaceutiques et vétérinaires, une substance ou une préparation éliminant des êtres vivants, animaux ou végétaux, nuisibles à l'homme de manière directe ou de manière indirecte, en détruisant les cultures par exemple[51]. Principalement depuis la deuxième guerre mondiale: le contrôle des parasites végétaux infestant les produits se fait par l'application d'herbicides.

Les herbicides permettent de supprimer ou de limiter le développement de plantes non désirés et des mauvaises herbes. L'usage des herbicides améliore grandement notre environnement humain par ses retombées économiques ainsi que par la conservation ou l'augmentation de la réserve alimentaires des variétés et de la qualité des cultures, les herbicides procurent un niveau de vie satisfaisant. Leur utilisation comble les lacunes des techniques mécaniques et aide à répondre à une demande progressive des consommateurs. Enfin avec une croissance exponentielle de la population mondiale. L'utilisation des herbicides favorisera l'exploitation agricole à moindres coûts et à rendement supérieur aux autres méthodes traditionnelles de désherbage.

Les triazines sont une famille d'herbicides découverts à Basel (suisse) en 1955 par la société Geigy – Basle, les plus employées d'entre elle l'atrazine et les chlorotriazine telles que la simazine, des méthoxy-triazines telles que le terbuméton et des méthylthiotriazines telles que la prométryne donnés dans le **tableau II.1**, sont utilisées à grande échelle depuis de nombreuses années en raison de leur faible coût et leur facilité d'emploi et de leur large spectre d'action pour lutter contre les mauvaises herbes .

Depuis leur première autorisation de mise sur le marché français (1962), les triazines sont essentiellement utilisées dans les cultures du maïs (70% de l'atrazine utilisée en 1999, 80% de la surface de maïs désherbé avec cette préparation) et du sorgho (100% des surfaces de sorgho reçoivent de l'atrazine). Les autres matières actives de la famille des triazines sont utilisées sur diverses cultures (vigne, arbres fruitiers, cultures légumières). Les substances actives sont également employées en association avec d'autres substances actives notamment en viticulture et en arboriculture. Pour ce qui concerne les usagers non agricoles, l'atrazine et la simazine sont interdits depuis 1997.

Les triazines agissent en bloquant la photosynthèse et pénètrent dans les plantes principalement par absorption radicalaire. Elle constituent la famille d'herbicide la plus importante qui représenté un chiffre d'affaires d'environ 9G.F [52].

Ces dernières années, les recherches se sont penchées sur la persistance de ces herbicides dans l'environnement aquatique, ce qui pourrait présenter un risque pour l'approvisionnement de l'eau et pour les systèmes aquatiques [53]. Aux Etats-Unis, les atrazines sont maintenant inclus dans la liste des 18 pesticides que l'Agence de la protection Environnementale (EPA) réglemente pour l'eau potable, et la simazine a été proposé pour être inclus pour tout autre réglementation. Les herbicides-triazines ont aussi été le sujet de nombreuses recherches effectuées pour comprendre leur dégradation dans diverses matrices environnementales [54].

Deux des principaux produits de dégradation de l'atrazine et du simazine sont le dééthylatrazine et le dééthylsimazine [55], probablement parce que la dealkylation et la première étape dans leur dégradation microbienne [56]. Les méthodes traditionnelles pour

l'extraction de l'atrazine et simazine et de leur produits de dégradation à partir des sols et des résidus utilisent un large volume de solvants organiques chlorés et demandent des prélèvements laborieux sur des surfaces nettoyées[57]; pour cette raison, le développement d'une méthode alternative d'extraction plus rapide, utilisant moins de solvant, serait particulièrement attirante.

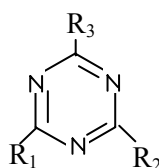


Tableau II.1 : Herbicide de la famille des triazines symétriques

Composés	R ₁	R ₂	R ₃
Simazine	H ₅ C ₂ -HN-	H ₅ C ₂ -HN-	Cl
Terbumeton	H ₅ C ₂ -HN-	C (CH ₃) ₃ -NH-	-OCH ₃
Prometryne	(CH ₃) ₂ CH-NH-	(CH ₃) ₂ CH-NH-	-SCH ₃

II.2.1.1 Effets sur la santé chez les humains :

Des humains se sont plaints de nausées et d'étourdissement après avoir ingère de l'eau de puits contaminée présentant une concentration d'atrazine non spécifiée.

Plusieurs études épidémiologiques analytiques fournissent des indications sur l'existence d'un lien entre l'exposition à des herbicides de type triazine (principalement constitue de l'atrazine) et d'un risque accru de cancer de l'ovaire ou de lymphomes, et par voie orale a entraîné l'apparition de tumeurs mammaires, utérines et tumeurs du des système hématoproteique [58][59]. En raison d'une augmentation de l'incidence tumeurs du système hématopoïétique observée chez des animaux femelles de laboratoire exposés aux atrazines, ces composés ont été inclus dans le groupe C (substance peut-être cancérigène pour les humains) [60]. Comme l'atrazine est classé dans le groupe C, on peut calculer une concentration maximale acceptable provisoire (CMAP), pour l'atrazine dans l'eau potable de la manière suivante.

$$\text{CMAP} = \frac{0,0005 \text{ mg/Kg p.c par jour} \times 70 \text{ Kg p.c} \times 0,20}{1,5 \text{ L/Jour}} = 0,005 \text{ mg/l}$$

- 0,0005 mg/Kg p.c par jour est l'AQA (l'apport quotidien acceptable)
- 70 Kg est le poids corporel moyen d'un adulte.
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien total d'atrazine provenant de l'eau potable .
- 1,5 L par jour représente la consommation quotidienne moyenne d'eau Potable chez un adulte.

II.2.1.2 Méthodes d'analyses et techniques de traitement

Il est possible de surveiller la présence d'atrazine dans l'eau par chromatographie en phase gazeuse (CG) couplée à divers systèmes de détection, notamment l'ionisation de flamme, la capture d'électrons, la spectrométrie de masse (SM) et des détecteurs spécifiques azote-phosphore.

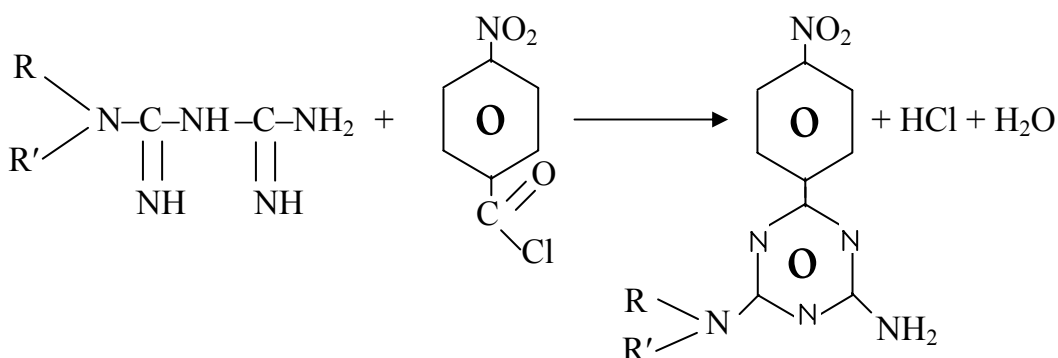
Quant au traitement de l'eau potable, le charbon actif granulaire CAP, l'osmose inverse, l'échange ionique, l'oxydation à l'ozone et le rayonnement ultraviolet ont tous été utilisés avec succès ces dernières années pour éliminer les pesticides de l'eau potable. Les membranes utilisées sont de minces pellicules semi-perméables (pores d'environ 1nm) dont la nature du matériau (acétate de cellulose, polyamide) influence le mécanisme de rétention.

Bouland et Montiel [61] proposent certains mécanismes pour expliquer l'élimination de certains pesticides. Des résultats encourageants ont pu être obtenus, grâce à cette technique de nanofiltration puisque les taux de rétention de l'atrazine, enregistrent dans les résultats publiés varient entre 70 et 95%.

II.2.2 Activité biologique des sym-triazines :

Les composés dérivés des 1,3,5-triazine, déploient toute une gamme d'activités, y compris des activités antivirale et antibiotique.

En effet, de nombreuses amines dérivées des sym-triazines possédant certaines activités thérapeutiques, telles les guanamines dérivées de la s-triazine, obtenues par réaction de biguanides avec des esters, des anhydrides ou des chlorures d'acides.



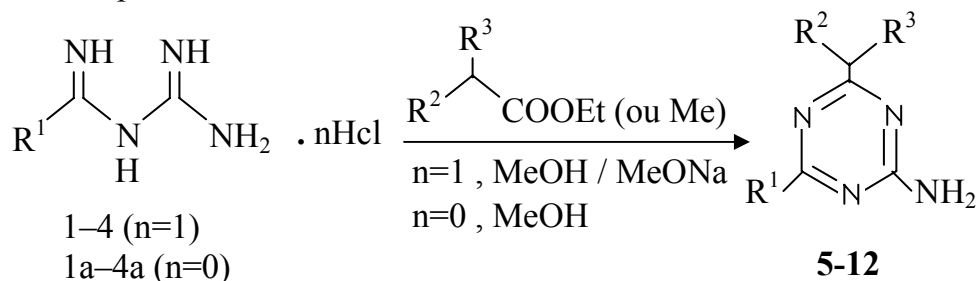
FigureII.2 : Synthèse de dérivés de guanamines présentant des activités biologiques remarquables

Biguanide I, R= R'= NH₃, Biguanide II, R= C₄H₉ R'= H

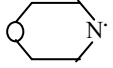
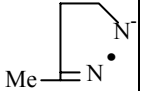
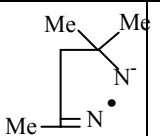
Il y'a quelques années déjà, l'hexaméthylénemélatamine= Hexastat® a été utilisée cliniquement en tant qu'agent anti-tumoral contre les cancers du foie, de l'ovaire et du poumon et du sein [3][69].

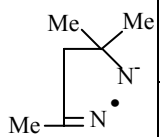
De nombreuses 2,4-diamino-1,3,5-triazines sont également connues pour receler des activités biologiques variées, mais quelque une de leurs dérivées ont des propriétés pharmacologique non encore explorées [70]. Cependant de nombreux articles les décrivent comme étant des agents potentiels cardiotonique [71], neuroleptiques [72], neurotropic [73], antihistaminergique [74], tuberculostatique [75], anti- HIV [76][77] antivirale [78][79] et anti-cancéreux [78][79].

C'est ainsi que de nouvelles molécules dérivées de 2,4-diamino-s-triazines, convenablement substituées ont pu être considérées et réalisées par un groupe de chercheurs [80]. Les réactions consistent à transformer les hydrochlorures de biguanides ou leurs bases libres par des esters d'acide carboxyliques convenablement substituées en dérivés triaziniques, selon une procédure bien comme [80] décrite dans la réaction ci-après :



FigureII.3 : Synthèse de dérivés 2,4-diamino-s-triazine présentant des activités anti- tumorales puissantes

Compd.	R ¹	R ²	R ³
1,5	Me ₂ N	H	CL
2a,6		H	CL
3,7		H	CL
4,8		H	CL

Compd.	R ¹	R ²	R ³
4,9		Me	CL
4,10		H	F
4,11		H	Br
4a,12		H	MeSO ₂

Les différentes molécules synthétisées ont fait l'objet d'essais de dépistage *in vivo* afin d'évaluer leurs activité biologique. Les tests ont été effectués sur une sélection de 62 lignées cellulaires tumorales à partir de neuf types de cancer, dont le cancer du poumon, le cancer du colon et le cancer du cerveau.

A l'issue de ces tests biologiques, il s'est avéré que l' amino-6-bromométhyle-4-(3,5,5-triméthyl-2-pyrazoline)-1,3,5-triazine **figureII.4** a montré l'activité anti-tumorale la plus puissante [81].

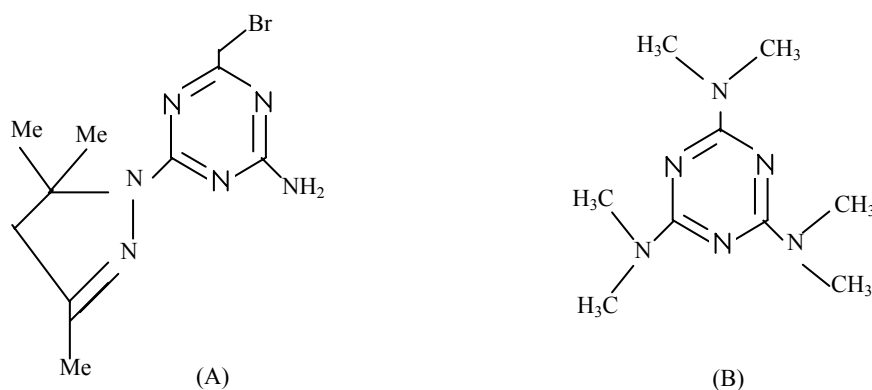


Figure II.4 : Activités anti-tumorales des dérivés des 1,3,5 triazines

(A) : 2-amino-6-bromométhyle –4-(3,5,5-triméthyl-2-pyrazoline- 1,3,5-triazines)

(B) : Hexaméthylène mélamine = HEXASTAT®

Outre les s-triazines utilisées dans le traitement des cancers, de maladies cardio-vasculaires et d'une manière générale contre les maladies tumorales, le melarsoprol® [82] ou le [(diamino-4,6-s-triazinyl-2-amino)-4-phényl]-2-hydroxyméthyl-4-dithiaarsolanne-1,3,2 **tableau II.2** est l'unique médicament utilisé de nos jours pouvant traiter la trypanosomiase humaine ou maladie du sommeil, causée par des trypanosomes sanguicoles de l'espèce *Trypanosoma brucei*.

II.2.3 Triazines symétriques-bactéricide.

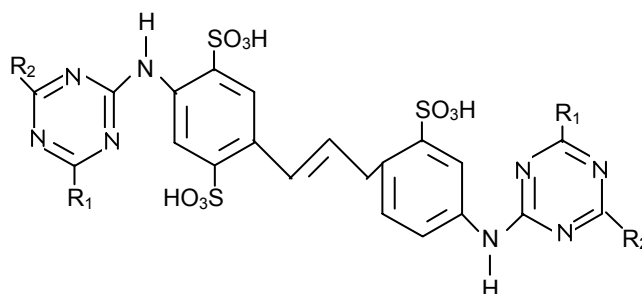
Les triazines sont utilisées comme bactéricides, inhibant les bactéries Gram négatifs et Gram positif qui prolifèrent dans les liquides de travail des métaux aqueux. **La triadine** ® est une triazine microbiocide industriel soluble dans l'eau **tableau II.2**, elle peut être utilisée efficacement quand elle est combinée avec un certain nombre de fongicides.

II.2.4 -Sym- triazines azurant optique.

Découvert en 1940, les azurants optiques tels que les dérivés de l'acide 4,4'-diamino stilbéne 2,2'-disulfonique qui constituent aujourd'hui encore la famille la plus importante d'azurant optiques utilisés industriellement [83][84].

Cette nouvelle classe de composés a été appelée << optical (ou fluorescent) bleaching agents >> .Aujourd'hui, ces composés sont plus connus sous le nom de <<Fluorescent whitening Agents >> ou azurants optiques.

Les principales utilisations des azurants optiques, on les retrouvent souvent dans les détergent, textile, plastique et surtout dans le papier. Leur effet est basé sur le phénomène de fluorescence, propriété que possèdent certains corps d'absorber une partie des rayons invisibles (UV) pour les transformer en rayons visibles [85]. Les principaux azurants optiques utilisés dans l'industrie du papier sont les acides 4,4'-daimino- stilbéne 2,2' disulfoniques acylés par des dérives de l'acide cyanurique ainsi que les dérivés du stilbéne substitués par des groupement aromatique que nous noterons respectivement diaminostilbéne et distrylbiphényl [86].

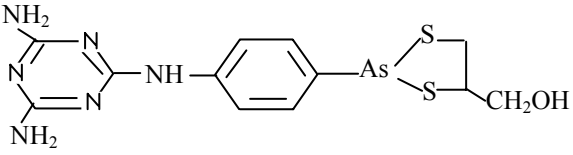
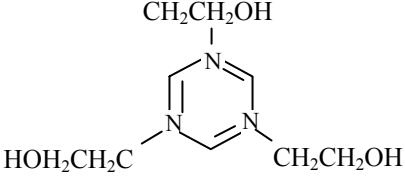


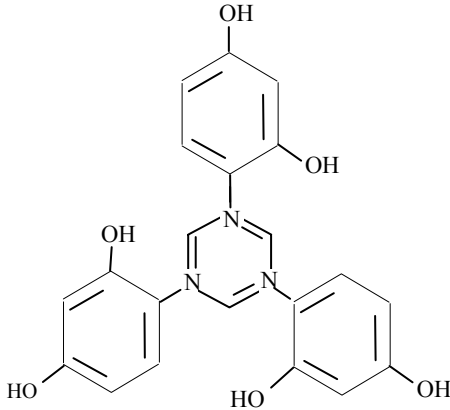
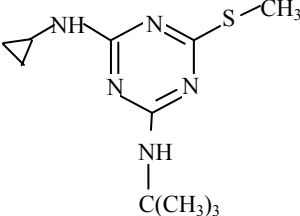
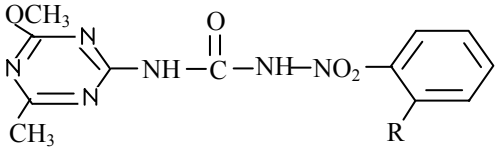
La Figure II.5 présente les principaux dérivés de l'acide 4,4'-diamino stilbéne -2,2'- disulfonique utilisés en papeterie.

Composé	R ₁	R ₂
Tinopal [®] UP	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	
Tinopal ABP	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	
Tinopal SPP	N(CH ₂ CH ₃) ₂	

Ce sont les dérivés de sym- triazines substituées qui prédominent. R₁, R₂ laissent une certaine marge de manœuvre pour des variations chimiques. Leur solubilité dans l'eau est assurée par incorporation de groupes sulfonés (-SO₃H).

Tableau II.2 Différentes applications des triazines symétriques.

N°	Noms chimiques	Nom commercial	Application
01	<p>(Diamino -4,6-S-triazine - amino) -4- phenyl) -2- hydroxyméthyl -4 - dithiaasolanne 1,3,2.</p> 	Melarsoprol	. Anti-trypanosomiase humaine
02	<p>Hexahydro 1,3,5 - tris (2-hydroxyéthyl)- S - triazine</p> 	Triadine 3	. Agent bactéricide

03	<p>2,4,6 – tris (2,4-dihydroxyphényl) – S - triazine</p> 		<p>. Stabilisants de radiation UV pour les polymères</p>
04	<p>2- Méthylthio-4- tert-butyl amino –6- cyclopropylamino</p> 	Irgarol 1051®	<p>. Algicide . Peinture antifouling</p>
05		Sulfonylures	. Herbicides

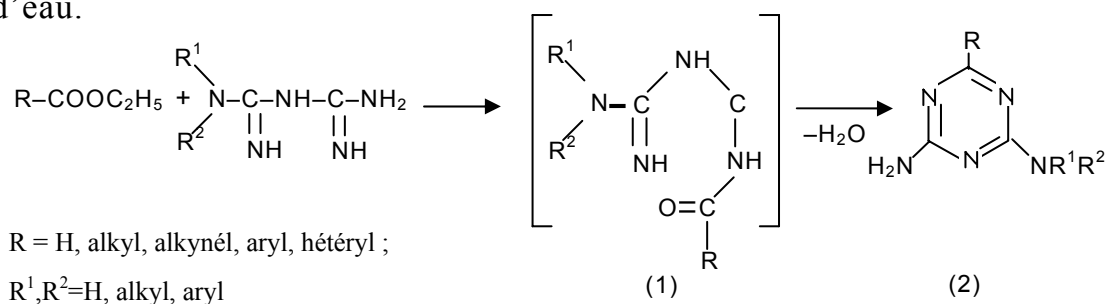
II.3 Méthodes de synthèse des sym- triazines

II.3.1 Introduction.

Dans la littérature beaucoup de données, témoignent d'intéressantes propriétés biologiques des dérivés d'amino-sym-triazines. Parmi les 2,4-diamino-sym-triazines substituées (Guanamines), on a obtenu des composés possédant des propriétés fébrifuges, vasodilatatrice, anti-virale, diurétiques et également une activité hypoglycémiant [87][88]. Certains des -sym-triazines de ce type ont déjà trouvé des applications dans la pratique médicale. D'autre part les diamino sym-triazines apparaissent comme des intermédiaires importants dans la production de certaines résines synthétiques de colles, de revêtements en polymères, de composés à activité inter-faciale, de colorants, ils sont également utilisés dans l'industrie textile et dans la papeterie et en tant qu'herbicide. Ainsi les atrazines et les simazines sont nombre d'un groupe de -sym-triazines herbicidement actifs, utilisés communément pour le contrôle des mauvaises herbes de pré- et post émergence dans la production du blé et autres cultures [89], et sont également largement utilisés en tant que herbicides non spécifiques sur les rails des quais, les bords des routes, et les zones industrielles.

II.3.2 Méthodes de synthèse des 2,4- diamino-6- substituées symétrique triazines à partir des esters des acides carboxyliques.

Suite à l'étude des propriétés pharmacologiques des N-substitués 2,4- diamino -6- alkyl (aryl, hétéryl)-sym-triazines, aux USA dans les années 1940-1950, a été élaboré une méthode pratique pour l'obtention de composés hétérocycliques par cyclocondensation des biguanides ou des biguanides substituées avec les esters des acides carboxyliques[90][91]. La condensation comprend éventuellement l'acylation des biguanides suivie par la cyclisation des N-acylbiguanides (1) qui est accompagnée par l'élimination d'une molécule d'eau.

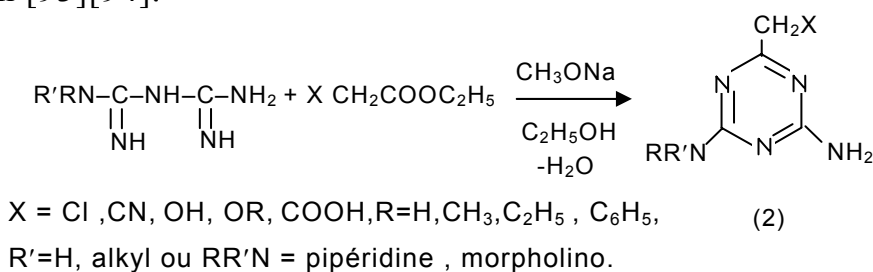


Dans cette réaction, ont été utilisés les esters de différents acides saturés, insaturés, aromatiques, hétérocycliques ainsi que les N-mono ou les N,N- disubstitués biguanides, contenant divers substituants. Actuellement, on synthétise à l'aide de cette méthode plus de 600 N-mono et N,N-disubstitués 2,4-diamino sym-triazines [92]. Plusieurs synthèses sont possibles et sont illustrées par des exemples représentés dans le **tableau II-3**.

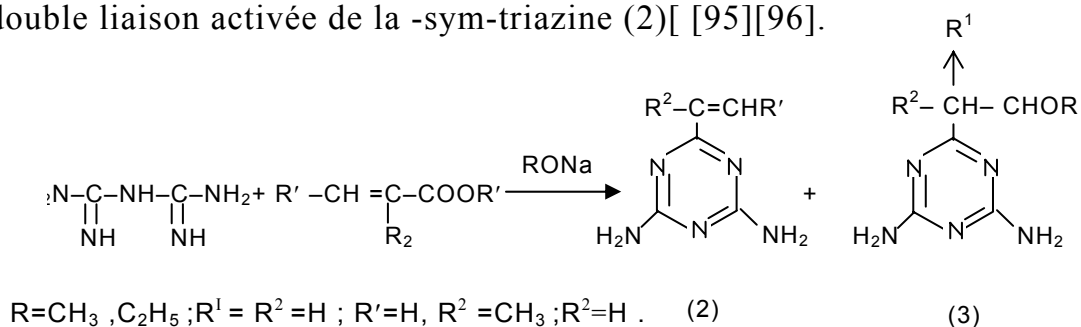
L'interaction des biguanides avec les esters est habituellement réalisée dans des solvants à bas point d'ébullition en présence de bases-hydroxydes ou d'alcoolates de métaux alcalins. Selon la structure de l'ester initial la quantité de la base utilisée varie de catalytique à équimoléculaire.

La présence de substituants électron-accepteurs dans la partie acide de l'ester favorise le déroulement de la cyclocondensation.

En effet dans le cas des esters éthyliques des acides acétiques substitués, on obtient les 2,4-diamino-sym-triazine(2) avec de bons rendements (55-92%)et cela dans les conditions ou la solution alcoolique des réactifs est maintenue à une température de 20-25°C, pendant quelque heures en présence de quantité catalytique de méthylate de sodium [93][94].

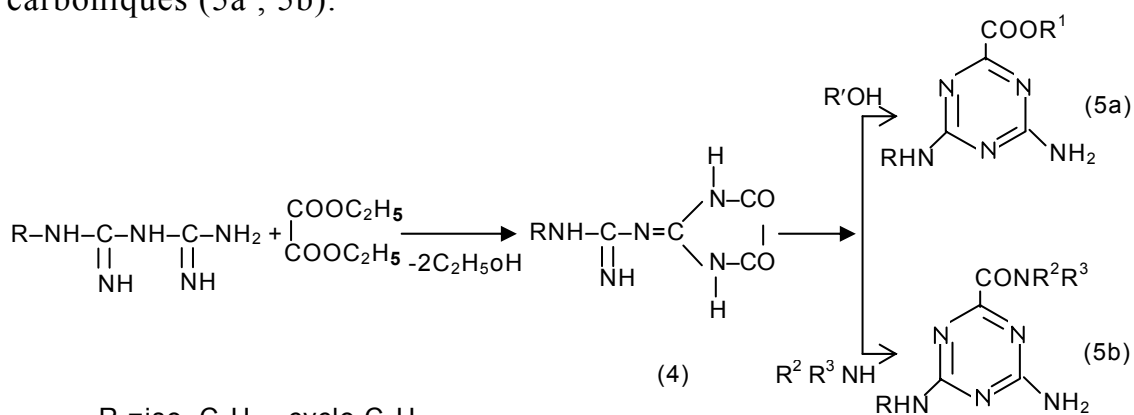


Suite à la cyclocondensation des biguanides par l'intermédiaire des esters α, β des acides insaturés en présence d'alcoolate de sodium, en plus des 2-4-diamino-6-Alkényl-sym-triazines il se forme les alcoxydérives (3) qui sont des produits d'addition de l'alcoolate à la double liaison activée de la -sym-triazine (2) [95][96].



Si on utilise dans cette réaction le N-phénylbiguanide, le rendement de l'alcoyldérivé correspondant (3) constituerait 46–68% [97].

Les savants japonais [98][99] ont établi, que suite à la condensation d'une quantité équimoléculaire des N-substitués biguanides et du diéthylxalate, il se forme le N-substitué 3-(4,5-dioxo-2-imidazolidinidène) guanidines (4) avec un rendement élevé. Ce dernier se cyclise suite à une ébullition dans l'alcool ou par action des amines, en dérivés correspondants des acides 2,4-diamino-6-sym-triazinyl carboniques (5a, 5b).

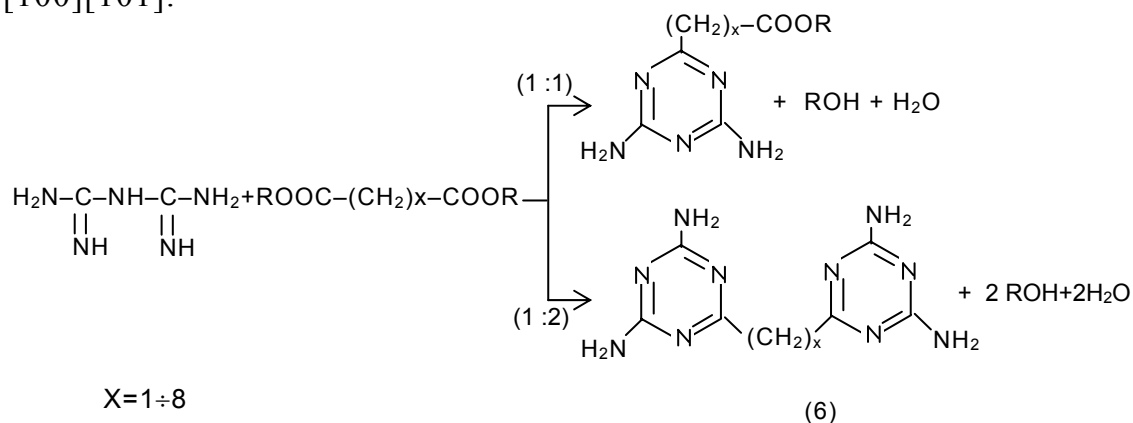


R = iso-C₃H₇, cyclo C₆H₅,

R¹ = CH₃, C₂H₅; R² = H, C₄H₉,

iso-C₃H₇, C₆H₅; R³ = H où R²R³N = pipéridino, morpholino.

Pendant l'interaction de la biguanide non substituée avec les esters d'autres acides et selon le rapport molaire entre l'ester et la biguanide, il se forme soit les carboxysubstitués 2,4-diamino-sym-triazines (pour un rapport ester : biguanide = 1 : 1) soit le bis-2,4-diamino-sym-triazines (6, pour un rapport ester : biguanide = 1 : 2) [100][101].



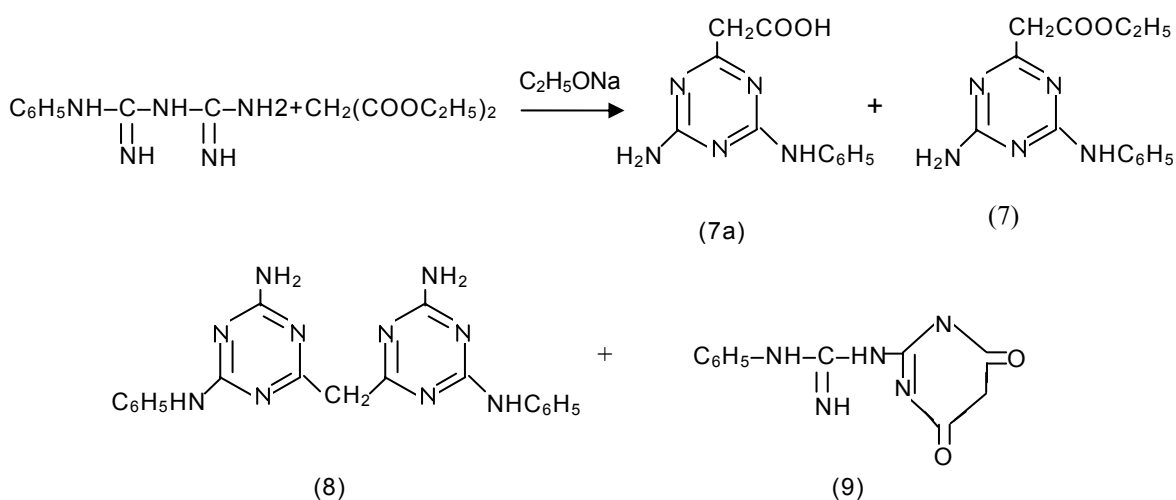
X=1÷8

(6)

Certains bis -2,4-diamino sym – triazines (6), synthétisées par cette méthode, sont présentées dans le **tableau II-4**.

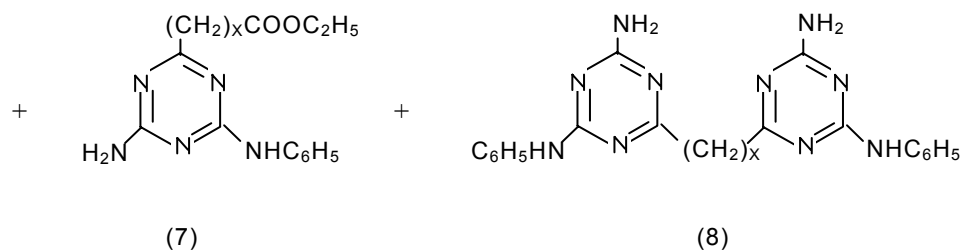
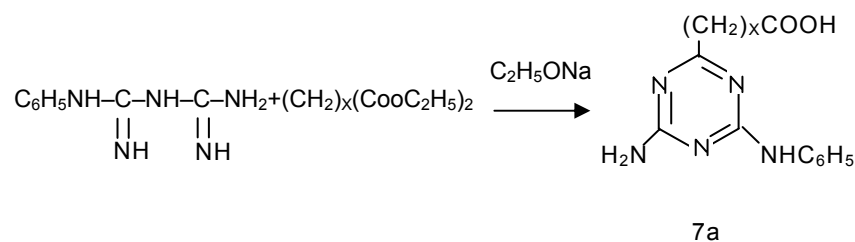
Par la suite il a été démontré [102], que la condensation de l'ester malonique avec le N-phénylbiguanide en présence de l'éthylate de sodium à lieu difficilement avec apparition de 4 composés hétérocycliques:

Le 2-amino-4-phénylamino-6-carboxyméthyl-sym-triazine (7a, 14,4%), le 2-amino-4-phénylamino-6-carbétoxyméthyl-sym-triazine (7, 22,7%), le bis (2-amino-4-phénylamino-6-sym-triazinyl) méthane (8, 9,2%) et enfin le 2-phényl-guanidino-4,6-dioxo-pyrimidine (9, 34,7%).



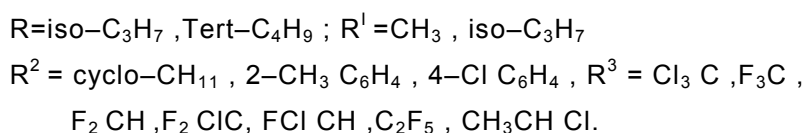
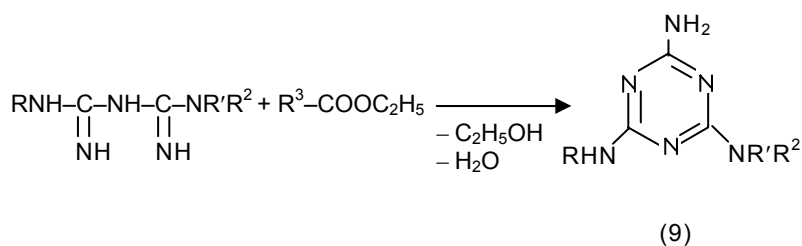
Ces mêmes auteurs font remarquer que pendant l'interaction du N-phényl biguanide avec le chloranhydride du monoester malonique on a l'apparition avec des proportions différentes de 4 composés, avec une prédominance des diamino-sym-triazines 7a et 7.

Pendant la condensation du phénylbiguanidine avec les diesters qui font partie de la série homologue des deux principaux acides saturés et en présence de l'éthylate de sodium, il se forme des acides comme les ω-(2-amino-4-phénylamino-6-sym-triazinyl)-alkylcarboniques (7a) ainsi que leur esters (7) (le rendement global ne dépasse pas les 45%). Il se forme également des bis –triazines ≈ 20% (8)[103].



Lors de la substitution d'un des groupements esters par le groupement chlorure d'acide et si la réaction se déroule en présence de K_2CO_3 au lieu de $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$, le rendement de l'ester (7) augmente jusqu'à 75-89 %, et les bis-triazines (8) ne se forment pas dans ce cas. Apparemment cette méthode s'avère être le meilleur moyen d'obtention des esters ω -(2,4-diamino-6-sym-triazinyl) alkyl-carbonique (7).

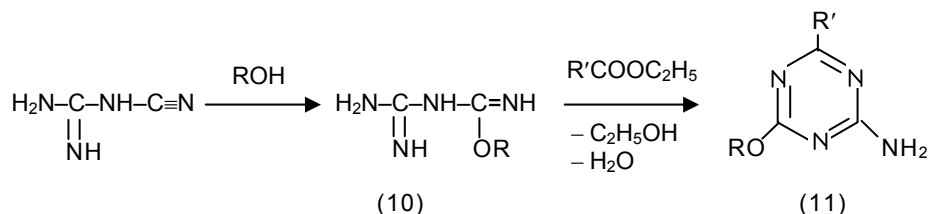
Dans la littérature on cite également l'obtention des N,N,N-trisubstitués 2,4-diamino-6-alkyl (aryl)-sym-triazines (9), possédant des propriétés pesticides à partir des esters halogénosubstitués et des biguanides trisubstitués correspondants [104][105].



Outre la biguanide et les N-substitués biguanides, d'autres dérivés des guanides, comme les N-imidoylguanidines, les N-amidino-o-alkyl-isourée(10) et le N-amidino-s-méthylisothiourée (11) participent dans la condensation avec les esters.

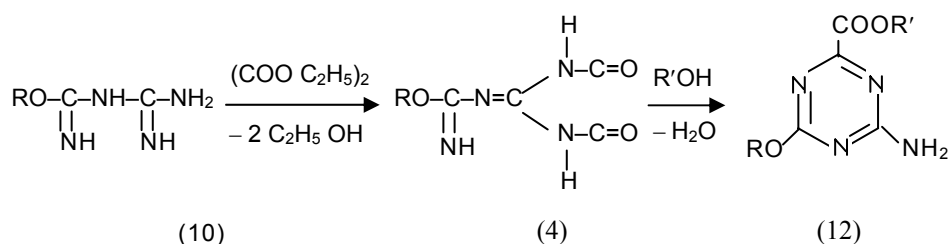
On a fait remarquer précédemment, que suite à l'interaction du N-imidoyl-guanidine avec les chlorures d'acides, il se forme les 2-amino-4,6-disubstituées sym-triazines (15). Dans ces réactions les esters se comportent d'une façon analogue et avec un bon rendement donnant les mono amino-sym-triazines (15) [106].

La cyclocondensation du N-amidino-o-alkylisourée (10) avec les esters des différents acides en présence de méthylate de sodium, conduit aux 2-amino-4-alcoxy-6-R-sym-triazines(11), qui sont considérées comme des anti-dépresseurs du système nerveux central, cependant leur rendement ne dépasse pas les 45-60%. Les dérivés de la guanidines (10) se forment par interaction du dicyanodiamide avec les alcools.

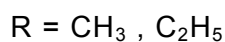
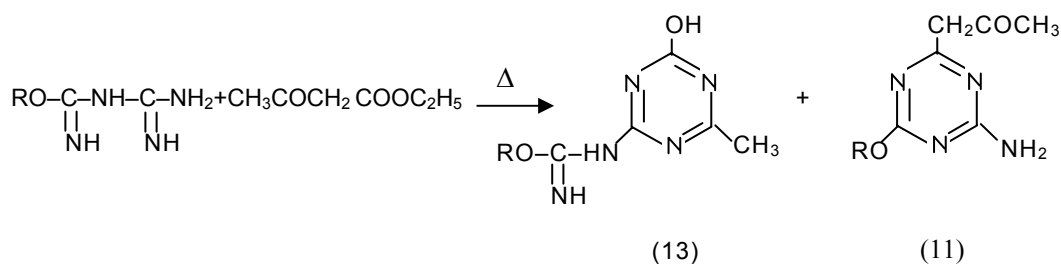


R=CH₃, C₂H₅; R'¹=H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅CH₂, C₂H₅OCH₂,
C₆H₅OCH₂, ClCH₂, CF₃, NC CH₂, pyridyl -4-

Dans les travaux [107] on souligne qu'en partant du composé (10) et du diéthylmalate (pour un rapport molaire 1:1) et à température ambiante on aboutit à des dérivés très réactifs de l'imidazolidine(4), qui par ébullition dans l'alcool, avec un bon rendement, se transforment en ester 2-amino-4-alcoxy-6-sym-triazinyl carboniques (12).

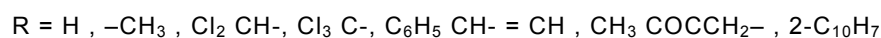
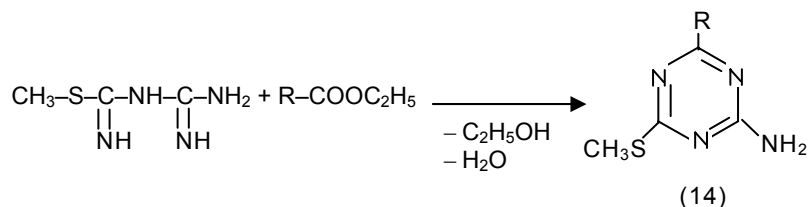


Suite à l'interaction du composé (10) avec l'ester acétoacétique dans l'alcool bouillant, les 4-hydroxy-2-alkoxyamidino-6-méthyl-pyrimidines (13) et les 2-amino-4-alkoxy-6-acétylméthyl-sym-triazines [107] sont isolés du mélange réactionnel en quantités à peu près égales.



D'une façon analogue, les composés (11) et (13) se forment également par condensation du N-amidino -o- alkyl- isourée (10) avec le dicétone [77].

En accord avec les données du patent [108] les 2-amino-4-méthylthio-6-substitués-sym-triazines (14) peuvent être obtenus à partir des esters éthyliques et du N-amidino-s-méthyl iso thiourée (11) en présence de triéthylamine.



II.3.2 Obtention des dérivés des triazines symétriques à partir des Nitriles des acides carboxyliques

II.3.2.1 Introduction

Une des méthodes les plus prometteuses de synthèse des 2,4,6 trisubstitués sym-triazines est la cyclotrimérisation des cyanocomposés (contenant des groupements $\text{C}\equiv\text{N}$). Cette réaction a lieu sélectivement avec des rendements élevés des produits finaux. La cyclotrimérisation des différents composés contenant le groupement $\text{C}\equiv\text{N}$ (alkylnitriles, alkylnitriles substitués, aryle et hétéryl nitriles, alkyl et aryl cyanate,

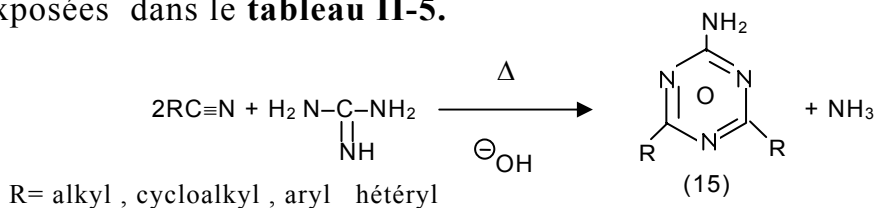
thiocyanates, cyanamides, etc. ...) est largement utilisée ces dernières années aussi bien en chimie organique préparative, que dans l'industrie des produits à grand tonnage grâce à la disponibilité des matières premières et à la simplicité du processus. Par cyclotrimérisation, on réalise dans l'industrie, la synthèse de composés tels que l'acide cyanurique, le chlorure de cyanuryle, la mélamine etc.

La cyclotrimérisation des composés ayant deux cyanogroupes et plus conduit à l'obtention des triazinyl polymères [109], possédant une stabilité thermique élevée.

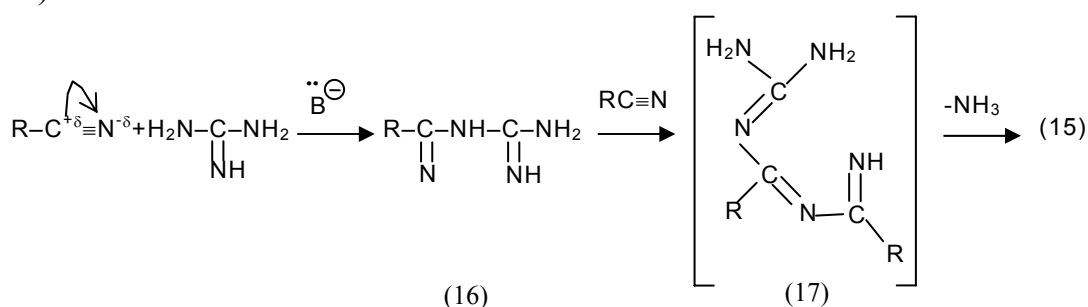
La formation des -sym-triazines par cyclotrimérisation des composés renfermant le groupement $C\equiv N$, était déjà connue au siècle passé, cependant la majorité des travaux dans ce domaine ont été réalisés ces dernières années. Le plus grand intérêt des chercheurs a été axé sur l'étude des mécanismes de la cyclotrimérisation, sur la synthèse de nouveaux dérivés des sym-triazines, sur le choix de différents systèmes catalytiques, ainsi que sur l'influence de la nature des substituants sur la tendance des molécules contenant les groupement nitriles, à la cyclotrimérisation. Dans cette bibliographie on se limitera aux réactions de cyclocondensation des nitriles avec la guanidine et ses dérivés, urée, thiourée, etc..... conduisant à la formation des sym-triazines contenant les amino-oxy- ou mercapto-groupes et qui constituent l'objet de notre étude.

II.3.3.2 Synthèse des 2-amino- et des 2,4-diamino-sym-triazines à partir des nitriles.

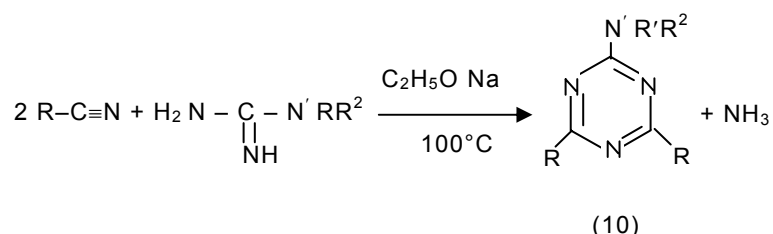
Les nitriles réagissent facilement avec la guanidine avec formation des 2-amino-4,6-disubstitués sym-triazines (15)[110]. Les réactions de cyclocondensation ont lieu par chauffage ($50-200^{\circ}C$) des réactifs pris dans un rapport molaire $R-C\equiv N: \text{guanidine} = 2 : 1$ en présence de bases fortes - NaOH solide, hydrure de sodium ou alcoolate de métaux alcalins. Dans les réactions citées, peuvent prendre part aussi bien les nitriles saturés aliphatiques, que les nitriles aromatiques et hétéroaromatiques. Les possibilités de synthèse par cette méthode sont exposées dans le **tableau II-5**.



Dans les travaux [111] est proposé le mécanisme suivant de la cyclocondensation des nitriles avec la guanidine conduisant aux 2-amino-sym-triazines(15): Dans premier stade de la réaction a lieu une addition nucléophile de la molécule de guanidine au groupement $\text{N}\equiv\text{C}$ du nitrile, cette addition est catalysée par une base et mène au N-imidoyl guanidine (16). Ensuite a lieu l'addition de la deuxième molécule de nitrile avec formation d'un intermédiaire (17). Ce dernier élimine spontanément une molécule d'ammoniac et se cyclise en sym-triazine (15).



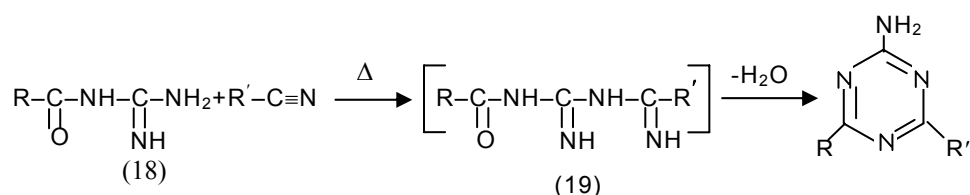
Les N-substitués 2-amino-4,6-dialkyl (diaryl)-sym-triazines (15) ont été synthétisés avec un rendement de 22-58% par cyclocondensation des nitriles avec les N-substitués guanidines.



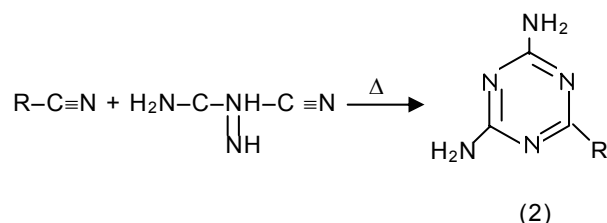
Certains auteurs font remarquer [111][112] que l'effet stérique a une grande influence sur la cyclocondensation des nitriles avec la guanidine. Par exemple, si on utilise le 2,6-dichlorobenzonitrile, la réaction est interrompue au stade de formation du 2,6-dichlorobenzimidoyl guanidine (16, $\text{R}=2,6\text{-Cl}_2; \text{C}_6\text{H}_3$), et l' amino sym-triazine correspondant n'est pas obtenu dans ce cas[112]. L'o-Tolunitrile se transforme en 2-amino 4,6-di (o-Tolyl)-sym-triazine (15) seulement dans des conditions très difficiles et avec un faible rendement, suite à la formation d'une faible quantité de produits de réaction tel que le N-imidoylyguanidine correspondant (16, $\text{R}=2\text{-CH}_3; \text{C}_6\text{H}_4$) [111].

En plus de la guanidine et les N-substitués guanidine, dans la condensation avec les nitriles peuvent participer et différents dérivés de la guanidine.

Dans la littérature [113], on cite que les N-acylguanidines (guanide acide) par chauffage jusqu'à 180°C, réagissent avec les nitriles avec formation du N-acyl-N-imidoylguanidines (19). Ce dernier élimine facilement une molécule d'eau et se transforme en 2-amino-sym-triazines (15). Si pendant cette réaction on utilise le N-formyl guanidine (R=H) et les nitrile aromatiques on obtiendrait les 2-amino-4-aryl-sym-triazines (10, R=H), non substituées en position six du cycle triazinique. Il faut remarquer que cette méthode s'avère être le meilleur moyen pour la synthèse des 2-amino-sym-triazines, contenant dans le cycle deux substituants différents; les N-acylguanidines se forment alors nécessairement à partir des esters correspondants et de la guanidine.



L'interaction des nitriles avec le dicyanodiamide (cyanoguanidine) a lieu avec quelques différences: La particularité du comportement du dicyanodiamide dans la réaction avec les nitriles est déterminée par le fait qu'il possède, en plus du groupement guanidinique, un groupement particulièrement actif à savoir le groupement $\text{C}\equiv\text{N}$. L'interaction des nitriles avec le dicyanodiamide conduit au 2,4 -diamino-6-alkyl (aryl)-sym-triazines (2 guanamines).



R= alkyl, cycloalkyl, aryl, hétéryl

Cette réaction a une plus grande signification pratique car elle s'avère être une très bonne méthode de synthèse des guanamines substitués qui sont d'importants poly-produits pour l'obtention de matériaux à base de polymères. Il est connu [109], que les produits de l'interaction du dicyanodiamide avec le benzonitrile ou avec d'autres nitriles aromatiques ainsi qu'avec les dinitriles, sont utilisés pour l'obtention des résines guanimaldehydes thermoréactives. Une des méthodes de synthèse du 2,4-diamino-sym-triazines a déjà été mentionnée précédemment, elle consiste en l'interaction du biguanide avec les esters.

La réaction du dicyanodiamide avec les nitriles a été réalisée pour la première fois par Ostrogovitch [114], en chauffant l'acétonitrile et le benzonitrile avec le dicyanodiamide pendant quelques heures à $200 \div 300^\circ\text{C}$. Le 2,4-diamino-6-méthyl (2, $\text{R}=\text{CH}_3$) et le 2,4-diamino-6-phenyl-sym-triazines ($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$, 2) ont été synthétisés avec un bon rendement (50 à 60%). Les n-et p-Tolunitriles et le phénol-acétonitrile se comportent d'une façon analogue dans la réaction avec le dicyanodiamide [115]. Par la suite il a été démontré que l'utilisation d'une quantité catalytique de la base, augmente considérablement le rendement des 2,4-diamino-sym-triazines [116].

La réaction peut être réalisée par chauffage du nitrile et du dicyanodiamide dans une ampoule scellée [115]. Cependant il est préférable de la réaliser à pression atmosphérique dans le méthanol, l'éthanol, le diméthylformamide ou le méthylcellosove en présence d'une base. Comme catalyseurs de condensation du dicyanodiamide avec les nitriles, on utilise la pipéridine, les hydroxydes des métaux alcalins, les hydroxydes du phényltriméthyl - ammonium etc. ...

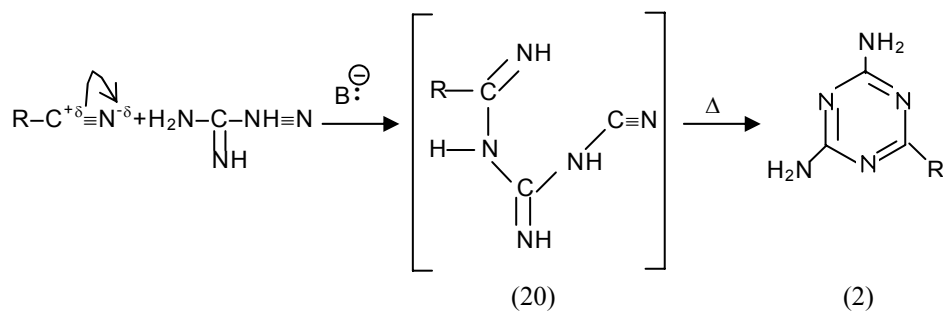
Dans la réaction avec le dicyanodiamide participent les nitriles de différents acides - aliphatiques, aromatiques et hétérocycliques, ainsi que les acides aliphatiques substitués et certains dinitriles (Voir **tableau II-6**)

Ostrogovich dans ces travaux [117] a noté qu'il n'a pas pu obtenir les 2,4-diamino-sym-triazines (2) à partir de l'o-tolunitrile, de l'iso-valéronitrile et de l'isocapronitrile. Cette méthode ne convient pas également pour l'obtention des 2,4-diamino-6-alkyl-sym-triazines à partir des nitriles α,β des acides insaturés, car dans ces cas la réaction est accompagnée par un fort épaissement et c'est la raison pour

Laquelle le rendement de ces sym-triazines, ne dépasse pas les 18-25% [118]. On peut conclure que, pour la synthèse des 2,4-diamino-sym-triazines de ce type il est plus judicieux d'utiliser la condensation de la biguanide avec les esters correspondants.

A l'heure actuelle on étudie plutôt [117] la réaction d'obtention par ce moyen du 2,4-diamino-6-phényl-sym-triazine (benzoguanamine) qui est l'un des plus importants polyproduits pour la synthèse de matériaux à base de polymères. Ces composés sont obtenus presque avec un rendement qualitatif par chauffage pendant (03heures) du dicyanodiamide et du benzonitrile dans le méthylcellosolve en présence de KOH ou de pipéridine [116][117].

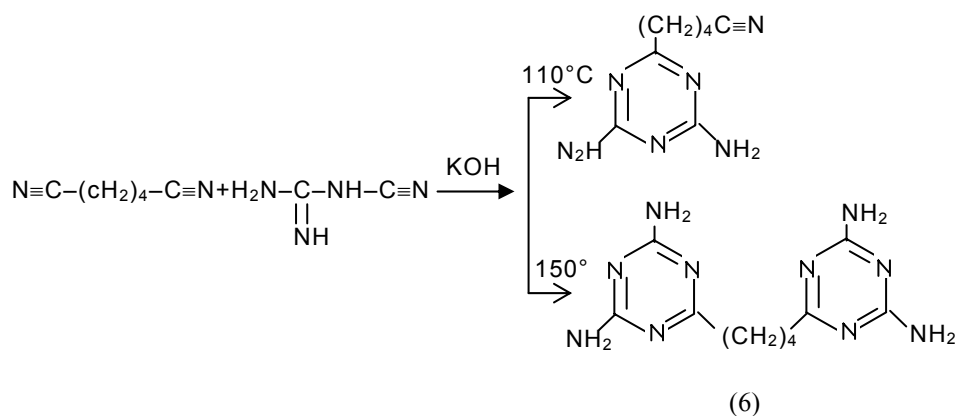
Il a été établi que la réaction est du premier ordre par rapport à chacun des réactifs. Si on utilise à la place du dicyanodiamide le cyanamide, la réaction est ralentie, ceci témoigne du fait que le cyanamide n'est pas le produit intermédiaire de la réaction. On suppose que la réaction débute par une addition nucléophile du groupe H_2N - du dicyanodiamide sur le groupe $C\equiv N$ du nitrile avec formation du N-imidoaldicyanodiamide (27), qui après cela commence une cyclisation en sym-triazine [119].



Les 2,4-diamino-6-alkyl-sym-triazines sont obtenues par cette méthode à partir des nitriles aliphatiques avec un bon rendement.

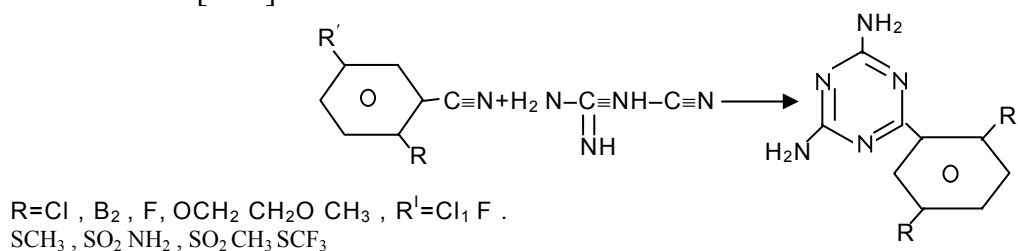
Cependant avec l'augmentation du nombre d'atomes de carbones la réactivité des alkylnitriles s'affaiblit c'est pourquoi les nitriles ayant dans leurs chaînes plus de sept atomes de carbone réagissent avec le dicyanodiamide dans des conditions plus énergiques et se transforment en diamino-sym-triazines avec un faible rendement.

Il a été démontré [120], que les dinitriles peuvent réagir avec le dicyanodiamide aussi bien par un que par deux-cyano-groupes à la fois. Dans le dernier cas il se forme le bis-2,4-diamino-sym-triazines (6, voir **tableau II.4**). Selon les conditions de la réaction et en particulier selon la température et le rapport molaire des réactifs, la réaction peut se dérouler principalement selon une de ces directions. Par exemple, par chauffage pendant une heure de l'adipo-nitrile avec le dicyanodiamide en présence de KOH dans le butanol-1 (110-105°C) a été obtenu avec un rendement de 88% le 2,4-diamino-6-(ω -cyano-butyl)-sym-triazine (2). En effectuant la réaction dans le DMFA (150°C) bouillant pendant (06) heures, on a isolé du mélange réactionnel l'adipo-bis-guanamine (6), avec un rendement de 26%.

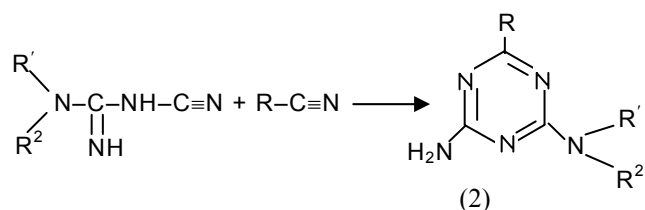


En dehors des publications d'ostrogovitch [115], dans la littérature, aucun écrit sur l'influence des facteurs stériques lors de l'obtention, par cette méthode, des sym-triazines à partir des nitriles aromatiques n' a été mentionné.

Il faut souligner, cependant, qu'a partir de l'o-phthalodinitrile, le 2,4-diamino-6-(o-cyanophénynyl) sym-triazines (2, R=C₆H₄CN-O) et le bis (2,4-diamino-6-triazinyl)-o-phénylène ont été synthétisés respectivement avec des rendements élevés de 99 % et de 74% [109][123]. Il y a eu également des publications sur l'obtention par ce moyen des 2,4 diamino-sym-triazines (2) à partir de différents 2,5-disubstitués benzonitriles [121].



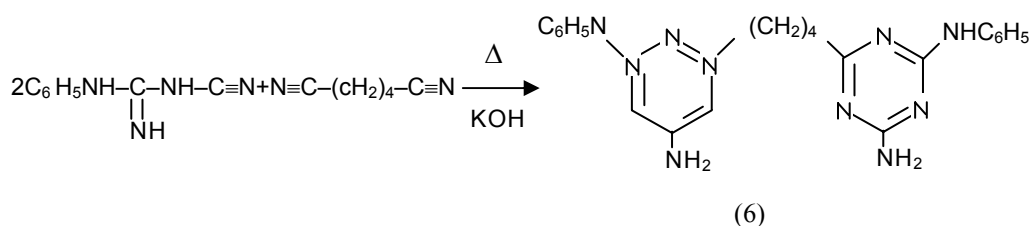
Dans les réactions avec les nitriles peuvent aussi participer les N-mono- ou les N,N-disubstitués dicyanodiamides. Les produits des réactions dans ce cas sont les N-mono- ou les N,N-disubstitués 2,4-diamino-6-alkyl (aryl)-sym-triazines (2) [122].



R=CH₃, CH₂CH₂SO₃H, CH₂CH₂CN

C₆H₄NO₂, R' = C₆H₅, R² = C₆H₅, C₆H₄NO₂ - P n-C₁₂H₂₅

En utilisant le N-phényl dicyanodiamide et l'adipodinitrile on synthétise le 1,4-bis-(2-amino-4-aniline-6-sym-triazinyl) butane (17) avec un rendement de 60%.



Grâce au dicyanodiamide, des fragments du 2,4-diamino-sym-triazine ont été introduits dans la composition de certains polymères - dans le polyacrylonitrile [123] et dans un co-polymère d'acrylonitrile et de styrène, ce qui a conduit à une grande amélioration de leur stabilité thermique.

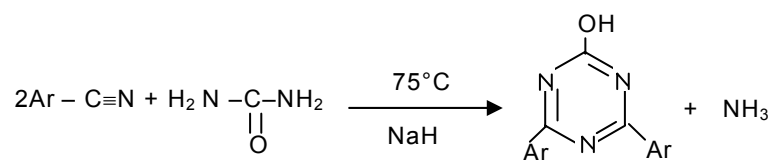
Il faut souligner que les deux méthodes d'obtention de ce type de composés - l'interaction des nitriles avec le dicyanodiamide et la réaction des esters avec les biguanides (voir **tableaux II.4 et II.6**) se complètent l'une, l'autre. Le choix de telle ou telle méthode est déterminé, en premier lieu, par la disponibilité du nitrile et de l'ester.

II.3.3 Synthèse des l'hydroxy et du mercapto dérivés des sym-triazines à partir des nitriles.

Mis à part les 2-amino-(15) et les 2,4-diamino-sym-triazines (2), a partir des nitriles peuvent aussi être synthétisés les 2-oxy-4,6 disubstitués-sym-triazines (21) et leur mercapto-analogues (24).

Cependant dans la littérature et jusqu'à ce travail, les publications concernant ces transformations sont très rares.

Suite à un long chauffage (20-25 heures) des nitriles aromatiques avec l'urée et en présence d'hydrure de sodium et avec un bon rendement ont été synthétisées les 2-hydroxy-4,6-diaryl-sym-triazines (21) [112].

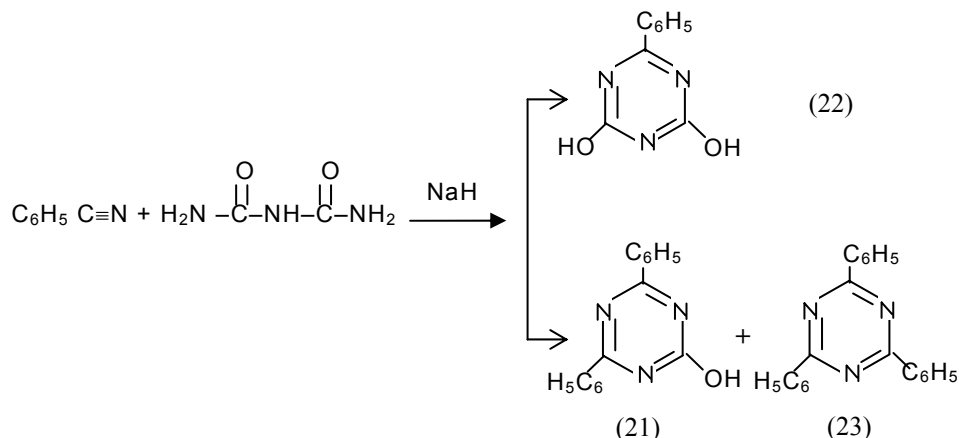


(21)

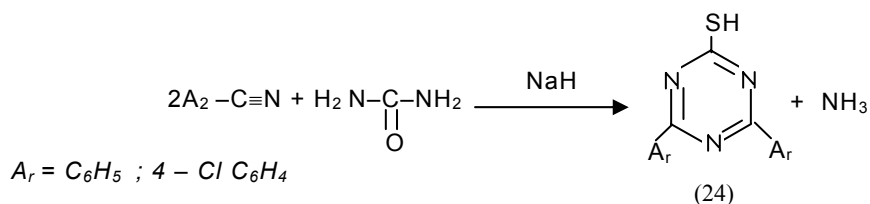
Dans les travaux [112] on fait remarquer, que l'atome de chlore, se trouvant en position ortho par rapport au groupement nitrile, accélère fortement la cyclisation.

Dans les conditions de la réaction (75-80°C; NaH) l'o-chlorobenzonitrile se transforme principalement en o-chlorobenzamide et seulement avec un très faible rendement il donne le 2-hydroxy-sym-triazines (21) correspondant Dans le cas du 2,6 dichlorobenzonitrile et après un chauffage prolongé avec l'urée dans le DMSO en présence d'hydrure de sodium, du mélange réactionnel a été isolé uniquement le nitrile initial.

Pendant le chauffage du benzonitrile avec le biuréton (Pour un rapport molaire de 1:1) en présence d'un excès d'hydrure de sodium (75°C, DMSO) au lieu du 2,4 dioxy-6-phenyl-sym-triazine (22) attendu, ont été obtenues la 2-hydroxy-4,6-diphenyl-sym-triazine (21) et la 2,4,6-triphenyl- sym- triazine (23) [112] :

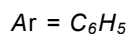
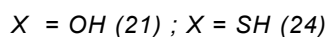
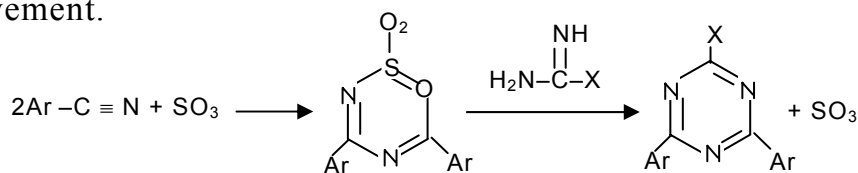


Suite à la cyclocondensation des nitriles aromatiques avec la thiourée ont été synthétisées les 2-mercapto-4,6-diaryl-sym-triazines (24), cependant leur rendement n'a pas dépassé les 40-43%.



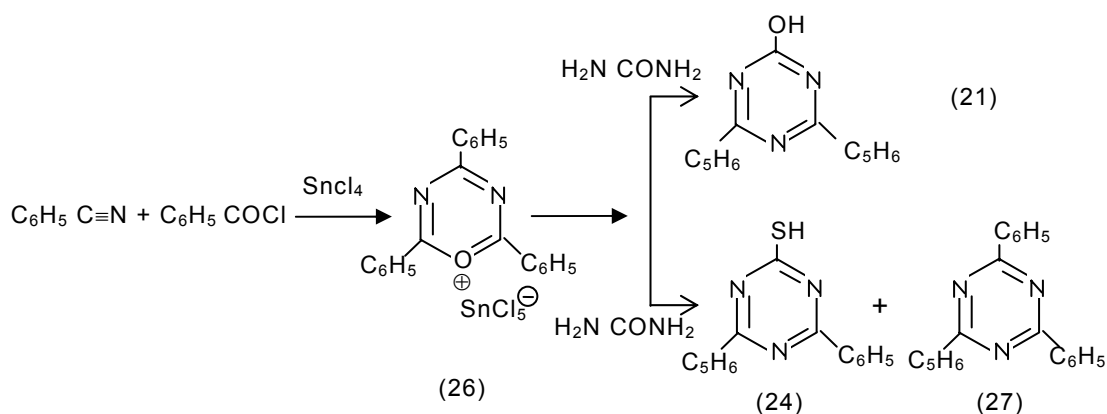
Dans certains travaux [124], il a été proposé un moyen original pour l'obtention des 2-amino-(15); des 2-hydroxy-(21) ou des 2-mercapto-4,6 diarly-sym-triazines (24). Il est connu [125], que les nitriles aromatiques réagissent avec l'anhydride sulfurique avec formation des 4,6-diaryl-1,2,3,5-oxy thiadiazin-2,2-dioxydes (25).

Ces derniers, par réaction avec la guanidine, l'urée ou la thiourée donnent les sym-triazines citées plus haut à savoir le (2), (21) ou le (24) successivement.



La réaction du composé (25) avec la guanidine et l'urée a lieu par chauffage non prolongé jusqu'à 100-150°C. Avec la thiourée cette réaction a lieu à température ambiante. Le rendement des triazines est alors de 70 ÷ 77%.

En 1965 R. Schmidt [126], suite à la cyclocondensation du benzonitrile avec le chlorure de benzoyle (dans un rapport molaire de 1 : 1) en présence du tétrachlorure d'étain SnCl_4 a synthétisé avec un rendement de 95% le pentachlorostanate 2,4,6-triphényl 3,5-diazamiryle (26), qui par réaction avec l'urée ou avec la thiourée se transforme successivement en dérivés des sym-triazines (21) (rendement 79%/), (27) (rendement 40%), ainsi qu'en disulfide (24) (rendement 37%).



Tableaux II-3 :

2,4 Diamino -6- R-S-triazines obtenues par cyclocondensation des esters avec la biguanide

II/II	R	R ¹	R ²	Rdt %	Bibliographie
1	H	CH ₃	H	40	[87]
2	H	C ₆ H ₅	H	45	[87]
3	CH ₃	C ₆ H ₅	H	61	[88]
4	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH-CH ₂	H	77	[127]
5	H-C ₂ H ₅			60	[88]
6	H-C ₉ H ₁₉	H	H	78	[127]
7	H-C ₁₇ H ₃₃	H	H	88	[127]
8	H-C ₁₇ H ₃₅	H	H	65	[127]
9	CH=CH ₂	C ₆ H ₅	H	17	[128]
10	C(CH ₃) = CH ₂	H	H	61	[95]
11	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	80	[129]
12	C ₆ H ₅ -CH = CH	H	H	90	[130]
13	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH-CH ₂	H	100	[129]
14	C ₆ H ₅			71	[88]
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	37	[129]
16	C ₆ H ₄ OH-O	H	H	94	[131]
17	C ₆ H ₄ OH-O	H	H	58	[132]
18	C ₆ H ₄ NH ₂ -H	H	H	67	[127]
19	∞ - farryl	H	H	85	[133]
20	Pyridyl – 3	CH ₃	CH ₃	43	[134]
21	Pyridyl – 3	CH ₂ -CH-CH ₂	H	52	[135]
22	CH ₂ Cl	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	58	[93]
23	CH ₂ Cl			65	[93]

Tableau II-4: Bis – 2,4 diamino -sym- triazines obtenues par cyclocondensation des biguanides et des diesters des deux acides principaux .


II/II	R	Rendement En %	Bibliographie
1	-CH ₂ -	5	[94]
2	-CH ₂ -CH ₂ -	75	[90]
3	-(CH ₂) ₃ -	50	[100]
4	-(CH ₂) ₄ -	80	[96][100]
5	-(CH ₂) ₈ -	100	[94]
6	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -	75	[102]
7	-CH ₂ -CHOC ₂ H ₅	65	[94]
8		85	[91][133]

Tableau II-5 : Disubstituées-s-triazine, synthétisées par cyclocondensation des nitriles avec la guanidine .

II/II	R	Conditions de la réaction			Rendement En %	Bibliographie
		Catalyseur	T C°	Temps		
1	CH ₃	C ₂ H ₅ O Na	60	12	74	[141]
2	C ₂ H ₅	CH ₃ O Na	95	12	58	[142]
3	n - C ₄ H ₉	C ₂ H ₅ O Na	110	20	38	[141]
4	Cyclopropyle	C ₂ H ₅ O Na	95	20	73	[141]
5	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂	CH ₃ O Na	70	7	13	[141]
6	NC - (CH ₂) ₄ -	CH ₃ O Na	115	5	35	[142]
7	C ₆ H ₅	NaH	75	3	91	[112]
8	4- CH ₃ O C ₆ H ₄	C ₂ H ₅ O Na	130	7	84	[141]
9	3- CH ₃ O C ₆ H ₄	C ₂ H ₅ O Na	110	5	78	[142]
10	4- CH ₃ O C ₆ H ₄	NaOH	110	6	90	[111]
11	3,4,5 -(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	CH ₃ O Na	110	10	53	[141]
12	4- Cl C ₆ H ₄	NaH	75	24	74	[112]
13	2- Cl C ₆ H ₄	CH ₃ O Na	100	24	83	[141]
14	2,4- Cl ₂ C ₆ H ₄	CH ₃ O Na	90	0,5	35	[141]
15	4- (CH ₃) ₂ N C ₆ H ₄	CH ₃ O Na	100	20	30	[142]
16	4- O ₂ NC ₆ H ₄	C ₂ H ₅ O Na	75	24	18	[111]
17	2-furyl	CH ₃ O Na	60	8	73	[141]
18	3-pyridyl	C ₂ H ₅ O Na	80	18	56	[111]
19	3-isoquinolyle	C ₂ H ₅ O Na	80	15	26	[142]
20	4-amino-2méthyl pyrimidyl-5	C ₂ H ₅ O Na	80	16	60	[143]

Tableau II-6- : Diamino-6-(alkyl,hétéryl)-s- triazines synthétisées par condensation des nitriles avec le dicyanodiamide.

II/I I	R	Conditions de la réaction			Rendement En %	Bibliographie
		Catalyseur	T C°	Temps		
1	CH ₃	-	200	3	50	[95]
2	CH ₃	Pipéridine	195	9	80	[116]
3	CH ₃	KOH	80	24	85	[136]
4	CH ₃	-	-	-	96,5	[137]
5	C ₂ H ₅	KOH	80	24	52	[136]
6	H - C ₇ H ₁₅	-	-	-	75	[137]
7	H - C ₁₁ H ₂₃	KOH	145	2,5	48	[138]
8	- (CH ₂) - CN	Pipéridine	195	9	63	[137]
9	- (CH ₂) ₄ - CN	KOH	110	1	88	[120]
10	C ₆ H ₅ NHCH ₂ CH ₂ -	-	-	-	98	[137]
11	C ₆ H ₅ NHCH ₂ CH ₂ -	KOH	115	1,5	91	[120]
12	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-	-	-	94	[137]
13	C ₂ H ₅ OCH ₂ CH ₂ -	-	-	-	100	[139]
14	- (CH ₃ O) ₂ CH -	KOH	132	14	89	[140]
15	C ₂ H ₅ OCH ₂ CH ₂ -	-	-	-	80	[102]
16	C ₆ H ₅	-	220	5	60	[95]
17	C ₆ H ₅	Pipéridine	190	3	85	[116]
18	C ₆ H ₅	KOH	150	3	93	[117]
19	C ₆ H ₅	KOH	80	24	72	[136]
20	3- CH ₃ CONHC ₆ H ₄	Pipéridine	190	1	75	[116]
21	3- O ₂ N C ₆ H ₄	NaOH	150	5	82	[118]
22	4-O ₂ NC ₆ H ₄	NaOH	150	5	89	[118]
23	3-N ₂ NC ₆ H ₄	NaOH	140	4	85	[118]
24	3-NCC ₆ H ₄				90	[137]
25	C ₆ H ₄ CH ₄	Pipéridine	195	3	95	[137][11]
26	2 cyclohexenyle	KOH	115	3	52	[120]
27	4-CH=CH-C ₆ H ₄	Pipéridine	200	4	100	[116]
28	2- naphthyle	KOH	115	1	20	[118]
29	2- furreyle	Pipéridine	200	3	96	[116]
30	2- isoquinolye	KOH	145	4	92	[116]

**SYNTHESE DU MONO ET DES 2,4 DIAMINO-SYM-
TRIAZINES COMPORTANT
DES FRAGEMENTS DE PHENOLS ENCOMBRES
STERIQUEMENT**

III.1 – But et objectifs :

Le but fixe à travers la réalisation du présent travail a consisté en :

- ♣ L'élaboration de méthodes préparatives pratiques pour la synthèse des dérivés cyanurés de la classe des 2,6-di-tert-butylphénol à savoir le nitriles et les thiocyanates.

- ♣ L'étude de la réaction de cyclocondensation des thiocyanates et des nitriles de la classe des phénols gênés stériquement conduisant aux 2,4-diamino-substituées symétriques triazines contenant des résidus de phénols gênés stériquement.

- ♣ La purification et la caractérisation des produits obtenus.

- ♣ La recherche d'éventuels domaines d'applications.

Dans ce chapitre, nous décrivons la démarche de nos expériences nous tenterons d'expliquer les phénomènes chimiques qui interviennent lors de la synthèse. Nous présenterons au fur et à mesure des étapes de synthèses, les résultats expérimentaux sous formes de tableaux. Le protocole expérimental ainsi que les spectrogrammes IR d'identification des produits synthétisés seront détaillés dans le chapitre suivant.

Pour l'obtention des mono et 2,4-diamino-sym-triazines, notre choix s'est porté sur la réaction de cyclocondensation des nitriles.

Le schéma de synthèse pour l'obtention des 2,4-diamino-sym-triazines (1b), (2b), (3b) et du mono amino 4,6 disubstituées -sym-triazines (2c) à partir du 2,6-DTBPH, est représenté sur la **figure III.1**.

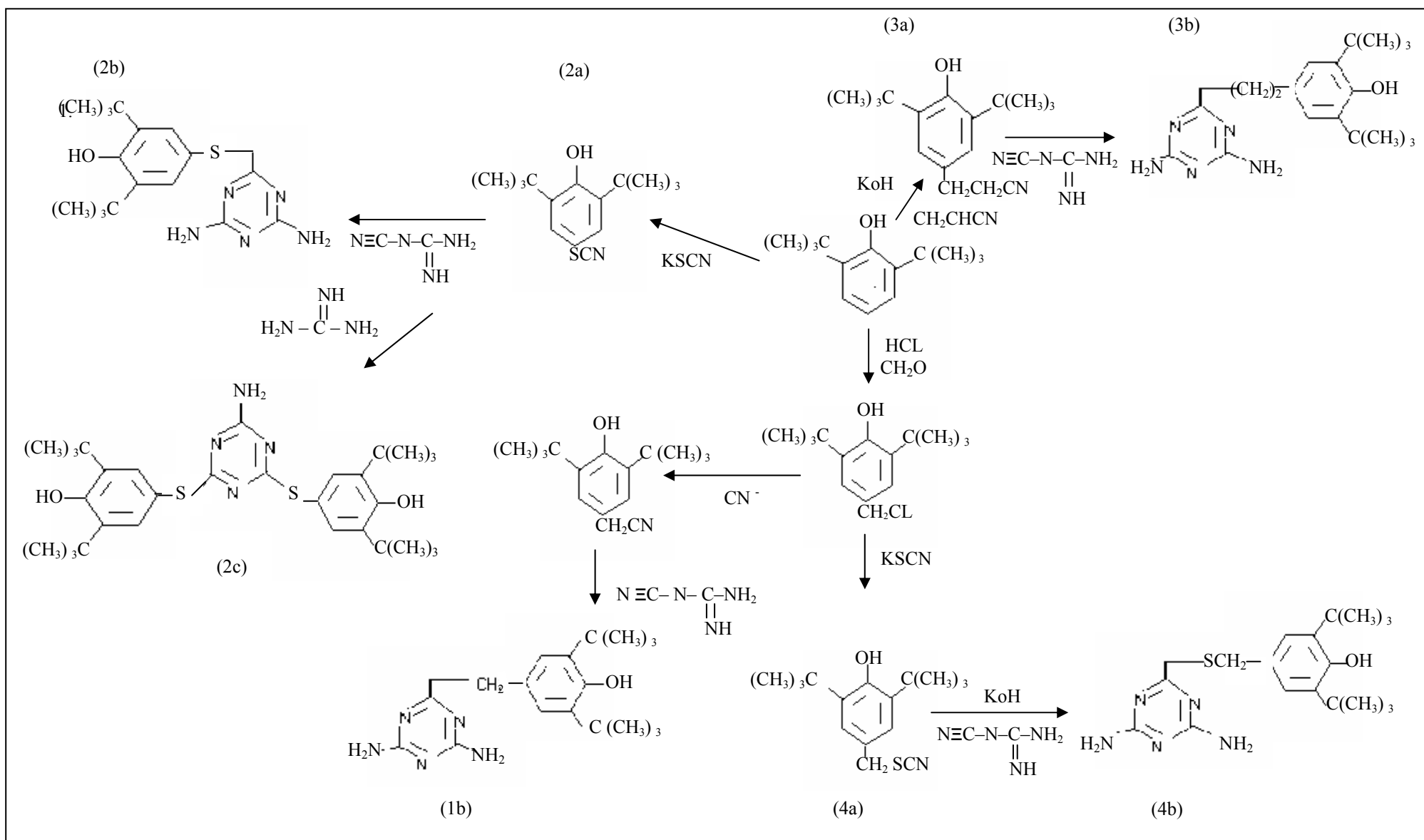


Figure IV.4 : Schéma de synthèse: du mono amino et des 2.4 diamino – sym – triazines à partir du 2,6-DTBPH

III.2 – Analyse et caractérisation des réactifs utilisés

L'une des exigences primordiales requises, vis à vis d'un réactif et de la matière première, est un haut degré de pureté dont sont tributaires leurs taux de conversion et de sélectivité et par conséquent le rendement en produit désirés.

Les réactifs utilisés ont été acquis auprès de firmes connues et n'ont pas nécessité, par conséquent de contrôle de qualité. Mais certains réactifs et solvants restés longtemps dans les réserves de stockage, ont nécessité des tests physiques comme l'indice de réfraction pour les composés liquides et la température de fusion pour les composés solides. Toutes les propriétés physico-chimiques des produits utilisés sont représentées dans le **tableau III.2** - et le **tableau III.1** étant réservé pour le composé phénolique le 2,6-DTBPH (matière première).

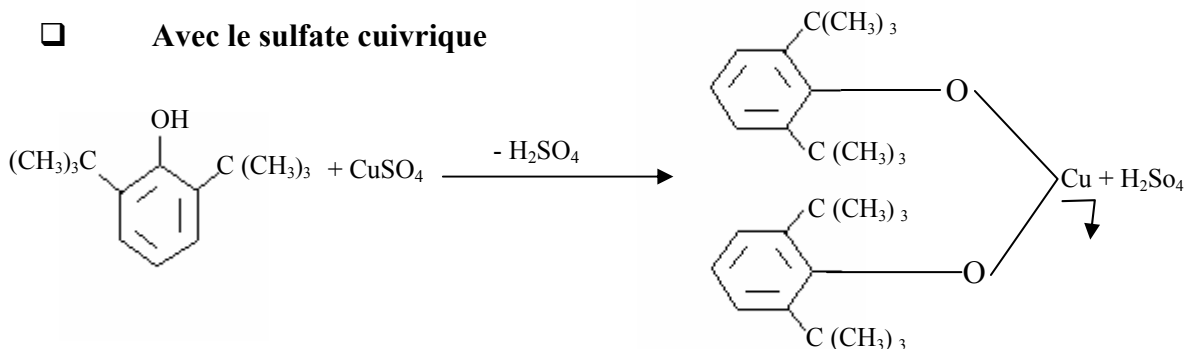
En ce qui concerne le 2,6-DTBPH (provenance étrangère de marque ACROS organics, U.S.A), il a été soumis non seulement à des analyses physico-chimiques mais aussi à des analyses chimiques classiques, identifiant le groupement phénolique.

III.2.1 – Analyse chimique

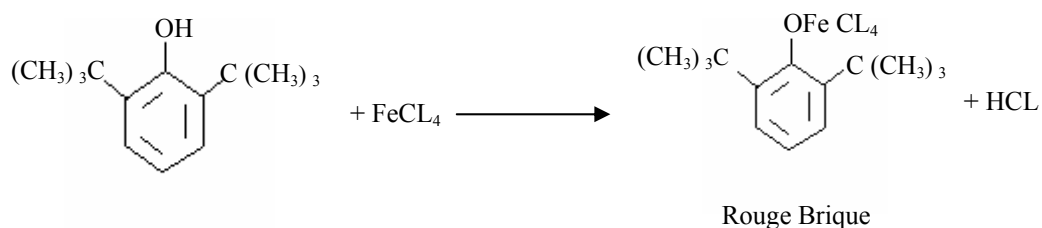
On a procédé seulement à l'identification du groupement phénolique en se basant sur les réactions de coloration avec les sels de métaux lourds.

Mode opératoire :

On place une petite quantité dans un verre de montre et on y ajoute quelques gouttes de CH_3COOH glacial, puis on prélève à chaque fois 2 et 3 gouttes de la solution transparente et on y ajoute une à deux gouttes de réactifs. Un précipité bleu clair est observé.



□ Avec le chlorure ferrique



III.2.2 – Analyse par spectroscopie IR

Le 2,6-DTBPH a été identifié par Infra-rouge. Le spectre et les valeurs correspondants aux bandes d'absorption sont représentés respectivement dans la (figure IV.1 page 94).

Tableau III.1: Propriétés physico-chimiques du 2,6-DTBPH

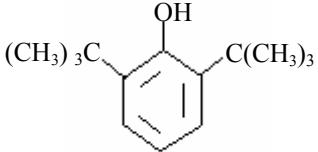
Corps chimique	2,6-DTBPH
Formule chimique	 CAS (128 – 39 – 2)
Nom chimique	2,6-di-tert-butylphénol
Formule brute	C ₁₄ H ₂₂ O
Température d'ébullition	253 °C
Masse molaire (g/mol)	206,33
Température de fusion	36 – 37 °C
Densité	0,91 à 40 °C
Solubilité dans l'eau	4,11 mg/l à 25 °C
Impureté	< 0,5 % - 2,4-di-tert-butylphénol < 0,5 % 2-di-tert-butylphénol < 0,5 % 4-di-tert-butylphénol
Noms commerciaux	Irganox 140, Ethanox 701

Tableau III.2 : Caractéristiques physico-chimiques des réactifs utilisés.

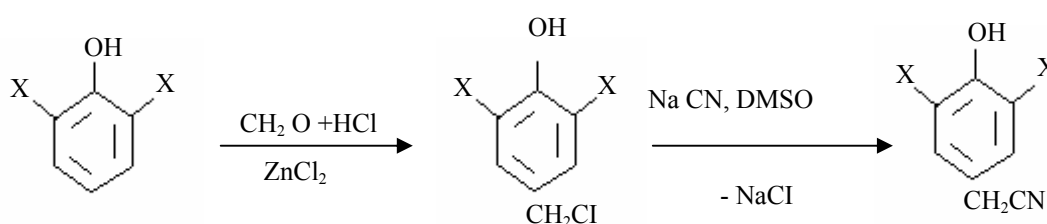
N°	Réactifs	D ²⁰ ₄	n ²⁰ _D	(C°) teb	T _f (C°)	Pureté % masse	Marque	Masse molaire (g/mol)
01	N.N. dimethylformamide (DMFA)	0,95	--	152 – 154	- 60	--	PANREAC	73,10
02	Dimethylsulfoxyde (DMSO)	1,10	--	189	18	--	PANREAC	78,13
03	Acétone	0,790	--	56	- 95	--	PANREAC	58,08
04	Benzène	0,879	1,501	80	5,5	--	PANREAC	78,11
05	Ethanol	0,79	1,361	78,3	- 117,3	--	PANREAC	46
06	Ether diéthylique	0,71	--	35	- 116	--	PANREAC	74,12
07	Formaldehyde	1,09	1,377	98	- 92	--	PANREAC	30,33
08	Acide sulfurique	1,84	--	--	--	--	PANREAC	98,08
09	Acide chlorhydrique	1,18	--	--	--	35	PANREAC	36,46
10	Butanol	1,180	--	116 ÷ 118	--	--	PANREAC	74,12
11	Méthanol	0,792	--	65	- 98	--	PANREAC	32,04
12	Hexane	0,65	--	+ 68,7	- 95,30	--	PROLABO	86,18
13	Dicyanodiamide	--	--	208÷211	--	--		84,08
14	Acrylonitrile CH ₂ = CH – CN	0,80	--	77÷78	- 84	--	PROLABO	53,6
15	Guanidine hydrochloride	1,18	1,46	--	175÷185	--		
16	Cyanure de sodium Na CN	1,55	--	1496	563	--	MERCK	49,01
17	Rhodanure de potassium					80	MERCK	97,18

III.3-Synthèse des nitriles (1a),(2a),(3a)à partir du 2,6-DTBPH

III.3.1-Synthèse du nitrile 4-hydroxy 3,5-di-tert- butylphényl-acétonitrile (1a)

Dans ce travail, comme réactif principal pour l'obtention du nitrile (1a) on a utilisé le 4-hydroxy 3,5-di-tert-butylbenzyl chloride qui se forme facilement par chlorométhylation du 2,6-di-tert-butylphénol. Afin de réaliser la réaction de chlorométhylation des composés aromatiques, plusieurs variantes sont connues [144] dont celle que nous avons choisie pour notre travail, la chlorométhylation qui consiste à faire passer un courant de HCl dans une solution de formaldéhyde en présence de chlorure de zinc ($ZnCl_2$) à $30\div 50^\circ C$. Dans ces conditions le rendement du produit chlorométhylé est obtenu avec un rendement de $63 \div 65\%$.

Réaction générale :



D'ou : $X = C(CH_3)_3$

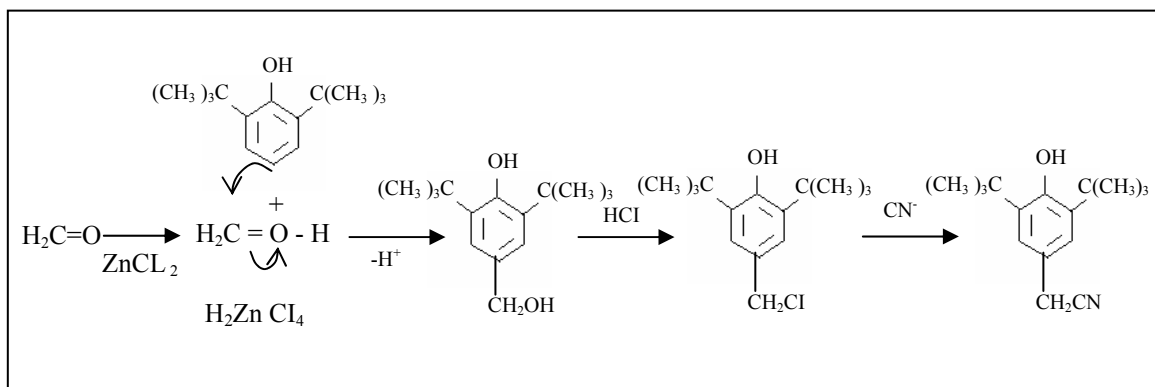
(1a)

La réaction de substitution nucléophile de l'atome de chlore dans le 4-hydroxy 3,5-di-tert-butylbenzylchloride par le cyanogroupe a été réalisé par action du cyanure de sodium dans des solvants aprotiques polaires (acétone, éthanol DMFA, DMSO) suite à une série d'expérience, il a été établi qu'il est préférable de réaliser la réaction de substitution dans DMSO à $35 \div 40^\circ C$ en présence d'un excès de NaCN. Le nitrile (1a) est alors obtenu avec un rendement de $75 \div 77\%$. En tenant compte de la réaction globale, c'est à dire en partant du 2,6-DTBPH le rendement du nitrile 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphénylacétique obtenu est de $50 \div 51\%$.

Mécanisme réactionnel: substitution électrophile aromatique (SEA), appelée aussi chlorométhylation de blanc. D'après le blanc, l'introduction directe du groupement CH_2Cl dans les composés cycliques aromatique (benzène, 2,6-di-tert-butylphénol) est appelée chlorométhylation [145].

Il est possible de substituer un hydrogène par un groupe chlorométhyle (CH_2Cl) par l'action d'un acide sur le formaldéhyde.

L'intermédiaire réactif est le formaldéhyde protoné, on ajoute quelque fois du chlorure de zinc (ZnCl_2) pour générer un électrophile plus puissant. L'alcool se transforme en chlorure dans les conditions de réaction. Le mécanisme de la chlorométhylation est le suivant :



D'où : $\text{X} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$

Il est connu [146], que l'une des caractéristiques les plus importantes des phénols gênés stériquement est leur grande réactivité en milieu basique.

La charge négative de l'ion phénolate, suite à la délocalisation de la densité électronique peut se localiser non seulement sur l'atome d'oxygène, mais également sur les positions ortho et para du noyau aromatique.

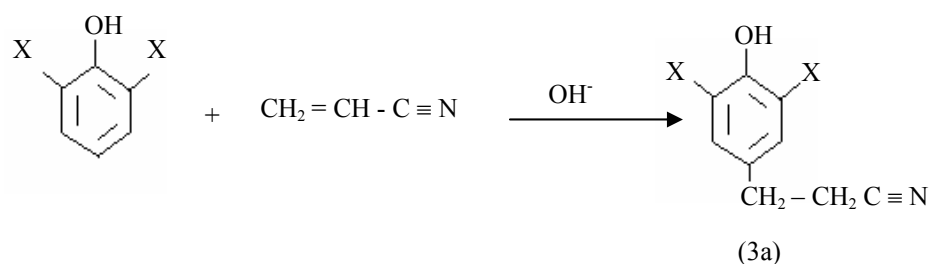
La possibilité d'une telle délocalisation de la charge conduite à la formation d'un anion ambidant (à deux charges) dans lequel existe deux sites nucléophiles. L'atome d'oxygène et le noyau aromatique.

Cette double capacité à réagir de l'ion phénolate est maximum dans le cas des anions de phénol gênés stériquement, ceci est en accord avec l'effet d'écran créée autour de l'un des sites nucléophiles à savoir l'oxygène. D'autre part les groupements -tert-alkyles en position ortho, dans le cas de ces anions augmentent la réactivité du deuxième site nucléophile para du noyau aromatique, c'est pourquoi dans les réactions des (PGS) ayant lieu en milieu basique, il est possible la formation de dérivés par fixation sur l'atome de carbone en position para (si cette position est libre) [146].

Dans ce travail nous avons utilisé cette propriété des phénols de ce type pour la synthèse du nitrile β -(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphényl) propionitrile (3a) du 2,6-di-tert-butylphénol.

III.3.2 - Synthèse du β -(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphényl)-propionique (3a)

Dans la littérature, il existe des publications concernant la synthèse de ce nitrile par la méthode indiquée [147][148]. On recommande d'utiliser le sel du 2,6-di-tert-butylphénol fraîchement préparé avec un excès d'acrylonitrile à une température de 70-85°C.



Les auteurs font remarquer que la réaction est accompagnée par la formation de produits résineux, non identifiés. Ce qui explique le faible rendement du nitrile (3a) 12÷14%. Cependant, malgré ce faible rendement, cette méthode a été utilisée par beaucoup de chercheurs sans aucune modification [149]. Deux publications font mention de méthodes plus efficaces pour l'obtention du β -(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphényl) propionique (3a). Par exemple, dans une publications japonnais [150] on mentionne la cyanoéthylation du 2,6-di-tert-butylphénol par une quantité équimolaire d'acrylonitrile en présence de phénolate de sodium.

Le rendement du nitrile (3a) a atteint dans ce cas 72%. Il a été également question d'effectuer la cyanoéthylation du 2,6-di-tert-butylphénol dans l'alcool tertio-butylque en présence du tertio-butylate de potassium, d'hydrure de lithium et de borhydrure de sodium [151]. Malheureusement dans ces publications on ne décrit pas une méthode bien précise pour la réalisation des réactions et la séparation des produits obtenues également le rendement globale du nitrile (3a).

Dans notre travail on a vérifié certaines méthodes proposées, cependant, malgré tout nos efforts, il nous a été impossible de mener à terme ne serait ce que l'une ces méthodes.

Suite à une série d'expérience et après beaucoup de changement des conditions de la réaction, à savoir, le rapport molaire des réactifs, les solvants, les catalyseurs, la température, la durée de la réaction, l'ordre d'addition des réactifs etc. On a opté pour la méthode de synthèse du nitrile (3a) suivante: la cyanoéthylation a été réalisée dans une atmosphère inerte à 60-65°C dans le diméthyl sulfoxyde en présence de KOH, et en utilisant un excès d'acrylonitrile. Pour éviter la polymérisation de l'acrylonitrile on ajoute de l'hydroquinone au mélange réactionnel. Même dans ces conditions on a observe la formation d'une masse réactionnelle résineuse de laquelle on a pu isolé le nitrile (3a) mais seulement avec un rendement de 5-7%.

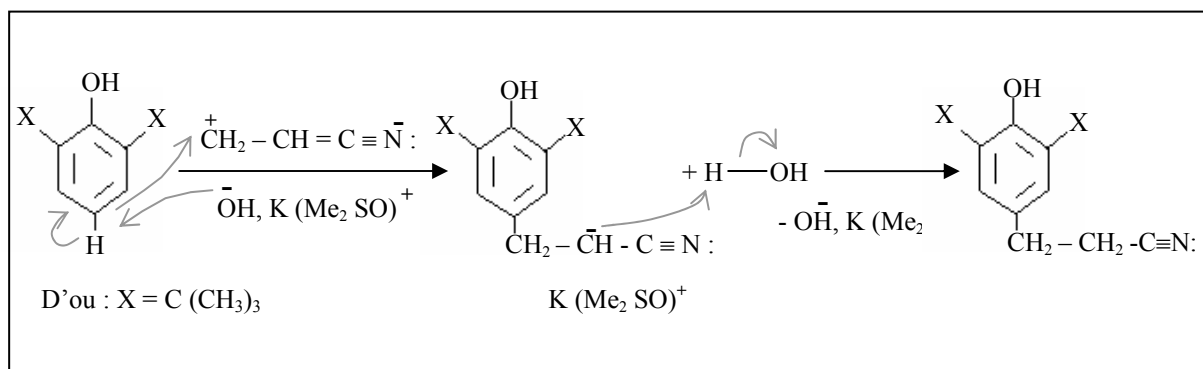
Vu les difficultés rencontrées pendant l'obtention du nitrile (3a) en milieu basique, on a pensé qu'il serait intéressant d'essayer de réaliser sa synthèse à partir du 2,6-DTBPH en milieu acide. Il est connu que le 2,6-di-tert-butylphénol est stable aux agents acides à des températures pas très élevées. C'est pourquoi on peut l'utiliser dans les réactions d'alkylation des oléfines où des alcools [146]. On a établi que la cyanoéthylation directe du 2,6-di-tert-butylphénol par l'acrylonitrile dans les conditions de la réaction de Friedel-Craft, en présence de $AlCl_3$ ou de résine échangeuse de cations KU®-2, à de basse températures, 15-20°C ne peut avoir lieu.

L'augmentation de la température jusqu'à 40÷45°C conduit à une forte désalkylation du 2,6-DTBPH et la formation d'une masse réactionnelle résineuse de laquelle on n'a pu isoler le nitrile.

Dans la bibliographie [152][153], on mentionne que les alkylphénols subissent la cyanoéthylation avec un bon rendement, par action du β -chloropropionitrile en présence d'acides de lewis (AlCl_3 , AlCBr_3), cependant même dans ce cas nos expériences n'ont pu aboutir. Pendant la réalisation de la réaction on a observé un dégagement gazeux, et la masse réactionnelle est devenue résineuse à $30 \div 35^\circ\text{C}$. La formation du nitrile pendant cette réaction a été décelée grâce à la CCM, mais son extraction et son identification ont été impossibles à réaliser. C'est pourquoi on a décidé de réaliser la synthèse du nitrile β -(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphényl)propionique(3a) seulement par cyanoéthylation du 2,6-DTBPH en milieu basique.

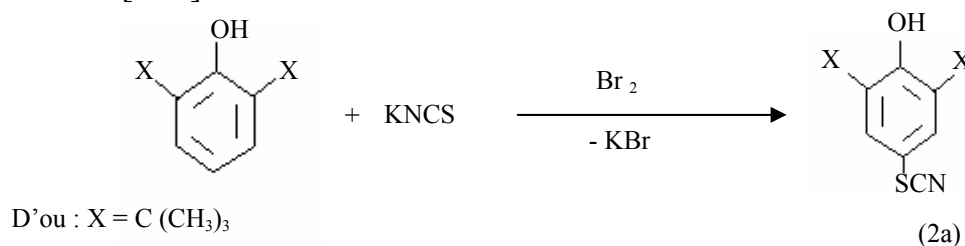
Mécanisme réactionnel :

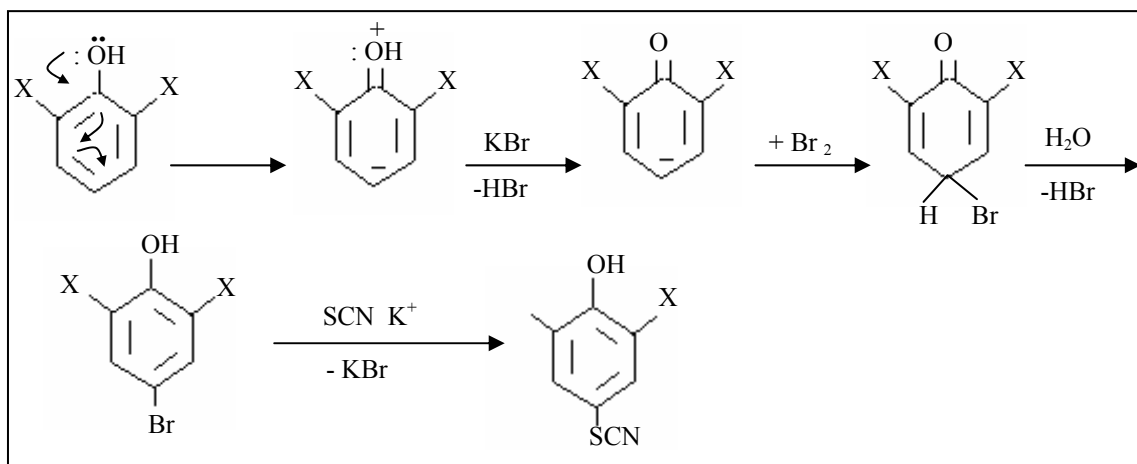
Mécanisme faisant intervenir le solvant aprotique le diméthyl sulfoxyde (DMSO). L'introduction d'une unité acrylonitrile dans un composé à « méthylène actif » dans un milieu basique catalytique conduit à une réaction de cyanoéthylation.



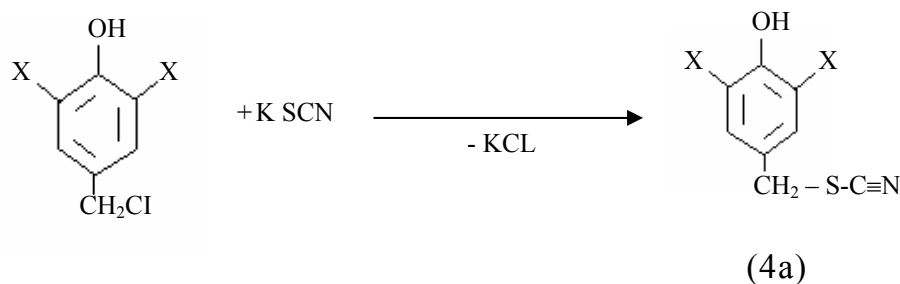
III.3.3-Synthèsedu4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphényl-thiocyanate (2a)

Le 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphényl thiocyanate (2a) a été synthétisé avec un rendement (80-84 %) par le traitement du mélange du 2,6-di-tert-butylphénol et du rodanide de potassium dans le méthanol par du brome [154].



Mécanisme réactionnel :**III.3.4-Synthèse du 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylthiocyanate (4a)**

Le 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylthiocyanate (4a) a été obtenu, par une méthode utilisée habituellement pour la synthèse de alkylthiocyanate [155]. Par interaction du benzylchlorure correspondant avec le rodanide de potassium dans l'éthanol.



Le thiocyanate (4a) est obtenu avec un rendement de 54 -57% par ébullition des réactifs, pris dans un rapport molaire chlorure de benzyl : KSCN = 1,0 : 1,5 dans l'éthanol pendant 02 heures.

La purification des nitriles (3a), (1a) et du thiocyanate (4a), (2a), n'a pas posé de problèmes particuliers car ils se recristallisent facilement à partir de solvant approprié (**voir tableau III.4**).

Les caractéristiques ainsi que les rendements des thiocyanates et des nitriles obtenus sont représentés dans **le tableau III.4**.

III.3.5 – Caractérisation des nitriles

Dans les spectres IR des nitriles et des thiocyanates synthétisés, on observe des bandes de vibration dans le domaine 2255-2145 cm^{-1} , caractéristiques des vibrations de valences du cyano groupe.

Dans les spectres des nitriles (1a) et (3a) ces vibrations apparaissent sous forme de maximums de moyenne intensité à 2255-2245 cm^{-1} , [156]. La vibration de valence du groupement cyano dans les spectres du 4-hydroxy 3,5-di-tert-butylphénylthiocyanate (2a) et du 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylthiocyanate(4a) correspondent à un maximum d'absorption dans la région 2170-2145 cm^{-1} ce qui est caractéristique des thiocyanates aliphatiques et aromatiques [157] [158].

Il est connu [146] [159], que pendant la localisation de substituant volumineux dans les positions di-ortho par rapport au groupement hydroxyle, l'effet stérique défavorise la formation des liaisons hydrogènes. C'est pourquoi dans les spectres IR des nitriles obtenus, on observe dans le domaine des vibrations de valeurs du groupement OH, une étroite zone d'absorption, correspondant aux hydroxyles non associés à 3640-3620 cm^{-1} . D'autres part, dans les spectres des nitriles et thiocyanates synthétisé, on peut mettre en évidence une série de fréquences, caractéristiques des vibrations de liaisons isolés et de groupe d'atomes. Les résultats sont répertoriés dans le **tableau III.3** suivant :

Tableau III.3 : Bandes d'absorption IR des nitriles

Nombre d'onde (cm^{-1})	Type de vibration	Référence
3640-3620	$\nu(\text{OH})$	[146] [159]
2940-2930	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	[156] [157]
2970-2960	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$	
2870-2855	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2) \cdot \nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$	
2170-2145	$\nu(\text{S-C}\equiv\text{N})$	[156] [160]
1470-1435	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3) , \delta_{\text{s}}(\text{CH}_2)$	
1375-1365	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$	
~1200	$\nu(\text{C-O})$	
780-665	$\nu(\text{C-S})$	
2255-2240	$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$	[156]

Tableau III.4 : Caractéristiques et rendements des nitriles (1a), (2a), (3a), (4a)

Composé	Nomenclature du composé	Température du fusion °C		R _f	Formule brute	Masse molaire (g/mol)	Rendement massique %
		Expérimental	Théorique				
1a	4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphénylacétique	107 – 108,5	106 – 107	0,88	C ₁₆ H ₂₃ NO	245,36	50
2a	4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphényl thiocyanate	62 – 63	64 – 65	0,28	C ₁₅ H ₂₁ NOS	263,40	84
3a	β (4-hydroxy-3,5-tert-butylphényl) propionique	110 – 112	113 – 114	0,95	C ₁₇ H ₂₅ NOS	259,39	7
4a	4-hydroxy -3,5-di-tert-butylbenzyl thiocyanate	42 – 43,5	44 - 45	0,18	C ₁₆ H ₂₃ NOS	277,43	54

a. Contrôle CCM, dans l'éluant, benzène : éthanol 20 : 1

b. Recristallisation par : l'éthanol absolu (1a) ; hexane – benzène 30 : 1 (2a) ; l'hexane (3a) ; l'éthanol (4a)

III.4. Synthèse du mono-amino et des 2,4-diamino-6-substituées-sym-triazines portant des fragments de phénols stériquement encombrés.

III.4.1- Synthèse des 2,4-diamino-6-substituées-sym- triazines à partir du dicyanodiamide

Comme on l'a mentionné dans la partie bibliographie (Voir chapitre II), les 2,4-diamino-6-alkyl (aryl, hétéryl)- symétriques-triazines (guanines) peuvent être obtenue par cyclocondensation soit des nitriles avec le dicyanodiamide (cyanoguanidine), soit des esters avec les biguanides.

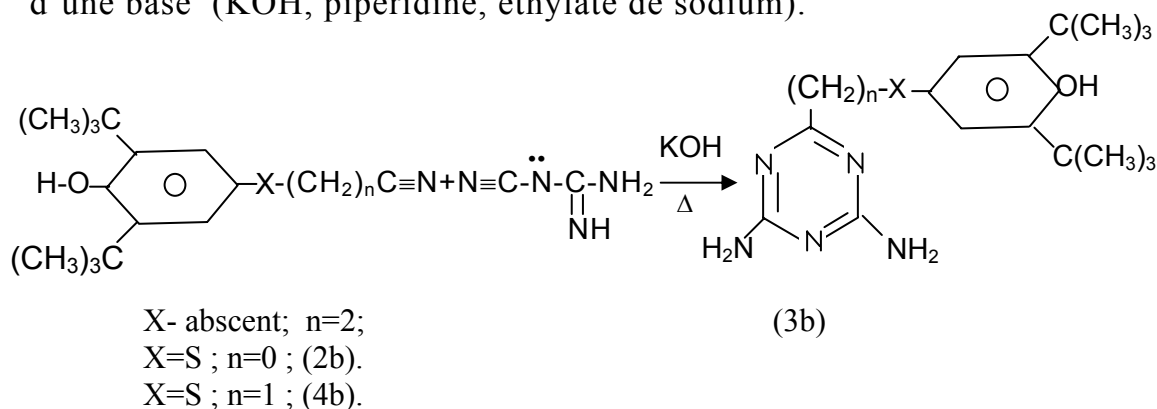
Mais il est préférable pour la synthèse des diamino-sym-triazine de ce type, d'utiliser la première méthode car le dicyanodiamide est un produit industriel très disponible.

La biguanide sous forme libre, est par contre très difficile à obtenir et se présente comme un composé instable et hygroscopique.

Avant la réalisation de ce travail, aucune publication ne faisait mention de la synthèse et des propriétés des 2,4-diamino-6-substituées-sym-triazines contenant des fragments de phénol gênés stériquement.

Dans le présent travail et dans le but de synthétiser de tels dérivés des -sym-triazines, on a procédé à l'étude de la réaction de cyclocondensation des nitriles et des thiocyanates (2b,3b,4b) correspondant de la série des (PGS) avec le dicyanodiamide.

La cyclocondensation des nitriles indiqués avec le dicyanodiamide a été réalisée par chauffage de quantité équimoléculaire des réactifs dans le DMFA où dans le diméthylcellosolve en présence d'une base (KOH, pipéridine, éthylate de sodium).



Pour contrôler le déroulement de la réaction de cyclocondensation des essais de CCM ont été effectués au fur et à mesure de l'évolution de la réaction.

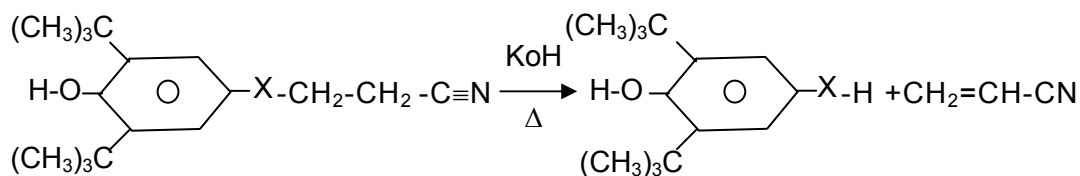
Le chauffage du mélange réactionnel a été maintenu jusqu'à disparition des traces des nitriles initiaux sur le chromatogramme.

Il a été établi, que la durée de la réaction et le rendement des di-amino-sym-triazine correspondantes sont déterminés, dans chaque cas, par la nature et la réactivité du nitrile initial.

Ainsi, les 2,4-di-amino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylthio)-sym-triazine (4b) et le 2,4-di-amino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphénylthio)-sym-triazine (2b) ont été obtenus avec des rendements élevés (69 et 82% successivement) par chauffage des réactifs pendant 05 heures dans le diméthylformamide (DMFA) en présence de KOH à 10% ou de pipéridine. Alors que la 2,4-diamino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphényl)éthyl-sym-triazine (3b) a été synthétisée avec un rendement de 30 % seulement après un très long chauffage (48 heures) du mélange du nitrile (3a) et du dicyanodiamide en présence de KOH à 10% dans le (DMFA) dans un autoclave en acier de volume 200ml (voir annexe page 140) à 200-210 °C.

Malgré les essais entrepris pour varier les conditions de la réaction: augmentation de la durée jusqu'à 96 heures, utilisation d'autres solvants et d'autres catalyseurs, augmentation de la quantité du dicyanodiamide et du catalyseur, augmentation de la température de la réaction jusqu'à 250-260°C, il nous a été impossible d'augmenter le rendement de la sym-triazine (3b).

La réalisation de la réaction à pression atmosphérique a fait chuter le rendement de cette réaction jusqu'à 26-28%. Le 2,4-di-amino-sym-triazine a été obtenu par chauffage du nitrile (3a) avec le dicyanodiamide dans le (DMFA) à 110-120°C pendant 2 heures en présence de KOH à 3% ou en présence de pipéridine. Cependant le rendement de ce composé n'a pas dépassé les 12-16%. On a constaté que dans ce cas le produit principal de la réaction est le 2,6-di-tert-butylphénol. La formation de ce composé peut être expliquée par la décyanoéthylation du nitrile initial (3a), cette dernière réaction a lieu très rapidement dans les conditions indiquées.

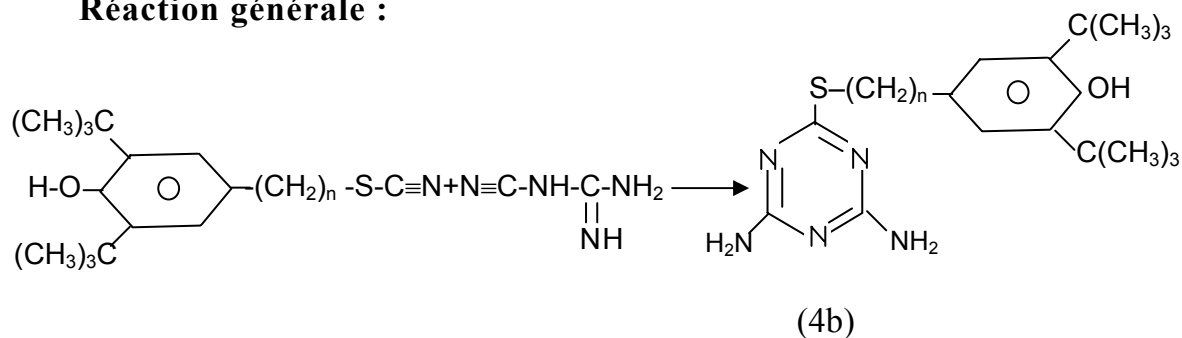


X: absent .

Si on change les conditions de la cyclocondensation-réalisation de la réaction dans l'éthanol en présence de l'éthylate de sodium où de pipéridine à 60-80°C, et dans un excès du nitrile initial-le rendement de la triazine augmente légèrement. Après une série d'expérience, il a été établi que les conditions optimales pour la réalisation de la cyclocondensation du nitrile(3a) sont les suivantes : rapport molaire nitrile: dicyanodiamide 2 :1, sous pression, à 100-110°C dans une solution d'éthanol en présence d'éthylate de sodium à 5%. Dans ces conditions le rendement globale de la triazine n'a pas dépassé (32%). La consultation du matériel bibliographique ne nous a donné aucune information sur d'éventuelles interaction des thiocyanates avec le dicyanodiamide .

Il est connu que les thiocyanates ont une réactivité supérieure à celle des nitriles dans les réactions avec des agents nucléophiles. C'est pourquoi on a décidé d'effectuer la cyclocondensation du thiocyanate avec le dicyanodiamide dans des conditions plutôt douces. On a constaté que le 2,4-di-amino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylthio)-sym-triazine (4b) se forme avec un rendement de 69% par ébullition de quantité équimoléculaire des réactifs dans le méthanol pendant 6 heures en présence de méthylate de sodium à 5%.

Réaction générale :



$X=S$; $n=0$ (2b).

$X=S$; $n=1$ (4b).

Cependant l'utilisation du thiocyanate [$\text{Ar-CH}_2\text{-S-C}\equiv\text{N}$] dans les conditions indiquées a conduit à l'apparition d'une masse résineuse, de laquelle il nous a été impossible, d'isoler des composés individuels.

Le 2,4-diamino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylthio)-sym-triazine (4b) a pu être obtenu avec un faible rendement de (30%) si on réalisait la réaction dans le méthanol à 30÷35°C pendant 02 heures en présence de 3% de pipéridine. Même ainsi il y a eu apparition d'une masse résineuse de laquelle la sym-triazine (4b) a été isolé par CCM.

Les caractéristiques et les rendements des 2,4-diamino-6-sym-triazines (2b,3b,4b) sont représentés sur le **tableau III.6**

III.4.1.1 Caractérisation par IR des 2,4-diamino-sym-Triazines :

Dans les spectres infra-rouge de tous les diamino-sym-triazines synthétisées (voir **tableau III.5**) contenant des fragments de 2,6-di-tert-butylphénol, on observe une bande d'absorption intense et étroite dans le domaine 3655-3640 cm^{-1} , caractéristique des vibrations de valence du groupement O-H des phénols gênés stériquement [146][159]. Deux groupes de bandes de moyenne intensité dans l'intervalle 885-875 et 830 -820 cm^{-1} peuvent être reliés, selon la littérature [159][161] aux vibrations de déformation hors du plan des C-H du cycle benzénique du résidu oxyaryl.

Dans les spectres de ces composés et dans le domaine des 1265-1220 cm^{-1} on observe l'apparition de deux bandes relatives aux vibrations des liaisons Ar-OH du phénol gênés stériquement [162].

Dans les spectres infrarouge de tous les diamino-sym-triazines obtenus, on observe des maximums d'absorption de différente intensité correspondant au noyau des sym-triazines [163] [164] [165] [166]; 1565-1545, 1420-1410 (vibrations de valence du noyau); 1115 – 1105, 1015-1005 vibration du noyau ; 815-800 (vibrations de déformation du noyau hors du plan) et 710-695 cm^{-1} (vibrations de déformation du noyau dans le plan).

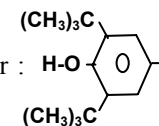
Dans les spectres IR des 2,4-diamino-6-substituées-sym-triazines (2b,3b,4b) dans le domaine des vibrations de valences du groupement NH, on observe quatre bandes d'absorption: Deux bandes étroites à hautes fréquences (3475-3460 et 3420 cm^{-1}) et deux larges bandes avec

de plus basses fréquence a 3320-3280 et 3160-3120 cm^{-1} . Les positions et les formes de ces bandes, témoignent de la présence dans les composés à l'état cristallin de deux types de liaisons hydrogènes, selon les données bibliographiques concernant les spectres de vibrations de la mélamine (2,4,6-triamino-sym-triazines) et de l'amyline (2-hydroxy-4,6-diamino-sym-triazine) [163][167] on peut faire l'attribution suivante des fréquences indiquées: Deux bandes étroites de courtes longueur d'ondes sont apparemment relatives aux vibrations antisymétriques et symétriques du groupe- NH_2 , qui présente de faibles liaisons d'hydrogène et deux bandes larges de plus grande longueur d'ondes relatives aux vibrations du groupement- NH_2 et qui donne de fortes liaisons d'hydrogène. Aux vibrations du lien C-N correspond une série de bandes d'intensité moyenne dans la région 1380-100 cm^{-1} . Les maximums d'absorption dans l'intervalle 1380-1345 cm^{-1} , présents dans les spectres de tous les 2,4-diamino-sym-triazines synthétisées, sont attribués aux vibrations de valence de lien N-cycle.

Tableau III.5 : Bandes d'absorption IR des sym-triazines

Nombre d'ondes (cm^{-1})	Type de vibration	Référence
3655-3640	$\nu(\text{OH})$	[146] [159]
1265-1220	Ar-OH valence	[162]
885-875	C-H déformation	[159] [161]
830-820	$\delta(\text{CH})$	
2875-2865	$\nu_s(\text{CH}_3)$	[163] [167] [165] [166]
2975-2950	$\nu_{as}(\text{CH}_3)$	
1565-1545 1420-1410	Vibration de valence du noyau triazinique	
1115-1105 1015-1005	Vibration du cycle	
815-800	Vibration de déformation du cycle hors du plan	
710-695	Vibration de déformation du cycle dans le plan	
1380-1345	$\nu(\text{N-C})$	
3475-3420 3320-3120	Vibration d'élongation N-H asymétrique et symétrique	

Tableau III.6 Caractéristiques et rendements des 2,4-diamino-6- substitués-sym-triazines [Ar – (CH₂)-X] ; Ar :



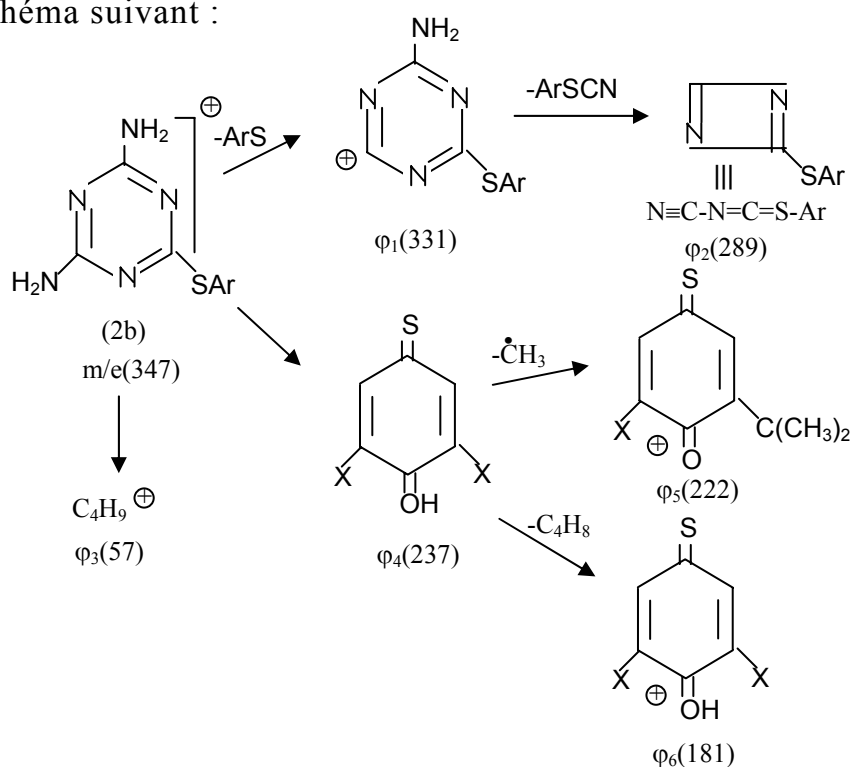
Composé	Nomenclature du composé	N	X	R _f ^(b)	T _f (C°) ^(a)	Formule brute	Masse molaire (g/mol)	Rendement massique en %
(2b)	2,4-diamino-6- (4-hydroxy 3,5-di-tert-butylphénylthio)-sym-triazine	0	S	0,18	204-205	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ OS	347,46	82
(3b)	2,4-diamino-6- (4-hydroxy 3,5-di-tert-butylphényl)éthyl- sym-triazine	2	-	0,38	208-210	C ₁₉ H ₂₉ N ₅ O	343,42	32
(4b)	2,4-diamino-6- (4-hydroxy 3,5-di-tert-butylbenzylthio)-sym-triazine	1	S	0,56	201-200	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ OS	361,47	69

^(a) Récrystalisation dans : DMFA (2b) (4b) (3b)

^(b) Contrôle par CCM dans l'éluant benzène-méthanol (10 :1) (2b) (4b) ; l'éluant Benzène –méthanol (20 :1) (3b)

En plus de la spectroscopie IR la structure de nos molécules a été confirmée par couplage chromatographie en phase gazeuse spectrométrie de masse.

Dans les spectres de masse de ces composés on remarque la présence de pics correspondant aux ions moléculaires M^+ , Ces derniers coïncident avec les masses moléculaires calculées. Le caractère de la fragmentation confirme les structures mentionnées. Les processus initiaux de la décomposition des ions moléculaires M^+ ont lieu selon des chemins compétitifs, Par exemple, les possibilités de fragmentation de l'ion moléculaire dérivé de la sym- triazine (2b) peut-être représenté par le schéma suivant :



Une des direction de la fragmentation est liée a l'élimination de ArS du fragment moléculaire et l'apparition d'un pic intensif de l'ion avec m/e 331(φ_1), l'autre fragmentation qui est due à la désagrégation du cycle triazinique et à l'elimantion d'une molécule $ArSCN$, ce qui conduit à la formation de l'ion avec m/e 289(φ_2). L'ion fragment tert-butyl phénolique (φ_4) par perte d'un radical méthylique conduit à la formation d'un ion avec m/e 222 (φ_5) et la perte d'une molécule de butylène conduit à l'ion avec m/e 181(φ_6). Les spectres de masse de tout les dérivés des sym- triazines étudiées présentent des pics intensifs avec m/e 57(φ_3), caractéristique de l'ion tert-butylque [169]. Les spectres de masse des molécules (2b),(3b),(4b) sont présentés dans les figures(IV.12,13,16) page(106 et 109).

III.4.2-Synthèse de la 2-amino-4,6-disubstituée-sym-triazines

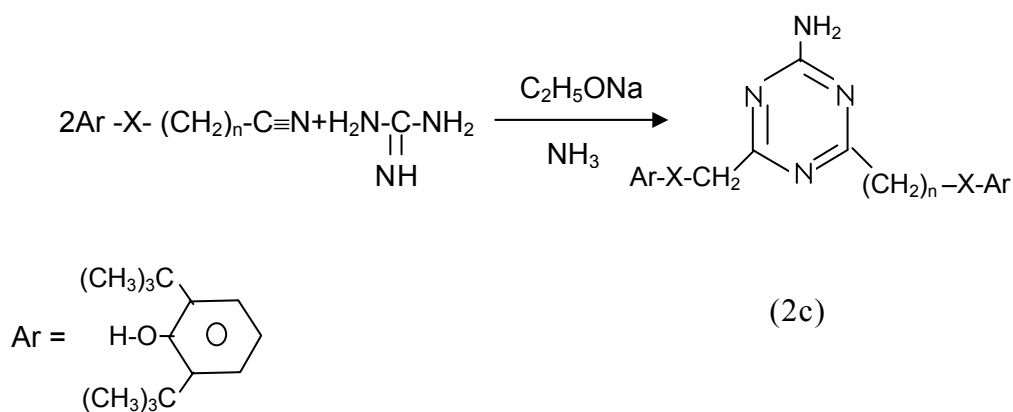
Dans la partie bibliographie (voir chapitre II) on a mentionné que pour la synthèse des mono-amino-sym-triazines il est possible d'utiliser deux méthodes :

- ◆ La cyclocondensation des nitriles avec la guanidine.
- ◆ La cyclocondensation des nitriles avec les N-acyl guanidine.

La dernière méthode permet d'obtenir des monoamino-sym-triazines, contenant dans le noyau deux substituants.

La consultation du matériel bibliographique, nous a permis de constater l'absence de toute publication concernant les deux amino-sym-triazines, comportant des résidus de phénols gênés stériquement. C'est pourquoi afin d'obtenir de tels dérivés des -sym- triazines, nous avons décidé d'élargir cette méthode aux nitriles de la série des phénols gênés stériquement. Dans ce contexte, dans le présent travail, a été étudiée pour la première fois l'interaction de la guanidine avec le nitriles 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphénylthiocyanate (2a). Il faut signaler qu'il n'y a jamais eu d'écrits concernant les réactions des thiocyanate ni avec la guanidine ni avec ses dérivés.

La cyclocondensation des nitriles avec la guanidine a été réalisée par ébullition des réactifs (rapport molaire **R-C≡N : guanidine = 2 : 1**) dans le butanol-1 en présence de quantité catalytique d'éthylate de sodium.

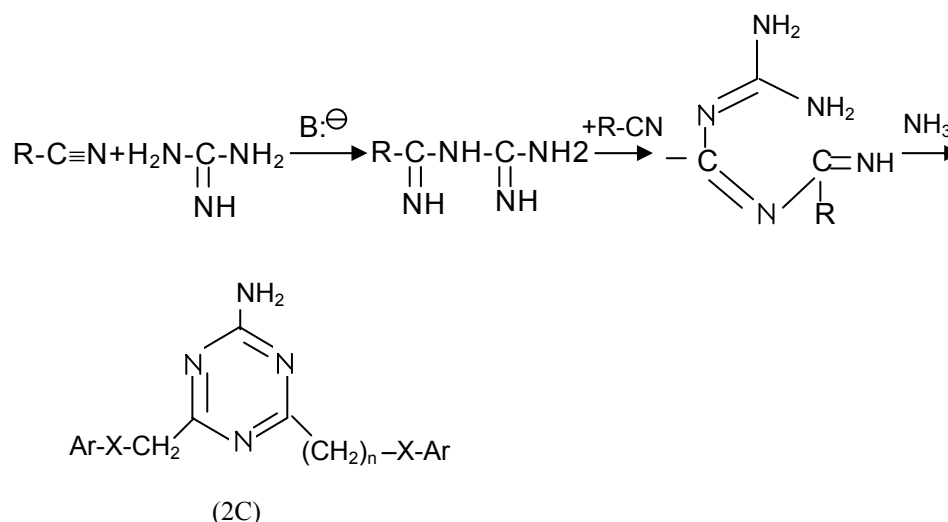


X=S ; n=0 ; (2c)

L'avancement de la réaction de cyclocondensation a été contrôlé par CCM. Le chauffage du mélange réactionnel a été poursuivi jusqu'à l'arrêt du dégagement de NH_3 et jusqu'à la disparition du chromatogramme des taches, caractéristiques des nitriles de départ.

Parallèlement, il a été établi que le thiocyanate $\text{Ar-S-C}\equiv\text{N}$ réagit avec la guanidine. Par ébullition des réactifs (rapport molaire thiocyanate : guanidine = 2 : 1) pendant 6 heures dans le méthanol en présence de quantité catalytique de méthylate de sodium. Cependant la 2-amino-4,6-bis(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphénylthio)-sym-triazine(2c) n'a pu être isolé du mélange réactionnel qu'avec un rendement de 7%.

Les données bibliographique concernant les transformations des nitriles en présence de bases [168] nous permettent de proposer le mécanisme suivant de formation de la 2-amino-4,6-disubstituée-sym-triazine(2c) : On suppose qu'en premier lieu a lieu une addition nucléophile de la molécule de guanidine sur le groupement $\text{N}\equiv\text{C}$ du nitrile, cette addition est catalysée par une base et conduit au N-imidoylguanidine ensuite on assiste à l'addition de la deuxième molécule de nitrile (2a) avec formation d'un produit intermédiaire, qui libère spontanément une molécule d'ammoniac et se transforme en -sym-triazine.



Les constantes et les rendements de la 2-amino-4,6-disubstituée-sym-triazine synthétisé dans ce travail sont présentés sur le **tableau III.7**: La structure de ce composé a été confirmée par des méthodes physico-chimique et particulièrement par infrarouge.

Les spectres de la substance obtenue présentent des maximums d'absorption de différentes intensités dans les domaines 1570-1560,1415-1405.

Tableau III.7 : Caractéristique et rendement de la 2-amino-4,6bis(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphénylthio)-sym-triazine

Composé	Nomenclature du composé	Température de fusion (°C)	R _f	Formule brute	Rdt (%)	Masse molaire (g/mol)
2c	2-amino-4,6 bis(4-hydroxy-3,5-di tert-butylphenylthio)-sym-triazine	205-206	0,56	C ₃₁ H ₄₄ N ₄ O ₂ S ₂	7	568.86

Protocole et résultats expérimentaux

Les spectres IR des composés synthétisés ont été réalisés sur un spectrophotomètre IR (marque ; paragon serie pu 1000 PRTKIN Elmer) et les spectres de masse sont enregistrés sur un appareil SHIMADZU.QP-5000. Les caractéristiques de l'appareillage utilisé sont rapportées en annexe.

Le contrôle du déroulement des réactions , ainsi que le contrôle de la pureté des produits obtenus ont été réalisés par chromatographie sur couche mince, le gel de silice étant déposé sur des plaques (20x20cm) en aluminium, en polyester ou en verre (Sigma –Aldrich).

Toutes les distillations et filtrations se sont déroulées à pression réduite (5 mm Hg) à l'aide d'une pompe à vide karlkolb (graduée 0-1200mbar). Les filtres utilisés sur entonnoir de Buchner sont des filtres Grade3 (rétention des particules 6 μ m), ou des filtres Durieux n° 149, de diamètre 5.5cm et 12.5 cm.

Les températures de fusion des produits de synthèse recristallisés et purifiés ont été vérifiées sur un appareil Gallenkamp.

Tableau IV.1: Principales bandes d'absorption du 2,6-DTBPH

Nombre d'onde observé (cm^{-1})	Nombre d'onde habituel (cm^{-1})	Type de vibration
3615,93 3641,54	3700-3500	OH valence (libre)
373,12	3100-3000	=CH valence
1694,54	1780-1620	C=C valence
2955,33	968-2872	CH_3 valence
1586,25	1610-1590	Vibration du cycle

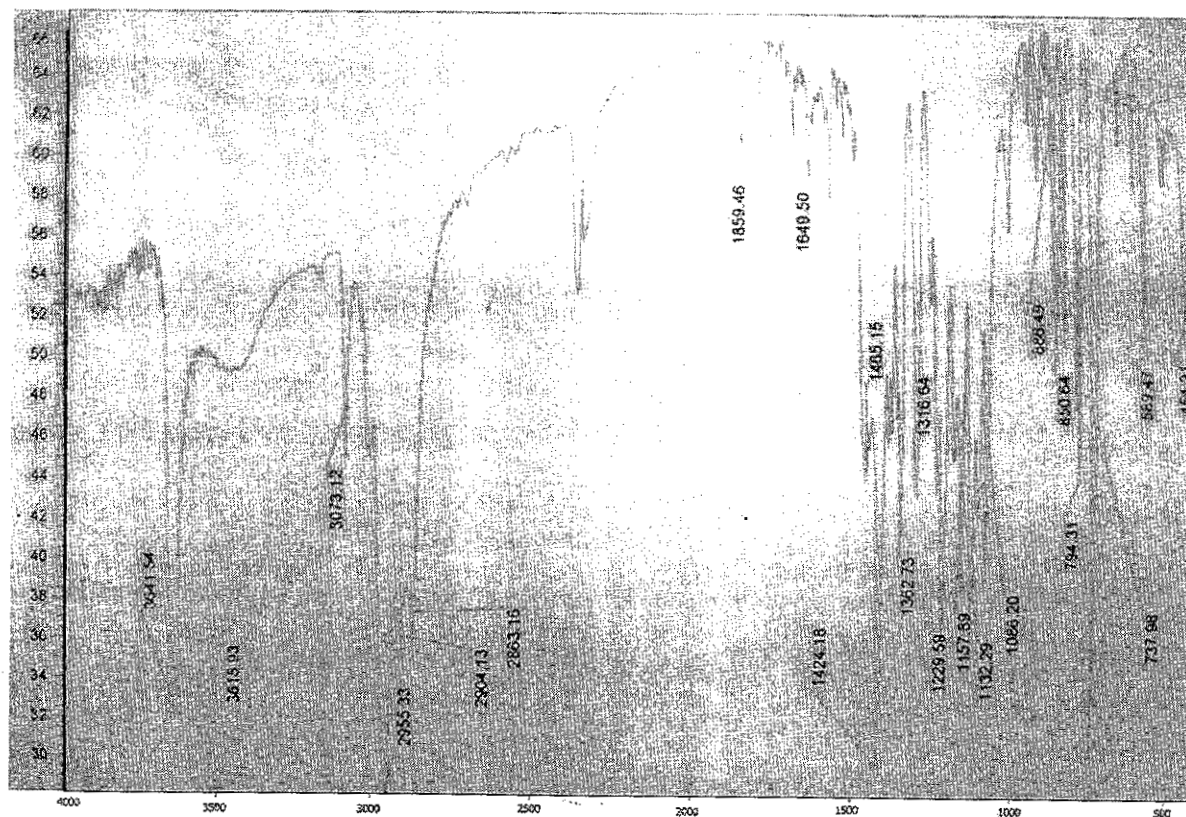


Figure IV.1- Spectre infrarouge du 2,6 – DTBPH

A. SABRI

Thèse de Magister en Pttochimie FHC, Université de Boumerdès 2005
 synthèse des amino-dérives des sym- triazines contenant des résidus de phénols
 stériquement encombrés et leurs applications

IV.1. Synthèse des nitriles et des thiocyanates à partir du 2,6-DTBPH

IV.1.1 Synthèse du nitrile de l'acide 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphényl acétique (1a)

IV.1.1.1 1a synthèse du -4-hydroxy 3,5-di-tert-butylchloride

MG =254.801g.

On introduit 51.5g (0,25 mol) de 2,6-DTBPH et 100 ml de solution aqueuse de formaldéhyde à 32% dans un ballon de 250ml muni d'un barreau aimanté. On place le réfrigérant et on met en marche. On ajoute par l'extrémité supérieure du réfrigérant pendant 10 minutes, par petites portions et avec précaution 50.0 g (0.366 mol) de chlorure de zinc anhydride ($ZnCl_2$), Sous agitation magnétique et a une température ambiante. On fait passer ensuite un courant de gaz HCL sec par l'intermédiaire d'un capillaire rodé a travers le mélange obtenu et ceci pendant une heure et trente minutes à une température de 30÷35 °C. On refroidit le contenu du ballon, puis on y ajoute 300 ml d'eau froide puis on extrait la couche organique par l'éther diéthylique (3 x 125 ml), on lave la phase organique d'abord avec de l'eau puis avec une solution de $NaHCO_3$ à 10% puis de nouveau avec de l'eau. On sèche sur du sulfate de magnésium anhydre ($MgSO_4$). On élimine le solvant sous basse pression, l'huile restante est purifié par distillation sous pression réduite dans un courant de gaz inerte, on recueille la fraction entre 136 et 138°C, on obtient une pâte organique jaune pale environ 41,3 g de 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylchloride soit un rendement d'environ 65% ;

$R_f=0.81$. Spectres IR, cm^{-1} (figure IV.1) ;

$\nu_s (CH_3)=2868.28$; $\nu(OH)=3631.29$; $\nu_{as} (CH_3)=2965.58$; $\delta(C-Cl)=748.22$

IV.1.2. Synthèse du nitrile de l'acide 4-hydroxy 3,5-di-tert-Butylphénylacétique (1a). MG= 245,366g

Dans un ballon tricol de 500ml surmonté d'un condenseur a eau, d'un thermomètre et d'une ampoule a décanter, on introduit une suspension de 3.92g (0.08mol) de NaCN dans 60ml de(DMSO) sec à laquelle on ajoute goutte a goutte 10.2g (0.04 mol) de chlorure de 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzyle. Le mélange est placé sous agitation

magnétique a une température de 20°C puis on lui ajoute 200ml d'eau froide. La partie organique est extraite par de l'éther (3x50ml), lavée avec l'eau (2x50ml) et séchée sur CuSO₄. Le solvant est évaporé sous vide. L'huile est recristallisée par refroidissement jusqu'à une température de 0°C par l'éthanol absolu. On obtient 7.56g (77%) de nitrile (1a), soit un rendement de 50% en partant du 2,6-DTBPH; R_f=0.88 ; T_f=107°C, Spectres IR, cm⁻¹(**figure IV.2**): ν_{as}(CH₃)=2914,92 ; ν_s(CH₃)=2871,24; ν(OH)=3628,56; ν(C=N)=2209.

VI.1.3 Synthèses du 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphényl-thiocyanate (2a).

MG=263,403g.

Dans un bicol de 1000 ml muni d'un barreau aimanté, on place 70,0 g (0,34 mol) de 2,6-DTBPH et de 120,0g (1,23 mol) de thiocyanate de potassium dans 500 ml de méthanol saturé par KBr. On introduit la solution de 54,0 g (17,4 ml ;0.34 mol) de brome précédemment préparé dans 150 ml de méthanol saturé par KBr dans l'ampoule a brome. Ensuite on ajoute goutte à goutte, cette solution au le contenu du ballon et en agitant énergiquement on maintient la température entre 0 et 5°C. L'addition terminée, on garde le mélange réactionnel pendant 48 heures à 80 °C. A l'issue des 48 heures on ajoute 650 ml d'eau froide puis on continue l'agitation encore une heure à 20 °C. On extrait la phase organique avec (3x170 ml) d'éther diéthylique, puis on rincer deux fois avec 150 ml d'eau et on séché sur du MgSO₄, le nitrile (2a) est obtenu après évaporation du solvant sous vide .Il est recristallisé par l'eluant benzene-hexane (1 :30), on obtient 75.06g (84%) de cristaux jaune claire T_f=62°C. R_f=0.28 .Spectres IR,cm⁻¹(**figure IV.3**): ν(OH)=3632.23; ν_{as}(CH₃)=2953,67; ν(-SC≡N)=2150,79.

IV.I.4 Synthèse du nitrile (4-hydroxy-3.5-di-tert-butylphényl propionique (3a)

MG=259,393g.

On ajoute 51,0 g (0.25mol) de 2,6-DTBPH d'une solution dans laquelle on dissout 6.0g (0.11mol) de KOH dans 150 ml de DMSO. Le mélange réactionnel est agité et alimenté par un courant de gaz inerte par

l'intermédiaire d'un tube capillaire rodé. Ensuite, on ajoute goutte à goutte au mélange réactionnel, 14.8g (0.28mol) d'acrylonitrile pendant une durée de 10 minutes, ce dernier est chauffé à une température de 60-65 °C pendant une période de (08heures) au delà-de laquelle, le DMSO et le 2,6-DTBPH qui n'ont pas réagi, seront évaporés sous vide. Au reste du mélange, on ajoute 75 ml d'une solution aqueuse de HCl (1 :1), puis on transfère le tout dans un ampoule à décanter et extraire la phase organique avec (3x150ml) de benzène. On lave l'extrait par de l'eau, on sèche sous CuSO_4 et on distille à basse pression, et on recristallise par l'hexane avec une quantité de 4,5g(7%) :

$T_f=110^\circ\text{C}$; $R_f=0.95$ spectres IR, cm^{-1} (figure IV.4): $\nu(\text{OH})=3635.11$;

$\nu(\text{CH}_3)=2957,06$; $\nu(\text{CH}_2)=2871,17$; $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)=2953,67$;

$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)=1433,61$; $\delta(\text{CH}_2)=1396,35$; $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)=1364,52$.

IV.1.5 Synthèse du nitrile 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylthiocyanate(4a)

MG=277,430g

A une suspension de 19.4g (0.199mol) de rodanide de potassium dans 100ml d'éthanol à 20°C. Tout en agitant on ajoute 34.3g (0.134mol) du 4-hydroxy-3.5-di-tert-butylbenzyl chloride dans 50ml d'éthanol. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant deux heures tout en maintenant une agitation vigoureuse. A l'issue de l'ébullition, on distille une partie du solvant et au reste du contenu du ballon on ajoute 150ml d'eau froide. La couche organique est extraite avec (3x60ml) d'éther diéthylique, l'extrait est rincé par l'eau, séché sous CaCl_2 . Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est recristallisé par l'éthanol aqueux en présence de charbon actif. Le nitrile (4a) est obtenu sous forme de cristaux jaunes (20g, 54%) ; $R_f=0.18$;

$T_f=42^\circ\text{C}$ spectres IR, cm^{-1} (figure IV.5): $\nu(\text{OH})=3573,13$;

$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)=2954,91$; $\nu(-\text{SC}\equiv\text{N})=2154,59$.

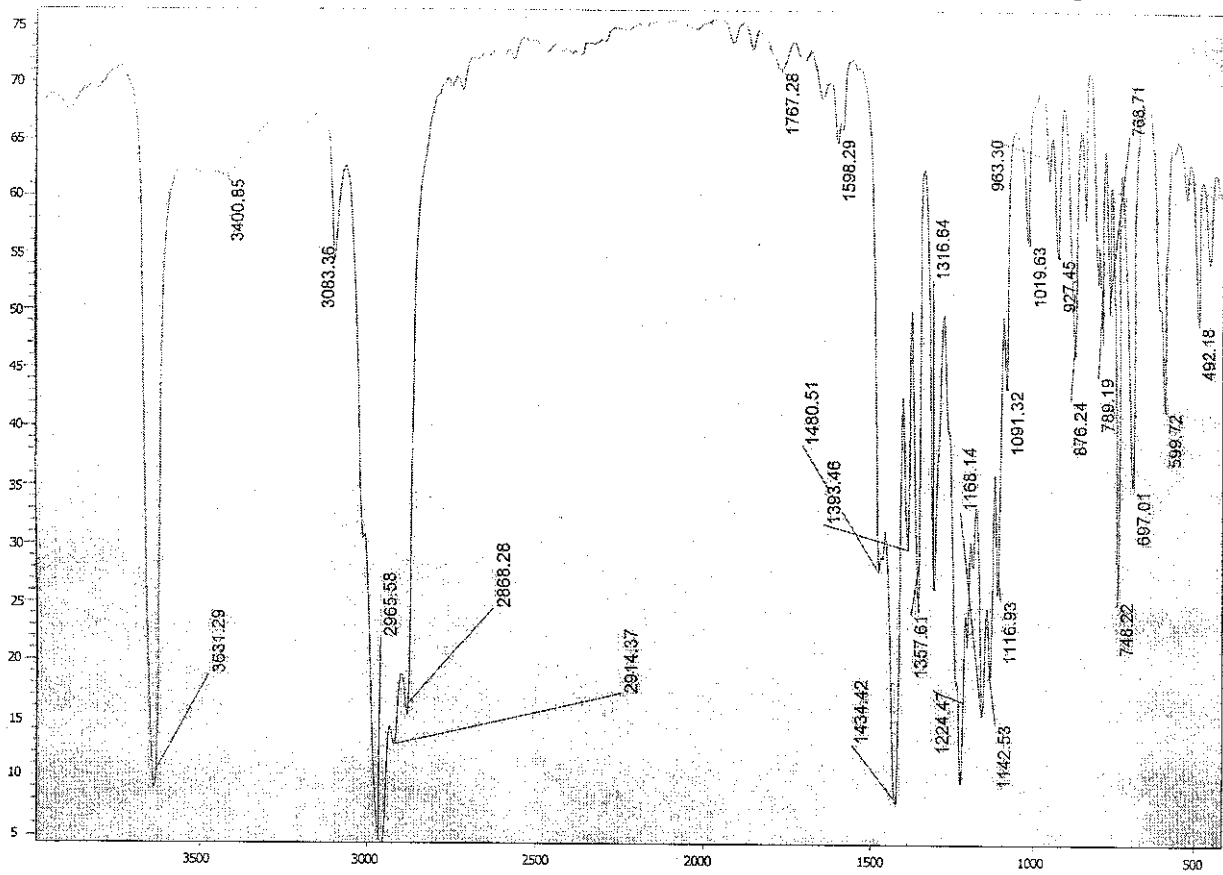


Figure IV.2 - Spectre infrarouge du chlorure

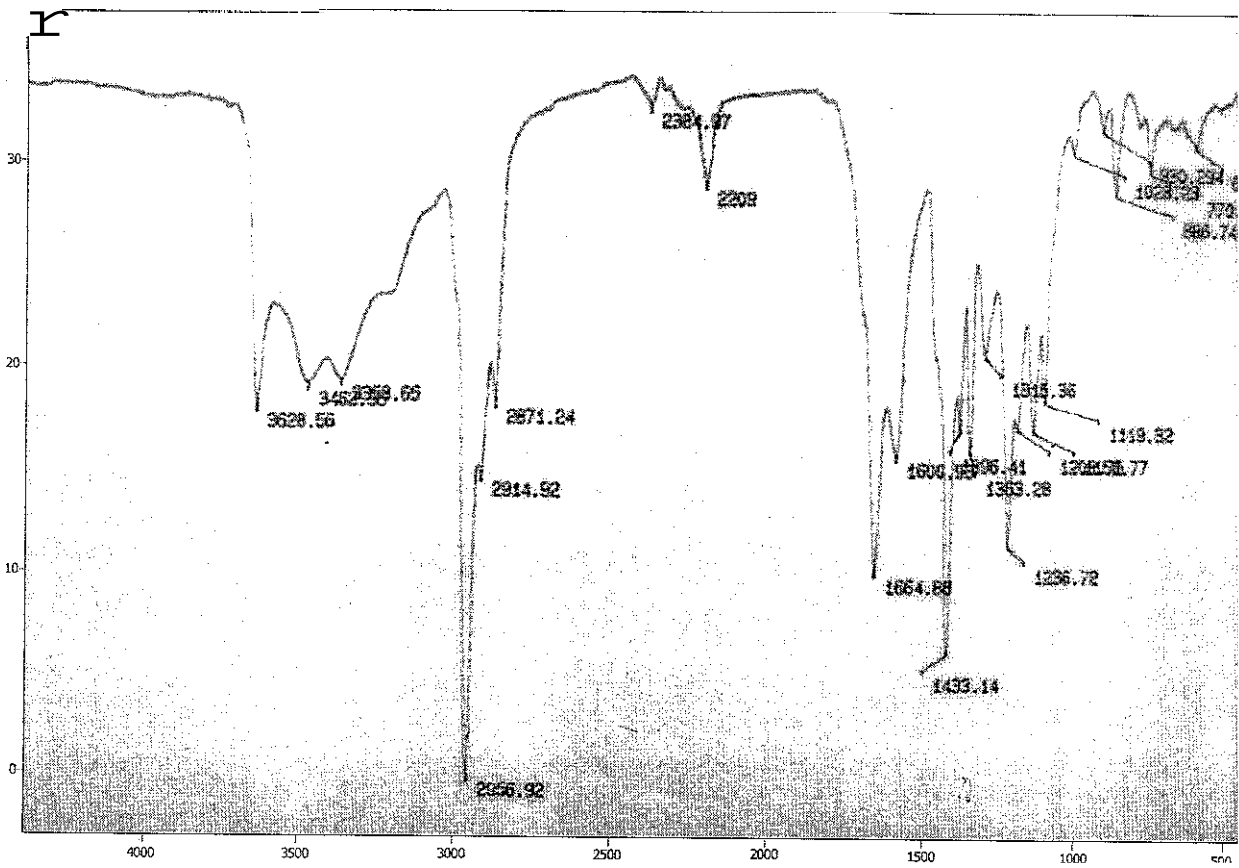


Figure N.3 - Spectre infrarouge du nitrile (1a)

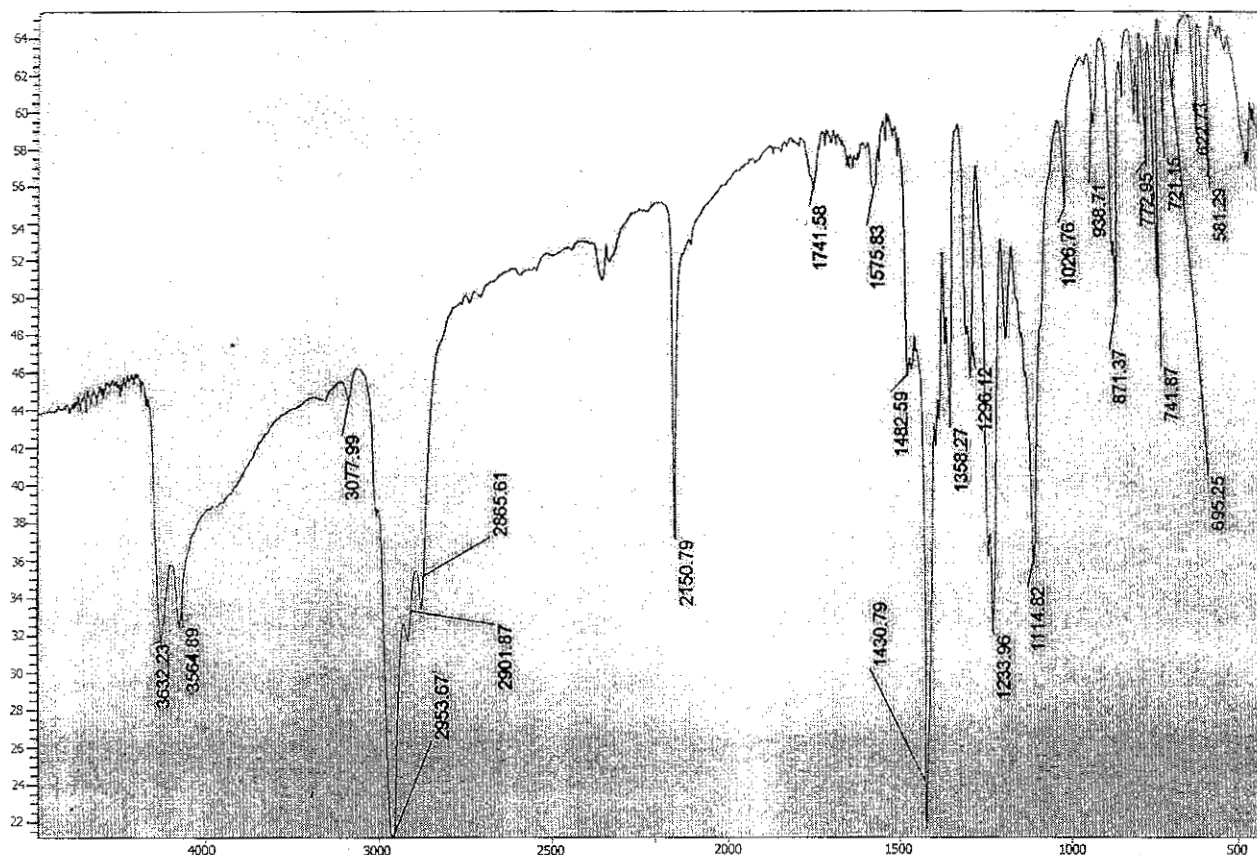


Figure N.4 - Spectre infrarouge du nitrile (2a)

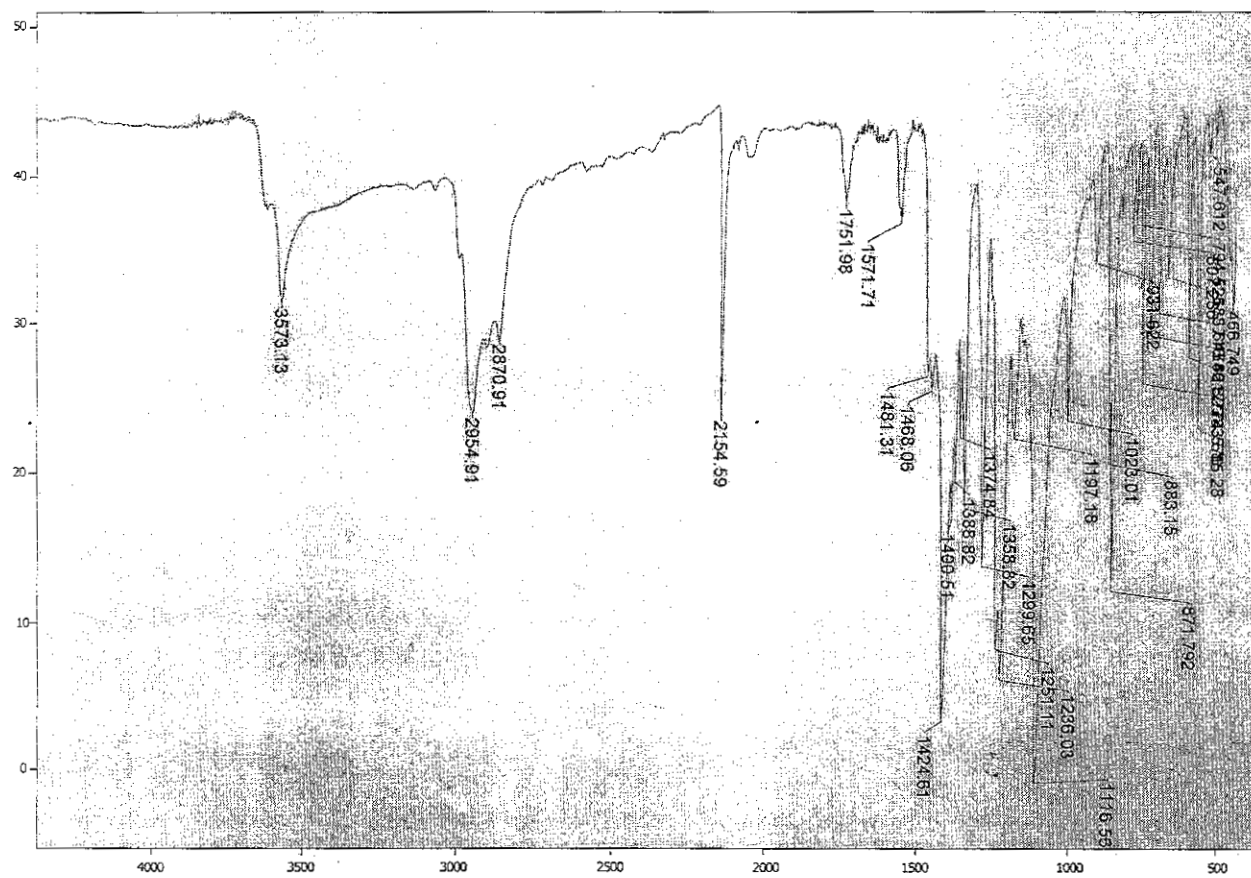


Figure IV.5 - Spectre infrarouge du nitrile (3a)

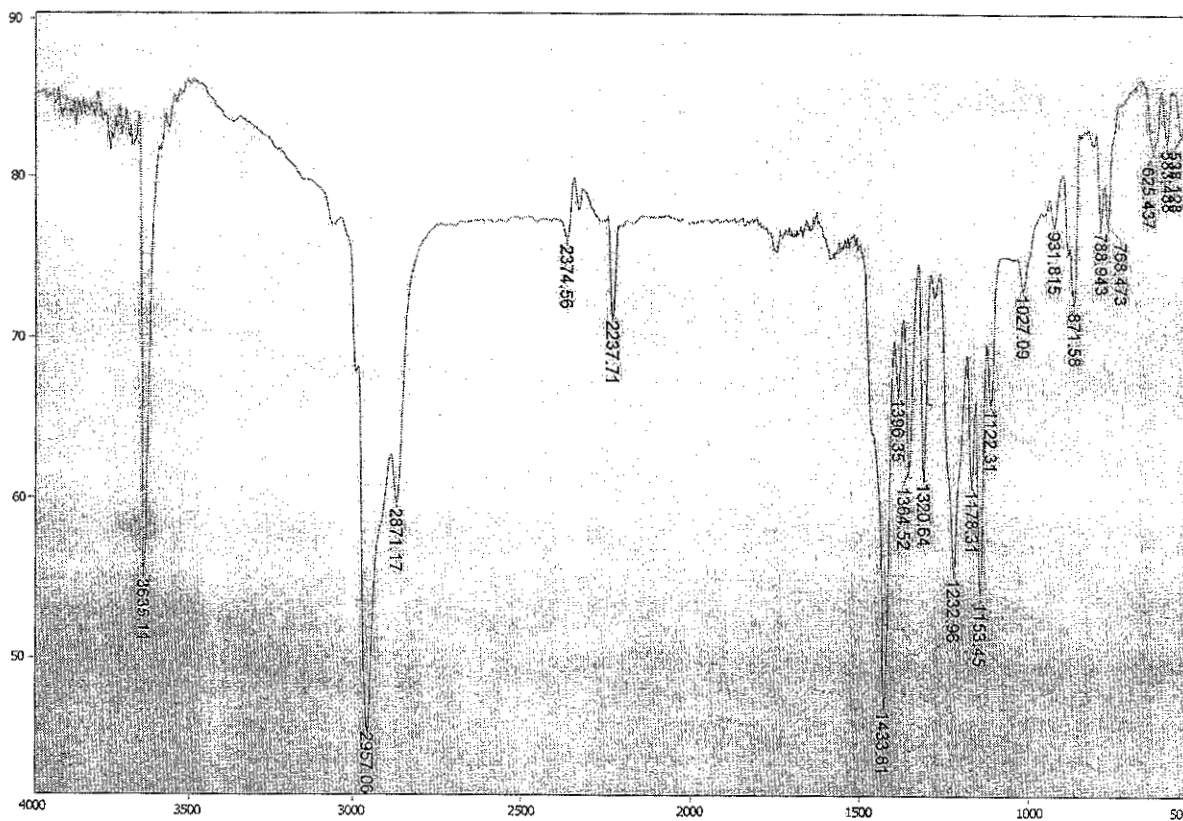


Figure IV.6 - Spectre infrarouge du nitrile (4a)

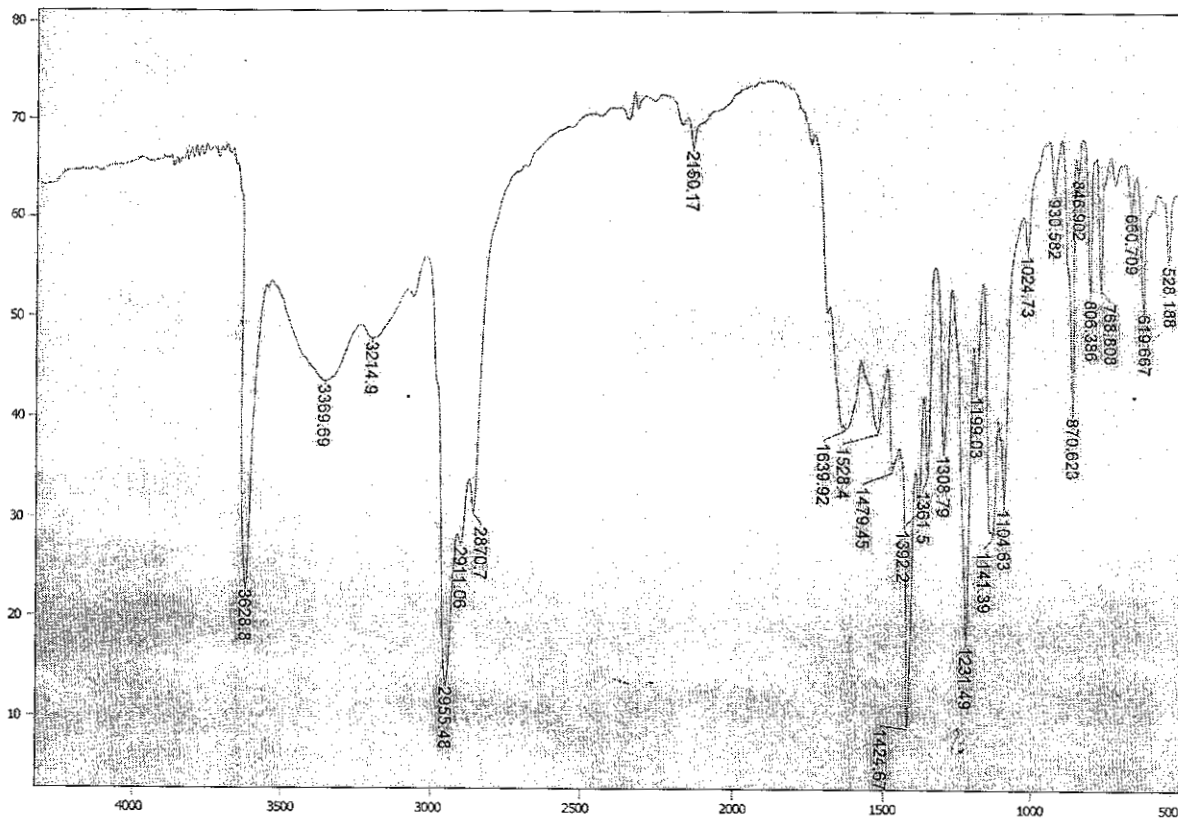


Figure IV.7 - Spectre infrarouge de la sym-triazine (2b)

IV.2. Synthèse du 2, 4-diamino-6-(4-hydroxy-3.5-di-tert-butylphénylthio)-sym- triazine (2b).

MG=347,46 g

On ajoute a 10,42g (0,03 mol) du nitrile-4-hydroxy-3.5-di-tert-butylphenylthiocyanate (2a) et de 2,52g (0,03 mol) de dicyanodiamide une solution dans laquelle on dissout 0.2g (0.003 mol) de KOH dans 120ml de DMFA. Le mélange réactionnel est agité et porté a ébullition en présence de quelques grains de pierres ponce pendant une période de 05 heures. Après cela, il est refroidi jusqu'à une température de 20C° puis on lui ajoute 300 ml d'eau froide. Le précipité forme est filtré sous vide sur büchner puis lavé (sur le filtre) par l'eau et enfin séché a l'air et recristallisé par le DMFA. On obtient 11,28g (82%). $T_f=204-205C^\circ$; $R_f=0.18$; spectres IR, cm^{-1} (**figureIV.7**) ; $\nu_{as}(CH_3)=2955.48$; $\nu(CH)=2911.06$; $\nu_s(CH_3)=2870.7$;vibration de valence du noyau triazinique= 1528.4 ;vibrationducycle= 1104.63 . $\nu(N-H)=(3369,69;3214,9)$

IV.2.2 Synthèse du 2,4-diamino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylthio)-sym-triazine (4b)

MG=361,47g

Dans un ballon, surmonté d'un réfrigérant vertical et d'un thermomètre on réalise un chauffage à reflux sous agitation magnétique pendant 5 heures d un mélange réactionnel formé de10,84g (0,03 mol) du nitrile (4a) et de 2,49g(0,03mol) du dicyanodiamide dans une solution dans laquelle on dissout 0,168g (0,003mol) de KOH dans 120 ml de DMFA. Après 5 heures. Le contenu du ballon est refroidi jusqu 'a 20°C. On y ajoute 300ml d'eau froide. On Filtre le précipite sur Büchner, on rince par l'eau, puis on sèche à l'air et on recristallisé par le DMFA. La quantité et le rendement obtenu sont le suivant.

9,74g (69%), $T_f=201-200^\circ C$; $R_f=0.56$; spectres IR, cm^{-1} (**figure IV.9**) ; $\nu(OH) =3638.81$; $\nu_{as}(CH_3)=2961.47$; $\nu(CH)=2868,88$; $\nu_s(CH)=2868.88$; vibration du noyau triazinique= $(1433,03 ;1545,04)$; $\nu(N-H)=(3068,07 ;3475,83)$.

IV.2.3. Synthèse du 2,4-diamino-6- (4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphényl)éthyl-sym-triazine(3b).

MG=343,42g

On Prépare un mélange de 4,6g (0,0135 mol) du nitrile (3a) et de 2,24g (0,027 mol) de dicyanodiamide et 0,1g d'éthylate de sodium déjà préparé dans 100 ml d'éthanol absolu. On le transvase dans un réacteur en acier de volume 200ml (les caractéristique du réacteur utilisé et la méthodologie sont reportées en annexes). On fait chauffer à 115-110°C pendant 2 heures avec agitation vigoureuse. Après 2 heures, le mélange réactionnel est ensuite versé dans un grand Erlenmeyer et refroidi dans un bain de glace, puis on lui ajoute 300ml d'eau froide, le précipité formé est récupéré par filtration sous pression réduite sur filtre Büchner, puis lavé sur le filtre par l'eau, sèche sous vide en présence de P₂O₅, puis purifié par recristallisation dans DMFA aqueux. On obtient 1,95g (32%) de la triazine (3b) ; T_f=208-210°C ; R_f=0.38 ; spectres IR cm⁻¹ (**figure IV.8**): ν(CH₃)=2956,69 ; ν(CH)=2997,18 ; ν_s(CH₃)=2870,54 ; vibration du noyau triazinique=1544,4 ; ν(C-O)=1232,59 ; vibration du cycle=1122,64 ; ν(N-H)= 3420,05.

IV.2.4. Synthèse du 2 amino-4,6 bis (4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphénylthio)-sym-triazine (2c).

MG=568,86g

A une solution de méthylate de sodium, obtenue à partir de 0,37g (0,016 mol) de sodium métallique dans 30ml de méthanol, on ajoute par portion 1,01g (0,015 mole) de chlorhydrate de guanidine. On Fait bouillir le mélange réactionnel pendant 6 heures, Puis on refroidi jusqu'à 0°C. On filtre le précipité de NaCl qui se forme on distille le filtrat sous basse pression (la température du bain ne doit pas dépasser 40°C). Le résidu obtenu est dissous dans 60 ml de butanol-1. Ace mélange, on ajoute 10,42g (0,03mol) du nitrile (2a), auquel portée à ébullition, sous agitation pendant 25-30 heures. La solution obtenue est distille par la suite à basse pression. L'huile sombre qui apparaît est extrait par le DMFA bouillant (3x40ml). L'extrait est refroidi puis versé dans 200ml d'eau froide. La quantité et le rendement obtenu ont les suivants :

On obtient 1,57g (7%), T_f=205-206°C, R_f=0,40; spectres IR.cm⁻¹. (**figureIV.10**) ; vibration du noyau triazinique=1548,07 ; ν(N-H)=3426,92.

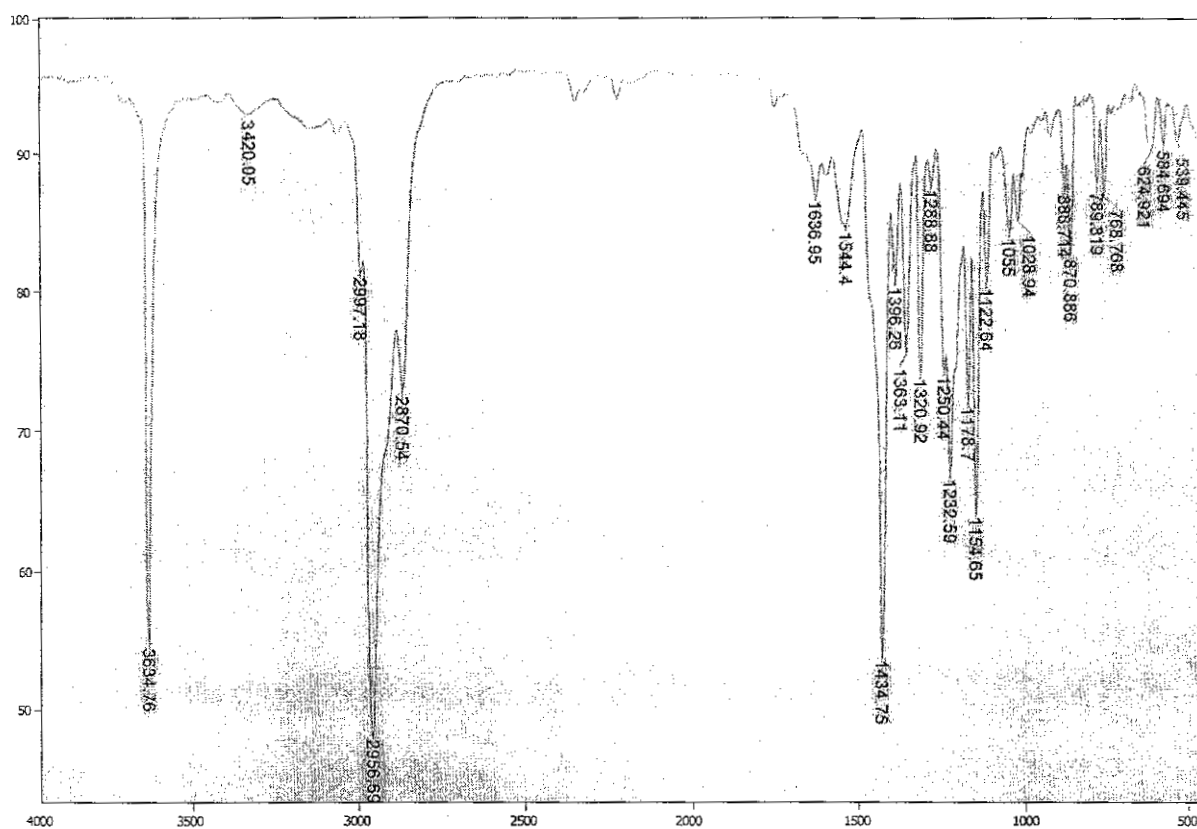


Figure IV.8 - Spectre infrarouge de la sym-triazine (3b)

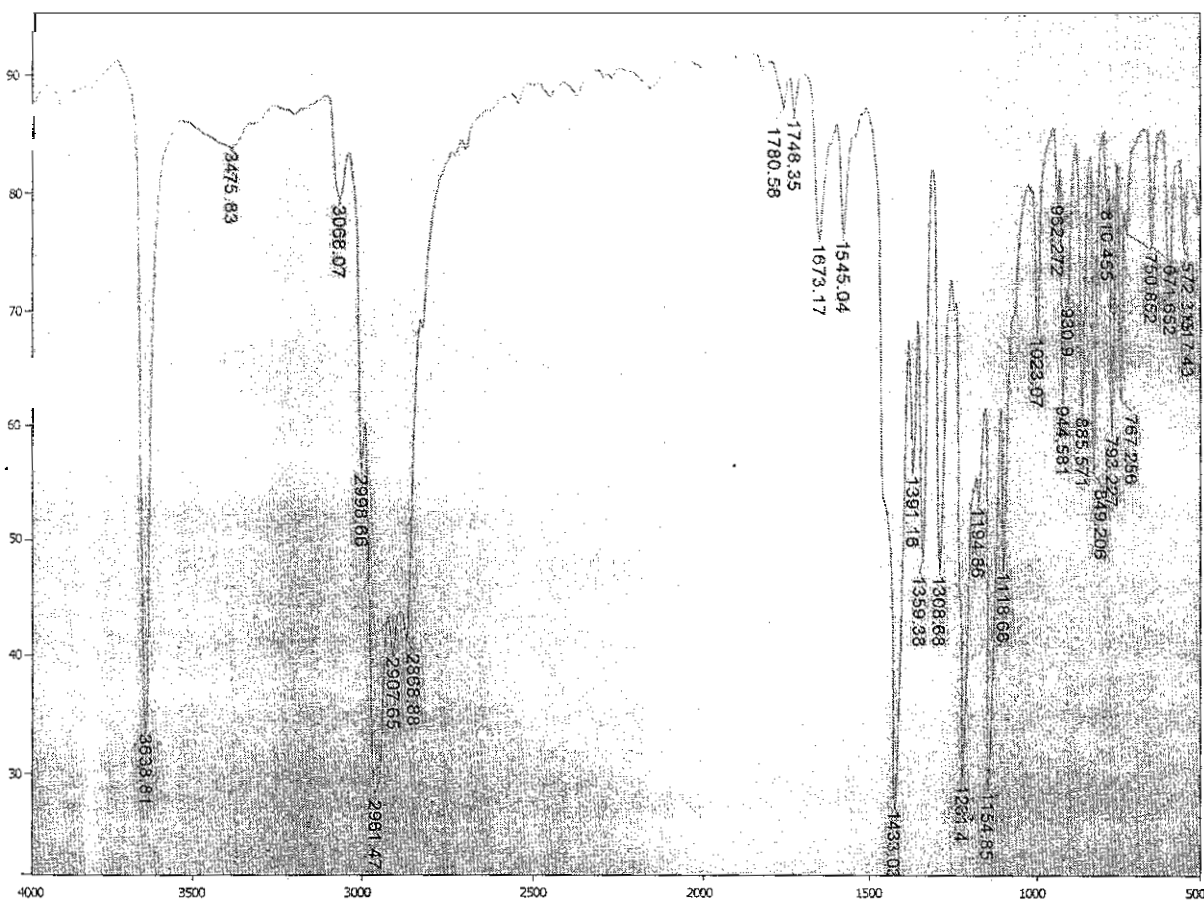


Figure IV.9 - Spectre infrarouge de la sym-triazine (4b)

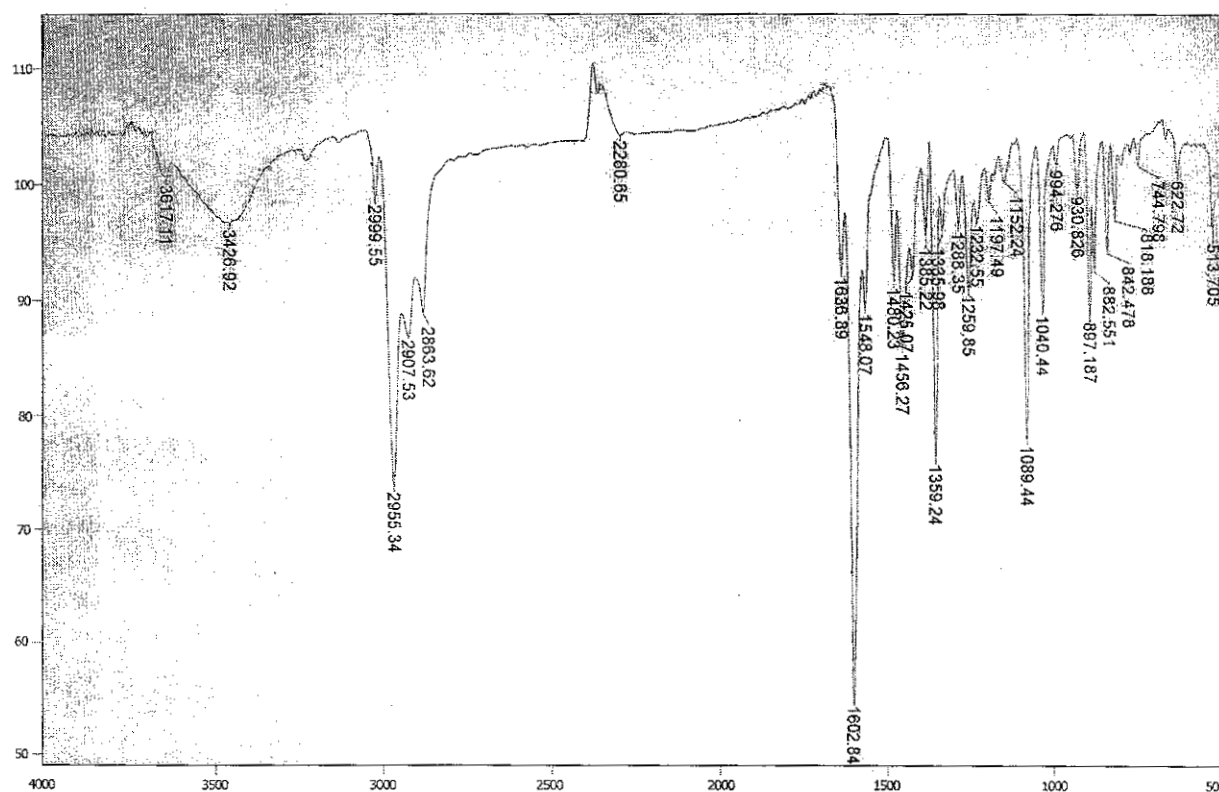


Figure IV.10 - Spectre infrarouge de la sym-triazine (2c)

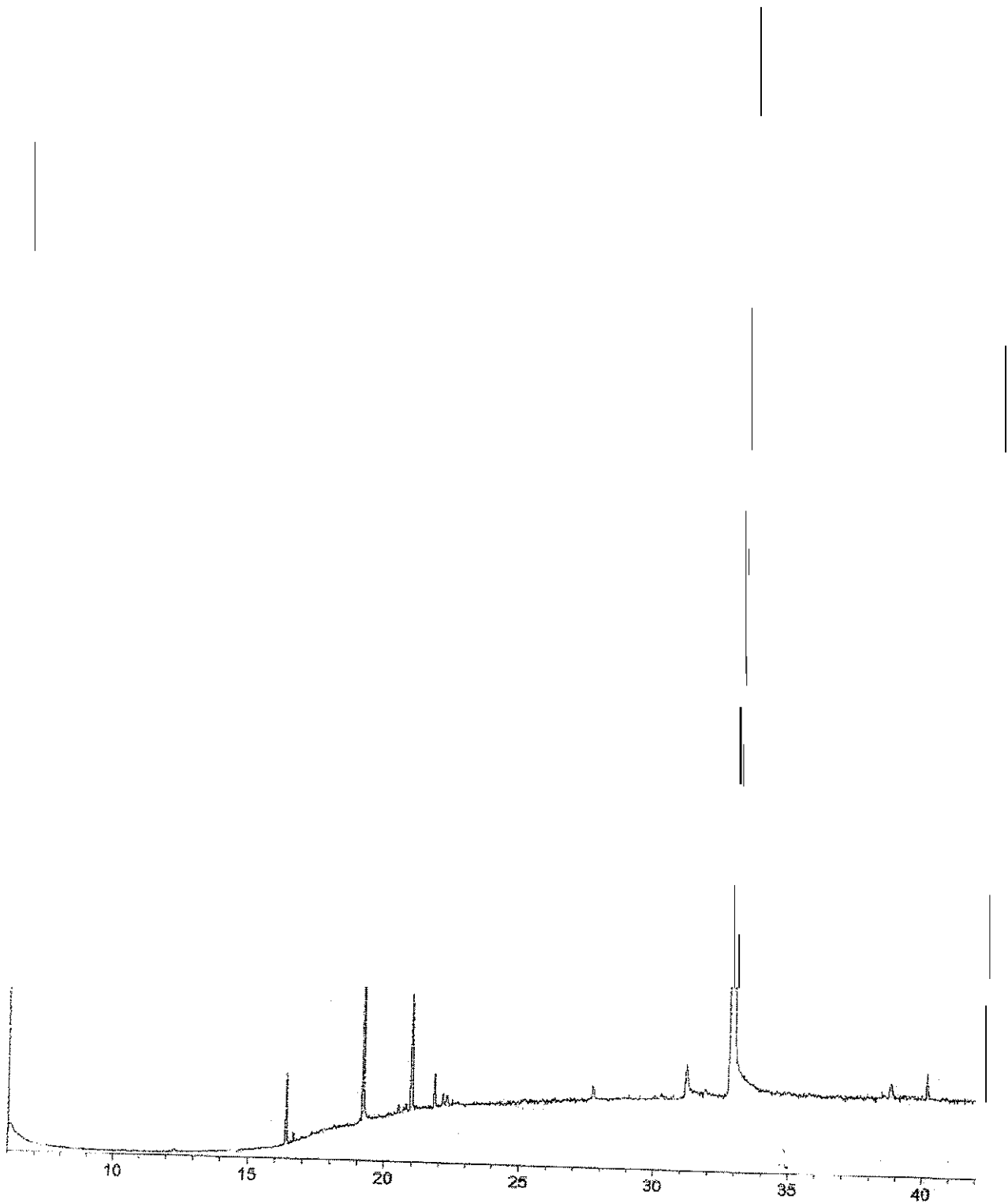


Figure IV.11 : Chromatogramme du composé (2b)

Data ECH1 E23 102/07/1 04332.3

Scan # : 1586 B.G. Scan #: 1597
Mass Peak #: 170 Ret. Time: 19.208
Base Peak : 348.00 (649852)

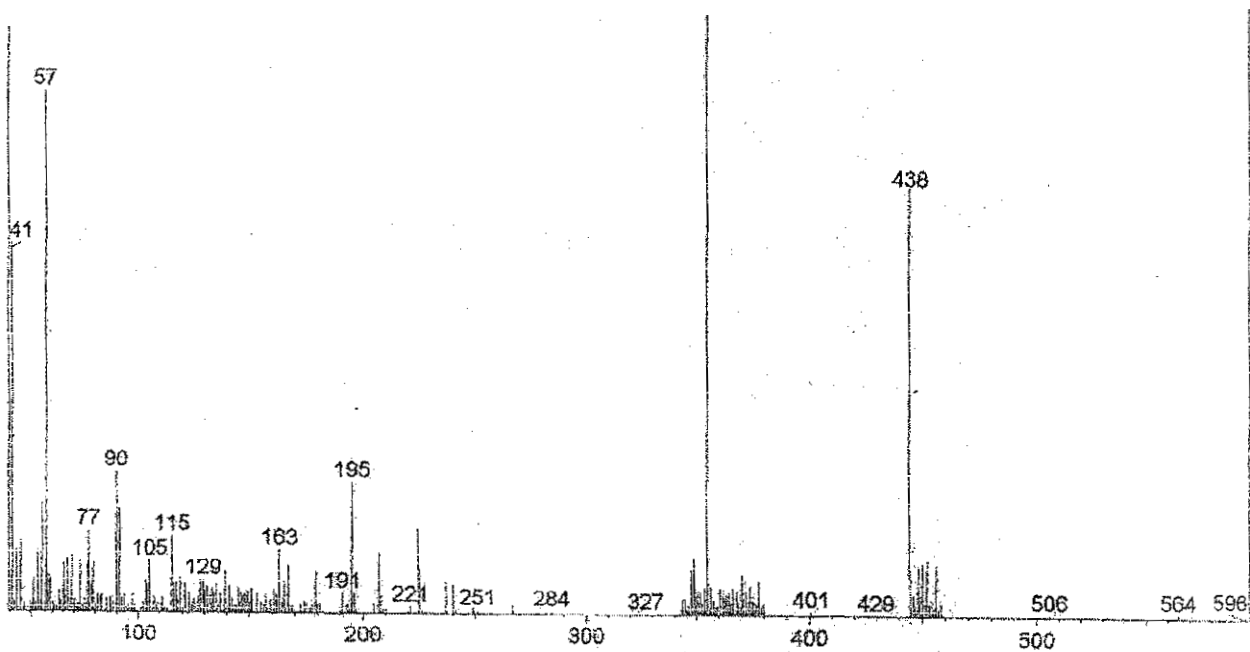


Figure IV.12 : Spectre de masse du composé (2b)

Data : ECH2.D23 102/07/1 012:40:0

Scan # : 1323 B.G. Scan #: 1340
Mass Peak #: 139 Ret. Time: 17.017
Base Peak : 361.05 (2009018)

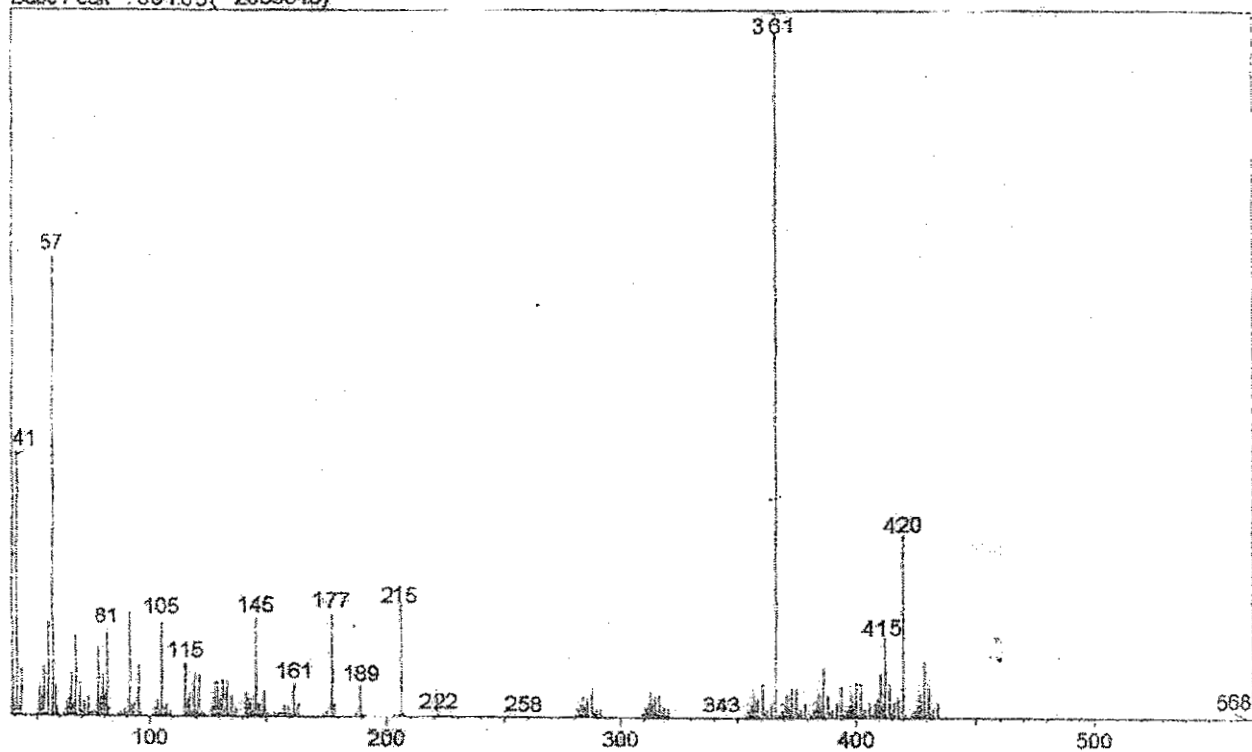


Figure IV.13 : Spectre de masse du composé (4b)

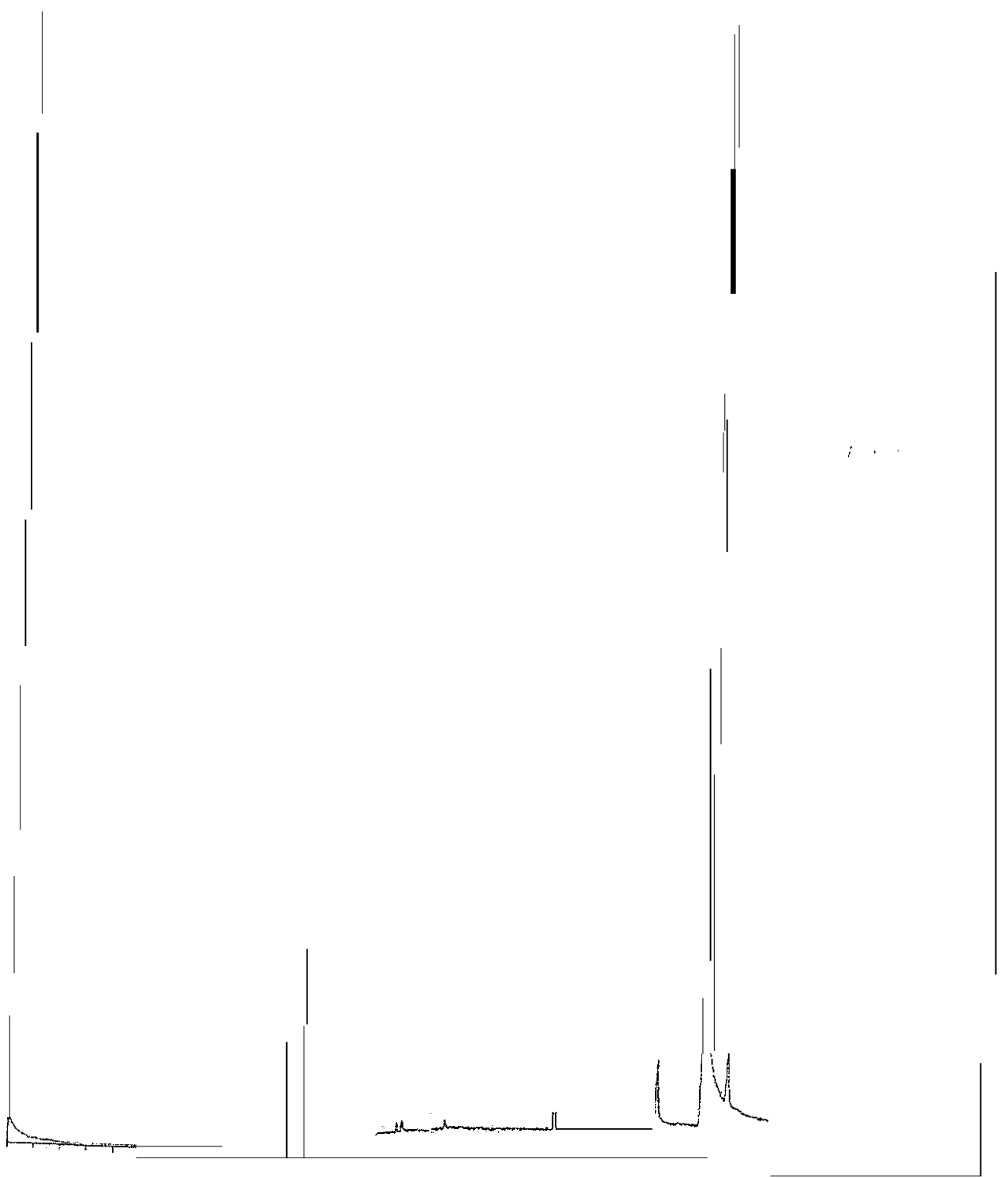


Figure IV.14 : Chromatogramme du composé (4b)

Date: ECH3.023 102/07/1 011:37:0

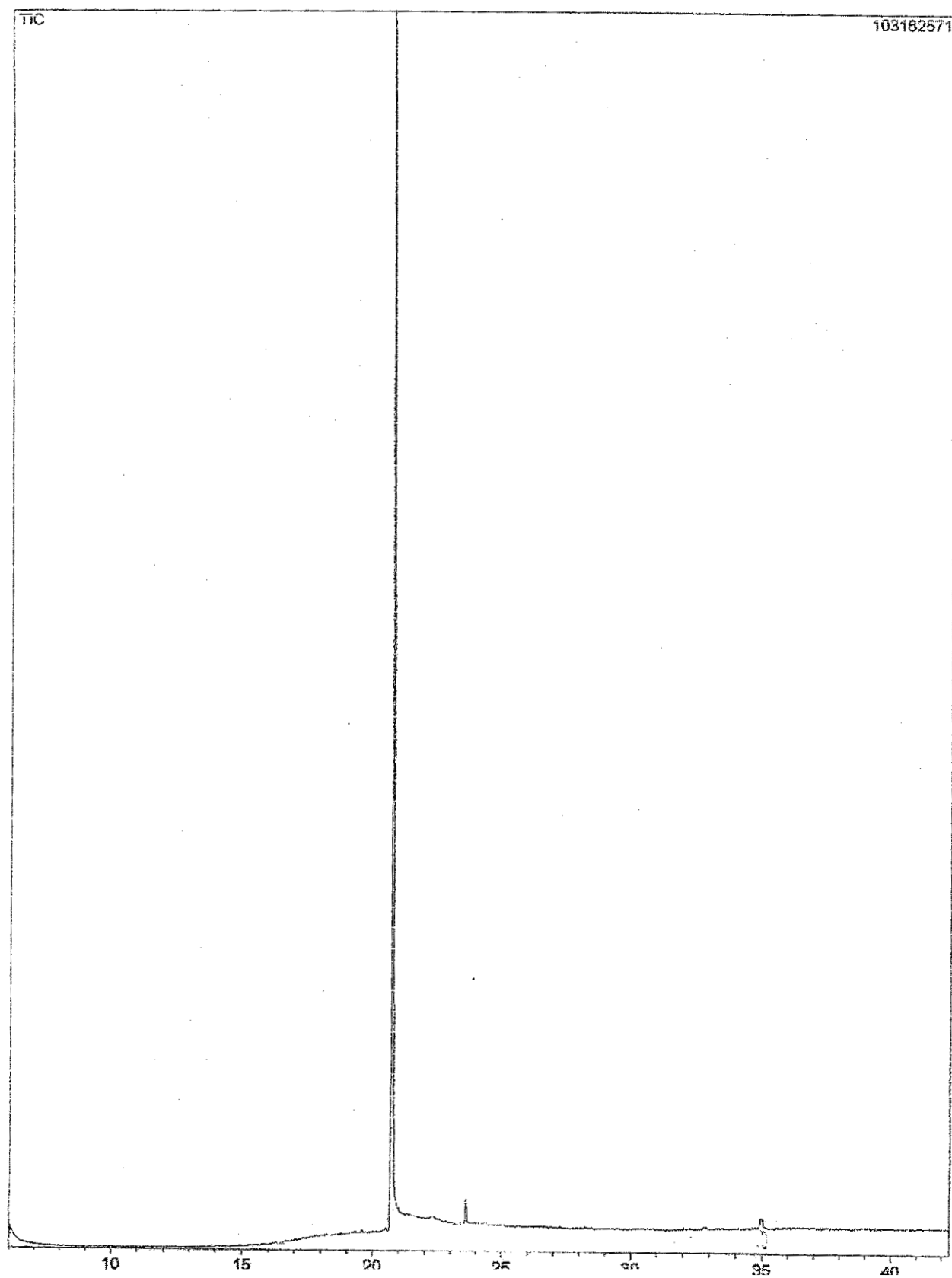


Figure IV.15 : Chromatogramme du composé (3b)

Data: ECH3 D23 102/07/11 011:37:0

Scan #: 1769 B.G. Scan #: 1809

Mass Peak #: 194 Ret. Time: 20.733

Base Peak: 57.10 (16446170)

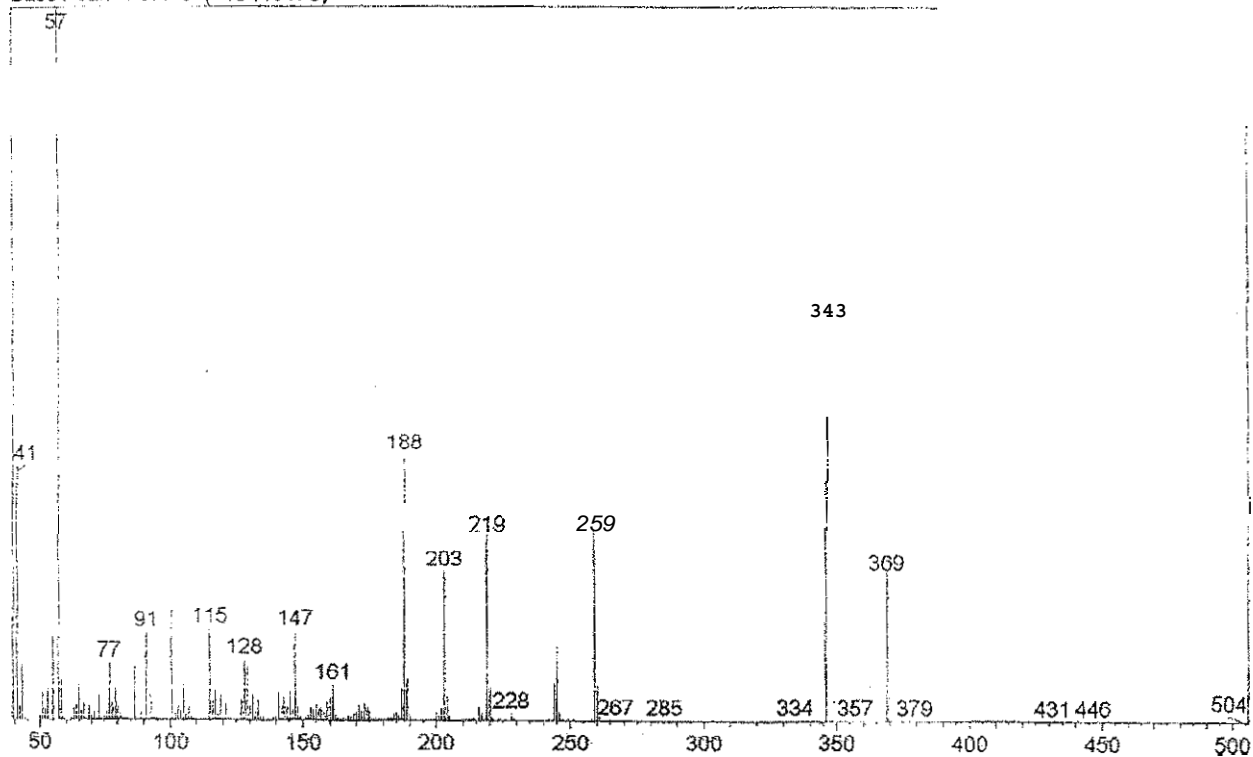


Figure IV. 16 : Spectre de masse du composé (3b)

TESTS D'ANALYSES

Afin de tester les propriétés des molécules synthétisées nous les avons soumis, à plusieurs tests d'analyses :

- **Détermination de la stabilité thermique par (DSC)**
- **Détermination de l'activité herbicide**
- **Détermination de l'activité bactéricide**

V.1 Détermination de la stabilité thermique des molécules Synthétisées

Introduction :

L'analyse thermique permet de fournir des informations qualitatives et quantitatives sur différents matériaux : plastiques, céramique, métaux, produits pharmaceutiques, substances pyrotechniques ... etc.

Cette analyse implique que toute technique thermique ne pourra être considérée entant que telles (où Thermoanalytique) que si trois critères sont satisfaits.

Une propriété physique doit être mesuré.

La mesure doit être effectuée comme une fonction de la température.

La mesure doit être effectuée sous une programmation en température contrôlée.

La propriété physique mesurée et la technique d'analyse thermique correspondante sont regroupées dans le tableau ci dessous :

Tableau V.1 : principales techniques d'analyse thermique.

Technique (Abréviation)	Propriété physique	Paramètre mesuré	Instruction employé
Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)	Enthalpie	Flux de chaleur dH/dt	DSC calorimètre
Analyse thermique différentielle (DTA)	Température	ΔT	DTA apparatus
Thermogravimètre	Masse	Masse	Thermobalance

L'analyse thermique constitue un moyen essentiel pour les travaux de laboratoires. Ainsi les domaines de la chimie fine (industrie pharmaceutique, pétrochimique, polymère) métallurgie et céramique ... appliquent ces méthodes d'analyse dans une large gamme. L'évaluation progressive des outils de mesure a permis sous le vocable thermobalance de rassembler un certain nombre de dispositifs pouvant, à la fois, effectuer l'analyse thermogravimétrique et l'analyse thermique différentielle. Par ailleurs, le couplage de ces méthodes thermiques à d'autres techniques simultanées (magnétiques, chromatographiques, radiocristallographie, conductimétrique ...) offre des opportunités très intéressantes aux travaux de recherche.

Les différents types de système d'analyse thermiques :

Les systèmes thermiques sont classés en trois types :

- ATD classique (analyseur thermique différentiel).
- ATD de BOESMA.
- DSC (analyseur enthalpique différentiel)

V.1.1 Analyse par DSC (analyseur enthalpique différentiel) :

◆ Principe et mode opératoire du Calorimètre

Le principe des techniques calorimétriques différentielles se base sur l'enregistrement de la différence d'enthalpie que subit un échantillon par rapport à une référence inerte quand ils sont chauffés en même temps. Le calorimètre différentiel utilisé est composé de deux boucles de contrôle, figure 1. L'une sert au contrôle de température moyenne de la référence et l'échantillon à analyser ; la seconde permet d'ajuster la puissance d'entrée lorsqu'une différence de température se produit entre l'échantillon et la référence (à cause de réaction exothermique ou endothermique dans l'échantillon), de manière à réduire cette différence.

Un signal proportionnel à la différence de chaleur fournie à l'échantillon et à la référence, $\Delta H/dt$, est enregistré. En pratique, cet enregistrement comporte aussi la température moyenne de l'échantillon et de la référence.

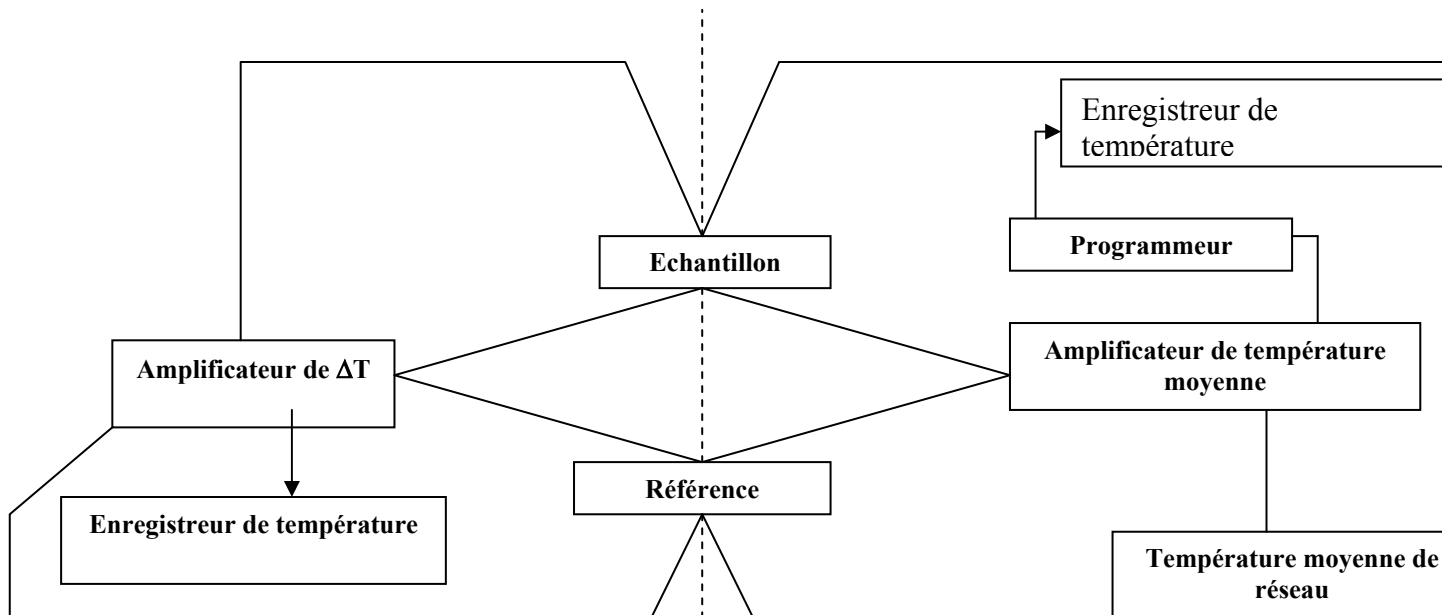


Figure V.1: Représentation schématique des boucles de contrôle de la DSC

V.1.2- Mode opératoire

***Technique d'échantillonnage**

La technique d'encapsulation d'échantillon la plus largement adoptée, est l'utilisation d'une capsule d'aluminium munie d'un couvercle bombé qui peut être sertie. Pour des applications particulières, il faut utiliser d'autres coupelles spécifiques (en alumine, en graphite, capsules en acier inox pour haute pression, en cuivre, etc.).

L'encapsulation se fait à l'aide d'un accessoire universel de sertissage.

• Etalonnage

L'étalonnage s'effectue à l'aide d'un matériau de pureté 99,999 % qui est l'Indium, ΔH (fusion) = 6,80 cal/g, point de fusion = 156,60 °C; cinq à dix milligrammes sont pesés dans une capsule en aluminium à l'aide d'une microbalance, et un thermogramme de fusion est enregistré à une vitesse de chauffe qui est la même que la vitesse choisie pour la suite de travail, et à une vitesse d'enregistrement sélectionnée.

La ligne de base est tracée avant et après l'analyse. Il est important pour un travail précis de s'assurer que les vitesses de chauffe utilisées pour l'étalon et l'échantillon sont les mêmes afin que la résistance thermique reste constante.

Pour des gammes de températures plus élevées, l'appareil peut être étalonné par un autre standard par exemple le Zinc de pureté 99,999%, après avoir réalisé l'étalonnage par l'Indium.

Conditions opératoires

- Nature et débit du gaz vecteur (gaz de purge, en général l'azote très Pur),
- Plage de température de balayage comprise entre -175°C et +725°C.
- Nature des capsules ou coupelles pour l'encapsulation,
- La vitesse de balayage en mode chauffage ou en mode Refroidissement est de 0,1 °C/mn à 200 °C / min,
- Système de refroidissement de la tête de mesure

- **Mode opératoire :**

Dans une capsule, le matériau est étalé sur toute la surface de la capsule pour avoir un bon contact thermique afin d'obtenir un pic étroit et bien résolu; puis la capsule est recouverte avec son couvercle. La capsule est ensuite sertie à l'aide d'un dispositif de sertissage spécifique ou universel.

La capsule par la suite est portée et mise dans le four correspondant; une autre capsule de même type mais vide est placée dans le four de la référence, chaque capsule est couverte d'un couvercle en platine troué pour servant de purge, les deux fours sont fermés d'un couvercle extérieur et l'analyse est prête pour le commencement.

Lorsque l'analyse se termine, on aura un enregistrement d'un pic sur le moniteur, le traitement de ce pic se fera à l'aide d'un logiciel de calcul approprié pour déterminer le point de la transformation et les paramètres thermodynamiques et cinétiques (onset : température de la transformation, l'énergie dégagée, l'énergie d'activation, le facteur préexponentiel, l'ordre de la réaction, le pourcentage de cristallisation, etc.).

- **Applications**

La calorimétrie différentielle à balayage peut mesurer non seulement les changements enthalpiques mais aussi les vitesses de réactions qui conduisent en principe, aux paramètres cinétiques et aux mécanismes de réaction. Pour obtenir les mesures de vitesse de réaction le calorimètre peut être utilisé soit en isotherme, soit en balayage de température.

- **Mode isotherme**

En isotherme, la progression de la réaction est suivie par mesure directe, comme fonction de la température et du temps. Plusieurs échantillons distincts sont placés dans l'enthalpimètre à une température donnée, mais pendant des périodes de temps différents; la vitesse de la réaction est mesurée en suivant leur transformation.

La diminution de l'aire de pic exothermique par unité du poids d'échantillon en fonction du temps d'exposition à température constante, correspond à la vitesse de la réaction à la température considérée. On peut étudier la variation des vitesses de réaction en fonction de la température tout en variant cette dernière.

• **Mode en balayage de température**

Dans cette méthode, l'échantillon est soumis à un balayage de température et on enregistre le thermogramme. Dans ce cas, la vitesse de réaction $d\alpha/dt$ (où α est le degré de conversion), est donnée par:

$$d\alpha/dt = dH/dt \cdot 1/A$$

dH/dt : est le déplacement de la plume à un instant donné;

A : l'aire totale du pic.

Après avoir tracé la ligne de base (pas d'échantillon et pas de référence dans les deux cellules de mesure), on fait l'étalonnage de l'appareil avec des échantillons bien connus d'Indium et de Zinc. Une fois l'étalonnage terminé, on commence l'analyse de nos produits.

Les échantillons (synthétisés) de masses variant de 2 à 10 mg sont mis dans des capsules en aluminium et scellés. La vitesse de montée en température est de 10°C/min et le balayage se fait sous un courant d'azote d'un débit de 20ml/min.

Les thermogrammes obtenus sont enregistrés puis imprimés pour d'éventuelles discussions et interprétations.

a) Entalpimétrie différentielle à balayage DSC (Différentiel scanning calorimetry)

La différence importante entre les systèmes ATD et DSC réside dans le fait que dans le dernier, l'échantillon et la référence est pour vue d'éléments chauffants spécifiques. Cette méthode d'analyse thermique se base sur le principe de compensation de puissance. Le système est divisé en deux boucles de contrôle, l'une sert au contrôle de la température. Ainsi, la température T_p , de l'échantillon et de la référence peut augmenter à une vitesse prédéterminée qui est enregistrée (Figures V.2 et V.3).

La seconde boucle permet, lorsqu'une différence de température se produit entre l'échantillon et la référence (à cause d'une réaction exothermique ou endothermique dans l'échantillon), d'ajuster la

puissance d'entrée de manière à réduire cette différence. C'est le principe de la «compensation de la puissance». Ainsi la température de la tête de mesure de l'échantillon est maintenue constante jusqu'à ce que la température de la tête de mesure de la référence s'ajuste de façon continue et automatique à l'aide de la puissance de chauffe.

Un signal proportionnel à la différence de chaleur fournie à l'échantillon et à la référence, $\Delta H/dt$, est enregistré. En pratique, cet enregistrement comporte aussi la température moyenne de l'échantillon et de la référence.

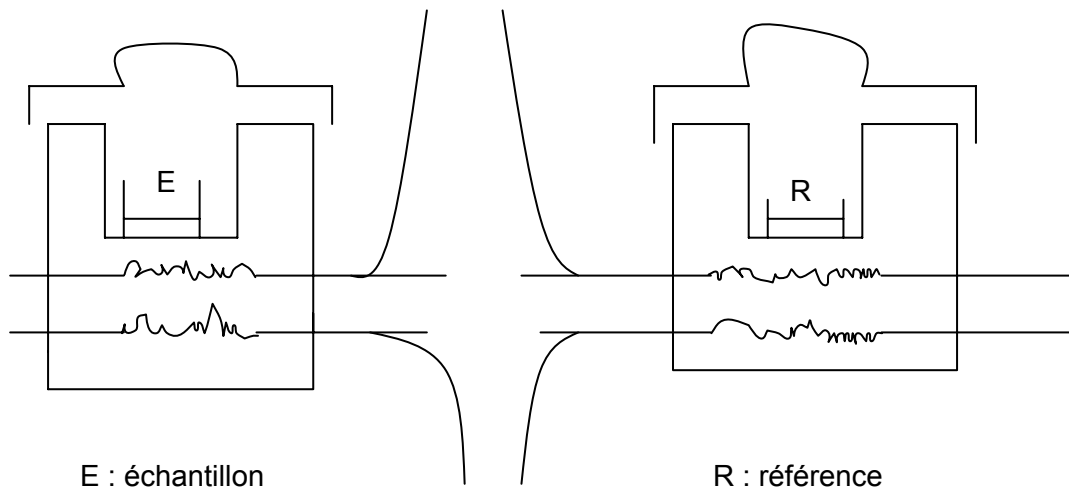
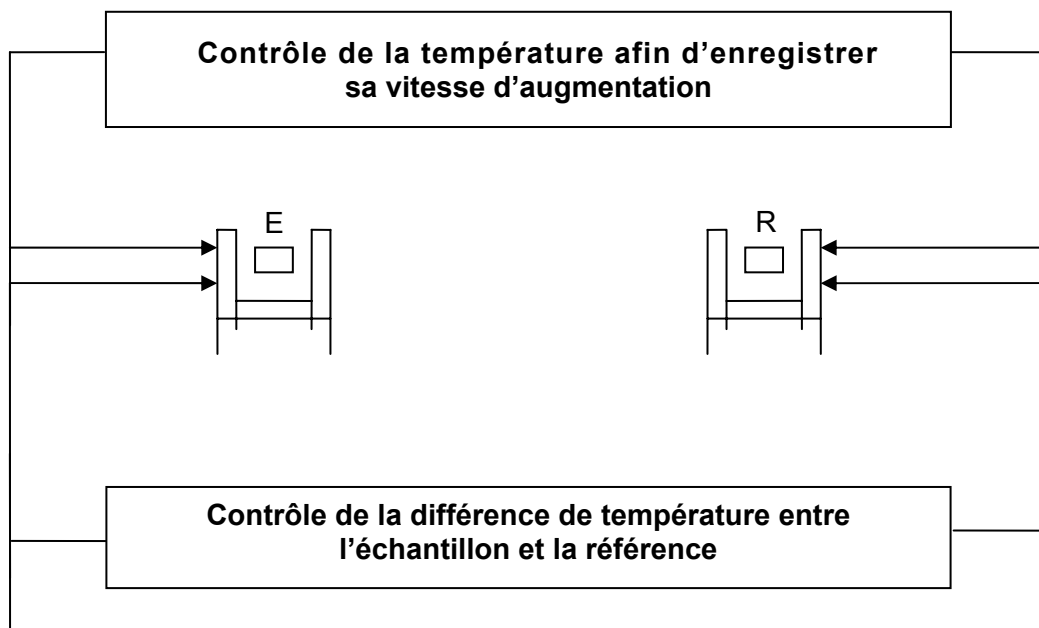


Figure V.2 : Schéma du principe de la DSC



FigureV.3 : Représentation schématique des boucles de contrôle du DSC

Sur la figure 5 est représenté un thermogramme idéal montrant l'enregistrement de la chaleur différentielle fournie $\Delta H/dt$ en fonction de la température (ou du temps t , sur le même axe).

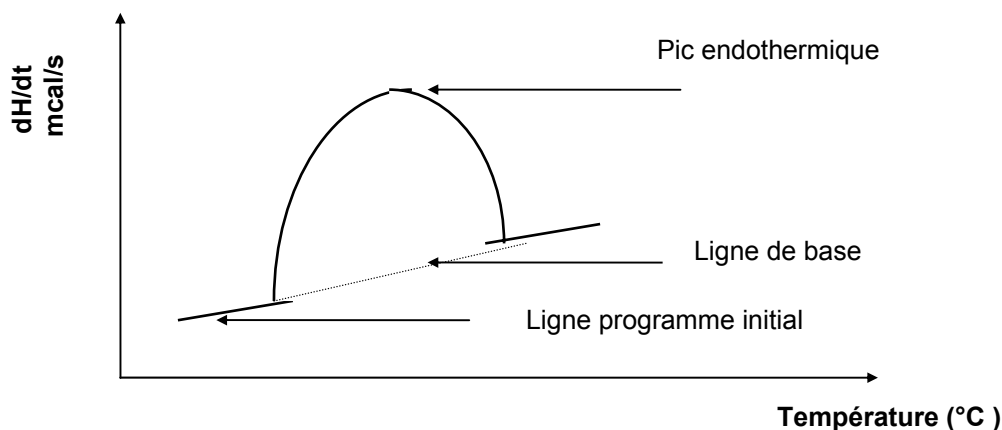


Figure V.4: Thermogramme DSC idéal

INTERPRETATION

En vue de tester les molécules obtenues (2b,3bet 4b) en qualité d'additifs pour les huiles moteurs, Il est impératif d'étudier leur stabilité thermique. A Cet effet, nous les avons soumis à l'analyse calorimétrique différentielle (DSC) qui consiste à donner une bonne approche de l'évolution de l'échantillon en fonction de la température. En d'autres termes, nous pourrions savoir lorsque l'échantillon subit une transformation sous l'influence de la température (ceci se traduisant par une perte de masse) et quelle est la chaleur dégagée ou consommée lors de cette transformation.

Avec la DSC (Différentiel Scanning Calorimetry), on cherche à mesurer le flux de chaleur entre l'échantillon et le four .Pour ce faire, un ensemble de thermocouple montés en série tapisse la paroi externe de la cellule contenant l'échantillon. Le signal électrique fourni par cet ensemble de thermocouples est alors proportionnel aux flux de chaleur total échangé entre l'échantillon et le four. Concrètement, on obtient ici

la courbe de la puissance échangée ($\Delta H/dt$) en fonction de la température (t). Cette courbe comportera des pics, à chaque pic correspond une réaction. De plus, de l'aire du pic on peut déduire directement la chaleur consommée ou dégagée par la transformation.

Nous avons effectuée l'analyse calorimétrique différentiel à balayage, de nos échantillons dans un appareil de type, **Perkin Elmer DSC 7**.

L'efficacité des dérivés des amino-sym-triazines utilisées en tant qu'additifs, dépend de leur stabilité aux hautes températures, auxquelles, ils ne doivent pas subir de changement de structure. Cela a pour effet de les rendre actifs aussi bien à basses qu'à hautes températures.

Le critère essentiel de la stabilité thermique des additifs est la température de commencement de décomposition (dégradation), qui correspond à la température de début de formation des produits légers. Les essais réalisés, ont été menés dans un intervalle de température maximale correspondant au fonctionnement d'un moteur subissant les conditions les plus sévères à savoir une température de l'ordre de 350°C.

Les résultats obtenus sont représentés dans le **tableau V.2** et illustrés par les figures (V.1,2,3). Il est reporté les résultats de l'analyse calorimétrique différentielle à balayage des échantillons (2b), (3b) et (4b). Les figures (V.1,2,3) représentent des thermogrammes idéaux montrant l'enregistrement de la chaleur différentielle fournie $\Delta H/dt$ en fonction de la température. Les courbes de la chaleur différentielle fournie $\Delta H/dt$ doivent être pratiquement linéaires par rapport à la température. Toute déviation de linéarité par rapport à la température provient des processus exothermiques qui ont lieu dans l'échantillon et on peut les enregistrer au moyen de thermocouples et enregistreur. Elle permet dans ce cas d'obtenir deux types de pics.

Tableau V.2- Stabilité thermique :

Echantillons	Température de commencement de décomposition °C	Température Maximale de décomposition °C	$\Delta H/dt$ Max puissance en mW
Triazine (2b)	260,00	389,34	28,12
Triazine (4b)	232,72	360,00	39,68
Triazine (3b)	220,00	313,33	40,12

1°-Les premiers pics endothermiques caractérisant leurs points de fusion.
2°- les Deuxièmes pics endothermiques caractérisant l'analyse thermique différentielle (DSC), et enregistrant l'effet enthalpique qui dépend de la décomposition physique et chimique des additifs.

Nous remarquons que celui qui montre une meilleure action thermstabilisante est le 2,4-diamino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl-Phenylthio)méthyl-sym-triazine (2b), plus importante que celle du 2,4-diamino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylthio)-sym-triazine(4b). Proche de ces deux et présentant des propriétés thermostabilisantes moins intenses, est le 2,4-diamino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphenyl)éthyl-sym-triazine (3b). Cela peut être expliqué par la nature du groupement reliant le cycle aromatique de la triazine aux substituants phénolique stériquement encombrés. En effet la présence du groupement soufre (X=S et n=0 :1) procure une stabilité plus performante due probablement à un effet synergique. Nous remarquons en outre, que plus le groupement soufre est éloigné du noyau triazinique moins grande est la stabilité thermostabilisante.

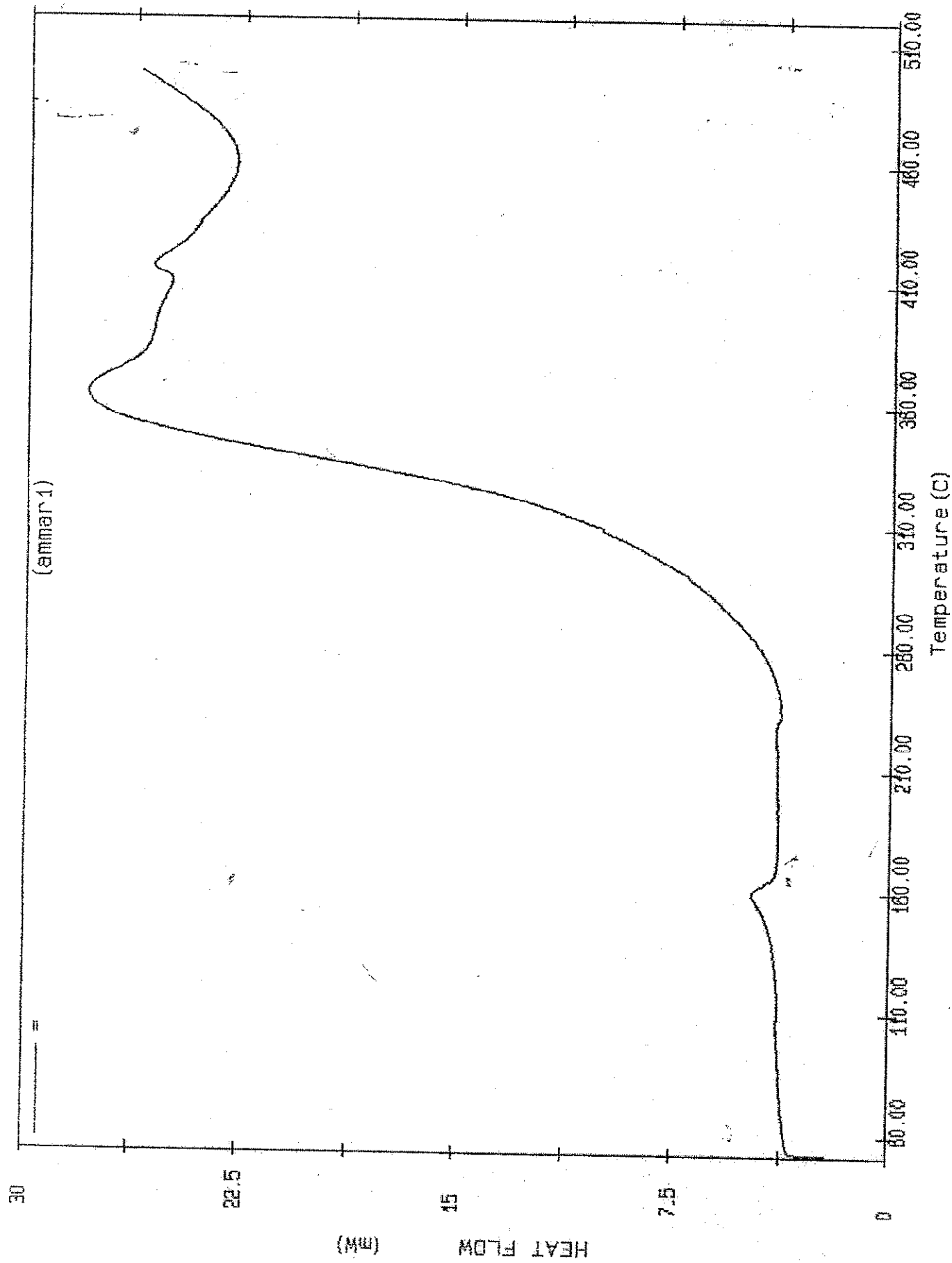


Figure V.1 : Variation de la chaleur différentielle $\Delta H/dt$ en fonction de la température du produit synthétisé (2b)

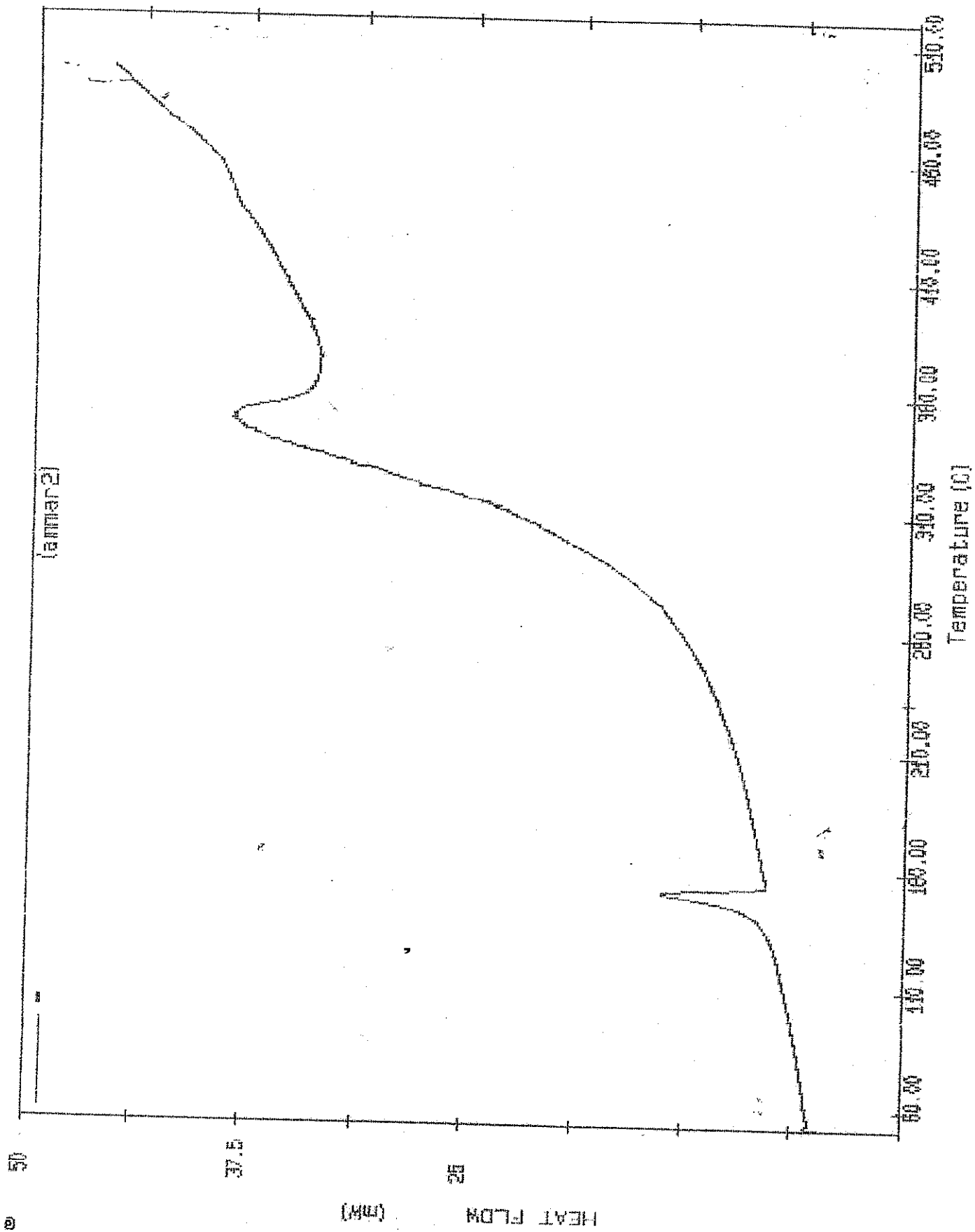


Figure V.2 : Variation de la chaleur différentielle $\Delta H/dt$ en fonction de la température du produit synthétisé (4b)

0 15 30 45 60 75 90 105 120 135 150 165 180 195 210 225 240 255 270 285 300 315 330 345 360 375 390 405 420 435 450 465 480 495 510 525 540 555 570 585 600 615 630 645 660 675 690 705 720 735 750 765 780 795 810 825 840 855 870 885 900 915 930 945 960 975 990 1000

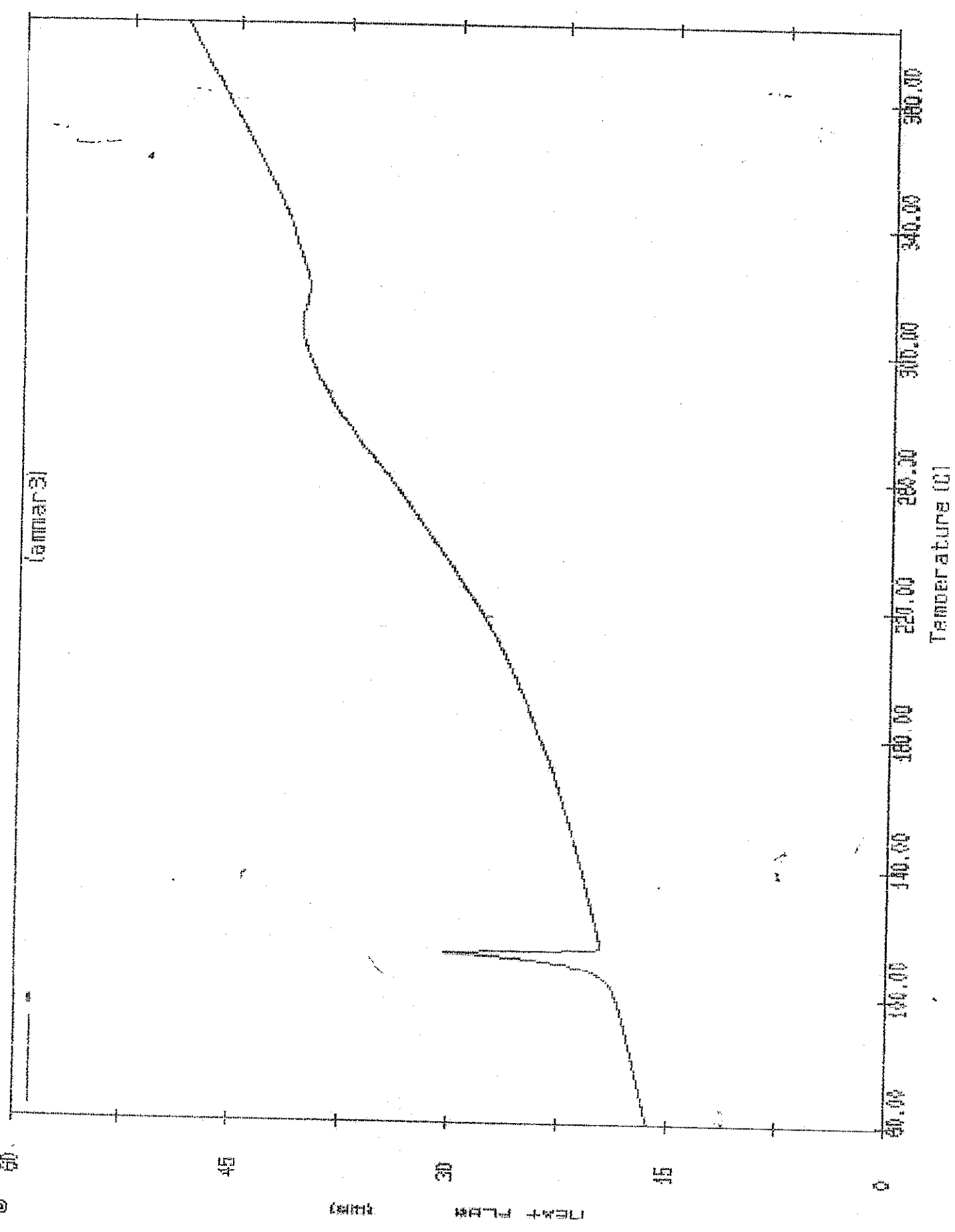


Figure V.3 : Variation de la chaleur différentielle $\Delta H/dt$ en fonction de la température du produit synthétisé (3b)

V.2 Tests herbicides.

V.2.1 Définition d'un herbicide.

Un herbicide est une substance qui permet de lutter contre les mauvaises herbes dans une culture donnée.

Il y a deux catégories d'herbicides :

Les herbicides totaux.

Les herbicides sélectifs.

V.2.2 Mode d'action.

Les herbicides totaux sont utilisés pour le désherbage dirigé des vergers ou vignobles. Défange (pomme de terre) et le traitement des terrains non cultivés.

Les herbicides sélectifs agissent suivant deux modes :

Action de contact : sur les parties atteintes du feuillage.

Action systémique : le produit migre dans les tissus de la plante pour atteindre le site d'action.

V.2.3 Sélectivité des herbicides.

Les herbicides totaux agissent à la fois sur les mauvaises herbes et sur la culture.

Les herbicides sélectifs agissent sur les mauvaises herbes et épargnent la plante cultivée.

V.2.4 Mode de pénétration.

L'absorption du désherbant s'effectue par :

Les feuilles

Les racines

Certains désherbants pénétrant à la fois par les feuilles et par les racines.

V.2.5 Objet des essais.

Implantés sur des cultures envahies de mauvaises herbes, ces essais sont destinés à étudier sous diverses conditions la réponse des adventices à l'application de différentes doses, mais ne donnent pas lieu à une mesure de la récolte des parcelles traitées.

V2.6 Implantation des essais.

Ces essais sont implantés dans des cultures abondamment et régulièrement envahies de mauvaises herbes. La présence de la plante cultivée modifie en effet profondément la nature et adventices. Ils sont effectués aux époques d'utilisation normale des herbicides par rapports aux mauvaises herbes ou par rapport à la culture qui auront été précisée dans les essais de sélection primaire. Le nombre des répétitions à l'intérieur de chaque essai ne peut être fixe d'une manière stricte. Il est déconseillé d'effectuer moins de deux répétitions pour chaque facteur ou niveau, par essai. Il est souvent utile d'augmenter le nombre de lieu l'essais sans pour autant diminuer nombre de répétitions.

V.2.7 Résultats expérimentaux

L'analyse de nos échantillons a été effectuée au niveau de l'établissement de développement des Espaces Verts d'alger (E.D.E.V.A.L). Nous avons insère dans ce présent mémoire les conditions expérimentales ainsi que les résultats d'analyse obtenus pour les trois échantillons de-sym-triazines numérotées 1;2 ;3, et correspondant respectivement à :

-sym-triazine N°1: 2,4-diamino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphenylthio) méthyl-sym- triazine.

-sym-triazine N°2 : 2,4-diamino-6-β(4-hydroxy3,5-di-tert-butylbenzylthio)-sym-triazine.

-sym-triazine N°3 : 2,4-diamino-6-(4-hydroxy3,5-di-tert-butylbenzylthio)éthyl-sym-triazine.

Au terme de cette analyse herbicide, nous avons pu observer que nos échantillons présentent des propriétés herbicides, attestés par un certificat d'analyse (p.125-129).



WILAYA D'ALGER

Établissement de Développement des Espaces Verts d'Alger

E.D.E.V.A.L

Pépinière El-Alia RN N° 05 Oued-Smar

El-Harrach Tel :52.28.09.

Fax: 52.28.22.

Alger le: 10/10/2004.

TESTS HERBICIDES

(ETUDE DU COMITE D' ETUDE BIOLOGIQUE, C E B)

1. Objet de l'essai :

Evaluation biologique de trois (03) herbicides dans une culture envahie de mauvaises herbes, comprenant :

- L'évaluation de l'efficacité herbicide ;
- Et la sélectivité vis-à-vis de la plante cultivée.

2. Méthode expérimentale :

Méthode générale d'étude en plein-champs de l'efficacité d'un herbicide sur la flore adventice : essai de comportement.

3. Dispositif expérimental :

3.1. Produits :

Trois (03) produits à six (06) doses d'application. Une dose simple (dose préconisée) et une dose double.

Un (01) produit de référence Atred SO-a 80 % de matière active (atrazine) à deux (02) doses également. La première dose étant la dose d'homologation, la deuxième est le double de la dose d'homologation.

3.2. Témoins :

Deux (02) témoins adjacents non traités, non désherbés et un (01) témoin bêche par répétition.

Chaque parcelle témoin est immédiatement suivie de deux (02) parcelles traitées. Le témoin bêche est placé entre deux (02) parcelles traitées.

3.3 Répétitions :

Deux (02) temoins, formant trois (03) blocs espaces d'un (01) metre, comprenant chacun 05 parcelles élémentaires.

Plan de l'essai.

3.4. Parcelles élémentaires

3.4.1. Dimensions

6 m X 3 m = 18 m²

3.5. Essai :

3.5.1. Nombre total des parcelles

5 X 3 = 15.

3.5.2. Surface totale de l'essai.

(20) m X (15) m = 300 m²

4. Exécution des traitements :

- veillez à ce que tous les jets aient le même débit.
- s'assurer que la rampe du pulvérisateur soit parallèle au sol pour avoir le même débit sur toute la largeur de la parcelle.
- les traitements sont effectués perpendiculairement au sens de la plante
- quantité de bouillie à épandre : 1.5 litres d'eau par dose

5. Notations :

5.1. Evaluation de l'efficacité herbicide :

5.1.1 Méthode :

Méthode générale d'étude en pleins champs de l'efficacité d'un herbicide

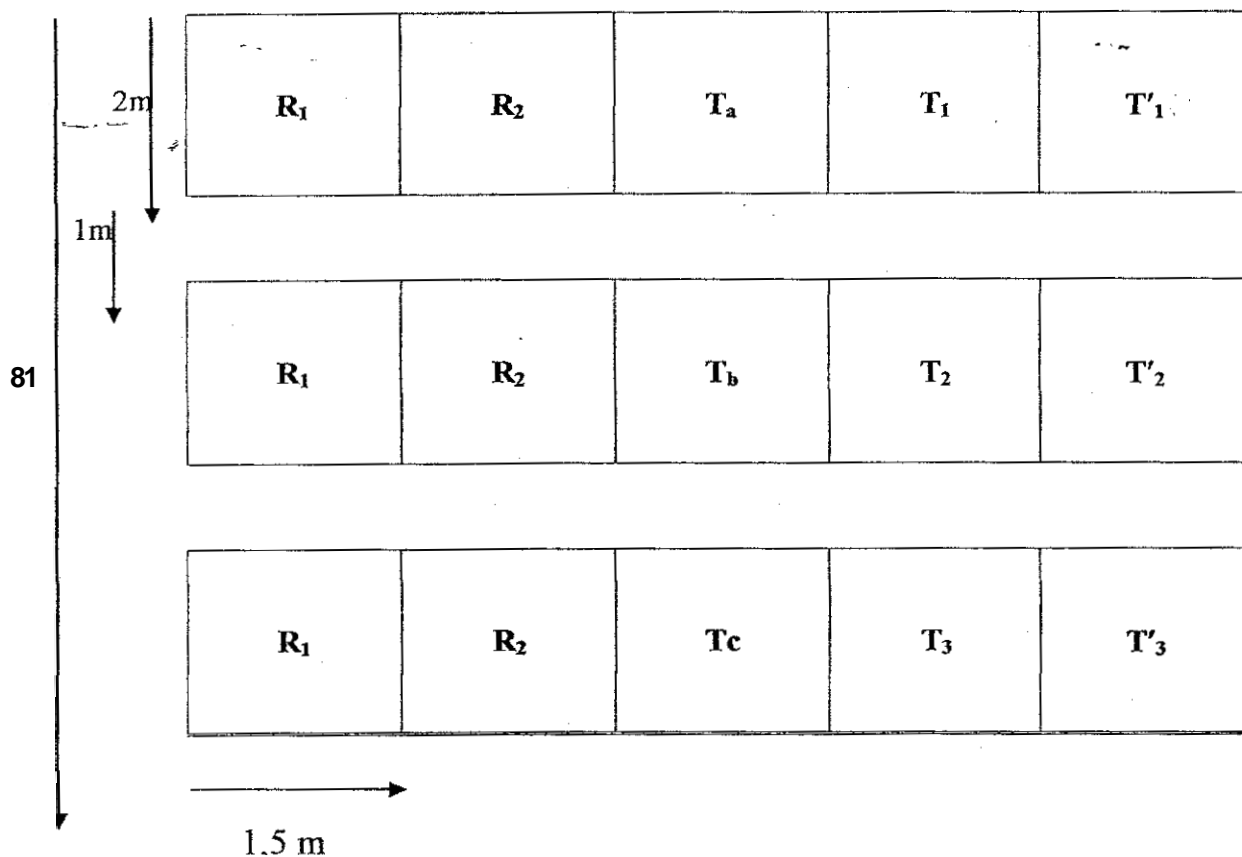
5.1.2 L'Évaluation visuelle périodique du pourcentage de destruction des mauvaises herbes est faite par comparaison avec la parcelle témoin juxtaposée. On utilisera pour la notation une échelle 0-4. Echelle :

- 1^{ère} observation (2 semaines après traitements) = 0 à 15% de destruction
- 2^{ème} observation (4 semaines après traitements) = 15% à 35% de destruction
- 3^{ème} observation (6 semaines après traitements) = 35% à 40% de destruction
- 4^{ème} observation (9 semaines après traitements) = 40% à 50% de destruction

Pour tirer le maximum d'information de ces essais, il convient de noter toutes les réactions de la culture.

- Aspect général (modification de la taille, du port, de la couleur, etc... ..)
- Effet sur le développement (retard de développement exprimé par rapport au témoin.
- Sensibilité aux attaques de parasites.

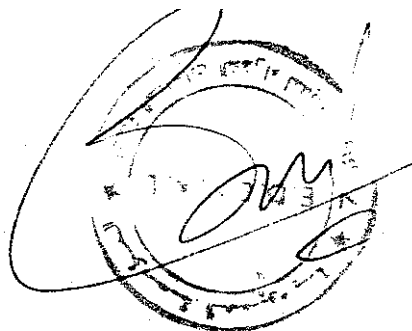
Plan de l'essai
Essai de comportement



T₁, T'₁, T₂, T'₂, T₃, T'₃.....Parcelles traites (produits a tests).
 T_a, T_b, T_c,.....Parcelles témoins non traites.
 R₁, R₂Parcelle traites (produit commercial
 Atred 80.

Essai de comportement.
Produits utilisés.

Code	Matière active (Produit commercial)	Dose M.A. g/m2	Modalités d'application
1	Produit commercial (Atred 80-80% matière active atrazine)	3,75	Traitement preventif des vergers de pommiers de plus de 4 ans.
2	Idem (dose double)	7,5	Applications en fin d'hiver et en pre- levee ou au stade plantule des mauvaises herbes.
3	Triazine n° : 1	2	Traiter en absence de risque de pluie, sans toucher aux parties vertes des arbres.
4	Idem (dose double)	4	Eviter tout travail du sol deux moins avant traitement.
5	Triazine n° :2	2	Employer les doses faibles sur adventices annuelles et les doses fortes sur adventices vivaces.
6	Idem (dose double)	4	
7	Triazine n° :3	2	
8	Idem (dose double)	4	



INTERPRETATION :

D'après les résultats des essais obtenus pour les trois échantillons de sym-triazine numérotés 1, 2, 3 correspondant respectivement à :

S-triazine n°:1 2,4 diamino -6- (4- hydroxy -3,5- di- tert- butylphénylthio) - sym- triazine.

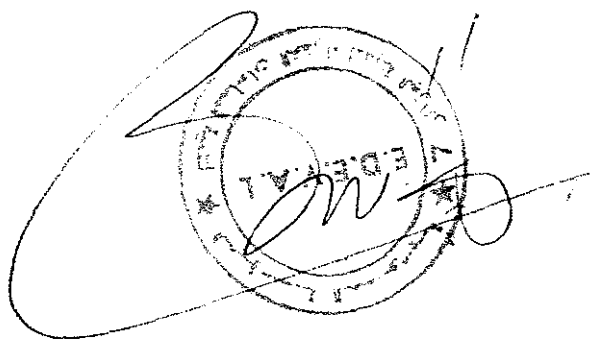
S- triazine n°:2 2,4 diamino -6- (4- hydroxy -3,5-di-tert- butylbenzylthio)-sym- triazine.

S- triazine n°:3 2,4 diamino -6- (4- hydroxy - 3, 5- di -tert - butylpenyl) éthyl- sym- triazine.

Au bout d'une dizaine de jour **on constate la** destruction de 50% des mauvaises herbes.

La conclusion

Les produits 2,4 diamino -sym- triazine pourront être utilisée comme herbicide qui permet de lutter contre les mauvaises herbes **dans** une culture donnée.



V.3 Analyse bactériologique :

La bactériologie est une science qui étudie les bactéries et les infections bactériennes .

Un bactéricide est tout produits proposé comme antiseptique ou désinfectant ayant la propriété de tuer les bactéries dans des conditions bien définies.

V.3.2 Détermination de l'activité bactéricide :

L'activité bactéricide a été déterminée en utilisant la méthode de diffusion en gélose (selon les normes européenne de la pharmacopée).

V.3.2.1 –Méthode de diffusion :

Les méthodes de diffusion antibiogramme standards sont les plus utilisées par les laboratoires bactériologique et diagnostic .

Des disques de papier buvard imprégnés des produits à tester, sont déposés à la surface d'un milieu gélose, préalablement ensemencé avec une culture pure de la souche à étudier. Dès l'application, des disques testés diffusent de manière uniforme si bien que leurs concentrations sont inversement proportionnelles à la distance du disque.

Après incubation, les disque s'entourent de zones d'inhibition circulaire correspondant à une absence de culture. Lorsque la technique est parfaitement standardisée , les diamètres des zones d'inhibitions dépendent uniquement de la sensibilité du germe. A la limite des zones d'inhibition, il existe dans la gélose des concentration d'antibiotiques égales aux CMI. Les méthodes de diffusion ne permettent pas de chiffrer directement ces valeurs. Toutes fois, il existe une relation simple entre les diamètres des zones d 'inhibition et les \log_2 des CMI mesurées par les techniques de dilution. Ces relation, appelées droites de régression, ont été établies par des laboratoires spécialisés travaillant dans des conditions standardisées. A condition de respecter un protocole identique, ces courbes sont utilisables par un laboratoire de diagnostic. En théorie, les mesures des diamètres des zones d'inhibition et leurs reports sur les courbes de concordance donnent les valeurs des CMI en $\mu\text{g/ml}$. Dans la pratique, les résultats de la technique des disques doivent être considérés comme uniquement qualitatifs en raison de la variabilité expérimentale des diamètres et de l'erreur sur les valeurs de la pente et de l 'ordonnée a l'origine des droites de régression (Guérin-Faubleé et Carret). L'appréciation in vitro de l'activité bactéricide réelle d'un antiseptique et d'un désinfectant est basée sur les critères suivants :

- réduction en 24 heures
- à 37°C
- De 10⁵ fois du nombre de cellules vivantes appartenant à des souches déterminées des espèces bactériennes suivantes :
Pseudomonas aéruginosa, Eschérichia coli, staphylococcus aureus.

Enterococcus faecium (appelés aussi streptococcus faecalis) et mycobactérium smegmatis.

L'activité bactéricide spectre5, correspond à l'utilisation des 5 souches mentionnées ci-dessus.

L'activité bactéricide spectre 4 correspond à l'utilisation des 4 premières souches seulement (exepté le Mycabactérium smegmatis).

Principe:

Cultures des souches :

Les souches doivent êtres utilisée après 3 repiquages successifs sur la gélose pour entretien des souches dans les conditions suivantes :

TableauV.3 Condition de repiquage des souches dans le gélose.

Souches	Intervalle entre 2 repiquages	Température d'incubation
• Pseudomonas aéruginosa	18 à 24 h	37 ± 10°C
• Eschérichia Coli	18 à 24 h	37 ± 1°C
• Staphylococcus auréus	18 à 24 h	37 ± 1°C
• Streptococcus faecalis	42 à 48 h	37 ± 1°C
• Mycobactérium smegmatis	42 à 48 h	37 ± 1°C

V.3.3 : Principe antibiogramme :

L'antibiogramme a pour but de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'une souche bactérienne vis-à-vis des divers antibiotiques. Par définition (O.M.S), la CMI est la plus faible concentration d'antibiotiques capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée, appréciable à l'œil nu, après une période d'incubation donnée.

La détermination de cette valeur est peu précise mais elle est consacré par l'usage et elle bénéficie d'une masse importante d'information recueillies à son sujet.

Interprétation des résultats :

1/ 2,4 diamino-6-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphénylthio) - sym-triazine 1 (2b).

ESSAI / Souches bactérienne	[] du produit en % en contact avec les bactéries		
	100%	50%	25%
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	++	++	+
Escherichia Coli ATCC 10536	++	+	+
Staphylococcus aureus 209.P	++	+	+
Streptococcus feacalis 203.S	++	++	+

La triazine symétrique (1) présente une activité bactéricide vis à vis des 4 souches de références utilisées (spectres4) .

2/ -2,4-diamino-6-β(4-hydroxy 3,5-di-tert-butylbenzylthio) sym- triazine 2 (4b).

ESSAI / Souches bactérienne	[] du produit en % en contact avec les bactéries		
	100%	50%	25%
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	++	+	+
Escherichia Coli ATCC 10536	+	+	+
Staphylococcus aureus 209.P	+	+	+
Streptococcus feacalis 203.S	++	+	+

La triazine symétrique (2) présente une activité bactéricide vis à vis des 4 souches de référence utilisées (spectre 4).

3) 2,4 diamino-6-(4-hydroxy3,5-di-tert-butylphényl)éthyl-sym- triazine.

ESSAI / Souches bactérienne	[] du produit en % en contact avec les bactéries		
	100%	50%	25%
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	++	+	+
Escherichia Coli ATCC 10536	++	++	+
Staphylococcus aureus 209.P	++	+	+
Streptococcus feacalis 203.S	++	++	+

La triazine symétrique (3) présente une activité bactéricide vis à vis des 4 souches de référence utilisées (spectre 4).

V.3.4 INTERPRETATION :

D'après les résultats des essais proprement dit, les produits-sym-triazine :

- * a 100% présentent une activité bactéricide vis à vis des 4 souche de référence utilisées.

- * a 50% les produits sont actifs sur les bactéries Gram négative mais moins sur les bactéries Gram positive .

- * a 25% l'activité des-sym-triazine devient moins importante.

V.3.5 Conclusion:

D'après les résultats d'analyse bactériologique reportés dans les Tableau-ci- dessus on constate que nos échantillons présentent une activité bactéricide en 24 heures de contact à 37 °C. Conformément à la normes européennes de la pharmacopee, attestées par des certificat d'analyse (p134-136) effectués au laboratoire de contrôle de qualité de l'institut pasteur d'Algérie ((I.P.A).

وزارة الصحة
MINISTERE DE LA SANTE

INSTITUT PASTEUR
D'ALGERIE

معهد باستور
بالجزائر

SERVICE CONTROLE QUALITE

REF N° : 229103

Alger, le 11 JAN 2003

CERTIFICAT D'ANALYSE

Produit : S - TRIAZINE (1)
Origine : UNIVERSITE DE BOUMERDES
Presentation : Poudre
Date de réception : 17/12/2002

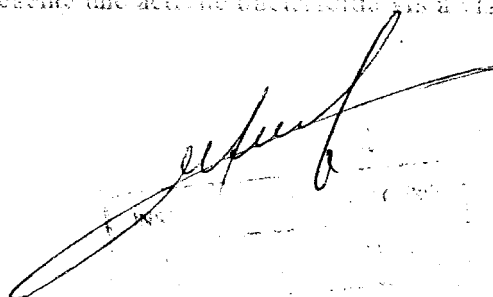
RESULTATS D'ANALYSE DU POUVOIR BACTERICIDE DU PRODUIT :
S - TRIAZINE (1)

METHODE PAR DIFFUSION SUR GELOSE

Souches de réf. utilisées	PRODUIT A ANALYSER S - TRIAZINE (1)		
	100%	50%	25%
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	11	9	9
Escherichia coli ATCC 16535	9	8	7
Staphylococcus aureus 209 P	10	7	7
Streptococcus faecalis 293 S	12	7	6

Norme : Bon pouvoir bactéricide
Eau : Bon pouvoir bactéricide

CONCLUSION : La triazine symétrique (1) présente une activité bactéricide vis à vis des 4 souches de références utilisées. (Spectre 4)



وزارة الصحة
MINISTERE DE LA SANTE

INSTITUT PASTEUR
D'ALGERIE

معهد باستور
بالجزائر

SERVICE CONTROLE QUALITE
REF N° : 229103

Alger, le 11 JAN 2003

CERTIFICAT D'ANALYSE

Produit : S - TRIAZINE (2)
Origine : UNIVERSITE DE BOUMERDES
Presentation : Poudre
Date de réception : 17/12/2002

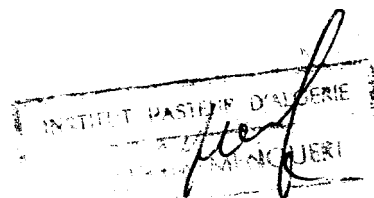
RESULTATS D'ANALYSE DU POUVOIR BACTERICIDE DU PRODUIT :
S - TRIAZINE (2)

METHODE PAR DIFFUSION SUR GELOSE

Souches de réf. utilisées	PRODUIT A ANALYSER S - TRIAZINE (2)		
	100%	%	25%
Pseudomonas Aeruginosa ATCC 27853	11	10	7
Escherichia coli ATCC 10536	10	8	7
Staphylococcus aureus 209.P	10	8	7
Streptococcus faecalis 203.S	12	11	9

Norme ≤ 6 mm : pouvoir bactéricide nul
12mm : Bon pouvoir bactéricide

CONCLUSION : La triazine symétrique (2) présente une activité bactéricide vis à vis des 4 souches de référence utilisées (Spectre 4)



وزارة الصحة
MINISTERE DE LA SANTE

INSTITUT PASTEUR
D'ALGERIE

معهد باستور
بالجزائر

SERVICE CONTROLE QUALITE
REF N° : 229/03

Alger, le 01 JAN 2003

CERTIFICAT D'ANALYSE

Produit : S - TRIAZINE (3)
Origine : UNIVERSITE DE BOUMERDES
Presentation : Poudre
Date de réception : 17/12/2002

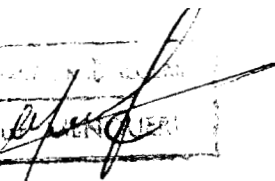
RESULTATS D'ANALYSE DU POUVOIR BACTERICIDE DU PRODUIT
S - TRIAZINE (3)

METHODE PAR DIFFUSION SUR GELOSE

Souches de réf. utilisées	PRODUIT A ANALYSER S- TRIAZINE (3)		
	100%	50%	25%
Pseudomonas Aeruginosa ATCC 27853	11	10	8
Escherichia coli ATCC 10536	14	11	9
Staphylococcus aureus 209 P	11	9	8
Streptococcus faecalis 203 S	12	11	10

Norme : < 6 mm : pouvoir bactéricide nul
12mm : Bon pouvoir bactéricide

CONCLUSION : La triazine symétrique (3) présente une activité bactéricide vis à vis des 4 souches de référence utilisées. (Spectre 4)

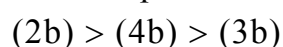
INSTITUT PASTEUR D'ALGERIE
Docteur 

V.4 Discussion des résultats

Au terme de ce travail nous sommes arrivés aux conclusions suivantes.

L'efficacité des dérivés des amino sym-triazines en tant qu'additif anti-oxydant dépend en premier lieu de leur stabilité aux hautes températures auxquelles, il ne doivent subir aucun changement de structure. Cela a pour effet de les rendre actifs aussi bien à basses qu'à hautes températures.

Suite à l'analyse par (DSC) les amino-triazines symétriques peuvent être classées comme suit par ordre de stabilité décroissante:



La grande stabilité de la molécule (2b) peut-être expliqué par la présence du soufre qui relie le noyau triazinique au résidu du phénol ($x = s$ et $n = 0$).

On remarque également que plus le groupement soufré est éloigné du cycle triazinique moins grande est la stabilité thermostabilisante. L'absence du soufre dans la molécule (3b) conduit à une stabilité moindre.

Quant au test bactéricide les trois 2,4-diamino-sym-triazines présentent une activité bactéricide importante ce qui était prévisible vu la présence des fragment de phénols gênés stériquement.

Les essais herbicides implanté sur des cultures envahies de mauvaises herbes sont destinés à étudier sous diverses conditions la réponse des adventices à l'application de différentes doses des amino – sym- triazines (2b,3b,4b).

Au terme de cette analyse nous avons pu observer que nos échantillons présentent des propriétés herbicides évidentes.

En ce qui concerne la mono-amino sym- triazine aucun test n'a pu être réalisé et cela vu le faible rendement obtenu.

Conclusion générale

L'objectif principal auquel on s'est assigné dans ce travail est l'élaboration de méthodes préparatives pour la synthèse des aminodérivés des sym- triazines contenant des fragments de (PGS).

Dans un premier temps nous avons procédé à la synthèse des nitriles et des thiocyanates de la série des (PGS) qui nous ont servi de point de départ pour l'obtention des amino-sym- triazines. Ensuite nous avons réalisé l'étude de la réaction de cyclocondensation qui a conduit à la formation de la mono amino 4,6-disubstitiées sym-triazine contenant deux fragementes de (PGS).

Il a également été établi que suite à l'interaction des nitriles et des thiocyanates de la série des (PGS) avec le dicyanodiamide, on aboutit à la formation des 2,4-diamino-6- substituées sym- triazines contenant des résidus de (PGS). Tout au long de ce travail nous avons procédés à la purification puis à la caractérisation et à l'identification des produits obtenus et cela grâce à des méthodes chimiques et physico-chimiques.

Comme il a été indiqué dans la partie bibliographique, les dérivés des sym-triazines comportant dans leur structure des fragments de (PGS) sont de potentiels anti-oxydants. Dans le but de confirmer cette propriété, nous avons soumis les molécules synthétisées, à l'exception de la molécule (2c) à l'analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC). Les résultats obtenus montrent que toutes les molécules étudiées présentent une haute stabilité thermique jusqu'à la température 220-380 °C et plus.

En présence d'air, le début de la perte en masse pour ces composés se situe à une température supérieure à 130-150°C, alors que pour l'antioxydant industriel le 4-methyl 2,6-di-tert-butylphénol (ionol) cette température est de 35-40°C. Les pics endothermiques sur la courbe différentielle correspondent aux points de fusion et de décomposition des substances.

Pour tester le pouvoir herbicides des amino-sym- triazines on les a soumis à des analyses au niveau de l'établissement de développement des espaces verts d'Alger (E.D.E.V.A.L). Les résultats se sont révélés satisfaisants. Enfin les molécules synthétisées ont été soumis à des tests bactéricides dans le but de prouver leur pouvoir bactéricide. Ces tests se sont révélés positifs ce qui a été confirmé par un certificat délivré par l'institut Pasteur.

Pour évaluer les propriétés anti-oxydantes des molécules obtenues, en plus de la stabilité thermique, il est nécessaire d'effectuer d'autres tests tels que l'indice d'acide, l'indice d'iode, l'absorbance.....Qui permettent de juger également des propriétés thermoanti-oxydatives des produits synthétisés. Pour différentes raisons, ces tests n'ont pu être réalisés mais on espère les faire ultérieurement.

Pour terminer, nous précisons que ce travail a fait l'objet d'une communication internationale [170], dans le cadre du 7^{ème} ICCRD Mansoura et Sharm El-Scheikh qui s'est tenu du 14-17 avril, 2003 (egypte).

Annexe

Appareillage utilisé

I. Appareillage utilisé pour les analyses

I.1 Analyse par spectrophotomètre infrarouge .

Appareil spectrophotomètre IR (Marque : paragon série PU 1000 Prtkin Elmer).

Source : Barre en carbide de silice à chauffage indirecte .

Monochromateur : réseaux 50mm x 50mm ; 100 ligne/mm.

Détecteur : surface large , gamme : 7800 à 100 cm^{-1} .

Préparation des échantillons :

Liquide : Diamètre de la fenêtre : 6mm épaisseur du Joint ,

Solide : Pastille composée du mélange échantillon KBr de prise

150÷200 mg

d'échantillons : diamètre 6 mm . épaisseur 0,2 mm.

II.2 Analyse par spectrophotomètre de masse couplé à un chromatographe en phase gazeuse.

Les spectres de masse sont enregistrés sur un appareil SHIMADZU.QP-5000, équipé d'une colonne non polaire (PDS) SE-30 de longueur de 25m et de diamètre de 0,25 mm de L'Institut Algérien du Pétrole / Sonatrach- Boumerdes.

II. Matériel autoclave référence : 4568-M- 3000 –VS-4842 –HTM GE

Nom du constructeur : PARR Instrument company.

Lieu de fabrication : Moline Illinois U.S.A

Année de fabrication : 1997.

Numéro de fabrication : 452 HC₃ –T316 – 112297 – 7515 .

Volume intérieur de travail : 600 ml

Capacité utile 600 ml

Diamètre intérieur 2.5'' /63,5 mm

Hauteur utile 8'' /203,2 mm

Etanchéité par Joint Teflon

Pression d'utilisation maximale 130 bar

Température maximale 350°C

Matériaux acier inoxydable 316SS

Fermeture par demi-coquilles

Un agitateur à entraînement magnétique, muni d'un arbre plein et d'une hélice à 4 pales inclinées en inox 316 . Toutes les pièces en contact avec le procédé dans l'agitateur sont en inox type 316 , entraîné par un moteur électrique à vitesse variable d'une puissance de ½ chavel ; la vitesse pourra varier entre 0 et 800 tr/mn.

Un four électrique , 220 V ; placé sous le plan de travail du bâti .

Références bibliographiques

- [1] A. Streitwieser, Jr C.H. Heathcock- Introduction to organic. Chemistry (Macmillan publishing CO). 48(55),1999 ,p.44
- [2] J. Koolman K-H.Röhm- Atlas de biochimie (Médecine-sceinces Flammarion). 1999,p55
- [3] Guide de chimie Therapeutique (serge kirKiacharian) faculte de pharmacie-universite de paris-sud. Ellipses édition marketing, S.A., 199632 me Bargaue, paris (15^e). ISBN 2-7298-46670.
- [4] Densiov, E.T and kovalEv, G.N.oxidation and stabilization of jet fuels, Moscow: khimiya, 1983.
- [5] I.P.Maslovoi; guide des Additifs chimiques aux polymères (2^{ème} éd; Moscow "khimiya" en russe; 1981
- [6] Compbell, B-Brusque ; Onopchenko, Anatolli; alkylation catalysée de résine à échange cationique (Amberlyst®) du phenol avec le trimère non hydrogène de decene de PAO. Remise en ordre des tert alkylphénols, I NDE ng. Chem. Recherche. 31(10),2278-2281(1992).
- [7] Bortnick, M.De newman; catalysant des reactions aux résines d'échange cationique, brevet: les USA 3.03.a Haas company, Mai 29,1962.
- [8] Stroh ,G; Sedyl ,R.;Hahn, W.;angew.chem, 1957,69,699.
- [9] Goloubtchenko I.T.; Position ortho des alkyls phenols et des oléfines. Ed. Naoukova douma, p.104.kiev .1983.
- [10] Konzylovsky ozlikovsky Y.B., kochty V.A., Ovciok.T.F., journal chimie organique T.25; N°1; p. 55-61.1989.
- [11] Erchov.B. B, NiKiforov. G. A, Volodkin A. A, phenols genés stériquement, edition "chimie". M. 1972.
- [12] Yoshiba: YUJI; Kotanigawa; Tackeshi; Yaaamamoto; Adchi; Tomio ; Synthesis of alkylphenols (Gov, Ind; Res; Inst; Sapporo),japan. 1976.
- [13] PN: 4122289 ;241141.78; Appl 05/08/77; Mchurov; jury Ivanovitch yan shvetsky; Méthode for preparing 2,6-di-tert-butylphénols. 1978.
- [14]:L.F.Cho.Oxidative behavior of hydrocarbon lubricants, Ph.D.,1982.
- [15] Lo curto, D; Pasetti , G. Effectiveness of antidegrading additives for process and long term stabilkation of commercial polyamides Presented at polyamides 2000 , the polyamide. Chain world congress, Zurich switzerland,14-16 march, 2000.
- [16] Paouette L; Farley W.J.Org.chem.,32,2718(1967) .
- [17] Leyk. MüllerE.; Mayer R.,scheffler K. Chem.Ber; 91,2670(1958).
- [18] Miiller E., Leyk ; chem. Ber; 87, 1605(1954).
- [19] Potts K., J, chem. Sac.,1953,3711.
- [20] Tsutsunu Sh.J, chem. Sac; Japan, Pure chem. Sec, 77, 737(1956).
- [21] Barnes T. ,J. Chem. Sac; 1961, 953.
- [22] Bourmistrova C.I., Zařstev V. N., 34, 3089(1964).
- [23] Erchov V. V., Zlobina G.A, isr. AN URSS, ser. Chem., 1963,1877.
- [24] Meek J., Fowler J.,J. Org. Chem.,33,226(1968).
- [25] Ricker A., scheffler K., Ann., 693,10(1959).
- [26] Neunhoeffer. O., Heitmana P., chem. Ber., 96, 1027(1963).
- [27] Zecher W., pat. RFA 1170398(1964)., C. A.61, 4267(1964).
- [28] Nikiphorov G.A., izl. A. N. URSS. Ser. Chem., 1968,1132.
- [29] Bella. ,connellw. Pat. USA 2739160(1955).; C.A., 50, 16856(1956).
- [30] Getterman L, AM., 357, 313(1907).
- [31] Erchov V.V.,volodkin A. A., id. AN URSS. OXN, 1962, 1839.
- [32] Müller E., Riekeva, Ann., 673, 40(1964).
- [33] Portnekh N.V., volodkin A. H., isb. AN URSS. Ser. Chim. 1966. 2243.
- [34] Eguedis F.M., volodkin A. H., isb. An URSS. Ser. Chim.,1971,1311.
- [35] VolodkinA. A, Erchov V. V. isb. AN URSS. Ser. Chim.,1969,1883.

- [36] Neuworth M.; Hotelling E., pat. USA 2810765(1957):RJ chim. 1959,83208.
- [37] Bekker G, Introduction à la théorie électronique en chimie organique édition « Mir », 1965.
- [38] Goddu R., J. Am. Chem. Soc. 82, 4533(1960).
- [39] Pincemail J. Free radicals and antioxidants in human disease. In Favier AE, Cadet J, Kalyanaraman B, Fontecave M, Pierre J-L (eds), Analysis of Free radicals in Biological systems. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag, pp 83-98, 1995.
- [40] Ames BN, Gold LS, Willet WC. Causes and prevention of cancer. Proc Natl Acad Sci USA 92:5258-5265, 1995.
- [41] Stadtman ER, Oliver CN. Metal-catalyzed oxidation of proteins: physiological consequences. J Biol Chem 266:2005-2008, 1991.
- [42] Loft S, Poulson HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. J Mol Med 74:297-312, 1996.
- [43] Agarwal S, Sehgal RS. DNA oxidative damage and life expectancy in houseflies. Proc Natl Acad Sci USA 91:12332-12335, 1994.
- [44] Frei B. Natural antioxidants in human health and disease. San Diego: Academic Press, 1994.
- [45] NJ Temple, antioxidants and disease: more questions than answers, Nut Res. Vol 20, 3, 449-459, 2000.
- [46] Enerex ca graine de raisin thé vert. : <http://museum.gov.ns.ca/raisin/fr/thé/htm>
- [47] Teissedre, P. L., Frankel, E. N.; Waterhouse, A.L.; Peleg, H. And German, J. B. Inhibition of in vitro human LDL oxidation by phenol antioxidants from grapes and wine, J. Sci. Food Agric. 1996, 90, 55-61.
- [48]. Pat. 2481526(USA). Acylcarbonylguanides / Daniel E. Nagy- C.A. 1950, V. 44, 5906.C.
- [49]. Pat. 226311 (GFR). 2. Amino-4- (phenylethylamino)-6- (phenoxy-alkyl)-1,3,5-triazine / Metz G., Specker M.-C. A., 1974, V. 81, 105580.p.
- [50]. Pat 1384684 (Brit). Cholesterol- and lipid- lowering 2-amino-4-(2-phenylethylamino)-6- (phenoxy-methyl)- 1,3,5-Triazine / Merckel L., - C.a-1976, V.84, 180 302.
- [51] Ashton. F. Persistence and degradation of herbicides. Dans biodegradation of pesticides. F. Matsnmra et C.R. Krishna Murti (dir. De publ.). Plenum press. New York. Ny.P. 117(1982).
- [52] Perrin. Robert et Shreve, Jean-pierre, chimie Industrielle, 2nd Edition, Masson Editions, Paris, 1997.
- [53] G. Jager, in chemistry of pesticides, ed. by K. H. Buchel, P.322. Wiley, New York (1983).
- [54] S.A Liebman A.P. Snyder, J.H Kremer, D.J. Reutter, M.A. Schroeder and R.Q. Fifer, J. Anal. Appl. 2, 83(1987).
- [55] Bosshardt H.P., J. Assoc. Off. Anal. Chem., 54, 749 (1987).
- [56] Tweedy B.G. and Kahrs R.A., Anal. Methods Pestic. Plant Growth Regul., 10, 493 (1978).
- [57] Bardalaye P.C. and Weeler W.B., J. Assoc. Off. Anal. Chem, 68, 750, (1985).
- [58] National Academy of sciences. Drinking Water and health. Vol. I. U.S. National Research Council. Washington. DC. P. 533 (1977).
- [59] Cohen. S. Z. Creeger. S. M. Carsell. R.F. Et Enfield. C. G. Potential pesticide contamination of ground water from agricultural uses. Dans : Treatment and disposal of pesticide wastes. R. F. Krueger et J.N. Sieber (dir de publ.). ACS Symp. Ser. 259 : 297(1984).
- [60] U.S. Environmental Protection Agency. EPA draft final list of recommendations for chemicals in the National survey for pesticides in ground water. Chem Regal. Rep. 9(34) 1033(1985).
- [61] Bussahel, R.; Bouland, S.; Moussaoui; K.M. et Montiel, A. Elimination de pesticides organochlores, triazines et phénylurées par nanofiltration, section scientifique, 2000, volume 33, N°4.
- [62] Shapiro S.L., Parrino V. A. & Freedman L. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 2220-2225.
- [63] Shapiro S.L., Parrino V.A., Rogon E & Freedman L. J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 3725-3728.
- [64] Shapiro S.L., Parrino V.A., & Freedman L. J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 3728-3736.

- [65] Casadebaigf, Dupin J.P. & Mesnard P. *Ann. Pharm. Fr.*, 1979, 37, 313-324.
- [66] Elderfield R.C. *Heterocyclic compounds*. Wiley J. Edit., New York, 1961, 7, 663.
- [67] Krentzberger V.A. *Argueim. Forsch. (Drug Res.)*, 1975, 25, 1860-1862.
- [68] Shapiro S.L., Parrino V.A. & Freedman L.J. *ORG. chem.*, 1960, 26, 3331-3334.
- [69] Iegha, S.S.; slavik, M., Carter, S.K., *cancer*, 38, 1970, p. 27-35.
- [70] Z. brzozowski et al. *European Journal of Medicinal chemistry* 35(2000) 1053-1064.
- [71] Kosary I., Kosztreiner E., Rabloczky, G., Kurhy M., *Eur. J. Med. chem.* 24(1989) 97-105.
- [72] Kreutzberger A., Schlafer J., *Pharm. (Weinheim)* 321(1998) 827-830.
- [73] Kreutzberger A., Kochanowski R., *Arch., Pharm. (Weinheim)* 321(1989) 837-840.
- [74] Mohr R., Buschauer A., Schunack W., *Arch. Pharm. Sci.* 54(1986) 878-885.
- [75] Dobhi T.P., Shah V.H., Parkh A.R., *Indian J. Pharm. Sci.* 54(1992) 109-111.
- [76] Kukla M.J., Iudovici D., Jonssen P.A.J., Heeres J., Moereels H., Emiel L., *Eur. Pat. Appl. EP834 507, chem. Abstr.* 128(1998) 257 449.
- [77] Brzozowski Z., *Acta pol. Pharm-Drug Res.* 55(1998) 49-56.
- [78] Angelucci R., Anteni D., Giraldi P.N., longemann W., Naunini G., *Experientia* 19(1984) 372-379.
- [79] Stivens M.F.G., Bliss E.A., Brown T.B., Mckenziex S.M., *Eur. J. Med. chem. Ther.* 19(1984) 372-379.
- [80] Hayashi S., FuruKawa M., Fujino Y., Yoshimatsu., *chem. Pharm. Bull.* 17(1969) 329-334.
- [81] Overberger C.G., Michelotti F.F.W., corabateas P.M., *J. Am. chem. soc.* 79(1957) 942-948.-334.
- [82] Prisbe E.J., Verheyden J.P.H., Moffatt J.G.M., *J. org. chem.* 43(1978) 4774-4784.
- [83] Eyckmans, L. *La Tripanosomiase Humaine Africaine, Maladie tropicales transmissibles*, Ed., Aupelf- EREF. John libbey Eurotext. Paris, 189, pp. 57-60.
- [84] Doshi, M.R. (1995). *Optical proprietes of papier: color stripping and Fluorescent Indices. progress in paper Recycling* 4(3): 86-89.
- [85] Wertheman, D.P. and J. Kaschig (1995). *le sort environnemental des azurants optiques. la papeterie.*
- [86] Ciba-Geigy (1994). *Emploi d'azurants optiques dans l'industrie papetiere.*
- [87] Shapiro S., Parrino V., Freedmann, *hypoglycemic agents, N-Alkyl and aralkylbiguanides.* - *J. Am. Chem. SOC.*, 1959, V. 81, p. 3728-3736.
- [88]. *Pat. 2309663(USA). substituted guanamines/Oldhan W., C.A./1943, V. 37, 3768.*
- [89] Ribaud, M. O. and Bouzher, *Atrazine: environmental characteristics and economics of management* (Washington, D.C / US Department of Agriculture- Economic Research Service), 1994.
- [90] *Pat. 2447176(USA). 2-Substituted guanamines/ Oldhan W., C. A., 1949, V. 43, 1814. C.*
- [91] *Pat. 2830052(USA). 2-New Triazine derivatives/Birtwells., HepWorth w., stacey G.J. - C.A., 1959, V. 53, 15109.g.*
- [92] El-sebai A.I., Soliman R., Farghaly A. M. *Fusion of uréa with some aromatic acids.* - *Egypt. J. Pharm. Sci.*, 1972, C.A., 1975, V. 82, 16507.
- [93] Das p.s, patra B. BO, Rose A.N., baser U. P.
- [94] *Pat. 2394526(USA). aliphatic-sudstituted guanamines/thurston J.T., C. A., 1946, V. 40, 4776.*
- [95] *Pat. 2461943(USA). x,b-Unsaturated guanamines/ thurston J., C.A., 1949, V. 43, 3854.*
- [96] *Pat. 2309624(USA). B-alkoxybuty ro guanamines/bradlay M-C.A. 1943. V. 37, 3868.*
- [97] Overbeger G. shapiro S.L. - *monomer synthesis of a vinyltriazines and study of the reaction of phenyl- biguanide with acrylates esters.* - *J. Am. chem. soc.*, 1954, V. 10, P. 1216-20.
- [98] Furukawa m., *Reaction of 1-biguanide with some carboxylic esters.* - *chem. pharm. bull.*, 1962, V. 10, P. 1216-20.
- [99] Furukawa M., Iledc T. *Synthesis of 2,6 -diamino-s-triazine-2- carboxamide derivatives.* - *chem. Pharm. Bull.*, 1963, V. 11, P. 596-600.
- [100] *Pat. 2427315(USA)-carboxypolyméthylène guanamines/ thurston J.T., - C.A., 1948, V. 43, 5052.*
- [101] *Pat. 440747(con). Unsaturated carboxyguanamines/ thurston J.T., Nagy D. - C.A., 1947, V. 41, 5556.*

- [102] Sokolobckaya S.V., Sokolova V.M., Mguidson O. Dérivés-(2,4-diamino-1,3,5-triazines-6).- J.C.O., 1957, T.27, p.1021-1028.
- [103] Zaisteva E.L., Yakobovitch A.Y., Braz G.I., Bazov V.M. Synthèse dans le rang des 1,3,5-triazines. J.O.C., 1964, T.34, p. 2976-2979.
- [104] Pat.38164 119(USA). Substituted-S-triazines/Gross B., feeny R. W.- C.A., 1974, V.81, P.91584.
- [105] Pat.1115(66).(Brit).2-amino-4-alkoxy-1,3,5-triazines takashi T., saluro T., teruaki T.- C.A., 1966, V.64, 12702.
- [106] Pat.12912(67)(Brit).mono amino Substituted triazines/odo k., yoshikawa E., C.A., 1968, V.68, 13005.J.
- [107] Hayashi S. Furukawa M., Yamamoto J., Nishizama Y. studies on antitumor substances. VII. Réaction of N-Amidino-o-Alkyl-isourea with some carboxylic esters.- chem. Pharm.Bull., 1968, V.16, p.474-479.
- [108]. Pat 1536093 (France). 4-Amino-6-Alkylthio-S-triazines/Badische Anilinuna soda-Fabrik A.G.- C.A., 1969, V.71, 81429.
- [109] Sokolobckaya s.v., Sokolova V.M., Mguidson O. Dérivés-(2,4-diamino-1,3,5-triazines-6)alkylcarboxyliques.-J.C.O., 1957, T27, p. 1021-1028.
- [110] Case Fr.H., Kennon L., The preparation of triazines and benzimidazoles from 1-and 3-Cyanoisoquinolines.-J.Heterocycl.chem., 1967, V.4, p.483-485.
- [111]. Russel P.B., Hitchings G.h. The reaction of aromatic nitriles with guanidine.- J.Am.chem. Soc., 1950, V.72, p.4922-4925.
- [112] Also from D., Grossberg H., Sheffer H.A. New synthesis of -S- triazine.- J.Heterocyclic.chim, 1976, V. 13, N°4, P917-919.
- [113] Weidinger H., Kranz J. 476 -diaryl-1,3,5-triazines.-Ber, Bd.96, S.2070-2080, 1963.
- [114] Ostrogovich A., cheorghui G. Y-Triazines. Synthesis of isobutylamino-Y-triazine. Gazz. Chim.ital., 1932, t.62, 62, p317-332.
- [115] Pat.2302162(USA). Guanamine derivation / Zerweckw., Brunner W.- C.A., 1943, V.37, 2016.
- [116] Simons J., Saxton M. Organic Synthesis.-J. Willeyand Sons, N-Y., 1953, V.33, p.13.
- [117] Oikawa E., Horiguchik. The synthesis and polymerization of 2-(n-Vinylphényl)-4,6-diamino-s-triazine.- Bull. Chem. Soc. Japan., 1975, V.48, p.737-738.
- [118] Ogata Y., Kawasaki A., Nakagava K. Kinetics of the formation of benzoguanamine from diacyanodiamide and benzonitrile.- Tetrahedron, 1964, V.20, p.2755-2761.
- [119] Pat.2548772 (USA). Cyanobutylguanamine/Castle J.-C.A. 1952, V.46, 10212.i.
- [120] Pat.2506814 (GFR). Benzoguanamine derivatives (Murai H., katsya A.Y., Takats s.- C.A., 1975, V.83, 206332.
- [121]. Pat. 2510761 (USA). Diguanamines/ Simons J.- C.A., 1950, V.44, 10379.
- [122] Nomura Y., Yosida T., Kakurai T. Moguchi T. Reaction of vinyl polymers containing nitrile groups with dicyanodiamide.- YuKi Gosei Kagaku.
- [123] Pat. 1135477(GFR). 4,6-Diaryl-1, 3,5 -triazines / Weidinger H., Kranz J.-C.A., 1963, V.58, 1480.
- [124] Russel P.B., Hitchings G.H. The reaction of aromatic nitriles with guanidine.- J. Am. Chem. Soc., 950, V.72, p. 4922- 4925.
- [125] Schmidt R.R. Aktivierung von Halogen-carbonylverbindungen mit Lewis- Saure und ihre Umsetzung mit Mehrfachblindung. Systemen.- chem. Ber., 1965, Bd. 98, s. 334-345.
- [126]. Pat. 2309663 (USA). Substituted guanamines/ Oldham W., C. A., 1943, V. 37, 3768.
- [127]. Shapiro S., overberger G.- Monomer synthesis Triazine a novel method for the reduction of halomethyl groups in the triazine serie. -J. Am. Chem. Soc., 1954, V. 76. P.97.
- [128]. Pat. 2427314 (USA). Arylguanamines/ Thurston. J. T.,- C. A, 1948, V. 42, 2286g.
- [129]. Das p. S., Patra B. B., Rose A. N., Baser U. P.
- [130]. Pat. 2830052 (USA). New Triazine derivatives, Birtwell s, Hepworth w., Stacey G.T.- C.A, 1959, V.83, 15 109.y.
- [131] Pat. 2386517(USA). Hydroxy-substituted arylguanamines/Thurston J.T., C.A., 1946, V.40, 614.

- [132]. Pat. 2535968(USA). Hétérocycliques guanamines (Thurston J. T., Kaiser D., C.A., 1951, V. 45, 4276b.
- [133]. Pat. 2937170(USA). Alkylaminopyridoguanamines/Shapiro S.L., Freedman L., C.A., 1960, V. 54, 18565.
- [134]. Shapiro S., Parrino V.A., Freedman L., Guanamines W. Pyridil-guanamines. - J. org. chem., 1960, V. 25, p. 384-387.
- [135]. Smyrul N.R., Smithwick R.W. Hydroxide-catalyzed synthesis of heterocyclic Amine Derivatives from nitriles. - J. Heterocyclic chem., 1982, V. 19, p. 493-496.
- [136]. Pat. 642409(Brit). Guanamines/American cyanamid CO. - C.A., 1952, V. 46, 146.
- [137]. Pat. 2606904(USA) Guanamines/KAISER D., C.A., 1953, V. 47, 8774.g.
- [138]. Pat. 249 1658(USA). Guanamines/4,6-diamino-2-alkoxyalkyl-1,3,5-triazines/Gresham W. - C.A., V. 44, 1950, 3538.
- [139]. Wystrach V., Erickson J. Dialkoxyalkanenitriles. II. Reaction of dialkoxyacetonitriles with dicyanodiamide. - J. Am. Chem. soc., 1953, V. 75, p. 6345-6346.
- [140]. Kabbe H.J., Eiter K., Moller Er. Heterocycl en aus carbon saurederivate. I. substituierte 2-amino-triazine. - Liebigs. Ann. Chem., 1963, Bd 704, S. 140-143.
- [141]. Pat. 112547(6FR). 4,6-Disubstituierte 2-amino-1,3,5-triazine/Kabbe H.J., Eiter K., Moller Er. - C.A., 1966, V. 64, 15900.
- [142]. Tanbe., Acyle directives of guanidine. - er., 1910, Bd 3S. 3586-3590.
- [143]. Pat. 2769809(USA). Triazine compounds and methode / hitching S-G.H., Russel P.B. - C.A., 1966, V. 45, 45560.
- [144]. Pat. 1458877(USA) synthèse des Amino -s- triazines fabbeh/ Koelsch, Hoadh. Er. - CA. 1955, v. 20, 1287-1287.
- [145]. Muller, E., Segmann, H.B., Scheffler, K. Investigation of sulfurcontaining aroxylys by means of electron resonance, Ann, 1961, Bd. 645, s. 779-91
- [146]. Patent N° 1343302(France); Meier, E. A., Dexter, M. β -(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propionitriles/C.A., 1964, Vol. 60, 9206.
- [147]. Koelsch, Hoad H. Preparation and reduction of 2-Methoxy-N-Methyl-1-Naphthalneethylamine, J. Org. Chem., 1955, v. 20, p. 1282-1287.
- [148]. Finkelstein, A.I., Boitsov, E.N. Structure Moléculaire des sym-triazines et leurs dérivés, Ouspekhi. Khimi, 1962, T. 3, N° 12, p. 1496-1510.
- [149]. Bmckner., Einhard Mécanismes Réactionnels en chimie organique, Tome 1, p. 178, De boeck Universités, a, 1999.
- [150]. Dozeman, G., Fiore, P., Puls, T., Walker, J., Org. Proc. Res. Dev., 1997, 1, 137.
- [151]. USA Patent 2,903,346 Propionitrile substitue par des groupements phénoliques. Coffild, T., R. J. Khim., 1961, 24 A167.
- [152]. Coffild, T., Fielbey, A., Ecke, E., Ekolka, A. Some reactions of 2,6-dialkyphenols, J. Am. Chem. Soc., 1957, Vol. 79, p. 5019-5023.
- [153]. Gledovia, E. V., Vishniakova, T. M., Izv. Bouzov, khimiya i khimich. Tekhnologuya, 1977, T. 20, N° 7, p. 1076-7.
- [154]. Patent N° 7908752 5(Japan); Yoshio, O., Setashio, O., Minorn, S. Monoamino-substituted triazines/C.A., 1979, Vol. 78, 13005.
- [155]. Veichang, K.; Khilguemag, G. Méthodes expérimentales en chimie organique, M° "Khimiya", 1968, 944p.
- [156]. Nakapici, K. Specres infrarouges et Structures des molecules organiques, M. "Mir", 1965, 216p.
- [157]. Lieber, E.; Rao, N.R.; Ramachandran, J. Infrared spectra of organic thiocyanates and isothiocyanates, J. Spectrochim. Acta, 1958, Vol. 16, p. 393-395.
- [158]. Ham, N.S.; Willis, J.B. Vibration spectra of phenylthiocyanate and benzoylisothiocyanate, J. Spectrochim. Acta, 1960, Vol. 16, p. 393-395.
- [159]. Pliev, T.N. Identification des structures alkylphénoliques par spectroscopies IR et UV, Dansssr, 1967, T. 176, N. 1, p. 113-15.
- [160]. Silverstein, R.; Basler, G.; Morrill, T. Identification spectroscopique des composts organiques, "Mir", 1977, 617 p.
- [161]. Kost A.N., cheiman B.M. Synthèse à l'aide du nitrile acrylique. XXXII. Cyanoéthylation du p- crésol. - J.O.C., 1959, T. 29, p. 2310-2314.

- [162] Veichang K. ; khilguemag Méthodes expérimentale en chimie organique.-M."Chimie", 1968, p944.
- [163] Nkapissi K. Spectres infrarouge et structures des composts organiques.- M., "Mir", 1965, Pp216.
- [164] Finkelstein, A.I., ; Boitsov, E.N., Ousp. *Khimi*, 1978, T.47. p1496.
- [165] Pliev. T.N. Identification des structures alkylphénoliques par spectroscopie infrarouge et ultraviolette. DAN.SSR, 1967, T.176, N)1, p113-115.
- [166] Zilberman E.N. Réactions des nitriles.- "chimia", 1972.
- [167] Finkelstein A.I. Etudes optiques des structures moléculaires des dérivés des sym-triazines. III. Spectres d'absorption des amino-et oxydérivés des sym-triazines dans le domaine infrarouge. 1958, T. 5, p264-269.
- [168] Reinschnesse L.H.K., McDeritt N.T. Infrared spectra at some 1,3,5-Triazine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, V.82, p3736-5762.
- [169]. Silverstein R., Basler G., Morrisk T. Identification spectrométrique des composés organiques.-, Mir , 977, p525.
- [170] Yahia Laouad, F. and Sabri, A. Synthesis of Sym-Triazines Containing Fragments of Sterically Hindered Phenol and Their Potential Application as Additives Anti-Oxidisers for the Combustible Oils and as Herbicides, 7^{ème} ICCRD Mansoura & Sharm El-Sheikh, April 14-17, 2003,

Abstract

The amino-derivatives, in which the nitrogen atom is directly related to the heterocycle, are among the compounds of sym-triazines which are of particular interest, because of their high biological activity, they are used as a starting point to obtain pesticides having a large effectiveness and a low toxicity. Moreover these amino-derivatives are widely used all over the world (symazine, propazine, ametrine, prometryn). In addition to that mono and diamino-substituted sym-triazines are of a high interest when they are used as antioxidant, as photostabilizer and thermally stabilizer for polymeric materials and as additives polyfonctionnels for hydrocarbon fuels and lubricants. They also have various applications such as interfacial activity agents, corrosion inhibitors, blueing optical etc...

Of all intermediate chemical products derived from oil, the alkylphenols occupy at the present time a considerable place and are the starting point of very many organic syntheses.

Their application use in the production of the additives makes it possible to improve the various properties of lubricants and the fuels. In addition, having a high biological activity, the alkylphenols are able to regulate certain biological processes, which justify the use of this kind of compounds in the different fields of biology and medicine.

The reactivity of the amino-derivatives of sym-triazines is determined, initially by the nature of the substituents located in the nitrogen atom of the amino group, as well as in the triazine core; this is why the combination of the heterocyclic core of the triazine and the hindered sterically phenol, residues obstructed in one molecule alone, confers to this structure a high stability and improved properties. This is the kind of molecules that were obtained within this framework of this work.

To evaluate the thermal stability of the synthesized substances one subjected them to an analysis by differential scanning calorimetry (DSC).

The bactericidal and herbicide activity has given satisfactory results.

The results of this work have been presented at the 7th ICCRD Mansoura and Sharm El-Sheikh which was held of April 14-17, 2003 (Egypt).

Key words : Hindered sterically phenol, Amino-s-Triazine, Bactericide, Herbicide.