

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ 8 MAI 1945 GUELMA

FACULTÉ DES SCIENCES

DÉPARTEMENT DE CHIMIE

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ POUR OBTENIR LE DIPLÔME DE MAGISTER

EN CHIMIE APPLIQUÉ

Synthèse, étude théorique et évaluation biologique
des 1,2,3-triazoles.

Par : **Lahcene Abdelmalek**

Devant le jury constitué de

AFFOUNE Abed Mohamed	Professeur à l'université 08 mai 1945-Guelma	Président
TEGUICHE Mabrouk	Professeur à l'université 08 mai 1945-Guelma	Rapporteur
MEREDES Rachid	Professeur à l'université 08 mai 1945-Guelma	Examineur
GUEBAILIA Habiba	MC.A à l'université 08 mai 1945-Guelma	Examinatrice

2010

Notes Techniques

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

Spectrométrie Infra Rouge :

Spectromètre de l'université de Annaba. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr. Les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1}

Point de fusion :

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

Chromatographie :

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

Abréviations utilisées

Ac ₂ O	<i>Anhydride acétique</i>
Bn	<i>Benzène</i>
AIBN	<i>α,α'-azo-bis-isobutyronitrile</i>
Boc	<i>tert-butyloxycarbonyle</i>
Bu ^t	<i>tert-butyle</i>
CCM	<i>Chromatographie sur couche mince</i>
°C	<i>Degré Celsius</i>
DABO	<i>1,4-Diaza-bicyclo[2.2.2]octane</i>
DCM	<i>Dichlorométhane</i>
DMA	<i>N,N-diméthylaniline</i>
DME	<i>Diméthoxyéthane</i>
DMF	<i>N,N-diméthylformamide</i>
DMSO	<i>Diméthylsulfoxyde</i>
H	<i>Heure</i>
Mes	<i>Mesitylene</i>
Min	<i>Minute</i>
Ph	<i>Phynile</i>
IR	<i>Infra-Rouge</i>
T.amb	<i>Temperature ambiante</i>
TFA	<i>acide trifluoroacétique</i>
TfN ₃	<i>Trifluorométhanesulfonyl azide</i>

Résumé

Ce mémoire décrit la synthèse d'une nouvelle série de 1,2,3-triazoles par la réaction de condensation de 1,2- phénylenediacetonitrile avec les arylazides, en présence de l'éthoxide de sodium comme base.

Abstract

This thesis describes the synthesis of a new series of 1,2,3-triazols by the condensation reaction of 1,2-phénylenediacetonitrile with arylazides in the presence of the sodium ethoxide as base.

ملخص

هذه المذكرة تصف توليف مجموعة جديدة من 1، 2، 3-تريازول عن طريق تفاعل التكاثر لـ:

1,2- فينيلان دي اسيتونتريل مع أريل أزيد بوجود ميثوكسيد الصوديوم كقاعدة.

Sommaire

Introduction générale

Chapitre I : Les méthodes de Synthèse des arylazides

<i>I.1. Introduction</i>	<i>10</i>
<i>I.2. Synthèse des arylazides</i>	<i>10</i>
<i>I.2.1 Substitution nucléophile aromatique : Réactions $S_{N_{Ar}}$</i>	<i>10</i>
<i>I.2.2 Les arylazides a partir des composes Diazoniums</i>	<i>11</i>
<i>I.2.3 Les arylazides par les réactifs organométalliques</i>	<i>12</i>
<i>3.3.4 Les Arylazides par le transfert diazo</i>	<i>13</i>

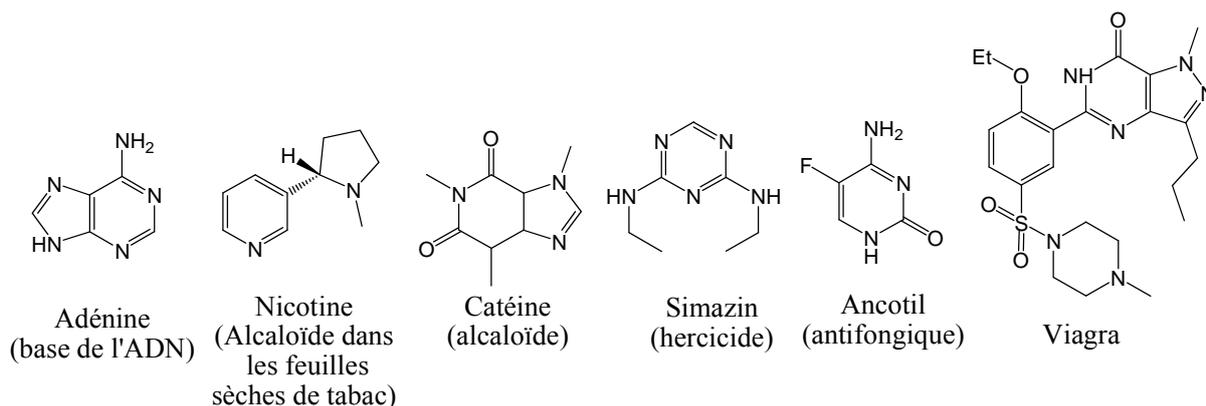
Chapitre II : Les méthodes de Synthèse des 1,2,3-triazoles

<i>II .1 . Introduction</i>	<i>15</i>
<i>II.2. Les méthodes de synthèse des 1,2,3-triazoles</i>	<i>16</i>
<i>II.2.1. Le groupe synthétisé par les composes acyclique</i>	<i>16</i>
<i>II.2.1.1. Le groupe synthétisé par Acétylencarboxylates</i>	<i>16</i>
<i>II.2.1.2. A partir D'autres Acétylènes Symétriquement Substitués</i>	<i>20</i>
<i>II.2.1.3. A partir d'Acétylènes asymétrique problème de régioisomère</i>	<i>23</i>
<i>II.2.2 Les Cycloadditions des alcynes aux azides Catalysée par le cuivre</i>	<i>29</i>
<i>II.2.3 D'autres méthodes synthétiques pour 1,2,3-Triazoles</i>	<i>33</i>
<i>II.2.4 Synthèses Du 1,2,3-Triazoles par la Transformation des autres cycles</i>	<i>36</i>
<i>II.2.4 .1 1,2,3-2H-Triazoles à partir de 1,2,5-Oxadiazoles</i>	<i>36</i>
<i>II.2.4 .1 1,2,3-1H-Triazoles à partir de 1,2,3-Thiadiazoles</i>	<i>37</i>
<i>II.2.4 .2 . 1,2,3-Triazoles à partir des dérivés de pyrimidine</i>	<i>38</i>
<i>II.2.5 A partir Des Réactions de condensation</i>	<i>40</i>

<i>II.3. L'activités Biologiques et les application industriels du 1,2,3-triazoles</i>	<i>43</i>
<i>II.3.1. Les Dérivés biologiquement actifs</i>	<i>43</i>
<i>II.3.2. D'Autres applications</i>	<i>43</i>
<i>CHAPITR III : synthèses des arylazides et 1,2,3-triazoles(Résultat et discussion)</i>	
<i>III .1. Introduction</i>	<i>47</i>
<i>III .2. Synthèse des (o,m,p) arylazides</i>	<i>47</i>
<i>III.3. Condensation des arylazides avec le 1,2-phénylenediacétonitrile</i>	<i>49</i>
<i>III.3.1. Introduction</i>	<i>49</i>
<i>III.3.2. Résultat et discussion</i>	<i>51</i>
<i>Conclusion</i>	<i>55</i>
<i>Partie expérimentale</i>	<i>56</i>
<i>Annexe</i>	<i>61</i>
<i>Figure 1</i>	<i>I</i>
<i>Figure 2</i>	<i>Ii</i>
<i>Figure 3</i>	<i>Iii</i>
<i>Figure 4</i>	<i>Iv</i>
<i>Figure 5</i>	<i>V</i>
<i>Bibliographie</i>	<i>65</i>

Introduction générale

La chimie hétérocyclique est une partie importante de la chimie organique puisque les hétérocycles sont très présents dans la nature comme par exemple les acides nucléiques ou les alcaloïdes. Quant aux hétérocycles synthétiques, ils sont largement utilisés dans les herbicides, fongicides, insecticides, colorants, conducteurs organiques et, bien sûr, les produits pharmaceutiques.



Parmi les composés hétérocycliques, les 1,2,3-triazoles sont fréquemment employés comme des squelettes de base pour la synthèse des drogues et sont classés parmi les hétérocycles les plus étudiés.

En 2003, plus de 10 500 articles ont été publiés sur la chimie des triazoles, 4 200 (40%) articles sur la synthèse et plus de 2 400 (22.8%) sur l'activité biologique.

L'objectif de notre travail est basé sur la synthèse des nouveaux composés hétérocycliques en particuliers les 1,2,3-triazoles par la condensation d'un carbanion, 1,2-phénylènediacétonitrile, avec des arylazides.

Ce mémoire est présenté en trois parties :

- ✓ **partie I : étude bibliographie sur la Synthèse des arylazides.**
- ✓ **Partie II : étude bibliographie sur la synthèse des 1,2,3-triazoles.**
- ✓ **Partie III : Préparation des 1,2,3-triazoles via la condensation des arylazides avec le 1,2-phénylènediacétonitrile.**

Chapitre I :

**Les méthodes de Synthèse des
arylazides**

I.1. Introduction

La chimie des azides commence par la préparation du premier azide organique, l'azide phénylique fait par Peter Griess en 1864¹ et avec la découverte de l'azide d'hydrogène et du réarrangement des azides d'acyle à l'isocyanate correspondant, rapporté par Curtius en 1890 (réarrangement de Curtius).² Seulement dans les années 50 et 60 les azides organiques ont attiré l'attention considérable poussée par les examens de Smith³ et Boyer⁴ sur la chimie de l'aryle, acyle, et les azides alkyliques. De nombreuses synthèses et applications des azides organiques ont été développées.⁵ Ces molécules riches en énergie sont devenues les intermédiaires valables dans la synthèse organique, en particulier dans la synthèse de divers hétérocycles contenant de l'azote, en chimie de peptide et en chimie combinatoire. Ils ont découvert l'application en tant qu'agents de soufflage et comme pharmaceutiques. Il est intéressant de mentionner l'intérêt international sur des azidonucléosides dans le traitement de la maladie de **SIDA**⁶ et de leur nécessité dans la préparation des bioconjugués via Staudinger ligation.⁷

I.2. Synthèse des arylazides

I.2.1. Substitution nucléophile aromatique : Réactions $S_{N}Ar$

La synthèse des azides aromatiques peut être réalisée par la substitution des groupes attracteurs dans les systèmes aromatiques par l'azide, en position *ortho* ou *Para* relativement au groupe partant.⁸ Les arylazides fluorés sont parmi les recherches photo-affinité les plus employées pour étudier la fonction et la structure de la protéine. La réaction des composés correspondants de pentafluorophényl **1** avec l'azide de sodium fournit les azides de perfluorophényl **2** avec des bons rendements^{8a} (*Schéma 1*). Les azides de perfluorophényl **2d** et **2f** ont été employés comme précurseurs pour la synthèse multi-étapes du *p*-azidotetrafluorophénylaniline **3**, les azides de perfluorophényl contenant un groupe aminé donneur d'électron en position *para*, chimiquement réactif que le substituant azide.^{8b}

Le déplacement d'un groupe partant (par exemple halogénure, sulfonate ou groupes nitro) dans les composés activés d'hétéroaryl utilisant l'ion d'azide est également possible comme dans la synthèse d'azido-1,3,5-triazine **5**,^{9a} azidopyridine **7**,^{9b,9c} azido-quinolone **9**,^{9d} azido-1,3,4-oxadiazole **11**,^{9e} 5-azido-2-acylfuran **14**^{9f} et 3-azido-56phynyl-1,2,4-oxadiazole **15** (*Schéma 2*).^{9g}

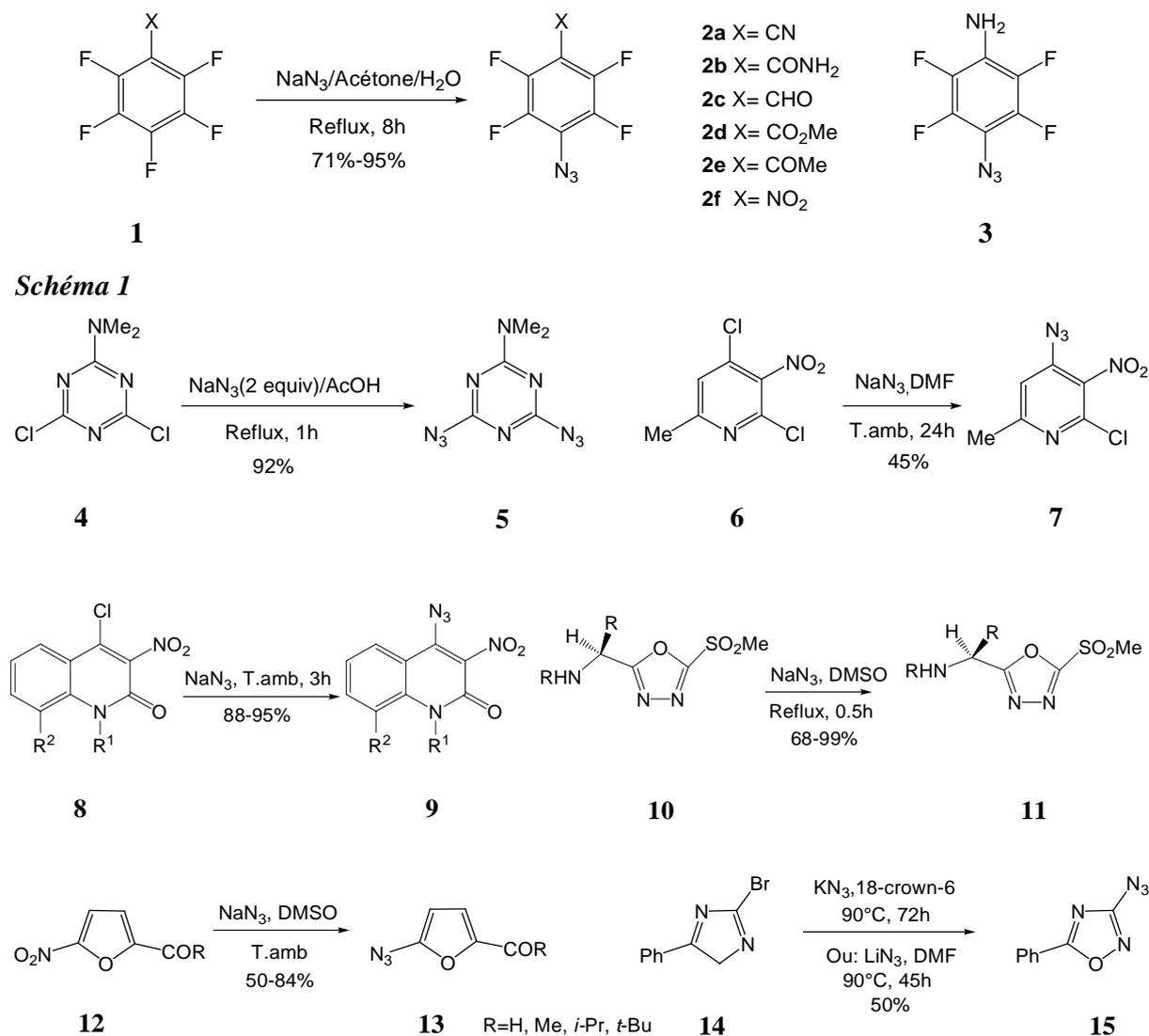


Schéma 2

1.2.2. Les arylazides à partir des composés Diazoniums

La diazotisation des amines aromatiques ou des hétéroaromatiques suivie par un traitement avec l'azide de sodium ont été utilisé pour la synthèse des arylazides (*schéma 3*). Cette réaction ne comporte pas la rupture de la liaison carbon-hétéroatome. L'addition de l'azide sur l'ion diazonium donne lieu à la formation d'un pentazène ouvert ou un pentazole cyclique, suivie d'un dégagement de l'azote pour donner le arylazide.^{10a,10b} Cette approche peut être appliquée en bon rendement dans la conversion de 3-amino-2-phénylindazole **16** en dérivé 3-azido correspondant **17**.^{10c} Il est aussi observé que l'azide de sodium dans 80% d'acide acétique aqueuse est un bon agent de diazotisation pour les aminoindoles **18**, et que les sels diazoniums résultants ont réagit avec l'azide de sodium pour donner les azidoindoles **19a-19c** et l'azidotryptophane **19d**.^{10d} la synthèse de l'acide 4-azido-2,3,5,6-

tetrafluorobenzoïque **21** peut être aussi effectuer en commençant par la diazotisation de l'amine **20** dans TFA suivi par le déplacement nucleophilique de l'ion azide.^{10e}

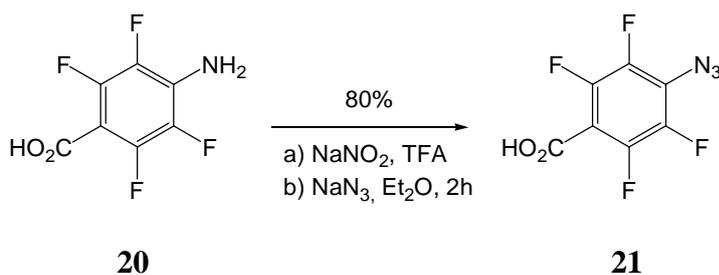
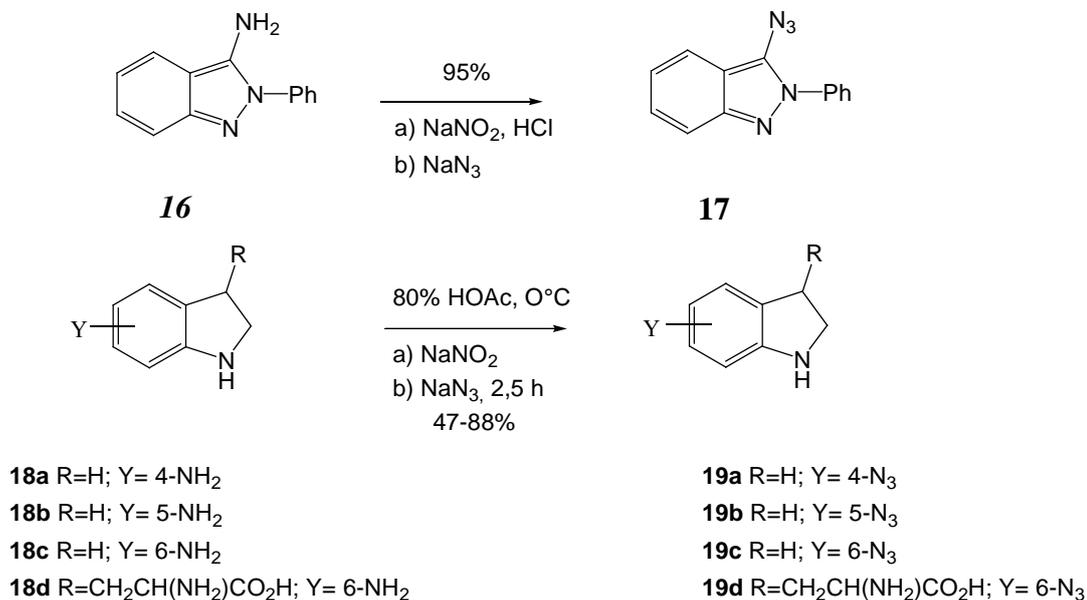


Schéma 3

I.2.3. Les arylazides par les réactifs organométalliques

L'azide de tosyl réagit avec les réactifs de Grignard pour fournir les arylazides¹¹ (Schéma 5). En fait, l'azide de mesityl **23** peut être obtenu par la réaction de bromure de mesitylmagnesium avec l'azide tosyl via la formation des sels correspondants tosyltriazene, suivi de sa fragmentation par le traitement avec le pyrophosphate de sodium aqueux.^{11a} Quand l'iodure 2,6-dimesitylphényl **24** est traité avec *n*-butyllithium à 0°C, et le sel lithium résultant réagit avec l'azide *p*-toluenesulfonyl, l'arylazide **25** est isolé avec un rendement de 96%.^{11c}

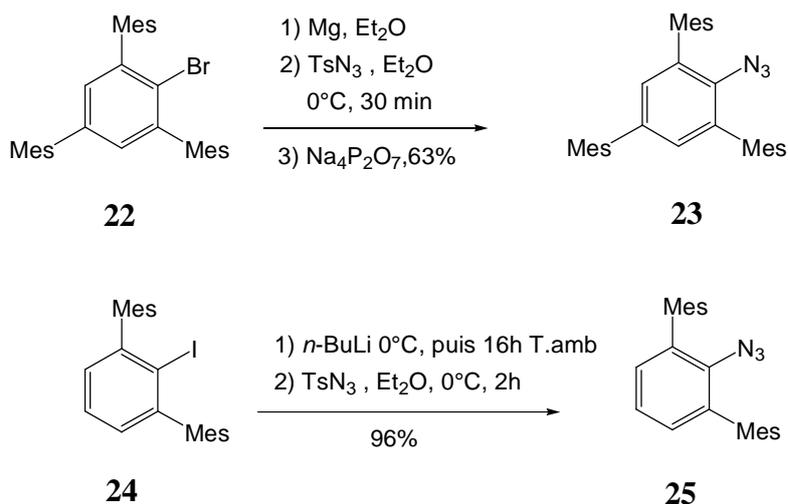


Schéma 4

1.2.4. Les Arylazides par le transfert diazo

Les arylazides et les hétéroarylazides peuvent être préparés par la réaction des amines aromatiques avec triflyl azide. Cette simple approche à l'azide aromatique peut être réalisée dans une réaction à faible condition. En évidence, la réaction de 8-aminoquinoline **26** dans le dichlorométhane/méthanol à une température ambiante et avec la présence de triéthylamine et le sulfate de cuivre donne 8-azidoquinoline **27** avec un rendement de 95%.^{12a} Formés par les anilines **28** en rapport avec une base forte, les sels d'arylamides **29**, réagissent avec l'azide de tosyl pour fournir les arylazides **30** (schéma 5).^{12a}

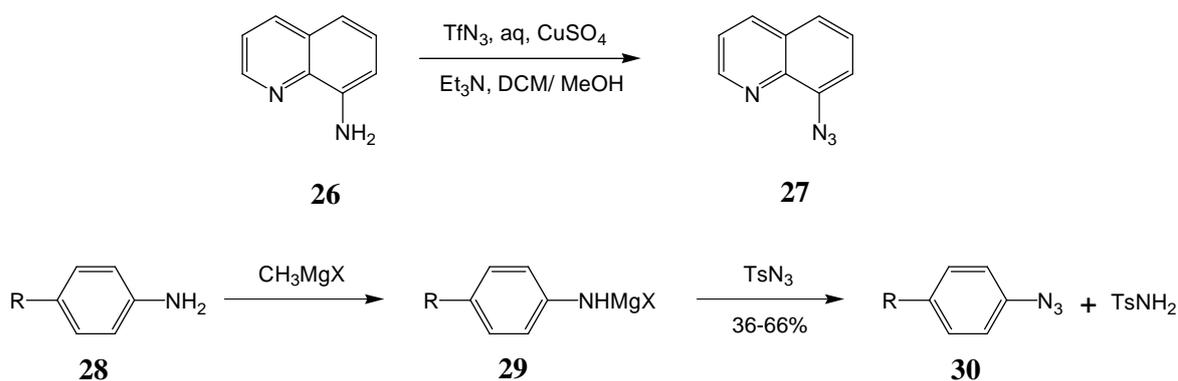


Schéma 5

Chapitre II

Les méthodes de Synthèse des 1,2,3-triazoles

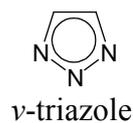
II.1. Introduction

Le mot triazole fut donné pour la première fois par Bladin en 1885 aux systèmes découverts par Fischer qui montra comment réagissait un nitrile sur la phénylhydrazine pour former le composé alors appelé la dicyanophénylhydrazine.

Tous les triazoles sont d'origine synthétique et n'existent pas à l'état naturel. Ce sont des hétérocycles à cinq chaînons¹³.

Il en existe deux types:

- ✓ Les 1,2,3-triazoles ou *v*-triazoles,
- ✓ Les 1,2,4-triazoles ou *s*-triazoles.



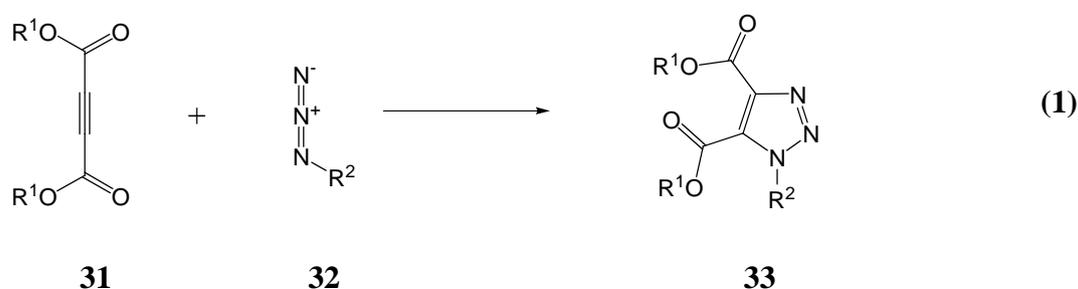
Les 1,2,3-triazoles peuvent être encore classifiés dans 1H, 2H, et 4H-1,2,3-triazoles, selon l'endroit du substituant normalement attaché à un azote. Les Cycles de 1,2,3-triazoles sont planaires et a six électrons π .¹⁴

II.2. Méthodes de synthèse des 1,2,3-triazoles

II.2.1. Le groupe synthétisé par les composés acyclique

II.2.1.1. Le groupe synthétisé par les Acétylènedicarboxylates

Les Cycloadditions des azides aux alcynes et leurs dérivés¹⁵ continuent à être la méthode principale synthétique de 1,2,3-triazoles. Les recherches récentes dans ce secteur facilitent la synthèse avec un rendement élevé ce qui permet le rassemblement rapide des structures complexes à partir des fragments simples. Le design de drogue, nanotechnologie, protéomiqueⁱ sont les domaines scientifiques d'un grand intérêt pour une telle synthèse. Les esters de l'acide acétylènedicarboxylique **31**, commercialement sont facilement disponibles, ils sont très réactifs comme dipolarophiles, et les groupes carboxyliques dans ces réactions peuvent être facilement convertis en plusieurs d'autres fonctionnalités. Par conséquent, ils sont souvent le premier choix comme substrats pour la cycloaddition 1.3-dipolaire aux azides **32** (réaction de Huisgen). Les réactions sont effectuées à une température ambiante ou élevée, et les rendements de 1.2.3-triazoles **33** sont couramment très élevées (*équation 1*). Plusieurs produits obtenus de cette façon sont présentés comme structures **34–42**. Quelques détails des réactions menant à ces produits sont donnés dans le *Tableau 1*.



ⁱ La **protéomique** : désigne la science qui étudie les protéomes, c'est-à-dire l'ensemble des protéines d'une cellule

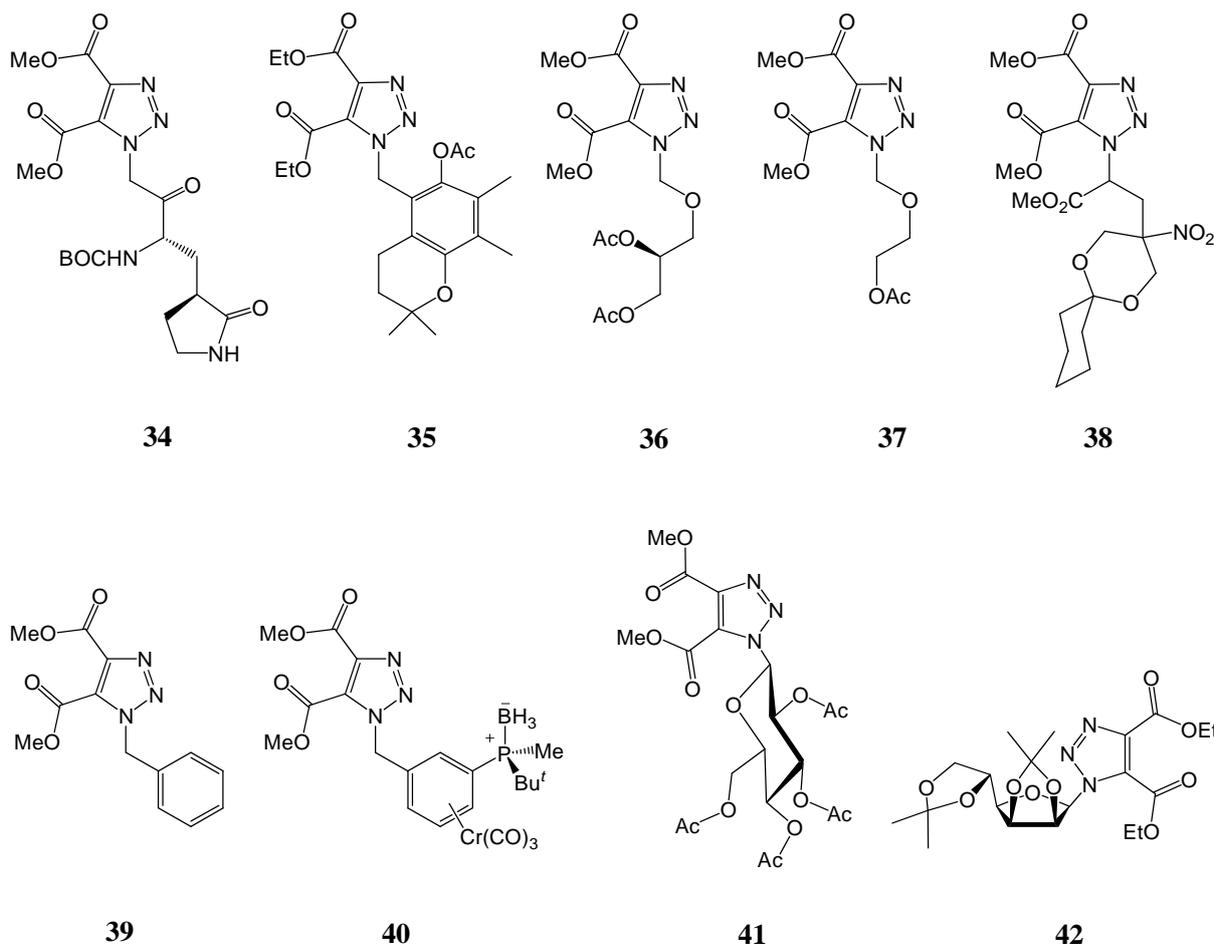


Tableau 1 : Les réactions de cycloadditions [3+2] des azides avec l'acétylén dicarboxylate

produit	Les conditions de réaction	Rendement(%)	Le but de produit	Référence
34	toluène, r.t., 72 h	100	inhibiteur de protéinase du virus 3C de l'hépatite A.	16
35	toluène, reflux, 24 h	90	dérivés de α -tocophérol.	17
36	toluène, reflux, 72 h	73	analogues de nucléoside.	18
37	toluène, reflux, 72 h	73	analogues de nucléoside.	19
38	benzène, reflux, 3 h	100	analogues de nucléoside.	20
39	toluène, μ w, 10 mn	95	étude la méthodologie de micro-onde.	21
40	toluène, 130 °C, 40 h	65	catalyse asymétrique.	22
41	toluène, 80 °C, 24 h	84	analogue nucléoside anti tumeur.	23
42	toluène, reflux, 24 h	90	disaccharide carbohybride.	24

La réactivité des azides vers les acétylènedicarboxylate très dépendant de leur densité d'électron (énergie *HOMO*). Ainsi, fortement de l'insuffisance d'électron de 3,5-dicyano-2,4,6-triazidopyridine **44** réagit lentement avec diméthyle acétylènedicarboxylate pour donner le dérivé de triazole **43** avec un rendement de 34%. Dans des conditions comparables, moins d'insuffisance d'électron de 3,5-dichloro-2,4,6-triazidopyridine **45** réagit avec le diméthyle acétylènedicarboxylate pour fournir le dérivé 2,6-bis(1,2,3-triazol-1-yl)pyridine **46** avec un rendement de 75% (*Schéma 6*).²⁵

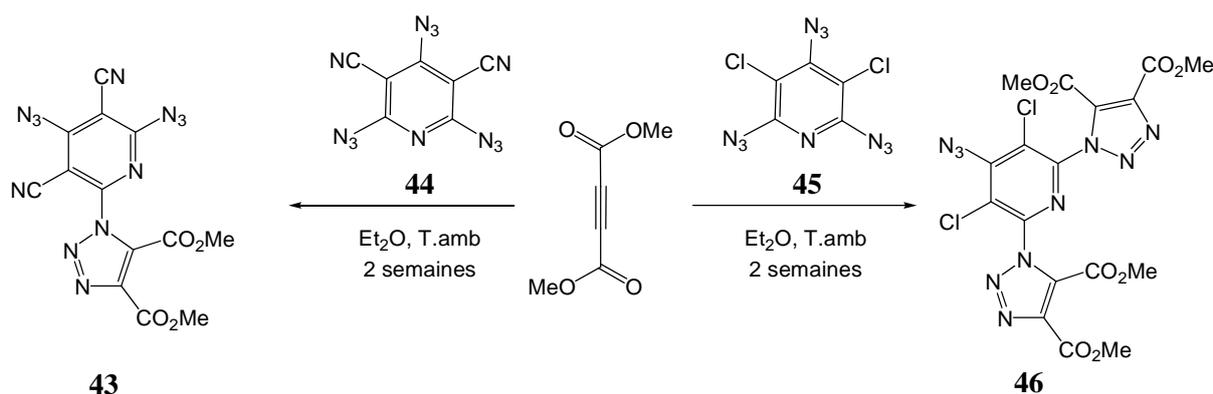


Schéma 6

Un exemple de la synthèse asymétrique impliquant la cycloaddition d'un azide à diméthyle acétylènedicarboxylate est représenté dans le *Schéma 7*. Ainsi, l'auxiliaire asymétrique **47** réagit avec styrène et l'azide de sodium pour donner l'azide **48** avec un rendement de 90% et 94% pureté diastéréoisomérique. Suivant de la réaction (*Schéma 7*) le diméthyle acétylènedicarboxylate convertit l'azide **48** en triazole **49** avec un rendement de 75%. Finalement, le traitement de composé **49** avec l'hydride triphénylité et AIBN conduit à la coupure de la liaison avec le sélénium pour fournir le triazole **50** avec un rendement de 80%.²⁶

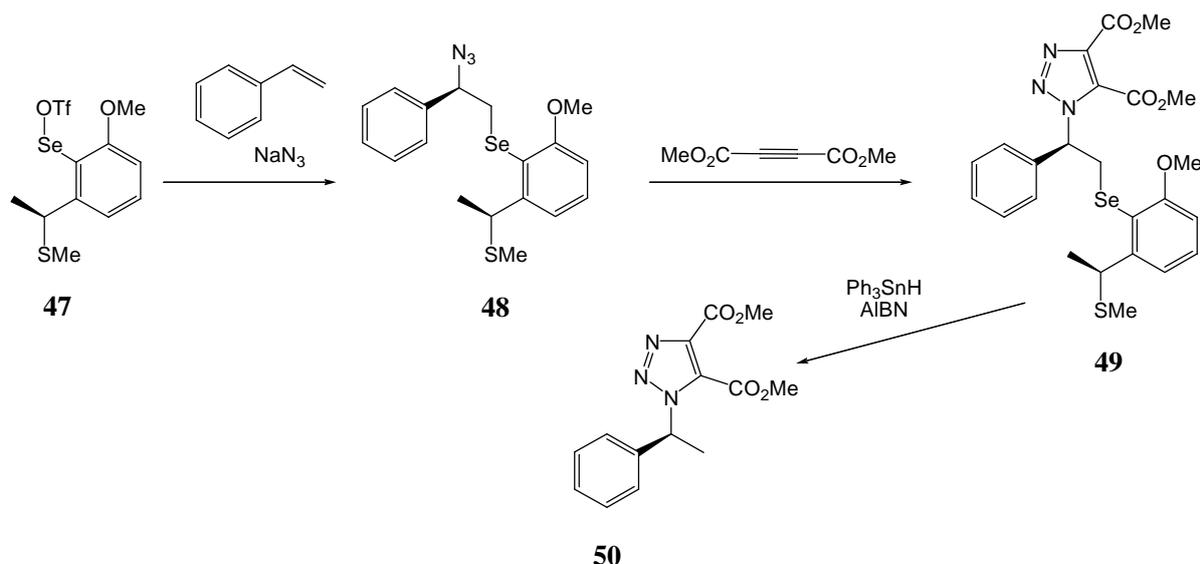


Schéma 7

Le traitement de complexe d'azido de ruthénium **51** avec diméthylacétylènedicarboxylate dans CH₂Cl₂ à la température ambiante pendant 24h fournit le complexe de triazole ruthénium **52** avec un rendement de 90%. Le produit **52** se forme aussi dans les réactions de complexe **51** avec diméthyl fumarate et diméthyl maleate avec des rendements comparables, mais les réactions sont plus lentes et ont besoin d'une semaine pour la réalisation. Vraisemblablement, l'intermédiaire qui se forme dans la cycloaddition de l'azide **51** à la double liaison du fumarate subit une déshydrogénéation catalytique par le ruthénium. Le traitement avec les agents d'alkylation coupe la liaison de ruthénium–nitrogène et libère les triazoles N-1 alkylé **53** (Schéma 8).²⁷

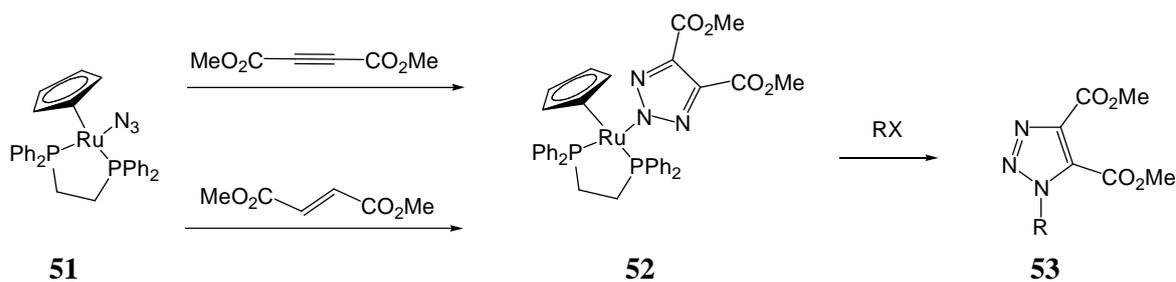
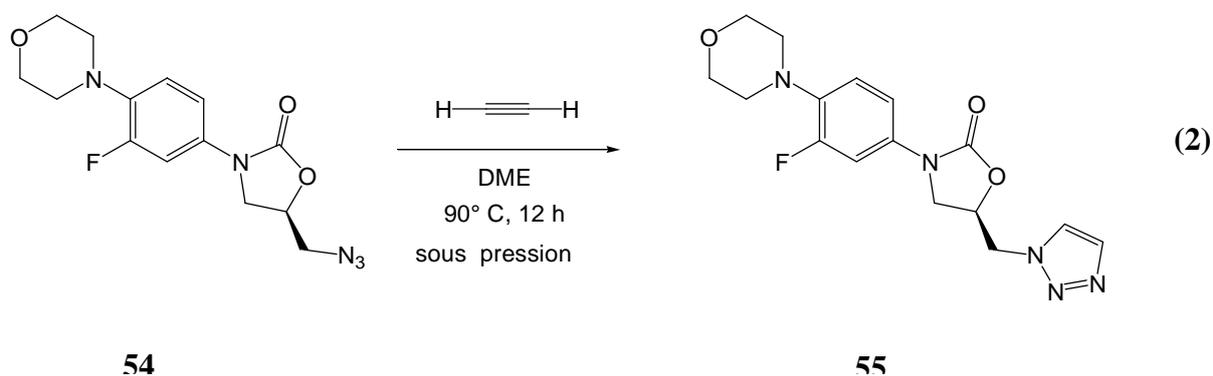


Schéma 8

II.2.1.2. A partir D'autres Acétylènes Symétriquement Substitués

L'utilisation d'acétylène non substitué comme un substrat dans les cycloadditions 1,3-dipolaires avec les azides fournit des triazoles 4,5-nonsubstitués. Les réactions doivent être effectuées sous pression. Dans un exemple donné dans l'*équation 2* présenter la synthèse d'un agent antibactérien, effectuée sous pression à la présence de l'acétylène, une solution d'azide **54** dans diméthoxyéthane chauffée à 90°C pendant 12 h fournit le dérivé triazole **55** avec un rendement de 74 %.²⁸



2-Butyn-1,4-diol **58** est un 1,3-dipolarophile commun utilisé dans les cycloadditions avec des azides; cependant, sa réactivité est inférieure en comparaison des esters d'acide acétylènedicarboxylique, et les rendements de ses produits dans la cycloaddition sont également inférieurs. L'avantage de l'employer dans les synthèses est l'introduction directe de deux groupes hydroxyméthyles en positions 4 et 5 du système de triazole qui peut être utile comme un point d'attachement pour l'assemblage des structures plus complexes. Dans le premier exemple donné dans le *Schéma 9*, la cycloaddition de 3-azido-4-aminofurazan **57** avec l'alcyne **58** est effectuée dans un liquide ionique à 120°C pour donner le triazole **56** avec un rendement de 65%.²⁹

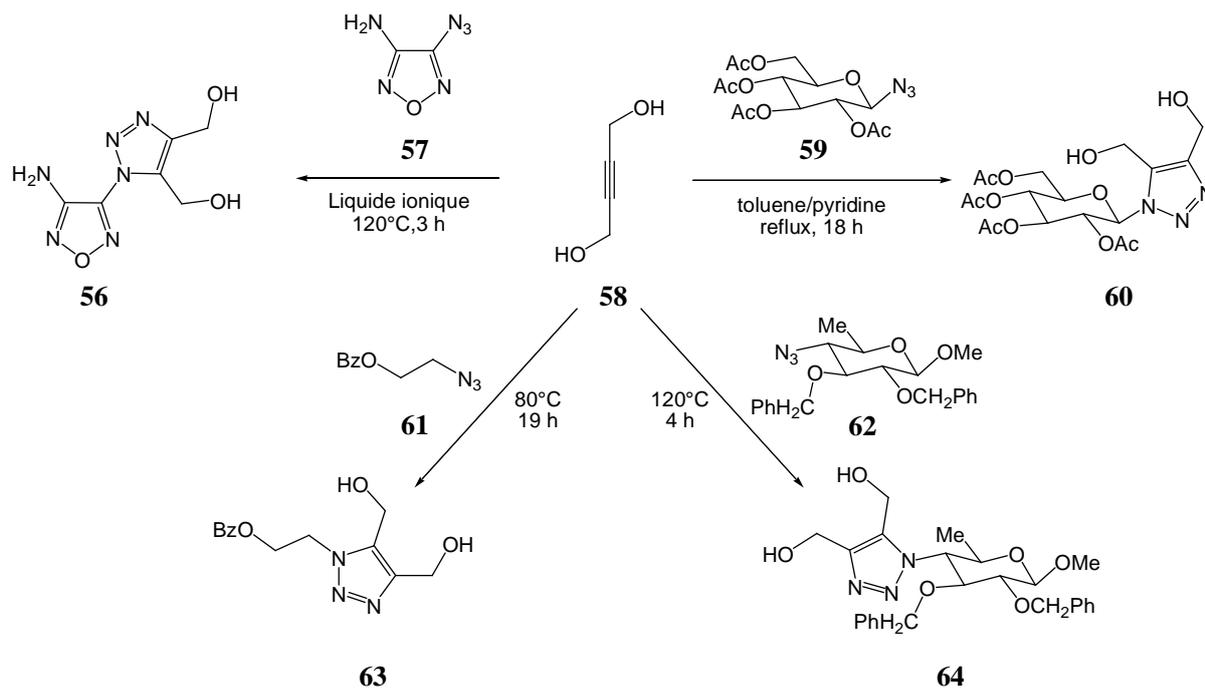


Schéma 9

Dans le deuxième exemple, l'azide **59** dérive du glucose acétylé réagit avec l'alcyne **58** dans un mélange de toluène/pyridine à reflux pour fournir le dérivé de triazole **60** avec un rendement de 38%, qui est utilisé comme un intermédiaire dans la synthèse des agents anticancéreux.³⁰ Alternativement, le même produit final est obtenu quand est employé en plus le réactif diméthyle acétylènedicarboxylate comme un polarophile dans la cycloaddition avec l'azide dérivé de glucose, et les groupes carbométhoxy sont consécutivement réduits aux hydroxyméthyles. Cependant, dans la deuxième approche, une protection différente des groupes hydroxy en glucose est exigée d'ajouter des étapes additionnelles au processus³⁰.

Dans le troisième exemple, la réaction de l'alcyne **58** avec le hydroxyéthylazide protégé **61** est effectuée en chauffant le mélange propre des réactifs à 80°C pour donner le triazole **63** avec un rendement de 65%.³¹ La même approche ordonnée est employée dans la synthèse du dérivé de sucre **64** cela est obtenu en rendement de 85% d'une réaction d'alcyne **58** avec l'azide de sucre protégé **62**.³¹

En raison de la traction moléculaire, le cyclooctyne est très réactif. Ses réactions avec des azides procèdent rapidement même à la température ambiante. Ainsi, la réaction du cyclooctyne avec le diazide **66** effectué dans CH_2Cl_2 à la température ambiante est accomplie à moins de 2 h et fournit le dérivé de ditriazolyl **65** avec un rendement de 76%. Une réaction semblable de cyclooctyne avec le diazide **67** mène au dérivé de ditriazolyl **68** avec un rendement de 90% (*Schéma 10*).³²

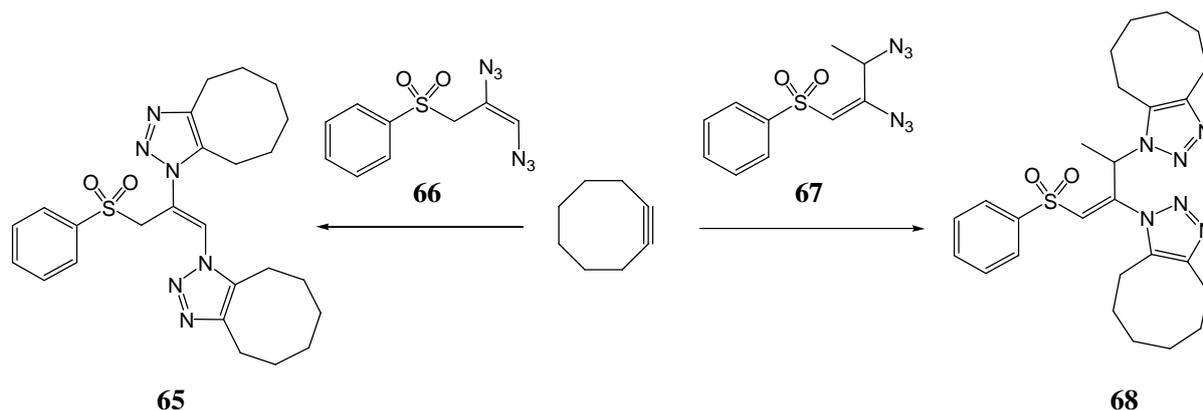


Schéma 10

Schéma 11 représente la situation opposée, avec l'azide phénylique stable utilisé pour attirer les alcynes très réactifs. Ainsi, le cyclohexyne **71** qui a été produit du diazirine **69** et qui est très réactif pour être isolé et caractérisé. Cependant, quand l'azide phénylique est ajouté au mélange de la réaction, il piège le composé **71** *in situ* pour donner le triazole **73** avec un rendement de 84%. De même, le norbornyne **72**, produit du diazirine **72**, est piégé par l'azide phénylique pour fournir le triazole **74** avec un rendement de 22%.³³

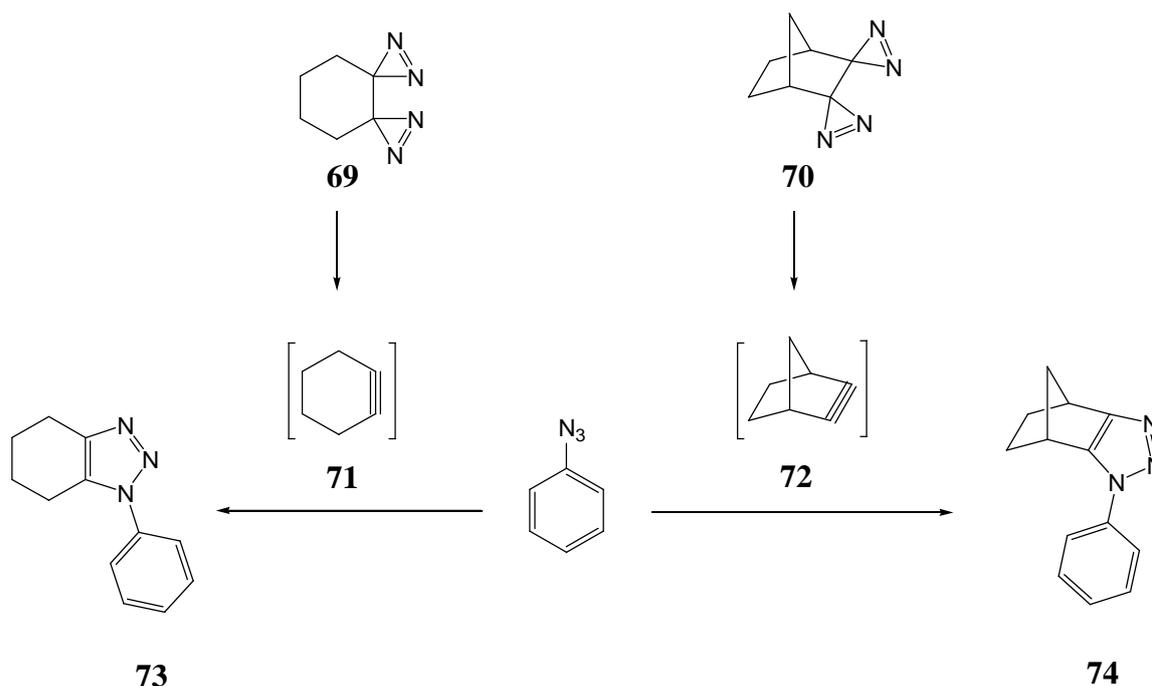
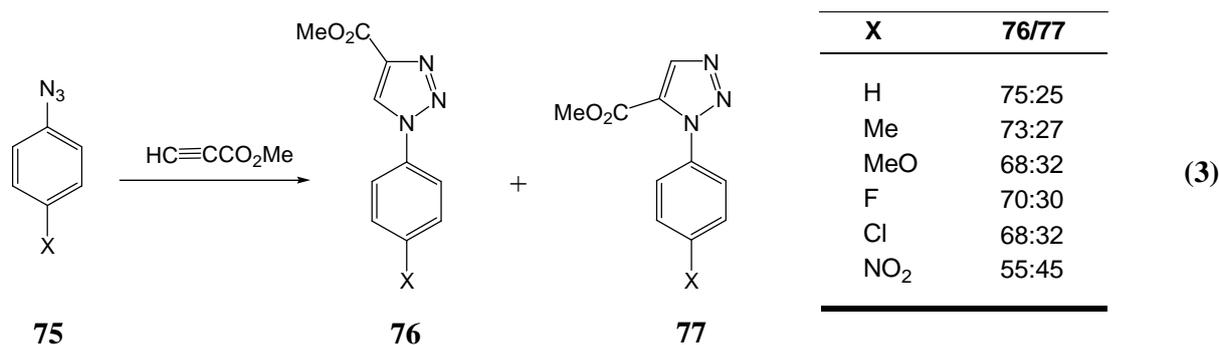


Schéma 11

II.2.1.3. A partir d'Acétylènes asymétrique problème de régioisomère

Après les acétylènedicarboxylates, les esters de l'acide propiolique sont le deuxième groupe réactif commun pour la cycloaddition 1,3-dipolaire avec les azides. Ils réagissent rapidement, et les rendements de produits sont élevés. Cependant, les réactifs peuvent s'associer de deux manières en formant deux régioisomères, avec le dérivé de 4-alkoxycarbonyl habituellement fortement prédominant. Des études intéressantes sur des substituants dans les arylazides **75** montrent leur influence dans les réactions cycloadditions avec le propiolate méthylique présenté dans l'équation 3. Les réactions sont effectuées en chauffant au reflux CCl_4 , et les rendements combinés de produits **76** et **77** sont 91–96%. Pour expliquer la distribution de produit entre les régioisomères, les études calculent les différences potentielles chimiques entre les réactifs et les énergies de leurs états de transition.³⁴



Quelques exemples des réactions entre les propiolates **78** et les azides menant aux triazoles **79** et **80** (équation 4) sont rassemblés dans le **Tableau 2**. Comme peut être vu (entrées 1 et 2), l'eau comme milieu de réaction peut améliorer le rendement de produit, mais il n'améliore pas la régiosélectivité. La synthèse réalisée par micro-onde (entrée 3) peut réduire nettement le temps de réaction, mais la régiosélectivité est pauvre. Larges groupes aliphatiques en azides n'affectent pas beaucoup les réactions (entrées 4–7). Une nouvelle approche intéressante au problème du régiosélectivité représente l'entrée 8 où la cycloaddition entre 2-aminophényle azide et l'éthylpropiolate est effectué dans des nanocavités de polymère gravés par le régioisomère **79** utilisé comme calibre. En comparaison d'une réaction régulière effectuée dans un solvant (entrée 9), l'entrée 8 montre une grande amélioration.

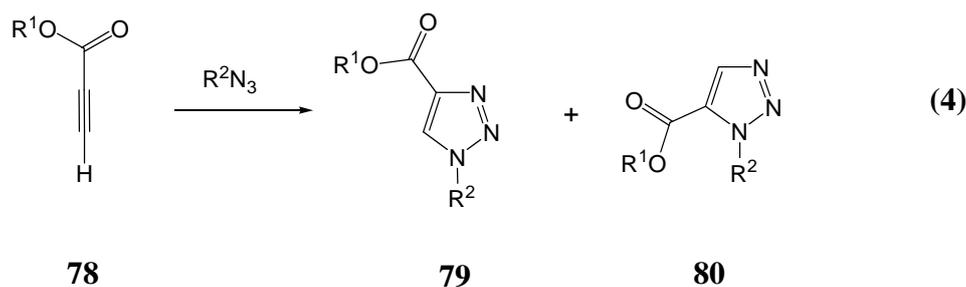
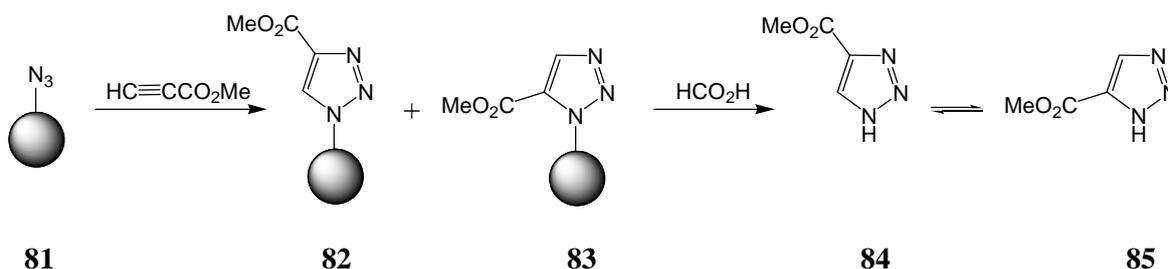


Tableau 2 Les réactions des propiolates **78** avec les azides

Entrée	R1	R2	conditions des Réactions	Rendement et ratio de 49:50 (%)	Référence
1	Et	Ph	EtOH, reflux, 8 h	69,83:17	35
2	Et	Ph	H ₂ O, 120 °C, 24h	90,85:15	36
3	ET	PhCH ₂	Toluène, μ W, 5min	89,64:36	37
4	Me	AcO(CH ₂) ₂ OCH ₂	Toluène, reflux, 72h	66,92:8	38
5	Me	MeO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	Toluène, 65 °C, 48h	83,80:20	39
6	Me	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) (MeO) ₂ P(O)-CH(OH)CH(OBn)CH ₂	Toluène, 100 °C, 4h	98, 80:20	40
7	Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) (MeO) ₂ P(O)-CH(OH)CH(OBn)CH ₂	Toluène, 100 °C, 4h	100, 86:14	40
8	Et	2-NH ₂ -C ₆ H ₄	nano réacteur gravé de polymère	94:6	41
9	Et	2-NH ₂ -C ₆ H ₄	En solution	70:30	41

Dans une nouvelle approche à la synthèse de 1,2,3-triazoles, l'azide soutenu par polymère **81**, basé sur l'éther monométhyle du polyéthylène glycol avec le poids moléculaire de 5000 Da, réagit avec le propiolate méthylique en chauffant au reflux le toluène pour donner un mélange de deux triazoles régioisomérique **82** et **83** avec un rendement de 98%. L'avantage de cette méthode c'est le rendement élevé et la séparation facile des produits par la précipitation d'une solution en éther diéthylique. La diprotection du polymère est facilement accomplie par le traitement du mélange avec l'acide formique. Les deux régioisomères donnent la même monosubstitué produit du mélange des tautomères **84** et **85** rapidement équilibré (*Schéma 12*).^{39,42}


Schéma 12

Une simple procédure est développée pour la conversion des bromures aliphatiques en méthyle-1-alkyl-1,2,3-triazole-4-carboxylates **88**. Dans la première étape, le bromure alkylique réagit avec de l'azide polymère-soutenu **86** pour fournir une solution de l'azide **87** dans DMA. Les meilleurs résultats sont obtenus avec la résine de Merrifield. Après la première étape, la

résine est simplement séparée par filtration, et la solution de l'azide **87** est employée directement dans la prochaine étape pour une réaction au propiolate méthylique. De cette façon, le procédé est sensiblement simplifié, et les azides alkyliques, qui peuvent être explosifs sous une forme concentrée. Comme peut être vu des exemples donnés dans *Schéma 13*, le rendement et la pureté des produits **88** sont élevés.⁴³

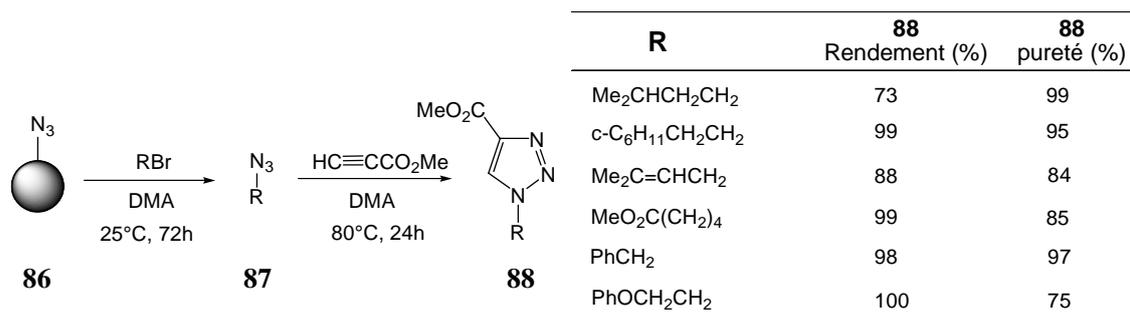


Schéma 13

La régiosélectivité dans les réactions des acétylènes avec des azides dépend fortement des facteurs électroniques et stériques des deux réactifs. Habituellement moins électron-déficient et donc les acétylènes moins réactifs tendent à être moins régiosélective. Pour comparer la réactivité de le propiolate éthylique et du phénylacétylène, des réactions de tous les deux à l'azide de tocopheryl **89** sont présentées dans (*Schéma 14*). Les réactions sont effectuées dans le toluène à reflux pendant 1–3 jours. À partir de la réaction au propiolate éthylique, triazole 1.4 -disubstitué **90** est obtenu e avec un rendement de 55% et le dérivé 1.5-disubstitué **91** avec un rendement de 28%. Pour le phénylacétylène, la régiosélectivité est légèrement plus élevée dans cette réaction, bien que les rendements d'isolement des produits soient inférieurs : 52% pour le dérivé **92** et 18% pour l'isomère **93**. L'hydrolyse du dérivé **92** avec 10% de NaOH dans le méthanol coupe la liaison avec le tocophérol libérant le 4-phényl-1,2,3-triazole **94**.⁴⁴

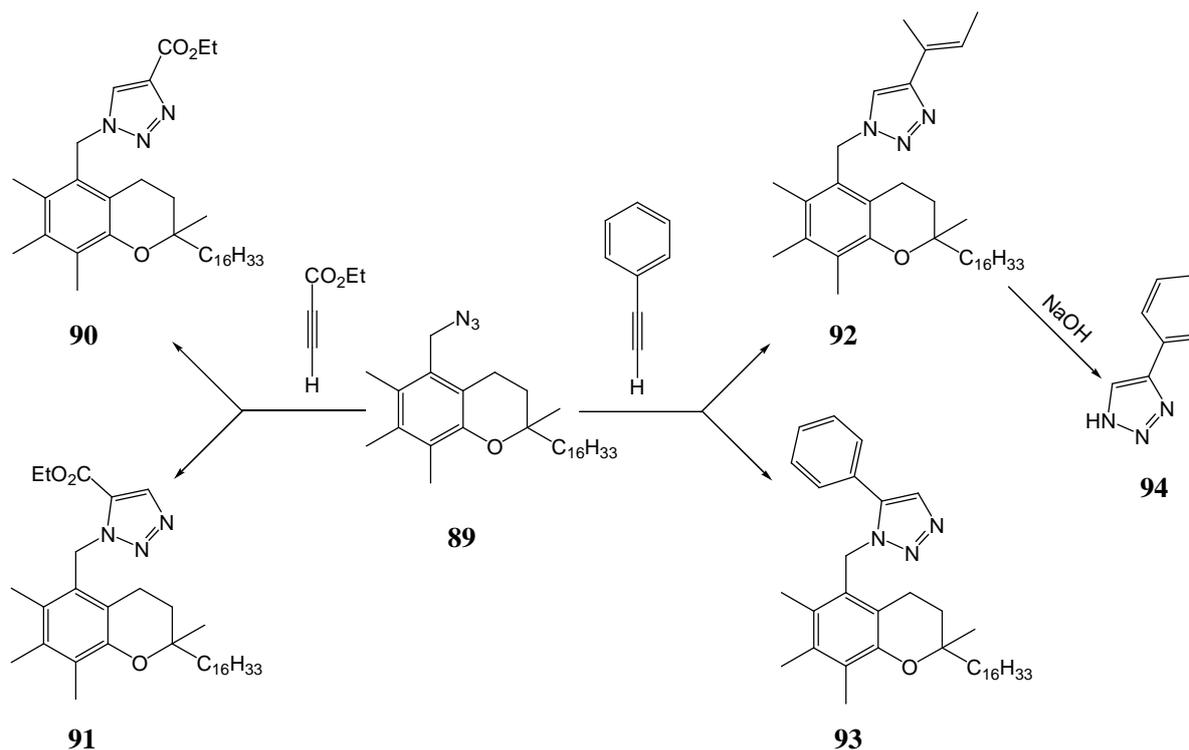


Schéma 14

Dans la 1.3-cycloaddition des azides avec les alcynes, les 1.4-régioisomères ne sont pas toujours prédominants. Ainsi, dans la préparation de nouveaux glycopeptides, le C-glucoside d'éthynyl **95** est soumis à une réaction avec l'azide **96** pour donner un mélange des dérivés triazoles **97** (32%) et **98** (48%). Pour l'analogue de C-galactoside d'éthynyl **95**, le rapport entre les produits est décalé encore plus vers le 1,5-régioisomère (Schéma 15).⁴⁵

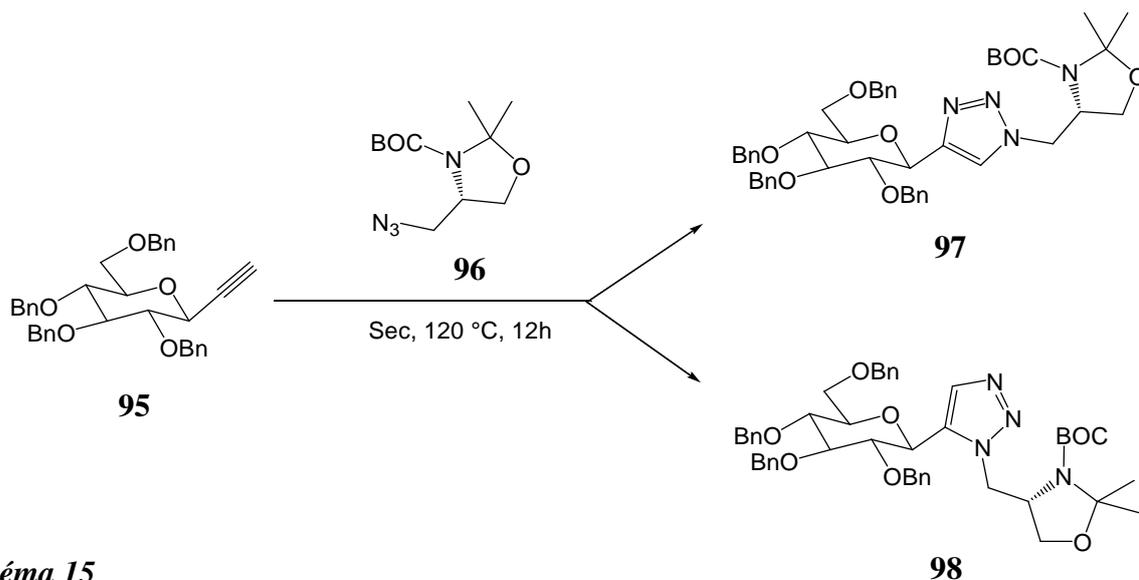


Schéma 15

Pour faciliter la synthèse et la purification parallèles des dérivés triazolyl sucrés, les produits sont marqués avec un chromophore d'azulène. Pour ce but, l'azulène est converti en ester propargylique **99** et mis à réagir avec le dérivé mannose **100** pour fournir un mélange des régioisomères **101** (44%) et **102** (32%). La séparation des produits peut être facilement réalisée par la chromatographie parce qu'ils sont évidents sur la colonne (Schéma 16).⁴⁶

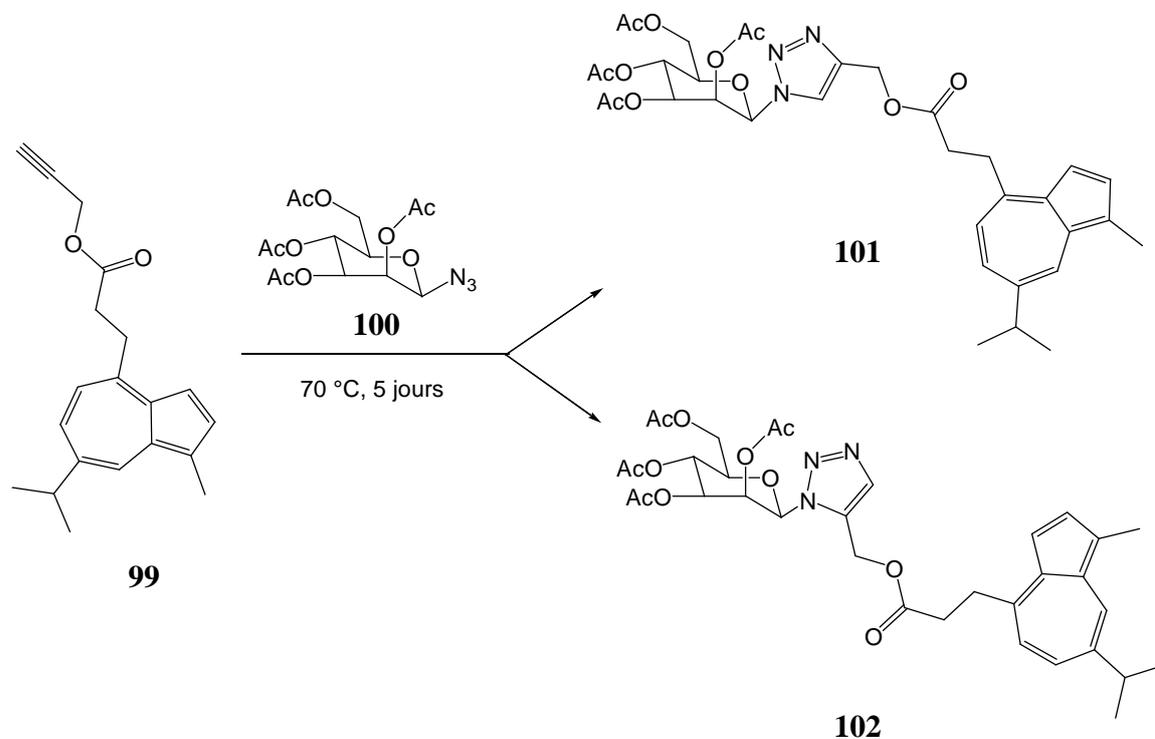


Schéma 16

II.2.2. Les Cycloadditions des alcynes aux azides Catalysée par le cuivre

La découverte de la catalyse de cuivre (I) dans cycloadditions 1.3-dipolaires des alcynes vrais aux azides dans 2002^{46,47} a révolutionné le champ. La nommé « click chemistry » est devenue très populaire résultant en des centaines des publications scientifiques sur le sujet. C'est non seulement que les réactions catalysées procèdent plus rapidement dans conditions modérées, mais une régiosélectivité complète des produits est aussi bien réalisé. Les alcynes vrais produisent seulement des triazoles 1,4-disubstitué.

Le fait que seulement des réactions des alcynes vrais avec des azides sont catalysées par Cu (I) suggère la participation des acétylénides de Cu dans le processus catalytique. Cette conclusion est soutenue par les calculs des énergies d'état de transition en mécanique quantique.⁴⁸ L'aperçu du mécanisme de réaction est donné dans le *Schéma 17*. Ainsi, l'alcyne **103** réagit avec Cu⁺ pour donner l'acétylénide de cuivre (I) **104**. Dans l'étape principale, le cuivre coordonne en plus une molécule d'azide pour former un complexe **105**. Les deux entités rapprochées permettent une cycloaddition facile pour donner le dérivé triazole d'organocuivre **106**. L'échange final avec le proton produit du triazole neutre **107** et libère le catalyseur de cuivre.

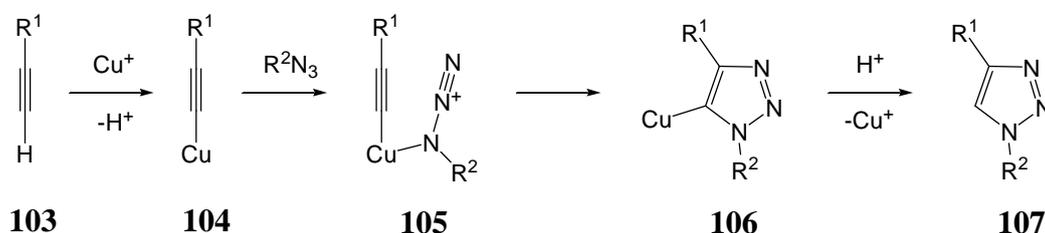
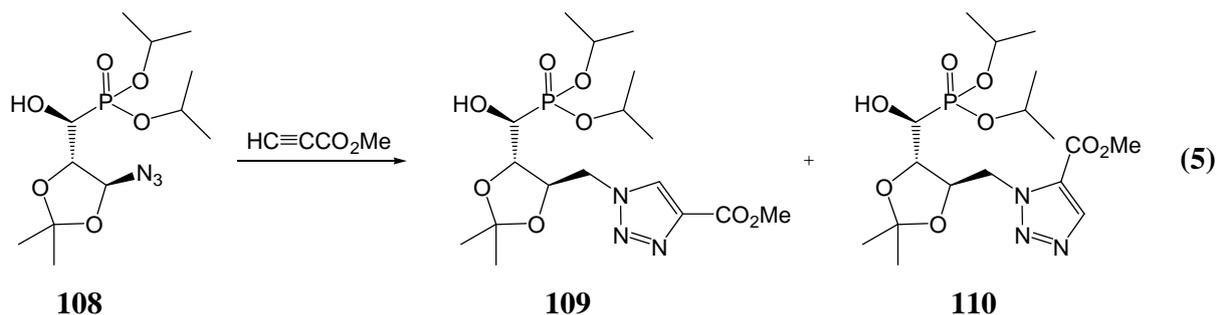
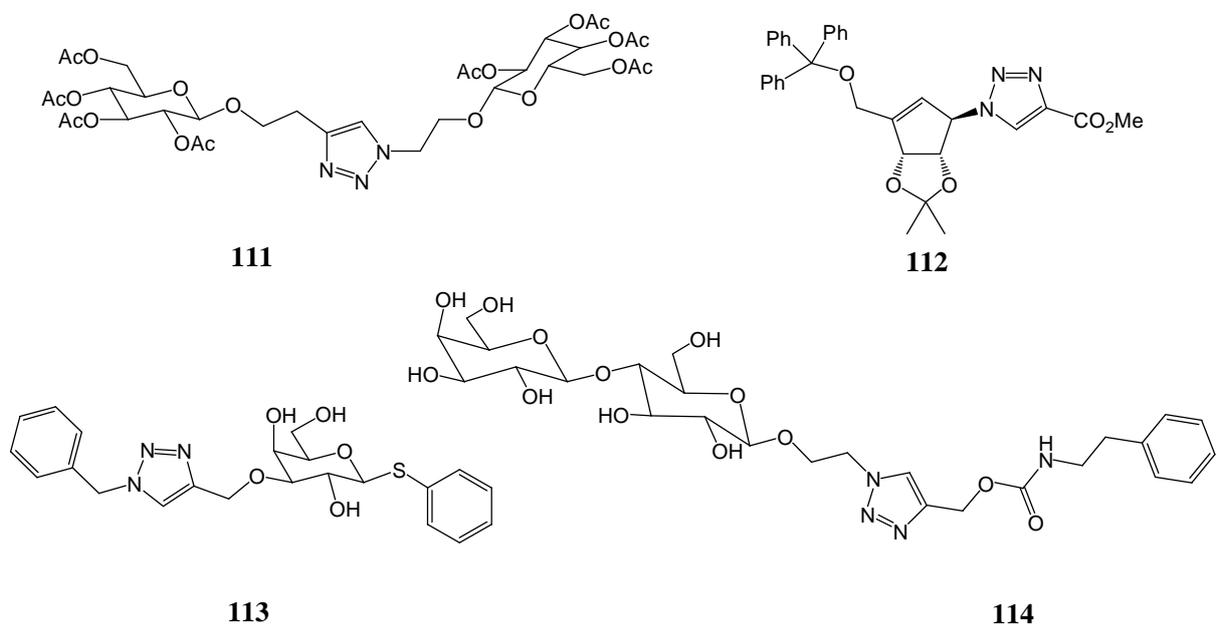


Schéma 17

Il y a beaucoup d'études comparant les cycloadditions 1,3-dipolaires thermiques et catalytiques entre les alcynes et les azides. Dans un exemple donné dans l'équation 5, l'azide **108** réagit avec le propionate méthylique dans le toluène à reflux pour donner un mélange de triazoles régioisomériques **109** et **110** avec un rendement de 59% et le ratio de 75:25, respectivement. La même réaction effectuée dans l'eau à la température ambiante avec 10% molaire d'un catalyseur de CuI, ajoutée comme suspension, a comme conséquence la formation exclusive du régioisomère **109** avec un rendement de 94% (équation 5).⁴⁹



Dans une approche à la synthèse catalytique de 1,2,3-triazoles, (cuivre (I)) est introduit au mélange de la réaction comme Cu(I). Les composés **111–117** sont obtenus de cette façon. Comme montré dans le *tableau 3*, une amine tertiaire est souvent ajoutée comme une base. Les conditions de réaction sont faibles et les rendements des produits sont élevés. Dans quelques cas, la réaction peut être effectuée dans l'eau (composé **117**). Pour la synthèse du triazole **118**, l'addition de la poudre de Cu est suffisante pour générer des quantités catalytiques de Cu (I).



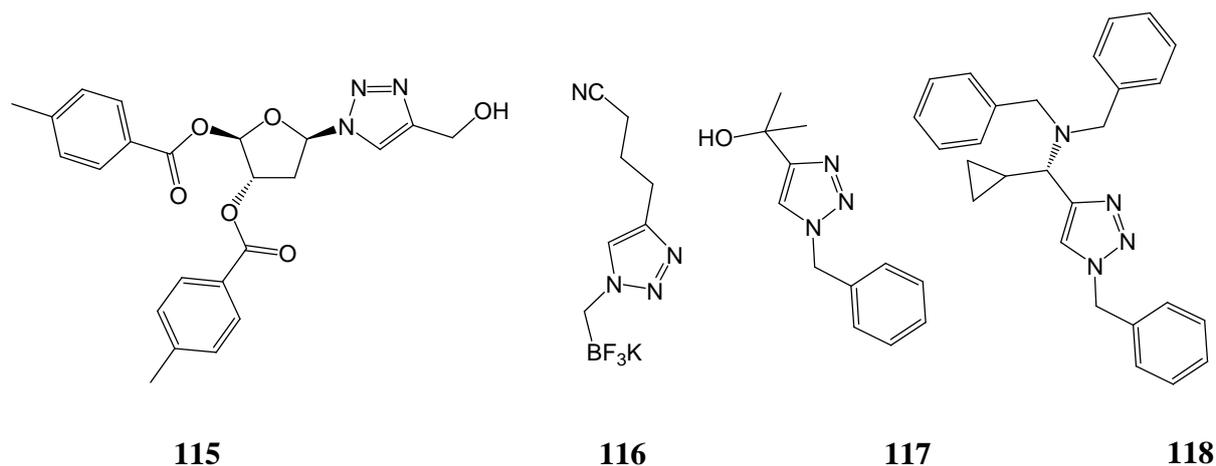


Tableau 3 : Synthèse des triazoles 111-118

Produit	Conditions Réactionnels	Rendement (%)	But de synthèse	Référence
111	CuI, Pr ⁱ ₂ NEt, MeCN, T.amb, 2h	96	Glycoconjugués Bioactifs	50
112	CuI, Et ₃ N, THF, T.amb, 12h	98	nucléosides antiviraux	51
113	CuI, Pr ⁱ ₂ NEt, THF	97	Inhibiteurs des galectines -1 et -3	52
114	CuI, Pr ⁱ ₂ NEt, MeCN, T.amb, 6 jours	80	Inhibiteurs de galectine -1	53
115	CuI, Pr ⁱ ₂ NEt, gel sil	95	Nucléosides de Triazolyl	54
116	CuI,	90	organotrifluoro-borate original	55
117	CuI,	100	synthèse des 1,2,3-triazoles dans l'eau	56
118	CuI,	95	4-(α -aminoalkyl)-1,2,3-triazoles Chirale	57

Une préparation séparée des azides n'est pas toujours nécessaire. *Schéma 18* illustre un cas où des azides sont générés *in situ* des halogénures correspondants. Les réactions sont effectuées dans un système ionique de liquide-H₂O. Le triazole **119** est obtenu avec un rendement de 94% à partir d'une réaction effectuée à la température ambiante durant 4 heures. Le dérivé butylique **120** est obtenu avec un rendement de 90% sous des conditions similaires.

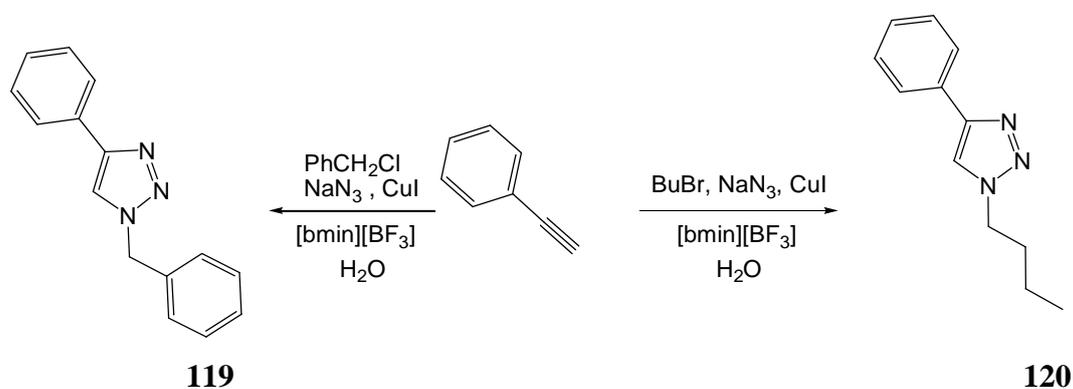


Schéma 18

Dans une autre approche, des sels du Cu (II) qui sont plus solubles et plus faciles à manipuler sont employés ensembles avec les agents réducteurs pour produire des quantités catalytiques de Cu (I) dans les mélanges réactionnels. Dans le premier exemple, présenté dans le *Schéma 19*, le phénylazide réagit avec 1-phényl-4-propargylpiperazine dans l'isopropanol pour donner le triazole **121** avec un rendement de 65%.⁵⁸ La réaction est catalysée par le système CuCl₂– ascorbate de sodium. Dans le deuxième exemple, le complexe de borane avec le propargyl-diphénylphosphine réagissent avec l'azide phénylique dans un mélange de tert-butanol et d'eau. La réaction est catalysée par CuSO₄–ascorbate de sodium et fournit le dérivé de triazole **122**– complexe de borane avec un rendement de 96%. Le traitement du produit avec DABCO enlève la protection de borane pour donner le triazole **122** libre avec un rendement de 89%.⁵⁹ Dans un autre exemple de réaction catalysée par un système cuivre(II)-acide ascorbique, le propargylamide **123**, dérivé de l'acide glucuronique protégé, réagit avec 2-(acétoxyméthyl)-6-azido-tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate **124** pour fournir le dérivé triazole **125** avec un rendement de 91% (*équation 6*).⁶⁰

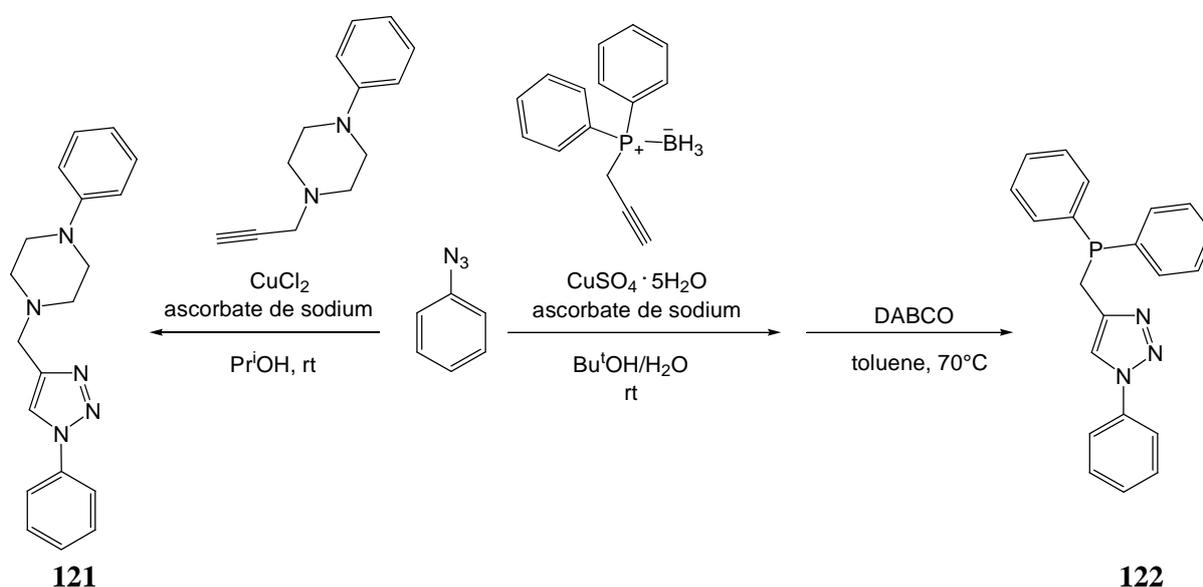
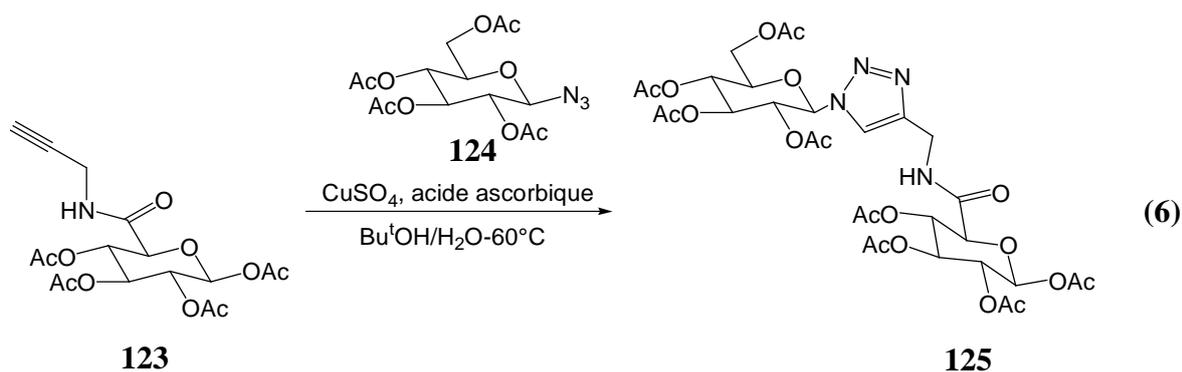
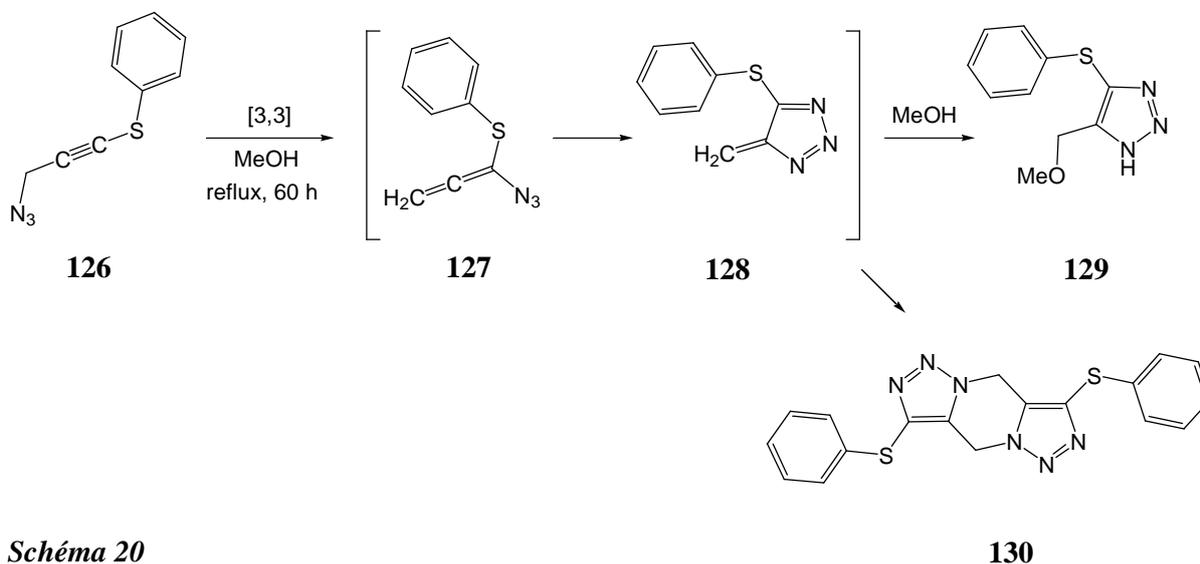


Schéma 19



II.2.3. D'autres méthodes synthétiques pour 1,2,3-Triazoles

Le chauffage en méthanol pendant une période prolongée, l'azide de propargyl **126** connaît un réarrangement [3.3] sigmatropiqueⁱⁱ à l'azide d'allenyl **127** qui subit une cyclisation rapide en triazafulvène **128**. L'addition d'une molécule de méthanol convertit le réactif intermédiaire **128** au triazole **129** qui est isolé avec un rendement de 68%. Dans les solutions concentrées, deux molécules d'intermédiaire **128** peuvent subir une cycloaddition pour former le dimère **130** comme produit latéral (*Schéma 15*).⁶¹



ⁱⁱ Réarrangement moléculaire qui implique dans les espèces réagissantes à la fois la formation d'une nouvelle liaison simple entre atomes non liés et la coupure d'une liaison simple préexistante.

La condensation des sels diazoniums **131** avec des nitriles activés fournit les hydrazones **132**. Le traitement des hydrazones **132** avec l'hydroxylamine fournit les amidoximes **133** avec un rendement élevé. Lors du chauffage avec de l'acétate de sodium anhydre dans le DMF à reflux, les composés **133** subissent une cyclocondensation intramoléculaire pour fournir 5-substitué 4-amino-2-aryl-2H-1,2,3-triazole **134** avec un rendement de 75–85% (*Schéma 21*).⁶²

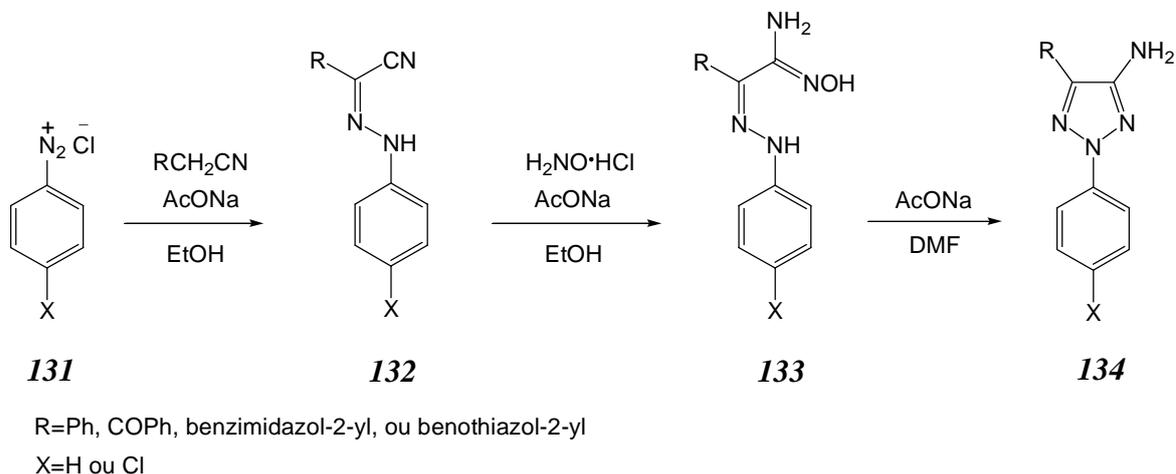
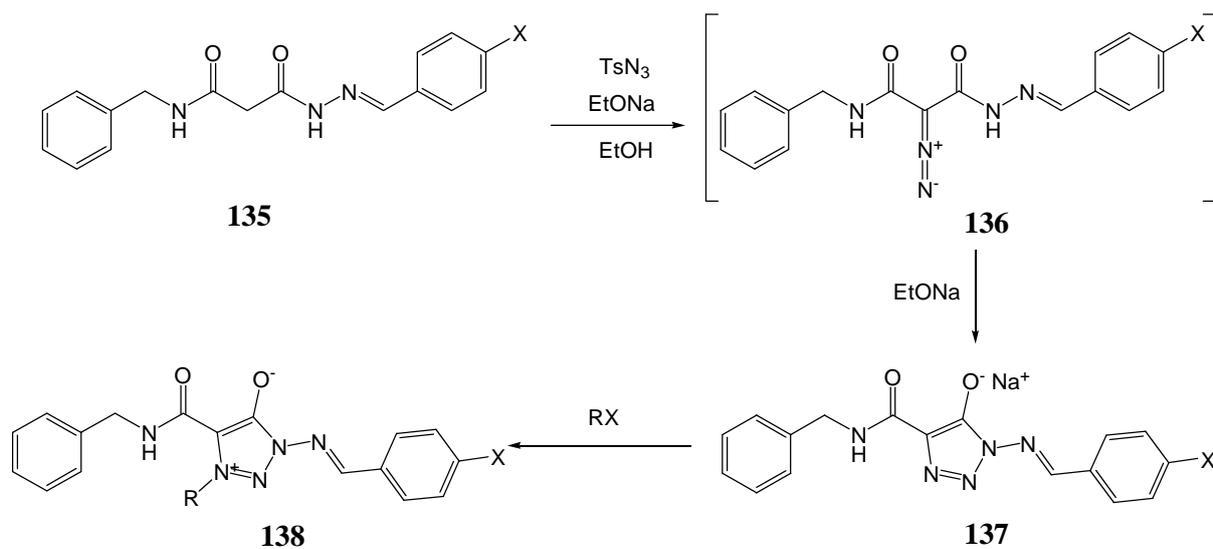


Schéma 21

En chauffant le tosylazide avec l'éthanolate de sodium en éthanol, les amidohydrazides **135** dérivés de l'acide malonique sont convertis en composés diazo **136**. Dans les conditions de réaction, les dérivés **136** subissent la cyclisation aux triazoles **137**. Les sels **137** sont isolés avec un bon rendement (52% pour $X = OMe$ et 82% pour $X = F$). La méthylation et la benzoylation des produits **137** se manifeste sélectivement sur l'atome du N-3 triazole provoquant une augmentation des systèmes mésoioniques **138** (*Schéma 22*).⁶³ Dans les conditions semblables de réaction, le dihydrazide **139** est converti en triazole **142** par l'intermédiaire du dérivé diazo **140** (*Schéma 23*).⁶⁴ La forme de résonance **141** avec la charge positive sur les atomes d'azote du diazo est prouvée la responsabilité de la cyclisation.



X=OMe ou F
R=Me ou PhCH_2

Schéma 22

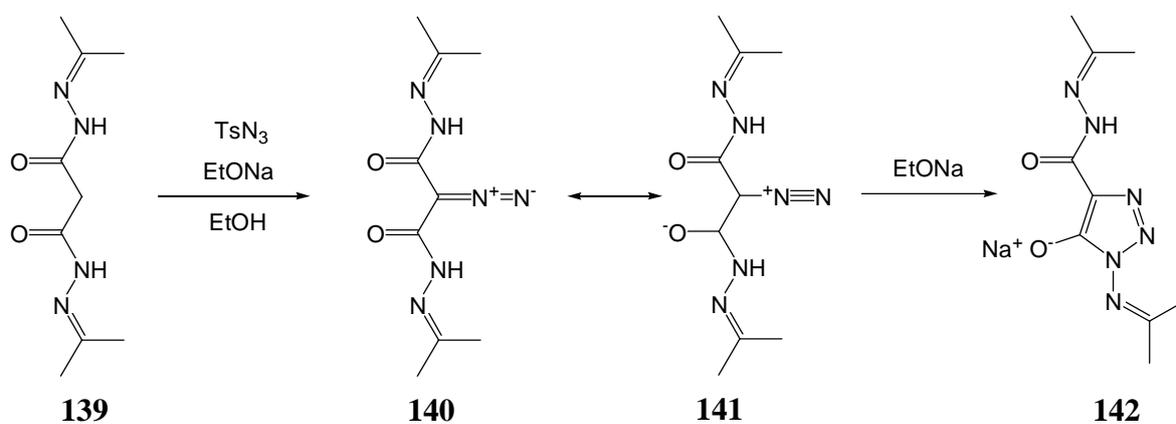


Schéma 23

II.2.4 Synthèses Du 1,2,3-Triazoles par la Transformation des autres cycles

II.2.4.1 1,2,3-2H-Triazoles à partir de 1,2,5-Oxadiazoles

Le traitement de 4-acetamido-3-arylazo-1,2,5-oxadiazole 2-oxides (*furoxans*) **143** avec du NaOH aqueux résulte de la formation 4-acetamido-2-aryl-5-nitro-2H-1,2,3-triazoles **148**. Selon le mécanisme proposé, l'anion dérivé du groupe d'acetamido attaque N-5 du système furoxan (*forme 144*) causant l'ouverture de cycle et la formation d'un autre cycle d'oxadiazole (*forme 145*). La rotation du grand substituant à C-3 dans l'oxadiazole **145** apporte le groupe d'arylazo à la proximité du cycle (*forme 146*). Dans l'étape suivante, qui est renversée à ce qui est montré dans la forme **144**, une attaque intramoléculaire du groupe d'arylazo sur l'oxadiazole **146** cause l'ouverture du cycle avec le dégagement du groupe d'acétamide et la formation d'un nouvel cycle (*forme 147*). L'acidification avec l'acide chlorhydrique stabilise le système comme le dérivé triazole **148**. Cette réarrangement est rapide (20 minutes à la température ambiante) et fournit les triazoles **148** avec un rendement de 54–62% (*Schéma 24*).⁶⁵

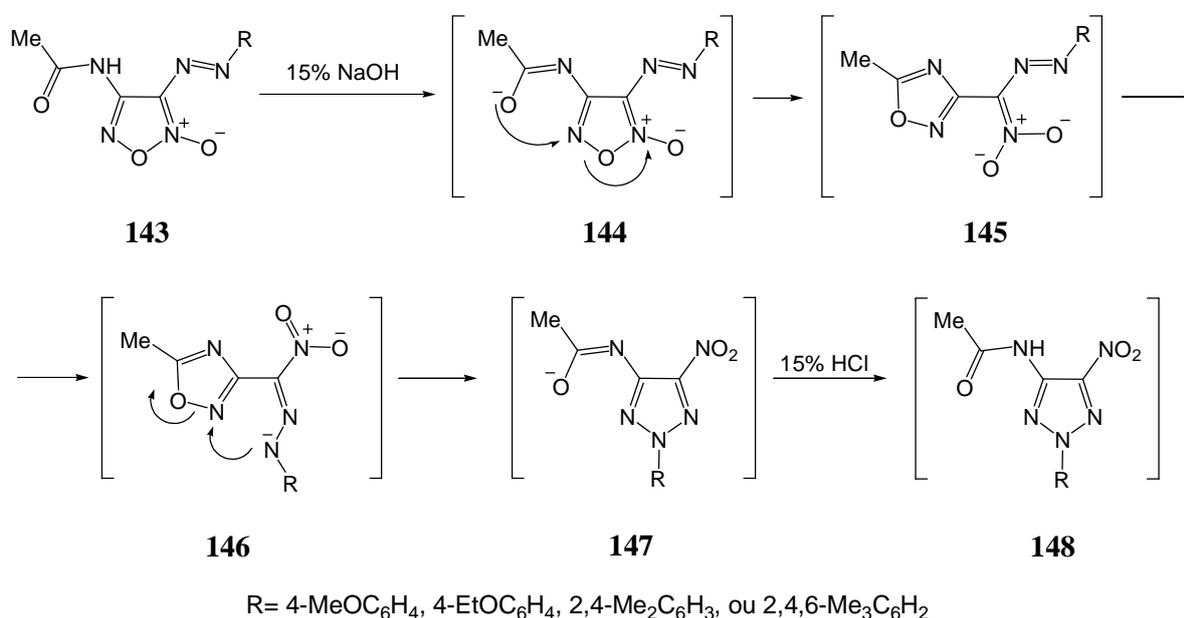


Schéma 24

II.2.4.2 1,2,3-1H-Triazoles à partir de 1,2,3-Thiadiazoles

Dans une réaction avec l'*ortho*-phénylènediamine, effectué dans le DMF à la température ambiante, l'éthyl 5-bromo-1,2,3-thiadiazole-4-carboxylate **149** est converti en éthyl 5-[(2-aminophényl)amino]-1,2,3-thiadiazole-4-carboxylate **150** avec le rendement de 76%. Un traitement de l'amine **150** avec une base douce, qui subit le réarrangement de *Dimroth* se transforme en 5-mercapto-1,2,3-triazole **151** (rendement de 93%). Dans une réaction à la deuxième molécule du bromure **149**, le mercaptan **151** est converti en sulfure **152** (rendement de 93%). Le traitement du dérivé **152** avec Et₃N dans l'éthanol à reflux conduit à une attaque nucléophile du groupe aminé sur le cycle thiadiazole résultant l'élimination du sulfure d'hydrogène et la formation du deuxième cycle de benzotriazole. De cette façon le benzothiadiazepine **153** est obtenu avec un rendement de 54%. L'hydrolyse des groupes d'acétates dans le dérivé **153** suivi de la décarboxylation de l'acide obtenu fournit le di[1,2,3]triazolo[1,5-*a*:5'1'-*d*][3,1,5]benzothiadiazepine **154** (*Schéma 25*).⁶⁶

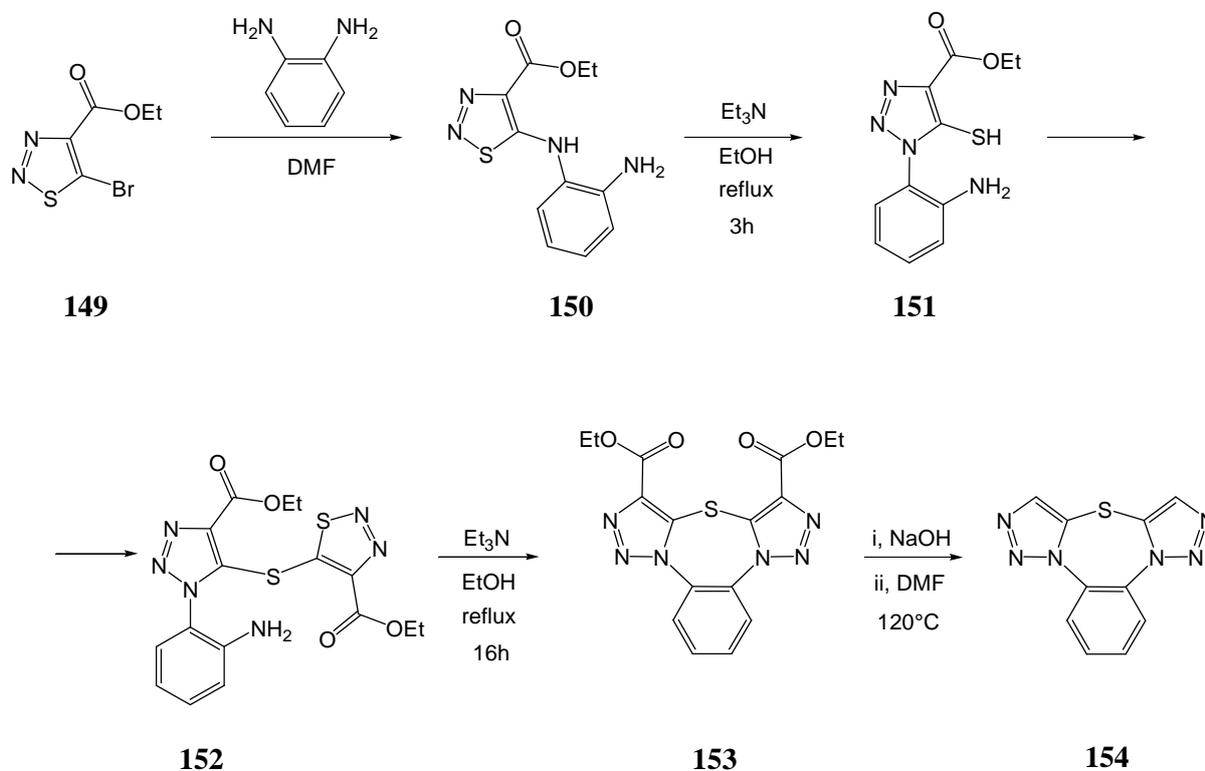


Schéma 25

II.2.4.3. 1,2,3-Triazoles à partir des dérivés de pyrimidine

La diazotisation de 5-aminopyrimidine **155** donne le cation diazonium **156**. En raison de l'insuffisance forte d'électron à C-2 du système pyrimidine, les espèces **156** existent partiellement comme un hydrate covalent **157**. Dans un milieu acide, le cycle 1,2-dihydropyrimidine de l'intermédiaire **157** peut-être ouvert facilement. Une de telles formes ouvertes est la structure **158**. Parmi les nombreuses formes tautomériques d'espèces **158**, il y a des structures avec une liaison simple entre les atomes de carbone, qui permettent la rotation libre provoquant la cyclisation à la rencontre des groupes NH₂ et N₂⁺. L'attaque nucléophile intramoléculaire de l'atome N d'amine sur le groupe diazonium mène au dérivé triazolyl **159**. Dans un milieu réactionnel d'acide chlorhydrique aqueux, **159** est hydrolysé à (1,2,3-triazol-4-yl)amidine **160** (*Schéma 26*).⁶⁷

Suivant les indications du *Schéma 27*, la structure de 5-aminopyrimidine peut être également incorporée à un système bicyclique plus complexe. Ainsi, la diazotisation de 3-amino-4-oxo-4*H*-pyrimido[1,2-*b*]pyridazine **161** suivi d'un traitement avec l'acide tétrafluoroborique 50% aqueux donne la précipitation des sels **162**, Chauffés avec l'alcool, une attaque nucléophile sur le groupe carbonyle ouvre le cycle pyrimidine. Les espèces obtenues **163** supportent la conformation **164** qui est plus convenable à la formation d'une liaison entre les chargés opposés des atomes d'azotes. Les alkyl 1-(pyridazin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylates **165** sont obtenus avec un rendement de 31–66% .⁶⁸

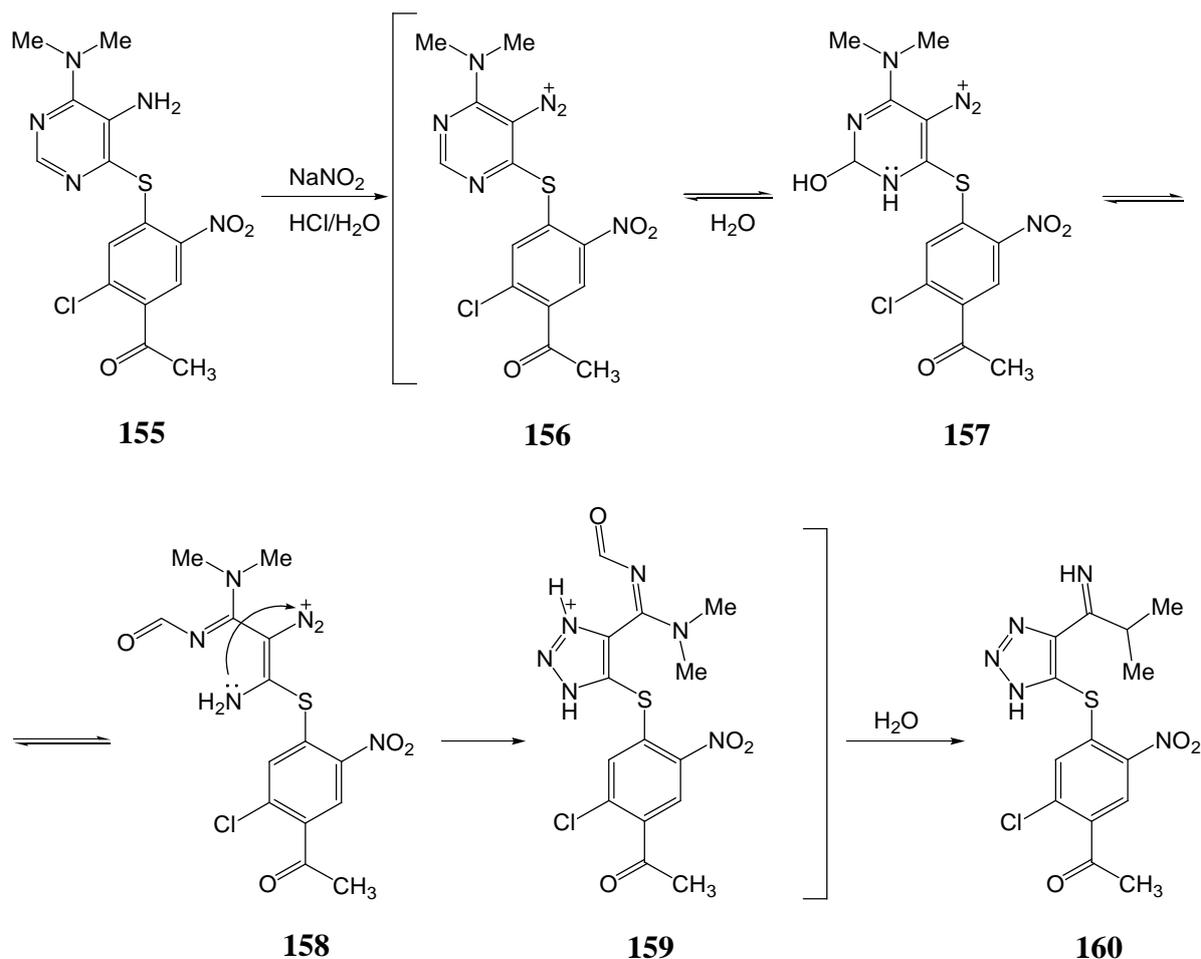
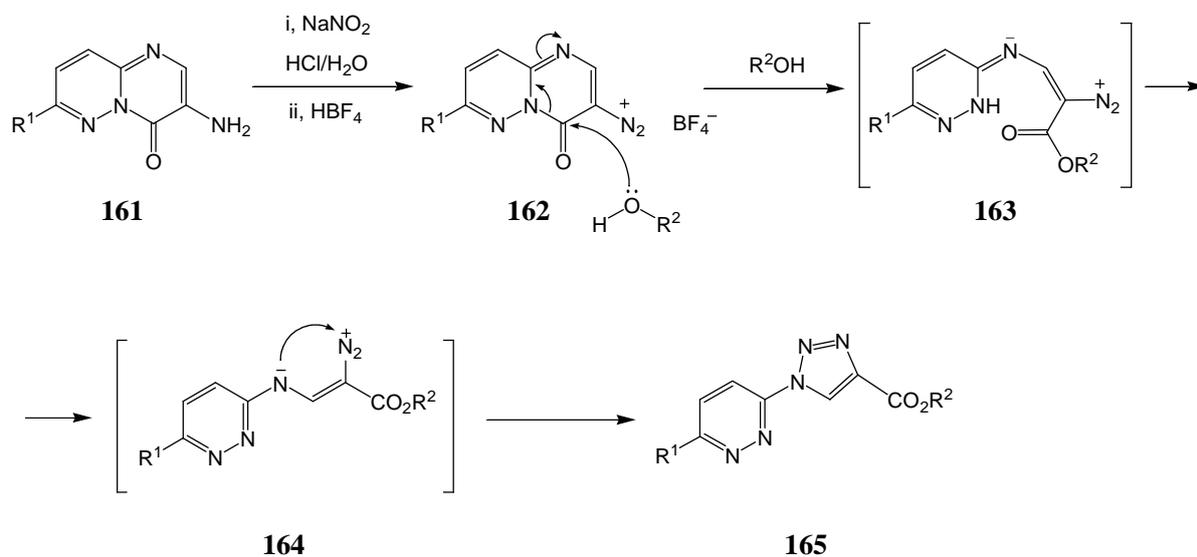


Schéma 26



$\text{R}^1 = \text{H}$ ou Ph
 $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^n, \text{Bu}^n, \text{ou } n\text{-pentyl}$

Schéma 27

II.2.5. A partir Des Réactions de condensation

Quand une solution d'azide **166** et de nitrile RCH_2CN en éthanol est traitée avec l'ethoxide de sodium. L'anion dérive de nitrile subit la cyclocondensation avec l'azide (*forme167*). L'anion **168** tautomérise à une forme aromatique plus stable **169**. L'attaque nucléophile de l'anion de triazoloamine sur le groupe éthoxycarbonyl de l'intermédiaire **169**, résulte l'élimination de l'anion éthoxy et la fermeture du cycle pour donner le pyrrolo[3,4-*e*]1,2,3-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-one **170** avec un rendement élevé. Le chauffage du composé **170** ($R = Ph$) dans DMSO en présence des traces d'eau résulte dans cette hydrolyse l'acide aminé **171**. Dans les conditions réactionnelles, le système 5-aminotriazole **171** subit un réarrangement de *Dimroth* et donne un dérivé plus stable **172**. la Cyclocondensation entre le groupe carboxylique et le cycle de triazole **172** mène Spontanément à 6-méthyl-3,5,7-triphényl-4,6-dihydro-8*H*-pyrrolo [3,4-*d*] 1,2,3-triazolo[1,5-*a*] pyrimidin-8-one **173** qui est isolé avec un rendement presque quantitatif (*Schéma 28*).⁹⁶ Des transformations similaires sont rapportées pour l'éthyle 1-benzyl-3-azido-4-phénylpyrrolocarboxylate.⁷⁰

L'éthyle 3 azido-1-méthyl-1*H*-indole-2-carboxylate **175** est préparé avec un rendement de 70% par la diazotisation de l'amine **174** suivi par la substitution du groupe créé de diazonium avec l'azide de sodium. Dans la cyclocondensation avec les anions de nitriles, l'azide **175** forme l'intermédiaire de triazole **176**. Cependant, dans les conditions réactionnelles, la cyclocondensation du groupe aminé et le groupe éthoxycarbonylique dans **176** résulte la formation d'un cycle additionnel. Ce processus fournit efficacement 4*H*-indolo[2,3-*e*]1,2,3-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **177** avec un rendement de 70–80% (*Schéma 29*).⁷¹

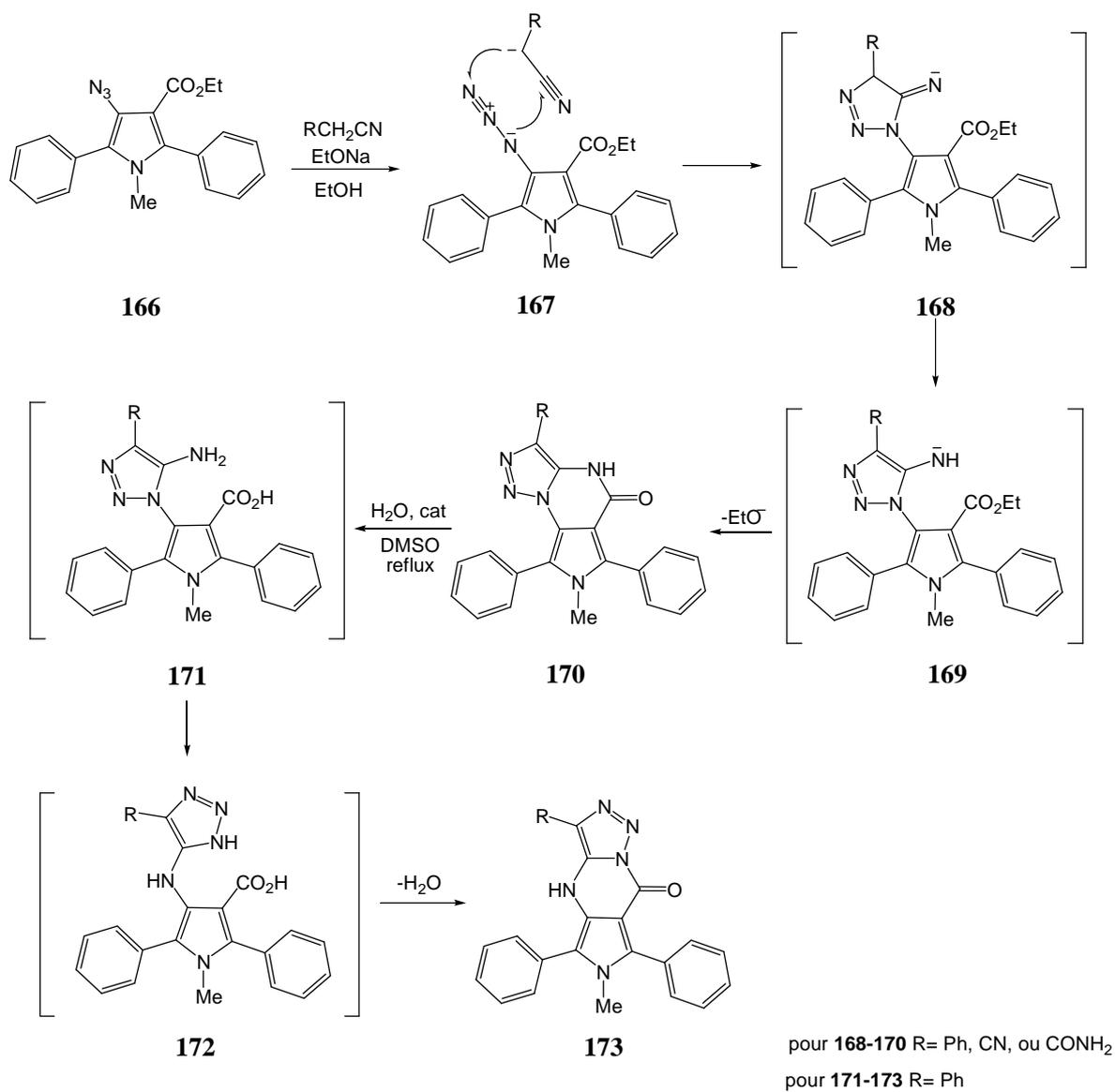


Schéma 28

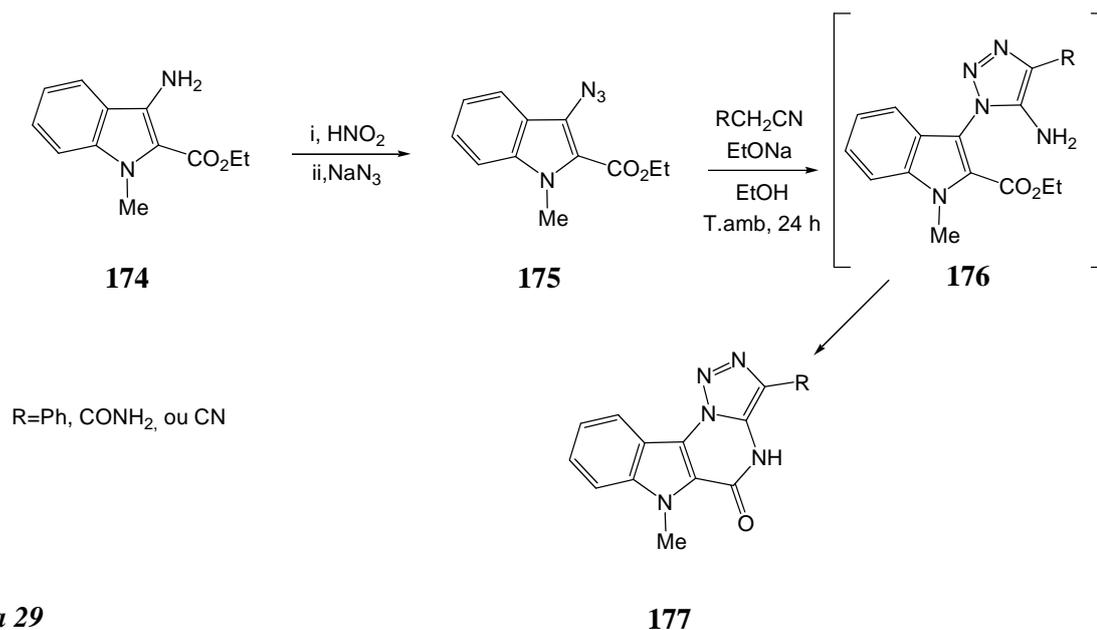


Schéma 29

Dans une réaction semblable, l'éthyle 2-azido-1-méthyl-1*H*-indole-3-carboxylate **178** est converti en indolo [3,2-*e*] 1.2.3-triazolo [1,5-*a*] pyrimidin-5-one **180** par le triazole intermédiaire **179** (Schéma 30) qui ne sont pas séparées. Les Produits **180** sont obtenus avec un rendement de 80-90%⁷².

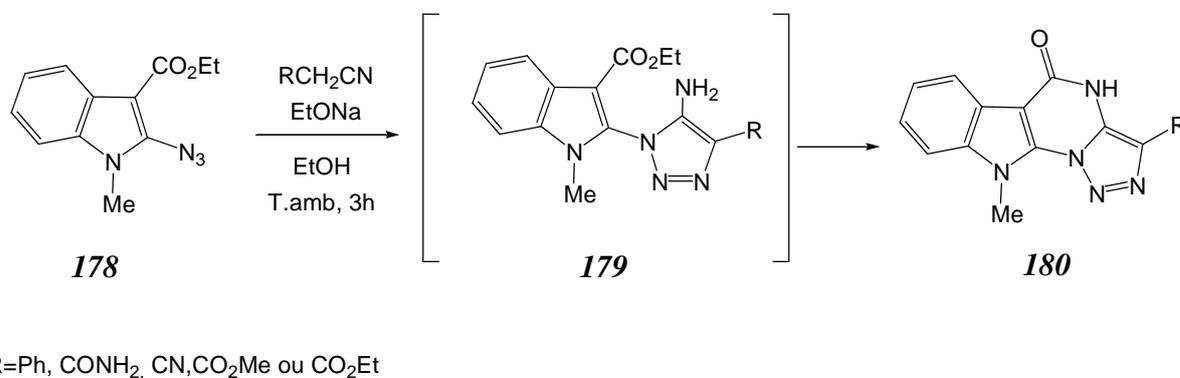
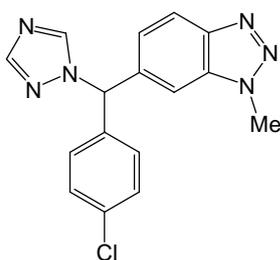


Schéma 30

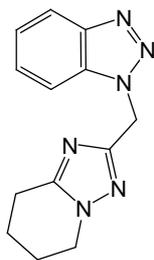
II.3. L'activités Biologiques et les applications industriels du 1,2,3-triazoles

II.3.1. Les Dérivés biologiquement actifs

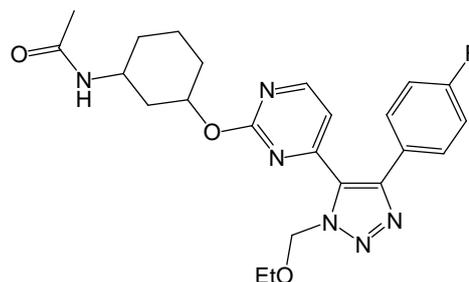
les systèmes benzotriazoles et 1,2,3-triazoles sont fréquemment employés comme des squelette de base pour la synthèse des drogues cela est du à leur facilité d'accès et la stabilité enzymatique élevé. Parmi les agents antitumeurs, le vorozole (*structure 181*) est un inhibiteur d'aromatase, créé pour inhiber l'estrogène synthétisé chez les patients présentant le cancer du sein^{73, 74, 75}. Le dérivé de benzotriazole *182* montre l'activité remarquable contre les cancers de leucémie, ovariens, rénaux, et de poumons⁷⁶. Les structures peuvent être complexes comme le composé *183*⁷⁷, ou simples comme le composé *184*⁷⁸, les deux montrant des activités anti-inflammatoires, malgré qu'ils sont basés sur des principes différents. L'analogue nucléoside *185* inhibe fortement l'activité de la protéine hélicaseⁱⁱⁱ du virus de l'hépatite^{iv} C⁷⁹, tandis que le composé *186* et plusieurs de ses analogues montrent l'activité forte contre le virus respiratoire syncytial (RSV)⁸⁰.



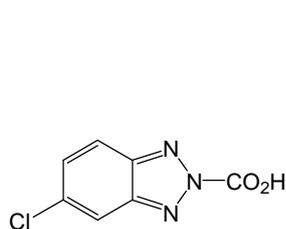
181



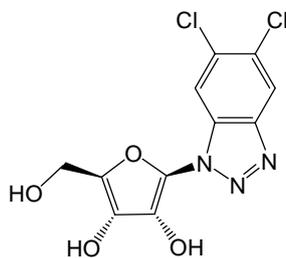
182



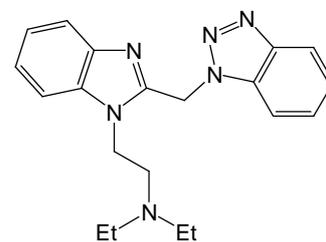
183



184



185



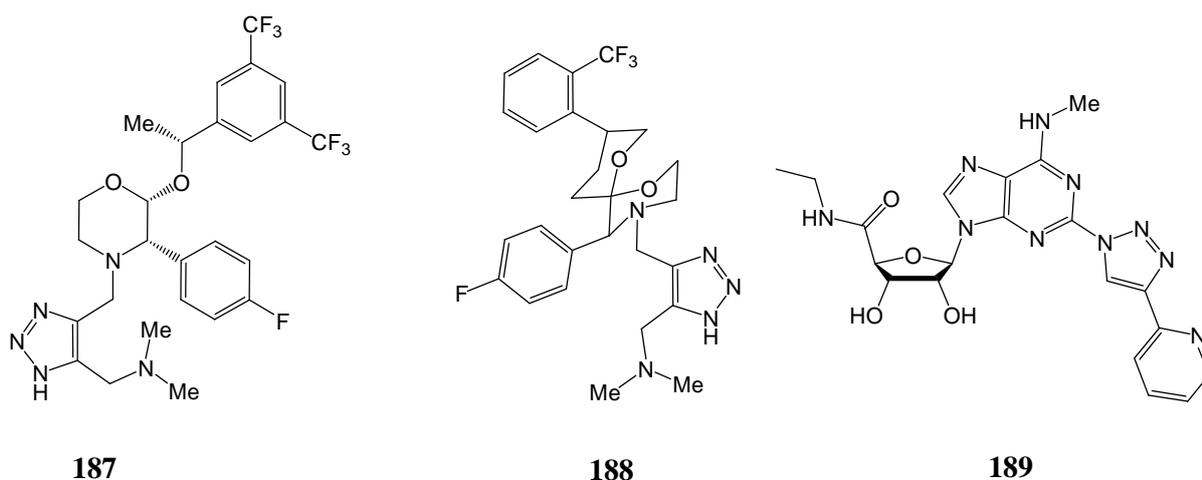
186

ⁱⁱⁱ **Les hélicases** sont des protéines qui utilisent l'énergie d'hydrolyse de l'ATP ou du GTP pour catalyser l'ouverture d'acides nucléiques (ADN ou ARN) appariés sous forme double brins.

^{iv} **Hépatite** : terme utilisé pour désigner toute inflammation du foie.

Les dérivés très simples du benzotriazole qui ont une activité biologique citant les 5,6-diméthylbenzotriazole qui est un agent très efficace contre des kystes du *Acanthamoeba castellanii*⁸¹, le tetrabromobenzotriazole, qui inhibe sélectivement la protéine kinase CK2⁸² et induit l'apoptos des cellules de Jurkat, le 1-salicylyl-4-méthylbenzotriazole, est un activateur de canal de potassium⁸³ et l'acide 1-isopropyl-1H-benzotriazole-4-carboxylique est un agoniste sélectif de l'orphelin de récepteur de G-protein-couplé GPR109b humain.

Plusieurs dérivés de 1,2,3-triazoles ont été conçus pour viser le récepteur de G-protein-couplé. Parmi eux sont les antagonistes du neurokine NK1 : **187**⁸⁴, et **188**⁸⁵, l'agoniste sélectif **189**⁸⁶ de récepteur de l'adénosine A3 et antagonistes fortement sélectifs de $\alpha 1$ adrénorécepteur⁸⁷. D'autres dérivés de 1,2,3-triazoles sont d'intérêt comme inhibiteurs de quelques enzymes principales : acétylcholinestérase⁸⁸, glycogène synthase kinase-3⁸⁹, glycosidase⁹⁰, galectin-1⁹¹, et α -2,3-sialyltransférase⁹².



Il y a également 1,2,3-triazoles avec antiviral⁹³, antibactérien⁹⁴, anti-thrombique⁹⁵, ou activités d'anti-plaquette⁹⁶. Certains triazoles ont le rôle d'activateur du canal de potassium⁹⁷, d'autres en tant qu'inhibiteurs de transduction de signal du calcium⁹⁸.

III.3.2. D'autres applications

A partir de leurs fortes capacités de faire des complexes avec le cuivre et quelques autres ions, le benzotriazole et ses dérivés ont trouvé une large application dans des formulations d'anticorrosion, ils sont utilisés comme des solutions de nettoyage pour l'électrohydrodynamique des semi-conducteurs. Le benzotriazole généralement est utilisé comme un agent de nettoyage au jet d'encre pour former des images de hautes qualités. Des capacités d'anticorrosion du benzotriazole et ses dérivés sont également utilisés largement en fluides pour tous genres de machines. Elles sont les additifs anti-altercation importants pour les huiles de moteur, les composants de la graisse antioxydant pour l'avion, liquides de frein basés sur les huiles synthétiques de polyoxyallylène, inhibiteurs de corrosion du métal en liquides aqueux de refroidissement contenant le glycol propylène et l'acide acétique, la graisse pour des compresseurs de gaz pour des systèmes de cellules de carburant, huile émulsifiable pour la préparation des émulsions hydrauliques (eau-huile) non-combustible pour l'extraction du charbon, protégeant l'huile de graissage pour des réfrigérateurs, la composition en antigel pour les moteurs diesels.....

En raison de l'absorption UV forte, les dérivés de benzotriazole ont trouvé l'application dans des formules cosmétiques pour la photo-protection de la peau, dans des objectifs multifonctionnels comme les lunettes soleil et les lentilles optiques.

CHAPITR III

synthèses des arylazides et 1,2,3-triazoles

Résultat et discussion

III .1. Introduction

On évoquant les méthodes de synthèses des arylazides dans le chapitre I, on a préféré choisir la méthode de synthèse des arylazides à partir des composés diazoniums. Une méthode basé sur la transformation des Anilines (*o,m,p*)-substitués en sels diazoniums, transformés à leur tour en arylazides.

III .2. Synthèse des (*o,m,p*) arylazides

La synthèse des arylazides à partir des anilines (*o,m,p*)-substitué passe par deux étapes :

✓ étape 1 : **La diazotisation des arylamines**

Le nitrite de sodium NaNO_2 réagit avec l'acide chlorhydrique pour fournir le cation NO^+ (*Schéma 31*).

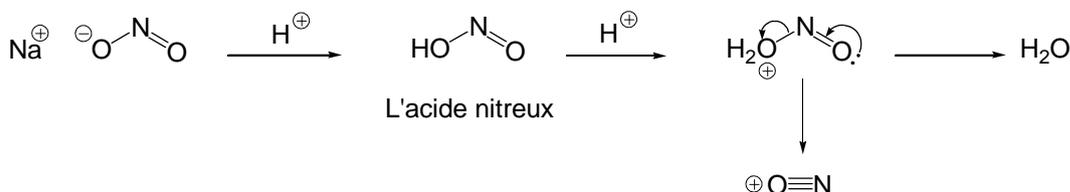


Schéma 31 Le traitement de nitrite de sodium par l'HCl

Le cation NO^+ réagit avec les arylamines **190** pour donner les sels diazoniums **191** qui ne sont pas isolés. La réaction est effectuée à la température 0-5°C (*Schéma 32*).

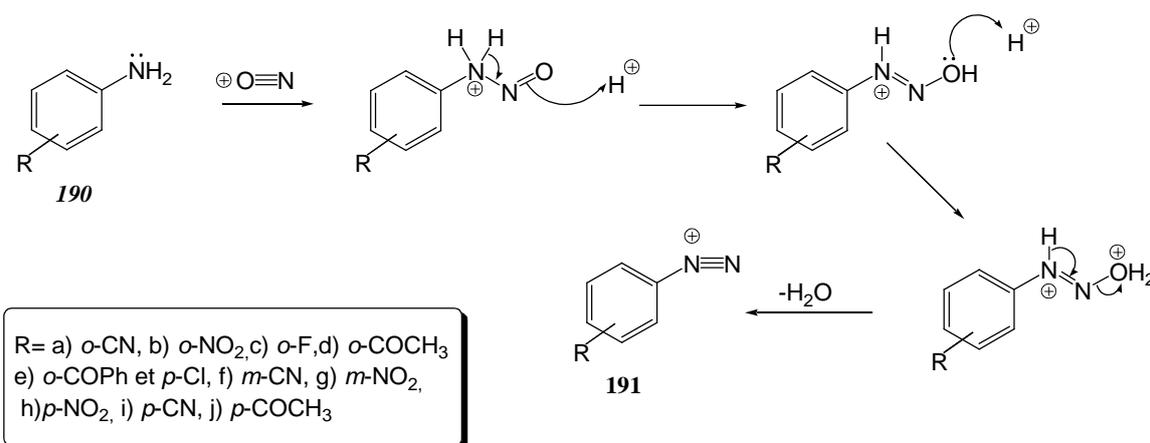


Schéma 32 La formation des sels diazoniums

✓ étape 2 : **formation des arylazides**

Les sels diazoniums **191** préparés sont refroidis à (0-5 °C) puis additionnés à une solution composée d'azide de sodium et d'acétate de sodium. Une réaction de l'ion diazonium **191** avec l'azide donne lieu à la formation d'un pentazène ouvert ou un pentazole cyclique, suivie d'un dégagement de l'azote^{10a, 10b} pour donner les arylazides **192** avec un bon rendement (60-89 %) (*Schéma 33*).

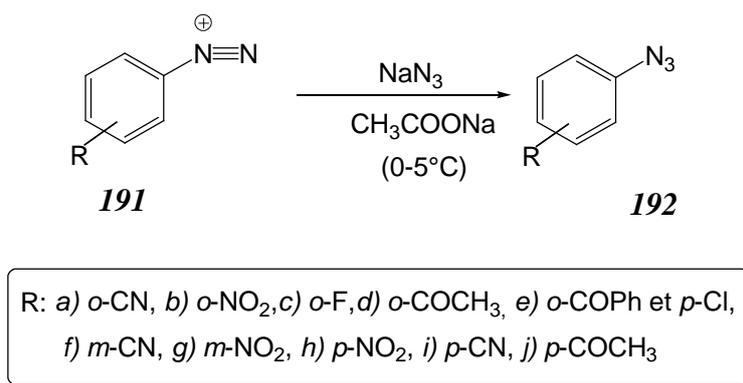
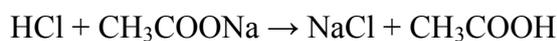


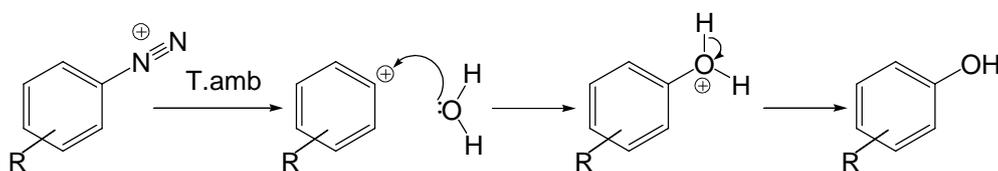
Schéma 33 : La Formation des arylazides

Note:

- L'acétate de sodium est ajouté pour réagir avec l'excès d'acide chlorhydrique :



- La préparation des sels diazoniums est effectuée à froid pour éviter le dégagement de l'azote et la formation d'un cation qui réagit avec l'eau pour donner des phénols.



Les données spectrales ; infrarouge ; indiquent que les réactions ont eu lieu suite à la présence de la bande caractéristique du groupement azide ($\nu = 2100 \text{ cm}^{-1}$) et l'absence des bandes caractéristiques des groupes NH₂ ($\nu = 3200\text{-}3500 \text{ cm}^{-1}$).

III.2. Condensation des arylazides avec le 1,2-phénylenediacétonitrile

III.2.1. Introduction

Les travaux réalisés au sein du laboratoire LCA-Guelma ont prouvé que les réactions entre quelques *o*-arylazides **188** et les 1,3-phénylenediacétonitrile **194** en présence d'éthoxyde de sodium, dans un solvant protique tel que l'éthanol donnent les dérivés de triazoles **195** ou **196**, (Schéma 34). Les composés **196** sont obtenus quand les arylazides **188** sont substitués en position *ortho* par (-COCH₃, -COPh, -CN), et les autres substitués donnent les dérivés du triazoles **195**.

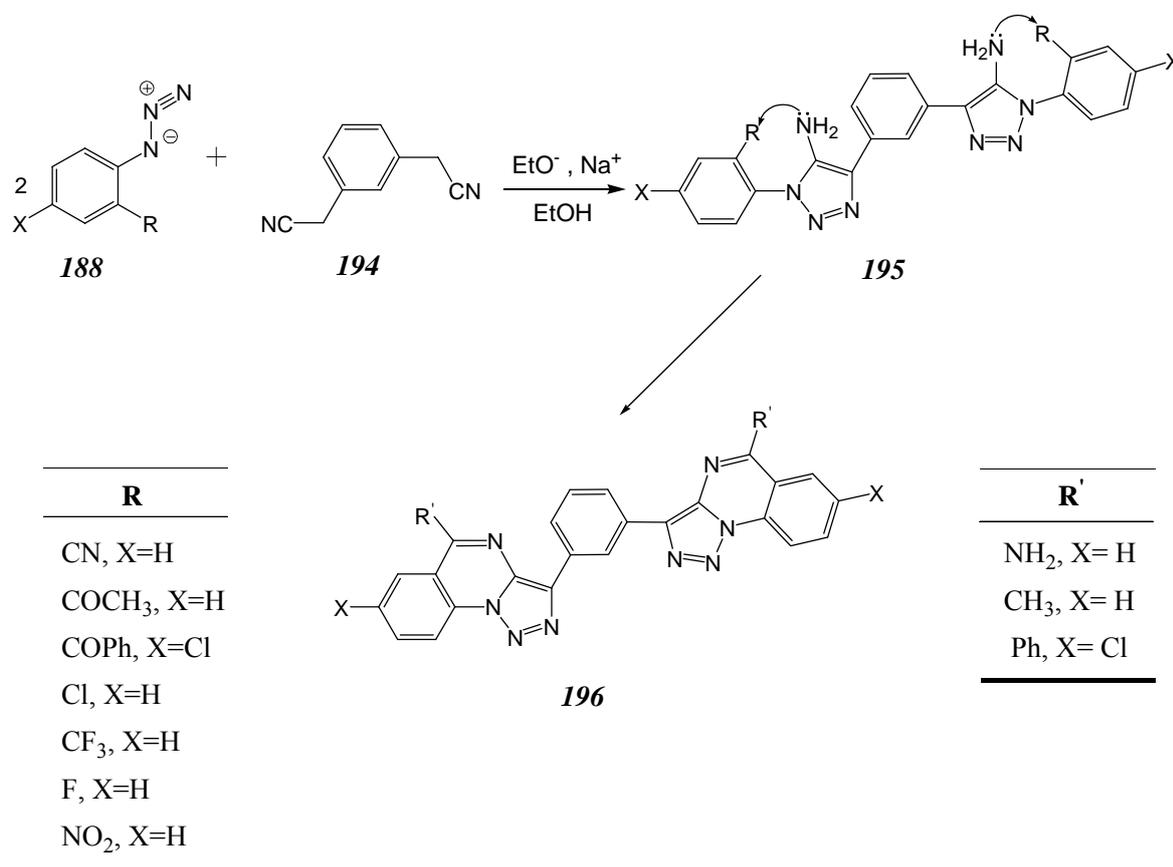


Schéma 34

La même procédure a été utilisée pour la synthèse des dérivés triazoles **198** ou **199** par la condensation de 1,4-phénylènediacétonitrile **197** avec les *o*-arylazides **188** (*Schéma 35*). Les résultats obtenus indiquent que les composés **199** sont obtenus quand les arylazides sont substitués en *ortho* par (-COCH₃, -COPh, -CN).

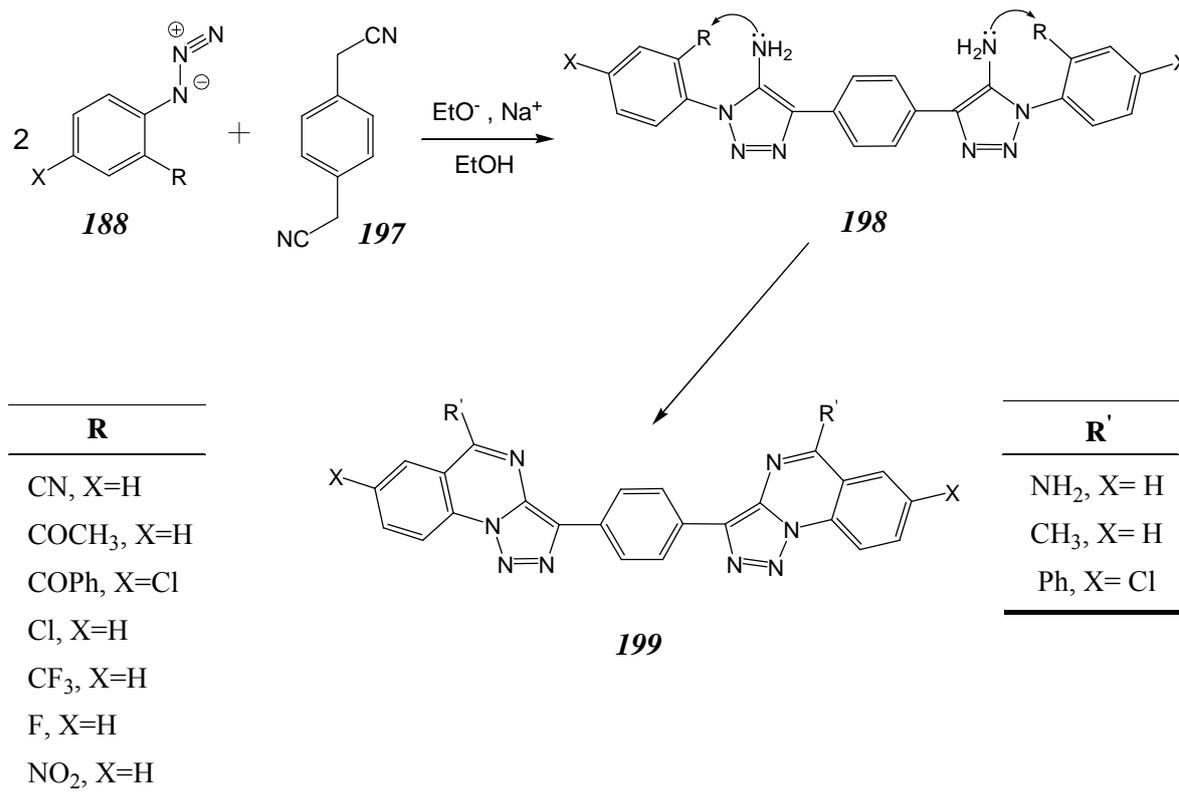


Schéma 35

D'une autre part et avec la même procédure de synthèse des dérivés de triazoles **202** ou **203** par la condensation de 2-(cyanométhyle) benzonitrile **200** et les *o*-arylazides **188** (*Schéma 36*). Les composés **202** sont obtenus quand les arylazides sont substitués en *ortho* par (-COCH₃, -COPh, -CN).

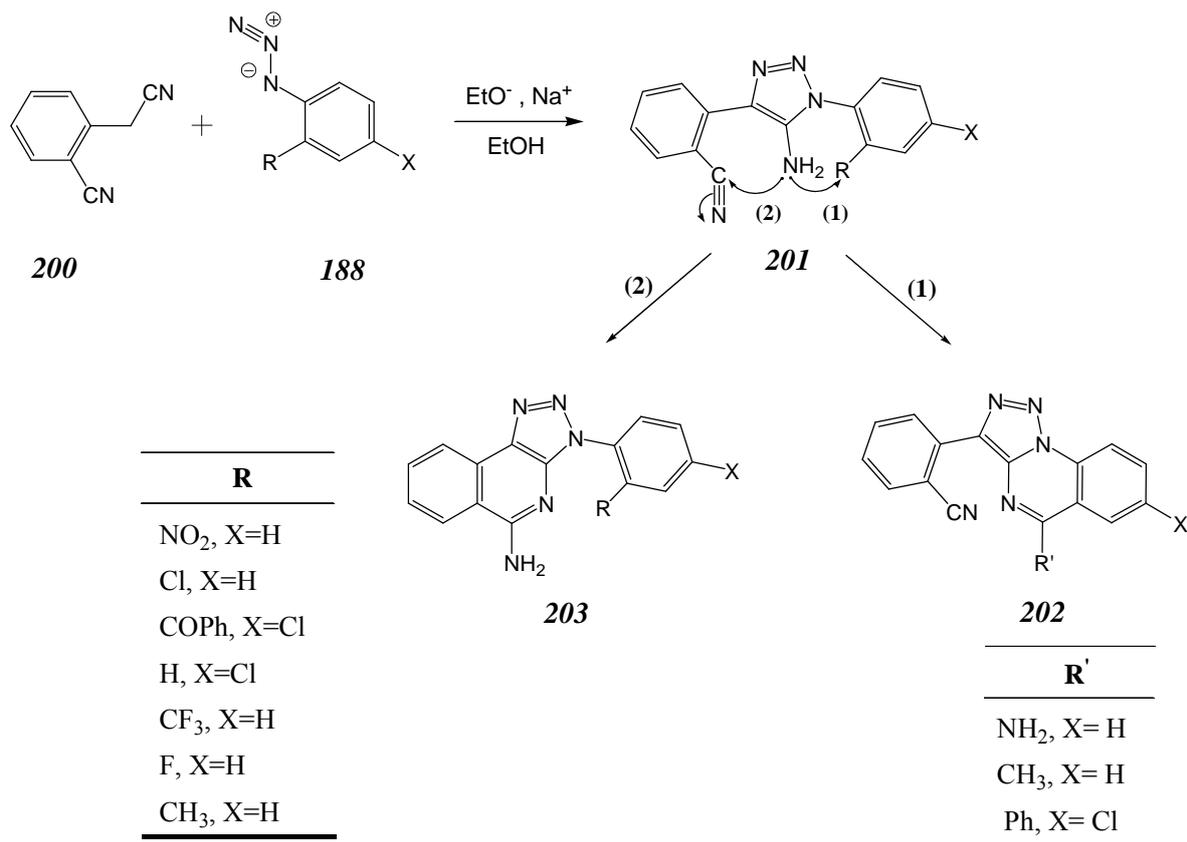


Schéma 36

III.2.1. Résultat et discussion

Selon les résultats obtenus, compte tenu des travaux précédents, on est parvenu à l'idée pour synthétiser de nouveaux composés de 1,2,3-triazoles à travers la cyclocondensation des (*o,m,p*)-arylazides avec 1,2- phénylène-diacétonitrile dans l'éthoxyde de sodium en présence d'un solvant protique tel que l'éthanol.

Or, les résultats qui font l'objet à partir des spectres IR indiquent que la cyclocondensation des (*o,m,p*)-arylazides avec 1,2- phénylène-diacétonitrile donne des triazoles intermédiaires **206** à leurs tours subissent une deuxième cyclocondensation intramoléculaire et ce pour donner soit des composés **208** soit des composés **207**. La réaction est résumée dans le schéma ci-dessous (*Schéma 37*) et les résultats obtenus sont exposés dans le *tableau 4*.

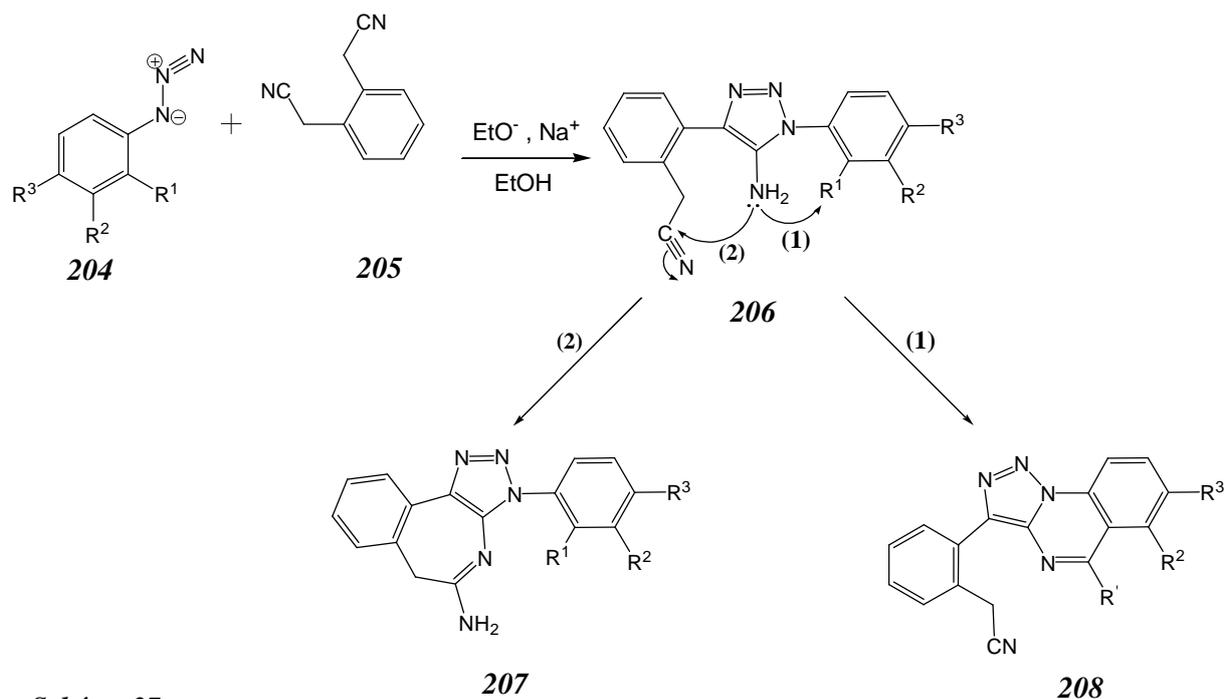


Schéma 37

Tableaux 4 : les arylazides utilisés, les rendements et point de fusion des produits obtenus

Les arylazides			Les produits obtenus		
arylazide	R ¹	R ²	R ³	Rdt (%)	T.fus (°C)
<i>a</i>	-CN	-H	-H	66	>260
<i>b</i>	-COCH ₃	-H	-H	86	220
<i>c</i>	-COPh	-H	-Cl	75	>260
<i>d</i>	-NO ₂	-H	-H	67	>260
<i>e</i>	-F	-H	-H	76	>260
<i>f</i>	-H	-CN	-H	56	>260
<i>g</i>	-H	-NO ₂	-H	89	>260
<i>h</i>	-H	-H	-NO ₂	85	248
<i>i</i>	-H	-H	-CN	86	>260
<i>j</i>	-H	-H	-COOCH ₃	52	>260

L'analyse spectrale des produits obtenus montre que les réactions ont donné des produits triazoliques avec de bon rendement (52-89 %) ce qui nous a confirmé l'efficacité de cette procédure.

Les spectres infrarouges des produits indiquent l'absence de la bande caractéristique du groupement N_3 ($\approx 2100\text{ cm}^{-1}$) et l'apparition de nouvelles bandes caractéristique du groupement NH_2 ($\approx 3200-3500\text{ cm}^{-1}$) à partir de la cyclocondensation de 1,2-phénylenediacétonitrile avec :

a) 2-cyanophénylazide

Le spectre infrarouge du produit isolé présente des bandes à $3200-3500\text{ cm}^{-1}$ attribuées au groupement amine (NH_2) et indique l'absence de la bande à 2200 cm^{-1} , attribuée au groupement cyano (CN). Le spectre infrarouge est présenté dans l'annexe (Figure 1).

b) 1-(2-azidophényl)éthanone

Le produit solide obtenu n'a pas été caractérisé.

c) (2-azido-5-chlorophényl)(phényl)méthanone

Le spectre infrarouge du produit isolé présente une bande à 2200 cm^{-1} attribuée au groupement cyano (CN) et la présence des bandes $3200-3500\text{ cm}^{-1}$ attribuées au groupement amine (NH_2). Le spectre infrarouge est présenté dans l'annexe (Figure 2)

d) 2-nitrophénylazide

Le spectre infrarouge du produit isolé présente des bandes à $3200-3500\text{ cm}^{-1}$ attribuées au groupement amine (NH_2) et indique l'absence de la bande à 2200 cm^{-1} , attribuée au groupement cyano (CN). Le spectre infrarouge est présenté dans l'annexe (Figure 3).

e) 2-fluorophénylazide

Le produit solide obtenu n'a pas été caractérisé.

f) 3-azidobenzonitril

Le produit solide obtenu n'a pas été caractérisé.

g) 3-nitrophénylazide

Le spectre infrarouge du produit isolé présente des bandes à 3200-3500 cm^{-1} attribuées au groupement amine (NH_2) et indique l'absence de la bande à 2200 cm^{-1} , attribuée au groupement cyano (CN). Le spectre infrarouge est présenté dans l'annexe (Figure 4).

h) 4-nitrophénylazide

Le spectre infrarouge du produit isolé présente des bandes à 3200-3500 cm^{-1} attribuées au groupement amine (NH_2) et indique l'absence de la bande à 2200 cm^{-1} , attribuée au groupement cyano (CN). Le spectre infrarouge est présenté dans l'annexe (Figure 5).

i) 4-azidobenzonitrile

Le produit solide obtenu n'a pas été caractérisé.

j) méthyl 4-azidobenzoate

Le produit solide obtenu n'a pas été caractérisé.

Conclusion

Notre travail a été consacré à la synthèse des 1,2,3-triazoles. Ces produits sont connus par leurs activités biologiques thérapeutiques comme anti-inflammatoire, anti-cancéreuse et activité phytosanitaire. Nous avons réalisé la synthèse des arylazides selon la méthode de Nelting et Michel et la synthèse de 1,2,3-triazoles par la réaction de condensation des arylazides avec le carbanion obtenu par l'action de l'éthoxide de sodium sur le 1,2-phénylenediacétonitrile. Les spectres infra rouges des produits triazoliques indiquent l'absence des bandes caractéristiques du groupe N_3 à 2100 cm^{-1} et celle des 1,2-phénylenediacétonitriles à 2200 cm^{-1} (CN). Ces produits, pouvant être importants, nécessitent d'autres analyses spectrales : ^{13}C -NMR, ^1H N.M.R et S.M. et même s'il le faut des rayons X pour confirmer leurs formules structurales.

Partie Expérimentale

Partié expérimental

a) Préparation des arylazides

Méthode Général A

Préparation de :

a) 2-cyanophénylazide

Le 2 cyanonitrile (11.8g, 0.1 mol) dans une solution hydrochlorique concentrée (6M, 150 ml) sont chauffé à 45°C pendant 30 min. le mélange est refroidi (0-5°C). À ce mélange est ajouté goutte à goutte, une solution de nitrite de sodium (7.48g, 0.11mol) dans l'eau distillée (40 ml). En maintenant la température entre 0 et 5°C.

Après la solution diazonium est additionnée goutte à goutte, à une solution de l'azide de sodium (7.15g, 0.11mol) et l'acétate de sodium (60 g) dans 150 ml d'eau distillée. Le mélange est agité pendant 30min. le solide est filtré, laver avec de 30ml de l'eau et recristallisé par éthanol.

La réaction à un rendement de 70%, T_f 52-53°C, $IR= 2117\text{cm}^{-1}$ indique la présence de (N_3). De même façon les azides mentionnés ont été préparés à partir des amines correspondantes (2 g).

Méthode Général A

Même procédure come la méthode A. suivit par extraction de mélange final par le diéthyle éther (3x 50ml), puis séché sur le sulfate de sodium, le soulevant est éliminé sous pression réduite.

a) 1-(2-azidophényl)éthanone

Huile , R= 60%.

b) (2-azido-5-chlorophényl)(phényl)methanone

Solide, $T_f= 83-84^\circ\text{C}$, R= 67%, recristallise dans l'éther de pétrole.

c) 2-nitrophénylazide

Solide, $T_f= 53-54^\circ\text{C}$, R= 86%, recristallise dans l'éther de pétrole.

d) 2-fluorophénylazide

Huile R= 75 %.

Partié expérimental

e) 3-azidobenzonitrile

Solide, $T_f = 58^\circ\text{C}$, $R = 62\%$, recristallise dans l'éther de pétrole.

f) 3-nitrophénylazide

Solide, $T_f = 54^\circ\text{C}$, $R = 89\%$, recristallise dans l'éther de pétrole.

g) 4-nitrophénylazide

Solide, $T_f = 73^\circ\text{C}$, $R = 83\%$, recristallise dans l'éther de pétrole.

h) 4-azidobenzonitrile

Solide, $T_f = 53\text{-}54^\circ\text{C}$, $R = 86\%$, recristallise dans l'éther de pétrole.

i) méthyl 4-azidobenzoate

Solide, $T_f = 64^\circ\text{C}$, $R = 74\%$, recristallise dans l'éther de pétrole.

b) Préparation des triazoles par condensation des arylezide avec le
1,2-phénylenediacétonitrile

Méthode Général C:

Dans un ballon de 250 ml équipé d'une agitation magnétique est introduite une solution de 1,2-phénylenediacétonitrile (1éq) et l'arylazide (1éq), dans l'éthanol absolu (50ml).

Une solution d'éthoxide de sodium (EtO^- , Na^+), préparée par la réaction du sodium avec l'éthanol (20ml), est ajoutée goutte à goutte à la solution précédente. Après l'agitation pendant pendant une période, le précipité est filtré et lavé avec l'éthanol absolu (2x50ml)

Les triazoles obtenus par la réaction de 1,2-phénylenediacétonitrile avec :

a) (2-azido-5-chlorophényl)(phényl)méthanone

Solide, $T_f > 260^\circ\text{C}$, R= 75%, recristallise dans l'éthanol.

b) 2-nitrophénylazide

Solide, $T_f > 260^\circ\text{C}$, R= 67%, recristallise dans l'éthanol.

b) 2-cyanophénylazide

Solide, $T_f > 260^\circ\text{C}$, R= 76%, recristallise dans l'éthanol.

c) 2-fluorophénylazide

Solide, $T_f > 260^\circ\text{C}$, R= 66%.

d) 1-(2-azidophényl)éthanone

Solide, $T_f = 220^\circ\text{C}$, R= 86 %, recristallise dans l'éthanol

e) 4-nitrophénylazide

Solide, $T_f = 248^\circ\text{C}$, R=85%.

f) 4-azidobenzonitrile

Solide, $T_f > 260^\circ\text{C}$, R=86%, recristallise dans l'xylène.

g) 1-(4-azidophényl)éthanone

Solide, $T_f > 260^\circ\text{C}$, R=52%.

Partié expérimental

h) 3-azidobenzonitrile

Solide, $T_f > 260^\circ\text{C}$, $R = 56\%$.

i) 3-nitrophénylazide

Solide, $T_f > 260^\circ\text{C}$, $R = 89\%$.

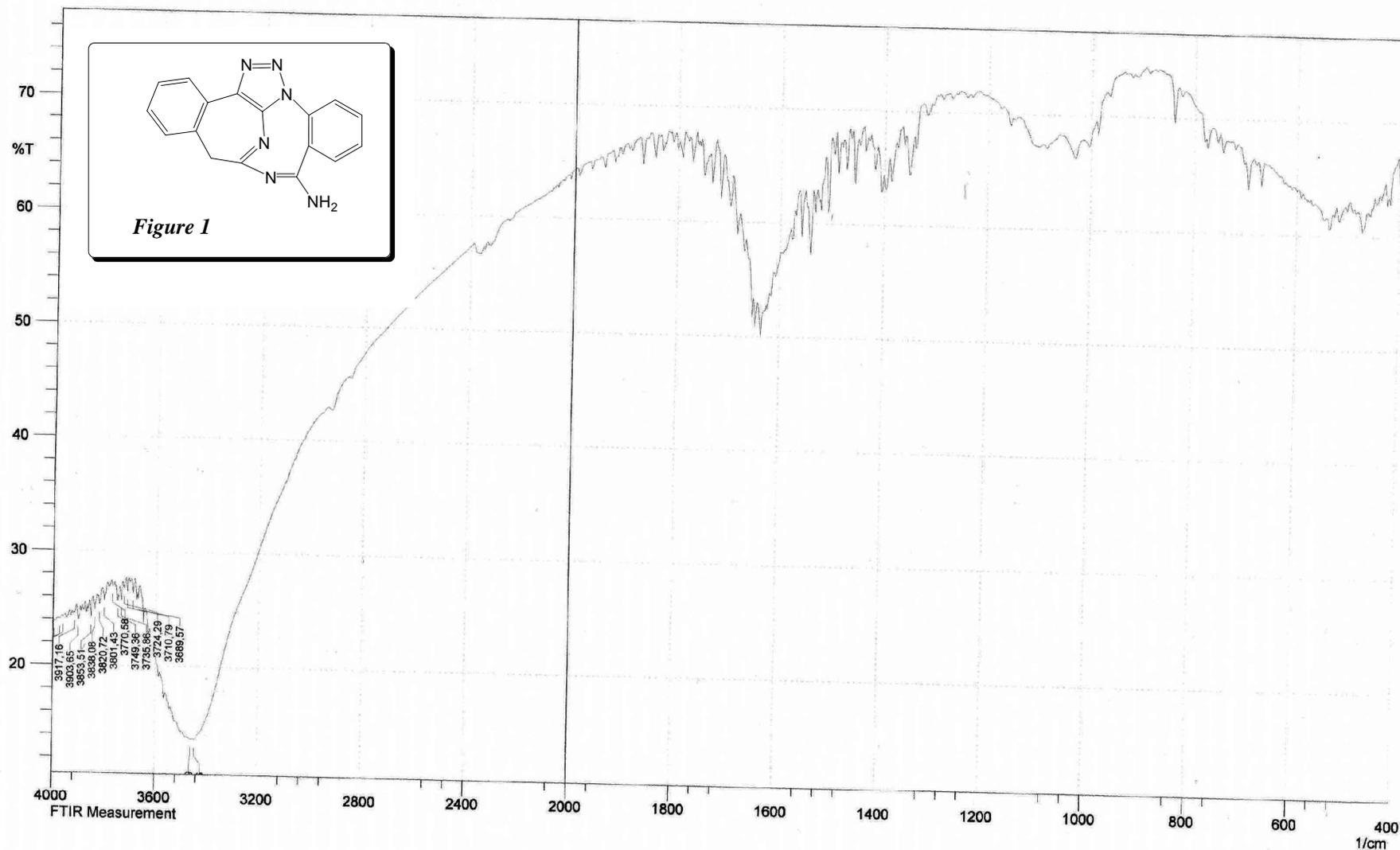
j) 3-azidobenzonitrile

Solide, $T_f > 260^\circ\text{C}$, $R = 56\%$.

k) 3-nitrophénylazide

Solide, $T_f > 260^\circ\text{C}$, $R = 89\%$.

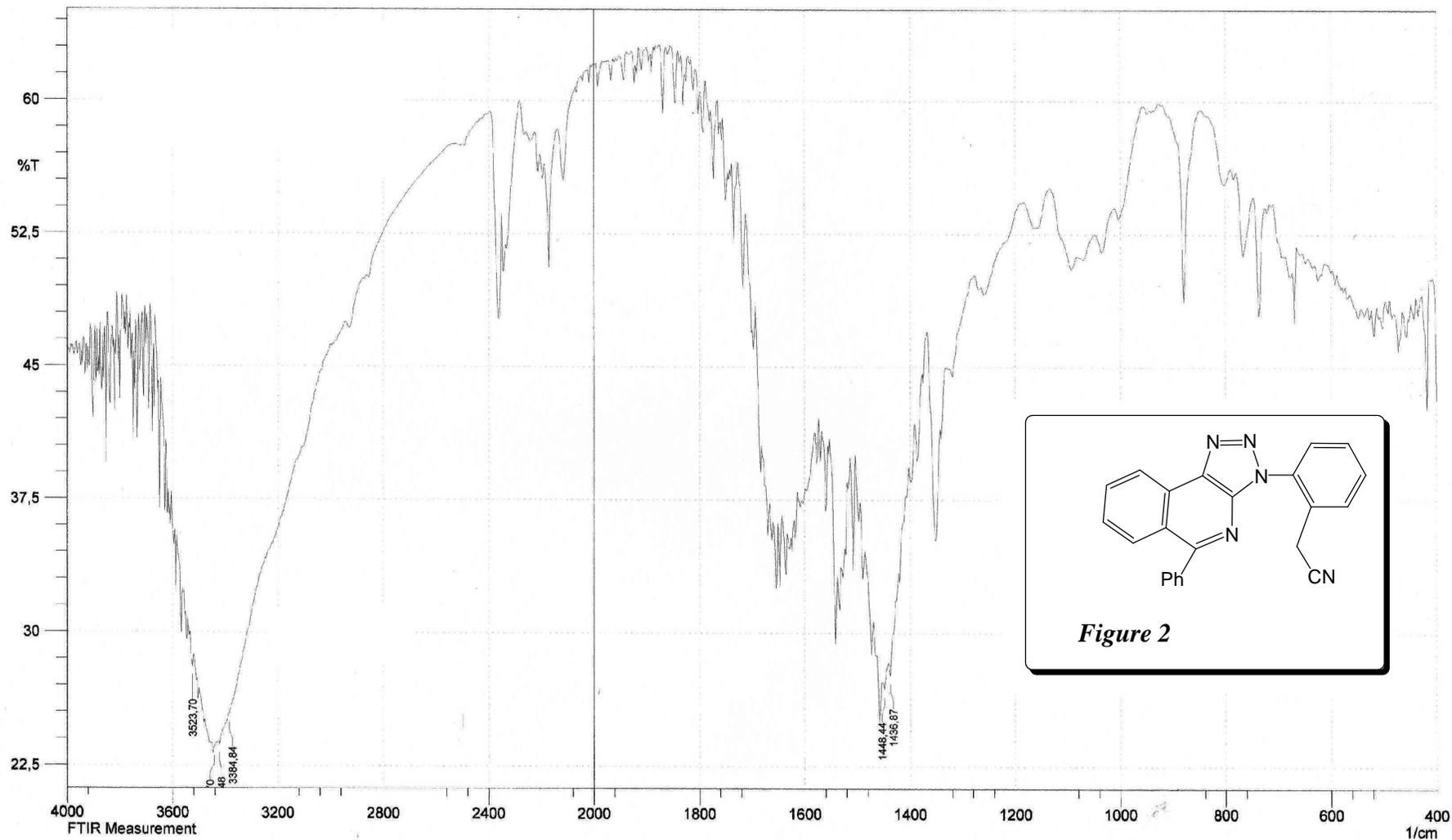
Annexe



Comment;
FTIR Measurement

No. of Scans; 30
Resolution; 4 [1/cm]

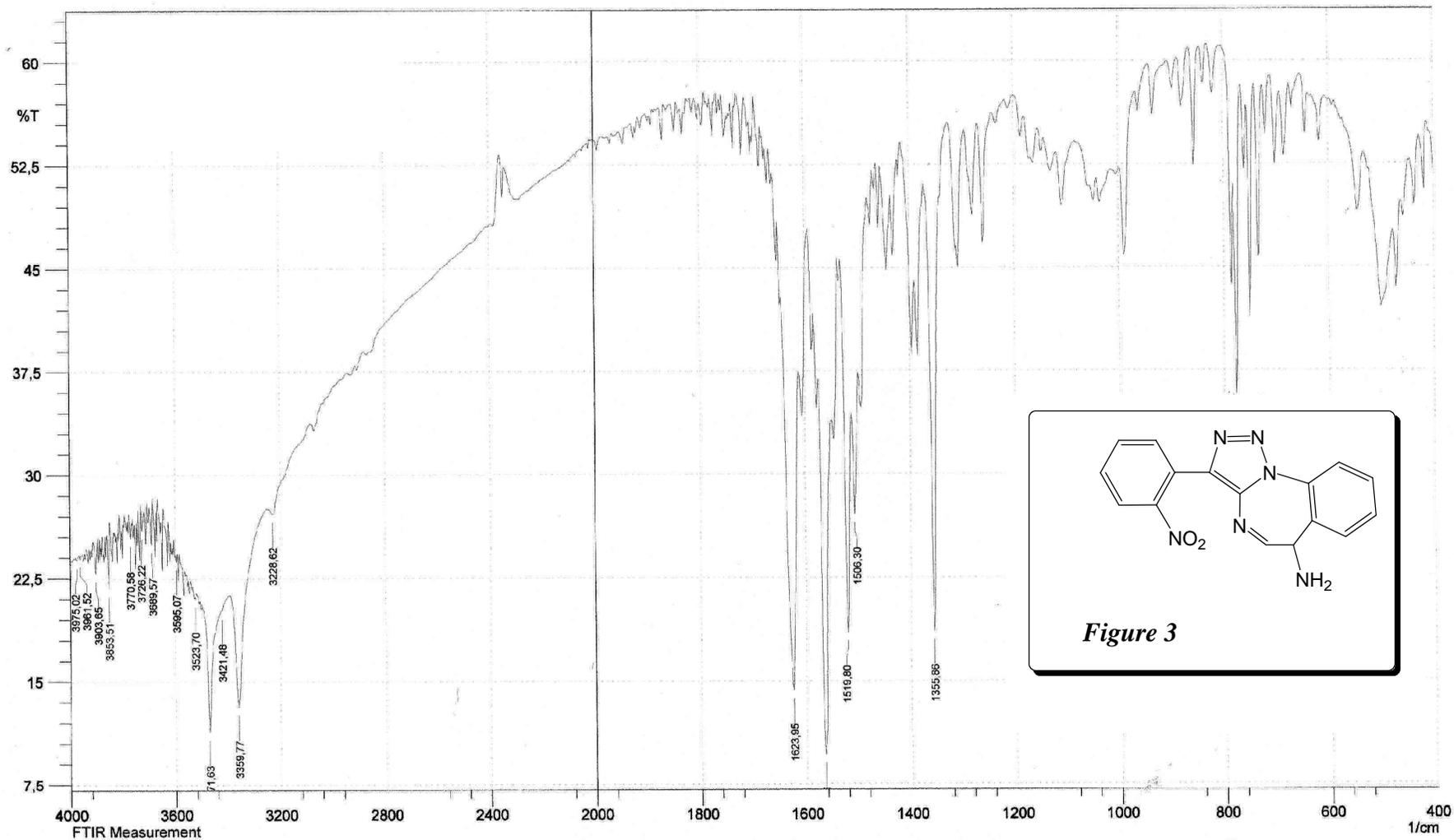
Date/Time; 31/08/2003 22:41:57
User; youcef



Comment;
FTIR Measurement

No. of Scans; 30
Resolution; 4 [1/cm]

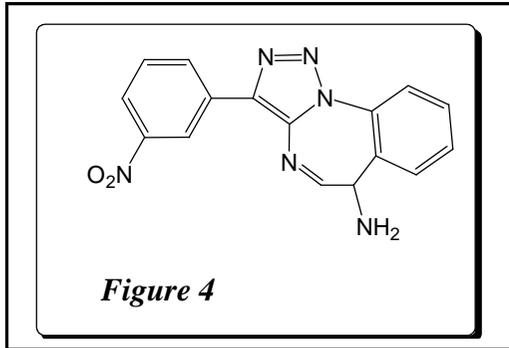
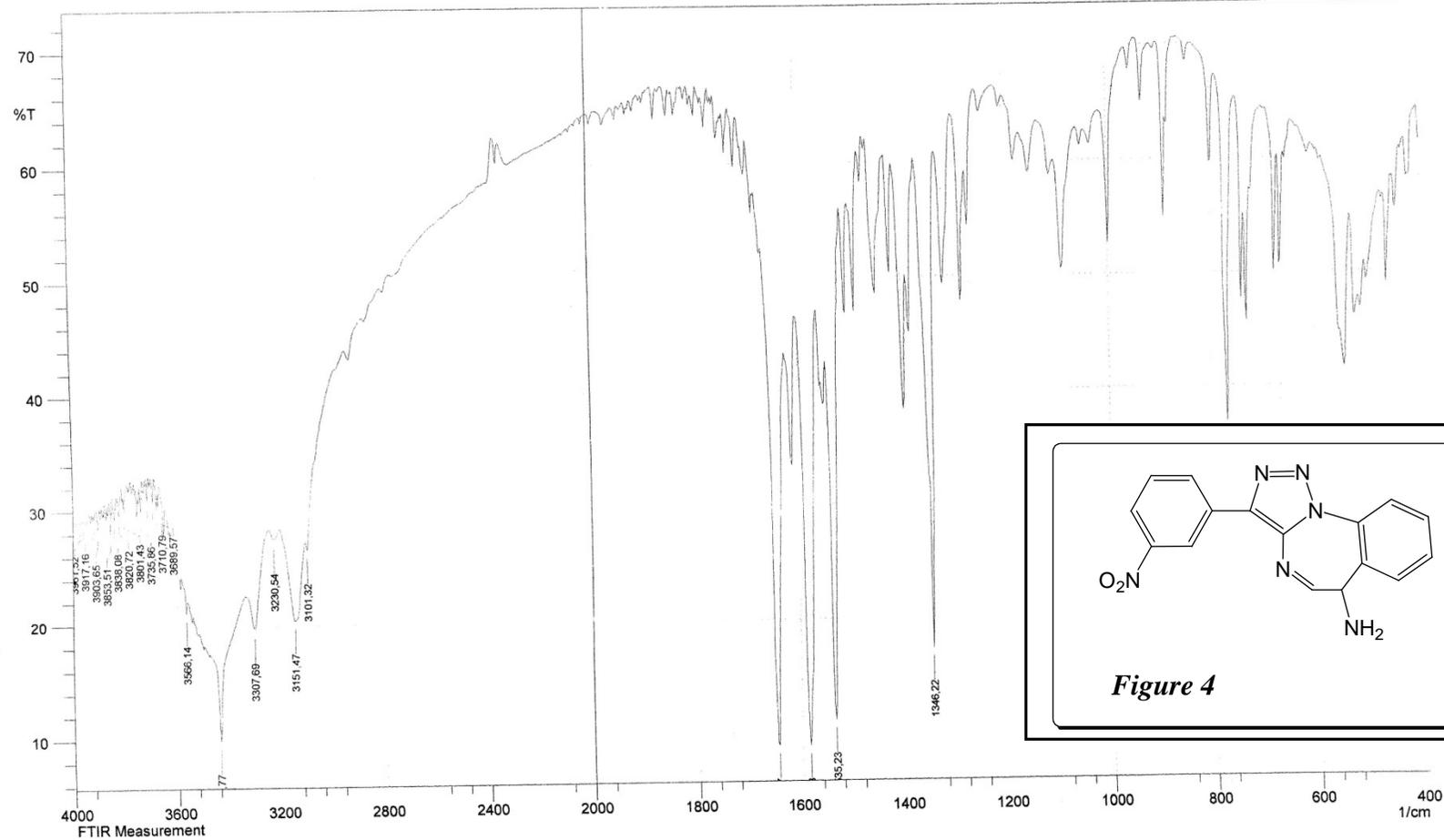
Date/Time; 06/09/2003 23:30:05
User; youcef



Comment;
FTIR Measurement

No. of Scans; 30
Resolution; 4 [1/cm]

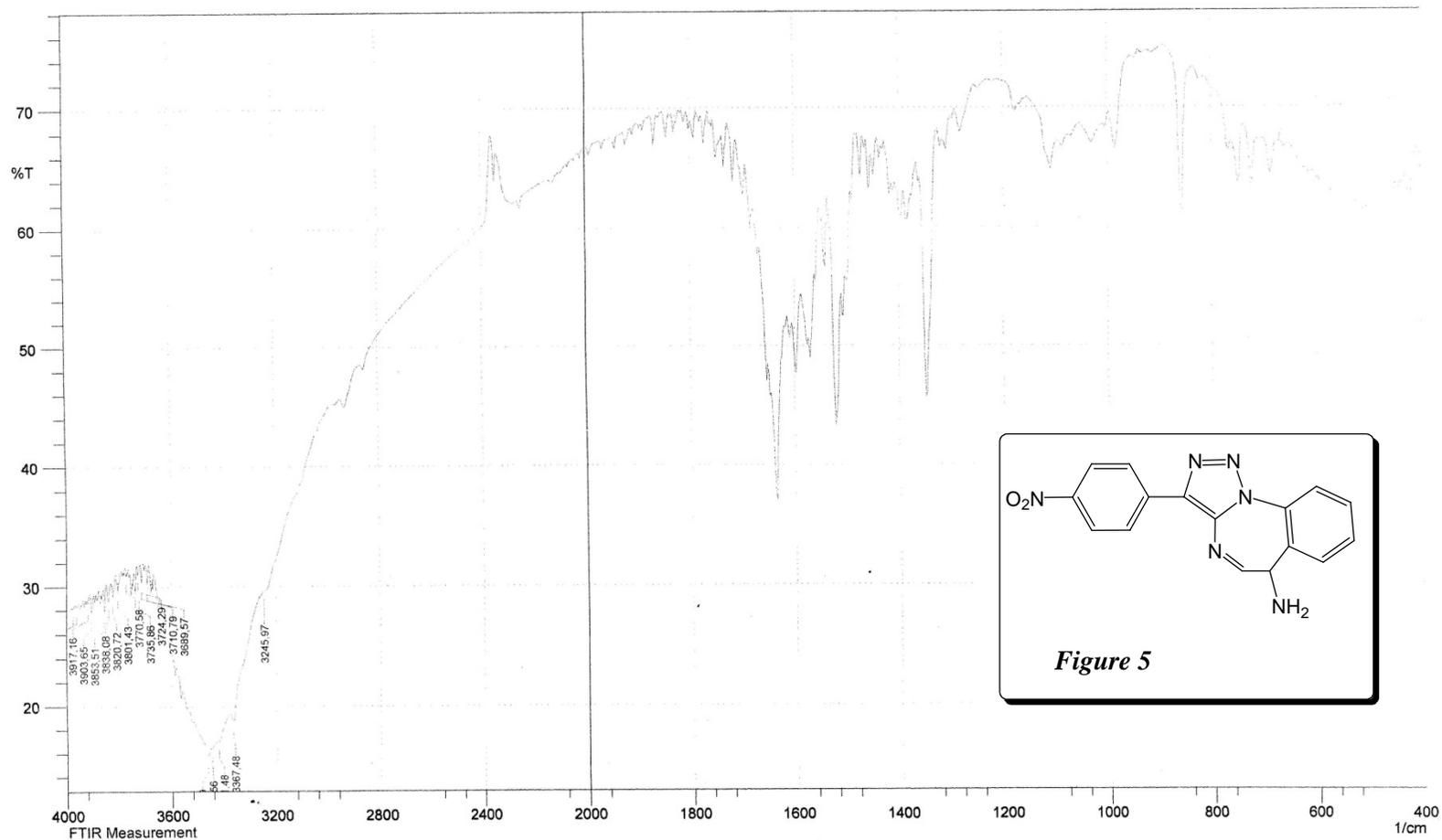
Date/Time; 06/09/2003 22:46:44
User; youcef



Comment;
FTIR Measurement

No. of Scans; 30
Resolution; 4 [1/cm]

Date/Time; 31/08/2003 22:34:47
User; youcef



Comment;
FTIR Measurement

No. of Scans; 30
Resolution; 4 [1/cm]

Date/Time; 31/08/2003 22:24:54
User; youcef

Bibliographie

- 1 P.Griess, Proc. R.Soc. London **1864**, 13, 375-84
- 2 T.Curtius, Ber, Disch, *Chem, Ges*, **1890**, 23, 3023-33.
- 3 P.A.S. Smith, *Org. React.* **1946**, 3, 337-49
- 4 J.H, Boyer, F.C. Canter, *Chem, Rev*, **1954**, 54, 1-57.
- 5 (a) G. L'abbé, *Chem, Rev.* **1969**, 69, 345-63.
(b) E.F.V. Scriven, K.Turnbull, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297-368.
(c) R. Grashy in Comprehensive Organic Synthesis, B.M. Trost and I.Fleming, eds; Pergamon **1991**, Vol, 6, p, 255.
(d) S.Bruse, C.Gill, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew, Chem, Int, Ed.* **2005**, 44, 5188-240
(e) W.H. Binder, C.Kluger, *Curr, Org. Chem.* **2006**, 10, 1791-815.
(f) F. Placios, D. Aparicio, G. Rubiales, C. Alonso, J.M. de los Santos, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 2371-92.
- 6 T.S. Lin, W.H. Prusoff, *J. Med, Chem*, **1978**, 21, 109-12
- 7 M.Kohn, R.Breinbaner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 3106-16.
- 8 (a) J.F.W. Keana, S.X. Cai, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3640-7.
(b) K.A.H. Chehade, H.P. Spielmann, *J, Org. Chem.* **2000**, 65, 4949-53.
- 9 (a) R.J. Simmonds, M.F.G. Stevens, *J. Chem, Soc, Perkin Trans, 1* **1982**, 1821-5.
(b) C.K. Lome-Ma, R.A. Nissan, W.S. Wilson, *J. Org, Chem*, **1990**, 55 , 3755-61.
(c) W. Stadlbauer, W.Fiala, M.Fisher, G.Hojas, *J. Heterocycl, Chem.* **2000** ,37, 1253-6.
(d) P. Roschger, W. Fiala ,W. Stadlbauer, *J. Heterocycl, Chem.* **1992**, 29,255-31.
(e) P.N. Confalonc, **1983**, 36, 983-92. (g) P. Choi, C.W. Ress, E.H. Smith, *Tetrahedron Lett*, **1982**, 23,121-4.
- 10 (a) J.d. Wallis , J.D. Duintz, *Chem, Commun.* **1983**, 910-1.
(b) R.N. Butler, A. Fox, S. Collier, L.A. Burke, *J. Chem. Soc.,Perkin Trans, 2* **1998**, 2243-7.
(c) M.F. Joucla, C.W. Rees, *Chem. Commun.* **1984**, 374-5.
(d) L.L. Melhado, N.J. Leonard, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5130-3.
(e) C. Cismas, T. Gimisis, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1336-9.
- 11 (a) P.A.S. Smith, C.D. Rowe, L.B. Bruner, *J. Org, Chem.* **1989**, 34-3430-3.
(b) H. Suschitzky, W. Kramer, Neidlein, P. Rosyk, T. Bohn, *J. Chem. Soc.,Perkin Trans, 1* **1991**, 923-7.
(c) J. Gavenonis, T.D. Tilley, *Organometallics* **2002**, 21, 5549-63. (d) P. Zanirato, S. Cerini, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1508-13.
(e) E. Foresti Gazz, *Chim. Ital.* **1995**, 125, 151-61. (f) P. Spagnuolo, P. Zanirato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 963-4.
(g) S. Gronowitz, P. Zanirato, *J. Chem, Soc, Perkin Trans, 2* **1994**, 1815-9.
- 12 (a) Q. Lin, Y. Tor, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2571-2.
(b) W. Fisher, J-P, Anselme, *J. Am, Chem. Soc.* **1967**, 89, 5284-5
- 13 Hétéocycles Pentaatomiques: Synthèses organiques, Etudes des Propriétés Complexantes ;Fouad

- Bentiss, **2006**
- 14 Coordination Chemistry Of 1,2,3-Triazole Carboxylic Acids Toward Aluminium(III); Kaushalya Suhasini Ekanayake, **1976**, Ypsilanti, Michigan
- 15 W. Q. Fan and A. R. Katritzky; in 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry II', A. R. Katritzky, C. W. Rees, and E. F. V. Scriven, Eds.; Pergamon, Oxford, **1996**, vol. 4, p. 1.
- 16 R. P. Jain and J. C. Vederas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 3655.
- 17 C. Adelwohrer, T. Rosenau, E. Kloser, K. Mereiter, and T. Netscher, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2081.
- 18 S. Radi and H. B. Lazrek, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, 23, 437.
- 19 S. Radi and H. B. Lazrek, *J. Chem. Res. (S)*, **2002**, 264.
- 20 E. Mironiuk-Puchalska, E. Kolaczowska, and W. Sas, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8351.
- 21 K. A. Savin, M. Robertson, D. Gernert, S. Green, E. J. Hembre, and J. Bishop, *Mol. Divers.*, **2003**, 7, 171.
- 22 K. Katagiri, H. Danjo, K. Yamaguchi, and T. Imamoto, *Tetrahedron, Lett.* **2005**, 61, 4701.
- 23 N. A. Al-Masoudi and Y. A. Al-Soud, *Nucleos. Nucleic Acids*, **2002**, 21, 361.
- 24 P. L. Miner, T. R. Wagner, and P. Norris, *Heterocycles*, **2005**, 65, 1035.
- 25 S. V. Chapyshev, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, **2001**, 37, 861.
- 26 M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, C. Tomassini, F. Marini, L. Bagnoli, and A. Temperini, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2003**, 42, 3131.
- 27 C. W. Chang and G. H. Lee, *Organometallics*, **2003**, 22, 3107.
- 28 O. A. Phillips, E. E. Udo, A. A. M. Ali, and N. Al-Hassawi, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 35.
- 29 I. V. Seregin, L. V. Batog, and N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **2002**, 83.
- 30 N. A. Al-Masoudi and Y. A. Al-Soud, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4021.
- 31 R. Perion, V. Ferrieres, M. I. Garcia-Moreno, C. O. Mellet, R. Duval, J. M. Garcia-Fernandez, and D. Plusquellec, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9118.
- 32 J. R. Fotsing, M. Hagedorn, and K. Banert, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8904.
- 33 M. Al-Omari, K. Banert, and M. Hagedorn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2006**, 45, 309.
- 34 G. Molteni and A. Ponti, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 2770.
- 35 A. Cwiklicki and K. Rehse, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **2004**, 337, 156.
- 36 Z. X. Wang and H. L. Qin, *Chem. Commun.*, **2003**, 2450.
- 37 K. A. Savin, M. Robertson, D. Gernert, S. Green, E. J. Hembre, and J. Bishop, *Mol. Divers.*, **2003**, 7, 171.
- 38 S. Radi and H. B. Lazrek, *J. Chem. Res. (S)*, **2002**, 264.
- 39 G. Molteni and P. Del Buttero, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 4983.
- 40 A. E. Wroblewski and I. E. Glowacka, *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, 15, 1457.
- 41 H. Zhang, T. Piacham, M. Drew, M. Patek, K. Mosbach, and L. Ye, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4178.
- 42 L. Garanti and G. Molteni, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1133.
- 43 B. E. Blass, K. R. Coburn, A. L. Faulkner, W. L. Seibel, and A. Srivastava, *Tetrahedron Lett.*, ,

- 2003, 44,2153.
- 44 C. Adelwohrer, T. Rosenau, E. Kloser, K. Mereiter, and T. Netscher, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2081
- 45 A. Dondoni, P. P. Giovannini, and A. Massi, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2929.
- 46 V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, and K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2002**,41, 2596.
- 47 C. W. Tornoe, C. Christensen, and M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057.
- 48 F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, and V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**,127, 210.
- 49 A. E. Wroblewski and I. E. Glowacka, *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, 16, 4056.
- 50 S. Hotha and S. Kashyap, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 3664.
- 51 J. H. Cho, D. L. Bernard, R. W. Sidwell, E. R. Kern, and C. K. Chu, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 1140.
- 52 D. Giguere, R. Patnam, M. A. Bellefleur, C. St-Pierre, S. Sato, and R. Roy, *Chem. Commun.*, **2006**, 2379.
- 53 J. Tejler, E. Tullberg, T. Frejd, H. Leffler, and U. J. Nilsson, *Carbohydr. Res.*, **2006**, 341, 1353
- 54 R. Guezguez, K. Bougrin, K. El Akri, and R. Benhida, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4807.
- 55 G. A. Molander and J. Ham, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2767.
- 56 K. R. Reddy, K. Rajgopal, and M. L. Kantam, *Synlett*, **2006**, 957.
- 57 N. Gommermann, A. Gehring, and P. Knochel, *Synlett*, **2005**, 2796.
- 58 S. Lober, H. Hubner, and P. Gmeiner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 2955.
- 59 R. J. Detz, S. A. Heras, R. de Gelder, P.W. N.M. van Leeuwen, H. Hiemstra, J. N. H. Reek, and J. H. van Maarseveen, *Org.Lett.*, 2006, 8, 3227.
- 60 D. P. Temelkoff, M. Zeller, and P. Norris, *Carbohydr. Res.*, **2006**, 341, 1081.
- 61 J. R. Fotsing and K. Banert, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3704.
- 62 S. A. S. Ghozlan, I. A. Abdelhamid, H. M. Ibrahim, and M. H. Elnagdi, *ARKIVOC*, **2006**, xv, 53.
- 63 Y. A. Rozin, E. A. Savel'eva, Y. Y. Morzherin, W. Dehaen, S. Toppet, L. Van Meervelt, and V. A. Bakulev, *J. Chem. Soc.,Perkin Trans. 1*, 2002, 211.
- 64 E. A. Savel'eva, Y. A. Rozin, M. I. Kodess, L. Van Meervelt, W. Dehaen, Y. Y. Morzherin, and A. V. Bakulev, *Tetrahedron*,2004, 60, 5367.
- 65 E. L. Baryshnikova, A. S. Kulikov, I. V. Ovchinnikov, V. V. Solomentsev, and N. N. Makhova, *Mendeleev Commun., Engl. Version*, 2001, 230.
- 66 N. N. Volkova, E. V. Tarasov, L. Van Meervelt, S. Toppet, W. Dehaen, and V. A. Bakulev, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*,2002, 1547.
- 67 T. S. Safonova, M. P. Nemeryuk, M. M. Likhovidova, A. L. Sedov, N. A. Grineva, M. A. Keremov, N. P. Solov'eva,O. S. Anisimova, and A. S. Sokolova, *Pharm. Chem. J.*, 2003, 37, 298.
- 68 T. Kocar, S. Recnik, J. Svete, and B. Stanovnik, *ARKIVOC*, **2002**, viii, 143.
- 69 A. Lauria, P. Diana, P. Barraja, A. M. Almerico, G. Cirrincione, and G. Dattolo, *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, 37, 747.
- 70 A. Lauria, P. Diana, P. Barraja, A. Montalbano, G. Cirrincione, G. Dattolo, and A. M. Almerico,

- Tetrahedron, **2002**, 58, 9723.
- 71 A. Lauria, C. Patella, P. Diana, P. Barraja, A. Montalbano, G. Cirrincione, G. Dattolo, and A. M. Almerico, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2187.
- 72 A. Lauria, C. Patella, P. Diana, P. Barraja, A. Montalbano, G. Cirrincione, G. Dattolo, and A. M. Almerico, *Heterocycles*, **2003**, 60, 2669.
- 73 M. Dowsett, C. Harper-Wynne, I. Boeddinghaus, J. Salter, M. Hills, M. Dixon, S. Ebbs, G. Gui, N. Sacks, and I. Smith, *Cancer Res.*, **2001**, 61, 8452.
- 74 C. L. Harper-Wynne, N. P. M. Sacks, K. Shenton, F. A. MacNeil, P. Sauven, I. J. Laidlaw, Z. Rayter, S. Miall, A. Howes, J. Salter, M. J. Hills, F. M. Lowe, R. A'Hern, N. Nasiri, D. Doody, J. Iqbal, and M. Dowsett, *J. Clin. Oncol.*, **2002**, 20, 1026.
- 75 D. Kirilovas, T. Naessen, M. Bergstrom, E. Bergstrom-Petterman, K. Carlstrom, and B. Langstrom, *Steroids*, **2003**, 68, 1139.
- 76 Y. A. Al-Soud, N. A. Al-Masoudi, and A. E. R. S. Ferwanah, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 1701.
- 77 J. S. Tullis, J. C. VanRens, M. G. Natchus, M. P. Clark, B. De, L. C. Hsieh, and M. J. Janusz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 1665.
- 78 A. Boido, I. Vazzana, F. Mattioli, and F. Sparatore, *Farmaco*, **2003**, 58, 33.
- 79 P. Borowski, J. Deinert, S. Schalinski, M. Bretner, K. Ginalski, T. Kulikowski, and D. Shugar, *Eur. J. Biochem.*, **2003**, 270, 1645.
- 80 K. L. Yu, Y. Zhang, R. L. Civiello, K. F. Kadow, C. Cianci, M. Krystal, and N. A. Meanwell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 2141.
- 81 K. Kopanska, A. Najda, J. Zebrowska, L. Chomicz, J. Piekarczyk, P. Myjak, and M. Bretner, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 2617.
- 82 R. Battistutta, E. De Moliner, S. Sarno, G. Zanotti, and L. A. Pinna, *Protein Sci.*, **2001**, 10, 2200.
- 83 G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi, V. Scartoni, P. L. Barili, V. Calderone, and E. Martinotti, *Farmaco*, **2001**, 56, 827.
- 84 T. Harrison, A. P. Owens, B. J. Williams, C. J. Swain, A. Williams, E. J. Carlson, W. Rycroft, F. D. Tattersall, M. A. Cascieri, G. G. Chicchi, S. Sadowski, N. M. J. Rupniak, and R. J. Hargreaves, *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 4296.
- 85 E. M. Seward, E. Carlson, T. Harrison, K. E. Haworth, R. Herbert, F. J. Kelleher, M. M. Kurtz, J. Moseley, S. N. Owen, A. P. Owens, S. J. Sadowski, C. J. Swain, and B. J. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 2515.
- 86 L. Cosyn, K. K. Palaniappan, S. K. Kim, H. T. Duong, Z. G. Gao, K. A. Jacobson, and S. Van Calenbergh, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 7373.
- 87 T. Balle, J. Perregaard, M. T. Ramirez, A. K. Larsen, K. K. Soby, T. Liljefors, and K. Andersen, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 265.
- 88 R. Manetsch, A. Krasinski, Z. Radic, J. Raushei, P. Taylor, K. B. Sharpless, and H. C. Kolb, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 12809.
- 89 P. H. Olesen, A. R. Sorensen, B. Urso, P. Kurtzhals, A. N. Bowler, U. Ehrbar, and B. F. Hansen, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3333.
- 90 R. Perion, V. Ferrieres, M. I. Garcia-Moreno, C. O. Mellet, R. Duval, J. M. Garcia-Fernandez, and

- D. Plusquellec, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9118.
- 91 D. Giguere, R. Patnam, M. A. Bellefleur, C. St-Pierre, S. Sato, and R. Roy, *Chem. Commun.*, **2006**, 2379.
- 92 K. H. Chang, L. Lee, J. Chen, and W. S. Li, *Chem. Commun.*, **2006**, 629.
- 93 J. H. Cho, D. L. Bernard, R. W. Sidwell, E. R. Kern, and C. K. Chu, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 1140.
- 94 M. A. Letavic, B. S. Bronk, C.D. Bertsche, J.M. Casavant, H. Cheng, K. L. Daniel, D.M. George, S. F. Hayashi, B. J. Kamicker, N. L. Kolosko, L. J. L. Norcia, V. D. Oberton, M. A. Rushing, and S. L. Santoro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 2771
- 95 A. Cwiklicki and K. Rehse, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **2004**, 337, 156.
- 96 A. C. Cunha, J. M. Figueiredo, J. L. M. Tributino, A. L. P. Miranda, H. C. Castro, R. B. Zingali, C. A. M. Fraga, M. C. B. V. de Souza, V. F. Ferreira, and E. J. Barreiro, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 2051.
- 97 G. Biagi, V. Calderone, I. Giorgi, O. Livi, E. Martinotti, A. Martelli, and A. Nardi, *Farmaco*, **2004**, 59, 397.
- 98 J. Berlin, K. D. Tutsch, R. Z. Arzoomanian, D. Alberti, K. Binger, C. Feierabend, A. Dresen, R. Marnocha, J. Pluda, and G. Wilding, *Clin. Cancer Res.*, **2002**, 8, 86.