



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
جامعة زيان عاشور - الجلفة
Université Ziane Achour - Djelfa
كلية العلوم والتكنولوجيا
Faculté des Sciences et de la Technologie



Mémoire

Présente En Vue De l'Obtention Du diplôme De Magister
En
Chimie Organique Des Substances Naturelles
Thème

**SYNTHÈSE DE DERIVÉES DE 1, 2,3 TRIAZOLE PAR
LA REACTION DE CYCLO-ADDITION 1,3-DIPOLAIRE**

Présenté par : BAKOUKA ABDERRAZAK

Devant le jury composé de

Mr. FODILI MOKHTAR	Professeur	Université de Djelfa	Président
Mr. LAHRECH MOKHTAR BOUALEM	Professeur	Université de Djelfa	Promoteur
Mr. SOULI LAHCENE	M.C.B	Université de Djelfa	Examinateur
Mr. BELKHEIRI NADJI	M.C.B	Université de Djelfa	Examinateur
Mr. DJEMOUI AMAR	M.A.A	Université de Djelfa	CO-Promoteur

Année : septembre 2015

Sommaire

Introduction générale

I .1.Introduction	1
-------------------------	---

Chapitre I : CHIMIE CLICK

I .1.Introduction	2
I-2- Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire.....	4
I-3- Principe.....	4
I.4. cycloaddition1,3-dipolaire azoture-alcyne catalysée par le Cuivre (I) (CuAAC)	6
I-5- Principaux systèmes catalytiques.....	7
I-5-1- Réduction in situ de sels de Cu(II)	7
I-5-2- Oxydation du cuivremétallique.....	8
I-5-3- Utilisation directe des sels de Cuivre(I)	9
I-6- Influence du solvant.....	10
I.7. Mécanisme réactionnel de la CuAAC.....	11
I-8- Limitation de la cycloaddition azoture/alcyne catalysé par le cuivre (I)	13

Chapitre II : LES TRIAZOLES

II-1-Introduction.....	15
II-2-Les 1, 2,3-triazoles.....	15
II-3- Synthèse « one-pot » de 1, 2, 3-triazoles.....	16
II-4-Activation par micro-ondes.....	17
II-6- Synthèse sur support solide.....	19
II-7-Les polymères à base de triazoles.....	21
II-8- Activité biologique de 1, 2,3-triazoles.....	23
II-9- Conclusion.....	24

Chapitre III : INTERET DES TRIAZOLES

III -1-Introduction.....	26
III-2- Réactivité synthétique des 1, 2,3-triazoles.....	26
III-3- Intérêt des triazoles	30
III-4-Intérêt biologique des 1, 2,3-triazoles.....	32

PRTE EXPEREMENTALE

1. Introduction	36
2. Solvants.....	36
3. Appareillage d'analyse.....	36
3.a. Résonance magnétique nucléaire.....	36
3.b. Chromatographie sur couche mince.....	37
4. Méthode de synthèse de 1.2.3 triazole.....	37
5. 1 ^{er} Méthode : synthèse de 1.2.3 triazole catalysé par le Cu/C.....	37
5.1. Préparation du catalyseur	37
5.1.a Préparation du charbon actif.....	37
5.1.b Déposition du cuivre sur charbon actif.....	37
5.2. Réaction d'alkylation	38
5.2.a Mode opératoire.....	38
5.2.b Récupération du produit.....	38
5.3 Réaction de cycloaddition	39
5.3.a Mode opératoire.....	39
5.3.b Récupération du produit	40
1 ^{er} méthode : synthèse de 1.2.3 triazole par réaction one pot entre l'azoture et un cétone énolisable....	41
5.4 Préparation des azotures.....	41
6.1.a Mode opératoire.....	41
6.1.b Récupération du produit.....	41
5.2 Réaction de cycloaddition	43
5.2.a Mode opératoire.....	43
5.2.b Récupération du produit.....	43

RESULTAT ET DISCUSSION

I.1-synthèse de 1.2.3 triazole dérivative catalysé par Cu/C.....	45
I.2- Mode opératoire.....	45
I.3- Analyse.....	45
I.4-Résultats.....	46
1.5_Discussion des résultats.....	46
1.6_Analyse spectroscopique.....	47
1.7 Etape de formation.....	47
II.1.Réaction ONE POT entre azoture et cétone énolisable.....	48
II.2. Mode opératoire	48
II.2.1 Préparation de l'azoture.....	48
II.2.2. Réaction générale	48
II.4-Résultats.....	49
II.3.2. justification des résultats	50
II.4. Analyse spectroscopique	50
Mécanisme réactionnel	51
Conclusion générale.....	52

Introduction générale

Dans le domaine de la recherche, la synthèse des hétérocycles est très répandue en chimie organique, autant parce que l'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel¹.

On note que les deux-tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles². De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes. Il est donc indispensable de développer de nouvelles méthodologies permettant d'accéder rapidement à une grande diversité de composés hétérocycliques. La découverte de la chimie « clic » est une méthode de synthèse extrêmement intéressante pour la préparation des hétérocycles, car elle regroupe un ensemble de réaction ayant pour principales caractéristiques et avantages d'être rapides, simples à mettre en œuvre, régiospécifiques, modulables et donnant de hauts rendements. De plus, les réactions de la chimie « clic » ne nécessitent pas de purification et sont tolérées par de nombreux groupements fonctionnels.

Le présent mémoire a pour objet de synthétiser de nouveaux produits hétérocycliques à base de 1.2.3 triazole

Ce mémoire est composé de deux parties :

- I- partie théorique
- II- partie expérimentale

La première partie est répartie sur trois chapitres :

Chapitre I : chimie clic

Dans ce chapitre on définit la chimie click et son champ d'application

Chapitre II : les triazoles

Dans ce chapitre on identifié les triazoles et leurs différent structures

Chapitre III : intérêt des triazoles

Dans ce chapitre on discute l'intérêt des triazoles et leurs utilisations

La deuxième partie est répartie sur deux chapitres :

- I- Partie expérimental
- II- resultats et discussion

1.Gothelf K. V., Jorgensen K. A., *Chem. Rev.* 1998, 98, 863.

2. Brandi A., Chichi S., Cordero F. M., Gotl A., *Chem. Rev.* 2003, 103, 1213.

I.1.Introduction

La chimie clic est un concept introduit par Barry Sharpless en 2001, décrivant les réactions chimiques générant des substances simplement et rapidement en liant deux unités différentes.

Parmi ces réactions, la plus populaire est la cycloaddition de Huisgen qui est une cycloaddition 1,3-dipolaire entre la fonction azide et la fonction alcyne conduisant à la formation du cycle triazole. Il s'agit d'une cycloaddition [4+2] qui procède de manière similaire à la réaction de Diels-Alder. Une catalyse au cuivre permet, en outre, d'obtenir exclusivement le régioisomère 1,4. Cette réaction présente de très nombreux avantages. En particulier, elle mène à des produits purs, requiert des conditions de réactions très simples, utilise des solvants peu dangereux, conduit à des rendements très importants, ne génère pas de produits secondaires et peut être appliquée à de nombreux domaines.

Elle doit également être stéréospécifique, elle ne doit générer que des sous-produits inoffensifs pouvant être éliminés par des méthodes non chromatographiques comme la recristallisation. Enfin, ce type de réaction se fait sans solvant où utilise des solvants inoffensifs ou facilement éliminables (Figure 1).

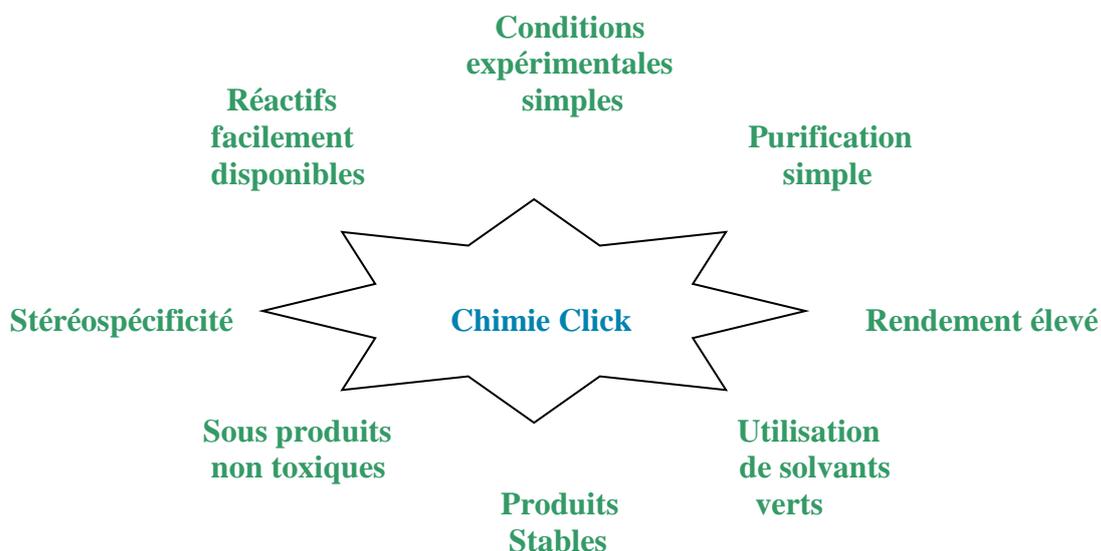


Figure 1: Critères définissant une réaction de chimie « click ».

Les réactions remplissant ces critères nécessitent généralement une forte enthalpie de réaction (>20 Kcal/mol), afin de conduire rapidement à un produit unique. Ainsi, selon Sharpless⁵ la notion de la chimie « clic » englobe plusieurs familles de transformations chimiques (Figure 2):

- Les cycloadditions, en particulier les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires, mais aussi les réactions du type Diels-Alder.
- Les réactions nucléophiles d'ouverture de cycles, et en particulier les hétérocycles tendus tels que les époxydes, aziridines, sulfates cycliques, sulfamides cycliques, ions aziridium et ions épisulfonium.
- La chimie des carbonyles, de type "non-aldol" (formation d'urées, de thiourées, d'hétérocycles aromatiques, d'éthers d'oximes, d'hydrazones et d'amides).
- Les réactions d'addition sur des liaisons multiples carbone-carbone, en particulier les réactions d'oxydation telles que l'époxydation, la dihydroxylation, l'aziridination, mais aussi certaines réactions d'addition de Michaël.

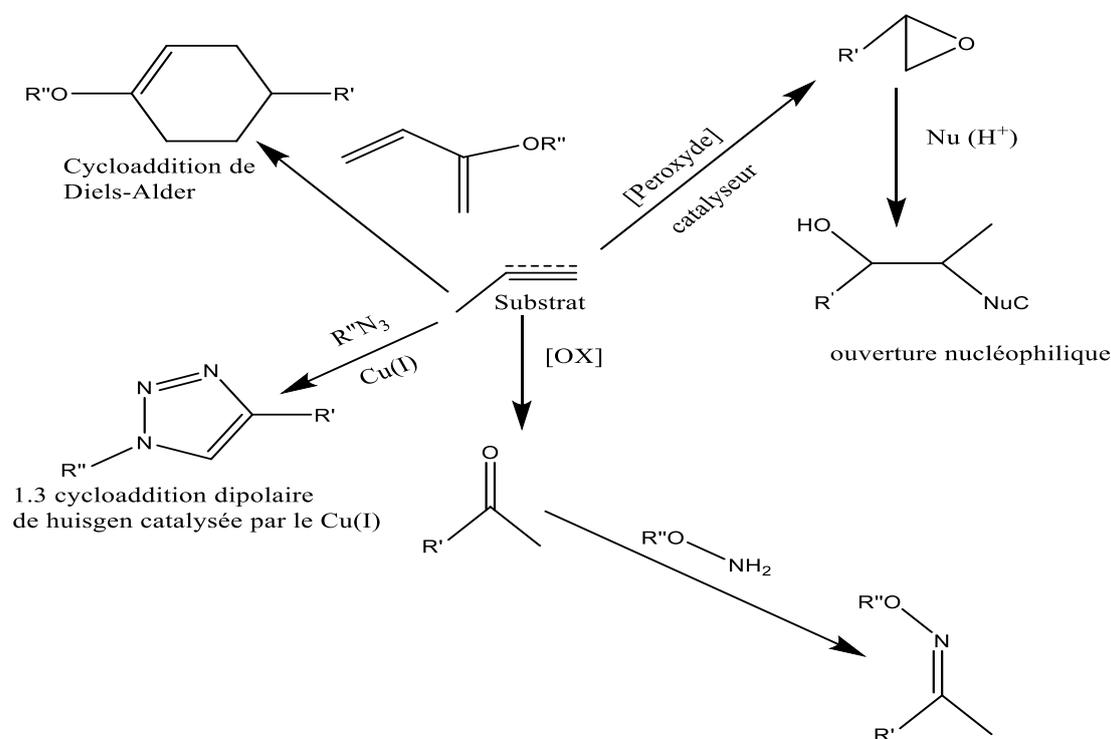


Figure 2 : Une sélection de réactions coforme aux critères de la chimie « clic » Selon Sharpless et coll³.

La réaction de chimie « click » la plus étudiée et la plus représentative est la cycloaddition 1,3-dipolaire, elle appartient à une catégorie de réactions assez répandue et sur lesquelles de nombreuses études ont été effectuées notamment par Huisgen en 1963⁴ qui a fait une étude exhaustive des réactions possible entre les dipôles et les dipolarophiles ce qui a permis de mieux comprendre les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire.

3. Kolb H.C., Sharpless K.B., *Drug Disc. Today*, 2003, 8, 1128.

4. Huisgen R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1963, 2, 565.

I-2- Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire

Les réactions de cycloaddition sont des réactions mettant en jeu deux partenaires. Accours de la réaction, les deux partenaires vont se lier pour former un cycle.

Elles font intervenir des dipôles possèdent quatre électrons π répartis sur trois atomes voisins. Chaque dipôle présente au moins une structure de résonance où les charges opposées sont dans une relation 1,3 c'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation de réaction de cycloaddition dipolaire 1,3. Cette réaction est une méthode de choix pour la synthèse des composés cycliques et hétérocycliques à cinq chaînons^{5,6}.

Ces réactions sont également utilisées pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés de sucres⁷, les β -lactames⁸, les aminoacides⁹, les alcaloïdes^{10,11} et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines ayant plusieurs activités biologiques (anti-inflammatoire, analgésique et les herbicides)¹².

I-3- Principe

La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen est une réaction entre un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle, nitrile) et un composé 1,3-dipolaire (azoture, oxyde de nitrile, diazo-alcane) qui conduit à la formation d'un hétérocycle à cinq atomes (Figure 3).

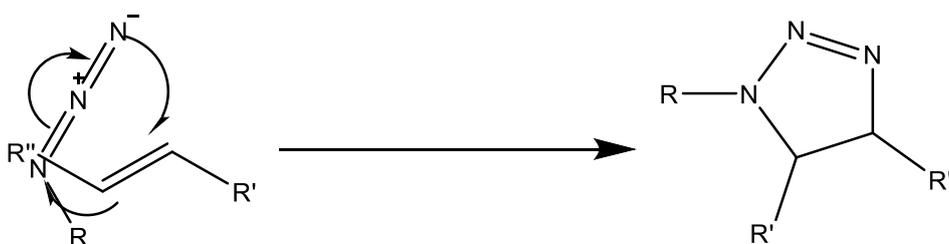


Figure 3 : Mécanisme de la cycloaddition de Huisgen¹³

5. Padwa A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1976, 15, 123.

6. Padwa A., *Comprehensive Organic Synthesis*. 1991. Chapter 4.9, 1069-1109.

7. Shong P. D., Leginus. J. M., Lander S. W., *J. Org. Chem.* 1986, 51, 574.

8. Kametani. T., Chu. S.-D., Honda T., *J. Chem. Soc. Perkin trans1.* 1988, 1598.

9. Annuziata R., Chinquini M., Gozzi. F., Raimondi L., *Tetrahedron.* 1987, 43, 4051.

10. Tufariello. J., *Acc. Chem Res.* 1979, 11, 369.

11. Ali S. A., Khan. J. H., Wazeer M. I. M., *Tetrahedron.* 1988, 44, 5911.

12. Katritzky A. R., Rees. C. W., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, 1984, 2.

13. Huisgen R., *1,3-dipolar cycloadditional chemistry*; Pawde A. Ed; Wiley : New York. 1984. Chapter 1, 1-176.

La cycloaddition dipolaire [3+2] de Huisgen permet donc d'obtenir de manière rapide, reproductible et quantitative une grande variété d'hétérocycles à cinq membres, par l'intermédiaire de liaisons hétéro-atomiques. La réaction de Huisgen proprement dite est une addition entre un alcyne vrai et un azoture pour former un cycle triazole, les conditions classiques de cette réaction nécessitent des températures élevées, des temps des réactions longs et conduisent à un mélange de deux triazoles isomères disubstitués 1,4 et 1,5 (Figure 4)^{13,14}

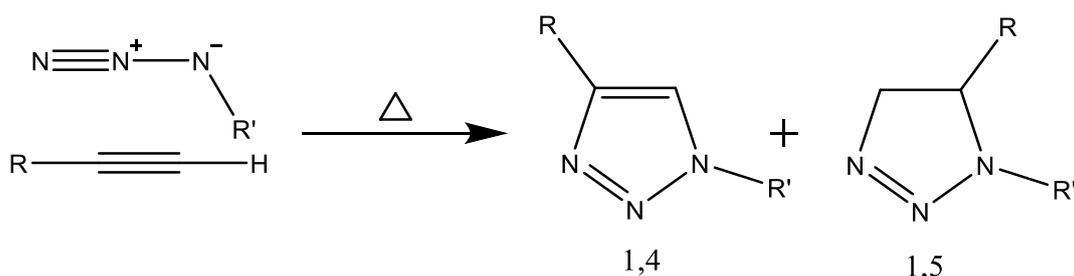


Figure 4 : Cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne de Huisgen

Après son identification comme réaction type de la chimie « clic » en 2001, la cycloaddition 1,3-dipolaire thermiquement activée est utilisée en 2002 par Sharpless et coll. pour synthétiser des composés tétrazoles, à partir de fonctions azoture et nitrile (Figure 5)^{15,16}.

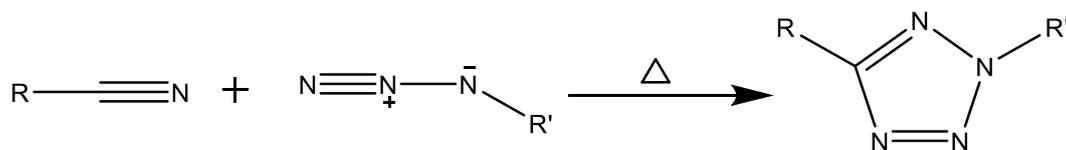


Figure 5 : Formation d'un composé tétrazole par la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/nitrile.

14. Wang Z., Qin H., *Chem. Commun.* 2003, 2450.

15. Demko Z. P., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2110.

16. Demko Z. P., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2113

La même année, les équipes de Meldal et Sharpless^{17, 18} utilisent des sels de cuivre (I) pour catalyser la réaction de cycloaddition entre un azoture et un alcyne. L'utilisation de cuivre (I) comme catalyseur a donné naissance à la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC). Cette réaction permet d'obtenir exclusivement le 1, 2,3-triazole 1,4-disubstitué et diminue considérablement les temps et les températures de réaction(Figure 6).

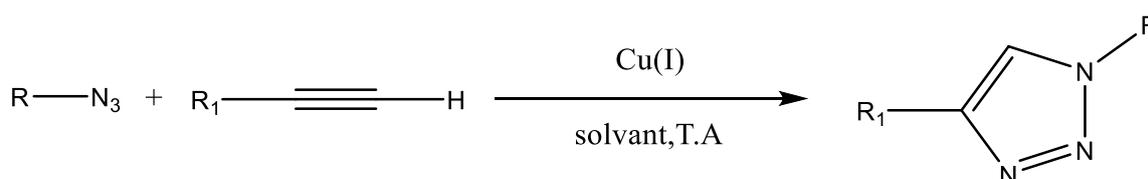


Figure 6 : Cycloaddition sélective catalysée au cuivre (I)

I.4. cycloaddition 1,3-dipolaire azoture-alcyne catalysée par le Cuivre (I) (CuAAC)

Une analyse comparative de la littérature montre que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne vrai et un azide, conduisant à la formation d'un 1,2,3-triazole, est l'exemple le plus rencontré de *chimie clic*. Pour ce type de réaction, les azides et les alcynes se sont révélés être des groupes fonctionnels stables pour une large gamme de conditions réactionnelles ainsi que dans les conditions biologiques. Un dérivé triazolique peut être ainsi obtenu facilement dans des conditions douces, de manière irréversible. Toutefois, probablement en raison de la mauvaise réputation des dérivés azidés¹⁹ (azides métalliques sensibles aux chocs, voire explosifs pour certains azides organiques), les chimistes se sont détournés de ce groupement organique et n'ont que peu exploité ses potentialités jusqu'à une période récente.

17. Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M., *J. Org. Chem.* 2002, 67,3057.

18. Rostovtsev V. V., Green L. G., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596.

19. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. R. *Ang.chem.int.ed.* **2001**, 40, 2004-2021.

Click Chemistry: Diverse Chemical Function from Few Good Reactions,

C'est avec la découverte simultanée en 2001 de Sharpless *et al.*²⁰ et de Meldal *et al.*²¹ sur l'utilisation du cuivre au degré d'oxydation (I) comme catalyseur de cette cycloaddition-1,3, que le potentiel de cette réaction s'est considérablement développé.

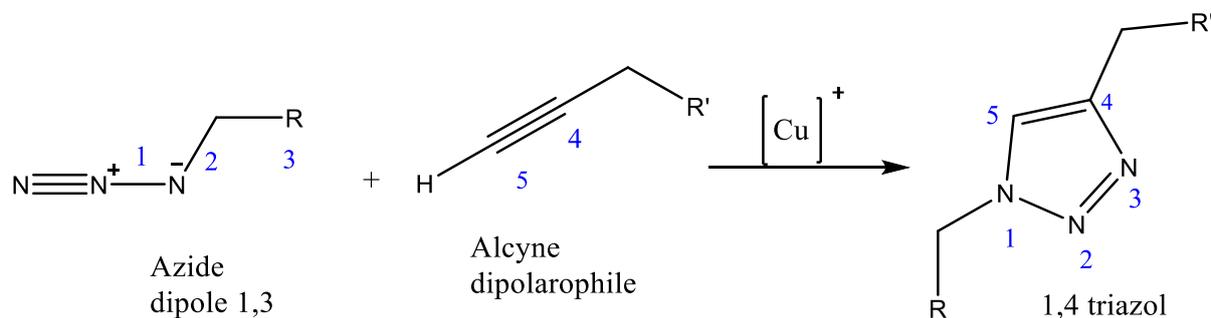


Figure 7 : cycloaddition 1,3-dipolaire azide/alcyne de huisgen.

I-5- Principaux systèmes catalytiques

Dans la littérature, il existe plusieurs méthodes permettant d'obtenir des ions Cu(I) dans le mélange réactionnel.

I-5-1- Réduction *in situ* de sels de Cu(II)

La réduction *in situ* des sels de cuivre(II), apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate (CuSO₄.5H₂O) ou d'acétate de cuivre ([Cu(OAc)₂]), est la méthode la plus couramment rencontrée. Elle nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium (Figure 8).

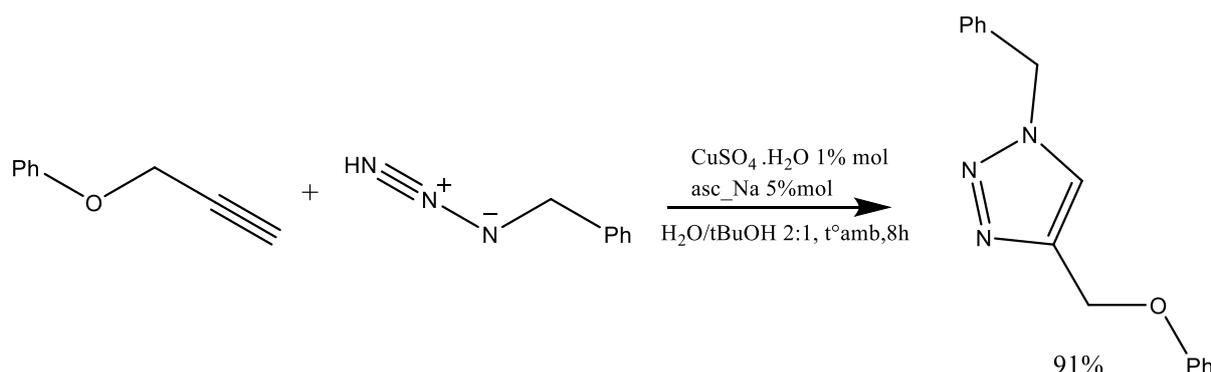


Figure 8. Exemple de cycloaddition par réduction *in situ* des sels de Cu(II)²⁰

20. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. R. *Ang.chem.int.ed* **2002**, 41, 2569-2599. A Stepwise HuisgenCycloaddition Process: Copper(I)-

21. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J.or.chem.* **2002**, 67, 3057-3064.

Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-triazole by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azide. Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes.

22. Kolb, H.C.; Sharpless, K.B.; *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 1128-1137. The growing Impact of Click Chemistry on Drug Discovery

I-5-2- Oxydation du cuivremétallique

L'oxydation du cuivre métallique est une autre façon de générer du cuivre(I). La réaction se fait en ajoutant un large excès de tournure de cuivre au mélange azide/alcyne. Cette méthode nécessite cependant des temps de réaction longs ainsi qu'une grande quantité de cuivre^{23,24}. Le cuivre solide peut également être utilisé sous forme de poudre, en présence de sels de chlorhydrate de triéthylamine pour catalyser l'oxydation²⁵. L'inconvénient majeur qui limite l'application de ce protocole reste la nécessité d'opérer en milieu légèrement acide pour dissoudre ces particules dont le coût est considérablement plus élevé que les autres formes de cuivre. Cette méthode s'avère toutefois être une bonne alternative pour le couplage de composés ne tolérant pas l'utilisation de bases telles que l'ascorbate de sodium par exemple.

À titre d'exemple, la Figure 9 présente le couplage d'un pentaérythritol di-azidé en présence de tournure de cuivre avec un rendement de 98%.

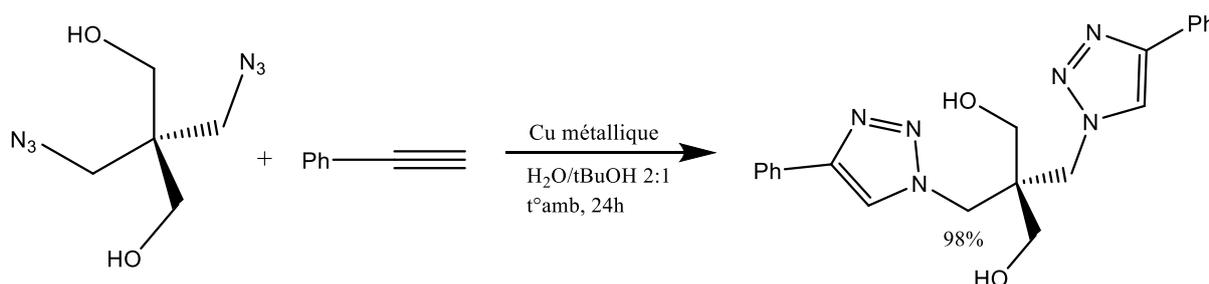


Figure 9. Exemple de *chimie click* catalysée par le cuivre métallique décrit par Himo *et al.*²⁵

23. Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Eur.j.org.chem.* **2006**, 51-68. Cu(I)-Catalyzed Alkyne-Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic perspective.

24. Rodinov, V.O.; Fokin, V.V.; Finn, M.G. *Ang.chem.int.ed.* **2005**, 44, 2210-2215. Mechanism of the ligand-free CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction.

25. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. *J.am.chem.soc.* **2005**, 127, 210-216. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates.

I-5-3- Utilisation directe des sels de Cuivre(I)

L'utilisation directe des sels de cuivre(I) apparaît comme la méthode la plus sensible aux conditions réactionnelles. En effet, cette dernière s'est avérée délicate en raison de possibles duplication des fonctions propargylées.

Généralement le cuivre(I) est apporté sous la forme d'iodure de cuivre, CuI, ou encore par de complexes tels que [Cu(OTf)(C6H6)], [Cu(Ph3P)3Br]²⁶ ou [Cu(NCCH3)4][PF6]. Cette approche nécessite la présence d'une base azotée telle que la triéthylamine, la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA), la pyridine ou encore la 2,6-lutidine. Un exemple est présenté sur la Figure 10.

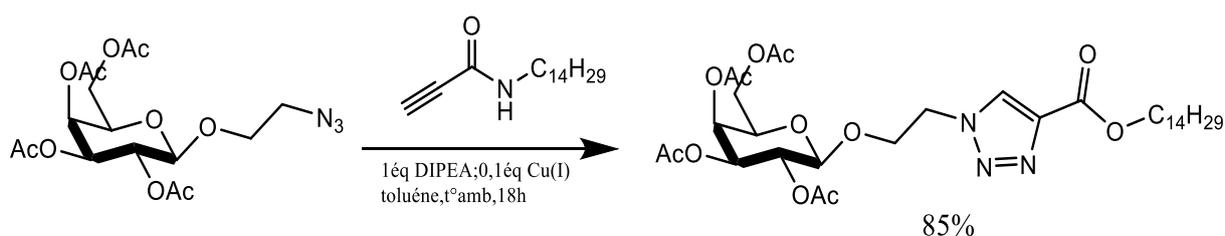


Figure 10. Exemple de cycloaddition-1,3 catalysée par les sels de Cu(I) décrite par Fazio *et al.*²⁷.

26. Gujadhur, R.; Venkataramand, D.; Kintigh, J.T. *Tetra.lett.* **2001**, 42, 4791-4793. Formation of aryl-nitrogen bonds using a soluble copper(I) catalyst.

27. Fazio, F. ; Bryan, M.C. ; Blixt, O. ; Paulson, J.C.; Wong, C.-H. *J.am.chem.soc.* **2002**, 124, 14397-14402. Synthesis of Sugar Arrays in Microtiter Plate.

I-6- Influence du solvant

Quelle que soit l'origine des sels de Cu(I) ainsi que la nature des azides et alcynes employés, la "chimie clic" peut fonctionner avec une grande variété de solvants, polaires ou apolaires. Le mélange *tert*iobutanol/eau est le plus couramment rencontré mais on trouve également d'autres solvants (seuls ou en mélange avec de l'eau) tels que toluène, tétrahydrofurane, *N,N*diméthylformamide, diméthylsulfoxyde, acétone, chloroforme, acétonitrile, ou encore l'eau seule.

Plusieurs études montrent que l'eau joue un rôle important au cours de cette réaction. Les "réactions clic" peuvent fonctionner dans l'eau même lorsqu'un ou plusieurs réactifs ou produits apparaissent insolubles dans ce milieu^{19,22}.

Le Tableau 1 résume les principaux systèmes [catalyseur-solvant] cités dans la majorité des publications de "chimie clic". Meldal *et al.* ont, par ailleurs, établi la liste exhaustive des sources de Cu(I) utilisées entre 2001 et 2008 ainsi que les conditions expérimentales associées²⁸.

Tableau 1 : Récapitulatif des principaux systèmes catalytiques pour la CuAAC.

Degré d'oxydation initial	Catalyseurs (0.25-2mol%)	Agent réducteur ou oxydant	Bases additionnelles	Solvants
Cu(II)	CuSO ₄ .5H ₂ O	Ascorbate de sodium	Aucune	1:1 H ₂ O: <i>t</i> -BuOH 1:1 H ₂ O:EtOH
Cu(I)	CuI CuBr [Cu(PPh ₃) ₃ Br]	Aucun	Triéthylamine 2,6-lutidine DIPEA PMDETA	DMF THF Toluène MeCN
Cu(0)	Cuivre métallique poudres/nanoparticules	Sel d'ammonium	Aucune	2:1 H ₂ O: <i>t</i> -BuOH

28. Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Reviews* **2008**, 108, 2952-3015. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, Chemical

I.7. Mécanisme réactionnel de la CuAAC

À l'origine, la cycloaddition 1,3-dipolaire était une méthode unissant deux réactifs insaturés pour conduire à une grande variété d'hétérocycles à 5 ou 6 atomes. Dans le cas d'un azide et d'un alcyne vrai, la cycloaddition conduit à un triazole disubstitué. Cette réaction, relativement lente, nécessite des conditions de températures élevées et conduit généralement au mélange d'isomères triazoliques 1,4- et 1,5-disubstitués dans les proportions 1:1 (Figure 11).

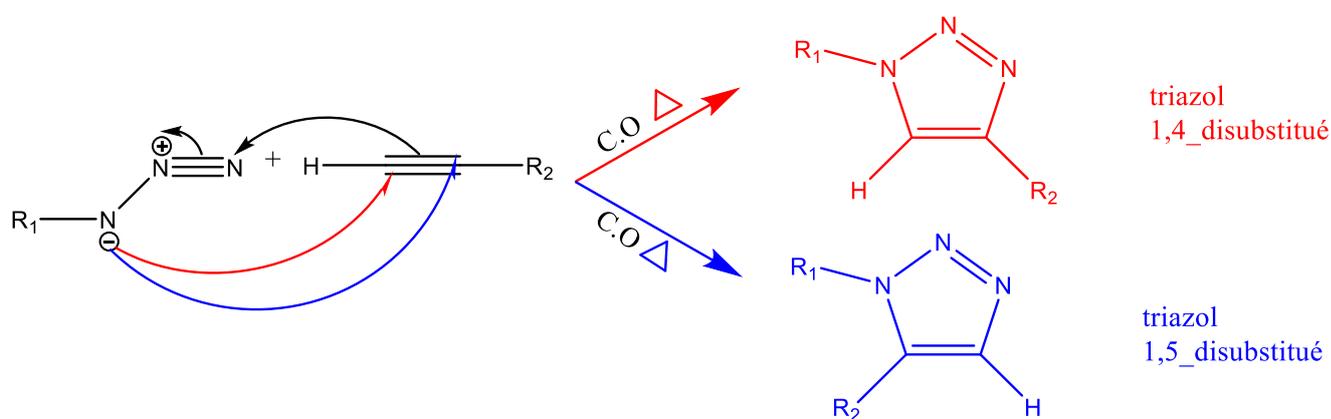


Figure 11. Réaction classique de cycloaddition, par voie thermique.

Après de nombreux efforts pour contrôler cette régiosélectivité en faveur de l'isomère 1,4-disubstitué, Kolbet *al.*²⁰ ont proposé le cuivre(I) comme catalyseur de la cycloaddition entre un azide et un alcyne vrai. L'utilisation de ce catalyseur a donné uniquement le triazole 1,4-disubstitué, permettant également de s'affranchir du chauffage de la réaction. Le schéma 1 décrit le mécanisme proposé par Himo *et al.*²³ de cette cycloaddition catalysée par le Cu(I).

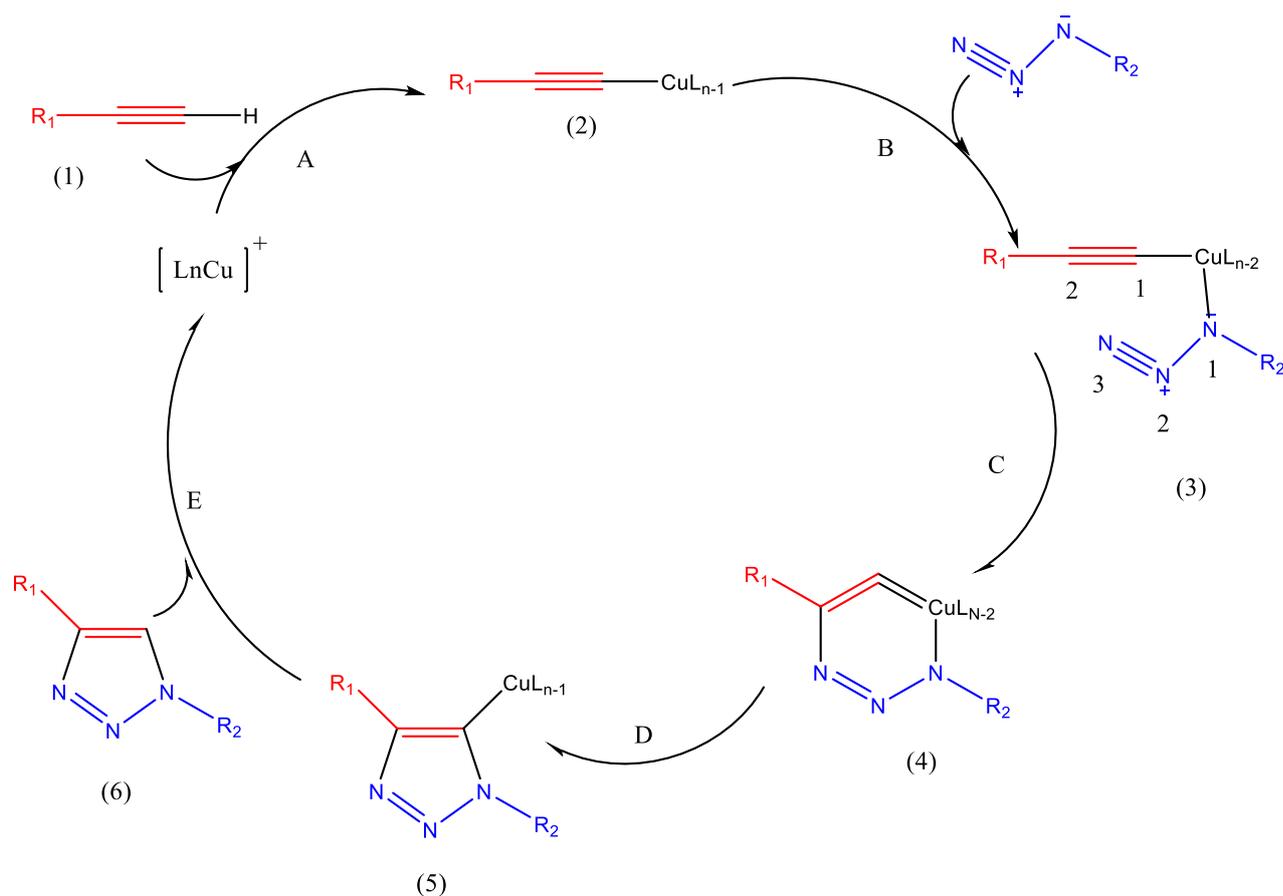
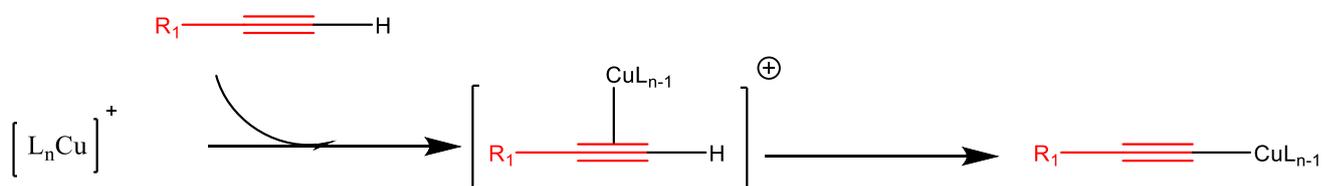


Schéma 1. Mécanisme de 1,3-cycloaddition catalysée par le Cu(I), d'après Himo *et al.*²⁵.

Le mécanisme comprend cinq étapes :

Étape A. L'acétylure (1) forme un complexe avec le cuivre nommé "Cu-acétylure" (2) de la manière suivante :



cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azide.

Étape B. L'atome de cuivre active la fonction azide, qui se substitue à un Ligand pour former l'intermédiaire (3).

Étape C. Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone-2 de l'acétylide sur l'azote-3 de l'azide pour donner le métallacycle à 6 chaînons (4), avec le cuivre au degré d'oxydation III.

Étape D. La contraction du métallacycle (4) conduit au dérivé cuivre-Triazole (5).

Étape E. Enfin, la protonation du dérivé cuivre-triazole permet d'isoler le composé triazolé 1,4-disubstitué (6) souhaité et de régénérer le catalyseur cuivre.

I-8- Limitation de la cycloaddition azoture/alcyne catalysé par le cuivre (I)

Nous avons vu que la cycloaddition azoture/alcyne catalysé par le cuivre (I) est une réaction fiable et efficace, mais il y a quelques limitations comme les réactions secondaires qui peuvent limiter les rendements et provoquent la formation de sous-produit indésirable.

L'homocouplage de deux fonctions alcynes terminales, également catalysé par le cuivre, qui perturbe certaines réactions de la cycloaddition azoture alcyne catalysé par le cuivre (Figure 12)²⁹. L'utilisation de bases possédant un grand volume stérique permettent toutefois de ralentir cette réaction.

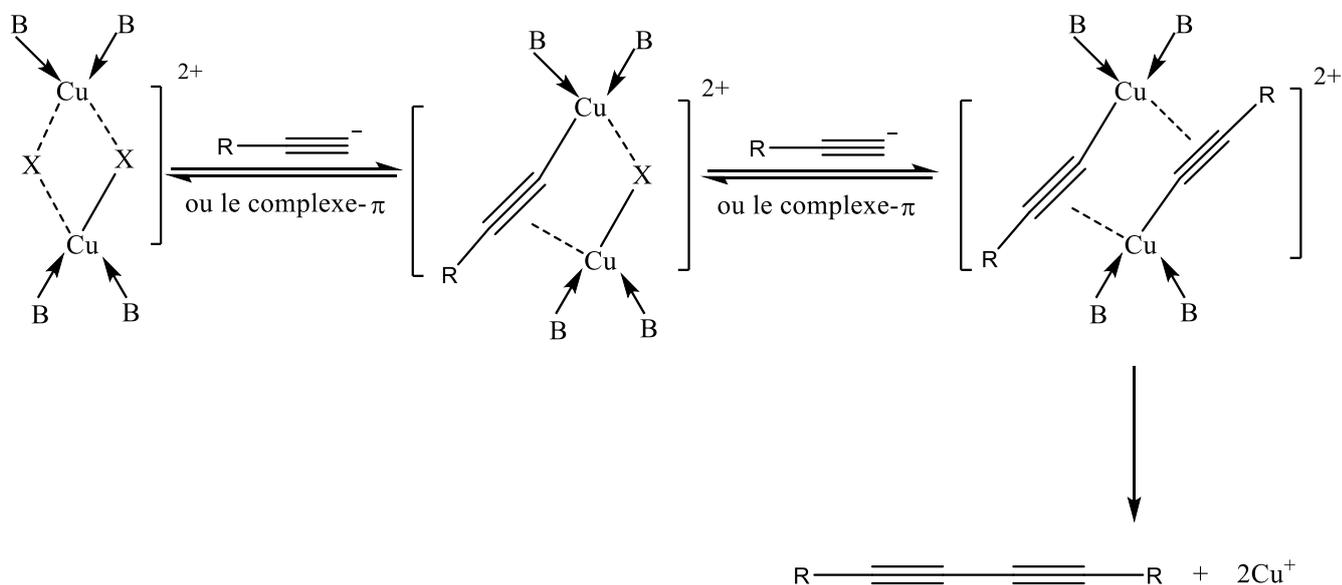


Figure 12 : Mécanisme de l'homocouplage acétylénique catalysé par le cuivre.

²⁹Henlms B., Mynar J. L., Hawker C. J., Frechet J.M., *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15020.

Dans le laboratoire, il est important de prendre des précautions pour manipuler les azotures en toute sécurité. Des précautions particulières s'imposent pour la manipulation de l'azoture de sodium (NaN_3), qu'est très utilisé dans la synthèse des azotures, mais il est très toxique et peut être absorbé par contact directe avec la peau. Enfin, il est important de signaler que certains azotures organiques peuvent se décomposer de façon explosive. Dans la catégorie des composés azoture synthétisés mais potentiellement explosifs on trouve le triazidotrinitrobenzène (a), l'azidotétrazole (b), le diazidométhane (c) et l'azidométhane (d) (Figure 13)³⁰. Cependant, il est possible que d'autres dérivés d'azoture de faible masse molaire puissent également se décomposer de façon imprévisible.

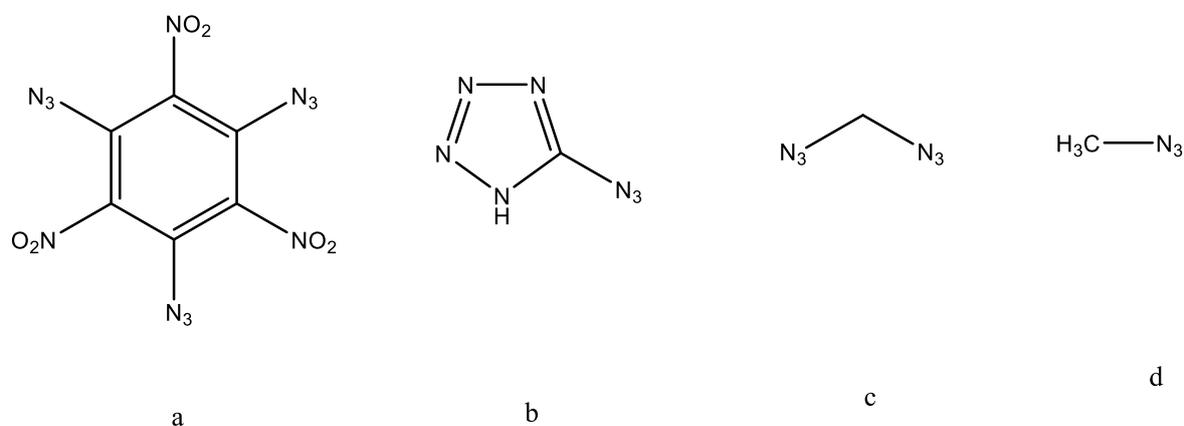


Figure 13 : Exemples des azotures potentiellement explosifs.

³⁰ Brase S., Gil C., Knepper K., Zimmermann V., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, **44**, 5188.

II-1-Introduction

La synthèse des 1, 2,3-triazoles suscite un grand engouement depuis le développement conjoint par les groupes de *Meldal* et *Sharpless* d'une version catalysée au cuivre de la cycloaddition de *Huisgen* entre un azide et un alcyne. Cet intérêt s'explique par la grande régiosélectivité de cette réaction ainsi que la possibilité de la réaliser dans des conditions extrêmement douces ainsi que dans des milieux très variés y compris dans des milieux biologiques.

II-2-Les 1, 2,3-triazoles

Les 1, 2,3-triazoles (*v*-triazoles) sont des hétérocycles penta-atomiques d'origine synthétique et n'existent pas à l'état naturel. Les 1, 2,3-triazoles possèdent une structure pseudo-aromatique, qui se traduit notamment par une interaction entre les liaisons π , ainsi qu'un grand moment dipolaire et une grande capacité à former des liaisons hydrogène.

Elguero et coll.³¹ se sont intéressés à l'équilibre acido-basique et à la tautomérisation des 1, 2,3-triazoles, qui sont à l'origine de la plupart de leurs propriétés biologiques, chimiques et physico-chimiques. Ainsi, les 1, 2,3-triazoles existent sous la forme 2H-1, 2,3-triazole en phase gazeuse et sous les formes 1H-1, 2,3-triazole et 2H-1, 2,3-triazole en phases solides et liquide (Figure 15).

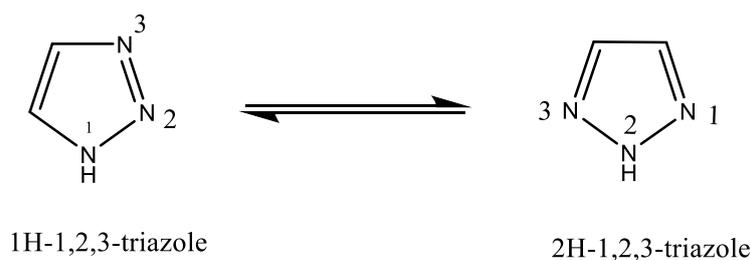


Figure 14 : Les deux formes tautomères du 1, 2,3-triazoles

³¹. Abboud J.-L. M., Foces-Foces C., Notario R., Trifonov R. E., Volovodenko A. P., Ostrovskii V. A., Elguero A. I., *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 3013.

II-3- Synthèse « one-pot » de 1, 2, 3-triazoles

La synthèse de triazoles par la méthode « one-pot » a été largement étudiée dans la littérature^{32, 33, 34,35}, par exemple Fokin et coll.³⁶, proposent la synthèse de 1, 2,3-triazoles 1,4-disubstitué à partir des alcynes, de dérivés halogénures aliphatique et aromatique passent par les azotures organiques comme des intermédiaires potentiellement instables. Enfin, la formation des triazoles correspondants catalysée par le cuivre. Cette méthode «one-pot» a également permis la synthèse de triazoles avec des bons rendements.

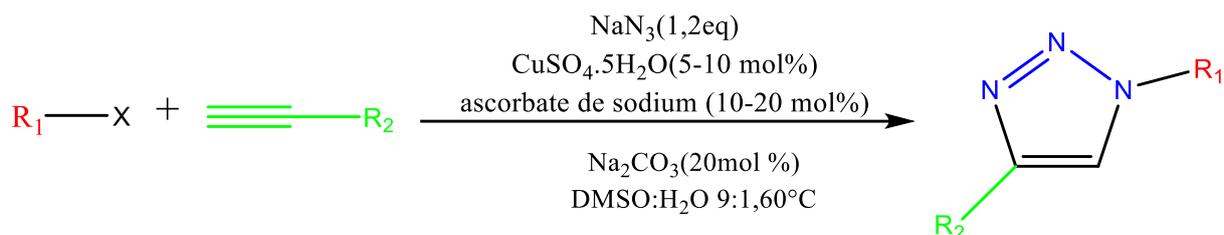


Figure 15 : Synthèse « one-pot » de 1, 2,3-triazoles⁴²

Un autre travail qui a été effectué par Chary et son équipe permet la préparation de 1, 2,3-triazoles par la méthode « one-pot » à partir d'époxydes (Figure 16)³⁷.

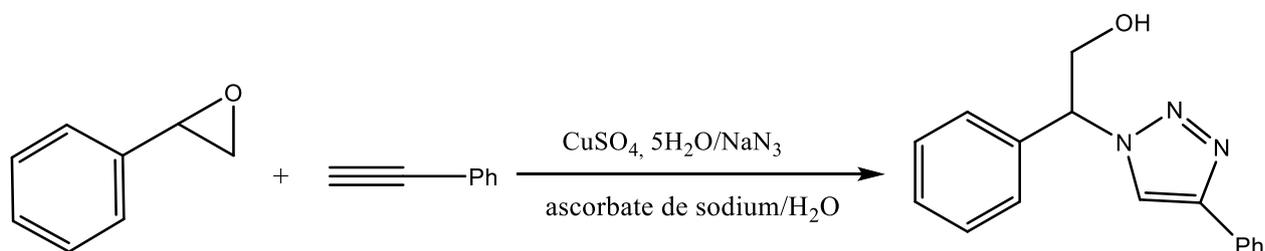


Figure 16 : Exemple de synthèse « one-pot » à partir d'époxyde.

32. Bonnamour J., Legros J., Crousse B., Bonnet-Delpon D., *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8360.

33. Yadav J. S., Subba Reddy B. V., Madhusudhan R. G., Narasimha C. D., *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8773.

34. Raymond J. T., Kenichi T., Peter L., Brett H., Justin L. M., Jean M. J. F., Craig J. H., *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 12084.

35. Pinhua Lia., Lei Wang. *Lett. Org. Chem.* 2007, 4, 23.

36. Feldman A. K., Colasson B., Fokin V. V., *Org. Lett.* 2004, 6, 3897.

37. Yadav J. S., Subba R. B. V., Madhusudhan R. G., Narasimha C. D., *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8773.

II-4-Activation par micro-ondes

La chimie sous micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée dans le domaine de la chimie « clic ». À la fois simple à mettre en œuvre, rapide et sélective, elle présente de nombreux intérêts. Balderas et coll.³⁸ rapportent que les réactions de 1,3-cycloaddition par la chimie « clic » peuvent être couplées à une activation micro-onde. Tout en conduisant à des rendements similaires, cette approche permet de ramener les temps de réactions de plusieurs heures à quelques minutes.

Le tableau 2 présente les résultats de synthèse de triazoles avec et sans chauffage par irradiation micro-ondes. Pour ce dernier cas, on observe que le temps de réaction est considérablement réduit, variant entre 5 et 45 minutes suivant les réactifs.

Tableau 2 : La différence entre les réactions avec et sans chauffage par micro-ondes³⁹.

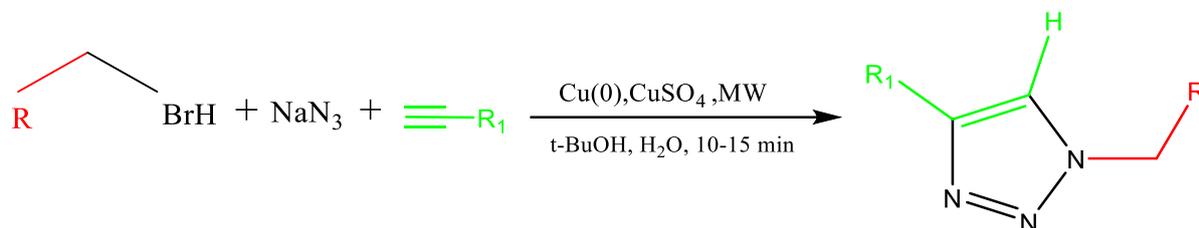
n°	R ¹	R ² /noyau	produit	conditions	t(min/h)	R(%)
$R^1-C\equiv C + (N_3)_n\text{noyau} \longrightarrow \text{Core} \left(\begin{array}{c} R^1 \\ \diagup \quad \diagdown \\ N \quad N \\ \diagdown \quad \diagup \\ N \end{array} \right)_n$						
1			7a	A	6 min	53
				E	24 h	48
2			7b	A	6 min	85
				E	72 h	88

a Conditions: (A) (Ph₃P)₃.CuBr, DIPEA, MW; (E) (Ph₃P)₃.CuBr, DIPEA, T.A.

³⁸. Pérez-Balderas F., Ortega-Muñoz M., Morales-Sanfrutos J., Hernández-Mateo F., Calvo-Flores F.G., Calvo-Asín J. A., Isac-García J., Santoyo-González F., *Org. Lett.* 2003, 5, 1951

³⁹. Prasad A., Dehaen W., Fokin V. V., Van der Eycken E., *Org. Lett.* 2004, 6, 4223.

Par ailleurs, l'activation par micro-onde peut être couplée à la méthode « one-pot ». Plusieurs travaux^{39, 40,41} qui ont utilisé ces deux techniques pour synthétiser les triazoles, ont démontré les avantages de la combinaison de ces deux méthodes : diminution du temps de la réaction et éviter la manipulation des azotures qui sont parfois dangereux.



Combien de temps passons-nous à extraire et purifier des mélanges réactionnels? En plus de demander un investissement considérable en temps, la purification a également un coût relié à l'utilisation de solvants et de matériel pour la réaliser.

Depuis quelques années, les chimistes ont commencé à s'intéresser à l'utilisation des supports solides, dans le but d'obtenir rapidement des substances variées, surtout dans le cadre de la synthèse de nouveaux médicaments. Ils ont alors cherché à immobiliser les catalyseurs sur des supports poreux de grande surface (comme la silice ou les polymères).

L'utilisation de catalyseur sur support prend de plus en plus de place dans la production de composés pour la chimie fine et pharmaceutique, répondant ainsi à une conscience environnementale croissante. Plus particulièrement la catalyse supportée s'inscrit dans une logique de développement durable de certains avantages⁴⁰ :

- Le procédé catalytique est simplifié : le problème de solubilité du catalyseur dans le milieu réactionnel est évité, et les procédures de purification des produits sont facilitées.
- La régénération du catalyseur est facilitée.
- Dans certains cas, il a été également montré que l'immobilisation du Catalyseur sur un support permettait d'augmenter sa stabilité et sa sélectivité.

En parallèle, la catalyse supportée a été développée dans le domaine de la chimie « clic », dans le but d'améliorer les rendements de la cycloaddition 1,3-dipolaire, minimiser les produits secondaires et éviter les risques d'explosion des azotures. Plusieurs études ont été publiées qui utilisent la synthèse supportée pour préparer les triazoles. À partir de ces études, on observe la présence d'azoture supporté, d'alcyne supporté et les catalyseurs hétérogènes.

II-5- Synthèse sur support solide

Combien de temps passons-nous à extraire et purifier des mélanges réactionnels? En plus de demander un investissement considérable en temps, la purification a également un coût relie à l'utilisation de solvants et de matériel pour la réaliser.

Depuis quelques années, les chimistes ont commencé à s'intéresser à l'utilisation des supports solides, dans le but d'obtenir rapidement des substances variées, surtout dans le cadre de la synthèse de nouveaux médicaments. Ils ont alors cherché à immobiliser les catalyseurs sur des supports poreux de grande surface (comme la silice ou les polymères).

L'utilisation de catalyseur supporté prend de plus en plus de place dans la production de composés pour la chimie fine et pharmaceutique, répondant ainsi à une conscience environnementale croissante. Plus particulièrement la catalyse supportée s'inscrit dans une logique de développement durable de certains avantages⁴⁰ :

- Le procédé catalytique est simplifié : le problème de solubilité du catalyseur dans le milieu réactionnel est évité, et les procédures de purification des produits sont facilitées.
- La régénération du catalyseur est facilitée.
- Dans certains cas, il a été également montré que l'immobilisation du Catalyseur sur un support permettait d'augmenter sa stabilité et sa sélectivité.

En parallèle, la catalyse supportée a été développée dans le domaine de la chimie « clic », dans le but d'améliorer les rendements de la cycloaddition 1,3-dipolaire, minimiser les produits secondaires et éviter les risques d'explosion des azotures. Plusieurs études ont été publiées qui utilisent la synthèse supportée pour préparer les triazoles. À partir de ces études, on observe la présence d'azoture supporté, d'alcyne supporté et les catalyseurs hétérogé

⁴⁰. Kirschning A., Monenschein H., Wittenberg R., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 650

Giorgio et *coll.*⁴¹ ont développé une nouvelle méthode pour synthétiser les 1, 2,3-triazoles à partir des azotures greffés sur le polyéthylène glycol et les alcynes correspondants, dans le toluène à 70°C (Figure 17). Après la formation du noyau triazolique les produits finaux sont récupérés par dégreffage.

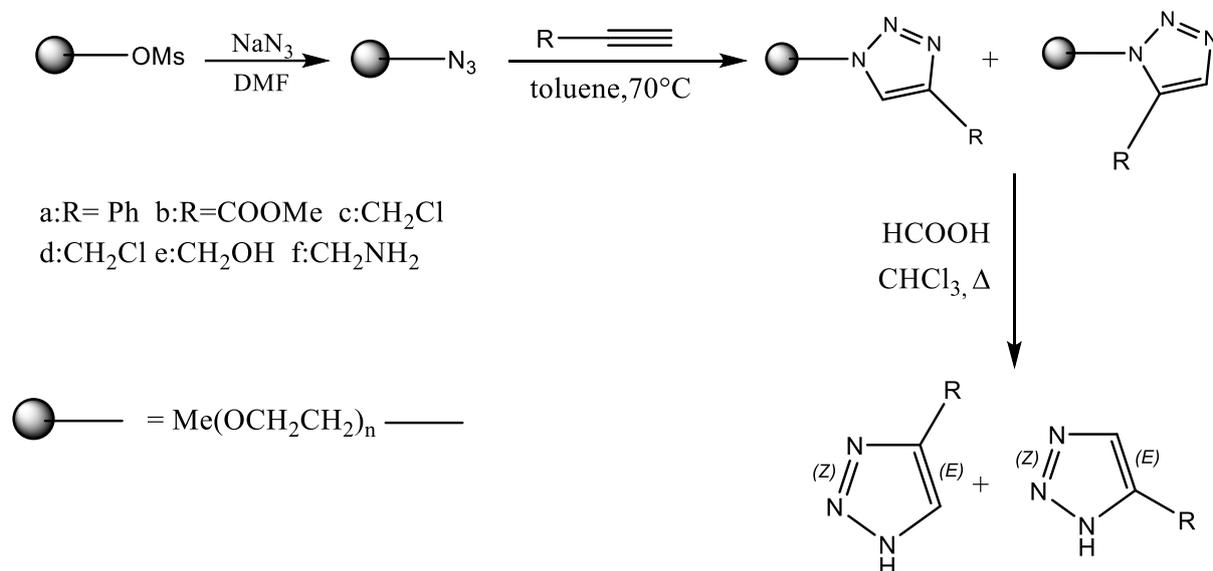


Figure 17 : Synthèse de 1, 2,3-triazoles en présence d'un azoture supporté

D'autres systèmes catalytiques ont été utilisés dans le domaine de la chimie « clic » basés sur la complexation du cuivre avec des matériaux inorganique ou organique. Les supports de catalyseurs les plus utilisés dans la cycloaddition dipolaire de Huisgen sont les zéolithes, les charbons, les polymères et les biopolymères.

Les groupes de Sommer⁴² et Alix⁴³ ont préparé des catalyseurs hétérogènes à partir des zéolithes modifiées. L'utilisation de ce support catalytique est efficace et conduit à des bons rendements.

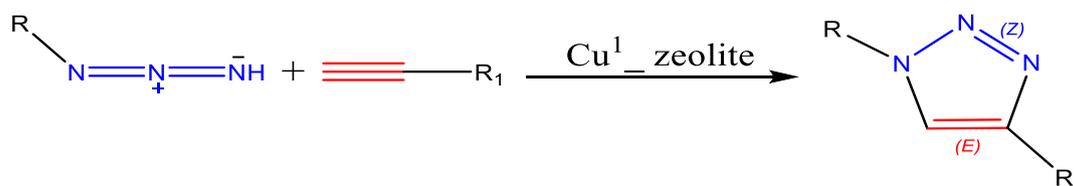


Figure 18 : Synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué sur zéolite.

41. Molteni G., Del Buttero P., *Tetrahedron*. 2005, 61, 4983.

42. Chassaing S., Kumarraja M., Sani Souna S. A., Pale P., Sommer J., *Org. Lett.* 2007, 9, 883.

43. Alix A., Chassaing S., Pale P., Sommer J., *Tetrahedron*. 2008, 64, 8922.

Un autre exemple décrit dans la littérature par Lipshutz et coll.⁴⁴ il s'agit de synthétiser les 1, 2,3-triazoles 1,4-disubstitués en présence de catalyse hétérogène par cuivre sur charbon.

Les ions de cuivre (I) sont fixés dans le charbon actif, l'ajout d'un agent réducteur n'est pas nécessaire. La réaction est accélérée par de triéthylamine (Et₃N) avec une augmentation de la température par une irradiation micro-ondes. Les triazoles sont obtenus avec un bon rendement dans l'ensemble.

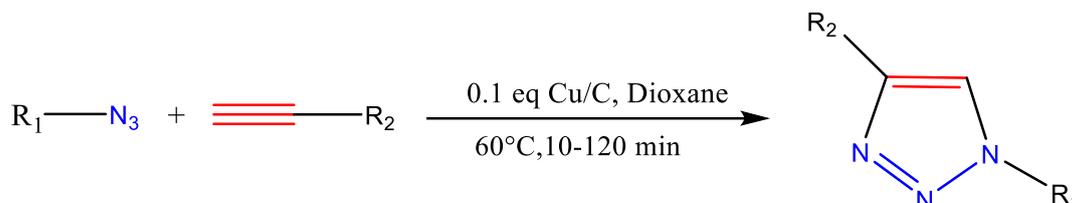
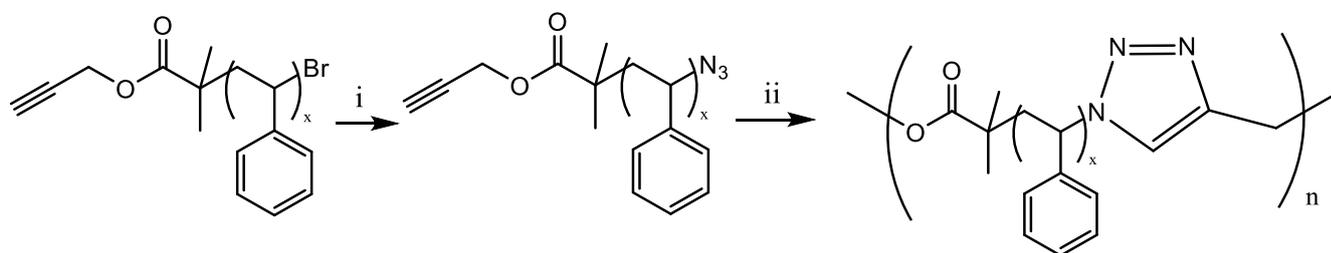


Figure 19 : Préparation de 1, 2,3-triazoles en présence de Cu/C

II-6-Les polymères à base de triazoles

La synthèse de polymères à base de triazoles a fait l'objet de nombreuses études. A partir de ces études, on observe deux voies de synthèse de polytriazoles linéaires par la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un azoture catalysée par le cuivre. La première méthode consiste à la formation de polytriazoles à partir de la polyaddition homofonctionnelle entre un diazoture et un dialcyne. Alors que la deuxième méthode conduit à la formation des polymères correspondants par la polyaddition hétérofonctionnelle entre un alcyne et un azoture de la même molécule.

En 2005, l'équipe de Matyjaszewski⁴⁵ a synthétisé des polytriazoles linéaires par la réaction de cycloaddition dipolaire à partir de polymérisation du polystyrène α -azoture- ω -alcyne (Figure 20).



(i) NaN₃, DMF, T.A, 4h (ii) CuBr (50 mol%), DMF (0,05 M), T.A

Figure 20 : Synthèse de polymer par la cycloaddition 1,3-dipolaire.

44. Lipshutz. B. H., Taft. B. R., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 8235.

45. Tsarevsky N. V., Sumerlin B. S., Matyjaszewski K., *Macromol.* 2005, 38, 3558.

Le groupe de Kong⁴⁶ décrivant la synthèse de polytriazoles linéaires obtenus par la réaction de cycloaddition entre des monomères aromatiques dialcyne et diazoture dans un milieu DMF/H₂O et par réduction de sels de cuivre (II) en présence de l'ascorbate de sodium comme agent réducteur. Les polymères obtenus avec des rendements de 67 à 82% (Figure 21).

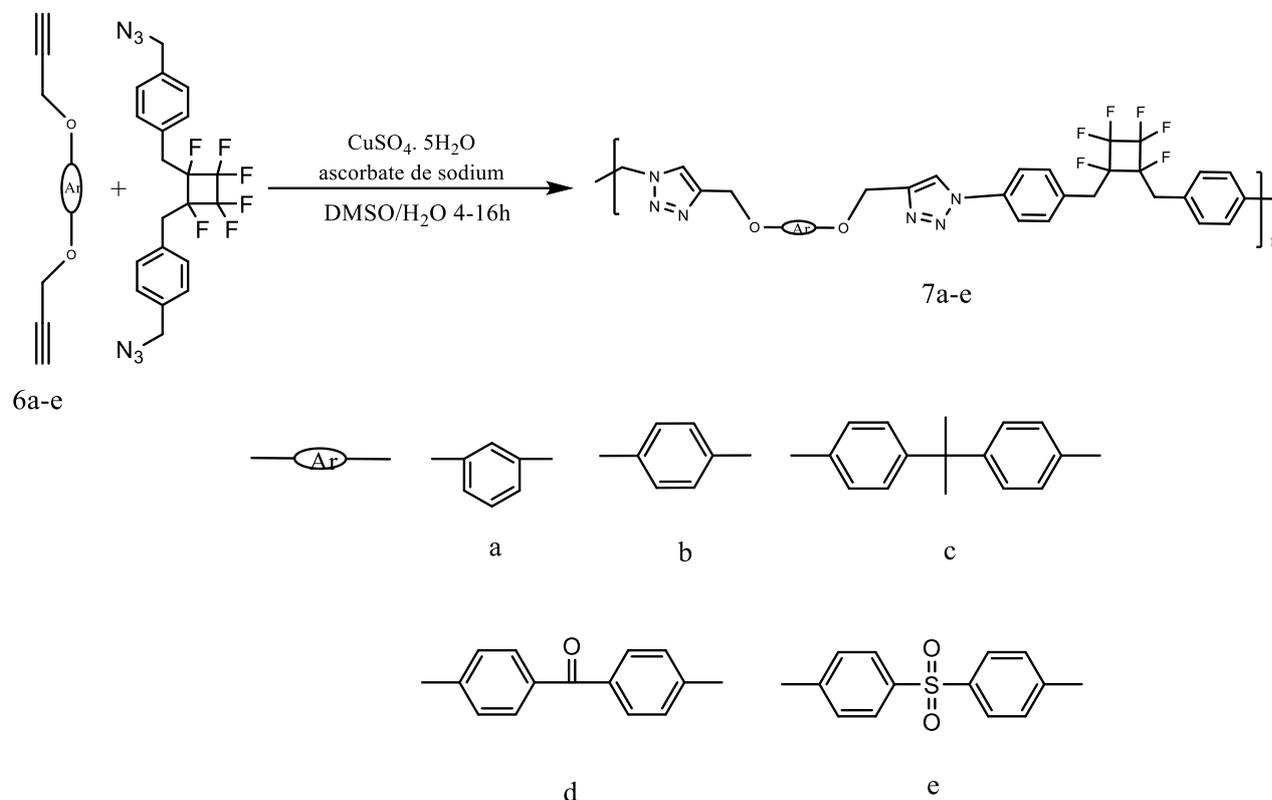


Figure 21 : Préparation des polymères par la chimie « clic »

D'autres auteurs ont synthétisé des polymères cycliques contenant le motif triazole à partir du polymère hétérofonctionnel. La figure 42 représente un exemple de cyclisation de poly(δ -valerolactone) par la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I), pour conduire au macrocycle poly(δ -valerolactone) correspondant.

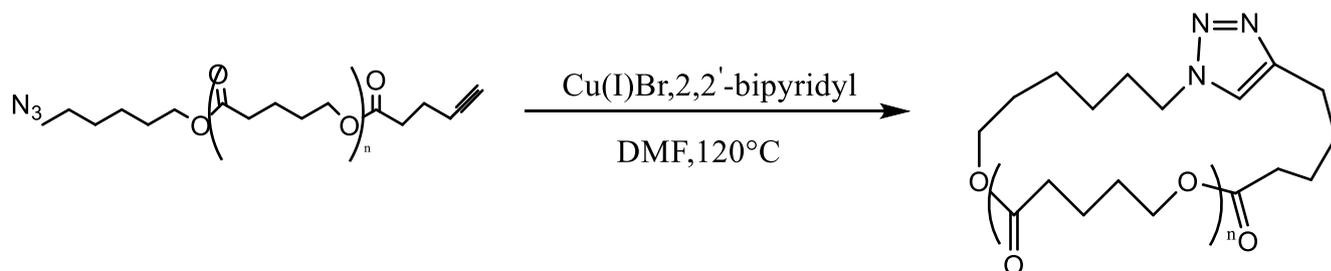


Figure 22 : Cyclisation de poly(δ -valerolactone) par la cycloaddition 1,3-dipolaire⁵⁴

46. Yao R.-X., Kong L., Yin Z.-S., Qing F.-L., *J. Fluor. Chem.* 2008, 129, 1003.

47. Misaka H., Kakuchi R., Zhang C., Sakai R., Satoh T., Kakuchi T., *Macromol.* 2009, 42, 5091.

II-7- Activité biologique de 1, 2,3-triazoles

La formation de triazole 1,4-disubstitué par la chimie « clic » entre un azoture et un alcyne vrai est un puissant moyen de mimer plusieurs molécules naturelles. En effet, en plus de sa spécificité et de la biocompatibilité des réactifs, le lien triazole n'est pas un lien passif, il apporte à la cible biologique la liaison hydrogène et aussi des interactions dipolaires.

Ces hétérocycles possèdent une activité biologique intéressante comme antiviral⁴⁸, anti-VIH59, ⁵⁰, antiallergique^{49, 51}, antibactérien⁵², anti-convulsants⁵³, antibiotique^{54, 55}, anti-bêta lactamase⁶⁶, activité herbicide et fongicide⁵⁸.

Périan et coll.⁵⁹ ont synthétisé une série de triazoles saccharidiques structurellement liés à l'acarbose qui est un antidiabétique et ils ont montré qu'ils avaient synthétisé de nouveaux inhibiteurs de glycosidases. En effet le triazole est capable d'interagir avec le site actif des enzymes de la cible, il montre aussi une activité inhibitrice de glycosidase modérée mais fortement sélective. Ces mêmes auteurs ont confirmé que les propriétés inhibitrices pourraient être modulées par conjugaison d'un jusqu'à cinq résidus saccharidiques.

48. Chen X. M., Li Z. J., Ren Z. X., Huang Z.T., *Carbohydr. Res.* 1999, 315, 262.

49. Alvarez R., Velazquez S., San-Felix A., Aquaro S., De Clercq E., Perno C.-F., Karlsson A., Balzarini J., Camarasa M. J., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4185.

50. Velazquez S., Alvarez R., Perez C., Gago F., Balzarani J., Camarasa M. J., *J. Antivir. Chem. Chemother.* 1998, 9, 481.

51. Buckel D. R., Rockell. C. J. M., Smith. H., Spicer. B. A., *J. Med. Chem.* 1986, 29, 2262.

52. Buckle D. R., Outred D. J., Rockell C. J. M., Smith H., Spicer B. A., *J. Med. Chem.* 1983, 26, 251.

53. Genin M. J., Allwine D. A., Andersson D. J., Barbachyn M. R., Emmert D. E., Garmon S. A., Graber D. R., Grega K. C., Hester J. B., Hutchinson. D. K., Morris J., Reischer R. J., Ford C. W., Zurenko G. E., Hamel J. C., Schaad R. D., Stper D., Yagi B. H., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 953.

54. Kadaba P. K., *J. Med. Chem.* 1998, 31, 196.

55. Micetich R.G., Maiti S. N., Spevak P., Hall T. W., Yamabe S., Ishida N., Tanaka M., Yamasaki T., Nakai A., Ogawa K., *J. Med. Chem.* 1987, 30, 1469.

56. Aufort M., Herscovici J., Bouhours P., Moreau N., Girard C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 1195.

57. Micetich R.G, Maiti S.N, Spevak P, Hall T.W, Yamabe S, Ishida N, Tanaka M, Yamasaki T, Nakai A, Ogawa K., *J. Med. Chem.* 1987, 30, 1469.

58. Wamhoff H., dans *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky. A. R, Rees. C. W, Eds, Pergamon:Oxford. 1984, 5, 669.

59. Perion R., Ferrieres V., Garcia-Moreno M. I., Mellet C. O., Duval R., Garcia Fernandez J. M., Plusquellec D., *Tetrahedron.* 2005, 61, 9118.

II-8- Conclusion

Cette étude bibliographique a pour but de donner une vision d'ensemble de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I) entre un azoture et un alcyne terminal, un des meilleurs exemples de la chimie « clic ». De plus nous avons montré les conditions expérimentales et ces applications dans des différents domaines comme la synthèse de macrocycles à base de triazoles.

III -1-Introduction

Les 1, 2,3-triazoles, hétérocycles aromatiques à cinq chaînons contenant trois atomes d'azote en positions successives, sont connus pour leur intérêt dans divers domaines. Ils trouvent des applications dans le domaine de la biologie, de la médecine, de l'agriculture et de l'industrie.

Leurs structures, présentées sur le schéma **II-1**, montrent qu'ils peuvent être substitués sur les deux atomes de carbone éthyléniques et/ou sur un atome d'azote.

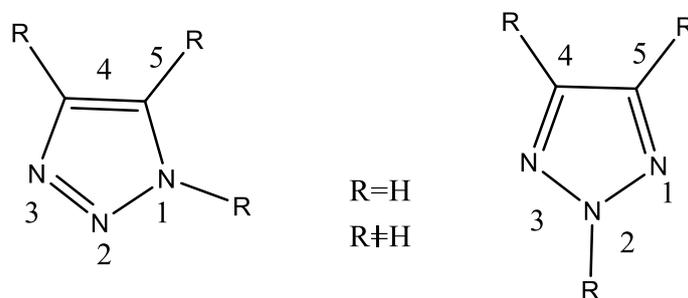


Figure 23 : Structure des 1, 2,3 triazoles

Ces structures leur confèrent des propriétés chimiques uniques liées à leur stabilité très élevée.

III-2- Réactivité synthétique des 1, 2,3-triazoles

Les triazoles sont généralement inertes vis-à-vis de l'hydrolyse acide ou basique.

Ils montrent également une résistance remarquable aux transformations d'oxydo-réduction. Toutefois, Ils peuvent subir des réactions d'alkylation, d'arylation, de complexation et d'ouverture de cycle.

Récemment la réactivité des triazoles a fait l'objet d'une plus grande attention de la part des chimistes. *Fokin* et *Gevorgyan* ont développé des voies de synthèse permettant la transformation de triazoles en dérivés cycliques et hétérocycliques.

En effet, les dérivés des 1-sulfonyl-1, 2,3-triazoles, en présence d'un complexe de Rhodium se transforment en azavinylcarbènes, par ouverture du cycle triazoté.

Les carbènes métalliques réagissent in situ avec des oléfines conduisant à des cyclopropanes avec de bons rendements et une stéréo-sélectivité élevée (schéma II-2).⁷⁰ La synthèse d'imidazoles a été réalisée avec succès par l'emploi de 1-sulfonyl-1, 2,3-triazoles, en présence du tétraoctanoate de di-Rhodium [II]. La réaction effectuée, sous irradiation micro-ondes, fournit des sulfonyl imidazoles avec de bons rendements (schéma II-2).⁷¹

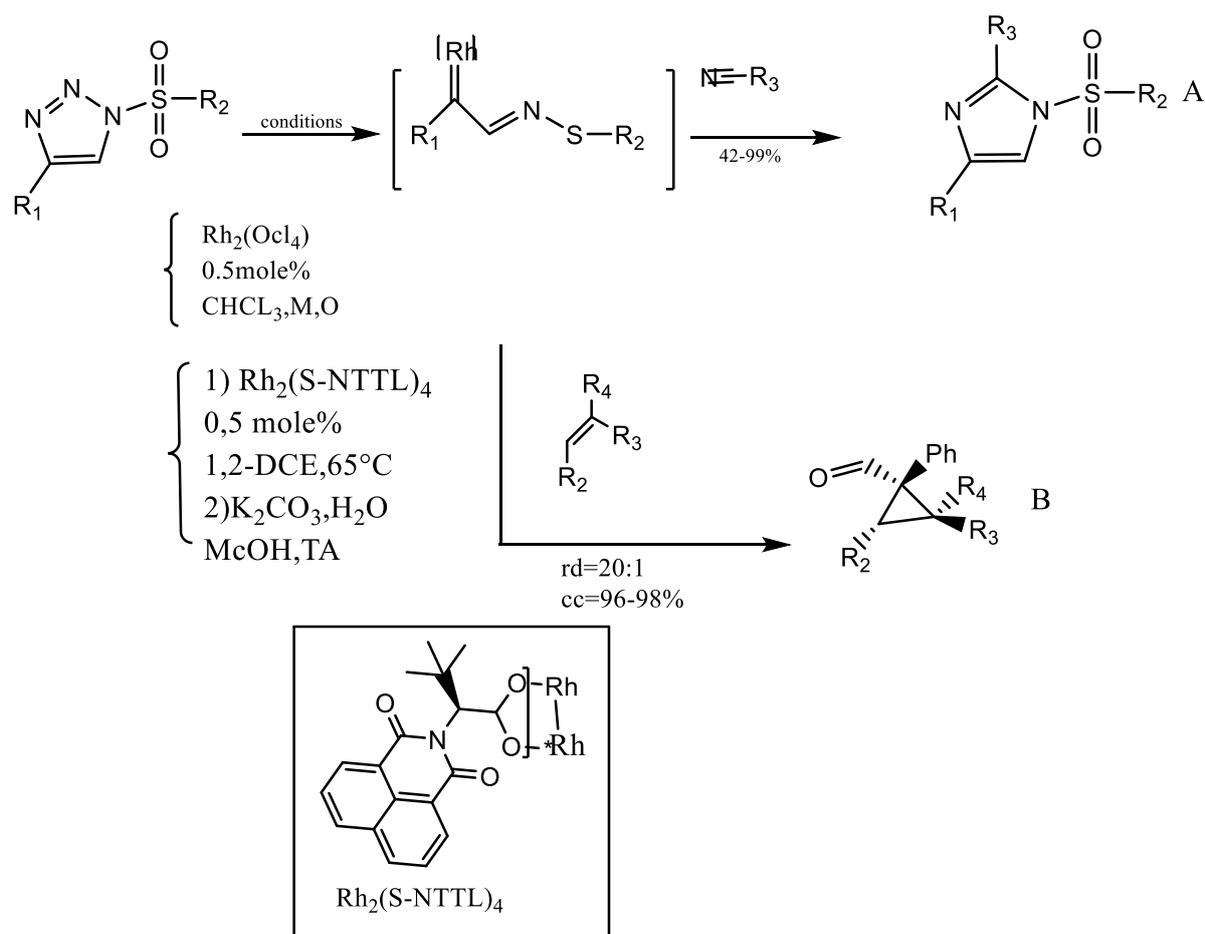


Figure 24 : Synthèse de cyclopropanes et d'imidazoles décrite par *Fokin et al.*

⁷⁰ Chuprakov, S.; Kwok, S. W.; Zhang, L.; Lercher, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18034-18035.

⁷¹ Horneff, T.; Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14972-14974.

Tanaka et al. Ont transformé les dérivés des 1-[N-(phénylsulfonyl)benzohydrazonoyl]-1, 2,3-triazoles, par traitement avec un excès d'hydruure de sodium, en 1, 2,4-triazines. La formation de ces produits peut être expliquée par élimination du benènesulfinate de sodium en présence d'hydruure de sodium .l'expulsion d'une molécule d'azote forme le traizolecarbène qui se réarrange en triazine avec un rendement modeste

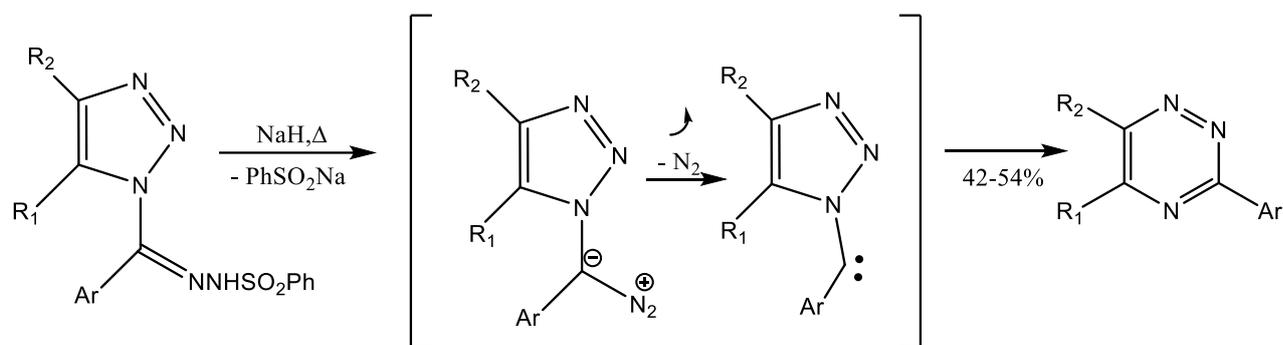
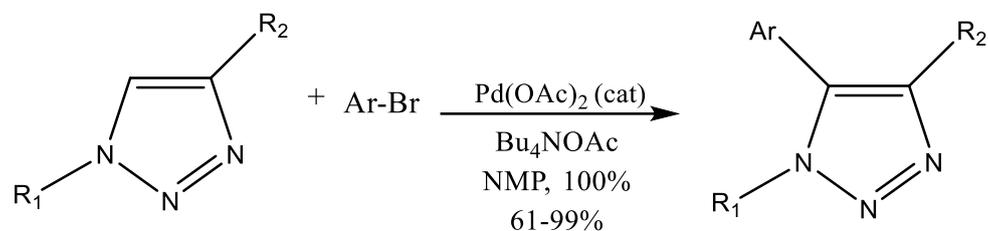


Figure 25 : Synthèse de triazines élaborée par Tanaka et al.

Gevorgyan et al. Ont développé la réaction d'arylation directe des 1, 2,3-triazoles 1,4-disubstitués par le bromure d'aryle, catalysée par le palladium, pour former des 1, 2,3-triazoles 1, 4,5-trisubstitués (schéma II-4).⁷³



R₁,R₂ = alkyle, aryle

Figure 26 : Synthèse des 1, 2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués développée par Gevorgyan et al.

Cette méthode est hautement régio-sélective : le triazole 1, 5-disubstitué est le seul produit obtenu en partant du triazole substitué en 1 (schéma II-5).

⁷². Tanaka, Y.; Oda, S.; Ito, S.; Ka

⁷³. Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2333-2336.

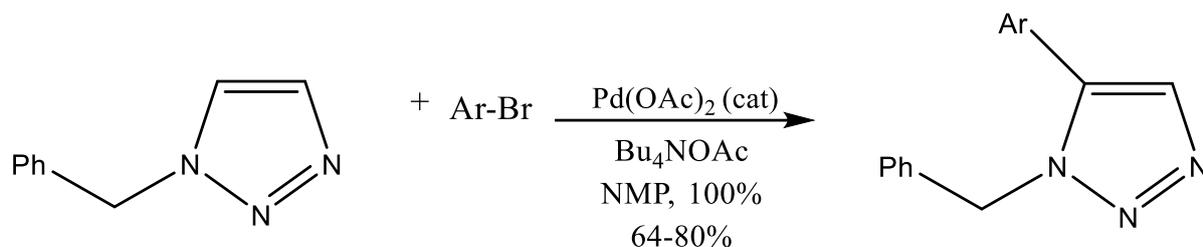


Figure 27 : Synthèse régio-sélective du 1, 2,3triazole 1,5-disubstitué

Ackermann et al. ont effectué l'arylation des 1, 2,3-triazoles disubstitués en partant de tosylates avec de bons rendements (schéma II-6).⁷⁴

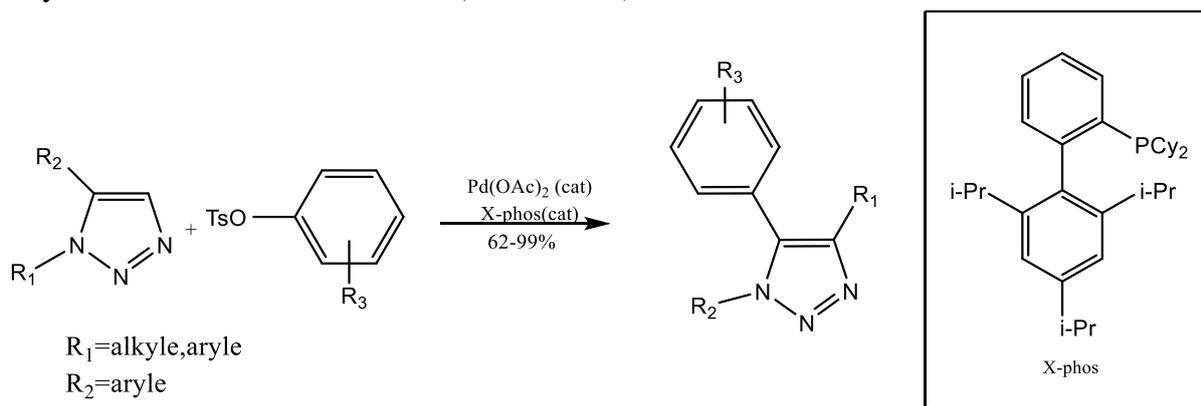


Figure 28 : Arylation des 1,2,3-triazoles disubstitués par Ackermann

Chen et al. ont substitué le 4-bromo-NH-1,2,3-triazole par une réaction de N-alkylation en utilisant un halogénure d'alkyle, en présence d'une base. Le triazole majoritaire N-2-alkylé subit le couplage croisé de Suzuki. Il peut être également réduit par une réaction d'hydrogénation catalytique donnant une série de triazoles di- et trisubstitués (schéma II-7).⁷⁵

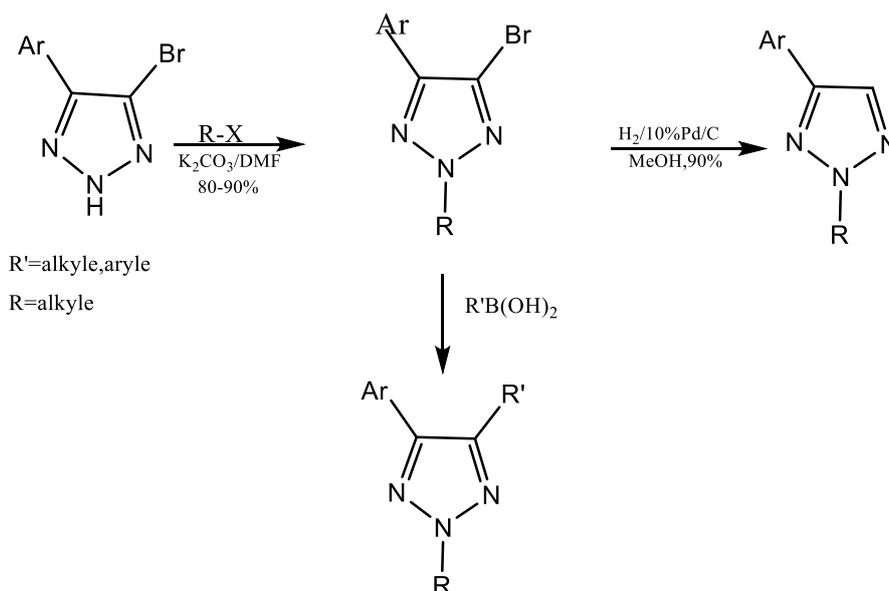


Figure 29 : Réduction catalytique de triazoles N-2-alkylés rapportée par Chen

⁷⁴ Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 207-210.

⁷⁵ Li, J.; Wang, D.; Zhang, Y.; Li, J.; Chen, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5490-5493.

Ces ligands sont facilement préparés par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre le phénylazide et une variété d'organomagnésiens dérivés d'arylacétylène (schéma II-10).

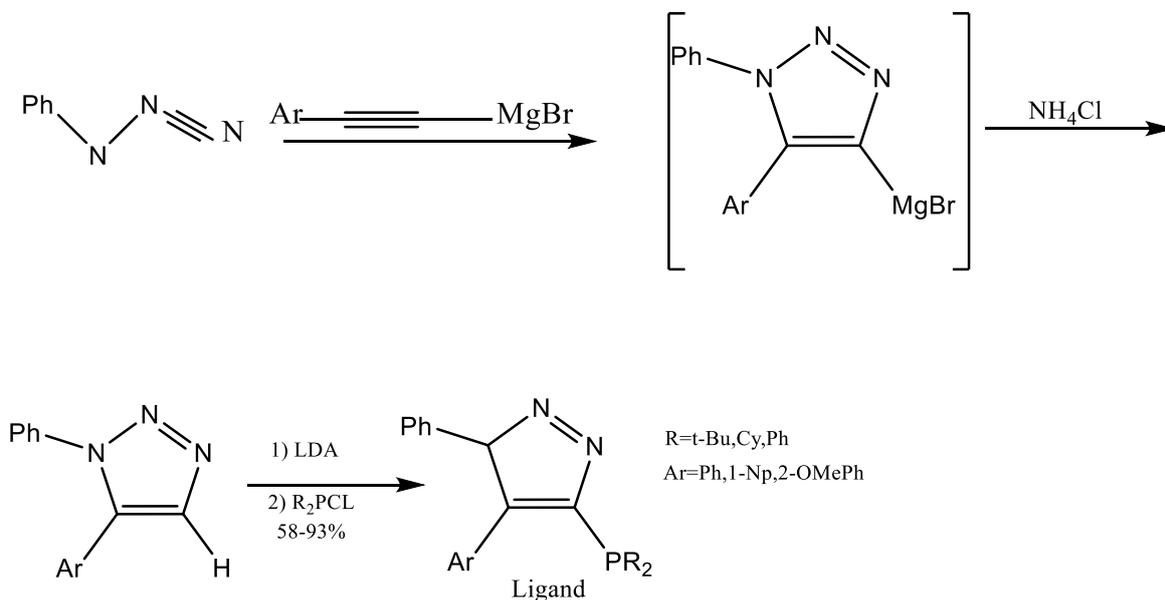


Figure 32 : Synthèse de ligands triazoloniques décrite par Zhang

Le groupe de Shia employé le complexe Au-triazole pour réaliser la synthèse de phénols avec de bons rendements et une excellente chimio-sélectivité. Le triazole est utilisé comme facteur de coordination pour stabiliser le catalyseur (schéma II-13).⁷⁸

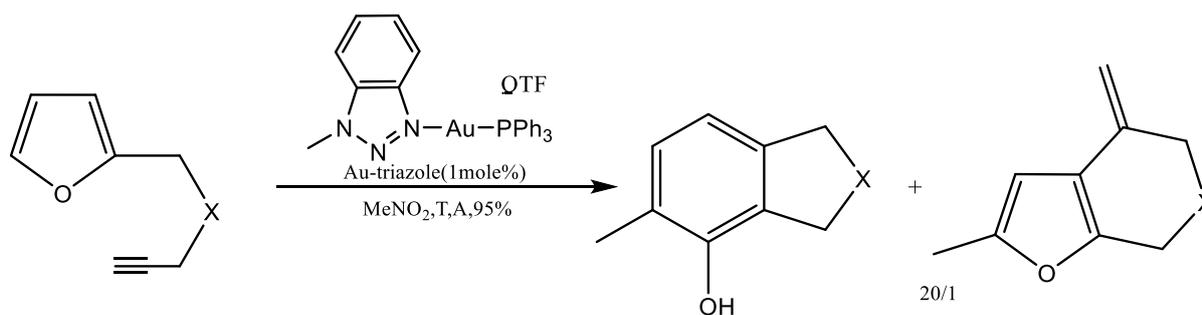


Figure 33 : Synthèse de phénols à l'aide du complexe Au-triazole par le groupe de Shia

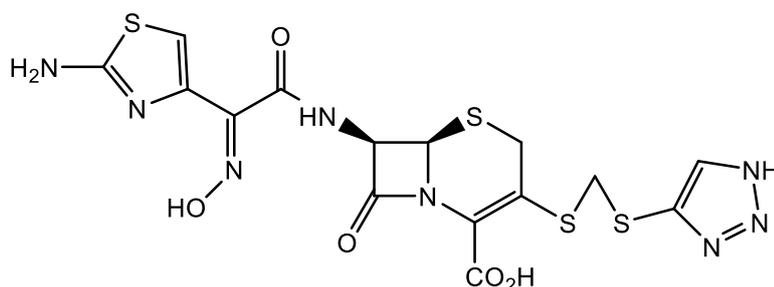
⁷⁸ Chen, Y.; Yan, W.; Akhmedov, N.G.; Shi, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 344-347.

III-4-Intérêt biologique des 1, 2,3-triazoles

Le motif triazolique est présent dans de nombreux composés qui présentent des activités biologiques multiples et variées : antibactérienne, fongicide, anti-inflammatoire, antivirale, antiallergique, herbicide, insecticide, inhibiteur de VIH, régulateur de la croissance des végétaux, ⁷⁹....A titre indicatif, quelques structures de composés, incluant le cycle triazolique, à activité médicamenteuse sont donnés ci-après :

Les tests effectués *in vitro* et *in vivo* montrent que le Cefmatilen

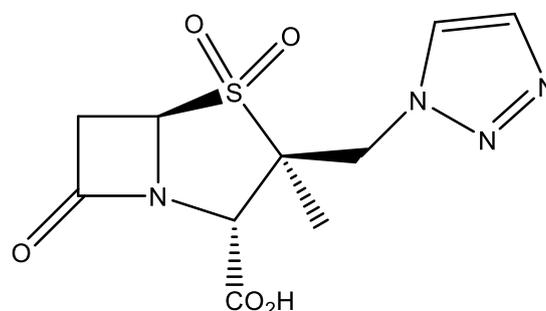
est plus efficace que plusieurs antibiotiques
utilisé contre les infections locales urinaires
et respiratoires causées par les bactéries
à Gram-positive et Gram-négative.⁸⁰



Cefmatilen

activité inhibitrice sur les lactamases des bactéries.⁸¹

Le Tazobactam présente un associé à la piperacilline,
il constitue un antibiotique commercialisé sous
le nom de Tazocilline.



Tazobactam

79. Siddiqui, N.; Ahsan, W.; Alam, M. S.; Ali, R. Jain, S.; Azad, B.; Akhtar, J. *I. J. P. S. R. R.* **2011**, *8*, 161-169.

80. Tsuji, M.; Ishii, Y.; Ohno, A.; Miykzak, S.; Yamaguchi, K. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1995**, *39*, 2544-2551.

81. Declerck, V.; Toupet, L.; Martinez, J.; Lamaty, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2004-2007.

Les triazolo-benzodiazépinones ont été préparé par une méthode efficace en quatre étapes « one-pot » à partir de l'acide anthranilique (schéma II-14).⁸²

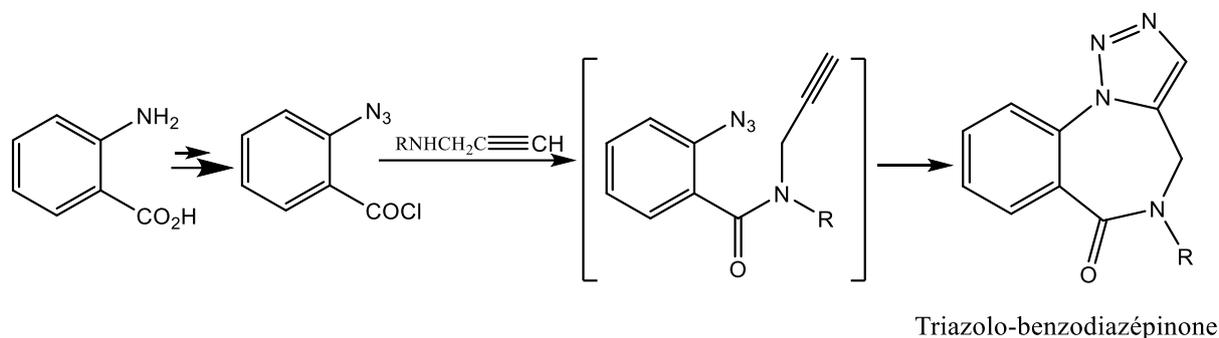
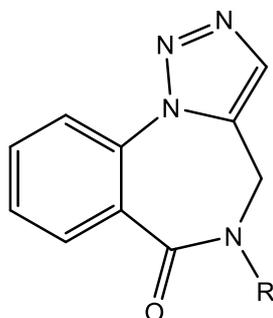


Figure 34 : Synthèse des triazolo-benzodiazépinones par réaction « one pot » par Thomas



Triazolo-benzodiazépinone

Les triazolo-benzodiazépinones sont des antidépresseurs et des tranquillisants (avec également une propriété anti panique). Ils diffèrent des benzodiazépines classiques qui sont connus pour une activité anti-anxiété, seulement.

Une nouvelle série d'oximates de thiophosphoryle contenant le cycle triazole et thiazole sont synthétisés par traitement d'oxime de 1-{1-[(2-chlorothiazol-5-yl)méthyl]-5-méthyl-1H-1, 2,3-triazol-4-yl}éthanone avec une variété de chlorures de thiophosphoryle chiraux (schéma II-15).⁸³

82. Thomas, A.W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1881-1884

83. Xiaofei, Z. *Chin. J. Chem.* **2009**, 27, 565-568.

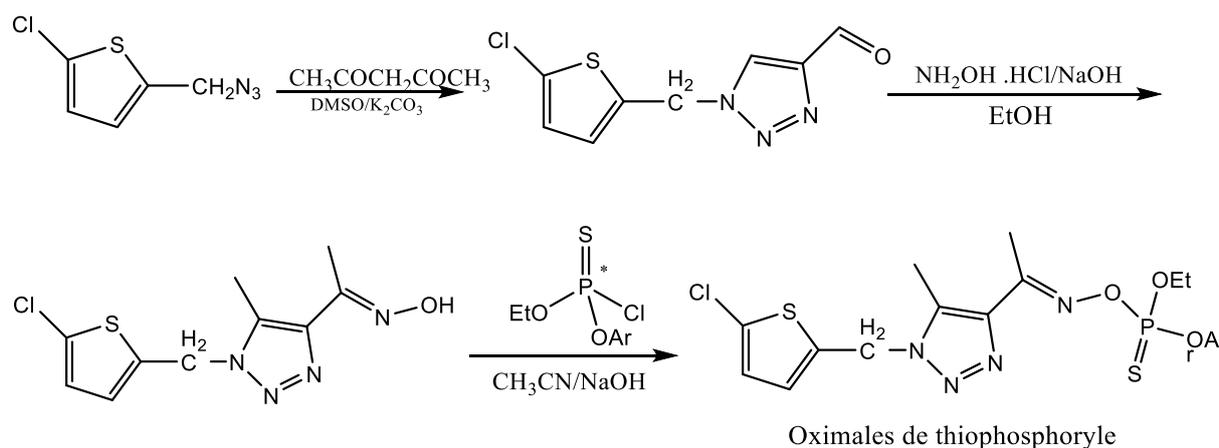


Figure 35 : Synthèse d'oximates de thiophosphoryle par Xiaofei

Les résultats de tests biologiques réalisés sur ces dérivés d'oximates de thiophosphoryle montrent qu'ils possèdent une activité insecticide et fongicide.

Les dérivés des 1H-2,3-dihydro-1, 2,3-triazoles biologiquement actifs sont synthétisés avec de bons à excellents rendements en trois étapes par l'emploi des dérivés de l'aniline (schéma II-16).⁸⁴

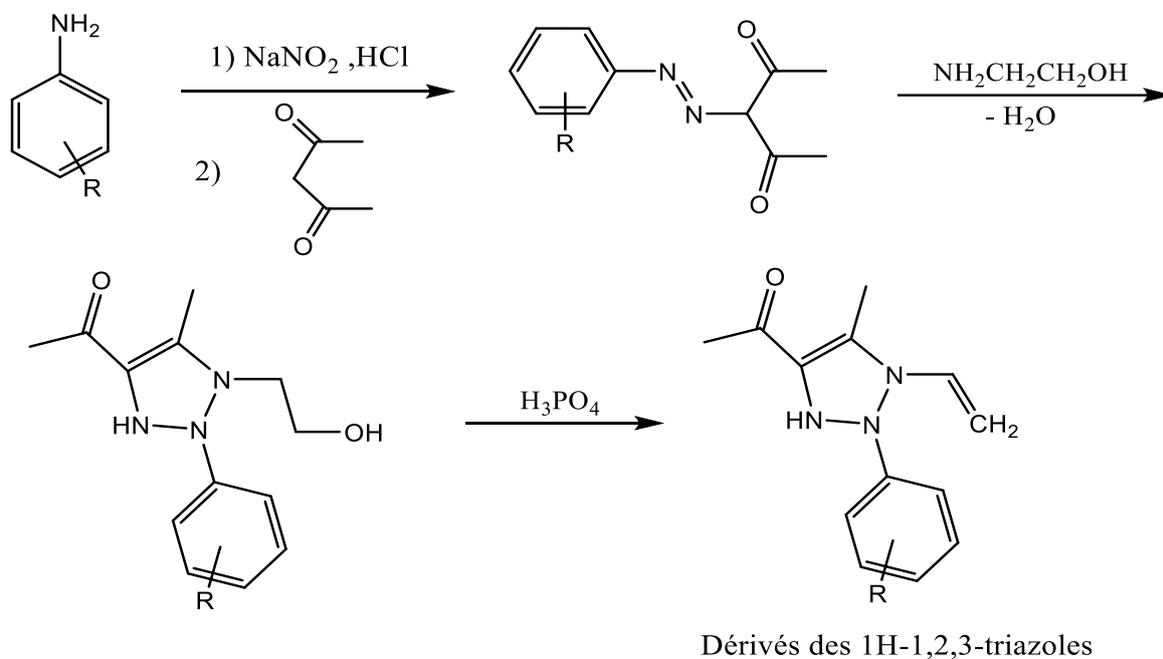


Figure 36 : Synthèse des 1H-2,3-dihydro-1,2,3-triazoles par Sahu

⁸⁴. Sharma, P.; Kumar, A.; Upadhyay, S.; Singh, J.; Sahu, V. *Med. Chem. Res.* **2009**, *19*, 589-602.

Les dérivés des 1, 2,3-triazoles obtenus révèlent une activité fongicide significative vis à vis de divers souches microbiennes : *A. niger*, *C. albicans*, *C. azyma* et *A. flavus*.

Le triazole substitué par deux groupements aryle est préparé facilement en deux étapes par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de *Huisgen* entre le méthoxy-nitrophényl acétylène et le triméthoxyphénylazide suivie d'une réaction de réduction de la fonction nitro (schéma **II-17**).⁸⁵

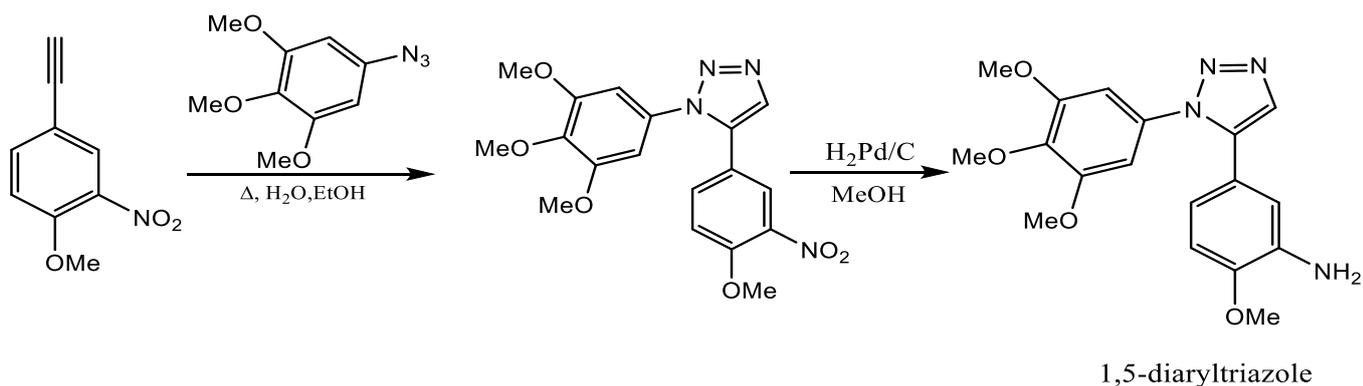


Figure 37 : Synthèse du 1,5-diaryltriazole par cycloaddition 1,3-dipolaire

Le 1,5-diaryltriazole présente une activité cytotoxique puissante sur plusieurs cellules cancéreuses. C'est un inhibiteur de polymérisation de la tubuline.

Les nucléosides triazoles représentés ci-dessous possèdent des activités antivirale et cytotoxique similaire à leurs analogues nucléosides pyrimidiniques (schéma **II-18**).⁸⁶

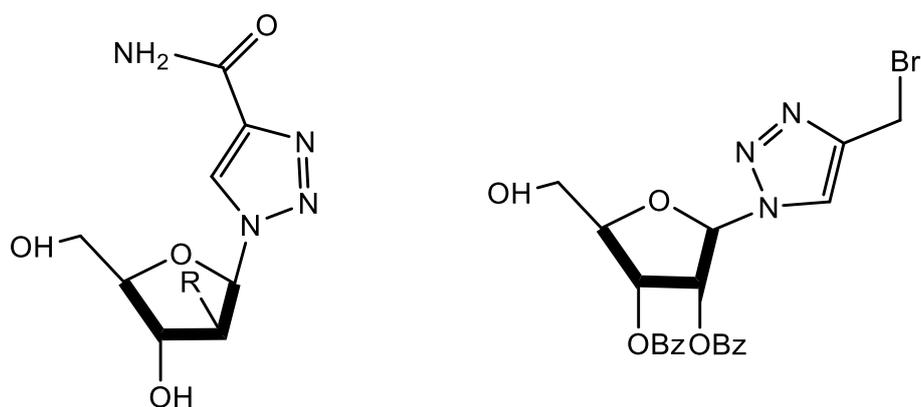


Figure 38 : Structure des nucléosides 1, 2,3 triazoles

85. Odlo, K.; Hentzen, J.; Fournier dit Chabert, J.; Ducki, S.; Gani, O. A. B. S. M.; Sylte, I.; Skrede, M.; Flørenes, V. A.; Hansen, T. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4829-4838.

86. Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278-30

1. Introduction

Afin de synthétiser les 1,2,3 thiazoles, il est souhaitable de vérifier les conditions opératoires, le matériel nécessaires (verreries en particulier) pour l'opération, solvant, réactifs et appareils d'analyses.

Pour que notre travail se déroule dans les meilleures conditions et pour avoir des résultats fiables, on a préparé ce qui suit :

2. Solvants

Les solvants nécessaires et utilisés dans ce travail sont mentionnés sur le tableau suivant :

Nom	Formule	Symbole
Ether diéthylique	$(C_2H_5)_2O$	/
diméthylsulfoxyde	C_2H_6OS	DMSO
Ethanol	C_2H_5OH	/
Eau	H_2O	/

3. Appareillage d'analyse

3.a. Résonance magnétique nucléaire

Les appareils utilisés pour cette analyse sont AVANCE 300 qui travaille à 300 MHz pour le proton 1H .

Le déplacement chimique (δ) est exprimé en ppm et mesuré par rapport au Chloroforme ($CDCl_3$) pris comme référence interne pour le 1H .

Pour les notations:

s'il s'agit d'un singulier, **d** : doublet, **t** : triplet, **q** : quadruplet, **dd** : doublet dédoublé et **m** : massif ou multiplet.

3.b. Chromatographie sur couche mince

Une plaque d'aluminium où une couche de gel de silice, 60 F254 d'une épaisseur de 0,20mm, s'étale.

Les valeurs chimiques utilisées dans notre étude sont :

- I₂
- Anisaldéhyde,

Les éluant utilisés sont :

- Et/Ep
- Et/Hexane

4. Méthode de synthèse de 1.2.3 triazole

Les deux méthodes qu'on a préférées étudier sont les plus utilisées pour la formation de 1.2.3 triazole 1,4 régiosélective, la première méthode est une réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire entre l'azoture généré *insitu* et un alcyne terminal catalysé par le Cu/C et la deuxième méthode est une réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire entre l'azoture et une cétone énolisable.

5. 1^{er} Méthode : synthèse de 1.2.3 triazole catalysé par le Cu/C

5.1.Préparation du catalyseur

5.1.a Préparation du charbon actif

La première étape de cette méthode consiste à purifier le charbon. Pour cette raison on introduit 1g de charbon actif dans un ballon mono-col (v=50ml), on ajoute 30 ml d'acide nitrique et chauffe sous reflux pendant 6 heures.

Après filtration et rinçage avec de l'eau distillée, on laisse séché dans une étuve de séchage à T = 110 °c pendant 15 heures.

5.1.b Déposition du cuivre sur charbon actif

Dans un ballon mono col de 50 ml, on dissout 100 mg de CuI dans 30 ml d'éthanol, puis en ajout 1 g de charbon actif purifié, on chauffe le mélange sous reflux sous un atmosphère inerte (Azote) pendant 4 heures.

Après refroidissement et filtration on rince notre produit avec de l'éthanol quatre fois et on laisse séché dans une étuve de séchage pour une durée de 15 heures.

5.2. Réaction d'alkylation

5.2.a Mode opératoire

Dans un ballon bicol ($v = 100$ ml), on introduit (1 éq, 1 mmol, 140 mg) de dimedone ou l'un de dérivés des céto ester et 20ml d'acétone, on ajoute au mélange (205 éq, 25 mmol, 345 mg) du carbonate de potassium. Le mélange est mis sous agitation 10 minutes, durant ce temps on ajoute (1 éq, 10 mmol, 120 mg) de bromure de propargyle en goutte à goutte, on chauffe le mélange sous reflux pendant 7 heures. La réaction est suivie par CCM.

5.1.b Récupération du produit

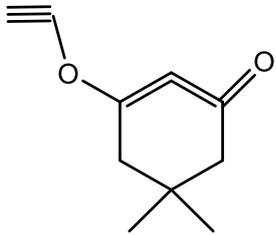
Une fois le temps de réaction s'écoule et après repos, le mélange subit un traitement pour la récupération du produit.

On ajoute 20 ml d'eau distillée au contenu du ballon, on extrait le produit par séparation dans une ampoule à décanter et en le rince par 30 ml d'éther 3 fois, les traces d'eaux sont éliminées de la phase organique par le $Mg SO_4$ desséchante et en fin on utilise le rota vapeur pour chasser le solvant.

Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous :

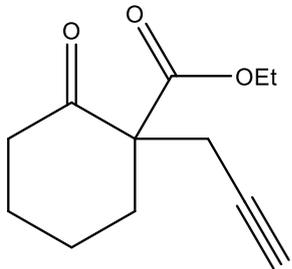
Synthèse de :

5,5-dimethyl-3-(prop-2-yn-1-yloxy)cyclohex-2-enone

	<p>5,5-dimethyl-3-(prop-2-yn-1-yloxy)cyclohex-2-enone Liquid orange, Rdt(65%) $C_{11}H_{14}O_2$, $M = 178.23$ g/mol Rf = 0.6, Révélateur: anisaldéhyde, Eluant= E:EP 1:1 RMNH¹ : δ (ppm): 0,99(t,6H,CCH₃CH₃);1,88(s,2H,CH₂C=);2,25(s,2H,CH₂CO); 3,32(t,H,CHCCH₂);5(s,H,COCHC=C).</p>
---	--

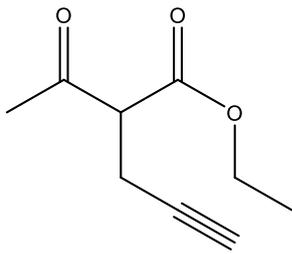
Synthèse de :

Ethyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)cyclohexanecarboxylate

	<p>Ethyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)cyclohexanecarboxylate</p> <p>Liquid jaune, Rdt(70%) C₁₁H₁₄O₃, M= 194.23 g/mol</p> <p>Rf = 0.4, Révélateur: anisaldéhyde, Eluant= E:EP 1:1</p> <p>RMNH¹ : δ (ppm):</p> <p>1,29(t,3H,CH₂CH₃); 2,23(m,6H,CH₂CH₂CH₂);</p> <p>2,6(m,2H,CH₂CCH); 2,8(m,H,CHC); 4,2(q,2H,CH₂CH₃)</p>
---	---

Synthèse de :

Ethyl 2-acetylpent-4-ynoate

	<p>Ethyl 2-acetylpent-4-ynoate</p> <p>Liquide grenat, Rdt(71%) C₉H₁₂O₃, M= 168.19 g/mol</p> <p>Rf = 0.31, Révélateur: anisaldéhyde, Eluant= E:EP 1:1</p> <p>RMNH¹ : δ (ppm) :</p> <p>1,29(t,3H,CH₂CH₃); 2,31(s,3H,CHOMe); 2,7(m,2H,CH₂CCH);</p> <p>2,82(m,1H,CHC); 4,42(q,2H,CH₂CH₃).</p>
---	--

5.2 Réaction de cycloaddition

5.2.a Mode opératoire

Dans un ballon mono col de 50 ml on introduit (1 éq, 1 mmol, 126 mg) de chlorure de benzyle, (1 éq, 1 mmol) d'alcyne terminale et 1.1 mmol de sodium azide, on ajout au mélange précédent un volume de 1 ml d'eau distillé et (0.01 éq, 0.01 mmole, 2.1 mg) de catalyseur Cu/C.

Le contenu du ballon est chauffé sous reflux durant 12 (la réaction est suivie par CCM).

5.2.b Récupération du produit

Juste après l'écoulement du temps de la réaction, une opération de filtration sous vide est effectuée, le produit est rincé trois fois par un volume de 30 ml d'acétone, ce dernier est chassé par rota vapeur.

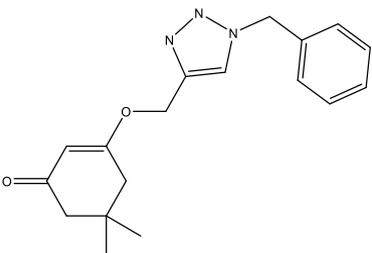
Une quantité d'eau est ajoutée afin d'obtenir notre sous forme solide (précipité) qu'est récupéré par filtration.

Notre produit est recristallisé dans le minimum d'éthanol absolu.

Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous :

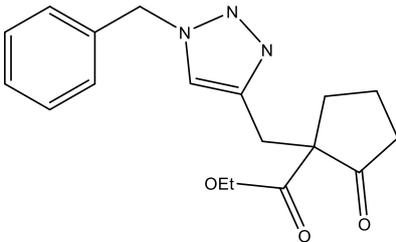
Synthèse de :

3-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)cyclohex-2-enone

	<p>3-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)cyclohex-2-enone Solide maron, Rdt(67%) C₁₆H₁₉O₂, M= 285.34 g/mol Rf = 0.21, Révélateur: I₂, Eluant= E:EP 1:1 RMNH¹ : δ (ppm) : 1,67(m,2H,CH₂CH₂CH₂); 1,96(t,2H,CH₂C=); 3,16(t,2H,CH₂CO); 5(s,H,CH=CO); 5,34(s,2H,OCH₂); 5,48(s,2H,CH₂Ph); 7,63(s,H,CH=C)</p>
--	---

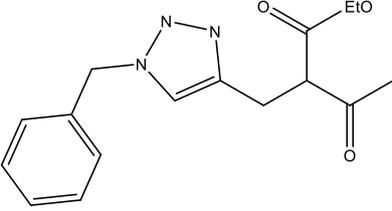
Synthèse de :

Ethyl 1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-2-oxocyclohexanecarboxylate

	<p>Ethyl 1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-2-oxocyclohexanecarboxylate Solide maron, Rdt(68%) C₁₈H₂₁N₃O₂, M= 227.83 g/mol Rf = 0.33, Révélateur: I₂, Eluant= E:EP 1:1 RMNH¹ : δ (ppm): 1,29(t,3H,CH₃CH₂);2,01;2,4(m,8H, CH₂ CH₂CH₂CH₂); 3,27(dd,2H,CH₂C=);4,21(q,2H,CH₂CH₃);5,48(s,2H,CH₂Ph); 7,23(m,5H,Arom);7,63(s,H,CH=C)</p>
---	---

Synthèse de :

Ethyl 2-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-oxobutanoate

	<p>Ethyl 2-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-oxobutanoate Solide maron, Rdt(70%) C₁₆H₂₁N₃O₃, M= 303.16 g/mol Rf = 0.5, Révélateur: I₂, Eluant= E:EP 1:1 RMNH¹ : δ (ppm) : 1,29(t,3H,CH₃CH₂); 2,31(s,3H,CH₃CO), 3,31(dd,2H,CH₂CH(COOEt)(COMe)); 3,57(t,H,CH(COMe)(COOEt)); 5,48(s,2H,CH₂ph); 7,23(m,5H,Arm); 7,68(s,H, CH=C).</p>
---	--

1^{er} méthode : synthèse de 1.2.3 triazole par réaction one pot entre l'azoture et un cétone énoisable

5.3.Préparation des azotures

6.1.a Mode opératoire

Dans un ballon mono col de volume de 50 ml on a introduit 1 éq d'halogénure d'alkyl et (2 éq, 2 mmol, 130 mg) de NaN₃ dans un volume de 40 ml de DMSO, le mélange est mis sous agitation pendant une nuit (la réaction est suivie par CCM).

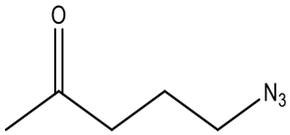
6.1.b Récupération du produit

Un volume de 30 ml d'eau froide est ajouté au mélange réactionnel, une extraction est effectuée en utilisant un volume de 40 ml d'éther diéthylique trois fois, en suite on élimine les traces d'eau par déshydratation en utilisant le MgSO₄ et en fin le solvant est chassé par rota vapeur.

PARTIE EXPERIMENTALE

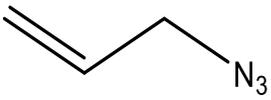
Synthèse de :

5-azidopentan-2-one

	<p>5-azidopentan-2-one Liquid maron jaune, Rdt(55%) C₅H₉N₃O, M= 127.14 g/mol Rf = 0.77, Révélateur: anisaldéhyde, Eluant= E:EP 7:3 RMNH¹ : δ (ppm) : 1,49(t,2H,CH₂N₃); 1,6(m,2H,CH₂CH₂CH₂); 2,13(s,3H,CH₃CO); 2,4(t,2H,CH₂CO)</p>
---	--

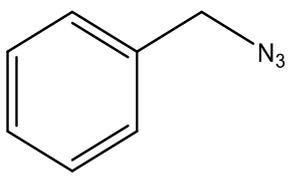
Synthèse de :

3-azidoprop-1-ene

	<p>3-azidoprop-1-ene Liquid maron jaune, Rdt(50%) C₃H₅N₃, M= 83.09 g/mol Rf = 0.54, Révélateur: I₂, Eluant= E:Hexane 7:3 RMNH¹ δ : 2(d,2H,CH₂N₃); 5,02(m,1H,CH₂= CH); 5,04(m,H,CH₂CH); 5,7(m,CHCH₂N₃)</p>
---	---

Synthèse de :

Benzylazide

	<p>Benzylazide Liquid transparent, Rdt(80%) C₇H₇N₃, M= 133.15 g/mol Rf = 0.5, Révélateur: I₂, Eluant= E:Hexane 7:3 RMNH¹ : δ : 2,67(s,2H,CH₂Arm) ; 7,33(m,5H,Arm)</p>
---	---

5.2 Réaction de cycloaddition

5.2.a Mode opératoire

Dans un ballon mono col de 50 ml on introduit 1 éq de dérivées d'azoture et benzyle, 1 éq d'acétyl acétone dans un volume de 45 ml d'éthanol avec 2.5 éqde carbonate de potassium le mélange est chauffé sous reflux durant 30 min (la réaction est suivi de CCM).

5.2.b Récupération du produit

Un volume de 30 ml d'eau froide est ajouté au mélange réactionnel, une extraction est effectuée en utilisant un volume de 40 ml d'éther trois fois, en suite on élimine les traces d'eau par déshydratation en utilisant le MgSO₄ et en fin le solvant est chassé par rota vapeur.

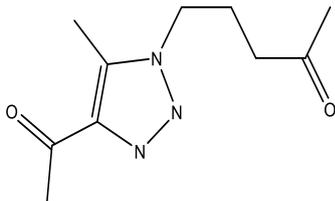
Notre produit est recristallisé dans le minimum d'éthanol absolu.

Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous :

Synthèse de :

5-(4-acetyl-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pentan-2-one

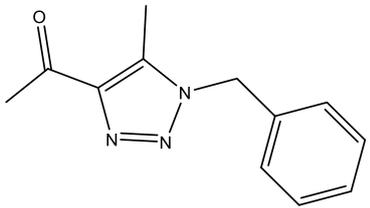
RMNH¹ : δ : 2,05(m,2H,CH₂CH₂CH₂);2,1(s,6H,COCH₃);2,33(s,3H,CH₃C);2,4(t,2H,CH₂CH₂)

	<p>5-(4-acetyl-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pentan-2-one Solide maron, Rdt(44%) C₁₀H₁₅N₃O₂, M= 209.24 g/mol Rf = 0.66, Révélateur: anisaldéhyde, Eluant= E:EP 7:3 RMNH¹ : δ : 2,05(m,2H,CH₂CH₂CH₂); 2,1(s,6H,COCH₃); 2,33(s,3H,CH₃C); 2,4(t,2H,CH₂CH₂)</p>
---	--

PARTIE EXPERIMENTALE

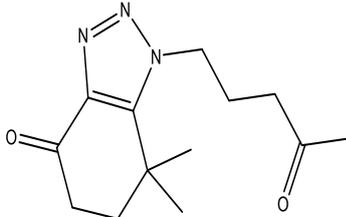
Synthèse de :

1-(1-benzyl-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethanone

	<p>1-(1-benzyl-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethanone Solide maron-jaune, Rdt(65%) C₁₂H₁₃N₃O, M= 215.25 g/mol Rf = 0.5, Révélateur: anisaldéhyde, Eluant= E:EP 1:1 RMNH¹ : δ : 2,1(s,3H,COCH₃); 2,33(s,CH₃C); 5,48(s,CH₂N); 7,33(m,5H,Arm)</p>
---	--

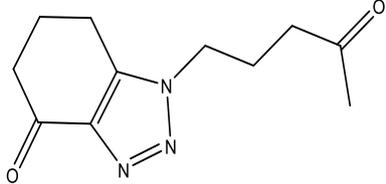
Synthèse de :

7,7-dimethyl-1-(4-oxopentyl)-6,7-dihydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4(5H)-one

	<p>7,7-dimethyl-1-(4-oxopentyl)-6,7-dihydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4(5H)-one Liquid maron foncé, Rdt(51%) C₁₃H₁₉N₃O₂, M= 149.31 g/mol Rf = 0.6, Révélateur: I₂ RMNH¹ : δ : 1,4(s,6H,CCH₃CH₃); 1,87(t,2H,CH₂CH₂); 2,05(m,2H,CH₂CH₂CH₂); 2,13(s,2H,COCH₃); 2,4(t,COCH₂CH₂); 2,58(t,2H,COCH₂CH₂); 4,46(t,2H,CH₂CH₂N)</p>
--	--

Synthèse de :

1-(4-oxopentyl)-6,7-dihydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4(5H)-one

	<p>1-(4-oxopentyl)-6,7-dihydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4(5H)-one Liquid maron foncé, Rdt(51%) C₁₃H₁₉N₃O₂, M= 149.31 g/mol Rf = 0.6, Révélateur: anisaldéhyde RMNH¹ : δ : 2,05(m,2H,CH₂CH₂); 2,05(m,2H,CH₂CH₂); 2,13(s,3H,CH₃CO); 2,4(t,2H,CH₂CO); 2,58(t,2H,CH₂CO); 2,72(t,2H,CH₂CH₂); 4,46(t,2H,NCH₂CH₂).</p>
---	--

I.1-synthèse de 1,2,3 triazole dérivative catalysé par Cu/C

L'obtention de 1, 2,3, triazole di substitué 1.5 passe par une réaction cascade qui se déroule entre trois composés: halogène de benzyle, alcyne terminal (préparé précédemment par une réaction d'alkylation) et un azote de sodium [eu présence de catalyse hétérogène Cu/C].

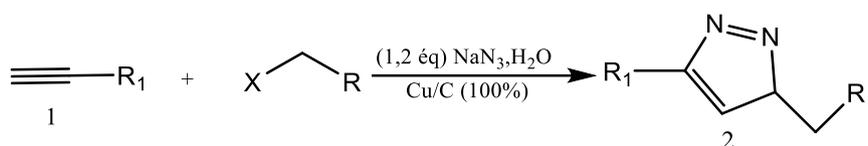


Figure 43 : Réaction de condensation

I.2- Mode opératoire

La réaction s'est terminée entre un alcyne terminal, le chlorure de benzyle et le sodium d'azote en présence du catalyseur hétérogène Cu/C (1mmol%) dans l'eau, le mélange est porté à la température de reflux qui dure entre 7 et 10 heures, la réaction contrôlée et suivie par CCM.

I.3- Analyse

Les dérivés de 1, 2,3- triazole ont été analysés, identifiés et caractérisés par spectroscopie de résonance magnétique du proton.

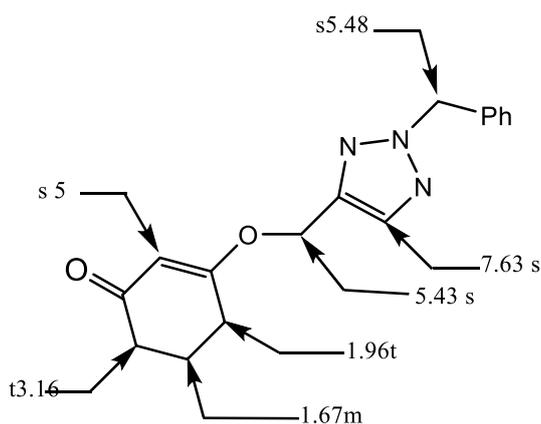
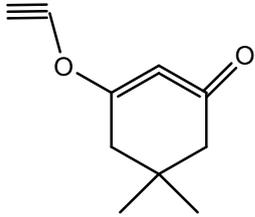
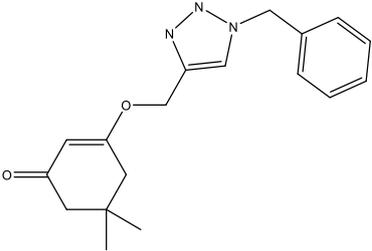
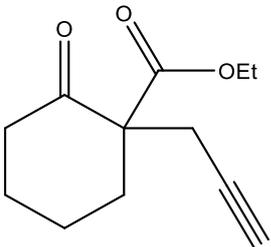
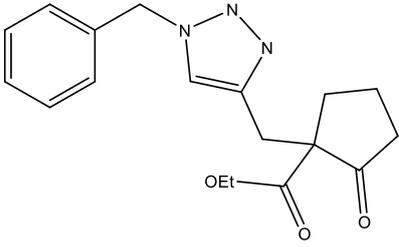
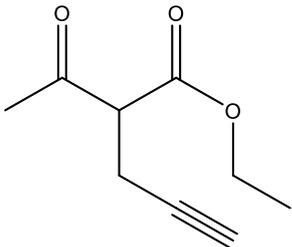
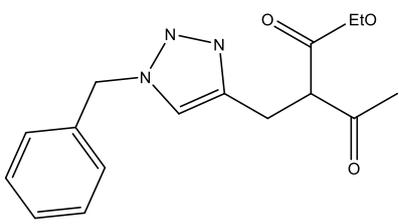


Figure 44 : Résultat de l'analyse spectroscopique

I.4-Résultats

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau le récapitulatif suivant :

Alcynes	Produits	Ra	Rf
		69%	0.2
		70%	0.43
		68%	0.54

1.5 Discussion des résultats

Les réactions sont contrôlées et suivies par CCM depuis le début de la réaction jusqu'à l'obtention du produit le rendement est jugé acceptable (60-70%) et ce grâce à l'utilisation de catalyseur Cu/C.

1.6 Analyse spectroscopique

RMN H^1 l'analyse est effectuée dans le CCl_3D à 300 MHz, la structure suivante présente les caractéristiques spectrales du composé (x) à titre indicatif :

Cette analyse nous a révélé les remarques suivants :

- L'apparition d'un pic singulier à 5.48 ppm indique l'existence de $N-CH_2-Ph$ qui donne signe que l'azote est préparé in situ (la réaction a eu lieu entre le chlorure de benzyle et l'azide de sodium).
- La présence d'un pic singlet à 7.63 indique l'absence du H acétylène réactif.

1.7 Etape de formation

D'après les analyses spectroscopiques effectuées sur prélèvements durant le déroulement de la réaction. Nous avons pu déterminer le mécanisme réactionnel ; qui résume comme suit :

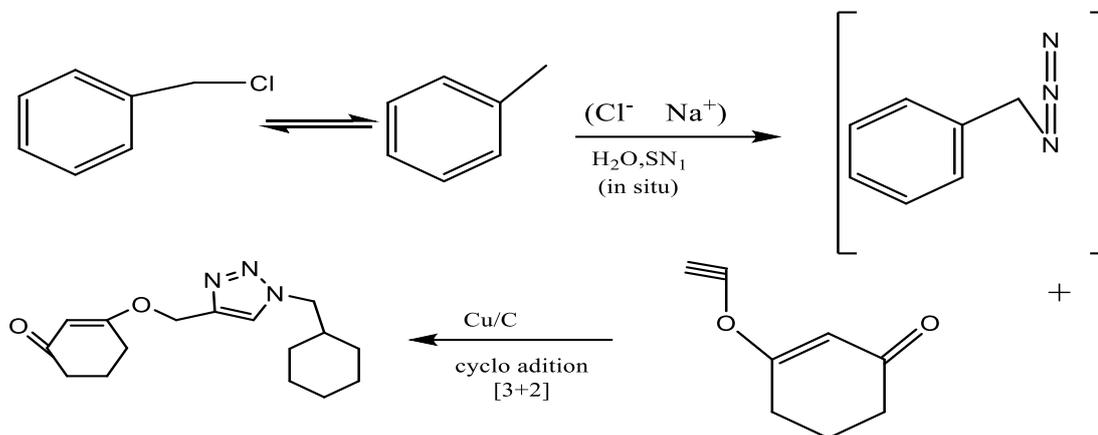


Figure : Réaction entre halogène, alcyne terminal et azoture de sodium

D'après le mécanisme réactionnel proposé au-dessus on remarque que la formation des 1,2,3 triazole catalysé par Cu /c se décompose de trois étapes

1^{ère} étape

La formation du carbocation est due à la présence de H_2O .

2^{ème} étape

La substitution nucléophile du carbocation S_N1 qui génère l'intermédiaire azoture (cuisit).

3^{ème} étape

Cyclo addition entre l'azoture in situ et l'alcyne en présence de Cu^+ sous forme de Cu /c, cette dernière aboutit à la formation de l'isomère 1,4.

II.1. Réaction ONE POT entre azoture et cétone énolisable

La dite réaction, est une méthode de synthèse dont en fait régit pour la formation du noyau tricyclique, un azoture (dipolaire) avec un acétone énolisable (dipolarophile).

II.2. Mode opératoire

II.2.1 Préparation de l'azoture

On fait réagir, par réaction de substitution nucléophile S_N2 un halogénure et azide de sodium (NaN_3) :

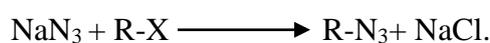


Figure 46: Réaction d'azidation

II.2.2. Réaction générale

Cette réaction a eu lieu entre l'azoture préparé précédemment et des cétones énolisables, le mélange réactionnel obtenu, dans un ballon, est introduit dans l'éthanol et maintenu au reflux.

Chaque fois la réaction est suivie par CCM.



Figure 47: Réaction générale

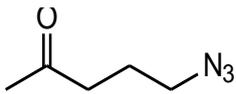
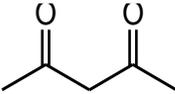
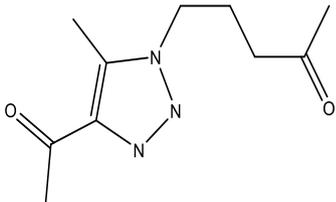
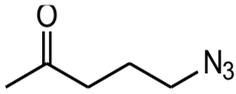
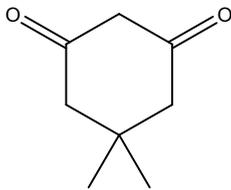
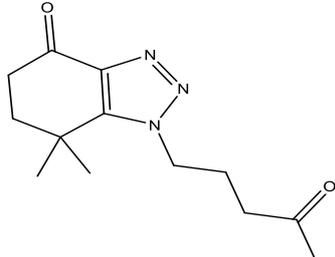
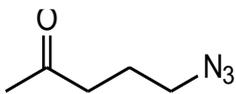
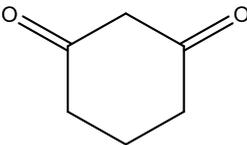
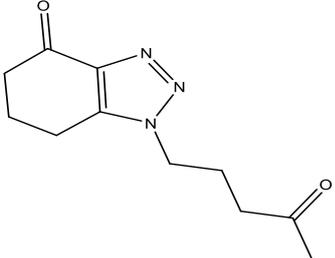
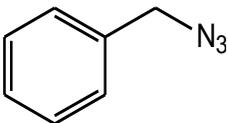
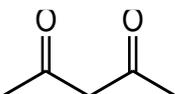
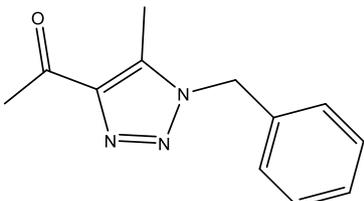
Les cétones énolisables disponibles utilisées dans cette étude sont :

- acétyl acétone
- Dimidone
- Cyclohexadi 1.3 dione

Tous les dérivés de la structure 1.2.3. Triazole ont été identifiés et caractérisés par spectroscopie de résonance magnétique du proton.

II.4-Résultats

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau le récapitulatif suivant :

dipolaire	Dipolarophiles	Produit	Ra%	Rf
			46	0,64
			67	0,52
			53	0,5
			57	0,41

II.3.2. justification des résultats

Le temps de réaction entre l'azoture et le cétone varie entre 30 et 45 min, de rendement est entre 46 et 67%.

Parmi les réactions qu'on a réalisé on distingue que le benzyle azide est le plus rentable (67%) et ce grâce à son effet attractif alors que les autres cétones utilisées avaient des rendements moyens ou encore faibles.

II.4. Analyse spectroscopique

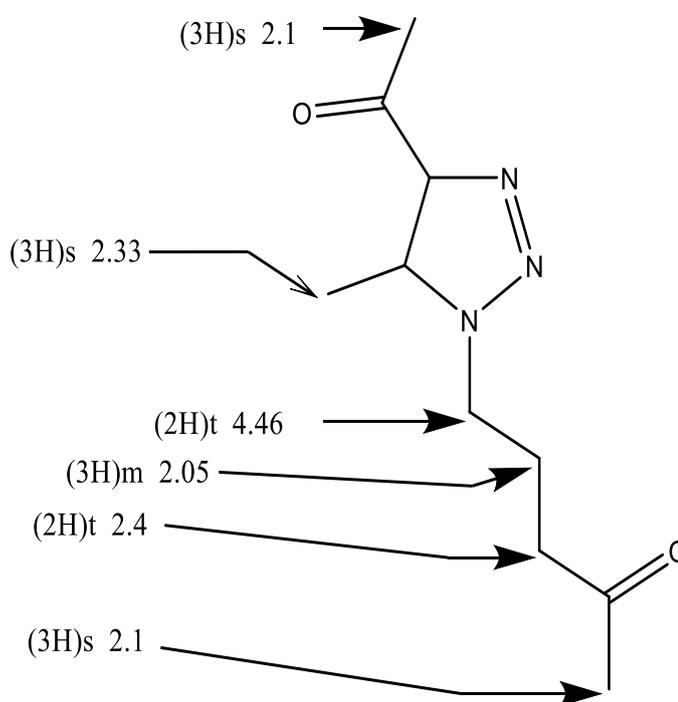


Figure 48 : Résultat de l'analyse spectroscopique

l'analyse est effectuée par RMN.1H dans de C Cl₃ D à 300 Hz, d'après le spectre des terme on peut remarquer l'absence du pic singulier (3.16 ppm 2 (H)) qui caractérise l'acétyla cétone , ainsi que ça diminution de nombre des protons .

II.5. Mécanisme réactionnel

Les résultats spectroscopiques, nous ont permis de proposer le mécanisme réactionnel suivant :

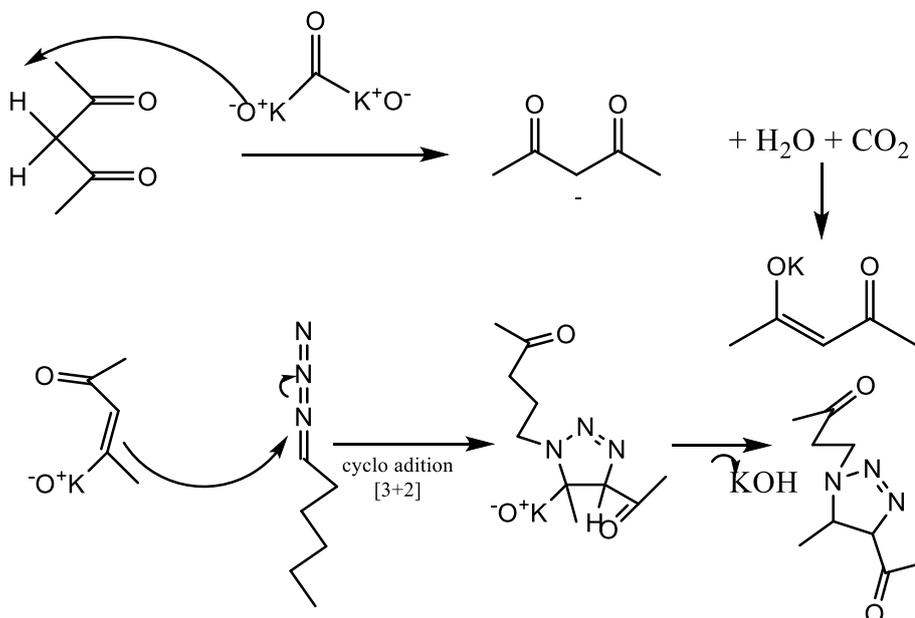


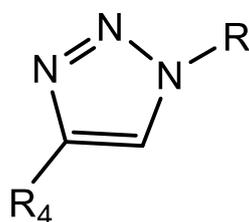
Figure 49 : Mécanisme proposé de cycloaddition entre l'azoture et l'acétone

2Conclusion générale

Le montage du noyau 1.2.3 triazolique classé comme très actif, qui fessait l'objet de notre étude, est effectué par deux différentes méthodes.

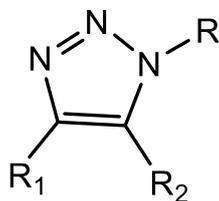
La première méthode était basée sur la cycloaddition entre un azoture généré insitu et un alcyne terminale catalysé par Cu/C

Ce qui nous a permis d'obtenir 4 produits avec des rendements important qui varient entre 67 et 70%, les produits sont identifiés par RMN de proton et ^{13}C . la structure de base de nos produits est schématisée sur la figure suivante :



La deuxième méthode était basée sur la synthèse de 1,2,3 triazole par chauffage en réagissant des azoture (préparés précédemment par réaction de substitution nucléophile $\text{S}_{\text{N}}1$ entre un halogénure et NaN_3) avec des cétones éolisables.

C'est une réaction régiosélective (le groupement R_3 est plus attracteur que le R_2). Cette méthode est la favorisée car on cesse d'utiliser les alcynes et le temps de réaction est réduit. Cette méthode nous a permis d'obtenir six produits avec des rendements encourageant qui varient entre 44 et 46%, les produits sont identifiés par RMN de proton et ^{13}C . La structure de base de nos produits est schématisée sur la figure suivante :



Les nouveaux produits qu'on a réussi à les synthétisés pourraient être exploités et utilisés dans les différents domaines biologiques (anticancéreux, antibactériens ... etc.) et industriels (inhibiteur de corrosion, photostabilisant ... etc).