

PhytoChem & BioSub Journal

Peer-reviewed research journal on Phytochemistry & Bioactives Substances

ISSN 2170 - 1768



PCBS Journal

Volume 9 N° 1, 2 & 3

2015

PhytoChem & BioSub Journal (PCBS Journal) is a peer-reviewed research journal published by Phytochemistry & Organic Synthesis Laboratory. The PCBS Journal publishes innovative research papers, reviews, mini-reviews, short communications and technical notes that contribute significantly to further the scientific knowledge related to the field of Phytochemistry & Bioactives Substances (Medicinal Plants, Ethnopharmacology, Pharmacognosy, Phytochemistry, Natural products, Analytical Chemistry, Organic Synthesis, Medicinal Chemistry, Pharmaceutical Chemistry, Biochemistry, Computational Chemistry, Molecular Drug Design, Pharmaceutical Analysis, Pharmacy Practice, Quality Assurance, Microbiology, Bioactivity and Biotechnology of Pharmaceutical Interest)

It is essential that manuscripts submitted to PCBS Journal are subject to rapid peer review and are not previously published or under consideration for publication in another journal. Contributions in all areas at the interface of Chemistry, Pharmacy, Medicine and Biology are welcomed.

Editor in Chief

Pr Abdelkrim CHERITI

Phytochemistry & Organic Synthesis Laboratory
08000, Bechar, Algeria

Editorial Board

Afaxantidis J. (France), Akkal S. (Algeria), Al Hamel M. (Morocco), Allouch A. (Lebanon), Aouf N. (Algeria), Asakawa Y. (Japan), Atmani A. (Morocco), Awad Allah A. (Palestine), Azarkovitch M. (Russia), Baalioumer A. (Algeria), Badjah A.Y. (KSA), Balansard G. (France), Barkani M. (Algeria), Belboukhari N. (Algeria), Belkhiri A. (Algeria), Benachour D. (Algeria), Ben Ali Cherif N. (Algeria), Benayache F. (Algeria), Benayache S. (Algeria), Benharathe N. (Algeria), Benharref A. (Morocco), Bennaceur M. (Algeria), Bensaid O. (Algeria), Berada M. (Algeria), Bhalla A. (India), Bnouham M. (Morocco), Bombarda E. (France), Boucekara M. (Algeria), Boukebouz A. (Morocco), Boukir A. (Morocco), Bressy C. (France), Chehma A. (Algeria), Chul Kang S. (Korea), Dadamoussa B. (Algeria), Daiche A. (France), Daoud K. (Algeria), De la Guardia M. (Brazilia), Dendoughi H. (Algeria), Derdour A. (Algeria), Djafri A. (Algeria), Djebar S. (Algeria), Djebli N. (Algeria), Dupuy N. (France), El Abed D. (Algeria), EL Achouri M. (Morocco), El Hatab M. (Algeria), El Omar F. (Lebanon), Ermel G. (France), Esnault M. A. (France), Govender P. (South Africa), Jouba M. (Turkey), Hacini S. (Algeria), Hadj Mahamed M. (Algeria), Halilat M. T. (Algeria), Hamed El Yahia A. (KSA), Hamrouni A. (Tunisia), Hania M. (Palestine), Heidari A. (USA), Iqbal A. (Pakistan), Gaydou E. (France), Ghanmi M. (Morocco), Gharabli S. (Jordan), Gherraf N. (Algeria), Ghezali S. (Algeria), Gouasmia A. (Algeria), Greche H. (Morocco), Kabouche Z. (Algeria), Kacimi S. (Algeria), Kajima J.M. (Algeria), Kaid-Harche M. (Algeria), Kessat A. (Morocco), Khelil-Oueld Hadj A. (Algeria), Lahreche M.B. (Algeria), Lanez T. (Algeria), Leghseir B. (Algeria), Mahiuo V. (France), Marongu B. (Italia), Marouf A. (Algeria), Meddah B. (Morocco), Melhaoui A. (Morocco), Merati N. (Algeria), Mesli A. (Algeria), Mushfik M. (India), Nefati M. (Tunisia), Ouahrani M. R. (Algeria), Oueld Hadj M.D. (Algeria), Pons J.M. (France), Radi A. (Morocco), Rahmouni A. (Algeria), Reddy K.H. (South Africa), Reza Moein M. (Iran), Rhouati S. (Algeria), Roussel C. (France), Saidi M. (Algeria), Salgueiro L.D (Portugal), Salvador J. A. (Spain), Seghni L. (Algeria), Sharma S. (India), Sidiqi S. K. (India), Sour E. (Turkey), Tabcheh M. (Lebanon), Tabti B. (Algeria), Taleb S. (Algeria), Tazerouti F. (Algeria), Vantuyne N. (France), Villemin D. (France), Yayli N. (Turkey), Youcefi M. (Algeria), Ziyat A. (Morocco), Zouieche L. (Algeria), Zyoud A.H. (Palestine).

Guidelines for the publication of manuscripts in PhytoChem & BioSub Journal (ISSN 2170 – 1768)

PhytoChem & BioSub Journal (PCBS Journal) is a periodical dedicated to the publication of original scientific work, reviews, and communications in the field of Phytochemistry & Bioactives Substances. Contributions in all areas at the interface of Chemistry, Pharmacy, Medicine and Biology are welcomed.

Submission of an article to the **PCBS Journal** implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors.

The **PCBS Journal** reserves the right to submit all received manuscripts to *ad hoc* referees, whose names will be kept confidential, and will have the authority to decide on the pertinence for acceptance. Referees may send back manuscripts to Editor-in-Chief, for transmission to the author(s) with suggestions for necessary alterations, which are to be made in order to conform to the standards and editorial rules of the Journal. All manuscripts should be prepared in MS-Word format, and submitted online to **Phytochem07@yahoo.fr**. Upon receipt of paper submission, the Editor sends an E-mail of confirmation to the corresponding author within 1-4 working days. The Editors reserve the right to edit or otherwise alter all contributions, but authors will receive proofs for approval before publication. If you have any questions, please contact with the editor of the journal at the same E mail

The manuscript should be on A4 size paper, double spaced using Times New Roman size 12 font, fully justified, with margins of 2 cm and should be arranged in the following order:

Title: Concise and informative, in accordance with the contents of the article. (Times New Roman; Size: 14, Blod.)

Author's names and affiliations: Please indicate the given name and family name clearly (Times New Roman; Size-12; Italic). Present the authors' affiliation addresses below the names (Times New Roman; Size-11; Italic). Provide the full postal address of each affiliation, including the country name, and, if available, the e-mail address, and telephone number of each author.

Abstract: A concise and factual abstract is required with 200 or less words highlighting the most important information, including the methodology, results, and conclusions that allows readers to evaluate their interest in the article and thus avoiding the reading of the full work (Times New Roman; Size-12; Italic).

Keywords: Immediately after the abstract, provide a maximum of 7 keywords, avoiding general and plural terms and multiple concepts (Times New Roman; Size-12; Italic).

Introduction: Should clearly establish the objectives of the work and its relationship with other works in the same field

Material and Methods: Description of the Material and the Methods used should be brief, and clear enough to make possible the comprehension and the reproducibility of the work.

Results and Discussion: Should be presented with a personal discussion or interpretation, and whenever possible, be accompanied by adequate tables and figures and the discussion must be restricted to the significance of the data presented. Figures, Tables and Structural Formulas are included in the text.

Acknowledgements: (optional item)

References: Should be standardized to conform to the requirements of the journal. Preferentially use references that can be accessed by the readers worldwide.

PhytoChem & BioSub Journal

Peer-reviewed research journal on Phytochemistry & Bioactives Substances

ISSN 2170 - 1768

PCBS Journal

*PCBS
Journal*

Volume 9 N° 3

2015



Edition LPSO

Phytochemistry & Organic Synthesis Laboratory

<http://www.pcsbj.webs.com>

<https://sites.google.com/site/phytochembsj/>

Email: phytochem07@yahoo.fr

1,2,3-Triazoles : Entre la Chimie *Click* et *Organoclick*

M. Belkheira ^{(1,2)*}, J.-M. Pons ⁽³⁾, C. Bressy ⁽³⁾ & D. El Abed ⁽¹⁾

⁽¹⁾Université d'Oran, Laboratoire de Chimie Fine, Université Oran 1 Ahmed Benbella, B.P 1524 El Menaouer, 31100 Oran, Algérie.

⁽²⁾Université de Bechar, B.P 417 Bechar 08000, Algérie.

⁽³⁾Aix-Marseille Université, équipe STeRéO- Institut des Sciences Moléculaires de Marseille, iSm2, CNRS-UMR-6263, Campus de St Jérôme 13397 Marseille Cedex 20, France.

Received: February 24, 2015; Accepted: May 12, 2015

Corresponding author Email samsidou@yahoo.fr

Copyright © 2015-POSL

DOI:10.163.pcbsj/2015.9.3.64

1,2,3-Triazoles : Between *Click* Chemistry and *Organoclick*

Abstract The renewal of Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition of alkyne and organic azide by Sharpless's and Meldal's groups has had enormously success with the use of copper as catalyst. This type of reaction qualified *Click* generates the 1,2,3-triazoles under mild conditions in a selective and rapid manner. Also, several organocatalysis synthesis reactions of 1,2,3-triazoles named *Organoclick* have been developed, by the use of carbonyl compounds, azides and secondary amine as catalyst. In this case, the 1,2,3-triazoles are obtained in the absence of metal, in ecological conditions, generally with very good yields and high selectivity

Key Words: 1,2,3-triazole, Huisgen cycloaddition, catalysis, *Click* chemistry, *Organoclick*

Résumé. Le renouvellement de la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen d'alcyne et d'azide organique par les groupes de Sharpless et de Meldal a eu énormément de succès par l'utilisation du cuivre comme catalyseur. Ce type de réaction qualifiée *Click* génère les 1,2,3-triazoles dans des conditions douces d'une manière sélective et rapide. Aussi, plusieurs réactions organocatalysées de synthèse des 1,2,3-triazoles nommé *Organoclick* ont été développées, par l'emploi de composés carbonylés, d'azides et d'amine secondaire comme catalyseur. Dans ce cas, les 1,2,3-triazoles sont obtenus en absence de métal, dans des conditions écologiques, généralement avec de très bons rendements et une haute sélectivité.

Mots clés: 1,2,3-triazole, cycloaddition de Huisgen, catalyse, chimie *Click*, *Organoclick*.

I. Introduction

Les 1,2,3-triazoles, hétérocycles aromatiques à cinq chaînons contenant trois atomes d'azote en positions successives, sont connus pour leurs multiples et diverses applications en biologie, en agriculture et en médecine. Le motif triazolique est présent dans de nombreux

composés possédant des activités biologiques multiples et variées: antibactérien, antifongique, anti-inflammatoire, antivirale, antiallergique, herbicide, insecticide, inhibiteur de VIH, régulateur de la croissance des végétaux,...¹. En outre, ce noyau triazole est très recherché en chimie médicinale comme isostère potentiel de la fonction amide.²

Ainsi, le tazobactam (A) et la céfatrizine (B) ont été identifiés comme des antibiotiques appartenant au groupe des Bêta-lactames et des céphalosporines respectivement. Le 1,5-diaryltriazole (C) présente une activité anticancéreuse. Les triazolo-benzodiazépinones (D) indiquent une activité antidépressive et tranquillisante (Figure 1).³

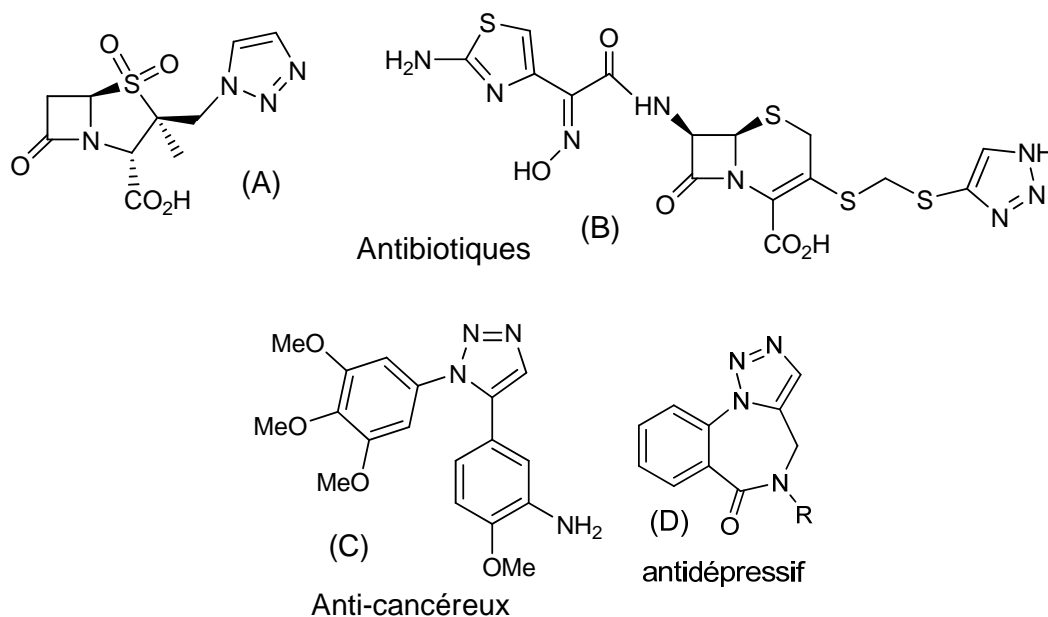


Figure1 : Exemples de composés biologiquement actifs comportant un noyau triazole (A-D).

Récemment, plusieurs travaux de recherche ont été rapportés dans la littérature sur la synthèse des 1,2,3-triazoles dans le but de développer de nouvelles méthodologies efficaces et sélectives. Cet intérêt croissant porté à ces hétérocycles pentagonaux triazolés est dû à leurs propriétés thérapeutiques et pharmacologiques et à leurs nombreuses applications dans divers domaines.

Par conséquent les nouveaux procédés catalytiques de la synthèse des 1,2,3-triazoles par réaction *Click* et *Organoclick*, illustrés par les exemples les plus représentatifs, seront décrits dans cette étude.

II. Synthèse des 1,2,3-triazoles par « Chimie Click »

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire constitue une méthode générale de synthèse de composés hétérocycliques triazolés à cinq chaînons de structures diversifiées hautement fonctionnalisés. Elle est connue sous le nom de cycloaddition de *Huisgen* et fait intervenir un dipôle (un azide : système à quatre électrons π délocalisés sur trois centres) et un système à deux électrons π répartis sur deux centres appelé dipolarophile (un alcyne ou un alcène) ayant une certaine affinité pour le dipôle.

II.1. Cycloaddition Azoture-Alcyne sans catalyseur (thermique)

La synthèse directe des 1,2,3- triazoles est classiquement réalisée par cycloaddition de *Huisgen* entre des azides organiques et des alcynes.⁴

La cycloaddition de *Huisgen* est sous contrôle orbitalaire, l'interaction favorisée étant celle entre la LUMO (ou BV) du dipôle et la HOMO (ou PHOMO) du dipolarophile. Cependant, l'écart d'énergie entre les orbitales frontières de l'alcyne et de l'azide, étant très important, la réaction requiert des températures élevées et un temps très long et n'est généralement pas stéréospécifique. Ainsi, la cycloaddition [3+2] entre un azoture et un alcyne conduit à un mélange des deux régioisomères 1,4 et 1,5 du cycle triazolique (Schéma 1).

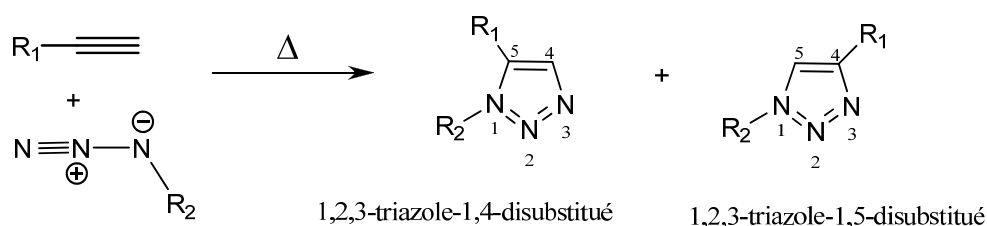


Schéma 1 : Cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne de *Huisgen* sans catalyseur.

Plusieurs stratégies ont été mises en œuvre pour réduire l'énergie d'activation de la réaction et pour contrôler sa régiosélectivité.

II.2. Cycloaddition Azoture-Alcyne catalysée par le cuivre (I)

La réaction de cycloaddition de *Huisgen* catalysée par le cuivre (I), découverte en 2002 indépendamment par les groupes de *Sharpless*⁵ et de *Meldal*⁶, est à ce jour la réaction *Click* la plus performante et la plus utilisée dans tous les domaines des sciences chimiques et biologiques. Cette réaction accélère considérablement la réaction entre l'alcyne terminal et l'azide pour former exclusivement les 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués à température ambiante avec des rendements quasi quantitatifs (Schéma 2).

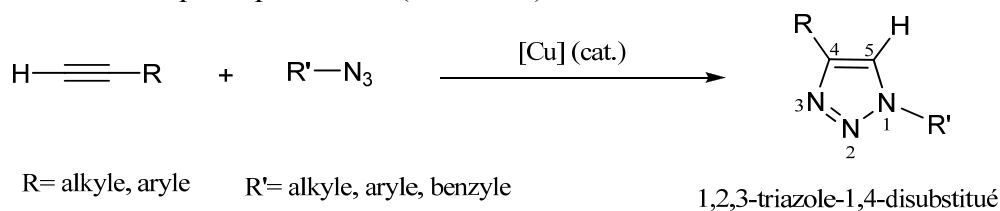


Schéma 2 : Synthèse régiosélective de 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués par Cycloaddition d'Alcyne terminal et d'Azide catalysée par le Cuivre (CuAAC).

Des alkylazides primaires, secondaires, tertiaires ainsi que des arylazides avec une variété d'acétylènes terminaux facilement disponibles ont été utilisés avec succès en présence de cuivre pour préparer un ensemble varié de triazoles-1,4-disubstitués dans des conditions extrêmement douces ainsi que dans des milieux très variés y compris dans des milieux biologiques.⁷

La réaction de Cycloaddition catalysée par le Cuivre entre un Azoture et un Alcyne notée CuAAC, désignée sous le terme de « *Click chemistry* » a rapidement prouvé son efficacité en facilitant la formation de liaisons covalentes à l'aide de lien triazole pour la construction de matériaux d'architecture structurelle très complexe.⁸ Elle a été utilisée dans divers domaines (sciences des matériaux, polymère...)⁹ En biologie, elle est devenue un moyen simple pour modifier la structure des peptides, protéines, nucléotides et également les propriétés des sucres et des acides nucléiques.¹⁰

Le mécanisme de la réaction CuAAC catalysée par le cuivre présenté dans le schéma 3 comprend cinq étapes :

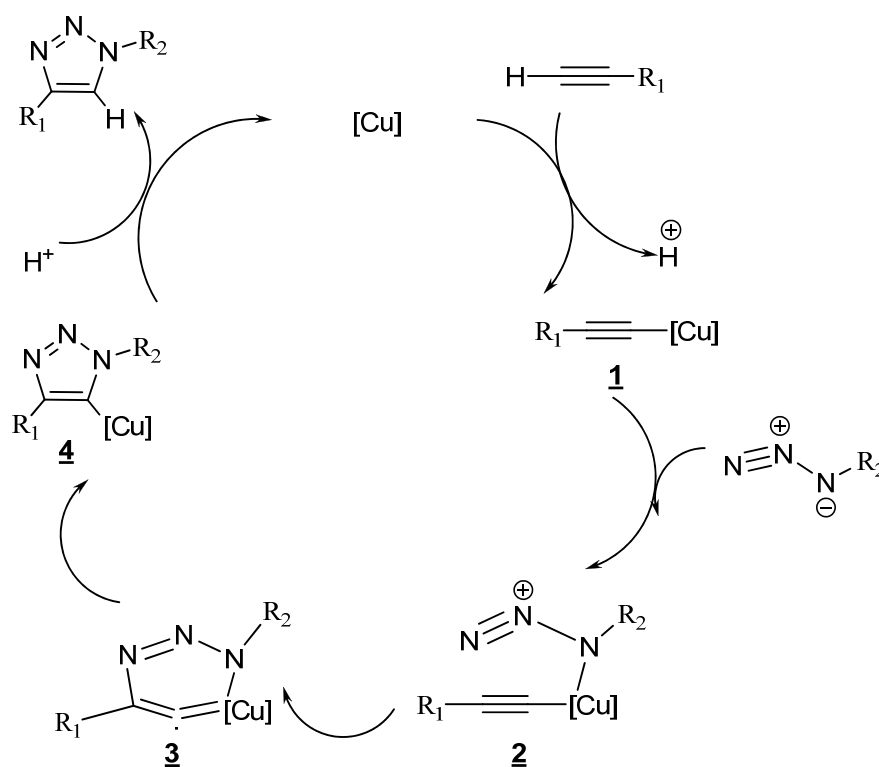


Schéma 3 : Mécanisme de la CuAAC proposé par *Sharpless*.⁵

Dans la première étape l'alcyne forme un complexe avec le cuivre (« Cu-acétylure ») **1**. Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre pour permettre une compétition avec la fixation de l'azide. Ensuite, l'azoture est activé par coordination avec le cuivre pour former le complexe **2**. Dans la troisième étape, les deux parties réactives se présentent face à face et la liaison C-N se forme pour conduire au métallocycle à 6 chaînons **3**, avec un atome de cuivre au degré d'oxydation III. Ce dernier évolue facilement en triazole-cuivre **4**. Enfin, la protonation de l'intermédiaire **4** permet d'isoler le composé triazole-1,4-disubstitué et de régénérer le cuivre.

Différentes sources de cuivre (I) ont été employées: les sels de cuivre (I) (iodure, bromure, chlorure, acétate..), les complexes de cuivre avec différents ligands, sels de Cu (II) (sulfate de cuivre associé avec l'ascorbate de sodium), poudre et nanoparticules de cuivre, fil métallique de cuivre et le cuivre sur charbon (Schéma 4).¹¹

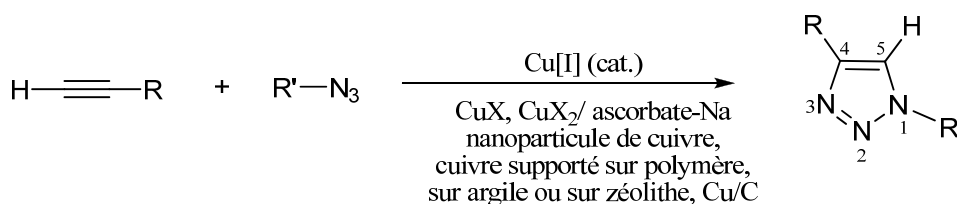


Schéma 4 : Synthèse des 1,2,3-triazoles par différentes sources de cuivre (I).

La cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne terminal a permis de redéfinir le concept de « Click Chemistry » introduit en 2002 par *Sharpless*, c'est-à-dire une réaction applicable à une grande variété de molécules, hautement favorisée d'un point de vue énergétique, régiosélectivité et donnant de bons rendements.

Beaucoup d'efforts ont été effectués pour trouver des conditions éco-compatibles qui minimisent la quantité de cuivre afin de diminuer la toxicité.

En effet, des travaux récents montrent que l'utilisation du cuivre sur charbon¹² et du cuivre supporté sur argile¹³ comme des catalyseurs simples, peu coûteux et efficaces a permis la formation de triazoles d'une façon écologique. Ces catalyseurs hétérogènes présentent des avantages potentiels puisqu'ils peuvent être réutilisés plusieurs fois sans perte d'activité et ils sont facilement éliminés par filtration en réduisant la contamination du produit par le cuivre.

Le cuivre métallique donne également de bons résultats, il conduit habituellement à des triazoles très purs avec de faible niveau de contamination par le cuivre.¹⁴

Le schéma 5 illustre un exemple particulier de la CuAAC, dans lequel l'emploi d'iodoalcynes forme exceptionnellement un seul isomère. En fait, la réaction est réalisée avec une variété d'azides et catalysée par l'iodure de cuivre en présence du ligand TTA, donnant ainsi des 1,2,3-triazoles-1,4,5-trisubstitués avec un excellent rendement:

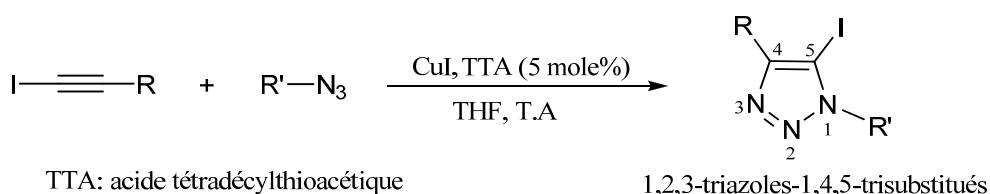


Schéma 5 : Synthèse des 5-iodo-triazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire d'azides et d'iodoalkyl acétylènes.

La réaction est compatible avec de nombreux groupements fonctionnels. Les 5-iodo-triazoles obtenus sont des intermédiaires polyvalents qui se prêtent à d'autres fonctionnalisations.¹⁵

En outre, l'application de la réaction multicomposés, mettant en jeu trois composants, a permis de synthétiser des 1,2,3-triazoles en une seule étape, en présence de cuivre.

Ainsi, l'azide, généré *in situ* à partir d'un halogénure d'alkyle, d'aryle ou de benzyle et d'azoture de sodium, est traité en présence d'alcynes terminaux. Cette réaction catalysée par

le cuivre forme les 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués avec de bons rendements et une régiosélectivité complète (Schéma 6).¹⁶

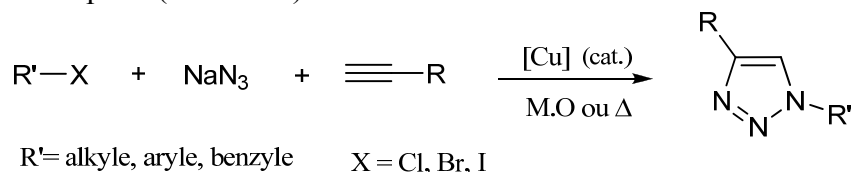


Schéma 6 : Synthèse des 1,2,3 triazoles-1,4-disubstitués par réaction multicomposés.

D'autre part, un autre exemple « one pot » efficace a été décrit par *Mose*. Il a permis l'accès aux 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués à partir d'amines aromatiques sans la nécessité d'isoler les arylazides (Schéma 7).¹⁷

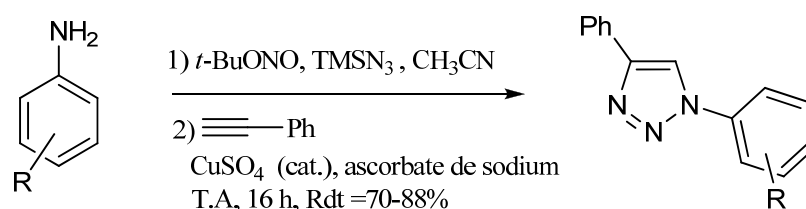


Schéma 7 : Formation des 1,2,3 triazoles-1,4-disubstitués par réaction « one pot ».

Les 1,2,3-triazoles-2,4-disubstitués peuvent être formés majoritairement, par catalyse au cuivre, par une réaction impliquant trois composants: l'alcyne terminal, l'azoture de sodium et le formaldéhyde (Schéma 8).

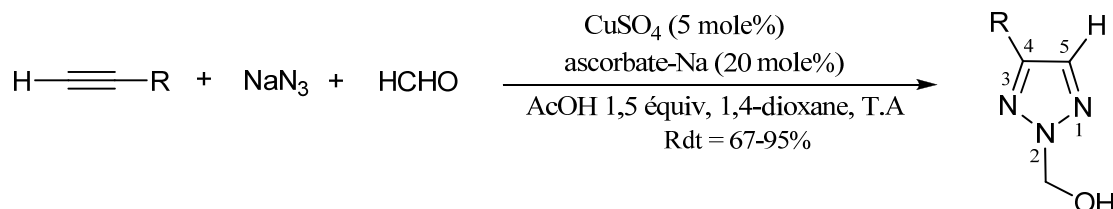


Schéma 8 : Synthèse de 1,2,3 triazoles-2,4-disubstitués par réaction entre le formaldéhyde, l'azoture de sodium et l'alcyne terminal.

Les 2-hydroxyméthyl-1,2,3-triazoles obtenus sont des intermédiaires utiles qui peuvent facilement se transformer en molécules polyfonctionnelles.¹⁸

II.3. Cycloaddition Azoture-Alcyne catalysée par le ruthénium (II)

Par ailleurs, le groupe de *Fokin* a révélé que la régiosélectivité de la cycloaddition pouvait être complètement inversée en faveur du triazole-1,5-disubstitué en employant une catalyse par des complexes de ruthénium.¹⁹

Avec une telle catalyse le même groupe a pu montrer qu'il était possible dans certains cas de figure d'obtenir une excellente régiosélectivité avec un alcyne interne (Schéma 9).²⁰

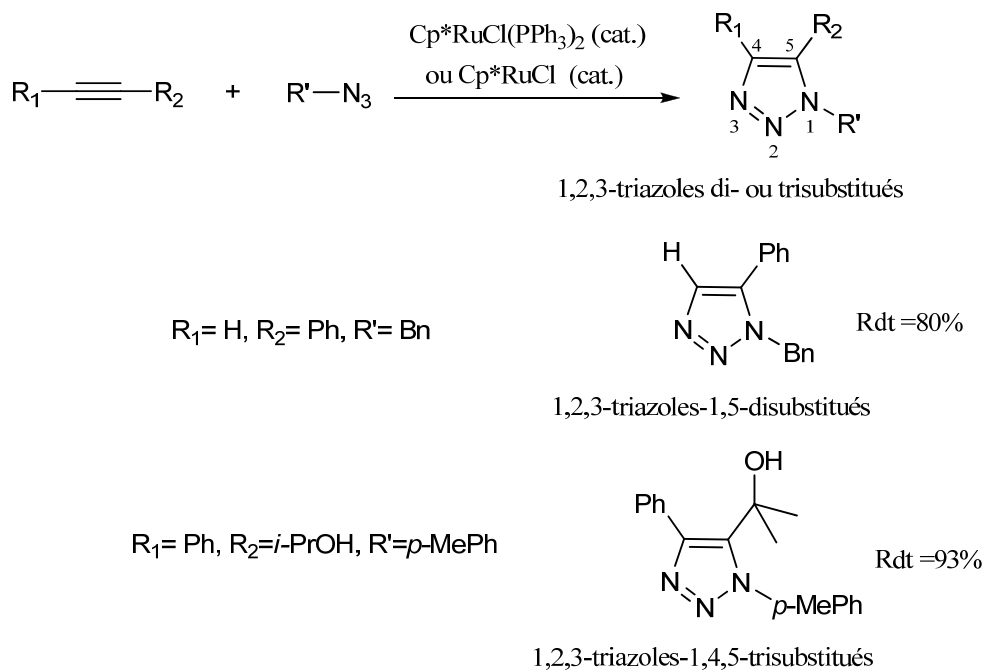


Schéma 9 : Synthèse des 1,2,3-triazoles catalysée par des complexes de ruthénium décrite par le groupe de *Fokin*.

La réaction de Cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'Alcyne et l'Azide catalysée par les complexes de Ruthénium (RuAAC) est régio-complémentaire à celle catalysée par le Cuivre (CuAAC). Il est à noter que le temps de réaction est plus court lorsqu'elle est réalisée sous irradiations micro-ondes.²¹

Il faut souligner que l'utilisation du système catalytique (CuAAC) se limite à des alcynes terminaux. Bien que ce système soit souvent qualifié « *Click* » (conditions douces, réaction rapide et régiosélective), il est incompatible avec le milieu vivant en raison de la toxicité du métal et il est incapable de synthétiser des triazoles bicycliques.

III.4. Cycloaddition Enamine-Azide

L'emploi d'énamine comme dipolarophile conduit également à la formation des 1,2,3-triazoles d'une façon hautement régiosélective. C'est une voie alternative d'accès à ces hétérocycles. Elle permet de synthétiser des triazoles bicycliques à partir d'énamines cycliques facilement accessibles (Schéma 10).

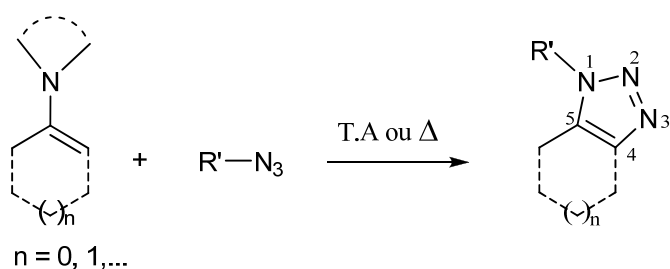


Schéma 10 : Méthode de synthèse des 1,2,3-triazoles à partir d'énamines cycliques et acycliques.

L'énamine issue de composés carbonylés et d'amines secondaires réagit sélectivement avec des azides organiques par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire pour former la triazoline transitoire qui s'aromatise spontanément, ou par traitement acide en triazole avec élimination d'une molécule d'amine (Schéma 11).²²

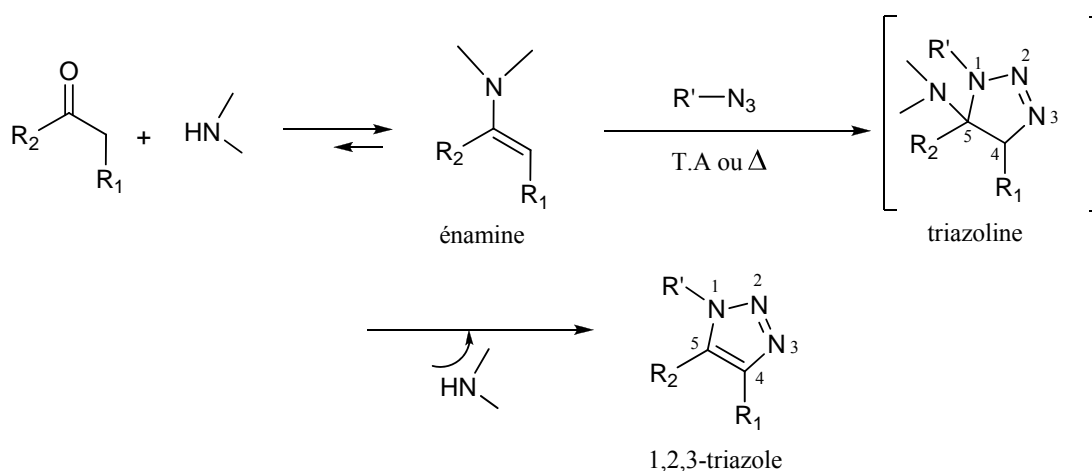


Schéma 11 : Synthèse des 1,2,3-triazoles par perte d'une molécule d'amine.

L'introduction du groupement électrodonneur (amine), activant sur l'oléfine permet de diminuer la différence d'énergie entre la LUMO de l'azide et la HOMO de l'énamine et d'orienter l'approche de telle sorte que dans la triazoline intermédiaire, la fonction amine reste du même côté que le substituant de l'azide donnant ainsi un seul régioisomère du triazole.

IV. Synthèse des 1,2,3-triazoles par organocatalyse

L'organocatalyse est l'utilisation de molécules organiques simples généralement chirales pour effectuer des transformations catalytiques asymétriques.²³

Les amines secondaires chirales, dérivés de la proline, ont été utilisées comme des organocatalyseurs très efficaces dans des réactions variées²⁴, en particulier dans les cycloadditions asymétriques, donnant accès à des produits d'un grand intérêt d'une façon chimio-, régio- et stéréosélective.²⁵

Ainsi, l'amine secondaire utilisée active les dérivés carbonylés grâce à la formation d'intermédiaires: énamine et /ou ion iminium qui s'additionnent à des diènes, à des dipôles,... pour réaliser la synthèse d'une variété de composés cycliques et hétérocycliques.²⁵

IV.1. Utilisation de cétones activées

Récemment, *Ramachary et al.* ont rapporté la première synthèse organocatalysée des 1,2,3-triazoles par l'emploi de cétones activées. Les *NH*-1,2,3-triazoles et les *N*-tosyl-1,2,3-triazoles sont obtenus par réaction entre des énonés- γ -activées (esters de *Hagemann*) et le tosylazide dans le DMSO, catalysée par la proline (Schéma 12).²⁶

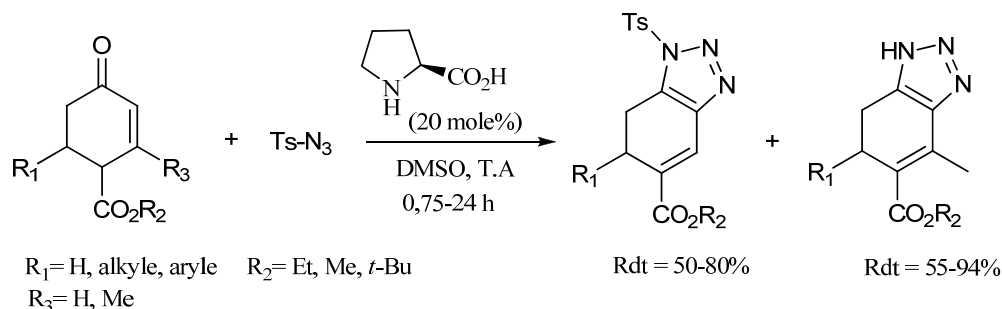


Schéma 12 : Synthèse organocatalysée des 1,2,3-triazoles à partir de l'ester de *Hagemann* et le tosylazide.

Le mécanisme proposé pour la formation du triazole s'effectue par un processus en cascade organocatalysé de deux réactions successives (cycloaddition 1,3-dipolaire/ hydrolyse) (Schéma 13).

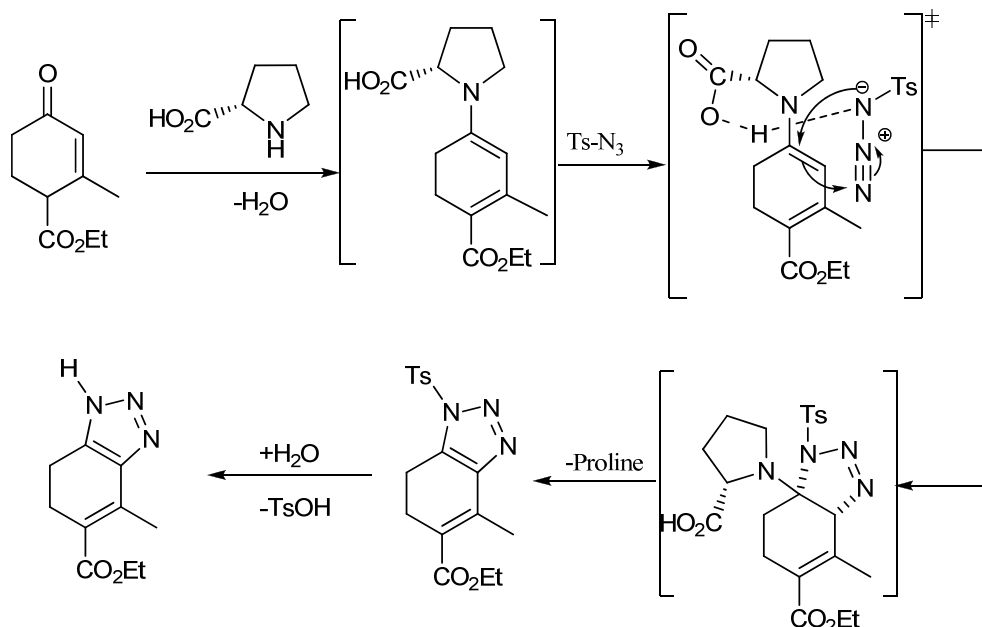


Schéma 13 : Mécanisme proposé par *Ramachary* pour la synthèse du *NH*-triazole par organocatalyse.

La diénamine générée à partir d'énone et de la proline s'additionne à l'azide *via* une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire concertée pour former la triazoline. Cette intermédiaire se transforme rapidement, par élimination de l'organocatalyseur, en *N*-tosyltriazole. Ce dernier s'hydrolyse dans le milieu réactionnel en *NH*-triazole.

Ramachary et *Shashank* ont utilisé les énonés cycliques activées et des arylazides pour effectuer la synthèse en « *one-pot* » de *N*-arylbzotriazoles. Les énonés réagissent avec les arylazides à température ambiante, par cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par la pyrrolidine pour former des *N*-aryltriazoles bicycliques fonctionnalisés, qui s'aromatisent *in situ* en présence d'un oxydant (DDQ) en *N*-arylbzotriazoles avec de bons rendements et une haute sélectivité (Schéma 14).²⁷

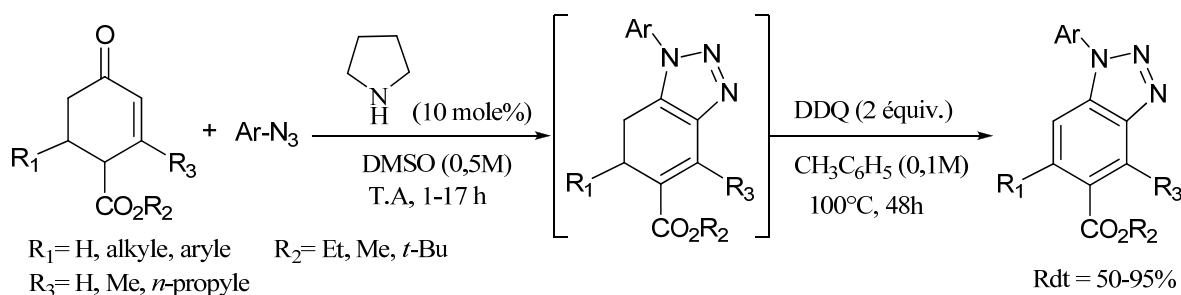


Schéma 14 : Synthèse de *N*-arylbenzotriazoles par réaction organocatalysée suivie d'une aromatisation oxydante.

L'efficacité de cette séquence réactionnelle a permis de synthétiser des médicaments dérivés du *N*-arylbenzotriazole.

Wang *et al.* ont développé une nouvelle réaction de cycloaddition organocatalysée énamide-azide, pour la construction efficace des 1,2,3-triazoles-1,4,5-trisubstitués, à partir de cétones α -activées.²⁸

L'énamide est formée à partir de β -cétoesters, de β -cétonitriles ou de β -dicétones et une quantité catalytique de diéthylamine. Elle réagit *in situ* via une cycloaddition [3+2] organocatalysée régiospécifique sur une variété d'azides organiques pour former des triazoles avec d'excellents rendements (Schéma 15).

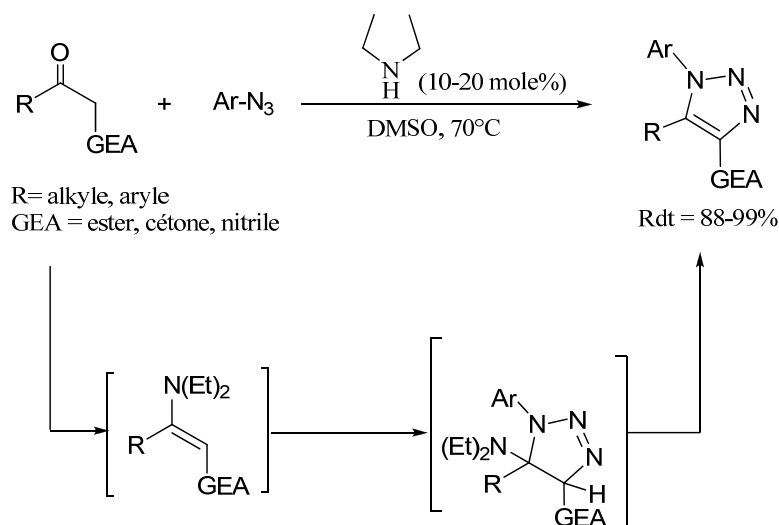


Schéma 15 : Synthèse des 1,2,3-triazoles-1,4,5-trisubstitués à partir de β -cétoesters, de β -cétonitriles et de β -dicétones.

Ces trois approches ne sont pas applicables aux cétones non activées et sont donc de portée plutôt limitée.

IV.2. Utilisation de cétones et d'aldéhydes non activés

Bressy *et al.* ont mis au point une nouvelle voie originale de synthèse, par organocatalyse, des 1,2,3-triazoles diversement substitués, nommée «*Organoclick*», à partir

de cétones non activées et d'arylazides catalysée par la proline, réalisée par chauffage classique ou sous irradiation micro-ondes. L'activation par micro-ondes a accéléré la formation des *N*-aryltriazoles. Il a été montré que des *N*-aryl-1,2,3-triazoles bicycliques sont obtenus avec succès, par l'emploi de cétones cycliques et d'arylazides.

D'autre part, les cétones dissymétriques utilisées conduisent à des 1,2,3-triazoles-1,4,5-trisubstitués avec une double régiosélectivité (Schéma 16).²⁹

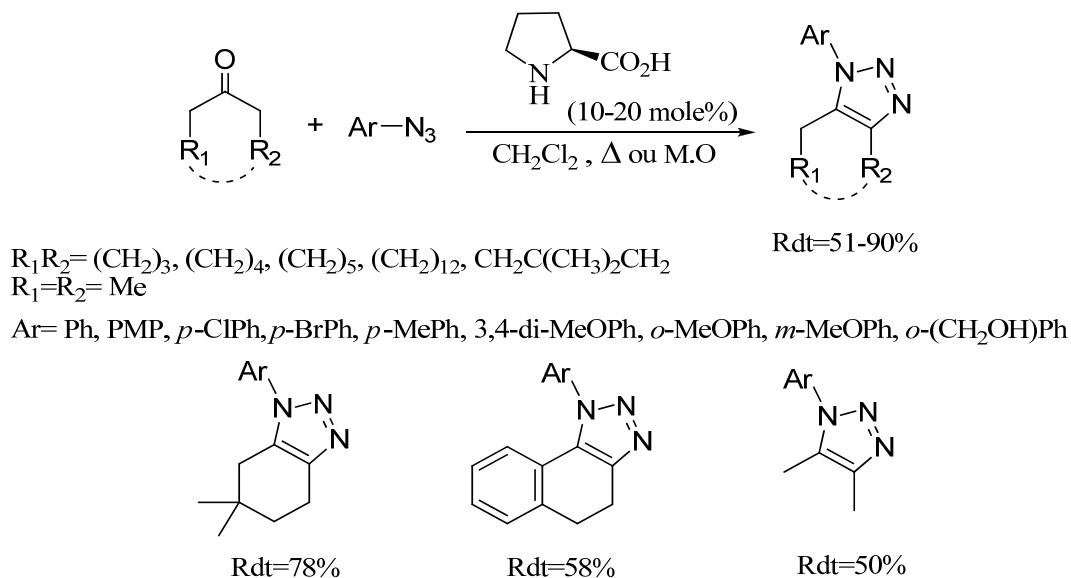


Schéma 16 : Synthèse organocatalysée régiosélective de *N*-aryltriazoles à partir de cétones non activées par Bressy.

Le cycle catalytique, qui a été suggéré, est reporté sur le schéma 17. La proline réagit avec la cyclohexanone pour former l'énamine **1** qui subit une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'arylazide pour donner la triazolone **2**, sous forme de zwitterion, qui évolue par élimination de la proline pour conduire au triazole **3**.

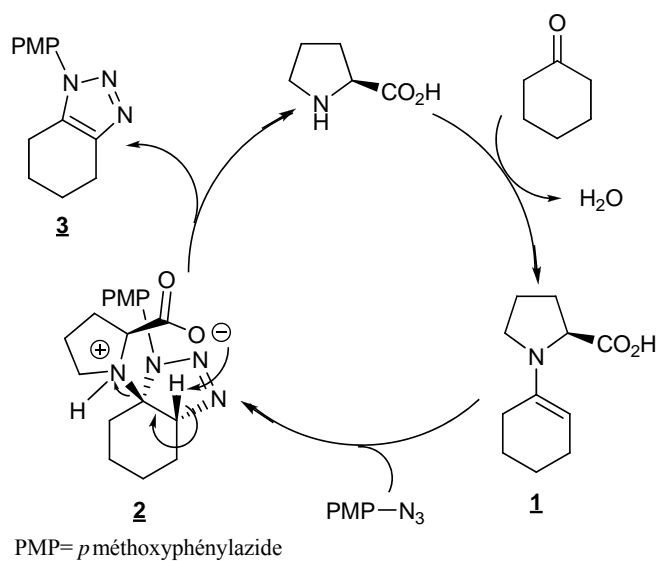


Schéma 17 : Cycle catalytique proposé par *Bressy* pour la formation du triazole **3**.

Plus tard, *Wang et al.* ont signalé que la même réaction peut être réalisée dans l'eau comme solvant sans perte de sélectivité ni d'efficacité. Dans ce cas, les 1,2,3-triazoles sont obtenus en présence de prolinamide portant deux longues chaînes alkyle, utilisé en tant qu'organocatalyseur (Schéma 18).³⁰

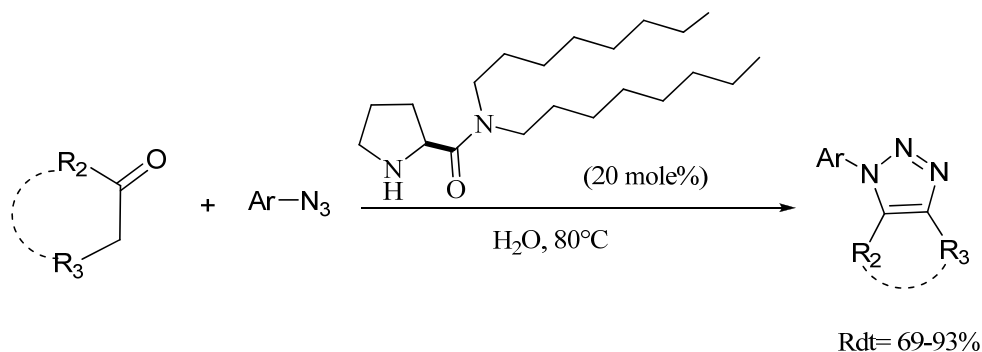


Schéma 18 : Synthèse organocatalysée de 1,2,3-triazoles dans l'eau en présence de prolinamide.

Par ailleurs, le groupe de *Wang* a développé une nouvelle réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre une variété d'aldéhydes α,β -insaturés et d'arylazides, organocatalysée par la diéthylamine, pour réaliser l'accès direct à des vinyltriazoles avec de bons rendements et des niveaux élevés de régiosélectivité (Schéma 19).³¹

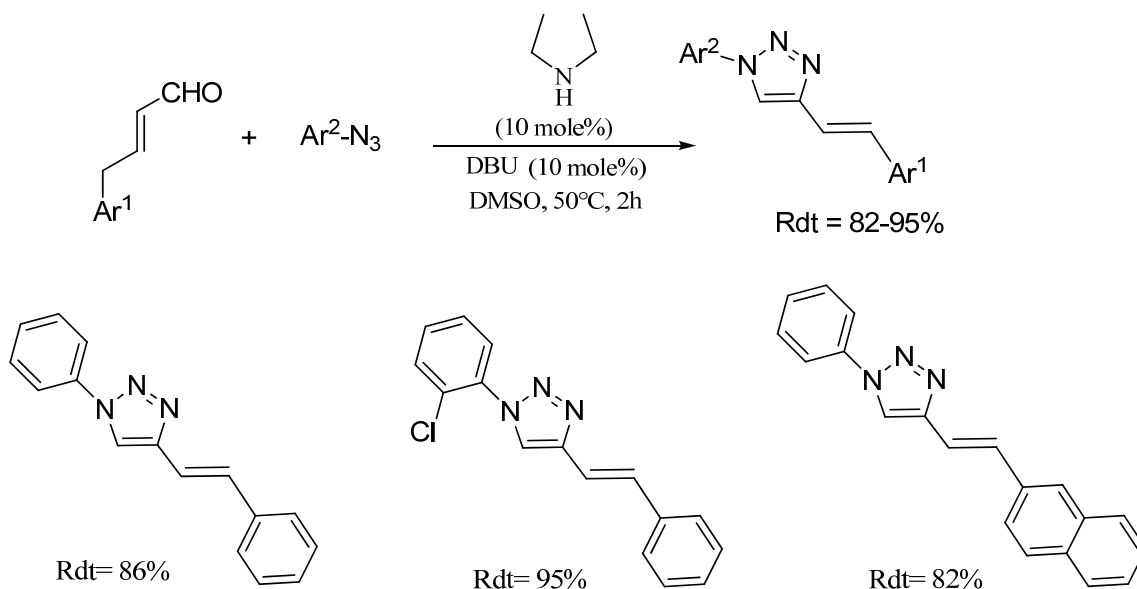


Schéma 19 : Synthèse des *N*-arylvinyltriazoles par cycloaddition organocatalysée entre des aldéhydes α,β -insaturés et des arylazides.

Le mécanisme de la réaction est donné dans le schéma 20. Le cation iminium formé à partir d'aldéhyde insaturé et d'amine, se transforme en présence de la base en diénamine qui

réagit en tant que dipolarophile riche en électrons avec des arylazides par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire à demande inverse d'électrons pour former le vinyltriazole après génération du catalyseur.

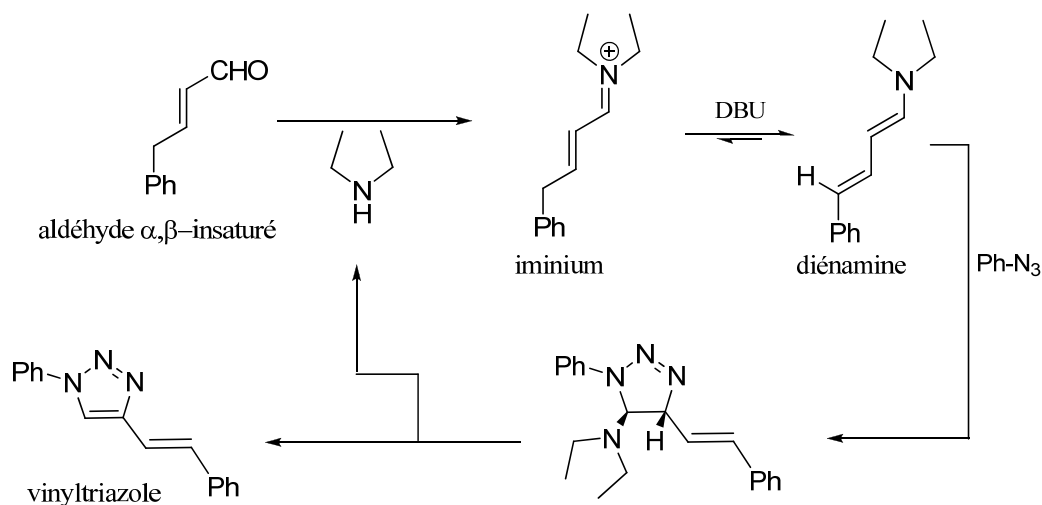
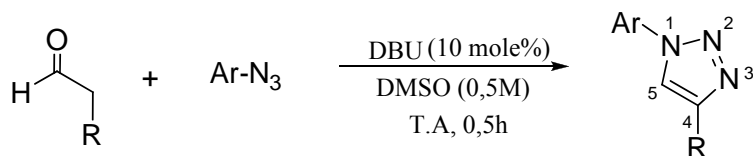


Schéma 20 : Mécanisme de formation du vinyltriazole par Wang.

Très récemment, Ramachary et al. ont développé la synthèse régiosélective des 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués à partir d'aldéhydes et d'arylazides par cycloaddition 1,3-dipolaire employant une activation *via* un intermédiaire de type énolate. Cette réaction *Organoclick* se déroule à température ambiante en présence de DBU. Elle conduit aux triazoles attendus avec d'excellents rendements (Schéma 21).³²



R = alkyle, aryle

Ar = Ph, Ph-CH₂, MePh, MeCH₂Ph, Me(CH₂)₂Ph

Schéma 21 : Synthèse de *N*-aryltriazoles par cycloaddition organocatalysée entre des aldéhydes et des arylazides.

La réaction réalisée, dans les mêmes conditions, avec des cétones de structure variée a fourni les 1,2,3-triazoles-1,4,5-trisubstitués correspondantes avec de très bons rendements.³³

V. Conclusion

Cette étude bibliographique nous a permis de donner une vision d'ensemble de la réaction de CuAAC et de la cycloaddition 1,3-dipolaire organocatalysée et de leur application au domaine qui nous intéresse plus particulièrement, à savoir la synthèse des 1,2,3-triazoles.

L'application de la chimie *Click* et *Organoclick*, méthodes complémentaires à celle de *Huisgen* thermiquement activée, présente de nombreux avantages.

En effet, ces procédés catalytiques modernes, performants et sélectives de la synthèse des 1,2,3-triazoles répondent bien aux besoins des chimistes en termes de simplicité de mise en œuvre, d'efficacité, d'absence de sous-produits, et de compatibilité des substrats. Leur utilisation est donc parfaitement applicable dans le contexte de molécules à effets thérapeutiques potentiels.

Références

1. a) 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; b) Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3289-3306.
2. a) Kumar, D.; Reddy, V. B.; Kumar, A.; Mandal, D.; Tiwari, R.; Parang, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 449-452; b) Silva, Jr, E. N.; Cavalcanti, B. C.; Guimaraes, T. T.; Pinto, M. C. F. R.; Cabral, I. O.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; de Moraes, M. O.; de Andrade, C. K. Z.; dos Santos, M. R.; de Simone, C. Goulart M. O. F.; Pinto, A. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 399-410; c) Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1325-1337.
3. a) Declerck, V.; Toupet, L.; Martinez, J.; Lamaty, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2004-2007; b) Tsuji, M.; Ishii, Y.; Ohno, A.; Miykzak, S.; Yamaguchi, K. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1995**, *39*, 2544-2551; c) 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; d) Thomas, A.W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1881-1884.
4. a) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1963**, *2*, 565-598; *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637; b) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1963**, *2*, 633-645; *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742-754; c) Huisgen, R.; Knorr, R.; Mabijs, L.; Szeimies, G. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 4014-4021.
5. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
6. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
7. a) Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192-3193; b) Beatty, K. E.; Xie, F.; Wang, Q.; Tirrell, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14150-14151.
8. a) Hanni, K.D.; Leigh, D.A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1240-1251; b) Hua, Y.; Flood, A. H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1262-1271.
9. a) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015; b) Kappe, C. O.; Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1280-1290; c) Diaz, D. D.; Rajagopal, K.; Strable, E.; Schneider, J.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6056-6057; d) Golas, P. L.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1338-1354.
10. a) Seela, F.; Ingale, S. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 284-295; b) El-Sagheer, A. H.; Brown, T. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1388-1405; c) Mamidyala, S. K.; Finn, M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252-126; d) Hong, V.; Presolski, S. I.; Ma, C.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9879-9883; e) Appendino, G.; Bacchiega, S.; Minassi, A.; Cascio, M. G.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9312-9315.

11. Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302-1315.
12. Fuchs, M.; Goessler, W.; Pilger, C.; Kappe, C. O. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 323-328.
13. Jlalía, I.; Elamari, H.; Meganem, F.; Herscovici, J.; Girard, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6756-6758.
14. 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.
15. a) Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018-8021; b) Spiteri, C.; Moses, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 31-33.
16. a) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223-4225; b) Kamata, K.; Nakagawa, Y.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15304-15310; c) Feldman, A. K.; Colasson, B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3897-3899.
17. Barral, K.; Moorhouse, A. D.; Moses, J. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1809-1811.
18. Kalisiak, J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3171-3174.
19. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
20. Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923-8930.
21. Rasmussen, L. K.; Boren, B. C.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5337-5339.
22. a) Bianchetti, G.; Dalla Croce, P.; Pocar, D. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *25*, 2039-2041; b) Palacios, F.; De Retana, A. M. O.; Pagalday, J. *Heterocycles* **1995**, *40*, 543-550.
23. a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267-9331; b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748; c) Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703-4832; d) Renzi, P.; Bella, M. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 55,6881-6896.
24. a) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425; b) Kotsuki, H.; Ikishima, H.; Okuyama, A. *Heterocycles* **2008**, *75*, 757-797; c) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.
25. a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395; b) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336; c) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243; d) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569; e) Kinsman, A. C.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14120-14125; f) Lambert, T. H.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 426-427; g) Chow, S. S.; Nevalainen, M.; Evans, C. A.; Johannes, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 277-280; h) Chen, W.; Yuan, X.-H.; Li, R.; Du, W.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1818-1822; i) Vicario, J. L.; Reboredo, S.; Badia, D.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168-5262; j) Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498-150; k) Xie, H.; Zu, L.; Oueis, H. R.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1923-1926; l) Boger, D. L.; Panek, J. S.; Meier, M. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 895-897; m) Xu, D.-Q.; Xia, A.-B.; Luo, S.-P.; Tang, J.; Zhang, S.; Jiang, J.-R.; Xu, Z.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3821-3824.
26. Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143-9147.

27. Ramachary, D. B.; Shashank, A.B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 39, 13175-13181.
28. Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584-3587.
29. Belkheira, M.; El Abed, D.; Pons, J.-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917- 12921.
30. Yeung, D.K.J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384-2388.
31. Li, W.; Jia, Q.; Du, Z.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10187-10189.
32. Ramachary, D. B.; Shashank, A. B.; Karthik, S. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10588-10592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10420-10424.
33. Shashank, A.B.; KarthiK, S.; Ramachary, D. B. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16877-16881.

PhytoChem & BioSub Journal

Peer-reviewed research journal on Phytochemistry & Bioactives Substances

ISSN 2170 - 1768



*PCBS
Journal*


ISSN 2170-1768


Laboratoire PCBS



Edition LPSO - Phytochemistry & Organic Synthesis Laboratory-

<http://www.pcbsj.webs.com>

<https://sites.google.com/site/phytochembsj/>

Email: phytochem07@yahoo.fr