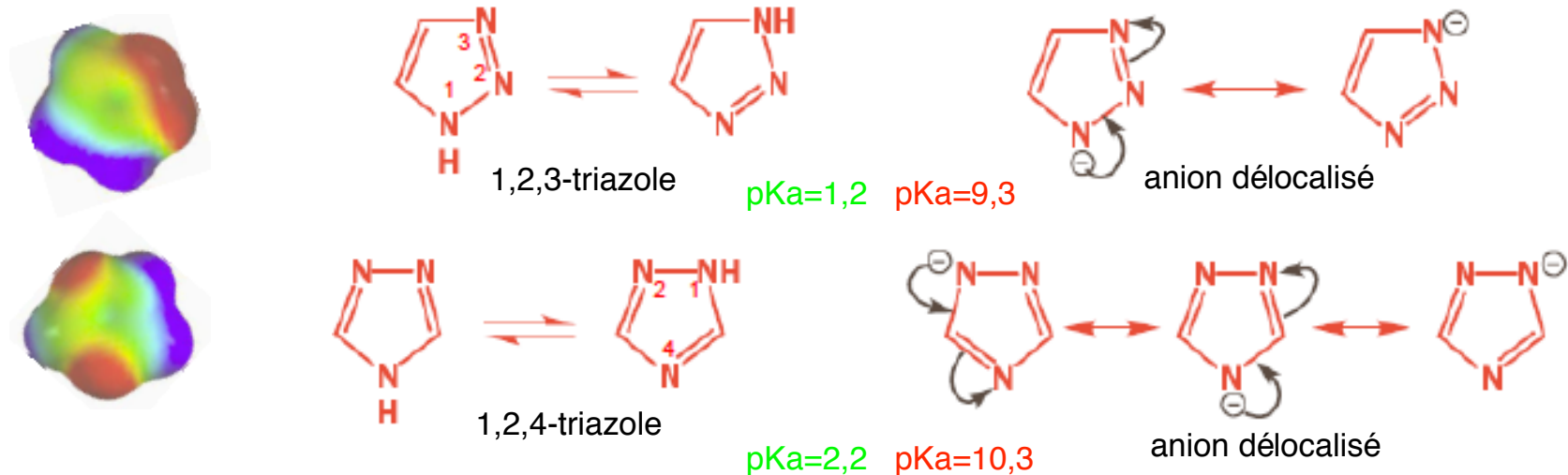


Les azoles à 5 chaînons avec plusieurs N-atomes

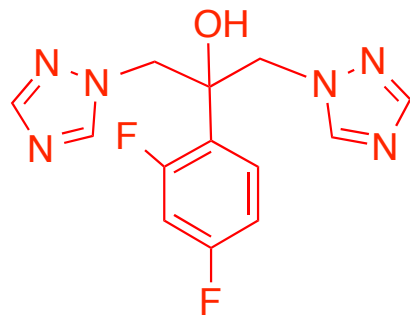
Triazoles – Structure et Propriétés

Il existe deux groupes de triazoles - 1,2,3- et 1,2,4- selon la position relative des atomes d'azote dans le cycle.

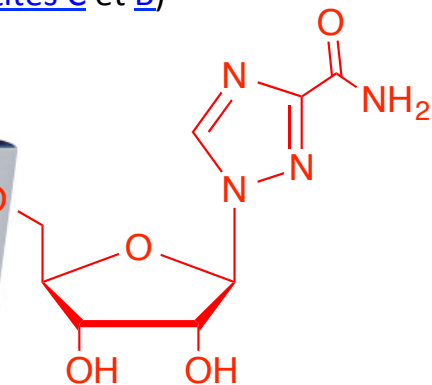
- Les deux 1,2,3- et 1,2,4-triazoles contiennent un atome N "comme le pyrrole" et deux atomes d'azote "comme la pyridine" et qui sont des analogues dans leur structure.
- Le 1,2,3-triazole avec les tautomères sont identiques et les deux sont déprotonés avec délocalisation d'anion.



- Fluconazole (Diflucan) est un 1,2,4-triazole, médicament antifongique utilisé dans le traitement et la prévention d'infections fongiques. Rébavirine est un 1,2,4-triazole médicament antivirale ([SIDA](#), [hépatites C](#) et [B](#))



Fluconazol

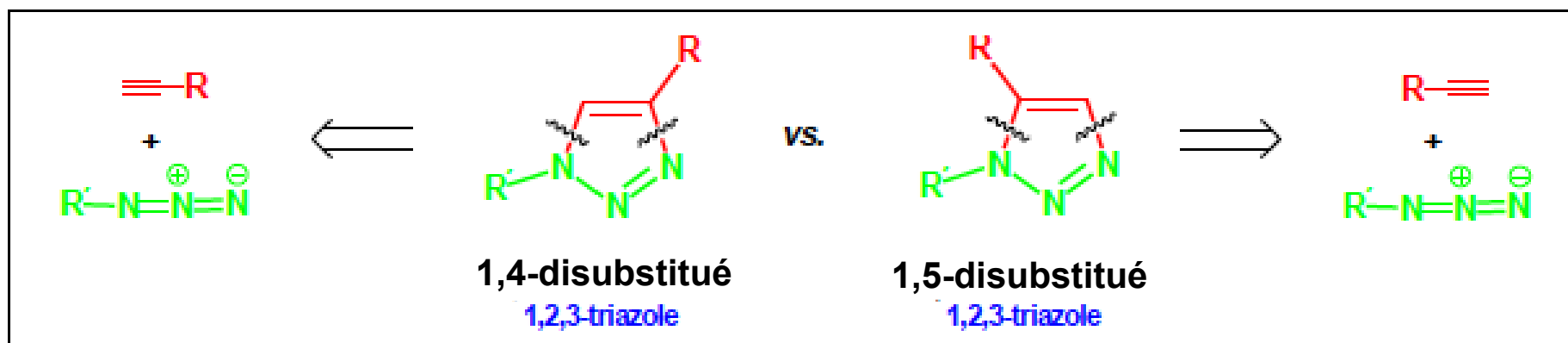


Ribavirine

Les azoles à 5 chaînons avec plusieurs N-atomes

Synthèse du 1,2,3-triazoles *via* cycloaddition

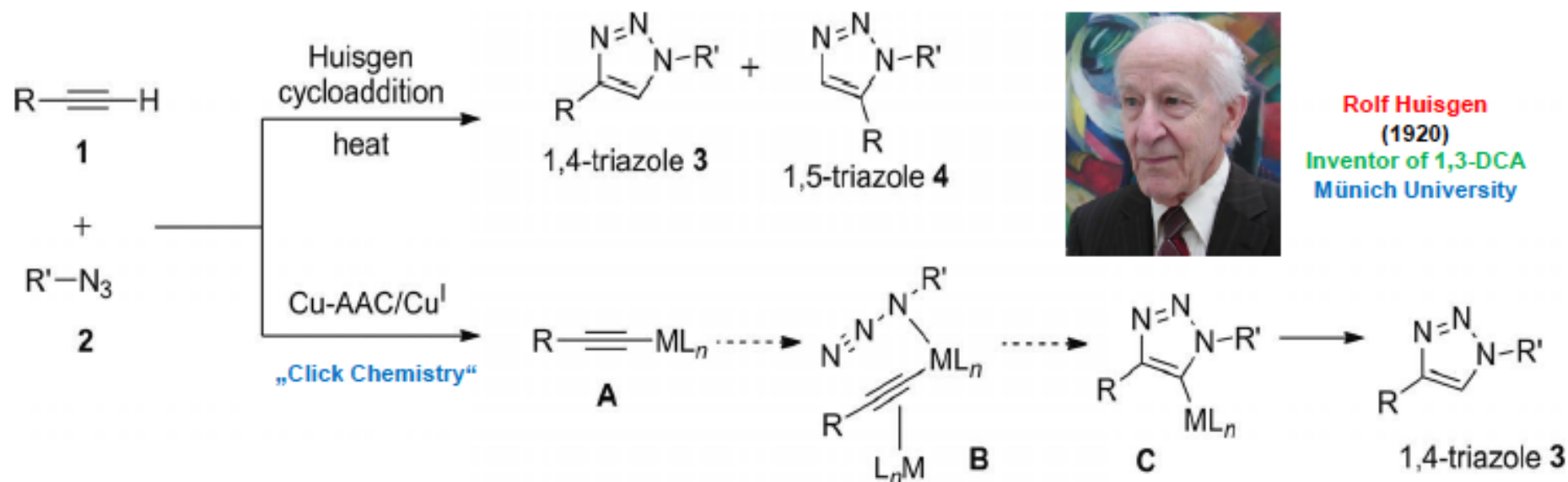
La préparation des 1,2,3-triazoles par cycloaddition nécessite un alcyne et un azide qui peut être combiné à deux voies:



La cycloaddition dipolaire-1,3 (CAD-1,3) est fortement exothermique, mais la barrière d'activation élevée est responsable d'une très faible vitesse de réaction, même à température élevée. Un autre inconvénient est la formation de deux régio-isomères, car les deux sont possibles. Par voie thermique la réaction donne souvent environ 1:1 un mélange de 1,4- et le 1,5-régio-isomères disubstitués de 1,2,3-triazoles.

Les azoles à 5 chaînons avec plusieurs N-atomes

Synthèse du 1,2,3-triazoles *via* cycloaddition dipolaire-1,3 (CAD)



Copper-catalysed azide-alkyne cycloaddition (Cu-AAC) dispose d'une énorme **accélération** de la vitesse de **10^7** à **10^8** par rapport à la CAD-1,3 non catalysée. Les **triazoles 1,4-disubstitué** purs peuvent être isolés par simple filtration ou d'extraction, sans la nécessité pour la chromatographie ou recristallisation.

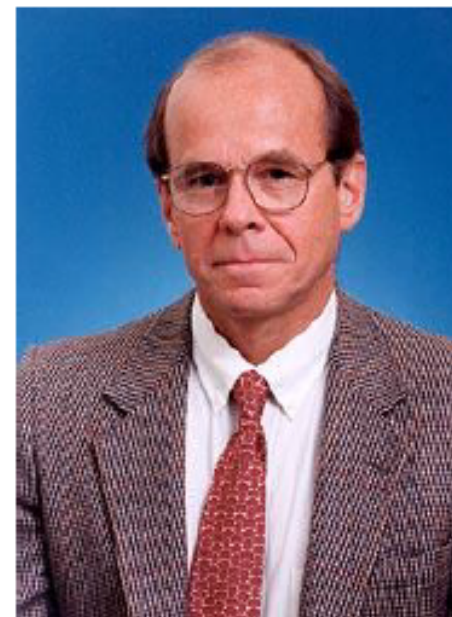
Les azoles à 5 chaînons avec plusieurs N-atomes

« Click Chemistry »

Le terme "click chemistry" a été inventé par K. Barry Sharpless et décrit la chimie adaptée pour générer rapidement et de manière fiable les molécules en se joignant à de petites unités ensemble d'une manière biomimétique (Angew. Chem Ref.. Int. Ed 2001, 40, 2004) .

- ★ Une réaction souhaitable « Click chemistry » serait:
- être modulaire,
 - avoir une portée,
 - donner des rendements très élevés en produits ,
 - Générer seulement des sous-produits inoffensifs
 - être stéréospécifique,
 - présenter une grande énergie thermodynamique ($> 84 \text{ kJ / mol}$) pour favoriser une réaction avec un seul produit de réaction.
 - avoir une haute économie d'atome.

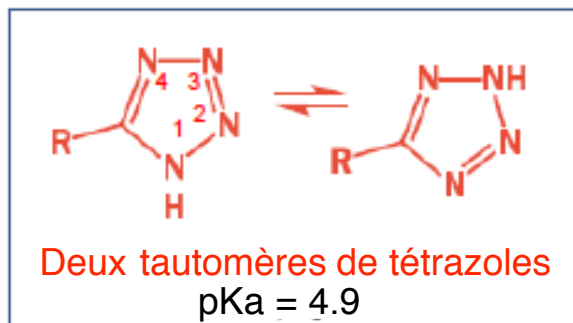
- ★ Le processus serait de préférence:
- à des conditions de réaction simple,
 - utiliser des matériaux facilement disponibles et réactifs de départ,
 - utiliser aucun solvant ou en utilisant un solvant qui est facilement éliminé bénigne ou (de préférence l'eau),
 - fournir une isolation simple produit par des méthodes non-chromatographiques (de préférence cristallisation ou distillation).



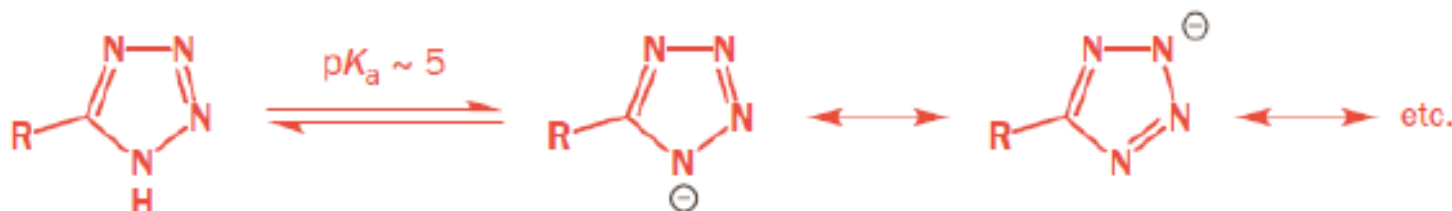
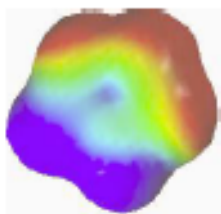
Karl Barry Sharpless
(1941)
The Scripps Research Institute
Nobel Prize in Chemistry 2001
(with W.S. Knowles and R. Noyori)

Les azoles à 5 chaînons avec plusieurs N-atomes

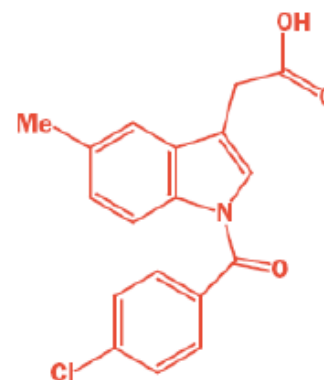
Tétrazoles – Structure et propriétés



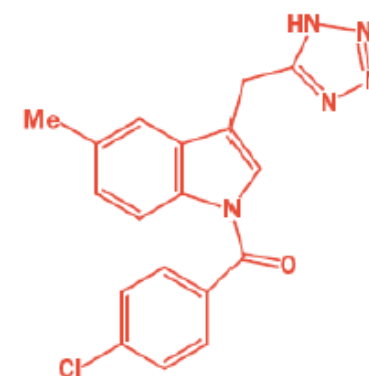
- Il existe seulement un isomère unique de **tétrazole** et il a deux **tautomères**.
- **Tétrazole** (pKa ~ 5) est aussi **acide** que les **acides carboxyliques** qui en fait un remplacement structural idéal (un **isostère**) pour le groupe de -CO₂H en médicaments.
- **Tétrazoles** sont généralement **stable**, bien que le **tétrazole** lui-même (point de fusion 158 ° C, se décompose > 180 ° C) est strictement classé comme **explosif**.



- Le remplacement **isostérique** du groupe -CO₂H pour un **tétrazole** réduit l'irritation gastrique tout en **conservant** l'activité NSAID (**Nonsteroidal anti-inflammatory drug**). AINS (abrégié en français)



indomethacin

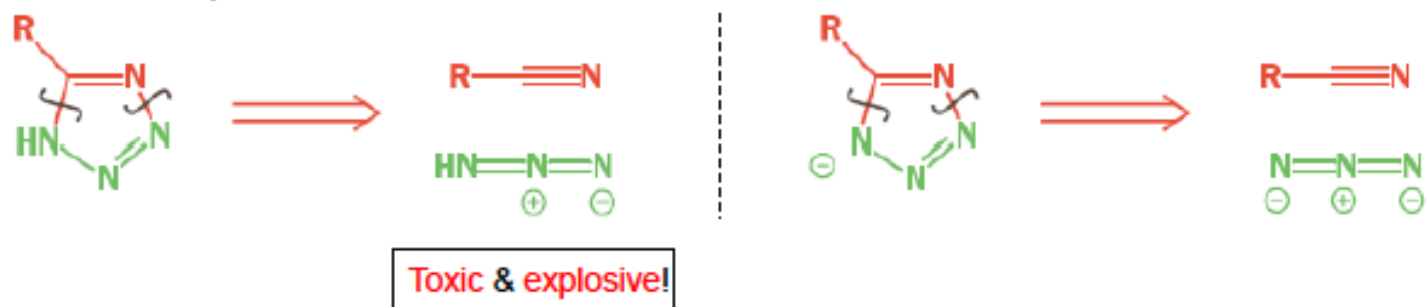


indomethacin substitué - tétrazole

Les azoles à 5 chaînons avec plusieurs N-atomes

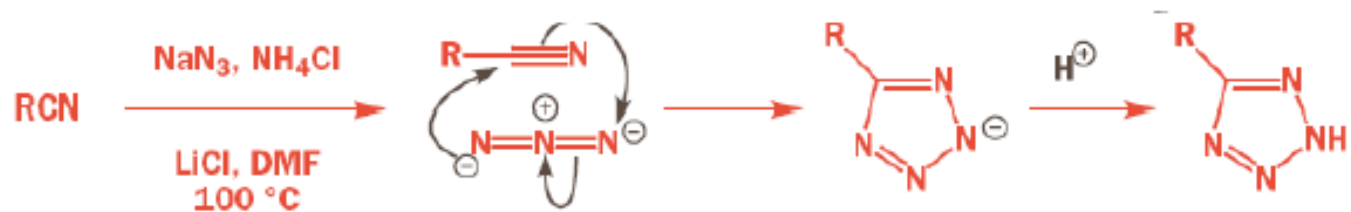
Synthèse de tétrazoles via la cycloaddition dipolaire-1,3

La préparation des **tétrazoles** avec CAD-1,3 nécessite le **nitrile** (RCN) comme dipolarophile. L'autre serait soit de **l'acide hydrazoïque** (HN₃) ou **l'azoture** (N₃⁻), conduisant ainsi à un anion du groupe **tétrazole**.



Rétrosynthèse de **tétrazoles** via **CAD-1,3**

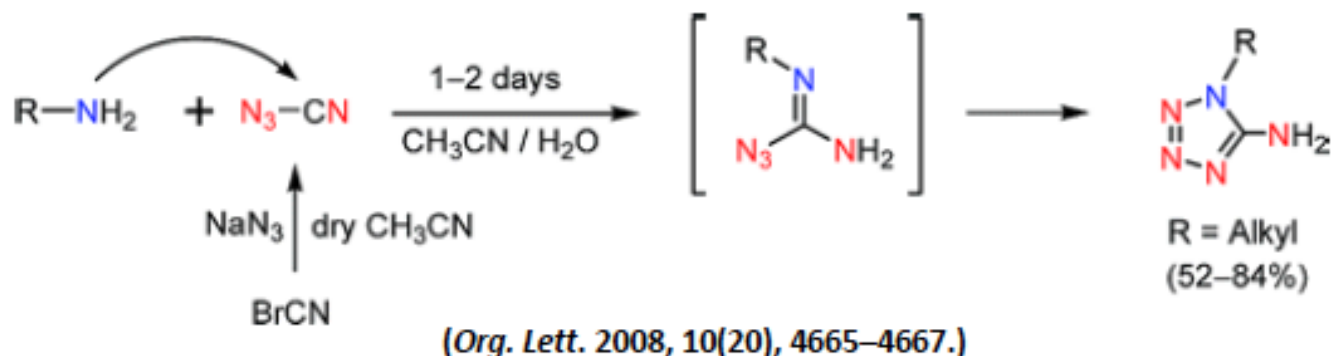
- La **réaction** fonctionne bien si un chlorure d'ammonium tamponnée au mélange **d'azoture** de sodium et le **nitrile** est chauffé dans du DMF.
- Le réactif est **l'azoture** d'ammonium (NH₄⁺ N₃⁻) et la réaction se produit plus **rapidement** avec des substituants attracteurs d'électrons.
- Premièrement, l'anion du groupe **tétrazole** se forme mais la neutralisation ultérieure avec l'acide donne finalement le **tétrazole**.



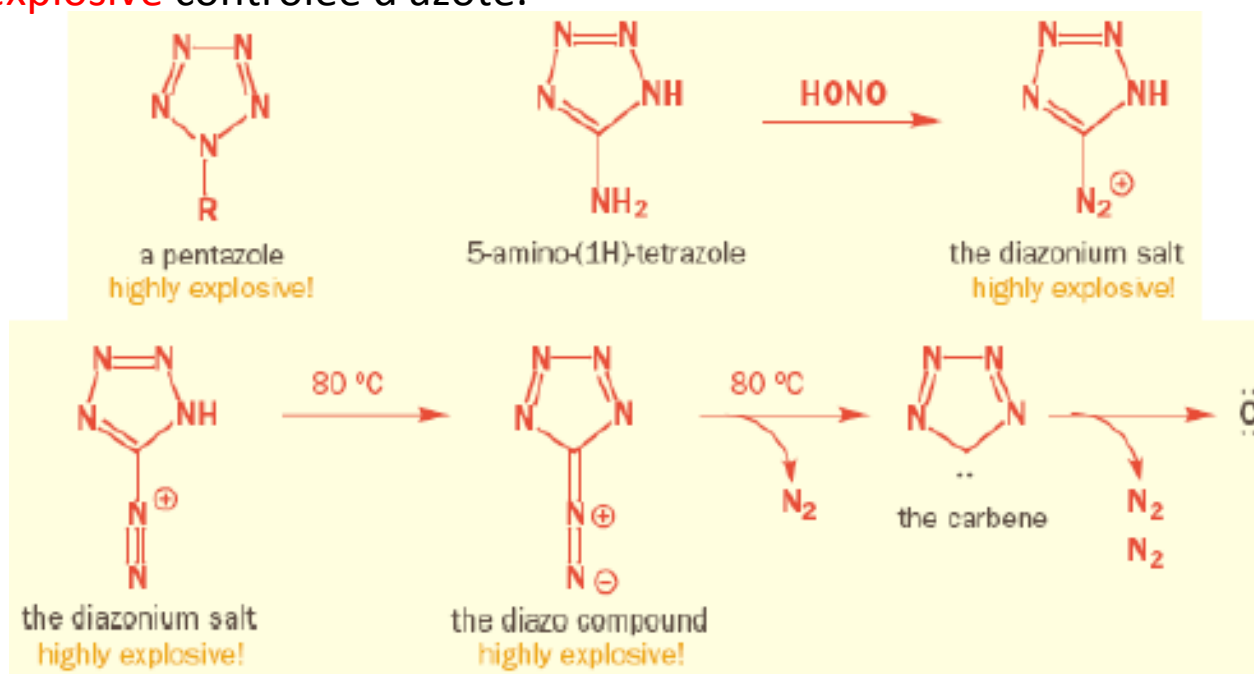
Synthèse de **tétrazoles** via **CAD-1,3**

Les azoles à 5 chaînons avec plusieurs N-atomes

Explosifs à base de Tétrazoles

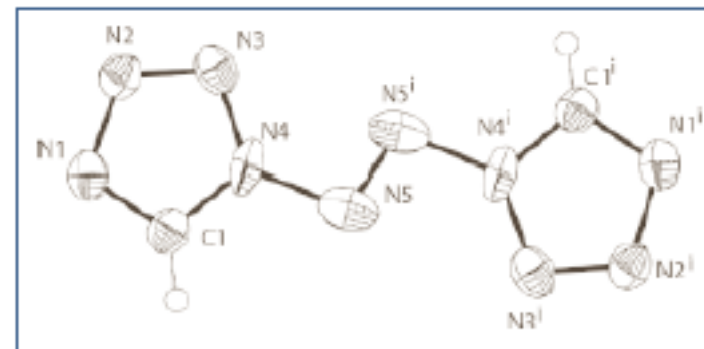
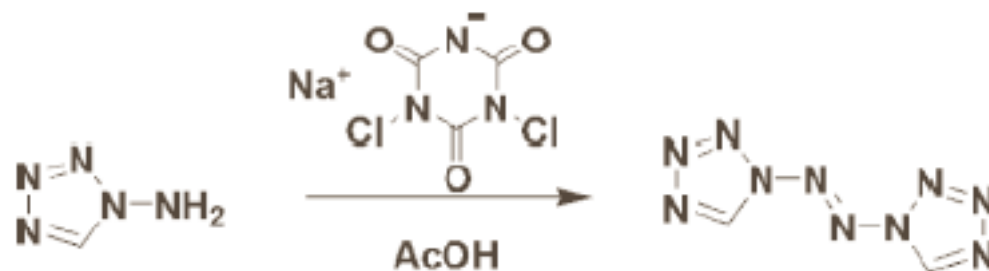


- 5-aminotétrazole est utilisé comme un gonfleur haut débit dans les airbags de voiture via une libération explosive contrôlée d'azote.



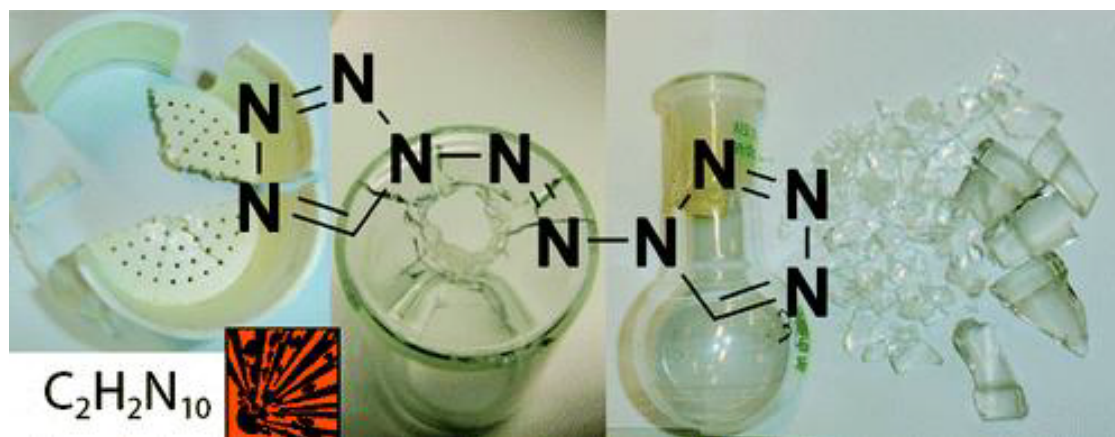
Les azoles à 5 chaînons avec plusieurs N-atomes

Explosifs à base de Tétrazoles- 1,1'-Azobis(tétrazole)



Synthèse de **1,1'-azobis(tétrazole)** à partir de 1-aminotetrazole

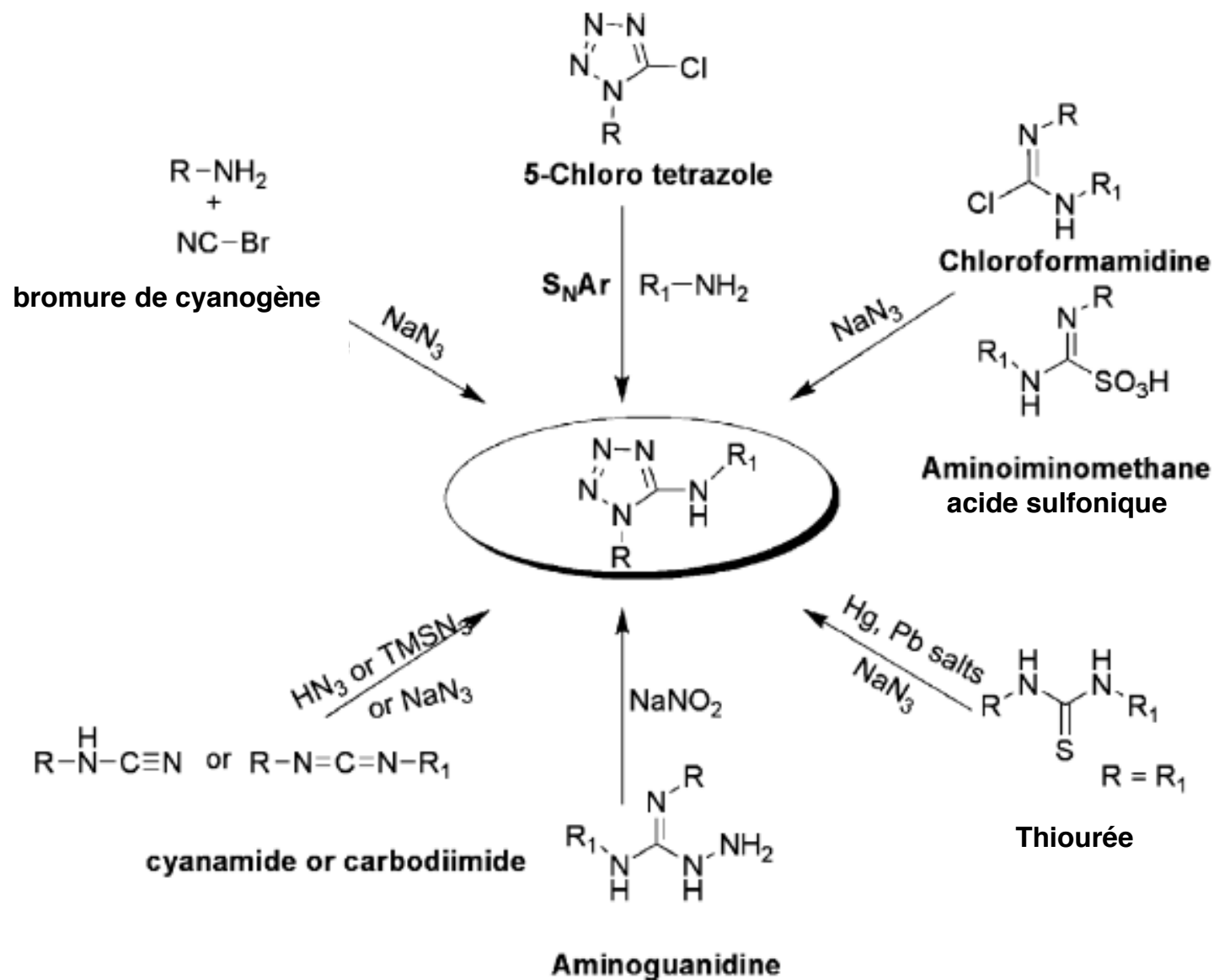
Le résultat d'une tentative d'isoler pur et sec le **1,1'-azobis (tétrazole)** ...



(T. M. Klapötke , D. G. Piercey: *Inorg. Chem.* 2011, 50 (7), 2732–2734)

Les azoles à 5 chaînons avec plusieurs N-atomes

Approches synthétiques de l'aminotétrazoles



Les azoles à 5 chaînons avec plusieurs N-atomes

Approches synthétiques de l'aminotétrazoles

