

---

**« Synthèses de 1,2,4-triazoles via une amidrazone »**

L'ensemble de ce travail a fait l'objet d'une publication :

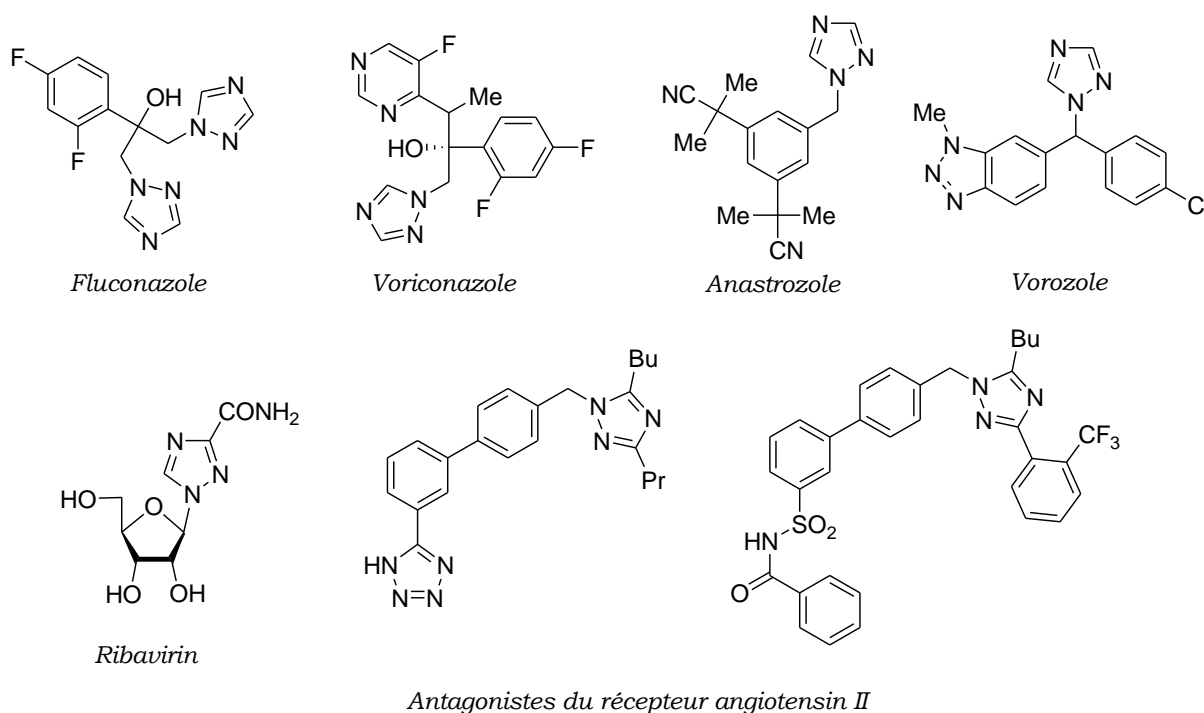
El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. Synlett **2010**, 1771-1774.

## IV.1) Les 1,2,4-triazoles

### 1°) Applications thérapeutiques

La famille des 1,2,4-triazoles joue un rôle de premier plan en chimie médicinale. En effet, cette structure hétérocyclique est présente au sein de multiples composés ayant des applications thérapeutiques extrêmement diverses.

L'une des classes de médicaments qui comporte le plus de 1,2,4-triazoles est peut-être celle des antifongiques<sup>127</sup>. Ainsi, des molécules comme le Fluconazole et le Voriconazole sont actuellement commercialisées (schéma IV.1). Le Ribavirin, un ribose *N*-glycoside qui contient une entité 3-aminocarbonyl-triazole, est quant à lui un agent antiviral au champ d'action très large : il est actif contre les virus à ADN et ARN, et est en outre utilisé pour le traitement de la grippe, de la fièvre de Lassa, ou du virus Hantaan<sup>128</sup>. Autres molécules que nous avons choisi de mettre en lumière, le Vorozole, et l'Anastrozole, qui préviennent le cancer du sein<sup>129</sup>. Pour finir, nous avons également fait figurer sur le schéma IV.1 des antagonistes du récepteur angiotensin II, qui sont utilisés pour augmenter la pression sanguine.



**Schéma IV.1 : Les 1,2,4-triazoles en chimie médicinale**

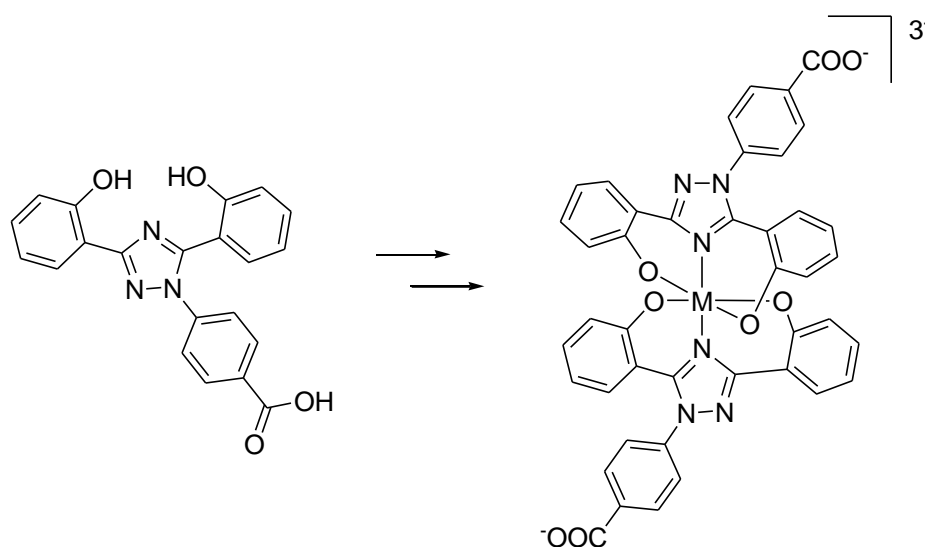
Les dérivés de 1,2,4-triazoles possèdent toutefois de nombreuses autres vertus, puisque certains ont été décrits comme présentant un

<sup>127</sup> a) Yagisawa, M.; *Jpn. Med. Mycol.* **2004**, *45*, 77-81. b) Kaku, Y.; tsuruoka, A.; Kakinuma, H.; Tsukada, I.; Yanagisawa, M.; Naito, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1125-1129 c) Tanoury, G. J.; Senanayake, C. H.; Hett, R.; Kuhn, A. M.; Kessler, D. W.; Wald, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6845-6848.

<sup>128</sup> Hanna, N. B.; Dimitrijevič, S.; Larson, S. B.; Robins, R. K.; Ravankar, G. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1857-1862.

<sup>129</sup> Clemons, M.; Coleman, R. E.; Verma, S. *Cancer Treat. Rev.* **2004**, *30*, 325-332.

caractère antibactérien<sup>130</sup>, anticonvulsivant<sup>131</sup>, antidépresseur<sup>132</sup>, etc. Nous terminerons cet inventaire non exhaustif par l'exemple de l'acide-4-[3,5-bis-(2-hydroxyphényl)-1,2,4-triazol-1-yl]-benzoïque, utilisé pour le traitement de l'excès de fer dans l'organisme. Si les déficiences en fer sont relativement communes et peuvent être aisément palliées, les excès en fer sont plutôt rares, mais autrement plus pernicious. En effet, puisque le corps humain est incapable d'excréter le fer, les excès s'accumulent dans les tissus sous la forme de FeOOH solide, ce qui n'est pas sans dommage au niveau des organes. Un moyen de traiter cette pathologie est d'administrer au patient un composé chélatant en mesure de complexer les excès de Fe<sup>III</sup> et donc de les transformer en une forme soluble, excrétable. Un bon candidat à l'élimination des surplus en fer de l'organisme a été trouvé par Hegetschweiler *et al.*, qui ont montré que l'acide-4-[3,5-bis-(2-hydroxyphényl)-1,2,4-triazol-1-yl]-benzoïque était un agent complexant du Fe<sup>III</sup> particulièrement sélectif et efficace<sup>133</sup> (schéma IV.2).



**Schéma IV.2 : L'excès de fer dans l'organisme traité par un triazole.**

## 2°) Synthèses de 1,2,4-triazoles par des méthodes « classiques »

De part les multiples applications thérapeutiques qu'ils présentent, les triazoles ont fait l'objet de l'attention de bon nombre de chimistes, et de ce fait, les voies d'accès à ces hétérocycles abondent<sup>134</sup>. Dans ce paragraphe, nous allons nous focaliser sur les méthodes que nous qualifierons de classiques, par opposition à des synthèses plus atypiques développées ces

<sup>130</sup> Sui, Z.; Guan, J.; Hlasta, D. J.; Macielag, M. J.; Foleno, B. D.; Goldschmidt, R. M.; Loeloff, M. J.; Webb, G. C.; Barrett, J. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1929-1934.

<sup>131</sup> Husian, M. I.; Amir, M. *J. Indian. Chem. Soc.* **1986**, 106, 317-319.

<sup>132</sup> Chiu, S.-H. L.; Huskey, S.-E. W. *Drug Metab. Dispos.* **1998**, 26, 838-847.

<sup>133</sup> Heinz, U.; Hegetschweiler, K.; Acklin, P.; Faller, B.; Lattmann, R.; Schnebli, H. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 2568-2570.

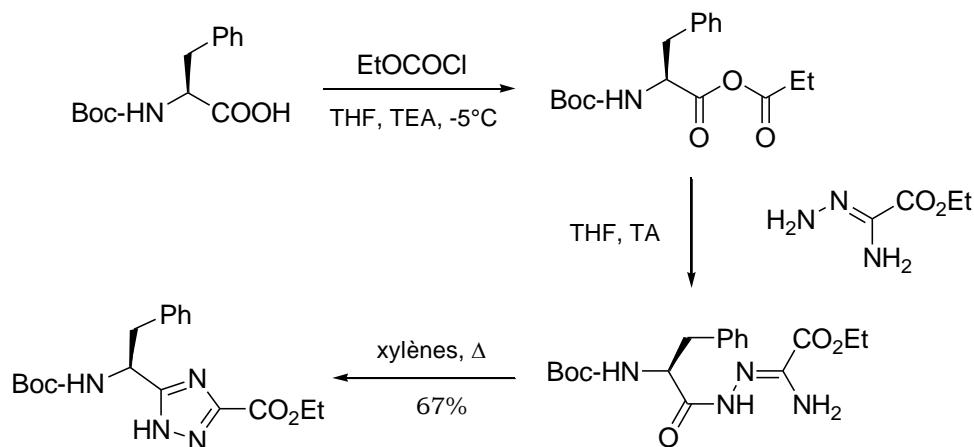
<sup>134</sup> *Revue*: a) Al-Masoudi, I. A.; Al-Soud, Y. A.; Al-Salihi, N. J.; Al-Masoudi, N. A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2006**, 42, 1377-1403. b) Moulin, A.; Bibian, M.; Blayo, A.-L.; El Habnoui, S.; Martínez, J.; Fehrentz, J.-A. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1809-1827.

20 dernières années, à savoir des couplages oxydants, qui feront l'objet de la prochaine partie.

i) Synthèses de 1,2,4-triazoles via un intermédiaire de type *N*-acylamidrazone

Si la diversité des méthodologies qui permettent d'obtenir des 1,2,4-triazoles est telle qu'il serait aussi long que fastidieux d'en établir un inventaire exhaustif, nous pouvons néanmoins affirmer que les principaux précurseurs de cette famille de composés sont les *N*-acylamidrazones. En effet, une cyclisation intramoléculaire de ces derniers, qui consiste formellement en une réaction de déshydratation par formation d'une imine, fournit directement le noyau triazole.

Le premier exemple que nous citerons a été réalisé par Luthman en 1995 dans le cadre d'un travail de recherche sur des analogues de dipeptides, qui seraient notamment chimiquement plus stables que les originaux. Des analogues de dérivés de la glycine ont, dans ce but, été synthétisés, certains contenant un noyau 1,2,4- ou 1,3,4-oxadiazole, et d'autres un motif 1,2,4-triazole<sup>135</sup>. Pour préparer ces derniers, une acylamidrazone a dans un premier temps été formée par le traitement d'un anhydride mixte du *L*-acide aminé (protégé par un groupement Boc) avec un amidronate d'éthyle. Le chauffage de cet intermédiaire entraîne une condensation intramoléculaire dont résulte le triazole attendu (schéma IV.3).

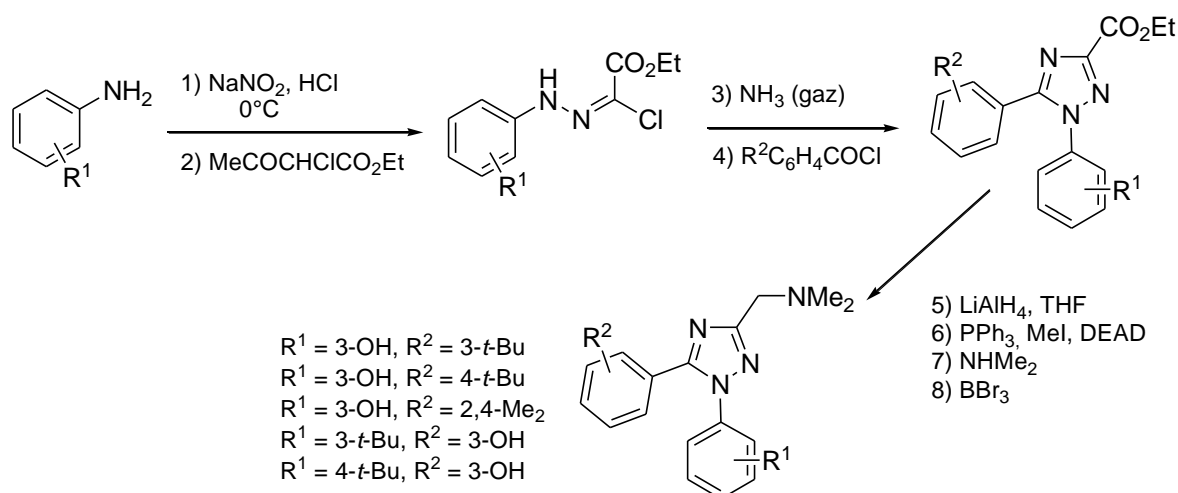


**Schéma IV.3 : Synthèse de 1,2,4-triazoles par condensation intramoléculaire d'une *N*-acylamidrazone**

Les récepteurs opiacés, qui modulent plusieurs fonctions dont la réponse à la douleur, au stress, et le contrôle des émotions, sont très largement distribués dans le système nerveux central. Il en existe au moins trois sortes,  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$  qui ont chacun leurs spécificités, et les agonistes ou antagonistes sélectifs d'un type de récepteur offrent de multiples applications pharmaceutiques. Très récemment, Welsh a mis en évidence

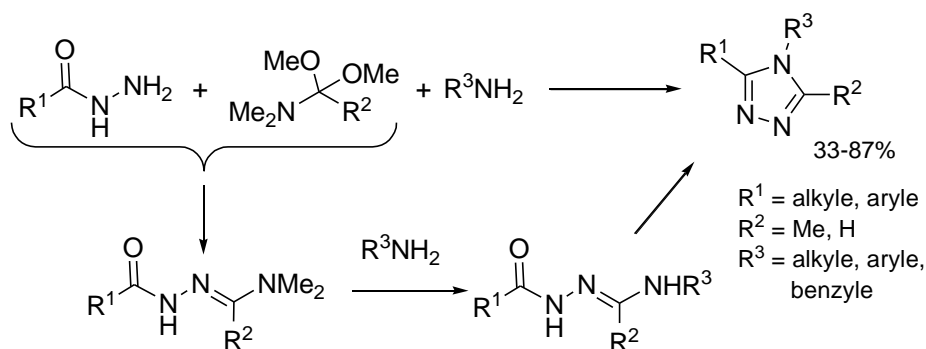
<sup>135</sup> Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csöreg, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112-3120.

l'excellente affinité d'une nouvelle famille de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués envers les récepteurs opiacés  $\delta$ <sup>136</sup>. Les triazoles ont été préparés à partir d'un sel de diazonium dérivé d'une aniline, que l'on traite par l'éthyl-2-chloro-3-oxobutanoate pour obtenir un chlorure d'hydrazone. La réaction de cet intermédiaire avec l'ammoniac fournit une amidrazone, qui est ensuite condensée sur un chlorure d'acyle, pour former le noyau 1,2,4-triazole. Quelques étapes supplémentaires suffisent alors pour isoler les antagonistes souhaités (schéma IV.4).



**Schéma IV.4 : Synthèse d'antagonistes des récepteur opiacés  $\delta$**

Dans la synthèse *one-pot* à 3 composants de 1,2,4-triazoles proposée par Stocks<sup>137</sup>, le précurseur amidrazone est cette fois obtenu par une réaction de transamination sur un *N*'-acyl-*N,N*-diméthylhydrazonoformamide, lui-même issu de la combinaison d'un acétylhydrazide avec le diméthylacétal du diméthylformamide. (schéma IV.5)



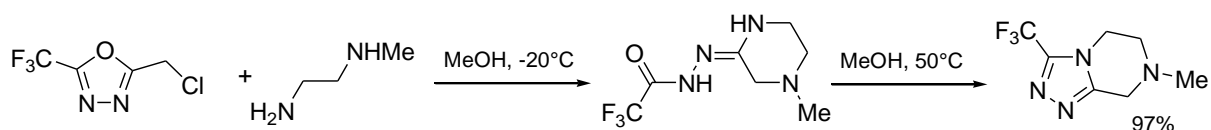
**Schéma IV.5: Synthèse *one-pot* à 3 composants de 1,2,4-triazoles**

Si l'un des atomes d'azote du fragment amidine de la fonction amidrazone est intracyclique, les *N*-acylamidrazones peuvent également être de bons intermédiaires pour la préparation de triazoles bicycliques. Ainsi,

<sup>136</sup> Peng, Y.; Zhang, Q.; Arora, S.; Keenan, S. M.; Kortagere, S.; Wannemacher, K. M.; Howells, R. D.; Welsh, W. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6442-6450.

<sup>137</sup> Stocks, M. J.; Cheshire, D. R.; Reynolds, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2969-2971.

Balsells a mis au point la synthèse de [1,2,4]triazolo[4,3-a]pipérazines par la condensation de chlorométhoxydiazoles avec une éthylènediamine<sup>138</sup> (schéma IV.6).



**Schéma IV.6 : Synthèse de [1,2,4]triazolo[4,3-a]pipérazines**

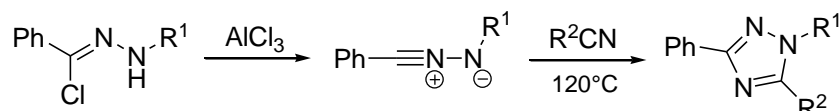
Il est à noter que dans cet exemple, le triazole est issu de la conversion d'un autre hétérocycle à 5 atomes, ce qui relève d'une stratégie assez répandue dans la synthèse de triazoles<sup>139</sup>.

### ii) Synthèses de 1,2,4-triazoles par cycloaddition dipolaire

Les cycloadditions 1,3-dipolaires constituent un autre type de méthodologie qui a été abondamment exploitée pour la synthèse de 1,2,4-triazoles.

#### • avec des nitrile imines :

Parmi les travaux qui font figure de référence, nous pouvons citer ceux de Conde, qui décrit la préparation de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués par la cycloaddition d'une nitrile imine, générée *in situ* par le traitement d'un chlorure d'hydrazone avec du chlorure d'aluminium  $\text{AlCl}_3$ , sur un nitrile<sup>140</sup> (schéma IV.7).



**Schéma IV.7 : Synthèse de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués par la cycloaddition 1,3-dipolaire d'une nitrileimine sur un nitrile**

Des variantes de cette réaction ont été développées, qui utilisent de la triéthylamine<sup>141</sup> ou du carbonate d'argent<sup>142</sup> à la place du chlorure d'aluminium.

#### • avec des ions 1-aza-2-azoniallène :

En 1992, Jochims a décrit la synthèse d'une nouvelle classe d'ions hétérocumuléniques, à savoir les cations 1-aza-2-azoniallène<sup>143</sup>, qui

<sup>138</sup> Balsells, J.; DiMichele, L.; Liu, J.; Kubryk, M.; Hansen, K.; Armstrong, J. D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1039-1042.

<sup>139</sup> Polya, J. N. *Comp. Heterocycl. Chem.* **1984**, 5, 733-735.

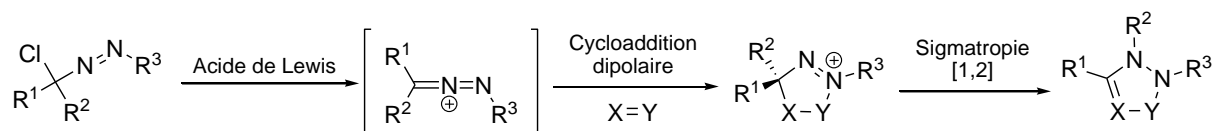
<sup>140</sup> Conde, S.; Corral, C.; Madronero, R. *Synthesis* **1973**, 28-29.

<sup>141</sup> Broggin, G.; Garanti, L.; Molteni, G.; Zecchi, G. *Synthesis* **1996**, 1076-1078.

<sup>142</sup> Broggin, G.; Garanti, L.; Molteni, G.; Zecchi, G. *Heterocycles* **2000**, 53, 917-919.

<sup>143</sup> Wang, Q.; Jochims, J. C.; Köhlbrandt, S.; Dahlenburg, L.; Al-Talib, M.; Hamed, A.; Ismail, A. E.-H. *Synthesis* **1992**, 710-718.

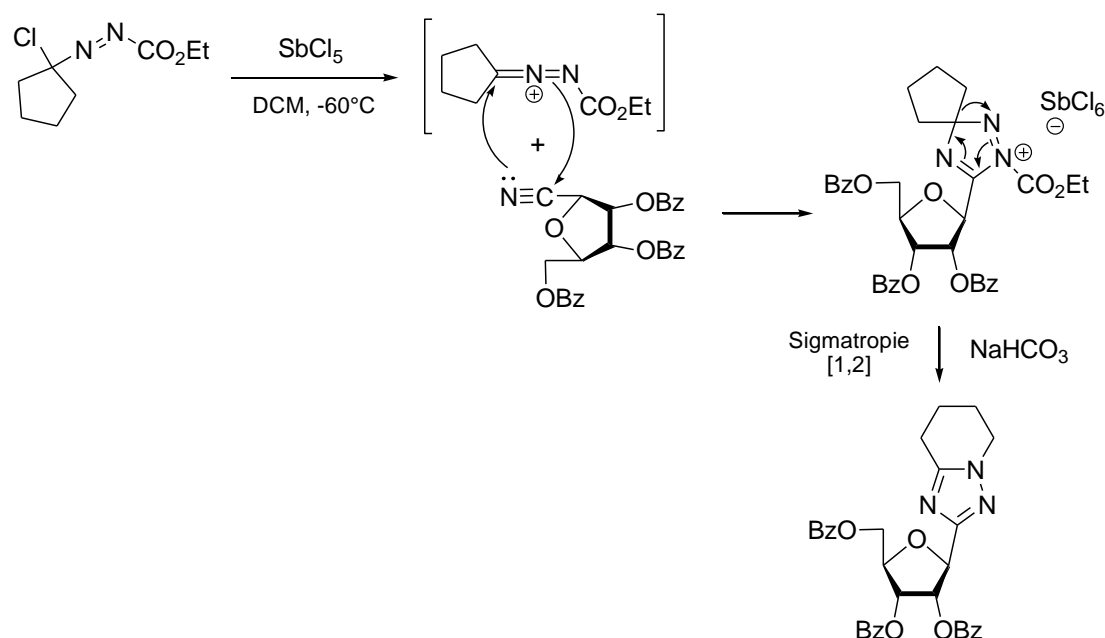
s'obtiennent à partir d'un azo  $\alpha$ -chloré mis en présence d'un acide de Lewis, comme le pentachlorure d'antimoine. La durée de vie de ces sels est très courte, mais on peut les piéger par des composés qui comportent une liaison multiple, tels que les alcènes, alcynes, nitriles et isonitriles, avec lesquels ils donnent lieu à une réaction de cycloaddition. Le cation cyclique qui en résulte subit alors un réarrangement spontané, ce qui aboutit à la formation d'hétérocycles variés (schéma IV.8).



**Schéma IV.8: Cycloaddition dipolaire de 1-aza-2-azoniallènes**

Appliquée aux nitriles, cette réaction constitue une voie d'accès aux 1,2,4-triazoles. La transformation finale consiste alors en un réarrangement de type Wagner-Meerwein, à ceci près que la migration du groupement alkyl a lieu sur un atome d'azote, déficient en électrons.

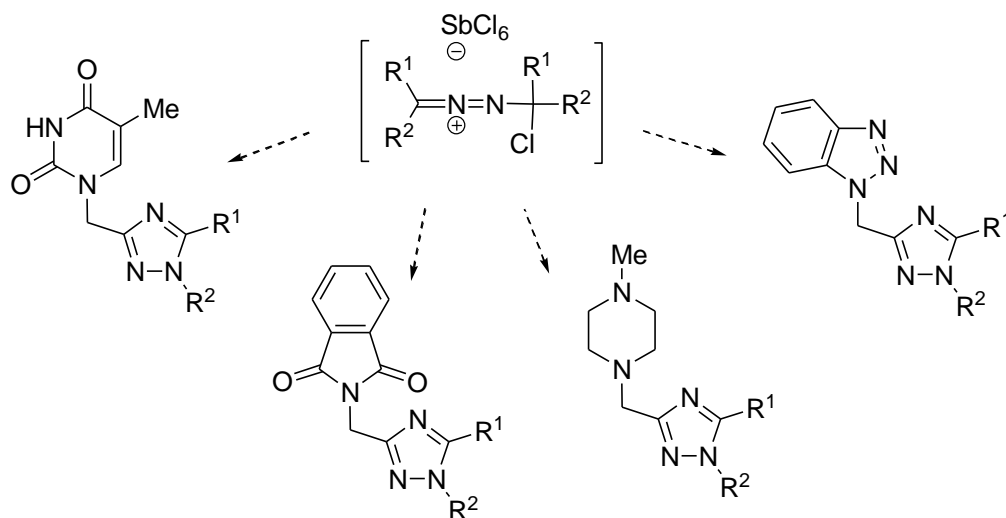
Cette stratégie a été largement exploitée entre autres par Al-Masoudi pour la synthèse de bon nombre de molécules biologiquement actives. Ainsi, des 1,2,4-triazoles C-ribonucléosides ont pu être préparés par la réaction du  $\beta$ -D-ribofuranosylnitrile peracylé avec un cation 1-aza-2-azoniallène<sup>144</sup>. Le sel d'iminium qui résulte de la cycloaddition est aussitôt hydrolysé par du bicarbonate de sodium aqueux, pour donner, après perte du groupement CO<sub>2</sub>Et, le 1,2,4-triazole nucléoside attendu (schéma IV.9).



**Schéma IV.9: Synthèse de 1,2,4-triazoles C-ribonucléosides**

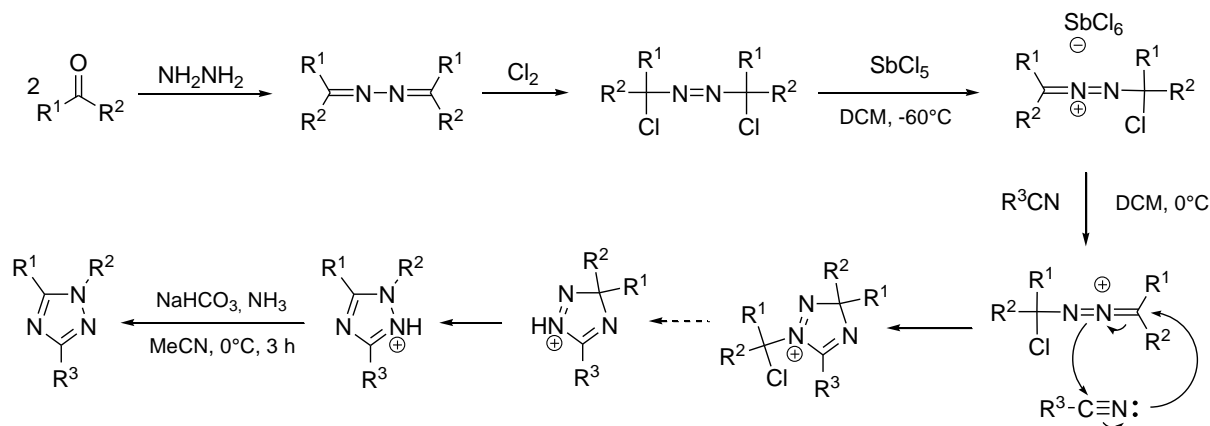
<sup>144</sup> Al-Masoudi, N. A.; Hassan, N. A.; Al-Soud, Schmidt, A. E.-D. M.; Gaafar, M.; Weng, S.; Marino, S.; Schoch, A.; Amer, A.; Jochims, J. C. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. I.* **1998**, 947-949.

A partir des intermédiaires de type hexachloroantimonates de chloroalkylazo ont pu être synthétisés des dérivés de pyrimidine, phtalimide, piperazine, benzotriazoles, etc. qui présentent un grand potentiel d'un point de vue thérapeutique<sup>134a</sup> (schéma IV.10).



**Schéma IV.10 : Synthèse de dérivés de 1,2,4-triazoles par cycloadditions dipolaires**

La méthode de préparation de ces intermédiaires, ainsi que le mécanisme proposé par les auteurs pour l'obtention des 1,2,4-triazoles, sont donnés ci-après dans le schéma IV.11 à titre indicatif.



**Schéma IV.11 : Mécanisme proposé par les auteurs**

Après ce rapide tour d'horizon des voies d'accès traditionnelles aux 1,2,4-triazoles, nous allons à présent nous intéresser à des synthèses à la fois plus récentes et plus atypiques, à savoir des réactions de couplages oxydants.



## 3°) Synthèses de 1,2,4-triazoles par couplages oxydants

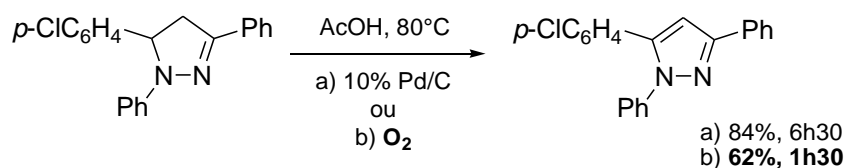
## i) Introduction aux hétérocyclisations oxydantes

Dans le contexte actuel qui place la préservation de l'environnement au cœur des préoccupations de tout un chacun, les chimistes ont été amenés à proposer des alternatives à des voies de synthèse traditionnelles qui impliquaient l'emploi de réactifs toxiques ou polluants, ce afin de répondre aux nouvelles exigences en termes d'éco-compatibilité des procédés chimiques.

Ainsi, en ce qui concerne les processus oxydatifs, les méthodes « classiques » qui utilisaient des quantités stœchiométriques de métaux tels que le chrome, le plomb, ou l'argent ont été délaissées au profit de transformations faisant appel à l'oxygène ou des peroxydes comme co-oxydant<sup>145</sup>. Ceci explique le regain d'intérêt pour les oxydations catalysées au cuivre ou au palladium auquel nous avons assisté ces dernières années<sup>146</sup>.

Lorsque qu'il s'agit de dérivés hétérocycliques, la formation de systèmes aromatiques s'avère parfois être une force motrice telle que l'oxydation peut avoir lieu au contact de l'air sans que l'ajout d'un catalyseur métallique ne soit nécessaire.

A ce sujet, la conversion de pyrazolines 1,3,5-trisubstituées en pyrazoles décrite par Hayashi est un exemple particulièrement pertinent<sup>147</sup>. En effet, l'oxydation de la 5-(4-chlorophényl)-1,3-diphénylpyrazoline en 5-(4-chlorophényl)-1,3-diphényl-1H-pyrazole a dans un premier temps été mise en œuvre dans l'acide acétique en présence d'un catalyseur au palladium. Après ce premier essai concluant, les auteurs ont toutefois constaté que la réaction pouvait tout aussi bien se dérouler sans palladium, sous pression de dioxygène. Si le rendement de la transformation est moins bon lorsque cette seconde méthode est employée, il n'en demeure pas moins tout à fait satisfaisant (62% contre 84%). Le temps de réaction est par ailleurs moins important (schéma IV.12).



**Schéma IV.12 : Oxydation de pyrazoline en pyrazole en présence d'O<sub>2</sub>**

<sup>145</sup> a) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329-2363. b) Marko, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Dodo, K.; Philippart, F.; Chelle-Regnault, I.; Mutookole, J.-L.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Aerobic, metal-catalyzed oxidation of alcohols, Transition Metal for Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Vol. 2, pp. 437-478.

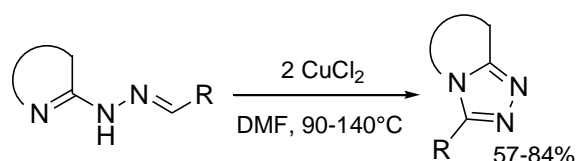
<sup>146</sup> a) Punniyamurthy, T.; Rout, L. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 134-154. b) Mirica, L. M.; Ottenwaelder, X.; Stack, T. D. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013-1046. c) Lewis, E. A.; Tolman, W. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047-1076. d) Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400-3420. e) Kotov, V.; Scarborough, C. C.; Stahl, S. S. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1910-1923. f) Wu, L.; Qiu, S.; Liu, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2707-2710. g) Wurtele, C.; Sander, O.; Lutz, V.; Waitz, T.; Tuzek, F.; Schindler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7544-7545.

<sup>147</sup> Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3955-3957.

ii) Applications à la synthèse de 1,2,4-triazoles

Les premières synthèses de triazoles par couplages oxydants ont été reportées dans les années 80. Ainsi, Shine a décrit la synthèse de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués par la cycloaddition oxydante d'arylhyazones issues du benzaldéhyde ou du butyraldéhyde sur l'acéto-, le propio-, et l'acrylonitrile<sup>148</sup>. L'oxydation était assurée par un cation radical, le perchlorate de thianthrényle (Th<sup>•+</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>) ou l'hexachloroantimonate de tris(2,4-dibromophényl)aminium (Ar<sub>3</sub>N<sup>•+</sup>, SbCl<sub>6</sub><sup>-</sup>) selon les exemples.

Plus récemment, Döring a mis au point une nouvelle synthèse de 1,2,4-triazoles bicycliques par une cyclisation intramoléculaire oxydante rendue possible par l'emploi de deux équivalents de dichlorure de cuivre<sup>149</sup> (schéma IV.13).



**Schéma IV.13 : Synthèse de 1,2,4-triazoles par l'oxydation d'hydrazones hétérocycliques à l'aide de chlorure de cuivre(II)**

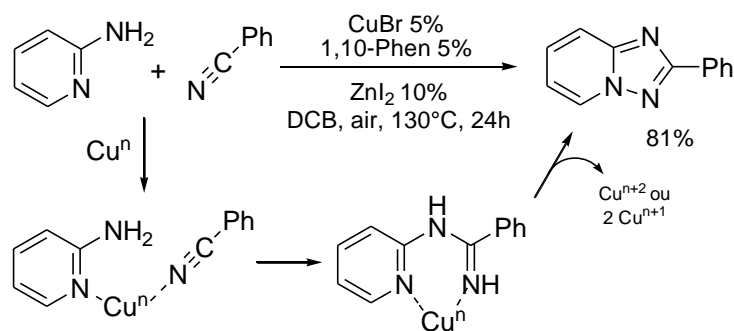
Grâce à cette méthodologie, des 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-pyridines, -pyrimidines, -pyridazines, -phthalazines et -quinoxalines ont pu être formées. En revanche, les auteurs ne sont pas parvenus à développer une version catalytique de cette réaction, et ce même avec l'oxygène atmosphérique comme co-oxydant.

Une voie de synthèse qui n'utilise qu'une quantité catalytique de cuivre a été découverte par Nagasawa<sup>150</sup>. Le noyau triazolique est issu de la réaction d'une aminopyridine et d'un benzonitrile en présence de 5% de bromure de cuivre(I) et de 1,10-phénanthroline dans le 1,2-dichlorobenzène à 130°C et au contact de l'air (schéma IV.14). Il a de surcroît été montré que l'ajout de 10% de diiodure de zinc augmentait considérablement le rendement de la transformation. En ce qui concerne le mécanisme réactionnel, il débute par l'attaque nucléophile de la 2-aminopyridine sur le nitrile, vraisemblablement facilitée par la coordination de ces deux espèces à l'atome de cuivre. L'amidine qui en résulte cyclise ensuite par la formation intramoléculaire de la liaison N-N, pour fournir la triazolopyridine attendue. Cette seconde étape oxydante est elle aussi induite par le cuivre catalytique (schéma IV.14).

<sup>148</sup> Shine, H. J.; Mansurul Hoque, A. K. M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4349-4353.

<sup>149</sup> Ciesielski, M.; Pufky, D.; Döring, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 5942-5947.

<sup>150</sup> Ueda, S.; Nagasawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15080-15081.

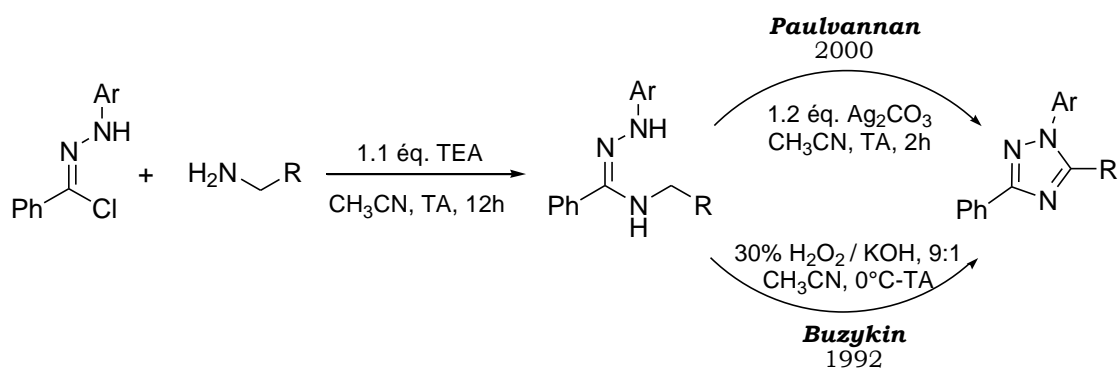


**Schéma IV.14 : Synthèse de 1,2,4-triazoles par un tandem addition-cyclisation oxydante catalysée au cuivre**

Moyennant une adaptation des conditions expérimentales (5% CuBr, 3 éq. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le DMSO), cette réaction a pu être étendue aux amidines, constituant ainsi un accès aux 1*H*-1,2,4-triazoles.

iii) Cas particulier : synthèse de 1,2,4-triazoles par la cyclisation oxydante d'amidrazones

En 1992, Buzykin a publié une synthèse de 1,2,4-triazoles par la cyclisation oxydante d'une amidrazone traitée par une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène et d'hydroxyde de potassium<sup>151</sup> (schéma IV.15). Le mécanisme alors proposé pour cette transformation débiterait par la formation d'une azoimine, suivie de la cyclisation d'un tautomère de cette dernière, puis d'une étape oxydante finale.



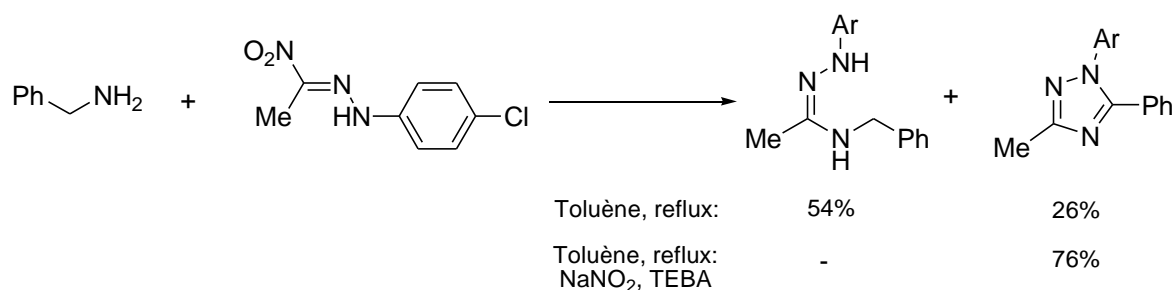
**Schéma IV.15 : Synthèse(s) de 1,2,4-triazoles par la cyclisation oxydante d'une amidrazone**

Quelques années plus tard, Paulvannan s'est penché sur l'étude de la réaction de Buzykin, et a mis en évidence plusieurs aspects négatifs. Ainsi, les faibles rendements en triazoles obtenus, qui s'expliquent par la formation de divers produits secondaires, limitent considérablement la portée de cette réaction. De même, son intolérance à la présence de certains groupements fonctionnels sur les substrats de départ est pour le moins gênante. Paulvannan a par conséquent travaillé au développement de conditions

<sup>151</sup> a) Buzykin, B. I.; Bredikhina, Z. A. Molodykh, A. V. *Bull. Acad. Sci. USSR* **1991**, 41, 1870-1872. b) Buzykin, B. I.; Bredikhina, Z. A. *Synthesis* **1993**, 59-61.

expérimentales plus douces, de façon à limiter la formation de produits secondaires et à élargir la gamme des composés susceptibles d'être couplés. L'utilisation de carbonate d'argent (1.2 éq.) dans l'acétonitrile s'est avérée être l'alternative la plus intéressante, puisque des 1,2,4-triazoles variés ont pu être obtenus de la sorte avec de très bons rendements. Paulvannan présume que le mécanisme réactionnel est identique à celui suggéré par Buzykin, car seule la nature de l'agent oxydant change lorsque l'on passe d'une procédure à l'autre.

En parallèle, des études portant sur les  $\alpha$ -nitrohydrazones étaient menées au sein de notre laboratoire. Une synthèse d'amidrazones par l'addition nucléophile d'une amine (3.0 éq.) sur une  $\alpha$ -nitrohydrazone réalisée dans le toluène au reflux a ainsi été mise au point<sup>152</sup>. Les rendements de cette réaction sont nettement moins bons pour les amines primaires que ceux obtenus avec les amines secondaires, et cela s'explique par la formation d'un produit secondaire, à savoir un triazole. Un rapprochement avec les travaux de Buzykin et de Paulvannan a aussitôt été fait, et l'hypothèse qui a été émise est que l'agent oxydant qui permet la cyclisation de l'amidrazone en triazole n'est autre que l'anion nitrite libéré dans le milieu au cours de la réaction. Cette supposition a pu être confirmée par le fait que l'ajout de nitrite de sodium (4.0 éq.), une fois la transformation de la nitrohydrazone en amidrazone achevée, permet d'isoler le triazole correspondant comme unique produit de la réaction avec un excellent rendement (schéma IV.16).



**Schéma IV.16 : Réaction d'une nitrohydrazone avec une amine primaire**

Afin d'étudier cette réaction d'oxydation de manière plus précise, nous avons décidé de préparer l'intermédiaire clé, l'amidrazone<sup>153</sup>, d'une autre manière. Une première stratégie de synthèse a pris comme point de départ des composés de type hydrazone, et la seconde s'est appuyée sur des chlorures d'imidoyles.

<sup>152</sup> El Kaim, L.; Grimaud, L.; Jana, N. K.; Mettetal, F.; Tirla, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8925-8927.

<sup>153</sup> Revue: Neilson, D. G.; Roger, R.; Heatlie, J. W. M.; Newlands, L. R. *Chem. Rev.* **1970**, 151-170.

## IV.2) Synthèse de 1,2,4-triazoles via une amidrazone obtenue à partir d'une hydrazone

### 1°) Premiers essais *one-pot*

Dans un premier temps, nous avons entrepris d'obtenir le 1,2,4-triazole désiré directement à partir d'une hydrazone et d'une amine soumises à des conditions oxydantes, en présence d'un catalyseur au palladium (schéma IV.17).

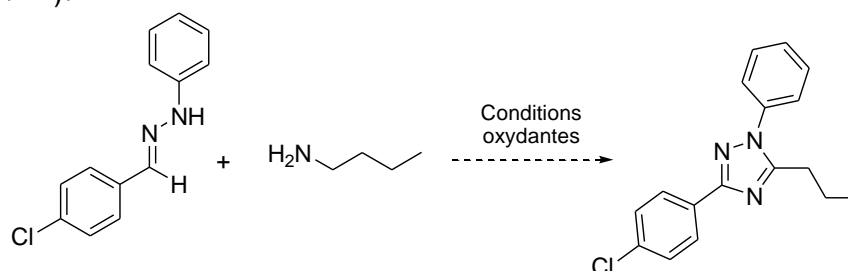


Schéma IV.17 : Essai d'obtention *one-pot* de triazoles à partir d'une hydrazone

Nous espérons que le complexe de palladium(II) activerait l'hydrazone vis-à-vis de l'attaque nucléophile de l'amine, de telle sorte que l'on obtiendrait, après tautomérisation, une amidrazone. Le palladium entrerait alors à nouveau en scène, pour permettre une première oxydation en  $\alpha$  de l'atome d'azote issu de l'amine, ce qui générerait une espèce intermédiaire susceptible de donner lieu à une cyclisation intramoléculaire. En présence du dioxygène de l'air pourrait dans une étape finale s'établir l'aromaticité de l'hétérocycle formé, qui n'est autre que le triazole souhaité (schéma IV.18).

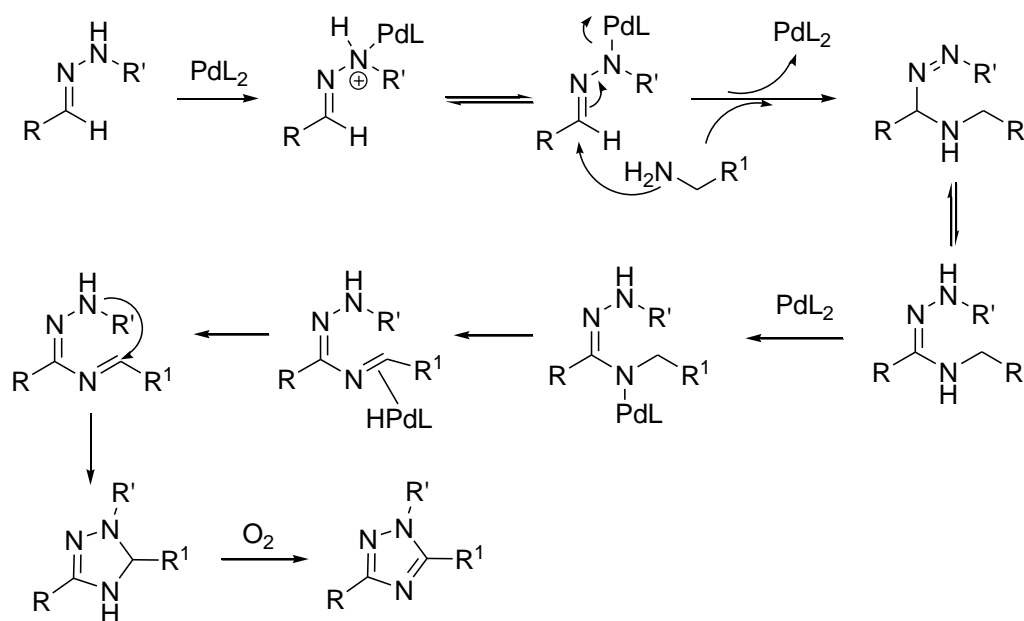
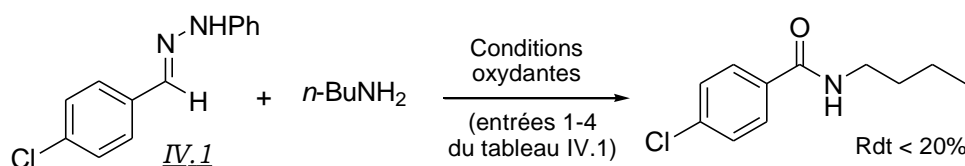


Schéma IV.18 : Proposition de mécanisme pour la synthèse *one-pot* de triazoles à partir d'une hydrazone et d'une amine soumises à des conditions oxydantes en présence d'un catalyseur au palladium

L'hydrazone utilisée pour ces premiers essais a été obtenue par la réaction quantitative de la phénylhydrazine avec le *p*-chlorobenzaldéhyde dans le toluène à température ambiante.

Le seul composé qui a pu être isolé lors du chauffage des réactifs au contact de l'oxygène de l'air et en présence d'un catalyseur au Pd (tableau IV.1, entrées 1-4) est l'amide résultant de l'addition de l'amine sur l'hydrazone et de la perte par hydrolyse de la fonction hydrazine qui en résulte (schéma IV.19). Quelles que soient les conditions utilisées, l'amide en question a toujours été obtenu avec un rendement inférieur à 20%.



**Schéma IV.19 : Essai d'obtention one-pot de triazoles à partir d'une hydrazone**

Entrée	Solvant	T (°C)	Atmosphère	Pd	Base	Précaution
1	DMF	100	O <sub>2</sub> (air)	10% Pd(OAc) <sub>2</sub>	X	Garde KOH
2	DMF	85	O <sub>2</sub> (air)	10% Pd(OAc) <sub>2</sub>	1.1 éq. TEA	Garde KOH
3	Amine	60	O <sub>2</sub> (air)	10% Pd(OAc) <sub>2</sub>	X	Garde KOH
4	Amine	60	O <sub>2</sub> (air)	10% Pd(OAc) <sub>2</sub>	1.1 éq. TEA	Garde KOH
5	Amine distillée	80	O <sub>2</sub> (air)	10% Pd(OAc) <sub>2</sub>	2 éq. TEA	Garde KOH Tamis moléculaire
6	Amine distillée	80	Argon	10% Pd(OAc) <sub>2</sub>	2 éq. TEA	Tamis moléculaire
7	Amine distillée	80	O <sub>2</sub> (air)	10% PdCl <sub>2</sub>	2 éq. TEA	Garde KOH Tamis moléculaire

**Tableau IV.1 : Conditions testées pour l'obtention one-pot de triazoles à partir d'une hydrazone**

Un autre jeu d'essais a donc été réalisé, dans des conditions supposées garantir un milieu anhydre et ainsi empêcher l'hydrolyse d'avoir lieu (tableau IV.1, entrées 5-7), mais aucun produit n'a alors pu être isolé.

Nous nous sommes par conséquent résolus à synthétiser l'amidrazone lors d'une étape préliminaire, pour pouvoir ensuite étudier séparément la cyclisation oxydante en triazole.

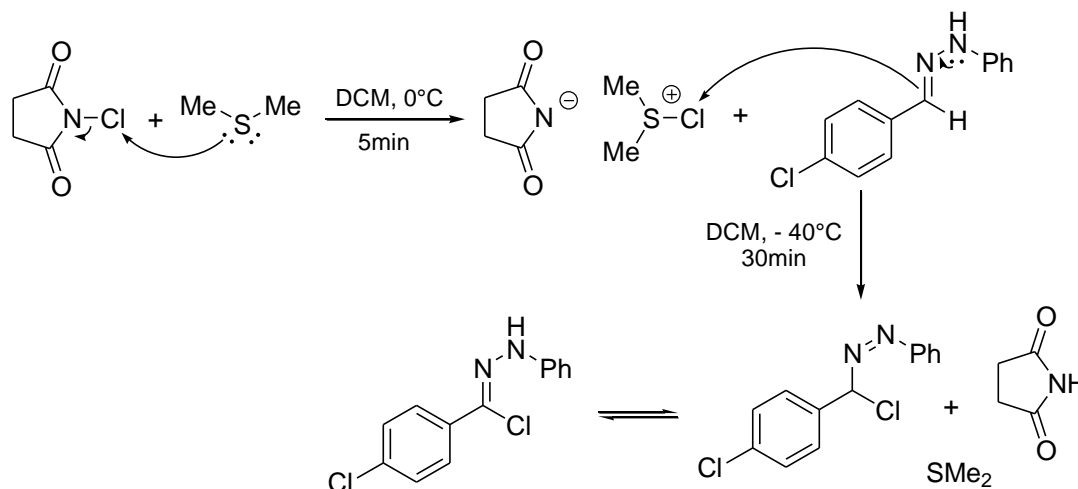
## 2°) Obtention de l'amidrazone via un chlorure d'hydrazone

L'amidrazone qui préfigure l'hétérocycle désiré peut être obtenue simplement par l'addition nucléophile d'une amine sur un chlorure d'hydrazone.

Ces intermédiaires ont été préparés grâce à la méthode mise au point par Patel<sup>154</sup>, qui repose sur l'utilisation du réactif de Corey-Kim<sup>155</sup>. Ce dernier

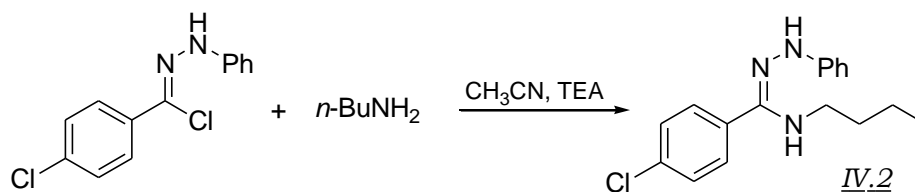
<sup>154</sup> Patel, H. V.; Vyas, K. A.; Pandey, S. P.; Fernandes, P. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 661-668.

est généré *in situ*, en additionnant du diméthylsulfure à une solution de *N*-chlorosuccinimide dans le dichlorométhane à 0°C. Le mélange ainsi obtenu est refroidi à -40°C, et l'hydrazone que l'on souhaite halogéner peut alors être ajoutée. La formation du chlorure d'hydrazone attendu est complète au bout de 30 minutes (schéma IV.20).



**Schéma IV.20 : Préparation d'un chlorure d'hydrazone**

Ces composés étant hautement allergisants, nous avons préféré ne pas les isoler, et nous sommes donc contents d'évaporer le solvant sous pression réduite. Le solide brut obtenu de la sorte a ensuite été solubilisé dans l'acétonitrile, et l'on a ajouté au mélange précédent une amine (3.0 équ.), ainsi que de la triéthylamine (1.1 équ.). Après une nuit d'agitation, l'amidrazone attendue est obtenue avec un rendement de 47% (schéma IV.21).



**Schéma IV.21 : Synthèse d'amidrazones à partir de chlorure d'hydrazone**

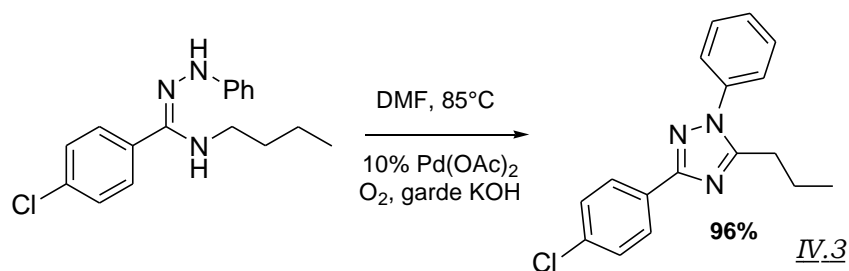
### 3°) Obtention de 1,2,4-triazoles via l'amidrazone

#### i) Premiers essais

L'amidrazone précédemment synthétisée a fait l'objet d'une première tentative de cyclisation oxydante. Comme nous l'avions supposé, la transformation en 1,2,4-triazole s'opère en chauffant l'amidrazone à 85°C dans le DMF au contact de l'air, et en présence d'un catalyseur au

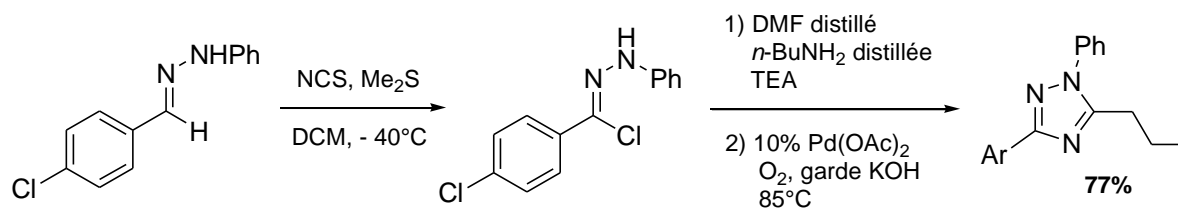
<sup>155</sup> Corey, E. J.; Kim, C. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7586-7587.

palladium. De surcroît, le rendement de la réaction est quasi quantitatif (schéma IV.22).



**Schéma IV.22 : Synthèse de 1,2,4-triazoles à partir d'une amidrazone**

Suite à ce premier essai très encourageant, nous avons tenté de mettre en œuvre une synthèse *one-pot* à partir de l'hydrazone. Une fois l'intermédiaire chloré obtenu sous la forme d'un solide non purifié, ce dernier a été solubilisé dans le DMF, puis ont été ajoutés l'amine, la triéthylamine, et le Pd(OAc)<sub>2</sub>. Nous avons eu le plaisir de constater la formation de l'hétérocycle ciblé avec un rendement de 77% après 12 h à 85°C, au contact de l'oxygène de l'air (schéma IV.23).



**Schéma IV.23 : Synthèse one-pot de 1,2,4-triazoles à partir d'une hydrazone**

### ii) Discussion des conditions expérimentales

Afin d'élucider le mécanisme réactionnel impliqué, nous avons passé au crible les conditions expérimentales dans le but de déterminer quels étaient les éléments déterminants pour cette transformation. Tout d'abord, nous avons pu remarquer que la pureté de l'amine utilisée était capitale. En effet, si l'on utilise une amine non distillée, le rendement en triazole est divisé par 2 (tableau IV.2, entrées 2-3), ce qui tend à prouver que cette réaction est relativement sensible. En ce qui concerne le catalyseur au Pd(II), nous avons pu constater qu'il n'est absolument pas nécessaire à la bonne marche du processus oxydant, contrairement à notre hypothèse initiale. En effet, la présence, ou non, d'acétate de palladium(II) n'influe pas sur le rendement global de la transformation (tableau IV.2, entrées 1-2). Très surpris par ce résultat, nous avons mis en doute la reproductibilité de la réaction, mais nous avons pu confirmer le rendement en 1,2,4-triazole obtenu dans les conditions précédemment établies à plusieurs reprises.



Entrée	Amine	TEA	Catalyseur Pd	Rdt
1	distillée	1.1 éq.	Pd(OAc) <sub>2</sub>	77%
2	Non distillée	X	Pd(OAc) <sub>2</sub>	33%
3	Non distillée	1.1 éq.	Pd(OAc) <sub>2</sub>	38%
4	distillée	2.0 éq.	X	<b>73%</b>

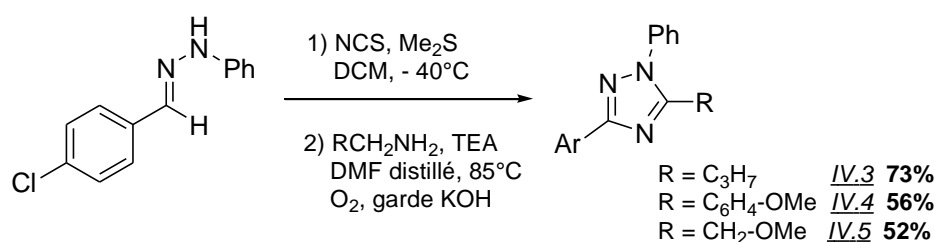
**Tableau IV.2 : Passage au crible des conditions expérimentales pour l'obtention one-pot de triazoles à partir d'une hydrazone**

iii) Extension de la synthèse à d'autres amines

Pour corroborer les résultats établis avec la *n*-butylamine, une autre série d'essais à été réalisée en parallèle avec la *p*-méthoxybenzylamine. Une première expérience avec 10% d'acétate de palladium(II) et 1.1 équivalent de TEA s'est soldée par l'obtention du triazole correspondant avec un rendement de 45%. Comme nous savons que cette réaction est très sensible aux conditions expérimentales, nous l'avons reproduite en présence de sulfate de magnésium, puis de tamis moléculaire. Les rendements obtenus se sont avérés être respectivement moins bon (32%) ou équivalent (43%).

Un dernier essai a été effectué, sans catalyseur, avec une quantité plus importante de TEA (2.0 éq.), et en prenant soin de mettre le milieu réactionnel sous atmosphère d'argon pour la deuxième étape, la garde KOH étant placée sur le ballon une fois que l'ensemble des réactifs ont été ajoutés. Cela correspond au protocole optimisé avec la *n*-butylamine, et dans le cas de la *p*-méthoxybenzylamine, il s'agit également du jeu de conditions pour lequel le rendement est le plus élevé, à savoir 52%.

Un troisième exemple, celui du 3-(4-chlorophényl)-5-(méthoxyméthyl)-1-phényl-1*H*-1,2,4-triazole, a pu être réalisé (schéma IV.24). Le rendement de la synthèse, de 52%, est relativement satisfaisant, et permet de supposer que la voie de synthèse de 1,2,4-triazoles à partir d'une hydrazone *via* une amidrazone a une portée relativement générale.



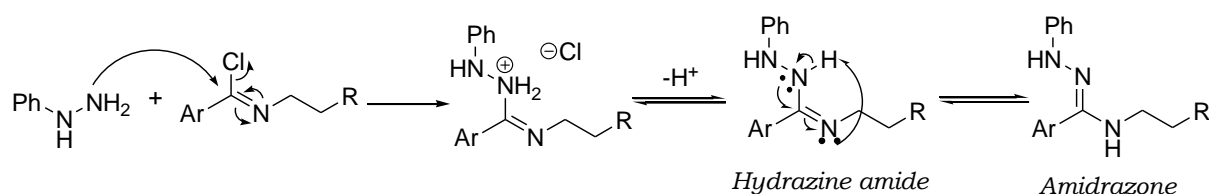
**Schéma IV.24 : Synthèse one-pot de 1,2,4-triazoles à partir d'une hydrazone *via* une amidrazone**

Ceci étant, comme les chlorures d'hydrazone sont des composés extrêmement allergisants, nous n'étions pas pleinement satisfaits par cette méthode, et avons cherché à mettre au point une alternative.

### IV.3) Synthèse de 1,2,4-triazoles via une amidrazone obtenue à partir d'un chlorure d'imidoyle

#### 1°) Obtention de l'amidrazone via un chlorure d'imidoyle

Afin d'éviter la préparation des intermédiaires hautement allergisants que sont les chlorures d'hydrazone, nous avons songé à synthétiser les amidrazones précurseurs par la réaction d'une hydrazine sur un chlorure d'imidoyle. L'addition nucléophile de l'hydrazine sur le carbone du chlorure d'imidoyle fournit après déprotonation un hydrazine amide, qui est en équilibre avec la forme amidrazone, tautomère majoritaire<sup>156</sup> (schéma IV.25).



**Schéma IV.25 : Synthèse d'amidrazones à partir de chlorure d'imidoyle**

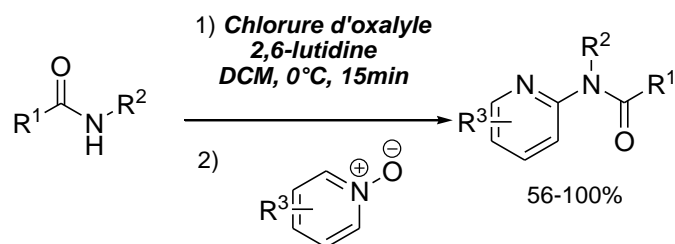
Historiquement, les chlorures d'imidoyles sont obtenus par la déshydratation d'amides secondaires en les chauffant en présence d'un excès de réactifs tels que  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$  et  $\text{POCl}_3$ , ou en les traitant par un mélange  $\text{PPh}_3 / \text{CCl}_4$  à température ambiante<sup>157</sup>. Néanmoins, outre leur manque de généralité, la plupart de ces méthodes présentent de sérieux inconvénients. En effet, l'excès d'agent déshydratant ainsi que les abondants sous-produits générés par ces procédés doivent être éliminés, et, par conséquent, l'obtention du chlorure d'imidoyle pur nécessite souvent d'avoir recours à une distillation fractionnée ou à des techniques de précipitation sous conditions anhydres.

Une voie de synthèse plus douce a été développée par Bilodeau<sup>158</sup>, dans laquelle le chlorure d'imidoyle est obtenu par la réaction d'un amide secondaire avec une quantité stœchiométrique de chlorure d'oxalyle et en présence d'un excès de 2,6-lutidine à  $0^\circ\text{C}$  dans le dichlorométhane. Cette méthode est d'autant plus facilement exploitable, que le chlorure d'imidoyle généré de la sorte peut être utilisé *in situ* pour une transformation ultérieure. Ainsi, Bilodeau a mis au point une synthèse d'amide 2-aminopyridines par la réaction entre un amide secondaire et un oxyde de *N*-pyridine via un chlorure d'imidoyle intermédiaire (schéma IV.26).

<sup>156</sup> Smith, R. F.; Johnson, D. S.; Abgott, R. A.; Madden, M. J. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1344-1348.

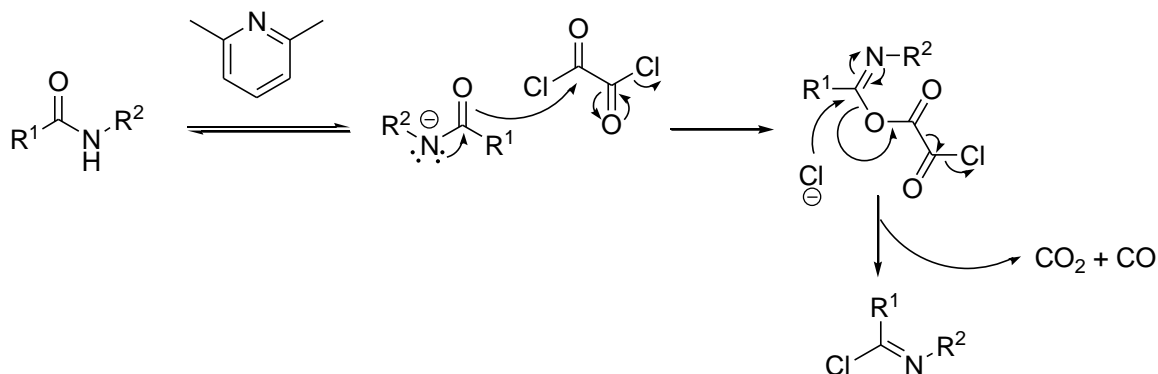
<sup>157</sup> Kantlehner, W. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds.; Pergamon Press: New York, 1991, Vol. 6, p. 485.

<sup>158</sup> Manley, P. J.; Bilodeau, M. T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3127-3129.



**Schéma IV.26 : Synthèse d'amide 2-aminopyridine via un chlorure d'imidoyle**

En ce qui concerne le mécanisme de formation du chlorure d'imidoyle, on peut supposer que la 2,6-lutidine déprotone l'amide, qui va ensuite s'additionner sur le chlorure d'oxalyle. L' $\alpha$ -oxoester-imine qui en résulte subit ensuite une attaque nucléophile d'un atome de chlore, entraînant aussitôt l'élimination d'une molécule de dioxyde de carbone et de monoxyde de carbone, ce qui aboutit à la formation du chlorure d'imidoyle désiré. (schéma IV.27).



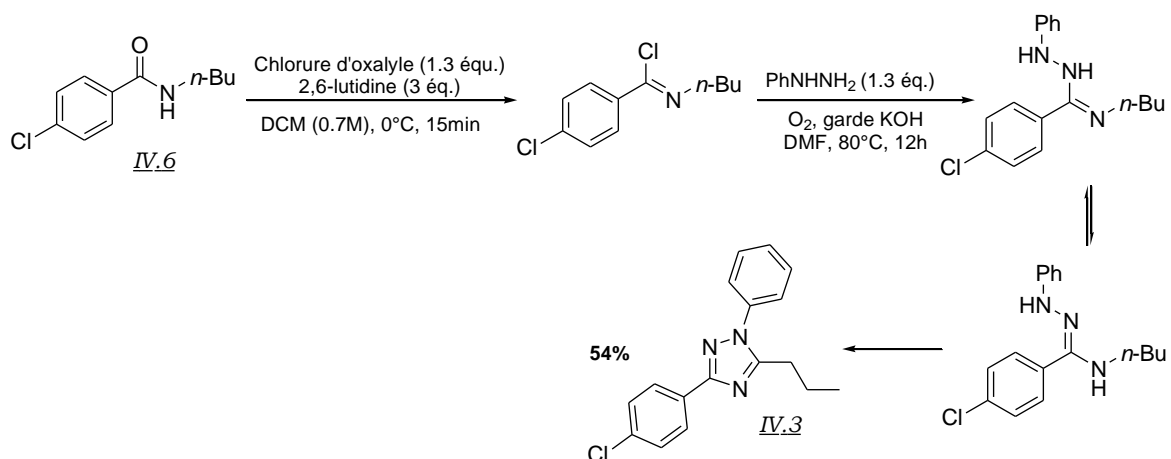
**Schéma IV.27 : Mécanisme de la formation d'un chlorure d'imidoyle par la réaction d'un amide secondaire avec le chlorure d'oxalyle en présence de 2,6-lutidine**

Il est à noter qu'une synthèse de chlorure d'imidoyle à partir d'amide et de chlorure d'oxalyle avait d'ores et déjà été réalisée en 1971 par Newcomb<sup>159</sup>.

## 2°) Synthèse one-pot de 1,2,4-triazoles à partir d'amides via un chlorure d'imidoyle

A titre de premier essai, nous avons soumis le *N*-butyl-4-chlorobenzamide aux conditions prescrites par Bilodeau pour la synthèse de chlorures d'imidoyle. Nous avons ensuite évaporé le solvant afin de le remplacer par du DMF, puis ajouté la phénylhydrazine dans le milieu. Le mélange réactionnel ainsi obtenu a été porté à 85°C pendant 12 h au contact de l'oxygène de l'air, et finalement, nous avons pu isoler le 3-(4-chlorophényl)-1-phényl-5-propyl-1*H*-1,2,4-triazole attendu avec un rendement de 54% (schéma IV.28).

<sup>159</sup> Newcomb, M.; Esker, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1035-1038.

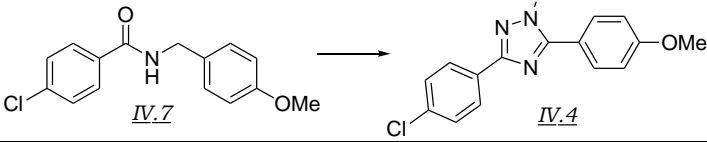
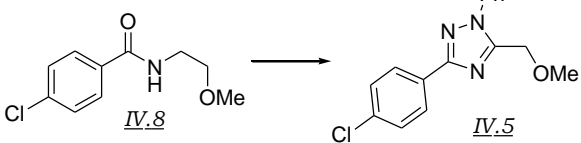


**Schéma IV.28 : Premier essai de synthèse de triazole via un chlorure d'imidoyle**

Le même triazole ayant été obtenu avec un rendement de 73% à partir d'une hydrazone, nous avons entrepris d'optimiser les conditions de la réaction.

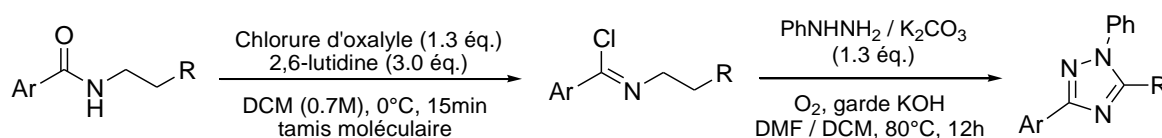
Pour commencer, nous avons remplacé la 2,6-lutidine par de la pyridine, mais l'hétérocycle attendu n'a pas été observé dans ces conditions. Ceci s'explique sans doute par le fait que la pyridine est une moins bonne base que la 2,6-lutidine, mais aussi un meilleur nucléophile, qui risque donc d'entre en compétition avec l'amide pour l'attaque du chlorure d'oxalyle. Nous sommes donc revenus à l'emploi de la 2,6-lutidine, et avons tenté une procédure *one-pot* pour limiter les pertes en intermédiaire. Deux solvants ont été évalués : dans le THF, aucun produit n'a été isolé, et dans le DMF, le rendement chute à 38%. La procédure initiale a cependant pu être améliorée. En effet, si l'on réalise la première étape dans le DCM, et que l'on ajoute directement le DMF lorsque la conversion en chlorure d'imidoyle est complète, sans évaporation préalable du DCM (ce dernier disparaissant de toute façon rapidement du milieu lors de la seconde étape qui se déroule à 80°C), le rendement atteint 60%. Précisons par ailleurs qu'une précaution supplémentaire a été prise lors de cet essai, à savoir que la phénylhydrazine employée a été séchée sur du carbonate de potassium.

Dans ces conditions, deux autres exemples ont été réalisés, l'un avec le 4-chloro-*N*-(4-méthoxybenzyl)benzamide, l'autre avec le 4-chloro-*N*-(2-méthoxyéthyl)benzamide. Le rendement dans chacun des cas n'est que de 27%. La présence éventuelle d'eau, même à l'état de traces, menaçant d'hydrolyser le chlorure d'imidoyle intermédiaire, nous avons reproduit ces expériences en utilisant du tamis moléculaire. Les rendements obtenus augmentent alors nettement (tableau IV.3).

	<b>Rdt sans tamis</b>	<b>Rdt avec tamis</b>
	27%	41%
	27%	38%

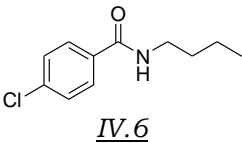
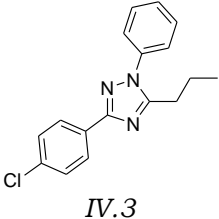
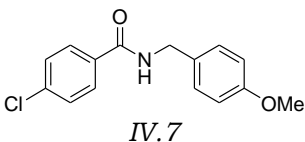
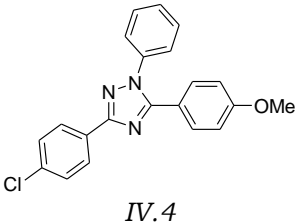
**Tableau IV.3 : Passage au crible des conditions expérimentales pour l'obtention *one-pot* de triazoles à partir d'une hydrazone**

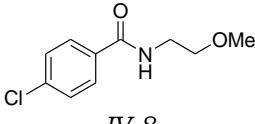
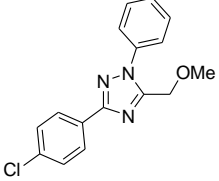
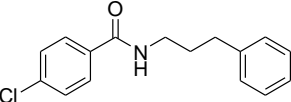
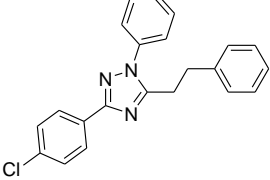
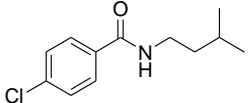
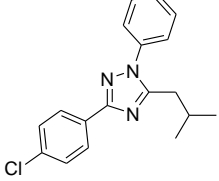
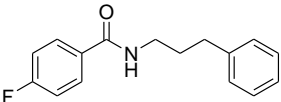
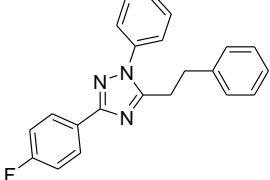
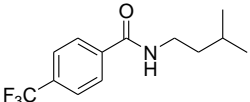
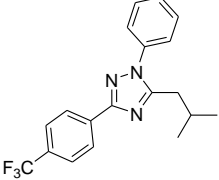
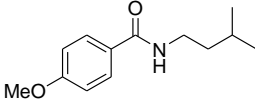
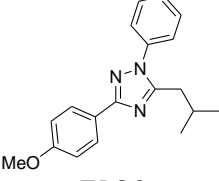
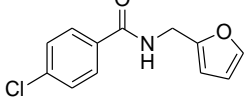
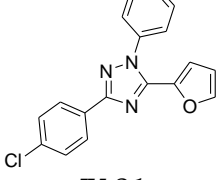
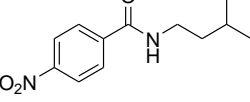
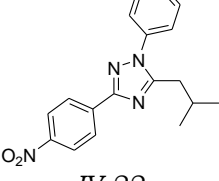
Une fois ces conditions optimisées mises au point (schéma IV.29), la synthèse *one-pot* en deux étapes de plusieurs 1,2,4-triazoles a pu être mise en œuvre (tableau IV.4).



**Schéma IV.29 : Conditions optimisées pour la synthèse *one-pot* de triazoles à partir d'amides via un chlorure d'imidoyle**

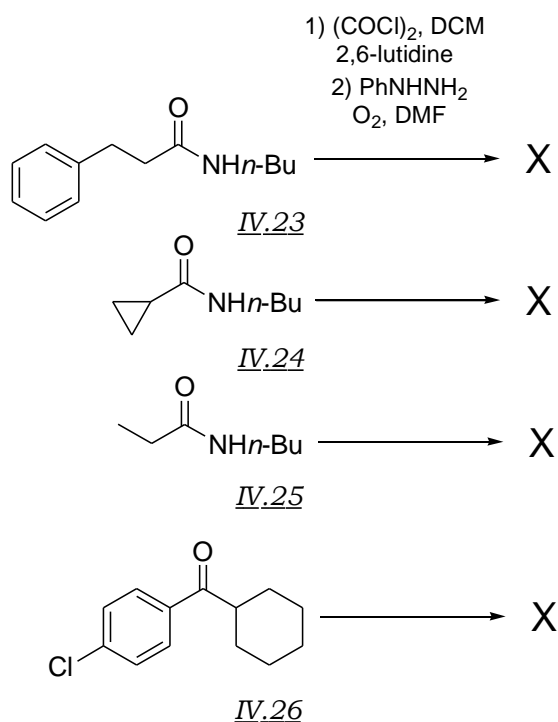
La réaction donne de bons rendements avec les amides issus d'un aldéhyde aromatique, dont le noyau peut porter aussi bien des substituants électroattracteurs (tableau IV.4 entrées 1-7, 9-10) qu'électrodonneur (tableau IV.4, entrée 8).

<b>Entrée</b>	<b>Amides</b>	<b>Triazoles</b>	<b>Rdt</b>
1			60%
2			41%

3	 <p style="text-align: center;"><u>IV.8</u></p>	 <p style="text-align: center;"><u>IV.5</u></p>	38%
4	 <p style="text-align: center;"><u>IV.9</u></p>	 <p style="text-align: center;"><u>IV.16</u></p>	66%
5	 <p style="text-align: center;"><u>IV.10</u></p>	 <p style="text-align: center;"><u>IV.17</u></p>	64%
6	 <p style="text-align: center;"><u>IV.11</u></p>	 <p style="text-align: center;"><u>IV.8</u></p>	50%
7	 <p style="text-align: center;"><u>IV.12</u></p>	 <p style="text-align: center;"><u>IV.19</u></p>	55%
8	 <p style="text-align: center;"><u>IV.13</u></p>	 <p style="text-align: center;"><u>IV.20</u></p>	54%
9	 <p style="text-align: center;"><u>IV.14</u></p>	 <p style="text-align: center;"><u>IV.21</u></p>	34%
10	 <p style="text-align: center;"><u>IV.15</u></p>	 <p style="text-align: center;"><u>IV.22</u></p>	30%

**Tableau IV.4 : Synthèses de 1,2,4-triazoles à partir d'amides**

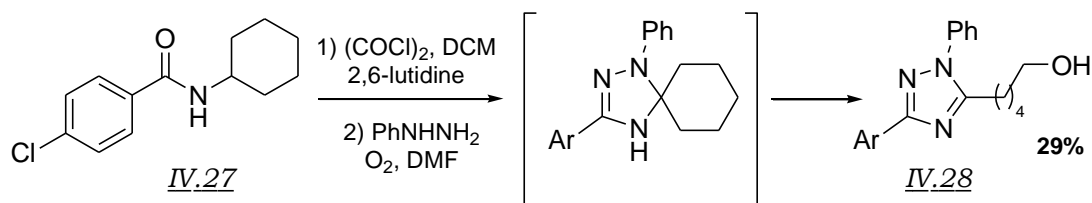
En revanche, nous ne sommes pas parvenus à obtenir des triazoles qui seraient issus d'alkylamides. Ces derniers semblent réagir, mais aucun produit n'a pu être isolé (schéma IV.30).



**Schéma IV.30 : Les alkylamides ne réagissent pas**

Pour ce qui est du fragment de l'azote, diverses amines primaires ont pu être utilisées (tableau IV.4), mais pas d'amines secondaires. En effet, la (4-chlorophényl)(pipéridin-1-yl)méthanone IV.26 ne réagit pas dans les conditions proposées.

Lorsque l'amide issu de la cyclohexylamine et du chlorure d'acide 4-chlorobenzéique a été soumis aux conditions de la réaction, le 1,2,4-triazole IV.28 a été isolé. Ce dernier résulte probablement du clivage oxydant d'un intermédiaire de type spiro triazoline (schéma IV.31).



**Schéma IV.31 : Réaction d'un amide  $\alpha$ -cyclique**

Pour finir, plusieurs tentatives de réaction avec la méthylhydrazine ont été menées, mais toutes ont échoué.

#### **IV.4) Discussion relative au mécanisme de l'oxydation de l'amidrazone en 1,2,4-triazole**

Les deux voies de synthèse pour l'obtention de 1,2,4-triazoles que nous venons de présenter passent par un intermédiaire de type amidrazone, qui est doublement oxydé pour aboutir à la formation de l'hétérocycle souhaité.

De prime abord, il peut paraître surprenant qu'une telle réaction d'oxydation puisse avoir lieu dans des conditions aussi douces. En effet, un groupement CH<sub>2</sub> en  $\alpha$  de l'azote d'une amine nécessite en règle générale d'être activé par un substituant aryle ou un autre atome électro-donneur pour qu'il soit possible de l'oxyder. De ce fait, il apparaît plus raisonnable de penser que l'oxydation de l'amidrazone est régie par la fonction hydrazone de la molécule.

##### **1°) Oxydation des hydrazones**

L'auto-oxydation des hydrazones a été découverte, et largement étudiée, au début du siècle dernier. Les premiers chercheurs qui s'y sont intéressés ont postulé qu'il s'agissait d'un processus spontané qui ne nécessitait pas d'être déclenché par un stimulus extérieur, tout en soulignant qu'une irradiation par une source lumineuse permettait d'augmenter la vitesse de la réaction<sup>160</sup>. S'il a toujours été clair que cette réaction impliquait l'addition d'une molécule de dioxygène sur l'hydrazone, diverses structures ont été proposées pour les produits qui en résultent. Ainsi, Busch et Dietz<sup>161</sup> avaient initialement suggéré que des adduits de type dioxetanes étaient obtenus, hypothèse qui a été plus tard infirmée par Pausacker<sup>162</sup> et Criegee et al<sup>163</sup>. Ces derniers ont en effet établi que les produits formés par cette réaction sont des  $\alpha$ -azohydroperoxydes (schéma IV.32).

Plusieurs constatations expérimentales ont permis d'apporter un éclairage sur le mécanisme. Tout d'abord, les hydrazones susceptibles de subir une auto-oxydation sont celles qui possèdent au moins un atome d'hydrogène sur l'azote, c'est-à-dire celles qui sont issues d'hydrazines primaires. Par ailleurs, la vitesse de l'auto-oxydation de la phénylhydrazone du benzaldéhyde dépend d'une part du solvant utilisé, et d'autre part de la nature des substituants portés par l'un et l'autre des noyaux aromatiques : elle est augmentée par les groupements électrodonneurs, et diminuée par les groupements électroattracteurs<sup>164</sup>. De plus, l'influence des substituants du noyau provenant de l'hydrazone est nettement plus sensible que celles des groupes initialement situés sur l'aldéhyde.

Ces observations sont cohérentes avec un mécanisme radicalaire en chaîne, qui débute par l'abstraction de l'atome d'hydrogène de la fonction

<sup>160</sup> Stobbe, H.; Nowak, R. *Chem. Ber.* **1913**, 46, 2887-2900.

<sup>161</sup> Busch, M.; Dietz, W. *Chem. Ber.* **1914**, 47, 3277-3291.

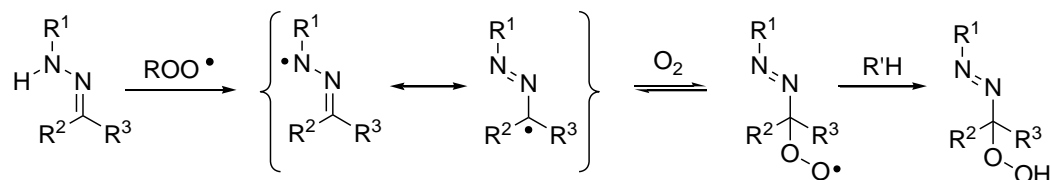
<sup>162</sup> Pausacker, K. H. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3478-3481.

<sup>163</sup> Criegee, R.; Lohaus, G. *Chem. Ber.* **1951**, 84, 219-224.

<sup>164</sup> Khizhan, É. I.; Filippenko, T. A.; Nikolaevskii, A. N. *Russ. J. App. Chem.* **2004**, 3, 423-426.



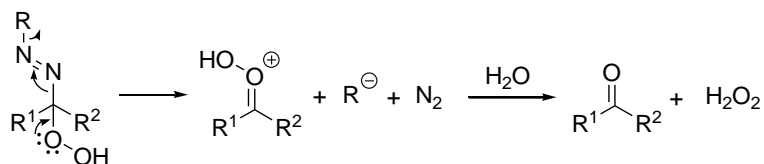
hydrazone par un radical peroxyde. Le radical hydrazonyl ainsi généré subit alors l'addition d'une molécule de dioxygène, donnant naissance à un autre radical peroxyde qui fournit quant à lui l' $\alpha$ -azohydroperoxyde précédemment mentionné, ce après avoir capté un autre atome d'hydrogène (schéma IV.32).



**Schéma IV.32 : Auto-oxydation des hydrazones**

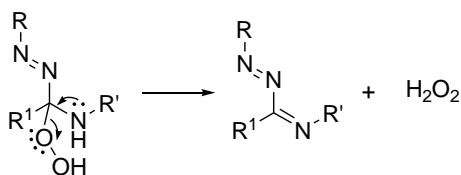
La nature exacte de l'étape d'initiation n'est pas clairement définie. En revanche, il est établi que l'abstraction de l'atome d'hydrogène est plus facile avec les hydrazones issues d'hydrazines aromatiques qu'aliphatiques<sup>165</sup>. Ceci s'explique par la stabilisation du radical généré par délocalisation dans le cycle benzénique.

L' $\alpha$ -azohydroperoxyde formé par l'addition du dioxygène sur le radical hydrazonyl est une espèce très instable, qui se décompose spontanément en cétone, réaction au cours de laquelle se produit un dégagement de diazote (schéma IV.33). Ainsi, Suginome a décrit l'obtention de benzophénones par irradiation des acétylhydrazones correspondantes en présence de dioxygène<sup>166</sup>.



**Schéma IV.33 Décomposition des  $\alpha$ -azohydroperoxyde**

Si un autre atome portant des doublets non liants que l'oxygène de la fonction peroxyde est présent en  $\alpha$  du groupement azo, un mécanisme alternatif peut alors entrer en compétition avec le dégagement de ce dernier. Ainsi, dans le cas des amidrazones, on peut imaginer que l'atome d'azote issu de l'amine assiste le départ de l'hydroperoxyde, très bon groupe partant de surcroît (schéma IV.34).



**Schéma IV.34 : Mécanisme en compétition dans le cas des amidrazones**

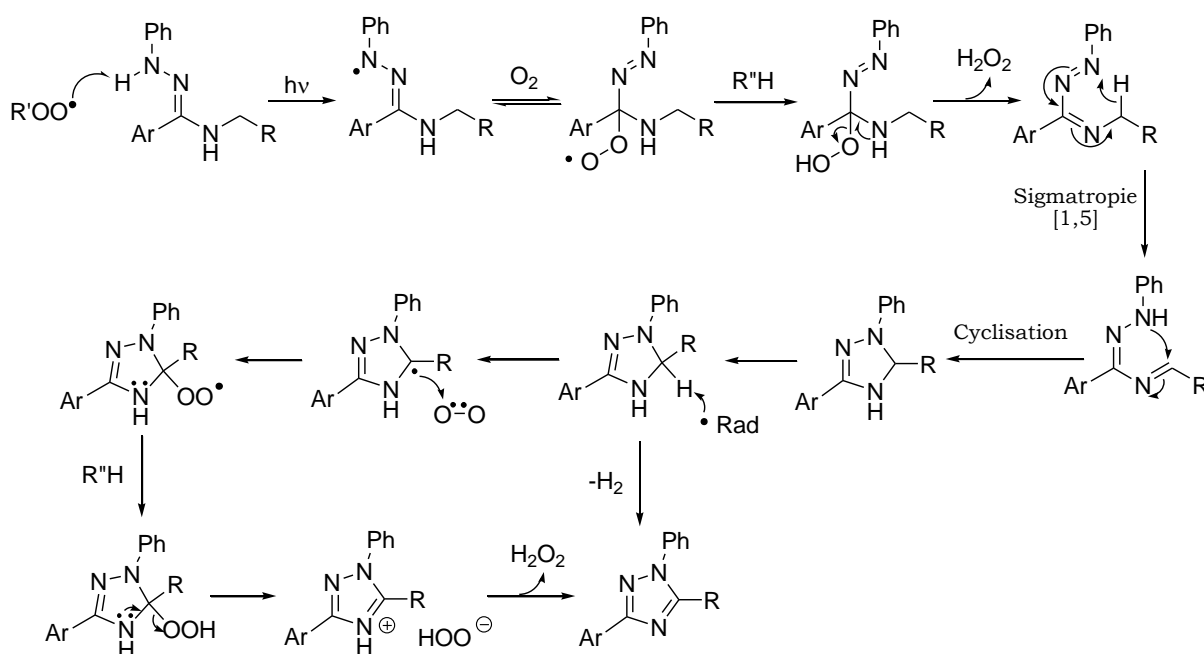
<sup>165</sup> Harej, M.; Dolenc, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7214-7221.

<sup>166</sup> Suginome, H.; Uchida, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3225-3231.

Ces différentes considérations nous ont amené à proposer un mécanisme radicalaire en chaîne pour les oxydations d'amidrazones précédemment décrites, que nous présentons dans le paragraphe suivant.

## 2°) Proposition de mécanisme

En présence de lumière, l'atome d'hydrogène du groupement hydrazone peut être capté par une espèce radicalaire présente dans le milieu, générant ainsi un radical hydrazonyl intermédiaire. L'attaque de ce dernier par le dioxygène de l'air donne naissance à un radical hydroperoxyde qui capte aussitôt un hydrogène pour fournir un intermédiaire tétraédrique instable. Celui-ci perd alors une molécule de peroxyde d'hydrogène, et forme ainsi une azoimine. Cette dernière subit ensuite une sigmatropie [1,5] qui permet d'obtenir l'amidrazone oxydée au pied de l'azote de l'amine. L'atome d'azote de la fonction hydrazone de ce composé peut alors cycliser sur l'imine, et l'hétérocycle qui en résulte s'aromatise pour aboutir finalement au triazole attendu (schéma IV.35).



**Schéma IV.35 : Mécanisme proposé pour la cyclisation oxydante de l'amidrazone en 1,2,4-triazole**

Le radical qui initie le mécanisme en chaîne, représenté R'OO• dans le schéma ci-dessus, n'est pas précisément déterminé. Il peut s'agir de n'importe quel espèce radicalaire présente dans le milieu. Il est à noter qu'une fois que cette initiation a eu lieu, deux radicaux peroxydes sont générés au cours du mécanisme, qui peuvent tout à fait capter l'hydrogène de l'amidrazone initiale (qui joue donc le rôle de R''H dans le mécanisme proposé).

Ce mécanisme est cohérent avec les résultats que nous avons obtenus. En effet, nous ne sommes pas parvenus à synthétiser de triazoles à partir d'aldéhydes et d'hydrazines aliphatiques, ce qui s'explique par le fait que l'abstraction de l'atome d'hydrogène de l'hydrazone est beaucoup plus difficile avec ces derniers qu'avec leurs équivalents aromatiques. La présence de groupement aromatique engendre une importante délocalisation, qui d'une part permet de favoriser l'absorption de l'énergie lumineuse et donc l'abstraction de l'hydrogène, et d'autre part stabilise le radical hydrazonyle qui en résulte, favorisant par conséquent sa formation.

#### **IV.5) Conclusion**

De nombreuses réactions d'oxydations « classiques », notamment celles de composés azotés, reposent sur l'utilisation de métaux tels que le plomb ou le chrome en quantité stoechiométrique, et sont donc loin de satisfaire les exigences environnementales actuelles. De nos jours, on leur préfère des procédés qui n'utilisent qu'une quantité catalytique de métal, le palladium étant l'un des plus prisés.

C'est dans ce contexte que nous avons travaillé à la mise au point d'une nouvelle synthèse de 1,2,4-triazoles par oxydation palladocatalysée d'amidrazones.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé lesdites amidrazones *via* un chlorure d'hydrazone, pour nous atteler ensuite à l'oxydation de ces dernières. Une étude plus approfondie de l'étape oxydante nous a permis de conclure que le seul oxygène de l'air suffisait à sa réalisation, et que le processus n'avait donc pas besoin d'être catalysé par du palladium : il est *de facto* parfaitement écocompatible.

Comme les chlorures d'hydrazones sont des composés hautement allergisants, nous avons cherché une autre voie d'accès aux amidrazones. L'alternative que nous avons proposée consiste en l'attaque de la phénylhydrazine sur un chlorure d'imidoyle, qui peut lui-même être obtenu à partir d'un amide. Cette séquence aboutit à la formation d'une amidrazone, qui est ensuite oxydée comme précédemment pour fournir le triazole désiré.