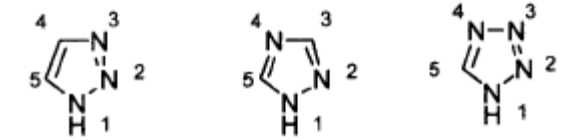
Triazoles and Tetrazoles

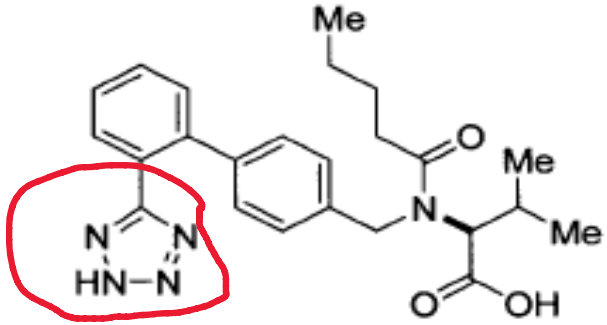
Triazole refers to either one of two isomeric five-member ring compounds with molecular formula C2H3N3.

يشير التريازول إلى أحد مركبين متماثلين حلقيين خماسيين، صيغتهما الجزيئية C2H3N3.

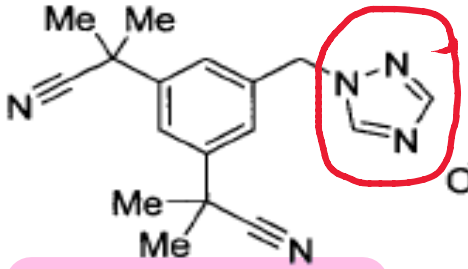
1,2,3-triazole is a colorless low melting solid with a melting point of 23-25 °C and a boiling point of 203 °C/752 mmHg, while the 1,2,4-triazole is a colorless crystalline solid with a melting point of 119-121 °C. Both compounds are corrosive and an irritant to both skin and eyes. Triazole is a five-membered aromatic heterocycle with three N heteroatoms.

1،2،3-تريازول مادة صلبة عديمة اللون ذات درجة انصهار منخفضة تتراوح بين 23 و25 درجة مئوية، ودرجة غليان تبلغ 203 درجة مئوية/752 ملم زئبق، بينما 1،2،4-تريازول مادة صلبة بلورية عديمة اللون، تتراوح درجة انصهارها بين 119 و121 درجة مئوية. كلا المركبين أكّال ومهيج للجلد والعينين. التريازول عبارة عن حلقة غير متجانسة عطرية خماسية تحتوي على ثلاث ذرات نيتروجين غير متجانسة.

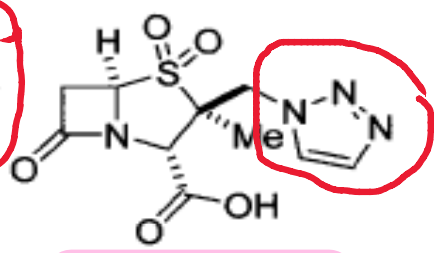




valsartan (Diovan)



anastrozole (Arimidex)



tazobactam (Zosyn)

Triazoles and tetrazoles do not exist in nature. However, many synthetic medicines do contain triazoles and tetrazoles.

لا توجد التريازولات والتترازولات في الطبيعة. ومع ذلك، تحتوي العديد من الأدوية المصنعة على التريازولات والتترازولات.

•valsartan, an angiotensin receptor blocker (ARB) indicated for treatment of
high blood pressure and other cardiovascular disease contains a tetrazole.

• يحتوي فالسارتان، وهو حاصر لمستقبلات الأنجيوتنسين (ARB) يُستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب والأوعية الدموية الأخرى، على التترازول.

• أناستروزول يحتوي على 1،2،4-تريازول وهو دواء مثبط للأروماتاز معتمد لعلاج سرطان الثدي.

•Anastrozole contains a 1,2,4-triazole and is an aromatase-inhibiting drug
approved for treatment of breast cancer.

• Tazobactam is a 1,2,3-triazole containing compound that inhibits the action of bacterial ß-lactamases and is used to treat bacterial infection in combination with the beta-lactam antibiotic piperacillin

• تازوباكتام هو مركب يحتوي على
1،2،3-تريازول، يثبط عمل إنزيمات بيتا لاكتاماز البكتيرية، ويُستخدم لعلاج العدوى البكتيرية مع المضاد الحيوي بيتا لاكتام بيبيراسيلين

Chemical Reactivity

- Both carbon atoms in 1*H*-1,2,4-triazoles are π deficient because both are attached to electronegative nitrogen atoms and the electron density (0.744) at both carbon atoms is low and susceptible to nucleophilic substitution under mild conditions.
- It is a weak base and the pK_a of 2.19 is for protonated species. The NH-protons in *N*-unsubstituted-1,2,4-triazoles are acidic in nature.
- The pK_a of 1,2,4-triazoles is 10.26.
- The triazolium ions formed are also prone to nucleophiles.
- Electrophilic substitution takes place only at nitrogen atoms because of high electron density.

ذرتا الكربون في 1H-1,2,4-تريازول تعانيان من نقص في الإلكترونات (T) لأنهما مرتبطتان بذرتي نيتروجين سالبتين كهربائيًا، وكثافة الإلكترونات (0.744) عند كلتا ذرتي الكربون منخفضة، مما يجعلهما عرضة للاستبدال النيوكليوفيلي في ظروف معتدلة.

• هو قاعدة ضعيفة، وقيمة pKa تساوي 2.19 للأنواع البروتونية. بروتونات NH في N-غير المستبدل-1,2,4-تريازول حمضية بطبيعتها. قيمة pKa لـ 1,2,4-تريازول هي 10.26.

أيونات التريازوليوم المتكونة معرضة أيضًا للنواة المحبة للإلكترونات.

يحدث الاستبدال المحب للإلكترونات فقط عند ذرات النيتروجين بسبب كثافة الإلكترون العالية.

- 1,2,4-Triazole effectively contains two pyridine type atoms and one pyrrole type nitrogen atom. It is deactivated against electrophilic attack and thus resembles pyridine. Nitration, sulfonation and *N*-oxidation do not occur with simple triazoles. Triazolate anions, however, do react readily with electrophiles, alkylation and acylation being the reactions that have been most investigated

1,2,4-تريازول يحتوي بفعالية على ذرتي نيتروجين من نوع البيريدين وذرة نيتروجين واحدة من نوع البيرول. وهو غير نشط ضد الهجوم الإلكتروفيلي، وبالتالي يشبه البيريدين. لا تحدث النترجة والكبرتة وأكسدة النيتروجين مع التريازولات البسيطة.

ومع ذلك، تتفاعل أنيونات التريازولات بسهولة مع الإلكتروفيلات، وتُعد الألكلة والأسيَلَة من أكثر التفاعلات التي تم بحثها

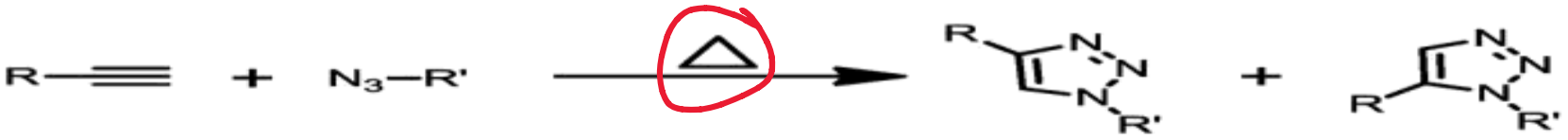
إضافة حلقية ثنائية القطب 1،3 لهويزجن، إضافة حلقية ثنائية القطب 1،3 للألكاينات إلى الأزيدات لتكوين 1،-ثنائي الاستبدال-2،3-تريازولات.

- Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition 1,3-dipolar cycloaddition of alkynes to azides
- to form l,4-disubsituted-l,2,3-triazoles.

- Metal-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition
- Strain-promoted azide alkyne cycloaddition

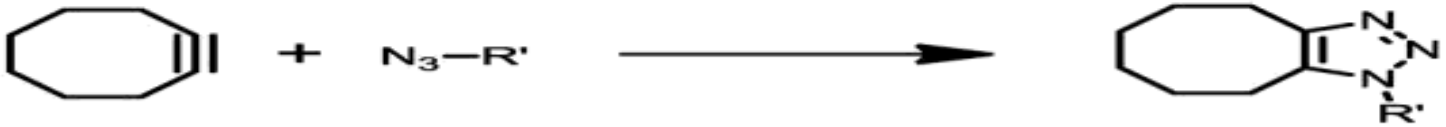
إضافة حلقية ثنائية القطب 1،3 محفزة بالمعادن
إضافة حلقية للأزيد والألكاين محفزة بالإجهاد

(i) Huisgen 1,3- dipolar cycloaddition

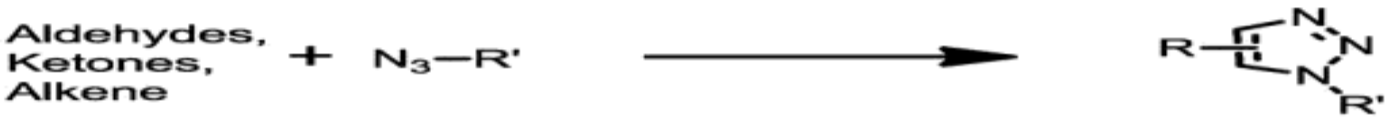


(ii) Metal catalyzed 1,3- dipolar cycloaddition

(iii) Strain promoted azide alkyne cycloaddition



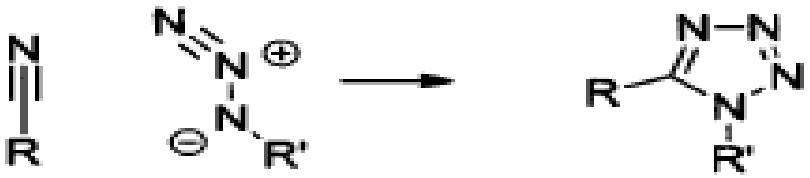
(iv) Metal free synthesis of 1,2,3-triazoles



Construction of the Tetrazole Ring

- The synthesis of tetrazole usually involves a variation of the Finnegan tetrazole synthesis that is the addition of hydrazoic acid to a carbon-nitrogen multiple bond.

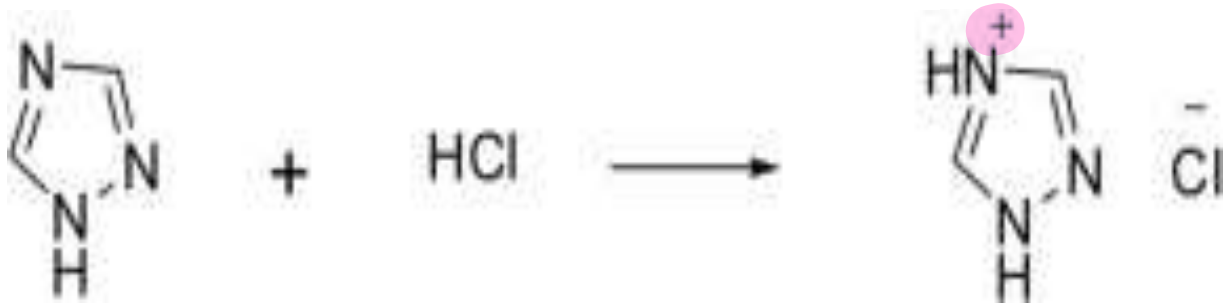
• يتضمن تركيب التترازول عادةً شكلاً مختلفًا من تركيب فينيجان للتترازول، وهو إضافة حمض الهيدرازويك إلى رابطة متعددة بين الكربون والنيتروجين.



• تفاعلات الاستبدال الإلكتروفيلي
• يتم بروتنة 1H-1,2,4-تريازول الأصلي بسهولة في الموضع 4 في حمض الهيدروكلوريك المركز لتكوين كلوريد التريازوليوم.

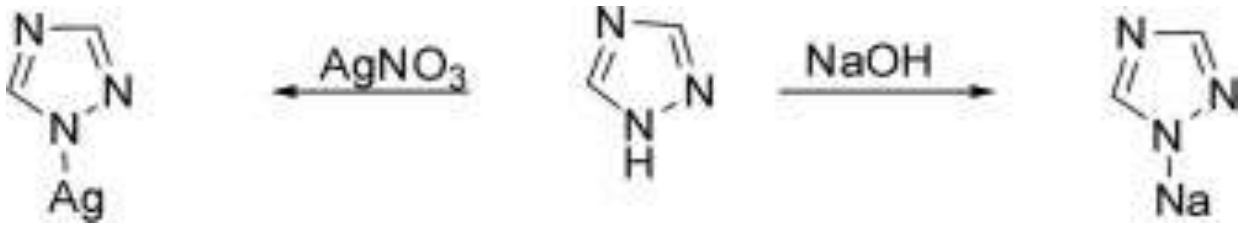
على ال N

- Electrophilic Substitution Reactions
- The parent 1*H*-1,2,4-triazole is readily protonated at position 4 in concentrated HCl to form triazolium chloride.



• يتم تمعدن 1H-1,2,4-تريازولات بسهولة باستخدام هيدروكسيد الصوديوم، ونترات الفضة، ونترات النحاس لتكوين المركبات العضوية المعدنية المقابلة.

- Metalation
- 1*H*-1,2,4-Triazoles are easily metalated with NaOH, $AgNO_3$, and copper nitrate to form respective organometallic compounds.
-



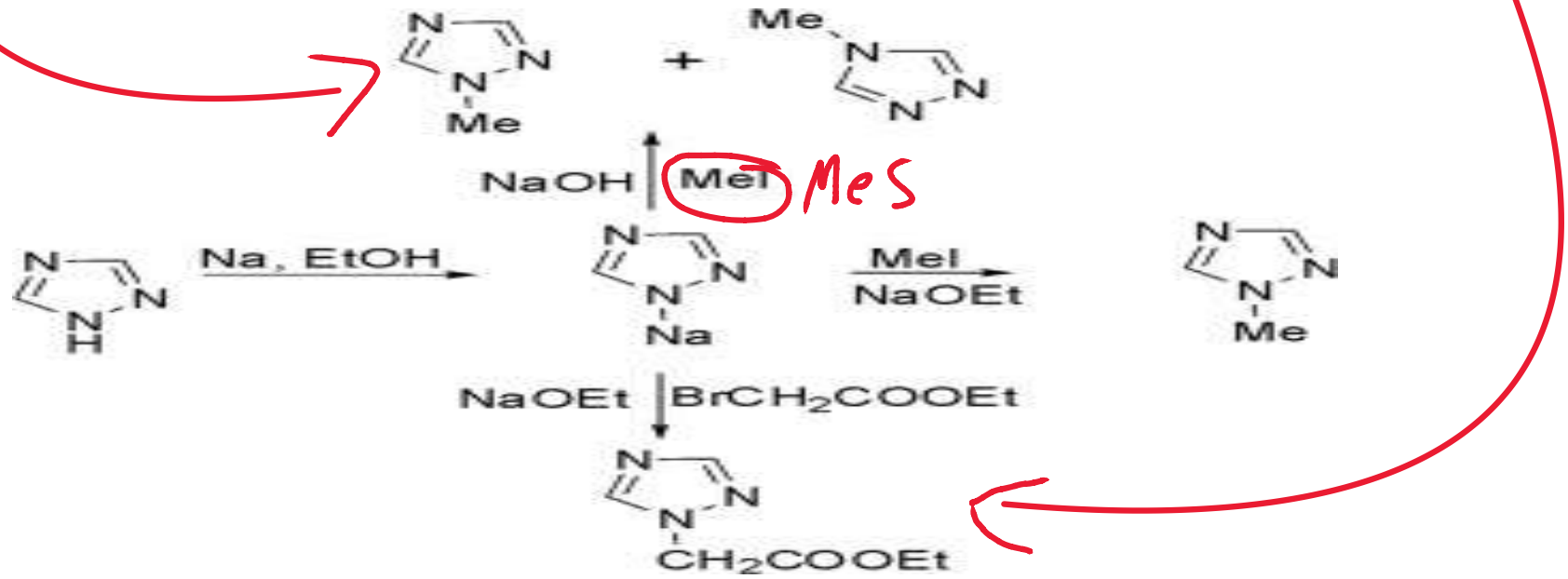
- Alkylation[693]
- 1*H*-1,2,4-Triazole is regioselectively
- alkylated at N_1 when sodium ethoxide in ethanol is used as a base
- but alkylation in aqueous NaOH with methyl sulfate gave a mixture of 1-methyl- and 4-methyl-1,2,4-triazole.
- Alkylation with ethyl chloroacetate in sodium methoxide produced N_1-substituted products.

يتم ألكلة 1H-1,2,4-تريازول بشكل انتقائي موضعيًا

عند N، عند استخدام إيثوكسيد الصوديوم في الإيثانول كقاعدة

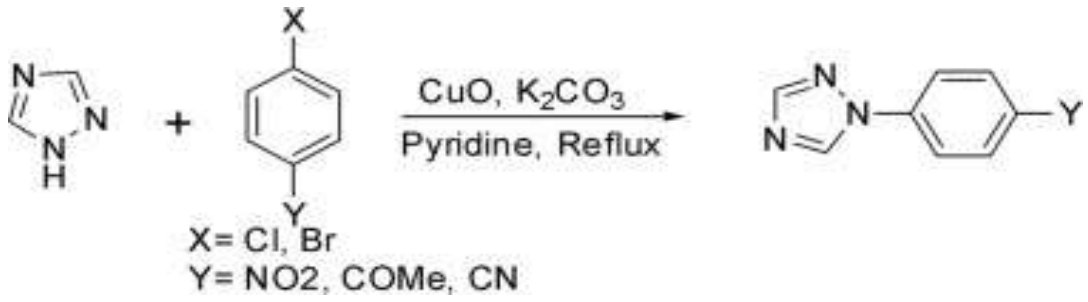
لكن الألكلة في هيدروكسيد الصوديوم المائي مع كبريتات الميثيل أعطت خليطًا من 1-ميثيل- و4-ميثيل-1،2،4-تريازول.

الألكلة مع كلورو أسيتات الإيثيل في ميثوكسيد الصوديوم أنتجت منتجات N-مستبدلة.



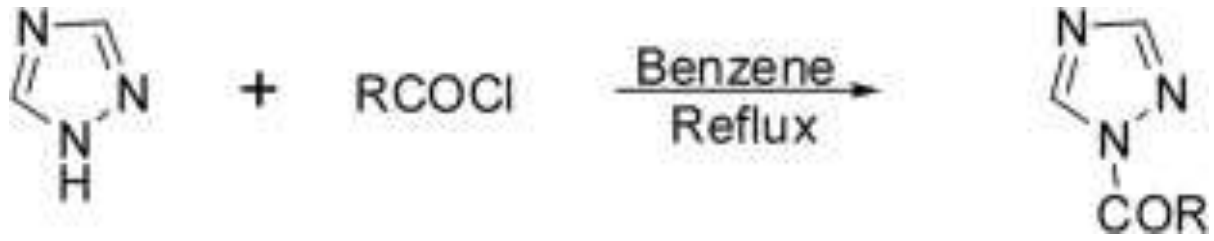
يتم أريلة 1H-1,2,4-تريازولات باستخدام هاليد الأريل الذي يحتوي على بديل ساحب للإلكترونات في ظل ظروف أولمان باستخدام Cu0 كمحفز في البيريدين المرتجع، مما ينتج عنه 1-أريل-1H-1,2,4-تريازول.

- Arylation Reactions[695]
- 1*H*-1,2,4-Triazoles are arylated with aryl halide having an electron-withdrawing substituent under Ullmann conditions using CuO as catalyst in refluxing pyridine, which offered 1-aryl-1,2,4-1*H*-triazole.



- Acylation
- 1*H*-1,2,4-Triazole on reaction with acyl chloride in dry benzene under reflux delivered 1-acyl-1,2,4-triazole.

• تفاعل 1H-1,2,4-تريازول مع كلوريد الأسيل في البنزين الجاف تحت الارتداد أنتج 1-أسيل-1,2,4-تريازول.



Electrophilic Substitution at Carbon

تحدث عملية البرومة لـ 1H-1,2,4-تريازول في محلول NaOH المائي بسهولة في درجة حرارة الغرفة لإعطاء 3,5-ثنائي بروموـ1,2,4-تريازول بنسبة 82%. ومع ذلك، فإن الكلورة في محلول KHCO3 المائي تعطي 1-كلورو-1,2,4-تريازول، والذي يعاد ترتيبه إما بالتسخين أو التخزين لفترة طويلة إلى 3-كلورو-1H-1,2,4-تريازول بنسبة 40%.

- Bromination of 1*H*-1,2,4-triazoles in aqueous NaOH solution occurs readily at room temperature to give 3,5-dibromo-1,2,4-triazole in 82% yields. However, chlorination in aqueous $KHCO_3$ solution delivered 1-chloro-1,2,4-triazole, which either on heating or long storage rearranged to 3-chloro-1*H*-1,2,4-triazole in 40% yields.
-