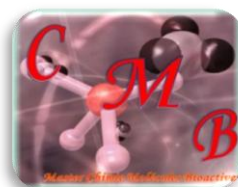




**Master Sciences et Techniques : CMBA
Chimie des Molécules Bioactives**



Mémoire de fin d'études

Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

**Synthèse de mono et/ou di-1,2,3-triazoles
via la Chimie Click**

Présenté par :

Youness BOUKHARSA

Encadré par :

- **Pr.** El Mestafa El HADRAMI
- **Pr.** Abdeslem BEN-TAMA

Soutenu Le 23 Juin 2010 devant le jury composé de :

- | | |
|------------------------------------|------------|
| - Pr. Mohamed EL ASRI | FST-Fès |
| - Pr. Hanane TOUZANI | FST-Fès |
| - Pr. El Houssine ALILOU | FST-Fès |
| - Pr. El Houssine DERWICH | USMBA-CURI |
| - Pr. El Mestafa EL HADRAMI | FST-Fès |

Stage effectué au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée

Equipe Chimie Bioorganique

∞ Dédicaces ∞

J'aime bien dédier ce modeste travail à ceux qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui, à mes très chers parents, pour leur amour, leur soutien et leurs grands sacrifices.

Je tiens également à le dédier à :

Ma très chère grande mère pour son aide morale et son assistance.

Mes très chers frères.

Tous mes amis.

BOUKHARSA Youness

Remerciements

*Ce travail a été réalisé dans le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, sous la direction des Professeurs **El Mestafa EL HADRAMI** et **Abdeslem BEN TAMA** à qui je tiens à exprimer ma reconnaissance pour l'encadrement qu'ils m'ont accordé et les précieux renseignements qu'ils m'ont fournis.*

*Mes remerciements les plus sincères vont à Monsieur **Fouad OUZZANI CHAHDI**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès et Responsable de formation (Master CMBA). Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de ma profonde reconnaissance et mes sentiments les plus respectueux.*

*Monsieur **Mohamed EL ASRI**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, qui me fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous sommes très honorés de sa présence dans le jury et nous lui exprimons nos plus vifs remerciements.*

*Mes vifs remerciements s'adressent également au Madame **Hanane TOUZANI**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, pour avoir accepté de juger ce travail et nous honorer de sa présence.*

*Je tiens aussi à adresser mes plus vifs et sincères remerciements à Monsieur **El Houssine ALILOU**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, qui a bien voulu s'intéresser à nos travaux et nous a fait l'honneur de faire partie de ce jury.*

*Je suis très honoré par la présence dans ce jury de Monsieur **El Houssine DARWICH**, Professeur à l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah-CURI qui a bien voulu évaluer ce travail. Qu'il veuille bien croire en l'assurance de mes sentiments les plus distingués.*

Je tiens à exprimer également ma gratitude pour le corps enseignant, pour les conseils avisés qu'ils m'ont souvent prodigués, durant ces deux années de formation.

*Mes plus vifs remerciements s'adresse à **mes amis**, qui m'ont encouragé et soutenu durant la période de stage.*

*Un amical merci s'adresse également, à tous les chercheurs des Laboratoires de Chimie Organique Appliquée et de Chimie de la Matière Condensée de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès pour leurs soutiens et leurs sympathies en particulier **Issam GAAMOUSI**.*

Que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

Sommaire

Introduction générale.....1

Chapitre I : Rappel bibliographie sur la synthèse de 1, 2, 3- triazoles par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3

I.	Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.....	6
	1) Introduction.....	6
	2) Concept de la « Click Chemistry ».....	6
	3) Généralité sur les cycloadditions dipolaire-1,3.....	8
	4) Propriétés des composés triazoliques.....	10
	a- Propriétés physico-chimiques.....	10
	b- Activité biologique des azoles.....	11
II.	Principaux systèmes catalytiques de cycloaddition.....	12
	1) Cycloaddition sans catalyse (thermique).....	12
	2) Cycloaddition catalysé par le Cu.....	14
	3) Cycloaddition catalysé par le Ru.....	17
III.	Rappel bibliographie sur la synthèse de glycosyl-1,2,3-triazole via la chimie Click...18	
IV.	Conclusion.....	25
	Références bibliographies.....	26

**Chapitre II : Synthèse de mono et/ou di-1,2,3-triazoles par la réaction de
cycloaddition dipolaire-1,3**

I.	Synthèse des dipolarophiles et dipôles.....	31
	1) Préparation des dipolarophiles: (O-alkylation).....	31
	a- Protection des sucres.....	32
	b- O-alkylation des sucres.....	34
	2) Préparation des dipôles azide.....	34
II.	Cycloaddition dipolaire-1,3 avec le Cuivre (I) comme catalyseur.....	37
	1- Cycloaddition avec deux équivalents de dipolarophile.....	37
	2- Cycloaddition avec un équivalent de dipolarophile.....	41
	Références bibliographiques.....	45
	Partie expérimentale.....	46
	Conclusion générale	58

Liste des abréviations

δ : déplacement chimique.

Å : Angstrom.

ΔH_f : enthalpie de formation.

AZT : azido-3'-désoxythymidine.

Cp : cyclopentadiényle.

CuAAC : La cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne terminal.

DMF : diméthylformamide.

EDCI : 1-Ethyl-3-(3-Diméthylaminopropyl)carbodiimide.

éq. : équivalent.

HOBt : 1-hydroxybenzotriazole.

HOMO : orbitale la plus haute occupée.

LUMO : orbitale la plus basse vacante.

Me : méthyle.

OMF : orbitales moléculaires frontières.

PNB = p-nitrobenzyl.

pK_a : constante d'équilibre.

Rf. : Rapport frontal.

RMN : résonance magnétique nucléaire.

TA : température ambiante.

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium.

TEA : triéthylamine.

TES : triéthylsilice.

T_{eb} : température d'ébullition.

T_f : température de Fusion.

TFA : acide trifluoroacétique.

THF : tétrahydrofurane.

TiCl₄ : tétrachlorure de titane

TIPS : triisopropylsilice.

UDP : acide uridine diphosphate.

Introduction Générale

Le développement de la chimie organique qui a conduit à un grand nombre de synthèses a pour moteur d'une part la curiosité scientifique et d'autre part des impératifs économiques.

Ce développement s'est effectué en suivant une progression logique :

- Etude des structures des composants des substances organiques naturelles,
- Reproduction par synthèse des produits naturels puis synthèse de leurs dérivés en améliorant leurs propriétés,
- Synthèse de produits totalement nouveaux. En particulier les matières plastiques, les fibres synthétiques, les combustibles et les carburants, les parfums, les arômes et les colorants et enfin les médicaments.

D' un autre côté, la chimie des glucides, a connu une grande évolution, vu le large domaine de son application. Les composés glycosylés sont utilisés en tant que précurseurs pour la synthèse de produits d'intérêt pharmacologiques tels que les agents anticancéreux et antiviraux ... [1-8]. Ils occupent une place importante dans la chimie des molécules tensioactives et d'autres domaines variés. En effet, de nombreux C-glycosides naturels présentant d'importantes propriétés biologiques ont été découverts et des synthèses variées de ces composés ont été élaborées.

De même, la chimie hétérocyclique est un domaine vaste et important de la chimie organique. Les hétérocycles existent à l'état naturel, par exemple dans les acides nucléiques et les alcaloïdes indoliques. Les hétérocycles de synthèse sont largement utilisés comme herbicides, fongicides, insecticides, colorants, conducteurs organiques, et bien sûr, comme produits pharmacologiquement actifs. Un des premiers exemples de ce type est la synthèse de la vitamine B6 en 1939 [9].

Par ailleurs, la recherche de nouvelles réactions à la fois simples, efficaces et versatiles, permettant la construction de nouvelles molécules inédites, est devenue le centre d'intérêt de la communauté des chimistes. A ce nouveau challenge fait écho l'apparition du concept de « Click Chemistry » en 2001 [10], définissant une réaction chimique quantitative, régiosélective, compatible avec une grande variété de système réactionnels de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre (I).

De notre part, nous nous proposons d'explorer en détail la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre entre un diazide et des glycosyl-alcynes et en particuliers d'étudier les conditions réactionnelles menant à une monocycloaddition ou à une di-cycloaddition.

Notre manuscrit, se divise en deux chapitres principaux qui détaillent les différents aspects de nos travaux :

Le premier chapitre propose une étude bibliographie approfondie de la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne terminal (CuAAC) appliquée à la chimie organique. Tout d'abord, un mécanisme de cette réaction et des conditions expérimentales qui lui sont associées seront rapportés, accompagnés d'un rappel sur les propriétés spécifiques du cycle triazole formé pendant cette réaction.

Le deuxième chapitre décrit nos propres travaux concernant la synthèse de mono et/ou di-1,2,3-triazoles dans les conditions de Click Chemistry.

En dernier lieu, une partie expérimentale donnera le détail des protocoles expérimentaux utilisés pour les différentes synthèses, ainsi que les indexations des spectres de RMN ^1H et ^{13}C pour tous les produits synthétisés.

Références bibliographiques

- [1] F. Seela, H. Winter, M. Moler; **Helv. Chem. Acta**, **1993**, 76, 1450
- [2] G. W. Kinder, V. C. Dewery, R. E. Park Jr., G. L. Woodside; **Science**, **1949**, 109, 511
- [3] A. Bendich, P. J. Russell Jr, J. J. Fox; **J. Am. Chem. Soc.**, **1954**, 76, 6073
- [4] M. A. Pfaller, J. J. Marr ; **Antimicrob. Agents Chemother**, **1974**, 5, 469
- [5] J. J. Marr, R. L. Berens ; **J. Infect. Dis.**, 1977, 136, 724
- [6] D. J. Nelson, C. J. L. Bugge, G. B. Elion, R. L. Berns, J. J. Marr; **J. Biol. Chem.**, **1979**, 254, 3959.
- [7] J. J. Marr, R. L. Berns, G. B. Elion, R. L. Berns, J. J. Marr; **J. Bio. Chem.**, **1979**, 254, 3959.
- [8] B. C. Walton, J. Harper, R. A. Neal; **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, **1983**, 32, 46.
- [9] K. Folkers, S. A. Harris, E. T. Stiller; **J. Am. Chem. Soc.**, **1939**, 61, 1242-1244.
- [10] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless; **Angew. Chem. Int. Ed.**, **2001**, 40, 2004-2021.

Chapitre 1 :

**Etude bibliographie sur la synthèse de 1, 2, 3- triazoles par
la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3**

I- Réaction de Cycloaddition dipolaire-1,3

1- Introduction

Les composés N-hétérocycliques tels que les 1,2,3-triazoles connus depuis plus d'un siècle ^[1], peuvent afficher des activités biologiques et il existe de nombreux exemples dans la littérature, y compris l'activité anti-VIH ^[2,3], activité antimicrobienne contre les bactéries à Gram positif ^[4], sélective β_3 agoniste des récepteurs adrénergiques ^[5], et plus. Les 1,2,3-triazoles ont également trouvé une large utilisation dans des applications industrielles comme coloration, inhibition de la corrosion (cuivre et alliages de cuivre), photostabilisateurs, matériel photographique, et agrochimiques ^[6].

Pour le moment, ils n'ont pas été utilisés aussi largement que les autres membres de l'azole de la famille. Le manque flagrant de 1,2,3-triazoles dans la littérature est probablement due au répertoire limité de méthodes de synthèse conduisant à ces hétérocycles. Parmi ceux-ci ^[7], la cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen ^[8,9] des azotures et des alcynes est bien en vue comme le moyen le plus direct pour assembler le 1,2,3-triazole fonctionnalisé ^[10].

Bien que la réaction est fortement exothermique (environ -50 à 65 kcal / mol), la barrière d'activation élevée (25-26 kcal / mol pour l'azoture de méthyle et propyne) ^[11] se traduit par des taux de réaction extrêmement faible pour les réactifs non activés même à température élevée.

2- Concept de la « Click Chemistry »

La recherche de réactions chimiques à la fois modulables et efficaces a longtemps fait partie des priorités de la communauté scientifique. Forts de cette idée, Sharpless et al. introduisent en 2001 le concept de la « Click Chemistry », ayant pour objectif de développer une large gamme de blocs sélectifs, modulables et facilement assemblables pour un vaste champ d'application ^[12]. Selon cette première définition, la Click Chemistry englobe toutes les réactions répondant à une série de critères précis, (*Figure 1*).

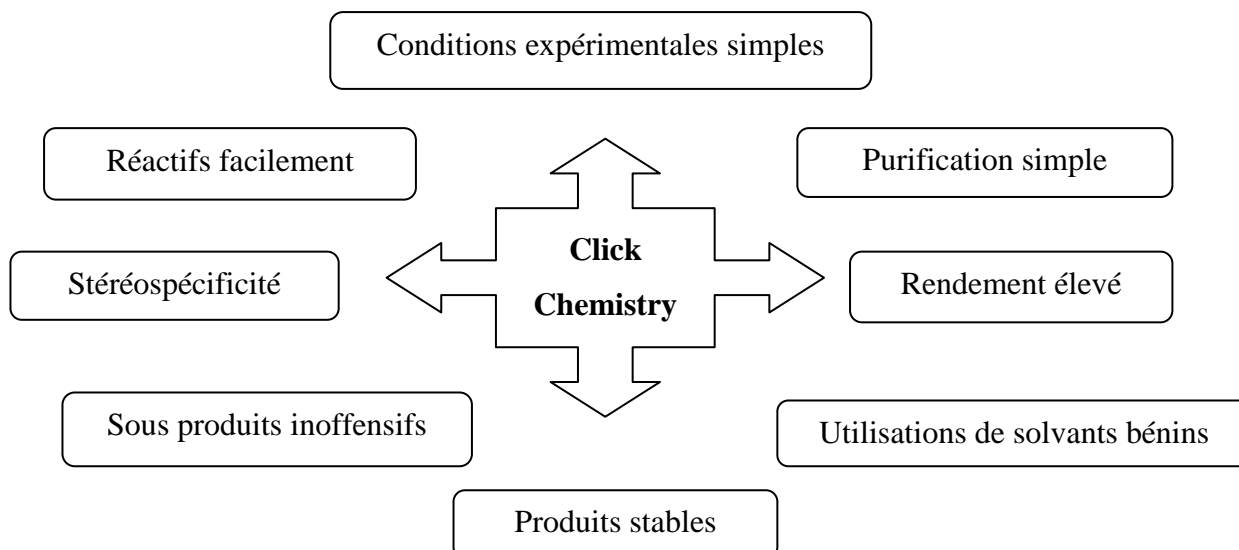


Figure 1

Les réactions remplissant ces critères nécessitent généralement une forte enthalpie de réaction ($> 20 \text{ kcal mol}^{-1}$), afin de conduire rapidement à un produit unique. Ainsi, selon Scharpless, plusieurs classes de transformations chimiques peuvent être considérées comme réactions de Click Chemistry : des cycloadditions d'espèces insaturées (dipolaires-1,3, Diels-Alder), certaines substitutions nucléophiles (ouverture d'hétérocycles électrophiles), ou additions sur liaisons C-C (époxydation, dihydroxylation, aziridination, additions de Michael),...^[12].

Cependant, ces dernières réactions ont rapidement été éclipsées par la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le Cu(I) entre un alcyne et un azoture (CuAAC), simultanément découverte en 2002 par les équipes de Meldal et Sharpless^[13,14]. Sa simplicité et sa fiabilité en font rapidement « la crème de la crème » des réactions de Click Chemistry. Ainsi, les recherches en Click Chemistry de ces dernières années sont principalement consacrées à cette dernière réaction, qui concentre la grande majorité des publications sur le sujet. Elle est si efficace qu'elle est désormais devenue un outil incontournable aussi bien pour les biologistes que pour les organiciens, faisant de la Click Chemistry une véritable « philosophie ».

3- Généralité sur les cycloadditions dipolaires-1,3

La cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen est une réaction entre un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle, nitrile) et un composé dipolaire-1,3 (azoture, oxyde de nitrile, diazo-alcane,...) qui conduit à la formation d'un hétérocycle à cinq atomes, (*Figure 2*).

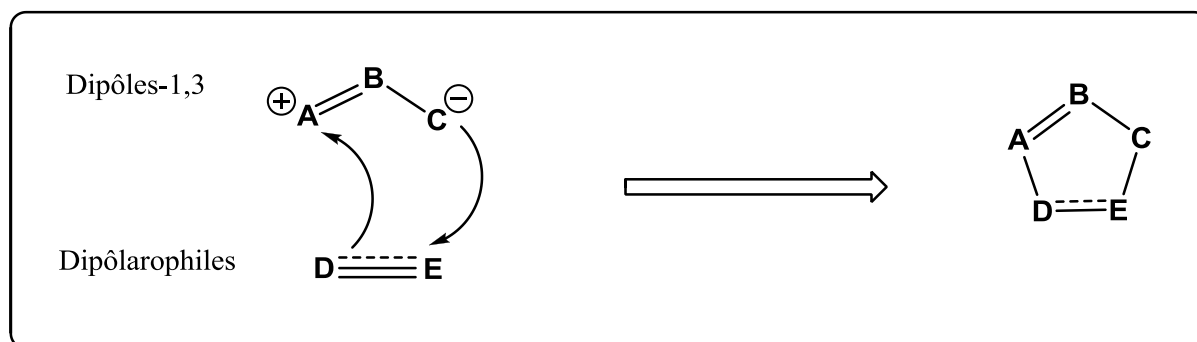


Figure 2

Orientation ou régiosélectivité est un critère important du mécanisme dans le domaine des réactions de cycloaddition. Ainsi, la compréhension plus claire de l'origine de la régiosélectivité est cruciale pour l'interprétation du mécanisme de la réaction de cycloaddition. Diels-Alder et cycloadditions dipolaires-1,3 constituent l'une des plus importantes classes de réactions organiques et sont parmi les méthodes les plus polyvalentes et puissantes de préparation pour la synthèse des composés cycliques.

Les cycloadditions dipolaires-1,3 font partie de la grande famille des réactions péricycliques. Elles s'effectuent par recouvrement d'orbitales de deux espèces comportant, dans un cas, 4 électrons π réactifs (qui correspond au dipôle) et dans l'autre cas, 2 électrons π réactifs (pour le dipolarophile). En concordance avec les règles de Woodward-Hoffman, les réactions péricycliques faisant interagir des espèces ayant un couple $[4n + 2n]$ peuvent s'effectuer de manière concertée et ayant une géométrie orbitale suprafaciale ^[15].

L'état de transition d'une cycloaddition concertée sous l'effet d'une activation thermique est contrôlé principalement par les orbitales moléculaires frontières (OMF) des substrats. La $LUMO_{\text{dipôle}}$ interagit avec la $HOMO_{\text{dipolarophile}}$ et la $HOMO_{\text{dipôle}}$ interagit avec la $LUMO_{\text{dipolarophile}}$. Sustman classifié la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 en trois types basés sur les énergies relatives des OMF entre dipôle et dipolarophile, (*Figure 3*) ^[16].

- Dans les réactions de type **I** ou en demande électronique normale, l'interaction OMF prédominante est celle entre $\text{HOMO}_{\text{dipôle}}$ et $\text{LUMO}_{\text{dipolarophile}}$.
- Pour les réactions de type **II**, la similarité entre l'écart d'énergie $\text{HOMO}_{\text{dipôle}} - \text{LUMO}_{\text{dipolarophile}}$ et $\text{HOMO}_{\text{dipolarophile}} - \text{LUMO}_{\text{dipôle}}$ implique que ces deux interactions HOMO-LUMO sont importantes.
- Les réactions de cycloaddition de type **III** sont déterminées par l'interaction entre $\text{LUMO}_{\text{dipôle}}$ et $\text{HOMO}_{\text{dipolarophile}}$. On attribue dans ce cas à la cycloaddition une demande électronique inverse.

La présence des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs sur le dipôle ou le dipolarophile peut modifier les énergies des OMF relatives. Par exemple, la cycloaddition entre la N-méthyl-C-phénylnitrone et l'acrylate de méthyle est contrôlée par interaction $\text{HOMO}_{\text{dipôle}} - \text{LUMO}_{\text{dipolarophile}}$ et classée en demande électronique normale (type I), tandis que la réaction entre la même nitrone et l'éthyl vinyl éther, contrôlée par interaction $\text{HOMO}_{\text{dipolarophile}} - \text{LUMO}_{\text{dipôle}}$, est classée en demande électronique inverse (type III).

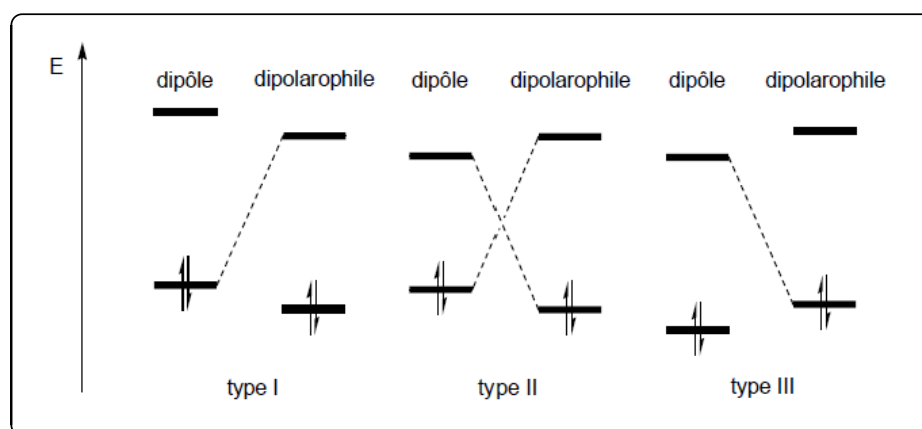


Figure 3

La stéréochimie de la réaction de cycloaddition a aussi été étudiée. Ainsi, il en ressort une stéréospécificité ^[17]. Si les deux faces du dipolarophile sont équivalentes, on obtient un mélange racémique de deux énantiomères. Par contre, si les deux faces sont diastéréotopiques, chacune des deux approches conduit à deux diastérisomères ^[18].

4- Propriétés des composés triazoliques

La réaction-type de Click Chemistry, la cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen, entraîne la formation d'unités 1,2,3-triazole. Nous nous intéressons ici aux différentes propriétés de ces composés, et aux applications intéressantes qu'ils peuvent engendrer.

4-1) Propriétés physico-chimiques

Les triazoles font partie de la famille chimique des azoles, qui sont des composés hétérocycliques à cinq atomes contenant un ou plusieurs hétéroatomes, dont au moins un atome d'azote (*Figure 4*). Les triazoles existent sous la forme de deux isomères : 1,2,3 ou 1,2,4-triazoles.

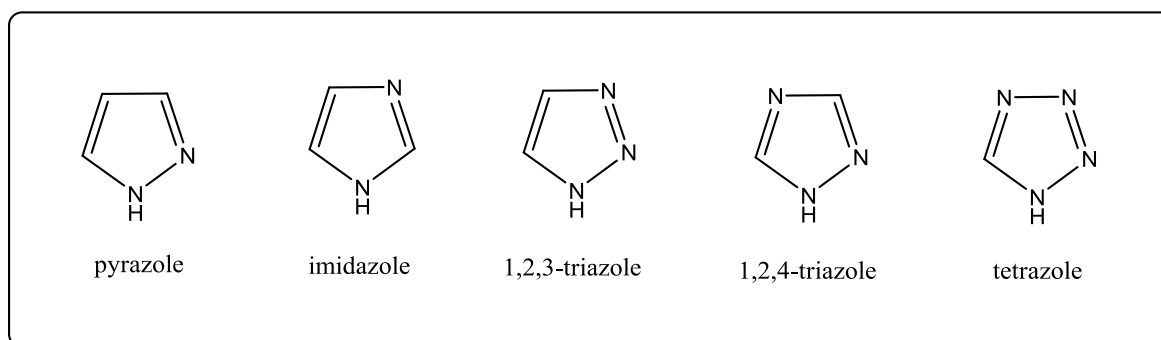


Figure 4

Elguero et coll. se sont intéressés à l'équilibre acido-basiques et à la tautomérisation des 1,2,3-triazoles, qui sont à l'origine de la plupart de leurs propriétés biologiques, chimiques et physico-chimiques ^[19]. Ainsi, les 1,2,3-triazoles existent sous **b** en phase gazeuse et sous les formes (**a + b**) en phase solide et liquide (*Figure 5*) ^[19].

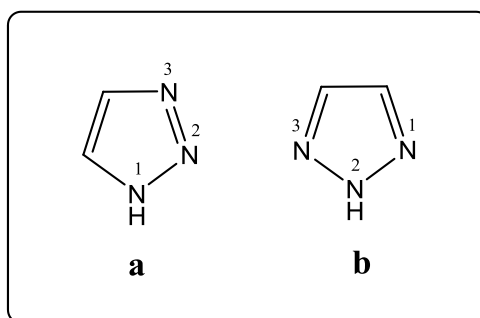


Figure 5

Les triazoles possèdent une structure pseudo-aromatique, qui se traduit notamment par une interaction entre les liaisons π (" π -stacking"), ainsi qu'un grand moment dipolaire et une grande capacité à former des liaisons hydrogène ^[19-21]. Ce sont des composés très stables vis-à-vis d'autres réactifs chimiques, de l'oxydation et de la réduction. Le tableau résume quelques propriétés des triazole et tétrazoles.

Tableau 1 : quelques propriétés physico-chimiques des triazole et tétrazoles.

<i>Molécules</i>	<i>%N</i>	<i>T_f(°C)</i>	<i>T_{eb}(°C)</i>	<i>ΔH_f(kJ/kg)</i>	<i>pK_a</i>	<i>Moment dipolaire (10⁻³⁰ cm)</i>
<i>1,2,3-triazole</i>	61	23	203	2690	9.4	3.23
<i>1,2,4-triazole</i>	61	121	260	2345	10.1	9.61
<i>tétrazole</i>	80	156	158	3370	4.9	17.05

Les composés azole sont généralement stables en température ^[21,22]. Cependant, certains dérivés triazole et tétrazole présentent une certaine instabilité thermique, allant parfois jusqu'à l'explosivité.

4-2) Activité biologique des azoles

Les cycles 1,2,3-triazole peuvent présenter une activité biologique intéressante. En effet, ils se comportent comme des unités de liaison rigides, qui peuvent imiter les propriétés électroniques des liaisons amides, sans la même susceptibilité de clivage hydrolytique (*Figure 6*) ^[23].

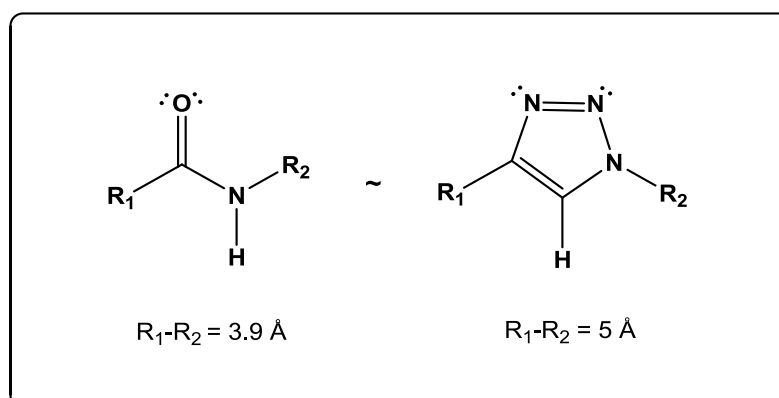


Figure 6

Les cycles 1,2,3-triazole possèdent un moment dipolaire plus élevé que les liaisons amides, ce qui leur confère des propriétés électrophile et nucléophile proches de celles des liaisons peptidiques. En effet, les atomes d'azotes du triazole sont accepteurs de liaison hydrogène tandis que le proton du triazole, très polarisé, peut jouer le rôle de donneur de liaison hydrogène, au même titre que le proton d'une fonction amide [24]. Par conséquent, l'unité 1,2,3-triazole est souvent utilisée en remplacement d'une liaison peptidique. Ainsi, Meldal et coll. synthétisent des molécules peptido-mimétiques par CuAAC [13]. De la même façon, Ghadiri et coll. modifient les propriétés physiques de structures peptidiques en y insérant des unités triazoles [25,26].

II- Principaux systèmes catalytiques de cycloaddition

1- Cycloaddition sans catalyse (thermique)

Cette réaction, initialement découverte par Michael à la fin du 19^{ème} siècle, est développée par Huisgen à partir de 1963. Elle requiert des températures élevées et n'est généralement pas stéréospécifique. En particulier, la cycloaddition (2+3) entre un azoture et un alcyne conduit à un mélange d'isomère 1,4 et 1,5 du cycle triazole (*Figure 7*) [27,28].

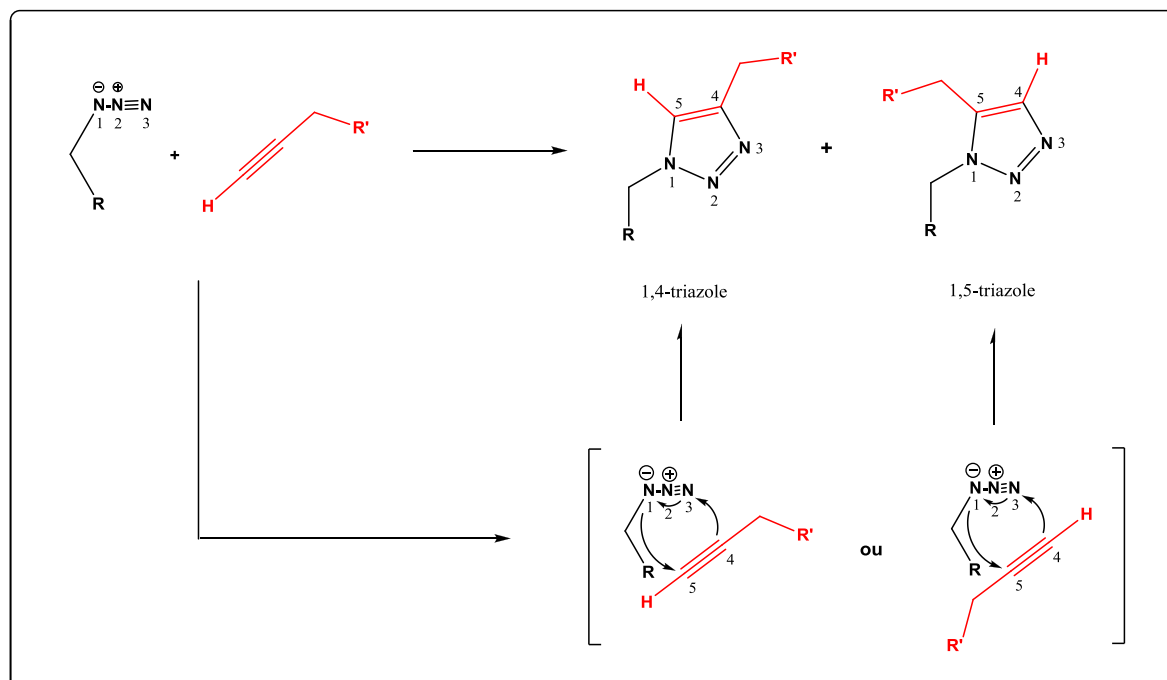


Figure 7

A. Bentama ^[29], a réalisé des cycloadditions dipolaire-1,3 entre l' α -azidoglycinate de méthyle **1** avec différents alcynes pour conduire aux N- galactosylcarboxyaminoesters triazoliques **2a** et **2b** (Figure 8).

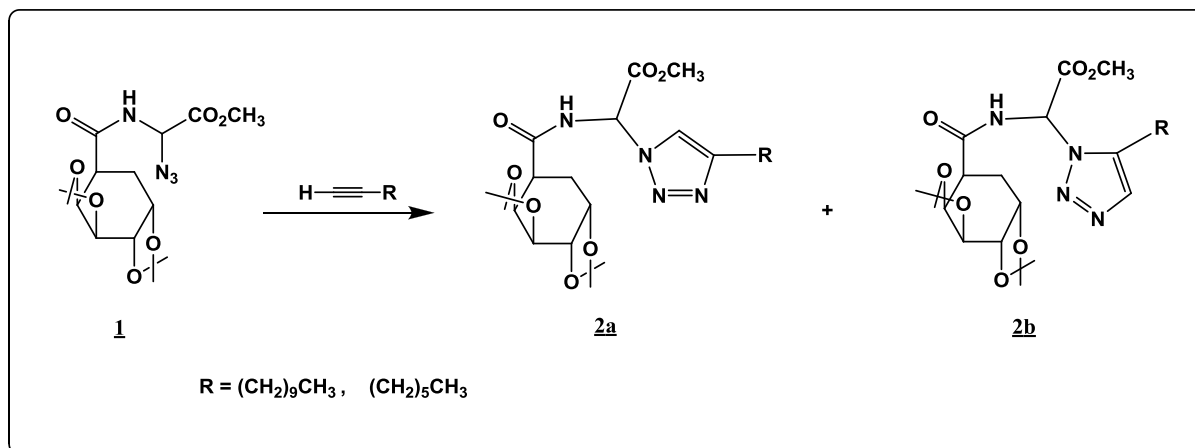


Figure 8

Selon le même principe, M. F. Azaroual et coll. ^[30] ont mis au point une méthode de synthèse de nouveaux triazoles N1-ribosylés substitués en position 4 (**3**) ou 5 (**4**) par différents hétérocycles (Figure 9).

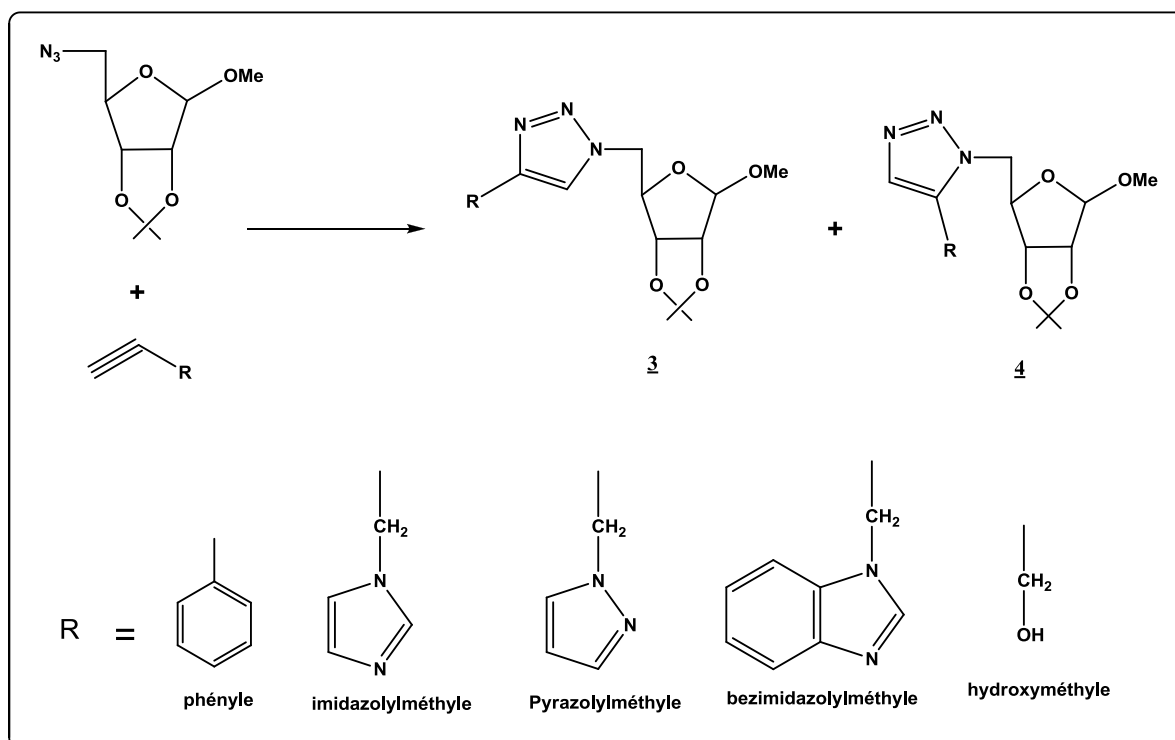


Figure 9

2- Cycloaddition catalysée par le Cu(I)

En 2002, Meldal et coll. [13] ont utilisé des sels de cuivre (I) pour catalyser la réaction de cycloaddition azoture / alcyne, permettant la synthèse à température ambiante de composés 1,2,3-triazoles substitués (1,4) régio-sélectifs. Cette réaction est développée en parallèle par Sharpless et coll. qui proposent un premier mécanisme de catalyse [14]. Une accélération énorme (10^7 à 10^8 fois par rapport à la non catalysée) [31], un champ d'application extrêmement large, une tolérance à des conditions aqueuses et oxiques, et une régiosélectivité exclusive ont permis un certain nombre d'applications dans un temps relativement court [32-37]. Les profils de réactivité, particulièrement étroite, des azotures et des alcynes et l'efficacité de leur union catalysée par le cuivre ont été reconnus dans toutes les disciplines, comme en témoignent ses applications en chimie bio-organique, synthèse organique, sciences des matériaux et polymères [38].

En 2009, I.E. Valverde et coll. [39], ont rapporté une méthode de synthèse d'un composé modèle de tris-triazole **5** par trois CuAAC successives par simple combinaison d'un azide libre et deux alcynes protégés avec TES et TIPS, (*Figure 10*).

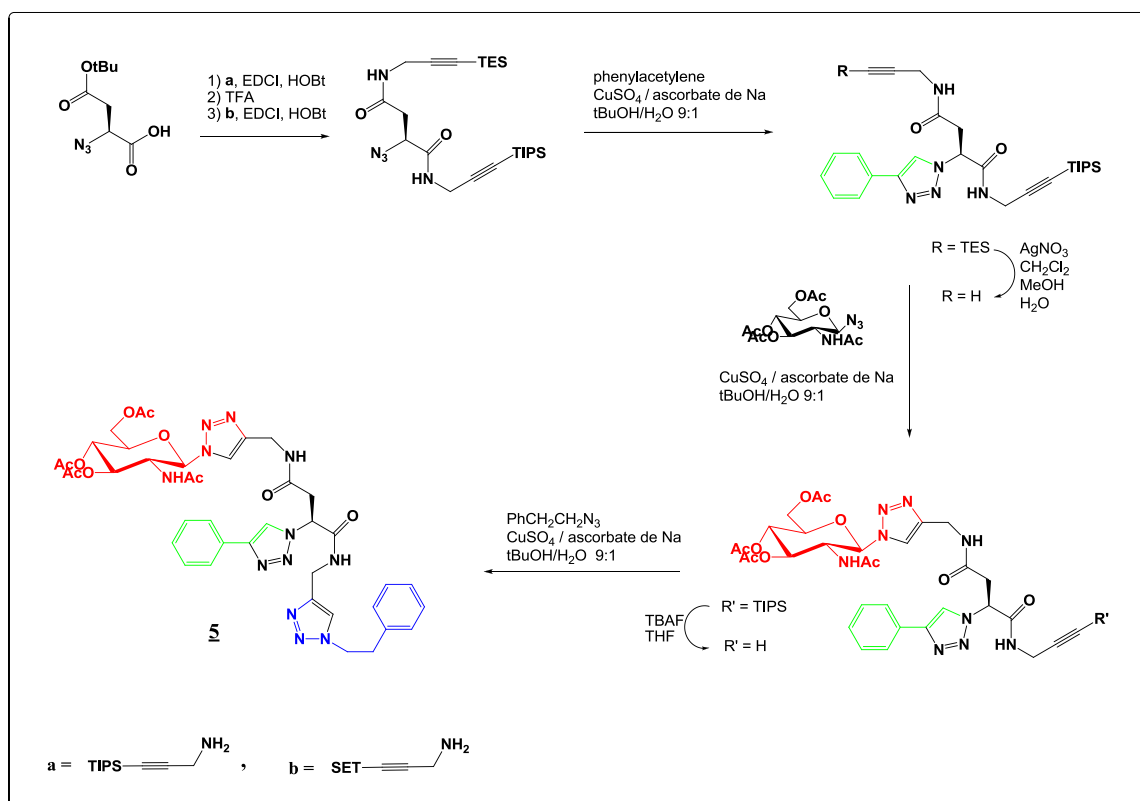


Figure 10

En 2010, R. P. Tripathi et coll. [40] ont réalisé la synthèse de 1 - ([2,3-dihydrobenzofurane-2-yl-méthyl 1,2,3]-triazoles **6** par cycloaddition (2+3) de différents 2 - (azidométhyl)-dihydronaptho (benzo) furannes avec différents alcynes. Tous les composés ont été testés pour l'activité antituberculeuse contre la *Mycobactérie tuberculosis* H37Rv, (Figure 11).

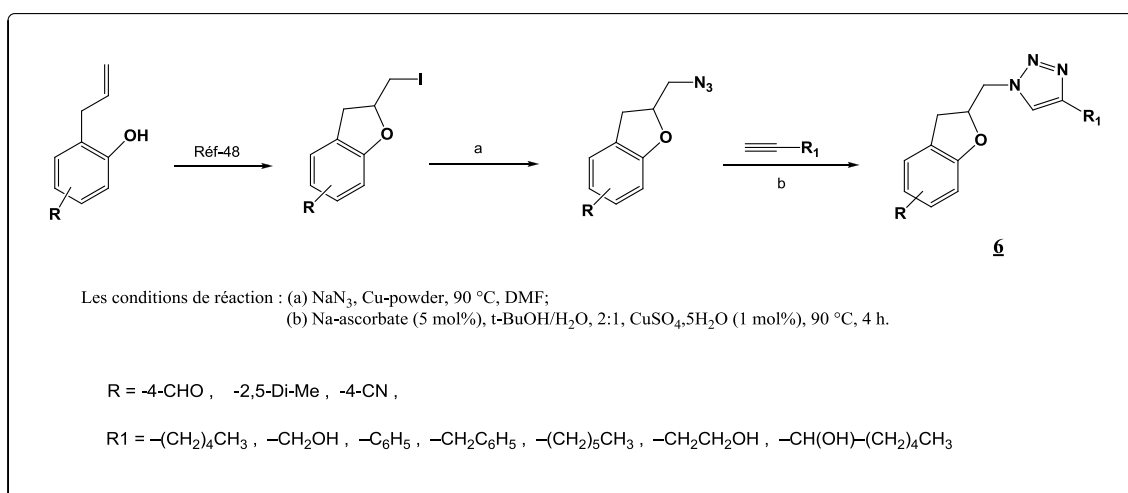


Figure 11

La cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre entre l'azide et l'alcyne a servi à préparer de nouveaux 2-chloro-3-((4-phényl-1H-1,2,3-triazole-1-yl) méthyl) quinoléine dérivés **7** avec un rendement très élevé. Ces molécules ont été évaluées in vitro pour leur activité antifongique et antibactérienne, (Figure 12) [41].

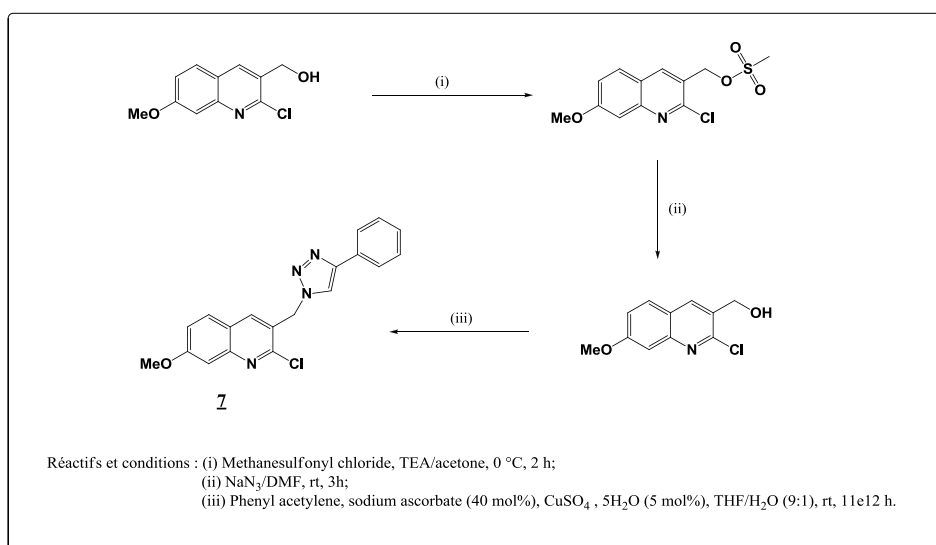


Figure 12

❖ Mécanisme catalytique

Le cycle catalytique proposé par Sharpless et coll. en 2002 est le suivant (*Figure 13*) :

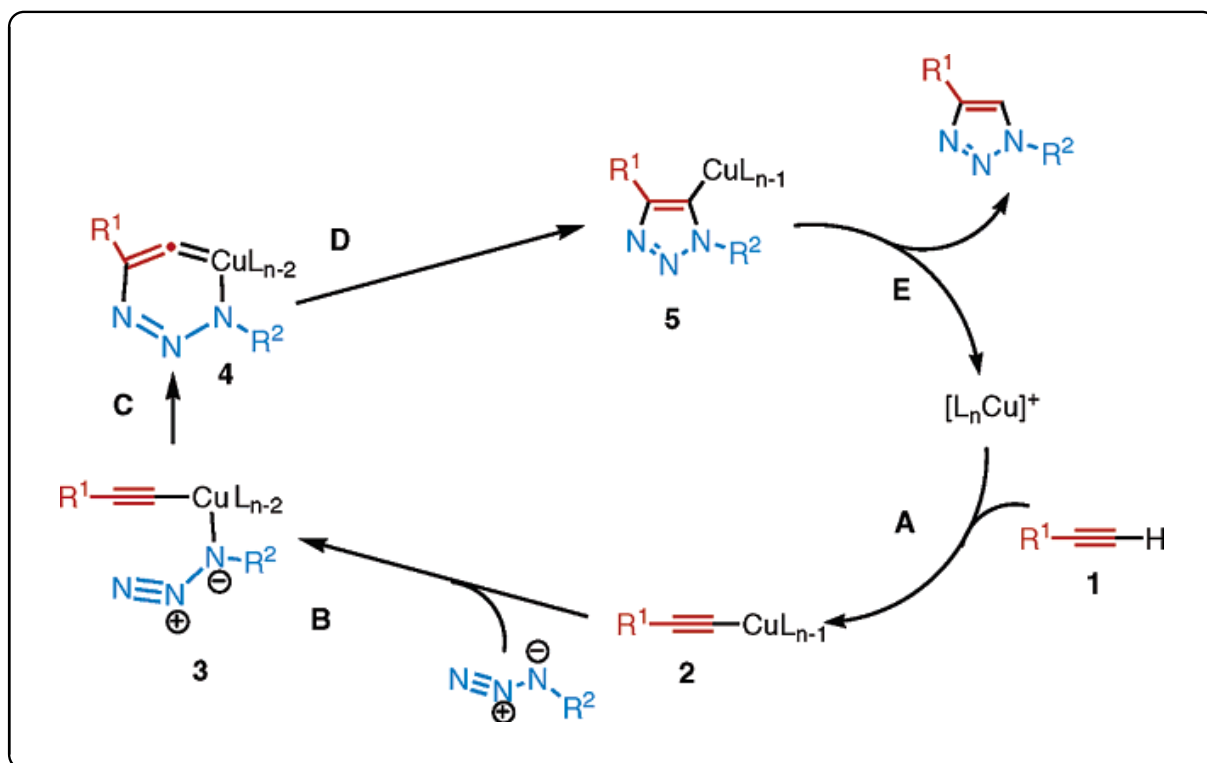


Figure 13

Ce mécanisme comporte certains intermédiaires réactionnels intéressants. Tout d'abord, la séquence débute par la formation d'un complexe Cu-acétylide (2), suivi d'un complexe Cu-acétylide-azoture (3) qui se cyclise en formant un métal-cycle intermédiaire (4). Une fois le triazole formé (5), il y a régénération du catalyseur par scission de la liaison Cu-C. une étude informatique par DFT (« Discrete Fourier Transform ») réalisée par la même équipe permet de confirmer l'hypothèse de la formation de l'intermédiaire Cu-acétylide ^[31].

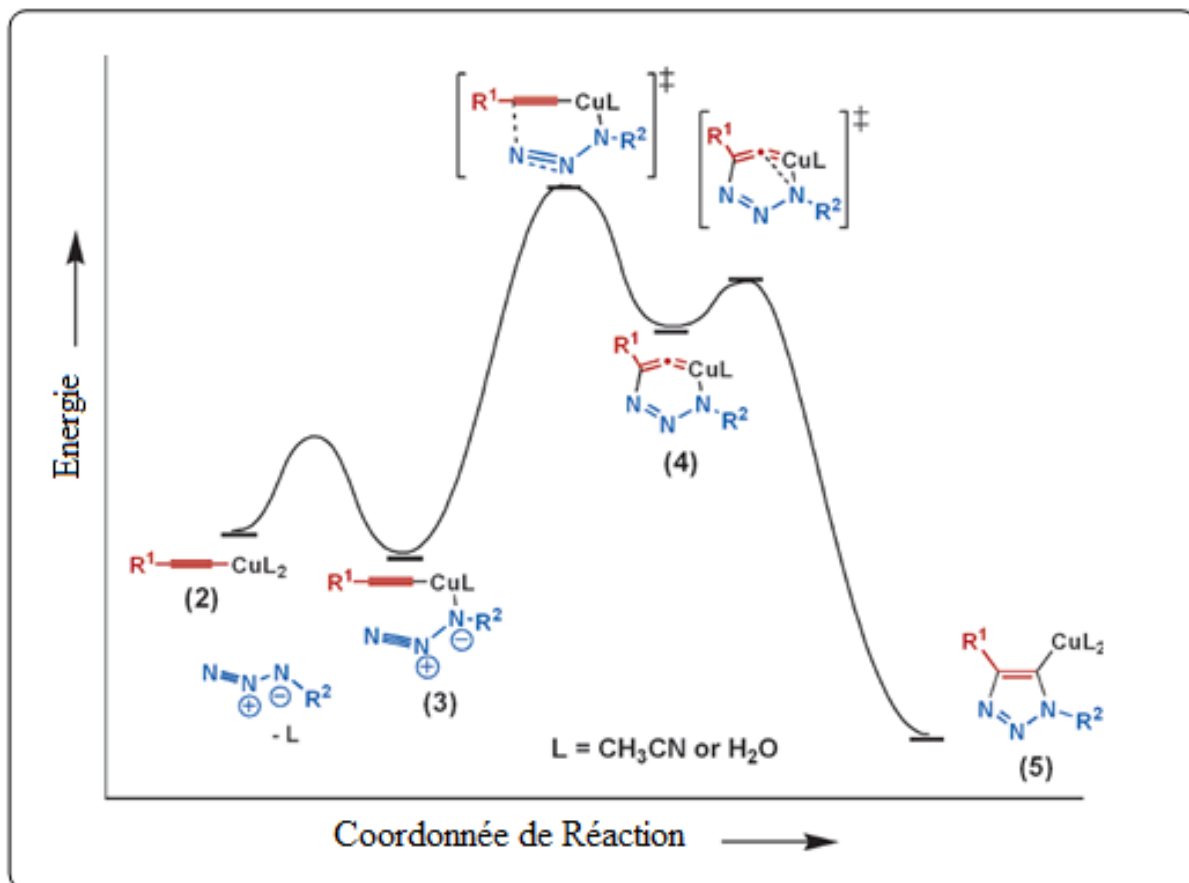


Figure 14 : Représentation schématique (énergie en fonction de la coordonnée de réaction) de la réaction du cuivre (I) avec acétylures azides organiques [31].

3- Cycloaddition catalysée par le Ru

Il est intéressant de noter que l'utilisation de certains catalyseurs à base de ruthénium semble favoriser la formation de l'isomère 1,5 du triazole lors de la réaction de cycloaddition, comme démontré par les travaux de Sharpless et coll. ^[42,43] (Figure 15). Ainsi, le catalyseur CpRuCl(PPh₃)₂ à base de ligand cyclopentadiényle (Cp) permet d'obtenir des rendements en isomère 1,5 **8** jusqu'à 85 %. L'utilisation de son analogue pentaméthyle Cp*RuCl(PPh₃)₂ entraîne la formation de l'isomère 1,5 **8** de façon quantitative. Cette régiosélectivité est également observée en présence d'autres complexes de [Cp*RuCl].

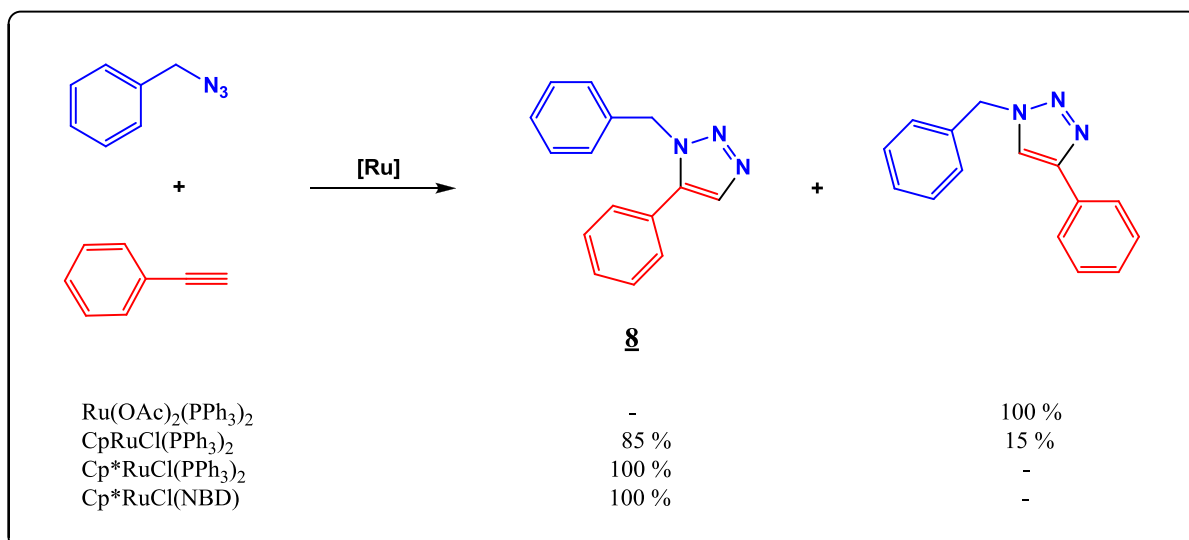


Figure 15

D'autres essais ont été réalisés par S. Oppiliart et coll. ^[44] en faisant réagir le N-benzyl, N-tosyl ynamide **10** avec l'azoture **9** de benzyle, (Figure 16).

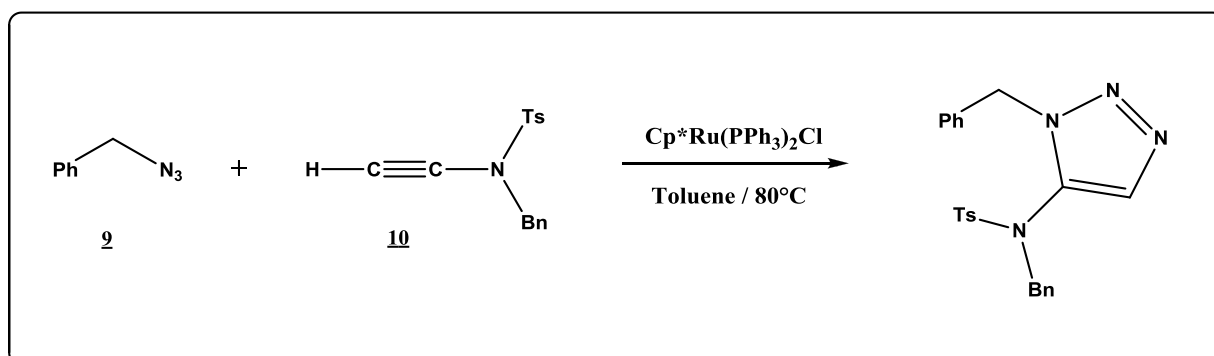


Figure 16

III- Rappel bibliographie sur la Synthèse de glycosyl-1,2,3-triazole via la chimie Click

La littérature offre un nombre important d'exemples concernant les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Mais, puisque nos réactions se limitent à la cycloaddition des azides sur des glycosyl-alcynes, nous nous sommes intéressés dans notre étude bibliographique à ce type de réactions.

Récemment, A. El Moncef ^[45] de notre laboratoire a synthétisé une série de 1,4 et 1,5-disubstitués 1-(β -D-glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles **12a** et **12b** par cycloaddition 1,3-dipolaire intermoléculaire de 1-azido -2,3,4,6 - tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranose **11** avec une variété d'alcyne substitués. La réaction a été préparé de manière efficace avec d'excellents rendements, (*Figure 17*).

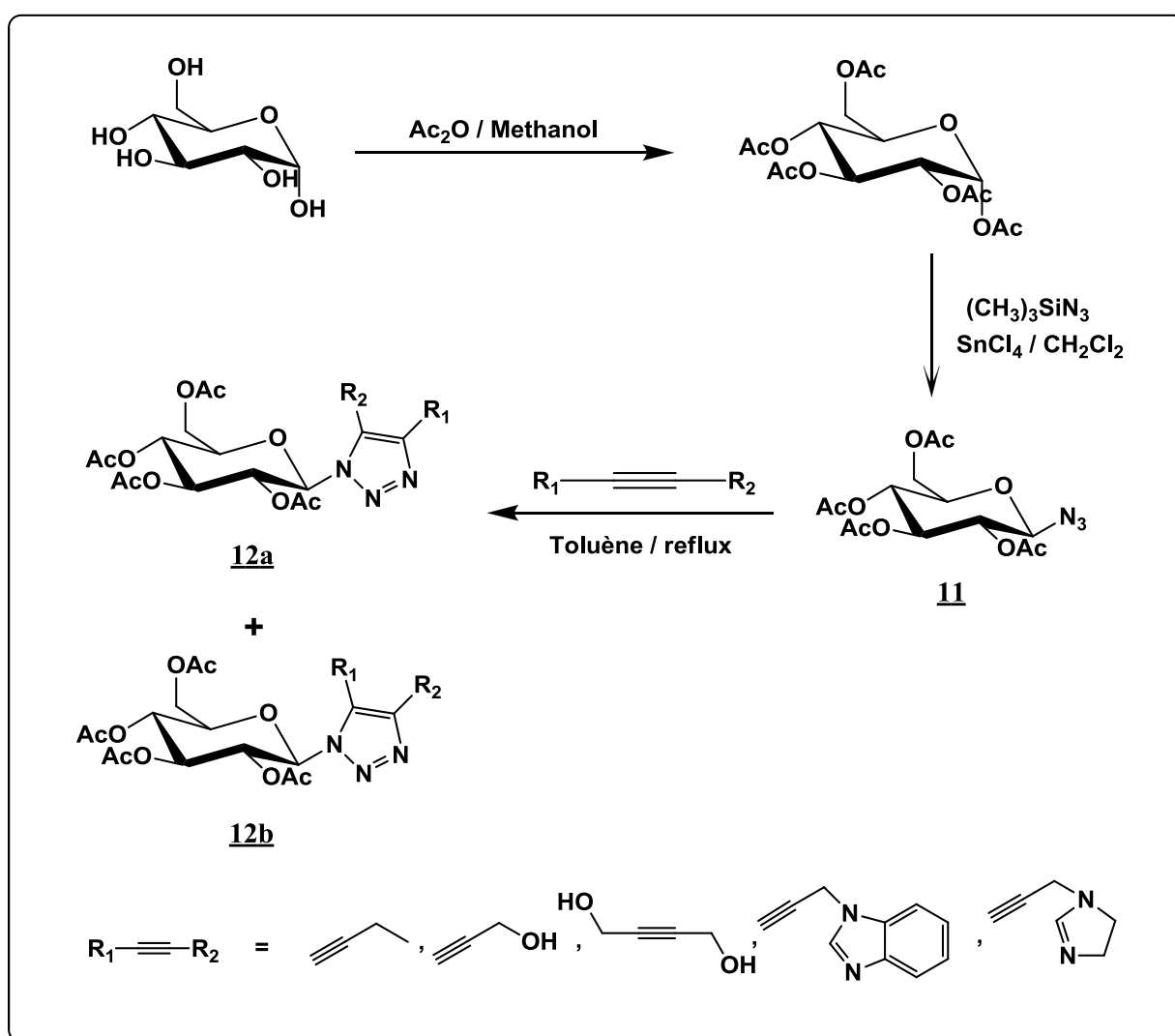


Figure 17

De même, S. Celen et coll. ^[46] ont synthétisé une série de 1,2,3-triazolyl β -D-galactopyranosides **14** par cycloaddition dipolaire-1,3 catalysé par le Cu (I) à partir de l'acétyl β -galactosyl azide **13** sur une variété d'alcyne, (*Figure 18*).

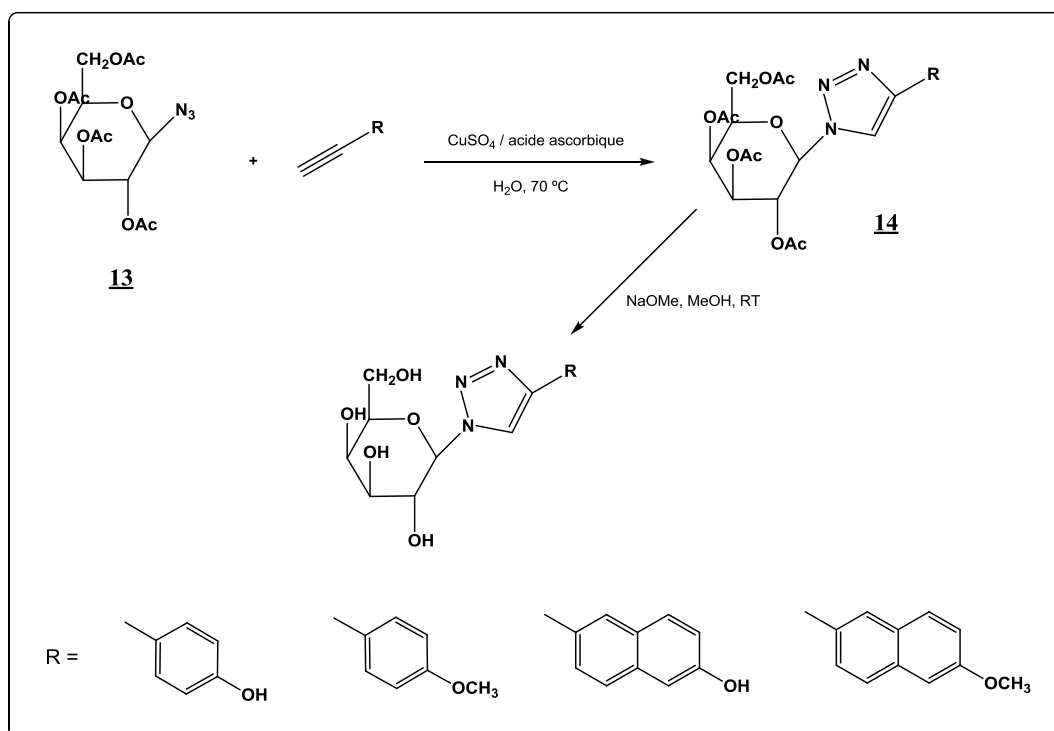


Figure 18

Selon le même principe, E. Bokor et coll. ^[47] ont réalisé la synthèse de 1 - (β -D-glycopyranosyl) -4-substitué-1 ,2,3-triazole **16** à partir de O-peracétylé β-glucopyranosyl azide **15** avec alcynes terminaux, (Figure 19).

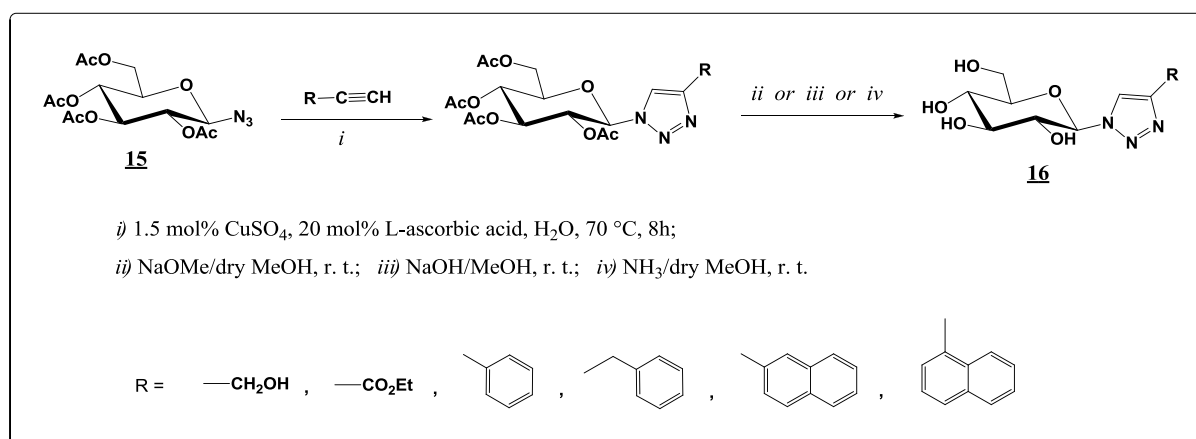


Figure 19

Par ailleurs, la cycloaddition entre l'alcyne et l'azide a été mise au point donnant accès à triazole-glycosides **17**, **18**, **19** et **20**. Le schéma ci-dessous résume ces travaux, (Figure 20) ^[48].

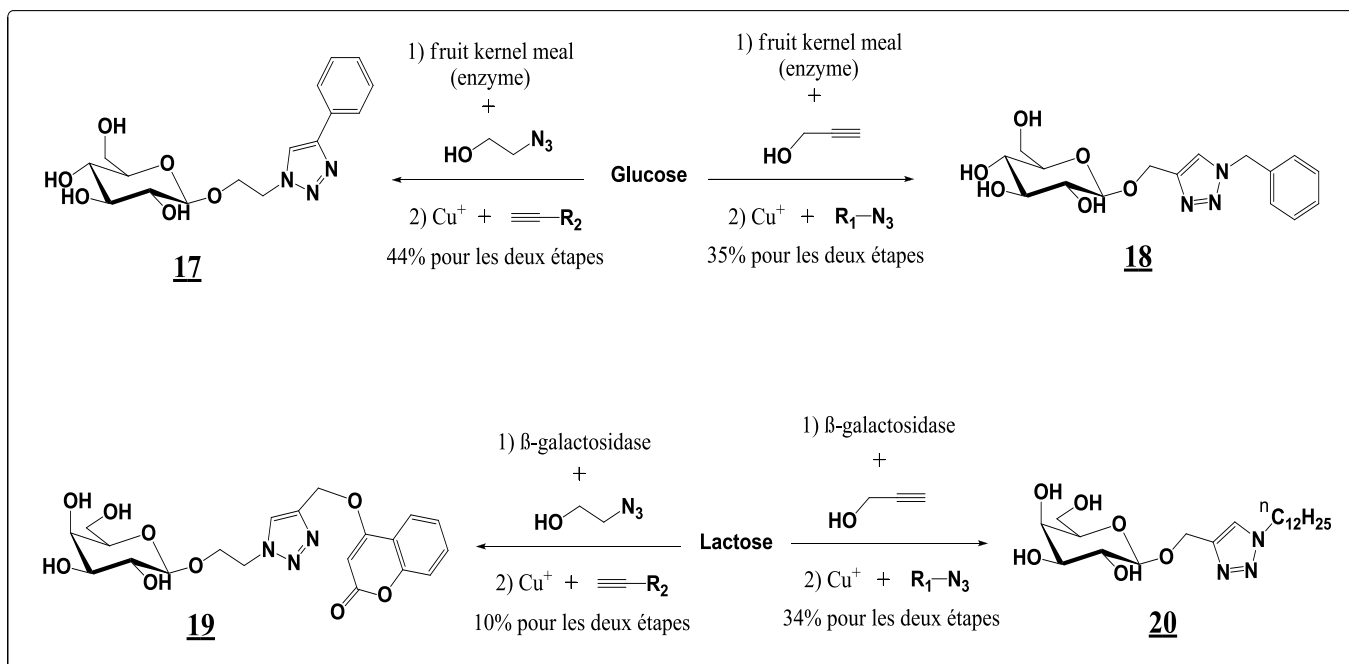


Figure 20

Un capteur fluorescent **23** a été synthétisé comme indiqué dans le (Figure 21) ^[49] à partir d'alcyne ribosé **21** et le diazidométhylanthracène **22** par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

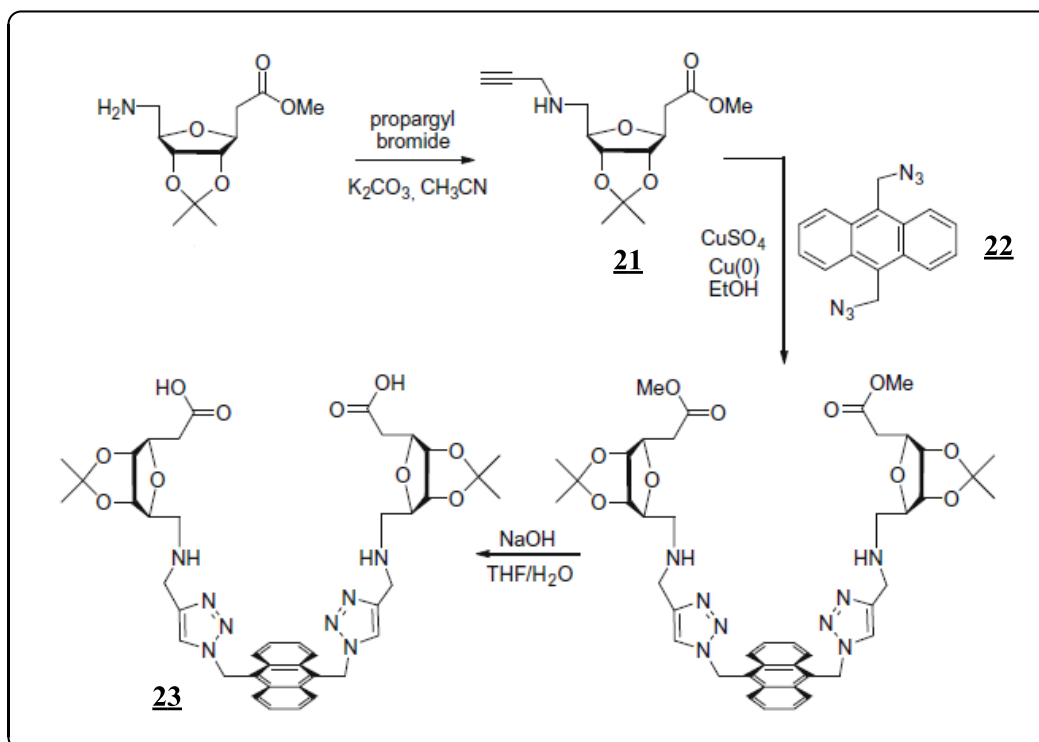


Figure 21

En 2009, K. K. Yeoh et coll. ^[50] ont synthétisé une série de UDP-sucre **26** à partir de α -propargyl glycosides **24** et 5-azido uridine **25**, (Figure 22).

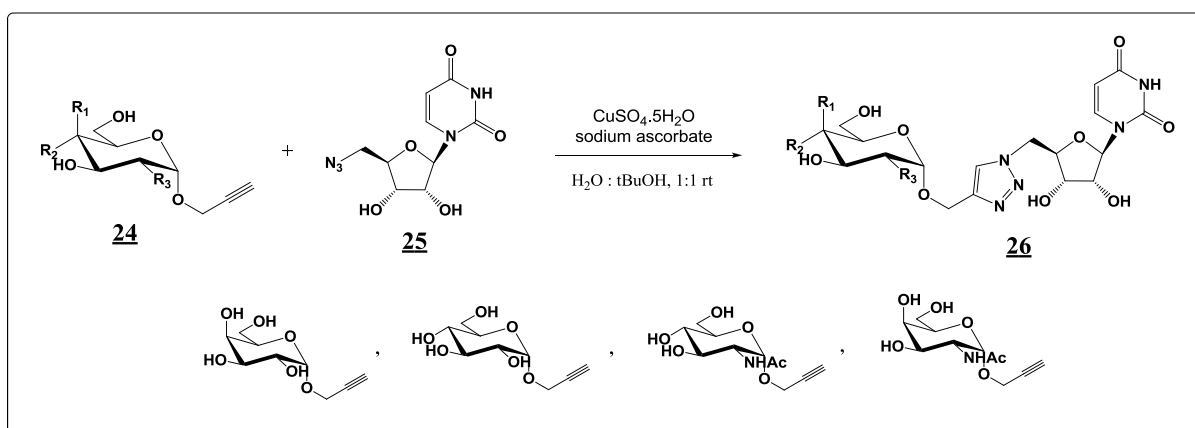


Figure 22

Récemment, D. James et coll. ^[51] ont mis au point une méthode de synthèse de thymidines 5'-iodoaryléées **28a**, **28b** et **28c** à partir d'aldéhyde thymidine **27**. En effet, la réaction est basée sur la cycloaddition dipolaire-1,3 d'un azide avec un alcyne dite "click chemistry" que le mode de conjugaison entre le bras portant une fraction iodoaryl et le nucléoside. Le schéma ci-dessous résume ces travaux, (Figure 23).

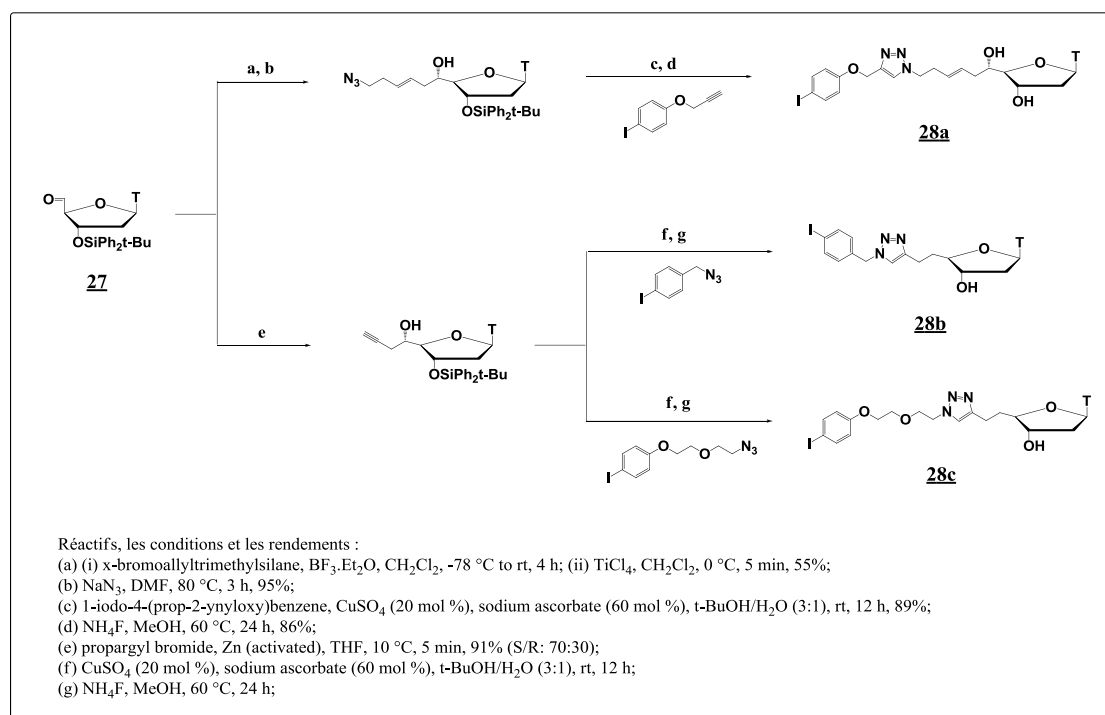


Figure 23

Pour leur part, J. Broggi et coll. ^[52] ont réalisé la synthèse de 1,2,3-triazolo-3'-deoxy-4'-hydroxyméthyl carbanucléosides **30** à partir de l'azidocarbocycle **29** correspondant et divers alcynes terminaux, (*Figure 24*). Ces produits ont montré une activité antivirale ^[52].

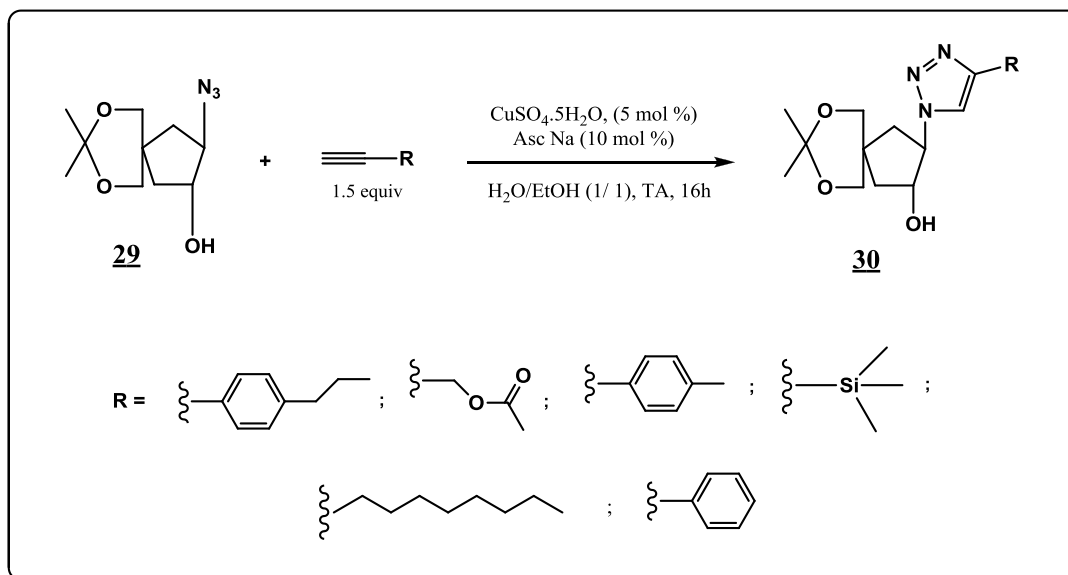


Figure 24

Tout récemment, J. Lin et coll. ^[53] ont réalisé une méthodes de synthèse rapide et efficace de nouvelles 3'- α -[1,2,3] triazol-3'-désoxythymidine **31** analogues de l'AZT, (*Figure 25*).

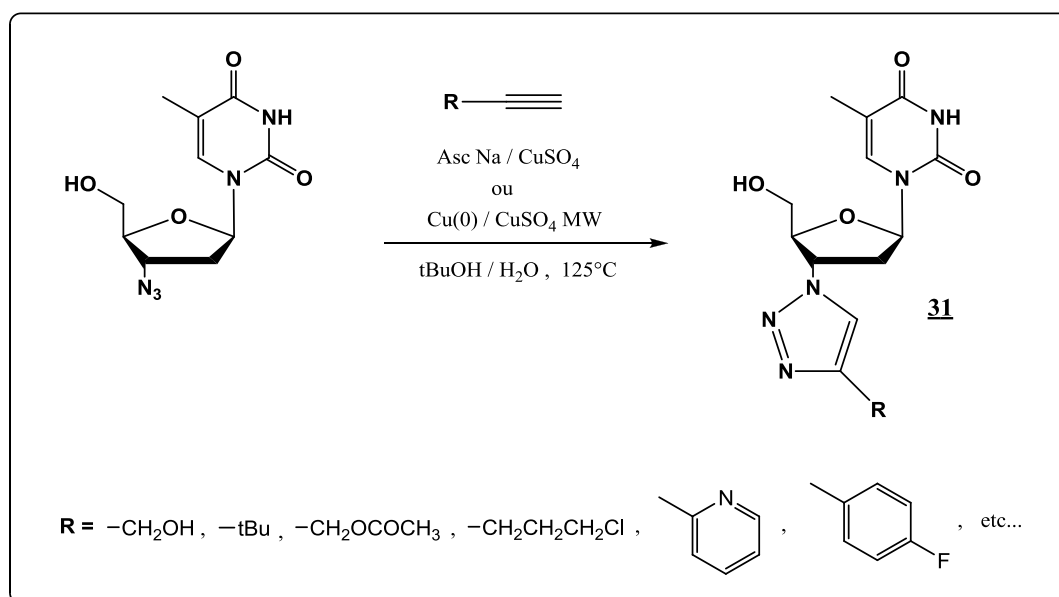


Figure 25

Signalons enfin qu'en 2010, I. Carvalho et coll. ^[54] ont mis au point une méthode de synthèse d'une série de triazoles sucre **34** et **35**, obtenus à partir de cycloaddition 1,3-dipolaire, réactions des dérivés du galactose substitué par azide en C-6 **32** ou C-1 **33** et une série d'alcyne terminaux (Figure 26).

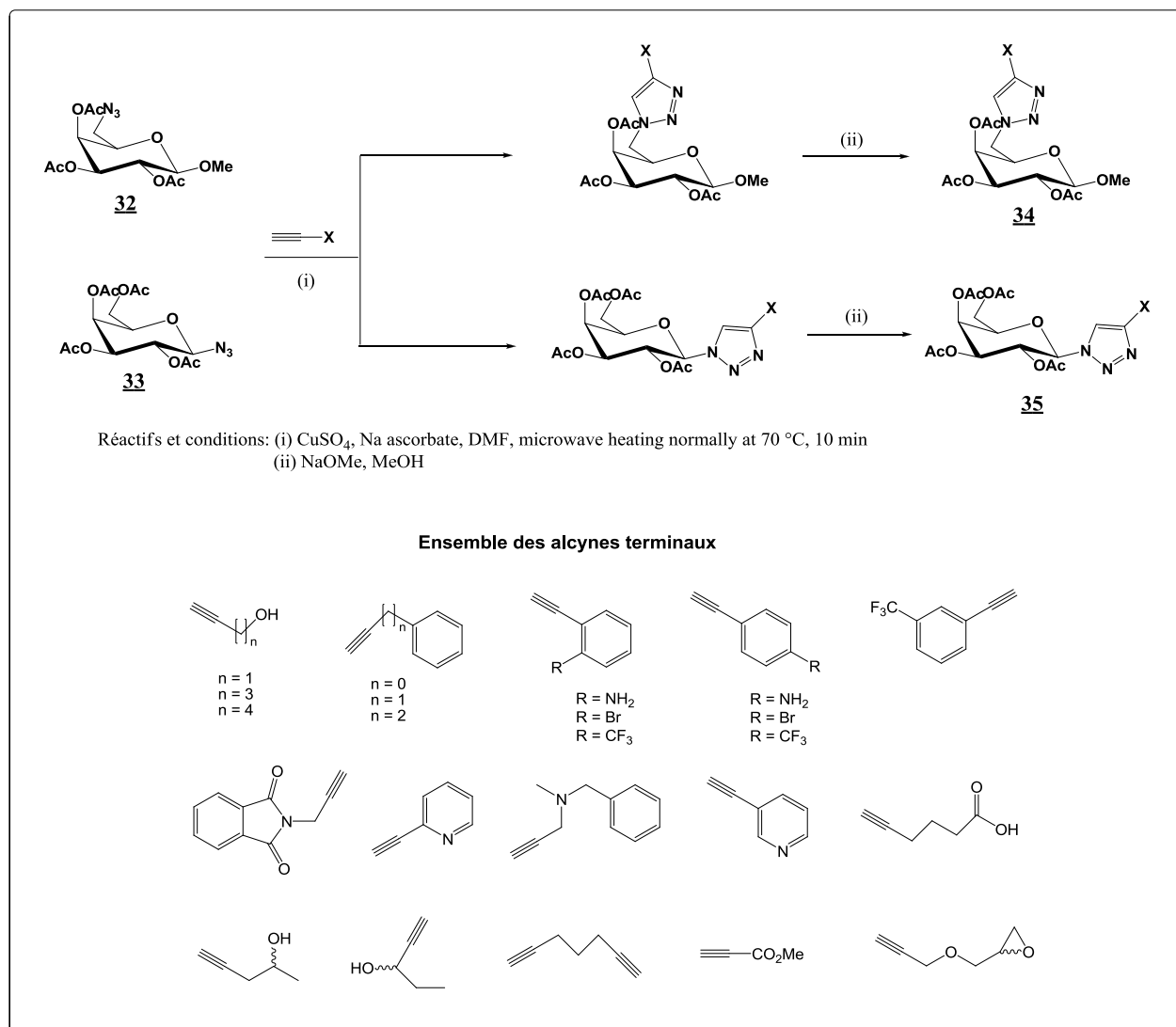


Figure 26

IV- Conclusion

Le phénomène de la Click Chemistry a pris tant d'ampleur au cours de ces dernières années qu'il paraît impossible de dresser aujourd'hui la liste exhaustive des publications parues sur le sujet. Chaque mois, de nombreuses publications continuent de paraître sur la réaction de CuAAC bien que de nouvelles réactions efficaces commencent peu à peu à prendre le relais. Cette étude bibliographique a permis de donner une vision d'ensemble de la réaction de CuAAC et de son application au domaine qui nous intéresse plus particulièrement, à savoir la synthèse de glycosyl triazoliques.

Références bibliographiques

- [1] A. Michael ; **J. Prakt. Chem.**, **1893**, 48, 94.
- [2] R. Alvarez, S. Velázquez, A. San-Felix, S. Aquaro, E. De Clercq, C. F.Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M. J. Camarasa; **J. Med. Chem.**, **1994**, 37, 4185–4194.
- [3] S. Velázquez, R. Alvarez, C. Pérez, F. Gago, E. de Clercq, J. Balzarini, M. J. Camarasa; **Antivir. Chem. Chemother.**, **1998**, 9, 481- 489.
- [4] M. J. Genin, D. A. Allwine, D. J. Anderson, M. R. Barbachyn, D. E. Emmert, S. A. Garmon, D. R. Graber, K. C. Grega, J. B. Hester, D. K. Hutchinson, J. Morris, R. J. Reischer, C. W. Ford, G. E. Zurenko, J. C. Hamel, R. D. Schaadt, D. Stapert, B. H. Yagi; **J. Med. Chem.**, **2000**, 43, 953-970.
- [5] L. L. Brockunier, E. R. Parmee, H. O. Ok, M. R. Candelore, M. A. Cascieri, L. F. Colwell, L. Deng, W. P. Feeney, M. J. Forrest, G. J. Hom, D. E. MacIntyre, L. Tota, M. J. Wyvratt, M. H. Fisher, A. E. Weber; **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, **2000**, 10, 2111-2114.
- [6] W.-Q. Fan, A. R. Katritzky; in "Comprehensive heterocyclic chemistry II"; A. R. Katritzky, C. W. Rees, Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier Science: Oxford, **1996**, 4, 1-126.
- [7] A. C. Tome, in "Science of Synthesis"; C. R. Storr, T. L. Gilchrist, Eds.; Thieme: Stuttgart, New York, **2004**, 13, 415.
- [8] R. Huisgen; in "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry"; A. Padwa, Ed.; Wiley: New York, **1984**, 1, 1-176.
- [9] Synthetic applications of 1,3 dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products; A. Padwa; Pearson, W. H., Eds.; Wiley: New York, **2002**.
- [10] W. Lwowski; in "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry" (A. Padwa, Ed.), Wiley: New York, **1984**, 1, 559.
- [11] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin; **J. Am. Chem. Soc.**, **2005**, 127, 210.
- [12] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless; **Angew. Chem., Int. Ed.**, **2001**, 40, 2004-2021.
- [13] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal; **J. Org. Chem.**, **2002**, 67, 3057-3064.
- [14] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless; **Angew. Chem., Int. Ed.**, **2002**, 41, 2596-2599.
- [15] R. B. Woodward, H. Hoffmann; The conservation of orbital symmetry, Weinheim, Verlag Chemie, **1970**.

- [16] (a) R. Sustmann; **Pure Appl. Chem.**, **1974**, 40, 569. (b) R. Sustmann; **Tetrahedron Lett.**, **1971**, 12, 2717.
- [17] M. S. Haoued; **J. Chem. Educ.**, **1984**, 61, 490.
- [18] J. Verber, F. Tonnard, R. Carric; **Bull. Soc. Chim. Fr.**, **1987**, 1057.
- [19] J.-L. M. Abboud, C. Foces-Foces, R. Notario, R. E. Trifonov, A. P. Volovodenco, V. A. Ostravskii, I. Alkorta, J. Elguero; **Eur. J. Org. Chem.**, **2001**, 3013-3024.
- [20] C. Li, M. G. Finn ; **J. Polym. Sci. Pol. Chem.**, **2006**, 44, 5513-5518.
- [21] K. Schofiel, M. R. Grimmet, B. R. T. Keene; **Hetero-Aromatic Nitrogen Compounds: The Azoles**, **1976**, 437
- [22] C. Li, M. G. Finn ; **J. Polym. Sci. Pol. Chem.**, **2006**, 44, 5513-5518.
- [23] H. C. Kolb, K. B. Sharpless; **Drug Discovery Today**, **2003**, 8, 1128-1137.
- [24] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. Van Maarseveen; **Eur. J. Org. Chem.**, **2006**, 51-68.
- [25] W. S. Horne, C. D. Stout, M. R. Ghadiri; **J. Am. Chem. Soc.**, **2003**, 125, 9372-9376.
- [26] W. S. Horne, M. K. Yadav, C. D. Stout, M. R. Ghadiri; **J. Am. Chem. Soc.**, **2004**, 126, 15366-15367.
- [27] R. Huisgen; **Wiley: New York**, **1984**.
- [28] Z. Wang, H. Qin; **Chem. Commun.**, **2003**, 2450-2451.
- [29] A. Bentama, E. M. Elhadrami, A. Elhaloui, A. Elachqar, M. L. Roumestant, Ph. Villefont; **Aminoacids**, **2003**, 24, 423.
- [30] M. F. Azaroual, E. M. El Hadrami, A. Bentama, A. Hamdach; **phys. Chem. News**, **2006**, 32, 107.
- [31] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin; **J. Am. Chem. Soc.**, **2005**, 127, 210-216.
- [32] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen; **Eur. J. Org. Chem.**, **2006**, 51.
- [33] H. C. Kolb, K. B. Sharpless; **Drug DiscoVery Today**, **2003**, 8, 1128.
- [34] J.-F. Lutz; **Angew. Chem., Int. Ed.**, **2007**, 46, 1018.
- [35] P. Wu, V. V. Fokin; **Aldrichimica Acta**, **2007**, 40, 7.
- [36] J. E. Moses, A. D. Moorhouse; **Chem. Soc. Rev.**, **2007**, 36, 1249.
- [37] H. Nandivada, X. Jiang, J. Lahann; **Adv. Mater.**, **2007**, 19, 2197.
- [38] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin; **J. Am. Chem. Soc.**, **2008**, 130, 8923.
- [39] I. E. Valverde, A. F. Delmas, V. Aucagne; **Tetrahedron**, **2009**, 65, 7597-7602.

- [40] R. P. Tripathi, A. K. Yadav, A. Ajay, S. S. Bisht, V. Chaturvedi, S. K. Sinha; **Eur. J. Med. Chem.**, **2010**, 45, 142–148.
- [41] A. H. Kategaonkar, P. V. Shinde, A. H. Kategaonkar, S. K. Pasale, B. B. Shingate, M. S. Shingare; **Eur. J. Med. Chem.**, **2010**, 45, 3142-3146.
- [42] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia; **J. Am. Chem. Soc.**, **2005**, 127, 15998-15999.
- [43] V. V. Fokin, G. Jia, K. B. Sharpless; Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides, PCT WO2007/041451, 12.04.2007, United States.
- [44] S. Oppillart, G. Mousseau, L. Zhang, G. Jia, P. Thuery, B. Rousseau, J. C. Cintrat; **Tetrahedron**, **2007**, 63, 8094.
- [45] A. El Moncef, E. M. El Hadrami, A. Bentama, C. R. de Arellano, E. Zaballos-Garcia, S. Stiriba; **J. Mol. Struct.**, **2009**, 929, 6-9.
- [46] S. Celen, J. Cleynhens, C. Deroose, T. de Groot, A. Ibrahim, R. Gijsbers, Z. Debyser, L. Mortelmans, A. Verbruggen, G. Bormans, **Bioorg. Med. Chem.**, **2009**, 17, 5119.
- [47] É. Bokor, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák; **Bioorg. Med. Chem.**, **2010**, 18, 1171–1180.
- [48] W. -Y. Lu, X. -W. Sun, C. Zhu, J. -H. Xu, G. -Q. Lin; **Tetrahedron**, **2010**, 66, 750–757.
- [49] Y. -B. Chen, Y. -J. Wang, Y. -J. Lin, C. -H. Hu, S. -J. Chen, J. -L. Chir, A. -T. Wu; **Carbohydr. Res.**, **2010**, 345, 956–959.
- [50] K. K. Yeoh, T. D. Butters, B. L. Wilkinson, A. J. Fairbanks; **Carbohydr. Res.**, **2009**, 344, 586–591.
- [51] D. James, J. M. Escudier, E. Amigues, J. Schulz, C. Vitry, T. Bordenave, M. Szlosek-Pinaud, E. Fouquet; **Tetrahedron Lett.**, **2010**, 51, 1230–1232.
- [52] J. Broggi, N. Joubert, S. Díez-González, S. Berteina-Raboin, T. Zevaco, S. P. Nolan, L. A. Agrofoglio; **Tetrahedron**, **2009**, 65, 1162–1170.
- [53] J. Lin, V. Roy, L. Wang, L. You, L. A. Agrofoglio, D. Deville-Bonne, T. R. McBrayer, S. J. Coats, R. F. Schinazi, S. Eriksson; **Bioorg. Med. Chem.**, **2010**, 18, 3261–3269.
- [54] I. Carvalho, P. Andrade, V. L. Campo, P. M. M. Guedes, R. Sesti-Costa, J. S. Silva, S. Schenkman, S. Dedola, L. Hill, M. Rejzek, S. A. Nepogodiev, R. A. Field; **Bioorg. Med. Chem.**, **2010**, 18, 2412–2427.

Chapitre 2 :

**Synthèse de mono et/ou di-1,2,3-triazoles par la réaction de
cycloaddition dipolaire-1,3**

Pour notre part, nous avons envisagé une stratégie globale utilisant le concept de "Click-Chemistry" pour élaborer le mono et/ou di-1,2,3-triazoles glycosyliques. Cette cycloaddition dipolaire-1,3 consiste à coupler un alcyne vrai et un synthon diazidé, en présence de cuivre au degré d'oxydation (I) comme catalyseur. Cette méthodologie que nous avons adaptée, est résumée dans le schéma suivant :

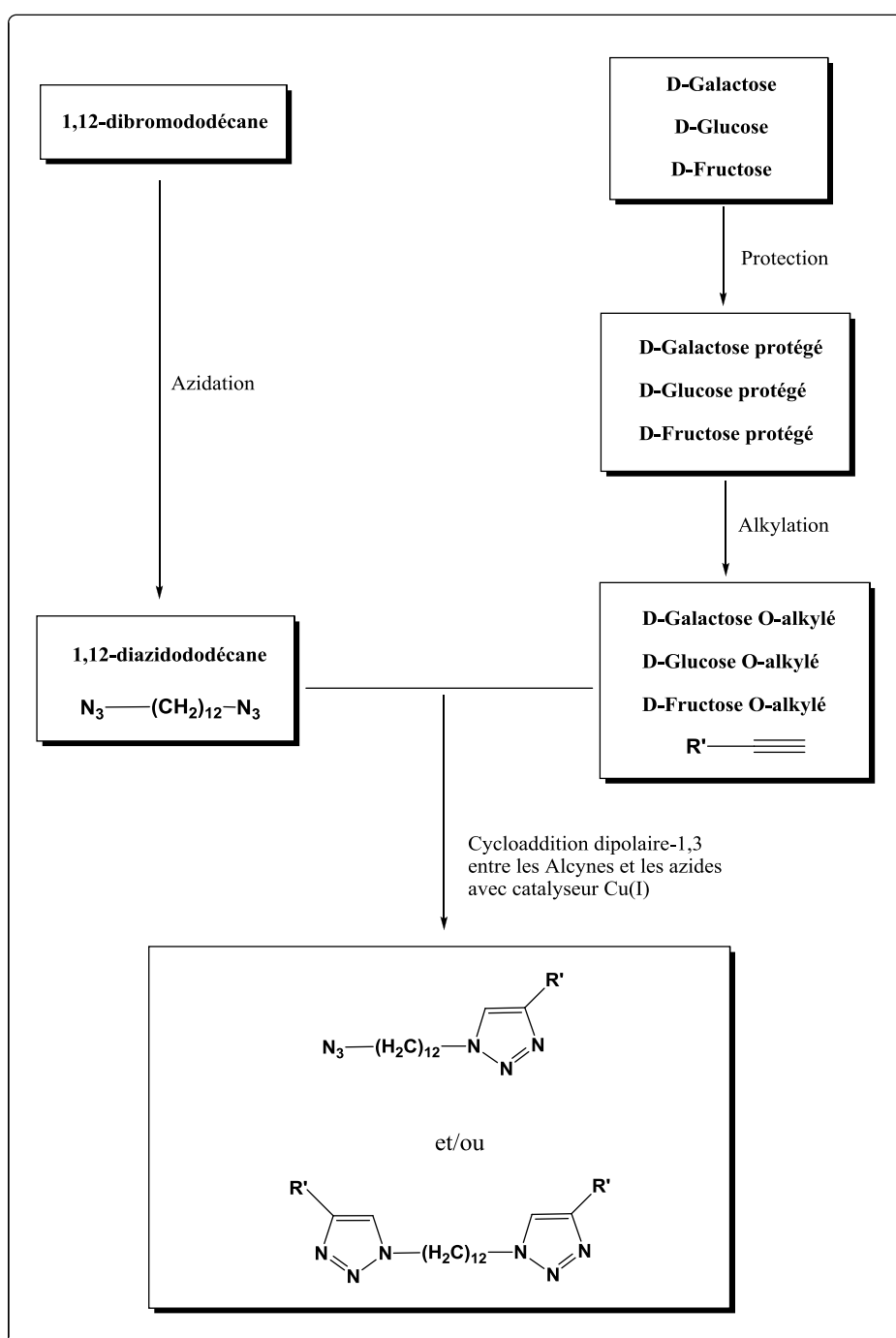


Figure 27

Le choix de cette cycloaddition catalysée par le Cu(I) a été motivé entre autres par sa facilité de mise en œuvre, ses très bons rendements et sa régiosélectivité.

I. Synthèse des dipolarophiles et dipôles

1. Préparation des dipolarophiles: (O-alkylation)

Si les premières O-glycosylations ont été réalisées à la fin de XIX^e siècle, celles-ci n'ont connu un développement important qu'au cours des dernières décennies. Ceci en raison de leur impact en chimiothérapie et en biochimie. Pour cela, avant de décrire nos propres travaux, il serait intéressant de donner un bref rappel bibliographique sur cette réaction.

Mereyala et coll. ^[1] ont préparé le 3-butynyl-2,3,4,6-tetra-O-acétyl-β-D-glucopyranoside **36** par couplage d'un glucose pentaacétylé avec l'alcool butynylique en présence de BF₃.Et₂O, (Figure 28).

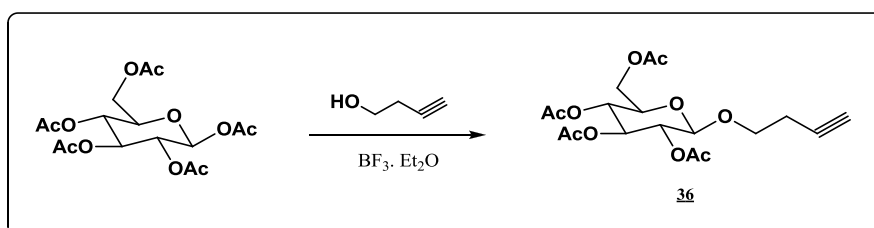


Figure 28

Récemment, K. K. Yeoh et coll. ^[2] ont proposé une stratégie pour la préparation des propargylgalactosides **37** et **38**, (Figure 29).

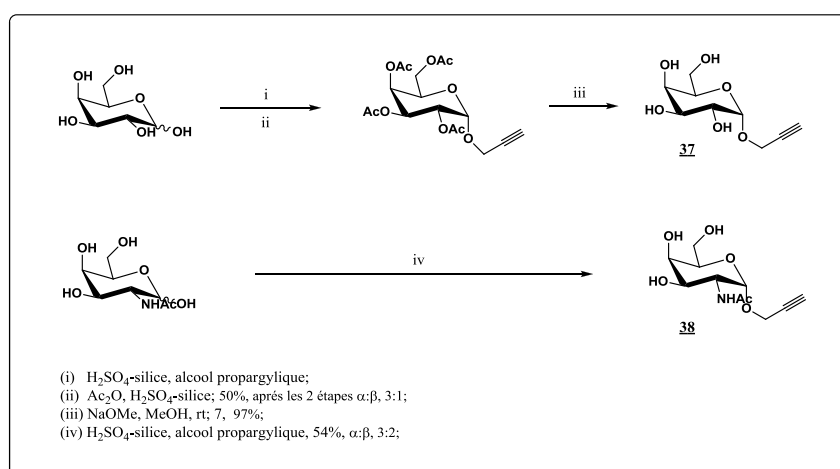


Figure 29

De même, Cheng et coll. [3] ont proposé une stratégie de synthèse dans le même but, se basant sur l'oxydation du composé **39** par le TEMPO-KBr-NOCl-NaHCO₃ dans l'acétone qui conduit au composé **40**, suivie d'une estérification par le bromure de propargyle pour aboutir au composé **41** avec un rendement de 97%. La réaction du composé **39** avec le bromure de propargyle donne le composé **42** avec un rendement de 86% (Figure 30).

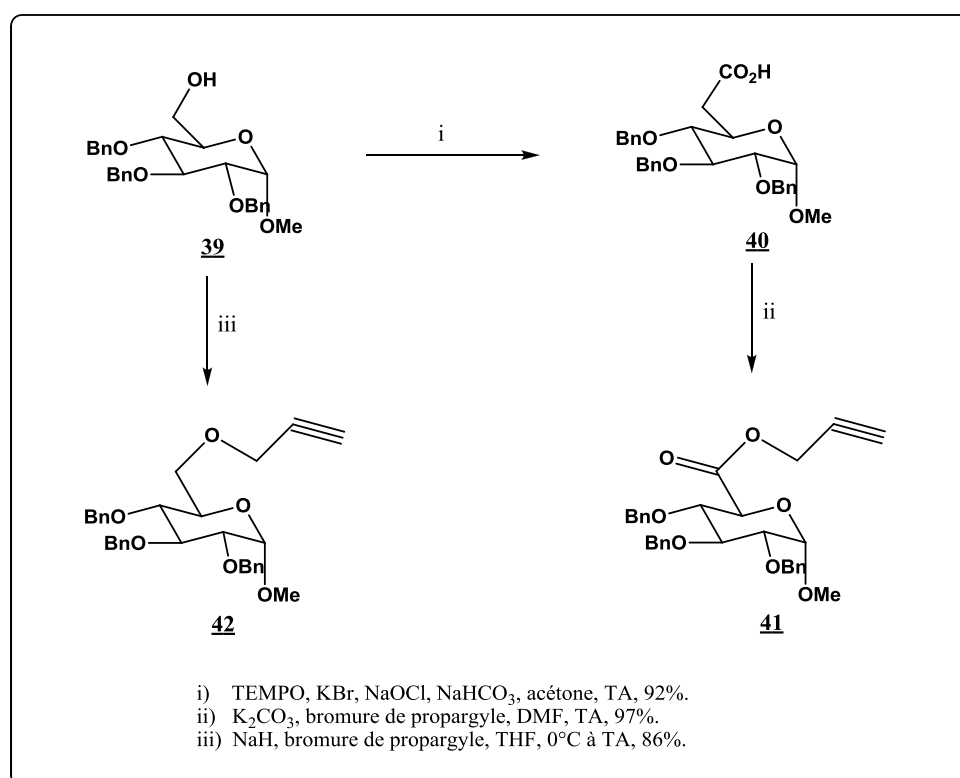


Figure 30

❖ Synthèse des dipolarophiles : sucres O-alkylés

La stratégie en deux étapes envisagée pour la synthèse des sucres O-alkylés débute par la protection des fonctions hydroxyles des différents sucres (D-galactose, D-fructose et D-glucose), suivie d'une étape d'alkylation (O-alkylation) par le bromure de propargyle.

b-1)- Protection des sucres

La protection des fonctions hydroxyles des différents sucres (D-galactose, D-fructose et D-glucose) a été réalisée sous forme d'acétal dans l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré à température ambiante, (Figure 31).

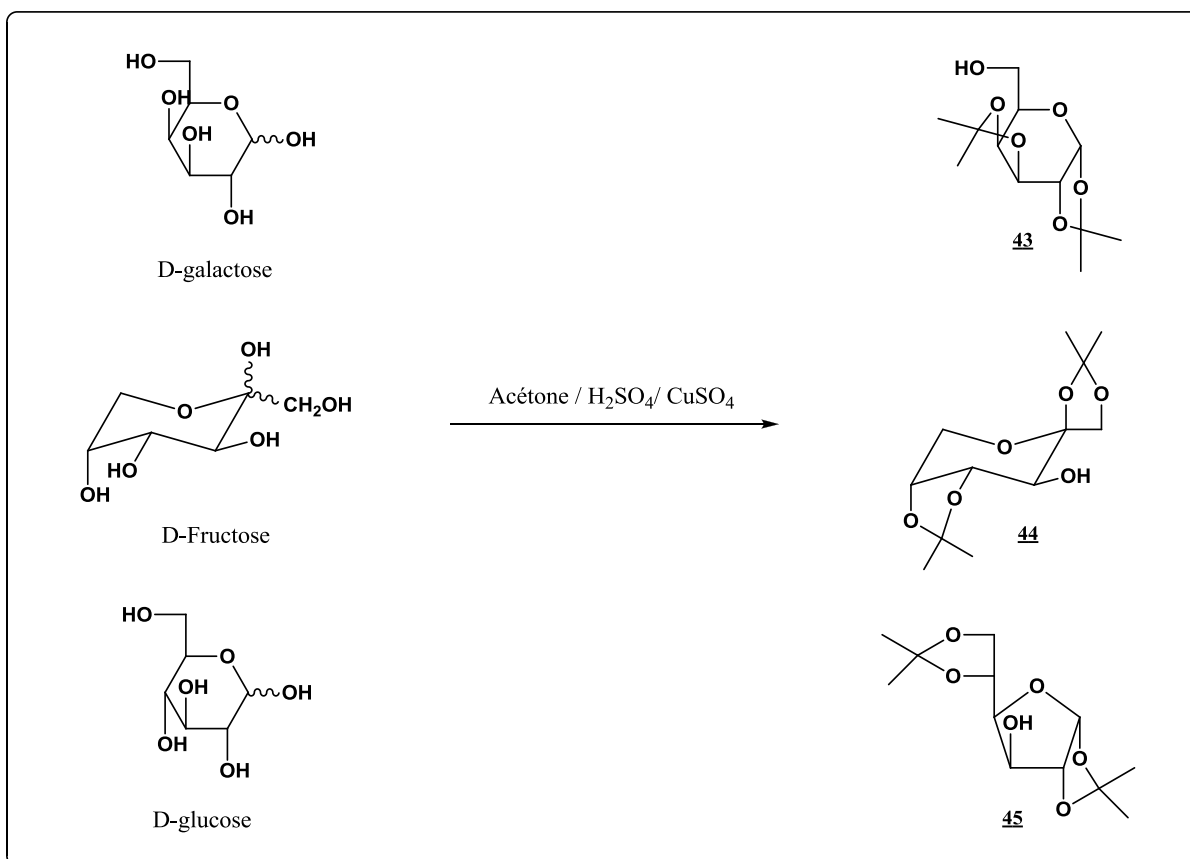


Figure 31

Le D-Galactose protégé **43** à été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice et il est obtenu avec un rendement de 74%. Tandis que le D-Fructose protégé **44** et le D-Glucose protégé **45** ont été purifiés par recristallisation dans l'hexane et ils sont obtenus avec des rendements de 60%.

Le composé **43** est caractérisé par son spectre de RMN du proton présentant quatre singulets entre 1,23-1,51 ppm correspondant aux quatre méthyles du groupement protecteur, un singulet élargi à 2,61 imputable au groupement OH et un doublet à 5,54 ppm correspondant au proton anomérique.

Le composé **44** est caractérisé par son spectre de RMN du proton, et celui de RMN ¹³C (voir la partie expérimentale).

En fin, le composé **45** est caractérisé par son spectre de RMN du proton présentant notamment un signal sous forme de doublet à 5,93 ppm relatif au proton anomérique.

b-2)- O-alkylation des sucres

La méthode utilisée pour la préparation de ces composés est la réaction d'alkylation (O-alkylation) des sucres protégés **43**, **44** et **45** par le bromure de propargyle. Elle à été effectuée en présence de NaH et l'éther couronne dans le THF. Après chromatographie sur colonne de gel de silice les composés **46**, **47**, et **48** sont obtenus avec rendement chimique de 61 %, 70 % et 65 % respectivement (*Figure 32*).

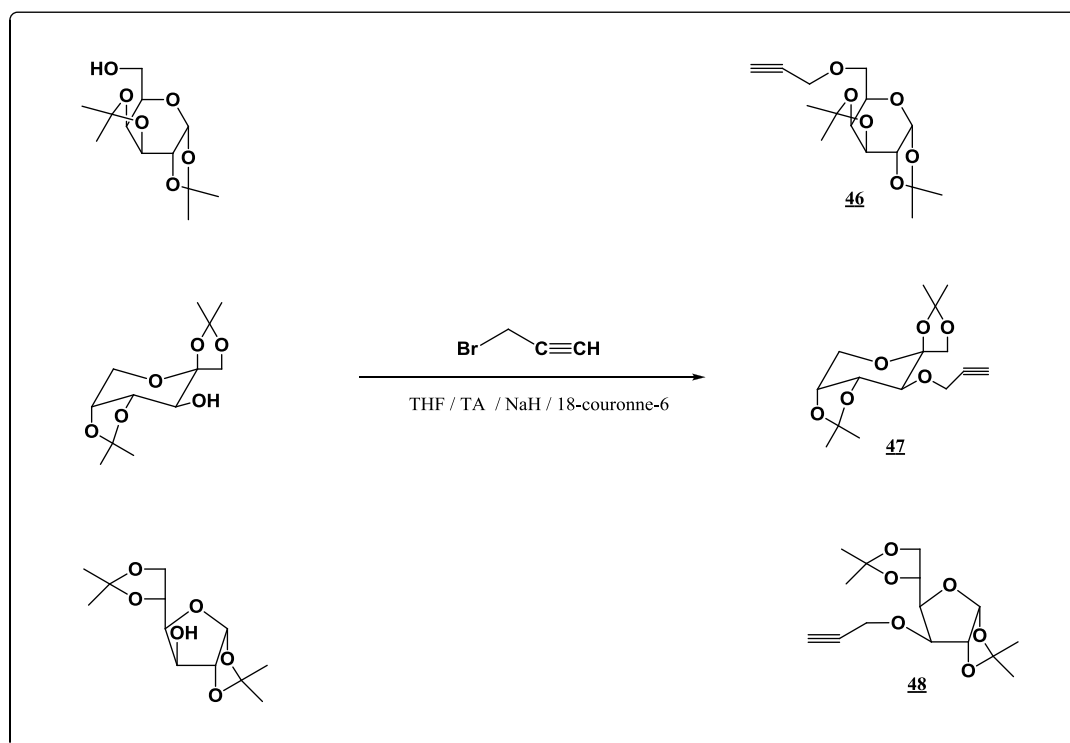


Figure 32

Dans les spectres RMN ¹H des composés **46**, **47**, et **48**, nous avons constaté à côté des signaux des autres protons des sucres protégés, l'apparition d'un nouveau signal sous forme de triplet, à 2,40 ppm, 2,43 ppm et 2,48 ppm respectivement, correspondant au proton acétylénique des composés **46**, **47**, et **48**.

2. Préparation des dipôles azide

Les azides constituent une classe de dipôle-1,3 très réactif dans les réactions de cycloaddition dipôlaire-1,3. Ils peuvent réagir aisément avec des liaisons multiples, en effet ce dipôle peut exister sous deux formes limites suivantes :

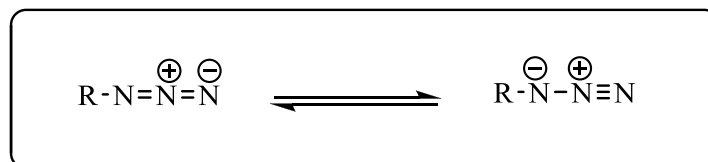


Figure 33

Les azides réagissent de préférence, sur les composés acétyléniques ^[4] pour donner naissance aux 1,2,3-triazoles, composés très recherchés du fait de leurs diverses applications. En effet, ces dérivés sont employés en médecine, comme psychotrope et anti inflammatoires, et ils servent également de régulateurs de croissance chez les végétaux et d'inhibiteurs de corrosion dans certaines industries ^[5].

La synthèse de diazide poly (butadiène) a été décrite par L. Ding et ses collaborateurs ^[6]. Ces auteurs ont substitué le dibromo poly (butadiène) par le groupe azoture. La réaction est faite par action de l'azoture de sodium dans le mélange DMF/THF. Le produit **49** est obtenu avec un rendement de 93% (*Figure 34*).

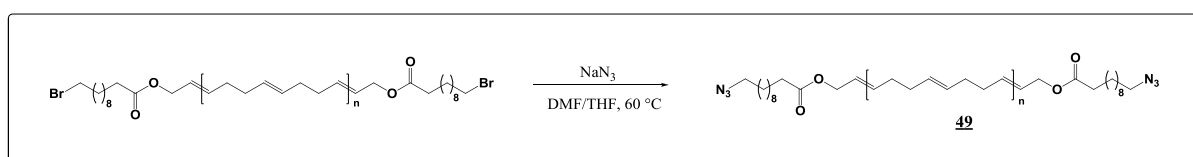


Figure 34

K. Takasu et coll. ^[7] ont mis au point des méthodes de synthèse d'azides de type **50**, **51** et **52** avec de bons rendements. Le schéma ci-dessous résume ces travaux, (*Figure 35*).

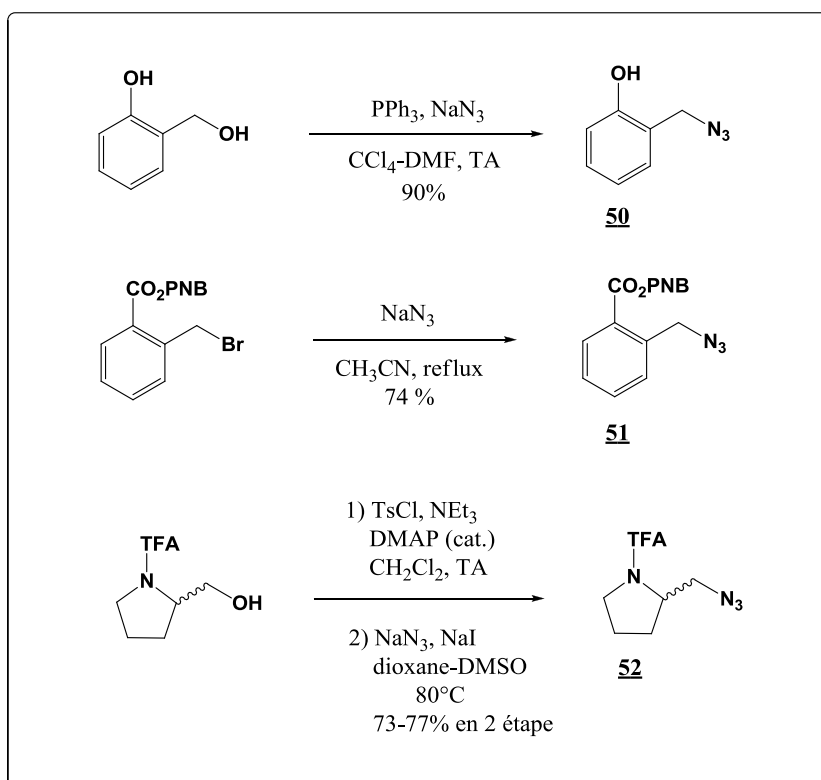


Figure 35

❖ Synthèse de 1,12-diazidododécane

Pour notre part, le 1,12-diazidododécane **53** n'étant pas commercial, nous l'avons synthétisé à partir du 1,12-dibromododécane (*Figure 36*).

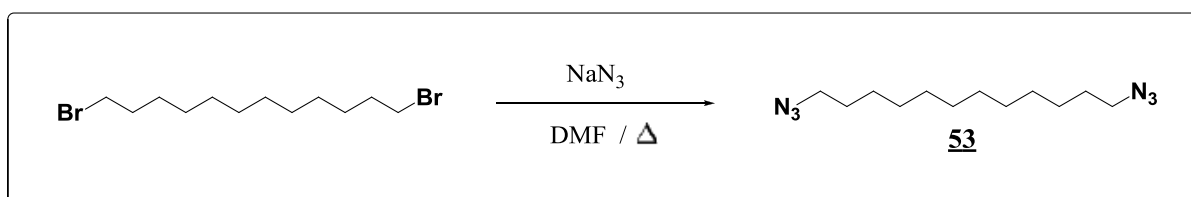


Figure 36

Le 1,12-dibromododécane est mis en présence d'un excès d'azoture de sodium et après 24 heures de réaction, le produit diazidé **53** est obtenu quantitativement.

En RMN ^1H , l'intégration des protons montre une symétrie de la molécule **53**. Les déplacements chimiques montrent un déblindage moins important des protons en α du groupement terminal, de 3,23 à 3,27 ppm, traduisant la substitution des deux fonctions bromées par les groupements azido.

II. Cycloaddition dipolaire-1,3 avec le Cuivre (I) comme catalyseur

Etant donné que notre chaîne carbonée contient deux dipôles azides, nous avons tenté de travailler dans un premier temps avec deux équivalents de dipolarophile pour réaliser une dicycloaddition. Dans un deuxième temps, nous avons réalisé la cycloaddition avec un équivalent de dipolarophile pour voir la possibilité d'obtention de produits de monocycloaddition.

3- Cycloaddition avec deux équivalents de dipolarophile

a)- Réaction de galactose O-alkylé **46** avec le diazide **53**

On fixe, deux molécules de Galactose O-alkylé **46** sur une chaîne alkyle à 12 carbones possédant des fonctions azides à chaque extrémité dans un mélange eau/éthanol à température ambiante, pendant 24 heures en présence de sulfate de cuivre et l'ascorbate de sodium. Le composé di-triazolé **54** est isolé après purification par chromatographie avec 76 % de rendement, (*Figure 37*).

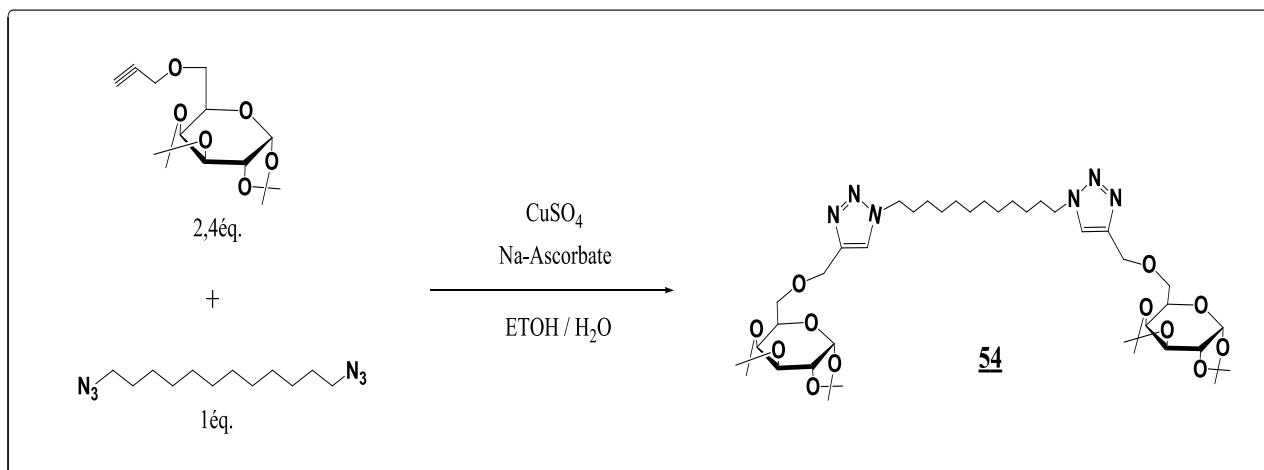


Figure 37

En RMN ^1H , le signal à 7,54 ppm (s, 2H) est attribué aux protons du produit de dicycloaddition **54**, confirmant le greffage des deux unités osidiques. Les protons osidiques résonnent entre 1,21 et 5,51 ppm.

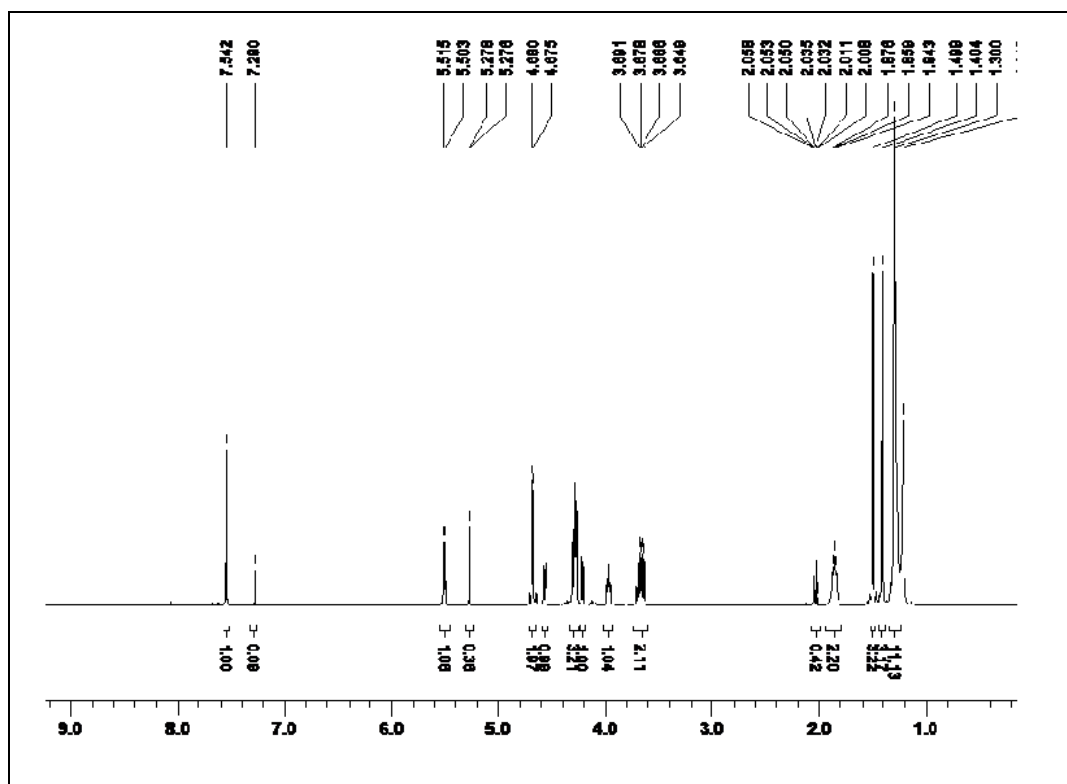


Figure 38 : Spectre de RMN 1H du 1'',12''-bis-[Galactosyl-1,2,3-triazol]-yl-dodécane 54.

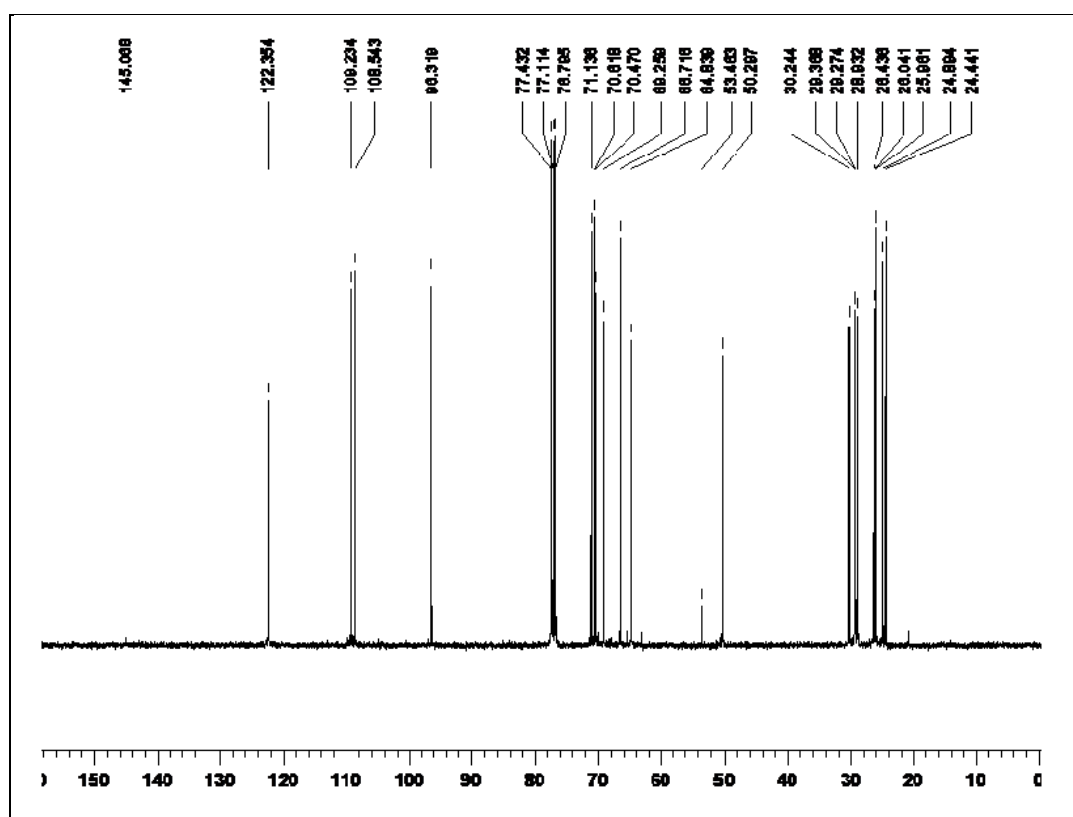


Figure 39 : Spectre de RMN 13C du 1'',12''-bis-[Galactosyl-1,2,3-triazol]-yl-dodécane 54.

b)- Réaction de Glucose O-alkylé 48 avec le diazide 53

De la même manière que précédemment, nous avons utilisé la même condition pour synthétiser le di-triazole 55. Le composé est isolé avec un rendement de 84.6 %. La stratégie de synthèse est la suivante, (*Figure 40*).

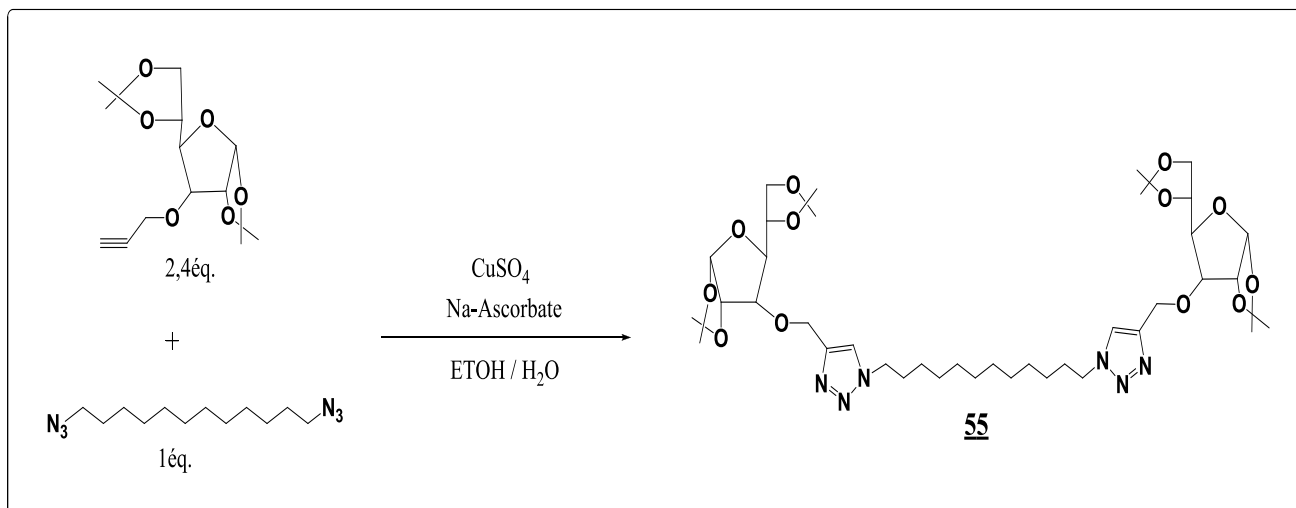


Figure 40

La RMN du proton, détaillée dans le spectre (*Figure 41*), confirme le couplage des deux synthons. En effet, on note la présence d'un singulet à 7,58 ppm, intégrant pour 2H, correspondant aux protons des noyaux triazoles. La présence des protons du sucre, entre 1,28 et 5,84 ppm, et des protons de la chaîne aliphatique qui résonnent vers les faibles déplacements chimiques, valident la structure du composé 55.

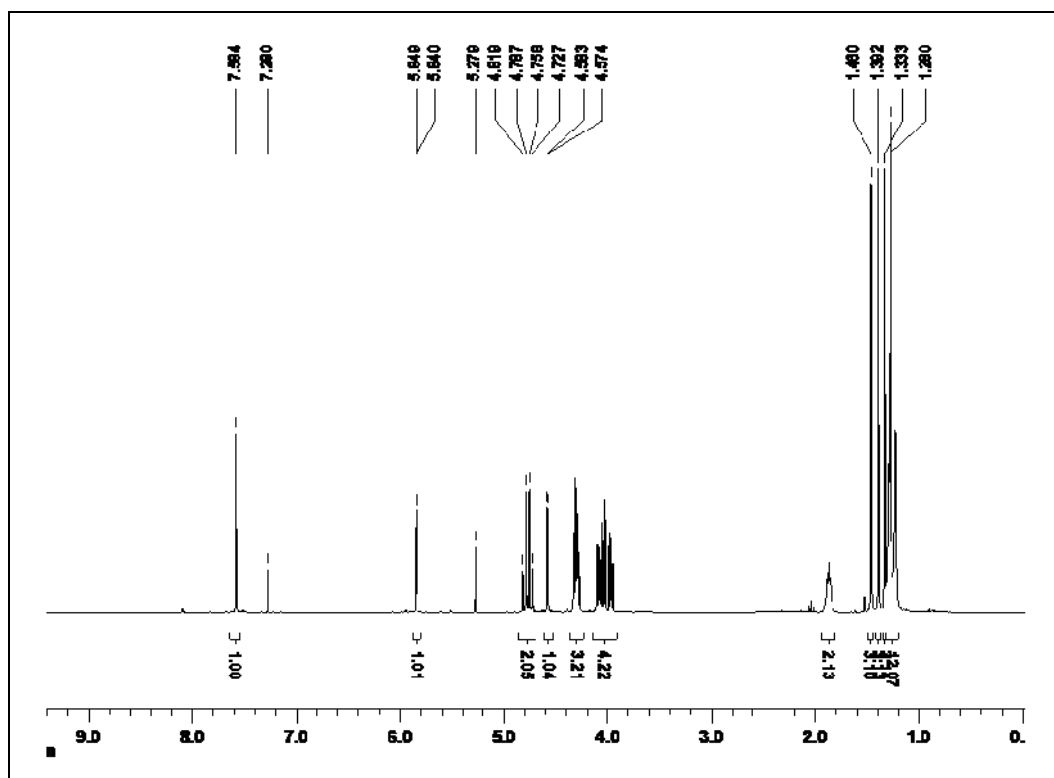


Figure 41 : le spectre de RMN 1H du 1'',12''-bis- [Glucosyl-1,2,3-triazol]-yl-dodécane 55.

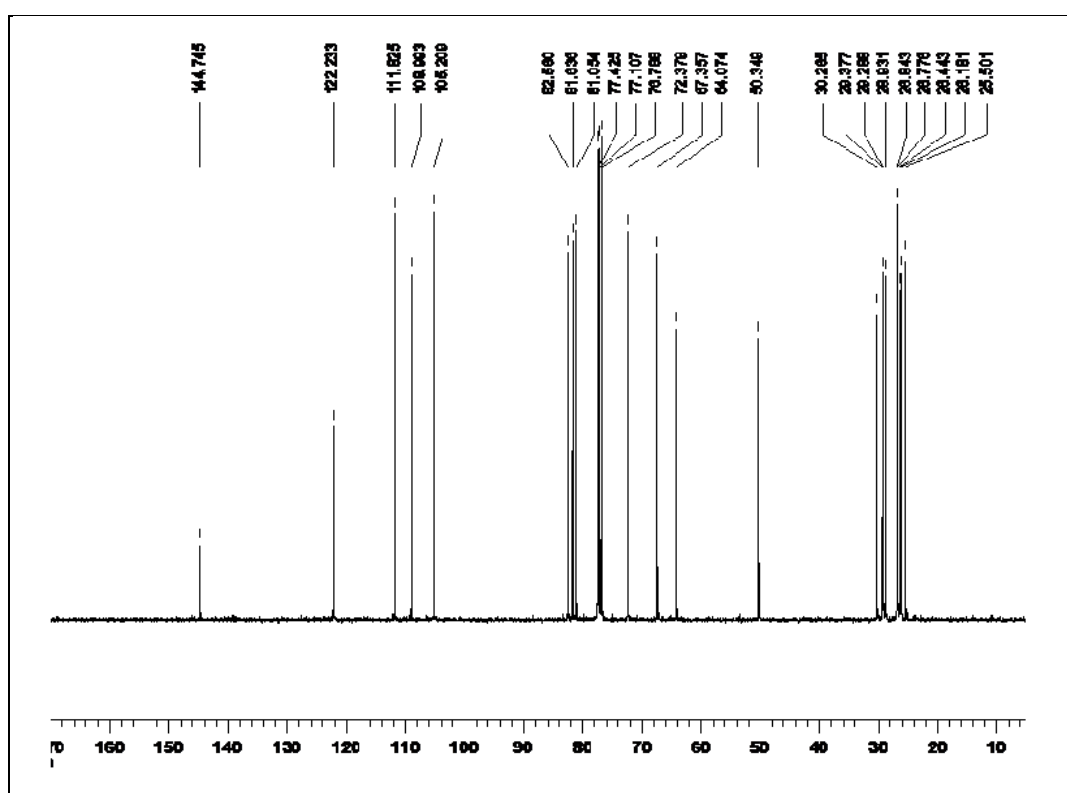
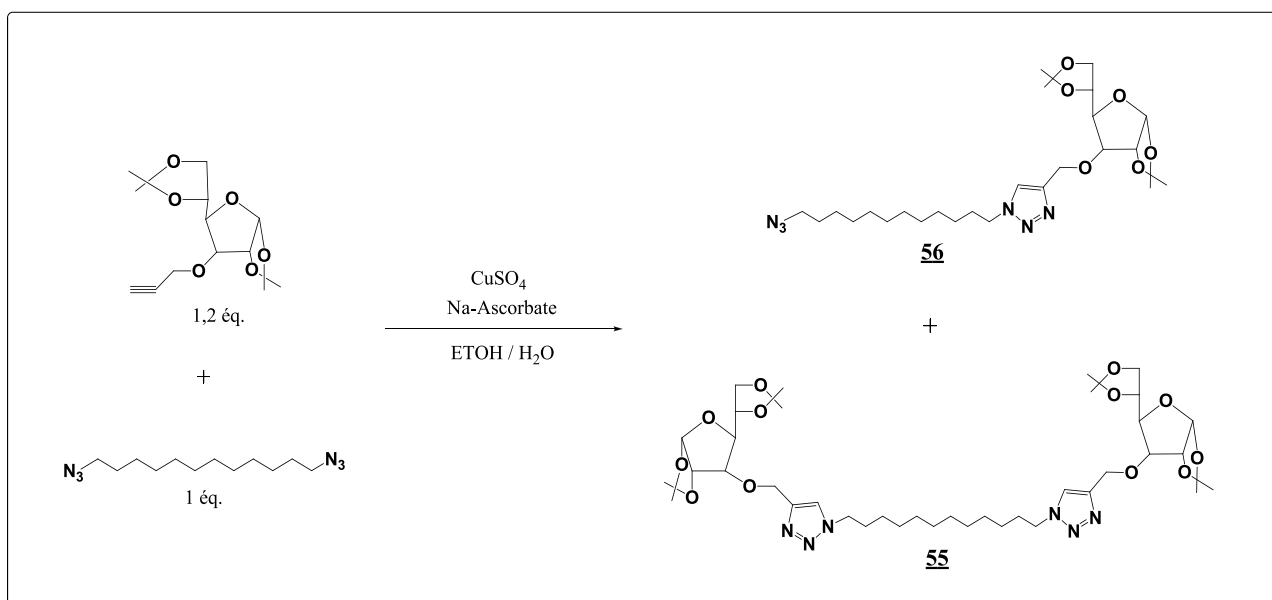


Figure 42 : le spectre de RMN 13C du 1'',12''-bis- [Glucosyl-1,2,3-triazol]-yl-dodécane 55.

4- Cycloaddition avec un équivalent de dipolarophile

a)- Réaction de Glucose O-alkylé **48** avec le diazide **53**

Par analogie avec les composés **54** et **55** obtenus précédemment, nous avons envisagé d'employer la même méthodologie, en mettant en jeu 1,2 éq. de glucose O-alkylé **48** avec le diazide **53** (Figure 43). La purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle) nous a permis d'isoler un mélange de deux composés le mono-triazole **56** et le di-triazole **55**, les deux composés sont séparables par colonne chromatographique et ils sont obtenus avec un rendement de 21,5% et 28%



respectivement.

Figure 43

L'analyse du spectre RMN ¹H composé **56** montre le signal relatif au proton du triazole à 7,58 ppm sous forme d'un singulet intégrant pour 1H en RMN ¹H. De plus, le spectre montre la présence des protons en α de l'azide (-CH₂-N₃) qui résonnent sous la forme de triplet à 3,22 ppm, intégrant pour 2 protons. Les signaux de la partie glucidique ainsi que de l'enchaînement carboné sont également présents sur le spectre (Figure 44). Tous ces éléments confirment la structure du composé triazolé **56**.

Pour le composé **55**, nous avons fait une comparaison par CCM entre la tache du composé **55** obtenu précédemment par la réaction de cycloaddition avec **2 éq.** de dipolarophile et la tache du composé **55** formé par cycloaddition avec **1éq.** de dipolarophile, nous avons constaté qu'ils ont le même Rf. Donc on peut conclure que le composé **55** est un di-triazole.

Il faut noter qu'on attend toujours les résultats de l'analyse RMN pour confirmer la structure du composé **55**.

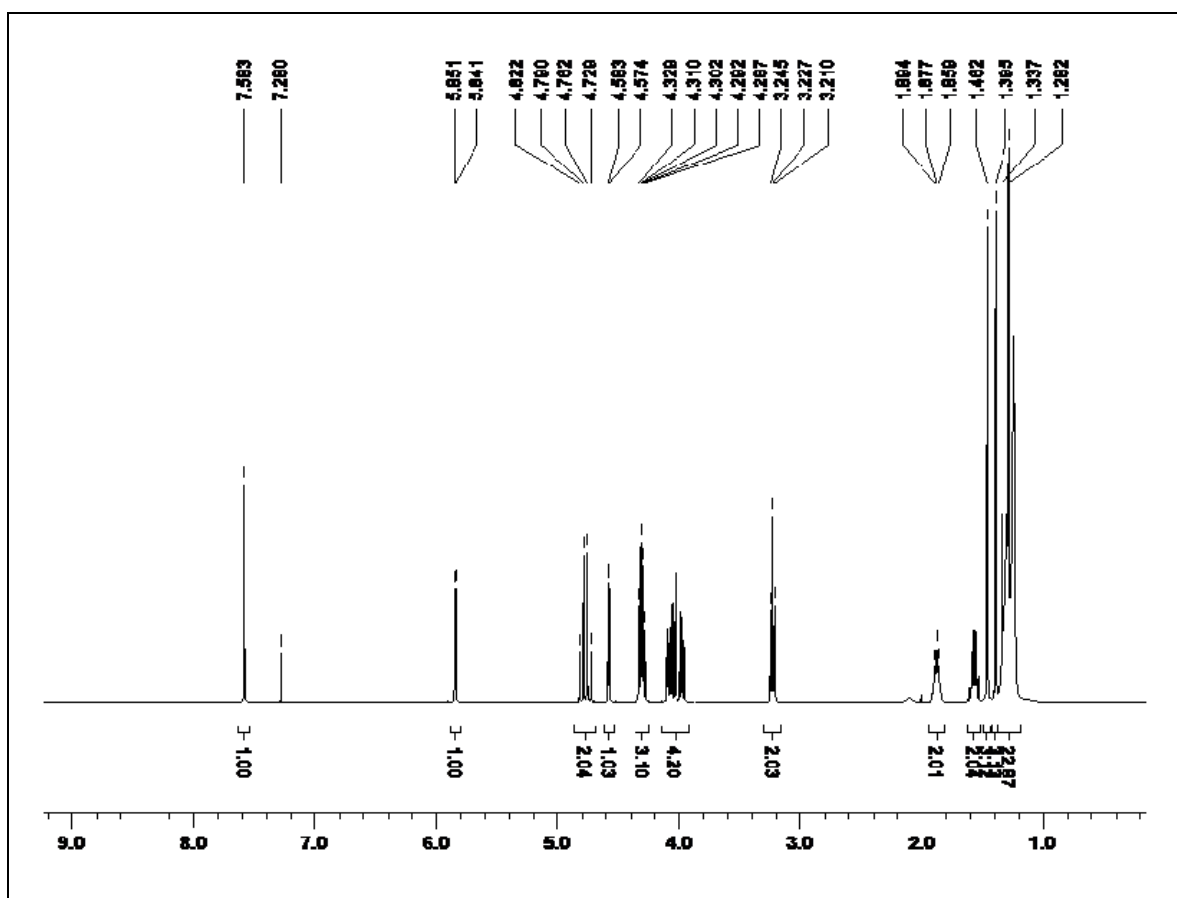


Figure 44 : Spectre de RMN 1H du 1'' - (12''-azidododécyl) - Glucosyl-1,2,3-triazole 56.

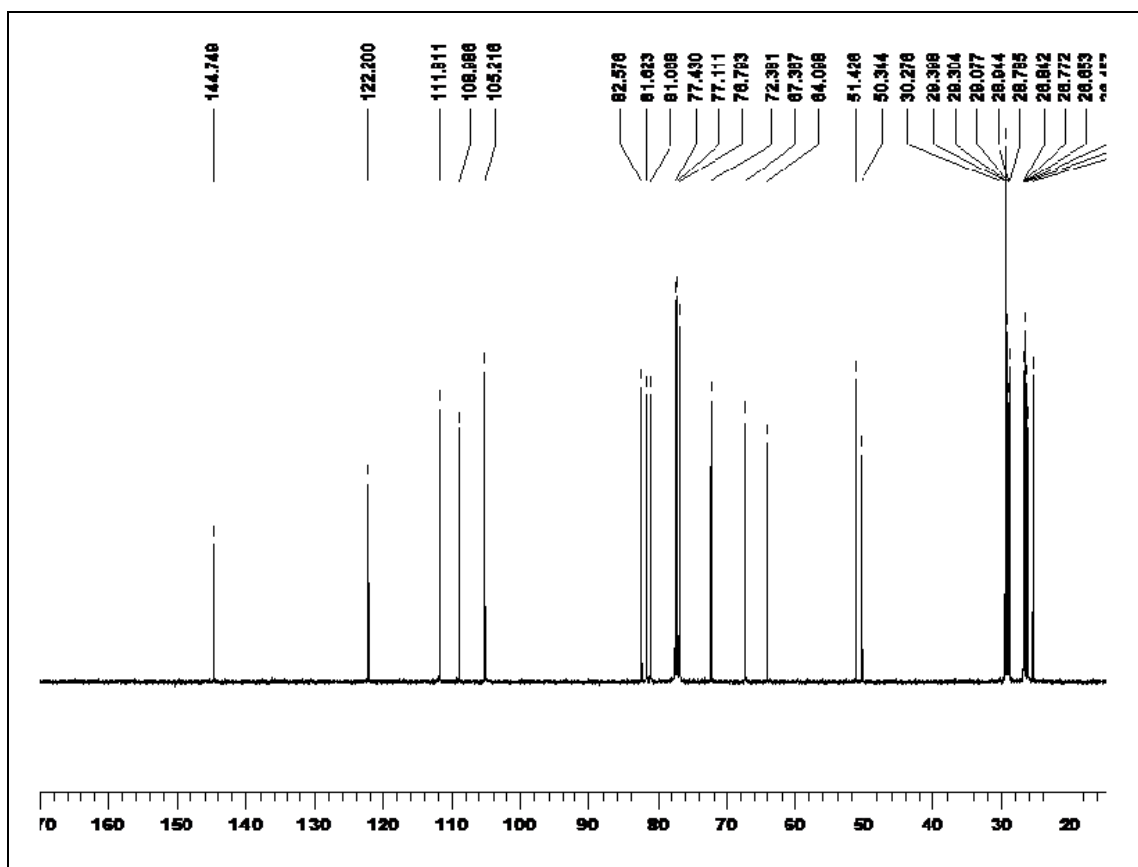


Figure 45 : Spectre de RMN 13C du 1'' - (12''-azidododécyl) - Glucosyl-1,2,3-triazole 56.

b)- Réaction de Fructose O-alkylé 47 avec le diazide 53

De même la cycloaddition dipolaire-1,3 avec catalyseur entre le diazide 53 et le Fructose O-alkylé 47 a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment (II-2-a) et conduit après purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane / acétate d'éthyle) à un mélange de deux composés le mono-triazole 57 et le di-triazole 58. Les deux composés sont séparables par colonne chromatographique et ils sont obtenus avec un rendement de 19% et 26% respectivement, (*Figure 46*).

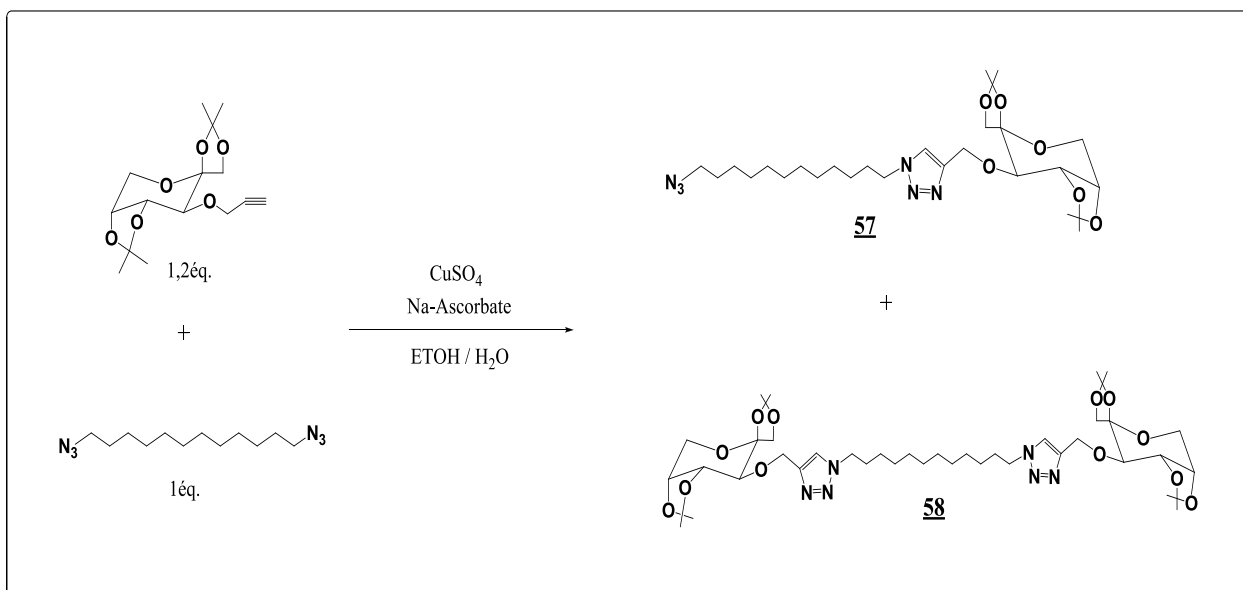


Figure 46

Le composé **57** identifié et caractérisé par ses spectres de RMN du proton et du carbone 13

Son spectre de RMN ^1H , pris dans le chloroforme deutérié valide la structure proposée pour le composé isolé **57**. Il montre, la présence des signaux relatifs aux protons du sucre protégé et de la chaîne carbonée, ainsi que la présence d'un singulet à 7,49 ppm, intégrant 1 H, correspondant au proton du noyau triazole. De plus, le spectre RMN H présente un triplet à 3,20 ppm relatif aux protons en alpha du groupement N_3 .

Pour le composé **58**, nous avons fait une comparaison par CCM entre la tache des composés **54** et **55** obtenu précédemment par la réaction de cycloaddition avec **2 éq.** de dipolarophile et la tache de composé **58** formé par cycloaddition avec **1 éq.** de dipolarophile, nous avons constaté qu'ils ont le même Rf. Donc on peut conclure que le composé **58** est un di-triazole.

Il faut noter qu'on attend toujours les résultats de l'analyse RMN pour confirmer la structure du composé **58**.

Références bibliographiques

- [1] H. B. Mereyala, S. R. Gurralla ; **Carbohydr. Res.**, **1998**, 307, 351.
- [2] K. K. Yeoh, T. D. Butters b, B. L. Wilkinson, A. J. Fairbanks; **Carbohydr. Res.**, **2009**, 344, 586–591.
- [3] K. Cheng, J. Liu, X. Liu, H. Li, H. Sun, J. Xie, **Carbohydr. Res.**, **2009**, 344, 841.
- [4] H. Kolb, M. Finn, K. B. Sharpless; **Angew. Chem. Int. Ed.**, **2001**, 40, 2004.
- [5] C.Tornoe, C.Christensen, M. Meldal; **J. Org. Chem.**, **2002**, 67, 3057.
- [6] L. Ding, L. Zhang, D. Yang, W. Huang, M. Xie, Y. Zhang; **Polymer**, **2010**, 51, 1285–1292.
- [7] K. Takasu, T. Azuma, Y. Takemoto; **Tetrahedron Lett.**, **2010**, 51, 2737–2740.

Partie expérimentale

Notes techniques

Température de fusion

Les températures de fusion des produits solides sont mesurées à l'aide du Banc Kofler.

CCM et colonne sur gel de silice

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaque de silice Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ avec indicateur fluorescent; les taches ont été révélées à la lampe UV(250nm).

Les purifications et séparations ont été réalisées par chromatographie sur colonne de gel de silice 60 (Merck 230- 400 mesh).

Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

Les spectres de RMN du proton (RMN ¹H) et du carbone13 (RMN¹³C), ont été enregistrés à température ambiante à l'aide d'un appareil 400 MHz à l'université de Valencia en Espagne. Les déplacements chimiques δ sont donnés en partie par million (ppm) et le trichlorométhane deutérié (CDCl₃) comme solvant. Les constantes de couplage *J* sont exprimées en hertz (Hz).

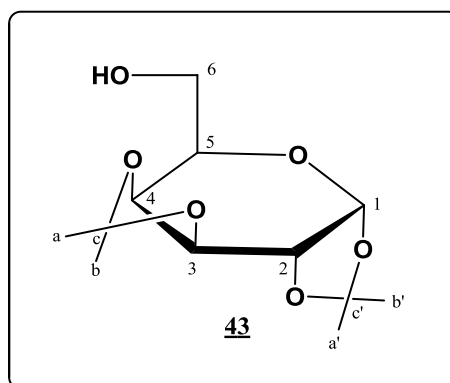
La multiplicité des signaux observés est indiquée sous forme d'abréviations par une lettre minuscule : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet dédoublé), ma (massif) et se (singulet élargi).

I- Préparation des dipolarophiles

1- Protection des sucres

Préparation du 1,2 : 3,4-di-O- isopropylidène- α -D-galactopyranose 43

9g (0,034 moles) de D-galactose, 3,5 ml d'acide sulfurique concentré dans 400ml d'acétone anhydre sont agités durant 24 heures. Le D- galactose résiduel est filtré sur verre fritté. Le filtrat est neutralisé par une solution de NaHCO_3 jusqu'à pH = 8 puis filtré pour éliminer le sel Na_2SO_4 qui s'est formé. L'acétone est évaporée sous pression réduite et le résidu est extrait avec du dichlorométhane. L'huile obtenue, après évaporation des solvants, est chromatographiée sur gel de silice avec le mélange hexane / acétate d'éthyle : 4/1 comme éluant.



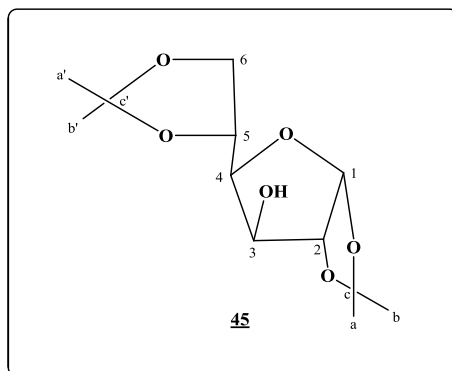
Formule brute	: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$
Masse moléculaire	: 260 g/mol
Etat physique	: huile
Rf.	: 0,51 (2/1 : hexane/ acétate d'éthyle)
Rendement	: 74%

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,23-1,31-1,43-1,51 (4s, 12H, 4 CH_3 , H_a , b , a' , b'); 2,61 (s, 1H, OH); 3,7-4,3 (m, 5H, 5CH, H_3 , H_4 , H_5 et H_6); 4,6 (dd, 1H, CH, H_2 , $J = 2,4$ Hz, $J = 2,43$ Hz); 5,54 (d, 1H, CH, H_1 , $J = 2,4$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 24,27-24,91-25,89-25,98 (C_a , b , a' , b'); 62,79 (C_6); 68,16(C_2) ;70,51(C_3) ; 70,68(C_4) ; 71,46(C_5) ; 96,25(C_1) ; 108,65-109,4 ($\text{C}_{c,c'}$).

Préparation du 1, 2 : 5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose 45

On applique le même mode opératoire que celui de la préparation du composé précédent. On obtient des cristaux blancs, qui sont ensuite recristallisés dans l'hexane et un minimum de dichlorométhane.



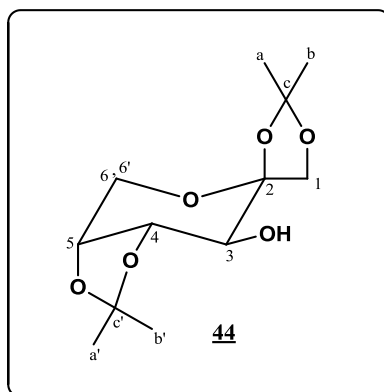
Formule brute	: C ₁₂ H ₂₀ O ₆
Masse moléculaire	: 260g/ mol
Etat physique	: cristaux blancs
Point de fusion	: 107-108 ° C
Rendement	: 60%
Rf.	: 0,42 (hexane / acétate d'éthyle 2/1).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,31-1,36-1,44-1,49 (4s, 12H, 4CH₃, H_{a, b, a', b'}); 2,88 (s, 1H, OH); 3,97-4,18 (m, 3H, 3CH, H_{3,4,5}); 4,35 (m, 2H, CH₂, H₆); 4,52 (d, 1H, CH, H₂, J = 3,63); 5,93 (d, 1H, CH, H₁, J = 3,62).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 25,14-26,16-26,77-26,82 (C_{a, b, a', b'}); 67,61 (C₆); 73,27 (C₃); 74,99 (C₅); 81,15 (C₄); 85,09 (C₂); 105,24 (C₁); 109,62-111,81 (C_{c, c'}).

1,2 : 4,5- di- O- isopropylidène- β -D-fructopyranose 44

10g (55mmoles) du D- fructose bien broyé sont ajoutés à une solution de 188 ml d'acétone et 1,1 ml d'acide sulfurique. Le mélange est agité à l'abri de l'humidité et à température ambiante pendant 24 heures. A la solution jaune obtenue on ajoute goutte à goutte 1,16g de KOH dans 27 ml d'eau, puis on neutralise par NaHCO₃ (en gardant le pH voisin de 7,5). Après filtration et évaporation, on obtient des cristaux blancs, qui sont ensuite recristallisés dans l'hexane et un minimum de CH₂Cl₂.



Formule brute	: C ₁₂ H ₂₀ O ₆
Masse moléculaire	: 260 g/mol
Etat physique	: cristaux blancs
Point de fusion	: 116-117° C
Rendement	: 60%
Rf.	: 0,64 (1/1 : hexane/acétate d'éthyle).

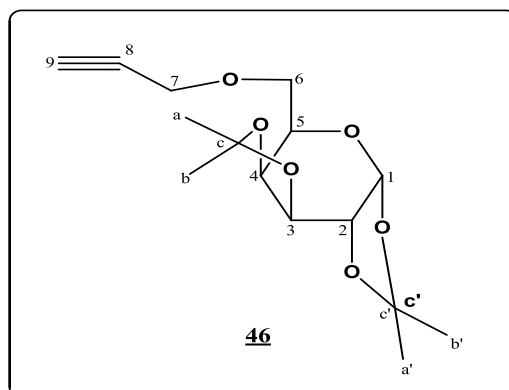
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,37-1,45-1,52- 1,55 (4s, 12H, 4CH₃, H_{a, b, a', b'}); 2,15 (s, 1H, OH); 3,56 (s, 2H, CH₂O, H₁); 3,67(dd, 1H, CH, H₆, J = 3,7 Hz, J=13,9 Hz); 3,98 (dd, 1H, CH, H_{6'}, J= 13,9 Hz , J= 2,5 Hz); 4,15(d, 1H, CH, H₃, J = 7,7Hz); 4,29(d, 1H, CH, H₄, J = 7,8Hz); 4,42 (dd, 1H, CH, H₅, J = 2,5 Hz, J= 3,6 Hz).

RMN ¹³ C (CDCl₃) δ (ppm) : 25,87-26,37-26,41-27,86 (C_{a, b, a', b'}); 60,67(C₁); 70,33 (C₆); 72,24 (C₅); 73,29 (C₄); 76,64 (C₃); 108,49-109-36 (C_{c, c'}); 111,81 (C₂).

2- O-alkylation des sucres

A une solution de sucre protégé **43**, **44** ou **45** (1mmole) dans le THF, on ajoute, 0,072 g (3 équ) de NaH, 11mg (0,04mmole) d'éther couronne [18,6] et 1,5 mmoles de bromure de propargyle. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante, la réaction est suivie par CCM. A la fin de la réaction on filtre, on évapore le THF, puis on fait l'extraction liquide-liquide avec le dichlorométhane. La phase organique est séchée, évaporée puis chromatographiée sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange hexane/acétate d'éthyle comme éluant (5/1).

Galactose O-alkylé 46

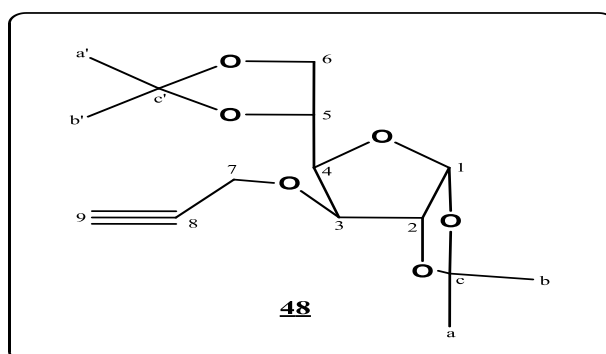


Formule brute	: C ₁₅ H ₂₂ O ₆
Masse moléculaire	: 298 g/mol
Etat physique	: Solide blanc
Point de fusion	: 75° C
Rendement	: 70%
Rf.	: 0,83 (2/1 : hexane/acétate d'éthyle)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,34-1,35-1,46-1,55 (4s, 12H, 4CH₃, H_a, b, a', b'); 2,44 (t, 1H, CH, H₉, J= 2,3); 3,75 (dd, 2H, CH₂, H₆, J= 7,1, J= 5,2); 4 (m, 1H, CH, H₅); 4,27 (m, 4H, CH₂ + 2CH, H₇, H₄, H₃); 4,6 (dd, 1H, CH, H₂, J = 2,4); 5,53 (d, 1H, CH, H₁, J= 5,03).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 24,47- 24,94- 25,98- 26,06 (C_a, b, a', b'); 58,53 (C₇); 66,75 (C₂); 68,7 (C₆); 70,47 (C₃); 70,64 (C₄); 71,18 (C₅); 79,65 (C₈); 96,36 (C₁); 108,61-109,34 (C_c, c').

Glucose O-alkylé 48

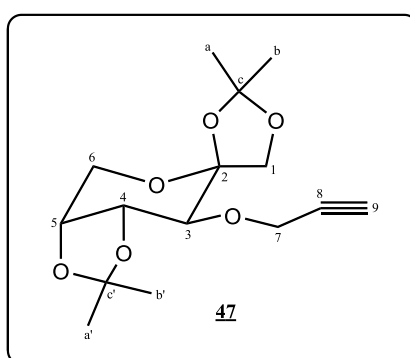


Formule brute	: C ₁₅ H ₂₂ O ₆
Masse moléculaire	: 298 g/mol
Etat physique	: huile jaune
Rendement	: 66%
Rf.	: 0,73 (2/1 : hexane / acétate d'éthyle)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,29-1,33-1,4-1,48 (4s, 12H, 4CH₃, H_a, b, a', b'); 2,48 (t, 1H, CH, H₉, J = 2,38); 3,96 (m, 1H, CH, H₃); 4,04-4,13 (m, 3H, CH₂ + CH, H₆ + H₅); 4,22-4,6 (m, 3H, CH₂ + CH, H₇ + H₄); 4,61(dd, 1H, CH, H₂, J = 3,69 Hz, J = 2,41Hz); 5,85 (d, 1H, CH, H₁, J = 3,67).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 25,35-26,22-26,8-26,91 (C_a, b, a', b'); 58,07 (C₇) ; 67,15 (C₆) ; 72,5 (C₅); 74,96 (C₉); 79,25 (C₈); 80,98 (C₄); 81,51 (C₃); 82,8 (C₂); 105,19 (C₁); 108,98-111,85 (C_c, c').

Fructose O-alkylé 47



Formule brute	: C ₁₅ H ₂₂ O ₆
Masse moléculaire	: 298 g/mol
Etat physique	: huile
Rendement	: 61%
Rf.	: 0,75 (hexane/acétate d'éthyle 1/1)

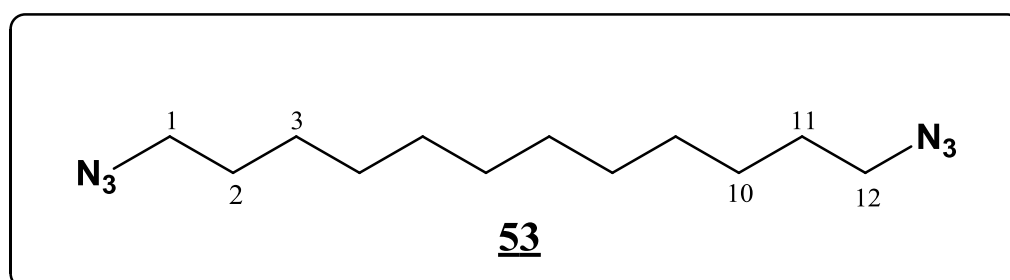
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,3- 1,38- 1,44 -1,5 (4s, 12H, 4CH₃, H_a, b, a', b'); 2,4 (t, 1H, CH, H₉); 3,63 (s, 2H, CH₂, H₁); 3,68(dd, 1H, H₆, J₁=0,65Hz, J₂= 13,92); 3,89 (dd, 1H, H_{6'}, J = 2,84Hz, J = 13,95Hz); 4,21 (d, 2H, CH₂, H₇, J = 2,39Hz); 4,25 (d, 1H, CHO, H₃, J= 2,57 Hz); 4,32(d, 1H, CHO, H₄, J = 2,58 Hz); 4,54 (dd, 1H, CH, H₅, J = 2,57Hz, J = 8,93Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 24,01- 25,18- 25,81- 26,49 (C_a, b, a', b'); 58,96 (C₉); 60,96 (C₅); 70,11 (C₁); 70,18 (C₆); 70,89 (C₁₀); 71,03 (C₄); 74,59 (C₃); 79,33 (C₈); 102,49 (C₂); 108,51-108,89 (C_c, c').

II- Préparation des dipôles (1,12-diazidododécane **53**)

Le 1,12-dibromododécane (6 g ; $1,83 \cdot 10^{-2}$ mol) et 10 éq. d'azoture de sodium (11.89 g ; 0.18 mol) sont dissouts dans 30 ml de DMF et placés sous agitation à reflux. Après 24 heures, le DMF est évaporé sous vide.

Le brut réactionnel est extrait avec du CH_2Cl_2 . On sèche sur Na_2SO_4 , on filtre et on évapore. On obtient le composé diazidé **53** quantitativement (5.1 g) sous forme d'une huile marron.



Formule brute	: $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_6$
Masse moléculaire	: 328 g/mol
Etat physique	: huile marron
Rendement	: 85%
Rf.	: 0,75 (5/1 : hexane/ acétate d'éthyle)

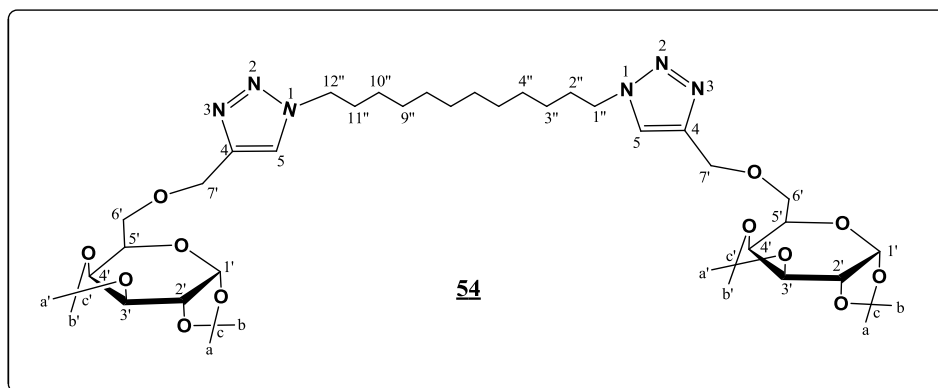
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,28 à 1,38 (m, 16 H, 8 CH_2 , H_3 à H_{10}) ; 1,59 (quint, 4 H, 2 CH_2 , H_2 et H_{11} , $J = 6,8$ Hz) ; 3,25 (t, 4 H, 2 CH_2 , H_1 et H_{12} , $J = 6,8$ Hz).

III- Cycloaddition dipolaire-1,3 avec le Cuivre (I) comme catalyseur

1- Cycloaddition avec deux équivalents de dipolarophile

Dans un ballon, on dissout le produit diazidé **53** ($7,94 \cdot 10^{-4}$ mol) et le sucre O-alkylé **46** ou **48** ($1,84 \cdot 10^{-3}$ mol ; **2,4** éq.) dans 7 ml d'éthanol, à température ambiante. On rajoute 0,5 éq. de sulfate de cuivre ($3,76 \cdot 10^{-4}$ mol) puis 1 éq. d'ascorbate de sodium ($7,94 \cdot 10^{-4}$ mol) dissout dans 7 ml d'eau distillée. Après 24h d'agitation, on fait l'extraction par CH_2Cl_2 , on obtient un produit qui est purifié par la suite par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant hexane/acétate d'éthyle (2/1).

1'',12''-bis- [Galactosyl-1,2,3-triazol]-yl-dodécane 54

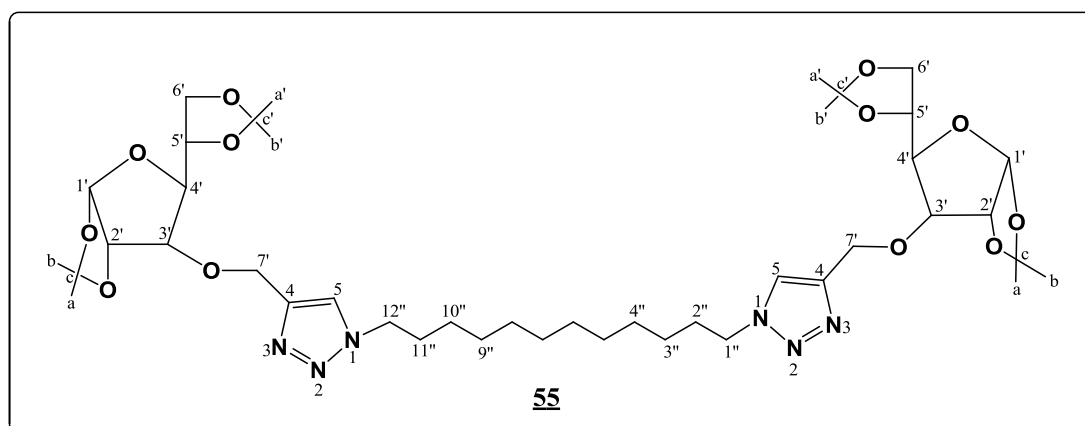


Formule brute : C₄₂H₆₈O₁₂N₆
Masse moléculaire : 848 g/mol
Etat physique : huile
Rendement : 76%
Rf. : 0,4 (1/2 : hexane/ acétate d'éthyle)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,21-1,49 (m, 40H, 4CH₃ + 8CH₂, H_{a, b, a', b'} + H_{3''-10''} chaîne alkyle); 2,8-2,86 (m, 4H, 2CH₂, H_{2'',11''} chaîne alkyle); 3,6-3,75 (m, 4H, 2CH₂, H_{6'}); 4(m, 1H, CH, H_{5'}), 4,24(d, 2H, 2CH, H_{3'}); 4,25-4,29 (m, 6H, 2CH + 2CH₂, H_{4'} + H_{1'',12''} chaîne alkyle); 4,6(dd, 2H , 2CH, H_{2'}); 4,68 (s, 4H, H_{7'}); 5,51(d,2H, 2CH, H_{1'}); 7,54 (s, 2H, H₅ triazole).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 24,44-30,24 (C_{a, b, a', b'} + C_{2''-11''} chaîne alkyle); 50,29 (C_{1'',12''} chaîne alkyle); 64,83 (C_{7'}); 66,71 (C_{2'}); 69,25 (C_{6'}); 70,47 (C_{3'}); 70,61 (C_{4'}); 71,13 (C_{5'}); 96,31 (C_{1'}); 108,54-109,23 (C_{c, c'}); 122,35 (C₅ triazole); 145 (C₄ triazole).

1'',12''-bis- [Glucosyl-1,2,3-triazol]-yl-dodécane 55



Formule brute : C₄₂H₆₈O₁₂N₆
Masse moléculaire : 848 g/mol
Etat physique : huile
Rendement : 84,8%
Rf. : 0,37 (1/2 : hexane/ acétate d'éthyle)

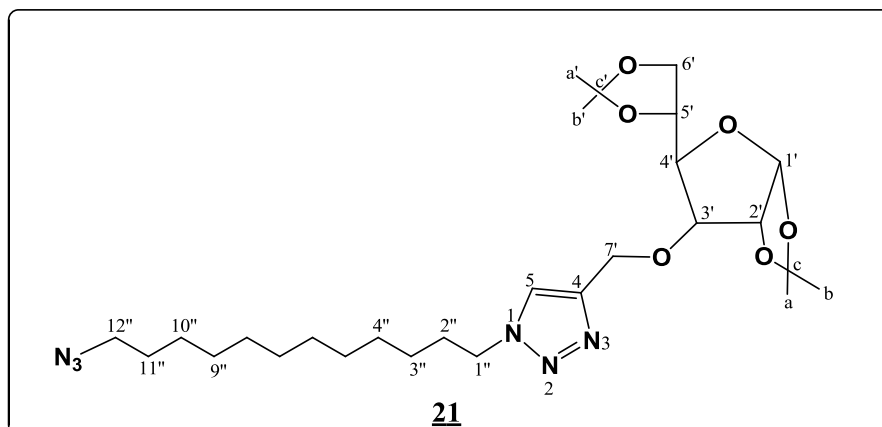
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,2-1,5 (m, 40H, 8CH₃+8CH₂, H_a, b, a', b' + H_{3''-10''} chaîne alkyle); 1,82 (m, 4H, 2CH₂, H_{2'',11''} chaîne alkyle); 3,9-4,1 (m, 8H, 4CH₂, H_{6'} + H_{1'',12''} chaîne alkyle); 4,3 (m, 6H, 6CH, H_{3',4',5'}); 4,6 (d, 2H, 2CH, H_{2'}); 4,8 (s, 4H, 2CH₂, H_{7'}); 5,82 (d, 2H, 2CH, H_{1'}); 7,58 (s, 2H, H₅ triazole).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 25,50-30,26 (C_a, b, a', b' + C_{2''-11''} chaîne alkyle); 50,34 (C_{1'',12''} chaîne alkyle); 64,07 (C_{7'}); 67,35 (C_{6'}); 72,37 (C_{5'}); 81,05 (C_{4'}); 81,63 (C_{3'}); 82,56 (C_{2'}); 105,20 (C_{1'}); 108,99-111,82 (C_c, c'); 122,23 (C₅ triazole); 144,74 (C₄ triazole).

2- Cycloaddition avec un équivalent de dipolarophilie

On applique le même protocole précédemment décrit en partant de 2,23.10⁻³ mole de diazide et 2,68.10⁻³ (1,2 éq.) de sucre O-alkylé **47** ou **48** dissout dans 7 ml d'éthanol, à température ambiante. On rajoute 0,5 éq. de sulfate de cuivre (1,118.10⁻³ mol) puis 1 éq. d'ascorbate de sodium (2,23.10⁻³ mol) dissout dans 7 ml d'eau distillée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice pour conduire à deux produits : l'un de monocycloaddition et l'autre de di-cycloaddition.

1'' - (12''-azidododécyl) - Glucosyl-1,2,3-triazol 56

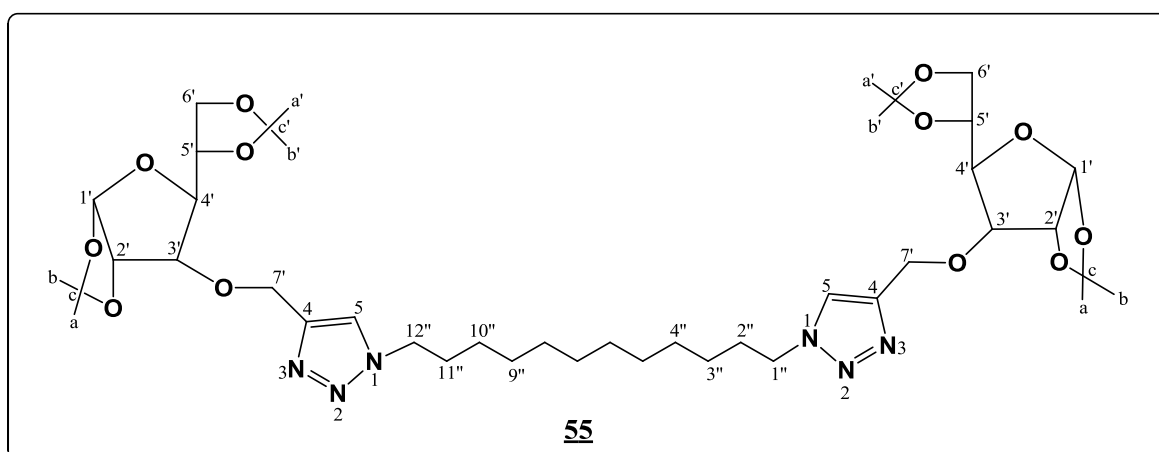


Formule brute : C₂₇H₄₆O₆N₆
Masse moléculaire : 550 g/mol
Etat physique : huile
Rendement : 21,5%
Rf. : 0,69 (1/2 : hexane/ acétate d'éthyle)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,28-1,46 (m, 30H, 4CH₃ + 9CH₂, H_{a, b, a', b'} + H_{3''-11''} chaîne alkyle); 1,82 (m, 2H, CH₂, H_{2''} chaîne alkyle); 3,22 (t, 2H, CH₂, H_{12''} chaîne alkyle); 3,9-4,16 (m, 4H, 2CH + CH₂, H_{3',5'} + H_{6'}); 4,28-4,32 (m, 3H, CH + CH₂, H_{4'} + H_{1''} chaîne alkyle); 4,58 (d, H, CH, H_{2'}); 4,77 (s, 2H, CH₂, H_{7'}); 5,85 (d, H, CH, H_{1'}); 7,58 (s, 1H, H₅ triazole).

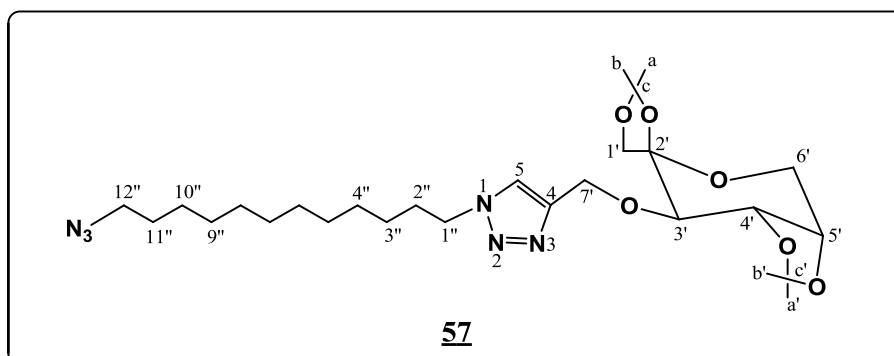
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 25,49-30,27 (C_{a, b, a', b'} + C_{2''-11''} chaîne alkyle); 50,34 (C_{12''} chaîne alkyle); 51,42 (C_{1''} chaîne alkyle); 64,09 (C_{7'}); 67,36 (C_{6'}); 72,38 (C_{5'}); 81,06 (C_{4'}); 81,62 (C_{3'}); 82,57 (C_{2'}); 105,21 (C_{1'}); 108,98-111,81 (C_{c, c'}); 122,20 (C₅ triazole); 144,74 (C₄ triazole).

1'',12''-bis- [Glucosyl-1,2,3-triazol]-yl-dodécane 55



Formule brute : C₄₂H₆₈O₁₂N₆
Masse moléculaire : 848 g/mol
Etat physique : huile
Rendement : 28%
Rf. : 0,4 (1/2 : hexane/ acétate d'éthyle)

1'' - (12''-azidododécyl) - Fructosyl-1,2,3-triazol 57

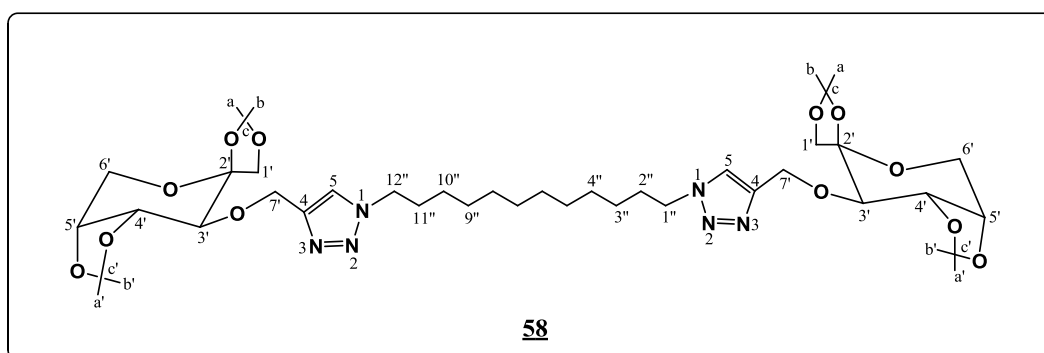


Formule brute : C₂₇H₄₆O₆N₆
Masse moléculaire : 550 g/mol
Etat physique : huile
Rendement : 19%
Rf. : 0,6 (1/2 : hexane/ acétate d'éthyle)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,2-1,6 (m, 30H, 4CH₃ + 9 CH₂, H_{a, b, a', b'} + H_{3''-11''} chaîne); 3,2 (t, 2H, CH₂, H_{12''} chaîne); 3,5-3,7 (m, 4H, 2CH₂, H_{1',6'}); 3,8-4,2 (m, 2H, CH₂, H_{1''} chaîne); 4,2-4,4 (m, 2H, 2CH, H_{3',4'}); 4,571(dd, 1H, CH, H_{5'}); 4,71 (s, 2H, CH₂, H_{7'}); 7,49 (s, 1H, H₅ triazole).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 24-30,22 (C_{a, b, a', b'} + C_{2''-11''} chaîne); 50,23 (C_{12''} chaîne); 51,39 (C_{1''} chaîne); 53,46 (C_{6'}); 60,96 (C_{7'}); 65,22 (C_{1'}); 70,05 (C_{4'}); 70,85 (C_{5'}); 71,76 (C_{3'}); 108,46-108,84 (C_{c, c'}); 111,99 (C_{2'}); 122,13 (C₅ triazole); 144,91 (C₄ triazole).

1'',12''-bis- [Fructosyl-1,2,3-triazol]-yl-dodécane 58



Formule brute : C₄₂H₆₈O₁₂N₆
Masse moléculaire : 848 g/mol
Etat physique : huile
Rendement : 26%
Rf. : 0,29 (1/2 : hexane/ acétate d'éthyle).

Conclusion Générale

Le travail que nous avons présenté est en relation avec les différents axes de recherches du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (équipe chimie bioorganique) de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès.

Ce travail avait pour but d'une part la synthèse de di-triazoles à partir d'une chaîne carbonée contenant deux dipôles azide et deux équivalents de dipolarophile et d'autre part la réalisation de mono-triazoles en couplant le diazide avec un équivalent de dipolarophile en respectant le Concept de la « Click Chemistry ».

La stratégie de synthèse adoptée pour la préparation de ces composés, est basée sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 avec le Cuivre (I) comme catalyseur dans un mélange eau/éthanol à température ambiante, pendant 24 heures en présence de sulfate de cuivre et l'ascorbate de sodium.

Il ressort des résultats obtenus que la réaction entre le diazide et deux équivalents de dipolarophile conduit à un di-triazole avec des rendements satisfaits (figure 1) et entre le diazide et un équivalent de dipolarophile permet d'obtenir un mélange de deux composés le mono-triazole (figure 2) et le di-triazole (figure 1) séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice.

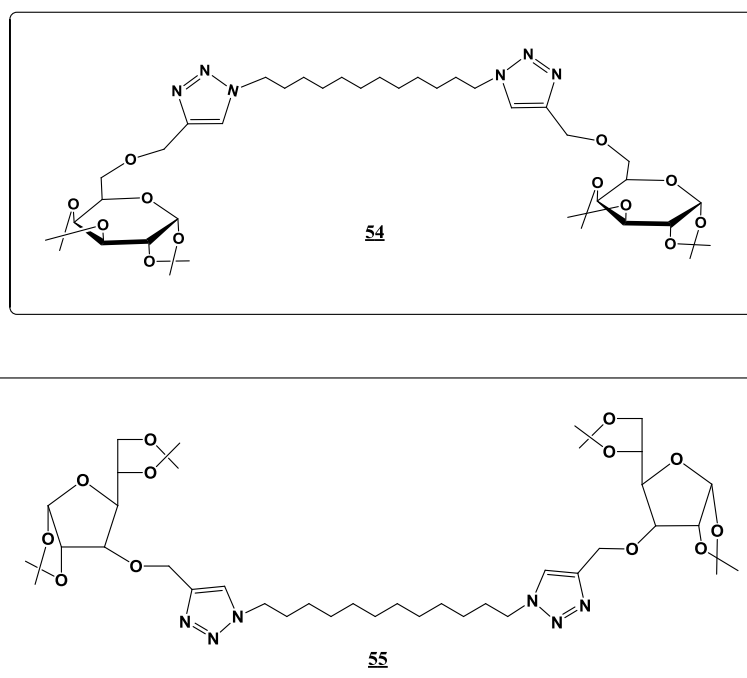


Figure 1 : produits de di-cycloaddition

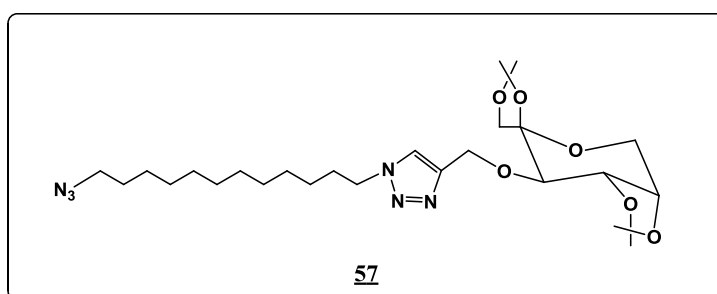
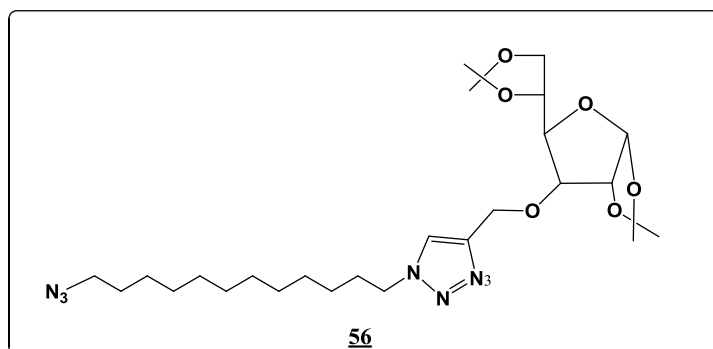


Figure 2 : produits de mono-cycloaddition

Tous ces composés ont été caractérisés par RMN ^1H et ^{13}C .

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

Nom et prénom: Youness BOUKHARSA

Année Universitaire : 2009/2010

Titre: Synthèse de mono et/ou di-1,2,3-triazoles via la Chimie Click

Résumé

Ce travail avait pour but d'une part la synthèse de di-triazoles à partir d'une chaîne carbonée contenant deux dipôles azide et deux équivalents de dipolarophile et d'autre part la réalisation de mono-triazoles en couplant le diazide avec un équivalent de dipolarophile en suivant le concept de la « Click Chemistry ».

Le premier chapitre propose une étude bibliographique sur la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne terminal (CuAAC) appliquée à la chimie organique.

Le deuxième chapitre décrit nos travaux concernant la synthèse de mono et/ou di-1,2,3-triazoles par action de sucre O-propargylique sur le 1,12-diazidododécane.

Il ressort des résultats obtenus que la réaction entre le diazide et deux équivalents de dipolarophile conduit au produit de di-cycloaddition avec des rendements satisfaits, et lorsqu'un équivalent de dipolarophile est utilisé nous avons obtenu un mélange de deux composés l'un issu de la monocycloaddition et l'autre de la di-cycloaddition.

Mots clés : Click Chemistry, glycosyl-O-propargyliques, glycosyl-1,2,3-triazole, 1,12-diazidododécane.