



Année Universitaire : 2015-2016

**Master Sciences et Techniques : CMBA  
Chimie des Molécules Bio Actives**



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES**

Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

Stage effectuée à : Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques (LCOA)

**Synthèse et caractérisation de nouveaux molécules via  
"chimie click"**

Présenté par:

**Fatima AKHSSAS**

Encadré par:

- **Pr. A.BENTAMA**
- **Pr. EL.M.El.HADRAMI**

Soutenu Le 16 Juin 2016 devant le jury composé de:

- |                              |                                |
|------------------------------|--------------------------------|
| ▪ <b>Pr. A.BENTAMA</b>       | <b>professeur à la FST-Fès</b> |
| ▪ <b>Pr. EL.M.El HADRAMI</b> | <b>professeur à la FST-Fès</b> |
| ▪ <b>Pr. A.BOUAYAD</b>       | <b>professeur à la FST-Fès</b> |
| ▪ <b>Pr. Y.Kandri Rodi</b>   | <b>professeur à la FST-Fès</b> |

**Stage effectué à :** Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques (LCOA).

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



**Nom et prénom:** AKHSSAS Fatima

**Année Universitaire :** 2015/2016

**Titre:** Synthèse et caractérisation de nouvelles molécules via "chimie click"

### Résumé

Ce travail avait pour but la synthèse de nouveaux 1,2,3-triazoles optiquement purs à partir d'un dipôle azide et un dipolarophile en respectant le Concept de la « Click Chemistry ».

La nouvelle méthode qui caractérise notre travail était l'utilisation de la cyclodextrine comme agent de transfert de matière dans un milieu aqueuse.

Le premier chapitre propose une étude bibliographique sur la réaction de cycloaddition entre un azoture et un alcyne terminal appliquée à la chimie organique.

Le deuxième chapitre décrit nos travaux concernant la synthèse de nouveaux 1,2,3-triazoles optiquement purs par cycloaddition de dipôles et quatre dipolarophiles synthétisés, en présence de la cyclodextrine.

D'après les résultats obtenus, on a constaté que l'utilisation de la cyclodextrine comme catalyseur de transfert de phase en présence de Cu(I) comme catalyseur, est une méthode parfaite pour la synthèse des triazoles dans le minimum de temps et avec des bons rendements.

**Mots clés:** « Click Chemistry », cycloaddition dipolaire-1,3, 1,2,3-triazole, cyclodextrine. Catalyse par transfert de phase.

## **Présentation du laboratoire :**

Le laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès – Université Sidi Mohamed Ben Abdellah compte 19 enseignants-chercheurs permanents travaillant sur des thématiques clés, à savoir les molécules bioactives à base d'hétérocycles (triazoles, isoxazoles, isoxazoline, benzodiazépine,...), sucres et/ou aminoacides (synthèse, caractérisation et activité biologique) et la chimie macromoléculaire. Ces thématiques sont regroupées au sein de trois équipes de recherche, l'équipe « Chimie bioorganique & Chimiométrie », l'équipe « Synthèse et complexation de molécules d'intérêt biologique, étude et application » et l'équipe « Chimie Macromoléculaire appliquée ». Notre travail était au sein de l'équipe de **Chimie bioorganique & chimiométrie sous la responsabilité du Pr El Mestafa EL HADRAMI.**

**CTP** : catalyse par de transfert de phase

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire

**CDCl<sub>3</sub>** : Chloroforme deutérié

**DMF** Diméthylformamide

**Ppm** Partie par million

**THF** Tétrahydrofurane

**T.A** Température ambiante

**CuAAC** : Cycloaddition entre un Azoture-Alcyne catalysée par le Cuivre (I).

**$\Delta H_f$**  : Enthalpie de Réaction

**T<sub>f</sub>** : Température de fusion

**T<sub>eb</sub>** : Température d'ébullition

**TNF** : Le facteur de nécrose tumorale

**COX** : cyclooxygénase

**HOMO** : la plus haute orbitale moléculaire occupée

**LUMO** : la plus bas orbitale moléculaire inoccupée

**$\Delta G$**  : enthalpie libre

**CDs** : Cyclodextrins

**TBTA** : Tris-(benzyltriazolylmethyl) amine.

**éq.** : Equivalent.

**CCM** : chromatographies sur couche mince

# Liste des tableaux

Tableau 1 : Quelques propriétés physico-chimiques des triazoles .....	13
Tableau 2 : principe caractéristique structurales et physico-chimiques des CDs naturelles <sup>74</sup> .....	358
Tableau 3: les rendements de la préparation de composé E <sub>1</sub> .....	413
Tableau 4: les rendements de la préparation de E2. ....	435
Tableau 5: les rendements des réactions de préparation du produit E3.....	457
Tableau 6: les rendements des réactions de préparation du produit E4.....	39

# Liste des Figures

<b>Figure 1</b> : Critères définissant une réaction de Chimie Clic.....	4
<b>Figure 2</b> : Diagramme représentant l'état de transition polarisé d'une cycloaddition 1,3-dipolaire.....	10
<b>Figure 3</b> : profil réactionnel de la 1,3-cycloaddition catalysé par le cuivre (I). Déterminé par DFT .....	19
<b>Figure 4</b> : Mécanisme de la catalyse par transfert de phase.....	24
<b>Figure 5</b> : les formes $\alpha$ , $\beta$ , et $\gamma$ -cyclodextrines.....	25
<b>Figure 6</b> : Nombre de publications parues sur les cyclodextrines en fonction des 3 phases de développement des cyclodextrine.....	26
<b>Figure 7</b> : Les géométries des forme $\alpha$ -CD (n=6), $\beta$ -CD,(n=7), $\gamma$ -CD(n=8).....	26
<b>Figure 8</b> : Formule générale des cyclodextrines et représentation schématique de la structure tridimensionnelle.....	27
<b>Figure 9</b> : Structure tridimensionnelle des différentes cyclodextrines naturelles.....	27
<b>Figure 10</b> : spectre RMN 1H de produit E1.....	34
<b>Figure 11</b> : spectre RMN 13C de produit E1.....	34
<b>Figure 12</b> : spectre RMN 1H de produit E2 .....	36
<b>Figure 13</b> : spectre RMN 13C de produit E2 .....	36
<b>Figure 14</b> : spectre RMN 1H de produit E3.....	38
<b>Figure 15</b> : spectre RMN 13C de produit E3.....	38
<b>Figure 16</b> : spectre RMN 1H de produit E4.....	40
<b>Figure 16</b> : spectre RMN 13C de produit E4.....	40

# Sommaire

Introduction générale.....	1
Chapitre I .....	11
Rappel bibliographique sur la synthèse de 1, 2, 3- triazoles par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3:.....	11
I.    Généralités sur les triazoles :.....	11
1)  Introduction.....	11
2)  Les dérivés triazoliques:.....	12
3)  Les principaux dipôles-1,3 .....	15
II.   Cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide et un alcyne.....	18
1)  Cycloaddition dipolaire-1,3 sans catalyseurs .....	18
2)  la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le Cuivre (I) .....	21
3)  la cycloaddition 1,3-dipolaire par catalyse de transfert de phase .....	23
Chapitre II .....	37
Synthèse de nouveaux triazoles avec la catalyse  par transfert de phase.....	37
I.    Introduction .....	37
II.   Préparation du dipôle:.....	38
III.  préparation des dipolarophiles .....	38
1)  Alkylation de thymol.....	38
2)  Alkylation de morpholine: .....	39
3)  Alkylation d'imidazole.....	39
4)  Alkylation de benzimidazole:.....	40
IV.  Cycloaddition 1,3-dipolaire avec le catalyse par transfert de phase.....	40
1)  Cycloaddition de benzylazide et le thymol alkylé:.....	40
2)  Cycloaddition de benzylazide et la morpholine: .....	43
3)  Cycloaddition de benzylazide et l'imidazole :.....	45
4)  Cycloaddition de benzylazide et benzimidazole :.....	47
V.   Conclusion .....	49
PARTIE EXPERIMENTALE:.....	50
I.    Indications générales:.....	50
II.   Préparation du dipôle azide: .....	50
III.  Préparation des dipolarophile:.....	51
1)  Alkylation de thymol:.....	51
2)  Alkylation de morpholine: .....	51
3)  Alkylation d'imidazole: .....	52
4)  Alkylation de benzimidazole:.....	52

IV. Synthèse des 1, 2,3-triazoles: .....	53
1) synthèse de E1:.....	53
2) Synthèse de E2:.....	54
3) Synthèse de E3:.....	54
4) Synthèse de E4.....	55
Conclusion générale .....	50

# Introduction générale

La chimie hétérocyclique consiste un vaste et important domaine en synthèse organique. Les hétérocycles sont largement utilisés pour divers applications (colorants, herbicides, insecticides, matériaux...) et plus particulièrement dans la synthèse de molécules bioactives.

Les dérivés triazolique occupent une classe importante dans plusieurs domaines parmi les composés hétérocycliques, Ils sont appliqués comme produits pharmaceutiques <sup>[1]</sup>; antiviraux <sup>[2]</sup>, anti-prolifératifs <sup>[3]</sup> et comme  $\gamma$ -antagonistes de l'acide aminobutyrique <sup>[4]</sup>. Aussi Ils sont utilisés comme intermédiaires dans la synthèse d'antibiotique <sup>[5]</sup>. les dérivés 1, 2,3-triazole sont également appliqués comme insecticides <sup>[6]</sup>, fongicides<sup>[7]</sup>, régulateurs de croissance des plantes <sup>[8]</sup>, antimicrobiens<sup>[9]</sup>, inhibiteurs de corrosion<sup>[10]</sup> et photostabilisateurs<sup>[11]</sup>.

De ce fait, dans les deux dernières décennies, la chimie des dérivés de 1, 2,3-triazole se développe de manière intense. De nombreuses publications sont désignées au développement des nouvelles méthodes de synthèse et l'amélioration de celles qui existent déjà <sup>[12]</sup>.

La méthode la plus utilisée pour synthétiser les 1,2,3-triazole est la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les azides et les alcynes qui conduit à un mélange de régioisomères-1,4 et -1,5 disubstitués<sup>[13]</sup>. Scharpless<sup>[14]</sup> et ses collaborateurs ont introduit le concept « Click Chemistry », dont la cycloaddition dipolaire-1,3 est faite en présence de cuivre(I) en tant que catalyseur, et permet une synthèse à température réduite, rapide et régiosélective, où seul le régioisomère-1,4 est formé.

Depuis les dernières années, les techniques d'activation telles que la technologie des micro-ondes apparaissent comme des procédés de synthèse très performants car elles permettent de réduire considérablement les temps de réaction, et d'obtenir des produits très purs, souvent avec des rendements intéressants et sans avoir recours aux solvants, d'où l'intérêt écologique de la méthode.

Afin d'améliorer les conditions expérimentales d'obtention des molécules triazolique par la cycloaddition 1,3-dipolaire azide/ alcyne, nous avons utilisé une nouvelle technique basé sur la catalyse par de transfert de phase (CTP) en présence des cyclodextrines comme agent de transfert dans une température ambiante, et l'eau comme solvant, ces conditions permet d'augmenter la vitesse de la réaction ainsi le rendement, ce qui entraine moins de dépense énergétique.



Ce manuscrit décrit Donc l'élaboration et la caractérisation des triazoles, et nos travaux sont exposés comme suit :

- Le premier chapitre sera consacré à des rappels bibliographiques sur la cycloaddition 1,3-dipolaire.
- Le deuxième chapitre présente en intégralité nos propres travaux concernant la préparation des triazoles via la réaction de cycloaddition catalysée. En dernier une conclusion générale sera décrite.

## Bibliographie:

- [1] Imperio, D.; Pirali, T.; Galli, U.; Pagliai, F.; Cafici, L.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6748. B.
- [2] El Akri, K.; Bougrin, K.; Balzarini, J.; Farajd, A.; Benhidaa, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6656.
- [3] Hupe, D.J.; Boltz, R.; Cohen, C.J.; Felix, J.; Ham, E.; Miller, D.; Soderman, D.; Skiver, D.V., *J. Biolog. Chem.* **1991**, *16*, 10136.
- [4] Bascal, Z.; Holden-Dye, L., Willis, R.J., Smith, S.W.G., and Walker, R.J., *Parasitology.* **1999**, *112*, 253.
- [5] Peto, C.; Batta, G.; Gyorgydeak, Z.; Sztaricskai, F. *J. Carbohydrate Chem.* **1996**, *15*, 465.
- [6] Boddy, I. K.; Briggs, G. G.; Harrison, R. P.; Jones, T. H.; O'Mahony, M. J.; Marlow, I. D.; Roberts, B. G.; Willis, R. J.; Bardsley, R. *J. Reid. Pestic. Sci.* **1996**, *48*, 189.
- [7] Buechel, K. H.; Gold, H.; Frohberger, P. E.; Kaspers, H. *German Patent 2407305*, **1975**, 83, 206290.
- [8] Reisser, F. *British Patent 8101239*, **1981**, *96*, 69006.
- [9] Kaushik, C.P. ; Kumar, K. ; Singh, S. K. ; Singh, D. ; Saini, Sangita. *Arabian Journal of Chemistry*, 2013, in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.09.023>
- [10] Abdennabi, A. M. S.; Abdulhadi, A. I.; Abu-Orabi, S. T.; Saricimen, H. *Corrosion Sci.*, **1996**, *38*, 1791.
- [11] Rody, J.; Slongo, M. *European Patent 80-810394*, 1981, *95*, 187267. S. ; Sukhanov, G. T.; Grigorie, Y. V. *Inorganic Chemistry Communications*, **2012**, *24*, 77
- [12] Gil, M.V.; Arévalo, M. J.; López, Ó. *Synthesis*, 2007, *11*, 1589. b) Krivopalov, V.P.; Shkurko, O. *P. Usp. Khim.*, **2005**, *74*, 369.
- [13] Kamijo, S.; Jin, T.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2386.
- [14] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

# Chapitre I

## Rappel bibliographique sur la synthèse de 1, 2, 3- triazoles par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3:

### I. Généralité sur les triazoles :

#### 1) Introduction

La recherche des réactions chimiques à la fois modulables et efficaces a longtemps fait partie des priorités de la communauté scientifique. Pour les mêmes objectifs, 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'applications <sup>[15]</sup> Selon cette première définition, la « Click Chemistry » englobe toutes les réactions répondant à une série de critères précis (**Figure 1**).

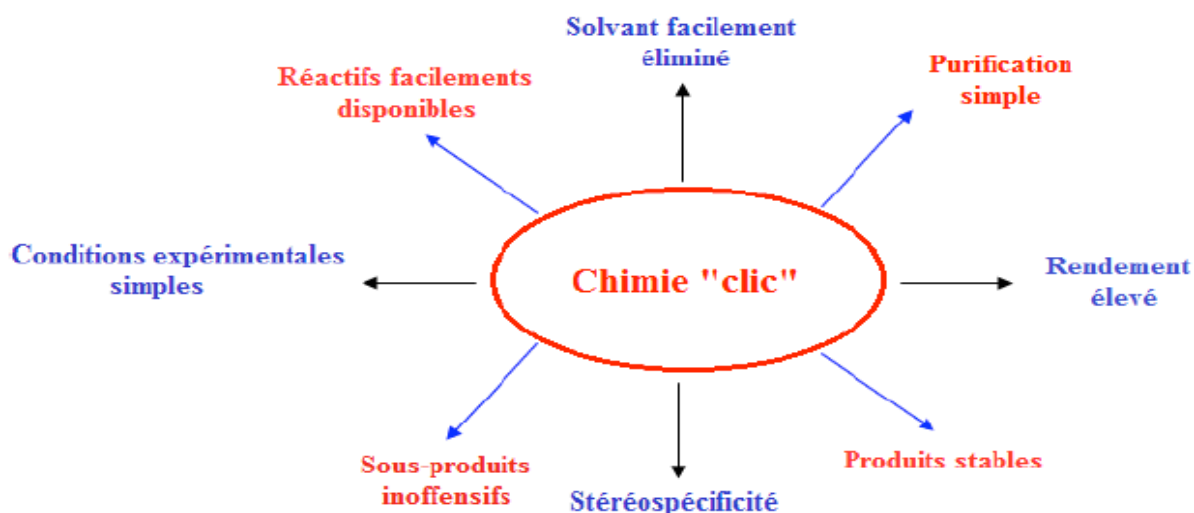


Figure 2 : Critères définissant une réaction de Chimie Clic.

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 Sharpless, plusieurs classes de transformations chimiques peuvent être considérées comme réactions de *chimie clic* telles que les cycloadditions d'espèces insaturées (1,3-dipolaire, Diels-Alder), certaines substitutions nucléophiles (ouverture d'hétérocycles électrophiles), ou les additions sur liaisons C-C (époxydation, dihydroxylation, aziridination, addition de Michaël) <sup>[15]</sup>. 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 <sup>[16]</sup>. Ainsi, les recherches en *chimie clic* pendant ces dernières années sont principalement consacrées à cette dernière réaction qui concentre la grande majorité des publications du domaine. Elle est si efficace qu'elle est désormais devenue un outil incontournable aussi bien pour les biologistes que pour les organiciens ou les chimistes des matériaux.

La littérature offre un nombre important d'exemples concernant les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Nos réactions seront limitées à la cycloaddition des azides sur les alcynes.

Les dérivés de 1, 2,3-triazole ont acquis une importance remarquable en raison de leur diversité d'activités biologiques. Il y a une demande croissante pour la préparation des nouveaux agents antimicrobiens en raison de la résistance vers le développement antibiotiques conventionnels, les 1, 2,3-triazoles sont une classe importante des composés organiques en raison de leurs larges applications dans la synthèse des produits pharmaceutiques, des récepteurs, des hydrogels fluorés, des antibiotiques, des agents antitubercular, des ligands, des tensioactifs, des nucléosides, etc.

## 2) Les dérivés triazoliques:

La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen, entraîne la formation d'unités 1, 2,3-triazole, ou parfois tétrazole, selon le type de monomère choisi. Nous nous intéressons ici aux différentes propriétés de ce composé et aux applications intéressantes qu'ils peuvent engendrer.

Les 1, 2,3- ou 1, 2,4-triazoles possèdent une structure pseudo-aromatique, qui se traduit notamment par une interaction entre les liaisons  $\pi$  (« $\pi$ -stacking »), ainsi qu'un grand moment dipolaire et une grande capacité à former des liaisons hydrogènes <sup>[17, 18]</sup>. Ce sont des composés très stables vis-à-vis d'autres réactifs chimiques, de l'oxydation et de la réduction.

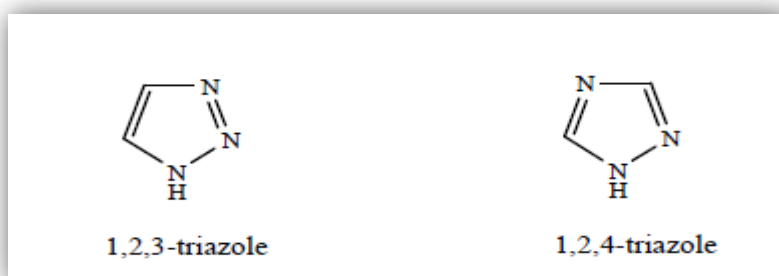


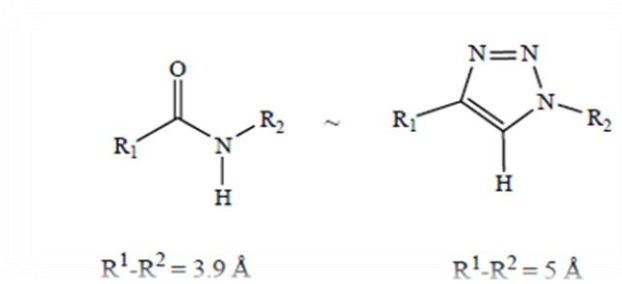
Schéma 1: Structure chimique de 1, 2, 3- et 1, 2, 4-triazoles.

Le tableau ci-dessous résume quelques propriétés physico-chimiques des triazoles.

Molécule	%N	T <sub>f</sub> (°C)	T <sub>eb</sub> (°C)	ΔH <sub>f</sub> (KJ/Kg)	pKa	Moment dipolaire (10 <sup>30</sup> cm)
<b>1,2,3-triazole</b>	61	23	203	2690	9.4	3.23
<b>1,2,4-triazole</b>	61	121	260	2345	10.1	9.61

**Tableau 1 : Quelques propriétés physico-chimiques des triazoles** <sup>[17,18]</sup>.

De point de vue biologique les composés comprenant un groupement triazolique dans leurs structures ont largement éveillé l'attention des chimistes vue qu'ils présentent un large éventail d'activités biologiques assez puissantes <sup>[19,20]</sup>. A titre d'exemple on peut citer que Kolb *et al* <sup>[15]</sup> ont montré que ces composés se comportent comme des unités de liaison rigides, donc ils peuvent imiter les propriétés électroniques des liaisons amides sans la même susceptibilité de clivage hydrolytique (schéma 2).

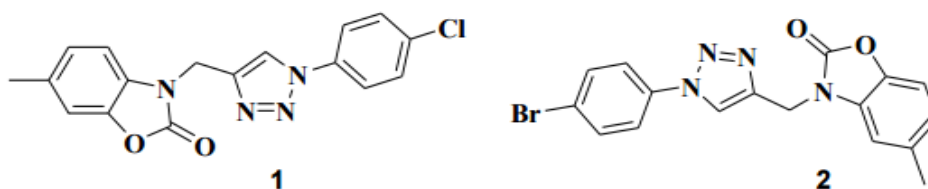


**Schéma 2 : Similitudes topologiques et électroniques entre les unités amides et 1,2,3-triazole** <sup>[15]</sup>.

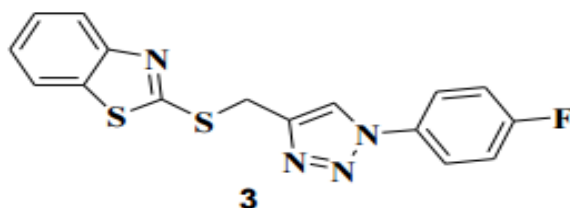
Les cycles 1,2,3-triazole possèdent un moment dipolaire plus élevé que les liaisons amide, ce qui leur confère des propriétés électrophiles et nucléophile proches de celles des liaisons peptidiques.

Les chimistes médicaux ont examiné la synthèse hétérocycles à base de 1, 2, 3-triazole comme la pierre angulaire de chimie médicinale en raison de leurs importantes activités biologiques. Comme montré dans les exemples suivants:

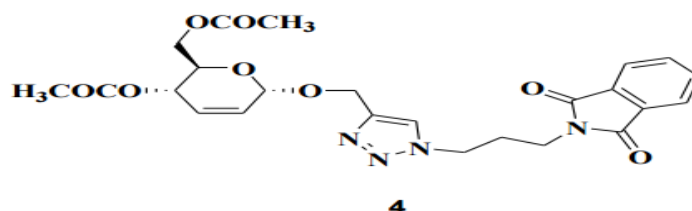
**Haider et al** <sup>[21]</sup> ont synthétisé une bibliothèque de benzoxazolinone à base des 1, 2, 3-triazoles. Le composé **1** présente une activité anti-inflammatoire de 81.39% d'inhibition de post-carraghénane. Et le Composé **2** a présenté une activité inhibitrice du TNF-α 64(Tumor Necrosis Factor).



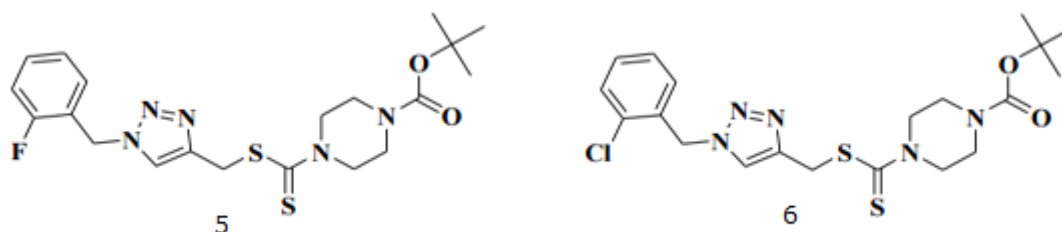
**Shafi et al** <sup>[22]</sup> ont synthétisé de nouveaux bis-hétérocycles englobant le 2-mercaptobenzothiazole qui a manifesté une activité biochimique anti-inflammatoire.



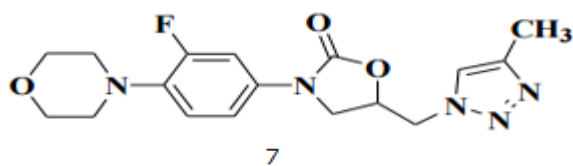
**Assis et al** <sup>[23]</sup> ont synthétisé 1, 2, 3-triazole basé sur les dérivés de phthalimide par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de la N- (azido-alkyl)-phthalimides sur les alcynes terminal, le produit obtenue 4 a révélé une activité anti-inflammatoire.



**Duan et al** <sup>[24]</sup> ont synthétisé une nouvelle série de 1, 2, 3- triazole-dithiocarbamates ciblés contre quatre sélectionnées des lignées cellulaires tumorales humaines à savoir MGC-803, MCF-7, PC-3, EC-109. Les composés 5 et 6 présentait une activité anticancéreuse puissante contre les différentes lignées de cellules tumorales.

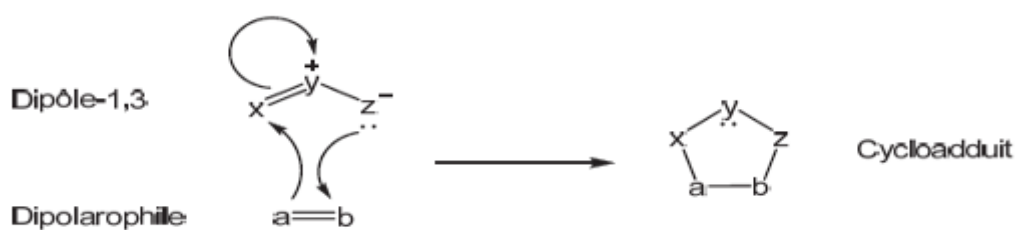


Phillips et al<sup>[25]</sup> ont synthétisé le 5-(4-méthyl-1, 2, 3-triazole) méthylloxazolidinones **7** est caractérisé par leur activité antibactérienne in vitro contre les bactéries Gram positif et Les bactéries Gram-négatives.



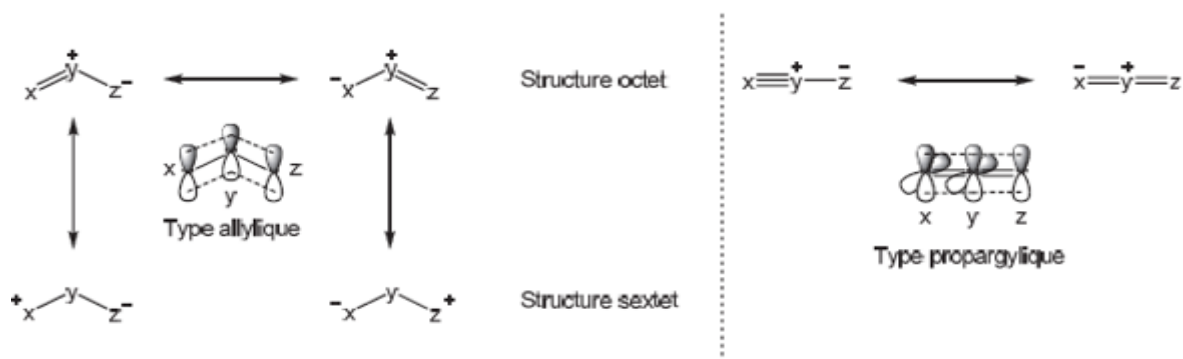
### 3) Les principaux dipôles-1,3:

Les dipôles-1,3 sont définis comme des composés x-y-z, représentés par des structures zwitterioniques (schéma 3), pouvant participer à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sur un partenaire possédant une insaturation appelé dipolarophile<sup>[26]</sup>. Lors de cette réaction deux liaisons  $\sigma$  sont formées en impliquant quatre électrons du dipôle et deux électrons  $\pi$  du dipolarophile.



**Schéma 3: Schéma simplifié de cycloaddition 1,3-dipolaire.**

Il existe deux catégories de dipôles-1,3 (schéma 4). Ceux qui présentent quatre électrons répartis dans trois orbitales  $\pi$  parallèles avec l'atome y hybridé  $sp^2$  sont appelés dipôles de type allylique. D'autres dipôles possèdent une quatrième orbitale  $\pi$  située dans le plan perpendiculaire à l'orbitale moléculaire de type anion allylique et n'est donc pas impliquée dans la réactivité du dipôle. Ces dipôles sont dits de type propargylique et dans ce cas l'atome y est hybridé sp.



**Schéma 4 : Les différents types de dipôles-1,3.**

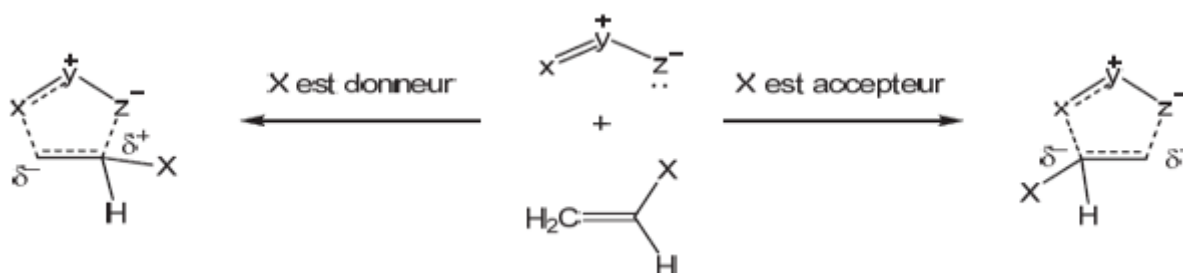
La présence d'une orbitale supplémentaire impose une géométrie linéaire aux dipôles de type propargylique et l'atome y ne peut être qu'un atome d'azote. Les dipôles de type allylique eux, ont une structure coudée et l'atome central peut être un azote, un oxygène ou un soufre.

Certains dipôles, comme les azotures, sont stables et peuvent être conservés plusieurs mois. D'autres sont très instables et doivent être synthétisés quelques heures avant leur utilisation, certains sont même formés *in situ* à partir de précurseurs stables, c'est le cas des oxydes de nitrile.

L'utilisation des dipôles-1,3 en synthèse s'est généralisée grâce notamment aux travaux d'Huisgen dans les années 1960<sup>[27]</sup> mais aussi avec l'apparition du concept de conservation de la symétrie orbitalaire proposé par Woodward et Hoffman<sup>[28]</sup> qui leur a valu le prix Nobel de chimie en 1985. Les travaux de Houk, par la suite, ont énormément facilité les capacités de prédiction de la réactivité et de la sélectivité. Ses études ont permis de prédire et d'expliquer la régiosélectivité la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires.<sup>[29, 30]</sup>

### a) La régiosélectivité:

Dans le cas où le dipolarophile est dissymétrique, deux présentations du dipôle et du dipolarophile sont possibles pouvant conduire à un mélange d'isomères (**schéma 5**). Les facteurs stériques et électroniques influencent la régiosélectivité de l'addition.



**Schéma 5 : Etat de transition polarisés et addition régiosélective**

La réactivité et la régiosélectivité de la cycloaddition dépendent à la fois des propriétés électroniques du dipôle et du dipolarophile. Les atomes *x* et *z* n'ont pas les mêmes propriétés (électrophilie et nucléophilie), de plus le taux de cycloaddition varie avec l'électrophilie du dipôle, gouvernée par les effets électroniques de ses substituants. Enfin un mélange de régioisomères est prévisible si la nucléophilie aux bornes du dipôle (atomes *x* et *z*) devient équivalente. La prédiction de la régiosélectivité nécessite des données sur l'énergie et les coefficients atomiques des orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile.



Dans le cas des cycloadditions 1,3-dipolaire concertées, deux cas sont possibles. Si le recouvrement orbitalaire majoritaire fait intervenir la HOMO du dipôle et la LUMO du dipolarophile, la réaction est dite à « demande normale ». S'il implique la LUMO du dipôle et la HOMO du dipolarophile, la réaction est qualifiée de « demande inverse ». Un troisième cas fait intervenir les deux types de recouvrements à cause de la similitude des énergies relatives  $HOMO_{\text{dipôle}}-LUMO_{\text{dipolarophile}}$  et  $HOMO_{\text{dipolarophile}}-LUMO_{\text{dipôle}}$ .

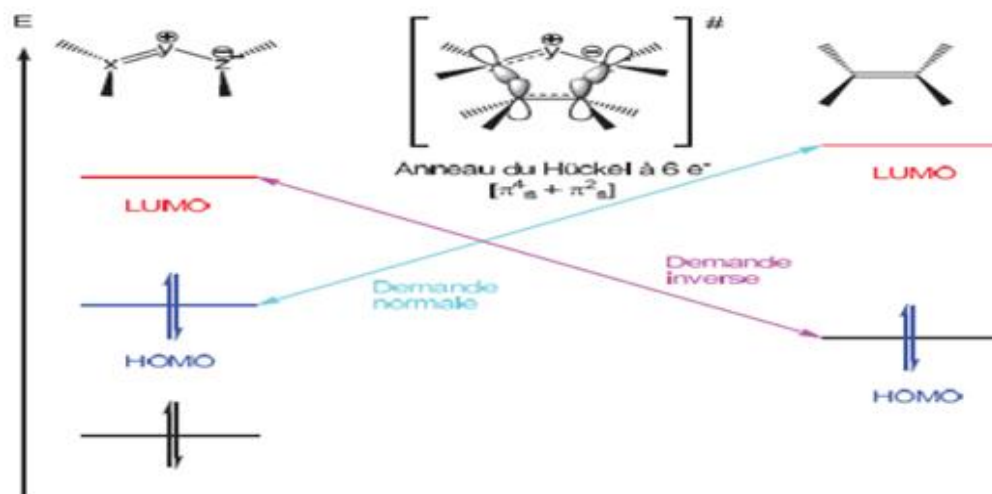


Figure 2 : Diagramme représentant l'état de transition polarisé d'une cycloaddition 1,3- dipolaire.

Les effets électroniques des substituants sur les réactifs ont une influence sur le contrôle diastéréofacial ainsi que sur la régiochimie <sup>[31]</sup> En effet les substituants électrodonneurs tendent à augmenter le niveau d'énergie des orbitales frontières, alors que les substituants électroattracteurs font diminuer le niveau d'énergie de ces orbitales. Ainsi la demande normale est favorisée dans le cas d'un dipôle enrichi et d'un dipolarophile appauvri, la demande inverse est favorisée dans le cas opposé.

### b) La stéréospécificité:

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, comme la réaction de Diels-Alder, est une addition concertée, suprafaciale et *syn*. Stéréospécifique. La géométrie de la double liaison du dipolarophile définit la stéréochimie relative du cycloadduit. Ainsi les alcènes (*E*) conduisent à un produit de stéréochimie *anti* et les alcènes (*Z*) à un produit de stéréochimie *syn*.

Cependant des phénomènes d'isomérisation du dipolarophile ou bien de réversibilité de la réaction peuvent mener à une perte partielle de la stéréospécificité.

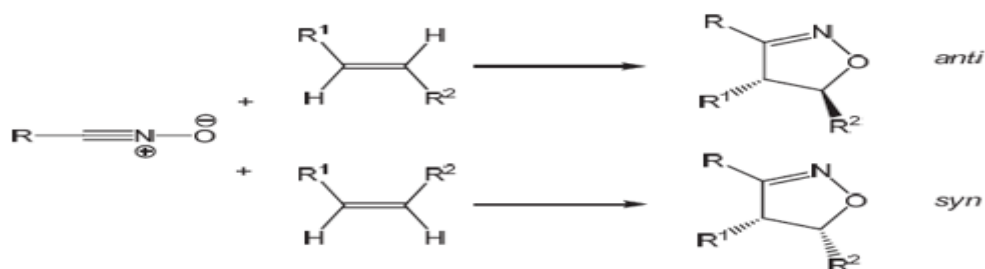


Schéma 6 : Stéréospécificité induite par la géométrie de la double liaison.

## II. Cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide et un alcyne:

### 1) Cycloaddition dipolaire-1,3 sans catalyseurs:

La version non catalytique de cette réaction a été décrite en premier en 1893 par Michael<sup>31</sup> et fût par la suite étudiée en détails par Huisgen<sup>[32]</sup> dans la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle. Les fonctions azide et alcyne sont relativement faciles à incorporer au sein d'une molécule organique. Et bien qu'elles soient parmi les espèces connues les plus hautes en énergie, elles font aussi partie des moins réactives. Leur stabilité, d'origine purement cinétique, est responsable du caractère lent de la réaction de cycloaddition mais aussi de l'absence d'interactions entre ces groupements et les molécules biologiques. En effet la décomposition d'un azoture pour donner de l'azote est thermodynamiquement très favorable, mais son énergie d'activation très élevée en fait un processus cinétiquement lent. Les azotures sont extrêmement stables face à l'eau, à l'oxygène et à la majorité des conditions réactionnelles en synthèse organique, ils peuvent par conséquent être introduits tôt dans une séquence multi-étapes pour être fonctionnalisés au moment souhaité. Ceci fait des azotures un groupement fonctionnel « masqué » jusqu'à son association avec un dipolarophile. Dès lors la réaction de cycloaddition visant à former le motif triazole requiert tout de même des températures élevées et conduit dans la plupart des cas à un mélange de régioisomères 1,4 et 1,5 dans des proportions sensiblement équivalentes (schéma 7).

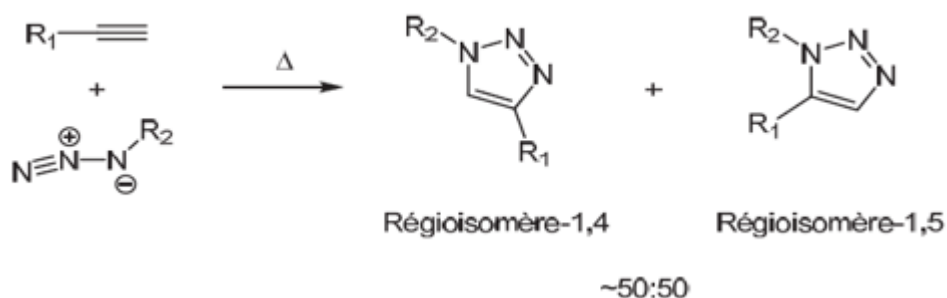


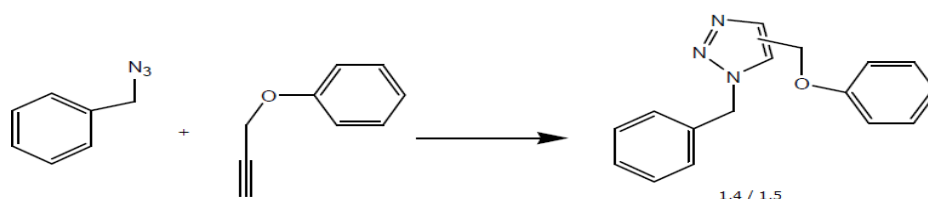
Schéma 7: Cycloaddition 1,3-dipolaire thermique entre un alcyne et un azide.

Cette absence de régiosélectivité provient de la valeur élevée de l'enthalpie libre ( $\Delta G$ ) la réaction associée au faible caractère polaire de l'azoture ce qui conduit à une barrière énergétique d'activation ( $E_a$ ) élevée. Des calculs de mécanique quantique sur la réaction de cycloaddition entre  $\text{HN}_3$  et l'acétylène ont montré que l'énergie de distorsion de l'azide compte pour 18.1 des 29.9 kcal/mol du  $\Delta G$  de la réaction. Ceci montre que la barrière énergétique est sensiblement identique pour les deux états de transitions du mécanisme concerté conduisant aux deux régioisomères.

L'introduction de la catalyse au cuivre en 2001, indépendamment par les groupes de Meldal <sup>[32]</sup> et Sharpless <sup>[33]</sup> a conduit à une avancée majeure à la fois dans la vitesse et la régiosélectivité de la réaction et en a fait une réaction respectant les critères du click chemistry.

Plusieurs partenaires de cycloaddition peuvent être utilisés pour produire une large variété d'hétérocycles.

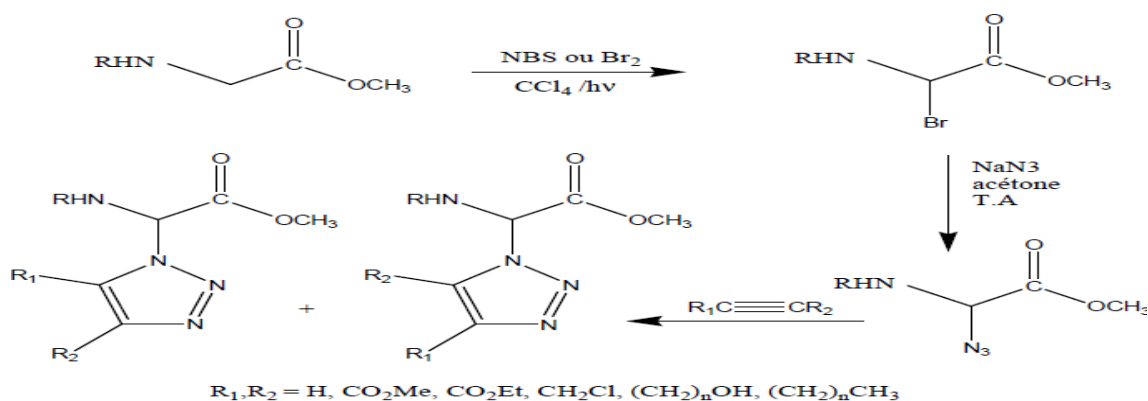
Dans la réaction ci-dessous (**Schéma 8**), l'azoture **1** réagit d'une manière ordonnée avec l'alcyne **2** pour donner à 98°C en 18 heures <sup>[34]</sup> le triazole **3** sous forme de deux régioisomères avec un rendement de 86%.



**Schéma 8 : Cycloaddition 1,3-dipolaire entre azide/ alcyne**

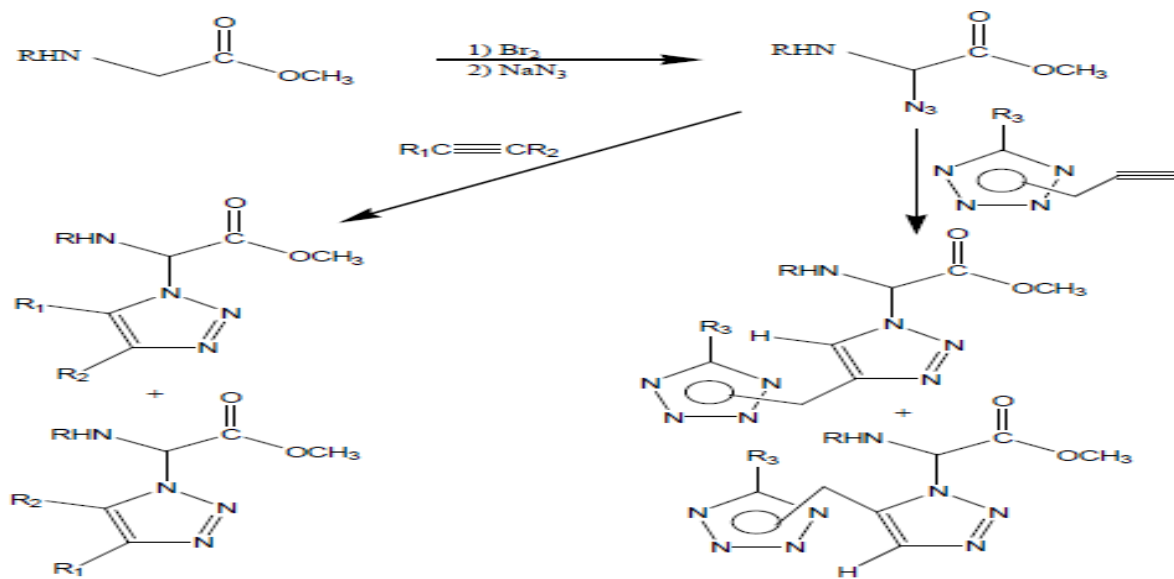
Plusieurs méthodes de synthèse utilisant ce type de réactions ont été décrites dans la littérature. A titre d'exemple :

La synthèse d' $\alpha$ -triazolyl- $\alpha$ -aminoesters réalisé par El Hallaoui et coll <sup>[35]</sup> par action de dipolarophiles acétyléniques sur des  $\alpha$ -aminoesters selon le schéma général suivant (**Schéma 9**).



**Schéma 9 : Synthèse d' $\alpha$ -triazolyl- $\alpha$ -aminoesters**

Cette méthode de synthèse a permis également à ces auteurs la préparation de dérivés de glycine portant en  $\alpha$  deux hétérocycles : triazole-triazole en utilisant un dipôle hétérocyclique ou triazole-tétrazole par utilisation de dipolarophiles hétérocycliques <sup>[36]</sup> (Schéma 10).



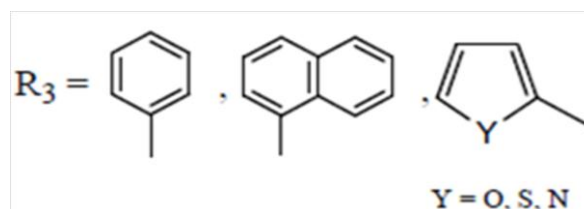
Aminoesters triazoliques

Aminoesters bi et trihétérocycliques

P = Bz, Troc, CF<sub>3</sub>CO

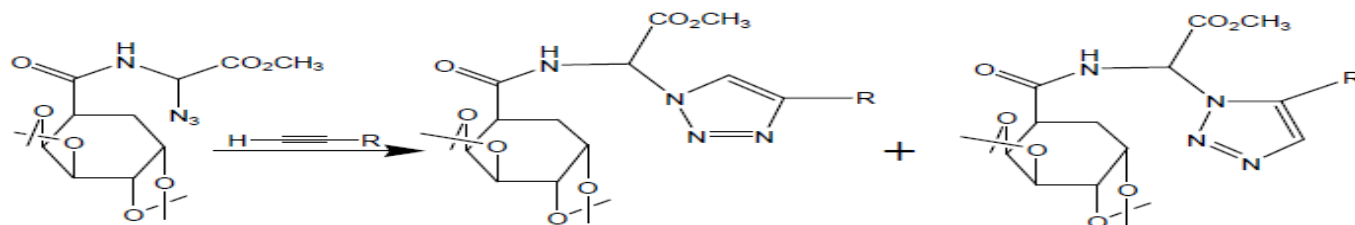
R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Cl, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH



**Schéma 10 : la préparation de dérivés de glycine portant en  $\alpha$  deux hétérocycles**

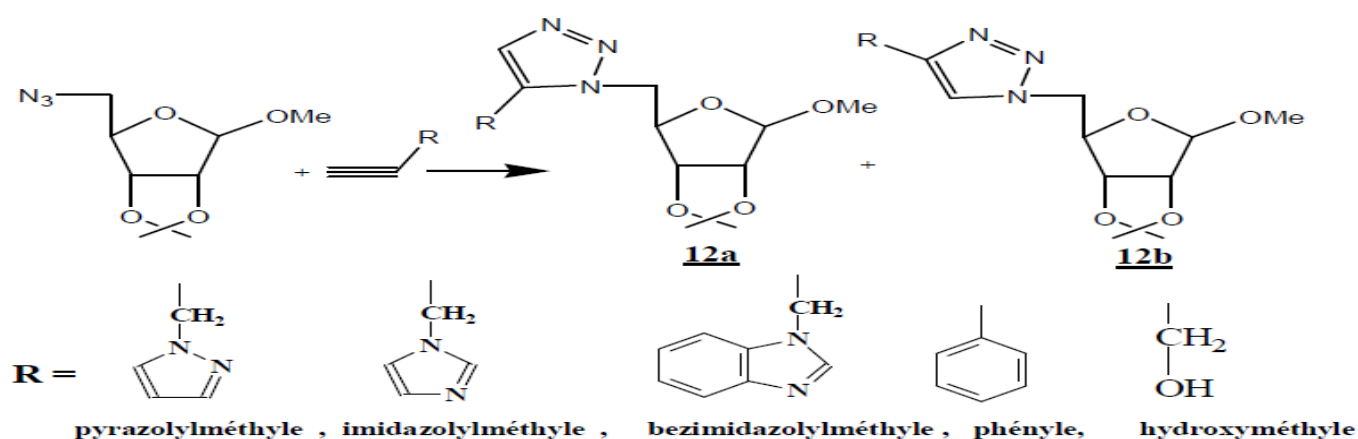
El.Hadrami et coll <sup>[37]</sup> ont réalisé des cycloadditions dipolaire-1,3 entre l' $\alpha$ -azidoglycinate de méthyle avec différents alcynes pour conduire aux N-galactosylcarboxy-aminoesters triazoliques (Schéma 11).



R = (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>

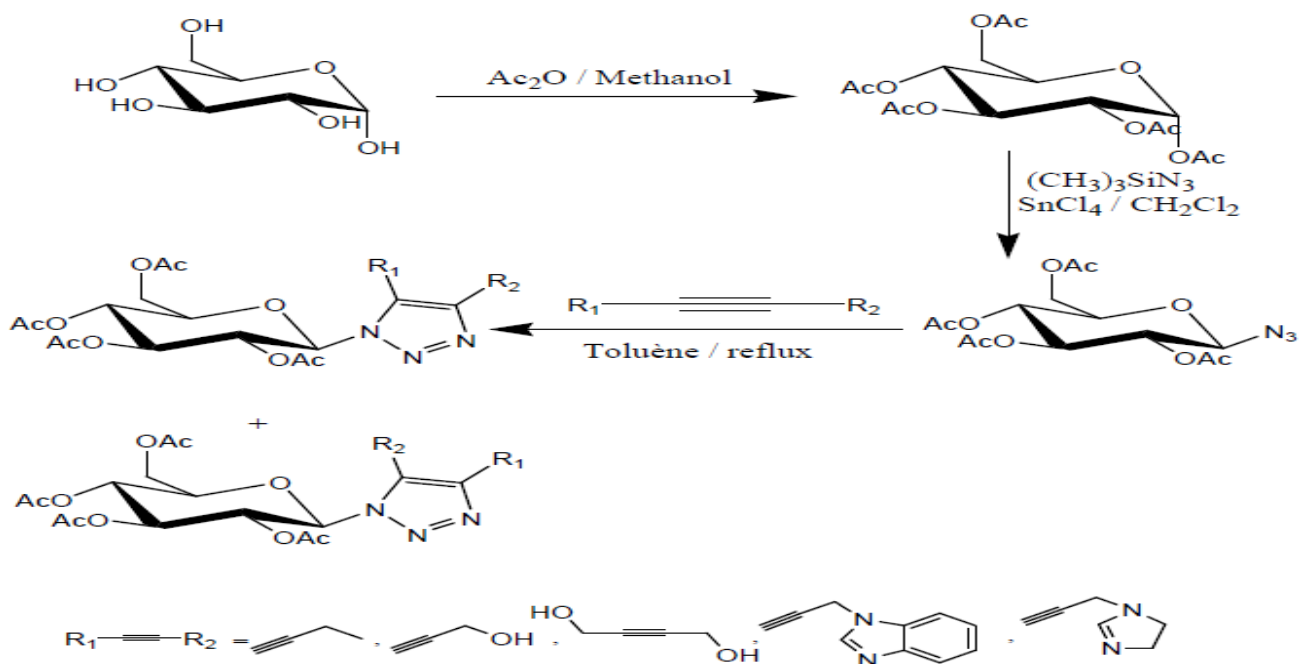
**Schéma 11 : Synthèse de N-galactosylcarboxy-aminoesters triazoliques**

De même, El Hadrami et coll <sup>[38]</sup> Ont synthétisée une série ribofuranozyl-1,2,3-triazoles (**Schéma 12**).



**Schéma 12 : Synthèse de ribofuranozyl-1,2,3-triazoles**

La même équipe a décrit la synthèse de glycopyranosyl-1, 2,3-triazoles mono ou disubstitués en position 4 et/ou 5 <sup>[39]</sup> (**Schéma 13**). La réaction se fait avec des rendements allant de 78 -93%.



**Schéma 13 : Synthèse de glycopyranosyl-1, 2,3-triazoles**

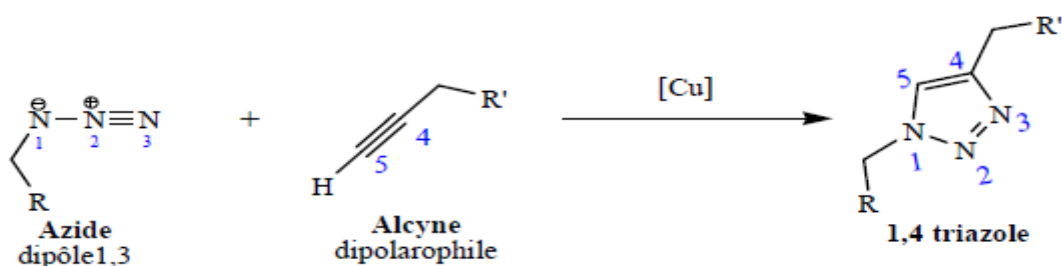
## 2) la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le Cuivre (I) :

### a) Introduction:

Une analyse comparative de la littérature montre que la réaction de cycloaddition 1,3- dipolaire entre un alcyne vrai et un azide, conduisant à la formation d'un 1, 2,3-triazole, est l'exemple le plus rencontré de *chimie clic*. Pour ce type de réaction, les azides et les alcynes se sont révélés être des groupes

fonctionnels stables pour une large gamme de conditions réactionnelles ainsi que dans les conditions biologiques. Un dérivé triazolique peut être ainsi obtenu facilement dans des conditions douces, de manière irréversible. Toutefois, probablement en raison de la mauvaise réputation des dérivés azidés <sup>[40,41]</sup> (azides métalliques sensibles aux chocs, voire explosifs pour certains azides organiques), les chimistes se sont détournés de ce groupement organique et n'ont que peu exploité ses potentialités jusqu'à une période récente.

C'est avec la découverte simultanée en 2001 de Sharpless et al <sup>[42]</sup> et de Meldal et al <sup>[43]</sup> sur l'utilisation du cuivre au degré d'oxydation (I) comme catalyseur de cette cycloaddition-1,3-dipolaire que le potentiel de cette réaction s'est considérablement développé.



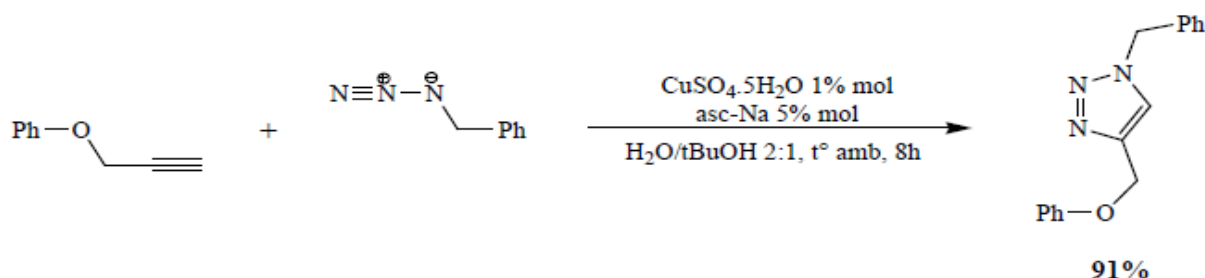
**Schéma 14: Cycloaddition 1,3-dipolaire azide/alcyne de Huisgen.**

### b) Principaux systèmes catalytiques

Dans la littérature, il existe plusieurs méthodes permettant d'obtenir des ions Cu(I) dans le mélange réactionnel.

#### o Réduction *in situ* de sels de Cu(II)

La réduction *in situ* des sels de cuivre(II), apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) ou d'acétate de cuivre ( $[\text{Cu}(\text{OAc})_2]$ ), est la méthode la plus couramment rencontrée. Elle nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium (**schéma 15**).



**Schéma 15: Exemple de cycloaddition par réduction *in situ* des sels de Cu(II) <sup>[42]</sup>.**

### ○ Oxydation du cuivre métallique:

L'oxydation du cuivre métallique est une autre façon de générer du cuivre(I). La réaction se fait en ajoutant un large excès de tournure de cuivre au mélange azide/alcyne. Cette méthode nécessite cependant des temps de réaction longs ainsi qu'une plus grande quantité de cuivre<sup>[44,45]</sup>.

Le cuivre solide peut également être utilisé sous forme de poudre, en présence de sels de chlorhydrate de triéthylamine pour catalyser l'oxydation<sup>[46]</sup>. L'inconvénient majeur qui limite l'application de ce protocole reste la nécessité d'opérer en milieu légèrement acide pour dissoudre ces particules dont le coût est environ sept fois plus élevé que les autres formes de cuivre. Cette méthode s'avère toutefois être une bonne alternative pour le couplage de composés ne tolérant pas l'utilisation de bases telles que l'ascorbate de sodium par exemple. À titre d'exemple, **schéma 16** présente le couplage d'un pentaérythritol di-azidé en présence de tournure de cuivre avec un rendement de 98%.

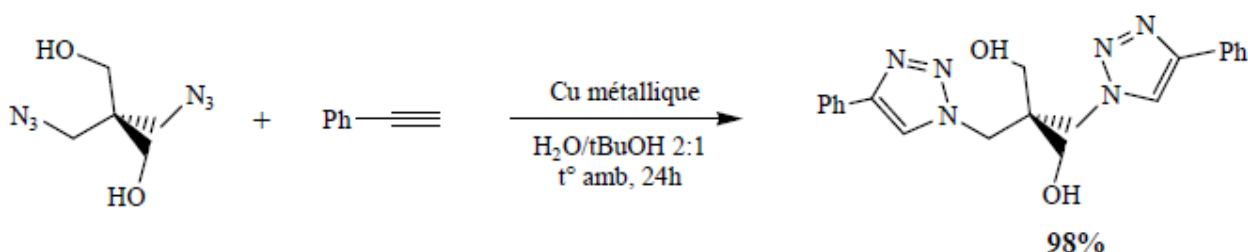


Schéma 16: Exemple de chimie clic catalysée par le cuivre métallique décrit par Himo et al [46].

### ○ Utilisation directe de sels de Cuivre(I):

L'utilisation directe des sels de cuivre(I) apparaît comme la méthode la plus sensible aux conditions réactionnelles. En effet, cette dernière s'est avérée délicate en raison de possibles duplication des fonctions propargylées. Généralement le cuivre(I) est apporté sous la forme d'iodure de cuivre, CuI, ou encore par de complexes tels que [Cu(OTf)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)], [Cu(Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>Br]<sup>[47]</sup> ou [Cu(NCCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>][PF<sub>6</sub>]. Cette approche nécessite la présence d'une base azotée telle que la triéthylamine, la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA), la pyridine ou encore la 2,6-lutidine. Un exemple récent est présenté sur la (**schéma 17**).

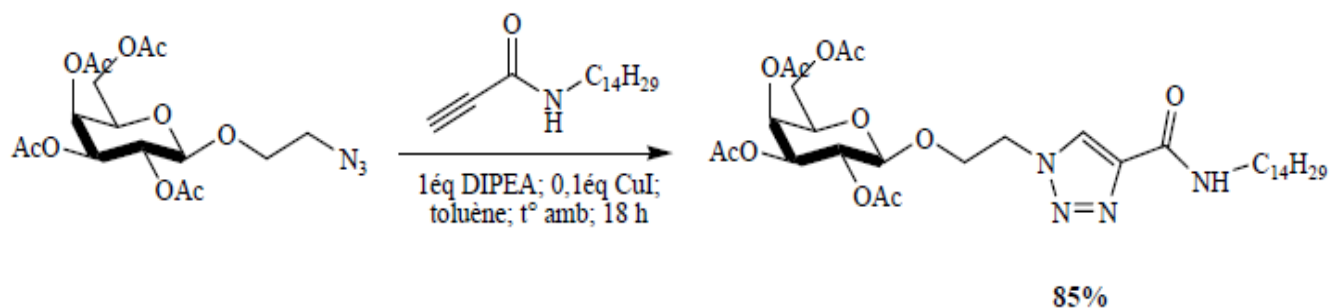


Schéma 17 : Exemple de cycloaddition-1,3 catalysée par les sels de Cu (I) décrite par Fazio et al<sup>[48]</sup>.

### c) Influence du solvant:

Quelle que soit l'origine des sels de Cu(I) ainsi que la nature des azides et alcynes employés, la *chimie clic* peut fonctionner avec une grande variété de solvants, polaires ou apolaires. Le mélange *tertiobutanol*/eau est le plus couramment rencontré mais on trouve également d'autres solvants (seuls ou en mélange avec de l'eau) tels que toluène, tétrahydrofurane, *N,N*-diméthylformamide, diméthylsulfoxyde, acétone, chloroforme, acétonitrile, ou encore l'eau seule.

Plusieurs études montrent que l'eau joue un rôle important au cours de cette réaction. Les "réaction- clic" peuvent fonctionner dans l'eau même lorsqu'un ou plusieurs réactifs ou produits apparaissent insolubles dans ce milieu [40,41].

De plus l'eau est de loin le plus intéressant. Sa non-toxicité, son caractère non polluant, son ininflammabilité, son coût en font un solvant de choix pour les industriels. De plus, l'utilisation de l'eau comme solvant permet de faciliter les procédés de séparation des composés finaux lorsque ceux-ci ne sont pas solubles dans l'eau et peut permettre également le recyclage du catalyseur lorsque celui-ci est hydrosoluble.

### d) Mécanisme réactionnel de la CuAAC:

À l'origine, la cycloaddition 1,3-dipolaire était une méthode unissant deux réactifs insaturés pour conduire à une grande variété d'hétérocycles à 5 ou 6 atomes. Dans le cas d'un azide et d'un alcyne vrai, la cycloaddition conduit à un triazole disubstitué. Cette réaction, relativement lente, nécessite des conditions de températures élevées et conduit généralement au mélange d'isomères triazoliques 1,4- et 1,5-disubstitués dans les proportions 1:1 (schéma 18).

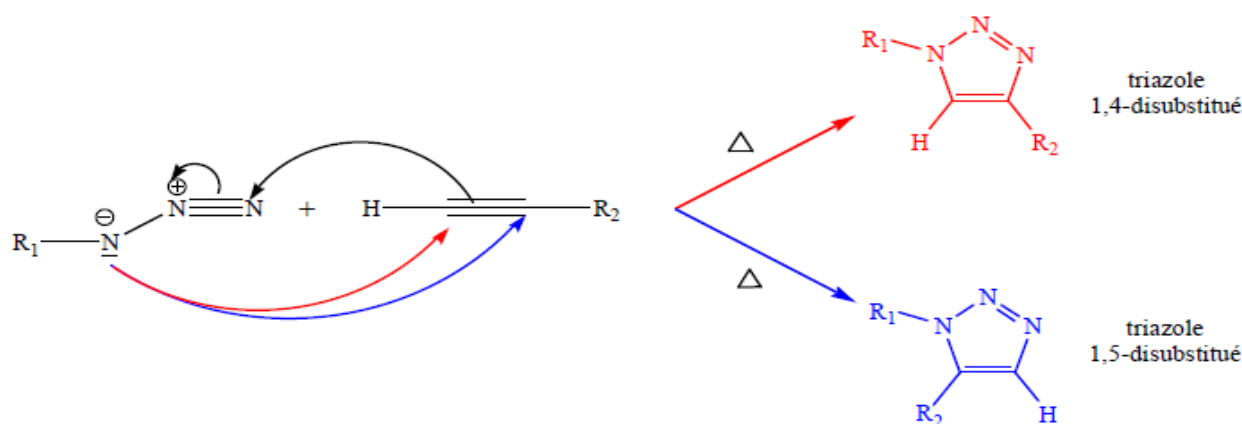


Schéma 18: Réaction classique de cycloaddition par voie thermique.



Après de nombreux efforts pour contrôler cette régiosélectivité en faveur de l'isomère 1,4-disubstitué, Kolb *et al*<sup>[41]</sup> ont proposé le cuivre(I) comme catalyseur de la cycloaddition entre un azide et un alcyne vrai. L'utilisation de ce catalyseur a donné uniquement le triazole 1,4- disubstitué, permettant également de s'affranchir du chauffage de la réaction. Le schéma 1 décrit le mécanisme proposé par Himo *et al*<sup>[46]</sup> de cette cycloaddition catalysée par le Cu(I).

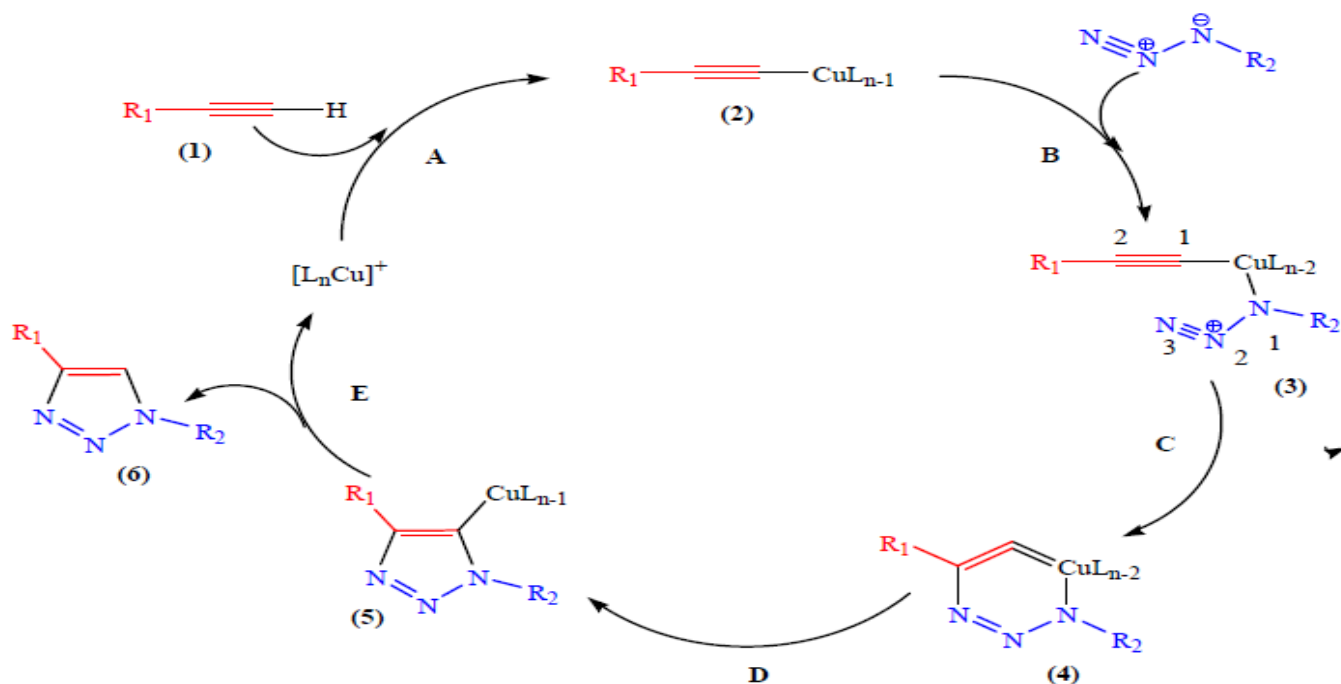
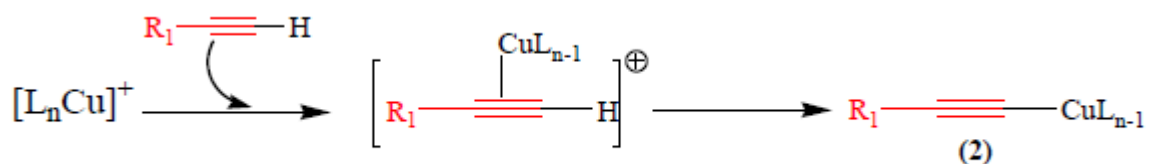


Schéma 19 : Mécanisme de 1,3-cycloaddition catalysée par le Cu(I), d'après Himo *et al*<sup>[46]</sup>

Le mécanisme comprend cinq étapes:

**Étape A.** L'alcyne (1) forme un complexe avec le cuivre nommé "Cu-acétylure" (2) de la manière suivante:



Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azide.

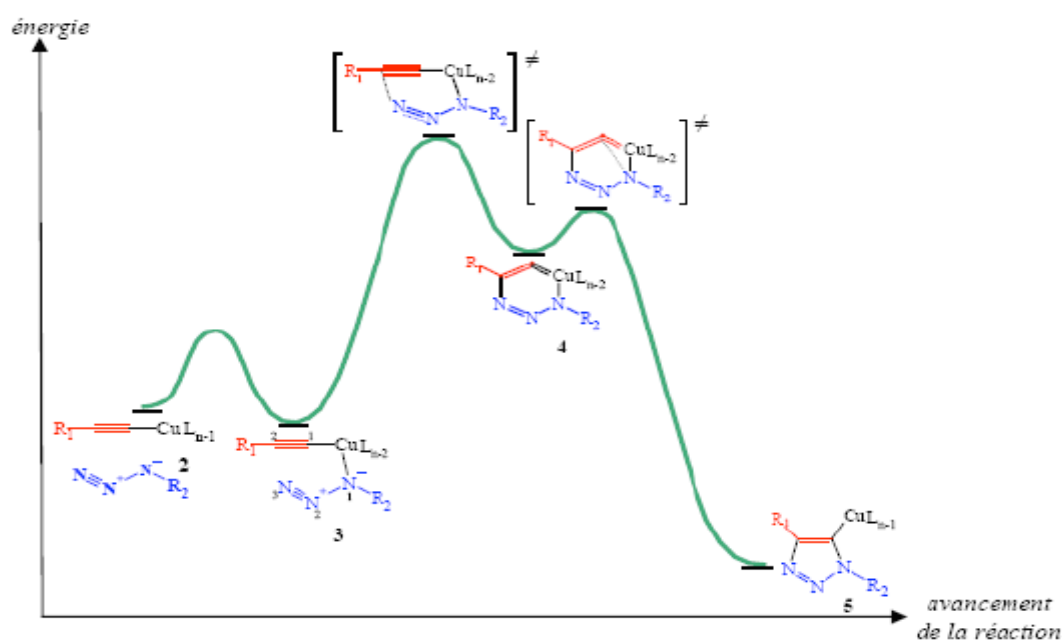
**Étape B.** L'atome de cuivre active la fonction azide, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire (3).

**Étape C.** Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone-2 de l'acétylide sur l'azote-3 de l'azide pour donner le métallacycle à 6 chaînons (**4**), avec le cuivre au degré d'oxydation III.

**Étape D.** La contraction du métallacycle (**4**) conduit au dérivé cuivre-triazole (**5**).

**Étape E.** Enfin, la protonation du dérivé cuivre-triazole permet d'isoler le composé triazolé 1,4-disubstitué (**6**) souhaité et de régénérer le catalyseur cuivre.

Le mécanisme de la cycloaddition de l'azoture sur le dérivé acétylénique par voie thermique est de type concerté. Par contre, des calculs de modélisation en théorie de la densité fonctionnelle (DFT) <sup>[49,50]</sup> effectués sur des complexes "Cu-acétylène" (**2**) issus de la cycloaddition catalysée par le cuivre (I) indiquent que le mécanisme concerté est fortement défavorisé au profit d'un mécanisme asynchrone. Le profil réactionnel détaillé sur la figure 9, met en évidence les intermédiaires du mécanisme précédent, ainsi que deux états de transition déterminés par calculs de DFT.



**Figure 3: profil réactionnel de la 1,3-cycloaddition catalysée par le cuivre (I). Déterminé par DFT <sup>[49,51]</sup>.**

Enfin, 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 Sharples et al <sup>[49, 51]</sup>.

Ainsi, le catalyseur  $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$  à base de ligand cyclopentadiényle (Cp) permet d'obtenir des rendements en isomère 1,5 jusqu'à 85%. L'utilisation de son analogue pentaméthyle  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$  entraîne la formation de l'isomère 1,5 de façon quantitative. Cette régiosélectivité est également observée en présence d'autres complexes de  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ .

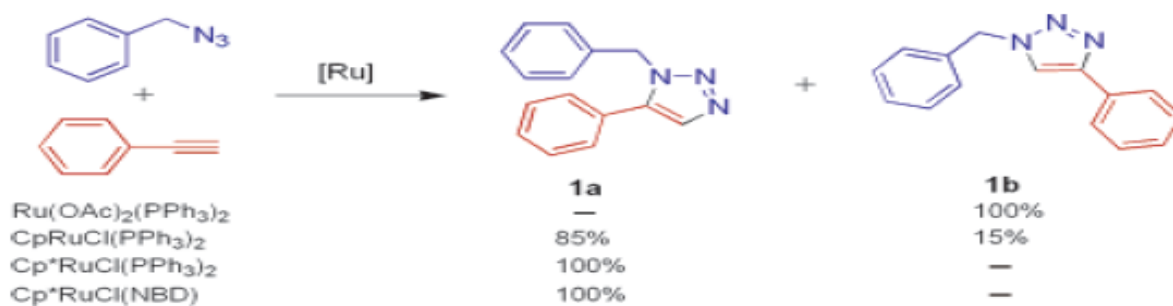


Schéma 20: Cycloaddition de l'azoture de benzyle avec le phénylacétylène catalysé par différents complexes à base de ruthénium <sup>[49]</sup>.

### e) Synthèse « one-pot » de 1, 2,3-triazoles:

La synthèse de triazoles par la méthode « one-pot » a été largement étudiée dans la littérature <sup>[52]</sup>, par exemple Fokin et coll <sup>[53]</sup>, proposent la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué à partir des alcynes, de dérivés halogénures aliphatique et aromatique passent par les azotures organiques comme des intermédiaires potentiellement instables. Enfin, la formation de triazoles correspondants catalysée par le cuivre. Cette méthode « one-pot » a également permis la synthèse de triazoles avec des bons rendements.

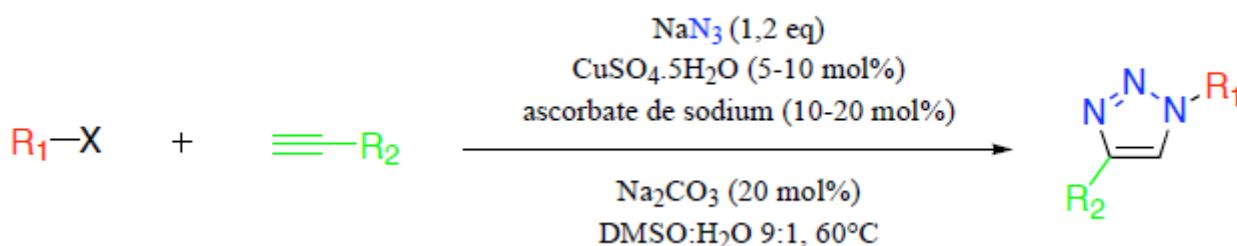


Schéma 21: Synthèse « one-pot » de 1, 2, 3,-triazoles <sup>[54]</sup>.

Un autre travail qui a été effectué par Chary et son équipe permet la préparation de 1,2,3-triazoles par la méthode « one-pot » à partir d'époxydes (Schéma I-22).

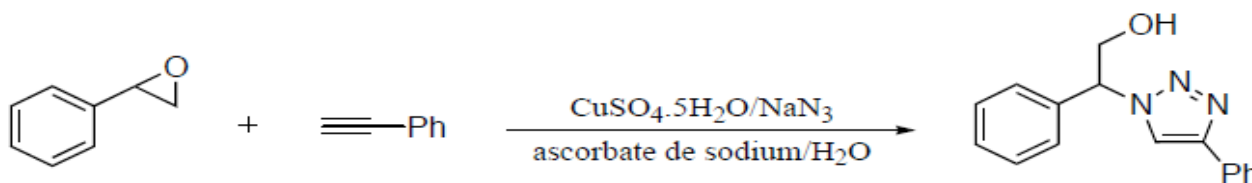


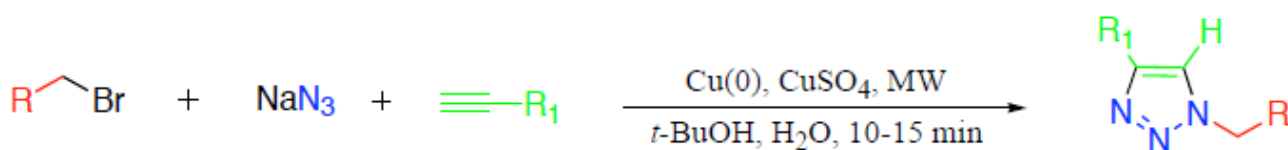
Schéma 22 : Exemple de synthèse « one-pot » à partir de l'époxyde <sup>[55]</sup>

### f) Activation par micro-ondes:

La chimie sous micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée dans le domaine de la «chimie clic ». À la fois simple à mettre en œuvre, rapide et sélective, elle présente de nombreux intérêts.

Balderas et coll <sup>[56]</sup> rapportent que les réactions de 1,3-cycloaddition par la chimie « clic » peuvent être couplées à une activation micro-onde. Tout en conduisant des rendements similaires, cette approche permet de ramener les temps de réactions de plusieurs heures à quelques minutes.

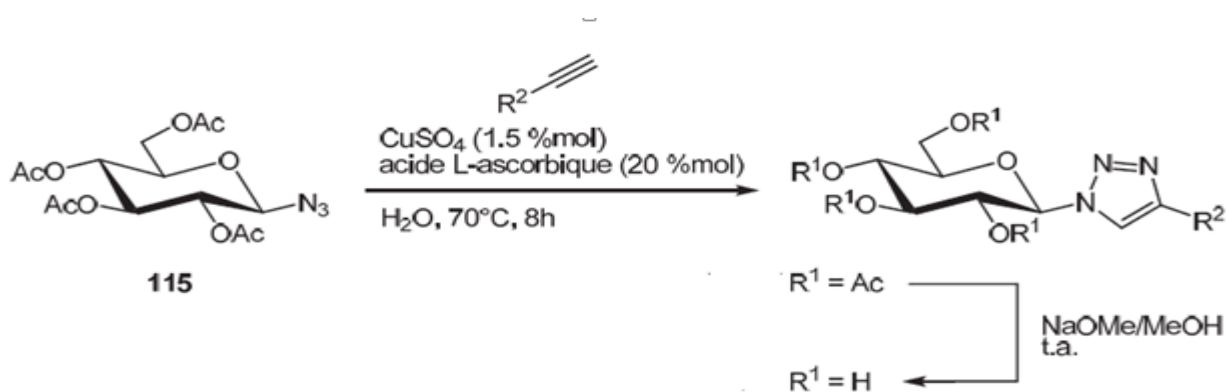
Par ailleurs, l'activation par micro-onde peut être couplée à la méthode « one-pot ». Plusieurs travaux <sup>[57]</sup> qui ont utilisé ces deux techniques pour synthétiser les triazoles, ont démontré les avantages de la combinaison de ces deux méthodes : diminution du temps de la réaction et éviter la manipulation des azotures qui sont parfois dangereux.



**Schéma 23: Préparation de triazoles par couplage « one-pot » et micro-ondes <sup>[58]</sup>.**

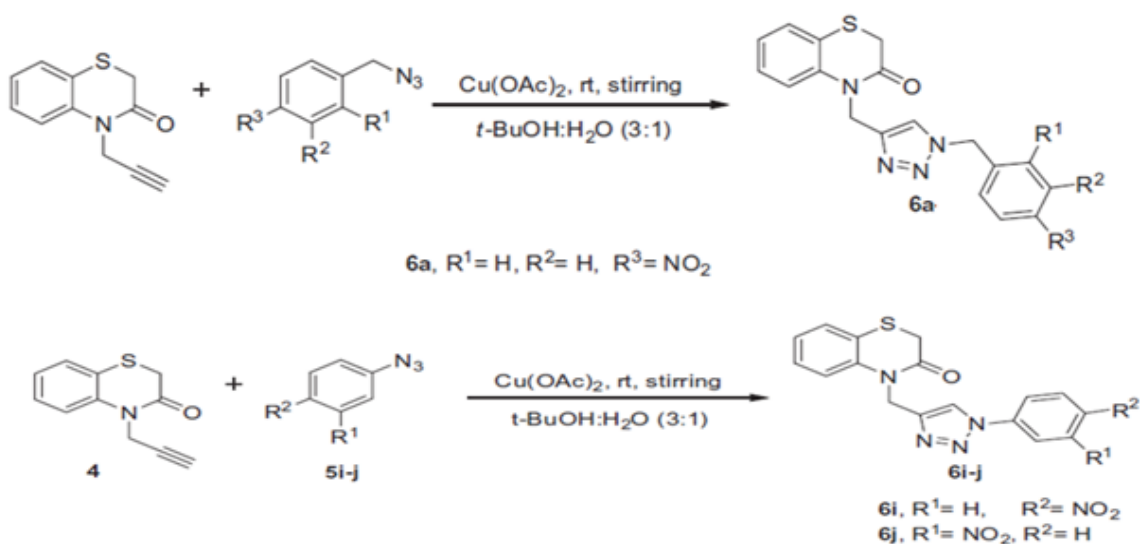
Des chercheurs de la cycloaddition 1,3-dipolaire ont synthétisé des nouveaux triazoles d'intérêt pharmaceutique en utilisant la CuAAC.

**Somsàk et al <sup>[59]</sup>**, ont synthétisé le 1-(β-D-glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles (**Schéma 24**) dont un très intéressant inhibiteur de GP (Glycogène phosphorylase).



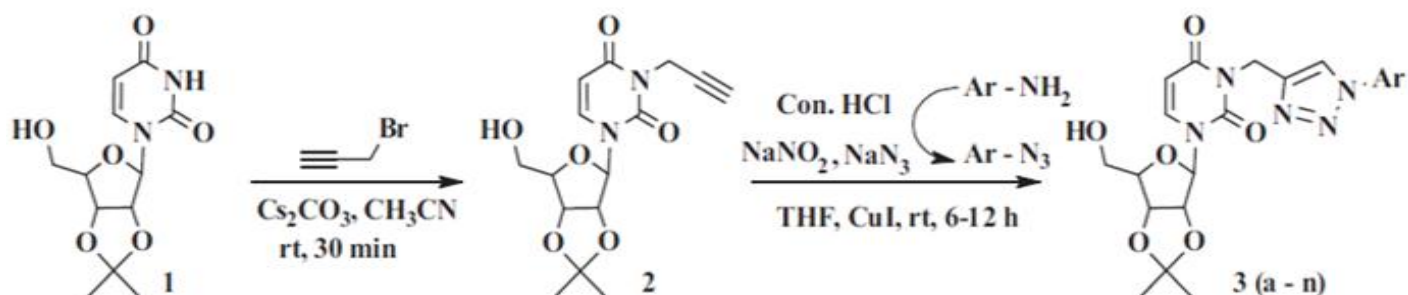
**Schéma 24 : Synthèse de triazoles par Somsàk et al <sup>[59]</sup>**

Selon le même principe, en 2015 **Manisha Arkile** et coll <sup>[60]</sup> ont synthétisé des nouveaux triazoles dont l'activité contre le *Mycobacterium tuberculosis* la bactérie responsable de la tuberculose (**Schéma 25**)



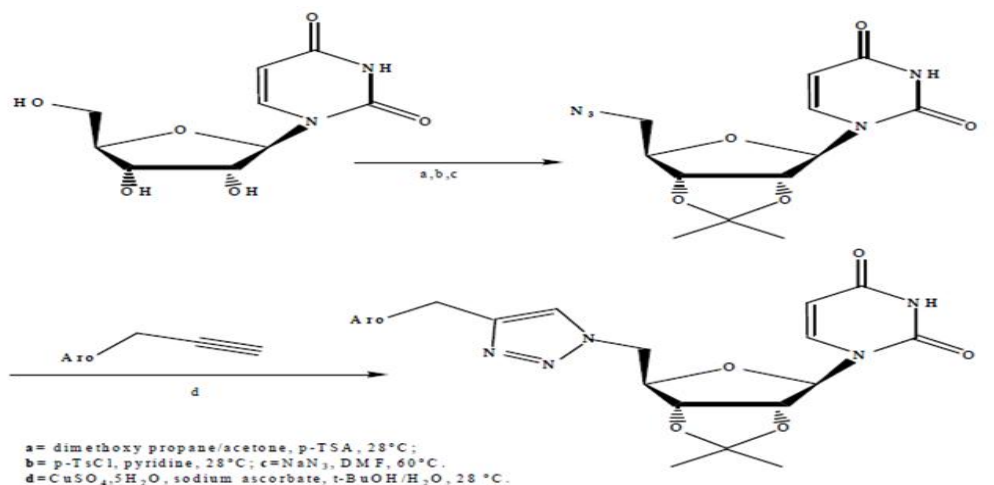
**Schéma 25 : Synthèse des 1,2,3-triazoles contenant les dérivés de benzothiazinone** <sup>[60]</sup>

Dans la même année, R.Thatipamula et coll <sup>[61]</sup> ont synthétisé des nouveaux (isopropylidène)-uridine-1,2,3-triazoles criblés pour leur activité anticancéreuse et une activité antibactérienne (**Schéma 26**) :



**Schéma 26 : Synthèse des nouveaux (isopropylidène)-uridine-1,2,3-triazoles**

De leur part **Chaudhry et al** <sup>[62]</sup> ont réalisé la synthèse de 1, 2,3-triazolyl lié à des dérivés d'uridine, qui possèdent une activité antifongique (**Schéma 27**).



**Schéma 27**

### **3) La cycloaddition 1,3-dipolaire par catalyse de transfert de phase**

#### **a) Introduction:**

Auparavant on a abordé la cycloaddition 1,3-dipolaire sans catalyseur, puis en présence de cuivre, pour former les 1, 2, 3,-triazoles 1,4-disubstitués, dans cette partie on va la cyclodextrins comme catalyseur de transfert de phase <sup>[63]</sup> dans le milieu aqueuse.

En général, l'eau est le solvant idéal, écologique, non toxique, pas cher et abondant, de ce point les réactions de CuAAC dans l'eau à l'aide des systèmes simples et classiques sans solvant organique sont significatives et précieuses.

Les cyclodextrines ont contribué grandement au développement des procédés catalytiques en phase aqueuse. Ces molécules cages permettent en effet d'améliorer le transfert de matière dans des systèmes biphasiques eau/phase organique et de concevoir de nouveaux systèmes catalytiques. Les cyclodextrines modifiées chimiquement ou non ont ainsi permis :

- d'augmenter les vitesses et les sélectivités des réactions catalysées par des systèmes métal/ligand hydrosoluble ;
- de concevoir de nouveaux ligands ;
- de stabiliser des nanoparticules en milieu aqueux ;
- de favoriser les réactions catalysées par des catalyseurs supportés ou des poudres métalliques en milieu aqueux <sup>[64]</sup>

#### **b) Catalyse par transfert de phase :**

La catalyse de transfert (CTP) est une technique de synthèse organique utilisé depuis une trentaine d'années, qui consiste à conduire une réaction chimique entre des entités réactionnelles dissoutes, d'une part, dans une phase organique, d'autre part, dans une phase aqueuse, non miscibles (pour les systèmes colloïdes liquide/liquide). La réaction est alors catalysée par une substance qui permettra l'interaction entre les réactifs des deux phases.

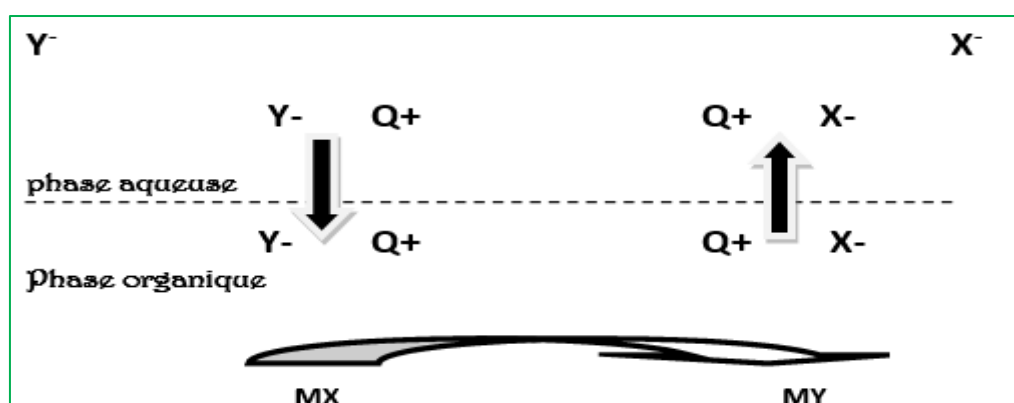
En 1951, Jarousse <sup>[65]</sup> a été le premier à rapporter ce type de comportement avec la catalyse liée à la formation, in situ, d'un chlorure d'ammonium quaternaire dans une réaction de synthèse d'éther et un halogénure d'alkyle en présence de soude.

Cependant, l'étude systématique de ce mode de réaction a été entreprise dans les années 70 par MAKOSZA avec étude de l'alkylation des carbanions et de la génération de carbènes <sup>[66]</sup>, par STARKS qui a introduit le nom de CTP et qui a proposé un mécanisme pour ce procédé <sup>[67]</sup> et enfin BRAMSTROM <sup>[68]</sup> qui a développé l'alkylation extractive.

### c) Principe et mécanisme:

Contrairement au milieu homogène, la catalyse par transfert de phase fait intervenir plusieurs milieux non miscibles. L'étude de ces systèmes est complexée et fait appel à de nombreuses disciplines physico-chimiques pour sa caractérisation. De ce fait, il reste encore des zones d'ombre dans l'interprétation de certains mécanismes mis en jeu. Le milieu a une grande importance et l'on peut définir deux cas: le comportement en milieu acide et neutre d'une part, et le comportement en milieu basique d'autre part.

Comme le montre la figure 1.1, le catalyseur (Q<sup>+</sup>) capte dans la phase aqueuse le réactif nucléophile (Y<sup>-</sup>) et le transfère vers la phase organique en s'associant avec lui sous la forme d'une paire d'ions (Q<sup>+</sup>Y<sup>-</sup>). Au sein de la phase organique, le nucléophile Y<sup>-</sup> réagit avec le réactif organophile (MX), le catalyseur transfère le produit X<sup>-</sup> vers la phase aqueuse, se régénère, et recommence un nouveau cycle.



**Figure 4: Mécanisme de la catalyse par transfert de phase.**

Q<sup>+</sup> : ATP onium / Y<sup>-</sup> : réactif nucléophile / X<sup>-</sup> : produit hydrophile / MX: réactif organophile /

MY: produit organophile / (Q<sup>+</sup>Y<sup>-</sup>) et (Q<sup>+</sup>X<sup>-</sup>) : paires d'ions

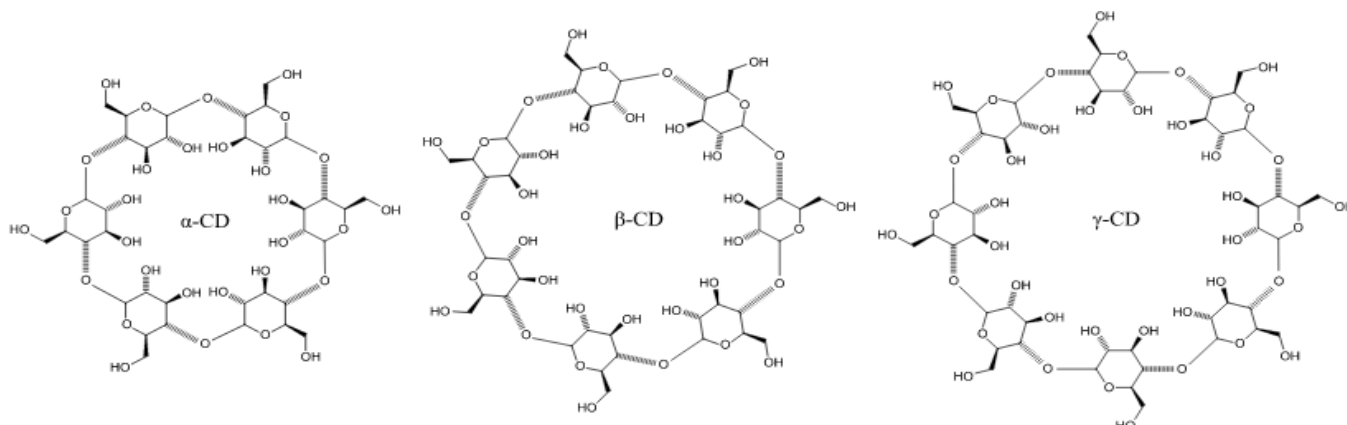
### d) 3.4. Généralités sur la cyclodextrine:

#### ○ Historique:

La première référence bibliographique relative aux cyclodextrines (CDs) date de 1891. A cette époque, Villiers <sup>[69]</sup> isole à partir de la dégradation de l'amidon deux structures cristallines proches de la cellulose (probablement l' $\alpha$  - et la  $\beta$ -cyclodextrine). Il baptise donc ces nouveaux produits «cellulosines »,

en effet, tout comme la cellulose, les celluloses présentent des propriétés non réductrices et des résistances à l'hydrolyse acide. Douze ans plus tard, Schardinger <sup>[70]</sup> isole la souche microbienne *Bacillus macerans* responsable de la formation de ces structures cristallines. Il observe deux types de composés et les appela  $\alpha$ ,  $\beta$ -dextrines.

En 1932, Pringsheim <sup>[71]</sup> découvre que les CDs sont capables de former des complexes d'inclusion avec de nombreux composés organiques. Cependant, ce n'est que quatre ans plus tard que Freudenberg et al <sup>[72]</sup> émettent l'hypothèse que ces dextrines sont cycliques et constituées d'unités saccharidiques.

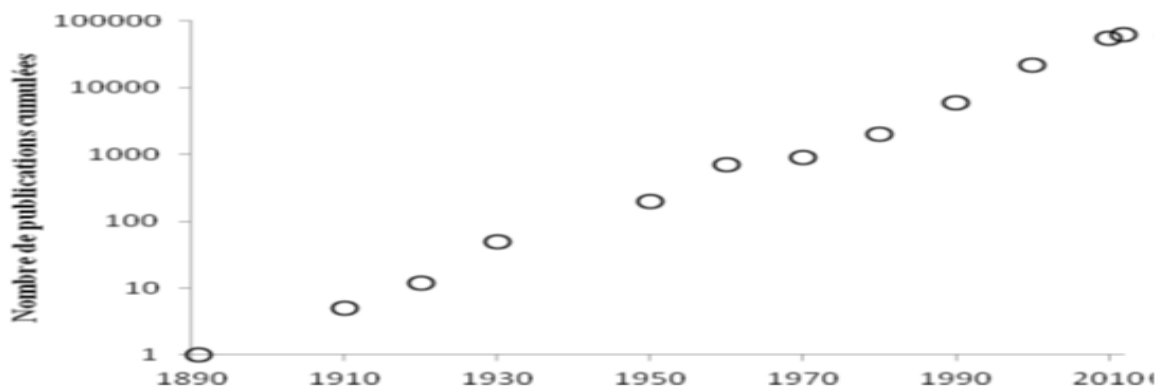


**.Figure 5 : les formes  $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ -cyclodextrins.**

La recherche sur les cyclodextrines a pu prendre un réel essor après les travaux de Cramer dans les années 50. Il a étudié intensivement la production enzymatique des CDs, leurs purifications et leurs caractéristiques physico-chimiques. En 1953, le premier brevet sur les CDs fut déposé par Freudenberg et al <sup>[73]</sup> Ils démontrent que les CDs peuvent être utilisés pour leur propriété complexante en industrie pharmaceutique pour solubiliser des substances actives peu solubles en milieu aqueux, mais aussi pour complexer des substances volatiles.

A partir des années 70, et après plusieurs études prouvant qu'il n'y a pas de toxicité inhérente aux CDs, la production industrielle de ces molécules est entreprise : la matière première (l'amidon) est peu coûteuse et la technique de production par dégradation enzymatique relativement simple. Les caractéristiques structurales et physico-chimiques des CDs ont fait que l'intérêt des chercheurs pour les cyclodextrines est toujours grandissant. Comme le montre la constante augmentation du nombre de publications sur les CDs (**Figure 6**).



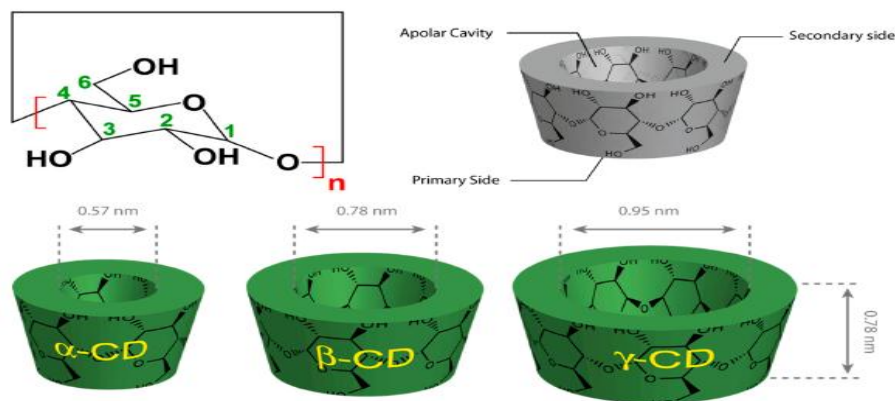


**Figure 6: Nombre de publications parues sur les cyclodextrines en fonction des 3 phases de développement des cyclodextrine <sup>[74]</sup>.**

Aujourd'hui, les cyclodextrines ont des applications dans les domaines aussi variés que la pharmacie, la biologie, la cosmétique, l'agroalimentaire, le textile, les pesticides <sup>[75]</sup> Industriellement, elles sont produites en milliers de tonnes et de ce fait leur prix est descendu à un niveau acceptable pour des utilisateurs potentiels (quelques euros pour un kilogramme de cyclodextrine).

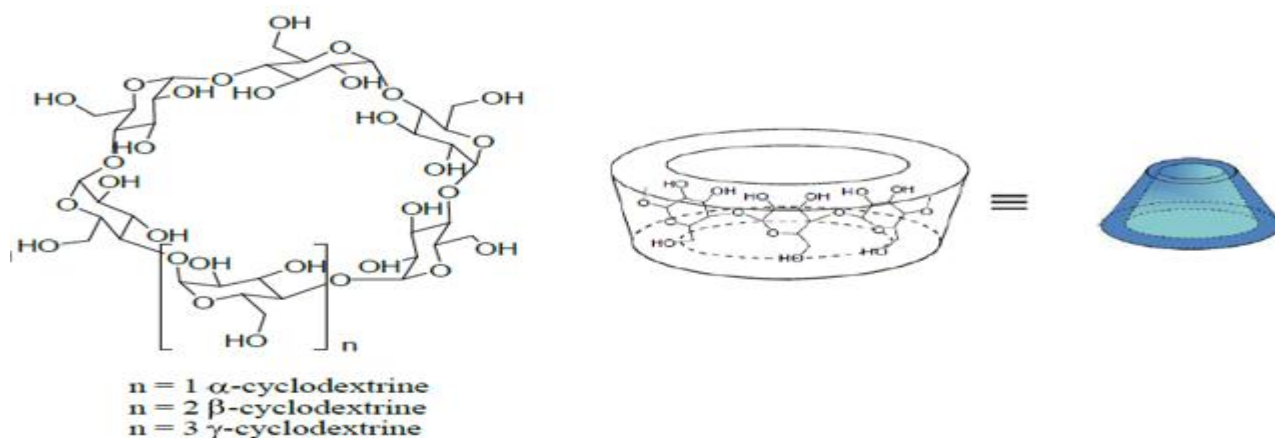
○ **Caractéristiques structurales:**

Les CDs sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs, produites industriellement par dégradation enzymatique de la forme linéaire de l'amidon, l'amylose. L'enzyme responsable, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGT ase), a été isolée à partir de différentes souches bactériennes (Bacillus macerans, Alkalophylic Bacillus, etc.). Il existe de nombreuses cyclodextrines se caractérisant par le nombre de sous-unités D-glucopyranosiques, liées par des liaisons glycosidiques (1→4) : les formes les plus courantes sont les α-CD, β-CD et γ- CD possédant respectivement 6, 7 et 8 sous-unités (**Figure 23**). Des cyclodextrines de plus grandes taille, dites cyclodextrines géantes<sup>[75]</sup> jusqu'à 32 unités et des cyclodextrines plus petites (5 unités) <sup>[76]</sup> ont été soit isolées et caractérisées comme produits minoritaires, soit entièrement synthétisées.



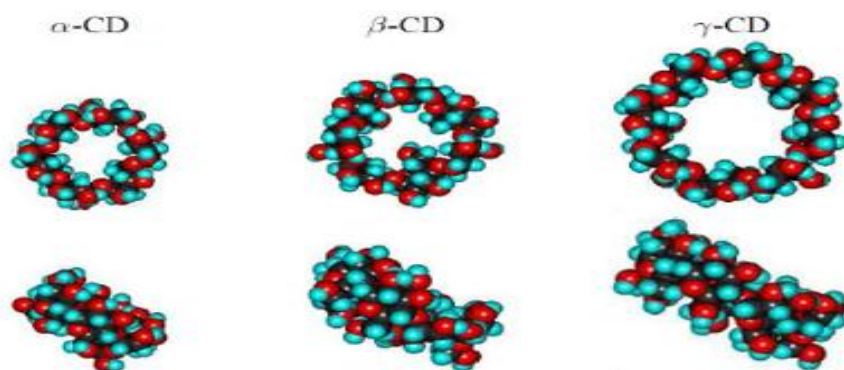
**Figure 8. Top: Functional structural scheme of α-CD (n = 6), β-CD (n = 7), and γ-CD (n = 8). Bottom: Geometric dimensions of cyclodextrins.**

**Figure 7 : Les géométries des forme α-CD (n=6), β-CD,(n=7), γ-CD(n=8)**



**Figure 8: Formule générale des cyclodextrines et représentation schématique de la structure tridimensionnelle.**

La structure tridimensionnelle des CD est de type tronc conique, dont la paroi est constituée d'unités glucose en conformation chaise  ${}^4C_1$  [77,78] (**Figure 8**). Sur la partie la plus étroite du cône se trouvent tous les hydroxyles primaires (face primaire) et sur l'autre, plus large, les hydroxyles secondaires (face secondaire). De plus, la formation de deux couronnes de liaisons hydrogène, sur ces deux faces, donne à l' $\alpha$ - et la  $\beta$ -CD une structure relativement rigide. Selon la numérotation communément employée dans la chimie des sucres, les protons  $H_3$  et  $H_5$  sont orientés vers l'intérieur de la cavité, tandis que les protons  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_4$  et les deux protons  $H_6$  sont dirigés vers l'extérieur.

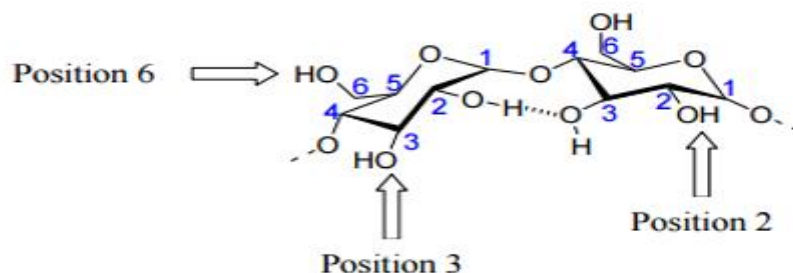


**Figure 9: Structure tridimensionnelle des différentes cyclodextrines naturelles.**

○ **Propriétés physico-chimiques:**

La présence des hydroxyles sur la CD lui confère son caractère hydrophile. Les protons des  $C_3$  et  $C_5$  ( $H_3$  et  $H_5$  respectivement) ainsi que les oxygènes inter-glycosidiques  $O_4$ , pointant vers l'intérieur de la cavité, lui confèrent un caractère hydrophobe, responsable des remarquables capacités d'inclusion de molécules à caractère apolaire (ou partiellement apolaire). De plus, les paires d'électrons non liantes des oxygènes inter-glycosidiques sont également dirigées vers l'intérieur de la cavité, augmentant la densité

électronique, conférant un caractère de base de Lewis à l'intérieur de la cavité. La structure de CDs est stabilisée par une véritable ceinture de liaisons hydrogène entre les OH-2 d'une unité et les OH-3 de l'unité suivante. Dans le cas de la  $\beta$ -CD, cette ceinture de liaisons hydrogène est complète, rigidifiant la structure, ce qui peut expliquer, au moins partiellement, sa faible solubilité relative dans l'eau (tableau II-1).



**Schéma 31: localisation des hydroxyles sur une unité de  $\alpha$ -D-glucose et interaction inter-unité.**

Dans le **tableau I-2** présent les principales caractéristiques structurales et physicochimiques des trois CDs naturelles les plus couramment utilisées et étudiées :

	$\alpha$ -CDs	$\beta$ -CDs	$\gamma$ -CDs
<b>Formule brute</b>	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
<b>Nombre d'unité de glucose</b>	6	7	8
<b>masse molaire(g/mol)</b>	972.84	1134.98	1297.12
<b>Solubilité dans l'eau (g/l)</b>	145	18.5	232
<b><math>[\alpha]_D</math> (25°C, H<sub>2</sub>O, c 1)</b>	+150° +/-0.5	+162.5° +/-0.5	+177.4° +/-0.5
<b>Diamètre petite et grand coté (Å)</b>	4.3-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
<b>Hauteur de tore (Å)</b>	7.9 +/-0.1	7.9 +/-0.1	7.9 +/-0.1
<b>Volume approximatif de la cavité (Å<sup>3</sup>)</b>	174	262	427
<b>Nombre moyen de molécules d'eau/CD</b>	6-8	12	13

**Tableau 2 : principe caractéristique structurales et physico-chimiques des CDs naturelles [74].**

Il est intéressant de noter qu'en augmentant le nombre d'unités glucose, seul le diamètre augmente alors que la hauteur du tore reste constante (7,9Å). Les CDs sont entourés à l'extérieur d'une couche de molécules d'eau qui peut être éliminée assez facilement par lyophilisation. Par contre, en l'absence de toute autre molécule apolaire, la cavité contient de nombreuses molécules d'eau qui ne peuvent être que remplacées, et non éliminées.

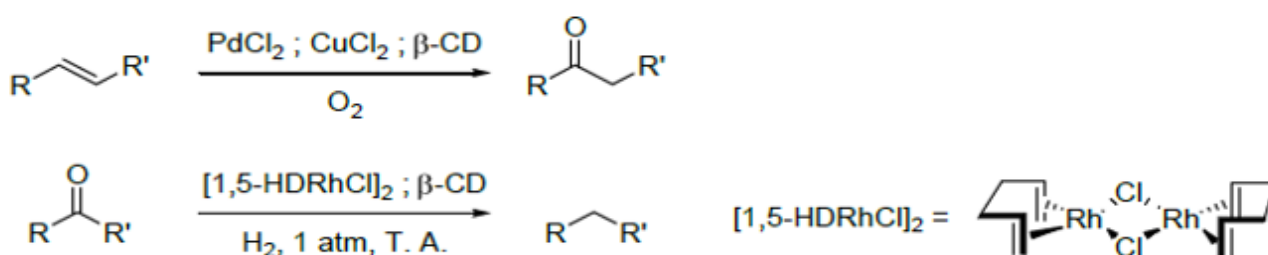
○ **Application des CDs comme agent de transfert de matière en catalyse:**

Au cours de ces dernières années, les cyclodextrines ont grandement contribué au développement des procédés catalytiques.

Ces molécules cages ont été étudiées, en catalyse, pour trois propriétés majeures :

- (i) en tant que transporteurs moléculaires pour la catalyse en phase aqueuse afin de permettre le transfert de substrats (se situant dans la phase organique) vers le catalyseur (immobilisé dans la phase aqueuse) ;
- (ii) en tant que plates-formes moléculaires pour la synthèse de nouveaux catalyseurs ;
- (iii) en tant qu'espèce stabilisante des nanoparticules de métaux de transition.

La première utilisation d'une cyclodextrine non-modifiée comme agent de transfert de matière dans une réaction catalysée par un métal fut décrite par Zahalka *et al* <sup>[79,80]</sup> Ils décrivent successivement l'oxydation d'oléfines catalysée au palladium <sup>[79]</sup> et la réduction de composés carbonylés catalysée au rhodium (**Schéma 32**) <sup>[80]</sup>



**Schéma 32: Premières utilisations de CD comme agent de transfert de matière dans une réaction catalysée par métal**

Dans l'objectif d'amélioration des réactions de chimie click pour la synthèse des triazoles nous avons utilisé les différents types de CDs comme agents de transfert de phase dans un milieu aqueuse. Le chapitre suivant présente tous les travaux que nous avons effectués en utilisant cette nouvelle méthode catalytique.

## Chapitre II

# Synthèse de nouveaux triazoles avec la catalyse par transfert de phase

### I. Introduction

La préparation des 1,2,3-triazole pas la cycloaddition 1,3-dipolaire en présence des catalyseurs est la méthode traditionnelle pour obtenir des bons rendements après quelque heure de lancement de réaction. Actuellement la nouvelle technique basée sur la catalyse de transfert donne des bons rendements dans quelque minute seulement et dans l'eau comme le seul solvant met en jeu.

Le schéma (Schéma 33) ci-dessous, résume la stratégie synthétique générale optée pour l'obtention des triazoles :

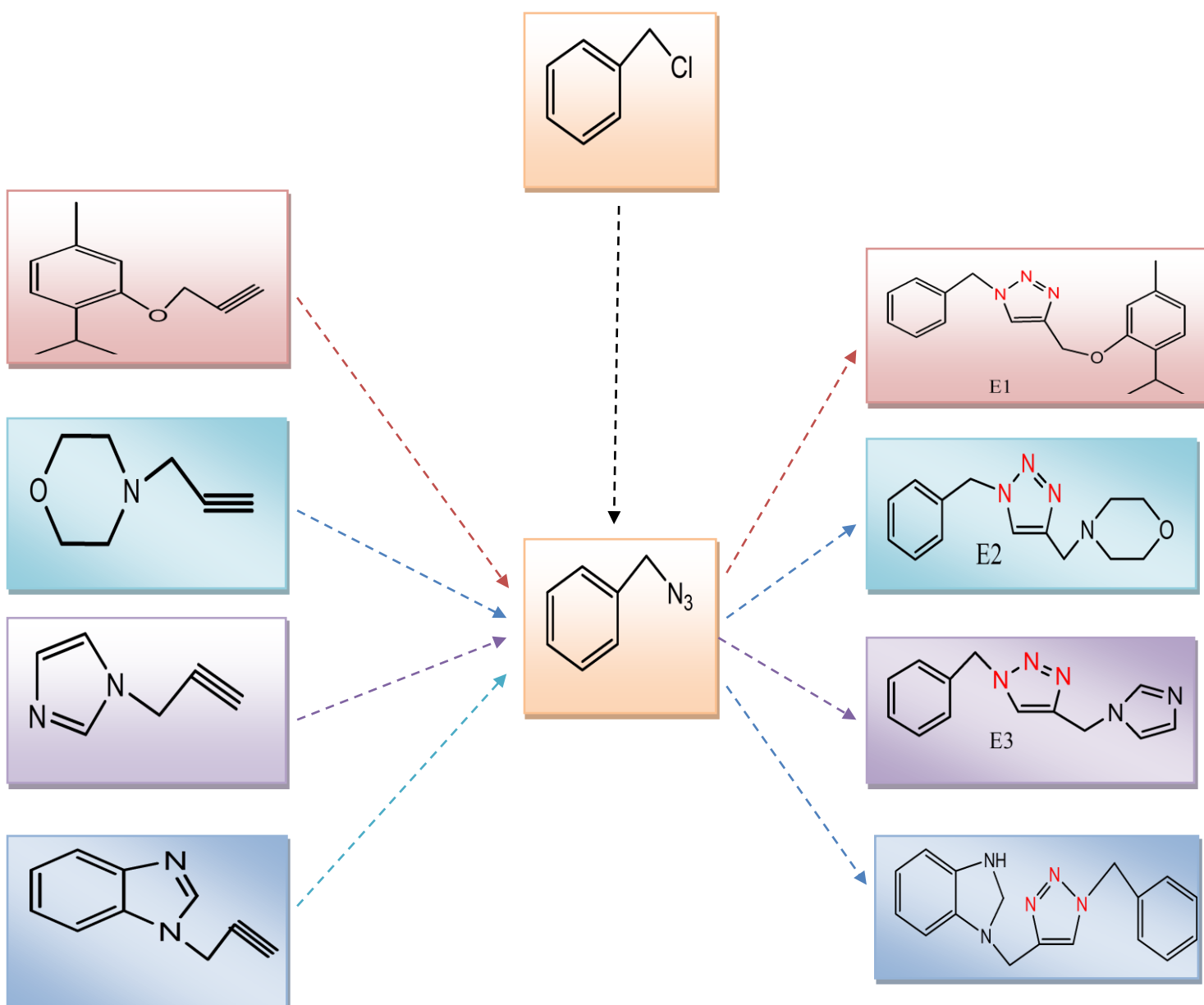


Schéma 33

## II. Préparation du dipôle:

Les azides organiques se comportent comme des dipôles 1,3 dans la réaction de cycloaddition, En effet, ils conduisent à des composés hétérocycliques très intéressants, par des réactions avec les alcynes et les alcènes.

La préparation de notre dipôle s'effectue directement par l'ajout de sodium azide sur le benzylchlorure en présence de deux solvants miscibles (eau/acétone).schéma 34

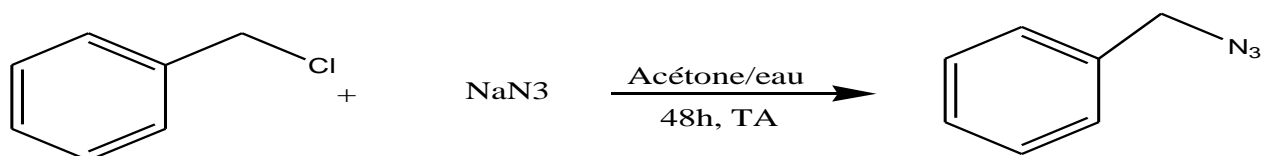


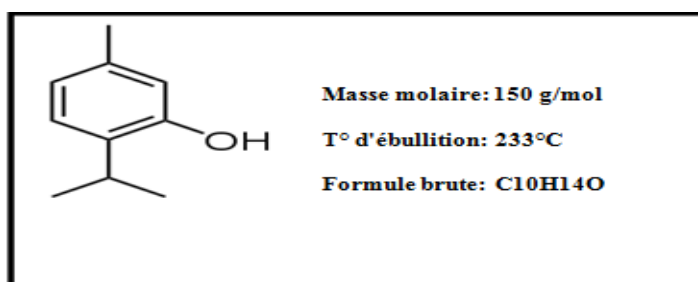
Schéma 34

Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, on a obtenu le produit pur avec un rendement de 63%.

## III. Préparation des dipolarophiles :

### 1) Alkylation de thymol :

Le thymol [5-méthyl-2-(propan-2-yl)-phénol] est un phénol contenu dans l'huile de Thym et d'autres plantes, il se présente sous forme de cristaux incolores avec une odeur aromatique caractéristique.



La réaction de couplage du bromure de propargyl avec le thymol se déroule en présence de THF /crown, et NaH comme base. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant (hexane/ acétate) on a obtenu un produit pur avec un rendement de 73%.(Schéma 35)

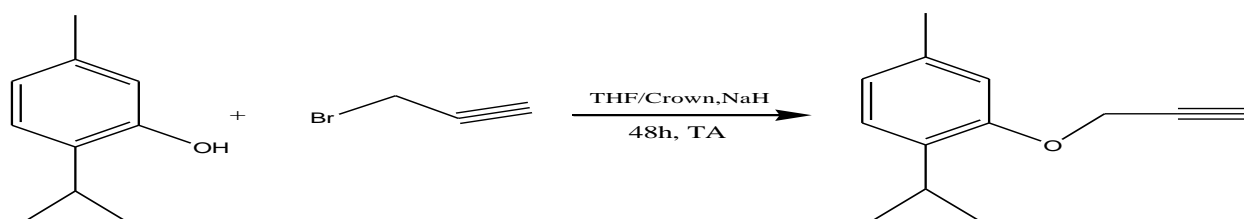


Schéma 35

## 2) Alkylation de morpholine:

La morpholine [tétrahydro-1,4-oxazine] est un hétérocycle saturé porteur d'une fonction éther et une fonction amine secondaire, il se présente sous la forme d'un liquide huileux, incolore, avec une odeur caractéristique d'amine.

Le couplage avec le bromure de propargyle s'effectue dans le DMF en présence de  $K_2CO_3$ /BTBA.

Après purification de produit on a obtenu un rendement pur de 82%. (schéma 36)

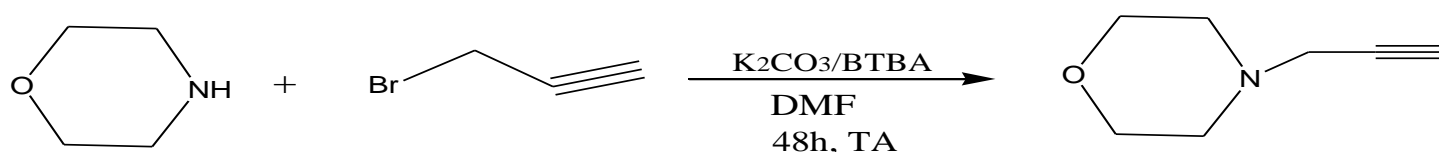
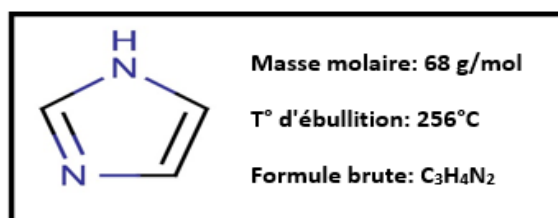


Schéma 36

## 3) Alkylation d'imidazole :

L'imidazole est un composé organique aromatique hétérocyclique, c'est un cycle de cinq atomes contenant le carbone et deux atomes d'azote en position 1 et 3.



Le couplage avec le bromure de propargyle s'effectue de la même manière que la morpholine. Le produit obtenu après purification avec un rendement de 75% (schéma 37) :

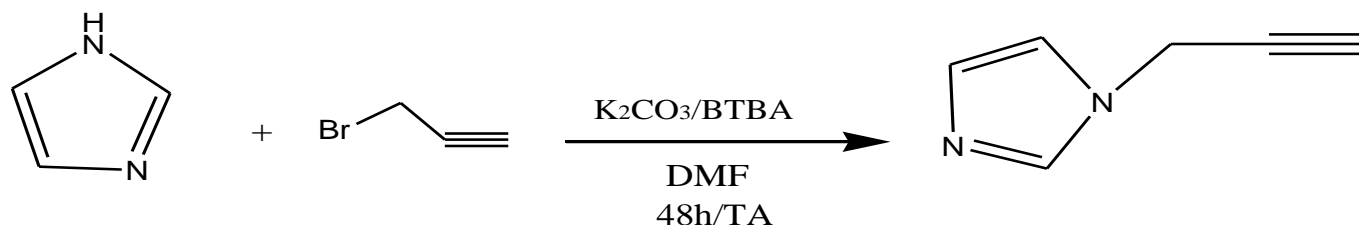
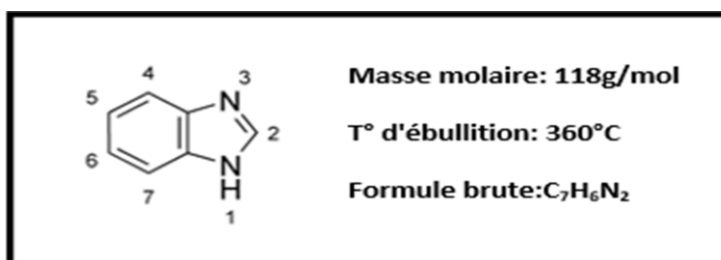


Schéma 37

#### 4) Alkylation de benzimidazole:

C'est un hétérocycle résultant de la fusion d'un cycle de benzène et d'un cycle imidazole.



La réaction de couple s'effectue selon le principe que précédemment dans le DMF .le produit pur est obtenue avec un rendement de 65% (Schéma 38)



Schéma 38

#### IV. Cycloaddition 1,3-dipolaire avec le catalyse par transfert de phase :

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire ont été effectuées dans l'eau comme seul solvant utilisé en présence de cuivre et la cyclodextrins comme agent de transfert de phase.

Les produits formés sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, puis une recristallisation dans l'Hexane et le DMF.

##### 1) Cycloaddition de benzylazide et le thymol alkylé:

La réaction (schéma 39) est refaite trois fois en changeant le type de cyclodextrins, la durée des réactions est comprise entre 15 min et 30 min.

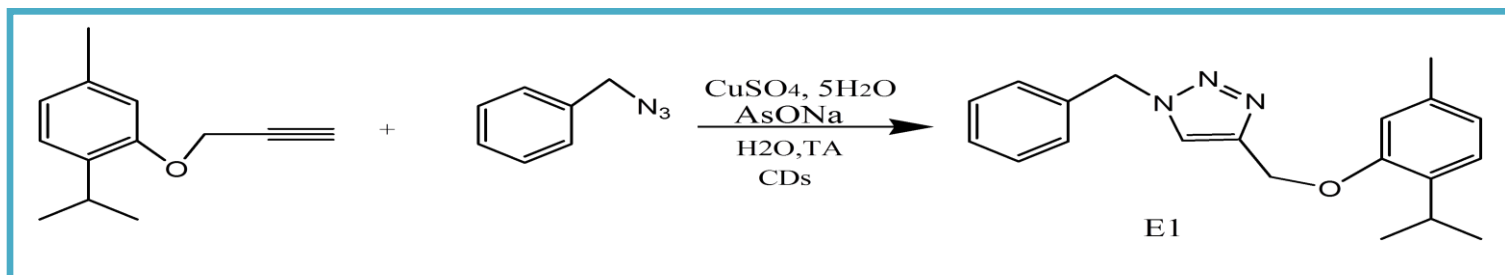


Schéma 39

Les rendements des réactions sont présentés dans le tableau (Tableau 3) :



	Nombres d'équivalents en CDs	Durée de la réaction	Rendements
$\alpha$ -Cyclodextrins	0.025éq	15 min	50%
$\beta$ -Cyclodextrins	0.025éq	15 min	90%
$\gamma$ -Cyclodextrins	0.025éq	15 min	75%

**Tableau 3: les rendements de la préparation de composé E<sub>1</sub>**

Le produit a été identifié par la RMN <sup>1</sup>H du proton et le carbone <sup>13</sup>C et son spectre de RMN du proton montre **Figure 10**:

En 1.17 ppm : un doublet correspond aux deux (-CH<sub>3</sub>) d'isopropyl.

En 2.32 ppm : un singulet correspond au (-CH<sub>3</sub>) en para de thymol.

En 3.25 ppm : un septuplet correspond au (-CH) de l isopropyl.

En 5.12 ppm : un singulet correspond au (-CH<sub>2</sub>-N).

En 5.56 ppm : un singulet correspond au (-CH<sub>2</sub>-O).

En 6.77-7.14 ppm : un massif correspond aux protons aromatiques.

En 7.30 : un singulet correspond au proton triazolique.

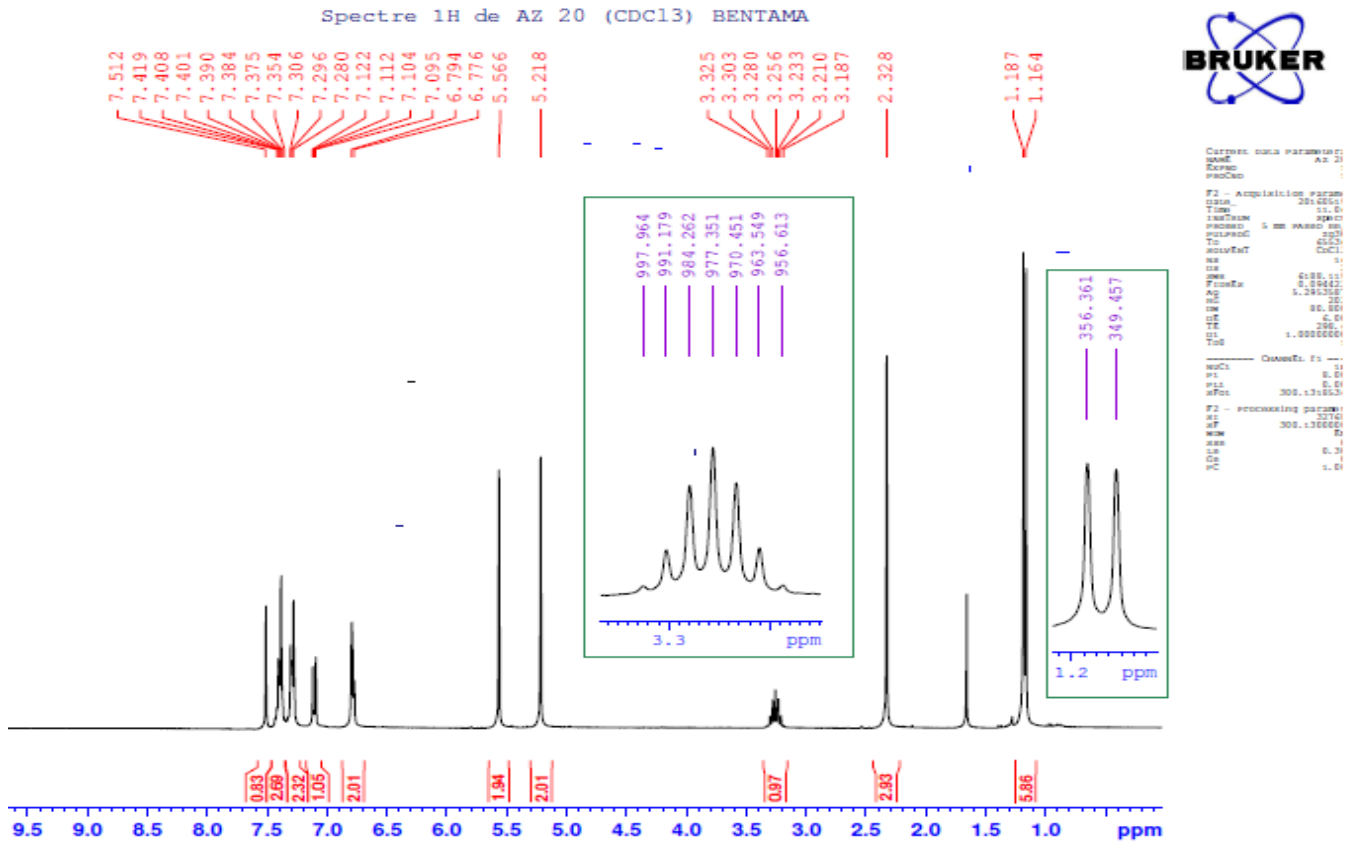


Figure 10

La structure du produit formé été confirmé par la RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figure II-2) :

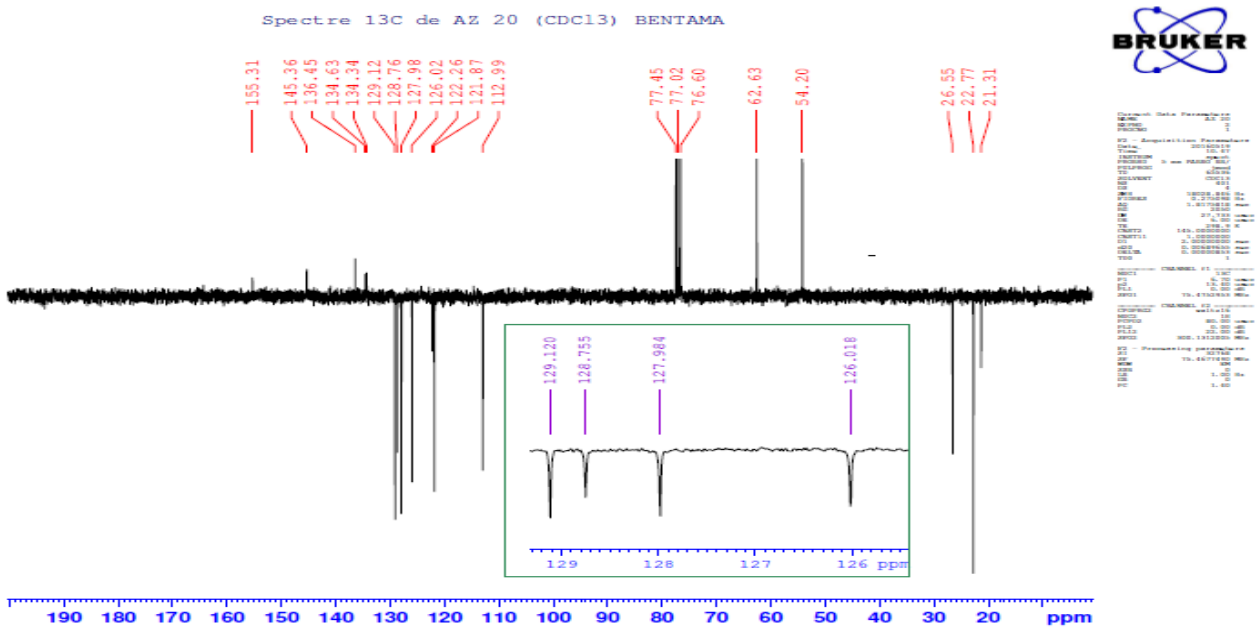


Figure 11

## 2) Cycloaddition de benzylazide et la morpholine:

Selon les mêmes conditions que les réactions précédentes on prépare le produit E<sub>2</sub> (Schéma II-8), avec les rendements présenté dans le tableau (Tableau 40):

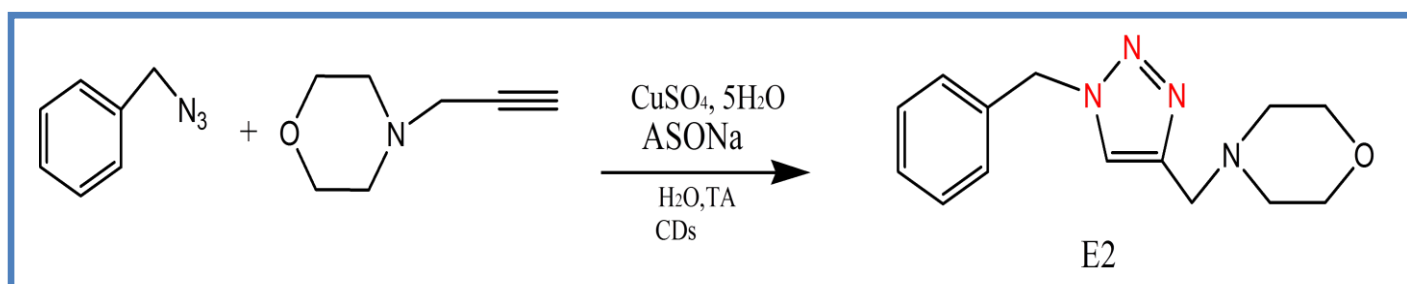


Schéma 40

	Nombres d'équivalents en CDs	Durée de la réaction	Rendements
<b><math>\alpha</math>-Cyclodextrins</b>	0.025éq	15 min	40%
<b><math>\beta</math>-Cyclodextrins</b>	0.025éq	15 min	97%
<b><math>\gamma</math>-Cyclodextrins</b>	0.025éq	15 min	80%

Tableau 4: les rendements de la préparation de E<sub>2</sub>.

Le produit a été identifié par la RMN <sup>1</sup>H du proton et le carbone 13 et son spectre de RMN du proton montre **Figure 12**:

En 2.50 : un triplet correspond aux 4 protons de 2(-CH<sub>2</sub>-N) de cycle morpholine.

En 3.65 : un singulet correspond aux 2 protons de(-CH<sub>2</sub>-N) lié au cycle morpholine.

En 3.70 : un triplet correspond aux 4 protons de 2(-CH<sub>2</sub>-O) de cycle morpholine.

En 5.53 : un singulet correspond aux deux proton de 2(-CH<sub>2</sub>-O) lié au cycle triazolique.

En 7.26-7.30 : un massif correspond au protons aromatiques.

En 7.38 : un singulet correspond au proton triazolique.

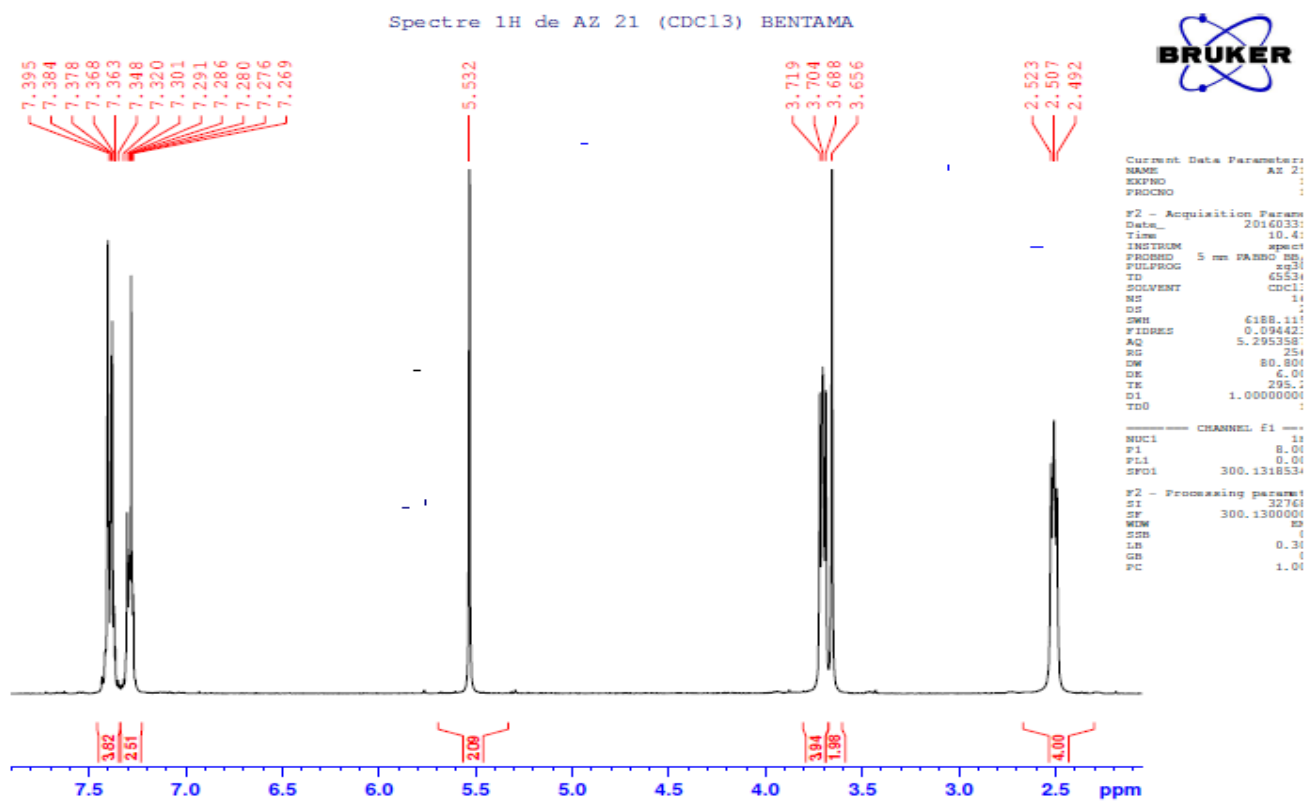


Figure 12

La structure de E2 été confirmé par les analyse RMN de <sup>13</sup>C (Figure II-4)

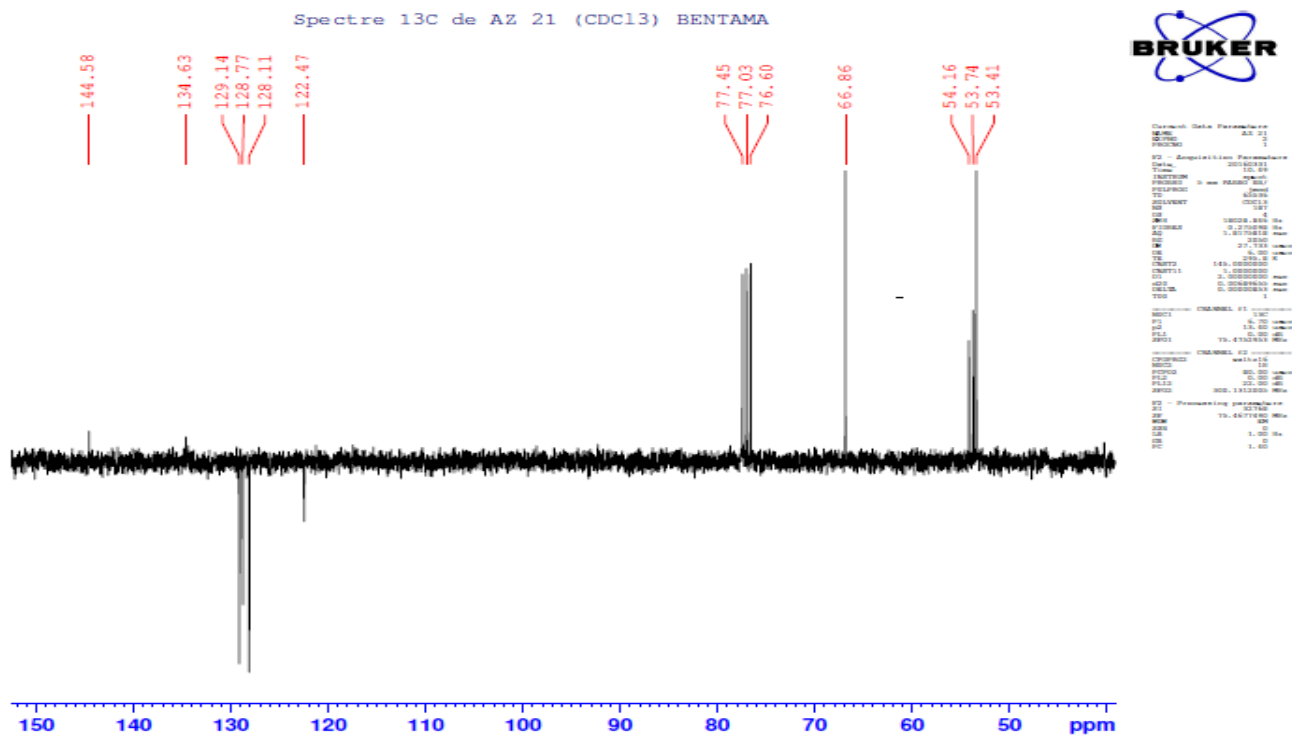


Figure 13

### 3) Cycloaddition de benzylazide et l'imidazole :

De la même manière que la préparation de E1, et E2, on a obtenu le produit E3 (Schéma 41). Les rendements sont présentés dans le tableau 5 :

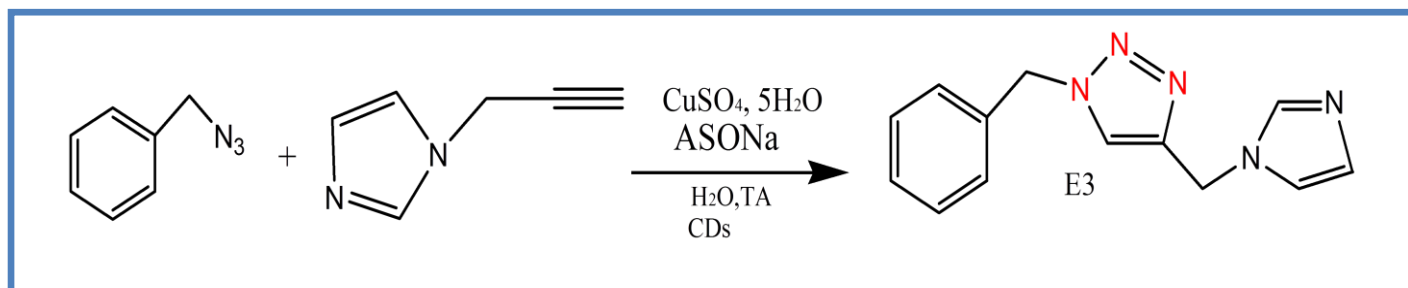


Schéma 41

	Nombres d'équivalents en CDs	Durée de la réaction	Rendements
$\alpha$ -Cyclodixtrins	0.025éq	15 min	40%
$\beta$ -Cyclodixtrins	0.025éq	15 min	90%
$\gamma$ -Cyclodixtrins	0.025éq	15 min	50%

Tableau 5: Tableau des rendements des réactions de préparation du produit E3.

Le produit a été identifié par la RMN  $^1\text{H}$  du proton et le carbone  $^{13}\text{C}$  et son spectre de RMN du proton (Figure 15) :

En 5.21 ppm : un singulet correspond aux deux protons de (-CH<sub>2</sub>-N) lié au cycle imidazole.

En 5.49 ppm : un singulet correspond aux deux protons de (-CH<sub>2</sub>-N) lié au cycle triazole.

En 6.99-7.38 : un massif correspond aux protons aromatiques.

En 7.55 ppm : un singulet correspond au proton triazole.

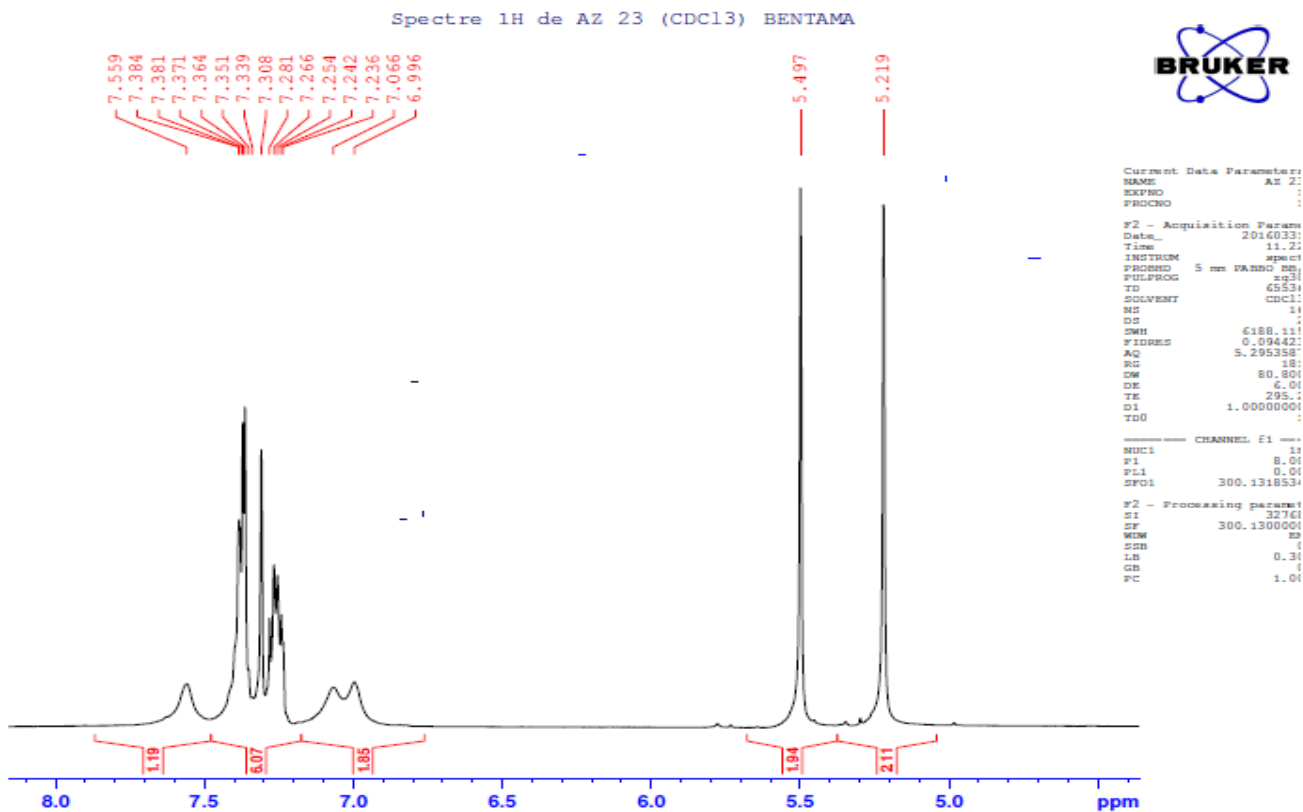


Figure 14

La structure de E2 été confirmé par les analyse RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figure II-6) :

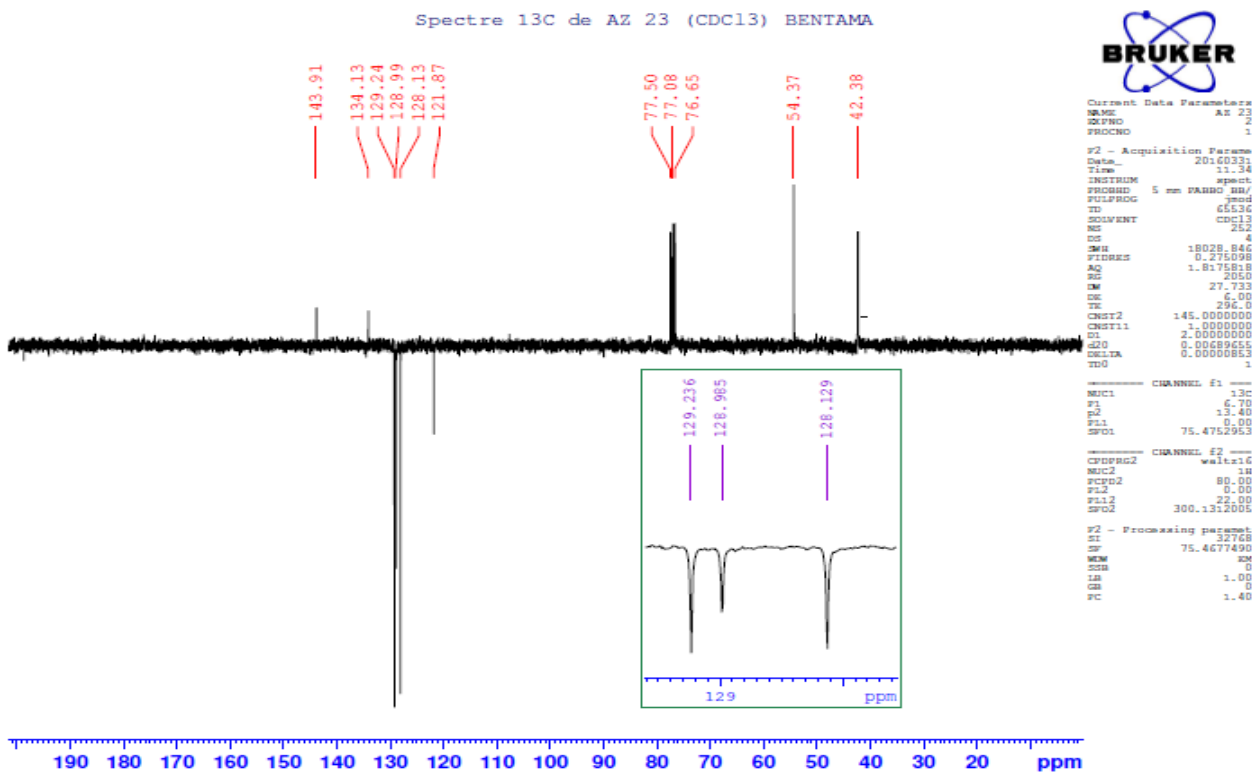


Figure 16

#### 4) Cycloaddition de benzylazide et benzimidazole :

Selon les mêmes conditions des réactions précédentes on obtient le produit E4 (**Schéma 42**) :

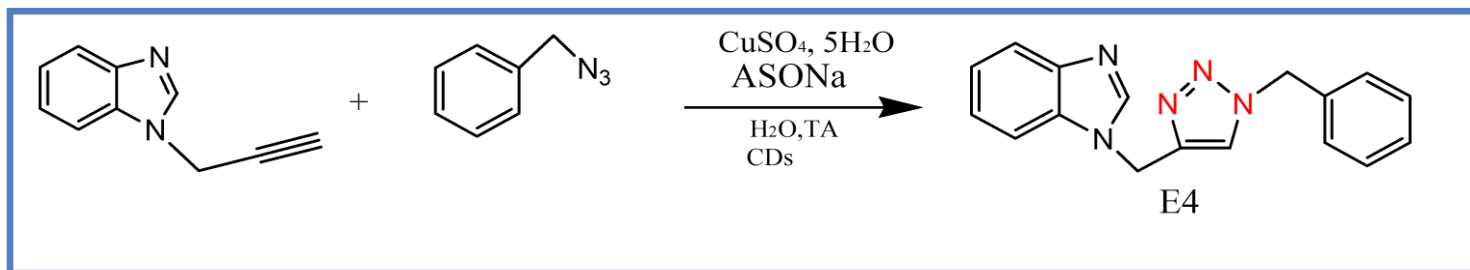


Schéma 42

Après purification des produits par chromatographie sur colonne de gel de silice on obtient les résultats suivants (**Tableau 6**) :

	Nombres d'équivalents en CDs	Durée de la réaction	Rendements
<b><math>\alpha</math>-Cyclodextrins</b>	0.025éq	15 min	40%
<b><math>\beta</math>-Cyclodextrins</b>	0.025éq	15 min	94%
<b><math>\gamma</math>-Cyclodextrins</b>	0.025éq	15 min	63%

**Tableau 6: les rendements des réactions de préparation du produit E4**

Le produit obtenu a été identifié par la RMN  $^1\text{H}$  du proton et le carbone  $^{13}\text{C}$  et son spectre de RMN du proton montre **Figure 17**:

En 5.48 ppm : un singulet correspond aux protons de (-CH<sub>2</sub>-N) lié au cycle triazolique.

En 5.49 ppm : un singulet correspond aux protons de (-CH<sub>2</sub>-N) lié au cycle benzimidazole.

En 7.20-7.28 ppm : un massif correspond aux protons aromatiques de cycle phényle.

En 7.34 ppm et en 7.37 : deux triplets correspondent aux protons de cycle benzimidazole.

En 7.35 ppm : un singulet correspond au proton triazolique.

En 7.86 ppm : un singulet correspond au proton de cycle benzimidazole.

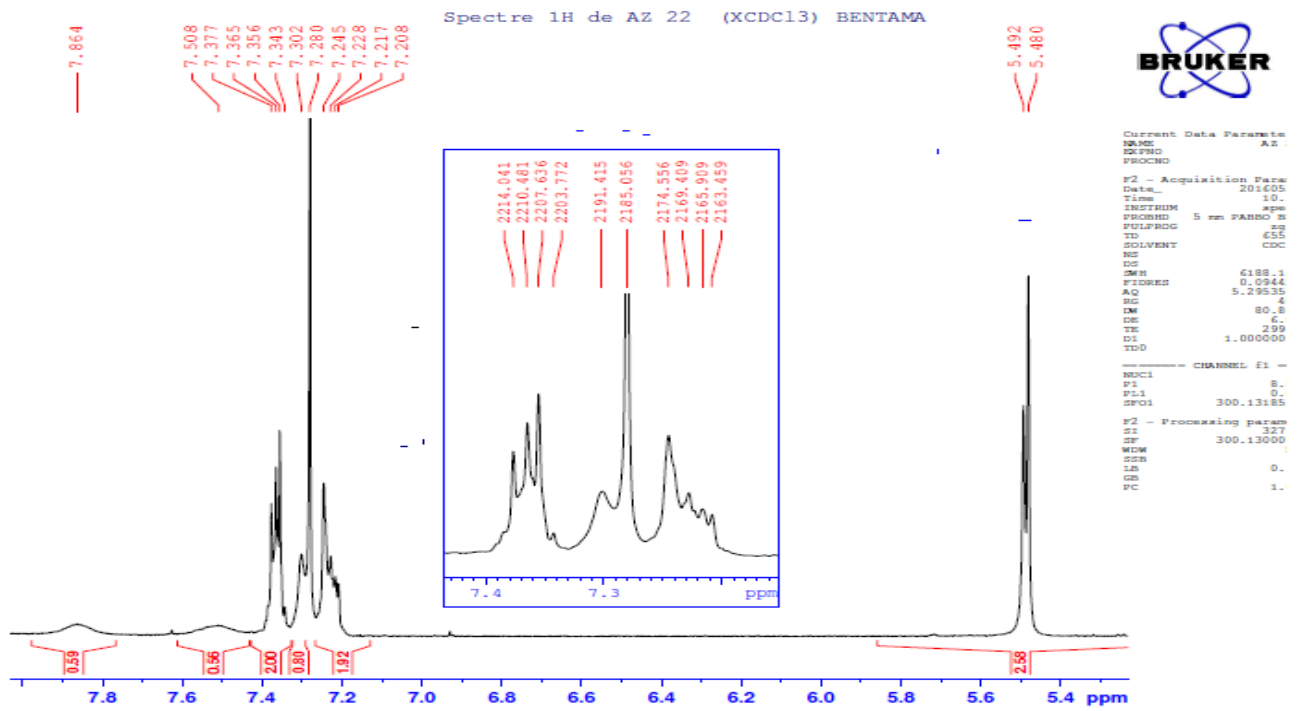


Figure 16

La Structure du produit été confirmé par les analyse RMN de  $^{13}\text{C}$ .

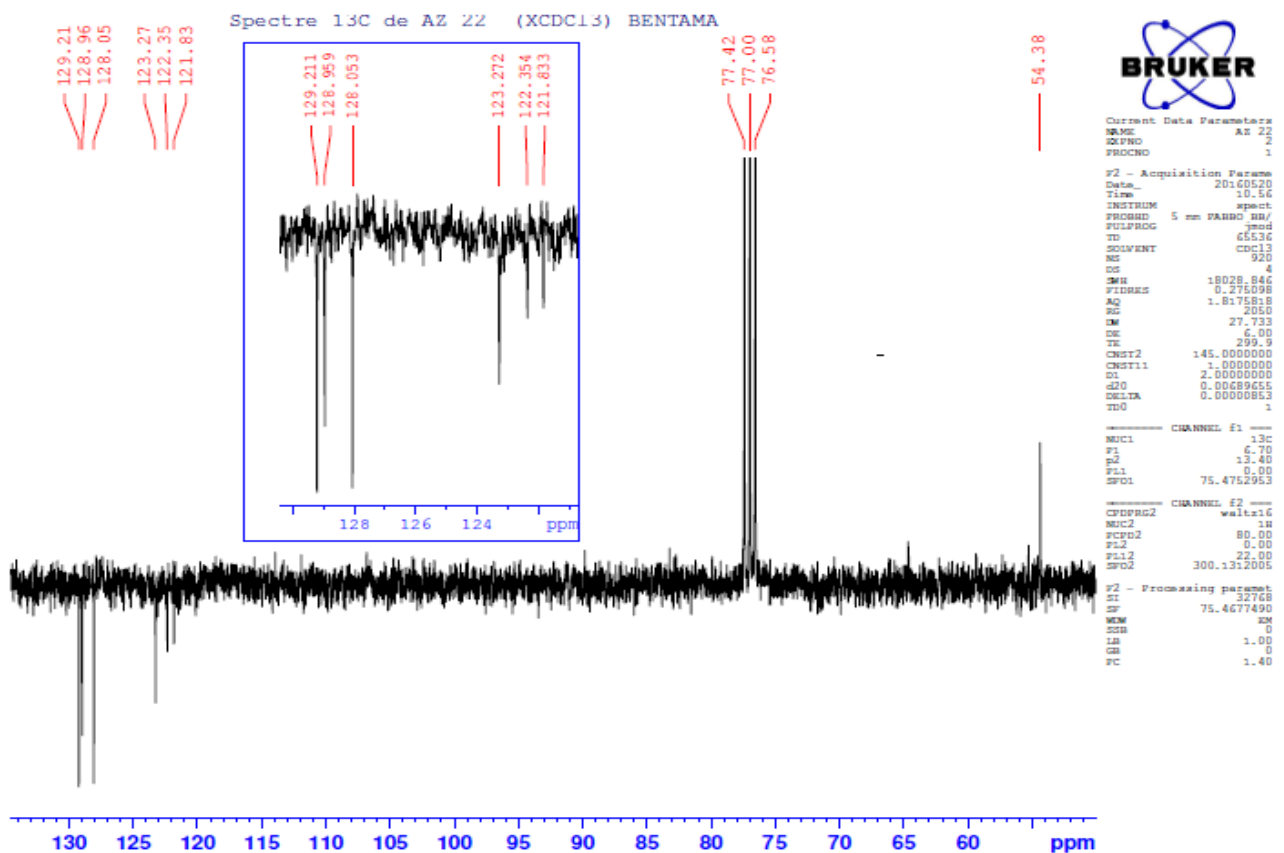


Figure 17



## V. Conclusion

Les résultats de notre travail montrent que l'utilisation de la cyclodextrine crée une grande différence de rendement des réactions de chimie click, en comparaison avec les méthodes classique utilisés auparavant.

L'observation des tableaux des résultats montre qu'il y a une différence de rendements lors de changement de type de CDs.

Les réactions avec le  $\beta$ -CD qui ont donné des rendements élevés 90%, 97% et 94%.après, on remarque que  $\gamma$ -CDs a donné des rendements moyens 75%, 80% et 63%. Par contre le  $\alpha$ -CDs a donné des rendements faibles par rapport aux autres résultats. Cela peut être expliqué par la taille de la cavité des cyclodextrines, par exemple la cavité de la  $\beta$ -CD est la plus adapté aux molécules mise en jeu dans les réactions, c'est-à-dire que l'aspect géométrique est le facteur décisif dans la catalyse par les CDs.

# PARTIE EXPERIMENTALE:

## I. Indications générales:

- les points de fusion ont été pris sur Banc Kofler.
- Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaque de silice Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub> 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).
- L'acquisition des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN<sup>1</sup>H) a été enregistrée à température ambiante à l'aide d'un appareil Brüker AL- 300 au centre universitaire de recherche et d'interface. Les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm) avec le TMS comme référence interne et le CDCl<sub>3</sub> comme solvants.
- Les multiplicités sont indiquées sous forme d'abréviations: s (singulet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet).

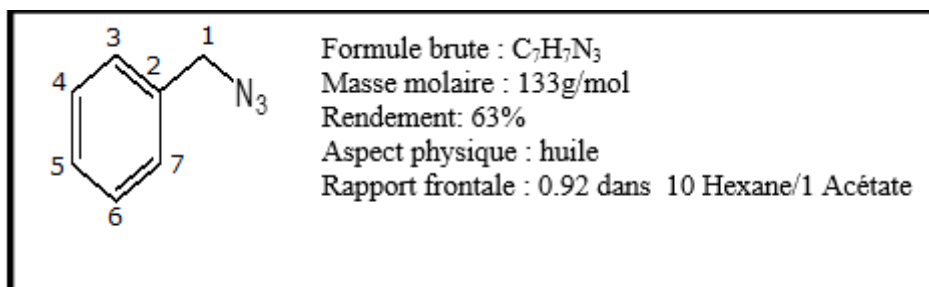
## II. Préparation du dipôle azide:

Dans un ballon on mélange 2g de chlorure de benzyle, 5éq de NaH et un mélange acétone/eau (9/3).

On laisse la réaction sous agitation pendant 48h.

Puis on élimine l'acétone au rotavapeur, après on fait l'extraction de la phase organique avec le DCM.

Les traces d'eau seront éliminées à l'aide de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>.



**RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>)** δ (en ppm) 2.67(s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 7.16-7.21 (m, 5H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>)

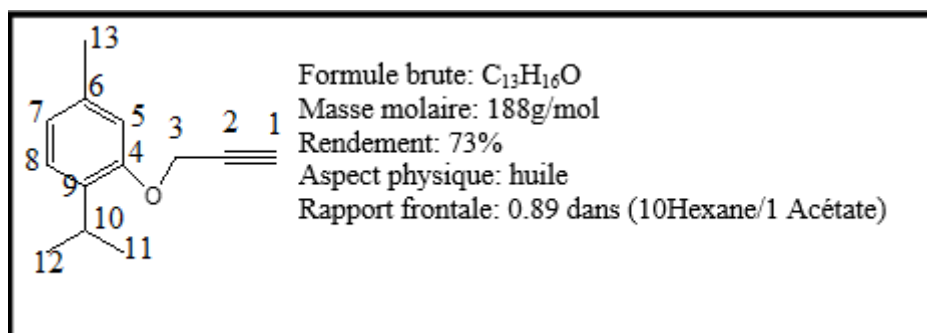
**RMN 13C (CDCl<sub>3</sub>)** δ (en ppm), 55.21 (1C, -CH<sub>2</sub>), 125.8 (1C, C<sub>5</sub>), 128.7 (2C, C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>), 129.1 (2C, C<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 138.9 (1Cq, C<sub>2</sub>).

### III. Préparation des dipolarophile:

#### 1) Alkylation de thymol:

On mélange 1éq de thymol avec 3éq de NaH et (20%, 0.2éq) de 18 Crown-6 dans un ballon, on y ajoute 20 ml de THF et on laisse agiter pendant 5 min pour dissoudre la solution. Puis on ajoute 1éq de propargyl bromide goutte à goutte. On laisse sous agitation 48h jusqu'à disparition des produits de départ.

La purification s'effectue par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de Hexane / acétate (1/2) comme éluant.



**RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ (en ppm):** 1.29(S, 6H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>), 2.35(S, 3H, H<sub>13</sub>), 2.51(d, 1H, H<sub>1</sub>), 3.52(m, 1H, H<sub>10</sub>), 4.68(d, 2H, H<sub>3</sub>), 6.49(S, 1H, H<sub>5</sub>), 6.54(d, 1H, H<sub>7</sub>), 6.90 (d, 1H, H<sub>8</sub>)

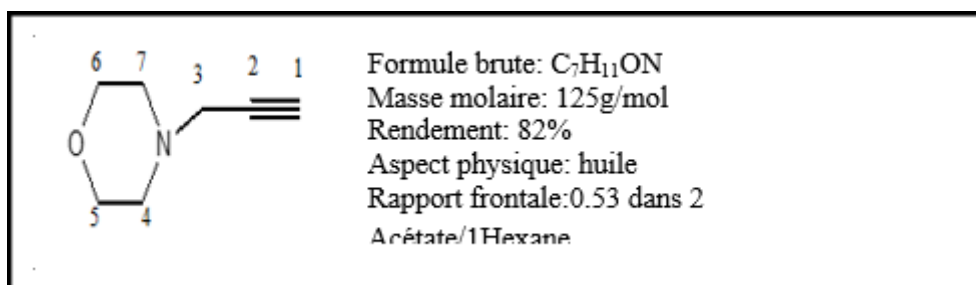
**RMN 13C (CDCl<sub>3</sub>) δ (en ppm) :** 23.7(2C, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>), 24.6( 1C, C<sub>13</sub>), 26.4 (1C, C<sub>10</sub>), 57.3(1C, C<sub>3</sub>), 76,4 (1C, C<sub>1</sub>), 78.8(1C, C<sub>2</sub>), 112.8(1C, C<sub>5</sub>), 121.1(1C, C<sub>7</sub>), 127.1(1C, C<sub>8</sub>), (133.4(1C, C<sub>9</sub>), 155.7( 1C, C<sub>4</sub>)

#### 2) Alkylation de morpholine:

Dans un ballon on dissout 2g de morpholine dans 12 ml de DMF, puis on ajout 4.76 de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 0.74 de BTBA, on laisse agiter pendant 10 min.

Puis on ajout goutte à goutte 2.78ml de propargyl bromide, la réaction reste sous agitation pendant 48h.

Une fois la réaction est terminé on évapore le solvant, puis on fait l'extraction liquide-liquide par le DCM. Et on élimine les traces de la phase organique récupéré avec le Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.



**RMN 1H (CDCl3)  $\delta$  (en ppm):** 1.90 (1H, H<sub>1</sub>), 2.42 (T, 4H, H<sub>7</sub>, H<sub>4</sub>), 3.50 (S, 2H, H<sub>3</sub>), 3.87 (T, 4H, H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>).

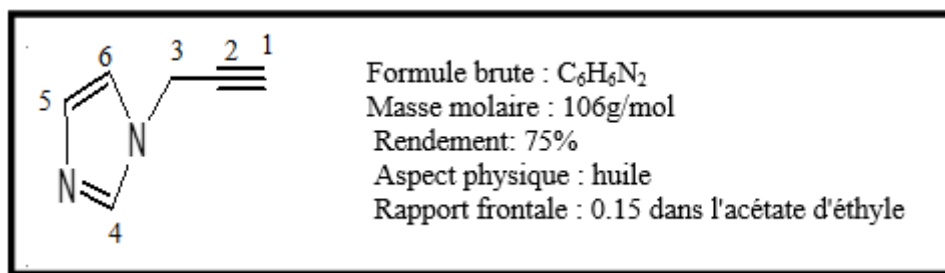
**RMN 13C (CDCl3)  $\delta$  (en ppm) :** 47.2 (1C, C<sub>3</sub>), 54.6 (2C, C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>), 67.9 (2C, C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>), 72.9 (1C, C<sub>1</sub>), 80.2 (1C, C<sub>2</sub>).

### 3) Alkylation d'imidazole:

Dans un ballon on dissout 2g de l'imidazole dans 6ml de DMF puis on ajout 6g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 0.947g de BTBA. On laisse le mélange agiter pendant 10 min, puis on ajout 5g de propargyl bromide. La réaction se déroule pendant 48h.

Une fois la réaction est terminée, on évapore le solvant, puis on fait l'extraction liquide-liquide par le DCM, la phase organique est séché avec le Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporé dans le rotavapeur pour éliminer le reste de solvant.

Le produit obtenue est purifie avec le CC de gel de silice avec l'acétate comme éluant.



**RMN 1H (CDCl3)  $\delta$  (en ppm):** 1.90(S, 1H, H<sub>1</sub>), 4.62(S, 2H, H<sub>3</sub>), 6.92(T, 2H, H<sub>6</sub>), 7.21(S, 2H, H<sub>5</sub>), 7.56(S, 1H, H<sub>4</sub>).

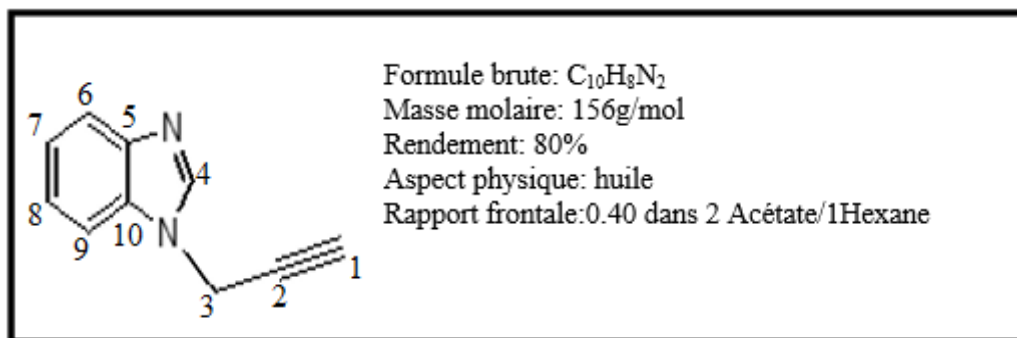
**RMN 13C (CDCl3)  $\delta$  (en ppm) :** 36.4 (1c, C<sub>3</sub>), 71.2 (1C, C<sub>1</sub>), 80.1 (1C, C<sub>2</sub>), 122.3 (1C, C<sub>6</sub>), 130.2 (1C, C<sub>5</sub>), 138.2 (1C, C<sub>4</sub>).

### 4) Alkylation de benzimidazole:

Dans un ballon on dissout 2g de benzimidazole dans 20ml de DMF, puis on ajout 3.5 (1,5éq) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 0,5g (0.1éq) de BTBA et on laisse agiter pendant 10 min.

Puis on ajout 3g (1,5 éq) de bromure de propargyl.

Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice on obtient le produit pur avec un rendement de 80%.



**RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (en ppm):** 1.90 (S, 1H, H<sub>1</sub>), 4.52(S, 2H, H<sub>3</sub>), 7.33(T, 2H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 7.84 (T, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>9</sub>), 8.12 (S, 1H, H<sub>4</sub>).

**RMN 13C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (en ppm) :** 38.7 (1C, C<sub>3</sub>), 70.9-78.9 (2C, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>), 116.2 (2C, C<sub>6</sub>, C<sub>9</sub>), 124.30 (2C, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>), 135.1-138.2 (2Cq, C<sub>5</sub>, C<sub>10</sub>)

#### IV. Synthèse des 1, 2,3-triazoles:

##### 1) Synthèse de E1:

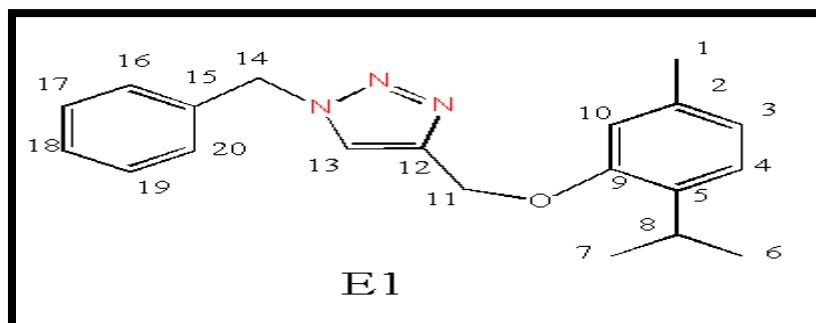
Dans un ballon on met 0.1g de benzylazide et 0.148g de thymol alkylé, puis on ajoute 0.15éq d'ascorbate de sodium, 0.05éq de CuSO<sub>4</sub>, 5H<sub>2</sub>O, et 10 ml d'eau. On laisse agiter pendant 2 min et on ajoute la cyclodextrine.

On fait la réaction 3 fois, on changeant le CDs, on commence avec  $\alpha$ -Cd, puis  $\beta$ -Cd et finalement  $\gamma$ -Cd.

Les réactions se déroulent pendant 15 min.

Après on fait l'extraction avec le DCM, la phase organique obtenue est lavé deux fois avec l'eau distillé. Puis on élimine les trace d'eau avec le desséchant.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.



Formule chimique :  $C_{20}H_{20}N_3O$

Masse molaire : 318 g/mol

Rendement: 90%

**RMN 1H (CDCl3)  $\delta$  (ppm):** 7.17 (d, 6H, 6-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>), 3.25(m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.21(s, 2H, H<sub>14</sub>), 5.56 (s, 2H, H<sub>11</sub>), 6.77(s, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>10</sub>), ( 6.90, 1H, H<sub>4</sub>), 7.14(m,5H, H<sub>16</sub>,H<sub>17</sub>,H<sub>18</sub>, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>), 7.30(s, 1H, H<sub>13</sub>).

**RMN 13C (CDCl3)  $\delta$  (ppm):** 22.7(2C, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>), 26.56(1C, C<sub>1</sub>), 54.20 (1C, C<sub>8</sub>), 62.63(1C, C<sub>14</sub>), 112.99(2C, C<sub>10</sub>, C<sub>3</sub>), 122.26(1C, C<sub>13</sub>), 126.12(5H, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>19</sub>, C<sub>20</sub>), 134.34(1Cq, C<sub>5</sub>), 134.63(1Cq, C<sub>12</sub>), 145.36(1Cq, C<sub>9</sub>).

## 2) Synthèse de E2:

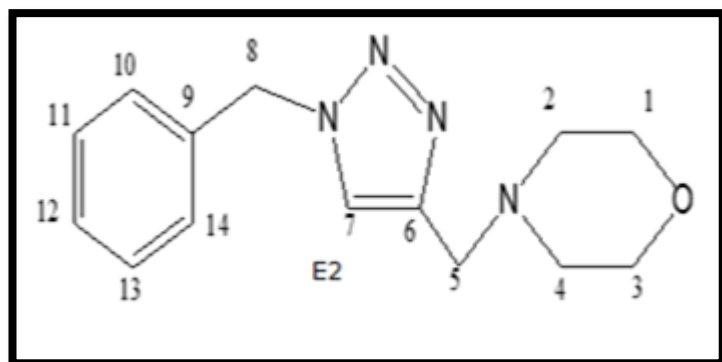
Dans un ballon on met 0.1g de benzylazide et 0,1 de morpholine alkylé, puis on ajout 0.05éq de CuSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, 0.15éq d'ascorbate de sodium, et 10ml d'eau. On agite la réaction pendant 2 min, puis on ajoute la CDs.

On fait la réaction 3 fois, on changeant le CDs, on commence avec  $\alpha$ -Cd, puis  $\beta$ -Cd et finalement  $\gamma$ -Cd.

Les réactions se déroulent pendants 15 min.

Après on fait l'extraction avec le DCM, la phase organique obtenue est lavé deux fois avec l'eau distillé. Puis on élimine les trace d'eau avec le desséchant.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.



Formule chimique : C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O

Masse molaire : 244 g/mol

Rendement: 97%

**RMN 1H (CDCl3)  $\delta$  (ppm):** 2.50(T, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>), 3.65(S, 2H, H<sub>5</sub>), 3.70(T, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>), 5.53(S, 2H, H<sub>8</sub>), 7.26-7.30(m, 5H, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>), 7.38(S, 1H, H<sub>7</sub>).

**RMN 13C (CDCl3)  $\delta$  (ppm):** 53.41(2C, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 53.74(1C, C<sub>5</sub>), 54.16(1C, C<sub>8</sub>), 66.86(2C, C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>), 122.47(1C, C<sub>7</sub>), 128.11(1C, C<sub>12</sub>), 129.14(2C, C<sub>10</sub>, C<sub>14</sub>), 134.63(1Cq, C<sub>9</sub>), 144.58(1Cq, C<sub>6</sub>)

## 3) Synthèse de E3:

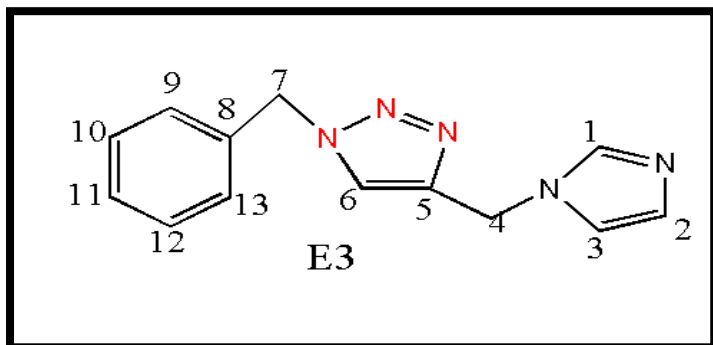
Dans un ballon on met 50mg de benzylazide et 1.05éq d'imidazole alkylé. Puis on ajoute 0.05éq de CuSO<sub>4</sub>, 5H<sub>2</sub>O, 0.19éq d'ascorbate de sodium et 10 ml d'eau, on agite pendant 2 min le mélange, après on ajoute le CDs.

On fait la réaction 3 fois, on changeant le CDs, on commence avec  $\alpha$ -Cd, puis  $\beta$ -Cd et finalement  $\gamma$ -Cd.

Les réactions se déroulent pendant 15 min.

Après on fait l'extraction avec le DCM, la phase organique obtenue est lavé deux fois avec l'eau distillé. Puis on élimine les trace d'eau avec le desséchant.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.



Formule chimique : C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>

Masse molaire : 239g/mol

Rendement: 90%

**RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 5.21(S, 2H, H<sub>4</sub>), 5.49(S, 2H, H<sub>7</sub>), 6.99(d, 1H, H<sub>3</sub>), 7.28(m, 6H, H<sub>2</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>), 7.38(S, 1H, H<sub>6</sub>), 7.55(S, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN 13C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 42.38(1C, C<sub>4</sub>), 54.37(1C, C<sub>7</sub>), 121.87(1C, C<sub>3</sub>), 128.13(1C, C<sub>6</sub>), 128.99(1C, C<sub>11</sub>), 129.24(4C, C<sub>9</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>12</sub>), 134.13(1C<sub>q</sub>, C<sub>8</sub>), 143.91(1C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>).

#### 4) Synthèse de E4.

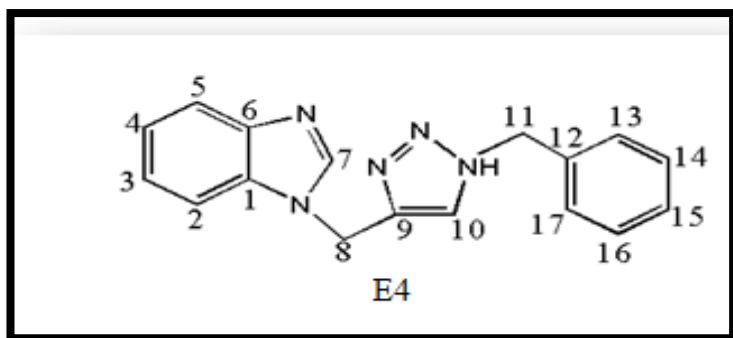
Dans un ballon on met 62mg (1.05éq) de benzimidazole alkylé et 50mg de benzyle azide, puis on ajout 0.05éq de CuSO<sub>4</sub>, 5H<sub>2</sub>O, 0.19éq d'ascorbate de sodium et 10 ml d'eau, on agite pendant 2 min le mélange, après on ajoute le CDs.

On fait la réaction 3 fois, on changeant le CDs, on commence avec α-Cd, puis β-Cd et finalement γ-Cd.

Les réactions se déroulent pendant 15 min.

Après on fait l'extraction avec le DCM, la phase organique obtenue est lavé deux fois avec l'eau distillé. Puis on élimine les trace d'eau avec le desséchant.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.



Formule chimique : C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>

Masse molaire : 253g/mol

Rendement: 94%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 5.48(S, 2H, H<sub>11</sub>), 5.49(S, 2H, H<sub>8</sub>), 7.25(m, 5H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>), 7.34(T, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 7.35(S, 1H, H<sub>10</sub>), 7.37(d, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>), 7.86(S, 1H, H<sub>7</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 54.38(1C, C<sub>8</sub>), 121.83(2C, C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>), 122.35(2C, C<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>), 123.27(1C, C<sub>10</sub>), 128.05(1C, C<sub>15</sub>), 128.95(2C, C<sub>13</sub>, C<sub>16</sub>), 129.21(2C, C<sub>13</sub>, C<sub>17</sub>), 134.3(1Cq, C<sub>1</sub>), 136.3(1Cq, C<sub>12</sub>), 138.9(1Cq, C<sub>6</sub>), 143.2(1Cq, C<sub>9</sub>).



## Conclusion et perspective

La synthèse d'une série de triazoles a été bien réalisée d'une façon très accessible et dans des conditions douces par la cycloaddition 1,3-dipolaire.

Les résultats obtenus confirment l'utilité de cette réaction comme étant un voie très efficace pour former des triazoles d'une manière régiosélective en utilisant le cuivre avec des bons rendements et dans un temps réduit par l'utilisation des cyclodextrines.

Le présent travail ouvre des perspectives intéressantes, ainsi que les méthodologies adoptées peuvent être optimisées par l'utilisation des cyclodextrins modifiés (synthétiques), et par changements des conditions opératoires des réactions, afin d'obtenir des composés avec des rendements remarquables et dans un temps très réduit.

Pour la continuité des recherches concernant la synthèse des nouveaux triazoles, l'utilisation d'une série de molécules similaires à nos molécules de départ peuvent s'utiliser pour confirmer la méthode adoptée dans nos travaux.

De même pour confirmer la compatibilité des molécules de départ avec le type de cyclodextrins utilisée pour donner des bons rendements nécessite l'utilisation des molécules de taille compatible avec la cavité de chaque type de cyclodextrines et comparé les résultats obtenus.

## Références:

- <sup>15</sup> Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. R. *Ang.chem.int.ed.* **2001**, 40, 2004-2021. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from Few Good Reactions.
- <sup>16</sup> Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J.or.chem.* **2002**, 67, 3057-3064.
- <sup>17</sup> Abboud, J. -L. M.; Foces-Foces, C.; Natorio, R.; Trifonov, R. E.; Volovodenko, A. P.; Ostrovskii, V. A.; Alkorta, I.; Elguero, J. B. *Eur.j.org.chem.* **2001**, 3013-3024.
- <sup>18</sup> Schofield, K.; Grimmet, M. R.; Keene, B. R. T. Hetero-Atomic Nitrogen Compounds: The Azoles, **1976**, 437p.
- <sup>19</sup> Isloor, M.; Kalluraya, B.; Shetty, P. *Eur.j.med.chem.* **2009**, 44, 3784-3787.
- <sup>20</sup> Johnson, T. C.; Martin, T. P.; Mann, R. K.; Pobanz, M. A. *Bioorg.med.chem.* **2009**, 17, 4230-4240.
- <sup>21</sup> Haider S, Alam MS, Hamid H, Shafi S, Nargotra A, Mahajan P, et al.. *Eur J Med Chem* 2013; 70: 579-588.
- <sup>22</sup> . Shafi S, Alam MM, Mulakayala N, Mulakayala C, Vanaja G, Kalle AM et al *Eur J Med Chem* 2012; 49: 324-333.
- <sup>23</sup> . Assis SPO, da Silva MT, de Oliveira RN, Lima VLM.. *The Sci World J.* doi:10.1100/2012/925925.
- <sup>24</sup> . Duan YC, Ma YC, Zhang En, Shi XJ, Wang MM, Ye XW, et al. *Eur J Med Chem* 2013; 62: 11-19.
- <sup>25</sup> Phillips OA, Udo EE, Hamid MEA, Varghese R.. *Eur J Med Chem* **2009**; 44: 3217-3227.
- <sup>26</sup> . Padwa, A.; Pearson, W. H. "Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products"; Wiley, **2002**.
- <sup>27</sup> . Huisgen, R. "1,3-Dipolar cycloadditions", *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604-637.
- <sup>28</sup> . Woodward, R. B.; Hoffmann, R. "The conservation of orbital symmetry"; Verlag Chemie: Weinheim/Bergstr., **1970**.
- <sup>29</sup> . Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. ", *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301-7315.
- <sup>30</sup> . Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E., Jr.; Strozier, R. W.; George, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7287-7301.
- <sup>31</sup> . Michael, A. "Action of diazobenzeneimide on methylic acetylenedicarboxylate", *J. Pr. Chem.*, 48, 94 95.
- <sup>32</sup> Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057 3064.
- <sup>33</sup> Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. ", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-2599.
- <sup>34</sup> R. Huisgen, 1,3-Dipolar cycloadditions, *Angew. Chem.*, **1963**, 75, 604.

- <sup>35</sup> S. Achamlale, A. Elachqar, A. El Hallaoui, S. Elhajji, M. L. Roumestant, Ph. Viallefont, *aminoacids*, **1997**, 12, 257.
- <sup>36</sup> S. Achamlale, A. Elachqar, A. El Hallaoui, S. Elhajji, A. Alami, M. L. Roumestant, Ph. Viallefont, *aminoacids*, **1999**, 17, 149.
- <sup>37</sup> A. Bentama, A. Hamdach, E. M. Elhadrami, A. Elhaloui, A. Elachqar, S. E. Hajji, J. Mar. Chem. Heterocycl., **2002**, 1(1), 48.
- <sup>38</sup> A. El Moncef, E. M. El Hadrami, A. Bentama, C. R. de Arellano, E. Zaballos-Garcia, S. Stiriba, *Journal of Molecular Structure*, **2009**, 929, 6.
- <sup>39</sup> A. El Moncef, E. M. El Hadrami, A. Bentama, C. R. de Arellano, E. Zaballos-Garcia, S. Stiriba, *Journal of Molecular Structure*, **2009**, 929, 6.
- <sup>40</sup> Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. R. *Ang.chem.int.ed.* **2001**, 40, 2004-2021. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from Few Good Reactions,
- <sup>41</sup> Kolb, H.C.; Sharpless, K.B.; *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 1128-1137. The growing Impact of Click Chemistry on Drug Discovery.
- <sup>42</sup> Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. R. *Ang.chem.int.ed.* **2002**, 41, 2569-2599.
- <sup>43</sup> Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J.or.chem.* **2002**, 67, 3057-3064.
- <sup>44</sup> Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Eur.j.org.chem.* **2006**, 51-68. Cu(I)-Catalyzed Alkyne-Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic perspective.
- <sup>45</sup> Rodinov, V.O.; Fokin, V.V.; Finn, M.G. *Ang.chem.int.ed.* **2005**, 44, 2210-2215. Mechanism of the ligand-free CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction.
- <sup>46</sup> Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. *J.am.chem.soc.* **2005**, 127, 210-216.
- <sup>47</sup> Gujadhur, R.; Venkataramand, D.; Kintigh, J.T. *Tetra.lett.* **2001**, 42, 4791-4793. Formation of aryl-nitrogen bonds using a soluble copper(I) catalyst.
- <sup>48</sup> Fazio, F. ; Bryan, M.C. ; Blixt, O. ; Paulson, J.C.; Wong, C.-H. *J.*
- <sup>49</sup> Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V.V., Noodleman L., Sharpless K. B., Fokin V.V., *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 210.
- <sup>50</sup> Rodinov V.O., Fokin V.V., Finn M. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2210.
- <sup>51</sup> Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V.V., Noodleman L., Sharpless K. B., Fokin V.V., *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 210.
- <sup>52</sup> Bonnamour J., Legros J., Crousse B., Bonnet-Delpon D., *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8360.
- <sup>53</sup> Feldman A. K., Colasson B., Fokin V. V., *Org. Lett.* 2004, 6, 3897.
- <sup>55</sup> Yadav J. S., Subba R. B. V., Madhusudhan R. G., Narasimha C. D., *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8773.

- <sup>56</sup> Pérez-Balderas F., Ortega-Muñoz M., Morales-Sanfrutos J., Hernández-Mateo F., Calvo-Flores F.G., Calvo-Asín J. A., Isac-García J., Santoyo-González F., *Org. Lett.* 2003, 5, 1951.
- <sup>57</sup> Prasad A., Dehaen W., Fokin V. V., Van der Eycken E., *Org. Lett.* 2004, 6, 4223.
- <sup>58</sup> James L. A., Tirrell D. A., *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11164.
- <sup>59</sup> Bokor, E.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsak, L. , *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1171-1180.
- <sup>60</sup> Shaikh, M. H.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2015).
- <sup>61</sup> R.k. Thatipamula et al., Synthesis, anticancer and antibacterial evaluation of novel (isopropylidene) uridine-[1,2,3]triazole hybrids, *Journal of Saudi Chemical Society* (2015).
- <sup>62</sup> Dondoni, A. *Chem. Asian J.* 2007, 2, 700.<sup>63</sup> Takahashi, K. *Chem. Rev.* 1998, 98, 2013–2033.
- <sup>64</sup> F. Hapiot, A. Ponchel, S. Tilloy, E. Monflier, *C. R. Chimie*, **2011**, 14, 149-166.
- <sup>65</sup> M.J.Jarousse, *C.R.Acad.Sci, Paris, ser.C*, 232, 1424, (1951)
- <sup>66</sup> M.Makosza,E.Bialecka, *Tetrahedron Letters*, 53, 4659-4662, (1969)
- <sup>67</sup> CM Starks, *J.Am.Chem. Soc*, 93; 1,(1971)
- <sup>68</sup> A.Bramstrom, *Preparative Ion Pair Extraction*, ( Apoekarsceiteten, Stockholm, Sweden, 1974)
- <sup>69</sup> A. Villiers, *C. R. Acad. Sci.*, **1981**, 112, 536.
- <sup>70</sup> F. Z. Schardinger, *Unters. Nahr. U. Genussm.*, **1903**, 6, 865.
- <sup>71</sup> H. Pringsheim, *Chemistry of the Saccharides*; McGraw-Hill: New York, **1932**; p 280.
- <sup>72</sup> K. Freudenberg, G. Blomquist, L. Ewald, K. Soff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1936**, 69, 1258.
- <sup>73</sup> K. Freudenberg, F. Z. Cramer, H. Pringsheim, *Ger. Patent* 895-769, **1953**.
- <sup>74</sup> J. Szejtli, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1743-1753.
- <sup>75</sup> J. Szejtli, *J. Mater. Chem.*, **1997**, 7, 575.
- <sup>76</sup> K. Gessler, I. Usón, T. Takaha, N. Krauss, S. M. Smith, S. Okada, G. M. Sheldrick, W. Saenger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, 96, 4246-4251.
- <sup>77</sup> W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1787-1802.
- <sup>78</sup> K. Harata, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1803-1828.
- <sup>79</sup> H. A. Zahalka, K. Januszkiewicz, H. Alper, *J. Mol. Catal.*, **1986**, 35, 249-253.
- <sup>80</sup> H. A. Zahalka, H. Alper, *Organometallics*, **1986**, 5, 1909-1911.