



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

**Synthèse De Nouveaux Glycosyl-1,2,3-Triazoles
Optiquement Purs**

Présenté par:

Sahbi azzeddine

Encadré par:

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

Soutenu Le 17 Juin 2013 devant le jury composé de:

- | | |
|-----------------------------|---------|
| - Pr. Ahmed BOULAHNA | FST-FES |
| - Pr. Adiba KANDRI RODI | FST-FES |
| - Pr. Abdeslem BEN-TAMA | FST-FES |
| - Pr. El Mestafa El HADRAMI | FST FES |



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: sahbi azzeddine

Année Universitaire : 2012/2013

Titre: De Synthèse De Nouveaux Glycosyl-1,2,3-Triazoles Optiquement Purs

Résumé

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

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

Le deuxième chapitre décrit nos travaux concernant la synthèse de nouveaux glycosyl-1,2,3-triazoles optiquement pur par action de sucre azidé sur la L-serine β -propargylique

Il ressort des résultats obtenus que la réaction entre les différents dipôles et le dipolarophile conduit à des glycosyl-1,2,3-triazoles optiquement purs avec des rendements satisfaisant séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Mots clés: chimie Click, cycloaddition dipolaire-1,3, glycosyl-1,2,3-triazole



Sommaire :

Abréviations	4
Introduction Générale	5
Rappel Bibliographique Sur La Cycloaddition Dipolaire-1,3	7
I. Introduction :	7
II. Cycloaddition Dipolaire-1,3 De Huisgen :	8
III. Cycloaddition Catalysée Par Le Cu(I) :	12
1. -Introduction.....	12
2. Généralité	14
3. Facteurs influençant la cycloaddition catalysée :	15
4. Approche Mécanismatique :	17
5. Les Réactions De Cycloaddition Dipolaire -1,3 Activées Par Microondes	19
6. Synthèse "one-pot"	19
7. Conclusion :	20
Essais De Synthèse De Nouveaux Glycosyl-1,2,3-Triazoles Optiquement Purs	24
I. introduction	24
II. Elaboration Des Dipôles Azides :	25
1. Protection des sucres utilisés :	25
2. TOSYLATION:.....	27
3. Préparation des azotures :	28
III. préparation des dipolarophiles:	29
1. Généralité sur la sérine :	29
2. Protection de la fonction amine de la L-serine :	30
3. Couplage de N-benzoyl serine avec le propargylamine :	30
4. Synthèse de glycosyl-1,2,3-triazoles:.....	31
5. Synthèse de glycosyl-1,2,3-triazole E1 :	32
6. Synthèse de glycosyl-1,2,3-triazoles E2 :	34
7. Cycloaddition du ribose azide avec le propargyl amine :	36
Partie Expérimentale	39
I. INDICATIONS GENERALES.....	40



II.	Préparation Des Dipôles	40
1.	Protection des sucres	40
2.	Tosylation des sucres.....	42
3.	Préparation des sucres azidés	44
III.	Elaboration Des Dipolarophiles	46
1.	Préparation Du N-Benzoyl-A-Hydroxyméthyl-Aminoacide.....	46
2.	Couplage Du N-Benzoyl-A-Hydroxyméthyl-Aminoacide Par Propargulamine	47
3.	Cycloaddition de chimie click	48
Conclusion	51

Abréviations

Bz	Benzoyle
-----------	----------



DCM	Dichlorométhane.
DMF	Diméthylformamide.
DMP	Diméthoxypropane
NBS	N-Bromosuccinimide.
TMS	Triméthylsilile.
TBu	Tertiobutanol
TsCl	Chlorure De tosyle
HOBT	Hydroxybenzotriazole
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
éq.	Equivalent.
TA	Température Ambiante.
T.H.F	Tétrahydrofuranne
DMSO	Diméthylsulfoxide
C.C.M	Chromatographie Sur Couche Mince
R.M.N	Résonance Magnétique Nucléaire

Introduction Générale

Si les infections s'inscrivent dans l'histoire de l'Homme, elles sont aujourd'hui plus que jamais un problème de santé public avec plusieurs maladies virales (sida ^[1-6], maladies herpétiques ^[7-10], etc.), cancéreuses ^[11-13], (cancer du sein métastatique, cancer du sang, etc.) et parasitaire ^[14-16], (Leishmania, trypanosoma (maladie du sommeil), etc.). Depuis maintenant près de 50 ans, la synthèse des composés 1,2,3-triazoles sont au centre de la recherche scientifique vu leur activité antivirale et leur utilisation dans de nombreux médicaments.



D'un autre côté, ces hétérocycles triazoliques ont également trouvé une large application industrielle en tant que colorants et blanchisseur de fibres, inhibiteurs de corrosion, stabilisateur de matériaux organiques, herbicides, fongicides et agents antibactériens^[17].

Compte tenu de l'ensemble des résultats rapportés par la littérature et l'intérêt biologique que représentent les composés glycosidiques d'une part, et les composés hétérocycliques triazoliques d'autre part, il nous a paru intéressant d'orienter nos recherches vers ce domaine afin de préparer de nouveaux pharmacophores à base de sucres et de 1,2,3-triazoles.

Pour atteindre cet objectif, la réaction de cycloaddition dipolaire -1,3, faisant partie de ce qu'on nomme plus communément la "chimie click", sera mise à contribution. Cette réaction peut être considérée parmi les meilleures réponses à la demande grandissante en molécules bioactive. Catalysée par le cuivre I, elle permet l'obtention du régioisomères -1,4 exclusivement.

Dans le premier chapitre de ce manuscrit, nous rapporterons une revue bibliographique sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

Sur le second chapitre nous présentons nos propres travaux relatifs à la cycloaddition dipolaire-1,3 en mettant en jeu des alcynes vrais et un azoture dérivé de sucre avec catalyseur cuivrique pour aboutir à des glycosyl-1,2,3- triazoles.

Enfin, nous terminerons par une conclusion générale.

Chapitre I :



Rappel Bibliographique Sur La Cycloaddition Dipolaire-1,3

I. Introduction :

Parmi les nombreuses méthodes de préparation des hétérocycles pentagonaux, les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 constituent un élégant procédé de synthèse, vu sa facilité de mise en œuvre et ses très bons rendements.

Bien que la cycloaddition 1,3-dipolaire ait été découverte en 1893 par Buchner^[18,19] (environ 35 années avant la réaction de Diels-Alder), les premières études systématiques ont été réalisées par Huisgen en 1960^[20], qui proposa un mécanisme réactionnel dont l'aspect concerté diffère de l'interprétation radicalaire proposée par R.A. FIRESTONE^[21-22]. Il semble actuellement bien établi que la réaction procède selon un mécanisme concerté. Ce mécanisme a fait l'objet de très nombreuses études expérimentales et théoriques^[23-26].

R. HUISGEN a défini un dipôle comme étant la forme limite d'un système A-B-C dans lequel « A » est un centre anionique ayant une paire d'électrons. L'addition d'un tel dipôle à une double ou triple liaison (le dipolarophile), s'accompagne d'un transfert cyclique et conduit à la formation d'un cycle à cinq chaînons (schéma 1).

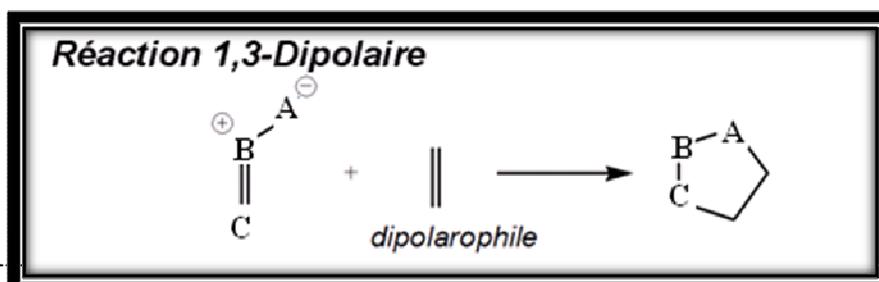




Schéma 1

Dans ce chapitre nous allons faire une revue bibliographique sur la réaction de cycloaddition dipolaire -1,3 entre les azotures et les alcynes.

Le choix de cette cycloaddition a été motivé entre autres par sa facilité de mise en œuvre et ses très bons rendements.

II. Cycloaddition Dipolaire-1,3 De Huisgen :

La cycloaddition dipolaire-1,3, qui est une réaction de cycloaddition entre un dipôle 1,3 (azide dans notre cas) et un alcyne substitué pour former un cycle à 5 chaînons (Schéma 2), est la meilleure méthode pour la préparation de composés de type 1,2,3-triazoles.

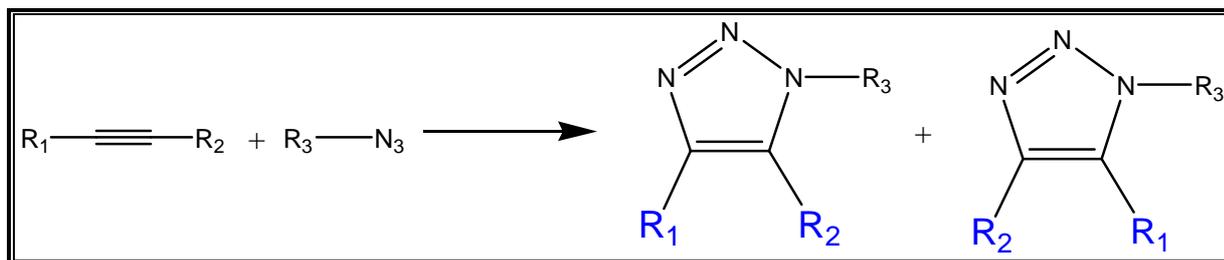
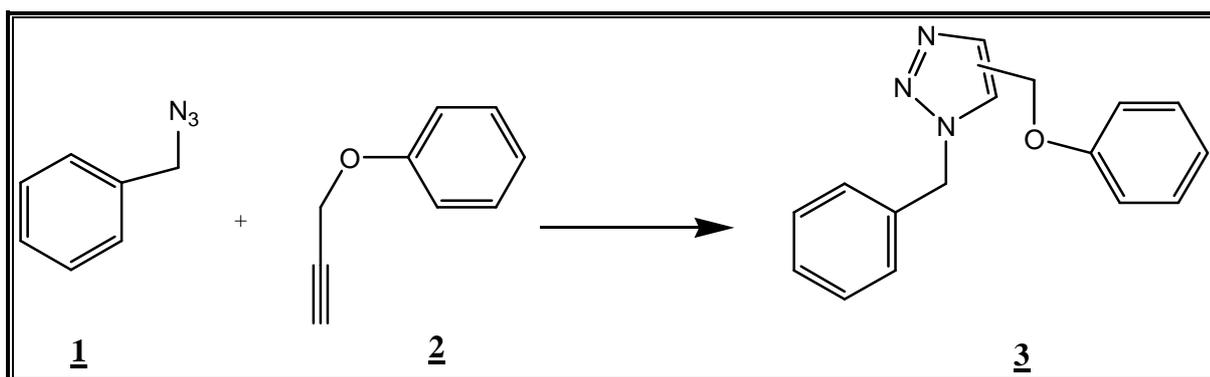


Schéma 2

Plusieurs partenaires de cycloaddition peuvent être utilisés pour produire une large variété d'hétérocycles. Rolf Huisgen ^[27-30] a été le premier à entrevoir les perspectives offertes par cette réaction et l'importance que prendrait cette réaction pour la synthèse organique en faisant varier le dipôle 1,3 lors de la mise au point de la cycloaddition dipolaire-1,3.

Dans la réaction ci-dessous (Schéma 3), l'azoture **1** réagit d'une manière ordonnée avec l'alcyne **2** pour donner à 98°C en 18 heures ^[31] le triazole **3** sous forme de deux régioisomères avec un rendement de 86%.

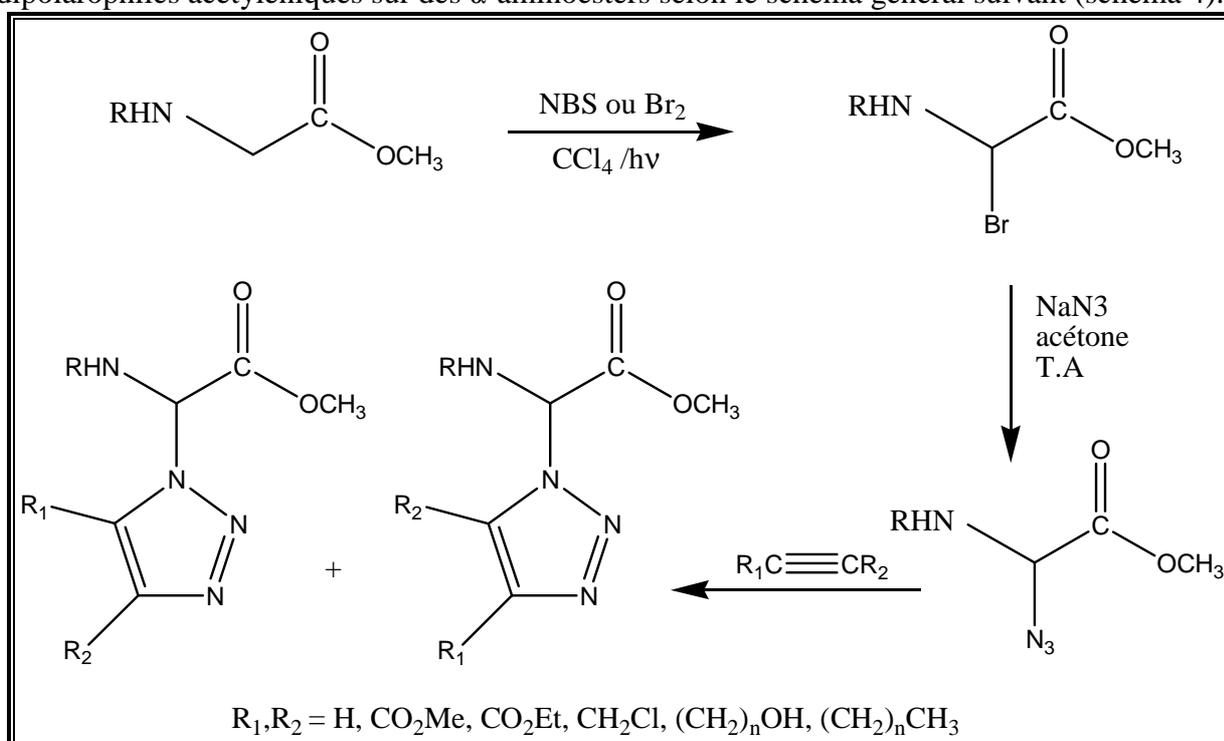


Sché

ma 3

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

la synthèse d' α -triazolyl- α -aminoesters réalisé par El Hallaoui et coll. ^[32] par action de dipolarophiles acétyléniques sur des α -aminoesters selon le schéma général suivant (schéma 4).



Sch

éma 4

Cette méthode de synthèse a permis également à ces auteurs la préparation de dérivés de glycine portant en α deux hétérocycles : triazole-triazole en utilisant un dipôle hétérocyclique ou triazole-tétrazole par utilisation de dipolarophiles hétérocycliques ^[33] (schéma 5).

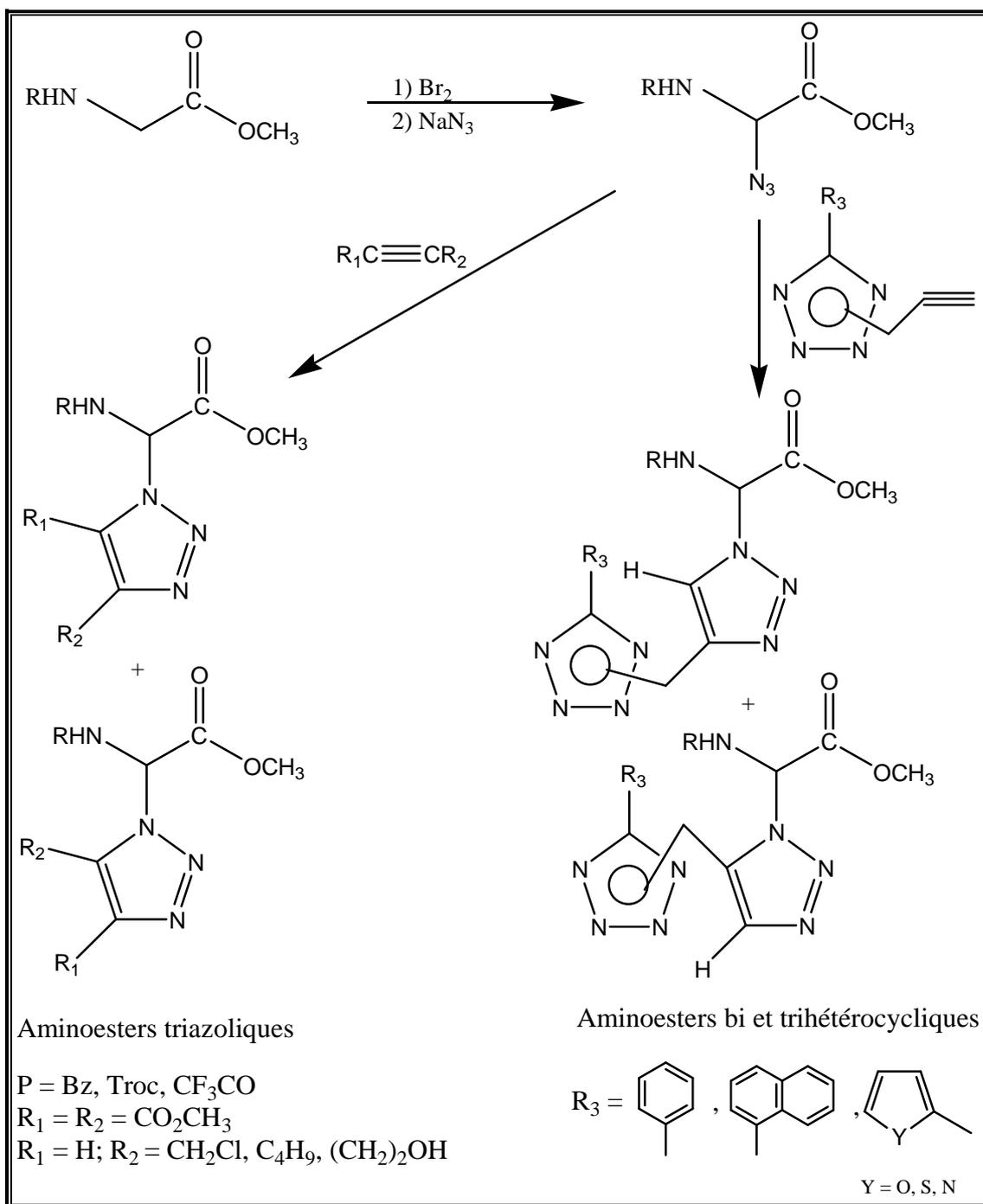
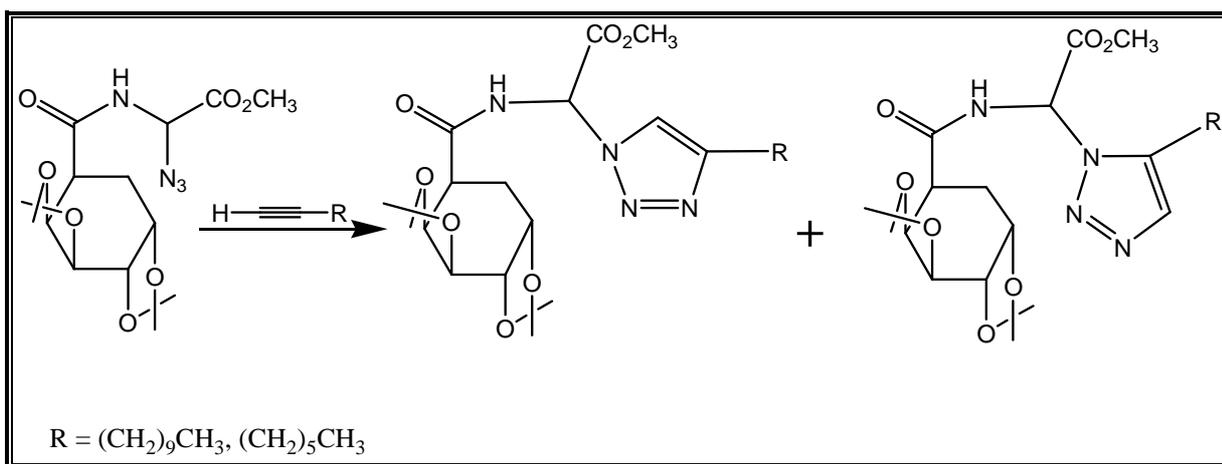


Schéma 5

Au sein de notre équipe, A. Bentama et coll.^[34] ont réalisé des cycloadditions dipolaire-1,3 entre l' α -azidoglycinate de méthyle avec différents alcynes pour conduire aux N-galactosylcarboxyaminoesters triazoliques (schéma 8).



Sch
éma 6

Selon le même principe, el hadrami et coll^[35] ont synthétisée une série ribofuranozyl-1,2,3-triazoles (schéma 7) .

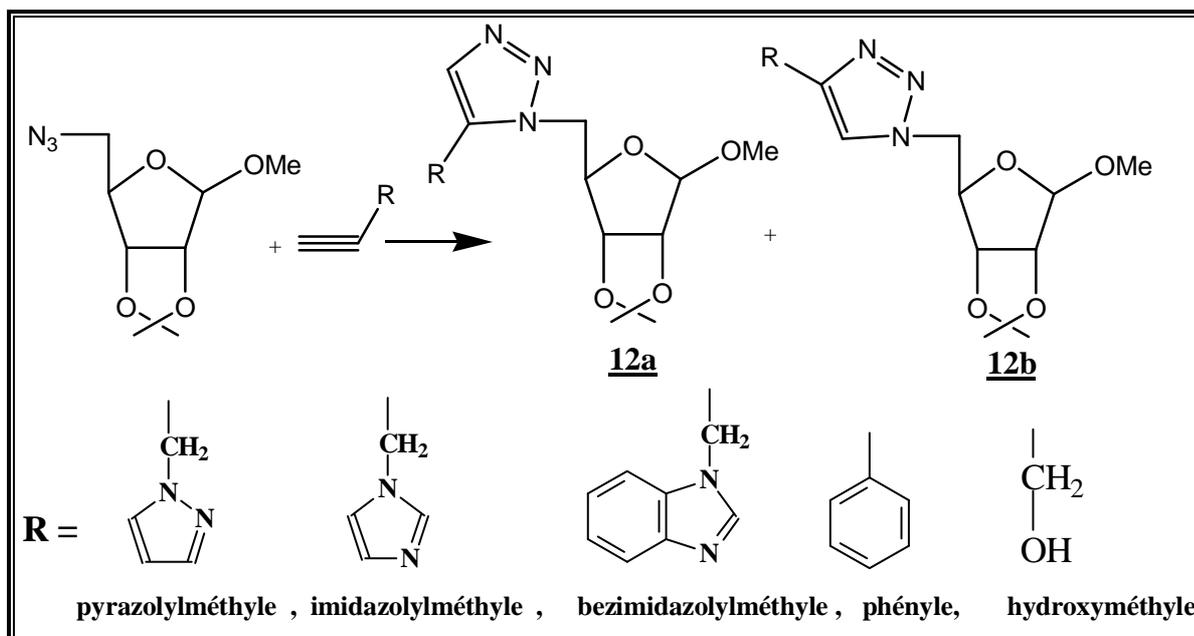
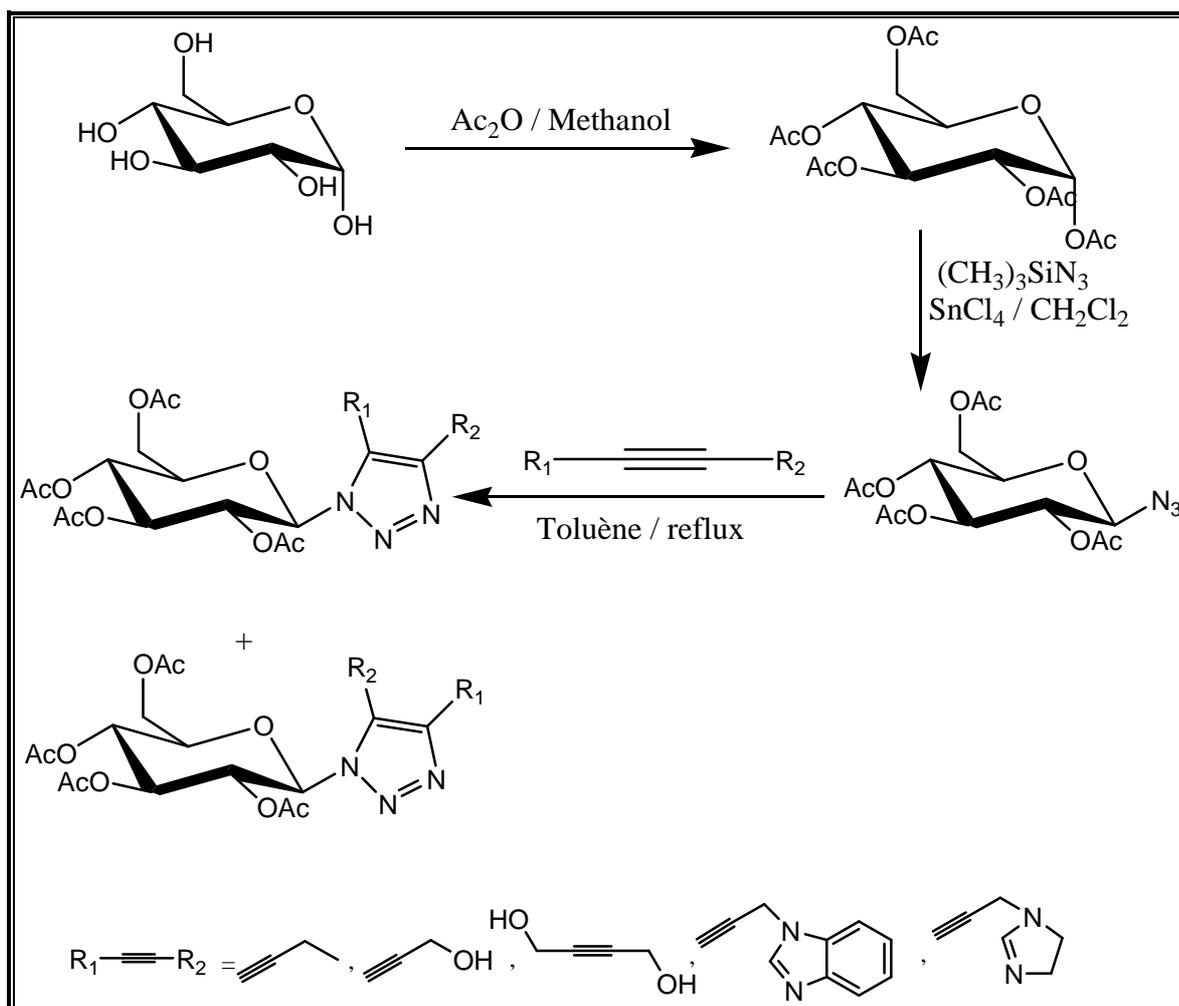


Schéma 7

La même équipe de recherche a décrit la synthèse de glycopyranosyl-1,2,3-triazoles mono ou disubstitués en position 4 et/ou 5^[36] (schema 8) .

La réaction se fait avec des rendements allant de 78 -93%.



Schema 8

III. Cycloaddition Catalysée Par Le Cu(I) :

1. -Introduction



Cette réaction effectuée à haute température, nécessite des temps de réaction prolongés et conduit invariablement à des mélanges de régioisomères 1,4 et 1,5 dans le cas d'un alcyne non symétrique.

La faible régiosélectivité et les températures élevées de réaction ont cependant limité la portée de la synthèse des triazoles.

Le problème de la réactivité et de l'orientation de la cycloaddition a attiré l'attention de beaucoup de chercheurs^[23-26].

Mais après son identification en 2001^[37] comme réaction-type de click chemistry, et la découverte du catalyseur de cuivre en 2002, la réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 est devenue un outil de synthèses d'hétérocycles à cinq chaînons incontournable aussi bien pour les biologistes que pour les organiciens.

En effet, en 2002 la découverte du catalyseur de cuivre de manière indépendante par les groupes de Sharpless et de Meldal^[38], a permis de résoudre de façon spectaculaire les problèmes de la régiochimie et de la cinétique, en permettant la synthèse rapide et efficace de cycles 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués de manière régiospécifique. La cycloaddition catalysée par le cuivre entre un azoture et un alcyne terminal a permis de redéfinir le concept de «chimie click» introduit un an plutôt par Sharpless *et coll.*^[36], d'une réaction versatile, donnant systématiquement de bons rendements, entièrement sélective et hautement favorisée d'un point de vue énergétique.

Depuis sa mise au point, elle a donné naissance à de nombreuses applications dans les domaines de la chimie, des sciences des matériaux et de la biologie moléculaire, où elle permet la découverte rapide de molécules têtes de série par chimie combinatoire.

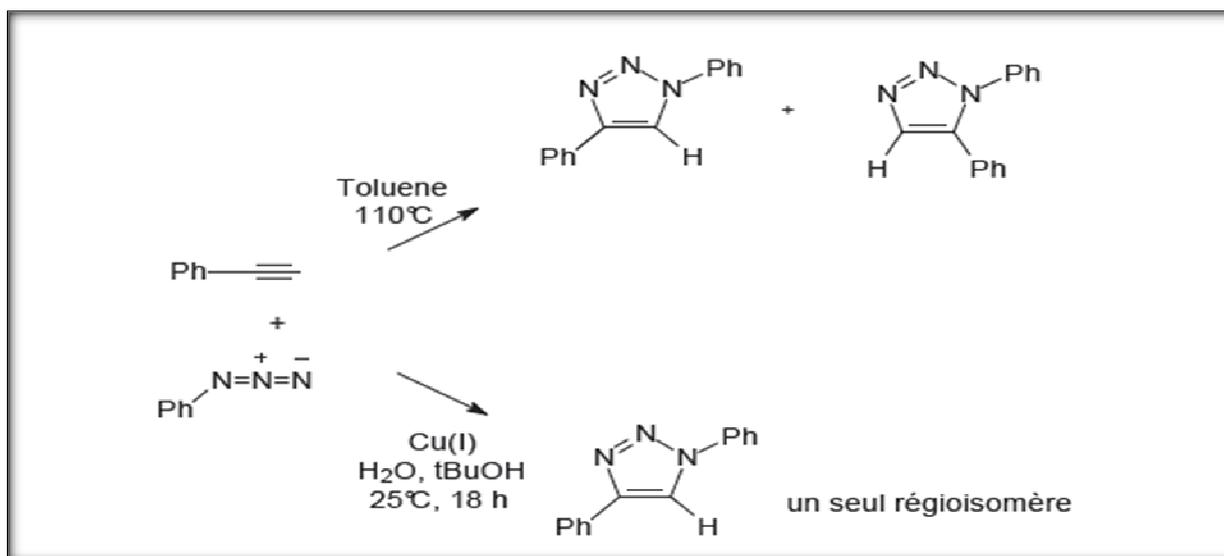


Schéma 9

2. Généralité

Nous nous proposons tout d'abord d'effectuer une brève mise au point sur le processus de "Click-Chemistry"

La "**Click-Chemistry**" est un concept récent, développé par Sharpless et coll.^[36-38] L'objectif initial était de développer une nouvelle approche en synthèse organique visant à construire des molécules de manière simple et rapide à partir de petites unités via des liaisons hétéroatomiques (C-X-C). Pour cela, ils ont défini un ensemble de critères stricts que doit remplir une réaction pour être utilisée dans ce contexte (rendement, simplicité, stéréospécificité ...).

Une "réaction -click" doit donner de très bons rendements à partir d'une grande variété de molécules de départ, être simple à mettre en œuvre et facile à purifier. Elle ne doit être ni sensible aux conditions de réaction (insensible à l'oxygène et à l'eau), ni aux conditions physiologiques. Elle doit également être stéréospécifique mais pas forcément énantiosélective. Elle ne doit générer que des sous produits inoffensifs pouvant être éliminés par des méthodes non chromatographiques comme la recristallisation. Enfin, ce type de réaction se fait sans solvant ou utilise des solvants inoffensifs ou facilement éliminables.

La notion de "Click-Chemistry" englobe plusieurs familles de transformations chimiques. Le schéma présente une sélection de réaction qui répondent au critère de La "Click-Chemistry" selon Sharpless et coll.

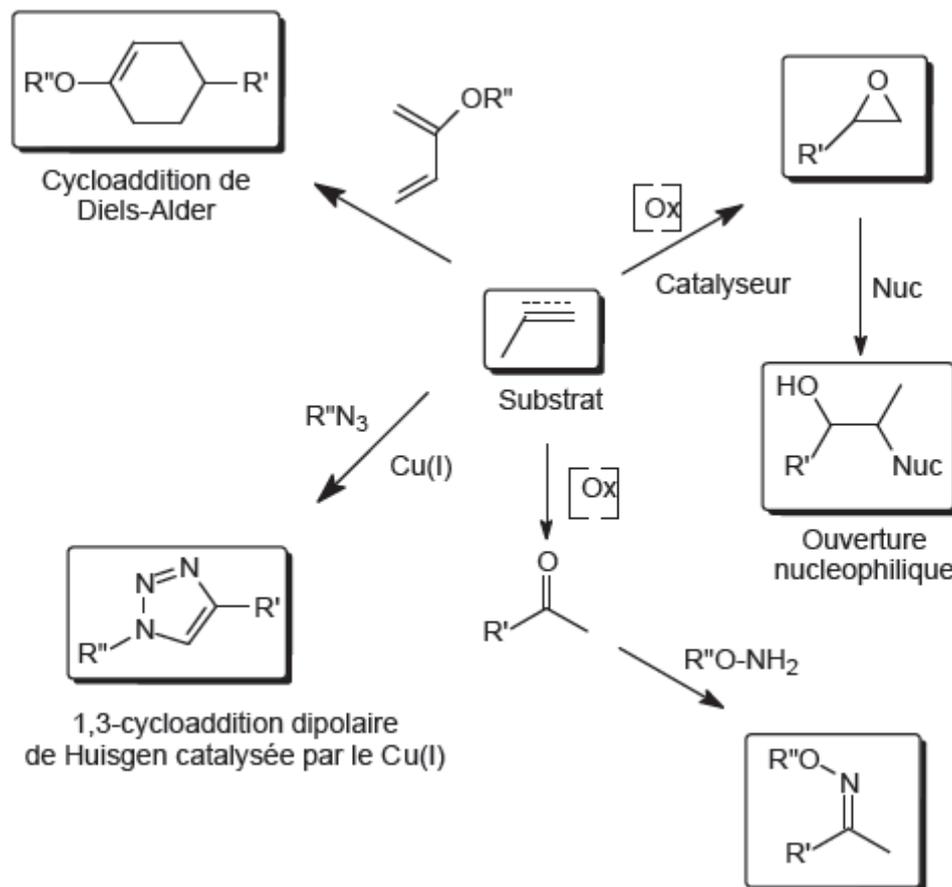


Schéma 10

3. Facteurs influençant la cycloaddition catalysée :

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour la réalisation de cette cycloaddition :

3.1. Effet Electronique :

La réaction n'est pas affectée par les propriétés stériques et électroniques apportées par des groupements fonctionnels attachés aux centres réactionnels azidures ou alcynes, par exemple, des azides portant des groupements, primaires, secondaires, tertiaires; des groupements riches ou



pauvres en électrons ; et des substituants aliphatiques, aromatiques, hétéro-aromatiques réagissent bien avec des alcynes terminaux variablement substitués^{[39], [40], [41]}.

3.2. Solvant :

Les exemples courants de la littérature montrent que la réaction de cycloaddition marche bien avec une multitude de solvants selon les conditions opératoires. La réaction de cycloaddition dipolaire entre un alcyne vrai et un azide tolère un éventail de groupes fonctionnels, y compris les alcools non protégés, d'acides carboxyliques et d'amines [42].

Généralement la réaction est exécutée dans un mélange eau/alcool qui facilite la solvataion des réactifs lipophiles tout en maintenant les avantages de l'eau, tels que des temps de réaction courts et le fait de ne pas ajouter de base. Les mélanges d'eau et de cosolvants organiques tels le DMSO donnent également de bons résultats avec un catalyseur[43]. Des molécules présentant des difficultés de solubilité dans des mélanges d'eau/alcool tels que les calixarènes^[44] peuvent exiger d'autres systèmes de solvants. Selon la nature des substrats engagés, de la base utilisée, et de la source du catalyseur, un solvant peut être plus approprié qu'un autre pour améliorer des rendements[45].

3.3. Catalyseurs :

Les catalyseurs à base de cuivre (I) sont le plus utilisés pour la formation des triazoles. La réaction catalysée par Cu(I) est approximativement 10^7 fois plus rapide que celle non catalysée [32], régiosélective et se fait le plus souvent entre 0 et 25°C. Un certain nombre de sources de cuivre(I) peuvent être utilisées pour cette réaction : les sels de cuivre(I) comme CuI et CuBr et des complexes de coordination tels que $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ [33] $(\text{EtO})_3\text{PCuI}$ ^[34], $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$ ^{[35], [36]} peuvent être utilisés directement. Ces derniers ont été particulièrement efficaces dans les solvants organiques, dans lesquels les sels cuivreux ont une solubilité limitée.

Cependant le cuivre(I) est thermodynamiquement instable et peut être relativement facilement oxydé en cuivre(II) catalytiquement inactif :



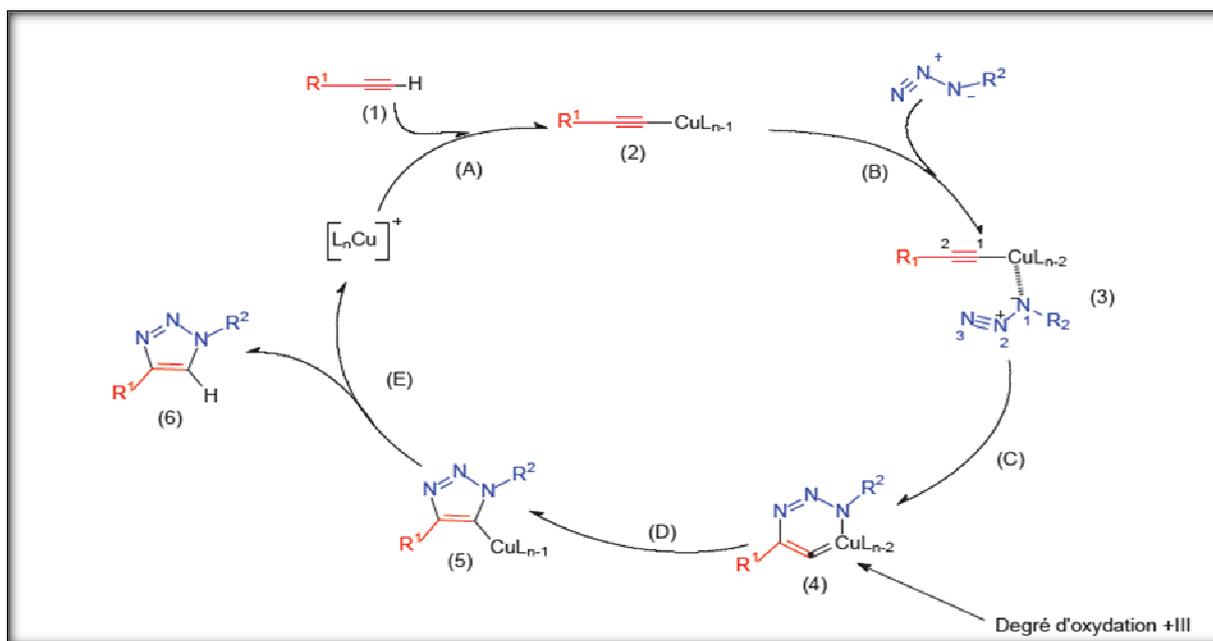
Schéma 11

Le potentiel standard du couple $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ est de 159 mV, mais peut changer considérablement avec le solvant et l'environnement de ligand du métal. $\text{Cu}(\text{II})$, lui-même, est un oxydant et peut initier des réactions de couplage oxydant d'alcynes vrais (réactions de Glaser, Eglinton, Cardiot et Chodkiewicz), altérant de ce fait l'efficacité de la cycloaddition et ayant pour résultat la formation de sous-produits non désirés. Par conséquent, quand un catalyseur au cuivre(I) est employé directement, seul ou en présence de ligands tels que les amines, l'absence d'oxygène dans le milieu est nécessaire pour empêcher ces complications.

Comme alternative à l'absence stricte d'oxygène, un agent réducteur sacrificatoire, par exemple l'ascorbate, peut être employé. Sa combinaison avec un sel de cuivre(II), tel que le sulfate de cuivre pentahydraté ou l'acétate de cuivre, aisément disponible et stable, est une solution économique et pratique pour des synthèses préparatoires de 1,2,3-triazoles par génération *in situ* du cuivre(I) à partir de cuivre (II). Ainsi le procédé de l'ascorbate aqueux fournit souvent des triazoles dans des rendements presque quantitatifs et à plus de 90% de pureté.

4. Approche Mécanismatique :

Sharpless et coll.^[16] on proposé le cycle catalytique suivant :

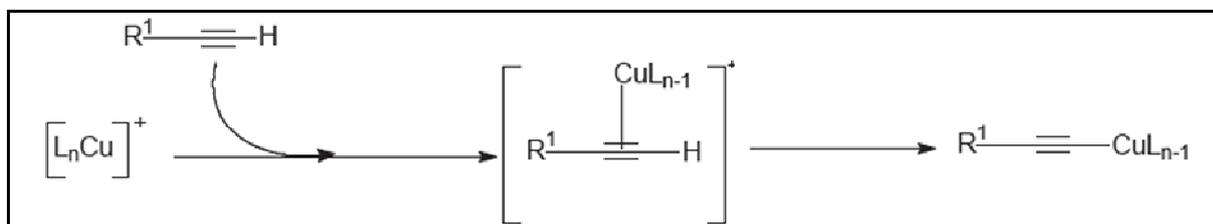


Sche

ma12

Le mécanisme comprend cinq étapes:

- *étape A* : L'alkyne (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.

Ce mécanisme a été confirmé par les travaux de Straub^[46] et aussi par ceux de Nolte^[47] et coll. qui ont pu isoler l'intermédiaire triazolide de cuivre(I). La formation du triazole utilise donc ce cycle catalytique qui explique cette stéréosélectivité (obtention du triazole 1,4-substitué) et non un mécanisme concerté qui donnerait les deux triazoles (1,4-substitué et 1,5-). La même stéréosélectivité a été observée par Himo et coll^[48] lors de la synthèse des triazoles et des isoxazoles en utilisant la catalyse du cuivre (I) par réaction des acétylène-cuprates sur des alcynes vrais et des oxides de nitrile respectivement :

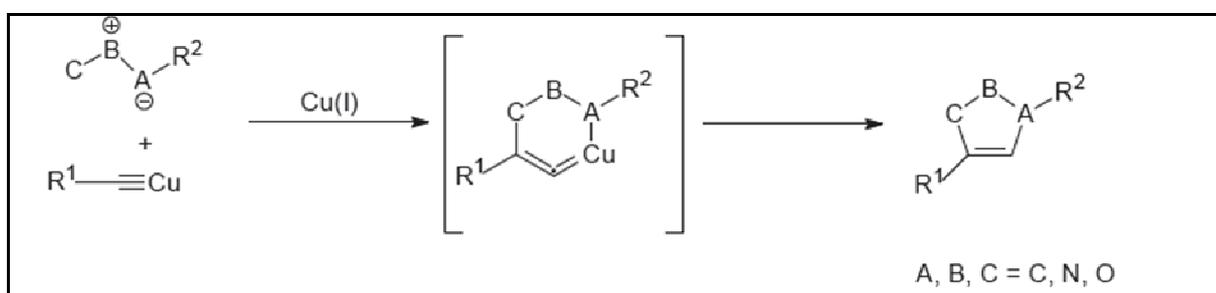


Schéma13

5. Les Réactions De Cycloaddition Dipolaire -1,3 Activées Par Microondes

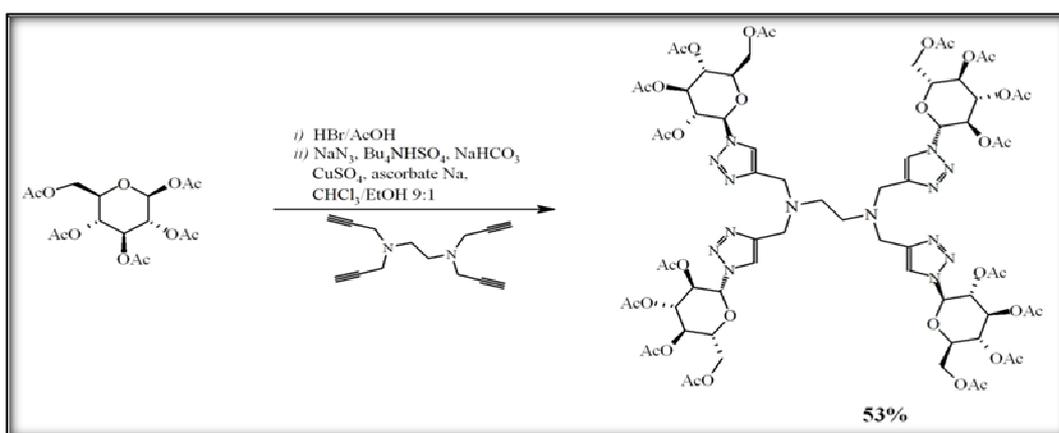
Pérez-Balderas et coll^[49] rapportent que les cycloaddition dipolaire -1,3 peuvent être couplées à une activation microonde. Tout en conduisant à des rendements similaires, cette approche permet de ramener les temps de réaction de plusieurs heures à quelques minutes.

6. Synthèse "one-pot"

La cycloaddition étant peu sensible aux conditions expérimentales, une approche "one-pot" a été envisagée par Chittaboina et coll^[50]. Ils proposent la synthèse de molécules glycoconjugués à partir de monosaccharides non protégés, mettant en jeu successivement une acétylation (étape de protection), suivie d'une bromation et enfin une azoturation avant l'étape de greffage catalysée par le cuivre.

Cette méthode "one-pot" a également permis la synthèse de glycodendrimères à partir de molécules poly-alcynées (schéma 14). Ces macromolécules jouent un rôle important dans des phénomènes de reconnaissance membranaire.

14



Schéma

7. Conclusion :

Les azotures primaire, secondaire, tertiaire ou aromatique en présence d'une large gamme d'alcyne et peu d'équivalent de catalyseur donnent des triazoles avec un bon rendement. De plus, bien que l'azoture et l'alcyne soient mutuellement très réactifs, individuellement ils sont pratiquement inerte. La réaction est donc orthogonale à de nombreux groupes fonctionnels tels que les esters, les acides, les alcènes, les alcools ou les amines.

La réaction de cycloaddition dipolaire -1,3 en milieu catalytique a permis une réaction régiosélective qui génère exclusivement un régioisomère et diminue considérablement les temps et les températures de réaction.



Références

- [1] P. N. Kumar, D. E. Sweet, J. A. McDonald, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 43(3)(1999), 603
- [2] R. H. Foster, D. Faulds, *Drugs*, 55(5)(1998), 729
- [3] E. De Clerq, *Clin. Microb. Rev.* , 8(1995), 200
- [4] E. De Clerq, *J. Med. Chem.*, 38(1995), 2491
- [5] G. Maury, G. Divata, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 132(1995), 1095
- [6] L. J. Wilson, M. W. Hager, Y. A. El- Kattan, D. C. Liotta, *Synthesis*, (1995), 1465
- [7] H. J. Shaeffer, L. Beauchamp, P. Demiranda, G. B. Elion, D. B. Bauer, P. Collins, *Nature(London)*, 272(1978), 583
- [8] E. Litter, A. D. Stuart, M. S. Chee, *Nature*, 358(1992), 160
- [9] J. C. Martin, C. A. Dvrorak, D. F. Swee, T. R. Matthews, J. P. H. Verheyden, *J. Med. Chem.* , 26(1983), 759
- [10] K. K. Ogilvie, U. O. Cheriyan, B. K. Radatus, K. O. Smith, K. S. Galloway



- [11] W. Plunkett, Y. Kawai, A. Sandoval, S. O'Brien, M. J. Keating, P. Huang, V. Gandhi, *Haematologia.*, 84(1994), 73
- [12] F. Stephan, M. C. Etienne, C. Wallays, G. Milano, F. Clergue, *Am. J. Med.*, 99(1995), 685
- [13] D. D. Van Hoff, *Sem. Oncol.*, 25(1998), 47
- [14] J. J. Marr, R. L. Berens, *Mol. Biochem. Parasitol.*, 7(1983), 339
- [15] D. J. Nelson, S. W. Lafon, J. V. Tuttle, J. V. Tuttle, W. H. Miller, R. L. Miller, T. L. Miller, T. A. Krenitsky, G. B. Elion, R. L. Berens, J. J. Marr, *J. Biol. Chem.*, 254(22) (1979), 11544
- [16]- V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41(14), 2596-2599.
- [17] Mar.Giz,Isa .Gill,Phil.Daub. Réactions multicomposant, Thèse :chimie.école polytechnique,2010,216pages
- [18]- E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1888, 21, 2637
- [19]- E. Buchner, M. Fritsch, A. Papendieck and H. Witter, *Liebigs Ann. Chem.*, 1893, 273, 214 (1893).
- [20]- R. Huisgen, *Angew. Chem.*, 1963, 75, 604
- [21]: R. A. Firestone, *J. Org. Chem.*, 1968, 32, 2285.
- [22]: R. A. Firestone, *J. chem. Soc.*, 1970, (A), 1570
- [23]: Y. S Sanghvi, B. K .Bhattacharya, G. D. Kini, S. S. Matsumoto, S. B. Larson, W. B. Jolley, R. K. Robins, G. R. Revankar, *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 336.
- [24]: H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today*, 2003, 8, 1128.
- [25]: (a) S. Velaquez, R. Alvarez, C. Perez, F. Gago, E. De Clercq, J. Balzarini, M. J. Camarasa
- [26]: R. Huisgen, *Angew. Chem, intern.edit.*, 1963, 12, 565
- [27]: R. Huisgen, *Bull. Soc. Chim.*, 1965, 3431
- [28]: R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbich et H. Knupfer, *Tetrahedron*, 1969, 17, 3.
- [29]: R. Huisgen, *Helv. Chem. Acta.*, 1967, 50, 2421
- [30]: R. Huisgen, *J. org. Chem.*, 1976, 41, 403.
- [31]: R. Huisgen, 1,3-Dipolar cycloadditions, *Angew. Chem.*, 1963, 75, 604.
- [32]: S. Achamlale, A. Elachqar, A. El Hallaoui, S. Elhajji, M. L. Roumestant, Ph. Viallefont, *aminoacids*, 1997, 12, 257.
- [33]: S. Achamlale, A. Elachqar, A. El Hallaoui, S. Elhajji, A. Alami, M. L. Roumestant, Ph. Viallefont, *aminoacids*, 1999, 17, 149.
- [34]: A. Bentama, A. Hamdach, E. M. Elhadrami, A. Elhaloui, A. Elachqar, S. E. Hajji, *J. Mar. Chem. Heterocycl.*, 2002, 1(1), 48.
- [35]: 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.
- [36]: 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.



[37]- Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*; Verlag Chemie: Weinheim, 1970

[38] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41(14), 2596- 2599.

[39] S. Chassaing, M. Kumarraja, A. S. S. Sido, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* 2007, 9(5), 883-886.

[40] L. D. Pachón, J. H. van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347(6), 811-815.

[41] S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* 2004, 69(7), 2386-2393.

[42] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* 2006(1), 51-68.

[43] W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126(30), 9152-9153.

[44] E. H. Ryu, Y. Zhao, *Org. Lett.* 2005, 7(6), 1035-1037.

[45] J. H. van Maarseveen, W. S. Horne, M. R. Ghadiri, *Ibid.*(20), 4503-4506.

[46] B. F. Straub, *Chem. Commun.* 2007(37), 3868-3870.

[47] C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46(12), 2101-2103.

[48] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127(1), 210-216.

[49] F. Pérez-Balderas, M. Ortega-Muñoz, Julia Morales-Sanfrutos, F. Hernández-Mateo, F.G. Calvo-Flores, J.A. Calvo-Asín, J. Isac-García, F. Santoyo-González, *Org. Letters*, 5(11), (2003)1951.

[50] S. Chittaboina, F. Xie, Q. Wang, *Tetrahedron Lett* , 46, (2005)2331.

Chapitre II :



Essais De Synthèse De Nouveaux Glycosyl-1,2,3-Triazoles Optiquement Purs

I. introduction

Vu l'intérêt que présentent les composés glycosidiques et triazoliques du fait de leurs activités biologiques et leurs larges utilisations dans différents domaines, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux glycosyl-1,2,3-triazoles optiquement purs.

La stratégie que nous avons adoptée pour la préparation de ces composés nécessite dans un premier temps une protection adéquate des sucres utilisés, à savoir le D-galactose, le D-glucose, et le D-ribose, suivie d'une tosylation. Par la suite on procède à une substitution nucléophile du tosyloxy par un azoture pour obtenir le dipôle ciblé. Dans un premier temps le dipolarophile est synthétisé par protection de la L-serine par le benzoyloxy suivie d'un couplage avec le propargylamine. En suite l'action des dipôles sur le dipolarophiles par réaction de cycloaddition conduit à la formation du glycosyl-1,2,3-triazole. Ces diverses réactions sont résumées dans le schéma suivant :

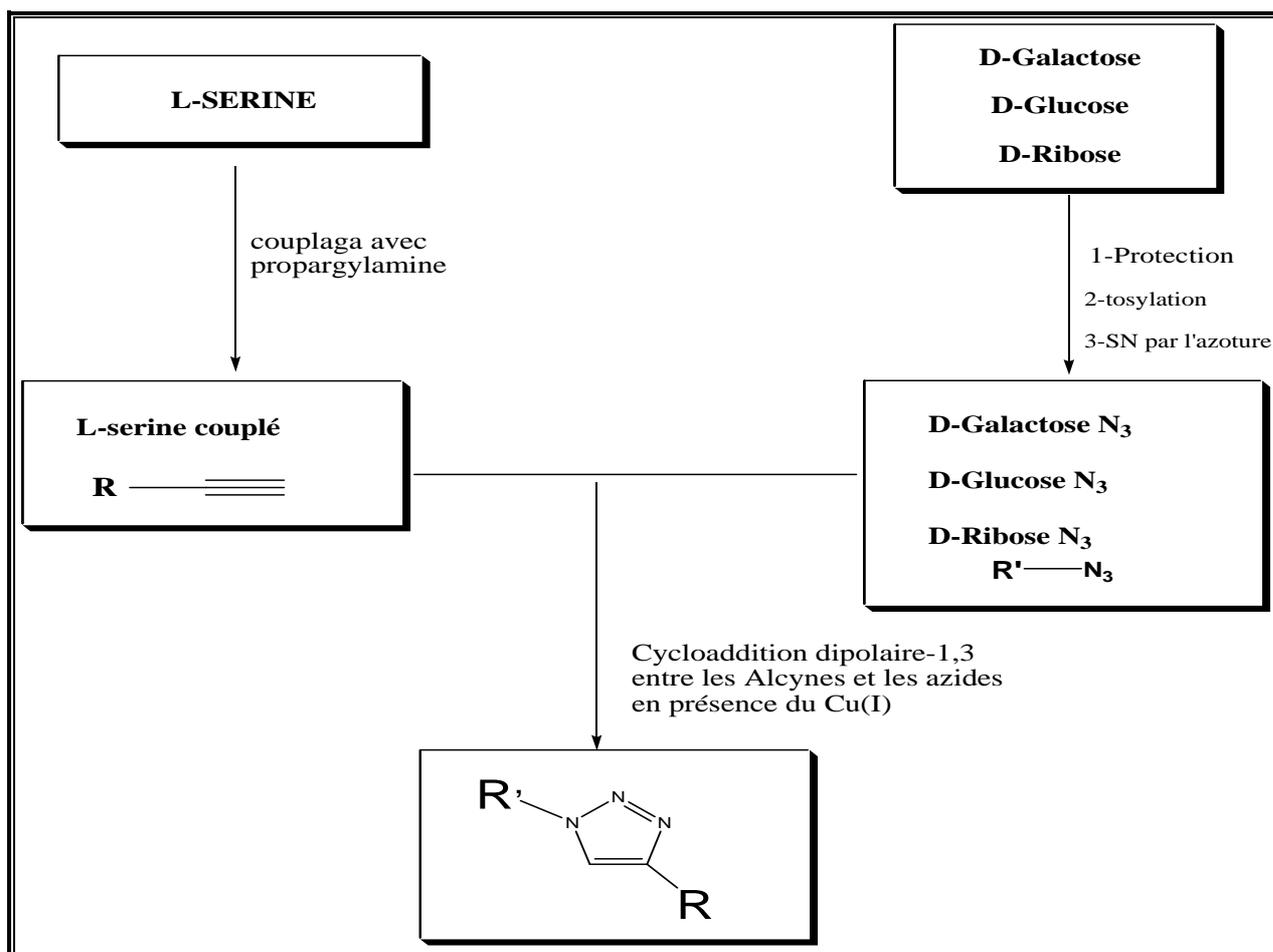


Schéma général

II. Elaboration Des Dipôles Azides :

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 réaction avec les alcynes ou les alcènes.

Afin de fixer l'azoture sur les sucres (glucose, galactose, ribose), il a été nécessaire de passer par trois étapes:

- ✓ La protection des hydroxyles secondaires des sucres sous forme d'acétal [1-2]
- ✓ La tosylation de l'alcool primaire
- ✓ Puis l'introduction du groupement azoture.

1. Protection des sucres utilisés :



La protection des fonctions hydroxyyles du D-galactose et D-glucose a été réalisée sous forme d'acétal dans l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré à température ambiante ainsi que La protection du ribose a été réalisée par action du méthanol et le diméthoxypropane dans l'acétone en présence de l'acide chlorhydrique gazeux ^[3].

1.1. Protection du D-Galactose

Le 1,2,3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose **A₁** est préparé à partir du galactose **A** dans l'acétone anhydre en présence d'une quantité catalytique de l'acide sulfurique concentré durant 24 heures. Après traitement de la réaction, le produit est obtenu avec un rendement de 88% (schéma 15).

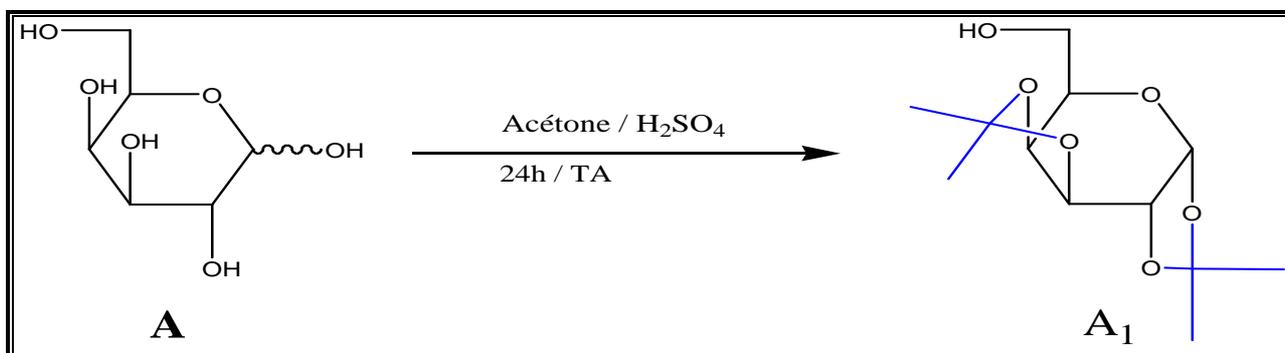


Schéma 15

1.2. Protection du D-Glucose :

Dans les mêmes conditions précédentes, nous avons préparé le 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose **B₁** à partir de D-glucose **B** (schéma 16).

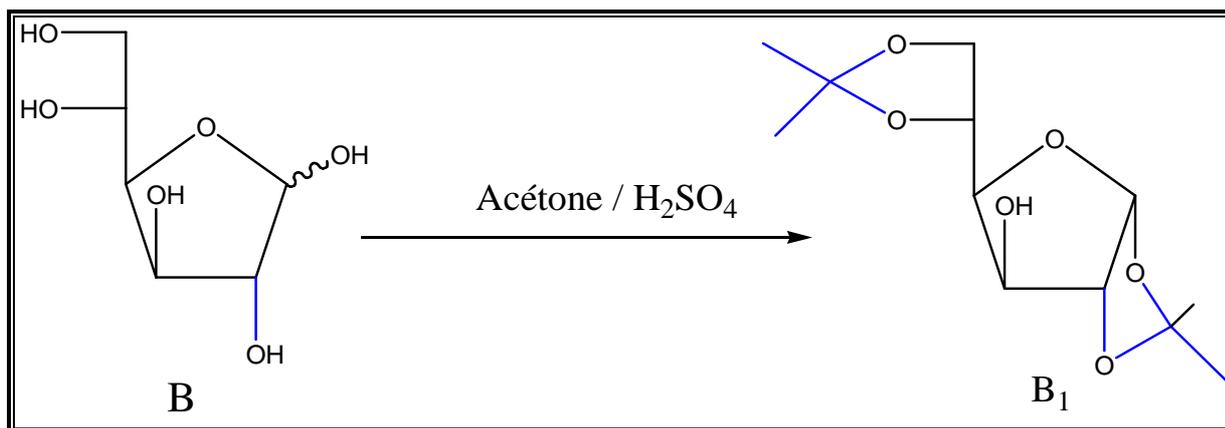
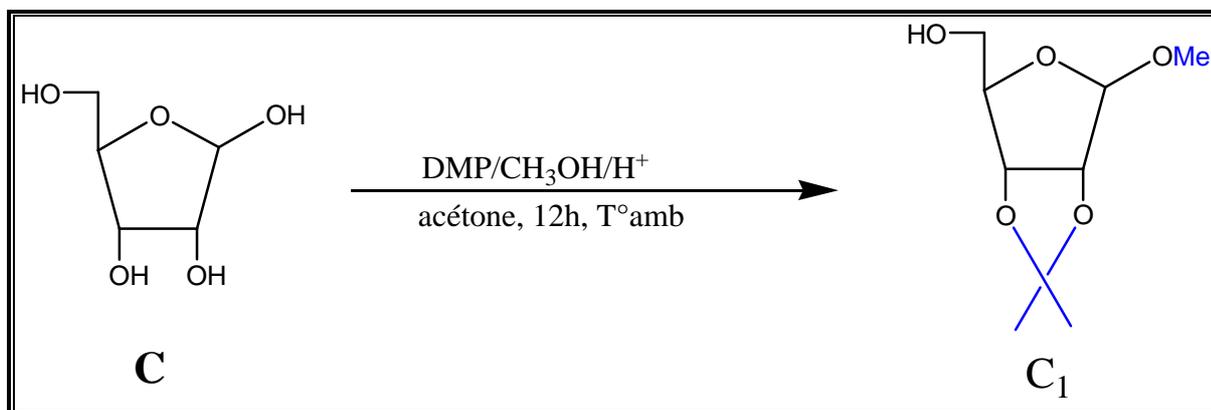


Schéma 16

1.3. Protection du D-ribose



Cette protection se fait par action du méthanol et le diméthoxypropane sur le D-ribose **C** pendant 12 heures dans l'acétone comme solvant en présence de l'acide chlorhydrique gazeux. Après traitement de la réaction et purification par colonne de gel de silice et composé **C₁** est obtenu avec un rendement de (86%) (schéma 17).



Sché

ma 17

2. TOSYLATION:

Le groupe tosylate est un excellent groupement partant contrairement au groupe hydroxyle et peut être substitué facilement par d'autres groupes même peu nucléophiles.

Donc la deuxième étape de notre stratégie de synthèse, est une étape intermédiaire qui consiste à transformer la fonction alcool primaire libre des sucres en tosylate, cette étape est réalisée, de la manière classique décrite par Nelson et coll. ^[4]. Le passage des sucres protégés aux sucres tosylés est réalisé par l'action du chlorure de tosyloxy ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$) dans la pyridine à 0°C pendant 5h.

Les réactions ont eu lieu avec des rendements chimiques satisfaisants (schéma 18).

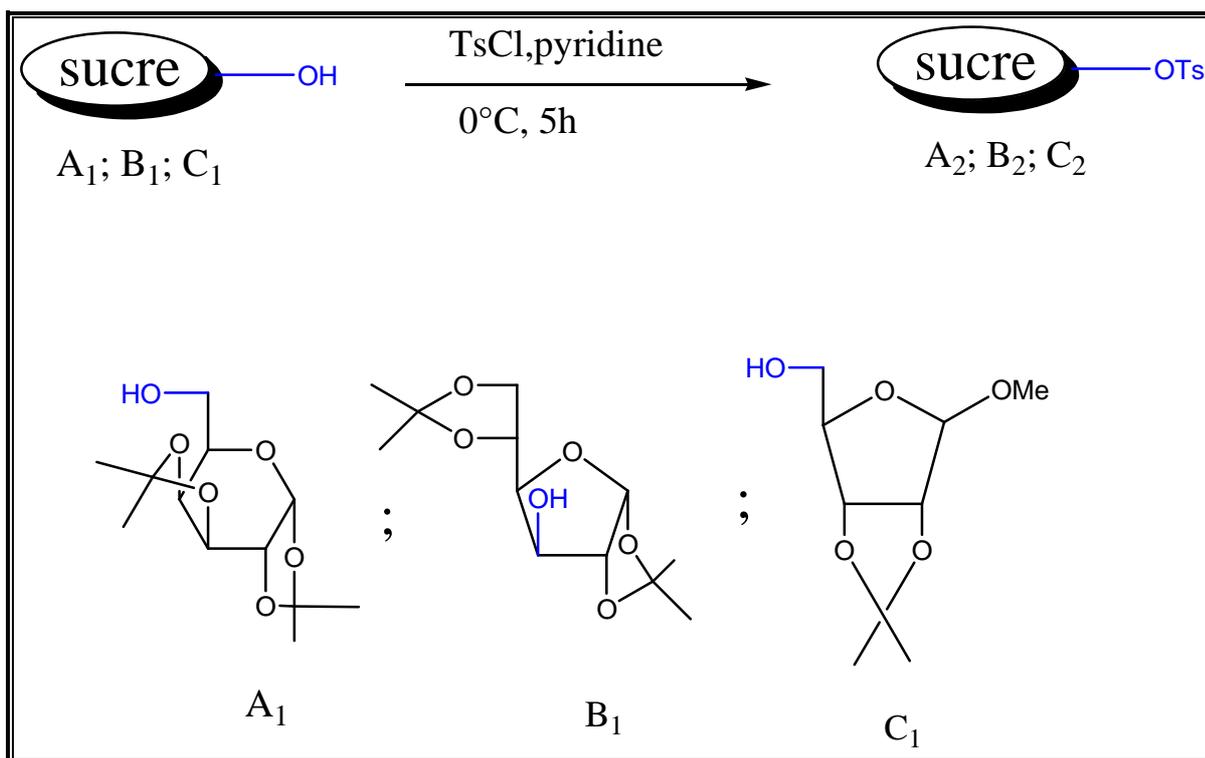


Schéma 18

3. Préparation des azotures :

Les azotures ont été préparés à partir de dérivés tosylés par action de l'azoture de sodium dans DMF à reflux pendant 24 heures (schéma 19). Les produits sont obtenus après purification par colonne de gel de silice avec de bons rendements.

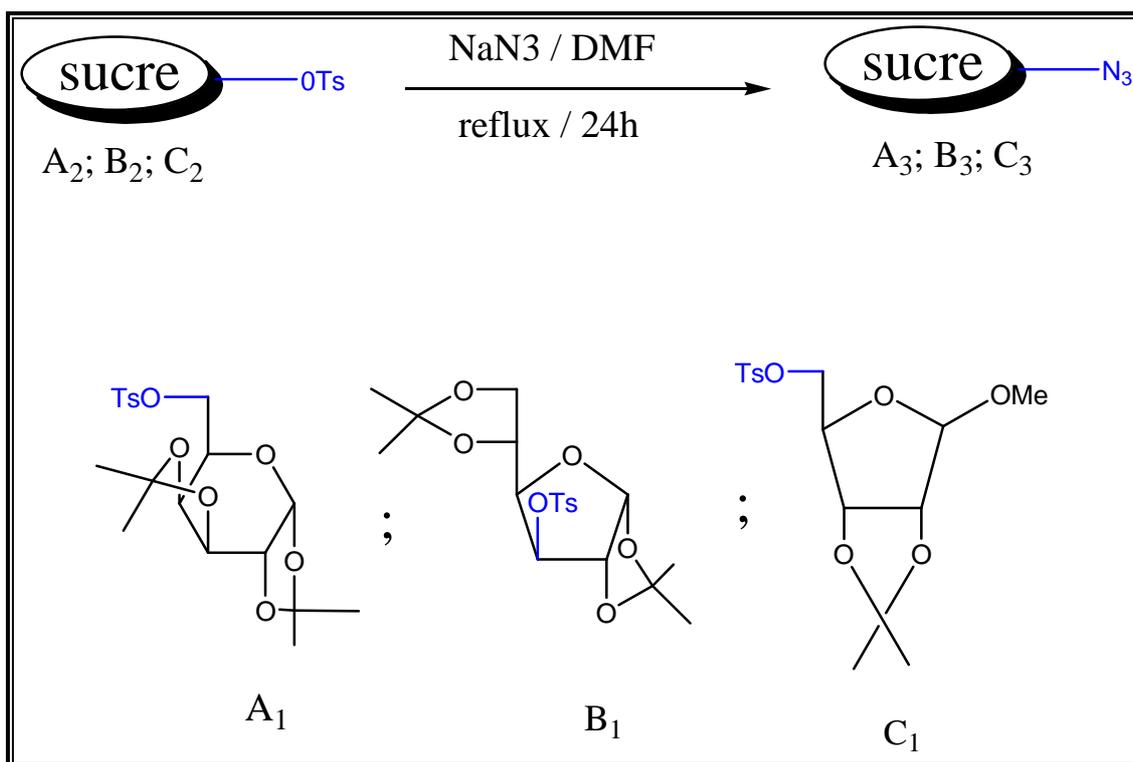
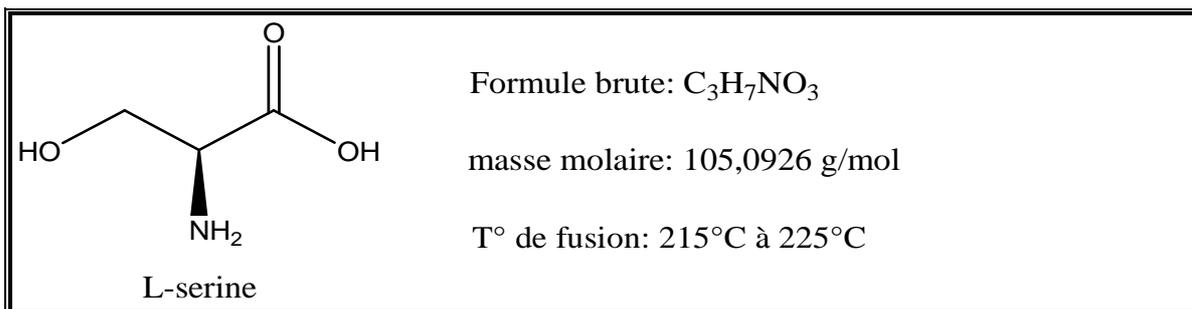


Schéma 19

III. préparation des dipolarophiles:

1. Généralité sur la sérine :

La sérine est un acide aminé aliphatique hydroxylé, polaire et faiblement acide à cause de sa fonction alcool primaire en beta. il est classé comme un acide aminé non essentiel dont le nom en nomenclature systématique est l'acide 2-amino-3hydroxypropanoïque.



Quant à son utilisation, la sérine à une large application dans de nombreux domaines tel que la médecine puisque la Serine a un impact très important sur la santé physique et mentale.

2. Protection de la fonction amine de la L-serine :

Le N-benzoyl- α -hydroxyméthyl-amino-acide **D₁** est préparé par action du benzoyle chloride sur l' α -hydroxyméthyl-amino-acide **D** dans le méthanol en présence de NaOH et la triéthylamine. le produit est obtenu après recristallisation (dichlorométhane/hexane) et filtration, sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 88% .

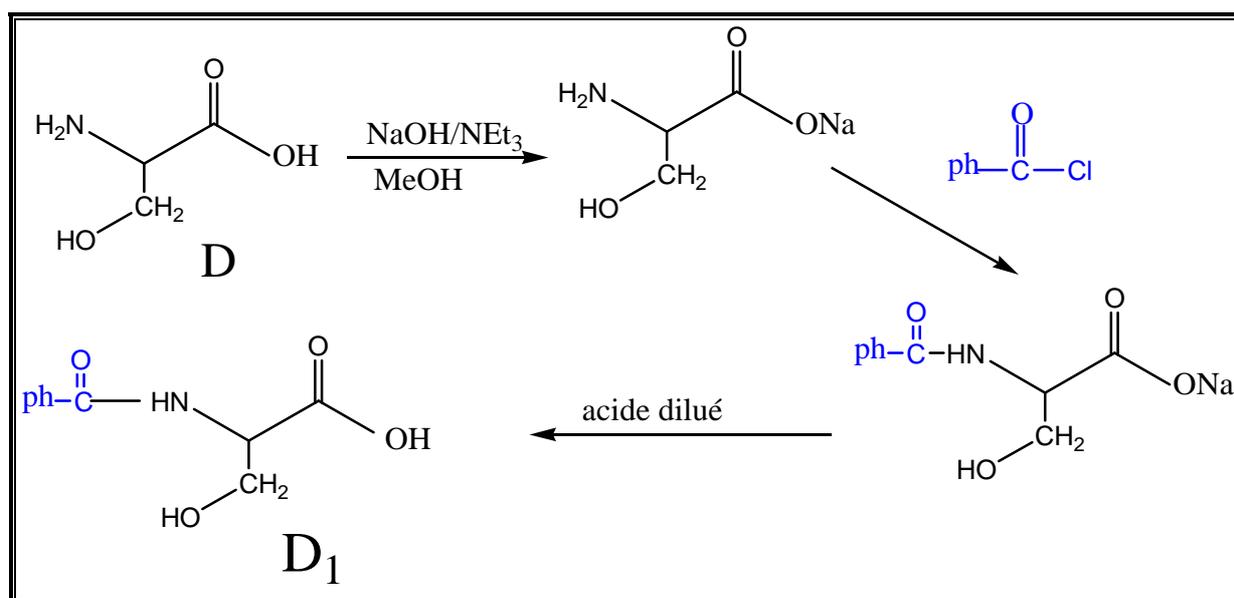


Schéma 20

3. Couplage de N-benzoyle serine avec le propargylamine :

La réaction du couplage est réalisée par action du propargylamine sur la L-serine N-protégé en présence du DCC et HOBT comme agents de couplage puis la TEA comme base. Après



Pour la synthèse de ces composés nous avons mené la réaction de cycloaddition entre les différents dipôles et le dipôlarophile en présence du sulfate de cuivre/ ascorbate de sodum, dans un mélange eau/éthanol : 1/1. Dans tous les cas l'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince. La méthodologie adoptée pour la préparation de ces composés, est résumée dans le schéma ci- dessous (schéma 22).

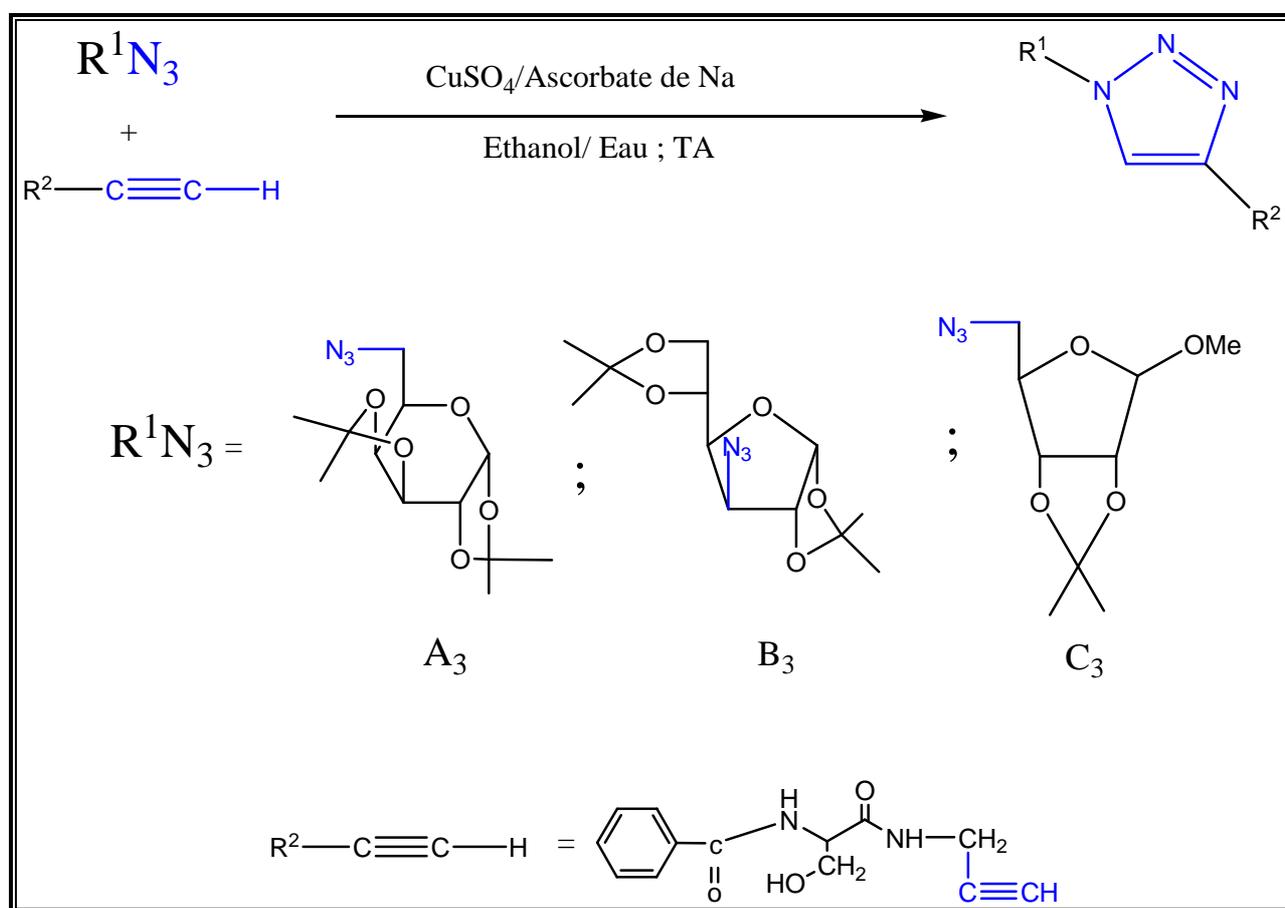


Schéma 22

5. Synthèse de glycosyl-1,2,3-triazole :

La réaction du galactosylazide et le N-benzoylserine- β -aminopropargyl a été réalisée dans les conditions de la chimie click elle a conduit, après 24 heures de réaction à la formation d'un seul isomère avec un rendement de 82% (Schéma23).

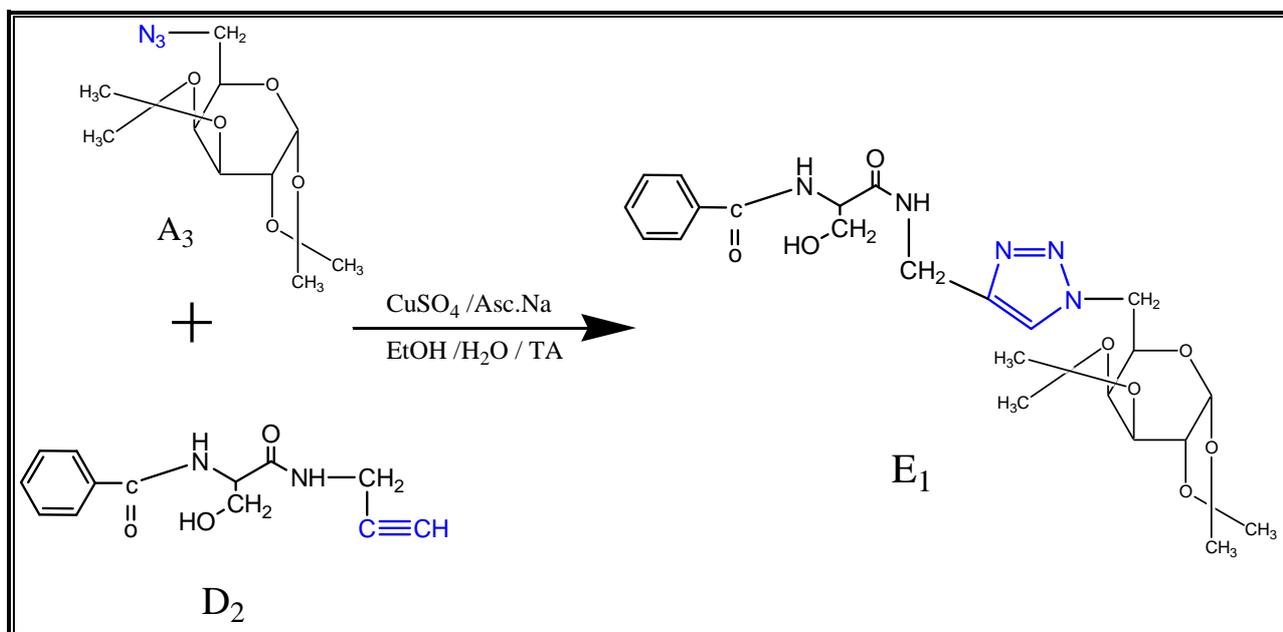


Schéma 23

Le composé E₁ a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice et il est caractérisée et identifiée par la RMN 1H et le carbone 13.

La figure 2 représente le spectre RMN 1H qui confirme l'obtention du produit E₁ désiré. En effet, sur ce spectre on note :

- les signaux qui correspondent à tous les protons du galactose protégé et la serine protégée
- la disparition du signal relatif au proton acétylénique
- l'apparition d'un singulet à 7,6 ppm dû au proton triazolique.

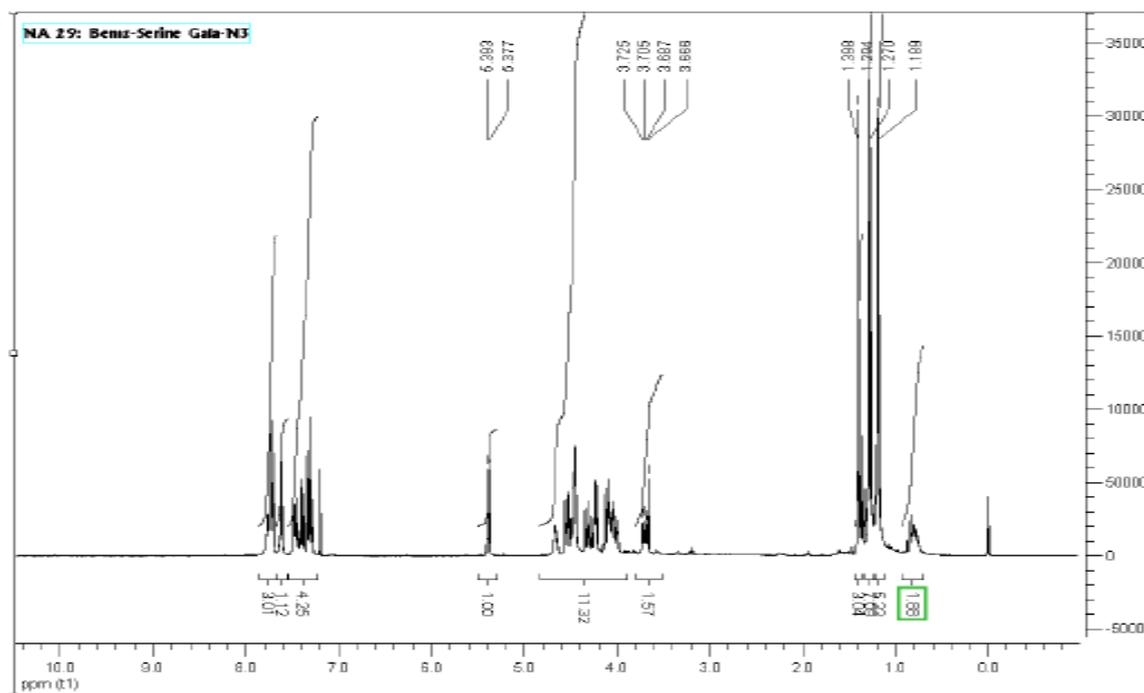


Figure 2

6. Synthèse de glycosyl-1,2,3-triazoles E2 :

La réaction du glucosylazide avec le N-benzoylserine- β - aminopropargyl a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment. Le produit **E₂** est obtenu avec un rendement de 79% (schéma 24).

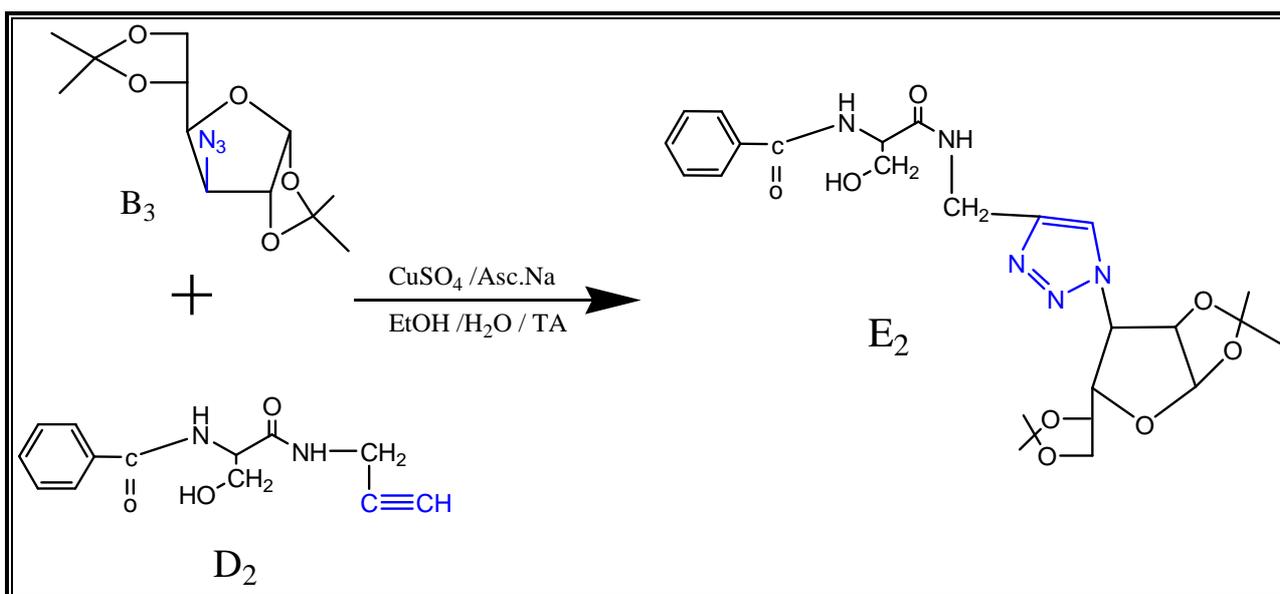


Schéma 24

Pour le composé **E₂**: le spectre RMN 1H du proton (Figure 3) présente entre autre :

- ✓ Quatre Singulets De 1,1 A 1,5 ppm Correspondant Aux Protons Des Méthyles Du Groupement Protecteurs..
- ✓ Un Signal Vers 7,5 ppm Relatif Au Proton Triazolique

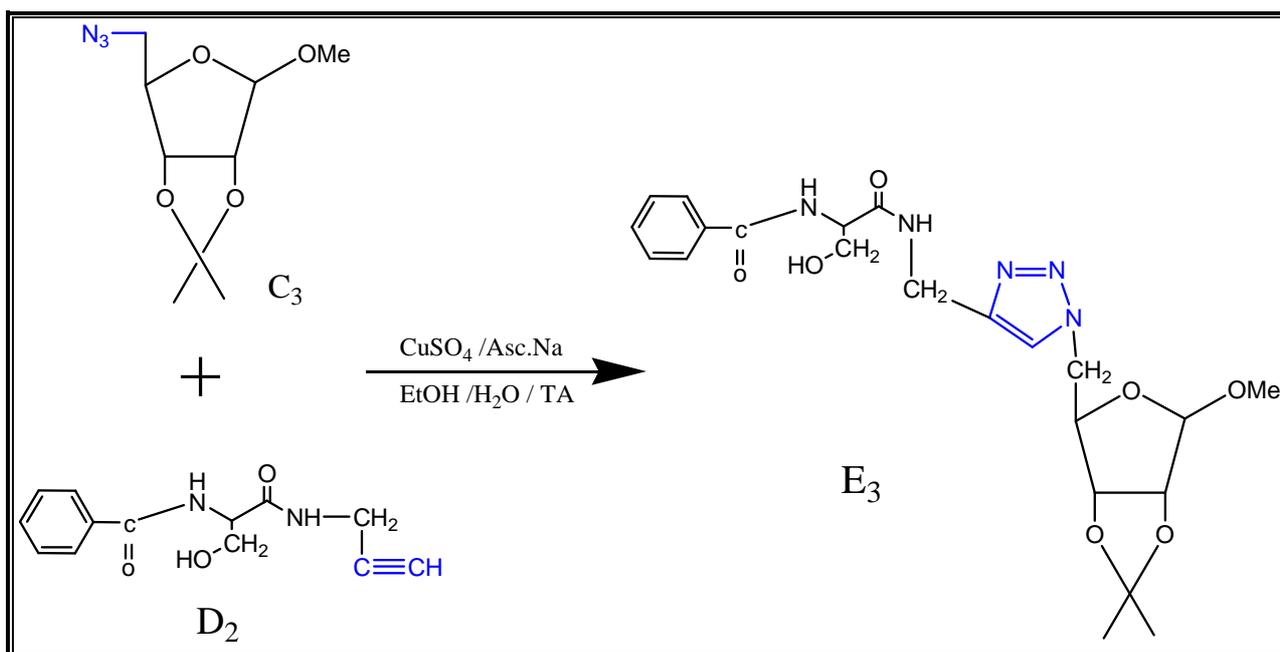


Schéma 25

Le composé E₃ a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice et il a été identifié par la RMN 1H du proton et le carbone 13 et son spectre de RMN du proton montre (Figure 4) :

- ✓ Deux singulet à 1,19 ppm et 1,34 ppm relatifs aux deux méthyles du groupement protecteur.
- ✓ Un singulet vers 3,24 ppm correspondant aux protons (3H) du groupement méthoxy.
- ✓ Un multiplet entre 3,5 et 4,9 ppm dû aux protons du ribose et aux protons de la serine.
- ✓ Un signal vers 7,34 ppm dû au proton triazolique.

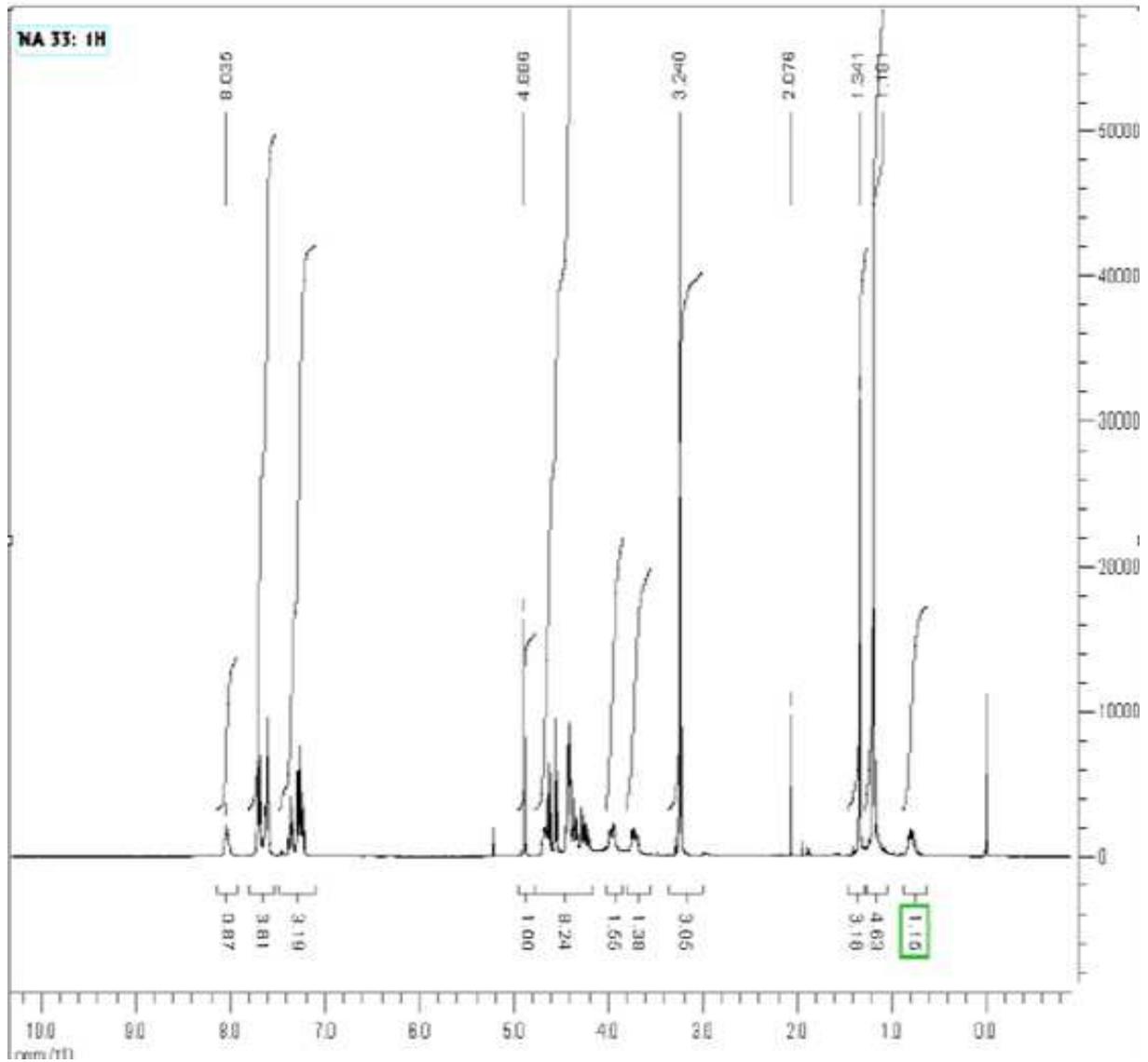


Figure 4



Référence

- [1]: P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, and E. Van der Eycken, *Org. Lett.*, 2004, 6, No. 23, 4223
- [2]: A. Krasinski, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Org. Lett.*, 2004, 6, 1237.
- [3] J. Nelson, K. L. Carraway, *J. Heterocycl. Chem.*, 3(1966), 485
- [4]: B. Helms, L. Mynar, C. Hawker, M. J. Fréchet; *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 15020.

Chapitre III :

Partie Expérimentale



I. INDICATIONS GÉNÉRALES

- Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaque de silice Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ avec indicateur fluorescent; les taches ont été révélées à la lampe UV(250nm).
- Les purifications et séparations ont été réalisées par chromatographie sur colonne de gel de silice 60 (Merck 230- 400 mesh).
- L'acquisition des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN¹H) 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 CDCl₃ comme solvants.
- Les multiplicités sont indiquées sous forme d'abréviations: s (singulet), d(doublet), t(triplet), m(multiplet).

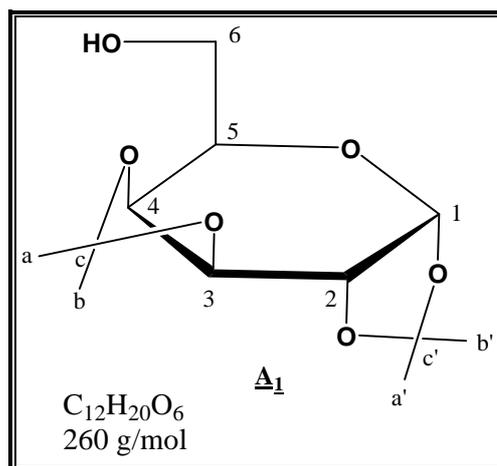
II. Préparation Des Dipôles

1. Protection des sucres

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



6g (0,034 moles) de D-galactose, 2,5 ml d'acide sulfurique concentré dans 300ml d'acétone anhydre sont agités durant 24 heures. Le D- galactose résiduel est filtré sur verre fritté. Le filtrat est neutralisé par une solution de NaHCO₃ jusqu'à pH = 8 puis filtré pour éliminer le sel Na₂SO₄ qui s'est formé. L'acétone est évaporée sous pression réduite et le résidu est extrait avec du dichlorométhane. L'huile obtenue, après évaporation des solvants, est chromatographiée sur gel de silice avec le mélange hexane / acétate d'éthyle : 4/1 comme éluant.

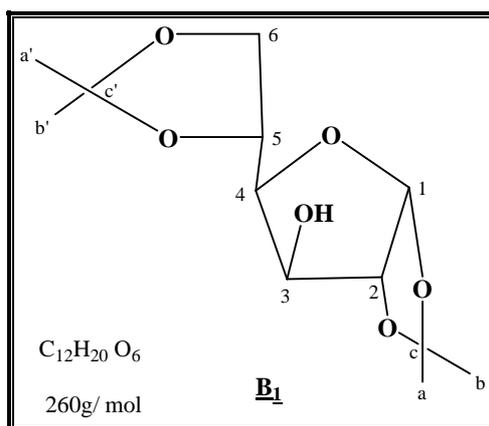


RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,23-1,31-1,43-1,51 (4s, 12H, 4CH₃, H_{a, b, a', b'}); 2,61 (s, 1H, OH); 3,7-4,3 (m, 5H, 5CH, H₃, H₄, H₅ et H₆); 4,6 (dd, 1H, CH, H₂, J = 2,4 Hz, J = 2,43 Hz); 5,54 (d, 1H, CH, H₁, J= 2,4Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ(ppm) : 24,27-24,91-25,89-25,98 (C_{a,b,a',b'}); 62,79 (C₆); 68,16(C₂); 70,51(C₃); 70,68(C₄); 71,46(C₅); 96,25(C₁); 108,65-109,4 (C_{c,c'}).

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

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

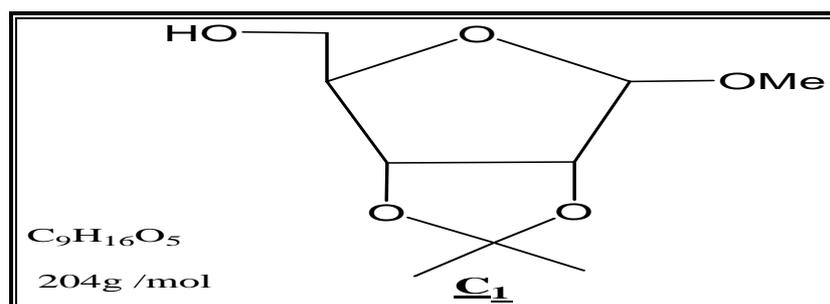


RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,31-1,36-1,44-1,49 (4s, 12H, 4CH₃, H_a, b, a', b'); 2,88 (s, 1H, OH); 3,97-4,18 (m, 3H, 3CH, H_{3,4,5}); 4,35 (m, 2H, CH₂, H₆); 4,52 (d, 1H, CH, H₂, J = 3,63); 5,93 (d, 1H, CH, H₁, J = 3,62).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : 25,14-26,16-26,77-26,82 (C_a, b, a', b'); 67,61 (C₆); 73,27 (C₃); 74,99 (C₅); 81,15 (C₄); 85,09 (C₂); 105,24 (C₁); 109,62-111,81 (C_c, c').

1.3. Synthèse d'O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-D-ribofuranoside

A 20 ml du méthanol anhydre saturée par l'acide chlorhydrique à 0°C, on ajoute 23,5 mmole de D- ribose, 8 ml de 2.2 diméthoxypropane et 80ml d'acétone anhydre. Le mélange réactionnel est agité 12h à température ambiante. Après neutralisation par la soude et élimination des solvants, le résidu est repris par l'éther puis lavé à l'eau, le produit est obtenu pur après séchage et concentration sous pression réduite.



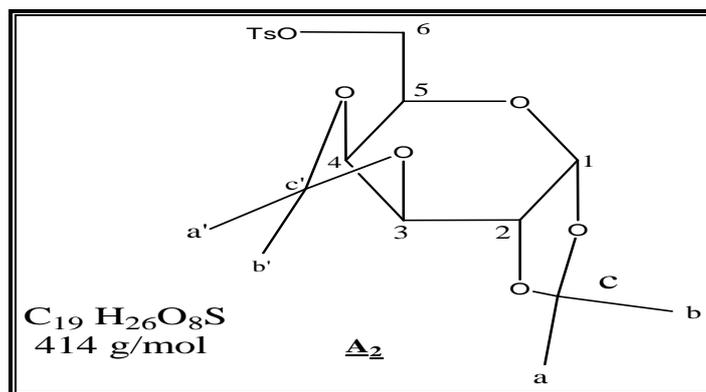
RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (s, 3H, CH₃); 1.47(s, 3H, CH₃); 3.45 (s, 3H, OCH₃); 3.70 (d, 2H, CH₂, H₅); 4.60-5.00 (m, 2H, 2CH, H₂, 3); 4.46 (t, 1H, CH, H₄); 5.06 (s, 1H, Hanomérique).

2. Tosylation des sucres



A 22 mmoles d'une solution de sucre protégé **A₁** ; **B₁** ou **C₁**, on ajoute 7ml de pyridine à 0° C et on agite magnétiquement jusqu'à dissolution complète puis on ajoute 22 mmoles de chlorure de tosyloxy par petite portion. Après 4 heures d'agitation magnétique, on ajoute à la solution pâteuse formée de l'eau acidifiée (jusqu'à pH acide = 4 à 5), le solide formé est solubilisé dans l'acétate d'éthyle puis extrait avec de l'eau acidifiée puis de l'eau. Le solvant est évaporé, pour obtenir un solide blanc qui se recristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle /hexane.

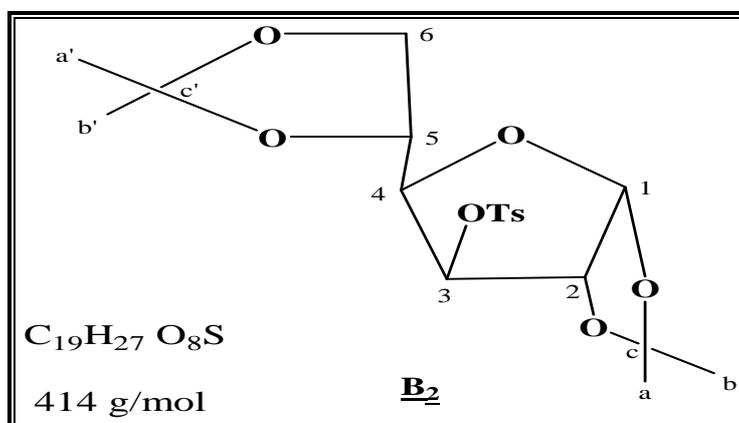
Galactose tosylé



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,27 – 1.311- 1,34 -1,45 (4s, 12H, 4CH₃, H_{a,b,a',b'}) ; 2,44 (s, 3H, CH₃ tosylique) ; 4,05 (m, 2H, CH₂, H6) ; 4,2 (m, 2H, 2CH, H3, H4) ; 4,3 (q, 1H, CH, H5, J = 2,5) ; 4,56 (dd,1H, CH, H2) ; 5,45 (d, 1H, CH, H1, J = 5) ; 7,33(d, 2H, 2CH aromatique) ; 7,81(d, 2H, 2CH aromatique).

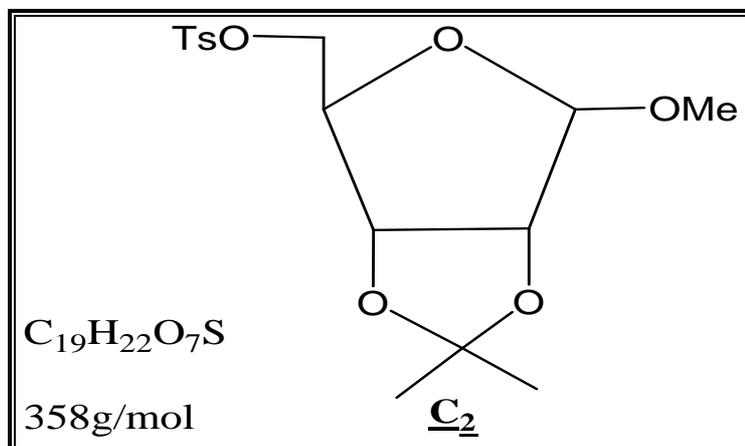
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 21,36 (CH₃ tosylique) ; 24,33-24,91- 25,8-25,97 (C a, a', b, b') ; 65,85 (C2) ; 68,2 (C6) ; 70,33 (C3) ; 70,39 (C4) ; 70,49 (C5) ; 96,11 (C1) ; 108,93 – 109,56 (C c, c') ; 128,11- 129,76 (4C, 4CH aromatique) ; 132,76 (C aromatique - S) ; 144,79 (C aromatique – CH₃) .

Glucose tosylé





Ribose tosylé



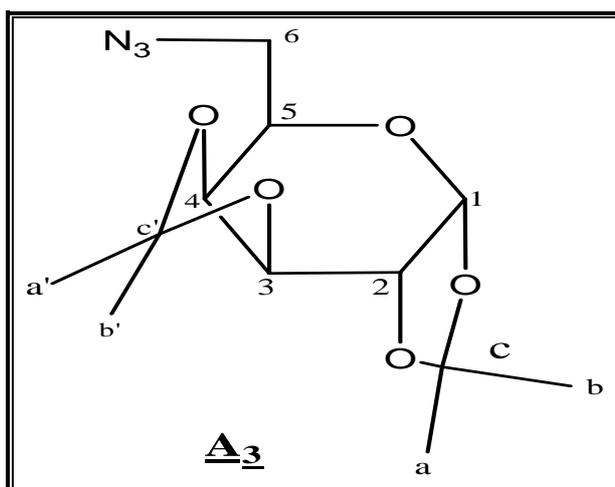
RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25 (s, 3H, CH_3); 1.40 (s, 3H, CH_3); 2.40 (s, 3H, CH_3 tosylique); 3.15 (s, 3H, OCH_3), 3.35 (s, 1H, CH, H2); 3.95 (d, 2H, CH_2 , H5), 4.25 (dd, 1H, CH, H3), 4.5 (m, 1H, CH, H4), 4.85 (s, 1H, Hanomérique); 7.25-7.80 (m, 4H, H aromatique).

3. Préparation des sucres azidés

A 5 mmole du composé tosylé A_1 ; B_1 ou C_1 , on ajoute 25 mmole de l'azoture de sodium et 10 ml de diméthylformamide, le mélange est porté à reflux et agité magnétiquement à $120^\circ C$ pendant 12heurs, puis le mélange est évaporé à sec, le résidu est repris par l'acétate d'éthyle pour solubiliser le produit, puis on filtre la solution afin d'éliminer l'azoture de sodium en excès.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium .le résidu obtenu après élimination de solvant au rotavapeur sous pression réduite est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Galactose azidé

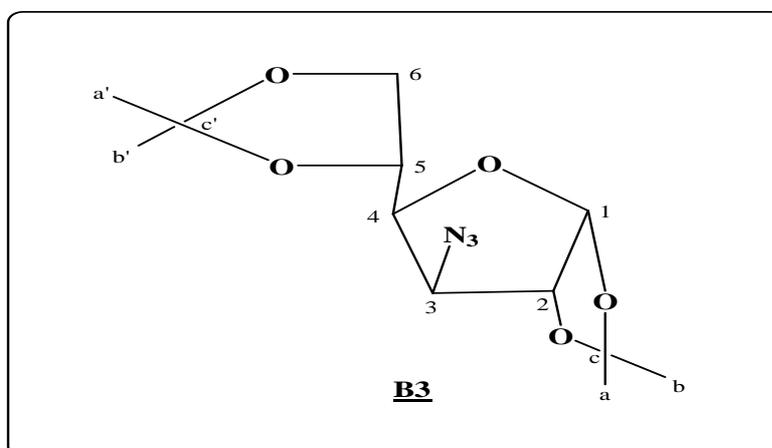


Formule chimique : $C_{12}H_{19}N_3O_5$
Masse moléculaire : 285g /mol
Rendement : 73%

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,32 – 1,33 -1,44 -1,53 (4s, 12H, 4CH₃, H a, b, a', b') ; 3,31 -3,34 (dd, 2H, 1CH, H6, J = 12,7, J = 5,3) ; 3,49 (dd, 1H, CH, H6', J = 12,7, J = 7,8) ; 3,9 (m, 1H, CH, H5) ; 4,18 (dd, 1H, CH, H4, J = 1,9, J = 7,8) ; 4,32 (dd, 1H, CH, H3, J = 2,49, J = 5) ; 4,62 (dd, 1H, CH, H2, J = 2,48, J = 7,8) ; 5,53 (d, 1H, CH, H1, J = 5).

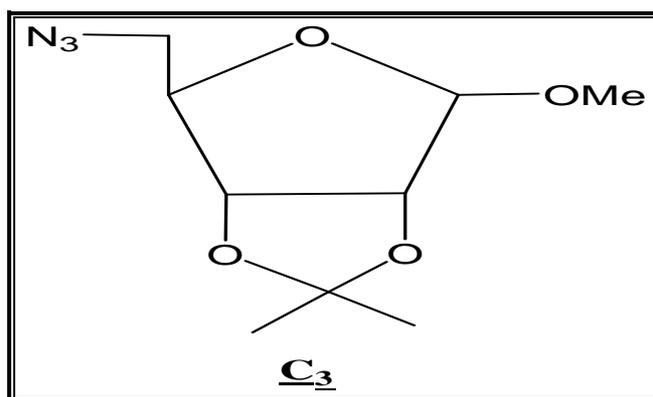
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : 24,38 - 24,85 – 25,91 – 25,99 (C a, b, a', b') ; 50,62 (C6) ; 66,97 (C5) ; 70,34 (C4) ; 70,75 (C3) ; 71,13 (C2) ; 96,31 (C1) ; 108,77 – 109,57 (C c, c').

Glucose azydé



Formule chimique : $C_{12}H_{20}N_3O_5$
Masse moléculaire : 286 g/mol
Rendement : 74%

Ribose azidé



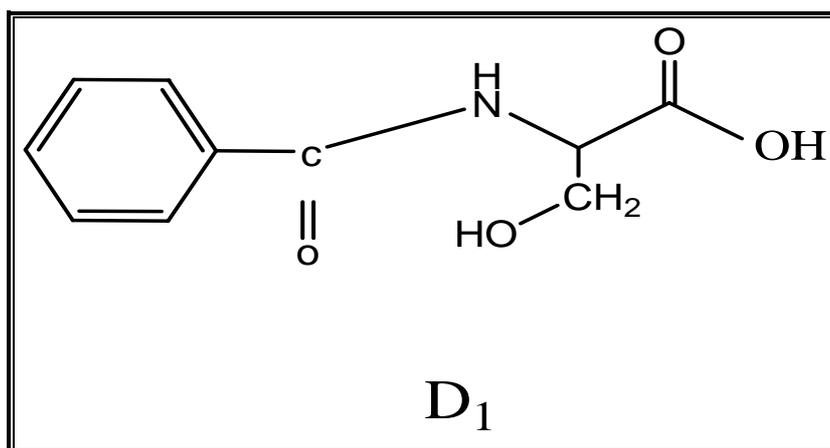
Formule chimique : $C_9H_{15}N_3O_4$
Masse moléculaire : 229g/mol
Rendement : 85%

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25 (s, 3H, CH_3); 1.45 (s, 3H, CH_3); 3.2 (td, 1H, CH, H4); 3.3 (s, 3H, OCH_3); 3.4 (dd, 1H, CH, H3); 4.2 (dd, 1H, CH, H2), 4.5 (s, 2H, CH_2 , H5); 4.9 (s, 1H, CH, H anomérique).

III. Elaboration Des Dipolarophiles

1. Préparation Du N-Benzoyl-A-Hydroxyméthyl-Aminoacide

On mélange 8g de serine, 3g de NaOH, 21ml de TEA, et 200 à 250 ml du méthanol. le mélange est agité jusqu'à l'homogénéisation, puis on ajoute 22ml chlorure de benzoyle. l'agitation est continuée pendant 24h. Le méthanol est évaporé, le résidu est dissout dans l'eau. une extraction par le dichlorométhane permet l'élimination du produit de départ non réagit. la phase organique est acidifié à pH=2-3 par un acide dilué, saturé par le sel et extraite par l'acétate d'éthyle. la phase organique est récupérée, le solvant est évaporé puis recristallisé par l'hexane est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.



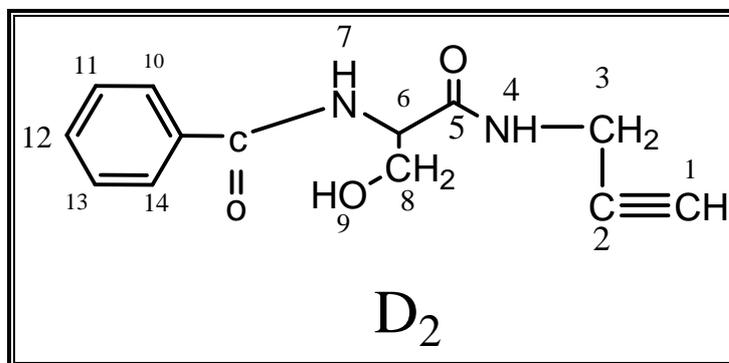
Formule chimique : C₁₀ H₁₁ N O₄

Masse moléculaire : 209 g/mol

Rendement : 88%

2. Couplage Du *N*-Benzoyl- *A*-Hydroxyméthyl-Aminoacide Par Propargulamine

A 200mg du *N*-benzoyl-serine, on ajoute 52 mg du propargyl amine , 142 mg de HOBt et 3ml TEA. La réaction est agitée pendant 24h à T° ambiante . A la fin de la réaction on procède a l'extraction liquide-liquide. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.



Formule chimique : C₁₃ H₁₄ N₂ O₃

Masse moléculaire : 545 g/mol

Rendement : 74%

RMN ¹H δ (ppm) : 3,08(s,1H,CH,H₁) ; 3,7 (m, CH₂+CH₂ , H₃, H₈) ; 4,4 (d, 1H, H₉, J=1,2) ; 4,93 (t, 1H, H₆, J=2) ; 7,45 (m, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃) ; 7,89 (d, 2H, H₁₀, H₁₄, J=12) ; 8,25 (m,2H, H₄, H₇) ;

RMN ¹³C δ (ppm) : 33,6 (C₃) ; 53,11 (C₆) ; 67,2 (C₈) ; 80,75 (C₁-C₂) ; 133,1-133,7 (C₉-10-11-12-13-14) ; 168,8-169,4 (C₅-8)

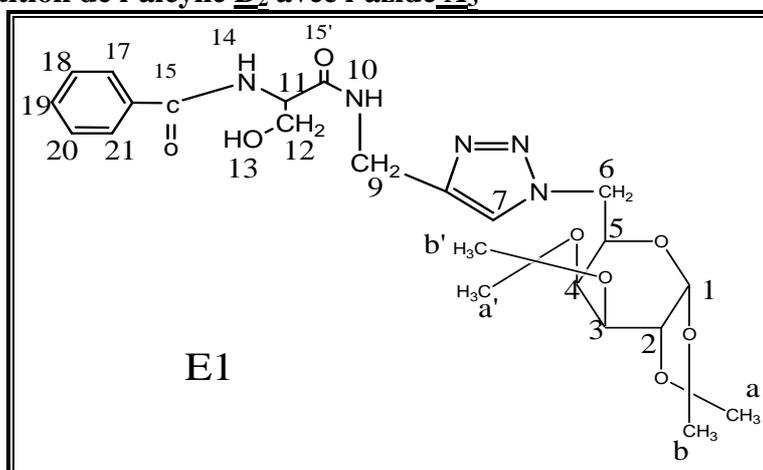


3. Cycloaddition de chimie click

Dans un ballon, on dissout 1 éq. d'alcyne, on y ajoute 1,1 éq. d'azoture dans 3ml d'éthanol, et 3 ml d'eau à température ambiante. Après agitation de quelque minutes on rajoute 0,5 éq. de sulfate de cuivre et 1 éq. d'ascorbate de sodium. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et suivi par plaque CCM. A la fin de la réaction les solvants sont évaporés, le résidu est repris par le dichlorométhane et séché par $MgSO_4$. ensuite le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

3.1. Galactose

Cycloaddition de l'alcyne D_2 avec l'azide A_3



Formule chimique : $C_{25}H_{33}N_5O_8$

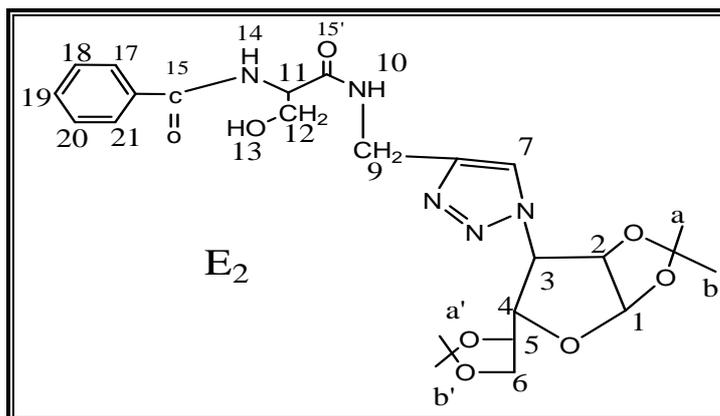
Masse moléculaire : 531 g/mol

Rendement : 82%

RMN 1H δ (ppm) : 1,1 (m, 12H, 4CH₃, H_{a,b,a',b'}) ; 3,69 (dd, 2H, CH₂, H₁₂, J=1,9, J=0,9); 4 (m, 10H, 5CH, 2CH₂, H_{2,3,4,5,11}, H₆, H₉) ; 5,4 (d, 1H, H₁, J=1,6); 7,2 (m, 8H, H₇, H₁₀, H₁₄, H_{17,18,19,20,21})
RMN ^{13}C δ (ppm) : 24,7-25,2-26,2-26,3 (C_{a,b,a',b'}) ; 35,4 (C₉) ; 50,9 (C₆) ; 55,3 (C₅) ; 63,2 (C₁₂) ; 67,54-70,6-71-71,4 (C_{1,2,3,4}) ; 127,6-128,9 (C₁₆₋₁₇₋₁₈₋₁₉₋₂₀₋₂₁) ; 132,2 (C₇) ; 168,1-171,3 (C_{15-15'})

3.2. Glucose

Cycloaddition de l'alcyne D_2 avec l'azide B_3



Formule chimique : $C_{26}H_{35}N_5O_8$

Masse moléculaire : 545 g/mol

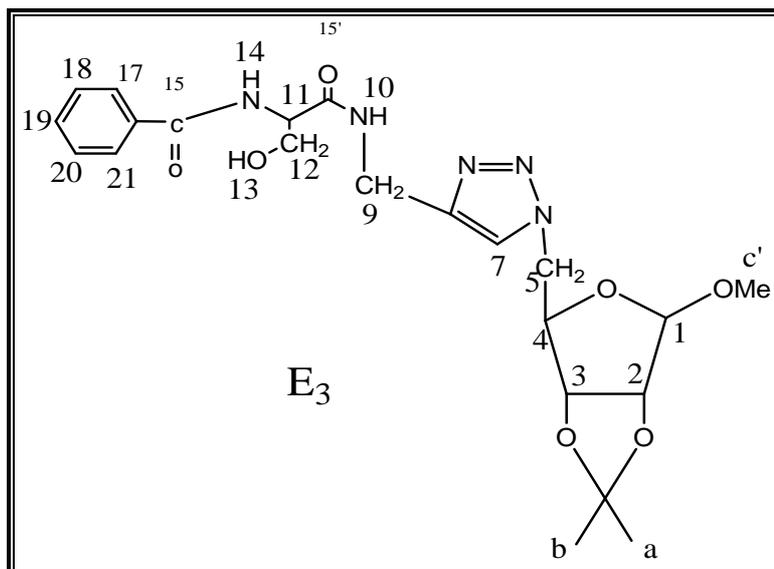
Rendement : 79%

RMN 1H δ (ppm) : 1,1 (4s, 12H, 4CH₃, H_{a,b,a',b'}) ; 3,49 (dd, 1H, CH, H₁₂, J=3, J=1,2) ; 3,8 (m, 1OH, 2CH₂, H₆, H₉, 6CH, H_{2,3,4,5,11,13}) ; 5,85 (d, 1H, H₁, J=1,2) ; 7,22 (m, 8H, H₇, H₁₀, H₁₄, H_{17,18,19,20,21})

RMN ^{13}C δ (ppm) : 25,1-26,3-26,6-26,9 (C_{a,b,a',b'}) ; 35,3 (C₉) ; 63,3 (C₁₂) ; 66,2 (C₆) ; 127,6-128,9 (C₁₆₋₁₇₋₁₈₋₁₉₋₂₀₋₂₁) ; 168,2-171,3 (C_{15-15'})

3.3. Ribose

Cycloaddition de l'alcyne D₂ avec l'azide B₃



Formule chimique : $C_{22} H_{29} N_5 O_7$

Masse moléculaire : 475 g/mol

Rendement : 88%

RMN 1H δ (ppm) : 1,19-1,34 (2s, 6H, 2CH₃, H_{a,b}) ; 3,24 (s, 3H, OCH₃) ; 3,4 (m, 10H, CH₂,CH, H_{5,9,12}, H_{2,3,4,11}) ; 4,88 (s, 1H, H₁), 7,2 (m, 8H, H₇, H₁₀, H₁₄, H_{17,18,19,20,21})

RMN ^{13}C δ (ppm) : 23,8-25,3 (C_{a,b}) ; 33,99 (C₉) ; 52,1(C₅) ; 61,69 (C₁₂) ; 130,8 (C₇) ; 127,3-127,4 (C₁₆₋₁₇₋₁₈₋₁₉₋₂₀₋₂₁) ; 166,8-170 (C_{15-15'})

Chapitre V :



Conclusion

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

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

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



Il ressort des résultats obtenus que la réaction entre les différents dipôles et le dipolarophile conduit à des glycosyl-1,2,3-triazoles optiquement purs avec des rendements satisfaisant (figure 5) séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice.

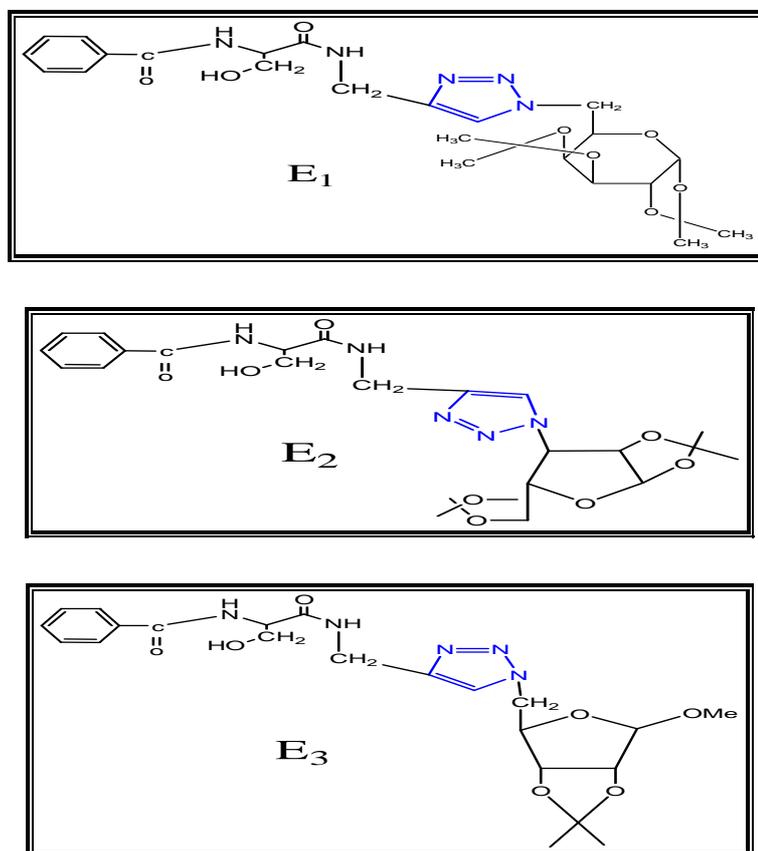


Figure 5