



Liste des abréviations

HCl	acide chlorhydrique
H ₂ SO ₄	acide sulfurique
Ac ₂ O	anhydride acétique
AscNa	ascorbate de sodium
A.JC	avant christ jésus.
NaN ₃	azoture de sodium
(CH ₃) ₃ SiN ₃	azoture de triméthylsilyle
Pénicilline G	benzylpénicilline.
SnCl ₄	chlorure d'étain(IV) ou tétrachlorure d'étain ou chlorure stannique
TsCl	chlorure de tosyle
CDCl ₃	chloroforme deutéré
CH ₂ Cl ₂	dichlorométhane
DMF	diméthylformamide
EtOH	éthanol
NaH	hydrure de sodium
NaHCO ₃	hydrogénocarbonate de sodium
MeOH	méthanol
KMnO ₄	permanganate de potassium
HIV	virus de l'immunodéficience humaine.
CuSO ₄	sulfate de cuivre (II)
Na ₂ SO ₄	sulfate de sodium



THF	tétrahydrofurane.
Na ₂ S ₂ O ₃	thiosulfate de sodium
TMSN ₃	triméthylsilyle
CCM	chromatographie sur couche mince
Eq	équivalent
° C	degrés Celsius
δ	déplacement chimique
mmol	millimole
μ	moment dipolaire électrique.
ppm	partie par million
Rf	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
RMN 1H	résonance magnétique nucléaire du proton
RMN 13C	résonance magnétique nucléaire du carbone 13
Rdt	rendement
TA	température ambiante



SOMMAIRE

Liste des abréviations	
Introduction générale.....	1

Chapitre 1:

Rappel bibliographique sur: -les huiles essentielles - La synthèse de dérivés de substances naturelles - Cycloaddition-1,3 dipolaire

I.Introduction	4
II.Huiles essentielles	4
II-1. Intérêt thérapeutique, écologique et économique des huiles essentielles	4
II.2. Composition Chimique des Huiles Essentielles	5
II.3. Terpènes.....	6
II.3.1. Définition des terpènes	6
II.3.2. Historique sur les terpènes	6
II.3.3. Différences classes des terpènes	7
II.4. Réactivité des monoterpènes	10
III. Synthèse de dérivés de substances naturelle	11
III.1. Introduction.....	11
III.2. Historique	12
III.2.1. Aspirine	12
III.2.2. Morphine	13
III.2.3. Pénicilline : vétéran des antibiotiques	14
III.2.4. Taxol : médicament contre le cancer	15
III.2.5. Nanolobatolide	16
III.2.6. Eleutherobin	17
IV. Synthèse et propriétés des molécules à motif triazolique	17
IV.1. Introduction	17
IV.2. Propriétés physico-chimiques des triazoles.....	19
IV.3. Propriétés biologiques des triazoles	20
IV.4. Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen	20
IV.5. Cycloaddition catalysée par le Cu(I)	21
IV.5.1. Introduction	21
IV.5.2. Généralité	22
IV.5.3. Approche mécanistique	23
V. Conclusion	25
Références bibliographique.....	26

Chapitre 2:

Conception de nouveaux triazoles par cycloaddition dipolaire-1,3

I. Introduction	31
II. Synthèse des dipôles	32
II.1. Préparation de galactopyranosylazide	33
II.1.1. Protection des sucres utilisés	33
II.1.2. Préparation du galactopyranosylazide	33



II.2. Préparation de 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)glucopyranosyle	33
II.2.1. Peracétylation des fonctions hydroxyles de glucose	34
II.2.2. Introduction d'azoture en position anomérique	34
III. Synthèse des dipolarophiles	35
III.1. O-alkylation	35
III.1.1. Préparation du thymol-O-alkylé	35
III.1.2. Préparation du bornéol-O-alkylé	37
IV. Cycloaddition-1,3 dipolaire	38
IV.1. Cycloaddition entre le thymol-O-alkylé et l'azidoglycinate	38
IV.2. Cycloaddition entre le thymol-O-alkylé et galactose-azide	39
IV.3. Cycloaddition entre le thymol-O-alkylé et benzophénone-azide	41
IV.4. Cycloaddition entre le thymol-O-alkylé et le glucose-azide	43
IV.5. Cycloaddition entre le bornéol-O-alkylé et le galactose-azide	44
V. Conclusion	45
Références bibliographique	45

Partie expérimental

I. Généralités	47
II. Synthèse des dipôles	48
II.1. Préparation des galactopyranosylazide	48
II.1.1. Protection des galactoses a	48
II.1.2. Tosylation du galactose Protégé	48
II.1.3. Substitution du tosylate par l'azoture	49
II.2. Préparation de 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle	50
II.2.1. 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-glucopyranose	50
II.2.2. 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle	51
III. Synthèse du dipolarophile	51
III.1. O-alkylation de thymol	51
III.2. O-alkylation de bornéol	52
IV. Cycloaddition-1,3 dipolaire	53
IV.1. Cycloaddition du thymol-O-alkylé avec l'azidoglycinate	53
IV.2. Cycloaddition du thymol-O-alkylé avec galactose-azide	54
IV.3. Cycloaddition du thymol-O-alkylé avec benzophénone-azide	55
IV.4. Cycloaddition du thymol-O-alkylé avec Glucose-azide	55
IV.5. Cycloaddition du bornéol-O-alkylé avec galactose-azide	56
V. Conclusion générale	57



Introduction générale

Les plantes représentent une source immense de molécules chimiques complexes exploitées par l'Homme dans l'industrie des parfums, agro-alimentaire, cosmétique et pharmaceutique. La plupart des végétaux renferment des huiles essentielles ; ils sont alors appelés « plantes aromatiques ». Ces huiles essentielles se trouvent dans de nombreuses parties de la plante : le bois, les feuilles, les fruits, les écorces, les graines et les racines. Ce sont des mélanges complexes constitués de plusieurs dizaines, voire de plus d'une centaine de composés, principalement des terpènes et de composés aromatiques.

Dans le but d'élaborer de nouveaux produits à haute valeur ajoutée, nous nous sommes intéressés aux substances issues de produits naturels tels que les huiles essentielles dont les constituants principaux sont des monoterpènes. Ces derniers représentent une famille de molécules naturelles abondantes, de faible coût et possédant des propriétés olfactives et biologiques notables. La valorisation de ces substances naturelles passe par leur fonctionnalisation dans le but d'accroître l'activité biologique reconnue de la molécule naturelle ou de découvrir de nouvelles activités.

Notre travail de recherche consiste à fonctionnaliser le thymol et le bornéol (figure 1) contenus dans l'huile de thym et dans les huiles essentielles végétales de plusieurs autres plants ^[1-2].

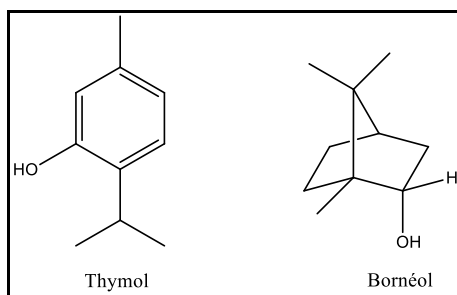


Figure 1 : Structure de thymol et de bornéol.

Ces composés naturels présentent des propriétés biologiques et pharmacologiques tels que antimutagène, antitumorale, antioxydant, anti-inflammatoire activité antifongique ^[2-4]. Il a permis aussi de réduire considérablement le temps de guérison de blessures profondes ^[5-6]. Sauf que dans la plupart des cas ces propriétés ont été étudiées sur les huiles essentielles mélange de plusieurs constituants. Notre objectif est d'introduire une insaturation (triple liaison) par une O-alkylation sur ces composés suivie



d'une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3. Nous espérons que ces modifications chimiques contribueront à la valorisation de ces molécules en rendant moins toxiques et ou plus puissants.

Notre mémoire est composé de 2 chapitres :

- ✚ Le premier chapitre sera consacré à bref rappel bibliographique sur les huiles essentielles, la synthèse de dérivés de substances naturelles et la cycloaddition dipolaire-1,3.
- ✚ Le deuxième chapitre présentera nos propres travaux de synthèse et de caractérisation de dipôles, dipolarophiles et adduits.

En dernier, une conclusion générale et des perspectives viendront lors ce manuscrit.



Chapitre 1 :
Rappel bibliographique sur :
-les huiles essentielles
-la synthèse de dérivés de substances
naturelles
-la cycloaddition-1,3 dipolaire



I. Introduction

Dans ce chapitre un rappel bibliographique sur les huiles essentielles, la synthèse de dérivés de substances naturelles s'imposent, et comme nous allons mettre en œuvre la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 comme réaction clé de notre stratégie de synthèse, un aperçu sur cette réaction sera présenté.

Après le développement de la chimie, les huiles essentielles extraites de plantes ont commencé à livrer leurs secrets et leurs composants principaux ont été identifiés. Actuellement, plus de 100 000 substances sont connues ^[7]. Des recherches récentes ont montré que de bon nombre d'entre elles ont un rôle défensif pour les plantes ^[8].

II. Les huiles essentielles

Depuis des siècles, l'homme a utilisé les plantes dans plusieurs domaines, telles que la parfumerie, la pharmacologie et l'agroalimentaire.

Les huiles essentielles sont des substances volatiles et odorantes obtenues à partir des végétaux par entraînement à la vapeur d'eau. Elles se forment dans un grand nombre de plantes comme produits du métabolisme secondaire ^[9]. Les huiles essentielles sont des mélanges liquides très complexes. Elles ont des propriétés et des modes d'utilisation particuliers et ont donné naissance à une branche nouvelle de la phytothérapie : l'aromathérapie ^[10].

Les huiles essentielles ont, à toutes époques, occupé une place importante dans la vie quotidienne de l'homme qui les utilisait autant pour se parfumer, aromatiser la nourriture ou même se soigner.

II-1. Intérêt thérapeutique, écologique et économique des huiles essentielles

Les huiles essentielles possèdent de nombreuses activités biologiques. En phytothérapie, elles sont utilisées pour leurs propriétés antiseptiques contre les maladies infectieuses d'origine bactérienne, par exemple contre les bactéries endocanaliaires ^[11] ou au niveau de la microflore vaginal ^[12] et d'origine fongique contre les dermatophytes ^[13]. Cependant, elles possèdent également des propriétés cytotoxiques [14] qui les rapprochent donc des antiseptiques et désinfectants en tant qu'agents antimicrobiens à large spectre.



Dans les domaines phytosanitaires et agroalimentaires, les huiles essentielles ou leurs composés actifs pourraient également être employés comme agents de protection contre les champignons phytopathogènes ^[15] et les microorganismes envahissant les denrées alimentaires ^[16].

Les huiles essentielles jouent un rôle écologique dans les interactions végétales, végétale-animales et pourraient même constituer des supports de communication par des transferts de messages biologiques sélectifs ^[17]. En effet, elles contribuent à l'équilibre des écosystèmes, et attirent les insectes responsables de la pollinisation, protègent les végétaux contre les herbivores et les rongeurs, possèdent des propriétés antifongiques, antibactériennes, allopathiques dans les régions arides et peuvent servir de solvants bioactifs des composés lipophiles ^[18-19].

Traditionnellement, les huiles essentielles sont présentes dans le processus de fabrication de nombreux produits finis destinés aux consommateurs. Ainsi, elles sont utilisées dans l'agroalimentaire (gâteaux, biscuits, soupe, sauce, chocolats, bonbons...) pour aromatiser la nourriture. Elles sont également utilisées dans l'industrie de la parfumerie, de la cosmétique et de la savonnerie. On les utilise aussi dans la fabrication des adhésifs (colle, scotch ...), et celle de la nourriture pour animaux, dans l'industrie automobile, dans la préparation des sprays insecticides. L'homéopathie et l'aromathérapie sont des exemples courants d'usage d'huiles essentielles en médecine douce, et leur popularité s'est accrue d'une façon considérable ^[20].

II.2. Composition Chimique des Huiles Essentielles

Dans les plantes, les huiles essentielles n'existent quasiment que chez les végétaux supérieurs. Elles sont produites dans le cytoplasme des cellules sécrétrices et s'accumulent en général dans des cellules glandulaires spécialisées, situées en surface de la cellule et recouvertes d'une cuticule. Elles peuvent être stockées dans divers organes : fleurs, feuilles, écorces, bois, racines, rhizomes, fruits ou graines ^[21].

Les huiles essentielles sont constituées principalement de deux groupes de composés odorants distincts selon la voie métabolique empruntée ou utilisée. Il s'agit des terpènes (mono et sesquiterpènes), prépondérants dans la plupart des essences, et des composés aromatiques dérivés du phénylpropane ^[22].

II.3. Les terpènes

II.3.1. Définition des terpènes

Les terpènes sont des molécules très volatiles fréquentes dans la nature, surtout dans les plantes où ce sont les principaux constituants des huiles essentielles. Les terpènes sont issus du couplage d'au moins 2 sous-unités isopréniques (2-méthylbuta-1,3-diène) à 5 carbones ^[23] (Figure 2).

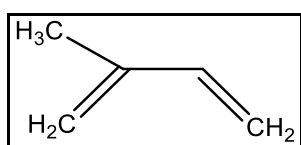


Figure 2 : Structure de l'unité isoprénique.

II.3.2. Historique sur les terpènes

Les substances monoterpéniques étaient parfaitement connues au début du XXe siècle. Par ailleurs, ce n'est qu'en 1910 que Semler détermine la structure correcte du premier composé sesquiterpénique; le β -santalène ^[23]. Il faut attendre ensuite trois ans pour que Keschbaum en 1913 établisse la structure du trans-2 trans-6 farnésol ^[23]; (Figure 3). C'est la deuxième structure sesquiterpénique décrite avec précision, depuis le nombre des terpènes naturels connus avoisinent des 5000, mono, sesqui, di, tri, et polyterpéniques.

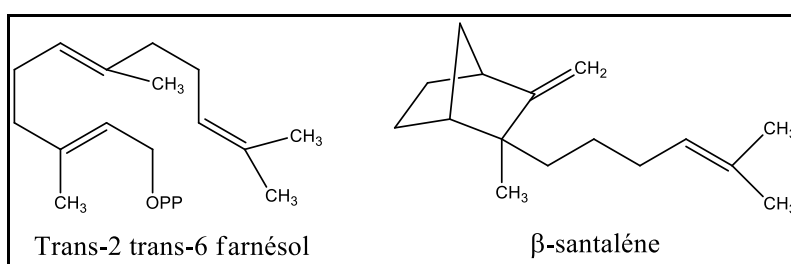


Figure 3 : structure des deux composés sesquiterpéniques.

En ce qui concerne les monoterpéniques, on en dénombre actuellement environ 200, répartis en une quinzaine de squelettes différents ^[23]. De ce nombre est, en réalité, exclu un groupe de composés tout à fait particulier, celui des « iridoides », présentant un enchaînement carboné cyclopentanique et initialement isolés comme substances de défense de certaines espèces de fourmis ^[23].



Plusieurs centaines d'autres sont actuellement connus; ils ont été isolés à partir des feuilles, des fruits, des graines, des racines et des écorces des dicotylédons, généralement sous la forme de β -D-glucosides. C'est la solubilité dans l'eau de ces derniers qui en permet ainsi la distribution dans tous les tissus de la plante, contrairement aux terpènes libres, insolubles, qui s'accumulent dans des glandes spécialisées. Toutefois, les monoterpènes libres sont généralement odorants alors que les glucosides sont inodores. Certains glucosides peuvent en revanche participer de façon intense au goût de certains plantes ou parties de plantes; c'est ainsi que le safran doit son goût particulier à la présence dans les étamines de la fleur, de la picrococcine, β -D-glucoside d'un aldéhyde ^[23] monoterpénique cyclique, le safranal; ce dernier de son côté, en apporte d'odeur caractéristique.

Pour ce qui est des sesquiterpènes, il y a environ 20 ans, 30 composés seulement étaient connus, répartis en une quinzaine de squelettes. Dix ans plus tard on en connaissait environ 300 répartis en 40 squelettes. Actuellement, près de 200 squelettes sont connus constituant un groupe d'environ 1000 composés ^[23].

Cet accroissement quasi exponentiel de nos connaissances au développement considérable des méthodes d'analyses immédiates au cours des 20 dernières années, notamment celui des méthodes chromatographiques sous toutes leurs formes et plus notamment de la chromatographie gazeuse, particulièrement bien adaptée à l'analyse des substances volatiles odorantes.

Selon le nombre de ces unités d'isoprène les terpènes sont classés en monoterpènes à 10 carbones, sesquiterpènes à 15 carbones, diterpènes à 20 carbones, etc ^[23].

La plupart des terpénoïdes sont des hydrocarbures mais on trouve aussi des alcools, aldéhydes et cétones.

II.3.3. Différences classes des terpènes

Monoterpènes

Ces composés contiennent deux unités isoprénique. Ils sont largement distribués dans la nature, en particulier dans les huiles essentielles. Ils sont importants dans l'industrie des parfums ^[24].

Les monoterpènes sont des métabolites secondaires de plantes qui sont généralement considérés comme l'auto-défense tactique contre les ennemis des plantes. L'activité biologique de monoterpènes ^[25]

^{29]} contre les nématodes, insectes, champignons phytopathogènes et d'autres espèces de ravageurs sont soupçonnés d'être liés à la nature et la position des groupes spécifiques ou substituants.

La figure 4 ci-dessous représente les monoterpènes en 3 catégories : acycliques, monocycliques et bicycliques.

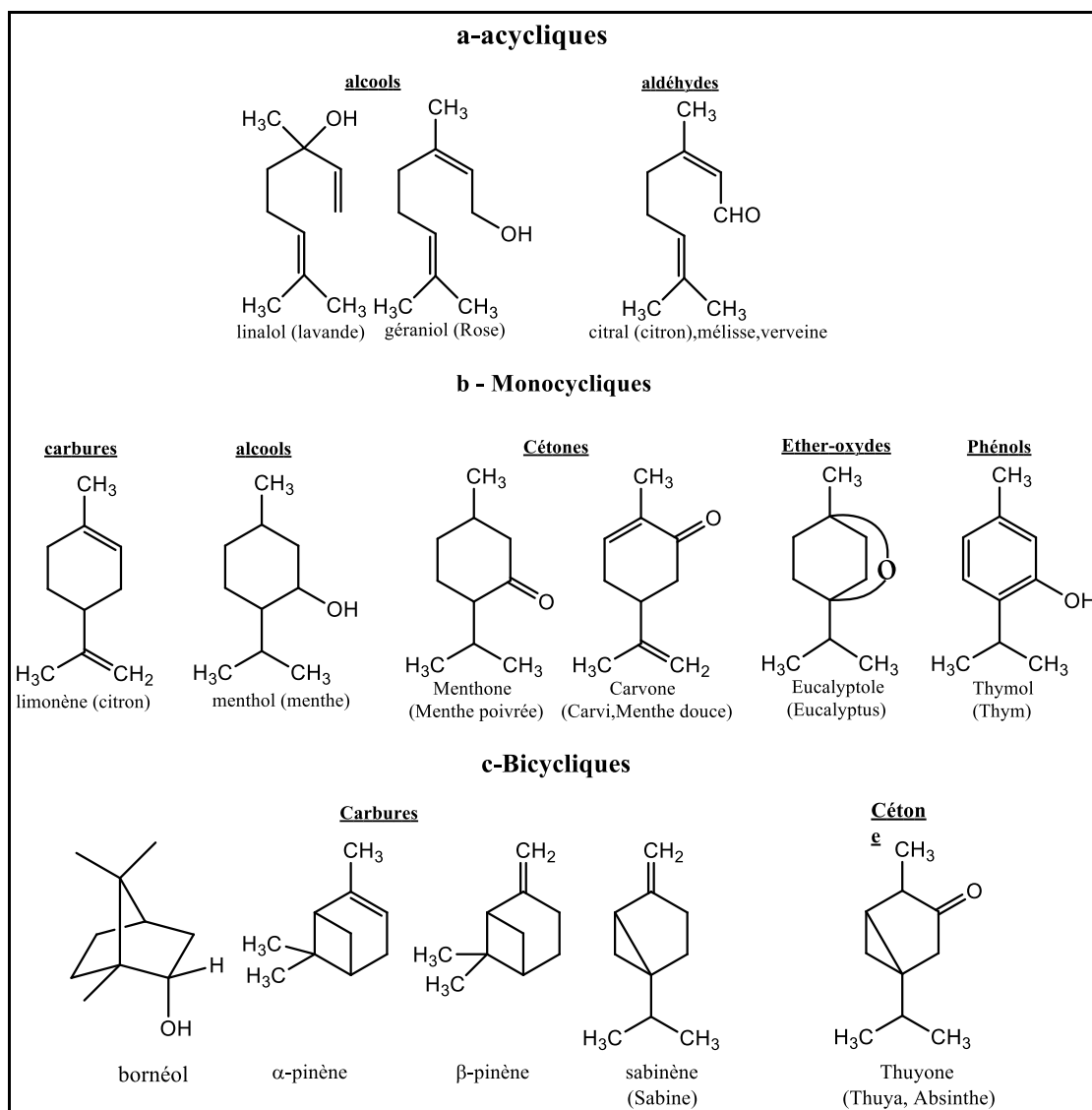


Figure 4 : Exemples des quelques monoterpènes.

Sesquiterpènes

Ils contiennent trois unités de l'isoprène. Ils sont trouvés dans beaucoup de systèmes vivants mais en particulier dans les plus hautes plantes ^[23].

Nous avons regroupé dans la figure 5 quelques exemples de sesquiterpènes.

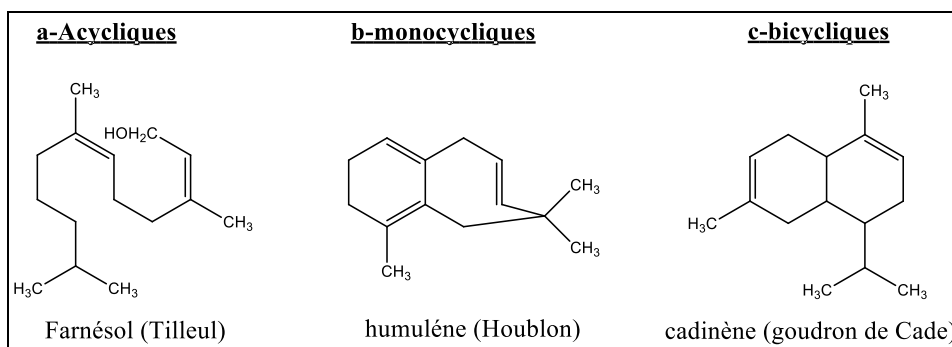


Figure 5: Exemples des quelques sesquiterpènes.

Diterpènes

Contiennent 20 atomes du carbone dans leurs squelettes de base. Ils sont composés de quatre unités de l'isoprène. Ils existent dans presque tous les règnes végétaux et appartiennent à plus que 20 types structurels ^[24] (Figure 6).

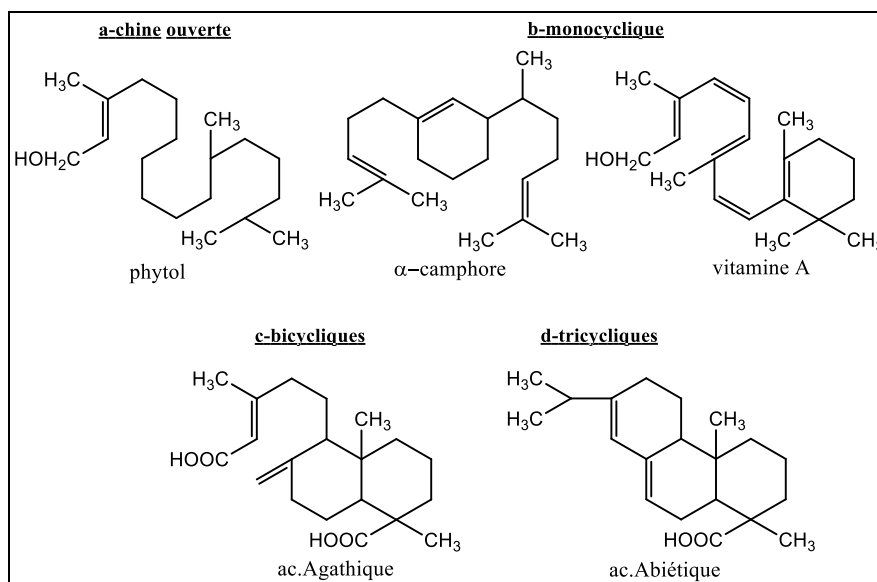


Figure 6 : Exemples des quelques diterpènes.

Composés aromatiques

Une autre classe de composés volatils fréquemment rencontrés est celle des composés aromatiques dérivés du phénylpropane (Figure7) [24]. Cette classe comporte des composés odorants bien connus



comme la vanilline, l'eugénol, l'anéthole, l'estragole et bien d'autres. Ils sont davantage fréquents dans les huiles essentielles d'Apiaceae (persil, anis, fenouil, etc.) et sont caractéristiques de celles du clou de girofle, de la vanille, de la cannelle, du basilic, de l'estragon, etc [24].

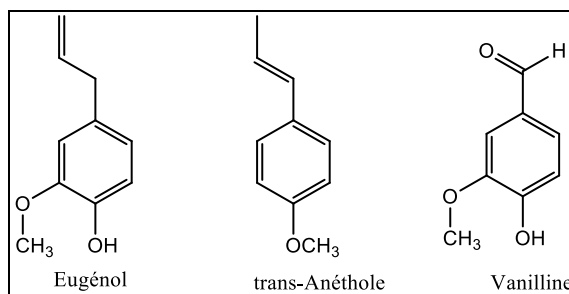


Figure 7 : Exemples de composés aromatiques.

II.4. Réactivité des monoterpènes

La valorisation de ces produits naturels, peu onéreux, apparaît tout à fait abordable vu les fonctionnalités qu'ils portent pour réaliser la synthèse de produits possédant une valeur ajoutée attractive. En effet, ces molécules sont intéressantes d'un point de vue structural et stéréochimique. Elles possèdent en effet différents squelettes avec un nombre d'atomes de carbone fixe, et on dénombre souvent un ou plusieurs carbones asymétriques dans leur composition. La réactivité des fonctions portées par les monoterpènes et la potentialité de créer de nouveaux motifs et centres stéréogènes font de cette famille de composés des substrats intéressants pour la préparation de nouvelles molécules. La figure 8 résume les potentialités des monoterpènes [30].

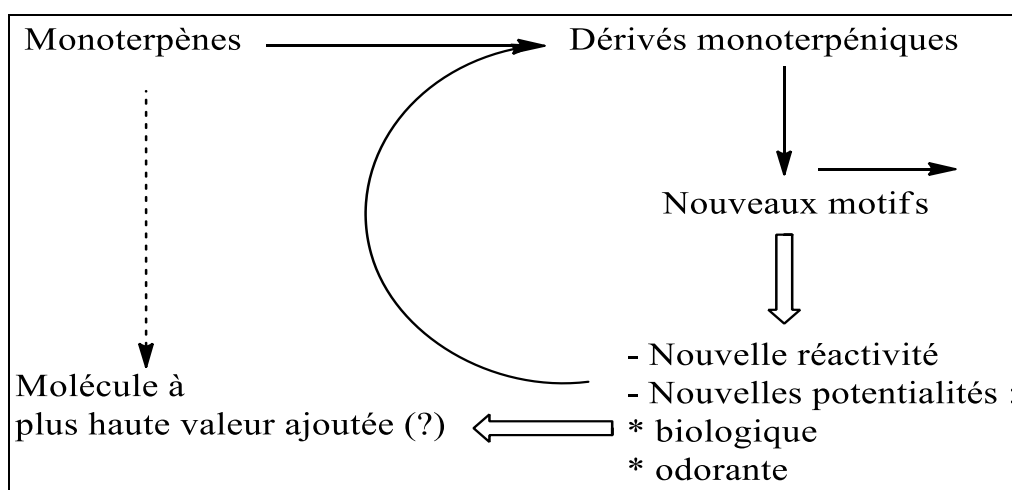


Figure 8 : Principe de la fonctionnalisation de monoterpènes.



III. Synthèse de dérivés de substances naturelle

III.1. Introduction

Chez les primates comme le chimpanzé, l'alimentation avec une plante aux principes amers du genre *Vernonia* (Asteraceae) est constatée pour se débarrasser des vers intestinaux qui gonflent son estomac, malgré que cette plante ne fasse pas partie de son régime alimentaire lorsqu'il n'est pas malade ^[31].

Depuis, l'homme, par un apprentissage fait sans doute de beaucoup d'échecs et de quelques réussites, a expérimenté sur lui-même des remèdes tirés du monde végétal et parfois du monde animal. Certains de ces remèdes sont devenus des classiques de la pharmacopée moderne. Nous citerons le principal remède contre la douleur, la morphine extraite du pavot (*Papaver somniferum*, Papaveraceae) et celui contre le paludisme, la quinine extraite des quinquinas (*Cinchona* spp, Rubiaceae). Ces succès ont autorisé des recherches au XXe siècle sur les substances naturelles qui ont abouti à partir de plantes médicinales ou vénéneuses à l'isolement de deux grandes classes d'anticancéreux, les alcaloïdes bi-indoliques comme la vinblastine isolée de la Pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*, Apocynaceae) et le taxol isolé des ifs (*Taxus* spp, Taxaceae) ou une nouvelle classe d'antipaludiques, les dérivés de l'artémisinine ^[31].

Leurs structures chimiques ont servi également de modèles à la synthèse de dérivés moins toxiques et parfois plus puissants comme le taxotère et la navelbine ^[32]. Cette opération d'amélioration des performances des produits par la synthèse appelée chimie médicinale nécessite des allers-retours permanents entre les laboratoires de chimie et ceux de pharmacologie.

Deux grandes voies d'exploration pharmacologique de la biodiversité ont été utilisées pour aboutir à ses résultats :

- ✚ La première passe par la connaissance des pharmacopées traditionnelles qui est l'inventaire des plantes médicinales utilisées par un groupe culturel donné.
- ✚ La seconde est le criblage systématique de la flore et de la faune d'un écosystème. Ces deux approches nécessitent de la même manière une confirmation de l'intérêt médicinal de la préparation testée. Cela passe par des modèles biologiques qui miment



autant que possible la maladie humaine ou des mécanismes de mise en place ou de fonctionnement de cette maladie.

Aujourd'hui près de 60% des médicaments sur le marché sont issus de substances naturelles. Plus de la moitié des médicaments mis au point en chimiothérapie anticancéreuse dérivent de substances naturelles, qu'ils s'agissent de substances naturelles proprement dites, de dérivés de ces substances par modification du squelette initiale de la molécule ou de molécules synthétisées en s'inspirant de modèles naturels. C'est le cas par exemple du docétaxel (Taxotère), et de la vinorelbine ^[32].

III.2. Historique

III.2.1. Aspirine

Il y a plus de 2000 ans, les Sumériens utilisaient des feuilles de saule (*Salix alba* L. de la famille des Salicacées), comme antidouleur. Hippocrate (460-377 A.JC) préconisait une décoction d'écorce de saule blanc pour soulager les douleurs de l'accouchement et faire baisser la fièvre.

En 1835, Karl J. Löwig ^[33] isole et identifie l'acide salicylique comme principe actif d'une autre plante à propriétés antipyrétiques, la reine des prés (*Spirea ulmaria*). L'acide salicylique (figure 9) a des effets secondaires trop prononcés (mauvais goût, irritation de la bouche et de l'estomac).

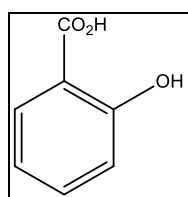


Figure 9 : Acide salicylique.

Une réaction chimique permet d'obtenir un dérivé tout aussi actif, mais moins désagréable; il s'agit de l'acide acétylsalicylique ^[34] (schéma 1) plus connu sous le nom d'aspirine, Sa synthèse a été mise au point par Félix Hoffmann en 1897 puis commercialisée par Bayer en 1899 comme antipyrétique, anti-inflammatoire (arthrite) et analgésique. C'est le premier médicament commercialisé et dérivé d'une substance naturelle.

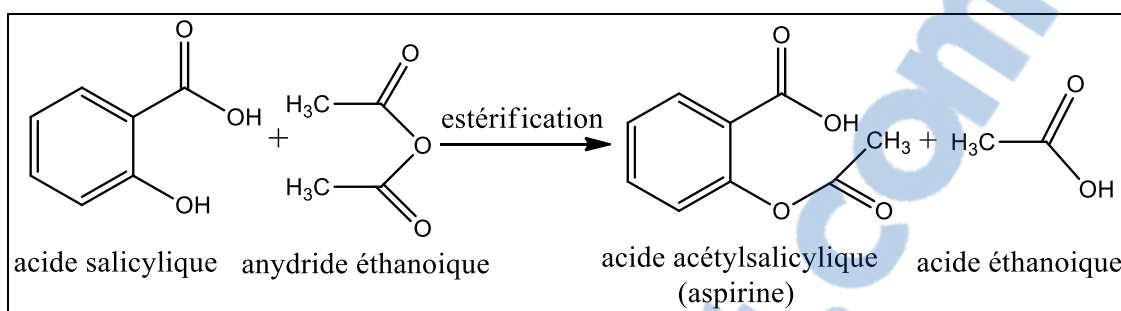


Schéma 1: Acétylation de l'acide salicylique conduisant à l'acide acétylsalicylique.

En 1997, 40 000 tonnes de cet anti-inflammatoire sont produits dans le monde. C'est aussi un antiagrégant plaquettaire préconisé pour le traitement de l'infarctus du myocarde. ainsi, l'un des médicaments les plus consommés au monde provient du saule blanc et de la reine-des-prés: il s'agit de l'aspirine [35].

III.2.2. Morphine

La morphine est la première substance naturelle commercialisée comme médicament [36-37].

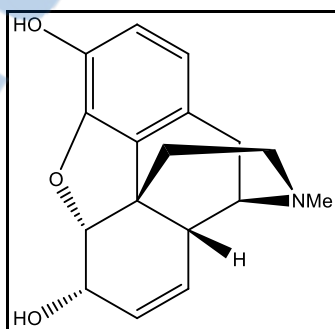


Figure 10 : Molécule de morphine.

Les Sumériens utilisaient déjà cette plante en 3400 (A. JC) comme analgésique et drogue euphorisante... « La fleur du Bonheur ». Elle contient une substance naturelle de la famille des opioïdes: la morphine, qui fut isolée par Friedrich Serturmer en 1805 à partir d'opium [38]. Elle constitue l'un des analgésiques les plus puissants, toujours largement utilisé en médecine.

Plusieurs dérivés de la morphine ont été synthétisés (figure 11) soit pour en augmenter l'effet analgésique ou diminuer l'effet narcotique.

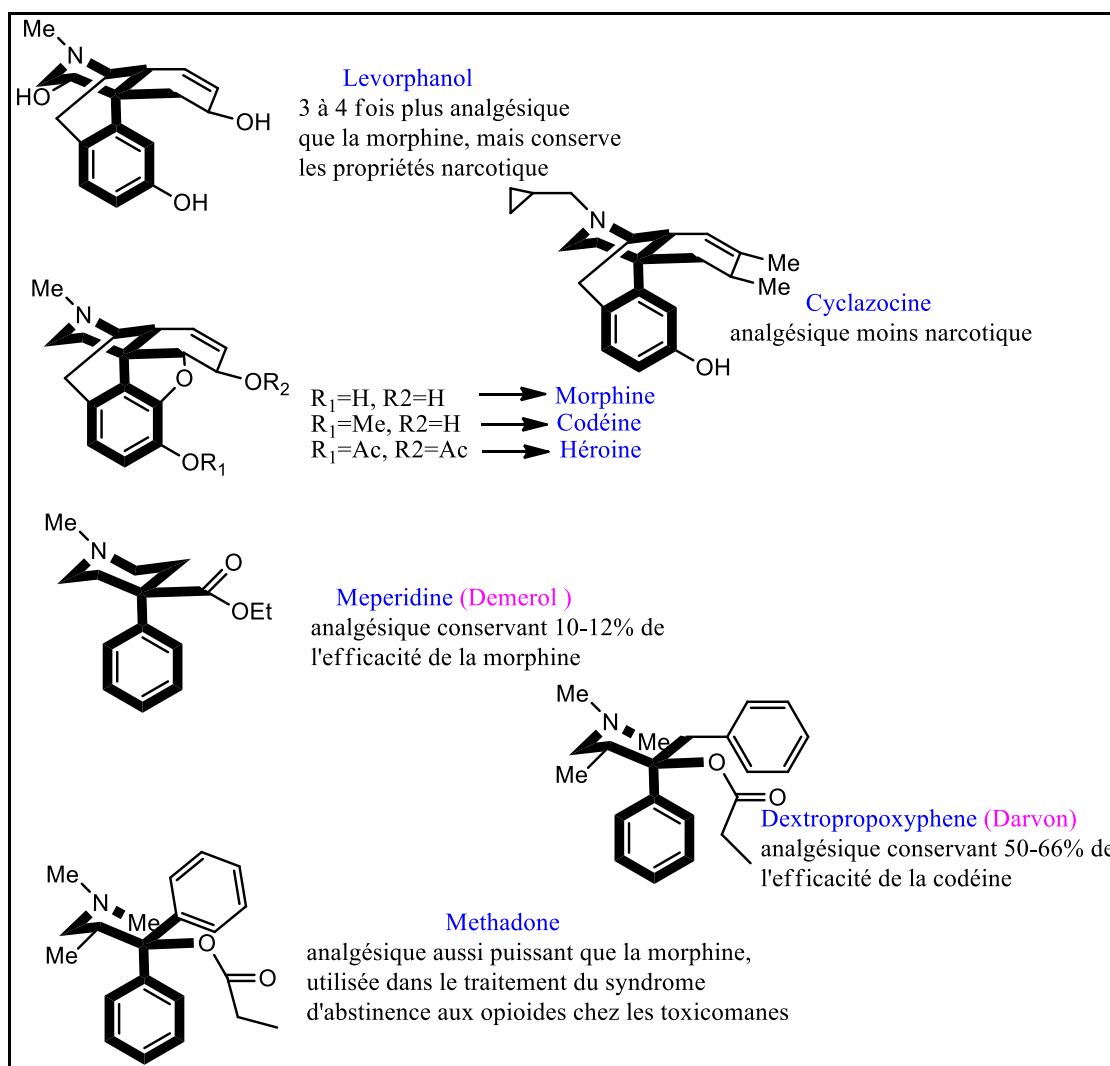


Figure 11 : Simplification du Squelette de Base (les Morphinoïdes).

III.2.3. Pénicilline : vétéran des antibiotiques

En 3 septembre 1928, de retour de vacances, le docteur Alexander Fleming retrouve son laboratoire londonien et ses cultures de staphylocoques [39]. Il a la mauvaise surprise de constater leur contamination par un champignon microscopique, *Penicillium notatum*, utilisé dans un laboratoire voisin, il a le réflexe de les examiner attentivement. Il constate que les staphylocoques ne se développent pas à proximité du champignon, il émet alors l'hypothèse que ce dernier synthétise une substance qui bloque le développement de la bactérie et l'appelle « pénicilline ». Fleming publie sa découverte en 1929 et signale les possibilités thérapeutiques [40]. Mais la pénicilline est très difficile à purifier et isoler en quantités appréciables et elle est



bientôt oubliée. Il faut attendre une dizaine d'années avant qu'elle revienne sur le devant de la scène.

La recherche d'agents anti-infectieux a été très active dès le début du vingtième siècle et en particulier pendant la première guerre. L'infection des blessures était la première cause de mortalité des combattants, quelques scientifiques de l'université d'Oxford se souviennent des travaux de Fleming sur la pénicilline et les premiers essais sur les êtres humains commencent. Les résultats sont spectaculaires, des infections auparavant potentiellement mortelles sont guéries en quelques semaines grâce à la pénicilline. Elle acquiert très vite le statut de « médicament miraculeux ». Sa structure chimique est représentée dans la figure 12 ci-dessous.

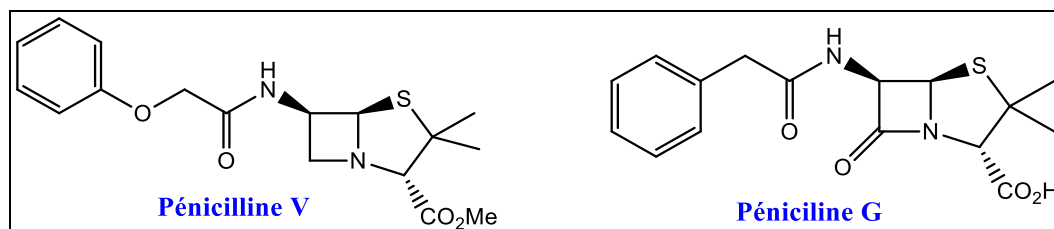


Figure 12 : Structure de la phénoxy-méthyl-pénicilline ou « pénicilline V ». Et de la benzyl-pénicilline ou « pénicilline G ».

III.2.4. Taxol : médicament contre le cancer

Cette substance a été découverte en 1962 au cœur de la forêt californienne à partir de l'arbre *Taxus brevifolia*, et il s'est avéré un médicament puissant contre le cancer, il empêche la réplication des cellules cancéreuses en agissant sur les microtubules.

Bien qu'extrêmement efficace, le taxol n'est pas assez disponible, pour 1 kilogramme de taxol il faut abattre 1000 arbres, sachant que cet arbre met 200 ans pour atteindre sa maturité, d'où la nécessité de le synthétiser au laboratoire.

La première synthèse a été réalisée par Nicolaou en 1994 ^[41], mais plusieurs autres méthodes ont été proposées, dont une à partir de la verbénone, produit naturel d'oxydation de la pinène. Cette méthode a été proposée par Wender ^[42].

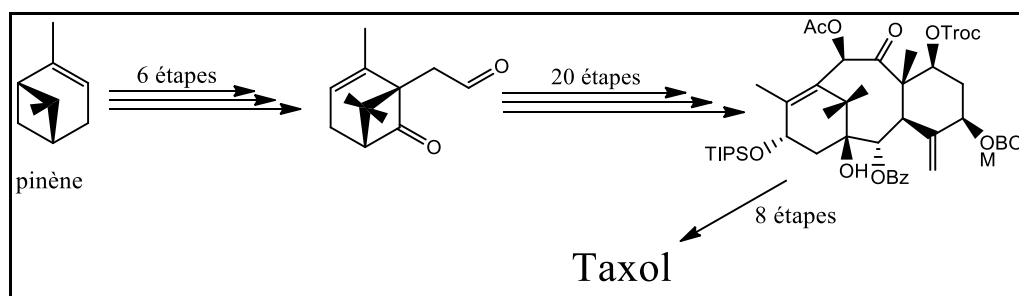


Schéma 2 : synthèse du taxol.

III.2.5. Nanolobatolide

Le corail doux de Formose du genre *Sinularia* a été collecté au large des côtes du Taiwan et à partir duquel on a extrait le nanolobatolide qui possède une activité antineuroinflammatoire et neuroprotectrice importante. Ce composé peut être synthétisé à partir du menthone par une cycloaddition de diels alder :

Le nanolobatolide est une molécule isolé à partir du corail *Sinularia nanolobata*, il promet une activité biologique relative à des maladies neurologiques dégénératives comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer.

Chen et son équipe ^[43] ont pu synthétiser le nanolobatolide à partir du menthone en réalisant une expansion du cycle pour former un cycle à 7 éléments suivi d'une insertion d'un carbonyle avec un groupement vinyl. Le traitement de ce système avec un acide de Lewis conduit à une cyclisation de Nazarov pour former un cyclopentenone (schéma 3).

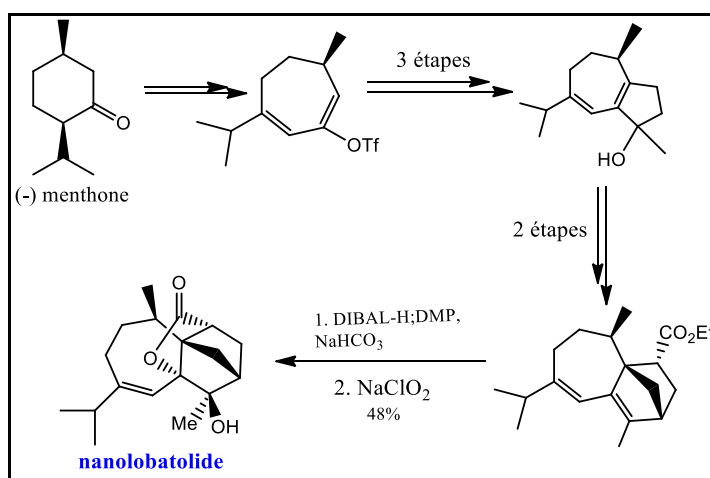


Schéma 3 : Synthèse de nanolobatolide.

III.2.6. Eleutherobin

C'est un nouveau produit isolé à partir de corail douce et qui est extrêmement toxique contre les cellules cancéreuses, il induit l'arrêt du processus mitotique.

Vu que l'eleutherobin n'est pas assez disponible dans la nature, il a été synthétisé à partir de la phellandrène (schéma 4) [44].

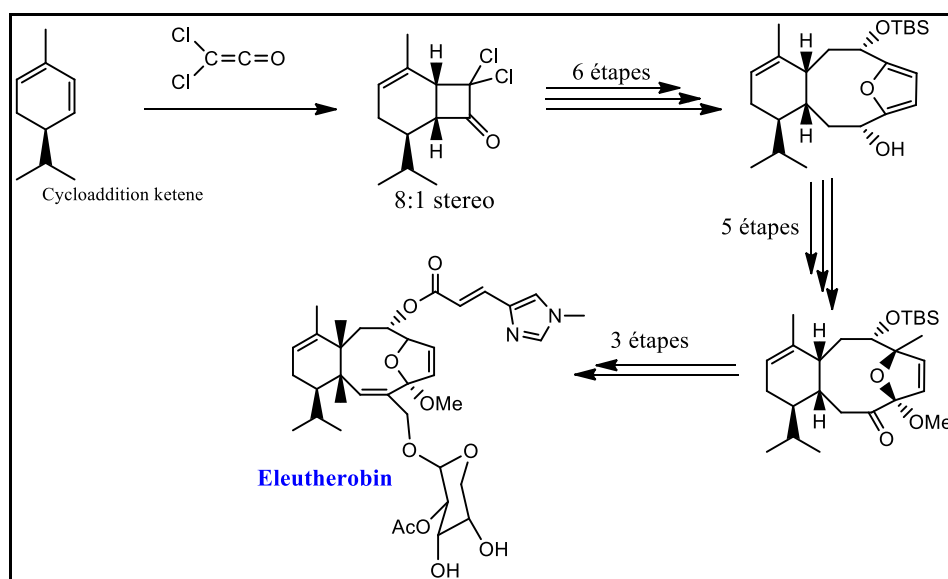


Schéma 4 : Synthèse d'Eleutherobin.

IV. Synthèse et propriétés des molécules à motif triazolique

IV.1. Introduction

La littérature offre un nombre important d'exemples concernant les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Mais puisque nos réactions seraient limitées à la cycloaddition des azides sur les alcynes, nous nous sommes intéressés surtout aux 1,2,3-triazoles obtenus par cette méthode.

Parmi les nombreuses méthodes de préparation des hétérocycles pentagonaux, les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 constituent un élégant procédé de synthèse. Bien que ce type de réaction ait été signalé épisodiquement pendant la première moitié du XXème



siècle ^[45,46] c'est à R. HUISGEN et al. ^[45-49] que l'on doit tout particulièrement l'essor de cette chimie.

Dès 1963, R. HUISGEN ^[3] proposa un mécanisme réactionnel dont l'aspect concerté diffère de l'interprétation radicalaire proposée par R.A. FIRESTONE ^[50-51]. Il semble actuellement bien établi ^[48] que la réaction procède selon un mécanisme concerté. Ce mécanisme a fait l'objet de très nombreuses études expérimentales et théoriques. Le problème de la réactivité et de l'orientation de la cycloaddition a attiré l'attention de beaucoup de chercheurs ^[51-63]. L'étude des facteurs qui gouvernent cette orientation met souvent l'accent sur l'importance des encombrements stériques bien que les effets électroniques ne soient pas négligeables.

Au cours de la cycloaddition, il est admis que le dipôle et le dipolarophile qui possèdent des systèmes π à 4 et 2 électrons respectivement, s'approchent dans deux plans parallèles pour conduire après rehybridation du système à la formation de deux nouvelles liaisons σ , ainsi à un hétérocycle à cinq chaînons (schéma 5).

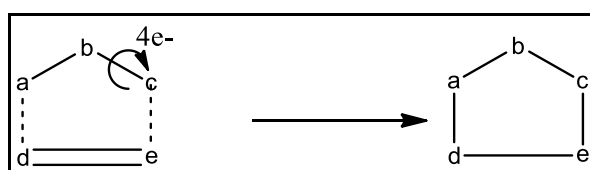


Schéma 5 : formation de l'hétérocycle à cinq chaînons.

R. HUISGEN ^[64] a défini un dipôle comme étant la forme limite d'un système a-b-c dans lequel « c » est un centre anionique ayant une paire d'électrons. L'addition d'un tel dipôle à une double ou triple liaison d-e, le dipolarophile, s'accompagne d'un transfert cyclique et conduit à la formation d'un cycle à cinq chaînons (schéma 6).

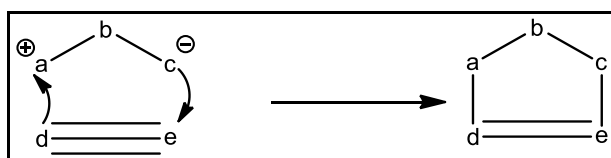


Schéma 6 : Mécanisme de la réaction de cycloaddition.

La littérature offre un nombre important d'exemples concernant les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Mais puisque nos réactions se limitent à la cycloaddition des

azides sur les alcynes, nous nous sommes intéressés dans notre étude bibliographique, à ce type de réactions et surtout à la réaction de cycloaddition catalysées par le cuivre(I).

IV.2. Propriétés physico-chimiques des triazoles

Les triazoles font partie de la famille chimique des azoles, qui sont des composés hétérocycliques à cinq chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes, dont au moins un atome d'azote. Les triazoles existent sous la forme de deux isomères : 1,2,3- ou 1,2,4-triazoles, chacun d'eux existant sous deux formes tautomères, 1a, 1b et 2a, 2b, respectivement (Schéma 7).

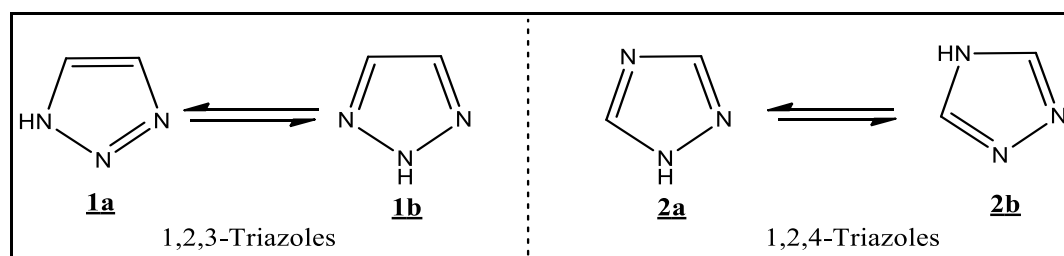


Schéma 7: Structures chimiques des triazoles et leurs formes tautomères.

Elguero et al. Se sont intéressés aux équilibres acido-basiques et à la tautomérisation des 1,2,3-triazoles, phénomènes qui sont pour beaucoup à l'origine de leurs propriétés biologiques, chimiques et physico-chimiques. ^[65] Ainsi, les 1,2,3-triazoles existent sous la forme 1b en phase gazeuse, et sous forme de mélanges (1a + 1b) en phase solide et liquide (Schéma 7). ^[65] La tautomérisation 2a / 2b des 1,2,4-triazoles a aussi été étudiée.

Les triazoles sont généralement stables dans les conditions standards. ^[66-67] Le Tableau 1 résume quelques unes de leurs propriétés physico-chimiques.

Molécule	% N	T _f (°C)	T _{eb} (°C)	ΔH_f (Kj/Kg)	pK _a	μ (10 ⁻³⁰ C.m)
1,2,3-triazole	61	23	203	2690	9,4	3,23
1,2,4-triazole	61	121	260	2345	10,1	9,61

Tableau 1 : Quelques propriétés physico-chimiques des triazoles (μ : moment dipolaire électrique). ^[66]



IV.3. Propriétés biologiques des triazoles

Les triazoles possèdent un certain nombre de caractéristiques valorisables dans le contexte de la découverte de principes bioactifs susceptibles d'interagir avec des poches enzymatiques. Par exemple les triazoles sont stables à l'hydrolyse acide ou basique, ainsi qu'aux conditions de réduction ou d'oxydation. Dans le même temps, le 1,2,3-triazole possède un moment dipolaire élevé (environ 5 D) et est censé participer à des liaisons hydrogène, ainsi qu'à des interactions dipôle-dipôle et d'empilements π - π . En outre, nombre de dérivés triazoliques résistent à la dégradation métabolique.

La bibliographie indique que des molécules à motifs 1,2,3-triazole (1a) ou 1,2,4-triazole (2a), sont utilisées comme intermédiaires de synthèse dans la préparation de nombreux principes actifs médicamenteux.^[68] Elles sont en effet associées à des propriétés pharmacologiques diverses, telles que des activités antivirales,^[69] anti tumorales,^[70] antimicrobiennes,^[71] antiépileptiques, antiallergiques (antihistaminiques),^[70-71] anti-prolifératives,^[72] antibactériennes,^[71-73] anti-inflammatoires,^[74] ou antifongiques.^[75-76] Le noyau triazole est également rencontré dans des dérivés de type nucléoside, où le cycle triazole remplace la base pyrimidique en conférant aux molécules des propriétés antivirales (anti-HIV, en particulier)^[77-78] ou anti-tumorales.

IV.4. Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen

La cycloaddition dipolaire-1,3, qui est une réaction de cycloaddition entre un dipôle1,3 (azide dans notre cas) et un alcyne substitué pour former un cycle à 5 chaînons (Schéma 8), est la meilleure méthode pour la préparation de composés de type 1,2,3-triazoles [79-80].

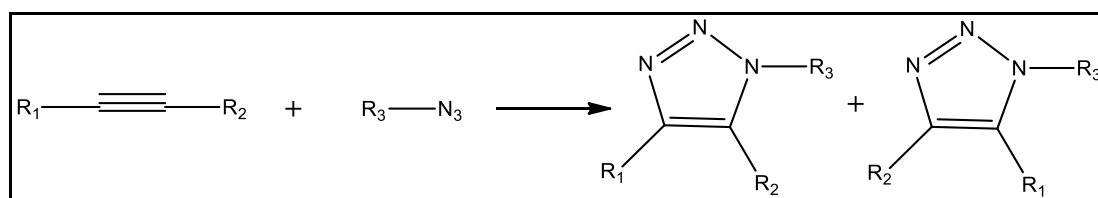


Schéma 8 : Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen.

D'une part, l'introduction d'un groupement azoture dans une molécule organique via une substitution nucléophile d'un halogénure ou l'ouverture d'un hétérocycle avec de l'azoture de sodium est aisée du fait que NaN_3 est un excellent nucléophile de part sa petite



taille ^[81].

D'autre part, plusieurs partenaires de cycloaddition peuvent être utilisés pour produire une large variété d'hétérocycles. Rolf Huisgen^[45-49] 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.

IV.5. Cycloaddition catalysée par le Cu(I)

IV.5.1. Introduction :

C'est en 2002 que la découverte du catalyseur de cuivre de manière indépendante par les groupes de Sharpless ^[82] et de Meldal ^[83], 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 (schéma 9). 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 al. ^[84], 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.

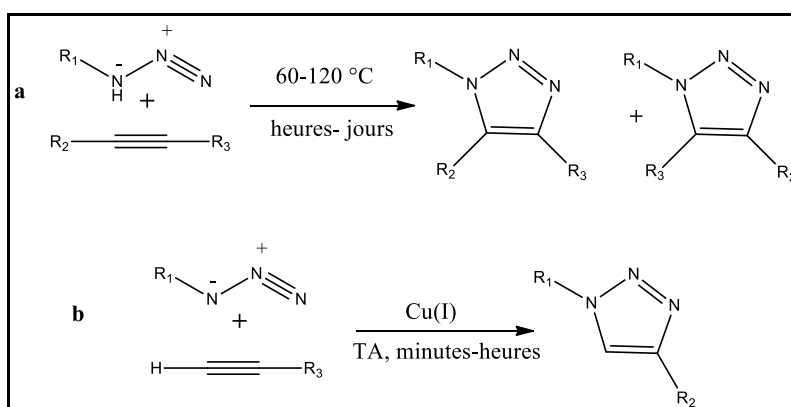


Schéma 9 : Régiosélectivité de la réaction de Huisgen selon les conditions thermiques ou catalytiques.



IV.5.2.Généralité

Nous nous proposons tout d'abord d'effectuer une brève mise au point sur le concept de "Chimie Click "

La "Chimie-click" est un concept récent, développé par Sharpless et al ^[82-85]. 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. 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 ^[84,85]. 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 ^[86].

La notion de " Chimie-Click " englobe plusieurs familles de transformations chimiques:

Les cycloadditions, en particulier les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3, mais aussi les réactions du type Diels-Alder.

Les réactions nucléophiles d'ouverture de cycles, et en particulier les hétérocycles tendus tels que les époxydes, aziridines, sulfates cycliques, sulfamides cycliques, ions aziridium et ions épisulfonium.

La chimie des carbonyles, de type "non-aldol" (formation d'urées, de thiourées, d'hétérocycles aromatiques, d'éthers d'oximes, d'hydrazones et d'amides).

Les réactions d'addition sur des liaisons multiples carbone-carbone, en particulier les réactions d'oxydation telles que l'époxydation, la dihydroxylation, l'aziridination, mais aussi certaines réactions d'addition de Michaël.



C'est avec la découverte simultanée, en début de ce siècle, de Sharpless et al^[85]. Et de Meldal et al^[83], sur l'utilisation du cuivre au degré d'oxydation (I) comme catalyseur de cette cycloaddition-1,3, que le potentiel de cette réaction s'est considérablement développé.

La versatilité de la cycloaddition par « Chimie-click » tient du fait qu'elle n'est pas significativement affectée par les propriétés stériques et électroniques des groupements attachés sur l'azote et l'alcyne. Par exemple, les azotures reliés à un centre primaire, secondaire ou tertiaire, un groupe électroattracteur ou électrodonneur, un substituant aliphatique, aromatique ou hétéroaromatique réagissent tous généralement bien avec les alcynes terminaux possédant des groupements variés. De plus, elle peut être effectuée dans une variété de solvants organiques ainsi que dans l'eau, voire même dans les systèmes biologiques, et est douée d'une bonne tolérance par rapport à la plupart des groupes fonctionnels de la chimie organique et inorganique. D'autre part, la vitesse de la réaction catalysée est d'environ 10^7 fois supérieure à celle de la réaction non catalysée^[87], la rendant convenablement rapide dans les conditions de température ambiante, et permet une sélectivité complète pour le régioisomère 1,4, ce qui simplifie davantage les procédures de purification.

La "Chimie Click" est une puissante méthode de synthèse et elle compte divers applications dans les domaines de la chimie en phase solide^[88], de surface^[89], des polymères,^[90-91] des peptides^[92], des sucres pour la préparation de glycomimétiques^[93-94] etc .

IV.5.3. Approche mécanistique

L'équipe de Sharpless a étudié en détail les conditions réactionnelles optimales de cette réaction et deux procédures se sont démarquées par leur commodité et les avantages d'utilisation de cette réaction catalytique.

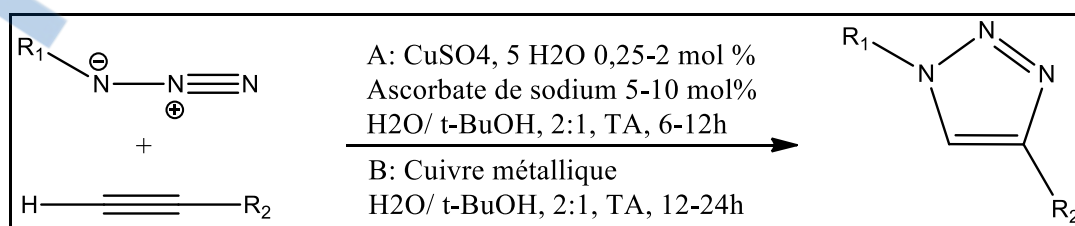


Schéma 10 : Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen catalysée par Cu(I).

Ces deux réactions sont effectuées en milieu aqueux, à température ambiante et ne requièrent aucune précaution particulière. L'espèce réactive du cuivre est le Cu(I). La procédure a fait intervenir le sel de cuivre (II) qui subit une réduction in situ par l'ascorbate de sodium. Lors de la procédure B, le catalyseur est introduit sous forme de Cu(0). Cette procédure est utile lorsque des composés sont plus ou moins tolérants à l'ascorbate de sodium. Le mécanisme de la réaction proposé par l'équipe de Sharpless^[85] est le suivant (schéma 11).

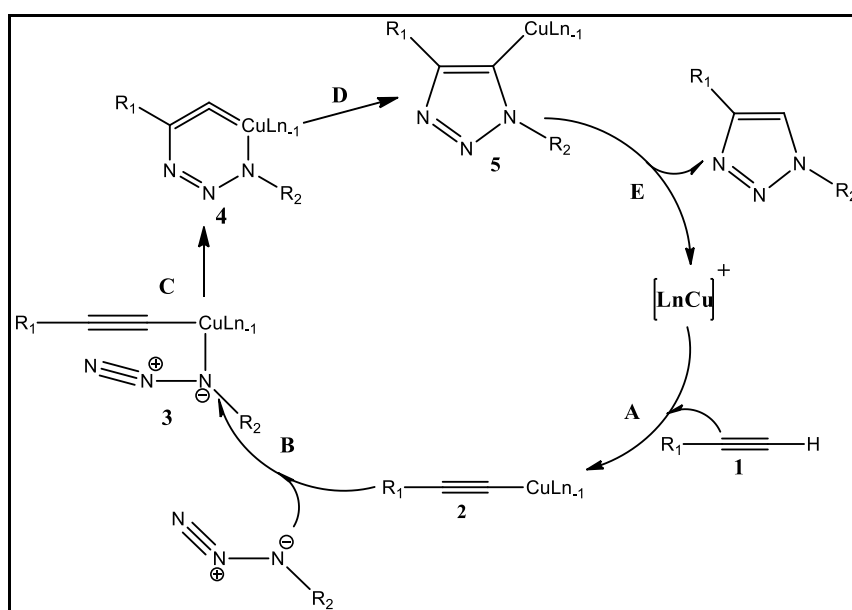


Schéma 11: Mécanisme conventionnellement accepté pour la réaction de Huisgen catalysée au Cu (I).

Ce mécanisme comporte certains intermédiaires réactionnels intéressants. Tout d'abord, la séquence débute par la coordination de l'alkyne sur le Cu(I), pour ensuite former l'acétylure de cuivre 2. Ce complexe est bien connu comme intermédiaire lors de la formation de liens C-C. Ensuite, l'azoture vient se coordiner au cuivre par l'atome d'azote le plus riche en électrons, pour former l'intermédiaire 3. Par la suite, l'azote terminal de l'azoture va attaquer le carbone C-2 de l'acétylure pour former un métallacycle de Cu(III) à six membres non usuel, l'intermédiaire 4. Ce dernier est possible grâce à la présence d'orbital d vide du cuivre. L'étape C est endothermique, mais la barrière d'énergie est toujours plus basse que celle observée lors d'une cycloaddition thermique, ce qui a pour effet d'augmenter considérablement la vitesse de la réaction catalysée par



le cuivre. Ensuite, la contraction de cycle favorable permettra d'obtenir un dérivé cuivré 5. Le cycle catalytique est terminé par la formation du cycle triazole suite à une protéolyse du composé.

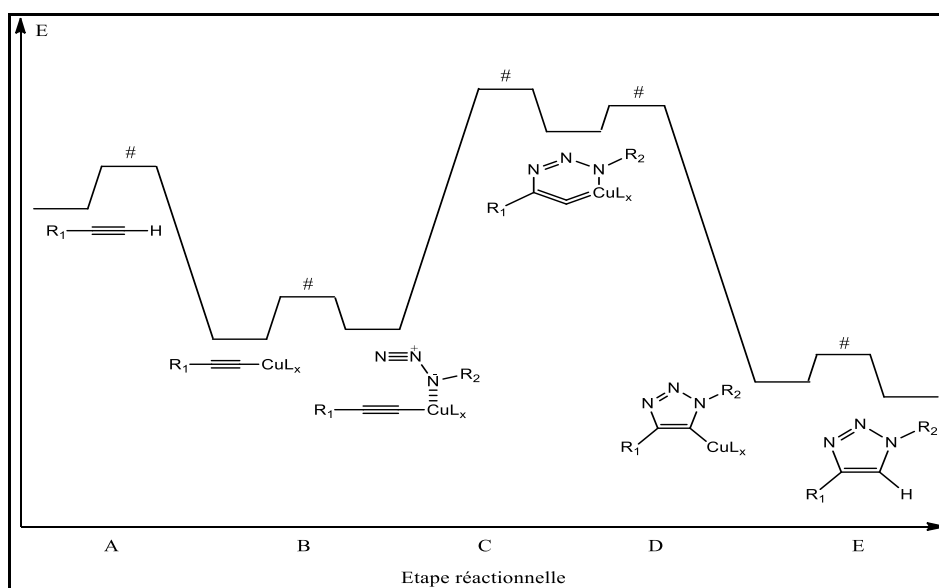


Figure 13 : Profil réactionnel de la réaction de cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre(I) entre un azoture et un alcyne terminal.

Mention nons que la cinétique de cette réaction peut être accélérée davantage par l'utilisation de ligands auxiliaires, lesquels permettent d'assister les transformations ainsi que de stabiliser le cuivre au degré d'oxydation 1.

V. Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons donné un rappel bibliographique sur les huiles essentielles et leurs constituants principaux ainsi que la



fonctionnalisation de monoterpènes, constituent une source de métabolites bioactifs potentiellement utiles pour l'Homme.

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen entre un azoture et un alcyne est sans aucun doute la meilleure méthode de synthèse des 1,2,3-triazoles. La « chimie click » est la version moderne non concertée de cette cycloaddition. Cette réaction est catalysée par le Cu(I) et forme un hétérocycle 1,2,3-triazole disubstituée en position 1,4. La beauté de cette réaction est sa régiospécificité, qui permet d'obtenir un seul régioisomère. Toutefois, il est possible d'obtenir les deux régioisomères 1,4 et 1,5 selon un processus thermique (concerté).

Références bibliographique

- [1] Tae-Ju Park, Yong-Soo Park, Tae-Gyun Lee, Hyunjung Ha, Kyong-Tai Kim. Inhibition of acetylcholine-mediated effects by borneol. *Biochemical Pharmacology*, Volume 65, Issue 1, 1 January 2003, Pages 83-90.
- [2] Santoyo S, Cavero S, Jaime L (2006) Supercritical carbon dioxide extraction of compounds with antimicrobial activity from *Origanum vulgare* L.: determination of optimal extraction parameters. *Journal of Food Protection* 69(2):369-375.



- [3] Seyed Mohammad Nabavi , Anna Marchese , Morteza Izadi , Valeria Curti , Maria Daglia, Seyed Fazel Nabavi, Plants belonging to the genus *Thymus* as antibacterial agents: *From farm to pharmacy, Food Chemistry* 173 (2015) 339–347.
- [4] Li YH, Sun XP, Zhang YQ (2008) The antithrombotic effect of borneol related to its anticoagulant property. *The American Journal of Chinese Medicine* 36(4):719-727.
- [5] Juhás S, Cikos S, Czikková S (2008) Effects of borneol and thymoquinone on TNBS-induced colitis in mice. *Folia Biologica* 54(1):1-7.
- [6] Li YH, Sun XP, Zhang YQ (2008) The antithrombotic effect of borneol related to its anticoagulant property. *The American Journal of Chinese Medicine* 36(4):719-727.
- [7] N. Malo, *10ième Journées Internationales*, Digne-Les-Bains 5-6-7 Sept. 1991 ; p. 28.
- [8] R. Anton. A. Lobstein. *Plantes aromatiques. Epices, aromates, condiments et huiles essentielles. 2005. Tec and Doc, Paris, 522.*
- [9] A.Sanon, M.Garba, J. Auger, J. Huiganrt, *Journal of Stored Products Research*, 2002, 38, 129.
- [10] Association Française de Normalisation, 1986, “Huiles essentielles”, AFNOR, Paris. NF T 75-006.
- [11] J. Pellecuer, M. Jacob, B. De Simeon, G. Dusart, M. Attisso, M. Barthez, L. Gourgas, B.Pascal, B. Tomei, *Plant. Méd. Phytothér.* 1980, 14, 83.
- [12] C. Viollon, J.P. Chaumont, D. Leger, *Plant Médicinale Phytothérapie* 1993, 26, 17.
- [13] J.P. Chaumont, D. Leger, *Plant Med. Phyto*, 1989, 23, 124.
- [14] A. Sivropoulou, E. Papanikolaou, C. Nikolaou, S. Kokkini, T. Lanaras and M. Arsenakis, *J. Agric. Food Chem.*, 1996, 44, 1202.
- [15] A. Zambonelli, A.Z. D Aurelio, A. Severi, E. Benvenuti, L. Maggi, A. Bianchi, *J. Essent. Oil Res.* 2004, 16, 69.
- [16] T. Mangena, N.Y.O. Muyima, *Lett. Appli. Microbiol.* 1999, 28, 291.
- [17] H. Robert, K.M. Waterman, G.Peter, Longman Scientific and Technical, 1993, U.K.
- [18] B.G. Kurt Torssell, *Natural Products Chemistry*. John Willy and Sons Limited. 1983, 401 p.
- [19] R. Croteau, *Chem. Rev.*, 1987, 87, 929.
- [20] F. Bakkali, Biological effects of essential oils – A review, *Food. Chem., Toxicol.* 2007.
- [21] J. Brunetton *Elément de phytochimie et pharmacognosie*, Paris : Lavoisier - Tech. And doc, 1987, 584.
- [22] V. A. Kurkin, *Chem. Nat. Compd.* 2003, 39,123.
- [23] Lorraine BOTTIN Déterminants de la variation moléculaire et phénotypique d’une espèce forestière en milieu insulaire: cas de *Santalum austrocaledonicum* en Nouvelle-Calédonie, Montpellier. 2006, Thèse
- [24] F. Chemat, M. Abert Vian, O. Dangles, *International Journal of Essential Oil Therapeutics* (2007).
- [25] Coats J. R.; Karr L. L.; Drewes C. D. *Naturally occurring pest bioregulators*, Paul A. H., (Ed.); ACS Symposium Series 449, Washington DC, 1999.
- [26] Tsao R.; Lee S.; Rice P. I.; Jencen C.; Coats J. R. *Synthesis and chemistry of agrochemicals-IV*, Don R. B., Josef G. F. and Gregory S. B.(Eds), ACS Symposium Series 584, Washington DC, 1995.
- [27] Tsao R.; Coats J. R. *Starting from nature to make better insecticides*, Chemtech, 1995, 25(7), 23–38. Open URL. Oh HK, Sakai T, Jones MB, Longhurst.
- [28] Charlwood B. V.; Charlwood K. A. *Methods in plants biotechnology*, by Charlwood B. V. and Banthorpes D. V., Academic Press Ltd. London, 1991.
- [29] Ben Arfa A.; Combes S.; Preziosi-Belloy L.; Gontard N.; Chalier P. *Antimicrobial activity of carvacrol related to its chemical structure*. *Letters in Applied Microbiology*, 2006, 43(2), 149.
- [30] Paul. J. Teisseire. *Chimie Des Substances Odorantes*. Technique documentation Lavoisier.1991 Paris, p 14, 25-30.
- [31] Bruneton : *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales*, Editions Lavoisier, Paris 1993.
- [32] Sévenet : *Plantes, Molécules et Médicaments*, Editions Nathan – CNRS, Paris 1994.



- [33] Lowig, C. J. J. *Prakt. Chem.* 1853, 60, 348. (Lowig (1803-1890), Privatdozent in Heidelberg, 1830-1833; professor at the University of Zurich, 1833-1853, and at the University of Breslau from 1853. Worked on organometallic compounds, discovered bromoform, other organic research.
- [34] C.GERHARDT, *Recherches sur les acides organique anhydres*, *Ann. De Chim, et de phys.* 1853, 3e série, 37, p.285-342.
- [35] Silverman, Richard B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, **1992**, Academic Press (ISBN: 0-12-643730-0).
- [36] Diederichsen, U.; Lindhorst, T. K.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Bioorganic Chemistry*, **1999**, Wiley-VCH (ISBN: 3-527-29665-4).
- [37] Patrick, G. *Medicinal Chemistry*, **2001**, BIOS Scientific Publishers Ltd (ISBN: 1-85996-207-6).
- [38] 13 Serturner FW. *Trommsdorff's Journal der Pharmazie fur Aerzte, Apotheker und Chemisten* 1805; 13:229–35.
- [39] Hogop Demi djian, *Marine prontuer, la pénicilline L. découverte d'un antibiotique. Culture science et santé*, **2006**.
- [40] Fleming, A. (**1929**) *Brit. J. exp. Path.* 10,226.
- [41] K. C. Nicolaou. P. G. Nantermet. H Ueno. R. K. Guy. 1 C'hctn. Sot. C%em C'oniorutr. **1994**. 295-296.
- [42] Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Granicher, C.; Houze, J. B.; Janichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciario, T. P.; Muhlebach, M.; Natchus, M.G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R.E.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* (**1997**), 119, 2755-2756.
- [43] Hau Man Cheng, Weiwei Tian, Philippe A. Peixoto, Bhartesh Dhudshia, and David Y.- K. Chen, *Synthesis of ent-Nanolobatolide*, *Angew. Chem. Int. Ed.* (**2011**), 50, 4165 –4168.
- [44] Xiao-Tao Chen, Samit K. Bhattacharya, Bishan Zhou, Clare E. Gutteridge, Thomas R. R. Pettus, and Samuel J. Danishefsky ,(1999). *The Total Synthesis of Eleutherobin*, *J. Am. Chem. Soc.* 121, 6563-6579.
- [45]: R. Huisgen, *Angew. Chem, intern.edit.*, **1963**, 12, 565
- [46]: R. Huisgen, *Bull. Soc. Chim.*, **1965**, 3431
- [47]: R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbich et H. Knupfer, *Tetrahedron*, **1969**, 17, 3.
- [48]: R. Huisgen, *Helv. Chem. Acta.*, **1967**, 50, 2421
- [49]: R. Huisgen, *J. org. Chem.*, **1976**, 41, 403.
- [50]: R. A. Firestne, *J. Org. Chem.*, **1968**, 32, 2285.
- [51]: R. A. Firestone, *J. chem. Soc.*, **1970**, (A), 1570
- [52]: 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.
- [53] Y. S. Sanghvi, B. K .Bhattacharya, G. D. Kini, S. S. Matsumoto, S. B. Larson, W. B. Jolley, RK. Robins, G. R. Revankar, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 336.
- [54]: H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today*, **2003**, 8, 1128.
- [55]: (a) S. Velaquez, R. Alvarez, C. Perez, F. Gago, E. De Clercq, J. Balzarini, M. J. Camarasa, *Antivir. Chem. Chemother.*, **1998**, 9, 481. (b) M. Yokoyama, E. Nakao, K. Sujino, S. Watanabe, H.Togo, *Heterocycles*, **1990**, 31, 1669.
- [56]: *Revue sur les 1,2,3-triazoles*: (a) H. Dehne, In *Methoden der Organischen Chemie*, E. Schumann, Ed., Thieme: Stuttgart, 1994, Vol. 8, p. 305 (b) H. Wamho., in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; A.R Katritzky., C. W. Rees, Eds., Pergamon: Oxford, 1984., 5, 669. (c) S. T.Abu-Orabi, M. A. Atfah, I. Jibril, F. M. Mari'I, *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, 26, 1461.
- [57]: M. D. Chen, S. J. Lu, G. P. Yuag, S. Y. Yang, X. L. Du, *Heterocyclic Comm.*, **2000**, 6, 421.
- [58]: S. S. Manfredini, C. B. Vicentini, M. Manfrini, N. Bianchi, C. Rutigliano, C. C. Mischiatì R., Gambari, *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, 8, 2343.



- [59]: (a) C. Peto, G. Batta, Z. Gyorgydeak, F. Sztaricskai, J. *Carbohydr. Chem.*, **1996**, 15, 465. (b) M. Kume, T. Kubota, Y. Kimura, H. Nakashimizu, K. Motokawa, M. Nakano, J. *Antibiot.*, **1993**, 46, 177.
- [60]: (a) R. Alvarez, S. Velazquez, A. San-Felix, S. Aquaro, E. D. De Clercq, C. F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M. J. Camarasa, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 4185. (b) A. San-Felix, R. Alvarez, S. Velazquez, E. De Clercq, J. Balzarini, M. Camarasa, *Nucleosides Nucleotides*, **1995**, 14, 595.
- [61]: (a) R. Alonso, M. J. Camarasa, G. Alonso, F. G. De las Heras, *J. Med. Chem.*, **1980**, 15, 105. (b) F. De la Heras, R. Alonso, G. Alonso, A. Contreras, R. Sanchez, *J. Med. Chem.*, **1979**, 22, 496.
- [62]: T. Kagitani, M. Minagawa, Y. Nakahara, R. Kimura, T. Tsubakimoto, R. Oshiumi, K. Sakano, 4-Nitro-1,2,3-triazole derivatives as radiosensitizers. JP 198762039525, 1987.
- [63]: R. Gree, F. Tonnard et R. Carrie, *tetrahedron*, **1976**, 32, 675.
- [64]: R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich and M. Knupfer, *Tetrahedron*, **1962**, 17, 3.
- [65] J.-L. M. Abboud, C. Foces-Foces, R. Notario, R. E. Trifonov, A. P. Volovodenko, V. A. Ostravskii, I. Alkorta, J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3013-3024. [66] C. Li, M. G. Finn, *J. Polym., Sci. Pol. Chem.*, **2006**, 44, 5513-5518.
- [67] (a) K. Schofiel, M. R. Grimmet, B. R. T. Keene, *Hetero-Aromatic Nitrogen Compounds: The Azoles*, 1976, 437. (b) Y. Zhang, D. A. Parrish, J. M. Shreeve, *J. Mater. Chem. A*, **2013**, 1, 585-593.
- [68] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today*, **2003**, 8, 1128-1137.
- [69] (a) S. Velaquez, R. Alvarez, C. Perez, F. Gago, E. De Clercq, J. Balzarini, M. J. Camarasa., *Antivir. Chem. Chemother.*, **1998**, 9, 481-489. (b) M. Yokoyama, E. Nakao, K. Sujino, S. Watanabe, H. Togo, *Heterocycles*, **1990**, 31, 1669-1671.
- [70] Revues sur les 1,2,3-triazoles : (a) H. Dehne in *Methoden der Organischen Chemie*, E. Schumann, Ed., Thieme, Stuttgart, **1994**, 8, 305. (b) H. Wamho in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds., Pergamon, Oxford, **1984**, 5, 669. (c) S. T. Abu-Orabi, M. A. Atfah, I. Jibril, F. M. Mari'I., *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, 26, 1461-1468.
- [71] M. D. Chen, S. J. Lu, G. P. Yuag, S. Y. Yang, X. L. Du, *Heterocyclic Comm.*, **2000**, 6, 421-426.
- [72] S. S. Manfredini, C. B. Vicentini, M. Manfrini, N. Bianchi, C. Rutigliano, C. C. Mischiati R., Gambari, *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, 8, 2343-2346.
- [73] B. S. Holla, M. Mahalinga, M. S. Karthikeyan, B. Poojary, P. M. Akberali, N. S. Kumari, *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, 40, 1173-1178.
- [74] K. MasnaBanu, A. Dinakar, C. Anantharayanan, *Indian J. Pharm. Sci.*, 1999, 4, 202-205. [75] P. S. Pandiyan, R. Padmanabhan, N. R. Kumar., *Indian J. Heterocyclic Chem.*, **2002**, 11, 3243-3247.
- [76] Y. Koltin, C. A. Hitchcock, *Current Opin. Chem. Biol.* **1997**, 1, 176-182.
- [77] G. R. Revankar, V. C. Solan, R. K. Robins, J. T. Witkowski, *Nucleic Acids Symposium Series*, **1981**, 9, 65-68.
- [78] Y.S. Sanghvi, B. K. Bhattacharaya, G. D. Kini, S. S. Matsumoto, S. B. Larson, W. B. Jolley, R. K. Robins, G. R. Revankar, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 336-344.
- [79]: C. F. Bigge, A. J. Bridges, A. Casimiro-Garcia, S. A. Fakhoury, H.T. Lee, J. E. Reed, R. P. Schaum, K. M. Schlosser, K. E. Sexton, H. Zhou, Preparation of azoles as oral antidiabetic agents. WO 2003018553, 2003.
- [80]: C. M. Thompson, P. M. Hergenrother, *Macromolecules*, **2002**, 35, 5835.
- [81]: E. F. V. Scriven, K. Turnbull; *Chem. Rev.*, 1988, 88, 297.
- [82]: V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Intl. Ed.*, **2002**, 41, 2596.
- [83]: C. W. Tornoe, C. Christensen, M. Meldal, *Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057.
- [84]: H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *DDT*, **2003**, 8(24), 1128.
- [85]: R. Gujadhur, D. Venkataramand, J.T. Kintigh., *Tetrahedron.lett.*, **2001**, 42, 4791-4793.
- [87]: F. Himo, L. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 210.



-
- [88]: S. Lober, P. Rodriguez-Loaiza, P. Gmeiner; *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1753.
[89]: N. K. Devaraj, P. H. Dinolfo, C. E. D. Chidsey, P. Coll man, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 1794.
[90]: B. Helms, L. Mynar, C. Hawker, M. J. Fréchet; *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 15020.
[91]: F. Fazio, M.C. Bryan, O. Blixt, J.C. Paulson, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14397-14402.
[92]: C. T. Walsh, H. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 13998.
[93]: R. Périon, V. Ferrières, M. Garcia-Moreno, C. Ortiz Mellet, R. Duval, M. G. Fernandez, D. Plusquellec, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9118.
[94]: H. Lin, C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126.



Chapitre 2 : ***Conception de nouveaux triazoles par*** ***cycloaddition dipolaire-1,3***

I. Introduction

Dans ce chapitre, on présentera nos propres travaux sur la synthèse et la caractérisation de nouveaux triazoles selon trois axes principaux :

- Elaboration de dipôles : glycosyle azide, benzophénone azide, glycine azide.
- Elaboration de dipolarophile : Synthèse de monoterpènes-O-alkylés (thymol et bornéol).
- Synthèse et caractérisation de nouveaux triazoles.

La figure 1 résume la stratégie que nous avons adoptée pour la synthèse de ces composés.

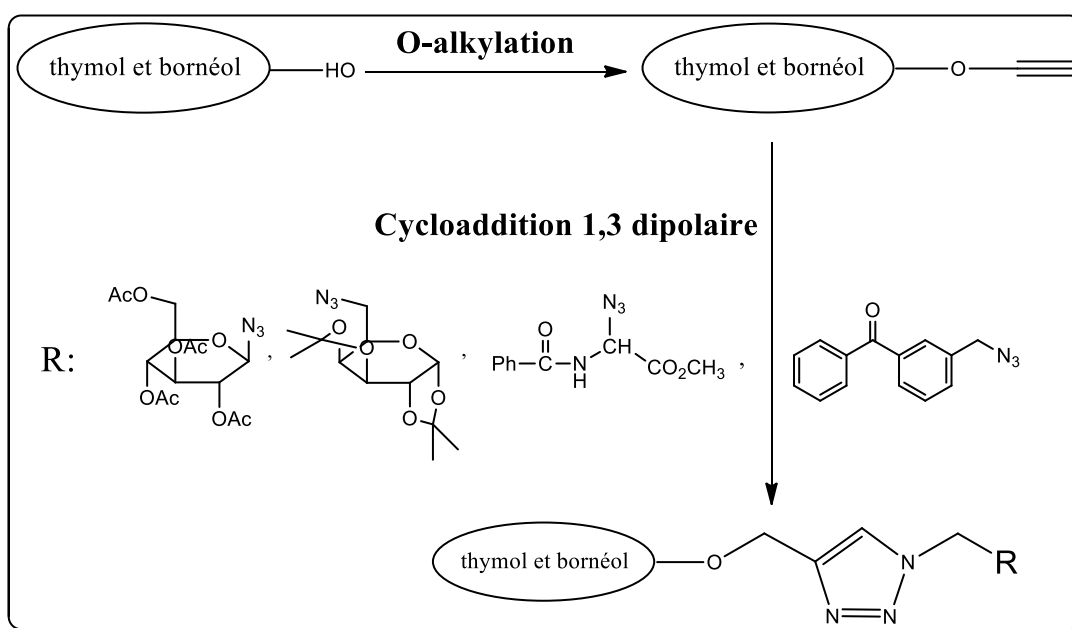


Schéma 1 : La stratégie de synthèse de nouveaux triazoles.

Enfin, nous terminerons par une conclusion générale.

II. Synthèse des dipôles

Nous avons travaillé sur plusieurs dipôles qui sont déjà synthétisés au laboratoire. Nous rappellerons l'exemple du galactopyranosylazide et du glucose azide (1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle).

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 et le D-glucose), après la préparation de ces produits nous avons synthétisé des dérivés d'azide à partir des composés élaborés.

II.1. Préparation de galactopyranosylazide

II.1.1. Protection des sucres utilisés

La protection des fonctions hydroxyles des différents sucres (D-galactose et le D-glucose) a été réalisée sous forme d'acétal en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré à température ambiante. ^[1]

II.1.2. Préparation du galactopyranosylazide

Le galactose azidé est préparé dans l'acétone anhydre en présence du sulfate de Cuivre anhydre et d'acide sulfurique concentré durant 24 heures, à partir du D-galactose. Il est obtenu avec un rendement de 74% après chromatographie sur colonne de gel de silice. Le passage du 1,2,3,4-diisopropylidène- α -D-galactopyranose au produit tosylé est réalisé par l'action du chlorure de tosylé (TsCl) sur le galactose protégé dans la pyridine à 0°C pendant 5h. La réaction a eu lieu avec un rendement chimique de 75%. Le galactose azidé est préparé par l'action de l'azoture de sodium sur le galactose tosylé à reflux du DMF pendant 12 h heures. Le produit **1** est obtenu après purification avec un rendement de 73 %.

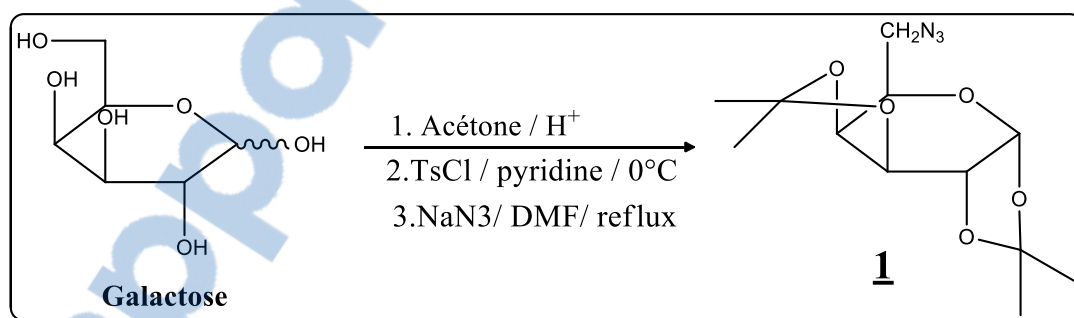


Schéma 2 : Synthèse de galactose azide.

II.2. Préparation de 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)glucopyranosyle

La stratégie employée pour la synthèse d'azoture de glycosyle anomérique nécessite la protection de cinq fonctions alcools du (D)-glucose par des groupements acétyles. Ce groupement, sélectivement labile, permet de préserver la réactivité du carbone anomère

en présence d'acide de Lewis, tels que des dérivés de l'étain, afin d'y accrocher un azoture. [2]

II.2.1. Peracétylation des fonctions hydroxyles de glucose

Les fonctions hydroxyles du D-glucose sont protégées sous forme d'acétyles, par l'anhydride acétique en présence de l'iode dans le méthanol. La réaction est réalisée à température ambiante afin d'obtenir le composé **2**, avec un rendement de 77%.

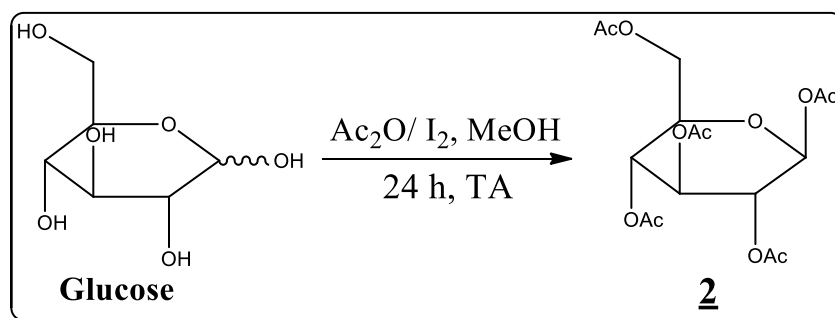


Schéma 3 : Peracétylation β du glucose.

II.2.2. Introduction d'azoture en position anomérique

La fixation d'un azoture en position anomérique nécessite l'utilisation d'un acide de Lewis pour activer la position anomère.

L'action de l'azoture de triméthylsilyle ($(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$) sur un glucose protégé permet d'obtenir le produit convenable **3** (Schéma 4). Ces dernières à été purifiées par chromatographie, recristallisées dans l'éthanol, et caractérisées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN^1H , ^{13}C).

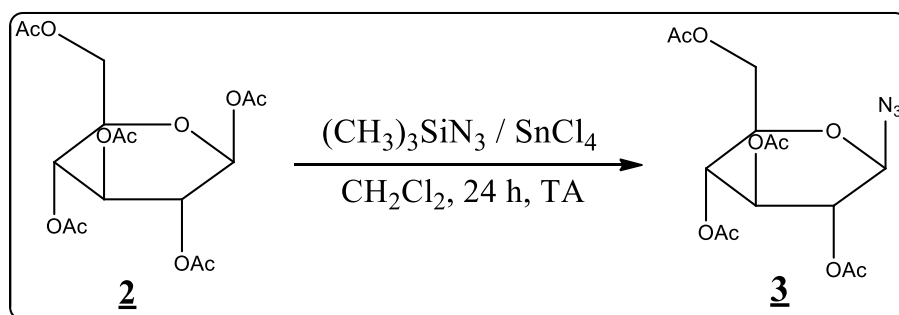


Schéma 4 : Préparation de l'azoture anomérique de glucose.

III. Synthèse des dipolarophiles

III.1. O-alkylation

La méthode utilisée pour la préparation de ces composés est la réaction d'alkylation (O-alkylation) des monoterpènes par un halogénure d'alcyne. Le schéma 5 ci-dessous résume la stratégie adoptée pour cette synthèse. L'halogénure d'alcyne utilisé est le bromure de propargyle.

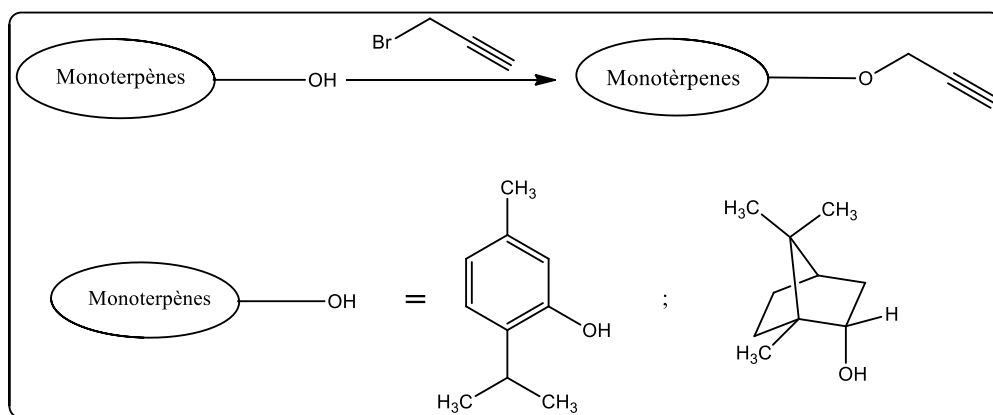


Schéma 5 : réaction d'O-alkylation sur les monoterpènes.

Pour la préparation des composés alkyles nous avons utilisé l'hydru de sodium (NaH) comme base dans le tétrahydrofurane et une quantité catalytique de éther 18-couronne-6 à température ambiante. [3] Après 48 heures de réaction, les produits d'alkylation sont obtenus avec des rendements variant entre 87% à 89% selon le monoterpène utilisé.

III.1.1. Préparation du thymol-O-alkylé

L'action du bromure de propargyle sur le thymol en présence, de l'hydru de sodium comme base, le tétrahydrofurane comme solvant et une quantité catalytique de éther 18-couronne-6, conduit après 48 heures à la formation du produit O-alkylé **4**, schéma 6.

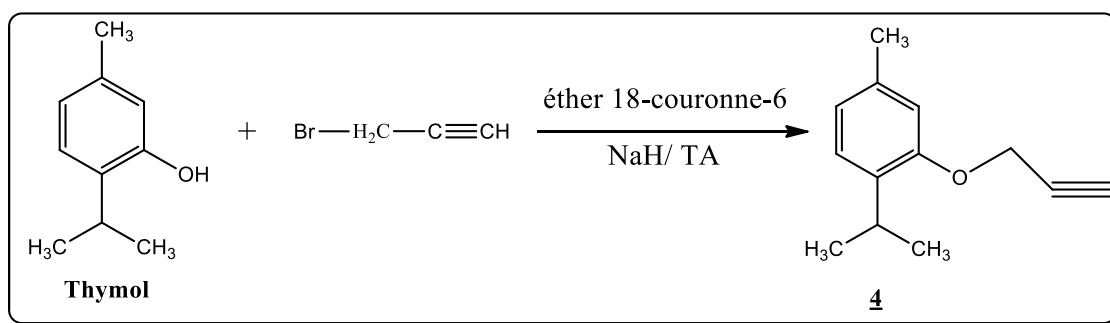


Schéma 6 : O-alkylation du thymol.

Le composé **4** obtenu après purification sur colonne de gel de silice avec un rendement de 89% a été caractérisé et identifié par la RMN¹H et ¹³C.

Le spectre de RMN¹H présente bien un doublet à 1.3 ppm relatif aux protons des 6 H du thymol (CH₃-CH-CH₃), un singulet à 2.44 ppm attribué aux protons du groupement méthyle, un singulet vers 2.57 ppm relatif au proton acétylénique, un singulet à 4.81 ppm imputé au 2 protons du groupement CH₂O et des signaux entre 6.86-7.20 ppm correspondants aux protons aromatiques (figure1).

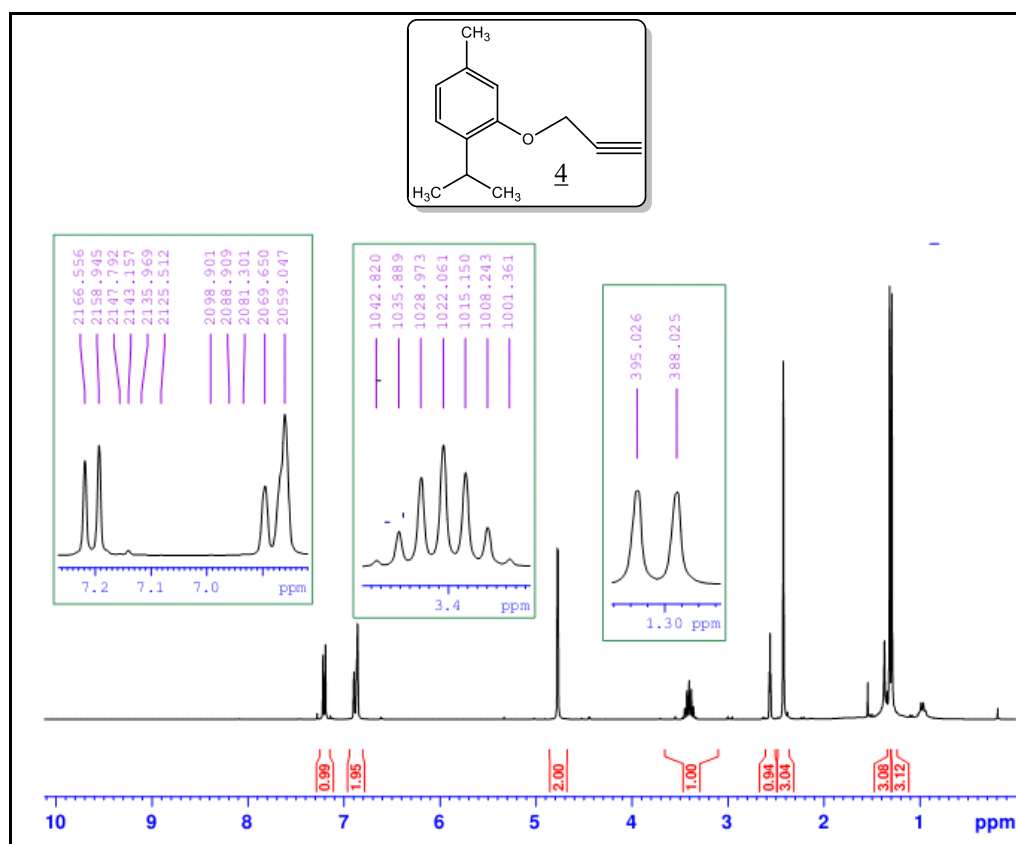


Figure 1 : Spectre RMN ¹H de thymol-O-alkylé.



Sur le spectre RMN du carbone 13 (figure 2), réalisé dans (CDCl₃) du composé **4**, on note la présence des signaux caractéristiques suivants :

- un signal à 21.35 ppm relatif au carbone du groupement CH₃ du thymol.
- un signal à 22.91 ppm attribué aux 2 méthyles du groupement isopropyle.
- des signaux entre 113.17 et 126.17 ppm caractérisant les CH aromatique.
- un signal à 56.16 relatif au carbone d'alkylation CH₂O.

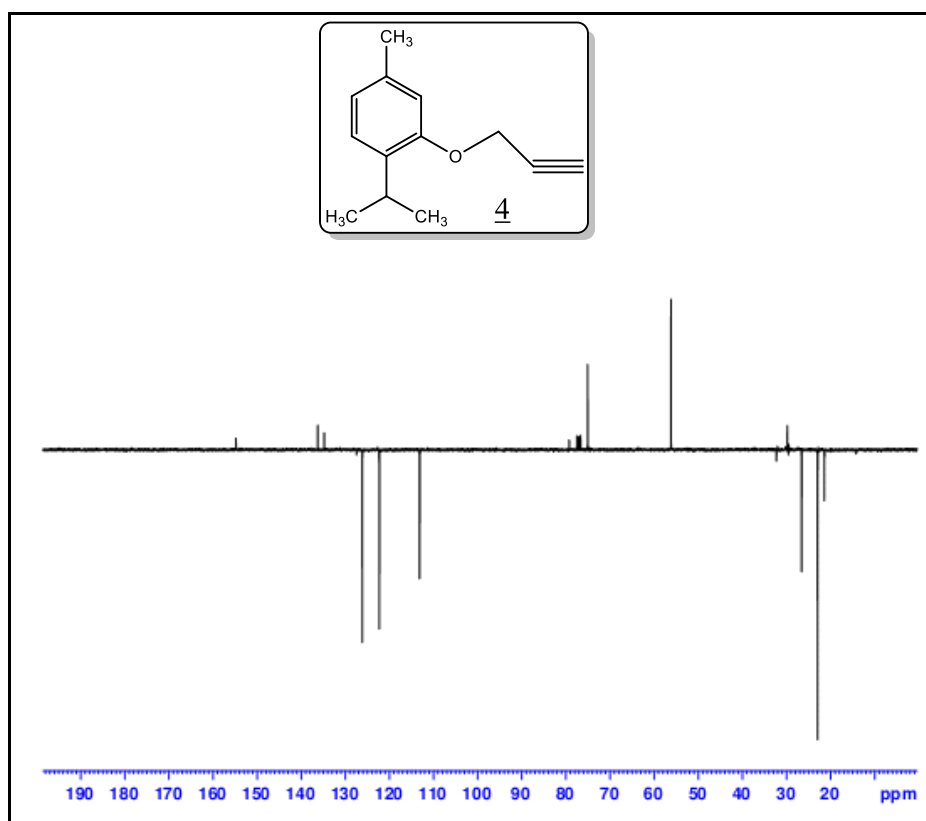


Figure 2 : Spectre RMN ¹³C du thymol-O-alkylé.

III.1.2. Préparation du bornéol-O-alkylé

Cette réaction consiste à coupler le bornéol avec le bromure de propargyle pour former le dipolarophile qui est le composé d'alkylation **5**. Le mode opératoire est le même pour tous les monoterpènes, schéma 7.

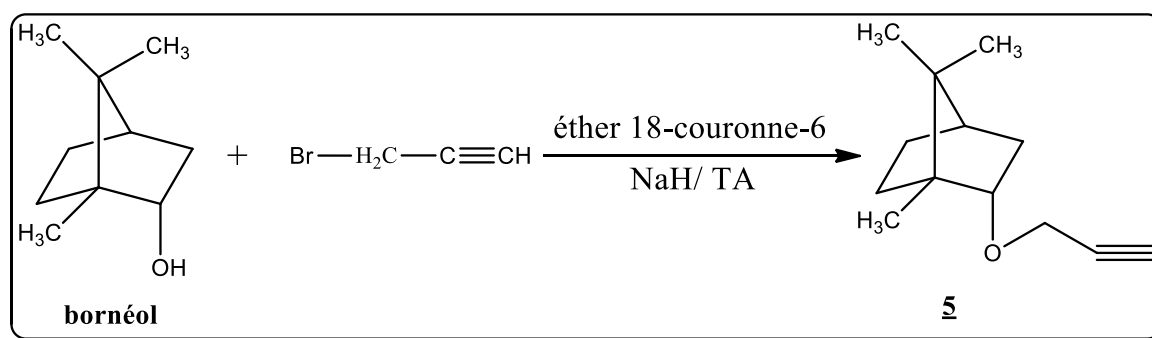


Schéma 7 : O-alkylation du bornéol.

La réaction de O-alkylation a été suivie par chromatographie sur couche mince et le rendement de la réaction est de 87% après purification du composé **5** par chromatographie sur colonne de gel de silice. La caractérisation du composé **5** en cours.

IV. Cycloaddition-1,3 dipolaire

IV.1. Cycloaddition entre le thymol-O-alkylé et l'azidoglycinate

Le but de cette réaction est de former un triazole en faisant réagir le thymol O-alkylé avec la glycine azide. L'ajout du catalyseur sous forme de cuivre (I) permet de rendre cette réaction plus rapide et régiosélective. Le produit résiduel **6** est chromatographié sur colonne de gel de silice avec un rendement de 88%, Schéma 8.

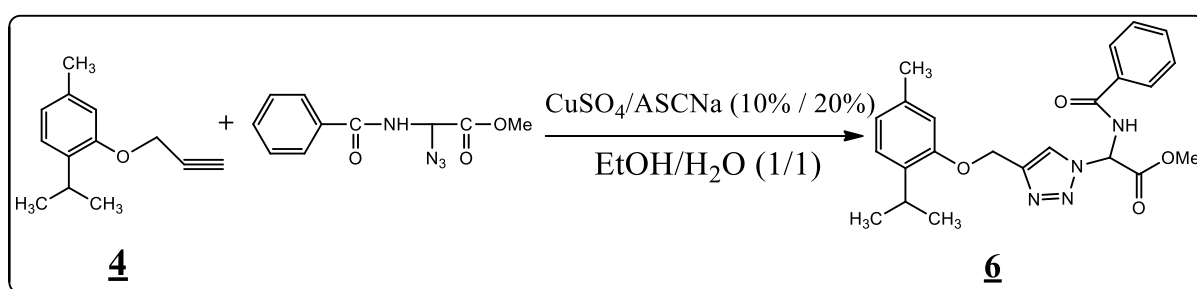


Schéma 8 : Cycloaddition sur glycine-azide.

Les spectres RMN ¹H pris dans CDCl₃ du composé **6** met en évidence, entre autres, les signaux relatifs aux protons du thymol et de la glycine. En effet, on note un singulet à 5.23 ppm qui correspond aux deux protons du groupement OCH₂, des signaux entre

6.79 et 7.13 ppm relatifs aux protons aromatiques de thymol et un singulet à 8.05 ppm relatif au proton du triazolique (figure 3).

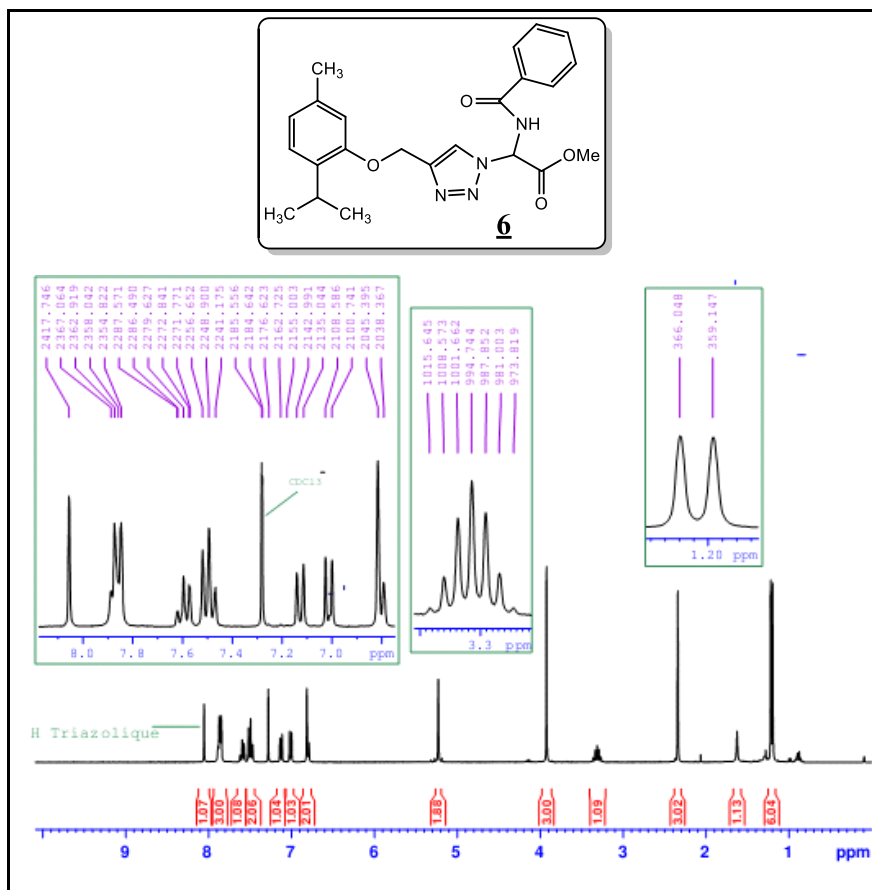
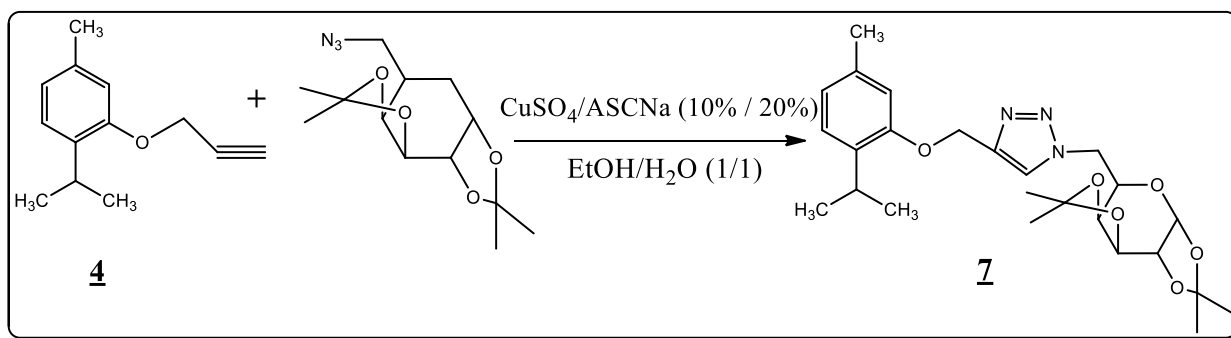


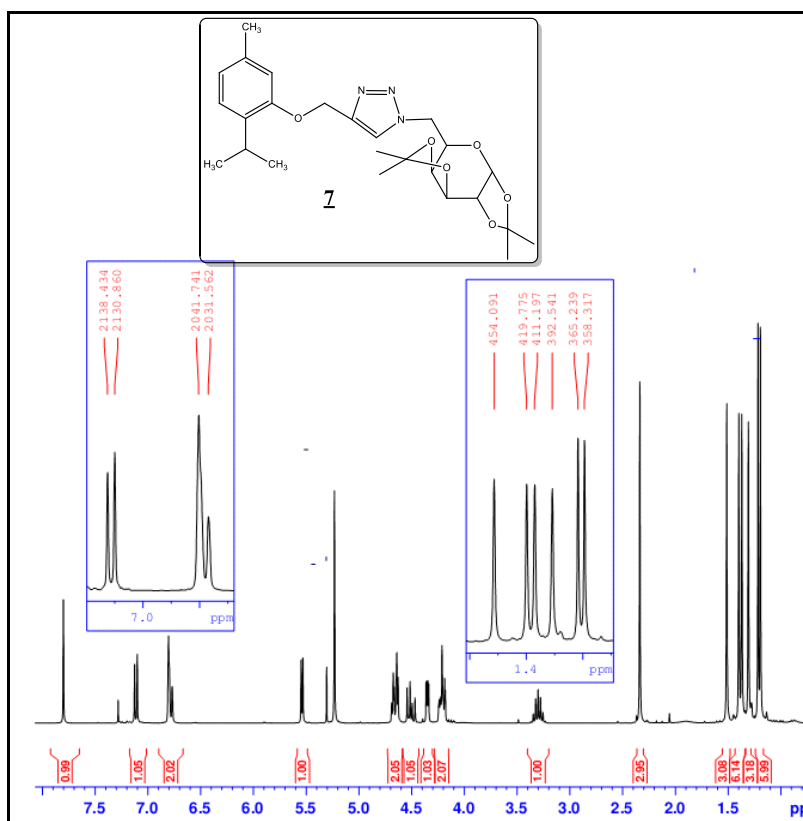
Figure 3 : Spectre RMN ^1H du composé **6**.

IV.2. Cycloaddition entre le thymol-O-alkylé et galactose-azide

Cette réaction consiste à former un triazole en faisant réagir le thymol O-alkylé avec le galactose azide, en présence de cuivre (I) comme catalyseur. Le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de gel de silice pour conduire au produit **7** avec un rendement de 89%, Schéma 9.



Le spectres **RMN ¹H** de **7** montre, la présence du signal relatif au groupement OCH₂ à 5.23 ppm, la présence de 12 protons sous forme de multiplet entre 1.30 et 1.51 ppm correspondant aux méthyles des groupes protecteurs, puis des signaux entre 6.77 et 7.11 ppm imputables aux protons du thymol et un doublet à 5,53 ppm attribué au proton anomérique du galactose. Nous avons aussi noté la présence d'un singulet résonnant à 7.80 ppm que nous avons attribuée au proton triazolique (figure 4).



Le spectre RMN ^{13}C du composé **7** présente des signaux vers 22.73-26.03 ppm correspondants aux CH_3 du thymol et des groupements protecteurs du galactose, ainsi que des signaux vers 62 et 96.27 correspondants respectivement aux carbones de OCH_2 et du C anomérique on note aussi l'existence d'un signal à 123.53 ppm attribué au C triazolique (figure 5).

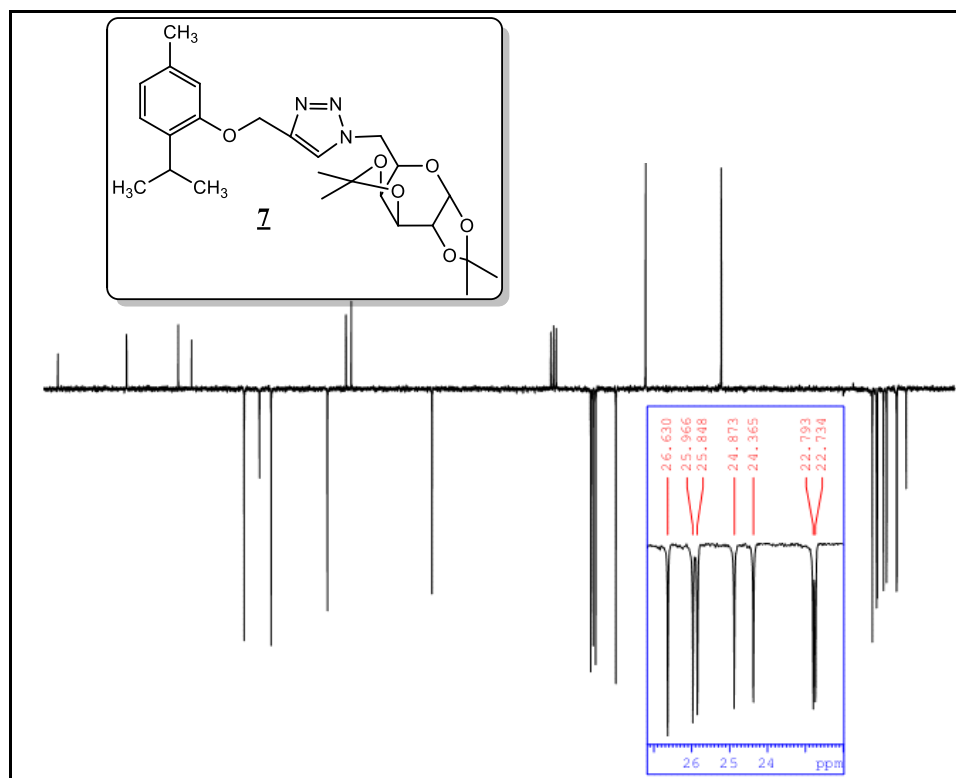


Figure 5 : Spectre RMN ^{13}C du composé **7**.

IV.3. Cycloaddition entre le thymol-O-alkylé et benzophénone-azide

Comme pour les parties précédentes, nous avons étudié la cycloaddition dipolaire-1,3 entre le thymol-O-alkylé, préparé précédemment, et le benzophénone-azide. La réaction étant effectuée à température ambiante en présence de sulfate de cuivre a conduit au cycloadduit **8** avec un rendement chimique de 88%, schéma 10.

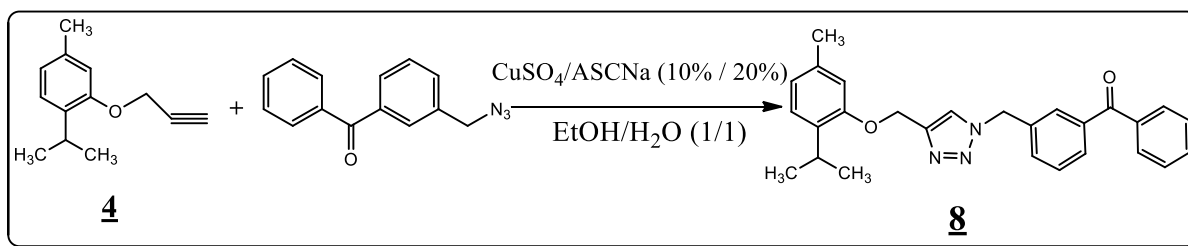


Schéma 10 : réaction conduisant au composé 8.

Le spectre RMN ^1H du produit **8** présente, un singulet à 5.65 ppm relatif aux deux protons du OCH_2 , un singulet à 5.24 ppm attribué aux protons du NCH_2 , des signaux entre 7.78 et 7.83 ppm correspondant au proton du noyau triazolique et trois protons aromatiques du benzophénone (figure 6).

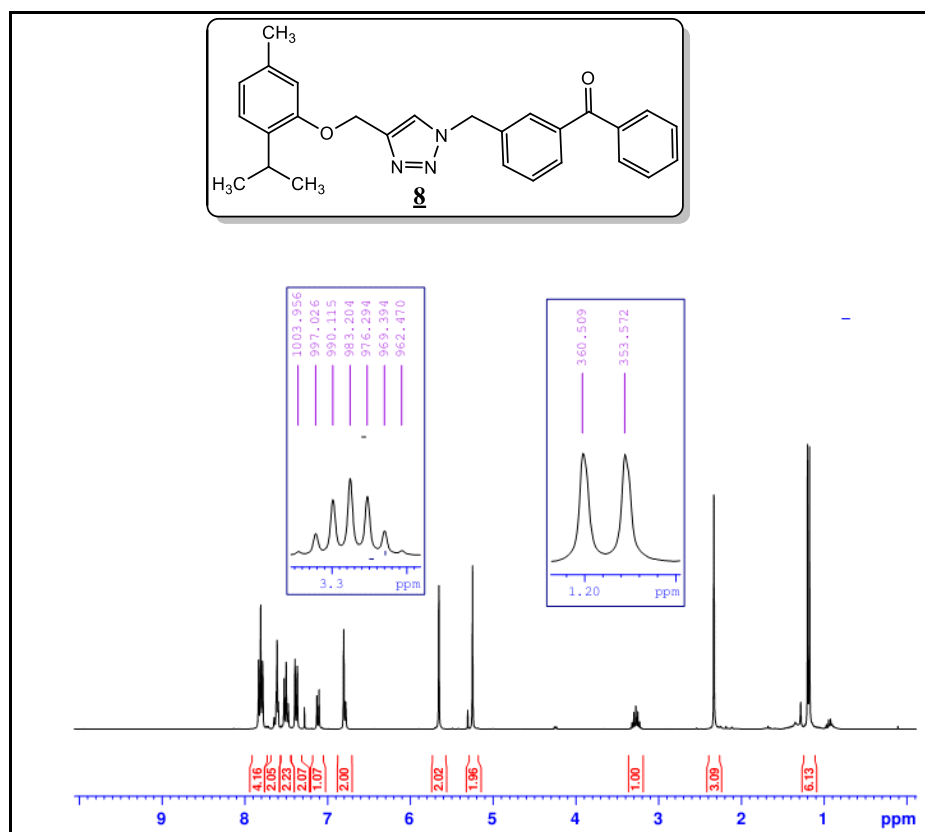


Figure 6 : Spectre RMN ^1H du composé 8.

IV.4. Cycloaddition entre le thymol-O-alkylé et le glucose-azide

Cette réaction consiste à faire réagir le thymol O-alkylé qui représente le dipolarophile avec le glucose-azide qui joue le rôle du dipôle en présence de catalyseur à température ambiante pour former le triazole **9** avec un rendement de 90%, schéma 11.

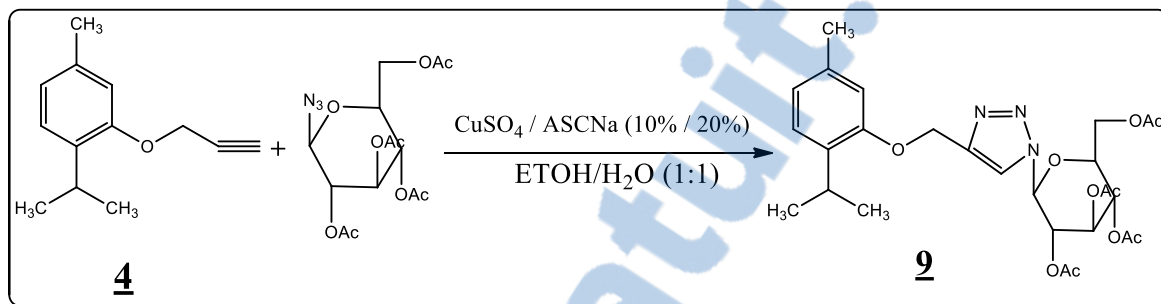


Schéma 11 : Cycloaddition sur le glucose azide.

Le spectre RMN ¹H du produit **9** indique la présence d'un multiplet entre 5.23-5.31 ppm qui est attribué aux protons OCH₂ et d'un proton du sucre. Le spectre est aussi caractérisé par la présence d'un signal multiplet entre 1.86 et 2.10 ppm attribué aux protons des 4 des groupements protecteurs, et un signal singulet à 7.81 ppm imputé au proton triazolique (figure 7).

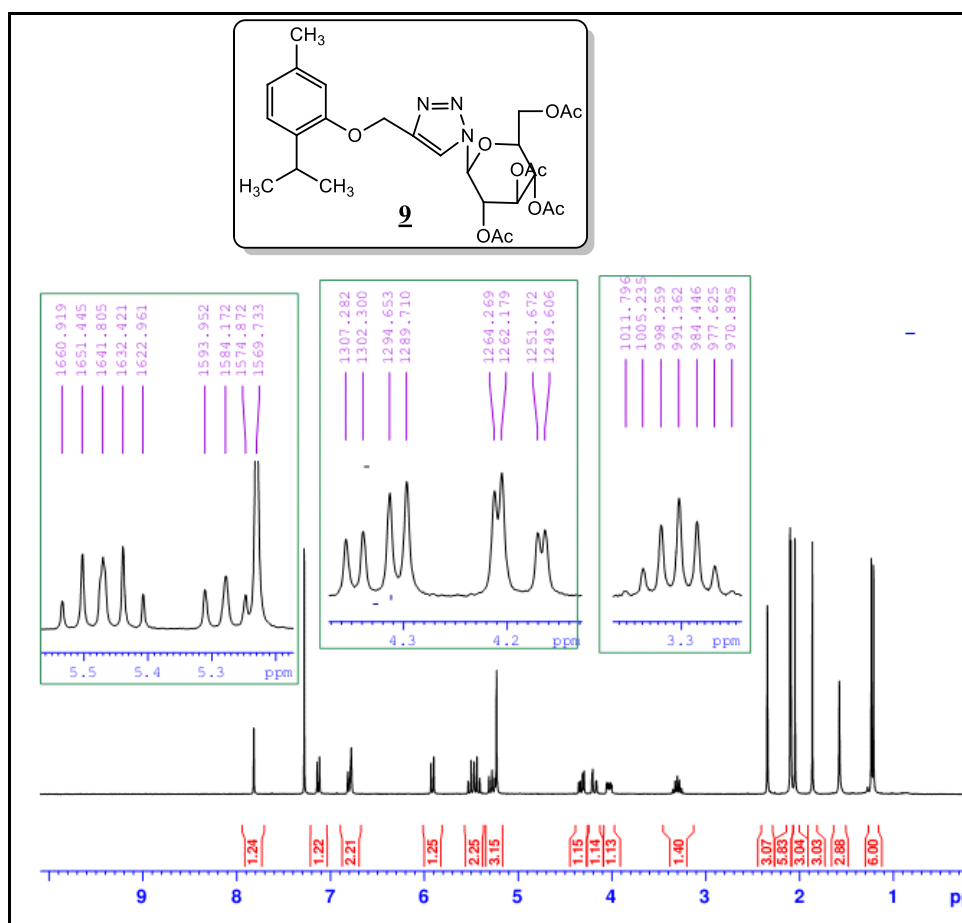


Figure 7: Spectre RMN ^1H du composé **9**.

IV.5. Cycloaddition entre le bornéol-O-alkylé et le galactose-azide

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre le bornéol-o-alkylé et le galactose azide a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment à température ambiante pour former le triazole **10** avec un rendement de 87%, schéma 12.

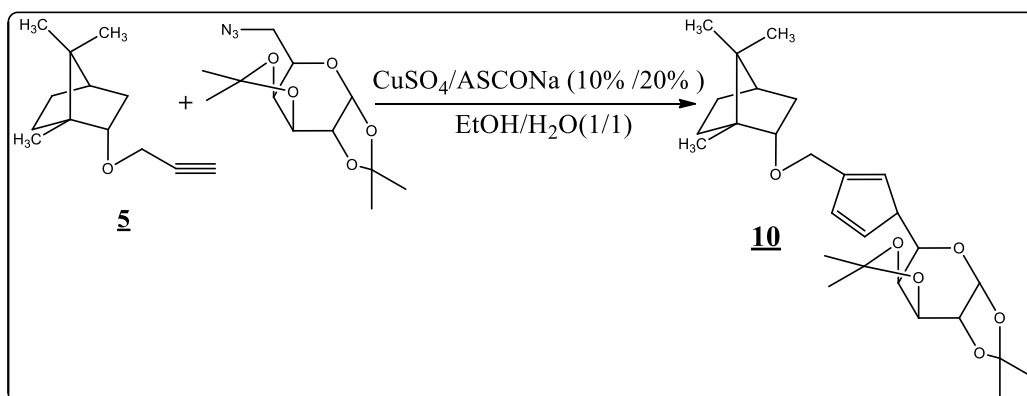




Schéma 12 : Cycloaddition sur galactose-azide.

La purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice a permis l'obtention du nouveau produit. La caractérisation de ce produit est en cours.

V. Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons présenté la synthèse des dipôles sous forme de glycosylés azide, glycine azide, benzophénone azide. On a aussi décrit la synthèse d'une série de dipolarophiles en utilisant la réaction d'O-alkylation appliquée sur des monoterpènes tels que le thymol et le bornéol. Après la synthèse de ces composés, nous avons réalisé la cycloaddition dipolaire-1,3 entre les dipôles et les dipolarophiles pour obtenir de nouveaux triazoles. Nous pouvons conclure donc, que la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 permet, une fois de plus, a permis de synthétiser différents hétérocycles à cinq chaînons diversement substitués.

Références bibliographique

- [1]: K. Freudenberg, G. Burkhart, E. Braum, Ber, **1926**, 59, 714.
- [7] M. L. Wolfrom, A. Thompson, Method. *Carbohydr. Chem.*, **1963**, 211-215
- [3] M. Bessode, J. Shamsazar, K. Antonakis, *Comm.Synthesis*, **1988**, 560



Partie expérimentale



I. Généralités

- Les chromatographies sur couche mince effectuées durant les synthèses ont utilisé des plaques commerciales en aluminium recouvertes de gel de silice Kiesegel 60F254 (Merck). Les plaques ont été révélées, sous lumière ultraviolette à 254 nm.
- 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 faite à température ambiante à l'aide d'un appareil Brüker AL-300. Les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm) avec CDCl₃ comme solvant.
- Les multiplicités sont indiquées sous forme d'abréviations: s (singulet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet).

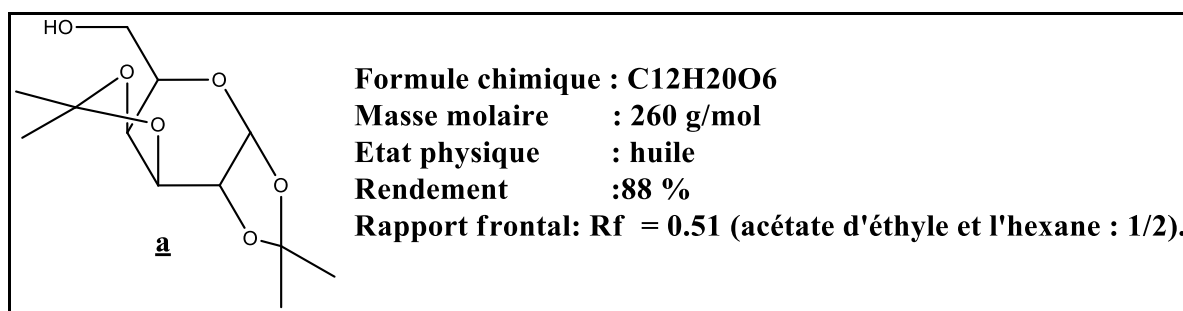


II. Synthèse des dipôles

II.1. Préparation des galactopyranosylazide

II.1.1. protection des galactoses

Dans un ballon de 500ml, on met 5 g de galactose dans 250 ml d'acétone pur, on laisse agiter puis on ajoute 3 ml de H₂SO₄ qui joue le rôle de catalyseur. On laisse réagir 12 h puis on neutralise la solution (le H₂SO₄ qui n'a pas réagi par une solution de NaHCO₃ saturée) qu'on ajoute petit à petit, on va remarquer la formation d'une mousse jusqu'à la fin de la neutralisation, il n'y aura plus de mousse jusqu'à ce que le pH arrive à 7, L'élimination de l'acétone sous pression réduite suivie d'une extraction par dichlorométhane conduit après évaporation à un produit visqueux de coloration orange avec un rendement de 88 %.



RMN ¹H (CDCl₃, 300Hz): δ (ppm) = 5.57 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, CH_{anomérique}), 4.62 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.0 Hz, 1 H, CHO), 4.34 (dd, J = 5.1 Hz, J = 2.4 Hz, 1 H, CHO), 4.28 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, CHO), 3.90-3.72 (m, 2 H, CHO + CH₂-OH), 2.45 (dd, J = 10.2 Hz, J = 3.0 Hz, 1 H, CH₂-OH), 2.30 (1H, OH), 1.54, 1.46, 1.34 (4s, 12 H, 4 CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300Hz): δ (ppm) = 24.27-25.98 (4 CH₃), 62.12 (CH₂-OH), 65.69 (CHO), 68.16 (CHO), 70.68 (CHO), 71.03 (CHO), 96.25 (CHO), 108.651-109.40 (2 Cq).

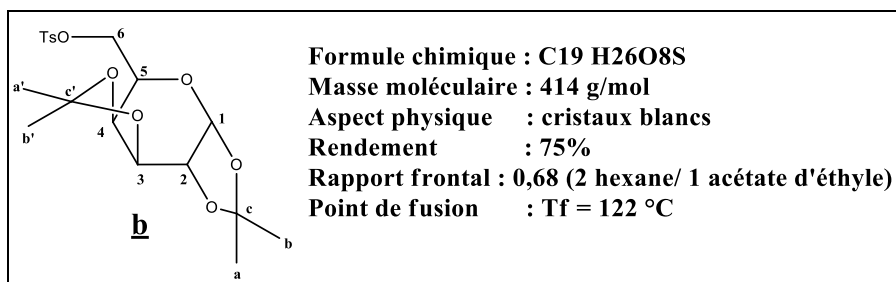
II.1.2. Tosylation du galactose Protégé

On fait réagir 2g de galactose protégé avec 5ml de pyridine. On laisse agité dans un bain de glace bien remplie pendant 20 min jusqu'à dissolution et refroidissement du mélange (dissolution un peu difficile) puis on ajoute 1,46g de tosylate goutte à goutte, on laisse réagir pendant 4 h.



Le mélange obtenu est à pH=14, on le neutralise par une solution de H₂SO₄ (3 ml dans 200 ml) qu'on ajoute goutte à goutte pour neutraliser la pyridine jusqu'à pH=3.

On remarque la formation d'un précipité blanc qu'on filtre sur büchner, il contient toujours des molécules d'eau, donc on le solubilise dans le DCM et on fait extraction liquide-liquide.



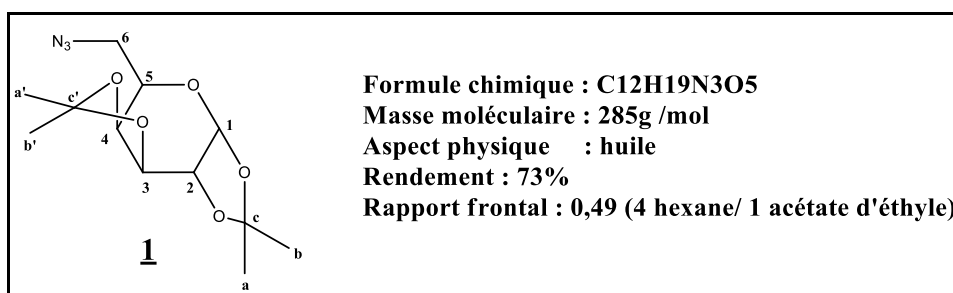
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)= 1.27 – 1.311- 1,34 -1.45 (4s, 12H, 4CH₃, Ha, b, a', b') ; 2.44 (s, 3H, CH₃ tosylique) ; 4.05 (m, 2H, CH₂, H6) ; 4,2 (m, 2H, 2CH, H3, H4) ; 4.3 (q, 1H, CH, H5, J = 2,5) ; 4.56 (dd,1H, CH, H2) ; 5.45 (d, 1H, CH, H1, J = 5) ; 7.33(d, 2H, 2CH aromatique) ; 7.81(d, 2H, 2CH aromatique).

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).

II.1.3. Substitution du tosylate par l'azoture

On fait dissoudre 1g du galactose tosylé (1éq) on ajoute du DMF (20 ml) et on ajoute (5 éq) de NaN₃, on laisse réagir à reflux pendant 12h a 120 °C.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, le résidu obtenu après élimination de solvant au rotavapeur sous pression est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange hexane /acétate d'éthyle (4/1) comme éluant.





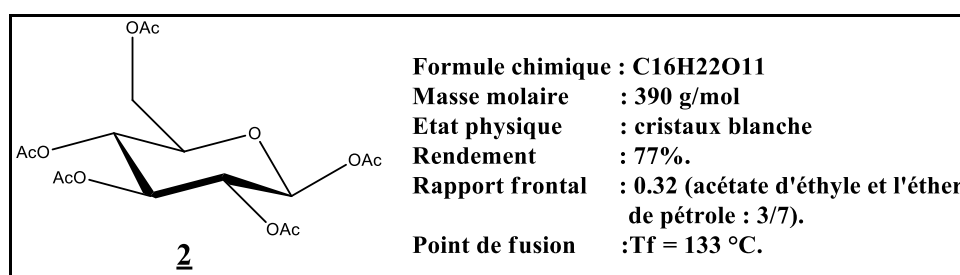
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)= 1,32 – 1,33 -1,44 -1,53 (4s, 12H, 4CH₃, H a, b, a', b') ; 3,31 -3,34 (dd, 2H, 1CH, H6, J = 12,7 , J = 5,3) ; 3,49 (dd, 1H, CH, H6, J = 12,7, J = 7,8) ; 3,9 (m, 1H, CH, H5) ; 4,18 (dd, 1H, CH, H4, J = 1,9, J = 7,8) ; 4,32 (dd, 1H, CH, H3, J = 2,49, J = 5) ; 4,62 (dd, 1H, CH, H2, J = 2,48, J = 7,8) ; 5,53 (d, 1H, CH, H1, J = 5).

RMN ¹³C (CDCl₃): 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').

II.2. Préparation de 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle

II.2.1. 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-glucopyranose

On fait réagir 16 mmoles (3g) de glucose, on ajoute 45 ml d'anhydride acétique, et on agite à 0°C puis on ajoute 0.26g d'iode (I₂) en maintenant l'agitation à 0°C pendant 2h puis on laisse sous agitation durant 1h à température ambiante après, la solution est refroidie à 0°C, on ajoute 15 ml de méthanol et on laisse la solution sous agitation à température ambiante pendant 18h une fois le soluté est concentré on fait l'extraction par le DCM puis on lave avec une solution 1M de Na₂S₂O₃. Après séchage suivie de concentration sous pression réduite, le résidu blanc est recristallisé dans l'éther diéthylique pour donner le produit désiré obtenu avec un rendement de 60 %.



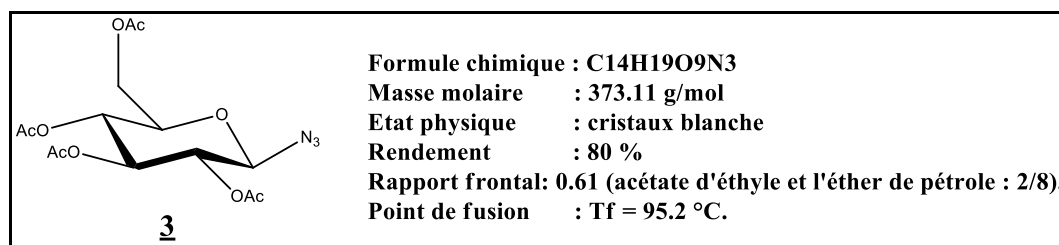
RMN ¹H (CDCl₃, 300Hz): δ (ppm) = 6.33 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, CHO, H1), 5.47 (t, 1 H, J = 9.4 Hz, CHO, H2), 5.17-5.05 (m, 2 H, 2 CHO, H3 + H4), 4.29 (dd, 1 H, J = 12.6 Hz, J = 4.5 Hz, CH₂-OAc, H6), 4.14-4.06 (m, 2 H, CH, CH₂-OAc et CHO, H6 + H5), 2.18-2.01 (5s, 15 H, 5 CH₃, OAc).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300Hz): δ (ppm) = 171.70, 171.14, 171.14, 171.14, 170.41 (5 C=O, OAc), 88.90 (CHO, C1), 71.10 (CHO, C5), 70.75 (CHO, C2), 70.07 (CHO, C3), 67.89 (CHO, C4), 62.83 (CH₂-OAc, C6), 21.24, 21.24, 21.24, 21.24, 20.65 (5 CH₃, OAc).



II.2.2. 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle

A une solution du glucose protégé par OAc 0.5g (1.3mmoles) dans 20 ml de CH_2Cl_2 , on ajoute (0.6 ml) 3 éq de triméthylsilylazide (3.9 mmol) et 0.2 ml de SnCl_4 (0.65 mmol) 0.5 éq, le mélange est agité à température pendant 24h. En suite la solution est concentrée, le résidu est lavé par une solution saturé de NaHCO_3 après concentration. La phase organique sèche par Na_2SO_4 est filtrée puis le solvant est évaporé pour obtenir un produit visqueux qui se solidifie. Le solide blanc obtenu est recristallisée dans un mélange d'éthanol/dichlorométhane (2 :1) avec un rendement de 80 %.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300Hz): δ (ppm) = 1.99, 2.02, 2.09, 2.14 (4s, 12 H, 4 CH_3 , OAc), 3.81 (d,d,d, J = 2.28 Hz, J = 4.63 Hz, J = 9.81 Hz, 1 H, CHO, H5), 4.19 (dd, J = 2.26 Hz, J = 12.47 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-N}_3$, H6), 4.3 (dd, J = 4.68 Hz, J = 12.48 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-OAc}$, H6), 4.67 (d, J = 8.83 Hz, 1 H, CHO, H1), 4.98 (t, J = 9.21 Hz, 1H, CHO, H2), 5.13 (t, J = 9.06 Hz, 1 H, CHO, H4), 5.24 (t, J = 9.39 Hz, 1 H, CHO, H3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300Hz): δ (ppm) = 20.6-20.8 (4 CH_3 , OAc), 61.6 ($\text{CH}_2\text{-OAc}$, C6), 67.8 (CHO, C4), 70.6 (CHO, C2), 72.6 (CHO, C3), 74.0 (CHO, C5), 87.9 (CHO, C1), 169.3-170.7 (4 C=O , 4 OAc).

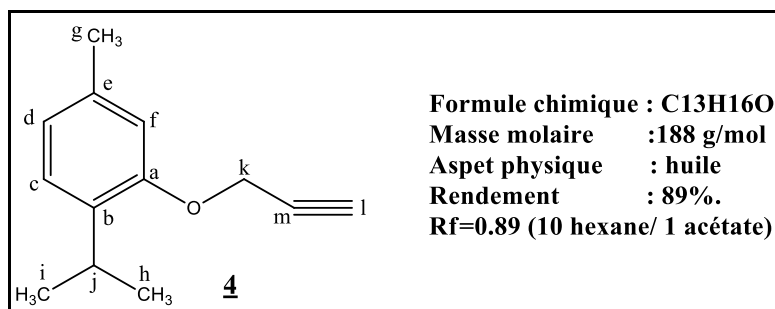
III. Synthèse du dipolarophile

III.1.O-alkylation de thymol

On mélange 0,2 g de thymol avec 0.15g de NaH et 20% du 18-crown-6 dans un ballon. On y ajoute 20 ml de THF, on laisse agiter 5 min pour dissoudre le tout puis on ajoute de propargyl goutte à goutte on laisse agiter 48 heures jusqu'à disparition des produits de départ. Le suivi par CCM est effectué dans un rotavapeur. puis on fait une extraction liquide-liquide (eau-



dichlorométhane). La phase organique séchée par Na_2SO_4 est filtrée puis le solvant est évaporé pour obtenir un produit fluide .On récupère la phase organique .on élimine le solvant au rotavapeur et on note la masse du produit obtenue ($m = 0.35 \text{ g}$). Conduit après évaporation à un produit huileux de coloration orange avec un rendement de 89 %.

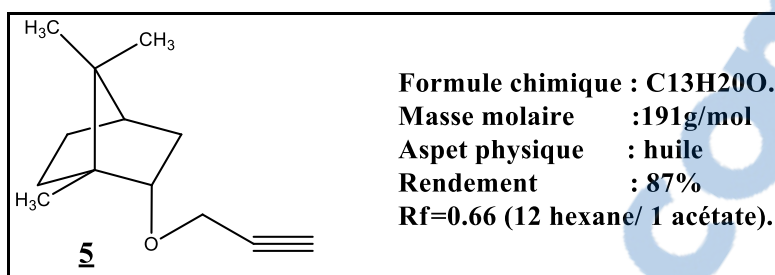


RMN ^1H (CDCl_3 ; 300Hz): δ (en ppm) = 1.30 (1d, 6H, h, i, $J=6.90$), 2.44 (1s, 3H, g), 2.57(s, 1H,l), 3.40(m, 1H, j), 4.81(s, 2H, k), 6.86 (s, 1H, f); 6.88 (d, 1H, d, $J=10.60$), 7.20(d, 1H, c, $J=7.61$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 300Hz): δ (en ppm) = 21.35 (1g), 22.91(h, i), 26.54 (j), 56.16 (k), 75.06 (l), 79.21(m), 113.17 (f), 122.30 (d), 126.17 (c), 134.80(b), 136.26 (e), 154,83 (a).

III.2. O-alkylation de bornéol

Dans un ballon de 100 ml on met (0.2g) de bornéol avec (0.1g) de NaH et 0.07g du 18-crown-6 dans un ballon. On y ajoute 20 ml de THF, on laisse agiter 5 min pour dissoudre le tout puis on ajoute 0.117 ml de bromure de propargyl goutte à goutte on laisse agiter 48 heures jusqu'à disparition des produits de départ. Le suivi par CCM est effectué dans un éluant (10 hexane / 1 acétate) et révélé par KMnO_4 . On élimine le THF au rotavapeur, puis on fait une extraction liquide-liquide (eau-dichlorométhane). La phase organique séchée par Na_2SO_4 est filtrée puis le solvant est évaporé pour obtenir un produit fluide On récupère la phase organique .on élimine le solvant au rotavapeur et on note la masse du produit obtenue ($m=0.184\text{g}$). Conduit après évaporation à un produit huileux de coloration orange avec un rendement de 87 %.

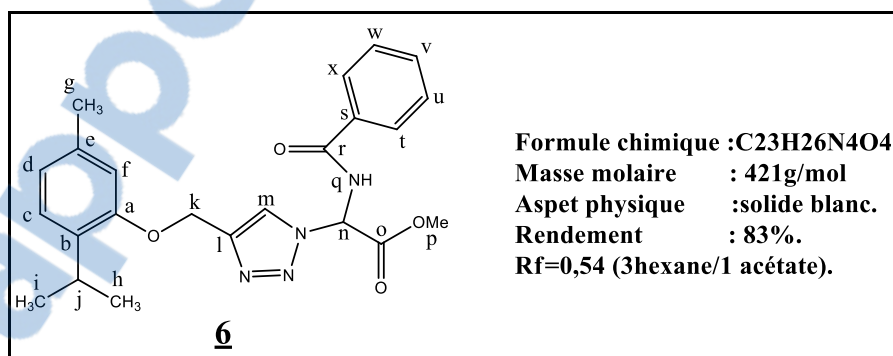


La caractérisation de cette réaction est toujours en cours.

IV. Cycloaddition-1,3 dipolaire

IV.1. Cycloaddition du thymol-O-alkylé avec l'azidoglycinate

On mélange 0.1g de thymol-O-alkylé avec 0.137 de glycine-azide, on ajoute un mélange d'éthanol et d'eau (1/1), puis 10% (0.013g) de CuSO₄ et 20% (0.02g) d'AscNa, on laisse agiter pendant 24 heures jusqu'à disparition des produits de départ on élimine l'éthanol au rotavapeur, puis on fait une extraction liquide-liquide avec l'eau et le dichlorométhane. La phase organique séchée par Na₂SO₄ est filtrée puis le solvant est évaporé au rotavapeur et on note la masse du produit obtenu, le suivi par CCM se fait dans un éluant (3hexane/1 acétate). Conduit après évaporation à un produit solide de coloration blanc avec un rendement de 88 %.



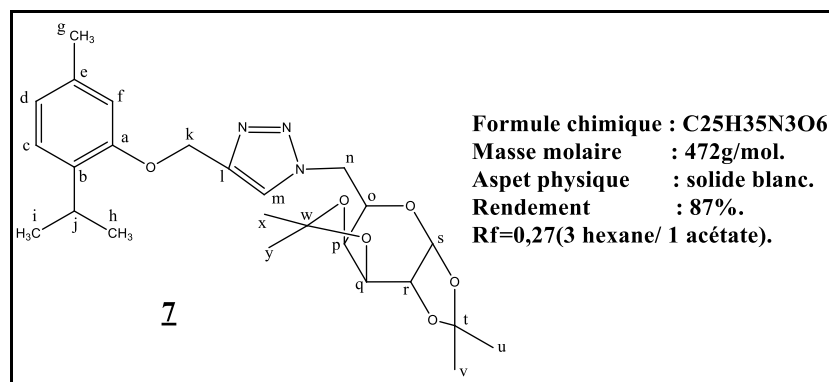
RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): δ (en ppm) = 1.20 (1d, 6H, i, h, J=6.9), 2.35 (s, 3H, g), 3.31(m, 1H, j), 3.92(s, 3H, p), 5.23 (s, 2H, k), 6.79 (s, 1H, f); 6.80(d, 1H, n, J=7.02), 7.01(d, 1H, d, J=2.84), 7.13 (d, 1H, c, J=7.94), 7.49(t, 2H, u, w, J=7.72), 7.59(t, 1H, v, J=7.85), 7.86 (m, 3H, t, x, q), 8.05 (s, 2H, m triazolique).



RMN ¹³C (CDCl₃; 300Hz): δ(en ppm) = 21.27 (g), 22.81 (i, h), 26.52 (j), 54.11 (p), 62.56 (k), 63.74 (n), 122.04 (f), 123.89 (d), 126.07 (m triazolique), 127.40 (c), 128.85-132.00 (t, x), 132.00 (u, w), 132.84 (s), 134.55 (v), 136.42-144.85 (e, b), 155.34 (l), 165.37 (a), 166.92 (o, r).

IV.2. Cycloaddition du thymol-O-alkylé avec galactose-azide

On mélange 0.1g de thymol-O-alkylé avec 0.15g de galactose-azide, on ajoute un mélange d'éthanol et d'eau (1/1), puis 10% (0.013g) de CuSO₄ et 20% (0.02g) d'AscNa, on laisse agiter pendant 24heures jusqu'à disparition des produits de départ on élimine l'éthanol au rotavapeur, puis on fait une extraction liquide-liquide avec l'eau et le dichlorométhane. La phase organique séchée par Na₂SO₄ est filtrée puis le solvant est évaporé au rota le produit obtenu est jaune insoluble dans l'éthanol. On note la masse du produit obtenu, le suivi par CCM se fait dans un éluant (3hexane/1 acétate). Conduit après évaporation à un produit solide de coloration blanc avec un rendement de 89 %.



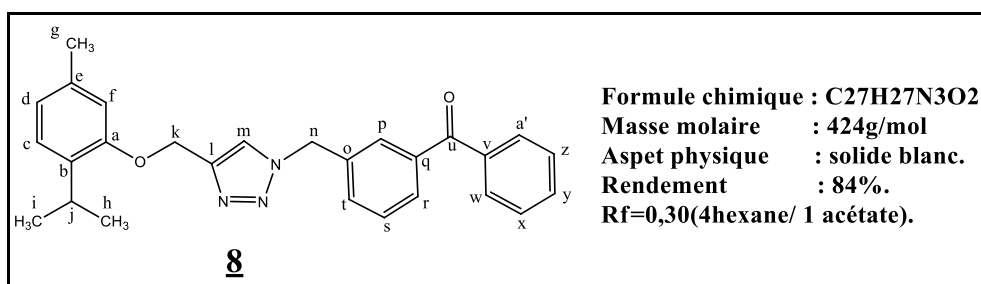
RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): δ (en ppm) = 1.20 (1d, 6H, i, h, J=6.92), 1.30-1.51 (m, 12H, u, v, x, y), 2.33(s, 3H, g), 3.30 (m, 1H, j), 4.22 (m, 2H, n), 4.35 (q, 1H, o, J=2.47), 4.50 (dd, 1H, r, J=14.05); 4.65(m, 2H, q, p,), 5.23 (s, 2H, k), 5.53 (d, 1H, s, J=4.93), 6.77 (s, 1H, f), 6.78 (d, 1H, d, J=10.02), 7.11 (d, 1H, c, J=7.5), 7.80(s, 1H, m triazolique).

RMN ¹³C (CDCl₃; 300Hz): δ(en ppm) = 22.73-26.63 (u, v, x, y, g, i, h, j), 50.53 (n), 62.49 (k), 67.19-71.16 (o, p, q, r), 96.27 (s), 109.04-109.86 (t, w), 112.80 (f), 121.70 (d), 123.53 (m triazolique), 125.97 (c), 134.29 (b), 136.37 (e), 144.56 (l), 155.43 (a).



IV.3. Cycloaddition du thymol-O-alkylé avec benzophénone-azide

On fait réagir le thymol-O-alkylé (0.08g) avec le benzophénone-azide (0.1g), on ajoute un mélange d'éthanol et d'eau (1/1), puis 10% (0.01g) de CuSO_4 et 20% (0.017g) d'AscNa, on laisse agiter pendant 24heures jusqu'à disparition des produits de départ on élimine l'éthanol au rotavapeur, puis on fait une extraction liquide-liquide avec l'eau et le dichlorométhane. La phase organique séchée par Na_2SO_4 est filtrée puis le solvant est évaporé au rotavapeur et on note la masse du produit obtenu, le suivi par CCM se fait dans un éluant (4hexane/1 acétate). Conduit après évaporation à un produit solide de coloration blanc avec un rendement de 88 %.



RMN 1H (CDCl₃; 300Hz): δ (en ppm) = 1.19 (1d, 6H, h, i, J=6.90), 2.33 (1s, 3H, g), 3.27(m, 1H, j), 5.24(s, 2H, n), 5.65 (s, 2H, k), 6.78 (s, 1H, f); 6.79 (d, 1H, d, J=6.90), 7.11(d, 1H, c, J=8.10), 7.38 (d, 2H, r, t, J=8.10), 7.50 (t, 2H, x, z, J=7.5), 7.61 (m, 1H, s + t, 1H, y); 7.78-7.83 (m, 1H, m triazolique +1H, p + 2H, w, a').

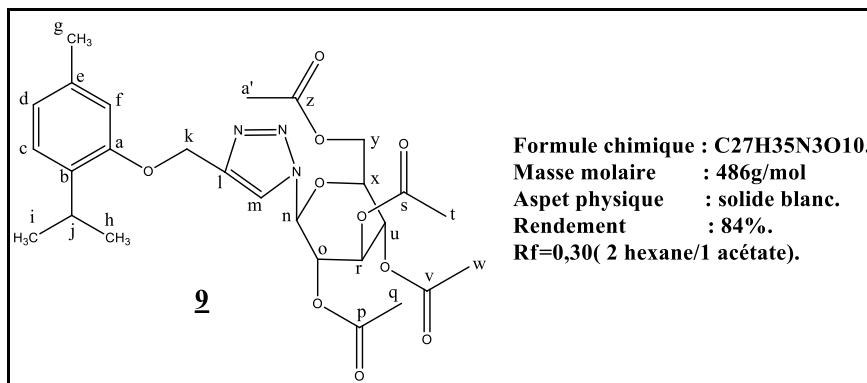
RMN 13C (CDCl₃; 300Hz): δ (en ppm) = 20.09 (g), 22.79 (h, i), 26.60 (j), 53.72 (n), 62.59 (k), 113.02 (f), 121.97 (d), 122.48 (m triazolique), 126.08 (c), 127.67-132.71 (a', w, p, z, x, s, t, r, y), 134.35-145.63 (e, b, l, o, q, v), 155.28 (a), 195.86 (u).

IV.4. Cycloaddition du thymol-O-alkylé avec Glucose-azide

On fait réagir le thymol-O-alkylé (0.1g) avec le glucose-azide (0.224g), on ajoute un mélange d'éthanol et d'eau (1/1), puis 10% (0.013g) de CuSO_4 et 20% (0.02g) d'AscNa, on laisse agiter pendant 24heures jusqu'à disparition des produits de départ on élimine l'éthanol au rotavapeur, puis on fait une extraction liquide-liquide avec l'eau et le dichlorométhane. La phase organique séchée par Na_2SO_4 est filtrée puis le solvant est évaporé au rotavapeur et on note la masse du produit obtenu, le suivi par CCM se fait dans un éluant (2hexane/1



acétate). Conduit après évaporation à un produit solide de coloration blanc avec un rendement de 90 %.

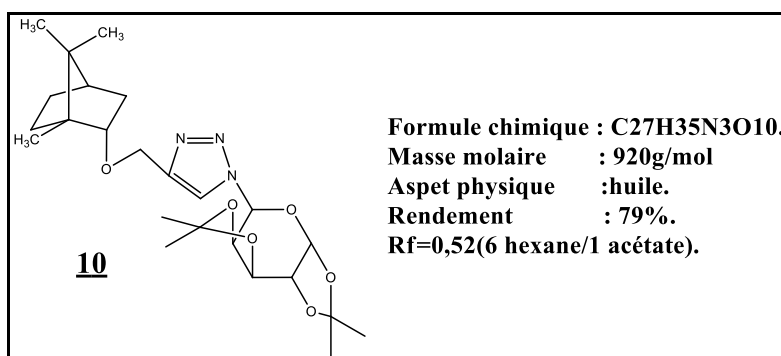


RMN 1H (CDCl₃; 300Hz): δ (en ppm) = 1.26 (1d, 6H, h, i, J=6.9), 1.86-2.10 (m, 12H, q, t, w, a'), 2.34(s, 3H, g), 3.30 (m, 1H, j), 4.03(m, 1H, x), 4.18 (m, 2H, u, r), 5.23-5.31(m, 2H, k + 1H, o), 5.47_(quintuplet), 2H, y, J=9.46), 5.91 (d, 1H, n, J=9.00), 6.78(s, 1H, f), 6.79(d, 1H, d, J=10.2), 7.13 (d, 1H, c, J=7.8), 7.81(s, 1H, m_{triazolique}).

RMN 13C (CDCl₃; 300Hz): δ(en ppm) = 20.00-20.60 (g, h, i, j), 22.76-26.66 (q, w, t, a'), 61.54-62.33 (y, k), 67.79-85.77 (n, o, r, u, x), 120.64 (m_{triazolique}), 112.85 (f), 121.98 (d), 126.09 (c), 114.03-145.63 (e, b, l, a), 168.92-174.75 (z, v, s, p).

IV.5. Cycloaddition du bornéol-O-alkylé avec galactose-azide

On fait réagir 0.2g de bornéol-O-alkylé avec 0.24g de galactose-azide, on ajoute un mélange d'éthanol et d'eau (1/1), puis 10% (0.019g) de CuSO₄ et 20% (0.03g) d'AscNa, on laisse agiter pendant 24 heures jusqu'à disparition des produits de départ on élimine l'éthanol au rotavapeur, puis on fait une extraction liquide-liquide avec l'eau et le dichlorométhane. La phase organique séchée par Na₂SO₄ est filtrée puis le solvant est évaporé au rotavapeur et on note la masse du produit obtenu, le suivi par CCM se fait dans un éluant (8 hexane/1 acétate). Conduit après évaporation à un produit huileux de coloration orange avec un rendement de 87 %.



La caractérisation de cette réaction est toujours en cours.

V. Conclusion générale

Suite à ce stage de fin d'étude effectué au sein du laboratoire de chimie organique appliquée à la FST de Fès, nous avons élaboré ce manuscrit, où nous avons présenté les propriétés des substances naturelles, les propriétés des triazoles ainsi que leur synthèse par cycloaddition 1,3 dipolaire. Enfin nous avons décrit nos propres travaux sur la synthèse de nouvelles molécules à noyau triazolique à partir d'une substance issue d'un produit naturel, notamment le thymol et le bornéol. Pour cela, nous avons élaboré plusieurs dipôles (glycosyle azide, glycine azide et benzophénone azide), les dipolarophiles ont été synthétisés par la réaction d'O-alkylation du thymol et du bornéol.



Après la synthèse de ces produits de départ, nous avons réalisé la cycloaddition 1,3 dipolaire entre les dipôles et les dipolarophiles pour obtenir de nouveaux triazoles. Le suivi des réactions par CCM révèle bien la formation d'un nouveau produit. Tous les produits synthétisés ont été caractérisés par RMN ^1H et ^{13}C .

Nous pouvons conclure, une fois de plus, que la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 permet de synthétiser différents hétérocycles à cinq chaînons diversement substitués avec de très bons rendements.

D'un point de vue prospectif, l'étude de l'activité biologique des différents composés synthétisés pourra révéler si ces substances naturelles, ainsi modifiées, auront une activité meilleure par rapport à leurs activités initiales, si c'est le cas, nous pourrions envisager d'autres modifications que ce soit sur ces composés là ou sur d'autres substances naturelles.