

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



ECOLE DOCTORALE : ED-SEV

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE

Année : 2015 N° d'ordre : 166

THESE DE DOCTORAT

Mention : Science du Médicament

Spécialité : Chimie Organique

Présentée par :

INSA SECK

SYNTHESE ET EVALUATION DES PROPRIETES ANTIBACTERIENNES DES
1,2,3-TRIAZENES ET 1,2,3-TRIAZOLES - APPLICATION A DES ANALOGUES
DU CHOLESTEROL

Soutenue le 28 Novembre 2015 devant le jury composé de :

Président :	M. Mohamed Lamine	GAYE	Professeur UCAD
Rapporteurs :	M. Djibril	FALL	Professeur UCAD
	M. Ibrahima	NDIAYE	Maître de Conférences UCAD
	M. Abdoulaye	GASSAMA	Maître de Conférences UASZ
Examineurs :	M. Yagamare	FALL DIOP	Professeur UVIGO
	Mme Halimatou	DIOP NDIAYE	Maître de Conférences agrégée UCAD
Directeur de Thèse :	M. Matar	SECK	Maître de Conférences UCAD

A ma mère,

Mon père,

Mon épouse

A tous ceux qui me sont chers

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie (FMPO) de l'Université Cheikh Anta DIOP de Dakar, dirigé par le Docteur Matar SECK et dans le cadre d'une collaboration avec le Laboratoire de Química Orgánica 2, Faculté de Chimie de l'Universidade de Vigo, Espagne et d'une collaboration avec le Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Aristide De Le Dantec de Dakar.

Je tiens d'abord à remercier très vivement le Docteur Matar SECK, Maître de Conférences à la FMPO, pour la qualité de son encadrement, ses compétences, ses conseils fructueux, sa disponibilité et ses qualités humaines qui m'ont permis bien de mener cette thèse.

Je remercie le Professeur Yagamare FALL DIOP pour la confiance qu'il m'a accordé en m'accueillant dans son équipe et pour l'aide financière de son laboratoire dont j'ai bénéficié pendant un temps non négligeable au cours de cette thèse. Je le remercie aussi de m'avoir conseillé, guidé et donné le goût de la recherche.

De la même façon, je remercie le Professeur Cheikh Saad Bou BOYE de m'avoir accueilli dans son laboratoire pour effectuer les tests biologiques.

J'adresse tous mes remerciements au Professeur Mohamed Lamine Gaye qui a accepté de présider ce jury.

Je remercie également le Professeur Djibril FALL, Ibrahima NDIAYE et Abdoulaye GASSAMA pour avoir accordé du temps à l'examen de cette thèse et d'en être les rapporteurs.

Je suis très reconnaissant envers Mme Halimatou NDIAYE DIOP du Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Aristide De Le Dantec de Dakar, pour avoir accepté d'être membre de ce jury.

Je tiens à mentionner ma profonde gratitude aux Docteurs El Hadji Alioune FALL et Massène SENE qui m'ont beaucoup aidé pour la réalisation de ce travail.

De la même manière je me dois de remercier Monsieur Assane FAYE et Abdoulaye DIOP techniciens au Laboratoire de Bactériologie à l'Hôpital Aristide De Le Dantec de Dakar sans qui les tests biologiques pour tout le temps qu'ils ont consacré aux tests biologiques.

Enfin je ne peux oublier Monsieur Kissima TOURE que je remercie pour sa patience et sa gentillesse au cours de la mise en forme de ce mémoire.

Sans eux je ne saurais être à même de présenter ce travail, je voudrais, en dernier lieu, remercier toute l'équipe du laboratoire de Química Orgànica 2 (QO2) de Yagamare FALL DIOP, Gelù Gòmez Pacios, Marcos Rivalluda, Carmen Lagos, Maria Gonzalez, Hélène, Andrea, Pedro Besada, Miguel, Tamara et Noemi, pour leur patience, leur disponibilité, leur amitié qui ont rendu extraordinaires mon séjour.

Je remercie aussi l'équipe du Laboratoire de Química Orgànica 1 (QO1) plus particulièrement mon ami Samuel Gallego Leal l'homme de Bueu.

Je remercie tout le personnel du Laboratoire de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique et celui du Laboratoire de Physique Pharmaceutique.

GLOSSAIRE

°C	Degré celsius
¹³ C-RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire du carbone
¹ H-RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire du proton
AcOEt	Acétate d'éthyle
ADN	Adénoside Dirubonucléide
ATCC	American Type Culture Collection
BAIB	Bis(acétate)iodobenzène
Bu	Butyl
Ccm	Chromatographie sur couche mince
d	Doublet
DABCO	1,4-diabicyclo[2.2.2]octane
dd	Doublet dédoublé
DMAP	4-N, N-diméthylaminopyridine
DMF	N, N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Equiv	Equivalent
Et	Ethyl
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
IE	Impact électronique
J	Constante de couplage
LI	Liquide ionique
M	Molaire
m	Multiplet
m/z	Rapport masse/charge
MBH	Morita-Baylis-Hillman
MBH	Morita Baylis-Hillman
q	quadriplet
Me	Méthyl
MeOH	Méthanol

MH	Mueller Hinton
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mn	Minute
NaH	Hydruure de sodium
nm	Nanomètre
ODCB	ortho-dichlorobenzène
Pf	Point de fusion
pH	Potentiel hydrogène
PM	Poids moléculaire
ppm	Partie par million
Py	Pyridine
Quint	Quintuplet
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire
s	Singulet
SHNC	Hexanitrocobalt de sodium
SM	Spectrométrie de masse
SMHR	Spectroscopie de masse haute résolution
t	Triplet
t.a	Tampérature ambiante
TBAF	Fluorure de Tétrabutylammonium
TBDPS	Chlorure de tertibutyldiphénylsilicium
t-Bu	Tertiobutyl
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
Ts	Tosyl, p-toluènesulfonate
δ	Déplacement chimique en ppm

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure générale des triazènes.....	7
Figure 2: Quelques exemples de triazènes disponibles dans le marché	18
Figure 3: Quelques nitro-triazènes anticancéreux	19
Figure 4: Quelques triazènes anticancéreux	20
Figure 5: Structures de l'isométamidium et du bérenil [®]	21
Figure 6: Les dérivés N-arylcarbamate triazènes	25
Figure 7: Critères définissant une réaction de "click chemistry".	28
Figure 8: Exemples d'azotures potentiellement explosifs.....	33
Figure 9: Exemples de ligands utilisés pour accélérer la réaction de cycloaddition 1,3- dipolaire.....	42
Figure 10: Quelques 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués disponibles sur le marché.	43
Figure 11: Quelques 1,2,3-triazoles doués de propriétés antimicrobiennes.....	45
Figure 12: Quelques molécules antimycobactériennes.	46
Figure 13: Quelques triazoles avec leurs CI_{50}	49
Figure 14: Quelques exemples de cations et d'anions	52
Figure 15: Différentes classes de liquides ioniques	53
Figure 16: Sel d'heptadichloroaluminate	53
Figure 17: Quelques cations imidazolium.....	55
Figure 18: Les domaines d'application des Liquides ioniques	64
Figure 19: 4-amino-1,2,3-triazolium	70
Figure 20: Quelques amines tertiaires	76
Figure 21: Quelques électrophiles énantio-pures.....	78
Figure 22: Structures de [BMIM][PF ₆] et de [BMMIM][PF ₆]......	84
Figure 23: Formes et arrangements des bactéries.....	87
Figure 24: Biofilm produit par une souche de Staphylococcus epidermidis dans un système en microplaque	95
Figure 25: 1,3,4-trialkyl-1,2,3-triazolium	123

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Résultats de l'activité antivirale ¹⁰⁴	23
Tableau II: Activité antibactérienne des triazènes	24
Tableau III: Toxicité aigue et propriétés antimycobactériennes de dérivés de N- arylcarbamates triazènes	26
Tableau IV: Récapitulatif des principaux systèmes catalytiques pour la CuAAC.	37
Tableau V: Effet de l'utilisation des microondes sur des réactions de CuAAC ¹³⁹	40
Tableau VI: Quelques exemples de LIs avec leurs sources d'amines	59
Tableau VII: Réactions de Diels-Alder dans différents solvants.....	68
Tableau VIII: Rendements de la réaction de MBH dans le [BMIM][PF6] et le [BMMIM][PF6]	84
Tableau IX: Les familles d'antibiotiques.....	92
Tableau X: Répertoire des triazènes synthétisés	104
Tableau XI: Répertoire des 1, 2,3-triazoles-1,4-disubstitué	110
Tableau XII: 1,2,3-triazole-1,4-disubstitués synthétisés par la méthode « one pot ».....	112
Tableau XIII: Liquides ioniques avec cation triazolium dans la réaction de MBH dans différents solvants avec quelques acides de Lewis ³⁷⁷	125
Tableau XIV: Tests de sensibilité des 1,2,3-triazènes	132
Tableau XV: Tests de sensibilité des 1,2,3-triazoles	133
Tableau XVI : Tests de sensibilité des analogues de la vitamine D ₃ triazolés	134
Tableau XVII: Les CMI des triazènes testés en μM	135
Tableau XVIII: Les CMI des 1,2,3-triazoles en μM	141
Tableau XIX: Les CMI des analogues de la vitamine D ₃ en μM	144

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1 : Les différentes voies de synthèse des triazènes	10
Schéma 2: Réaction de couplage entre un aryldiazonium silice sulfaté et le diéthylamine	10
Schéma 3: Synthèse de 1,2,3-triazènes via pyrazolidin 3,5-dione avec son azide correspondant	11
Schéma 4: Synthèse de triazènes par nitrosation	11
Schéma 5: Procédés de protection par les triazènes et de déprotection des amines	13
Schéma 6: Procédures de synthèse des hétérocycles à partir des triazènes	14
Schéma 7: Synthèse des indazoles 2,3-disubstitués à partir de triazènes	15
Schéma 8: Synthèse des biaryles à partir des bistriazènes	15
Schéma 9: Synthèse des alcènes à partir des triazènes	16
Schéma 10: Perfluoroalkylation des triazènes aromatiques	17
Schéma 11: Voies de synthèse des composés D, F et G testés sur le HIV-1, le VSV et le VV.	22
Schéma 12: voie de synthèse du composé E testé sur le HIV-1, le VSV et le VV.	22
Schéma 13: Quelques réactions répondant aux critères de la « click chemistry » selon Sharpless et coll ¹¹² :	29
Schéma 14: Différentes voies de cycloaddition 1,3-dipolaire azide/alcyne	30
Schéma 15: Exemple de cycloaddition par réduction in situ des sels de cuivre (II) ¹¹⁷	31
Schéma 16: Exemple de « click chemistry » catalysée par le cuivre métallique décrit par Himo et coll ¹²¹	32
Schéma 17: Exemple de cycloaddition-1,3 catalysée par les sels de Cu (I) décrite par Fazio et coll.	32
Schéma 18: Voie de synthèse ralentissant la « click chemistry »	33
Schéma 19: Formation du complexe entre le cuivre et l'acétylène	34
Schéma 20: Mécanisme de cycloaddition 1,3 catalysée par le cuivre (I).	35
Schéma 21: Deux formes tautomères des 1, 2, 3-triazoles	37
Schéma 22 : Synthèse one pot de 1, 2, 3-triazoles	38
Schéma 23: Exemple de synthèse one pot à partir d'époxyde	39
Schéma 24: Synthèse de triazoles par la déprotection in situ de l'alcyne triméthylsilylaté et la formation de l'alkyle azide à partir de l'halogène correspondant suivie d'une cycloaddition	39
Schéma 25: Exemple de réaction sous chauffage de micro-onde ¹³⁹	40

Schéma 26: Préparation de triazoles par couplage « one-pot » et micro-ondes.	41
Schéma 27: Synthèse de 1,2,3-triazoles par la TBTA ¹³⁵	41
Schéma 28: Rétro synthèse de dérivés 1,2,3-triazole de la chloroquine	48
Schéma 29: Voies de synthèse des liquides ioniques	56
Schéma 30: Séries d'équilibres de la réaction entre [EMIM]Cl et AlCl ₃	58
Schéma 31: Réaction de déprotonation de l'hydrogène en position β du LI imidazolium	63
Schéma 32: Utilisation de liquide ionique dans la réaction de Diels-Alder.	66
Schéma 33: La réaction de Diels-Alder dans solvant classique et dans un liquide ionique....	67
Schéma 34: Alkylation des aldéhydes dans le [BMIM][PF ₆] ou [BMIM][BF ₄]	68
Schéma 35: Synthèse des LIs à base de cation 1,2,3-triazolium 1,3,4-trialkylés	69
Schéma 36 : Diverses approches de synthèse des LIs organocatalyseurs	71
Schéma 37: Réaction de Baylis-Hillman avec une amine tertiaire.....	72
Schéma 38: Réaction de MBH catalysée par le tricyclohexylphosphine.	72
Schéma 39 : Réaction de MBH avec le DABCO	73
Schéma 40: Mécanisme de la réaction de MBH proposé par Morita	74
Schéma 41: Mécanisme global de la réaction de MBH.....	75
Schéma 42: Réaction générale de Morita-Baylis-Hillman	77
Schéma 43: Influence de la pression sur la diastéréosélectivité de la réaction de MBH.....	77
Schéma 44: Diastéréosélectivité de la réaction de MBH.....	78
Schéma 45: L'accélération de la réaction de MBH par la pression	79
Schéma 46: Réaction entre le crotonométhyle et le crotonitrile sous pression réduite	79
Schéma 47: Réaction de MBH avec formation de liaison hydrogène	80
Schéma 48: Influence des liaisons hydrogène dans la réaction de MBH	81
Schéma 49: Influence de la température sur la vitesse et le rendement de la réaction de MBH	81
Schéma 50: Réaction de MBH avec le [BMIM][PF ₆]	82
Schéma 51: Mécanisme de la déprotonation du proton en position C(2).....	83
Schéma 52: Réaction de MBH donnant un mélange de produits	83
Schéma 53: Réaction montrant l'échange de proton au niveau du groupement méthyle.....	85
Schéma 54: Voie de synthèse montrant la non méthylation en C2	85
Schéma 55: Schéma général de la synthèse des triazènes	99
Schéma 56: Schéma général de la synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués	99
Schéma 57: Voie de rétro synthèse du composé 39	100
Schéma 58: Voie de rétro synthèse du composé 50	101

Schéma 59: Voie de rétro synthèse des produits de la réaction de Baylis-Hillman	101
Schéma 60: Procédé général de synthèse des triazènes.....	102
Schéma 61: Procédé général de cycloaddition [3+2] entre un azoture et un alcyne vrai	108
Schéma 62: Procédure générale de la synthèse « one pot »	108
Schéma 63: Différentes voies de synthèse du composé 21	114
Schéma 64: Voie de synthèse de 1,2,3-triazoles analogues de la vitamine D ₂	116
Schéma 65: Voie de synthèse du composé 39	118
Schéma 66: Rétro synthèse de la transformation du D-acide tartrique en L- galactoheptonamides	120
Schéma 67: Voie de synthèse des composés bistriazolés 45 et 46	121
Schéma 68: Voies de synthèse des différents liquides ioniques triazolium ³⁷⁷	124
Schéma 69: Schéma général de la réaction de MBH avec un solvant organique et un liquide ionique	125
Schéma 70: Mécanisme de la réaction de MBH avec un liquide ionique	126
Schéma 71: Voie de synthèse de 1,3,4-trialkyl-1,2,3-triazolium	127
Schéma 72: Application du liquide ionique 50 dans la réaction de MBH.....	128
Schéma 73: Synthèse des liquides ioniques chiraux 58 et 59	129

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	6
CHAPITRE I : GENERALITE SUR LES TRIAZENES	7
I. INTRODUCTION.....	7
II. HISTORIQUE.....	8
III. METHODES DE SYNTHESE DES TRIAZENES	9
IV. PROPRIETES DES 1,2,3-TRIAZENES	12
V. APPLICATIONS DES TRIAZENES.....	13
V.1. APPLICATIONS EN SYNTHESE ORGANIQUE.....	13
V.1.1. Triazènes comme groupes protecteurs des amines.....	13
V.1.2. Synthèse des hétérocycles à partir des triazènes	14
V.1.3. Génération de groupes fonctionnels par les triazènes	15
V.2. APPLICATIONS BIOLOGIQUES DES TRIAZENES	17
V.2.1. Activité anticancéreuse des triazènes	17
V.2.2. Activité antipaludique des triazènes	20
V.2.3. Activité antivirale des triazènes.....	21
V.2.4. Activité antibactérienne des triazènes	23
VI. CONCLUSION	26
CHAPITRE II : « CLICK CHEMISTRY » : SYNTHESE DE 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUES.....	27
I. INTRODUCTION.....	27
I.1. CYCLOADDITION 1, 3-DIPOLAIRE AZOTURE-ALCYNE CATALYSEE PAR LE CUIVRE (CUAAC)	29
I.1.1. Introduction	29
I.1.2. Principaux systèmes catalytiques	30
I.1.3. Limitation de la cycloaddition azoture/alcyne catalysée par le cuivre (I).....	32
I.2. MECANISME REACTIONNEL DE LA CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE CATALYSEE PAR LE CUIVRE.....	34
I.3. FACTEURS INFLUENÇANT LA REACTION DE CYCLOADDITION 1, 3-DIPOLAIRE	36
I.3.1. Effets électroniques et stériques	36
I.3.2. Influence du solvant	36

II.	SYNTHESE DE 1, 2, 3-TRIAZOLES	37
II.1.	QUELQUES METHODES DE SYNTHESE DE 1,2,3-TRIAZOLE.....	38
II.1.1.	La synthèse « one-pot » de 1, 2,3-triazoles	38
II.1.2.	Synthèse par micro-ondes	39
II.1.3.	Utilisation des ligands	41
III.	APPLICATIONS BIOLOGIQUES DES 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUES	43
III.1.	PROPRIETE ANTIBACTERIENNE DES 1, 2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUES.....	44
III.2.	PROPRIETE ANTITUBERCULEUSE DE 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUES.....	45
III.3.	PROPRIETE ANTIPALUDIQUE DE 1,4-DISUBSTITUE 1, 2,3-TRIAZOLES	47
III.4.	PROPRIETE ANTICANCEREUSE DE 1, 2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUES.....	49
IV.	CONCLUSION	50
	CHAPITRE III : RAPPELS SUR LES LIQUIDES IONIQUES	51
I.	INTRODUCTION.....	51
II.	HISTORIQUE	53
III.	SYNTHESE ET PURIFICATION DES LIQUIDES IONIQUES	55
III.1.	REACTION DE QUATERNISATION	56
III.2.	REACTION D'ECHANGE ANIONIQUE.....	57
III.2.1.	Traitement avec un acide de Lewis	58
III.2.2.	Métathèse anionique	58
III.3.	PURIFICATION DES LIQUIDES IONIQUES	60
III.4.	PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES LIQUIDES IONIQUES	60
III.4.1.	Stabilité thermique et point de fusion.....	61
III.4.2.	Densité et viscosité	61
III.4.3.	Solubilité.....	62
III.4.3.1.	Solubilité dans l'eau.....	62
III.4.3.2.	Solubilité dans les solvants organiques.....	62
III.4.4.	Stabilité chimique	62
III.4.5.	Toxicité et biodégradabilité	63
III.4.6.	Applications des liquides ioniques	63
III.4.6.1.	Applications en électrochimie.....	64
III.4.6.2.	Applications en synthèse organique et en catalyse	65

III.5. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES LIQUIDES IONIQUES A BASE DE CATION 1,2,3-TRIAZOLIUM	69
III.6. APPLICATIONS DES LIQUIDES IONIQUES A BASE DE 1,2,3-TRIAZOLIUM.....	70
IV. CONCLUSION	71
CHAPITRE IV : LIQUIDES IONIQUES DANS LA REACTION DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN	72
I. REACTION DE BAYLIS-HILLMAN.....	72
I.1. DEFINITION ET HISTORIQUE	72
I.2. MECANISME DE LA REACTION DE BAYLIS-HILLMAN	74
I.3. INTERET DE LA REACTION DE MBH.....	76
I.4. SYNTHÈSE DES COMPOSÉS ASYMMÉTRIQUES DANS LA REACTION DE MBH	77
I.5. INFLUENCE DE LA PRESSION DANS LA REACTION DE MBH.....	79
I.6. INFLUENCE DES LIAISONS HYDROGÈNE.....	80
I.7. INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE.....	81
II. LIQUIDES IONIQUES DANS LA REACTION DE BAYLIS-HILLMAN	82
III. CONCLUSION	85
CHAPITRE V : RAPPELS SUR LES INFECTIONS BACTÉRIENNES	86
I. INTRODUCTION.....	86
II. BACTÉRIES	86
II.1. Définition	86
II.2. Différents types de bactéries	87
III. SYSTÈME D'ÉVOLUTION DES BACTÉRIES	88
III.1. Croissance bactérienne.....	88
III.2. Reproduction bactérienne	88
III.3. Recombinaison bactérienne	88
IV. INFECTIONS BACTÉRIENNES	89
V. DIAGNOSTIC, PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES INFECTIONS BACTÉRIENNES ET MYCOSITES	90
V.1. Diagnostic	90
V.2. Prévention	90

V.3. Traitement	91
V.3.1. Définition des antibiotiques	91
V.3.2. Familles d'antibiotiques	91
V.4. Résistance des bactéries aux antibiotiques.....	93
V.4.1. Définition.....	93
V.4.2. Mécanisme de résistance	94
IV. CONCLUSION	96
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL	97
OBJECTIFS	98
CHAPITRE VI: SYNTHÈSE DES TRIAZÈNES ET DES 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUÉS.....	102
I. INTRODUCTION.....	102
II. SYNTHÈSE DES TRIAZÈNES.....	102
III. SYNTHÈSE DES 1,2,3-TRIAZOLES-1,4-DISUBSTITUÉS	107
III.1. RÉACTION DE CYCLOADDITION [3+2] ENTRE UN AZOTURE ET UN ALCYNE	108
III.2. PROCÉDÉ GÉNÉRAL DE SYNTHÈSE DES 1,2,3-TRIAZOLES PAR LA MÉTHODE « ONE POT »	111
III.3. SYNTHÈSE DE 1,2,3-TRIAZOLE 1,4-DISUBSTITUÉS À PARTIR DE LA VITAMINE D ₂	113
III.4. SYNTHÈSE D'UN ANALOGUE CHOLESTÉROL À PARTIR DU STIGMASTEROL	117
III.5. SYNTHÈSE DE COMPOSÉS BIS TRIAZOLES 45 ET 46 À PARTIR DE L'ACIDE TARTRIQUE.....	119
IV. CONCLUSION	122
CHAPITRE VII : SYNTHÈSE DES LIQUIDES IONIQUES À BASE DE TRIAZOLIUM ET LEUR UTILISATION DANS LA RÉACTION DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN	123
I. INTRODUCTION.....	123
II. SYNTHÈSE DU LIQUIDE IONIQUE	127
III. APPLICATION DU LIQUIDE IONIQUE DANS LA RÉACTION DE MBH	128
IV. CONCLUSION	129

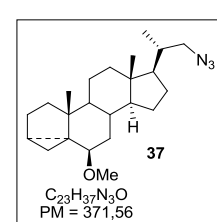
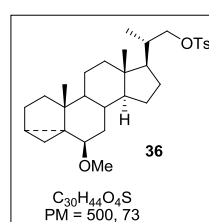
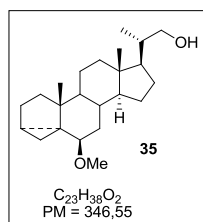
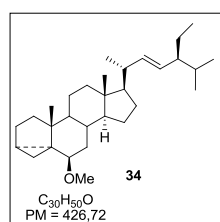
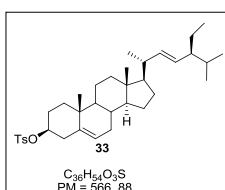
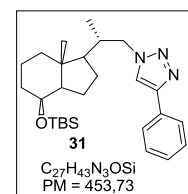
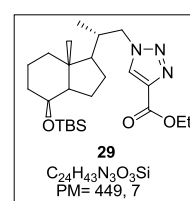
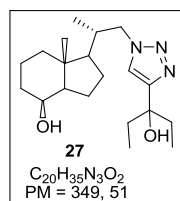
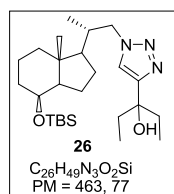
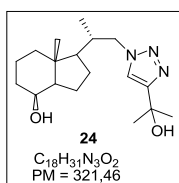
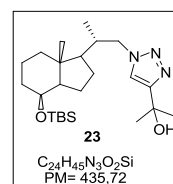
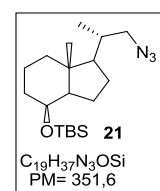
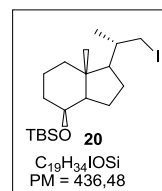
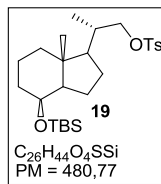
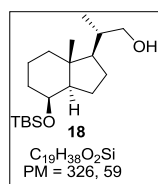
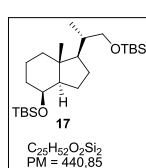
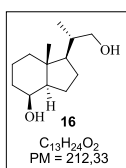
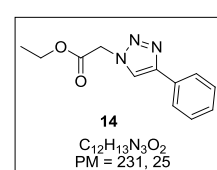
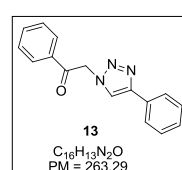
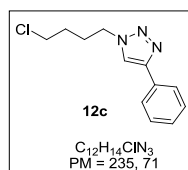
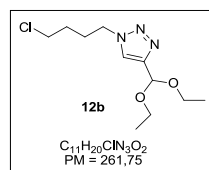
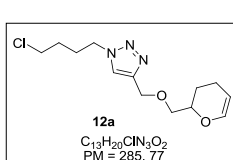
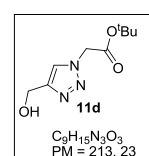
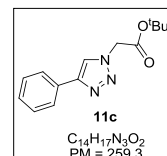
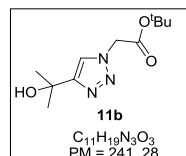
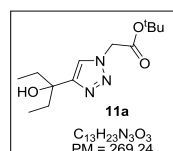
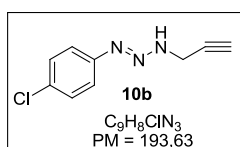
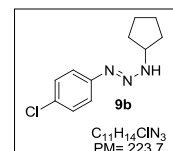
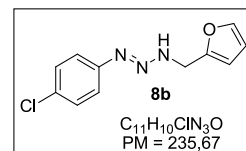
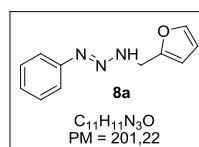
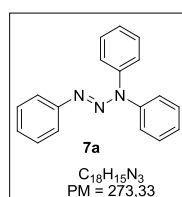
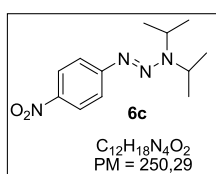
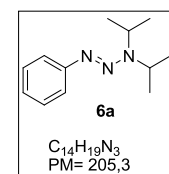
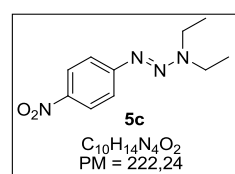
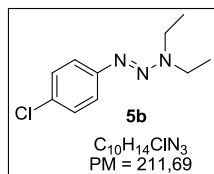
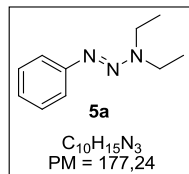
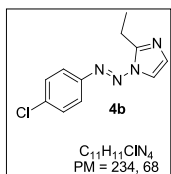
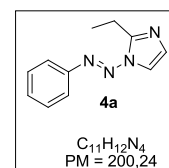
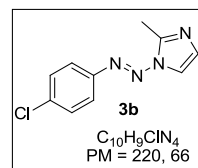
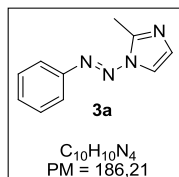
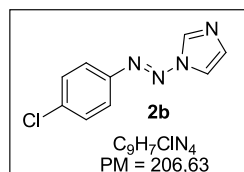
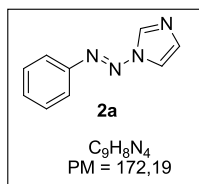
CHAPITRE VIII : TESTS D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES TRIAZENES ET DES 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUES.	130
I. INTRODUCTION.....	130
II. TESTS BIOLOGIQUES	130
II.1. TEST DE SENSIBILITE.....	130
II.2. DETERMINATION DE LA CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (CMI)	134
II.2.1. Concentrations minimales inhibitrices des triazènes	134
II.2.2. Concentrations minimales inhibitrices des 1,2,3-triazoles.....	141
II.2.3. Les Concentrations minimales inhibitrices des analogues de la vitamine D2 .	144
CONCLUSION GENERALE	151
PARTIE EXPERIMENTALE.....	155
I. PROCEDURE GENERALE DU TEST BIOLOGIQUE.....	155
II. PROCEDURE GENERALE DE LA SYNTHESE.....	157
III. MODE OPERATOIRE.....	159
III.1. Préparation de 1-(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)-2-phényldiazène 3a	159
III.2. Préparation de 1-(1H-imidazol-1-yl)-2-phényldiazène2a.....	160
III.3. Préparation du 1-(2-éthyl-1H-imidazol-1-yl)-2-phényldiazène 4a	162
III.4. Préparation du 1-phényl-2-diisopropylaminediazène6a	163
III.5. Préparation du 1-diéthylamine-2-phényldiazène 5a	165
III.6. Préparation du 1-phényl-2-diphénylamindiazène 7a.....	167
III.7. Préparation du 1-phényl-2-furfurylaminediazène 8a	168
III.8. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-cyclopropylaminediazène 9b	170
.....	172
III.9. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-(2-éthylimidazol)diazène 4b	172
III.10. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-(2-méthylimidazol)diazène 3b	175
III.11. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-imidazoldiazène 2b	176
III.12. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-propargylaminediazène 10b.....	177
III.13. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-furfurylaminediazène8b	179
III.14. II.14 Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-diéthylaminediazène 5b.....	181
III.15. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-diisopropylaminediazène 6b	183
III.16. Préparation du 1-(4-nitrophényl)-2-diéthylaminediazène 5c	185
III.17. Préparation du 1-(4-nitrophényl)-2-diisopropylaminediazène 6c	187

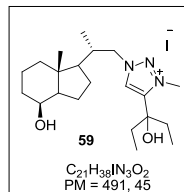
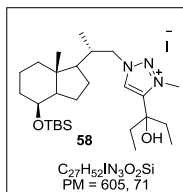
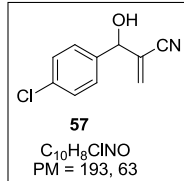
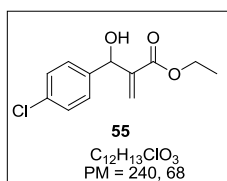
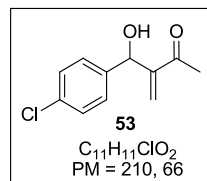
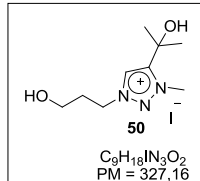
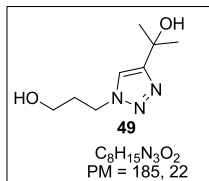
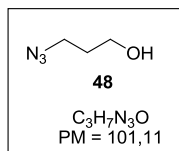
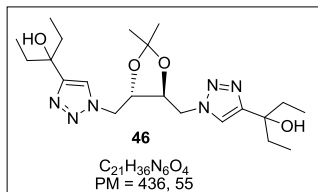
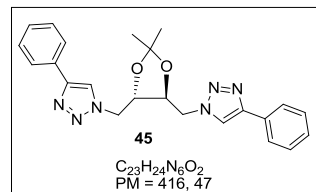
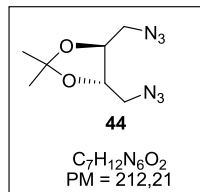
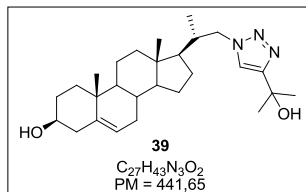
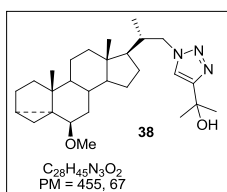
III.18. Préparation d'acétate de tert-butyl 2-(4-(3-hydroxypentan-3-yl)-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) 11a	189
III.19. Préparation d'acétate de tert-butyl 2-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-1, 2,3-triazol-1-yl) 11b	191
III.20. Préparation d'acétate de tert-butyl 2-(4-phenyl-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) 11c... 193	
III.21. Préparation d'acétate de tert-butyl 2-(4-(hydroxyméthyl)-1H-1, 2,3-triazol-1-yl) 11d	196
III.22. Préparation de 1-phenyl-2-(4-phenyl-1H-1, 2,3-triazol-1-yl) éthanone 13.....	198
III.23. Préparation d'acétate d'éthyl-2-(4-phényl-1H-1, 2,3-triazol-1-yl) 14	200
III.24. Préparation de 1-(4-chlorobutyl)-4-(((3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)méthoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazole 12a	203
III.25. Préparation de 1-(4-chlorobutyl)-4-(diéthoxyméthyl)-1H-1, 2,3-triazole 12b..	205
III.26. Préparation de 1-(4-chlorobutyl)-4-phényl-1H-1, 2,3-triazole 12c.....	207
III.27. Préparation du diol de (1R, 3aR, 4S, 7aR)-1-((S)-1-hydroxypropan-2-yl)-7a-méthyl-octahydro-1H-inden-4-ol 16	209
III.28. Préparation du des-A,B-8 β ,22-di-[(tert-butyl diméthylsilyl)oxy]-23,24-dinorcholane 17.....	211
III.29. Préparation du des-A,B-8 β -[(tert-butyl diméthylsilyl)oxy]-23,24-dinorcholane-22-ol 18	215
III.30. Préparation de tert-butyl ((4S, 7aR)-1-((S)-1-iodopropan-2-yl)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-4-yloxy) diméthylsilane 20.....	217
III.31. Préparation de ((4S, 7aR)-1-((S)-1-azidopropan-2-yl)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-4-yloxy)(tert-butyl)diméthylsilane 21	220
III.32. Préparation de 2-(4-(tert-butyl diméthylsilyloxy)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-1-yl) propyl 4-méthylbenzènesulfonate 19	222
III.33. Préparation de ((4S, 7aR)-1-((S)-1-azidopropan-2-yl)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-4-yloxy) (tert-butyl)diméthylsilane 21	224
III.34. Synthèse de 2-(1-(2-(4-(tert-butyl diméthylsilyloxy)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-1-yl) propyl)-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl) propan-2-ol 23.....	224
III.35. Préparation de (4S, 7R)-1-((S)-1-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) propan-2-yl)-7a-méthyl-octahydro-1H-inden-4-ol 24.....	227
III.36. Préparation de 3-(1-(2-(4-(tert-butyl diméthylsilyloxy)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-1-yl) propyl)-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl) pentan-3-ol 26	229

III.37. Préparation de (4S, 7aR)-1-((S)-1-(4-(3-hydroxypentan-3-yl)-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) propan-2-yl)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-4-ol 27.....	231
III.38. Préparation d'éthyl 1-(2-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-1-yl) propyl)-1H-1, 2, 3-triazole-4-carboxylate29.....	234
III.39. Préparation de 1-((S)-2-((4S, 7R)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-1-yl) propyl)-4-phenyl-1H-1, 2, 3-triazole 31	236
III.40. Préparation de 4-(2-azidoéthyl)-5-(azidométhyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane 44	238
III.41. Préparation du 3,3'-(1,1'-((4S,5S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(méthylène)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))dipentan-3-ol 46	241
III.42. Préparation de 1-((2,2-diméthyl-5-((4-phényl-1H-1, 2,3-triazol-1-yl) méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl) méthyl)-4-phényl-1H-1, 2,3-triazole 45	243
III.43. Préparation de (22E)-3β-tosyloxy-5,22-estigmastadiène 33	245
III.44. Préparation de (22E)-3α,5-cyclo-6β-méthoxy-22-estigmastène 34.....	247
III.45. Préparation de (20R)-3α,5-cyclo-20-hydroxymetyl-6β-métoxy-prégnane35..	250
III.46. Préparation du (20S)-6β-Méthoxy-20-(p-toluènesulfonoxyméthyl)-3α, 5-cyclo-5α- prégnane36.....	252
III.47. Préparation du (20S)-6β-Méthoxy-20-(azidométhyl)-3α, 5-cyclo-5α-prégnane 37	255
III.48. Préparation du (20S)-6β-Méthoxy-20-[(1-méthyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-ol]-3α,5-cyclo-5α-prégnane 38	257
III.49. Préparation du (20S)-[(1-Méthyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-ol]-3β,5-pregnene 39	260
III.50. Préparation de 3-azidopropan-1-ol 48	263
III.51. Préparation de 3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) propan-1-ol49	265
III.52. Préparation d'iodure de 3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-méthyl-1H-1,2,3-triazolium-1-yl) propan-1-ol50	267
III.53. Synthèse d'éthyl 2-((4-chlorophenyl)(hydroxy)méthyl)acrylate 55	269
III.54. Synthèse de 2-((4-chlorophenyl)(hydroxy)méthyl)acrylonitrile 57	271
III.55. Synthèse de 3-((4-chlorophenyl)(hydroxy)méthyl)but-3-en-2-one 53.....	273
III.56. Synthèse de 1-(2-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7a-méthyl-octahydro-1H-inden-1-yl) propyl)-4-(3-hydroxypentan-3-yl)-3-méthyl-1H-1,2,3-triazol-3-ium iodide 58	276

III.57. Préparation de 1-((2S)-2-((4S, 7aR)-4-hydroxy-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl) propyl)-4-(3-hydroxypentan-3-yl)-3-methyl-1H-1,2,3-triazol-3-ium iodide 59	278
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	281
PUBLICATIONS	

COMPOSES DECRIITS





INTRODUCTION GENERALE

L'apparition des nouvelles maladies, la croissance régulière de la résistance bactérienne envers les médicaments existants et l'élimination des effets secondaires de certaines drogues constituent un défi et un impératif de tous les jours pour les chimistes afin de synthétiser de nouveaux produits possédant une efficacité biologique beaucoup plus importante et plus sélective. La découverte de nouvelles molécules antibactériennes, innovantes, capables d'agir par de nouveaux modes d'action, est donc devenue indispensable. C'est ainsi que nous nous sommes proposés dans le cadre de notre thèse de réaliser, la synthèse des 1,2,3-triazènes et des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués. Ces molécules sont connues de par leurs larges spectres thérapeutiques. Elles sont utilisées pour lutter contre plusieurs pathologies en l'occurrence le paludisme, le cancer, la tuberculose, les infections virales, bactériennes etc.

La synthèse de molécules d'intérêt thérapeutique est faite souvent avec l'utilisation des solvants classiques qui sont toxiques. Ces dernières années, il a été développé un nouveau concept de "chimie verte", qui implique une grande préoccupation pour la sécurité et le développement de nouvelles techniques, afin de diminuer les déchets et la contamination des produits par les réactions chimiques. C'est dans cette optique de protéger l'environnement que nous nous sommes proposé de réaliser la synthèse de triazènes à visée thérapeutique en utilisant l'eau comme solvant de réaction.

Aujourd'hui le choix du solvant est une étape primordiale pour accéder à des molécules thérapeutiques. Cependant le développement des réactions dans l'eau n'est pas seulement important à l'échelle du laboratoire mais aussi pour les applications industrielles. La performance des réactions catalysées par du métal dans de l'eau par exemple a conduit à plusieurs nouvelles méthodes d'hydrogénation ou d'hydro formulation avec des applications industrielles importantes¹.

Les infections bactériennes restent toujours un problème de santé publique à cause de la résistance aux antibiotiques. C'est ainsi que nous avons jugé nécessaire de trouver de nouvelles molécules et donc notre choix est porté sur les 1,2,3-triazènes et les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués qui seront testées pour leurs propriétés antibactériennes.

Les 1,2,3-triazènes sont une classe de composés poly azoïques contenant trois atomes d'azote consécutifs dans un arrangement acyclique² ou cyclique (ex : triazole).

Les triazènes acycliques ($RN=N-NR'R''$) sont des composés utiles et polyvalents en chimie préparative parce qu'ils sont stables et adaptables à de nombreuses transformations chimiques. Ces 1,2,3-triazènes sont aussi utilisés dans plusieurs thérapies en l'occurrence anticancéreuse³, antipaludique⁴, antivirale⁵, antibactérienne⁶ etc.

Ces 1,2,3-triazènes, qui peuvent aussi être cycliques, constituent une classe de composés très étudiée en chimie des hétérocycles. Cette dernière est devenue un centre d'intérêt de plusieurs chimistes pour la découverte de molécules biologiquement actives. L'accès aux triazoles peut se faire par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire décrite par Sharpless et *coll* en 2003⁷. L'objectif recherché, par cette nouvelle méthode de synthèse appelée « click chemistry » est de développer une nouvelle approche pour construire des molécules de manière simple et rapide à partir de petites unités via des liaisons carbone-carbone (C-C) ou hétéroatomiques (C-X-C) entre des blocs élémentaires⁷. Pour qu'une réaction chimique puisse être classée dans la « click chemistry » elle doit répondre à un certain nombre de critères : réactifs facilement disponibles, conditions expérimentales simples, purification simple, rendement élevé, utilisation de solvants verts, produits stables, sous produits non toxiques et stéréospécificité... Parmi ces derniers l'utilisation de solvants verts dans ces réactions, contribue fortement au remplacement des solvants classiques par les solvants verts d'où la promotion de la « chimie verte ». La première synthèse réalisée pour obtenir les triazoles avait donné deux dérivés de triazoles : le 1,4-disubstitué et le 1,5-disubstitué par simple chauffage du milieu réactionnel. Le triazole 1,4-disubstitué peut être obtenu comme seul dérivé en utilisant des réactifs spécifiques comme le cuivre (I) à partir d'un alcyne vrai et d'un azide. Cet azide peut être préparé *in situ* avec des catalyseurs appropriés.

Les triazoles ont plusieurs applications biologiques : antipaludiques⁸, anticancéreux⁹, etc.. D'où l'attention particulière accordée par les chimistes à ces triazoles. Dans le cadre de nos travaux nous nous sommes focalisés sur la synthèse des 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués et sur leurs différentes utilisations biologiques.

Une application intéressante des triazoles en synthèse est l'accès à des LIs pouvant servir comme solvants ou catalyseurs dans des réactions telles que la réaction de Morita-Baylis-Hillman (MBH). En effet, dans la littérature il a été prouvé que les LIs à base d'imidazolium accélèrent la réaction de MBH avec de très bons rendements¹⁰. De plus l'utilisation de ces liquides ioniques présente un second intérêt du fait de leurs propriétés intrinsèques ils peuvent être considérés comme des solvants « verts ». Ce sont : des sels d'imidazolium, de pyridinium ou de pyrrolidinium, complexés à des anions inorganiques ou organiques qui ont pour caractéristique principale d'être à l'état liquide autour de la température ambiante.

La réaction de Baylis-Hillman est l'une des réactions qui permettent la formation de liaisons C-C. Cette réaction consiste essentiellement en une réaction entre un aldéhyde et un alcène activé en présence d'une base de type amine tertiaire pour donner un alcool allylique. Cette réaction qui dure souvent plusieurs heures (48h ou 72 h), peut être accélérée (5h) en présence de liquides ioniques à base de triazolium comme solvants avec de très bons rendements¹¹.

Dans le cadre de notre thèse l'objectif recherché est d'accéder à des 1,2,3-triazènes et 1,2,3-triazoles, d'exploiter le potentiel synthétique des 1,2,3-triazoles par l'accès à des liquides ioniques 1,2,3-triazolium et de les utiliser, comme solvants, dans la réaction de Baylis-Hillman. Le second objectif est d'évaluer les propriétés de ces différents composés sur les infections bactériennes.

Ce manuscrit est constitué de deux grandes parties.

Une première partie dans laquelle nous réalisons l'étude bibliographique. Cette partie est constituée de cinq chapitres.

Dans les deux premiers nous parlons des deux cibles principales à savoir les 1,2,3-triazènes et 1,2,3-triazoles, des méthodes d'accès ainsi que de leurs applications thérapeutiques. Dans un troisième chapitre nous développons les LIs en tant qu'application des triazoles en synthèse organique. Le quatrième chapitre permettra d'effectuer la bibliographie sur l'utilisation de ces LIs dans la réaction de MBH. Le chapitre 5 permet quant à lui de faire un rapide survol sur les infections bactériennes contre lesquelles nous allons évaluer les 1,2,3-triazènes et les 1,2,3-triazoles.

La deuxième partie concernera les travaux personnels et sera déclinée en trois chapitres. Tout d'abord la synthèse des 1,2,3-triazènes et 1,2,3-triazoles dans le chapitre 1. Le deuxième chapitre permettra de développer l'accès aux LIs et leur utilisation dans la réaction de MBH. Le chapitre 3 sera consacré à l'évaluation biologique avant de conclure.

PREMIERE PARTIE :

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I : GENERALITE SUR LES TRIAZENES

I. INTRODUCTION

Dans le cadre de la recherche de molécules biologiquement actives nous nous sommes intéressés à la synthèse des triazènes. Les chimistes ont une attention particulière sur ce type de composés grâce à leur utilité et leur polyvalence en chimie préparative due à leur stabilité dans de nombreuses transformations chimiques. L'importance de ces composés est aussi la possibilité d'accéder à des molécules actives sans causer des dégâts environnementaux. En effet, la synthèse des triazènes peut se faire en ayant comme solvant l'eau qui est le solvant « vert » le plus accessible.

Les 1,2,3-triazènes sont des composés caractérisés par un groupe fonctionnel --N=N--N-- comme une partie des triazéno (figure 1)¹². La structure générale du 1,2,3-triazène est indiquée (figure 1) où les radicaux R peuvent être des groupements alkyles ou aryles. Selon le système de nomenclature de l'IUPAC, les atomes d'azotes du groupement azénique sont numérotés consécutivement d'un bout à l'autre, en assignant le plus petit numéro à la double liaison à savoir le N(1)=N(2)-N(3) ¹³. Tous les composés qui ont ce motif sont appelés des 1,2,3-triazènes.

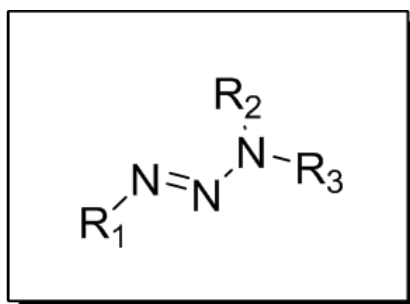


Figure 1: Structure générale des triazènes

Les 1,2,3-triazènes sont utilisés comme des synthons dans de nombreuses synthèses organiques. Ce sont également des composés polyazotés décrits dans la littérature pour leurs activités biologiques. Parmi ces applications la plus connue est l'activité anticancéreuse³. Ils sont en outre, connus pour leurs activités antipaludiques⁴, antibactérienne⁶, antimycobactérienne¹⁴ et antivirale⁵. De plus l'isométamidium est connu pour inhiber l'histamine N-méthyltransférase et le diamine oxydase à la fois *in vitro* et *in vivo* ce qui est

important pour l'activité antipaludique. Ils sont utilisés en tant que groupes protecteurs dans la synthèse de produits naturels^{15,16, 17}. Ils peuvent être obtenus à partir de deux amines primaires en préparant le sel de diazonium avec l'une et faire le couplage avec l'autre ou d'une amine primaire (pour sel de diazonium) et secondaire (pour le couplage) dans un milieu légèrement acide (pH = 6).

Après avoir présenté les triazènes de façon succincte, nous allons parler dans ce chapitre de leur historique, les différentes méthodes de synthèse, leurs caractéristiques physico-chimiques et leurs différentes applications.

II. HISTORIQUE

La chimie des azides et des nitrènes a attiré l'attention des chimistes depuis la découverte de la phénylazoture par Griess il y'a plus de cent ans¹⁸ et le premier objectif des nitrènes était de les considérer comme des intermédiaires réactionnels par Tiemann en 1891¹⁹. Cependant après d'importantes contributions faites par Curtis et Bertho, l'intérêt qui était accordé aux triazènes a fortement diminué vers 1950 mais les revues faites par Smith sur les acylazides²⁰ et par Boyer sur les aryl et alkylazides²¹ ont entraîné un nouveau regain d'intérêt des azides. Beaucoup de revues ont été décrites dans la littérature par Kirmse en 1959²², Horner et Chrismann en 1963²³, Abramovitch et Davis en 1964²⁴ et L'abbé en 1969²⁵.

A partir de ces azides, plusieurs réactions chimiques peuvent être faites pour donner des hétérocycles, des triazènes etc. Un premier triazène a été synthétisé en 1862²⁶, quelques années plus tard le premier 1-aryl-3,3-dialkyltriazène a été préparé²⁷. Comme premières applications, les triazènes ont été utilisés dans la teinture et dans les industries textiles²⁸, comme une forme de stabilisant pour des composés diazoïques aromatiques. Dans le passé

l'application biologique des triazènes était faite sur le cancer, ils ont toujours été classés dans la famille des agents alkylants²⁹. Ces triazènes ont été aussi utilisés comme pesticides et le premier à être synthétisé est le triazène 1-(acylamino-aryl)-3,3- disubstitué.

Cette phase historique qui décrit très succinctement, la chimie des azides nous permet d'aborder les différentes méthodes de synthèse de ces triazènes à partir des azides ou d'autres réactifs³⁰.

III. METHODES DE SYNTHESE DES TRIAZENES

La synthèse des 1,2,3-triazènes est l'une des synthèses les plus accessibles en chimie organique. Elle peut se passer dans l'eau, ce qui contribue fortement à la promotion de la chimie verte qui a pour objectif principal le remplacement des solvants classiques par des solvants « verts » afin d'éviter les pollutions environnementales.

Nous distinguons deux voies, les plus appropriées, pour synthétiser les 1,2,3-triazènes : le couplage d'un sel de diazonium obtenu à partir d'une amine primaire en présence de nitrite de sodium (NaNO_2) en milieu acide avec une amine (primaire ou secondaire)^{31, 32, 33} qui se fait souvent dans un intervalle de température compris entre 0 à 5°C dans un milieu légèrement acide au moment du couplage. L'addition des groupements organométalliques (RMgX , RLi , etc) à un groupe azide^{34, 35}, qui nécessite un milieu anhydre peut être mise en œuvre pour accéder à ces 1,2,3-triazènes (schéma 1). Cependant les réactifs utilisés dans ces stratégies de synthèse sont extrêmement réactifs et généralement inflammables ce qui nécessite l'utilisation d'équipements de sécurité et des précautions spéciales.

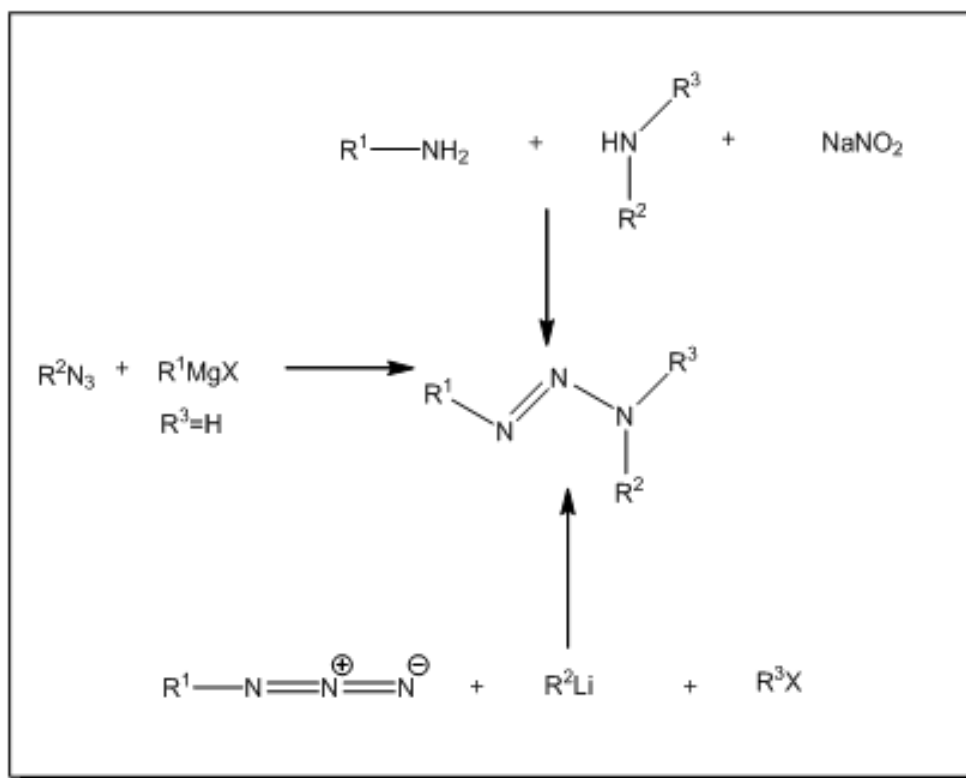


Schéma 1 : Les différentes voies de synthèse des triazènes

Par soucis de conserver le sel de diazonium formé à partir d'une amine primaire, une variante de cette méthode est décrite dans la littérature³⁶. Elle est plus rapide, plus efficace et se passe à température ambiante. Cette méthode consiste à utiliser des sels de diazonium silicatés sulfatés, très stables, qui seront couplés à des amines secondaires. Ces sels sont obtenus à partir d'amines primaires et de l'acide sulfurique silicaté (SSA)³⁷ (schéma 2).

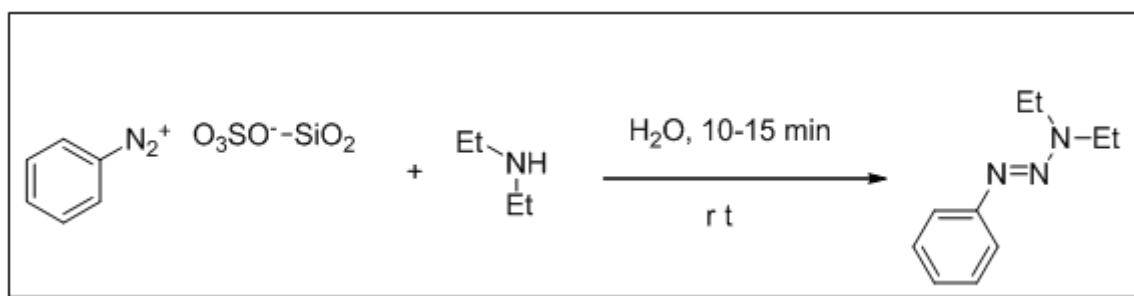
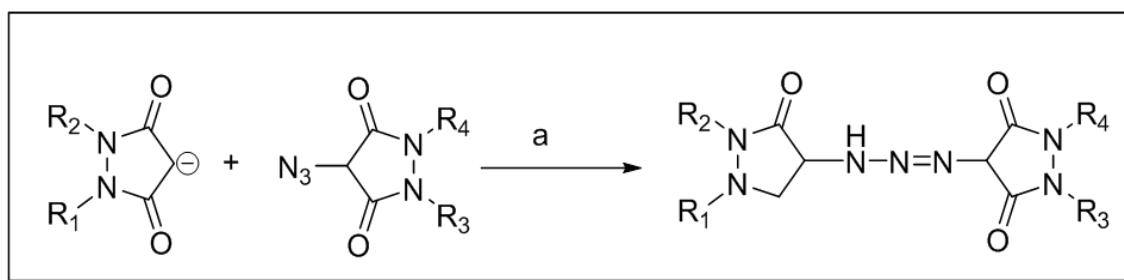


Schéma 2: Réaction de couplage entre un aryldiazonium silice sulfaté et la diéthylamine

Récemment une nouvelle méthode pratique pour la préparation des 1,2,3-triazènes a été décrite^{38,39} (Schéma 3). Les auteurs ont précisé qu'un carbène N-hétérocyclique (NHC)^{40,41,42,43} et un azide organique donne un 1,2,3-triazène-1,3-disubstitué avec un rendement bon à modéré⁴⁴. Suite à cette étude, la réaction de couplage NHC/azide est considérée comme similaire à la réaction de cycloaddition [3+2] entre un alcyne et un azide^{45,46} (schéma 3).



(a) NaH, THF, t. a

Schéma 3: Synthèse de 1,2,3-triazènes via pyrazolidin 3,5-dione avec son azide correspondant

Ces 1,2,3-triazènes peuvent être synthétisés à partir d'une amine primaire avec la formation de l'azide *in situ* par nitrosation en ayant l'hexanitrocobaltate de sodium (SHNC) comme catalyseur⁴⁷ (schéma 4). Cette réaction donne toujours des triazènes symétriques. L'inconvénient de cette réaction est qu'à cause de la couleur du SHNC, il est très difficile d'identifier le produit formé avec une ccm, d'où la difficulté à suivre la réaction.

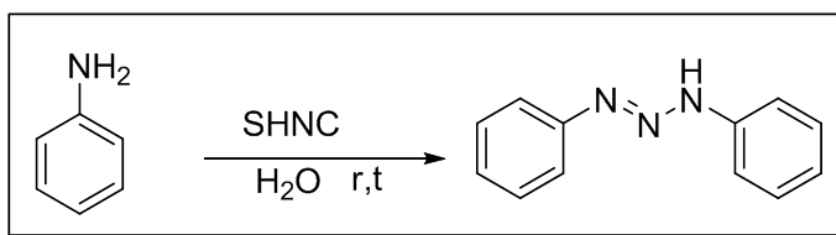


Schéma 4: Synthèse de triazènes par nitrosation

IV. PROPRIETES DES 1,2,3-TRIAZENES

L'étude du système 1,2,3-triazénique tient compte de leur stabilité à la chaleur, à la lumière et face aux acides^{48, 49}. Les 1,2,3-triazènes comme les 1,3-diaryl-1,2,3-triazènes peuvent subir une décomposition photo induite⁵⁰. Ce mécanisme de la photolyse a été décrit par Walther et Roberts, R. M^{51, 52}. Il s'agit d'un clivage homolytique de la liaison simple N₂-N₃ (schéma 4, page 11). Les 1,2,3-triazènes formés à partir du couplage entre NHC/azide ont été évalués et il a été noté que les caractéristiques stérique et électronique avaient une forte influence sur leur stabilité thermique. Khramov, D. M et *coll.* ont montré qu'à des températures élevées environ 150°C, les 1,2,3-triazènes obtenus par couplage NHC/azide perdaient les azotes moléculaires pour donner des guanidines⁵³. Les radicaux arylamino et aryldiazényles sont obtenus à partir de la photolyse des 1,3-diaryl-1,2,3-triazènes. Les radicaux aryldiazényles peuvent se décomposer à leur tour en radicaux aryles et en azote gazeux. Selon le type de solvant utilisé (aromatique ou non aromatique) ces radicaux peuvent réagir entre eux ou avec les molécules du solvant pour donner une variété de composés comme les aminoazobenzènes, les arylamines et les aminobiphényles^{54, 55}. Pour ces mêmes triazènes, la mesure du rendement quantique a été calculé avec une irradiation de 360nm dans différents solvants donnant approximativement 0,02 dans le cyclohexane, 0,01 dans le méthanol et 2,85 dans le benzène⁵⁵. Ce qui montre que les solvants aromatiques contribuent fortement au processus de libération de radicaux libres⁵⁴.

En dehors de la photoinduction des 1,3-diaryl-1,2,3-triazènes, on peut avoir leur décomposition à partir d'une température élevée⁵⁶. Les propriétés des triazènes permettent de définir leur domaine d'application d'autant plus qu'elles tournent autour de leur stabilité. Ainsi vue l'importance accordée à ces composés dans la littérature, nous allons donner quelques-unes de leurs applications.

V. APPLICATIONS DES TRIAZENES

V.1. APPLICATIONS EN SYNTHÈSE ORGANIQUE

Les triazènes sont une classe de composés qui portent beaucoup de promesses en chimie préparative. En effet, ce sont des groupes réactifs qui sont en même temps stables et adaptables à plusieurs transformations chimiques. Ce qui leur donne une large gamme d'applications en synthèse organique. Par exemple, dans la protection des fonctions amines, la synthèse des hétérocycles et la génération de certaines fonctions.

V.1.1. Triazènes comme groupes protecteurs des amines

Le but d'une protection est de préserver une fonction intacte tout en faisant des réactions sur d'autres fonctions qui, elles, ne sont pas protégées.

La méthodologie qui utilise les triazènes pour la protection des amines constitue un champ important dans la synthèse organique. La protection des amines se fait souvent avec des groupements tels que le Boc (*tertio*-butyloxycarbonyl). Dans la synthèse des peptides, des polyamines et des alcaloïdes, il est souvent nécessaire de protéger la fonction amine. Les quelques groupes protecteurs qui peuvent être utilisés pour la protection des amines secondaires sont résistants à certaines conditions comme en présence de bases dures⁵⁷. Les triazènes peuvent servir de groupes protecteurs durables pour les amines grâce à leur stabilité élevée en présence de bases, d'organolithium, d'oxydants, de réducteurs et également d'agents alkylant^{58,59,60,61,62}. La protection des amines primaires par les triazènes a été décrite par Welch⁶³ et pour les amines secondaires par RyszardLazny et coll⁶². Ces derniers ont décrit en détail les procédés de protection et de déprotection des amines comme le 4-piperidone, la proline et le nortropane (8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one) (Schéma 5).

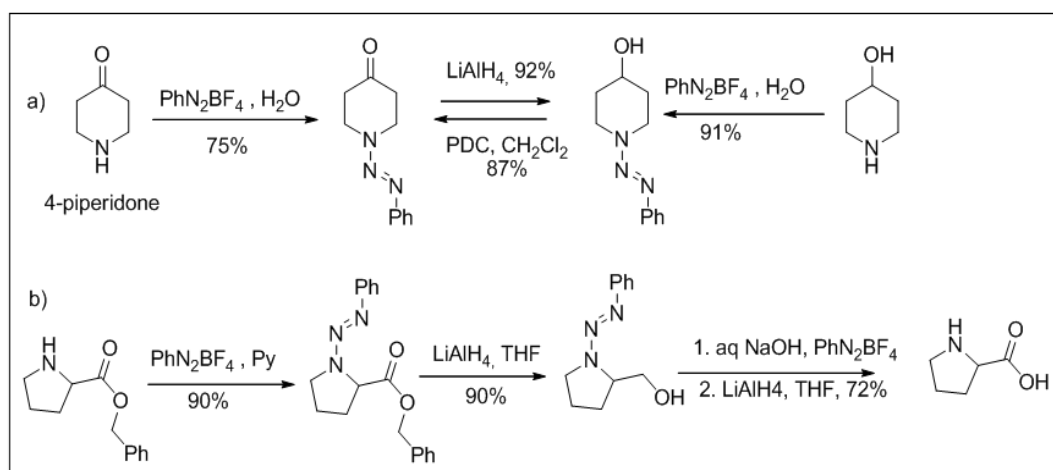


Schéma 5: Procédés de protection par les triazènes et de déprotection des amines

V.1.2. Synthèse des hétérocycles à partir des triazènes

La synthèse d'hétérocycles est un domaine important et complexe en chimie organique. Ce domaine a connu une avancée remarquable par la conception de nouvelles méthodes de synthèse mais souvent de façon plutôt hasardeuse. La chimie des triazènes a montré des faits inattendus pour former des hétérocycles sous diverses conditions. Bien qu'ils soient parfois utilisés comme des intermédiaires, les triazènes sont des réactifs de départ rationnels pour accéder à des hétérocycles qui sont souvent d'accès difficile. La synthèse des hétérocycles par l'utilisation des triazènes est très récente⁶⁷. Plusieurs hétérocycles aromatiques contenant 2 à 3 atomes d'azote sont synthétisés par cyclisation ortho alkynylque de triazènes catalysée par un métal. En 2000, Haley rapporte la première synthèse des cinnolines et des 2*H*-indazole en utilisant cette stratégie⁶⁴. Le chauffage d'un aryltriazène avec un alcyne en position ortho dans du o-dichlorobenzène (ODCB) à 170°C donne un aldéhyde 2*H*-indazole et une cinnoline avec un rendement de 95%. Une excellente chimiosélectivité a ensuite été observée lors de la synthèse de cinnolines (200 °C) et indazoles substitués en position 4 (excès de CuCl) (Schéma 6)⁶⁵. En 2011 Yamane et *coll.* décrivaient la synthèse des cinnolines par annelation pallado-catalysée de 2-iodo-phényltriazènes et d'alcyne « internes » (schéma 6)⁶⁶.

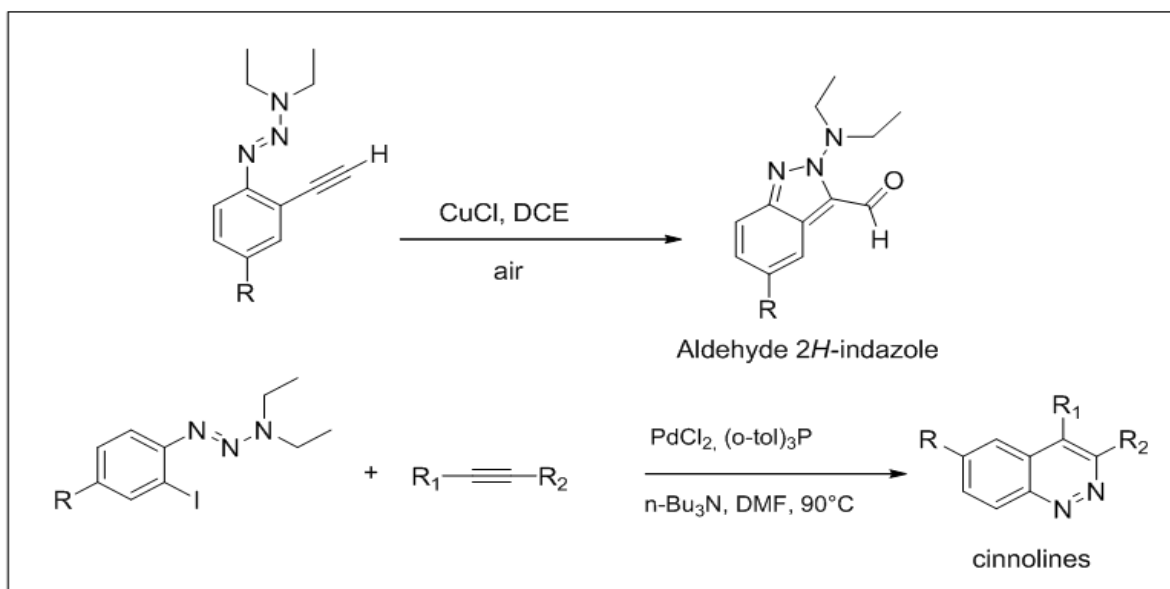


Schéma 6: Procédures de synthèse des hétérocycles à partir des triazènes

Wang et coll ⁶⁷ ont rapporté une méthode de synthèse des indazoles-2,3-disubstitués par des triazènes, basée sur l'annélation de la liaison C-H avec les alcynes internes (Schéma 7). Cependant, cette méthode ne peut pas donner des indoles substitués à cause de la faible réactivité des alcynes vrais pour les réactions d'addition organométallique.

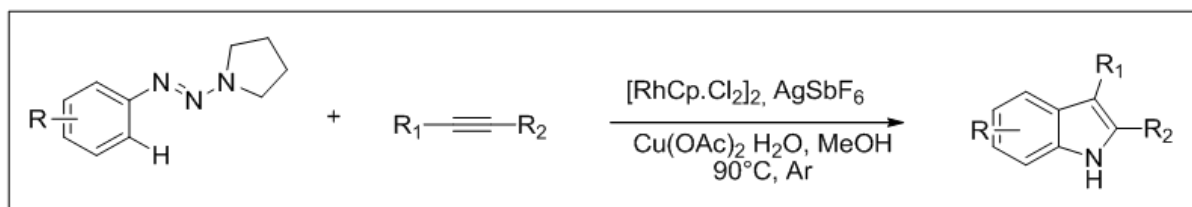


Schéma 7: Synthèse des indazoles 2,3-disubstitués à partir de triazènes

V.1.3. Génération de groupes fonctionnels par les triazènes

Les triazènes ont toujours été utilisés pour la production de groupes fonctionnels comme les amines et les hétérocycles. Les triazènes peuvent également être décomposés pour donner des fluorures⁶⁸ et des iodures⁶⁹ qui sont importants pour le radio marquage et des iodoarènes qui sont importants pour la synthèse de systèmes à base de phénylacétylène^{70,71}. Les autres groupes fonctionnels qui peuvent être obtenus à partir des triazènes comprennent les phénols⁷², biaryles (schéma 8)^{73, 74}, les alcènes déficient en électrons (schéma 9)⁷⁵, les biaryles et d'autres produits résultant d'intermédiaires aryne⁷⁶.

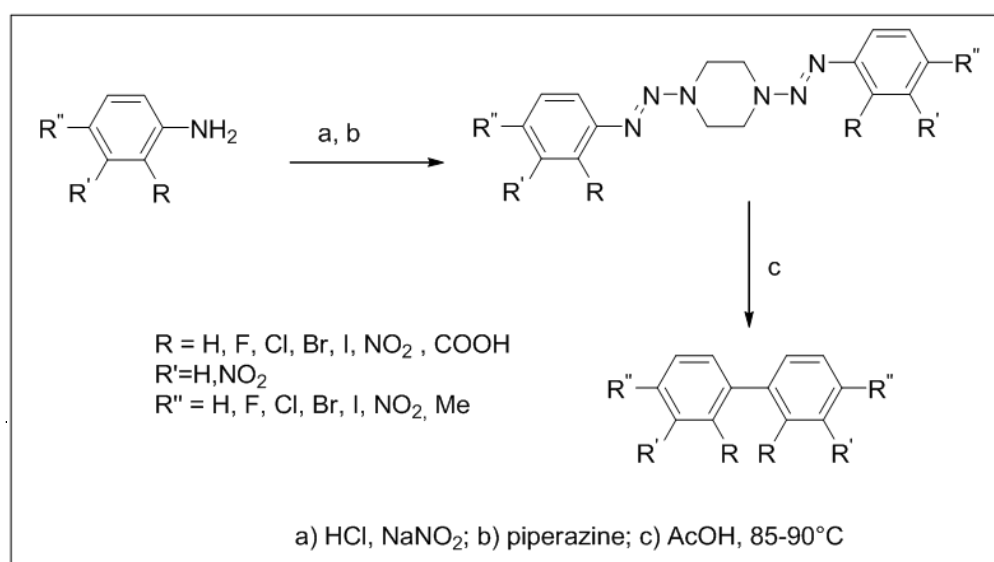


Schéma 8: Synthèse des biaryles à partir des bistrizènes

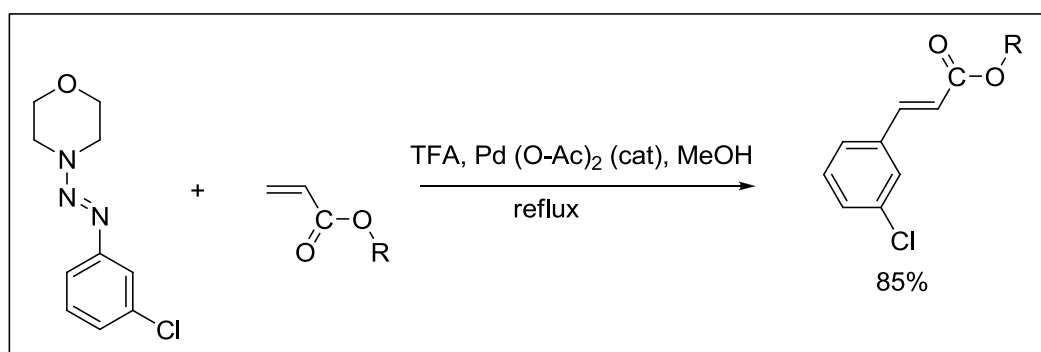


Schéma 9: Synthèse des alcènes à partir des triazènes

Plusieurs produits très intéressants pour l'industrie pharmaceutique peuvent être obtenus à partir des triazènes mais leurs synthèses ne sont pas faciles. Par exemple, les composés aromatiques portant des groupes fluorés sur leur noyau aromatique sont importants dans la recherche pharmaceutique et agrochimique grâce à leurs propriétés physico-chimiques uniques⁷⁷. D'où la nécessité de trouver de nouvelles méthodes de synthèse plus efficaces. Les groupes perfluoroalkylés sont complètement inconnus dans les organismes vivants, alors que ces produits présentent un intérêt puisqu'ils possèdent une bonne stabilité dans l'organisme et leur métabolisation est plus lente ce qui peut permettre d'accéder à certaines cibles thérapeutiques. C'est l'une des raisons principales de leur importance en termes de remplacement bioisostérique, par exemple les groupements électro-attracteurs⁷⁸. Parmi ces groupes perfluoroalkyles, le groupe trifluorométhyle est le motif commun à plusieurs composés pharmaceutiques et agrochimiques. Plusieurs méthodes ont été étudiées pour l'introduction de ce groupe sur les noyaux aromatiques et hétéroaromatiques. La majeure partie de ces méthodes sont basées sur la libération *in situ* de « CuCF₃ »⁷⁹ ou par réactions de couplage croisé catalysées par du palladium⁸⁰. Bien que des réactions de trifluorométhylation catalysées par des métaux nécessitent des arènes halogénées comme réactifs, ces méthodes sont basées sur des sources de radicaux CF₃ et qui réagissent par substitution d'un proton sur le noyau aromatique⁸¹. Toutefois ces radicaux conduisent souvent à des mélanges de produits secondaires. Récemment, Andreas Hafner et coll.⁸² et Sanford et coll.⁸³ ont rapporté la réaction de trifluorométhylation catalysée par des sels d'argent. Bien que ces réactions soient basées

sur la génération *in situ* d'espèces métalliques « AgCF₃ » (schéma 10), elles tolèrent souvent les groupes halogénés comme les iodures. Un protocole plus récent de transformation des triazènes en arènes-CF₃ a été décrit par Andreas Hafner et *coll*⁸². Lors de cette transformation l'ajout de sel Ag(I) conduit à la formation d'un triazène aromatique *ortho*-trifluorométhylé. Après optimisation des conditions de cette réaction, ils se sont rendu compte que la réaction marchait mieux quand AgCF₃ était généré dans du perfluorohexane. Ce qui est un peu surprenant d'autant plus que le perfluorohexane n'a pas d'effets stabilisants sur les espèces métalliques⁷⁷. De la même façon cela peut être fait avec le pentafluoroéthyle, l'heptafluoropropyle etc. (schéma 10).

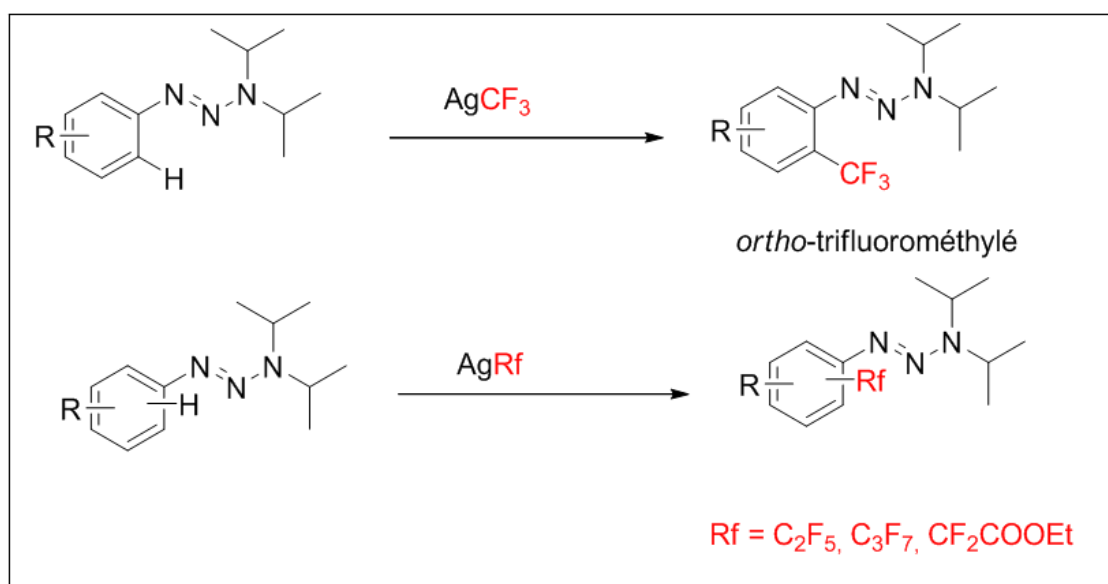


Schéma 10: Perfluoroalkylation des triazènes aromatiques

V.2. APPLICATIONS BIOLOGIQUES DES TRIAZENES

Les triazènes sont bien connus pour leur activité anticancéreuse³ mais néanmoins ils sont doués de d'autres potentiels thérapeutiques comme antimalarique⁴, antivirale⁵, antimicrobienne⁶ etc.

V.2.1. Activité anticancéreuse des triazènes

Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde; en 2012, on comptait approximativement 14 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès liés à la maladie⁸⁴. Le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70% environ au cours des deux prochaines décennies. Chez les hommes, les 5 types de

cancer les plus couramment diagnostiqués en 2012 étaient le cancer du poumon, de la prostate, du côlon et du rectum, de l'estomac et du foie. Chez les femmes, les 5 types de cancer les plus couramment diagnostiqués en 2012 étaient le cancer du sein, du côlon et du rectum, du col de l'utérus et de l'estomac⁸⁴.

La chimie médicinale essaie de traiter par la synthèse de nouveaux agents anticancéreux avec des effets secondaires minimales⁸⁵.

L'activité antitumorale des triazènes a été observée pour la première fois sur des tumeurs animales au Southern Research Institut lors du développement des inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques⁸⁶. Les triazènes connus pour leur activité anticancéreuse sont souvent utilisés pour le traitement du mélanome, ils ont une structure généralement proche du cycle aromatique⁸⁷. La Dacarbazine[®] et la Témzolomide[®] sont les seuls triazènes disponibles sur le marché^{88, 89} et utilisés dans le traitement du mélanome surtout la Dacarbazine. Le mécanisme d'activité antitumorale fonctionne par alkylation de l'ADN, après génération in vivo de cations méthyldiazonium. Le Témzolomide[®] et la Dacarbazine[®] ou 5-(3,3-diméthyl-1-triazéno)imidazole-4-carboxamide (DTIC) sont des promédicaments de l'agent alkylant actif 5-(3-méthyltriazén-1-yl) imidazole-4-carboximide (MTIC). Contrairement au DTIC qui nécessite l'activation métabolique par le cytochrome P450, le Témzolomide[®] est converti en MTIC dans les conditions physiologiques^{90, 91, 92, 93, 94}.

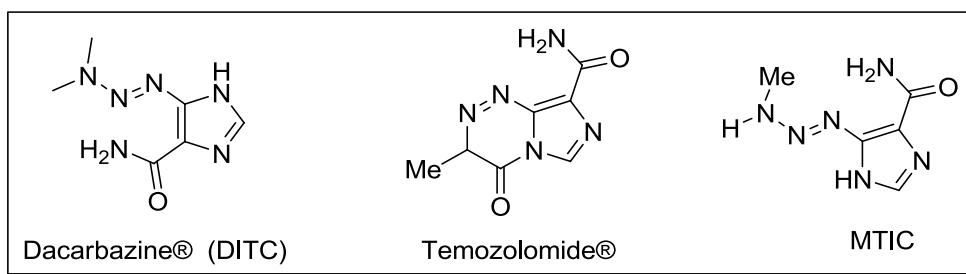


Figure 2: Quelques exemples de triazènes disponibles dans le marché

Berreta *et coll* ont montré que la Dacarbazine® avait aussi une bonne action antitumorale chez les patients atteints de lymphome, sarcome et mélanome⁹⁵. Dans la littérature il a été montré que d'autres classes de triazènes avaient une bonne activité anticancéreuse⁹⁶. Tamara Cimbor-Zovko *et coll.* ont montré que de nouveaux 1,3-diaryltriazènes comme le 4-nitro-1,3-diaryltriazènes avaient une bonne activité anticancéreuse. Cette activité a été accentuée par la présence d'un groupement électro-attracteur (bromo, chloro, trifluorométhyle) en position ortho. Dans le but d'augmenter la solubilité de ces composés, des groupes acyle ont été greffés sur l'azote du motif triazène.

Ces types de composés (figure 3) agissent au niveau de la phase G0/G1 du cycle cellulaire⁹⁷ pour arrêter la prolifération des cellules cancéreuses.

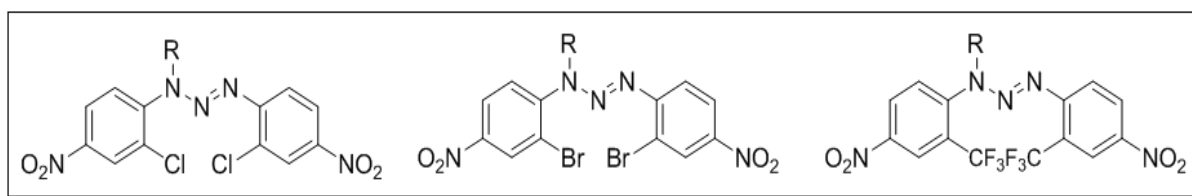


Figure 3: Quelques nitro-triazènes anticancéreux

Hadi Adibi *et coll*⁹⁸ ont évalué l'activité antibactérienne de quelques dérivés des triazènes qui ont montré une activité bonne à modérée. Les propriétés cytotoxiques et antiprolifératives de ces molécules confirment que ces dernières pouvaient être de bons candidats anticancéreux. Dans ces études une série de triazènes portant des groupes alkyle et aryle a été évaluée *in vitro* contre huit lignées cancéreuses (PC3, HT29, Hela, HL60, Jurkat, K562, MCF7, HepG2) et une cellule non cancéreuse⁹⁸. L'activité cytotoxique a été évaluée en utilisant deux méthodes : l'analyse de la LDH et l'exclusion du bleu trypan. Certains dérivés de triazène ont montré une activité plus importante que celle du Témzolomide® utilisé comme référence. Les triazènes ont des effets remarquables sur toutes les lignées. Parmi ces composés c'est le 1,3-bis (2-éthoxyphényl) triazène **C** qui a une efficacité et une sélectivité unique avec une CI_{50} comprise entre 0,56-3,33 μ M sur les lignées cancéreuses et 12,61 μ M sur une cellule normale (HUVEC)⁹⁸. Le 1-(4-nitrophényl)-3-(2-hydroxyéthyl) triazène **F** est le composé qui a le moins d'effet anticancéreux avec un CI_{50} entre 3-15,54 μ M.

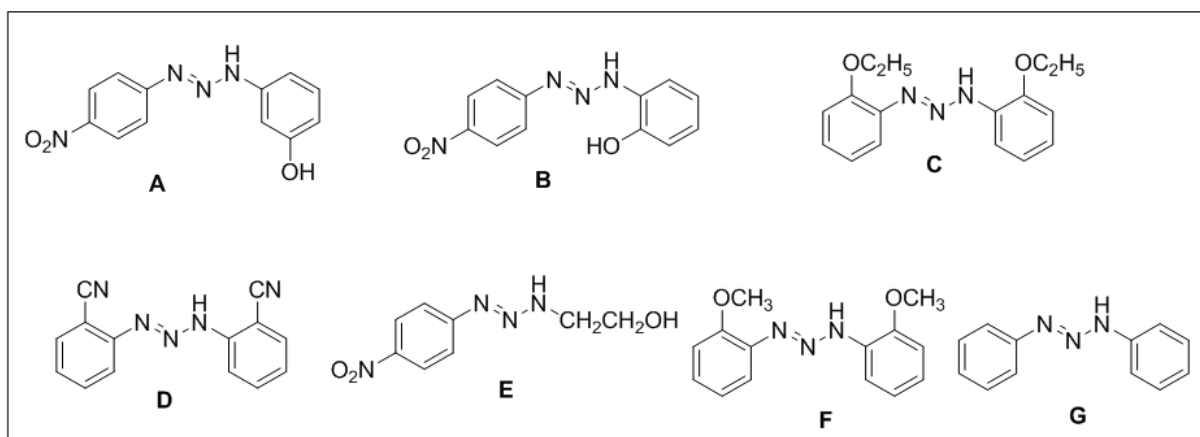


Figure 4: Quelques triazènes anticancéreux

V.2.2. Activité antipaludique des triazènes

Le paludisme, une des maladies tropicales, est une infection protozoaire qui se répand largement dans la zone tropicale. En 2010, environs 3,3 milliards d'individus sont vulnérables au paludisme à travers le monde et selon les estimations, on a enregistré 219 millions de cas avérés qui ont causés 660 000 décès. La plupart des décès surviennent chez des enfants de moins de cinq ans vivant en Afrique sub-saharienne⁹⁹.

La chloroquine (CQ) a été utilisée comme un médicament antipaludique en raison de sa disponibilité, de son efficacité et de sa faible toxicité. Elle n'est plus efficace dans la majeure partie du monde à cause des résistances des parasites¹⁰⁰. Ainsi il est important de développer de nouveaux antipaludiques. Keiji Nishiwaki et coll.¹⁰¹ ont montré que des 1-aryl-3,3-dialkyltriazènes possédaient une bonne activité antipaludique sur le *Plasmodium berghei* NK-65. D'autres triazènes comme l'isométamidium¹⁰² et le bérenil¹⁰³ (figure 5) sont connus pour leur activité antipaludique. L'isométamidium est décrit comme capable d'inhiber l'histamine N-méthyltransférase et la diamine oxydase à la fois *in vitro* et *in vivo*, ce qui est important pour l'activité antipaludique. Il a été montré que le bérenil[®] est 125 fois plus actif que la chloroquine¹⁰¹. Mais concernant les 1-aryl-3,3-dialkyltriazènes aucun mode d'action n'a été décrit.

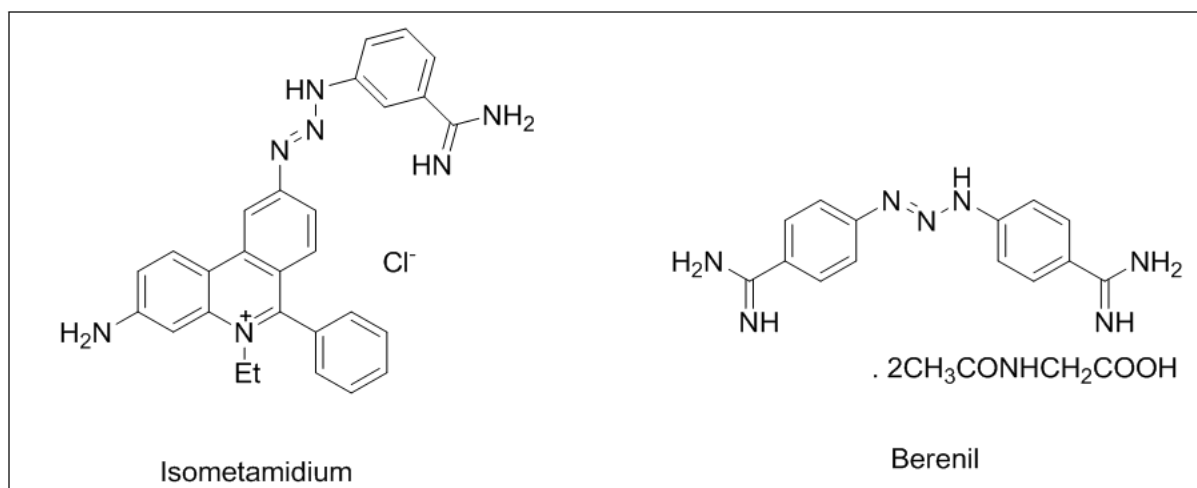


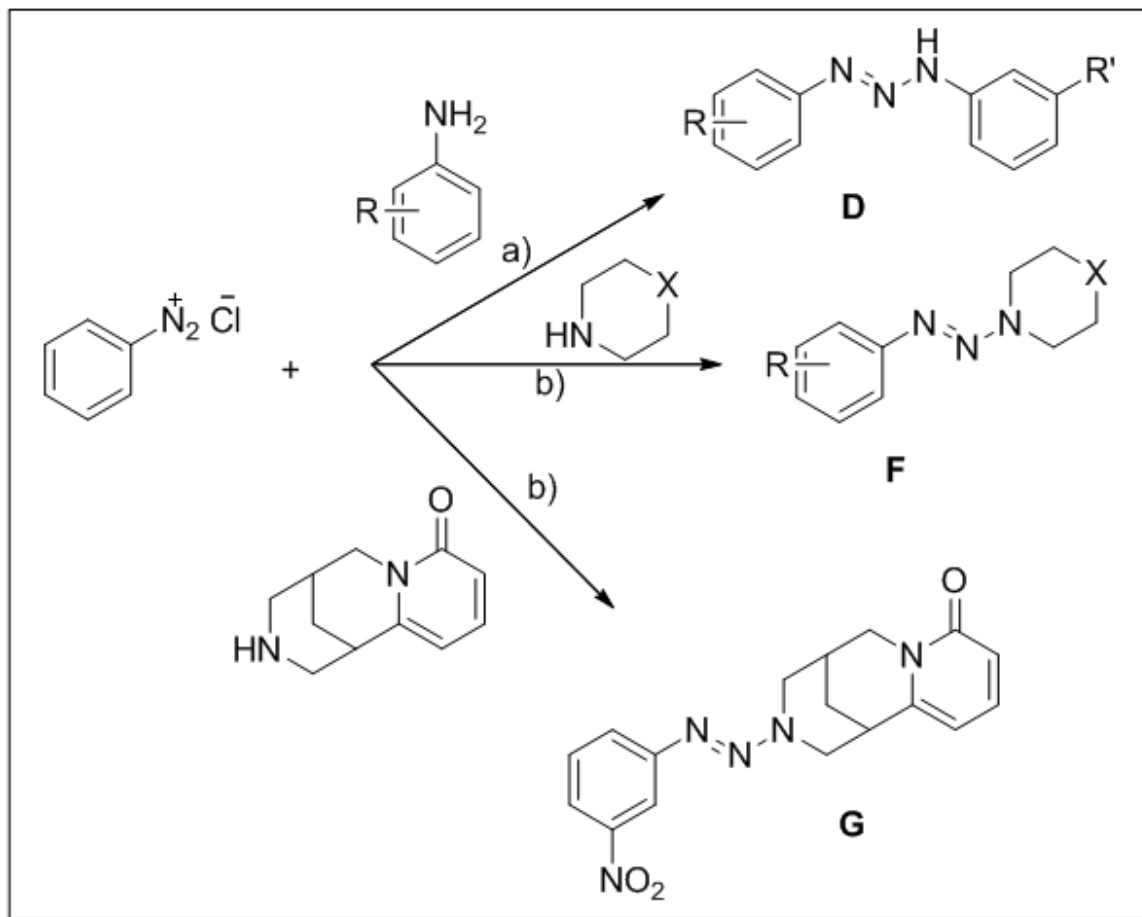
Figure 5: Structures de l'isométamidium et du bérenil[®]

V.2.3. Activité antivirale des triazènes

L'apparition de nouvelles maladies virales et la mise en cause de nouveaux virus dans des maladies connues rendent pressant le besoin de réponses thérapeutiques. Devant cette pression, la nécessité de rechercher de nouvelles molécules plus efficaces contre les maladies virales reste une priorité.

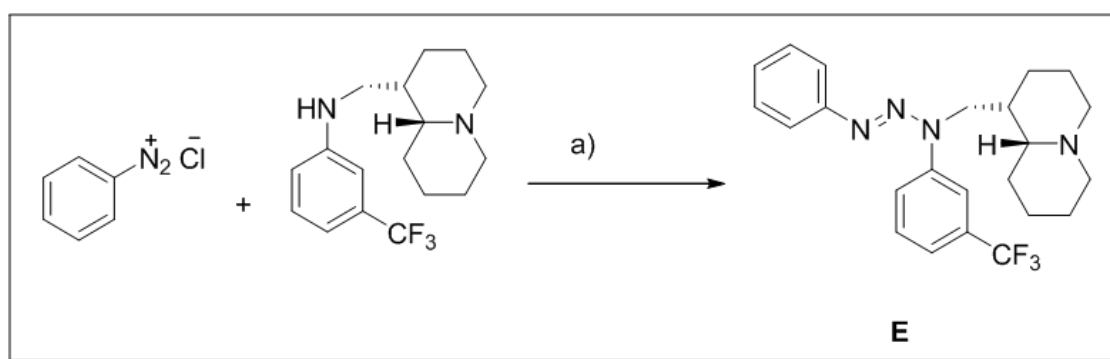
La recherche antivirale est une discipline encore récente et le nombre de molécules disponibles pour lutter contre les infections virales est insuffisant. Pourtant, tant les pathologies causées par des virus endémiques ou émergents que l'existence de résistances de certains virus aux antiviraux rendent indispensables une recherche constante de nouvelles molécules antivirales. Ainsi, un groupe de composés appelés triazènes avait fait l'objet de certaines études comme il a été décrit dans la littérature. Michele Tonelli et coll.¹⁰⁴, ont montré récemment que certains arylazoénamines sont dotés d'une activité antivirale *in vitro* contre les virus à ARN, en particulier CVB-2, RSV, BVDV, YFV et SB-1 avec pour la plupart des CE₅₀ comprises entre 0,8-10μM¹⁰⁴. Ces arylazoénamines pourraient être considérés comme des aryltriazènes vinyliques. Toujours dans leurs travaux, ils ont aussi montré l'activité importante de quelques dérivés de triazènes sur des cellules infectées par les flavivirus (YFV) et les pestivirus qui appartiennent à la famille de Flaviviridae. La plupart d'entre eux ont montré une CE₅₀ ≤ 10μM sur la majorité des virus testés. L'évaluation a été aussi faite sur le VIH, le VSV et le VV mais aucun de ces composés ne peut inhiber la

multiplication de ces virus¹⁰⁴. Malgré la forte activité antivirale de ces composés, les indices de sélectivité (IS) sont généralement faibles à cause de leur cytotoxicité élevée sur les cellules hôtes.



(a) anilines ajoutés dans la solution de sel de diazonium, suivis par CH_3COONa ;
rendements: 30–92%; (b) pH 7-8 (1 N NaOH); rendements : 25-90%.

Schéma 11: Voies de synthèse des composés D, F et G testés sur le HIV-1, le VSV et le VV.



(a) pH 7 (CH_3COONa) ; Et_2O ; rendements 13–68%.

Schéma 12: voie de synthèse du composé E testé sur le HIV-1, le VSV et le VV.

Tableau I: Résultats de l'activité antivirale¹⁰⁴.

Virus^a	Nombre de triazènes actifs^b	Nombre de composés actifs (intervalle EC₅₀ en µM				
Reo-1^c	3	/	/	1(30)	1(33)	1(80)
Sb-1^d	7	/	1 (15)	3(25-30)	2(42,44)	1(51)
HSV-1^e	6	/	3 (12-14)	1(30)	/	2(55, 64)
BVDV^d	2	/	1 (19)	/	/	1(90)
YFV^d	5	/	1 (20)	2(23, 24)	1(50)	1(80)
RSV^f	11	6 (3-10)	3 (15-20)	/	/	2(60,73)
CVB-2^d	12	4 (6-10)	3 (12-14)	2(25-30)	2(35, 50)	1(71)

^a HIV-1, VSV et VV ne sont pas sensible à tous les composés D–G testés.

^b Les composés avec EC₅₀ > 100 µM, ou supérieur à CC₅₀ pour les cellules hôtes sont considérés inactifs.

^c virus à double brin ARN.

^d virus à ARN brin simple positif.

^e virus ADN.

^f virus à ARN brin simple négatif

V.2.4. Activité antibactérienne des triazènes

Les maladies infectieuses représentent l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Chaque année, dans le monde, les maladies infectieuses, sont à l'origine du décès d'environ 17 millions d'individus parmi lesquels plus de 10 millions d'enfants de moins de 5 ans¹⁰⁵. De manière inquiétante, une expansion de la résistance aux agents anti-infectieux couramment utilisés est observée chez la plupart des microorganismes pathogènes. Ce phénomène est particulièrement préoccupant chez les bactéries avec l'apparition de souches multi-résistantes, voire toto-résistantes. Malheureusement, la vitesse à laquelle de nouveaux antibiotiques sont introduits sur le marché ne permet plus de suivre le rythme de l'émergence de la résistance bactérienne à ces molécules. Des échecs thérapeutiques surviennent déjà pour des infections communautaires telles que les pyélonéphrites et les péritonites. Cette résistance est liée à un excès d'utilisation des antibiotiques dans les structures de santé. C'est ainsi que les chimistes organiciens pensent à synthétiser de nouvelles molécules très efficaces contre les

infections bactériennes. En guise d'exemple nous pouvons citer Asadollah Mohammadi¹⁰⁶ qui a décrit l'activité antibactérienne de quelques dérivés de triazènes. Ces derniers ont été synthétisés par la méthode classique de la diazo-copulation et ils ont été évalués sur *Salmonella enterica* (SE), *Micrococcus luteus* (ML), *Bascillus subtilis* (BS) et *Pseudomonas aeruginosa* (PS). La tétracycline et l'érythromycine ont été utilisés comme des antibiotiques de référence. Les triazènes ont été évalués sur chacune des souches avec des doses de 150 µg/ml et 100 µg/ml (tableau II). Aucun des composés n'est actif sur le *Salmonella enteric*. Tous les triazènes testés sont actifs sur le *Bascillus subtilis* avec des diamètres d'inhibition allant de 8 à 20 mm. Les composés **c**, **d**, **f** et **h** qui portent respectivement Br, I, CH₃ et COCH₃ ne sont actifs que sur le *Bascillus subtilis*. Selon la nature du substituant l'activité peut augmenter ou diminuer. Avec les composés portants des halogènes (activant), nous notons une diminution de la sensibilité des souches. Le composé portant le NHCOCH₃ (désactivant). Le composé le plus actif et le moins actif reste le composé portant le Br avec seulement des diamètres d'inhibition de 6 et 8 respectivement à 100 µg/mL et 150 µg/mL sur le *Bascillus subtilis*.

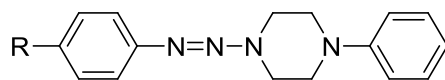
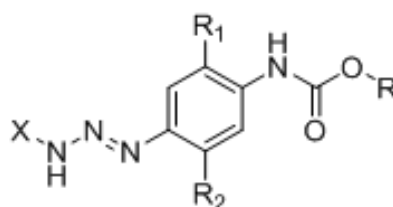


Tableau II: Activité antibactérienne des triazènes

	a	b	c	d	e	f	g	h
R	F	Cl	Br	I	OCH ₃	CH ₃	NHCOCH ₃	COCH ₃
Composés	Diamètres d'inhibition en mm							
	<i>Salmonella enterica</i>		<i>Micrococcus luteus</i>		<i>Bascillus subtilis</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	100µg/ml, 150µg/ml		100µg/ml, 150µg/ml		100µg/ml, 150µg/ml		100µg/ml, 150µg/ml	
a	-	-	10(10)	13	12(11)	15	-	-
b	-	-	13(12)	14	14 (14)	17	8	9
c	-	-	-	-	6	8	-	-
d	-	-	-	-	8	9	-	-
e	-	-	6	6	14(15)	16	6	7
f	-	-	-	-	14(13)	17	-	-
g	-	-	10(12)	15	16(17)	20	11	14
h	-	-	-	-	9	11	-	-
Erythromycine	8	-	30(32)	42	12	-	10	-
Tetracycline	7	-	35(34)	45	14	-	18	-

En dehors de leurs propriétés anticancéreuse et antimalarique, les triazènes sont doués de propriétés antituberculeuses. Davie Cappoen et coll¹⁰⁷ ont montré dans leurs études l'activité antituberculeuse des 1,3-diaryltriazènes. Plusieurs de ces triazènes évalués montrent une activité antituberculeuse potentielle avec des $CI_{50} < 1\mu M$ contre le *Mycobacterium tuberculosis*. Cette activité est accentuée avec les composés portant des groupes électro attracteurs en position *para* NO_2 et *mé*ta pour CF_3 . Dans le même sillage une étude réalisée par Velikorodov A.V et coll¹⁰⁸ qui ont montré les propriétés antituberculeuses des dérivés de N-arylcarbamate triazène. Les tests ont été réalisés sur le *Mycobacterium tuberculosis* et le *Mycobacterium lufu* avec comme médicaments de référence le dapsoné et l'isoniazide. Les résultats obtenus montrent que certains de ces triazènes ont une activité comparable à celles des références (tableau III)¹⁰⁸.



- II: $R = Me, R_1 = R_2 = H, X = \text{isonicotinoyl}$;
 III: $R = Et, R_1 = R_2 = H, X = \text{isonicotinoyl}$;
 IV: $R = i\text{-Pr}, R_1 = R_2 = H, X = \text{isonicotinoyl}$;
 V: $R = PhCH_2, R_1 = R_2 = H, X = \text{isonicotinoyl}$;
 VI: $R = R_1 = Me, R_2 = NHCOOMe, X = \text{isonicotinoyl}$;
 VII: $R = Me, R_1 = R_2 = H, X = Ts$;
 VIII: $R = Me, R_1 = R_2 = H, X = CONH_2$;
 IX: $R = Me, R_1 = R_2 = H, X = CSNH_2$.

Figure 6: Les dérivés N-arylcarbamate triazènes

Tableau III: Toxicité aigue et propriétés antimycobactériennes de dérivés de N-arylcarbammates triazènes

Microbes testés					
Composés	LD ₅₀ mg/kg	<i>Mycobacterium lufu</i>		<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
		CMI (µg/mL)	CMB (µg/mL)	CMI (µg/mL)	CMB (µg/mL)
II	1005	3, 6 ± 0, 45	6, 4 ± 1, 09	3, 2 ± 0, 55	8, 0 ± 2, 45
III	1000	3, 9 ± 0, 54	6, 7 ± 2, 04	3, 4 ± 0, 61	8, 4 ± 2, 13
IV	987	3, 8 ± 0, 61	6, 8 ± 2, 13	3, 3 ± 0, 58	8, 5 ± 2, 34
V	935	4, 2 ± 2, 32	7, 3 ± 2, 20	4, 5 ± 1, 17	9, 1 ± 1, 04
VI	842	4, 3 ± 2, 17	8, 0 ± 1, 94	5, 1 ± 2, 13	9, 7 ± 1, 41
VII	958	5, 6 ± 2, 41	12, 4 ± 2, 51	18, 4 ± 5, 31	120, 4 ± 15, 17
VIII	1212	25, 0 ± 8, 62	27, 4 ± 9, 41	54, 8 ± 13, 24	136, 4 ± 20, 34
IX	975	19, 3 ± 6, 43	26, 3 ± 5, 72	52, 4 ± 12, 31	129, 6 ± 19, 45
Dapsone		3, 2 ± 0, 55	4, 4 ± 1, 10	28, 8 ± 10, 43	89, 6 ± 17, 53
Isoniazid		8, 8 ± 2, 19	11, 2 ± 2, 19	2, 4 ± 0, 45	7, 2 ± 0, 89

VI. CONCLUSION

Dans ce chapitre nous avons essayé de faire un rappel sur les triazènes et leurs différentes applications. En résumé nous pouvons dire que les triazènes sont des composés connus surtout pour leur activité anticancéreuse. Il existe d'autres applications en l'occurrence dans les lunettes photosensibles grâce à leur pouvoir de rotation autour de la liaison simple entre N₂ et N₃, ils peuvent changer de couleur selon leurs configurations. Dans cette partie nous avons aussi montré que les triazènes sont actifs sur certaines pathologies comme le paludisme et les infections virales et antimicrobiennes. Plusieurs études ont été effectuées sur ces composés surtout en synthèse organique comme groupement protecteur de la fonction amine et des précurseurs dans la synthèse des hétérocycles.

CHAPITRE II : « CLICK CHEMISTRY » : SYNTHÈSE DE 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUÉS

I. INTRODUCTION

Dans le domaine de la recherche, la synthèse des hétérocycles est très répandue en chimie organique, parce que les hétérocycles constituent le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel¹⁰⁹. Les deux tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles¹¹⁰. Ainsi la chimie hétérocyclique est devenue un centre d'intérêt pour une grande communauté de chimistes. D'où la nécessité de développer de nouvelles méthodologies permettant d'accéder à une grande diversité de composés hétérocycliques. Une méthode de synthèse extrêmement intéressante pour la préparation des hétérocycles, regroupant un ensemble de réactions ayant pour principales caractéristiques et avantages d'être rapides, simples à mettre en œuvre, régiospécifiques, modulables et donnant de bons rendements appelée « click chemistry » peut permettre d'accéder à des composés hétérocycliques. La « click chemistry » est un concept introduit par Barry Sharpless en 2001¹¹¹, impliquant des réactions chimiques générant des substances simplement et rapidement en liant deux unités différentes. L'objectif initial était de développer une nouvelle approche en synthèse organique pour construire des molécules de manière simple et rapide à partir de petites unités via des liaisons carbone-carbone (C-C) ou hétéroatomiques (C-X-C) entre des blocs élémentaires^{111, 112}. Pour qu'une réaction soit définie dans ce contexte, un ensemble de critères doit être rempli. Elle est dite « click » si elle donne de très bons rendements, à partir d'une grande variété de molécules de départ, être simple à mettre en œuvre et facile à purifier¹¹¹. Elle ne doit être ni sensible aux conditions de réaction (oxygène et eau), ni aux métabolismes. Parmi ces réactions dans la « click chemistry », l'une des plus utilisées est la cycloaddition de Huisgen une cycloaddition 1,3-dipolaire entre une fonction azide et une fonction alcyne conduisant à la formation d'un triazole.

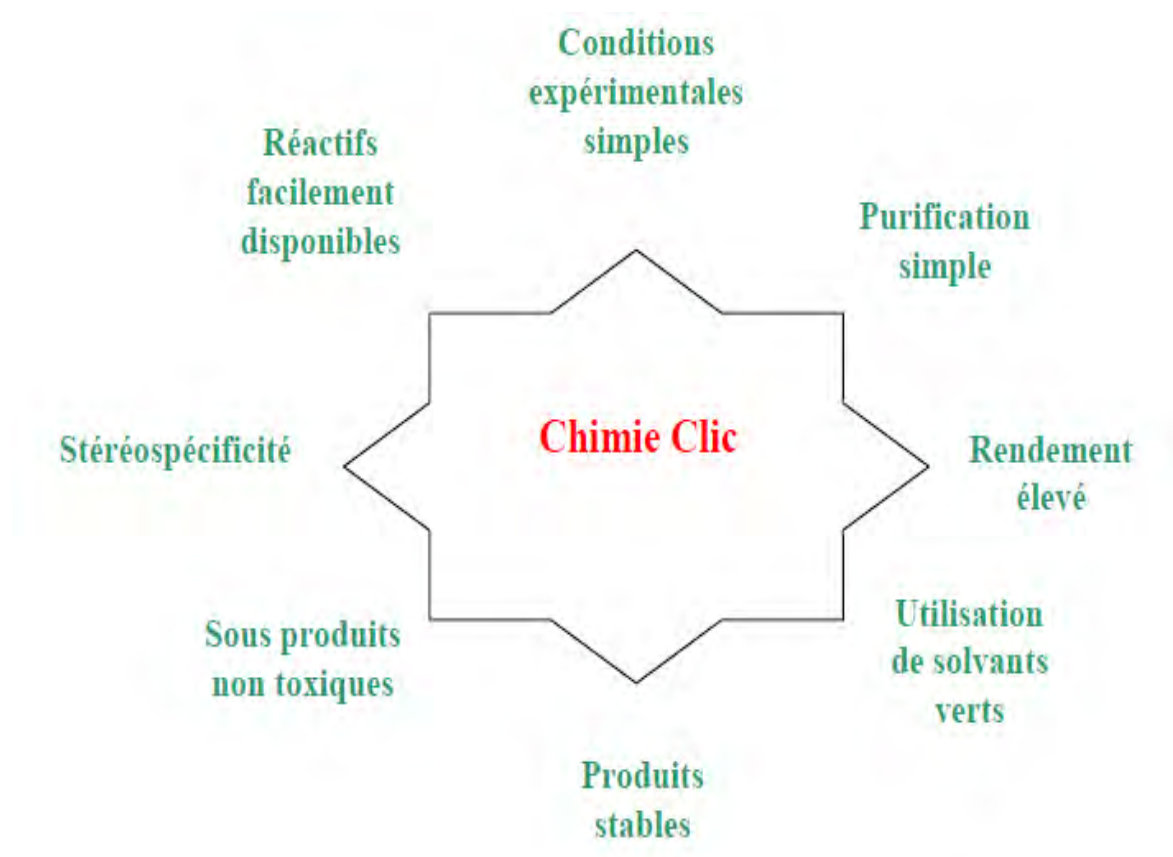


Figure 7: Critères définissant une réaction de "click chemistry".

Les réactions remplissant ces critères nécessitent généralement une forte enthalpie de réaction ($> 20 \text{ Kcal mol}^{-1}$) afin de conduire rapidement à un produit unique. Ainsi, selon Sharpless, plusieurs classes de transformations chimiques peuvent être considérées comme réactions de « click chemistry »¹¹³:

- les cycloadditions, en particulier les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires, 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 episulfonium,
- 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 telles que la réaction d'addition de Michaël.

Dans le cadre de nos travaux c'est la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen catalysée par le Cu(I) qui est appliquée pour la synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués.

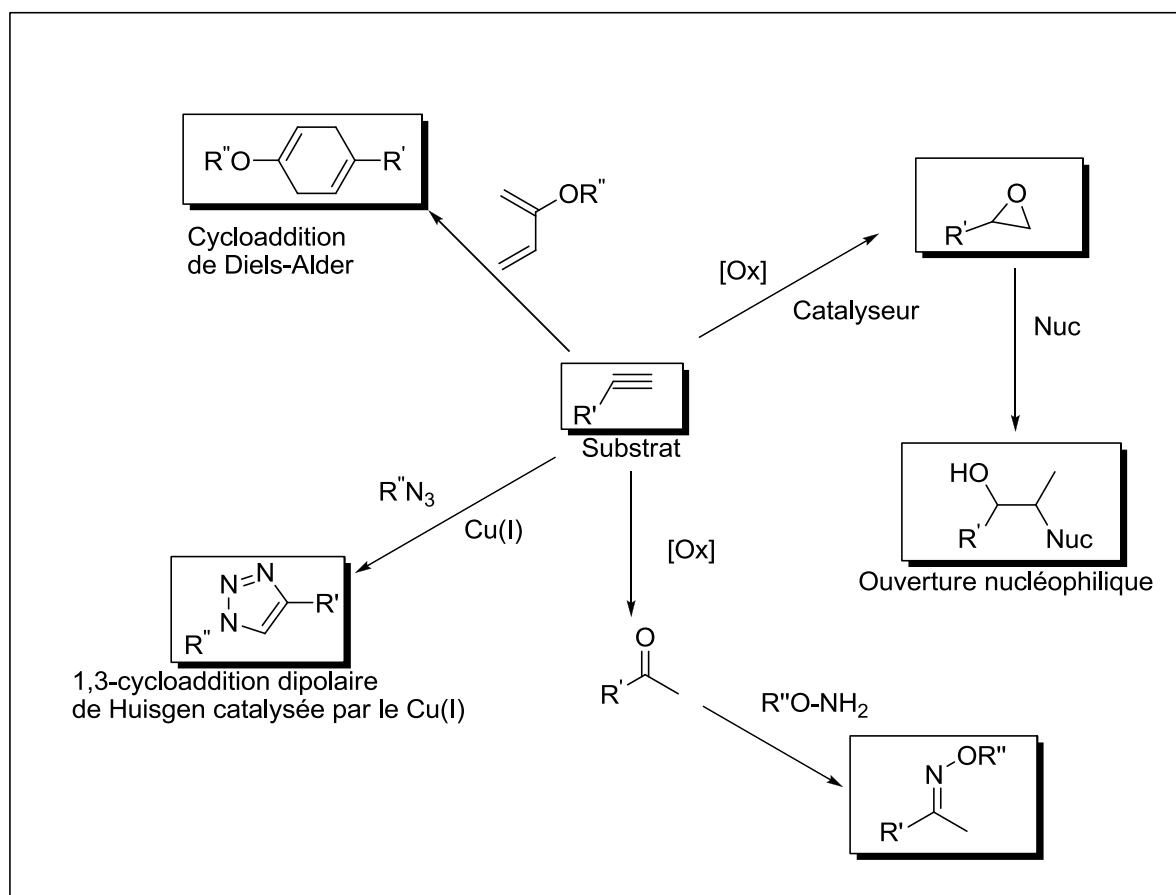


Schéma 13: Quelques réactions répondant aux critères de la « click chemistry » selon Sharpless et coll¹¹¹:

I.1. CYCLOADDITION 1, 3-DIPOLAIRE AZOTURE-ALCYNE CATALYSEE PAR LE CUIVRE (CUAAC)

I.1.1. Introduction

Pour ce type de réaction, les azides et les alcynes se sont révélés être des groupes fonctionnels stables pour une large gamme de conditions réactionnelles. Un dérivé triazolique peut être ainsi obtenu dans des conditions douces, de manière irréversible¹¹⁴. Les triazoles sont la classe de composés hétérocycliques sous exploitée depuis plusieurs années. En effet, en raison de la mauvaise réputation des dérivés azidés^{113, 115}, azides métalliques sensibles aux

chocs, voire explosifs pour certains azides organiques, les chimistes se sont détournés de ce groupement organique.

C'est avec la découverte simultanée en 2001 de Sharpless *et coll.*¹¹⁶ et de Meldal *et coll.*¹¹⁷ 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. Ce catalyseur permet d'orienter la réaction vers le triazole 1,4. Deux types de triazole peuvent être formés soit les triazoles 1,4 disubstitués ou les triazoles 1,5 disubstitués par simple chauffage (schéma 14). Pour avoir le triazole 1,5 on peut utiliser le ruthénium à la place du cuivre I.

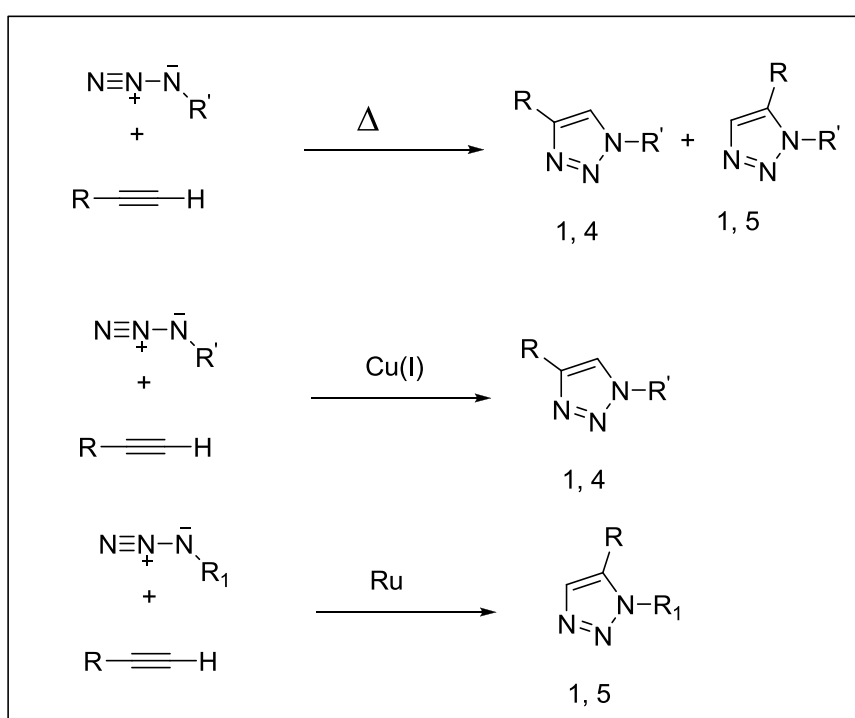


Schéma 14: Différentes voies de cycloaddition 1,3-dipolaire azide/alcyne

I.1.2. Principaux systèmes catalytiques

Un catalyseur est une espèce chimique qui permet d'augmenter la vitesse d'une réaction mais qui n'apparaît pas dans l'équation de cette réaction. Dans cette réaction de cycloaddition, nous avons plusieurs systèmes catalytiques : la chaleur, le cuivre (I) et le Ruthénium. La chaleur permet d'obtenir les triazoles 1,4 et 1,5-disubstitués, le cuivre (I) nous conduit au triazole 1,4-disubstitués et le ruthénium donne le triazole 1,5-disubstitués. Dans

cette partie, nous nous sommes intéressés à l'obtention du triazole 1,4-disubstitué tout en décrivant les différentes méthodes d'obtention du cuivre (I).

a) Réduction *in situ* des sels de cuivre (II)

La réduction *in situ* des sels de cuivre (II), apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydraté ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) ou d'acétate de cuivre ($[\text{Cu}(\text{OAc})_2]$) est la méthode la plus couramment rencontrée¹¹⁴. Elle nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium.

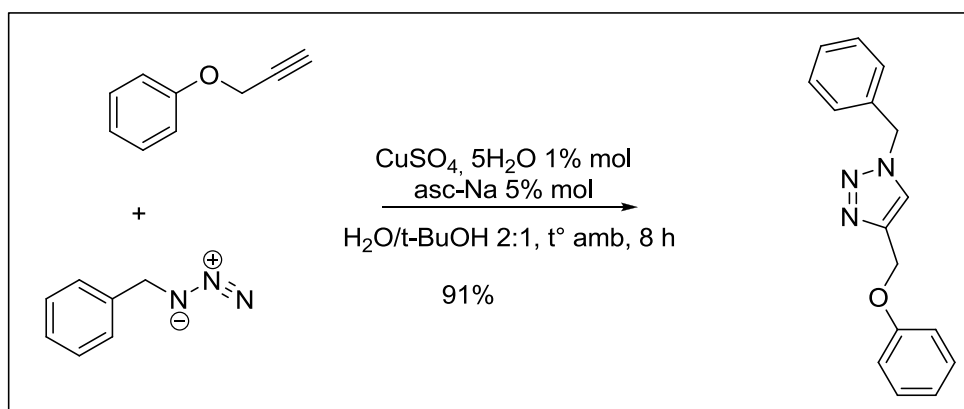


Schéma 15: Exemple de cycloaddition par réduction *in situ* des sels de cuivre (II)¹¹⁶

b) Oxydation du cuivre métallique

L'oxydation du cuivre métallique est une autre façon de générer du cuivre(I). La réaction se fait en ajoutant un large excès de tournure de cuivre au mélange azide/alcyne. Cette méthode nécessite cependant des temps de réaction longs ainsi qu'une plus grande quantité de cuivre^{118, 119}. Le cuivre solide peut également être utilisé sous forme de poudre, en présence de sels de chlorhydrate de triéthylamine pour catalyser l'oxydation¹²⁰. L'inconvénient majeur qui limite l'application de ce protocole reste la nécessité d'opérer en milieu légèrement acide pour dissoudre ces particules dont le coût est environ sept fois plus élevé que les autres formes de cuivre. Cette méthode s'avère toutefois être une bonne alternative pour le couplage de composés ne tolérant pas l'utilisation de bases telles que l'ascorbate de sodium. A titre d'exemple, le schéma 16 présente le couplage d'un pentaérythritol di-azidé en présence de tournure de cuivre avec un rendement de 98%.

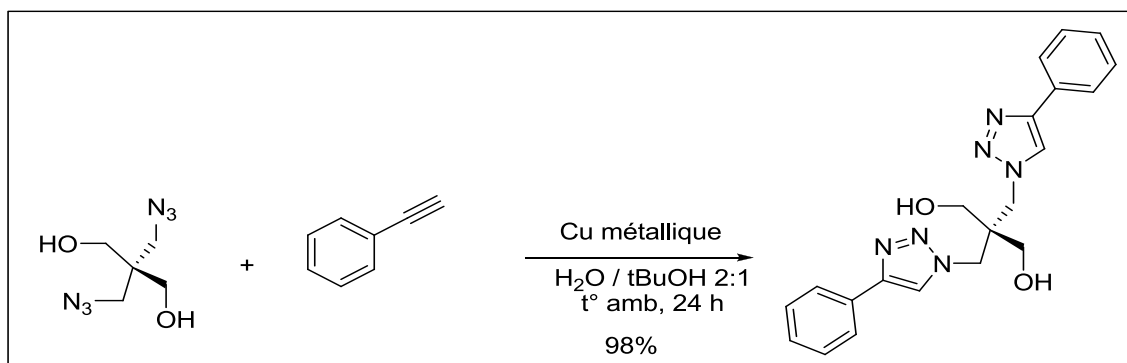


Schéma 16: Exemple de « click chemistry » catalysée par le cuivre métallique décrit par Himo et coll.¹²⁰

c) Utilisation directe de sels de cuivre(I)

L'utilisation directe de sels de cuivre(I) apparaît comme la méthode la plus sensible aux conditions réactionnelles. En effet, cette dernière s'est avérée délicate en raison de possibles duplications des fonctions propargylées. Généralement le cuivre(I) est apporté sous la forme d'iodure de cuivre(CuI), ou encore par des complexes tels que $[\text{Cu}(\text{OTf})(\text{C}_6\text{H}_6)]$, $[\text{Cu}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Br}]$ ¹²¹ ou $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{PF}_6]$. Cette approche nécessite la présence d'une base azotée telle que la triéthylamine, la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA), la pyridine ou encore la 2,6-lutidine. Un exemple récent est présenté sur le schéma 17.

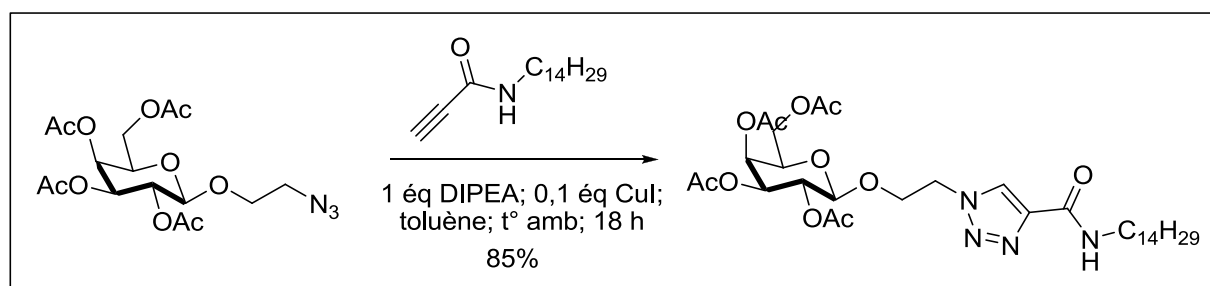


Schéma 17: Exemple de cycloaddition-1,3 catalysée par les sels de Cu (I) décrite par Fazio et coll.¹²²

I.1.3. Limitation de la cycloaddition azoture/alcyne catalysée par le cuivre (I)

Nous avons vu que la cycloaddition azoture/alcyne catalysée par le cuivre (I) est une réaction fiable et efficace, mais il y a quelques limitations comme les réactions secondaires qui peuvent réduire les rendements et provoquer la formation de sous-produit.

L'homocouplage de deux fonctions alcynes terminales (schéma 18), également catalysé par le cuivre perturbe certaines réactions de la cycloaddition azoture alcyne catalysé par le cuivre¹²³. L'utilisation de bases possédant un grand volume stérique permettrait toutefois de ralentir cette réaction¹²⁴.

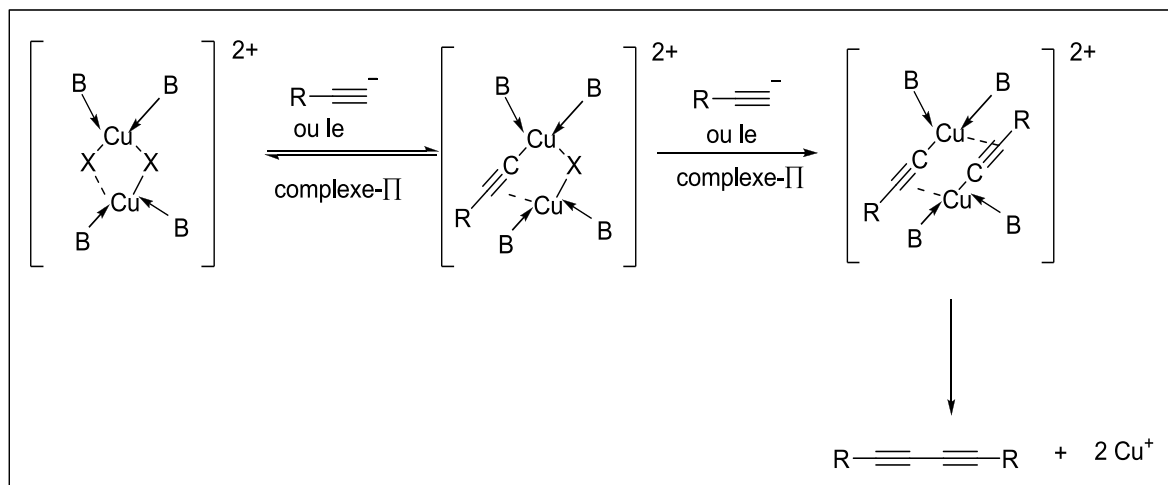


Schéma 18: Voie de synthèse ralentissant la « click chemistry »

Au laboratoire des précautions particulières s'imposent pour les manipulations des azotures de sodium, le plus utilisé. Ces derniers sont souvent très explosifs, toxiques et peuvent être absorbés en contact avec la peau. Certains azotures peuvent se décomposer par explosion : triazidotrinitrobenzène (a), l'azidotétrazole (b), le diazidométhane (c), l'azidométhane (d) et azidométhylbenzène (e) (figure 8)¹²⁵. Cependant, il est possible que d'autres dérivés d'azoture de faible masse molaire puissent également se décomposer de façon imprévisible.

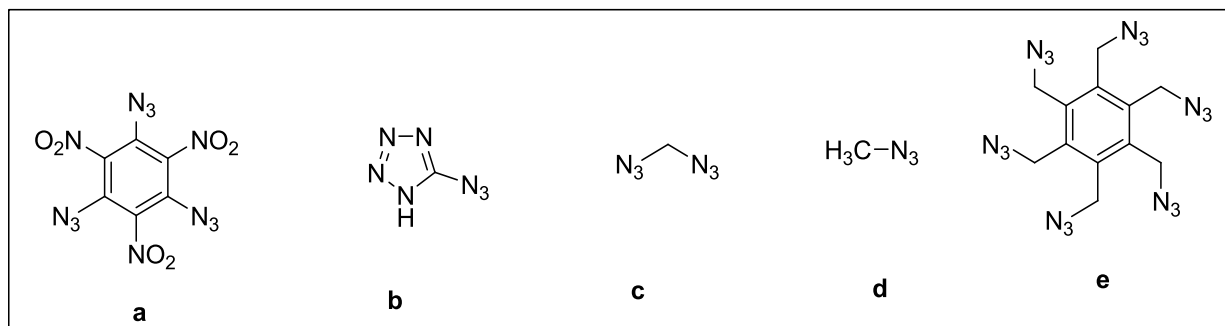


Figure 8: Exemples d'azotures potentiellement explosifs

I.2. MÉCANISME RÉACTIONNEL DE LA CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE CATALYSÉE PAR LE CUIVRE

Le mécanisme réactionnel de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I), est proposé par Sharpless et *coll.*, il est composé de cinq étapes (schéma 20)

➤ -étape A:

L'alcyne (1) forme un complexe avec le cuivre puis l'acétylénure de cuivre par déprotonation de l'alcyne (2) selon le schéma 19:

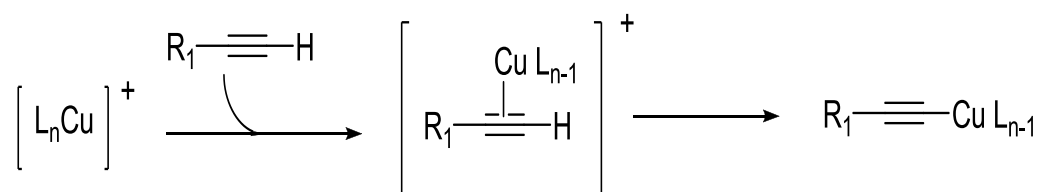


Schéma 19: Formation du complexe entre le cuivre et l'acétylénure

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

➤ étape B:

L'atome de cuivre active la fonction azoture, 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'acétylénure sur l'azote 3 de l'azoture pour donner le complexe métallique cyclique à 6 chaînons (4).

➤ étape D:

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

➤ **étape E:**

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

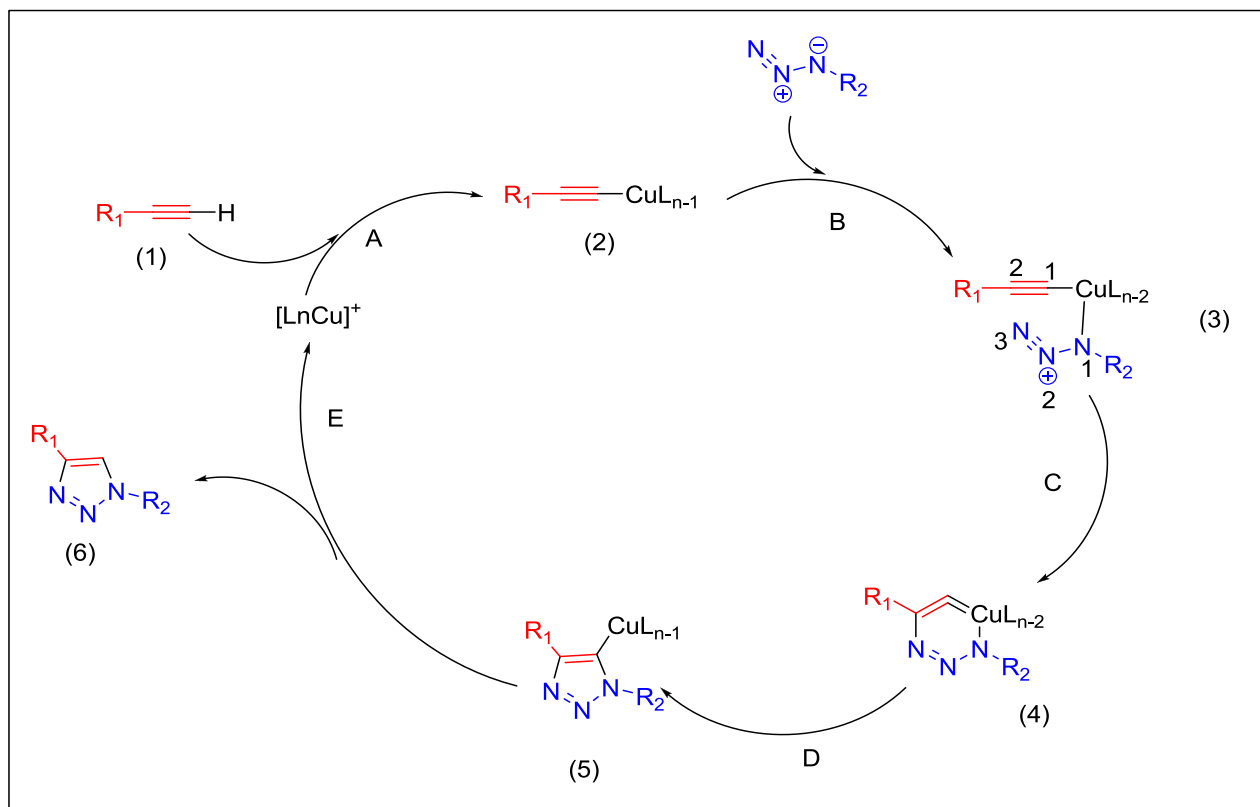


Schéma 20: Mécanisme de cycloaddition 1,3 catalysée par le cuivre (I).

Ce mécanisme a été confirmé par les travaux de Straub¹²⁶ et aussi par ceux de Nolte et coll¹²⁷. La formation du triazole utilise donc ce cycle catalytique (schéma 20) qui explique cette stéréosélectivité : obtention du triazole 1,4-disubstitué. La même stéréosélectivité a été observée par Himo et coll¹²⁰, lors de la synthèse de triazoles et d'isoxazoles en utilisant la catalyse du cuivre (I) par réaction des acétylène-cuprates sur des alcynes vrais et des oxydes de nitrile respectivement.

I.3. FACTEURS INFLUENÇANT LA RÉACTION DE CYCLOADDITION 1, 3-DIPOLAIRE

Plusieurs paramètres sont à tenir compte pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre parmi lesquels les effets électroniques et stériques, les effets de solvants.

I.3.1. Effets électroniques et stériques

La réaction n'est pas affectée par les propriétés stériques et électroniques apportées par des groupements fonctionnels attachés aux centres réactionnels azotures ou alcynes, par exemple, des azotures 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^{128, 129}.

I.3.2. Influence du solvant

Quelle que soit la matière première utilisée pour obtenir des sels de Cu(I) ainsi que la nature des azides et alcynes employés, la « click chemistry » peut fonctionner avec une grande variété de solvants, polaires ou apolaires. Le mélange *tertio*-butanol/eau est le plus couramment rencontré mais on trouve également d'autres solvants (seuls ou en mélange avec de l'eau) tels que le toluène, le tétrahydrofurane, le *N,N*-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'acétone, le chloroforme, l'acétonitrile, ou encore l'eau seule. Plusieurs études montrent que l'eau joue un rôle important au cours de cette réaction¹³⁰. Les réactions "click" peuvent fonctionner dans l'eau même lorsqu'un ou plusieurs réactifs ou produits apparaissent insolubles dans ce milieu¹³⁰. Ce qui montre que ce type de réaction contribue fortement à la promotion de la chimie verte.

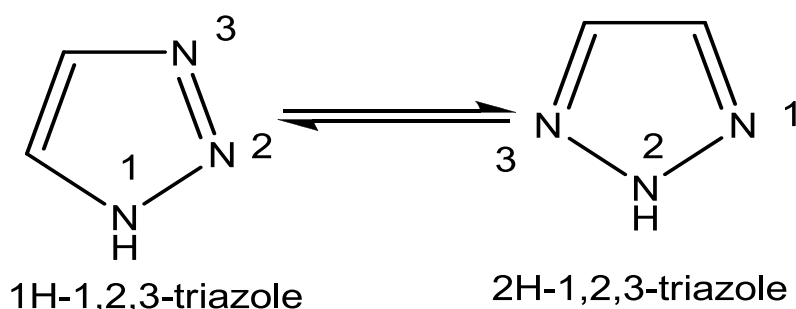
Le Tableau IV résume les principaux systèmes [catalyseur-solvant] cités dans la majorité des publications de « click chemistry ». Meldal *et coll.* ont, par ailleurs, établi la liste exhaustive des sources de Cu(I) utilisées entre 2001 et 2008 ainsi que les conditions expérimentales associées¹³¹.

Tableau IV: Récapitulatif des principaux systèmes catalytiques pour la CuAAC.

Degré d'oxydation initial	Catalyseurs (0,25-2mol%)	Agent réducteur ou oxydant	Bases additionnées	Solvants
Cu(II)	CuSO ₄ .5H ₂ O	Ascorbate de sodium	Aucun	H ₂ O/tBuOH 1 : 1
Cu(I)	CuI CuBr Cu(PPh ₃) ₃ Br	Aucun	Triéthylamine 2,6-Lutidine DIPEA PMDETA	DMF THF Toluène Acétonitrile
Cu(0)	Cuivre métallique Poudres/nanoparticules	Sels d'ammonium	Aucun	2:1 H ₂ O/tBuOH

II. SYNTHÈSE DE 1, 2, 3-TRIAZOLES

Les 1, 2,3-triazoles sont des hétérocycles penta atomiques d'origine synthétique et ils ne sont pas connus à l'état naturel. Les 1,2,3-triazoles possèdent une structure aromatique, qui se traduit notamment par une interaction entre les liaisons, ainsi qu'un grand moment dipolaire et une grande capacité à former des liaisons hydrogène. Elguero et coll¹³², se sont intéressés à l'équilibre acido-basique et à la tautomérisation des 1,2,3-triazoles, qui sont à l'origine de la plupart de leurs propriétés biologiques, chimiques et physico-chimiques. Ainsi, les 1,2,3-triazoles existent sous la forme 2H-1,2,3-triazole en phase gazeuse et sous les formes 1H-1,2,3-triazole et 2H-1,2,3-triazole en phases solide et liquide (schéma 21).

**Schéma 21:** Deux formes tautomères des 1, 2, 3-triazoles

II.1. QUELQUES METHODES DE SYNTHÈSE DE 1,2,3-TRIAZOLE

Plusieurs méthodes de synthèse des 1,2,3-triazoles ont été décrites dans la littérature. La plus connue est celle de la cycloaddition entre un azide et un alcyne vrai. Cette méthode classique est réalisée en deux étapes, la préparation d'azide et le couplage entre l'azide et l'alcyne. Une autre méthode appelée la synthèse « one-pot » est décrite par Sharpless et *coll*¹¹¹. Dans cette méthode nous avons la préparation *in situ* de l'azide et en même temps le couplage d'où le nom « one pot ». Nous avons aussi la synthèse par micro-ondes décrite par Balderas et *coll*¹³³ et la synthèse en utilisant des ligands décrite par Fokin et *coll*¹³⁴.

II.1.1. La synthèse « one-pot » de 1, 2,3-triazoles

La pièce maitresse pour la synthèse « one pot » est la réaction de « click » azide-alcyne (CuAAC) qui est largement adoptée. La « click chemistry » pour la synthèse régiosélective de 1, 2,3-triazoles 1,4-disubstitués a été introduite par Sharpless et *coll*¹¹¹. et par Meldal et *coll*¹³¹. C'est une méthode très connue pour la préparation de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués à partir d'un alcyne vrai et d'halogénures aliphatiques et aromatiques. Dans ce type de réaction le Cu (I) est formé par réduction du sulfate du cuivre (II) par de l'ascorbate de sodium ou des peaux d'orange, de citrons du fait de la présence de l'acide ascorbique. Par exemple, la synthèse de 1-phényl-2-(4-phényl-1H-1, 2,3-triazol-1-yl) éthanone (65%) à partir de l'acide 3-phényl-2-propynoïque et de 2-bromo-1-phényléthanone (schéma 22). Nous pouvons aussi citer la réaction décrite par Dongsik Y et *coll*.¹³⁵ Cette méthode de synthèse one pot a permis d'avoir de bons rendements.

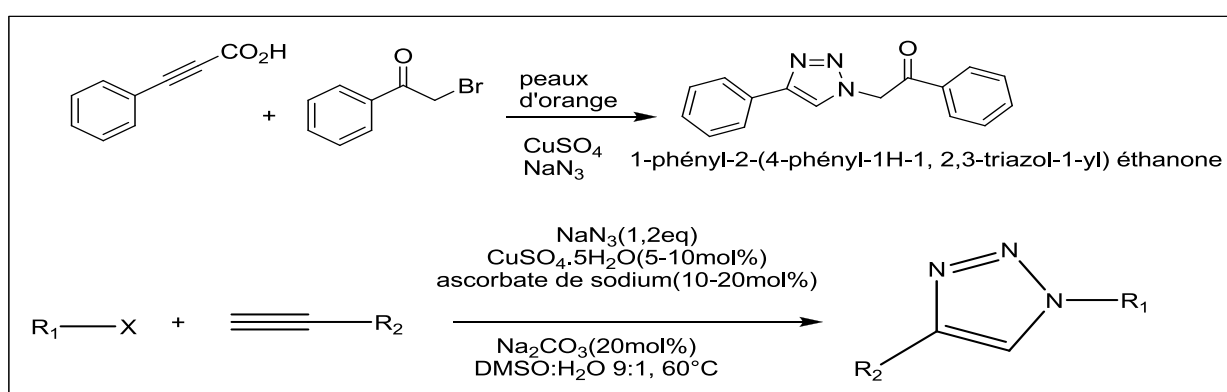


Schéma 22 : Synthèse one pot de 1, 2, 3-triazoles

Un autre travail, effectué par Yadav et coll.¹³⁶ a permis la préparation de 1,2,3-triazoles par la méthode « one pot » par réaction entre un alcyne vrai et un époxyde (schéma 23).

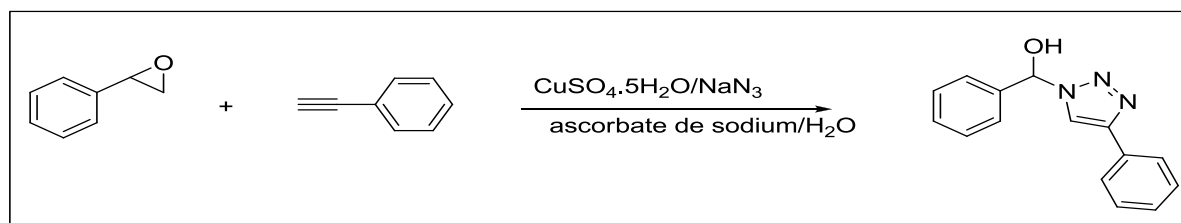


Schéma 23: Exemple de synthèse one pot à partir d'époxyde

Dans cette méthode la formation d'azide se fait *in situ*. Ce qui fait que ce protocole élimine la nécessité d'utiliser les azides organiques. Cette synthèse « one pot » peut aussi se faire avec trois réactifs de départ comme décrite Sébastien Ladouceur et coll.¹³⁷, ainsi l'accès aux triazoles est réalisé par l'action d'un alcyne triméthylsilylé, un azide et un halogénure d'alkyle ou d'aryle (schéma 24)

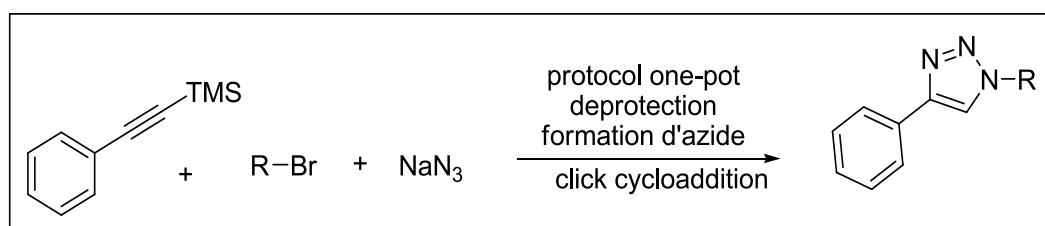


Schéma 24: Synthèse de triazoles par la déprotection *in situ* de l'alcyne triméthylsilylaté et la formation de l'alkyle azide à partir de l'halogène correspondant suivie d'une cycloaddition

II.1.2. Synthèse par micro-ondes

Pérez-Balderas et coll.¹³³ rapportent que les réactions de 1,3-cycloaddition par « click chemistry » peuvent être réalisées avec une activation micro-onde. Tout en conduisant à des rendements similaires, cette approche permet de ramener les temps de réaction de plusieurs heures à quelques minutes. Romain Lucas et coll.¹³⁸ utilisent le chauffage par micro-ondes pour accélérer la réaction de CuAAC (schéma 25). Le Tableau V présente les résultats de réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire réalisées avec et sans chauffage micro-ondes avec

deux conditions différentes. Ainsi, avec une réaction de cycloaddition sans chauffage sous micro-onde, avec comme catalyseurs Cu (1eq), DIPEA (3eq), DMF, ils ont des temps de réaction élevés de 5h à 80°C, 24h et 72h à la température ambiante avec des rendements respectifs de 61% et de 36%. Donc avec la même température la durée n'influe pas sur le rendement de la réaction. En revanche avec une réaction de cycloaddition avec chauffage sous micro-onde avec les mêmes catalyseurs, nous avons une diminution du temps de réaction qui se fait entre 1 et 3 minutes avec des rendements respectifs de 66% et 85%¹³⁸. Pour cette même réaction en utilisant comme catalyseurs CuSO₄ (0,01 eq ; Na-ascorbate (0,1 eq), H₂O/EtOH, nous avons une diminution du temps de la réaction avec un chauffage sous micro-onde qui se fait entre 1 min et 3 min avec des rendements respectifs de 62% et 80% contrairement à la réaction avec chauffage sans micro-onde qui donne des rendements de 80%, 40% et 44% avec des temps de réaction respectifs de 5h, 24h et 72h.

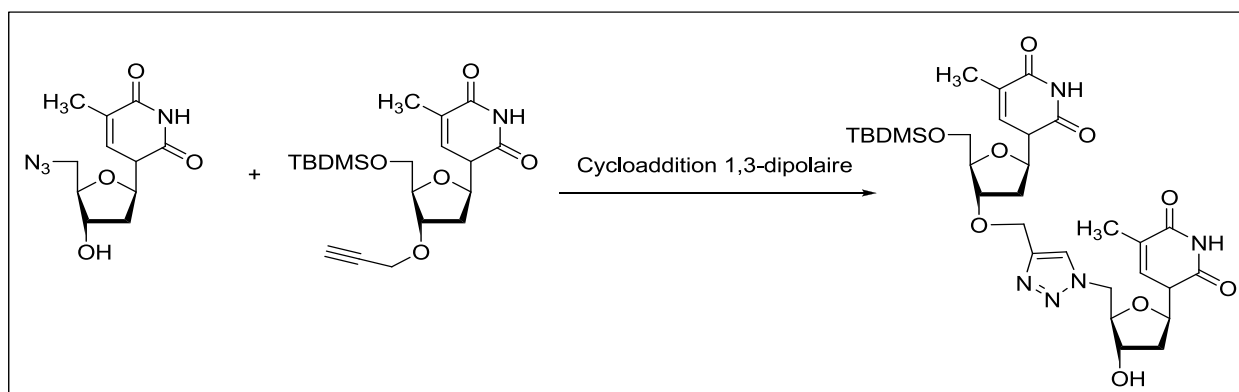


Schéma 25: Exemple de réaction sous chauffage de micro-onde¹³⁸.

Tableau V: Effet de l'utilisation des microondes sur des réactions de CuAAC¹³⁸.

Conditions	Activation	Temps de réaction	Rendements (%)
Cu(1eq), DIPEA(3eq), DMF	t° amb	24 h	36
	t° amb	72 h	36
	Δ: 80°C	5 h	61
	m.o: 80°C; 200W	1 min	66
	m.o: 80°C; 200W	3 min	85
CuSO₄ (0,01eq); Na-ascorbate (0,1eq), H₂O/EtOH	t° amb	24 h	40
	t° amb	72 h	44
	Δ: 80°C	5 h	80
	m.o: 80°C; 200W	1 min	62
	m.o: 80°C; 200W	3 min	80

L'utilisation du micro-onde peut être couplée à la méthode one pot. Plusieurs travaux^{135, 139, 140} ayant utilisé ces deux techniques pour synthétiser des triazoles, ont montré l'avantage de la combinaison de ces deux méthodes. Les conséquences de cette combinaison sont la diminution du temps de réaction et la non manipulation des azotures qui sont souvent dangereux.

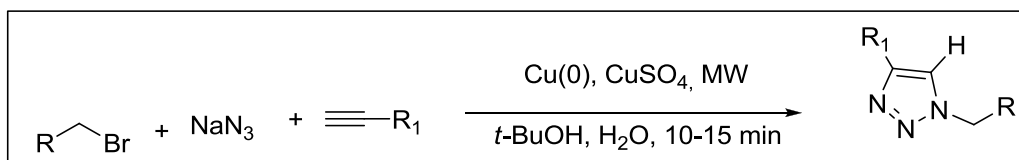


Schéma 26: Préparation de triazoles par couplage « one-pot » et micro-ondes¹⁴¹.

II.1.3. Utilisation des ligands

La réaction de cycloaddition dipolaire entre un alcyne vrai et un azoture peut être accélérée par la présence de certains ligands qui peuvent aussi protéger les ions Cu(I) de l'oxydation par une complexation du ligand avec le cuivre (I). Fokin et coll.¹³⁴ ont montré l'efficacité de certains ligands de types triazolyamine et bipyridine dans la synthèse de triazoles. Il apparaît que les ligands les plus rencontrés en tant que stabilisants du CuI sont des oligotriazoles dérivés de composés type propargylamine, en particulier la tris-(benzyltriazolylméthyl) amine ou TBTA (schéma 27). Ce ligand est d'ailleurs souvent utilisé dans des réactions de « clic chemistry » en milieu biologique^{141, 142} parfois même en l'absence d'agent réducteur comme l'avait bien montré Speers et coll.¹⁴³.

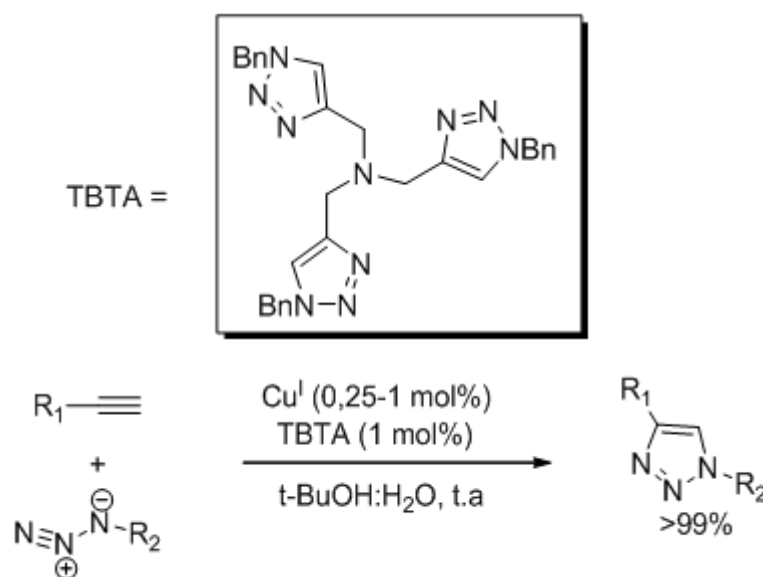


Schéma 27: Synthèse de 1,2,3-triazoles par la TBTA¹³⁴.

D'autres types de ligands utilisés en milieu non hydroalcoolique ont été proposés dans la littérature. Finn et coll¹⁴⁴ ont montré l'efficacité des ligands de type bis (oxazolinyle) pyridineutilisés pour accélérer la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire dans du dichlorométhane (Figure 9).

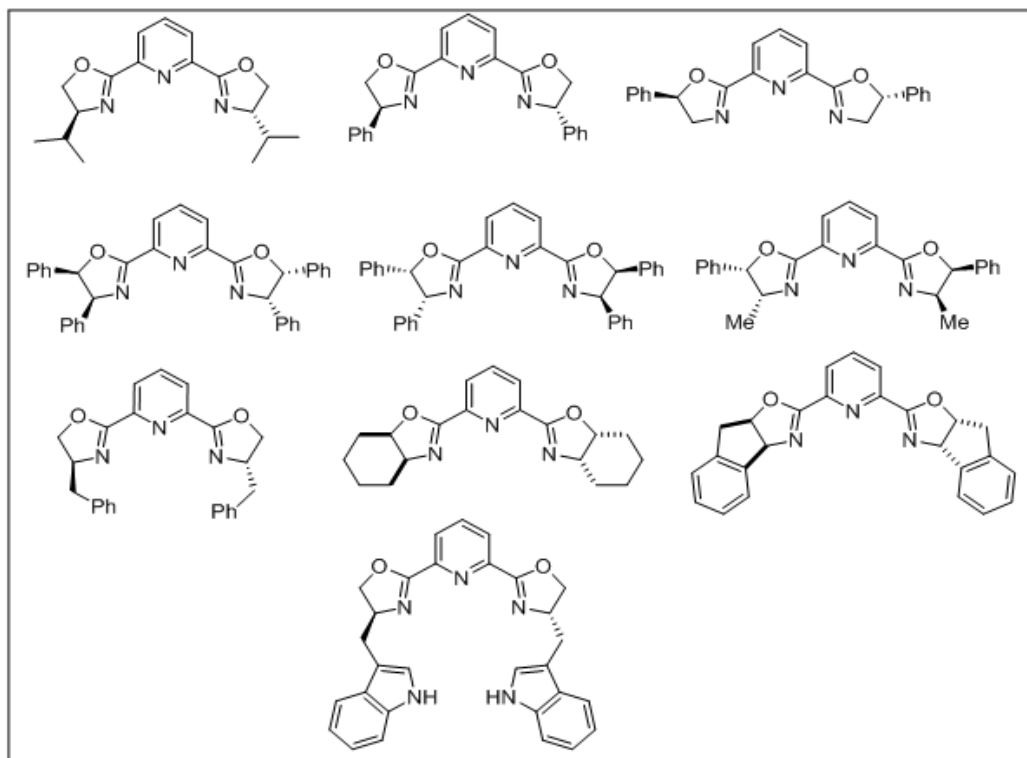


Figure 9 : Exemples de ligands utilisés pour accélérer la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

L'équipe de Matyjaszewski¹⁴⁵ a étudié les effets de différents ligands sur l'avancement de la réaction de cycloaddition dipolaire en milieu organique. Cette étude a montré que les ligands constitués d'amines aliphatiques permettaient d'obtenir des réactions de façon plus rapides par rapport aux réactions avec les ligands à base de pyridine. Cette différence pourrait être expliquée par les bonnes propriétés nucléophiles et la forte basicité des amines aliphatiques.

III. APPLICATIONS BIOLOGIQUES DES 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUÉS

La synthèse des dérivés de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués est d'une importance capitale en raison de leur large spectre d'activité biologique comme antibactérien¹⁴⁶, antimalarique⁸, anticancéreux⁹, antihistaminique¹⁴⁷, anti VIH¹⁴⁸, antituberculeux¹⁴⁹... Ces dernières années les triazoles sont très exploités grâce du fait de ce fort potentiel thérapeutique mais il y'a néanmoins très peu de molécules contenant le motif 1,2,3-triazole en phase III(essais cliniques). Le Tazobactam^{®150}(antibiotique), la Cefatrizine^{®151}(antibiotique),le carboxyamido-triazole (CAI)¹⁵² (anticancéreux) et le terbutyldiméthylsilylspiroaminooxathioldioxide (TSAO)¹⁵³(inhibiteur de la transcriptase inverse non nucléosidique) sont les médicaments disponibles sur le marché et qui contiennent le motif 1,2,3-triazole.

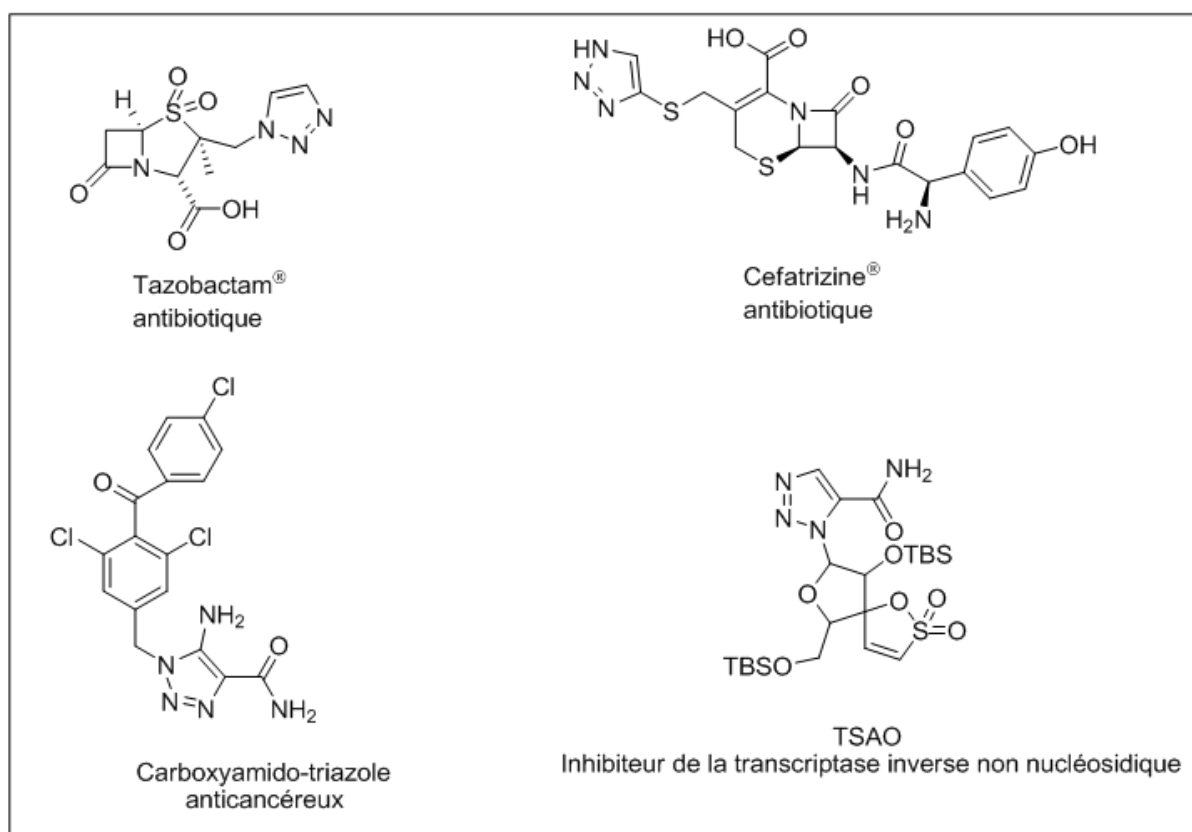


Figure 10: Quelques 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués disponibles sur le marché.

III.1. PROPRIÉTÉ ANTIBACTÉRIENNE DES 1, 2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUÉS

Les infections bactériennes ont connues une augmentation rapide et deviennent un problème de santé publique, en raison de la résistance des bactéries face aux antibiotiques. Pour lutter contre cela, il est urgent de découvrir de nouveaux antibiotiques. L'utilisation exagérée des antibiotiques, des problèmes d'observances et aussi du fait que très peu de nouvelles molécules ont été introduites récemment font que la résistance des bactéries gagne du terrain. L'une des raisons principales de la résistance des bactéries est due aussi à leur capacité de développer un biofilm au niveau de leurs surfaces¹⁵⁴. Cette matrice biomoléculaire extracellulaire encapsulant la surface des bactéries leur confère une résistance aux antibiotiques¹⁵⁴. Les pathogènes cultivés dans ces biofilms sont impliqués dans plus de 80% des infections bactériennes¹⁵⁵. L'absence de nouvelles molécules pour inhiber la formation de biofilms aggrave le problème. C'est ainsi que les chimistes se sont intéressés aux dérivés 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués pour contrer la formation du biofilm. Dans la littérature une activité anti-biofilm des 1,2,3-triazoles a été décrite^{156, 157}.

L'activité antimicrobienne de certains dérivés de 1,2,3-triazoles a été confirmée par Ahmed Kamal et coll¹⁵⁸ avec trois bactéries à gram positif (*Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus* (MLS-16) et *Bacillus subtilis*), une bactérie à gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa* MTCC2453) et un champignon (*Candida albicans*). Ces résultats ont montré que les triazoles étaient très actifs avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) et des concentrations minimales bactéricides (CMB) allant de 1,17 à 75 µg/ml. Ces tests antibactériens ont été corrélés aux tests anti-biofilm pour montrer une certaine interdépendance de ces deux activités. Les activités anti-biofilm ont été évaluées sur le *Staphylococcus aureus* MTCC 96, *Staphylococcus aureus* MLS-16 MTCC 2940 et *Klebsiella planticola* MTCC 530. Ces résultats montrent une bonne inhibition contre le *Staphylococcus aureus* MLS-16 MTCC 2940 (IC₅₀ < 10 µg/ml) et une activité modérée contre les autres¹⁴⁵.

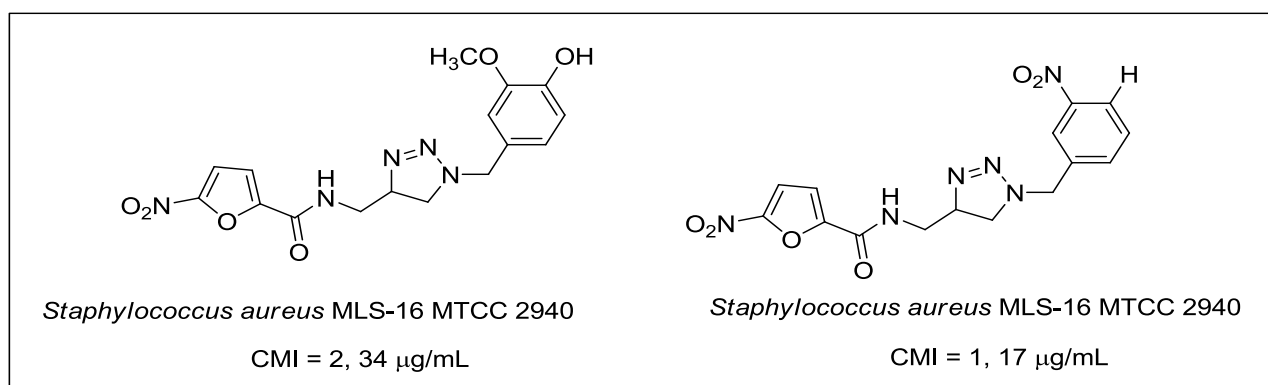


Figure 11: Quelques 1,2,3-triazoles doués de propriétés antimicrobiennes

III.2. PROPRIÉTÉ ANTITUBERCULEUSE DE 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUÉS

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse avec un haut degré de mortalité et de morbidité qui touche les hommes et les animaux depuis des millénaires. Actuellement elle reste une menace de santé publique. La tuberculose reste l'une des maladies transmissibles causant le plus de décès dans le monde. En 2013, selon les estimations, 9 millions de personnes l'ont contractée et 1,5 million de personnes en sont décédées, dont 360 000 sujets VIH-positifs¹⁵⁹. La maladie recule lentement chaque année et on estime que 37 millions de vies ont été sauvées entre 2000 et 2013 grâce à un traitement et un diagnostic efficaces¹⁵⁹. Cependant, le nombre de décès par tuberculose est inacceptablement élevé, sachant que la plupart d'entre eux sont évitables, et il faut redoubler d'efforts pour atteindre les cibles mondiales fixées pour 2015 dans le cadre des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD). Elle est causée par différentes bactéries de genre *Mycobacterium* et principalement par le *Mycobacterium tuberculosis* également connu sous le nom de bacille de Koch. La tuberculose est une maladie qui commence comme une infection bactérienne dans les poumons et se propage dans l'air. Ses symptômes comprennent la toux, des douleurs thoraciques, une faiblesse, une perte de poids, de la fièvre et des sueurs nocturnes. Elle peut être asymptomatique chez les individus sains. On estime que 70% des populations dans les pays pauvres sont infectées par le *Mycobacterium tuberculosis* et environ 8,7 millions de nouveaux cas se produisent chaque année, conduisant à la mort de 1,4 million de personnes¹⁶⁰,¹⁶¹. Bien que son incidence ait été en baisse en 2002 avec un taux moyen de 1,3% par an¹⁶²,

les statistiques récentes ont montré un nombre alarmant de nouvelles infections. La tuberculose est une cause majeure de décès chez les personnes vivant avec le VIH et est responsable d'un quart de tous les décès. En effet, la résistance aux antituberculeux est en croissance d'où la nécessité d'augmenter l'arsenal thérapeutique. D'une part entre la tuberculose et le sida il y'a une co-infection et d'autre part un problème de résistance à ces antituberculeux est dû au fait que le traitement devant durer six mois, il y'a une mauvaise observance et donc des perdus de vue toujours porteurs de la maladie, qui va revenir plus fortement.

Des études réalisées sur l'activité antituberculeuse des 1,2,3-triazoles par Ahmed Kamal et coll ont donné un bon résultat avec une CMI = 0,25µg/ml¹⁵⁸. Somu et coll rapportent la synthèse de nucléoside rationnellement conçu (figure 12)¹⁶³. Ce composé a été vu comme un inhibiteur de *Mycobacterium tuberculosis* en perturbant la biosynthèse de siderophore. L'activité est due à l'inhibition à la formation de l'enzyme adenylate MbtA qui participe à la synthèse des mycobactins.

Deux séries de composés triazéniques avec un profil antimycobactériel sont rapportées par Costa et coll¹⁶⁴. La recherche de l'activité antituberculeuse de ces séries montre que les dérivés 4-carbaldéhyde triazole sont plus actifs que les dérivés 4-difluorométhyl triazole.

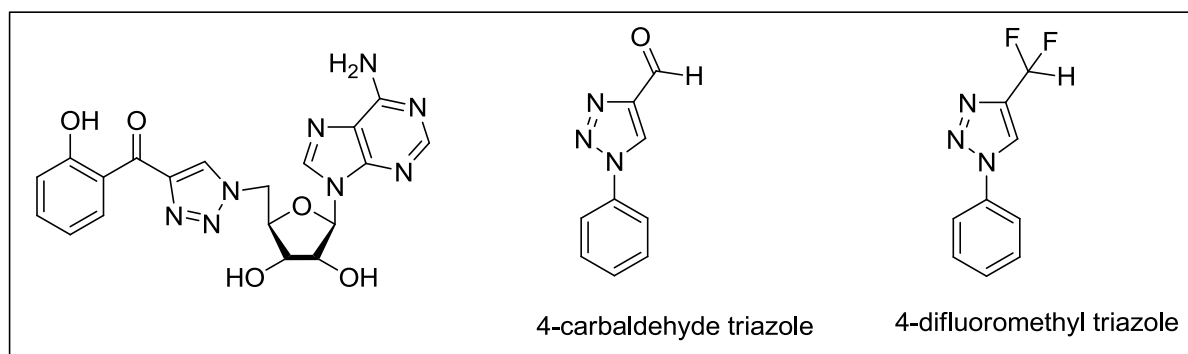


Figure 12: Quelques molécules antimycobactériennes.

III.3. PROPRIÉTÉ ANTIPALUDIQUE DE 1,4-DISUBSTITUÉS 1, 2,3-TRIAZOLES

Selon les dernières estimations, 198 millions de cas de paludisme et 584 000 décès associés ont été recensés en 2013. La maladie sévit plus particulièrement dans la région Afrique de l'OMS, 90 % des décès au niveau mondial y sont enregistrés, et les enfants de moins de 5 ans représentent 78 % du nombre total de décès¹⁶⁵.

Le paludisme est une maladie infectieuse causée par un parasite protozoaire du genre *Plasmodium* qui est transmis par un moustique du genre *Anophèle*. Le *Plasmodium falciparum* est responsable de la forme létale du paludisme. La chloroquine était le médicament le plus largement utilisé et plus efficace cliniquement mais la résistance du parasite a conduit à sa substitution par l'artémisinine, ses dérivées semi-synthétiques (artéméther, artésunate, ...) etc. Toutefois la résistance du *Plasmodium falciparum* à ces médicaments est un grave sujet de préoccupation. Pour empêcher la sélection des parasites résistants, l'OMS recommande la combinaison de l'artémisinine aux antipaludiques traditionnels tels que la luméfántrine, l'amodiaquine et la méfloquine. Ces combinaisons (ACT) sont actuellement adoptées dans la plupart de ces pays d'endémie^{166,167}. Donc un besoin urgent de nouveaux médicaments pour traiter le paludisme est là. La synthèse des molécules hybrides contenant des fragments antipaludiques très connus ou putatifs est actuellement largement exploitée. Récemment la synthèse des 1,2,3-triazoles par la « click chemistry »¹⁶⁸ a été explorée pour la combinaison de différentes molécules offrant de nouveaux analogues de la chloroquine¹⁶⁹, des chalcones¹⁷⁰, des naphtoquinones¹⁷¹, et plusieurs autres molécules hybrides antimalariques^{172,173}, qui ont été déjà synthétisées. Des composés hybrides à base de 7-chloroquinolinotriazoles ont été synthétisés par Guilherme R. Pereira et coll¹⁷⁴ en introduisant le motif triazole au niveau de la chaîne latérale par la « click chemistry ». Considérant la chloroquine comme antimalarique de base, la substitution de la chaîne N-alkyle par le 1,2,3-triazole avec des substituants en position 4 aboutit à un composé final. Ce dernier peut être représenté par trois structures **A**, **B** et **C** (Schéma 28).

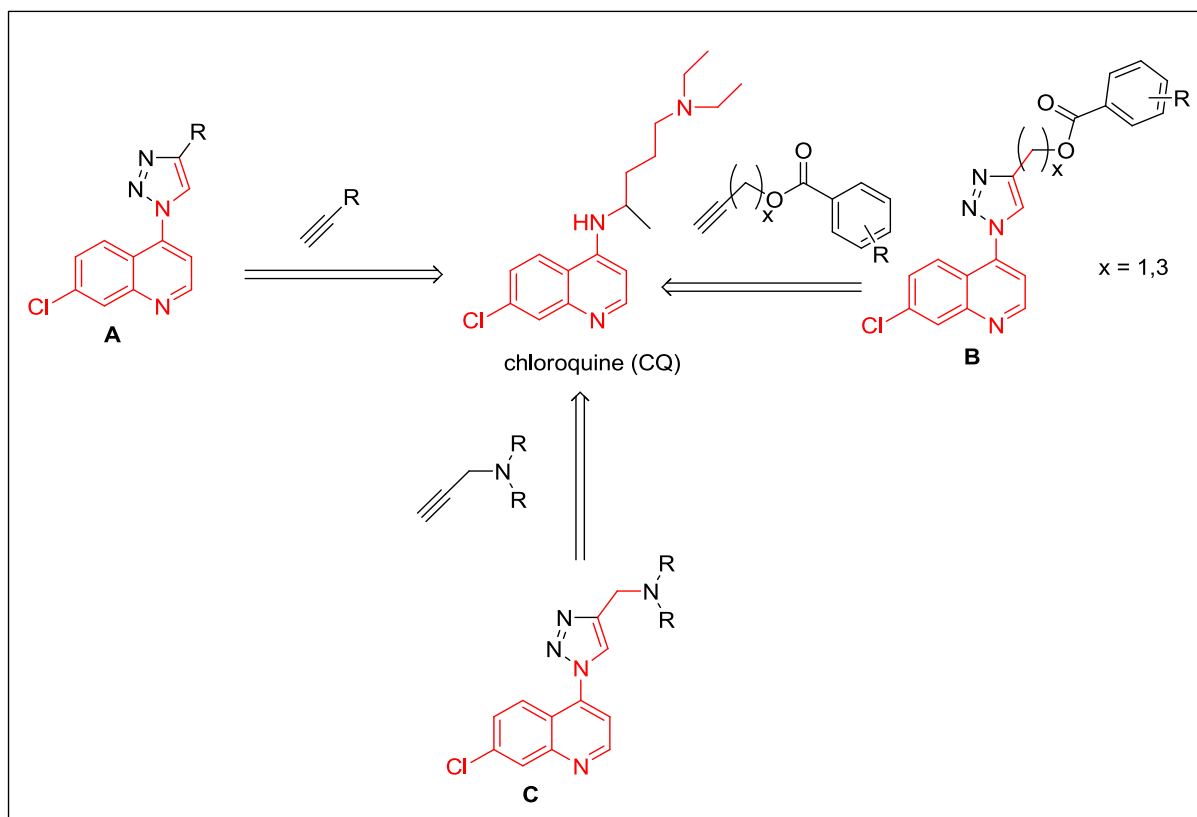


Schéma 28: Rétro synthèse de dérivés 1,2,3-triazole de la chloroquine

Ces trois structures (A, B, C) peuvent être obtenues à partir d'un 4-azido-7-chloroquinoléine et un alcyne vrai par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. En variant le groupe alkyle plusieurs composés ont été obtenus et évalués sur le *Plasmodium falciparum* W2 et sur la cytotoxicité des cellules de la lignée HepG2A16. L'activité antimalarique a été évaluée par le test *HRP2*. Tous ces composés ont été évalués *in vitro* sur la souche de *Plasmodium falciparum* qui est chloroquino-résistant et méfloquine-sensible. Les résultats montrent des $CI_{50} < 50 \mu M$ (9,6-40,9 μM) pour l'essai antimalarique *in vitro* et $CC_{50} > 100 \mu M$ pour la cytotoxicité. Ce qui donne un indice de sélectivité ($SI = CC_{50}/CI_{50}$) compris entre 2,2 et 71,1¹⁷⁴. Dans la littérature telle que l'effet d'une série de 7-chloro-4-aminoquinolines a été décrit, il est dû au branchement et à la basicité de la chaîne latérale de la chloroquine^{175, 176}.

III.4. PROPRIÉTÉ ANTICANCÉREUSE DE 1, 2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUÉS

Bien que des progrès remarquables aient été notés dans le développement de la prévention et du traitement du cancer, la lutte contre le cancer reste toujours un défi. Ainsi il y'a toujours un besoin urgent de nouveaux agents anticancéreux avec un large spectre sur les cellules tumorales. La synthèse des molécules hybrides avec un motif triazène décrite dans la littérature a permis de trouver des anticancéreux très efficaces^{177, 178}. De plus, ces hybrides permettent d'une part de minimiser les effets secondaires et d'autre part de favoriser la synergie des actions¹⁷⁹.

La recherche récente sur les 1,2,3-triazoles est devenue très attrayante et prometteuse pour la conception de nouveaux anticancéreux. Par exemple, M.J Miller et coll¹⁸⁰ ont rapporté que le N-((1-(3-phenoxybenzyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)picolinamide (figure 13) est un bon anticancéreux avec une CI_{50} de 46nM sur la lignée MCF-7¹⁸⁰.

Une série de nouvelles molécules hybrides (3-triazol-dithiocarbamate) a été synthétisée par Duan et coll¹⁸¹ et évaluée sur quatre lignées cellulaires MCG-803, MCF-7, PC-3 et EC-109. Beaucoup d'entre eux, surtout les composés dans la figure 13 montrent une bonne activité anticancéreuse avec des CI_{50} allant de 0,73 à 11,61 μ M et de 0,49 à 12,45 μ M respectivement sur les différentes cellules tumorales.

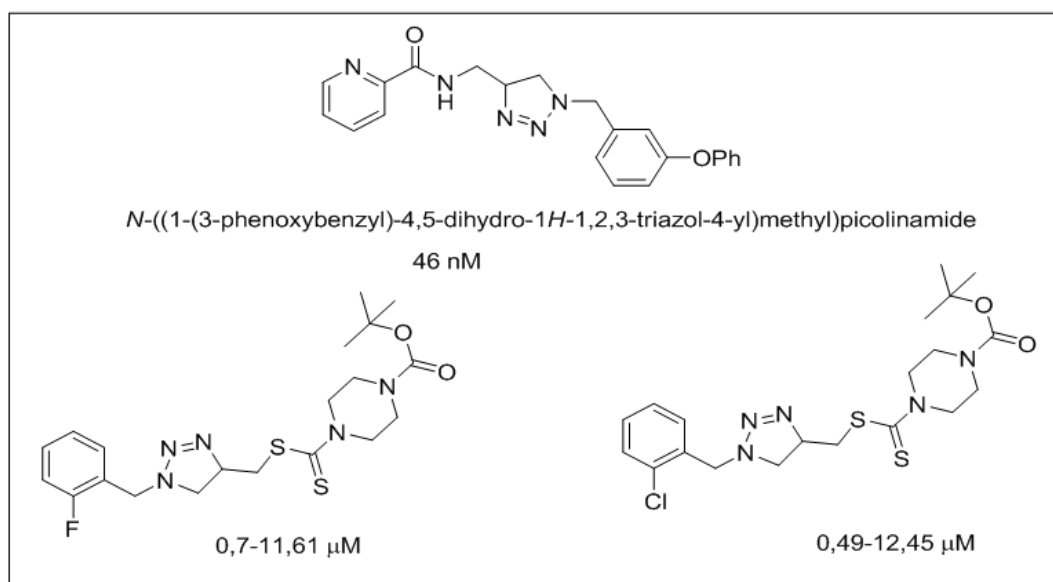


Figure 13: Quelques triazoles avec leurs CI_{50}

Kamal et coll¹⁸² ont synthétisé des nouveaux dérivés chalcone pyrrolo[2,1-c] [1,4] benzodiazépine (PBD) en utilisant un « link » à travers le 1,2,3-triazole. Ces composés montrent une activité anticancéreuse prometteuse avec des CMI comprises entre 0,1 et 2,92 μ M. Le composé qui était le plus actif avait une CMI allant de 0,12 à 2,03 μ M contre différentes cellules cancéreuses.

IV. CONCLUSION

Dans cette partie nous avons donné quelques pathologies sur lesquels les 1,2,3-triazoles avaient une activité afin montrer l'importance que les 1,2,3-triazoles pourraient avoir dans le traitement de certaines pathologies. Nous pouvons dire que les 1,2,3-triazoles sont une classe de composés avec un fort potentiel thérapeutique. Nous avons vu avec que la « click chemistry » permettait de synthétiser des hétérocycles en combinant de petites unités et accéder aussi, à des 1,2,3-triazoles doués d'applications biologiques. La réaction de cycloaddition [3+2] catalysée par le cuivre (I) est l'une des réactions les plus adaptées. En effet, elle est fiable, spécifique et biocompatible¹⁸³. En fait, les 1,2,3-triazoles ne sont pas des nouveaux composés dans la conception de nouveaux médicaments comme l'avaient souligné Genazzani et coll elles ont longtemps été utilisés comme précurseurs de médicaments¹⁸⁴. D'où l'intérêt porté à ce type de composés.

CHAPITRE III : RAPPELS SUR LES LIQUIDES IONIQUES

I. INTRODUCTION

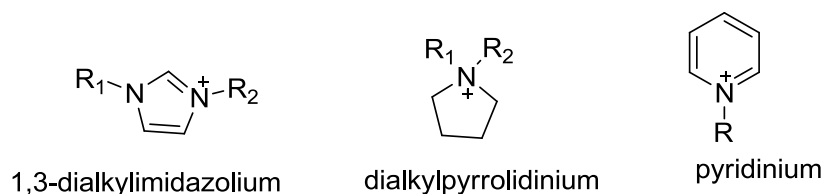
L'industrie chimique est de plus en plus montrée du doigt pour sa pollution environnementale et à l'effet de serre. Elle utilise notamment une chimie gourmande en solvants organiques, cette chimie du pétrole est assez polluante, pas beaucoup de précaution ni d'économie... La plupart de ces solvants organiques sont inflammables, volatils et toxiques (cancérigènes, mutagènes,...). C'est ainsi que, certains chimistes se sont fixés comme objectif principal la recherche, la découverte et l'exploitation de méthodes respectueuses de l'environnement. Cette « nouvelle chimie » qui vise la prévention doit concevoir et mettre en œuvre des procédés propres et sûrs, moins coûteux en matières premières, en énergie, et limitant la production de déchets. C'est ainsi que des solvants « verts » comme le CO₂ supercritique, l'eau et les liquides ioniques ont fait l'objet de plusieurs études par les chimistes.

Dans le cadre de notre thèse une étude sera menée sur l'utilisation des liquides ioniques dans la réaction de Baylis-Hillman.

Ces liquides ioniques appelés aussi sels fondus à basse température ou encore solvants ioniques sont une nouvelle classe de solvants offrant d'intéressantes opportunités comme milieu réactionnel pour une chimie plus propre. Les liquides ioniques sont des sels constitués de cations organiques par exemple des sels d'imidazolium, de pyridinium ou de pyrrolidinium (figure 14), complexés à des anions inorganiques ou organiques (figure 14) qui ont pour caractéristique principal d'être à l'état liquide autour de la température ambiante. Par définition, les liquides ioniques ont une température de fusion inférieure à 100°C, elle est souvent même inférieure à la température ambiante et fonction de la taille de l'anion. L'augmentation de la taille de l'anion diminue la température de fusion. De même que l'augmentation de la taille des cations, du nombre de substitutions asymétriques réduisent la température de fusion. Ces liquides ioniques connaissent un intérêt grandissant grâce à toutes ces propriétés remarquables qui peuvent être résumées comme suit :

- Grande capacité à dissoudre des composés organiques et inorganiques,
- Stabilité thermique élevée,
- Volatilité négligeable grâce à leur faible tension de vapeur,
- Ininflammabilité,
- Tolérance des acides forts,
- Densité ionique élevée.

Toutes ces propriétés sont modulables, le changement de la nature du cation ou de l'anion peut changer l'une des propriétés, ce qui permet de les adapter aux besoins. Grace à cela ils ont plusieurs domaines d'application comme dans la synthèse organique¹⁸⁵, la catalyse^{186,187,188}, les matériaux¹⁸⁹, les techniques de séparation^{190, 191}, l'électrochimie¹⁹² et la biotechnologie...¹⁹³.



Anions inorganiques : BF_4^- , PF_6^- , Cl^- , Br^- , I^- , F^- , NO_3^- , AlCl_4^- , SbF_6^-

Anions organiques: CF_3SO_3^- , $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$, CF_3CO_2^- et CH_3CO_2^- etc.

Figure 14: Quelques exemples de cations et d'anions

Les anions tétrahydroborate et hexafluorophosphate sont très utilisés en chimie organique ou organométallique car ils confèrent une solubilité recherchée aux espèces ioniques qui sont à la base de très nombreux sels liquides.

Les LIs sont regroupés en trois familles : les LIs de première génération, de deuxième génération et les liquides ioniques à tâches spécifiques ou de troisième génération (figure 15).

Dans la littérature les liquides ioniques de première génération sont caractérisés par la nature de leurs anions qui sont des chloroaluminates^{194, 195}. En général, les liquides ioniques à anion halogénure sont désignés comme étant ceux de première génération^{196, 197}. Quant aux liquides ioniques de deuxième génération, appelés également liquides ioniques stables à l'air et dans l'eau, possèdent des anions organiques ou inorganiques. L'appartenance aux liquides ioniques de troisième génération correspond à leur possibilité d'être utilisés pour des tâches spécifiques plus qu'à la nature des ions qui constituent ces liquides ioniques. En effet, les liquides ioniques à tâches spécifiques sont caractérisés par le fait que le cation et/ ou l'anion comporte(nt) un groupe fonctionnel.

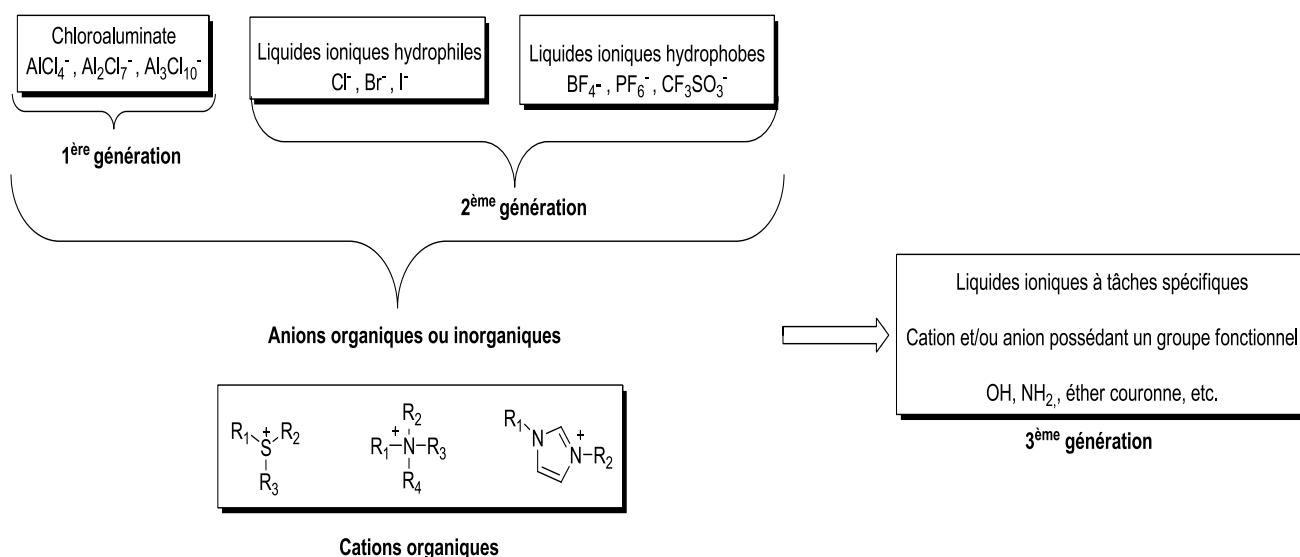


Figure 15: Différentes classes de liquides ioniques

II. HISTORIQUE

La description du premier LI date du milieu du 19^{ème} siècle. Lors de la réaction de Friedel et Craft entre le benzène et le dichlorométhane catalysée par un acide de Lewis, AlCl_3 , une seconde phase apparaît sous forme d'une « huile rouge ». La structure de ce composé sera identifiée plus tard par le Pr Jerry Atwood de l'université du Missouri grâce à l'apparition de la RMN et correspond au complexe intermédiaire, jusqu'alors présumé, de la réaction de Friedel et Craft : le sel d'heptadichloroaluminate (figure 16).

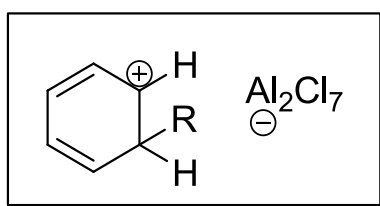


Figure 16: Sel d'heptadichloroaluminate

La date de la découverte, ainsi que le découvreur, du « premier » liquide ionique sont contestés. Le nitrate d'éthanolammonium (point de fusion 52-55°C) a été rapporté en 1888 par Gabriel¹⁹⁸. Cependant, un des liquides ioniques connus plus tôt de température véritablement ambiante était $[\text{EtNH}_3]^+ [\text{NON}_3]^-$ (point de fusion 12°C), sa synthèse a été réalisée en 1914¹⁹⁹. Beaucoup plus tard, une série de liquides ioniques basés sur des mélanges de 1,3-

dialkylimidazolium ou d'halogénures et de trihalogénoaluminates de 1-alkylpyridinium, étaient développés et utilisés comme électrolytes^{200,201}.

Au début du 20^{ème} siècle, certains sels de nitrate alkylammonium se sont révélés être des liquides²⁰² et des agents propulseurs d'armes à feu, plus récemment des liquides ioniques à base de nitrate binaire ont été développés²⁰³. Dans les années 60 John Yoke à l'université de l'Etat de Oregon avait rapporté que les mélanges de cuivre et d'alkylammonium étaient souvent des liquides²⁰⁴. Dans les années 1970, Jerry Awood de l'université d'Alabama découvrit une classe inhabituelle de sels liquides, qu'il nomme « Liquides clathrates »²⁰⁵. Ils sont composés de sels combinés d'alkyl aluminium, qui forment après une inclusion de composés avec une ou plusieurs molécules aromatiques. La formule pour la portion ionique est $M[Al_2(CH_3)_6X]$, où M est un cation organique ou inorganique et X est un halogène. Ces clathrates liquides furent brevetées pour la liquéfaction du charbon et l'extraction du pétrole des schistes bitumineux.

La plupart des liquides ioniques responsables des éclats des papiers dans les dernières années viennent directement de la température de fusion des sels fondus, et la quête des avantages de ces sels fondus. Tout avait commencé avec une batterie trop chaude à gérer²⁰⁶.

En 1963, le major (Dr) Lowell, A. King de l'US Air Force Academy initie un projet de recherche pour remplacer le sel électrolyte LiCl/KCl utilisé dans les batteries thermiques²⁰⁶. Depuis lors ces sels fondus/ liquides ioniques sont devenus le point focal d'un programme de recherche établi par l'Academy Air Force avec seulement trois chercheurs principaux: John, Wilkes et Richard Carlin dans le but d'améliorer les caractéristiques des électrolytes des batteries thermiques constitués de sels de chlorures fondus, généralement le mélange eutectique LiCl-KCl (température de fusion de 355°C), afin d'en abaisser le point de fusion. De ce fait, le groupe Air Force Academy en collaboration avec plusieurs autres groupes déterminent les densités, les conductivités, les viscosités, les tensions de vapeur, les équilibres de phase et le comportement électrochimique des sels. La recherche a abouti à un brevet pour une pile thermique qui fait usage de l'électrolyte NaCl/AlCl₃ et un petit nombre de batteries ont été fabriquées.

En 1992, Wilkes et Zawarotko ont rapporté la préparation des liquides ioniques avec l'alternative, anions de coordination faible comme hexafluorophosphate ($[\text{PF}_6]^-$) et tétrafluoroborate ($[\text{BF}_4]^-$), permettant une étendue des applications beaucoup plus large pour les liquides ioniques²⁰⁷. Plus récemment, $[\text{PF}_6]^-$ et $[\text{BF}_4]^-$ fortement toxiques ont été délaissés au détriment de nouveaux anions comme bistriflimide $[(\text{CF}_3\text{A}(\text{NSI}_2)_2\text{N})^-]$.

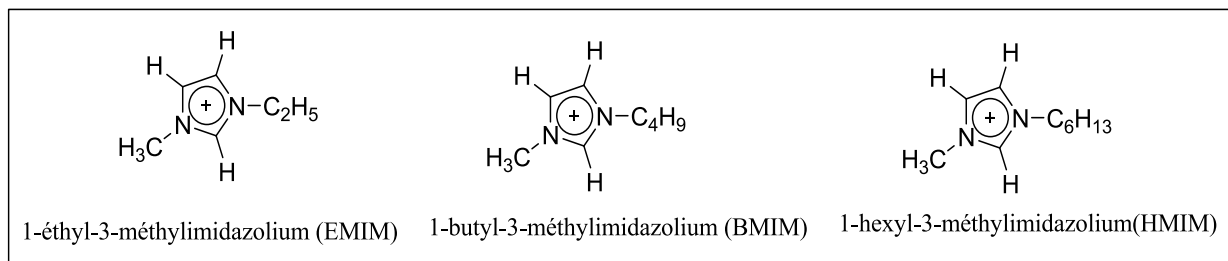


Figure 17: Quelques cations imidazolium

III. SYNTHÈSE ET PURIFICATION DES LIQUIDES IONIQUES

Malgré le nombre croissant de documents décrivant l'application des liquides ioniques, leur synthèse et leur purification sont prises par une ère de « nécessité de savoir ». Bien que la plupart des chercheurs utilisent des types similaires de la chimie, chacun a ses propres astuces pour améliorer le rendement et la pureté de son produit. La pureté des liquides ioniques est également très importante, de sorte que les méthodes utilisées pour leur purification sont aussi examinées.

L'histoire des liquides ioniques a débuté avec la synthèse du nitrate d'éthylammonium en 1914¹⁹⁹. Cette espèce a été formée par addition d'acide nitrique concentré à l'éthylamine, après l'eau est éliminée par distillation pour donner le sel pur qui est liquide à la température ambiante. La protonation des produits de départ appropriés (généralement des amines et des phosphines) représente encore la méthode la plus simple pour la formation de ces LI mais malheureusement il ne peut être utilisé que pour une petite gamme de sels utiles. La possibilité de décomposition par protonation a fortement limité l'utilisation de ces sels et des méthodes plus complexes sont généralement nécessaires. Probablement le type de sel le plus largement utilisé est le chlorohydrate de pyridinium, dont les applications peuvent être trouvées dans un examen profond de Pagni²⁰⁸.

Ainsi, la plupart des liquides ioniques sont formés à partir de cations qui ne contiennent pas de protons acides.

La synthèse des liquides ioniques peut généralement être divisée en deux parties : la formation du cation désiré par réaction de quaternisation et l'échange d'anions nécessaires par métathèse anionique pour avoir le LI souhaité. Dans certains cas seul la formation de la première est requise comme pour la formation de nitrate d'éthylammonium. Dans de nombreux cas le cation est disponible sur le marché à des prix raisonnables, le plus souvent sous forme de sel d'halogénure, ce qui nécessite seulement l'échange d'anion. Par exemple nous pouvons citer les sels de tétraalkylammonium et les sels d'iodure de trialkylsulfonium.

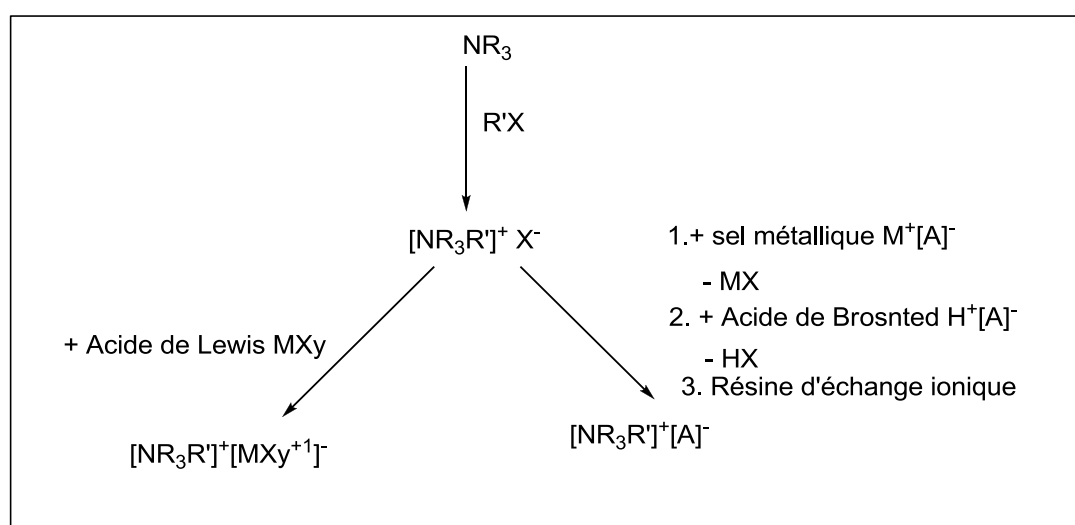


Schéma 29: Voies de synthèse des liquides ioniques²⁰⁹

III.1. REACTION DE QUATERNISATION

La formation de cations peut se faire soit par protonation avec un acide libre comme mentionné dans le schéma précédent ou par quaternisation d'une amine ou d'une phosphine le plus souvent avec un halogénoalcane. La réaction de protonation telle qu'elle est utilisée dans la formation de sels tels que le nitrate d'éthylammonium implique l'addition de 3M d'acide nitrique à une solution d'éthylamine refroidie²¹⁰. Un léger excès de l'amine est éliminé par chauffage à 60°C sous vide. Le même procédé peut être employé pour la préparation de tous les sels de ce type mais pour les amines de poids moléculaires élevés, il y'a un risque de contamination par une amine résiduelle. Une méthode similaire a été rapportée pour la formation de sels à bas point de fusion, liquide cristallin, longue chaîne de

chlorure de 1-alkylimidazolium, nitrate et tétrahydroborate²¹¹. Pour ces derniers un léger excès d'acide est utilisé surtout avec les produits qui sont généralement cristallin à température ambiante. Dans tous les cas il est recommandé de rajouter un acide à une solution amine pré-refroidie puisque la réaction peut être très exothermique.

Le procédé d'alkylation possède plusieurs avantages : une large gamme d'halogénoalcane est disponible et pas chers et les réactions de substitution se déroulent souvent en douceur à des températures raisonnables. En outre, les sels d'halogénures formés peuvent être facilement convertis en sels avec d'autres anions.

La quaternisation des amines et des phosphines est connue depuis plusieurs années mais la mise au point des liquides ioniques a entraîné plusieurs développements récents des techniques expérimentales utilisées pour cette réaction. En général, la réaction peut être réalisée avec un chloroalcane, un bromoalcane et un iodoalcane avec des conditions progressivement plus faciles en passant du chlore au brome et à l'iode comme prévu dans les réactions de substitution nucléophile.

En principe les réactions de quaternisation sont extrêmement simple : l'amine (ou la phosphine) est mélangée à l'halogénoalcane et le mélange est agité et chauffé. La quaternisation des 1-alkylimidazoles est la plus décrite parce que, ce sont les produits de départ les plus courants dans la synthèse des LIs. Les techniques sont souvent semblables à celles des amines comme la pyridine²¹², l'isoquinoléine²¹³, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecène²¹⁴, 1-méthylpyrrolidine²¹⁵ et les trialkylamines²¹⁶ de même que les phosphines.

III.2. REACTION D'ÉCHANGE ANIONIQUE

L'objectif principal de toutes ces réactions d'échange anionique est la préparation des liquides ioniques désirés, non contaminés avec des cations ou des anions non désirés et non miscibles avec l'eau.

Les réactions d'échange d'anions peuvent être divisées en deux parties : traitement direct des sels d'halogénures avec des acides de Lewis et la formation des LIs par métathèse anionique. Ces deux méthodes peuvent être traitées séparément.

III.2.1. Traitement avec un acide de Lewis

La formation de liquides ioniques par traitement de sels d'halogénures avec un acide de Lewis (en général AlCl_3) a dominé les premières années de ce domaine de chimie. La réaction est généralement exothermique, l'ajout du réactif doit se faire avec beaucoup de précaution. Bien que les sels soient relativement thermiquement stables, l'accumulation de l'excès de chaleur peut conduire à une décomposition et à la décoloration du LI. Ceci peut être évité soit par refroidissement du milieu réactionnel soit par ajout d'un autre composé par portions pour permettre à la chaleur de se dissiper.

En général, le traitement des sels d'halogénures quaternaires Q^+X^- avec un acide de Lewis MX_n conduit à la formation de plus d'un anion, en fonction des proportions relatives du sel et de l'acide. Un tel comportement peut être illustré par la réaction entre le chlorure de 1-éthyl-2-méthylimidazolium ($[\text{EMIM}]\text{Cl}$) et AlCl_3 par une série d'équilibres comme le montre le schéma suivant :

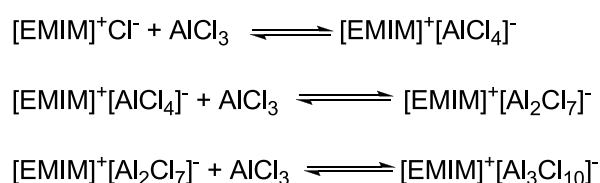


Schéma 30: Séries d'équilibres de la réaction entre $[\text{EMIM}]\text{Cl}$ et AlCl_3

Les chloroaluminates ne sont pas les seuls liquides ioniques à être préparés de cette manière. D'autres acides de Lewis sont inclus dans la préparation de ces liquides ioniques : AlEtCl_2 ²¹⁷, BCl_3 ²¹⁸, CuCl ²¹⁹ et SnCl_2 ²²⁰. En général, les procédés de préparation utilisés pour l'ensemble de ces sels sont semblables à ceux indiqués pour les liquides ioniques à base d' AlCl_3 .

III.2.2. Métathèse anionique

La première préparation de liquides ioniques à base de cations dialkylimidazolium relativement stables à l'air et dans de l'eau (parfois appelées deuxième génération) a été signalée par Wilkes et Zaworotko en 1992²²¹. Cette réaction impliquait une réaction de métathèse entre $[\text{EMIM}]\text{I}$ et une gamme de sels d'argent (AgNO_3 , AgNO_2 , AgBF_4 , $\text{Ag}[\text{CO}_2\text{CH}_3]$ et Ag_2SO_4) dans du méthanol ou une solution aqueuse de méthanol. La très faible solubilité de l'iodure d'argent dans ces solvants a permis son élimination par filtration

et l'évaporation du solvant pour donner des liquides ioniques avec des rendements et des puretés élevés. C'est la méthode la plus efficace pour la synthèse des liquides ioniques miscibles à l'eau. Néanmoins elle reste une méthode limitée à cause des coûts élevés des sels d'argent. Deux ans plus tard le premier rapport décrivant la préparation de liquides ioniques insolubles dans l'eau est sorti avec la préparation de [EMIM] [PF₆] à partir de la réaction entre [EMIM] Cl et HPF₆ en solution aqueuse²²².

Au cours des dernières années une grande variété de réactions d'échange anionique est signalée pour la préparation des liquides ioniques (Tableau VI). Toutes ces méthodes de préparation suivent pratiquement des lignes directrices similaires.

Tableau VI: Quelques exemples de LIs avec leurs sources d'amines

Sels	Source d'amines
[Cation][PF ₆]	HPF ₆
[Cation][BF ₄]	HBF ₄ , NH ₄ BF ₄ , NaBF ₄
[Cation][(CF ₃ SO ₂) ₂ N]	Li[(CF ₃ SO ₂) ₂ N]
[Cation][(CF ₃ SO ₃)]	CF ₃ SO ₃ CH ₃ , NH ₄ [(CF ₃ SO ₃)]
[Cation][CH ₃ CO ₂]	Ag[CH ₃ CO ₂]
[Cation][CF ₃ CO ₂]	Ag[CF ₃ CO ₂]
[Cation][CF ₃ (CF ₂) ₃ CO ₂]	K[CF ₃ (CF ₂) ₃ CO ₂]
[Cation][NO ₃]	AgNO ₃ , NaNO ₃
[Cation][N(CN) ₂]	Ag[N(CN) ₂]
[Cation][CB ₁₁ H ₁₂]	Ag[CB ₁₁ H ₁₂]
[Cation][AuCl ₄]	HAuCl ₄

A ce jour, il y'a un peu de rapports qui décrivent la métathèse anionique à partir de résines échangeuses d'ions. En revanche, Lall et coll²²³ ont décrit la synthèse des liquides ioniques à base de phosphates de poly ammonium avec des cations. Wassercheid et Keim ont suggéré que cela pourrait être une méthode idéale pour leur préparation avec une haute pureté²⁰⁹.

III.3. PURIFICATION DES LIQUIDES IONIQUES

L'absence de tension de vapeur importante empêche la distillation des liquides ioniques pour permettre leur purification. Mais en revanche les impuretés volatiles peuvent être séparées des LIs par distillation.

La première source d'impuretés des liquides est la synthèse. Cependant il est nécessaire d'enlever le maximum d'impuretés dans les réactifs de départ et lorsque cela est possible d'utiliser les méthodes de synthèse qui génèrent moins de produits secondaires ou permettre leur séparation facile du LI. Des méthodes sont utilisées pour purifier les réactions et d'autres pour éliminer les impuretés spécifiques des différentes classes de liquides ioniques.

Dans la préparation des sels $[\text{RMIM}]^+$ par exemple, on distille le 1-méthylimidazole sous vide et sur l'hydroxyde de sodium et le conserve immédiatement dans un réfrigérateur sous azote. Les halogénoalcanes sont souvent lavés avec de l'acide sulfurique concentré puis neutralisés avec une solution de NaHCO_3 et de l'eau déionisée. Tous les solvants utilisés dans les réactions de quaternisation ou d'échange ionique doivent être séchés et distillés avant leur utilisation. Si ces précautions ne sont pas prises, il sera très difficile de synthétiser des liquides ioniques de très haute pureté. Dans les cas où la couleur des liquides ioniques n'est pas importante il n'est pas nécessaire de laver les haloalcanes, la quantité d'impuretés jugée très faible, n'affectera pas les différentes applications. Les liquides ioniques à base d' AlCl_3 contiennent souvent des impuretés d'oxyde ionique formé par la petite quantité d'eau et d'oxygène. Ils sont généralement désignés $[\text{AlOCl}_2]$, bien que des mesures par ^{17}O RMN aient indiqué qu'une série de complexe d'équilibres est formée²²⁴. Il a été rapporté que ceux-ci pouvaient être éliminés en faisant barboter le phosgène (COCl_2) dans le liquide ionique²²⁵. Dans ce cas le produit secondaire est le CO_2 qui peut être facilement éliminé sous vide.

III.4. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES LIQUIDES IONIQUES

Les liquides ioniques présentent un certain nombre de propriétés physico-chimiques qui font d'eux une classe de solvants très sollicitée : facilité de préparation, haute stabilité thermique (très intéressant dans les réactions à hautes température), ainsi qu'une tension de vapeur saturante négligeable qui les rend ininflammables²²⁶.

Les propriétés des liquides ioniques sont principalement liées à leur propriété d'agir en tant donneur ou accepteur de liaison d'hydrogène¹⁸⁶. Les interactions de Van Der Waals sont un des paramètres importants qui dépendent fortement du type d'anion mis en jeu.

III.4.1. Stabilité thermique et point de fusion

Le point de fusion est un paramètre essentiel pour un liquide ionique, il a été remarqué dans de nombreuses études que sa valeur dépendrait à la fois du cation et de l'anion²²⁷.

Les LIs sont souvent caractérisés par des points de fusion relativement bas et des températures de décomposition élevées (350-400°C). Les LIs possèdent un très large domaine de température dans lequel ils sont liquides (200-300°C) et un domaine de stabilité thermique très grand²²⁸. Les LIs dont le cation est le 1,3-dialkylimidazolium sont les plus utilisés de par leur stabilité thermique et leur faible interaction avec les anions.

III.4.2. Densité et viscosité

Les LIs sont généralement plus denses que l'eau à l'exception des tétraalkylborates avec des densités comprises entre 1 et 1,6 g.cm⁻³. La densité des LIs diminue linéairement avec la longueur de la chaîne alkyle portée par le cation imidazolium augmente²²⁹. En général, elle est contrôlée par la nature de l'anion et augmente linéairement lorsque la température diminue^{230, 231}. Par exemple, les LIs ayant un anion tétrafluoroborate (BF₄⁻) ont une viscosité plus faible que ceux possédant l'anion hexafluorophosphate (PF₆⁻). La viscosité d'un LI augmente avec la longueur de la chaîne et ce pour un même anion.

Les solvants classiques ont des viscosités autour de 1cP (centi poise) tandis que les LIs présentent des valeurs allant de 20 à plus de 600cP. Il a été constaté que, tout comme les températures de fusion, la viscosité est fortement dépendante de la nature des deux ions. Les viscosités élevées sont attribuées aux LIs avec des anions de petite taille pour lesquels les interactions électrostatiques et les liaisons d'hydrogène sont plus fortes^{232, 233}. La viscosité diminue dans l'ordre Cl⁻ > [PF₆]⁻ > [BF₄]⁻ > [TFSI]⁻ pour les anions et pyridinium et imidazolium pour les cations²³⁴.

III.4.3. Solubilité

Les LIs possèdent un grand pouvoir solvatant, qui leur permet de solubiliser une large gamme de composés organiques, inorganiques et organométalliques et sont liquides dans une large gamme de température. Ces deux dernières propriétés permettent de les envisager comme de bons solvants de réaction.

III.4.3.1. Solubilité dans l'eau

Les LIs à base d'imidazolium sont généralement hygroscopiques mais ils peuvent être soit totalement miscibles avec l'eau (LI hydrophile) soit partiellement (LI hydrophobe). Ce comportement est dirigé par la nature de l'anion qui forme des liaisons d'hydrogène avec les molécules d'eau²³⁵. Seddon et coll.²³⁶ ont effectué des travaux qui prévoient la solubilité mutuelle des LIs et l'eau. Les sels de 1,3-dialkylimidazolium avec des ions halogénure, éthanoate, nitrate ou trifluoroacétate sont en général miscibles à l'eau. Les sels formés avec des anions d'hexafluorophosphate et de bis (trifluorométhylsulfonyle) imide sont généralement non miscibles à l'eau, alors que les sels avec le tétrafluoroborate et le trifluorométhylsulfonate ont une solubilité dans l'eau qui change jusqu'à la non-miscibilité selon la longueur des chaînes alkyles du cation.

III.4.3.2. Solubilité dans les solvants organiques

La plupart des liquides ioniques sont entièrement ou partiellement miscibles avec les solvants organiques polaires (méthanol, acétonitrile, tétrahydrofurane, dichlorométhane, acétone etc.). Avec les solvants apolaires (hexane, toluène, éthers alkylés) c'est un système biphasique qui est souvent formé.

III.4.4. Stabilité chimique

Les liquides ioniques de deuxième génération sont appelés aussi liquides ioniques « stables à l'air et à l'eau », sont beaucoup plus faciles à stocker et à utiliser. Néanmoins certains de ces LIs de deuxième génération, notamment ceux associés à des anions de types PF_6^- et BF_4^- , s'hydrolysent partiellement pour former de l'acide fluorhydrique (HF), composé très corrosif et toxique^{237, 238}. Aggarwal et coll.²³⁹ ont aussi souligné que les liquides ioniques de type imidazolium qui portent un proton en position β (entre les deux atomes d'azote) se déprotonent en milieu basique pour donner un carbène instable (schéma 31).

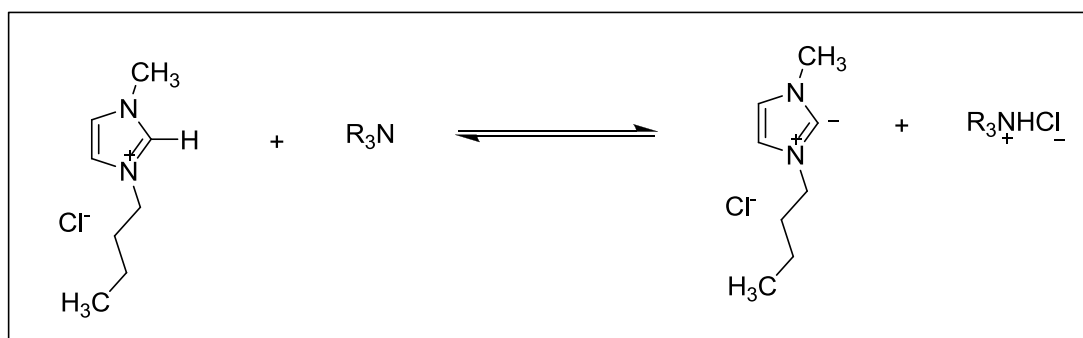


Schéma 31: Réaction de déprotonation de l'hydrogène en position β du LI imidazolium

III.4.5. Toxicité et biodégradabilité

Les LIs sont souvent présentés comme des solvants de la chimie verte. Pour le moment, la toxicité des liquides ioniques est mal connue mais certaines études ont été entreprises pour évaluer quelques activités toxicologiques.

Ranke et *coll*²⁴⁰ dans leurs études ont démontré que plus la chaîne latérale du cation augmente plus le LI devient toxique. L'introduction d'une chaîne polaire diminue leur toxicité et augmente leur biodégradabilité. En revanche, aucune tendance n'a été dégagée sur l'influence de la nature du cation : imidazolium, pyridinium, ammonium quaternaire, même si les cations non-aromatiques paraissent moins toxiques que les cations aromatiques²⁴¹.

III.4.6. Applications des liquides ioniques

Du fait de leurs propriétés telles que leur très large domaine d'électroactivité¹⁷⁰, leur forte conductivité²⁴² et leur grande stabilité thermique²²⁸, les LIs ont d'abord été développés dans le domaine de l'électrochimie pour la recherche de nouveaux systèmes d'énergie. Ces nouveaux milieux ont ensuite connu un grand intérêt dans le domaine de la synthèse organique et de la catalyse. Plus récemment, de nombreux chercheurs ont tenté de mettre en évidence l'intérêt des liquides ioniques dans le domaine de procédés de l'analyse et plus particulièrement dans les sciences séparatives : l'extraction liquide-liquide, la chromatographie en phase liquide et gazeuse et l'électrophorèse capillaire.

Les liquides ioniques ont des domaines d'applications nombreux et variés comme indiqué sur la figure 18:

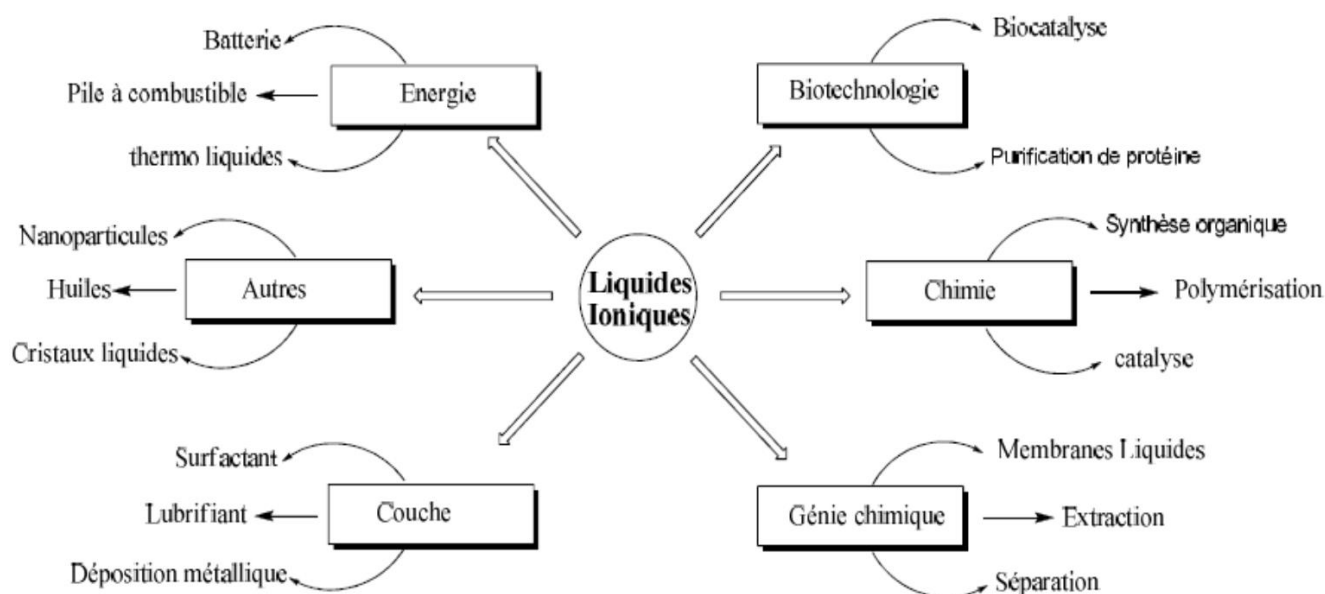


Figure 18: Les domaines d'application des Liquides ioniques

III.4.6.1. Applications en électrochimie

Le début de la recherche de liquides ioniques a été dominé par son application comme solvant électrochimique. L'une des premières utilisations des liquides ioniques reconnues a été ses propriétés solvatrices pour le dépôt électrolyte de l'aluminium à température ambiante. Dans le but de promouvoir l'application des LIs dans les procédés de revêtement de surface par les métaux, un réseau appelé IONMET (New Ionic liquids solvent Technology To Transform Metal Finishing Products and Process) a été créé en 2005. Pour le moment deux projet d'IONMET sont en cours d'expérimentation et bientôt prêts à être transposés à l'échelle industrielle. En dehors de cela, les liquides ioniques sont utilisés dans les piles comme électrolyte. Caja et coll ont montré, dans la recherche de batteries aux ions Li^+ qui constitue un axe très important des batteries rechargeables, que les LIs, utilisés comme électrolytes, permettaient d'avoir une conductivité cinq fois supérieure aux électrolytes à base de solvants organiques et de sels^{243, 244}. De plus, que leurs domaines d'électroactivité pouvaient atteindre 4,5 V comparé à 1,2 V pour les électrolytes aqueux et qu'ils offraient une très bonne stabilité thermique et une meilleure solubilité que les composés usuels à base d'ammonium quaternaire.

III.4.6.2. Applications en synthèse organique et en catalyse

La synthèse organique et la catalyse sont certainement les deux domaines en expansion dans l'utilisation des liquides ioniques. Il existe de nombreuses applications dans ces domaines^{245, 246}. L'intérêt de ces LIs dans les réactions chimiques est d'améliorer leurs rendements et leurs cinétiques. Ces LIs ont aussi un intérêt économique d'autant plus qu'ils peuvent d'être recyclés et réutilisés plusieurs fois. Ce sont des matériaux liquides fascinants qui peuvent être utilisés en tant que solvant ou liquides catalytiques en synthèse organique. Pour de nombreuses combinaisons de cations-anions, nous pouvons avoir des propriétés uniques et à un caractère liquide qui est totalement différent des solvants classiques neutres. Cependant, cette différence dans les propriétés de solvant et de catalyseur ne veut pas dire nécessairement que dans chaque réaction organique les LIs se comportent différemment des solvants organiques neutres. La manière la plus connue d'utilisation des liquides ioniques comme catalyseur est une combinaison de solvant et de catalyseur. Si à chaque changement de solvant nous observons une réaction plus rapide avec le nouveau solvant, le LI peut être considéré comme un catalyseur. Par exemple, une concentration élevée de $[Al_2Cl_7]^-$ dans le liquide ionique acide chloroaluminate (III) couplé avec une bonne solubilité à des arènes simples donne des solvants idéals pour la substitution électrophile sur les noyaux aromatiques²⁴⁷. Pour des réactions de poly alkylation du benzène, le système conventionnel est le 1-chloropropane dans le LI acide $[C_2C_1im] Cl-AlCl_3$ ²⁴⁸. Pour cette même réaction en utilisant le chlorure de benzyle avec le même système de liquide ionique, on obtient une plus grande réactivité et sélectivité²⁴⁹. En revanche, pour d'autres types de réactions, le LI seul peut être utilisé en considérant que l'un des ions représentera le catalyseur de la réaction.

Les liquides ioniques peuvent se comporter dans certaines réactions, comme des solvants inertes d'autant plus qu'ils solubilisent les substrats et les systèmes catalytiques sans en modifier ni leur nature ou leur réactivité. Ils sont utilisés comme solvant inerte dans de nombreuses réactions telles que l'hydrogénation²⁵⁰, l'hydroformylation²⁵¹ et les réactions d'oxydations²⁵².

Il n'est pas toujours dit que pour faire de la synthèse verte il faut avoir recours aux liquides ioniques. En effet, en comparaison avec les solvants classiques les plus couramment utilisés en synthèse organique, les LIs sont plus difficiles d'accès, plus coûteux à préparer et plus difficile à éliminer et il n'est pas toujours facile de récupérer le produit final. En outre, il a été démontré que certains liquides ioniques présentaient une certaine toxicité notamment ceux à base d'anion $[\text{PF}_6]^-$ ainsi que ceux à base de cation imidazolium^{253, 254}. Par conséquent, c'est l'utilisation intelligente du profil des propriétés uniques des liquides ioniques spécifiques, dans une réaction spécifique, qui peut créer la synthèse verte avec un protocole meilleur, plus efficace et plus durable.

A partir de l'analyse de nombreuses publications sur la synthèse organique dans les liquides ioniques quatre arguments peuvent être retenus pour soutenir la synthèse organique verte :

- la tension de vapeur négligeable des liquides ioniques,
- une stabilité thermique et chimique élevée des liquides ioniques,
- la possibilité de créer des réactions avec un système biphasique liquide-liquide avec la possibilité de recycler le liquide ionique,
- l'addition de fonctionnalité que peut fournir les liquides ioniques comparés aux solvants classiques.

Avec l'intérêt croissant porté aux liquides ioniques, les réactions organiques ont été initialement effectuées dans diverses LIs à base de chloroaluminates (III). Leur capacité de solvation était un avantage mais leur sensibilité à l'humidité et leurs fortes interactions avec certains groupes fonctionnels limitaient les portées des réactions dans ces milieux. Avec la découverte des liquides ioniques stables dans l'eau, la gamme de réactions qui peuvent être effectuées a augmenté pour inclure la plupart des grandes classes de réactions²⁵⁵. Maintenant la grande majorité des réactions dans les liquides ioniques sont menées dans des variantes stables à l'eau.

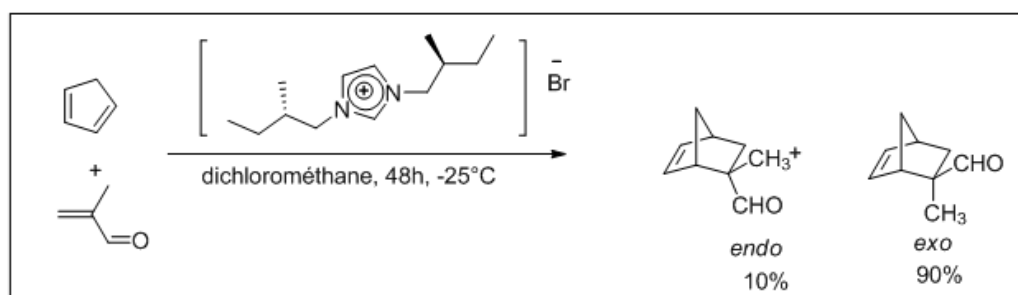


Schéma 32: Utilisation de liquide ionique dans la réaction de Diels-Alder.

Les liquides ioniques se sont révélés être de bons solvants dans la réaction de Diels-Alder. Le premier exemple d'une réaction de Diels-Alder dans un LI a été la réaction entre l'acrylate de méthyle et le cyclopentadiène dans du $[\text{EtNH}_3][\text{NO}_3]$ ²⁵⁶ dans laquelle une amélioration significative de la vitesse a été observée. Howard et coll²⁵⁷ étudiaient le rôle du chlorure d'imidazolium chiral et des sels trifluoroacétate (dissous dans du dichlorométane) dans les réactions de Diels-Alder du cyclopentadiène avec soit du crotonaldehyde ou méthacrolène. Il est à noter que l'un des premiers exemples d'utilisation de liquides ioniques cationique chiraux est la synthèse du 2-méthylbicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-carbaldéhyde (schéma 32). L'énantiosélectivité a été jugée $< 5\%$ dans cette réaction à la fois des isomères *endo* (10%) et *exo* (90%). Une étude de la réaction de Diels-Alder a été réalisée par Earle et coll²⁵⁸ les rendements et les sélectivités des réactions entre l'acrylate d'éthyle (AE) et le cyclopentadiène (CP) dans l'eau, du perchlorate de Lithium 5 M dans de l'éther diéthylique (5M PLED) et du $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ étaient comparés. Les réactions dans le LI avait un rendement plus élevé que celles dans l'eau, mais les deux donnaient des rendements inférieurs à celles dans 5M de PLDE^{258, 259} (schéma 33, tableau VII). Il convient de noter que ces réactions donnent jusqu'à 98% des rendements si on les laisse pendant 24 h avec l'ajout de 5 mol% ZnI_2 et d'Isoprène. La sélectivité entre l'*endo* et l'*exo* dans le $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ était similaire à celle de 5M PLED (8 : 0) et nettement supérieure à celle dans l'eau (3 : 5).

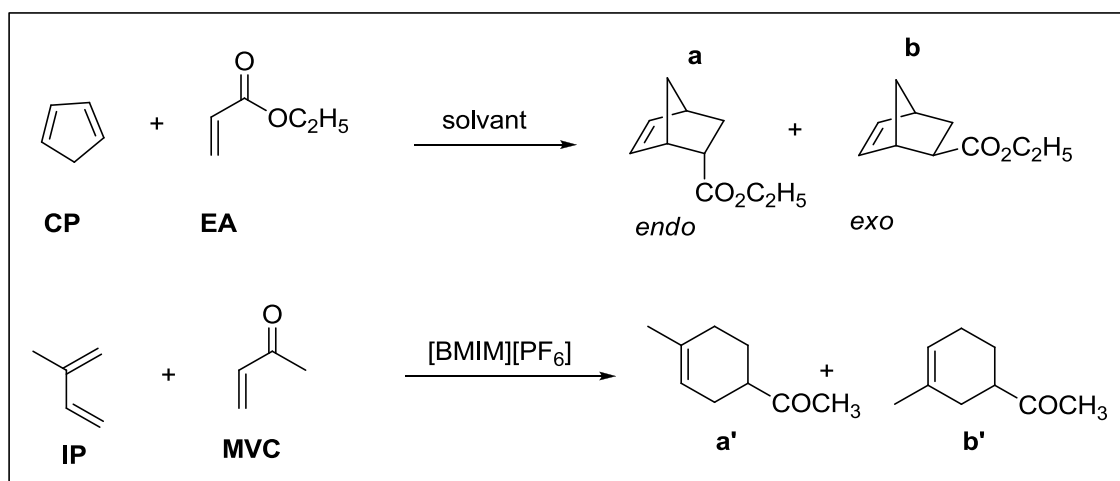


Schéma 33: La réaction de Diels-Alder dans solvant classique et dans un liquide ionique

Dans la réaction entre l'isoprène (IP) et de la méthylvinylcétone(MVC), les sélectivités entre les deux isomères produits par cette réaction peuvent être améliorées de 4:1 à 20:1 par addition d'un acide de Lewis telque l'iodure de zinc (II) (5% mol) à [BMIM][PF₆]. Un des principaux avantages de cette réaction est que le LI et le catalyseur peuvent être recyclés et réutilisés après extraction par un solvant ou par distillation directe du produit à partir du LI.

Tableau VII: Réactions de Diels-Alder dans différents solvants.

Solvants	Diène	Diènophile	Produits	Temps (h)	Rendements (%)	rapports a : b ou a':b'
[BMIM][PF ₆].	CP	EA	a + b	1	36	8,0
5M PLDE	CP	EA	a + b	1	61	8,0
Eau	CP	EA	a + b	1	30	3,5
[BMIM][PF ₆] [*]	IP	MVK	a' + b'	6	98	20
[BMIM][PF ₆]	IP	MVK	a' + b'	18	11	4

*ajout 5 mol% ZnI₂, IP = isoprène

Gordon et Mc Clusky²⁶⁰ ont rapporté la formation d'alcools homoallyliques en combinant un stannate d'allyle avec un aldéhyde (schéma 34) dans les liquides ioniques [BMIM][PF₆] ou [BMIM][BF₄]. Il a été noté que le LI pouvait être recyclé et réutilisé plusieurs fois dans cette réaction en extrayant le produit avec un solvant approprié.

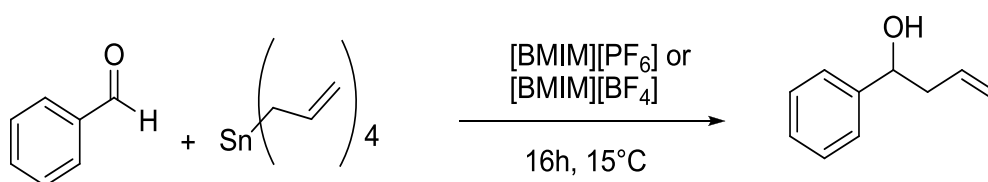


Schéma 34: Alkylation des aldéhydes dans le [BMIM][PF₆] ou [BMIM][BF₄]

Dans certains cas, le LI peut générer le catalyseur de la réaction en particulier pour les substitutions électrophiles et les réactions de condensations mais également intervenir comme organocatalyseurs pour les réactions de Diels-Alder.

Toutes les propriétés physico-chimiques et les différentes applications des liquides ioniques ont été décrites. En revanche un rappel sur les propriétés des liquides ioniques triazolium et leurs applications est nécessaire. En effet, ce nouveau type de liquide ionique, dans le cadre de notre thèse a été appliqué dans la réaction de Morita-Baylis-Hillman.

III.5. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES LIQUIDES IONIQUES A BASE DE CATION 1,2,3-TRIAZOLIUM

La plupart des liquides ioniques à base de cation 1,2,3-triazolium sont des liquides ioniques à température ambiante (LITAs)^{261, 262}.

La synthèse des LIs à base de cation 1,2,3-triazolium a deux grandes étapes : la synthèse du système 1,2,3-triazole et son N-alkylation (schéma 35)²⁶³. Les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués sont synthétisés souvent par des réactions de cycloaddition [3+2] entre des azotures et des alcynes terminaux. Cette cycloaddition est réalisée en présence du cuivre (I) comme catalyseur qui a une grande régiosélectivité.

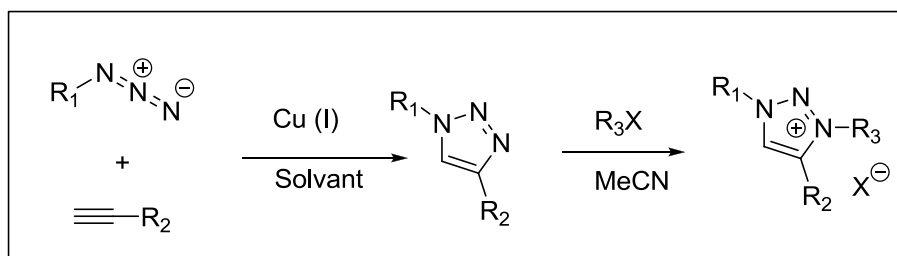


Schéma 35: Synthèse des LIs à base de cation 1,2,3-triazolium 1,3,4-trialkylés

Dans la littérature des mesures de viscosité et de thermogravimétrie différentielle de certains cations 1,2,3-triazolium-1,3,4-trisubstitués ont été rapportées^{264,262}. Ces rapports indiquent une bonne stabilité thermique jusqu'à 355°C, ce qui est fortement dépendant de plusieurs variables telles que le type d'anion et la nature des substituants sur le noyau triazolium. On peut moduler la stabilité des liquides ioniques triazolium par le choix des substituants et de l'anion. Le cation 4-amino-1,2,3-triazolium (figure 19) avec des anions très riches en oxygène peut être très instable. Les liquides ioniques triazolium ont une stabilité thermique plus faibles avec un début de la décomposition à environ 100°C si l'anion est de I⁻ ou TfO⁻ tandisque les anions comme le bis(trifluorométhylsulfonyl)amide, hexafluorophosphate et tétrafluoroborate ont leur stabilité plus élevée^{262,264}. Ces sels de 1,2,3-triazolium sont du point de vue chimique relativement stables. Cependant une attaque nucléophile de l'anneau triazole par un groupe alkyle en position 3 peut se produire dans certains cas. En plus, une déprotection en position 4 ou 5 a été observée avec des bases fortes. De manière remarquable, la formation de complexes avec les métaux de transition a été récemment observée. En effet, la déprotonation de l'anion triazolium conduit à un carbène N-hétérocyclique agissant comme un ligand sur les métaux de transition.

Cependant cette déprotonation est beaucoup plus facile pour les sels imidazolium²⁶⁵.

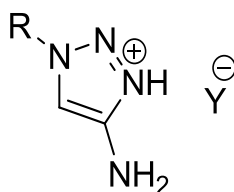


Figure 19: 4-amino-1,2,3-triazolium

III.6. APPLICATIONS DES LIQUIDES IONIQUES A BASE DE 1,2,3-TRIAZOLIUM

Etant donné que les liquides ioniques à base de 1,2,3-triazolium ne sont pas disponibles sur le marché, leur application comme un simple solvant est rare. Les 1,3-dialkyl-1,2,3-triazolium ont été développés comme solvants stables et recyclables dans la réaction de Morita-Baylis-Hillman. Cette réaction entre le p-chlorobenzaldéhyde et l'acrylate de méthyle par exemple a été réalisée dans le liquide ionique à base de cation 1,2,3-triazolium à température ambiante en présence du DABCO. Il est intéressant de noter un temps de réaction est plus court en comparaison avec les liquides ioniques imidazolium²⁶⁴.

Pour le moment l'application la plus connue des liquides ioniques à base de cation 1,2,3-triazolium est son utilisation comme organocatalyseurs. Dans cette méthode récente, les liquides ioniques sont liés de façon covalente à des structures organocatalytiques offrant aux liquides ioniques la nature des organocatalyseurs (ILTOCs) (schéma 36)²⁶⁶. Cette stratégie vise une meilleure performance catalytique, une meilleure solubilité et à faciliter le recyclage des catalyseurs. A la différence des catalyseurs fixés sur des supports solides qui sont souvent insolubles dans le milieu réactionnel. Les liquides ioniques organocatalyseurs peuvent être dissous dans divers solvants polaires et agir comme catalyseurs homogènes. Le recyclage des organocatalyseurs est généralement réalisé par extraction des produits à partir du mélange réactionnel en utilisant des solvants organiques apolaires. Cela laisse derrière le liquide ionique organocatalyseur, qui est éventuellement dissous dans un solvant ou un réactif approprié pour la réaction suivante. Le liquide ionique à base de 1,2,3-triazolium est utile en particulier parce que l'étape clé de la synthèse de ces catalyseurs (qui est une cycloaddition entre un azide et un alcyne catalysée par le cuivre) peut tolérer de nombreux groupes

fonctionnels. Dans la réaction de MBH les LIs triazolium ont tendance à remplacer les LIs imidazolium. En effet, il y'a une déprotonation du proton en position 2 dans l'imidazolium ce qui conduit souvent à des produits non désirés tandis que ce phénomène n'est pas observé avec le triazolium.

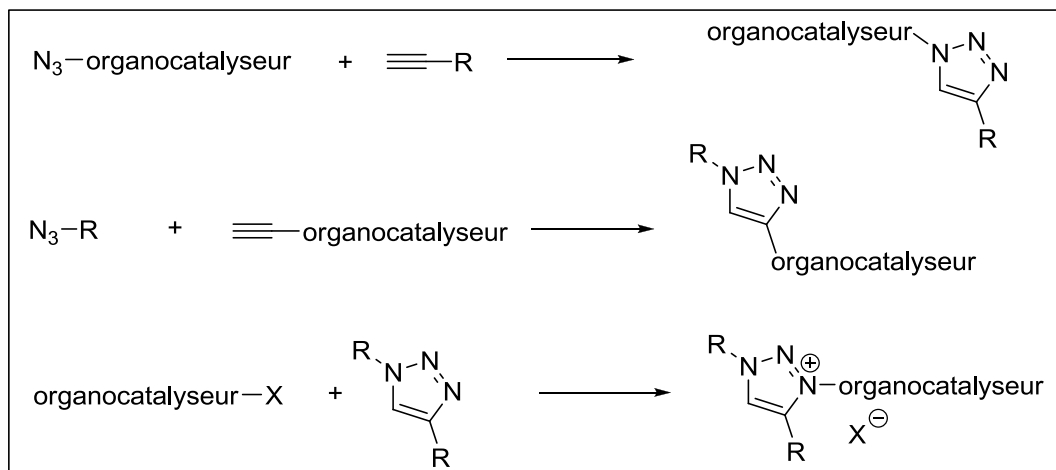


Schéma 36 : Diverses approches de synthèse des LIs organocatalyseurs

IV. CONCLUSION

Cette étude bibliographique a souligné les avantages des liquides ioniques. Les propriétés physico-chimiques, la stabilité thermique, le vaste domaine liquide, l'ininflammabilité et la très faible tension de vapeur en font des milieux propices pour leurs utilisations dans les procédés industriels et surtout dans le domaine de la synthèse qui nous intéresse. L'application des LIs à base d'imidazolium connaît un certain nombre de limites notamment avec la formation des produits secondaires issus de la déprotonation d'un hydrogène en C(2). C'est ainsi que les chimistes organiciens ont tendance à remplacer les LIs à base d'imidazolium par ceux à base de 1,2,3-triazolium.

Les liquides ioniques à base de 1,2,3-triazolium considérés comme une nouvelle classe de liquide ionique peuvent être préparés avec un large champ d'applications. Leur méthode de synthèse tolère plusieurs groupes fonctionnels d'où son importance sur le développement des liquides ioniques fonctionnalisés. C'est ainsi que nous nous sommes intéressés à l'application de cette classe de liquides ioniques dans la réaction de Morita-Baylis-Hillman qui fera l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE IV : LIQUIDES IONIQUES DANS LA REACTION DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

I. REACTION DE BAYLIS-HILLMAN

I.1. DEFINITION ET HISTORIQUE

La réaction de Baylis-Hillman est l'un des plus importants processus modernes pour la formation des liaisons C-C en synthèse organique²⁶⁷. Cette réaction consiste essentiellement en une réaction entre un aldéhyde et un alcène activé par une base de type amine tertiaire pour donner un produit à forte densité de fonctions (schéma 37).

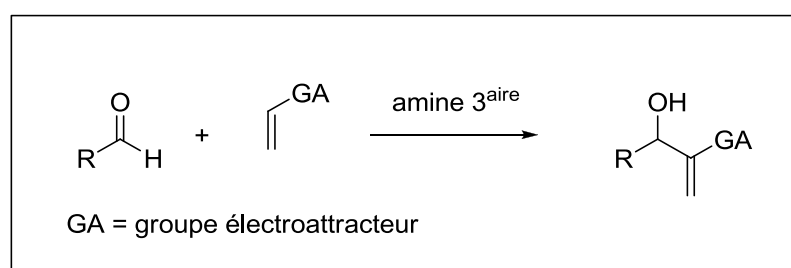


Schéma 37: Réaction de Baylis-Hillman avec une amine tertiaire

La réaction de Baylis-Hillman a des racines qui remontent à 1968, lorsque Morita a décrit la réaction d'un aldéhyde, avec des composés acryliques, catalysée par le tricyclohexylphosphine (schéma 38)²⁶⁸. Il a nommé cette transformation « Carbinol Addition ». Toutefois, le rendement de la réaction était trop faible (20%).

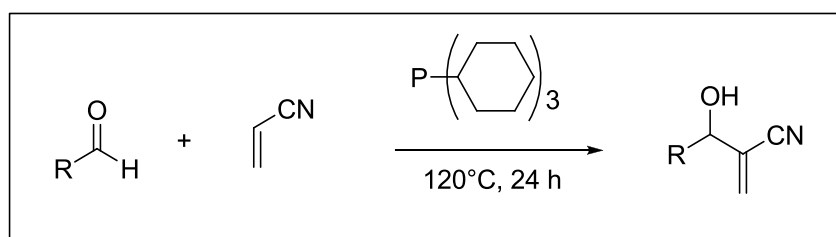
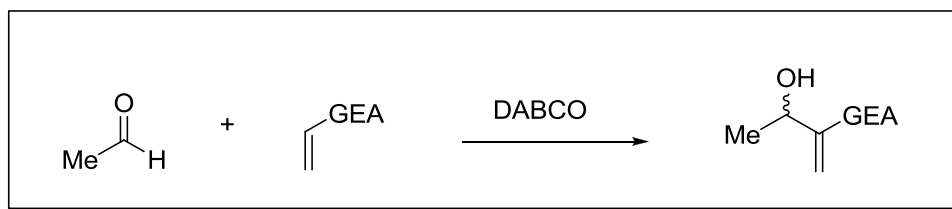


Schéma 38: Réaction de MBH catalysée par le tricyclohexylphosphine.

En 1972 Anthony Baylis et Melville Hillman de la Celenase Cooperation ont obtenu un brevet allemand pour avoir effectué la même réaction en utilisant un catalyseur de type amine tertiaire à la place d'un catalyseur de type phosphine²⁶⁹ (schéma 38). Dans le brevet, ils ont rapporté des rendements de 75% après une semaine de réaction avec comme catalyseur le DABCO (1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane). Cette transformation a été nommée seize ans plus tard la réaction de Baylis-Hillman.

Le rendement est cette fois excellent et la réaction peut être conduite dans une large gamme de température, et elle est efficace dans un intervalle de 0 à environ 200°C. Le schéma 34 donne quelques exemples.



GEA	T°C	temps	Rd (%)
COOEt	T amb	3 jours	55
		1 semaine	93
	120-124	8 jours	82
CN	T amb	6 jours	83,6

Schéma 39 : Réaction de MBH avec le DABCO

Par ailleurs cette réaction devient parmi les plus importantes réactions en synthèse organique, ceci notamment pour deux avantages essentiels :

- D'un côté, parce que cette réaction, bien qu'elle soit un peu lente, est généralement réalisée en une seule étape, à température ambiante, et dans des conditions douces,
- D'un autre côté, les adduits de Baylis-Hillman ont montré des activités biologiques et sont des précurseurs de produits biologiquement actifs. Ainsi, ces produits ont été utilisés dans diverses réactions pour préparer différents produits naturels. Pour cela le mérite revient aux travaux de Drewes et de Basavaiah²⁷⁰ qui ont permis de redécouvrir l'importance de la réaction en l'étendant à l'action de systèmes vinyliques activés non seulement sur les aldéhydes mais aussi sur les autres systèmes hétéroinsaturés (Imines, tosylamines, α -cétoesters, fluoroesters, etc...), ou sur les simples oléfines activées.

Des systèmes catalytiques visant à l'amélioration de la réactivité aussi bien que l'énantiosélectivité utilisant tour à tour des substrats et auxiliaires chiraux ou encore des catalyseurs chiraux ont été également développés²⁷¹.

Depuis lors une grande expansion de la réaction a été notée en utilisant des aldéhydes et des acrylates²⁷¹.

I.2. MECANISME DE LA REACTION DE BAYLIS-HILLMAN

Le mécanisme global est une suite de réactions d'équilibre et dont l'étape déterminante est l'aldolisation avec l'attaque de l'intermédiaire zwitterion sur l'électrophile (première voie deuxième étape (2)) (schéma 41). Ce mécanisme est accepté dans plusieurs travaux^{270, 272, 273}. Il diffère très peu de celui proposé à l'origine par Morita et est soutenu principalement par des études cinétiques. Il convient de noter qu'aucun des intermédiaires zwitterioniques n'a été isolé (schéma 40)^{274, 275}.

La première étape (1) (première voie) consiste en l'addition de Michael du catalyseur nucléophile (DABCO) sur l'oléfine activée et formation du zwitterion. Celle-ci est suivie par la réaction d'aldolisation (2) entre le zwitterion et l'électrophile (l'aldéhyde) conduisant au deuxième intermédiaire. Une migration de proton (autoprotonation) conduit au dernier intermédiaire (3) qui donne le produit final et régénère le catalyseur (4). Dans le cas où l'oléfine est un alkyle vinyle cétone le dimère de type Michael se forme comme produit secondaire, parce que l'oléfine aussi joue le rôle d'un électrophile (deuxième voie) (schéma 41)²⁷¹. Cette réaction se fait par une attaque du catalyseur nucléophile (DABCO) sur l'oléfine activée et formation du zwitterion (voie 2) (1'). Celle-ci est suivie par la réaction d'aldolisation entre le zwitterion et l'électrophile (oléfine activée) conduisant à un intermédiaire (2'). Avec une autoprotonation de ce dernier nous obtenons le dernier intermédiaire (3') qui donne le produit final (minoritaire) et régénère le catalyseur (4').

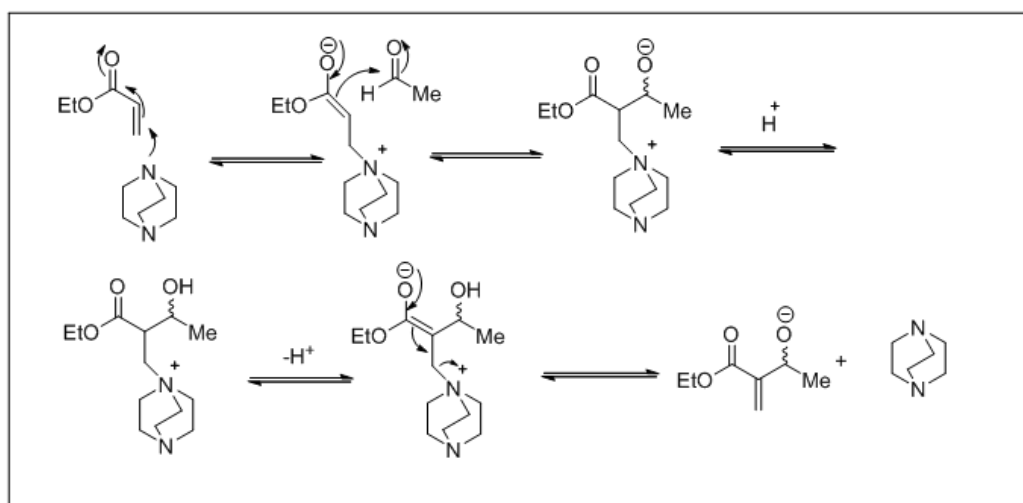


Schéma 40: Mécanisme de la réaction de MBH proposé par Morita

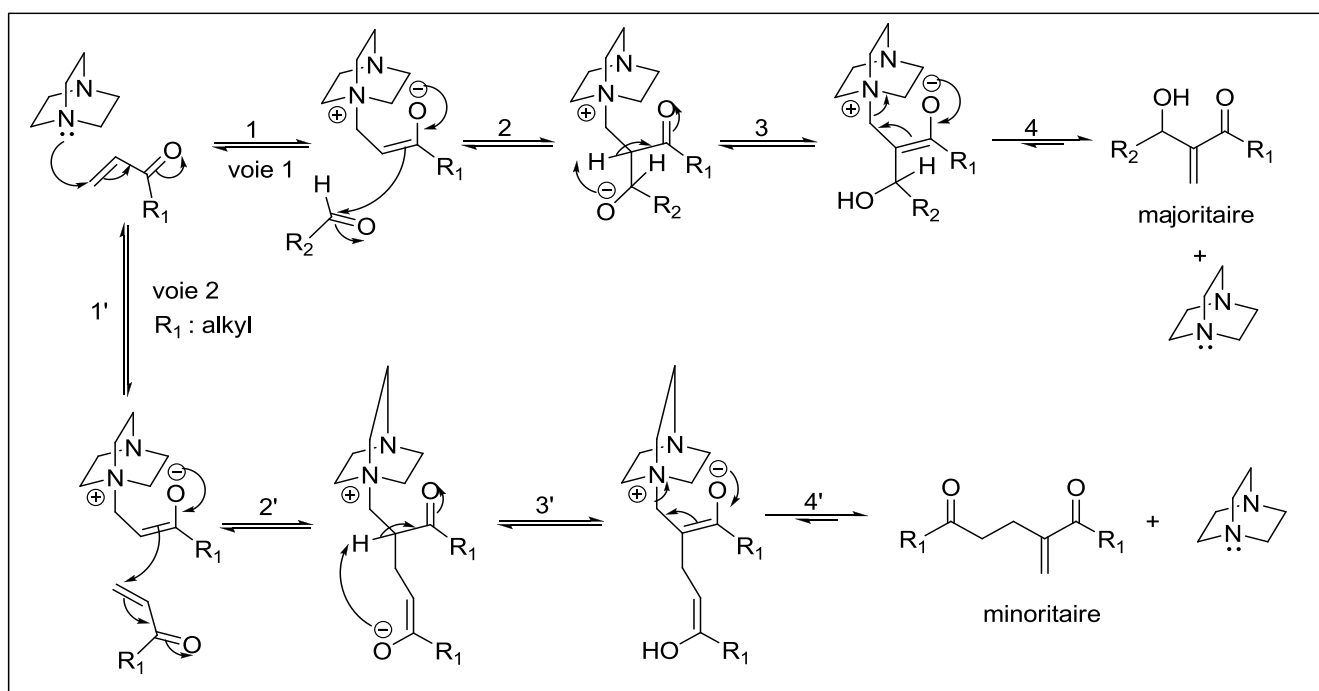


Schéma 41: Mécanisme global de la réaction de MBH

La grande élégance de la réaction de Baylis-Hillman, est de permettre la formation de produits désirés avec de bons rendements tout en évitant, dans la plupart des cas, la difficulté pratique associée à la polymérisation de l'oléfine. Pourtant il aura fallu attendre 10 ans pour voir la réaction remise au goût du jour par les premiers travaux de Drewes et coll²⁷⁶. En revanche, le principal inconvénient de cette réaction est la vitesse de la réaction extrêmement lente. La réaction peut prendre des jours voire des semaines en fonction de la réactivité du système vinylique, du carbone électrophile et aussi du catalyseur utilisé et, dans une grande variabilité réactionnelle liée à une sensibilité importante du substrat utilisé. De plus, les composés carbonylés α,β -insaturés substitués en β tels que: crotononitrile^{277, 278}, esters d'acides crotoniques²⁷⁷ et phényle vinyle sulfoxyde²⁷⁹ et les cétones simples^{277, 280} ne permettent pas la formation d'un adduit de type Baylis-Hillman dans ces conditions réactionnelles. Pour cela un nombre important de modifications des paramètres réactionnels a permis d'améliorer, pour une série de substrats, la vitesse de réaction, le rendement et le champ d'application de la réaction de Baylis-Hillman. Notons que, en plus de DABCO (4-diazabicyclo[2,2,2]octane), la condensation de Baylis-Hillman est aussi catalysée, selon le même mécanisme réactionnel représenté dans le schéma 41, par plusieurs amines tertiaires, parmi lesquelles: quinuclidine, 3-hydroxyquinuclidine (3-HQD), 3-quinuclidone, indolizine, DMAP (p-diméthylaminopyridine) et DBU (figure 20). De nombreux efforts ont été accomplis vers le développement de systèmes catalytiques différents.

nucléophile du catalyseur augmentait le rendement de la réaction²⁸¹. De plus que l'addition d'un acide de Lewis faible telque $\text{La}(\text{OTf})_3$ peut augmenter jusqu'à trente fois le rendement²⁸². Plustard Kataoka rapporte qu'un acide de Lewis fort telque TiCl_4 peut être utilisé avec un catalyseur à faible caractère nucléophilique tel que le diméthylsulfide²⁸³.

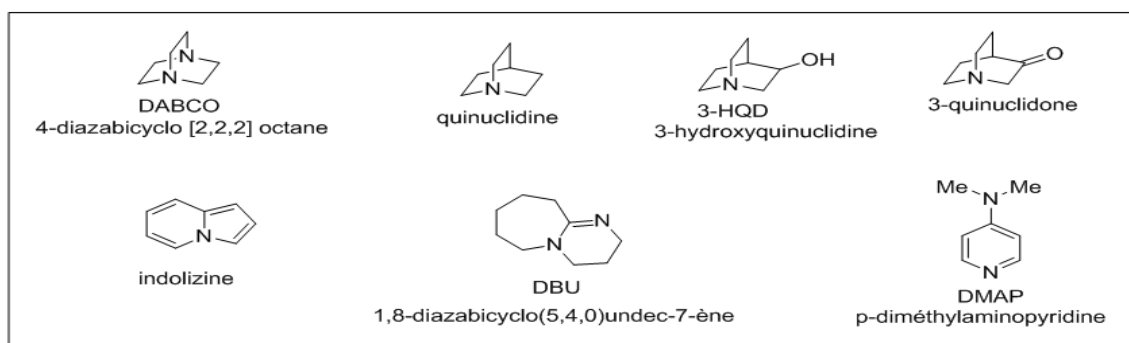
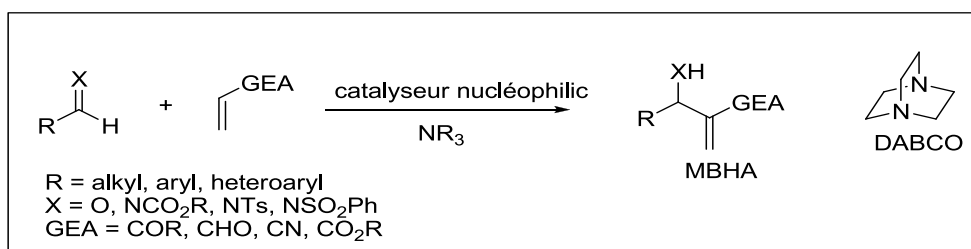


Figure 20: Quelques amines tertiaires

I.3. INTERET DE LA REACTION DE MBH

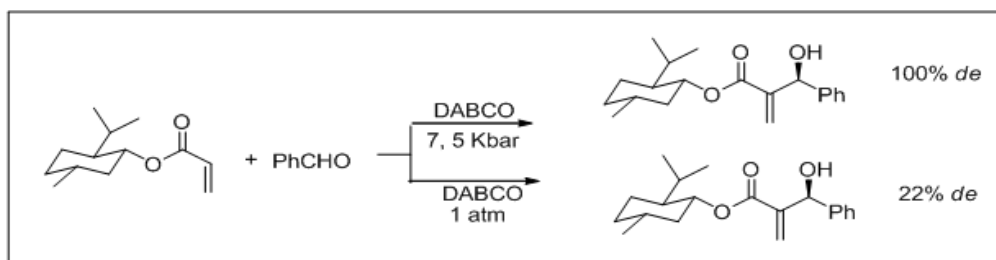
Cette réaction génère des produits appelés produits d'addition de Baylis-Hillman (MBHA). Ces MBHA sont largement utilisés comme synthons pour des produits naturels et non naturels²⁸⁴. Lorsque dans la réaction X est de l'azote N (schéma 42), cette réaction est classée comme Aza-MBHR et les produits de cette réaction sont les Aza-MBHA²⁷⁴. Cette réaction a des caractéristiques importantes telles que l'économie d'atome, la possibilité d'être effectuée dans un milieu aqueux ou en l'absence de solvants et sur un métal libre (organocatalyse). Ces caractéristiques reçoivent aujourd'hui une grande attention des chimistes organiciens qui travaillent dans les laboratoires et les industries sur la recherche des protocoles de synthèse plus écologiques, efficaces et bons marché pour la découverte de nouveaux médicaments. La limite de cette réaction décrite dans plusieurs articles est le temps de la réaction, par exemple, certaines réactions sont effectuées en plus de 65 jours²⁷⁴. Toutefois en raison de l'utilité synthétique de ces produits d'addition de Baylis-Hillman, plusieurs protocoles ont été décrits pour améliorer le temps de la réaction et le rendement, telque l'utilisation d'ultrasons, de pressions élevées, de liquides ioniques, les changements de catalyseurs, changements de solvants, l'irradiation par micro-ondes et plusieurs autres protocoles expérimentaux²⁷⁴.

**Schéma 42:** Réaction générale de Morita-Baylis-Hillman

I.4. SYNTHÈSE DES COMPOSÉS ASYMMÉTRIQUES DANS LA RÉACTION DE MBH

Dans la synthèse de molécules chirales biologiquement actives, il est nécessaire d'orienter la réaction vers la formation du produit souhaité. La configuration absolue d'une molécule peut être déterminée pour son activité. En effet, si on prend une molécule donnée, elle peut avoir une activité thérapeutique intéressante alors que son énantiomère peut être très toxique. Par exemple, le (R) (-) Thalidomide tranquillisant non toxique antiémétique et le (S)-(+) Thalidomide tératogène malformation des fœtus²⁸⁵. C'est ainsi que nous nous sommes orientés sur la réaction de MBH qui a une sélectivité.

L'asymétrie de la réaction de Baylis-Hillman peut en principe être réalisée avec une source chirale parmi ces trois composés essentiels: électrophile, alcène activé et catalyseur. En fait, plusieurs efforts ont été faits dans cette direction en utilisant divers alcènes chiraux activés tels que acrylates chiraux et des dérivés d'acrylamide chiraux^{270, 290, 286}, électrophiles tels que les aldéhydes énantio-pures^{270, 290, 287} et des catalyseurs asymétriques^{270, 290, 288, 289}. Gilbert et coll. décrit l'influence remarquable des hautes pressions sur l'énantiosélectivité²⁸⁷. Ainsi, la réaction de (-) - menthyle acrylate avec du benzaldéhyde en présence de DABCO à haute pression (7,5 kbar) fournit le produit d'addition correspondant de Baylis-Hillman avec 100% d'excès diastéréoisomérique (*ed*), alors que la même réaction à la pression atmosphérique offre le produit d'addition désiré avec 22% *de* seulement (Schéma 38).

**Schéma 43:** Influence de la pression sur la diastéréosélectivité de la réaction de MBH

Les applications de divers électrophiles énantiopures tels que (S) -O-lactaldéhyde protégé²⁹⁰, (S) -3-benzyloxybutyraldehyde²⁹¹, α -dialkylaminoR- (N-acylamino) des aldéhydes^{291, 292}, N-phenylsulfonyl-L-proline²⁹², ortho-substitué énantiopurortho-substitué complexe de L-proline, benzaldéhyde tricarbonylchromium^{293, 294}, (R)-myrténal, ou isopropylidène (R)-glycéraldéhyde²⁸⁷ ont montré une forte diastéréosélectivité dans la réaction de Baylis-Hillman.

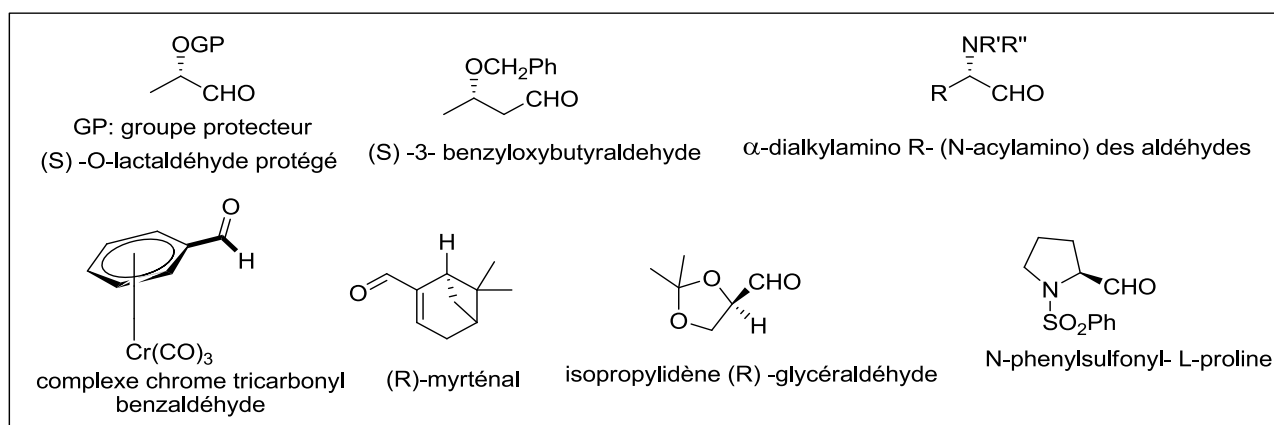


Figure 21: Quelques électrophiles énantiopures

Alcaide et *coll*²⁹⁵ ont utilisé des 3-oxo-2-azétidinones énantiopures pour les coupler avec des alcènes activés dans la réaction de Baylis-Hillman pour donner des produits avec une haute diastéréosélectivité (Schéma 44).

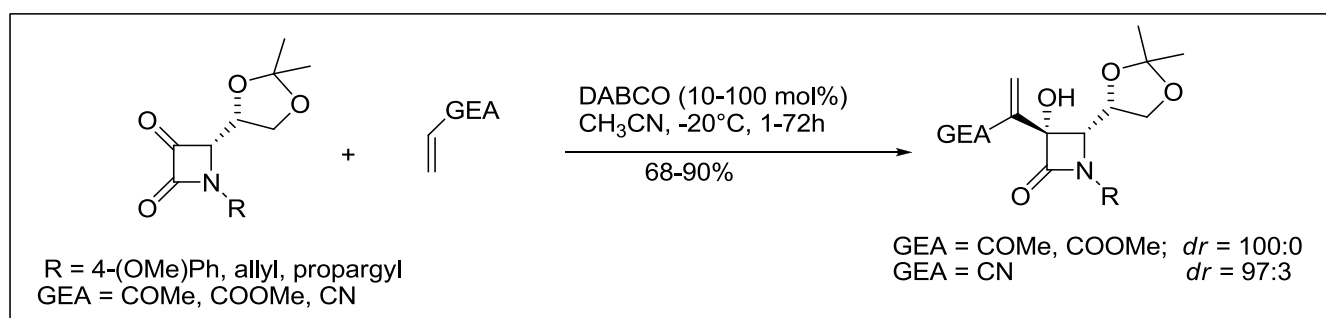
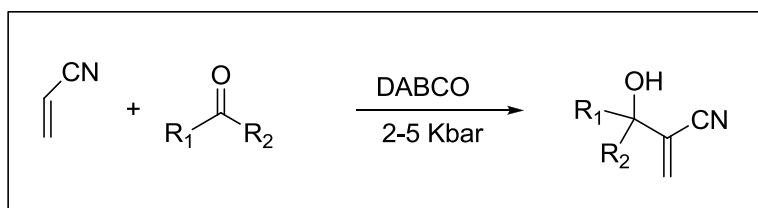


Schéma 44: Diastéréosélectivité de la réaction de MBH

I.5. INFLUENCE DE LA PRESSION DANS LA REACTION DE MBH

L'influence que peut exercer la pression sur ce type de réactions représente un exemple intéressant des performances possibles de la réaction de Baylis-Hillman en fonction des facteurs de conditions réactionnelles. En 1986, Isaacs et Hill²⁸⁰ démontrent que l'utilisation d'une pression de 2-5 Kbar permet, non seulement une accélération générale des réactions de Baylis-Hillman effectuées à pression atmosphérique (entrées 1 et 2 tableau 8 et schéma 45), mais également l'introduction de cétones en tant qu'électrophiles (entrée 3 tableau 8).



Entrée	R ₁ /R ₂	Pression	Temps	Rendement (%)
1	Me/H	Atmosphérique	40 h	76
2	Me/H	2-5 Kbar	5 mn	90
3	Me/MeH	5 Kbar	17 h	70

Schéma 45: L'accélération de la réaction de MBH par la pression

La réaction de Baylis-Hillman à pression atmosphérique ne donne aucun résultat à partir d'énones β -substituées. Cependant, grâce à l'utilisation de pressions élevées²⁷⁸, elle a pu être efficacement réalisée sur deux dérivés acrylates β -substitués : le crotonate de méthyle et le crotononitrile, comme le montre le schéma 46.

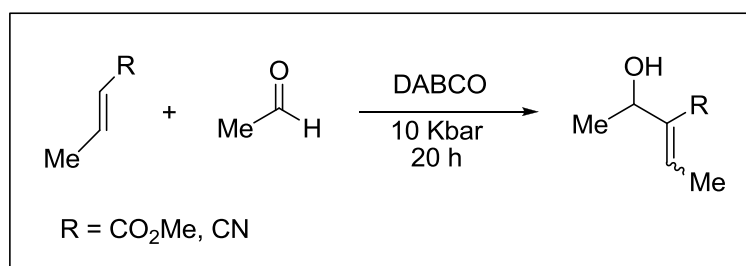


Schéma 46: Réaction entre le crotonométhyle et le crotonitrile sous pression réduite

I.6. INFLUENCE DES LIAISONS HYDROGENE

Les liaisons hydrogène peuvent permettre d'accélérer les réactions de MBH par stabilisation du substrat ou activation du réactif électrophile²⁹⁶. Ceci explique l'influence des catalyseurs basiques comme les aminoalcools ou encore l'utilisation de l'eau ou de méthanol comme solvants accélérant considérablement les réactions²⁹⁶. Drewes et Roos²⁹⁰ ont étudié, dès 1988, l'influence des liaisons hydrogène, et ils ont montré que la 3-hydroxyquiniclidine (3-QDL), grâce aux liaisons hydrogène intramoléculaires dans l'adduit de Michael, accélèrait la réaction par cette stabilisation de l'intermédiaire ionique (zwitterion) (schéma 47). Cependant, en 1999, Aggarwal et Mereu²⁹⁷ révèlent que le DBU avec la répartition de charge qui existe dans l'intermédiaire de Michael réagissait quatre fois plus rapidement que le 3-QDL avec le même substrat.

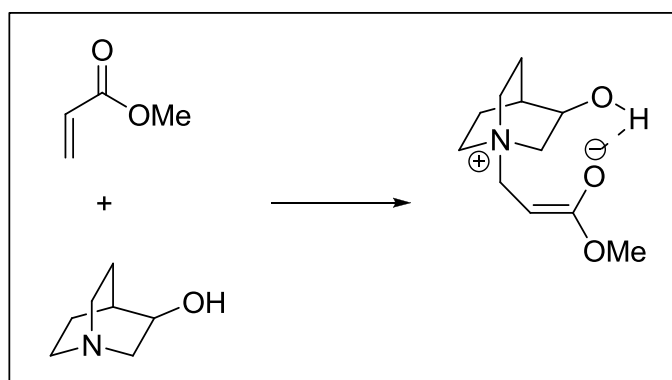
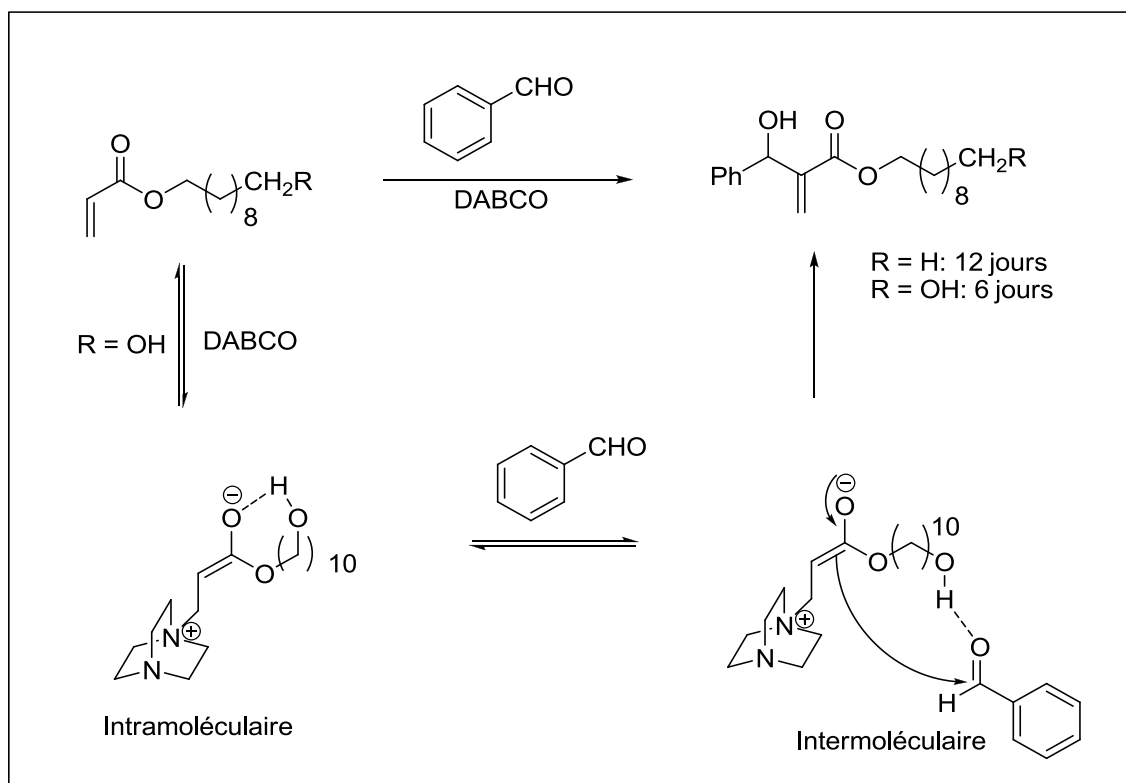


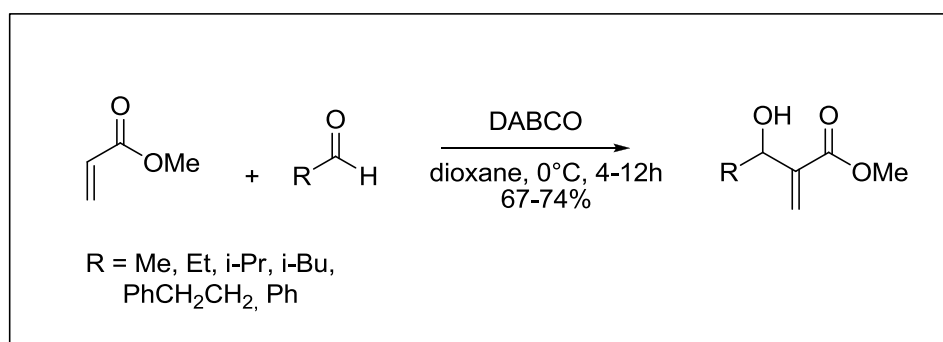
Schéma 47: Réaction de MBH avec formation de liaison hydrogène

De même, et en 1988, Ameer et coll.²⁹⁸ ont étudié l'influence des liaisons hydrogène sur les réactions illustrées dans le schéma 48. Ces liaisons peuvent agir de façon intramoléculaire (1) pour stabiliser le zwitterion ou de façon intermoléculaire (2) pour activer l'électrophile (schéma 48).

**Schéma 48:** Influence des liaisons hydrogène dans la réaction de MBH

I.7. INFLUENCE DE LA TEMPERATURE

Rafel et Lealy²⁹⁹ ont noté une accélération significative quand ils utilisent le dioxane comme solvant à 0 °C (schéma 49).



R	T°C	Temps	Rendement (%)
Me	0	8 h	74
Me	25	7 j	88

Schéma 49: Influence de la température sur la vitesse et le rendement de la réaction de MBH

II. LIQUIDES IONIQUES DANS LA REACTION DE BAYLIS-HILLMAN

La vitesse de la réaction de Baylis-Hillman est améliorée dans les solvants protiques tels que le méthanol ou bien en utilisant des bases telles que le 3-hydroxyquinuclidine et ceci a été attribué à l'existence de liaisons hydrogène^{298, 300} (Schéma 47-48). Comme le proton acide en C(2) de l'imidazolium est connu pour agir comme un donneur de liaison d'hydrogène³⁰¹, il semble raisonnable de penser que les liquides ioniques à base d'imidazolium seraient un bon choix de solvant pour la réaction de Baylis-Hillman. Suite à cette argumentation, Afonso et coll³⁰² ont rapporté l'utilisation des liquides ioniques comme solvants pour cette réaction. Ils ont rapporté que la réaction de Baylis-Hillman entre un benzaldéhyde et le méthyl acrylate dans le liquide ionique [BMIM][PF₆] était 33 fois plus rapide que la réaction dans de l'acétonitrile bien que le rendement de la réaction soit modéré (schéma 50). Les taux de conversion ont été mesurés en suivant la disparition du benzaldéhyde par chromatographie en phase gazeuse.

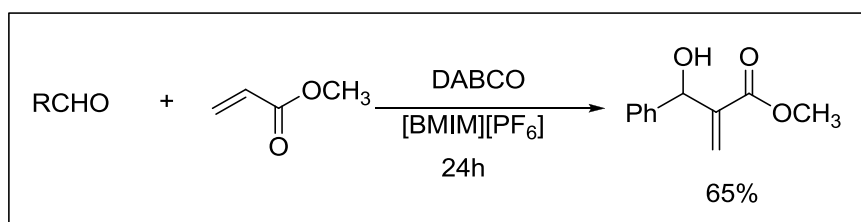


Schéma 50: Réaction de MBH avec le [BMIM][PF₆]

Bien qu'Aggarwal et coll³⁰³ aient été incapables de parvenir à un bon rendement dans la réaction de Baylis-Hillman en utilisant les liquides ioniques, ils ont pu montrer que, dans les conditions basiques de la réaction, l'aldéhyde était réellement consommé dans une réaction secondaire avec le cation imidazolium, ce qui montre, une fois de plus, que les liquides ioniques ne sont toujours pas des solvants inertes. Ils ont montré que le proton acide en position C(2) était responsable de la réaction secondaire (schéma 51).

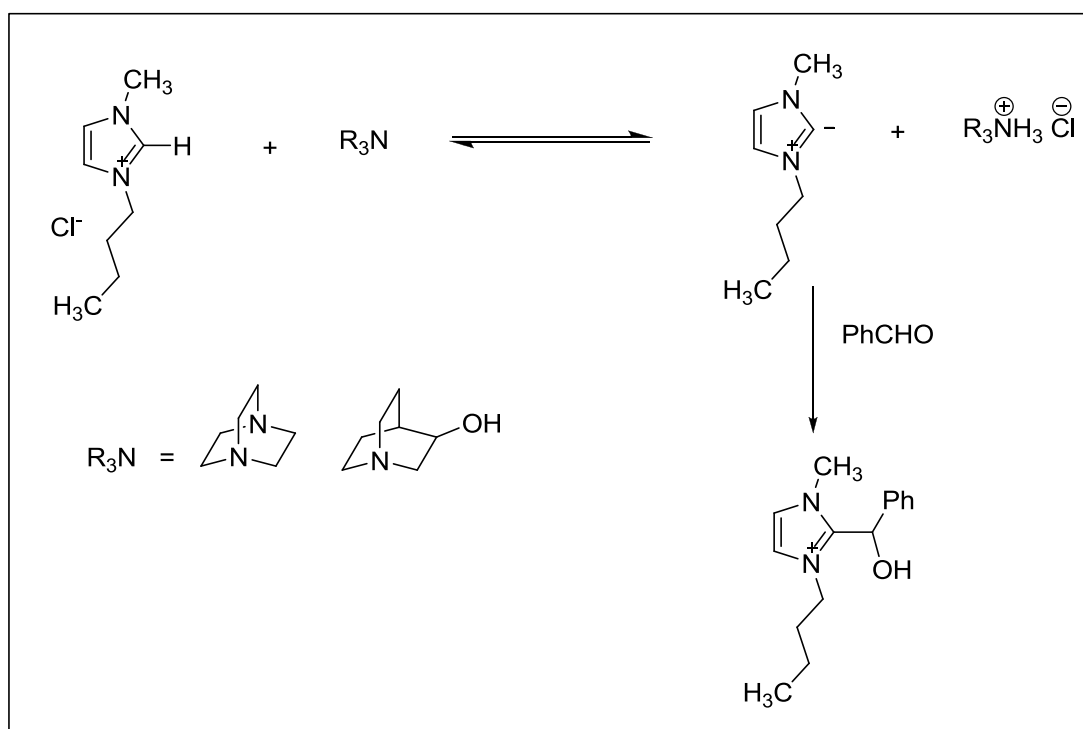


Schéma 51: Mécanisme de la déprotonation du proton en position C(2)

Un avantage fréquemment cité des liquides ioniques est qu'ils sont facilement recyclables. Cependant, dans une autre étude Aggarwal et coll.³⁰³ ont montré que la prudence doit être de mise lors de l'utilisation d'un liquide ionique d'une réaction à une autre. Etant donné que la formation du produit secondaire indiqué dans le schéma précédent est irréversible, si le liquide ionique d'une réaction de Baylis-Hillman est recyclé et réutilisé dans une autre réaction un mélange de produits est obtenu comme représenté dans le schéma suivant :

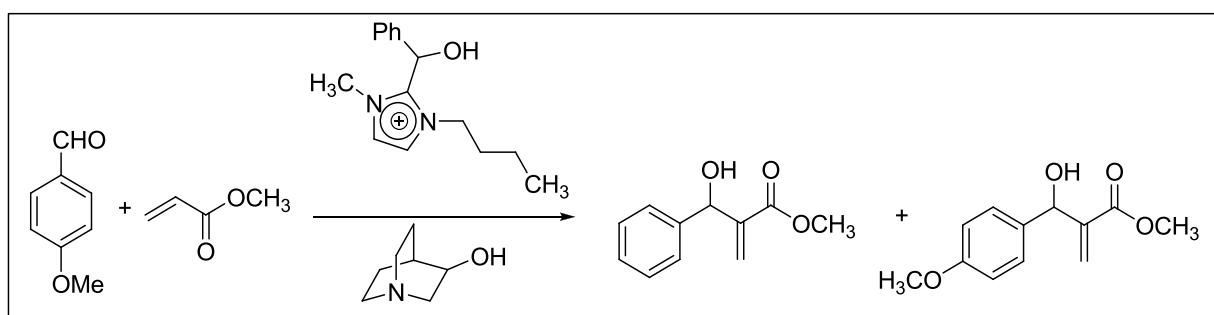


Schéma 52: Réaction de MBH donnant un mélange de produits

Etant donné que les problèmes associés à l'utilisation des liquides ioniques à base d'imidazolium dans la réaction de Baylis-Hillman sont liés à l'acidité du carbone C(2) du cation imidazolium, Hsu et coll.³⁰⁴ ont synthétisé un liquide ionique substitué en position 2 et étudié son utilité dans la réaction de Baylis-Hillman. Ils ont constaté que la réaction de MBH entre une variété d'aldéhydes et le méthyl acrylate se passait mieux dans le liquide ionique [BMMIM][PF₆] que dans le [BMIM][PF₆] tout de même des bons rendements ont été obtenus avec le [BMIM][PF₆] (tableau VIII). Donc nous pouvons dire que la méthylation du LI en C(2) améliore la réaction de MBH.

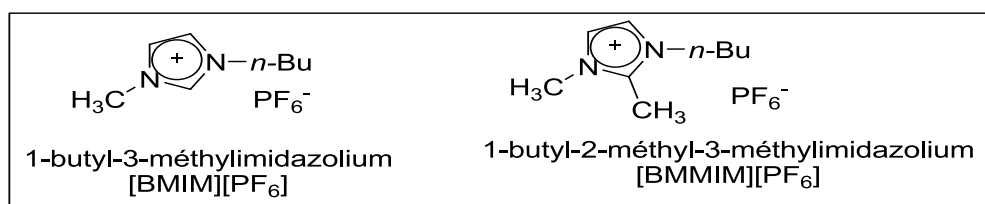


Figure 22: Structures de [BMIM][PF₆] et de [BMMIM][PF₆].

Tableau VIII: Rendements de la réaction de MBH dans le [BMIM][PF₆] et le [BMMIM][PF₆]

Aldéhydes	Rendements (%)	
	[BMIM][PF ₆]	[BMMIM][PF ₆]
CH ₃ CH ₂ CHO	29	59
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CHO	34	66
PhCHO	63	79
2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO	50	61
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CHO	39	65
2-ClC ₆ H ₄ CHO	69	73
4-ClC ₆ H ₄ CHO	66	99
PhCH=CHCHO	23	57
CH ₃ CH=CHCHO	18	27

Bien que la substitution en position 2 du cation imidazolium empêche la réaction secondaire dans la réaction de Baylis-Hillman, Handy et Okello³⁰⁵ ont montré que même le cation 2-méthylimidazolium n'était pas complètement inerte. Ils ont constaté que le groupe méthyle subissait un échange de protons même en présence de base faible comme le triéthylamine, ce qui avait été mis à évidence en menant la réaction dans de l'eau lourde (schéma 53).

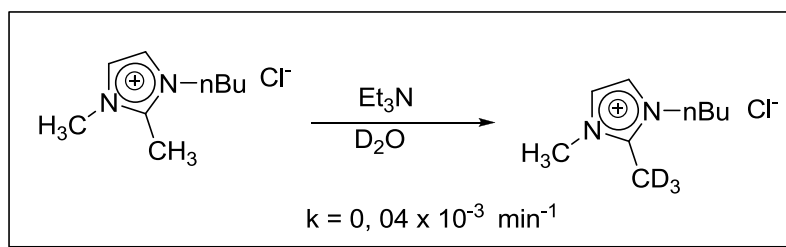


Schéma 53: Réaction montrant l'échange de proton au niveau du groupement méthyle

La nature acide des hydrogènes de ce groupe méthyle a été confirmée par l'analyse des produits obtenus à partir de tentative de méthylation du sel imidazolium (A). Lorsque le produit obtenu a été traité avec un excès de NaH et du CH₃I, le produit attendu (C) à partir de la méthylation en position 2 n'a pas pu être détecté c'est plutôt le produit (B) qui a été obtenu. Ce produit est issu de la deuxième déprotonation du méthyle en C2 après une première substitution du proton en C2.

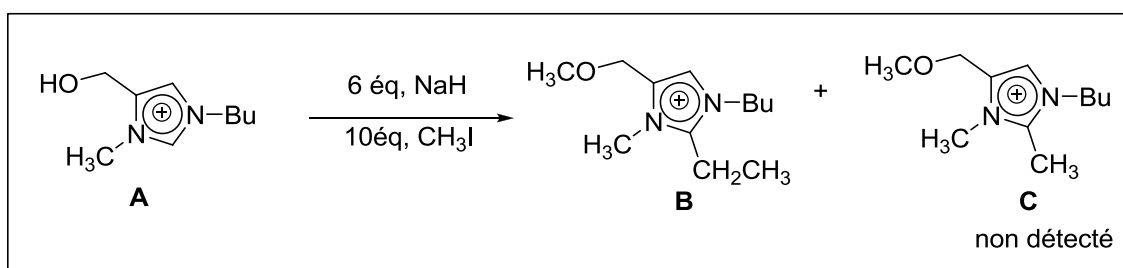


Schéma 54: Voie de synthèse montrant la non méthylation en C2

III. CONCLUSION

La réaction de MBH est l'une des réactions les plus importantes en chimie organique. Cette réaction a comme inconvénients sa lenteur et son faible rendement raisons pour lesquelles les chimistes organiciens cherchent à améliorer son temps de réaction et ses rendements. Des études antérieures ont montré que les liquides ioniques à base d'imidazolium accélèrent la réaction et donnaient de bons rendements. En revanche, des produits secondaires peuvent se former à cause de la déprotonation du proton en C(2). Pour éviter la formation de ces produits secondaires, l'utilisation des liquides ioniques à base de cation 1,2,3-triazolium pourrait être la bonne solution afin d'éviter la déprotonation et la formation de produits secondaires. C'est ainsi que nous avons envisagé dans le cadre de notre thèse d'utiliser les liquides ioniques à base de cation 1,2,3-triazolium dans la réaction de MBH.

CHAPITRE V : RAPPELS SUR LES INFECTIONS BACTERIENNES

I. INTRODUCTION

Les maladies infectieuses d'origine bactérienne représentent l'une des principales causes de mortalité dans le monde³⁰⁶. Chaque année, dans le monde, les maladies infectieuses sont à l'origine du décès d'environ 17 millions d'individus parmi lesquels près de 10 millions d'enfants de moins de 5 ans³⁰⁷. De manière inquiétante une expansion de la résistance aux agents anti-infectieux couramment utilisés est observée sur la plupart des microorganismes pathogènes. Ce phénomène est particulièrement préoccupant chez les bactéries avec l'apparition de souches multirésistantes, voire toto-résistantes. Malheureusement la vitesse à laquelle de nouveaux antibiotiques sont introduits sur le marché ne permet plus de suivre le rythme de l'émergence de la résistance bactérienne à ces molécules.

En témoigne une diminution régulière, depuis plus de 30 ans, du nombre d'agents antibactériens systémiques mis sur le marché. En effet, depuis 2003 seulement une poignée d'antibiotiques furent autorisés et aucun d'entre eux n'étaient réellement innovant^{308, 309}.

Alors que l'on se dirige vers des impasses thérapeutiques, chercheurs et cliniciens sont mis au défi de développer de nouveaux agents anti-infectieux réellement innovants avec des modes d'action fondamentalement différents de ceux des antibiotiques conventionnels utilisés depuis des décennies³¹⁰. Certains triazènes⁹⁵ et triazoles¹⁴⁹ ont, par exemple, été évalués pour déterminer leur potentiel thérapeutique comme alternative aux antibiotiques actuels.

II. BACTERIES

II.1. Définition

Les bactéries, ou schizomycètes, sont des organismes microscopiques unicellulaires que l'on appelle encore protistes procaryotes par opposition aux protistes eucaryotes. La différence essentielle qui les distingue de ces derniers concerne leur appareil nucléaire qui ne possède pas de membrane limitant et qui se divise directement sans passer par les diverses phases de la caryocinèse. Cependant, d'autres différences les séparent des autres organismes :

absence de cellulose (sauf dans le genre *Acétobacter*), absence de chitine, d'algine, de pectine et de lignine ; absence de stéroïdes (sauf chez de rares espèces), présence de substances exclusivement bactériennes telles que les acides diamo pimélique, dipicolique, teichoïque et autres. Toutes ces singularités font qu'elles n'appartiennent ni au règne animal ni au règne végétal et qu'elles forment un groupe autonome, d'ailleurs très hétérogène, qu'on peut appeler règne bactérien, dont les seules affinités connues avec le règne végétal sont quelques rares caractères communs avec les Cyanophycées. Malgré leur petite taille les bactéries jouent un rôle important dans le cycle vital à la surface du globe. Ce rôle extrêmement divers, absolument indispensable à la vie des plantes, des hommes et des animaux peut être rempli par le fait qu'elles soient innombrables. Elles sont partout dans les eaux, dans le sol, dans l'air, dans les cavités naturelles de l'homme et des animaux dans la rizosphère des plantes elles exercent des actions intenses de dégradation (lyses bactériennes), de transformation, de synthèse entrant dans toutes les biocénoses³¹¹.

II.2. Différents types de bactéries

Ces organismes unicellulaires incapables de fabriquer directement des substances organiques se comportent le plus souvent en parasite à l'égard du monde végétal et animal. Certaines sont utiles voire indispensables à certaines fonctions notamment la digestion, d'autres sont au contraire nocives et peuvent déclencher des empoisonnements ou des infections ce sont les bactéries pathogènes. Leur classification se fait en fonction de leurs formes : les coques, les bacilles, les vibrions et les sarcines qui se regroupent en cubes.

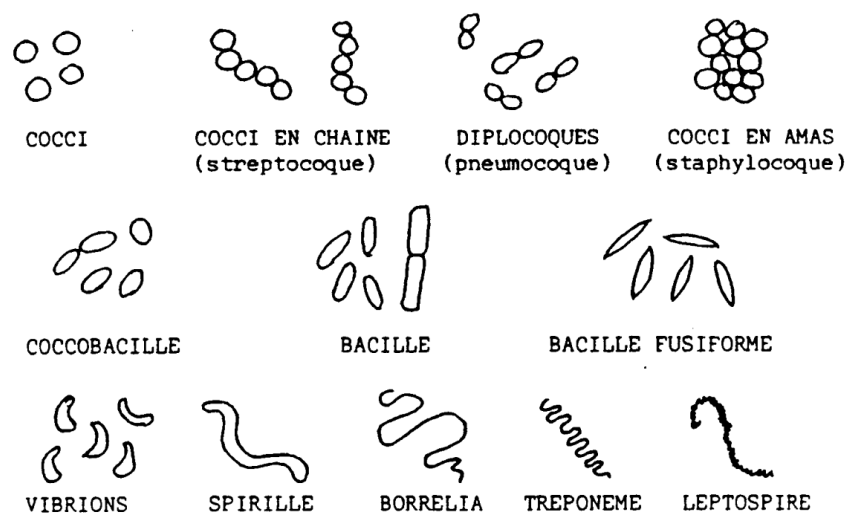


Figure 23: Formes et arrangements des bactéries

III. SYSTEME D'EVOLUTION DES BACTERIES

III.1. Croissance bactérienne

La croissance des bactéries est influencée par différentes conditions physico-chimiques du milieu. Les facteurs qui influent le plus sur cette croissance sont l'humidité, la température, l'oxygène et le pH du milieu. Cette croissance n'est rien d'autre que la capacité ou le pouvoir des bactéries à augmenter leur nombre ; elle est fonction du type de bactéries (thermophyles, mésophyles, psychrophyles (pour les basses températures), psychrotopes etc.). Lorsque les bactéries sont incubées dans un milieu liquide adéquat, elles continuent généralement à se multiplier de façon exponentielle jusqu'à ce qu'un facteur nécessaire à leur croissance approche de l'épuisement et devienne limitant ou que des produits métabolites inhibiteurs (acides organiques, alcools, ammoniac, etc.) s'accumulent exagérément. Cette culture pratiquée sans addition de nutriments ni élimination de déchets en cours de croissance, s'appelle une culture en milieu discontinue ou en batch qui constitue un système clos. Une culture de ce type se comporte comme un organisme multicellulaire avec une limitation de croissance génétiquement déterminée³¹¹.

III.2. Reproduction bactérienne

La reproduction bactérienne se fait de façon asexuée selon un mode de division cellulaire appelé fission binaire (ou scissiparité). Les principales caractéristiques de cette reproduction sont :

- Augmentation de la taille de la bactérie ;
- Dédoublage du matériel génétique, puis séparation en deux parties égales ;
- Formation d'une paroi transversale avec l'aide du mésosome ;
- Séparation de la cellule mère en deux cellules filles.

III.3. Recombinaison bactérienne

La recombinaison bactérienne est un processus résultant du transfert de gènes d'une bactérie à une autre. Le transfert se fait toujours dans une seule direction. Il existe trois types de transferts de gènes :

- La conjugaison (transfert à l'aide des pili sexuels) ;
- La transformation (transfert d'un fragment d'ADN libéré à la suite de la lyse bactérienne) ;
- La traduction (transfert de gènes d'une bactérie à l'autre par l'intermédiaire d'un virus bactériophage).

Les bactéries se nourrissent de substances organiques simples (acides aminés, glucides, acides gras, vitamines, hydrocarbures, etc.) et de certaines substances inorganiques (phosphates, soufres, nitrates, etc.). Plusieurs types de bactéries sécrètent des enzymes digestives, qui leur permettent d'absorber certains constituants³¹¹.

IV. INFECTIONS BACTERIENNES

Les bactéries pathogènes sont responsables de maladies humaines et animales et causes des infections qu'elles provoquent. Les organismes infectieux peuvent être distingués en trois types : les pathogènes obligatoires, les accidentels et les opportunistes.

Un pathogène obligatoire ne peut survivre en dehors de son hôte. Parmi les bactéries pathogènes obligatoires, *Corynebacterium diphtheriae* entraîne la diphtérie, *Treponema pallidum* est l'agent de la syphilis, *Mycobacterium tuberculosis* provoque la tuberculose, *Mycobacterium leprae* la lèpre, *Neisseria gonorrhoeae* la gonorrhée. Les *Rickettsia* à l'origine du typhus sont des bactéries parasites intracellulaires.

Un pathogène accidentel présent dans la nature peut infecter l'homme dans certaines conditions. Par exemple, *Clostridium tetani* provoque le tétanos en pénétrant dans une plaie. *Vibrio cholerae* entraîne le choléra suite à la consommation d'une eau contaminée.

Un pathogène opportuniste infecte des individus affaiblis ou atteints par une autre maladie. Des bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa*. Des espèces de la flore normale, comme des *Staphylococcus* de la flore cutanée, peuvent devenir des pathogènes opportunistes dans certaines conditions. On rencontre ce type d'infection surtout en milieu hospitalier.

La capacité d'une bactérie à provoquer une maladie est son pouvoir pathogène. L'intensité du pouvoir pathogène est la virulence. L'aboutissement de la relation bactérie-hôte et l'évolution de la maladie dépendent du nombre de bactéries. Un certain nombre de maladies est dû à des désordres fonctionnels d'origine biochimique. Toutefois, beaucoup sont attribuables à des micro-organismes se développant à la surface ou dans le corps humain. Tout microorganisme agent causal d'une maladie est qualifié de pathogène. Ces maladies d'origine microbienne peuvent être dues à des champignons, des protozoaires, des virus et bien entendu des bactéries. L'anthrax, la diphtérie, la syphilis et la tuberculose sont des maladies bactériennes³¹¹.

V. DIAGNOSTIC, PREVENTION ET TRAITEMENT DES INFECTIONS BACTERIENNES ET MYCOSITES

V.1. Diagnostic

L'exposition à un agent infectieux ne conduit pas toujours à une infection voire à une maladie. Le développement d'une infection dépend de l'immunité innée (seule ou associée à l'immunité adaptative). Les signes (ou phénotypes) biologiques et/ou cliniques peuvent être détectés après établissement de l'infection et engagement d'une réponse immune. Avec ou sans maladie le diagnostic biologique d'une infection s'avère nécessaire pour établir un bilan. Ce diagnostic peut être spécifique ou non spécifique, il peut être direct ou indirect. Pour le diagnostic direct, il se fait par analyse au microscope d'un prélèvement après coloration de gram permettant de repérer quelques fois la prédominance des types de bactéries (cocci ou bacilles) et d'orienter la mise en place d'une antibiothérapie. La culture et l'identification de l'espèce peut être effectuées. L'antibiogramme s'en suit pour voir la sensibilité de la souche par rapport aux antibiotiques. Cette méthode décrite permet d'identifier seulement la bactérie. En revanche la détection des antigènes, la détection des acides nucléiques (Amplification PCR) et la détection des anticorps (sérologie) peuvent être réalisées.

V.2. Prévention

Pour prévenir les infections microbiennes telles que les maux de gorge, le nez qui coule et la toux, certains aliments possèdent des propriétés nutritives, des vitamines et des sels minéraux capables de freiner l'apparition des premiers symptômes. En dehors de ces aliments, des mesures sont préconisées pour éviter les infections microbiennes. Tous les produits alimentaires doivent être soigneusement lavés avant d'être mangés. On doit aussi la contamination des aliments par des objets potentiellement contaminés : couteaux, planches à découper et autres instruments ayant servi à la préparation de viande ou de volaille crues.

Les Candidas sont des champignons qui se trouvent très fréquemment sur la peau et les muqueuses et il n'existe aucune mesure contre l'exposition à ces champignons. En revanche, le fluconazole est efficace pour réduire la fréquence des candidoses oropharyngées, oesophagiennes et vaginales chez les personnes infectées par le VIH. Il n'est pas recommandé d'entreprendre d'emblée un traitement prophylactique contre la candidose, en raison de l'efficacité du traitement de l'infection aiguë, du risque de développement d'une résistance à la médication antifongique et de la faible mortalité associée aux candidoses.

V.3. Traitement

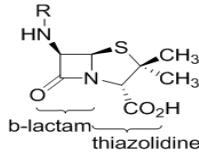
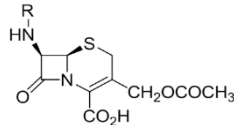
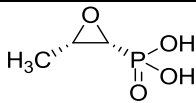
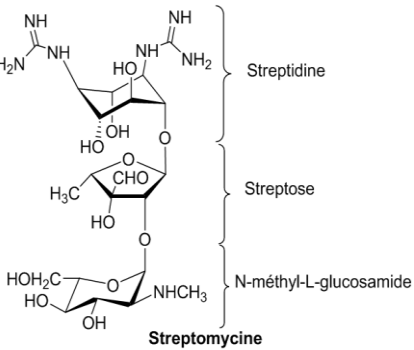
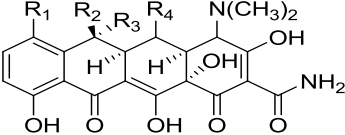
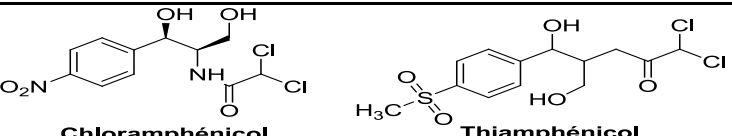
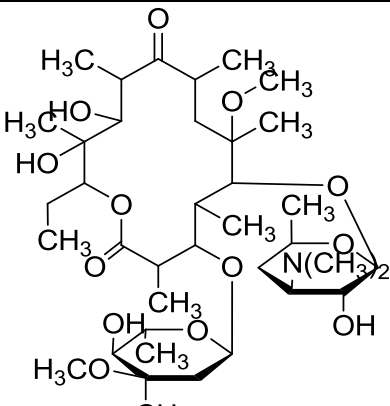
V.3.1. Définition des antibiotiques

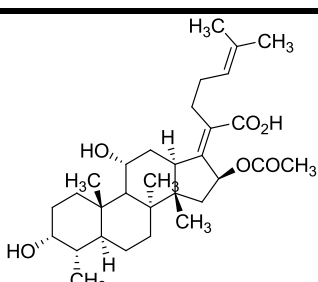
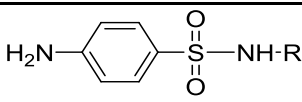
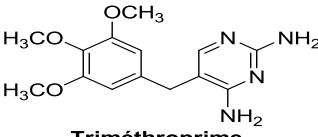
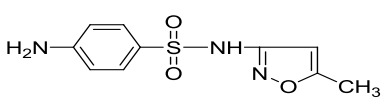
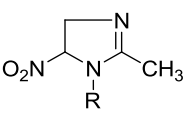
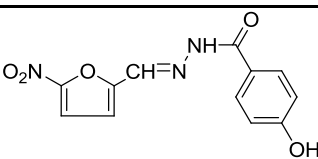
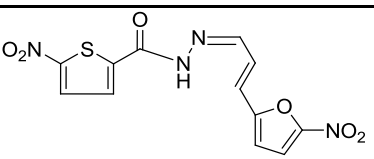
Les antibiotiques sont des substances chimiques qui ont une réaction spécifique avec le pouvoir d'arrêter ou de limiter la prolifération des bactéries spécifiques. Elles sont dépourvues de toxicité pour les autres cellules (les eucaryotes). Ces molécules peuvent avoir une action drastique c'est-à-dire bactéricide. Leur efficacité peut être limitée à empêcher le développement des bactéries on parle de bactériostatique. Il y'a quelques années un antibiotique était défini comme : « une substance produite par un microorganisme capable de tuer ou d'inhiber la croissance d'autres micro-organismes ». Avec le développement des méthodes de synthèse et d'hémi-synthèse, on appelle aujourd'hui antibiotique toute substance naturelle ou synthétique qui, à faible concentration inhibe la croissance des bactéries.

V.3.2. Familles d'antibiotiques

La classification par famille permet de regrouper les antibiotiques par rapport à leur structure chimique et leurs modes d'action, leurs spectres d'activité et leurs effets secondaires. Dans ce manuscrit nous avons retenu la classification par rapport à leur structure chimique et leurs modes d'action (tableau IX).

Tableau IX: Les familles d'antibiotiques

FAMILLE D'ANTIBIOTIQUE	MODE D'ACTION	STRUCTURE
Pénicillines (bêta-lactame)	Agissant sur la synthèse du peptidoglycane	 b-lactam thiazolidine
Céphalosporines (bêta lactame)	Agissant sur la Synthèse du peptidoglycane	
Fosfomycine (glycopeptides)	Agissant sur la synthèse du peptidoglycane	 Fosfomycine
Aminosides (aminoglycosides)	Inhibent la synthèse protéique (fixation sur les sous-unités 30S et 50 S du ribosome)	 Streptidine Streptose N-méthyl-L-glucosamide Streptomycine
Cyclines	Inhibent la synthèse protéique (fixation sur la sous unité 30S)	 Cyclines Tétracycline $R_1 = R_4 = H$ $R_2 = OH$ $R_3 = CH_3$
Phénicolés	Inhibent la synthèse protéique (fixation sur la sous unité 50S)	 Chloramphénicol Thiamphénicol
Macrolides, Lincosamides, Streptogramines	Inhibent la synthèse protéique (fixation sur la sous unité 50S)	 Clarithromycine

FAMILLE D'ANTIBIOTIQUE	MODE D'ACTION	STRUCTURE
Acide fusidique	Inhibe la synthèse protéique (en inhibant le facteur d'élongation G)	 Acide fusidique
Sulfamides et triméthoprim	Agissent sur les acides nucléiques	 Sulfamides  Triméthoprim  sulfaméthoxazole
Quinolones	Inhibent la synthèse de l'ADN de la bactérie (fixant sur le complexe ADN-ADN gyrase)	 Acide nalidixique
Nitro-imidazoles	Inhibent la synthèse des acides nucléiques	 5-Nitro imidazoles R = C₂H₅OH Métronidazole Ornidazole Tinidazole
Rifamycines	Inhibent l'ARN polymérase	
Polymyxines	Agissent sur la membrane externe	
Nitrofuranes	Perturbent la réplication de l'ADN	 Nifuroxazide  Nifurzide

V.4. Résistance des bactéries aux antibiotiques

V.4.1. Définition

La résistance aux antibiotiques est la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques. Elle peut être appréciée de différentes façons : génétique, microbiologique et clinique.

La résistance génétique peut être définie comme un changement dans le code génétique du microorganisme, codant ainsi un gène modifié.

La résistance microbiologique se traduit par la croissance ou l'absence de croissance d'une souche bactérienne en présence d'un antibiotique. Il faut bien comprendre que la résistance microbienne dont font état les rapports des laboratoires est fonction de la concentration sérique que peut atteindre un antibiotique. Par conséquent, la notion de souche sensible ou résistance est toujours en relation avec la concentration sanguine que peut atteindre l'antibiotique prescrit. Il faut par ailleurs savoir que c'est la résistance nouvelle ou acquise qui est problématique. Cette résistance tend plus à se transmettre au sein de la même espèce, ou parfois à d'autres espèces bactériennes. De nombreuses bactéries sont intrinsèquement résistantes à des antibiotiques (bactérie à gram négatif à la vancomycine, *Pseudomonas* à l'ampicilline, etc), et cette résistance est habituellement stable, peu transmissible à d'autres espèces et peu problématique.

La résistance clinique est la plus pertinente dans le cadre de la pratique médicale courante, puisqu'elle se traduit par l'échec clinique d'une antibiothérapie. Dans la majorité des infections, un échec clinique se traduit par l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc.) après environ 72 heures de traitement et la prescription d'un deuxième antibiotique.

V.4.2. Mécanisme de résistance

Il existe plusieurs mécanismes de résistance, dont certains très complexes, ne sont rien d'autre que le reflet de l'évolution et de l'adaptation du monde microbien envers les agressions des antibiotiques. L'émergence de la résistance bactérienne peut être considérée comme une conséquence d'une guerre permanente des microorganismes pour leur survie contre les attaques des antibiotiques³¹².

Les mécanismes de résistance sont principalement la modification de la cible de l'antibiotique, la production d'enzymes et d'efflux³¹². Il en existe d'autres, mais leur importance est toutefois moins cruciale pour les agents pathogènes que l'on rencontre dans la pratique courante, surtout extrahospitalière. Toujours pour la résistance des bactéries, elles peuvent développer des biofilms pour se protéger contre les agressions externes.

Les biofilms bactériens sont généralement définis comme des agrégats de cellules bactériennes attachées à une surface et enrobés d'une matrice polymérique^{313, 314, 315} (figure 24).

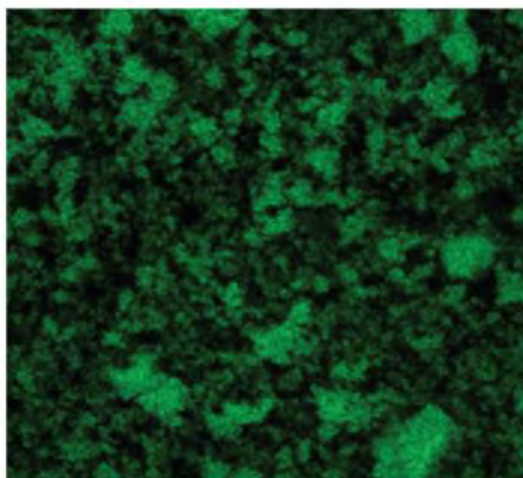


Figure 24: Biofilm produit par une souche de *Staphylococcus epidermidis* dans un système en microplaque

La matrice du biofilm est hautement hydratée et peut contenir jusqu'à 97% d'eau. Elle peut contenir des polysaccharides, des protéines, des acides nucléiques, des agents tensioactifs, des lipides, des glycolipides et des cations^{316, 317}. La composition bactérienne varie selon l'espèce bactérienne et les conditions de croissance. Un des exopolysaccharides, le plus souvent retrouvé, est un polymère de β -1,6-N-acétyl-D-glucosamine (polyglucosamine, PGD ou PNAG). On retrouve ce polymère dans plusieurs espèces bactériennes, dont *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*, *Yersinia pestis*, *Bordetella* spp et *Actinobacillus* spp. La cellulose, un polymère linéaire de glucose, est également retrouvée fréquemment chez diverses espèces et genres bactériens, dont *E. coli*, *Salmonella*, *Enterobacter* et *Pseudomonas*. Il existe plusieurs autres polysaccharides dont le glucose chez *Streptococcus mutans* et l'alginate retrouvé chez *Pseudomonas*.

Les biofilms retrouvés dans des environnements naturels ou industriels sont résistants aux bactériophages, aux amides ainsi qu'aux biocides utilisés dans les procédés industriels³¹³. Comme indiqué, les biofilms permettent aux bactéries pathogènes de résister à la réponse immunitaire de l'hôte. De plus, les bactéries d'un biofilm sont généralement moins sensibles

aux antibiotiques et aux désinfectants que ces bactéries sous forme planctonique. En fait, les bactéries d'un biofilm peuvent être de 10 à 1000 fois plus résistantes aux agents antimicrobiens^{318, 319}. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la plus grande résistance des biofilms aux antimicrobiens^{314, 320, 319}. Un de ces facteurs est la matrice polymérique qui agit comme barrière réduisant ou empêchant la diffusion des agents antimicrobiens. Des axes de recherches se mettent en place pour trouver des substances permettant d'atteindre ces cibles que constituent les biofilms.

IV. CONCLUSION

En résumé, nous pouvons dire que ce rappel bibliographique sur les infections bactériennes, nous a permis de voir les risques qu'en court la population mondiale face à ce problème de santé publique. Les infections bactériennes font partie des pathologies les plus rebouteuses du globe terrestre. Toutes les souches responsables de cette pathologie ont connu une certaine résistance face aux médicaments disponibles sur le marché. D'où la nécessité de chercher de nouvelles molécules plus efficaces. C'est dans cette optique que nous voulons apporter notre contribution à la recherche de nouvelles molécules actives à partir des triazènes et des triazoles. Nous avons essayé dans la cadre de notre thèse de faire un screening des différentes molécules synthétisées sur cette pathologie afin de pouvoir faire une pharmacomodulation qui pourrait permettre d'accéder à un « Lead ». Pour se faire, nous nous sommes fixés un certain nombre d'objectifs sur les méthodes de synthèse et les tests biologiques pour réaliser ce travail.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

OBJECTIFS

Depuis la nuit des temps les problèmes de santé publique ont hanté la vie de la population mondiale. En effet, au cours des dix dernières années, les infections bactériennes se sont érigées à l'échelle mondiale parmi les problèmes prioritaires en matière de santé mondiale. La résistance bactérienne est un concept qui fait de plus en plus parler d'elle depuis quelques années. Les conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques sont considérables: augmentation de la morbidité et, dans certains cas, de la mortalité, augmentation des coûts du système de santé. Tous ces problèmes réunis nous ont amenés à essayer de contribuer à l'amélioration du cadre de vie des populations. Ainsi nous sommes intéressés à la découverte de nouvelles molécules antibactériennes. Pour se faire, les triazènes et 1,2,3-triazoles ont été choisis comme molécules cibles pour réaliser ce travail.

Les triazènes sont connus pour leur large spectre d'application biologique^{3, 4, 5, 6}, notamment dans le traitement de diverses maladies en l'occurrence le cancer. Ces triazènes peuvent être linéaires ou cycliques par exemple les 1,2,3-triazoles, notre objectif principal est de synthétiser ces deux types de composés et de les tester sur les souches bactériennes.

Deux méthodologies sont utilisées pour accéder aux triazènes et aux triazoles.

Les triazènes linéaires sont synthétisés par la méthode classique de diazo-copulation. Le précurseur principal du sel de diazonium est une amine primaire par exemple l'aniline qui peut être substitué en position para par des groupements qui sont mésomères attracteur ou donneur (schéma 55). Le sel de diazonium est par la suite mis à réagir avec une amine primaire ou secondaire pour donner le triazène voulu.

En variant l'amine primaire de départ et les amines primaires et secondaires dans la seconde étape nous avons pu accéder à une librairie de triazènes qui pourrait par la suite être évalués pour leurs propriétés thérapeutiques. Ainsi une pharmacomodulation devrait nous permettre d'accéder à un « Lead » pour les différentes infections sur lesquelles seront évalués les triazènes.

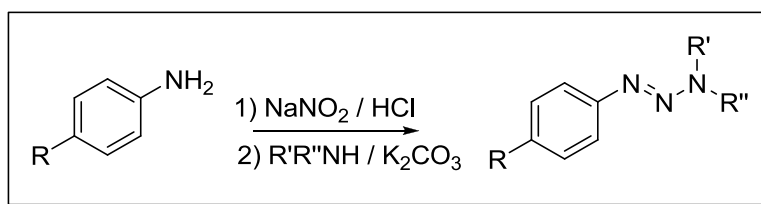


Schéma 55: Schéma général de la synthèse des triazènes

Les 1,2,3-triazoles sont synthétisés par la « click chemistry ». Il s'agit d'une réaction de couplage entre un azide et un alcyne. Cette réaction peut être réalisée en une étape avec la formation de l'azide *in situ* en utilisant les peaux d'orange contenant l'acide ascorbique nécessaire à la réalisation de la réaction. Elle peut également être réalisée en deux étapes en passant par la formation de l'azide d'abord.

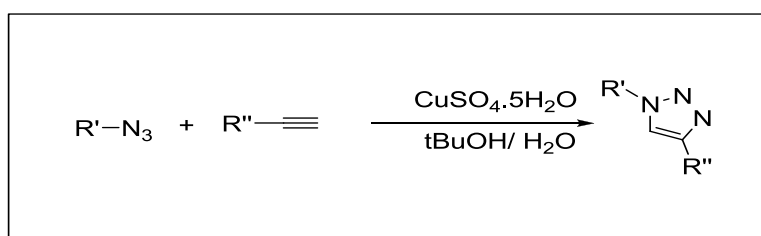


Schéma 56: Schéma général de la synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués

Ainsi nous accèderons, grâce à la « click chemistry » à plusieurs 1,2,3-triazoles parmi lesquels des analogues stéroïdiques seront ciblés. Le schéma rétro synthétique est donné dans le schéma 57.

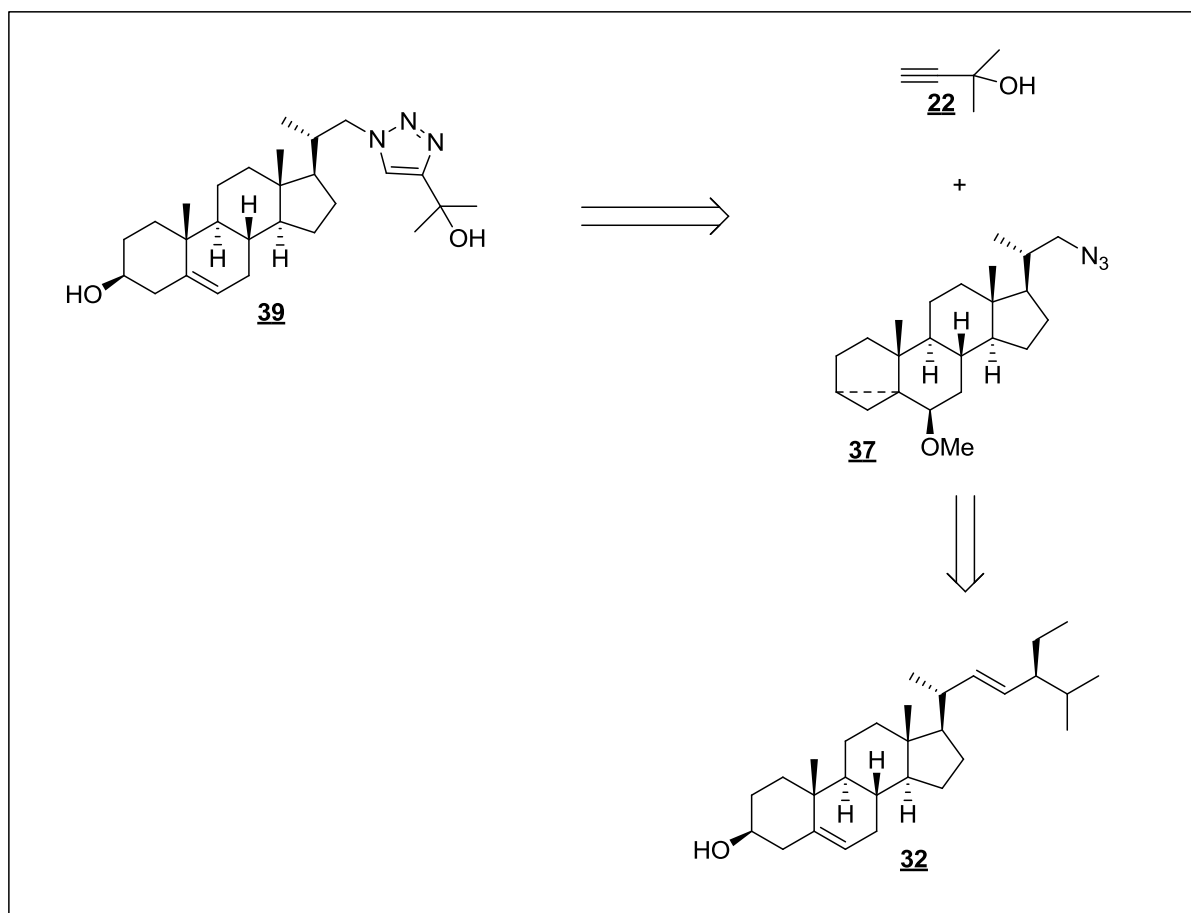


Schéma 57: Voie de rétro synthèse du composé **39**

Dans la synthèse organique certaines réactions prennent beaucoup de temps pour être complète. C'est le cas de la réaction de Morita-Baylis-Hillman (MBH) qui peut prendre plusieurs jours. Les travaux antérieurs ont montré que la réalisation de cette réaction en présence de liquide ionique permettait d'accélérer la réaction avec des rendements améliorés.

C'est dans ce contexte que nous avons fixé comme objectif l'utilisation de liquides ioniques à base de cation 1,2,3-triazolium dans la réaction de MBH. Le schéma de la rétro synthèse du liquide ionique est décrit dans le schéma 58. D'autres liquides ioniques chiraux ont été synthétisés pour des éventuelles applications sur la préparation de certains composés chiraux.

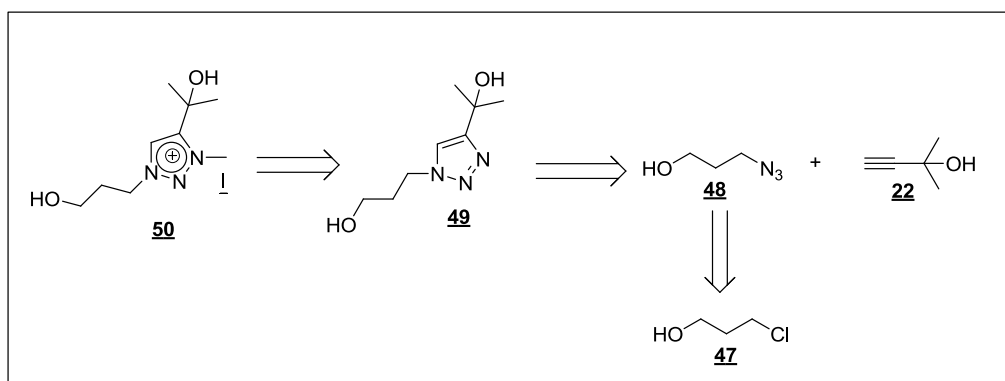


Schéma 58: Voie de rétro synthèse du composé **50**

L'utilisation de ce liquide dans la réaction de MBH permettra de préparer les composés de Baylis-Hillman. En effet, comme nous l'avons évoqué dans la bibliographie, l'utilisation des liquides ioniques à base de triazolium pourrait permettre d'éviter la formation de produits secondaires. Dans ce type de liquides ioniques nous n'avons pas un proton acide qui peut être arraché, conduisant à la formation des produits secondaires.

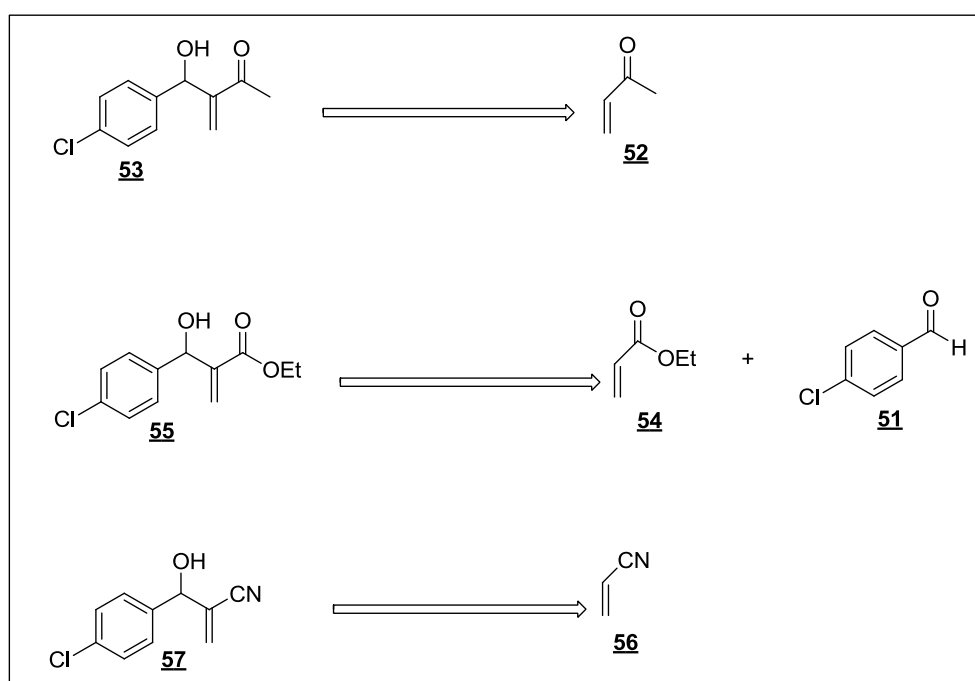


Schéma 59: Voie de rétro synthèse des produits de la réaction de Baylis-Hillman

Il est fixé comme objectif dans ce travail d'évaluer ces triazènes et triazoles sur certaines infections bactériennes. Notamment sur quelques souches bactériennes (*Staphylococcus aureus* ATCC 38213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27253, *Escherichia coli* ATCC 25921, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Candida albicans* ATCC 24433).

CHAPITRE VI: SYNTHESE DES TRIAZENES ET DES 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUES

I. INTRODUCTION

L'intérêt des chimistes pour la synthèse et la réactivité des triazènes et des triazoles est en essor du fait de leurs activités biologiques.

Dans le cadre de la recherche de molécules bioactives nous avons consacré, ce chapitre à la synthèse de triazènes et de triazoles. Les triazènes sont synthétisés par action sur une amine primaire et les triazoles par la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC) des dérivés des alcynes et des azides et par la méthode « *one pot* ».

II. SYNTHESE DES TRIAZENES

Plusieurs méthodes sont connues, comme nous l'avons décrit dans la première partie de ce manuscrit pour la synthèse des triazènes mais la plus connue est celle de la diazo-copulation. Il s'agit de la formation du sel de diazonium par action de NaNO_2 en milieu acide sur une amine primaire et couplage de ce sel avec une amine primaire ou secondaire (schéma 60).

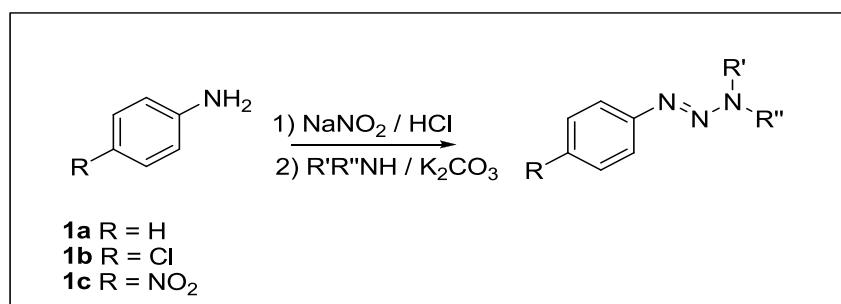


Schéma 60: Procédé général de synthèse des triazènes

Dans cette partie du travail, un certain nombre de difficultés a été rencontré notamment à propos de la solubilité des triazènes synthétisés dans les solvants d'analyse (CDCl_3 et Acétone- d_6). Connus par la forte présence de moment dipolaire, l'analyse de ces composés nécessite l'utilisation de solvants très polaires comme le DMSO- d_6 ou le MeOD qui n'étaient pas disponibles au laboratoire. C'est ainsi que nous n'avons pas pu obtenir les spectres du carbone de certains composés. En revanche des analyses complémentaires comme l'infra-rouge et la spectroscopie de masse nous ont permis de confirmer les structures de ces composés.

Les composés synthétisés sont des 1-aryl-3,3-dialkyltriazènes ou des 1,3-diaryltriazènes avec, pour certains, des groupements mésomères attracteurs ou donneurs (NO_2 , Cl) en position *para* sur le noyau aromatique du groupement aryle.

➤ Procédé général de synthèse des triazènes

Dans ce procédé général nous avons deux grandes étapes : préparation du sel de diazonium et la copulation (schéma 60). A partir d'une amine primaire aromatique traitée avec une solution de NaNO_2 pré refroidie à 0°C nous préparons le sel de diazonium. Le pH du milieu est ajusté à 6 avec une solution de K_2CO_3 . Cette solution est ensuite ajoutée à l'amine secondaire qui peut être une arylamine ou alkylamine pour réaliser la copulation. La synthèse est un peu délicate par le fait que nous pouvons avoir départ du groupement N_2 si la température dépasse les 5°C et formation d'un carbocation sur le noyau aromatique. Donc il est nécessaire de bien veiller à la température du sel de diazonium qui doit être entre 0 - 5°C au cours de la réaction.

Les résultats sont listés dans le tableau X.

Ainsi nous avons pu accéder à dix sept triazènes en partant de divers anilines substitués ou non par le chlore ou un groupement nitro. La variation de l'amine secondaire, qui sera couplée au sel de diazonium, a permis d'accéder à divers types de structures. Ainsi, nous avons pu accéder à trois groupes de triazènes classés en fonction de leur substitution en 3 :

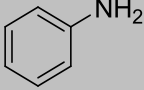
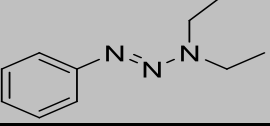
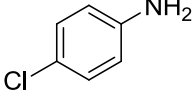
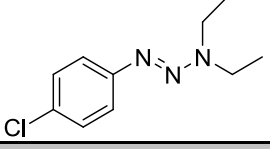
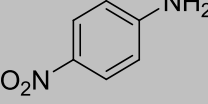
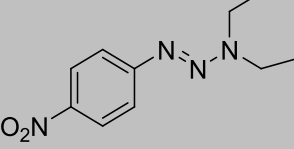
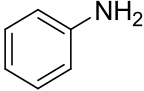
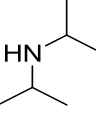
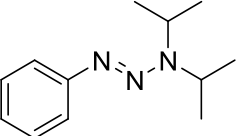
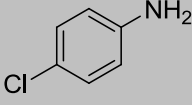
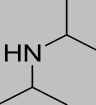
- Triazènes substitués en 3 par un groupement alkyle (entrées 1-8)
- Triazènes substitués en 3 par un groupement furfuryle (entrées 9-10)
- Triazènes substitués en 3 par un groupement aromatique (11-17).

Ces triazènes sont obtenus avec des rendements moyens à très bons allant de 32 à 94%. Ces rendements peuvent se comparer à ceux obtenus par Keiji Nishiwaki⁴. Tous ces triazènes sont obtenus dans un temps de réaction de 3 heures à 3 heures et demie.

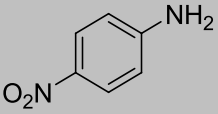
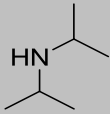
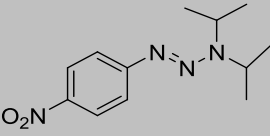
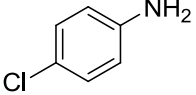
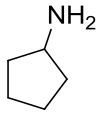
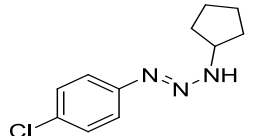
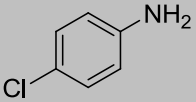
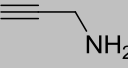
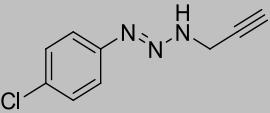
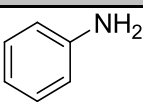
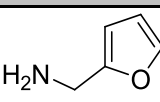
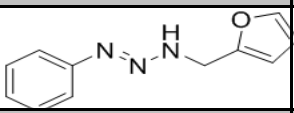
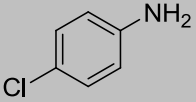
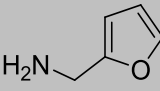
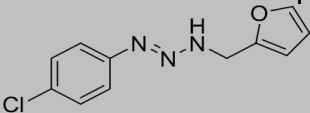
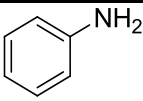
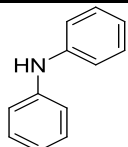
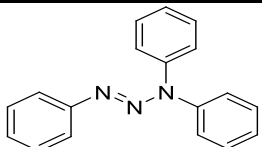
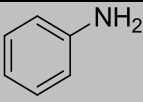
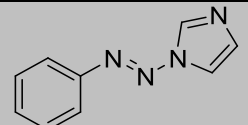
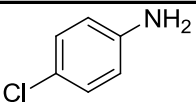
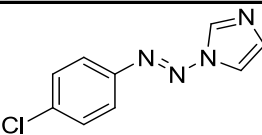
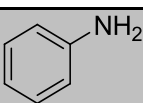
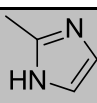
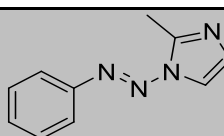
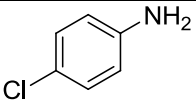
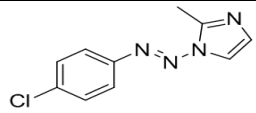
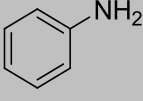
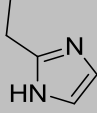
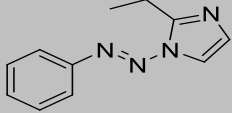
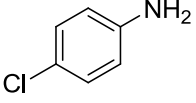
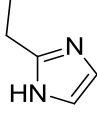
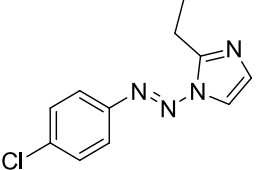
Pour le premier groupe avec les triazènes substitués par un groupement alkyle les rendements vont de 50 à 94%. Ce sont donc de très bons rendements, à l'exception de l'amine primaire propargylique (entrée 8), dont le couplage avec le sel de diazonium donne un rendement moyen de 50%.

Dans ce groupe nous voyons que la substitution en para de l'aniline de départ par un groupement nitro donne, dans les deux cas, de très bons rendements (83 et 87%). Ce groupement désactivant pourrait influencer sur la réactivité du sel de diazonium lors de son couplage avec l'amine pour conduire au triazène. Cependant, le rendement quantitatif observé (entrée 2, 94%) semble militer pour une meilleure réactivité qui pourrait être attribuée d'une part à une plus grande facilité de formation du diazonium par une activation de l'aniline par le groupement chlore en para. D'autre part une bonne nucléophilie de la diéthylamine favorise son couplage avec le diazonium ainsi formé. Cette influence ne semble pas très importante puisqu'on voit une inversion du rendement lorsqu'on passe de la diéthylamine à la diisopropylamine. De plus ces rendements sont très proches. Il faudrait une étude plus poussée pour permettre de conclure. Avec des changements de groupements et de position ortho, méta ou para on pourrait arriver à voir l'influence de ces diverses substitutions sur la formation des triazènes. Nous pouvons dire d'ores et déjà que ces substitutions sont réalisées pour permettre de voir leur effet sur l'activité des triazènes.

Tableau X: Répertoire des triazènes synthétisés

Entrée	Amines primaires	Amines primaires ou secondaires	Produits	Composés	R(%)	Temps (h)
1				5a	85	3
2				5b	94	3
3				5c	83	3
4				6a	71	3
5				6b	72	3

SYNTHÈSE DES TRIAZÈNES ET DES 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUÉS

Entrée	Amines primaires	Amines primaires ou secondaires	Produits	Composés	R(%)	Temps (h)
6				6c	87	3
7				9b	86	3
8				10b	50	3
9				8a	41	3
10				8b	32	3
11				7a	92	3
12				2a	35	3,5
13				2b	93	3
14				3a	50	3,5
15				3b	86	3
16				4a	64	3,5
17				4b	46	3

Lorsqu'on s'intéresse à la nature de l'amine devant réagir avec le sel de diazonium, nous constatons que les amines primaires donnent de moins bons rendements que les amines secondaires à l'exception de la cyclohexylamine (86%). En effet, les plus faibles rendements sont observés lorsqu'on utilise une amine primaire à l'exception de l'imidazole (entrée 12) et du 2-éthylimidazole (entrée 17). Ce qui semble logique puisqu'en général, les amines secondaires sont plus nucléophiles que les amines primaires.

Le deuxième groupe de triazènes formés concerne l'utilisation du furan-2-méthanamine, donc une amine primaire, où l'on observe les plus faibles rendements (32 et 41%). On pourrait attribuer cette faiblesse à la faible nucléophilie de cette amine et à une réactivité moins forte du sel de diazonium qui serait due à l'effet activant du chlore en para du sel de diazonium.

Pour ce qui concerne le troisième groupement de triazène substitués en 3 par un groupement aromatique (entrées 11-17), un rendement quantitatif est observé avec le diphenylamine alors que l'utilisation de divers dérivés imidazolés donne des rendements beaucoup plus mitigés dans certains cas. Ces rendements vont de 35 à 93%. Dans ce groupe de triazènes imidazolés, on constate que l'utilisation d'une para-chloroaniline pour accéder au diazonium donne de meilleurs rendements exception faite pour l'éthylimidazole (entrée 17). Dans ce cas, le meilleur rendement est observé lorsque l'aniline est utilisé pour accéder au sel de diazonium (entrée 16). On pourrait penser à une gêne du groupement éthyle de l'imidazole. Ceci demande une étude de l'effet d'encombrement de la substitution en position 2 de l'imidazole pour confirmer ou non cette hypothèse. Dans ce groupe on observe donc une sélectivité amine primaire non chloré/amine primaire chloré de 35/93, 50/86 et 64/46 (Tableau X).

Si on considère les réactions entre sel de diazonium et amine secondaire pour former les triazènes (entrée 1-6, 11-17) on constate que les rendements sont plus faibles, en général, lorsque l'imidazole est utilisé. Ceci pourrait être expliqué par une moindre disponibilité du doublet libre de l'azote dans l'imidazole puisqu'il est mobilisé dans la résonance du noyau aromatique.

En effet, si nous regardons le carbone C2 nous notons que pour **2a** le proton est à 2, 87 ppm, sur le composé **3a** nous avons un singulet à 2, 08 ppm correspondant aux 3H du méthyle. Pour le composé **4a** nous trouvons un groupement éthyle avec à 2, 87 un quadruplet

correspondant aux deux protons CH_2 avec une constante de couplage de 7, 6 Hz. Le groupement méthyle sous forme de triplet est à 1, 42 ppm avec la même constante de couplage. De la même façon, nous avons entre **5a** et **6a** une différence au niveau des deux groupements éthyle et les deux groupements isopropyles.

Pour les deux groupements éthyles nous avons : **5a** 3, 89 (4H, q, $J = 7, 1$ Hz, $(\text{CH}_2)_2$) et 1, 42 (6H, t, $J = 7.1$ Hz, $(\text{CH}_3)_3$). Pour les deux groupements isopropyles nous avons : **6a** 4, 68 (2H, d, $J = 5.19, 6$ Hz, $2 \times (\text{CH})$) et 1, 34 (12H, d, $J = 7, 2$ Hz, $(\text{CH}_3)_3$).

Si on prend l'exemple du composé **5c**, ses analyses spectrales ont montré pour la ^1H RMN le déplacement des protons aromatiques entre 7,5 ppm et 8,5 ppm. La ^{13}C RMN a montré la présence de tous les atomes de carbone avec un plus grand déplacement des atomes de carbone quaternaires (C-2, 154,41 ppm ; C-5, 144,41 ppm). Le DEPT a montré aussi les CH_2 orientés vers le bas et la disparition des carbones quaternaires. L'analyse à l'infrarouge a montré la vibration vers les 700 cm^{-1} qui correspond à $-\text{N}=\text{N}-$. La masse a montré un pic de masse $[\text{M}+1]$ avec une intensité de 100%. Toutes ces analyses nous ont permis de confirmer la structure du composé **5c**. De la même façon cela a été fait pour tous les autres composés pour confirmer leurs structures.

III. SYNTHESE DES 1, 2,3-TRIAZOLES-1,4-DISUBSTITUES

Les 1,2,3-triazoles sont d'importants hétérocycles azotés à cinq chaînons impliqués dans une large gamme d'applications industrielles telles que les produits agrochimiques, les inhibitions de corrosion, des colorants et des agents biologiquement actifs³²¹. Auparavant les composés étaient en général préparés par le couplage d'alcynes avec des azotures à haute température pour donner un mélange de 1,2,3-triazoles 1,4 et 1,5-disubstitués³²². Quelques années plus tard une nouvelle méthode de synthèse a été mise en œuvre pour permettre d'obtenir seulement le 1,4 disubstitué via la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le Cu(I) est décrite (schéma 61). Cette « click chemistry » apparaît comme une nouvelle voie de synthèse très attractive qui facilite grandement l'assemblage de multiples sous-unités, de manière sélective et rapide. Ainsi nous avons adopté cette nouvelle voie pour la synthèse des 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués. Cette méthode peut se faire en deux étapes avec la préparation de l'azide qui sera couplé à son tour à un alcyne, ou en une seule étape à partir d'un dérivé halogéné (schéma 62). Dans le cadre de nos travaux nous avons utilisé les deux méthodes

pour la préparation des 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués avec de l'ascorbate de sodium et du sulfate de cuivre pentahydraté ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$). Comme solvant réactionnel nous avons utilisé le mélange t-BuOH/ H_2O dans la proportion 2 : 1.

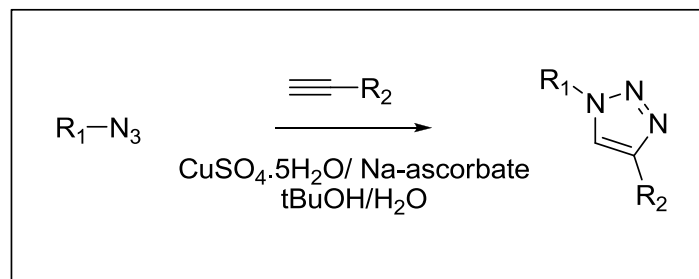


Schéma 61: Procédé général de cycloaddition [3+2] entre un azoture et un alcyne vrai

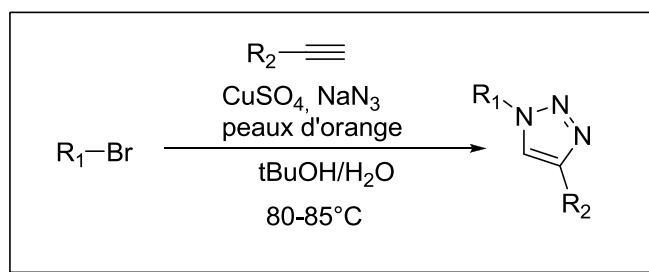


Schéma 62: Procédure générale de la synthèse « one pot »

III.1. REACTION DE CYCLOADDITION [3+2] ENTRE UN AZOTURE ET UN ALCYNE

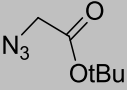
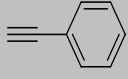
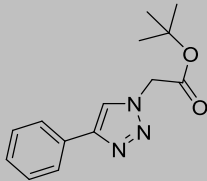
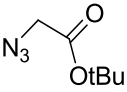
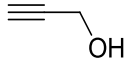
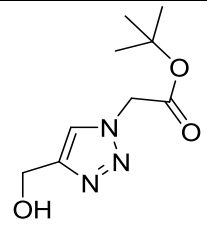
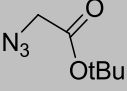
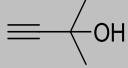
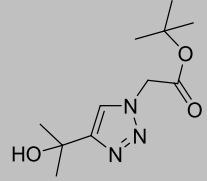
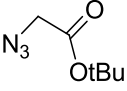
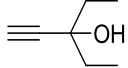
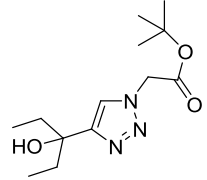
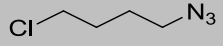
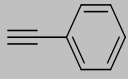
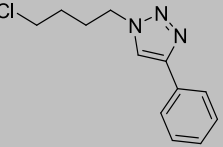
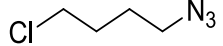
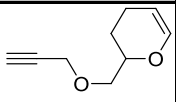
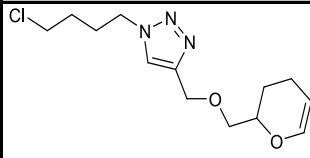
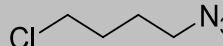
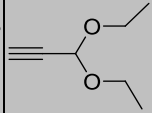
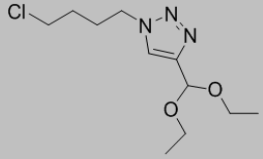
Dans cette réaction nous avons déjà à notre disposition deux types d'azides que nous avons utilisés pour les coupler avec des alcynes vrais. Nous avons utilisé comme catalyseurs, le sulfate de cuivre pentahydraté et d'ascorbate de sodium, ce dernier permet de réduire le cuivre (II) en cuivre (I) pour la sélectivité des 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau XI avec des rendements plus ou moins bons allant de 30 à 72%. Sept composés 1,2,3-triazolés ont été synthétisés par cette méthode. Tous ces triazoles sont fonctionnalisés par un oxygène libre ou protégé sous forme d'éther pour les alcools ou sous forme d'acétal pour l'aldéhyde (entrée 7). Ainsi ces composés pourraient être utilisés comme synthons pour accéder à d'autres produits.

La « click chemistry » n'est pas perturbée par la présence d'une fonction alcool libre. En effet, dans notre cas, les meilleurs rendements sont obtenus avec deux alcools propargyliques libres (entrées 2 et 4) avec des rendements de 67 et 72%.

Les deux triazoles obtenus à partir du phénylacétylène (entrée 1 et 5) donnent des rendements presque égaux ce qui nous amène à penser que la nature de l'azide ne semble pas beaucoup jouer sur le rendement de la réaction. Le plus faible rendement est obtenu avec **12b** qui porte le 3,3-diéthoxy-1-propyne. Dans cette structure nous avons un carbonyle protégé sous forme d'acétal. Nous remarquons également que pour la formation du composé **12a** le rendement est parmi les plus faibles observés dans cette série de réactions. Les résultats observés sur ces deux cas (entrées 6 et 7) avec des oxygènes protégés sous forme d'éther ou d'acétal sont moins bons que ceux pour lesquels l'alcyne vrai portait un hydroxyle libre. Il faut, toutefois, noter que les azides ne sont pas les mêmes.

Pour ce type de composés à partir de l'analyse spectrale, la structure est confirmée par la présence surtout du carbone n°5 (CH) dans le cycle triazole avec un déplacement vers 8 ppm qui apparaît sous forme de singulet. Les fonctions alcool portées par les alcynes vrais sont repérées dans les spectres RMN sous forme de singulet avec un pic large vers les 2 ppm, des composés **11a**, **11b** et **11d**. Les triazoles avec le noyau benzénique sont confirmés par la présence du carbone n°5 (CH) dans le cycle triazole et les protons benzéniques avec des déplacements vers les 7 ppm. Pour la masse si on prend le **11d** par exemple nous avons le pic de [M+1] qui apparaît avec une intensité de 100% ce qui confirme la structure. Dans la spectroscopie infra rouge nous avons des vibrations vers les 3000cm^{-1} avec des bandes larges qui correspondent aux groupements hydroxyles. Toutes ces analyses spectrales nous ont permis de confirmer toutes les structures.

Tableau XI: Répertoire des 1, 2,3-triazoles-1,4-disubstitué

ENTREE	AZIDE	ALCYNE	PRODUIT	COMPOSE	RDT (%)	TEMPS
1				<u>11c</u>	59	3h
2				<u>11d</u>	72	3h
3				<u>11b</u>	44	3h
4				<u>11a</u>	67	3h
5				<u>12c</u>	54	3h
6				<u>12a</u>	49	3h
7				<u>12b</u>	30	3h

La « click chemistry » est devenue l'un des outils les plus puissants dans la découverte des médicaments. Ces dernières années, la conception et la synthèse des molécules hétérocycliques pharmacologiquement importantes se sont avérées être une stratégie prometteuse dans la recherche de nouvelles molécules bioactives. C'est dans ce sillage que nous nous sommes intéressés à la « click chemistry » pour synthétiser des triazoles afin de pouvoir faire leur screening sur les infections bactériennes.

Cette réaction peut être améliorée pour donner des rendements plus élevés en générant des produits secondaires et qui pourront être éliminés par d'autres méthodes comme la recristallisation. Le solide brut est recristallisé par dissolution dans de l'éthanol chaud et filtré à chaud à travers un entonnoir contenant du papier filtré cannelé. La solution chaude est mise à côté pour permettre au produit de cristalliser. Cette réaction est insensible à l'oxygène et à l'eau, d'où la production de composés physiologiquement stables. Le solvant utilisé est l'eau, facile à éliminer et l'isolement du produit est simple. Cette étude pourrait être diversifiée avec d'autres azides et alcynes.

Dans la suite de nos travaux la méthode « one pot » a été utilisée pour synthétiser d'autres triazoles.

III.2. PROCEDE GENERAL DE SYNTHESE DES 1,2,3-TRIAZOLES PAR LA METHODE « ONE POT »

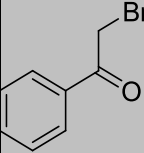
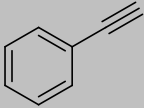
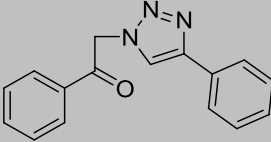
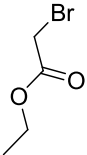
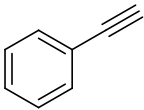
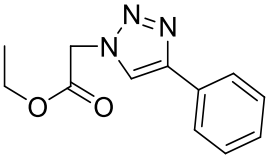
Dans ce procédé l'étape de la synthèse des azides se fait *in situ* et par la suite le couplage entre cet azide et un alcyne vrai est réalisé. Les peaux d'orange qui contiennent de l'acide ascorbique jouent le même rôle que l'ascorbate de sodium pour réduire le cuivre (II) en cuivre (I). Contrairement au procédé précédent qui se passe à la température ambiante, celui-ci se fait à une température comprise entre 80-85°C. L'objectif de cette réaction est de concevoir une procédure « one-pot » pour la synthèse des dérivés de 1,2,3-triazoles avec des halogéno-cétone et halogéno-ester à faire réagir avec le phénylacétylène. Les séquences de réactions en « one-pot » sont souhaitables dans les laboratoires de chimie organique car elles peuvent être réalisées en un temps court et nécessitent moins d'étapes pour l'isolement et la purification.

Cette réaction est très rapide par rapport à la réaction classique de cycloaddition [3+2] entre un azoture et un alcyne avec un temps de réaction de 30 min. Ce procédé a été appliqué à deux dérivés halogénés qui sont couplés avec le phénylacétylène ce qui donne deux produits

avec des rendements respectifs de 65 % et 54 %. Le dérivé cétonique donne un meilleur rendement que l'halogénure estérique. Avec ce procédé nous avons obtenu des produits propres sans passer par une purification sur colonne de gel de silice. Nous avons purifié les produits par une recristallisation. Les composés synthétisés par cette méthode sont regroupés dans le tableau XII avec leurs rendements respectifs.

La structure de ces composés est confirmée par l'analyse spectrale. Ainsi en RMN du proton, nous avons la présence des protons du noyau aromatique avec des déplacements vers 7 ppm. Le proton du CH du carbone n°5 du cycle triazolé apparaît à 7,97 ppm pour le composé **13** et 7,93 ppm pour le composé **14** ce qui permet de confirmer la formation des 1,2,3-triazoles. La spectroscopie de masse des deux composés a montré des pics de masse de [M+1]. Les spectres infrarouges montrent une forte bande fine vers les 1700 cm⁻¹ qui correspond à la vibration de (C=O). Le DEPT du composé **13** montre un seul CH₂ orienté vers le bas et celui du composé **14** montre deux CH₂ orientés le bas.

Tableau XII: 1,2,3-triazole-1,4-disubstitués synthétisés par la méthode « one pot »

ENTREE	DERIVEHAL OGENE	ALCYNE	STRUCTURE	COMPOSE	RENDEMENT (%)	TEMPS DE REACTION (H)
1				13	65	0,5
2				14	54	0,5

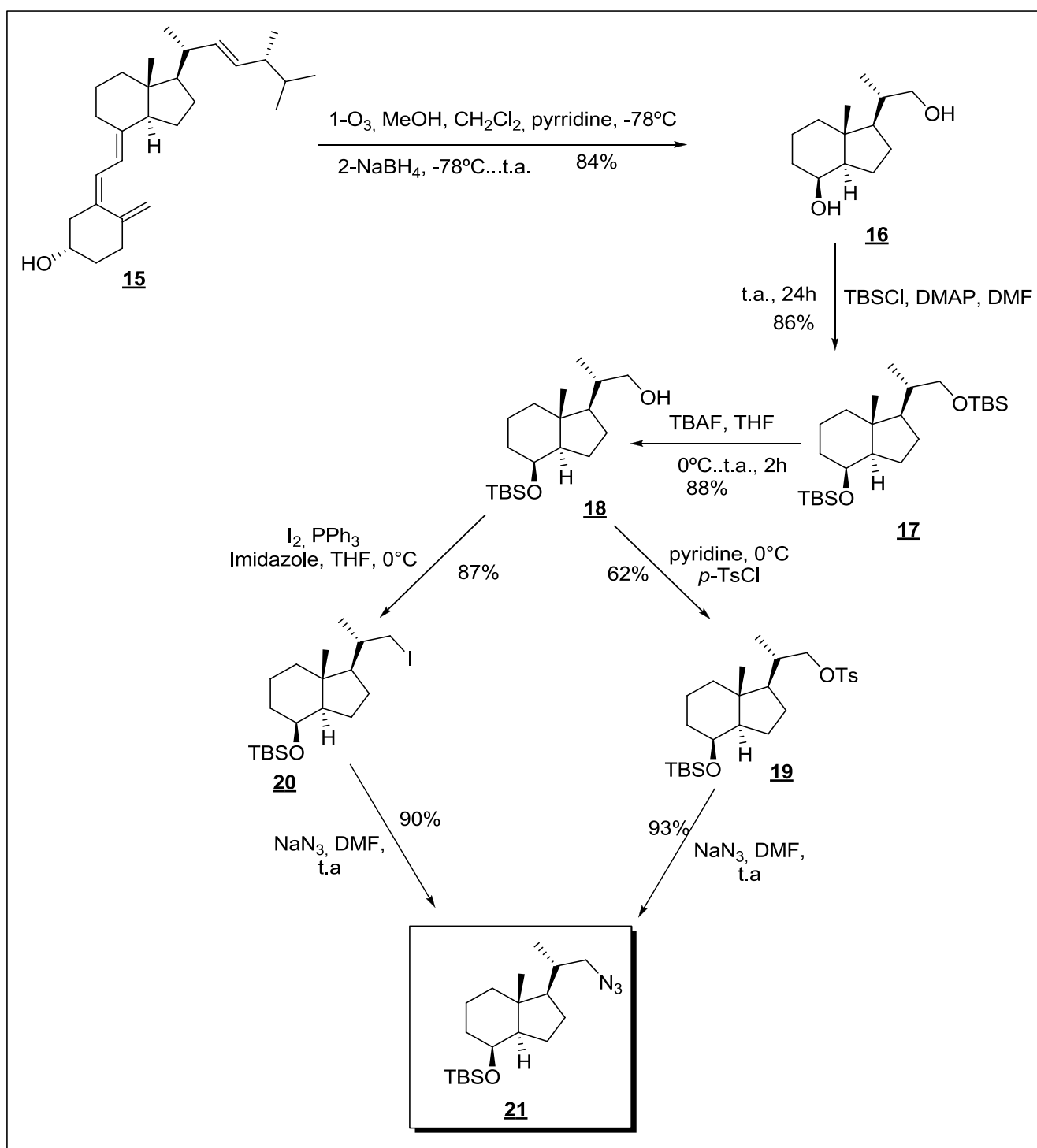
III.3. SYNTHESE DE 1,2,3-TRIAZOLE 1,4-DISUBSTITUES A PARTIR DE LA VITAMINE D₂

La cycloaddition azoture-alcyne a été appliquée aux dérivés de la vitamine D₂. Cette dernière connue pour son implication dans plusieurs maladies liées à son métabolisme.

La carence en vitamine D entraîne le rachitisme chez le jeune en croissance³²³. Cette vitamine est impliquée dans des processus de synthèse des peptides antibactériens et d'autophagie. De nombreuses études observationnelles ont montré une association entre le déficit en vitamine D₂ et, d'une part, la susceptibilité aux infections aiguës et, d'autres part, l'évolution plus défavorable de certaines infections chroniques (infection par le VIH)³²⁴.

La 1 α ,25-Dihydroxy vitamine D₂³²⁵ ou [1 α , 25-(OH)₂-D₂, calcitriol), forme hormonale de la vitamine D₂, exerce le contrôle sur le processus biologique important du métabolisme du calcium et du phosphore, de la différenciation cellulaire et sur les réactions immunitaires³²⁶. Cependant l'utilité clinique de cette hormone pour le traitement des cancers et des problèmes de peau est limitée par ses effets hypercalcémiques. En conséquence, beaucoup d'intérêt a été accordé à la synthèse et la conception de ses analogues avec des effets biologiques sélectifs (ou même différents)³²⁶.

C'est ainsi que nous nous sommes fixés comme objectif dans cette partie du travail de synthétiser des analogues de la vitamine D₂, avec le motif triazole au niveau de la chaîne latérale par la « click chemistry » et de les évaluer sur les infections bactériennes. Pour se faire nous avons adopté le schéma réactionnel suivant :

**Schéma 63:** Différentes voies de synthèse du composé **21**

La modification s'est faite au niveau de la chaîne latérale de la vitamine D₂. Cette dernière contient un système triénique très sensible à la lumière. C'est ainsi que pour faire des modifications au niveau de la chaîne latérale nous avons coupé la molécule en deux parties, ce qui nous permettra de travailler avec la partie supérieure qui est un bicyclic contenant une chaîne latérale.

L'oxydation de **15** au niveau du système triénique et de la double liaison de la chaîne latérale est faite par ozonolyse suivie de la réduction des carbonyles par NaBH_4 avec une variation de température allant de -78°C à la température ambiante dans du MeOH et de la pyridine. Ce qui donne un diol **16** (84%) qui est par la suite protégé avec du TBSCl avec la DMAP dans de la DMF à température ambiante pour donner le composé **17** (86%). La déprotection sélective de l'alcool primaire au niveau de la chaîne latérale du composé **17** est faite avec du TBAF dans du THF avec une variation de température allant de 0°C à la température ambiante conduisant au composé **18** avec un rendement de 88%. A partir du composé **18** deux voies peuvent permettre d'accéder au composé **21** : soit le passage par un tosylate **19** ou soit par le passage par un iodure **20**.

Le composé **19** (62%) qui contient un bon groupe partant est obtenu en fixant le tosylate sur le OH du composé **18** en utilisant du *p*-TsCl en présence de la pyridine à 0°C . A partir de ce composé **19**, l'azide **21** est préparé avec un très bon rendement (93%) par réaction de **19** avec du NaN_3 dans la DMF à la température ambiante. La réaction de cycloaddition [3+2] dipolaire entre cet azide et des dérivés éthyléniques a permis de synthétiser les composés **23**, **24**, **26**, **27**, **29** et **31**, qui peuvent être considérés comme des analogues de la vitamine D₂ avec des rendements respectifs de 82%, 93%, 60%, 98%, 46% et 58%. Pour le composé **24** sa synthèse se fait en deux étapes à partir du composé **21** avec un rendement global de 76,26%. Le composé **27** est obtenu en deux étapes à partir du composé **21** avec un rendement global de 58,8%.

Une réaction de substitution nucléophile de la fonction hydroxyle du composé **18** par de l'iode conduit au composé **20**. Cette réaction est réalisée avec un rendement de 87 %. Dans les mêmes conditions de la synthèse de **21** à partir de **19**, le composé **20** peut donner le composé **21**. L'accès au composé **21** est réalisé à partir de la vitamine D₂ en cinq étapes en passant soit par un tosylate soit par un iodure pour introduire le motif triazène. Lorsqu'on passe par le tosylate le rendement global sur cinq étapes est de 36,66%. Lorsqu'on passe par l'iodure le rendement global sur cinq étapes est de 49,78%. Bien que l'introduction du triazène à partir du tosylate donne un meilleur rendement (90%) qu'à partir de l'iodure, le passage par l'iodure donne un meilleur rendement sur deux étapes à partir de l'alcool **18**. Les composés **23** et **26** ont été déprotégés avec du HF pour donner respectivement les composés **24** (93%) et **27** (98%).

Toutes ces structures ont été confirmées à partir des analyses spectrales. La RMN du carbone du composé **16** montre qu'il y'a une disparition de la partie sud de la vitamine D₂ et une diminution du nombre de carbone. La RMN du proton montre la disparition des protons oléfiniques au niveau de la chaîne latérale et apparition des groupements OH vers les 4 ppm. Ces groupements OH apparaissent aussi en infrarouge sous forme de bandes larges vers les 3000 cm⁻¹. La spectroscopie de masse du composé **16** montre un pic de masse de [M]⁺. Pour le composé **21**, nous notons dans le spectre RMN du proton la disparition des deux groupements OH et la présence de deux groupements méthyle qui apparaissent sous forme de singulet vers 0,95 ppm. En spectroscopie infrarouge nous n'avons plus des bandes de vibration large vers les 3000cm⁻¹.

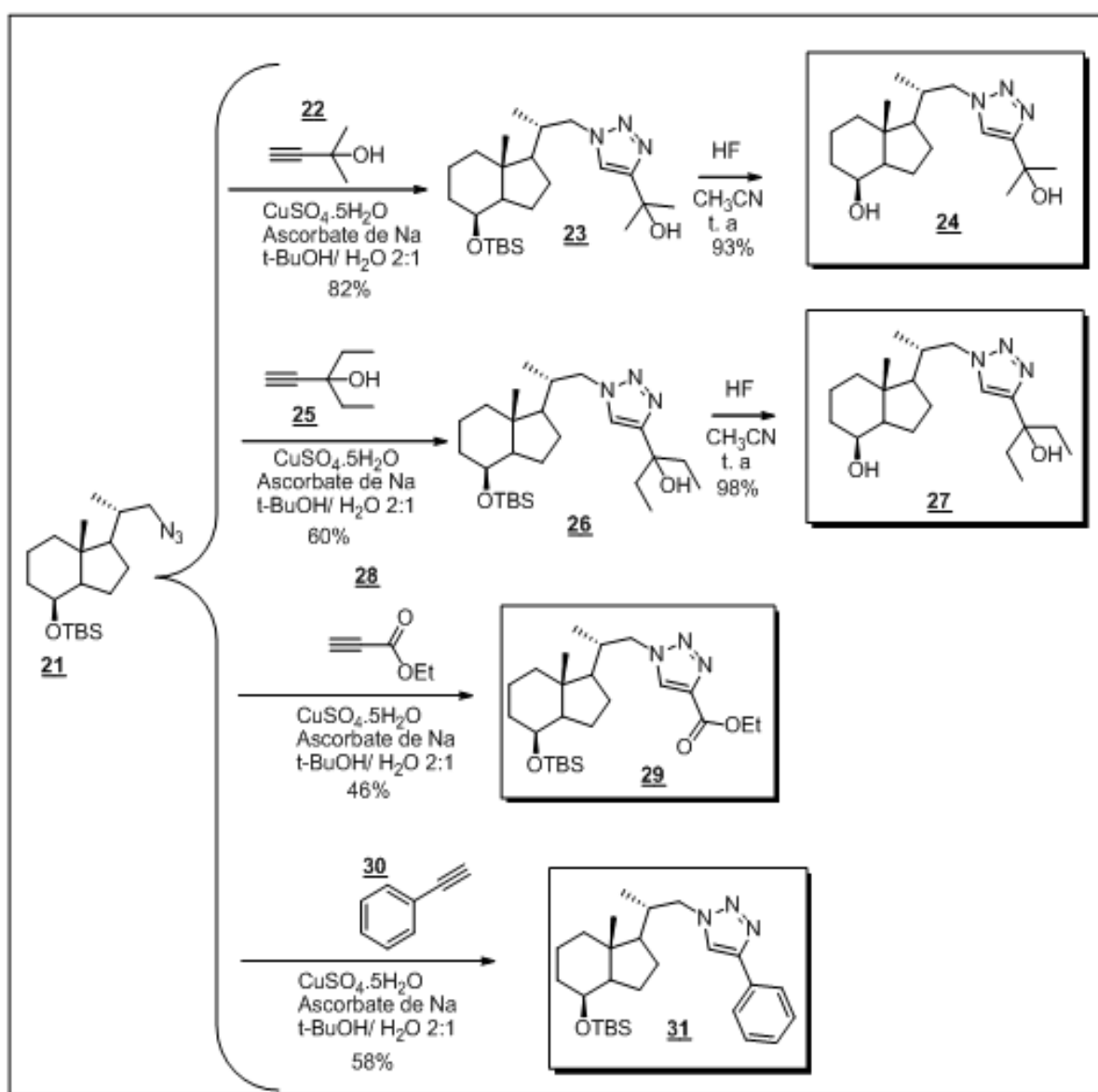


Schéma 64: Voie de synthèse de 1,2,3-triazoles analogues de la vitamine D₂

Pour retrouver la vitamine D₂ avec le motif triazole au niveau de la chaîne latérale, il est nécessaire de coupler cette partie avec le reste de la molécule. Dans le cadre de nos travaux nous nous sommes limités à la synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués avec la partie supérieure qui sont évalués à leur tour sur certaines bactéries.

En résumé, nous pouvons dire qu'à partir de la vitamine D₂ nous pouvons synthétiser plusieurs analogues par la « click chemistry ». Tous les composés obtenus à partir de **21** ont été confirmés. Les composés **24** et **27** donnent en RMN du proton le pic du groupement OH et la disparition du groupement OTBS avec ses singulets. Les composés obtenus à partir de la cycloaddition de **21** avec différents alcynes, donnent tous le singulet qui apparaît vers les 8 ppm correspondant au CH du carbone n°5 du cycle triazolé ce qui permet de confirmer la formation du 1,2,3-triazole. Les spectres infra-rouge de **23** et **26** montrent la bande de vibration du groupement OH et celui de **29** donne une bande fine vers les 1700cm⁻¹ qui correspond au groupement (C=O) de la fonction ester. Pour le composé **31**, nous avons sur le spectre RMN du proton l'apparition des protons aromatiques vers les 7 ppm.

III.4. SYNTHESE D'UN ANALOGUE CHOLESTEROL A PARTIR DU STIGMASTEROL

La réaction de cycloaddition [3+2] est appliquée aussi au niveau de la chaîne latérale d'un stéroïde commercial (Stigmastérol). Les stéroïdes sont une classe de composés biologiquement importante. Ils interviennent dans de nombreux processus biologiques (hormones, corticostéroïdes...). C'est une large gamme de composés avec un fort potentiel, ils sont utilisés dans le traitement de plusieurs maladies³²⁷. En raison de sa rigidité, divers groupes fonctionnels peuvent être greffés autour de son système tétra cyclique d'où un défi majeur pour les chimistes organiciens. La plupart des médicaments à base de stéroïdes sont des composés semi-synthétiques préparés par l'introduction d'une fonction spéciale dans la structure de base d'un stéroïde. De nombreux aza stéroïdes se sont révélés biologiquement très actifs³²⁸. Par exemple, certains d'entre eux sont inhibiteurs de la 5 α réductase³²⁹ agents antifongiques³³⁰ ou modulateurs du récepteur GABA³³¹. Un grand nombre d'hétérocycles stéroïdiens se sont trouvés être de grands inhibiteurs de CYP17, une enzyme clé dans la

biosynthèse des androgènes. Ceci nous a incité à concevoir la synthèse d'analogue du stigmastérol. Pour ce faire nous avons adopté le schéma réactionnel suivant :

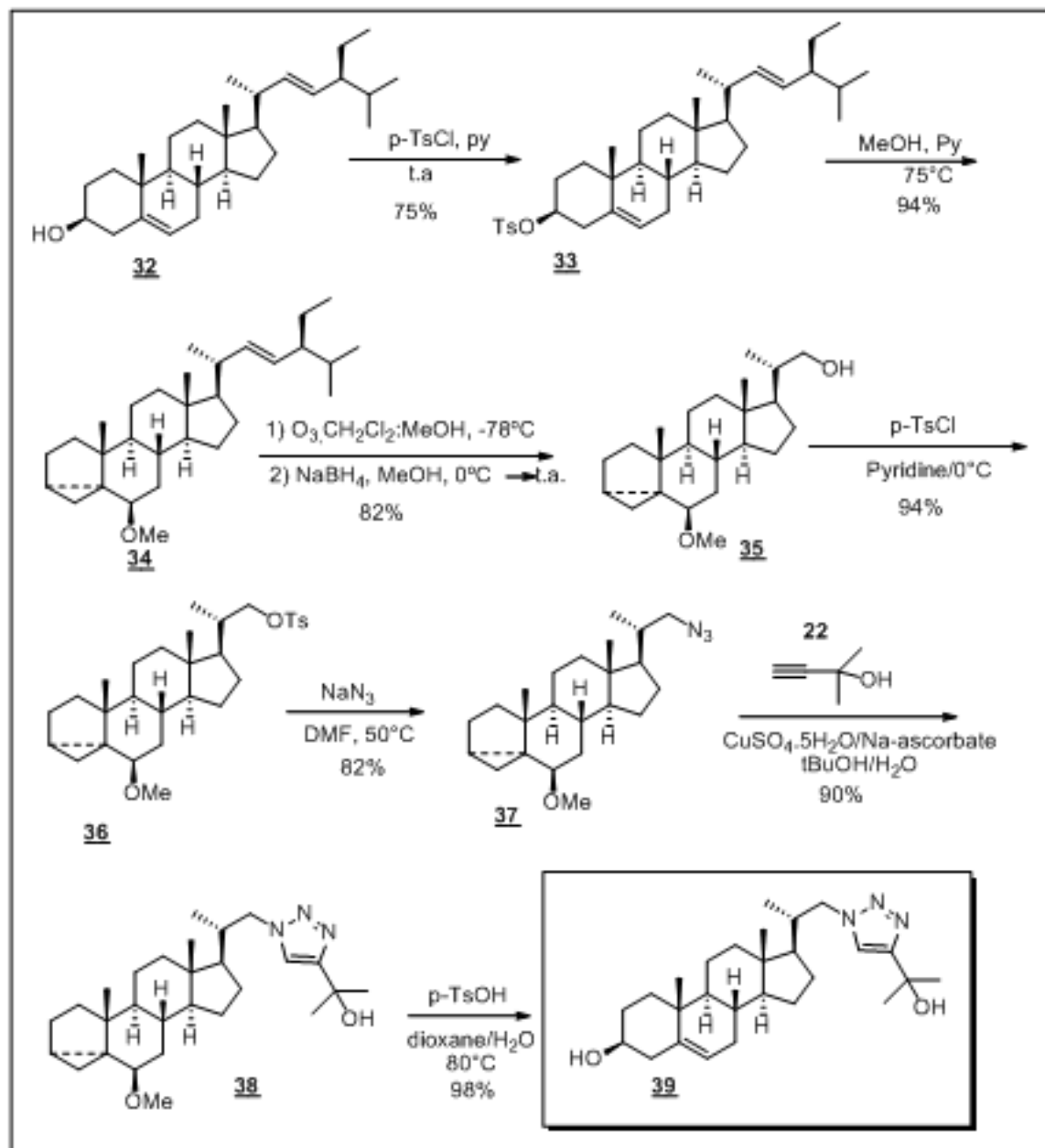


Schéma 65: Voie de synthèse du composé **39**

Le stigmastérol **32** est tosylé en utilisant du *p*-TsCl et de la pyridine donnant le composé **33** avec un rendement de 75%. Une méthanolyse en présence de pyridine à 75°C conduit au composé **34**³³². Ce dernier subit une coupure oxydante au niveau de la chaîne latérale avec de l'ozone pour donner le composé **35** (82%) après réduction de l'aldéhyde obtenu dans du MeOH de 0°C à la température ambiante. Le composé **36** (94 %) qui contient

un bon groupe partant est obtenu en fixant le tosylate sur le OH du composé **35** en utilisant du *p*-TsCl avec de la pyridine à 0°C. A partir de ce composé **36**, l'azide **37** est préparé, avec un rendement de 82 % par réaction de **36** avec du NaN₃ dans du DMF à température ambiante. Dans les mêmes conditions de préparation des composés **19** et **21**, nous avons préparé respectivement les composés **36** et **37** à partir de **35** avec des rendements respectifs de 94% et 82%. La réaction de cycloaddition [3+2] entre les composés **37** et **22** a donné le composé **38** avec un rendement de 90%, qui est déprotégé à son tour pour donner le composé **39** (98%). Les composés **38** et **39** peuvent être considérés comme des analogues triazolés du cholestérol. Cette synthèse d'un analogue du cholestérol à partir du stigmastérol s'est réalisée en sept étapes avec un rendement global de 39,30%. Tous les composés obtenus à partir de ces différentes étapes ont été confirmés par des analyses spectrales. Pour le composé **34**, nous avons le groupement méthoxy (OMe) qui apparaît à 3,28 ppm sous forme de singulet et le proton C4 apparaît sous forme de triplet à 0,61 ppm avec une constante de couplage de 4,3 Hz. Pour le composé **39** nous avons le CH en position 2 qui apparaît sous forme de multiplet à 3,52 ppm et le proton du CH du carbone n°5 du cycle triazolé apparaît à 7,41 ppm sous forme de singulet cf p247 et 249.

En résumé nous avons développé une voie rapide et efficace pour la synthèse d'analogues du stigmastérol contenant des hétérocycles azotés au niveau de leurs chaînes latérales en utilisant l'approche de la « click chemistry ». En revanche, la stratégie développée pourrait être utile pour la synthèse d'une série de nouveaux azastéroïdes en utilisant plusieurs alcools propargyliques disponibles dans le marché.

III.5. SYNTHESE DE COMPOSES BIS TRIAZOLES **45** ET **46** A PARTIR DE L'ACIDE TARTRIQUE.

Très répandu dans le règne végétal, l'acide tartrique L(+) est la seule forme naturelle. On le retrouve dans de nombreux fruits (figuier, tamarin...) mais il est plus concentré dans le raisin. Les trois stéréoisomères de l'acide tartrique D, L et méso ont été utilisés dans la synthèse des analogues synthétiques de FR258900, un produit naturel qui a une activité inhibitrice du glycogène phosphorylase et antihyperglycémiant *in vivo*³³³. Jalal Zahra et coll³³⁴ ont montré que le D-acide tartrique peut être transformé en L-galactoheptonamides c'est-à-dire la structure interne présente dans les analogues de moenomycine de type **2** (schéma 66).

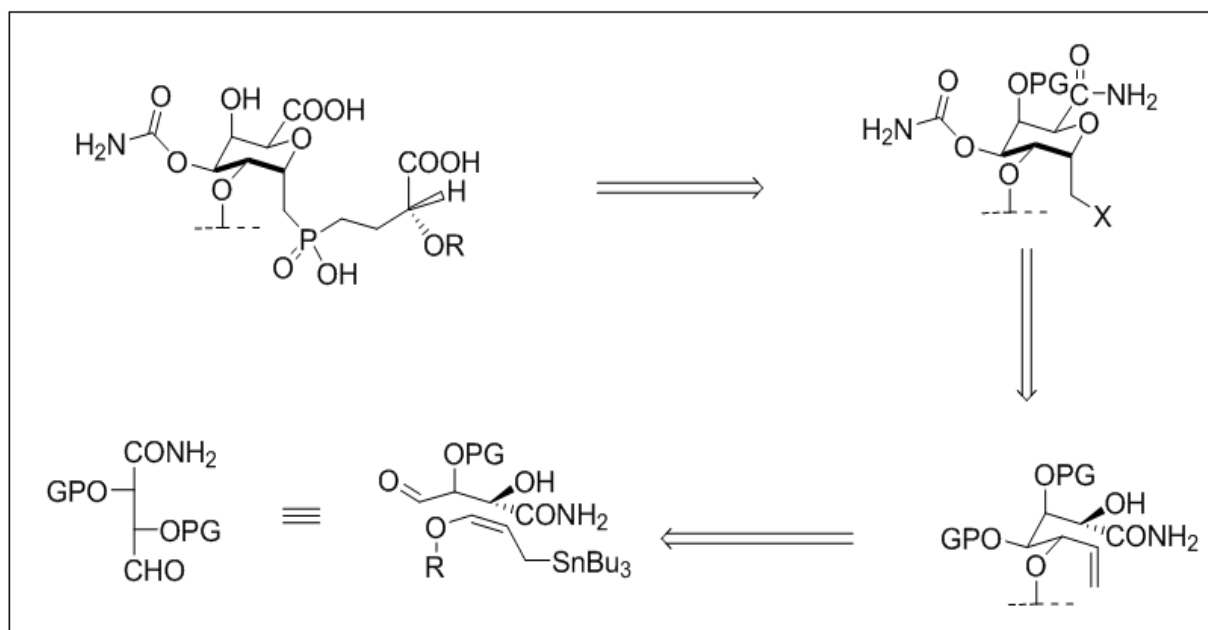


Schéma 66: Rétro-synthèse de la transformation du D-acide tartrique en L-galactoheptonamides

Grâce à son effet antioxydant aussi il est utilisé dans les graisses et les huiles où il permet d'éviter le rancissement. Le stress oxydatif est connu comme une anomalie qui accompagne la majeure partie des maladies. L'acide tartrique peut être utilisé comme synthon pour accéder à des composés asymétriques grâce à ses deux carbones asymétriques. Ainsi, pour accéder à des composés bistriazolés asymétriques nous utilisons l'acide tartrique ce qui permet de contrôler deux centres stéréogéniques. D'où l'objectif de notre étude dans cette partie. Pour ce faire nous avons adopté ce schéma réactionnel ci-dessous.

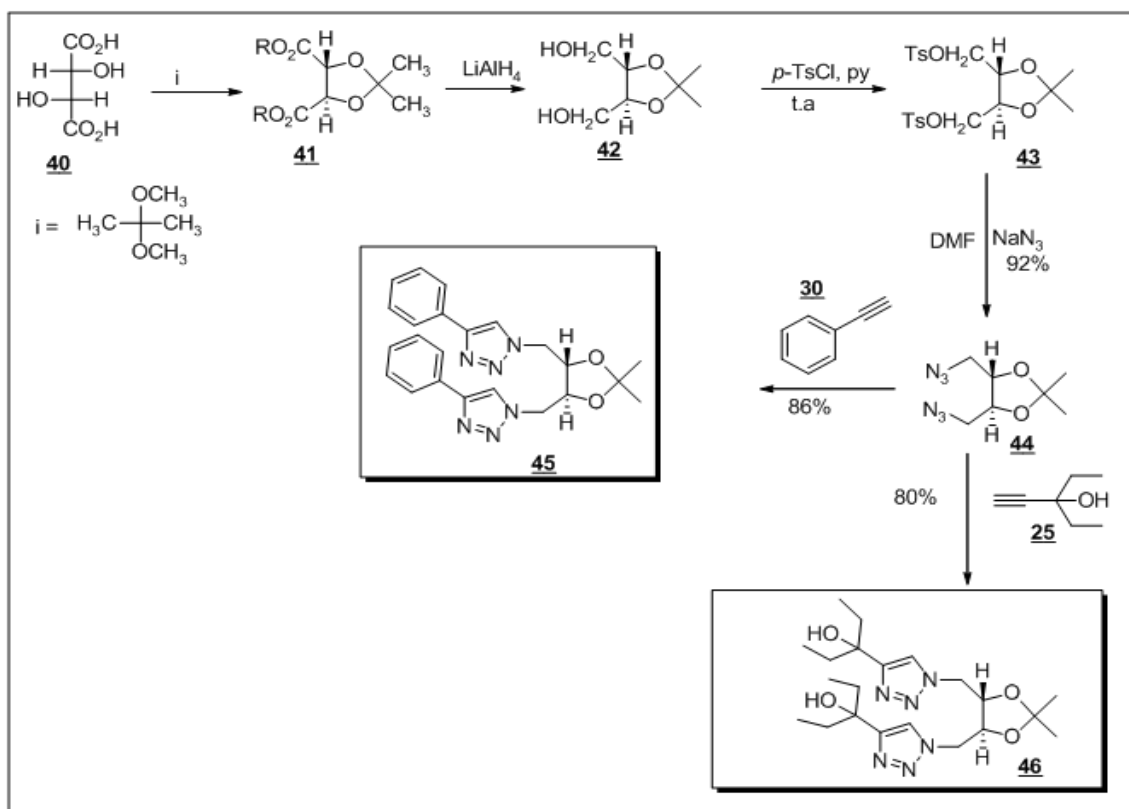


Schéma 67: Voie de synthèse des composés bistriazolés **45** et **46**

L'acide tartrique **40** mis en présence du 2,2-diméthoxypropane donne le diester acétal correspond **41**³³⁵. Ce dernier est réduit avec du LiAlH_4 pour donner l'acétal glycol composé **42**³³⁶. Le composé ditosylé **43** est obtenu en faisant réagir le $p\text{-TsCl}$ avec le composé **42**³³⁷. L'azide **44** est obtenu en faisant réagir avec **43** NaN_3 dans de la DMF avec un rendement de 92%. Le composé **44** réagit avec des dérivés acétyléniques **30** ou **25** pour donner respectivement les composés bistriazolés **45** et **46** avec des rendements respectifs de 86% et 80%. Au niveau de l'analyse spectrale des composés **45** et **46**, la présence du carbone n°5 (CH) du cycle triazolé pour lequel le CH avec un déplacement vers les 8 ppm permet de confirmer la formation du 1,2,3-triazole. Au niveau du composé **45** nous constatons des pics vers les 7 ppm dus à la présence des noyaux benzéniques. Les deux méthyles de l'acétal apparaissent sous forme de singulet avec une intégration de 6 H vers 1,5 ppm pour les deux composés.

Dans cette partie du travail nous avons essayé de développer une nouvelle stratégie de synthèse des hétérocycles azotés à partir de l'acide tartrique. Le rendement global de la synthèse de **45** est de 79,12% à partir de **43** en deux étapes. Alors que l'accès à **46** est réalisé avec un rendement de 73,60% sur deux étapes également. Ces molécules synthétisées ont une activité optique avec des pouvoirs rotatoires spécifiques de $-38,76$ dans du CHCl_3 à $23\text{ }^\circ\text{C}$ pour le composé **46** et $+82,31$ dans du CHCl_3 à $23\text{ }^\circ\text{C}$ pour le composé **45**. L'acide tartrique a donc permis de préparer des composés bistriazolés énantiomériquement purs.

IV. CONCLUSION

En résumé nous pouvons dire que les deux grandes méthodes utilisées nous ont permis d'accéder à plusieurs composés avec des rendements allant de bons à très bons. La méthode de la diazocopulation qui permet de synthétiser les triazènes n'est pas toujours favorable pour la formation de certains composés. D'où la nécessité d'avoir recours à d'autres notamment la préparation du sel de diazonium sulfo-silicaté. Quant à la « click chemistry » qui nous a permis d'accéder aux composés triazolés, elle donne de bons rendements avec un temps de réaction très court de 30 mn au niveau de la méthode « one pot ».

CHAPITRE VII : SYNTHESE DES LIQUIDES IONIQUES A BASE DE TRIAZOLIUM ET LEUR UTILISATION DANS LA REACTION DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

I. INTRODUCTION

La réaction de Morita-Baylis-Hillman est une réaction qui permet la formation de la liaison C-C organocatalysée qui est devenue l'une des réactions les plus utilisés en synthèse organique³³⁸. Elle peut être définie comme une addition de composés carbonylés α , β insaturés à des aldéhydes pour donner des composés α -méthylène- β -hydroxycarbonyle.

Par ailleurs un certain nombre de contraintes est connu pour sa réalisation surtout concernant sa durée de la réaction et son rendement. Dans la littérature beaucoup de travaux ont été réalisés pour améliorer sa durée et le rendement. Alioune et *coll*³³⁹ ont étudié l'utilisation de liquides ioniques à base de cation 1,2,3-triazolium en présence d'acide de Lewis dans différents solvants pour améliorer cette réaction de Morita-Baylis-Hillman (schéma 70). Pour compléter ce travail nous nous sommes fixés comme objectif de synthétiser certains composés à partir de cette réaction en utilisant le DABCO et un liquide ionique à base du cation 1,3,4-trialkyl-1,2,3-triazolium **50** (figure 35). Ce dernier est chimiquement inerte dans des conditions basiques³⁴⁰. Le choix du liquide ionique est dû au fait qu'il était le plus efficace dans la réaction de MBH en présence de Yb (OTf)₃ dans du CH₂Cl₂ (Tableau XIII, entrée 4, ligne 3), lors de l'étude réalisée par Alioune et *coll*.

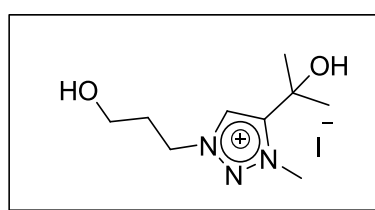


Figure 25: 1,3,4-trialkyl-1,2,3-triazolium

SYNTHÈSE DES LIQUIDES IONIQUES A BASE DE TRIAZOLIUM ET LEUR UTILISATION DANS LA
REACTION DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

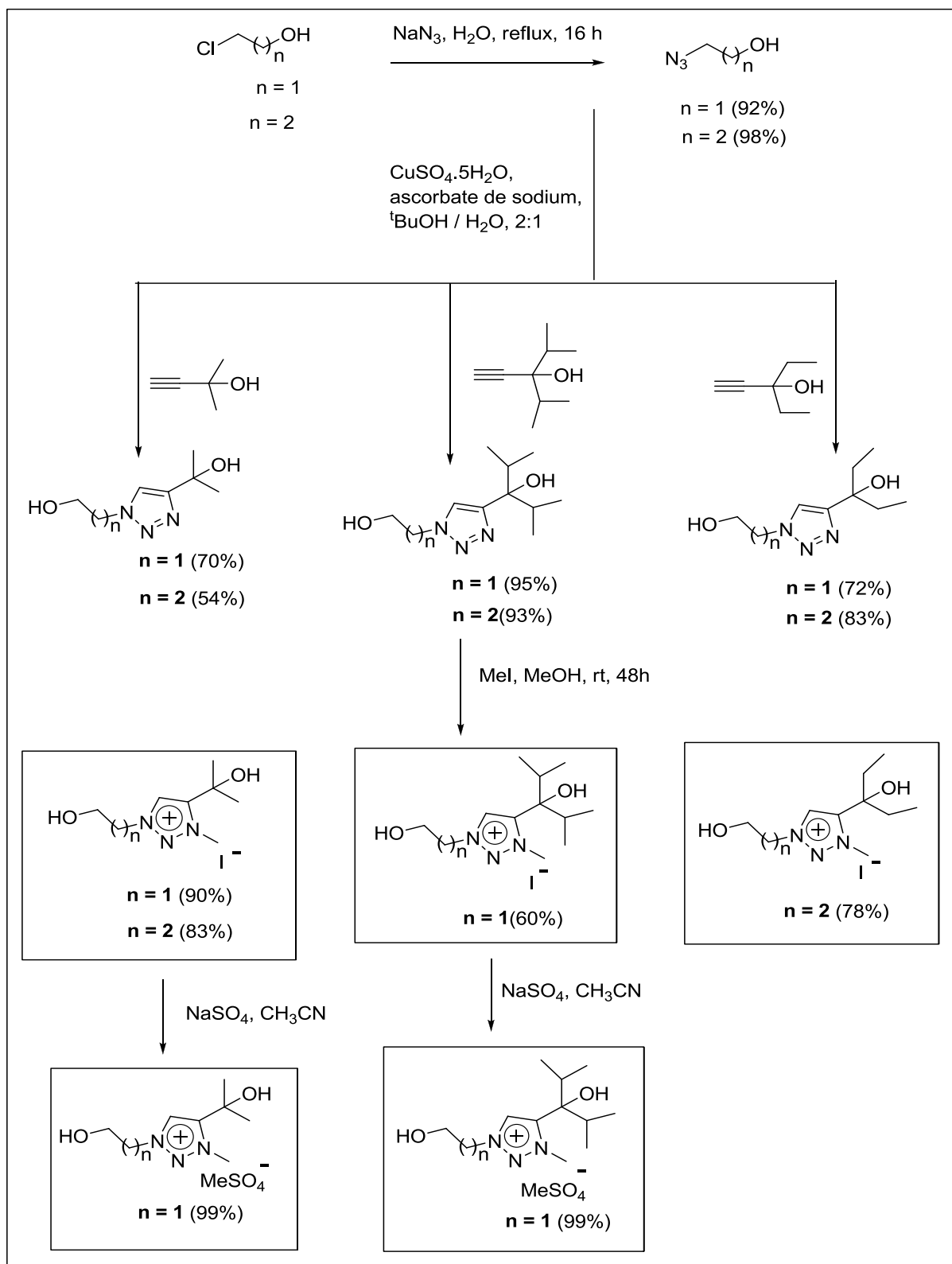


Schéma 68: Voies de synthèse des différents liquides ioniques triazolium³³⁹

SYNTHÈSE DES LIQUIDES IONIQUES À BASE DE TRIAZOLIUM ET LEUR UTILISATION DANS LA RÉACTION DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

Dans cette étude, cinq liquides ioniques synthétisés ont été évalués dans la réaction de MBH en faisant varier les solvants et des acides de Lewis. Les résultats obtenus ont été répertoriés dans le tableau XIII:

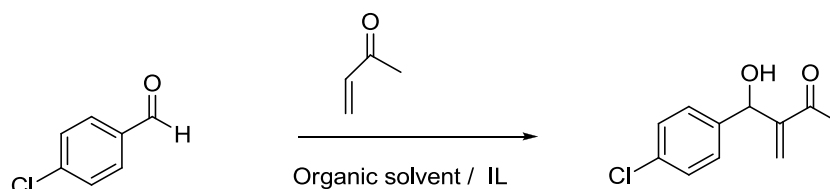


Schéma 69: Schéma général de la réaction de MBH avec un solvant organique et un liquide ionique

Tableau XIII: Liquides ioniques avec cation triazolium dans la réaction de MBH dans différents solvants avec quelques acides de Lewis³³⁹

Entrée	LI	Solvant	Acide de Lewis	Temps (jour)	Rdt (%)
1		DMF		9	0
		CH ₃ CN		14	0
2		CH ₂ Cl ₂		3	0
		CH ₂ Cl ₂	BBr ₃	4	0
		CH ₂ Cl ₂	InCl ₃	7	0
3		CH ₃ CN	BF ₃ .Et ₂ O	3	0
4		CH ₂ Cl ₂	Yb(OTf) ₃ (0, 5 équiv)	1,5	10
		CH ₂ Cl ₂	Yb(OTf) ₃ (0, 75 équiv)	1,5	45
		CH ₂ Cl ₂	Yb(OTf) ₃ (1 équiv)	1,5	53
5		CH ₂ Cl ₂	Yb(OTf) ₃ (1 équiv)	2	49

Le tableau a montré que les meilleurs résultats étaient obtenus avec un rendement de 53% et un temps de réaction de 1,5 jour (entrée 4, ligne 3), ce qui nécessite une amélioration. Dans cette série de liquides ioniques utilisés dans la réaction de MBH seuls les LIs au niveau des entrées 4 et 5 ont donné des produits de Baylis-Hillman. L'entrée 4 donne les meilleurs résultats avec un temps de réaction de 1,5 jour dans du CH_2Cl_2 avec le $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ comme acide de Lewis dans les proportions de 0,5 équiv ; 0,75 équiv et 1 équiv qui donnent respectivement 10%, 45% et 53%. L'entrée 5 montre un LI appliqué dans la réaction de MBH dans du CH_2Cl_2 et $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (1 équiv) comme acide de Lewis qui donne un rendement de 49 % pour un temps de réaction de 2 jours.

Dans le cadre de notre travail nous avons choisi le liquide ionique qui donne le meilleur résultat afin de pouvoir l'améliorer d'avantage. En plus, dans la littérature il a été montré que le proton du carbone C2 des cations 1,3-dialkylimidazolium était acide et qu'il pouvait être arraché en milieu basique pour conduire à la formation de produits secondaires.

Récemment certaines études ont montré que le mécanisme réactionnel de la réaction de MBH contenait une étape appelée RDS (rate-determining step)³⁴¹. Ceci est expliqué par la présence de la fonction hydroxyle sur la chaîne latérale du liquide ionique qui participe au mécanisme (schéma70).

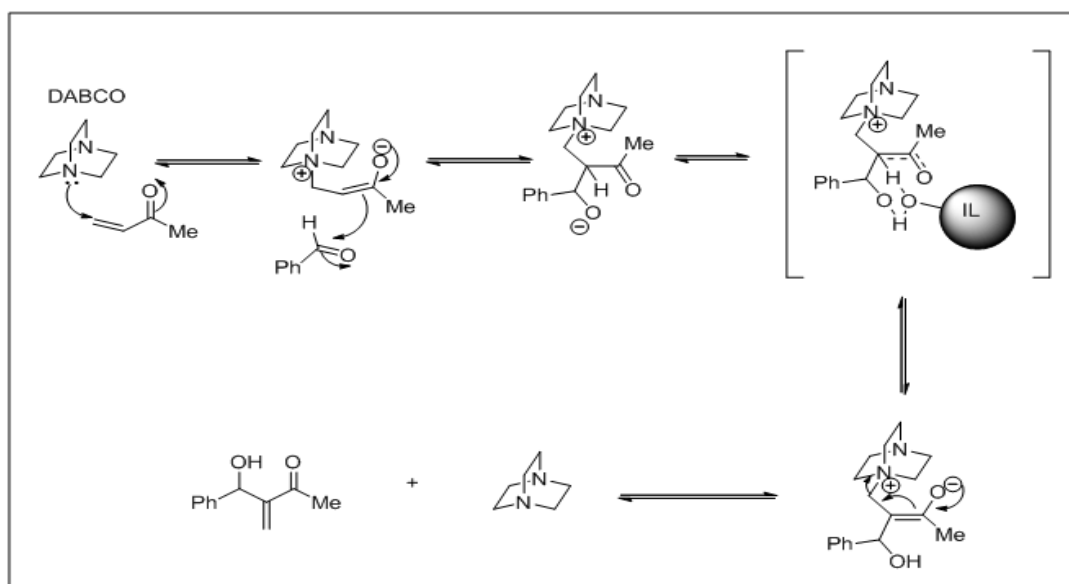


Schéma 70: Mécanisme de la réaction de MBH avec un liquide ionique

II. SYNTHÈSE DU LIQUIDE IONIQUE

Avant d'utiliser le liquide ionique dans la réaction de MBH, nous avons dû le synthétiser. Pour ce faire nous avons adopté le schéma 71.

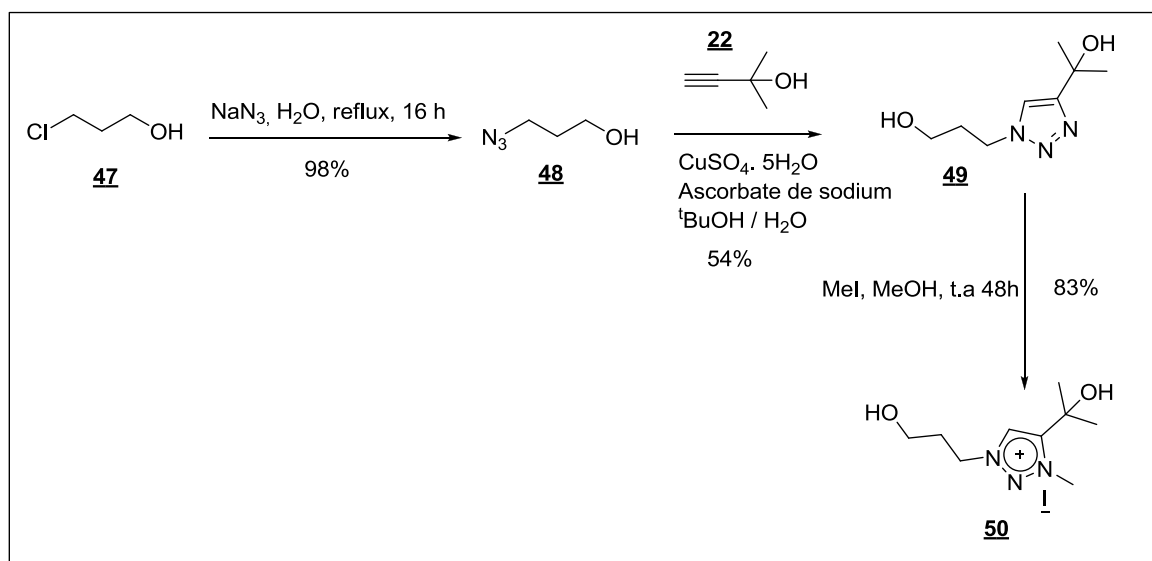


Schéma 71: Voie de synthèse de 1,3,4-trialkyl-1,2,3-triazolium

L'azide **48** a été obtenu à partir du dérivé chloré **47** disponible sur le marché avec un rendement de 98%. Il est converti en un dérivé 1,3,4-trialkyl-1,2,3-triazole **49** (54%) qui conduit au liquide ionique **50** (83%) par réaction avec de l'iodure de méthyle à température ambiante. Ainsi le liquide ionique est obtenu en trois étapes avec un rendement global de 43,92%. Avec ce liquide ionique, nous avons décidé de voir son aptitude à réagir comme base dans la réaction de Morita-Baylis-Hillman du *p*-chlorobenzaldéhyde avec plusieurs autres composés.

III. APPLICATION DU LIQUIDE IONIQUE DANS LA RÉACTION DE MBH

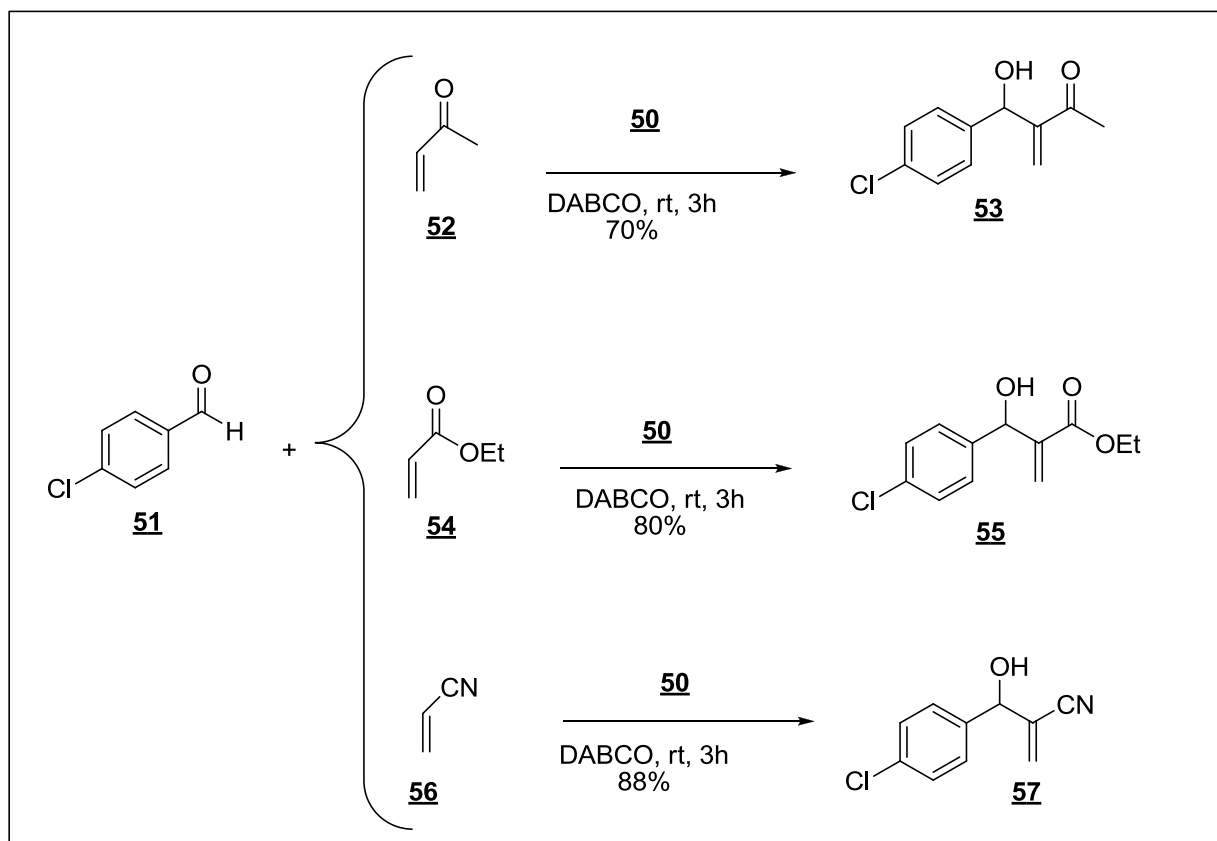


Schéma 72: Application du liquide ionique **50** dans la réaction de MBH

Le schéma 72 montre les différents réactifs utilisés avec leur rendement. Le *p*-chlorobenzaldéhyde est mis à réagir avec le vinyl cétone **52**, l'éthyl acrylate **54** ou l'acrylonitrile **56** en présence du DABCO et le LI **50** à la température ambiante pendant 3h. Ce qui donne les composés **53**, **55** et **57** avec des rendements respectifs de 70%, 80% et 88%.

En résumé nous pouvons dire que la réaction de MBH sans la présence d'un acide de Lewis avec un liquide ionique minutieusement choisi en présence du DABCO a donné de très bons résultats. En effet, la durée de la réaction est passée de 37 h à 3 h avec des rendements respectifs allant de 53% à 88%. Le meilleur rendement est obtenu avec l'acrylonitrile avec 88% de rendement et s'en suit l'éthyl acrylate avec 80% de rendement et enfin la vinyl cétone avec 70% de rendement. En effet, plus le groupement est électro-attracteur plus le couplage est facile. Dans le cadre de ce travail des perspectives sont ouvertes sur l'application des liquides ioniques sur d'autres types de réactions importants. La synthèse des liquides chiraux pour leurs applications dans les réactions asymétriques est un exemple. Ainsi nous avons tenté de préparer deux liquides ioniques chiraux à partir des analogues de la vitamine D₃. Comme

nous l'avons évoqué dans le chapitre III, l'application de ces liquides ioniques chiraux sur la réaction de MBH nous permettra d'avoir une bonne sélectivité des produits de Baylis-Hillman. La synthèse de ces LIs chiraux a donné des rendements moyens 45% pour le composé **58** et 52 % pour le composé **59** (schéma 73). Un problème majeur a été noté sur la durée des réactions qui était de 7 jours.

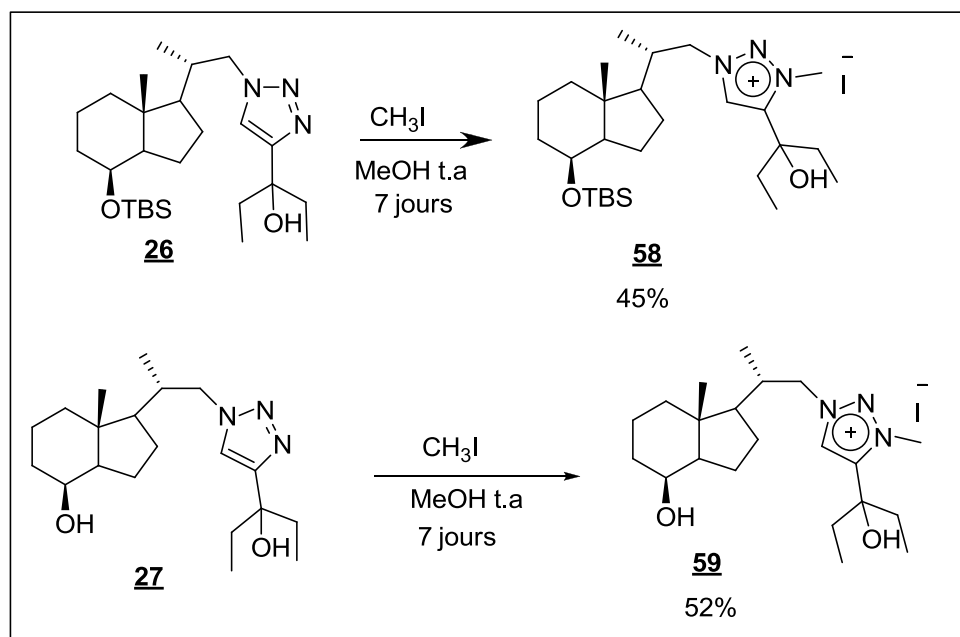


Schéma 73: Synthèse des liquides ioniques chiraux **58** et **59**

IV. CONCLUSION

L'application d'un Liquide ionique à base de cation triazolium dans la réaction de MBH a donné de bons résultats. Les rendements des composés obtenus vont de 70 à 88% avec un temps de réaction de 3h. Des liquides ioniques à base de cations triazolium chiraux ont été synthétisés dans cette partie du travail avec des rendements moyens et un temps de réaction très long 7 jours. Ces LIs chiraux peuvent être appliqués dans la réaction de MBH dans le but d'orienter l'asymétrie des adduits de Baylis-Hillman.

CHAPITRE VIII : TESTS D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES TRIAZENES ET DES 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUBSTITUES.

I. INTRODUCTION

L'étude de l'activité antibactérienne peut être réalisée par trois méthodes :

- les deux sont des techniques de dilution, l'une en milieu liquide, l'autre en milieu gélose. Dans ces méthodes, la gamme de concentrations variables de l'antibiotique est réalisée dans une série de tubes ou de boîtes de pétri.
- la troisième technique est une technique de diffusion dans laquelle le gradient de concentrations de l'antibiotique est réalisé par diffusion dans la gélose à partir du centre³⁴².

II. TESTS BIOLOGIQUES

II.1. TEST DE SENSIBILITE

➤ Procédé de diffusion sur disque d'agar

Cette méthode³⁴³ est adaptée à un organisme qui se développe rapidement au cours de la nuit à 35-37°C.

3,8 g de Muller Hinton Agar est ajoutée à 100 ml d'eau distillée et autoclavé à 121 °C pendant 15 mn et on les verse dans les boîtes de pétri stériles jusqu'à une épaisseur uniforme d'environ 4 mm et on laisse la gélose se fixer à la température ambiante avant de les utiliser.

Les microorganismes ont été inoculés dans le milieu de peptone et on incube à 37 °C pendant 3-4 heures ce qui a été utilisé comme inoculum.

Un coton-tige stérile a été introduit dans la suspension bactérienne, puis tourné et comprimé contre la paroi du tube à essai de manière à exprimer l'excès de liquide. La surface de la plaque a été inoculée avec l'écouvillon. Pour être assuré que la croissance est uniforme et confluyente(ou semi-confluyente) l'écouvillon est passé trois fois sur toute la surface, en répétant le procédé, en prenant soin de la deuxième et de la troisième fois sous la flamme. Les composés ont été dissous dans du diméthylsulfoxyde (DMSO). Les disques standards de l'érythromycine (15µg/disque) et tétracycline (30µg/disque) avec des diamètres de 6 mm ont

été utilisés comme témoins positifs et le DMSO pour préparer les composés a été utilisé comme témoin négatif. Les boîtes ont été incubées pendant une nuit à 37°C pendant 18-24 heures. L'activité antibactérienne a été évaluée par la mesure de la zone d'inhibition. Les résultats sont donnés à 30 mg/mL, 5 mg/mL et 1 mg/mL dans le tableau XIV.

Les composés préparés ont été criblés pour leur activité antibactérienne contre cinq souches : trois souches à gram négatif

- *Escherichia coli* ATCC 25921,
- *Enterococcus faecalis* ATCC 29212,
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27253)

Une souche à gram positif : *Staphylococcus aureus* ATCC 38213

Un champignon (*Candida albicans* ATCC 24433).

L'antibiogramme a été effectué par la méthode de diffusion en milieu gélosé. Les tests ont été effectués sur des disques non imprégnés de diamètre 6 mm et les disques ont été imprégnés avec 40 µl de la solution à évaluer.

Tableau XIV: Tests de sensibilité des 1,2,3-triazènes

Entrée	Souches Produits C (g/ml)	<i>E.coli</i> ATCC 25921 G(-)			<i>E.faecalis</i> ATCC 29212 G(-)			<i>S.aureus</i> ATCC 38213 G(+)			<i>P.aeruginosa</i> A TCC 27253 G(-)			<i>C.albicans</i> ATC C 24433		
		30	5	1	30	5	1	30	5	1	30	5	1	30	5	1
1	2a	12	10	6	14	13	10	12	11	6	22	8	6	20	11	9
2	2b	6	6	6	14	13	10	12	9	6	6	6	6	10	9	7
3	3a	7	6	6	10	9	8	12	9	9	14	9	6	10	9	8
4	3b	22	20	13	12	9	6	15	10	6	6	6	6	17	13	6
5	4a	6	6	6	6	6	6	10	9	6	6	6	6	20	14	10
6	4b	6	6	6	13	12	10	11	10	6	6	6	6	13	12	10
7	5a	9	8	6	6	6	6	14	6	6	6	6	6	6	6	6
8	5b	8	7	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
9	5c	13	11	10	6	6	6	6	6	6	12	11	6	10	10	9
10	6a	8	7	6	6	6	6	11	6	6	6	6	6	12	10	9
11	6b	6	6	6	6	6	6	6	6	6	18	11	6	11	10	8
12	6c	6	6	6	9	7	6	6	6	6	6	6	6	10	9	8
13	7a	13	11	6	11	11	6	14	11	6	7	7	6	8	6	6
14	8a	6	6	6	6	6	6	9	6	6	12	9	6	10	7	6
15	8b	6	6	6	6	6	6	6	6	6	10	8	6	9	8	6
16	9b	12	11	9	7	6	6	10	6	6	8	6	6	10	8	6
17	10b	8	7	6	13	13	12	13	13	12	6	6	6	9	8	7
DMSO		6			6			6			6			6		
Erythromycine (15µg /disc)		6			6			24			22			6		
Tétracycline (30 µg /disc)		6			6			25			18			6		

L'étude de la sensibilité des souches bactériennes a été réalisée pour dix sept triazènes. Une souche est considérée sensible si le diamètre d'inhibition est supérieur ou égal à 10 mm. Seul le composé **5b** n'est actif à aucune souche parmi les souches testées aux concentrations de 1, 5 et 30 mg/mL. Il en est de même que pour le DMSO pris comme témoin négatif pour lequel toutes les souches donnent un diamètre d'inhibition de 6 mm. Il n'y a donc aucune sensibilité des souches testées face au DMSO, le diamètre d'inhibition est de 6 mm donc inférieur à 10 mm.

Le plus large spectre d'activité a été noté sur le composé **2a** (entrée 1) qui est actif sur toutes les souches avec des diamètres allant de 10 à 20 mm. Ensuite nous avons le composé **3b** (entrée 4) qui est actif sur quatre souches avec des diamètres allant de 10 à 14 mm mais ne présente aucune activité sur le *P.aeruginosa*. Le plus grand diamètre d'inhibition, de 22 mm,

a été obtenu à 30 mg/mL avec le composé **3b** sur *E. coli*. Même à 5 mg/mL le diamètre d'inhibition est de 20 mm. A 30 mg/mL du composé **2a** sur le *P. aeruginosa*. Nous avons aussi un diamètre de 20 mm obtenu avec le *C. albicans* à 30 mg/mL du composé **2a** et 30 mg/mL du composé **4a** (entrée 5) et avec *E. coli* à 5 mg/mL du composé **3b**. La souche la plus sensible aux triazènes et triazoles testés, dans les concentrations 1, 5 et 30 mg/mL, est *Candida albicans* qui est sensible à quinze composés sur les dix sept.

La souche *S. aureus* (Gram (+)) est sensible sur huit composés (entrées 1, 2, 3, 4, 6, 7, 13 et 17) avec des diamètres d'inhibition allant de 10 à 15 mm à la même concentration de 30 mg/mL à l'exception du composé **10b** (entrée 17) qui est actif jusqu'à la concentration de 1 mg/mL sur la même souche. Ceci est très intéressant du fait que le *S. aureus* est l'une des bactéries les plus résistantes face aux antibiotiques et elle est la souche la plus rencontrée dans les centres de santé.

Du point de vue structural, nous remarquons que les 1,3-bisaryltriazènes (entrées 1-6) sont plus actifs avec l'aniline ou le para chloroaniline en position 1 et l'imidazole, le 2-méthylimidazole et l'éthylimidazole en position 3. Dans ce groupe de composés, ceux qui contiennent le chlore en para ont un plus grand spectre d'activité.

Tableau XV: Tests de sensibilité des 1,2,3-triazoles

Entrée	Souches Produits C (mg/mL)	<i>E.coli</i> ATCC 25921			<i>E.faecalis</i> ATC C 29212			<i>S.aureus</i> ATC C 38213			<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27253			<i>C.albicans</i> AT CC 24433		
		30	5	1	30	5	1	30	5	1	30	5	1	30	5	1
1	11a	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	8	7	6
2	11b	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
3	11c	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4	11d	10	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	10	7	6
5	12a	6	6	6	6	6	6	6	6	6	12	10	7	9	8	6
6	12b	13	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	10	6	6
7	12c	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	12	9	7
8	13	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	9	8	6
9	14	6	6	6	6	6	6	6	6	6	14	6	6	10	9	9
10	46	6	6	6	6	6	6	9	6	6	6	6	6	6	6	6
DMSO		6			6			6			6			6		
Erythromycine (15µg /disc)		6			6			24			22			6		
Tétracycline (30 µg /disc)		6			6			25			18			6		

Dans ces composés triazolés cinq composés sur les dix sont actifs avec des diamètres allant de 10 à 14 mm. Ils sont tous actifs avec une concentration de 30 mg/mL. La souche la plus sensible est le *Candida albicans* qui l'est sur quatre composés **11d**, **12b**, **12c** et **14**.

Tableau XVI : Tests de sensibilité des analogues de la vitamine D₂ triazolés

Entrée	Produits C (mg/mL)	<i>E.coli</i> ATCC 25921			<i>E.faecalis</i> ATC C 29212			<i>S.aureus</i> ATC C 38213			<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27253			<i>C.albicans</i> AT CC 24433		
		30	5	1	30	5	1	30	5	1	30	5	1	30	5	1
1	23	23	20	13	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
2	24	12	11	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
3	26	14	12	11	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4	27	11	9	6	6	6	6	9	6	6	6	6	6	9	8	6
5	29	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
6	31	6	6	6	6	6	6	9	6	6	6	6	6	9	8	6
DMSO		6			6			6			6			6		
Erythromycine (15µg /disc)		6			6			24			22			6		
Tétracycline(30 µg /disc)		6			6			25			18			6		

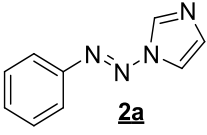
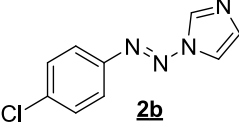
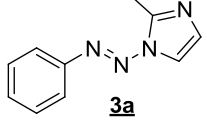
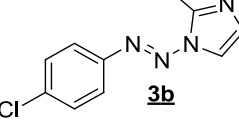
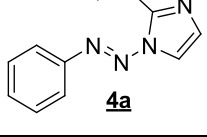
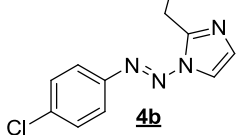
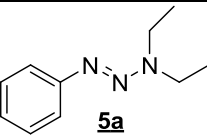
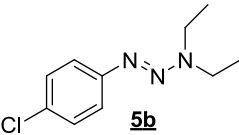
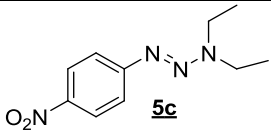
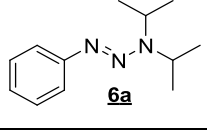
Dans ce groupe de composés seule *Escherichia coli* est sensible aux composés **23** (entrée 1), **24** (entrée 2) et **26** (entrée 3) avec des diamètres d'inhibition allant de 11 à 23 mm. Pour les composés **23** et **26** respectivement jusqu'à la concentration de 1 mg/mL nous notons une sensibilité avec un diamètre de 13 mm et 11 mm. Par ailleurs au niveau du composé **24** qui correspond à la forme déprotégée de **23**, nous avons une résistance de la souche à 1 mg/mL. Le composé **27**, forme déprotégée du composé **26**, n'est active que sur *E.coli* également avec un diamètre d'inhibition de 11 mm. Il semble que la forme protégée soit plus active que la forme où l'hydroxyle est libre. Cette tendance pourra peut être se confirmer avec la détermination des CMI.

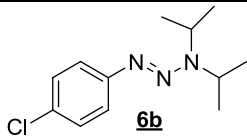
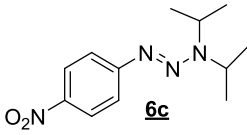
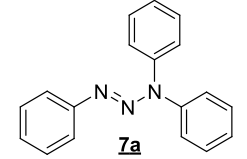
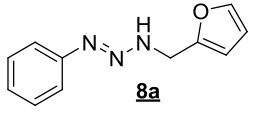
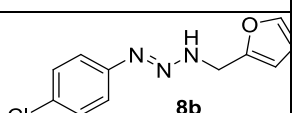
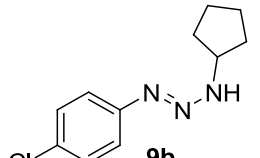
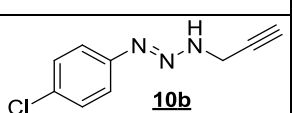
II.2. DETERMINATION DE LA CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (CMI)

II.2.1. Concentrations minimales inhibitrices des triazènes

La concentration minimale inhibitrice a été définie comme étant la plus faible concentration du composé permettant d'inhiber la croissance des microorganismes³⁴⁴. Pour déterminer les CMI nous avons réalisé des gammes de dilution qui permettront de déterminer, pour chaque composé, la plus faible concentration pour laquelle les souches sont sensibles. Ces CMI sont regroupées dans les tableaux XVII, XVIII et XIX.

Tableau XVII: Les CMI des triazènes testés en μM

Entrée	Produits	<i>E.coli</i> ATCC 25921 G(-)	<i>E.faecalis</i> ATCC 29212 G(-)	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27253G(-)	<i>S.aureus</i> ATCC 38213 G(+)	<i>C.albicans</i> ATCC 24433
1	 2a	14, 5	2, 9	29	14, 5	5, 8
2	 2b	--	4, 8	-	24, 2	4, 8
3	 3a	161	5, 4	27	5, 4	1, 7
4	 3b	0, 56	22, 66	-	22, 66	11, 33
5	 4a	-	-	-	24, 97	6, 24
6	 4b	-	4, 26	-	10, 65	2, 66
7	 5a	28, 21	-	-	42, 31	-
8	 5b	141, 72	-	-	-	-
9	 5c	0, 28	2, 25	2, 25	-	4, 50
10	 6a	146, 13	-	-	73, 06	2, 43

Entrée	Produits	<i>E.coli</i> ATCC 25921 G(-)	<i>E.faecalis</i> ATCC 29212 G(-)	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27253 G(-)	<i>S.aureus</i> ATCC 38213 G(+)	<i>C.albicans</i> ATCC 24433
11	 6b	1, 04	-	-	-	1, 04
12	 6c	NA	19, 97	-	-	4
13	 7a	1, 14	9, 14	-	1, 14	1, 14
14	 8a	-	-	24, 85	149, 10	24, 85
15	 8b	-	-	21, 21	-	21, 21
16	 9b	4, 47	134, 11	1, 40	134, 11	22, 37
17	 10b	0, 32	0, 64	0, 32	0, 64	5, 16

- : non actif

E. coli : *Escherichia coli*

E. faecalis : *Entérécoccus faecalis*

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

C. albicans : *Candida albicans*

Le tableau XVII regroupe les CMI concernant tous les triazènes sur les cinq souches. Ces CMI sont comprises entre 0,28 μM , dans le meilleur des cas et, 149,10 μM dans le pire des cas lorsque les souches sont sensibles.

P. aeruginosa est la souche la moins sensible parmi les cinq qui ont été évaluées. En effet, *P. aeruginosa* est sensible à sept triazènes sur les dix sept. Les CMI relevées sont très bonnes pour les composés **10b** (0,32 μM) et **9b** (1,40 μM) des 1-(*p*-chlorophényl)-3-alkyltriazène. La substitution par un groupement furfuryle entraîne une baisse de la sensibilité puisqu'on passe à des CMI de 21,21 et 24,85 μM pour respectivement **8b** et **8a** (entrées 15, 16). Des résultats similaires sont observés lorsque l'azote n°3 est inclus dans un cycle imidazole substitué ou non en 2 par un méthyle : **3a** (27 μM) et **2a** (29 μM). Ces valeurs restent de bonnes sensibilités. *P. aeruginosa* montre également une très bonne sensibilité du composé **5c** avec une CMI de 2,25 μM . C'est une 1-*p*-nitrophényl-3,3-bisalkyltriazène, le seul à présenter une activité sur *P. aeruginosa*.

Ces premiers résultats pourraient laisser penser que la substitution en 3 par un alkyle pourrait avoir un effet positif sur l'activité face à *P. aeruginosa*.

Candida albicans, un champignon, présente la plus large sensibilité, puisqu'il est sensible à quinze triazènes sur les dix sept évalués. Les CMI mesurées vont de 1,04 μM (entrée 11, 66) à 24,85 μM (entrée 14, **8a**) ce qui constitue une très bonne sensibilité. Seuls les composés **5a** et **5b** n'ont pas montré d'activité face à *C. albicans*. La sensibilité de *C. albicans*, face aux triazènes, peut être scindée en deux groupes :

- les triazènes avec une très bonne sensibilité allant de 1,04 μM à 1,33 μM ,
- les triazènes avec une bonne sensibilité allant de 21,21 μM à 24,85 μM .

Ce deuxième groupe renferme les triazènes substitués en 3, par un furfuryle ou un cyclopentyle. Le cycle pourrait être à l'origine de la baisse de sensibilité par rapport aux substituants alkyle linéaires tels que l'isopropyle (entrée 10-12) avec des CMI de 1,04 μM à 4 μM .

Les très bonnes CMI sont observées avec ces 3-bisalkyltriazènes. La présence du chlore sur le noyau benzénique semble avoir un rôle bénéfique sur l'activité. En effet, les composés **6b**, **3a** et **2b** donnent de très bonne CMI qui sont 1,04 μM (entrée 11), 1,14 μM (entrée 13) et 4,8 μM (entrée 2).

Staphylococcus aureus montre une moins bonne sensibilité puisqu'à l'exception des triazènes **10b** (0,64 μ M, entrée 17), **7a** (1,4 μ M, entrée 13) et **3a** (5,4 μ M, entrée 3), les CMI sont de 10,65 μ M à 149,10 μ M. On constate que *Staphylococcus aureus* présente une faible sensibilité, en général, aux 3-alkyltriazènes où l'on a des CMI de 73,06 μ M à 149,10 μ M et même des absences de sensibilité exception faite des composés **10b** et **5a**. Le composé **5a** (entrée 7) montre une CMI de 42,31 μ M alors que le composé **10b** avec excellente CMI de 0,64 μ M possède la meilleure activité sur *Staphylococcus aureus*. Les triazènes 3-imidazoles présente les meilleures activités que les 3-alkyltriazènes, leur CMI va de 5,4 μ M à 24,97 μ M. Le composé **7a** (entrée 13), un composé 3,3-bisphényltriazène, présente également une excellente CMI de 1,14 μ M.

En ce qui concerne *Enterococcus faecalis* nous avons une excellente activité du composé **10b** (entrée 17), un 3-propynyltriazène, avec une CMI de 0,64 μ M. *Enterococcus faecalis* montre une très bonne sensibilité aux triazènes imidazolés avec des CMI de 2,9 μ M à 22,66 μ M exception faite de **4a** (entrée 5) qui est inactif. Dans ce groupe on constate que la substitution du 1-phényle par un chlore montre une moins bonne activité face au 1-phényle non substitué (entrée 1-4) sauf, dans le cas des composés **4a** et **4b** (entrées 5, 6). L'effet du chlore sur l'activité semble se réitérer pour les composés **5** (entrées 7-9) pour lesquels seul le 1-(p-nitrophényle) montre une très bonne activité (2,25 μ M). Ceci semble militer pour le fait que le groupe nitro, désactivant, agirait positivement sur l'activité sur *Enterococcus faecalis*. Même si l'activité est un peu plus faible pour le triazène **6c** par rapport au **5c**. On voit que là également seul le composé nitro est actif sur *E. faecalis* dans cette série 3,3-bisisopropyltriazène. Le composé 3,3-bisphényltriazène **7a** (entrée 13) possède une bonne CMI pour *Enterococcus faecalis* qui est de 9,14 μ M.

Avec la souche *Escherichia coli* nous observons les résultats extrêmes à savoir la meilleur CMI en ce qui concerne le composé **5c** (entrée 9), une 1-(nitrophényl) triazène, avec une CMI de 0,28 μ M, mais également une CMI de 161 μ M pour **3a** (entrée 3), la moins bonne de toutes.

Dans le cas des composés de la série **5** (entrée 7-9) nous constatons également une meilleure activité pour le composé 1-(p-nitrophényl) (**5c**, 0,28 μ M) que le 1-(p-chlorophényl) (**5b**, 141,72 μ M). Ce résultat est en contradiction avec les composés de la série **6** (entrée 10-12) où l'on n'observe pas d'activité pour le 1-(p-nitrophényl) alors que le 1-(p-chlorophényl) composé **6b** possède une excellente CMI pour *Escherichia coli* qui est de 1,04 μ M.

Escherichia coli est la souche qui a donné les meilleures CMI lorsque les molécules testées sont actives (0,28 ; 0,32 ; 0,56 ; 1,04 et 1,14 μM). Ces meilleurs résultats sont surtout observés pour les 3-alkyltriazènes.

Une autre façon de considérer ces résultats et de noter que le composé **10b** (entrée 17) est celui qui non seulement présente le plus large spectre d'activité (actif sur les cinq souches), mais également c'est le composé qui donne les meilleures CMI qui vont de 0,32 μM à 5,16 μM . Ce composé, un 3-isopropynyltriazène, pourrait donc être un « Lead » dans la recherche des triazènes antibactériens et antifongiques.

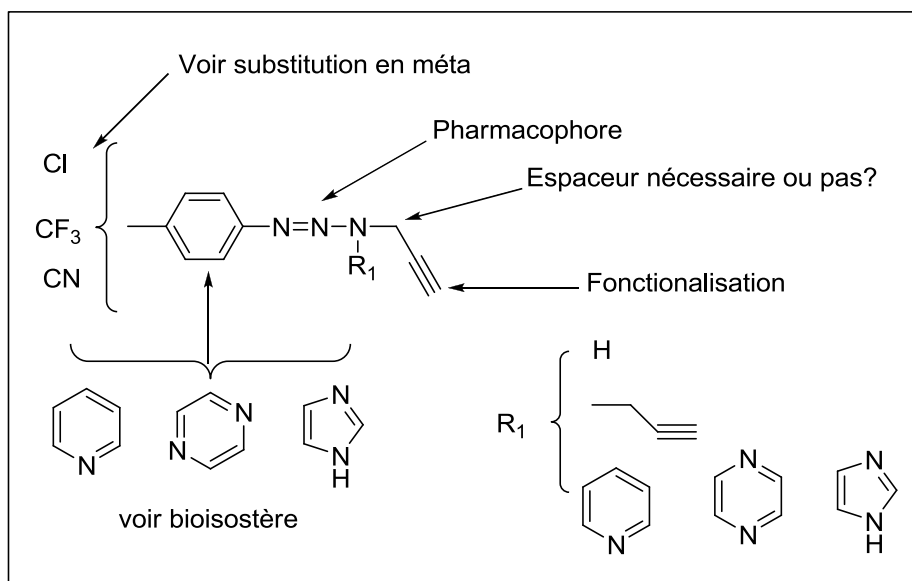
Le composé **3a** (entrée 3), un 3-(2-méthylimidazole) triazène présente également un aussi large spectre que **10b** mais avec de moins bonnes CMI. En effet, ces CMI vont de 1,7 à 161 μM . De meilleurs résultats sont observés avec le composé **2a** (entrée 1) pour lequel les CMI varient de 2,9 μM à 29 μM .

Le composé **7a**, bien que non actif sur *Pseudomonas aeruginosa* possède d'excellents CMI pour *E. coli*, *S. aureus* et *C. albicans* de 1,4 μM et pour *E. faecalis* la CMI est de 9,14 μM .

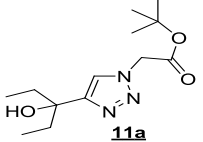
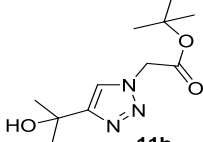
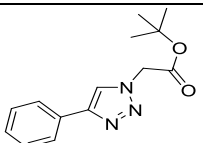
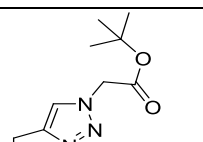
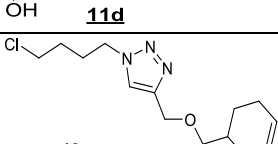
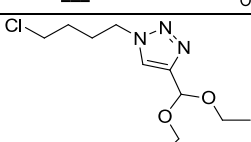
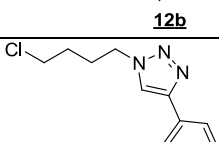
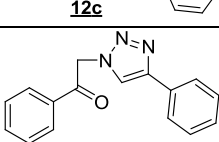
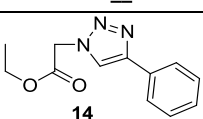
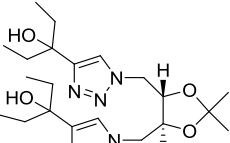
Le composé **5c**, malgré qu'il ne soit pas actif sur *S. aureus*, présente également une excellente activité avec des CMI de 0,28 μM la meilleure de cette étude, à 4,50 μM .

Des modulations structurales pourraient permettre d'améliorer ces valeurs.

En résumé nous pouvons sortir à partir de ce groupe de composé un pharmacophore qui est le motif triazène. Des modifications structurales peuvent être faites en changeant les substituants du motif triazène. Dans le but de renforcer l'indice de sélectivité de ce groupe de composés. Le substituant en position 1 qui est un noyau aromatique peut être remplacé par des groupements bioisostères c'est-à-dire des groupes qui ont des propriétés biologiques connues. Ces mêmes groupements peuvent être substitués en position 3. Les groupements Cl et NO₂ qui étaient en position para peuvent être substitués en méta. Dans ce système contenant le pharmacophore nous pouvons avoir un espaceur qui peut jouer un rôle prépondérant sur l'activité biologique.



II.2.2. Concentrations minimales inhibitrices des 1,2,3-triazoles**Tableau XVIII:** Les CMI des 1,2,3-triazoles en μM

Entrée	Produits	<i>E.coli</i> 25921 G(-)	<i>E.faecalis</i> 29212 G(-)	<i>P.aeruginosa</i> 27253 G(-)	<i>S.aureus</i> 38213G(+)	<i>C.albicans</i> 24433
1	 11a	-	-	-	-	18, 57
2	 11b	-	-	-	-	-
3	 11c	-	-	-	-	-
4	 11d	70, 34	-	-	-	23, 45
5	 12a	-	-	3, 50	-	17, 49
6	 12b	19, 10	-	-	-	57, 31
7	 12c	127, 27	-	-	-	4, 24
8	 13	-	-	1, 20	-	1, 20
9	 14	-	-	32, 43	-	4, 32
10	 46	-	-	-	68, 72	-

Les dix composés avec un motif 1,2,3-triazole obtenus dans la première partie de ce travail ont été évalués sur les cinq souches que sont *E. coli*, *E. faecalis*, *P.aeruginosa*, *S. aureus* et *C. albicans*. Les CMI vont de 1,2 μ M à 127,27 μ M.

Aucune de ces 1,2,3-triazole n'a montré une activité sur *A. faecalis* et seul le composé **46** est actif sur *S. aureus* avec une CMI modérée par rapport à ce qui avait été observé avec les triazènes (68,72 μ M, entrée 10). Les composés **11b** et **11c** ne présente aucune activité.

Les meilleurs résultats sont obtenus avec le composé **13** (entrée 8) avec des CMI de 1,20 μ M pour *P. aeruginosa* et *C. albicans*. *E. coli* est sensible à trois triazoles sur les dix évalués. Cette sensibilité peut être considérée comme bonne pour **12b** avec une CMI de 19,10 μ M. Elle est plutôt moyenne, relativement à ce qui avait été observé avec les triazènes avec des CMI de 70,34 μ M pour **11d** et 127,27 μ M pour **12c**. La différence entre **12b** et **12c** est une substitution par un acétal en 4 du triazole dans **12b** alors que dans **12c** il s'agit d'un phényle sur cette position. Le phényle ne semble donc pas jouer positivement sur l'activité.

P. aeruginosa est sensible à trois triazoles avec d'excellentes à bonnes CMI de 120 μ M à 32,43 μ M. La sensibilité est meilleure lorsque le triazole est substitué par un méthylphénylcétone en 1 composé **13** (entrée 8) avec une CMI de 1,20 μ M, plutôt qu'une substitution avec un groupement ester composé **14** (entrée 9) avec une CMI de 32,43 μ M.

Candida albicans montre une sensibilité à plus de triazoles. En effet, *C. albicans* est sensible à sept des dix triazoles et les CMI observées vont de 1,20 μ M à 57,31 μ M ce qui peut être considéré comme excellent à bon. On peut les scinder en trois groupes en fonction de leur similitude structurale :

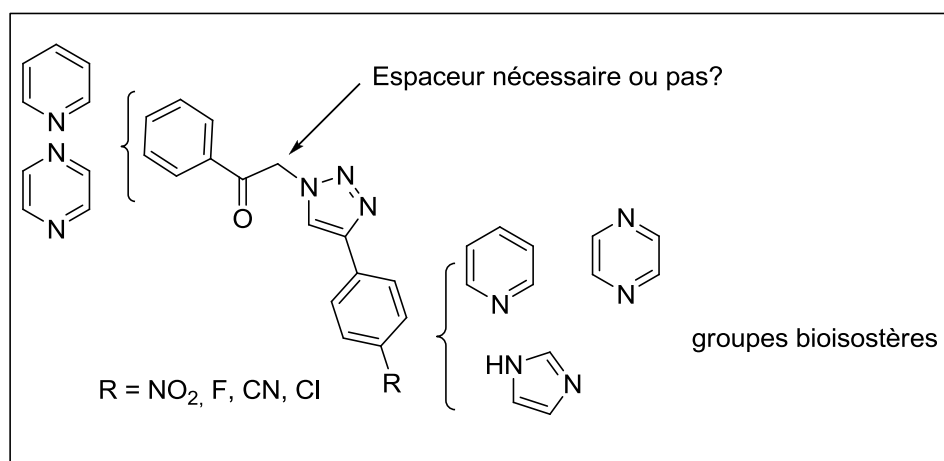
- **11a** et **11d** qui ont en commun une substitution en 1 par un ester,
- **12a** et **12b** avec une substitution en 1 par un chlorobutyle,
- **12c**, **13** et **14** qui ont en commun un phényle en 4.

Dans le groupe 1 il n'y a pas de différence significative entre les CMI qui sont de 18,57 μ M (**11a**) et 23,45 μ M (**11d**). L'avantage est pour le composé **11a** dans lequel le groupement hydroxyle est tertiaire alors qu'il est primaire dans **11d**.

Pour ce qui concerne les composés **12a** et **12b** nous notons une différence, assez significative, à l'avantage de **12a** sur lequel nous avons une substitution en 4 par un alcool primaire protégé par un méthyldihydropyrane. Le composé **12b** est, quant à lui, substitué par un acétal reste, tout de même, le moins actif de ces trois groupes, sur *Candida albicans*.

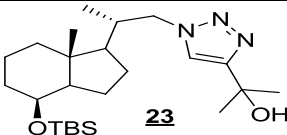
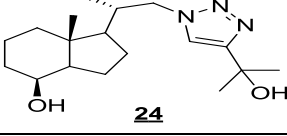
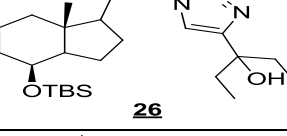
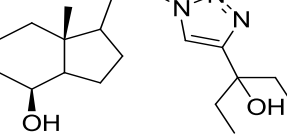
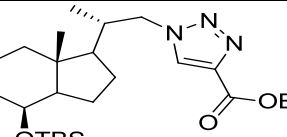
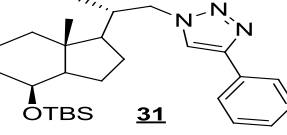
Le groupe qui donne d'excellentes CMI est celui qui concerne les produits **12c**, **13** et **14** donc avec un phényle en 4 du 1,2,3-triazole. Les CMI sont comprises entre 1,20 μ M pour le composé **13** et 4,32 μ M pour le composé **14**. La meilleure CMI est observée lorsque la position 1 est substituée par une méthylphénylcétone. La différence n'est, cependant pas significative puisque les composés **12c** et **14** ont des CMI quasi identiques de 4,24 et 4,32 μ M respectivement.

De la même façon au niveau de ce groupe de composés nous pouvons définir un pharmacophore qui est le cycle triazolé. Ce motif qui est disubstitué en 1 et 4 peut être porté par des groupes bioisostères qui sont très importants dans la conception du médicament. Dans le but d'améliorer l'activité biologique, nous pouvons jouer sur la relation structure-activité pour faire plusieurs pharmacomodulations. Le meilleur résultat est obtenu avec le méthylphénylcétone en position 1, le phényle ne contribuant pas à l'amélioration de l'activité donc ceci peut être remplacé par des bioisostères. Ce phényle peut être substitué en position para par des groupements activant et désactivant.



II.2.3. Les Concentrations minimales inhibitrices des analogues de la vitamine D₂

Tableau XIX: Les CMI des analogues de la vitamine D₂ en μM

Entrée	Produits	<i>E. coli</i> 25921 G(-)	<i>E. faecalis</i> 29212 G(-)	<i>P. aeruginosa</i> 27253 G(-)	<i>S. aureus</i> 38213 G(+)	<i>C. albicans</i> 24433
1	 23	1, 15	-	0, 14	-	-
2	 24	7, 77	-	-	-	-
3	 26	1, 08	-	-	-	-
4	 27	14, 30	-	-	85, 83	14, 30
5	 29	-	-	-	-	-
6	 31	-	-	-	66, 12	66, 12

- Non actif

Six composés ont été évalués, dans cette dernière série sur les cinq souches.

Pour les dérivés de la vitamine D₂, nous avons des activités qui sont moins bonnes avec des CMI allant de 0, 14 à 85, 83 μM .

E. faecalis montre encore sa résistance face aux composé 1,2,3-triazolés. Ainsi nous pouvons dire que ce motif 1,2,3-triazolé ne devra pas être utilisé dans la recherche d'un pharmacophore pour l'activité sur *Enterococcus faecalis* à l'image du composé **10b** (tableau XVII, entrée 17) avec une CMI de 0,64 μM .

Pseudomonas aeruginosa montre une bonne résistance à ces analogues de la vitamine D₂, exception faite du composé **23** qui possède une excellente CMI de 0,14 µM. Cette CMI est d'ailleurs la meilleure observée dans cette étude. Ce composé est caractérisé par une substitution par un alcool tertiaire sur la position 4 du triazole.

Staphylococcus aureus n'est sensible qu'à deux de ces composés à savoir les composés **27** et **31** avec des CMI de 85,83 µM et 66,12 µM, respectivement. Ce sont les moins bons résultats de cette série qui peuvent être considérés comme bons. La différence structurale est située sur la position 4 du 1,2,3-triazole où le composé **31** possède un groupement phényle alors que le composé **27** possède un alcool tertiaire. Le groupement phényle semble plus favorable à l'activité sur le *S. aureus*, bien que la différence entre les deux CMI soit minime.

Ces composés **27** et **31** sont les seuls du lot à être actifs sur *Candida albicans*. Cette fois-ci, l'avantage est plutôt sur le composé **27** avec une CMI de 14,30 µM contre 66,12 µM pour le composé **31**.

Escherichia coli est la souche sensible au plus grand nombre de molécules de cette série : quatre sur six. Ces quatre molécules ont la particularité d'être substitués par un alcool tertiaire en position 4 du 1,2,3-triazole :

- soit un groupement 2-hydroxypropan-2-yle,
- soit un groupement 3-hydroxypentan-3-yle.

L'autre différence notée est que les composés **23** et **26** sont les formes dans lesquelles l'hydroxyle du motif bicyclo [4.3.2] nonane est protégé par un groupement tertibutyldiméthylsilyle. Nous pouvons tout de dire que dans les deux cas la forme protégée reste toujours la forme la plus active sur *E. coli* 1,15 µM contre 7,77 µM et 1,08 µM contre 14,30 µM. L'encombrement de l'hydroxyle sur le motif 1,2,3-triazole ne semble pas jouer un rôle significatif sur l'activité puisque les valeurs des CMI sont très voisines :

- 1,15 µM contre 1,08 µM pour les formes hydroxyle protégée de **23** et **26** respectivement,
- et 7,77 µM contre 14,30 µM pour les formes hydroxyle libre de **24** et **27** respectivement.

L'observation qui reste à faire est que le composé **29** avec une substitution, sur la position 4 du motif 1,2,3-triazole, par un carboxylate d'éthyle est le seul composé à être sans effet sur toutes les souches de l'étude. Cette inertie biologique pourrait être due au fait que ce groupement carboxylate d'éthyle est un groupement désactivant, qui va donc appauvrir le noyau triazole ce qui semble militer pour une perte de l'activité. L'introduction d'un groupement activant en 4 du 1,2,3-triazole pourrait peut être permettre d'améliorer l'activité.

CONCLUSION GENERALE

Le travail décrit dans ce manuscrit s'inscrit à l'interface de la chimie et de la biologie puisqu'il a pour objectif l'accès à des molécules organiques par synthèse et leurs évaluations sur les infections bactériennes. En effet, la synthèse des 1,2,3-triazènes et des 1,2,3-triazoles et leurs évaluations biologiques était l'un des objectif principal de ce travail.

La synthèse des 1,2,3-triazènes a été réalisée par diazocopulation. Pour préparer le sel de diazonium nous avons utilisés l'aniline, le *p*-chloroaniline, et le *p*-nitroaniline qui étaient couplés par la suite avec différentes amines primaires ou secondaires pour avoir les composés souhaités. Ainsi, nous avons pu accéder à trois groupes de 1,2,3-triazènes classés en fonction de leur substitution :

- triazènes substitués en 3 par un groupement alkyle,
- triazènes substitués en 3 par un groupement furfuryle,
- triazènes substitués en 3 par un groupement aromatique.

Ces 1,2,3-triazènes sont obtenus avec des rendements moyens à très bons allant de 32 à 94% et avec un temps de réaction de 3 heures à 3 heures et demie. Pour le premier groupe avec les triazènes substitués par un groupement alkyle nous avons des rendements moyens à très bons, à l'exception de l'amine primaire propargylique. Dans ce groupe de composés nous avons de très bons rendements avec le groupement nitro (83 et 87%). Ceci est logique d'autant plus que le groupement nitro qui est désactivant augmente la réactivité du sel de diazonium d'où une augmentation du rendement. Nous avons vu aussi au niveau du composé **5b** qui porte un chlore en position para un rendement de 94%. Cela peut être expliqué par le fait que le chlore qui est activant augmente la nucléophilie de l'aniline ce qui favorise la formation du sel de diazonium. Pour les 1,3-bisaryl-1,2,3-triazènes nous avons des rendements moyens à très bons avec des rendements allant de 35 à 92%. Dans ce groupe de composés, nous remarquons que le chlore en para n'influe pas sur le rendement. En revanche selon la nature du substituant en position 3 nous avons une variation du rendement. En passant de l'imidazole, du méthylimidazole et d'éthylimidazole nous remarquons une diminution du rendement qui est respectivement 93%, 86% et 46%. Donc nous pouvons dire que le rendement varie avec la polarité du substituant. Ce qui veut dire que dans ce groupe de composés c'est plutôt la polarité qui influe sur le rendement. Pour le groupe du furfuryle nous remarquons que avec le chlore ou sans le chlore en position para nous avons un rendement

faible bien que le chlore en position para favorise la formation du sel de diazonium. Ainsi nous pouvons dire que le 2-furfurylamine n'est pas un bon nucléophile dans cette réaction.

En résumé, nous pouvons dire que les 1,2,3-triazènes sont des composés accessibles avec de bons rendements. Cette synthèse se passe dans l'eau ce qui est intéressant d'autant plus que les chimistes organiciens tentent de remplacer les solvants classiques par des solvants « verts » dont l'eau. Cependant, au cours de nos manipulations nous avons remarqué que la majeure partie de ces composés ne sont pas solubles dans le CDCl_3 ou l'acétone- d_6 . Leurs analyses se font souvent avec le MeOD ou le DMSO- d_6 qui sont trop chers. Ce qui veut dire que la synthèse de ces 1,2,3-triazènes nécessite des moyens financiers.

La synthèse des 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués a été réalisée par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I) entre un azoture et un alcyne et la méthode « one-pot » entre un halogénure et un alcyne catalysée par des peaux d'orange. Cette réaction de cycloaddition a été aussi appliquée sur les dérivés de la vitamine D_2 et sur le stigmasterol (stéroïde). La préparation de tous ces composés a été, dans l'ensemble, acceptable avec des bons rendements allant de 35 à 98%. Si on prend l'exemple du composé **19**, il a été préparé en quatre étapes avec un rendement global de 57,66%. Le composé **31** a été obtenu en six étapes avec un rendement global de 21,25%. Pour le composé **39**, est obtenu en sept étapes avec un rendement global de 39,30%. Dans cette partie du travail nous avons appliqué la « click chemistry » pour accéder aux 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués. Cette « click chemistry » n'est pas perturbée par la présence des fonctions alcools sur les substrats. En effet, les meilleurs rendements ont été obtenus avec deux alcools propargyliques qui ont des fonctions alcool libres avec des rendements de 67 et 72%. Les plus faibles rendements ont été obtenus avec les alcynes qui portent des groupements protégés soit sous forme d'acétal ou sous forme d'éther. Pour la synthèse des composés **13** et **14**, nous avons utilisé la méthode « one-pot ». Dans cette méthode nous avons utilisé un halogénure de cétone que nous avons fait réagir avec un alcyne vrai en utilisant les peaux d'orange comme oxydant du sulfate de cuivre pour transformer le cuivre (II) en cuivre (I). Ces composés sont obtenus avec des rendements moyens 54 et 65% et un temps de réaction de 30 mn. Ce qui montre l'efficacité de cette méthode.

En résumé, nous pouvons dire que ces 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués sont très accessibles. En effet, leurs matières premières sont souvent disponibles et les produits obtenus sont facilement purifiés. D'où le nom de « click chemistry ». Cette synthèse aussi se passe

dans l'eau et nous avons utilisé les peaux d'orange dans la méthode « one-pot », ce qui permet de la caractériser comme une synthèse « verte ».

Dans les travaux antérieurs un liquide ionique à base de cation 1,2,3-triazolium a été jugé très efficace dans la réaction de MBH dans du CH_2Cl_2 et en présence d'un acide de Lewis ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) avec un rendement de 53% et un temps de réaction de 36h. C'est ainsi que nous avons repris la synthèse de ce liquide ionique pour l'appliquer dans la réaction de MBH comme solvant en présence du DABCO sans acide de Lewis. Le *p*-chlorobenzaldéhyde a été couplé avec la vinyl cétone, à l'éthyl acrylate ou à l'acrylonitrile. Cela nous a donné des résultats très satisfaisants avec des rendements respectifs de 70%, 80% et 88% avec un temps de réaction de 3h. Donc nous pouvons dire que ces tests sur la réaction de MBH, contribueront fortement à l'amélioration de la synthèse des produits de MBH.

Durant ces travaux nous avons pu constituer une bibliothèque de 1,2,3-triazènes et 1,2,3-triazoles qui vont être évalués quant à leurs propriétés pharmacologiques sur des bactéries.

Un screening biologique a été réalisé avec les dix sept 1,2,3-triazènes et seize 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués sur cinq souches bactériennes : trois souches à gram négatif (*Escherichia coli* ATCC 25921, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 et *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27253), une souche à gram positif (*Staphylococcus aureus* ATCC 38213) et un champignon (*Candida albicans* ATCC 24433). Cela nous a donné des résultats satisfaisants avec des diamètres d'inhibition allant de 8 mm à 23 mm. La majeure partie des composés avait une activité sur les souches et toutes les souches utilisées ont été aussi sensibles. Ces résultats importants sur la sensibilité, nous avaient poussés à chercher les CMI des composés actifs. Les gammes de concentrations ont été préparées en ciblant le diamètre 10 mm pour chaque composé afin de pouvoir déterminer la CMI de chaque produit sur les différentes souches. C'est à partir de cette concentration que nous avons commencé la dilution. Ces CMI déterminées ont donné de bonnes valeurs allant de 0,14 à 161 μM .

Le groupe des 1,2,3-triazènes sont les plus actifs avec la plus faible CMI de 0,28 μM et avec un spectre d'activité beaucoup plus large. Dans le groupe des triazènes substitués en 3 par des alkyles et en 1 le *p*-chloroaniline nous avons une forte baisse de la CMI sur le *Escherichia coli* et le *Candida albicans*. Ce qui veut dire que le chlore en position para augmente l'activité des triazènes substitués en 3 par le groupement diisopropylamine. Cependant l'effet contraire est noté si le substituant en position 3 est le diéthylamine. Ce

dernier type de composé avec le groupement nitro en position para, il devient actif sur *Enterococcus faecalis*. Donc dans ce groupe de triazènes nous remarquons que l'activité du composé dépend du substituant en position 3 et du groupement en para du substituant en position 1. Ces résultats ne nous permettent de tirer des conclusions sur ce groupe de composés. En revanche nous pouvons envisager de faire des modifications sur la nature et la position du groupement du substituant 1 et sur la nature du substituant en position 3. Dans le but de déterminer un pharmacophore pour faire une pharmacomodulation.

Dans le groupe des 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués nous n'avons pas un composé qui est actif sur toutes les souches. Pour ce groupe de composés l'activité n'est pas importante comparée à celle des 1,2,3-triazènes. Une comparaison des structures par rapport aux activités ne nous permet pas de tirer une conclusion. En revanche nous pouvons voir que la fonction a beaucoup influé sur l'activité du composé **11d** en comparaison avec celles de **11b** et **11c**. Ce qui semble être logique du fait de la contribution de la fonction alcool sur les activités biologiques des composés organiques. Pour les composés protégés avec d'acétal ou d'éther, nous notons une activité plus importante. Cela peut être expliqué par le fait que ces composés une fois métabolisés peuvent libérer des fonctions alcools qui accentuent l'activité.

Dans les dérivés de la vitamine D₂ triazolés, nous avons des formes protégées et des formes non protégées. La forme déprotégée a un spectre d'activité plus important. Ce qui veut dire que la déprotection de la fonction OH augmente l'activité de ce type de composés.

En conclusion, nous pouvons dire que la réalisation de ce travail nous a permis de mieux connaître les triazènes et les triazoles. En perspective nous pouvons améliorer l'activité de ces composés sur les infections bactériennes en diversifiant les groupements activant ou désactivant.

L'application du liquide ionique dans la réaction de MBH nous a permis d'apporter notre contribution sur cette importante réaction qui permet de synthétiser des composés énantiomériquement purs. C'est pour cela nous envisageons de tester les liquides ioniques chiraux qui permettront d'orienter l'asymétrie du carbone du produit de MBH.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. PROCEDURE GENERALE DU TEST BIOLOGIQUE

La méthode de diffusion est l'une des plus anciennes approches de détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques ou aux composés naturels ou synthétiques et demeure l'une des méthodes les plus utilisées en routine. Elle convient pour la majorité des bactéries pathogènes incluant les bactéries à croissance lente ; elle permet une variété dans le choix des antibiotiques et ne requiert aucun matériel particulier. Comme la plupart des techniques de diffusion en gélose, la méthode de l'EUCAST est standardisée, se fonde sur les principes définis dans le rapport de l'International Collaborative Study of Antimicrobial Susceptibility Testing (1972) mais aussi sur l'expérience des experts du monde entier.

➤ Préparation des milieux

Préparer la gélose de MH selon les indications du fabricant en ajoutant, pour les bactéries à croissance lente, les suppléments pour la gélose au sang MH-F

L'épaisseur de la gélose doit être de $4 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$ (approximativement 25 mL pour une boîte de 90 mm de diamètre, 31 mL pour une boîte de 100 mm de diamètre, 71 mL pour une boîte de 150 mm de diamètre et 40 mL pour une boîte carrée de 120 mm de côté). La surface de la gélose doit être séchée avant emploi. Les conditions de séchage et de conservation des milieux fabriqués au laboratoire sont fonction de l'équipement du laboratoire et doivent être déterminées localement. Les boîtes ne doivent pas être desséchées. Conserver les boîtes préparées au laboratoire à 8-10°C. Si elles sont conservées au-delà de 7 jours, les conserver à 4-8°C en sachet plastique scellé. Les conditions de séchage et de conservation des milieux fabriqués au laboratoire doivent être déterminées localement dans le cadre du programme d'assurance qualité.

➤ Préparation de l'inoculum

A partir d'une culture visible du prélèvement réalisée sur milieu non sélectif, réaliser une suspension bactérienne en solution salée pour atteindre une turbidité équivalente à celle de l'étalon 0,5 de la gamme de McFarland, ce qui correspond à un inoculum d'environ $1 \text{ à } 2 \times 10^8 \text{ UFC/mL}$ pour *Escherichia coli*. Pour ce faire, prélever plusieurs colonies de même morphologie (si possible) afin d'éviter de sélectionner un variant atypique. Mettre ces colonies en suspension en milieu salé avec une öse stérile ou un écouvillon en coton. Cette méthode convient pour toutes les bactéries y compris à croissance lente dont : *Haemophilus* spp. *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, les streptocoques β hémolytiques.

Cette technique, qui reprend *in extenso* les recommandations EUCAST, et qui ne répond certainement pas à certaines situations d'urgence, n'exclut pas la possibilité de réalisation d'un antibiogramme direct sur la primo-culture sans repiquage pour les prélèvements (LCR, Hémoculture..) réalisés dans des situations d'urgence. (Un groupe de travail se penche actuellement sur la faisabilité de réalisation d'un antibiogramme directement sur les flacons d'hémoculture).

La suspension bactérienne est standardisée à l'aide du témoin 0,5 McFarland. Un inoculum lourd engendre des diamètres plus petits et inversement. Il est recommandé d'employer un spectrophotomètre pour ajuster l'inoculum. Cet appareil doit être calibré contre un étalon de la gamme de McFarland selon les recommandations du fabricant. On peut également comparer à l'oeil nu la turbidité de la suspension bactérienne à celle de l'étalon 0,5 de la gamme de McFarland. Dans ce cas agiter vigoureusement l'étalon de turbidité sur un VortexR avant usage (certains étalons commerciaux sont gélifiés et ne doivent pas être agités; suivre les recommandations du fabricant). Pour faciliter la comparaison des deux échantillons, se placer face à un fond blanc avec des lignes noires. Pour ajuster la densité bactérienne au tube 0,5 McFarland, ajouter soit la solution salée soit les bactéries.

➤ **Inoculation de la gélose**

L'inoculum bactérien doit idéalement être employé dans les 15 min. qui suivent sa préparation. Son emploi doit être fait au plus tard dans les 60 min. qui suivent sa préparation. Plonger un écouvillon en coton stérile dans la suspension bactérienne et éliminer l'excès de liquide en tournant l'écouvillon sur les parois du tube. Il est important de rejeter l'excès de liquide pour éviter une sur-inoculation des boîtes, en particulier pour les bactéries à Gram négatif. Ecouvillonner sur la totalité de la surface de la gélose dans trois directions ou en utilisant un ensementeur rotatif. Déposer les disques. Si les boîtes sont abandonnées à la température du laboratoire trop longtemps avant le dépôt des disques, la bactérie peut commencer à croître conduisant à une fausse diminution de la taille des zones d'inhibition.

➤ **Dépôt des disques non imprégnés**

Déposer les disques fermement à la surface de la gélose inoculée et séchée. Le contact avec la surface doit être étroit. Les disques une fois déposés ne peuvent être déplacés car la diffusion des antibiotiques est très rapide. Le nombre de disques déposés par boîte est limité du fait du chevauchement des zones d'inhibition et pour limiter les interférences entre les composés.

➤ Incubation des boîtes de pétri

Retourner les boîtes et les incuber idéalement dans les 15 min qui suivent le dépôt des disques, sans dépasser 30 min à la température de 37°C entre 18 et 24h. Si elles sont abandonnées à température ambiante après dépôt des disques, la pré-diffusion des antibiotiques engendrera des zones d'inhibition faussement agrandies.

➤ Lecture des boîtes après incubation

Mesurer les diamètres des zones d'inhibition au millimètre le plus proche avec une règle, un pied à coulisse ou un système de lecture automatisé.

II. PROCEDURE GENERALE DE LA SYNTHÈSE

Les réactions nécessitant des milieux anhydres sont réalisées sous atmosphère argon en utilisant une verrerie étuvée. Toutes les températures des réactions sont indiquées au cas où la température n'est pas mentionnée c'est à la température ambiante. Les réactions à basse température ont été réalisées dans des bains eau-glace, acétone/CO₂ ou une sonde de réfrigération CRYOCOOL-Immersion Cooler, HAAKE EK 90. Les réactions à haute température, nous utilisons des bains de silicone ou des Calottes Dry-Syn munis d'un thermomètre de contact. Les températures indiquées font référence à celle du bain ou de la calotte. L'élimination d'eau dans les réactions se fait avec du Na₂SO₄ anhydre. Les solvants sont évaporés avec un évaporateur rotatif Buchi R-114 et R-3000.

Les solvants employés ont été purifiés avant utilisation en utilisant un agent desséchant adéquat. Les agents desséchants les plus utilisés sont : Na/benzophénone (Et₂O et THF); CaH₂ (MeOH, Et₃N et CH₃CN); KOH suivie de CaH₂ (pyridine); P₂O₅ (CH₂Cl₂). Le DMSO et DMF sont séchés avec des tamis moléculaires 4Å.

Les solvants (hexane, AcOEt et CH₂Cl₂) proviennent de DROGAS VIGO-Espagne, et sont préalablement distillés avant d'être utilisés. L'addition des solvants ainsi que des réactifs liquides est faite avec une seringue. Les seringues utilisées sont en plastique (BRAUN) ou en téflon (Hamilton) avec des aiguilles Lorach-Luer.

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant des plaques de gel de silice 60 F254 Merck sur support d'aluminium. Pour la révélation des plaques chromatographiques, nous utilisons une lampe UV (254 nm) et nous marquons les spots visibles au crayon avant de les traiter avec une solution révélatrice ou de

l'iode. Comme solution révélatrice nous utilisons une dissolution de *p*-anisaldéhyde (4,2 mL), de l'acide acétique (3,75 mL), acide sulfurique concentré (12,5 mL), du MeOH (338 mL), EtOH (100 mL). Pour les chromatographies sur colonne à pression, il est utilisé du gel de silice 60 (230-400 mesh) MERCK et comme quantité 20 à 30 g de gel de silice par gramme de produit à séparer. Les points de fusion sont déterminés avec un appareil GALLENKAMP.

Les spectres RMN sont enregistrés sur des appareils BRUKER ARX400 (400MHz pour ^1H , 101 MHz pour ^{13}C), BRUKER AFVANCE 600(600MHz pour ^1H , 150MHz pour ^{13}C). L'appareil BRUKER ARX400 est le plus souvent utilisé. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport à une référence spectrale ($\delta = 0$ ppm). Celle-ci est imposée par le paramètre SR (Spectrum Référence, en Hz) par rapport à la référence de l'appareil et dépend du solvant utilisé. Dans la majorité des cas, une référence secondaire dont le déplacement chimique est connu est utilisée à la place de la référence standard :

- Chloroforme deutéré (CDCl_3) : RMN ^1H : 7,27 ppm (s); RMN ^{13}C 77,0 ppm (t)
- Méthanol deutéré CD_3OD : RMN ^1H : 3,31 ppm (quint); RMN ^{13}C 49,0 ppm (t)
- Eau deutérée D_2O : RMN ^1H : 4.79 ppm (s)
- Acetone deutéré $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: RMN ^1H : 2.09 ppm (s); RMN ^{13}C 206,31 ppm (CO), 30,56 (CD_3)

Les constantes de couplage J sont exprimées en Hz.

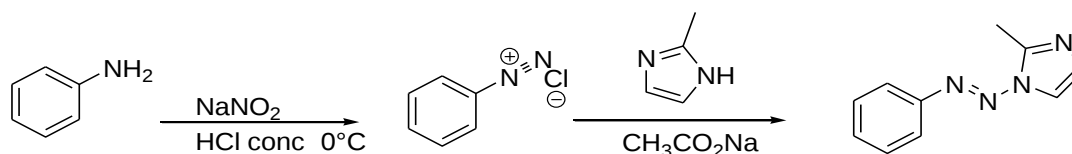
Les spectres de masse ont été enregistrés par un spectromètre FISONG VG Autoespec M.

Les spectres IR sont enregistrés sur un appareil Perkin Elmer modèle 2000 FT-IR couple à un microscope infrarouge. Les composés sont analysés par transmission. Les échantillons liquides sont analysés à travers des pastilles de CsI. Les solides sont broyés avec du KBr (1mg de produit pour 99 mg de KBr), puis pressés en pastille. Les nombre des bandes sont exprimés en cm^{-1} . Seulement sont reportées les bandes les plus caractéristiques.

Les rotations optiques ont été mesurées avec un polarimètre PERKIN-ELMER.

III. MODE OPERATOIRE

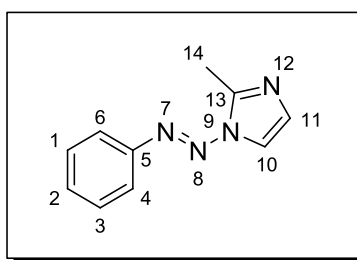
III.1. Préparation de 1-(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)-2-phényldiazène **3a**



Dans un ballon de 100 ml, on introduit de l'aniline (0,16 mL ; 2 mmol), de l'acide chlorhydrique concentré (0,5 mL). Dans ce ballon maintenu sous agitation, est ajoutée une solution pré-refroidie de NaNO_2 (0,16 g ; 2,3 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation pendant 30 mn et à 0°C le pH ajusté à 6 en ajoutant une solution aqueuse d'acétate de sodium (18%). Dans un autre ballon de 100 mL, 2-méthylimidazole (0,16 g ; 2 mmol) est dissous dans 15 mL d'eau distillée. Le ballon est placé dans un bain de glace (0°C) et agité vigoureusement. Ensuite, la solution du premier ballon, contenant le sel de diazonium, est ajoutée goutte-à-goutte dans le ballon contenant de l'imidazole dans un intervalle de temps de 45 mn. Un précipité marron est formé. Après cette addition, le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 3 h30 mn à 0°C . Le précipité marron est filtré, lavé avec de l'eau froide et séché sous vide pendant 3 heures à la température ambiante.

m = 186,30 mg ; R = 50%

Analyses



Solide marron

Pf = $390-392^\circ\text{C}$

$R_f(\text{AcOEt/Hex } 3:7) = 0,77$

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4$

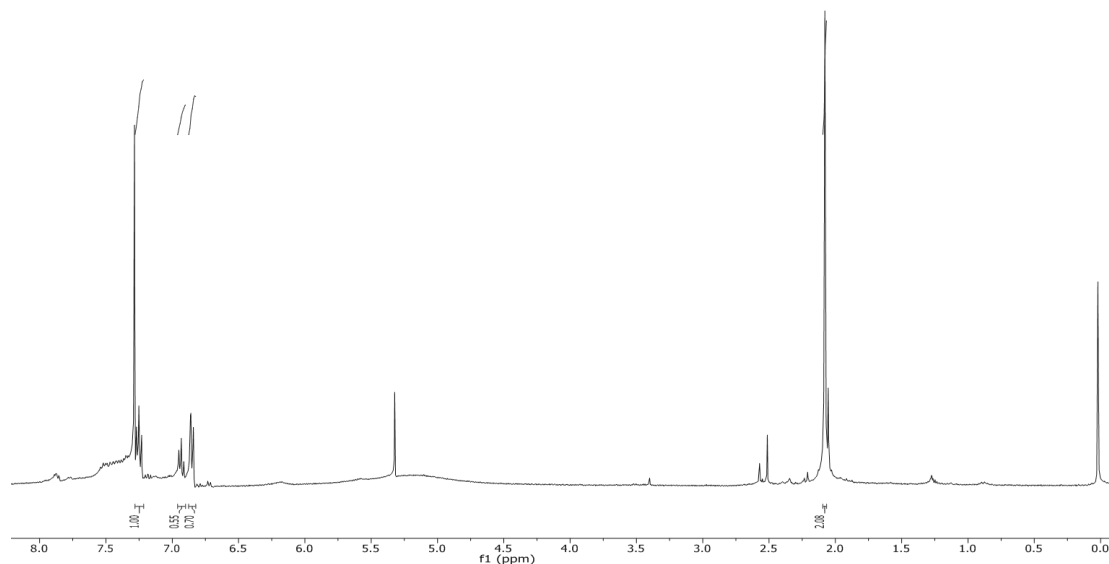
PM = 186,21

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,28 (1H, d, $J = 3,7$ Hz, **H**-10) ; 7,26 (1H, d, $J = 3,7$ Hz, **H**-11), 7,24 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, **H**-4 et **H**-6) ; 6,93 (2H, t, $J = 7,4$ Hz, **H**-1 et **H**-3) ; 6,85 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, **H**-2) ; 2,08 (3H, s, **H**-14).

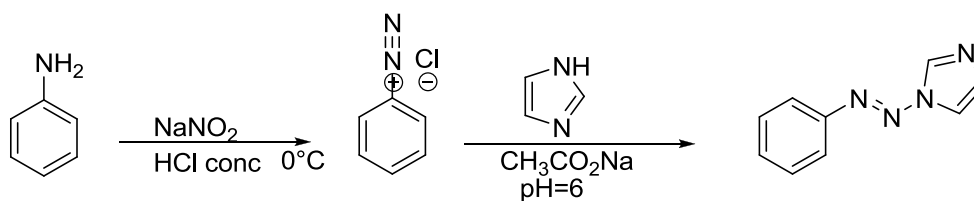
IR-(CDCl₃, ν (cm⁻¹)): 3177 ; 3121 ; 3060 ; 1640 ; 1593 ; 1666 ; 1493 ; 1448 ; 1321 ; 750 ; 689.

MS (IE⁺) (m/z, %): 169, 04 (10) ; 186, 08 ([M⁺], 13) ; 197, 07 ([M+Na], 100).

MS(IE⁺): 186, 2132 Calculée pour C₁₀H₁₀N₄ ; trouvée 186, 0898.



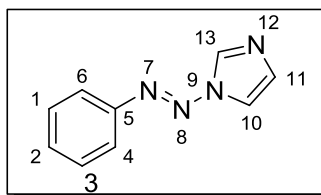
III.2. Préparation de 1-(1H-imidazol-1-yl)-2-phényldiazone 2a



La procédure est identique à celle de la synthèse du composé **3a**. Le produit obtenu est un liquide noir

m = 3, 02 g ; R = 35, 11%

Analyses



Liquide noir

R_f (AcEOT/Hexane 0,5 :9,5)= 0,55

C₉H₈N₄

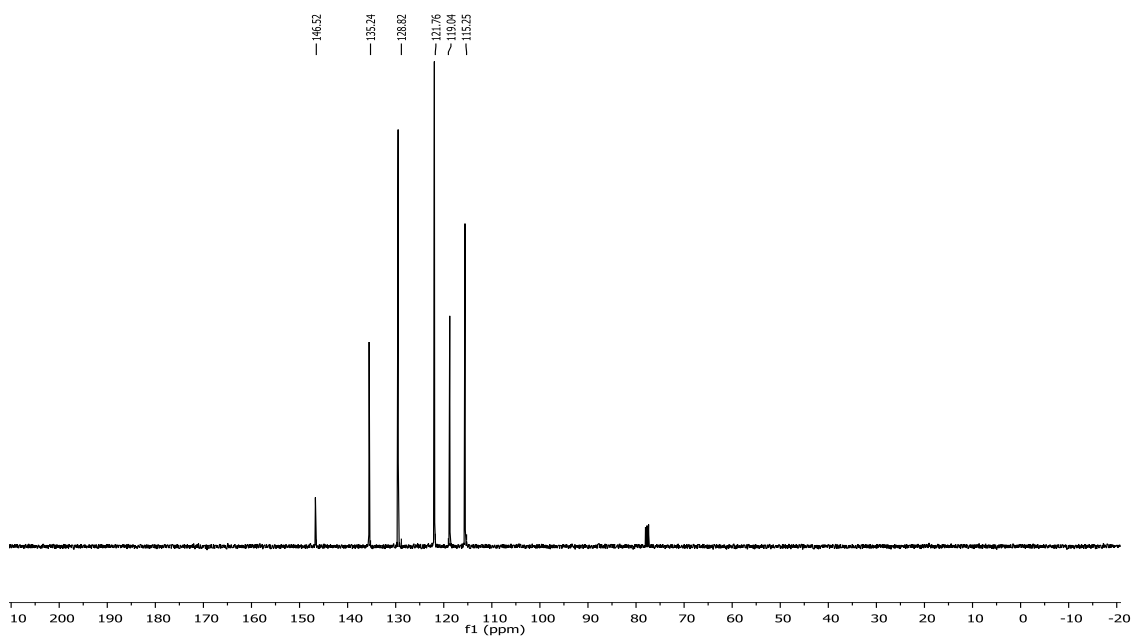
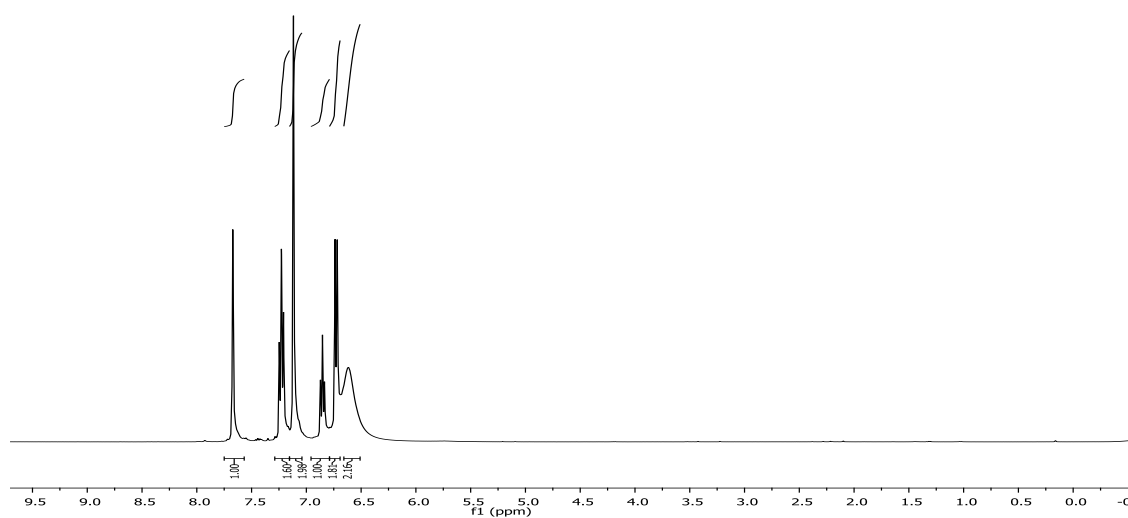
PM = 172,19

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 67 (1H, s, H-13) ; 7, 23 (2H, t, $J = 7, 8$ Hz, H-1 et H-3) ; 7, 12 (s, 2H, H-10 et H-11) ; 6, 85 (1H, t, $J = 7, 3$ Hz, H-2) ; 6, 73 (2H, d, $J = 7, 7$ Hz, H-4 et H-6).

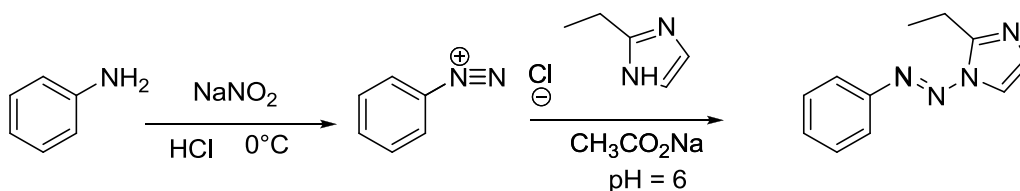
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 146, 52 (C-5) ; 135, 24 (C-13) ; 128, 82 (C-4 et C-6) ; 121, 76 (C-1 et C-3) ; 119, 04 (C-2) ; 115, 25 (C-10 et C-11).

IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3356; 3213; 1726; 1619; 1600; 1249; 748; 690

MS (IE^+) (m/z , %): 145, 07 (20) ; 170, 09 (14); 173, 08 ($[\text{M}+1]$, 100).



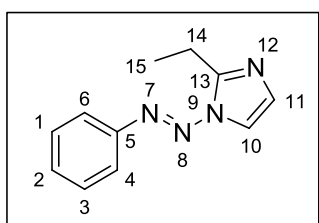
III.3. Préparation du 1-(2-éthyl-1H-imidazol-1-yl)-2-phényldiazène **4a**



La procédure est identique à celle de la synthèse de **3a**. Le composé est un solide jaune

m = 1, 27 g ; R = 63, 5%

Analyses



Solide jaune

Pf = 168-170°C

R_f (AcOEt/Hex3 : 7) = 0,56

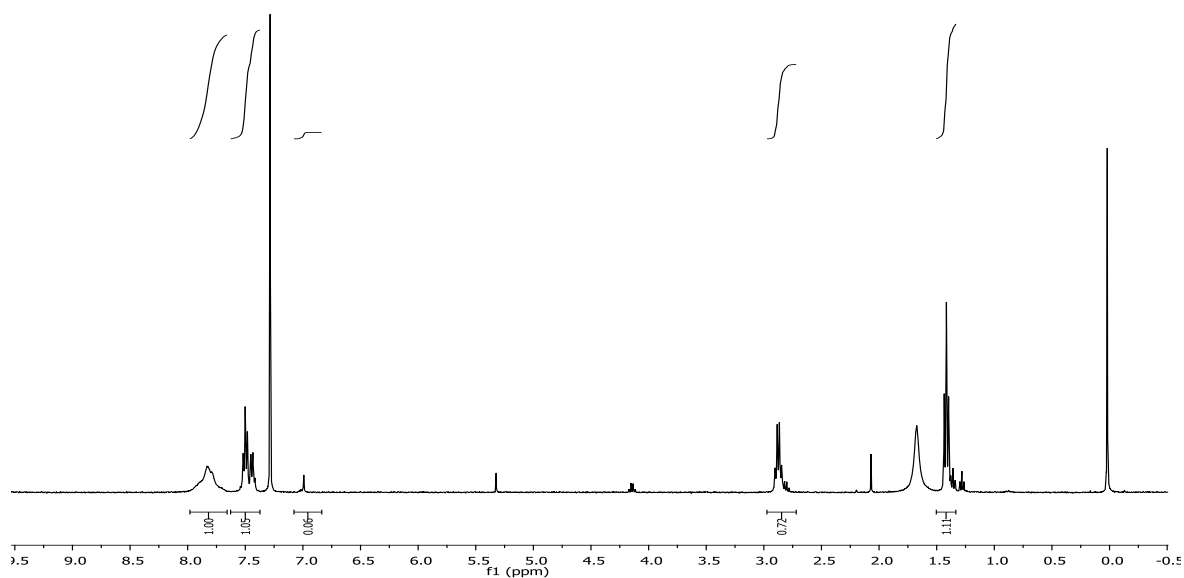
C₁₁H₁₂N₄

PM = 200,24

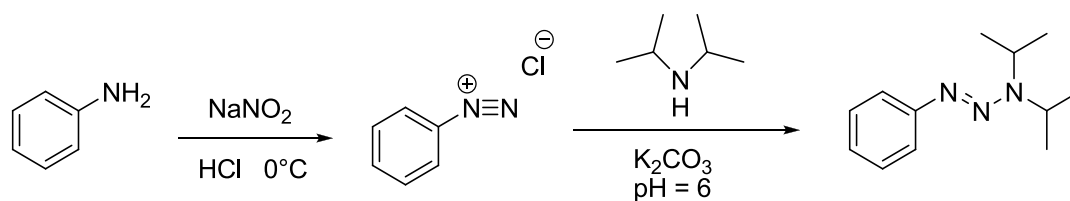
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7, 83 (2H, d, *J* = 7, 4 Hz, **H**-4 et **H**-6) ; 7, 50 (2H, t, *J* = 7, 4 Hz, **H**-1 et **H**-3) ; 7, 43 (1H, t, *J* = 7, 1 Hz, **H**-2) ; 6, 99 (2H, s, **H**-10 et **H**-11) ; 2, 87 (2H, q, *J* = 7, 6 Hz, **H**-14) ; 1, 42 (3H, t, *J* = 7, 6 Hz, **H**-15).

IR-(CDCl₃, ν (cm⁻¹)): 3145 ; 3047 ; 2973 ; 2910 ; 2873 ; 2808 ; 2760 ; 1529 ; 1420 ; 1382 ; 1113 ; 765 ; 688.

MS (IE⁺) (m/z, %): 201, 1143 ([M+1], 100); 219, 1881 (3).



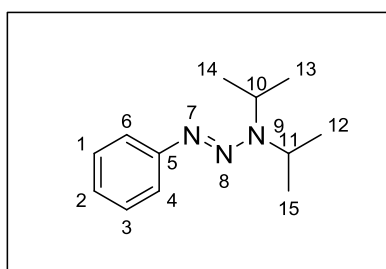
III.4. Préparation du 1-phényl-2-diisopropylaminediazène 6a



La procédure est identique à celle de la synthèse de **9b**. Le produit obtenu est un solide de couleur rouge vif

m = 1,1644 g ; R = 71%

Analyses



Solide rouge

Pf = 40-45°C

R_f (AcOEt/Hex, 1 : 9) = 0,66

$C_{14}H_{19}N_3$

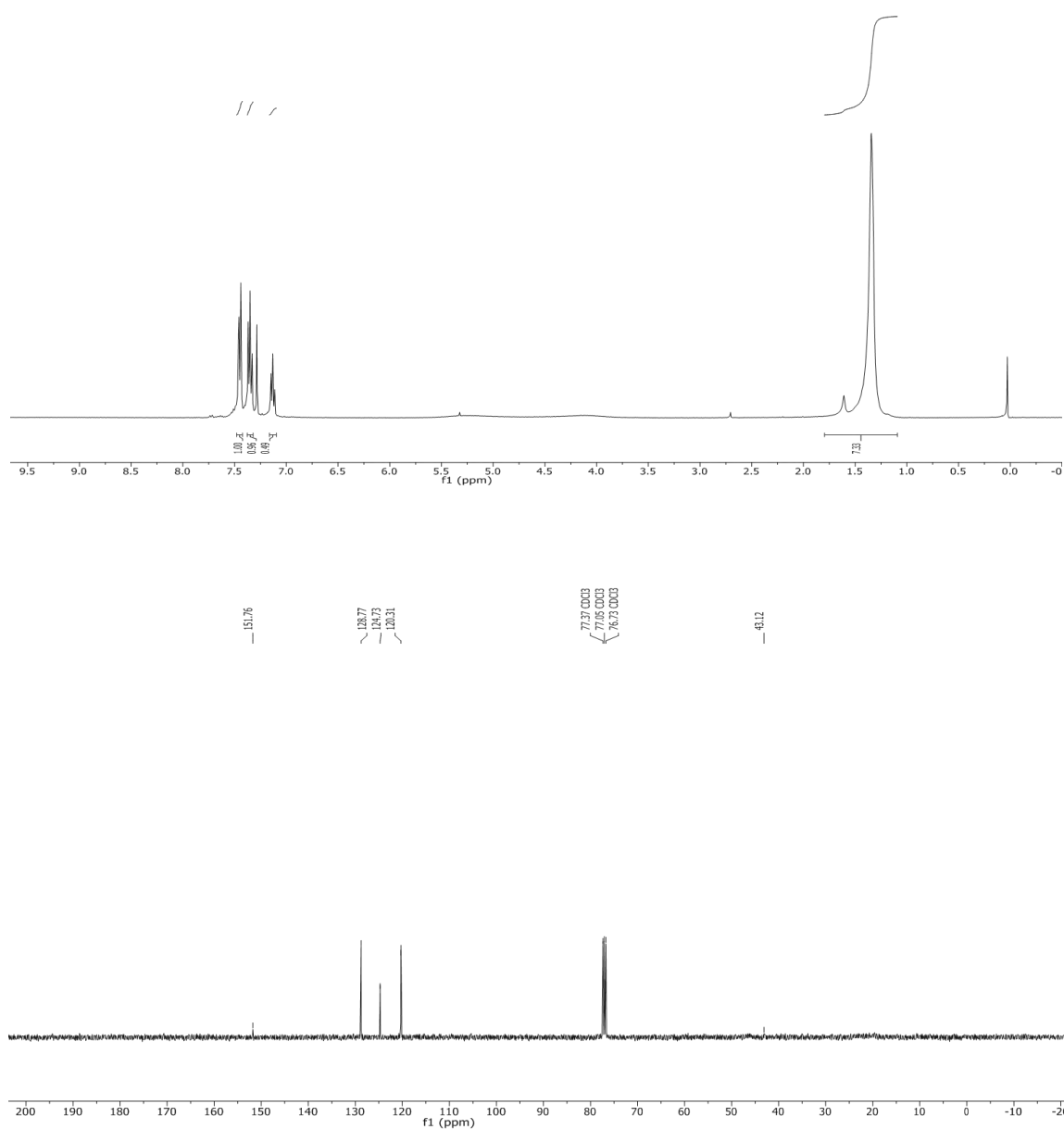
PM = 205,3

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 45 (2H, d, $J = 7, 9$ Hz, H-4 et H-6) ; 7, 35 (2H, t, $J = 7, 8$ Hz, H-1 et H-3) ; 7, 14 (1H, t, $J = 7, 8$ Hz, H-2) ; 1, 34 (12H, d, $J = 7, 2$ Hz, H-12, H-13, H-14 et H-15)

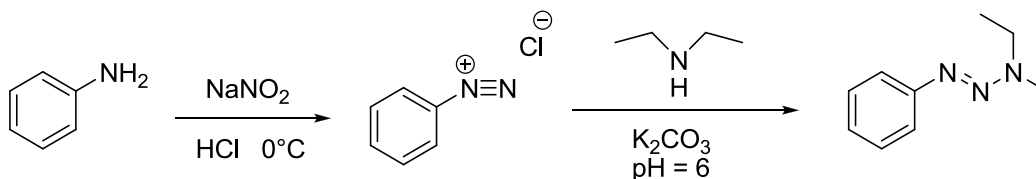
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 151, 76 (C-5) ; 128, 77 (C-1 et C-3) ; 124, 73 (C-2) ; 120, 31 (C-6 et C-4) ; 43, 12 (C-10) ; 14, 5 (C-12, C-13, C-14 et C-15).

IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 2974; 2932; 1403; 1226; 1148; 766; 692; 538.

MS (IE^+) (m/z , %): 206, 1660 ($[\text{M}+1]$, 100)



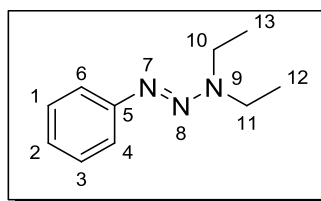
III.5. Préparation du 1-diéthylamine-2-phényldiazène **5a**



La procédure est identique à celle de la synthèse de **9b**. Le produit obtenu est un liquide de couleur rouge

$m = 1,2023 \text{ g}$; $R = 84,67 \%$

Analyses



Liquide rouge

$R_f(\text{AcOEt/Hex}, 1 : 9) = 0,65$

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3$

$\text{PM} = 177,24$

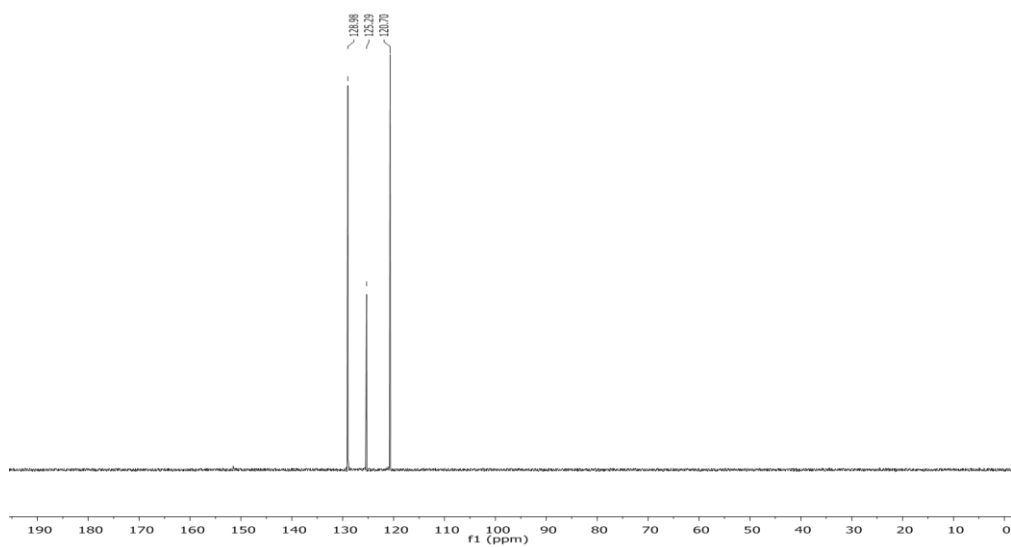
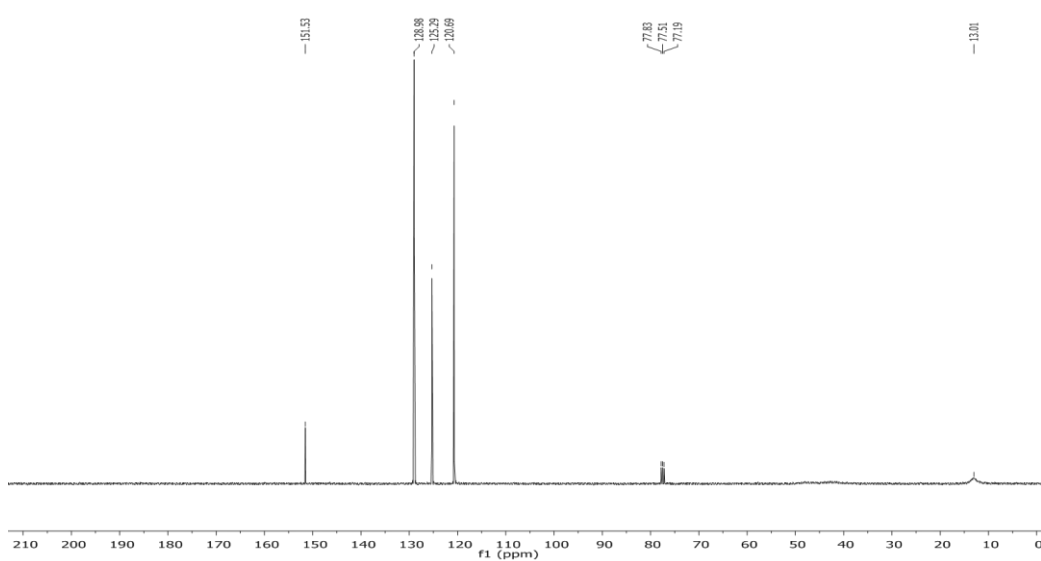
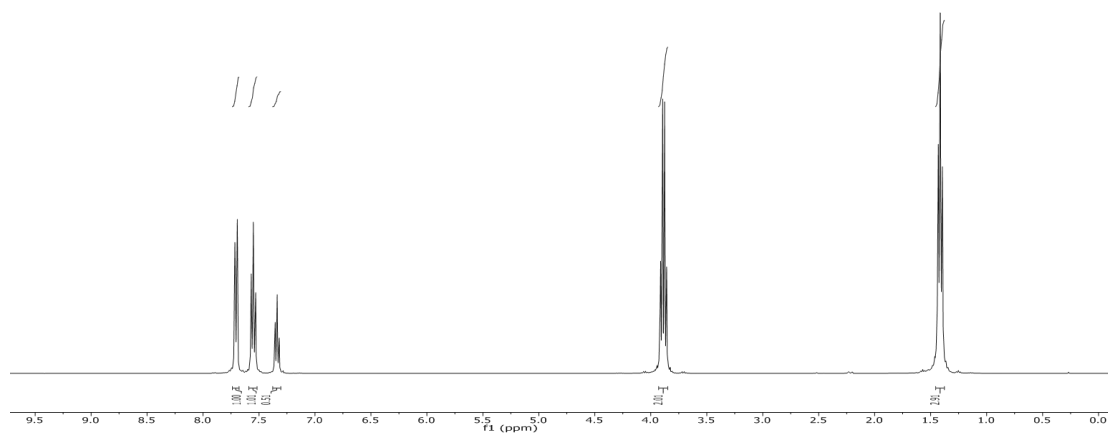
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,74 – 7,68 (2H, m, **H**-4 et **H**-6), 7,55 (2H, dd, $J = 8,4$; 1,7 Hz, **H**-1 et **H**-3) ; 7,34 (1H, t, $J = 7,2$ Hz ; **H**-2) ; 3,89 (4H, q, $J = 7,1$ Hz, **H**-10 et **H**-11) ; 1,42 (6H, t, $J = 7,1$ Hz, **H**-12 et **H**-13).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 151.53 (**C**-5), 128.98 (**C**-1), 125.29 (**C**-2), 120.69 (**C**-4), 13.01 (**C**-12 et **C**-13).

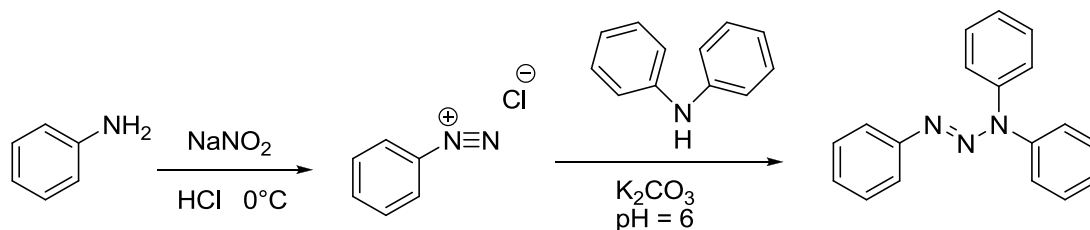
IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 2973, 2933, 2872, 1593, 1457, 1409, 1325, 1234, 1099, 1069, 758, 691.

MS (IE^+) (m/z , %): 177, 1336 ($[\text{M}+1]$, 100)

PARTIE EXPERIMENTALE



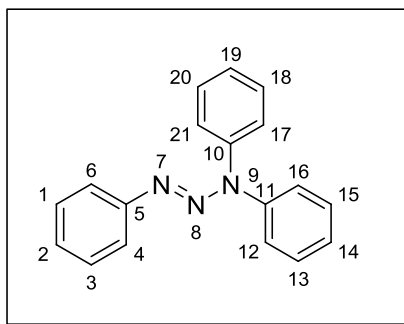
III.6. Préparation du 1-phényl-2-diphénylamindiazène **7a**



La procédure est identique à celle de la synthèse de **9b**. Le produit obtenu est un solide de couleur marron foncé brillant.

$m = 2,0116 \text{ g}$; $R = 92 \%$

Analyses



Solide marron foncé

$P_f = 98-104^\circ\text{C}$

$R_f(\text{AcOEt/Hex}, 1 : 9) = 0,65$

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3$

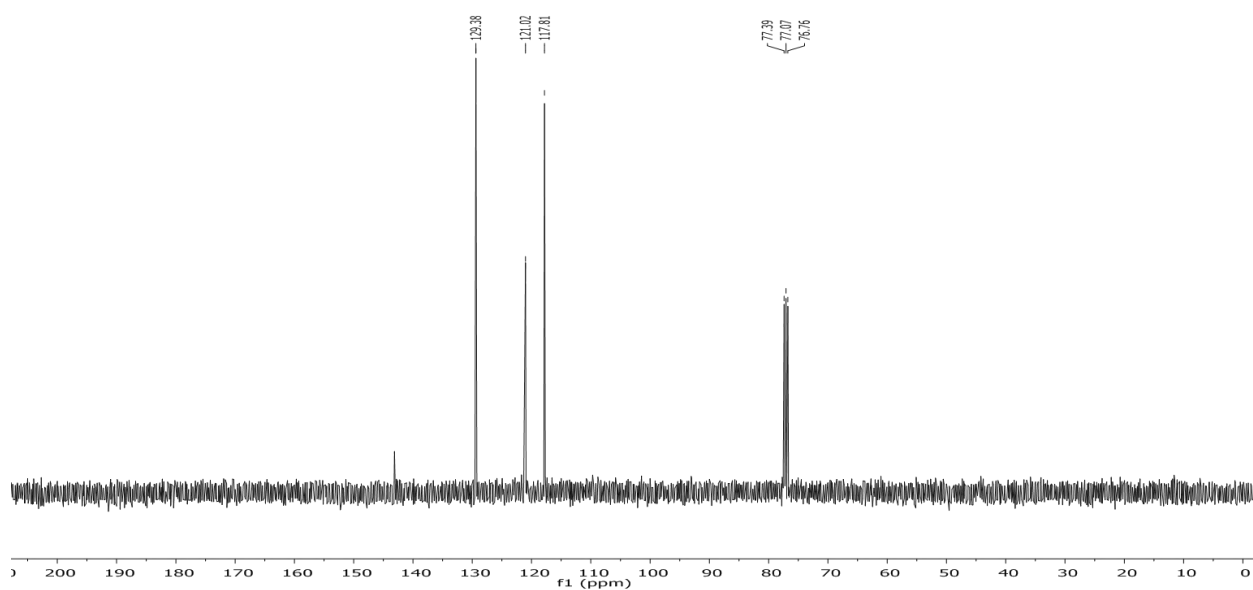
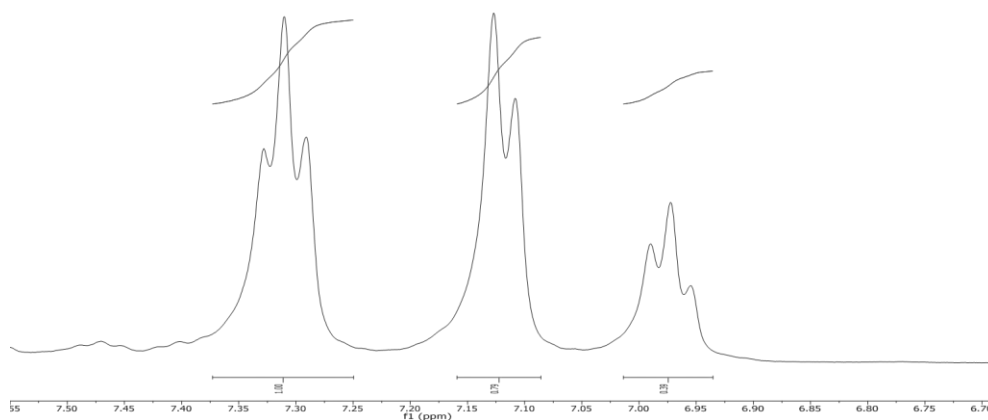
$\text{PM} = 273,33$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,31 (3H, t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, **H**-2) ; 7,12 (6H, d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, **H**-4) ; 6,98 (6H, t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, **H**-1).

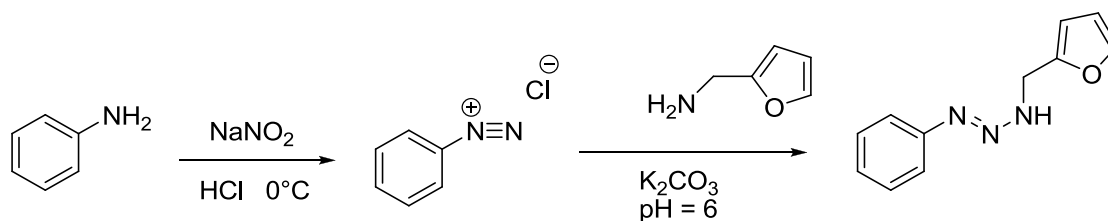
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 143,12 (**C**-5) ; 129,39 (**C**-4) ; 121,02 (**C**-3) ; 117,82 (**C**-2).

IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3405; 3381; 3040; 1587; 1491; 1306; 740; 686.

MS (IE^+) (m/z , %): 170, 1080 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}]^+$, 100) ; 274, 1338 ($[\text{M}+1]^+$, 6).



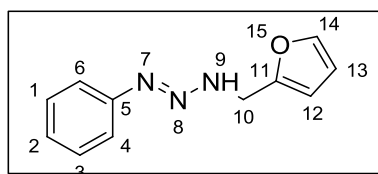
III.7. Préparation du 1-phényl-2-furfurylaminediazène **8a**



Même procédé que **9b**. Le produit obtenu est un solide marron

m = 102, 4 mg, R = 41%

Analyses



Solide marron

 $P_f = 217-219^\circ\text{C}$ $R_f(\text{AcOEt/Hex}, 1:9) = 0,11$ $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$

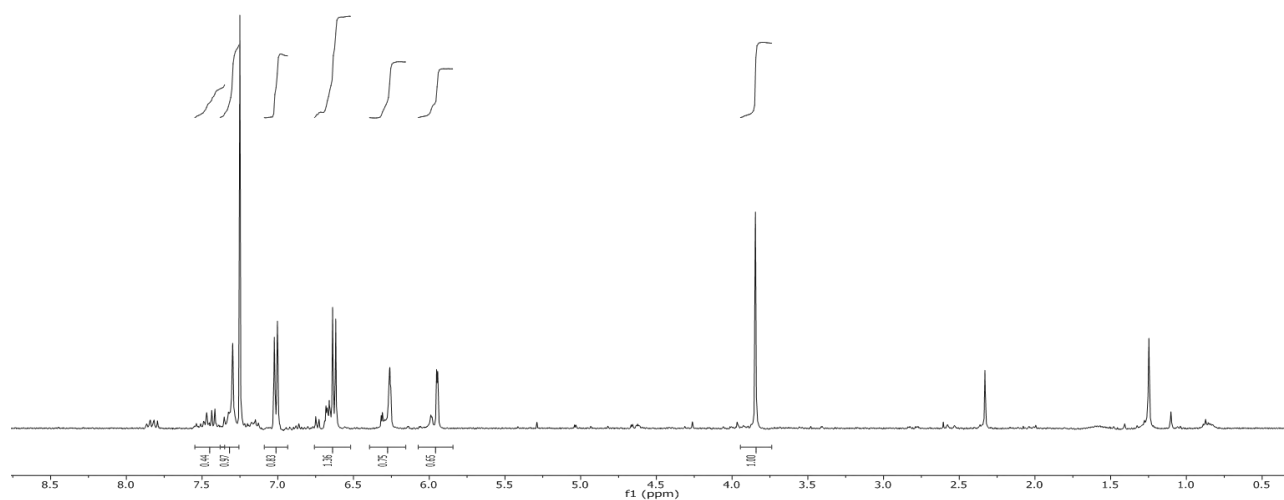
PM = 201,22

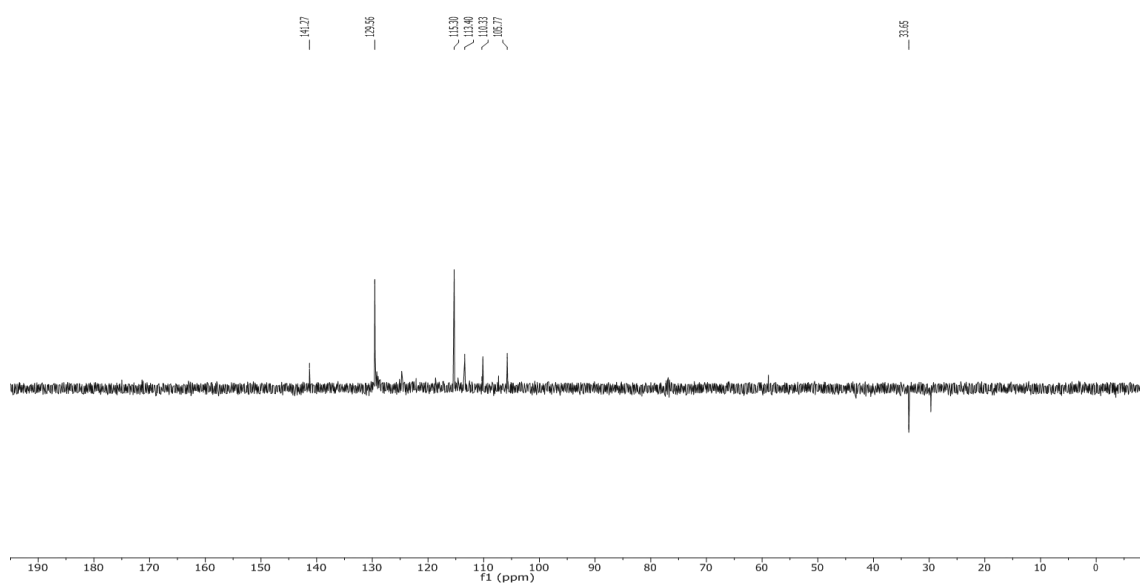
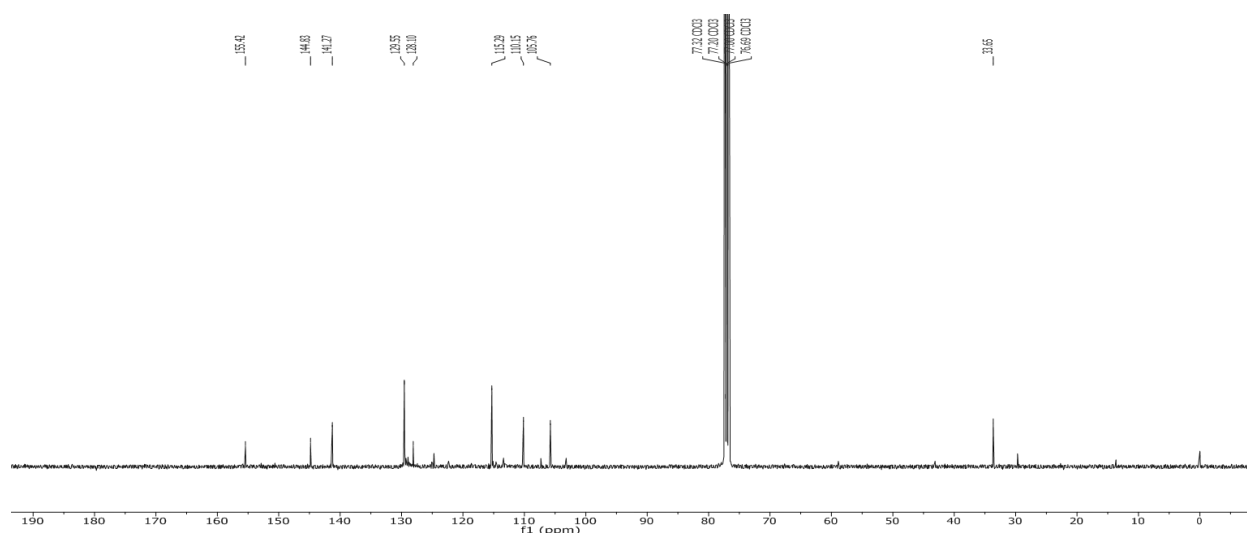
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 43 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-4 et H-6) ; 7, 30 (2H, t, $J = 8,3$ Hz, H-1 et H-3) ; 7, 01 (1H, t, $J = 8, 2$ Hz, H-2) ; 6, 63 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, H-14), 6, 26 (1H, dd, $J = 8, 2 ; 1, 9$ Hz, H-13), 5, 97 – 5, 92 (1H, m, H-12), 3, 85 (s, 2H, H-10).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 155, 42 (C-5) ; 144, 83 (C-11) ; 141, 27 (C-4 et C-6) ; 129, 55 (C-1 et C-3) ; 128, 10 (C-2) ; 115, 29 (C-14) ; 110, 15 (C-13) ; 105, 76 (C-12) ; 33, 65 (C-10).

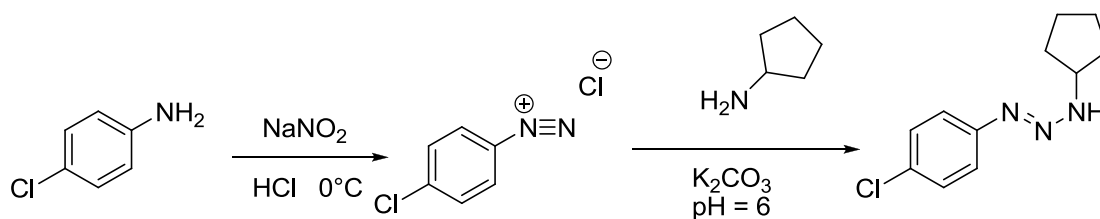
IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3360, 1615, 1515, 1503, 1009, 732.

MS (IE^+) (m/z , %): 202, 0981 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 203, 1008 (13).





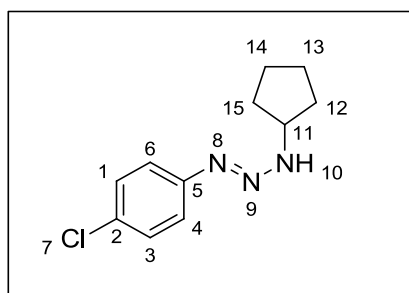
III.8. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-cyclopropylaminediazène **9b**



Dans une solution de 4-chloroaniline (16 mmol ; 2 g) et du HCl concentré (5, 3 mL ; 64, 5 mmol) dans 30 ml d'eau est ajoutée une solution de NaNO₂ (1, 2 g ; 17, 4 mmol) en petites portions à 0°C. Après agitation pendant 30 mn, le mélange est ajouté dans une solution de K₂CO₃ (8,4 g ; 60, 8 mmol) et de cyclopropylamine (57, 7 mmol ; 5, 7 mL) dans 53 ml d'eau. Après 3h d'agitation, le produit est filtré, lavé avec de l'eau froide et séché à la température ambiante sous vide. Le produit obtenu est un solide de jaune

$m = 3,08 \text{ g}$; $R = 86\%$

Analyses



Solide jaune

$P_f = 68-70^\circ\text{C}$

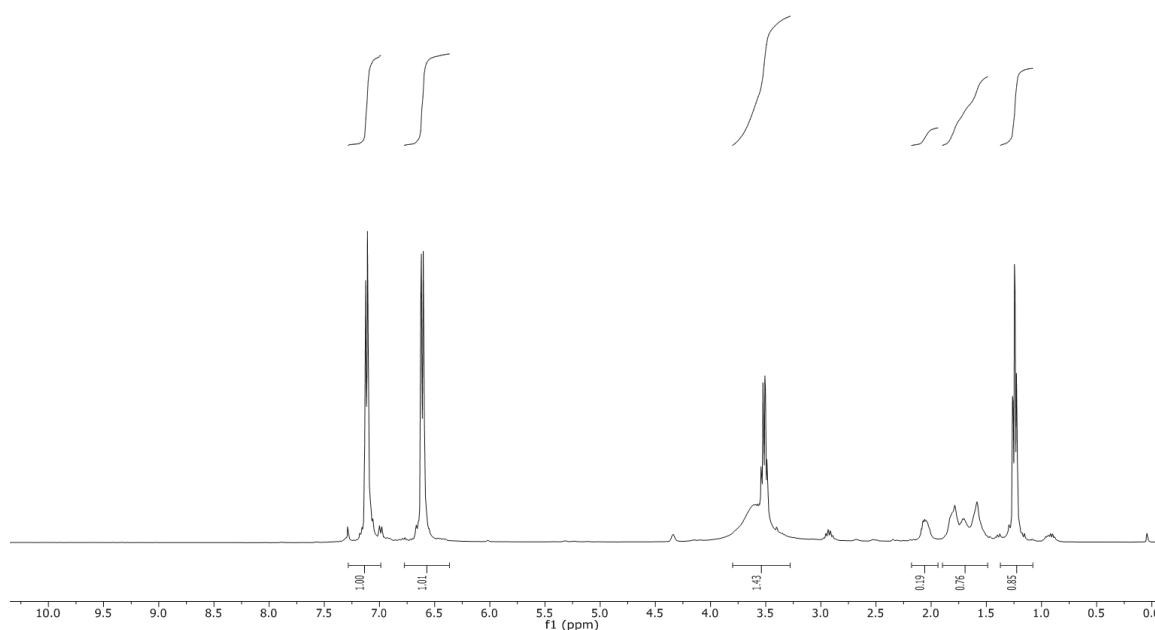
$R_f(\text{AcOEt/Hex}, 1 : 9) = 0,2$

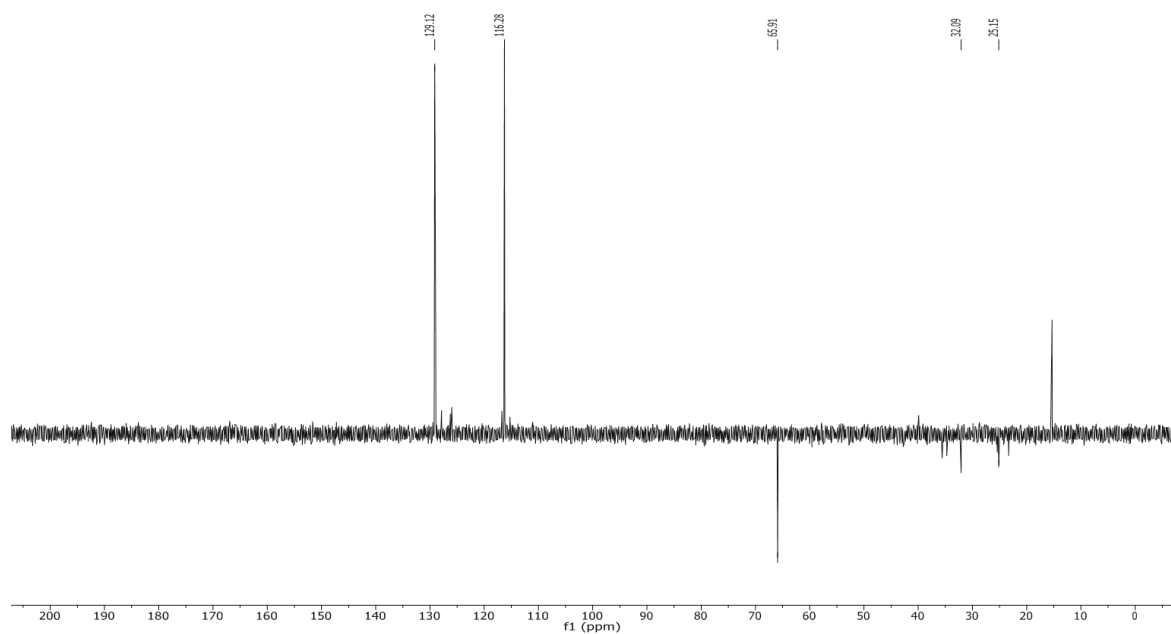
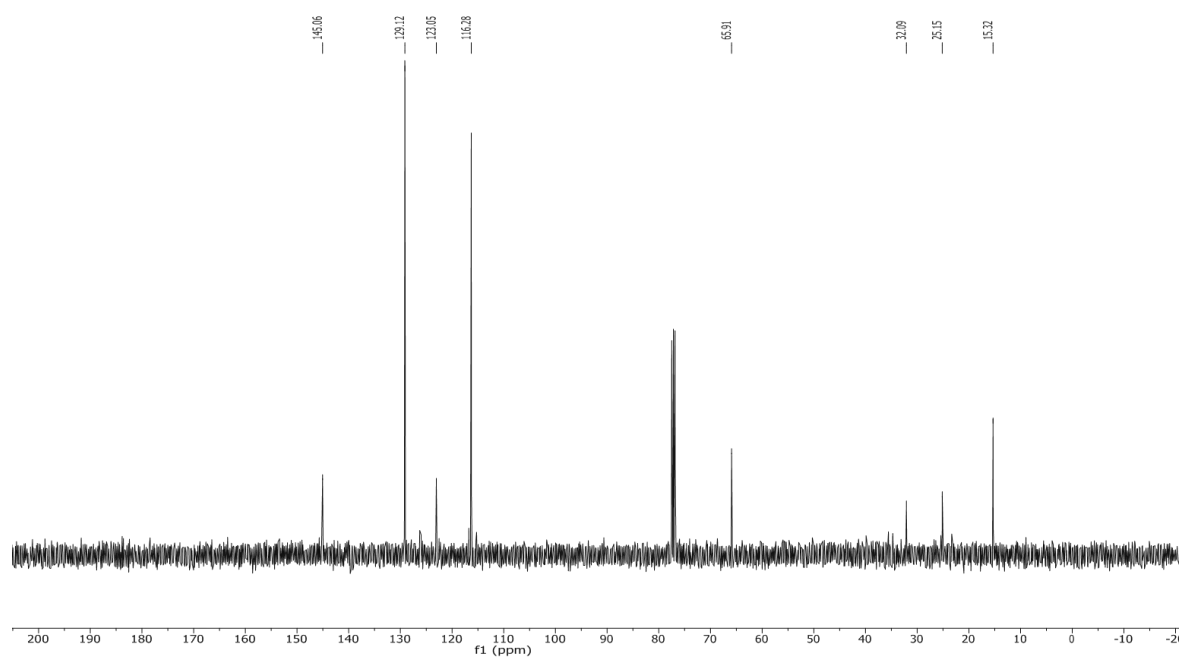
$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3$

$\text{PM} = 223,7$

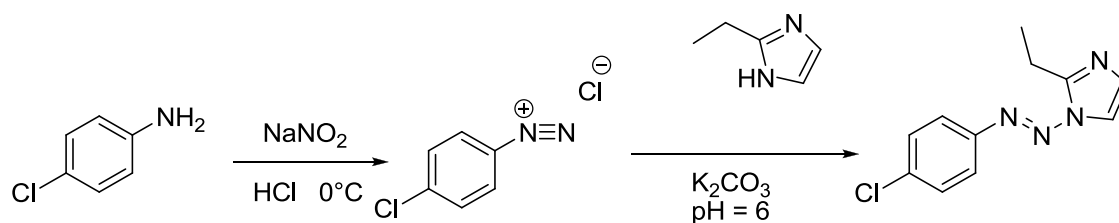
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 12 (2H, dd, $J = 8, 7$; 2, 2 Hz, H-1 et H-3) ; 6, 61 (2H, dd, $J = 8, 8$; 2, 1 Hz, H-4 et H-6) ; 3,51 (4H, dt, $J = 7, 0$; 2, 1 Hz, H-13 et H-14) ; 2,06 (1H, s, H-10) ; 1,24 (4H, t, $J = 7,1$ Hz, H-12 et H-15).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 145, 06 (C-5) ; 129, 12 (C-2) ; 123, 05 (C-1) ; 116, 28 (C-6) ; 65, 91(C-10) ; 32, 09 (C-11) ; 15, 32 (C-12).





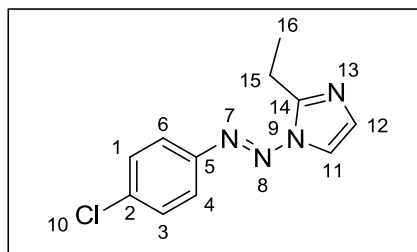
III.9. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-(2-éthylimidazol)diazène **4b**



La procédure est identique à celle de la synthèse de **9b**. Le produit obtenu est un solide de couleur jaune.

m = 0,862 g ; R = 46,03%

Analyses



Solide jaune

$P_f = 214-217^\circ\text{C}$

$R_f(\text{AcOEt/Hex}, 7:3) = 0,37$

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$

PM = 234,68

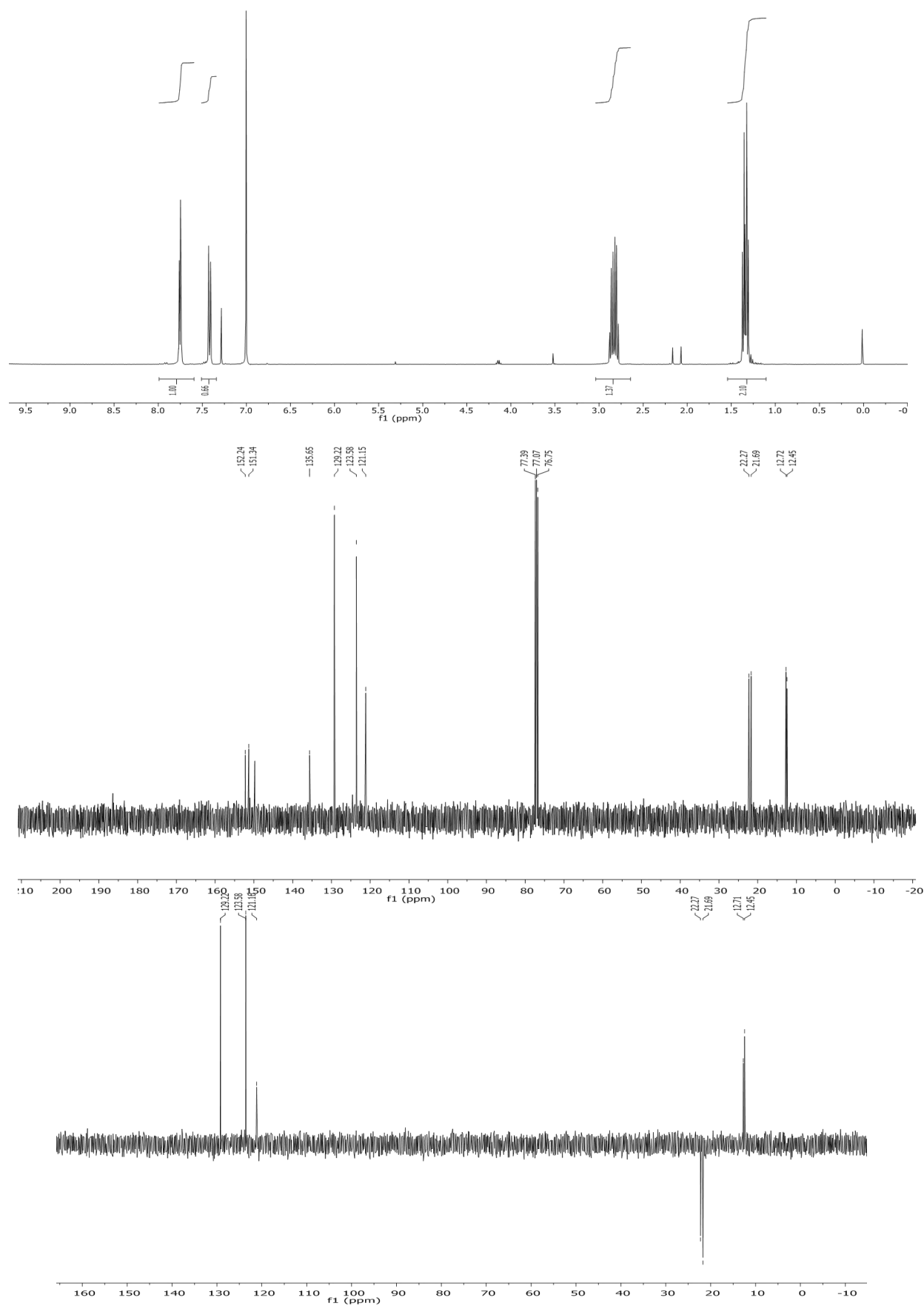
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,74 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, **H-1** et **H-3**) ; 7,42 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, **H-4** et **H-6**) ; 6,54 (2H, dd, $J = 8,5$ Hz ; 5,1 Hz ; **H-11** et **H-12**) ; 2,83 (2H, q, $J = 7,6$ Hz, **H-15**) ; 1,34 (3H, t, $J = 7,7$ Hz, **H-16**).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 152,24 (**C-14**) ; 151,34 (**C-2**) ; 135,65 (**C-1**) ; 129,22 (**C-4**) ; 123,58 (**C-12**) ; 121,10 (**C-11**) ; 22,27 (**C-15**) ; 12,72 (**C-16**).

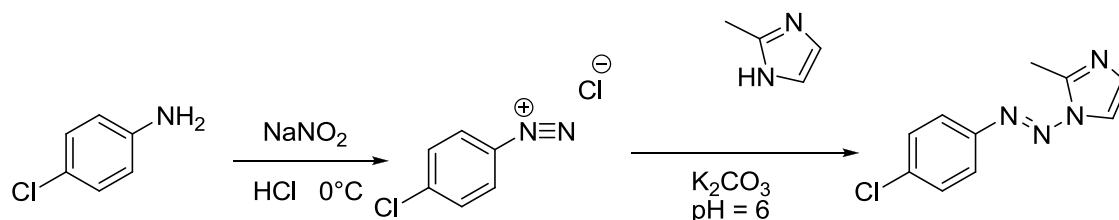
IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3146 ; 3052 ; 2971 ; 2877 ; 1530 ; 1427 ; 1381 ; 1111 ; 1085 ; 1015 ; 843 ; 795.

MS (IE^+) (m/z , %): 235,0865 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 236,0894 (13) ; 237,0824 (36)

L.1r



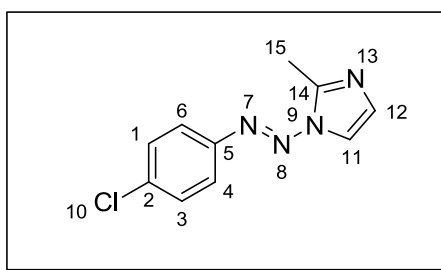
III.10. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-(2-méthylimidazol)diazène **3b**



La procédure est identique à celle de la synthèse de **9b**. Le produit obtenu est un solide de couleur jaune.

m = 1, 5280 g ; R = 86, 5%

Analyses



Solide jaune

$P_f = 197-200^\circ\text{C}$

$R_f(\text{AcOEt/Hex}, 7 : 3) = 0,22$

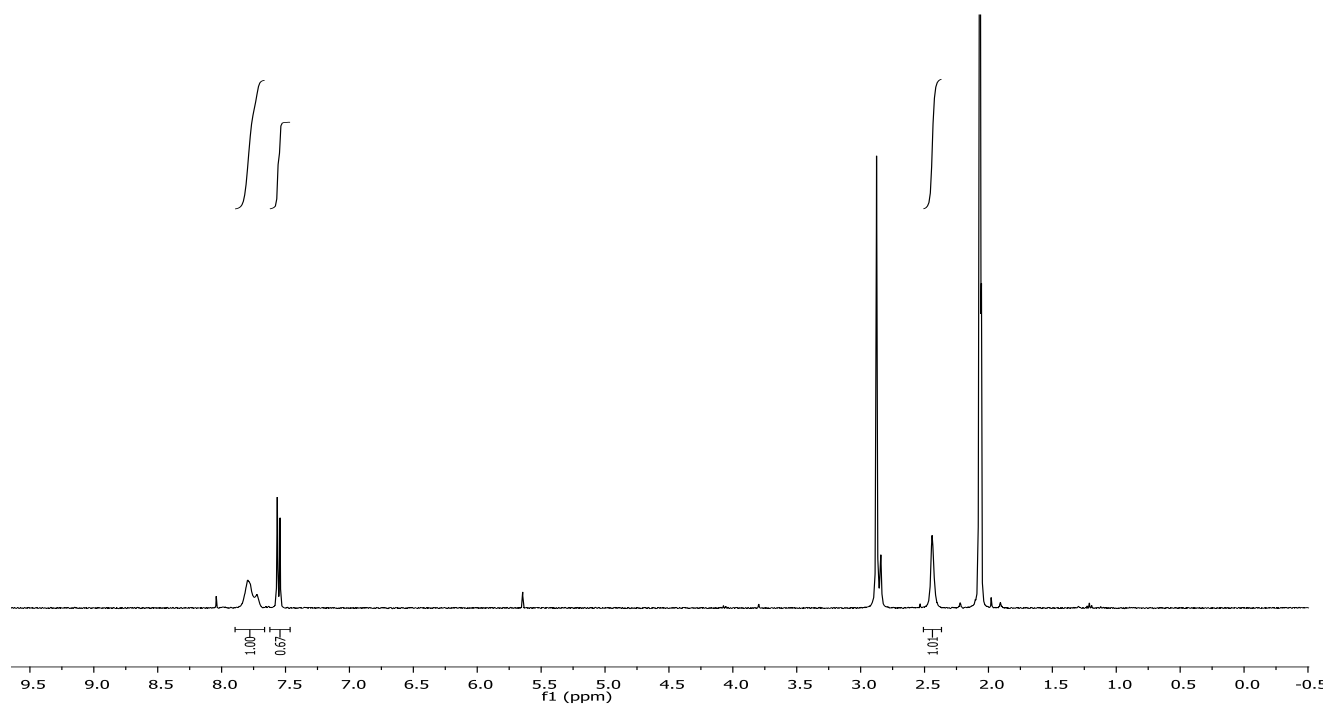
$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4$

PM = 220, 66

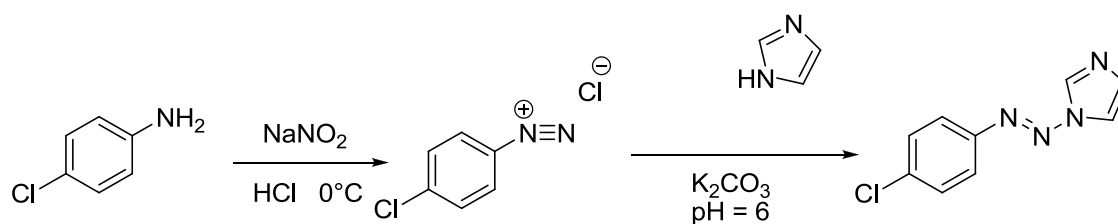
^1H NMR (400 MHz, Acétone- d) δ (ppm) : 7, 76 (2H, d, $J = 2, 1$ Hz, **H**-1 et **H**-3) ; 7, 56 (2H, d, $J = 2, 0$ Hz, **H**-4 et **H**-6) ; 7.54 (2H, d, $J = 1, 9$ Hz, **H**-11 et **H**-12) ; 2, 44 (3H, s, **H**-15).

IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3150 ; 3047 ; 2893 ; 2793 ; 1438 ; 1392 ; 1107 ; 1093 ; 1012 ; 835 ; 782 ; 640 ; 515.

MS (IE^+) (m/z , %): 221, 0586 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 222, 0612 (11) ; 223, 0558 (34).



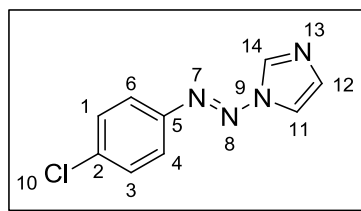
III.11. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-imidazoldiazène **2b**



La procédure est identique à celle de la synthèse de **9b**. Le produit obtenu est un solide de couleur jaune clair.

m = 1, 5373 g ; R = 93%

Analyses

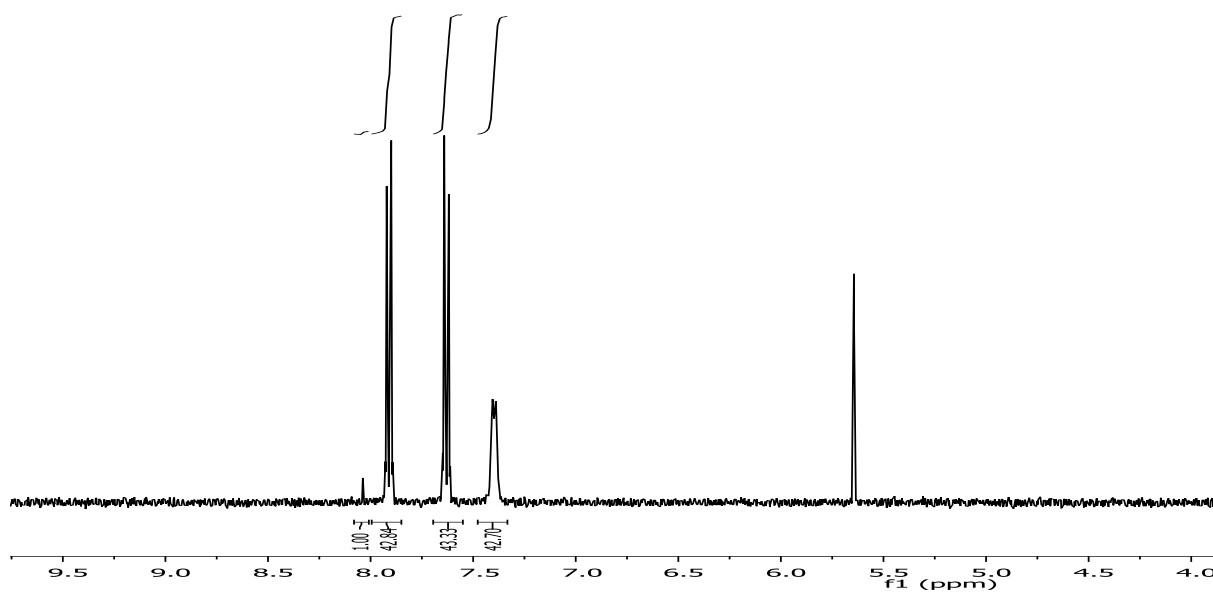


Solide jaune clair
 $P_f = 272-278^\circ\text{C}$
 $R_f(\text{AcOEt/Hex}, 7 : 3) = 0,42$
 $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_4$
 $\text{PM} = 206,63$

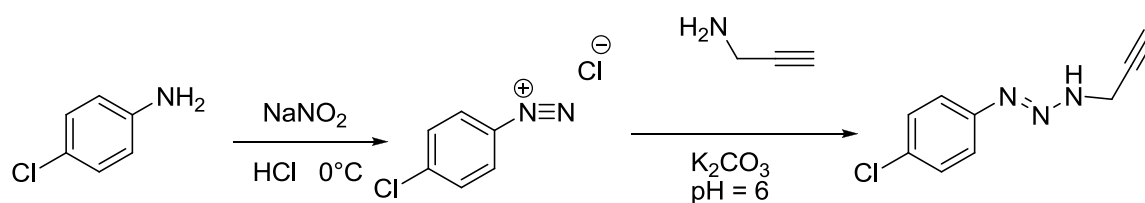
^1H NMR (400 MHz, Acetone) δ (ppm) : 8, 04 (1H, s, H-14) ; 7, 90 (2H, m, H-1 et H-3) ; 7, 62 (2H, m, H-4 et H-6) ; 7, 40 (2H, d, $J = 6, 4$ Hz, H-11 et H-12).

IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 2952 ; 2858 ; 2749 ; 2675 ; 2558 ; 2509 ; 1575 ; 1460 ; 1394 ; 1358 ; 1081 ; 830 ; 763.

MS (IE^+) (m/z , %): 207, 0428 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 208, 0458 (8) ; 209, 0395 (26).



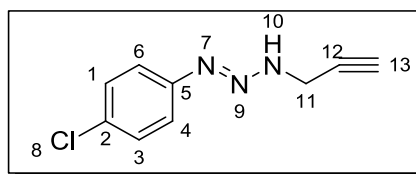
III.12. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-propargylaminediazène 10b



La procédure est identique à celle de la synthèse de **9b**. Le produit est un liquide de couleur rouge.

$m = 120, 5$ mg ; $R = 46$, 79%

Analyses



Liquide rouge

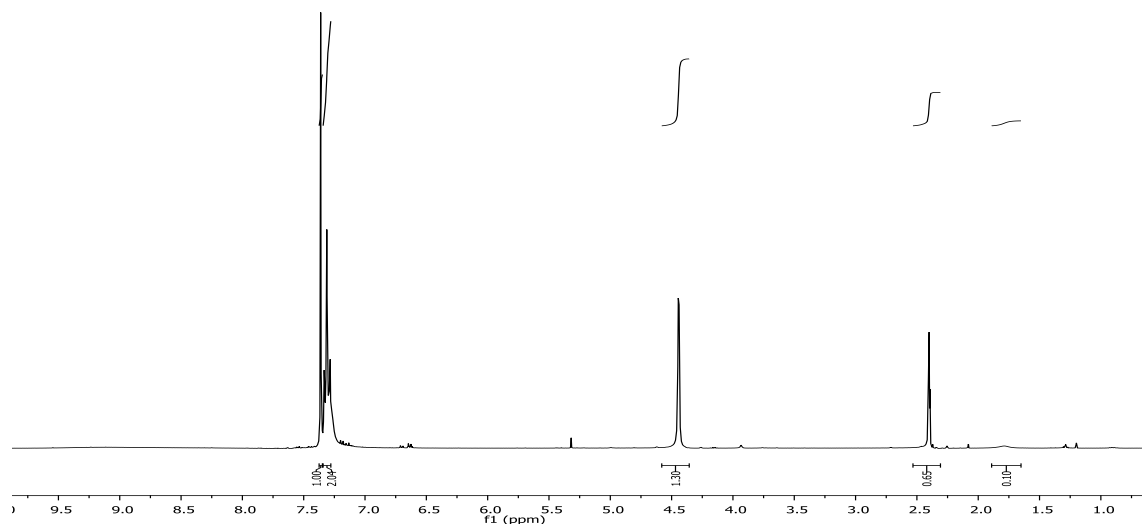
 $R_f(\text{AcOEt/Hex, } 1 : 9) = 0,22$ $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3$

PM = 193,63

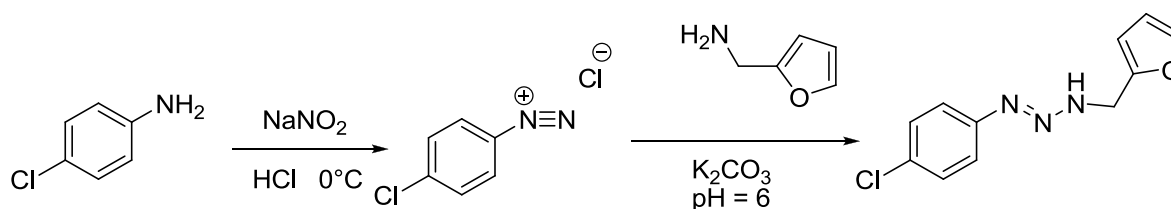
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,35 (2H, d, $J = 6,5$ Hz, H-1 et H-3) ; 7,32 (2H, d, $J = 6,6$ Hz, H-4 et H-6) ; 4,44 (2H, d, $J = 2,2$ Hz, H-11) ; 2,40 (1H, t, $J = 2,5$ Hz, H-13) ; 1,79 (1H, s, H-10).

IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3298 ; 3170 ; 3098 ; 2985 ; 1597 ; 1490 ; 1243 ; 1090 ; 829.

MS (IE^+) (m/z , %): 194,0483 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 195,0523 (10) ; 196,0464 (26).



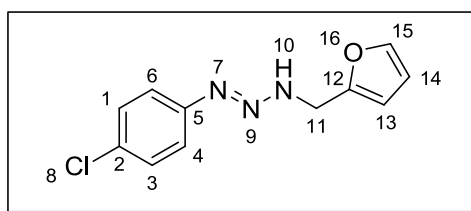
III.13. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-furfurylaminediazène **8b**



La procédure est identique à celle de la synthèse de **9b**. Le produit obtenu est un liquide orange

m = 150 mg ; R = 32%

Analyses



Solide marron

$P_f = 260-262^\circ\text{C}$

$R_f(\text{AcOEt/Hex}, 1 : 9) = 0,31$

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$

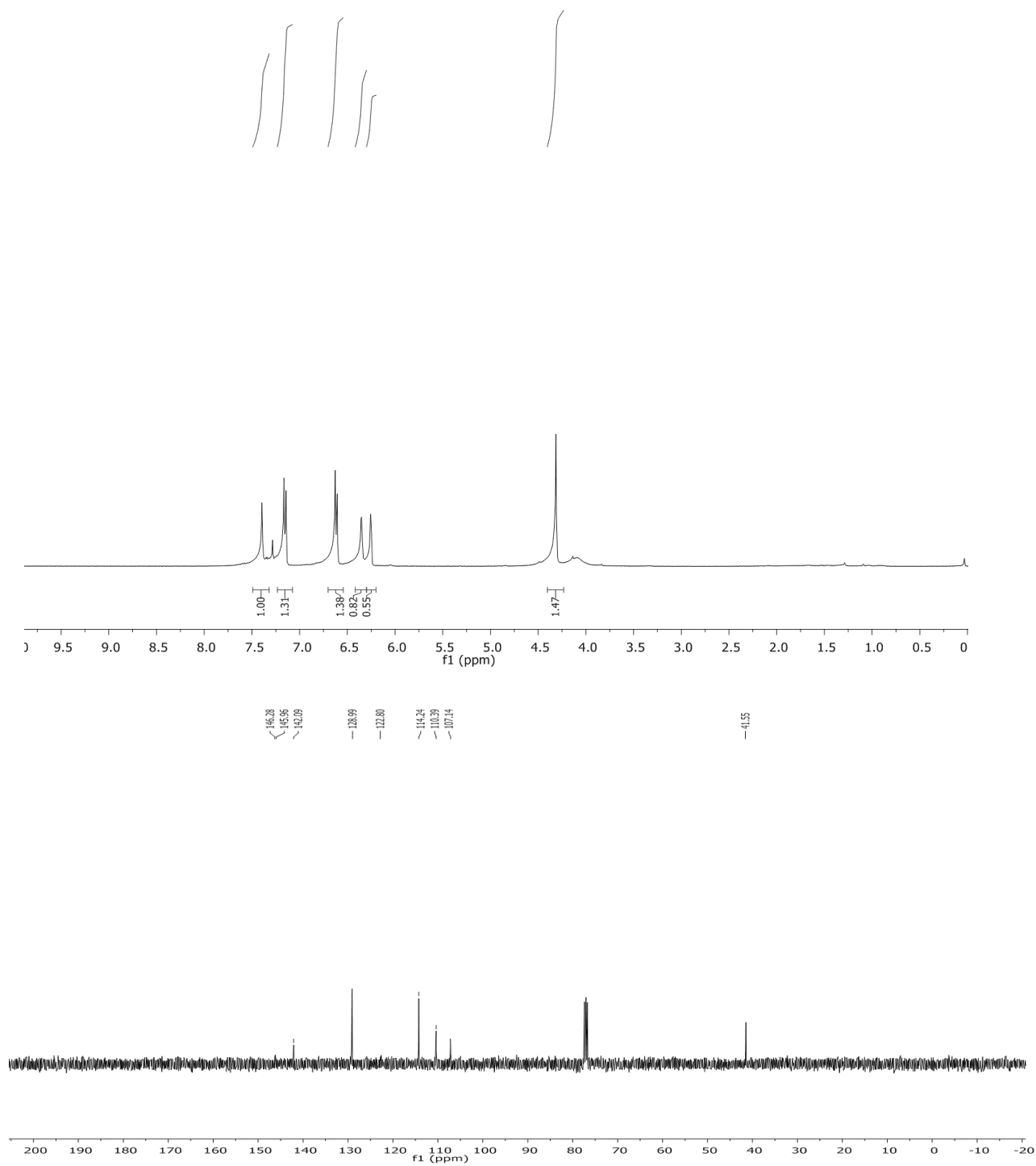
PM = 235,67

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,46 – 7,32 (1H, m, **H**-15) ; 7,15 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, **H**-1 et **H**-3) ; 6,62 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, **H**-4 et **H**-6) ; 6,34 (1H, t, $J = 11,5$ Hz, **H**-14) ; 6,25 (1H, d, $J = 3,0$ Hz, **H**-13), 4,31 (2H, s, **H**-11).

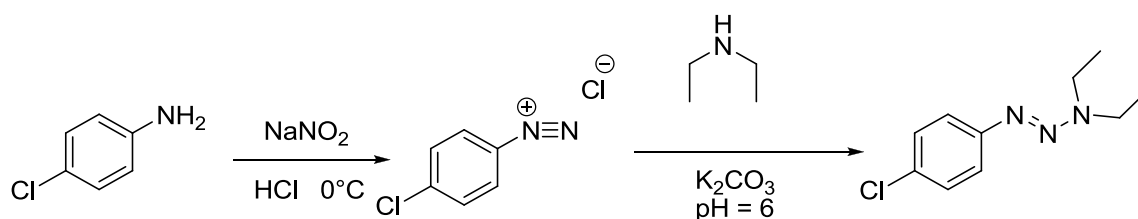
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 146,28 (**C**-5) ; 145,96 (**C**-12) ; 142,09 (**C**-15) ; 128,99 (**C**-2) ; 122,80 (**C**-1 et **C**-3) ; 114,24 (**C**-4 et **C**-6) ; 110,39 (**C**-14) ; 107,14 (**C**-13) ; 41,55 (**C**-11).

IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3414 ; 2925 ; 2859 ; 1599 ; 1496 ; 813 ; 734.

MS (IE^+) (m/z , %): 236,09496 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 238,09204 (32).



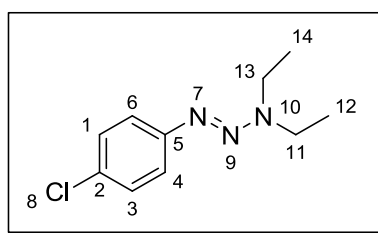
III.14. II.14 Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-diéthylaminediazène **5b**



La procédure est identique à celle de la synthèse de **9b**. Le produit obtenu est un liquide jaune.

m = 396, 7 mg ; R = 94%

Analyses



Liquide jaune

$R_f(\text{AcOEt/Hex, 1 : 9}) = 0,59$

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_3$

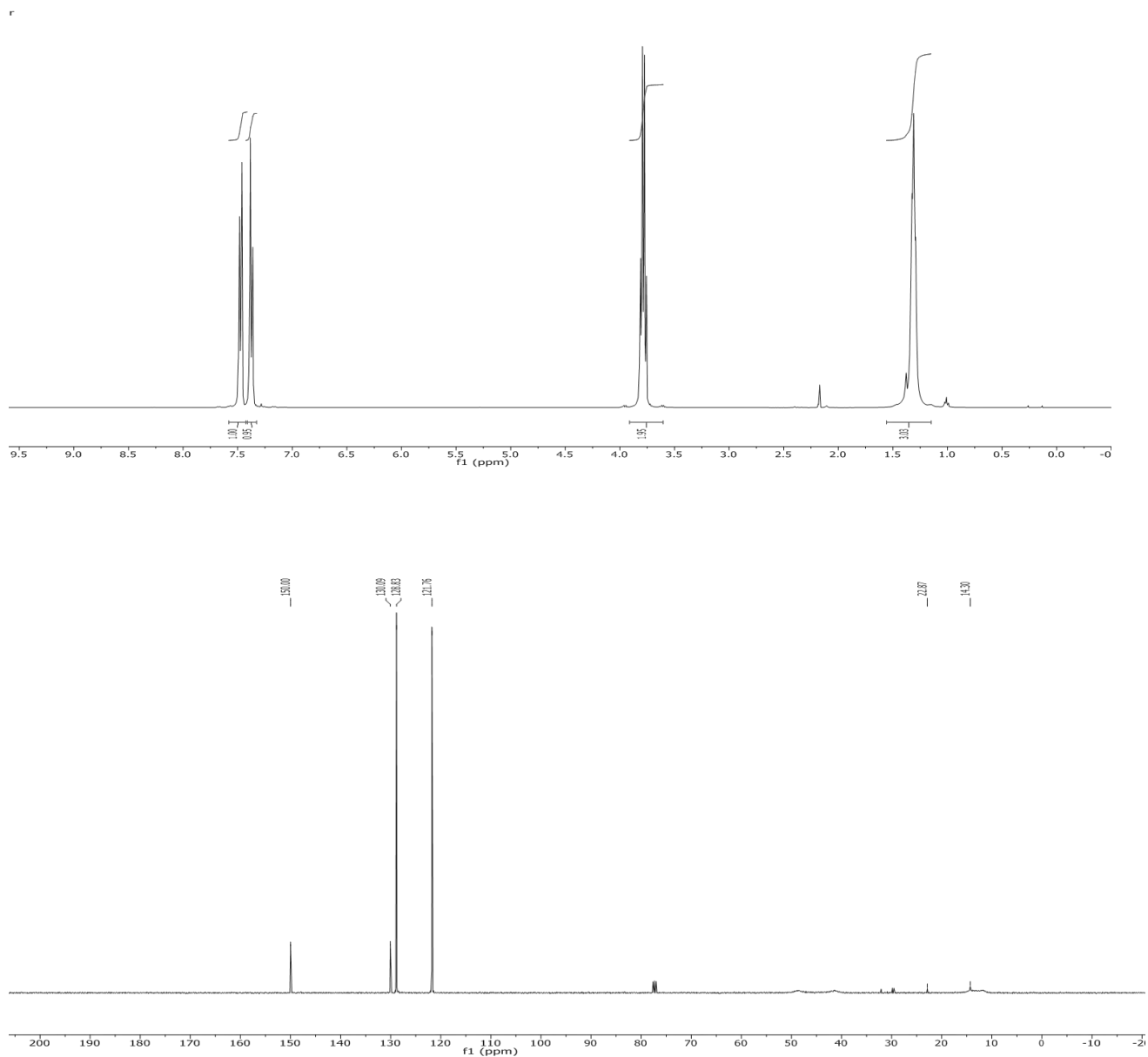
PM = 211,69

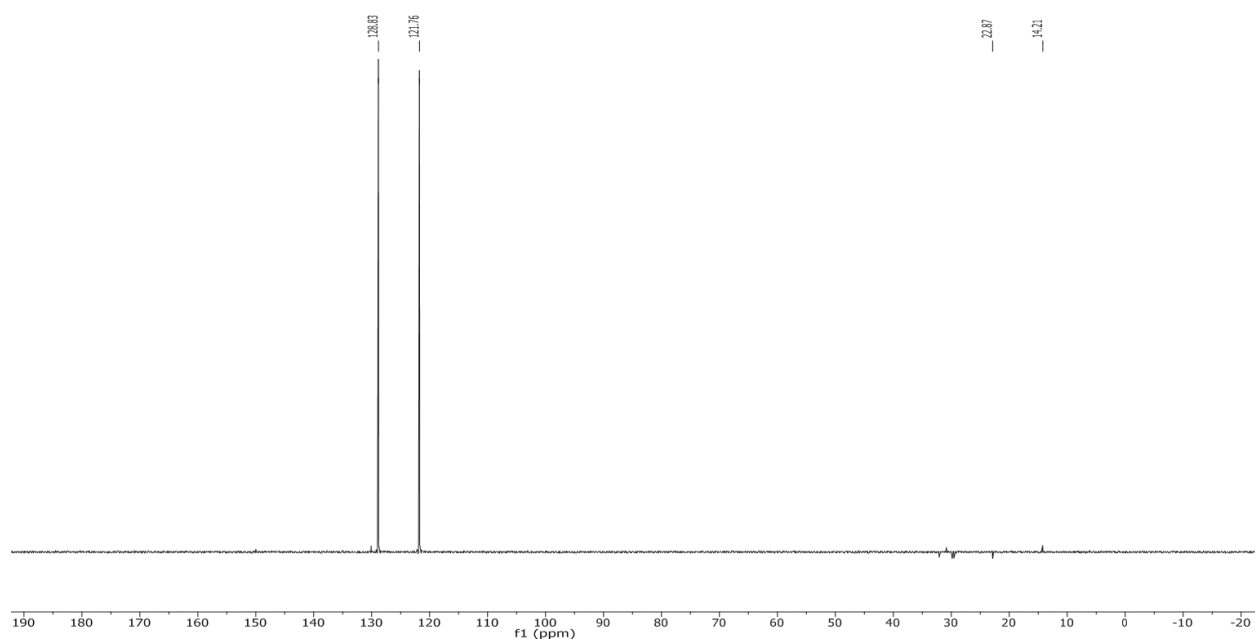
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 47 (2H, d, $J = 9, 0$ Hz, **H**-1 et **H**-3) ; 7, 38 (2H, d, $J = 8, 9$ Hz, **H**-4 et **H**-6) ; 3, 79 (4H, q, $J = 7, 5$ Hz, **H**-11 et **H**-13) ; 1, 31 (6H, t, $J = 7, 5$ Hz, **H**-12 et **H**-14).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 150, 00 (**C**-2) ; 130, 09 (**C**-5) ; 128, 83 (**C**-1 et **C**-3) ; 121,76 (**C**-4 et **C**-6) ; 22, 87 (**C**-11 et **C**-13) ; 14, 30 (**C**-12 et **C**-14).

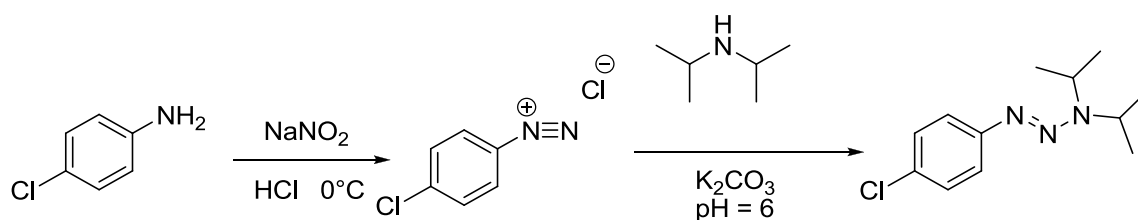
IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 2974 ; 2933 ; 1481 ; 1431 ; 1394 ; 1338 ; 1235 ; 1105 ; 1084 ; 830 ; 520.

MS (IE^+) (m/z , %): 212, 09498 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 214, 09202 (38).





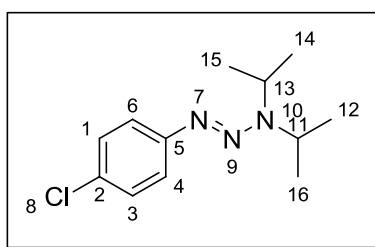
III.15. Préparation du 1-(4-chlorophényl)-2-diisopropyldiazène 6b



La procédure est identique à celle de la synthèse de **9b**. Le produit obtenu est un liquide orange.

$m = 351$, 1 mg ; $R = 73$, 2 %

Analyses



Liquide orange

$R_f(\text{AcOEt/Hex } 1 : 9) = 0,64$

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$

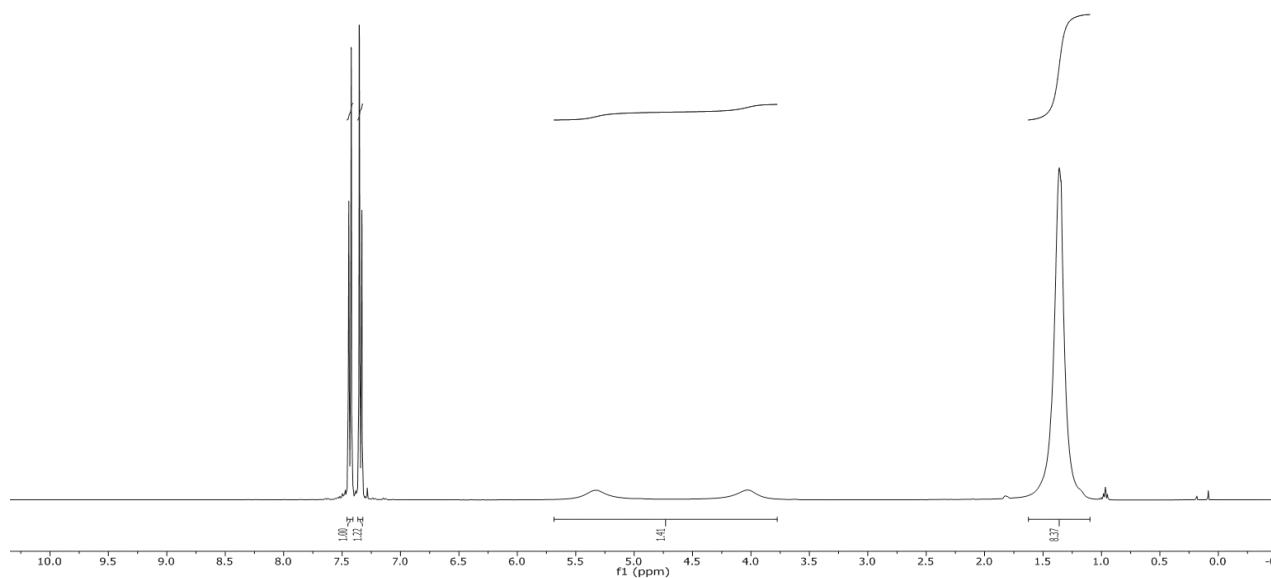
PM = 239,74

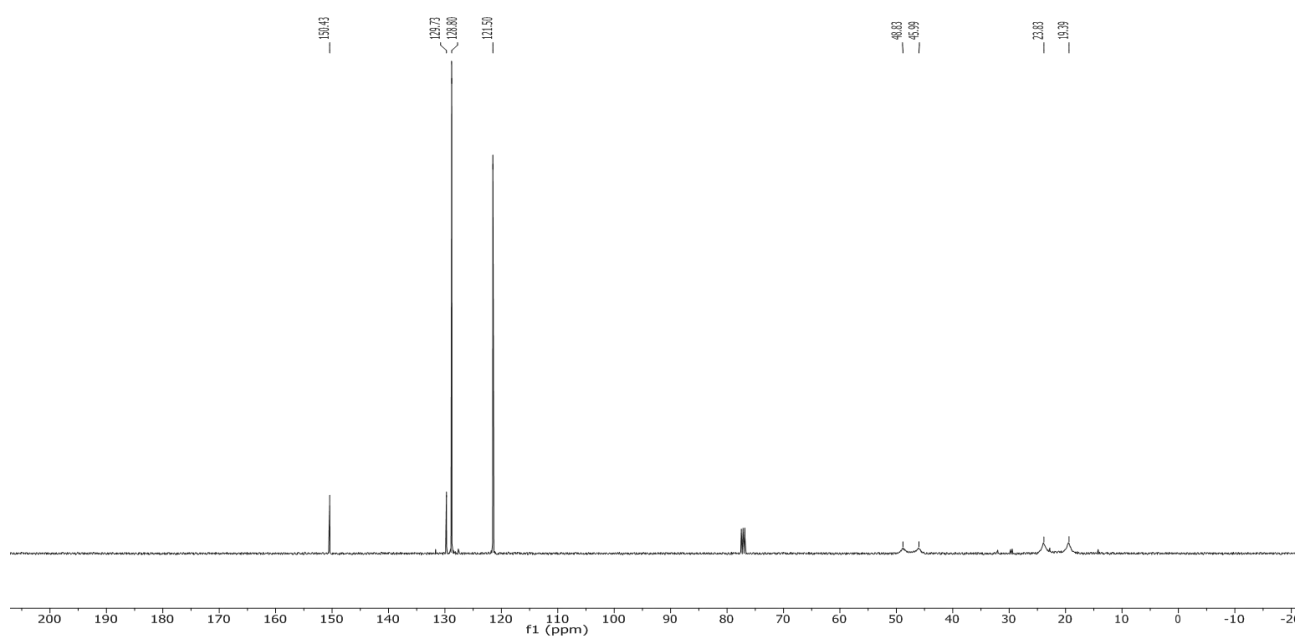
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 43 (2H, d, $J = 8, 8$ Hz, H-1 et H-3) ; 7, 34 (2H, d, $J = 8, 8$ Hz, H-4 et H-6) ; 4, 68 (2H, d, $J = 9, 6$ Hz, H-11 et H-13) ; 1, 36 (12H, m, H-12, H-14, H-15 et H-16).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 150, 43 (C-2) ; 129, 73 (C-5) ; 128, 80 (C-1) ; 121, 50 (C-4) ; 48, 83 (C-11) ; 45, 99 (C-13) ; 23, 83 (C-12 et C-14) ; 19, 39 (C-15 et C-16).

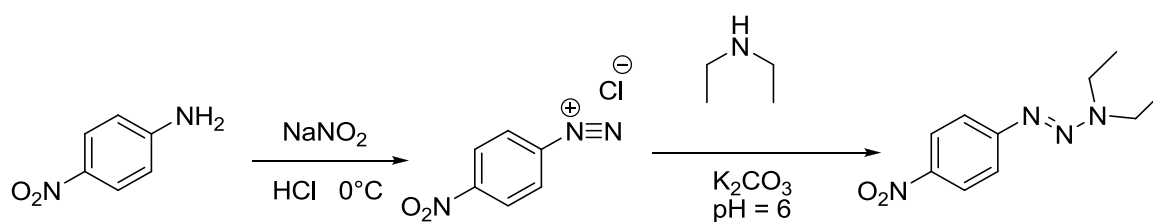
IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 2973 ; 2932 ; 1482 ; 1468 ; 1395 ; 1364 ; 1223 ; 1158 ; 1086 ; 1029 ; 830.

MS (IE^+) (m/z , %): 240, 12621 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 241, 12957 (12) ; 242, 12328 (30).





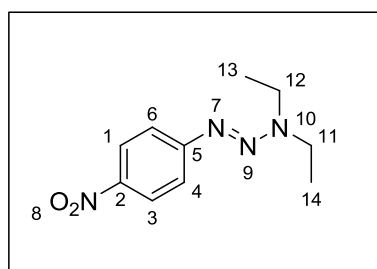
III.16. Préparation du 1-(4-nitrophényl)-2-diéthylaminediazène **5c**



La procédure est identique à celle de la synthèse de **10b**. Le produit obtenu est un solide jaune.

m = 367, 8 mg ; R = 83 %

Analyses



Solide jaune

$P_f = 48-50^\circ\text{C}$

$R_f(\text{AcOEt/Hex}, 1 : 9) = 0,32$

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$

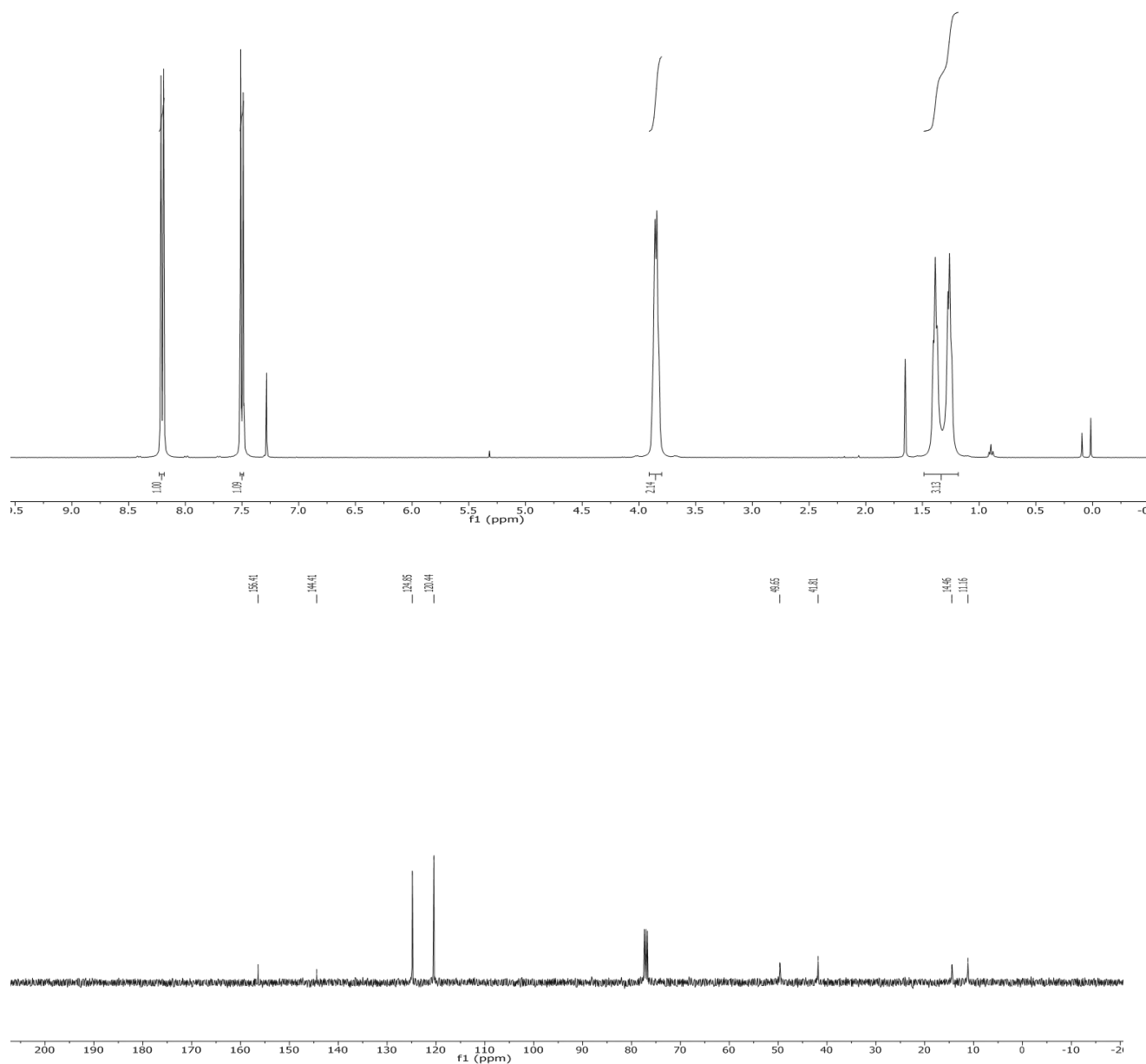
PM = 222,24

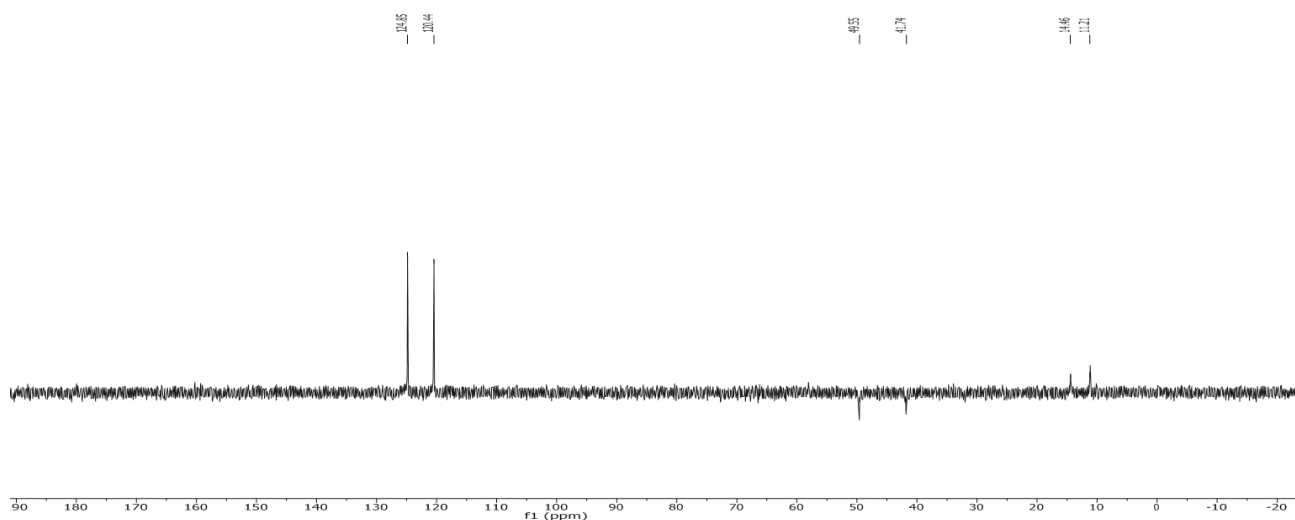
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8, 20 (2H, d, $J = 9, 1$ Hz, H-1 et H-3) ; 7,50 (2H, d, $J = 9, 1$ Hz, H-4 et H-6) ; 3, 85 (m, 4H, H-11 et H-12) ; 1, 32 (6H, dd, $J = 43, 9$; 6, 8 Hz, H-13 et H-14).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 156, 41 (C-2) ; 144, 41 (C-5) ; 124,85 (C-1 et C-3) ; 120, 44 (C-4 et C-6) ; 49, 65 (C-11) ; 41, 81 (C-12) ; 14, 46 (C-13) ; 11, 16 (C-14).

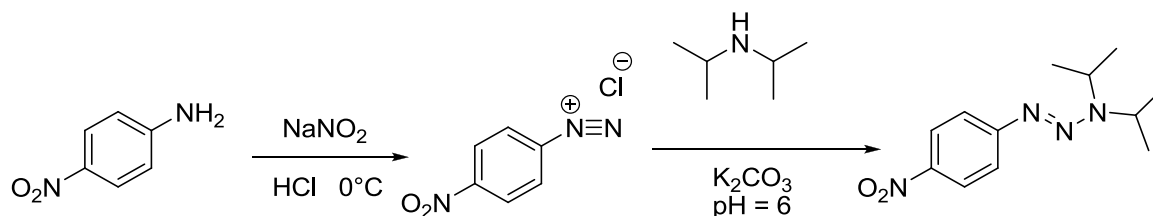
IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 2984 ; 2938 ; 1586 ; 1502 ; 1467 ; 1384 ; 1299 ; 1238 ; 1102 ; 1068 ; 851 ; 753.

MS (IE^+) (m/z , %): 214, 11873 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 224, 12228(12).





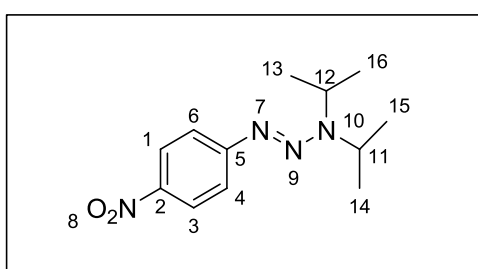
III.17. Préparation du 1-(4-nitrophényl)-2-diisopropylaminediazène **6c**



La procédure est identique à celle de la synthèse de **10b**. Le produit obtenu est un solide jaune.

m = 98 mg ; R = 87 %

Analyses



Solide jaune

$P_f = 76-78^\circ\text{C}$

$R_f(\text{AcOEt/Hex, } 1 : 9) = 0,41$

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$

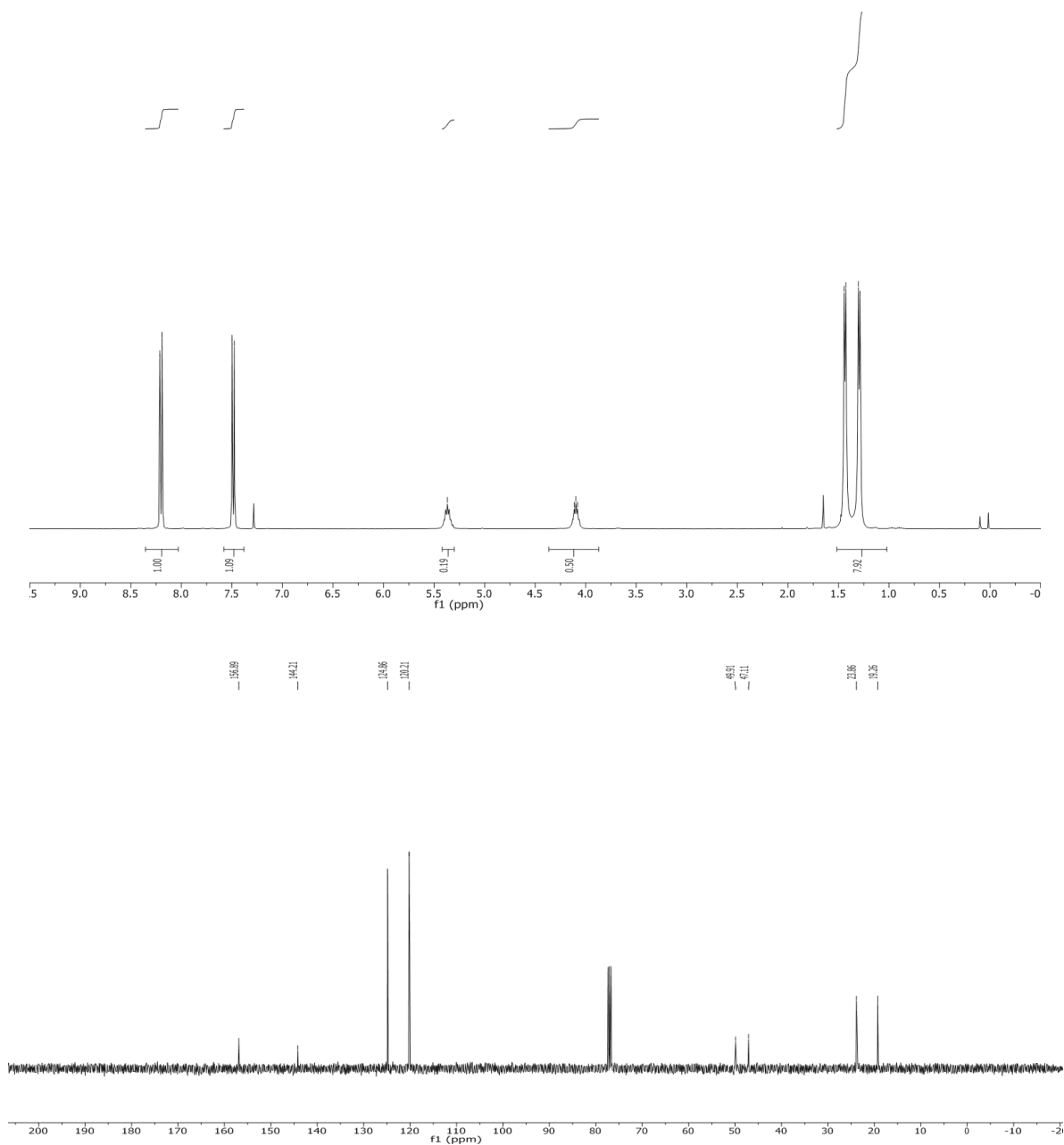
PM = 250,29

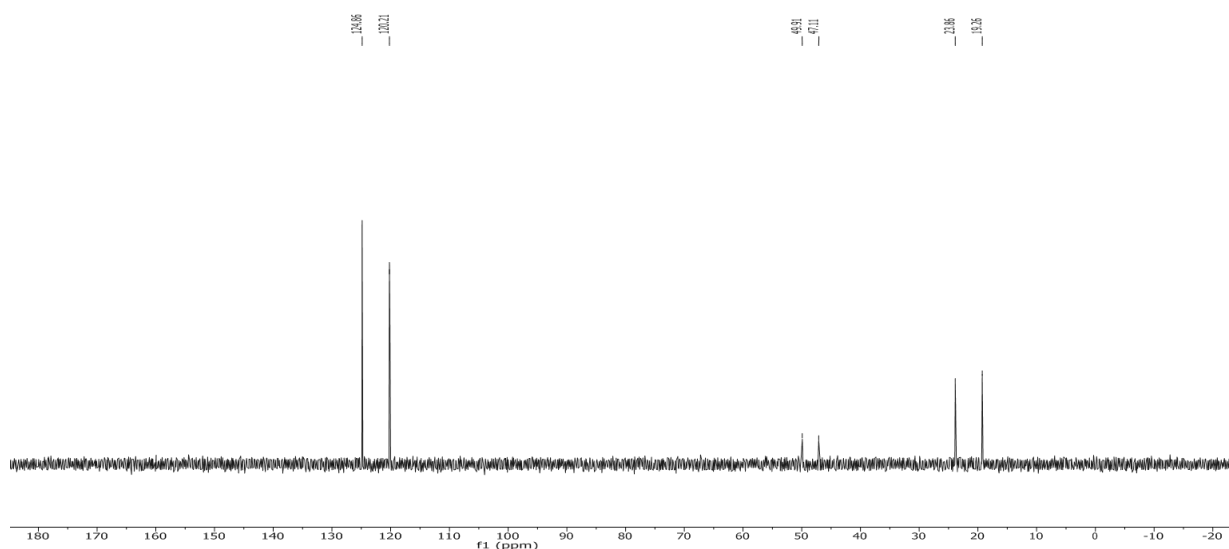
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8, 20 (2H ; d ; $J = 9,0$ Hz, **H-1** et **H-3**) ; 7,49 (2H ; d ; $J = 9,0$ Hz, **H-4** et **H-6**) ; 5, 45-5, 37 (1H, m, **H-12**) ; 4,37 – 3,87 (1H, m, **H-11**), 1,37 (12H, dd, $J = 9,3$; 6,8 Hz, **H-13**, **H-14**, **H-15** et **H-16**).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 156, 89 (**C-2**) ; 144, 21 (**C-5**) ; 124, 86 (**C-1**) ; 120, 21 (**C-6**) ; 49, 91 (**C-12**) ; 47, 11 (**C-11**) ; 23, 86 (**C-13**) ; 19, 26 (**C-14**).

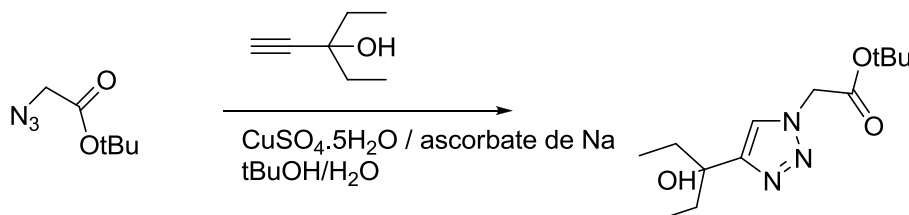
IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 2977 ; 2933 ; 1588 ; 1495 ; 1363 ; 1317 ; 1226 ; 1104 ; 1092 ; 855 ; 696.

MS (IE^+) (m/z , %): 251, 15027 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 252, 15362 (13).





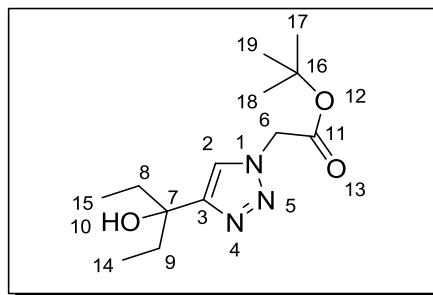
III.18. Préparation d'acétate de tert-butyl 2-(4-(3-hydroxypentan-3-yl)-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) **11a**



A une solution de 165 mg (1,05 mmol) de 2-azido acétate de tertibutyle dans 4,38 ml de solvants ^tBuOH/H₂O (2 :1) sont additionnées 13,11 mg de CuSO₄ · 5H₂O ; 0,16 mmol (0,16 mL) d'ascorbate de s (1M) et sodium enfin 126,75 mg (1,13 mmol) d'alcyne. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante à la fin de la réaction 4,38 ml d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4x3 mL). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec du Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant (250 mL de CH₂Cl₂ et 250 mL de 5% MeOH/ CH₂Cl₂). Le produit obtenu est un solide blanc.

m = 120, 3 mg ; R = 67%.

Analyses



Solide blanc

 $P_f = 102-105^\circ\text{C}$ $R_f(\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0,5 : 9,5) = 0,50$ $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$

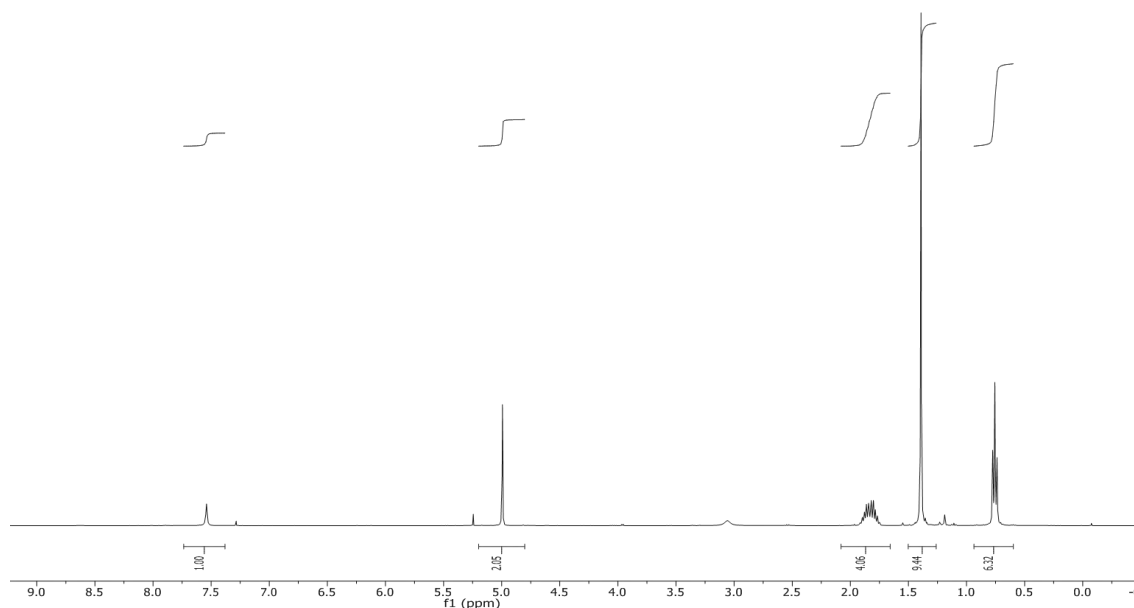
PM = 269,24

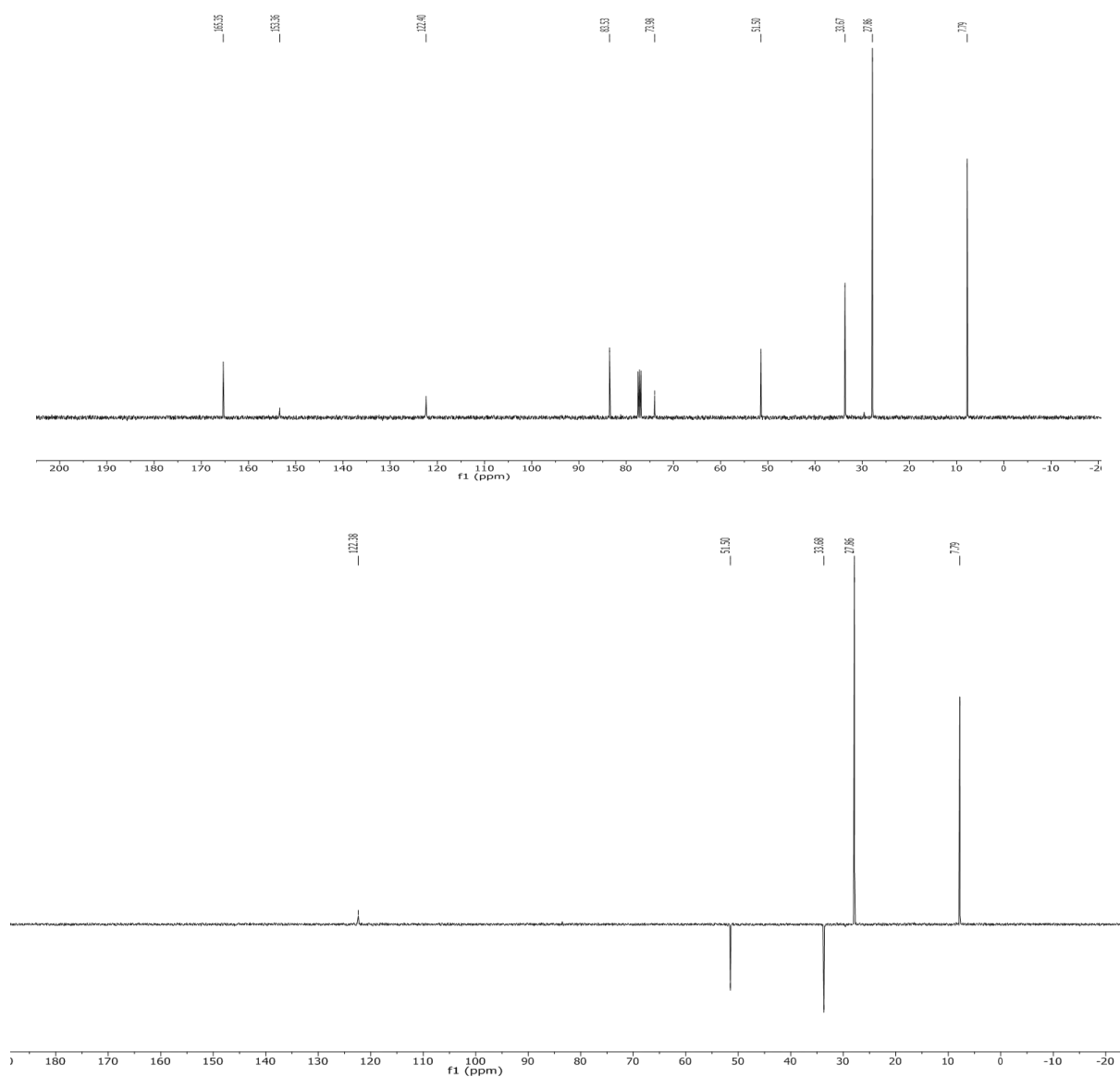
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 54 (1H, s, H-2) ; 4, 99 (2H, s, H-6) ; 1, 81 (4H, q, $J = 7, 3$ Hz, H-8 et H-9) ; 1, 39 (9H, s, H-17, H-18 et H-19) ; 0, 76 (6H, t, $J = 7, 4$ Hz, H-14 et H-15).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 165, 35 (C-11) ; 153, 36 (C-3) ; 122, 40 (C-2) ; 83, 53 (C-16) ; 73, 98 (C-7) ; 51, 50 (C-6) ; 33, 67 (C-8 et C-9) ; 27, 86 (C-17) ; 7, 79 (C-14).

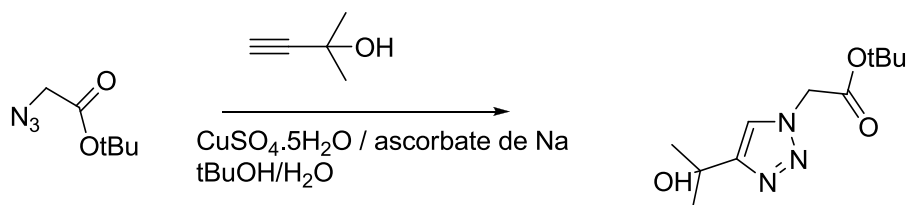
$\text{IR}-(\text{CDCl}_3, \nu(\text{cm}^{-1}))$: 3399 ; 3142 ; 2968 ; 2938 ; 1730 ; 1365 ; 1241 ; 1153 ; 969 ; 862.

$\text{MS}(\text{IE}^+)$ (m/z, %): 270, 18120 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 292, 16315 ($\text{M}+1+\text{Na}$, 74).





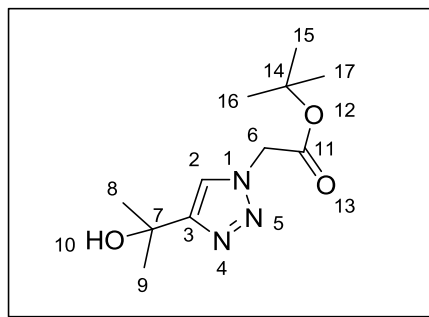
III.19. Préparation d'acétate de tert-butyl 2-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-1, 2,3-triazol-1-yl)11b



La procédure est identique à celle de la synthèse du composé **11a**. Le produit obtenu est un solide blanc.

$m = 105,7 \text{ mg}$; $R = 44,3\%$

Analyses



Solide marron

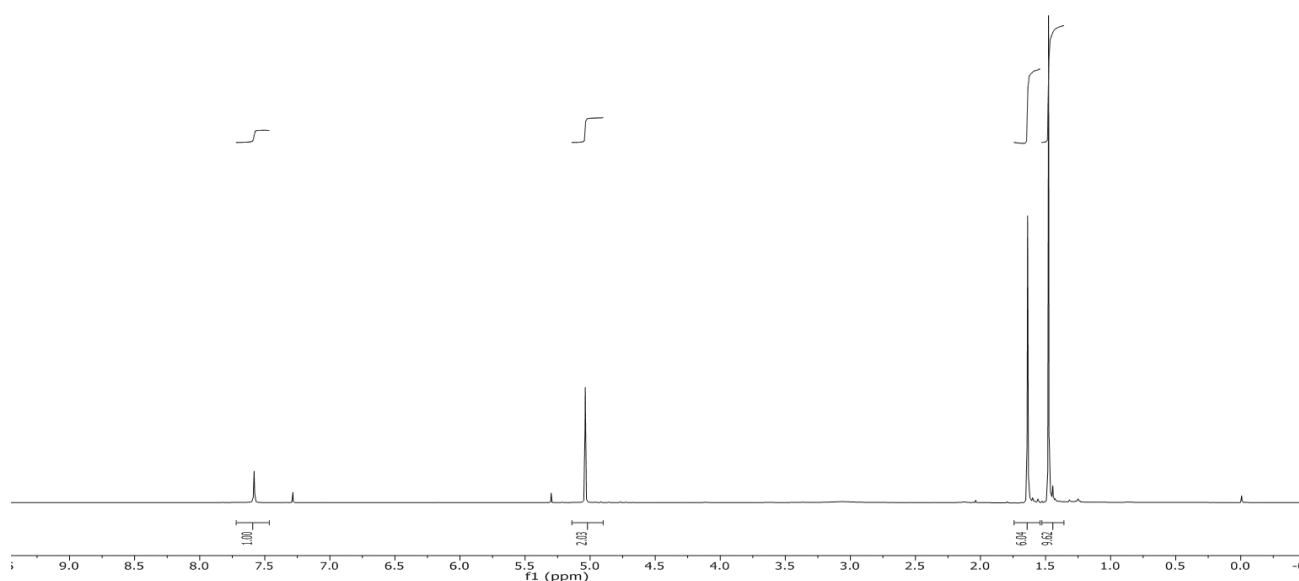
 $P_f = 114-116^\circ\text{C}$ $R_f(\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0,5 : 9,5) = 0,34$ $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ $\text{PM} = 241, 28$

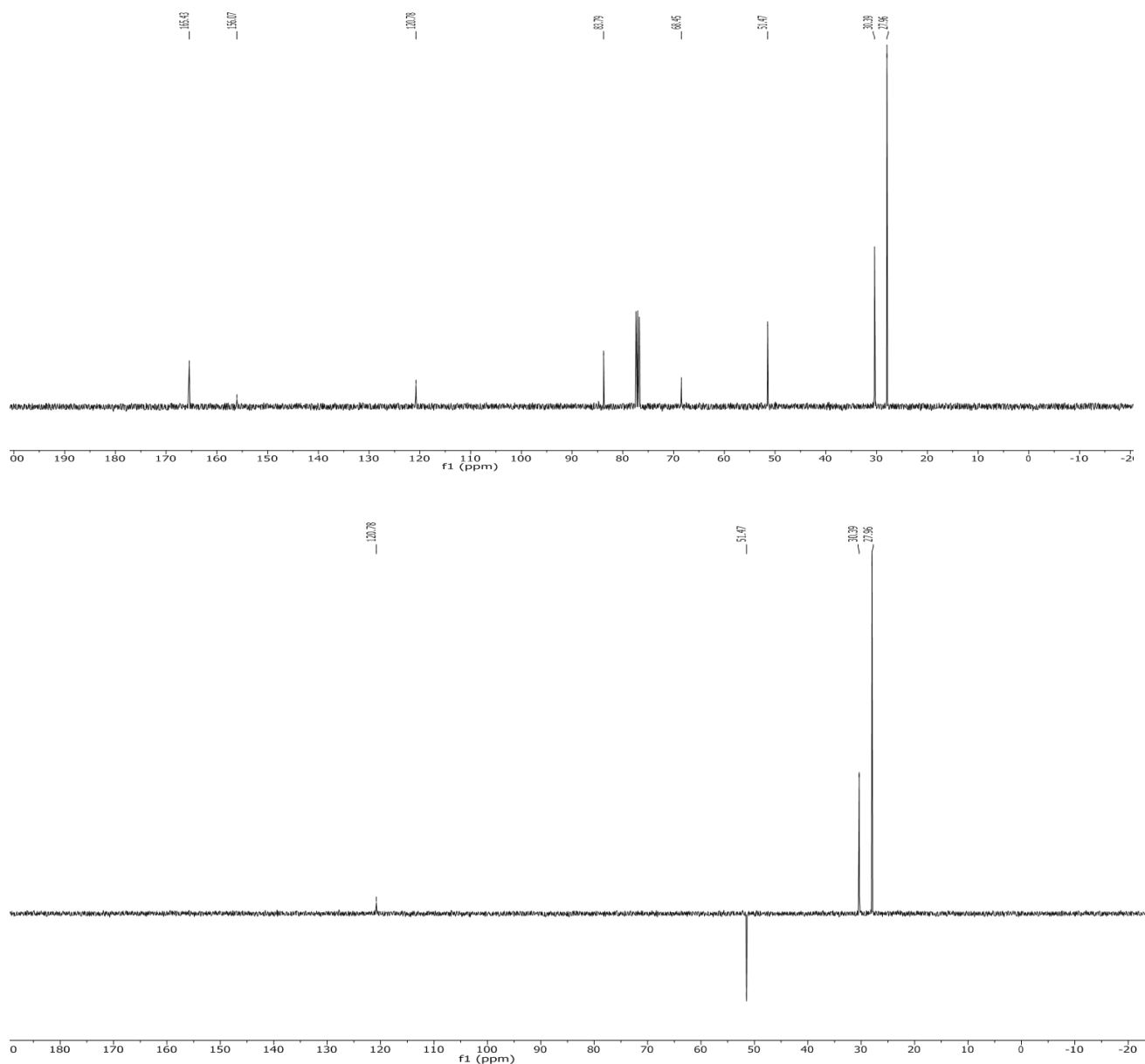
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7, 58 (1H, s, H-2); 5, 04 (2H, s, H-6); 1, 64 (6H, s, H-8 et H-9); 1, 48 (9H, s, H-15, H-16 et H-17).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 165, 43 (C-11) ; 156, 07 (C-3) ; 120, 78 (C-2) ; 83, 79 (C-15, C-16 et C-17) ; 68, 45 (C-7) ; 51, 47 (C-6) ; 30, 39 (C-8 et C-9) ; 27, 96 (C-15).

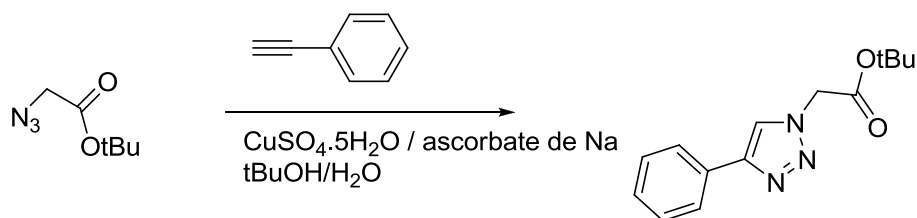
$\text{IR}-(\text{CDCl}_3, \nu(\text{cm}^{-1}))$: 3320 ; 2984 ; 1746 ; 1369 ; 1227 ; 1144 ; 1061 ; 856.

$\text{MS}(\text{IE}^+)(\text{m/z}, \%)$: 242, 14991 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 243, 15327 (11).





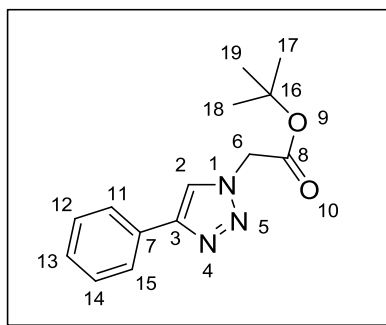
III.20. Préparation d'acétate de tert-butyl 2-(4-phenyl-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) **11c**



La procédure est identique à celle de la synthèse du composé **11a**. Le produit obtenu est un solide blanc.

$m = 151,4 \text{ mg}$; $R = 59\%$

Analyses



Solide blanc

$P_f = 117-118^\circ\text{C}$

$R_f(\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0, 5 : 9, 5) = 0, 23$

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$

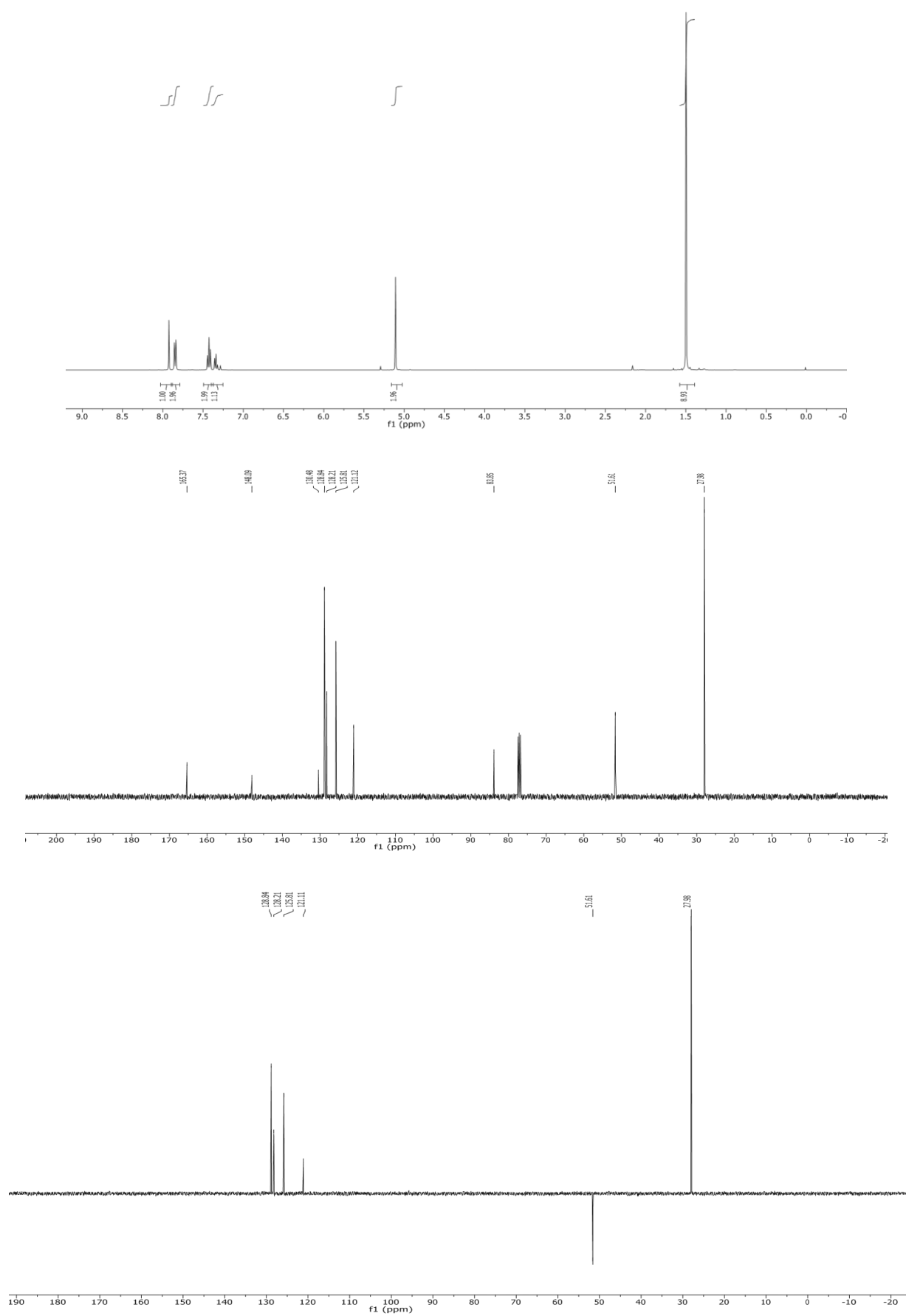
$\text{PM} = 259,3$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 92 (1H, s, H-2) ; 7, 85 (2H, dd, $J = 8, 2$; 1, 4 Hz, H-11 et H-15) ; 7, 42 (2H, t, $J = 8, 0$ Hz, H-12 et H-14) ; 7, 37 – 7, 30 (1H, m, H-13) ; 5, 11 (2H, s, H-6) ; 1, 50 (9H, s, H-17, H-18 et H-19).

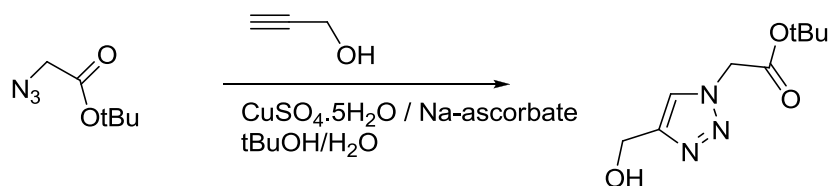
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 165, 37 (C-8) ; 148, 09 (C-3) ; 130, 48 (C-7) ; 128, 84 (C-11 et C-15) ; 128, 21 (C-12 et C-14) ; 125, 81 (C-13) ; 121, 12 (C-2) ; 83, 85 (C-16), 51, 61 (C-6) ; 27, 98 (C-17, C-18 et C-19).

IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 2997 ; 2975 ; 1736 ; 1379 ; 1364 ; 1241 ; 1149 ; 1076 ; 1051 ; 859 ; 763 ; 750 ; 697.

MS (IE^+) (m/z , %): 260, 13936 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 282, 12132 ($\text{M}+\text{Na}$, 20).



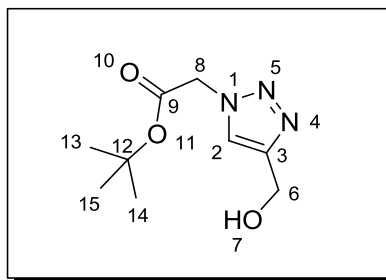
III.21. Préparation d'acétate de tert-butyl 2-(4-(hydroxyméthyl)-1H-1, 2,3-triazol-1-yl) **11d**



La procédure est identique à celle de la synthèse du composé **11a**. Le produit obtenu est un solide blanc.

m = 70, 62 mg ; R = 72%

Analyses



Solide beige

$P_f = 60-62^\circ\text{C}$

$R_f(\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0,5 : 9,5) = 0,21$

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$

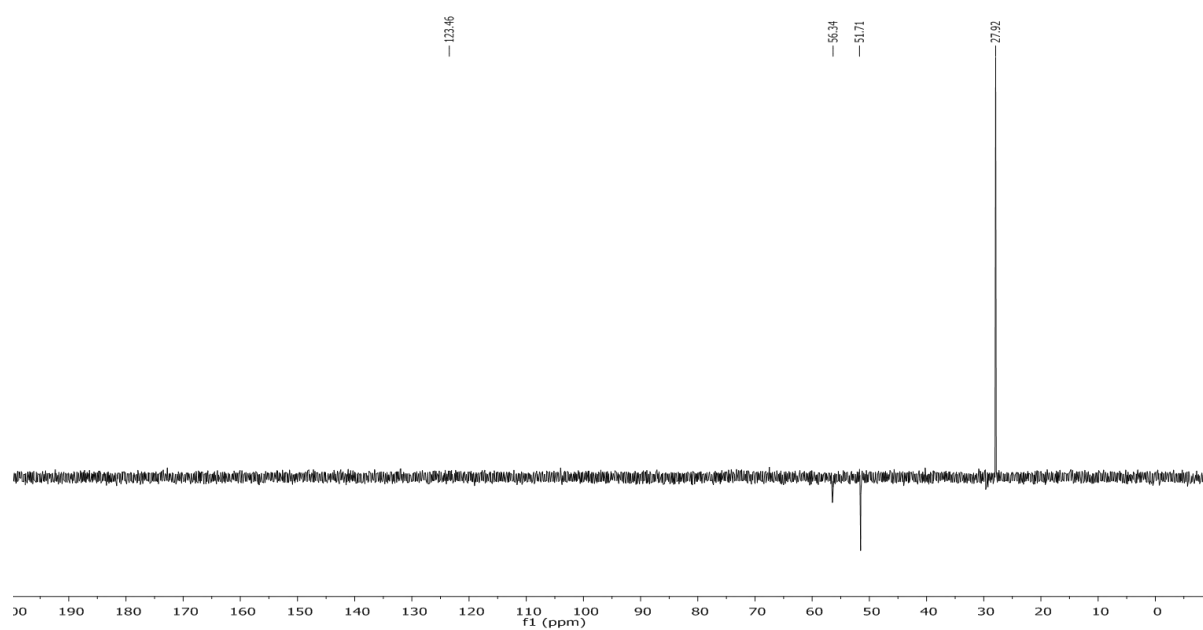
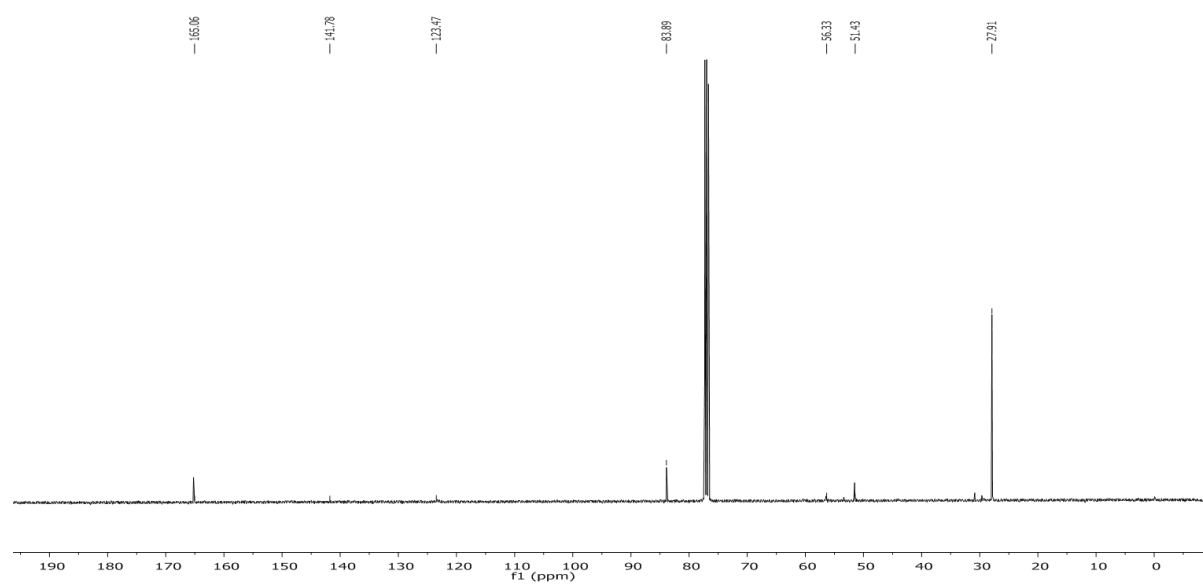
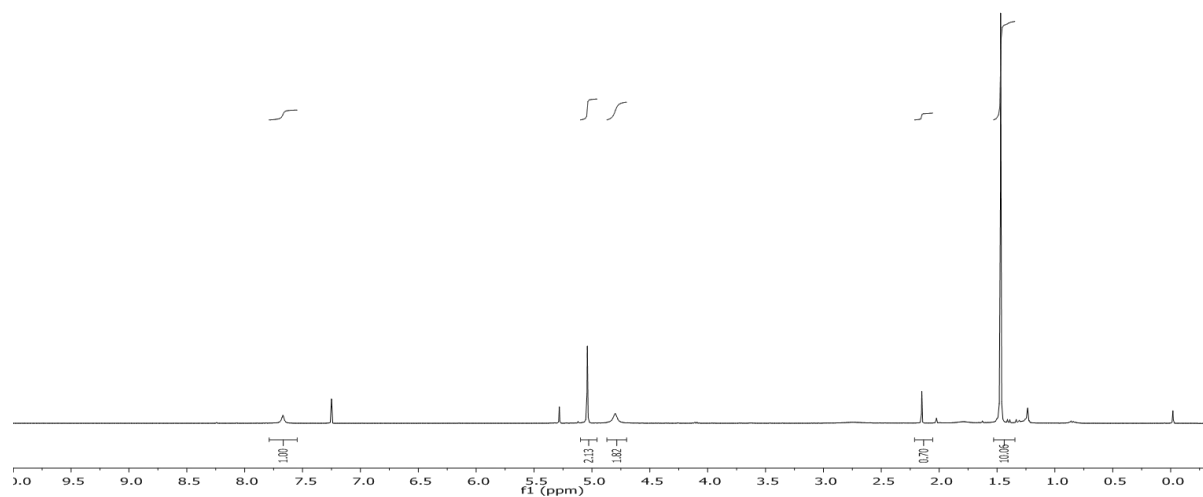
PM = 213, 23

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7, 67 (1H, s, **H**-2); 5, 04 (2H, s, **H**-6) ; 4, 80 (2H, s, **H**-8) ; 2, 15 (1H, s, **OH**) ; 1, 47 (9H, s, **H**-13, **H**-14 et **H**-15).

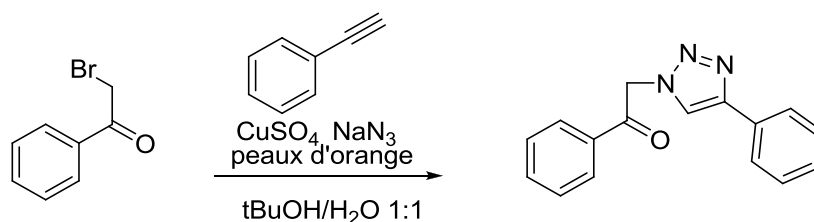
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 165, 06 (**C**-9); 141, 78 (**C**-3) ; 123, 47 (**C**-2) ; 83, 89 (**C**-13, **C**-14 et **C**-15) ; 56, 33 (**C**-6) ; 51, 43 (**C**-8) ; 27, 91 (**C**-13).

IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3351; 2979; 2928; 1744; 1369; 1238; 1155.

MS (IE^+) (m/z , %): 214, 11873 ($[\text{M}+1]^+$, 100); 219, 18736 (20).

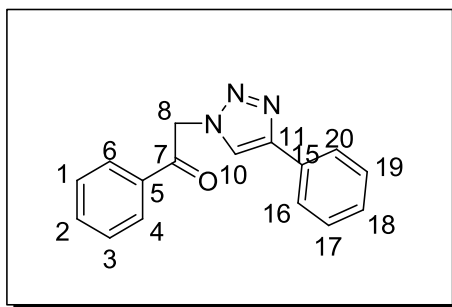


III.22. Préparation de 1-phenyl-2-(4-phenyl-1H-1, 2,3-triazol-1-yl) éthanone¹³



Dans un ballon de 10 mL muni d'un barreau aimanté on ajoute 209 mg (1,05 mmol) de 2-bromo-1-phenyléthanone est ajouté 65 mg (1 mmol) de NaN_3 (avec une cuillère en plastique), et 132 μl (1,20 mmol) d'éthynylbenzène par micropipette. Le mélange de 6 mL de $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) est ajouté suivi de 0,5 g des peaux d'orange. Une micropipette est utilisée pour ajouter 40 μl de CuSO_4 (1M) dans le ballon goutte-à-goutte. Un réfrigérant est équipé au ballon. Le mélange est chauffé dans un bain d'eau maintenu entre 80-85°C. Après reflux, le mélange est agité pendant 30mn, la solution est refroidie à la température ambiante avec une agitation intermittente, le déconnecté du condensateur et versé dans un gobelet de 50 mL contenant 15 mL d'eau glacée. Le ballon est rincé avec 2 mL d'eau, qui a été ajouté dans le gobelet. Après 2 mL d'une solution d'histidine (0,25 M) est ajouté, le mélange est agité pendant 5mn et les peaux d'orange enlevées par une spatule. Le précipité solide est filtré en utilisant un entonnoir de Buchner. Le solide coloré est lavé avec 2mL d'eau fraîche et séché sous vide pendant 30 mn. Le solide brut est recristallisé premièrement par dissolution dans de l'éthanol chaud et filtré à chaud à travers un entonnoir contenant du papier filtré cannelé pour éliminer les sels de cuivre. De petites quantités (3-4 mL) d'acétate d'éthyle sont ajoutées pour dissoudre les produits restant sur le papier. Le filtrat est bouilli dans un capot pendant 5mn pour éliminer tout l'acétate d'éthyle avant d'ajouter de l'eau chaude au point nuageux. La solution chaude est mise à côté pour permettre au produit de cristalliser. Après avoir trempé dans un bain de glace pendant plusieurs minutes, les cristaux sont filtrés en utilisant un entonnoir de Hirsch et lavé avec un mélange éthanol/eau 1:1 froid. La pureté de la recristallisation est contrôlée par CCM en utilisant Hex/AcOEt 7:3 comme éluant. Le produit sec est un solide vert $m = 180 \text{ mg}$; $R = 65\%$

Analyses



Solide vert

$P_f = 158-160^\circ\text{C}$

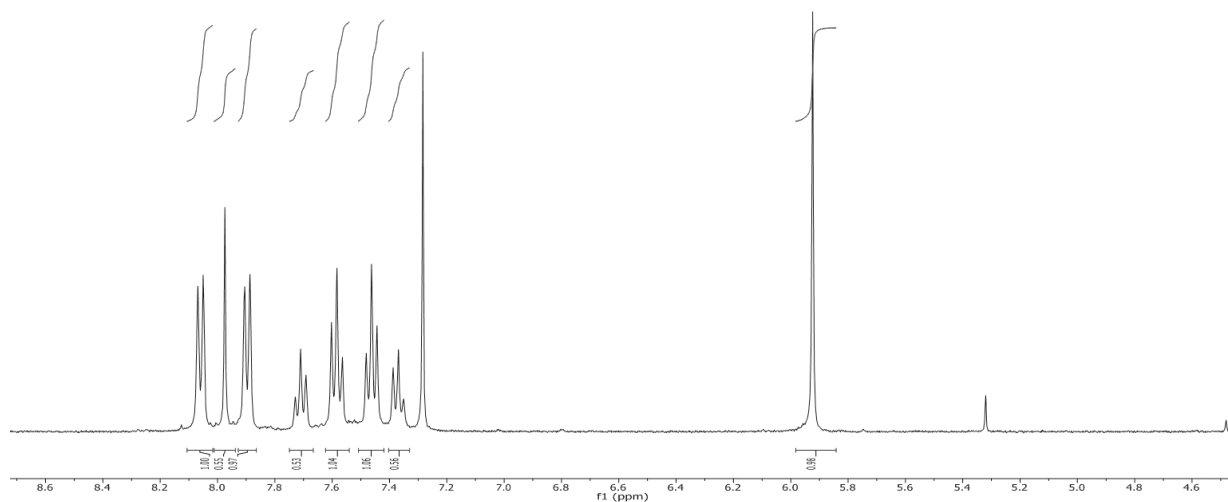
$R_f(\text{AcOEt/Hex}, 3 : 7) = 0,25$

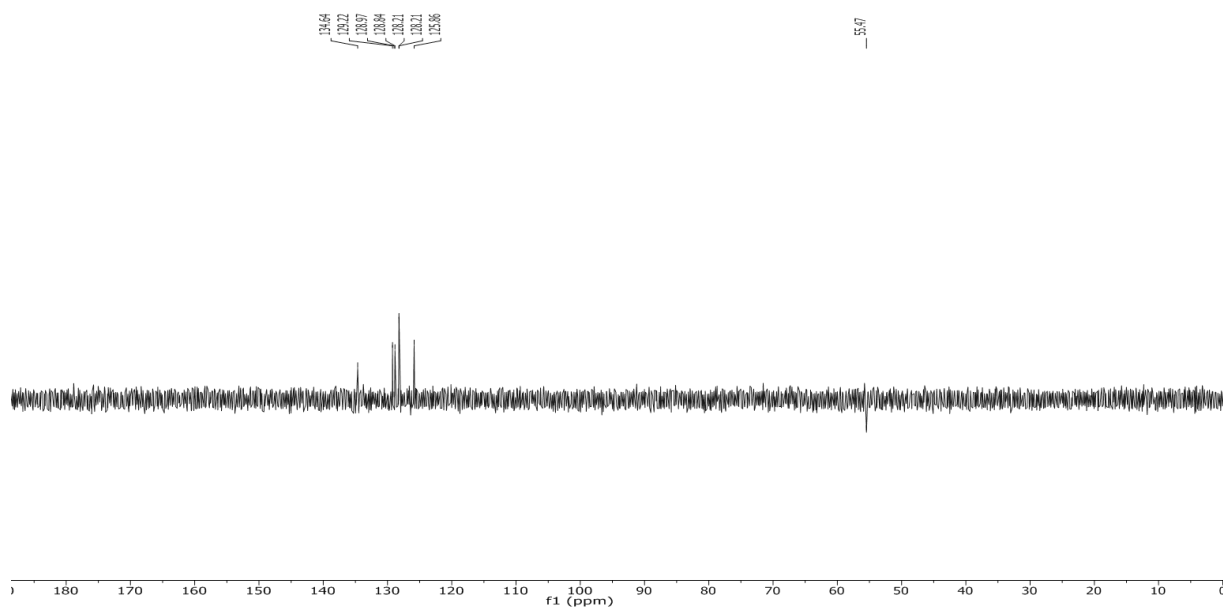
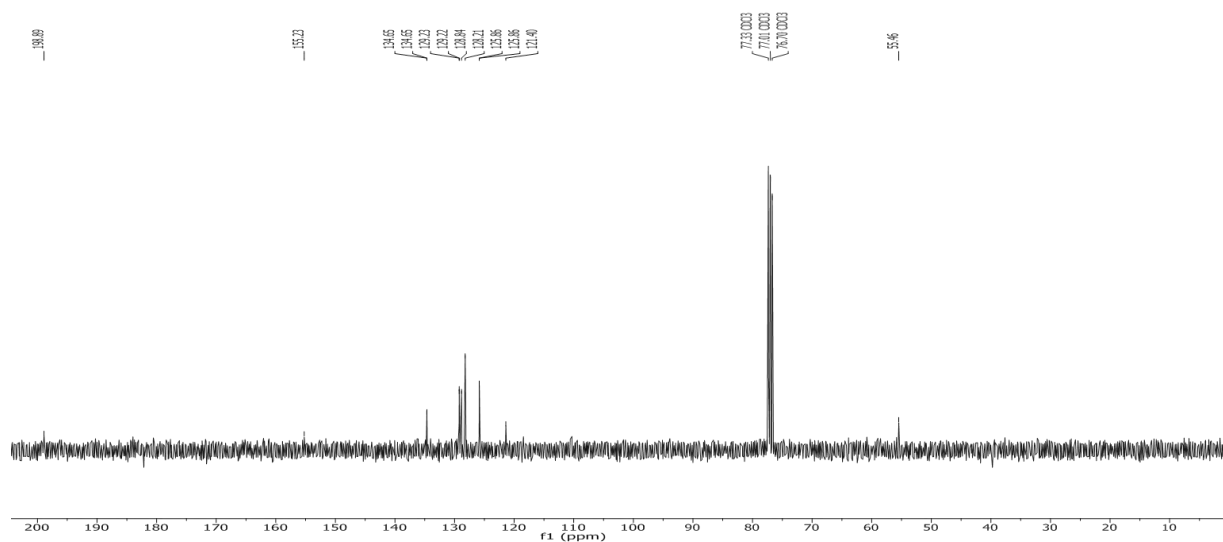
$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$

$\text{PM} = 263,29$

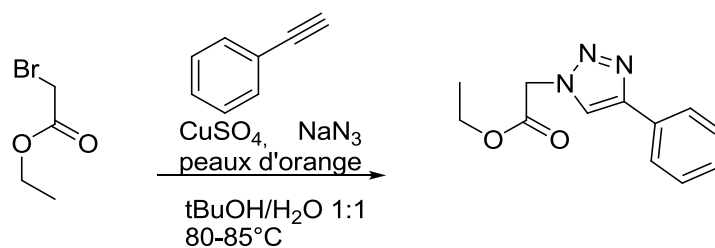
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8,06 (2H, dd, $J = 7,7$; 1,6 Hz, H-4 et H-6) ; 7,97 (1H, s, H-10), 7,92 – 7,87 (2H, m, H-1 et H-3) ; 7,77 – 7,67 (2H, m, H-16 et H-20) ; 7,58 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, H-2) ; 7,46 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, H-18) ; 7,41 – 7,33 (2H, m, H-17 et H-19) ; 5,92 (2H, s, H-8).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 198,89 (C-7) ; 155,23 (C-11) ; 134,65 (C-5) ; 134,55 (C-15) ; 129,23 (C-10) ; 129,22 (C-4 et C-6) ; 128,84 (C-1 et C-3) ; 128,21 (C-16 et C-20) ; 125,86 (C-2) ; 121,40 (C-18) ; 55,46 (C-8).





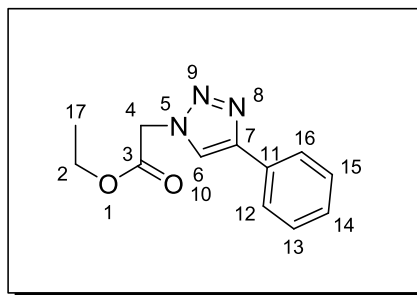
III.23. Préparation d'acétate d'éthyl-2-(4-phényl-1H-1,2,3-triazol-1-yl) **14**



La procédure est identique à celle de la synthèse de **13**. Le produit obtenu est un solide vert

$m = 102,5 \text{ mg}$; $R = 54 \%$

Analyses



Solide vert

 $P_f = 90-92^\circ\text{C}$ $R_f(\text{AcOEt/Hex}, 3 : 7) = 0,47$ $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$

PM = 231, 25

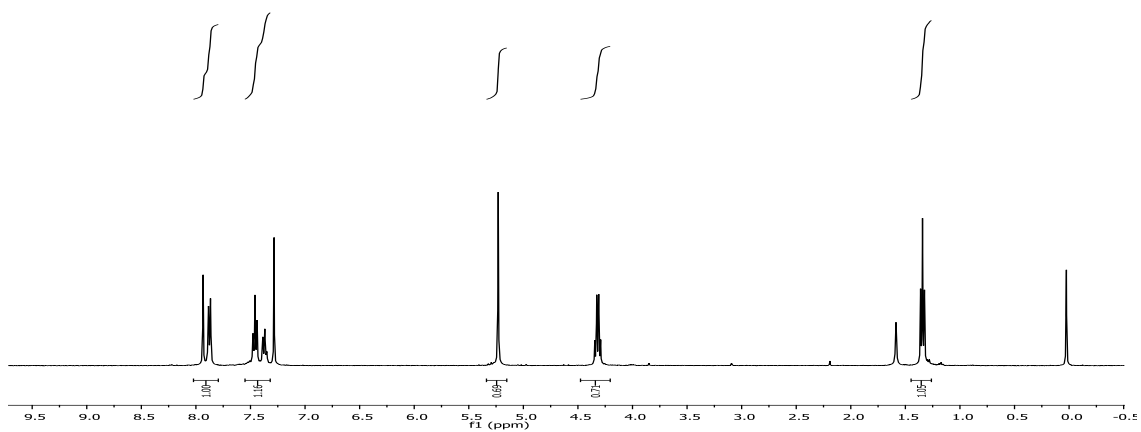
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 93 (1H, s, H-6) ; 7, 87 (2H, d, $J = 7,6$ Hz, H-12 et H-16) ; 7, 46 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, H-13 et H-15) ; 7, 37 (1H, t, $J = 6,8$ Hz, H-14) ; 5, 25 (2H, s, H-4) ; 4, 32 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, H-2), 1, 34 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, H-17).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 167, 12 (C-3) ; 145, 58 (C-7) ; 130, 63 (C-11) ; 128, 67 (C-6) ; 128, 33 (C-13) ; 125, 70 (C-14) ; 120, 86 (C-12) ; 62, 47 (C-2) ; 50, 98 (C-4) ; 13, 84 (C-17).

IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 2948; 2919; 1751; 1213; 1197; 1014; 763; 691.

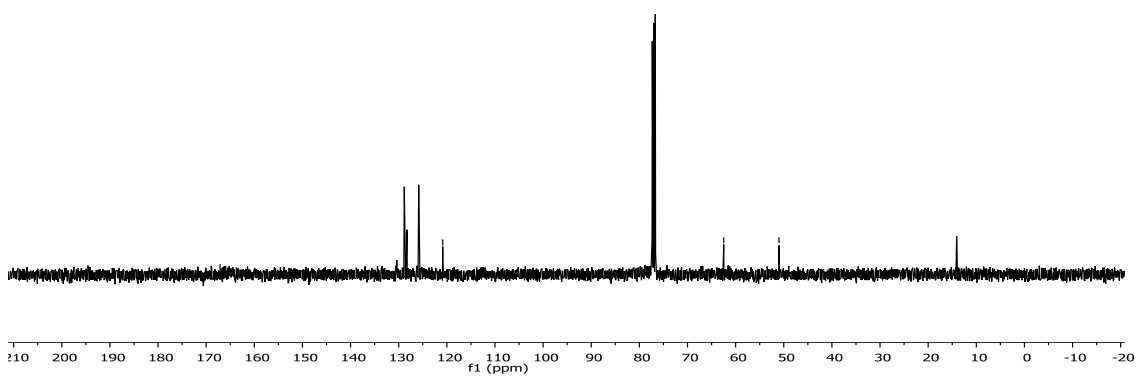
MS (IE^+) (m/z , %): 204, 07676 (5); 216, 33219 (9); 232, 10802 ($[\text{M}+1]^+$, 100); 254, 09 ($\text{M}+\text{Na}+1$, 4).

PARTIE EXPERIMENTALE



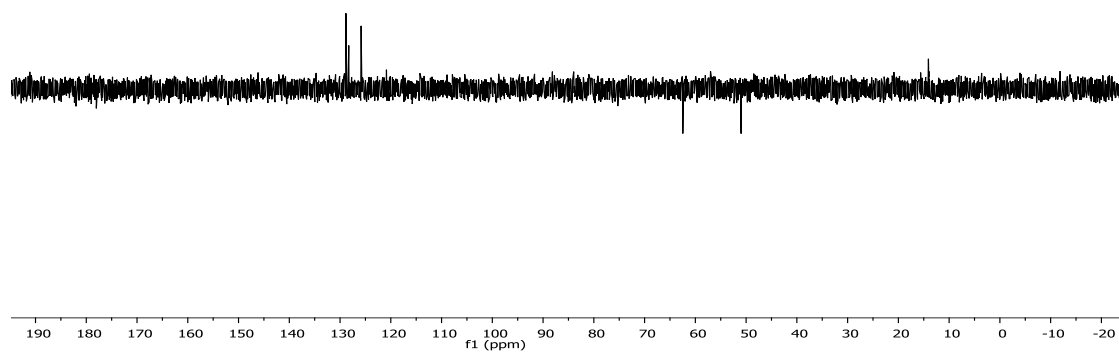
Chemical shifts (ppm) for ¹³C NMR spectrum:

- 167.12
- 145.98
- 130.63
- 128.67
- 128.33
- 125.70
- 120.86
- 62.47
- 50.98
- 13.84

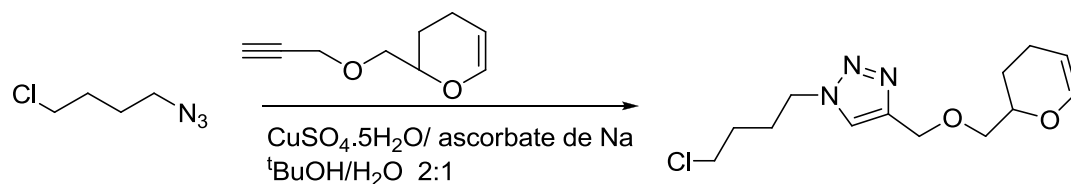


Chemical shifts (ppm) for ¹³C NMR spectrum:

- 128.89
- 128.22
- 125.75
- 120.80
- 62.25
- 51.11
- 13.90



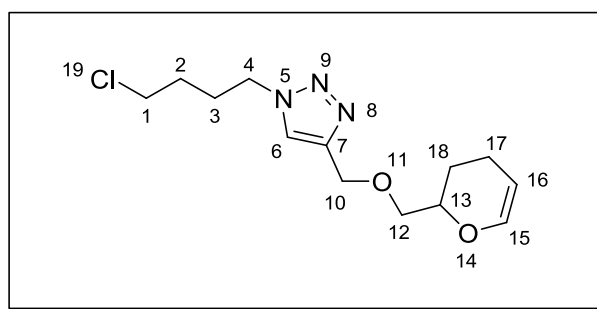
III.24. Préparation de 1-(4-chlorobutyl)-4-(((3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)méthoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazole 12a



La procédure est identique à celle de la synthèse **11a**. Le produit obtenu est un liquide orange.

$m = 146,1 \text{ mg}$; $R = 48,7\%$.

Analyses



Liquide orange

R_f (MeOH/ CH_2Cl_2 , 0, 5 : 9,5) = 0, 39

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$

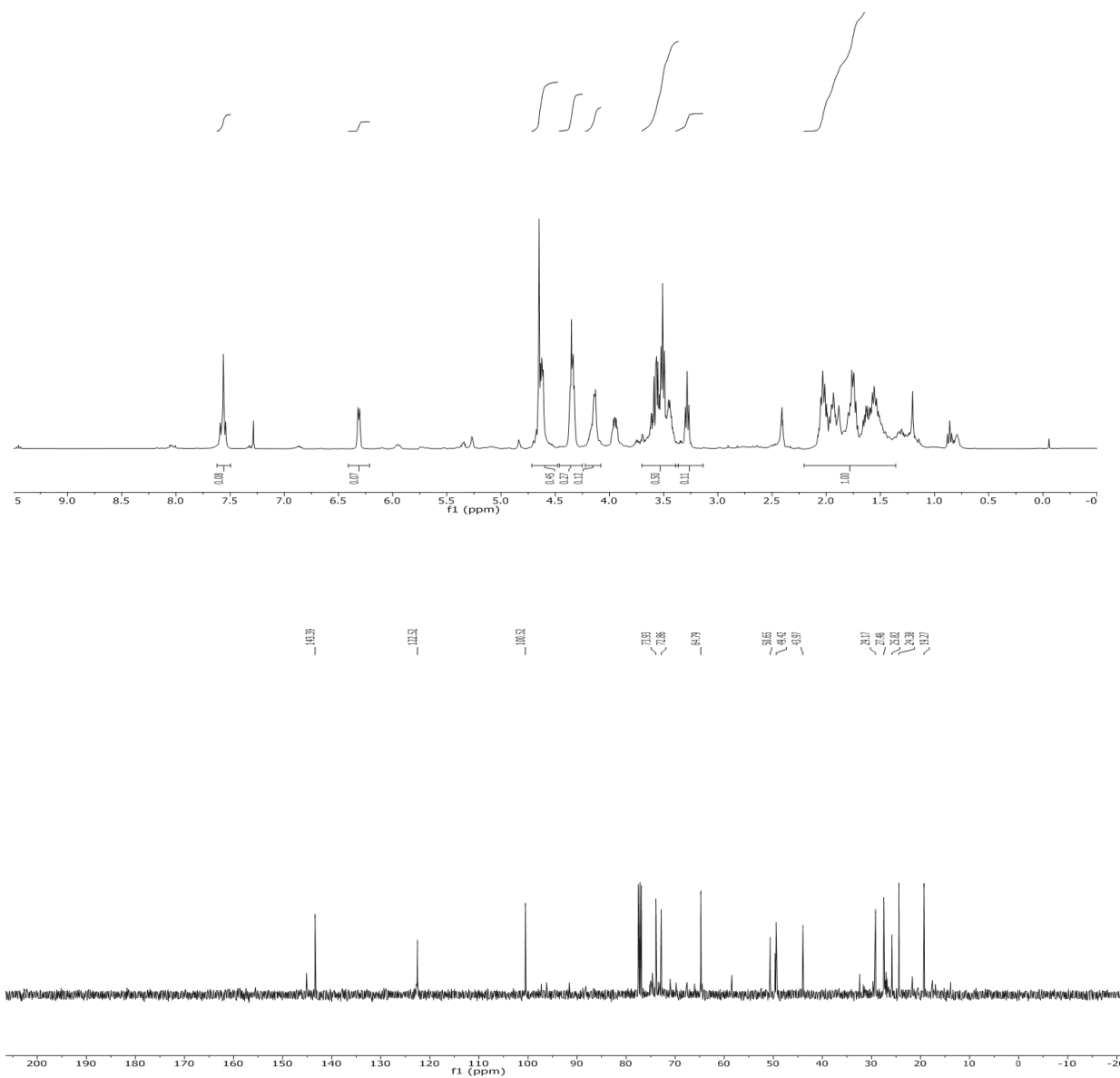
PM = 285, 77

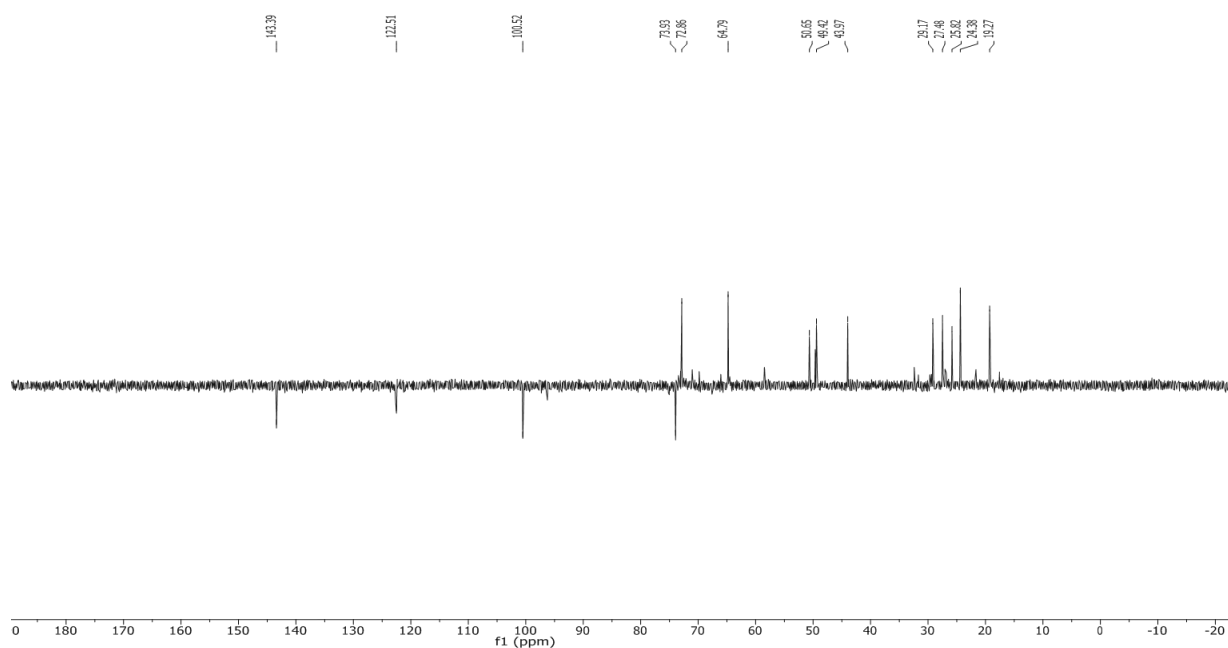
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 56 (1H, s, H-6) ; 6, 31 (1H, d, $J = 4, 3 \text{ Hz}$, H-15) ; 4, 72 – 4, 48 (3H, m, H-10 et H-16) ; 4, 46 – 4, 25 (1H, m, H-13) ; 4, 22 – 4, 08 (4H, m, H-4 et H-12) ; 3, 70 – 3, 36 (2H m, H-4) ; 3, 28 (2H, d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, H-1) ; 2, 21 – 1, 36 (8H, m, H-2, H-3, H-17, H-18).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 143, 39 (C-7, C-15) ; 122, 52 (C-6) ; 100, 52 (C-16) ; 73, 93 (C-12) ; 72, 86 (C-13) ; 50, 65 (C-10) ; 49, 42 (C-4) ; 43, 97 (C-1) ; 29, 17 (C-2) ; 25, 82 (C-18) ; 24, 38 (C-3) ; 19, 27 (C-17).

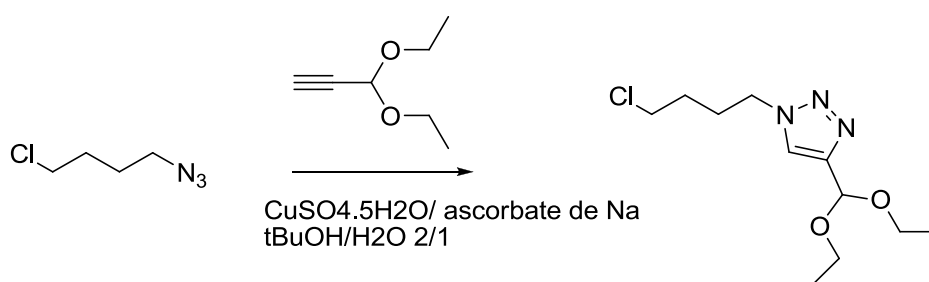
IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3416 ; 3292 ; 2926 ; 2867 ; 2098 ; 1721 ; 1647 ; 1441 ; 1239 ; 1095 ; 1065 ; 1046.

MS (IE^+) (m/z, %): 286, 13176 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 287, 13516(12) ; 288, 12885(31) ; 289, 13221(5).





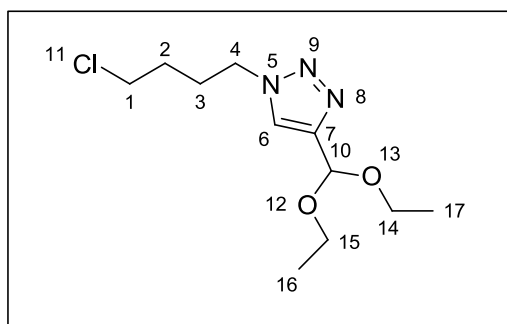
III.25. Préparation de 1-(4-chlorobutyl)-4-(diéthoxyméthyl)-1H-1, 2,3-triazole **12b**



La procédure est identique à celle de la synthèse **11a**. Le produit obtenu est un liquide jaune.

m = 83, 9 mg ; R = 30, 53 %

Analyses



Liquide jaune

R_f (MeOH/CH₂Cl₂, 0,5 : 9,5) = 0,76



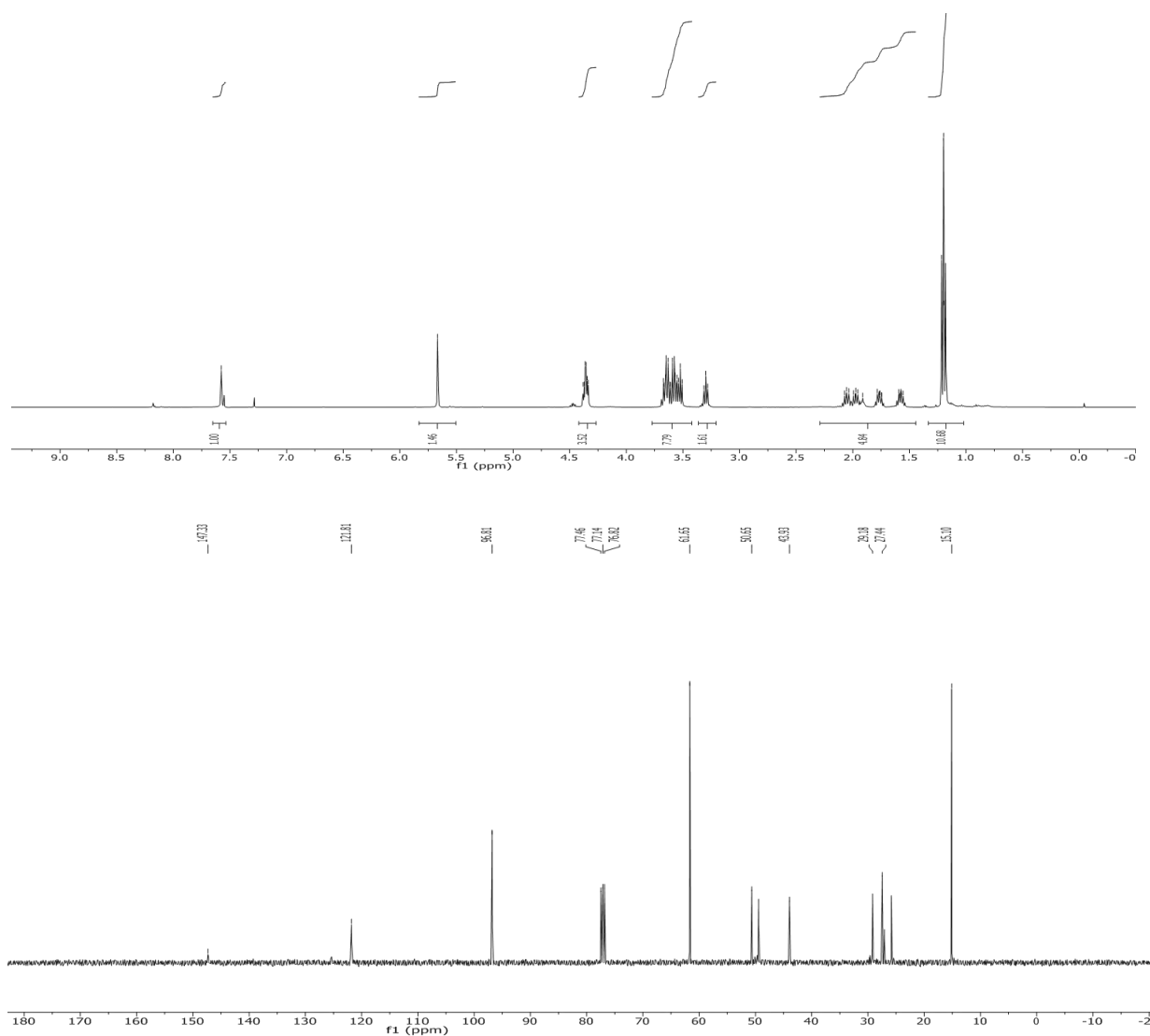
PM = 261,75

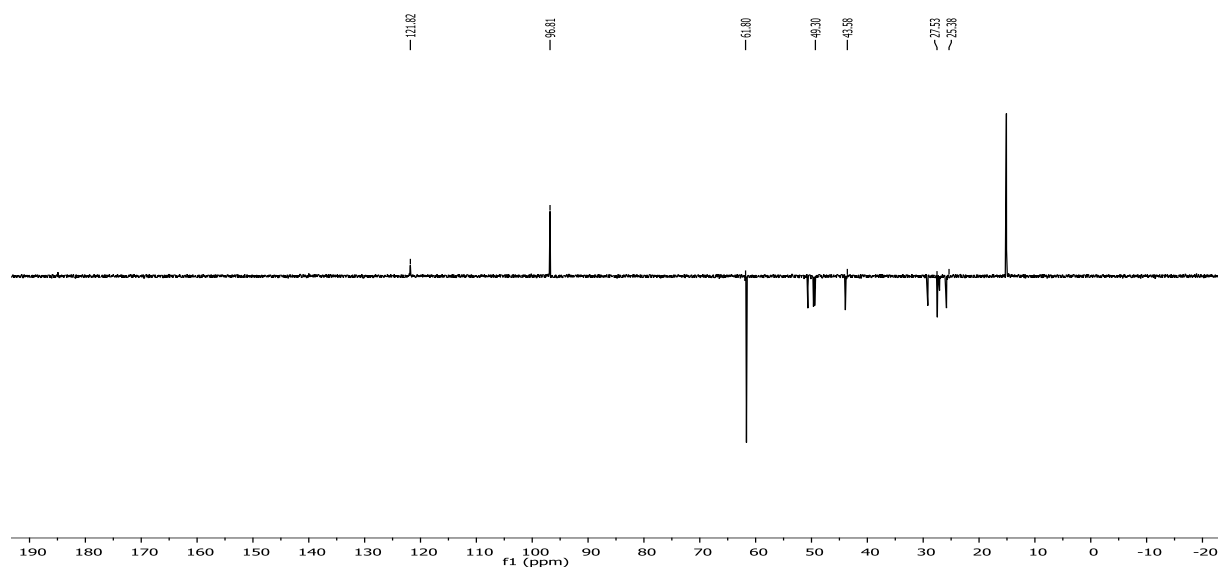
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,58 (1H, s, H-6) ; 5,67 (1H, s, H-10) ; 4,36 (2H, t, J = 7,1 Hz, H-4) ; 3,77 – 3,42 (4H, m, H-14 et H-15) ; 3,30 (2H, t, J = 6,6 Hz, H-1) ; 1,78 (4H, m, H-2 et H-3) 1,20 (9H, t, J = 7,1 Hz, H-16 et H-17).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 147,33 (C-7) ; 121,81 (C-6) ; 96,81 (C-10) ; 61,65 (C-14 et C-15) ; 50,65 (C-4) ; 43,93 (C-1) ; 29,18 (C-2) ; 27,44 (C-3) ; 15,10 (C-16 et C-17).

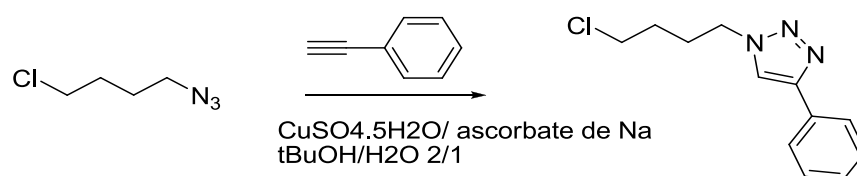
IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3126 ; 3060 ; 2975 ; 2929 ; 2096 ; 1115 ; 1047 ; 997.

MS (IE^+) (m/z , %): 284, 11381 ($\text{M}+\text{Na}+1$, 63) ; 286, 13190 (37).





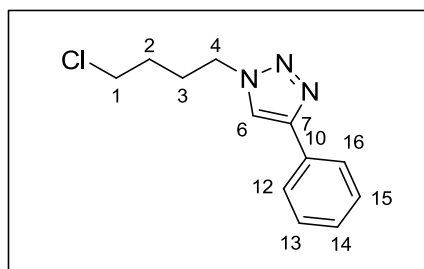
III.26. Préparation de 1-(4-chlorobutyl)-4-phényl-1H-1,2,3-triazole 12c



La procédure est identique à celle de la synthèse de **11a**. Le produit obtenu est un solide beige.

m = 133,3 mg ; R = 54 %

Analyses



Solide beige

P_f = 177-178°C

R_f (MeOH/ CH₂Cl₂, 0, 5 : 9, 5) = 0, 71

C₁₂H₁₄ClN₃

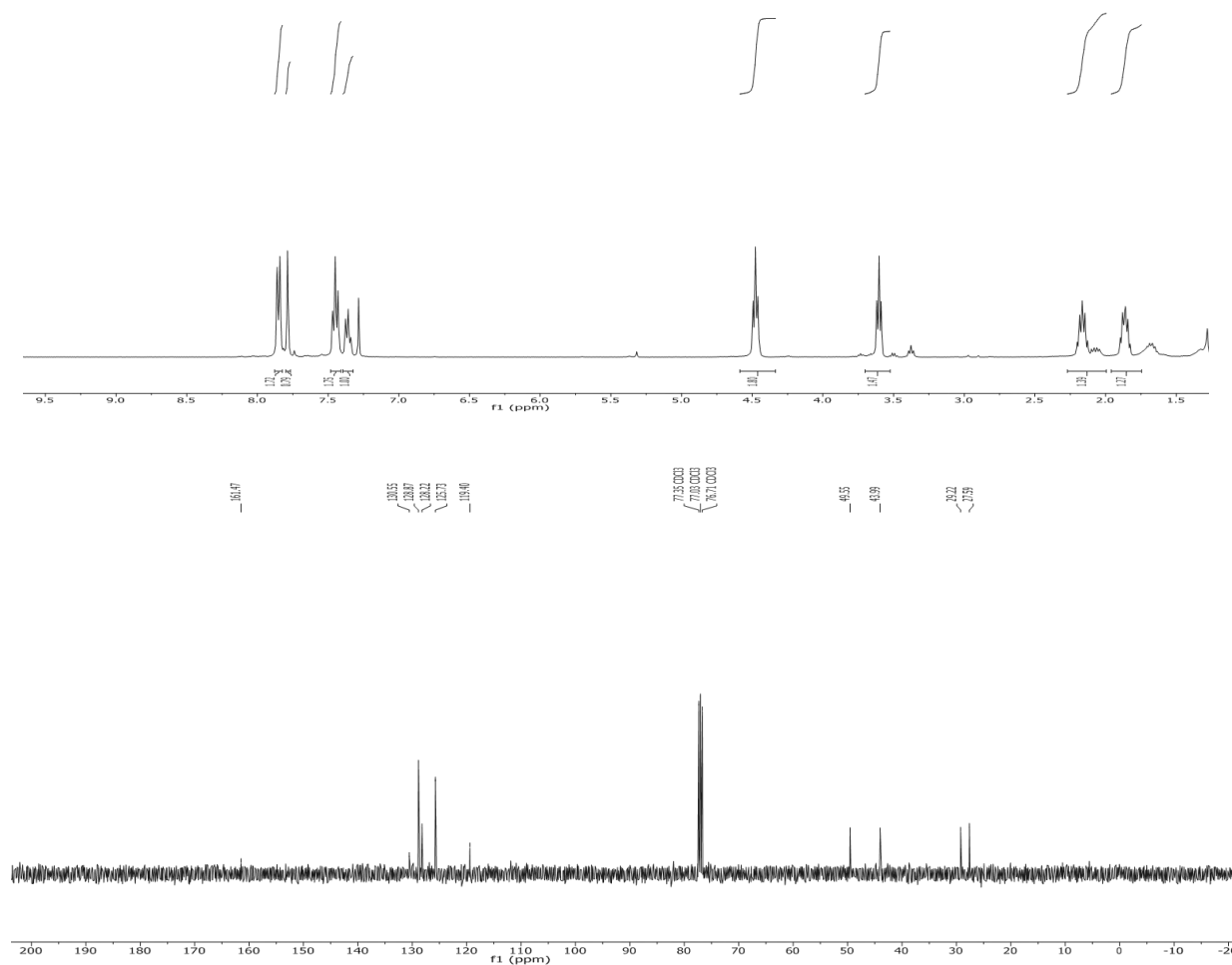
PM = 235, 71

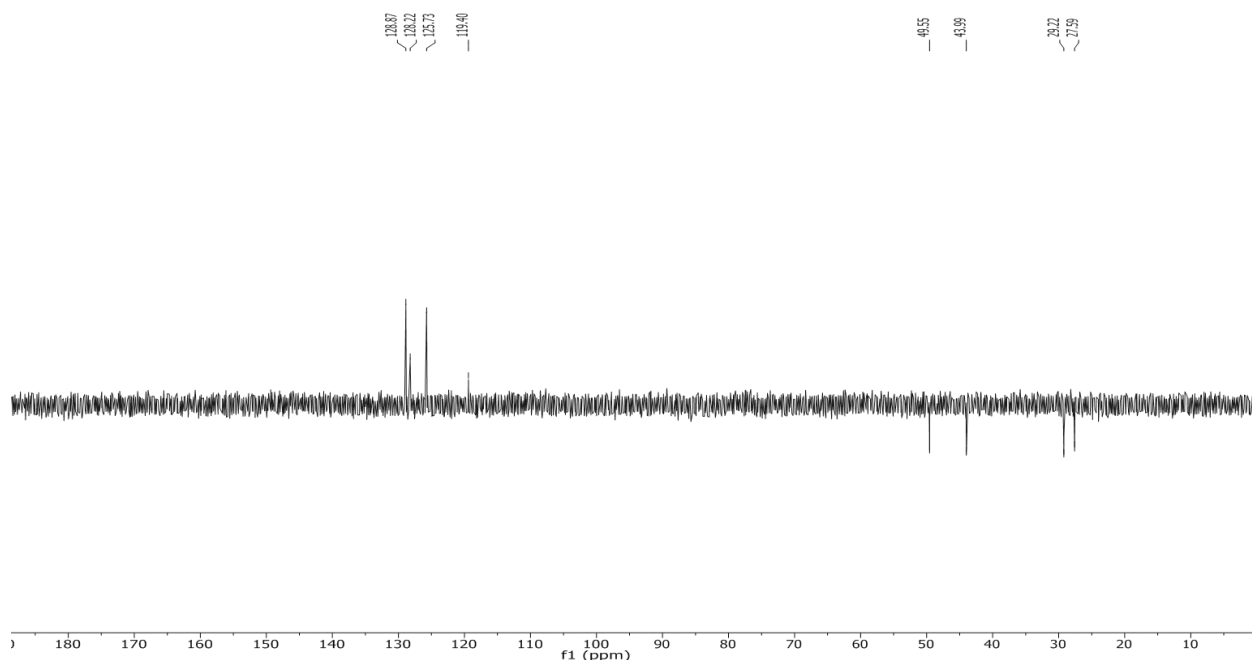
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 85 (2H, d, $J = 7, 7$ Hz, **H**-12 et **H**-16) ; 7, 79 (1H, s, **H**-6) ; 7, 44 (2H, t, $J = 7, 6$ Hz, **H**-13 et **H**-15) ; 7, 36 (1H, t, $J = 7, 3$ Hz, **H**-14) ; 4, 48 (2H, t, $J = 6, 9$ Hz, **H**-4) ; 3, 60 (2H, t, $J = 6, 3$ Hz, **H**-1) ; 2, 23 – 2, 11 (2H, m, **H**-3) ; 1, 86 (2H, dd, $J = 8, 8 ; 6, 0$ Hz, **H**-2).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 161, 47 (**C**-7) ; 130, 55 (**C**-10) ; 128, 87 (**C**-6) ; 128, 22 (**C**-12 et **C**-16), 125, 73 (**C**-13 et **C**-15) ; 119, 40 (**C**-14) ; 49, 55 (**C**-4) ; 43, 99 (**C**-1) ; 29, 22 (**C**-2) ; 27, 59 (**C**-3).

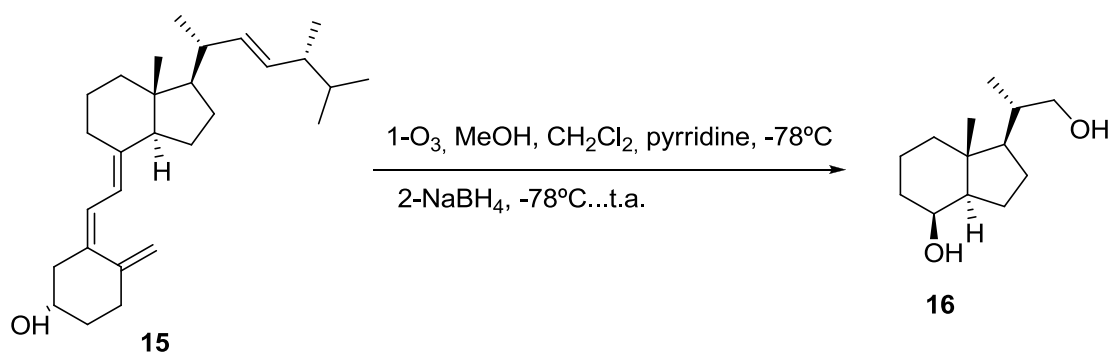
IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3119 ; 3044 ; 2938 ; 2098 ; 1462 ; 1215 ; 1192 ; 1077 ; 1051 ; 760 ; 693.

MS (IE^+) (m/z , %): 236, 09486 ($M+1$, 100) ; 237, 09823 (11) ; 238, 09194 (31).



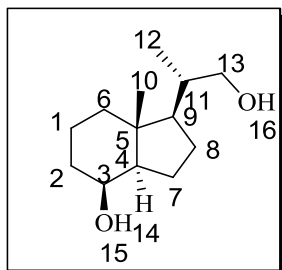


III.27. Préparation du diol de (1R, 3aR, 4S, 7aR)-1-((S)-1-hydroxypropan-2-yl)-7a-méthyloctahydro-1H-inden-4-ol **16**



A une solution de vitamine D₂ **15** (20 g; 50, 4 mmol) contenue dans un ballon de 500 mL et un mélange de MeOH (250 mL) et de CH₂Cl₂ (50 mL), ajouter de la pyridine (30 mL). Purger avec du O₃ et refroidir à -78°C. Agiter sous atmosphère d'ozone jusqu'à saturation du milieu réactionnel (coloration bleu, 3 h). Purger l'ozone avec de l'argon et ajouter à -78°C, du NaBH₄ (2 g ; 52, 9 mmol) et agiter pendant 2 h. Ajouter une autre portion de NaBH₄ (2 g ; 52, 9 mmol) et laisser revenir le milieu réactionnel à température ambiante. Ensuite ajouter par portion de 2 g de NaBH₄ (16 g ; 423 mmol) et continuer l'agitation pendant 12 h à température ambiante. Eliminer les résidus volatiles avec un évaporateur rotatif. Acidifier avec une solution 10% de HCl et extraire avec du CH₂Cl₂. La phase organique est concentrée et purifiée par chromatographie sur colonne (20% AcOEt/hexane) pour donner le composé.

m = 9 g ; R = 84 %



Solide blanc

$R_f(\text{AcOEt/hexane } 3 : 7) = 0,3$

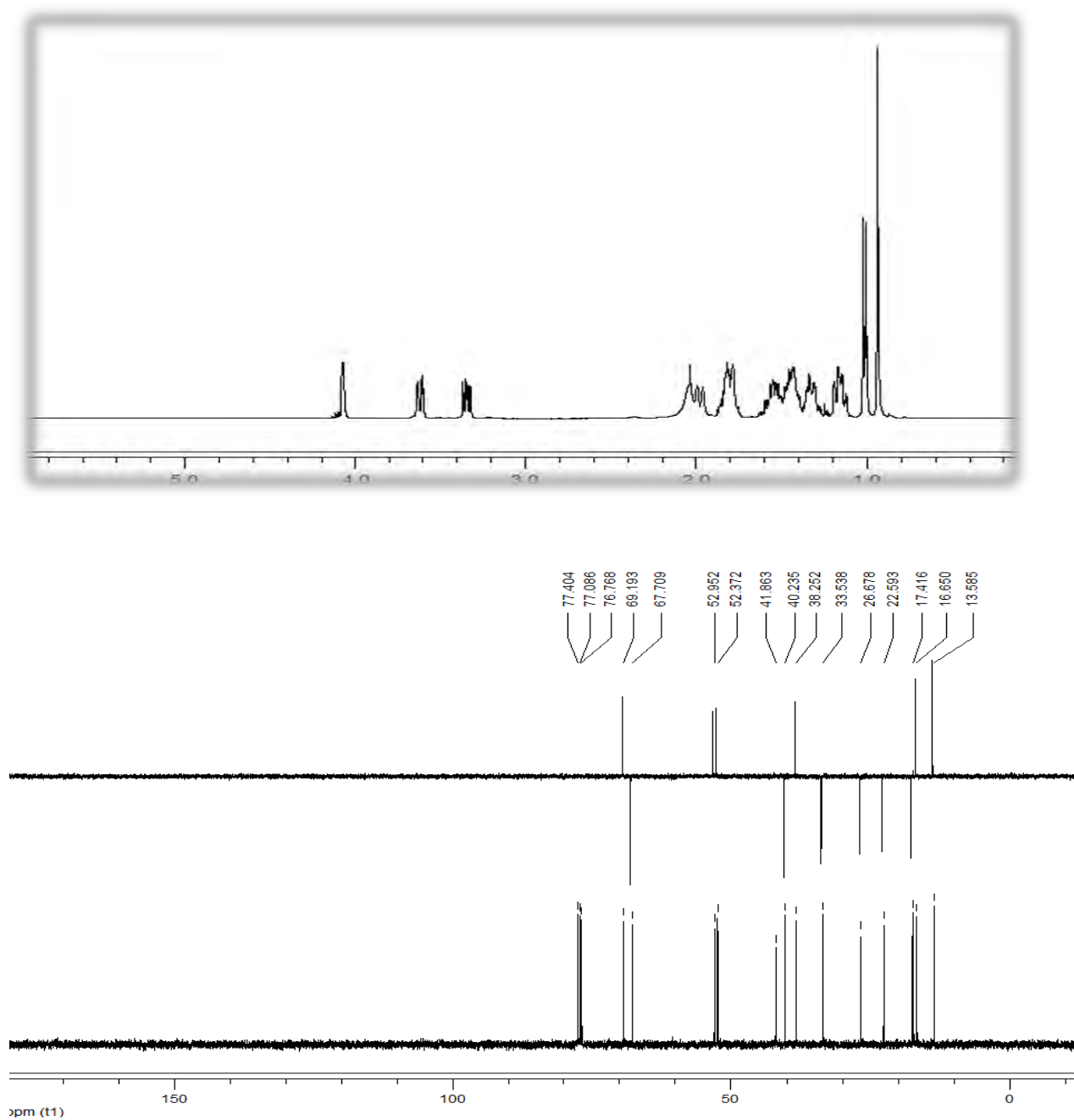
$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$

PM = 212,33

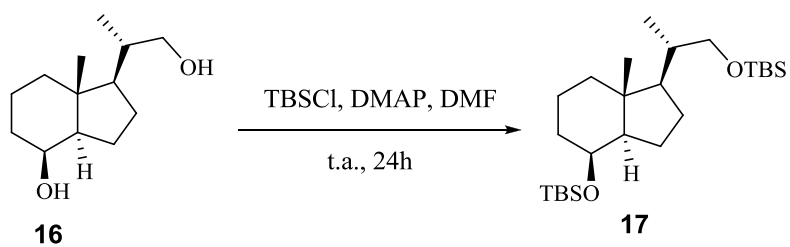
RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) : 4,07 (1H, s, H-16) ; 3,61 (1H, dd, $J_1 = 3,09$ Hz ; $J_2 = 10,5$ Hz, H-13) ; 3,34 (1H, dd, $J_1 = 6,7$ Hz ; $J_2 = 10,5$ Hz, H-13) ; 2,01 (m, 3H) ; 1,83 (m, 3H) ; 1,51 (m, 5H) ; 1,31 (m, 2H) ; 1,16 (m, 2H) ; 1,01 (3H, d, $J = 7,03$ Hz, H-12) ; 0,94 (3H, s, H-10).

RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 69, 19 (C-3); 67, 70 (C-13); 52, 95 (C-4); 52, 37 (C-9); 41, 86 (C-5); 40, 23 (C-11); 38, 25 (C-6); 33, 53 (C-2); 26, 67 (C-8); 22, 59 (C-7); 17, 41 (C-10); 16, 65 (C-1); 13, 58 (C-12).

SM (ESI^+) ($[\text{m/z}]$, %) : 212 ($[\text{M}]^+$, 2) ; 194 (34) ; 179 (33) ; 163 (18) ; 135 (36) ; 125 (54) ; 111 (100) ; 95 (63) ; 81 (67).

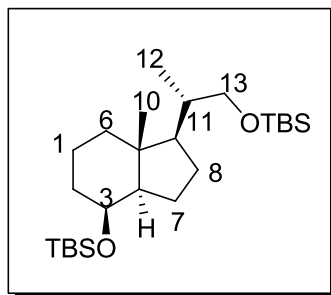


III.28. Préparation du des-A,B-8 β ,22-di-[(tert-butyldiméthylsilyl)oxy]-23,24-dinorcholane **17**



A une solution de diol (1 mmol) dans du DMF (10 mL), ajouter de l'imidazol (4 mmol), du TBSCl (3 mmol) et une quantité catalytique de DMAP. Agiter à température ambiante pendant 24h. Ajouter une solution saturée de NH_4Cl , et extraire avec de l'AcOEt. Sécher la phase organique avec du Na_2SO_4 , filtrer, puis concentrer avant de purifier par chromatographie sur colonne (5% AcOEt/hexane). Le composé est un liquide incolore.

m = 379, 13mg ; R = 86%



Liquide incolore

R_f (AcOEt/hexane 1 :9)= 0,7

$C_{25}H_{52}O_2Si_2$

PM = 440,85

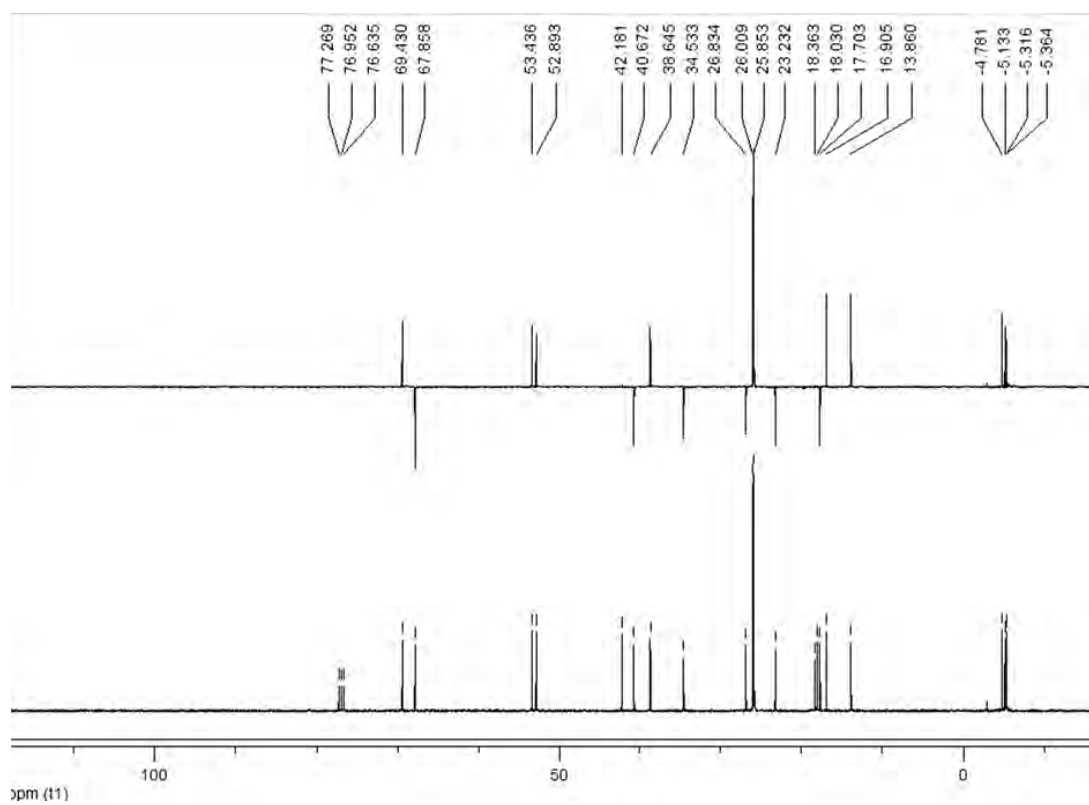
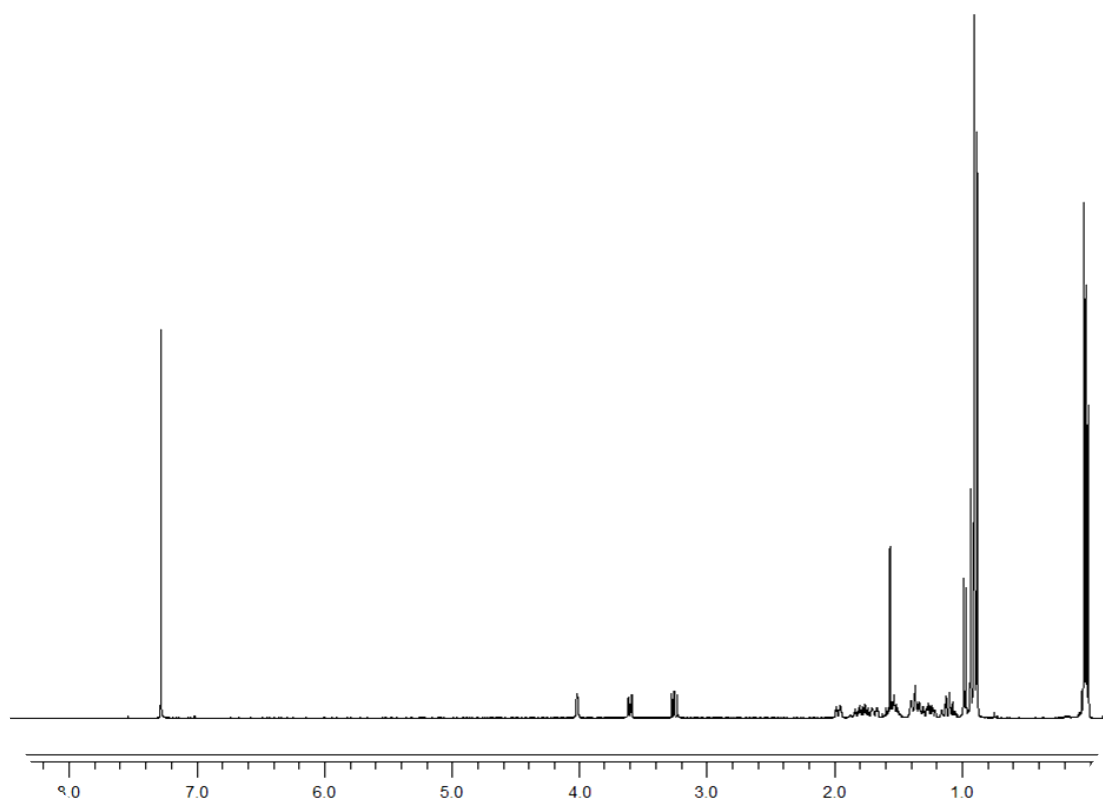
$[\alpha]_D^{22} = -43,4$ (c 1, $CHCl_3$)

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 4,01 (d, 1H, $J = 2, 4$ Hz, H-3) ; 3, 59 (1H, dd, $J_1 = 3, 4$ Hz ; $J_2 = 9,5$ Hz, H-13) ; 3, 25 (1H, dd, $J_1 = 7, 7$ Hz ; $J_2 = 9, 7$ Hz, H-13) ; 1, 95 (m, 1H) ; 1,66 (m, 6H) ; 1,23 (m, 7H) ; 0,98 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, H-12) ; 0, 93 (3H, s, H-10) ; 0, 91 (m, 15H, CH_3 -*tert*BuSi) ; 0,88 (s, 3H, CH_3 -*tert*BuSi) ; 0,03 (m, 12H, CH_3 -Si).

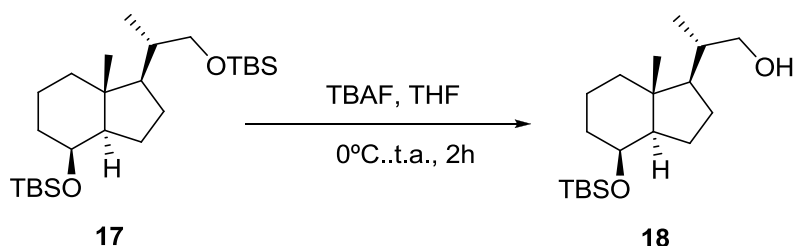
RMN- ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm): 69, 43 (C-3) ; 67, 70 (C-13) ; 52, 95 (C-4) ; 52, 37 (C-9) ; 41, 86 (C-5) ; 40, 23 (C-11) ; 38, 25 (C-6) ; 33, 53 (C-2) ; 26, 67 (C-8) ; 26, 01 (CH_3 -*tert*BuSi) ; 25, 85 (CH_3 -*tert*BuSi) ; 22, 59 (C-7) ; 17, 41 (C-10) ; 16, 65 (C-1) ; 13, 58 (C-12) ; 18, 36 (C -*tert*BuSi) ; 18, 03 (C -*tert*BuSi) ; -4, 76 (CH_3 -Si) ; -5, 13 (CH_3 -Si) ; -5, 31 (CH_3 -Si) ; -5, 36 (CH_3 -Si).

IR (NaCl, cm^{-1}): $\nu = 2949$; 2930 ; 2855 ; 1473 ; 1456 ; 1259 ; 1252 ; 1096 ; 1022 ; 853 ; 776.

SM (IE^+) ([m/z], %): 441, 36 ($[M+1]^+$, 100) ; 391, 32 (3) ; 359, 24 (3) ; 309, 26 ($[M-OTBS]^+$, 5) ; 291, 19 (9) ; 259, 08 (4) ; 233, 07(3).

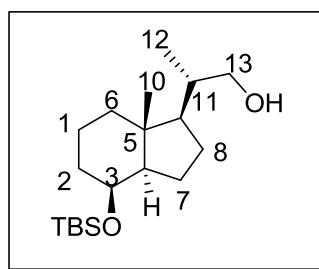


III.29. Préparation du des-A,B-8β-[(tert-butyldiméthylsilyl)oxy]-23,24-dinorcholane-22-ol **18**



A une solution du composé **17** (1 mmol) dans du THF (10 mL) sous atmosphère d'argon et refroidie à 0°C, ajouter du TBAF (1M dans du THF, 1 mmol) et agiter pendant 2 h. Ajouter une solution saturée de NH₄Cl, et extraire avec de l'AcOEt. Sécher la phase organique avec du Na₂SO₄, filtrer, puis concentrer avant de purifier par chromatographie sur colonne (10% d'AcOEt/hexane). Le composé est un liquide incolore.

m = 287, 40 ; R = 88%



Liquide incolore

R_f (AcOEt/hexane 1 : 9) = 0, 1

C₁₉H₃₈O₂Si

PM = 326, 59

[α]²²_D = - 27,5 (CHCl₃, c = 1)

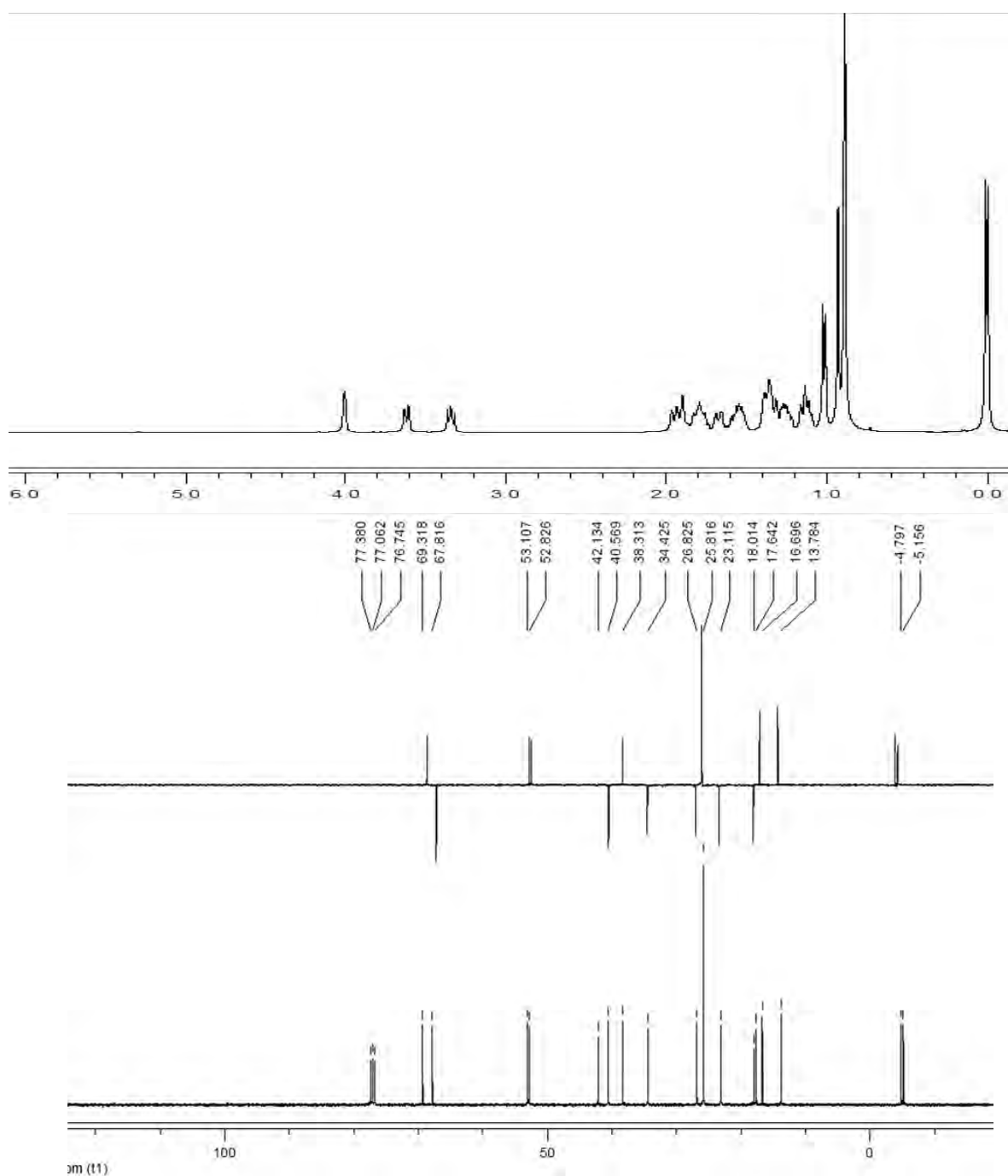
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 4, 00 (1H, d, *J* = 3,1 Hz **H**-3) ; 3, 61 (1H, dd, *J*₁ = 2, 9 Hz; *J*₂ = 10, 8 Hz, **H**-13) ; 3, 34 (dd, 1H, *J*₁ = 6, 7 Hz ; *J*₂ = 10, 4 Hz, **H**-13) ; 1, 59 (m, 3H) ; 1, 85 (m, 4H) ; 1, 24 (m, 7H) ; 1, 01 (d, 3H, *J* = 6, 6 Hz, **H**-12) ; 0, 93 (s, 3H, **H**-10) ; 0, 88 (s, 9H, CH₃-*tert*BuSi) ; 0, 01 (s, 3H, CH₃-Si) ; 0,00 (s, 3H, CH₃-Si).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 69, 21 (**C**-3) ; 67, 81 (**C**-13) ; 52, 95 (**C**-4) ; 52, 37 (**C**-9) ; 41, 86 (**C**-5) ; 40, 23 (**C**-11) ; 38, 25 (**C**-6) ; 33, 53 (**C**-2) ; 26,67 (**C**-8) ; 25, 81 (CH₃-

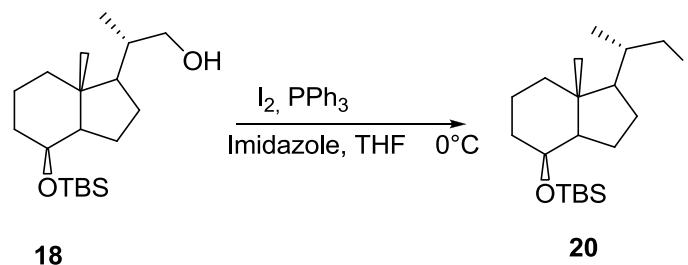
*tert*BuSi) ; 22, 59 (C-7) ; 18, 01 (*C-tert*BuSi) ; 16, 69 (**CH**₃-21) ; 13, 78 (**CH**₃-18) ; -4, 80 (**CH**₃-Si) ; -5, 16 (**CH**₃-Si).

IR (NaCl, cm⁻¹): ν = 3340 ; 2932 ; 2858 ; 1467 ; 1252 ; 1164 ; 1087 ; 1025 ; 835 ; 773.

SM (IE⁺) ([m/z], %) : 351, 26 ([M+Na+2]⁺, 10) ; 350, 26 ([M+Na+1]⁺, 36) ; 349, 26 ([M+Na]⁺, 100) ; 327, 28 (15) ; 291, 19 (7) ; 227, 21 (21).



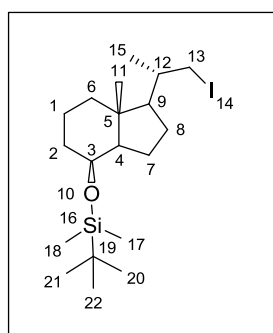
III.30. Préparation de tert-butyl ((4S, 7aR)-1-((S)-1-iodopropan-2-yl)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-4-yloxy) diméthylsilane **20**



A une dissolution du composé **18** (1, 83 g ; 5,6 mmol) dans 34 mL de THF sous argon vigoureusement agitée sont ajoutés PPh₃ (2, 2 g ; 8, 4 mmol) ; 1,5 eq) et de l'imidazole (1, 14 g ; 16, 8 mmol ; 3 eq). Le mélange est agité jusqu'à dissolution totale, refroidi à -20°C avant d'ajouter par portions I₂ (2 g ; 7, 84 mmol ; 1, 4 eq) dissous dans 4ml de THF. Il s'observe l'apparition d'une couleur jaune. Le milieu réactionnel est maintenu à -20°C pendant 10mn puis laissé remonter à la température ambiante durant 30 mn. En fin de réaction, le mélange réactionnel est submergé dans un bain de glace, traité avec une solution saturée de NaHCO₃ (23 mL). Il se forme un précipité. Le précipité est filtré et la phase aqueuse extraite avec du TBME (3 x 27 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit pur est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice. Le produit est un liquide incolore.

m = 2, 136 g ; R = 87, 4 %

Analyses



Liquide incolore

$R_f(\text{AcOEt/Hex, } 3 : 7) = 0,92$

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{IOSi}$

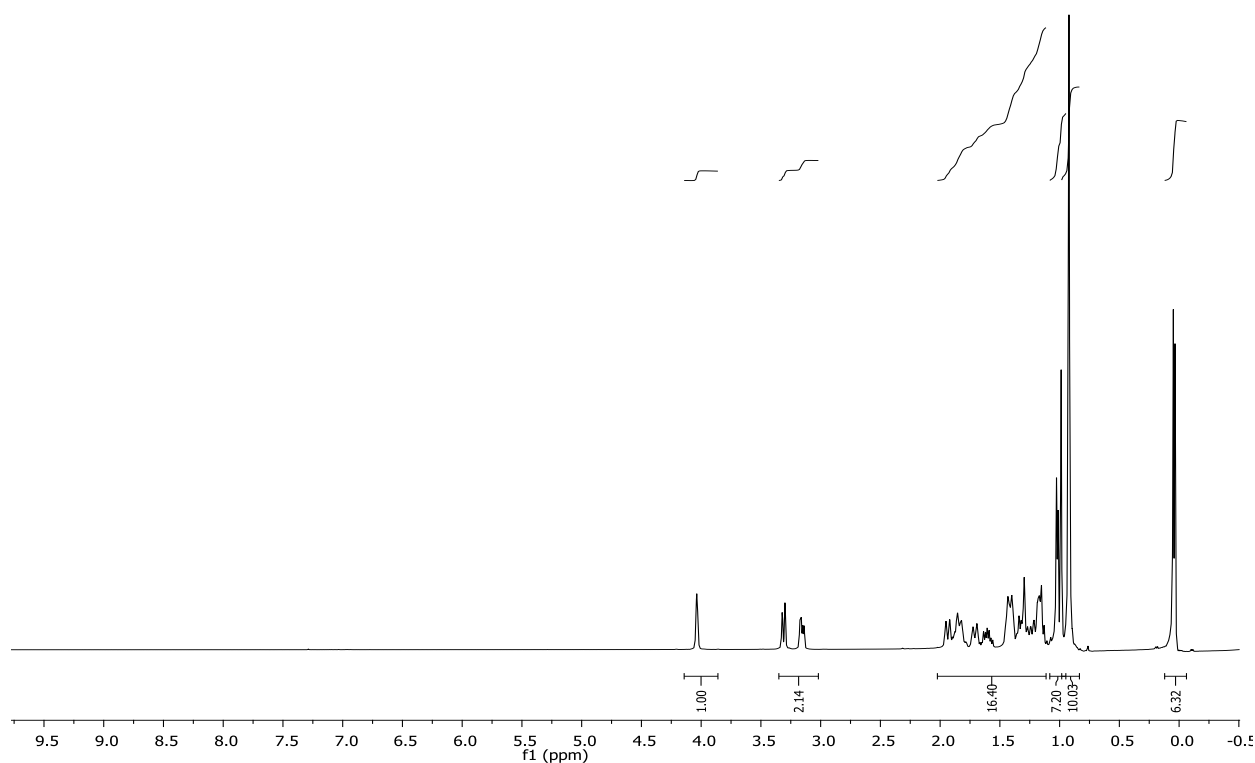
PM = 436,48

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4, 04 (1H, d, $J = 3,1$, H-3) ; 3, 33 (dd, 1H, $J_1 = 2,9$ Hz; $J_2 = 10, 8$ Hz, H-13); 3, 01 (dd, 1H, $J_1 = 6, 7$ Hz ; $J_2 = 10, 4$ Hz, H-13) ; 2, 04 – 1, 10 (13H, m, H-1, H-6, H-2, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9, H-11) ; 1, 05 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, H-15) ; 0, 95 (3H, s, H-11) ; 0, 91 (9H, s, H-20, H-21, H-22), 0, 04 (6H, s, H-17 et H-18).

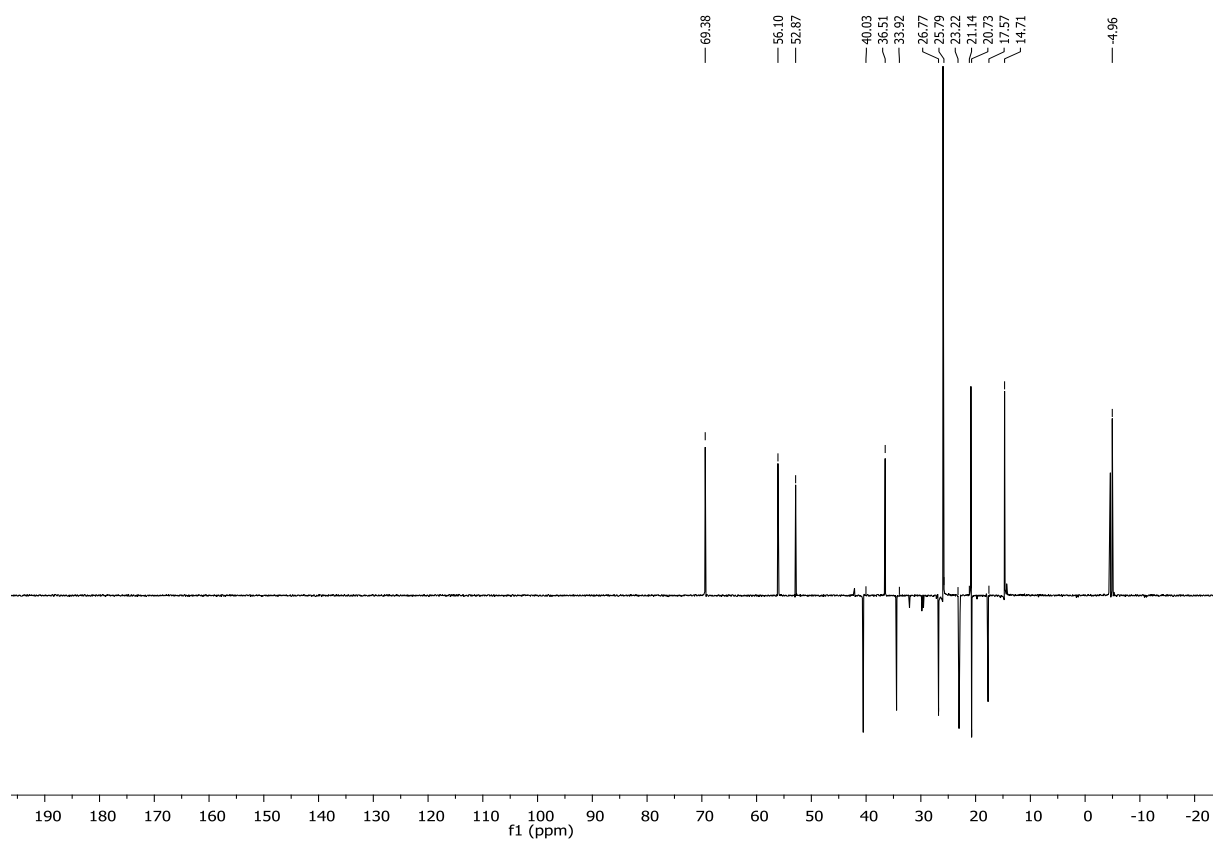
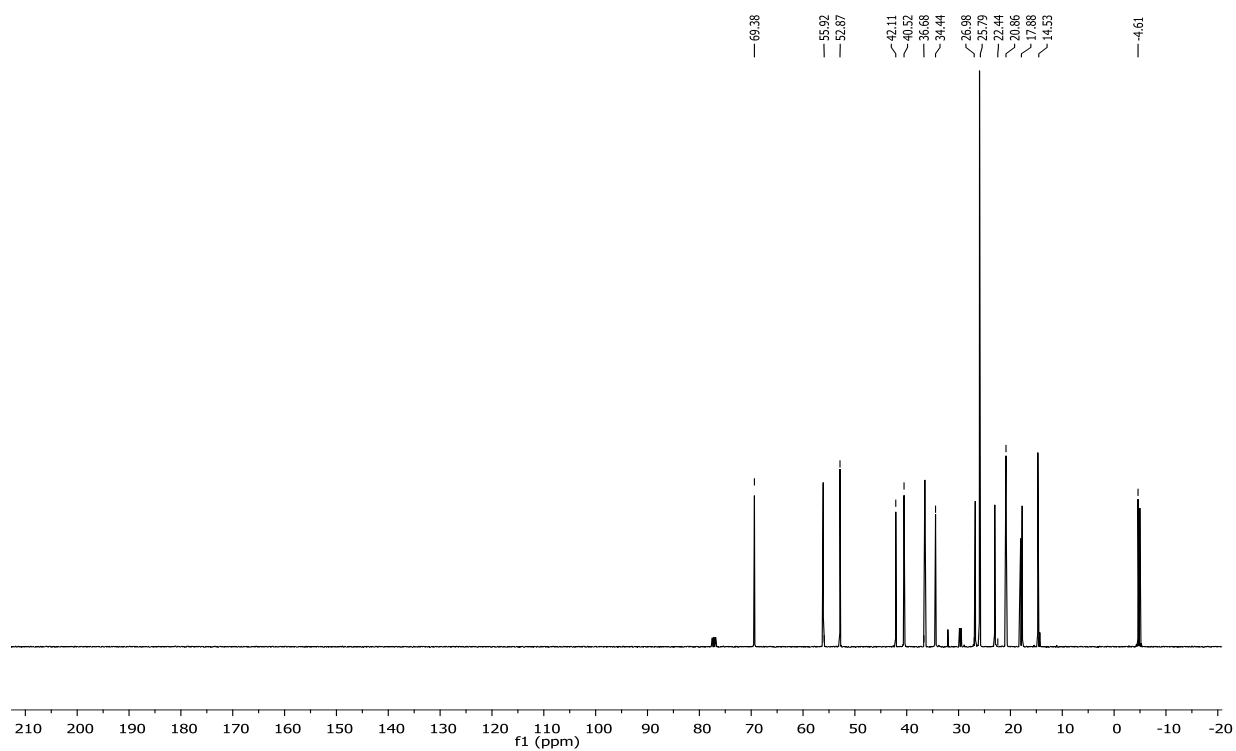
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 69, 38 (C-3) ; 55, 92 (C-4) ; 52, 87(C-13) ; 42, 11 (C-9) ; 40, 52 (C-5) ; 36, 68(C-6) ; 34, 44 (C-2) ; 31, 08 (C-12) ; 26, 98 (C-6) ; 26, 54 (C-20) ; 25, 79 (C-8) ; 22, 44(C-7) ; 20, 86 ; 17, 88 (C-11) ; 14, 53 (C-15) ; -4, 61 (C-20, C-21, C-22).

IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 2945 ; 2927 ; 2873 ; 2854 ; 1458 ; 1253 ; 1086 ; 1030 ; 1003 ; 850 ; 768.

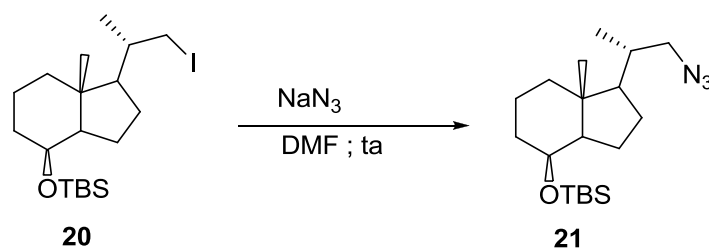
SM (IE^+) ($[m/z]$, %): 485, 42063 ($\text{M}+2\text{Na}+1$, 6) ; 583, 31870(100) ; 623, 26828(25).



PARTIE EXPERIMENTALE



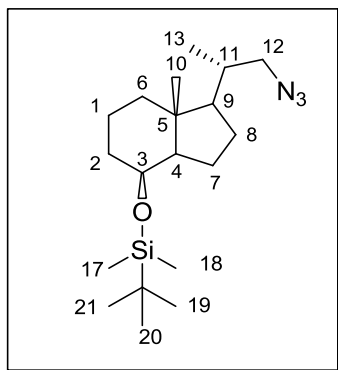
III.31. Préparation de ((4S, 7aR)-1-((S)-1-azidopropan-2-yl)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-4-yloxy)(tert-butyl)diméthylsilane **21**



Dans un ballon contenant le produit iodé est ajouté du NaN_3 puis le tout dissout dans le DMF sous argon. Le mélange réactionnel est agité pendant 6h à température ambiante. On ajoute de l'eau et on extrait avec de AcOEt. La phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution de NaCl saturée pour éliminer le DMF. Le produit pur est obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant l'hexane comme éluant. Le produit est un liquide incolore.

m = 709, 45 mg ; R = 90%

Analyses



Liquide incolore

$R_f(\text{AcOEt/Hex, 2:8}) = 0,9$

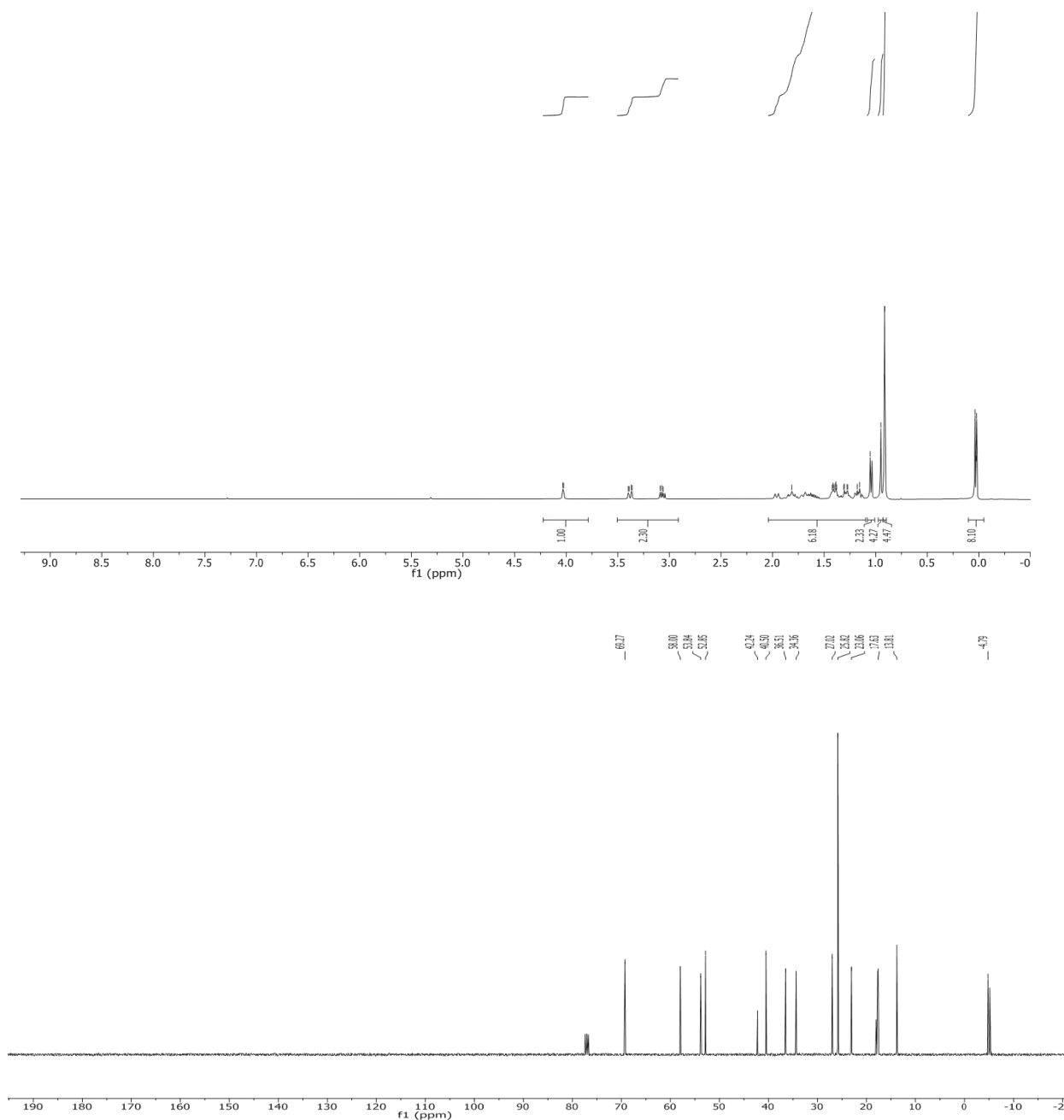
$\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{OSi}$

PM= 351,6

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4,03 (1H, d, $J = 2,7$ Hz, H-3), 3,51 – 2,91 (2H, m, H-12), 2,04 – 1,10 (13H, m, H-1, H-6, H-2, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9 et H-11), 1,05 (3H, d, $J = 6, 8$ Hz, H-13), 0, 95 (3H, s, H-10), 0, 91 (9H, s, H-19, H-20 et H-21), 0,04 (4H, s, H-17 et H-18).

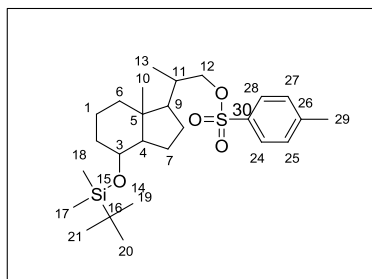
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 69,27 (C-3), 58,00 (C-4), 53,84 (C-12), 52,85 (C-9), 42,24 (C-5), 41,25 (C-6), 40, 50 (C-2), 36,51 (C-11), 34, 36 (C-6), 27,02 (C-8), 25, 82 (C-19, C-20 et C-21), 23, 06 (C-7) ; 17, 63 (C-10), 13, 81 (C-13), -4, 79 (C-17 et C-18).

IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 2929, 2855, 2094, 1251, 1092, 1020, 834, 772.



Reaction scheme showing the conversion of compound **18** to compound **19**. Compound **18** is a tricyclic molecule with an OTBS group, a methyl group, and a (hydroxymethyl)methyl group. It reacts with p-TsCl in pyridine at 0°C to form compound **19**, where the hydroxyl group is replaced by a tosylate (OTs) group.

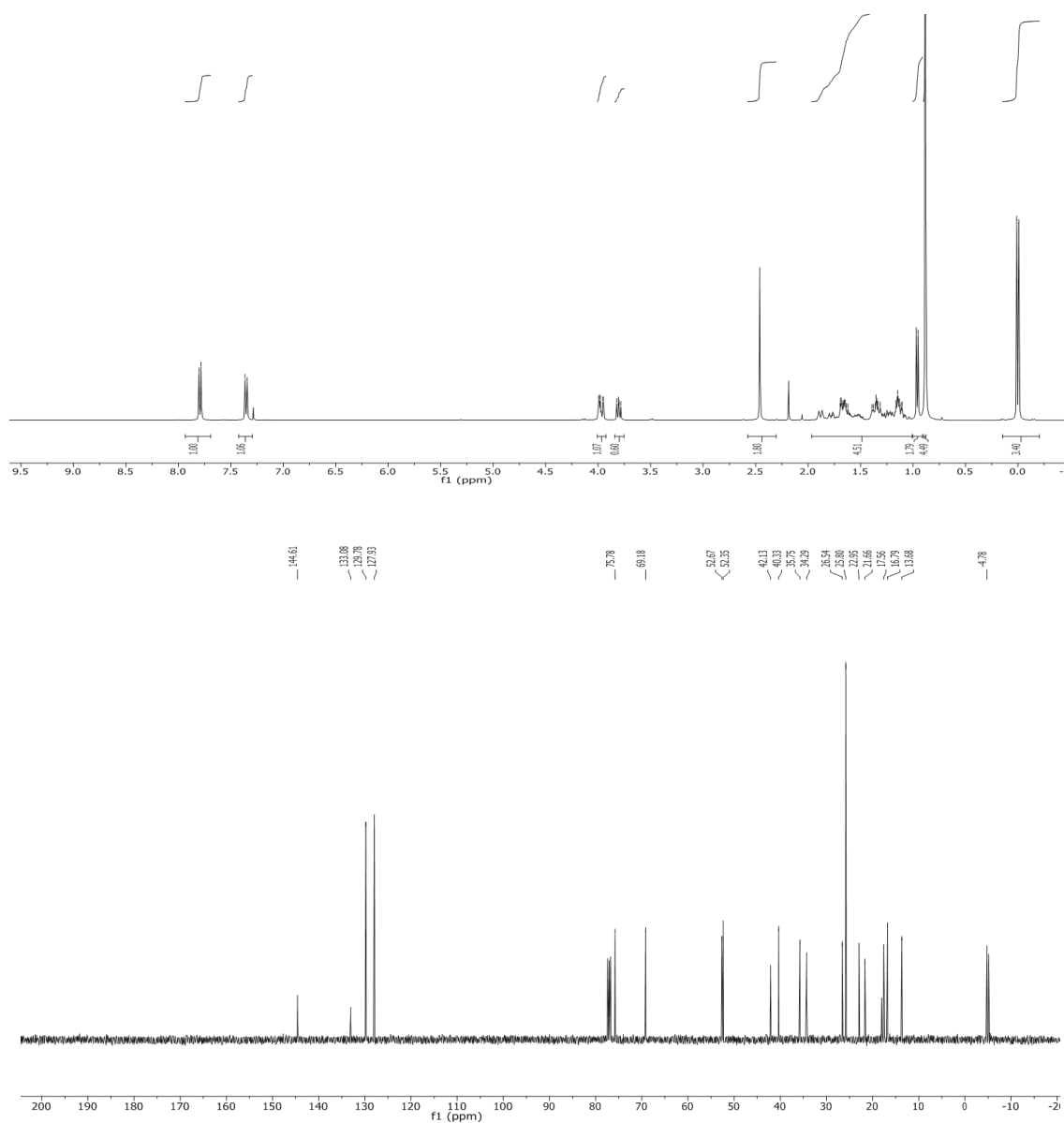
Analyses



222

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,79 (2H, d, $J = 8,3$ Hz, H-24) ; 7,35 (2H, d, $J = 7,9$ Hz, H-25), 4,01 – 3,92 (1H, m, H-3) ; 3,80 (2H, dd, $J = 9,2$; 6,3 Hz, H-12) ; 2,46 (s, 2H) ; 1,97 – 1,01 (13H, m, H-1, H-6, H-2, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9, H-11) ; 0,96 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-13) ; 0,88 (9H, s, H-19), 0,012 (6H, s, H-18).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 144,61 (C-23) ; 133,08 (C-26) ; 129,78 (C-24) ; 127,93 (C-25) ; 75,78 (C-12) ; 69,18 (C-3) ; 52,67 (C-4) ; 52,35 (C-9) ; 42,13 (C-5) ; 40,33 (C-6) ; 35,75 (C-2) ; 34,29 (C-11) ; 26,54 (C-19) ; 25,80 (C-29) ; 22,95 (C-7) ; 21,66 (C-10) ; 17,56 (C-16) ; 16,79 (C-1) ; 13,68 (C-13) ; -4,78 (C-17).



Analyses (voir composé **21** obtenu à partir de **20**)

Reaction scheme for the synthesis of compound 10:

Starting material: A bicyclic compound with an OTBS group and an azide group.

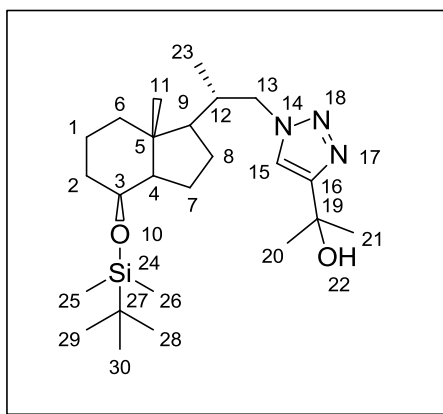
Reagents:

- 3-methylbut-3-yn-1-ol (represented by a skeletal structure of a terminal alkyne with a methyl group and a hydroxyl group)
- $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
- Na-ascorbate
- $\text{tBuOH}/\text{H}_2\text{O}$ 2:1

Product: Compound 10, a bicyclic compound with an OTBS group and a 1,2,4-triazole ring.

m = 50 mg ; R = 82%

Analyses



Solide blanc

 $P_f = 96-97^\circ\text{C}$ $R_f(\text{AcOEt/Hex, 3:7}) = 0,13$ $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$

PM=435,72

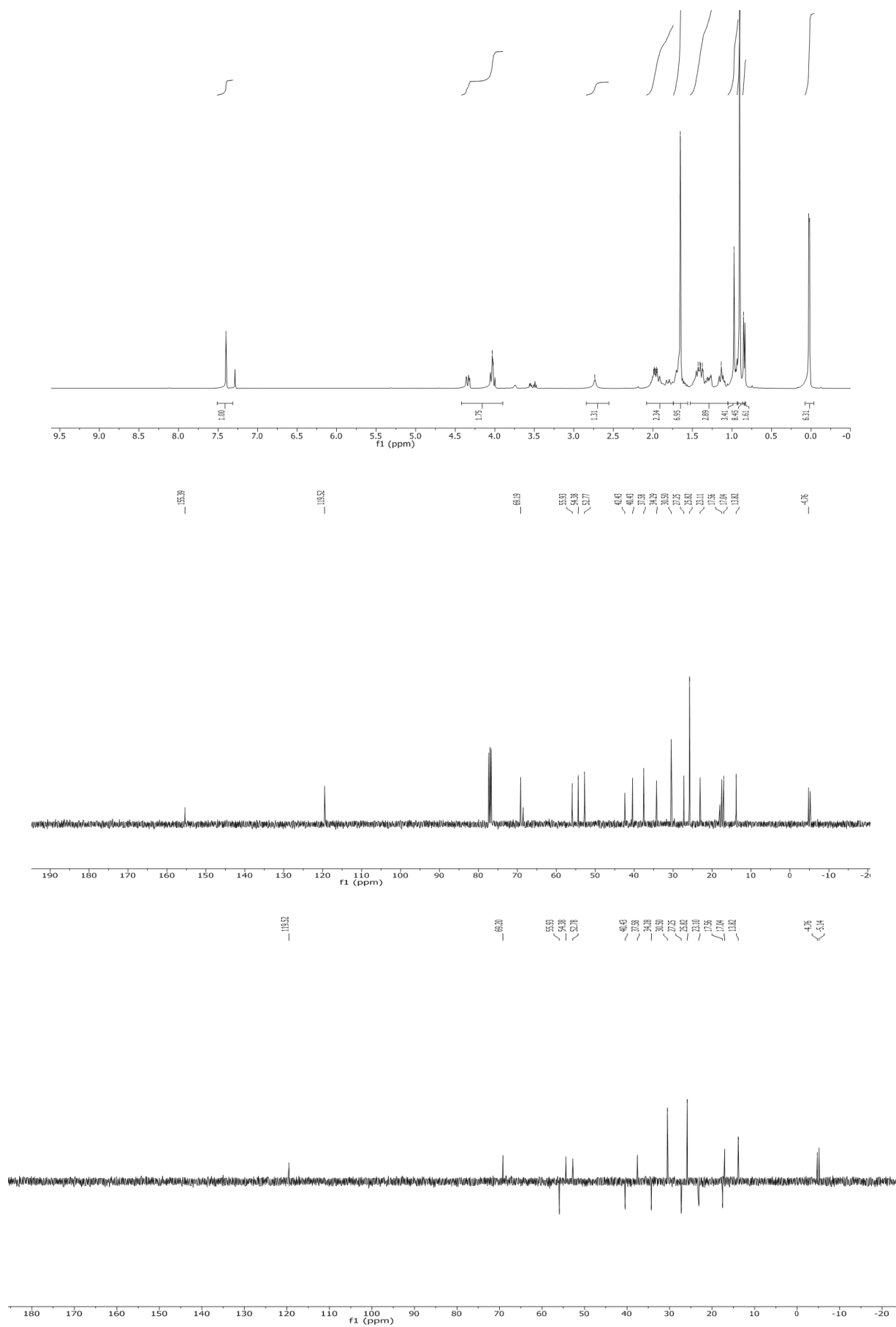
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 40 (1H, s, H-15) ; 4, 03 (2H, d, $J = 4, 3$ Hz, H-13) ; 2, 73 (1H, s, H-22) ; 2, 08 – 1, 05 (13H, m, H-1, H-6, H-2, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9 et H-11) ; 1, 65 (6H, s, H-20) ; 0, 97 (3H, s, H-11) ; 0, 90 (9H, s, H-28) ; 0, 85 (3H, d, $J = 6, 8$ Hz, H-23) ; 0, 02 (6H, s, H-26).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 155, 39 (C-16) ; 119, 52 (C-15) ; 69, 19 (C-19) ; 55, 93 (C-3) ; 54, 38 (C-9) ; 52, 77 (C-12) ; 42, 43 (C-5) ; 40, 43 (C-6) ; 37, 58 (C-2) ; 34, 29 (C-20) ; 30, 50 (C-8) ; 27, 25 (C-11) ; 25, 82 (C-28) ; 23, 11 (C-7) ; 17, 56 (C-10) ; 17, 04 (C-1) ; 13, 82 (C-13) ; -4, 76 (C-26).

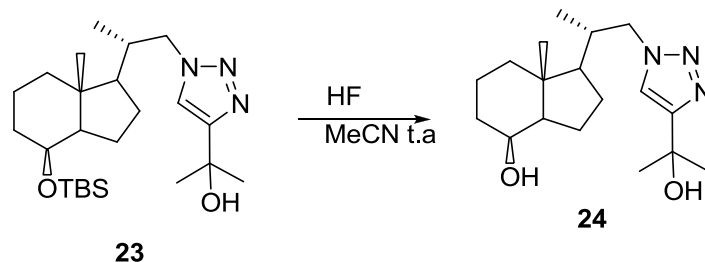
IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3362; 2928; 2855; 1251; 1163; 1020; 835; 772.

SM (IE^+) ($[m/z]$, %): 390, 31861(100) ; 436, 33532 ($M+1$, 37) ; 458, 31761(7).

PARTIE EXPERIMENTALE

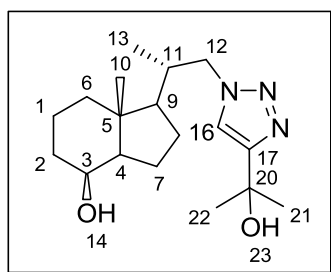


III.35. Préparation de (4S, 7R)-1-((S)-1-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) propan-2-yl)-7a-méthyl-octahydro-1H-inden-4-ol 24



La procédure est identique à celle de la synthèse du composé **27**. Le produit obtenu est une huile incolore $m = 59$, 2 mg $R = 93\%$.

Analyses



Huile incolore

R_f (AcOEt/Hex 7 : 3) = 0,22

$\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$

PM = 321,46

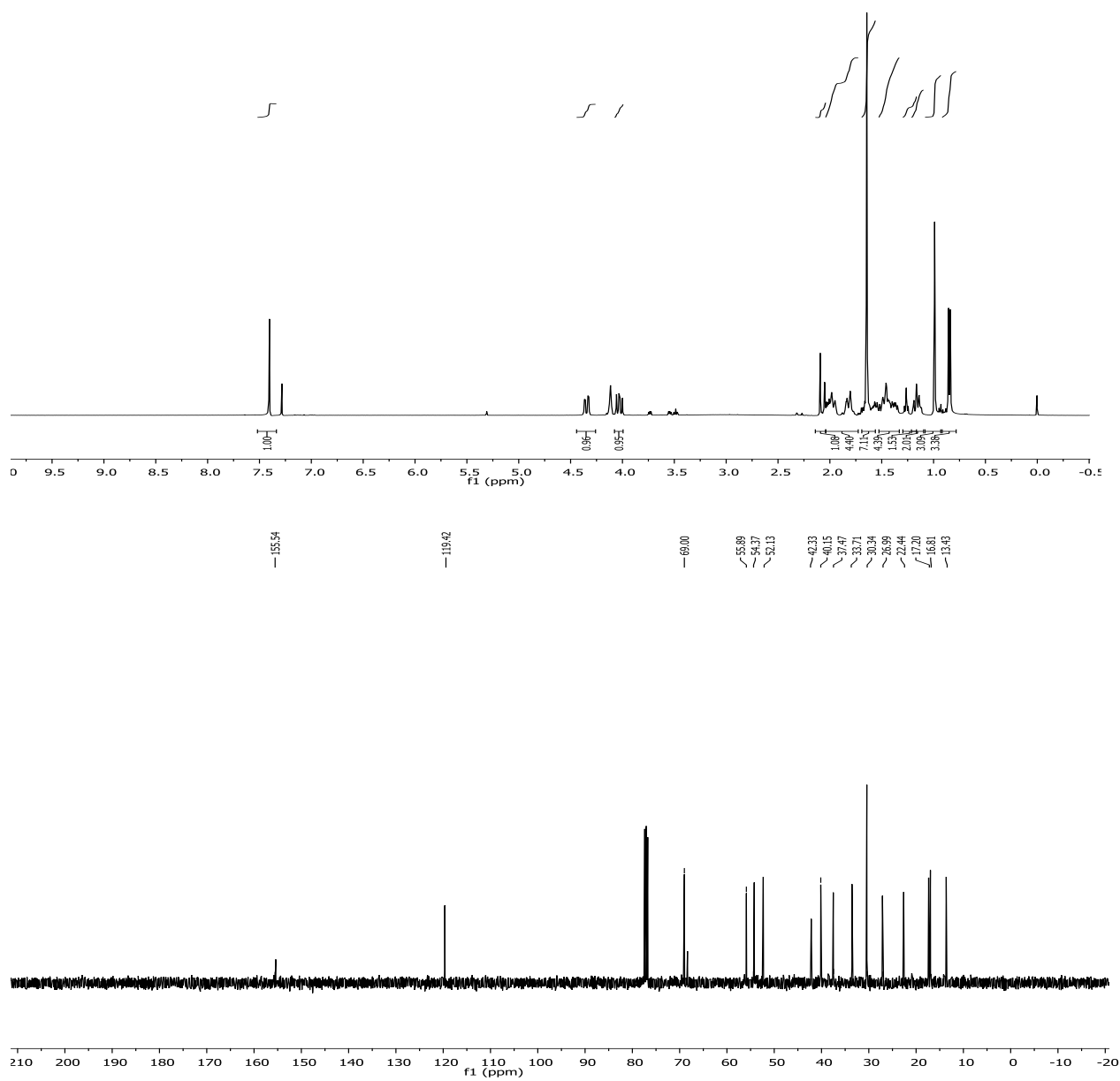
$[\alpha]_D^{22,8} = +33,55$ ($C = 0,997$; CHCl_3)

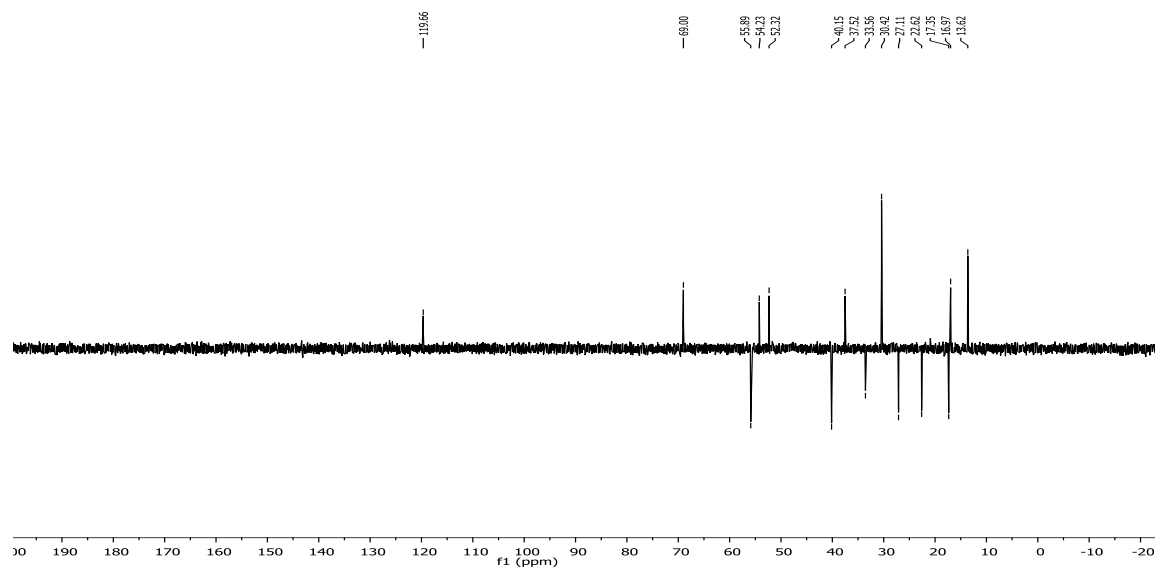
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 40 (1H, s, H-16) ; 4, 35 (1H, dd, $J = 13, 6$; 3, 6 Hz, H-12) ; 4, 03 (1H, dd, $J = 13, 6$; 9, 4 Hz, H-12) ; 2, 73 (2H, s, H-14 et H-23) ; 2, 08 – 1, 05 (13H, m, H-1, H-6, H-2, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9 et H-11) ; 1, 65 (6H, s, H-21) ; 0, 97 (3H, s, H-10) ; 0, 85 (3H, d, $J = 6, 8\text{Hz}$, H-13).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 155, 39 (C-16) ; 119, 52 (C-15) ; 69, 19 (C-19) ; 55, 93 (C-3) ; 54, 38 (C-9) ; 52, 77 (C-12) ; 42, 43 (C-5) ; 40, 43 (C-6) ; 37, 58 (C-2) ; 34, 29 (C-20) ; 30, 50 (C-8) ; 27, 25 (C-11) ; 23, 11 (C-7) ; 17, 56 (C-10) ; 17, 04 (C-1) ; 13, 82 (C-13).

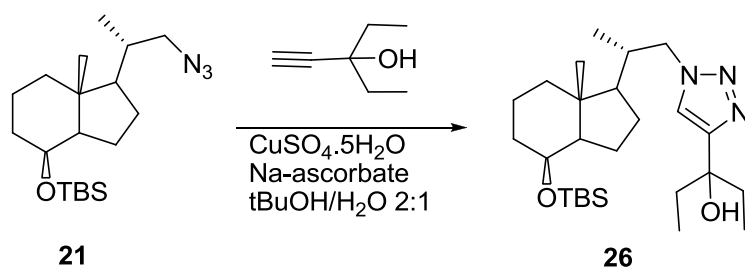
IR-(CDCl₃, ν (cm⁻¹)): 3376 ; 2931 ; 2865 ; 1458 ; 1375 ; 1166 ; 1055 ; 944 ; 856 ; 734.

SM (IE⁺) ([m/z], %): 222, 18524 (24) ; 276, 23218 (100) ; 344, 23088 (34) ; 345, 23427 (M+Na, 6).





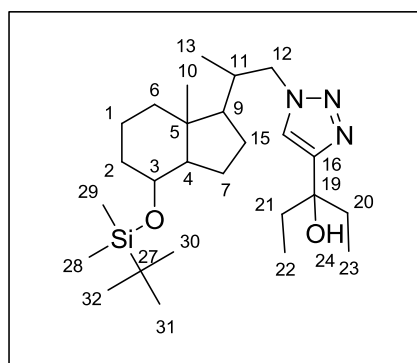
III.36. Préparation de 3-(1-(2-(4-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-1-yl) propyl)-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl) pentan-3-ol 26



La procédure est identique à celle de la synthèse de **11a**. Le produit obtenu est un liquide jaune.

m = 151, 3 mg ; R = 60%

Analyses

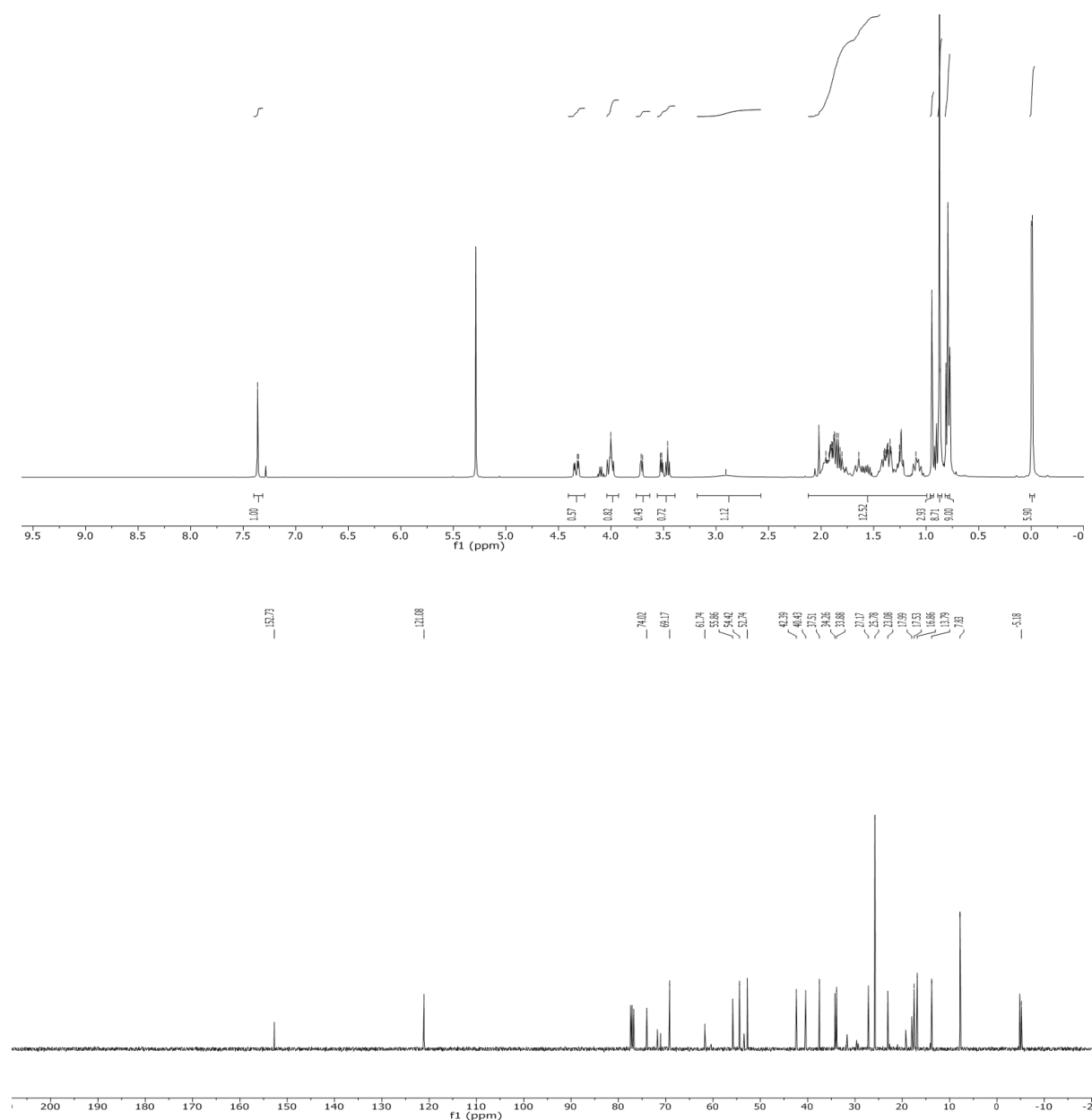


Liquide jaune
 $R_f(\text{AcOEt/Hex } 2 : 8) = 0, 12$
 $\text{C}_{26}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$
 $\text{PM} = 463, 77$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,36 (s, 1H) ; 4,31 (2H, d, $J = 3,8$ Hz, **H-15**) ; 3,56 – 3,39 (1H, m, **H-3**) ; 2,91 (1H, s, **H-24**) ; 2,12 – 0,99 (13H, m, **H-1**, **H-6**, **H-2**, **H-4**, **H-5**, **H-7**, **H-8**, **H-9**, **H-11**) ; 0,94 (3H, s, **H-10**) ; 0,90 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, **H-13**) ; 0,87 (9H, s, **H-30**) ; 0,79 (6H, t, $J = 7,0$ Hz, **H-22**) ; -0,01 (6H, d, $J = 3,8$ Hz, **H-28**).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 152,73 (**C-16**) ; 121,08 (**C-15**) ; 74,02 (**C-19**) ; 69,17 (**C-3**) ; 61,74 (**C-4**) ; 55,86 (**C-9**) ; 54,42 (**C-12**) ; 52,74 (**C-5**) ; 42,39 (**C-6**) ; 40,43 (**C-2**) ; 37,51 (**C-20**) ; 34,26 (**C-8**) ; 33,88 (**C-11**) ; 27,17 (**C-30**) ; 25,78 (**C-7**) ; 23,08 (**C-10**) ; 17,99 (**C-27**) ; 17,53 (**C-1**) ; 16,86 (**C-13**) ; 7,83 (**C-22**) ; -5,18 (**C-28**).

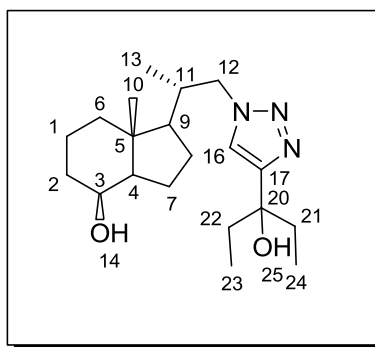
IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3407 ; 2931 ; 2856 ; 1461 ; 1251 ; 1160 ; 1090 ; 1019 ; 835 ; 771.



Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **26** to compound **27**. Compound **26** is a bicyclic molecule with a tert-butyldimethylsilyl (OTBS) group and a diazo-protected side chain. It reacts with HF in MeCN at room temperature (t.a) to yield compound **27**, where the OTBS group has been removed, replaced by a hydroxyl (OH) group.

m = 58, 19 mg ; R = 98%

Analyses



Liquide incolore

R_f (AcOEt/Hex 1 : 1) = 0, 31

$C_{20}H_{35}N_3O_2$

PM = 349, 51

$[\alpha]^{22,2}_D = +30, 41$ (C = 0, 29 $CHCl_3$)

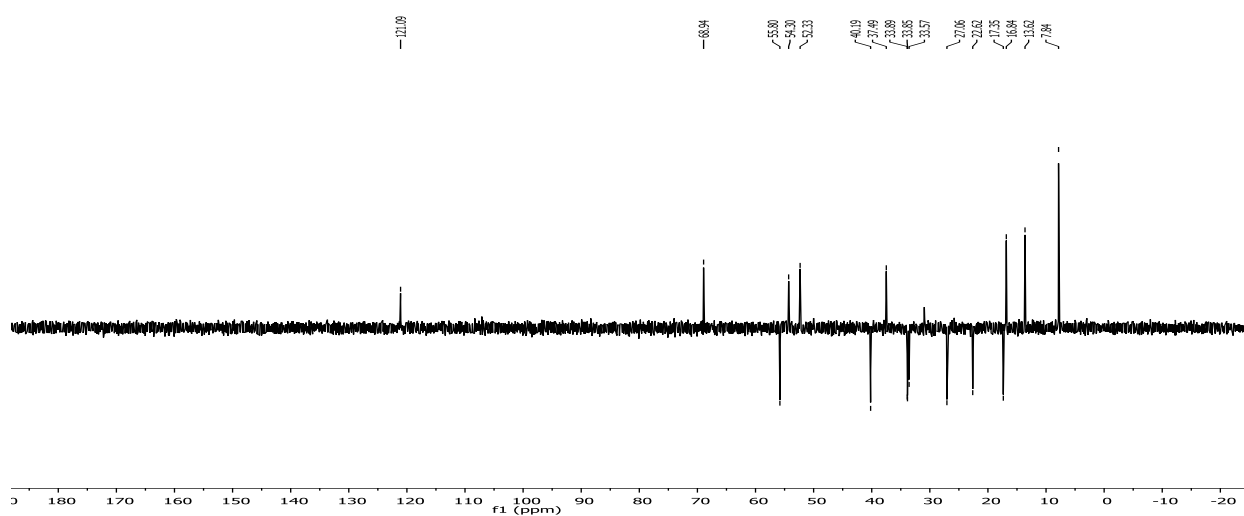
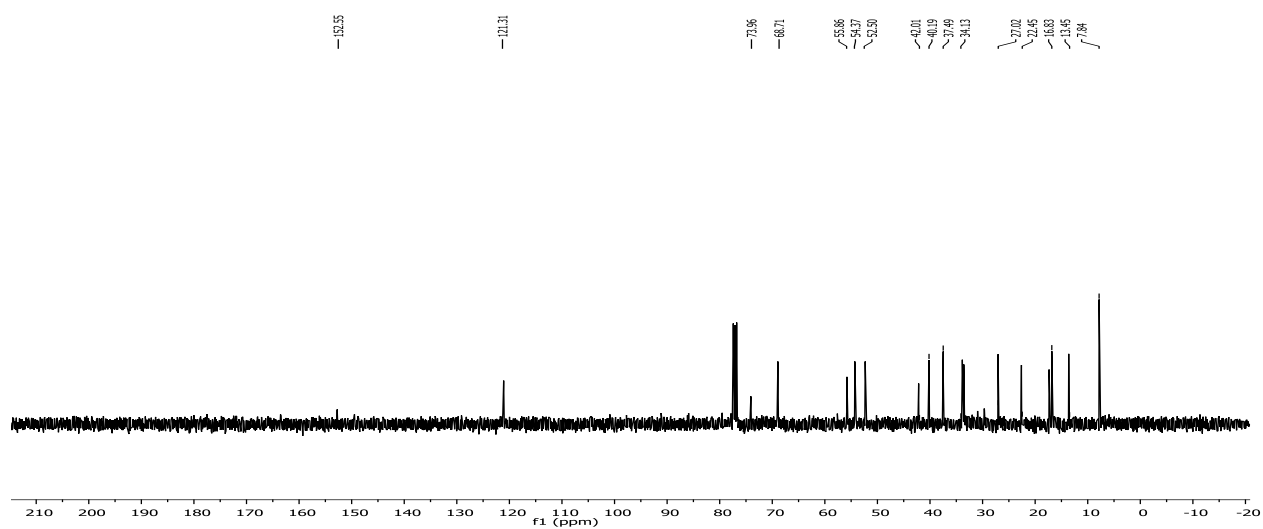
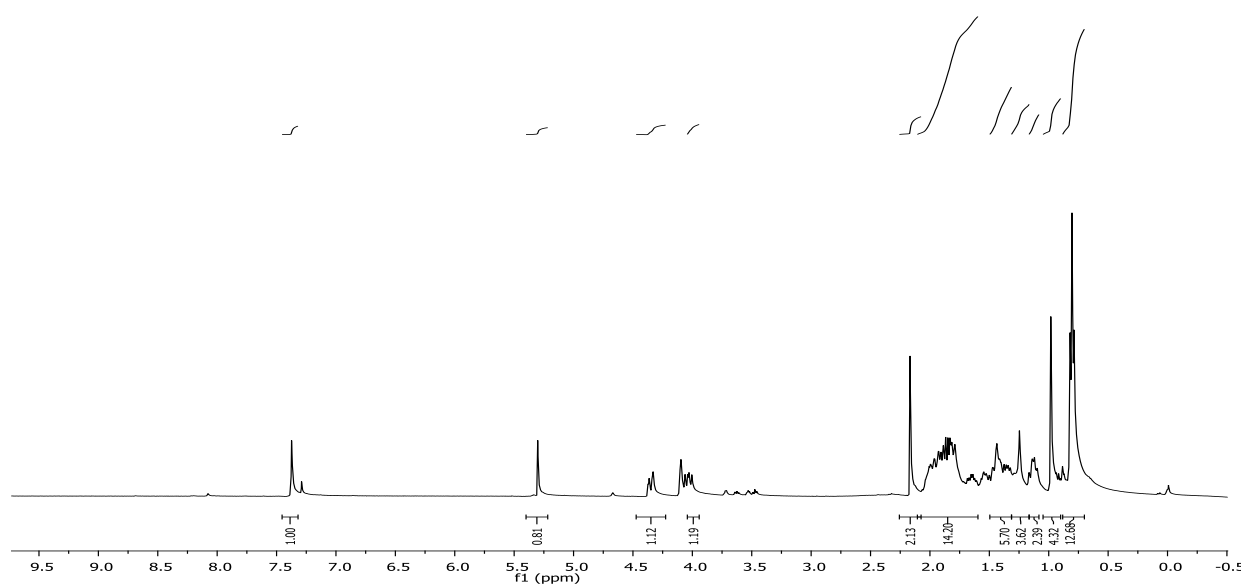
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7, 37 (s, 1H) ; 5, 32 (1H, d, $J = 15, 0$ Hz, H-3) ; 4, 35 (1H, dd, $J = 13, 5$; 3, 5 Hz, H-12) ; 4, 03 (1H, dd, $J = 13, 5$; 9, 3 Hz, H-12) ; 2, 12 (2H, s, H-14 et H-25) ; 2, 06 – 1, 71 (13H, m, H-1, H-6, H-2, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9 et H-11) ; 1, 66 (4H, m, H-21) ; 0, 92 (6H, t, $J = 6, 4$ Hz, H-23 et H-24).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 152, 55 (C-17) ; 121, 31 (C-16) ; 73, 96 (C-20) ; 68, 71 (C-3) ; 55, 86 (C-4) ; 54, 37 (C-9) ; 52, 50 (C-12) ; 42, 01 (C-5) ; 40, 19 (C-6) ; 37, 49 (C-2) ; 34, 13 (C-21) ; 27, 02 (C-8) ; 22, 45 (C-11) ; 16, 83 (C-10) ; 13, 45 (C-13) ; 7, 84 (C-23).

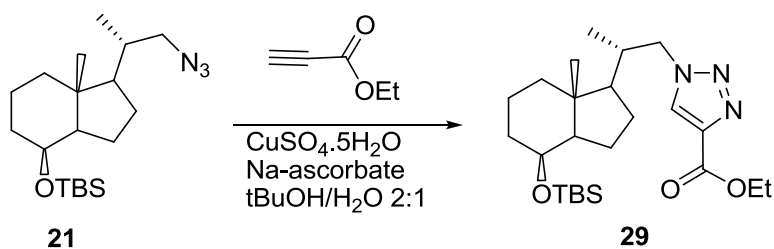
IR-($CDCl_3$, ν (cm^{-1})): 3040; 2931; 2875; 1458; 1265; 1159; 964; 734.

SM (IE^+) ($[m/z]$, %): 304, 26356 (100) ; 372, 26215 ($M+Na+1$, 8).

PARTIE EXPERIMENTALE

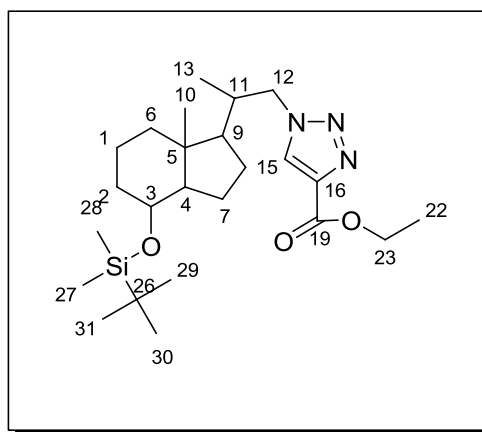


III.38. Préparation d'éthyl 1-(2-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-1yl) propyl)-1H-1, 2, 3-triazole-4-carboxylate 29



La procédure est identique à celle de la synthèse de **11a**. Le produit obtenu est un liquide incolore. m = 62, 1 mg ; R = 46%

Analyses



Liquide incolore

$R_f(\text{AcOEt/Hex } 2 : 8) = 0,30$

$\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$

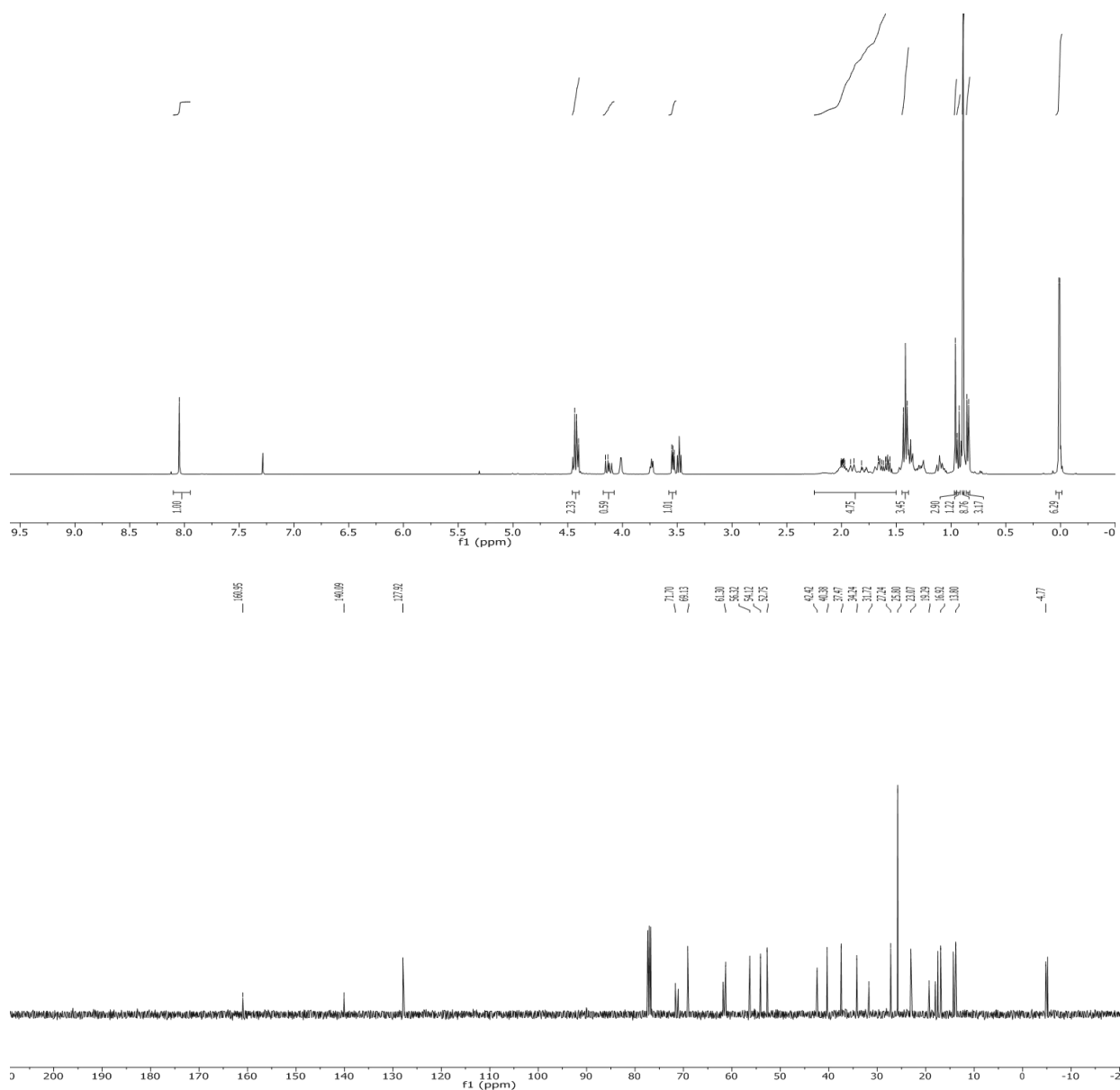
PM= 449, 7

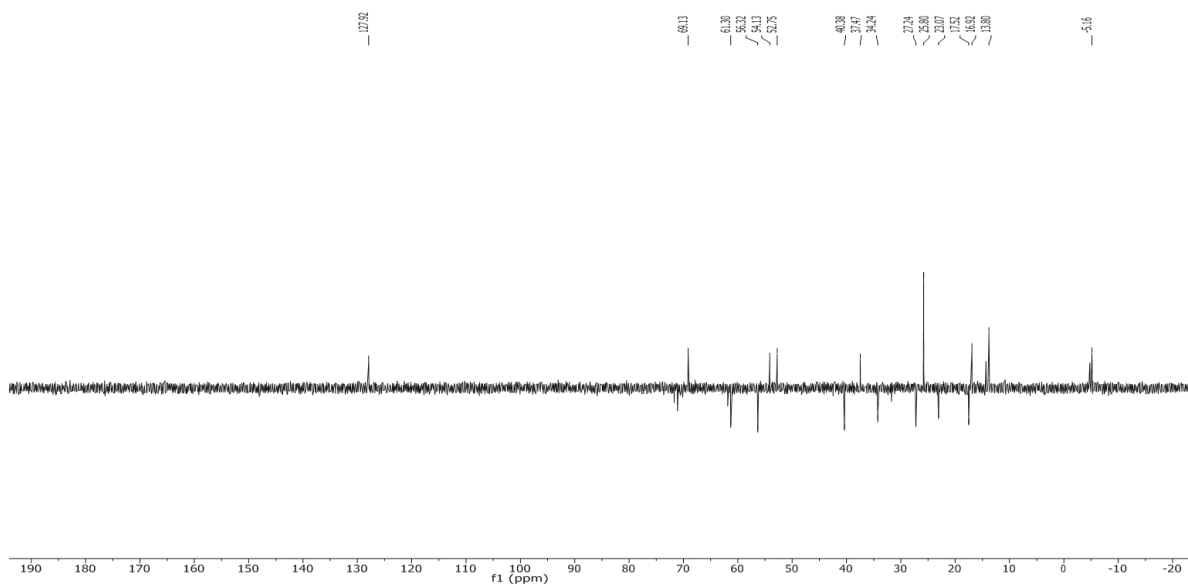
$[\alpha]^{22,4}_{\text{D}} = +29, 78 (\text{CHCl}_3 ; \text{C} = 0, 42)$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8, 05 (1H, s, **H**-15) ; 4, 46 – 4, 40 (2H, m, **H**-23) ; 4, 14 (2H, d, $J = 8, 9$ Hz, **H**-12) ; 3, 58 – 3, 51 (1H, m, **H**-3) ; 2, 25 – 1, 50 (13H, m) ; 1, 42 (3H, t, $J = 7, 1$ Hz, **H**-22) ; 0, 96 (3H, s, **H**-10) ; 0, 89 (9H, s, **H**-30) ; 0, 85 (3H, d, $J = 6, 6$ Hz, **H**-13) ; 0, 01 (6H, d, $J = 3, 8$ Hz, **H**-27).

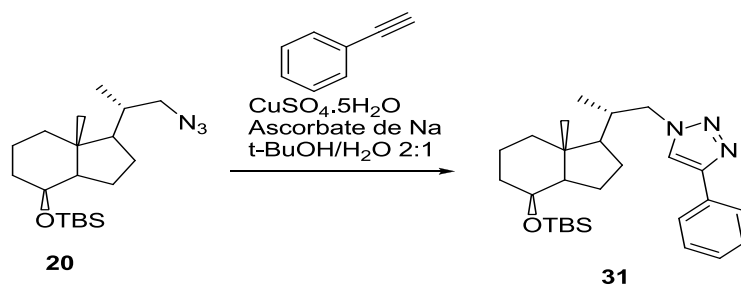
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 160, 95 (C-19) ; 140, 09 (C-16) ; 127, 92 (C-15) ; 71, 70 (C-3) ; 69, 13 (C-23) ; 61, 30 (C-4) ; 56, 32 (C-9) ; 54, 12 (C-12) ; 52, 75 (C-5) ; 42, 42 (C-6) ; 40, 38 (C-2) ; 37, 47 (C-8) ; 34, 24 (C-11) ; 31, 72 (C-29) ; 27, 24 (C-7) ; 25, 80 (C-10) ; 23, 07 (C-26) ; 19, 29 (C-1) ; 16, 92 (C-13) ; 13, 80 (C-22) ; -4, 77 (C-27).

IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 3119 ; 2934 ; 2856 ; 1721 ; 1226 ; 1210 ; 1021 ; 848 ; 774.





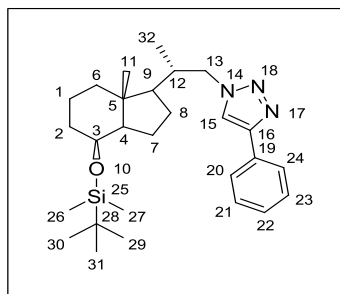
III.39. Préparation de 1-((S)-2-((4S, 7R)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7a-méthyl-octahydro-1H-indèn-1-yl) propyl)-4-phenyl-1H-1, 2, 3-triazole 31



La procédure est identique à celle de la synthèse de **27**. Le produit obtenu est un liquide incolore.

m = 45,7mg ; R = 9,6%

Analyses



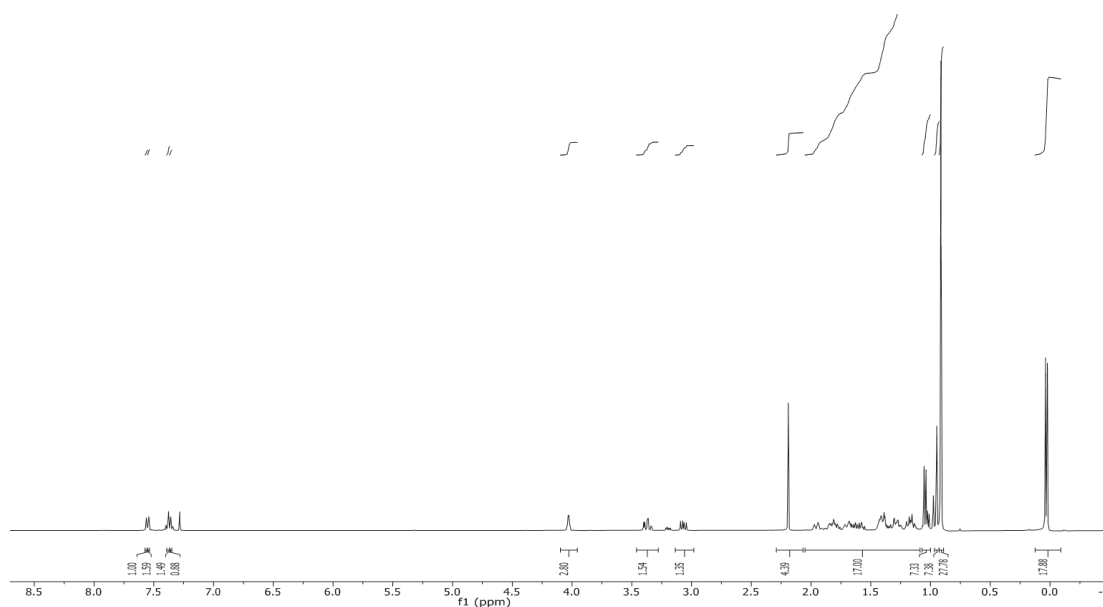
Liquide incolore
 R_f (AcOEt/Hex, 3 : 7) = 0,81
 $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{OSi}$
 PM = 453,73

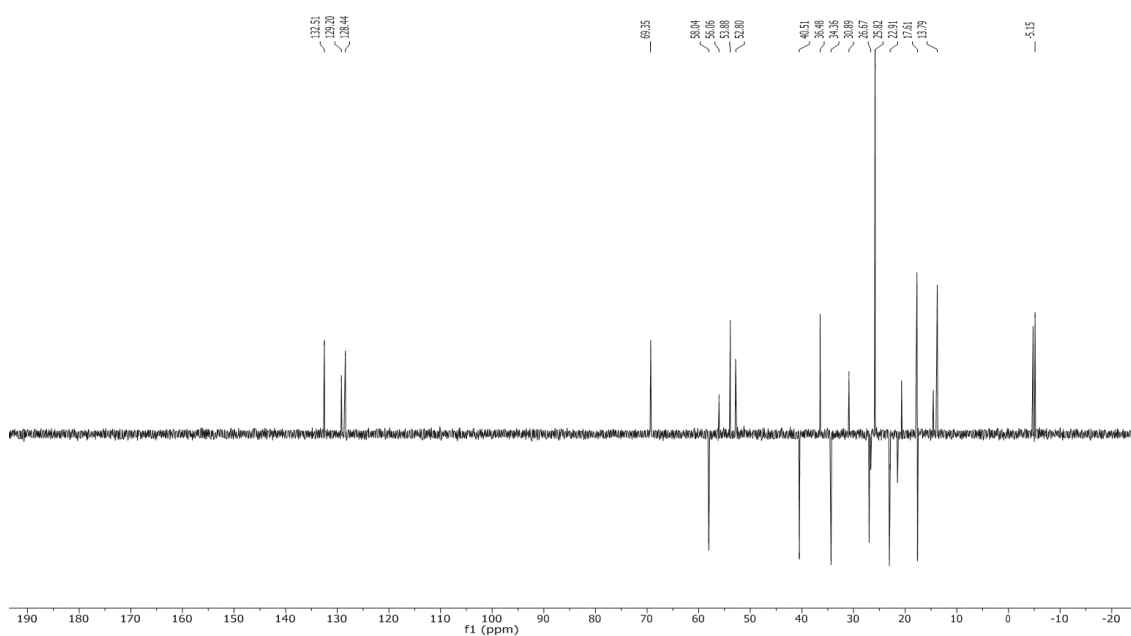
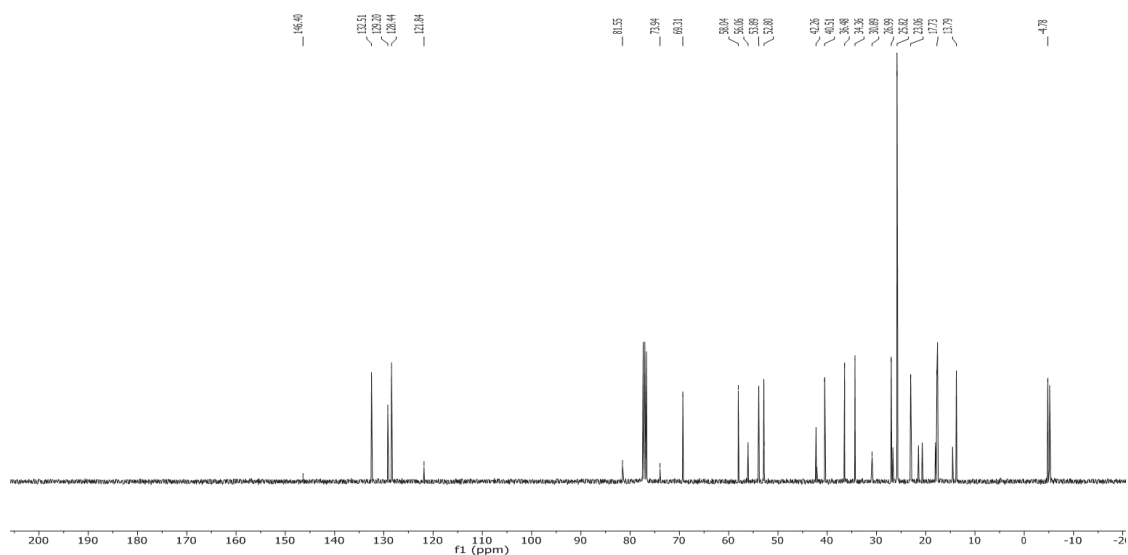
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ (ppm) : 7,56 (2H, d, $J = 1,6$ Hz, **H**-20) ; 7,54 (2H, t, $J = 2,0$ Hz, **H**-21), 7,38 (1H, t, $J = 1,7$ Hz, **H**-22), 7,36 (1H, s, **H**-15), 4,03 (2H, d, $J = 2,7$ Hz, **H**-13), 3,37 (2H, d, $J = 3,2$ Hz, **H**-13), 3,08 (1H, m, **H**-3), 2,05 – 1,09 (8H, m, **H**-1, **H**-2, **H**-7, **H**-8), 0,95 (9H, s, **H**-30), 0,02 (4H, s, **H**-27).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 146,40 (**C**-16), 132,51 (**C**-19), 129,20 (**C**-15), 128,44 (**C**-20), 121,84 (**C**-21), 121,7 (**C**-22) ; 81,55 (**C**-3) ; 73,94 (**C**-4) ; 69,31 (**C**-9) ; 58,04 (**C**-12) ; 56,06 (**C**-5) ; 53,89 (**C**-2) ; 52,80 (**C**-8) ; 42,26 (**C**-11) ; 40,51 (**C**-6) ; 25,82 (**C**-7) ; 23,06 (**C**-10) ; 17,73 (**C**-1) ; 13,79 (**C**-14) ; -4,78 (**C**-27).

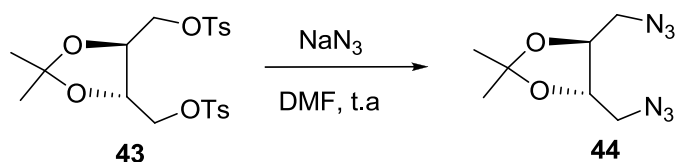
IR-(CDCl_3 , ν (cm^{-1})): 2928, 2855, 2094, 1462, 1251, 1052, 1021, 834, 772, 688.

SM (IE^+) ($[m/z]$, %): 454, 32470 ($M+1$, 100); 455, 32802 (27).





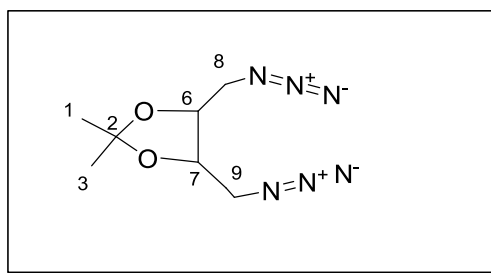
III.40. Préparation de 4-(2-azidoéthyl)-5-(azidométhyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane **44**



La procédure est identique à celle de la synthèse du composé **21**. Le produit obtenu est un liquide jaune.

m = 404, 6 mg ; R = 91,6%

Analyses



Liquide jaune

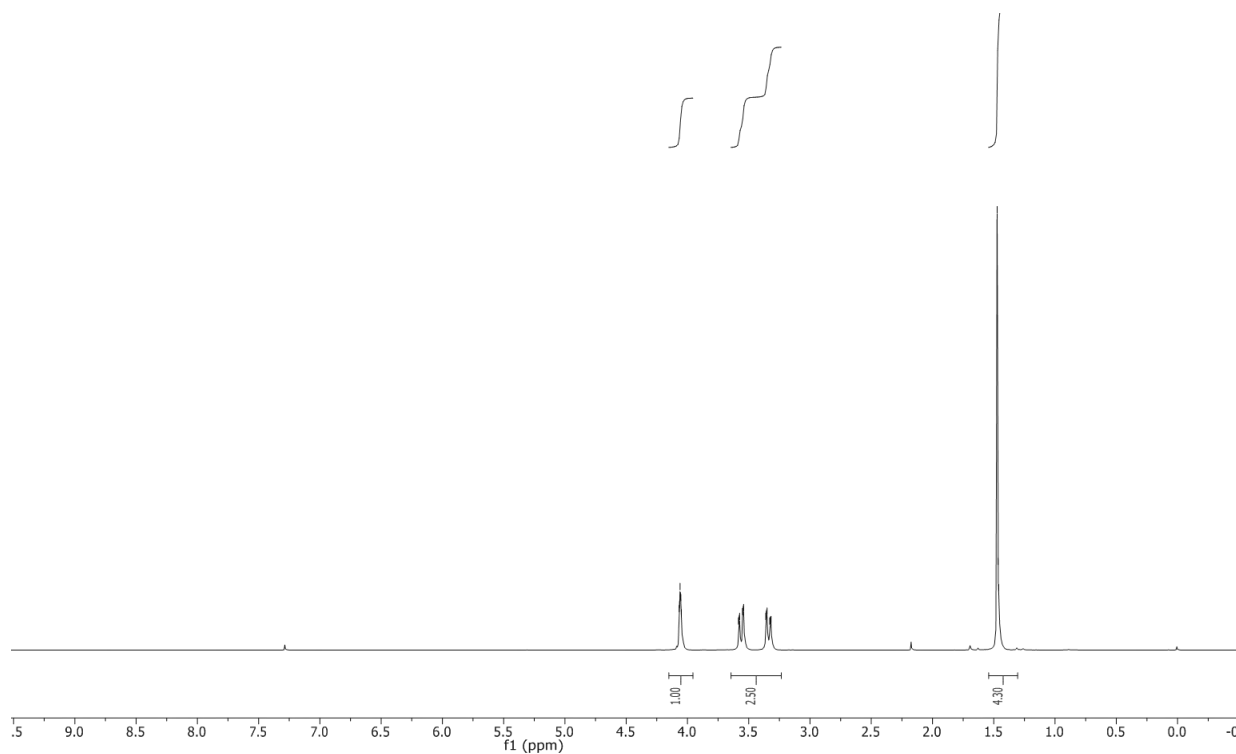
$R_f(\text{AcOEt/Hex, 3 : 7}) = 0,71$

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$

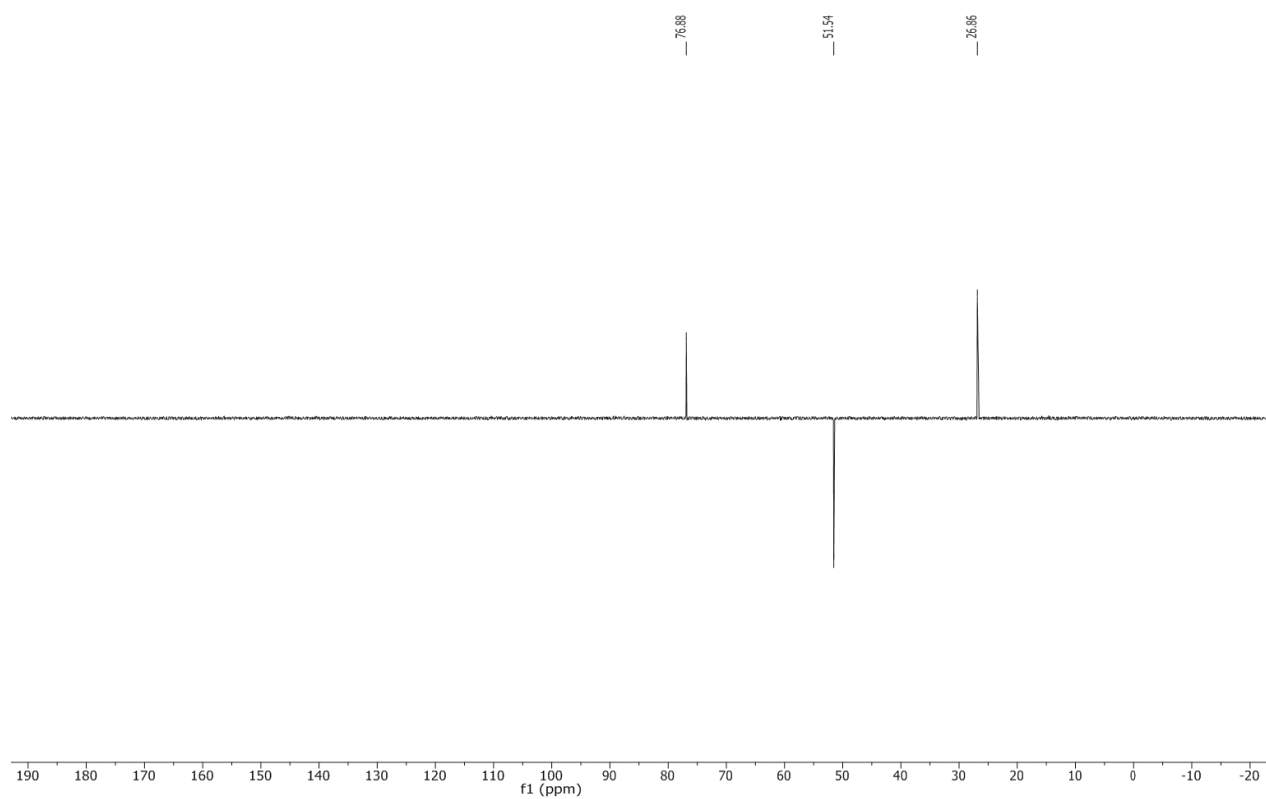
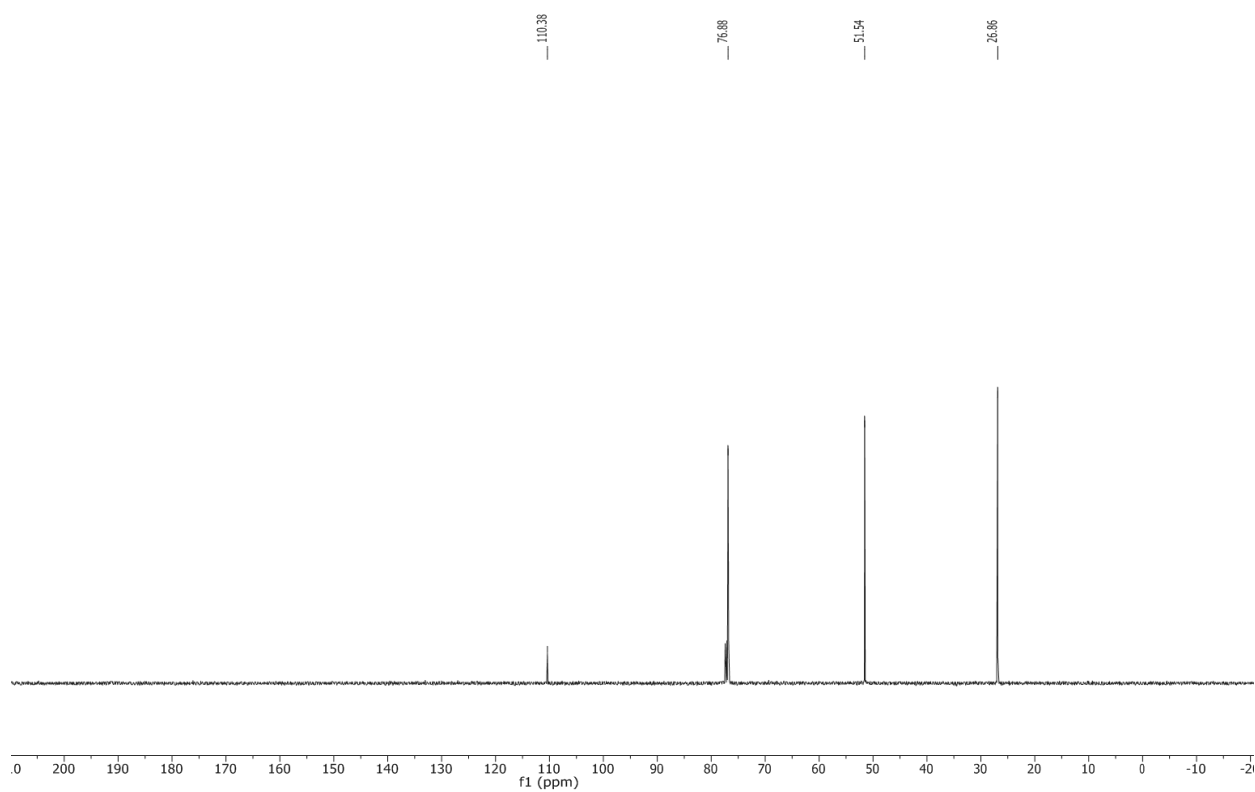
PM = 212,21

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4, 06 (2H, td, $J = 2, 7$; 1, 4 Hz, H-6) ; 3, 45 (4H, dddd, $J = 89, 7$; 13, 2 ; 2, 9 ; 1, 6 Hz ; H-8) ; 1, 47 (6H, s, H-1).

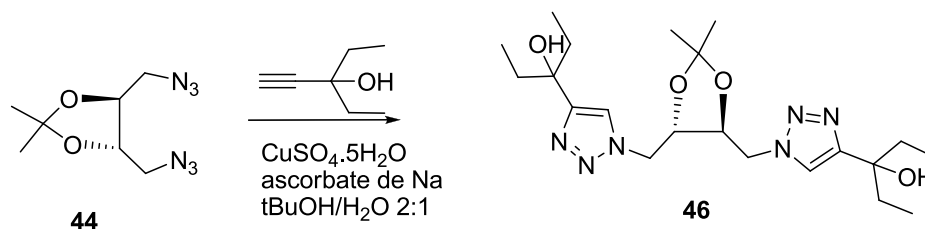
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 110, 38 (C-2) ; 76, 88 (C-6) ; 51, 54 (C-8) ; 26, 86 (C-1).



PARTIE EXPERIMENTALE

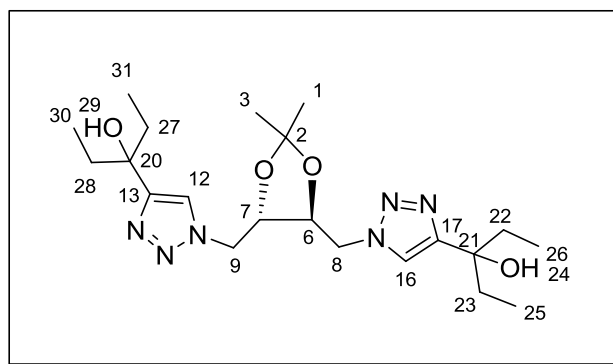


III.41. Préparation du 3,3'-(1,1'-((4S,5S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(méthylène)bis(1H-1,2,3-triazole-4,1-diyl))dipentan-3-ol **46**



La procédure est identique à celle de la synthèse de **11a**. Le produit obtenu est une huile incolore.

Analyses



Huile incolore

R_f (AcOEt/Hex 3 : 7) = 0, 26

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$

PM = 436, 55

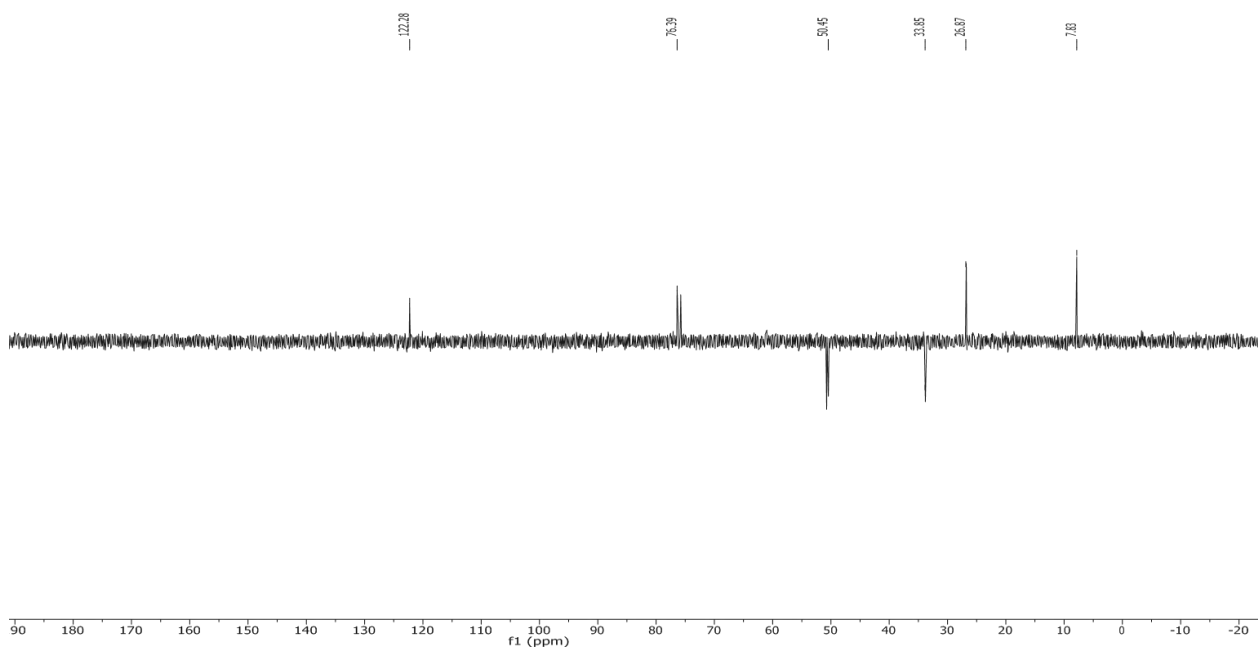
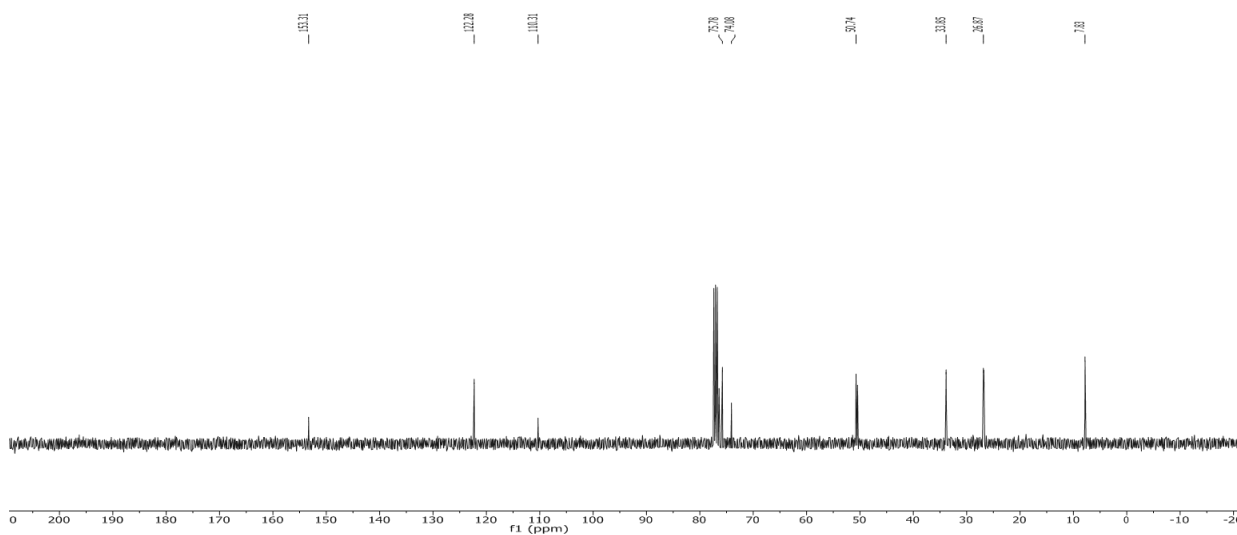
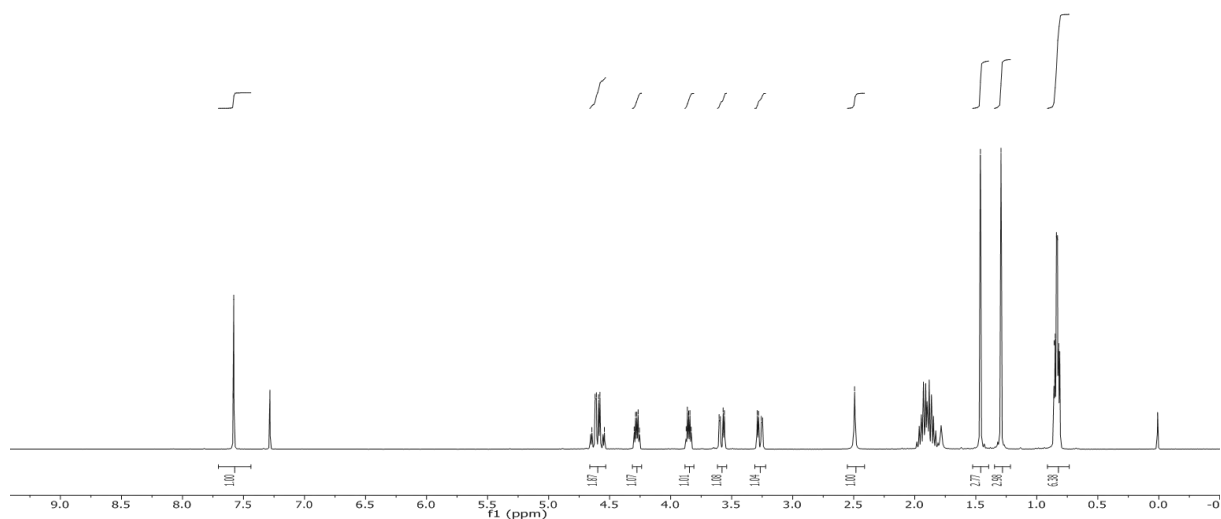
$[\alpha]^{23,1}_D = -38,76$ (CHCl₃; C = 0, 97)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7, 58 (1H, s, **H**-12) ; 4, 66 – 4, 53 (4H, m, **H**-8, **H**-9) ; 4, 28 (1H, dt, $J = 8, 4$; 4, 3 Hz, **H**-6) ; 3, 85 (1H, dt, $J = 8, 3$; 4, 1 Hz, **H**-7) ; 3, 58 (1H, dd, $J = 13, 4$; 4, 1 Hz, **H**-6) ; 3, 27 (1H, dd, $J = 13, 3$; 4, 1 Hz ; **H**-7) ; 2, 49 (2H, s, **H**-24, **H**-29) ; 1, 46 (3H, s, **H**-1) ; 1, 29 (3H, s, **H**-3) ; 0, 83 (12H, td, $J = 7, 4$; 3, 4 Hz, **H**-25, **H**-26, **H**-30 et **H**-31).

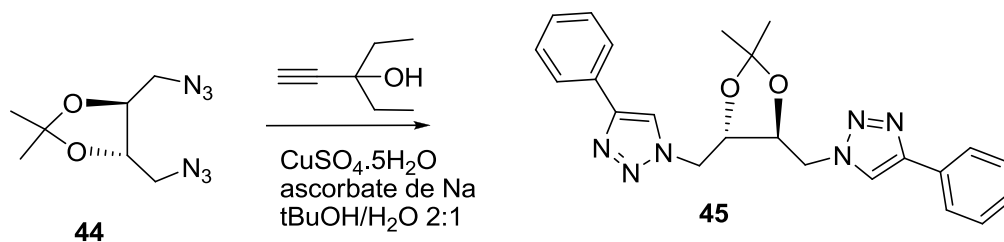
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 153, 31 (**C**-13) ; 122, 28 (**C**-12) ; 110, 31 (**C**-2) ; 75, 78 (**C**-20) ; 74, 08 (**C**-6) ; 50, 74 (**C**-9) ; 33, 85 (**C**-22) ; 26, 87 (**C**-1) ; 7, 83 (**C**-26).

IR-(CDCl₃, ν (cm⁻¹)): 3387 ; 2965 ; 2924 ; 2853 ; 2103 ; 1457 ; 1373 ; 1222 ; 1079.

PARTIE EXPERIMENTALE



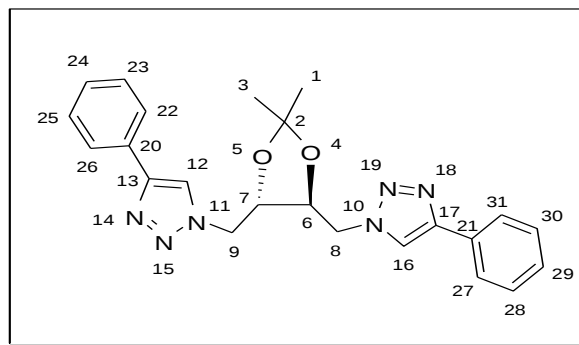
III.42. Préparation de 1-((2,2-diméthyl-5-((4-phényl-1H-1, 2,3-triazol-1-yl) méthyl)-1,3-dioxolan-4-yl) méthyl)-4-phényl-1H-1, 2,3-triazole 45



La procédure est identique à celle de la synthèse de **11a**. Le produit obtenu est un solide jaune.

m = 215 mg, R = 86%

Analyses



Solide jaune

$P_f = 237-239^\circ\text{C}$

$R_f(\text{AcOEt/Hex } 2 : 8) = 0, 25$

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$

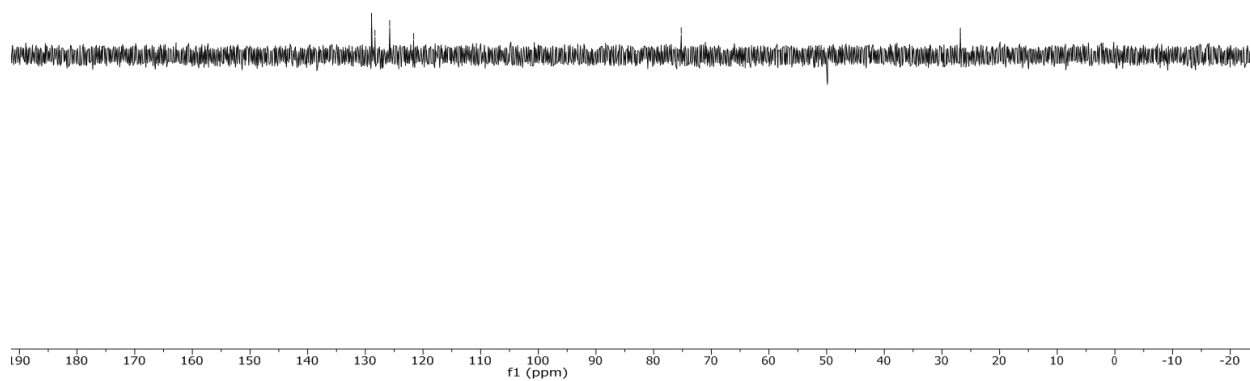
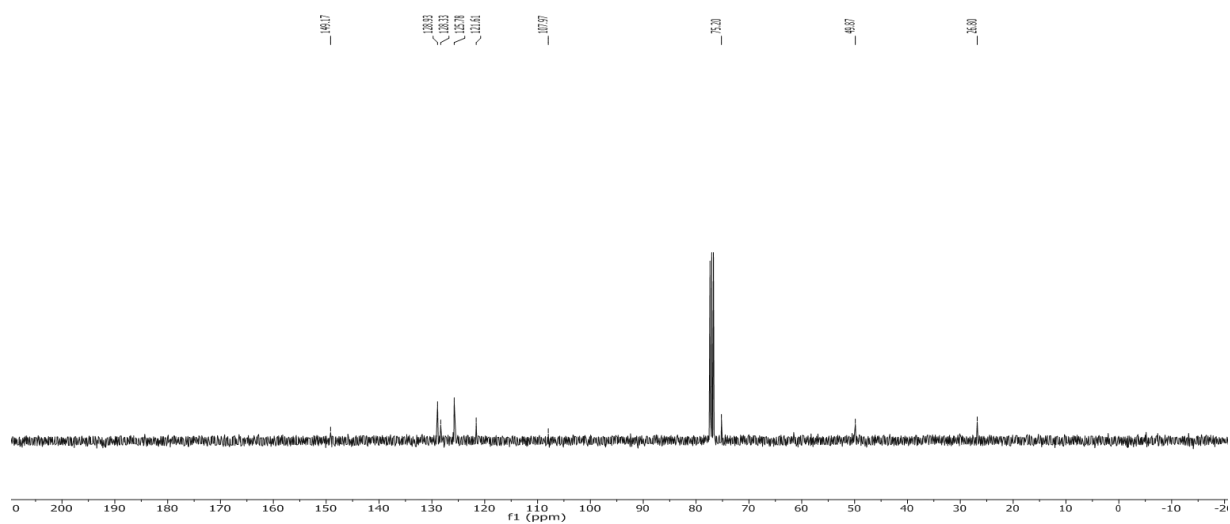
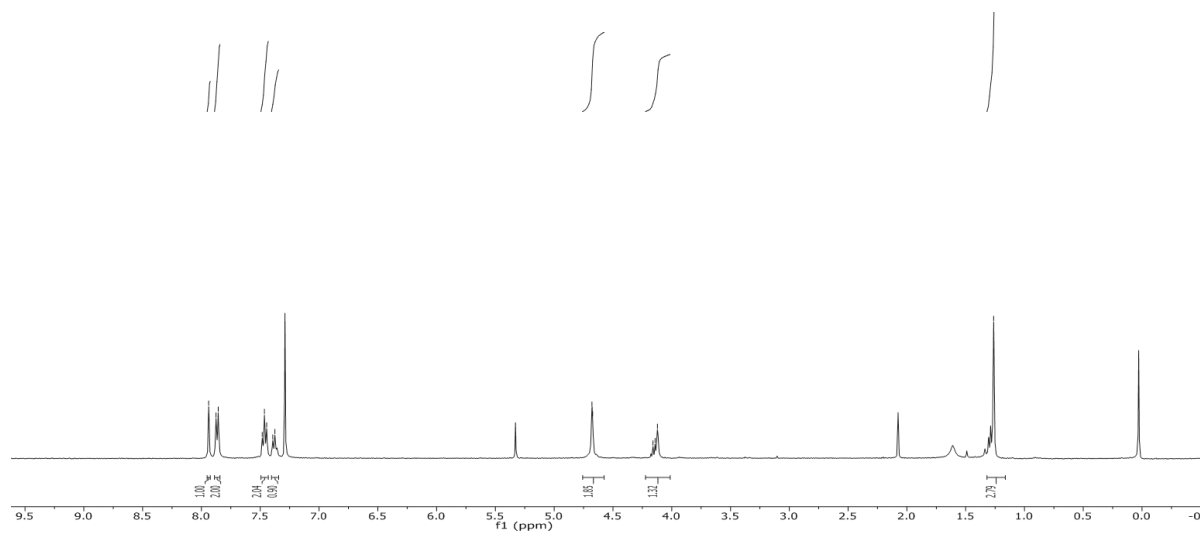
PM = 416, 47

$[\alpha]^{23,2}_D = +82,31 (\text{CHCl}_3; C = 0, 2)$

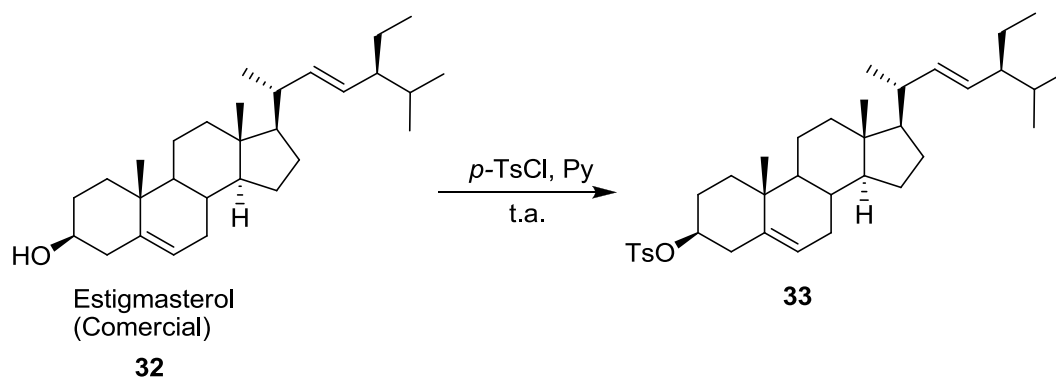
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 94 (1H, s, H-12) ; 7, 87 (2H, d, $J = 7, 6$ Hz, H-22) ; 7, 46 (2H, t, $J = 7, 5$ Hz, H-23) ; 7, 38 (1H, t, $J = 7, 3$ Hz, H-24) ; 4, 68 (2H, d, $J = 2, 3$ Hz, H-9) ; 4, 22 – 4, 01 (1H, m, H-7) ; 1, 26 (6H, s, H-1).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149, 17 (C-13), 128, 93 (C-20) ; 128, 33 (C-12) ; 125, 78 (C-23, C-24) ; 121, 61 (C-22) ; 107, 97 (C-2) ; 75, 20 (C-7) ; 49, 87 (C-9) ; 26, 80 (C-1).

PARTIE EXPERIMENTALE

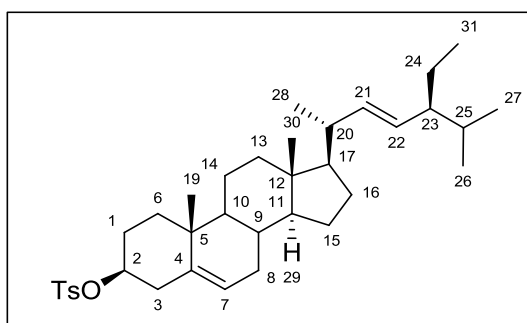


III.43. Préparation de (22E)-3 β -tosyloxy-5,22-estigmastadiène **33**



A une solution de stigmasterol **32** (4, 13 g ; 10 mmol) dans de la pyridine (33 mL) à température ambiante a été ajouté du p-TsCl (3, 81 g ; 20 mmol). Le mélange réactionnel a été laissé sous agitation à température ambiante pendant 48 heures. Après la réaction, le contenu du ballon a été progressivement versé dans une solution de KHCO₃ 10% (50 mL) une mousse blanche se forme puis disparaît. Le produit a été séché sous vide dans un dessiccateur pour donner le produit qui est un solide blanc.

m = 4, 93 g ; R = 87%



Solide blanc

P_f = 121-125°C

R_f (EtOAc / hexane 2 : 8) = 0, 90

C₃₆H₅₄O₃S

PM = 566, 88

[α]_D²³ = - 42, 65 (CHCl₃ c = 2, 7)

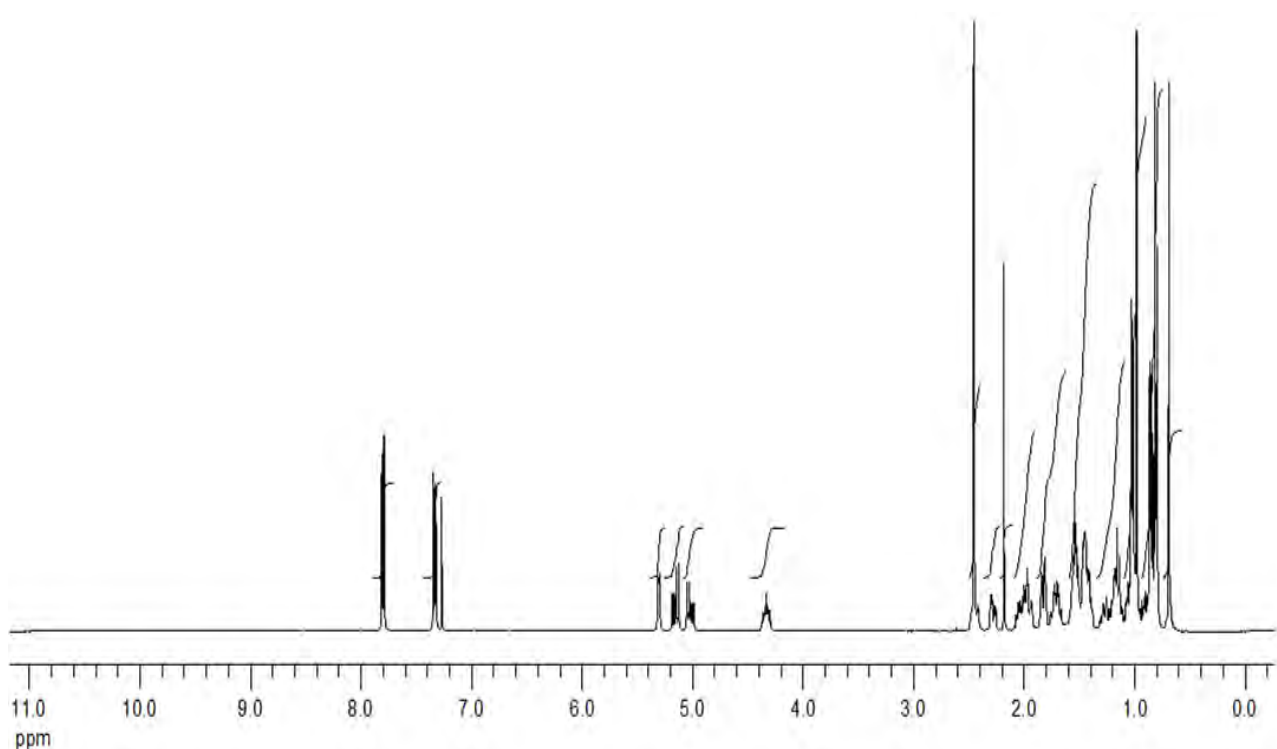
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7, 79 (2H, d, J = 8, 3 Hz, CH-ph) ; 7, 33 (2H, d, J = 8, 1 Hz, CH-ph) ; 5, 30 (1H, d, J = 5, 2 Hz, H-7) ; 5, 14 (1H, dd, J = 8, 5 Hz et J = 15, 2 Hz, H-21)

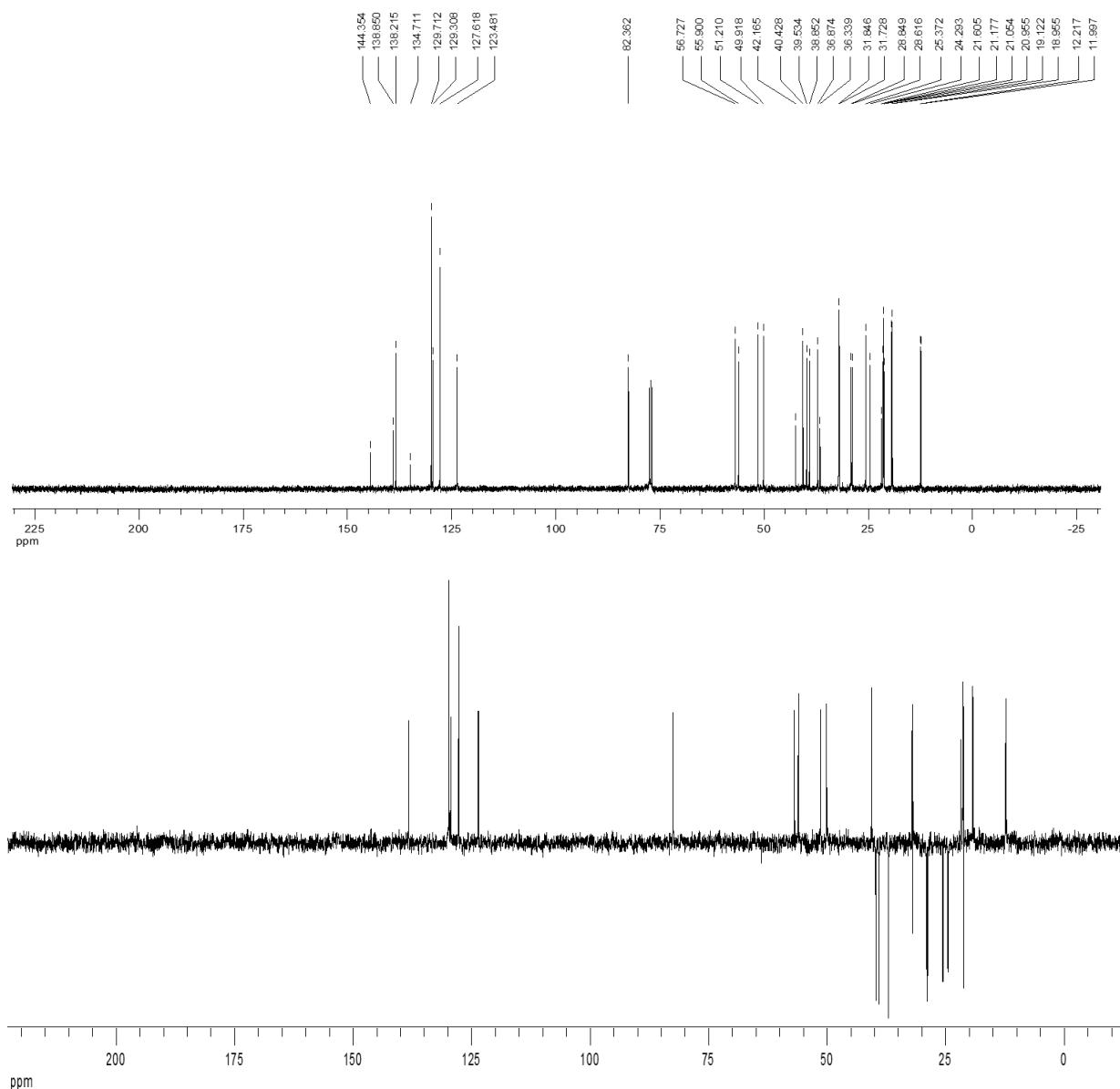
et H-22) ; 5, 01 (1H, dd, $J = 8, 6$ Hz et $J = 15, 2$ Hz, H-21 et H-22) ; 4, 32 (1H, m, H-2) ; 2, 44 (3H, s, CH₃-Ts) ; 1, 01 (6H, d, $J = 6, 6$ Hz, CH₃-26 et CH₃-27) ; 0, 97 (3H, s, CH₃-30) ; 0, 84 (3H, t, $J = 6.1$ Hz, CH₃-31) ; 0, 79 (3H, d, $J = 7, 0$ Hz, CH₃-28) ; 0, 67 (3H, s, CH₃-19).

¹³C-RMN(100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 144, 35 (C-ph) ; 138, 85 (C-ph) ; 138, 28 (CH-ph) ; 138, 21 (CH-ph) ; 134, 71 (C-5) ; 129, 71 (CH-ph) ; 129, 31 (CH-ph) ; 127, 75 et 127, 62 (CH-22 et CH-23) ; 123, 48 (CH-6) ; 82, 36 (CH-3) ; 56, 73 (CH) ; 55, 90 (CH) ; 51, 21 (CH) ; 49, 92 (CH) ; 42, 17 (C) ; 40, 43 (CH) ; 39, 53 (CH₂) ; 38, 85 (CH₂) ; 36, 87 (CH₂) ; 36, 34 (C) ; 31, 85 (CH) ; 31, 82 (CH) ; 31, 73 (CH₂) ; 28, 85 (CH₂) ; 28, 62 (CH₂) ; 25, 37 (CH₂) ; 24, 29 (CH₂) ; 21, 60 (CH₃) ; 21, 18 (CH₃) ; 21, 05 (CH₃) ; 20, 95 (CH₂) ; 19, 12 (CH₃) ; 18, 95 (CH₃) ; 12, 22 (CH₃) ; 12, 00 (CH₃).

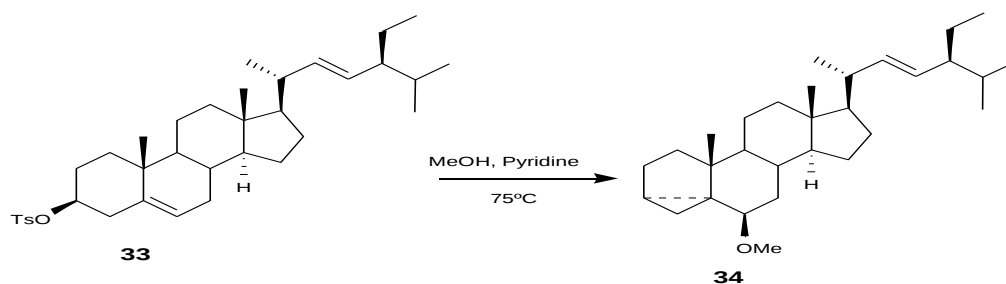
IR (NaCl, cm⁻¹): 2951, 52 ; 2867, 63 ; 2362, 37 ; 2340, 19 ; 1933, 29 ; 1793, 47 ; 1542, 77 ; 1334, 50 et 1187, 94.

SM (IE⁺) ([m/z], %): 566 [M⁺, (10)] ; 565 [M+1, (14)] ; 395 [M-TsO, (100)] ; 394 [M-TsOH, (45)] ; 255 (44) ; 253 (14) ; 161 (15) ; 159 (25).



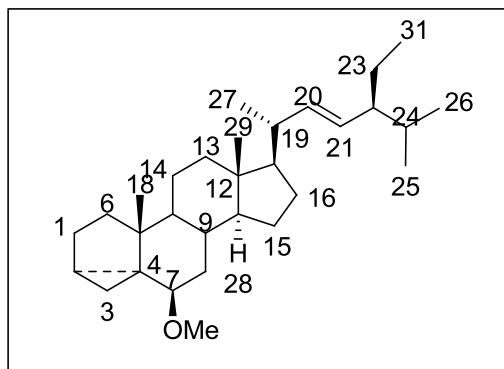


III.44. Préparation de (22E)-3 α ,5-cyclo-6 β -méthoxy-22-estigmastène **34**



A un mélange du composé **33** (1,18 g ; 2,08 mmol) dans de la pyridine (0, 50 mL ; 6, 24 mmol) à température ambiante, du MeOH (12 ml) a été ajouté. Le mélange a été chauffé à 75°C au reflux pendant 8 heures. Après avoir laissé la réaction atteindre la température ambiante, le solvant est éliminé sous vide. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice on obtient le composé qui est une huile incolore

m = 0, 73 g, R = 82, 4%



Huile incolore

$R_f(\text{AcOEt/Hex } 1 : 9) = 0,71$

$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$

PM = 426,72

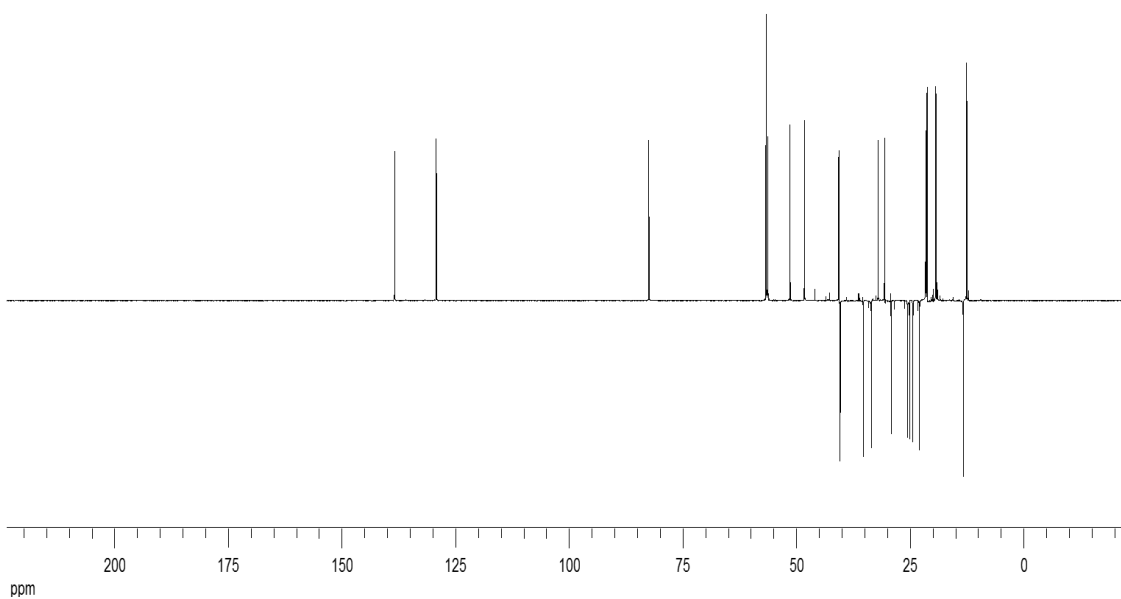
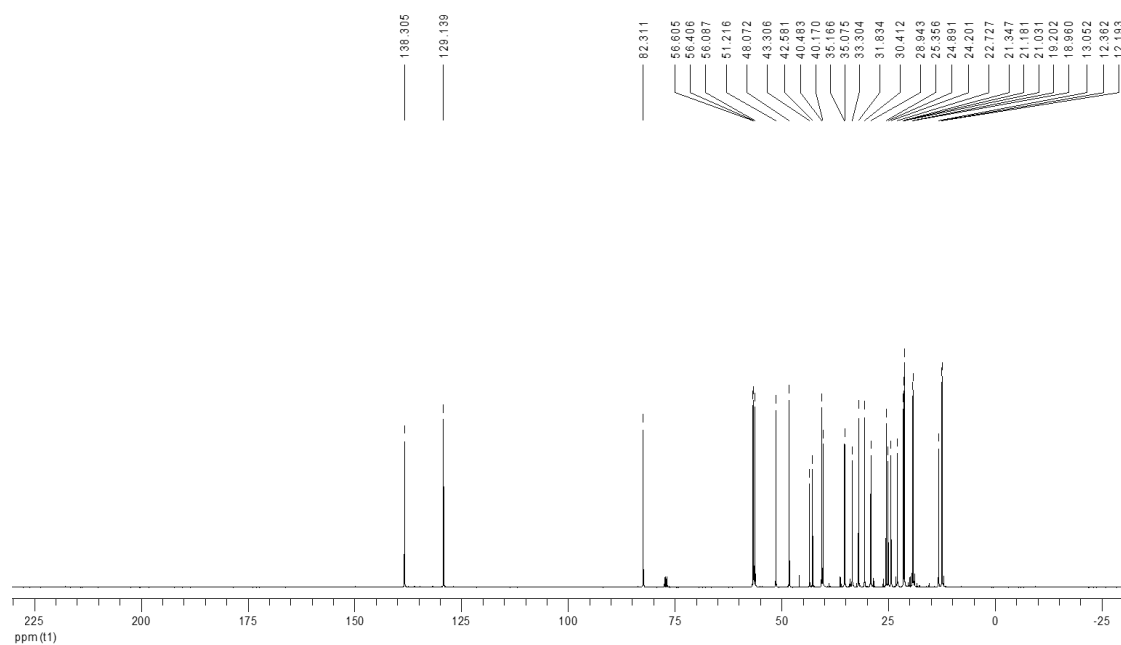
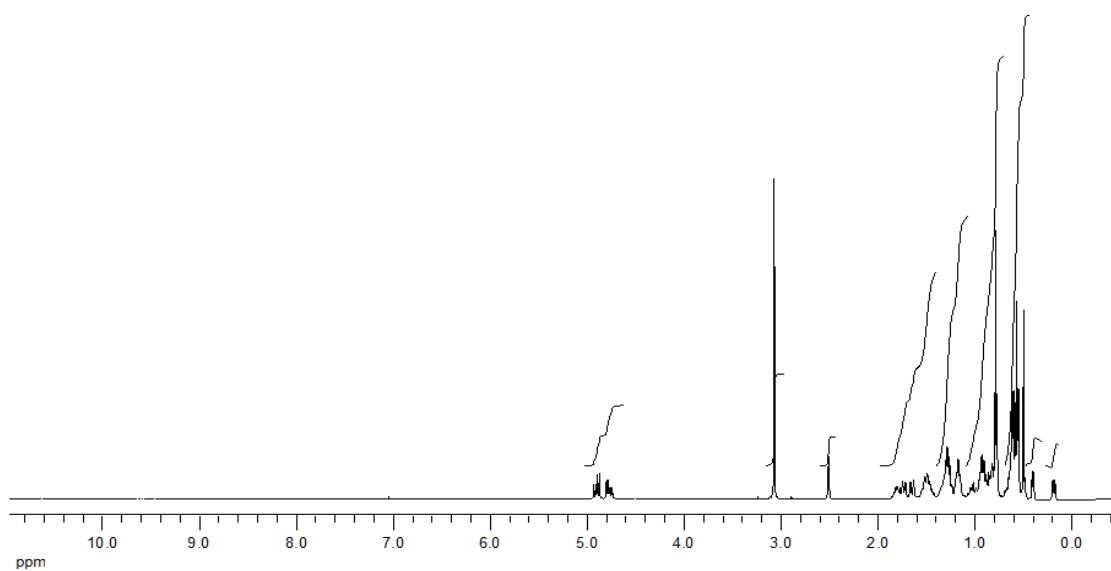
$[\alpha]^{23D} = +10.02$ (c 1.3, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) : 5, 10 (1H, dd, $J=8, 5$ Hz et $J=15, 1$ Hz, H-20) ; 4, 97 (1H, dd, $J=8, 6$ Hz ; $J=15, 1$ Hz ; H-21) ; 3, 28 (3H, s, CH_3O) ; 2, 70 (1H, d, $J=2, 5$ Hz, H-7) ; 0, 98 (3H, s, H-18) ; 0, 97 (3H, d, $J=6, 7$ Hz, H-27) ; 0, 79 (3H, t, $J=6, 5$ Hz, H-25) ; 0, 76 (3H, s, H-19) ; 0, 69 (3H, s, H-18) ; 0, 61 (1H, t, $J = 4, 3$ Hz, H-3) ; 0, 39 (1H, dd, $J=5, 1$ Hz ; $J=7, 9$ Hz ; H-3).

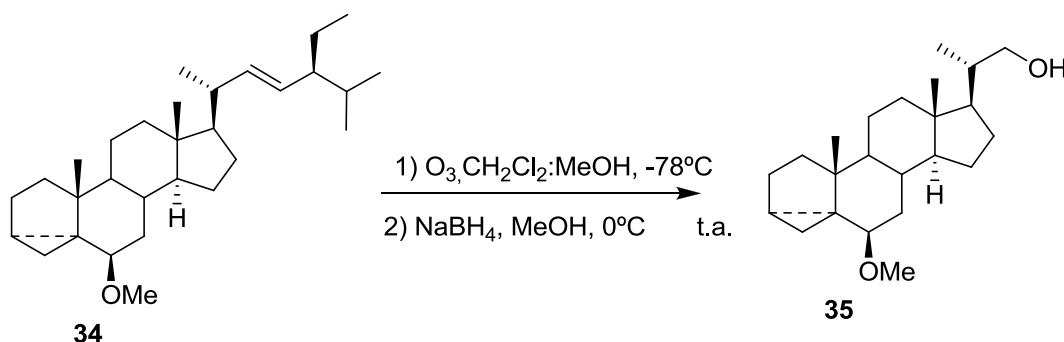
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 138, 30 (CH-22) ; 129, 14 (CH-23) ; 82, 31 (CH-6) ; 56, 61 (CH_3O) ; 56, 41 (CH) ; 56, 09 (CH) ; 51, 22 (CH) ; 48, 07 (CH) ; 43, 31 (C) ; 42, 58 (C) ; 40, 48 (CH) ; 40, 17 (CH_2) ; 35, 17 (C-5) ; 35, 08 (CH_2) ; 33, 30 (CH_2) ; 31, 83 (CH) ; 30, 41 (CH) ; 28, 94 (CH_2) ; 25, 36 (CH_2) ; 24, 89 (CH_2) ; 24, 20 (CH_2) ; 22, 73 (CH_2) ; 21, 35 (CH-3) ; 21, 18 (CH_3) ; 21, 03 (CH_3) ; 19, 20 (CH_3) ; 18, 96 (CH_3) ; 13, 05 (CH_2 -4) ; 12, 36 (CH_3) ; 12, 19 (CH_3).

SM (IE^+) ($[\text{m/z}]$, %): 427 [$\text{M}+1$, (17)] ; 426 [M^+ , (38)] ; 425 [$\text{M}-1$, (100)] ; 395 [$\text{M}-\text{MeO}$, (34)] ; 394 [$\text{M}-\text{MeOH}$, (19)] ; 393 (41) ; 255 (31) ; 253 (40).

PARTIE EXPERIMENTALE

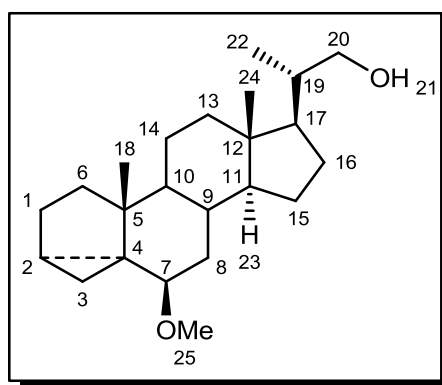


III.45. Préparation de (20R)-3 α ,5-cyclo-20-hydroxymetyl-6 β -métoxy-prégnane **35**



Une solution de **34** (0,66 g ; 1,56 mmol) dans un mélange 2 : 1 de CH_2Cl_2 / MeOH (75 mL) à -78°C a été traitée avec de l'ozone pendant 5 minutes. Après avoir purgé le système avec de l'argon, le mélange a été refroidi à 0°C dans un bain d'eau glacée. On a ajouté par portions du NaBH_4 (0,59 g ; 15,6 mmol) et l'agitation magnétique a été poursuivie en laissant la température augmenter lentement. Après 24 heures, dans la solution a été versé du HCl à 5% (50 mL) refroidi à 0°C et agité 5 minutes. La phase aqueuse a été extraite avec du CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). La fraction organique a été lavée d'abord avec une solution saturée de NaHCO_3 (80 mL) puis avec une solution saturée de NaCl (100 mL). Les portions organiques combinées ont été séchées, filtrées et concentrées. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (phase mobile : 20% de EtOAc / hexane) on obtient le composé une huile incolore.

m = 404 mg, R = 75%



Huile incolore

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_2$

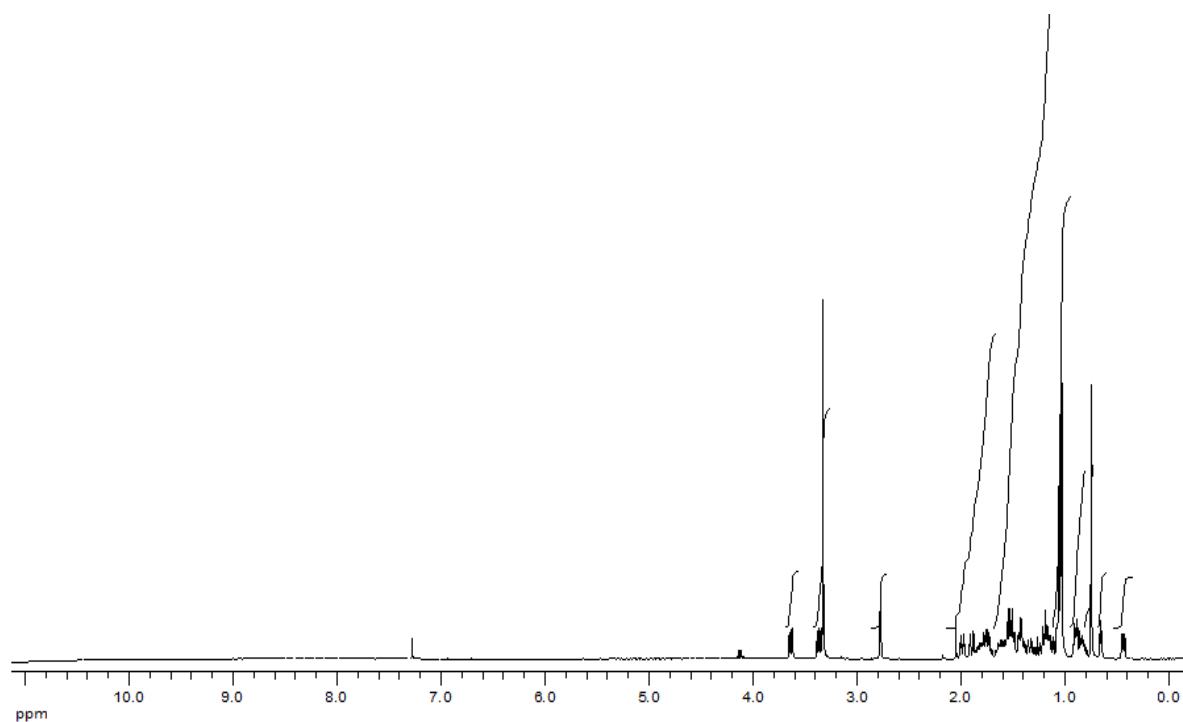
PM = 346,55

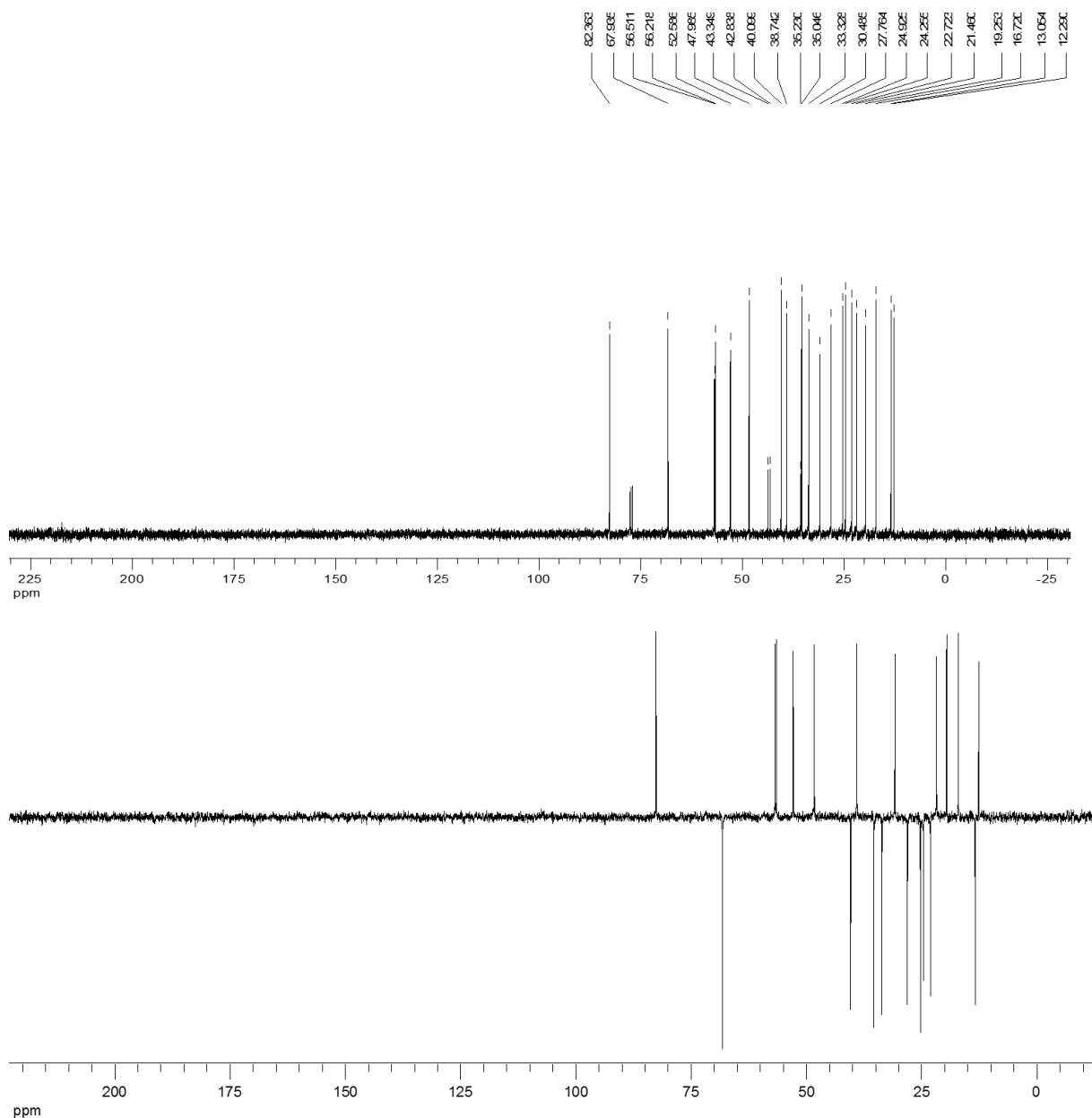
$[\alpha]_D^{23} = +33.53$ (c = 1, 2, CHCl_3)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz,) δ (ppm) : 3, 62 (1H, dd, $J = 3, 2$ et $J = 10, 4$ Hz, **H**-20) ; 3, 35 (1H, dd, $J = 6, 9$ et $J = 10, 4$ Hz, **H**-20) ; 3, 31 (3H, s, CH_3O) ; 2, 76 (1H, t, $J = 2, 6$ Hz, **H**-7) ; 1, 04 (3H, d, $J = 6, 7$ Hz, CH_3 -22) ; 1, 01 (3H, s, CH_3 -18) ; 0, 73 (3H, s, CH_3 -24) ; 0, 64 (1H, t, $J = 4, 3$ Hz, **H**-3) ; 0, 42 (1H, dd, $J = 5, 1$ et $J = 7, 9$ Hz, **H**-3).

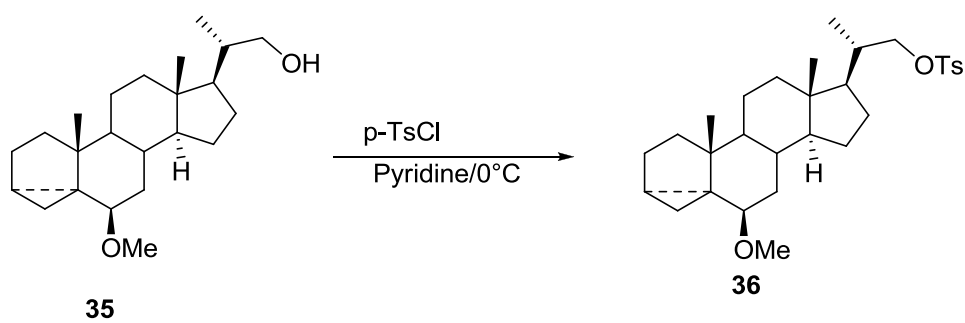
^{13}C -RMN(CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) : 82, 36 (CH -6) ; 67, 93 (CH_2 -22) ; 56, 51 (CH_3O) ; 56, 22 (CH) ; 52, 59 (CH) ; 47, 99 (CH) ; 43, 35 (C) ; 42, 84 (C) ; 40, 10 (CH_2) ; 38, 74 (CH) ; 35, 23 (C-5) ; 35, 05 (CH_2) ; 33, 33 (CH_2) ; 30, 48 (CH) ; 27, 76 (CH_2) ; 24, 92 (CH_2) ; 24, 26 (CH_2) ; 22, 73 (CH_2) ; 21, 46 (CH -3) ; 19, 25 (CH_3) ; 16, 73 (CH_3) ; 13, 06 (CH_2 -4) ; 12, 29 (CH_3).

SM (IE^+) ([m/z], %): 347 [$\text{M}+1$, (8)] ; 346 [M^+ , (32)] ; 332 [$\text{M}+1-\text{CH}_3$, (14)] ; 331 [$\text{M}-\text{CH}_3$, (53)] ; 315 [$\text{M}-\text{CH}_3\text{O}$, (15)] ; 314 [$\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}$, (54)] ; 299 (10) ; 292 (20) ; 291 (100) ; 255 (9) ; 213 (10) ; 105 (23).



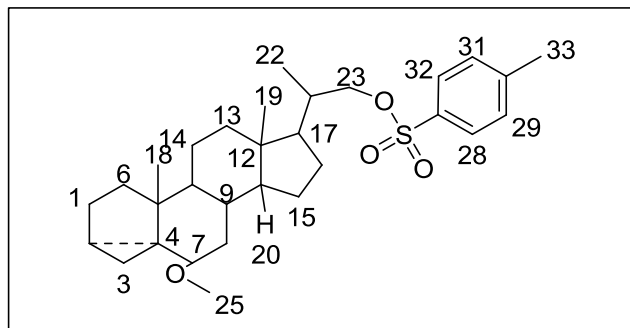


III.46. Préparation du (20S)-6 β -Méthoxy-20-(p-toluènesulfonoxyméthyl)-3 α , 5-cyclo-5 α -prégnane 36



La procédure est identique à celle de la synthèse de **19**. Le produit obtenu est un solide blanc
 $m = 160 \text{ mg}$, $R = 94\%$

Analyses



Solide blanc

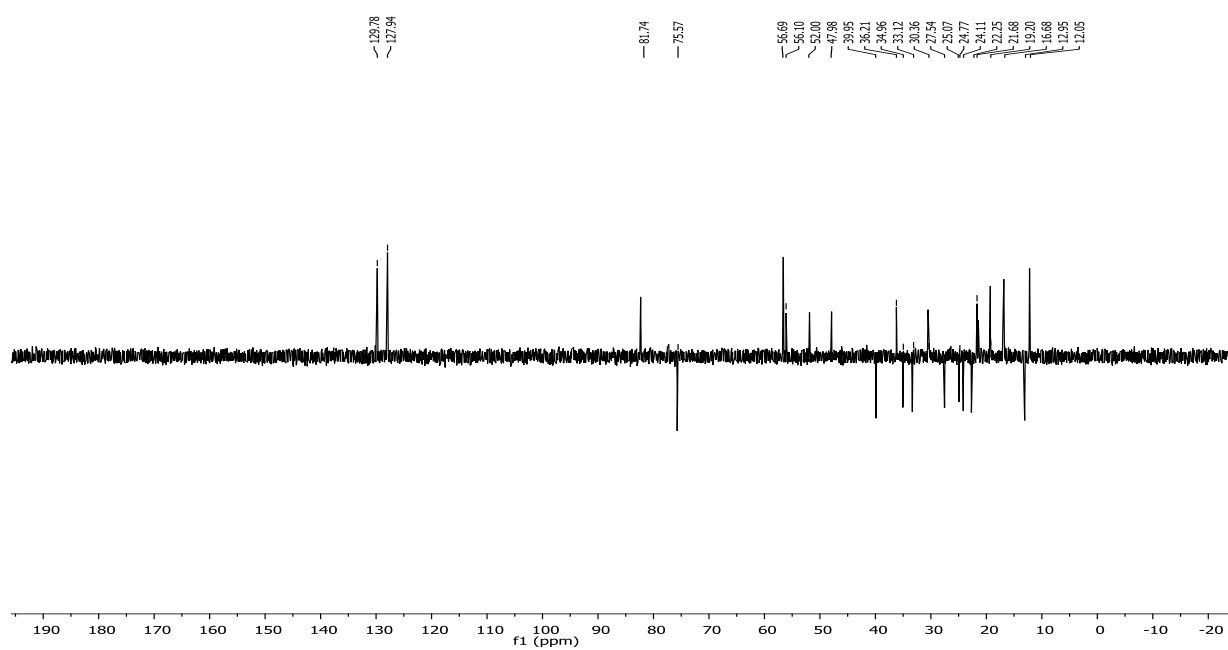
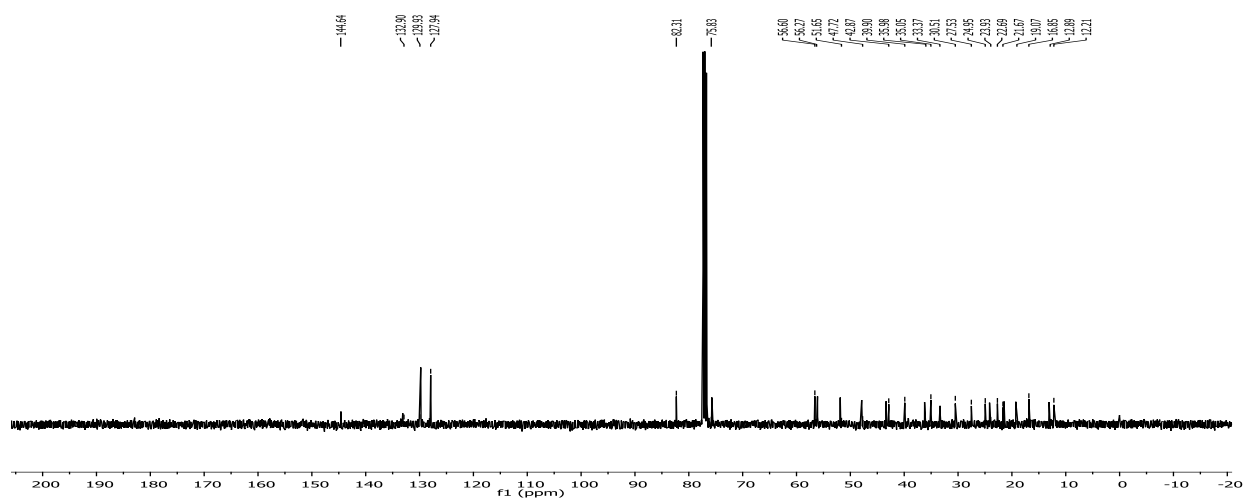
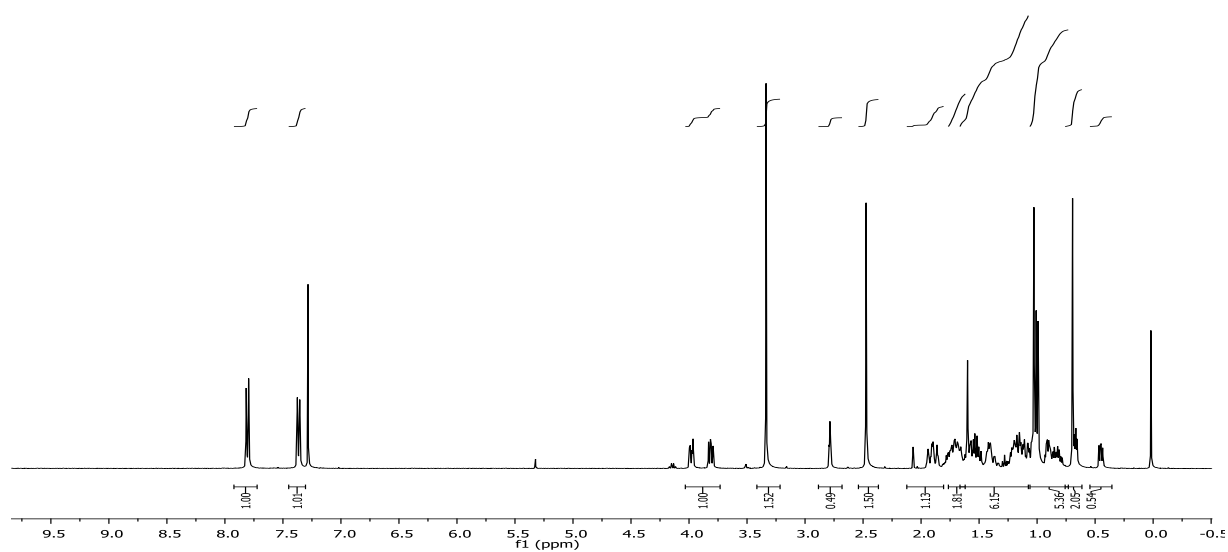
R_f (AcOEt/Hex 3: 7) = 0, 72

$C_{30}H_{44}O_4S$

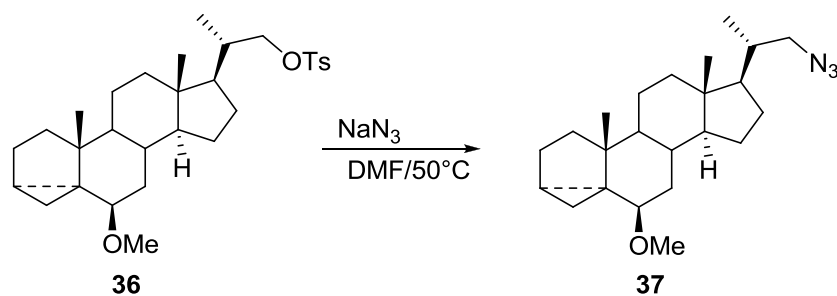
PM = 500, 73

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 81 (2H, d, $J = 8, 3 \text{ Hz}$, H-28) ; 7, 37 (2H, d, $J = 8, 0 \text{ Hz}$, H-29) ; 3, 90 (2H, ddd, $J = 15, 7 ; 9, 2 ; 4, 8 \text{ Hz}$, H-23) ; 3, 34 (3H, s, H-25) ; 2, 79 (1H, t, $J = 2, 7 \text{ Hz}$, H-7) ; 2, 47 (3H, s, H-33) ; 0, 98 (3H, s, H-19) ; 0, 95 (3H, d, $J = 6, 6 \text{ Hz}$, H-22) ; 0, 65 (3H, s, H-18) ; 0, 61 (1H, t, $J = 4, 3 \text{ Hz}$, H-2) ; 0, 40 (2H, dd, $J = 5, 1 \text{ et } J = 7, 9 \text{ Hz}$, H-3).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 144, 64 (C-30) ; 132, 90 (C-27) ; 129, 93 (C-29) ; 127, 94 (C-28) ; 82, 31 (C-7) ; 75, 83 (C-23) ; 56, 60 (C-25) ; 56, 27 (C-11) ; 51, 65 (C-17) ; 47, 72 (C-10) ; 42, 87 (C-12) ; 39, 90 (C-5) ; 35, 98 (C-13) ; 35, 05 (C-6) ; 33, 37 (C-4) ; 30, 51 (C-8) ; 27, 53 (C-21) ; 24, 95 (C-9) ; 23, 93 (C-1) ; 22, 69 (C-16) ; 21, 67 (C-15 et C-33) ; 19, 07 (C-14) ; 16, 85 (C-19) ; 15, 6 (C-22) ; 12, 89 (C-18) ; 12, 21 (C-3).

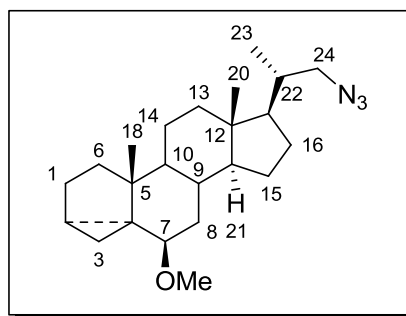


III.47. Préparation du (20S)-6β-Méthoxy-20-(azidométhyl)-3α, 5-cyclo-5α-prégnane **37**



La procédure est identique à celle de la préparation de **19**. Le produit obtenu est un liquide incolore $m = 107,9 \text{ mg}$, $R = 82\%$

Analyses



Liquide incolore

$R_f(\text{AcOEt/Hex } 3 : 7) = 0,76$

$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}$

$\text{PM} = 371,56$

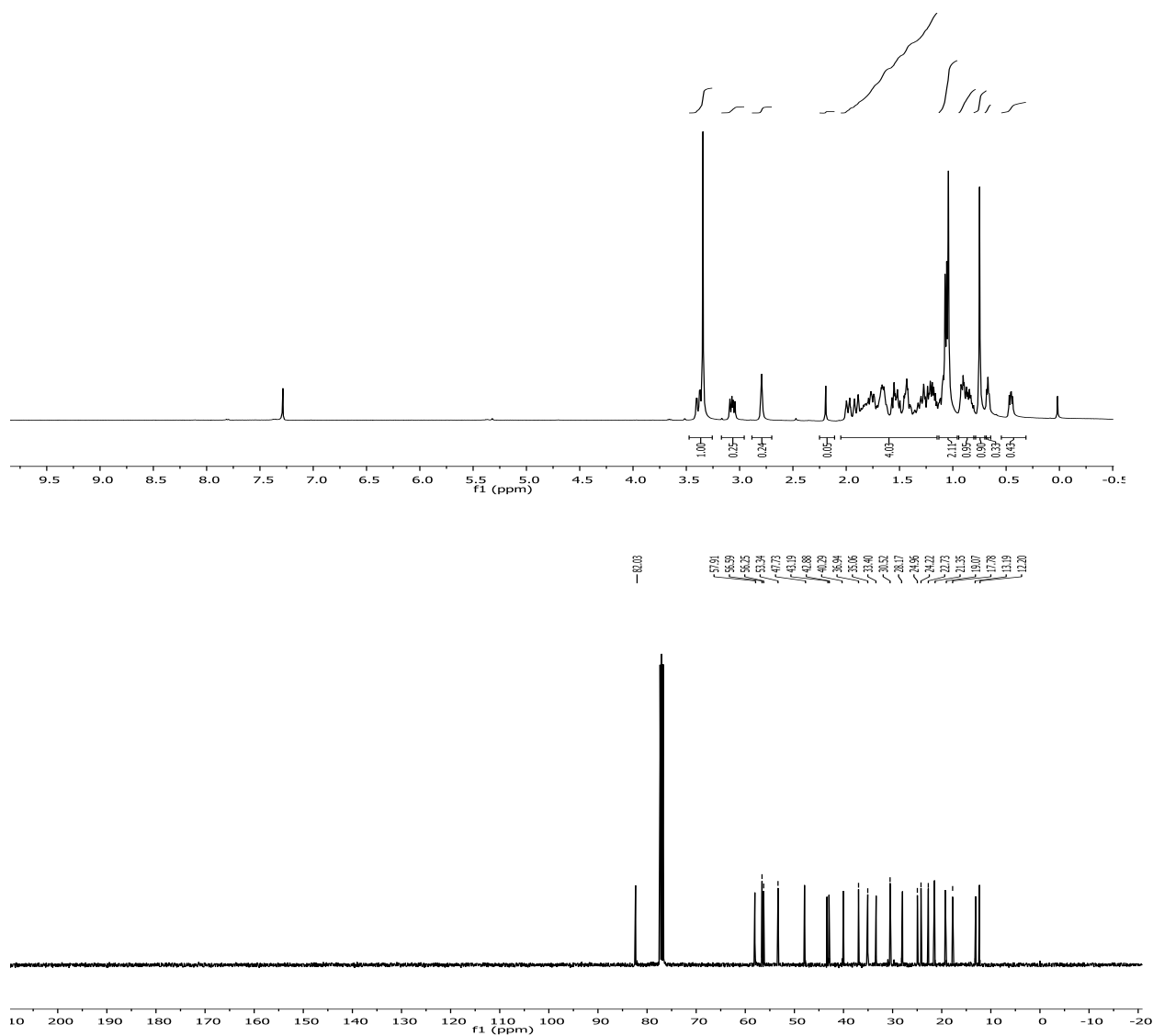
$[\alpha]_D^{22^\circ\text{C}} = 33,72$ (MeOH, $c = 3,76$)

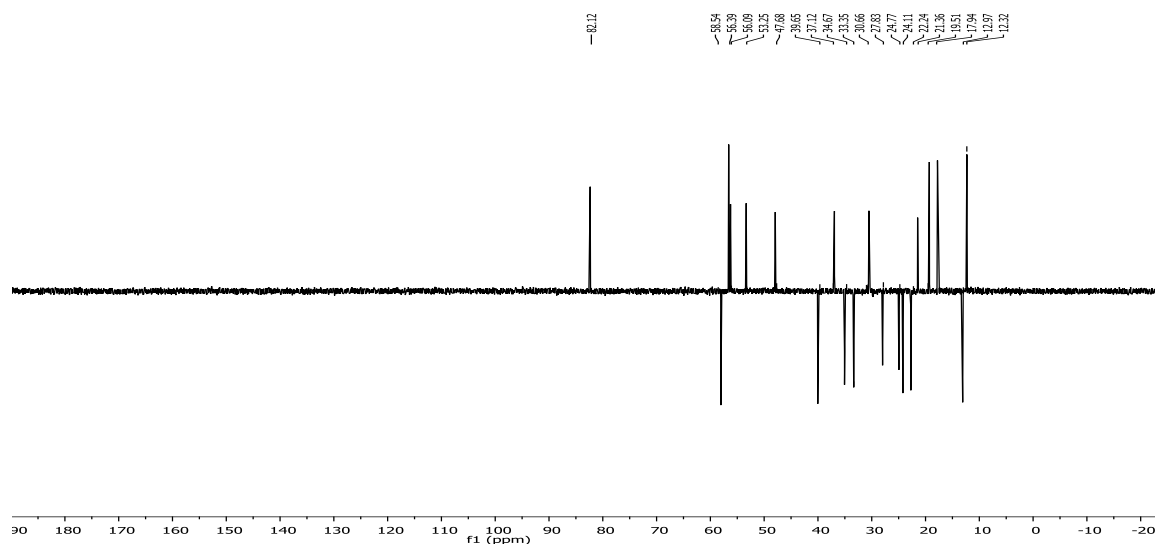
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3,50 (3H, s, OMe) ; 3,24 (1H, dd, $J = 11, 8$; 7,4 Hz, **H**-7) ; 3,09 (2H, ddd, $J = 15, 7$; 9,2 ; 4,8 Hz, **H**-24) ; 0,98 (3H, s, **H**-20) ; 0,95 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, **H**-23) ; 0,65 (3H, s, **H**-18) ; 0,61 (1H, t, $J = 4,3$ Hz, **H**-22) ; 0,40 (1H, dd, $J = 5,1$ et $J = 7,9$ Hz, **H**-3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 82,03 (**C**-7) ; 57,91 (**C**-24) ; 56,59 (**C**-19) ; 56,25 (**C**-11) ; 53,34 (**C**-17) ; 47,73 (**C**-10) ; 43,19 (**C**-12) ; 42,88 (**C**-5) ; 40,29 (**C**-13) ; 36,94

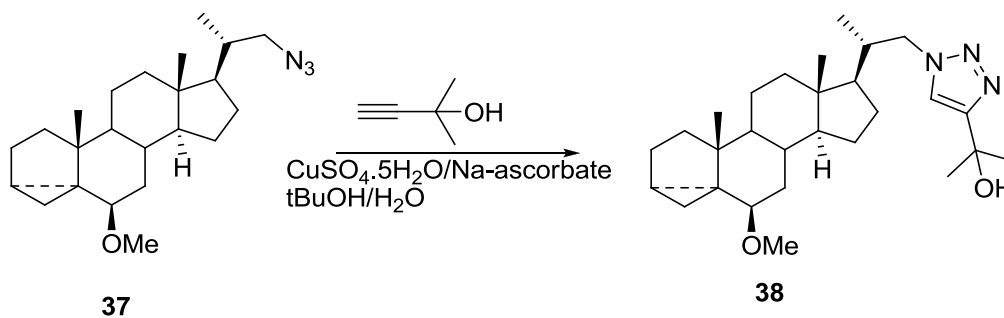
(C-6) ; 35, 06 (C-4) ; 33, 40 (C-8) ; 30, 52 (C-22) ; 28, 17 (C-9) ; 24, 96 (C-1) ; 24, 22 (C-16) ; 22, 73 (C-15) ; 21, 35 (C-14) ; 19, 07 (C-20) ; 17, 78 (C-23) ; 13, 19 (C-18) ; 12, 20 (C-3).

SM (IE⁺) ([m/z], %): 312, 27 (42) ; 663, 45 (9) ; 683, 56 (100).





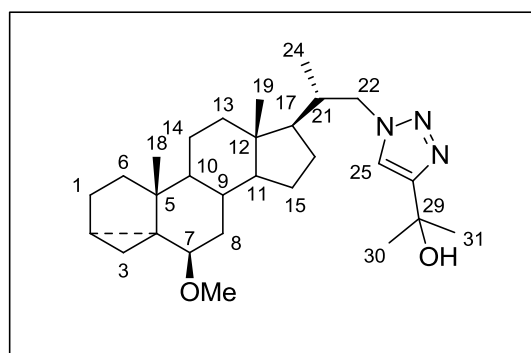
III.48. Préparation du (20S)-6β-Méthoxy-20-[(1-méthyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-ol]-3α,5-cyclo-5α-prégnane **38**



La procédure est identique à celle du composé **11a**. Le produit obtenu est un solide blanc.

m = 138, 5 mg, R = 90%

Analyses



Solide blanc

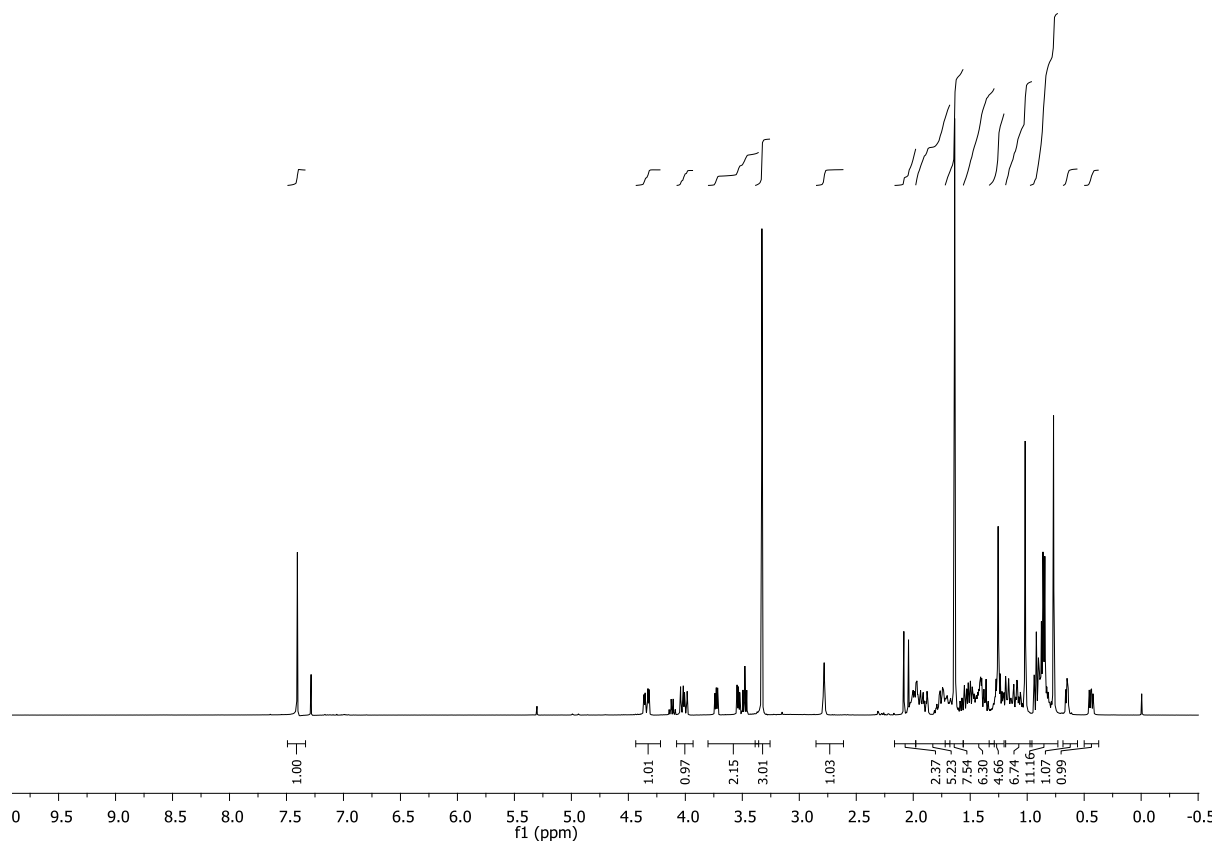
R_f (AcOEt/Hex 1 : 1) = 0, 26

$C_{28}H_{45}N_3O_2$

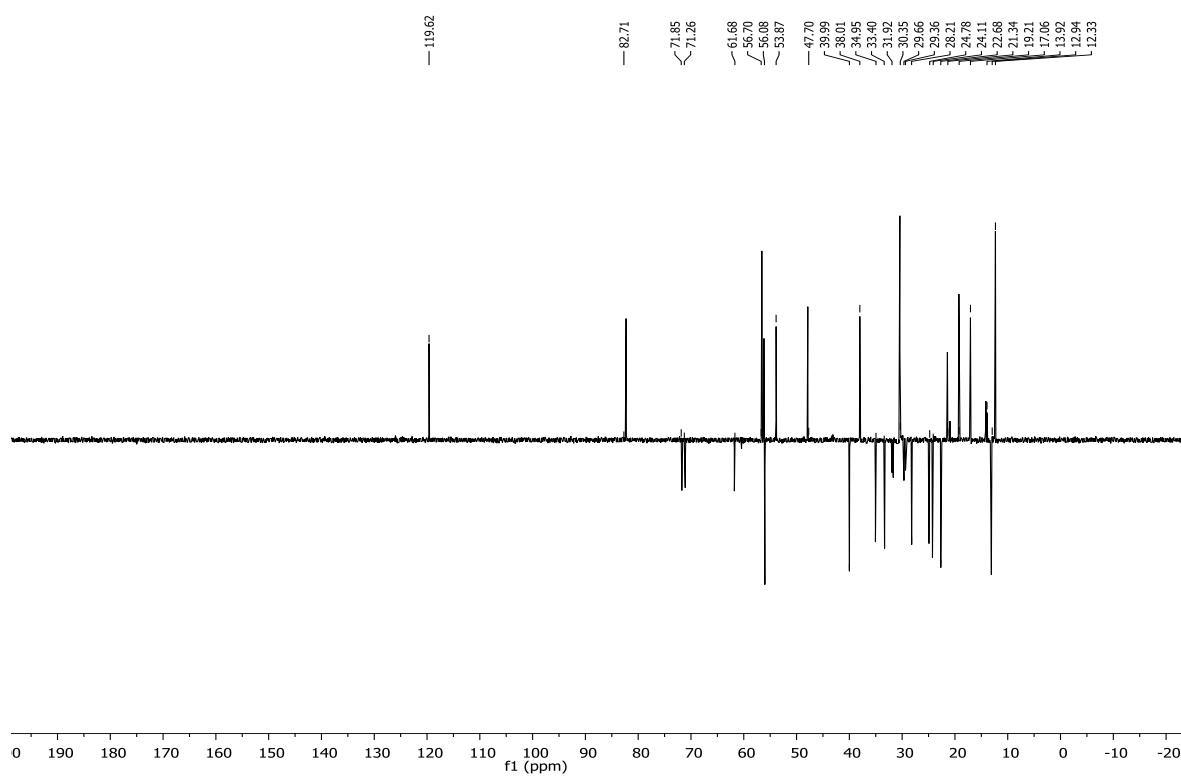
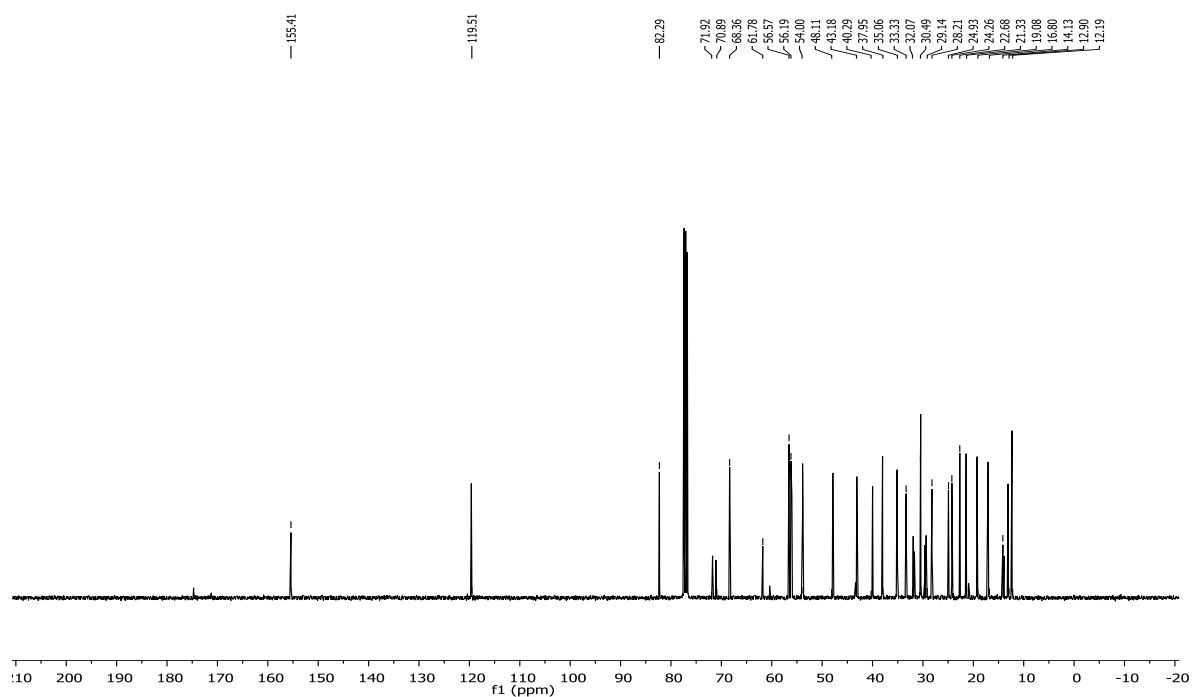
PM = 455, 67

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7, 40 (1H, s, **H-25**) ; 3, 71 (2H, dt, $J = 31, 5$; 14, 4 Hz, **H-22**) ; 3, 33 (3H, s, OCH_3) ; 2, 78 (1H, t, $J = 2, 7$ Hz, **H-7**) ; 1, 69 (6H, s, **H-30**) ; 1, 25 (3H, s, **H-18**) ; 1, 01 (3H, s, **H-19**) ; 0, 61 (1H, t, $J = 4, 3$ Hz, **H-21**) ; 0, 40 (1H, dd, $J = 5, 1$ et $J = 7, 9$ Hz, **H-3**).

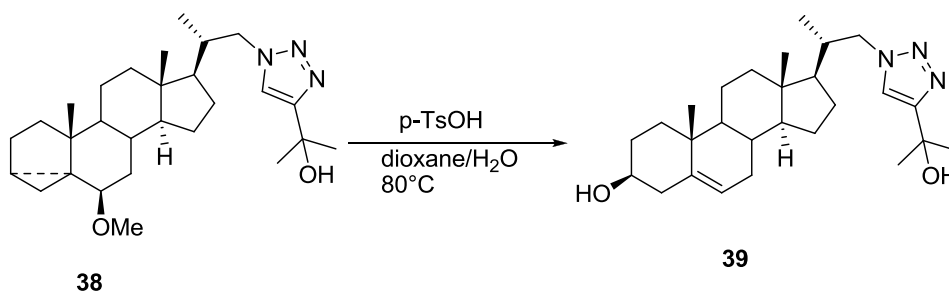
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 155, 41 (**C-27**) ; 119, 51 (**C-26**) ; 82, 29 (**C-7**) ; 71, 92 (**C-30**) ; 70, 89 (OCH_3) ; 68, 36 (**C-11**) ; 61, 78 (**C-17**) ; 56, 57 (**C-24**) ; 56, 19 (**C-10**) ; 54, 00 (**C-12**) ; 48, 11 (**C-5**) ; 43, 18 (**C-6**) ; 40, 29 (**C-4**) ; 37, 95 (**C-8**) ; 35, 06 (**C-31**) ; 33, 33 (**C-1**) ; 32, 07 (**C-16**) ; 30, 49 (**C-22**) ; 29, 14 (**C-15**) ; 24, 93 (**C-14**) ; 24, 26 (**C-2**) ; 22, 68 (**C-23**) ; 21, 33 (**C-20**) ; 12, 90 (**C-18**) ; 12, 19 (**C-3**).



PARTIE EXPERIMENTALE



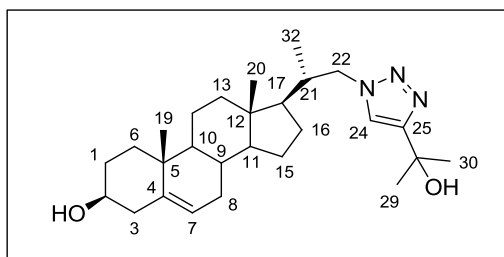
III.49. Préparation du (20S)-[(1-Méthyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-ol]-3 β ,5-pregnene **39**



L'alcool est dissout dans un mélange dioxane/eau 4 : 1 et du para hydroxytosylate (4, 5 mg ; 0, 023 mmol) est ajouté dans le mélange. Celui-ci est agité à 80°C pendant 3h puis laisser refroidir à la température ambiante. On ajoute de l'eau et on extrait avec du dichlorométhane. Le produit est purifié sur colonne de silice avec comme éluant CH₂Cl₂. Le produit obtenu est un solide blanc.

m = 99, 8 mg ; R = 98%

Analyses



Solide blanc

Pf = 231-233°C

R_f (AcOEt/MeOH 9:1) = 0,71

C₂₇H₄₃N₃O₂

PM = 441,65

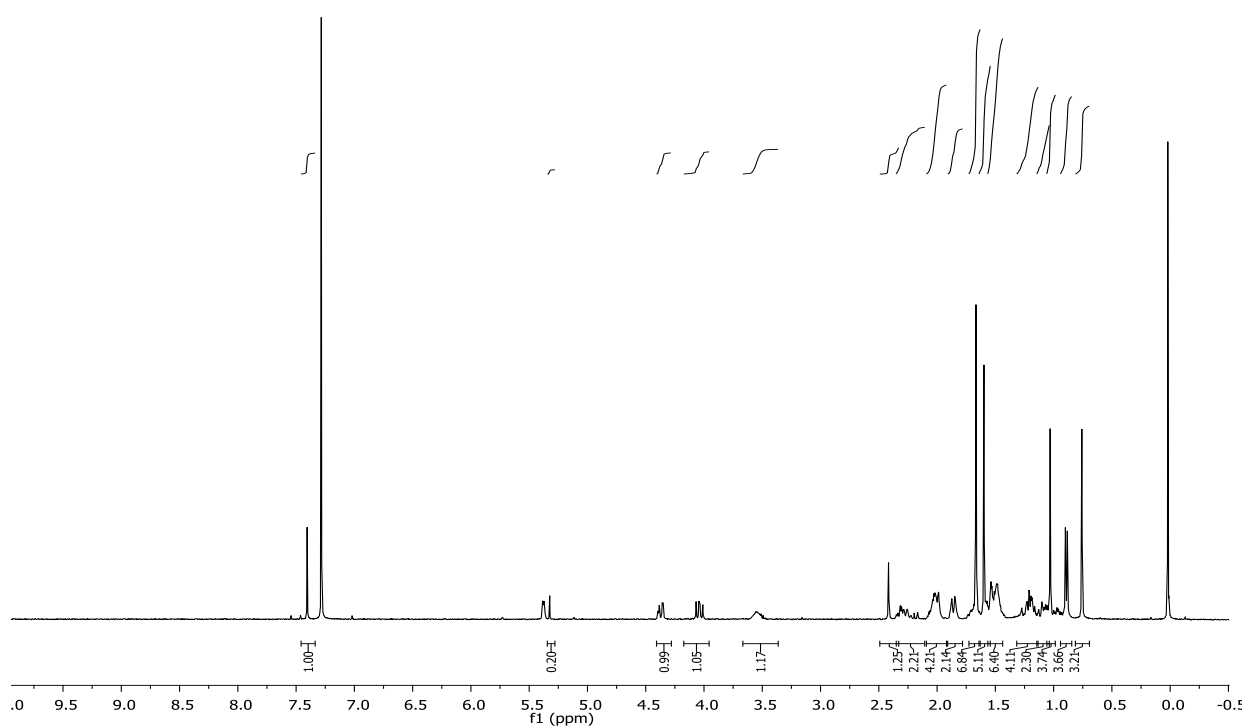
$[\alpha_D]^{22^\circ\text{C}} = -8,2$ (MeOH, c = 0,74)

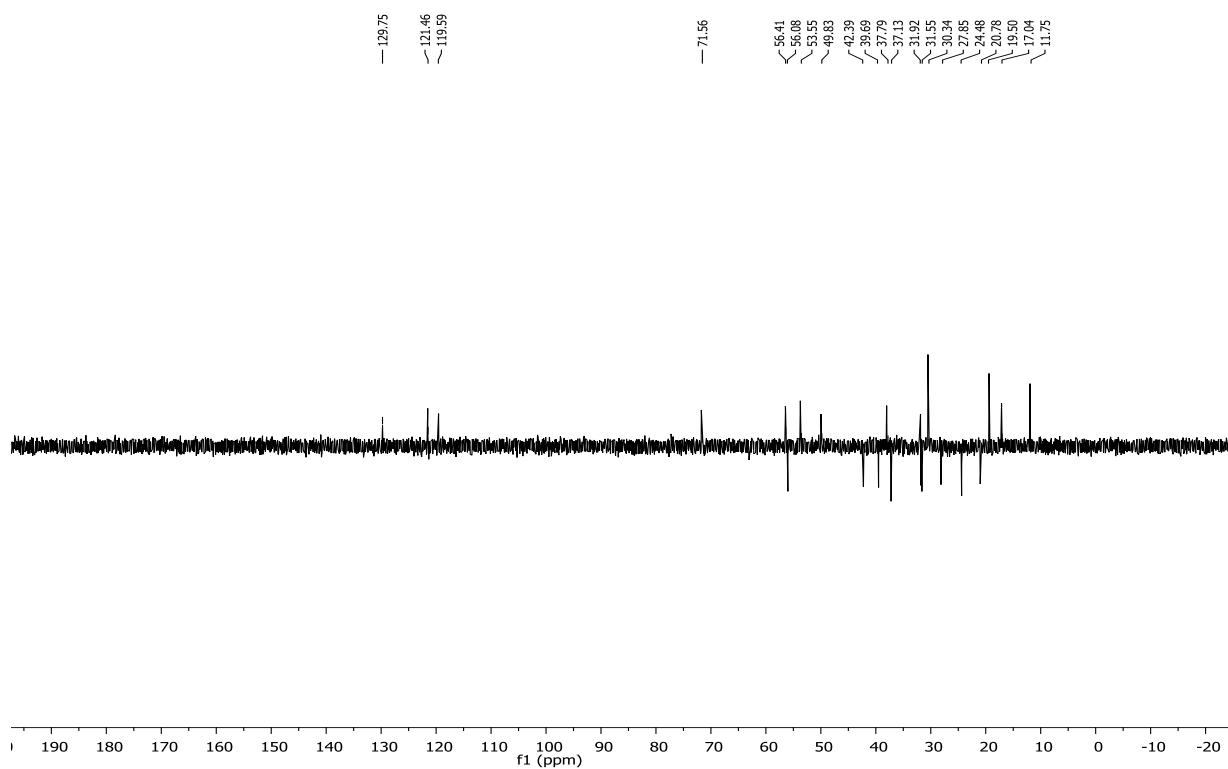
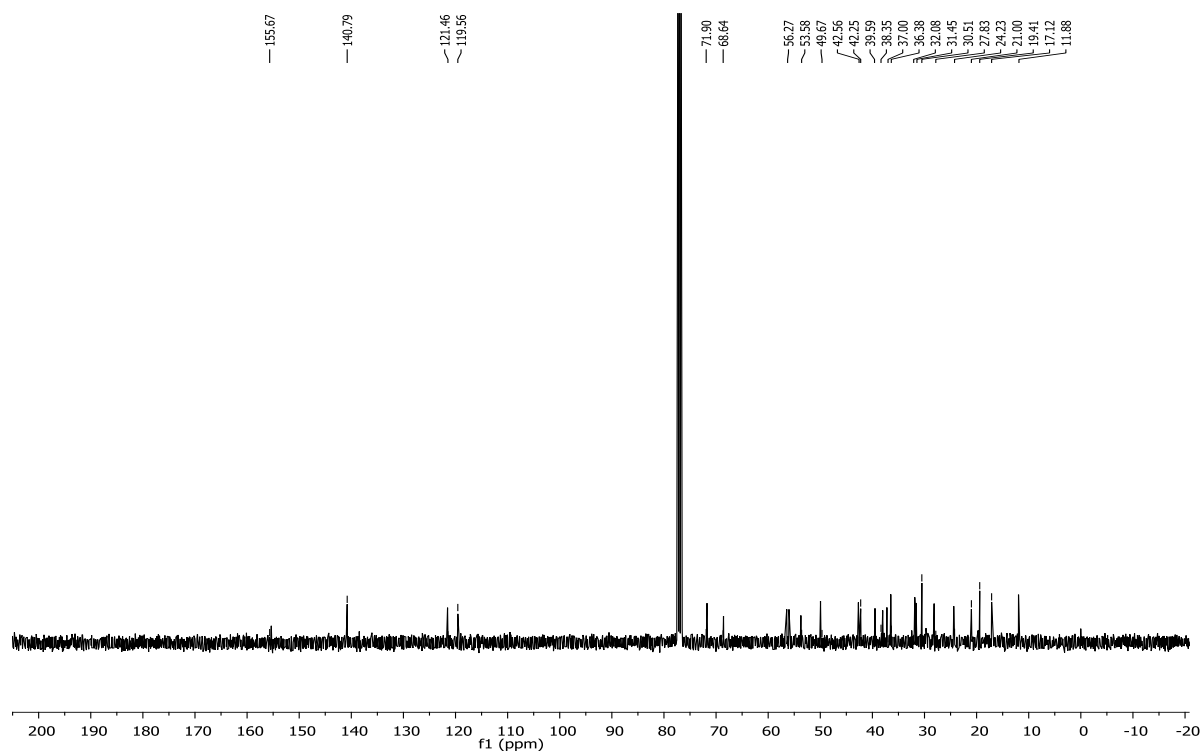
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7,41 (1 H, s, **C**-24), 5,38 (1 H, d, $J = 5,3$ Hz, **H**-7), 4,37 (1H, dd, $J = 3,6; 13,6$ Hz, **H**-22), 4,04 (1 H, dd, $J = 9,4 ; 13,6$ Hz, **H**-22), 3,52 (1 H, m, **H**-2), 2,42 (1 H, s, OH), 2,38–2,21 (2 H, m), 2,10–1,94 (4 H, m), 1,86 (2 H, d, $J = 9,8$ Hz), 1,67 [6 H, s, (CH₃)₂COH], 1,58–1,45 (6 H, m), 1,31–1,05 (6 H, m), 1,03 (s, 3 H, **H**-20), 1,01–0,91 (m, 2 H), 0,89 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz, **H**-32), 0,76 (3 H, s, **H**-19).

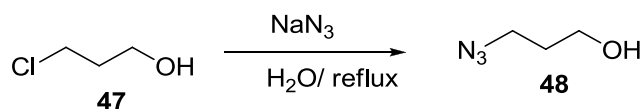
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 155,36 (NC=CH), 140,79 (C-5), 121,52 (CH-6), 119,55 (CH-N), 71,74 (CH-3), 68,58 (C-OH), 56,45 (CH-14), 56,00 (CH_2 -32), 53,73 (CH-17), 49,97 (CH), 42,69 (C-12), 42,26 (CH_2), 39,51 (CH_2), 38,03 (CH), 37,22 (CH_2), 36,48 (C-10), 31,87 (CH), 31,83 (CH_2), 31,62 (CH_2), 30,52 [$(\text{CH}_3)_2\text{COH}$], 28,15 (CH_2), 24,39 (CH_2), 21,01 (CH_2), 19,40 (CH_3), 17,12 (CH_3), 11,95 (CH_3).

SM (IE^+) ([m/z], %): 442, 34245 (M+1, 100) ; 443, 34587 (27).

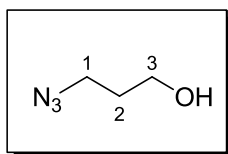
MS (IE^+): 442, 3424 Calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_2$; trouvée 442, 3428.





III.50. Préparation de 3-azidopropan-1-ol 48

A une dissolution de NaN₃ (5, 82 g, 89, 6 mmol, 2equiv) dans 70 mL d'eau est ajoutée par portions de 3-chloropropanol (3.00 mL, 44, 8mmol, 1equiv). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 h, puis refroidi à température ambiante, extrait au CH₂Cl₂ (80 mL x 3). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec Na₂SO₄, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit final 3-azidopropanol 47 est obtenu propre sans aucune autre purification. Liquide incolore m = 2, 37 g, 98 %

Analyses

Liquide incolore

$R_f(\text{AcOEt/hexane } 3:7) = 0.46$

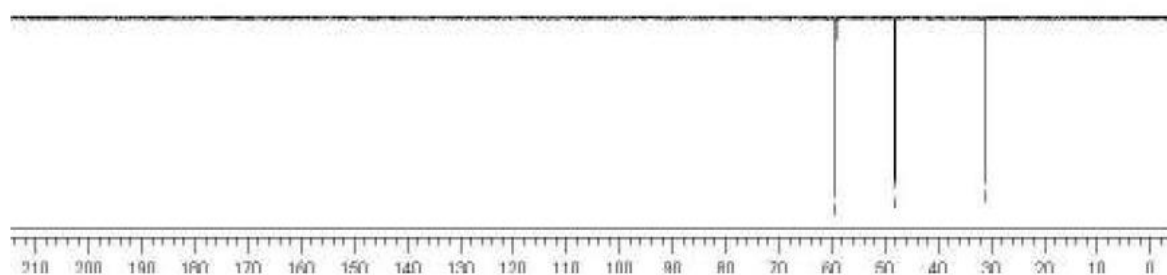
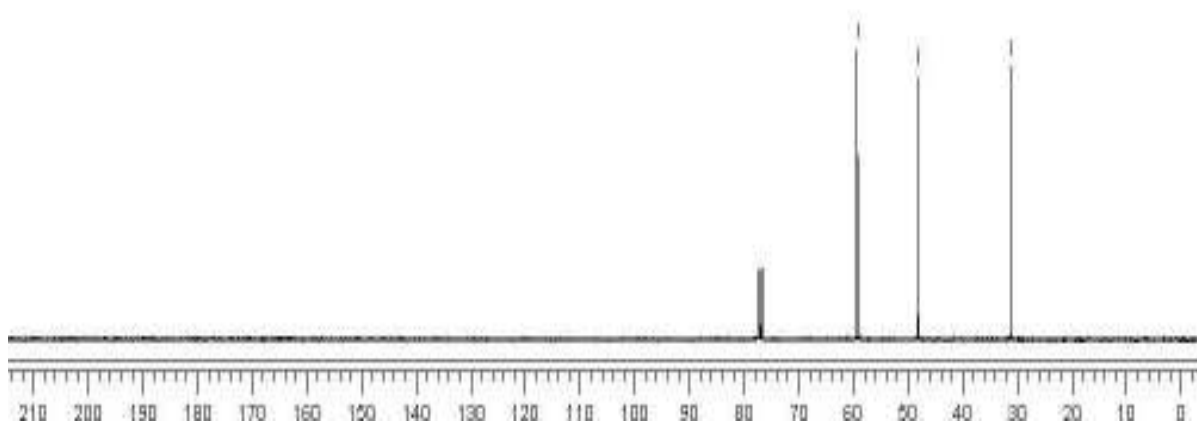
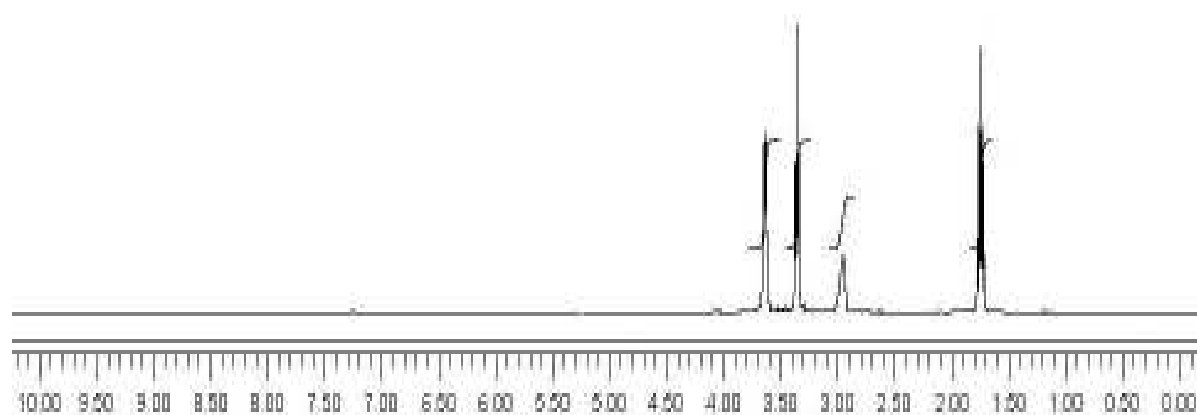
$\text{C}_3\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$

PM = 101,11

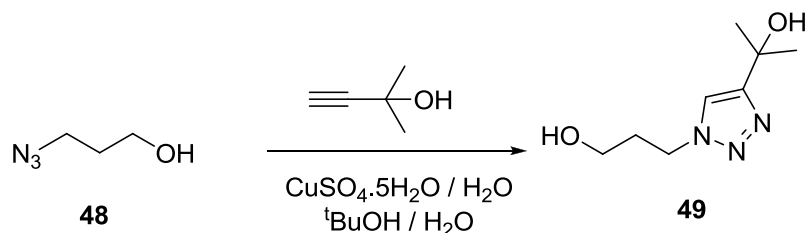
¹H-RMN (CDCl₃, δ (ppm)): 3,63 (2H, q, J = 5,07, H-1); 3,35 (2H, t, J = 6,66, H-3); 2,95 (1H, s, OH); 1,74 (2H, m, H-2).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ (ppm)): 59, 30 (C-1); 48, 14 (C-3); 31, 22 (C-2).

MS (IE+) (m/z, %): 86.06 ([C₃H₆ON₂]⁺, 100).

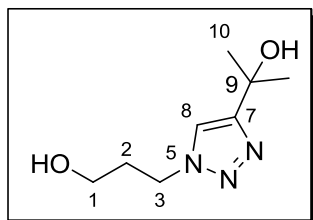


III.51. Préparation de 3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) propan-1-ol **49**



Le protocole est identique à celui de la synthèse du composé **11a**. Après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant (MeOH / CH₂Cl₂, 5:95), une huile jaune est obtenue.

m = 10.15 g, 54 %



Huile jaune

R_f (MeOH / CH₂Cl₂ 2:8) = 0, 44

C₈H₁₅N₃O₂

PM = 185, 22

¹H-RMN (CDCl₃, δ (ppm)): 7, 53 (1H, s, H-8); 4, 43 (2H, t, J = 6, 74 Hz, H-1); 3, 57 (2H, t, J = 5, 77, H-3); 2, 06 (2H, q, J = 6, 14 Hz, H-2); 1, 58 (6H, s, H-10).

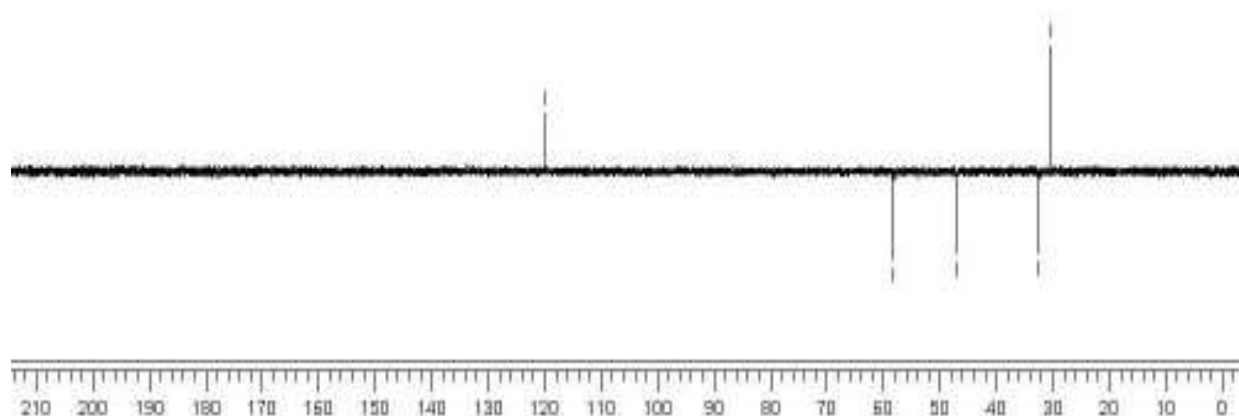
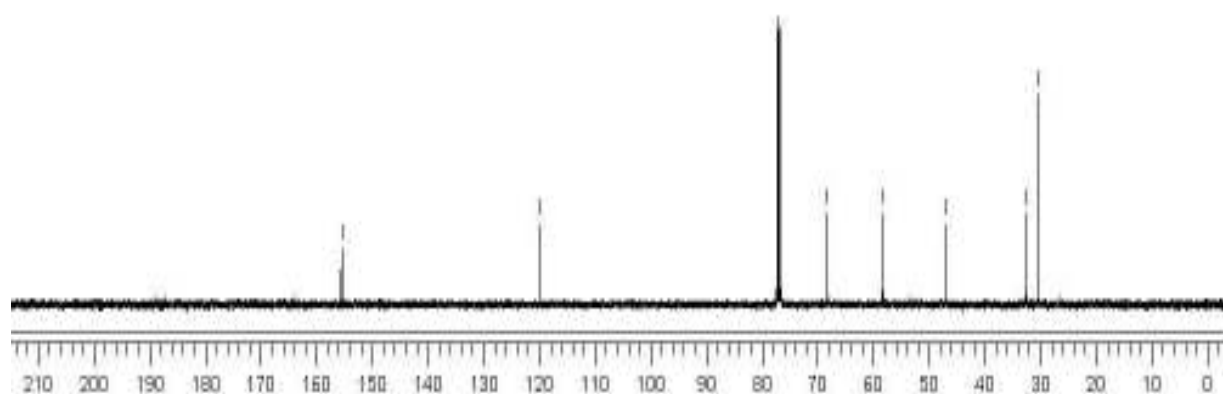
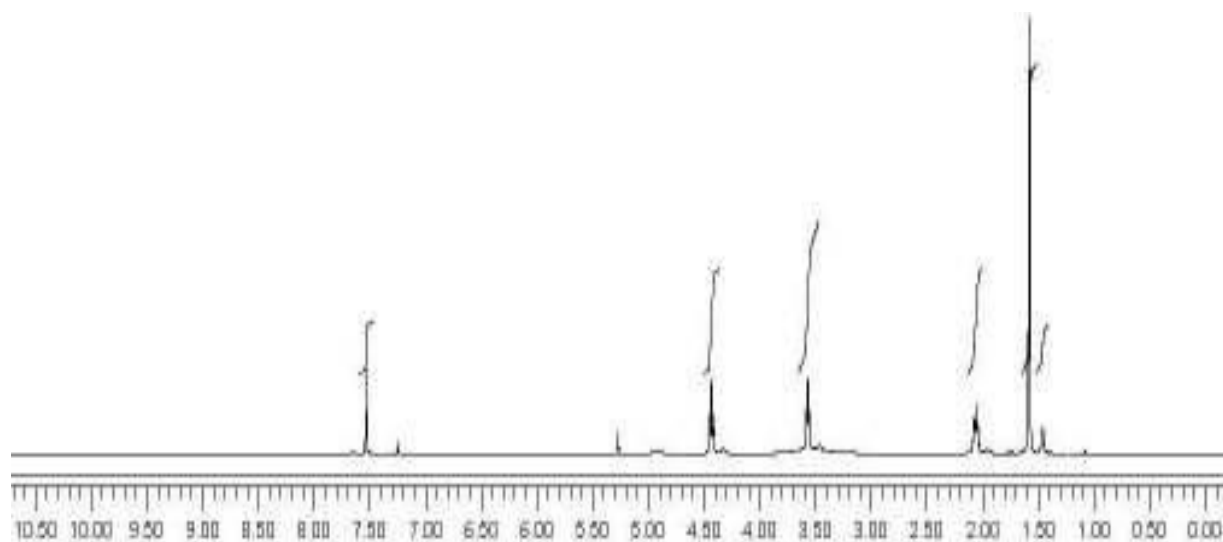
¹³C-RMN (CDCl₃, δ (ppm)): 155, 53 (C-7); 120, 07 (C-8); 68, 30 (C-9); 58, 36 (C-1); 46, 91 (C-3); 32, 56 (C-2); 30, 28 (C-10).

IR (CDCl₃, ν (cm⁻¹)): 2918; 2850; 2361; 1734; 1456; 1374; 1217; 993; 772; 418.

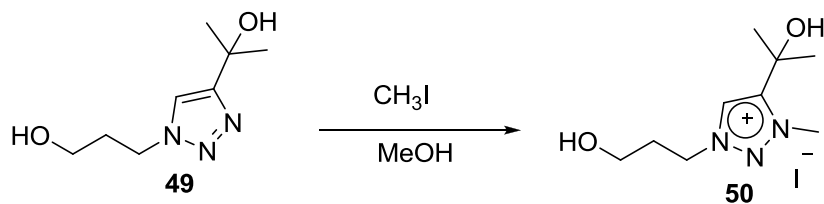
MS (IE⁺) (m/z, %) 175, 03 (7); 185, 07 (14); 186, 12 ([M + H]⁺, 91); 208, 1 ([M + Na]⁺, 94);

201.04 ([C₉H₁₉N₃O₂]⁺, 100).

MS (IE⁺): 185, 2236 Calculée pour C₈H₁₅N₃O₂; trouvée 185, 1163.

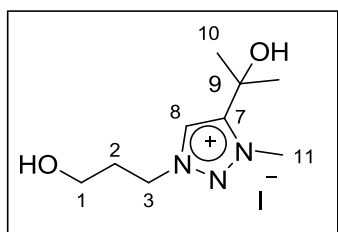


III.52. Préparation d'iodure de 3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-méthyl-1H-1,2,3-triazolium-1-yl) propan-1-ol **50**



La procédure est identique a celle de la synthèse du composé 58. Le liquide ionique 50 est obtenu. Huile jaune (m = 20.90 g ; 83 %).

Analyses



Huile jaune

$C_9H_{18}IN_3O_2$

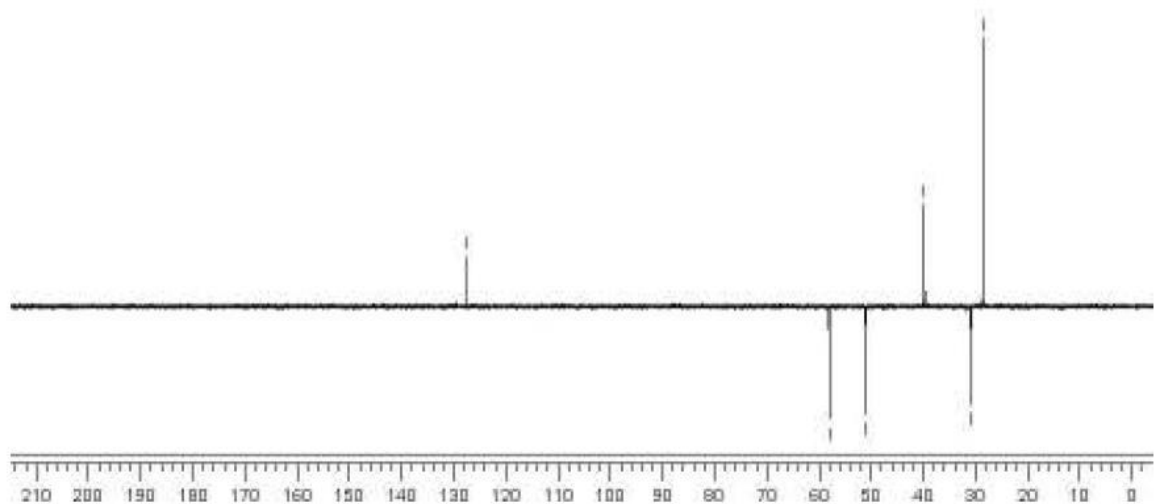
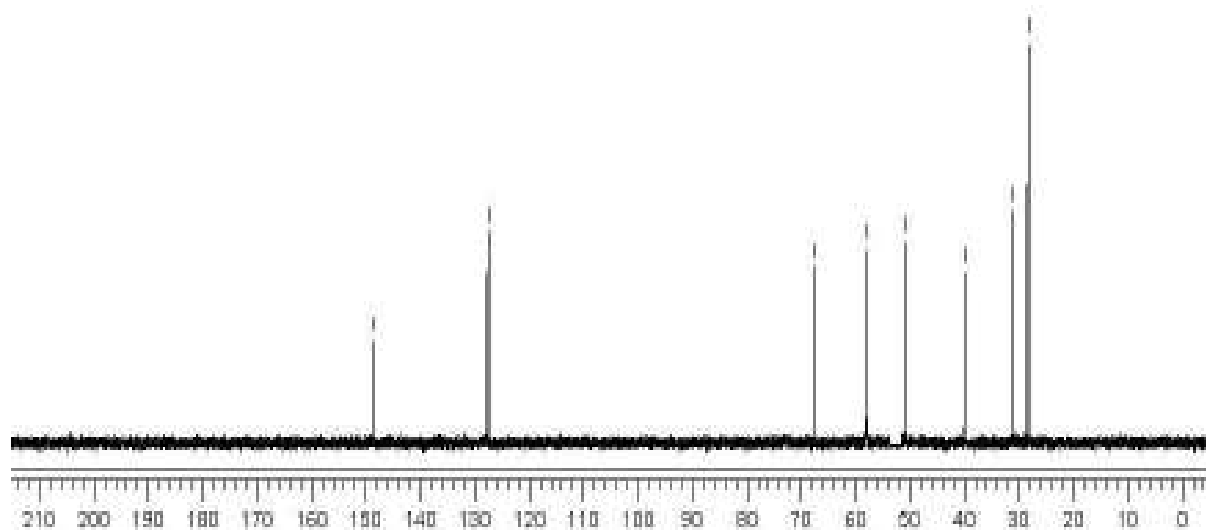
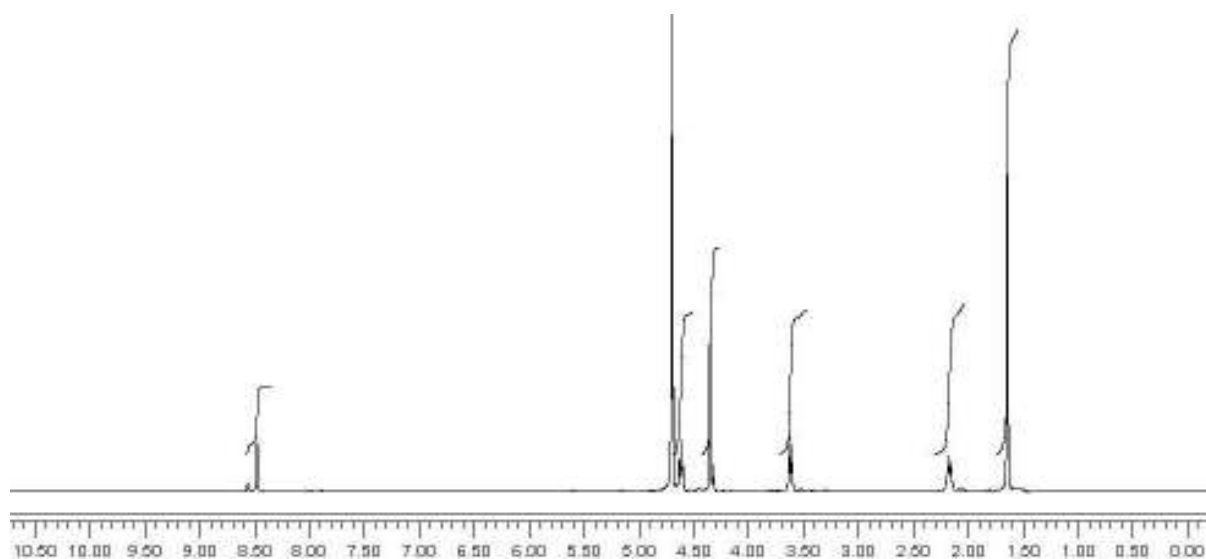
PM = 327,16

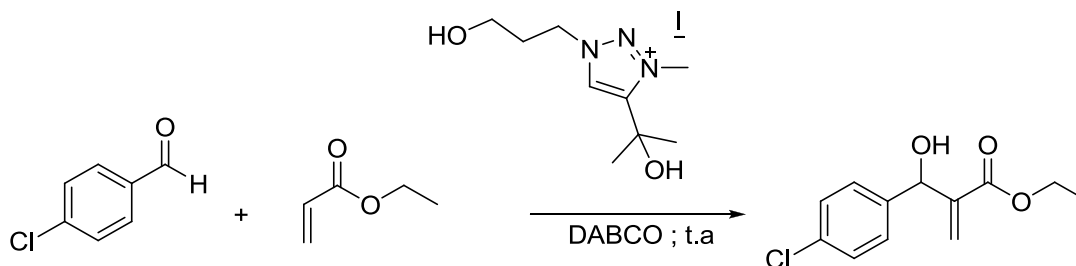
1H -RMN ($CDCl_3$, δ (ppm)): 8, 48 (1H, s, **H**-8); 4, 62 (2H, t, $J = 7, 04$ Hz, **H**-1); 4, 35 (3H, s, **H**-11); 3, 62 (2H, t, $J = 5, 91$ Hz, **H**-3); 2, 20 – 2, 14 (2H, m, **H**-2); 1, 65 (6H, s, **H**-10).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, δ (ppm)): 148, 54 (**C**-7); 127, 63 (**C**-8); 67, 45 (**C**-9); 58, 03 (**C**-1); 50, 95 (**C**-3); 39, 98 (**C**-11); 30, 88 (**C**-2); 28, 36 (**C**-10).

IR($CDCl_3$, ν (cm^{-1})): 2925; 1635; 1567; 1460; 1371; 1312; 1236; 1195; 1060; 967; 861; 633; 541.

MS (ESI) (m/z, %): ESI^+ 527.18 (2cations + 1anion, 10); 200.14 (cation, 100).

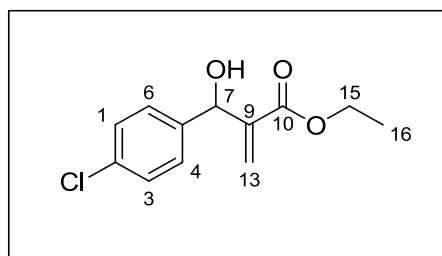


III.53. Synthèse d'éthyl 2-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)acrylate **55**

Dans un ballon séché, parachloro benzaldéhyde (140 mg, 1,00 mmol) et de DABCO (230 mg, 2,01 mmol) ont été dissous dans le liquide ionique (0,1 mL) purgé avec de l'argon. L'éthyle acrylate (0,22 mL ; 2,01 mmol) a été ensuite ajouté au mélange. Le mélange homogène a été agité à la température ambiante, et la réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince pendant 5 heures. A l'issue de la réaction, le mélange a été concentré. La purification a été faite par flash chromatographie sur colonne de silice ce qui donne le composé souhaité. Le produit obtenu est un liquide incolore.

m = 193,1 mg ; R = 80, 23%

Analyses



Liquide incolore

R_f (AcOEt/ Hex 3 : 7) = 0,60

$C_{12}H_{13}ClO_3$

PM = 240,68

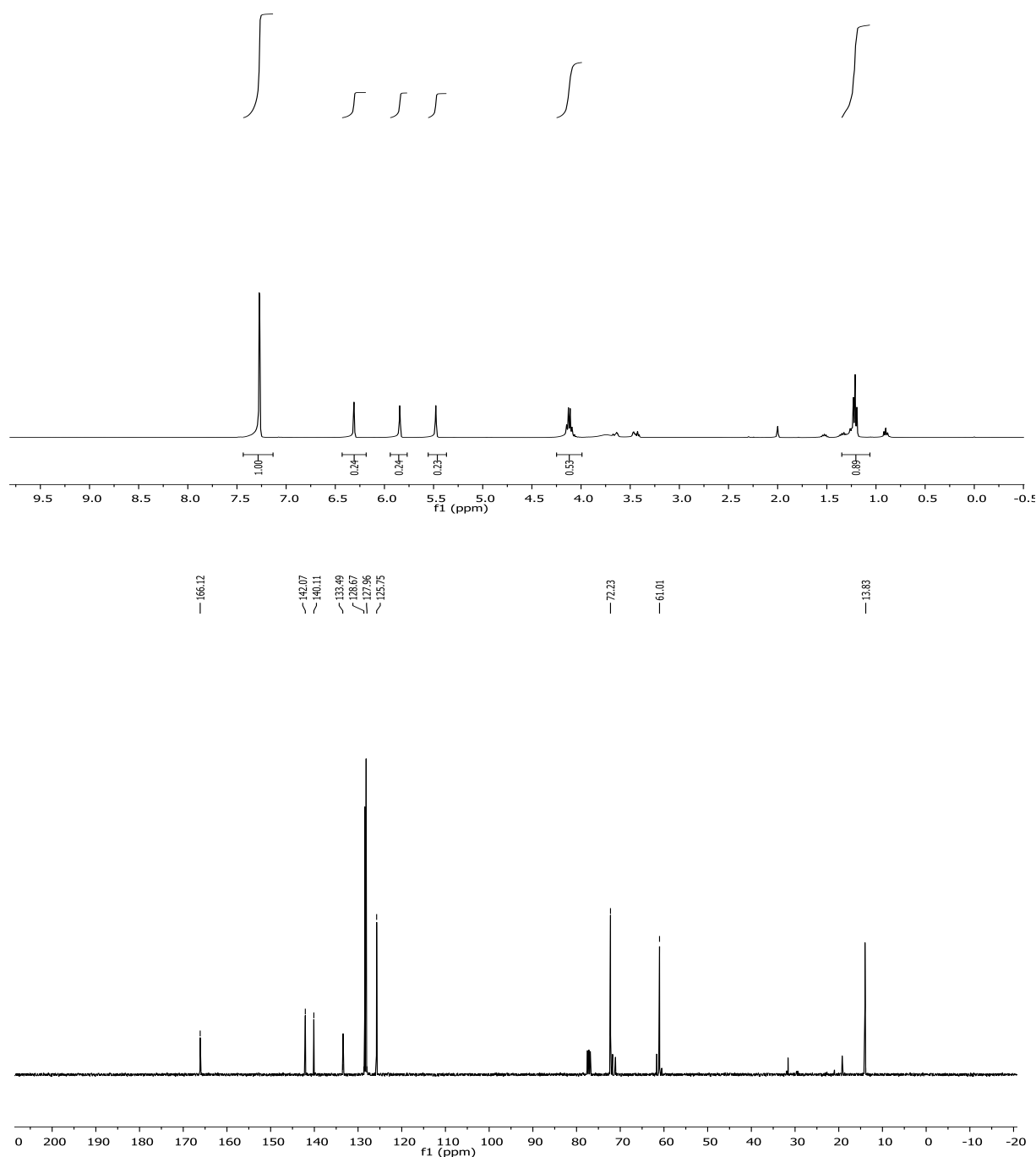
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,27 (4H, d, $J = 1,3$ Hz, **Ph**) ; 6,31 (1H, s, **H**-13) ; 5,84 (1H, s, **H**-13) ; 5,48 (1H, s, **H**-7) ; 4,09 (2H, ddd, $J = 10,7 ; 8,3 ; 4,1$ Hz, **H**-15) ; 2,00 (1H, s, **H**-14) ; 1,22 (3H, m).

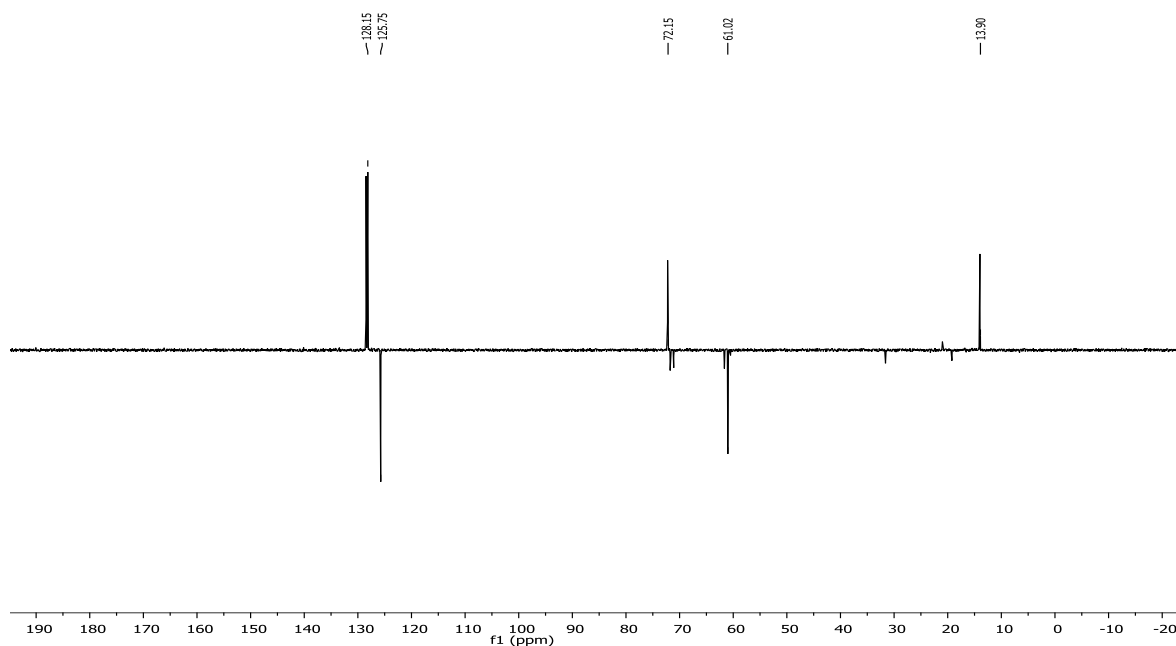
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166, 12 ($\underline{\text{C}}\text{-10}$) ; 142, 07 ($\underline{\text{C}}\text{-5}$) ; 140, 11 ($\underline{\text{C}}\text{-9}$) ; 133, 49 ($\underline{\text{C}}\text{-2}$) ; 128, 67 ($\underline{\text{C}}\text{-1}$) ; 127, 96 ($\underline{\text{C}}\text{-4}$) ; 125, 75 ($\underline{\text{C}}\text{-13}$) ; 72, 23 ($\underline{\text{C}}\text{-7}$) ; 61, 01 ($\underline{\text{C}}\text{-15}$) ; 13, 83 ($\underline{\text{C}}\text{-16}$).

IR (NaCl , cm^{-1}): 3438 ; 2982 ; 1705 ; 1488 ; 1267 ; 1147 ; 1069 ; 1038 ; 1014 ; 819 ; 765.

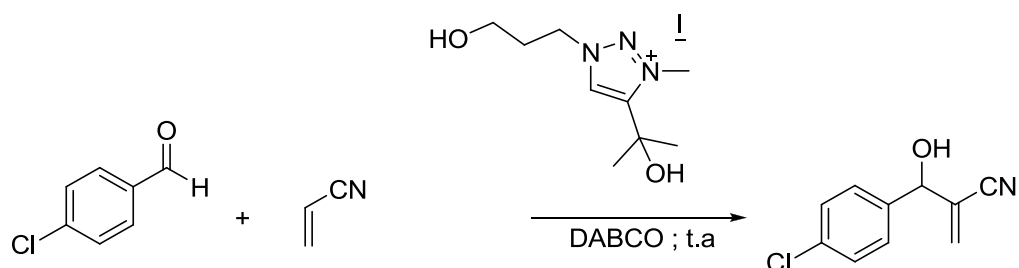
SM (IE^+) ($[\text{m/z}]$, %): 263, 04454 ($\text{M}+\text{Na}$, 100); 264, 04790 ($\text{M}+1$, 11); 265, 04167 (30).

SM (IE^+): 263, 04484 Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClNaO}_3$; trouvée 263, 04454.





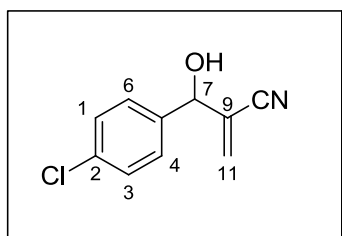
III.54. Synthèse de 2-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)acrylonitrile 57



La procédure est identique à celle de **55**. Le composé obtenu est un liquide incolore.

m = 171, 1 mg ; R = 88, 36%

Analyses



Liquide incolore

R_f (AcOEt/Hex 3 : 7) = 0, 39

$C_{10}H_8ClNO$

PM = 193, 63

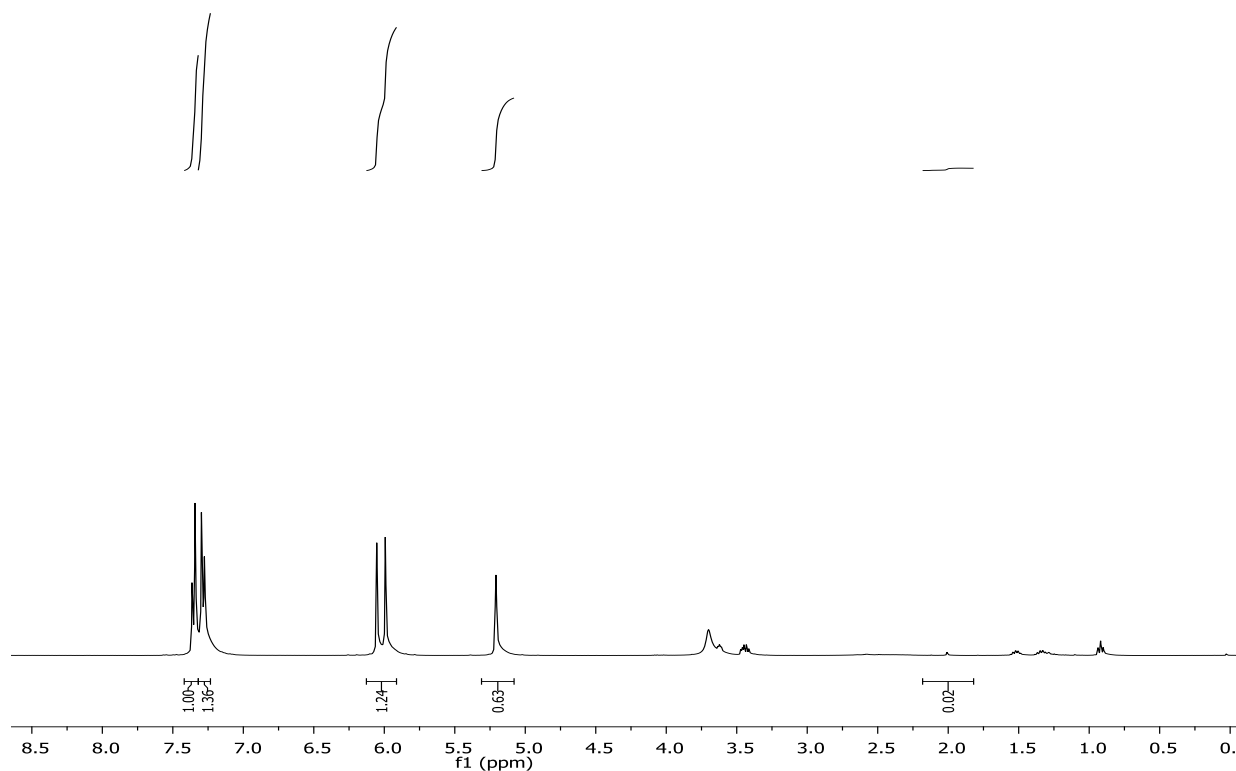
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7,35 (2H, d, $J = 6,9$ Hz, H-1) ; 7,29 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-4) ; 6,02 (2H, d, $J = 24,3$ Hz, H-11) ; 5,21 (1H, s, H-7) ; 2,07 (1H, s, OH).

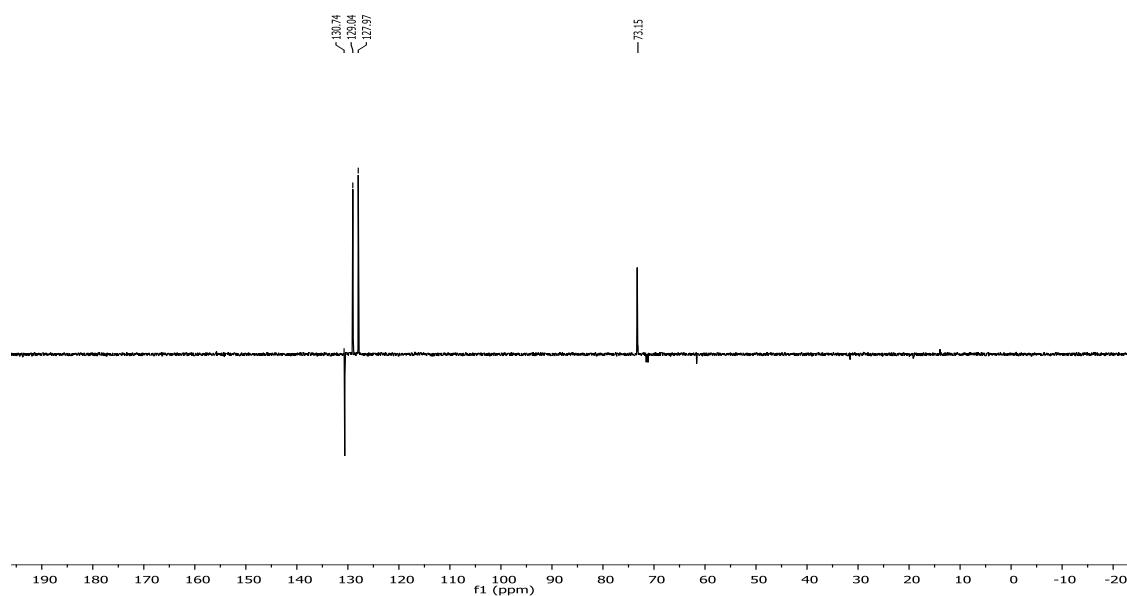
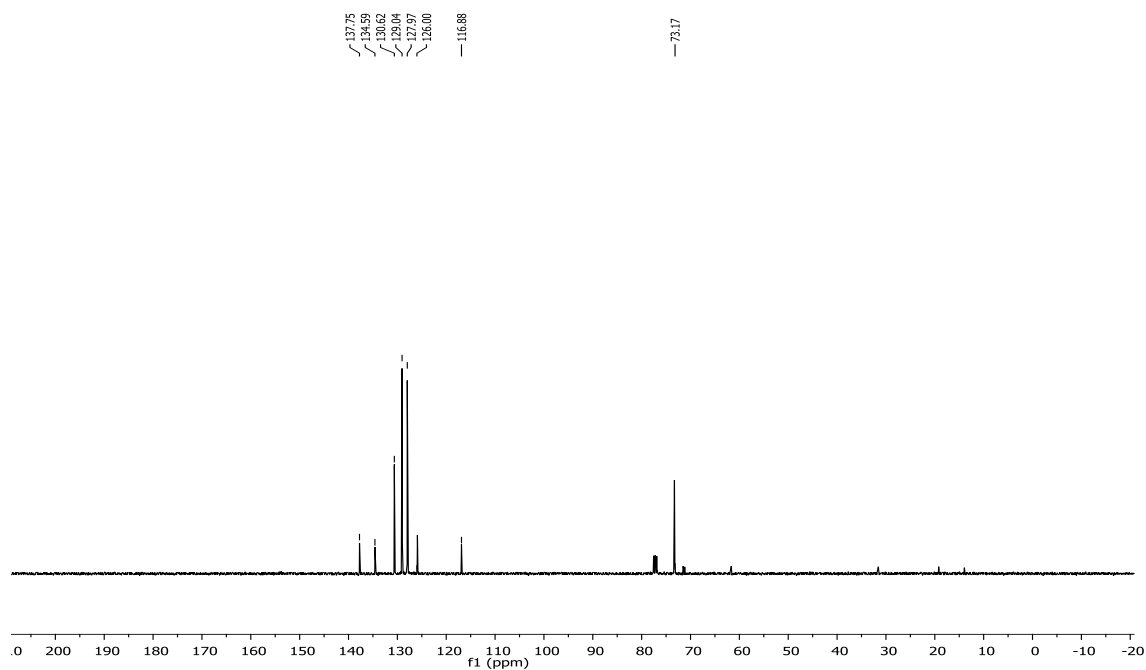
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 137,75 (C-5) ; 134,59 (C-2) ; 130,62 (C-11) ; 129,04 (C-1) ; 127,97 (C-4) ; 126,00 (C-9) ; 116,88 (C-10) ; 73,17 (C-7).

IR (NaCl , cm^{-1}): 3438; 2227; 1490; 1405; 1089; 1051; 1013; 951; 819; 765.

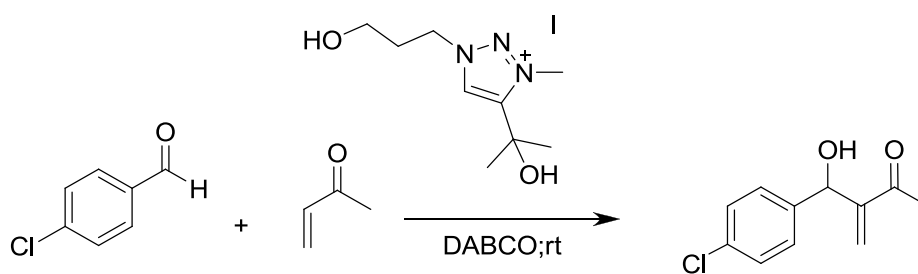
SM (IE^+) ($[\text{m/z}]$, %): 176,02649 (100); 216,01866 ($\text{M}+\text{Na}$, 10); 194,03672 ($\text{M}+1$, 2).

MS (IE^+): 194,03760 Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClNO}$; trouvée 194,03672.





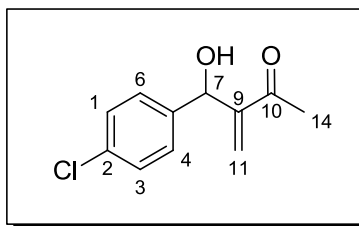
III.55. Synthèse de 3-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)but-3-en-2-one 53



La procédure est identique à celle de la synthèse de **55**. Le composé obtenu est une huile incolore.

m = 147, 46 mg ; R = 70 %

Analyses



Huile incolore

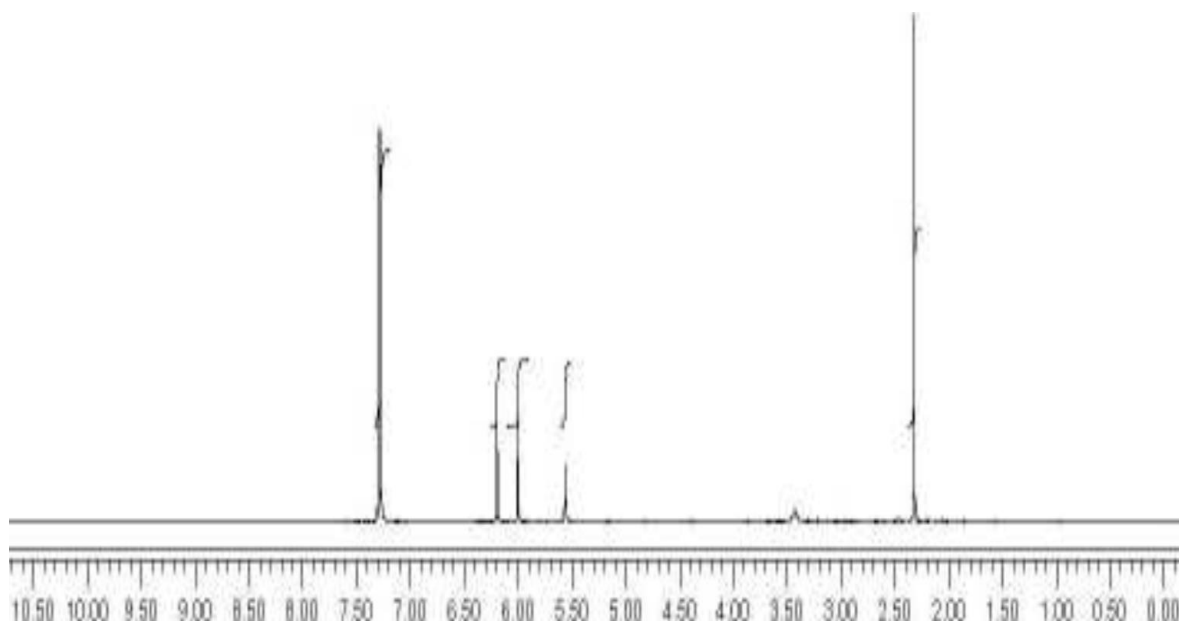
$R_f(\text{AcOEt/Hex } 3 : 7) = 0, 20$

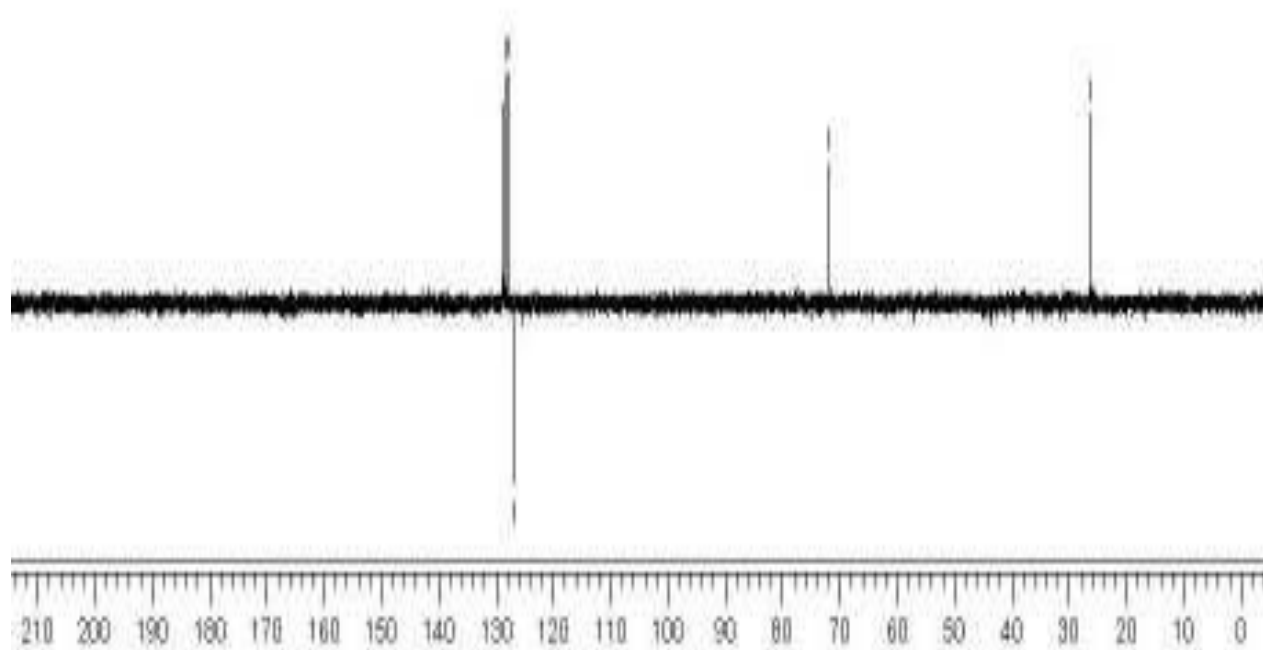
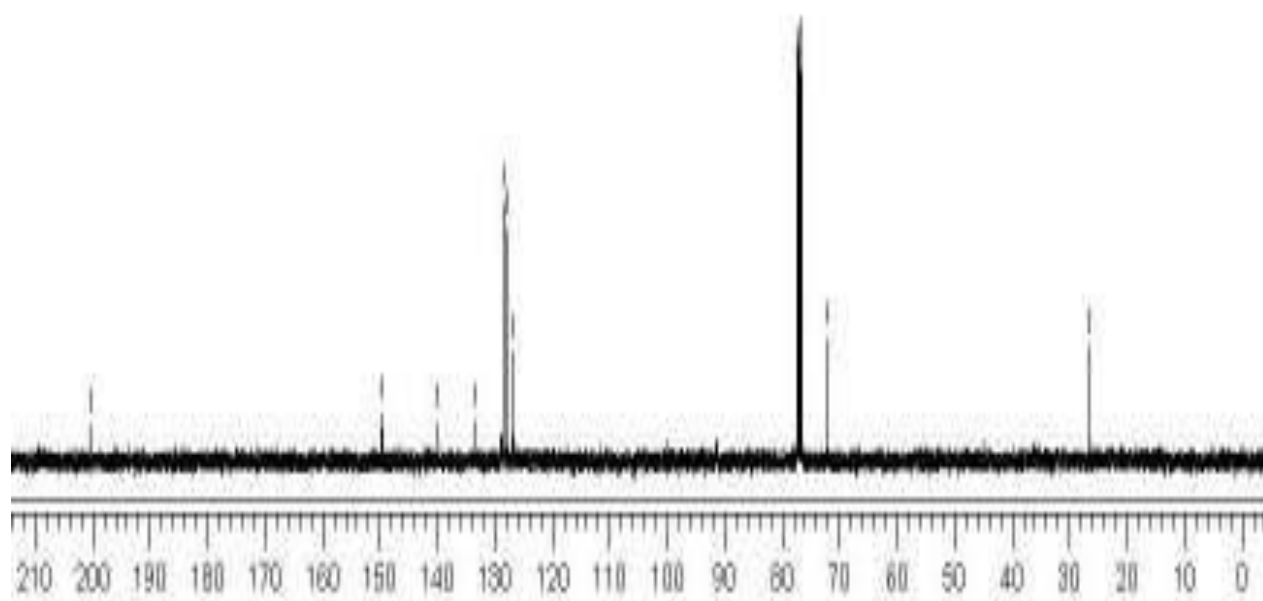
$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$

PM = 210, 66

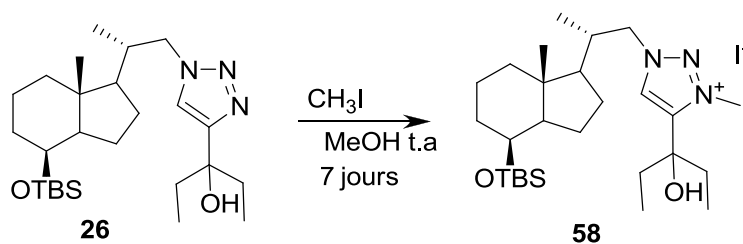
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) : 7, 30 (4H, s, H-1, H-3, H-4, H-6) ; 6, 21; 6, 00 (2H, d, $J = 84, 24$ Hz, H-11) ; 5, 60 (H, s, OH) ; 2, 35 (3H, s, H-14).

$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) : 200, 24 (C-10) ; 149, 67 (C-9) ; 140, 11 (C-1) ; 133, 41 (C-4) ; 128, 99 (C-1) ; 128, 53 (C-4) ; 72, 16 (C-7) ; 26, 46 (C-14).





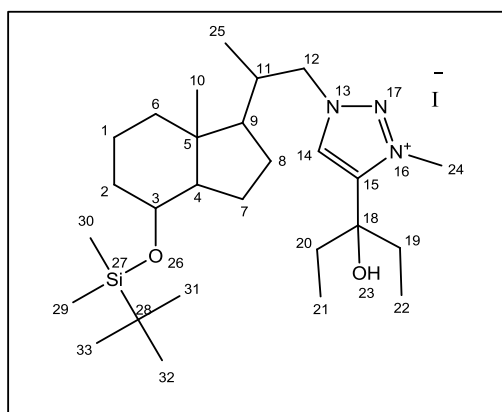
III.56. Synthèse de 1-(2-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl) propyl)-4-(3-hydroxypentan-3-yl)-3-methyl-1H-1,2,3-triazol-3-ium iodide 58



A une dissolution du triazole **26** (25, 4 mg ; 0, 055 mmol) dans 45 μ L de MeOH est ajouté de l'iodométhane (4 μ L ; 0, 064 mmol). Le mélange réactionnel est agité 7 jours à la température ambiante sous argon. Après réaction le solide obtenu est rincé à plusieurs fois avec 2ml d'acétate d'éthyle et séché sous vide. Le liquide ionique obtenu est un solide blanc.

m = 15 mg, R = 45%

Analyses



Solide blanc

$P_f = 196-198^\circ\text{C}$

$\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{IN}_3\text{O}_2\text{Si}$

PM = 605, 71

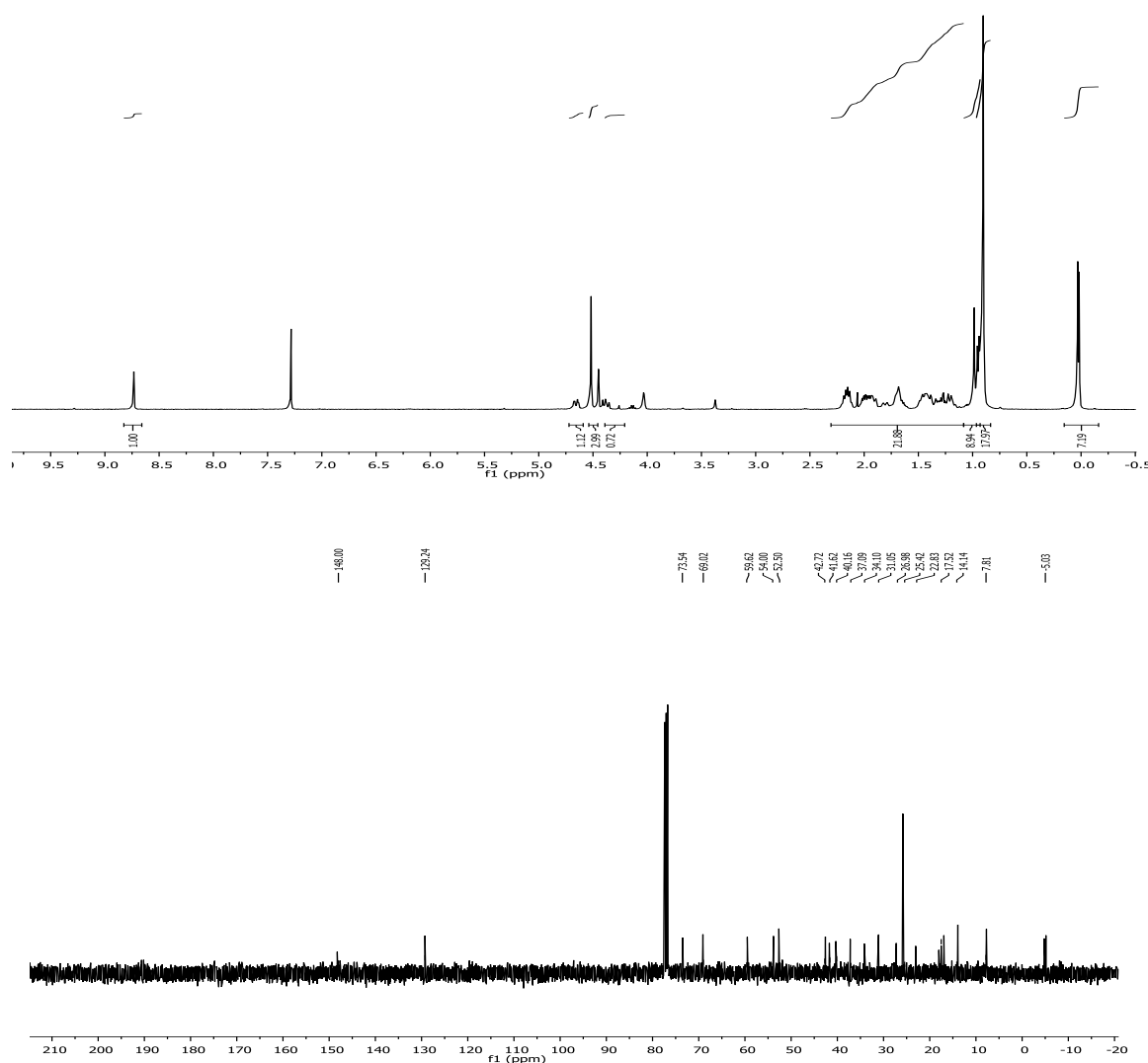
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8, 73 (1H, s, **H-3**) ; 4, 66 (1H, dd, $J = 13, 3 ; 9, 6$ Hz, **H-12**) ; 4, 52 (3H, s, **H-24**) ; 4, 38 (1H, dd, $J = 13, 2 ; 9, 6$ Hz, **H-12**) ; 2, 91 (1H, s, **H-23**) ; 2, 12 – 0, 99 (13H, m, **H-1**, **H-6**, **H-2**, **H-4**, **H-5**, **H-7**, **H-8**, **H-9**, **H-11**) ; 0, 94 (3H, s, **H-10**) ; 0,

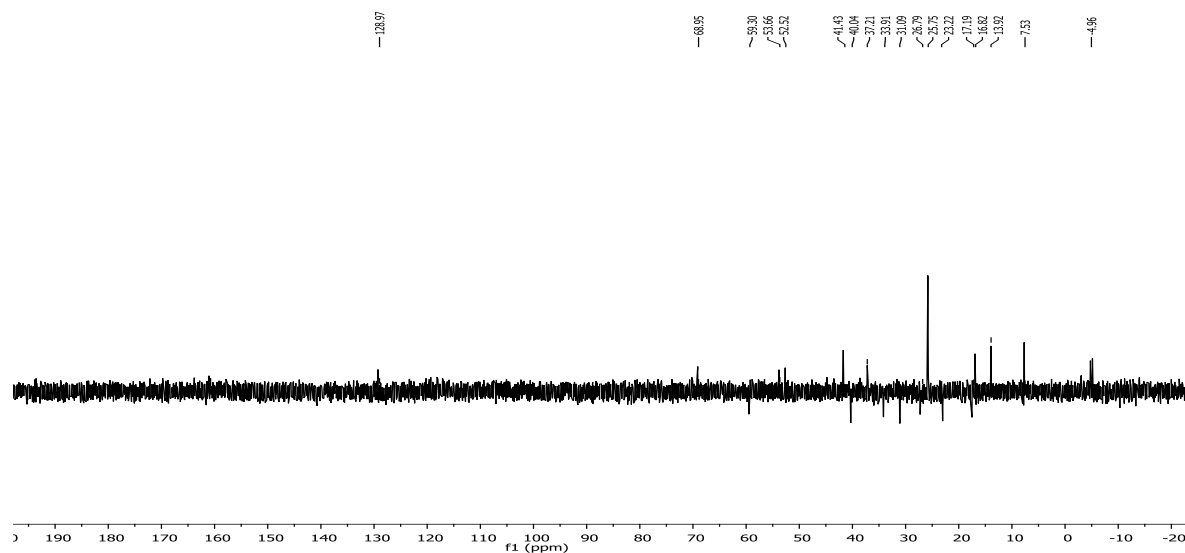
90 (3H,d, $J = 6,8\text{Hz}$, **H**-25) ; 0, 87 (9H, s, **H**-31) ; 0, 79 (6H, t, $J = 7, 0\text{ Hz}$, **H**-19) ; -0, 01 (6H, d, $J = 3, 8\text{ Hz}$, **H**-22).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 148, 00 (**C**-15) ; 129, 24 (**C**-14) ; 73, 54 (**C**-18) ; 69, 02 (**C**-3) ; 59, 62 (**C**-4) ; 55, 86 (**C**-9) ; 54, 42 (**C**-12) ; 52, 74 (**C**-5) ; 42, 39 (**C**-6) ; 41, 52 (**C**-24) ; 40, 43 (**C**-2) ; 37, 51 (**C**-19) ; 34, 26 (**C**-8) ; 33, 88 (**C**-11) ; 27, 17 (**C**-31) ; 25, 78 (**C**-7) ; 23, 08 (**C**-10) ; 17, 99 (**C**-18) ; 17, 53 (**C**-1) ; 16, 86 (**C**-12) ; 7, 83 (**C**-21) ; -5, 18 (**C**-29).

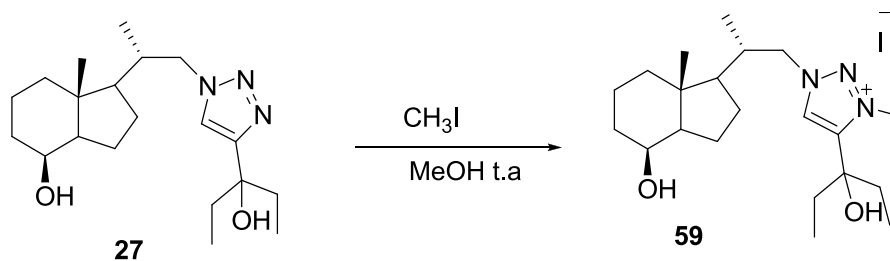
SM (IE^+) ($[m/z]$, %): 478, 38449 (M-I, 100)

MS (IE^+): 478, 38449 Calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$; trouvée 478, 38233.





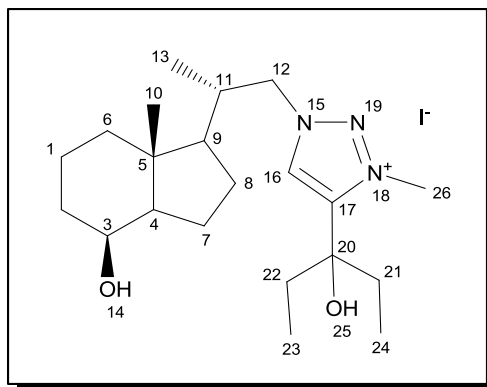
III.57. Préparation de 1-((2S)-2-((4S, 7aR)-4-hydroxy-7a-methyloctahydro-1H-inden-1-yl) propyl)-4-(3-hydroxypentan-3-yl)-3-methyl-1H-1,2,3-triazol-3-ium iodide **59**



La procédure est identique à celle de la synthèse de **58**. Le liquide ionique obtenu est un solide blanc.

m = 17, 4 mg, R = 52%

Analyses



Solide blanc

$P_f = 94-95^\circ\text{C}$

$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{IN}_3\text{O}_2$

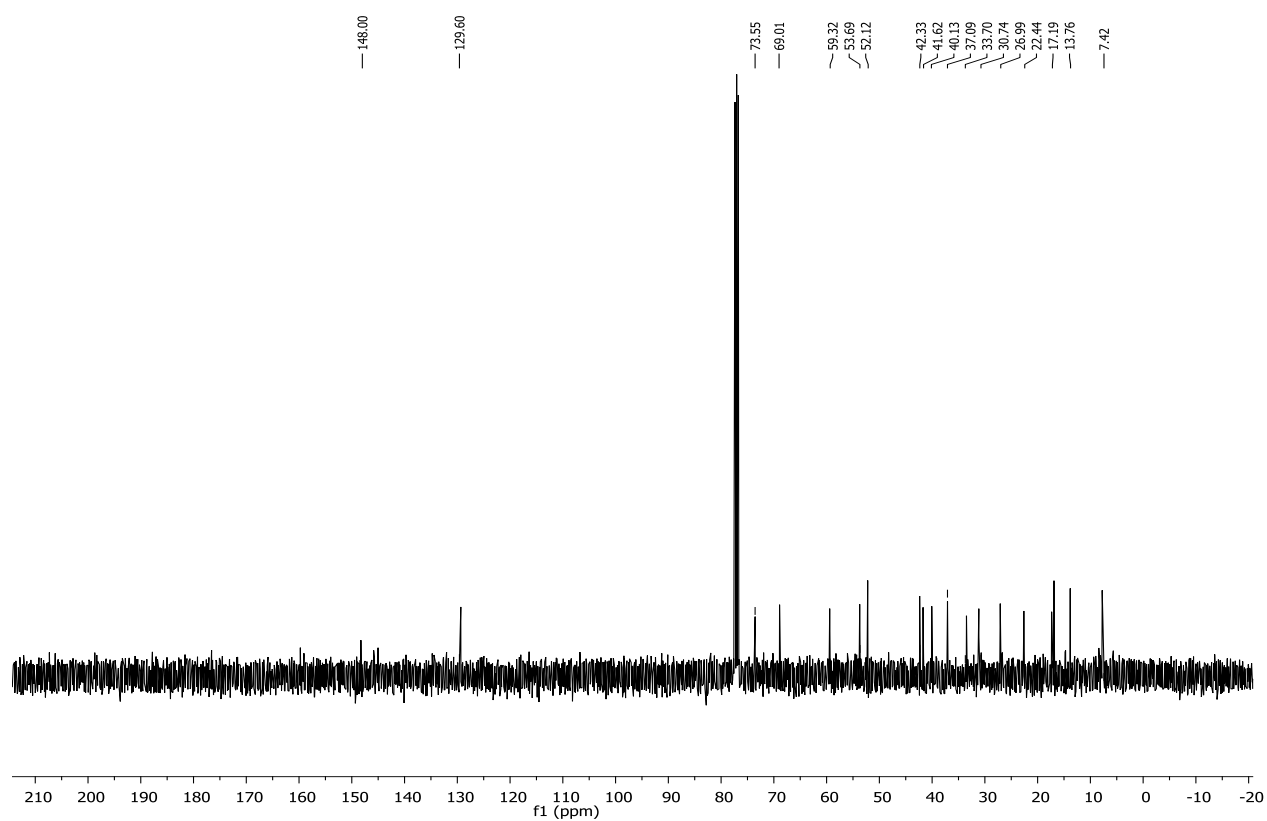
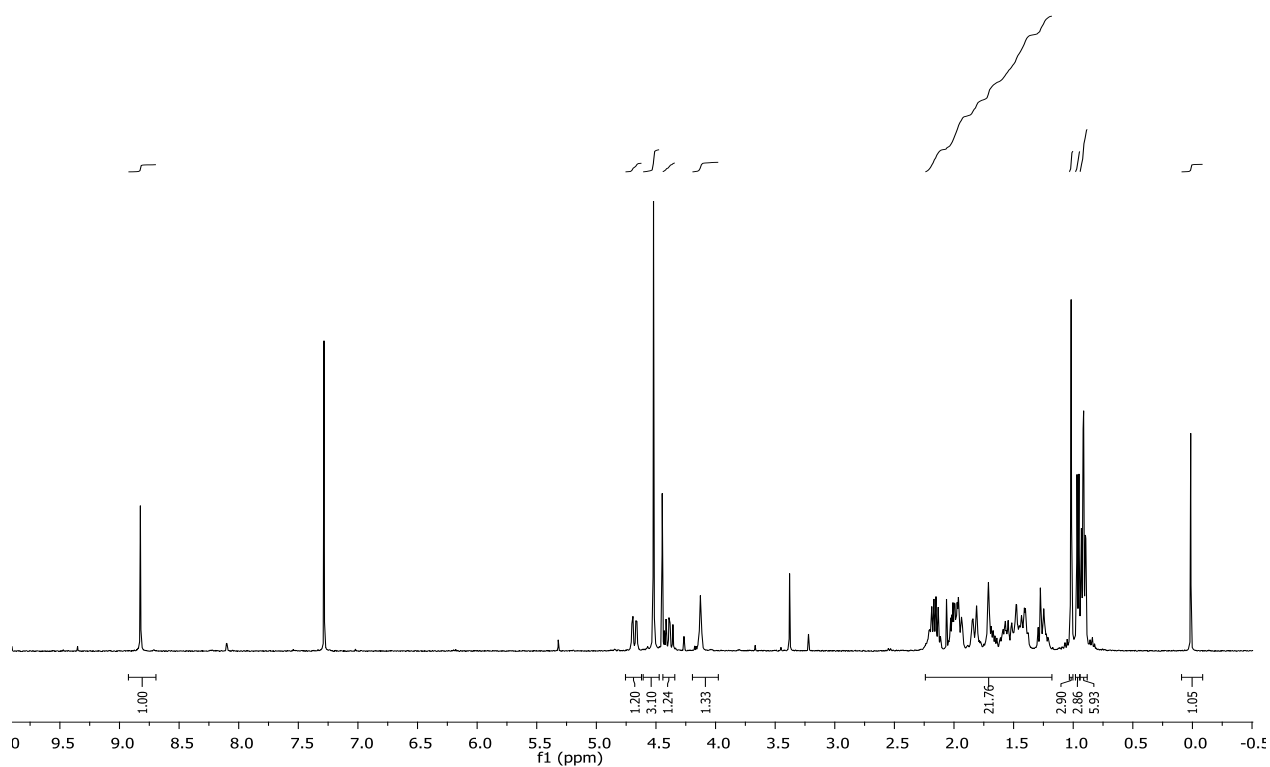
$\text{PM} = 491, 45$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8, 82 (1H, s, H-16) ; 5, 32 (1H, d, $J = 15, 0$ Hz, H-3) ; 4, 68) ; 4, 52 (3H, s, H-26) ; 4, 35 (1H, dd, $J = 13, 5$; 3, 5 Hz, H-12) ; 4, 03 (1H, dd, $J = 13, 5$; 9, 3 Hz, H-12) ; 2, 12 (2H, s, H-14 et H-25) ; 2, 06 – 1, 71 (13H, m, H-1, H-6, H-2, H-4, H-5, H-7, H-8, H-9 et H-11) ; 1, 66 (4H, m, H-21) ; 0, 92 (6H, t, $J = 6, 4$ Hz, H-23).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 148, 00 (C-17) ; 129, 60 (C-16) ; 73, 96 (C-20) ; 68, 71 (C-3) ; 55, 86 (C-4) ; 54, 37 (C-9) ; 52, 50 (C-12) ; 42, 01 (C-5) ; 40, 19 (C-6) ; 39, 32 (C-26) ; 37, 49 (C-2) ; 34, 13 (C-21) ; 27, 02 (C-8) ; 22, 45 (C-11) ; 16, 83 (C-10) ; 13, 45 (C-13).

SM (IE^+) ($[\text{m/z}]$, %): 364, 29735 (M-I, 100).

MS (IE^+): 364, 29735 Calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2$; trouvée 364, 29585.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Paul Knochel., Munich, June **1999**
- 2-(a) Zollinger H. *Diazo Chemistry*; VCH: Weinheim, **1994**; Vol. 1.(b) Smith, P. A. S., Benjamin W. A., *Open Chain Chain Nitrogen Compounds*; **1966**, New York, Vol. 2. (c) Kimball D. B.; Haley, M. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3338. (d) Ang H. G., Koh L. L., Yang G. Y. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 1573.
- 3-Wanner M. J, Koch M, Koomen G. J. *J Med Chem* **2004**; 47:6875-83.
- 4-Nishiwaki K., Okamoto A., Matsuo K., Kawaguchi Y., Hayase Y., and Ohba K., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (**2007**), 15, 2856–2859.
- 5-Tonelli M et coll. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, 17, 4425–4440.
- 6-Mohammadi A., *Journal of Molecular Liquids*, **2014**, 193, (69-73).
- 7-Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004; Kolb H.C., Sharpless K.B., *Drug Disc. Today.* **2003**, 8, 1128.
- 8-D’hooghe M., Vandekerckhove S., Mollet K., Vervisch, K., Dekeukeleire, S., Lehoucq, L., Latedgan, C., Smith, P.J., Chibale, K., Kimpe, N.D., *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1745–1752.
- 9-Salmon A. J., Williams M. L., Wu Q. K., Morrizzi J., Gregg D., Charman S. A., Vullo D., Supuran C. T., Poulsan S.A., **2012**, 55, 5506–5517.
- 10-Xiaofeng Wei et coll, *Computational and Theoretical chemistry* **2013**, 1014, 24-28.
- 11-Yunkyung J., et Jae-Sang R., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4183-4191.
- 12-Hill D. T., Stanley K.G., Williams J.E.K., Love B., Fowler P.J *J. Med. Chem.* **1983**, 26 (6) : 865-869.
- 13-Stefane B., Kocevar M., Polanc S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9407.
- 14-Velikorodov A. V., Urlyapova N. G., and Daudova A. D., *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **2005**, 39, No 3, pp. 16-17
- 15-Lazny R, Sienkiewicz M, Bräse S. *Tetrahedron* **2001**; 57:5825-32.
- 16-Lazny R, Poplawski J, Köbberling J, Enders D, Bräse S. *Synlett* **1999**:1304-6.
- 17-Gross M. L, Blank D. H, Welch W. M. *J Org Chem* **1993**; 58:2104-9.
- 18-Griess P. *P hilos. Trans. R. SOC London* **1864**, 13, 377.
- 19-Tiemann F. *Ber. Dtseh. Chem. Ges.* **1891**, 24, 4162.
- 20-Smith P. A. S. *Org. React. N.Y.* **1946**, 3, 337.
- 21-Boyer J. H.; Canter F. C. *Chem. Reu.* **1954**, 54, 1.
- 22-Kirmse W. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 537.

- 23-Horner L.; Christmann, A. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 707.
- 24-Apamovitch R. A., Davis B. A. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 149.
- 25-Labb G. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 345.
- 26-Griess P., Justus *Liebigs Ann. Chem.*, **1862**, 21, 257.
- 27-Baeyer A. and Jsger C., Ber. D. *Chem. Ges.*, **1875**, 8, 148.
- 28-Venkataraman K., *The Chemistry of Synthetic Dyes* **1952**, Vol. 1, Academic Press, New York.
- 29-Rouzer C. A.; Sabourin M.; Skinner T. L.; Thompson E. J.; Wood T. O.; Chmurny G. N.; Klose J. R.; Roman J. M.; Smith R. H., Jr.; Michejda C. J. *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, 9, 172.
- 30-Adar-es F. H., Bound Brook, N.I., and Donald P. *Patented Dec*, 22, **1964**.
- 31-Zollinger H. W: *Wiley VCH*, **1994**. p. 391-444.
- 32-Clusius K., Weisser H. R. *Helvetica Chimica Acta* **1952**, 35, 1524-7.
- 33-Sadtchikova E. V, Morkushin V. S. *Mendeleev Communications* **2002**; 2:70-1.
- 34-Saunders K. H. *The aromatic diazo compounds*. 2nd ed. New York: Longmans, Green and Co; **1949**.
- 35-Kirk K. L. *The Journal of Organic Chemistry* **1978**, 43, 4381-3.
- 36-Zarei A et coll. *Dyes and Pigments* **2014**, 101, 295-302.
- 37-Abdol R. Hajipour et coll. *Synthetic Communications*, **2006**, 36, 1039–1050,
- 38-Khramov D. M, Bielawski C. W. *Chemical Communications* **2005**; 39, 4958-60.
- 39-Khramov D. M., Bielawski C. W., *The Journal of Organic Chemistry* **2007**; 72, 9407-17.
- 40-Canal J. P, Ramnial T., Dickie D. A., Clyburne J. A. C. *Chemical Communications*; **2006**:1809.
- 41-Crabtree R.H. *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**; 690:5451-7.
- 42-Arduengo III A. J. *Accounts of Chemical Research* **1999**, 32:913-21.
- 43-Bourissou D., Guerret O., Gabbai F. P., Bertrand G., *Chemical Reviews* **2000**, 100:39-92.
- 44-Winberg H. E, Coffman D. D., *Journal of the American Chemical Society* **1965**; 87:2776-7.
- 45-Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V.V., Sharpless K.B. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**; 41:2596-9.
- 46-Tornøe C. W, Christensen C, Meldal M. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**; 67:3057.
- 47-Stefane B., Koc̆evan M., and Polanc S., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7165-7169
- 48-Hill D. T., Stanley K. G., Williams J. E. K., Loev B., Fowler P. J., *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 865-869.
- 49-Stefane B.; Koc̆evan M.; Polanc S., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7165-7169.
- 50-Lewis C. D., Krupp R. G., Tieckelmann H., Post H. W., *J. Org. Chem.* **1947**, 12, 303-307.

- 51**-Walther R. *J. Prakt. Chem.* **1896**, 53, 472.
- 52**-Roberts R. M.; DeWolfe R. H., Ross J. H. *J. Amer. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2277-2281.
- 53**-Khramov D. M., Bielawski C. W., *Chem. Commun.* **2005**, 4958.
- 54**-Julliard M., Scelles M., Guillemonat A., Vernin G., Metzger J., *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 375-378.
- 55**-Baro J., Dudek D., Luther K., Troe J., *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1983**, 87, 1155-1161.
- 56**-Curtin D. Y., Druliner J. D., *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1552-1557.
- 57**- (a) Greene T., Wuts G. M. P. *Wiley: New York*, **1991**. (b) Kocienski P. J. *Thieme: Stuttgart*, **1994** pp 195-199. (c) Jarowicki, K.; Kocienski P. J., *Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, 1, 2495-2527.
- 58**-Vaughan K., Stevens M. F. G., *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 377- 397.
- 59**- (a) Nicolaou K. C., Boddy C. N. C., Natarajan, S., Yue T. Y., Li H., Bräse S., Ramanjulu J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3421-3422. (b) Nicolaou K., Takayanagi C., Jain M. N. F., Natarajan S.; Koumbis A. E., Bando T.; Ramanjulu J. M. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2881-2883.
- 60**- (a) Das P. J.; Khound S., *Tetrahedron* **1994**, 50, 9107-9112. (b) Khound S.; Das P. J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 9749-9754.
- 61**-Hooper D. L., Pottier I. R.; Vacheresse M.; Vaughan K. *Can. J. Chem.* **1998**, 76, 125-135.
- 62**-Lazny R., Poplawski J., Kobberling J., Enders D., Bräse S., *Synlett* **1999**, 1304-1306.
- 63**-Gross M. L., Blank D. H., Welch W. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2104-2109.
- 64**-Kimball D. B., Hayes A. G., Haley M. M., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3825.
- 65**- (a) Kimball D. B., Herges R., Haley M. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 1572. (b) Kimball D. B., Weakley T., Herges J. R., Haley M. M., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 6395. (c) Kimball D. B., Weakley T., Herges J. R., Haley M. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 13463.
- 66**-Zhu C., Yamane M., *Tetrahedron*, **2011**, 67, 4933.
- 67**-Wang C., Sun H., Fang Y., Huang Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 5795.
- 68**-Pages T., Langlois B. R., Le Bars D., Landais P., *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107, 329-335.
- 69**-Khalaj A., Beiki D., Rafiee H., Najafi R., *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2001**, 44, 235-240.
- 70**-Jones II L., Schumm J. S., Tour J. M., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1388-1410.
- 71**-Moore J. S., *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 402- 413.
- 72**-Saunders K. H., Longmans, Green and Co., New York, **1949**, pp. 157-179.
- 73**-Yanarates E. Disili A., Yildirim Y., *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, 31, 429-433.
- 74**-Patrick T. B., Willaredt R. P., DeGonia D. J., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2232-2235.

- 75-Bhattacharya S., Majee S., Mukherjee R., Sengupta S., *Synth. Commun.* **1995**, 25, 651-657.
- 76-Buxton P. C., Heaney H., *Tetrahedron* **1995**, 51, 3929- 3938.
- 77-Hafner A., Bihlmeier A., Nieger M., Kloppe W and Bräse S., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7938–7948.
- 78- (a) Filler R., Kobayashi Y., Yagupolskii Y. L. *Elsevier: Amsterdam*, **1993**. (b) Kirsch P. *Wiley-VCH: Weinheim*, **2004**.
- 79- (a) Novak P., Lishchynskyi A., Grushin V. V *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 7767. (b) Tomashenko O. A.; Escudero-Ad n E. C., Martínez B. M., Grushin V. V., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 7655.
- 80- (a) Mu X., Chen S., Zhen X., Liu G. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6039. (b) Cho E. J., Senecal T. D., Kinzel T., Zhang Y., Watson D. A., Buchwald S. L., *Science* **2010**, 328, 1679. (c) Wang, X., Truesdale L., Yu, J. Q. J., *Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3648.
- 81- (a) Nagib D. A., MacMillan D. W. C., *Nature* **2011**, 480, 224. (b) Ji Y.; Brueckl T., Baxter R. D., Fujiwara Y., Seiple I. B., Su S., Blackmond D. G., Baran P. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, 108, 14411.
- 82-Hafner A.; Bräse S., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 3713.
- 83-Ye Y., Lee S. H., Sanford M. S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5464.
- 84-OMS Aide mémoire n°297 janvier **2015**.
- 85-Khodarahmi G. A., Chen P. Y., Hakimelahi G. H., Chern J. W., *Iran. J. Pharm. Res.*, **2005**, 4, 43-56.
- 86-Shealy Y. F., Montgomery J. A., Laster W. R. Jr. *Biochem. Pharmacol* **1962**, 11, 674-676.
- 87-Ana S. M and al, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2013**, 70, 1-9
- 88-Cohen G. L., Falkson C. I., *Drugs*, **1998**, 55, 791-799.
- 89-Meer L., Janzer R.C., Kleihues P., Kolar G. F., *Biochem. Pharmacol.* **1986**, 35, 3243-3247.
- 90-Stevens M. F. G., Gescher A., Turnbull C. P., *Biochem. Pharmacol.* **1979**, 28, 769-776.
- 91-Kolar G. F., Carubelli R., *Cancer Lett.* **1979**, 7, 209-214.
- 92-Kolar G. F., Maurer M., Wildschutte M., *Cancer Lett.* **1980**, 10, 235-241.
- 93-Skibba J. L., Beal D.D., Ramirez G., Bryan G.T., *Cancer Res.* **1970**, 30, 147-150.
- 94-Krüger F.W., Preussman R., Niepelt N., *Biochem. Pharmacol.* **1971**, 20, 529-533.
- 95-Beretta G., Bonadonna G., Bajetta E., Tancini G., De Lena M., Azzarelli A. & Umberto V. *Cancer Treat. Rep.* **1976**, 60, 205-211.
- 96-Kimball D. B., Haley M. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3338-3351.
- 97-Cimbora-Zovko T. et coll., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, 46, 2971-2983.

- 98**-Adibi H., et coll. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **2013**, 12 (4): 695-703
- 99**-Rapport du Directeur général de l'OMS, 5 Avril **2013**.
- 100**-White, N. J. *Br. Med. Bull.* **1998**, 54, 703.
- 101**-Nishiwaki K. et coll. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, 15, 2856–2859
- 102**-Duch D. S., Bacchi C. J., Edelstein M. P., Nichol C. A. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 1547.
- 103**-Heischkeil R. Z. *Tropenmed. Parasitol.* **1971**, 22, 243.
- 104**-Tonelli M., Boido V., Canu C., Sparatore A., Sparatore F., Paneni M. S., Fermeglia M., Priol S., La Colla P., Casula L., Ibba C., Collu D., Loddo R., *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8447.
- 105**-Anonymous, V&B annual report **1998**, Geneva: WHO **1999**.
- 106**-Mohammadi A., *Journal of Molecular Liquids* **2014**, 193, 69–73.
- 107**-Cappoen D. et coll, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 77, 193-203
- 108**-Velikorodov A. V., Urlyapova N. G., and Daudova A. D., *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **2005**, 39, (3), 16-17.
- 109**-Gothelf K. V., Jørgensen K. A., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863
- 110**-Brandi A., Cicchi S., Cordero F. M., Goti A., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1213
- 111**-Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004;
- 112**-Kolb H. C., Sharpless K. B., *Drug Disc. Today*. **2003**, 8, 1128
- 113**-Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. R., *Ang.chem.int.ed.* **2001**, 40, 2004-2021.
- 114**-Najahi E., Thèse de doctorat Toulouse (France), **2011**, P 5.
- 115**-Kolb H.C., Sharpless K.B., *Drug Discovry Today* **2003**, 8, 1128-1137.
- 116**-Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. R. *Ang.chem.int.ed.* **2002**, 41, 2569-2599.
- 117**-Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M., *J.or.chem.* **2002**, 67, 3057-3064.
- 118**-Bock V. D., Hiemstra H., Van Maarseveen J. H. *Eur.j.org.chem.* **2006**, 51-68.
- 119**-Rodinov V. O., Fokin V. V., Finn M. G. *Ang.chem.int.ed.* **2005**, 44, 2210-2215.
- 120**-Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V.V., Noodleman L., Sharpless K. B., Fokin V.V. *J.am.chem.soc.* **2005**, 127, 210-216.
- 121**-Gujadhur R., Venkataramand D., Kintigh J.T. *Tetra.lett.* **2001**, 42, 4791-4793.
- 122**-Fazio F., Bryan M. C., Blixt O., Paulson J.C., Wong C. H., *J.am.chem.soc.* **2002**, 124, 14397-14402.
- 123**-Henlms B., Mynar J. L., Hawker C. J., Frechet J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15020.

- 124-Bock V. D., Hiemstra H., Van Maarseveen J. H. *Eur.j.org.chem.* **2006**, 51-68.
- 125-Brase S., Gil C., Knepper K., Zimmermann V., *Agew, Chem, Int, Ed.* **2005**, 44, 5188.
- 126-Straub B. F., *Chem. Commun.* **2007**, 37, 3868.
- 127-Nolte C., Mayer P., Straub B. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2101.
- 128-Chassaing S., Kumarraja M., Sido A. S., Pale P., Sommer J., *Org. Lett.* **2007**, 9, 883.
- 129-a) Pachón L. D., Maarseveen J. H., Rothenberg G., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 811. b) Kamijo S., Jin T., Huo Z., Yamamoto Y., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2386.
- 130-ELAMARI H., Thèse de doctorat, **2011**, p 19.
- 131-Meldal M., Tornøe C. W. *Reviews* **2008**, 108, 2952-3015.
- 132-Abboud J.-L. M., Foces-Foces C., Notario R., Trifonov R. E., Volovodenco A. P., Ostrovskii V. A., Elguero A. I., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3013.
- 133-Pérez-Balderas F., Ortega-Muñoz M., Morales-Sanfrutos J., Hernández-Mateo F., Calvo-Flores F. G., Calvo-Asín J. A., Isac García J., Santoyo-González F. *Org.lett.* **2003**, 5, 1951-1954.
- 134-Timothy R. C., Hilgraf R., Sharpless K. B., Fokin V. V., *Org. Lett.* **2004**, 6, 2853.
- 135-Dongsik Y., Mihyun K., Yujin J., Bae Jeon H., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3691.
- 136-Yadav J. S., Subba R. B. V., Madhusudhan R. G., Narasimha C. D., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8773.
- 137-Ladouceur S., Ahmed M., Zysman-Colman S. E., *Synthesis* **2011**, No. 22, pp 3604–3611.
- 138-Lucas R., Neto, V., Hadj Bouazza, A., Zerrouki, R., Granet R., Krausz, P., Champavier Y. *Tetra.lett.* **2008**, 49, 1004-1007.
- 139-Prasad A., Dehaen W., Fokin V. V., Van der Eycken E., *Org. Lett.* **2004**, 6, 4223.
- 140-Beckmann H. S. G., Valentin W., *Org. Lett.* **2007**, 9, 1.
- 141-James L. A., Tirrell D. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11164.
- 142-Wang Q., Chan T. R., Hilgraf R., Fokin V. V., Sharpless K. B., Finn M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3192.
- 143-Speers A. E., Adam G. C., Cravatt B. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4686.
- 144-Meng J-C, Fokin V. V., Finn M. G., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4543.
- 145-Golas P. L., Tsarevsky N. V., Sumerlin B. S., Matyjaszewski K., *Macromol.* **2006**, 39, 6451
- 146-Lal K., Kumar A., Pavan M. S., Kaushik C. P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4353–4357.
- 147-Buckle D. R., Rockell C. J. M., Smith H., Spicer B. A., *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2262–2267.

- 148**-Whiting M., Muldoon J., Lin Y. C., Silverman M. S., Lindstron W., Olson A. J., Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B., Elder J. H., Fokin V. V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1435–1439.
- 149**-Labadie G. R., Iglesia A., Morbidoni H. R., *Mol.* **2011**, 15, 1017–1024.
- 150**-Bennet I. S., Brooks G., Broom N. J. P., Calvert S. H., Coleman K., Francois I. J. *Antibiot.* **1991**, 44, 969
- 151**-Williams J. D., Naber K. G., Bryskier N. H., Gould I. M., Periti P., Giamarellou H., Rouveix B. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2001**, 17, 443.
- 152**-Sotlis, M. J., Yeh H. J., Cole K. A., Whittaker N., Werstro R. P., Kohn E. C. *Drug Metab. Dispos.* **1996**, 24, 799.
- 153**-ShengC., Zhang W., *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 733 –766.
- 154**-Olson M. E., Ceri H., Morck D. W., Buret A. G., Read R. R. *Can. J. Vet. Res.* **2002**, 66, 86
- 155**-Davies D. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2003**, 2, 114
- 156**-Reed C. S., Huisgens R. W., Rogers S. A., Melander C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6310.
- 157**-Rogers S. A., Lindsey E. A., Whitehead D. C., Mullikin T., Melander C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 1257
- 158**-Kamal A. et coll, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, 23, 6842–6846.
- 159**-Rapport de l’OMS sur la lutte contre la tuberculose dans le monde **2014** p 01.
- 160**-World Health Organization. Global Health Observatory (GHO). Tuberculosis (TB). <http://www.who.int/gho/tb/en/> ((disponible le 13 Décembre, **2012**)).
- 161**-World tuberculos organization. Media centre. Tuberculosis, Fact sheet No. 104. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/> index.html (Accessed December 13, **2012**).
- 162**-Tuberculosis WHO Global Tuberculosis Report 2012; http://www.who.int/tb/publications/factsheet_global.pdf (disponible le 03 Septembre, **2013**).
- 163**-Somu R. V., Boshoff H., Qiao C., Bennett E. M., Barry C. E., Aldrich C. C., *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 31–34.
- 164**-Costa M. S., Boechat N., Rangel E. A., da Silva F. de C., de Souza A. M. T., Rodrigues C. R., Castro H. C., Junior I. N., Lourenc M. C. S., Wardell S. M. S. V., Ferreira V. F., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8644 –8653.
- 165**-Rapport de l’OMS sur la lute contre le paludisme en **2014**.

- 166**-Dondorp A. M., Nosten F., Yi P., Das D., Phyto A. P., Tarning J., Lwin K. M., Arie F., Hanpithakpong W., Lee S. J., Ringwald P., Silamut K., Imwong M., Chotivanich K., Lim P., Herdman T., An S. S., Yeung S., Singhasivanon P., Day N. P., Lindegardh N., Socheat D., White N.J., *N. Engl. J. Med.* **2009**, 361, 455-467.
- 167**-Ursos L. M., Roepe P. D., *Med. Res. Rev.* **2002**, 22, 465-491.
- 168**-Rostovtsev V.V., Green L. G., Fokin V.V., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 2596-2599.
- 169**-Manohar S., Khan S. I., Rawat D.S., *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, 78, 124-136.
- 170**-Guantai E. M., Ncokazi K., Egan T. J., Gut J., Rosenthal P. J., Smith P. J., Chibale K., *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18 8243-8256.
- 171**-Silva Junior E. N., de Melo I. M., Diogo E. B., Costa V. A., de Souza J. D. F., Valenca W. O., Camara C. A., de Oliveira R. N., de Araujo A. S., Emery F. S., M.R. dos Santos, C. A. de Simone, R. F. Menna-Barreto, S. L. de Castro, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 52 304-312.
- 172**-Kumar A., Srivastava K., Raja Kumar S., Puri S. K., Chauhan P. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18 6530-6533.
- 173**-Manohar S., Khan S. I., Rawat D. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20 322-325.
- 174**-Guilherme R. P et coll. *Eur. J. Med. Chem* **2014**, 73, 295-309.
- 175**-Yearick K., Ekoue-Kovi K., Iwaniuk D. P., Natarajan J. K., Alumasa J., Dios A. C., Roepe P. D., Wolf C., *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1995-1998.
- 176**-Natarajan J. K., Alumasa J. N., Yearick K., Ekoue-Kovi K. A., Casabianca L. B., de Dios A. C., Wolf C., Roepe P. D., *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3466-3479.
- 177**-Claudio V. J., Amanda D., Vanderlan da Silva B., Eliezer J. B., Carlos A. M. F., *Curr. Med. Chem.* **2007**, 14, 1829-1852.
- 178**-Gediya L. K., Njar V. C., *Expert Opin. Drug Discov.* **2009**, 4, 1099-1111.
- 179**-Sharma N., Mohanakrishnan D., Shard A., Sharma A., Sinha A.K., Sahal D., *J. Med. Chem.* **2011**, 55, 297-311.
- 180**-Ohmoto K., Yamamoto T., Horiuchi T., Imanishi H., Odagaki Y., Kawabata K., Sekioka T., Hirota Y., Matsuoka S., Nakai H., Toda M., Cheronis J.C., Spruce L.W., Gyorkos A., Wieczorek M., *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4927-4929.
- 181**-Duan YC, Ma YC, Zhang E., Shi X. J, Wang M. M., Ye X. W., et al. *Eur J Med Chem* **2013**; 62: 11-19.
- 182**-Kamal A., Prabhakar S., Ramaiah M. J., Reddy P.V., Reddy C. R., Mallareddy A., et al. *Eur J Med Chem* **2011**; 46: 3820-3831.
- 183**-Prakasam T., Dariusz M., and Krzysztof J., *Chem. Rev.* **2013**, 113, 4905-4979.

- 184**-Tron G. C., Pirali T., Billington R. A., Canonico P. L., Sorba G., Genazzani A. A., *Med. Res. Rev.* **2007**, DOI: 10.1002/med.20107.
- 185**-Chowdhury S., Mohan R. S., and Scott L. J., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2363-2389.
- 186**-Welton T., *Chemical Reviews*, **1999**, 99, 2071-2083.
- 187**-Wasserscheid P., Keim W., *Angewandte Chemie-International Edition*, **2000**, 39, 3773-3789.
- 188**-Bourbigou H. O., Magna L., Morvan D., *Applied Catalysis A: General*, **2010**, 373, 1-56.
- 189**-Lu J., Yana F., Texter J., *Progress in Polymer Science*, **2009**, 34, 431-448.
- 190**-Dietz M. L., *Separation Science and Technology*, **2006**, 41, 2047-2063.
- 191**-Poole F. C., Salwa K., *Journal of Chromatography A*, **2010**, 1217, 2268-2286.
- 192**-Wei D., Ivaska A. *Analytica Chimica Acta*, **2008**, 607, 126-135.
- 193**-Jain N., Kumar A., Chauhan S. and Chauhan S. M. S. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1015-1060.
- 194**-Wilkes J. S., *Green Chemistry*, **2002**, 4(2), 73-80.
- 195**-Sun J., Forsyth M., MacFarlane D. R., *The Journal of Physical Chemistry B*, **1998**, 102, 8858-8864.
- 196**-Cravotto G., Gaudino E., Boffa L., Lévêque J. M., Estager J., Bonrath W., *Molecules*, **2008**, 13, 149-156.
- 197**-El Seoud O. A., Koschella A., Fidale L. C., Dorn S., Heinze T., *Biomacromolecules*, **2007**, 8, 2629-2647.
- 198**-Gabriel S., Weiner J., *Jujubes*. **1888**, 21 (2): 2669-2679.
- 199**-Walden P., *Bull. Acad. Sci. Rue Petersburg* **1914**, 405-422.
- 200**-Copain H. L., Koch V. R., Miller L. L., Osteryoung R. A., *J. AM. Chim. Soc*, **1975**, 97, 3264.
- 201**-Wilkes J. S., Levisky J. A., Wilson R. A., Hussey C. L., *Inorg. Chim.* **1982**, 21, 1263-1264.
- 202**-Walden P., *Bull. Acad. Imper. Sci. (St Petersburg)* **1914**, 1800.
- 203**-CAS Registry Number 78041-07-3.
- 204**-Yoke J. T., Weiss J. F., Tollin G., *Inorg. Chem.* **1963**, 2, 1210-1212.
- 205**-Atwood J. L., Atwood J. D. *American Chemical Society: Washington, DC*, **1976**, pp 112-127.
- 206**-Wasserscheid P., Welton T. *Ionic Liquids in Synthesis*. **2002**, p 2.
- 207**-Wilkes J. S., Zaworotko M. J. *Communications chimiques* **1992**, 965-967.

- 208**-Pagni R. M. *Advances in Molten Salt Chemistry* 6, Eds. MamantovG., MamantovC.B., and Braunstein J., *Elsevier: NewYork* **1987**, pp 211–346.
- 209**-Wasserscheid P. and Keim W., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3772.
- 210**-Evans D. F., Yamouchi A., WeiG. J., and Bloom field V.A., *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, 3537.
- 211**-Lee C. K., Huang H. W., and Lin I. J. B., *Chem. Commun.* **2000**, 1911.
- 212**-Gordon C.M., Holbrey J. D., Kennedy A. R., and Seddon K. R., *J. Mater. Chem.* **1998**, 8, 2627.
- 213**-VisserA.E., Holbrey J. D., and Rogers R. D., *Chem. Commun.* **2001**, 2484.
- 214**-KitazumeT., Zulfiqar F., and Tanaka G., *Green Chem.* **2000**, 2, 133.
- 215**-MacFarlane D. R., Meakin P., Sun J., Amini N., and Forsyth M., *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 4164.
- 216**-SunJ., Forsyth M., MacFarlaneD.R., *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 8858.
- 217**- (a) ChauvinY., EinloftS., and Olivier H., *Ind. Eng. Chem. Res.* **1995**, 34, 1149. (b) GilbertB., ChauvinY., OlivierH., DiMarco-van TiggelenF., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 3867.
- 218**-Williams S. D., Schoebrechts J. P., SelkirkJ.C., MamantovG., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2218.
- 219**-Chauvin Y. and Olivier-BourbigouH., *Chemtech* **1995**, 25, 26.
- 220**-Parshall G. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8716.
- 221**-Wilkes J. S. and. Zaworotko M. J., *Chem. Commun.* **1992**, 965.
- 222**-FullerJ., Carlin R. T., DeLong H. C., and Haworth D., *Chem. Commun.* **1994**, 299.
- 223**-LallS.I., Mancheno D., CastroS., BehajV., CohenJ.L.I., and EngelR., *Chem. Commun.* **2000**, 2413.
- 224**-Zawodzinski T.A. and Osteryoung R. A., *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 2842.
- 225**- (a) Abdul-SadaA.K., AventA.G., ParkingtonM.J., RyanT.A., Seddon K. R, and Welton T., *Chem. Commun.* **1987**, 1643. (b) Abdul-SadaA.K., Avent A. G., ParkingtonM.J., RyanT.A., SeddonK.R., and WeltonT., *J. Chem. Soc., DaltonTrans.* **1993**, 3283.
- 226**-Liu J., Jonsson J. A., Gui-Bin Jiang, *Trends in Analytical chemistry*, **2005**, 24(1), 1-74.
- 227**-Katritzky A. R., jainR., LomakaA., PetrukhinR., KarelsonM., VisserA. E., RogersR. D., *J. Chem.Inf. Comput.Sci*, **2002**, 42, 225-231.
- 228**-Anthony J. L., BrenneckeJ. F., Holbrey J. D., Maginn E. J., Mantz R. A., RogersR. D., TruloveP. C., VisserA. E., Welton T., *Ionic Liquids in Synthesis*; Wasserscheid P., Welton T., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**, 41-55.

- 229**-Marsh K. N., Boxall J. A., Lictenthaler R. *Fluid Phase Equilibria***2004**, 219, 93.
- 230**-Dzyuba S. V., Richard A. B., *Chem. Phys. Chem.* **2002**, 3, 161-166.
- 231**-Endres F., El Abedin S. Z., *Chem. Chem. Phys.*, **2006**, 8, 2101-2116.
- 232**-Chiappe C., Pieraccini D., *J. Phys. Org. Chem.*, **2005**, 18, 275-297.
- 233**-Branco L. C., Rosa J. N., Ramos J. J. M., Afonso C. A. M., *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3671-3677.
- 234**-Huddleston J. G., Visser A. E., Reichert W. M., Willauer H. D., Broker G. A. and Rogers R. D., *Green Chemistry***2001**, 3, 156-164.
- 235**-Cammarata L., Kazarian S. G., Salter P. A., Welton T., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2001**, 3, 5192-5200.
- 236**-Seddon K. R., Stark A., Torres M. J., *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 2275-2287.
- 237**-Villagr n C., Deetlefs M., Pitner W. R., Hardacre C., *Analytical Chemistry*, **2004**, 76, 2118-2123.
- 238**-Swatloski R. P., Holbrey J. D., Rogers R. D., *Green Chemistry*, **2003**, 5, 361-363.
- 239**-Aggarwal V. K., Emme I., Mereu A., *Chemical Communications*, **2002**, 15, 1612-1613.
- 240**-Ranke J., Molter K., Stock F., Bottin-Weber U., Poczobutt J., Hoffmann J., Ondruschka B., Filser J., Jastorff B., *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **2004**, 58, 396-404.
- 241**-Stolte S., Matzke M., Arning J., Boschen A., Pitner W. R., Welz-Biermann U., Jastorff B., Ranke J., *Green Chemistry*, **2007**, 9, 1170-1179.
- 242**-Hagiwara R.; Ito Y. *Journal of Fluorine Chemistry*, **2000**, 105, 221.
- 243**-Caja J., Dunstan T. D. J., Ryan D. M., Katovic V. *Proc. Electrochem. Soc.* **2000**, 99-41, 150.
- 244**-Caja J., Dunstan T. D. J., Katovic V., Ryan D. M., in : *Proceedings of the 39th Power Sources Conference***2000**, 124.
- 245**-Olivier-Bourbigou H., Magna L. *J. Mol. Catal. A* **2002**, 182-183, 419.
- 246**-Baudequin, C.; Baudoux, J.; Levillain, J.; Cahard, D.; Gaumont, A-C. *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, 14, 3081.
- 247**-Boon J. A., Lander Jr S. W., Levisky J. A., Pflug J. L., Skrznecki- Cooke L. M., Wilkes J. S., *Proceedings of the Joint International Symposium on Molten Salts*, 6th ed., **1987**, 979-990.
- 248**-Boon J. A., Levisky J. A., Pflug J. L., Wilkes J. S., *J. Org. Chem.* **1986**, 57, 480.
- 249**-Kim D. S., Ahn W. S., *Korean J. Chem. Eng.* **2003**, 20, 39.
- 250**-Dyson P. J., Zhao D. *Wiley- VCH: Weinheim*, **2005**; Vol. 2, pp 494.
- 251**-Cole-Hamilton D. J. *Science* **2003**, 299, 1702.

- 252**-Howarth J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6627.
- 253**-Ranke J., Moelter K., Stock F., Bottin-Weber U., Poczubutt J., Hoffmann J., Ondruschka B., Filser J., Jastor B. *Ecotox. Environ. Safe.* **2005**, 60, pp 350
- 254**-Ranke J., Stolte S., Stoermann R., Arning J., Jastor B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, pp 2183-2206
- 255**-March J., *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., Wiley, **1992**.
- 256**-Jaeger D. A., Trucker C. E., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1785–1788.
- 257**-Howarth J., Hanlon K., Fayne D., McCormac P. B., *Tetrahedron. Lett.* **1997**, 38, 3097–3099.
- 258**-Earle M. J., McCormac P. B., Seddon K. R., *Green Chem.* **1999**, 1, 23–25.
- 259**-Earle M. J., Rogers R. D., Seddon K. R., *ACS Symposium Series in Ioniq Liquids*, **2002**, 818, 90–105.
- 260**-Gordon C. M., McClusky A., *Chem. Commun.* **1999**, 143–144.
- 261**-Fletcher J. T., Keeney M. E. and Walz S. E. *Synthesis*, **2010**, No.19, pp. 3339-3345, ISSN 0039-7881
- 262**-Khan S. S., Hanelt S. and Liebscher J. *Arkivoc*, **2009**, pp. 193-208, ISSN 1551-7004
- 263**-Scott T. H. *Intech Janeza Trdine* **2011**, 9, 51000 Rijeka, Croatia, p4
- 264**-Jeong Y. and Ryu J. S. *Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 75 (12), pp. 4183-4191, ISSN 1520-6904
- 265**-Mathew P., Neels A. and Albrecht M., *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, 130, (41), pp. 13534-13535.
- 266**-Sebesta R., Kmentova I. and Toma S. *Green Chemistry*, **2008**, 10 (5), 2008, pp. 484-496, ISSN 1463-9262.
- 267**-For reviews, see: (a) Basavaiah D., Rao K. V., Reddy R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581–1588. (b) Basavaiah D., Rao A. J., Satyanarayana T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811–891.
- 268**-Morita K., Suzuki Z., Hirose H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815.
- 269**-Baylis A.B., Hillman M.E.D. *German Patent* 2155113, **1972**; *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 34174q.
- 270**-Basavaiah D., Dharma Rao P., Suguna Hyma R., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 8001.
- 271**-Basavaiah D., Rao A. J., Satyanarayana T. T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811.
- 272**-Ciganek E., Paquette L. A., *Organic Reactions, Ed.*, Wiley: New York, **1997**, 51, 201.
- 273**-Langer P., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 3049.
- 274**-Hill J. S., Isaacs N.S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285-288.
- 275**-Bode M. L., Kaye P.T. *Tetrahedron Letters* **1991**, 32(40), 5611-5614.

- 276**-Drewes S.E., Emslie N.D., *J. Chem. Soc., perkin Trans.*, **1982**, 2079.
- 277**-Hill J.S., Isaacs N.S., *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 330.
- 278**-Van Rozendaal E. L. M., Voss B. M. W., Scheerenm H. W. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6931.
- 279**-Ando D., Bevan C., Brown J. M., Price D. W., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 592.
- 280**-Hill J. S., Isaacs N. S., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5007.
- 281**-Aggarwal V. K., Emme I., Fulford S.Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 692-700.
- 282**-Aggarwal V. K., Mereu A., Tarver G. J., McCague R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7183-7189.
- 283**-Kataoka T., Iwama T., Tsujiyama S-I., Iwamura T., Watanabe S-I. *Tetrahedron* **1998**, 54, 11813-11824.
- 284**-Basavaiah D., Reddy B. S., Badsara S. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5447.
- 285**-Cours de chimie organique, Professeur Matar SECK 1^{ère} année de Pharmacie UCAD **2015**.
- 286**-Baylis A. B., Hillman M. E. D. *German Patent* 2155113, **1972**; *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 34174q
- 287**-Gilbert A., Heritage T. W., Isaacs N. S. *Tetrahedron: Asymmetry***1991**, 2, 969.
- 288**-Gowriswari V. V. L. Ph.D. Thesis, University of Hyderabad,**1989**.
- 289**-Sibi M. P., Manyem S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8033.
- 290**-Drewes S. E., Manickum T., Roos G. H. P. *Synth. Commun.* **1988**, 18, 1065.
- 291**-Drewes S. E., Khan A. A., Rowland K. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 183.
- 292**-Manickum T., Roos G. H. P. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 2269; *S. Afr. J. Chem.* **1994**, 47, 1.
- 293**-Kundig E. P., Xu L. H., Romanens P., Bernardinelli G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7049.
- 294**-Kundig E. P., Xu L. H., Schnell B. *Synlett* **1994**, 413.
- 295**-Alcaide B., Almendros P., Aragoncillo C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7537.
- 296**-Mouna A. Thèse de doctorat **2009**, Algérie, p 27.
- 297**-Aggarwal V. K., Mereu A., *Chem. Commun.*, **1999**, 2311.
- 298**-Ameer F., Drewes S. E., Freese S., Kaye P. T. *Synth. Commun.* **1988**, 18, 495.
- 299**-Rafel S., Leahy J.W., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1521.
- 300**-Bode M. L., Kaye P. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5611.
- 301**-Dieter K. M., Dymek C. J., Heimer N. E., Rovang, J.W., Wilkes J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2722.
- 302**-Rosa J. N., Afonso C. A. M., Santos A. G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4189.

- 303**-Aggarwal V. K., Emme I., Mereu A. *Chem. Commun.* **2002**, 1612.
- 304**-Hsu J. C., Yen Y. H., Chu Y. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4673.
- 305**-Handy S. T., Okello M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1915.
- 306**-Schlusselhuber M., *Journal des Anti-infectieux* **2013**, 15, 111-118
- 307**-Anonymous, V&B annual report **1998**, Geneva: WHO (**1999**).
- 308**-Choffnes E. R., Relman D. A., Mack A., *The National Academies Press*: Washington DC **2010**.
- 309**-Spellberg B., Guidos R., Gilbert D., Bradley J., Boucher H. W., Scheld W. M., et al. *Clin Infect Dis* **2008**, 46, 155-64.
- 310**-Levy S. B., Marshall B. *Nat Med* **2004**, 10, S122-9.
- 311**-Singleton P., Sainsbury D. *Abrégés Bactériologies* Edition MASSON page 98-99.
- 312**-Low D. E., Scheld W. M. *JAMA* **1998**, 279, 394-5.
- 313**-Costerton J. W., Stewart P. S., Greenberg E. *Science* **1999**, 284, 1318-1322.
- 314**-Hall-Stoodley L., Stoodley P. *Cell Microbiol* **2009**, 11, 1034-1043.
- 315**-Hall-Stoodley L., Costerton J. W., Stoodley P. *Nat Rev Microbiol* **2004**, 2, 95-108.
- 316**-Karatan E., Watnick P. *Microbiol Mol Biol Rev* **2009**, 73, 310-347.
- 317**-Flemming H. C., Wingender J. *Nat Rev Microbiol* **2010**, 8, 623-633.
- 318**-Olson M. E., Ceri H., Morck D. W., Buret A. G., Read R. R. *Can J Vet Res* **2002**, 66, 86-92.
- 319**-Ceri H., Olson M. E., Turner R. J. *Expert Opin Pharmacother* **2010**, 11, 1233-1237.
- 320**-Anderson G. G., O'Toole G. A. *Curr Top Microbiol Immunol* **2008**, 322, 85-105.
- 321**-Reviews on 1,2,3-triazoles, see: (a) Wamhoff, H.; Katritzky A. R., Rees C. W. *Pergamon*: Oxford, **1984**; Vol. 5, pp 669-732; (b) Abu-Orabi S. T., Atfah M. A., Jibril I., Mari'I F. M., Ali A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1461-1468; (c) Dehne H., Schumann E. *Thieme*: Stuttgart, **1994**, Vol. 8, pp 305-405; (d) Fan W. Q., Katritzky A. R., Katritzky A. R., Rees C. W., Scriven E. F. V. *Elsevier Science*: Oxford, **1996**, Vol. 4, pp 1-126.
- 322**- (a) L'abbe' G. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 345-363; (b) Huisgen R., Padwa A., *Wiley*: New York, **1984**, Chapter 1; pp 1-176; (c) Padwa A., Trost B. M., Fleming I., *Pergamon*: Oxford, **1991**, Vol. 4. (d) Gothelf K. V., Jørgensen K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.
- 323**-Breuil V.; Euller-Ziegler. *Nutr. Clin. Metab.* **2004**, 18, 212-218.
- 324**-Jade Ghosn., Jean-Paul Viard. *Presse Med.* **2013**, 42, 1371-1376.
- 325**-Bouillon R., Okamura W. H., Norman A. W. *Endocrinol. Rev.* **1995**, 16, 200-257.
- 326**- (a) Norman A. W., Bouillon R., Thomasset M., *Vitamin D Workshop: Riverside, CA*, **1997**; (b) Feldman D., Glorieux F. H., Pike J. W. *Academic: San Diego*, 1997; (c) Pardo R.,

- Santelli M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 98-114; (d) Dai H., Posner G. H. *Synthesis* **1994**, 1383-1398; (e) Zhu G. D., Okamura W. H. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1877-1952; (f) Posner G. H., Kahraman M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3889-3895.
- 327**-Banday A.H., Shameem S. A., Gupta B. D., Kumar H. M. S. *Steroids*, **2010**, 75, 801-804.
- 328**-Singh R., Panda G. *RSC Adv.* **2013**, 3, 19533-19544.
- 329**- (a) Tian G. C., Mook R. A., Moss M. L., frye S. V. *Biochemistry* **1995**, 34, 13453-13459; (b) Frey S. V., Haffner C. D., Maloney P. R., Hiner R. N., Dorsey G. F., Noe R.A., Unwalla R. J., Batchelor K. W., Bramson H. N., Stuart J. D., Schweiker S. L., Vanamold J., Bickett D. M., Moss M. L., Tian G. C., Lee F. W., Tippin T. K., James M. K., Grizzle M. K., Long J. E., Croom D. K. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2621-2627.
- 330**- (a) Burbiel J., Bracher F. *Steroids* **2003**, 68, 587-594; (b) Beuchet P., El kihell., Dherbomez M.; Charles, G., Letourneux Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3627-3630.
- 331**-Covey D. F., Han M., kumar A. S., de la Cruz M. A. M., Meadows E. S., Hu, Y., Tonnies A., Nathan D., Coleman M., Benz A., Evers A. S., Zorumski C. F., Mennerick S. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3201-3204.
- 332**- (a) Hutchins, R. F. N.; Thompson, M. J.; Svoboda, J. A. *Steroids* **1970**, 15, 113. (b) Partridge, J. J.; Faber, S.; Uskokovic, M. R. *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 764. (c) Izgu, E. C.; Burns, A. C.; Hoye, T. R. *Org. Lett.* **2011**, 13, 703.
- 333**-Varga G. et al *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, 23, 1789-1792.
- 334**-Zahra J. et al *Tetrahedron* **2001**, 57, 9437-9452.
- 335**-Tsuzuki Y., *ibid.* 1936, 11, 362
- 336**-Feit P. W., *J. Med. Chem* **1964**, 7, 14.
- 337**-Rubin L. J., Lardy H. A., and Fischer H. L., *J. Amer. Chem. Soc.* **1952**, 74, 425.
- 338**- (a) Baylis A. B., Hillman M. E. D. *Ger. Offen.* 1972, 2, 155, 113. *Chem. Abstr.* 1972, 77, 34174q; Hillman M. E. D., Baylis A. B., *U.S. Patent* **3,1973**, 743, 669 (b) Morita K., Suzuki Z., Hirose H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815-2815. For reviews on MBH reaction, see: (c) Basavaiah D., Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811-892; (d) Basavaiah D., Rao, K. V., Reddy, R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581-1588; (e) Singh V., Batra S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 64, 4511-4574; (f) Wei Y., Shi M. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1005-1018; (g) Wei Y., Shi M. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 6659-6690.
- 339**-Alioune Fall et coll. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56, 5128-5131.
- 340**-J. Yunkyung, R. J. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4183-4191.
- 341**- (a) Cantillo D., Kappe C. O. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8615-8626; Rodrigues T. S., Silva V. H. C., Lalli P. M., de Oliveira H. C. B., da Silva W. A., Coelho F., Eberlin M. N., Neto B.

A. D. *J. Org.Chem.* **2014**, 79, 5239-5248; Plata R. E., Singleton D. A. *J. Am.Chem. Soc.* **2015**, 137, 3811-3826.

342-Dernuet R., *Decarie Vigot*, Montréal, **1995**,322.

343-Bauer K.et al, **1966**.

34-4Kumar G. S et al., **2007**.

PUBLICATIONS

