



Université  
de Toulouse

# THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par *l'Université Toulouse III - Paul Sabatier*

Discipline ou spécialité : *Chimie Moléculaire*

---

Présentée et soutenue par

*Mohamed OUKESSOU*

Le

*31 janvier 2014*

Titre :

*Synthèse, Dérivation et Evaluation de Pharmacophores Hybrides  
Alcynyl-TriAzolyCarbinols N-glycosylés*

---

**JURY**

Jean-François Nierengarten	<i>Directeur de Recherche, EECPM, Strasbourg</i>	Rapporteur
Smaail Radi	<i>Professeur, Université de Mohammed I, Oujda</i>	Rapporteur
Youssef Kandri Rodi	<i>Professeur, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès</i>	Rapporteur
Jean-Jacques Bonnet	<i>Professeur, Université de Toulouse</i>	Examineur
Abdeslam Ben-Tama	<i>Professeur, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès</i>	Co-Directeur
Yves Génisson	<i>Directeur de Recherche, LSPCMIB, Toulouse</i>	Co-directeur
El Mestafa El Hadrami	<i>Professeur, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès</i>	Directeur
Remi Chauvin	<i>Professeur, Université de Toulouse</i>	Directeur

---

*Ecole doctorale : Sciences de la Matière*

*Unité de recherche : UPR 8241 et UMR 5068*

*Directeurs de Thèse : Remi CHAUVIN, El Mestafa El HADRAMI*

## Remerciements

Le travail qui a fait l'objet de ce mémoire a été réalisé au sein du Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique (LSPCMIB) de Toulouse et du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) de Fès, dans le cadre d'une procédure de thèse en co-tutelle signée entre l'Université Paul Sabatier de Toulouse-France et l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Faculté des sciences et Technique de Fès-Maroc.

Je tiens tout d'abord à remercier le directeur du LSPCMIB Monsieur le Dr. **Michel BALTAS** et le directeur du LCOA Monsieur le Pr. **Abdeslam BEN-TAMA** de m'avoir accordé leurs confiances en m'accueillant dans leurs laboratoires. Leurs conseils m'ont éclairés la route durant toute la période de préparation de ma thèse.

Je tiens aussi à remercier tout particulièrement les Professeurs Monsieur **El Mestafa EL HADRAMI**, Monsieur **Rémi CHAUVIN** et le Directeur de Recherche Monsieur **Yves GENISSON** pour leur accueil et d'avoir assuré la direction de ces travaux. Je leurs suis reconnaissant de la confiance et de l'autonomie qu'ils m'ont accordée, ainsi que de leurs précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien cette thèse.

Je voudrais exprimer ma vive reconnaissance à Monsieur le Directeur de Recherche **Jean-François NIERENGARTEN** du Laboratoire de Chimie des Matériaux Moléculaires de l'Université de Strasbourg-France, Monsieur le Professeur **Smaail RADI** de la Faculté des Sciences-Université Mohammed Premier-Oujda et Monsieur le Professeur **Youssef KANDRI RODI** de la Faculté des Sciences et Techniques-Fès qui m'ont fait l'honneur en acceptant d'être rapporteurs de ce travail et de faire partie du jury de soutenance. Je remercie vivement Monsieur le Professeur **Jean-Jacques BONNET**, directeur du laboratoire International Associé LCMMF (laboratoire de chimie moléculaire Marocco-Français), et Monsieur le Professeur **Mustapha IJJAALI** de la Faculté des Sciences et Techniques-Fès pour sa participation à mon jury de thèse. Merci également pour l'échange scientifique.

J'adresse également mes remerciements à tous les membres de l'équipe synthèse asymétrique et nouvelles technologies « SANTé » et plus spécialement Monsieur **Jean-Christophe PLAQUENVENT**, Madame **Cécile BAUDOIN-DEHOUX**, Madame **Stéphanie**

**BALLEREAU**, et Madame **Marie-Rose MAZIERES** pour leur participation à ce travail pendant plus de trois ans et leurs disponibilités. Sans oublier les personnes du services RMN et spectrométrie de masse de l'Unité de Recherche UMR-5068 de Toulouse.

Je remercie Madame **Valérie LOBJOIS** de l'Institut des Technologies Avancées en Sciences du Vivant (ITAV) de Toulouse, Monsieur le Professeur **V. F. FERREIRA** de l'Universidade Fédéral Fluminense de Niteroi au Brésil, et Madame Dr. **Olivier CUVILLIER** de l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS) de Toulouse pour avoir accepté d'effectuer les tests biologiques de certains de mes produits.

Je remercie le Projet VOLUBILIS MA/09/207 (Egide n°20517PL, 2009-2010) et le projet LIA-LCMMF (projet PHARMATAC, 2011-2013) pour leurs soutiens financiers durant mes recherches de thèse.

Merci à tous mes amis et collègues de Toulouse-France et de Fès-Maroc qui m'ont soutenu durant les quatre années de thèse. En particulier, je remercie Monsieur **Emiliano ZAPATA-MACHIN** et Madame **Dounia EL ARFAOUI**.

Enfin je remercie ma très chère femme **Ilham OUKASSOU**, qui m'a accordé le support moral et qui m'a facilité grandement la vie depuis que je l'ai connue, et je remercie également ma mère, mes sœurs, sans qui je n'aurais pu réaliser ce travail dans de bonnes conditions, et je leur dédie ce travail.

# Table des matières

Liste des abréviations.....	1
Résumé.....	3

## Introduction générale

Contexte et objectifs.....	7
Références bibliographiques de l'Introduction générale.....	11

## Chapitre I

### Propriétés biologiques et synthèse de dialcynylcarbinols (DAC) et d'alcényl- alcynylcarbinols (AAC) naturels : mise au point bibliographique

I.1. Introduction.....	15
I.2. Les éponges marines : une source intarissable de molécules originales.....	16
I.2.1. Biologie des éponges marines.....	16
I.2.2. Activités biologiques de molécules extraites d'éponges marines et leur intérêt thérapeutique potentiel vers de nouveaux médicaments.....	17
I.3. Étude chimique de l'éponge marine <i>Petrosia sp.</i> .....	18
I.4. Synthèse totale d'oligo-alcynylcarbinols naturels : pétrocortynes et didésoxypétrosynol.....	22
I.4.1. Synthèse du didésoxypétrosynol A.....	23
I.4.2. Synthèse de la pétrocortyne A.....	26
I.4.2.1. Synthèse du mélange de stéréoisomères de la pétrocortyne A.....	26
I.4.2.2. Synthèse du mélange fluoron à partir des composants énantiopurs.....	28
I.4.2.2.1. Synthèse des dialcynylcarbinols ( <i>S</i> )-I.17 et ( <i>R</i> )-I.17.....	29
I.4.2.2.2. Synthèse du sel de triphénylphosphonium I.12.....	30
I.4.2.2.3. Synthèse des deux « quasi-isomères » de l'iodure I.16.....	32
I.4.2.2.4. Couplage de l'iodure I.16 avec ( <i>R</i> )-I.17 et ( <i>S</i> )-I.17.....	33
I.4.2.2.5. Synthèse des quatre isomères de la pétrocortyne A.....	34
I.5. Conclusion et contexte de la thèse.....	35
I.6. Références bibliographiques.....	37

## Chapitre II

### Propriétés physico-chimiques, propriétés biologiques, et synthèse de molécules à motifs triazoles : mise au point bibliographique

II.1. Introduction.....	43
II.2. Propriétés physico-chimiques des triazoles.....	44
II.3. Propriétés biologiques des triazoles.....	45
II.3.1. Propriétés structurale peptido-mimétique des triazoles.....	46
II.3.2. Activités biologiques des 1,2,3-triazoles et 1,2,4-triazoles.....	47
II.3.2.1. Les glycosyl-1,2,3-triazoles.....	48
II.3.2.2. Les triazolylcarbinols et équivalents rédox isohypses.....	49
II.4. Méthodes de synthèse des triazoles. Cas particulier des 1,2,3-triazoles.....	50

II.4.1. Généralités sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 .....	51
II.4.2. Cycloaddition azoture-alcyne : un exemple du principe de « chimie clic » .....	52
II.4.2.1. Le concept de « chimie clic ».....	52
II.4.2.2. Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen sans catalyseur (thermique) .....	55
II.4.2.3. Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen catalysée par le cuivre (I).....	60
II.4.2.3.1. Facteurs influençant la réaction de Huisgen catalysée par le cuivre (I).....	61
Effets électroniques et stériques .....	61
Principe systèmes catalytiques « source de cuivre » .....	61
Influence du solvant.....	63
Influence du ligand.....	64
II.4.2.3.2. Mécanisme de la réaction de Huisgen catalysée au cuivre.....	65
II.4.2.4. Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen catalysée par le ruthénium (II).....	69
II.5. Conclusion.....	73
II.6. Références bibliographiques.....	74

### **Chapitre III**

#### **Conception et synthèse de nouveaux pharmacophores potentiels : mono- et bis-(1*H*-1,2,3-triazolyl)carbinols**

III.1. Introduction.....	81
III.2. Préparation des dipolarophiles : DAC et AAC modèles.....	82
III.2.1. Synthèse de dialcynylcarbinols (DAC) modèles.....	82
III.2.1.1. Synthèse de DAC symétriques .....	82
Préparation du penta-1,4-diyn-3-ol .....	82
Préparation du 3-tert-butyl-penta-1,4-diyn-3-ol.....	84
Préparation du 3-phenyl-penta-1,4-diyn-3-ol.....	84
III.2.1.2. Synthèse de dialcynylcarbinols (DAC) dissymétriques.....	85
Préparation de l'heptadéca-1,4-diyn-3-ol.....	85
Préparation du 1-(triisopropylsilyl)-5-(triméthylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol.....	86
III.2.2. Synthèse d'alcényl-alcynylcarbinols (AAC) modèles.....	87
III.3. Préparation des dipôles azotures de glycosyles.....	87
III.3.1. Préparation des azotures de glycosyles en position primaire.....	89
III.3.1.1. Protection des hydroxyles secondaires du sucre.....	89
Protection du ( <i>D</i> )-ribose.....	89
Protection du ( <i>D</i> )-galactose.....	89
Protection du ( <i>D</i> )-glucose.....	90
III.3.1.2. Tosylation de la fonction alcool primaire des sucres protégés.....	90
Tosylation du ( <i>D</i> )-ribose protégé.....	90
Tosylation du ( <i>D</i> )-galactose protégé.....	91
Tosylation et méthylation du ( <i>D</i> )-glucofuranose protégé.....	91
III.3.1.3. Substitution de tosylates par des azotures.....	92
Substitution du tosylate de ribosyle primaire par l'azoture.....	92
Substitution du tosylate de galactosyle primaire par l'azoture.....	92
Tentative de substitution des tosylate et méthylation de glucosyle secondaires.....	93
III.3.2. Préparation des azotures de glycosyles anomériques.....	93

III.3.2.1. Peracétylation des fonctions hydroxyles de sucres.....	93
III.3.2.2. Introduction d'azoture en position anomérique.....	95
III.3.3. Préparation d'un azoture modèle non-glycosylé.....	96
III.4. Synthèse de mono- et bis-(1,2,3-triazoly)carbinols N-glycosylés.....	97
III.4.1. Réactions de DAC avec des azotures de glycosyles primaires (cas des DAC symétriques) .....	97
III.4.1.1. Synthèse de BTAC à partir de DAC symétriques et d'azotures de glycosyles primaires.....	97
III.4.1.2. Essais de synthèse d'ATAC à partir de DAC symétriques et d'un équivalent d'azotures de glycosyles primaires.....	99
III.4.2. Réactivité de DAC avec des azotures de glycosyles anomériques.....	102
III.4.2.1. Essais de synthèse de BTAC à partir de DAC symétriques et deux équivalents d'azotures de glycosyles anomériques.....	102
III.4.2.2. Essais de synthèse d'ATAC à partir de DAC symétriques et un équivalent d'azotures de glycosyles anomériques.....	103
III.4.2.3. Synthèse d'ATAC à partir de DAC dissymétriques et d'azotures de glycosyles anomériques.....	103
CuAAC d'un substrat DAC dissymétrique à chaîne alkyle lipidique.....	103
CuAAC d'un substrat DAC dissymétrique à substituant TIPS.....	105
CuAAC modèle de substrats DAC dissymétrique et azoture d'alkyle simple.....	106
III.4.3. Réactivité d'un AAC avec des azotures de glycosyles anomériques.....	106
III.5. Conclusion.....	108
III.6. Références bibliographiques.....	109

## Chapitre IV

### Evaluations biologiques de 1*H*-1,2,3-triazoly-carbinols N-glycosylés

IV.1. Introduction.....	113
IV.2. Cytotoxicités anti-tumorale.....	113
IV.2.1. Contexte et inspiration.....	113
IV.2.2. Méthodologie de mesure de cytotoxicité.....	114
IV.2.3. Résultats de cytotoxicité d'ATAC et autres alcynylcarbinols .....	115
IV.3. Inhibition de glycosidases.....	116
IV.3.1. Mise au point bibliographique sur les glycosidases.....	116
IV.3.1.1. Généralités sur les glycosidases.....	116
IV.3.1.2. Le rôle et mécanismes d'action des glycosidases.....	117
IV.3.1.2.1. Mécanisme de glycolyse avec inversion de configuration.....	117
IV.3.1.2.2. Mécanisme de glycolyse avec rétention de configuration.....	118
IV.3.1.3. Classes chimiques d'inhibiteurs de glycosidases.....	119
IV.3.1.3.1. Aminocyclitols polyhydroxylés.....	119
IV.3.1.3.2. Pipéridines polyhydroxylées .....	120
IV.3.1.3.3. Pyrrolidines polyhydroxylées et alcaloïdes indolizidiniques.....	121
IV.3.2. Essais d'inhibition de glycosidases par des BTAC.....	121
IV.4. Inhibition de sphingosine kinases.....	124
IV.4.1. Généralités sur les sphingolipides.....	124

IV.4.2. Structure des SL.....	124
IV.4.3. Métabolisme et distribution subcellulaire des sphingolipides.....	125
IV.4.4. La sphingosine.....	126
IV.4.5. La sphingosine kinase et ses inhibiteurs.....	126
IV.4.6. Résultats d'inhibition d'une sphingosine kinase par des ATAC.....	127
IV.4.6.1. Principe d'analogie de la sphingosine envisagé.....	127
IV.4.6.2. Mode opératoire des tests d'inhibition de la SK1.....	128
IV.4.6.3. Résultats de tests d'inhibition de la SK1 par des ATAC .....	131
IV.5. Références bibliographiques.....	132

## Chapitre V

### Synthèse et réactivité S<sub>N</sub>1 du cation « trizyle », analogue triazolyle du cation trityle

V.1. Introduction.....	137
V.2. Le tris (1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol.....	138
V.2.1. Préparation de l'azoture de benzyle.....	138
V.2.2. Préparation 3-éthynylpenta-1,4-diyn-3-ol.....	139
V.2.3. Synthèses du tris (1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol.....	140
V.2.4. Etude de la réactivité du tris(triazolyl)carbinol.....	141
V.2.4.1. Introduction.....	141
V.2.4.2. Synthèse et caractérisation d'éthers de trizyle.....	142
V.2.4.3. Réaction de N- et S-trizylation.....	142
V.2.4.4. Réactions de C-trizylation.....	143
V.2.4.5. Essais de trizylation Cl <sup>-</sup> , Br <sup>-</sup> , F <sup>-</sup> et H <sup>-</sup> .....	144
V.3. Réactivité d'un trialcynylcarbinol avec les azotures glycosyles.....	144
V.4. Conclusion.....	145
V.5. Références bibliographiques.....	146

## Partie expérimentale

VI.1. Généralités et notes techniques.....	151
VI.1.1. Purification des solvants et produits chimiques.....	151
VI.1.2. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN).....	151
VI.1.3. Chromatographie.....	151
VI.1.4. Spectroscopie de masse.....	151
VI.1.5. Température de fusion.....	151
VI.2. Les produits synthétisés.....	152
VI.2.1. Préparation des azotures.....	152
VI.2.2. Préparations des DAC et AAC.....	159
VI.2.3. Préparations des bis-triazoles.....	167
VI.2.4. Préparations des mono-triazoles.....	171
VI.2.5. Préparation des tris-triazoles.....	180

## Conclusion générale

Bilan et perspectives.....	187
----------------------------	-----

## Liste des abréviations

AAC	alcénylalcynylcarbinol
Ac <sub>2</sub> O	anhydride acétique
AcOEt	acétate d'éthyle
ADN	acide désoxyribonucléique
ARNm	acide ribonucléique messenger
ADP	adénosine diphosphate
ATP	adénosine-5'-triphosphate
Ar	aryle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Bn	benzyle
Bz	benzoyle
CCM	chromatographie sur couche mince
CI <sub>50</sub>	concentration à laquelle l'activité d'une enzyme est réduite de 50%
CuAAC	copper (I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
DACy	dialcynylcarbinol
DACe	dialcénylcarbinol
DCM	dichlorométhane
DMF	diméthylformamide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
DMPS	acide 2,3-dimercapto-1-propanesulfonique
DMSO	diméthylsulfoxyde
DIPEA	<i>N,N</i> - diisopropyléthylamine
DFT	« <i>Density Functional Theory</i> » ou théorie de la fonctionnelle de la densité
ERG	« <i>Electron Releasing Group</i> », Groupe électrodonneur
EWG	« <i>Electron Withdrawing Group</i> », Groupe électroattracteur
ESI	ionisation par électrospray
EP	éther de pétrole
Eq	équivalent(s)
HMPA	hexaméthylephosphoramide
HPLC	chromatographie liquide haute performance
HOMO	orbitale moléculaire la plus haute occupée
HSAB	« <i>Hard and soft Acides and Bases</i> » acides et bases durs et mous
IC	ionisation chimique
IR	infra-rouge
LUMO	orbitale moléculaire la plus basse non occupée (vacante)
MsCl	chlorure de mésyle
MTM	méthylthiométhyle
NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amide de sodium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NADP	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
PCC	chlorochromate de pyridinium
PMB	<i>p</i> -méthoxybenzyl
PMBCl	chlorure de 4-méthoxybenzyle

ppm	partie par million
RMN	résonance magnétique nucléaire
RMN <sup>1</sup> H	résonance magnétique nucléaire du proton
RMN <sup>13</sup> C	résonance magnétique nucléaire du carbone 13
RX	rayon X
Rdt	rendement
R <sub>f</sub>	rapport frontal
SL	sphingolipides
SK	sphingosine Kinase
SM	spectrométrie de masse
SN	substitution nucléophile
SV40	virus simien 40
THF	tétrahydrofurane
TM	tamis moléculaire
TMS	triméthylsilane
TsCl	chlorure de tosyle
TA	température ambiante
T <sub>f</sub>	point de fusion
TMSA	triméthylsilylacétylène
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBS	tert-butyldiméthylsilyle
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
TBTA	tris-(benzyltriazolylméthyl)amine
THPTA	tris-(hydroxypropyltriazolylméthyl)amine
TNF	facteur de nécrose tumorale
UV	ultra-violet
° C	degré Celsius
δ	déplacement chimique
μ	moment dipolaire électrique

## Résumé

La fonction alcényl-alcynylcarbinol (AAC) est un pharmacophore clé rencontré dans des produits naturels extraits d'éponges marines, les pétrosiacétylènes, aux propriétés biologiques multiples, en particulier une cytotoxicité remarquable sur les cellules tumorales. Le noyau 1*H*-1,2,3-triazole (TA) est par ailleurs un motif peptido-mimétique bien identifié dans des inhibiteurs enzymatiques, par exemple dans le Tazobacatam<sup>®</sup> vis-à-vis de bêta-lactamases. La « fusion » -ou hybridation intime- et la glyco-conjugaison de ces deux pharmacophores est envisagée dans des structures inédites de type bis(1*H*-1,2,3-triazolyl)carbinols (BTAC), *alcynyl*-triazolylcarbinols (ATAC = ATAC(*y*)), ou *alcényl*-triazolylcarbinols (ATAC(*e*)) *N*-glycosylés. De telles molécules ont été synthétisées par réaction de Huisgen d'azotures de glycosyles, en position primaire ou anomérique du (*D*)-ribose, (*D*)-galactose, ou (*D*)-glucose O-protégés, avec des substrats dialcynylcarbinols (DAC) et AAC diversement substitués en positions 1 et 3. Ces dipolarophiles de cycloaddition [2+3] se sont avérés réagir régio-sélectivement dans des conditions de chimie clic (CuSO<sub>4</sub>, 5 H<sub>2</sub>O + ascorbate de sodium, dans un mélange éthanol/eau). Le principe a été généralisé aux substrats trialcynylcarbinols, et la réactivité du produit tris(*N*-benzyl-1*H*-1,2,3-triazolyl)carbinol, Taz<sub>3</sub>C-OH, a été étudiée. En présence d'anhydride trifluoroacétique, ce dernier carbinol conduit au cation tris(triazolyl)carbénium - appelé « cation trizyle » par analogie avec le cation trityle, dont la réactivité S<sub>N</sub>1 avec divers O-, N-, S- et C-nucléophiles s'est avérée sélectivement productrice de nouvelles structures, analogues hétérocycliques de dérivés du triphénylméthane connus ou non. Parmi les nouveaux composés décrits, certains ATAC et BTAC ont été sélectionnés et testés pour leur cytotoxicité sur cellules tumorales (adénocarcinome) et leur activité inhibitrice d'enzymes (α-glucosidase et sphingosine kinase). Des résultats prometteurs ont été obtenus sur l'inhibition de la sphingosine kinase SK1.

**Mots clés :** Alcools propargyliques - Alcényl-alcynylcarbinols - Azotures de glycosyle - Carbénium - Catalyse au cuivre - Cation trityle - Chimie clic - Chimie des sucres - Cycloaddition dipolaire-1,3 - Dialcynylcarbinols - Eponge marine - Inhibition enzymatique - Pétrosiacétylènes - Pharmacophores - Réaction de Huisgen - Triazoles

## Summary

The alkenyl-alkynylcarbinol function (AAC) is a key pharmacophore encountered in natural products extracted from marine sponges, the petrosiacetylenes, exhibiting various biological properties, and in particular a remarkable cytotoxicity on tumor cells. In a different context, the 1*H*-1,2,3-triazole (TA) core is a peptido-mimetic motif identified in several enzymatic inhibitors, for example of beta-lactamases in the Tazobactam® drug. The fusion - or intimate hybridization- and glyco-conjugation of these two pharmacophores is envisaged in unprecedented structures like *N*-glycosylated bis(1*H*-1,2,3-triazolyl)carbinols (BTACs), *alkynyl*-triazolylcarbinols (ATAC = ATAC(*y*)), or *alkenyl*- triazolylcarbinols (ATAC(*e*)). Such molecules were synthesized by Huisgen reaction of glycosyl azides, functional at the primary or anomeric position of O-protected (*D*)-ribose, (*D*)-galactose, or (*D*)-glucose units, with dialkynylcarbinols (DAC) and AAC substrates substituted in various manners at positions 1 and 3. These [2+3] cycloaddition dipolarophiles proved to react regio-selectively in standar click-chemistry conditions (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O + sodium ascorbate, in ethanol/water mixtures). The principle has been generalized to trialkynylcarbinol substrates, and the reactivity of the tris-(*N*-benzyl-1*H*-1,2,3-triazolyl)carbinol product, Taz<sub>3</sub>C-OH, was studied. In the presence of trifluoroacetic anhydride, the latter carbinol dissociates to the corresponding tris(triazolyl)carbenium – for which the term "trizyl cation" is coined, by analogy with the trityl cation-, whose S<sub>N</sub>1 reactivity with various O-, N-, S- and C-nucleophiles was found to selectively produce new structures, which are heterocyclic analogues of known or unknown triphenylmethane derivatives. Among the described new compounds, a few ATACs and BTACs were selected and tested for their inhibition activity towards enzymes (α-glucosidase and sphingosine kinase) or cytotoxicity towards tumor cells (adenocarcinome).

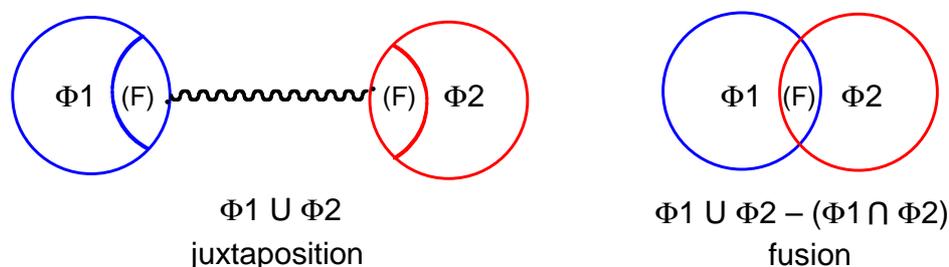
**Key-words:** Alkenyl-alkynylcarbinols - Carbenium - Click chemistry - Copper catalysis - 1,3-Dipolar cycloaddition - Dialkynylcarbinols - Enzyme inhibition - Glycosyl azides - Huisgen reaction - Marine sponge - Petrosiacetylenes - Pharmacophores - Propargylic alcohols - Sugar chemistry - Triazoles - Trityl cation.

# **Introduction générale**



## Contexte et objectifs

La notion de pharmacophore est le concept clef de la chimie médicinale,<sup>1</sup> qui recouvre *a posteriori* la notion d'unité de reconnaissance des récepteurs biologiques. Cette notion permet de mettre en œuvre des stratégies de type « plan d'expérience » pour l'optimisation d'activités biologiques spécifiques. Des auteurs ont tôt proposé de juxtaposer des motifs pharmacophores au sein d'une même molécule. C'est ainsi que les « molécules duales » se distinguent des molécules « hybrides » classiques par un double mode d'action au lieu d'un seul.<sup>2</sup> Les molécules hybrides sont ainsi définies comme des entités chimiques contenant deux ou plusieurs domaines structuraux ayant différentes fonctions biologiques et donc une double activité, ce qui implique qu'une molécule hybride agit par deux pharmacophores distincts.<sup>2</sup> Un pharmacophore donné est cependant lui-même souvent constitué de plusieurs sous-unités identifiées comme « fonctions chimiques ». L'hybridation de deux motifs pharmacophores  $\Phi 1$  et  $\Phi 2$  peut alors être plus au moins intime en fonction de leur éloignement et de leur « conjugaison » (au travers d'une chaîne aliphatique, d'un noyau aromatique, d'une chaîne insaturée, ou d'hétéroatomes,...) : elle peut donc aller jusqu'à la « fusion » de deux fonctionnalités communes (F) à deux pharmacophores différents, par exemple, une fonction éther -O-R ou une double liaison -C=C-R (Schéma 1).

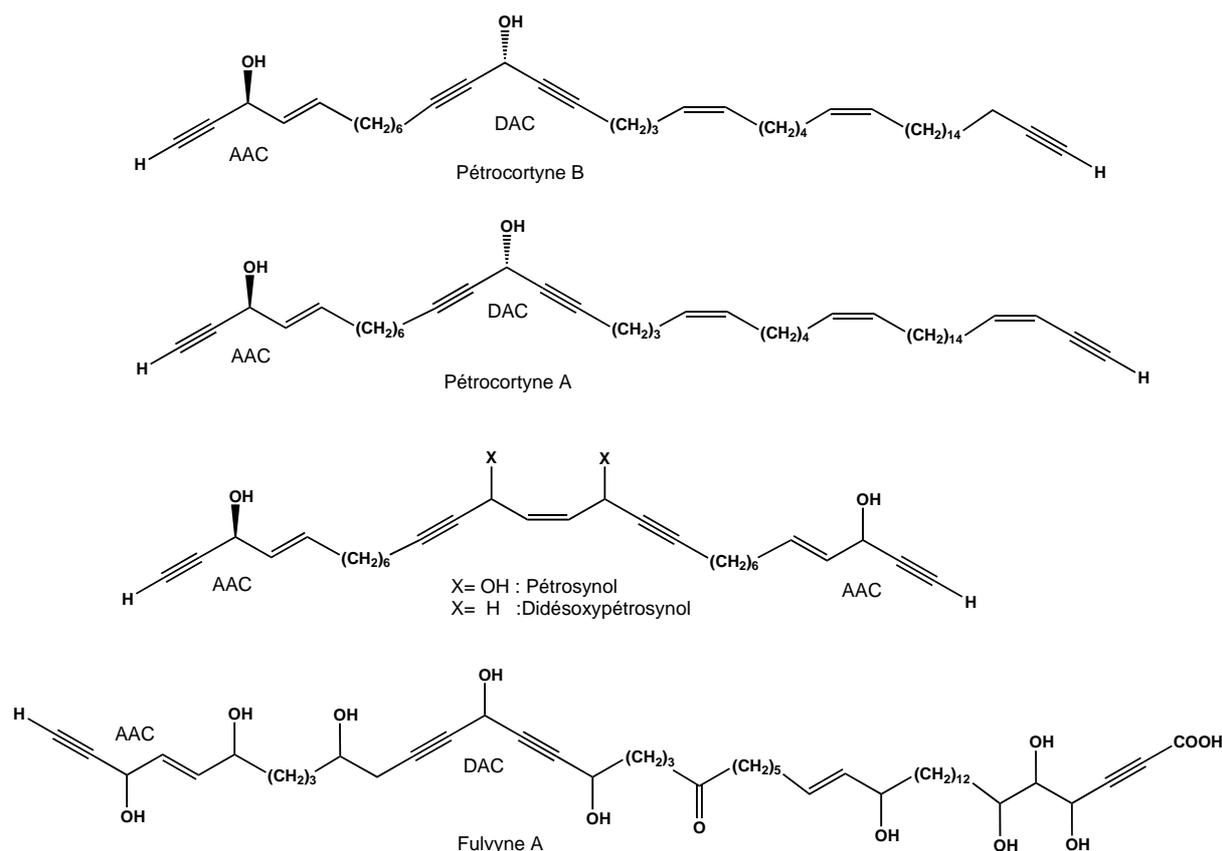


**Schéma 1.** Formalisation de la notion d'« hybridation plus ou moins intime » de deux pharmacophores  $\Phi 1$  et  $\Phi 2$  présentant une fonctionnalité commune (F).

La source de pharmacophores principale se trouve dans les produits naturels. Ceux-ci ont évolué dans les êtres vivants pendant des millions d'années pour répondre à des besoins biologiques spécifiques, en particulier vers des molécules cytotoxiques vis-à-vis d'agresseurs potentiels. Ces molécules réactives sont ainsi *a priori* intéressantes pour la découverte de nouveaux médicaments. De nombreux produits naturels et analogues synthétiques ont ainsi été développés pour traiter des maladies dans presque tous les domaines de la santé.

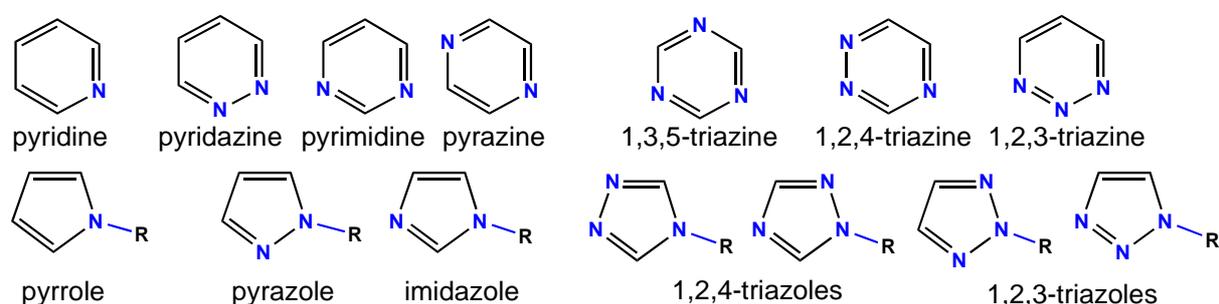
Parmi les pharmacophores *a priori* très fonctionnels et encore relativement peu développés, on trouve les *oligoacétyléniques*<sup>3</sup> et les *hétérocycles glycosylés*.<sup>4</sup>

Les molécules oligoacétyléniques, d'une part, sont rencontrées dans divers organismes, et en particulier dans les éponges marines,<sup>5</sup> qui peuvent être considérées comme une « mine d'or » au vu du nombre et de la diversité structurale de métabolites secondaires de type polyène-polyol propargylique, constituées d'unités « alcynylcarbinols » : en particulier des alcényl-alcynylcarbinols (AAC) et dialcynylcarbinols (DAC) connus depuis plus de 20 ans et représentés tout particulièrement par les pétrocortynes (A, B,...), les didésoxypétrosynols, et les pétrosynols extraits de l'éponge marine *Petrosia sp.* (Schéma 2).<sup>6</sup> ces dernières molécules ont été démontrées posséder des activités biologiques *in vitro* prometteuses, en particulier anti-tumorales, mais aussi anti-virales (anti-HIV), inhibitrices d'enzymes spécifiques (protéases, transcriptase inverse, H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPases..), et immunosuppressives.<sup>7</sup> Le pharmacophore DAC est aussi rencontré dans la fulvyne, une molécule extraite de l'éponge marine *Haliclona fulva*.<sup>8</sup>



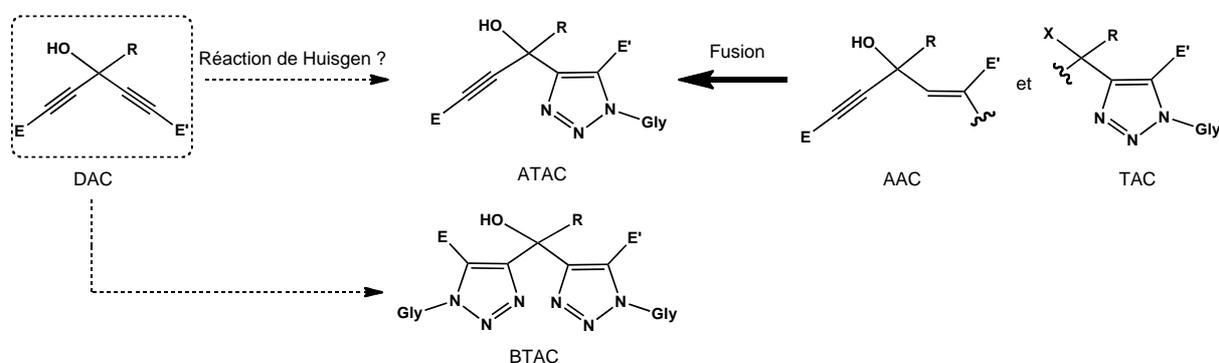
**Schéma 2.** Polyènes-polyols naturel extraits des éponges *Petrosia sp.* et *Haliclona fulva*, et identification des motifs pharmacophores alcénylalcynylcarbinols (AAC), dialcynylcarbinols (DAC), et alcén-di-yl-bis(alcynylcarbinols) (bis-AAC condensés).

Les hétérocycles glycoconjugués rencontrés dans les organismes vivants (nucléosides, hémoglobine glycosylée...), d'autre part, ont largement inspiré la recherche de molécules spécifiquement bioactives. Parmi eux, les composés hétérocycliques *azotés aromatiques* (à six électrons  $\pi$  : Schéma 3) manifestent des propriétés thérapeutiques ou servent d'intermédiaires pour la préparation de principes actifs dans un large éventail d'applications (anti-virales, anti-tumorales, anti-bactériennes, anti-prolifératives, anti-épileptiques, anti-allergiques...). Parmi les hétérocycles azotés à cinq chaînons (les azoles), les triazoles sont principalement représentés par les 1,2,4-triazoles, les isomères 1,2,3-triazoles étant relativement moins fréquents. Les 1,2,3-triazolylcarbinols constituent une sous-classe bien identifiable.<sup>9</sup>



**Schéma 3.** Hétérocycles azotés aromatiques à six électrons  $\pi$  (azines et azoles).

La fusion des pharmacophores AAC et 1,2,3-triazolylcarbinol N-glycosylé (TAC-Gly) envisagée dans ce travail est illustrée dans le Schéma 4. Les cibles « ATAC » (Alcynyl-TriAzolylCarbinols) peuvent être visées par réaction de Huisgen entre DAC et azotures de glycosyles par « chimie clic » cupro-catalysée.<sup>10</sup> Notons que la formation des ATAC est ici *a priori* compétitive de celle de « BTAC » correspondants (BisTriAzolylCarbinols).



**Schéma 4.** Illustration du principe de « fusion pharmacophore » des motifs AAC et TAC en motif ATAC, lui-même envisageable à partir d'un précurseur DAC.

Le plan de ce manuscrit est donc le suivant.

Dans un premier chapitre bibliographique seront présentées les propriétés et la synthèse de quelque molécule polyacétyléniques naturelles à motifs alcynylcarbinol (AAC, DAC...) extraites de l'éponge marine *Petrosia sp.* (pétrocortynes et didésoxypétrosynol, en particulier). Un second chapitre bibliographique sera consacré aux propriétés physico-chimiques et biologiques de triazolylcarbinols (TAC), et plus généralement à la synthèse de noyaux 1,2,3-triazoles par cycloaddition [2+3] de Huisgen entre des alcynes et des azotures organiques, dans des conditions de « chimie clic » en particulier.

Les résultats obtenus au laboratoire à Fès et à Toulouse seront exposés et discutés dans le troisième chapitre. Ils concerneront tout d'abord la synthèse et la caractérisation des substrats des réactions de Huisgen envisagées : des dipolarophiles DAC et AAC en versions symétrique ou asymétrique racémique, et des dipôles azotures de glycosyles primaires ou anomériques. Dans un deuxième temps, les résultats de synthèse de molécules à motifs ATAC et BTAC N-glycosylés dans des conditions de chimie clic, seront décrits.

Le quatrième chapitre rassemblera les résultats d'évaluations biologiques d'ATAC et BTAC synthétisés, et plus exactement leur cytotoxicité sur cellules tumorales, et leurs propriétés inhibitrices d'enzymes glucosidases et sphingosine kinases.

Dans un cinquième chapitre, la synthèse de tris(triazolyl)carbinols sera envisagée à partir de DAC particuliers, à savoir des trialcynylcarbinols.<sup>11</sup> La formation des cations carbéniums correspondants, analogues hétérocycliques du cation trityle où les noyaux phényles sont remplacés par des noyaux 1,2,3,-triazol-4-yles, appelés « cations trizyles », sera étudiée au travers de leurs réaction avec des nucléophiles variés.

Une conclusion générale dressera le bilan des résultats obtenus, ainsi que les perspectives ouvertes par ce travail.

Le mémoire se terminera par une partie expérimentale où seront détaillées les protocoles de synthèse mis en œuvre, ainsi que les analyses effectuées.

## Références bibliographiques de l'Introduction générale

- 
- <sup>1</sup> (a) C. G. Wermuth, C. R. Ganellin, P. Lindberg, L. A. Mitscher, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129-1143. (b) L. B. Kier, *Mol. Pharmacol.* **1967**, *3*, 487-494.
- <sup>2</sup> B. Meunier, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 69-77.
- <sup>3</sup> A. L. K. Shi Shun, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1034-1057.
- <sup>4</sup> (a) J. C.-J. Chao, M.-D. Yuan, P.-Y. Chen, S.-W. Chien *J. Nutr. Biochem.* **2002**, *13*, 653-663. (b) A.I.R.N.A. Barros, F. M. Nunes, B. Gonçalves, R. N. Bennett, A. P. Silva, *Food Chem.* **2011**, *128*, 165-172.
- <sup>5</sup> (a) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 1-49. (b) J. W. Blunt, B. R. Copp, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 1-48.
- <sup>6</sup> (a) Y. Seo, K. W. Cho, J-R. Rho, J. Shin, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 447-462. (b) S. Loya, A. Rudi, Y. Kashman, A. Hizi, *Biochem. J.* **2002**, *362*, 685-692. (c) J. S. Kim, K. S. Im, J. H. Jung, Y-L. Kim, J. Kim, C. J. Shim, C.-O. Lee, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3151-3158. (d) N. Fusetani, Y. Kato, S. Matsunaga, K. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2771-2774. (e) N. Fusetani, T. Shiragaki, S. Mtsunaga, K. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4313-4314. (f) M. Ochi, S. Ariki, A. Tatsukawa, H. Kotsuki, Y. Fukuyama, K. Shibata, *Chem. Lett.* **1994**, 89.
- <sup>7</sup> (a) K. Sawamura, M. Izumi, M. Hori, H. Ozaki, N. Fusetani, H. Karaki, *Jpn. J. Pharmacol.* **2001**, *85*, 155-160. (b) M. Kobayashi, T. Mahmud, H. Tajima, W. Q. Wang, S. Aoki, S. Nakagawa, T. Mayumi, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 720-724. (c) J. Shin, Y. Seo, K. W. Cho, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1268-1273. (d) Y. J. Lim, H. S. Park, K. S. Im, C-O Lee, J. Hong, M-Y. Lee, D-k. Kim, J. H. Jung, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 46-53. (e) Y. J. Lim, C-O Lee, J. Hong, D-k. Kim, K. S. Im, J. H. Jung, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1565-1567. (f) S. Hong, S. H. Kim, M. H. Rhee, A. R. Kim, J. H. Jung, T. Chun, E. S. Yoo, J. Y. Cho, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **2003**, *368*, 448-456. (g) A. M. S. Mayer, A. D. Rodriguez, R. G. S. Berlinck, M. T. Hamann, *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* **2007**, *145*, 553-581. (h) D-K. Kim, M.-Y. Lee, H. S. Lee, D. S. Lee, J-R. Lee, B-J. Lee, J. H. Jung, *Cancer Lett.* **2002**, *185*, 95-101. (i) C. Park, G. Y. Kim, G. D. Kim, W. H. Lee, J. H. Cheong, N. D. Kim, S-J. Bae, J. H. Jung, Y. H. Choi, *Oncology Reports.* **2006**, *16*, 171-176.
- <sup>8</sup> N. Genoveffa, L. C. Maria, V. Guido, M. Emiliano, Z. Anna, V. Mario, G. Margherita, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 754-760.
- <sup>9</sup> (a) M. S. T. Gonçalves, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 190-212. (b) L. D. Davis, R. T. Raines, *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 142-146.

---

<sup>10</sup> H. C. Kolb, M. G. Finn, and K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

<sup>11</sup> S. Ozçubukçu, E. Ozkal, C. Jimeno, M. A. Pericas, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4680-4683.

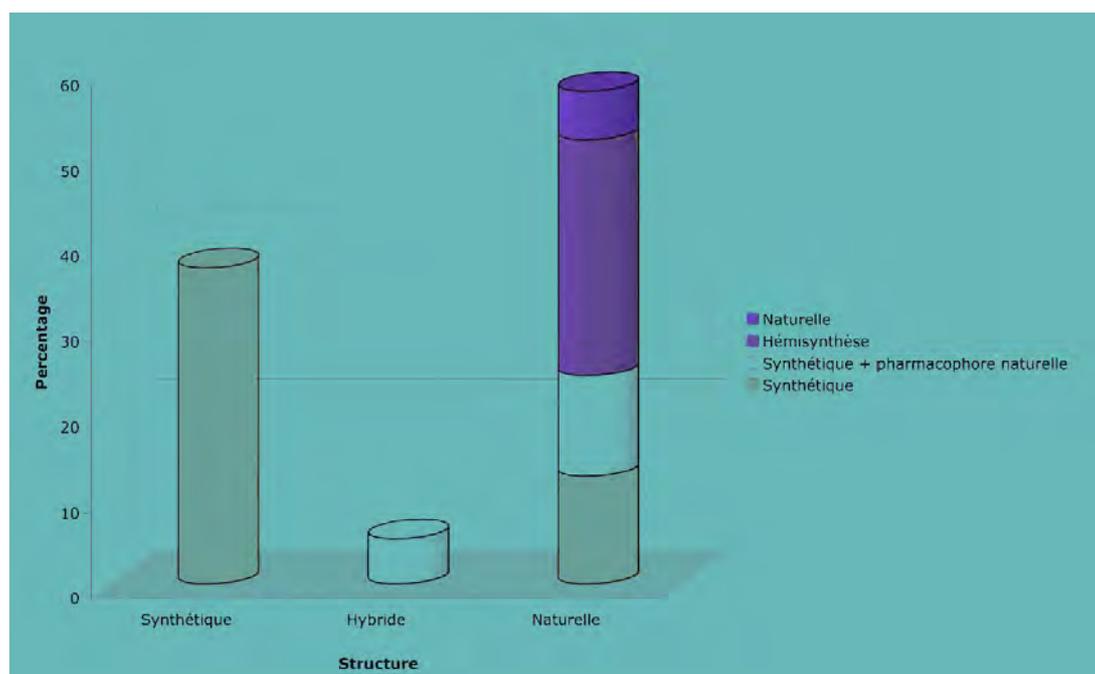
# **Chapitre I**

**Propriétés biologiques et synthèse de dialcynylcarbinols (DAC)  
et d'alcényl-alcynylcarbinols (AAC) naturels :  
mise au point bibliographique**



## I.1. Introduction

Comme il l'a été esquissé dans l'introduction générale, les produits naturels, souvent confondus avec des métabolites secondaires, sont extraits de sources plus ou moins abondantes comme les plantes, les animaux ou les micro-organismes. Historiquement, les produits naturels et leurs dérivés héli-synthétiques ont été largement étudiés pour leurs activités biologiques sur l'homme, permettant d'importantes avancées pharmaceutiques en fournissant des agents thérapeutiques.<sup>1</sup> Sur les 1000 molécules environ qui avaient été mises sur le marché pharmaceutique de 1983 à 2008, 63 % étaient au moins conceptuellement dérivés ou inspirés de produits naturels (Schéma 1).<sup>2</sup> Ces dix dernières années, cependant, avec environ 2600 molécules médicamenteuses aujourd'hui sur le marché, et bien que la chimie des substances naturelles ait aussi inspiré des développements méthodologiques en chimie organique fondamentale et industrielle,<sup>3,4</sup> les entreprises pharmaceutiques ont sensiblement réduit leurs financements de projets dédiés à la découverte de produits naturels.<sup>5</sup>



**Schéma 1.** Sources des principes actifs mis sur le marché pendant la période 1981-2006, inspirés de produits naturels (63%) ou artificiels d'origine purement synthétique (37%).

Cependant, la diversité des taxons sources examinés, ainsi que la variété de leurs origines géographiques, restent en constante augmentation. Le milieu marin est tout particulièrement riche en substances naturelles de structures extrêmement variées. C'est ainsi qu'en 1951, deux nucléosides extraits d'éponges marines, la *spongouridine* (analogue arabinosyl de l'uridine) et la *spongothymidine* (analogue arabinosyl de la ribothymidine) ont

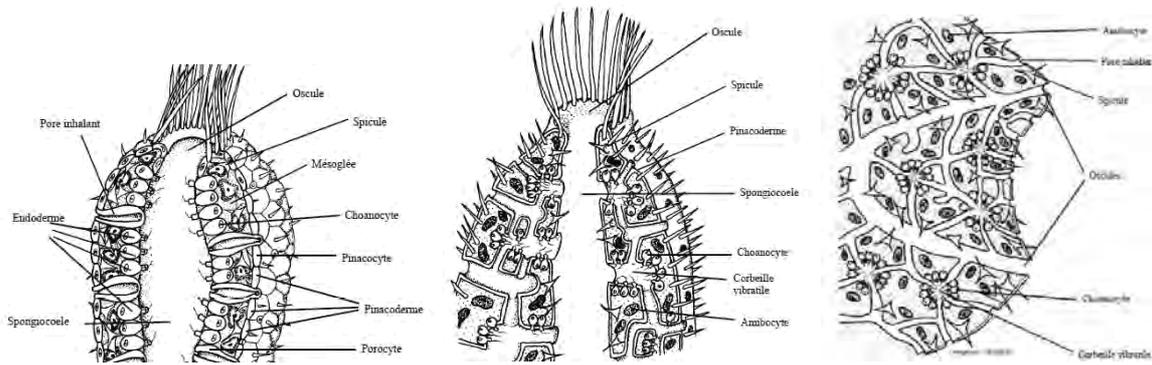
été démontrées posséder des activités anti-tumorales et anti-virales, et ont inspiré la structure d'analogues toujours en usage clinique aujourd'hui, la vidarabine (anti-viral analogue arabinosyl de l'adénosine) et la cytarabine (anti-tumoral analogue arabinosyl de la cytidine).<sup>6,7</sup> Alors que le milieu marin fournit la plus grande chimiothèque dont disposent les scientifiques pour la recherche de structures bio-actives,<sup>8,9,10</sup> les exemples précédents montrent que les éponges marines constituent une source particulièrement précieuse. Leur cas est passé en revue ci-après.

## **I.2. Les éponges marines : une source intarissable de molécules originales**

Les éponges sont des animaux invertébrés multicellulaires qui font partie de la biomasse marine depuis 600 millions d'années. Elles sont présentes dans de nombreux écosystèmes aquatiques, la plupart d'entre elles étant marines (seule une cinquantaine d'espèces vit en eau douce). Ces organismes benthiques se nourrissent en filtrant l'eau animée par de légères contractions de leur surface. Les éponges vivent souvent en symbiose avec des microorganismes, avec lesquels elles entretiennent des relations complexes,<sup>11</sup> en particulier un échange garde-manger contre protection épibiotique vis-à-vis d'espèces pathogènes.

### **I.2.1. Biologie des éponges marines**

Les éponges sont constituées de deux couches cellulaires appelées endoderme et ectoderme entre les quelles se trouve la mésogée où évoluent librement les ambiocytes entre les éléments du squelette de l'éponge, les spicules. Les mouvements d'eau, assurés par les choanocytes grâce au mouvement de leur flagelle, permettent le piégeage de particules nutritives qui sont phagocytées comme chez les protozoaires. La digestion n'a cependant pas lieu dans le choanocyte (qui ne dispose pas des enzymes nécessaires), mais *via* des échanges symbiotiques. Certaines espèces des grandes profondeurs telles les *Cladorhizidae* sont carnivores et utilisent de longs filaments hérissés de spicules pour piéger les petits organismes qui les traversent.<sup>12</sup>



**Schéma 2.** Typologie des éponges : **2a** (à gauche), de type *ascon* ; **2b** (au milieu), de type *leucon* ; **2c** (à droite), de type *sycon* (reproductions d'images de la référence 13).<sup>13</sup>

Les éponges les plus simples ont la forme d'un sac dont l'intérieur est tapissé de cellules à collerette. Trois plans d'organisation sont rencontrés. Le type ascon présente une vaste cavité interne (spongiocoele), qui s'ouvre sur l'extérieur par l'orifice exhalant de l'éponge (oscule) (Schéma 2 : **2a**). Le type sycon est proche du type ascon, mais le sac présente ici, dans sa paroi latérale, des diverticules tubulaires où se trouvent les choanocytes (Schéma 2 : **2b**). Dans le type leucon, enfin, le spongiocoele a totalement disparu et l'éponge est constituée d'un ensemble de canaux (Schéma 2 : **2c**).

La systématique des spongiaires en trois classes (du phylum Porifera) repose sur la forme des spicules.

a) Les *calcisponges* (classe originale des Calcareae selon Bowerbank en 1864) sont à spicules calcaires, et sont souvent considérées à tort comme des coraux. C'est la classe d'éponges la moins abondante (moins de 5 % des espèces).

b) Les *éponges de verre* (classe des Hexactinellidae selon Schmidt en 1870) possèdent des spicules siliceuses spécifiques (triaxones ou hexactines) pouvant former une structure rigide. Ces éponges constituent 7 % des espèces.

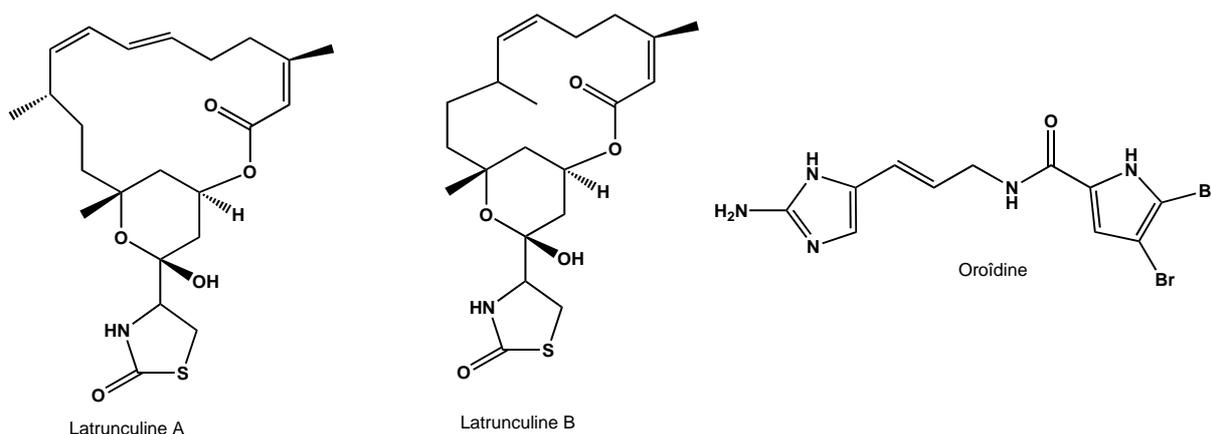
c) Les *demosponges* (classe des Demospongiae selon Sollas en 1885) contiennent des spicules constituées de silice hydratée. Elles représentent environ 85 % des espèces du phylum.

## **I.2.2. Activités biologiques de molécules extraites d'éponges marines et leur intérêt thérapeutique potentiel vers de nouveaux médicaments**

De nombreuses éponges sont toxiques pour des prédateurs potentiels, en particulier sous les tropiques,<sup>14</sup> et les éponges de mer constituent la source du plus grand nombre de

métabolites bio-actifs isolés et caractérisés.<sup>15</sup> Ces métabolites, parfois présents à fortes concentrations, jouent un rôle certain dans des fonctions biologiques telles que la communication, la régulation, et surtout la défense. Leurs activités biologiques, en particulier pharmaceutiques (anti-cancéreuses, anti-virales, anti-inflammatoires, anti-fongiques, immuno-suppressives, neuro-suppressives, relaxantes, anti-paludiques, ou encore anti-biotiques) ont ainsi été largement testées.<sup>8,9,10,16</sup>

Plusieurs revues mettent en évidence la diversité moléculaire dans les extraits d'éponges :<sup>17</sup> on y trouve entre autres des dérivés d'acides aminés et de nucléosides, des macrolides, des porphyrines, des terpénoïdes, des stéroïdes, des polycétides. On y trouve aussi des azoles (voir Chapitre II), comme des métabolites des latrunculines A et B, et des pyrrole-2-aminoimidazoles, comme l'oroïdine, qui protègent l'éponge contre les poissons prédateurs (Schéma 3).<sup>18,19</sup>



**Schéma 3.** Métabolites d'éponges toxiques pour les poissons.<sup>18,19</sup>

Chez les éponges, une classe de molécules particulièrement réactives *a priori* est constituée de dérivés polyacétyléniques fonctionnels à chaînes grasses. Ils ont été extraits de plusieurs espèces, mais les plus représentés et les plus étudiés sont issus du genre *Petrosia sp* vivant dans l'océan pacifique. Une bibliographie détaillée leur est dédiée ci-après.

La découverte massive de nouvelles molécules dans les éponges marines au cours des deux dernières décennies n'a pas encore conduit à la mise sur le marché de médicaments. Cependant, plusieurs métabolites secondaires (ou leurs analogues) possédant des activités biologiques spécifiques, sont actuellement en essais cliniques. Comme dans le cas emblématique des bryostatines, le principal facteur limitant l'exploitation des produits naturels marins en tant que source de médicaments est leur faible quantité disponible. Les

produits extraits d'éponges marines ici sont ainsi peu abondants en raison de leur faible concentration et/ou de la limitation du volume d'éponge accessible, mais plusieurs solutions sont possibles pour contourner ce problème :<sup>20</sup>

- l'aquaculture des éponges en milieu naturel ou en aquarium ;
- la culture de cellules d'éponges marines ou de micro-organismes symbiotiques responsables de la biosynthèse de certains composés bioactifs ;
- la synthèse ou hémi-synthèse chimique des métabolites bioactifs.

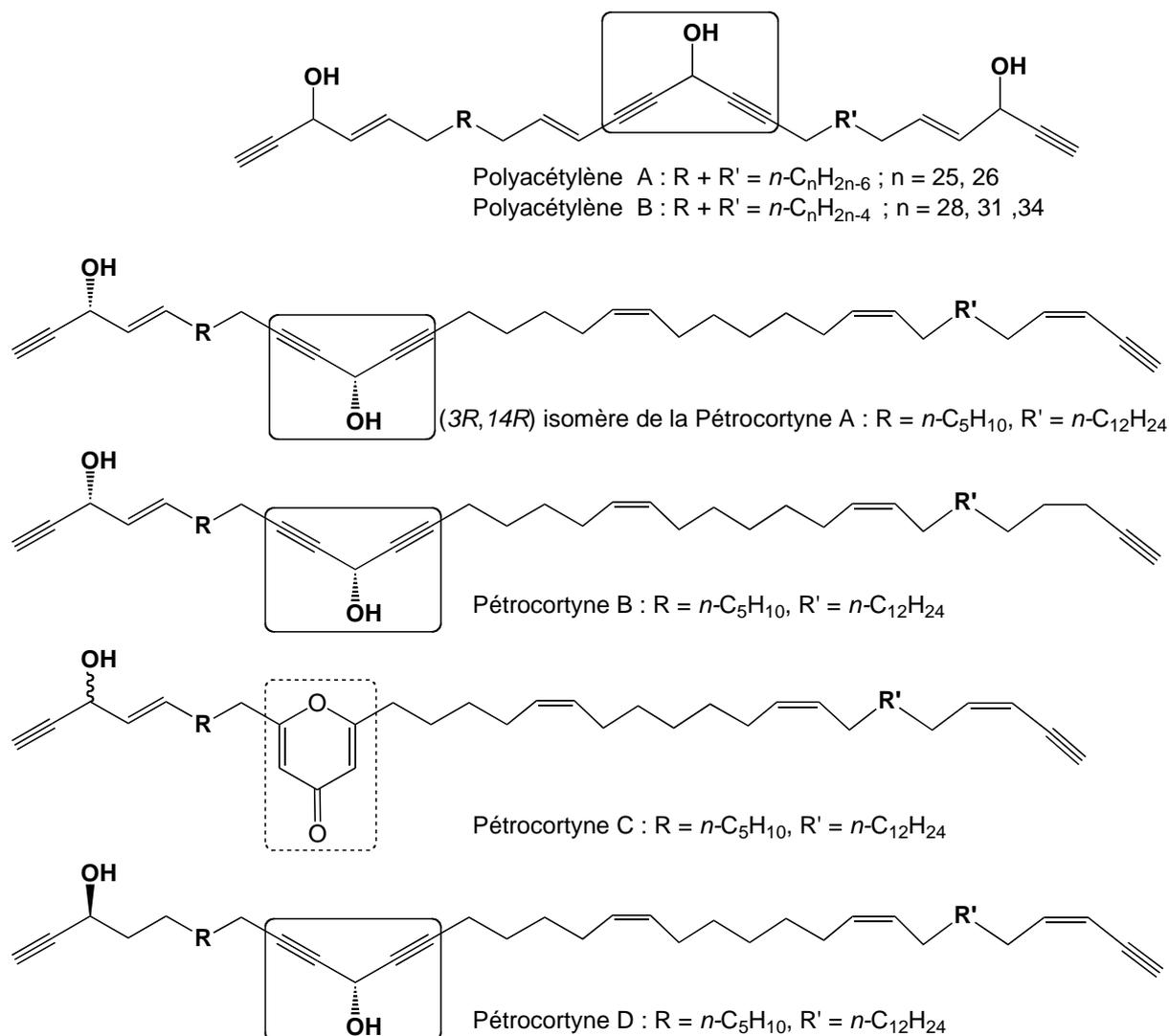
### **I.3. Étude chimique de l'éponge marine *Petrosia sp.***

Dans l'ordre des éponges marines Haploscleridae et la famille des Petrosiidés, le genre *Petrosia* a été identifié par Carter en 1876.<sup>21</sup> L'extrait aqueux de l'espèce isolée s'est avéré présenter une activité biologique, et d'autres espèces de ce même genre ont ensuite été étudiées. Elles constituent une source de composés acétyléniques, d'acides gras, de stérols et de dérivés quinolizidiniques, mais aussi de pyridoacridines par ailleurs répandues dans le milieu marin.

Les dérivés acétyléniques linéaires issus du genre *Petrosia* sont diversifiés et ont été repérés depuis plus de trente ans pour leurs activités biologiques remarquables. Ils sont considérés comme des marqueurs chimio-taxonomiques de l'ordre des Haploscléridae où une centaine de dérivés acétyléniques ont déjà été identifiés. Leurs fonctions biologiques consisteraient à protéger les éponges de l'attaque de champignons et de bactéries, de la fixation de larves (ascidies et crustacés), et de la prédation de poissons.<sup>22</sup> Par ailleurs, des propriétés biologiques *extra mare* ont été mises en évidence pour ces molécules, en particulier des propriétés anti-virales (anti-HIV par inhibition de protéases, de la transcriptase inverse et des H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPases), immunosuppressives, et anti-tumorales.

En 1980, Castiello *et coll.* ont découvert les « polyacétylènes **A** et **B** » dans une éponge du genre *Petrosia* (Schéma 4).<sup>22</sup> Plus tard, J. Shin *et coll.* isolèrent d'une autre espèce de ce même genre, *Petrosia sp.*, une série d'oligo(alcynylcarbinols) lipidiques, appelés « pétrocortynes », présentant des activités cytotoxiques appréciables (Schéma 4).<sup>23</sup> Ces molécules sont caractérisés par un motif unique dans la Nature, à savoir le motif dialcynylcarbinol (DAC), ou son dérivé oxydé  $\gamma$ -pyrone apparaissant dans la pétrocortyne **C**. Au delà, les variations structurales portent tant sur les longueurs de chaînes que sur les insaturations et les configurations absolues des centres carbinols asymétriques : par exemple, la pétrocortyne **D**, dérivée de la pétrocortyne **A**, présente la même configuration que celle-ci

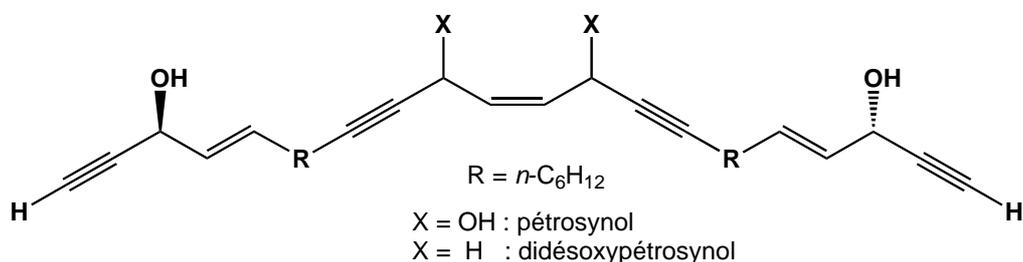
au niveau du carbone asymétrique du DAC central, mais possède une fonctionnalité alcool propargylique terminale simple de configuration locale inverse (Schéma 4). Des analogues et homologues étudiés plus tard par J. H. Jung *et coll.* se sont avérés présenter des activités significatives sur un assortiment de cellules tumorales humaines, en particulier de mélanomes (Schéma 4).<sup>24,25</sup>



**Schéma 4.** Structures des polyacétylènes isolés de *Petrosia ficiformis*, et des pétrocortynes A-D isolées de *Petrosia sp* (encadrés arrondis : motifs DAC ou dérivé  $\gamma$ -pyrone).

Au delà du motif DAC central, les pétrocortynes A-C présentent un autre motif caractéristique : le motif alcényl-alcynylcarbinol (AAC) terminal. Ce motif AAC est aussi rencontré à deux exemplaires dans des molécules symétriques extraites de ces mêmes éponges *Petrosia sp.*, le pétrosynol et le didésoxy-pétrosynol (Schéma 5), présentant un spectre large d'activités contre des cibles biologiques diverses : alors que le petrosynol, contenant quatre

centres carbinols asymétriques, inhibe la transcriptase inverse du virus HIV-1, le didésoxypétrosynol, possédant deux centres asymétriques seulement, a été proposé inhiber la réplication de l'ADN au niveau de l'étape d'initiation.<sup>26</sup>



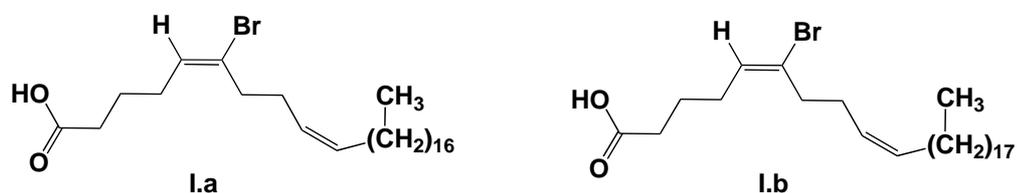
**Schéma 5.** Structure de polyacétylènes hydroxylés, possédant deux centres asymétriques seulement : le pétrosynol et le didésoxypétrosynol, isolés de *Petrosia sp.*

Dans une étude comparative du didésoxypétrosynol A et de la (3*R*, 14*S*)-pétrocortyne A,<sup>27</sup> des tests sur 60 lignées cellulaires tumorales humaines ont montré que les deux produits présentent des cytotoxicité puissantes et sélectives (Tableau 1) : il apparaît ainsi que le didésoxypétrosynol A est plus puissant que la (3*R*,14*S*)-pétrocortyne A, et que les deux manifestent une sélectivité notoire sur la lignée cellulaire NCI-H522 (cancer du poumon).

Type cancéreux	Lignée cellulaire	CI <sub>50</sub> didésoxypétrosynol A	CI <sub>50</sub> (3 <i>R</i> ,14 <i>S</i> )-pétrocortyne A
colon	COLO 205	6,03x10 <sup>-6</sup>	5,95x10 <sup>-5</sup>
	HCC-2998	6,02x10 <sup>-6</sup>	-
	HCT-15	7,05x10 <sup>-6</sup>	-
	KM12	-	6,95x10 <sup>-5</sup>
peau muqueuses (mélanome)	SK-MEL-2	9,25x10 <sup>-6</sup>	-
	SK-MEL-5	6,90x10 <sup>-6</sup>	-4,12x10 <sup>-5</sup>
	UACC-257	9,64x10 <sup>-6</sup>	-
	MALME-3M	-	6,69x10 <sup>-5</sup>
poumon	EKVX	7,75x10 <sup>-6</sup>	-
	HOP-92	9,54x10 <sup>-6</sup>	-6,99x10 <sup>-5</sup>
	NCI-H23	5,94x10 <sup>-6</sup>	-
	NCI-H522	1,48x10 <sup>-8</sup>	1,29x10 <sup>-5</sup>
sein	MDA-MB-435	-	4,37x10 <sup>-5</sup>
ovaire	INGROV1	4,24x10 <sup>-6</sup>	7,35x10 <sup>-5</sup>
rein	SN12C	9,76x10 <sup>-6</sup>	-
	UO-31	5,53x10 <sup>-6</sup>	-
	CAKI-1	-	4,14x10 <sup>-5</sup>
	TK-10	-	6,38x10 <sup>-5</sup>

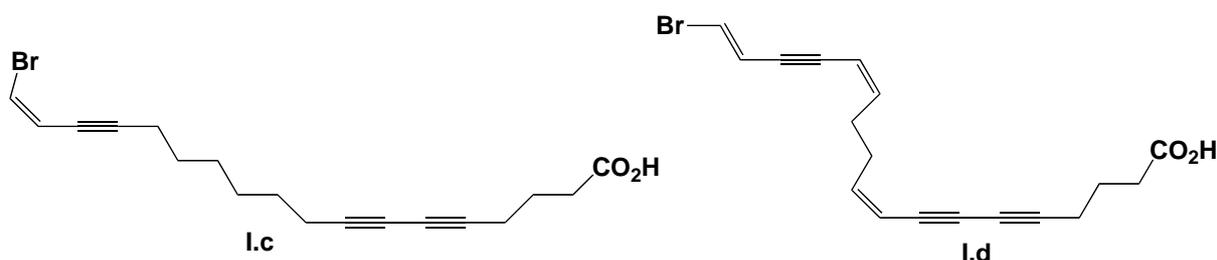
**Tableau 1 :** Cytotoxicités (CI<sub>50</sub> concentration molaire, en μML<sup>-1</sup>) du didésoxypétrosynol A et de la (3*R*, 14*S*)-pétrocortyne A sur lignées cellulaires tumorales humaines.<sup>27, 28</sup>

Il est à noter qu'en plus des alcynylcarbinols, des acides gras inhabituels ont été isolés chez *Petrosia sp.* : en 1993, Carballera et Shalabi ont ainsi décrit les acides gras **I.a** et **I.b** à fonction bromo-oléfinique pouvant provenir de l'hydrobromation de précurseurs acétyléniques (Schéma 6).<sup>29</sup>



**Schéma 6.** Acides gras bromo-oléfiniques **I.a** et **I.b** isolés de l'éponge *Petrosia sp.*<sup>29</sup>

Bien que la fonction bromoalcène soit rare dans la Nature, la présence de brome est cependant fréquente dans les produits marins : l'oxydation de l'ion  $\text{Br}^-$ , par les haloperoxydases permet en effet son utilisation comme électrophile par les systèmes biologiques. Dans une autre éponge du genre *Petrosia*, Fusetani *et coll.* ont ainsi isolé en 1993 deux dérivés polyacétyléniques bromés **I.c** et **I.d** de l'espèce *Petrosia volcano* (Schéma 7).<sup>30</sup>



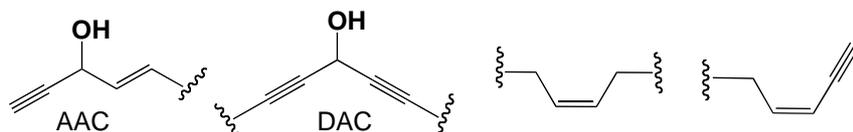
**Schéma 7.** Polyacétylènes bromés **I.c**, **I.d** extraits de *Petrosia volcano*.<sup>30</sup>

#### **I.4. Synthèse totale d'oligo-alcynylcarbinols naturels : pétrocortynes et didésoxypétrosynol**

Parmi les architectures moléculaires originales identifiées dans des éponges marines,<sup>31</sup> celles des pétrosiacétylènes extraits d'éponges *Petrosia sp* recueillies à l'île Komun en Corée par Shin *et coll.* en 1994, ont été délicates à élucider à partir de mélanges complexes dont la composition et les concentrations relatives en différents métabolites étaient variables.<sup>23</sup> Ces métabolites, issus de microorganismes vivants en symbiose avec l'éponge,<sup>23b</sup> sont généralement constitués d'un squelette carboné linéaire de 30 à 47 atomes de carbone, où s'intercalent des groupements fonctionnels : des alcynes (internes ou « vrais »), des alcènes (Z

ou *E*), et des carbinols asymétriques (*R* ou *S*). En 1999, d'autres pétrosiacétylènes possédant ces fonctionnalités ont été signalés présenter des activités sur tumeurs solides.<sup>32</sup>

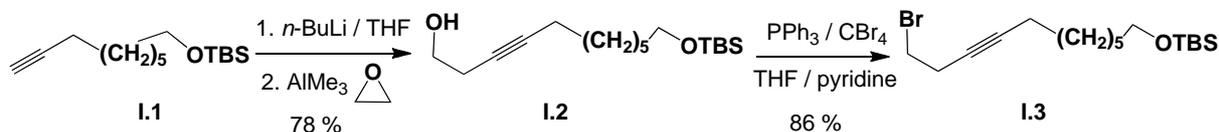
Malgré les incertitudes sur la configuration des motifs fonctionnels stéréogènes (Schéma 8), aucun effort de synthèse totale de pétrocortynes et de pétrosynols n'avait été rapporté jusqu'à un passé récent.



**Schéma 8.** Motifs fonctionnels stéréogènes des pétrosiacétylènes.

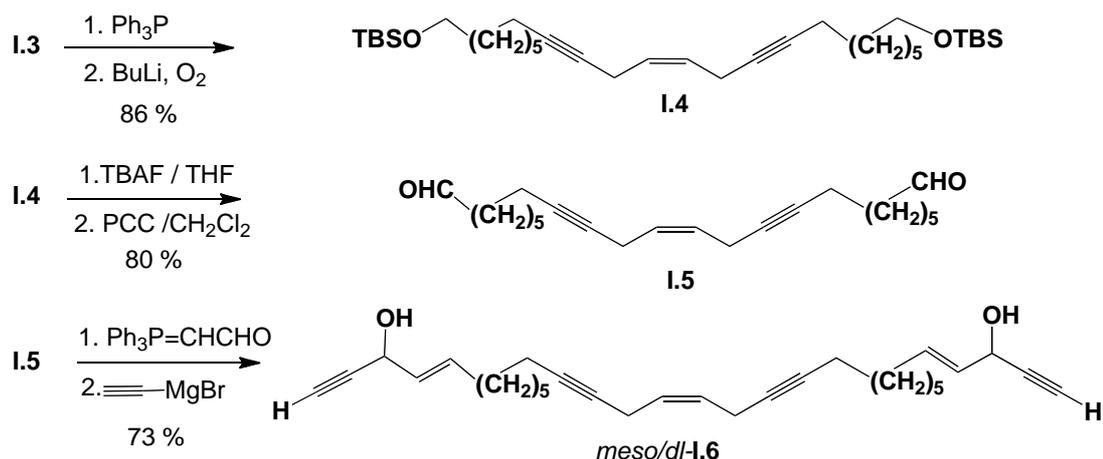
#### I.4.1. Synthèse du didésoxypétrosynol A

La première synthèse totale du didésoxypétrosynol A (à 30 atomes de carbone et deux centres asymétriques) a été décrite par Gung *et coll.* en 2008,<sup>33</sup> en partant de l'alcyne terminal connu **I.1** (Schéma 9).<sup>34</sup> L'alcool homopropargylique **I.2** a été préparé selon une procédure rapportée par Brummond,<sup>35</sup> qui utilise  $\text{Me}_3\text{Al}$  comme additif dans la réaction d'ouverture de l'oxyde d'éthylène. Puis le composé **I.2** a été converti en bromure d'homopropargyle **I.3** par une modification de la réaction d'Appel.<sup>36</sup>



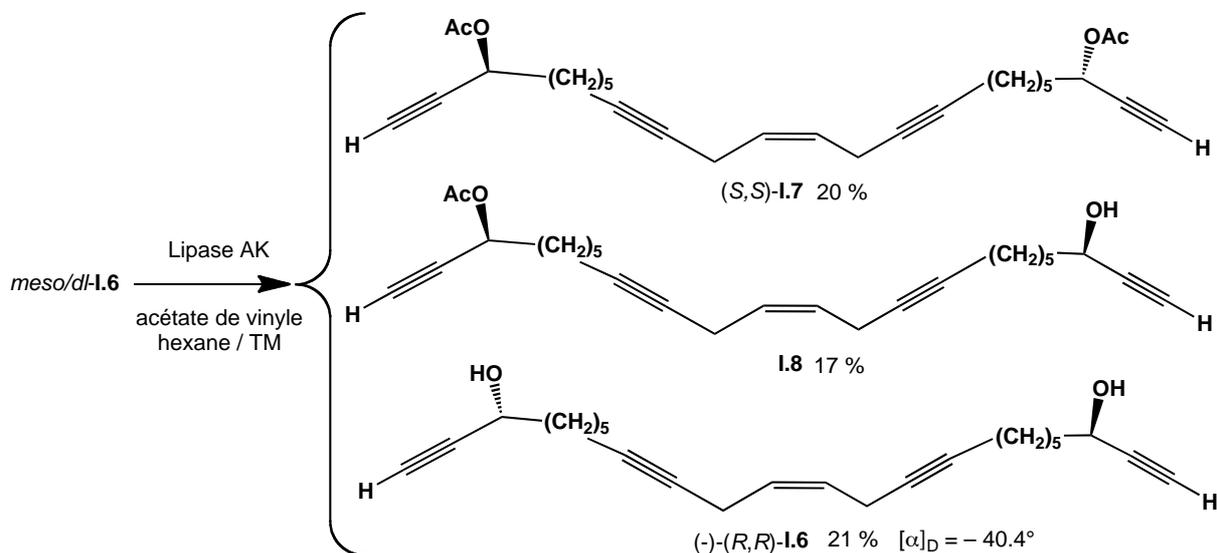
**Schéma 9.** Préparation de l'intermédiaire bromure d'homopropargyle **I.3** en route vers le didésoxypétrosynol A.

Le bromure **I.3** a ensuite été converti en sel de phosphonium par la méthode de Dawson,<sup>37</sup> et après traitement par *n*-BuLi, suivi de la saturation du mélange réactionnel à l'oxygène et reflux dans le THF, le *cis*-ène-diyne **I.4** a été produit avec un rendement de 86 % (Schéma 10). La désilylation de **I.4** avec le TBAF dans le THF, suivie de l'oxydation du diol résultant par le PCC a conduit au composé **I.5**. Après double réaction de Wittig de **I.5** avec deux équivalents d'ylure aldéhydique  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$ , le bis-éнал produit intermédiairement a été mis en réaction avec l'acétylure de bromomagnésium pour donner le mélange attendu de trois stéréoisomères du didésoxypétrosynol naturel.

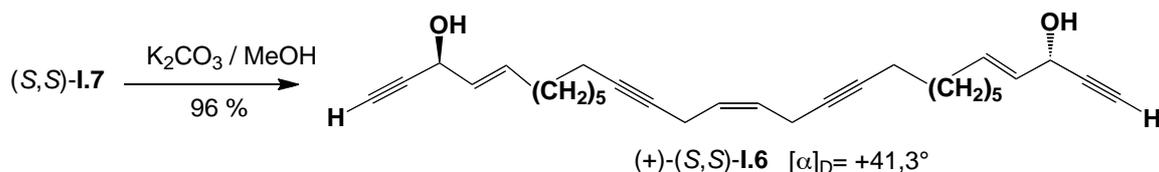


**Schéma 10.** Préparation du mélange *méso/dl* **I.6** du didésoxypétrosynol par utilisation de deux réactions de Wittig.

Le mélange *méso/dl*-**I.6** obtenu enfin a été soumis à une résolution enzymatique selon les procédures de Burgess en utilisant la lipase AK de *Pseudomonas sp.*<sup>38,39</sup> Le diacétate **I.7**, le monoacétate **I.8**, et le didésoxypétrosynol lévogyre (-)-**I.6** ( $[\alpha]_D = -40,4^\circ$ ) ont été séparés par chromatographie (Schéma 11). La saponification des groupements acétates de **I.7** par action de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans méthanol fournit le didésoxypétrosynol dextrogyre (+)-**I.6** ( $[\alpha]_D = +41,3^\circ$ ; Schéma 12).

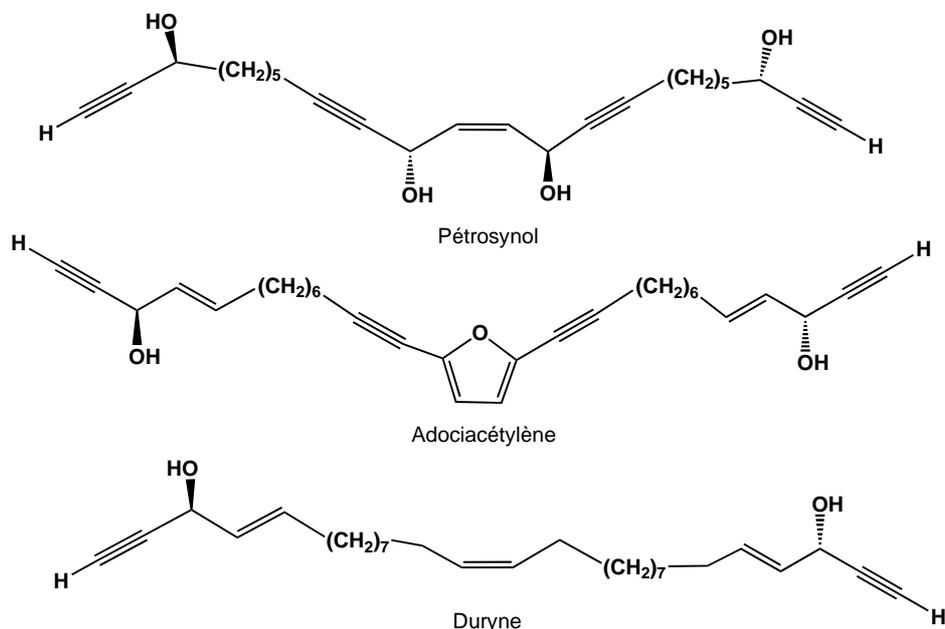


**Schéma 11.** Résolution enzymatique de mélange *méso/dl* des stéréoisomères du didésoxypétrosynol selon la procédure de Burgess.



**Schéma 12.** Génération du didésoxypétrosynol (+)-(S,S)-I.6 par méthanolyse du diacétate I.7.

L'attribution des configurations absolues est fondée sur le modèle de Burgess du site actif des lipases de *Pseudomonas sp.*, qui ont aussi préalablement été utilisées pour la résolution stéréochimique d'autres alcools polyacétyléniques de symétrie  $C_2$  similaires aux pétrosynols, dont l'adociacétylène et la duryne (Schéma 13). Pour la plupart des alcools secondaires où l'ordre de priorité CIP correspond à celui de l'encombrement stérique des substituants carbonés, le taux d'acylation est plus rapide pour les carbinols de configuration (*R*) que pour ceux de configuration (*S*). Toutefois, pour l'alcool propargylique I.6, l'isomère de configuration (*S,S*) est acylé plus rapidement parce que le « petit » groupe acétylénique est prioritaire dans le système de nomenclature CIP. A partir de ces considérations et des données expérimentales, les auteurs ont attribué la configuration (3*S*,28*S*) à l'énantiomère dextrogyre, et (3*R*,28*R*) à l'énantiomère lévogyne.



**Schéma 13.** Alcools polyacétyléniques en  $C_{30}$  de symétrie  $C_2$  extraits d'éponges marines et apparentés au didésoxypétrosynol : pétrosynol (*Petrosia sp.*), duryne (*Cribrochalina dura* des Caraïbes) et adociacétylène (*Adocia sp.* d'Okinawa).

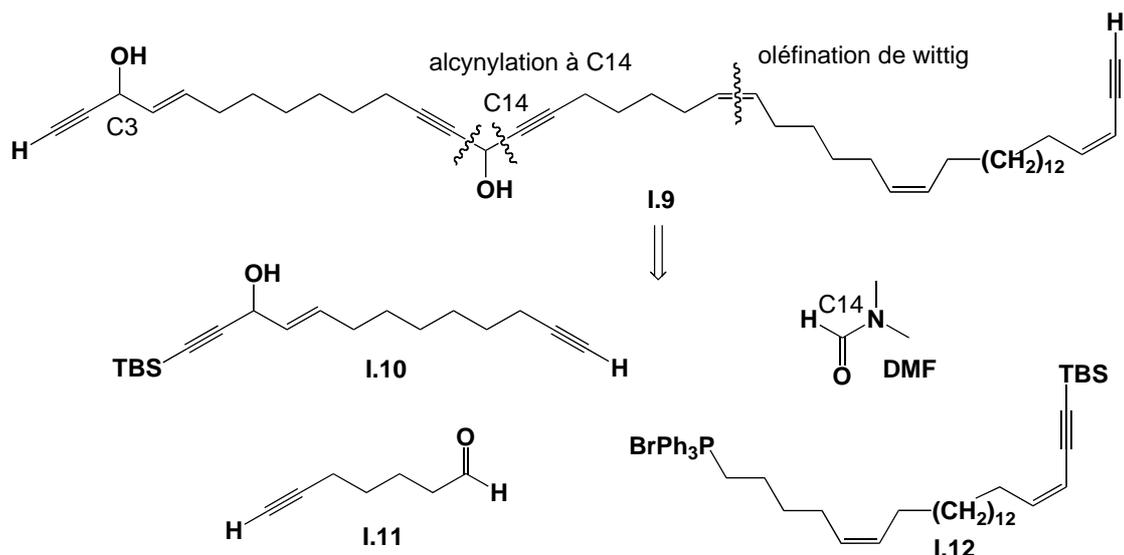
## I.4.2. Synthèse de la pétrocortyne A

La structure de la pétrocortyne A contient deux centres asymétriques distants en C<sub>3</sub> et C<sub>14</sub> dont la configuration (3*S*,14*S*) ou (3*R*,14*R*) a été déterminée par des techniques spectroscopiques (RMN, IR, SM) selon la méthode de Mosher.<sup>40</sup> Le pouvoir rotatoire d'un échantillon naturel attribué à l'isomère (3*R*,14*R*) a été mesuré à  $[\alpha]_D = +6.4^\circ$  (MeOH, c = 0.25), tandis que celui d'un autre échantillon naturel attribué à l'énantiomère (3*S*,14*S*) s'est avéré être aussi dextrogyre :  $[\alpha]_D = +10.8^\circ$  (MeOH, c = 1.9). Pour lever cette incompatibilité, la synthèse totale des quatre stéréoisomères de la pétrocortyne A était nécessaire.

Il est à noter que comme dans d'autres cas de diastéréoisomères à centres stéréogènes distants (par exemple celui d'acétogénines de type murisoline étudiées par Gurran *et coll.*),<sup>41</sup> la pétrocortyne racémique (3*R*\*,14*R*\*) (*syn* ou « *threo* ») et son diastéréoisomère (3*R*\*,14*S*\*) (*anti* ou « *erythro* ») présentent des spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C indistinguables. Par ailleurs, si la configuration du centre C3 peut être attribuée par analyse de RMN <sup>1</sup>H d'une paire de diastéréoisomères d'esters de Mosher, cette méthode n'est pas fiable pour l'attribution de la configuration du centre C14 : ce dernier présente en effet un plan de symétrie locale et ne porte pas de sonde proton en position α (absence de substituant *CH*).

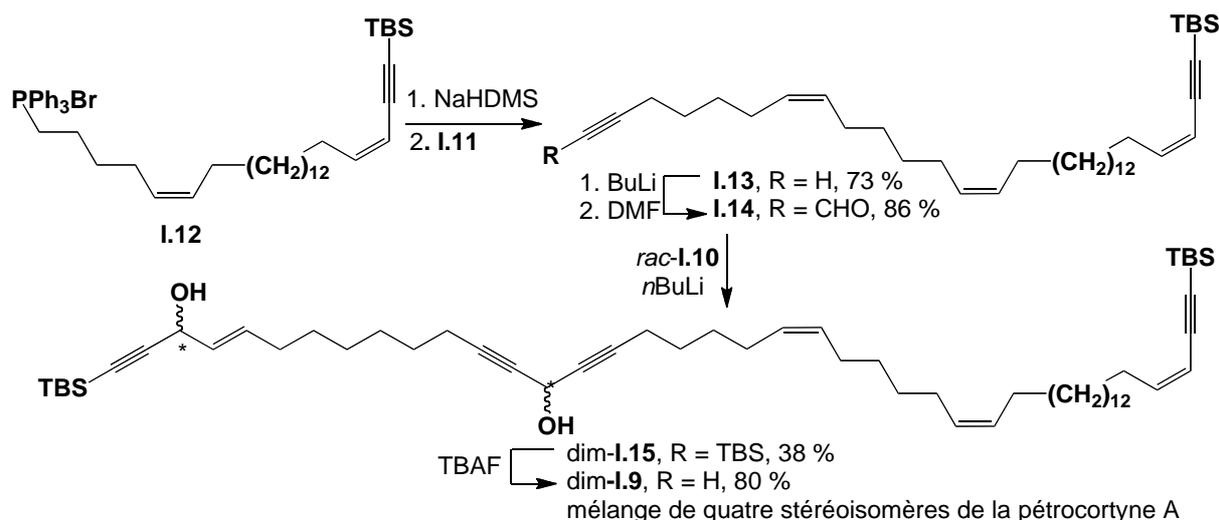
### I.4.2.1. Synthèse du mélange de stéréoisomères de la pétrocortyne A

Après avoir validé la méthode de Mosher avancée pour l'attribution de la configuration du centre C3, l'équipe de Curran a envisagé la synthèse totale *non sélective* des quatre stéréoisomères de la pétrocortyne A dans le but de résoudre et identifier tous les composants du mélange final.<sup>42</sup> Le principe de la rétrosynthèse est donné sur le Schéma 14.



**Schéma 14.** Rétrosynthèse de la pétrocortyne A selon Curran.

La synthèse des fragments **I.10**, **I.11**, et **I.12** est détaillée au paragraphe I.4.2.2. La synthèse du mélange de diastéréoisomères est résumée dans le Schéma 15. Le couplage de **I.11** et **I.12** par réaction de Wittig dans les conditions normales a ainsi conduit comme prévu au tétraène **I.13** de configuration *Z* au niveau de l'insaturation C21=C22 avec un rendement de 73 %. L'alcyne vrai **I.13** a ensuite été C-formylé en aldéhyde **I.14** avec un rendement de 86 %. La réaction de **I.14** avec le disel de lithium de l'alcyne (*rac*)-**I.10** a conduit au mélange de diastéréoisomères *dim*-**I.15** avec un rendement de 38 %. Enfin, la désilylation de *dim*-**I.15** avec le TBAF a fourni le mélange ciblé des quatre isomères de la pétrocortyne A, *dim*-**I.9**.

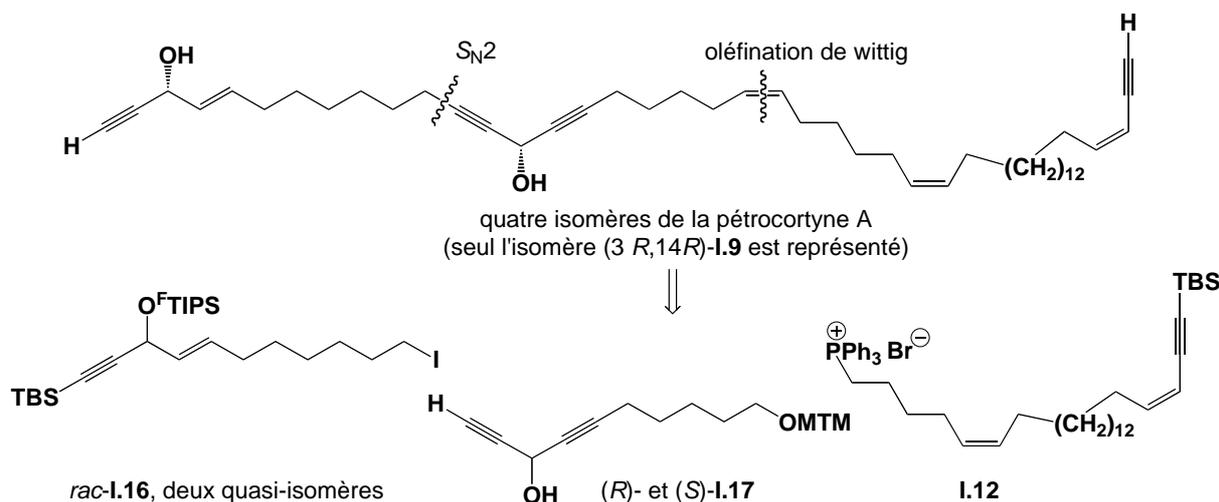


**Schéma 15.** Production du mélange des quatre stéréoisomères de la pétrocortyne A (« dim » = mélange de diastéréoisomères).

N'étant pas concevable que le couplage de *rac*-**I.10** et **I.14** ait fourni un seul diastéréoisomère, il s'est avéré que ces diastéréoisomères contenus dans *dim*-**I.15** et *dim*-**I.9** ne sont pas différenciables par analyses chromatographiques (sur phases normale et inverse) ou spectroscopiques (RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ). Cependant une analyse chromatographique de l'échantillon *dim*-**I.9** sur colonne chirale OD (élution par un mélange de 2% d'isopropanol dans l'hexane) a montré que les quatre stéréoisomères sont présents en quantités égales. La synthèse des quatre isomères purs pour la constitution des mélanges fluorés (voir ci-dessous) étant une alternative plus « élégante » et plus quantitative, la séparation de ces isomères par chromatographie sur colonne chirale OD préparative n'a pas été conduite à son terme (seuls deux des quatre isomères de la pétrocortyne A ont été séparés sur colonne chirale OD).

#### I.4.2.2. Synthèse du mélange fluoron à partir des composants énantiopurs

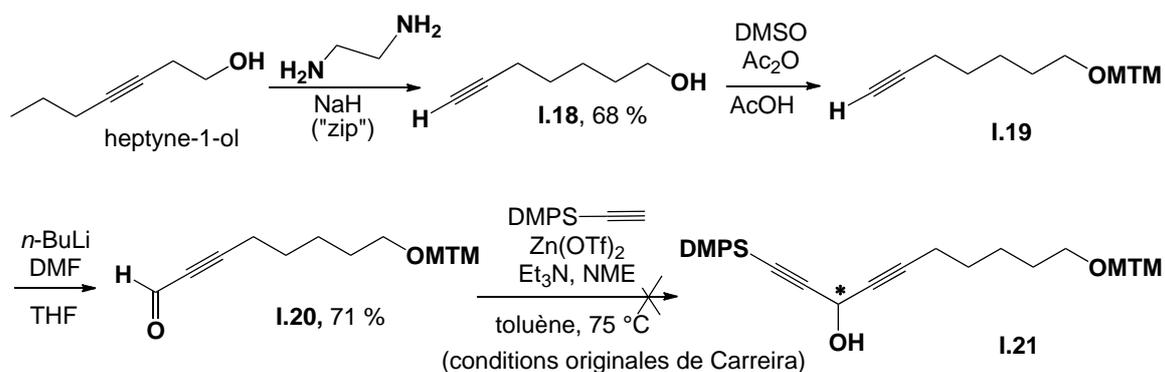
Le principe de la synthèse asymétrique de la pétrocortyne A *via* des stéréoisomères fluorés est similaire à celui de la synthèse directe du mélange de diastéréoisomères (voir plus haut). Le contrôle de la configuration du centre stéréogène C14 a été prévu par synthèse asymétrique du dialcynylcarbinol **I.17**, envisagée par addition asymétrique d'un acétylène silylé sur un aldéhyde selon la méthode de Pu,<sup>43</sup> ou par réduction asymétrique de la dialcynylcétone correspondante.



**Schéma 16.** Stratégie de synthèse de la pétrocortyne A **I.9**.

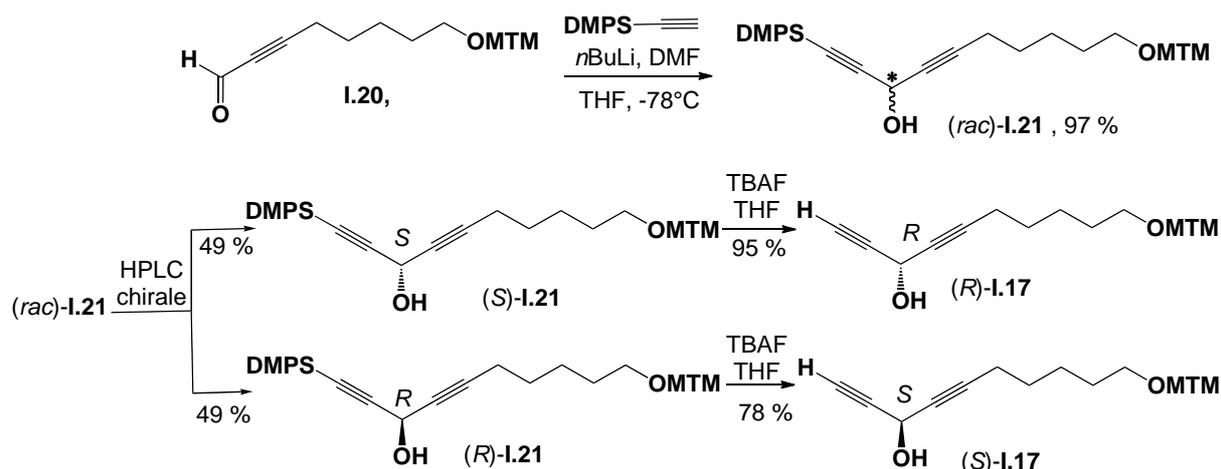
#### I.4.2.2.1. Synthèse des dialcynylcarbinols (*S*)-**I.17** et (*R*)-**I.17**

La synthèse des alcools énantiomères (*S*)-**I.17** et (*R*)-**I.17** a été envisagée à partir du 3-heptyn-1-ol, qui, traité avec de l'hydruure de sodium dans l'éthylènediamine à chaud, a fourni l'alcynol **I.18** par « réaction zip » (Schéma 17).<sup>44</sup> L'alcool **I.18** a ensuite été O-protégé par réaction du DMSO en présence d'AcOH dans Ac<sub>2</sub>O conduisant à l'éther de méthylthiométhyle (MTM) **I.19**.<sup>45</sup> L'alcyne brut **I.19** a été ensuite directement formylé selon la procédure de Journet et Cai (*n*-BuLi/THF/DMF),<sup>46</sup> ce qui, après traitement dans des conditions acides douces, a permis d'obtenir l'aldéhyde **I.20** avec rendement de 71 % en deux étapes (Schéma 17). Des tentatives d'addition asymétrique de diméthylphénylsilylacétylène (TBS-acétylène) sur l'aldéhyde **I.20** dans les conditions de Carreira n'ont cependant pas permis d'obtenir les énantiomères (*R*) et (*S*) du dialcynylcarbinol visé **I.21** (Schéma 17).<sup>47</sup>



**Schéma 17.** Synthèse de l'aldéhyde acétylénique **I.20**, s'étant avérée non réactive dans les conditions d'addition asymétrique d'alcynes vrais de Carreira.

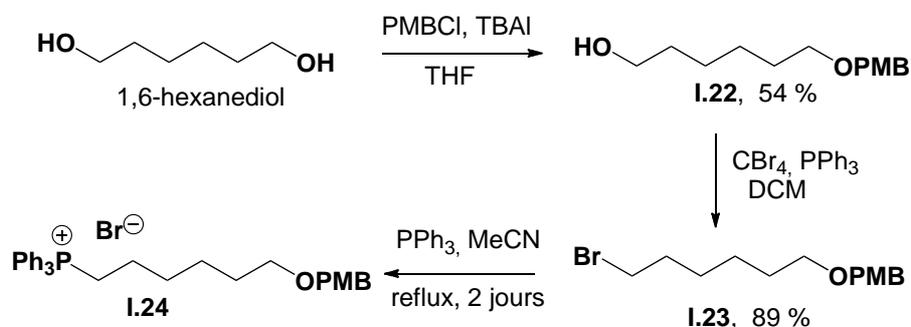
La procédure de Carreira s'avérant moins généralisable que prévu, les auteurs se sont tournés vers une méthode de dédoublement chirale. Un mélange racémique du dialcynylcarbinol **I.21** a donc été préparé par addition nucléophile du (diméthylphénylsilyl)éthynyllithium sur l'aldéhyde **I.20** (Schéma 18). Le mélange obtenu (*rac*)-**I.21** a ensuite été dédoublé par HPLC chirale sous forme des deux énantiomères purs (*R*)-**I.21** et (*S*)-**I.21**, dont les configurations absolues ont été déterminées par la méthode de Mosher. Le groupement diméthylphénylsilyle de (*R*)-**I.21** a enfin été déplacé par emploi du TBAF dans le THF pour donner (*S*)-**I.17** avec un rendement de 78 %. De même, l'alcool (*R*)-**I.17** a été obtenu avec un rendement de 95 % à partir de (*S*)-**I.21** (Schéma 18).



**Schéma 18.** Synthèse et dédoublement des dialcynylcarbinols (*S*)- et (*R*)-**I.17**.

#### I.4.2.2.2. Synthèse du sel de triphénylphosphonium **I.12**

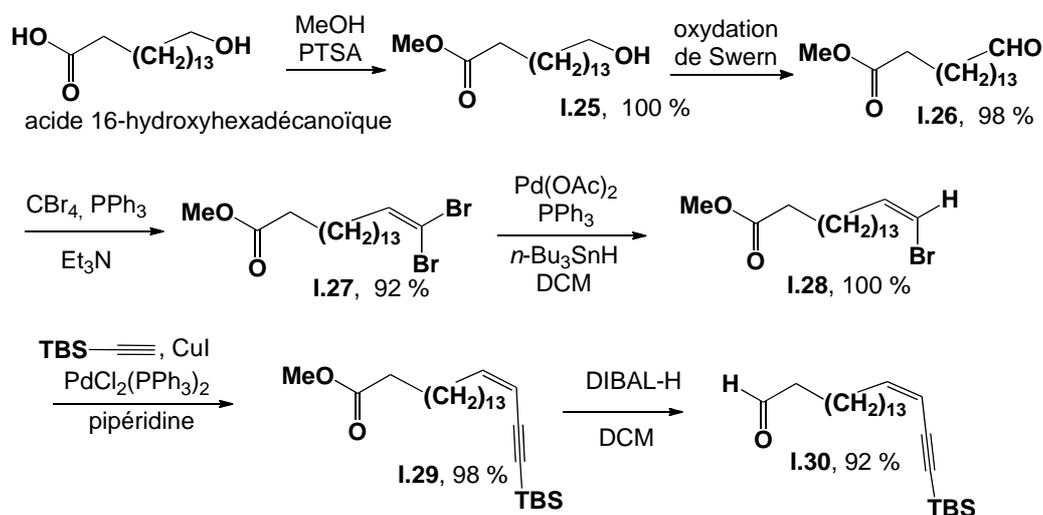
Le bromure de triphénylphosphonium **I.12** (Schéma 21) a été préparé à partir du triphénylphosphonium **I.24**, lui-même obtenu par quaternisation, durant deux jours au reflux dans l'acétonitrile de la triphénylphosphine avec le bromure-éther de *p*-méthoxybenzyle (PMB) **I.23**. Ce dernier a été généré par éthérisation sélective et bromation du 1,6-hexanediol commercial (Schéma 19).<sup>48</sup>



**Schéma 19.** Synthèse du bromure du triphénylphosphonium-éther **I.24**.

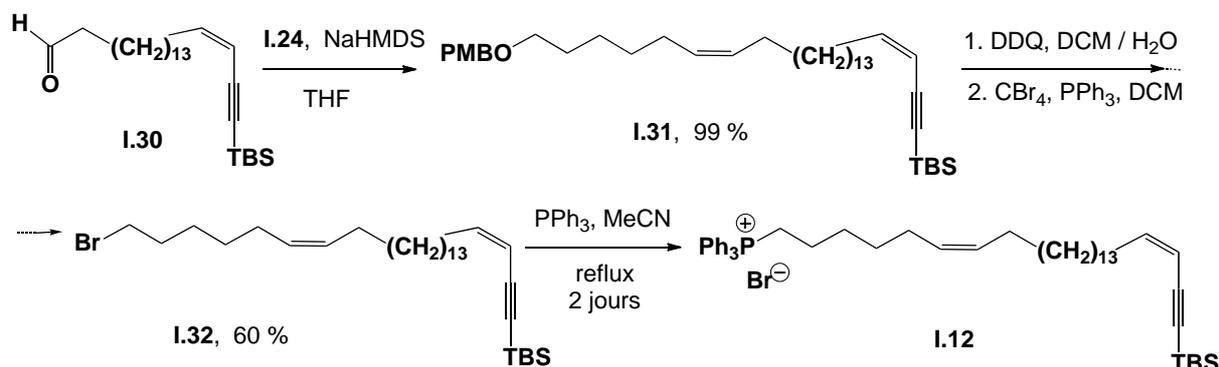
Par ailleurs l'aldéhyde **I.30** (Schéma 20) a été préparé en six étapes, en commençant par une estérification de l'acide 16-hydroxyhexadécanoïque en ester méthylique **I.25**.<sup>49</sup> Après oxydation de Swern quantitative, l'aldéhyde **I.26** obtenu subit une homologation de Wittig en *gem*-dibromoalcène **I.27** avec un rendement de 92 %. L'étape clé est la réduction pallado-catalysée stéréosélective de **I.27** par  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en (*Z*)-bromoalcène **I.28**. Ce dernier subit ensuite un couplage croisé de Sonogashira avec le *tert*-butyldiméthylsilylacétylène pour

donner l'ester **I.29** avec un rendement de 87 %. L'aldéhyde **I.30** est finalement produit par réduction au DIBAL de **I.29** avec un rendement de 94 % (Schéma 20).



**Schéma 20.** Préparation de l'aldéhyde **I.30**.

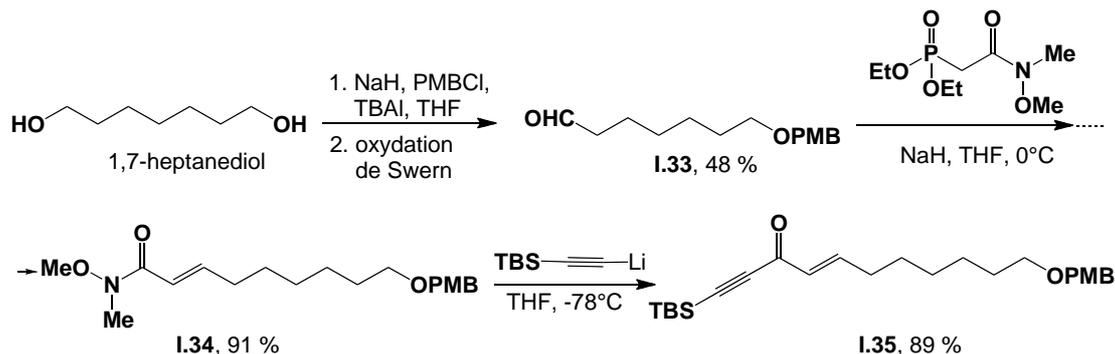
Le couplage de l'ylure du triphénylphosphonium **I.24** avec l'aldéhyde **I.30** selon la réaction de Wittig a été réalisé sélectivement en alcène *Z* avec 99 % de rendement (Schéma 21). Après déprotection de la fonction alcool par le DDQ, puis réaction avec  $\text{CBr}_4$  en présence de  $\text{PPh}_3$ , le bromure obtenu **I.32** a finalement été traité par un excès de  $\text{PPh}_3$  dans l'acétonitrile au reflux pendant deux jours pour donner le sel de triphénylphosphonium cible **I.12**.



**Schéma 21.** Synthèse du sel de triphénylphosphonium **I.12**.

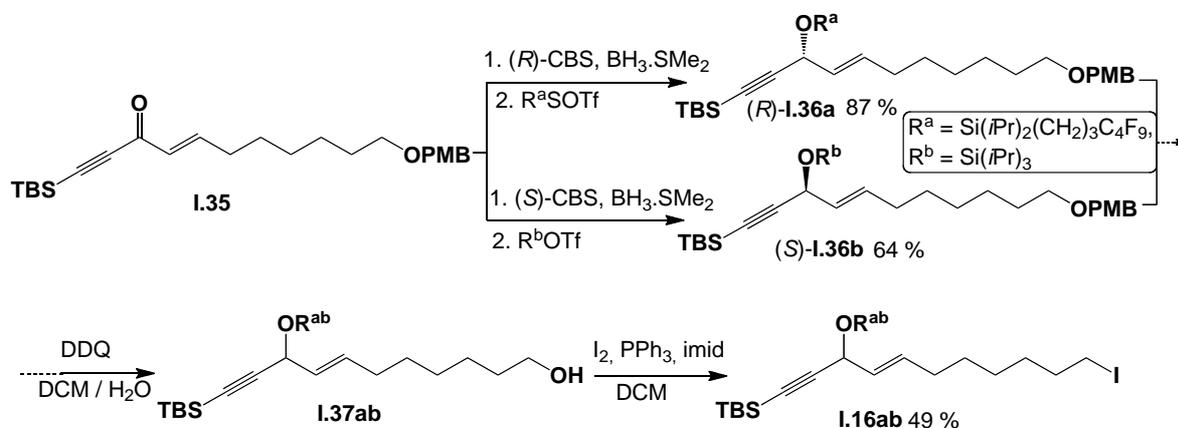
### I.4.2.2.3. Synthèse des deux « quasi-isomères » de l'iodure I.16

La synthèse de deux quasi-isomères de l'iodure **I.16** (Schéma 23) commence par la préparation de la cétone intermédiaire **I.35** (Schéma 22). Celle-ci est obtenue en trois étapes à partir du 1,7-heptanediol par protection en mono-PMB éther,<sup>50</sup> suivie d'une oxydation de Swern en aldéhyde **I.33** avec un rendement de 98%. Après oléfination HWE (Horner-Wadsworth-Emmons) de **I.33**, l'amide de Weinreb obtenue **I.34** est convertie avec 89 % de rendement en cétone **I.35** par addition de *tert*-butyldiméthylsilylacétylène (Schéma 22).



**Schéma 22.** Préparation de la cétone intermédiaire **I.35**.

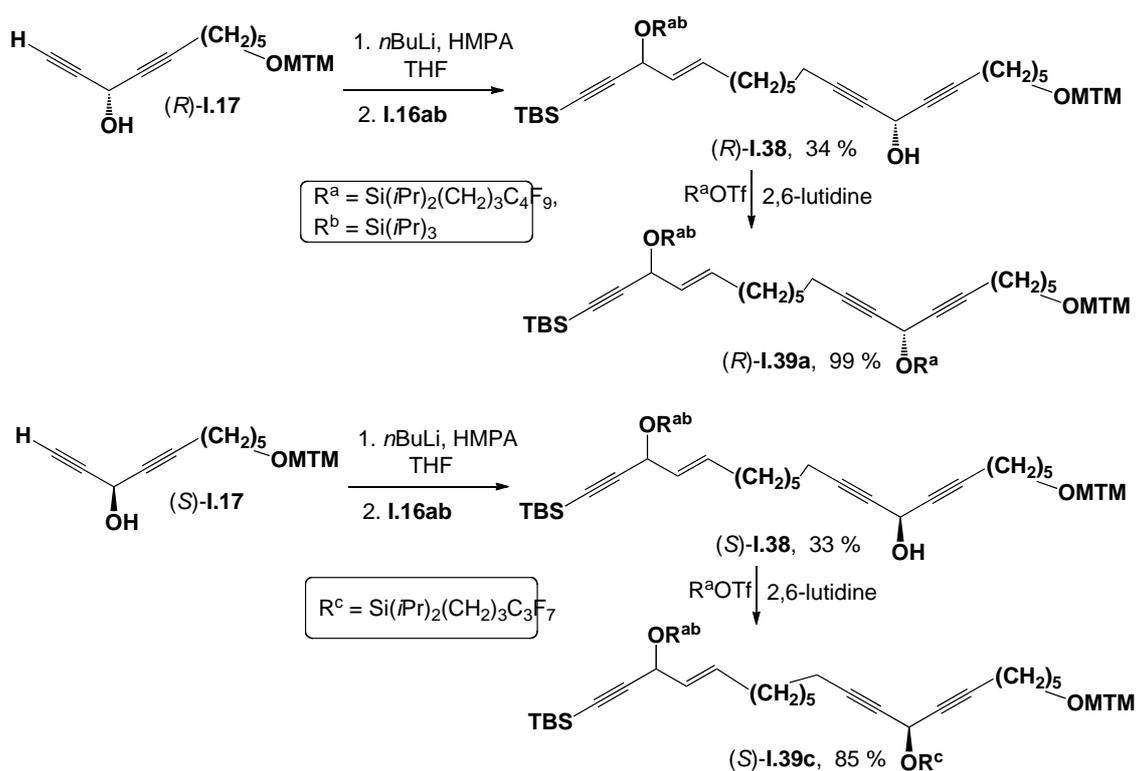
L'échantillon de cétone **I.35** a été divisé en deux, et chaque partie a été soumise à une réduction asymétrique par  $BH_3$  en présence du catalyseur (*R*)-CBS (resp. (*S*)-CBS) pour donner l'alcool attendu de configuration *R* (resp. *S*; Schéma 22) :<sup>51</sup> l'alcool énantiomère *R* a été O-silylé *in situ* par le triflate du « TIPS fluoré »  $R^a = Si(iPr)_2(CH_2)_3C_4F_9$ , tandis que l'alcool énantiomère *S* a été O-silylé par le triflate du « TIPS normal »  $R^b = Si(iPr)_3$ .<sup>52</sup> Après que les quasi-énantiomères (*R*)-**I.36a** et (*S*)-**I.36b** ont été mélangés dans une proportion 1:1, la fonction alcool primaire du quasi-racémique résultant a été déprotégée par le DDQ en **I.37ab**, puis convertie en iodure **I.16ab** avec un rendement de 49 % sur deux étapes (Schéma 23).



**Schéma 23.** Synthèse du mélange des deux quasi-isomères de l'iodure **I.16**.

#### I.4.2.2.4. Couplage de l'iodure **I.16ab** avec (*R*)-**I.17** et (*S*)-**I.17**

L'étape clé est ici la substitution  $S_N2$  de l'iodure « quasi-racémique » **I.16ab** par les sels de lithium de chacun des dialcynylcarbinols (*R*)-**I.17** et (*S*)-**I.17** et de HMPA dans le THF (l'emploi, sans O-protection préalable, du dianion de (*R*)-**I.17** et (*S*)-**I.17** permet de défavoriser la racémisation du centre carbinol C14). Chacun des deux produits quasi-diastéréomères (*R*)-**I.38** et (*S*)-**I.38** a ensuite été O-silylé par des groupement « TIPS fluorés » différents,  $R^a = \text{Si}(i\text{Pr})_2(\text{CH}_2)_3\text{C}_4\text{F}_9$  et  $R^c = \text{Si}(i\text{Pr})_2(\text{CH}_2)_3\text{C}_3\text{F}_7$ , respectivement (Schéma 24).



**Schéma 24.** Couplage de l'iodure « quasi-racémique » **I.16ab** avec le dialcynylcarbinol (*R*)-**I.17**. Cette réaction de **I.16ab** a aussi été réalisée avec l'énantiomère (*S*)-**I.17**.

Les échantillons « quasi-énantiomères » (*R*)-**I.39a** et (*S*)-**I.39c** ainsi produits ont ensuite été combinés dans un rapport de 1:1 pour donner le mélange des quatre isomères différemment « tagués ». L'hydrolyse de la fonction éther de MTM (MeI,  $\text{NaHCO}_3$ , acétone aqueuse) a finalement fourni le mélange d'alcools correspondant, **I.40**,<sup>53</sup> qui, après oxydation de Dess-Martin, a donné le mélange d'aldéhydes **I.41** (Schéma 25).

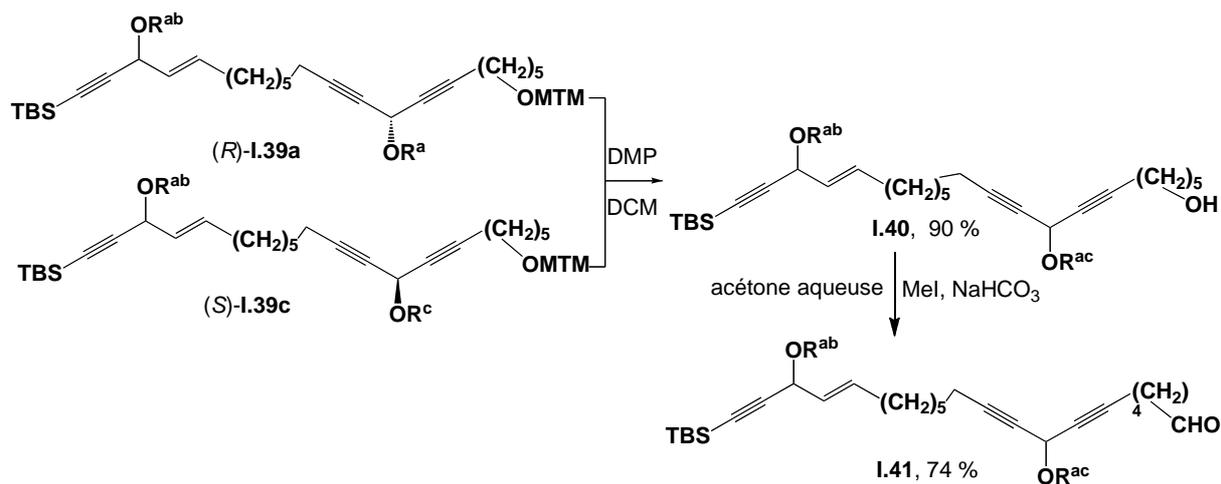


Schéma 25. Préparation du mélange d'aldéhydes quasi-isomères **I.41**.

#### I.4.2.2.5. Synthèse des quatre isomères de la pétrocortyne A

Une réaction de Wittig de l'ylure du triphénylphosphonium **I.12** avec l'aldéhyde **I.41** conduit au mélange **I.42** avec un rendement de 44 %. Ce faible rendement est dû à l'instabilité de **I.42**, qui se décompose lentement au cours de la purification. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de **I.42** a montré qu'environ 50% de l'échantillon s'est décomposé en une semaine à  $-20^\circ\text{C}$ . La séparation des quatre composés a été réalisée par HPLC sur phase fluorée FluoroFlash<sup>TM</sup> PFC8 (demix), puis les quatre isomères ont été désilylés par le TBAF (Schéma 26).

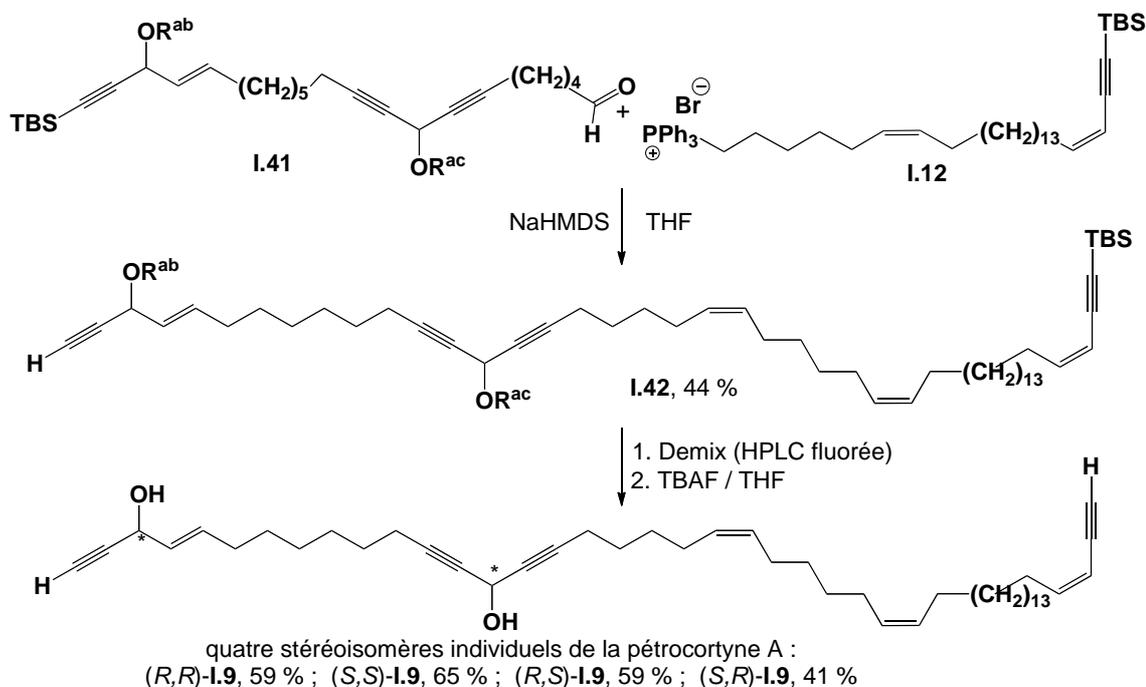
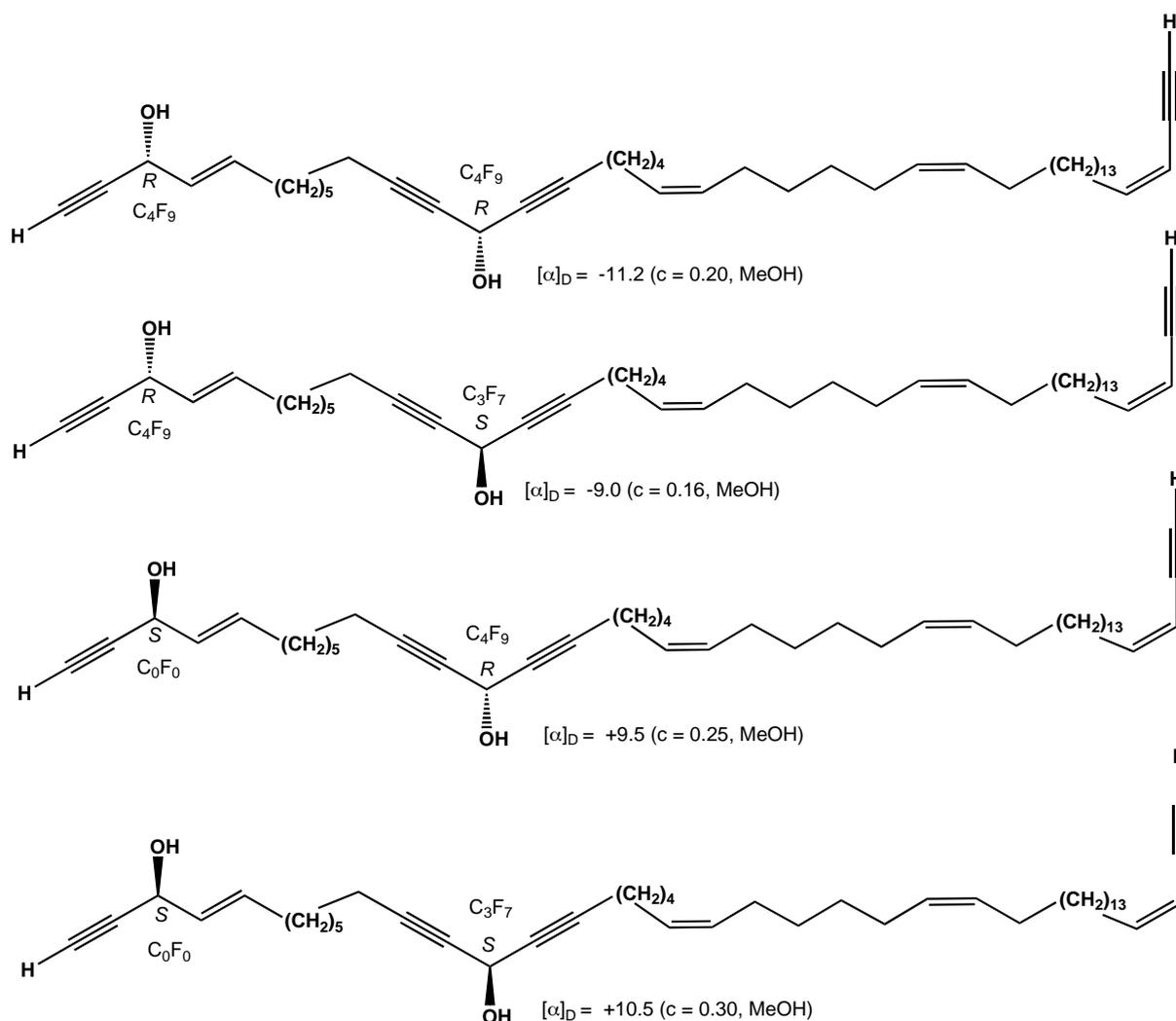


Schéma 26. Synthèse et séparation des quatre stéréoisomères de la pétrocortyne A.

Les structures exactes, le système de marquage fluoré, et les pouvoirs rotatoires de ces produits finaux sont présentés dans le Schéma 27.



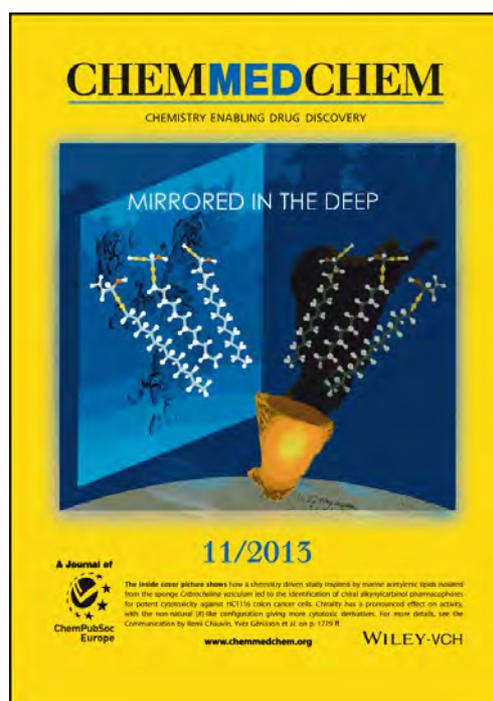
**Schéma 27.** Les quatre stéréoisomères clés de la pétrocortyne A et leurs pouvoirs rotatoires.

## I.5. Conclusion et contexte de la thèse

Les éponges marines, grâce à leur système de défense chimique, constituent une source de métabolites bioactifs potentiellement utiles pour l'Homme. L'extraction en quantités limitées de ces produits ne permet cependant pas la production nécessaire à une éventuelle commercialisation, ni même à des études pharmacologiques systématiques, qui ont donc été longtemps retardées. Alors que la culture d'éponges ou de microorganismes symbiotiques, et l'hémi-synthèse chimique sont des alternatives envisageables, la structure souvent complexe de ces métabolites rend leur synthèse totale difficile et laborieuse, comme l'illustre tout particulièrement la synthèse totale de la pétrocortyne A par Curran *et coll.*

décrite plus haut. La fonction dialcynylcarbinol (DAC) rencontrée dans les pétrocortynes étant à la fois unique dans le milieu naturel et le motif de base des hexaoxy-[6]pericyclines précurseur de *carbo*-benzènes,<sup>54</sup> les intermédiaires de synthèse de ces derniers contenant des motifs DAC ont fait l'objet de tests préliminaires réalisés en 2004 et 2005 par la Société Pierre-Fabre (*via* l'UMS CNRS/IRPF 2597 : signature de l'Accord de Transfert Réf. CNRS 1413164.00, et livraison de deux lots de 96 molécules à fonction DAC ou éthers de DAC), et cinq « hits » anti-prolifératifs de cellules tumorales virulentes ont été obtenus. Parallèlement à cette prise de conscience des promesses pharmacologiques de ces structures, la synthèse totale des pétrocortynes A et B et du didésoxypétrosynol a été programmée à Toulouse dès 2005.<sup>55</sup> Les travaux ont cependant avancé moins vite que ceux publiés par Gung et Curran en 2008 et 2009. La stratégie s'est alors réorientée vers une approche « pharmacophores modèles », où sont envisagées des molécules « simples » à motifs dialcynylcarbinols (DAC), alcénylalcynylcarbinols (AAC), ou motifs apparentés associés à des chaînes aliphatiques modèle (C<sub>12</sub>). La synthèse asymétrique de ces pharmacophores modèles a été réalisée, en parallèle des résultats présentés ci-après, par Mlle Dounia El Arfaoui, en collaboration occasionnelle avec l'auteur de cette thèse. Un article en commun a été récemment publié :

Dounia El Arfaoui, Dymytrii Listunov, Isabelle Fabing, Mohamed Oukessou, Céline Frongia, Valérie Lobjois, Frédéric Ausseil, Abdeslem Ben-Tama, El Mestafa El Hadrami, Remi Chauvin, Yves Génisson, « Identification of chiral alkenyl- and alkynylcarbinols as pharmacophores for potent cytotoxicity », *ChemMedChem* **2013**, 8, 1779-1786.



## I.6. Références bibliographiques

- 
- <sup>1</sup> Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.
- <sup>2</sup> Newman, D. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589-2599.
- <sup>3</sup> Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329-8351.
- <sup>4</sup> Sunazuka, T.; Hirose, T.; Omura, S. *Accounts Chem. Res.* **2008**, *41*, 302-314.
- <sup>5</sup> Von Nussbaum, F.; Brands, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; Häbich, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072-5129.
- <sup>6</sup> Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2809-2810.
- <sup>7</sup> Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981-987.
- <sup>8</sup> Adrian, T. E., *Curr. Pharm. Design.* **2007**, *13*, 3417-3426.
- <sup>9</sup> Singh, R.; Sharma, M.; Joshi, P.; Rawat, D. S. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 603-617.
- <sup>10</sup> Abad, M. J.; Bedoya, L. M.; Bermejo, P. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 740-754.
- <sup>11</sup> Faulkner, D. J.; Unson, M. D.; Bewley, C. A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1983-1990.
- <sup>12</sup> Manuel, M.; Boury-Esnault, N.; Vacelet, J. *Pour la Science* **2003**, *310*, 68-75.
- <sup>13</sup> Quintin, C. **2001**, 1-19, <http://pagesperso-orange.fr/christophe.quintin/> (2009-05-03).
- <sup>14</sup> Green, G. *Mar. Biol.* **1977**, *40*, 207-215.
- <sup>15</sup> Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 15-61.
- <sup>16</sup> Mayer, A. M. S.; Rodriguez, A. D.; Berlinck, R. G. S.; Hamann, M. T. *Biochim. Biophys. Acta.* **2009**, *1790*, 283-308.
- <sup>17</sup> Mayer, A. M. S.; Gustafson, K. R. *Eur. J. Cancer* **2004**, *40*, 2676-2704
- <sup>18</sup> Neeman, I.; Fishelson, L.; Kashman, Y. *Mar. Biol.* **1975**, *30*, 293-296.
- <sup>19</sup> Assmann, M.; Lichte, E.; Pawlik, J. R.; Köck, M. *Mar. Ecol.-Prog. Ser.* **2000**, *207*, 255-262.
- <sup>20</sup> Koopmans, M.; Martens, D.; Wijffels, R. H. *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 787-802.
- <sup>21</sup> Van Soest, R. W. M.; Boury-Esnault, N.; Hooper, J.; K, R.; De Voogd, N. J.; Alvares, B.; Haju, E.; Pisera, A. B.; Vacelet, K. R.; Manconi, R.; Schoenberg, C.; Janussen, D.; Tabachnick, K. R.; Klautau, M. *Petrosia (petrosia) crassa* (Carter, 1876) <http://www.marinespecies.org/porifera/porifera.php?p=taxdetails&id=1666828200909-03>.
- <sup>22</sup> Castiello, D.; Cimino, G.; De Rosa, S.; De Stefano, S.; Sodano, G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5047-5050.
- <sup>23</sup> (a) Seo, Y.; Cho, K. W.; Rho, J.-R.; Shin, J.; Sim, C. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 447-462. (b) Lee, Y. K.; Lee, J.-H.; Lee, H. K. *J. Microbiol.* **2001**, *39*, 254-264.
- <sup>24</sup> Lim, Y. J.; Lee, C.-O.; Hong, J.; Kim, D.-K.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1565-1567.
- <sup>25</sup> Shin, J.; Seo, Y.; Cho, K. W. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1268-1273.
- <sup>26</sup> (a) Anjaneyulu, A.S; Rao, G. V. *J. Indian Chem. Soc.* **1997**, *74*, 272-278. (b) Kim, J. S.; Im, K. S.; Jung, J. H.; Kim, Y. L.; Kim, J.; Shim, C. J.; Lee, C. O. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3151-3158.
- <sup>27</sup> Kim, D.-K; Lee, H.-S.; Lee, H. S.; Lee, D. S.; Lee, J.-R.; Lee, B.-J.; Jung, J. H. *Cancer Lett.* **2002**, *185*, 95-101.
- <sup>28</sup> Brush, G. S ; Anderson, C.W; Kelly, T. J. *Proc.Natl Acad. Sci.* **1994**, *91*, 12520-12524

- 
- <sup>29</sup> Carballeira, N. M.; Shalabi, F. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 739-746.
- <sup>30</sup> Fusetani, N.; Li, H.-Y.; Tamura, K.; Matsunaga, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1203-1210.
- <sup>31</sup> (a) Keyzers, R. A.; Davies-Coleman, M. T. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 355-365. (b) Yeung, K. S.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237-4313. (c) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 26-78.
- <sup>32</sup> Kim, J. S.; Lim, Y. J.; Im, K. S.; Jung, J. H.; Shim, C. J.; Lee, C.-O.; Hong, J.; Lee, H. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 554-559.
- <sup>33</sup> Gung, B.W; Omollo, A, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4790-4795.
- <sup>34</sup> Gung, B. W.; Dickson, H.; Shockley, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4761-4763.
- <sup>35</sup> Brummond, K. M.; McCabe, J. M. *Synlett* **2005**, 2457-2460.
- <sup>36</sup> Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801-811.
- <sup>37</sup> Dawson, M. I. ; Vasser, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2783-2785.
- <sup>38</sup> Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129-6139.
- <sup>39</sup> Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7433-7434.
- <sup>40</sup> Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- <sup>41</sup> (a) Curran, D. P.; Zhang, Q.; Richard, C.; Lu, H.; Gudipati, V.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9561-9573. (b) Curran, D. P.; Zhang, Q.; Lu, H.; Gudipati, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9943-9956.
- <sup>42</sup> Sui, B.; Yeh, E. A.-H.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2942-2954
- <sup>43</sup> Xi, C. ; Liu, Q. ; Hong, H. B. ; Yu, X. Q. ; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2345-2347.
- <sup>44</sup> Brown C. A.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 891-892.
- <sup>45</sup> Pojer, P. M.; Angyal, S. J. *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 1031-1040.
- <sup>46</sup> Trost, B. M.; Weiss, A. H.; von Wangelin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8-9.
- <sup>47</sup> Boyall, D.; Frantz, D.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605-2606.
- <sup>48</sup> Hu, T.-S.; Yu, Q.; Wu, Y.-L.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 853-861.
- <sup>49</sup> Gouin, S. G.; Pilgrim, W.; Porter, R. K.; Murphym P. V. *Carbohydrate Res.* **2005**, *340*, 1547-1552.
- <sup>50</sup> Kobayashi, Y.; Fukuda, A.; Kimachi, T.; Ju-ichi, M.; Takemoto, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2607-2622.
- <sup>51</sup> (a) Corey, E. J.; Shibata, S; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861-. (b) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.
- <sup>52</sup> Zhang, Q. S.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4866-4880.
- <sup>53</sup> Petri, A. F.; Schneekloth, J. S.; Mandal, A. K.; Crews, C. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3001-3004.
- <sup>54</sup> Voir par exemple : (a) Chauvin, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 397-400 ; (b) Maraval, V. ; Chauvin, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5317-5343 ; (c) Saccavini, C. ; Tedeschi, C. ; Maurette, L. ; Sui-Seng, C. ; Zou, C. ; Soleilhavoup, M. ; Vendier, L. ; Chauvin, R. *Chem.–Eur. J.* **2007**, *13*, 4895-4913; (d) Saccavini, C. ; Sui-Seng, C. ; Maurette, L. ; Lepetit, C. ; Soula, S. ; Zou, C. ; Donnadiou, B. ; Chauvin, R. *Chem.–Eur. J.* **2007**, *13*, 4914-4931 ; (e) Leroyer, L. ; Zou, C. ; Maraval, V. ; Chauvin, R. *C. R. Chim.* **2009**, *12*, 412-429 ; (f) Leroyer, L. ; Lepetit, C. ; Rives, A. ; Maraval, V. ; Saffon-Merceron, N. ; Kandaskalov, D. ; Kieffer, D. ; Chauvin, R. *Chem.–Eur. J.* **2012**, *18*, 3226-3240 ; (g) Rives, A. ; Baglai, I. ; Malyskiy, V. ; Maraval, V. ; Saffon-Merceron, N. ; Voitenko, Z. ; Chauvin, R. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8763-8765 ;

---

(h) Baglai, I. ; Maraval, V. ; Bijani, C. ; Saffon-Merceron, N. ; Voitenko, Z. ; Volovenko, Y. M. ; Chauvin, R. *Chem. Commun.* **2013**, 8474-8477 ; (g) Rives, A. ; Maraval, V. ; Saffon-Merceron, N. ; Chauvin, R. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 483.

<sup>55</sup> Dès 2005, les personnes impliquées dans ce projet au Laboratoire de Chimie de Coordination de Toulouse (UPR CNRS 8241) étaient Mme Viviane Peyrou, le Dr. Tahar Ayad et le Pr. Remi Chauvin, rejoints en 2007 par le Dr. Valérie Maraval, M. Léo Leroyer et Mlle Julie Beltrame, puis en 2008 au Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique (UMR CNRS 5068) par le Dr. Yves Génisson et Mme Christelle Chiron.

## **Chapitre II**

**Propriétés physico-chimiques, propriétés biologiques,  
et synthèse de molécules à motifs triazoles :  
mise au point bibliographique**



## II.1. Introduction

Les hétérocycles et leurs dérivés constituent une classe de composés cycliques dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone d'un carbocycle de référence (cyclohexane, benzène, cyclopentane, cyclopentadiène, par exemple) est remplacé par un hétéroatome. Approximativement deux tiers des publications en chimie concernent de près ou de loin les hétérocycles. De par leur structure particulière et leur stabilité en milieu physiologique, les hétérocycles sont des éléments structuraux essentiels dans la recherche de molécules bio-actives.<sup>1</sup> Ce sont en effet des pharmacophores convoités en chimie médicinale pour leurs propriétés variées. En particulier, ces hétérocycles ont la capacité d'engager des interactions de transfert de charge avec des résidus aromatiques, présents par exemple dans les protéines contenant des amino-acides phénylalanine, tyrosine, histidine, ou tryptophane. Il n'est donc pas surprenant de les rencontrer dans la structure de principes actifs de médicaments. Un très grand nombre de substances naturelles contiennent ainsi des hétérocycles : à commencer par les bases de l'ADN (les purines, adénine et guanine, contenant un motif imidazole à cinq chaînons), les nucléosides en général (l'adénosine de l'ADP et ATP en particulier), les co-enzymes redox (NAD, NADP, NADPH), les porphyrines, les hydrates de carbone sous forme furanose ou pyranose (sucres), certains  $\alpha$ -aminoacides (proline, histidine, tryptophane), certaines vitamines (B1-3, B6, C, E, biotine, ...), et toutes sortes d'alcaloïdes.<sup>2</sup>

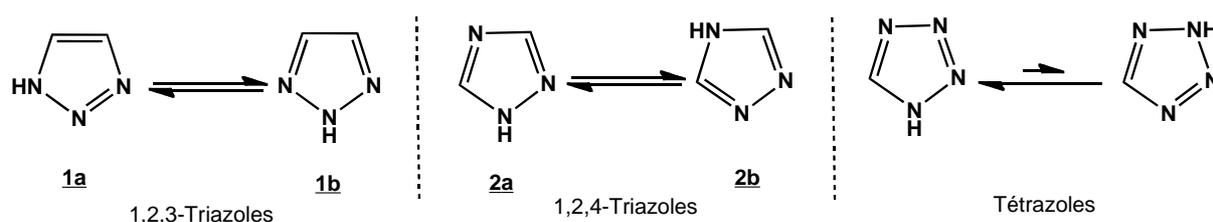
Au laboratoire, il existe une multitude de façons de synthétiser des hétérocycles, et pour n'en nommer que quelques-unes : les procédés employant des métaux de transition,<sup>3</sup> ceux utilisant des composés carbonylés (Hantzsch, Knorr, Gewald, etc.),<sup>4</sup> la réaction d'hétéro-Diels-Alder, les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 pour la préparation d'hétérocycles à cinq chaînons sur lesquelles nous reviendrons (paragraphe **II.3** sur la « chimie clic »).<sup>5</sup> La cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen, par exemple, permet la formation d'unités 1,2,3-triazoles, isomères des 1,2,4-triazoles, aux propriétés desquelles nous nous intéresserons. Les 1,2,3- et 1,2,4-triazoles possèdent une structure hétéroaromatique à fort moment dipolaire (Schéma 1), qui se traduit notamment par une grande stabilité redox et des possibilités d'interactions par «  $\pi$ -stacking » et par liaisons hydrogènes.<sup>6,7,8</sup>



**Schéma 1.** Structures chimiques du 1,2,3-triazole et du 1,2,4-triazole.

## II.2. Propriétés physico-chimiques des triazoles

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



**Schéma 2.** Structures chimiques des triazoles et tétrazoles et leurs formes tautomères.

Elguero *et coll.* se sont intéressés aux équilibres acido-basiques et à la tautomérisation des 1,2,3-triazoles, phénomènes qui sont pour beaucoup à l'origine de leurs propriétés biologiques, chimiques et physico-chimiques.<sup>6</sup> Ainsi, les 1,2,3-triazoles existent sous la forme **1b** en phase gazeuse, et sous forme de mélanges (**1a** + **1b**) en phase solide et liquide (Schéma 2).<sup>6</sup> La tautomérisation **2a** / **2b** des 1,2,4-triazoles a aussi été étudiée.

Les triazoles et tétrazoles sont généralement stables dans les conditions standards.<sup>8,7</sup> Le Tableau 1 résume quelques unes de leurs propriétés physico-chimiques.

Molécule	%N	$T_f$ (°C)	$T_{eb}$ (°C)	$\Delta H_f$ (Kj/Kg)	$pK_a$	$\mu$ ( $10^{-30}$ C.m)
<i>1,2,3-triazole</i>	61	23	203	2690	9,4	3,23
<i>1,2,4-triazole</i>	61	121	260	2345	10,1	9,61
<i>tétrazole</i>	80	156	158	3370	4,9	17.05

**Tableau 1.** Quelques propriétés physico-chimiques des triazoles et tétrazoles ( $\mu$  : moment dipolaire électrique).<sup>6</sup>

Cependant, certains dérivés triazoles et tétrazoles présentent une certaine instabilité thermique, allant parfois jusqu'à l'explosivité. Ainsi, le tétrazole non substitué et certains de ses complexes métalliques, explosent au-dessus de leur température de fusion.<sup>9</sup> Certains composés nitro- et amino-tétrazoles, hautement énergétiques, sont même utilisés comme explosifs. Il en va de même pour des dérivés nitrés de 1,2,4-triazoles, et les dérivés du 5-nitro-1,2,3-2*H*-triazole, le 4,5-dinitro-1,2,3-2*H*-triazole en particulier, dont (Schéma 3).<sup>8</sup>



**Schéma 3.** 3-Nitro-1,2,4-triazol-5-one) (NTO : à gauche), et dérivés du 5-nitro-1,2,3-2*H*-triazole (X = CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>,... ; Y = H, CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>,... : à droite) utilisés en tant qu'explosifs ou « matériaux à haute densité énergétique » (HEMD).

Si l'explosivité de certains 1,2,3-triazoles classiques (non-nitrés en particulier) a été discutée, celle-ci reste bien en deçà de celle des azotures, dont les dérivés aromatiques, oléfiniques ou carbonylés sont plus dangereux que leurs homologues aliphatiques,<sup>10</sup> et dont la validité de la règle générale suivante ne peut être extrapolée aux triazoles : pour qu'un azoture soit non explosif, il faut que le nombre d'atomes d'azote  $N_N$  n'excède pas le nombre d'atomes de carbone  $N_C$ , et que l'équation suivante soit respectée :  $(N_C + N_O)/N_N \geq 3$ .<sup>9,11</sup>

Notons qu'au-delà de ces cas particuliers, des azoles plus stables sont largement rencontrés en chimie industrielle. En particulier, de nombreux triazoles sont représentés dans l'industrie de la pharmacie, de l'agrochimie, de l'environnement, des colorants, des plastiques, de traitement des surfaces, de la cosmétique, des tensioactifs etc...<sup>12</sup>

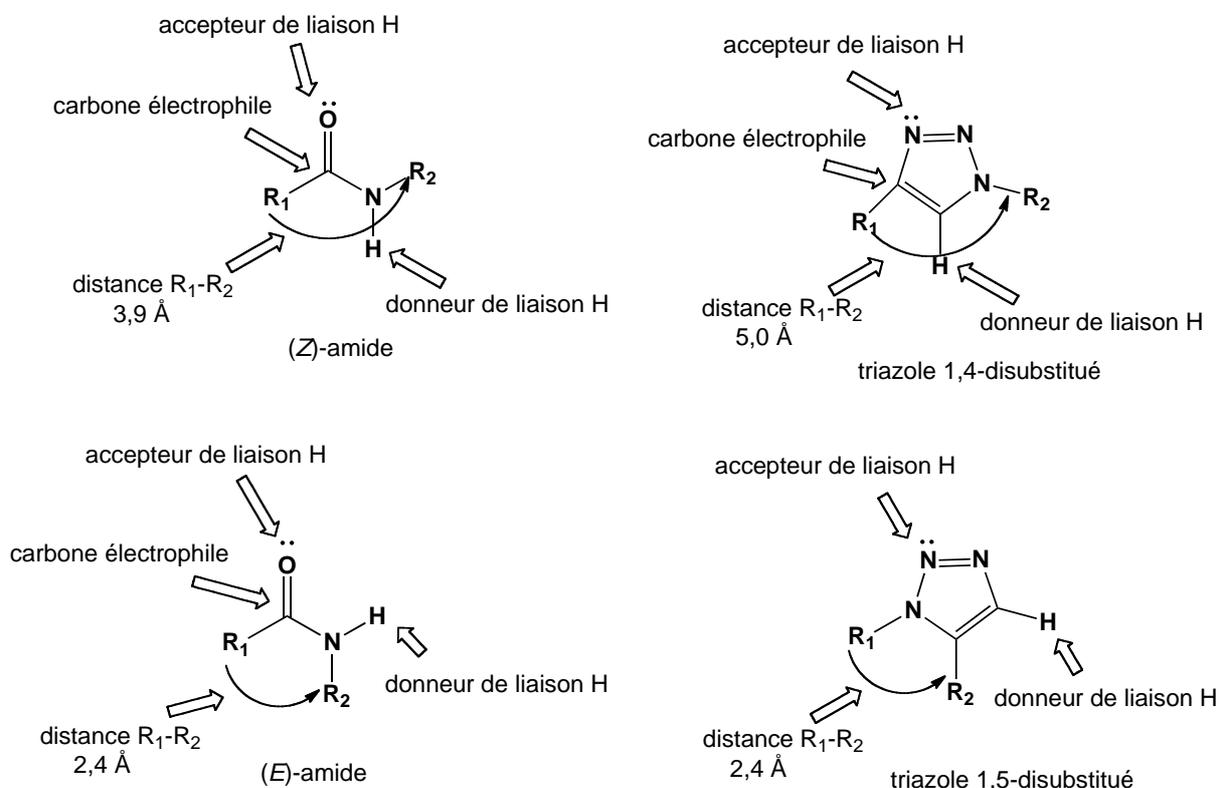
### II.3. Propriétés biologiques des triazoles

Les triazoles possèdent un certain nombre de caractéristiques valorisables dans le contexte de la découverte de principes bio-actifs susceptibles d'interagir avec des poches enzymatiques. Par exemple les triazoles sont stables à l'hydrolyse acide ou basique, ainsi qu'aux conditions de réduction ou d'oxydation. Dans le même temps, le 1,2,3-triazole **1a**

possède un moment dipolaire élevé (environ 5 D) et est censé participer à des liaisons hydrogène, ainsi qu'à des interactions dipôle-dipôle et d'empilements  $\pi$ - $\pi$ . En outre, nombre de dérivés triazoliques résistent à la dégradation métabolique.

### II.3.1. Propriétés structurale peptido-mimétique des triazoles

La structure des triazoles suggère qu'ils peuvent agir comme mimes de la liaison peptidique, et donc de fonctions amides en configuration *cis* ou *trans* : le noyau 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué présente ainsi une similitude avec l'isomère *trans*, la paire libre de l'azote imitant l'oxygène du carbonyle de l'amide ; la polarité de la liaison C(5)-H est par ailleurs un mime du caractère donneur de liaison hydrogène de la liaison N-H, tandis que l'atome C(4) est électroniquement semblable au carbone du carbonyle de l'amide (Schéma 4). Le moment dipolaire du noyau triazole **1a** étant plus élevé que celui de la fonction amide, son pouvoir donneur/accepteur de liaison hydrogène est plus important, et par conséquent permet une exaltation du mimétisme peptidique. Une différence notable entre le noyau 1,2,3-triazole et la liaison *trans*-peptidique concerne cependant la distance entre les substituants  $R_1$  et  $R_2$  (Schéma 4).<sup>13</sup> D'autre part, certains 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués peuvent imiter la liaison *cis*-peptidique, mais avec une polarité différentes.

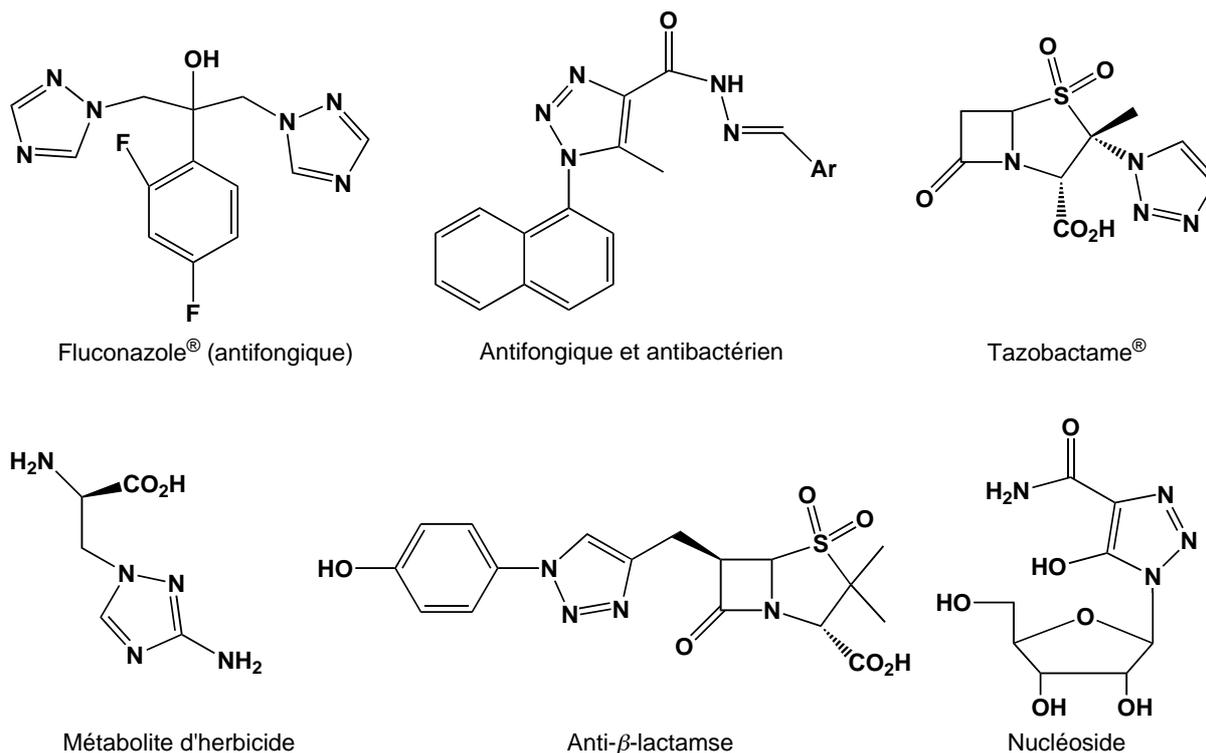


**Schéma 4.** Mimétisme topologique et électroniques des unités amides par les 1,2,3-triazoles.

Kolb *et coll.*<sup>14</sup> ont montré que si les 1,2,3-triazoles imitent la rigidité et les propriétés électroniques des liaisons amides,<sup>15</sup> ils sont moins sensibles aux coupures hydrolytiques. A titre d'illustration du caractère peptido-mimétique des triazoles, citons Meldal *et coll.* qui ont synthétisé de telles molécules par stratégie « CuAAC » (voir paragraphe II.4.2.3).<sup>16</sup> De la même façon, Horne *et coll.* ont rapporté la modification des propriétés physiques de structures peptidiques en y insérant des unités triazoles.<sup>17,18</sup> Des unités triazoles ont aussi été utilisées en tant qu'analogues d'acides aminés pour remplacer des liaisons inter-peptidiques tout en conservant une activité biologique initiale.<sup>19</sup>

### II.3.2. Activités biologiques des 1,2,3-triazoles et 1,2,4-triazoles

La bibliographie indique que des molécules à motifs 1,2,3-triazole (**1a**) ou 1,2,4-triazole (**2a**), sont utilisées comme intermédiaires de synthèse dans la préparation de nombreux principes actifs médicamenteux.<sup>20</sup> Elles sont en effet associées à des propriétés pharmacologiques diverses,<sup>21</sup> telles que des activités anti-virales,<sup>22</sup> anti-tumorales,<sup>23</sup> anti-microbiennes,<sup>24</sup> anti-épileptiques, anti-allergiques (anti-histaminiques),<sup>23,24</sup> anti-prolifératives,<sup>25</sup> anti-bactériennes,<sup>24,26</sup> anti-inflammatoires,<sup>27</sup> ou anti-fongiques.<sup>28,29</sup> Le noyau triazole est également rencontré dans des dérivés de type nucléoside, où le cycle triazole remplace la base pyrimidique en conférant aux molécules des propriétés anti-virales (anti-HIV, en particulier)<sup>30,31</sup> ou anti-tumorales.<sup>32</sup> Sur le marché pharmaceutique, le noyau 1,2,3-triazole est le pharmacophore d'inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases, tels que le Tazobactame<sup>®</sup> où le triazole joue son rôle de peptido-mimétique pour la fonction amide contrainte du noyau  $\beta$ -lactame de la pipéracilline (voir paragraphe II.3.1). Les noyaux 1,2,4-triazoles sont quant à eux plus spécifiquement associés à des herbicides agrochimiques (Schéma 5),<sup>33</sup> ou à des anti-fongiques pharmaceutiques comme le fluconazole<sup>®</sup>.<sup>34</sup>

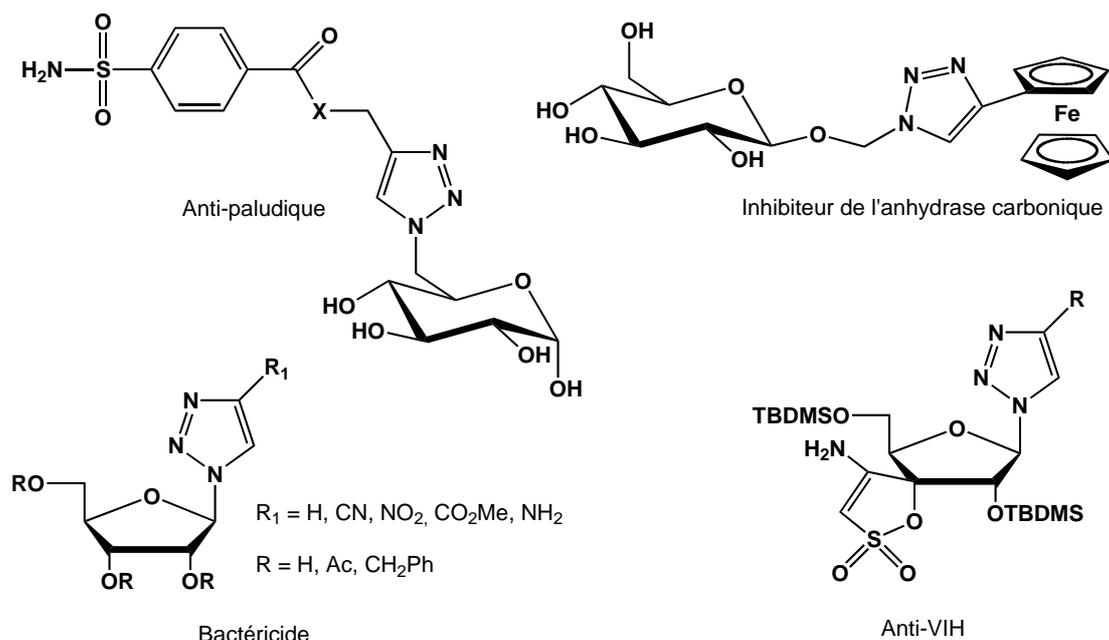


**Schéma 5.** Exemples de composés biologiquement actifs comportant un noyau triazole.

L'association du motif pharmacophore 1,2,3-triazole avec des fonctions glycosyles et carbinols est envisagée ci-après.

### II.3.2.1. Les glycosyl-1,2,3-triazoles

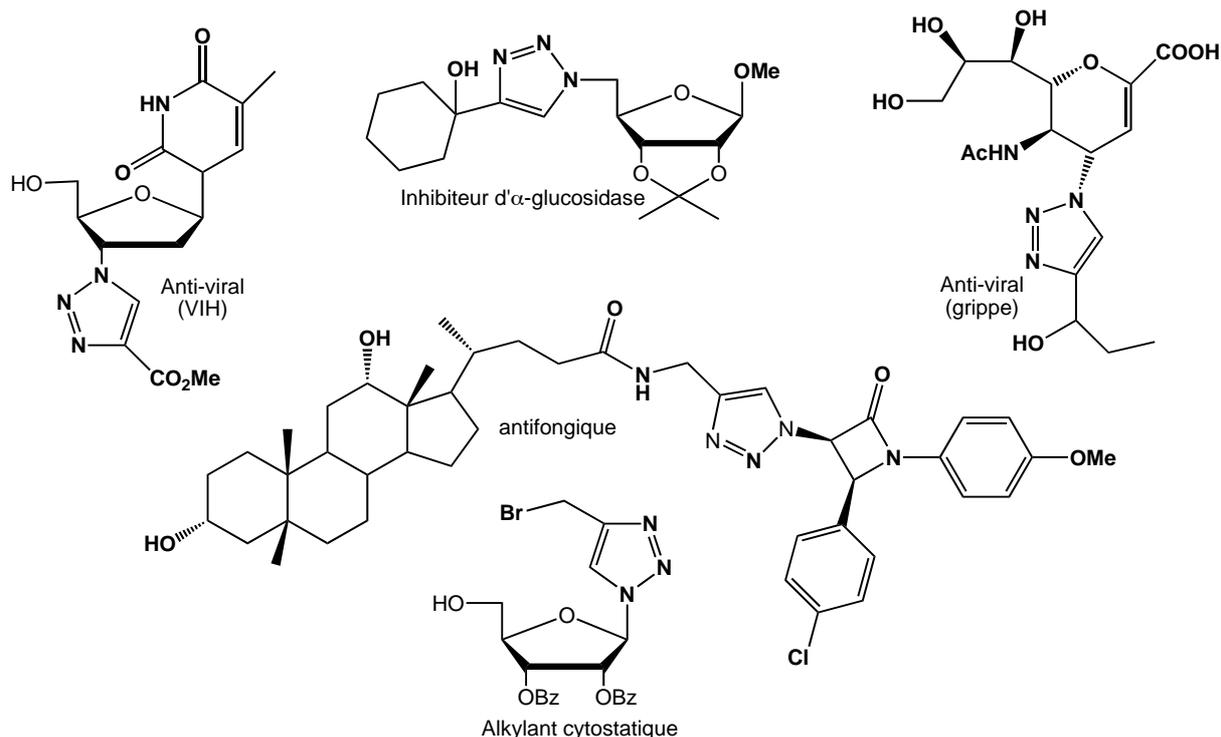
D'une façon générale la glycosylation de motifs pharmacophores aglycones permet souvent d'optimiser leur efficacité biologique *in vivo*.<sup>35</sup> Le cas des cytotoxiques anticancéreux ène-diynes tels que la calicheamicine est particulièrement éloquent (voir Chapitre 1).<sup>36</sup> L'optimisation de substituants « glycones » de pharmacophore hétérocycliques aglycones est aussi important dans la recherche de molécules bio-actives, en particulier en enzymologie,<sup>37</sup> pour le développement de molécules interagissant avec l'ADN,<sup>38</sup> et plus généralement en pharmacologie :<sup>39</sup> anti-biotiques, anti-épileptiques, neuro-exciteurs, fongicides,<sup>40,41, 42</sup> anti-viraux<sup>43,44,45,46,47,48</sup>, anti-herpétiques,<sup>49,50,51,52</sup> anti-tumoraux à faible toxicité,<sup>53,54,55</sup> ... (Schéma 6).



**Schéma 6.** Exemples d'hétérocycles triazoliques glycosylés bio-actifs.

### II.3.2.2. Les triazolylcarbinols et équivalents rédox isohypses

Un examen détaillé de la bibliographie permet d'identifier un motif pharmacophore récurrent composé d'un noyau 1,2,3-triazole substitué en C4 par un centre carbinoxy C-O ou équivalent redox C-X (X= Br, N,...). Ainsi, un dérivé stéroïdien à motif 4-aminométhyl-1,2,3-triazole a été décrit pour ses propriétés anti-fongiques.<sup>56</sup> Un analogue de l'azidothymidine (AZT) où la fonction azoture est engagée dans un motif 4-carboxyl-1,2,3-triazole a été envisagé pour ses propriétés anti-virales (anti-VIH).<sup>57</sup> De même, un dérivé 4-hydroxyméthyl-1,2,3-triazole a été rapporté pour ses propriétés anti-grippales.<sup>57</sup> Un agent cytostatique alkylant à motif 4-bromométhyl-1,2,3-triazole a aussi été mentionné.<sup>58</sup> Enfin, de façon originale à ce jour, des composés 1,2,3-triazolylcarbinols glycosylés ont été récemment rapportés par Ferreira *et coll.* présenter de remarquables activités inhibitrices d' $\alpha$ -glycosidases *in vitro* (Schéma 7).<sup>59</sup>

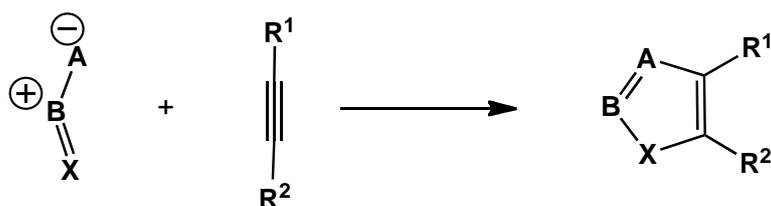


**Schéma 7.** Exemples de molécules bio-actives à motifs 4-carbinoxy-1,2,3-triazoles ou équivalents redox.

## II.4. Méthodes de synthèse des triazoles. Cas particulier des 1,2,3-triazoles

Parmi les nombreuses méthodes de préparation des hétérocycles pentagonaux, les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 constituent un procédé de synthèse élégant. La bibliographie offre beaucoup d'exemples de réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Nous nous intéressons particulièrement ici à la réaction de Huisgen, ou cycloaddition d'azotures avec des alcynes conduisant à des 1,2,3-triazoles.

Les cycloadditions sont des réactions mettant en jeu deux partenaires se couplant par deux liaisons pour former un cycle (Schéma 8). Les réactions dipolaires-1,3 sont des cycloadditions faisant intervenir un dipôle, c'est-à-dire une espèce formellement zwitterionique (à charges séparées mais globalement neutre), et un dipolarophile défini comme ayant une certaine affinité pour le dipôle.



**Schéma 8.** Principe d'une réaction de cycloaddition dipolaire (cycloaddition [2+3]).

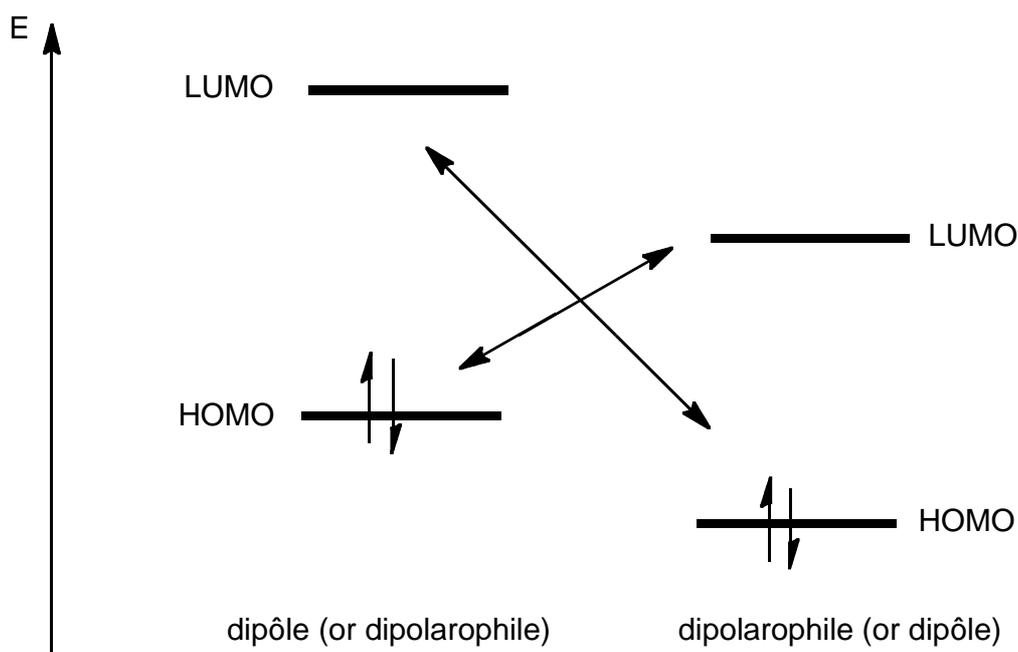
#### II.4.1. Généralités sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3

L'utilisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 permet la formation d'hétérocycles à cinq chaînons hautement fonctionnalisés. De nombreuses études en ont été effectuées, notamment par Huisgen qui a étudié de façon exhaustive les réactions possibles entre dipôles et dipolarophiles.<sup>60</sup> Ces réactions opèrent par recouvrement d'orbitales de deux espèces comportant, pour l'une d'elles, 4 électrons  $\pi$  réactifs (dipôle), et pour l'autre, 2 électrons  $\pi$  réactifs (dipolarophile). En concordance avec les règles de Woodward-Hoffman,<sup>61</sup> les réactions péricycliques faisant interagir des espèces ayant un couple  $[4 \pi + 2 \pi]$  s'effectuent de manière concertée selon un mode de géométrie orbitale *suprafaciale*.<sup>62</sup>

Aujourd'hui, l'importance des cycloadditions 1,3-dipolaires dans le domaine de la synthèse organique n'est plus à démontrer, mais la recherche en ce domaine consiste à peaufiner les conditions de façon à contrôler la régiochimie et la stéréochimie. La régio-sélectivité des cycloadditions est longtemps restée mystérieuse, mais elle fut clarifiée par les explications mécanistiques de Houk fondées sur l'analyse des recouvrements orbitales.<sup>63</sup> Dans le cadre des cycloadditions dipolaires-1,3, la prévision de la régio-sélectivité revient à déterminer quel atome du dipôle se liera à chacune des extrémités du dipolarophile. Pour que le dipôle et le dipolarophile réagissent par cycloaddition, il doit s'établir l'un des deux recouvrements suivants : entre l'orbitale de plus haute en énergie occupée par un doublet d'électrons (HOMO) du dipôle et l'orbitale la plus basse en énergie inoccupée (LUMO) du dipolarophile, ou bien l'inverse (entre la HOMO du dipolarophile et la LUMO du dipôle). La régiochimie préférentielle sera déterminée par l'interaction la plus favorable énergétiquement.<sup>64</sup>

En général, si le dipolarophile est substitué par un groupe électro-attracteur (EWG), alors la réaction a lieu entre la (HOMO) du dipôle et la (LUMO) du dipolarophile. En revanche, si le dipolarophile est substitué par un groupe électro-donneur (ERG), alors la réaction a lieu entre la (HOMO) du dipolarophile et la (LUMO) du dipôle.<sup>65</sup>

La stéréosélectivité des cycloadditions dipolaires-1,3 dépend du mode d'approche des orbitales du dipôle et du dipolarophile dans l'espace. Le recouvrement se fait de manière suprafaciale pour les deux espèces, ce que l'on résume par l'acronyme  $[2s+4s]$  (Schéma 9).<sup>66</sup>



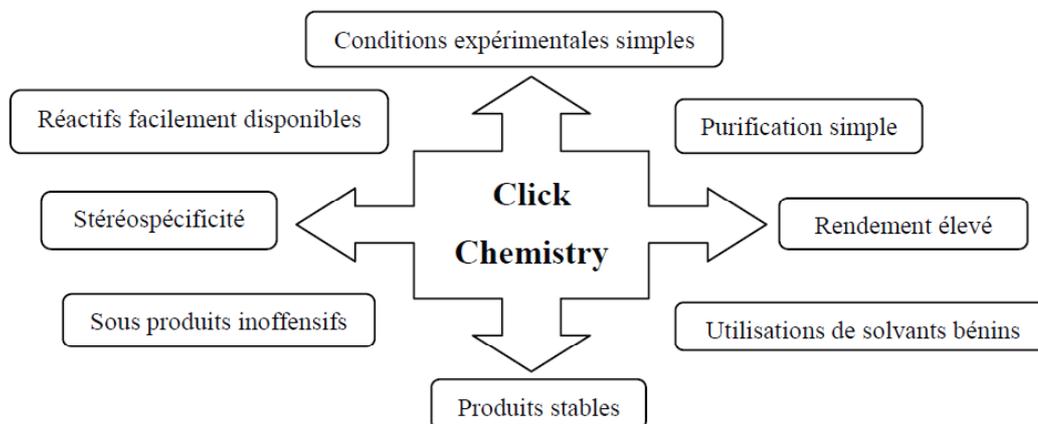
**Schéma 9.** Recouvrements des orbitales frontières dans les cycloadditions dipolaires-1,3.

## II.4.2. Cycloaddition azoture-alcyne : un exemple du principe de « chimie clic »

La recherche de réactions chimiques à la fois générales, modulables et efficaces est une des priorités de la communauté des chimistes organiciens. Dans cet esprit, la cycloaddition est apparue comme un type de réaction séduisant aujourd'hui largement représenté en « click chemistry ». Ce concept a été développé par Scharpless *et coll.*<sup>67</sup>

### II.4.2.1. Le concept de « chimie clic »

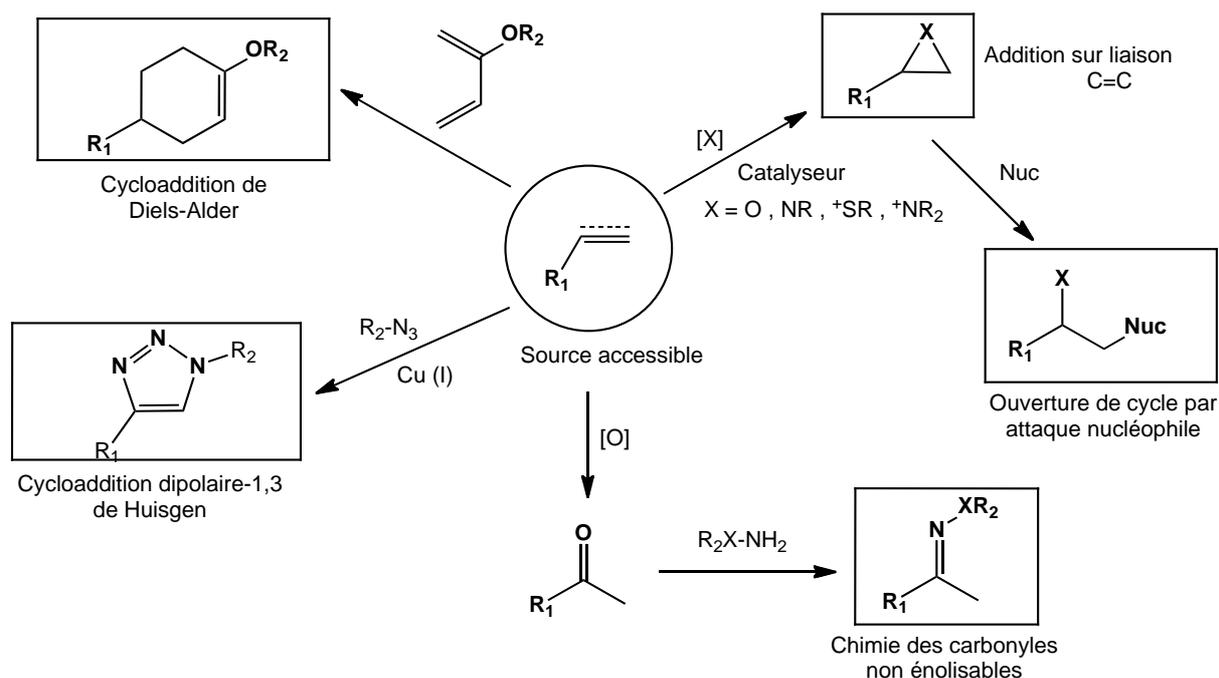
L'objectif initial était de développer une nouvelle approche visant à construire des molécules de manière simple et rapide à partir de petites unités *via* des liaisons hétéroatomiques. Pour cela, les auteurs ont défini un ensemble de critères stricts que doit remplir une réaction pour être considérée comme « clic ». Une « réaction clic » doit ainsi donner de très bons rendements à partir d'une grande variété de molécules de départ, être simple à mettre en œuvre, et les produits doivent être faciles à purifier. Elle ne doit être sensible ni aux conditions chimiques (insensible à l'oxygène et à l'eau en particulier), ni aux conditions physiologiques. Elle doit également être stéréospécifique (mais pas forcément énantiosélective). Elle ne doit générer que des sous-produits inoffensifs pouvant être éliminés par des méthodes simples comme la recristallisation. Enfin, ce type de réaction doit se faire sans solvant, ou dans des solvants inoffensifs et facilement éliminables (Schéma 10).



**Schéma 10.** Critères définissant une réaction de « click chemistry ».

La notion de "chimie clic" définit donc un groupe de réactions chimiques « quasi-parfaites », variées et simples à mettre en œuvre. Quatre sous-classes peuvent être distinguées (Schéma 11).

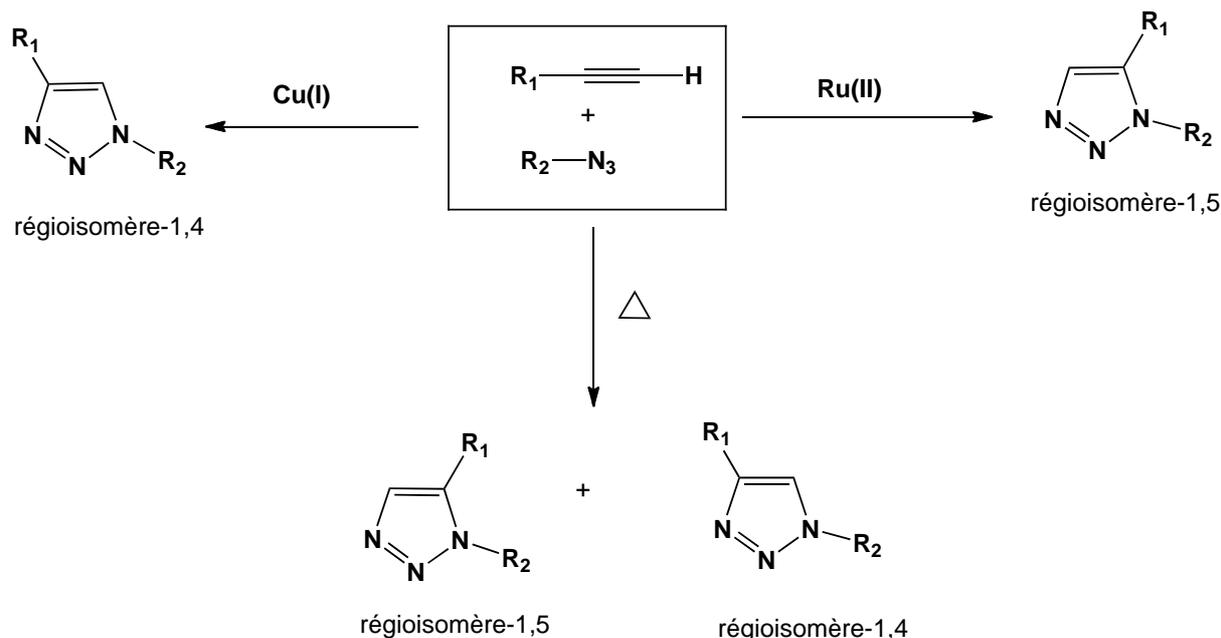
- Les cycloadditions, en particulier les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3, mais aussi les réactions du type Diels-Alder ([4+2]).
- Les réactions nucléophiles d'ouverture de cycles, et en particulier d'hétérocycles tendus tels que les époxydes, aziridines, sulfates cycliques, sulfamides cycliques, aziridiums et episulfoniums.
- Les réactions de dérivés carbonylés, de type "non-aldol" (formation d'urées, de thiourées, d'hétérocycles aromatiques, d'éthers, d'oximes, d'hydrazones et d'amides).
- les réactions d'addition sur des liaisons multiples carbone-carbone, en particulier les réactions d'oxydation telles que l'époxydation, la dihydroxylation, l'aziridination, mais aussi certaines réactions d'addition de Michaël.



**Schéma 11.** Différentes réactions pouvant illustrer le concept de chimie click.

Ces dernières années, la chimie clic est devenue un outil très utilisé à l'interface chimie-biologie, en catalyse, et pour la fonctionnalisation de matériaux. Parmi les « réactions clic » développées, la cycloaddition « CuAAC » est à ce jour la plus employée. La suite de ce chapitre est consacrée à cette réaction.

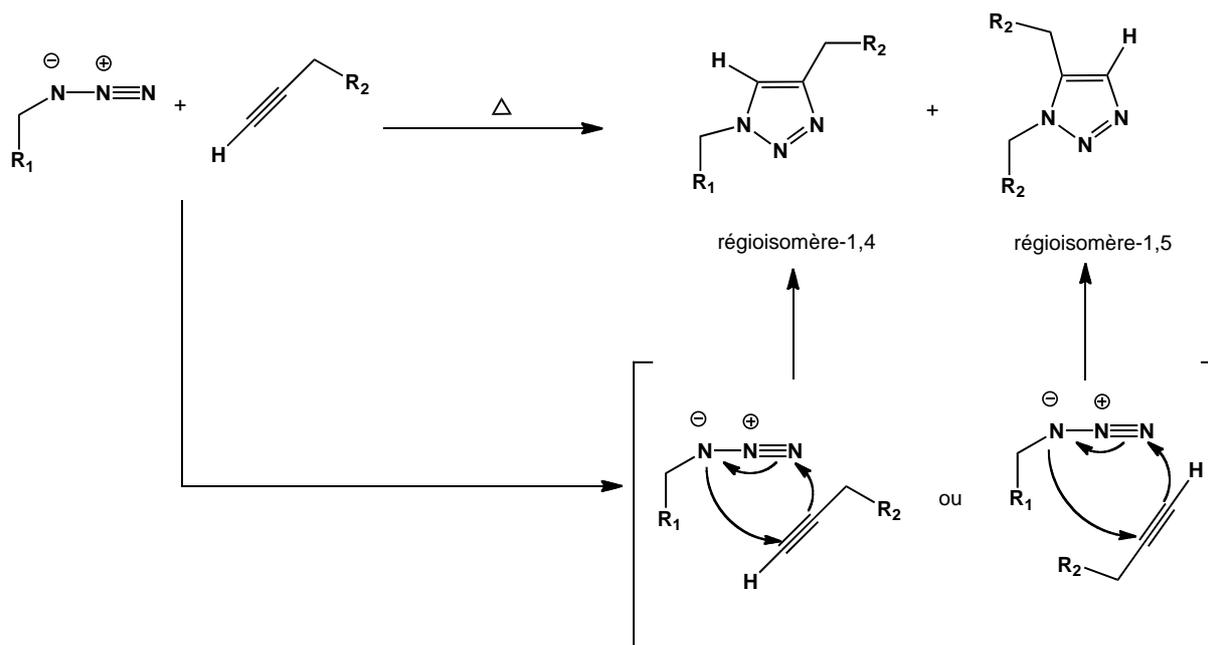
La première publication mentionnant l'usage de la catalyse au cuivre(I) dans des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 entre un azoture et un alcyne pour la préparation de triazoles disubstitués en position 1,4 est dûe à l'équipe de Meldal.<sup>68</sup> Cette même équipe a plus tard publié, en parallèle avec le groupe de Sharpless, une méthode permettant d'obtenir le triazole disubstitué en position 1,5 en utilisant un catalyseur au ruthénium(II). Le schéma 12 résume le principe de la cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen entre un azoture et un alcyne, avec les deux types de catalyseur (Schéma 12).



**Schéma 12.** Régio-sélectivités de la cycloaddition de Huisgen entre un azoture et un alcyne dans les conditions thermiques, ou en présence de catalyseur au  $Cu(I)$  ou au  $Ru(II)$ .

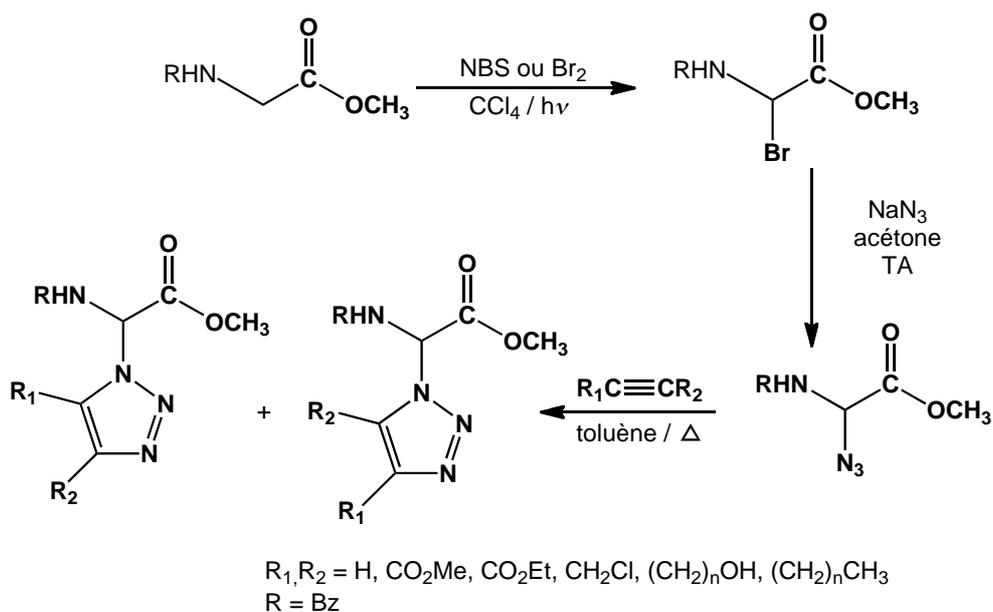
#### II.4.2.2. Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen sans catalyseur (thermique)

Les cycloadditions 1,3-dipolaires regroupent les réactions d'un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle ou nitrile...) avec un composé dipolaire-1,3 (azoture, oxyde de nitrile, nitrones, diazo-alcane) qui conduisent à la formation d'hétérocycles à cinq chaînons. Ces réactions, ont été découvertes par Michaël à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, puis développées par Huisgen à partir de 1963. La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen entre un azoture et un alcyne est sans aucun doute la méthode la plus efficace pour la préparation de 1,2,3-triazoles.<sup>69</sup> Cependant, du fait de son énergie d'activation élevée (24-26 kcal/mol), cette réaction est souvent très lente, même à température élevée (80-120°C ; heures-jours), et conduit à un mélange des deux régioisomères 1,4 et 1,5 (Schéma 13).



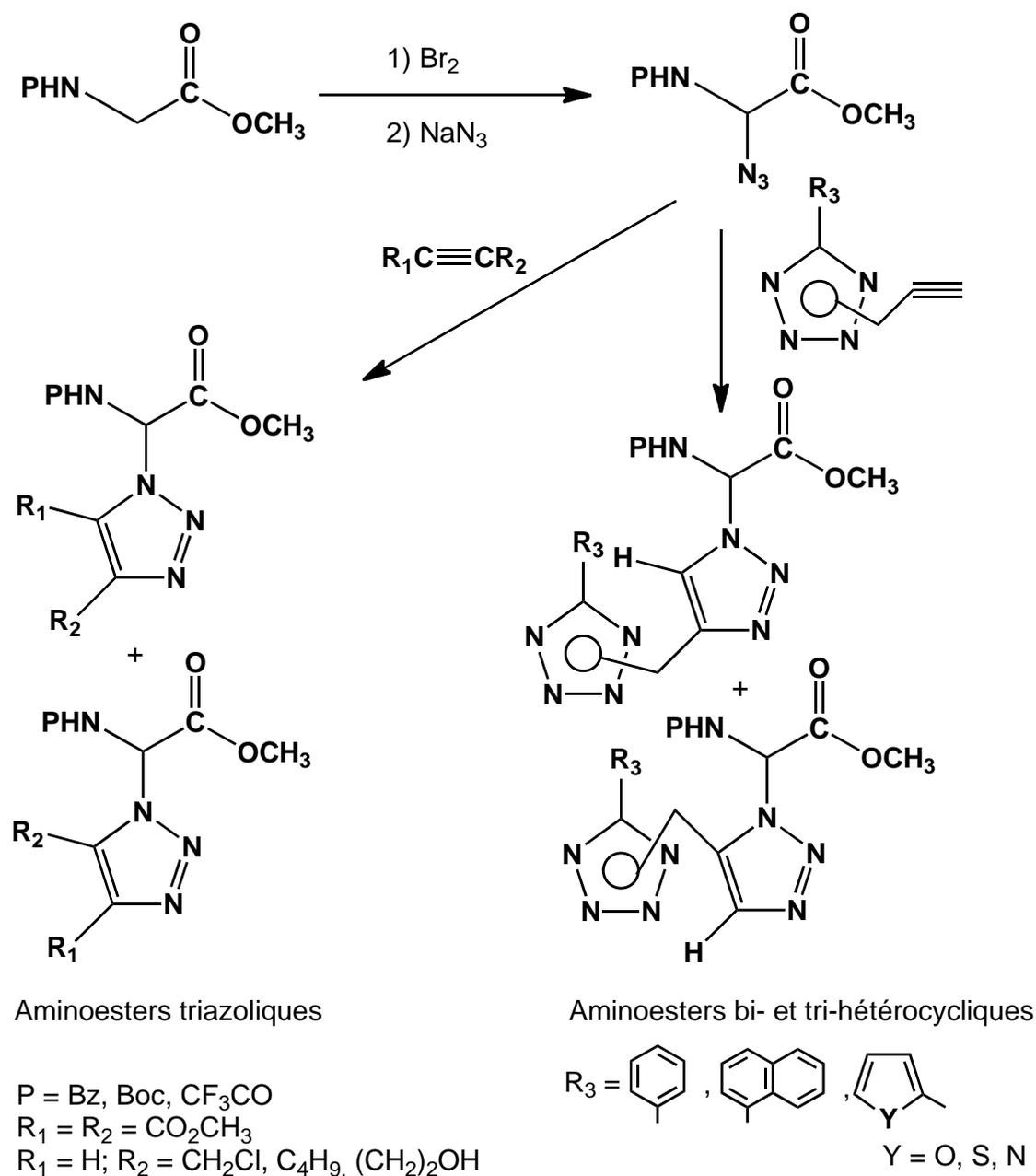
**Schéma 13.** Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen thermique.

Bien qu'il existe des moyens d'influencer la régiochimie de la cycloaddition en utilisant les propriétés électroniques du substrat, ceux-ci ne sont bien souvent pas généraux car ils nécessitent un substituant fortement électro-attracteur sur l'alcyne.<sup>70,71</sup> Les conditions thermiques se sont cependant avérées relativement efficaces et générales dans certaines séries. Ainsi, S. Achamlale *et coll.*<sup>72</sup> ont réalisé la synthèse d' $\alpha$ -triazolyl- $\alpha$ -aminoesters par action de dipolarophiles acétyléniques avec des  $\alpha$ -aminoesters (Schéma 14).



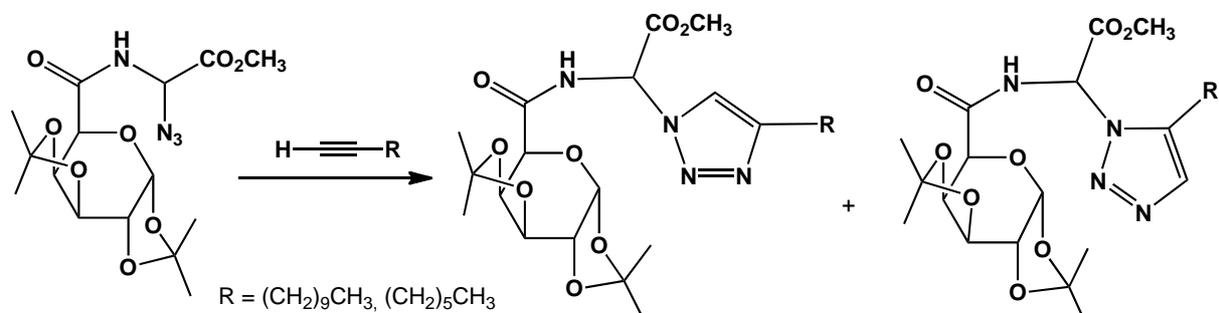
**Schéma 14.** Synthèse d' $\alpha$ -triazolyl- $\alpha$ -aminoesters par cycloaddition dipolaire-1,3 entre des dipolarophiles acétyléniques et des  $\alpha$ -azido-aminoesters.<sup>7</sup>

Cette méthode a aussi permis à ces auteurs de réaliser la préparation de dérivés de la glycine portant deux hétérocycles en  $\alpha$  : triazole-triazole en utilisant un dipôle hétérocyclique, ou triazole-tétrazole en utilisant des dipolarophiles hétérocycliques.<sup>73</sup>



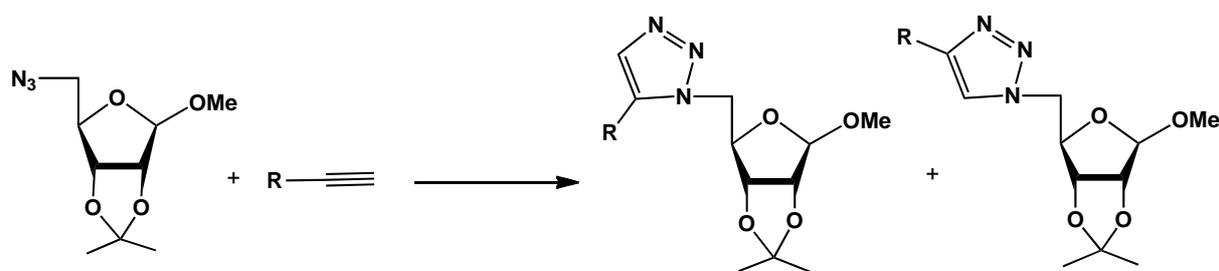
**Schéma 14.** Synthèse d' $\alpha$ -aminoesters  $\alpha$ -hétérocycliques par cycloaddition [3+2].

Au sein de notre laboratoire, l'équipe de chimie bio-organique de E. M. El Hadrami *et coll.* a réalisé des cycloadditions dipolaires-1,3 entre l' $\alpha$ -azidoglycinate de méthyle et différents alcynes pour conduire aux *N*-galactosyl carboxyamoesters triazoliques.<sup>74</sup>



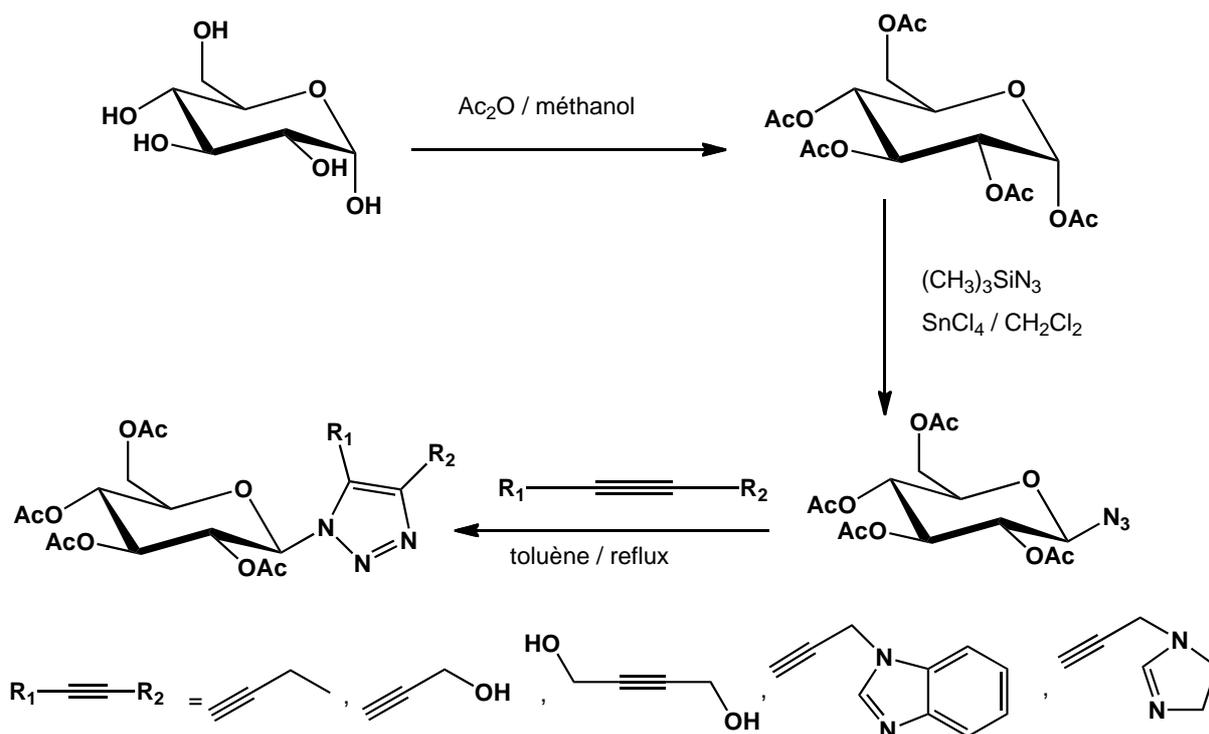
**Schéma 15.** Synthèse de 1,4- et 1,5-glycopyranosyl-1,2,3-triazoles par réaction de Huisgen.

Dans les mêmes conditions, M. F. Azaroual *et coll.* ont mis au point une méthode de synthèse de triazoles *N*1-ribosylés substitués en positions 4 et 5 par condensation de différents alcynes hétérocycliques avec le 5-azido-1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(*D*)-ribofuranose.<sup>75</sup>



**Schéma 16.** Synthèse de 1,4- et 1,5-ribofuranosyl-1,2,3-triazoles par réaction de Huisgen.

Récemment, l'équipe de E. M. El Hadrami *et coll.* a décrit la synthèse de glycopyranosyl-1,2,3-triazoles mono- ou di-substitué en positions 4 et / ou 5.<sup>76</sup>

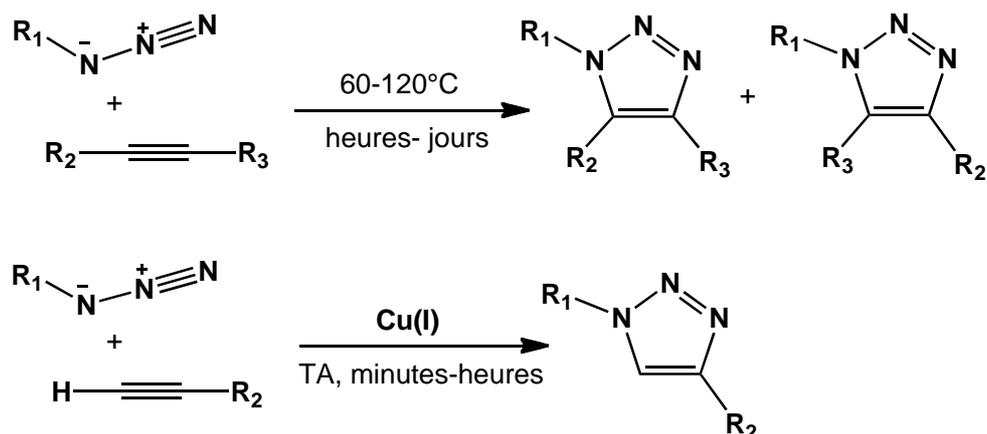


**Schéma 17.** Synthèse de 1,4- et 1,5-glucopyranosyl-1,2,3-triazole par réaction de Huisgen.

L'ensemble des résultats obtenus par ces différentes équipes montre que les rendements de la réaction de cycloaddition d'azotures et d'alcynes dépendent fortement des substituants de l'alcyne. Avec les groupes électro-attracteurs les rendements sont ainsi plus élevés et les temps de réaction plus courts. De même, l'addition d'azotures sur les alcynes dissymétriques conduisent aux deux régioisomères dans des proportions dépendant de la nature des substituants de l'alcyne. L'attribution des structures aux régioisomères obtenus peut être effectuée selon différents principes :

- par analogie avec des molécules déjà synthétisées ;
- par dérivations chimiques en composés de structure connue ;
- par spectroscopie RMN (en particulier via le déplacement chimique du proton triazolique) ;
- par diffraction des RX, si le produit obtenu est isolable sous forme de monocristal.

Comme souligné plus haut,<sup>70,71</sup> les réactions, même à haute température, nécessitent des durées prolongées et conduisent invariablement à des mélanges de régioisomères (Schéma 19). Bien que les propriétés stériques et électroniques des réactifs influencent la régio-sélectivité, la réaction, hautement favorisée thermodynamiquement, est freinée par une barrière cinétique élevée (26 kcal/mol pour l'azoture de méthyle avec le propyne).<sup>77</sup>

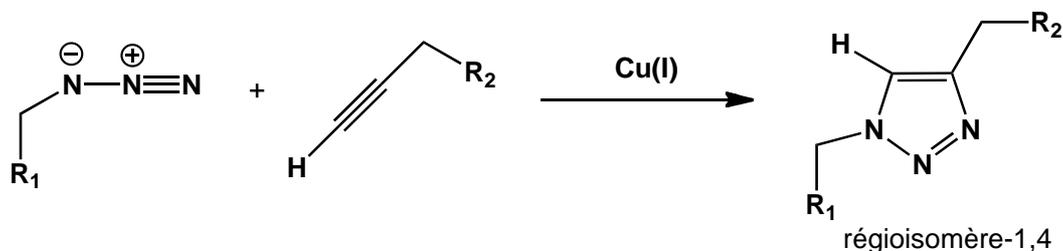


**Schéma 18.** Régiosélectivité de la réaction de Huisgen selon les conditions thermiques ou catalytiques.

#### II.4.2.3. Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen catalysée par le cuivre (I)

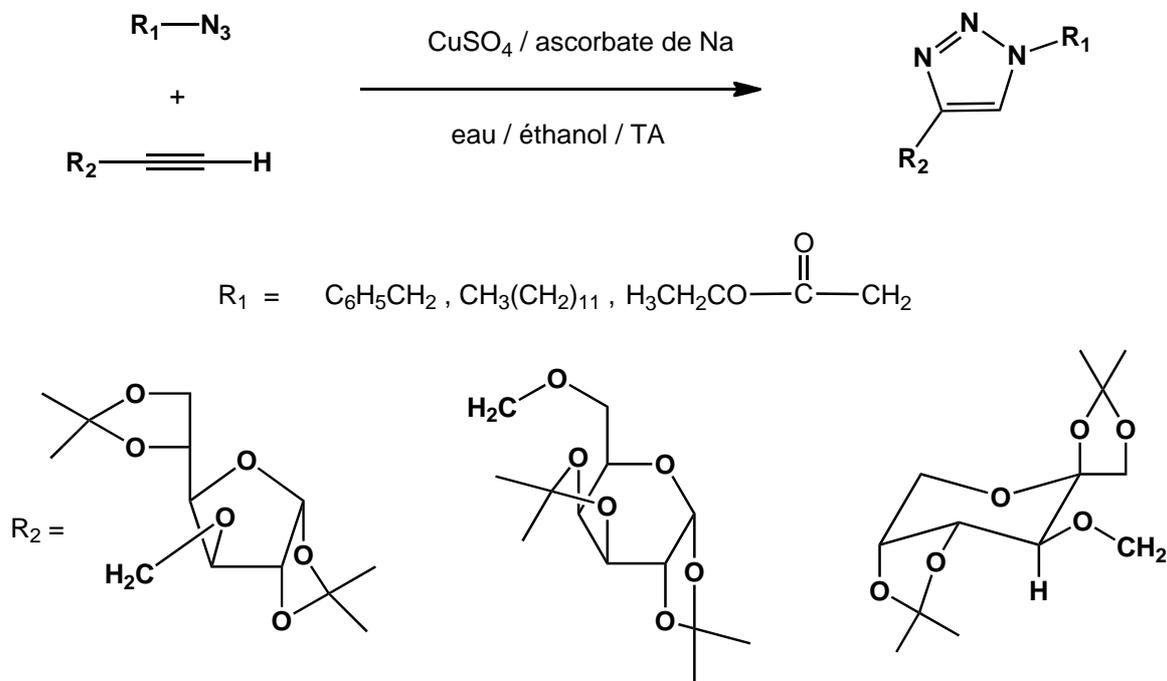
Une analyse comparative de la bibliographie montre que les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne vrai et un azoture sont les plus rencontrées, les substrats azotures et alcynes se révélant stables dans une large gamme de conditions, en particulier en milieu biologique. Un dérivé triazole peut être ainsi obtenu facilement dans des conditions douces, de manière irréversible. Toutefois, probablement en raison de la mauvaise réputation des dérivés azotures (azotures métalliques sensibles aux chocs mécaniques et thermiques, voire explosifs pour certains azotures organiques), les chimistes se sont longtemps détournés de ces dérivés organiques et n'ont que peu exploité ses potentialités jusqu'à une période récente.

En 2002, les groupes de Sharpless,<sup>78</sup> et de Meldal,<sup>68</sup> ont, de façon indépendante, mis au point une méthode de synthèse régiosélective de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués en utilisant le cuivre(I) comme catalyseur de la réaction d'un azoture avec un alcyne terminal (Schéma 20).



**Schéma 19.** Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen catalysée par Cu(I).

Dans le contexte de cette thèse, il est notable que Ilham Marharoui de notre laboratoire a récemment synthétisé une série de glycosyl-1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués par chimie clic en présence de sulfate de cuivre, d'ascorbate de sodium, dans un mélange d'eau-éthanol à température ambiante pendant 24 heures.<sup>79</sup>



**Schéma 20.** Synthèse de glycosyl-1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués par CuAAC.

#### II.4.2.3.1. Facteurs influençant la réaction de Huisgen catalysée par le cuivre (I)

##### a) Effets électroniques et stériques

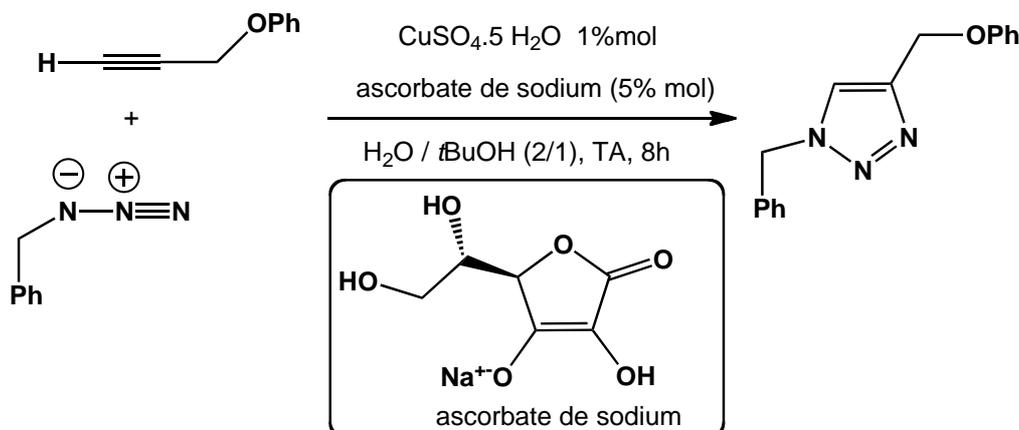
La réaction n'est pas affectée par les propriétés stériques et électroniques des groupements fonctionnels attachés aux centres réactionnels azotures ou alcynes. Par exemple, des azotures portant des groupements riches ou pauvres en électrons, aliphatiques (primaires, secondaires, tertiaires), aromatiques, ou hétéro-aromatiques, réagissent sélectivement avec des alcynes terminaux diversement substitués.<sup>80,81,82</sup>

##### b) Principe systèmes catalytiques « source de cuivre »

Plusieurs méthodes permettant d'obtenir des ions Cu(I) dans le mélange réactionnel.

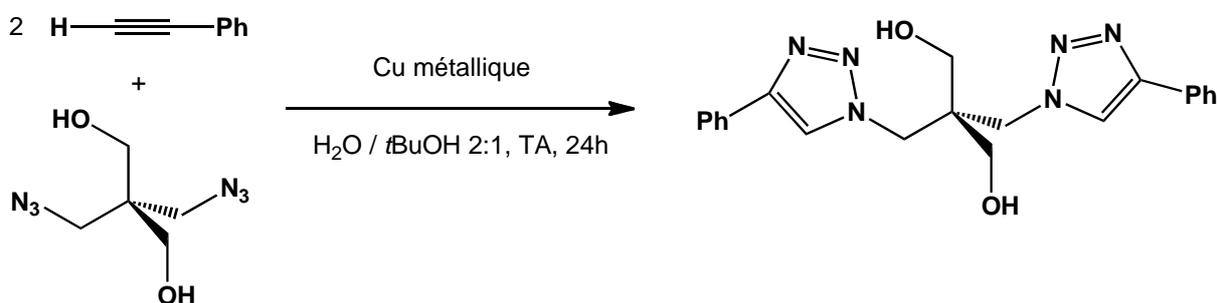
- Réduction *in situ* de sels de Cu(II) apportés sous forme de sulfate pentahydraté ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) ou d'acétate ( $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ). C'est la méthode la plus employée. L'agent

réducteur introduit en excès, généralement l'ascorbate de sodium, peut, *a priori*, aussi jouer le rôle de ligand du cuivre (Schéma 21).



**Schéma 21.** Exemple de cycloaddition par réduction *in situ* des sels de cuivre(II).

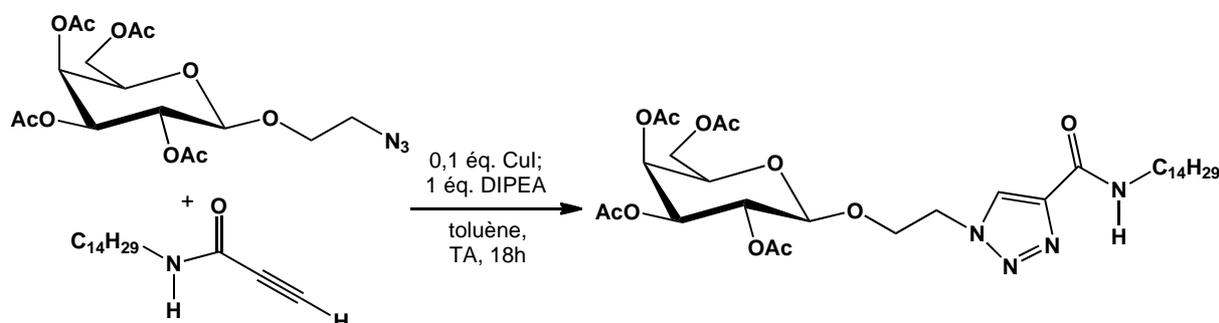
- Oxydation du cuivre métal Cu(0). La procédure consiste à ajouter un large excès de tournure de cuivre au mélange azoture/alcyne. Cette méthode nécessite cependant des temps de réaction longs ainsi qu'une plus grande quantité de cuivre.<sup>83</sup> Le cuivre solide peut aussi être utilisé sous forme de poudre, en présence de chlorhydrate de triéthylamine pour catalyser l'oxydation.<sup>84</sup> L'inconvénient majeur de ce protocole est la nécessité d'opérer en milieu légèrement acide pour dissoudre ces particules dont le coût est environ sept fois plus élevé que celui des autres formes de cuivre. Cette méthode s'avère toutefois être une alternative pour le couplage de composés ne tolérant pas l'utilisation de bases telles que l'ascorbate de sodium. À titre d'exemple, le Schéma 22 présente le couplage d'un pentaérythritol di-azoturé avec le phénylacétylène en présence de tournure de cuivre (rendement de 98 %).



**Schéma 22.** Exemple d'une « réaction clic » catalysée par Cu(0) décrite par Himo *et coll.*

- Utilisation directe de sels de Cu(I). Cette méthode est la plus sensible aux conditions réactionnelles, et s'est avérée délicate en raison de possibles couplages de fonctions propargyliques. Généralement le cuivre(I) est apporté sous la forme d'iodure CuI, ou encore par des complexes tels que [Cu(OTf)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)], [Cu(Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>Br] ou [Cu(MeCN)<sub>4</sub>][PF<sub>6</sub>].<sup>85</sup> 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 récemment publié est présenté sur le Schéma 23.



**Schéma 23.** Exemple de cycloaddition-1,3 catalysée par Cu(I) décrite par Fazio *et coll.*<sup>86</sup>

### c) Influence du solvant

Quelle que soit l'origine des espèces de Cu(I) et la nature des substrats azotés et alcynes, la chimie clic peut fonctionner dans une grande variété de solvants, polaires ou apolaires. Le mélange *tert*-butanol/eau est le plus utilisé, 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 la réaction. Ceci a été confirmé par les calculs de minimisation d'énergie,<sup>87</sup> qui montrent que la formation de l'acétylure de cuivre est exothermique en milieu aqueux (-11,7 Kcal. mol<sup>-1</sup>), alors qu'elle est légèrement endothermique dans l'acétonitrile (0,6 Kcal. mol<sup>-1</sup>). Les "réactions clic" peuvent fonctionner dans l'eau même lorsqu'un ou plusieurs réactifs ou produits y sont insolubles.<sup>88,89</sup> Le Tableau 1 résume les principaux systèmes [catalyseur-solvant] cités dans les publications. 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 associées.<sup>90</sup>

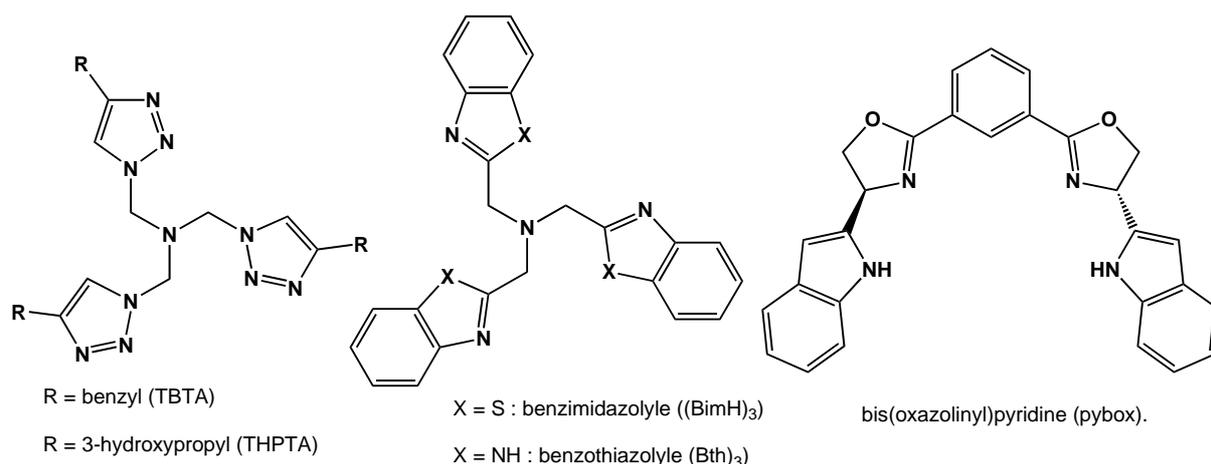
D.O. initial	Catalyseurs (0,25-2% mol)	Agent rédox	Bases additionnelles	Solvants
Cu(II)	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	Ascorbate de sodium	Aucune	1:1 H <sub>2</sub> O: <i>t</i> BuOH 1:1 H <sub>2</sub> O:EtOH
Cu(I)	CuI, CuBr, [Cu(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Br]	Aucun	Triéthylamine 2,6-lutidine DIPEA, PMDETA	DMF, THF toluène, MeCN
Cu(0)	Cuivre métallique Poudres/ NP	Sel d'ammonium	Aucune	2:1 H <sub>2</sub> O: <i>t</i> BuOH

**Tableau 2.** Récapitulatif des principaux systèmes catalytiques pour la CuAAC.

De plus, la complexation initiale du cuivre sur l'alcyne terminal **I'** diminue fortement le  $pK_a$  de ce dernier ( $pK_a \approx 9,8$ ), et par conséquent il n'est pas nécessaire d'utiliser de base (voir Schéma 26) : la forme déprotonée est suffisamment présente pour que l'acétylure de cuivre soit généré. Ainsi, cette réaction est généralement conduite dans un mélange eau-alcool afin de pouvoir solubiliser les substrats tout en conservant les avantages du milieu aqueux. Toutefois, il n'est pas toujours possible d'utiliser ces conditions aqueuses, en particulier lorsque la réaction est réalisée sur support solide. Des solvants organiques tels que le THF,<sup>91,92</sup> le dichlorométhane,<sup>93</sup> ou l'acétonitrile,<sup>94</sup> sont alors choisis. Dans ce cas, il est alors nécessaire d'ajouter une base au milieu réactionnel pour faciliter la formation de l'acétylure.

#### **d) Influence du ligand**

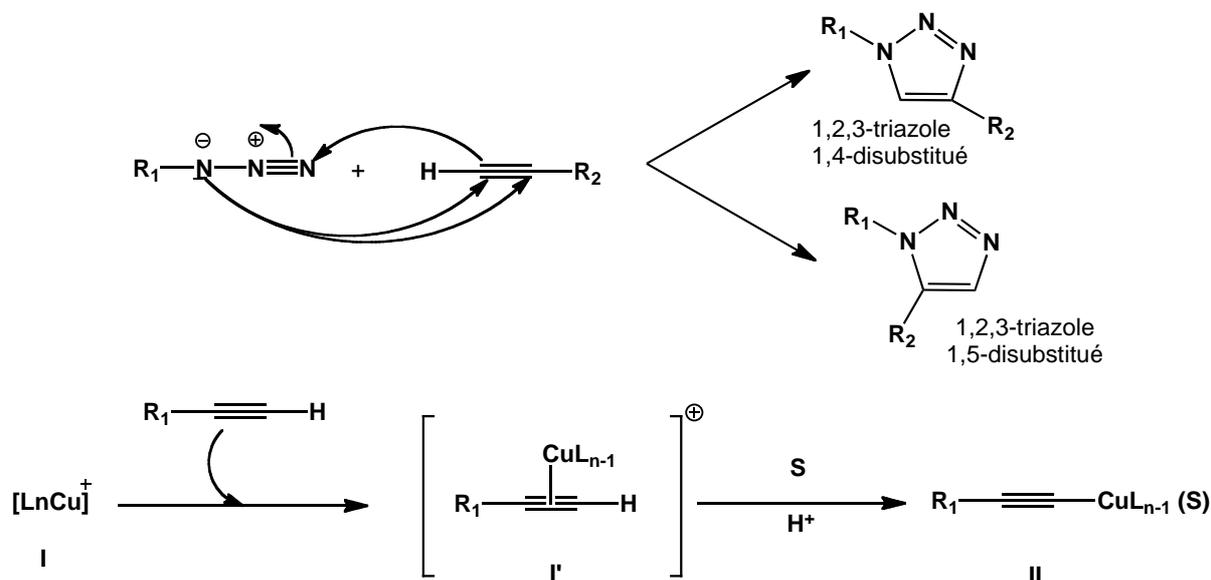
Bien que la réaction de Huisgen soit efficacement catalysée, en l'absence de ligands auxiliaire où seules les molécules du solvant ou de base peuvent se coordonner au métal, on a observé que la réaction n'est pas assez rapide aux concentrations basses de réactifs. L'utilisation de différents ligands chélatants hétérocycliques azotés a été rapportée. Certains de ces ligands sont eux-mêmes issus d'une réaction clic et peuvent comporter 1, 2 ou 3 groupements triazoles (Schéma 24). Parmi ces ligands on retrouve la tris-(benzyltriazolylméthyl)amine (TBTA),<sup>95</sup> la tris-(hydroxypropyltriazolylméthyl) amine (THPTA),<sup>96</sup> voire un tris(N-benzyl-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (voir Chapitre 5). Le ligand THPTA, par exemple, forme un complexe de cuivre(II) très soluble dans l'eau et stable sur le long terme. Ces ligands permettent d'accélérer les réactions de CuAAC de manière significative,<sup>97</sup> et stabilisent l'état d'oxydation +1 du cuivre sans besoin de base. La chélation du cation  $Cu^+$  empêche aussi des dommages aux molécules biologiques. Les ligands possédant trois benzimidazoles ((BimH)<sub>3</sub>) ou benzothiazoles ((bth)<sub>3</sub>) ont montrés eux aussi une bonne activité.<sup>98</sup> Les études de l'équipe de Finn suggèrent que ces nouveaux ligands sont plus fortement liés au cuivre que leur analogue tris(triazolylméthyl)amine. D'autres ligands utilisables en milieux non-hydroalcooliques, tels que les ligands de type bis(oxazoliny)pyridine « pybox », permettent d'accélérer la réaction de cycloaddition dans le dichlorométhane tout en induisant une enantiosélectivité par résolution cinétique d'un racémique.<sup>99</sup>



**Schéma 24.** Exemples de ligands pour l'accélération de réactions CuAAC.

#### II.4.2.3.2. Mécanisme de la réaction de Huisgen catalysée au cuivre

La cycloaddition dipolaire-1,3 est une méthode permettant d'« aggraffer », dans des hétérocycles à 5 atomes, deux motifs, initialement insaturés, selon les modes 1,4 et 1,5 dans des proportions variables (Schéma 25a).



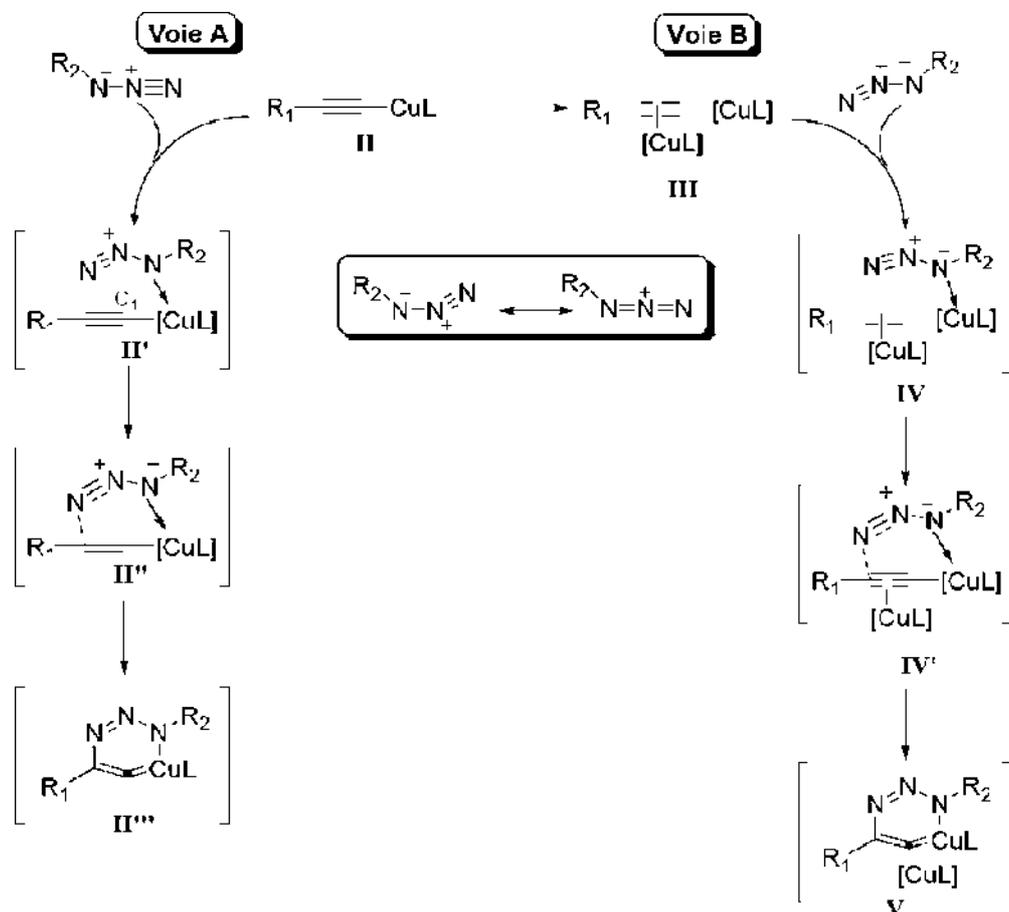
**Schéma 25.** (a) en haut : bilan du transfert d'électrons et régiosélectivité de la cycloaddition de Huisgen. (b) en bas : formation de l'acétylure de cuivre en deux étapes.

Après de nombreux efforts pour contrôler la régiosélectivité en faveur de l'isomère disubstitué en position 1,4, Sharpless *et coll.* ont proposé le cuivre (I) comme catalyseur de la cycloaddition des alcynes vrais.<sup>88</sup> L'utilisation de ce catalyseur a permis non seulement d'obtenir uniquement le triazole disubstitué en position 1,4, mais également de s'affranchir du

chauffage au cours de la réaction. Les Schémas 9 et 25 résument le mécanisme proposé.<sup>91</sup> Des études théoriques,<sup>87,100</sup> et cinétiques,<sup>101</sup> ont montré que, bien que la réaction sous activation thermique suive un mécanisme concerté (les échanges électroniques ne sont pas indépendants, mais ne se produisent forcément pas à la même vitesse dans le cas asynchrone), il n'en est pas de même dans le cas de sa version catalysée. En effet, une première étude de modélisation moléculaire a montré qu'un mécanisme par étape permet d'abaisser la barrière d'activation de 11 kcal. mol<sup>-1</sup> par rapport à celle de la réaction non-catalysée, et de 9 kcal. mol<sup>-1</sup> par rapport à celle d'un mécanisme concerté en présence de Cu(I).<sup>87</sup>

La première étape est la coordination d'un alcyne vrai sur le cuivre(I), suivie d'une déprotonation de cet alcyne conduisant au complexe d'acétylure **II** (Schéma 25b).<sup>102</sup> Lorsque les conditions sont appliquées à un alcyne interne, aucune évolution n'est observée. On pourrait supposer que le complexe cationique intermédiaire **I'**, *a priori* plus réactif, serait directement engagé dans l'étape suivante, mais plusieurs résultats d'une étude théorique vont à l'encontre de cette hypothèse :<sup>100</sup> d'une part, la complexation du cuivre sur la triple liaison induit une forte diminution du pK<sub>a</sub> du proton de l'alcyne, et d'autre part, la barrière d'activation calculée pour accéder aux intermédiaires réactionnels suivants à partir de ce complexe est trop élevée. Il est donc probable que l'espèce engagée dans l'étape suivante soit l'acétylure neutre **II** plutôt que le complexe de cuivre **I'** (Schéma 25b). La suite du mécanisme proposé ne met en jeu qu'un atome de cuivre par alcyne (Schéma 26, Voie A). Or, une étude cinétique indique que deux atomes de cuivre sont impliqués.<sup>101</sup> Deux hypothèses peuvent alors être émises pour expliquer ce second atome : soit l'azoture est activé de façon similaire à l'alcyne, soit le second atome de cuivre(I) se complexe sur l'acétylure **II** pour former l'intermédiaire **III**. Les acétylures de cuivre polynucléaires étant rencontrés assez fréquemment,<sup>103</sup> la seconde hypothèse a été retenue. Une nouvelle étude théorique a alors été réalisée pour mieux comprendre le rôle de ce second atome de cuivre (I) (Schéma 26, Voie B).<sup>100</sup> Dans la première étude,<sup>87</sup> l'étape limitante était la formation du cycle à six chaînons **II''**, la barrière énergétique entre l'état de transition **II''** et l'acétylure **II** étant de 18,7 kcal. mol<sup>-1</sup> (17 kcal. mol<sup>-1</sup> dans la seconde étude ; Schéma 26, voie A) :<sup>100</sup> dans l'état de transition **II'**, le carbone C1 présente une densité électronique très faible : un autre état de transition **IV'**, où un atome de cuivre est placé à proximité de ce carbone C1, a donc été optimisé (Schéma 26, voie B).<sup>100</sup> Plus précisément, deux autres états de transition, différant par le ligand porté par l'atome de cuivre, à savoir un acétylure ou un chlorure, ont été minimisés, et les deux résultats indiquent la formation d'une liaison entre le carbone C1 et l'atome de cuivre

(C1-Cu = 1,93 Å dans le cas où le ligand est un acétylure, 1,90 Å dans le cas où le ligand est un chlorure.). Ces courtes distances témoignent d'une forte interaction entre les deux atomes et confirment l'implication d'un second atome de cuivre dans l'étape clé.

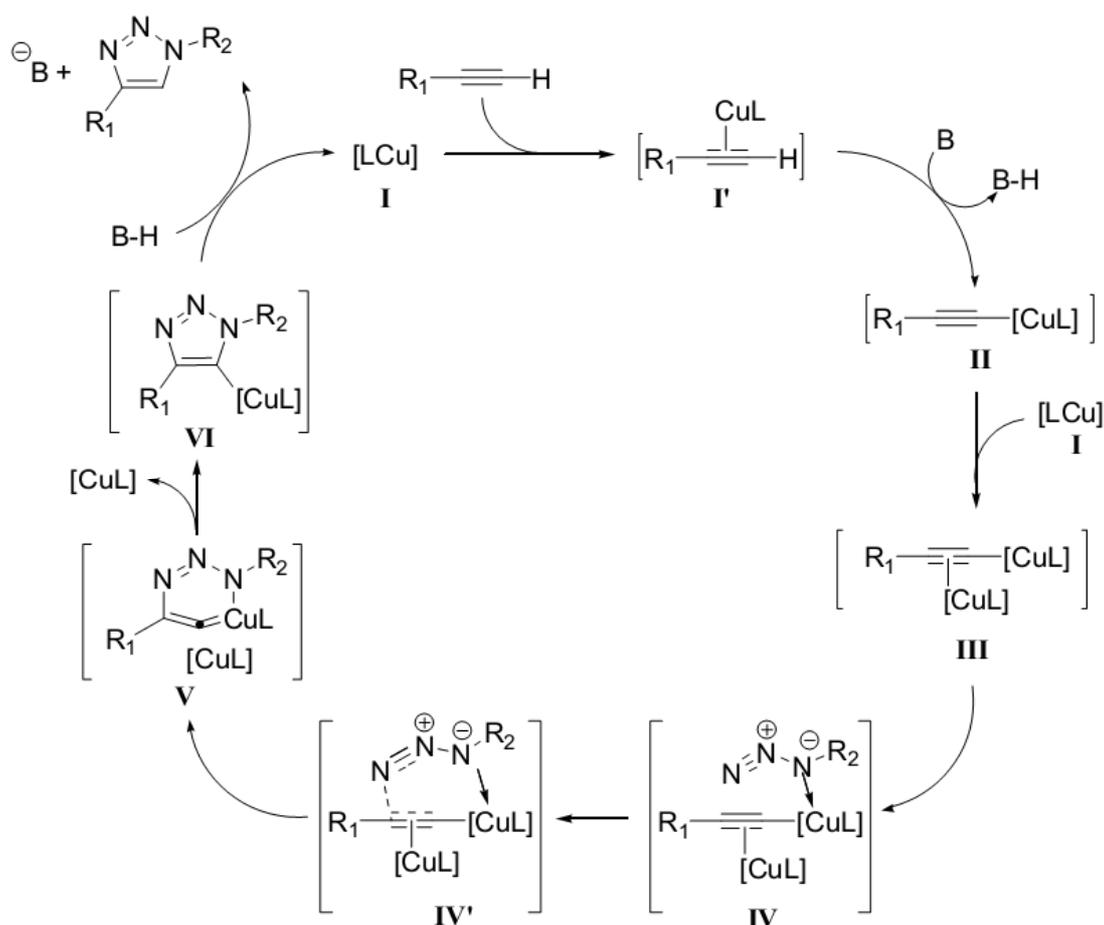


**Schéma 26.** Deux propositions de mécanisme de formation du cycle triazole engageant un atome de cuivre (voie A), ou deux atomes de cuivre (voie B).

Finalement, l'énergie de l'état de transition **IV'** a été calculée à 12,9 ou 10,5 kcal/mol pour les ligands acétylure ou chlorure. En comparaison, celle du mécanisme n'impliquant qu'un atome de cuivre a été calculée à 17 kcal. mol<sup>-1</sup>. Enfin, la comparaison des énergies du cycle à six chaînons clé impliquant un seul atome de cuivre **II'''** ou deux atomes de cuivre **V** conforte l'implication du deuxième atome de cuivre puisque cette énergie était de 11,2 kcal. mol<sup>-1</sup> dans le premier cas, et qu'elle n'est plus que de 6 kcal. mol<sup>-1</sup> (ligand acétylure) et 3,6 kcal. mol<sup>-1</sup> (ligand chlorure) dans le second cas.

Pour résumer, la cycloaddition [3+2] alcyne/azoture catalysée au cuivre procède par un mécanisme multi-étape. En présence de cuivre, l'alcyne **I** conduit à l'acétylure de cuivre

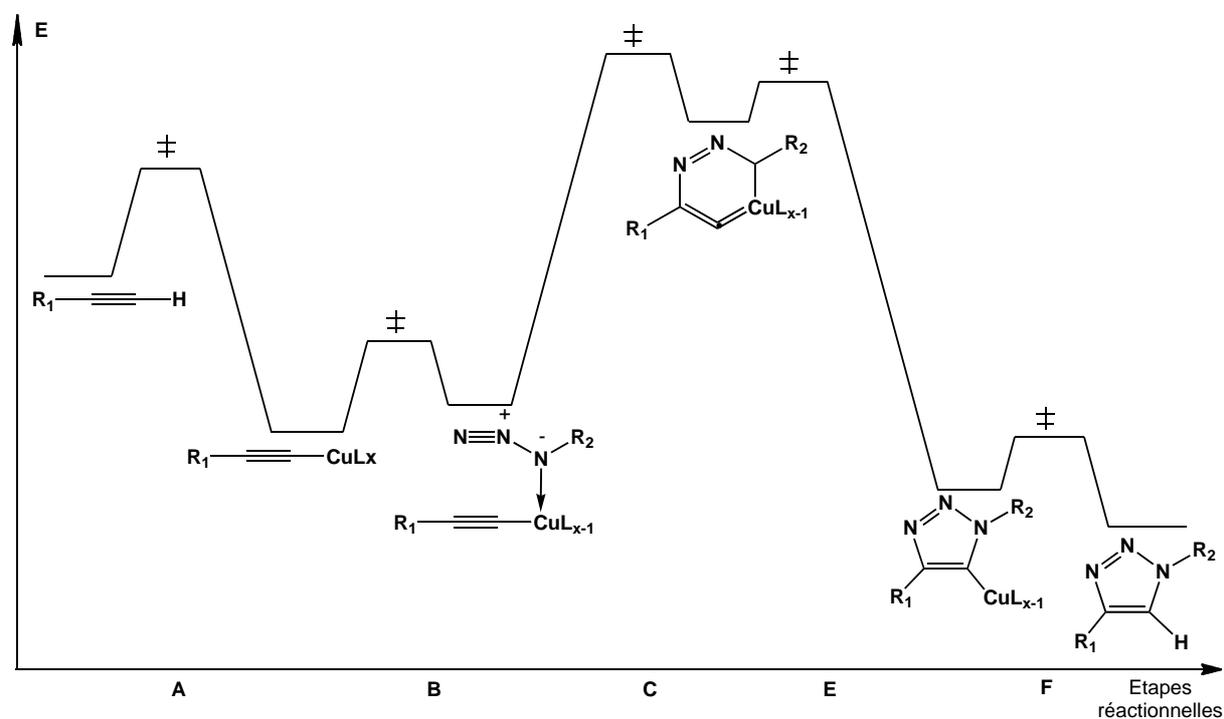
**II** ; une seconde espèce cuivrée se complexe alors sur cet acétylure pour stabiliser le carbone C1, formant l'espèce **III**. Ensuite, l'azoture se lie à l'atome de cuivre de **IV** pour former une espèce cyclique à six chaînons **V**. Pour finir, ce cycle se contracte en un cycle à cinq chaînons **VI**, avec perte d'un atome de cuivre et reprotonation du carbone C1 entraînant le départ du second centre cuivre (Schéma 27). La régiosélectivité peut alors être expliquée par le fait que le cuivre est électropositif : lors de l'approche de l'azoture, l'azote de plus forte densité électronique se complexe au cuivre favorisant ainsi la formation d'un seul cycle à six chaînons, puis d'un seul isomère de l'adduit 1,2,3-triazole-1,4-disubstitué.



**Schéma 27.** Mécanisme conventionnellement accepté pour la réaction de Huisgen catalysée au cuivre(I).

Des calculs de chimie quantique par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, acronyme pour « Density Functional Theory ») effectués sur des complexes « Cu-acétylure » issus de la cycloaddition catalysée par CuI indiquent que le mécanisme concerté synchrone est fortement défavorisé au profit d'un mécanisme asynchrone : le profil réactionnel détaillé sur le Schéma 28 met en évidence les intermédiaires du mécanisme précédemment proposé (Schéma 27), ainsi que deux états de transition.

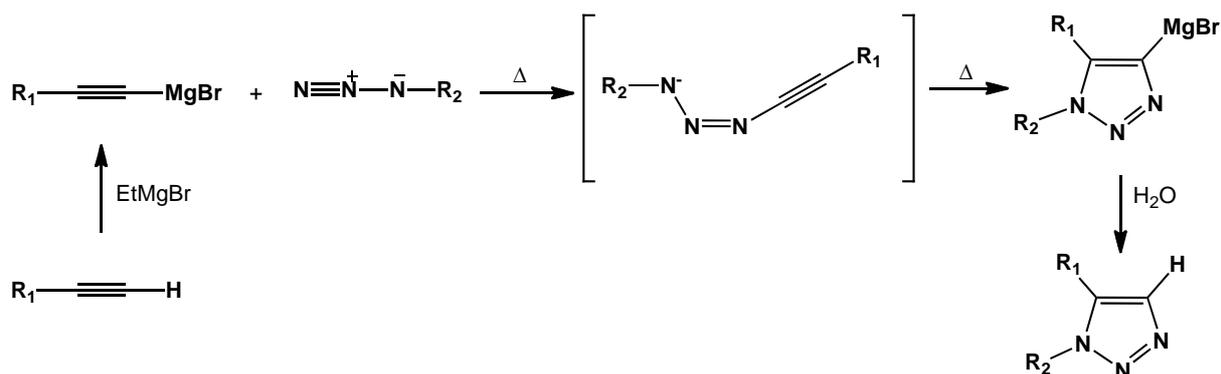
Mentionnons enfin que la cinétique de la réaction peut être accélérée par utilisation de ligands auxiliaires, lesquels permettant aussi de stabiliser le cuivre au degré d'oxydation 1.



**Schéma 28.** Profil réactionnel de la réaction de cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre(I) entre un azoture et un alcyne terminal (calculs DFT).

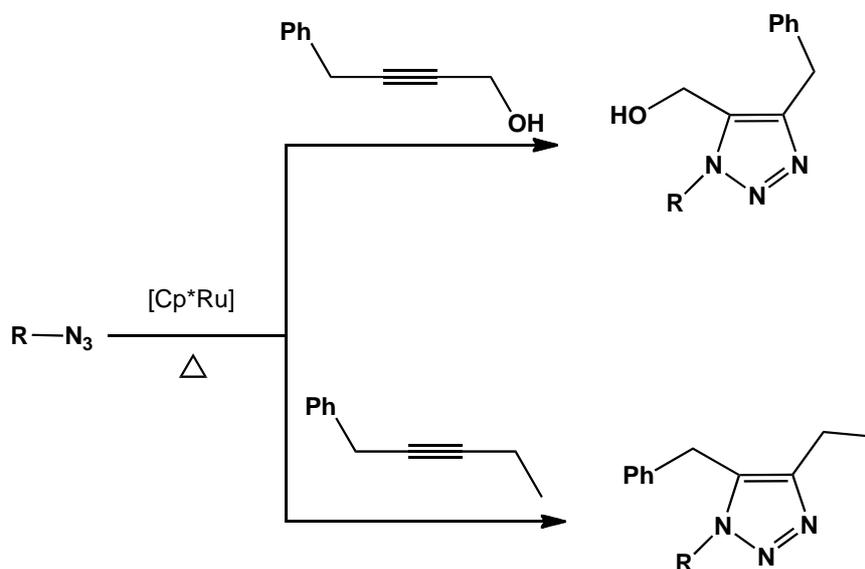
#### II.4.2.4. Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen catalysée par le ruthénium (II)

Le succès de la chimie clic a souligné le besoin d'obtenir de façon sélective l'autre régioisomère, le 1,2,3-triazole-1,5-disubstitué. Ainsi, Sharpless *et coll.* sont parvenus à obtenir sélectivement ce régioisomère par addition d'un Grignard acétylénique sur un azoture conduisant à une orientation sélective du métal en position 4, et conduisant, après hydrolyse, au composé 1,5-disubstitué (Schéma 29).<sup>104</sup> Après piégeage par un électrophile, cette méthode peut aussi être utilisée pour synthétiser des espèces 1,4,5-trisubstituées. La nature même de l'espèce magnésienne réduit cependant son champ d'application en excluant la présence de groupements électrophiles (carbonyles, halogènes...). L'orientation de la réaction provient de l'attaque de l'acétylure sur l'atome d'azote électrophile N3 de l'azoture. La formation spontanée du cycle, par attaque du doublet non liant de l'azote N1 sur le carbone C5 conduit, après hydrolyse, au dérivé 1,2,3-triazole 1,5-disubstitué.



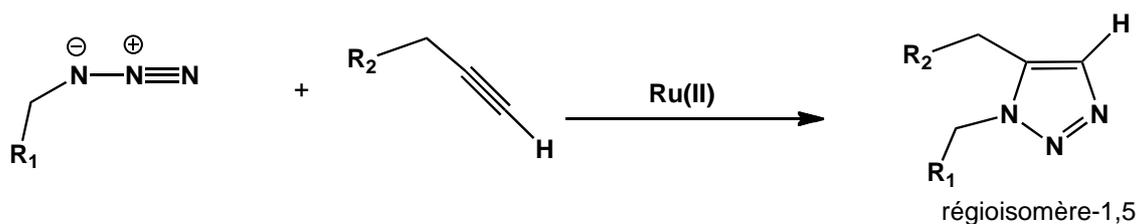
**Schéma 29.** Mécanisme d'attaque nucléophile sur azote électrophile d'après Sharpless *et coll.*

Cette réaction est également compatible avec les alcynes internes et conduit aux triazoles 1,4,5- trisubstitués (Schéma 30). Les alcynes internes présentant un donneur de liaison H comme les alcools et les amines, ils conduisent à une régiosélectivité quasi-totale en C5. L'effet directeur peut être attribué à la formation d'une liaison entre cette fonction et le ligand chlore du ruthénium. En l'absence de groupement directeur, la régiosélectivité serait dirigée par les propriétés électroniques de l'alcyne (éventuellement aussi stériques), la liaison N1-C5 se formant avec le carbone le plus nucléophile.



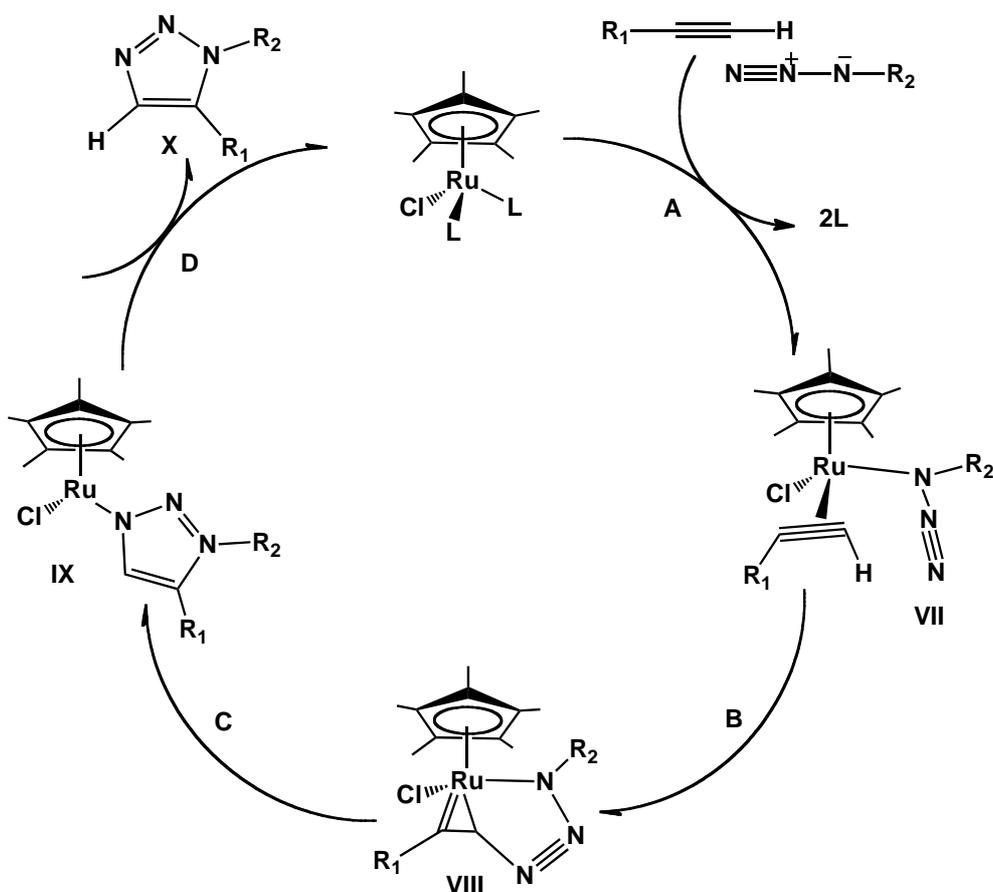
**Schéma 30.** Synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués catalysée par complexes de Ru(II).

Malgré les différentes approches développées, le noyau 1,2,3-triazole 1,5-disubstitué restait difficile d'accès et donc son utilisation restreinte. Un protocole plus direct et moins restrictif a finalement été mis au point par Sharpless *et coll.*<sup>105</sup> en 2005 : la méthode utilise un catalyseur au ruthénium(II) (Schéma 31).



**Schéma 31.** Cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen catalysé par des complexes de Ru(II).

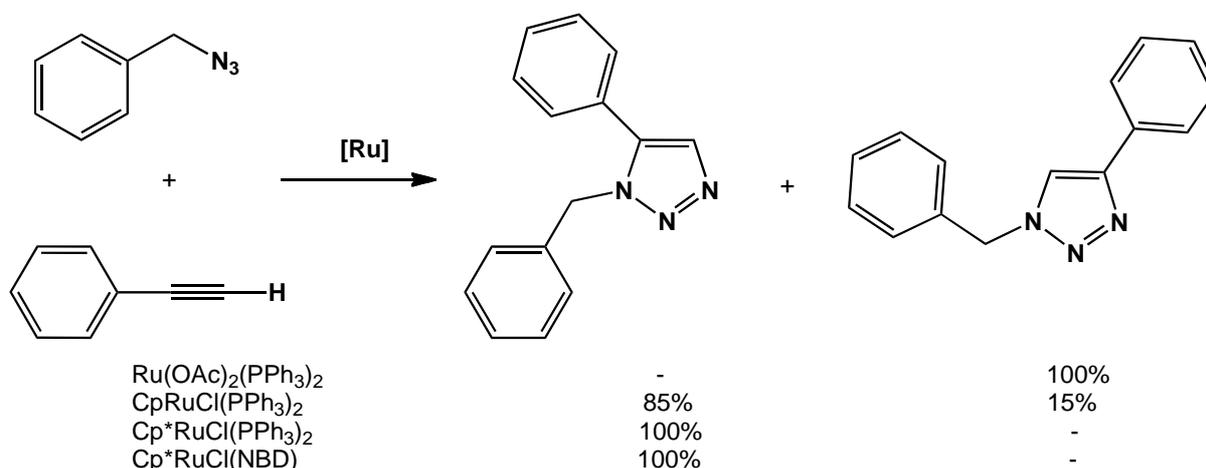
Le mécanisme réactionnel proposé par Fokin *et coll.* implique le déplacement des ligands spectateurs du ruthénium par l'azote N1 de l'azoture, et la formation d'une liaison avec l'alcyne (étape A) conduisant à l'espèce catalytique active **VII** (Schéma 31).<sup>106</sup> Le ruthénacycle **VIII** est alors formé par couplage oxydant de l'alcyne et de l'azoture par l'azote électrophile N3 (étape B). Cette étape clé contrôle la régiosélectivité de la réaction. La nouvelle liaison C-N est sélectivement formée entre le carbone terminal de l'alcyne, plus électronégatif et moins encombré, et l'azote terminal de l'azoture. L'élimination réductrice du complexe intermédiaire **IX** (étape C) conduit alors au composé 1,2,3-triazole-1,5-disubstitué **X** en régénérant le catalyseur (étape D, Schéma 32).



**Schéma 32.** Cycle proposé pour la formation ruthéno-catalysée de triazoles 1,5-disubstitués.

L'effet catalytique spécifique des complexes Cp\*Ru(II) est attribué au ligand pentaméthylcyclopentadiène. Riche en électrons, il stabilise le degré d'oxydation le plus haut (Ru(II)), et favorise l'élimination réductrice par son effet stérique important.

Au cours de cette étude, de nombreux catalyseurs furent testés. La démonstration du rôle primordial du ligand 1,2,3,4,5-pentaméthyle cyclopentadiène (Cp\*) dans l'orientation vers une régiosélectivité 1,5 rejoint les travaux de Sharpless *et coll.* (Schéma 33).<sup>107</sup> Les catalyseurs Cp\*RuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cp\*RuCl(NDB), (Cp\*RuCl)<sub>4</sub>, Cp\*RuCl(COD) peuvent être indifféremment utilisés. En revanche, l'utilisation d'autres types de catalyseurs affecte la régiosélectivité et la conversion. Par exemple, l'utilisation de Ru(OAc)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ne conduit qu'au composé 1,4-disubstitué (avec conversion totale cependant). Les catalyseurs à ligands cyclopentadiènes conduisent à une régiosélectivité 1,5 partielle et une faible conversion.



**Schéma 33.** Cycloaddition de l'azoture de benzyle avec le phénylacétylène catalysée par différents complexes de Ru(II).

D'autres catalyseurs, tels que AuCl<sub>3</sub>, AgCl, ZnCl<sub>2</sub>, à cations isoélectroniques du Cu(I), utilisés dans les mêmes conditions avec l'éthynyltoluène et l'azoture de triméthylsilyle, n'ont pas donné de produit alors que les triazoles attendus ont été obtenus avec des catalyseurs à base de Cu(I).<sup>108</sup>

## II.5. Conclusion

La chimie clic a donc été un concept novateur mettant en avant des réactions « quasi parfaites », et ses applications sont donc aujourd'hui très nombreuses. La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen entre un azoture et un alcyne catalysée au cuivre(I) pour former un hétérocycle 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué est particulièrement prisée. La beauté de cette réaction tient en sa régiosélectivité 1,4. Toutefois dans des contextes spécifiques, le régioisomère 1,5 est aussi accessible par un processus thermique (concerté).

Cette réaction est utilisée dans divers domaines : en chimie fondamentale, en biologie pour la préparation de molécules à propriétés peptido-mimétiques, et en physique pour la préparation de matériaux hybride (où le triazole joue le rôle d'agraffe entre deux motifs à propriétés complémentaires). Cette réaction est adaptable à des conditions réactionnelles variées : elle peut s'effectuer dans divers systèmes de solvants (eau pure, mélanges eau/alcool, DMSO, THF, DMF, acétone et acétonitrile en utilisant toujours l'eau comme co-solvant). De plus, la méthode est compatible avec toutes sortes d'alcyne et d'azotures, sans avoir à protéger les éventuels groupes fonctionnels présents. Elle peut être utilisée dans une large gamme de pH (4 à 12) et de températures (0 à 160°C). De plus, pour certains produits, aucune purification n'est nécessaire suite à une filtration ou extraction pour obtenir un composé pur.

L'ensemble des caractéristiques de cette réaction répond aux besoins des chimistes en termes de simplicité de mise en œuvre, de rendements, et de compatibilité des substrats. Son utilisation est donc parfaitement applicable dans le contexte du développement de molécules à effets thérapeutiques potentiels. C'est donc dans ce contexte que nous nous sommes penchés sur l'utilisation de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre pour la synthèse de pharmacophores potentiels à motifs 1,2,3-triazolylcarbinols.

## II.6. Références bibliographiques

- <sup>1</sup> (a) M. S. T. Gonçalves, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 190-212. (b) L. D. Davis, R. T. Raines, *ACS Chem. Biol.*, **2008**, *3*, 142-146.
- <sup>2</sup> H. Komeilizadeh, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research (IJPR)*, **2006**, *4*, 229-230.
- <sup>3</sup> (a) L. S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed., University Science Books, Sausalito, **1999**. (b) *Transition Metals for Organic Chemistry*, 2nd ed., M. Beller, C. Bolm Eds, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- <sup>4</sup> (a) I. Rezzano, G. Buldain, B. Frydman, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3059-3063. (b) G. Li, P. M. Warner, D. J. Jebaratnam, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 778-779.
- <sup>5</sup> R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 357-369.
- <sup>6</sup> J.-L. M. Abboud, C. Foces-Foces, R. Notario, R. E. Trifonov, A. P. Volovodenko, V. A. Ostravskii, I. Alkorta, J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 3013-3024.
- <sup>7</sup> C. Li, M. G. Finn, *J. Polym., Sci. Pol. Chem.*, **2006**, *44*, 5513-5518.
- <sup>8</sup> (a) K. Schofiel, M. R. Grimmet, B. R. T. Keene, *Hetero-Aromatic Nitrogen Compounds: The Azoles*, **1976**, 437. (b) Y. Zhang, D. A. Parrish, J. M. Shreeve, *J. Mater. Chem. A*, **2013**, *1*, 585-593.
- <sup>9</sup> P. A. Smith, *Open Chain Nitrogen Compounds*, Benjamin, New York, **1966**.
- <sup>10</sup> H. C. Kolb, M. G. Finn, K. R. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004-2021.
- <sup>11</sup> (a) S. Brase, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5188-5240. (b) M. Malow, K. D. Wehrstedt, S. Neuenfeld, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 1233-1235. (c)
- <sup>12</sup> C.S. Rye, S.G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 9756-9767.
- <sup>13</sup> A. Brik, J. Alexandratos, Y. C. Lin, J. H. Elder, A. J. Olson, A. Wlodawer, D. S. Goodsell, C. H. Wong, *Chem. Bio.Chem.*, **2005**, *6*, 1167-1169.
- <sup>14</sup> H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today.*, **2003**, *8*, 1128-1137.
- <sup>15</sup> V. D. Bock, H. V. Hiemstra, J. H. Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 51-68.
- <sup>16</sup> A. J. Link, D. A. Tirrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11164-11165.
- <sup>17</sup> W. S. Horne, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9372-9376.
- <sup>18</sup> W. S. Horne, M. K. Yadav, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15366-15367.
- <sup>19</sup> Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2525-2527.
- <sup>20</sup> H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today*, **2003**, *8*, 1128-1137.
- <sup>21</sup> Y. S. Sanghvi, B. K. Bhattacharya, G. D. Kini, S. S. Matsumoto, S. B. Larson, W. B. Jolley, R. K. Robins, G. R. Revankar, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 336-344.
- <sup>22</sup> (a) S. Velaquez, R. Alvarez, C. Perez, F. Gago, E. De Clercq, J. Balzarini, M. J. Camarasa, *Antivir. Chem. Chemother.*, **1998**, *9*, 481-489. (b) M. Yokoyama, E. Nakao, K. Sujino, S. Watanabe, H. Togo, *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1669-1671.
- <sup>23</sup> Revues sur les 1,2,3-triazoles : (a) H. Dehne in *Methoden der Organischen Chemie*, E. Schumann, Ed., Thieme, Stuttgart, **1994**, *8*, 305. (b) H. Wamho in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds., Pergamon, Oxford, **1984**, *5*, 669. (c) S. T. Abu-Orabi, M. A. Atfah, I. Jibril, F. M. Mari'I, *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, *26*, 1461-1468.

- <sup>24</sup> M. D. Chen, S. J. Lu, G. P. Yuag, S. Y. Yang, X. L. Du, *Heterocyclic Comm.*, **2000**, *6*, 421-426.
- <sup>25</sup> S. S. Manfredini, C. B. Vicentini, M. Manfrini, N. Bianchi, C. Rutigliano, C. C. Mischiati R., Gambari, *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, 2343-2346.
- <sup>26</sup> B. S. Holla, M. Mahalinga, M. S. Karthikeyan, B. Poojary, P. M. Akberali, N. S. Kumari, *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 1173-1178.
- <sup>27</sup> K. MasnaBanu, A. Dinakar, C. Anantharayanan, *Indian J. Pharm. Sci.*, **1999**, *4*, 202-205.
- <sup>28</sup> P. S. Pandiyan, R. Padmanabhan, N. R. Kumar., *Indian J. Heterocyclic Chem.*, **2002**, *11*, 3243-3247.
- <sup>29</sup> Y. Koltin, C. A. Hitchcock, *Current Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 176-182.
- <sup>30</sup> G. R. Revankar, V. C. Solan, R. K. Robins, J. T. Witkowski, *Nucleic Acids Symposium Series*, **1981**, *9*, 65-68.
- <sup>31</sup> Y.S. Sanghvi, B. K. Bhattacharaya, G. D. Kini, S. S. Matsumoto, S. B. Larson, W. B. Jolley, R. K. Robins, G. R. Revankar, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 336-344.
- <sup>32</sup> A. Contreras, R. M. Sanchez-Pérez, G. Alonso, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1978**, *1*, 243-247.
- <sup>33</sup> V. P. Sandanayaka, G. B. Feigelson, A. S. Prashad, Y. Yang, P. J. Petersen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 997-999.
- <sup>34</sup> D. Andes, H. vanOgtrop, *Antimicrob Agents Chemother.*, **1999**, *43*, 2116-2120.
- <sup>35</sup> C. Leimkuhler, M. Fridman, T. Lupoli, S. Walker, C. T. Walsh, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 10546-10550.
- <sup>36</sup> (a) B. Long *et coll.*, *Proc Natl. Acad. Sci.* **1989**, *86*, 2-6. (b) K. N. Houk, Y. Li, J. Evansech, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 711-713.
- <sup>37</sup> M. J. Mikolajczyk, *Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 2488-2496.
- <sup>38</sup> D. A. Dougherty, *Current Op. Chem. Biol.*, **2000**, *4*, 645-652.
- <sup>39</sup> F. Palacios, C. Alonso, J. M. De Los Santos, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 899-931.
- <sup>40</sup> D. Haines, R. Fuller, S. Ahmad, D. Vistica, V. Marquez, *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 542-547.
- <sup>41</sup> A. Trouet, A. Passioukov, k. Derpoorten, Am. Fernandez, R. Baurain, *Cancer Res.*, **2006**, *61*, 2843-2847.
- <sup>42</sup> A. Philip, J. Kepler, B. Johnson, F. Carrol, *J. Chem. Soc.*, **1988**, *31*, 87-91.
- <sup>43</sup> P. N. Kumar, D. E. Sweet, J. A. McDonald, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **1999**, *43*, 603-608.
- <sup>44</sup> R. H. Foster, D. Faulds, *Drugs*, **1998**, *55*, 79-83.
- <sup>45</sup> E. De Clerq, *Clin. Microb. Rev.*, **1995**, *8*, 200-207.
- <sup>46</sup> E. De Clerq, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 2491-2517.
- <sup>47</sup> G. Maury, G. Divata, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1995**, *132*, 1095-1098.
- <sup>48</sup> L.J. Wilson, M. W. Hager, Y. A. EL-Kattan, D. C. Liotta, *Synthesis*, **1995**, 1465-1479.
- <sup>49</sup> H. J. Shaeffer, L. Beauchamp, P. Demiranda, G. B. Elion, D. B. Bauer, P. Collins, *Nature*, **1978**, *272*, 583-585.
- <sup>50</sup> E. Litter, A. D. Stuart, M. S. Chee, *Nature*, **1992**, *358*, 160-165.
- <sup>51</sup> J. C. Martin, C. A. Dvrarak, D. F. Swee, T. R. Matthews, J. P. H. Verheyden, *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 759-761.

- 
- <sup>52</sup> K. K. Ogilivie, U.O. Cheriyan, B. K. Radatus, K. O. Smith, K. S. Gallowy, W. L. Kennell, *Can. J. of Chemistry*, **1982**, *60*, 3005-3010.
- <sup>53</sup> W. Plunkett, Y. Kawai, A. Sandoval, S. O'Brien, M. J. Keating, V. Gandhi, *Haematologia*, **1994**, *84*, 73-77.
- <sup>54</sup> F. Stephan, M. C. Etienne, C. Wallays, G. Milano, F. Clergue, *Am. J. Med.*, **1995**, *99*, 685-688.
- <sup>55</sup> D. D. Van Hoff, *Sem. Oncol.*, **1998**, *7*, 47-51.
- <sup>56</sup> K. Shalini, N. Kumar, S. Drabu, P.K. Sharma, Beilstein, *J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 668-673.
- <sup>57</sup> C. Najera, J. M. Sansano, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4567-4581.
- <sup>58</sup> a) K. E. Akri, K. Bougrin, J. Balzarini, A. Faraj, R. Benhida, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 6656-6659. b) F. G. de las Heras, R. Alonso, G. Alonso, *J. Med. Chem.*, **1979**, *22*, 496-501.
- <sup>59</sup> V. F. Ferreira, S. B. Ferreira, A. C. R. Sodero, M. F. C. Cardoso, E. S. Lima, C. R. Kaiser, F. P. Silva, Jr., *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 23664-2375.
- <sup>60</sup> R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1963**, *2*, 565-598.
- <sup>61</sup> R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey, H. Seidl, *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 2568-2584.
- <sup>62</sup> R. Woodward, H. Hoffmann, Weinhein, Verlag, *The Conservation of Orbital Symmetry.*, **1970**, 114-140.
- <sup>63</sup> K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Storzier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7287-7301.
- <sup>64</sup> I. Fleming, J. Avon, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, **1976**.
- <sup>65</sup> G. L'Abbe, J. E. Galle, A. Hassner, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 303.
- <sup>66</sup> C. J. Eston, C. M. M. Hughes, G. P. Savage, G. W. Simpson, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1994**, *60*, 269-314.
- <sup>67</sup> K. B. Sharpless, H. Ckolb, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004-2021.
- <sup>68</sup> C. W. Tornoe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- <sup>69</sup> R. Huisgen in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa Ed., Wiley, New York, **1984**.
- <sup>70</sup> A. Padwa in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost Ed., Pergamon, Oxford., **1991**, *4*, 1069.
- <sup>71</sup> W. Q. Fan, A. R. Katritzky, *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry.*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven Ed., Pergamon, Oxford, **1996**, *4*, 101.
- <sup>72</sup> S. Achamlale, A. Elachqar, A. El Hallaoui, S. Elhajji, M. L. Roumestant, P. Viallefont, *Aminoacids*, **1997**, *12*, 257-263.
- <sup>73</sup> S. Achamlale, A. Elachqar, A. El Hallaoui, S. Elhajji, A. Alami, M. L. Roumestant, P. Viallefont, *Aminoacids*, **1999**, *17*, 149-163.
- <sup>74</sup> A. Ben-Tama, E. M. Elhadrami, A. Elhaloui, A. Elachqar, M. L. Roumestant, P. Villefont., *Aminoacids*, **2003**, *24*, 423.
- <sup>75</sup> M. F. Azaroual, E. M. El Hadrami, A. Ben-tama, A. Hamdach, *Phys. Chem. News*, **2006**, *32*, 107-111.
- <sup>76</sup> A. El Moncef, E. M. El Hadrami, A. Ben-Tama, C. R. de Arellano, E. Zaballos-Garcia, S. Stiriba, *J. Mol. Struct.*, **2009**, *929*, 6-9.

- <sup>77</sup> F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210-216.
- <sup>78</sup> V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2569-2599.
- <sup>79</sup> I. Marhraoui, E. M. El Hadrami, A. Ben-Tama, M. El Asri, *J. Mar. Chem. Heterocycl.*, **2010**, *9*, 59-67.
- <sup>80</sup> S. Chassaing, M. Kumarraja, A. S. Sido, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 883-886.
- <sup>81</sup> L. D. Pachón, J. H. Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 811-815.
- <sup>82</sup> S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2386-2393.
- <sup>83</sup> a) V.O. Rodinov, V.V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2210-2215. b) V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, *2006*, 51-68
- <sup>84</sup> W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9152.
- <sup>85</sup> R. Gujadhur, D. Venkataramand, J.T. Kintigh., *Tetrahedron.lett.*, **2001**, *42*, 4791-4793.
- <sup>86</sup> F. Fazio, M.C. Bryan, O. Blixt, J.C. Paulson, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14397-14402.
- <sup>87</sup> F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210-216.
- <sup>88</sup> V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2569-2599.
- <sup>89</sup> C. W. Tornoe, C. Christenson, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3057-3064.
- <sup>90</sup> M. Meldal, C. W. Tornoe, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 2952-3015.
- <sup>91</sup> H. O. Kim, M. Kahn, Short, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6483-6484.
- <sup>92</sup> M. Eguchi, M. S. Lee, H. Nakanishi, M. Stasiak, S. Lovell, M. Kahn., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 12204-12205.
- <sup>93</sup> M. Eguchi, M. S. Lee, M. Stasiak, M. Kahn, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1237-1239.
- <sup>94</sup> M. Eguchi, R. Y. W. Shen, J. P. Shea, M. S. Lee, M. Kahn, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1395-1398.
- <sup>95</sup> T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2853-2855.
- <sup>96</sup> V. Hong, S. I. Presolski, C. Ma, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9879-9883.
- <sup>97</sup> T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.
- <sup>98</sup> V. O. Radionov, S. I. Presolski, D. Diaz Diaz, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12705-12712.
- <sup>99</sup> J. C. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4543-4546.
- <sup>100</sup> M. Ahlquist, V. V. Fokin, *Organometallics.*, **2007**, *26*, 4389-4391.
- <sup>101</sup> V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2210-2215.
- <sup>102</sup> P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2632-2657.
- <sup>103</sup> J. Diez, M. P. Gamasa, J. Gimeno, E. Lastra, A. Aguirre, S. García-Granda, *Organometallics*, **1993**, *12*, 2213-2220.
- <sup>104</sup> A. Krasinski, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1237-1240.
- <sup>105</sup> L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15998-15999.

- 
- <sup>106</sup> (a) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2210-2215. (b) F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V.V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. K. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210-216.
- <sup>107</sup> V. V. Fokin, G. Jia, K. B. Sharpless, PCT WO2007/041451, 12.04.2007, United States.
- <sup>108</sup> S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2386-2393.

## **Chapitre III**

**Conception et synthèse de nouveaux pharmacophores potentiels :**

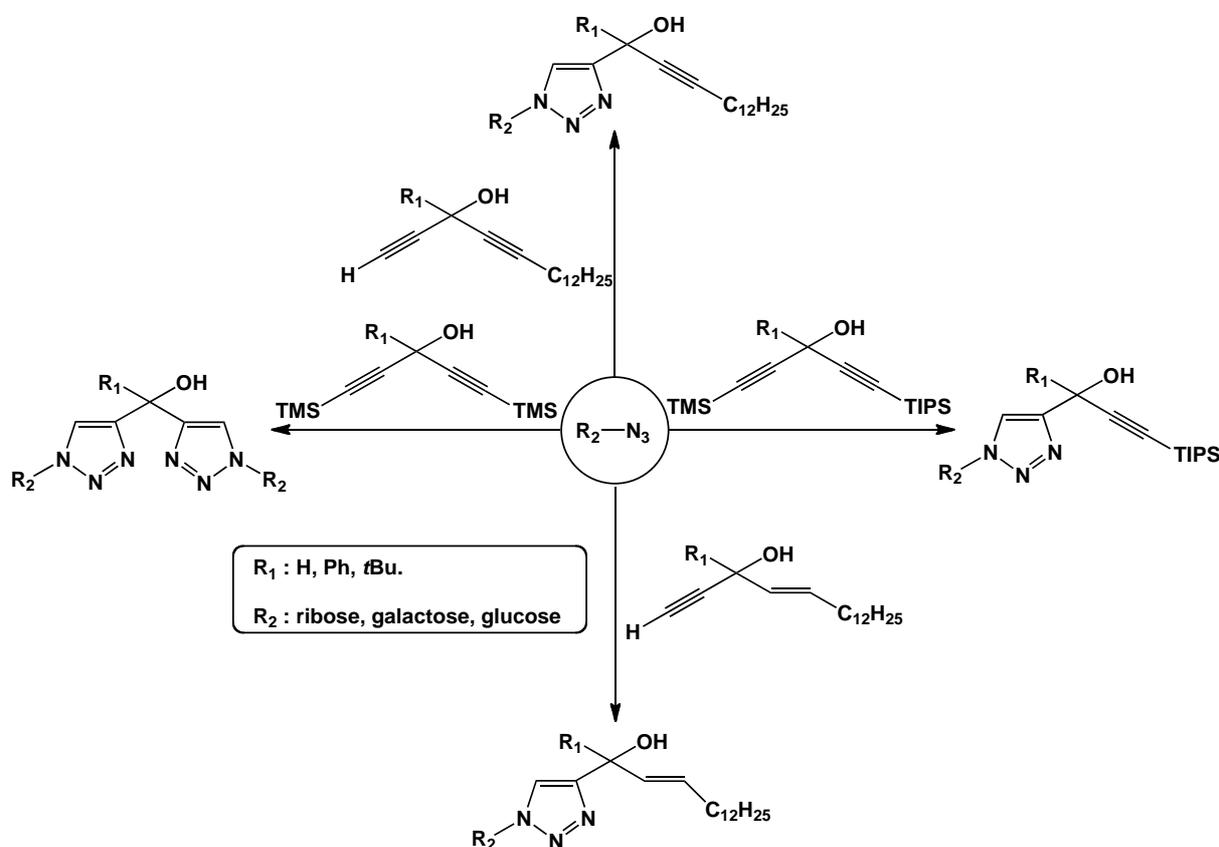
**mono- et bis-(1*H*-1,2,3-triazolyl)carbinols**



### III.1. Introduction

Dans le contexte décrit dans l'introduction générale et en conclusion du Chapitre 1, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la synthèse de molécules à motifs N-glycosyl-1*H*-1,2,3-triazoles. Leur évaluation pharmacologique est rapportée au Chapitre 4.

Nous avons envisagé de dériver des dialcynylcarbinols (DAC) et alcénylalcynylcarbinols (AAC), analogues modèles des pharmacophores des pétrosiacétylènes (Chapitre I), en triazoles glycosylés par application des méthodes de la chimie clic et plus précisément par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen catalysée par des complexes de cuivre(I) (Chapitre 2), désignée ici par l'acronyme « CuAAC » (Schéma 1).



**Schéma 1.** Principe de synthèse de mono- et bis-1*H*-1,2,3-triazolylcarbinols (TAC)-*N*-glycosylés.

Les différentes étapes de cette étude sont décrites en détail ci-après, à commencer par une brève présentation des méthodes employées pour l'obtention des substrats AAC et DAC. Dans un second temps la préparation des azotures glycosylés sera présentée. Enfin les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 entre azotures glycosylés (dipôles) et des AAC ou/et DAC (dipolarophiles) par CuAAC seront décrites.

## III.2. Préparation des dipolarophiles : DAC et AAC modèles

Les motifs 1,4-diène et 1,4-ényne se rencontrent dans certains produits naturels isolés d'organismes tels que des plantes terrestres ou marines (voir Introduction). Mais c'est dans des éponges marines que des motifs particuliers de type DAC et AAC, où les insaturations non-conjuguées (« skipées ») sont liées à un centre  $sp^3$  carbinol secondaire (CH(OH)), ont été identifiés et étudiés de façon assez systématique pour leurs propriétés pharmacophores potentielles, anti-tumorales en particulier. Dans les molécules naturelles, ces motifs sont cependant associés à d'autres fonctionnalités, et à des chaînes lipidiques éventuellement branchées, insaturées ou hydroxylées. Des molécules modèles où les fonctions DAC et AAC apparaissent dans des environnements plus simples, sont considérées ci-après.

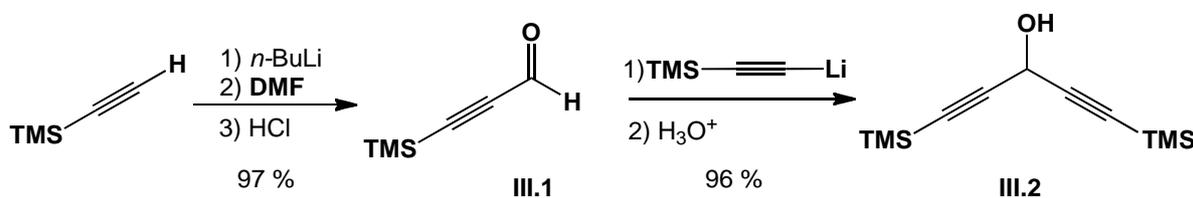
### III.2.1. Synthèse de dialcynylcarbinols (DAC) modèles

Deux types de cibles sont envisagés : les DAC symétriques (à centre carbinol prochiral), et les DAC dissymétriques (à centre carbinol stéréogène ou « asymétrique »). Ces types de cibles, de formule générique  $R-C(OH)(C\equiv CH)(C\equiv C-R')$ , sont déclinés selon le troisième substituant R : au-delà des DAC secondaires rencontrés dans les molécules naturelles ( $R = H$ ), des DAC tertiaires sont donc aussi envisagés ( $R = Ph$  et  $R = t-Bu$ ).

#### III.2.1.1. Synthèse de DAC symétriques

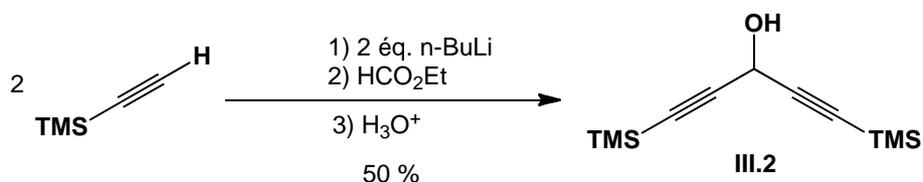
##### a) Préparation du penta-1,4-diyn-3-ol

Une première méthode part du triméthylsilylpropynal **III.1**, lui-même préparé avec 97 % de rendement par formylation du triméthylsilylacétylène (TMSA) avec le DMF selon la méthode de Journet et Cai, où l'hydrolyse du brut réactionnel est assurée par introduction d'HCl aqueux concentré à basse température.<sup>1</sup> Après addition du sel de lithium du TMSA sur **III.1**, le précurseur 1,5-disilylé **III.2** du 1,5-penta-1,4-diyn-3-ol visé a été obtenu avec un rendement de 96 % (Schéma 2).



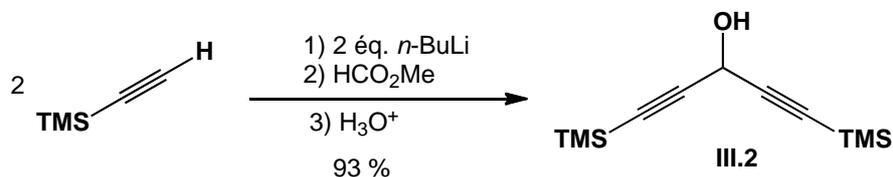
**Schéma 2.** Préparation du 1,5-bistriméthylsilyl-penta-1,4-diyn-3-ol par additions successives d'alcynures sur des substrats carbonylés (DMF et triméthylsilylpropynal).

Une seconde méthode de préparation du précurseur disilylé **III.2** correspond à la double addition du sel de lithium du TMSA sur le formiate d'éthyle à basse température. Elle ne nécessite qu'une seule étape, mais les rendements sont variables et n'excèdent pas 50 %. La mise en œuvre de cette procédure est en effet particulièrement délicate car très sensible à la température, l'indicateur avant traitement d'un bas rendement étant le brunissement prononcé du milieu réactionnel (Schéma 3).



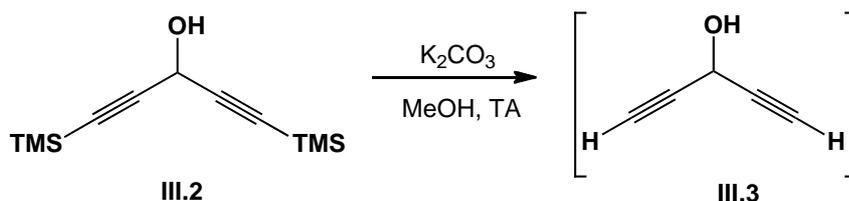
**Schéma 3.** Préparation du 1,5-bis(triméthylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol **III.2** par double addition du TMSA sur le formiate d'éthyle (voir Schéma 4 pour amélioration).

De façon quelque peu surprenante si l'on néglige la réversibilité de la réaction, le remplacement du formiate d'éthyle par le formiate de méthyle a cependant permis d'améliorer la reproductibilité et le rendement de la réaction. C'est ainsi qu'après une heure de réaction dans le THF à -78°C, le DAC **III.2**, caractérisé, entre autre, par le signal RMN <sup>1</sup>H du carbinol *CHOH* à 5.04 ppm, a été obtenu avec 93 % de rendement (Schéma 4).



**Schéma 4.** Préparation du 1,5-bis(triméthylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol **III.2** par diaddition du TMSA sur le formiate de méthyle (voir Schéma 3 avec le formiate d'éthyle).

La désilylation des extrémités acétyléniques de **III.2** a ensuite été réalisée par traitement avec le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le méthanol. Le penta-1,4-diyn-3-ol **III.3** obtenu est cependant particulièrement volatil, ce qui entraîne une chute du rendement après évaporation du solvant (Schéma 5). L'utilisation du précurseur **III.2** sera donc envisagée.



**Schéma 5.** Désilylation du DAC **III.2** en penta-1,4-diyn-3-ol **III.3**.

### b) Préparation du 3-*tert*-butyl-penta-1,4-diyn-3-ol

La réaction de l'acétylure de lithium sur le chlorure de pivaloyle, dans le THF à  $-78^{\circ}\text{C}$  conduit au précurseur disilylé **III.4** avec un rendement de 91 % après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 6).

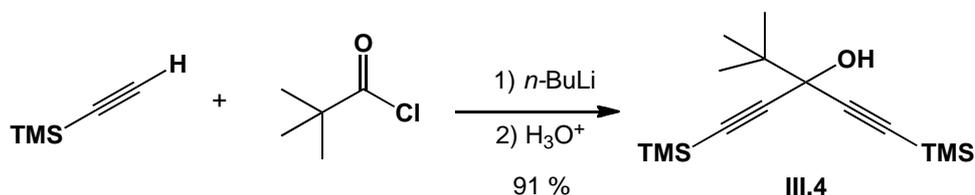


Schéma 6. Préparation du 1,5-bis(triméthylsilyl)-3-*tert*-butyl-penta-1,4-diyn-3-ol **III.4**.

Après désilylation de **III.4** en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le méthanol, le 3-*tert*-butyl-penta-1,4-diyn-3-ol obtenu **III.5** s'est montré volatil et particulièrement instable lors de l'évaporation du solvant (brunissement). Le rendement n'a ainsi pas pu être déterminé, mais l'analyse RMN <sup>1</sup>H d'une solution diluée dans CDCl<sub>3</sub> après purification rapide sur gel de silice a confirmé la formation du DAC attendu (Schéma 7).

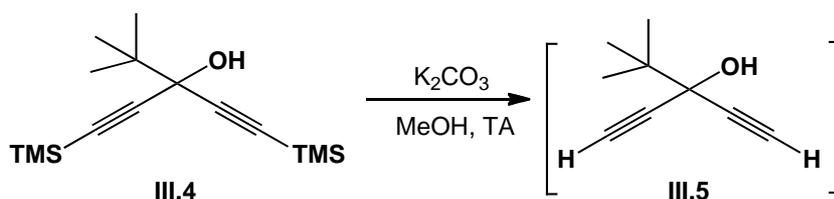


Schéma 7. Préparation du 3-*tert*-butyl-penta-1,4-diyn-3-ol, instable à l'état pur ou concentré.

### c) Préparation du 3-phényl-penta-1,4-diyn-3-ol

Le traitement du TMSA par le *n*-BuLi suivi de l'addition d'un demi-équivalent de chlorure de benzoyle dans le THF à  $-78^{\circ}\text{C}$  conduit au DAC 1,5-bis(triméthylsilyl)-3-phényl-penta-1,4-diyn-3-ol **III.6** avec un rendement de 95 % (Schéma 8).

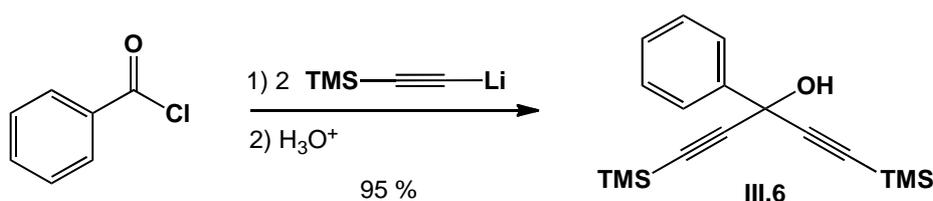


Schéma 8. Préparation de 1,5-bis(triméthylsilyl)-3-phényl-penta-1,4-diyn-3-ol.

Le traitement de **III.6** par le  $K_2CO_3$  dans le méthanol conduit au DAC désilylé **III.7** avec 85 % de rendement (Schéma 9). Ce diyne, purifié par chromatographie sur gel de silice, s'avère stable et manipulable, contrairement à ses homologues **III.3** et **III.5**.

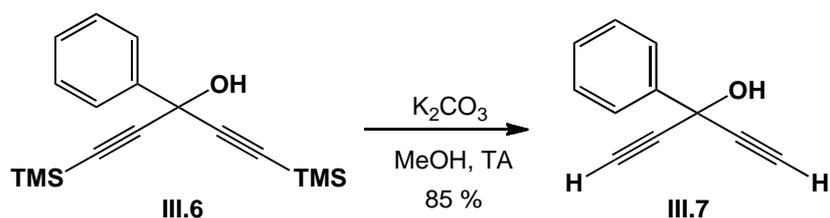


Schéma 9. Désilylation du DAC **III.6** en 3-phényl-penta-1,4-diyne-3-ol.

### III.2.1.2. Synthèse de dialcynylcarbinols (DAC) dissymétriques

#### a) Préparation de l'heptadéca-1,4-diyne-3-ol **III.11**

Un DAC porteur d'une seule fonction « alcyne vrai » et d'une chaîne grasse a été envisagé par addition du TMSA sur le pentadéc-2-ynal, lui-même préparé en deux étapes à partir du tétradéc-1-yne et de formaldéhyde (Schéma 10).

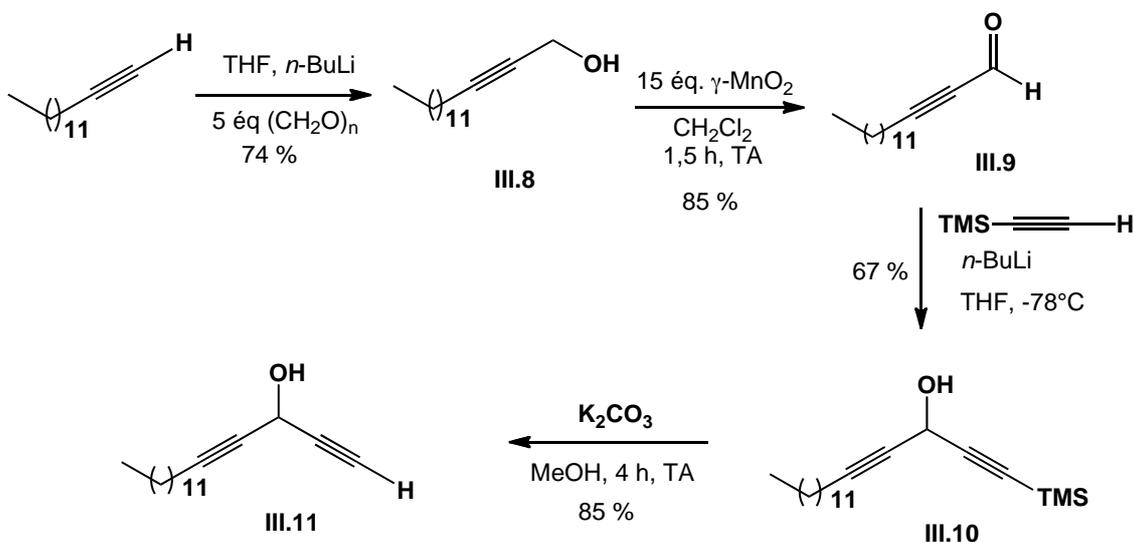


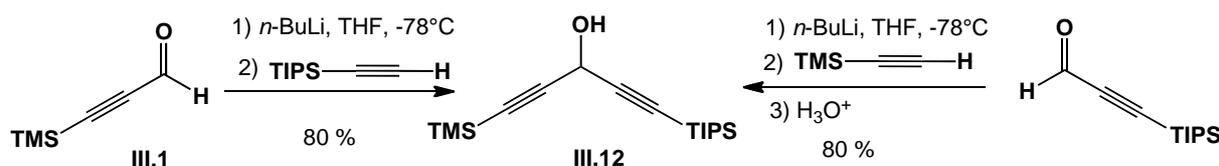
Schéma 10. Synthèse du DAC dissymétrique heptadéca-1,4-diyne-3-ol **III.11**.

Le pentadéc-2-yn-1-ol **III.8** a été préparé par action de *n*-BuLi sur le tétradécyne, suivie de l'addition de *p*-formaldéhyde dans le THF à  $-40^\circ\text{C}$  (au lieu de  $-78^\circ\text{C}$  pour la préparation du DAC symétrique **III.2** : Schémas 3 et 4). Après chromatographie sur gel de silice, le produit **III.8** a été obtenu avec un rendement de 74 %. L'alcool propargylique primaire **III.8** a été ensuite traité dans des conditions d'oxydation douces par  $MnO_2$  « activé »

( $\gamma$ -MnO<sub>2</sub>) dans le DCM à température ambiante, pour donner l'aldéhyde **III.9** isolé pur après simple filtration, avec un rendement de 85 %. L'addition sur **III.9** de TMSA préalablement déprotoné par le *n*-BuLi dans le THF à -78°C, conduit au DAC racémique **III.10** avec un rendement de 67 %. Enfin l'heptadéca-1,4-diyn-3-ol **III.11** a été obtenu par désilylation de **III.10** en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le méthanol à température ambiante. Après purification sur gel de silice, le DAC mono-terminal **III.11** a été obtenu avec un rendement de 85 % (Schéma 10).

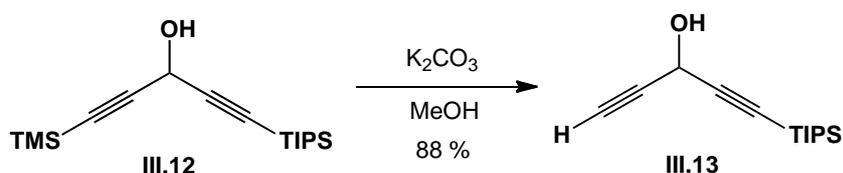
### b) Préparation du 1-(triisopropylsilyl)-5-(triméthylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol **III.13**

Le DAC dissymétrique **III.13** a été préparé en deux étapes *via* le précurseur disilylé **III.12**, lui-même obtenu selon deux procédures : par addition du sel de lithium du triisopropylsilylacétylène sur le triméthylsilylpropionaldéhyde **III.1**, ou par addition du sel de lithium du triméthylsilylacétylène sur le triisopropylsilylpropionaldéhyde (Schéma 11).



**Schéma 11.** Préparation du DAC dissymétrique 1-(triisopropylsilyl)-5-(triméthylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol.

La déprotection sélective d'une seule triple liaison de **III.12** a été essayée par traitement avec quelques gouttes de soude aqueuse, mais aucune sélectivité n'a été observée, le produit totalement déprotégé étant finalement obtenu. Des conditions optimisées consistent à utiliser une petite quantité de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le méthanol pendant une heure à température ambiante avant ajout d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. Le DAC dissymétrique mono-terminal **III.13** a ainsi été isolé avec un rendement quantitatif après chromatographie (Schéma 12).



**Schéma 12.** Désilylation sélective d'une des triples liaisons du DAC dissymétrique **III.12**.

### III.2.2. Synthèse d'alcényl-alcynylcarbinols (AAC) modèles

La stratégie adoptée pour la synthèse de l'heptadéca-4-én-1-yn-3-ol **III.17** (Schéma 13) est semblable à celle employée pour la préparation du DAC correspondant **III.11** (voir paragraphe III.2.1.2 et Schéma 10).

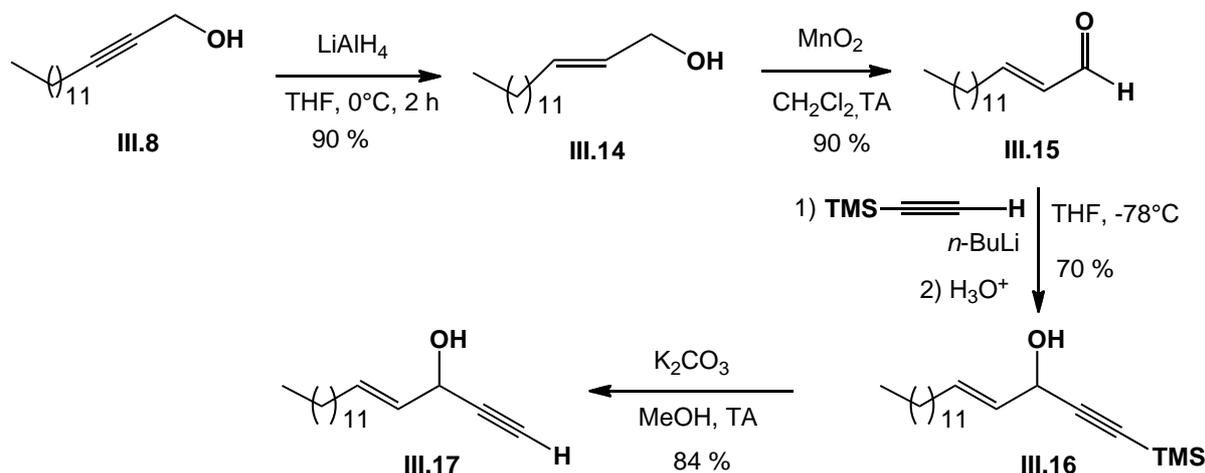


Schéma 13. Synthèse de l'AAC (*E*)-heptadéca-4-én-1-yn-3-ol **III.17**.

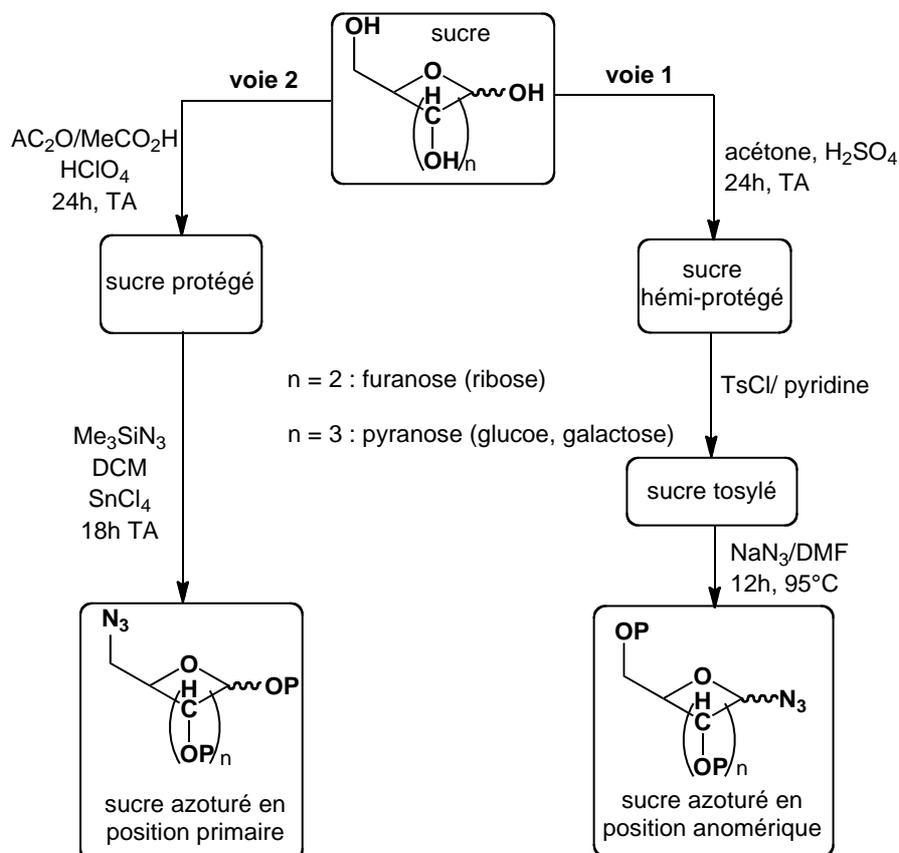
L'alcool allylique **III.14** a tout d'abord été préparé avec un rendement de 90 % par réduction *trans(E)*-stéréosélective de l'alcool propargylique **III.8** (décrit plus haut) avec  $\text{LiAlH}_4$  à reflux dans le THF pendant deux heures (Schéma 13), suivie d'une purification par chromatographie sur gel de silice. Cet alcool a ensuite été oxydé par  $\gamma\text{-MnO}_2$  dans le DCM, pour donner l'énal **III.15** avec un rendement de 90 %. L'addition de TMSA lithié sur **III.15** dans le THF à  $-78^{\circ}\text{C}$  a conduit au (*E*)-1-triméthylsilylheptadéca-4-en-1-yn-3-ol **III.16** avec un rendement de 70 %. La désilylation de **III.16** par le réactif classique ( $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ ) a enfin permis d'isoler l'AAC terminal **III.17** avec un rendement de 84 % (Schéma 13). Les caractéristiques RMN  $^1\text{H}$  de **III.17** consistent en un signal pseudo-singulet à 2,54 ppm correspondant au proton de l'alcyne vrai, un massif entre 4,81 et 5,96 ppm correspondant aux deux protons éthyléniques, et un signal singulet à 4,82 ppm pour le proton *OH* du carbinol.

### III.3. Préparation des dipôles azotures de glycosyles

Les hydrates de carbone ( $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}$ )<sub>n</sub>, ou glucides, saccharides, ou plus couramment « sucres », constituent une classe de composés organiques essentiels, tant par les rôles qu'ils jouent dans les réactions biologiques (métabolisme, marquage, reconnaissance), que par leur

importance comme auxiliaires chiraux en synthèse asymétrique de composés biologiquement actifs. Les glucides sont ainsi rencontrés dans des substances naturelles fondamentales, telles que les nucléosides, les glycoprotéines, les glycosyl- $\alpha$ -aminoacides, les tanins, etc. La chimie des monosaccharides (ou oses) fait appel à des méthodes spécifiques de protection/déprotection sélectives des fonctions hydroxyles. Forts de cette connaissance, nous avons entrepris la synthèse d'azotures de glycosyles fonctionnalisés en différentes positions. Les sucres de départ retenus sont le (*D*)-ribose, le (*D*)-galactose et le (*D*)-glucose, sous forme furanose et pyranose respectivement, l'étape clé étant l'étape d'azoturation. Un rappel synoptique sur cette dernière réaction est proposé sur le Schéma 14.

Ainsi, la fixation de l'azoture en position primaire (C-6 pour les hexoses, C-5 pour les pentoses) nécessite la protection préalable des groupements hydroxyles secondaires, puis la tosylation de l'alcool primaire, avant introduction du groupement azoture (Voie 1, Schéma 14). Par ailleurs, la fixation de l'azoture en position anomérique (C-1) requiert une protection de toutes les fonctions hydroxyles sous forme d'acétates, puis une activation régio-/chimio-sélective par un acide de Lewis ( $\text{SnCl}_4$ ) de l'acétate anomérique (Voie 2, Schéma 14).



**Schéma 14.** Stratégies de synthèse des azotures de glycosyles anomériques et primaires.

### III.3.1. Préparation des azotures de glycosyles en position primaire

Pour fixer un azoture sur un glycosyle en position primaire, il convient de procéder en trois étapes : protection des hydroxyles secondaires, tosylation de l'hydroxyle primaire, substitution par un ion azoture (Schéma 14).

#### III.3.1.1. Protection des hydroxyles secondaires du sucre

Le choix des groupements protecteurs est motivé par la facilité de leur introduction ainsi que par leur résistance aux conditions utilisées par la suite (les cétales et acétales résistent aux conditions basiques et nucléophiles).<sup>2,3</sup>

##### a) Protection du (*D*)-ribose

La méthode originale de préparation du 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(*D*)-ribofuranoside décrite par Levene conduit à un mélange anomérique,<sup>4</sup> mais Nelson a proposé une méthode simple donnant l'anomère  $\beta$  exclusivement.<sup>5</sup> Nous avons donc suivi cette dernière en la modifiant légèrement par utilisation de l'acétone et du méthanol acidifié. Ainsi, l'action du méthanol et de l'acétone sur le (*D*)-ribose en présence d'acide chlorhydrique (introduit sous forme gazeuse) pendant 12 heures, conduit au ribose protégé par deux motifs différents (acétonide et méthylacétal) **III.18** avec un rendement de 97 % (Schéma 15). Ce composé est caractérisé en RMN <sup>1</sup>H par deux singulets à 1,30 et 1,47 ppm (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> diastéréotopes), un singulet à 3,45 ppm ( $\beta$ -OCH<sub>3</sub>), et un pseudo-singulet à 5,06 ppm (CHOMe, avec une contante <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> < 3 Hz non résolue, mais accord avec la règle de Karplus pour la configuration anomère  $\beta$ ).

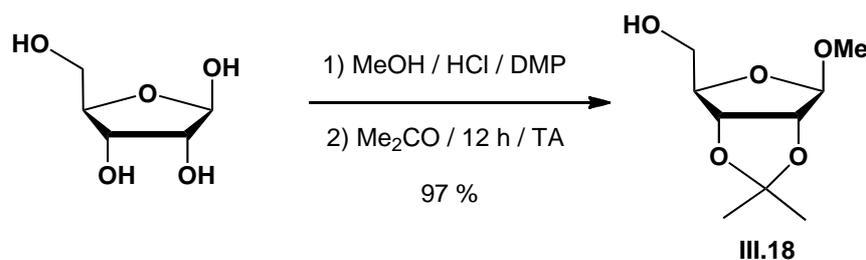
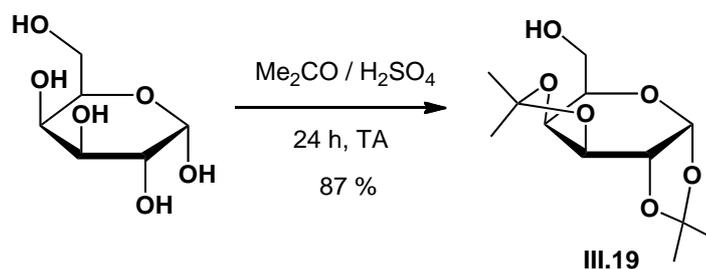


Schéma 15. Préparation du 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(*D*)-ribofuranoside.

##### b) Protection du (*D*)-galactose

Le 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-(*D*)-galactopyranose **III.19** a été préparé avec 87 % de rendement par traitement du (*D*)-galactose dans l'acétone anhydre en présence d'une quantité catalytique d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré durant 24 heures (Schéma 16). Le spectre RMN <sup>1</sup>H de ce bis-

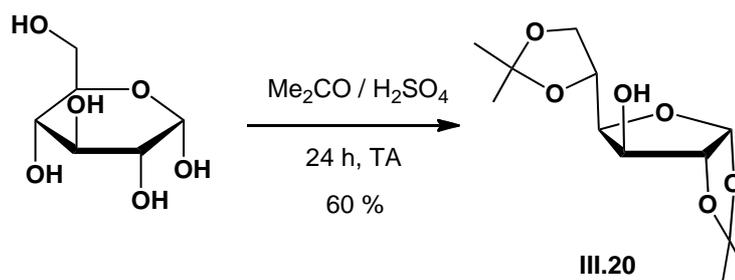
dioxolane présente en particulier quatre singulets entre 1,23 et 1,43 ppm ( $2 \times C(CH_3)_2$  diastéréotopes), et un doublet à 5,61 ppm ( $CH$  anomère).



**Schéma 16.** Protection du (*D*)-galactose en 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-(*D*)-galactopyranose.

### c) Protection du (*D*)-glucose

Les conditions utilisées pour la protection du (*D*)-galactose (Schéma 16) appliquées au (*D*)-glucose ont conduit au 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-(*D*)-glucofuranose **III.20** avec un rendement de 60 %, et une signature RMN <sup>1</sup>H du  $CH$  anomère à 5.93 ppm (Schéma 17).



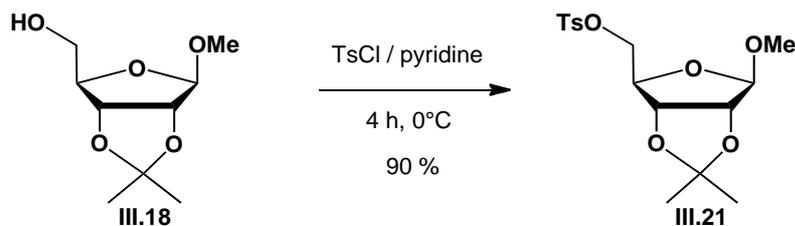
**Schéma 17.** Formation du 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-(*D*)-glucofuranose.

La formation du produit **III.20** est due, entre autres, au fait que dans la forme furanique, le (*D*)-glucose possède deux hydroxyles vicinaux disposés de façon particulièrement favorable à la fermeture d'un cycle acétal à cinq chaînons. La forme pyranose n'étant pas conservée, et le seul hydroxyle non-protégé étant secondaire, les tentatives d'azoturation de la position primaire du glucose n'ont pas été poursuivies.

### III.3.1.2. Tosylation de la fonction alcool primaire des sucres protégés

#### a) Tosylation du (*D*)-ribose protégé **III.18**

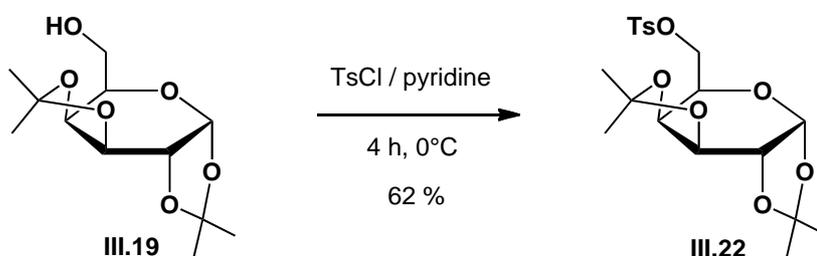
La préparation du méthyl-2,3-O-isopropylidène-(*D*)-ribofuranoside tosylé **III.21** a été réalisée avec 90 % de rendement par action du chlorure de tosyle (TsCl) sur **III.18** dans la pyridine à 0° C pendant 4 heures (Schéma 18).



**Schéma 18.** Préparation du 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-*p*-toluènesulfonyl-(*D*)-ribofuranoside.

### b) Tosylation du (*D*)-galactose protégé III.19

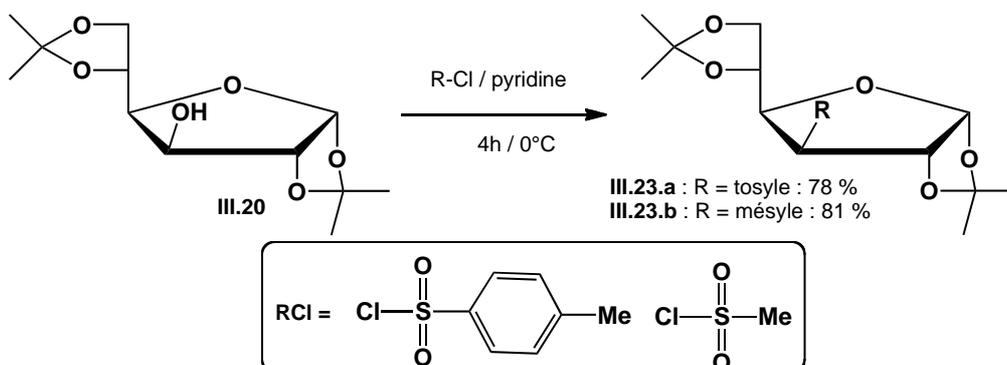
Les mêmes conditions que celles utilisées pour la tosylation du (*D*)-ribose ont été utilisées pour préparer le tosylate de (*D*)-galactose protégé III.22 avec 62 % de rendement après recristallisation dans l'hexane (Schéma 19).



**Schéma 19.** Préparation du 1,2,3,4-di-O-isopropylidène-6-O-*p*-toulènesulfonyl-(*D*)-galactopyranose.

### c) Tosylation et méthylation du (*D*)-glucofuranose protégé III.20

Le traitement de III.20 par TsCl ou le chlorure de mésyle (MsCl) en présence de pyridine a conduit respectivement au 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-O-*p*-toulènesulfonyl-(*D*)-glucofuranose III.23.a avec un rendement de 78 %, et au 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-O-méthylsulfonyl-(*D*)-glucofuranose III.23.b avec un rendement de 81 % (Schéma 20).



**Schéma 20.** Tosylation et méthylation du glucofuranose protégé III.20.

### III.3.1.3. Substitution de tosylates par des azotures

L'azoturation par substitution nucléophile par  $\text{NaN}_3$  procède avec d'excellents rendements : c'est la méthode la plus couramment employée qui a été retenue ici.

#### a) Substitution du tosylate de ribosyle primaire par l'azoture

Le 5-azido-1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(*D*)-ribofuranoside **III.24** a été préparé par action de  $\text{NaN}_3$  sur le 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-*p*-toluènesulfonyl-(*D*)-ribofuranoside **III.21** dans le DMF au reflux pendant 24 heures. Après purification par chromatographie, le produit a été obtenu avec 83 % de rendement (Schéma 21). Sa structure est confirmée par le déblindage à 4,50 ppm du signal RMN des protons du groupement 5- $\text{CH}_2$  (qui résonnent à 3,95 ppm dans **III.21**).

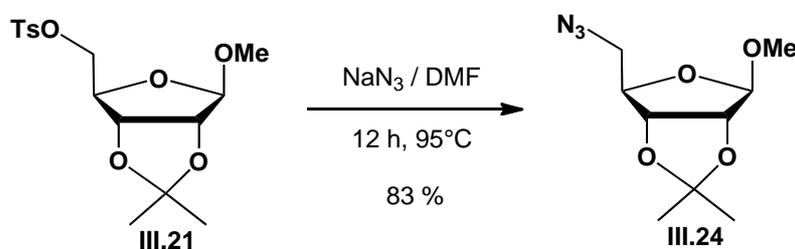


Schéma 21. Préparation du 5-azido-1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(*D*)-ribofuranoside.

#### b) Substitution du tosylate de galactosyle primaire par l'azoture

Dans les mêmes conditions que précédemment, la réaction de  $\text{NaN}_3$  avec le *p*-toluènesulfonyl-(*D*)-galactopyranosyle **III.22** a conduit à l'azoture de galactosyle **III.25**, qui a été isolé avec 84 % de rendement après chromatographie sur gel de silice (Schéma 22).

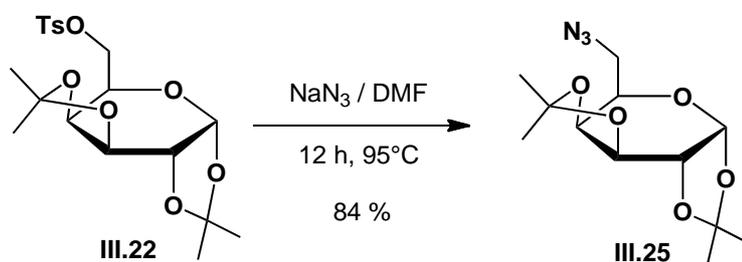
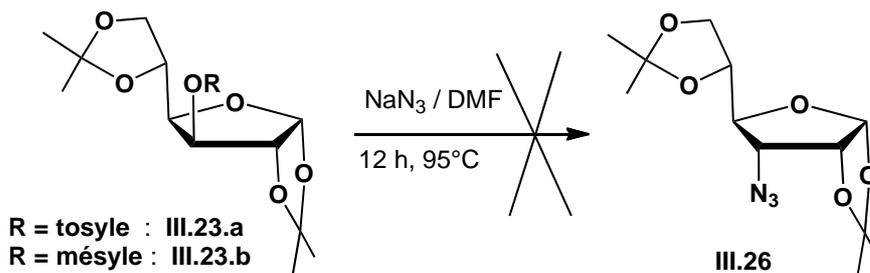


Schéma 22. Préparation du 6-azido-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-(*D*)-galactopyranose.

### c) Tentative de substitution des tosylate et mésylate de glucosyle secondaires

Le traitement des tosylate et mésylate de glucosyle **III.23a** et **III.23b** par  $\text{NaN}_3$  dans les mêmes conditions que précédemment, n'a pas conduit au 3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-(*D*)-glucofuranose **III.26** visé (Schéma 23). Un suivi par CCM et RMN  $^1\text{H}$  des mélanges réactionnels n'a montré que la présence des composés de départ. Ce manque de réactivité est à rapprocher de la nature secondaire et de l'encombrement stérique du carbinol tosylé ou mésylé du C-3.



**Schéma 23.** Essais de formation du 3-azido-1,2 :5,6-di-O-isopropylidène-(*D*)-glucofuranose.

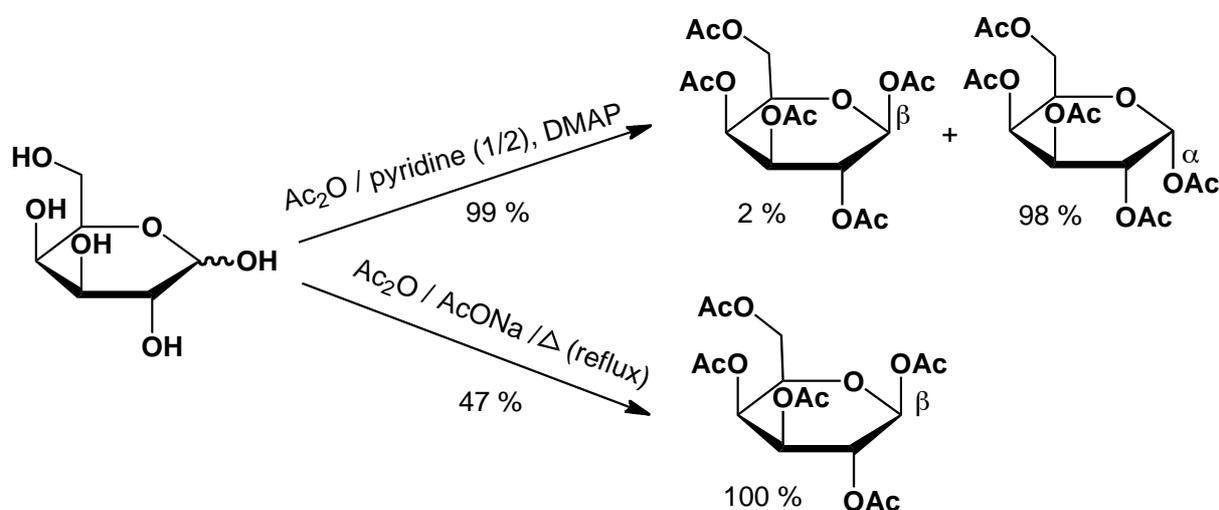
### III.3.2. Préparation des azotures de glycosyles anomériques

La stratégie employée pour la synthèse d'azoture de glycosyles anomériques nécessite la protection de quatre ou cinq fonctions alcools du (*D*)-glucose, (*D*)-ribose ou (*D*)-galactose par deux types de groupement : des acétyles ou des benzoyle. Ces groupements, sélectivement labiles, permettent de préserver la réactivité anomère en présence d'acide de Lewis, tels que des dérivés de l'étain, afin d'y accrocher un azoture. Des groupements benzyles ont aussi été utilisés, mais leur déprotection est plus délicate.

#### III.3.2.1. Peracétylation des fonctions hydroxyles de sucres

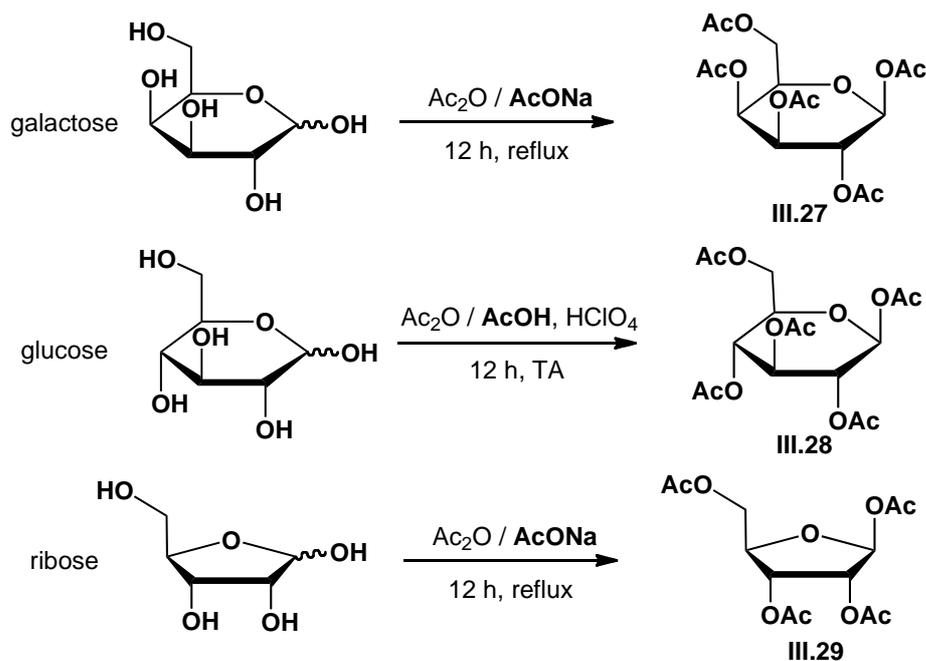
Il existe plusieurs méthodes de protection des fonctions hydroxyles de sucres sous forme d'acétates. Selon la méthode de Behrend,<sup>6</sup> une per-O-acétylation quantitative peut être effectuée en milieu basique en utilisant l'anhydride acétique et la pyridine comme solvants, en présence d'un équivalent de 4-diméthylaminopyridine (DMAP). A partir de (*D*)-galactopyranose, le pentaacétate est ainsi obtenu sous forme d'un mélange d'anomères (Schéma 24). En effet, à température ambiante et en milieu faiblement nucléophile, un « effet anomère cinétique » domine (limitation de la dissociation du substrat en carboxonium), et favorise la formation de l'acétate  $\alpha$  (la configuration majoritaire  $\alpha$ -OH du substrat est

préservée dans le produit). Un mélange d'anomères est en fait obtenu, ne posant en principe pas de problèmes pour la suite, mais une stéréosélectivité en anomère  $\beta$  peut être contrôlée en utilisant la méthode Wolfrom et Thompson qui met à profit l'encombrement stérique de la face  $\alpha$  du cycle pyranique du glucose.<sup>7</sup> En effet, en présence d'acétate de sodium dans l'anhydride acétique à reflux, un effet « anomère thermodynamique » est prépondérant (attaque réversible de l'ion oxonium par l'acétate), et l'acétate  $\beta$  est majoritairement isolé après cristallisation dans l'éthanol absolu. Il est aussi possible d'accélérer ces réactions en utilisant la chaleur conventionnelle, ou l'activation micro-ondes, ou des catalyseurs comme par exemple l'acide perchlorique.



**Schéma 24.** Méthodes de peracétylation du galactose et stéréosélectivité anomérique.

Des procédures  $\beta$ -sélectives, dérivées de la méthode Wolfrom et Thompson, ont ainsi été adaptées pour préparer le 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl- $\beta$ -(*D*)-galactopyranose **III.27**, le 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl- $\beta$ -(*D*)-glucopyranose **III.28**, et le 1,2,3,5-tétra-O-acétyl- $\beta$ -(*D*)-ribopyranose **III.29** (Schéma 25). Les conditions et résultats sont indiqués dans le Tableau 1.



**Schéma 25.** Peracétylation  $\beta$  du galactose, du glucose, et du ribose (voir Tableau 1).

Sucre	Produit	Catalyseur	Agent acétylant	Température	Rendement	Point de fusion
(D)-galactose	<b>III.27</b>	-	AcONa	68 °C	40 %	143-144°C
(D)-glucose	<b>III.28</b>	HClO <sub>4</sub>	Ac <sub>2</sub> O	TA	60 %	129-133°C
(D)-ribose	<b>III.29</b>	-	AcONa	68 °C	70 %	110-112°C

**Tableau 1.** Détails expérimentaux de la peracétylation  $\beta$  de sucres (voir Schéma 25).

### III.3.2.2. Introduction d'azoture en position anomérique

La fixation d'un azoture en position anomérique nécessite l'utilisation d'un acide de Lewis pour activer la position anomère en oxocarbenium intermédiaire (Schéma 26).



**Schéma 26.** Principe de l'activation anomérique, en vue de son utilisation pour Nu = N<sub>3</sub>.

L'action de l'azoture de triméthylsilyle (TMSN<sub>3</sub>) sur un sucre protégé en présence de SnCl<sub>4</sub> dans le DCM à température ambiante a été réalisée dans les mêmes conditions pour les

trois séries, et a conduit aux azotures de 2,3,4,6-tetra-O-acétyl-β-(D)-galactopyranosyle **III.30**, de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-(D)-glucopyranosyle **III.31**, et de 2,3,5-tri-O-acétyl-β-(D)-ribose **III.32** (Schéma 27). Cette réaction, stéréo-controlée au niveau de l'attaque de l'espèce oxycarbénium ↔ carboxonium, conduit quasi-exclusivement au produit β. Les composés **III.30**, **III.31** et **III.32** ont été purifiés par chromatographie, recristallisés dans l'éthanol, et caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C).

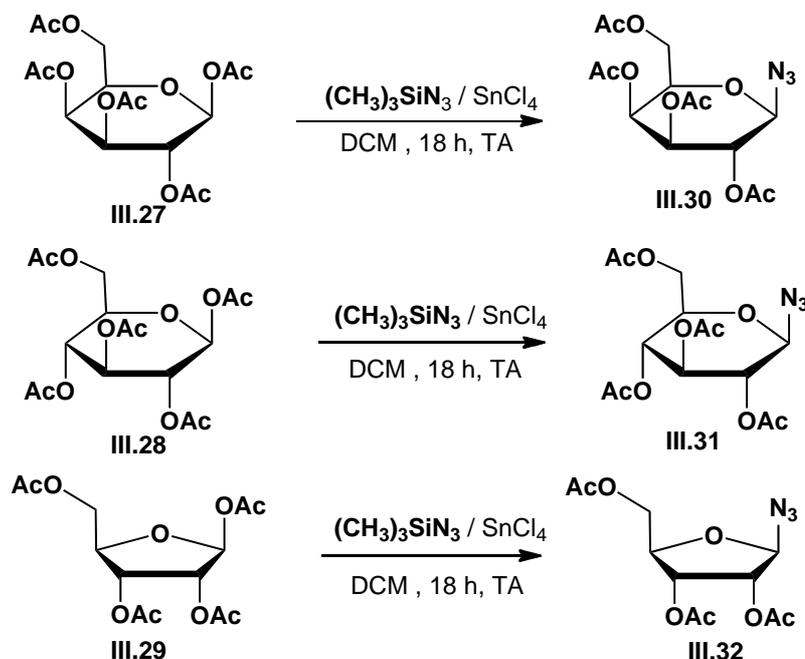


Schéma 27. Préparation des azotures anomériques des différentes séries de sucres.

### III.3.3. Préparation d'un azoture modèle non-glycosylé

En vue d'évaluer les facteurs de solubilité et de polarité influençant la réactivité des DAC en chimie clic, un azoture d'alkyle simple a été préparé par action de cinq équivalents d'azoture de sodium sur le 1-bromododécane (Schéma 28). Le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit révèle les signaux caractéristiques de **III.33** (en particulier un triplet à 3,20 ppm relatif au motif CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), qui est donc obtenu avec un rendement de 82 %.

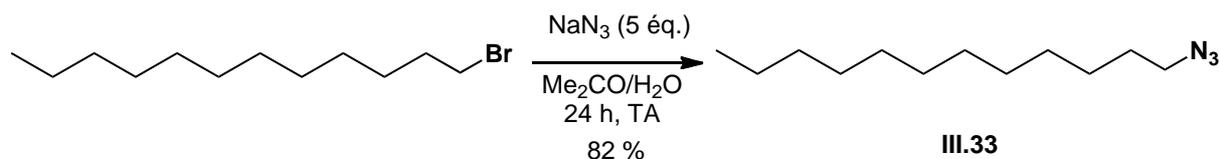


Schéma 28. Préparation du 1-azidododécane.

### III.4. Synthèse de mono- et bis-(1,2,3-triazolyl)carbinols *N*-glycosylés

Comme rappelé au Chapitre 2, le noyau 1,2,3-triazole possède un moment dipolaire élevé et peut agir comme donneur/accepteur de liaisons hydrogène de façon peptidomimétique. Grâce à sa stabilisation aromatique, ce noyau est particulièrement stable aux conditions acides, basiques, oxydantes ou réductrices. Ces caractéristiques en font un candidat pharmacophore clé pour la conception de nouvelles molécules à effets thérapeutiques.

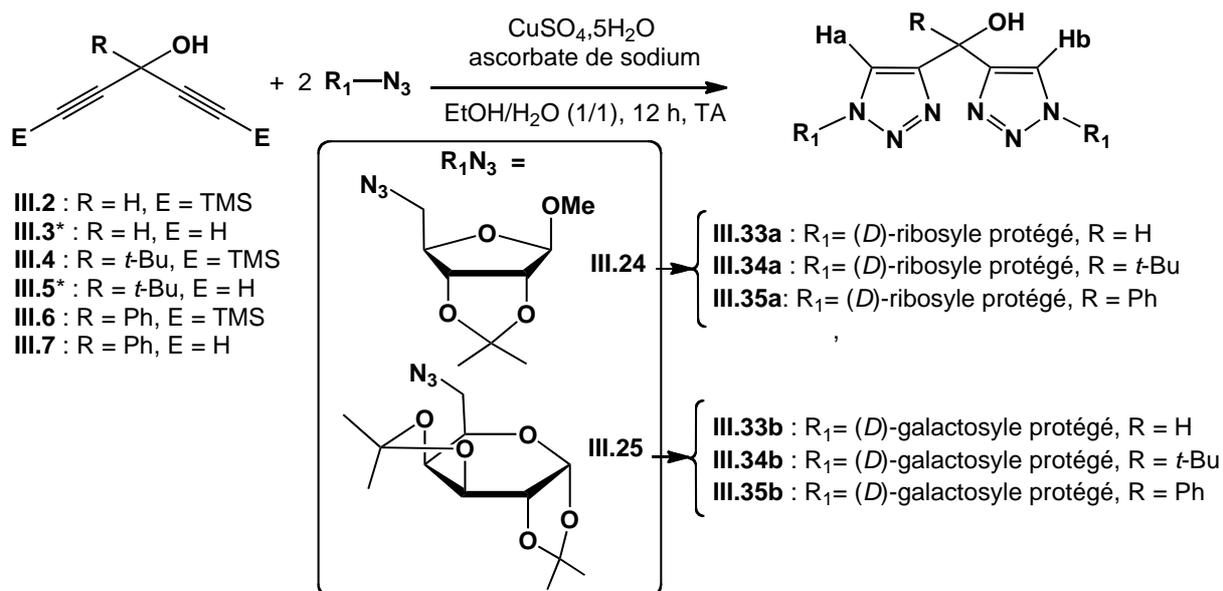
En 1963, Huisgen a décrit la synthèse de 1,2,3-triazoles par cycloaddition dipolaire-1,3 entre un alcyne et un azoture sous activation thermique. Cette réaction conduit à un mélange de deux régioisomères 1,4- et 1,5-disubstitués. Ce ne fut qu'en 2002, suite aux travaux simultanés de Sharpless et Meldal sur la version cupro-catalysée (CuAAC) fonctionnant à température ambiante avec une conversion et une régiosélectivité 1,4 totales, que le noyau 1,2,3-triazole a connu son essor d'« agrafe chimique universelle ».

#### III.4.1. Réactions de DAC avec des azotures de glycosyles primaires (cas des DAC symétriques)

Partant de bis-dipolarophiles DAC, deux types de cycloadduits, ATAC et BTAC, sont à envisager selon qu'une seule ou les deux triple liaisons réagissent, respectivement. Dans un premier temps, nous avons travaillé avec deux équivalents de dipôle par rapport aux substrats DAC, avant de tester la cycloaddition d'un seul équivalent sur substrats DAC ou AAC.

##### III.4.1.1. Synthèse de BTAC à partir de DAC symétriques et d'azotures de glycosyles primaires

La réaction CuAAC de deux équivalents d'azoture de glycosyle primaire **III.24** ou **III.25** avec les DAC symétriques **III.2**, **III.4**, **III.6** et **III.7** a été réalisée dans un mélange eau-éthanol (50/50 v/v) en présence d'un demi équivalent de sulfate de cuivre (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O) et d'un équivalent d'ascorbate de sodium par rapport aux triples liaisons (Schéma 29). Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole), les BTAC ribosylés **III.33a-III.35a** et galactosylés **III.33b-III.35b** ont été isolés avec des rendements d'environ 80 % (Tableau 2), et identifiés par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, dont toutes les données confirment la présence de l'unique régioisomère 1,4.



**Schéma 29.** Synthèse de BTAC par CuAAC d'azoture de glycosyles primaires avec des DAC symétriques (voir Tableau 2).

DAC (R, E)	Azoture de ribosyle <b>III.24</b>			Azoture de glycosyle <b>III.25</b>		
	BTAC	Rdt (%)	$\delta_{\text{H}}$ triazolique (ppm)	BTAC	Rdt (%)	$\delta_{\text{H}}$ triazolique (ppm)
<b>III.2</b> R = H E = TMS	<b>III.33a</b>	80	Ha : 7.77 Hb : 7.91	<b>III.33b</b>	77	Ha : 7.68 Hb : 7.72
<b>III.3*</b>	<b>III.33a*</b>	-	-	<b>III.33b*</b>	-	-
<b>III.4</b> R = <i>t</i> -Bu E = TMS	<b>III.34a</b>	90	Ha : 7.89 Hb : 7.90	<b>III.34b</b>	87	Ha : 7.90 Hb : 8.03
<b>III.5*</b>	<b>III.31a*</b>	-	-	<b>III.34b*</b>	-	-
<b>III.6</b> R = Ph E = TMS	<b>III.35a</b>	86	Ha : 7.73 Hb : 7.74	<b>III.35b</b>	84	Ha : 7.70 Hb : 7.75
<b>III.7</b> R = Ph E = H	<b>III.35a</b>	86	Ha : 7.73 Hb : 7.74	<b>III.35b</b>	84	Ha : 7.70 Hb : 7.75

**Tableau 2.** Détails expérimentaux de la synthèse de BTAC par CuAAC (voir Schéma 29).

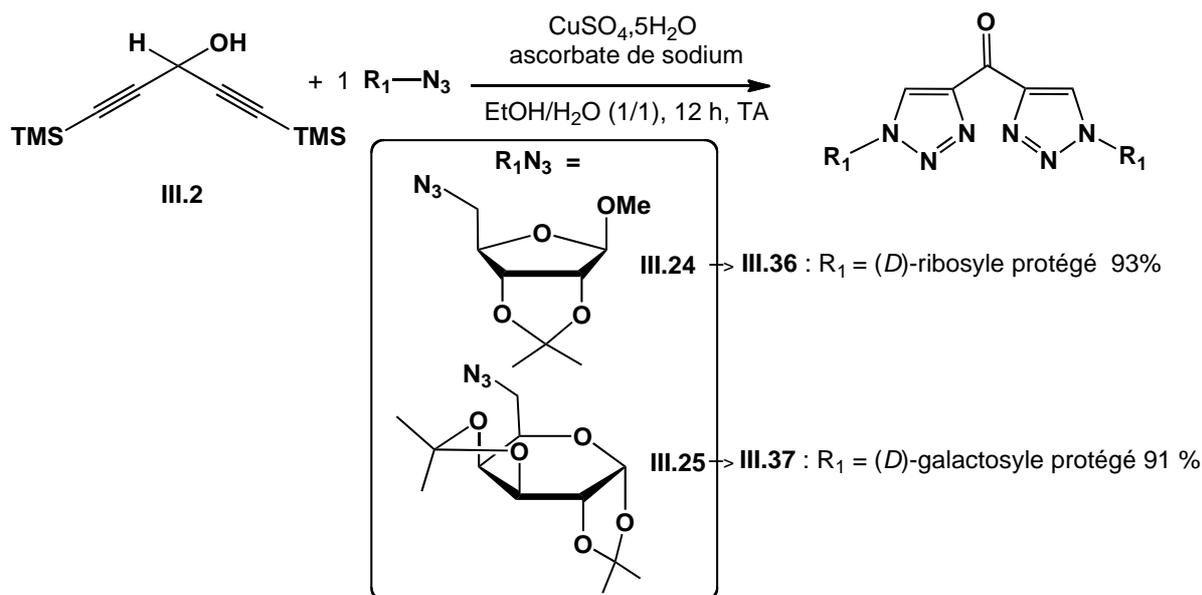
\* Les DAC désilylés pour E = *t*-Bu et = H sont très volatils et n'ont pu être testés précisément.

On remarque qu'à partir des DAC phénylés **III.6** et **III.7**, on obtient les mêmes composés **III.35a** avec l'azoture **III.24**, et **III.35b** avec l'azoture **III.25** : comme l'indique

l'analyse des spectres RMN, le DAC silylé **III.6** subit donc une double désilylation *in situ* dans le milieu réactionnel éthanol-eau.

### III.4.1.2. Essais de synthèse d'ATAC à partir de DAC symétriques et d'un équivalent d'azotures de glycosyles primaires

Il a été envisagé aussi d'utiliser la méthodologie CuAAC précédente en mettant en jeu un seul équivalent d'azoture de glycosyle sur les DAC symétriques, et ce dans le but de garder une fonction alcyne libre en vue d'une future fonctionnalisation (Schéma 30).

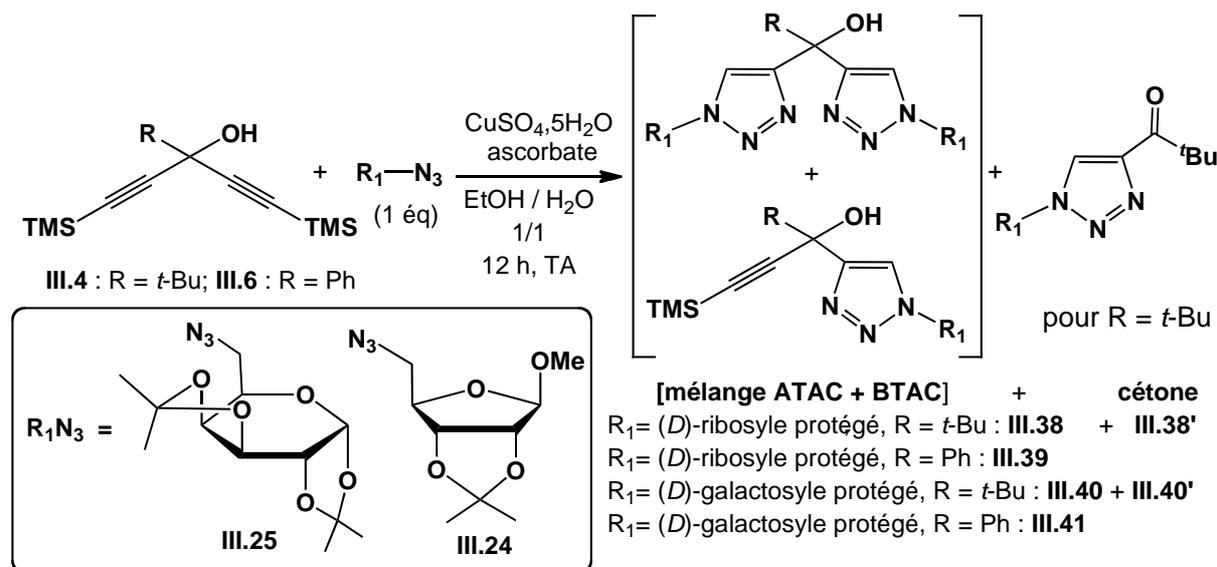


**Schéma 30.** Réactivité (à l'air) d'un DAC secondaire avec un équivalent d'azoture de glycosyle primaire (les rendements sont donnés par rapport aux azotures mis en jeu).

A partir du DAC secondaire **III.2** ( $\text{R} = \text{H}$ ), l'ATAC attendu (*a priori* sous forme de mélange de diastéréoisomères) n'a cependant pas été observé : seuls ont pu être isolés les produits bis-triazolylcétones **III.36** et **III.37**, dont les structures ont été attribuées sur la base des spectres RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , et SMIC (Schéma 30). En particulier, le proton du noyau triazole résonant à 8.80 ppm est déblindé par rapport au proton du noyau triazole de **III.33a** et **III.33b** (Tableau 2). La fonction carbonyle de **III.36** et **III.37** est aussi mise en évidence par un signal RMN  $^{13}\text{C}$  à 187,0 ppm. La réaction avec un seul équivalent d'azoture de glycosyle n'a donc pas conduit au produit de mono-cycloaddition ATAC visé, les deux triples liaisons du substrat DAC initiales étant finalement engagées dans les cycles triazoles de la bis(triazolyl)cétone isolée (pour une conversion d'environ 50 %).

Par analogie avec les essais partant du DAC secondaire **III.3**, un seul équivalent d'azoture de glycosyle primaire **III.24** ou **III.25** a été mis en jeu avec les DAC tertiaires **III.4**

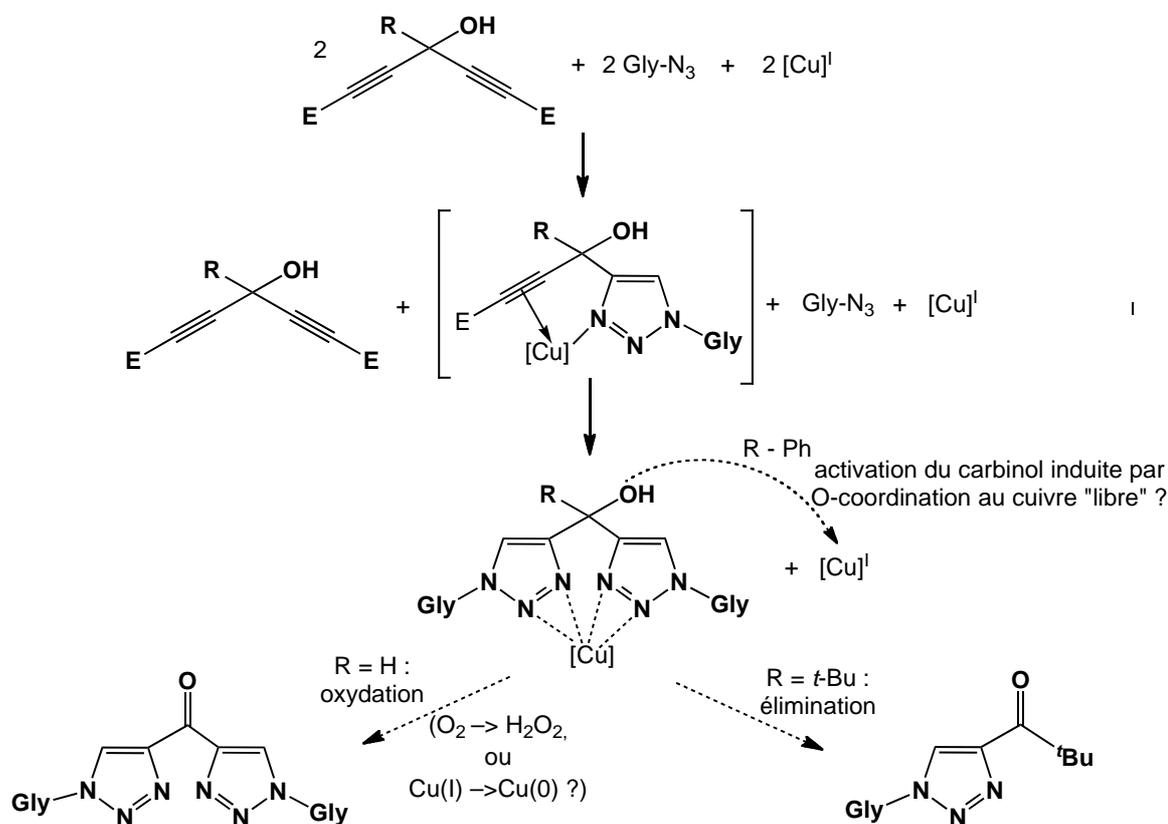
et **III.6** (Schéma 31). Après purification partielle sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole), des mélanges d'ATAC et BTAC **III.38-III.41** ont été isolés avec des rendements globaux d'environ 60 %, et des proportions respectives d'environ 20 % et 80 % (d'après les spectres RMN  $^1\text{H}$ ). Dans le cas du substrat DAC encombré **III.4** ( $R = t\text{-Bu}$ ), les *tert*-butyltriazolylcétones **III.38'** et **III.40'**, résultant d'une élimination d'un substituant triazolyle (ou de sa triple liaison précurseur dans **III.4**), ont aussi été observées.



**Schéma 31.** Essais de préparation d'ATAC tertiaires.

Du point de vue « mécanistique », la formation des composés carbonylés **III.36** et **III.37** à partir du DAC secondaire **III.2** (Schéma 30) indique qu'une deuxième cycloaddition d'azote (avec l'adduit ATAC primaire non-observé) est plus rapide que la première. Ce résultat pourrait s'expliquer en invoquant l'oxydation rapide du carbinol après la première cycloaddition, l'électrophilie et donc la dipolarophilie de la triple liaison restante s'en trouvant alors augmentée. Une autre explication serait que le premier cycle triazole formé se coordonnerait à un atome de cuivre qui, à proximité de la triple liaison encore intacte, initierait instantanément la seconde cycloaddition. Dans le produit final, les deux noyaux triazoles vicinaux agiraient donc dans un ligand chélatant du cuivre (en général, le milieu réactionnel est ici de couleur verte, possiblement caractéristique du complexe correspondant). Dans les réactions de DAC avec deux équivalents d'azoture (voir paragraphe **III.4.1.1**), la quantité de cuivre introduite est de un équivalent par DAC, soit 0,5 équivalent par triple liaison. Cette même quantité de cuivre a été utilisée dans les réactions des mêmes DAC avec un seul équivalent d'azoture : en fin de transformation, un équivalent de cuivre est donc en principe

coordiné par la moitié de BTAC formé, l'autre équivalent étant donc *a priori* disponible pour interagir avec d'autres fonctions ou d'autres espèces (Schéma 32). Il est donc proposé que ce sel de cuivre favorise des réactions secondaires conduisant à des composés cétoniques, comme par exemple l'oxydation du carbinol non-substitué ( $R = H$ , Schéma 30), ou l'élimination formelle d'un des deux substituants triazolyles formés dans le cas d'un centre carbinol encombré ( $R = t\text{-Bu}$ , conduisant aux cétones **III.38'** et **III.40'**, Schéma 31). De façon *a priori* concordante, à partir du DAC benzylique **III.6** ( $R = Ph$ ) aucun produit carbonylé n'est observé (Schéma 31), et la fraction chromatographique isolée est interprétée, sur la base de son spectre RMN  $^1H$  (Tableau 2), comme un mélange 70/30 d'ATAC majoritaire ( $\delta_{Ha} = 7.75$  ppm), et de BTAC minoritaire ( $\delta_{Ha} \approx \delta_{Hb} = 7.54$  ppm).



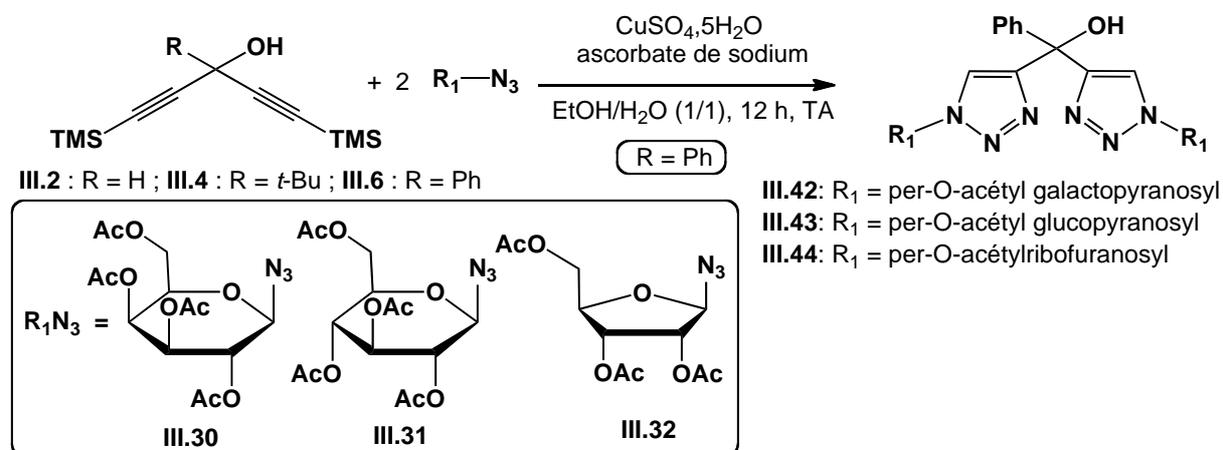
**Schéma 32.** Hypothèse de mécanisme permettant d'expliquer la formation des produits carbonylés **III.36** et **III.37** (voir Schémas 30 et 31, et texte).

### III.4.2. Réactivité de DAC avec des azotures de glycosyles anomériques

En vue d'une éventuelle stéréo-discrimination au niveau d'un centre carbinol chiral ou prochiral de DAC symétriques ou asymétriques, la fonction azoture a été directement placée sur un carbone asymétrique du sucre, le carbone anomérique étant le choix naturel.

#### III.4.2.1. Essais de synthèse de BTAC à partir de DAC symétriques et deux équivalents d'azotures de glycosyles anomériques

L'action de deux équivalents d'azoture de glycosyle anomérique **III.30**, **III.31**, **III.32** sur les DAC symétriques a été étudiée dans les conditions classiques de CuAAC (Schéma 33).



**Schéma 33.** Synthèse de BTAC avec avec deux équivalents d'azotures de glycosyles anomériques sur DAC symétriques.

Dans le cas du substrat DAC secondaire **III.2** (R = H), aucun produit ATAC ou BTAC n'a pu être isolé. Cela peut être attribué à la fragilité du carbinol vis-à-vis de l'oxydation par exemple (voir paragraphe précédent, Schéma 32). De même dans le cas du substrat DAC encombré **III.4** (R = *t*-Bu) aucune réaction n'est observée. Ce comportement est *a priori* attribuable à l'encombrement stérique des azotures anomériques en comparaison des azotures primaires plus dégagés et donc plus sélectivement réactifs (voir paragraphe 4.1.1). Cependant, le substrat DAC benzylique **III.3** (R = Ph) réagit avec les différents azotures anomériques pour conduire aux BTAC attendus avec des rendements appréciables : la structure des produits **III.42**, **III.43** et **III.44** a été confirmée par SM et par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, en particulier par des couples de signaux RMN <sup>1</sup>H entre 7.70 et 7.95 ppm, caractéristiques des deux protons triazoliques chimiquement non-équivalents.

### III.4.2.2. Essais de synthèse d'ATAC à partir de DAC symétriques et un équivalent d'azotures de glycosyles anomériques

Dans la perspective de la synthèse d'ATAC par mono-CuAAC d'azotures avec les même DAC symétriques **III.2**, **III.4**, **III.6**, on peut en principe envisager une énantio-sélection d'une des deux triples liaisons énantiotopes des DAC de départ. Les réactions de ces diynes avec un seul équivalent des azotures de glycosyles anomériques **III.30**, **III.31**, **III.32** ont été conduites dans les mêmes conditions que précédemment avec deux équivalents (CuSO<sub>4</sub>, 5H<sub>2</sub>O + ascorbate de sodium dans un mélange d'eau- éthanol pendant 12 heures à température ambiante). Avec un seul équivalent d'azoture, les DAC **III.2** (R = H) et **III.4** (R = *t*-Bu) se comportent avec la même absence de réactivité/sélectivité qu'avec deux équivalents des mêmes azotures (paragraphe III.4.2.1 ci-dessus). Partant du DAC benzylique **III.3** (R = Ph), un seul équivalent des azotures **III.30**, **III.31**, **III.32** conduit aux mêmes BTAC **III.42**, **III.43**, **III.44** (Schéma 33) en mélange avec les ATAC correspondants partiellement caractérisés dans le brut réactionnel ; mais comme dans le cas des azotures primaires, aucune énantio-sélection n'a été observée dans ces derniers, *a priori* générés sous forme de mélanges d'épimères. Des ATAC chiraux ont donc été visés par désymétrisation du substrat DAC : les résultats sont décrits ci-après.

### III.4.2.3. Synthèse d'ATAC à partir de DAC dissymétriques et d'azotures de glycosyles anomériques

#### a) CuAAC d'un substrat DAC dissymétrique à chaîne alkyle lipidique

La CuAAC des azotures de glycosyles anomériques **III.30**, **III.31**, **III.32** avec le DAC dissymétrique **III.11** a été réalisée dans les conditions classiques (Schéma 34).

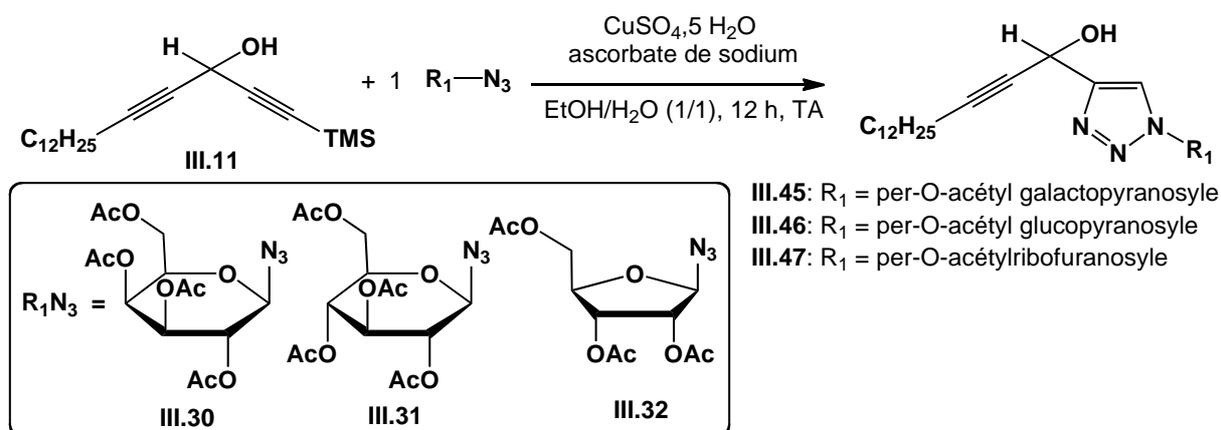


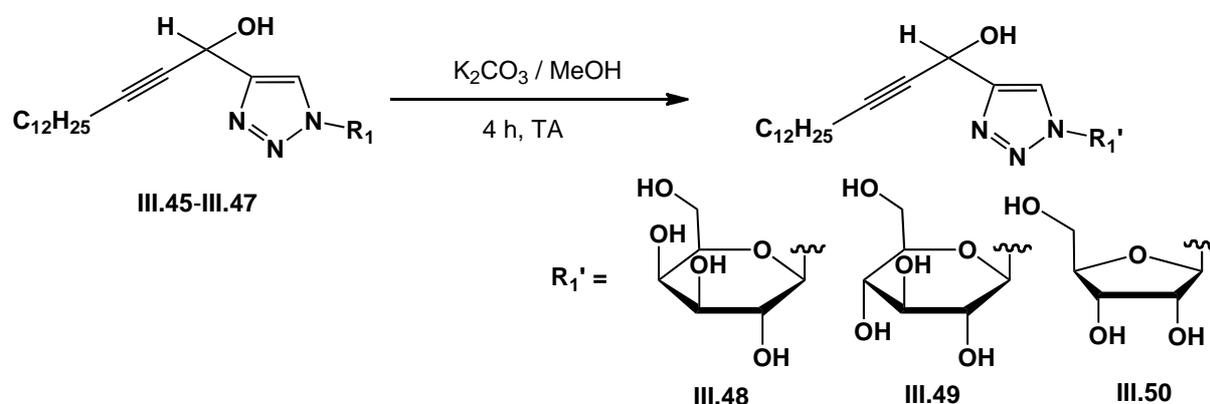
Schéma 34. CuAAC d'un DAC dissymétrique avec des azotures de glycosyles anomériques (voir Tableau 3).

Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole), les cycloadduits **III.45-III.47** obtenus ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles. Il est à noter que ces ATAC sont obtenus sous forme de mélange d'épimères énantiopurs, dont les caractéristiques RMN <sup>1</sup>H sont dégénérées du fait de l'éloignement des centres asymétriques carbinol et anomérique (Tableau 3).

Azoture anomérique (glycosyle)	ATAC	Rendement (%)	$\delta_{\text{H triazolique}}$ (ppm)
<b>III.30</b> (galactosyle)	<b>III.45</b>	92	7.85
<b>III.31</b> (glucosyle)	<b>III.46</b>	80	7.84
<b>III.32</b> (ribosyle)	<b>III.47</b>	85	7.83

**Tableau 3.** Détails des résultats de synthèse d'ATAC à partir du DAC **III.11** (Schéma 34).

Plusieurs méthodes d'hydrolyse de groupements O-acétyles de glucides ainsi protégés sont envisageables. Les ATAC **III.45-III.47** ont ici été désacétylés en s'inspirant de la méthode de trans-estérification de Zenlén (MeONa/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),<sup>8</sup> et en utilisant un milieu basique de carbonate de potassium dans le méthanol à température ambiante (Schéma 35).



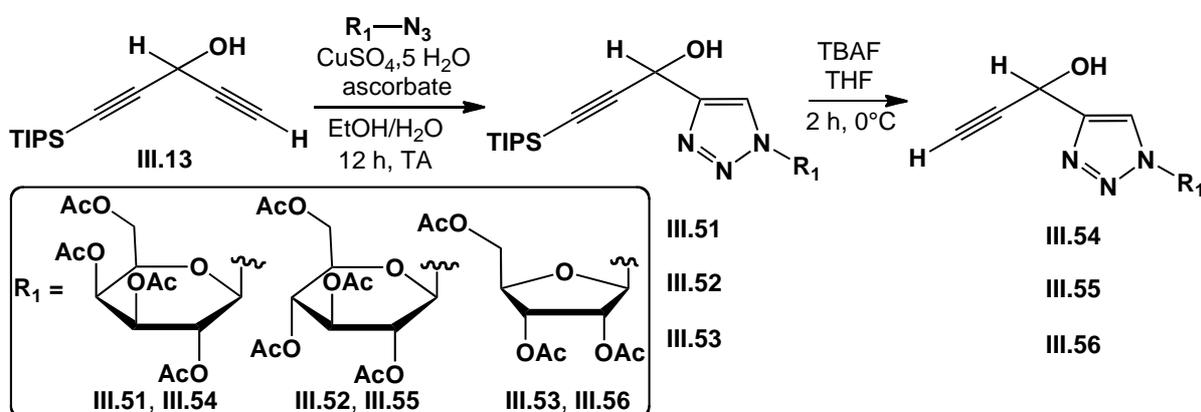
**Schéma 35.** Déprotection des substituants glycosyles des ATAC **III.45-III.47** (Schéma 34).

Après chromatographie, les produits **III.48-III.50** ont été isolés avec des rendements allant de 60 % à 80 %. Leurs spectres RMN <sup>1</sup>H montrent la disparition des singulets correspondant aux CH<sub>3</sub> des groupements acétyles et le blindage des signaux des carbinols CHOH de la partie glycosyle. En RMN <sup>13</sup>C, on observe ainsi la disparition des signaux relatifs aux carbonyles des groupements acétyles.

## b) CuAAC d'un substrat DAC dissymétrique à substituant TIPS

La réactivité CuAAC du dipolarophile modèle **III.13** (voir paragraphe **III.2.1.2**, Schéma 12) avec un azoture simple est décrite au paragraphe (c) suivant.

Partant de ce DAC dissymétriquement disilylé, les ATAC monosilylés **III.51**, **III.52** et **III.53** ont été obtenus par CuAAC avec les azotures de glycosyles anomériques **III.30**, **III.31** et **III.32** dans les conditions déjà utilisées (Schéma 36). Ces produits, obtenus sous forme de mélange d'épimères, ont été ensuite désilylés par traitement avec du fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) pour conduire respectivement aux composés ATAC à fonction alcyne terminale **III.54**, **III.55** et **III.56** (Schéma 36).



**Schéma 36.** CuAAC du DAC dissymétrique **III.13** avec les azotures de glycosyles anomériques **III.30**, **III.31** et **III.32**.

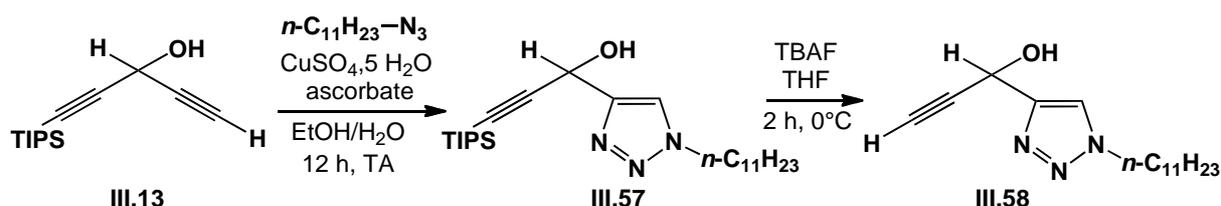
Les six composés ATAC **III.51-III.56** ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice (élution par EtOAc/éther de pétrole), puis caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles SMIC, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C (Tableau 4).

Azoture anomérique (glycosyle)	ATAC silylé	Rdt (%)	$\delta_H$ triazole (ppm)	ATAC désilylé	Rdt (%)	$\delta_H$ triazole (ppm)	$\delta_H$ alcyne (ppm)
<b>III.30</b> (galactosyle)	<b>III.51</b>	75	7.89	<b>III.54</b>	78	7.94	2.65
<b>III.31</b> (glucosyle)	<b>III.52</b>	93	7.84	<b>III.55</b>	70	7.92	2.23
<b>III.32</b> (ribosyle)	<b>III.53</b>	70	7.80	<b>III.56</b>	80	7.94	2.68

**Tableau 4.** Détails des résultats de synthèse d'ATAC à partir du DAC **III.13** (Schéma 36).

### c) CuAAC modèle de substrats DAC dissymétrique et azoture d'alkyle simples

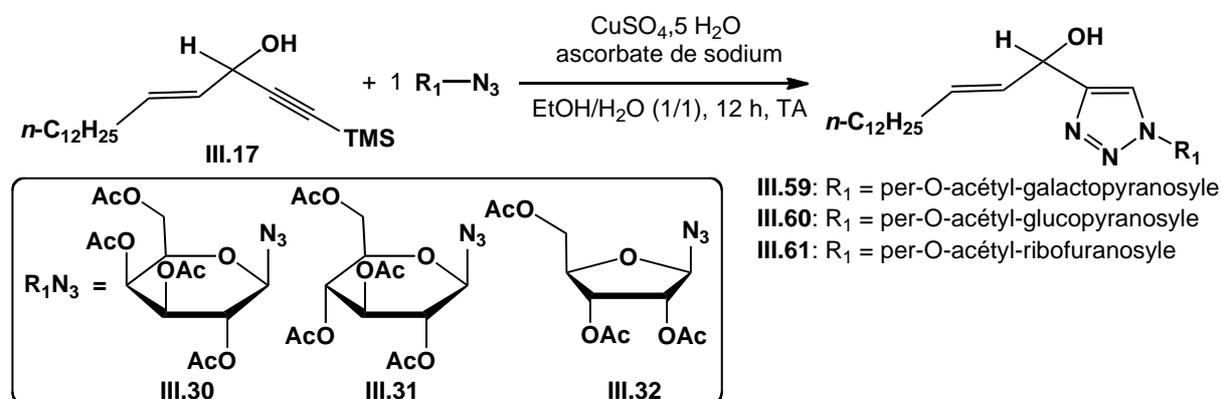
La réactivité du DAC dissymétriquement disilylé **III.13**, dont la réactivité avec des azotures de glycosyles est décrite ci-dessus, a aussi été testée avec un azoture non glycosylé, le plus simple imaginable, à savoir le 1-azidododécane **III.33** (voir paragraphe **III.3.1.3.c**, **Schéma 23**). Dans les conditions utilisées par ailleurs, la CuAAC de **III.13** et **III.33** a conduit à l'ATAC silylé **III.57**, qui a ensuite été traité par le TBAF pour donner l'ATAC acétylénique terminal modèle chiral **III.58** avec un rendement de 87 % sous forme racémique (Schéma 37).



**Schéma 37.** Préparation d'un ATAC acétylénique modèle non glycosylé, à chaîne lipidique.

### III.4.3. Réactivité d'un AAC avec des azotures de glycosyles anomériques

Dans les « conditions clic » classiques, la réaction de Huisgen de l'AAC à chaîne lipidique **III.17** (voir paragraphe III.2.2, Schéma 13) avec des azotures doit donner naissance à une nouvelle famille d'ATAC, à savoir des *alcényl*triazolylcarbinols, qui reçoivent l'acronyme ATAC(e) pour les distinguer des *alcynyl*triazolylcarbinols décrits plus haut (« ATAC » = ATAC(y)). Avec les azotures de glycosyles anomériques **III.30**, **III.31** et **III.32**, les ATAC(e) **III.59-III.61** ont été obtenus avec des rendements élevés (Schéma 38). Bien qu'ils soient produits sous forme de mélange d'épimères (énantiopurs), les caractéristiques CCM et RMN de ces derniers sont quasi-dégénérées (Tableau 5).

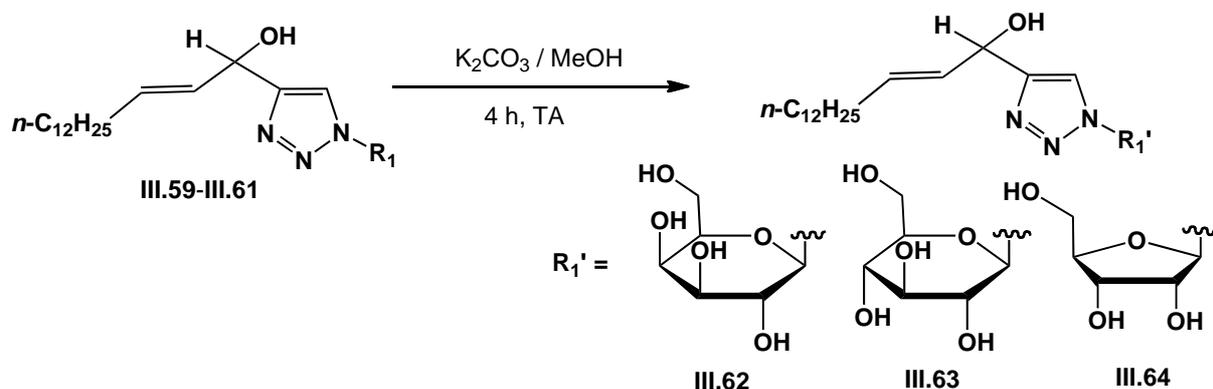


**Schéma 38.** Préparation d'ATC(e) par réaction clic d'un AAC avec des azotures de glycosyles anomériques (voir Tableau 5).

Azoture anomérique (glycosyle)	ATAC(e) peracétylé	Rdt (%)	$\delta_{\text{H triazole}}$ (ppm)	ATAC(e) à glycosyle déprotégé	Rdt (%)	$\delta_{\text{H triazole}}$ (ppm)
<b>III.30</b> (galactosyle)	<b>III.59</b>	96	7.69	<b>III.62</b>	70	8.01
<b>III.31</b> (glucosyle)	<b>III.60</b>	77	7.68	<b>III.63</b>	75	7.83
<b>III.32</b> (ribosyle)	<b>III.61</b>	74	7.63	<b>III.64</b>	65	7.86

**Tableau 5.** Détails des résultats de synthèse d'ATAC(e) à partir du DAC **III.17** (Schéma 38).

Les ATAC(e) **III.59-III.61** ont ensuite été transestérifiés dans le méthanol en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (Schéma 39). Les ATAC(e) désacétylés **III.62-III.64** ont été ainsi isolés avec des rendements appréciables après purification par chromatographie. Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec les structures attendues (Tableau 5).



**Schéma 39.** Désacétylation des glycosyles des ATAC(e) **III.59-III.61** (Schéma 38).

### III.5. Conclusion

Les résultats présentés ici inaugurent de nouvelles séries de molécules de types BTAC, ATAC(y) et ATAC(e), la majorité d'entre elles étant *N*-glycosylées par des motifs ribose, galactose ou glucose. A cette occasion, les conditions de chimie clic pour la réaction de Huisgen ont été démontrées compatible avec des substrats hautement fonctionnels de types DAC et AAC. Le caractère « pharmacophore hybride intime » (fusion des fonctions alcényl- et triazolyl-carbinols) des BTAC et ATAC glyco-conjugués obtenus doit maintenant être évalué. Les résultats préliminaires sont décrits au Chapitre IV. D'autres perspectives, telles que la synthèse stéréosélective de ces molécules, restent ouvertes et méritent d'être étudiées.

### III.6. Références bibliographiques

---

- <sup>1</sup> M. Journet, D. Cai, L. M. Di Michele, R. D. Larsen, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6427-6428.
- <sup>2</sup> I. Marhraoui, D. EL ARFAOUI, E. M. El Hadrami, A. Ben-Tama, M. El Asri., *Phys. Chem. News*, **2010**, 54, 131-136.
- <sup>3</sup> I. Marhraoui, E. M. El Hadrami, A. Ben-Tama, M. El Asri., *J. Mar. Chem. Heterocycl.*, **2010**, 9, 59-67.
- <sup>4</sup> P. A. Levene, E. T. Stiller, *J. Biol. Chem.*, **1934**, 104, 299-306.
- <sup>5</sup> J. Nelson, K. L. Carraway, *J. Heterocycl. Chem.*, **1966**, 3, 485-489.
- <sup>6</sup> R. Behrend, H. Osten, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1905**, 343, 133-151.
- <sup>7</sup> M. L. Wolfrom, A. Thompson, *Method. Carbohydr. Chem.*, **1963**, 211-215.
- <sup>8</sup> G. Zemplén, E. Pacsu., *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **1929**, 62, 1613-1614.



## **Chapitre IV**

### **Evaluations biologiques de 1*H*-1,2,3-triazolylcarbinols *N*-glycosylés**



## IV.1. Introduction

L'évaluation de l'activité biologique de composés à fonction 1*H*-1,2,3-triazolylcarbinols (ATAC et BTAC) *N*-glycosylés décrits au Chapitre III a été envisagée pour trois types de propriétés : inhibition d' $\alpha$ -glucosidases, inhibition de sphingosine kinases, et cytotoxicité sur les cellules tumorales.

## IV.2. Cytotoxicité anti-tumorale

### IV.2.1. Contexte et inspiration

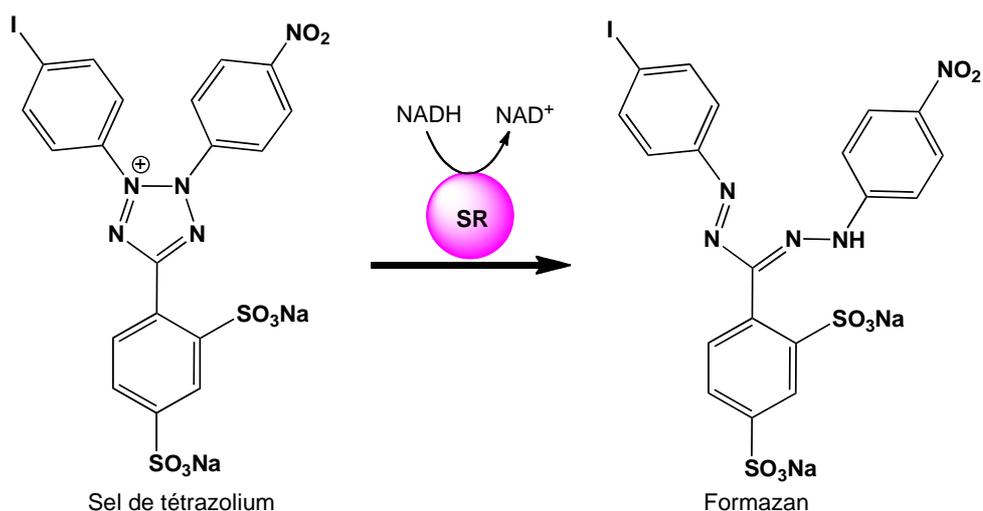
Comme détaillé au Chapitre I, les activités anti-tumorales *in vitro* des pétrosiacétylènes, molécules naturelles extraites d'éponges marines du genre *Petrosia sp.*, connues depuis 30 ans,<sup>1</sup> suscitent un intérêt croissant, tant de la part des chimistes médicaux, que des chimistes de synthèse totale.<sup>2</sup> L'activité des pétrosiacétylènes peut cependant être analysée en termes d'unités pharmacophores : c'est ainsi que l'activité de ces molécules peut être attribuée à la présence simultanée d'une chaîne lipidique linéaire, insaturée ou non, et d'un motif alcynylcarbinol (ou alcool propargylique)  $\alpha$ -fonctionnalisé par une autre instauration, simple (AAC), ou double (DAC). Dans le contexte présenté en fin du Chapitre 1 (paragraphe I.5), afin de dégager des tendances de relations structure-activité, une série homogène de carbinols modèles a été conçue par variation de trois paramètres structuraux, à longueur constante C<sub>2</sub> de l'un des substituants du centre carbinol :

- 1) nature des insaturations en  $\alpha$  du carbinol (RCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, RCH=CH-, RC $\equiv$ C-) ;
- 2) configuration absolue (*R/S*) du centre carbinol asymétrique ;
- 3) longueur de la chaîne lipidique de l'un des substituants.

En se restreignant aux carbinols secondaires, une étude systématique a été entreprise, en parallèle des travaux présentés dans ce mémoire, par Mlle. Dounia El Arfaoui, doctorante de 2010 à 2013, avec qui une collaboration a été naturellement entretenue en raison des analogies des structures étudiées. Pour notre part nous avons étendu l'étude aux cas d'AAC et de DACe particuliers, où la double liaison externe (CH<sub>2</sub>=CH-) est engagée dans un cycle triazole *N*-glycosylé, et où le centre carbinol est éventuellement tertiaire (à substituants H, Ph, *t*-Bu), mais racémique ici.

## IV.2.2. Méthodologie de mesure de cytotoxicité

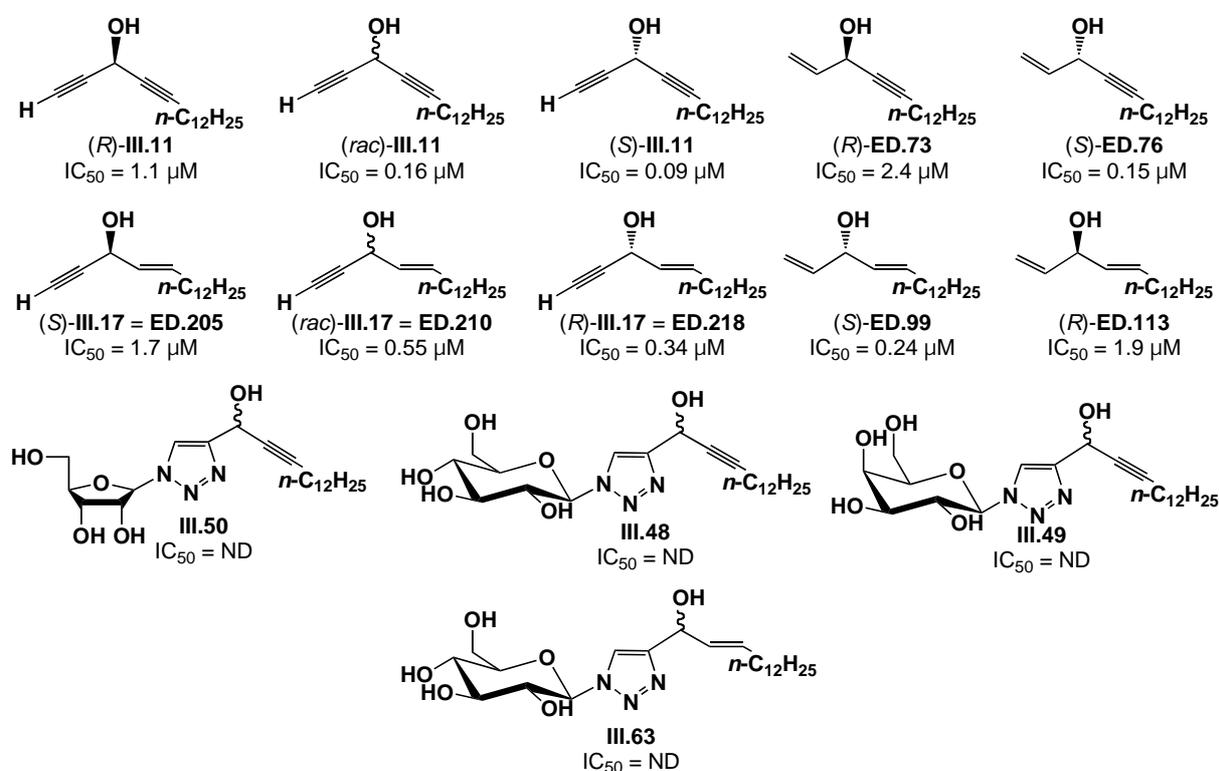
Le caractère cytoxique d'un composé sur une lignée cellulaire est évalué par la concentration de ce dernier induisant une survie cellulaire de 50 % ( $IC_{50}$  en  $\mu M$ ). Les valeurs d' $IC_{50}$  ont ici été mesurées *in vitro* sur la lignée cancéreuse humaine HCT116 (cancer colorectal) par la techniques WST-1. Ces tests ont été réalisés par le Dr. Valérie Lobjois de l'Institut des Technologies Avancées en sciences du Vivant (ITAV) à Toulouse. La prolifération cellulaire a donc été déterminée en utilisant le réactif WST-1 selon les instructions du fabricant (Roche). Le principe du test est fondé sur la transformation par les cellules métaboliquement actives d'un sel de tétrazolium en formazan, de coloration jaune (Schéma 1). Cette réduction mitochondriale par différentes enzymes nécessite la présence de co-facteurs (NADH et NADPH principalement) et permet d'évaluer la viabilité des cellules (lignée HCT116). Les cristaux de formazan sont ensuite solubilisés dans le DMSO, et l'absorbance de la solution colorée obtenue est quantifiée par spectrophotométrie. En pratique, les cellules sontensemencées dans des boîtes de 96 puits à une densité de 3000 cellules par puits, puis soumis aux divers traitements avec des concentrations variant de 10 nM à 50  $\mu M$  pendant 96 heures à 37°C. A la fin de la période d'incubation, l'absorbance est mesurée à 450 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques. La valeur obtenue est directement proportionnelle au nombre de cellules présentes dans le puits.



**Schéma 1.** Principe du test WST-1 : ouverture réductrice du tétrazolium WST-1 (4-[3-(4-iodophényl)-2-(4-nitrophényl)-2H-5-tétrazolio]-1,3-benzène disulfonate) en formazan. SR = système mitochondrial tétrazoliumsuccinate réductase.

### IV.2.3. Résultats de cytotoxicité d'ATAC et autres alcynylcarbinols

Les résultats de cytotoxicité sur les lignées HCT116 sont présentés dans le Schéma 2.



**Schéma 2.** Valeurs d' $IC_{50}$  (méthode WST-1) sur lignées de cellules tumorales HCT116 d'une sélection de DAC, AAC et ATAC décrits au Chapitre III, et comparaison avec des échantillons décrits dans la thèse de Mlle Dounia El Arfaoui (voir paragraphe I.5)

Dans la série étudiée par Mlle. D. El Arfaoui, les trois paramètres jouent un rôle déterminant sur la cytotoxicité. En particulier, les composés à triple liaison interne sont deux à quatre fois plus actifs que les composés à double liaison interne, et les composés de configuration absolue du carbinol secondaire de type « configuration saturée » (*S*) (OH "devant" sur le Schéma 2) sont environ 10 fois plus actifs que leurs énantiomères (*R*). Cet « effet de chiralité » démontre que la cytotoxicité n'est pas dûe à un seul « effet lipidique » censé être non sélectif des cellules. L'effet de longueur de chaîne s'est aussi avéré très sensible ( $C_{12}H_{25} \gg C_{15}H_{31}$ ).

Les quatre dérivés triazoliques testés (**III.48**, **III.49**, **III.50** et **III.63**) se sont avérés totalement inactifs sur cellules HCT116, même à forte concentration. En comparaison des analogues non-triazoliques les plus proches, **ED.73**, **ED.76**, **ED.99** et **ED.113**, l'immersion de

la double liaison externe dans un noyau *N*-glycosyl-triazole a pour effet d'annihiler toute activité. Il n'est pas ici possible de déterminer si cet effet est dû à la perte du caractère hydrocarbure, ou bien plus spécifiquement à l'acquisition du caractère « triazolique » ou du caractère « *N*-glyco-conjugué ». Pour en savoir plus, il faudrait préparer les analogues triazoliques non-glycosylés, ce qui pourra être envisagé dans le futur.

Les structures **ED.210**, **ED.205** et **ED.218** correspondant au pharmacophore naturel des pétrosiacétylène (à la configuration près), il apparaît naturel de considérer le motif AAC à triple liaison externe dans des dérivés ATAC : les tests sur les structures correspondantes **III.54-III.56** et **III.58** à chaîne glycosyle et dodécyle, respectivement, sont prévus.

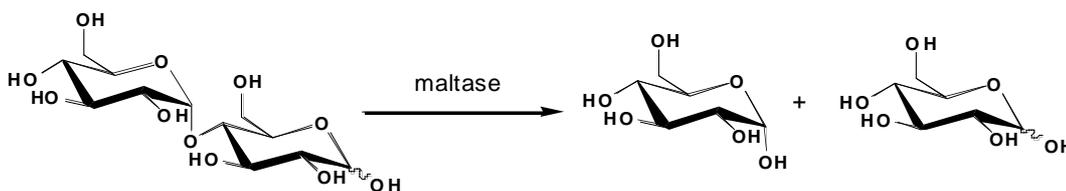
### IV.3. Inhibition de glycosidases

Des mises au point sur les glycosidases, leurs inhibiteurs et leurs applications sont régulièrement publiées. Un résumé de l'état de l'art particulièrement bien présenté dans la thèse du Dr. Delphine Baumann, soutenue en 2007, est proposé ci-après.<sup>3</sup>

#### IV.3.1. Mise au point bibliographique sur les glycosidases (thèse D. Baumann)

##### IV.3.1.1. Généralités sur les glycosidases

Les glycosidases sont des enzymes catalysant l'hydrolyse sélective de la liaison glycosidique de polysaccharides et de glycoconjugués, assurant par exemple la rupture de la liaison entre deux unités d'un disaccharide (Schéma 3).



**Schéma 3.** Exemple de la glycolyse du maltose (disaccharide à base de glucose).

Les glycosidases sont spécifiques de l'unité glucidique de sa série *D* ou *L*, de sa forme furanique ou pyranique, et de la configuration de la liaison glycosidique  $\alpha$  ou  $\beta$ , mais ne sont pas spécifiques de la nature de la partie aglycone du substrat. Ainsi, les  $\alpha$ -(*D*)-glucosidases hydrolysent les  $\alpha$ -(*D*)-glucosides, les  $\beta$ -(*D*)-galactosidases hydrolysent les  $\beta$ -(*D*)-galactosides. Dans chaque groupe, il existe des variations de propriétés selon l'origine de l'enzyme.<sup>4</sup> On

distingue également, « les exoglycosidases » et « les endoglycosidases », qui hydrolysent respectivement les liaisons glycosidiques terminales et internes d'une chaîne oligosaccharidique. Selon la nomenclature de l'Union Internationale de Biochimie et de Biologie Moléculaire (IUBMB) basée sur la spécificité du substrat, les glycosidases sont des enzymes « EC 3.2.1 », où le chiffre 3 correspond aux hydrolases, le chiffre 2 aux glycosidases, et le chiffre 1 aux *O*- et *S*-glycosidases. Une autre classification basée sur les séquences d'acides aminés,<sup>5</sup> contient près de 200 familles de glycosidases, glycosyltransférases, polysaccharides lyases, et carbohydate estérases.<sup>6</sup>

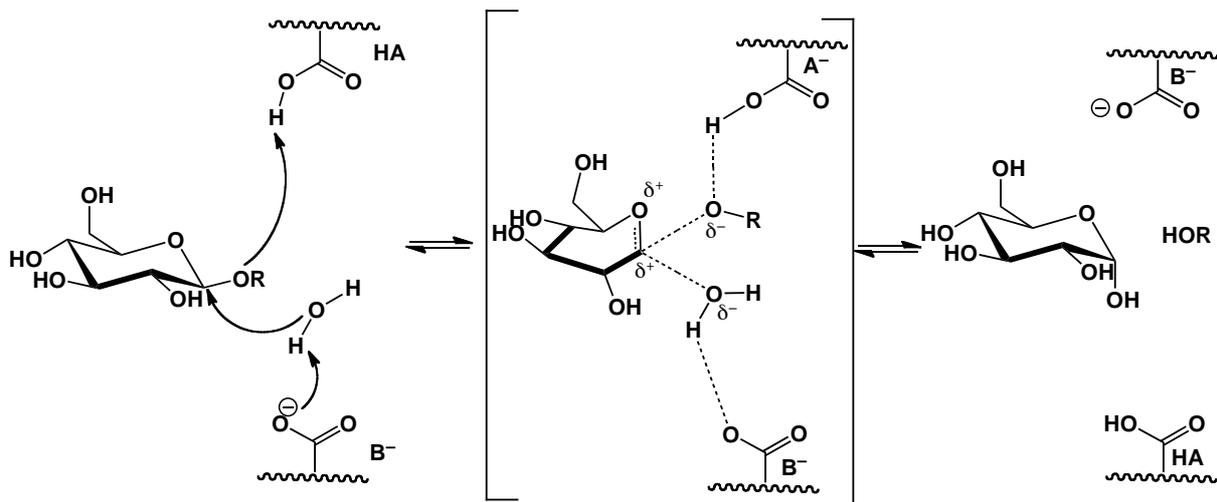
#### **IV.3.1.2. Le rôle et mécanismes d'action des glycosidases**

Les glycosidases sont essentielles à la vie cellulaire. Elles sont exploitées en biotechnologies, dans l'industrie alimentaire (maturation des glycoprotéines, catabolisme des polysaccharides et glycoconjugués), dans la chimie du bois, et en recherche médicale. Elles sont notamment utilisées pour la synthèse d'oligosaccharides dans des conditions douces.

Dans l'organisme humain, les glycosidases agissent selon deux mécanismes catalytiques, proposés en 1953 :<sup>7</sup> l'hydrolyse de la liaison glycosidique peut en effet procéder soit avec rétention, soit avec inversion de la configuration du carbone anomérique du substrat. Ces mécanismes mettent en jeu deux groupements carboxyliques provenant de résidus glutamate ou aspartate du site actif de l'enzyme dont les rôles diffèrent dans les deux cas. Ils sont illustrés ci-après pour des liaisons osidiques à des résidus OR dits « aglycones ».

##### **IV.3.1.2.1. Mécanisme de glycolyse avec inversion de configuration<sup>8</sup>**

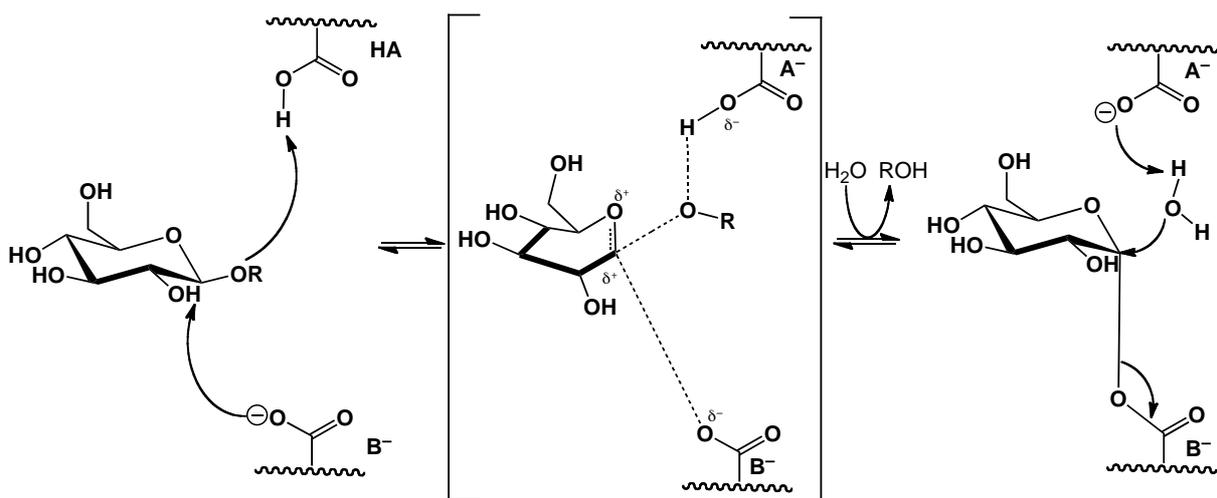
C'est le mécanisme le moins répandu. Il s'agit d'une substitution nucléophile concertée : l'un des groupements carboxyliques (HA) assiste le départ de la partie aglycone par catalyse acide, tandis que l'autre, sous forme de carboxylate (B<sup>-</sup>), déprotone l'eau attaquant le carbone anomérique, l'état de transition étant voisin d'un cation oxocarbénium (Schéma 4). Dans ce type de glycosidase, les deux groupements carboxyliques sont donc suffisamment éloignés (10,5 Å en moyenne) pour permettre cette double activation.<sup>9,10</sup>



**Schéma 4.** Mécanisme de glycolyse enzymatique avec inversion de configuration.

#### IV.3.1.2.2. Mécanisme de glycolyse avec rétention de configuration<sup>8</sup>

La rétention de configuration est ici la conséquence de deux inversions successives et implique un intermédiaire covalent glycosyl-enzyme (Schéma 5). Le site actif de l'enzyme comporte ici encore deux groupements carboxyliques, l'un agissant comme donneur de proton (HA), l'autre comme nucléophile ( $B^-$ ). La partie aglycone sort alors du site actif et est remplacée par une molécule d'eau selon un processus inverse. Dans ce type de glycosidase, les deux groupements carboxyliques sont donc assez proches (5 Å en moyenne).<sup>6, 7, 11</sup>



**Schéma 5.** Mécanisme de glycolyse enzymatique avec rétention de configuration.

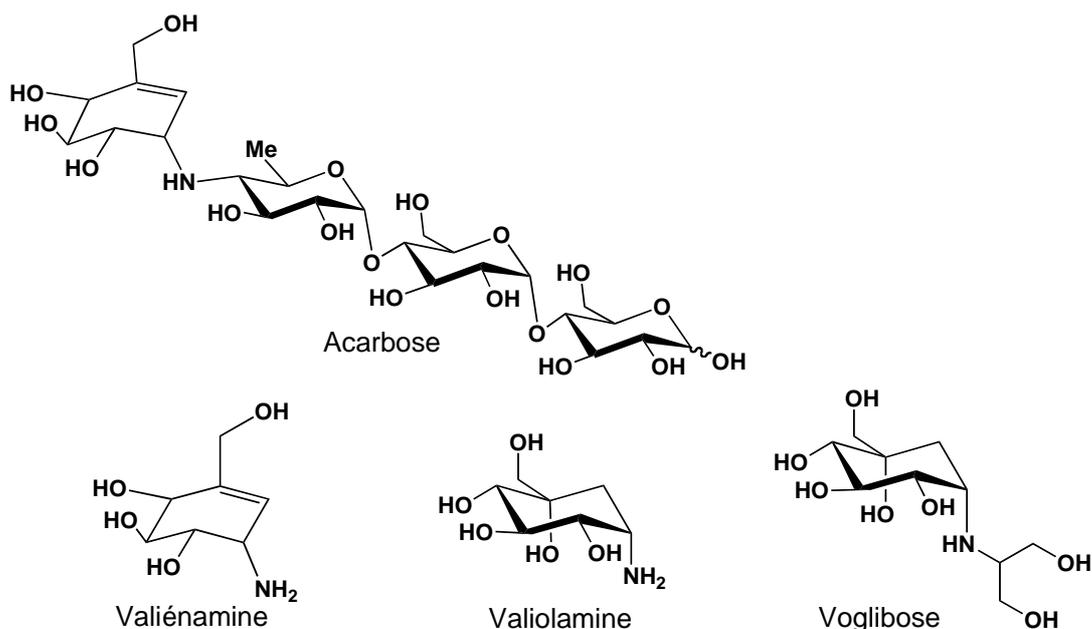
### IV.3.1.3. Classes chimiques d'inhibiteurs de glycosidases

Les inhibiteurs enzymatiques (compétitifs, incompétitifs, ou non-compétitifs) sont utilisés aussi bien en agrochimie,<sup>12</sup> que dans certaines thérapies,<sup>13</sup> de type antiviral (notamment contre le VIH), antimétastatique (traitement de cancers), antibactérien, immunostimulant, antihyperglycémiant (traitement de diabète), ou pour le traitement de l'obésité. Afin de diminuer la glycémie des patients diabétiques, il est en effet souhaitable de limiter l'absorption intestinale des sucres, qui opère *via* deux types de transporteurs : des transporteurs couplés au sodium nécessitant de l'énergie pour le glucose et le mannose, des transporteurs facilitant simplement la diffusion à travers l'épithélium pour le fructose et le fucose. En tout état de cause, seuls les monosaccharides peuvent franchir cet épithélium après glycolyse préalable des sucres alimentaires. En inhibant les glycosidases catalysant cette transformation, on agit donc sur le taux de sucre sanguin. Un classement des inhibiteurs compétitifs réversibles basiques et isostères du substrat, des glycosidases a été proposé en 1990.<sup>14</sup>

#### V.3.1.3.1. Aminocyclitols polyhydroxylés

Ces analogues de sucre possèdent un atome d'azote exocyclique protoné à pH physiologique. L'acarbose, est un pseudo-tétrasaccharide composé d'une unité aminocyclitol insaturée liée à un aminodidésoxyglucose, lui-même lié à un résidu maltose (Schéma 6). C'est un puissant inhibiteur d' $\alpha$ -glucosidases intestinales,<sup>15</sup> commercialisé sous le nom de Glucor<sup>®</sup> ou Glucobay<sup>®</sup> par la société Bayer pour le traitement du diabète de type II. L'activité de l'acarbose est liée à son analogie structurale avec l'état de transition de la glycolyse (distorsion du cycle par la double liaison, mime de l'oxygène exocyclique O( $\delta^+$ ) par un NH<sup>+</sup>).

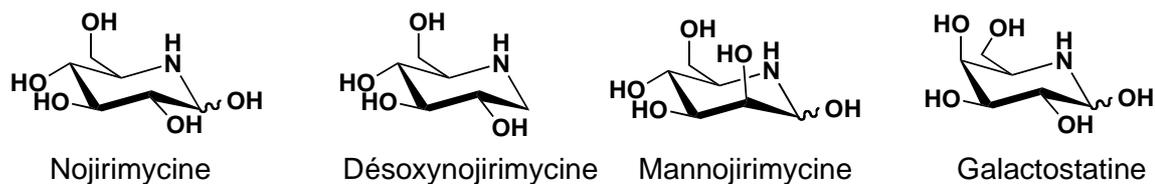
La valiénamine isolée lors de la fermentation de microorganismes, et surtout la valiolamine sont aussi des inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidases intestinales (Schéma 6).<sup>16</sup> Au vu de ces résultats, Horii et *coll.* ont synthétisé des analogues *N*-substitués de la valiolamine,<sup>17</sup> dont le voglibose, un des plus puissants inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidases vendu en Asie sous le nom de Basen<sup>®</sup> par Takeda pour le traitement du diabète de type II.



**Schéma 6.** Aminocyclitols polyhydroxylés naturels, inhibiteurs de glycosidases.

#### IV.3.1.3.2. Pipéridines polyhydroxylées

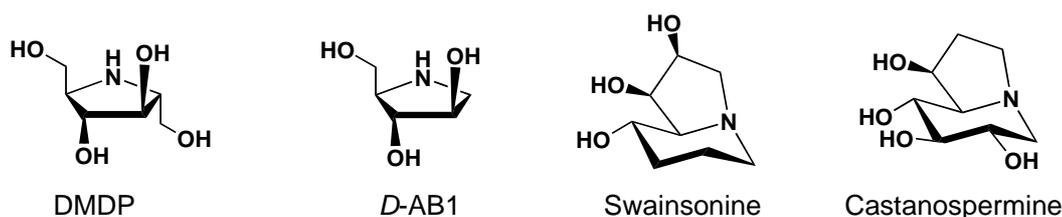
Les pipéridines polyhydroxylées, ou encore « iminosucres » ou « azasucres », sont des analogues de pyranoses dont l'oxygène endocyclique est remplacé par un atome d'azote. Ils sont utilisés comme inhibiteurs de glycosidases dans le traitement du diabète, contre les infections virales (dont le VIH), et contre le cancer. Le premier azasucré découvert a été la nojirimycine, analogue azoté du (*D*)-glucose isolé en 1967 de *Streptomyces nojiriensis* (Schéma 7).<sup>18</sup> Cet inhibiteur d' $\alpha$ - et  $\beta$ -glucosidases a été utilisé comme antibiotique, mais son instabilité lui fait préférer son analogue réduit (sans carbone anomère), la désoxynojirimycine (DNJ) aussi isolée de cultures de *Streptomyces*. Isolées des mêmes cultures, la mannojirimycine (ou nojirimycine B) et la galactostatine agissent respectivement comme inhibiteurs d' $\alpha$ - et  $\beta$ -mannosidases,<sup>13</sup> et d' $\alpha$ - et  $\beta$ -galactosidases.<sup>19</sup>



**Schéma 7.** Iminosucres naturels, inhibiteurs de glycosidases.

### IV.3.1.3.3. Pyrrolidines polyhydroxylées et alcaloïdes indolizidiniques

Les pyrrolidines polyhydroxylées sont des analogues de furanoses. Un exemple d'inhibiteur (peu sélectif) des fructofuranosidases,  $\alpha$ -glucosidases et  $\beta$ -galactosidase, est la (2*R*,5*R*)-dihydroxyméthyl-(3*R*,4*R*)-dihydroxypyrrolidine (DMDP), isolée de lianes de *Derris elliptica* en 1976.<sup>20,21</sup> Le 1,4- didésoxy-1,4-imino-(*D*)-arabinitol (*D*-AB1), analogue du (*D*)-arabinofuranose isolé de graines de légumineuse (*Angylocalyx boutiquenus*) en 1985,<sup>22</sup> est un inhibiteur d' $\alpha$ -glucosidases plus efficace que la DMDP (Schéma 8).



**Schéma 8.** Pyrrolidines et indolizidines polyhydroxylées inhibitrices de glycosidases.

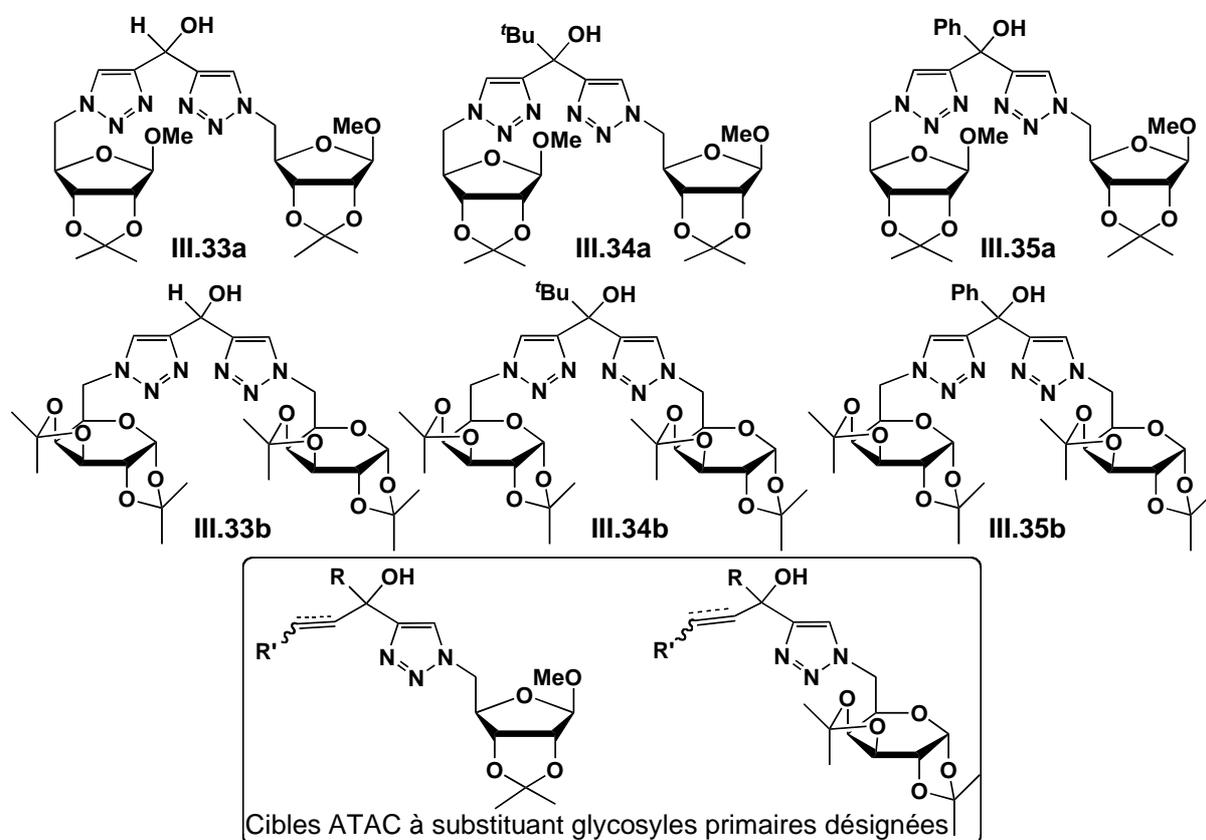
Des indolizidines polyhydroxylées, naturelles ou synthétiques, sont aussi de puissants inhibiteurs de glycosidases. Le premier alcaloïde de ce type découvert a été la swainsonine, isolée de la légumineuse *Swainsona canescens* en 1973. La swainsonine s'est aussi révélée être aussi un agent antimétastatique (anticancéreux), et un inhibiteur de l' $\alpha$ -mannosidase II située dans l'appareil de Golgi, enzyme impliquée dans la maturation des glycoprotéines.<sup>23</sup>

### IV.3.2. Essais d'inhibition de glycosidases par des BTAC

En 2010, l'équipe de S. R. Ferreira de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro au Brésil a publié un article portant sur la synthèse d'une série de 1*H*-1,2,3-triazoles conjugués en position 4 à des motifs glycosyles ((*D*)-xylose, (*D*)-galactose, (*D*)-allose, et (*D*)-ribose), et sur l'évaluation *in vitro* et *in vivo* de ces dérivés triazoliques en tant qu'inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidases.<sup>24</sup> Dans ce travail, les molécules testées ont été montrées manifester une activité hypoglycémiant chez les rats normaux, ainsi qu'une puissante inhibition des enzymes oligo-1,6-glucosidase de *Bacillus cereus* d'une part, et GH13  $\alpha$ -glucosidase de *Geobacillus sp* d'autre part. Une étude de modélisation moléculaire a également été entreprise pour fournir une justification structurale des puissances inhibitrices observées sur une maltase de levure (MAL12).



pour effectuer des tests d'inhibition de la même  $\alpha$ -glucosidase en comparaison des structures déjà étudiées. Les dérivés ribosylés **III.33a**, **III.34a**, **III.35a** et galactosylés **III.33b**, **III.34b**, **III.35b** ont ainsi été sélectionnées (Schéma 10), et des échantillons envoyés pour les tests.



**Schéma 10a.** Molécules sélectionnées pour tests de l'inhibition d' $\alpha$ -glucosidase (voir Chapitre III). En encadré, cibles futures désignées par l'analyse des résultats (voir texte).

Dans les essais effectués, les composés ont été solubilisés à 10 mM dans le DMSO, et l'inhibition a été mesurée à 500  $\mu$ M sur l' $\alpha$ -glucosidases de levure (maltase) de la référence 24 et sur  $\alpha$ -amylase pancréatique porcine. Quelque soit la molécule **III.33a-b**, **III.34a-b** ou **III.35a-b** et quelque soit l'enzyme, aucune inhibition n'a pu être détectée (résultats à 500  $\mu$ M non mesurables). Et ce, malgré l'analogie structurale avec les composés décrits par Ferreira, où même les groupements protecteurs des motifs ribosyles et galactosyles étaient identiques à ceux des BTAC testés, et où un motif carbinol en  $\alpha$  du cycle triazole était aussi éventuellement présent (Schéma 9, en haut à gauche). Cette inertie des BTAC peut être attribuée à la présence de *deux* unités triazoles. Des d'ATAC (à motif triazole unique) méritent donc d'être testés. Cependant les ATAC décrits au Chapitre 3 (**III.45-47**, **III.54-56**, **III.59-61**) portent des motifs glycosyles *anomériques* : leurs analogues à motifs glycosyles *primaires* similaires à ceux de Ferreira doivent maintenant être synthétisés (encadré du Schéma 10).

## IV.4. Inhibition de sphingosine kinases

Parmi les lipides des êtres vivants, les sphingolipides ont longtemps été considérés comme secondaires, mais au-delà de leur rôle structural, des études récentes les ont placés au centre de processus biologiques clés. Un état de l'art récent et particulièrement bien présenté dans la thèse du Dr. Yahya Salma est partiellement repris ici.<sup>25</sup>

### IV.4.1. Généralités sur les sphingolipides

Décrites pour la première fois en 1884 sous le nom de « sphingoids »,<sup>26</sup> ces molécules complexes ont finalement reçu le nom de « sphingolipides » (SLs) en référence au sphinx de la mythologie grecque. Longtemps considérés comme de simples constituants des membranes ou des intermédiaires énergétiques de processus métaboliques, les SLs sont aujourd'hui reconnus bioactifs dans des fonctions cellulaires essentielles comme la prolifération, la différenciation ou la migration cellulaire, l'angiogenèse ou l'apoptose.<sup>27</sup>

### IV.4.2. Structure des SL

Les SLs sont des composés amphiphiles avec une queue hydrophobe et une tête polaire hydrophile. Ils présentent une grande diversité sur une structure de base à 18 atomes de carbone et une fonction amino-alcool. Leur nomenclature repose sur les nombres totaux d'atomes de carbone et d'insaturations, et la nature des O- et N-substituants (Schéma 11).

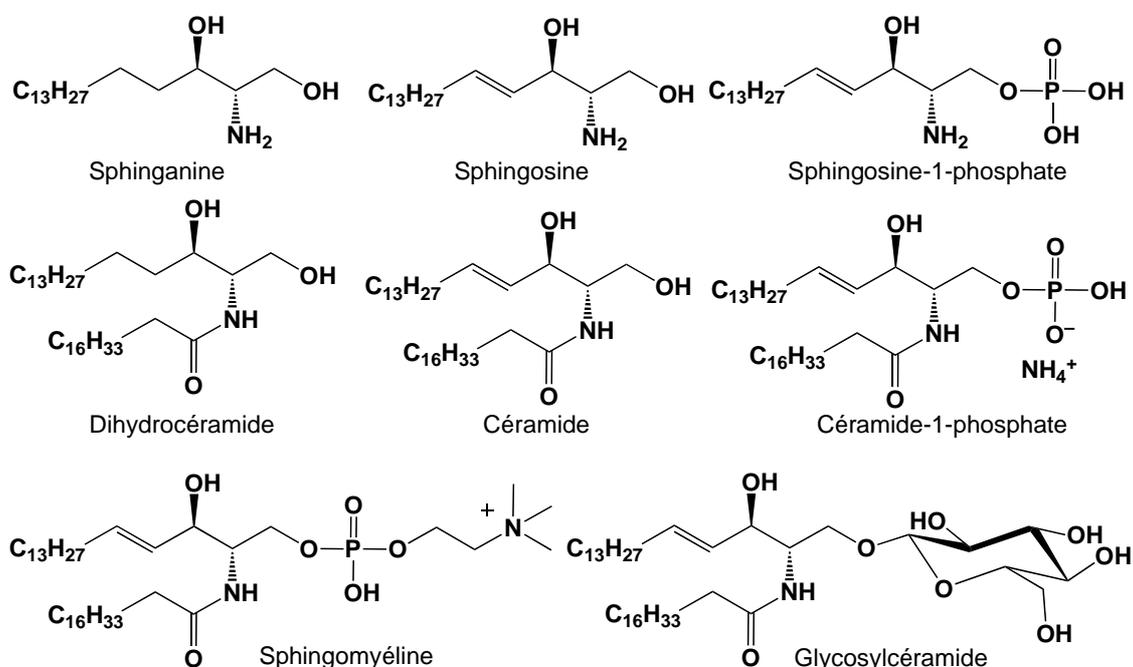
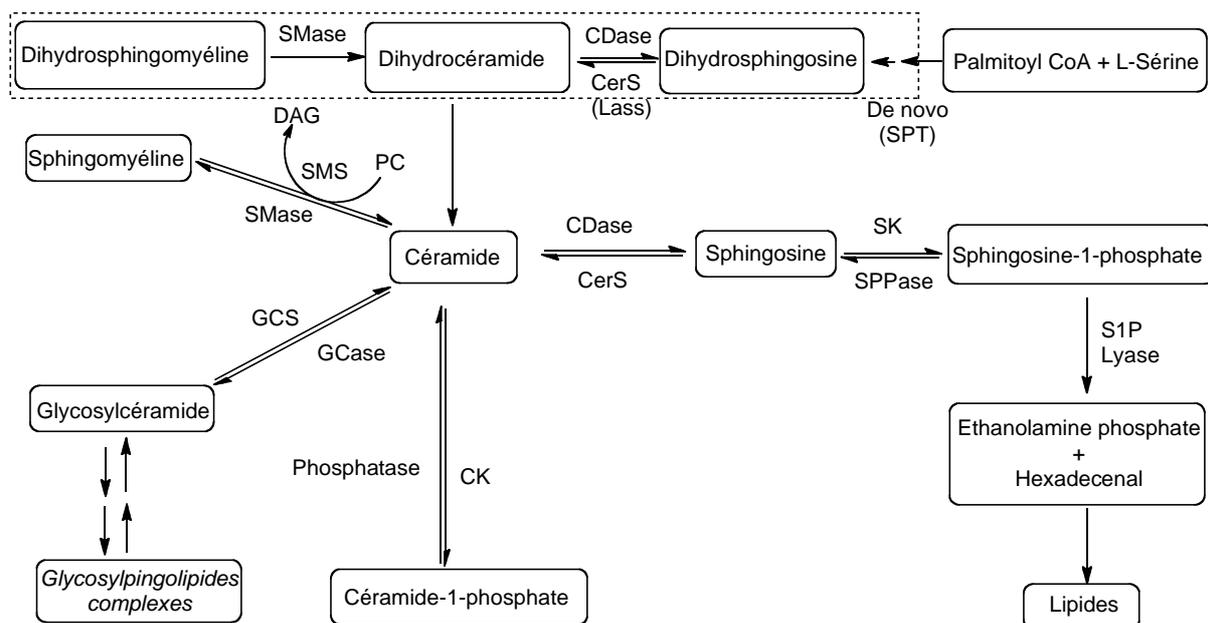


Schéma 11. Structures des principaux sphingolipides.

Les SLs sont présents dans des organismes allant des levures aux mammifères, en passant par les insectes, les vers, et les poissons. Même si la plupart des SLs sont surtout rencontrés dans les membranes des cellules eucaryotes, certains sont concentrés dans les tissus nerveux, cérébraux ou cutanés et dans les liquides biologiques.

#### IV.4.3. Métabolisme et distribution subcellulaire des sphingolipides

La connaissance du métabolisme des sphingolipides a progressé grâce à l'identification et au clonage des enzymes impliquées (Schéma 12).<sup>28</sup> Les SLs sont formés par deux voies : la « voie de recyclage » (où la sphingosine est formée dans les lysosomes/endosomes tardifs par hydrolyse du céramide issu de la dégradation de sphingolipides complexes), ou la « voie *de novo* » (où la condensation de la sérine et du palmitoyl-CoA est suivie d'une cascade enzymatique conduisant au céramide dans le réticulum endoplasmique). Les SLs ont un rôle majeur dans la constitution et les propriétés des membranes cellulaires, et agissent aussi comme médiateurs de signaux extracellulaires variés.



**Schéma 12.** Métabolisme des sphingolipides d'après Hannun et Oeid (*CDase* : Céramidase, *CK* : Céramide Kinase, *DAG* : Diacylgcérol, *GCCase* : Glucosyl céramidase, *GCS* : Glucosyl Céramide synthase, *PC* : Phosphatidyl choline, *SK* : Sphingosine Kinase, *SMase* : Sphingomyélinase, *SMS* : Sphingomyéline synthase, *SPPase* : Sphingosine Phosphate Phosphatase, *SPT* : Sérine palmitoyl transférase).

#### IV.4.4. La sphingosine

L'hydrolyse du céramide par des céramidases produit la sphingosine. Comme le céramide, celle-ci joue un rôle clé dans l'inhibition de la croissance cellulaire et l'induction de l'apoptose en réponse à divers stress.<sup>29</sup> Il a été démontré que la sphingosine peut inhiber la protéine kinase C (PKC) connue pour promouvoir la survie des cellules et les protéger de l'apoptose.<sup>30</sup> La sphingosine peut aussi inhiber une autre enzyme de phosphorylation, la kinase ERK (Extracellular-Regulated Kinase), dans plusieurs lignées tumorales.<sup>31</sup>

Le taux de sphingosine est augmenté en réponse à des stimuli mortels incluant l'anti-Fas,<sup>32</sup> le TNF $\alpha$ ,<sup>33</sup> l'irradiation,<sup>34</sup> la doxorubicine,<sup>35</sup> ou la privation en sérum.<sup>36</sup> L'addition de sphingosine exogène à des cellules tumorales entraîne leur apoptose après activation des caspases.<sup>37</sup> La sphingosine induit la fragmentation de l'ADN et l'apoptose dans les cellules folliculaires de la thyroïde FRTL-5.<sup>38</sup> Même si certains travaux effectués sur les cellules leucémiques HL-60 et U937 ont montré que les effets cytotoxiques de la sphingosine ne sont pas dûs à sa conversion en céramide,<sup>39</sup> cette possibilité ne peut être totalement exclue.

#### IV.4.5. La sphingosine kinase et ses inhibiteurs

La sphingosine, catabolite direct du céramide, est phosphorylée par la sphingosine kinase (SK) pour former la sphingosine 1-phosphate. La *thréo*-dihydrosphingosine ou safingol (DHS) est l'un des premiers inhibiteurs décrits de la SK.<sup>40</sup> Alors que le safingol (DHS) est un inhibiteur compétitif de la SK1, la diméthylsphingosine (DMS), agirait de façon compétitive sur la SK1, et non compétitive sur la SK2.<sup>41</sup> La DMS n'est cependant pas spécifique des SK car elle peut aussi inhiber la PKC.<sup>42</sup> Des inhibiteurs spécifiques de la SK2, tels que la pyrrolidine amino-alcool SG-14, ont été décrits (Schéma 13).<sup>43</sup>

Des inhibiteurs synthétiques tels le SK1-2<sup>44</sup> ou le phénoxodiol (PXD) ont été rapportés. C'est ainsi que le PXD exercerait ses effets pro-apoptotiques et anti-angiogéniques sur la plupart des cellules cancéreuses.<sup>45</sup> Enfin, une étude d'analogues de la sphingosine a permis d'identifier le SK1-1 (également connu sous le nom de BML-258), en tant qu'inhibiteur spécifique de la SK1. Contrairement aux autres inhibiteurs connus, le SK1-1 n'inhibe ni la SK2, ni la PKC, ni d'autres protéines kinases et notamment la PI3K. *In vitro*, le SK1-1 induit une diminution de la croissance et de la survie des cellules leucémiques humaines U937 et des cellules Jurkat en augmentant le taux de céramide et en diminuant celui de la S1P. Il stimule ainsi l'apoptose en induisant la dégradation de Bcl-2 et en inhibant la

phosphorylation de ERK1/2 et d'Akt. *In vivo*, le SK1-I a été montré réduire la croissance de tumeurs xéno greffées chez la souris.<sup>46</sup> En 2009, une nouvelle génération d'inhibiteurs spécifiques de SK humaines a été proposée (Schéma 13) : le composé **XX** est ainsi un inhibiteur sélectif de la SK1 à des concentrations micromolaires, plus efficace que la DMS.<sup>47</sup>

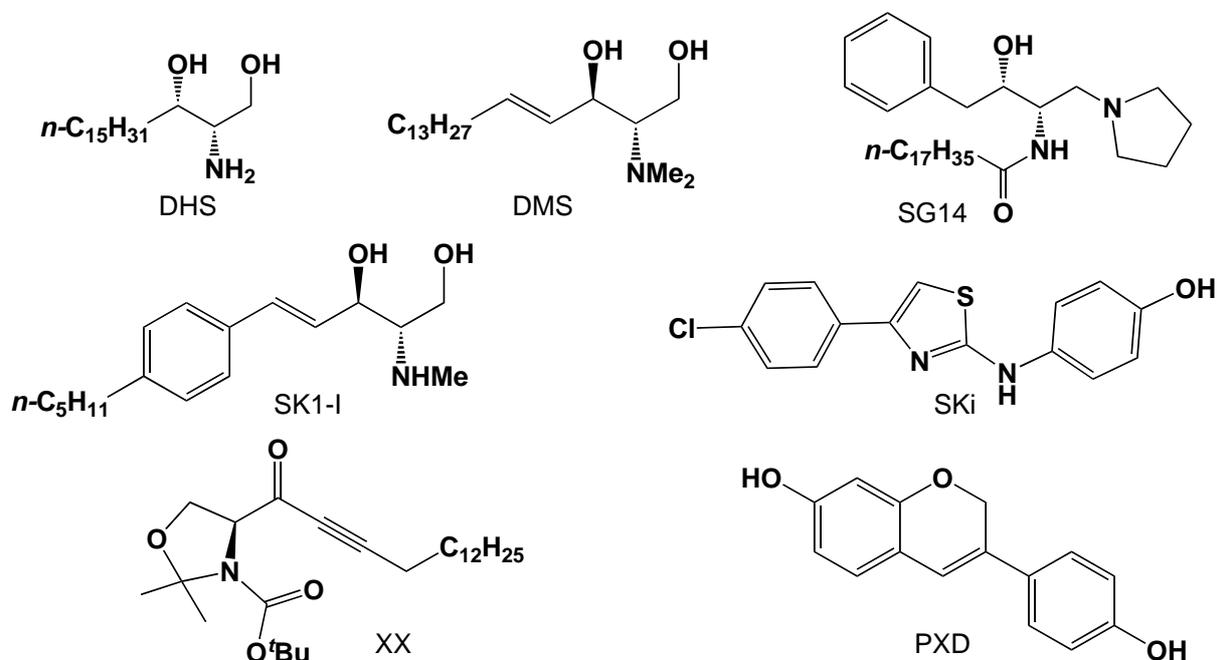
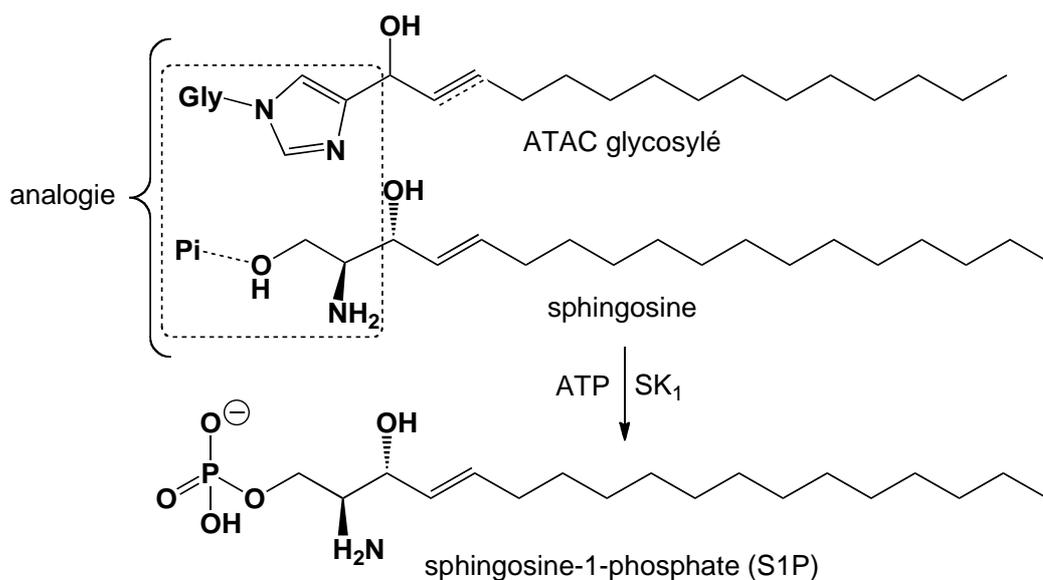


Schéma 13. Exemple d'inhibiteurs de sphingosine kinases (SK).

## IV.4.6. Résultats d'inhibition d'une sphingosine kinase par des ATAC

### IV.4.6.1. Principe d'analogie de la sphingosine envisagé

Dans l'approche « analogue du substrat » proposée ici, le groupement amino-alcool de la sphingosine est remplacé par un noyau triazolique, plus stable, plus rigide et donc *a priori* plus complexant que la sphingosine. La partie aglycone des ATAC décrits au Chapitre III (paragraphe III.4) répondent à ce schéma. De plus, le motif glycosyle pourrait mimer un groupement phosphate inorganique Pi approchant le substrat sphingosine naturel (Schéma 14). Un contact a donc été pris avec le Dr. Olivier Cuviller, spécialiste de l'étude des sphingosine kinases à l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS) de Toulouse, où les tests ont été réalisés par le Dr. Leyre Brizuela, post-doctorante de l'équipe. Les composés sélectionnés, porteurs de glycosyles déprotégés, sont les suivants (Tableau 1): l'ATACy **III.50** (voir paragraphe III.4.2.3, Schéma 35), et les ATACe **III.62**, **III.64** et **III.64** (paragraphe III.4.3, Schéma 39).



**Schéma 14.** Principe d'analogie structurale envisagé pour l'inhibition de la sphingosine Kinase SK1 par des ATAC(e ou y) : voir Tableau 1.

#### IV.4.6.2. Mode opératoire des tests d'inhibition de la SK1

Le principe du dosage de l'activité enzymatique de la SK1, utilisant de l'ATP pour phosphoryler le groupe hydroxyle en C-1 de la sphingosine, repose sur la quantification de la S1P générée. La S1P produite est séparée par chromatographie sur couche mince, visualisée par autoradiographie et quantifiée par un compteur à scintillation.<sup>48</sup> Le modèle de SK1 choisi, correspond à la lignée PC-3 de cancer de la prostate hormono-indépendante.

**a. Préparation des échantillons.** Après traitement, les cellules sont lavées et récoltées dans du PBS froid puis centrifugées à 600 g, 3 minutes à 4°C. Le culot cellulaire obtenu est repris dans 100 µL de tampon de lyse SphK1 (volume de tampon = 2 fois le volume de culot). Le culot peut alors être congelé rapidement dans l'azote liquide et stocké à -20°C jusqu'à l'étape suivante. Les cellules sont ensuite lysées par 5 cycles de congélation/décongélation (azote liquide -192°C / température ambiante 25°C). Les lysats cellulaires sont centrifugés 20 minutes à 10000 g à 4°C, et le surnageant récupéré correspond à la fraction cytosolique de l'échantillon. La quantité de protéines contenues dans chaque échantillon est évaluée par la méthode de Bradford (Bradford 1976) utilisant le kit « Biorad Assay » (Bio-rad Life Science Group, Marnes la Coquette, France). La lecture au spectrophotomètre à 595 nm est effectuée par rapport à une gamme étalon d'albumine sérique bovine (BSA : 0 à 15 µg/ml).

**b. Réaction enzymatique.** La réaction enzymatique a lieu en présence de 150 µg de protéines, 10 µL de sphingosine 1 mM, et 10 µL d'un mélange ATP 20 mM + ATP\* 1 µCi + MgCl<sub>2</sub> 400 mM dans un volume final de 200 µL. Après 30 minutes d'incubation à 37°C, la réaction est arrêtée par l'addition de 20 µL d'HCl 1 N et 800 µL de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/HCl (100/200/1) dans chaque tube.

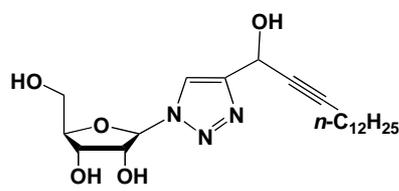
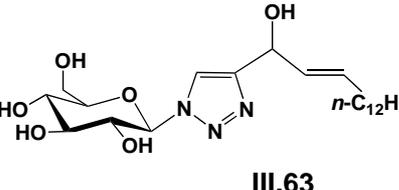
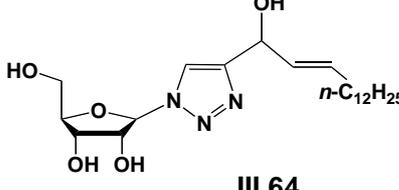
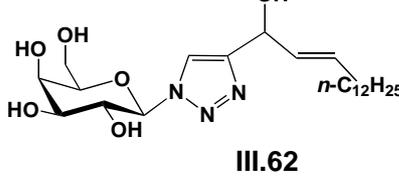
**c. Séparation des phases organique et aqueuse.** A l'arrêt de la réaction, la séparation de la phase organique contenant la S1P\* est réalisée par l'addition de 240 µL de CHCl<sub>3</sub> et 240 µL de KCl aqueux 2 N, agitation vortex, et centrifugation à 600 g pendant 10 minutes. La phase organique inférieure est prélevée et évaporée sur la nuit.

**d. Séparation des lipides : chromatographie et détermination de l'activité SphK1.** Chacun des échantillons est re-suspendu dans 40 µl de CHCl<sub>3</sub>/MeOH (2/1), et déposé sur une plaque de silice G60 (VWR, Fontenay-sous-Bois, France). Les lipides sont séparés par élution (1-butanol/méthanol/acide acétique/eau (80/20/10/20) pendant 3 heures. Les lipides marqués sont visualisés par autoradiographie. Les spots radioactifs correspondant à la S1P sont récupérés et comptés par un compteur à scintillation.

#### IV.4.6.3. Résultats de tests d'inhibition de la SK1 par des ATAC

Les résultats préliminaires obtenus sur cellules sont encourageants (Tableau 1). L'inhibition de l'activité enzymatique de la sphingosine kinase SK1 au niveau de la membrane plasmique est dépendante du profil lipidique de la concentration utilisée et du temps d'application ou d'incubation de la molécule. Après comparaison des taux d'inhibition par les deux composés **III.50** et **III.64**, on remarque que le type d'insaturation joue un rôle plus important : ainsi, le remplacement de la triple liaison par une double liaison s'accompagne d'une diminution considérable de l'activité enzymatique de la SK1. Le mode d'action des ATAC testés reste cependant inconnu : ils pourraient agir soit directement sur l'enzyme en bloquant le site catalytique, soit en activant ou inhibant des intermédiaires régulateurs de l'activation de la SK1. Il doit aussi être souligné que la structure amphiphile des molécules permet d'envisager la formation de micelles dont l'étude est ainsi suggérée, ne serait-ce qu'au niveau physico-chimique.

Des études plus poussées méritent d'être poursuivies, en particulier en comparaison d'inhibition de référence de la SK1, comme celle de la SK1-2 dont le groupement aminothiazole est réminiscent du cycle triazole des ATAC étudiés ici (Schéma 13).

ATAC testés	Temps d'incubation	Conc. (μM)	CPM	SIP générée (pmoles/min/mg)	% Inh.	% A
 <b>III.50</b>	6 h	1	27791	606.46	-6	106
		5	23893	521.22	9	91.1
		10	21282.5	464.14	19	81.1
	24 h	1	21124	460.68	20	80.5
		5	22290	486.17	15	84.9
		10	19507.5	425.33	26	74.3
 <b>III.63</b>	6 h	1	21116	460.50	20	80.5
		5	21906.5	477.79	17	83.5
		10*	21118.5	541.83	5	94.7
	24 h	1	18426.5	401.69	30	70.2
		5	19334.5	421.55	26	73.6
		10	18712	407.93	29	71.3
 <b>III.64</b>	6 h	1	17776.5	387.48	32	67.7
		5**	15397	400.29	30	69.9
		10	16406	357.51	38	62.5
	24 h	1	18680	407.23	29	71.1
		5	17617.5	384.00	33	67.1
		10	17143.5	373.64	35	65.3
 <b>III.62</b>	6 h	1	18818	410.25	28	71.7
		5	20656.5	450.45	21	78.7
		10	23014.5	502.02	12	87.7
	24 h	1	15290	333.11	42	58.2
		5	24173	527.35	8	92.1
		10	17231.5	375.56	34	65.6
PC-3 (blanc)	24 h	NT	26232.5	572.38	0	100

**Tableau 1.** Détermination l'activité enzymatique contre l'inhibition de la SK1. La quantité de protéines contenue dans les échantillons (évaluée par la méthode de Bradford) est de 150 μg, excepté pour l'entrée marquée \* (127.5 μg) et celle marquée \*\* (125.7 μg). « CPM » = « coups par minute » (taux de comptage de radioactivité de l'ATP\*). « % A » = pourcentage d'activité. « % Inh » = pourcentage d'inhibition.

## IV.5. Conclusion

Bien que les études d'activité biologique décrites ci-dessus sur les trois types de cibles sont restées exploratoires, des tendances et des perspectives peuvent d'ores et déjà être dégagées.

En ce qui concerne la cytotoxicité anti-tumorale, les ATAC glycosidiques **III.54-III.56**, et surtout l'ATAC lipidique **III.58**, présentant une triple liaison terminale comme le pharmacophore DAC des pétrosiacétylènes naturels et du modèle **III.17** (**ED.210**, **ED.205** et **ED.218**), doivent être évalués. Des tests sont prévus prochainement à l'ITAV à Toulouse.

En ce qui concerne l'inhibition de glycosidases, bien que les BTAC protégés **III.33a-b**, **III.34a-b** et **III.35a-b** se soient avérés inactifs sur la maltase MAL12 et l' $\alpha$ -amylase pancréatique porcine, d'autres  $\alpha$ -glycosidases mériteraient d'être systématiquement testées. L'inertie des BTAC pouvant être attribuée à la présence de *deux* unités triazoles, des ATAC (à motif triazole unique) peuvent maintenant être envisagés, tels que **III.45-47**, **III.54-56**, **III.59-61** à motifs glycosyles *anomériques*, ou des analogues à motifs glycosyles *primaires* similaires à ceux de Ferreira (non encore synthétisés : encadré du Schéma 10). Enfin, bien que les inhibiteurs décrits par Ferreira contiennent des motifs glycosyles protégés, les versions déprotégées de ces inhibiteurs sont aussi des candidats « raisonnables » : il en est de même des versions déprotégées (non encore préparées) des BTAC **III.33a-b**, **III.34a-b** et **III.35a-b**, des ATACy déprotégés **III.48-III.50** (Chapitre III, Schéma 35), et des ATACe déprotégés **III-62-64** (Chapitre III, Schéma 39).

En ce qui concerne l'inhibition de sphingosine kinases, les résultats obtenus sur SK1 sont en eux-même prometteurs : l'optimisation des structures (en particulier par rapport aux inhibiteurs de référence tels que SK1-2) est une perspective naturelle.

## IV.6. Références bibliographiques

- <sup>1</sup> (a) *Systema Porifera, A Guide to the Classification of Sponges*, J. N. A. Hooper, R. W. M. Van Soest, P. Willenz, Eds, Springer, 2002. (b) World Porifera Database : <http://www.marinespecies.org/porifera/index.php>. (c) Search entry « Petrosia » at: <http://www.marinespecies.org/porifera/porifera.php?p=search>.
- <sup>2</sup> B. W. Gung, A. Omollo, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4790-4795.
- <sup>3</sup> D. Baumann, *Synthèse d'inhibiteurs potentiels de glycosidases et d'urées cycliques de conformation restreinte*, Thèse de l'Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand, le 18 décembre 2007.
- <sup>4</sup> S. David., *Chimie Moléculaire et Supramoléculaire des Sucres*, 1995, InterEditions / CNRS Edition, 58-61.
- <sup>5</sup> B. Henrissat., *J. Biochem.* **1991**, 280, 309-316.
- <sup>6</sup> B. Henrissat, P. M. Coutinho, V. Lombard, E. Drula, *Carbohydrate-Active enZymes Database (CAZy server)*, <http://www.cazy.org/> (consulté le 13 décembre 2013).
- <sup>7</sup> D. E. Koshland., *Biol. Rev.* **1953**, 28, 416-436.
- <sup>8</sup> M. S. M. Pearson, M. Mathé-Allainmat, V. Fargeas, J. Lebreton., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 11, 2159-2191.
- <sup>9</sup> J. D. McCarter, S. G. Withers., *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, 4, 885-892.
- <sup>10</sup> Q. Wang, R. W. Graham, D. Trimbur, R. A. J. Warren, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11594-11595.
- <sup>11</sup> H. D. Ly, S. G. Withers., *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, 68, 487-522.
- <sup>12</sup> G. C. Kite, J. M. Horn, J. T. Romeo, L. E. Fellows, D. C. Lees, A. M. Scofield, N. G. Smith., *Phytochemistry* **1990**, 29, 103-105.
- <sup>13</sup> C. -H. Wong, L. Provencher, Jr. J. A. Porco, S.-H. Jung, Y. -F. Wang, L. Chen, R. Wang, D. H. Steensma., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1492-1501.
- <sup>14</sup> G. Legler., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 327-362.
- <sup>15</sup> E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D. D. Schmidt, W. Wingender., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 744-761.
- <sup>16</sup> X. Chen, Y. Fan, Y. Zheng, Y. Shen., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1955-1977.
- <sup>17</sup> S. Horii, H. Fukase, T. Matsuo, Y. Kameda, N. Asano, K. Matsui., *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1038-1046.
- <sup>18</sup> G. Legler, E. Jülich., *Carbohydr. Res.* **1984**, 128, 61-72.
- <sup>19</sup> Y. Miyake, M. Ebata., *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 153-158.
- <sup>20</sup> R. R. Hung, J. A. Straub, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3849-3855.
- <sup>21</sup> K. H. Park, Y. J. Yoon, S. G. Lee., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9737-9740.
- <sup>22</sup> W. Chen, D. A. Kurtz, T. Hamlet, L. Sim, D. R. Rose, B. M. Pinto., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8332-8340.
- <sup>23</sup> A. Kato, E. Kato, I. Adachi, R. J. Molyneux, A. A. Watson, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, M. R. Wormald, H. Kizu, K. Ikeda, N. Asano., *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 325-331.
- <sup>24</sup> S. B. Ferreira, A. C. R. Sodero, M. F. C. Cardoso, E. S. Lima, C. R. Kaiser, F. P. Silva, V. F. Ferreira., *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2364-2375.

- 
- <sup>25</sup> Y. Salma, *Essais de thérapie anti-tumorale application au mélanome par ciblage du métabolisme des sphingolipides*, Thèse de l'Université Paul Sabatier, Toulouse, juillet 2010.
- <sup>26</sup> J. L.W. Thudichum, *A Treatise on the Chemical Constitution of Brain*, **1884**.
- <sup>27</sup> F. Sabourdy, B. Kedjouar, S. Sorli, S. Colié, D. Milhas, Y. Salma, T. Levade., *Biochim Biophys Acta* **2008**, *1781*, 145–183.
- <sup>28</sup> Y. A. Hannun, C. Luberto., *Curr Biol.* **2004**, *14*, 163-165.
- <sup>29</sup> S. Spiegel, S. Milstien., *Chem Phys Lipids* **1996**, *80*, 27-36.
- <sup>30</sup> E. R. Smith, A. H. Merrill, L. M. Obeid, Y. A. Hannun., *Methods Enzymol.* **2000**, *312*, 361-373.
- <sup>31</sup> W. D. Jarvis, F. A. Fornari, Jr, K. L. Auer, A. J. Freerman, E. Szabo, M. J. Birrer, C. R. Johnson, S. E. Barbour, P. Dent, S. Grant., *Mol. Pharmacol.* **1997**, *52*, 935-947.
- <sup>32</sup> O. Cuvillier, L. C. Edsall, S. Spiegel., *J. Bio. Chem.* **2000**, *275*, 15691-15700.
- <sup>33</sup> O. Cuvillier, T. Levade., *Blood* **2001**, *98*, 2828-2836.
- <sup>34</sup> V. E. Nava, O. Cuvillier, L. C. Edsall, K. Kimura, S. Milstien, E. P. Gelmann, S. Spiegel., *Cancer Res.* **2000**, *60*, 4468-4474.
- <sup>35</sup> O. Cuvillier, V. E. Nava, S. K. Murthy, L. C. Edsall, T. Levade, S. Milstien, S. Spiegel., *Cell Death and Differentiation* **2001**, *8*, 162-171.
- <sup>36</sup> E. Suzuki, K. Handa, M. S. Toledo, S. Hakomori., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2004**, *101*, 14788-14793.
- <sup>37</sup> D. C. Phillips, S. Martin, B. T. Doyle, J. A. Houghton., *Cancer Res.* **2007**, *67*, 756-764.
- <sup>38</sup> Y. Satoh, X. Li, H. Yokota, M. Osada, Y. Ozaki, R. Katoh, Y. Yatomi., *J. Bio. Chem.* **2009**, *145*, 31-36.
- <sup>39</sup> W. D. Jarvis, F. A. Fornari, Jr, R. S. Traylor, H. A. Martin, L. B. Kramer, R. K. Erukulla, R. Bittman, S. Grant., *J. Bio. Chem.* **1996**, *271*, 8275-8284.
- <sup>40</sup> B. M. Buehrer, R. M. Bell., *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 3154-3159.
- <sup>41</sup> H. Liu, M. Sugiura, V. E. Nava, L. C. Edsall, K. Kono, S. Poulton, S. Milstien, T. Kohama, S. Spiegel., *J Biol Chem.* **2000**, *275*, 19513-19520.
- <sup>42</sup> L. C. Edsall, J. R. V. Brocklyne, O. Cuvillier, B. Kleuser, S. Spilegel., *Biochemistry* **1998**, *37*, 12892-12898.
- <sup>43</sup> J. W. Kim, Y. W. Kim, Y. Inagaki, Y. A. Hwang, S. Mitsutake, Y. W. Ryu, W. k. Lee, H. J. Ha, C. S. Park, Y. Igarashi., *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3475-3485.
- <sup>44</sup> T. Blom, N. Bergelin, J. P. Slotte, K. Tornquist., *Cell Signal* **2006**, *18*, 1366-1375.
- <sup>45</sup> J. R. Gamble, P. Xia, C. N. Hahn, J. J. Drew, C. J. Drogemuller, D. Brown, M. A. Vadas., *Int. J. Cancer*, **2006**, *118*, 2412-2420.
- <sup>46</sup> a) S. W. Paugh, B. S. Paugh, M. Rahmani, D. Kapitnov, J. A. Almenara, T. Kordula, S. Milstein, J. K. Adams, R. E. Zipkin, S. Grant, S. Spiegel., *Blood* **2008**, *112*, 1382-1391. b) D. Kapitnov, J. C. Allegood, C. Mitchell, N. C. Hait, J. A. Almenara, J. K. Adams, R. E. Zipkin, P. Dent, T. Kordula, S. Milstien, S. Spiegel., *Cancer Res.* **2009**, *69*, 6915-6923.
- <sup>47</sup> L. Wong, S. S. L. Tan, Y. Lam, A. J. Melendez., *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3618-3626.
- <sup>48</sup> A. Olivera, S. Spiegel., *Methods. Mol. Biol.* **1998**, *105*, 233-242.

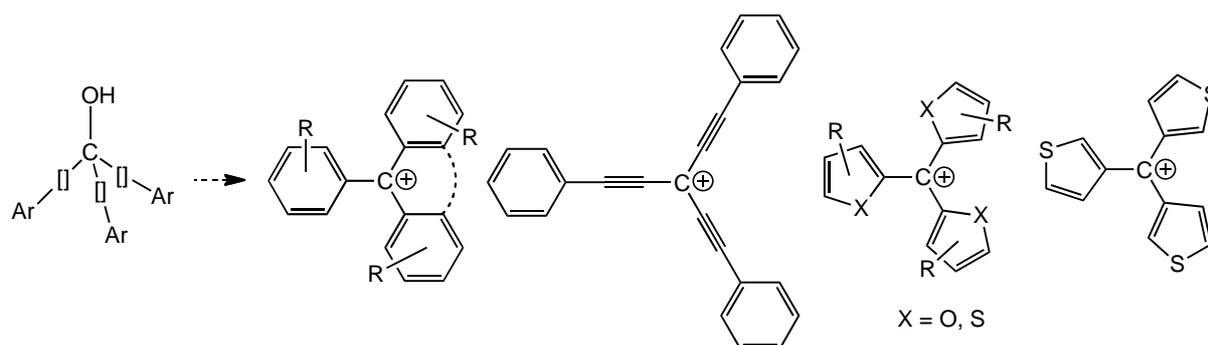
## **Chapitre V**

**Synthèse et réactivité  $S_N1$  du cation « trizyle »,  
analogue triazolyle du cation trityle**



## V.1. Introduction

En raison d'une stabilisation stérique et électronique, l'état trivalent du centre triphénylméthyle ou « trityle » peut exister sous forme radicalaire,<sup>1</sup> anionique,<sup>2</sup> ou cationique,<sup>3</sup> ce dernier pouvant être considéré comme le paradigme le plus stable.<sup>4</sup> Associé à des anions non-coordinants tels que l'hexafluorophosphate,<sup>5</sup> le tétrafluoroborate,<sup>6</sup> ou le trifluoroacétate,<sup>7</sup> le cation trityle est utilisé comme réactif électrophile polyvalent, en particulier vis-à-vis d'alcools pour la synthèse d'éthers encombrés (variantes d'éthers *tert*-butyliques), et vis-à-vis de liaisons C-H à caractère hydrure, par exemple pour l'aromatisation oxydante de composés cyclohexéniques (réactif alternatif au chloranile, au 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), ou à la dihydropyridine de Hantzsch).<sup>8</sup> Au-delà de cette utilisation de référence comme abstracteur d'alcoolates ou d'hydrures, le cation trityle est connu pour réagir avec d'autres nucléophiles, de façon stœchiométrique ou catalytique,<sup>9</sup> ou encore pour jouer le rôle d'initiateur de polymérisation cationique.<sup>10</sup> Les ions triarylcarenium fonctionnels chiraux ont également été utilisés comme catalyseurs de diverses transformations organiques.<sup>11</sup> Malgré un principe de généralisation évident par variation des motifs aromatiques (Schéma 1), les variantes fonctionnelle du cation trityle ont été limitées à des dérivés éthylogues<sup>12</sup> ou simplement substitués, comme par exemple des carbéniums à substituants stabilisants anisyle ou anilinye,<sup>13</sup> plus généralement rencontrés dans les colorants de type triarylméthane (utilisés comme indicateurs colorés de pH).<sup>14</sup> Les analogues trinaphthyl- ou triazolényl-méthylum peuvent aussi être cités.<sup>15,16</sup>



**Schéma 1.** Types structuraux de dérivés d'analogues du cation trityle.

Les analogues hétéroatomiques du cation trityle ont été illustrés par des représentants trithiényles,<sup>17</sup> et quelques autres exemples.<sup>18</sup> Dans la série aza-aromatique, les cations tripyridylméthylum,<sup>19</sup> et tripyrrolylméthylum ont été considérés comme des espèces

instables. Le défi est ici repris en série triazolyle. Le noyau 1,2,3-triazole, en particulier, est un motif jouant un rôle d'agrafe, omniprésente dans des molécules multivalentes. Ce motif résulte d'une réaction de Huisgen, cycloaddition [2+3] d'un alcyne avec un azoture organique (voir Chapitre II).<sup>20</sup> La stabilité de cet hétérocycle à cinq chaînons est à rapprocher de sa basicité modérée et de sa forte aromaticité :<sup>21</sup> dans l'échelle topologique, cette aromaticité s'avère en effet quasi-identique à celle du benzène, les énergies de résonance topologiques (TRE) étant respectivement égales à  $0,274 \beta$  et  $0,273 \beta$  (où  $\beta$  est l'intégrale de résonance de la liaison C-C supposée transférable dans la théorie des orbitales moléculaires de Hückel).<sup>22</sup>

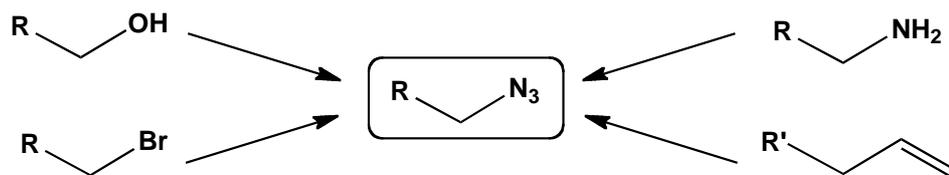
Il s'agit donc ici d'étudier l'analogie du cation trityle où les trois substituants phényles du centre carbénium sont remplacés par trois substituants 1*H*-1,2,3-triazol-4-yles. Ce cation, ci-après désigné sous le nom de « cation trizyle », pourrait être généré à partir du tris(triazolyl)méthanol, lui-même envisageable par triple réaction de Huisgen d'un azoture organique avec le triéthynylméthanol, ou sa version tri-C-silylée. Le triéthynylméthanol est en fait un cas particulier de dialcynylcarbinol (DAC) tertiaire, dont la réactivité de cycloaddition [3+2] avec des azotures (de glycosyles, en particulier) dans des conditions « clic » est décrite en détail au Chapitre III. Il est à noter que nos travaux, commencés en 2012, ont été entrepris avant de prendre conscience que la réaction du triéthynylméthanol envisagée avait été décrite avec l'azoture de benzyle par Péricas *et coll.* en 2009 (voir ci-après).

## V.2. Le tris (1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol

Une version simple, non glycosylée, de cation trizyle a tout d'abord été considérée. La formation du possible précurseur tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol a donc été envisagée par réaction de Huisgen du trialcynylcarbinol 3-éthynylpenta-1,4-diyne-3-ol avec l'azoture de benzyle. La synthèse de ces molécules est tout d'abord décrite.

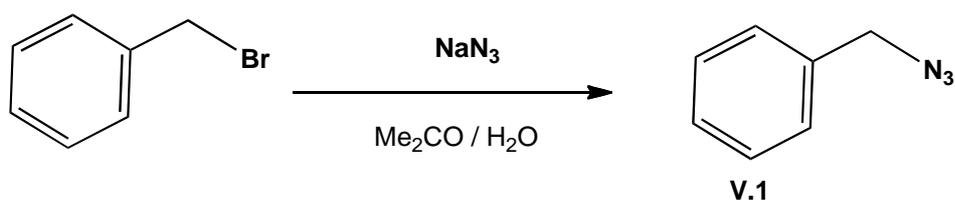
### V.2.1. Préparation de l'azoture de benzyle

Les azotures d'alkyles peuvent être obtenus à partir d'halogénures, d'alcools primaires, d'amines primaires, ou d'alcènes (Schéma 2).



**Schéma 2.** Précurseurs classiques d'azotures organiques.

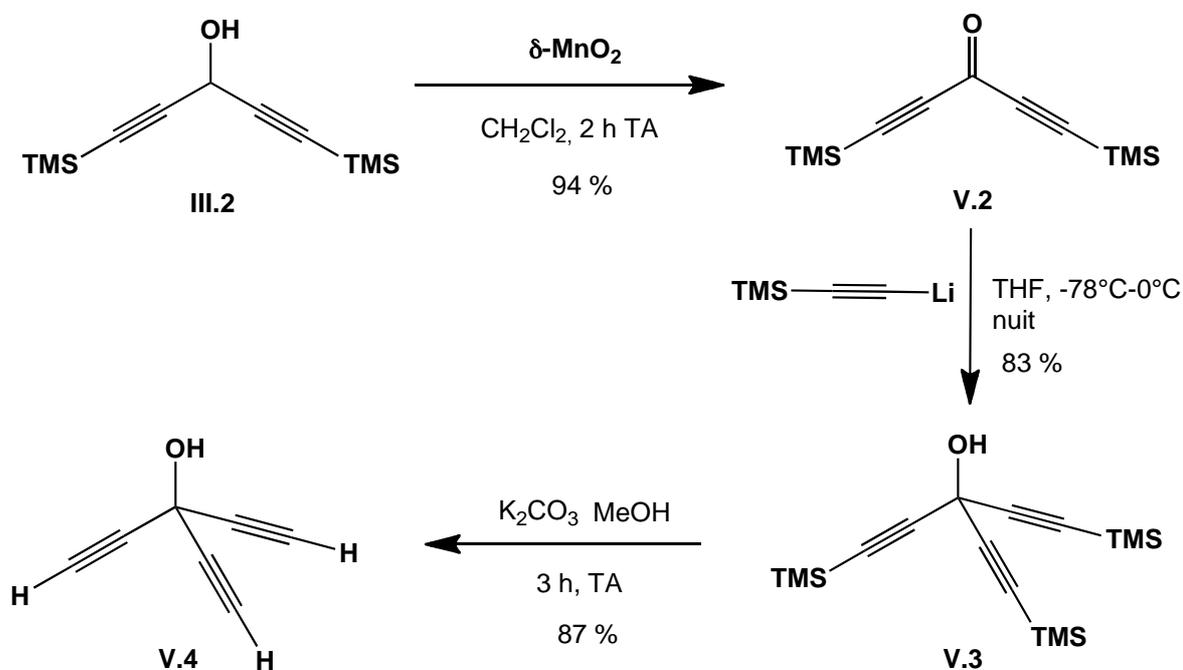
La synthèse d'azotures à partir d'halogénures procède par un mécanisme  $S_N2$ . La source d'azoture la plus couramment utilisée est l'azoture de sodium ( $\text{NaN}_3$ ), mais d'autres réactifs peuvent être utilisés, tels que des azotures de tétra-alkylammoniums, l'azoture de cuivre (hautement explosif) utilisé initialement par Curtius, ou des résines d'azotures.<sup>23</sup> La nucléophilie des ions azotures dans divers solvants organiques a aussi été étudiée. L'azoture de benzyle **V.1** a ici été préparé à partir du bromure de benzyle avec un rendement de 90 % après chromatographie (Schéma 3). Du fait de sa sensibilité à la chaleur et à la lumière, ce composé a été conservé au réfrigérateur et manipulé à l'abri de la lumière.



**Schéma 3.** Préparation de l'azoture de benzyle **V.1**.

### V.2.2. Préparation du 3-éthynylpenta-1,4-diyn-3-ol

La synthèse du 3-éthynylpenta-1,4-diyn-3-ol **V.4**, initialement décrite par Pericas *et coll.*,<sup>24,25</sup> est détaillée ci-après (Schéma 4).



**Schéma 4.** Préparation du 3-éthynylpenta-1,4-diyn-3-ol **V.4**.

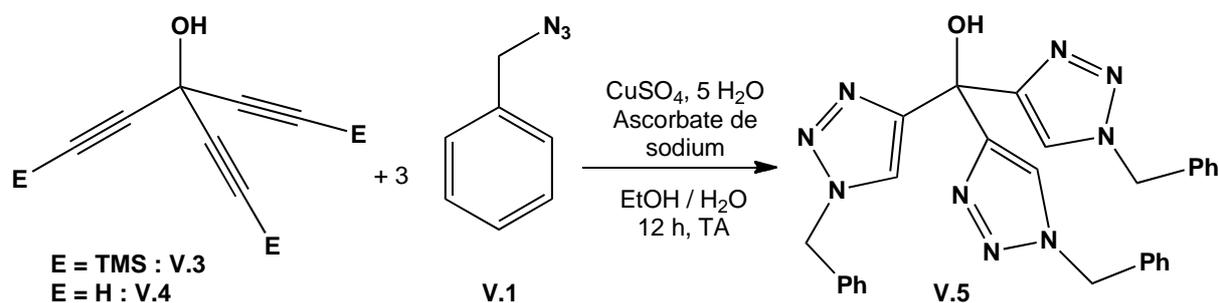
L'oxydation du 1,5-bis(triméthylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol **III.2** (voir Chapitre III) par  $\gamma$ -MnO<sub>2</sub> activé dans le DCM à température ambiante a conduit, avec un rendement de 94 %, à la diynone **V.2**,<sup>26</sup> caractérisée par un signal RMN <sup>13</sup>C à 160 ppm et par l'absence de signaux RMN <sup>1</sup>H autre que celui des groupements triméthylsilyles (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) à 0.21 ppm (disparition du signal du carbinol CHO<sub>H</sub> de **III.2**).

La réaction de la diynone **IV.2** avec le triméthylsilylacétylène déprotoné par le *n*-butyllithium, dans le THF pendant une nuit conduit au 1,5-bis(triméthylsilyl)-3-(2-(triméthylsilyl)éthynyl)penta-1,4-diyn-3-ol **V.3**, isolé sous forme de poudre blanche avec un rendement de 83 % après chromatographie (Schéma 4).

La désilylation du trialcynylcarbinol **V.3** a été réalisée par traitement avec K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le méthanol. Le 3-éthylpenta-1,4-diyn-3-ol **V.4** a été isolé sous forme d'huile jaune avec un rendement de 87 % après chromatographie. Les protons acétyléniques terminaux de **V.4** sont identifiés par un signal singulet RMN <sup>1</sup>H à 2.70 ppm.

### V.2.3. Synthèse du tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol

La réaction du 3-éthynylpenta-1,4-diyn-3-ol **V.4** ou du dérivé trisilylé **V.3** avec trois équivalents d'azoture de benzyle **V.1** dans les conditions « clic » de CuAAC pendant 12 heures à température ambiante, conduit au tris(triazolyl)carbinol **V.5**, isolé sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 91 % (Schéma 5). Le produit **V.5** est caractérisé dans son spectre RMN <sup>1</sup>H par le signal à 5.41 ppm des protons benzyliques PhCH<sub>2</sub>N, le massif à 7,18-7,32 ppm des protons des noyaux phényles, et le signal à 7.61 ppm des protons triazoliques.

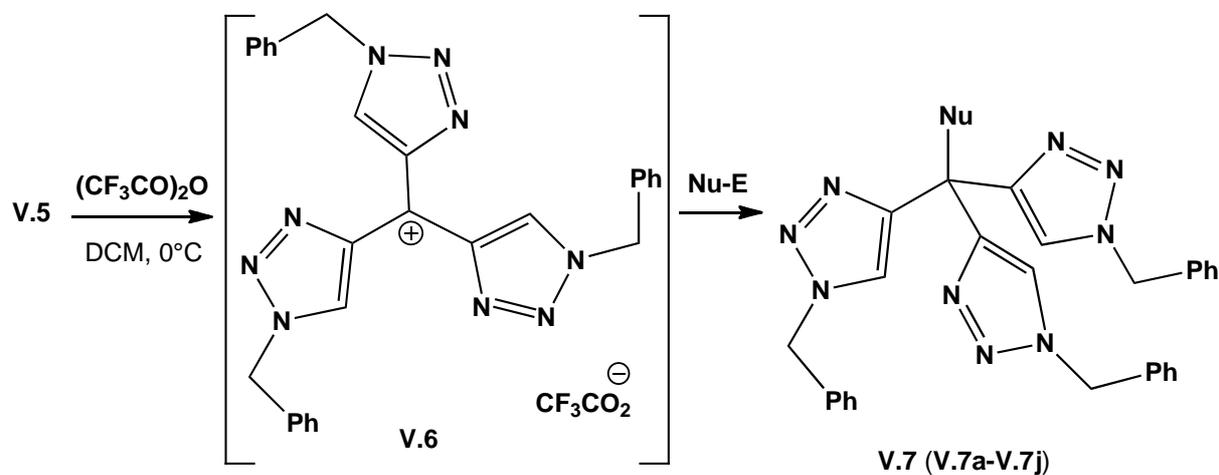


**Schéma 5.** Synthèse du tris(triazolyl)carbinol **V.5** par triple réaction de Huisgen CuAAC .

## V.2.4. Etude de la réactivité du tris(triazolyl)carbinol V.5

### V.2.4.1. Introduction

Le groupe hydroxyle d'un carbinol est un mauvais nucléofuge, ce qui est à mettre en relation avec le caractère de base forte de l'anion hydroxyde. La protonation du groupe hydroxyle favorise la rupture hétérolytique de la liaison carbone-oxygène, et cette rupture conduisant à un carbocation est facilitée pour des alcools tertiaires. Certains ions carbénium ainsi générés par l'action d'un acide fort peuvent être suffisamment stables pour être observés. Dans le cas présent, la dissociation de l'alcool tertiaire tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol V.5 en cation trizyle V.6 a été envisagée par action de divers acides. En traitant une solution de V.5 dans le dichlorométhane par de l'anhydride trifluoroacétique, on a observé l'apparition d'une couleur jaune rappelant celle du cation trityle et attribuable au cation trizyle. Des essais d'isolation de ce cation, par précipitation à l'éther par exemple, se sont soldés par la récupération de l'alcool de départ V.5. En interprétant ces observations par une sensibilité extrême du cation V.6 à toute trace d'humidité, les preuves de son existence ont été recherchées par piégeage avec divers réactifs nucléophiles (Schéma 6).



Nu = OMe, OEt, O<sup>i</sup>Pr, O<sup>t</sup>Bu, <sup>t</sup>BuNH, (R)-NHCHMePh, NEt<sub>2</sub>, SC(S)OEt, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Et.

**Schéma 6.** Preuves « chimiques » de la génération du cation trizyle *via* sa réactivité  $S_N1$  avec différents nucléophiles.

### V.2.4.2. Synthèse et caractérisation d'éthers de trizyle

Lors de l'addition de méthanol dans une solution du cation supposé **V.6**, la couleur jaune disparaît rapidement. Après traitement avec de la soude aqueuse (1 M), l'éther méthylique **V.7a** a été obtenu avec un rendement de 77 % (Schéma 6, Nu = OMe), démontrant ainsi l'existence intermédiaire du cation trizyle **V.6**. Il est à noter que la tritylation d'alcools en éther correspondant fait généralement appel à l'utilisation de Ph<sub>3</sub>CCl comme précurseur. Dans le cas présent, des tentatives de chloration de **V.5** avec SOCl<sub>2</sub> dans l'éther éthylique, ou en utilisant la méthode décrite pour la conversion des Ph<sub>3</sub>C-OH en Ph<sub>3</sub>C-Cl (chlorure d'acétyle au reflux du toluène), se sont avérées inefficaces pour convertir l'alcool **V.5** en chlorure correspondant (voir plus loin à propos de l'halogénéation du cation trizyle). L'utilisation directe de l'alcool **V.5** facilite donc la procédure, et a été généralisée pour la préparation d'autres éthers. La réaction du carbénium **V.6**, formé *in situ*, avec des alcools primaire (EtOH), secondaire (*i*-PrOH) et tertiaire (*t*-BuOH), donnent les éthers trizyliques **V.7b**, **V.7c** et **V.7d** avec des rendements de 68 %, 74 % et 63 %, respectivement (Tableau 1).

Trizyléther	Nu-E	Rdt (%)	$\delta_{13C}(C_{Nu})$ (ppm)
<b>V.7a</b>	MeOH	77	100.5
<b>V.7b</b>	EtOH	68	97.8
<b>V.7c</b>	<i>i</i> PrOH	74	82.2
<b>V.7d</b>	<i>t</i> BuOH	63	89.5

**Tableau 1.** Préparation d'éthers de trizyle par réaction du trifluoroacétate de tris(triazolyl)-carbénium **V.6**, généré *in situ*, avec des alcools (Schéma 6 : Nu-E = ROH).

### V.2.4.3. Réaction de N- et S-trizylation

Les conditions précédentes ont ensuite été appliquées à la trizylation d'autres hétéroatomes nucléophiles. Les amines primaires telles que la *tert*-butyl amine (*t*-BuNH<sub>2</sub>) et la (*R*)- $\alpha$ -méthylbenzylamine ((*R*)-MePhCHNH<sub>2</sub>) ont ainsi été mises en présence du cation trizyle **V.6**, généré *in situ* dans le DCM, pour donner les amines secondaires trizylées **V.7e** et **V.7f**, avec des rendements de 54 % et 75 %, respectivement. De même, une amine secondaire, la diéthylamine (Et<sub>2</sub>NH), a donné l'amine trizylée tertiaire **V.7g** avec un rendement de 75 % (Schéma 6). Un essai de réaction S<sub>N</sub>1 de **V.6** avec une amine tertiaire, la triéthylamine (NEt<sub>3</sub>), n'a pas permis d'isoler l'ammonium quaternaire trizylé correspondant, sans doute en raison de sa re-dissociation spontanée.

Contrairement aux atomes d'oxygène et d'azote au caractère HSAB essentiellement dur, l'atome de soufre est mou, et a aussi été envisagé pouvoir réagir avec le cation **V.6**, dont le caractère HSAB est *a priori* juste « un peu moins mou » que celui du cation trityle (endurcissement par les atomes d'azote triazoliques). Le xanthate d'éthyle de potassium (EtOCS<sub>2</sub>K) a ainsi conduit au S-trizyl-carbonodithioate **V.7h** avec un rendement de 75 %.

Tout comme l'analogue S-trityl-xanthate est précurseur du radical trityle,<sup>27</sup> le S-trizyl-xanthate **V.7h** pourrait se comporter comme un précurseur du radical trizyle. La génération de ce radical n'a pas été tentée, mais elle mérite d'être étudiée à l'avenir.<sup>28</sup>

#### V.2.4.4. Réactions de C-trizylation

Dans l'objectif de générer de nouveaux centres carbone quaternaires, la réactivité de **V.6** a été finalement envisagée avec des C-nucléophiles (Schéma 6). Un processus efficace de formation de liaison C-trizyle a été mis en évidence avec l'anisole, pour donner l'anisole *p*-trizylé **V.7i** avec un rendement de 86 % et une régiosélectivité totale (l'isomère *ortho* n'a pas été observé). L'analogue *p*-trityl-anisole a récemment été signalé être préparé par un processus similaire de S<sub>N</sub>1 avec le triphénylméthanol.<sup>29</sup>

D'autres tentatives de C-trizylation ont été réalisées avec des nucléophiles carbonés hybridés *sp*- et *sp*<sup>3</sup>. En dépit de sa C-nucléophilie par ailleurs illustrée avec des centres acyliums dans des conditions de Friedel-Craft,<sup>30</sup> le bis(triméthylsilyl)acétylène (Me<sub>3</sub>Si-C≡C-SiMe<sub>3</sub>) s'est avéré non réactif avec le cation trizyle **V.6**. En revanche, un groupement éthyle du diéthylzinc (ZnEt<sub>2</sub>), plus réactif, a conduit au produit de couplage éthyl-trizyle **V.7j** avec un rendement de 48 % (Schéma 6). Le composé analogue du trityl-éthyle a été préparé à partir de Ph<sub>3</sub>C-Cl et EtMgBr.<sup>31</sup>

La procédure de C-trizylation directe par l'alcool **V.5** en milieu acide est en contraste avec les méthodes de C-tritylation les plus utilisées procédant à partir de sels de trityles isolés (par exemple pré-associés à un anion PF<sub>6</sub><sup>-</sup>),<sup>32</sup> plus fréquemment à partir du chlorure de trityle,<sup>33</sup> ou, d'une manière assez originale, à partir de l'anion lithié du triphénylméthanol en présence de FeCl<sub>3</sub> (Ph<sub>3</sub>C-OLi + CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub> → Ph<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> « + Ph<sub>3</sub>C-OSiMe<sub>3</sub> »).<sup>34</sup>

### V.2.4.5. Essais de trizylation de Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup> et H<sup>-</sup>

La généralisation de la réactivité S<sub>N</sub>1 de **V.6** avec des nucléophiles monoatomiques a été étudiée avec des anions halogénures et hydrure. Le traitement de solutions de **V.6** avec l'anion bromure de [n-Bu<sub>4</sub>N][Br] s'est cependant avéré improductif. La même absence de réactivité a été observée avec les ions chlorure du sel faiblement soluble [Et<sub>4</sub>N][Cl], ou du sel plus soluble [n-BnEt<sub>3</sub>N][Cl]. Enfin, aucune réaction ne s'est produite avec [n-Bu<sub>4</sub>N][F]. Une inertie similaire a finalement été observée avec les hydrures durs de NaBH<sub>4</sub>.

### V.3. Réactivité d'un trialcynylcarbinol avec des azotures de glycosyles

Dans le but de compléter la banque d'ATAC et de BTAC présentée au Chapitre III par des composés contenant trois noyaux triazoles, l'objectif original du travail présenté ici était l'étude de la réactivité des trialcynylcarbinols **V.3** et **V.4** avec des azotures de glycosyles. Les azotures de glycosyles primaires **III.24** et **III.25** (paragraphe III.3.1.3., Schémas 21 et 22) ont ainsi été mis en présence du trialcynylcarbinol **V.3** dans des conditions de CuAAC (CuSO<sub>4</sub>, 5 H<sub>2</sub>O/ascorbate de sodium dans un mélange eau-éthanol). La disparition complète du substrat a été observée par chromatographie sur couche mince, mais après traitement du brut réactionnel, le tris(triazolyl)carbinol glycosylé attendu **V.8** n'a pu être identifié (Schéma 7). Au lieu de cela, les bis(triazolyl)cétones **III.36** et **III.37**, déjà décrites au paragraphe III.4.1.2, (Schéma 30), ont été observées. Ces cétones sont formellement issues de l'élimination d'un motif alcyne de **V.3** ou d'un motif triazole de **V.8**, possiblement assistée par un effet stérique.

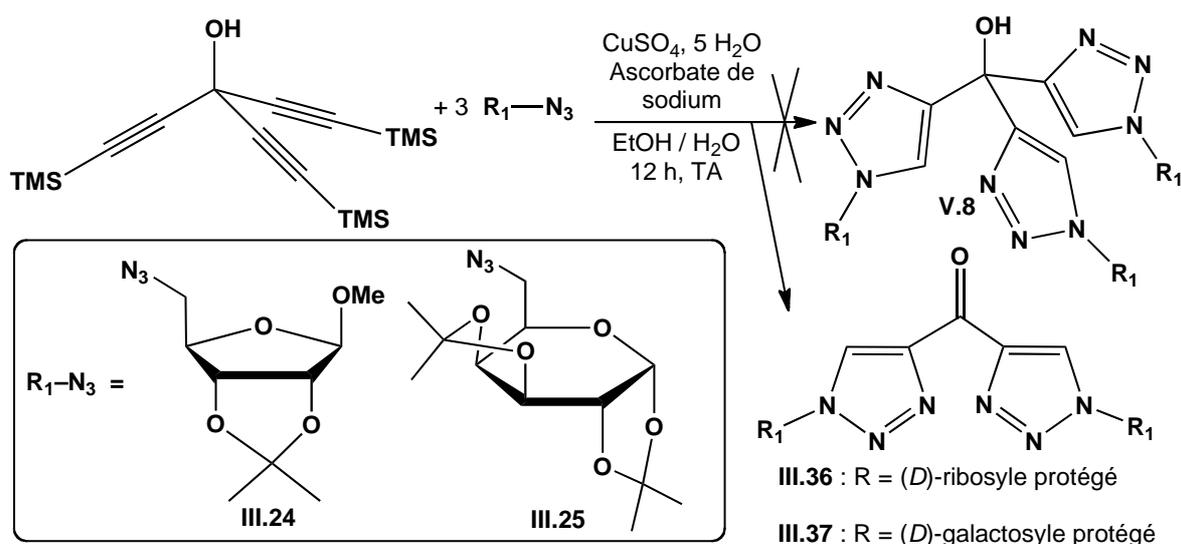


Schéma 7. CuAAC du trialcynylcarbinol **V.3** avec des azotures de glycosyles primaires.

## V.4. Conclusion

L'existence du cation **V.6** trizyle a été démontrée *via* sa réactivité électrophile dans des processus  $S_N1$  avec un ensemble représentatif de nucléophiles. Les résultats obtenus montrent à la fois une analogie et une spécificité par rapport aux réactions de tritylation classiques ; ils ont fait l'objet d'une publication en 2013 :

« The triazolyl analogue of the trityl cation »

Mohamed Oukessou, Yves Génisson, Dounia El Arfaoui, Abdeslem Ben-Tama, El Mestafa El Hadrami, Remi Chauvin, *Tetrahedron Letters* **2013**, 54, 4362–4364

Le champ d'application de la chimie du cation trizyle mérite maintenant d'être étendue, en particulier à une collection plus large de nucléophiles et de N-substituants (*a priori* accessibles grâce à la flexibilité de la chimie clic). L'étude s'est en effet limitée à des nucléophiles Nu-E polaires mais neutres, ou fortement associés à leur cation (exemple dans Zn Et<sub>2</sub>), ceci en raison du solvant utilisé pour la génération *in situ* du cation trizyle : le solvant DCM, qui est incompatible avec des nucléophiles organométalliques forts tels que des réactifs de Grignard ou des organolithiens. L'utilisation de solutions du cation trizyle dans les solvants compatibles, de type éther solubilisant (comme le THF), est un défi restant à relever. Ceci devrait nécessiter des efforts de cristallisation de sels de trizyles purs (des tentatives ont jusqu'ici conduit à la récupération de l'alcool **V.5**, révélant la sensibilité de **V.6** à l'hydrolyse).

Les propriétés optiques de cations trizyle porteurs de divers N- et C-substituants des noyaux triazoles, leurs spectres d'absorption et d'émission en particulier, constitueront des thèmes d'études futures, en vue de leur comparaison avec les propriétés optiques des analogues trityles.

Enfin, les propriétés biologiques de dérivés O, N, S et C-trizylés, dont les trois cycles triazoles sont connus pour leurs propriétés peptido-mimétiques, méritent aussi d'être examinées et comparées à celles de dérivés trityles correspondants.<sup>35</sup>

## V.5. Références bibliographiques

- <sup>1</sup> Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757-771.
- <sup>2</sup> Renfrow Jr., W. B.; Hauser, C. R. "Triphenylmethylsodium", *Org. Synth.* **1943**, *Vol. 2*: 607.
- <sup>3</sup> La première mention du cation trityle avec des anions perchlorometallates ( $ZnCl_3^-$ ,  $HgCl_3^-$ ,  $FeCl_4^-$ ) est due à Gomberg : Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1901**, *23*, 496-502.
- <sup>4</sup> Schuster, I. I.; Colter, A. K.; Kurland, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4679-4687.
- <sup>5</sup> (a) Olah, G. A.; Svoboda, J. J.; Olah, J. A. *Synthesis* **1972**, 544. (b) Urch, C. J. « Triphenylmethyl Hexafluorophosphate » in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, 2001.
- <sup>6</sup> (a) Dauben, Jr., H. J.; Honnen, L. R.; Harmon, K. M. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1442-1445. (b) Liang, H. *Synlett* **2010**, 333-334, et références citées.
- <sup>7</sup> Dickert, F. L.; Fritsch, K. D.; Bauer, G. R.; Mages, G. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* **1988**, *159*, 1-10.
- <sup>8</sup> (a) Minegishi, S.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 286-295. (b) Horn, M.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6470-6475.
- <sup>9</sup> (a) Huszthy, P.; Lempert, K.; Simig, G. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1985**, 1351-1354. (b) Mukaiyatna, T.; Akamatsu, H.; Han, J. S. *Chem. Lett.* **1990**, 889-892. (c) Denmark, S. E.; Chen, C.-T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4327-4330. (d) Wada, M.; Watanabe, T.; Natsume, S.; Mishima, H.; Kirishima, K.; Erabi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3233-3240.
- <sup>10</sup> Acar, M. H.; Yagci, Y.; Schnabel, W. *Polym. Int.* **1998**, *46*, 331-335.
- <sup>11</sup> (a) Chen, C. T.; Chao, S.-D.; Yen, K. C.; Chen, C.-H.; Chou, I.-C.; Hon, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11341-11342C. (b) Chen, T.; Chao, S.-D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1090-1091.
- <sup>12</sup> (a) Horn, M.; Mayr, H. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 979-988. (b) Komatsu, K.; Takai, T.; Aonuma, S.; Takeuchi, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5157-5160.
- <sup>13</sup> Lopez, M. C.; Demirtas, I.; Maskill, H.; Mishima, M. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 614-621.
- <sup>14</sup> Gessner, T.; Mayer, U. *Triarylmethane and Diarylmethane Dyes*, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley (2000).
- <sup>15</sup> Olah, G. A.; Liao, Q.; Casanova, J.; Bau, R.; Rasul, G.; Prakash, G. K. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *2*, 2239-2242.
- <sup>16</sup> (a) Morita, N.; Asao, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 773-776. (b) Naya, S.-i.; Nitta, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4157-4165.
- <sup>17</sup> (a) Taddei, F.; Spagnolo, P.; Tiecco, M. *Org. Magn. Reson.* **1970**, *2*, 159-164. (b) Ishii, A.; Nakayama, J.; Endo, Y.; Hoshino, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2623-2626. (c) Abarca, B.; Asensio, G.; Ballesteros, R.; Varea, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3224-3229. (d) Fabian, J.; Hartmann, H.; Noack, A. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 53-62.
- <sup>18</sup> (a) De Diego, C.; Avendano, C.; Elguero, J. *Chemica Scripta* **1988**, *28*, 403-409. (b) Nair, V.; Thomas, S.; Mathew, S. C.; Abhilash, K. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6731-6747.
- <sup>19</sup> Matsumoto, K.; Kannami, M.; Oda, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2861-2864.

- 
- <sup>20</sup> (a) Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357-396. (b) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021. (c) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015. (d) McNulty, J.; Keskar, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5462-5470.
- <sup>21</sup> (a) Mrozek, A.; Karolak-Wojciechowska, J.; Amiel, P.; Barbe, J. *J. Mol. Struct.* **2000**, *524*, 151-157. (b) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777-2812.
- <sup>22</sup> (a) Aihara, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 241-247. (b) Chauvin, R.; Lepetit, C.; Fowler, P. W.; Malrieu, J.-P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 5295-5306.
- <sup>23</sup> R. E. Loooper, D. Pizzirani, S. L. Schreiber., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2063-2066.
- <sup>24</sup> Özcubukcu, S.; Ozkal, E.; Jimeno, C.; Pericas, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4680-4683.
- <sup>25</sup> Ozkal, E.; Özcubukçu, S.; Jimeno, C.; Pericas, M. A. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 195-200.
- <sup>26</sup> G. Stork, M. J. Tomasz, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 471-478.
- <sup>27</sup> Huszthy, P.; Izso, G.; Lempert, K.; Györ, M.; Rockenbauer, A. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1990**, *2*, 009-2015.
- <sup>28</sup> Zard, S. Z. *Xanthates and Related Derivatives as Radical Precursors*. Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials, Wiley, 2012.
- <sup>29</sup> Sato, Y.; T. Aoyama, T. Takido, M. Kodomari, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7077-7081.
- <sup>30</sup> (a) Suzuki, R.; Tsukuda, H. Watanabe, N.; Kuwatani, Y. ; Ueda, I. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2477-2496. (b) Maurette, L.; Tedeschi, C.; Sermot, E.; Soleilhavoup, M.; Hussain, F.; Donnadiou, B.; Chauvin, R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10077-10098.
- <sup>31</sup> Oyler, R. E.; Ketz, B. E.; Glass, T. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8247-8250.
- <sup>32</sup> Ryan, O. B.; Smith, K.-T.; Tilset, M. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *421*, 315-322.
- <sup>33</sup> (a) MacKenzie, C. A.; Chuchani, G. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 336-345. (b) Zeidler, J.; Golankiewicz, B. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2941-2952.
- <sup>34</sup> Kabalka, G. W.; Yao, M.-L.; Borella, S.; Goins, L. K. *Organometallics* **2007**, *26*, 4112-4114.
- <sup>35</sup> for example: Wang, F.; Good, J. A. D.; Rath, O.; Kristal Kaan, H. Y.; Sutcliffe, O. B.; Mackay, S. P.; Kozielski, F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1511-1525.

# **Chapitre VI**

## **Partie expérimentale**



## VI.1. Généralités et notes techniques

### VI.1.1. Purification des solvants et produits chimiques

Les manipulations en milieu anhydre ont été effectuées dans de la verrerie flambée ou séchée à l'étuve, sous atmosphère inerte (argon ou azote). Les solvants ont été distillés selon les procédés ci-dessous. Sauf mention contraire, les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification préalable.

- Le tétrahydrofurane et le diéthyléther, distillés sur sodium en présence de benzophénone.
- Le dichlorométhane, le toluène et la triéthylamine, distillés sur hydrure de calcium.
- Les autres réactifs et solvants utilisés ont été achetés auprès de fournisseurs standard de produits chimiques, et ont été utilisés sans purification supplémentaire.

### VI.1.2. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur des spectromètres Avance-300 MHz. Le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ) a été utilisé comme solvant. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) en prenant comme référence le signal résiduel du solvant ( $\text{CHCl}_3$  : 7.26 ppm). Les constantes de couplages, notées  $J$ , sont exprimées en Hertz (Hz). Pour l'interprétation des spectres, les abréviations suivantes sont utilisées : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), doublet de doublet (dd), multiplet ou massif (m), signal large (sl), protons aromatiques ( $H_{\text{Ar}}$ ), proton de noyau triazolique ( $\text{CH}$  triazolique), carbone quaternaire ( $C_{\text{q}}$ ), et carbone aromatique ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Le traitement des spectres RMN a été réalisé à l'aide du logiciel MestReC.

### VI.1.3. Chromatographie

L'avancement des réactions a été suivi par chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) avec des plaques commerciales de silice Merck 60 PF<sub>254</sub> (aluminium recouvert d'une couche de silice de 0,2 mm d'épaisseur et contenant un indicateur fluorescent sensible à une longueur d'onde UV de 254 nm). La révélation a été réalisée par irradiation UV à 254 nm, puis par trempage dans des révélateurs spécifiques : acide phosphomolybdique et phtalate d'anisidine, l'immersion des plaques, suivie d'un chauffage provoquant l'apparition de taches.

Les séparations préparatives par chromatographie rapide ont été réalisées sous pression d'air comprimé sur colonne de gel de silice Merck 60 (40-63 mesh) en suspension dans le solvant approprié. Les conditions classiques requièrent environ 80 % de silice par rapport à la quantité de produit brut.

### VI.1.4. Spectrométrie de masse

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX, où les échantillons ont été ionisés par des techniques Ionspray® (IS) en mode positif (+) :

- $\text{DCI}/\text{NH}_3$  : TSQ 7000 Thermo-electron.
- $\text{DCI}/\text{CH}_4$  : GCT Premier Waters.
- *APCI et ESI basse résolution* : API 365 Perkin Elmer Sciex et Q-TRAP Applied Biosystems
- *ESI haute résolution* : GC TOF Waters et Waters Q/TOF Ultima.

### VI.1.5. Températures de fusion

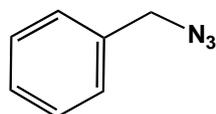
Les températures de fusion des produits solides ont été mesurées sur un appareil MP50 Melting point système Mettler Toledo.

## VI.2. Les produits synthétisés

### VI.2.1. Préparation des azotures

#### • 1-(azidométhyl)benzène V.1

L'azoture de sodium (3.77 g ; 58 mmol ; 5.0 équiv.) et le bromure de benzyle (2 g ; 1.4 mL ; 11.70 mmol, 1.0 équiv.) sont additionnés successivement à température ambiante à un mélange de 100 ml d'eau/acétone (20 /80). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est extrait au dichlorométhane et la phase organique est lavée avec une solution de NH<sub>4</sub>Cl et séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Ensuite la phase organique est filtrée et évaporée sous pression réduite pour obtenir le composé **V.1** sous forme d'un liquide incolore (1.39 g ; 10.43 mmol) avec un rendement de 90 % après purification sur gel de silice, en utilisant 60 % d'éther de pétrole et 40 % d'acétate d'éthyle comme éluant.



Formule chimique : C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>  
Masse molaire : 133,15 g/mol  
Etat physique : huile incolore

**Rendement** : Rdt = 90 %

**Rapport frontal** : R<sub>f</sub> = 0.61 (80% éther de pétrole et 20% acétate d'éthyle).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)**: δ = 4.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N) ; 7.50-7.38 (m, 5H, CH<sub>Ar</sub>).

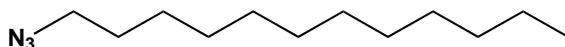
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)**: δ = 54.84 (CH<sub>2</sub>N), 128.23 (*o*-CH<sub>Ar</sub>), 128.32 (*p*-CH<sub>Ar</sub>), 128.85 (*m*-CH<sub>Ar</sub>), 135.73 (CH<sub>2</sub>N).

#### • 1-azidododécane III.33

Même procédure que pour la préparation de l'azoture de benzyle :

- azoture de sodium : 1.33 g ; 20.46 mmol ; 5.0 équiv. ;
- bromure de benzyle : 1 g ; 0.96 mL ; 4.01 mmol, 1.0 équiv.

Le composé **III.33** est un liquide incolore (0.69 g, 3.27 mmol) obtenu avec un rendement de 82 % après purification sur gel de silice (élution éther de pétrole / acétate d'éthyle 60/40).



Formule chimique : C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>  
Masse molaire : 211g/mol  
Etat physique : huile incolore

**Rendement** : Rdt = 82 %

**Rapport frontal** : R<sub>f</sub> = 0.70 (80% éther de pétrole et 20% acétate d'éthyle).

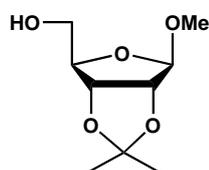
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)** : δ = 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); 1.17-1,40 (m, 18 H, 9 CH<sub>2</sub>); 1.52 (q, J = 6.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3.20 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)**: δ = 14.14 (CH<sub>3</sub>), 22.72 (CH<sub>2</sub>, C11), 28.22 (CH<sub>2</sub>, C3), 28.80 (CH<sub>2</sub>C4), 29.37 (CH<sub>2</sub>, C5), 29.47 (CH<sub>2</sub>, C6), 29.57 (CH<sub>2</sub>, C7), 29.65 (2 CH<sub>2</sub>, C8 + C9), 31.94 (CH<sub>2</sub>, C2), 34.08 (CH<sub>2</sub>, C10), 51.53 (CH<sub>2</sub>, C1).

#### • 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(D)-ribofuranose III.18

Dans un ballon de 250 mL, on introduit 30 mL de méthanol anhydre saturé par l'acide chlorhydrique sous forme gazeuse à 0° C. On ajoute 5 g de (D)-ribose, 12.5 mL de 2,2-diméthoxypropane (DMP) et 90 mL d'acétone anhydre, le mélange réactionnel est alors soumis à une agitation pendant 12 heures à température ambiante. Après neutralisation par la soude (NaOH, 1M) et élimination des solvants (acétone, méthanol) au rotavapeur, le résidu

est repris par le dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, et concentrée sous pression réduite. Le composé **III.18** a été obtenu sous forme d'un liquide jaune visqueux avec un rendement de 97 % après purification sur gel de silice en utilisant 70 % d'hexane et 30 % d'acétate d'éthyle comme éluant.



Formule chimique : C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>

Masse molaire : 204 g/mol

Etat physique : huile jaune visqueuse

**Rendement :** Rdt = 97 %

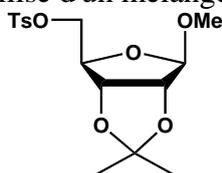
**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0.65 (70 % hexane et 30 % acétate d'éthyle).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):** δ = 5.06 (s, 1 H, CH anomérique), 4.84 (d, J = 5.9 Hz, 1 H, CHO), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 1 H, CHO), 4.46 (t, J = 5.4 Hz, 1 H, CHO), 3.70 (qd, J = 3.4 Hz, J = 14.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.45 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):** δ = 25.9 (2 CH<sub>3</sub>), 54.7 (OCH<sub>3</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>OH), 80.4 (CHO), 81.01 (CHO), 82.1 (CHO), 108.4 (CHO), 111.3 (C<sub>q</sub>).

#### • 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-p-toluènesulfonyl-(D)-ribofuranose **III.21**

A 6,0 g de 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-p-toluènesulfonyl-(D)-ribofuranose (29.41 mmol), on ajoute 20 mL de pyridine à 0° C et on agite jusqu'à dissolution totale. On ajoute ensuite 5.60 g (29.41 mmol) de chlorure de tosylo par petites portions. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute à la solution pâteuse formée, de l'eau acidifiée (jusqu'à pH 4-5). Le solide formé est solubilisé dans l'acétate d'éthyle, et lavé avec de l'eau acidifiée, puis de l'eau. Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le solvant est évaporé pour donner un produit visqueux se solidifiant avec le temps. Un solide blanc est obtenu avec un rendement de 81 %, qu'on recrystallise d'un mélange acétate d'éthyle / hexane.



Formule chimique : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>S

Masse molaire : 358 g/mol

Etat physique : solide blanche

**Rendement:** Rdt = 81 %

**Point de fusion:** T<sub>f</sub> = 85 °C.

**Rapport frontal:** R<sub>f</sub> = 0.90 (acétate d'éthyle / hexane, 1 / 2 ).

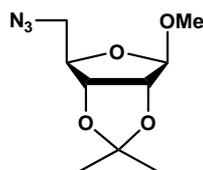
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):** δ = 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, CH<sub>Ar</sub>), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, CH<sub>Ar</sub>), 4.92 (s, 1 H, CH anomérique), 4.59 (d, J = 6.4 Hz, 1 H, CHO), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 1 H, CHO), 4.30 (t, J = 7.3 Hz, 1 H, CHO), 4.00 (dd, J = 7.2 Hz, J = 1.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-OTs), 3.22 (s, 3 H, OMe), 2.44 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, p-Ar), 1.43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):** δ = 24.3 (CH<sub>3</sub>, p-Ar), 25.9 (2 CH<sub>3</sub>), 54.7 (OCH<sub>3</sub>), 65.3 (CH<sub>2</sub>-OTs), 77.4-82.1 (3 CHO), 108.4 (CHO), 111.3 (C<sub>q</sub>), 129-130,6 (4 CH, o-Ar + m-Ar), 138.2 (C<sub>q</sub>, Ar), 144.3 (C<sub>q</sub>, Ar).

#### • 5-azido-1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(D)-ribofuranose **III.2**

A 10 g de 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-p-toluènesulfonyl-(D)-ribofuranose, on ajoute 9,0 g d'azoture de sodium (5 équiv.) et 20 mL de diméthylformamide (27.93 mmol). Le mélange est porté à reflux et agité à 95° C pendant 12 heures. La solution est alors concentrée à sec pour éliminer le DMF, puis le résidu est repris à l'acétate d'éthyle. Une filtration est nécessaire afin d'éliminer l'azoture de sodium en excès. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange hexane/acétate d'éthyle

comme éluant (5/1). Le composé **III.24** est obtenu sous forme huile avec un rendement de 83 % .



Formule chimique :  $C_9H_{15}O_4N_3$

Masse molaire : 229 g/mol

Etat physique : huile incolore visqueuse

**Rendement :** Rdt = 83 %

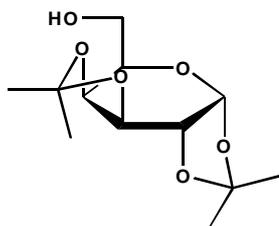
**Rapport frontal:**  $R_f = 0.88$  (acétate d'éthyle et l'hexane : 1/2).

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300Hz):**  $\delta = 1.30$  (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1.45 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 3.08-3.27 (td,  $J = 6.8$  Hz, 1 H,  $CHO$ ), 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.34-3.45 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 1 H,  $CH_2-N_3$ ), 4.20-4.28 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 1 H,  $CH_2-N_3$ ), 4.57 (m, 2 H, 2  $CHO$ ), 4.96 (s, 1H,  $CH$  anomérique).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 300Hz):**  $\delta = 25.9$  (2  $CH_3$ ), 53.7 (O $CH_3$ ), 49.3 ( $CH_2-N_3$ ), 80,4-81,7 (3  $CHO$ ), 108.4 ( $CH$  anomérique), 111,3 ( $C_q$ ).

• **1,2:3,4-di-O-isopropylidène-(D)- galactopyranose III.19**

Dans un ballon de 250 mL, on introduit 10 g de galactose en poudre, 200 mL d'acétone anhydre, et 1 mL d'acide sulfurique concentré ( $H_2SO_4$ ). Le tout est mis sous agitation à température ambiante, et après 24 heures on filtre et la solution est neutralisée par une solution basique (NaOH) jusqu'à pH supérieur à 7. L'élimination de l'acétone sous pression réduite suivie d'une extraction au dichlorométhane conduit, après évaporation du solvant, à un produit visqueux de coloration orange avec un rendement de 88 %.



Formule chimique :  $C_{12}H_{20}O_6$

Masse molaire : 260 g/mol

Etat physique : huile orange visqueuse

**Rendement:** Rdt = 88 %

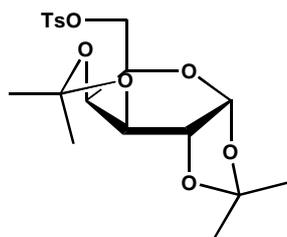
**Rapport frontal:**  $R_f = 0.51$  (acétate d'éthyle / hexane : 1/2).

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300Hz):**  $\delta = 5.57$  (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H,  $CH$  anomérique), 4.62 (dd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1 H,  $CHO$ ), 4.34 (dd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1 H,  $CHO$ ), 4.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H,  $CHO$ ), 3.90-3.72 (m, 2 H,  $CHO + CH_2-OH$ ), 2.45 (dd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 1 H,  $CH_2-OH$ ), 2.30 (1H, OH), 1.54, 1.46, 1.34 (4s, 12 H, 4  $CH_3$ ).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 300Hz):**  $\delta = 24.27-25.98$  (4  $CH_3$ ), 62.12 ( $CH_2-OH$ ), 65.69 ( $CHO$ ), 68.16 ( $CHO$ ), 70.68 ( $CHO$ ), 71.03 ( $CHO$ ), 96.25 ( $CHO$ ), 108.651-109.40 (2  $C_q$ ).

• **1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-6-O-*p*-toluènessulfonyl-(D)-galactopyranose III.22**

A 11 g de 1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose, on ajoute 15 mL de pyridine à 0° C et on agite jusqu'à dissolution totale. On introduit alors 5,0 g de chlorure de tosylo par petites portions. Après 4 heures d'agitation, on ajoute à la solution pâteuse formée de l'eau acidifiée (jusqu'à pH 4-5). Le solide résultant est solubilisé dans l'acétate d'éthyle et lavé avec de l'eau acidifiée, puis de l'eau pure. Après séchage sur  $Na_2SO_4$ , on évapore le solvant pour obtenir un produit visqueux qui cristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle/hexane : un solide blanc est obtenu avec un rendement de 62 %.



Formule chimique :  $C_{19}H_{26}O_8S$

Masse molaire : 414 g/mol

Etat physique : solide blanche

**Rendement:** Rdt = 62 %

**Point de fusion:**  $T_f = 122\text{ }^\circ\text{C}$ .

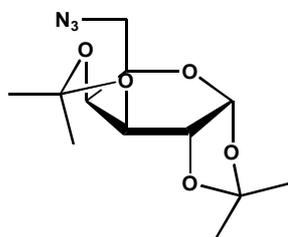
**Rapport frontal:**  $R_f = 0.65$  (acétate d'éthyle et l'hexane : 1/2).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300Hz):**  $\delta = 7.81$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $7.33$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $5.46$  (d,  $J = 5.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_{\text{anomérique}}$ ),  $4.59$  (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, CHO),  $4.30$  (dd,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, CHO),  $4.18$ - $4.22$  (m, 2 H, 2 CHO),  $4.11$ - $4.03$  (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-OTs}$ ),  $2.44$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ,  $p\text{-Ar}$ ),  $1.50$ ,  $1.35$ ,  $1.32$ ,  $1.28$  (4 s, 12 H, 4  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300Hz):**  $\delta = 25.3$  ( $\text{CH}_3$ ,  $p\text{-Ar}$ ),  $27.9$  (4  $\text{CH}_3$ ),  $65.8$  ( $\text{CH}_2\text{-OTs}$ ),  $70.4$ - $72.1$  (4 CHO),  $96.4$  (CHO),  $107.3$  (2  $\text{C}_q$ ),  $116.0$  (2  $\text{C}_q$ ),  $129.0$ - $130.6$  (4  $\text{CH}$ ,  $o\text{-Ar}$  +  $m\text{-Ar}$ ),  $138.2$  ( $\text{C}_q$ , Ar),  $144.3$  ( $\text{C}_q$ , Ar).

• **6-azido-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose III.24**

A 6.6 g du 1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-6-O-*p*-toluènesulfonyl-(D)-galactopyranose (15 mmol), on ajoute 5,0 g d'azoture de sodium et 8 mL de diméthylformamide (DMF). Le mélange est porté à reflux et agité magnétiquement à  $95^\circ\text{C}$  pendant 12 heures. Après filtration et concentration à sec, le résidu est repris par l'acétate d'éthyle, puis on filtre la solution afin d'éliminer l'azoture en excès. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange hexane/acétate d'éthyle comme éluant (5/1). Le produit **III.24** est obtenu avec un rendement de 84 %.



Formule chimique :  $C_{12}H_{19}O_5N_3$

Masse molaire : 285g/mol

Etat physique : huile incolore visqueuse

**Rendement:** Rdt = 84 %

**Rapport frontal:**  $R_f = 0.65$  (acétate d'éthyle et l'hexane : 1/2).

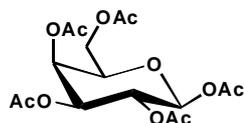
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300Hz):**  $\delta = 5.55$  (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_{\text{anomérique}}$ ),  $4.63$  (dd,  $J = 2.4$  Hz,  $7.8$  Hz, 1 H, CHO),  $4.34$  (dd,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, CHO),  $4.19$  (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1 H, CHO),  $3.92$  (ddd,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 7.8$ ,  $5.4$  Hz, 1H, CHO),  $3.51$  (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 12.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-N}_3$ ),  $3.36$  (dd,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 12.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{-N}_3$ ),  $1.55$ ,  $1.46$ ,  $1.34$ ,  $1.35$  (4 s, 12 H, 4  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300Hz):**  $\delta = 24.38$ ,  $24.85$ ,  $25.91$ ,  $25.99$  (4  $\text{CH}_3$ ),  $50.62$  ( $\text{CH}_2\text{-N}_3$ ),  $66.97$  (CHO),  $70.34$  (CHO),  $70.75$  (CHO),  $71.13$  (CHO),  $96.31$  (CHO),  $108.77$ ,  $109.57$  (2  $\text{C}_q$ ).

• **1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-galactopyranose III.27**

Une quantité de 1.80 g (2 équiv.) d'acétate de sodium anhydre et de 2 g (11.11 mmol) de (D)-galactose sont broyées dans un mortier. Dans un ballon de 100 mL, le galactose et l'acétate de sodium sont dissous dans 20 mL (21.33 g, 210 mmol) d'anhydride acétique ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ). Le ballon, muni d'un condensateur, est placé dans un bain d'eau bouillante et le milieu est agité jusqu'à l'obtention d'une solution limpide ( $\approx 1.5$  heures). Le mélange est alors chauffé pendant 12 heures supplémentaires. Ensuite, le produit est dissout dans l'acétate d'éthyle et lavé avec HCl

10 %, puis avec de l'eau saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrée, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le (*D*)-galactose peracétylé **III.27** est recristallisé dans l'éthanol, et obtenu avec un rendement de 40 %.



Formule chimique : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>

Masse molaire : 390 g/mol

Etat physique : cristaux blanche

**Rendement:** Rdt = 40 %

**Point de fusion:** T<sub>f</sub> = 143 °C.

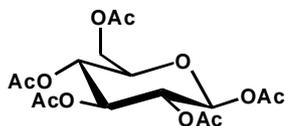
**Rapport frontal:** R<sub>f</sub> = 0.32 (acétate d'éthyle et l'éther de pétrole : 3/7).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):** δ = 5.70 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, CHO, H1), 5.44 (dd, 1 H, J = 3.4 Hz, J = 1.01 Hz, CHO, H4), 5.37-5.31 (m, 1 H, CHO, H2), 5.08 (dd, 1 H, J = 3.4 Hz, J = 10.4 Hz, H3), 4.21-4.03 (m, 3 H, CHO + CH<sub>2</sub>-OAc, H5+2 H6), 2.17, 2.13, 2.05, 2.00 (4 s, 15 H, 5 CH<sub>3</sub>, OAc).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):** δ = 171.70, 171.14, 171.14, 171.14, 170.41 (5 C=O, OAc), 88.90 (CHO, C1), 71.10 (CHO, C5), 70.75 (CHO, C2), 70.07 (CHO, C3), 67.89 (CHO, C4), 62.83 (CH<sub>2</sub>-OAc, C6), 21.24, 21.24, 21.24, 21.24, 20.65 (5 CH<sub>3</sub>, OAc).

#### • 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(*D*)-glucopyranose **III.28**

Dans un ballon de 250 mL, on introduit 10 g (55.6 mmol) de (*D*)-glucose, puis 30 mL d'anhydride acétique et 50 mL d'acide acétique glacial. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à température ambiante, puis on ajoute goutte à goutte un mélange d'acide perchlorique/anhydride acétique (1:3, 1 mL). Après une nuit d'agitation, on ajoute à la solution pâteuse formée de l'eau froide et on filtre. Après lavage avec de l'eau froide, le solide formé après séchage est recristallisé dans l'éthanol. Le (*D*)-glucose peracétylé **III.28** est obtenu avec un rendement de 60 %.



Formule chimique : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>

Masse molaire : 390 g/mol

Etat physique : cristaux blanche

**Rendement:** Rdt = 60%

**Point de fusion:** T<sub>f</sub> = 133 °C.

**Rapport frontal:** R<sub>f</sub> = 0.32 (acétate d'éthyle et l'éther de pétrole : 3/7).

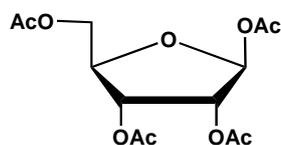
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):** δ = 6.33 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, CHO, H1), 5.47 (t, 1 H, J = 9.4 Hz, CHO, H2), 5.17-5.05 (m, 2 H, 2 CHO, H3 + H4), 4.29 (dd, 1 H, J = 12.6 Hz, J = 4.5 Hz, CH<sub>2</sub>-OAc, H6), 4.14-4.06 (m, 2 H, CH, CH<sub>2</sub>-OAc et CHO, H6 + H5), 2.18-2.01 (5 s, 15 H, 5 CH<sub>3</sub>, OAc).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):** δ = 171.70, 171.14, 171.14, 171.14, 170.41 (5 C=O, OAc), 88.90 (CHO, C1), 71.10 (CHO, C5), 70.75 (CHO, C2), 70.07 (CHO, C3), 67.89 (CHO, C4), 62.83 (CH<sub>2</sub>-OAc, C6), 21.24, 21.24, 21.24, 21.24, 20.65 (5 CH<sub>3</sub>, OAc).

#### • 1,2,3,5-tetra-O-acétyl-(*D*)-ribofuranose **III.29**

Une quantité de 1.10 g (2 équiv.) d'acétate de sodium anhydre et de 1 g (6.66 mmol) de (*D*)-ribose sont broyées dans un mortier. Dans un ballon de 100 mL, le galactose et l'acétate de sodium sont dissous dans 13 mL (13.47 g, 132 mmol) d'anhydride acétique. Le ballon, muni d'un condensateur, est placé dans un bain d'eau bouillante et le milieu est agité jusqu'à l'obtention d'une solution limpide (≈ 1.5 heures). Le mélange est alors chauffé pendant 12 heures supplémentaires. Ensuite, le produit est dissout dans l'acétate d'éthyle et lavé avec HCl

10 %, puis à l'eau saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le (*D*)-ribose protégé est recristallisé dans l'éthanol. Le produit **III.29** est obtenu avec un rendement de 70 %.



Formule chimique : C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub>

Masse molaire : 318.10 g/mol

Etat physique : cristaux blancs

**Rendement:** Rdt = 70 %

**Point de fusion:** T<sub>f</sub> = 112 °C.

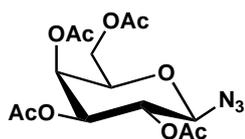
**Rapport frontal:** R<sub>f</sub> = 0.36 (acétate d'éthyle et l'éther de pétrole : 3/7).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):** δ = 6.45 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, CHO, H1), 5.71 (dd, J = 8.2 Hz, J = 6.8 Hz, 1 H, CHO, H2), 5.51 (t, J = 8.1 Hz, 1 H, CHO, H3), 4.95 (dt, J = 8.1 Hz, J = 5.3 Hz, 1 H, CHO, H4), 4.22 (dd, J = 12.3 Hz, J = 5.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-OAc, H5), 3.97 (dd, J = 12.5 Hz, J = 5.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-OAc, H5), 2.04-2.10 (4 s, 12 H, 4 OAc).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):** δ = 171.70, 171.02, 171.02, 170.36 (4 C=O, OAc), 96.27, 80.87, 77.14, 75.15 (4 CHO, C1 + C2 + C3 + C4), 62.61 (CH<sub>2</sub>-OAc), 21.24, 21.24, 21.24, 20.65 (4 CH<sub>3</sub>, OAc).

#### • 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(*D*)-galactopyranose **III.30**

A 5 g (12.8 mmol) de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(*D*)-galactopyranose, on ajoute 15 mL de dichlorométhane à température ambiante. On agite alors jusqu'à dissolution totale, puis on ajoute 4.24 mL (32.1 mmol) d'azoture de triméthylsilyle (C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>Si) et 0.75 mL (6.41 mmol) de chlorure d'étain (Cl<sub>4</sub>Sn). Le mélange réactionnel est alors mis sous agitation durant 18 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite solubilisé dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et lavé deux fois avec de l'eau saturée en NaHCO<sub>3</sub> et une fois par une solution saturée en NaCl. La phase organique séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> est filtrée, puis le solvant est évaporé pour donner un produit visqueux qui se solidifie. Le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol : dichlorométhane (2 : 1) avec un rendement de 70 %.



Formule chimique : C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>9</sub>N<sub>3</sub>

Masse molaire : 373.11 g/mol

Etat physique : cristaux blancs

**Rendement:** Rdt = 70 %

**Point de fusion:** T<sub>f</sub> = 96.5 °C.

**Rapport frontal:** R<sub>f</sub> = 0.63 (acétate d'éthyle et l'éther de pétrole : 2/8).

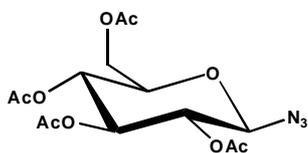
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):** δ = 5.43 (dd, 1 H, J = 3.3 Hz, J = 1.1 Hz, CHO, H4), 5.17 (dd, 1 H, J = 3.4 Hz, J = 10.4 Hz, CHO, H2), 5.04 (dd, 1 H, J = 3.3 Hz, J = 10.4 Hz, CHO, H3), 4.61 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, CHO, H1), 4.17 (dd, 2 H, J = 3.3 Hz, J = 10.4 Hz, CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>, H6), 4.03 (ddd, 1 H, J = 1.1 Hz, J = 6 Hz, J = 7 Hz, CHO, H5), 2.17, 2.13, 2.05, 2.00 (4s, 12 H, 4 CH<sub>3</sub>, OAc).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):** δ = 20.45, 20.55 (2 CH<sub>3</sub>, OAc), 20.59 (2 CH<sub>3</sub>, OAc), 61.16 (CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>, C6), 66.77 (CHO, C4), 67.96 (CHO, C2), 70.64 (CHO, C3), 72.7, 6 (CHO, C5), 88.19 (CHO, C1), 169.30, 169.93, 170.06, 170.32 (4 C=O).

#### • 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(*D*)-glucopyranose **III.31**

A 3 g (7.68 mmol) de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(*D*)-glucopyranose, on ajoute 10 mL de dichlorométhane à température ambiante et on agite jusqu'à dissolution totale. On ajoute ensuite 2.54 mL (19.2 mmol) d'azoture de triméthylsilyle (C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>Si) et 0.45 mL (43.85

mmol) de chlorure d'étain ( $\text{Cl}_4\text{Sn}$ ). Le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant 18 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite solubilisé dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et lavé deux fois avec l'eau saturée en  $\text{NaHCO}_3$ , et une fois avec une solution saturée en  $\text{NaCl}$ . La phase organique est alors séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et filtrée, puis le solvant est évaporé pour donner un produit visqueux qui se solidifie. On obtient un solide blanc qu'on recrystallise dans un mélange éthanol/dichlorométhane (2/1) avec un rendement de 80 %.



Formule chimique :  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_9\text{N}_3$

Masse molaire : 373.11 g/mol

Etat physique : cristaux blanche

**Rendement:** Rdt = 80 %

**Point de fusion:**  $T_f = 95.2\text{ }^\circ\text{C}$ .

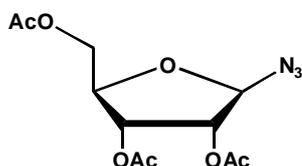
**Rapport frontal:**  $R_f = 0.61$  (acétate d'éthyle et l'éther de pétrole : 2/8).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300Hz):**  $\delta = 1.99, 2.02, 2.09, 2.14$  (4 s, 12 H, 4  $\text{CH}_3$ , OAc), 3.81 (ddd,  $J = 2.3\text{ Hz}, J = 4.6\text{ Hz}, J = 9.8\text{ Hz}$ , 1 H, CHO, H5), 4.19 (dd,  $J = 2.3\text{ Hz}, J = 12.5\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{-N}_3$ , H6), 4.3 (dd,  $J = 4.7\text{ Hz}, J = 12.5\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{-OAc}$ , H6), 4.67 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 1 H, CHO, H1), 4.98 (t,  $J = 9.2\text{ Hz}$ , 1H, CHO, H2), 5.13 (t,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1 H, CHO, H4), 5.24 (t,  $J = 9.4\text{ Hz}$ , 1 H, CHO, H3).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300Hz):**  $\delta = 20.6\text{-}20.8$  (4  $\text{CH}_3$ , OAc), 61.6 ( $\text{CH}_2\text{-OAc}$ , C6), 67.8 (CHO, C4), 70.6 (CHO, C2), 72.6 (CHO, C3), 74.0 (CHO, C5), 87.9 (CHO, C1), 169.3-170.7 (4 C=O).

#### • 1-azido-2,3,4-tri-O-acétyl-D-ribofuranose III.32

A 1,0 g (4.36 mmol) de 1,2,3,4-tri-O-acétyl-(D)-ribofuranose, on ajoute 5 mL de dichlorométhane à température ambiante, et on agite jusqu'à dissolution totale, avant d'ajouter 1.42 mL (1.32 g, 10.6 mmol) d'azoture de triméthylsilyle ( $\text{C}_3\text{H}_9\text{N}_3\text{Si}$ ) et 0.25 mL (0.56 g, 2.15 mmol) de chlorure d'étain ( $\text{Cl}_4\text{Sn}$ ). Le mélange réactionnel est alors mis sous agitation durant 18 heures à température ambiante, puis on ajoute du dichlorométhane et on lave la phase organique deux fois avec de l'eau saturée en  $\text{NaHCO}_3$ , et une fois avec une solution saturée en  $\text{NaCl}$  saturée. La phase organique est alors séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et filtrée, puis le solvant est évaporé pour donner un produit visqueux qui se solidifie pour donner un solide blanc, qu'on recrystallise dans un mélange éthanol/dichlorométhane (2/1) avec un rendement de 92 %.



Formule chimique :  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}_3$

Masse molaire : 301.0 g/mol

Etat physique : cristaux blanche

**Rendement:** Rdt = 92 %

**Point de fusion:**  $T_f = 75\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Rapport frontal:**  $R_f = 0.58$  (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 2/8).

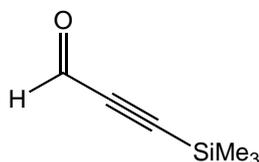
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300Hz):**  $\delta = 2.08, 2.12, 2.13$  (3s, 9 H, 3  $\text{CH}_3$ , OAc), 4.15 (dd, 1 H,  $J = 4.1\text{ Hz}, J = 12.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-OAc}$ , H5), 4.36 (ddd, 1 H,  $J = 6.7\text{ Hz}, J = 4.1\text{ Hz}, J = 3.2\text{ Hz}$ , CHO, H4), 4.42 (dd, 1 H,  $J = 3.2\text{ Hz}, J = 12.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-OAc}$ , H5), 5.14 (dd, 1 H,  $J = 2.0\text{ Hz}, J = 4.8\text{ Hz}$ , CHO, H2), 4.34 (dd, 1 H,  $J = 4.8\text{ Hz}, J = 6.7\text{ Hz}$ , CHO, H3), 5.37 (d, 1 H,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , CHO, H1).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300Hz):**  $\delta = 20.39, 20.44, 20.61$  (3  $\text{CH}_3$ , OAc), 62.96 ( $\text{CH}_2\text{-OAc}$ , C5), 70.38 (CHO, C3), 74.40 (CHO, C2), 79.29 (CHO, C4), 92.58 (CHO, C1), 169.34, 169.48, 170.51. (C=O).

## VI.2.2. Préparations des DAC et AAC

### • 3-(triméthylsilyl)prop-2-ynal III.1

Dans un ballon placé à  $-78^{\circ}\text{C}$ , 14,80 mL de *n*-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 5 mL de triméthylsilylacétylène dans 14 mL d'éther. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant 40 minutes à  $-78^{\circ}\text{C}$ , puis 40 minutes à température ambiante. 3,0 mL de *N,N*-diméthylformamide sont ensuite ajoutés à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Le milieu réactionnel est ramené progressivement à température ambiante, et maintenu 30 minutes à température ambiante. La solution est ensuite versée dans 71 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1 M) à  $0^{\circ}\text{C}$ . Après séparation des deux phases, la phase organique est lavée trois fois avec 30 mL de solution saturée en chlorure d'ammonium, et l'ensemble des phases aqueuses réunies est lavé trois fois avec de l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées sous pression réduite, en prenant des précautions car le produit est très volatil. 3,20 g (25,4 mmol) de produit sont obtenus sous forme d'une huile jaune, avec un rendement de 72 %.



Formule chimique :  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{OSi}$

Masse molaire : 126 g/mol

Etat physique : huile jaune

**Rendement :** Rdt = 72 %

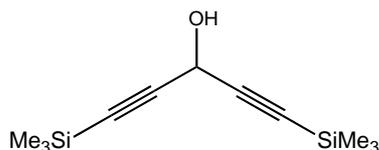
**Rapport frontal :**  $R_f = 0.70$  (90 % éther de pétrole et 10 % diéthyléther).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300Hz):**  $\delta = 0.29$  (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 9.19 (s, 1 H, CHO).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300Hz):**  $\delta$  (en ppm) = -1.2 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 101.9 ( $\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$ ), 102.8 ( $\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$ ), 178.6 (CHO).

### • 1,5-bis(triméthylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol III.2

Dans un ballon, sont introduits successivement 2.07 g (21,1 mmol) de triméthylsilylacétylène solubilisés dans 60 mL de THF anhydre et une solution de *n*-butyllithium (13,2 mL, 21,1 mmol, 2,5 M dans l'hexane) goutte à goutte à  $0^{\circ}\text{C}$ . Le milieu réactionnel est agité pendant 15-30 min, puis une solution de formiate de méthyle (0,6 g, 10,5 mmol) est ajoutée à  $0^{\circ}\text{C}$ . Le mélange réactionnel est chauffé doucement au sèche-cheveux jusqu'à la limite du reflux (apparition de petites bulles et changement de coloration : du jaune pâle au brun-rouge), puis refroidi à température ambiante, et hydrolysé avec une solution aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturée. Le milieu est extrait par des portions d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée et lavée à l'eau. Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites à l'éther, et les phases organiques sont rassemblées et lavées à la saumure ( $\text{NaCl}$ ) saturée. La phase organique séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée, et concentrée, conduit à une huile qui est purifiée rapidement par chromatographie sur gel de silice flash (éther de pétrole/éther éthylique) pour donner une huile jaune-orangée (2,2 g, 9.82 mmol).



Formule chimique :  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{Si}_2\text{O}$

Masse molaire : 224 g/mol

Etat physique : huile orange visqueuse

**Rendement :** Rdt = 93 %

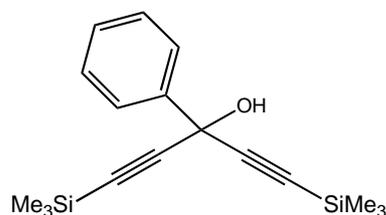
**Rapport frontal :**  $R_f = 0.72$  (70 % éther de pétrole et 30 % éther éthylique).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 0.11 (s, 18H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.43 (s, 1H, OH), 5.04 (s, 1 H, >CH-OH).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 0.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.5 (>CH-OH), 88.9 (-C≡C-Si), 102.2 (C≡C-Si).

• **1,5-bis(triméthylsilyl)-3-phényl-penta-1,4-diyn-3-ol III.6**

Dans un ballon sont introduits successivement 1,39 g (14,2 mmol) de triméthylsilylacétylène solubilisés dans 20 mL de THF anhydre, et une solution de *n*-butyllithium (5,66 mL, 14,2mmol, 2.5 M dans l'hexane) goutte à goutte à -78°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 30-45 min., puis une solution de chlorure de benzoyle (1,0 g, 7,1 mmol) est additionnée goutte à goutte. L'agitation est maintenue durant une nuit en laissant la température remonter lentement. Après traitement par une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl et extraction à l'éther, les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune après une purification par chromatographie sur gel de silice flash éluee avec un mélange d'éther de pétrole et d'éther éthylique (7 :3). Le composé **III.6** (4.03 g, 13.43 mmol) est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 95 %.



Formule chimique : C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>OSi<sub>2</sub>

Masse molaire : 300 g/mol

Etat physique : huile jaune visqueuse

**Rendement :** Rdt = 95 %

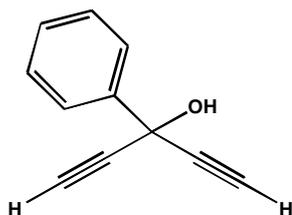
**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0.80 (70 % éther de pétrole et 30 % éther éthylique).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 0.26 (s, 18H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.02 (s, 1 H, OH), 7.41 (m, 3 H, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>+*p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.84 (m, 2 H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 0.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.6 (>C-OH), 90.0 (C≡C-Si), 104.7 (C≡C-Si), 126.0-128.4 (*o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.7(*p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 141.6 (C<sub>q</sub>,C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

• **3-phényl-penta-1,4-diyn-3-ol III.7**

A une solution de 1,5-bis(triméthylsilyl)-3-phényl-penta-1,4-diyn-3-ol (2 g, 6.66 mmol) dans 10 mL de méthanol (MeOH) sont ajoutés 2.75 g (3 équiv.) de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures à température ambiante, puis filtré sur fritté, traité avec une solution de NH<sub>4</sub>Cl, concentré sous pression réduite, et extrait à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées, et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune (0.88 g, 5.66 mmol) après chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 85 %.



Formule chimique : C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O

Masse molaire : 156 g/mol

Etat physique : huile jaune visqueuse

**Rendement :** Rdt = 85 %

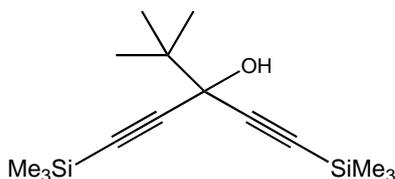
**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0.65 (70 % éther de pétrole et 30 % éther éthylique).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 2.82 (s, 2 H, 2(-C≡C-H)), 3.90 (s, 1 H, OH), 7.44 (m, 3 H, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + *p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.86 (m, 2 H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 64.6 (>C-OH), 74.0 (-C≡C-H), 83,6 (-C≡C-H), 125.9-128.6 (*o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + *m*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.0 (*p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 141.0 (C<sub>q</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

• **1,5-bistriméthylsilyl-3-*tert*-butyl-penta-1,4-diyne-3-ol III.4**

Dans un ballon, sont introduits successivement 1,39 g (14,2 mmol) de triméthylsilylacétylène solubilisés dans 20 mL de THF et une solution de *n*-butyllithium (5,66 mL, 14,2 mmol, 2.5 M dans l'hexane) goutte à goutte à -78°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 30-45 min., puis une solution de chlorure de pivaloyle (0,85 g, 7,1 mmol) est additionnée goutte à goutte. L'agitation est alors maintenue sur la nuit en laissant la température remonter lentement. Après traitement par une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl et extraction à l'éther, les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrées sous pression réduite pour donner une huile blanche avec un rendement de 91 % (3.61 g, 12.89 mmol) après purification par chromatographie sur gel de silice flash.



Formule chimique : C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>OSi<sub>2</sub>

Masse molaire : 280 g/mol

Etat physique : huile blanche visqueuse

**Rendement :** Rdt = 91 %

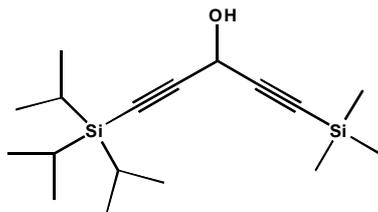
**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0.77 (70 % éther de pétrole et 30 % éther éthylique).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 0.18 (s, 18 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.10 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.30 (s, 1 H, OH).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 1.0 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18,6 (3 CH<sub>3</sub>, *t*-Bu), 38.4 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 69.0 (-C≡C-Si), 84.01 (C≡C-Si), 84.07 (>C-OH).

• **1-(tri-*iso*-propylsilyl)-5-(triméthylsilyl)penta-1,4-diyne-3-ol III.12**

Dans un ballon placé à -78°C, 1.1 mL (2.77 mmol) de *n*-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 0.62 mL (2.76 mmol) de triisopropylsilylacétylène dans 3 mL de THF. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant 20 minutes à -78°C, et 20 minutes à température ambiante, puis 0.35 g (2.77 mmol) de 3-(triméthylsilyl)prop-2-ynal **III.1** dans 3 mL de THF est ajouté à -50°C. Le milieu réactionnel est ramené progressivement à température ambiante puis maintenu une heure à température ambiante. La solution est ensuite hydrolysée par ajout de 13 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et 7 mL d'éther. Après séparation des deux phases, la phase organique est lavée trois fois avec 10 mL de solution saturée en chlorure d'ammonium, et l'ensemble des phases aqueuses est lavée deux fois avec 10 mL d'éther. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (10 % éther de pétrole / 90 % éther éthylique) permet d'isoler 0.68 g de produit **III.12** sous forme d'une huile jaune.



Formule chimique : C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>OSi<sub>2</sub>

Masse molaire : 308 g/mol

Etat physique : huile jaune

**Rendement :** Rdt = 80 %

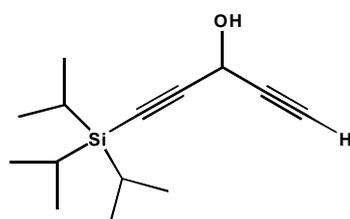
**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0.48 (90 % éther de pétrole et 10 % éther d'éthyle).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 0.17 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.07 (sl, 21 H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.35 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, OH), 5.08 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, CHO).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = -0.38 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 11.1 (SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.4 (SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 52.9 (CHOH), 86.0 (C $\equiv$ C-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 89.2 (C $\equiv$ C-SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 102.2 (C $\equiv$ C-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 104.0 (C $\equiv$ C-SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

• **1-(triisopropylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol III.13**

Dans un ballon, on dissout 0.68 g (2.20 mmol) de 1-(triisopropylsilyl)-5-(triméthylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol **III.12** dans 5 ml de MeOH, et on ajoute 1.52 g (10.99 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Le milieu réactionnel est alors agité pendant 3 heures à température ambiante, puis traité avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. Après extractions à l'éther, les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, et concentrées sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice pour donner le diynol **III.13** sous forme d'une huile jaune-rouge spectroscopiquement pure avec un rendement de 88 % (0.45 g).



Formule chimique : C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>OSi

Masse molaire : 236 g/mol

Etat physique : huile jaune-rouge

**Rendement :** Rdt = 88 %

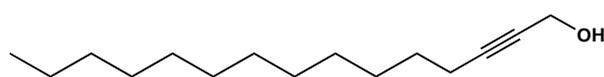
**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0.23 (90 % éther de pétrole et 10 % éther éthylique).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 1.06 (sl, 21 H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.53 (s, 1 H, OH), 2.54 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H, C $\equiv$ C-H), 5.11 (sl, 1 H, CHOH).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 11.12 (Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 18.56 (Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 52.40 (CHOH) 72.47 (-C $\equiv$ C-H), 80.99 (-C $\equiv$ C-H), 86.46 (C $\equiv$ C-TIPS), 103.46 (-C $\equiv$ C-TIPS).

• **Pentadéc-2-yn-1-ol III.8**

Dans un ballon sous argon, on place du tétradéc-1-yne (1 g, 5.15 mmol) et 30 ml de THF distillé à -40°C. Après 10 minutes, on ajoute 1.1 équivalents de *n*-butyllitium (2.42 mL, 2.5 M dans l'hexane), et on maintient l'agitation sous argon pendant 30 minutes à -40°C avant d'introduire 5 équivalents de *p*-formaldéhyde (0.77 g, 25.75 mmol) et laisser le mélange réactionnel sous agitation toute la nuit à température ambiante. Après extraction par 10 mL de NH<sub>4</sub>Cl saturée et 30 mL d'éther éthylique, on lave la phase organique avec 20 mL de NaCl saturée et on sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther / éther de pétrole, 1/ 8. Le produit **III.8** est isolé avec 74 % de rendement (0.85 g) sous forme d'un solide blanc.



Formule chimique : C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O

Masse molaire : 224 g/mol

Etat physique : poudre blanche

**Rendement:** Rdt = 74 %

**Point de fusion:** T<sub>f</sub> = 48 °C.

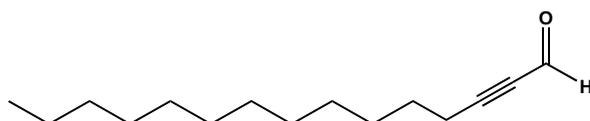
**Rapport frontal:** R<sub>f</sub> = 0.52 (70 % éther de pétrole et 30 % éther éthylique).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 0.88 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.25-1.36 (m, 18 H, 9 CH<sub>2</sub>), 1.51 (pseudo quint.,  $J$  = 7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.60 (m, 1 H, OH), 2.10 (tt,  $J$  = 7.1 Hz,  $J$  = 2.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ C), 4.24 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 14.10 (CH<sub>3</sub>), 18.71 (CH<sub>2</sub>-C≡C), 22.67 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 28.57, 28.86, 29.12, 29.33, 29.50, 29.55, 29.61, 29.64, 31.89 (8 CH<sub>2</sub>), 51.41 (CH<sub>2</sub>-OH), 78.20, 86.66 (2(-C≡C-)).

• **Pentadéc-2-ynal III.9**

A 0.80 g (3.57 mmol) d'alcool III.8 dans 10 mL de dichlorométhane, on ajoute 15 équivalents de  $\gamma$ -MnO<sub>2</sub> (4.6 g), et le mélange réactionnel est agité 3 heures à température ambiante, puis filtré sur célite, et concentré sous vide. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice éluée par un mélange éther / éther de pétrole 1 / 9 pour donner le produit III.9 sous forme d'un liquide incolore.



Formule chimique : C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O

Masse molaire : 222 g/mol

Etat physique : huile incolore

**Rendement:** Rdt = 95 %

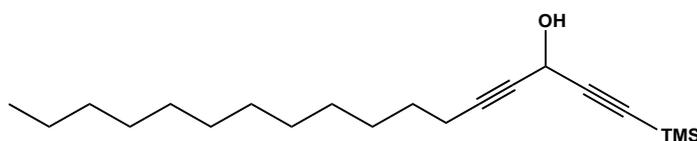
**Rapport frontal:** R<sub>f</sub> = 0.62 (70 % éther de pétrole / 30 % éther éthylique).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 0.82 (t, J = 6.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.21-1.41 (m, 18 H, 9 CH<sub>2</sub>), 1.54 (pseudo quint., J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.34 (td, J = 7.1 Hz, J = 0.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-C≡C), 9.11 (s, 1 H, CHO).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 13.87 (CH<sub>3</sub>), 18.86 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.50 (CH<sub>2</sub>), 27.39, 28.65, 28.84, 29.18, 29.26, 29.41, 29.46, 29.47 (8 CH<sub>2</sub>), 31.74 (CH<sub>2</sub>), 81.75 (CH<sub>2</sub>-C≡C), 98.75 (CH<sub>2</sub>-C≡C), 176.66 (CHO).

• **1-Triméthylsilyl-heptadéca-1,4-diyn-3-ol III.10**

Un équivalent de triméthylsilylacétylène est mis en solution dans le THF (0.2 M) à 0°C. Du *n*-butyllithium (2.5 M dans l'hexane, 1.1 équivalent) est ajouté à l'aide d'une seringue, et la solution est agitée à -78°C pendant 30 minutes. Une solution d'aldéhyde III.9 dans le THF est alors canulée dans le mélange réactionnel, et le tout est agité à -78°C pendant une nuit. Le mélange est ensuite concentré sous vide et extrait à l'éther éthylique. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée et séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié sur gel de silice (éluant : éther / éther de pétrole, 9/1). Le composé III.10 est récupéré avec 67 % de rendement (1.53 g).



Formule chimique : C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>OSi

Masse molaire : 320 g/mol

Etat physique : huile incolore

**Rendement :** Rdt = 67 %

**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0.46 (70 % éther de pétrole et 30 % éther éthylique).

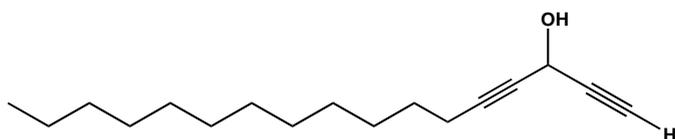
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = 0.18 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.26-1.39 (m, 18 H, 9 CH<sub>2</sub>), 1.51 (pseudo quint., J = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.21 (td, J = 7.1 Hz, J = 2.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-C≡C), 5.08 (s, 1 H, CHO).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta$  = -0.31 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 18.72 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.67 (CH<sub>2</sub>), 28.28, 28.85, 29.11, 29.34, 29.52, 29.61, 29.65, 29.69 (8 CH<sub>2</sub>), 31.04 (CH<sub>2</sub>-C≡C), 52.78 (CHOH), 78.02 (CH<sub>2</sub>-C≡C), 85.17 (CH<sub>2</sub>-C≡C-), 85.84 (-C≡C-SiMe<sub>3</sub>), 102.53 (-C≡C-SiMe<sub>3</sub>).

**MS (DCI/NH<sub>3</sub>):** m/z = 320.25 (28 %, M - OH + NH<sub>3</sub>), 338.12 (100 %, [M+NH<sub>4</sub>]).

• **Heptadéca-1,4-diyn-3-ol III.11**

Le produit silylé **III.10** (1.5 g, 4.68 mmol) est mis en solution dans le méthanol (0.2 M) et on ajoute trois équivalents de  $K_2CO_3$ . Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures, extrait au dichlorométhane, et la phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée, séchée sur  $MgSO_4$  puis concentrée sous pression réduite. Le produit **III.11** est obtenu avec 85 % de rendement (0.98 g, 3.98 mmol) après chromatographie sur gel de silice avec un éluant éther/ éther de pétrole (1/9).



Formule chimique :  $C_{17}H_{28}O$

Masse molaire : 248 g/mol

Etat physique : poudre

**Rendement:** Rdt = 85 %

**Rapport frontal:**  $R_f = 0.50$  (70 % éther de pétrole et 30 % éther éthylique).

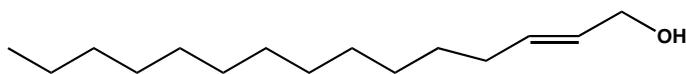
**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300Hz):**  $\delta = 0.87$  (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 1.25-1.38 (m, 18 H, 9  $CH_2$ ), 1.51 (pseudo quint.,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $CH_2$ ), 2.21 (td,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 2 H,  $CH_2-C\equiv C$ ), 2.36 (br. d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, OH), 2.53 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H,  $C\equiv C-H$ ), 5.07-5.12 (pseudo dq,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1 H, CHOH).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 300Hz):**  $\delta = 14.06$  ( $CH_3$ ), 18.62 ( $CH_2-CH_3$ ), 22.64 ( $CH_2$ ), 28.23, 28.82, 29.82, 29.31, 29.45, 29.57, 29.59, 29.61 (8  $CH_2$ ), 31.87 ( $CH_2-C\equiv C$ ), 52.11 (CHOH), 72.11 ( $C\equiv C-H$ ), 76.92 ( $CH_2-C\equiv C$ ), 81.47 ( $-C\equiv C-$ ); 86.086 ( $C\equiv C-H$ ).

**HRMS (DCI/ $CH_4$ ):**  $m/z$  (calculé) = 248.21,  $m/z$  (trouvé) = 277 (20%,  $M+[C_2H_5]^+$ ), 249.2218 (60 %,  $MH^+$ ), 105.069 (50 %,  $M+[C_7H_6O]^+$ ).

• **(E)-pentadéc-2-en-1-ol III.14**

Deux équivalents de  $LiAlH_4$  (0.27 g, 7.32 mmol) sont mis en solution dans 18 mL de THF (0.2 M, sous argon et à 0°C), et un équivalent de pentadéc-2-yn-1-ol **III.8** (0.82 g, 3.66 mmol) est ajouté à l'aide d'un pousse-seringue. La solution est agitée à reflux (68 °C) pendant 2 heures, et le mélange est ensuite versé dans 4 mL d'une solution de  $NH_4Cl$  saturée et extrait à l'éther éthylique. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée et séchée sur  $MgSO_4$ , puis le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant éther/ éther de pétrole : 3/7), et le composé **III.14** est isolé avec un rendement de 90 % (0.74 g, 3.30 mmol).



Formule chimique :  $C_{15}H_{30}O$

Masse molaire : 226 g/mol

Etat physique : poudre blanche

**Rendement:** Rdt = 90 %

**Rapport frontal:**  $R_f = 0.36$  (70 % éther de pétrole et 30 % éther éthylique).

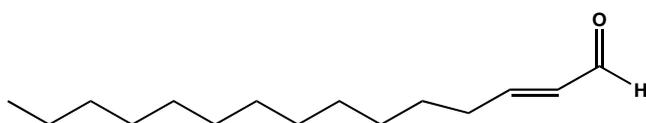
**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300Hz):**  $\delta = 0.87$  (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 1.23-1.39 (m, 18 H, 9  $CH_2$ ), 2.02 (pseudo q,  $J = 6.1$  Hz, 2 H,  $CH_2-CH=CH$ ), 4.07 (d,  $^3J_{H_1H_2} = 5$  Hz, 2 H,  $-CH_2OH$ ), 5.57-5.76 (m, 2 H,  $-CH=CH-$ ).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 300Hz):**  $\delta = 14.14$  ( $CH_3$ ), 22.71 ( $CH_2-CH_3$ ), 29.12, 29.18, 29.34, 29.49, 29.60, 29.63, 29.65, 29.67 (8  $CH_2$ ), 31.90 ( $CH_2$ ), 32.20 ( $CH_2-CH=CH$ ), 63.86 ( $CH_2-OH$ ); 128.76, 133.64 (2  $CH=$ ).

• **(E)-pentadéc-2-en-1-ol III.15**

A (0.70 g, 3.10 mmol) d'alcool allylique **III.14** dissout dans 15 mL de dichlorométhane, on ajoute 15 équivalents de  $\gamma-MnO_2$  (4.08 g). Le mélange est agité à température ambiante

pendant 4 heures puis filtré sur célite et le filtrat est évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther / éther de pétrole, 3/ 7) pour donner le produit **III.15** pur sous forme d'un liquide incolore (0.62 g, 90 %).



Formule chimique : C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O

Masse molaire : 224 g/mol

Etat physique : liquide incolore

**Rendement:** Rdt = 90 %

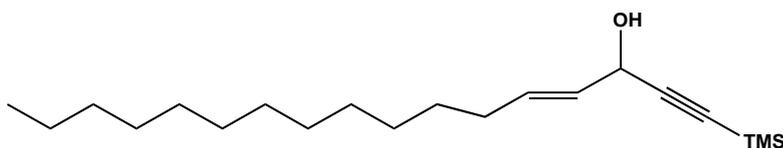
**Rapport frontal:**  $R_f = 0.90$  (70 % éther de pétrole et 30 % éther éthylique).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta = 0.78$  (t,  $J = 6.5$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.10-1.26 (m, 18 H, 9 CH<sub>2</sub>), 1.43 (pseudo quint.,  $J = 7.1$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (pseudo qd.,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-CH=), 6.04 (ddt.,  $J = 15.6$  Hz,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, =CH-CHO), 6.77 (dt,  $J = 15.6$  Hz,  $J = 6.7$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-CH=), 9.4 (d,  $^3J_{H1,H2} = 7.8$  Hz, 1 H, CHO).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta = 14.07$  (CH<sub>3</sub>), 22.67 (CH<sub>2</sub>), 27.66, 28.96, 29.17, 29.33, 29.43, 29.45, 29.47 (8 CH<sub>2</sub>), 31.73 (CH<sub>2</sub>), 32.51 (CH<sub>2</sub>-CH=), 132.77 (=CH-CHO), 158.56 (=CH-CH<sub>2</sub>), 193.91 (CHO).

• **(E)-1-triméthylsilyl-heptadéca-1-yne-4-ène-3-ol III.16**

Un équivalent de triméthylsilylacétylène (0.28 g, 0.5 mL, 2.41 mmol) est mis en solution dans 12 mL de THF (0.2 M), sous argon à 0°C. Le *n*-butyllithium (1.06 mL, 2.5 M dans hexane, 1.1 équiv) est ajouté à l'aide d'une seringue et la solution est agitée à -78°C pendant 30 minutes. Une solution d'aldéhyde **III.15** (0.54 g, 2.41 mmol) dans 2 mL de THF est alors canulée dans le mélange réactionnel et le tout est agité à -78°C pendant 12 heures. Le mélange est ensuite concentré sous vide et extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec de la saumure et séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : éther / éther de pétrole, 2/8). Le composé **III.16** est récupéré avec 70 % de rendement (0.5 g, 1.55 mmol).



Formule chimique : C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>OSi

Masse molaire : 322 g/mol

Etat physique : huile jaune

**Rendement:** Rdt = 70 %

**Rapport frontal:**  $R_f = 0.66$  (80 % éther de pétrole et 20 % éther éthylique).

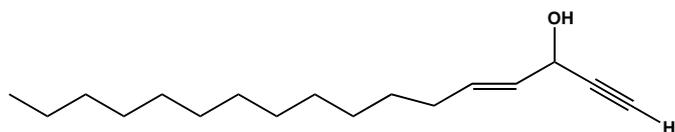
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta = 0.17$  (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.26-1.71 (m, 20 H, 10 CH<sub>2</sub>), 2.05 (td,  $J = 7.0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-CH=CH), 4.82 (m, 1 H, CHOH), 5.59 (dd,  $J = 15.2$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1H, =CH-CHOH), 5.93 (dt,  $J = 15.2$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, =CH-CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta = -0.14$  (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.12 (CH<sub>3</sub>), 22.67 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 28.28, 28.85, 29.11, 29.34, 29.52, 29.61, 29.65, 29.69 (8 CH<sub>2</sub>), 31.04 (CH<sub>2</sub>-CH=CH), 63.39 (CHOH), 90.54 (-C≡C-SiMe<sub>3</sub>), 104.53 (-C≡C-SiMe<sub>3</sub>), 128.62 (=CH-CHO), 134.31 (=CH-CH<sub>2</sub>).

• **(E)-Heptadéca-1-yne-4-ène-3-ol III.17**

Le produit silylé **III.16** (0.5 g, 1.55 mmol) est mis en solution dans 7 mL de méthanol (0.2 M) et on ajoute trois équivalents de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.64 g, 4.65 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures, puis une extraction au dichlorométhane est réalisée trois fois. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturé et séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrée sous pression réduite. Le produit **III.17** est obtenu avec 84 % de rendement

(0.32 g, 1.28 mmol) après chromatographie sur gel de silice (éluant : éther éthylique/ éther de pétrole, 2:8).



Formule chimique : C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O

Masse molaire : 250 g/mol

Etat physique : poudre blanche

**Rendement:** Rdt = 84 %

**Rapport frontal:**  $R_f = 0.47$  (80 % éther de pétrole et 20 % éther éthylique).

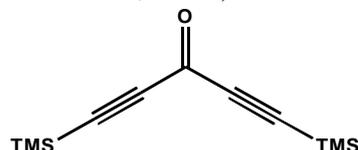
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta = 0.87$  (t,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.27-1.41 (m, 20 H, 10 CH<sub>2</sub>), 1.90 (l s, 1 H, OH), 2.04 (pseudo q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-CH=), 2.55 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H, C≡C-H), 4.83 (br d,  $J = 6.1$  Hz, 1 H, CHOH), 5.60 (br dd,  $J = 15.3$  Hz,  $J = 6.1$  Hz, 1H, =CH-CHOH), 5.91 (br dt,  $J = 15.3$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-CH=).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta = 14.15$  (CH<sub>3</sub>), 22.67 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.81, 29.17, 29.34, 29.45, 29.57, 29.63, 29.65, 29.66 (8 CH<sub>2</sub>), 31.90 (CH<sub>2</sub>), 31.92 (CH<sub>2</sub>-CH=), 62.79 (CHOH), 73.93 (C≡C-H), 83.33 (C=C-H), 128.30 (=CH-CHOH); 134.63 (CH<sub>2</sub>-CH=).

**HRMS (DCI/CH<sub>4</sub>):**  $m/z$  (calculé) = 250.23,  $m/z$  (trouvé) = 251.2375 (10 %, MH<sup>+</sup>), 233.2299 (100 %, [M - OH]<sup>+</sup>).

#### • 1,5-bis(triméthylsilyl)penta-1,4-diyn-3-one IV.2

Dans un ballon de 150 mL contenant une solution de 1,5-bis(triméthylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol **III.2** (3,6 g, 16,07 mmol) dans 100 mL de dichlorométhane, on ajoute du  $\gamma$ -MnO<sub>2</sub> (20.97 g, 15 équiv). L'agitation est maintenue pendant 3 h à température ambiante, puis la suspension est filtrée sur célite et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner 3,65 g de 1,5-bis(triméthylsilyl)penta-1,4-diyn-3-one **IV.2** (15.10 mmol, 94 %) sous forme d'une huile orange qui cristallise progressivement.



Formule chimique : C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>Si<sub>2</sub>O

Masse molaire : 222 g/mol

Etat physique : huile orange visqueuse

**Rendement:** Rdt = 94 %

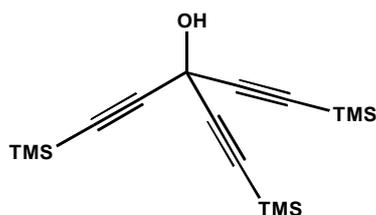
**Rapport frontal:**  $R_f = 0.72$  (90 % éther de pétrole et 10 % éther éthylique).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta = 0,21$  (s, 18 H; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz):**  $\delta = -0,95$  (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 99,17 (C≡C-SiMe<sub>3</sub>), 102,49 (C≡C-SiMe<sub>3</sub>), 160,09 (C=O).

#### • 1,5-bis(triméthylsilyl)-3-(2-(triméthylsilyl)éthynyl)penta-1,4-diyn-3-ol III.3

Dans un ballon, une solution de *n*-BuLi 1,6 M dans l'hexane (1,25 mL, 2,24 mmol, 0,14 g) est additionnée goutte à goutte à -78 °C à une solution de triméthylsilylacétylène (0,22 g, 2,24 mmol) dans le THF (10 mL), et le milieu réactionnel est agité 30 min sous argon à -78 °C. Une solution de 1,5-bis(triméthylsilyl)penta-1,4-diyn-3-one **IV.2** (0,43 g, 2,1 mmol, 1,2 équiv.) dans le THF (5 mL) est ensuite ajoutée goutte à goutte, et le milieu est maintenu sous agitation pendant la nuit à -78 °C. Après hydrolyse avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl suivie d'une extraction à l'éther éthylique, la phase aqueuse est séparée et ré-extraite à l'éther éthylique. Les phases organiques combinées sont ensuite séchées et concentrées à sec, et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le carbinol ciblé sous forme d'un solide blanc (0,47 g, 2,11 mmol, 83 %).



Formule chimique :  $C_{16}H_{28}Si_3O$

Masse molaire : 320 g/mol

Etat physique : poudre blanche

**Rendement:** Rdt = 83 %

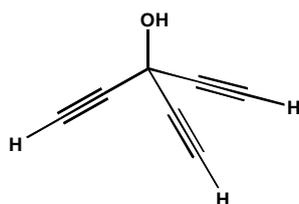
**Rapport frontal:**  $R_f = 0.50$  (90 % éther de pétrole et 10 % éther éthylique).

**RMN<sup>1</sup>H** ( $CDCl_3$  ; 300Hz) :  $\delta$  (en ppm) = 0.17 (s, 27 H; 3  $Si(CH_3)_3$ ), 2.87 (s, 1 H, OH).

**RMN<sup>13</sup>C** ( $CDCl_3$  ; 300Hz) :  $\delta$  (en ppm) = -0.50 ( $Si(CH_3)_3$ ), 54.70 (COH), 87.96 ( $C\equiv C-SiMe_3$ ), 101.59 ( $C\equiv C-SiMe_3$ ).

#### • 3-éthynylpenta-1,4-diyn-3-ol **IV.4**

Dans un ballon contenant le composé silylé **IV.3** (0.40 g, 1.25 mmol) dans 6 mL de méthanol (0.2 M), on ajoute trois équivalents de  $K_2CO_3$  (0.51 g, 3.75 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures, et une extraction au dichlorométhane est réalisée en trois fois. La phase organique est lavée par une solution de NaCl saturée, séchée sur  $MgSO_4$ , puis concentrée sous pression réduite. Après chromatographie sur gel de silice (éluant : éther éthylique/ éther de pétrole, 2/8), le produit désilylé **IV.4** est obtenu avec 87 % de rendement (0.11 g, 1.08 mmol).



Formule chimique :  $C_7H_4O$

Masse molaire : 104 g/mol

Etat physique : huile jaune

**Rendement:** Rdt = 87 %

**Rapport frontal:**  $R_f = 0.15$  (80 % éther de pétrole et 20 % éther éthylique).

**RMN<sup>1</sup>H** ( $CDCl_3$ , 300Hz):  $\delta = 2.70$  (s, 3 H,  $-C\equiv C-H$ ), 3.48 (s, 1H, OH).

**RMN<sup>13</sup>C** ( $CDCl_3$ , 300Hz):  $\delta = 53.38$  ( $C_q$ , C-OH), 71.91 ( $-C\equiv C-H$ ), 80.44 ( $-C\equiv C-H$ ).

## VI.2.3. Préparations des bis-triazoles

### Procédure générale de cycloaddition 1,3-dipolaire (CuAAC)

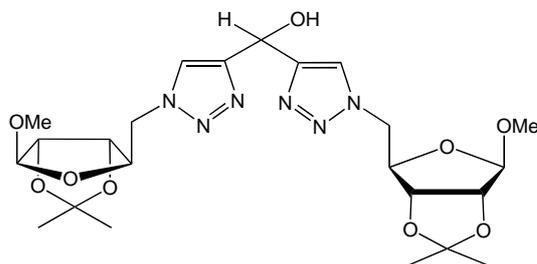
Dans un ballon de 100 mL, on dissout l'alcyne DAC symétrique **III.2**, **III.4** ou **III.6** (1 équiv., 1 mmol) et l'azoture de glycosyle primaire (**III.24** ou **III.25**, 2 équiv., 2 mmol) dans un mélange d'eau et d'éthanol ( $H_2O/EtOH$ ) à température ambiante. On rajoute alors du sulfate de cuivre pentahydraté ( $CuSO_4 \cdot 5 H_2O$ , 0,5 équiv.) et de l'ascorbate de sodium (1 équiv.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures, puis concentré sous vide. De l'eau distillée est ensuite ajoutée, et le résidu est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée au  $MgSO_4$ , filtrée, et concentré sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice éluee par un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (1:1).

#### • Composé **III.33a**

200 mg de 1,5-bistriméthylsilyl-penta-1,4-diyn-3-ol **III.2** (0.8928 mmol).

408.92 mg de 5-azido-1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(D)-ribofuranose **III.24** (1.78 mmol).

30 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v).  
 111.15 mg de sulfate de cuivre (0.44 mmol)  
 176.87 mg d'ascorbate de sodium (0.89 mmol).



Formule chimique : C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>9</sub>N<sub>6</sub>

Masse molaire : 538 g/mol

Etat physique : solide blanc

**Rendement :** Rdt = 81%

**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0.36 (50 % hexane / 50 % acétate d'éthyle).

**Point de fusion :** T<sub>f</sub> = 148 °C

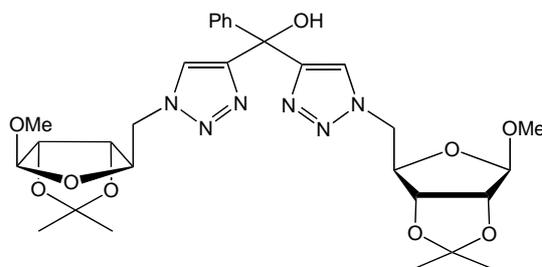
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :** δ (en ppm) = 1.31 (1s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 1.46 (1s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 3.38 (2s, 6 H, 2 OCH<sub>3</sub>), 3.73-4.80 (m, 10 H, 2 CH<sub>2</sub>N + 6 CHO), 5.01 (s, 2 H, CHO), 6.23 (s, 1 H, >CHOH); 7.77 (s, 1 H, CH<sub>triazolique</sub>), 7.79 (s, 1 H, CH<sub>triazolique</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :** δ (en ppm) = 24.95-26.37 (4 CH<sub>3</sub>), 53.22-53.24 (2 CH<sub>2</sub>N), 55.50 (2 OCH<sub>3</sub>), 62.32 (CHOH), 81.50-85.15 (6 CHO), 110.07 (2 CHO), 112.94 (2 Cq), 122.47 (2CHN), 149.28-149.24 (2 Cq).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1]:** 539.54 g/mol.

• **Composé III.35a**

200 mg de 1,5-bis(triméthylsilyl)-3-phényl-penta-1,4-diyne-3-ol **III.6** (0.66 mmol).  
 305.33 mg de 5-azido-1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(D)-ribofuranose **III.24** (1.33 mmol).  
 30 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v).  
 83 mg de sulfate de cuivre (0.33 mmol).  
 130.06 mg d'ascorbate de sodium (0.66 mmol).



Formule chimique : C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>9</sub>N<sub>6</sub>

Masse molaire : 614 g/mol

Etat physique : visqueux jaune

**Rendement:** Rdt = 86 %

**Rapport frontal :** R<sub>f</sub> = 0.38 (50 % hexane / 50 % acétate d'éthyle).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :** δ (en ppm) = 1.28 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>); 1.43(s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>); 3.31 (2 s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>); 3.73-4.80 (m, 10 H, 2 CH<sub>2</sub>N + 6 CHO); 4.97 (s, 2 H, CHO); 7.10-7.50 (m, 5 H, CH Ar) ; 7.73 (2 s, 2H, CH triazolique), 7.74 (2s, 2 H, CH<sub>triazolique</sub>).

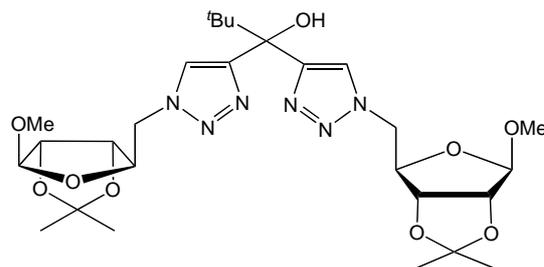
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :** δ (en ppm) = 24.94-26.37 (4 CH<sub>3</sub>); 53.19 (2 CH<sub>2</sub>N); 55.60 (2OCH<sub>3</sub>); 72.20 (Cq); 81.83-85.08 (8 CHO); 110.09-110.11 (2 CHN), 112.85 (2 Cq); 122.93-128.14 (4 CH, CHAr); 144.71 (Cq); 152.87-152.90 (2Cq).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1]:** 615.3 g/mol.

• **Composé III.34a**

200 mg de 1,5-bis(triméthylsilyl)-3-tertybutyle-penta-1,4-diyne-3-ol **III.4** (0.71 mmol).  
 327.14 mg de 5-azido-1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-D-ribofuranose **III.24** (1.42 mmol).  
 30 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v).

88.92 mg de sulfate de cuivre (0.35 mmol).  
140.65 mg d'ascorbate de sodium (0.71 mmol).



Formule chimique :  $C_{27}H_{42}O_9N_6$

Masse molaire : 594 g/mol

Etat physique : huile visqueux

**Rendement:** Rdt = 90 %

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.27$  (50 % hexane / 50 % acétate d'éthyle).

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 0.88 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 3.29-3.31 (s, 6 H, 2 OCH<sub>3</sub>); 4.32-4.72 (m, 1 OH, 2 CH<sub>2</sub>N + 6 CHO); 4.93-4.94 (d, 2 H, 2 CHO), 7.89-7.90 (2 s, 2 H, H triazolique).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 24.90-26.34 (7 CH<sub>3</sub>); 39.17 (Cq); 53.12 (2 CH<sub>2</sub>N); 55.56 (2 OCH<sub>3</sub>); 76.03 (Cq); 81.83-85.14 (6 CHO); 110.05 (2 CHO), 112.78 (2 Cq); 123.42 (2 CHN); 150.68 (2 Cq).

**SMIC ( $DCI/NH_3$ ) :**  $[M+1] = 595.65$  g/mol.

• **Composé III.33b**

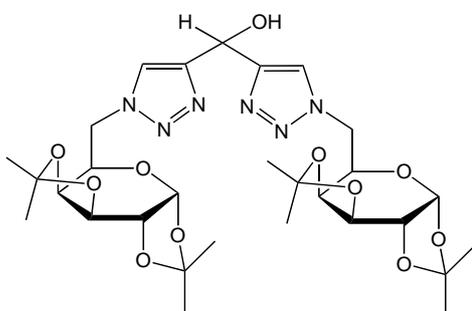
200 mg de 1,5-bis(triméthylsilyl)-penta-1,4-diyne-3-ol **III.2** (0.89 mmol).

507.3 mg de 6-azido-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose **III.25** (1.78 mmol).

30 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v).

112.05 mg de sulfate de cuivre (0.45 mmol).

176.31 mg d'ascorbate de sodium (0.89 mmol).



Formule chimique :  $C_{29}H_{42}O_{11}N_6$

Masse molaire : 650 g/mol

Etat physique : huile visqueux jaune

**Rendement:** Rdt = 77 %

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.36$  (50 % éther de pétrole / 50 % acétate d'éthyle).

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 1.22-1.44 (8 s, 24 H, 8 CH<sub>3</sub>); 3.80-4.57 (m, 12 H, 2 CH<sub>2</sub>N + 8 CHO); 5.45-5.47 (d, 2 H, 2 CHO); 7.21-7.46 (m, 5 H, H aromatique); 7.70-7.75 (2 s, 2 H, H triazolique).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 24.32-25.91 (8 CH<sub>3</sub>); 50.33-50.49 (2 CH<sub>2</sub>); 67,10-67,29 (2 CHO); 70.38-71.03 (6 CHO); 72.21 (Cq); 96.14 (2 CHO); 108.99-109.80 (4 Cq); 123.54-123.90 (2 CHN); 126.49-127.99 (4 CH<sub>aromatique</sub>); 144.97 (Cq); 152.23-152.67 (2 Cq).

**SMIC ( $DCI/NH_3$ )**  $[M+1] = 651.1$  g/mol.

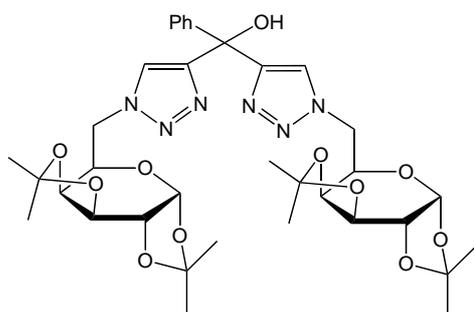
• **Composé III.35b**

200 mg de 1,5-bis(triméthylsilyl)-3-phényle-penta-1,4-diyne-3-ol **III.6** (0.66 mmol).

380 mg de 6-azido-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose **III.25** (1.33 mmol).

30 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v).

82.17 mg de sulfate de cuivre (0.33 mmol).  
130.68 mg d'ascorbate de sodium (0.66 mmol).



Formule chimique :  $C_{35}H_{46}O_{11}N_6$

Masse molaire : 726 g/mol

Etat physique : huile visqueux jaune

**Rendement:** Rdt = 84 %.

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.33$  (50 % éther de pétrole / 50 % acétate d'éthyle).

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 1.22-1.44 (8 s, 24 H, 8 $CH_3$ ) ; 3.80-4.57(m, 12 H, 2 $CH_2N$ +8CHO); 5.45-5.47 (d, 2 H, 2CHO); 7.21-7.46 (m, 5 H, H aromatique); 7.70-7.75 (d, 2 H, H triazoliques).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 24.32-25.91 (8  $CH_3$ ); 50.33-50.49 (2  $CH_2$ ); 67.10-67.29 (2 CHO); 70.38-71.03 (6 CHO); 72.21 (Cq); 96.14 (2 CHO); 108.99-109.80 (4 Cq); 123.54-123.90 (2 CHN); 126.49-127.99 (4 $CH_{aromatique}$ ); 144.97 (Cq); 152.23-152.67(2Cq).

**SMIC (DCI/ $NH_3$ ):**  $[M+1] = 728.1$  g/mol.

#### • Composé III.34b

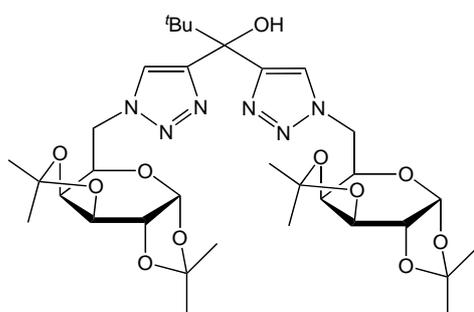
200 mg de 1,5-bis(triméthylsilyl)-3-tertybutyle-penta-1,4-diyn-3-ol III.4 (0.71 mmol).

404.7 mg de 6-azido-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose III.25 (1.42 mmol).

30 mL  $H_2O$ -EtOH (v/v).

89.64 mg de sulfate de cuivre (0.36 mmol).

140.65 mg d'ascorbate de sodium (0.71 mmol).



Formule chimique :  $C_{33}H_{50}O_{11}N_6$

Masse molaire : 706 g/mol

Etat physique : huile visqueux blanc

**Rendement:** Rdt = 87 %.

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.30$  (50 % éther de pétrole / 50 % acétate d'éthyle).

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 0.88 (1 s, 9 H, 3  $CH_3$ ); 1.21-1.29 (2 s, 6 H, 2  $CH_3$ ); 1.34-1.43 (2 s, 6 H, 2  $CH_3$ ); 4.04-4.58 (m, 12 H, 2  $CH_2N$  + 8 CHO); 5.43-5.45 (d, 2 H, 2 CHO); 7.90-8.03 (2s, 2 H, H triazolique).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$  ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 24.31-25.92 (9  $CH_3$ ); 39.29 (Cq); 50.19-50.41 (2  $CH_2N$ ) ; 67.15-67.38 (2 COH); 70.37-71.13 (8 CHO); 75.96 (Cq); 96.10-96.15 (2 CHO), 108.92-109.82 (4 Cq); 123.42-124.20 (2 CHN); 149.81-150.68 (2Cq).

**SMIC (DCI/ $NH_3$ )**  $[M+1]$ : 708.1 g/mol.

## VI.2.4. Préparations des mono-triazoles

### Procédure générale de cycloaddition 1,3-dipolaire (CuAAC)

Dans un ballon de 100 mL, on dissout l'alcyne DAC ou AAC (1 mmol ; 1 équiv) et de l'azoture de glycosyle anomérique dans un mélange d'eau et d'éthanol (H<sub>2</sub>O/EtOH) à température ambiante. On rajoute alors du sulfate de cuivre pentahydraté (CuSO<sub>4</sub>, 5 H<sub>2</sub>O, 0,5 équiv.) et de l'ascorbate de sodium (1 équiv.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures, puis concentré sous vide. De l'eau distillée est ensuite ajoutée, et après extraction au dichlorométhane, la phase organique est séchée au MgSO<sub>4</sub>, puis filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (1:1).

### Procédure générale de la désilylation (groupement TIPS).

Un équivalent de produit silylé (TIPSé) et 1.2 équivalents de TBAF sont dissous dans le THF (0.2 M) à 0 °C, et le mélange est agité pendant 2 heures. Après traitement par NH<sub>4</sub>Cl aqueux saturé, le brut réactionnel est extrait à l'éther, et la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis les solvants sont évaporés sous vide. Une chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par des solvants à base d'éther de pétrole, permet d'obtenir le produit désiré.

### Procédure générale de désacétylation.

Un équivalent de produit acétylé est traité par 5 équivalents de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le méthanol : le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures, puis concentré sous vide. De l'eau distillée est ensuite ajoutée, et le brut réactionnel est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée au MgSO<sub>4</sub>, filtrée, et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel silice éluée par un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole.

### • 1-(1-dodécyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-ol **III.57**

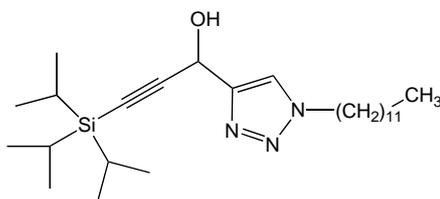
100 mg de 1-(triisopropylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol **III.13** (0.42 mmol).

89 mg de 1-azidododécane **III.33** (0.42 mmol).

20 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v).

52 mg de sulfate de cuivre (0.20 mmol).

80 mg d'ascorbate de sodium (0.40 mmol).



Formule chimique : C<sub>26</sub>H<sub>49</sub>ON<sub>3</sub>Si

Masse molaire : 447 g/mol

Etat physique : huile blanche

**Rapport frontal** : R<sub>f</sub> = 0.27 (90 % éther de pétrole / 10 % acétate d'éthyle).

**Rendement**: Rdt = 91 %

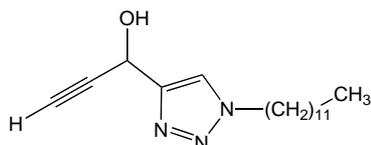
**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) : δ (en ppm) = 7.59 (s, 1H), 5.73 (s, 1 H, CHOH), 4.32 – 4.27 (t, J = 6,7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 1.87-1.82 (m, 2 H), 1.27 – 1.21 (m, 18 H), 1,04 (sl, 2 H, TIPS), 0.82 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) : δ (en ppm) = 148.91 (Cq), 121.65 (CHN), 105,88 (Cq), 86.23 (Cq), 57.12 (CHOH), 50.51 (CH<sub>2</sub>N), , 31.89-29.01 (CH<sub>2</sub>), 26.45 (CH<sub>2</sub>), 22.67 (CH<sub>2</sub>), 18.58 (CH<sub>3</sub>), 14.09 (CH<sub>3</sub>), 11.14 (>CH).

**SMIC** (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1]: 448.3 g/mol.

• **1-(1-dodécyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)prop-2-yn-1-ol III.58**

A partir de 150 mg de composé silylé **III.57** (0.33 mmol) ; 0.40 mL de TBAF 1 M (0.40 mmol) ; 2 mL de THF.



Formule chimique : C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>ON<sub>3</sub>

Masse molaire : 291 g/mol

Etat physique : solide blanche

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.57$  (80 % éther de pétrole / 20 % acétate d'éthyle).

**Point de fusion :**  $T_f = 72.3^\circ\text{C}$ .

**Rendement:** Rdt = 87 %

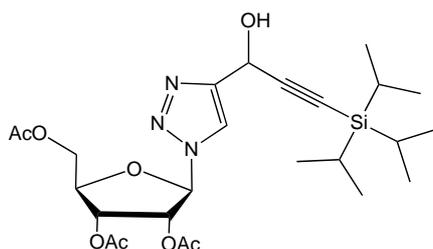
**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (ppm) = 7.65 (s, 1 H), 5.70 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H, CHOH), 4.32-4.27 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2,55 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H,  $\equiv\text{CH}$ ), 1.90-1.83 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.28-1.21 (m, 18 H, 9 CH<sub>2</sub>), 0.84 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (ppm) = 148.18 (Cq), 121.77 (CHN), 82,45 (Cq), 73,54 (Cq), 56.53 (CHOH), 50.59 (CH<sub>2</sub>N), 31.89-29.00 (CH<sub>2</sub>), 26.45 (CH<sub>2</sub>), 22.67 (CH<sub>2</sub>), 14.11 (CH<sub>3</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1]:** 292.1 g/mol.

• **Composé III.53**

230 mg de 1-(triisopropylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol **III.13** (0.76 mmol) ; 230 mg de 1-azido-2,3,4-tri-O-acétyl-(*D*)-ribofuranose **III.32** (0.76 mmol) ; 20 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v) ; 70 mg de sulfate de cuivre (0.28 mmol) ; 120 mg d'ascorbate de sodium (0.60 mmol).



Formule chimique : C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub>Si

Masse moléculaire : 537 g/mol

Aspect physique : huile incolore

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.48$  (60 % éther de pétrole / 40 % acétate d'éthyle).

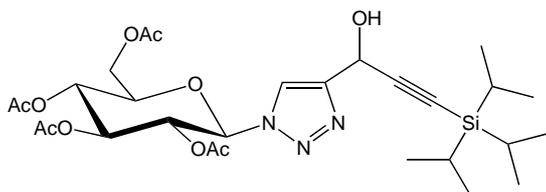
**Rendement:** Rdt = 70 %.

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 7.80 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H triazolique), 6.14 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1 H, H1), 5.88-5.84 (m, 1H, H2), 5.73 (s, 1 H, CHOH), 5.61 (td,  $J = 5.3, 3.7$  Hz, 1 H, H3), 4.48 (dd,  $J = 8.5, 4.3$  Hz, 1 H, H5), 4.38 (ddd,  $J = 12.4, 5.3, 3.1$  Hz, 1 H, H6), 4.21 (ddd,  $J = 12.3, 4.3, 2.1$  Hz, 1 H, H6), 2.12-2.04 (3s, 9 H), 1.08 (s, 21 H, TIPS).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 169 (COCH<sub>3</sub>), 148.91 (Cq), 121.65 (CHN), 105.88 ( $\equiv\text{C-TIPS}$ ), 86.23 (Cq), 81.11 (CHO), 78.39 ( $\equiv\text{C-}$ ), 74.28 (CHO), 70.79 (CHO), 62.84 (CH<sub>2</sub>O), 57,60 (3 COCH<sub>3</sub>), 18.56 (6 CH<sub>3</sub>, TIPS), 11,12 (3 >CH, TIPS).

• **Composé III.52**

100 mg de 1-(triisopropylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol **III.13** (0.42 mmol) ; 158 mg de 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(*D*)-glucopyranose **III.31** (0.42 mmol) ; 20 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v) ; 37 mg de sulfate de cuivre (0.14 mmol) ; 60 mg d'ascorbate de sodium (0.30 mmol).



Formule chimique : C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>O<sub>10</sub>N<sub>3</sub>Si

Masse moléculaire : 609 g/mol

Aspect physique : huile incolore

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.32$  (60 % éther de pétrole / 40 % acétate d'éthyle).

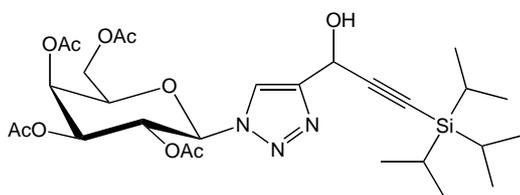
**Rendement:** Rdt = 93 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :** δ (en ppm) = 7.84 (s, 1 H, H triazolique), 5.88 (dd, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 1 H, H1), 5.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H2), 15.41 (m, 2 H, H3 + CHO), 5.24 (m, 1 H, H4), 4.28 (dd, *J* = 12.5, 4.8 Hz, 1 H, H5), 4.12 (dd, *J* = 13.1, 5.9 Hz, 1 H), 4.00 (ddd, *J* = 10.1, 4.9, 2.1 Hz, 1 H), 2.06-2.01 (4s, 12 H, COCH<sub>3</sub>, Ac), 1.07 (sl, 21 H, CH<sub>3</sub>+CH, TIPS).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :** δ (en ppm) = 170.52-168.72 (4 C=O), 141.26 (Cq), 122.4 (CHN), 105.00 (Cq), 87.42 (Cq), 85.80 (CH, C1), 75.11 (CH, C5), 72.64 (CH, C2), 70.29 (CH, C4), 67.67 (CH, C3), 61.56 (CH2, C6), 57.54 (CHOH), 20.64-20.12 (COCH<sub>3</sub>), 18.58 (CH<sub>3</sub>, TIPS), 11.10 (CH, TIPS).

• **Composé III.51**

100 mg de 1-(triisopropylsilyl)penta-1,4-diyn-3-ol **III.13** (0.76 mmol) ; 160 mg de 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(*D*)-galactopyranose **III.30** (0.76 mmol) ; 20 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v) ; 70 mg de sulfate de cuivre (0.28 mmol) ; 120 mg d'ascorbate de sodium (0.60 mmol).



Formule chimique : C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>O<sub>10</sub>N<sub>3</sub>Si

Masse moléculaire : 609 g/mol

Aspect physique : huile incolore

**Rapport frontal :** *R<sub>f</sub>* = 0.31 (60 % éther de pétrole / 40 % acétate d'éthyle).

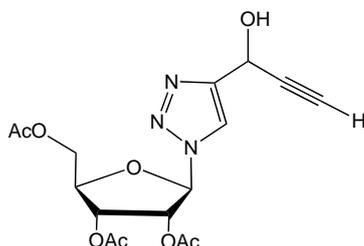
**Rendement:** Rdt = 75 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :** δ (en ppm) = 7.89 (s, 1 H, H triazolique), 5.84 (dd, *J* = 9.3, 1.3 Hz, 1H, H1), 5.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H2), 5.51 (m, 2 H, H3 + CHO), 5.24 (ddd, *J* = 10.3, 3.2, 1.6 Hz, 1 H, H4), 4.28 – 4.02 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>+H5), 2.16-1.84 (4s, 12 H, COCH<sub>3</sub>), 1.06 (sl, 21 H, CH<sub>3</sub> + CH, TIPS).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :** δ (en ppm) = 170.38-168.85 (4 C=O), 149.40 (Cq), 120.4 (CHN), 105.40 (Cq), 86.98 (Cq), 86.16 (CH, C1), 73.84 (CH, C5), 70.82 (CH, C2), 67.95 (CH, C4), 66.96 (CH, C3), 61.26 (CH<sub>2</sub>, C6), 57.36 (CHOH), 20.59-20.17 (COCH<sub>3</sub>), 18.55 (CH<sub>3</sub>, TIPS), 11.09 (CH, TIPS).

• **Composé III.56**

A partir de 200 mg de composé silylé **III.53** (0.37 mmol).  
0.55 mL de TBAF (0.44 mmol), 5 mL de THF.



Formule chimique : C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub>

Masse moléculaire : 381 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal :** *R<sub>f</sub>* = 0.20 (50 % éther de pétrole / 50 % acétate d'éthyle).

**Rendement:** Rdt = 80 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :** δ = 7.94 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, H triazolique), 6.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, CHO, C1), 6.08 – 6.02 (m, 1 H, CHO, C2), 5.73 – 5.64 (m, 1H, CHOH), 5.31 (td, *J* = 5.2, 3.8 Hz, 1 H, CHO), 4.49 (td, *J* = 5.7, 3.0 Hz, 1 H, CHO), 4.40 (dd, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.21 (dd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, -C≡CH), 2.12-2.05 (m, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.03 – 1.99 (m, 6 H, COCH<sub>3</sub>).

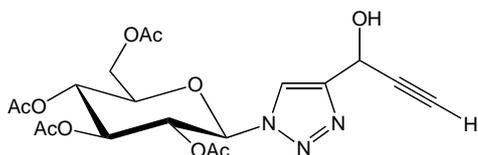
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  = 170.82-170.20 (C=O), 144.08 (Cq), 122.94 (CHN), 92.84 (CHO, C1), 82.32 (-C $\equiv$ CH), 78.43 (-C $\equiv$ CH), 76.49, 76.44-74.18 (CHO, C2 + C3 + C4), 62.88 (CH<sub>2</sub>O), 20.83-20.68 (COCH<sub>3</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1] :** 382.1 g/mole.

• **Composé III.55**

A partir de 100 mg de composé silylé **III.52** (0.16 mmol).

0.32 mL de TBAF (0.19 mmol), 3 mL de THF.



Formule chimique : C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>10</sub>N<sub>3</sub>

Masse moléculaire : 453 g/mol

Aspect physique : huile incolore

**Rapport frontal :**  $R_f$  = 0.20 (50 % éther de pétrole / 50 % acétate d'éthyle).

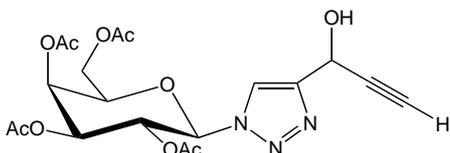
**Rendement:** Rdt = 70 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 7.92 (s, 1 H, H<sub>triaz</sub>), 5.90 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1 H, H1), 5.70 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H, H2), 15.41 (m, 2 H, H3 + CHO), 5.24 (m, 1 H, H4), 4.28 (dd,  $J$  = 12.5, 4.8 Hz, 1 H, H5), 4.12 (dd,  $J$  = 13.1, 5.9 Hz, 1 H), 4.00 (ddd,  $J$  = 10.1, 4.9, 2.1 Hz, 1 H), 2.65 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H,  $\equiv$ CH), 2.08-1.88 (4s, 12 H, COCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 170.52-169.04 (4 C=O), 148.70 (Cq), 125.04 (CHN), 85.82 (CH, C1), 81.6 (Cq), 75.17 (CH, C5), 74.37 (Cq), 72.64 (CH, C2), 70.29 (CH, C4), 67.67 (CH, C3), 61.58 (CH<sub>2</sub>, C6), 57.54 (CHOH), 20.71-20.20 (COCH<sub>3</sub>).

• **Composé III.54**

160 mg de composé silylé **III.51** (2.6 mmol), 0.52 mL de TBAF (3.12 mmol), 5 mL de THF.



Formule chimique : C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>10</sub>N<sub>3</sub>

Masse moléculaire : 453 g/mol

Aspect physique : huile incolore

**Rapport frontal :**  $R_f$  = 0.20 (50 % éther de pétrole / 50 % acétate d'éthyle).

**Rendement:** Rdt = 78 %

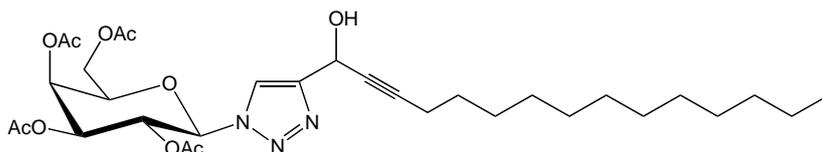
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 7.94 (s, 1 H, H<sub>triaz</sub>), 5.85 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1 H, H1), 5.68 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H, H2), 5.57-5.50 (dd,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H, H3), 5.54 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H, CHO), 5.24 (dd,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H, H4), 4.28 – 4.02 (m, 3 H, CH<sub>2</sub> + H5), 2.65 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H, CH), 2.16-1.84 (4 s, 12 H, COCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 170.45-169.20 (4 C=O), 148.60 (Cq), 120.4 (CHN), 86.30 (CH, C1), 81.80 (Cq), 74.27 (Cq), 74.08 (CH, C5), 70.76 (CH, C2), 67.99 (CH, C4), 66.90 (CH, C3), 61.27 (CH<sub>2</sub>, C6), 56.90 (CHOH), 20.69-20.29 (COCH<sub>3</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1] :** 454.1 g/mole

• **Composé III.45**

100 mg de heptadéca-1,4-diyn-3-ol **III.11** (0.40 mmol) ; 150 mg de 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-galactopyranose **III.30** (1.40 mmol), 30 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v) ; 50 mg de sulfate de cuivre (0.20 mmol) ; 80 mg d'ascorbate de sodium (0.39 mmol).



Formule chimique : C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>O<sub>10</sub>N<sub>3</sub>  
 Masse moléculaire : 621 g/mol  
 Aspect physique : huile

**Rapport frontal:**  $R_f = 0.21$  (40 % éther de pétrole / 60 % acétate d'éthyle).

**Rendement:** Rdt = 92 %

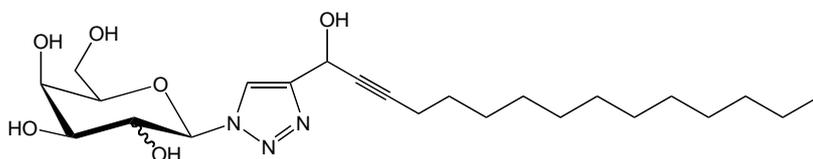
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 7.85 (s, 1 H, H triazolique), 5.86 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, H1), 5.63 (s, 1 H, CHOH), 5.53-5.49 (m, 2 H, H2 + H3), 5.23 (dd,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 1 H, H<sub>4</sub>), 4.26-4.02 (m, 3 H, H5 + H6), 2.20-2.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.14 (s, 3 H), 1.96-1.92 (2 s, 6 H), 1.80 (s, 3 H), 1.48-1.41 (m, 2 H), 1.17 (sl, 8 CH<sub>2</sub>), 0.82 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 170.35-169.01 (4 C=O), 149.78 (Cq), 121,00 (CHN), 86.72 (Cq), 86.69 (CH, C1), 78.32 (Cq), 73.84-66.98 (CH, C5+C4+C3), 61.24 (CH<sub>2</sub>, C6), 57.12 (CHOH), 31.82-22.59 (CH<sub>2</sub>), 20.55-20.17 (CH<sub>3</sub>, Ac), 18.73 (CH<sub>2</sub>), 14.02 (CH<sub>3</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1] :** 622.3 g/mole.

• **Composé III.48**

150 mg de tétraacétate **III.45** (0.24 mmol), 166 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.20 mmol), 5 mL de MeOH.



Formule chimique : C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>O<sub>10</sub>N<sub>3</sub>  
 Masse moléculaire : 621 g/mol  
 Aspect physique : huile

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.15$  (20 % éther de pétrole / 80 % acétate d'éthyle).

**Rendement:** Rdt = 88 %

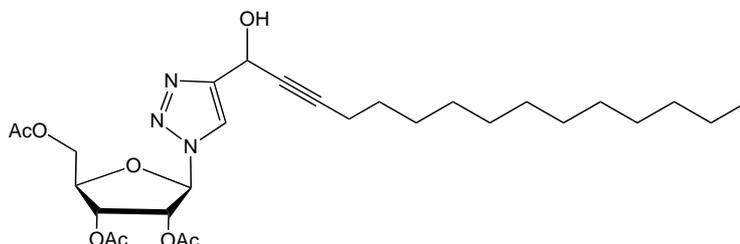
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (ppm) = 7.84 (s, 1 H, H<sub>triazol</sub>), 5.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, H1), 5.63 (s, 1 H, CHOH), 5.53-5.49 (m, 2 H, H2 + H3), 5.23 (dd,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 1 H, H<sub>4</sub>), 4.26-4.02 (m, 3 H, H5 + H6), 2.20-2.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.96-1.92 (2 s, 6 H), 1.80 (s, 3 H), 1.48-1.41 (m, 2 H), 1.17 (sl, 8 CH<sub>2</sub>), 0.79 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (ppm) = 170.35-169.78 (4 C=O), 149.78 (Cq), 121,00 (CHN), 86.72 (Cq), 86.69 (CHO, C1), 78.32 (Cq), 73.84-66.98 (CHO, C5+C4+C3), 61.24 (CH<sub>2</sub>, C6), 57.12 (CHOH), 31.82-22.59 (CH<sub>2</sub>), 20.55-20.17 (CH<sub>3</sub>), 18.73 (CH<sub>2</sub>), 14.02 (CH<sub>3</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1]:** 456.1 g/mole.

• **Composé III.47**

100 mg de heptadéca-1,4-diyn-3-ol **III.11** (0.40 mmol) ; 120 mg de 1-azido-2,3,4-tri-O-acétyl-D-ribofuranose **III.32** (0.40 mmol) ; 20 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v) ; 50 mg de sulfate de cuivre (0.19 mmol) ; 39 mg d'ascorbate de sodium (0.39 mmol).



Formule chimique : C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub>  
 Masse moléculaire : 549 g/mol  
 Aspect physique : huile

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.21$  (70 % éther de pétrole / 30 % acétate d'éthyle).

**Rendement:** Rdt = 85 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 7.83 (s, 1 H, H triazolique), 5.84 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H, H1), 5.61 (s, 1 H, CHOH), 5.53 – 5.49 (m, 2 H, H2 + H3), 5.23 (dd,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 1 H,

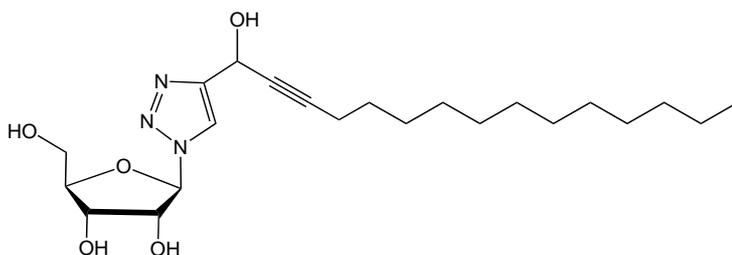
H4), 4.26-4.02 (m, 3 H, H5 + H6), 2.20-2.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.96-1.92 (2 s, 6 H), 1.80 (s, 3 H), 1.48-1.41 (m, 2 H), 1.17 (sl, 8 CH<sub>2</sub>), 0.79 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz)** :  $\delta$  (en ppm) = 170.45-169.31 (4 C=O), 149.54 (Cq), 120.95 (CHN), 86.72 (Cq), 81.55 (CH, C1), 78.26 (Cq), 74.40-70.54 (CH, C4+C3), 62.78 (CH<sub>2</sub>, C6), 57.21 (CHOH), 31.90-22.68 (CH<sub>2</sub>), 20.69-20.41 (CH<sub>3</sub>, Ac), 18.79 (CH<sub>2</sub>), 14,11 (CH<sub>3</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1]**: 550.3 g/mole.

• **Composé III.50**

120 mg du triacétate **III.47** (0.21 mmol) ; 150 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.05 mmol), 5 mL de MeOH.



Formule chimique : C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>

Masse moléculaire : 423 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal** :  $R_f = 0.18$  (30 % éther de pétrole / 70 % acétate d'éthyle).

**Rendement** : Rdt = 70 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz)** :  $\delta$  (en ppm) = 7.83 (s, 1 H, H triazolique), 5.84 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H, H1), 5.61 (s, 1 H, CHOH), 5.53-5.49 (m, 2 H, H2 + H3), 5.23 (dd,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.26-4.02 (m, 3 H, H5 + H6), 2.20-2.15 (t,  $J = 7.12$  Hz, 2H), 1.48-1.41 (m, 2 H), 1.17 (sl, 8 CH<sub>2</sub>), 0.79 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

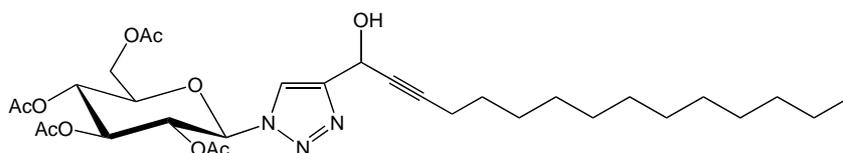
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz)** :  $\delta$  (en ppm) = 149.54 (Cq), 120.95 (CHN), 86.72 (Cq), 81.55 (CHO, C1), 78.26 (Cq), 74.40-70.54 (CHO, C4 + C3), 62.78 (CH<sub>2</sub>, C6), 57.21 (CHOH), 31.90-22.68 (CH<sub>2</sub>), 18.79 (CH<sub>2</sub>), 14,11 (CH<sub>3</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1]**: 424.2 g/mole.

• **Composé III.46**

100 mg de heptadéca-1,4-diyn-3-ol **III.11** (0.40 mmol), 150 mg de 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranose **III.31** (0.40 mmol), 20 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v).

50 mg de sulfate de cuivre (0.20 mmol), 39 mg d'ascorbate de sodium (0.40 mmol).



Formule chimique : C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>O<sub>10</sub>N<sub>3</sub>

Masse moléculaire : 621 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal** :  $R_f = 0.21$  (60 % éther de pétrole / 40 % acétate d'éthyle).

**Rendement**: Rdt = 80 %

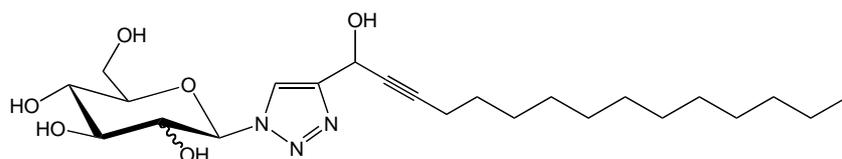
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz)** :  $\delta$  (en ppm) = 7.84 (s, 1 H, H triazolique), 5.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, H1), 5.63 (s, 1 H, CHOH), 5.53-5.49 (m, 2 H, H2 + H3), 5.23 (dd,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.26-4.02 (m, 3H, H5 + H6), 2.20-2.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.96-1.92 (2 s, 6 H), 1.80 (s, 3 H), 1.48-1.41 (m, 2 H), 1.17 (sl, 8 CH<sub>2</sub>), 0.79 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz)** :  $\delta$  (en ppm) = 170.35-169.78 (4 C=O), 149.78 (Cq), 121,00 (CHN), 86.72 (Cq), 86.69 (CH, C1), 78.32 (Cq), 73.84-66.98 (CH, C5 + C4 + C3), 61.24 (CH<sub>2</sub>, C6), 57.12 (CHOH), 31.82-22.59 (CH<sub>2</sub>), 20.55-20.17 (CH<sub>3</sub>, Ac), 18.73 (CH<sub>2</sub>), 14,10 (CH<sub>3</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1]** : 624.3 g/mole.

• **Composé III.49**

150 mg du tétraacétate **III.46** (0.24 mmol) ; 166 mg de  $K_2CO_3$  (1.20 mmol) ; 5 mL de MeOH.



Formule chimique :  $C_{31}H_{47}O_{10}N_3$

Masse moléculaire : 621 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal** :  $R_f = 0.20$  (50 % éther de pétrole / 50 % acétate d'éthyle).

**Rendement**: Rdt = 80 %

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  ; 300Hz)** :  $\delta$  (en ppm) = 7.83 (s, 1 H, H triazolique), 5.84 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H, H1), 5.61 (s, 1 H, CHO), 5.53-5.49 (m, 2 H, H2 + H3), 5.23 (dd,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 1 H, H4), 4.26-4.02 (m, 3 H, H5 + H6), 2.20-2.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 1.48-1.41 (m, 2 H), 1.17 (sl, 8  $CH_2$ ), 0.79 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $CH_3$ ).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$  ; 300Hz)** :  $\delta$  (en ppm) = 149.54 (Cq), 120.95 (CHN), 86.72 (Cq), 81.55 (CH, C1), 78.26 (Cq), 74.40-70.54 (CH, C4+C3), 62.78 ( $CH_2$ , C6), 57.21 (CHO), 31.90-22.68 ( $CH_2$ ), 18.79 ( $CH_2$ ), 14,11 ( $CH_3$ ).

**SMIC (DCI/ $NH_3$ ) [M+1]**: 456.2 g/mole.

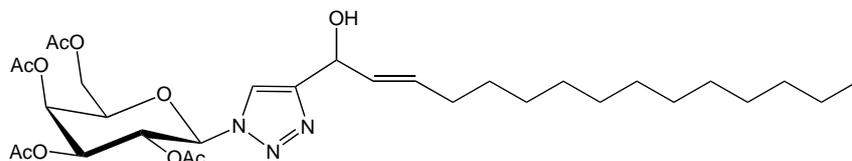
• **Composé III.59**

150 mg de (*E*)-heptadéca-1-yne-4-ène-3-ol **III.17** (0,60 mmol).

223.8 mg de 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(*D*)-galactopyranose **III.30** (0.60 mmol).

30 mL  $H_2O$ -EtOH (v/v).

75 mg de sulfate de cuivre (0.30 mmol), 118 mg d'ascorbate de sodium (0.60 mmol).



Formule chimique :  $C_{31}H_{49}O_{10}N_3$

Masse moléculaire : 623 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal**:  $R_f = 0.43$  (50 % éther de pétrole / 50 % acétate d'éthyle).

**Rendement**: Rdt = 96 %

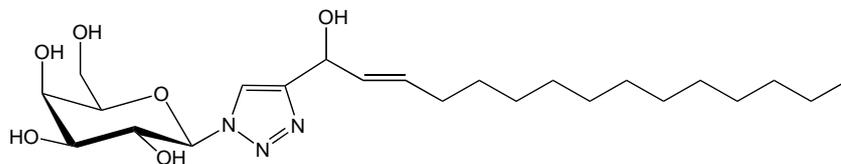
**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  ; 300Hz)** :  $\delta$  (en ppm) = 7.69 (s, 1 H, H triazolique), 5.82-5.79 (d, 1 H,  $J = 9.3$  Hz, H1), 5.77-5.67 (m, 2 H, H2+ =CH), 5.50-5.42 (m, 2 H, H3+ =CH), 5.28 (s, 1 H, CHO), 4.22-4.00 (dd,  $J = 3.3$  Hz,  $J = 10.3$  Hz, 1 H, H4), 3.20 (s, 1 H, OH), 2.12 (s, 3 H,  $COCH_3$ ), 2.02 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1.94 (s, 6 H, 2  $COCH_3$ ), 1.91 (s, 3 H,  $COCH_3$ ), 1.32-1.25 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1.18 (sl, 18 H, 9  $CH_2$ ), 0.78 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$  ; 300Hz)** :  $\delta$  (en ppm) = 170.34-169.06 (4 C=O), 155.56 (Cq), 134.11 (=CH), 129.72 (=CH), 120,13 (CHN), 86.11 (CH, C1), 73.87 (CH, C4), 70.78 (CH, C3), 68.01 (CH, C2), 67.93 (CHO), 66.96 (CH, C5), 61.25 ( $CH_2$ , C6), 32.18-22.62 (11  $CH_2$ ), 20.59-20.19 ( $CH_3$ , Ac), 14,06 ( $CH_3$ ).

**SMIC (DCI/ $NH_3$ ) [M+1]**:  $m/z = 624.3$  g/mole.

• **Composé III.62**

200 mg du tétraacétate **III.59** (0.32 mmol), 221.5 mg de  $K_2CO_3$  (1.6 mmol), 10 mL de MeOH.



Formule chimique :  $C_{23}H_{41}O_6N_3$

Masse moléculaire : 455 g/mol

Aspect physique : poudre

**Rapport frontal** :  $R_f = 0.15$  (50 % éther de pétrole / 50 % acétate d'éthyle).

**Rendement:** Rdt = 70 %

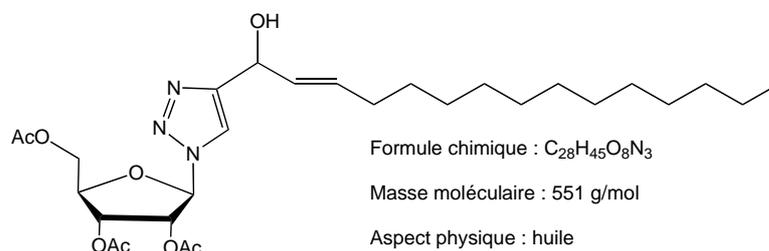
**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 7.83 (s, 1H, H triazolique), 5.84 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H, H1), 5.61 (s, 1 H, CHOH), 5.53-5.49 (m, 2 H, H2 + H3), 5.23 (dd,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 1 H, H4), 4.26-4.02 (m, 3 H, H5 + H6), 2.20-2.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.96-1.92 (2 s, 6 H), 1.80 (s, 3 H), 1.48-1.41 (m, 2 H), 1.17 (sl, 8 CH<sub>2</sub>), 0.79 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 170.35-169.78 (4 C=O), 149.78 (Cq), 121,00 (CHN), 86.72 (Cq), 86.69 (CH, C1), 78.32 (Cq), 73.84-66.98 (CH, C5 + C4 + C3), 61.24 (CH<sub>2</sub>, C6), 57.12 (CHOH), 31.82-22.59 (CH<sub>2</sub>), 20.55-20.17 (CH<sub>3</sub>, Ac), 18.73 (CH<sub>2</sub>), 14,10 (CH<sub>3</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1] :**  $m/z = 456.2$  g/mole.

#### • Composé III.61

170 mg de (*E*)-heptadéca-1-yne-4-ène-3-ol **III.17** (0.68 mmol) ; 204.7 mg de 1-azido-2,3,4-tri-*O*-acétyl-(*D*)-ribofuranose **III.32** (0.68 mmol) ; 30 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v) ; 85 mg de sulfate de cuivre (0.34 mmol), 118 mg d'ascorbate de sodium (0.68 mmol).



**Rapport frontal :**  $R_f = 0.25$  (60 % éther de pétrole / 40 % acétate d'éthyle).

**Rendement:** Rdt = 74 %

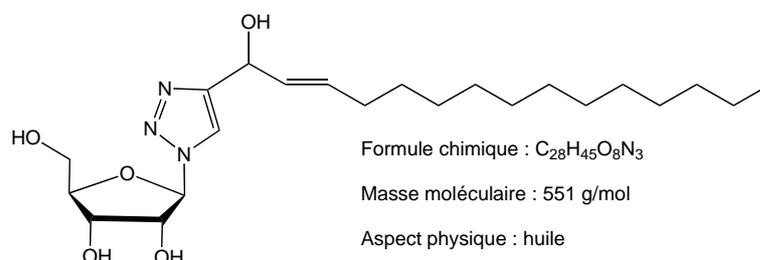
**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 7.63 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, H triazolique), 6.08 (q, 1 H,  $J = 1.7$  Hz, H1), 5.84-5.62 (m, 3 H, H2 + CH=CH), 5.55-5.51 (td,  $J = 2.2$  Hz,  $J = 5.4$  Hz, 1 H, H3), 5.29 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, CHOH), 4.42-4.37 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.34 (dd,  $J = 4.1$  Hz,  $J = 12.3$  Hz, 1 H, H4), 3.14 (s, 1 H, OH), 2.06-1.96 (sl+m, 11 H, CH<sub>2</sub> + COCH<sub>3</sub>), 1.29 (sl, 20 H, 10 CH<sub>2</sub>), 0.82 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 170.43-169.29 (3 C=O), 151.12 (Cq), 134.05 (=CH), 129.69 (=CH), 120,13 (CHN), 90.04 (CH, C1), 80.77 (CH, C4), 74.34 (CH, C3), 70.64 (CH, C2), 67.77 (CHOH), 62.80 (CH<sub>2</sub>, C6), 32.18-22.65 (11 CH<sub>2</sub>), 20.66-20.28 (CH<sub>3</sub>, Ac), 14.09 (CH<sub>3</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1] :**  $m/z = 552.2$  g/mole.

#### • Composé III.62

250 mg de triacétate **III.61** (0.45 mmol), 313 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.26 mmol), 10 mL de MeOH.



**Rapport frontal :**  $R_f = 0.30$  (60 % éther de pétrole / 40 % acétate d'éthyle).

**Rendement:** Rdt = 70 %

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  (en ppm) = 7.86 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, H triazolique), 6.08 (q, 1 H,  $J = 1.7$  Hz, H1), 5.84-5.62 (m, 3 H, H2 + CH=CH), 5.55-5.51 (td,  $J = 2.2$  Hz,  $J = 5.4$  Hz, 1 H, H3), 5.29 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H, CHOH), 4.42-4.37 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.34 (dd,  $J = 4.1$  Hz,  $J =$

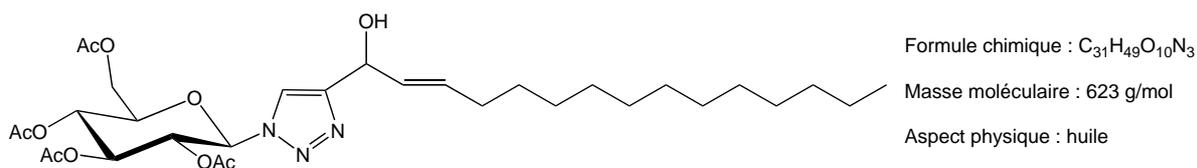
12.3 Hz, 1 H, H4), 3.14 (s, 1 H, OH), 2.06-1.96 (sl+m, 11 H, CH<sub>2</sub> + COCH<sub>3</sub>), 1.29 (sl, 20 H, 10 CH<sub>2</sub>), 0.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :** δ (en ppm) = 155.60, 133.36, 130.25, 119.35, 76.25, 73.24, 67.89, 67.43, 65.83, 62.83, 61.99, 32.18 (CH<sub>2</sub>), 31.88 (CH<sub>2</sub>), 29.64-28.98 (8CH<sub>2</sub>), 22.64 (CH<sub>2</sub>), 20.65-20.12 (4 COCH<sub>3</sub>), 14.08 (CH<sub>3</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1] :** *m/z* = 426.2 g/mole.

#### • Composé III.60

110 mg de (*E*)-heptadéca-1-yne-4-ène-3-ol **III.17** (0.44 mmol) ; 164 mg de 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(*D*)-glucopyranose **III.31** (0.44 mmol) ; 30 mL H<sub>2</sub>O-EtOH (v/v) ; 55 mg de sulfate de cuivre (0.23 mmol) ; 90 mg d'ascorbate de sodium (0.43 mmol).



**Rapport frontal :** *R<sub>f</sub>* = 0.20 (40 % éther de pétrole / 60 % acétate d'éthyle).

**Rendement:** Rdt = 77 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :** δ (en ppm) = 7.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, H triazolique), 5.90-5.19 (m, 7 H, H1 + H2 + H3 + H4 + CH=CH), 5.63 (s, 1 H, CHOH), 4.29-3.98 (m, 3 H, H5 + CH<sub>2</sub>), 3.07 (s, 1 H, OH), 2.06-2.02 (sl+m, 8 H, CH<sub>2</sub> + COCH<sub>3</sub>), 1.98 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 1.81 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 1.48-1.41 (m, 2 H), 1.17 (sl, 20 H, 10 CH<sub>2</sub>), 0.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

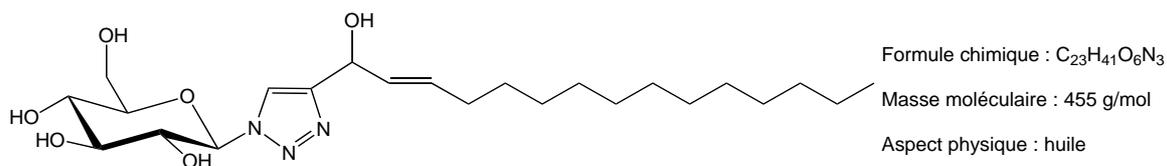
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :** δ (en ppm) = 170.51-168.86 (4 C=O), 151.45 (Cq), 134.20 (=CH-CH), 134.15 (=CH-CH<sub>2</sub>), 119.42 (CHN, CH<sub>triaz</sub>), 85.62 (CH, C1), 74.97 (CH, C5), 72.68 (CH, C2), 70.32 (CH, C4), 67.70 (CH, C3), 67.61 (CHOH), 61.59 (CH<sub>2</sub>, C6), 32.18 (CH<sub>2</sub>), 31.88 (CH<sub>2</sub>), 29.64-28.98 (8 CH<sub>2</sub>), 22.64 (CH<sub>2</sub>), 20.65-20.12 (4 COCH<sub>3</sub>), 14.08 (CH<sub>3</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1] :** *m/z* = 624.3 g/mole.

#### • Composé III.63

200 mg de tétraacétate **III.60** (0.32 mmol).

50 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.60 mmol), 10 mL de MeOH.



**Rapport frontal :** *R<sub>f</sub>* = 0.22 (60 % éther de pétrole / 40 % acétate d'éthyle).

**Rendement:** Rdt = 75 %

**RMN <sup>1</sup>H (MeOD; 300Hz) :** δ (ppm) = 8.01 (s, 1 H, H triazolique), 5.77-5.71 (m, 2 H, H1 + =CH), 5.56 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1 H, CHOH), 5.24 (d, 1H, =CH), 3.89-3.25 (m, 6 H, H2 + H3 + H4 + H5 + CH<sub>2</sub>), 2.05 (q, *J* = 6.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.37-1.25 (sl, 18 H, 9 CH<sub>2</sub>), 0.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

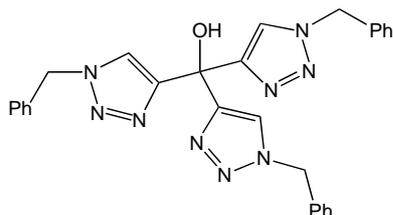
**RMN <sup>13</sup>C (MeOD; 300Hz) :** δ (ppm) = 150.62 (Cq), 132.80 (=CH-CH), 130.39 (=CH-CH<sub>2</sub>), 121.08 (CHN), 88.19 (CH, C1), 79.68 (CH, C5), 77.09 (CH, C2), 72.60 (CH, C4), 69.48 (CH, C3), 67.32 (CHOH), 61.59 (CH<sub>2</sub>, C6), 31.93 (CH<sub>2</sub>), 31.72 (CH<sub>2</sub>), 29.45-28.89 (8 CH<sub>2</sub>), 22.39 (CH<sub>2</sub>), 14.08 (CH<sub>3</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1] :** *m/z* = 456.2 g/mole.

## VI.2.5 Préparation des tris-triazoles

### • Tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol V.4

Dans un ballon de 100 mL, on dissout 100 mg de 1,5-bis(triméthylsilyl)éthynyl)penta-1,4-diyn-3-ol et 3 équivalents de 1-(azidométhyl)benzène (420 mg) dans 20 mL d'un mélange d'éthanol et d'eau (v/v), à température ambiante. On rajoute 0,5 équivalent de sulfate de cuivre (120 mg) et un équivalent d'ascorbate de sodium (200 mg) dissous dans 1 mL d'éthanol et d'eau. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, les solvants sont évaporés, et après extraction au dichlorométhane, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec de l'acétate d'éthyle et de l'éther de pétrole.



Formule chimique : C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>9</sub>O

Masse moléculaire 503.22 g/mol

Aspect physique : solide blanc

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.30$  (20 % EP/80 % AcEt)

**Rendement :** Rdt = 91 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta = 5.41$  (s, 6 H, CH<sub>2</sub>N), 7.18-7.32 (m, 15 H, CH, Ar), 7.61 (s 3 H, H<sub>triazole</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta = 54.24$  (3 CH<sub>2</sub>), 67.99 (COH, C<sub>q</sub>), 123.37 (3 CHN), 128.25-129.08 (15 CH, Ar), 134,32 (C<sub>q</sub>, Ar), 151.72 (C<sub>q</sub>, C<sub>triazole</sub>).

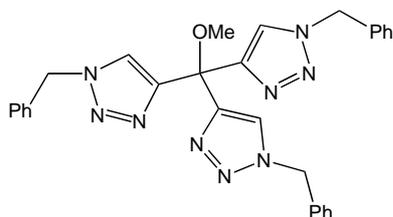
**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>):**  $m/z = 504.2$  (100%, MH<sup>+</sup>).

### Procédure générale de la réaction de substitution nucléophile :

Dans un ballon, on dissout du tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol dans 2 mL de dichlorométhane à 0°C et en ajoute 1,2 équivalents d'anhydride trifluoroacétique (TFAA). Après 30 min d'agitation, en ajoute 5 équivalents de nucléophile, et après 3 heures d'agitation toujours à 0°C, neutralisation par une solution de soude NaOH (1 M), et extraction dans le dichlorométhane, on obtient un produit brut, qu'on purifie par colonne chromatographique sur gel de silice éluée par des mélanges acétate d'éthyle / éther de pétrole.

### • 1-benzyl-4-(bis(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)(méthoxy)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazole V.7a

Le produit a été obtenu selon la procédure générale ci-dessus avec les quantités suivantes : tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol : m = 0.10 g, 0.2 mmol, C = 0.1 M ; TFAA : m = 0.03 g, V = 0.05 mL ; MeOH : V = 0.04 mL.



Formule chimique : C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>9</sub>O

Masse moléculaire 517.23 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.25$  (40 % EP/60 % AcEt)

**Rendement:** Rdt = 77 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta = 3.24$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.42 (s, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>N), 7.18-7.36 (m, 15 H, Ar), 7.75 (s, 3H, H<sub>triazole</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> ; 300Hz) :**  $\delta$  = 52.15 (OCH<sub>3</sub>), 54.20 (3 CH<sub>2</sub>N), 100.53 (C<sub>q</sub>, C-O), 124.51 (3 CHN), 128.14-129.13 (15 CH, Ar), 134.38 (C<sub>q</sub>, Ar), 148.83 (C<sub>q</sub>, C<sub>triazole</sub>).

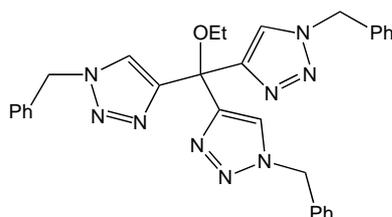
**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>):**  $m/z$  = 518.2 (66 %, MH<sup>+</sup>), 504.2 (65 %, [M - OMe + NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 486.2 (79 %, [M - OH]<sup>+</sup>).

• **1-benzyl-4-(bis(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(éthoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazole V.7b**

Le produit a été obtenu selon la procédure générale ci-dessus avec les quantités suivantes :

tris(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol : m = 0.120 g, 0.23 mmol, C = 0.11 M ;

TFAA : m = 0.05 g, V = 0.04 mL ; EtOH : V = 0.07 mL.



Formule chimique : C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>9</sub>O

Masse moléculaire 513.25 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal :**  $R_f$  = 0.21 (40 % EP/60 % AcEt)

**Rendement :** Rdt = 68 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta$  = 0.95-0.99 (t,  $J$  = 6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.26-3.33 (q,  $J$  = 6 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 5.41 (s, 6 H, 3 H<sub>2</sub>), 7.17-7.28 (m, 15 H, CH, Ar), 7.72 (s, 3 H, CH<sub>triazole</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta$  = 11.8 (CH<sub>3</sub>), 59.31 (CH<sub>2</sub>O), 54.10 (3 CH<sub>2</sub>N), 97.8 (C-O, C<sub>q</sub>), 123.15 (3 CHN), 128.00-129.06 (15 CH, Ar), 134.73 (C<sub>q</sub>, Ar), 150.57 (C<sub>q</sub>, C<sub>triazole</sub>).

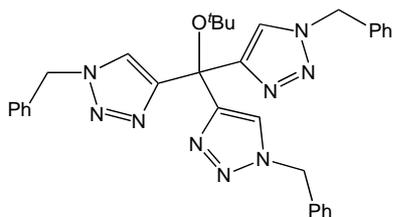
**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>):**  $m/z$  = 513.2 (100 %, MH<sup>+</sup>), 503.1 (10 %, [M-OEt+NH<sub>3</sub>]), 486.2 (60 %, [M-OH]<sup>+</sup>).

• **4-(tert-butoxybis(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1-benzyl-1H-1,2,3-triazole V.7d**

Le produit a été obtenu selon la procédure générale ci-dessus avec des quantités suivantes :

tris(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol : m = 0.10 g, 0.2 mmol ; TFAA: V = 0.05 mL ;

<sup>t</sup>BuOH : m = 0.07 g, V = 0.09 mL.



Formule chimique : C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>9</sub>O

Masse moléculaire 559,28 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal :**  $R_f$  = 0.23 (40 % EP/60 % AcEt)

**Rendement :** Rdt = 71 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta$  = 1.26 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub>); 5.48 (s, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>); 7.20-7.38 (m, 15 H, CH aromatiques); 7.80 (s, 3 H ; H<sub>triazole</sub>).

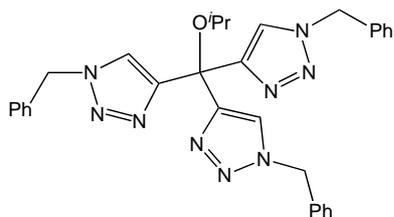
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta$  = 9.40 (3 CH<sub>3</sub>); 35.31 (CH<sub>2</sub>); 42.53 (C<sub>q</sub>); 54.10 (3 CH<sub>2</sub>); 123.15 (3 CHN); 128.00-129.06 (15 CH aromatiques); 134.73 (C<sub>q</sub>); 151.57 (C<sub>q</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>):**  $m/z$  = 486.2 (60 %, [M-<sup>t</sup>BuOH]<sup>+</sup>).

• **1-benzyl-4-(bis(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(isopropoxyméthyl)-1H-1,2,3-triazole V.7c**

Le produit a été obtenu selon la procédure générale ci-dessus avec les quantités suivantes :

tris(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol : m = 0.10 g, 0.19 mmol ; TFAA : m = 0.05 g, V = 0.03 mL ; <sup>i</sup>PrOH : m = 0.05 g, V = 0.07 mL.



Formule chimique :  $C_{31}H_{31}N_9O$

Masse moléculaire 545,27 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.20$  (40 % EP/60 % AcEt)

**Rendement :** Rdt = 79 %

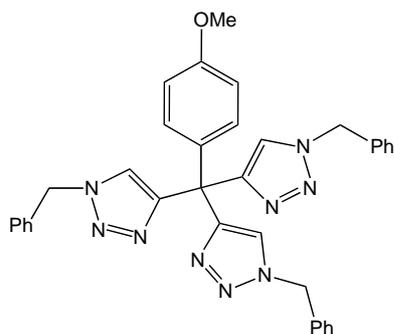
**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta = 0.77-0.79$  (d,  $J = 6.2$  Hz, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>); 3.97-4.06 (dq,  $J = 6.1$  Hz, 1H,CH); 5.49 (s, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>); 7.23-7.36 (m, 15 H, CH<sub>aromatique</sub>); 7.83 (s, 3H; H<sub>triazole</sub>).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta = 24.31$  (2 CH<sub>3</sub>); 54.20 (3CH<sub>2</sub>); 67.20 (CH); 124.62 (3CHN); 128.24-129.13 (15CH<sub>aromatique</sub>); 134.63 (C<sub>q</sub>); 151.64 (C<sub>q</sub>).

**SMESI:**  $m/z = 568.3$  (100 %, MNa<sup>+</sup>), 1113.5 (10 %, 2M+Na<sup>+</sup>).

• **1-benzyl-4-(bis(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(4-méthoxyphenyl)méthyl)-1H-1,2,3-triazole V.7i**

Le produit a été obtenu selon la procédure générale ci-dessus avec les quantités suivantes : tris(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol : m = 0.10 g, 0.19 mmol ; TFAA : m = 0.05 g, V = 0.03 mL ; anisole : m = 0.02 g, V = 0.02 mL.



Formule chimique :  $C_{35}H_{31}N_9O$

Masse moléculaire : 593,27 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.28$  (40 % EP/60 % AcEt)

**Rendement :** Rdt = 86 %

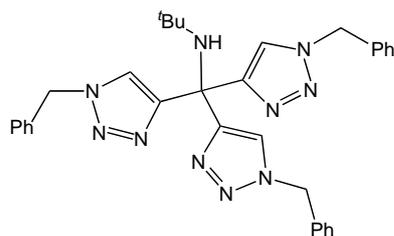
**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta = 3.75$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 5.47 (s, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>); 6.73-6.76 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H, 2 CH); 6.96-6.99 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H, 2 CH); 7.23-7.36 (m, 15 H, CH<sub>aromatique</sub>); 7.52 (s, 3 H; H<sub>triazole</sub>).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta = 54.13$  (CH<sub>2</sub>); 55.25 (OCH<sub>3</sub>); 124.20 (3CHN); 113.48 (C<sub>q</sub>); 128.02-129.40 (12CH<sub>aromatique</sub>); 134.66 (C<sub>q</sub>); 136.93 (C<sub>q</sub>); 152.41 (C<sub>q</sub>); 158.37 (C<sub>q</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1] :**  $m/z = 594.3$  g/mol.

• **2-méthyl-N-(tris(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)propan-2-amine V.7e**

Le produit a été obtenu selon la procédure générale ci-dessus avec les quantités suivantes : tris(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol : m = 0.10 g, 0.19 mmol ; TFAA : m = 0.05 g, V = 0.03 mL ; tert-butylamine : m = 0.06 g, V = 0.10 mL.



Formule chimique :  $C_{34}H_{34}N_{10}$

Masse moléculaire : 582,30 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.30$  (40 % EP/60 % AcEt)

**Rendement :** Rdt = 58 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300Hz):**  $\delta = 0.71$  (s, 9 H, 3  $\text{CH}_3$ ), 5.45 (s, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ); 7.19-7.32 (m, 15 H, CH aromatiques); 7.71 (s, 3 H,  $\text{H}_{\text{triazole}}$ ).

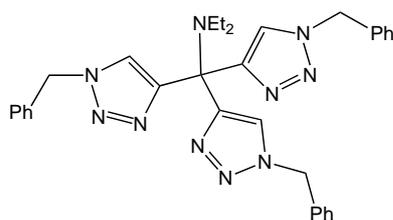
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300Hz):**  $\delta = 31.40$  (3  $\text{CH}_3$ ); 52.72 ( $\text{C}_q$ ); 54.12 (3  $\text{CH}_2$ ); 55.50 ( $\text{C}_q$ ); 124.04 (3 CHN); 128.00-129.06 (15 CH aromatiques); 134.75 ( $\text{C}_q$ ); 152.84 ( $\text{C}_q$ ).

**SMIC ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ):**  $m/z = 486.2$  (100%,  $\text{M}^- \text{BuNH}$ ).

• **N-éthyl-N-(tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)éthanamine V.7g**

Le produit a été obtenu selon la procédure générale ci-dessus avec des quantités suivantes :

tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol :  $m = 0.10$  g, 0.19 mmol ; TFAA :  $m = 0.05$  g,  $V = 0.03$  mL ; diéthylamine :  $m = 0.05$  g,  $V = 0.11$  mL.



Formule chimique :  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_{10}$

Masse moléculaire : 558,30 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.25$  (40 % EP/60 % AcEt)

**Rendement :** Rdt = 81 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300Hz):**  $\delta = 0.74$ -0,78 (t, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ); 2.31-2.38 (q, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 5.43 (s, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ); 7.15-7.28 (m, 15 H, CH aromatiques); 7.85 (s, 3H;  $\text{H}_{\text{triazole}}$ ).

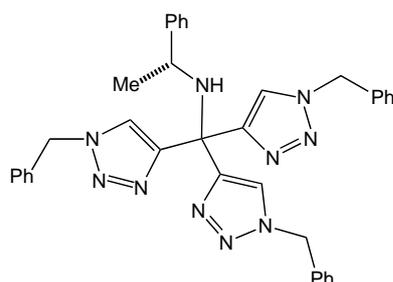
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300Hz):**  $\delta = 16.20$  (2 $\text{CH}_3$ ); 46.35 ( $\text{C}_q$ ); 54.06 (3  $\text{CH}_2$ ); 124.91 (3 CHN); 127.91-129.01 (15 CH aromatiques); 134.80 ( $\text{C}_q$ ); 150.25 ( $\text{C}_q$ ).

**SMIC ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ):**  $m/z = 559,3$  [ $\text{MH}^+$ ].

• **1-phényl-N-(tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)éthanamine V.7f**

Le produit a été obtenu selon la procédure générale ci-dessus avec les quantités suivantes :

tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol :  $m = 0.10$  g, 0.19 mmol ; TFAA :  $m = 0.05$  g,  $V = 0.03$  mL ; (*R*)-1-phényléthylamine :  $m = 0.11$  g,  $V = 0.12$  mL.



Formule chimique :  $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_{10}$

Masse moléculaire : 606,30 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.27$  (40 % EP/60 % AcEt)

**Rendement :** Rdt = 75 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300Hz):**  $\delta = 1.13$ -1.15 (d, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 3.73-3.80 (q, 1 H, CH) 5.35 (s, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ); 6.99-7.05 (m, 5 H, 5 CH aromatiques); 7.15-7.33 (m, 15 H, CH aromatiques); 7.48 (s, 3 H;  $\text{H}_{\text{triazole}}$ ).

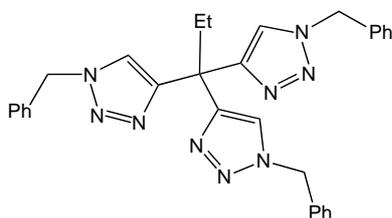
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300Hz):**  $\delta = 26,14$  ( $\text{CH}_3$ ); 53,67 (CH); 57,09 ( $\text{C}_q$ ); 54,06 (3 $\text{CH}_2$ ); 123,93 (3 CHN); 125,91-129,04 (20 CH aromatiques); 134,47 ( $\text{C}_q$ ); 151,23 ( $\text{C}_q$ ).

**SMESI:**  $m/z = 629.3$  (100 %,  $\text{MNa}^+$ ), 1174.6 (45 %,  $2\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**SMIC:**  $m/z = 486.2$  (100%,  $\text{M-NHCHMePh}$ ).

• **4-(1,1-bis(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propyl)-1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazole V.7j**

Le produit a été obtenu selon la procédure générale ci-dessus avec des quantités suivantes : tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol : m = 0.10 g, 0.19 mmol ; TFAA : m = 0.05 g, V = 0.03 mL ; diéthylzinc : m = 0.11 g, V = 0.09 mL.



Formule chimique : C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>9</sub>

Masse moléculaire : 515,25 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.18$  (40 % EP/60 % AcEt)

**Rendement :** Rdt = 48 %

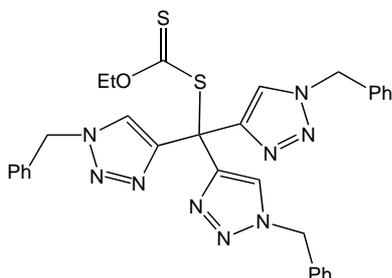
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta = 0.69-0.74$  (t,  $J = 7,4$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2.57-2.64 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>); 5.46 (s, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>); 7.20-7.33 (m, 15 H, CH aromatiques); 7.57 (s, 3 H; H<sub>triazole</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta = 9.40$  (CH<sub>3</sub>); 35.31 (CH<sub>2</sub>); 42.53 (C<sub>q</sub>); 54.10 (3 CH<sub>2</sub>); 123.15 (3 CHN); 128.00-129.06 (15 CH aromatiques); 134.73 (C<sub>q</sub>); 151.57 (C<sub>q</sub>).

**SMIC (DCI/NH<sub>3</sub>) [M+1] :**  $m/z = 516.2$  g/mol.

• **O-Ethyl,S-tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl carbonodithioate V.7h**

Le produit a été obtenu selon la procédure générale ci-dessus avec les quantités suivantes : tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol : m = 0.10 g, 0.19 mmol ; TFAA : m = 0.05 g, V = 0.03 mL ; O-éthyl xanthate de potassium : m = 0.15 g, V = 0.12 mL.



Formule chimique : C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>9</sub>OS<sub>2</sub>

Masse moléculaire : 607 g/mol

Aspect physique : huile

**Rapport frontal :**  $R_f = 0.20$  (40 % EP/60 % AcEt)

**Rendement :** Rdt = 81 %

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta = 0.41-0.46$  (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.84-3.91 (q,  $J = 7,1$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>); 5.48 (s, 6 H, 3 NCH<sub>2</sub>); 6.7, 7.23-7.34 (m, 15 H); 7.94 (s, 3 H; H<sub>triazole</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 300Hz) :**  $\delta = 12.42$  (CH<sub>3</sub>), 54.34 (NCH<sub>2</sub>), 69.22 (OCH<sub>2</sub>), 124.59-129.12 (CH aromatiques), 134.50 (C<sub>q</sub>), 148.21 (C<sub>q</sub>).

**SMESI:**  $m/z = 630.2$  (100 %, MNa<sup>+</sup>), 1237 (45 %, 2M+Na<sup>+</sup>).

## **Conclusion générale**



## Bilan et perspectives

Les efforts ayant conduit aux résultats présentés dans ce mémoire visaient essentiellement à la synthèse de composés de types nouveaux à potentiel thérapeutique, conçus par « fusion » de pharmacophores alcényl-alcynylcarbinols (AAC) et 1,2,3-triazoles glycosylés. Le travail a consisté en une étude méthodologique pour l'approvisionnement de banques de 1*H*-1,2,3-triazolyl carbinols *N*-glycosylés. Ces composés ont été synthétisés par cycloaddition dipolaire-1.3 de Huisgen catalysée par le cuivre(I) entre un alcyne et un dérivé azoture (conditions « clic » CuAAC). Des méthodes directes ont tout d'abord été adaptées pour préparer des substrats inédits en CuAAC avec des rendements élevés : des dipôles azotures de glycosyles anomériques ou primaires, et des dipolarophiles alcényl-alcynylcarbinols (AAC) et dialcynylcarbinols (DAC).

La CuAAC de deux équivalents d'azotures de glycosyles primaires avec des DAC C,C-disilylés symétriques conduit à une variété de bis-(1*H*-1,2,3-triazolyl)carbinols (BTAC) ayant subi une désilylation totale *in situ* avec des rendements de l'ordre de 85 % (dans le cas du substrat diéthynylcarbinol secondaire, volatil et *a priori* explosif, cette désilylation est un avantage car la version désilylée est difficile à préparer et à manipuler). La régiosélectivité classique de la CuAAC en 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués est conservée sur ces substrats DAC. Des essais d'inhibition *in vitro* d'une  $\alpha$ -glucosidases de levure (MAL12) par une sélection de six BTAC se sont soldés par l'observation d'une absence totale d'activité, mais des perspectives restent ouvertes pour l'inhibition d'autres  $\alpha$ -glycosidases.

La synthèse de mono-(1*H*-1,2,3-triazolyl)carbinols (ATAC = ATACy et ATACe) a ensuite été envisagée par CuAAC d'azotures de glycosyles anomériques avec des DAC symétriques ou asymétriques, et des AAC. Alors que les DAC symétriques conduisent majoritairement aux bis-adduits BTAC (montrant que la seconde CuAAC est plus rapide que la première), les DAC asymétriques (racémiques) donnent les mono-adduits ATAC chimio- et régio-sélectivement, sous forme de mélanges de diastéréoisomères chiraux énantiopurs. La CuAAC d'azotures de glycosyles anomériques a aussi été appliquée aux substrats AAC. Une sélection d'ATAC ainsi produits a été soumise à des tests d'activité biologique : si aucune cytotoxicité n'a été établie sur cellules tumorales d'adénocarcinome (HCT116), des

perspective restent ouvertes (tests prévus en 2014), et des résultats prometteurs ont été obtenus pour l'inhibition de la sphingosine kinase SK1.

Bien entendu, la synthèse et l'évaluation biologique de molécules juxtaposant des fonctionnalités pharmacophores AAC ou DAC et 1,2,3-triazoles glycosylés *non-fusionnées* (sans hybridation « intime ») dans des molécules hybrides ou duales « simples », méritent d'être entreprises.

En retombée plus fondamentale des études résumées ci-dessus, un tris(1*H*-1,2,3-triazolyl)carbinol non-glycosylé a été préparé par CuAAC de l'azoture de benzyle avec le triéthynylméthanol, un cas particulier de DAC. La formation du carbénium correspondant, analogue « trizyle » du cation trityle, en présence d'anhydride trifluoroacétique a été démontrée par piégeage avec divers O-, N-, S- et C- nucléophiles.

