



Etudes sur la catalyse de la réaction de Huisgen et nouvelles applications synthétiques

Hichem Elamari

► To cite this version:

Hichem Elamari. Etudes sur la catalyse de la réaction de Huisgen et nouvelles applications synthétiques. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2011. Français. NNT : 2011PA066082 . tel-00824963

HAL Id: tel-00824963

<https://theses.hal.science/tel-00824963>

Submitted on 22 May 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie et de l'Université de Carthage, Tunisie

École doctorale de Chimie Moléculaire

Spécialité : Chimie Organique

Présentée par Hichem ELAMARI

Pour obtenir le grade de docteur
**de l'Université Pierre et Marie Curie
et de l'Université de Carthage, Tunisie**

**Études sur la catalyse de la réaction de Huisgen et
nouvelles applications synthétiques**

Soutenue le 25/05/2011, devant le jury composé de :

Mme Joanne Xie	Professeur, ENS de Cachan	Rapporteur
Mr Hassen Amri	Professeur, F.S. de Tunis	Rapporteur
Mr Ahmed Hedhli	Professeur, ESST de Tunis	Examineur
Mr Louis Fensterbank	Professeur, Université Paris VI	Examineur
Mr Christian Girard	Maître de Conférences, ENSCP	Directeur de Thèse
Mr Faouzi Meganem	Professeur, F.S. de Bizerte	Directeur de Thèse
Mr Jean Herscovisci	Docteur, ENSCP	Directeur d'Equipe
Mr Daniel Scherman	Docteur, Université Paris Descartes	Directeur de l'Unité

Préparée à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris

À ma mère,

Mon père,

A tous ceux qui me sont chers

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de synthèse organique, Imagerie et Electrochimie, à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris (ENSCP), dirigé par le directeur Daniel Scherman et dans le cadre d'une collaboration avec le Laboratoire de synthèse organique physico-chimique, Faculté de Sciences de Bizerte, TUNISIE.

Je tiens tout d'abord à remercier très vivement le Docteur Christian Girard, maître de conférences habilité à l'ENSCP, pour la qualité de son encadrement, ses compétences, ses conseils fructueux, sa disponibilité et ses qualités humaines qui m'ont permis de mener à bien cette thèse.

Je remercie le Professeur Faouzi Meganem qui m'a accueilli dans son laboratoire dès mon stage de master et pour mes travaux de thèse. Je le remercie pour m'avoir conseillé, guidé et donné le goût de la recherche.

Je voudrais remercier le Docteur Jean Herscovici, Directeur du laboratoire « Synthèse organique, Imagerie et Electrochimie » pour l'accueil au sein de son équipe.

Je remercie le Docteur Daniel Scherman, qui dirige L'unité de Pharmacologie Chimique et Génétique, de m'avoir accueilli dans son unité et d'avoir encouragé mes recherches.

Je remercie très chaleureusement le Professeur Hassen Amri doyen de la Faculté des Sciences de Tunis et le Professeur Joanne Xie directrice du Département de Chimie à l'Ecole Normale Supérieure de Cachan d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie vivement le Professeur Louis Fensterbank de l'université Paris VI pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie également le Professeur Ahmed Hedhli, Directeur de l'Ecole Supérieure des Sciences et des Techniques de Tunis, pour avoir accepté de faire partie du jury.

Mes plus vifs et sincères remerciements aux membres de l'ENSCP et de l'Unité : Fethi Bediouï, Sophie Griveau, Patrick, Marie-Noëlle, Damien, Claire, Bich-Thuy, Michel Bessodes, Christine, Lauriane, Anne-Laure, pour leur bonne humeur quotidienne et tous ceux qui ont participé à ce travail, plus particulièrement IbtiSEM Jlalía, Charlotte, Chloé, Célia et Charline.

Je tiens à remercier tous mes amis tunisiens : Amira, Abid, Abir, Mouna, Mohamed Ali, Faycel, Nassim, Youssef, Haykel.

Enfin, je remercie chaleureusement ma famille et tous mes amis, qui m'ont toujours soutenu pendant mes années d'études.

Table des matières

Abréviations	5
Introduction générale	7
Chapitre I : Etude bibliographique	9
I- Introduction	10
II- La chimie « clic »	10
III- Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire	12
III-1- Principe	13
III-2- Mécanisme réactionnel	14
III-3- Facteurs qui influencent la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire	17
III-3-1- Effets électroniques et stériques	17
III-3-2- Influence de solvants	17
III-4- Sources de cuivre (I)	17
III-4-1- Utilisation directe de sels de cuivre (I)	17
III-4-2- Réduction <i>in situ</i> de sels de cuivre (II)	18
III-4-3- Oxydation du cuivre métal	19
III-5- Limitation de la cycloaddition azoture/alcyne catalysé par le cuivre (I)	20
IV- Les 1,2,3-triazoles	21
IV-1- Synthèse « one-pot » de 1,2,3-triazoles	22
IV-2- Activation par micro-ondes	22
IV-3- Utilisation de ligands	23
IV-4- Synthèse sur support solide	25
V- Applications de 1,2,3-triazoles	29
V-1- Synthèse de macromolécules	29
V-1-1- Les caténanes	29
V-1-2- Les rotaxanes	30
V-1-3- Les calixarènes	31
V-1-4- Les dendrimères	33
V-1-5- Les molécules cycliques et macrocycliques	34
V-1-5-1- Cycles et macrocycles à motifs furanose	35
V-1-5-2- Synthèse de glycophanes	35

V-1-5-3- Macrocycles dérivés de cyclodextrines.....	36
V-1-5-4- Cyclisation de dérivés peptidiques.....	37
V-1-6- Les polymères à base de triazoles.....	38
V-2- Activité biologique de 1,2,3-triazoles.....	40
VI- Conclusion.....	41
Chapitre II : Synthèse de 1,2,3-triazoles.....	42
I- Introduction.....	43
II- Synthèse des azotures.....	44
II-1- Azotures à partir de dérivés halogénés.....	44
II-2- Azotures à partir de dérivés d'acides boroniques.....	44
III- Synthèse des alcynes.....	46
IV- Elaboration de catalyseurs supportés.....	47
IV-1- L'Amberlyst A-21- cuivre (I) (A-21 • Cu(I)).....	48
IV-1-1- Généralités.....	48
IV-1-2- Préparation du catalyseur A-21 • Cu(I).....	48
IV-1-3- Applications de l'A-21 • Cu(I).....	50
IV-2- Catalyseur supporté sur une argile.....	51
IV-2-1- Généralités.....	51
IV-2-2- Préparation du catalyseur supporté sur argile : Wy•Cu(I).....	54
IV-2-3- Synthèse de triazoles utilisant la Wy•Cu(I).....	56
V- Synthèse de 1,2,3-triazoles.....	58
V-1- Synthèse en présence et/ou en absence des métaux.....	58
V-2- Etude de la sélectivité.....	63
V-3- Conclusion.....	64
VI- Synthèse de bis-triazoles.....	64
VI-1- Etude bibliographique.....	64
VI-2- Synthèse de bis-alcynes.....	66
VI-3- Synthèse chimiosélective de bis-triazoles à partir de bis-alcynes.....	67
VI-4- Résultats et commentaires.....	71
VII- La chimie en flux continu.....	75
VII-1- Principe.....	75
VII-2- Synthèse de 1,2,3-triazoles en flux continu.....	77

VII-3- Travail personnel.....	78
VIII- Conclusion.....	79
Chapitre III : Synthèse de 1,2,3-triazoles dérivés de l'acide quinique.....	81
I- Introduction.....	82
II- L'acide quinique.....	83
II-1- Propriétés.....	83
II-2- Applications.....	84
III- Synthèse des 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués dérivés de l'acide quinique.....	88
III-1- Préparation de la quinide isopropylidène.....	89
III-2- Préparation des alcynes.....	90
III-2-1- Préparation de la <i>N</i> -propargyl-4,5- <i>O</i> -isopropylidène quinide.....	90
III-2-2 Synthèse des alcynes dérivés de la <i>N</i> -propargyl-4,5- <i>O</i> -isopropylidène quinide.....	91
III-3- Synthèse des azotures.....	93
III-3-1- Synthèse des aminoazotures.....	93
III-3-2- Synthèse des azotures dérivés du 4,5- <i>O</i> -isopropylidène quinide.....	93
III-4- Synthèse de 1,2,3-triazoles.....	94
IV- Conclusion.....	97
Chapitre IV : Préparation de macrocycles à base de 1,2,3-triazoles.....	99
I- Introduction.....	100
II- La chimie supramoléculaire.....	100
II- 1- Principe	100
II-2- Complexe supramoléculaire.....	102
III- Les macrocycles.....	103
III-1- Les macrocycles naturels.....	103
III-2- Les macrocycles synthétiques.....	104
III-2-1- Les cryptands.....	105
III-2-2- Les cavitands.....	106
III-2-3- Les éthers couronnes	108
III-2-4- But du présent chapitre.....	110
IV- La diaza-18-couronne-6	111

IV-1- Etude bibliographique.....	111
IV-2- Synthèse.....	113
IV-3- Préparation de 1,2,3-triazoles dérivés de la diaza-18-couronne-6.....	114
V- La benzo-15-couronne-5.....	120
V-1- Introduction.....	120
V-2- Synthèse de 1,2,3-triazoles dérivé de la benzo-15-couronne-5.....	121
VI- Conclusion.....	126
 Conclusion générale.....	 127
 Chapitre V : Partie expérimentale.....	 129

Abréviations

AcOEt	Acétate d'éthyle
ADN	Acide désoxyribonucléique
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
A-21• Cu(I)	Amberlyst-21 cuivre (I)
B-15-C-5	Benzo-15-couronne-5
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CDCl₃	Chloroforme deutérié
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DCM	Dichlorométhane
DCC	<i>N, N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
Et₃N	Triéthylamine
EtOH	Ethanol
HOBt	Hydroxybenzotriazole
IR	Infrarouge
LC-MS	Liquid Chromatography Mass Spectroscopy
MeOH	Méthanol
mL	Millilitre
mmol	Millimole
Ph₃PO	Oxyde de Triphénylphosphine
ppm	Partie par million
Py	Pyridine
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
R_t	Retention time
T.A	Température ambiante
<i>t</i>-BuOH	<i>tert</i> -butanol
THF	Tétrahydrofurane
TPP	Triphénylphosphine

Wy	Montmorillonite du Wyoming
Wy • Cu(I)	Montmorillonite du Wyoming cuivre (I)
Wy-Na	Montmorillonite du Wyoming sodique

Introduction générale

Les travaux décrits dans cette thèse s'inscrivent dans le contexte de la chimie « clic ». La chimie « clic » a connu ces dernières années un développement important au niveau de la synthèse de molécules hétérocycliques et leurs applications. Ceci peut s'expliquer par la liste exhaustive des publications parues chaque année sur les réactions de la chimie « clic ». Plus particulièrement la réaction de cycloaddition [3+2] de Huisgen catalysée par le cuivre (I). Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés dans ce travail à la synthèse de nouvelles molécules contenant le noyau triazolique, en utilisant deux catalyseurs supportés à base de cuivre (I) qui ont été développés par notre équipe et d'autres catalyseurs métalliques.

La thèse est constituée en quatre chapitres. Le premier chapitre est consacré à une revue bibliographique sur la chimie « clic », où nous avons décrit les critères définissant une réaction de chimie « clic », un rappel du mécanisme réactionnel, les différents systèmes catalytiques les plus utilisés et ces applications dans le domaine de la chimie moléculaire et macromoléculaire.

Dans le deuxième chapitre, nous avons réalisé une étude méthodologique pour préparer les 1,2,3-triazoles en utilisant le cuivre (I) comme catalyseur et d'autres métaux dans les conditions sans solvants. Ainsi nous avons synthétisé les bis-triazoles dissymétriques à partir de bis-alcynes en deux étapes. De plus, nous avons montré que la méthode de synthèse en flux continu efficace dans la synthèse dans le domaine de la chimie « clic » et permet de réduire le temps de réaction.

Dans le troisième chapitre de ce travail, nous avons réalisé la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués dérivés de l'acide quinique pour le but est la préparation des molécules biologiquement actives. Le choix est porté sur l'acide quinique en raison de leur utilisation dans la synthèse de plusieurs dérivées qui ont des propriétés biologiques intéressantes, surtout dans le domaine pharmaceutique comme le Tamiflu qui est le premier médicament antiviral actif par voie orale pour le traitement de grippe A et B.

Le quatrième et dernier chapitre de ce travail de thèse est l'utilisation de la réaction de chimie « clic » dans le domaine de la chimie supramoléculaire pour préparer des éthers couronnes à base de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués. Nous terminons par les conclusions et les perspectives.

Chapitre I: Etude bibliographique

I- Introduction

Dans le domaine de la recherche, la synthèse des hétérocycles est très répandue en chimie organique, autant parce que l'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel¹. On note que les deux-tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles². De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes. Il est donc indispensable de développer de nouvelles méthodologies permettant d'accéder rapidement à une grande diversité de composés hétérocycliques. La découverte de la chimie « clic » est une méthode de synthèse extrêmement intéressante pour la préparation des hétérocycles, car elle regroupe un ensemble de réaction ayant pour principales caractéristiques et avantages d'être rapides, simples à mettre en œuvre, régiospécifiques, modulables et donnant de hauts rendements. De plus, les réactions de la chimie « clic » ne nécessitent pas de purification et sont tolérées par de nombreux groupements fonctionnels.

II- La chimie « clic »

La chimie « clic » est une nouvelle façon de recevoir la construction moléculaire qui a vu le jour au début ce siècle. Ce concept, proposé par Sharpless *et coll.*³ pour générer des structures originales différentes des pharmacophores classiques. L'objectif initial était de développer une nouvelle approche en synthèse organique pour construire des molécules de manière simple et rapide à partir de petites unités via des liaisons carbone-carbone (C-C) ou hétéroatomiques (C-X-C) entre des blocs élémentaires^{4,5}. Pour qu'une réaction soit définie dans ce contexte, un ensemble de critères doit être rempli. Elle est dite « clic » si elle donne de très bons rendements, à partir d'une grande variété des molécules de départ, être simple à mettre en œuvre et facile à purifier⁵. Elle ne doit être ni sensible aux conditions de réaction (insensible à l'oxygène et à l'eau), ni aux conditions physiologiques.

¹ Gothelf K. V., Jørgensen K. A., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.

² Brandi A., Cicchi S., Cordero F. M., Goti A., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1213.

³ Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.

⁴ Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.

⁵ Kolb H.C., Sharpless K.B., *Drug Disc. Today*. **2003**, 8, 1128.

Elle doit également être stéréospécifique, elle ne doit générer que des sous-produits inoffensifs pouvant être éliminés par des méthodes non chromatographiques comme la recristallisation. Enfin, ce type de réaction se fait sans solvant ou utilise des solvants inoffensifs ou facilement éliminables (Figure 1).

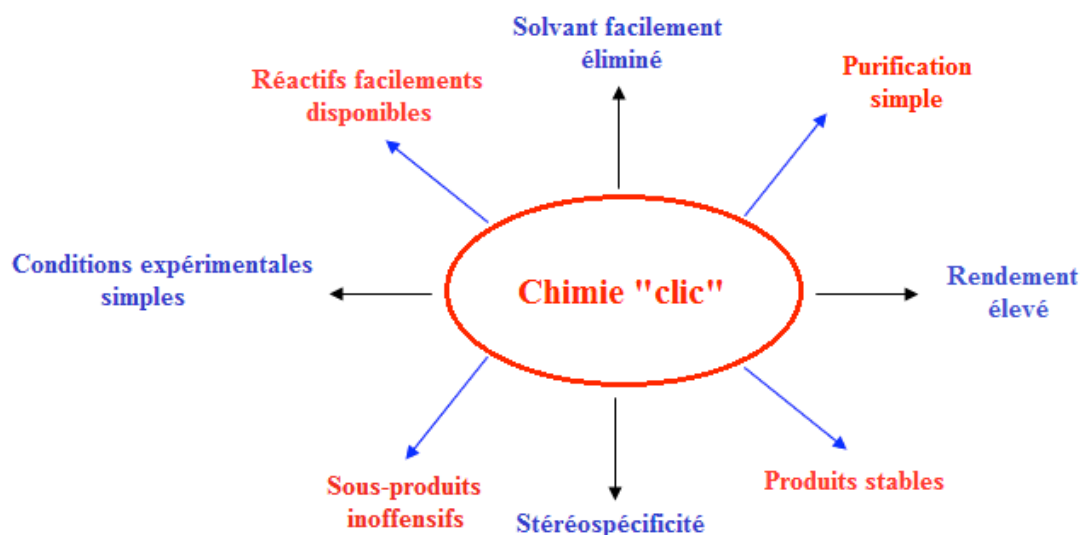


Figure 1 : Critères définissant une réaction de chimie « clic ».

Les réactions remplissant ces critères nécessitent généralement une forte enthalpie de réaction (>20 Kcal/mol), afin de conduire rapidement à un produit unique. Ainsi, selon Sharpless⁵ la notion de la chimie « clic » englobe plusieurs familles de transformations chimiques (Figure 2):

- Les cycloadditions, en particulier les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires, mais aussi les réactions du type Diels-Alder.
- Les réactions nucléophiles d'ouverture de cycles, et en particulier les hétérocycles tendus tels que les époxydes, aziridines, sulfates cycliques, sulfamides cycliques, ions aziridium et ions episulfonium.
- La chimie des carbonyles, de type "non-aldol" (formation d'urées, de thiourées, d'hétérocycles aromatiques, d'éthers d'oximes, d'hydrazones et d'amides).
- Les réactions d'addition sur des liaisons multiples carbone-carbone, en particulier les réactions d'oxydation telles que l'époxydation, la dihydroxylation, l'aziridination, mais aussi certaines réactions d'addition de Michael.

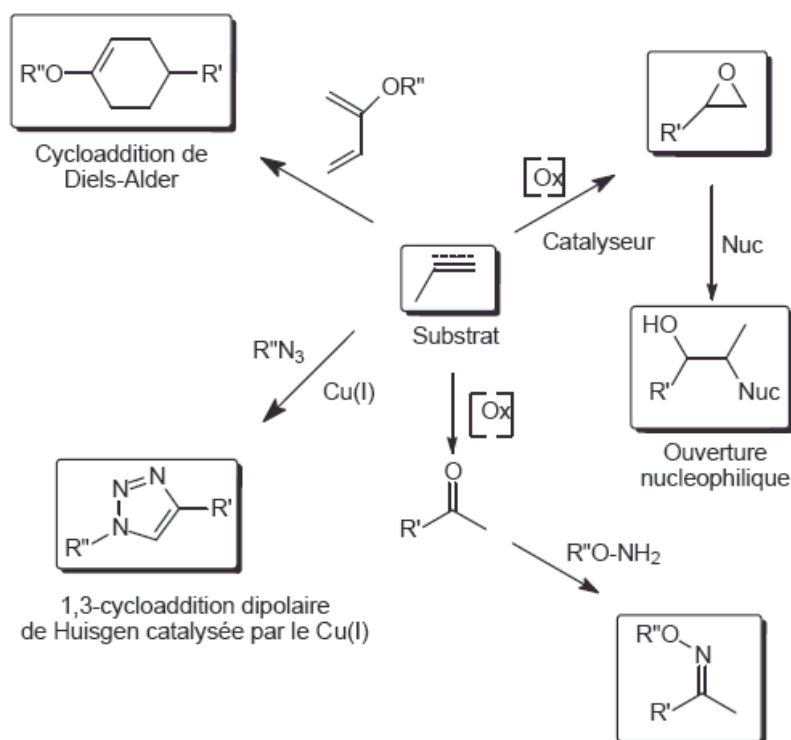


Figure 2 : Une sélection de réactions qui répond aux critères de la chimie « clic » selon Sharpless *et coll*⁵.

La réaction de chimie « clic » la plus étudiée et la plus représentative est la cycloaddition 1,3-dipolaire, elle appartient à une catégorie de réactions assez répandue et sur lesquelles de nombreuses études ont été effectuées notamment par Huisgen en 1963⁶ qui a fait une étude exhaustive des réactions possible entre les dipôles et les dipolarophiles ce qui a permis de mieux comprendre les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire.

III- Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire

Les réactions de cycloaddition sont des réactions mettant en jeu deux partenaires. Au cours de la réaction, les deux partenaires vont se lier pour former un cycle. Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires sont aussi des réactions de cycloadditions. Elles font intervenir des dipôles possédant quatre électrons π repartis sur trois atomes voisins. Chaque dipôle présent au moins une structure de résonance où les charges opposées sont dans une relation 1,3 c'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation de réaction de cycloaddition dipolaire 1,3. Cette réaction est une méthode de choix pour la synthèse des composés cycliques et hétérocycliques à cinq chaînons^{7, 8}.

⁶ Huisgen R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565.

⁷ Padwa A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 123.

⁸ Padwa A., *Comprehensive Organic Synthesis*. **1991**. Chapter 4.9, 1069-1109.

Ces réactions sont également utilisées pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés de sucres⁹, les β -lactames¹⁰, les aminoacides¹¹, les alcaloïdes^{12,13} et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines ayant plusieurs activités biologiques (anti-inflammatoire, analgésique et les herbicides)¹⁴.

III-1- Principe

La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen est une réaction entre un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle, nitrile) et un composé 1,3-dipolaire (azoture, oxyde de nitrile, diazo-alcane) qui conduit à la formation d'un hétérocycle à cinq atomes (Figure 3).

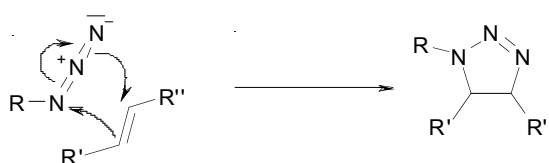


Figure 3 : Mécanisme de la cycloaddition de Huisgen¹⁵

La cycloaddition dipolaire [3+2] de Huisgen permet donc d'obtenir de manière rapide, reproductible et quantitative une grande variété d'hétérocycles à cinq membres, par l'intermédiaire de liaisons hétéro-atomiques. La réaction de Huisgen proprement dite est une addition entre un alcyne vrai et un azoture pour former un cycle triazole, les conditions classiques de cette réaction nécessitent des températures élevées, des temps des réactions longs et conduisent à un mélange de deux triazoles isomères disubstitués 1,4 et 1,5 (Figure 4)^{15,16}.

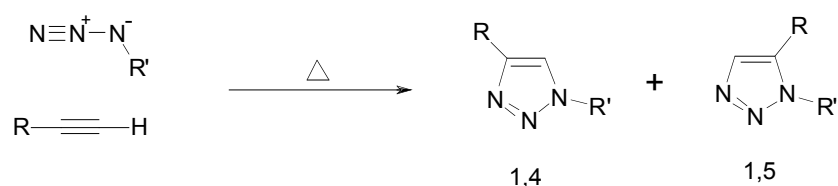


Figure 4 : Cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne de Huisgen

⁹ Shong P. D., Leginus. J. M., Lander S. W., *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 574.

¹⁰ Kametani. T., Chu. S.-D., Honda T., *J. Chem. Soc. Perkin trans I.* **1988**, 1598.

¹¹ Annuziata R., Chinquini M., Cozzi. F., Raimondi L., *Tetrahedron.* **1987**, 43, 4051.

¹² Tufariello. J., *Acc. Chem Res.* **1979**, 11, 369.

¹³ Ali S. A., Khan. J. H., Wazeer M. I. M., *Tetrahedron.* **1988**, 44, 5911.

¹⁴ Katritzky A. R., Rees. C. W., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, **1984**, 2.

¹⁵ Huisgen R., *1,3-dipolar cycloadditional chemistry*; Pawda A. Ed; Wiley : New York. **1984**. Chapter 1, 1-176.

¹⁶ Wang Z., Qin H., *Chem. Commun.* **2003**, 2450.

Après son identification comme réaction type de la chimie « clic » en 2001, la cycloaddition 1,3-dipolaire thermiquement activée est utilisée en 2002 par Sharpless *et coll.* pour synthétiser des composés tétrazoles, à partir de fonctions azoture et nitrile (Figure 5).^{17,18}



Figure 5 : Formation d'un composé tétrazole par la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/nitrile

La même année, les équipes de Meldal et Sharpless^{19,20} utilisent des sels de cuivre (I) pour catalyser la réaction de cycloaddition entre un azoture et un alcyne. L'utilisation de cuivre (I) comme catalyseur a donné naissance à la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC). Cette réaction permet d'obtenir exclusivement le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué et diminue considérablement les temps et les températures de réaction (Figure 6).

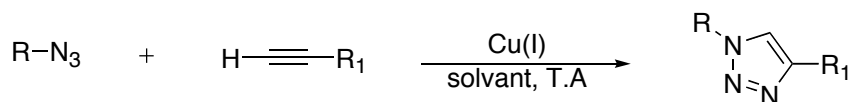
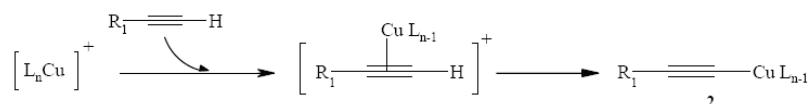


Figure 6 : Cycloaddition sélective catalysée au cuivre (I)

III-2- Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I), est proposé par Sharpless *et coll.*²¹, il est composé de cinq étapes (Figure 7)

- *étape A*: L'alcyne (1) forme un complexe π avec le cuivre puis l'acétylène de cuivre par déprotonation de l'alcyne (2) de la manière suivante:



¹⁷ Demko Z. P., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2110.

¹⁸ Demko Z. P., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2113.

¹⁹ Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M., *J. Org. Chem.* **2002**, 67,3057.

²⁰ Rostovtsev V. V., Green L. G., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.

²¹ Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V.V., Noodleman L., Sharpless K. B., Fokin V.V., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210.

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

- *étape B*: L'atome de cuivre active la fonction azoture, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire (3).
- *étape C*: Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone 2 de l'acétylénure sur l'azote 3 de l'azoture pour donner le métallacycle à 6 chaînons (4).
- *étape D*: La contraction du métallacycle (4) conduit au dérivé cuivre-triazole (5).
- *étape E*: Enfin, la protonation du dérivé cuprate de triazole permet d'isoler le composé triazolé 1,4-disubstitué (6) souhaité et de régénérer le catalyseur de cuivre.

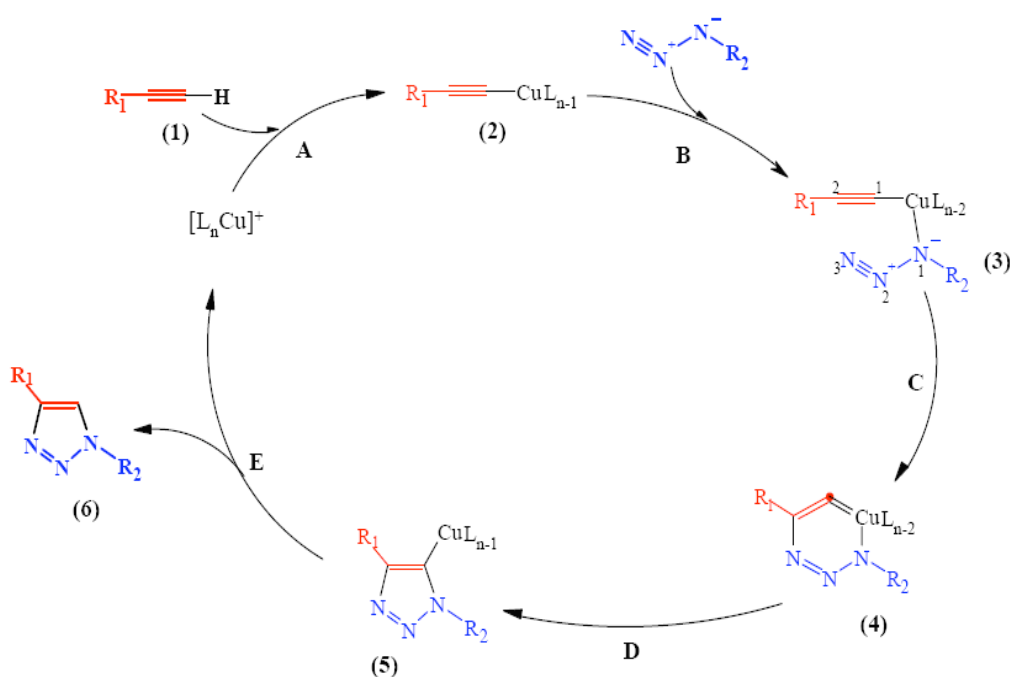


Figure 7 : Mécanisme de 1,3-cycloaddition catalysée par le cuivre (I).

Ce mécanisme a été confirmé par les travaux de Straub²² et aussi par ceux de Nolte *et coll.*²³. La formation du triazole utilise donc ce cycle catalytique qui explique cette stéréosélectivité : obtention du triazole 1,4-disubstitué. La même stéréosélectivité a été observée par Himo *et coll.*²¹, lors de la synthèse des triazoles et des isoxazoles en utilisant la

²² Straub B. F., *Chem. Commun.* **2007**, 37, 3868.

²³ Nolte C., Mayer P., Straub B. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2101.

catalyse du cuivre (I) par réaction des acétylène-cuprates sur des alcynes vrais et des oxides de nitrile respectivement (Figure 8).

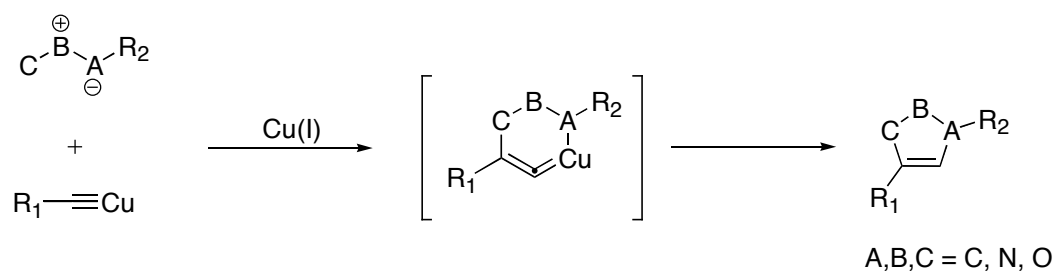


Figure 8 : Synthèse stéréosélective des triazoles et des isoxazoles²¹

Le mécanisme de la cycloaddition de l'azoture sur le dérivé acétylénique par voie thermique est de type concerté. Par contre, des calculs de modélisation en théorie de la densité fonctionnelle (DFT)^{21,24} effectués sur des complexes "Cu-acétylénure" (2) issus de la cycloaddition catalysée par le cuivre (I) indiquent que le mécanisme concerté est fortement défavorisé au profit d'un mécanisme asynchrone. Le profil réactionnel détaillé sur la figure 9, met en évidence les intermédiaires du mécanisme précédent, ainsi que deux états de transition déterminés par calculs de DFT.

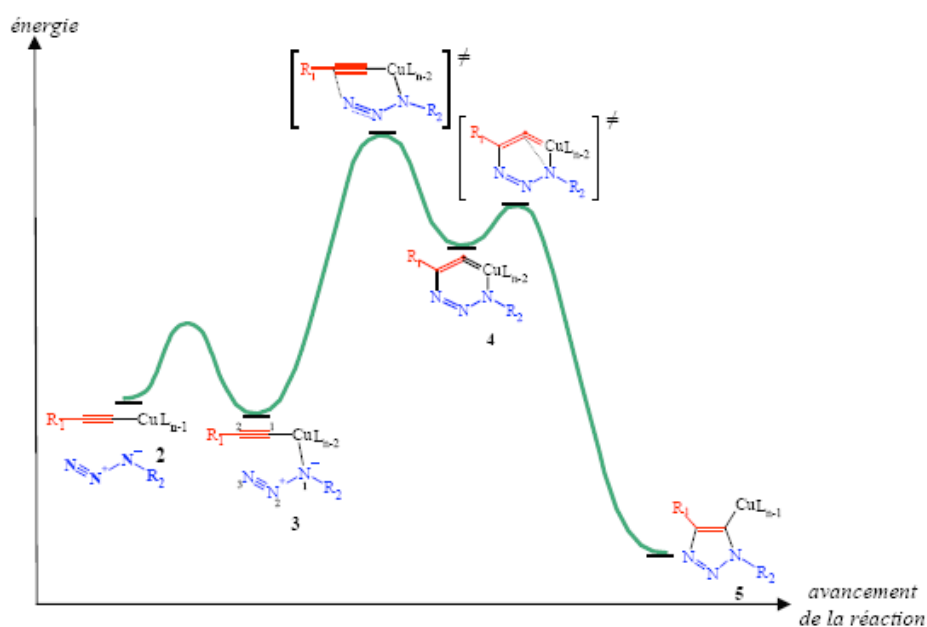


Figure 9 : Profil réactionnel de la 1,3-cycloaddition catalysée par le cuivre (I), déterminé par DFT^{21,24}.

²⁴ Rodinov V.O., Fokin V.V., Finn M. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2210.

III-3- Facteurs qui influencent la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par Cu(I)

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour la réalisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I).

III-3-1- Effets électroniques et stériques

La réaction n'est pas affectée par les propriétés stériques et électroniques apportées par des groupements fonctionnels attachés aux centres réactionnels azotures ou alcynes, par exemple, des azotures portant des groupements, primaires, secondaires, tertiaires; des groupements riches ou pauvres en électrons, et des substituants aliphatiques, aromatiques, hétéro-aromatiques réagissent bien avec des alcynes terminaux variablement substitués^{25, 26, 27}.

III-3-2- Influence de solvants

Quelle que soit l'origine des sels de cuivre (I), ainsi que la nature des azotures et des alcynes employés, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire peut fonctionner avec une grande variété de solvants, polaires ou apolaires. Le mélange *tert*-butanol/eau (*t*-BuOH/H₂O) est le plus couramment rencontré, mais on trouve également d'autres solvants (seuls ou en mélange avec de l'eau) tels que le toluène, le tétrahydrofurane, le *N,N*-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'acétone, le chloroforme, l'acétonitrile ou encore l'eau seule. Plusieurs études montrent que l'eau joue un rôle important au cours de cette réaction. Les réactions de la chimie « clic » peuvent fonctionner dans l'eau, même lorsque un ou plusieurs réactifs ou produits apparaissent insolubles dans ce milieu.

III-4- Sources de cuivre (I)

D'après la littérature, plusieurs sources permettant d'obtenir des ions Cu^I dans le mélange réactionnel.

III-4-1- Utilisation directe de sels de cuivre (I)

Utilisation directe de sels de cuivre (I) apparaît comme la méthode la plus sensible aux conditions réactionnelles. La réaction catalysée par le cuivre (I) est approximativement 10⁷

²⁵ Chassaing S., Kumarraja M., Sido A. S., Pale P., Sommer J., *Org. Lett.* **2007**, 9, 883.

²⁶ Pachón L. D., Maarseveen J. H., Rothenberg G., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 811.

²⁷ Kamijo S., Jin T., Huo Z., Yamamoto Y., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2386.

fois plus rapide que celle non catalysée²⁵, régiosélective et se fait le plus souvent à entre 0 et 25°C. Un certain nombre de sources de cuivre (I) peuvent être utilisés pour cette réaction, généralement le cuivre (I) est apporté sous forme des sels de cuivre (I) comme l'iodure de cuivre (CuI) et le bromure de cuivre (CuBr), ou encore par des complexes de coordination tels que $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6^3$ (EtO)₃PCuI²⁸, $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$ ^{29,30} et CuOTf. C₆H₆³¹ peuvent être utilisés directement. Cette approche nécessite la présence d'une base comme la triéthylamine, la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) et la pyridine, surtout en milieu organique, afin de faciliter la formation de l'acétylénure de cuivre, mais aussi de limiter la formation de sous produits. De plus, un excès de base permet d'améliorer le rendement de la réaction en limitant la dégradation des ions Cu^I par oxydation³², un exemple récent est présenté sur la figure 10.

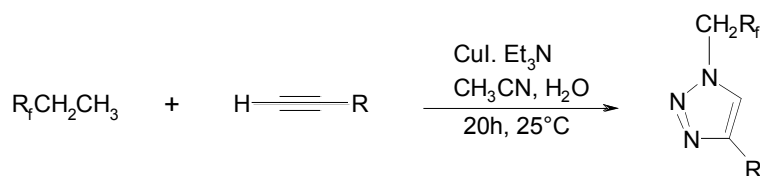


Figure 10 : Exemple de cycloaddition-1,3 catalysée des sels de cuivre (I) décrite par Xiang *et coll.*³³

III-4-2- Réduction *in situ* de sels de cuivre (II)

Une autre méthode d'obtention du catalyseur, l'une des plus employées car elle ne nécessite pas d'addition d'une base. Elle consiste la réduction *in situ* des sels de cuivre (II) apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ou l'acétate de cuivre $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ est la méthode la plus couramment rencontrée. Elle nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium²². Cette réaction est plus souvent réalisée dans un mélange eau-alcool, même si des co-solvants organiques (DMSO, THF, DMF) sont également envisageables^{34,35,36}.

²⁸ Perez-Balderas F., Ortega-Munoz M., Morales-Sanfrutos J., Hernandez-Mateo F., Calvo-Flores F. G., Calvo-Asin J. A., Isac-Garcia J., Santoyo-Gonzalez F., *Org. Lett.* **2003**, 5, 1951.

²⁹ Malkoch M., Schleicher K., Drockenmuller E., Hawker C. J., Russell T. P., Wu P., Fokin V. V., *Macromol.* **2005**, 38, 3663.

³⁰ Wu P., Feldman A. K., Nugent A. K., Hawker C. J., Scheel A., Voit B., Pyun J., Frechet J. M. J., Sharpless K. B., Fokin V. V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3928.

³¹ Gujadhur R., Venkataramand D., Kintigh J. T., *Tetrahedron. Lett.* **2001**, 42, 4791.

³² Bock V. D., Hiemstra H., Van Maarseveen J. H., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.

³³ Yong-Ming Wu., Juan D., Xiang F., Chen Q.-Y., *J. Fluor. Chem.* **2004**, 125, 1415.

³⁴ Henlms B., Mynar J. L., Hawker C. J., Frechet J.M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15020.

³⁵ Lee J. W., Kim B., Kim J. H., Shin W. S., *Tetrahedron.* **2006**, 62, 894.

³⁶ Lewis W. G., Magallon F. G., Fokin V. V., Finn M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9152.

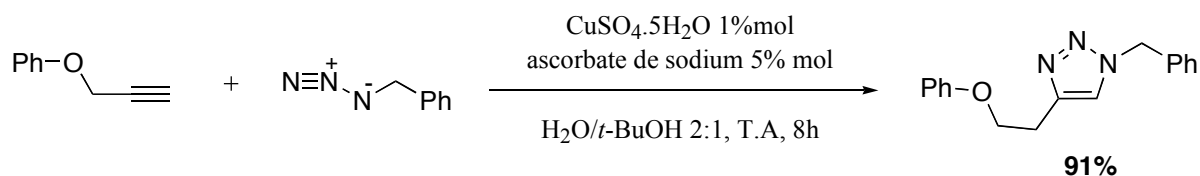


Figure 11 : Exemple de cycloaddition par réduction in situ des sels de Cuivre (II)¹⁹

III-4-3- Oxydation du cuivre métal

Les ions Cu^{I} peuvent également être obtenus par oxydation du cuivre métallique, sous forme de copeaux²² ou de nanoparticules^{37, 38}. La réaction se fait en ajoutant un large excès de tournure de cuivre au mélange azoture/alcyne. Cette méthode nécessite cependant des temps de réactions longs ainsi qu'une plus grande quantité de cuivre^{34, 36}. Le cuivre solide peut également être utilisé sous forme de poudre, en présence de sels de chlorhydrate de triéthylamine pour catalyser l'oxydation³⁶. La présence de cuivre sous forme solide permet de faciliter la purification du produit. Le prix élevé des nano-poudres de cuivre limite cependant leur application³⁴.

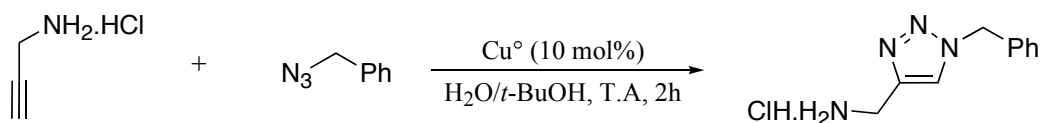


Figure 12 : Exemple de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre métal³⁹

Meldal *et coll.*³⁹ ont établi la liste exhaustive des sources de cuivre (I) utilisé entre 2001 et 2008, ainsi que les conditions expérimentales. Le tableau 1 résume les principaux systèmes catalyseur-solvant cités dans la majorité des publications de la chimie « clic »

³⁷ Pachon L.D., Van Maarseveen J. H., Rothenberg G., *Adv. Synth. Cat.* **2005**, 347, 811.

³⁸ Orgueira H. A., Fokas D., Isome Y., Chan P. C. M., Baldino C. M., *Tetrahedron. Lett.* **2005**, 46, 2911.

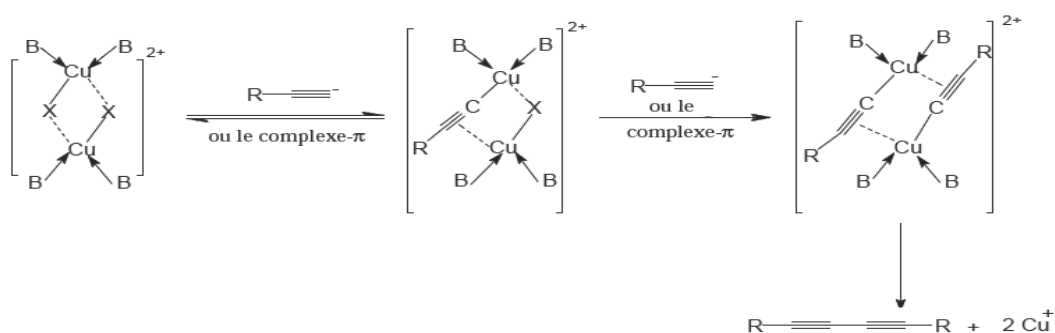
³⁹ Meldal M., Tornøe C. W., *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952.

Tableau 1 : Les principaux systèmes catalytiques pour la cycloaddition 1,3-dipolaire

Degré d'oxydation initial	Catalyseurs (0,25-2 mol%)	Agent réducteur ou oxydant	Bases additionnelles	Solvants
Cu^{I}	CuI CuBr Cu(PPh ₃) ₃ Br	Aucun	Triéthylamine 2,6-lutidine DIPEA PMDETA	DMF THF Toluène CH ₃ CN
Cu^{II}	CuSO ₄ .5H ₂ O	Ascorbate de sodium	Aucune	1:1 H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH 1:1 H ₂ O/EtOH
Cu^0	Cuivre métal Poudres/ nanoparticules	Sel d'ammonium	Aucune	2:1 H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH

III-5- Limitation de la cycloaddition azoture/alcyne catalysé par le cuivre (I)

Nous avons vu que la cycloaddition azoture/alcyne catalysé par le cuivre (I) est une réaction fiable et efficace, mais il y a quelques limitations comme les réactions secondaires qui peuvent limiter les rendements et provoquer la formation de sous-produit. L'homocouplage de deux fonctions alcynes terminales, également catalysé par le cuivre, qui perturbe certaines réactions de la cycloaddition azoture alcyne catalysé par le cuivre (Figure 13)³⁴. L'utilisation de bases possédant un grand volume stérique permettrait toutefois de ralentir cette réaction.

**Figure 13** : Mécanisme de l'homocouplage acétylénique catalysé par le cuivre.

Dans le laboratoire, il est important de prendre des précautions pour manipuler les azotures en toute sécurité. Des précautions particulières s'imposent pour la manipulation de

l'azoture de sodium (NaN_3), qu'il est très utilisé dans la synthèse des azotures, mais il est très toxique et peut être absorbé par contact avec la peau. Enfin, il est important de signaler que certains azotures organiques peuvent se décomposer de façon explosive. Dans la catégorie des composés azoture synthétisés mais potentiellement explosifs on trouve le triazidotrinitrobenzène (a), l'azidotétrazole (b), le diazidométhane (c) et l'azidométhane (d) (Figure 14)⁴⁰. Cependant, il est possible que d'autres dérivés d'azoture de faible masse molaire puissent également se décomposer de façon imprévisible.

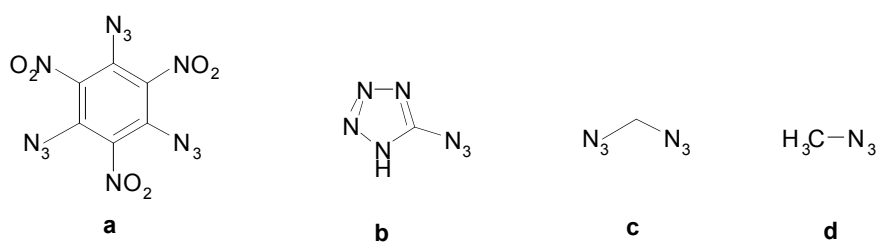


Figure 14 : Exemples des azotures potentiellement explosifs.

IV- Les 1,2,3-triazoles

Les 1,2,3-triazoles (v-triazoles) sont des hétérocycles pentaatomiques d'origine synthétique et n'existent pas à l'état naturel. Les 1,2,3-triazoles possèdent une structure pseudo-aromatique, qui se traduit notamment par une interaction entre les liaisons π , ainsi qu'un grand moment dipolaire et une grande capacité à former des liaisons hydrogène. Elguero *et coll.*⁴¹ se sont intéressés à l'équilibre acido-basique et à la tautomérisation des 1,2,3-triazoles, qui sont à l'origine de la plupart de leurs propriétés biologiques, chimiques et physico-chimiques. Ainsi, les 1,2,3-triazoles existent sous la forme 2H-1,2,3-triazole en phase gazeuse et sous les formes 1H-1,2,3-triazole et 2H-1,2,3-triazole en phases solides et liquide (Figure 15).



Figure 15 : Les deux formes tautomères du 1,2,3-triazoles

⁴⁰ Brase S., Gil C., Knepper K., Zimmermann V., *Agew, Chem, Int, Ed.* **2005**, 44, 5188.

⁴¹ Abboud J.-L. M., Foces-Foces C., Notario R., Trifonov R. E., Volovodenko A. P., Ostrovskii V. A., Elguero A. I., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3013.

IV-1- Synthèse « one-pot » de 1,2,3-triazoles

La synthèse de triazoles par la méthode « one-pot » a été largement étudiée dans la littérature^{42,43,44,45}, par exemple Fokin *et coll.*⁴⁶, proposent la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué à partir des alcynes, de dérivés halogénures aliphatique et aromatique passent par les azotures organiques comme des intermédiaires potentiellement instables. Enfin, la formation de triazoles correspondants catalysée par le cuivre. Cette méthode « one-pot » a également permis la synthèse de triazoles avec des bons rendements.

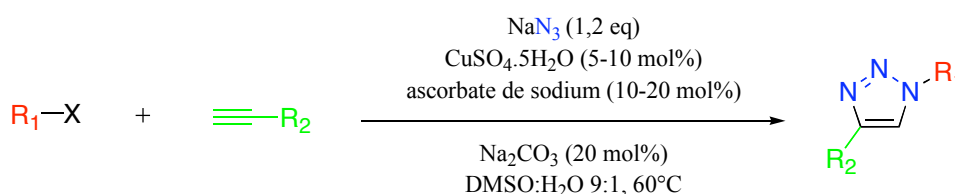


Figure 16 : Synthèse « one-pot » de 1,2,3-triazoles⁵⁰

Un autre travail qui a été effectué par Chary et son équipe permet la préparation de 1,2,3-triazoles par la méthode « one-pot » à partir d'époxydes (Figure 17)⁴⁷.

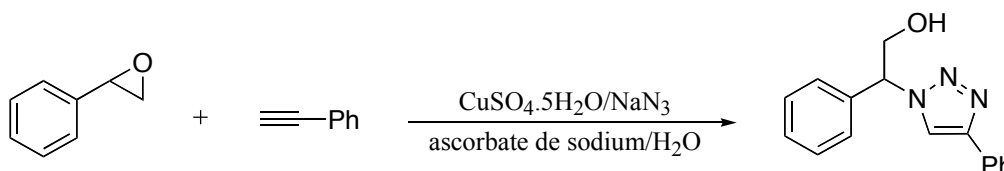


Figure 17: Exemple de synthèse « one-pot » à partir d'époxyde.

IV-2-Activation par micro-ondes

La chimie sous micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée dans le domaine de la chimie « clic ». À la fois simple à mettre en oeuvre, rapide et sélective, elle présente de nombreux intérêts. Balderas *et coll.*⁴⁸ rapportent que les réactions de 1,3-cycloaddition par la chimie « clic » peuvent être couplées à une activation micro-onde. Tout en conduisant à des

⁴² Bonnamour J., Legros J., Crousse B., Bonnet-Delpon D., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8360.

⁴³ Yadav J. S., Subba Reddy B. V., Madhusudhan R. G., Narasimha C. D., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8773.

⁴⁴ Raymond J. T., Kenichi T., Peter L., Brett H., Justin L. M., Jean M. J. F., Craig J. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12084.

⁴⁵ Pinhua Lia ., Lei Wang., *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 23.

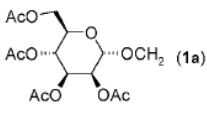
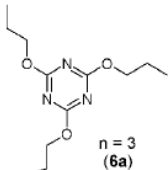
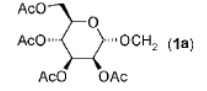
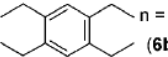
⁴⁶ Feldman A. K., Colasson B., Fokin V. V., *Org. Lett.* **2004**, 6, 3897.

⁴⁷ Yadav J. S., Subba R. B. V., Madhusudhan R. G., Narasimha C. D., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8773.

⁴⁸ Pérez-Balderas F., Ortega-Muñoz M., Morales-Sanfrutos J., Hernández-Mateo F., Calvo-Flores F.G., Calvo-Asín J. A., Isac-García J., Santoyo-González F., *Org. Lett.* **2003**, 5, 1951.

rendements similaires, cette approche permet de ramener les temps de réactions de plusieurs heures à quelques minutes. Le tableau 2 présente les résultats de synthèse de triazoles avec et sans chauffage micro-ondes. Pour ce dernier cas, on observe que le temps de réaction considérablement réduit, variant entre 5 et 45 minutes suivant les réactifs.

Tableau 2: La différence entre les réactions avec et sans chauffage par micro-ondes⁴⁹.

entry	R ¹	R ² / core	product	conditions ^a	t (min/h)	yield (%)
		$\text{R}^1\text{---}\equiv + (\text{N}_3)_n\text{Core} \longrightarrow \text{Core} \left(\text{---} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array} \right)_n \quad (7)$				
1	 $\text{AcO} \quad \text{AcO} \quad \text{AcO} \quad \text{OCH}_2 \quad (1a)$	 $n = 3 \quad (6a)$	7a	A E	6 min 24 h	53 48
2	 $\text{AcO} \quad \text{AcO} \quad \text{AcO} \quad \text{OCH}_2 \quad (1a)$	 $n = 4 \quad (6b)$	7b	A E	6 min 72 h	85 88

^a Conditions: (A) (Ph₃P)₃.CuBr, DIPEA, MW; (E) (Ph₃P)₃.CuBr, DIPEA, T.A.

Par ailleurs, l'activation par micro-onde peut être couplé à la méthode « one-pot ». Plusieurs travaux^{49,50,51} qui ont utilisé ces deux techniques pour synthétiser les triazoles, ont démontré les avantages de la combinaison de ces deux méthodes : diminution du temps de la réaction et éviter la manipulation des azotures qui sont par fois dangereux.

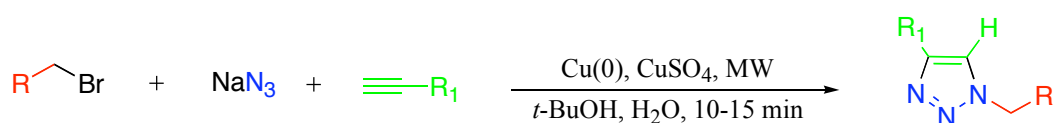


Figure 18 : Préparation de triazoles par couplage « one-pot » et micro-ondes⁵³

IV-3- Utilisation de ligands

Bien que la réaction de cycloaddition dipolaire entre un alcyne vrai et un azoture soit efficacement catalysée et ne demande pas l'utilisation d'un ligand, elle peut être accélérée par des certains ligands, qui sont utilisés pour augmenter la vitesse de la réaction et pour protéger

⁴⁹ Prasad A., Dehaen W., Fokin V. V., Van der Eycken E., *Org. Lett.* **2004**, 6, 4223.

⁵⁰ Dongsik Y., Mihyun K., Yujin J., Bae Jeon H., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3691.

⁵¹ Beckmann H. S. G., Valentin W., *Org. Lett.* **2007**, 9, 1.

les ions Cu^{I} de l'oxydation. Fokin *et coll.* ont montré l'efficacité des certains ligands de types triazolyamine et bipyridine dans la synthèse de triazoles⁵². Il apparait que les ligands les plus rencontrés en tant que stabilisants du Cu^{I} sont des oligotriazoles dérivés de composés type propargylamine, en particulier la tris-(benzyltriazolylméthyl)amine ou TBTA (Figure 19). Ce ligand est d'ailleurs souvent utilisé dans des réactions de chimie « clic » en milieu biologique^{53,54}. Parfois même en l'absence d'agent réducteur⁵⁵.

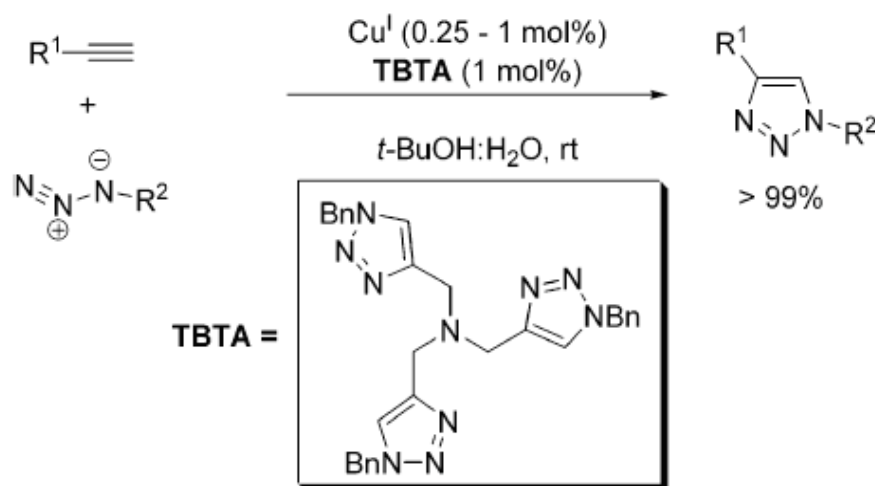


Figure 19 : Synthèse de 1,2,3-triazoles par la TBTA⁵²

D'autres exemples des ligands utilisés en milieu non hydro-alcoolique ont été étudiées dans la littérature. Par exemple Finn *et coll.*⁵⁶ ont montré l'efficacité d'autres ligands de type bis(oxazolinyle)pyridine pour accélérer la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire dans le dichlorométhane (Figure 20).

⁵² Timothy R. C., Hilgraf R., Sharpless K. B., Fokin V. V., *Org. Lett.* **2004**, 6, 2853.

⁵³ James L. A., Tirrell D. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11164.

⁵⁴ Wang Q., Chan T. R., Hilgraf R., Fokin V. V., Sharpless K. B., Finn M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3192.

⁵⁵ Speers A. E., Adam G. C., Cravatt B. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4686.

⁵⁶ Meng J-C, Fokin V. V., Finn M. G., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4543.

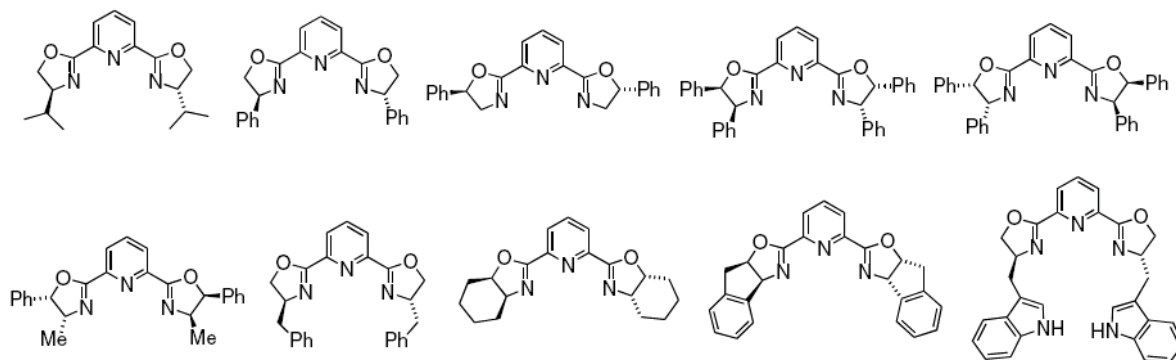


Figure 20 : Exemples de ligands utilisés pour accélérer la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

L'équipe de Matyjaszewski⁵⁷ a étudié les effets de différents ligands sur l'avancement de la réaction de cycloaddition dipolaire en milieu organique. Cette étude a montré que les ligands constitués d'amines aliphatiques permettent d'obtenir des réactions de façon plus rapides par rapport aux réactions avec les ligands à base de la pyridine. Cette différence peut être expliquée par les bonnes propriétés nucléophiles et la forte basicité des amines aliphatiques.

IV-4- Synthèse sur support solide

Combien de temps passons-nous à extraire et purifier des mélanges réactionnels? En plus de demander un investissement considérable en temps, la purification a également un coût lié à l'utilisation de solvants et de matériel pour la réaliser. Depuis quelques années, les chimistes ont commencé à s'intéresser à l'utilisation des supports solides, dans le but d'obtenir rapidement des substances variées, surtout dans le cadre de la synthèse de nouveaux médicaments. Ils ont alors cherché à immobiliser les catalyseurs sur des supports poreux de grande surface (comme la silice ou les polymères).

L'utilisation de catalyseur supporté prend de plus en plus de place dans la production de composés pour la chimie fine et pharmaceutique, répondant ainsi à une conscience environnementale croissante. Plus particulièrement la catalyse supportée s'inscrit dans une logique de développement durable de certains avantages⁵⁸:

- Le procédé catalytique est simplifié : le problème de solubilité du catalyseur dans le milieu réactionnel est évité, et les procédures de purification des produits sont facilitées.
- La régénération du catalyseur est facilitée.

⁵⁷ Golas P. L., Tsarevsky N. V., Sumerlin B. S., Matyjaszewski K., *Macromol.* **2006**, 39, 6451.

⁵⁸ Kirschnibg A., Monenschein H., Wittenberg R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 650.

- Dans certains cas, il a été également montré que l'immobilisation du catalyseur sur un support permettait d'augmenter sa stabilité et sa sélectivité.

Depuis quelques années, la catalyse supportée a été développée dans le domaine de la chimie « clic », dans le but d'améliorer les rendements de la cycloaddition 1,3-dipolaire, minimiser les produits secondaires et éviter les risques d'explosion des azotures. Plusieurs études ont été publiées qui utilisent la synthèse supportée pour préparer les triazoles. À partir de ces études, on observe la présence d'azoture supporté, d'alcyne supporté et les catalyseurs hétérogènes.

Giorgio *et coll.*⁵⁹ ont développé une nouvelle méthode pour synthétiser les 1,2,3-triazoles à partir des azotures greffés sur le polyéthylène glycol et les alcynes correspondants, dans le toluène à 70°C (Figure 21). Après la formation du noyau triazolique les produits finaux sont récupérés par dégreffage.

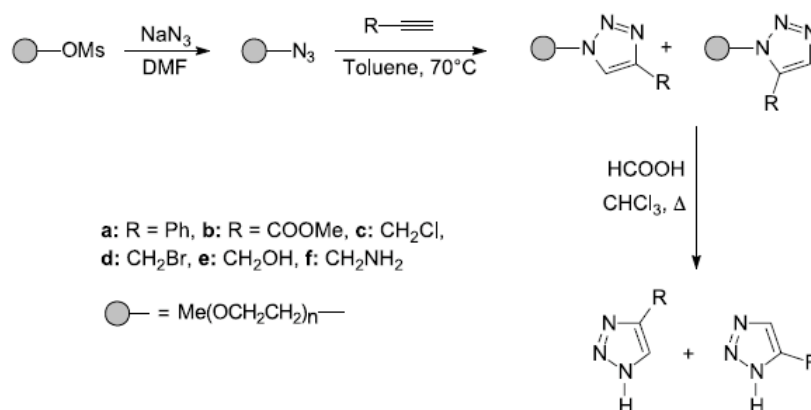


Figure 21: Synthèse de 1,2,3-triazoles en présence d'un azoture supporté

D'autres systèmes catalytiques ont été utilisés dans le domaine de la chimie « clic » basés sur la complexation du cuivre avec des matériaux inorganique ou organique. Les supports de catalyseurs les plus utilisés dans la cycloaddition dipolaire de Huisgen sont les zéolithes, les charbons, les polymères et les biopolymères.

⁵⁹ Molteni G., Del Buttero P., *Tetrahedron*. **2005**, 61, 4983.

Les groupes de Sommer⁶⁰ et Alix⁶¹ ont préparé des catalyseurs hétérogènes à partir des zéolites modifiées. L'utilisation de ce support catalytique est efficace et conduit à des bons rendements.

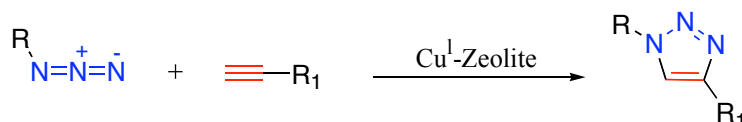


Figure 22 : Synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué sur zéolite.

Un autre exemple décrit dans la littérature par Lipshutz *et coll.*⁶² il s'agit de synthétiser les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués en présence de catalyse hétérogène par cuivre sur charbon. Les ions de cuivre (I) sont fixés dans le charbon actif, l'ajout d'un agent réducteur n'est pas nécessaire. La réaction est accélérée par de triéthylamine (Et₃N) avec une augmentation de la température par une irradiation micro-ondes. Les triazoles sont obtenus avec un bon rendement dans l'ensemble.

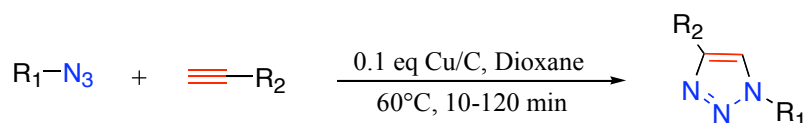


Figure 23 : Préparation de 1,2,3-triazoles en présence de Cu/C

D'autres types de systèmes catalytiques permettent de synthétiser les triazoles comme l'utilisation de Cu-Al₂O₃⁶³ et l'utilisation des catalyseurs métalliques comme PdCl₂ et PtCl₂⁶⁴. Le catalyseur à base de platine montre une activité catalytique significative, cependant une étude cinétique effectuée sur la réaction de cycloaddition catalysée par PtCl₂ montre que la réaction est dix fois plus lente que la même réaction catalysée par CuBr.

Plus récemment, la même équipe a utilisé d'autres catalyseurs à base de ruthénium dans la réaction de cycloaddition [3+2] de Huisgen, pour cela ils ont testé différents catalyseurs au ruthénium (Figure 25). Ils ont constaté que La formation des 1,2,3-triazoles et

⁶⁰ Chassaing S., Kumarraja M., Sani Souna S. A., Pale P., Sommer J., *Org. Lett.* **2007**, 9, 883.

⁶¹ Alix A., Chassaing S., Pale P., Sommer J., *Tetrahedron.* **2008**, 64, 8922.

⁶² Lipshutz. B. H., Taft. B. R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8235.

⁶³ Kantam M. L., Jaya V. S., Sreedhar B., Mohan Rao M., Choudary B. M., *J. Mol. Catal. A.* **2006**, 256, 273.

⁶⁴ Golas P. L., Tsarevsky N. V., Sumerlin B. S., Matyjaszewski K., *Macromol.* **2006**, 39, 6451.

que l'activité catalytique et la régiosélectivité étaient sensibles à l'environnement du ligand autour du centre catalytique qu'est le ruthénium(II). En effet, ces chercheurs ont observé que :

- Lorsqu'il y avait des acétates autour du ruthénium, la réaction était complète et il n'y avait que l'isomère 1,4-disubstitué qui est obtenu avec un rendement de 85% en employant $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$;
- Avec $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, il n'y a que 20% du phénylacétylène qui réagit en ne donnant que l'isomère 1,4.
- $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ donne 50% de conversion des réactifs avec un mélange de 1,5 et 1,4-triazoles.
- $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ donne uniquement l'isomère 1,5-disubstitué avec une conversion complète du produit de départ. Des résultats similaires ont été observés avec d'autres complexes $[\text{Cp}^*\text{Ru}]$ tels que $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$, $[\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NDB})]$ et $\text{Cp}^*\text{RuCl}_3\text{COD}$.

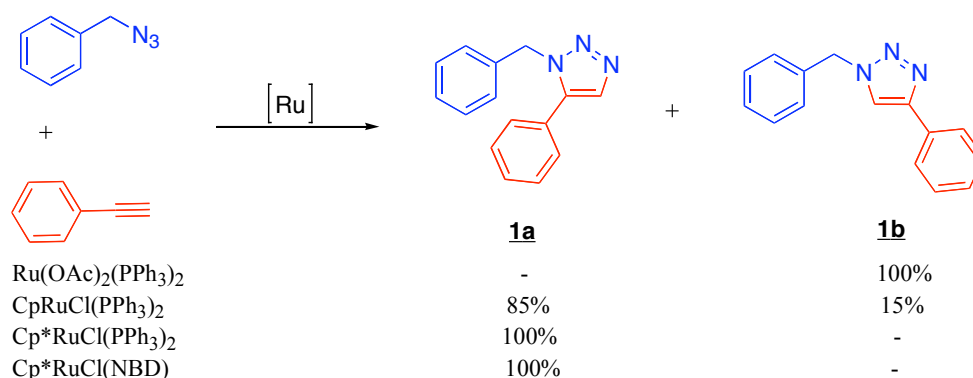


Figure 25: Cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par différents complexes à base de ruthénium⁶⁵

L'équipe de Sharpless⁶⁶ a montré qu'en faisant réagir des acétylénures de bromomagnésium avec des azotures, à partir de cette méthode, il était possible d'obtenir le régioisomère 1,5-triazole avec des rendements de 63 à 100% (Figure 24).

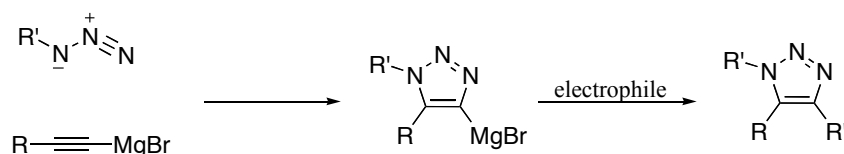


Figure 24 : Synthèse de 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués en passant par un magnésien.

⁶⁵ Zhang L., Chen X., Xue P., Herman H. Y. S., Williams I. D., Sharpless K. B., Fokin V. V., Jia G., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998.

⁶⁶ Krasinski A., Fokin V. V., Sharpless K. B., *Org. Lett.* **2004**, 6, 1237.

Un autre exemple récemment développé par Zhang⁶⁷ et son équipe montre l'efficacité d'un nouveau système catalytique SiO₂-NHC-Cu(I) (NHCs = les carbenes *N*-hétérocycliques) dans la cycloaddition [3+2] de Huisgen. L'utilisation de ce système catalytique dans les conditions sans solvant et à température ambiante permet de synthétiser les triazoles avec des bons rendements, les produits sont récupérés par une simple filtration. Entre outre, cette méthodologie permet recycler le catalyseur et le réutiliser sans perte de sans activité.

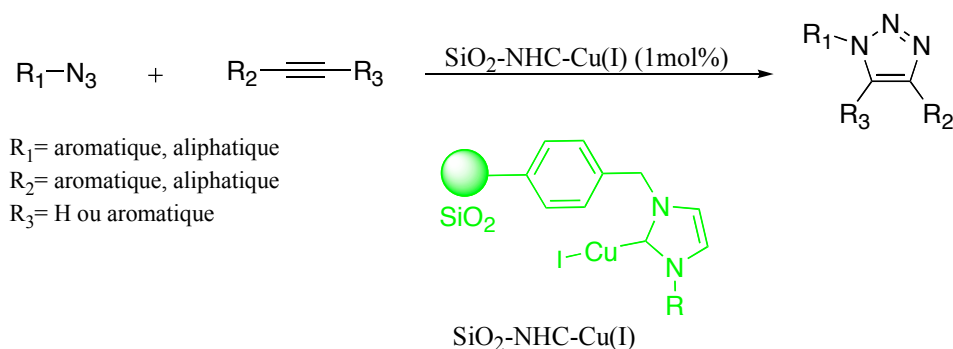


Figure 26: Préparation de triazoles en présence de SiO₂-NHC-Cu(I)

V- Applications de 1,2,3-triazoles

Depuis la découverte par Sharpless et Meldal de la catalyse par le cuivre (I) pour la formation des triazoles 1,4-disubstitués, le concept de la chimie « clic » a connu un essor remarquable dans plusieurs domaines applications: chimie organique, chimie biologie, pharmaceutique, agrochimie, biomatériaux...

V-1- Synthèse de macromolécules

La chimie « clic » attiré l'attention de plusieurs chercheurs à cause de ces multiples avantages. Pour cette raison, elle est utilisée dans la synthèse de différentes architectures macromoléculaires. La réaction de cycloaddition 1,3- dipolaire entre un alcyne et un azoture joue un rôle important dans la synthèse de macromolécules à base de 1,2,3-triazoles comme : les macrocycles, caténanes, rotaxanes, dendrimères, polymères, cyclodextrines, calixarènes...

V-1-1- Les caténanes :

Les caténanes sont des structures macromoléculaires dans lesquelles au moins deux cycles sont imbriqués entre eux de façon topologique (Figure 27). Lorsque deux cycles sont

⁶⁷ Li P., Wang L., Zhang Y., *Tetrahedron*. **2008**, 64, 10825.

entrelacés ensemble la structure est appelée [2]-caténane, et si trois cycles sont reliés l'un avec l'autre le composé est appelé [3]-caténane.

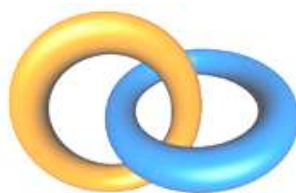


Figure 27 : Représentation générale d'un caténane.

En 2006, Mortezaei *et coll*⁶⁸ ont synthétisé des caténanes à partir de la cycloaddition dipolaire entre alcyne et azoture, en présence de cuivre (II) comme catalyseur et un agent réducteur et dans le DMF, pour former des caténanes contenant le noyau 1,2,3-triazolique avec un rendement de 41% (Figure 28).

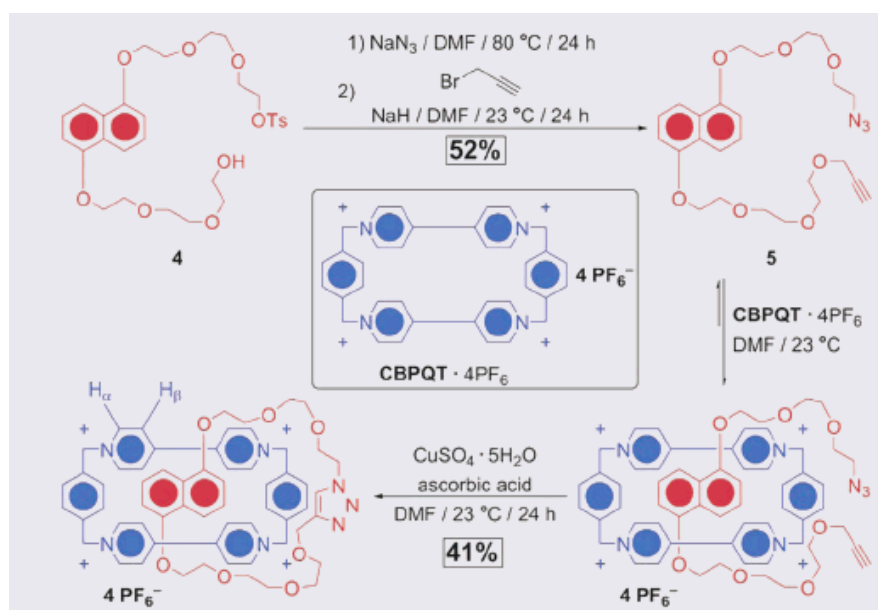


Figure 28: Exemple de caténane à base de 1,2,3-triazoles.

V-1-2- Les rotaxanes :

Le terme rotaxane dérive du latin, il est composé de deux termes « rota » et « axis » qui signifient respectivement « roue » et « axe ». Cette structure est construite à partir des liaisons non covalentes. Les rotaxanes sont constitués de deux composants, le premier prend la forme d'un haltère, une tige avec deux groupements volumineux à ses deux extrémités, alors que le second est un macrocycle qui entoure le premier composant. La formation des

⁶⁸ Miljanic O. S., Dichtel W. R., Mortezaei S., Stoddart J. F., *Org. Lett.* **2006**, 8, 4835.

rotaxanes est basée sur l'enfilage spontané des deux partenaires. Les groupements volumineux de l'altère servent à empêcher le désenfilage du macrocycle.

Il existe dans la littérature^{69, 70} de nombreux articles traitant de la synthèse des rotaxanes à base de triazoles. La figure 29 représente un exemple de rotaxane qui a été préparé par William *et coll*⁷¹.

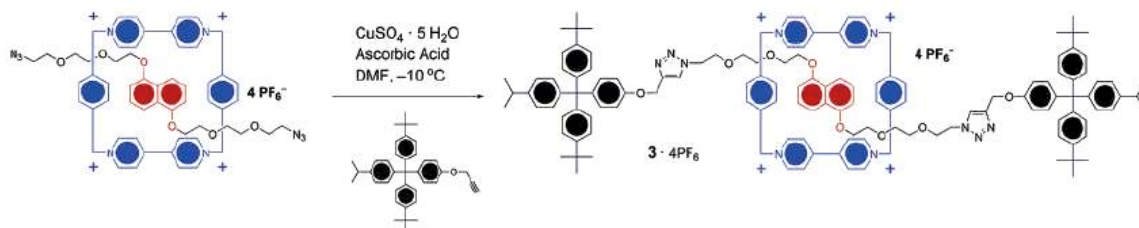


Figure 29 : Exemple de rotaxane contenant le motif 1,2,3-triazoles.

V-1-3- Les calixarènes :

Les calixarènes sont des macromolécules cycliques obtenues par condensation de formaldéhyde et de *p*-alkylphénol. Le mot «arène» désigne les unités aromatiques qui constituent la molécule. Le terme «calix» provient du grec et signifie vase. En effet, un calixarène est par définition un macrocycle qui a une forme de vase formé de *n* unités phénoliques (*n* = 4 à 20), substituées ou non, liées entre elles par des ponts méthyléniques aux niveaux des positions *ortho* de la fonction hydroxyle (Figure 30). L'intérêt de ce type de macrocycles réside dans les possibilités de substitution tant sur la partie haute que sur la partie basse, conduisant ainsi à une très grande variété de composés.

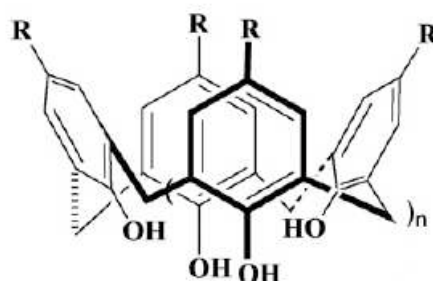


Figure 30 : Structure générale des calix[n]arènes.

⁶⁹ Mobian P., Collin J. P., Sauvage J. P., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4907.

⁷⁰ Aucagne V., Hanni K. D., Leigh D. A., Lusby P. J., Walker D. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2186.

⁷¹ Dichtel W. R., Miljanic O. S., Spruell J. M., Heath J. R., Stoddart J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10388.

La chimie « clic » apparaît comme une nouvelle voie de synthèse très attractive qui facilite grandement la mise en oeuvre de synthèses et d'assemblages de multiples sous-unités de calixarènes, de manière sélective et rapide. Plusieurs auteurs qui ont adopté la réaction de la chimie « clic » pour réaliser les calixarènes contenant le motif triazole (Figure 31)^{72,73,74,75}.

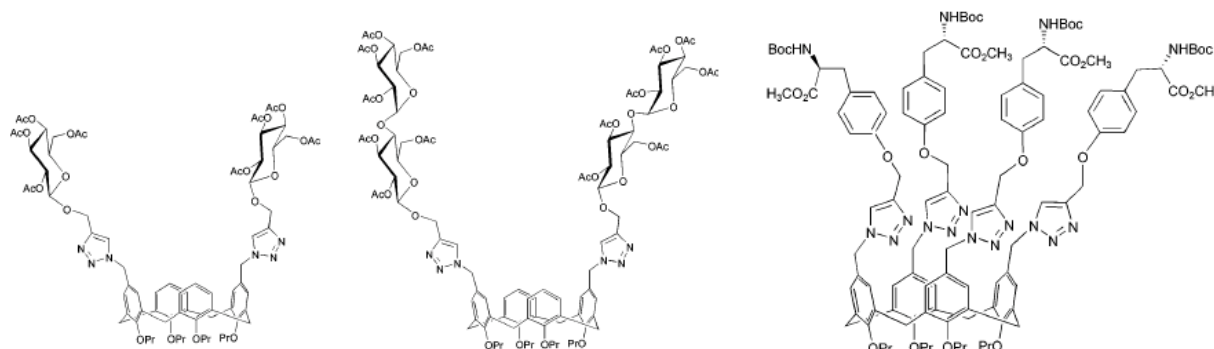


Figure 31 : Quelques exemples de calix[4]arènes à base de 1,2,3-triazoles⁷⁶

La synthèse de calixarènes hydrosolubles représente un défi considérable, certaines conditions de réaction comme la sulfatation sont incompatibles avec les groupements fonctionnels présents dans les substrats engagés. Vu sa simplicité, sa compatibilité avec plusieurs groupements fonctionnels, la réaction de la chimie « clic » menant au triazole a beaucoup apporté dans la synthèse de calixarènes hydrosolubles par introduction des groupements ionisables au niveau du cycle hétéroatomique. C'est ainsi que Ryu *et coll.*⁷⁴ ont synthétisé avec de bons rendements les calixarènes hydrosolubles (Figure 32).

⁷² Morales-Sanfrutos J., Ortega-Munoz M., Lopez-Jaramillo J., Hernandez-Mateo F., Santoyo-Gonzalez F., *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7768.

⁷³ Ryu E.-H., Zhao Y., *Org. Lett.* **2005**, 7, 1035.

⁷⁴ Pathak R. K., Ibrahim Sk. Md., Rao C. P., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2730.

⁷⁵ Bew S. P., Brimage R. A., L'Hermite N., Sharma S. V., *Org. Lett.* **2007**, 9, 3713.

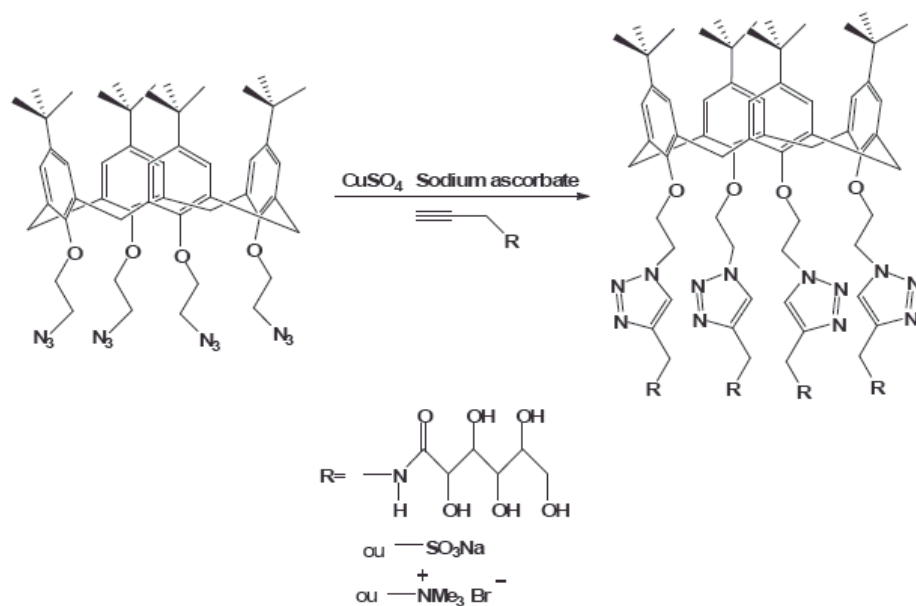


Figure 32 : Calixarènes hydrosolubles à base 1,2,3-triazoles

V-1-4- Les dendrimères

Les dendrimères sont des macromolécules arborescentes hyperbranchées de structures tridimensionnelles bien définies. À la différence des polymères ramifiés classiques, la structure est contrôlée grâce à un mode de synthèse itératif permettant la croissance du dendrimère génération après génération. Plusieurs familles de dendrimères à motif triazole ont été décrites dans la littérature, par exemple Jin⁷⁶ et son équipe ont synthétisé des dendrimères à base de 1,2,3-triazoles (Figure 33), tandis que le groupe de Lee⁷⁷ a préparé des codendrimers contenant l'unité 1,2,3-triazoles (Figure 34).

⁷⁶ Lee J. W., Kim B.-K., Kim H. J., Han S. C., Shin W. S., Jin S.-H., *Macromol.* **2006**, 39, 2418.

⁷⁷ Lee J. W., Kim B.-K., Kim J. H., Shin W. S., Jin S.-H., *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4988.

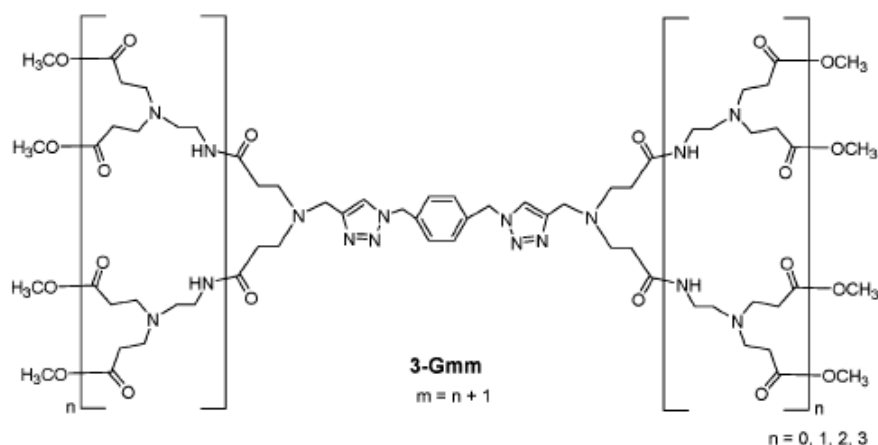


Figure 33 : Dendrimères contenant l'unité triazoles

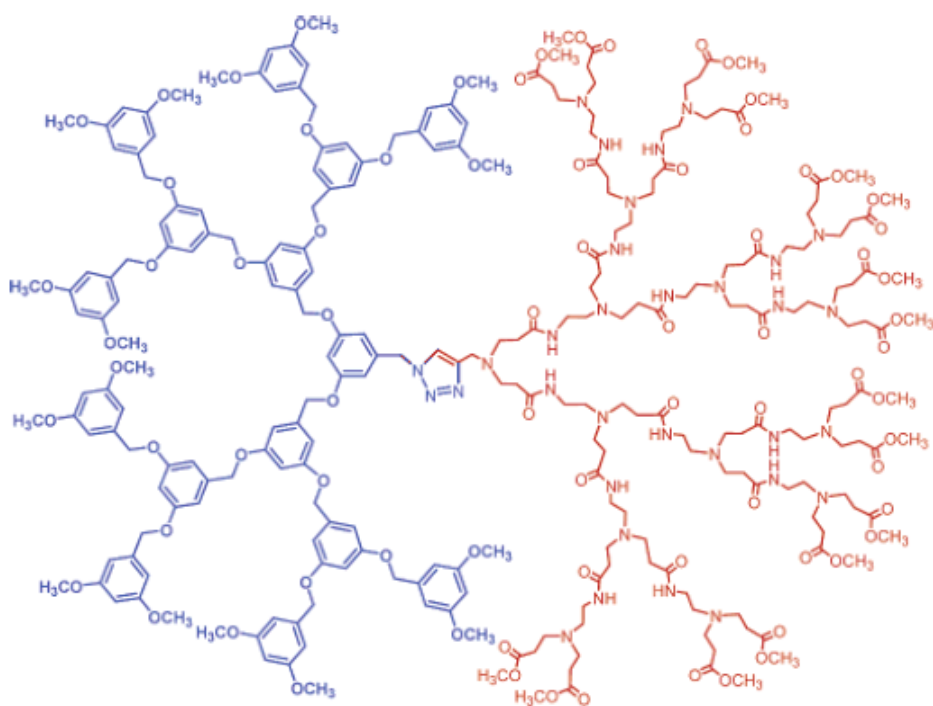


Figure 34 : Codendrimères à motifs 1,2,3-triazoles.

V-1-5- Les molécules cycliques et macrocycliques

La cycloaddition dipolaire entre un alcyne et un azoture est aussi très utilisée dans la synthèse des molécules cycliques et macrocycliques, telles que les macrocycles à motifs saccharidiques, en particulier en furanose, les analogues peptidiques, cyclisation des polymères, des molécules de plus grande taille comme les oligonucléotides...

V-1-5-1- Cycles et macrocycles à motifs furanose

La préparation des cycles ou des macrocycles furano-triazoles par la cycloaddition 1,3-dipolaire est basée sur la cyclisation intramoléculaire entre l'azoture et l'alcyne. Chandrasekhar *et coll.*⁷⁸ ont synthétisé des macrocycles à motifs furanose contenant un, deux et trois noyaux triazolique. Les réactions sont réalisées à reflux dans l'éthanol en présence de cuivre comme catalyseur, après 12 heures, les macrocycles sont formés avec des rendements de 48 à 85%. Ainsi, que l'équipe de Bhattacharjya⁷⁹ a préparé des cycles furano-triazoles avec un seul motif 1,2,3-triazole (Figure 35).

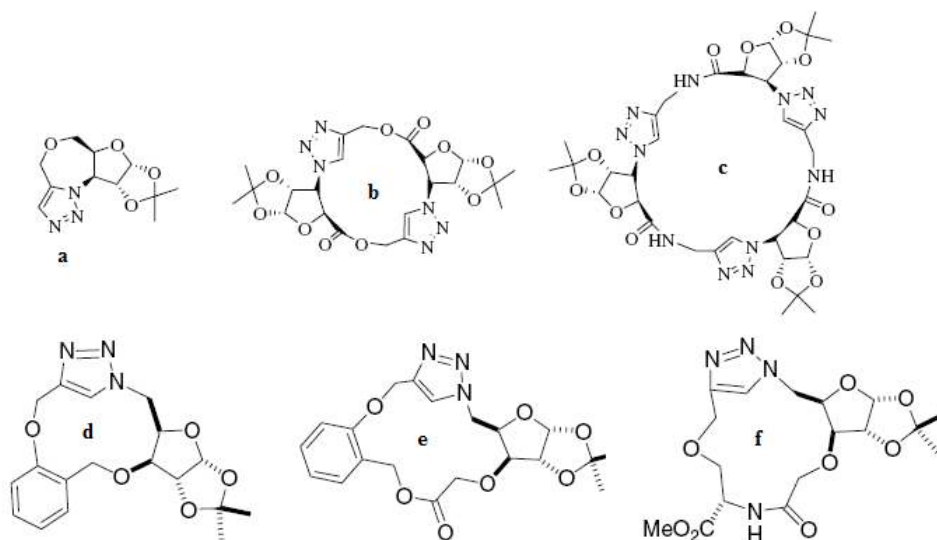


Figure 35 : Quelques structures de cycles et macrocycles à motifs furanose (a,b,c)⁸³ et (d,e,f)⁸⁴.

V-1-5-2 Synthèse de glycophanes

Le terme glycophane, dérivé du grec, est composé de deux mots glyco (sucre) et du cyclophane (qui ressemble à un cycle) introduit par Cram et Steinberg⁸⁰ au début des années 50. Les cyclophanes sont des macrocycles synthétiques possédant une cavité interne capable de complexer des molécules invitées. La réaction de cycloaddition dipolaire de Huisgen catalysée par Cu(I) a été utilisée pour synthétiser des glycophanes à partir d'azido-alcynes constitués de motifs de fructose fonctionnalisés⁸¹ (Figure 36).

⁷⁸ Chandrasekhar S., Lohitha Rao C., Nagesh C., Reddy C. R., Sridhar B., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5869.

⁷⁹ Ray A., Manoj K., Bhadbhade M. M., Mukhopadhyay R., Bhattacharjya A., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2775.

⁸⁰ Cram D. J., Steinberg H., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5691.

⁸¹ Jarosz S. A., Lewandowski B., Listkowski A., *Synthesis*. **2008**, 6, 913.

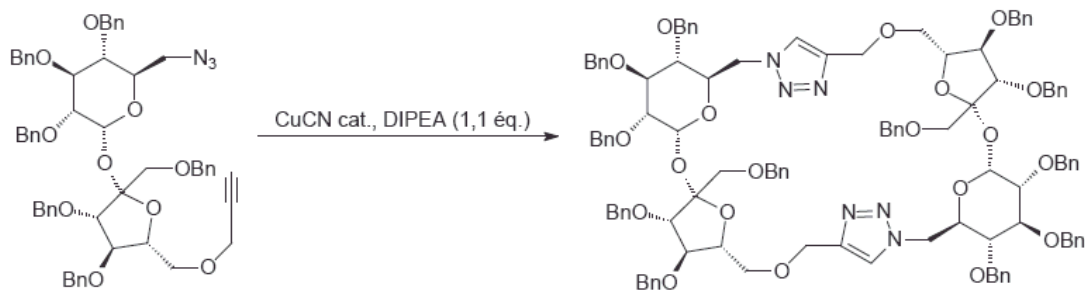


Figure 36 : Exemple de cyclophane à base de triazoles.

V-1-5-3 Macrocycles dérivés de cyclodextrines

Les cyclodextrines sont une famille d'oligosaccharides constituée d'unités de D-glucose reliées entre elles par des liaisons $\alpha(1-4)$ glucosidiques. Trois familles sont principalement utilisées nommées α -, β - et γ -cyclodextrines comprenant respectivement six, sept, ou huit unités de D-glucose (Figure 36). Les unités glucopyranose des cyclodextrines, associées par des liaisons α -(1,4) sont toutes dans une conformation de type chaise ou conformation 4C_1 reliées entre elles par des ponts oxygènes.

Cet arrangement spatial confère aux différentes cyclodextrines la forme d'un tronc de cône creux, constitué de deux bases et d'une cavité interne hydrophobe, capable de former des complexes d'inclusion avec des molécules de différentes natures et tailles telles que les alcools, les acides, les amines, les hydrocarbures aliphatiques, les substrats aromatiques et phénoliques⁸².

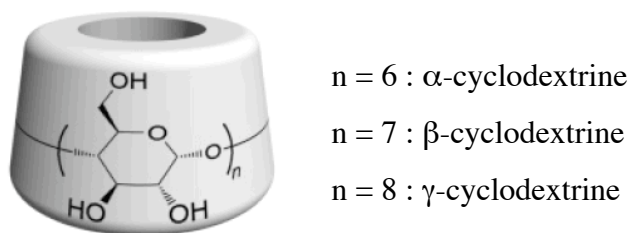


Figure 37 : Structure générale de cyclodextrines

De nombreux dérivés peuvent être obtenus à partir des cyclodextrines naturelles. Les facteurs principaux régissant sur la modification de cyclodextrines sont les différences de

⁸² Hapiot F., Tilloy S., Monflier E., *Chem. Rev.* **2005**, 106, 767.

nucléophilie et d'acidité des groupes hydroxyles en fonction de leur position, ceux en position 6 sont les plus basiques (les plus nucléophiles), ceux en position 2 les plus acides, et ceux en position 3 les moins réactifs⁸³.

Il y a quelques exemples de cyclodextrines modifiées à base de triazoles qui ont été décrits dans la littérature^{84,85,86}, par exemple Xie⁹⁰ et son équipe ont préparé un analogue de cyclodextrine contenant le motif triazole qui montre une selectivité de complexation des cations Ni^{2+} dans une solution de CH_3CN . Tandis que Bodine *et coll.*⁸⁷ ont synthétisé un analogue de la β -cyclodextrine à la différence que le macrocycle obtenu contient six molécules de mannose au lieu de sept molécules de glucose, à partir de la cyclodimérisation de l'unité trisaccharide α -azoture- ω -alcyne qui subit une cyclisation intramoléculaire conduisant à la formation de la structure cyclique de type cyclodextrine contenant le noyau triazolique (Figure 38).

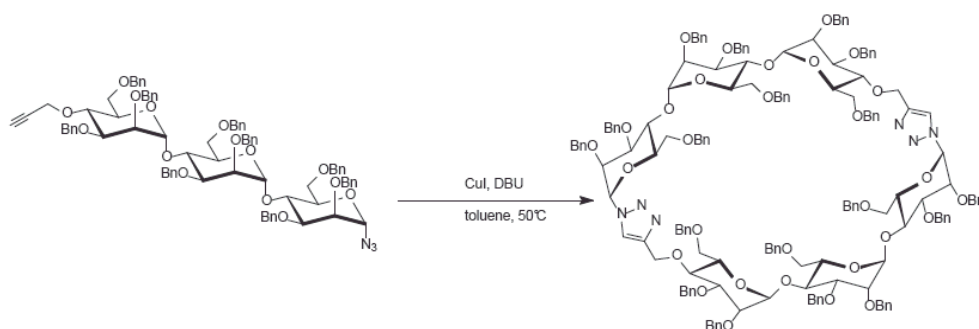


Figure 38: Macrocyclisation analogue de cyclodextrine à base de 1,2,3-triazole.

V-1-5-4- Cyclisation de derives peptidiques:

La synthèse des macrocycles dérivés de peptides par la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne est largement étudiée dans la littérature. Cette opération s'effectue généralement par un greffage de l'alcyne peptidique sur un support solide qui permet son couplage par la suite avec l'azoture. La séparation du peptide formé se fait par un simple rinçage, les étapes de couplage et de déprotection de la protection intermédiaire. Plus

⁸³ Khan A. R., Forgo P., Stine K. J., D'Souza V. T., *Chem. Rev.* **1988**, 98, 1977.

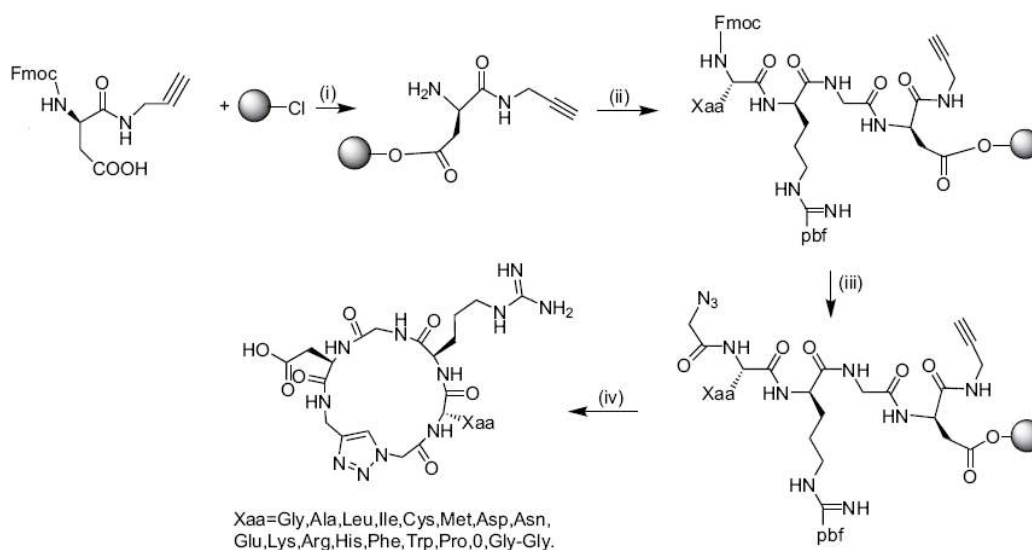
⁸⁴ Maisonneuve S., Fang Q., Xie J., *Tetrahedron*. **2008**, 64, 8716.

⁸⁵ David O., Maisonneuve S., Xie J., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6527.

⁸⁶ Srinivasachari S., Fichter K. M., Reineke T. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4618.

⁸⁷ Bodine K. D., Gin D. Y., Gin M. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1638.

récemment, Yesen *et coll.*⁸⁸ ont trouvé une méthode simple et efficace pour synthétiser une nouvelle famille de macrocycles peptidiques contenant la structure de 1,2,3-triazole (Figure 39). Cette stratégie de cyclisation sur support solide commence par greffage de l'alcyne sur la résine, l'étape suivante consiste à greffer le peptide sur l'alcyne supporté et conduit à l'alcyne peptidique correspondant. Après couplage avec EDC /HOBt une macromolécule peptidique comporte la fonction alcyne et azoture est formé, par la suite une cyclisation intramoléculaire par la cycloaddition 1,3-dipolaire permet d'obtenir les analogues peptidiques cycliques contenant l'unité triazole.



(i) (1) DCC/HOBt, THF, pH=7, 25°C, 2h; (2) TFA/DCM=2/3 (v/v); (ii) TBTU,NMM, 30°C, 2–4 h; (iii) (1) 20% piperidine/DMF, 30 min; (2) EDC/HOBt, DIPEA,T.A, 4–6 h; (iv) (1) CuBr/DBU =1/3, DCM, T.A, 6 h; (2) TFA/H₂O/TIPS=95/2.5/2.5.

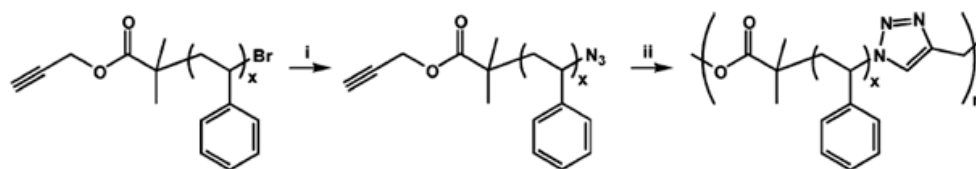
Figure 39 : Cyclisation peptidique par la chimie « clic »

V-1-6- Les polymères à base de triazoles

La synthèse de polymères à base de triazoles a fait l'objet de nombreuses études. A partir de ces études, on observe deux voies de synthèse de polytriazoles linéaires par la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un azoture catalysée par le cuivre. La première méthode consiste à la formation de polytriazoles à partir de la polyaddition homofonctionnelle entre un diazoture et un dialcynes. Alors que la deuxième méthode conduit à la formation des polymères correspondants par la polyaddition hétérofonctionnelle entre un alcyne et un azoture de la même molécule.

⁸⁸ Liu Y., Zhang L., Wan J., Li Y., Xu Y., Pan Y., *Tetrahedron*. **2008**, 64, 10728.

En 2005, l'équipe de Matyjaszewski⁸⁹ a synthétisé des polytriazoles linéaires par la réaction de cycloaddition dipolaire à partir de polymérisation du polystyrène α -azoture- ω -alcyne (Figure 40).



(i) NaN_3 , DMF, T.A, 4h (ii) CuBr (50 mol%), DMF (0,05 M), T.A

Figure 40: Synthèse de polymère par la cycloaddition 1,3-dipolaire.

Le groupe de Kong⁹⁰ décrivant la synthèse de polytriazoles linéaires obtenus par la réaction de cycloaddition entre des monomères aromatiques dialcyne et diazoture dans un milieu $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ et par réduction de sels de cuivre (II) en présence de l'ascorbate de sodium comme agent réducteur. Les polymères obtenus avec des rendements de 67 à 82% (Figure 41).

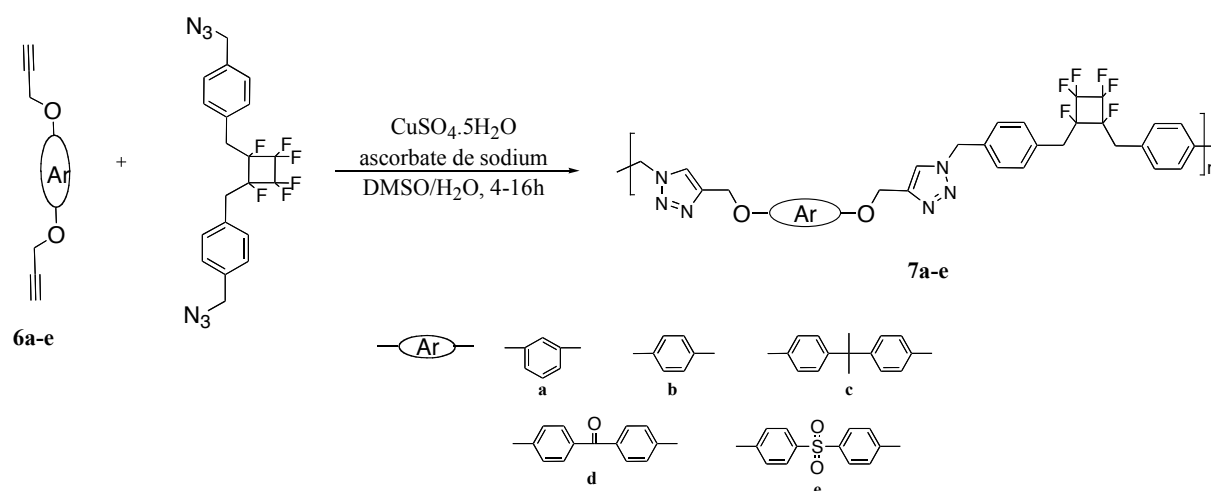


Figure 41 : Préparation des polymères par la chimie « clic »

D'autres auteurs ont synthétisé des polymères cycliques contenant le motif triazole à partir du polymère hétérofonctionnel. La figure 42 représente un exemple de cyclisation de poly(δ -valerolactone) par la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I), pour conduire au macrocycle poly(δ -valerolactone) correspondant.

⁸⁹ Tsarevsky N. V., Sumerlin B. S., Matyjaszewski K., *Macromol.* **2005**, 38, 3558.

⁹⁰ Yao R.-X., Kong L., Yin Z.-S., Qing F.-L., *J. Fluor. Chem.* **2008**, 129, 1003.

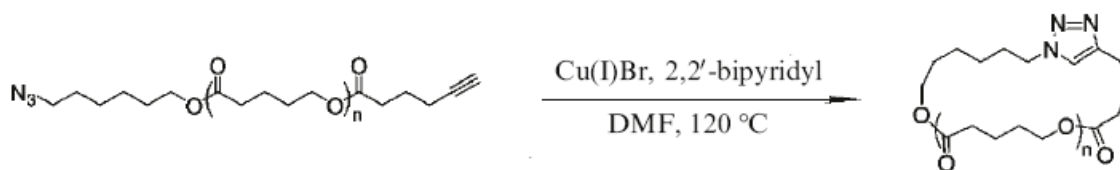


Figure 42: Cyclisation de poly(δ -valerolactone) par la cycloaddition 1,3-dipolaire⁹¹

V-2- Activité biologique de 1,2,3-triazoles

La formation de triazole 1,4-disubstitué par la chimie « clic » entre un azoture et un alcyne vrai est un puissant moyen de mimer plusieurs molécules naturelles. En effet, en plus de sa spécificité et de la biocompatibilité des réactifs, le lien triazole n'est pas un lien passif, il apporte à la cible biologique la liaison hydrogène et aussi des interactions dipolaires. Ces hétérocycles possèdent une activité biologique intéressante comme antiviral⁹², anti-VIH^{93, 94}, antiallergique^{95, 96}, antibactérien⁹⁷, anti-convulsants⁹⁸, antibiotique^{99, 100}, anti-bêta-lactamase¹⁰¹, activité herbicide et fongicide¹⁰².

Périor *et coll.*¹⁰³ ont synthétisé une série de triazoles saccharidiques structurellement liés à l'acarbose qui est un antidiabétique et ils ont montré qu'ils avaient synthétisé de nouveaux inhibiteurs de glycosidases. En effet le triazole est capable d'interagir avec le site actif des enzymes de la cible, il montre aussi une activité inhibitrice de glycosidase modérée

⁹¹ Misaka H., Kakuchi R., Zhang C., Sakai R., Satoh T., Kakuchi T., *Macromol.* **2009**, 42, 5091.

⁹² Chen X. M., Li Z. J., Ren Z. X., Huang Z. T., *Carbohydr. Res.* **1999**, 315, 262.

⁹³ Alvarez R., Velazquez S., San-Felix A., Aquaro S., De Clercq E., Perno C.-F., Karlsson A., Balzarini J., Camarasa M. J., *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4185.

⁹⁴ Velazquez S., Alvarez R., Perez C., Gago F., Balzarani J., Camarasa M. J., *J. Antivir. Chem. Chemother.* **1998**, 9, 481.

⁹⁵ Buckel D. R., Rockell C. J. M., Smith H., Spicer B. A., *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2262.

⁹⁶ Buckle D. R., Outred D. J., Rockell C. J. M., Smith H., Spicer B. A., *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 251.

⁹⁷ Genin M. J., Allwine D. A., Andersson D. J., Barbachyn M. R., Emmert D. E., Garmon S. A., Graber D. R., Grega K. C., Hester J. B., Hutchinson D. K., Morris J., Reischer R. J., Ford C. W., Zurenko G. E., Hamel J. C., Schaadt R. D., Spter D., Yagi B. H., *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 953.

⁹⁸ Kadaba P. K., *J. Med. Chem.* **1998**, 31, 196.

⁹⁹ Micetich R. G., Maiti S. N., Spevak P., Hall T. W., Yamabe S., Ishida N., Tanaka M., Yamasaki T., Nakai A., Ogawa K., *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1469.

¹⁰⁰ Aufort M., Herscovici J., Bouhours P., Moreau N., Girard C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 1195.

¹⁰¹ Micetich R. G., Maiti S. N., Spevak P., Hall T. W., Yamabe S., Ishida N., Tanaka M., Yamasaki T., Nakai A., Ogawa K., *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1469.

¹⁰² Wamhoff H., dans *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky. A. R., Rees. C. W, Eds, Pergamon :Oxford. **1984**, 5, 669.

¹⁰³ Perion R., Ferrieres V., Garcia-Moreno M. I., Mellet C. O., Duval R., Garcia Fernandez J. M., Plusquellec D., *Tetrahedron.* **2005**, 61, 9118.

mais fortement sélective. Ces mêmes auteurs ont confirmé que les propriétés inhibitrices pourraient être modulées par conjugaison d'un jusqu'à cinq résidus saccharidiques.

VI- Conclusion

Cette étude bibliographique a pour but de donner une vision d'ensemble de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I) entre un azoture et un alcyne terminal, un des meilleurs exemple de la chimie « clic ». De plus nous avons montré les conditions expérimentales et ces applications dans des différents domaines comme la synthèse de macrocycles à base de triazoles.

Chapitre II: Synthèse de 1,2,3-triazoles

I- Introduction

La chimie « clic » est un concept relativement récent qui ouvre la voie de synthèse à une large gamme de structure. Elle englobe plusieurs familles de transformations chimiques dont la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen entre un azoture et un alcyne vrai, qui est de loin l'exemple le plus rencontré dans la littérature. A l'origine, la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen est une méthode permettant d'assembler un composé insaturé (alcyne, alcène) avec un composé 1,3-dipolaire (azoture, diazoalcane, nitrile...) pour conduire à une grande variété d'hétérocycles. Dans le cas d'un azoture et d'un alcyne vrai, la cycloaddition conduit à un cycle 1,2,3-triazole disubstitué. Cette réaction non régiosélective et relativement lente, nécessite des conditions de températures élevées qui conduisent généralement à un mélange d'isomères de triazoles 1,4- et 1,5-disubstitué. C'est seulement après la découverte simultanée mais indépendante des laboratoires de Meldal et Sharpless, sur l'optimisation de la réaction en utilisant une source de cuivre (I) comme catalyseur, que la réaction de cycloaddition entre un alcyne et un azoture catalysée par le cuivre (CuAAC) a retenu l'attention et est devenue à elle seule synonyme de la chimie « clic ». En effet, la catalyse par le cuivre (I) conduit à une amélioration majeure à la fois de la vitesse et de la régiosélectivité de la réaction qui donne exclusivement la formation de l'isomère 1,4-disubstitué, permettant également d'opérer la réaction dans des conditions douces et de s'affranchir du chauffage.

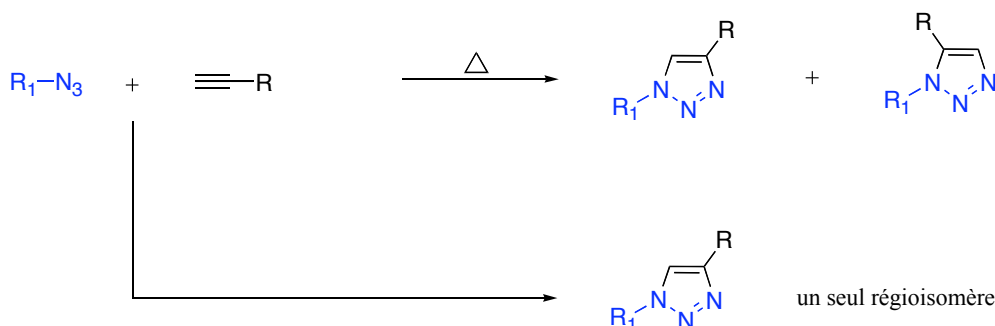


Figure 43: Deux voies de synthèse de triazoles.

Au cours de ce travail nous avons utilisé cette réaction pour préparer les triazoles. Pour cela, nous avons utilisé des alcynes commerciaux et d'autres synthétisés, et des azotures synthétiques en utilisant deux catalyseurs supportés qui ont été développés par notre équipe.

II- Synthèse des azotures

Un nombre d'azotures ont été choisis car ils possèdent différents groupements (alcool, phényle, acétate). Nous avons donc dû les synthétiser soit à partir des dérivés halogénés soit à partir des acides boroniques correspondants.

II-1- Azotures à partir de dérivés halogénés

Nous avons préparé six azotures par substitution nucléophile de leurs dérivés halogénés correspondants en présence d'un excès d'azoture de sodium^{104,105,106} et en présence de différents solvants (Figure 44).

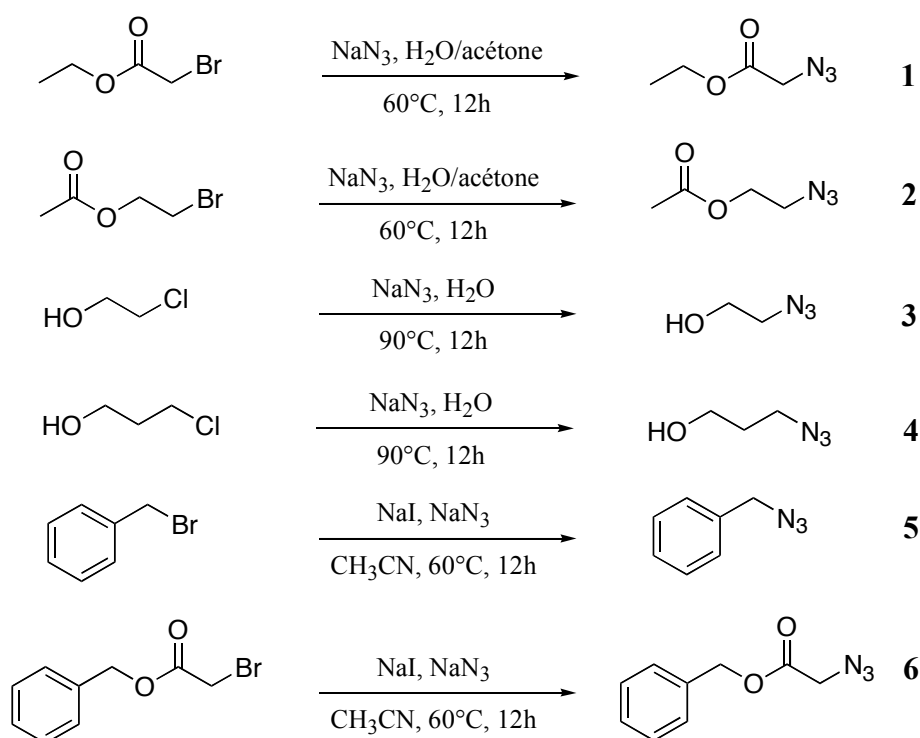


Figure 44: Préparation des azotures à partir des halogénures correspondants.

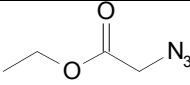
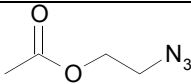
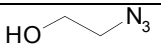
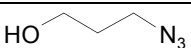
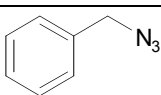
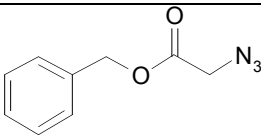
Ces azotures sont obtenus avec des rendements de 81 à 98%. Ces structures sont confirmées par RMN-¹H et ¹³C par blindage de tous les signaux en α des azotures. De plus les spectres IR démontrent la présence de la bande de vibration de N₃ vers 2100 cm⁻¹.

¹⁰⁴ Alvarez S. G., Alvarez M. T., *Synthesis*. **1997**, 413.

¹⁰⁵ Hooper N., Beeching L. J., Dyke J. M., Morris A., Ogden J. S., Dias A. A., Costa M. L., Barros M. T., Cabral M. H., Moutinho A. M. C., *J. Phys. Chem. A*. **2002**, 106, 9968.

¹⁰⁶ Scheel A. J., Komber H., Voit B. I., *Macromol. Rapid. Comm.* **2004**, 25, 1175.

Tableau 3: Rendements des azotures.

Azotures	Rendements (%)
 1	84%
 2	95%
 3	81%
 4	90%
 5	94%
 6	89%

II-2- Azotures à partir de dérivés d'acides boroniques¹⁰⁷

Nous avons synthétisé deux azotures (**7** et **8**) à partir de dérivés d'acides boroniques, en présence d'azoture de sodium, de 10% du catalyseur supporté (A-21• Cu(I)) et dans le méthanol durant 8 heures à température ambiante et sous agitation magnétique.

¹⁰⁷ Liang Wang., Chun Cai., *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, 3, 121.

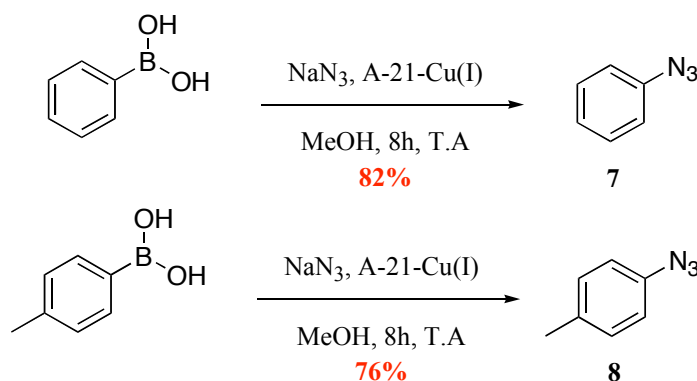


Figure 45: Synthèse des azotures à partir de dérivés d'acides boroniques.

III- Synthèse des alcynes

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse des alcynes vrais dans le but de les engager dans la synthèse des 1,2,3-triazoles. Pour réaliser ces hétérocycles nous avons utilisé des alcynes commerciaux et d'autres alcynes ont été préparés au laboratoire. Au cours de ces réactions nous avons suivi la méthode de Stephen¹⁰⁸ pour préparer les alcynes à partir de propargylamine et de chlorures d'acides en présence d'une quantité catalytique de DMAP dans le CH_2Cl_2 . le chlorure d'hydrogène dégagé durant la réaction est neutralisé par la triéthylamine.

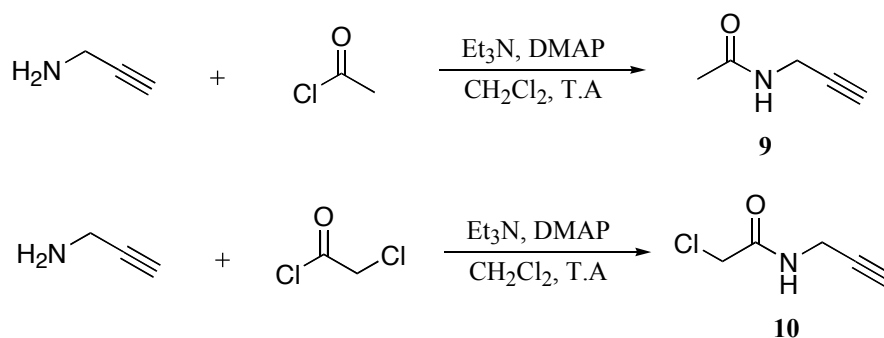


Figure 46 : Synthèse des alcynes à partir de propargylamine.

Par la suite nous avons préparé un alcyne qui contient la fonction amide : le *N*-phénylpropiolamide¹⁰⁹. Il est synthétisé à partir de l'acide propiolique et l'aniline en présence de DCC pour activer la fonction acide carboxylique et dans le CH_2Cl_2 comme solvant. Après la purification sur la colonne chromatographique, on récupère l'alcyne avec un rendement de 63%. La structure de cet alcyne a été confirmée par spectroscopie IR, RMN-¹H, RMN-¹³C,

¹⁰⁸ Stephen A., Hashmi K., Weyrauch J. P., Frey W., Bats J. W., *Org. Lett.* **2004**, 6, 4391.

¹⁰⁹ Payne R. J., Peyrot F., Kerbarh O., Abell A. D., Abell C., *Chem. Med. Chem.*, **2007**, 2, 1015.

de plus on observe la présence d'un seul pic dans LC-MS de masse 170 qui correspond $[M+H]^+$.

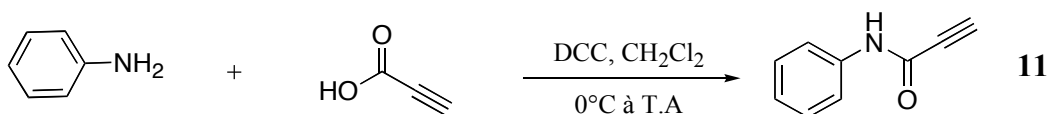


Figure 47 : Synthèse de la *N*-phénylpropiolamide

Le tableau 4 regroupe les rendements des trois alcynes vrais que nous avons préparés. Ces trois alcynes seront par la suite couplés avec les azotures à l'aide de la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen pour conduire aux 1,2,3-triazoles correspondants.

Tableau 4 : Préparations des alcynes vrais.

Alcynes	Rendements (%)
9	75%
10	84%
11	63%

IV- Elaboration de catalyseurs supportés

La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen catalysée par le cuivre est une réaction puissante à cause de sa grande fiabilité, sa spécificité absolue et la biocompatibilité des réactifs. Cette réaction consiste à coupler un alcyne vrai et un azoture en présence du catalyseur au cuivre (I), comme nous avons vu dans chapitre I, la source de cuivre (I) peut être introduite de différentes manières dans le milieu réactionnel : utilisation directe de sels de cuivre (I), réduction *in situ* de sels de cuivre (II) et oxydation du cuivre métal. Les sources de cuivre peuvent être utilisées dans un environnement aqueux ou organique, avec une grande

variété de solvants à la fois polaires ou apolaires ; que ce soit en solution ou sur support solide.

De manières à trouver des nouvelles conditions pour la réaction de cycloaddition 1,3-diploaire de Huisgen deux catalyseurs supportés ont été développés par notre équipe : l'Amberlyst A-21 cuivre (I) et la Montmorillonite du Wyoming cuivre (I). Ces deux catalyseurs ont montré une grande efficacité pour la synthèse des 1,2,3-triazoles avec des bons rendements.

IV-1- L'Amberlyst A-21- cuivre (I) (A-21•Cu(I))¹¹⁰ :

IV-1-1- Généralités

La synthèse supportée qui était connue depuis des années dans le domaine des peptides, mais également l'utilisation de résines diversement substituées que les plus jeunes d'entre nous ne connaissent que peu (résines échangeuses d'ions et autres)¹¹¹. Ces résines sont des substances capables de capter certains ions de même charge présents dans la matrice de la résine. Parmi ces résines l'Amberlyst A-21, est une résine aminée capable de complexer différents métaux comme le Pd¹¹², l'Yb¹¹³ et le Cu¹¹⁰. Le complexe A-21•Cu(I) est un support catalytique élaboré pour synthétiser les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués de façon simple et efficace. Il s'agit de fixer le cuivre (I) sur le polystyrène où l'amine joue le rôle d'un chélatant et d'une base.

IV-1-2- Préparation du catalyseur A-21•Cu(I)

Dans un premier temps, notre équipe a testé les solubilités de plusieurs sels de cuivre (CuBr, CuCl, CuI) dans différents solvants organiques (Tableau 5).

Tableau 5 : Tests de solubilité de sels de cuivre dans des solvants organiques

Sels	EtOH	MeOH	DMSO	DMF	THF	AcOEt	CH ₃ CN	CH ₂ Cl ₂
CuCl	I	I	I	I	I	I	I	I
CuBr	S	S	S	S	I	I	I	I
CuI	I	I	I	I	I	I	S	I

- I : Insoluble ou partiellement insoluble

- S : Soluble

- Test : 1mg de sels dans 1 ml de solvant.

¹¹⁰ Girard C., Onen E., Aufort M., Beauvière S., Samson E., Herscovici J., *Org. Lett.* **2006**, 8, 1689.

¹¹¹ Guillier F., Orain D., Bradley M., *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2091.

¹¹² Ye Z.-W., Yi W.-B., *J. Fluor. Chem.* **2008**, 129, 1124.

¹¹³ Yi W.-B., Chun C., *J. Fluor. Chem.* **2008**, 129, 524.

D'après ce tableau, on observe que le chlorure de cuivre (CuCl) est insoluble dans tous les solvants. Alors que le bromure de cuivre (CuBr) est soluble dans quatre solvants (EtOH , MeOH , DMSO , DMF), ces solvants ont des points d'ébullition élevés, ce qui nécessitent une énergie supérieure pour pouvoir les éliminer. Ils sont de plus moins compatibles avec la structure hydrophobe du polystyrène. En fin le choix de notre équipe est porté sur une combinaison d'iodure de cuivre (CuI) dans l'acétonitrile comme une meilleure alternative.

Dans la deuxième étape, notre équipe a réalisé des tests pour quantifier les sels fixés sur la résine, en variant le rapport de la quantité de l'iodure de cuivre et la résine utilisés dans un même volume d'acétonitrile et à température ambiante (Tableau 6).

Tableau 6 : Tests de fixation d'iodure de cuivre sur l'Amberlyst A-21 dans l'acétonitrile

Echantillons	A-21	Cu-I	T	Cu-I fixé	catalyseurs
1	250	95	24	0,221	0,76
2	500	95	1	0,195	0,36
3	500	95	24	0,368	0,65
4	500	190	24	0,805	1,23
5	1000	95	24	0,274	0,26
6	1000	190	24	0,726	0,64

Cette étude montre que la meilleure quantité de cuivre absorbé par la résine est de 0,805 mmol (153 mg) ce qui correspond à un rapport de 2,4 mmol d'amine par rapport à 1 mmol de CuI (équivalent presque à 3 amines complexant un atome de cuivre) durant 24 heures à température ambiante. Le produit complexé est caractérisé par analyse chimique qui montre 8% de cuivre fixé sur la résine (Figure 48).

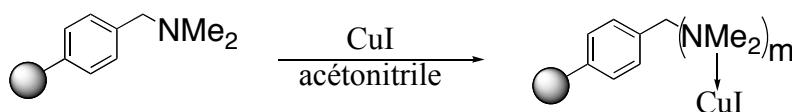


Figure 48: Synthèse du catalyseur supporté A-21•Cu(I).

Généralement les catalyseurs au cuivre (I) sont instables et peuvent s'oxyder facilement en cuivre (II), mais pour A-21•Cu(I) il a été observé d'une manière inattendue que au bout d'un an n'a rien perdu de son activité. De plus l'étude de leur recyclage démontre que ce catalyseur supporté est recyclable et réutilisable même après cinq cycles, et n'a pas perdu ni de son activité ni de son efficacité.

IV-1-3- Applications de l'A-21•Cu(I)

Après sa découverte, l'A-21•Cu(I) démontré son efficacité dans le domaine de la chimie « clic », plus particulièrement dans la cycloaddition [3+2] de Huisgen entre un azoture et un alcyne vrai pour conduire aux 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués (Figure 49).

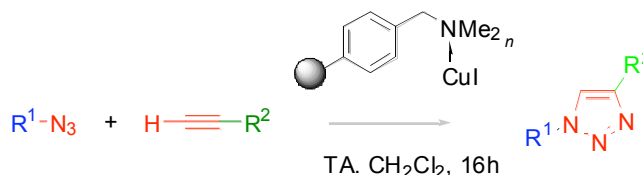


Figure 49: Méthode générale de synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués en présence de l'A-21•Cu(I).

L'utilisation de ce catalyseur est efficace et permet de synthétiser les triazoles de façon sélective et avec des bons rendements. Une étude effectuée dans notre laboratoire utilisant un Amberlyst A-21•Cu(I) a démontré qu'il était également possible de l'utiliser dans des conditions sans solvant¹¹⁴. Dans ces conditions, les 1,2,3-triazoles sont obtenus de manière instantanée avec d'excellents rendements et sélectivités (Tableau 7).

Tableau 7 : Synthèse instantanée et « sans solvant » de 1,2,3- triazoles 1,4 disubstitués.

Alcynes						
Azotures						
	99%	95%	99%	99%	99%	99%
	93%	68%	75%	72%	99%	72%
	99%	92%	99%	96%	99%	83%
	76%	89%	98%	90%	86%	90%

Une autre étude dans notre laboratoire démontre l'utilisation de ce catalyseur supporté dans le domaine de la chimie combinatoire (synthèse automatisée) pour préparer une banque de 96 produits¹¹⁵. L'Amberlyst A-21•Cu(I) peut être utilisée dans la synthèse en flux

¹¹⁴ Jlalía I., Meganem F., Herscovici J., Girard C., *Molecules*. **2009**, *14*, 528.

¹¹⁵ Jlalía I., Beauvineau C., Beauvière S., Önen E., Aufort M., Beauvineau A., Khaba E., Herscovici J., Meganem F., Girard C., *Molecules*. **2010**, *15*, 3087.

continu^{116,117}, la synthèse de cycles à base de 1,2,3-triazoles¹¹⁸, dans la synthèse des azotures et dans la synthèse organique¹¹⁹.

IV-2- Catalyseur supporté sur une argile

IV-2-1- Généralités

L'argile désigne tout matériau naturel, composé de grains qui passe à l'état plastique en présence de teneurs en eau appropriées et durcit par séchage ou par chauffage, la plasticité étant l'aptitude du matériau à acquérir et conserver toute forme possible au façonnage. Les particules d'argile sont des aluminosilicates plus ou moins hydratés dont la structure est constituée d'un empilement de feuillets. Ces minéraux argileux appartiennent en majorité au groupe des phyllosilicates, dont les applications sont extrêmement nombreuses, grâce à leurs capacités d'échange d'ions, acidité de surface, propriétés colloïdales, forte plasticité. Ces propriétés permettent notamment leur utilisation comme : médicament, matériaux médical, dépolluant des eaux, stockages des déchets radioactifs, cosmétique, catalyse hétérogène.

Parmi toutes les argiles existantes, la Montmorillonite est l'une des plus répandue à la surface du globe et de ce fait très utilisée. Celle-ci possède une structure bidimensionnelle en feuilles de types 2 : 1 (Figure 49) la charpente de chaque feuillet est constituée d'un plan octaédrique intercalé entre deux plans tétraédriques. Les sommets des tétraèdres et octaèdres sont occupés par des atomes d'oxygène ou des groupes hydroxyle. Dans les montmorillonites naturelles, le silicium ou des éléments trivalents (Al, Fe) occupent le centre des tétraèdres et des éléments trivalents (Al, Fe) et divalents (Mg, Ni, Co, Zn, ...) le centre de deux octaèdres sur trois. La Montmorillonite est qualifiée de dioctaédrique. Un tel édifice est électriquement neutre. La substitution partielle de l'aluminium de la couche octaédrique par un élément métallique divalent lui confère une charge négative, compensée par des cations situés dans l'espace interfoliaire.

¹¹⁶ Baxendale I. R., Ley S. V., Mansfield A. C., Smith C. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4017.

¹¹⁷ Smith C. D., Baxendale I. R., Lanners S., Hayward J. J., Smith S. C., Ley S. V., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1559.

¹¹⁸ Kelly A. R., Wei J., Kesavan S., Marié J. C., Windmon N., Young D. W., Marcaurelle L. A., *Org. Lett.* **2009**, 11, 2257.

¹¹⁹ Jiang H.-F., Wang A.-Z., Liu H.-L., Qi C.-R., *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2309.

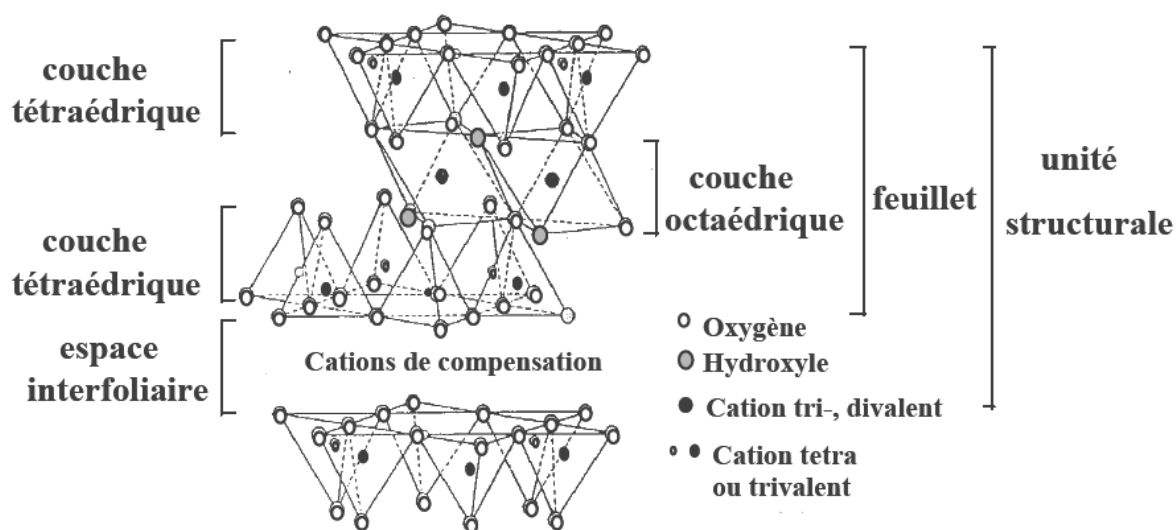


Figure 50 : Feuillet de type 2:1

La Montmorillonite est caractéristique de milieux sédimentaires relativement riches en base, particulièrement en oxyde de magnésium (milieu faiblement ou nettement basique). Des petites quantités de la Montmorillonite peuvent être trouvées dans les sols de prairies et les sols désertiques. Elle est fréquemment rencontrée comme produit d'altération de roches éruptives acides et peut aussi être issue de la dégradation de cendres volcaniques. Certains minéraux forment une Montmorillonite par altération hydrothermale. Il existe un grand nombre de gisements de Montmorillonite à la surface du globe, notamment aux Etats Unis, en Europe, en Afrique du Nord, au Japon ou en Chine ...

La Montmorillonite est un phyllosilicate de type 2:1 contenant essentiellement les éléments silicium, aluminium et magnésium. Le tableau 8 donne quelques exemples de Montmorillonites naturelles ainsi que leur composition chimique par maille cristallographique.

Tableau 8: Compositions chimiques par maille de quelques montmorillonites naturelles.

Origine	Formule	Référence
Sanders, Arizona	$\text{Na}_{0,08} \text{K}_{0,01} \text{Ca}_{0,39} \text{Mg}_{0,14} [\text{Al}_{2,78} \text{Mg}_{1,03} \text{Fe}_{0,19}] [\text{Si}_{7,95} \text{Al}_{0,05}] \text{O}_{20} (\text{OH})_4$	Schultz ¹²⁰
Camp Berteaux, Maroc	$\text{M}^{+}_{0,72} [\text{Al}_{2,92} \text{Fe}_{0,32} \text{Mg}_{0,72}] \text{Si}_8 \text{O}_{20} (\text{OH})_4$	Calvet <i>et coll.</i> ¹²¹
Upton, Wyoming	$\text{M}^{3+}_{0,21} [\text{Al}_{3,06} \text{Mg}_{0,66} \text{Fe}_{0,32}] [\text{Si}_{7,90} \text{Al}_{0,10}] \text{O}_{20} (\text{OH})_4$	Miller <i>et coll.</i> ¹²²
Yamagata, Japon	$\text{Na}_{0,70} \text{K}_{0,02} \text{Ca}_{0,04} [\text{Al}_{3,2} \text{Fe}_{0,16} \text{Mg}_{0,64}] [\text{Si}_{7,78} \text{Al}_{0,22}] \text{O}_{20} (\text{OH})_4$	Malla <i>et coll.</i> ¹²³
Bentonite, Slovaquie	$\text{Na}_{0,02} \text{K}_{0,01} \text{Ca}_{0,49} [\text{Al}_{2,91} \text{Fe}_{0,24} \text{Mg}_{0,79}] [\text{Si}_{7,95} \text{Al}_{0,05}] \text{O}_{20} (\text{OH})_4$	Madejova <i>et coll.</i> ¹²⁴
Camp Berteaux, Maroc	$\text{Ni}_{0,34} [\text{Al}_{2,90} \text{Fe}^{3+}_{0,45} \text{Mg}_{0,65}] [\text{Si}_{7,98} \text{Al}_{0,02}] \text{O}_{20} (\text{OH})_4$	Muller <i>et coll.</i> ¹²⁵
Kunipia F, Japon	$\text{Na}_{0,86} \text{Ca}_{0,06} \text{Mg}_{0,014} [\text{Al}_{3,14} \text{Fe}^{3+}_{0,20} \text{Fe}^{2+}_{0,04} \text{Mg}_{0,62}] [\text{Si}_{7,80} \text{Al}_{0,20}] \text{O}_{20} (\text{OH})_4$	Theng <i>et coll.</i> ¹²⁶
Mzila, Algérie	$\text{Na}_{0,26} \text{Ca}_{0,02} \text{K}_{0,20} [\text{Al}_{2,48} \text{Mg}_{0,40} \text{Fe}_{0,34} \text{Ti}_{0,02}] \text{Si}_{8,48} \text{O}_{20} (\text{OH})_4$	Médout-Marère <i>et coll.</i> ¹²⁷
Bentonite, Slovaquie	$\text{Ca}_{0,91} [\text{Al}_{3,00} \text{Fe}_{0,38} \text{Mg}_{0,63}] [\text{Si}_{7,71} \text{Al}_{0,29}] \text{O}_{20} (\text{OH})_4$	Karakassides <i>et coll.</i> ¹²⁸
Fisher, Wyoming	$\text{Na}_{0,8} [\text{Al}_{3,3} \text{Mg}_{0,5} \text{Fe}_{0,3}] [\text{Si}_8] \text{O}_{20} (\text{OH})_4$	Hutson <i>et coll.</i> ¹²⁹

La Montmorillonite est l'une des argiles les plus répandues dans la nature, ce qui en fait un matériau de choix pour les industriels du fait de son faible coût d'exploitation, sa résistance thermique et mécanique, et ne produise pas de déchets toxiques. Parmi leurs différentes applications, les Montmorillonites naturelles sont utilisées comme catalyseur en chimie fine dans les réactions d'alkylation de phénols, dimérisation et oligomérisation d'alcènes¹³⁰, synthèse d'aldéhydes¹³¹ et formation d'esters¹³².

¹²⁰ Schultz L. G., *Clay. Clay. Miner.* **1969**, 17, 115.¹²¹ Calvet R., Prost R., *Clay. Clay. Miner.* **1971**, 19, 175.¹²² Miller S. E., Heath G. R., Gonzalez R. D., *Clay. Clay. Miner.* **1982**, 30, 111.¹²³ Malla P. B., Komarneni S., *Clay. Clay. Miner.* **1990**, 38, 363.¹²⁴ Madejova J., Bujdak J., Gates P. W., Komadel P., *Clay. Miner.* **1996**, 31, 233.¹²⁵ Muller F., Besson G., Manceau A., Drits V.-A., *Phys. Chem. Miner.* **1997**, 24, 159.¹²⁶ Theng B. K. G., Hayashi S., Soma M., Seyama H., *Clay. Clay. Miner.* **1997**, 45, 718.¹²⁷ Medout-Marère V., Belarbi H., Thomas P., Morato F., Giuntini J. C., Douillard J. M., *J. Colloid. Interf. Sci.* **1998**, 202, 139.¹²⁸ Karakassides M. A., Madejova J., Arvaiova B., Bourlinos A., Petridis D., Komadel P., *J. Mater. Chem.* **1999**, 9, 1553.¹²⁹ Hutson N. D., Hoekstra M. J., Yang R. T., *Micropor. Mesopor. Mat.* **1999**, 28, 447.¹³⁰ Adams J. M., Bylina A., Graham S. H., *Clay. Miner.* **1981**, 16, 315.¹³¹ Ballantine J. A., Purnell J. H., Thomas J. M., *European Patent Appl.* **1981**, EP0 003125.¹³² Gregory R., Smith D. J. H., Westlake D. J., *Clay. Miner.* **1983**, 18, 431.

IV-2-2- Préparation du catalyseur supporté sur argile : Wy•Cu(I)¹³³

Au cours de ce travail nous avons utilisé la Montmorillonite du Wyoming (Wy-Na).¹³⁴,
¹³⁵ les principales caractéristique de cette Montmorillonite sont regroupé dans le tableau 9.

Tableau 9 : Analyse chimique de la bentonite naturelle avant purification (% en poids)

Origine	Wyoming (U.S.A.)									
Analyse chimique	SiO ₂	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	MgO	CaO	Na ₂ O	K ₂ O	TiO ₂	FeO	MnO
	62,9	19,6	3,35	3,05	1,68	1,53	0,53	0,090	0,32	0,006
	PAF: perte au feu à 550-1000 °C.									
Capacité d'échange cationique (CEC)	76.4 meq/100g									
Surface	31,82 +/- 0,22 m ² /g									
Analyse thermique ATD	* Les endothermiques :- A 185°C désorption de l'eau									
	- A 750°C decarboxylation									
	*Les exothermiques :- A 980°C									
Formule structurale	(Ca _{0,12} Na _{0,32} K _{0,05})[Al _{3,01} Fe(III) _{0,41} Mn _{0,01} Mg _{0,54} Ti _{0,02}][Si _{7,98} Al _{0,02}]O ₂₀ (OH) ₄									

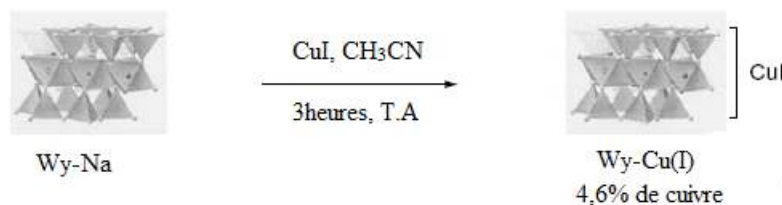
Le traitement préliminaire de la Montmorillonite naturelle par homoionisation sodique consiste, non seulement, à la débarrasser de toutes les phases cristallines (quartz, feldspath, calcite, ...), mais aussi à remplacer tous les cations échangeables de natures diverses par des cations de sodium tous identiques. Les échantillons de bentonites sont rendus homoioniques sodiques (Wy-Na) grâce à cinq traitements successifs à l'aide d'une solution de chlorure de sodium NaCl (1 M). Cette opération est suivie par plusieurs lavages successifs avec de l'eau distillée. Par cette méthode, nous récupérons uniquement la Montmorillonite sodique.

Par la suite, nous avons préparé notre catalyseur supporté sur argile à partir de l'incubation de Wy-Na dans une solution de 0.15 M d'iodure de cuivre (I) dans l'acétonitrile durant 3 heures (Figure 51), qui permet de récupérer une argile contenant 4,6% de cuivre (Wy•CuI) d'après l'analyse élémentaire.¹³³

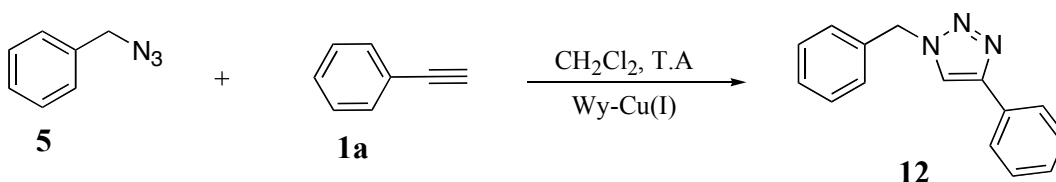
¹³³ Jlalía I., Elamari H., Meganem F., Herscovici J., Girard C., *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6756.

¹³⁴ Slaughter. M., Early. J. W., *Geol. Soc. Am. Spec.* **1965**, 83.

¹³⁵ Xi Y., Frost R. L., He H., KlopoggeT., Bostrom T., *Langmuir.* **2005**, 21, 8675.

**Figure 51:** Préparation de Wy•Cu(I).

La seule méthode qui nous montre que le complexe est formé est son efficacité dans la réaction de cycloaddition de Huisgen, qui permet d'obtenir le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué. Des tests ont été effectués entre un azoture (**5**) et un alcyne (**1a**) pour contrôler le temps de complexation (Figure 52).

**Figure 52 :** Synthèse de triazoles par variation de temps de complexation du Wy•Cu(I).

Les rendements en triazole **12** obtenus par conversion RMN-¹H sont regroupés dans le tableau 10 qui montre que le meilleur temps nécessaire pour la complexation de Wy-Na avec le cuivre (I) est de 3h, au-delà de cette période une oxydation en Cu²⁺ est probablement risquée et l'isomère 1,5 se forme également. Au bout d'une semaine, l'échantillon obtenu se colore en bleu pâle. Pour vérifier cette hypothèse, une réaction de cycloaddition a été effectuée sur un échantillon échangé avec du CuCl₂, elle nous conduisait effectivement à un mélange des régioisomères 1,4 et 1,5 avec une proportion de 9/1. Il est indispensable de signaler qu'une fois notre support catalytique est préparé, il faut l'utiliser immédiatement.

Tableau 10 : Tests de l'activité du catalyseur en variant le temps de complexation.

Temps de complexation	R ^{dt} du triazole	Ratio 1,4/ 1,5
3h	quantitatif	100/0
6h	quantitatif	95/5
16h	quantitatif	90/10
24h	quantitatif	90/10

IV-2-3- Synthèse de triazoles utilisant la Wy•Cu(I)¹³³

Dans un premier temps, nous avons testé le catalyseur Wy•Cu(I) dans la réaction de cycloaddition dipolaire de Huisgen (Figure 53), ce catalyseur est efficace, conduit à des bons rendements et une sélectivité complète de l'isomère 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué.

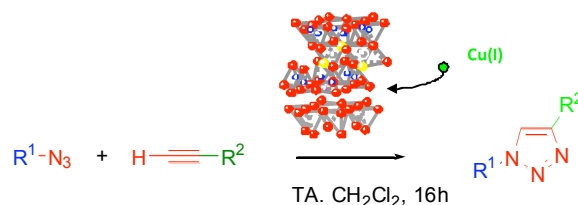
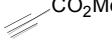
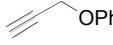
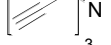
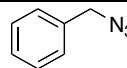
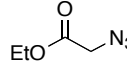
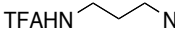


Figure 53: Synthèse de 1,2,3-triazoles en présence de Wy•Cu(I)

L'utilisation de Wy•Cu(I) à 8% mol dans le CH₂Cl₂ à température ambiante pendant 18 heures a permis de synthétiser une petite banque de 12 triazoles, à partir de trois azotures et quatre alcynes terminaux. Le rendement moyen est de 90%, les moins bons rendements observés étant dus à des problèmes de solubilité (Tableau 11).

Tableau 11: Préparation d'une banque de 12 triazoles en présence de Wy•Cu(I)

Alcynes Azotures				
	99 %	99%	93%	99%
	99%	99%	92%	83%
	98%	76%	57%	90%

De manière à vérifier l'absence de catalyse par la Montmorillonite, des réactions de contrôle ont été effectuées entre un azoture, (l'azoture de benzyle (**5**)), et deux alcynes (phénylacétylène (**1a**) et propiolate de méthyle (**1b**)) en présence de l'argile brute (Wy-brute), sodique (Wy-Na) et Wy•Cu(I).

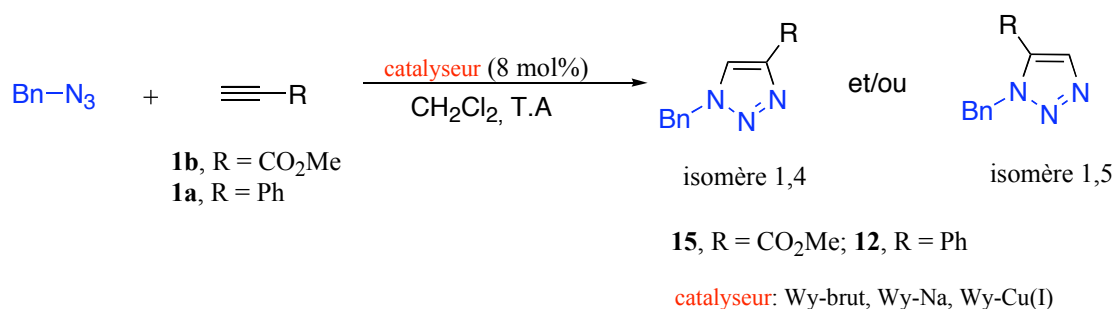


Figure 54: Les réactions de contrôle.

Les résultats sont regroupés dans le tableau 12 et sont exprimés par conversion en RMN-¹H. Dans le cas du phénylacétylène et en présence Wy-brute et Wy-Na avec ou sans solvant, aucun produit n'est formé. Pour les réactions entre le propiolate de méthyle et l'azoture de benzyle en utilisant Wy-brute et Wy-Na elles conduisent à un mélange de l'isomère 1,4 et 1,5 avec un ratio 9/1 et des rendements de 40-50% dans le CH₂Cl₂ et de 80% en son absence. Alors que les réactions en présence Wy•Cu(I) permet d'obtenir les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués avec des rendements quantitatifs et une sélectivité 1,4 exclusive.

Tableau 12 : Résultats des réactions de contrôle en présence de Wy-brute, Wy-Na et Wy•Cu(I).

solvant	Triazoles	Wy-brute (R ^{dt} , ratio)	Wy-Na (R ^{dt} , ratio)	Wy•Cu(I) (R ^{dt} , ratio)
CH ₂ Cl ₂	15	50%, 9/1	39%, 9/1	99%, 10/0
	12	0%	0%	99%, 10/0
Rien	15	81%, 10/0	80%, 9/1	99%, 10/0
	12	0%	0%	99%, 10/0

Cette différence de réactivité entre le phénylacétylène (**1a**) et propiolate de méthyle (**1b**) peut être due à la présence de la fonction carbonyle en α de triple liaison. De plus, les résultats obtenus pour l'utilisation de l'argile seule nous laissent penser que la synthèse des triazoles peut être réalisée en présence d'autres métaux que le cuivre (I). La question qui se pose est est-ce que les métaux inclus dans l'argile peuvent avoir une influence catalytique sur les réactions de cycloaddition de Huisgen. Pour cela, nous avons donc décidé d'imiter les conditions de l'argile pour synthétiser les triazoles en présence des métaux inclus dans la Montmorillonite.

V- Synthèse de 1,2,3-triazoles

V-1- Synthèse en présence et/ou en absence des métaux¹³⁶

Notre objectif dans cette partie est de tester la réactivité de dérivés carbonyles en présence et/ou en absence des métaux. Pour cela, nous avons sélectionné des alcynes vrais activés par différents groupes électroattracteurs (acide, ester, cétone et amide), un alcyne non activé et pour une confirmation supplémentaire nous avons choisi un acétal (partillement activé).

Au cours de cette étude les différents alcynes et azotures sont mis en présence de 8% mol des différents catalyseurs métalliques (SiO₂, CuI, CuCl₂, MgCl₂, Al₂O₃ et FeCl₃). Les réactions se sont déroulées sans solvant, sans agitation et à température ambiante durant 18 heures (Figure 55).

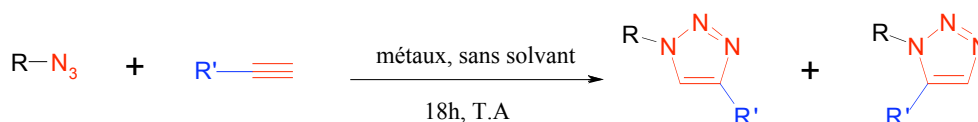
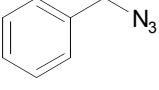
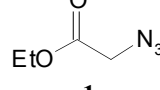
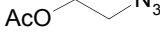
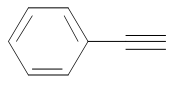
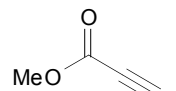
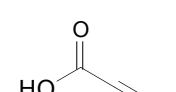
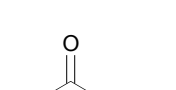
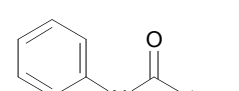
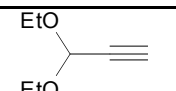


Figure 55: Synthèse de triazoles en présence de métaux et sans solvant.

Les rendements obtenus sont calculés par conversion en RMN-¹H vont de bons à très bons. Nous obtenons généralement les isomères 1,4 et 1,5 avec des proportions variant entre 80/20 et 94/6. Nous avons rencontré des difficultés avec les produits contenant du fer et du cuivre (II) : en effet, les spectres RMN du proton obtenus étaient difficilement exploitables. Nous avons dû les purifier à l'aide d'une résine, la Quadrapure, celle-ci ayant comme capacité de piéger les métaux par des fonctions thiourée. Malgré cela, certains produits contenant du fer sont restés non analysables.

¹³⁶ Elamari H., Jlalía I., Louet C., Herscovici J., Meganem F., Girard C., *Tetrahedron Asymm.* **2010**, 21, 1179.

Tableau 13: Synthèse de triazoles sans solvant et en présence des métaux.¹³⁶

Azotures Alcynes	Métaux									
		5	Rendement (%)	ratio	1	Rendement (%)	ratio	2	Rendement (%)	ratio
 1a	Rien	12	0	0	13	0	0	14	0	0
	SiO ₂		0	0		0	0		0	0
	Al ₂ O ₃		0	0		0	0		0	0
	FeCl ₃		0	0		0	0		0	0
	MgCl ₂		0	0		0	0		0	0
	CuCl ₂		0	0		0	0		0	0
	CuI		94	100/0		99	100/0		99	100/0
	Wy•Cu(I)		99	100/0		90	100/0		99	100/0
 1b	Rien	15	50	89/11	16	72	90/10	17	76	90/10
	SiO ₂		84	86/14		99	80/20		98	86/14
	Al ₂ O ₃		82	90/10		99	90/10		99	90/10
	FeCl ₃		83	88/12		—	—		99	90/10
	MgCl ₂		81	90/10		96	90/10		99	90/10
	CuCl ₂		84	94/6		99	87/13		99	90/10
	CuI		94	100/0		99	100/0		99	100/0
	Wy•Cu(I)		99	100/0		99	100/0		99	100/0
 1c	Rien	18	99	91/9	19	99	87/13	20	99	91/9
	SiO ₂		99	93/7		99	91/9		92	89/11
	Al ₂ O ₃		94	91/9		99	94/6		92	87/13
	FeCl ₃		99	96/4		83	88/12		91	92/8
	MgCl ₂		94	94/6		99	92/8		97	93/7
	CuCl ₂		93	92/8		99	82/18		84	83/17
	CuI		99	94/6		99	95/5		99	92/8
	Wy•Cu(I)		90	93/7		99	92/8		99	93/7
 1d	Rien	21	77	94/6	22	77	94/6	23	83	94/6
	SiO ₂		65	93/7		81	94/6		79	91/9
	Al ₂ O ₃		77	92/8		80	93/7		78	93/7
	FeCl ₃		81	96/4		—	—		—	—
	MgCl ₂		79	92/8		80	92/8		78	93/7
	CuCl ₂		84	95/5		83	88/12		84	94/6
	CuI		83	94/6		82	95/5		87	96/4
	Wy•Cu(I)		99	100/0		99	100/0		99	100/0
 11	Rien	24	53	85/15	25	57	81/19	26	65	86/14
	SiO ₂		96	90/10		99	87/13		91	78/22
	Al ₂ O ₃		92	91/9		54	78/22		94	76/24
	FeCl ₃		81	92/8		83	88/12		87	88/12
	MgCl ₂		79	88/12		58	78/22		82	90/10
	CuCl ₂		82	95/5		83	88/12		90	92/8
	CuI		96	100/0		94	100/0		86	100/0
	Wy•Cu(I)		98	100/0		91	100/0		90	100/0
 1e	Rien	27	3	72/28	28	2	83/17	29	2	83/17
	SiO ₂		3	76/24		3	71/29		4	85/15
	Wy•Cu(I)		80	100/0		93	100/0		96	100/0

- Pour les réactions du phénylacétylène (**1a**) avec l'azoture de benzyle (**5**), l'azidoacétate d'éthyle (**1**) et l'acétate de 2-azidoéthyle (**2**), aucune réaction observée en présence ou en absence des métaux (SiO_2 , Al_2O_3 , FeCl_3 , MgCl_2 et CuCl_2). L'utilisation du CuI et de la $\text{Wy}\cdot\text{Cu(I)}$ permet d'obtenir l'isomère 1,2,3-triazole 1,4-disubstitués et avec des bons rendements.
- Les réactions entre le propiolate de méthyle (**1b**) et les trois azotures sans solvant et sans catalyseur conduisent à des rendements de 50 à 75% en mélange d'isomère 1,4 et 1,5 avec un rapport moyen 9/1. En ajoutant les métaux au milieu réactionnel on constate que les triazoles sont formés avec des rendements de 80 à 99%, en mélange des deux isomères avec un ratio 9/1 sauf quelques-uns étant à l'ordre de 85/5 à 80/20. L'addition de CuI et de la $\text{Wy}\cdot\text{Cu(I)}$ conduit à l'isomère 1,4-disubstitué avec des rendements beaucoup plus élevés (99%).
- Les réactions entre les trois azotures et l'acide propiolique (**1c**) sont très vives dans les conditions sans solvant avec ou sans additifs. C'est le seul alcyne de cette étude où on a observé des réactions exothermiques. Dans le cas des réactions sans métaux, les 1,2,3-triazoles sont formés avec une bonne sélectivité en l'isomère 1,4 (91/9 et 87/13). L'addition de SiO_2 , Al_2O_3 , FeCl_3 , MgCl_2 et CuCl_2 n'a pas vraiment amélioré les résultats, les triazoles sont obtenus avec de très bons rendements (83 à 99%) et une sélectivité de 90/10, sauf pour certains cas de l'ordre de 95/5 et 85/15. L'utilisation de CuI et de $\text{Wy}\cdot\text{Cu(I)}$ permet également de donner des rendements plus élevés pour les trois triazoles, mais la sélectivité en l'isomère 1,4 n'est pas complète (de 92/8 à 95/5). Cette sélectivité n'a pas changé même en changeant l'ordre d'addition des réactifs.
- Un autre alcyne activé a été sélectionné dans cette série et contient la fonction cétone : le butyn-3-one (**1d**). Les réactions entre cet alcyne et les trois azotures dans les conditions sans solvant et sans catalyseur conduisent à des bons rendements (de 77 à 83%) avec un rapport de 94/6 entre les isomères 1,4 et 1,5. L'addition des métaux donne presque les mêmes conversions. Alors que les réactions en présence de CuI permettent d'obtenir des rendements de 82 à 87%, mais on observe la présence de l'isomère 1,5. L'utilisation de $\text{Wy}\cdot\text{Cu(I)}$ permet de synthétiser les triazoles de façon sélective et avec des excellents rendements (99%).
- Par la suite nous avons testé la réactivité d'un alcyne activé par la fonction amide : le *N*-phénylpropiolamide (**11**). Les réactions avec les azotures et sans additifs conduisent à des rendements de 53 à 65%, avec des sélectivités plus faibles entre 81/19 et 86/14

en isomères 1,4 et 1,5. Si on additionne SiO_2 , Al_2O_3 , FeCl_3 , MgCl_2 et CuCl_2 dans les milieux réactionnels les rendements augmentent (79-99%), sauf quelques exceptions (près de 54 à 57). La catalyse au cuivre (I) a également donné une sélectivité complète pour l'isomère 1,4 et des bons rendements à la fois avec CuI (de 86 à 96%) et $\text{Wy}\cdot\text{Cu(I)}$ (de 90 à 98%).

- Enfin, nous avons testé la réactivité d'un acétal (carbonyle masqué) pour une confirmation supplémentaire. L'addition de l'acétal diéthylique du propiolaldehyde (**1e**) avec l'azoture de benzyle (**5**), l'azidoacétate d'éthyle (**1**) et l'acétate de 2-azidoéthyle (**2**) sans additifs donne des rendements faibles (de 2 à 3%), avec un rapport 83/17 et 72/28 en isomères 1,4 et 1,5. Les rendements presque les mêmes si on ajoute le SiO_2 . Tandis que l'utilisation de $\text{Wy}\cdot\text{Cu(I)}$ permet d'obtenir les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués de manière sélective et avec des bons rendements (de 80 à 96%).

Les différents résultats recueillis de cette série montrent que la présence du cuivre (I) maintient la régiosélectivité du 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué et conduit à un meilleur rendement même pour les alcynes les moins réactifs. Les alcynes portant un groupement carbonyle en α de la triple liaison réagissent beaucoup plus facilement avec les azotures en présence d'autres métaux. Il est important de mentionner qu'un métal contribue à améliorer le rendement de la réaction pour le cas des alcynes activés. De plus, d'après cette étude on peut dire que l'ordre de réactivité des alcynes étudiés dans cette série dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen est le suivant :

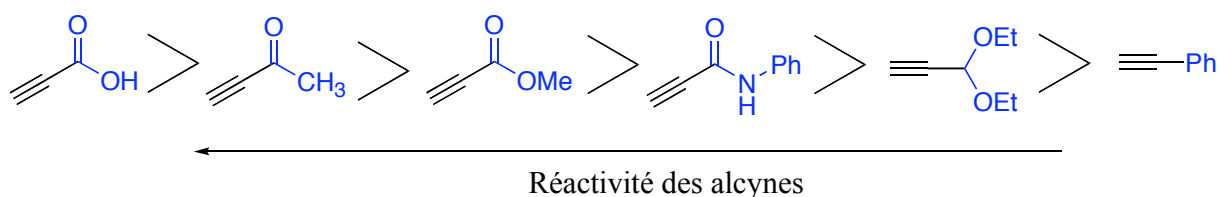


Figure 56: Réactivité des alcynes dans la cycloaddition de Huisgen

Lorsque on regarde les résultats en fonction des additifs utilisés, on observe que le rendement moyen sans additifs (76%) est amélioré dans tous les cas dans l'ordre suivant : SiO_2 (90%), CuCl_2 (89%), $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{FeCl}_3$ (87%) et MgCl_2 (85%). La catalyse au cuivre (I) donne des rendements plus élevés de 93% dans le cas de CuI et 97% pour $\text{Wy}\cdot\text{Cu(I)}$.

L'utilisation des additifs au cours de ces réactions montre bien qu'il y a un effet positif sur les rendements globaux de cette série, car en leur absence les rendements sont plus faibles, de plus l'effet ne peut pas être attribué à la nature des tubes dans la quelle la réaction est effectuée car l'utilisation des tubes en plastique ou en borosilicate ne change pas les résultats des réactions. Cette étude montre bien que les additifs sont responsables de l'amélioration, donc c'est un effet catalytique qui se passe ici. Il est possible que cela puisse être dû soit à l'adsorption ou à la dispersion des réactifs sur les additifs ou encore par complexation entre les métaux et les doublets libres de l'oxygène de l'alcyne activé d'une part et le côté riche de l'azoture d'autre part.

Dans la figure 57 nous proposons un mécanisme concerté de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne activé par la fonction carbonyle en présence d'un métal. Ce mécanisme comprend quatre étapes : la première étape est la formation du complexe entre le métal et les doublets libres de l'oxygène, par la suite formation du complexe entre le complexe métal-carbonyle et les deux formes mésomères de l'azoture, l'étape suivante est la cyclisation de triazoles, enfin régénération du catalyseur pour conduire aux deux cycles triazoles (isomère 1,4 et 1,5).

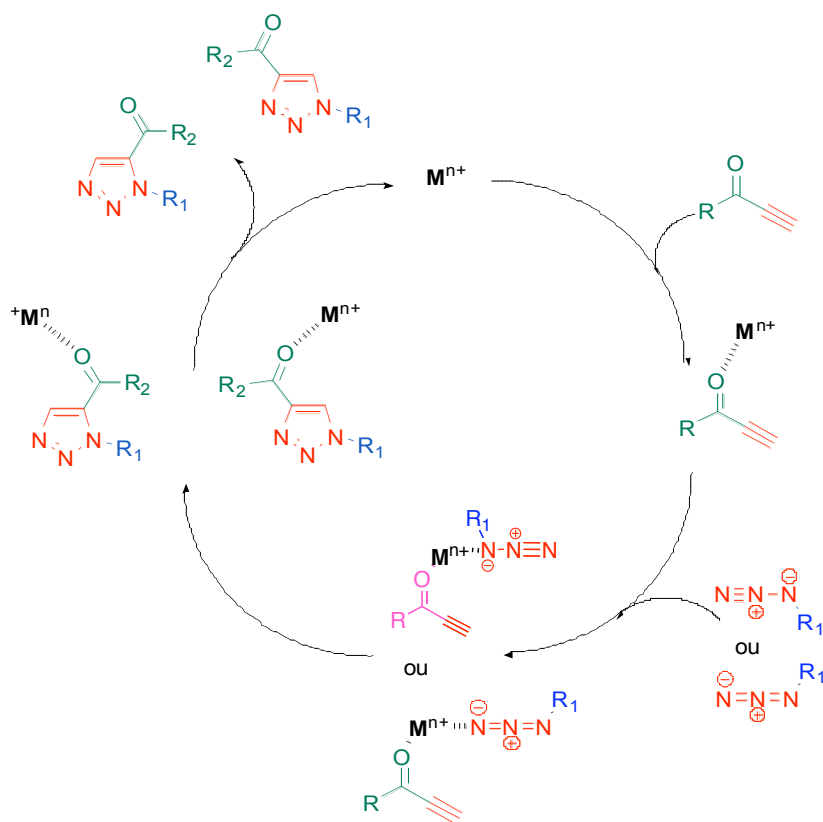


Figure 57: Proposition du mécanisme de la cycloaddition de Huisgen concertée.

V-2- Etude de la sélectivité

Dans un premier temps, nous avons étudié la réactivité de la *N*-prop-2-ynylacétamide (**9**) en présence de l'azoture **5** et des métaux dans les conditions sans solvant et sans agitation dans le but d'obtenir le triazole **30** (Figure 58).

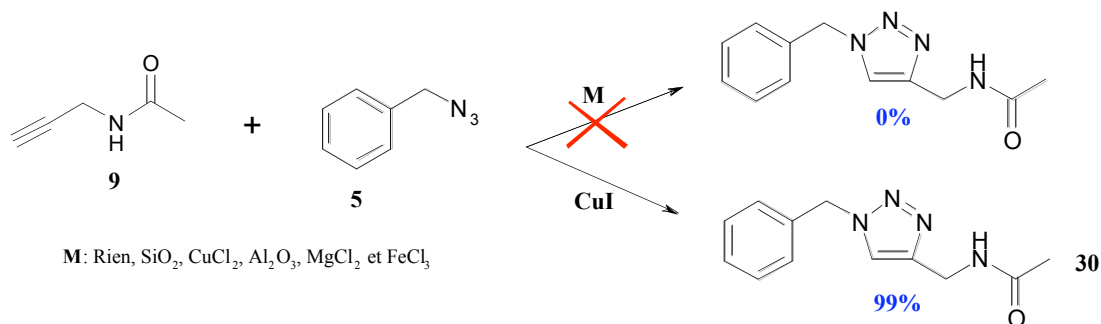


Figure 58: Synthèse du composé sans solvant et en présence des métaux.

Nous pouvons dire qu'en présence ou en absence des métaux, la réaction ne se fait pas. Ces résultats confirment bien l'hypothèse initiale puisque l'alcyne n'étant pas conjugué avec le groupement carbonyle, cela empêche son activation par les métaux.

Dans un deuxième temps, nous avons décidé d'étudier la sélectivité de la réaction en introduisant deux alcynes : un activé comme le propiolate de méthyle (**1b**) et l'autre non activé comme la *N*-prop-2-ynylacétamide (**9**) avec l'azoture **5** en absence de catalyseur puis en présence des métaux utilisés auparavant de manière à tester la sélectivité de la réaction en fonction des catalyseurs (Figure 59).

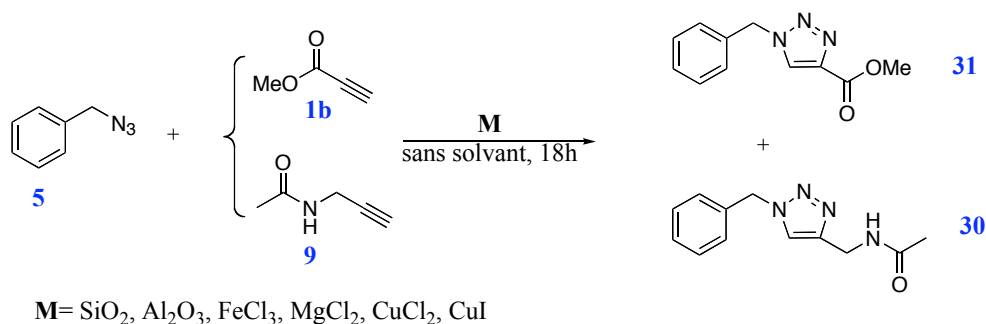
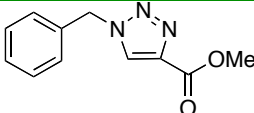
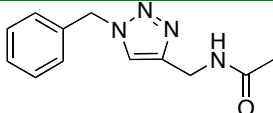
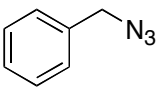


Figure 59: Réaction entre deux alcynes et un azoture en présence et/ou absence du catalyseur.

Les résultats sont reportés dans le tableau 14. On observe bien la réaction entre l'alcyne activé **1b** et l'azoture en présence ou en absence des métaux a lieu et donne des bons rendements en isomères 1,4 et 1,5 du triazole **31**, alors que le rendement en présence de cuivre

(I) est plus élevé (96%). Les réactions entre l'azoture de benzyle (**5**) et l'alcyne non-activé **9** en présence ou en absence des métaux ne se produisent pas. Dans ce cas l'utilisation de CuI, les triazoles **31** et **30** se forment avec des rendements respectifs de 96 et 17%. À partir de ces résultats, on confirme bien que les alcynes possédant un groupe carbonyle en position α sont beaucoup plus réactifs.

Tableau 14: Etude de la sélectivité des alcynes en présence et/ou absence des métaux.

	Métaux	 31		 30
		rendements	ratio	rendements
 5	Rien	51%	88/12	0%
	SiO ₂	84%	90/10	0%
	Al ₂ O ₃	86%	90/10	0%
	FeCl ₃	80%	80/20	0%
	MgCl ₂	78%	89/11	0%
	CuCl ₂	85%	88/12	0%
	CuI	96%	100/0	17%

V-3- Conclusion

Cette étude nous laisse penser que les alcynes activés par un dérivé carbonyle réagissent sans cuivre (I) et sans aucun catalyseur, les alcynes non activés ne réagissent qu'en présence de cuivre (I) et que les molécules contenant les deux types d'alcynes (activé/non-activé) pourraient être fonctionnalisées séquentiellement et sélectivement. Pour mieux comprendre ces idées nous avons décidé de synthétiser des bis-alcynes et étudier par la suite leur sélectivité et leur réactivité.

VI- Synthèse de bis-triazoles

VI-1- Etude bibliographique

Dans la littérature, il existe quelques publications sur les bis-triazoles, les travaux sont basés sur l'utilisation d'alcynes protégés par le triméthylsilyl (TMS) ou sur des alcynes non activés. Fiandanese *et coll.*¹³⁷ ont synthétisé les bis-triazoles en deux étapes : dans un premier temps, ils ont préparé les mono-triazoles à partir de 1-triméthylsilyl-1,3-butadiyne et les azotures en présence de l'acétate de cuivre comme catalyseur et l'eau comme solvant, les mono-triazoles sont obtenus avec des rendements de 51 à 92% et contiennent le second alcyne

¹³⁷ Fiandanese V., Bottalico D., Marchese G., Punzi A., Capuzzolo F., *Tetrahedron*. **2009**, 65, 10573.

protégé par le TMS. Dans la deuxième étape, ils ont préparé les bis-triazoles à partir de mono-triazoles et les azotures en présence de CuI et de TBAF dans le THF, ces réactions passent par la déprotection *in situ* de l'alcyne pour conduire aux bis-triazoles correspondant avec des bons rendements (Figure 60).

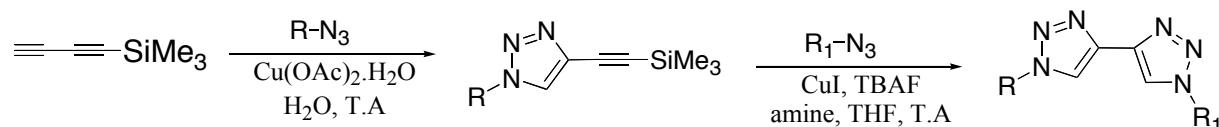


Figure 60: Exemple de synthèse de bis-triazoles à partir d'un alcyne protégé.

L'équipe de Skoglund¹³⁸ a préparé des bis-triazoles en seule étape à partir des bis-alcyne protégés par le TMS et les azotures. La réaction se fait dans un mélange de solvants (*t*-BuOH/H₂O) en présence du sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium comme agent réducteur, après 24 heures ils ont récupéré les bis-triazoles avec de très bons rendements (Figure 61).

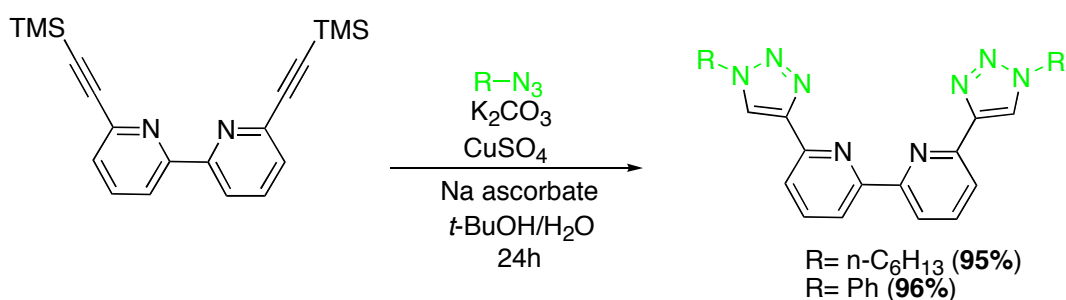


Figure 61: Exemples de synthèse de bis-triazoles à partir d'un bis-alcyne protégé.

Plus récemment, Miranda¹³⁹ et son équipe ont développé une autre méthode pour synthétiser les bis-triazoles (Figure 62). Cette méthode consiste dans un premier temps de préparer les 1,2,3-triazoles contenant un alcool primaire (**8a - f**) à partir des azotures (**6a - f**) et l'alcool propargylique (**7**) en présence du catalyseur au cuivre (I) dans le mélange *t*-BuOH/H₂O. Par la suite l'oxydation de SWERN des alcools primaires (**8a-f**) conduit aux aldéhydes correspondants. L'homologation de Seyferth-Gilbert des aldéhydes formés par le diméthyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate (appelé aussi réactif de Bestmann) dans le méthanol et en présence du carbonate de potassium donne les 4-éthynyltriazoles (**5a - f**). Enfin, la réaction entre les 4-éthynyltriazoles et les azotures dans le *t*-BuOH/H₂O et en

¹³⁸ Fletcher J. T., Bumgarner B. J., Engels N. D., Skoglund D. A., *Organometallics*. **2008**, 27, 5430.

¹³⁹ Aizpurua J. M., Azcune I., Fratila R. M., Balentova E., Maialen S.-A., Miranda J. I., *Org. Lett.* **2010**, 12, 1584.

présence du cuivre conduit aux 4,4'-bis-1*H*-1,2,3-triazoles (**4a-h**) avec des bons rendements (Figure 62).

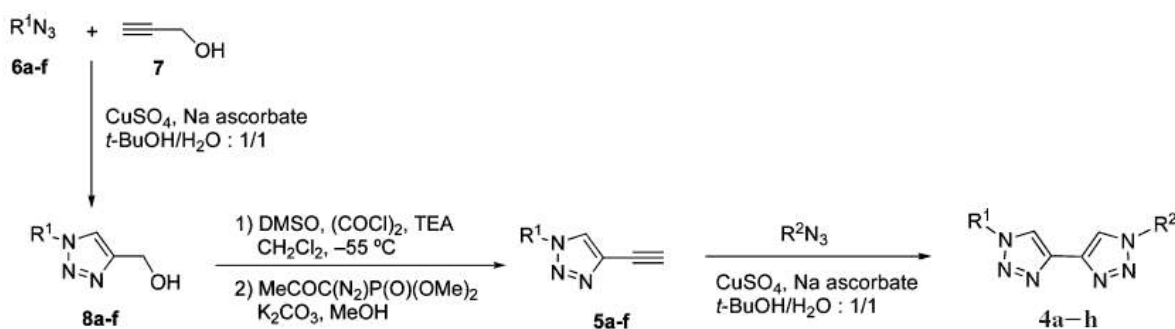


Figure 62: Autre méthode de préparation de bis-triazoles.

VI-2- Synthèse de bis-alcynes

Pour confirmer l'hypothèse précédente, nous avons synthétisé trois bis-alcynes contenant deux types d'alcynes (activé et non-activé), pour étudier par la suite leur sélectivité et leur réactivité. Dans la première étape, nous avons synthétisé la *N*-propargylpropiolamide (**32**)¹⁴⁰ à partir de l'amine propargylique et l'acide propiolique en présence du DCC et dans le CH₂Cl₂, après purification, le produit est obtenu avec un rendement de 45%.

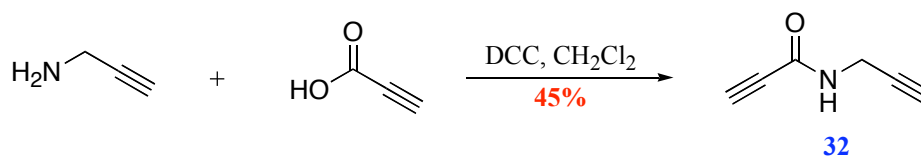


Figure 63: Synthèse de la *N*-propargylpropiolamide

La deuxième étape consiste en la préparation des deux bis-alcynes dérivés de éthynylaniline en position *mé*ta et *para* (**33**, **34**), la réaction se fait dans le CH₂Cl₂ en présence du DCC, qui donne après purification chromatographique les deux bis-alcynes **33** et **34** avec 74 et 81% de rendement. La spectroscopie RMN-¹H confirme les deux structures attendues avec la présence des signaux caractéristiques des alcynes activés (4,13 et 4,20 ppm) et non-activés (4,46 et 4,48 ppm). De plus l'analyse LC-MS montre bien la présence d'un seul signal de masse molaire 170 g/mol qui correspond à l'ion [M+H].⁺

¹⁴⁰Yoshihiko Y., Keisuke K., Tomoaki S., Hisao N., Kenji I., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1287.

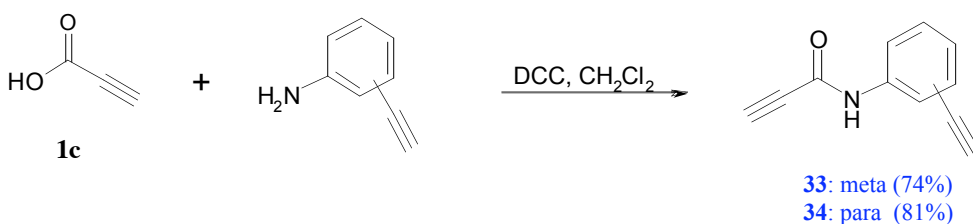
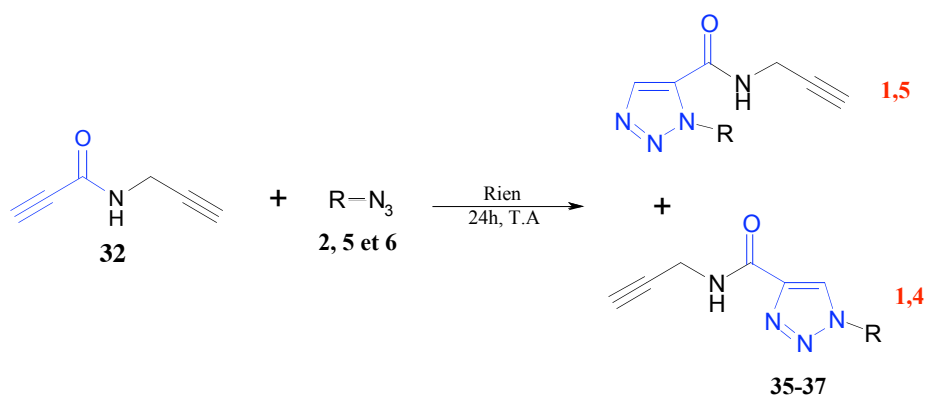


Figure 64: Bis-alcynes dérivés de éthynylaniline.

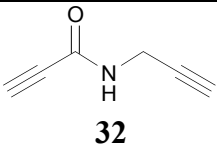
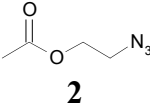
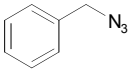
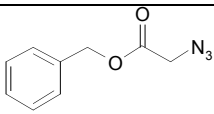
VI-3- Synthèse chimiosélective de bis-triazoles à partir de bis-alcynes

Les réactions entre la *N*-propargylpropiolamide (**32**) et les azotures (**2**, **5** et **6**) dans les conditions sans solvant et sans catalyseur à température ambiante durant 24 heures, montrent que les azotures réagissent sur l'alcyne activé et conduisent à un mélange de 1,2,3-triazoles 1,4 et 1,5-disubstitués (Figure 65).

Figure 65: Synthèse de mono-triazoles à partir de bis-alcyne **32**.

Les rendements obtenus sont de 80 à 86% avec un rapport moyen 82/18 les isomères 1,4 et 1,5. Par la suite, nous avons effectué une trituration dans l'éthanol, qui permet la séparation entre les deux isomères. On a récupéré les isomères 1,4-disubstitués seuls (**35-37**) avec des rendements de 52 à 61%, les structures ont été identifiées par spectroscopie IR, LC-MS, RMN- ^1H et ^{13}C . Les eaux-mères permettent de récupérer les isomères 1,5 avec des rendements de 14 à 23% avec un peu des isomères 1,4 (Tableau 15).

Tableau 15 : Résultats des mon-triazoles dérivés de la *N*-propargylpropiolamide

Bis-alcyne R-N ₃	 32		
	R ^{dt} brut, ratio (1,4/1,5)	R ^{dt} 1,5 ratio (1,4/1,5)	R ^{dt} 1,4
 2	86% (84/16)	17% (26/74)	61% 35
 5	84% (79/21)	23% (24/76)	52% 36
 6	80% (82/18)	14% (18/82)	60% 37

Dans la deuxième étape, nous avons synthétisé une petite banque de bis-triazoles à partir des mono-triazoles (**35-37**) et les cinq azotures (**1, 2, 3, 5** et **6**), en présence A-21•Cu(I) comme catalyseur dans le CH₂Cl₂ à température ambiante pendant 18 heures (Figure 66). À partir de ce mode opératoire, nous avons récupéré les 15 bis-triazoles (**38-52**) par une simple filtration et avec des très bons rendements (Tableau 16).

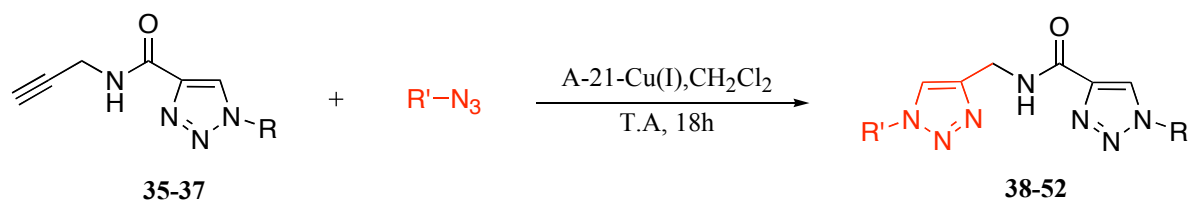
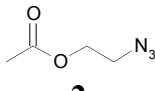
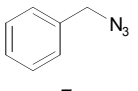
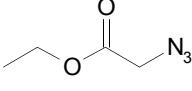
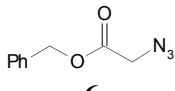
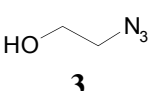
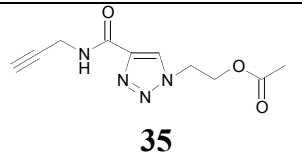
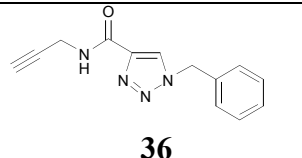
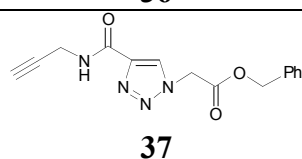
**Figure 66 :** Synthèse de bis-triazoles dérivés de la *N*-propargylpropiolamide.

Tableau 16 : Les rendements des bis-triazoles dérivés de la *N*-propargylpropiolamide.

Alcynes \ R'-N ₃	 2	 5	 1	 6	 3
 35	99% 38	96% 39	95% 40	98% 41	92% 42
 36	96% 43	95% 44	94% 45	92% 46	93% 47
 37	95% 48	93% 49	89% 50	97% 51	94% 52

La structure des produits est confirmée par les spectres RMN-¹H et ¹³C, on a observé sur les spectres du proton la présence de deux signaux caractéristiques des deux noyaux triazoles entre 7,6 et 8,7 ppm, et dans l'intervalle 122-146 ppm sur les spectres RMN-¹³C on trouve les quatre pics caractéristiques des carbones de bis-triazoles. De plus, la LC-MS montre bien la présence d'un seul pic pour chaque bis-triazole avec la masse molaire correspondante.

Par la suite, on a fait le même travail avec les deux bis-alcynes dérivés de l'éthynylaniline (**33-34**). Les réactions entre ces deux bis-alcynes et les azotures sont très lentes dans les conditions sans solvant et à température ambiante, après 8 jours de contact, il y a environ 62% de produit qui est formé, et cela peut être expliqué par la nature des deux bis-alcynes qui sont des solides volumineux donc le contact entre les réactifs est faible. Pour cela, nous avons changé le mode opératoire, nous avons ajouté l'acétone et en chauffant à 65°C, et même avec ces conditions, les azotures ne réagissent que sur l'alcyne activé, ceci montre bien que un alcyne en α d'un carbonyle est beaucoup plus réactif. Les rendements bruts obtenus sont entre 74 à 87% toujours sous forme de 1,4 et 1,5-triazoles avec un rapport qui varie de 77/23 à 85/15. La trituration dans l'éthanol permet de séparer les deux isomères, les rendements obtenus pour l'isomère 1,4 se situent entre 48 et 72% (**53-58**). Pour l'isomère 1,5 il reste encore ici un peu de l'isomère 1,4 et les rendements obtenus varient entre 9 et 15%.

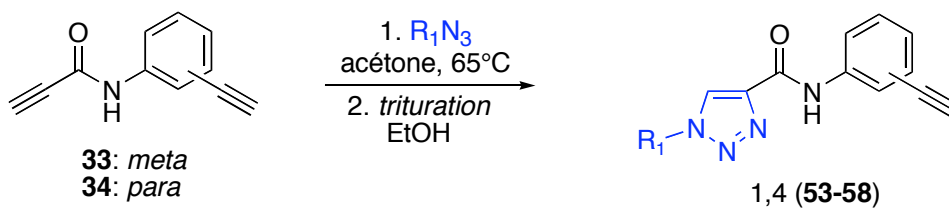


Figure 67: Synthèse de mono-triazoles dérivés de l'éthynylaniline

Tableau 17: Rendements des mono-triazoles dérivés de l'éthynylaniline.

Bis-alcynes R_1-N_3	 33			 34		
	R ^{dt} brut (1,4/1,5)	R ^{dt} 1,5 (1,4/1,5)	R ^{dt} 1,4	R ^{dt} brut (1,4/1,5)	R ^{dt} 1,5 (1,4/1,5)	R ^{dt} 1,4
 2	78% (80/20)	12% (32/68)	61% 53	87% 83/17	10% 24/76	72% 56
 5	85% (78/22)	11% (21/79)	67% 54	61% 77/23	9% 37/63	48% 57
 1	74% (81/19)	15% (29/71)	56% 55	76% 85/15	12% 34/66	58% 58

Enfin, nous nous sommes intéressés à la synthèse des bi-triazoles en utilisant les alcynes **53-58**, les réactions entre ces alcynes et les azotures en présence de 8% notre catalyseur supporté (A-21•CuI) dans le CH_2Cl_2 conduisent aux bis-triazoles (**59** à **76**) correspondants avec de très bons rendements, la moyenne étant de 95%. La structure des composés a été confirmée par les différentes méthodes d'analyse : IR, RMN- 1H , ^{13}C et LC-MS.

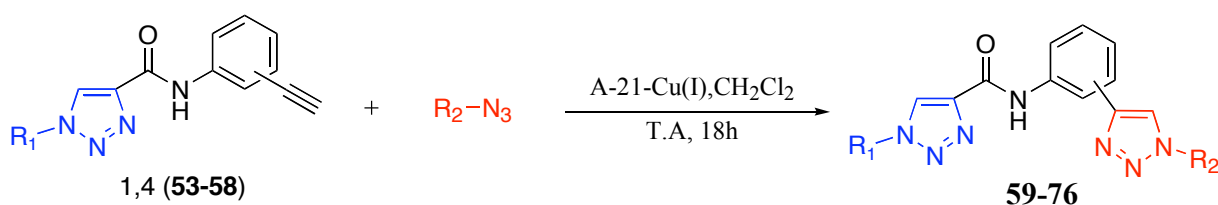
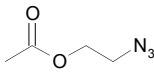
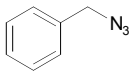
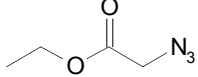
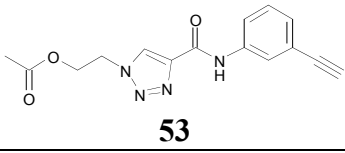
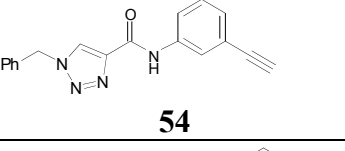
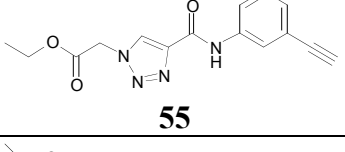
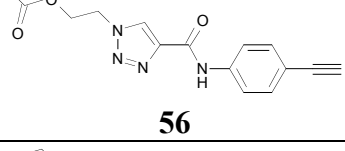
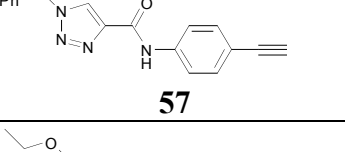
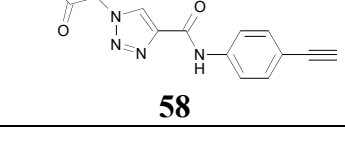
Figure 68: Méthode de synthèse des bis-triazoles **59-76**.

Tableau 18: Résultats de synthèse des bis-triazoles **59-76**.

$R'-N_3$			
Alcynes	2	5	1
	93% 59	97% 60	98% 61
	99% 62	96% 63	92% 64
	91% 65	96% 66	99% 67
	96% 68	95% 69	99% 70
	92% 71	96% 72	97% 73
	94% 74	98% 75	96% 76

VI-4- Résultats et commentaires

Dans un premier temps, nous avons synthétisé les trois bis-alcynes **32**, **33** et **34**. Les réactions entre ces bis-alcynes et les azotures se font sur l'alcyne activé et conduisent aux mono-triazoles 1,4 et 1,5 disubstitués avec des rendements bruts compris entre 61 et 86%. La trituration dans l'éthanol permet de séparer ces deux isomères. Puis nous avons préparé les bis-triazoles à partir des mono-triazoles et les azotures en présence du catalyseur supporté à base de cuivre (I) et dans le CH_2Cl_2 comme solvant. Les rendements obtenus sont très bons. Ces produits ont été caractérisés par les différentes techniques physicochimiques d'analyse IR, LC-MS, RMN- 1H et ^{13}C .

La figure 69 représente les spectres superposés de RMN- 1H du bis-alcyne **33**, le mono-triazole **53** et le bis-triazole **61**. Sur cette figure, nous observons la disparition du signal H-1 qui correspondait à l'alcyne activé et l'apparition des signaux du mono-triazole H-1, H-

3, H-4 et H-5 (couleur rouge). Sur le spectre du bis-triazole, on observe la disparition du signal de l'alcyne non-activé et la présence des nouveaux signaux caractéristiques du deuxième noyau triazolique : H-14, H-15, H-17 et H-18 (couleur bleu).

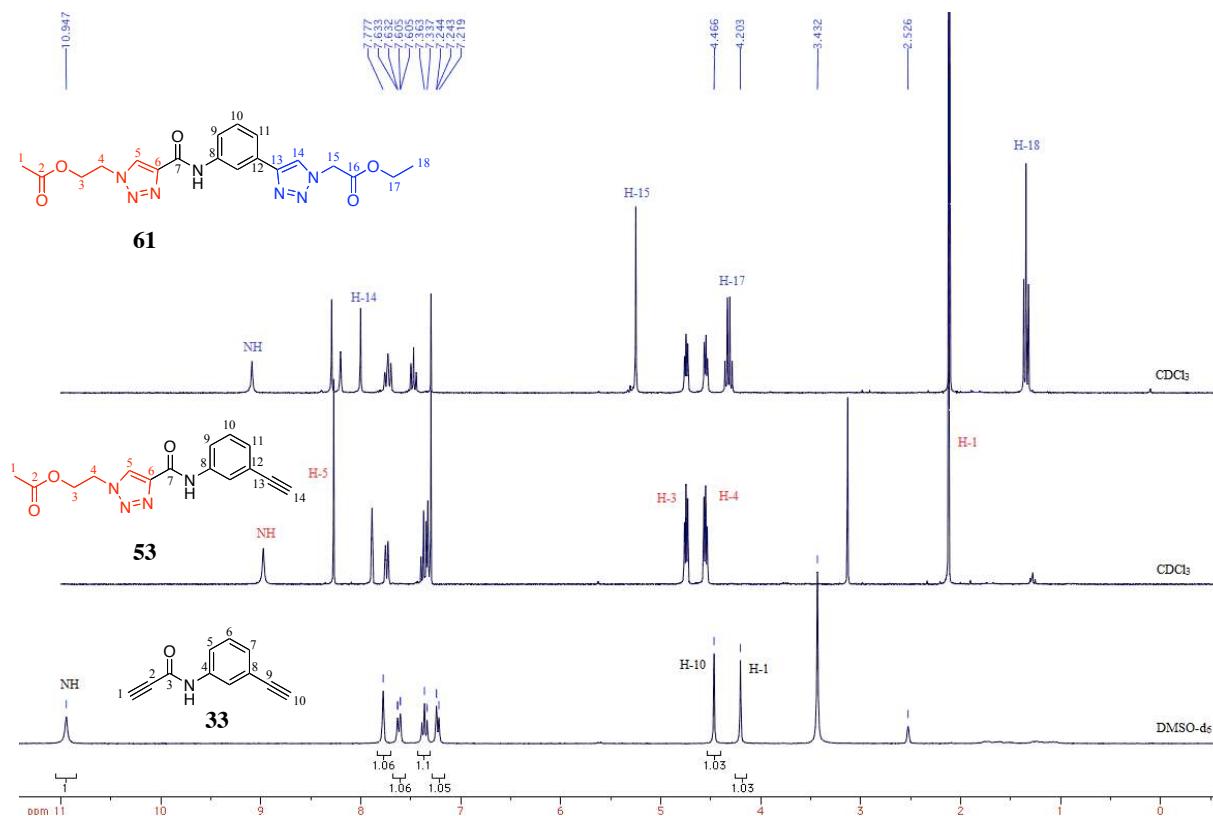


Figure 69 : Spectres RMN- ^1H du composé **33**, **53** et **61**.

Ce même résultat a été confirmé par la superposition des spectres RMN- ^{13}C des produits **33**, **53** et **61** (Figure 70). Sur le spectre du mono-triazole, nous observons bien la disparition des deux carbones de l'alcyne activé et l'apparition d'autres carbones présentant le motif triazole (couleur rouge). Puis nous avons additionné un azoture sur l'alcyne non-activé qui montre bien la fixation du deuxième triazole et la disparition des pics de l'alcyne. Les signaux en bleu sur le spectre présentent les atomes de carbone du nouveau 1,2,3-triazole.

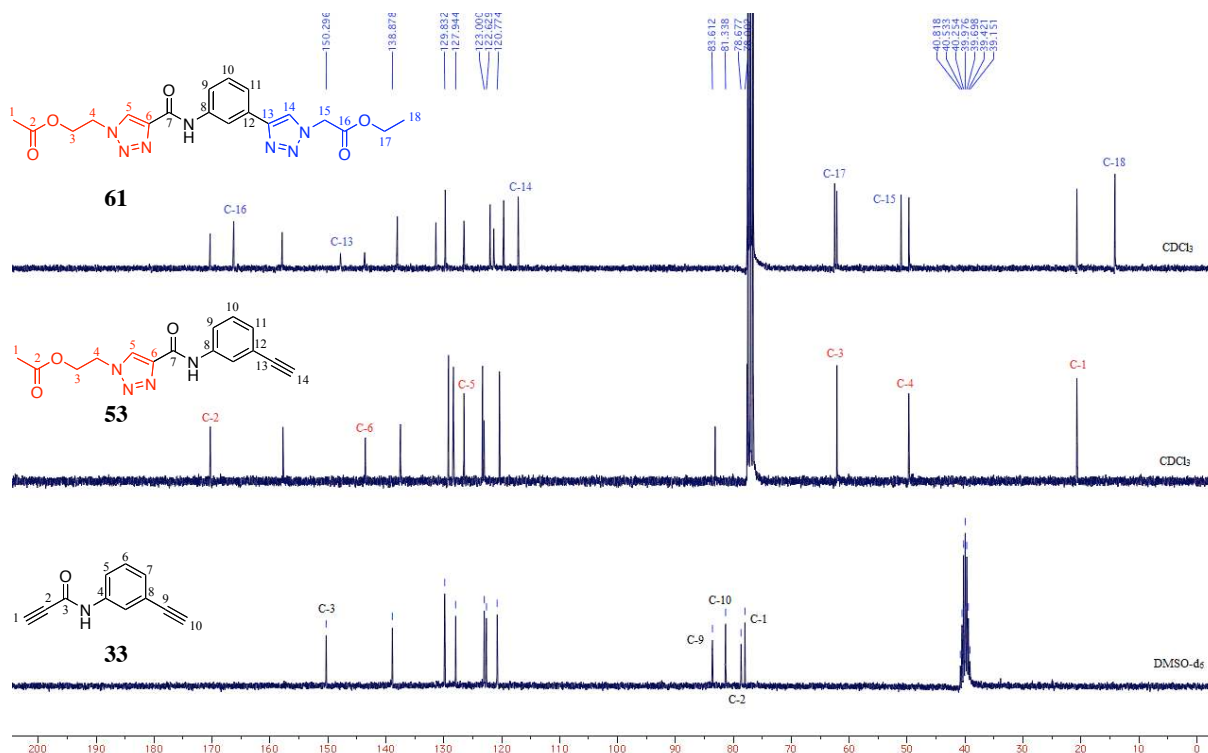


Figure 70 : Spectres RMN- ^{13}C du composé **33**, **53** et **61**.

Nous présentons à la figure 71 un autre exemple de superposition des spectres RMN- ^1H , qui a été effectué sur le bis-alcyne **34**. Dans cet exemple, nous avons additionné le même azoture sur les deux alcyne. D'après le spectre RMN- ^1H de bis-alcyne, on observe bien la présence de tous les protons caractéristiques de la molécule. La réaction entre le composé **34** et le 2-azidoacétate d'éthyle (**1**) conduit au mono-triazole **58**, ce résultat est confirmé par l'apparition de leurs signaux en RMN- ^1H (protons en rouge), le proton H-5 est celui du noyau triazole. Puis l'addition de 2-azidoacétate d'éthyle (**1**) sur le deuxième alcyne conduit au bis-triazole **76** correspondant, son spectre RMN- ^1H montre bien que la structure est formée par la présence de tous les protons de la molécule (protons bleu), surtout les deux protons H-5 et H-12 caractéristiques des deux motifs triazoliques.

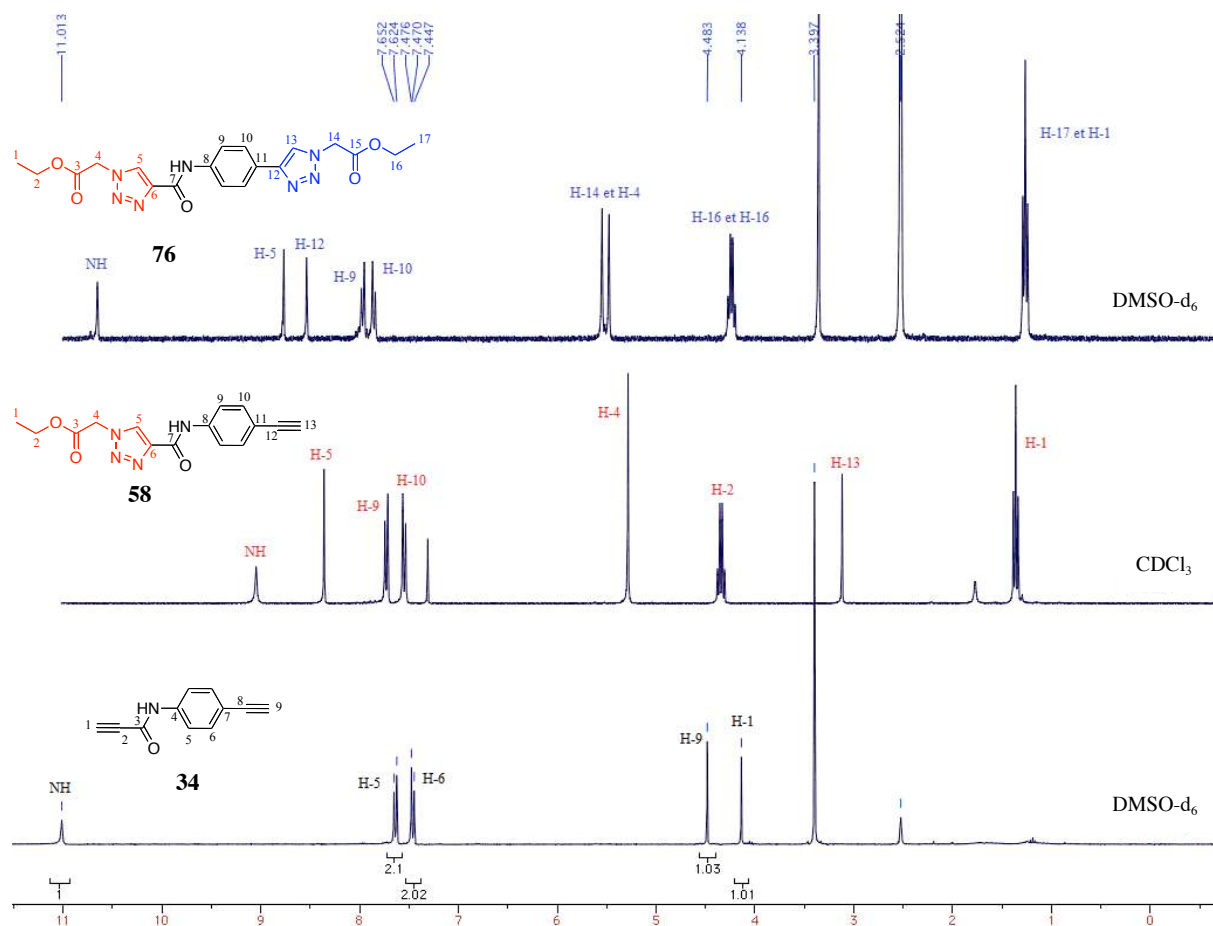
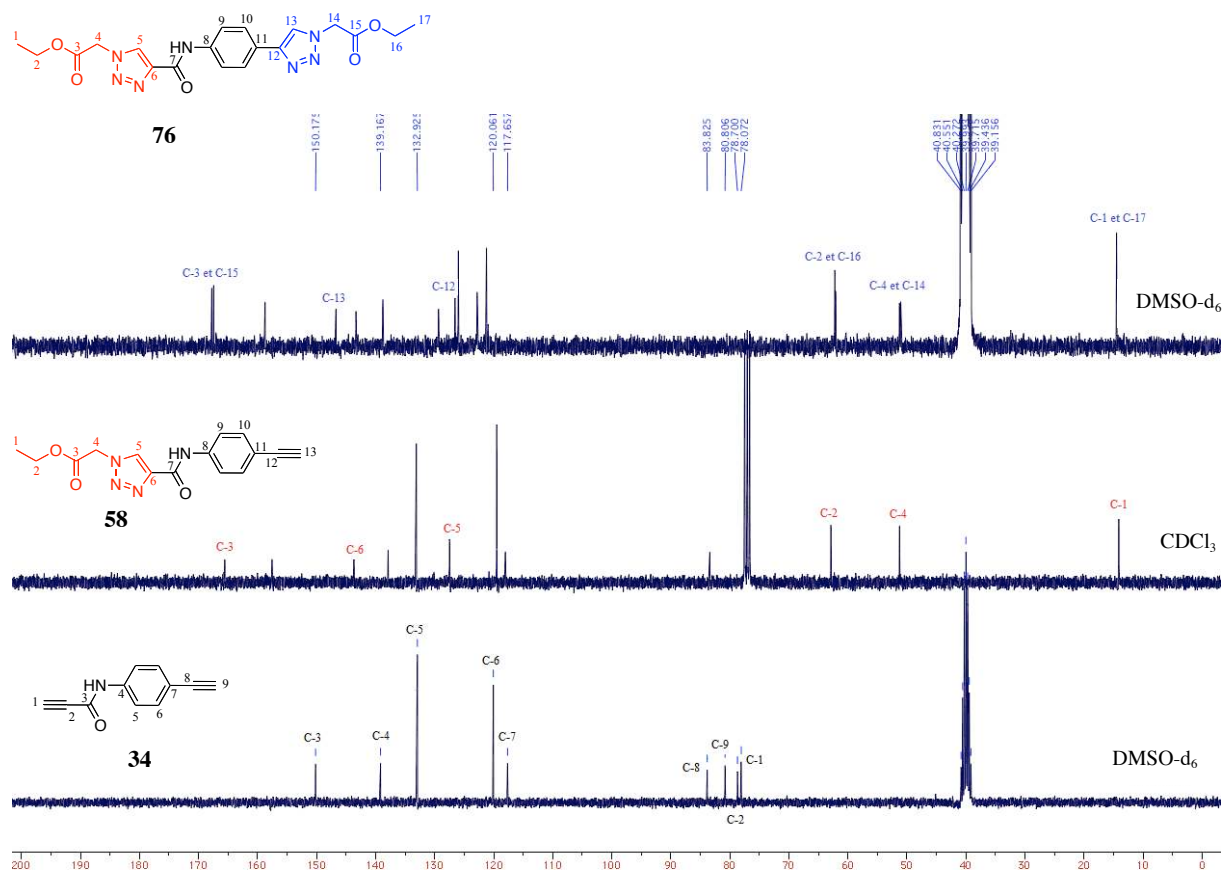


Figure 71 : Spectres RMN- ^1H du composé **34**, **58** et **76**.

La formation du mono-triazole **58** et du bis-triazole **76** a été aussi confirmée par la superposition des spectres RMN- ^{13}C (Figure 72). On observe sur le spectre que la structure du composé **58** existe par l'apparition des carbones C-1, C-2, C-3, C-4 et les deux carbones triazolique C-5 et C-6 (carbones rouge). Puis la réaction de **58** avec le 2-azidoacétate d'éthyle (**1**) a donné le bis-triazole **76**, on remarque que les carbones C-1 et C-17 sont équivalents, ainsi que C-4 + C-14 et C-3 + C-15. Tandis que les carbones C-13 et C-12 sont les carbones caractéristiques du deuxième noyau triazolique.

Figure 72 : Spectres RMN- ^{13}C du composé **34**, **58** et **76**.

D'après les spectres de superposition RMN- ^1H et ^{13}C , nous avons observé la formation de chaque structure à partir de la disparition de certains signaux et l'apparition d'autre, ce qui confirme la formation des bis-triazoles dissymétriques en deux étapes : la première sur l'alcyne activé dans les conditions sans catalyseur et la deuxième étape sur l'alcyne non-activé en utilisant notre catalyseur supporté A-21•Cu(I).

VII- La chimie en flux continu

VII-1 Principe

La chimie en flux continu fait partie des améliorations apportées depuis quelques années au chimiste de synthèse. La façon classique utilisée en synthèse organique a peu évolué au cours du temps et consiste typiquement à mélanger les réactifs dans un ballon, à chauffer ou refroidir pendant un temps donné jusqu'à tous les réactifs de départ soient consommés. Suivent alors divers traitements permettant d'éliminer certains sous-produits et enfin la purification pour obtenir le produit attendu pur. La chimie en flux continu à une vision peu différente : les produits sont mis en permanence dans un circuit où ils vont réagir.

Le flux va alors passer à travers différentes résines (conditionnées dans des colonnes) chargées d'enlever tous les sous-produits de la réaction. Une simple évaporation du solvant permet ensuite de récupérer le produit pur. Cette nouvelle méthode de synthèse peut grandement simplifier la vie du chimiste en lui évitant d'avoir à manipuler de grandes quantités de produits dangereux et en limitant le nombre d'étapes de purification.

Ley *et coll.*¹⁴¹ ont par exemple préparé des alcynes par la méthode en flux continu. Un chlorure d'acyle et un alcyne terminal sous l'action de sels de palladium en présence d'une base sont pompés à travers un circuit où ils résident 30 minutes à 100°C permettant la réaction. Le passage à travers une première résine permet d'absorber l'excès de chlorure d'acide. Le flux passe ensuite à travers une colonne de carbonate de calcium permet de déprotoner le sel d'ammonium et piéger HCl formé lors de la réaction. Le passage à travers une résine acide permet de piéger l'amine libérée précédemment et finalement le passage à travers une colonne d'urée permet de piéger les sels de palladium. Enfin, le solvant est évaporé pour obtenir les produits purs (Figure 73).

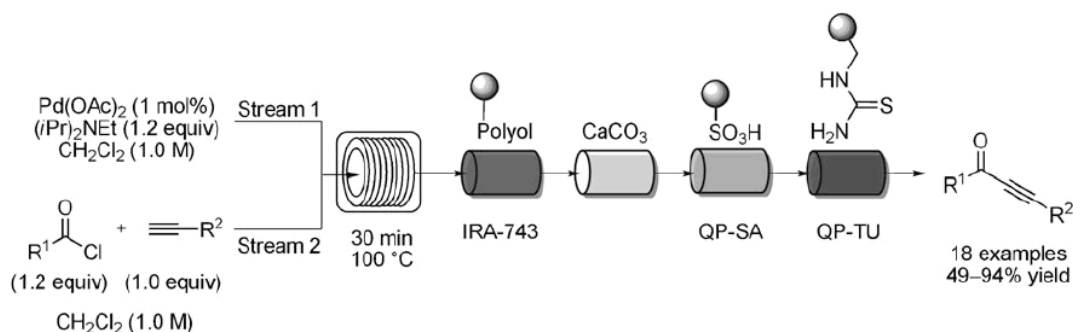


Figure 73: Exemples de synthèse des alcynes par le technique en flux continu.

Les procédés en flux sont peu utilisés et généralement limités au domaine industriel. Ce phénomène peu paraître surprenant dans la mesure où ces procédés sont facilement automatisables, reproductibles et que la fiabilité du procédé est assurée par des paramètres réactionnels constants (température, temps, quantité de réactifs et de solvant). Cette technique a été utilisée dans la synthèse de di- et tri-peptides¹⁴², d'oligonucléotide¹⁴³, de l'oxomaritidine¹⁴⁴, de thiazoles et d'imidazoles¹⁴⁵...

¹⁴¹ Baxendale I. R., Schou S. C., Sedelmeier J., Ley S. V., *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 89.

¹⁴² Baxendale I. R., Ley S. V., Smith C. D., Tranmer G. K., *Chem. Commun.* **2006**, 4835.

¹⁴³ Wiles C., Watts P., *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1655.

¹⁴⁴ Baxendale I. R., Deeley J., Charlotte M. G.-J., Ley S. V., Saaby S., Tranmer G. K., *Chem. Commun.* **2006**, 2566.

¹⁴⁵ Baxendale I. R., Ley S. V., Smith C. D., Tamborini L., Voica A.-F., *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 851.

VII-2- Synthèse de 1,2,3-triazoles en flux continu

Récemment, les chimistes ont commencé à s'intéresser à des procédés en flux continu dans le domaine de la chimie « clic ». Christopher *et coll.*¹⁴¹ ont synthétisé des triazoles en flux continu en deux étapes (Figure 74). La première étape consiste à préparer les alcynes terminaux à partir des aldéhydes et en présence du réactif de Bestmann, les alcynes sont obtenus avec des rendements de 65 à 84%, cette réaction ayant lieu dans un premier réacteur. Dans la deuxième étape, les triazoles sont préparés dans un deuxième réacteur et à partir des alcynes vrais synthétisés précédemment et les azotures, le premier passage à travers la résine A-21•Cu(I) permettant la cyclisation. Un autre passage à travers la résine Quadrapure permet de piéger le cuivre. Il ne reste plus qu'à évaporer le solvant pour obtenir les triazoles purs.

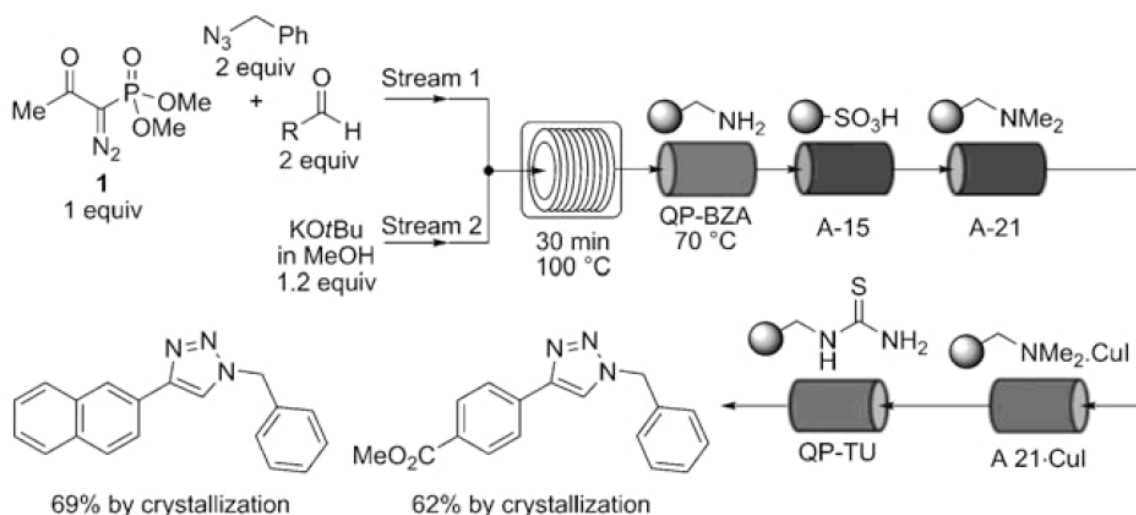


Figure 74: Exemple de formation en deux étapes de 1,2,3-triazoles en flux continu.

L'équipe de Ley¹⁴² a préparé les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués en flux continu par utilisation de trois colonnes. Le premier passage d'un azoture et un alcyne à travers l'A-21•Cu(I) permet de synthétiser le triazole. Le deuxième passage à travers la Quadrapure a pour but de piéger le cuivre et enfin le passage à travers la résine phosphine permet d'enlever l'excès de l'azoture. Après évaporation du solvant, ils ont récupéré les triazoles avec des bons rendements (Figure 75).

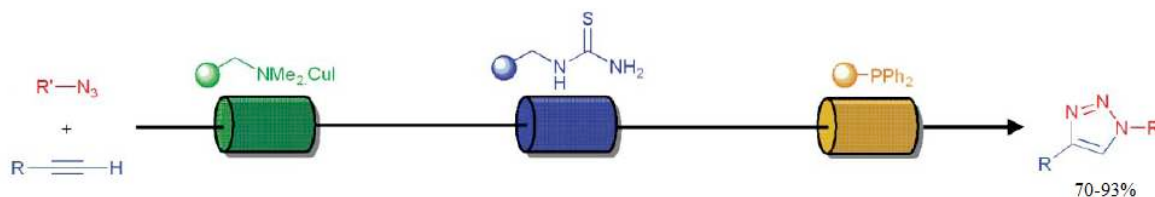


Figure 75: Synthèse de 1,2,3-triazoles par la chimie en flux continu.

VII-3- Travail personnel

Dans notre laboratoire, nous avons utilisé cette nouvelle méthode pour réaliser une banque de triazoles. Dans la figure 76 on représente le montage réactionnel, dans un premier ballon nous avons introduit un alcyne et un azoture dans du CH_2Cl_2 , par la suite nous avons mis la pompe en marche. Cette pompe est commandée par microprocesseur et a comme rôle de transférer les plus petites quantités de liquides, avec précision fiabilité et pratiquement sans pulsation. Dans la colonne Omnifit, nous avons placé notre catalyseur supporté A-21•Cu(I), le passage des réactifs dans la colonne permet la formation de triazoles. Enfin, nous avons évaporé le solvant pour obtenir les produits purs, dans des rendements quantitatifs à un débit de 0,7 à 1 ml/minute, et des temps de résidences des produits entre 5 et 14 minutes.

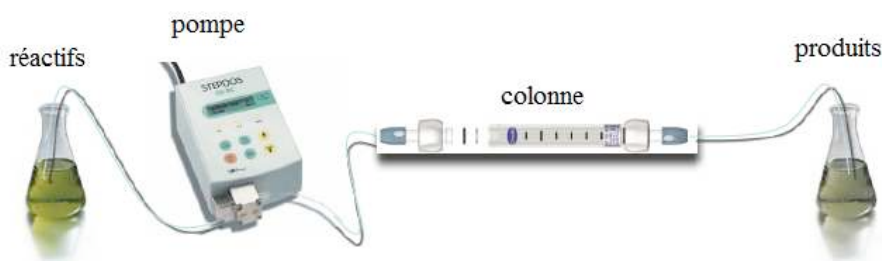
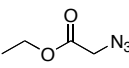
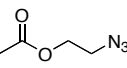
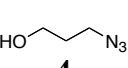
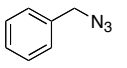
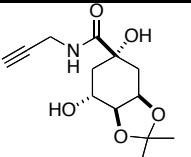
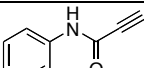
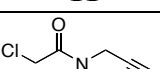
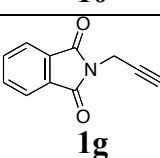
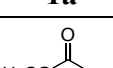


Figure 76: Schéma de montage de la méthode en flux continu.

L'avantage de cette méthode est la diminution des temps réactionnels et une étape finale de purification extrêmement simplifiée, se résumant souvent à une simple évaporation du solvant. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 19. On observe que les réactions entre les azotures et alcynes activés (le propiolate de méthyle et la but-3-yn-2-one) sont plus rapides (5-6 min) et avec des très bons rendements (de 92 à 97%). Alors que les réactions avec les autres alcynes se font dans un intervalle de temps de 9 à 14 minutes, avec généralement des bons rendements (76-96%) sauf pour certains cas de l'ordre de 62 et 65%.

Tableau 19: La cycloaddition dipolaire de Huisgen en flux continu.

Azotures Alcynes	 1	 2	 4	 5
 98	93% 13 min 77	91% 11 min 78	84% 11 min 79	96% 14 min 80
 11	86% 12 min 28	80% 12 min 29	95% 11 min 81	90% 12 min 24
 10	81% 9 min 82	62% 9 min 83	78% 11 min 84	65% 10 min 85
 1g	92% 15 min 86	94% 11 min 87	90% 14 min 88	87% 12 min 89
 1f	90% 12 min 90	93% 10 min 91	76% 10 min 92	85% 11 min 93
 1a	91% 9 min 13	95% 9 min 14	92% 8 min 94	88% 10 min 12
 1b	92% 5 min 16	95% 5 min 17	92% 6 min 95	96% 5 min 18
 1d	97% 6 min 22	93% 5 min 23	96% 6 min 96	93% 6 min 21

1ml/minute

0,7ml/minute

VIII- Conclusion

Au cours du présent chapitre nous avons:

- Synthétisé et étudié la réactivité de nombreux triazoles en présence de différents métaux et en absence du solvant, et nous avons découvert que la synthèse des 1,2,3-triazoles pouvait être réalisée sans cuivre (I) et sans aucun catalyseur. Les résultats obtenus permis de constater que l'activation des alcynes terminaux par la fonction carbonyle augmente le rendement de la réaction, et d'après l'étude de la sélectivité nous avons confirmé que les alcynes activés sont plus réactifs.

- Synthétisé les bis-triazoles dissymétriques sans protection en deux étapes : dans la première étape les azotures réagissent sélectivement sur l'alcyne activé en absence de catalyseur pour former le premier noyau triazolique. La deuxième étape consiste à former le second noyau triazolique sur l'alcyne non activé en présence du catalyseur au cuivre (I), les produits étant obtenus avec de très bons rendements.
- Synthétisé les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué par la méthode en flux continu, cette méthode est efficace et permet de diminuer le temps de la réaction et les produits sont récupérés par évaporation du solvant.

Chapitre III: Synthèse de 1,2,3-triazoles dérivés de l'acide quinique

I- Introduction

L'utilisation des produits extraits du milieu naturel pour le traitement des maladies est une approche existante depuis la naissance de la médecine. Depuis plusieurs années, les industries pharmaceutiques et le monde académique se sont massivement investis dans l'identification de nouvelles structures naturelles pouvant avoir des propriétés biologiques intéressantes. En effet, il a été montré que plus de 49% des nouvelles entités chimiques introduites sur le marché pharmaceutique entre 1981 et 2002, étaient des produits naturels ou leurs dérivés.

Dans ce contexte, l'acide quinique est un composé qui occupe aujourd'hui une place importante dans la recherche de molécules biologiquement actives. Ceci est dû, à l'origine, à leurs propriétés pharmacologiques et à leur présence dans de nombreux produits naturels, tels que les plantes et les fruits¹⁴⁶. L'acide quinique est largement présente dans le monde végétal sous forme libre ou à l'état combiné sous forme d'esters¹⁴⁷, le plus répandu étant l'acide chlorogénique ester formé à partir de l'acide quinique et l'acide caféique (Figure 77). Il peut être obtenu à partir des grains de café, de l'écorce de cinchona, de feuilles de tabac, de la carotte¹⁴⁸, de la liane de Pérou¹⁴⁷ ou d'autres plantes, ou peut être synthétisé par hydrolyse de l'acide chlorogénique¹⁴⁹.

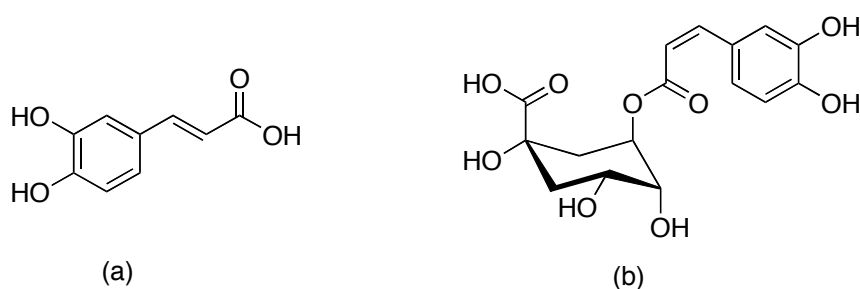


Figure 77 : (a) acide caféique et (b) acide chlorogénique

¹⁴⁶ Menelaou M., Konstantopai A., Mateescu C., Zhao H., Drouza C., Lalioti N., Salifoglou A., *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 8092.

¹⁴⁷ Zeng K., Thompson K. E., Yates C. R., Miller D. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5458.

¹⁴⁸ Farid I., El-Dossoki J., *Chem. Eng. Data.* **2010**, 55, 2155.

¹⁴⁹ Barco A., Benetti S., De Risi C., Marchetti P., Pollini G. P., Zanirato V., *Tetrahedron Asym.* **1997**, 8, 3515.

II- L'acide quinique

II-1- Propriétés

L'acide quinique est un solide cristallin blanc soluble dans l'eau, l'alcool et l'acide acétique glacial mais insoluble dans l'éther¹⁴⁸, de poids moléculaire 192,17 g.mol⁻¹ et de formule brute C₇H₁₂O₆. Il est constitué d'un groupe acide carboxylique et de quatre groupes hydroxyles organisés sur un noyau cyclohexane¹⁵⁰ (Figure 78). Cet acide est un composé disponible rapidement et en grande quantité. Il est commercialisé et peu cher (95 euros-50g, Aldrich 2010).

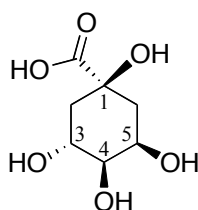


Figure 78: Structure de l'acide quinique

L'acide quinique peut présenter deux conformères chaise différents¹⁵¹ : l'un où la fonction acide carboxylique est axiale (**a**), l'autre où elle est équatoriale (**e**). Les deux conformères chaises sont en équilibre rapide, mais n'ont pas la même énergie (Figure 79). Le conformère axial est celui de plus haute énergie, ce qui signifie que cette forme est moins stable. Ramirez *et coll.*¹⁵² ont démontré que le conformère équatorial est le composé majoritaire avec un rapport 73/27.

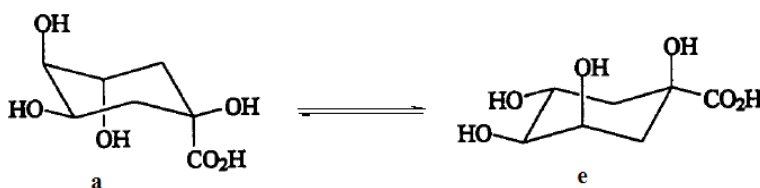


Figure 79: Les deux conformères de l'acide quinique.

Cet acide est un intermédiaire très utile comme matière première pour les synthèses asymétriques de molécules complexes et de réactifs chiraux, en raison de ses quatre centres

¹⁵⁰ Phoon C. W., Abell C., *J. Com. Chem.* **1999**, 1, 485.

¹⁵¹ Corse J., Lundin R. E., Sondheimer E., Waiss A. C., *Phytochem.* **1966**, 5, 767.

¹⁵² Eliel E. L., Ramirez M. B., *Tetrahedron Asymm.* **1997**, 8, 3551.

chiraux et ses cinq groupes fonctionnels¹⁵³, il est possible de créer de nouvelles liaisons sur tous les carbones du cycles¹⁵⁰. Une attention spéciale a été portée vers l'estérification intramoléculaire du groupe carboxyle avec le groupe hydroxyle en position cinq de l'acide quinique, dans le but de les utiliser comme nouveaux composés pour la préparation de nouveaux matériaux biologiquement actifs. D'après la littérature, il y a plusieurs intermédiaires qui ont été synthétisés à partir de l'estérification intramoléculaire de la fonction acide avec l'hydroxyle en position cinq, les plus utilisés : le bicyclic γ -lactone et la quinide acétal (Figure 80).

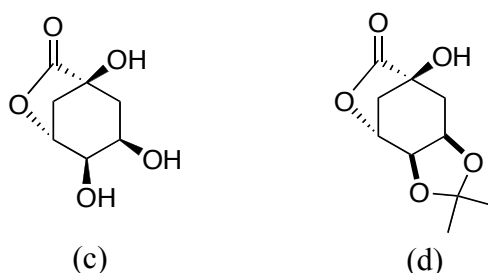


Figure 80 : (c) bicyclic γ -lactone et (d) la quinide isopropylidène

Les deux lactones ont été largement utilisées comme matériaux de départ dans la synthèse organique. En 1997, le groupe Barco¹⁴⁹, ont publié un article qui montre bien l'importance de ces deux lactones dans la synthèse de molécules dérivées de l'acide quinique.

II-2- Applications

Grâce à ses propriétés structurales, l'acide quinique est un réactif très polyvalent, sa structure polyoxygénée a pu être utilisée dans différents domaines d'application, notamment en chimie combinatoire¹⁵⁰, en chimie de coordination^{154,155,156}. Les cinq groupes fonctionnels peuvent assurer la coordination avec les cations métalliques comme Co^{2+} , Zn^{2+} et Cd^{2+} pour produire différents types de sels qui occupent une place prépondérante dans la synthèse des produits naturels et d'autres composés.

¹⁵³ Silvia E. C.-B., Barba-Behrens N., *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 196, 3.

¹⁵⁴ Menelaou M., Konstantopai A., Mateescu C., Zhao H., Drouza C., Lalioti N., Salifoglou A., *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 8092.

¹⁵⁵ Inomata Y., Haneda T., Howell F. S., *J. Inorg. Biochem.* **1999**, 76, 13.

¹⁵⁶ Barba-Behrens N., Carrasco-Fuentes M. E., Castillo-Blum S. E., Mendoza J. L., Salazar F., Tovar A., Lotina-Hennsen B., Contreras R., Flores-Parra A., *Biophys. Chem.* **1993**, 47, 1967.

En chimie organique, l'acide quinique est une matière première très utile dans la synthèse de dérivés du cyclohexane^{157, 158, 159, 160}, de cyclopentanes^{161, 162}, de carba-sucres¹⁶³, de la valienamine et la valioline^{164, 165, 166}, d'hydroquinones¹⁶⁷, acide (-)-3-amino-3-déoxyquinique¹⁶⁸ et du (+)-eutypoxide B¹⁶⁹ (Figure 81).

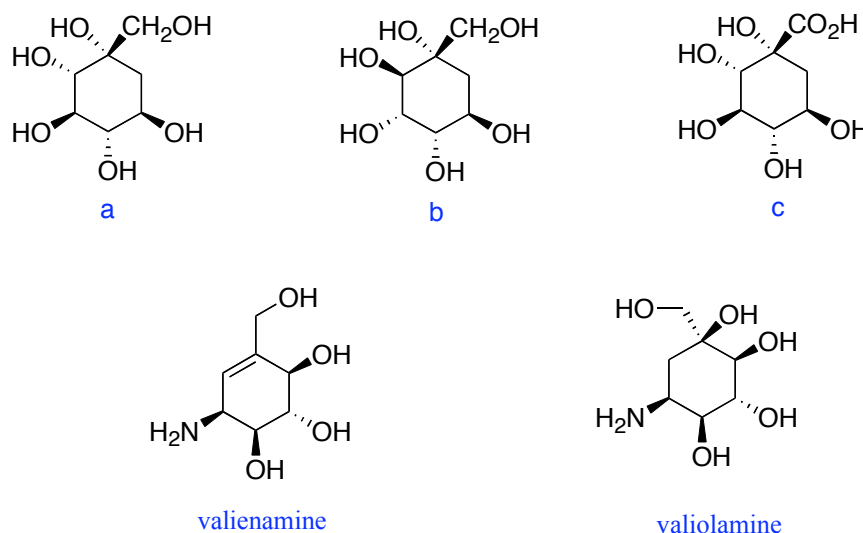


Figure 81: Exemples de cyclohexanes (a, b, c)¹⁵⁷, valienamine et valioline¹⁶⁵ dérivés de l'acide quinique.

L'acide shikimique est biosynthétisé à partir d'acide quinique par déshydratation¹⁷⁰ et joue un rôle majeur comme dans la synthèse des acides aminés aromatiques comme la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane^{171,172,173}. L'acide quinique peut être utilisé dans la synthèse de produits biologiquement actifs¹⁷⁴. De nombreuses activités biologiques ont été

¹⁵⁷ Gonzalez C., Carballido M., Castedo L., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2248.

¹⁵⁸ Shing T. K. M., Tang Y., *Tetrahedron.* **1991**, 47, 4571.

¹⁵⁹ Shing T. K. M., Tang Y., *Tetrahedron.* **1990**, 46, 6575.

¹⁶⁰ Floresparra A., Paredestepox C., Josephnathan P., Contreras R., *Tetrahedron.* **1990**, 46, 4137.

¹⁶¹ Maycock C. D., Barros M. T., Santos A. G., Godinho L. S., *Tetrahedron. Lett.* **1993**, 34, 7985.

¹⁶² Barros M. T., Santos A. G., Godinho L. S., Maycock C. D., *Tetrahedron. Lett.* **1994**, 35, 3999.

¹⁶³ Carballido M., Castedo L., Gonzalez C., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3973.

¹⁶⁴ Shing T. K. M., Wan L. H., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8468.

¹⁶⁵ Shing T. K. M., Li T. Y., Kok S. H.-L., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1941.

¹⁶⁶ Kok S. H.-L., Lee C. C., Shing T. K. M., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7184.

¹⁶⁷ Ningqing R., David R. K., Draths K. M., Frost J. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10927.

¹⁶⁸ Muller M., Muller R., Yu T.-W., Floss H. G., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9753.

¹⁶⁹ Barros M. T., Maycock C. D., Ventura M. R., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3984.

¹⁷⁰ Shinada T., Yoshida Y., Ohfuné Y., *Tetrahedron. Lett.* **1998**, 39, 6027.

¹⁷¹ Gabriel C., Menelaou M., Daskalakis M., Lakatos A., Kiss T., Mateescu C., Raptis R. G., Zoumpoulakis P., Salifoglou A., *Polyhedron.* **2008**, 27, 2911.

¹⁷² Alves C., Barros M. T., Maycock C. D., Ventura M. R., *Tetrahedron.* **1999**, 55, 8443.

¹⁷³ Shinada T., Yoshida Y., Ohfuné Y., *Tetrahedron. Lett.* **1998**, 39, 6027.

¹⁷⁴ Ulibarri G., Nadler W., Skrydstrup T., Audrain H., Chiaroni A., Riche C., Grierson D. S., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2753.

découvertes pour l'acide quinique et ses dérivés : Bewley *et coll.*¹⁷⁵ l'ont utilisé pour la synthèse de macrolides, ce sont des molécules à propriétés antibiotiques possédant une activité inhibitrice vis-à-vis de cellules tumorales. Ces macrolides dérivés de l'acide quinique sont des lactones macrocycliques considérés comme des produits possédant des potentiels thérapeutiques intéressants. La synthèse débute par le traitement de l'acide quinique avec le 2,2-diméthoxypropane et l'APTS pour donner la quinide **a** (Figure 82). Le traitement de cet intermédiaire avec l'allylamine en présence de 2-hydroxypyridine ouvre la lactone pour donner l'amide **b** avec de bons rendements. Pour générer le macrolide à 12 chaînons **d**, l'alcool en position 5 est estérifié chimiosélectivement avec l'acide pent-4-énoïque en présence d'EDC/DMAP, et l'alcool en position 1 silylé avec TESCl pour donner l'éther silylé **c**. La fermeture de cycle avec le catalyseur de Grubbs deuxième génération et les étapes de déprotection donnent le macrolide **d** avec d'excellents rendements.

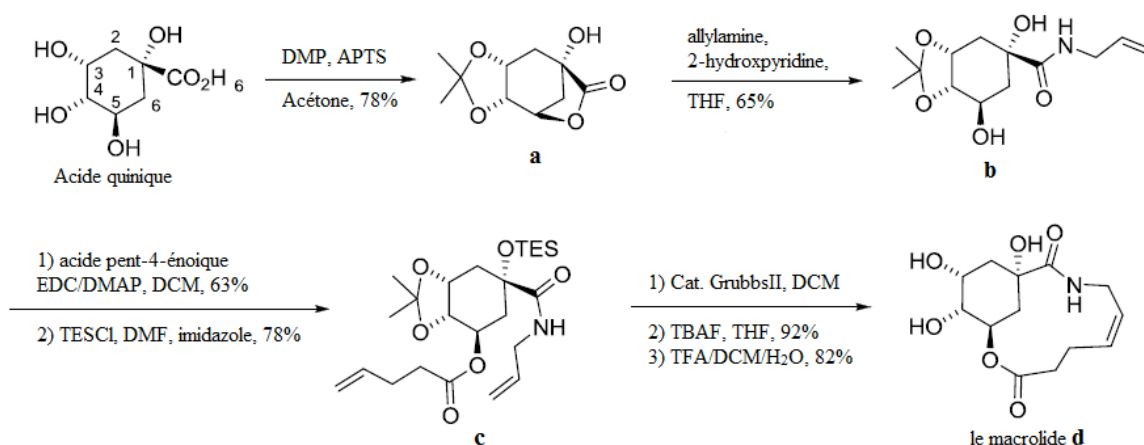


Figure 82: Synthèse du macrolide à partir de l'acide quinique.

Christopher¹⁷⁶ et son équipe ont synthétisé un antibiotique linéaire (la négamycine) à partir de l'acide quinique en plusieurs étapes et avec un rendement de 19% (Figure 83). La (+)-négamycine est un antibiotique présentant une activité inhibitrice contre plusieurs bactéries hautement résistantes, en plus d'une très faible toxicité. L'emploi de la négamycine s'est également avéré prometteur pour le traitement de maladies congénitales telles que la dystrophie musculaire. Cet exemple montre bien que la synthèse des dérivés linéaires de l'acide quinique est possible.

¹⁷⁵ Metaferia B. B., Chen L., Baker H. L., Huang X., Bewley C. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2434.

¹⁷⁶ Maycock C. D., Barros M. T., Santos A. G., Godinho L. S., *Tetrahedron. Lett.* **1992**, 33, 4633.

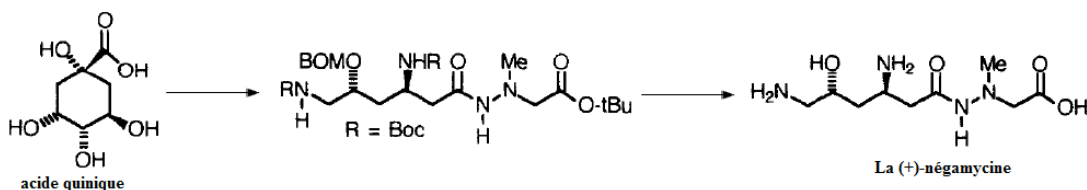


Figure 83: Exemple de molécule linéaire dérivé de l'acide quinique.

Plus récemment, d'autres dérivés ont été préparés possèdent des propriétés anti-inflammatoires¹⁴⁷ et anti-tumorales^{177,178}. L'acide quinique est un composé utilisé pour la synthèse du Tamiflu via l'acide shikimique¹⁷⁹ (Figure 84). L'oseltamivir phosphate (Tamiflu) a été développé un peu avant 1996 par Gilead sciences¹⁸⁰ est un médicament antigrippal utilisé pour le traitement et la prévention des gripes A et B^{181, 182}. L'acide quinique est d'autre part un précurseur pour la synthèse d'inhibiteurs des neuraminidases (enzymes trouvées sur la surface des virus de la grippe) utilisés dans le traitement de l'influenza¹⁸³. Le Tamiflu est le premier médicament antiviral actif par voie orale pour le traitement de grippe de types A et B.

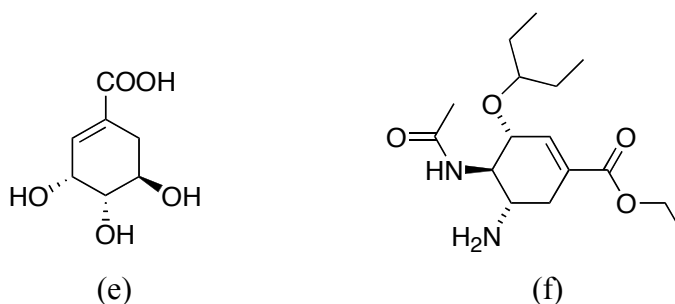


Figure 84: (e) structure de l'acide shikimique et (f) Tamiflu.

Des recherches ont montré que des dérivés de l'acide quinique (les acides dicaffeoylquiniques et l'acide chlorogénique) ont des activités biologique. Les acides dicaffeoylquiniques pourraient être utilisés comme inhibiteurs de l'enzyme intégrase qui intègre une copie ADN du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) dans le génome des

¹⁷⁷ Arthurs C. L., Lingley K. F., Piacenti M., Stratford I. J., Tatic T., Whitehead R. C., Wind N. S., *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 49, 2410.

¹⁷⁸ Usami Y., Takaoka I., Ichikawa H., Horibe Y., Tomiyama S., Ohtsuka M., Imanishi Y., Arimoto M., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6127.

¹⁷⁹ Satoh N., Akiba T., Yokoshima S., Fukuyama T., *Tetrahedron.* **2009**, 65, 3239.

¹⁸⁰ Kim C. U., Lew W., Williams M. A., Liu H., Zhang L., Swaminathan S., Bischofberger N., Chen M. S., Mendel D. B., Tai C. Y., Laver W. G., Stevens R. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 681.

¹⁸¹ Ohira H., Torii N., Aida T. M., Watanabe M., Smith Jr. R. L., *Sep. Purif. Technol.* **2009**, 69, 102.

¹⁸² Morita M., Sone T., Yamatsugu K., Sohtome Y., Matsunaga S., Kanai M., Watanabe Y., Shibasaki M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 600.

¹⁸³ Draths K. M., Knop D. R., Frost J. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1603.

cellules. Cette copie permet au virus de se répliquer. Ces dérivés sont utilisés comme agents antiviraux¹⁸⁴. Alors que l'acide chlorogénique est un composé polyphénolique, formé à partir de l'acide caféique et de l'acide quinique est utilisée comme un antioxydant et antiviral^{185,186}.

III- synthèse des 1,2,3-triazoles-1,4-disubstitués dérivés de l'acide quinique

Notre objectif dans cette partie est la synthèse d'une banque de 1,2,3-triazoles dérivés de l'acide quinique (Figure 85). L'activité biologique de cette bibliothèque de molécules sera ensuite testée. La première étape consiste à préparer la quinide isopropylidène (**97**) à partir de la protection de deux fonctions alcool par un acétal et la lactonisation de l'acide quinique. Cet intermédiaire **97** subira ensuite une amidation soit par l'amine propargylique qui conduit à l'alcyne **98** ou par les amino-azotures correspondants pour former des azotures dérivés de l'acide quinique. À partir de la *N*-propargyl-4,5-*O*-isopropylidène quinide (**98**), un ester sera formé sur la fonction alcool libérée par l'amidation. Cette estérification apporte un groupement R₁ qui permet de diversifier les molécules à tester. La dernière étape consiste à synthétiser une banque de triazoles à partir des alcynes et les azotures correspondants.

¹⁸⁴ Robinson E. W., Reinecke G. M., Abdel-Malek S., Jia Q., Chow A. S., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. **1996**, 93, 6326.

¹⁸⁵ Wang G.-F., Shi L.-P., Ren Y.-D., Liu Q.-F., Liu H.-F., Zhang R.-J., Li Z., Zhu F.-H., He P.-L., Tang W., Tao P.-Z., Li C., Zhao W.-M., Zuo J.-P., *Antivir. Res.* **2009**, 83, 186.

¹⁸⁶ Ma C.-M., Kawahata T., Hattori M., Otake T., Wang L., Daneshmandi M., *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 863.

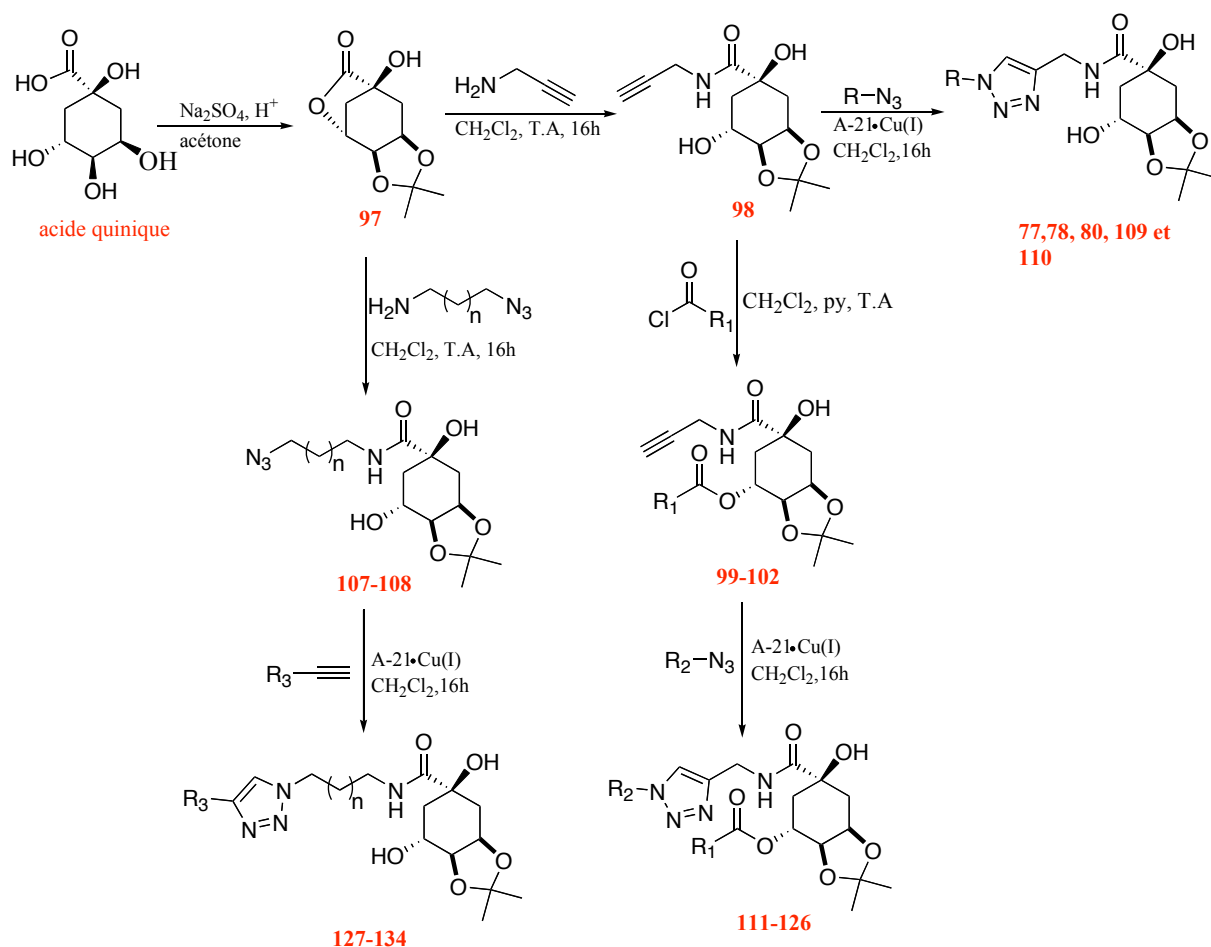


Figure 85: Représentation générale de la préparation de triazoles dérivés de l'acide quinique.

Afin de pouvoir synthétiser les 1,2,3-triazoles, le travail de synthèse comprenait trois parties. Tout d'abord la synthèse des molécules initiales de type alcynes, la seconde étape concerne la préparation des azotures et enfin les réactions entre les alcynes et les azotures de façon à former les 1,2,3-triazoles dérivés de l'acide quinique.

III-1- Préparation de la quinide isopropylidène

Plusieurs travaux de la littérature ont étudié la synthèse de la quinide isopropylidène par différentes méthodes de synthèse. En 2002, l'équipe de Gordon¹⁸⁷ a publié un travail qui propose la synthèse de la quinide isopropylidène à partir de l'acide quinique en présence de l'APTS comme catalyseur, sous agitation magnétique durant 24 heures à température ambiante et dans le 2,2-diméthoxypropane, le rendement obtenu est 84%. Frank *et coll.*¹⁸⁸ ont synthétisé cette lactone en utilisant l'APTS et l'acide quinique dans de l'acétone, et sous reflux

¹⁸⁷ Lange G. L., Humber C. C., Manthorpe J. M., *Tetrahedron. Asymm.* **2002**, 13, 1355.

¹⁸⁸ Frank O., Zehentbauer G., Hofmann T., *Eur. Food. Res. Technol.* **2006**, 222, 492.

pendant 24 heures. Plus récemment l'équipe de Cerchiaro¹⁸⁹ a développé une nouvelle méthode pour synthétiser ce composé : elle est basée sur l'utilisation d'une solution d'acide quinique et de sulfate de sodium (Na_2SO_4) dans de l'acétone avec une quantité catalytique de l'acide sulfurique concentré, le milieu réactionnel est mis à reflux pendant une heure. Au cours de ce travail nous avons utilisé ce dernier mode opératoire. La synthèse de la 4,5-*O*-isopropylidène quinide (**97**) (Figure 86) commence par la lactonisation de l'acide quinique et protège les hydroxyles liés aux carbones 3 et 4 par un acétal. Cette réaction simple à mettre en œuvre avec un bon rendement 62 %. Ceci a été confirmé par l'apparition des deux singuliers à 1,31 ppm et 1,51 ppm dans la RMN-¹H correspondants aux méthyles, ainsi que le pic à 108,6 ppm caractéristique du carbone lié aux deux oxygènes dans la RMN-¹³C confirment que les alcools ont été protégés, et vers 177,6 ppm le signal du C=O lactone.

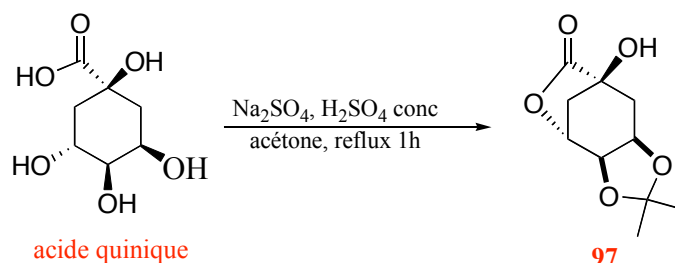


Figure 86: La synthèse de la 4,5-*O*-isopropylidène quinide (**97**)

Par la suite, à partir de l'intermédiaire 4,5-*O*-isopropylidène quinide (**97**) nous nous sommes intéressé à la préparation des alcynes et des azotures contenant le noyau de l'acide quinique, ces deux types de composés sont les réactifs de départ pour synthétiser les quinamides contenant un motif 1,2,3-triazole.

III-2- Préparation des alcynes

III-2-1- Préparation de la *N*-propargyl-4,5-*O*-isopropylidène quinide

Pour préparer *N*-propargyl-4,5-*O*-isopropylidène quinide (**98**) différentes approches ont été abordées. La première a consisté à monter à haute température en utilisant comme solvant le dichlorobenzène. L'hypothèse de la sensibilité à la température a été confirmée car la réaction n'a donné aucun résultat satisfaisant. Nous avons alors opté pour une réaction à température ambiante. Nous avons obtenu des résultats intéressants, avec des produits très

¹⁸⁹ Brito Baptistella L. H., Cerchiaro G., *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 665.

purs, sans sous-produit, mais avec des rendements faibles. En éliminant le solvant, et en faisant la réaction quasiment à sec (un minimum de solvant étant nécessaire pour l'homogénéisation du milieu), on a obtenu la meilleure voie de synthèse avec des bons rendements

L'action directe de l'amine propargylique à température ambiante sur l'intermédiaire **97** permet l'ouverture de la lactone et conduit à la *N*-propargyl-4,5-*O*-isopropylidène quinides **98** avec un rendement de 88% (Figure 87). Le produit a été identifié par LCMS qui montre la présence d'un unique pic en chromatographie liquide pour $R_t = 2,27$ min avec $m/z = 270$ ($[M+H]^+$) correspond au pic moléculaire. De plus, la RMN du proton montre l'apparition d'un singulet à 2,14 ppm correspondant au proton de l'alcyne, un multiplet de 3,86 à 4,12 correspondant au proton NCH_2 et vers 7,41 ppm le signal NH amide. Le spectre RMN- ^{13}C confirme bien ce résultat par la présence des deux pics caractéristiques de l'alcyne à 73,6 et 79,2 tandis que le signal de la fonction C=O amide est à 176 ppm.

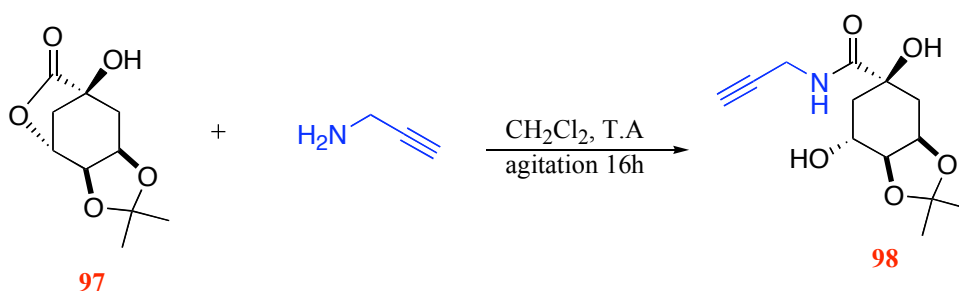


Figure 87: Préparation de la *N*-propargyl-4,5-*O*-isopropylidène quinides (**98**).

III-2-2- Synthèse des alcynes dérivés de la *N*-propargyl-4,5-*O*-isopropylidène quinide

Nous avons préparé des alcynes à partir de la *N*-propargyl-4,5-*O*-isopropylidène quinide et quatre réactifs chlorés différents (un chloroformate et trois chlorures d'acides). Ces réactions ont été réalisées sous atmosphère inerte (N_2), dans le dichlorométhane comme solvant. Les réactions sont exothermiques, les réactifs chlorés sont ajoutés goutte-à-goutte au milieu réactionnels. La pyridine permet de capter le chlorure d'hydrogène issu de réactions, il a aussi un rôle de catalyseur nucléophile (Figure 88).

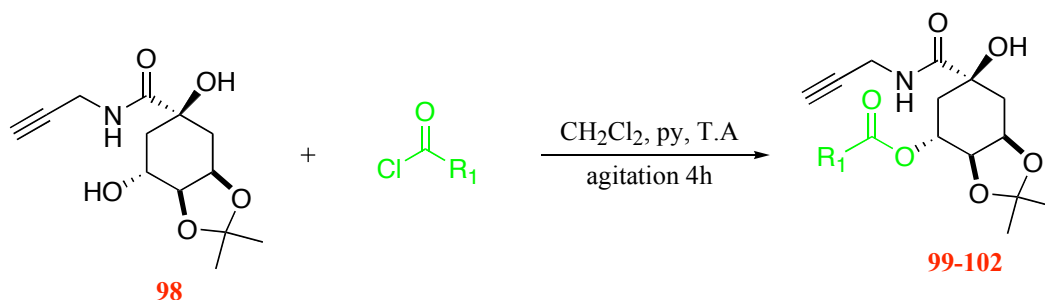
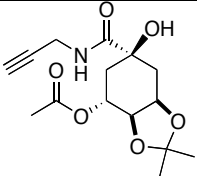
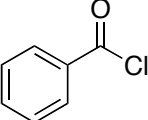
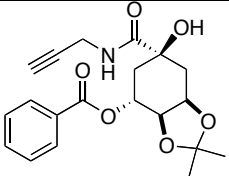
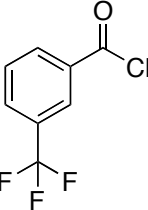
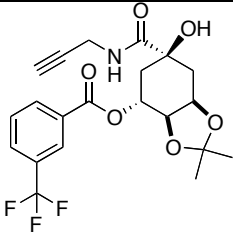
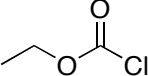
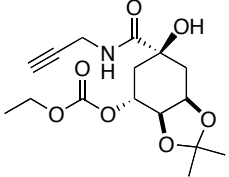


Figure 88: Synthèses des alcynes à partir de la *N*-propargyl-4,5-*O*-isopropylidène quinide

À partir de ce mode opératoire, nous avons préparé quatre alcynes différents partageant les mêmes motifs structuraux (**99**, **100**, **101** et **102**). Les analyses RMN-¹H, ¹³C et LC-MS montrent que les produits sont formés mais ne sont pas purs, pour cela une étape de purification est nécessaire. Après la purification par chromatographie sur gel de silice, la structure de ces composés est confirmée par l'apparition en RMN-¹H des signaux caractéristiques des groupements alcynes et en RMN-¹³C par les pics caractéristiques des esters. En LC-MS, les pics caractéristiques des molécules **99** à **102** sont observés avec un déplacement du temps de rétention par rapport au produit de départ sans aucune trace des produits de départ donc nos produits sont purs, avec des rendements entre 42 et 53% (Tableau 20).

Tableau 20 : Rendements des alcynes quiniques.

Réactifs	Produits	Rendements
	 99	42%
	 100	53%
	 101	48%
	 102	51%

III-3- Synthèse des azotures

III-3-1- Synthèse des aminoazotures

Deux aminoazotures de longueur de chaîne différente ont été synthétisés à partir des dibromés correspondants par diazotation puis monoréduction (Figure 89).^{143, 144} Les deux produits **105** et **106** sont synthétisés à partir du 1,3-dibromopropane et 1,4-dibromobutane. Ces derniers ont été traités par un excès d'azoture de sodium au reflux dans la DMF pendant 20 h et on conduit aux diazotures **103** et **104** avec des rendements de 92 et 95 % (pour n = 1 et 2). La formation de ces deux composés est confirmée par RMN-¹H et ¹³C. Une des fonctions azoture a ensuite été réduite sélectivement par la Triphénylphosphine en milieu acide. La réduction a été réalisée avec des rendements de 61 et 70 % respectivement. La structure des deux aminoazotures est confirmée par RMN-¹H et ¹³C par la différenciation des signaux des protons et des carbones en α de l'azoture et de l'amine.

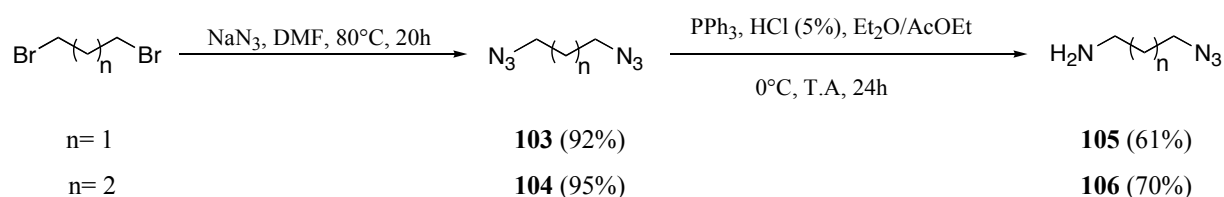


Figure 89: Synthèses des aminoazotures

III-3-2 Synthèse des azotures dérivés du 4,5-O-isopropylidène quinide

Pour réaliser la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués, nous avons préparé deux dérivés de l'acide quinique contenant un azoture (**107** et **108**), ces deux composés sont réalisés en une seule étape et avec des bons rendements 91% et 87% (pour n = 1 et 2) (Figure 90), cette réaction commence par l'addition des aminoazotures **105** et **106** sur le 4,5-O-isopropylidène quinide qui conduit à l'ouverture de la lactone en présence du dichlorométhane et sous agitation magnétique durant 16 heures à température ambiante. Les analyses par RMN-¹H, ¹³C et LC-MS ont permis d'identifier la structure des deux azotures.

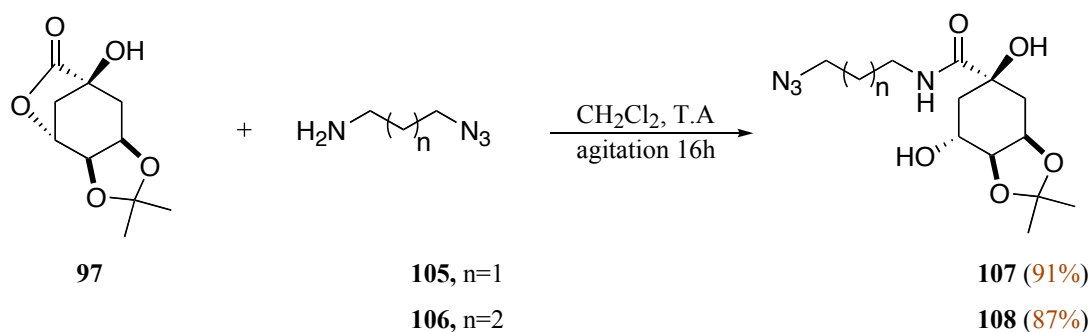


Figure 90: Synthèses des azotures à partir du 4,5-*O*-isopropylidène quinide

III-4- Synthèse de 1,2,3-triazoles

La synthèse de triazoles dérivés de l'acide quinique a été réalisée en utilisant notre catalyseur polymérique supporté (A-21-CuI) et ce en solution (Figure 91).

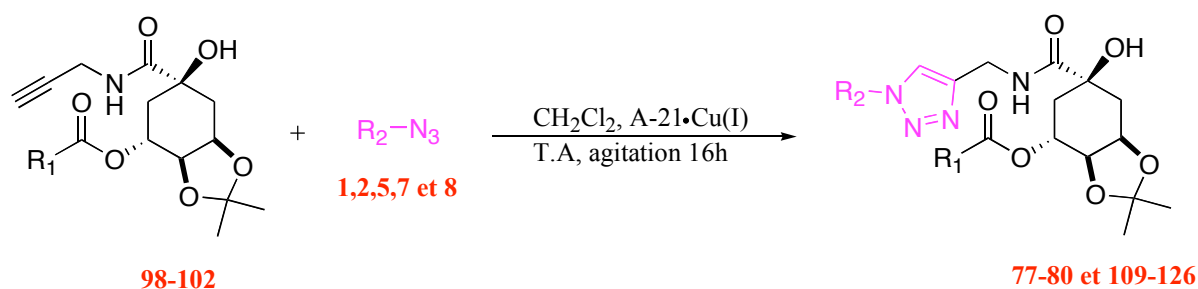
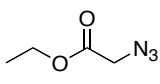
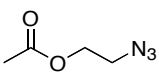
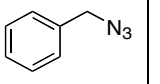
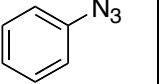
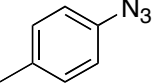
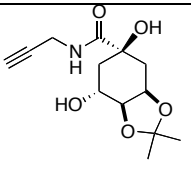
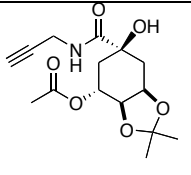
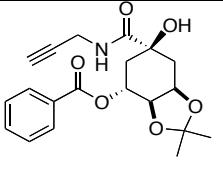
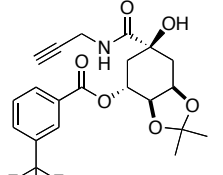
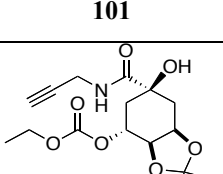


Figure 91: Synthèses de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué à partir de la *N*-propargyl-4,5-*O*-isopropylidène quinide

Dans un premier temps, nous avons synthétisé une banque de triazoles à partir de cinq azotures (1, 2, 5, 7, 8) et cinq alcynes (98, 99, 100, 101 et 102). Cette méthodologie permet d'obtenir de manière efficace et sélective les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitué possédant un motif d'acide quinique. La RMN-¹H confirme les structures attendues par disparitions de pics caractéristiques des alcynes et l'appariation des pics de triazoles entre 7,1 et 7,8 ppm les spectres RMN-¹³C montrent les pics des carbones des triazoles vers 123 et 142 ppm. De plus, la LC-MS confirme aussi la présence du pic moléculaire caractéristique de chaque produit. Les rendements obtenus au cours de ces réactions sont entre 84 et 98 % regroupés dans le tableau 21.

Tableau 21 : Préparation de 1,2,3-triazoles contenant le motif acide quinique.

Azotures Alcynes	 1	 2	 5	 7	 8
	77 84%	78 90%	80 95%	109 92%	110 93%
 98	111 96%	112 93%	113 94%	114 91%	115 93%
 99	116 90%	117 91%	118 86%	-	-
 100	119 92%	120 96%	121 98%	-	-
 101	122 97%	123 91%	124 85%	125 92%	126 88%
 102					

Dans une seconde approche, nous avons couplé les deux azotures dérivés de l'acide quinique **107** et **108** avec les alcynes vrais en présence du catalyseur de cuivre supporté sur résine sous agitation magnétique à température ambiante pendant 16 heures (Figure 92). Les triazoles **127** à **134** ont été obtenus avec des bons rendements. Les spectres RMN-¹H ont montré la présence des signaux caractéristiques du proton de 1,2,3-triazoles et la disparition des signaux des alcynes. De plus, l'analyse LC-MS a prouvé la formation de ces composés par la présence de pics caractéristiques pour chaque molécule avec la masse molaire correspondante.

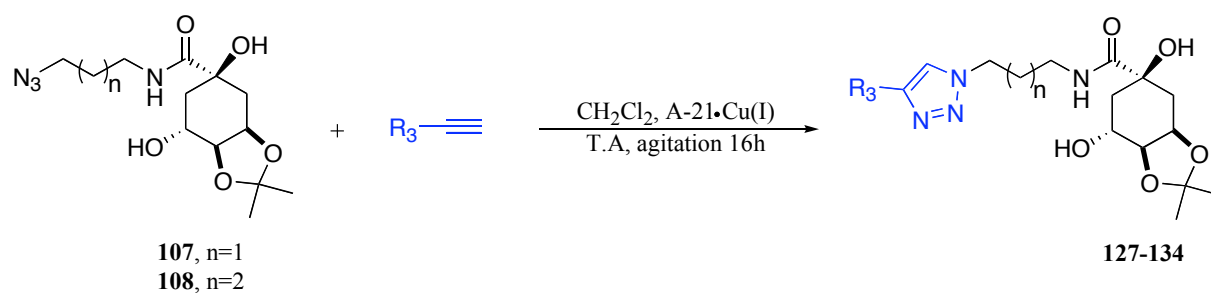
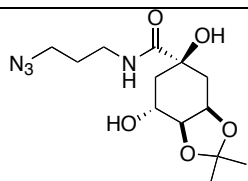
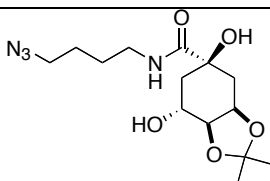
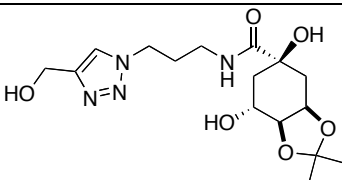
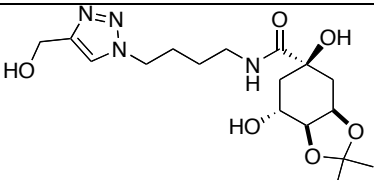
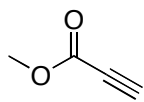
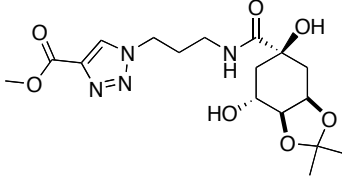
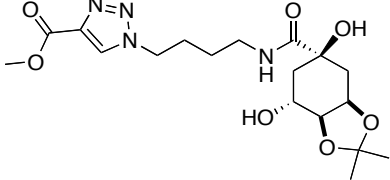
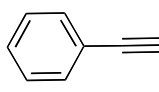
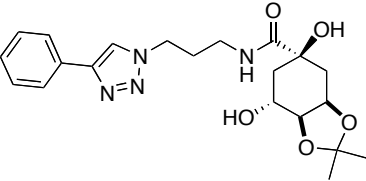
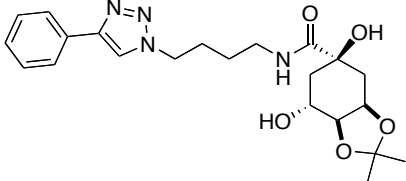
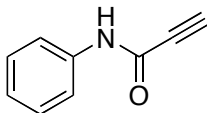
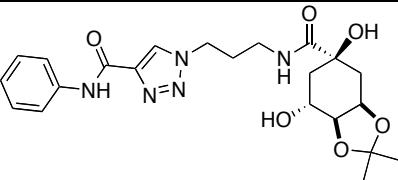
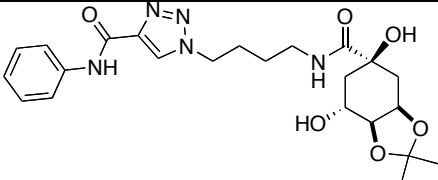


Figure 92: Schéma générale de synthèse de triazole à partir d'un azoture d'acide quinique.

Les résultats de ces réactions sont regroupés dans le tableau 22, qui montre la formation de dérivés de l'acide quinique contenant le motif triazolique (**127-134**) avec des rendements compris entre 80 et 97 %.

Tableau 22: Synthèse de 1,2,3-triazoles à motif acide quinique.

Azotures Alcynes	 107	 108
	 127 (80%)	 128 (83%)
 1b	 129 (92%)	 130 (87%)
 1a	 131 (85%)	 132 (86%)
 11	 133 (97%)	 134 (95%)

IV- Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre la synthèse de 1,2,3-triazoles dérivés de l'acide quinique à partir de la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen et en présence de l'A-21•Cu(I) comme catalyseur. Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la préparation du 4,5-*O*-isopropylidène quinide (**97**), dans la deuxième étape les réactions entre ce composé et les amines conduisent aux amides correspondant par l'ouverture de lactone. Enfin, nous avons

préparé les 1,2,3-triazoles contenant le motif acide quinique, à partir des azotures et des alcynes vrais, les produits sont obtenus avec de très bons rendements par une simple filtration.

Chapitre IV: Préparation de macrocycles à base de 1,2,3-triazoles

I- Introduction

Située aux interfaces de la chimie, de la physique et de la biologique ; la chimie supramoléculaire a connu un essor considérable au cours de ces trois dernières décennies. La cohésion des assemblages supramoléculaires, constitués de différentes entités (molécules, ions, substrats biologiques), est assurée par des liaisons non covalentes (liaisons de coordination, liaisons hydrogène, forces de Van der Waals...) à l'instar de ce que l'on observe dans les milieux biologiques.

Dans les années 1960 ont été découverts des composés cycliques naturels à propriétés antibiotiques, d'abord, puis des molécules cycliques synthétiques capables de complexer sélectivement certains cations métalliques qui s'insèrent spontanément au centre de la molécule. La molécule présente une fonction de reconnaissance vis-à-vis du substrat (le cation dans ce cas). La sélection réalisée par ces molécules-hôtes a immédiatement fasciné les chimistes en raison du mimétisme de ces processus avec ceux rencontrés dans les systèmes biologiques lors du transport des ions sodium et potassium, qui assurent la transmission de l'influx nerveux. Les perspectives ouvertes par la chimie supramoléculaire qui se situe à l'interface de la synthèse organique, de la physico-chimie et de la chimie-biologie, et ont complètement explosé durant les deux dernières décennies.

II- La chimie supramoléculaire

II- 1- Principe :

L'objet de la chimie moléculaire, qui est définie comme étant la chimie de la liaison covalente, est la découverte et la maîtrise des règles qui gouvernent les structures, les propriétés et les différentes transformations des espèces moléculaires. Au-delà de la chimie moléculaire, les chimistes ont pressenti un domaine nouveau lorsqu'ils ont exploré les propriétés des molécules du vivant. Ils se sont aperçus que celles-ci étaient formées d'assemblages de molécules (virus, enzymes, anticorps, etc.).

De nombreux processus biologiques ont eu lieu entre les molécules et non au sein d'une seule molécule, ils se situent au niveau supramoléculaire. Les propriétés remarquables et la diversité des systèmes biologiques nous obligent à nous intéresser à l'origine de leur extraordinaire efficacité. Le domaine de la chimie supramoléculaire a donc été étroitement relié à la biochimie, mais les concepts de cette discipline ouvrent de larges horizons dans

d'autres domaines comme celui de la chimie organique ou de la science des matériaux. Il s'agit d'une nouvelle étape dans la manipulation de la matière et ses propriétés.

La chimie supramoléculaire qui peut être définie comme étant la chimie « au-delà de la molécule » portant sur les entités organisées, d'une complexité supérieure, qui résultent de l'association de deux ou plusieurs espèces chimiques maintenues ensemble par des forces intermoléculaires non-covalentes. Une définition bien adaptée à cette discipline a ainsi été donnée par Jean-Marie Lehn¹⁹⁰: « *La chimie supramoléculaire est alors définie comme la chimie des assemblages de molécules et des liaisons intermoléculaires ou la chimie au-delà de la molécule individuelle* ».

La discipline de la chimie supramoléculaire a été introduite en 1978 par Lehn¹⁹¹ et qui prolonge ce concept aux interactions intermoléculaires non covalentes entre deux ou plusieurs molécules dans le but de créer une association ou une structure organisée. Ainsi, cette chimie est basée sur des interactions entre des molécules où aucune liaison covalente n'est établie entre les espèces qui interagissent (Figure 93).

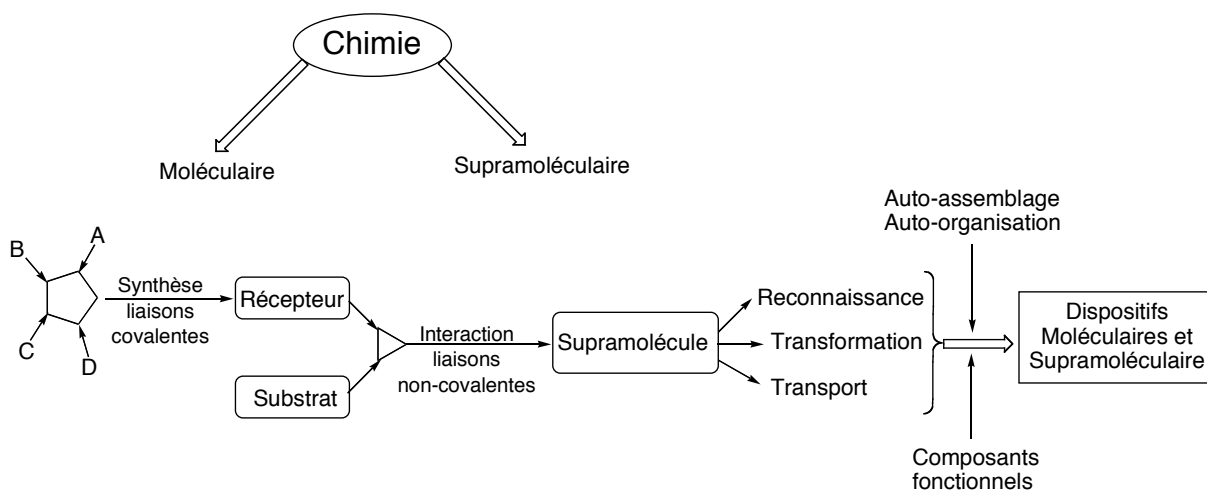


Figure 93 : De la chimie moléculaire à la chimie supramoléculaire : molécules, supramolécules, systèmes moléculaires et supramoléculaires¹⁹¹.

Le but de la chimie supramoléculaire est de comprendre le passage du simple au complexe grâce à l'organisation moléculaire, puis progressivement de contrôler et de mettre

¹⁹⁰ Lehn J. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.

¹⁹¹ Lehn J. M., *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 871.

en œuvre les interactions supramoléculaires afin de générer des structures se formant entre molécules et débouchant sur des propriétés de plus en plus complexes.

Une grande partie des interactions gouvernant cette chimie peut être regroupé en deux grandes familles : les interactions de type hôte-invité (*host-guest*), les interactions récepteur-substrat ou complexe d'inclusion. La cohésion de tels assemblages supramoléculaires, constitués de différentes entités (molécules, ions, substrat), est assurée par des liaisons non covalentes. Les processus d'interaction et de reconnaissance moléculaire sont alors gouvernés par des forces dites faibles. La chimie supramoléculaire s'occupe donc de liaisons molles et représente une « chimie douce », les composants d'une supramolécule ont été appelés récepteur (ρ) et substrat (σ)¹⁹², la fixation sélective d'un substrat spécifique σ à son récepteur ρ donne la supramolécule ($\rho\sigma$) et met en jeu un processus de reconnaissance moléculaire. On trouve aussi au cœur de cette chimie « hôte-invité »¹⁹³, l'hôte une molécule de grande taille (enzymes, composés cycliques...) capable de stabiliser un invité (substrat).

II-2- Complexes supramoléculaires

On appelle « complexe » tout édifice chimique formé par l'association de deux ou plusieurs entités chimiques indépendantes, ions ou molécules.

Un complexe supramoléculaire est une entité contenant deux molécules différentes : une molécule « hôte » cyclique et creuse capable d'accueillir des atomes ou des petites molécules, et une molécule « invitée » dont la petite taille lui permet d'entrer dans la cavité de l'hôte. Les associations entre une molécule hôte et une molécule invitée sont généralement basées sur des interactions non covalentes (interactions électrostatiques, liaison hydrogène, forces de Van Der Waals, etc...), dans le but d'obtenir un complexe d'inclusion caractérisé par sa stabilité et sa sélectivité. Dans ce processus, les interactions non covalentes ont une énergie de liaison plus faible que les liaisons covalentes, pour cette raison la stabilisation du complexe se fait par un grand nombre d'interactions entre les molécules hôtes et les molécules invitées. Ce complexe est défini comme étant unique et décrit par le terme de supermolécule¹⁹⁰. Ce phénomène de complexation est gouverné par un certain nombre de conditions :

¹⁹² Lehn J. M., J. Simon, Wagner J., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1973**, 12, 578.

¹⁹³ Cram D.J., Cram J. M., *Science*. **1974**, 183, 803.

- Un facteur géométrique : l'invité doit posséder des dimensions qui correspondent généralement à celles de la cavité de l'hôte.
- Les complémentarités électroniques entre l'hôte et l'invité et les effets électrostatiques comme la liaison ionique¹⁹⁴, la liaison hydrogène¹⁹⁵, les interactions dipôle-dipôle et les effets hydrophobes¹⁹⁶.

Le domaine de la chimie supramoléculaire a démarré avec la fixation de cations alcalins par des ligands macrocycliques et macrobicycliques aussi bien naturels que synthétiques.

Le terme macrocycle ou ligand macrocyclique désigne généralement une structure organique macrocyclique d'origine naturelle ou synthétique dans laquelle les hétéroatomes du cycle (trois au moins) représentent environ un tiers du nombre total d'atomes contenus dans le cycle (neuf au minimum).

III- Les macrocycles

III-1- Les macrocycles naturels

La structure macrocyclique est largement répandue dans la nature et l'on peut en conclure que cet enchaînement cyclique présente certaines caractéristiques intéressantes. Certains récepteurs macrocycliques naturels jouent un rôle dans divers processus biologiques. Il existe notamment des antibiotiques naturels qui possèdent des fonctions oxygénées leur permettant de former des complexes avec les cations alcalins (Na^+ , K^+). Ces complexes possèdent une structure intérieure hydrophile de transporter les cations alcalins à travers les membranes biologiques hydrophobes, comme les membranes cellulaires. Ces antibiotiques naturels sont appelés les ionophores (Figure 94). Ces macrocycles existent sous forme naturelle et sont impliqués dans de très nombreux processus biologiques¹⁹⁷. La découverte de la valinomycine¹⁹⁸, ionophore naturel macrocyclique, a montré qu'une cavité préorganisée pouvait jouer le rôle de récepteur des interactions non covalentes.

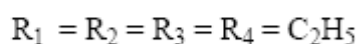
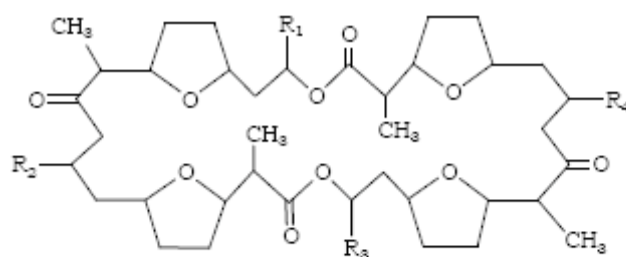
¹⁹⁴ Garric M., Chimie Générale, Dunod Université, Bordas Paris. **1976**, 45.

¹⁹⁵ Cram D. J., Blanda M. T., Paek K., Knobler C. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7765.

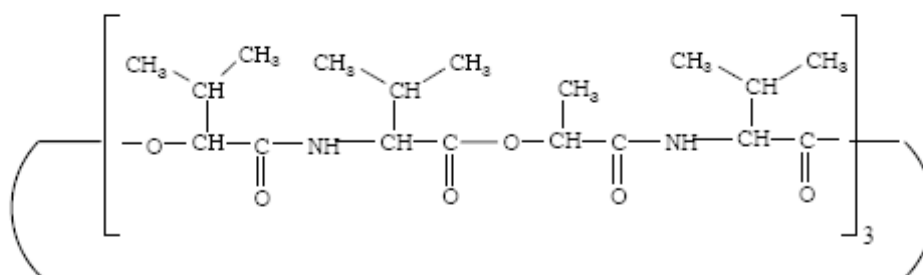
¹⁹⁶ Gábor N.-S., *J. Mol. Recognit.* **1993**, 6, 205.

¹⁹⁷ Ringsdorf H., Schlarb B., Venzmer J., *J. Angew. Chem.* **1988**, 100, 117.

¹⁹⁸ Brockmann H., Geeren H., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 603, 217.



(a)



(b)

Figure 94 : Exemple de deux antibiotiques naturels : a) la monactine et b) la valinomycine

Il est possible de synthétiser des ionophores ayant des propriétés de coordination sélectives en fixant la dimension, la nature chimique et géométrique du macrocycle. De même, l'extérieur de l'ionophore, essentiellement hydrophobe, peut être modifié de façon à faciliter la dissolution de sel dans les solvants organiques^{193,199,200}.

III-2- Les macrocycles synthétiques

La synthèse des macrocycles, qu'ils soient naturels ou synthétiques, est l'objet d'un grand intérêt en raison de leurs propriétés biologiques et des problèmes méthodologiques qu'ils soulèvent. Du fait de la complexité de beaucoup de macrocycles naturels, ces molécules ont la réputation d'être difficile à préparer. Cependant, des macrocycles synthétiques sensiblement moins complexes peuvent être aisément préparés en utilisant des synthons facilement accessibles et des méthodes de synthèses fiables.

¹⁹⁹ Dietrich B., Lenhn J. M., Sauvage J. P., *Tetrahedron. Lett.* **1969**, 34, 2889.

²⁰⁰ Lehn J. M., *Struc. Bonding.* **1973**, 16, 60.

La chimie des composés macrocycliques synthétiques a débuté avec la découverte des polymères macrocycliques de synthèses. Ils sont capables de mimer les propriétés ionophoriques et sélectives des antibiotiques. Cette avancée marque le début de la chimie supramoléculaire des récepteurs synthétiques développés par les travaux de J. M. Lehn¹⁹⁰ sur les cryptands et de D. J. Cram²⁰¹ sur les sphérands. L'étude des propriétés de ces récepteurs a donné un grand essor au domaine de la reconnaissance moléculaire à partir de la compréhension des phénomènes dans les interactions ions-ligands macrocycliques. Il existe plusieurs types de molécules réceptrices synthétiques peuvent être des hôtes ou des récepteurs, comme les cryptands, les sphérands, les cavitands, les calixarènes, les caténanes, les podants, les éthers couronnes, etc.

III-2-1- Les cryptands :

Les cryptands sont des ligands macrobicycliques synthétiques formés de trois chaînes, reliées entre elles par deux atomes d'azote à leurs extrémités. Cette structure possédant une cavité sphéroïdale tridimensionnelle adaptée à la fixation des cations. Les atomes en tête de pont doivent être au minimum trivalents.

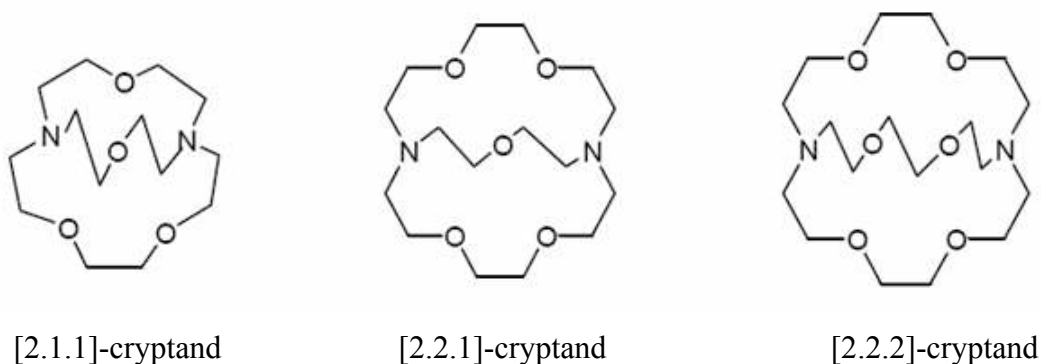


Figure 95: Exemples de cryptands.

Les cryptands sont de très bons complexants des métaux alcalins. La stabilité et la sélectivité de complexes dépendent de la taille du cryptand et du cation (le cation le mieux fixé étant celui qui s'adapte le mieux à la cavité). Par exemple, le cryptand [2.1.1] est connu pour complexer l'ion lithium et le [2.2.1] l'ion sodium. Par contre, le cryptand [2.2.2] joue un rôle important dans l'extraction et la purification des métaux, qui est un des problèmes rencontrés dans le domaine de l'environnement par exemple l'extraction du césium dans les

²⁰¹ Cram D. J., Kanaeda T., Helgeson R. C., Lehn J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6752.

déchets nucléaires²⁰². D'autres cryptands macrobicycliques et leur cryptates ont été obtenus en remplaçant l'oxygène par le soufre ou l'azote. Les cryptands manifestent dans ces cas une préférence pour les métaux de transition ainsi qu'une grande sélectivité pour complexer les métaux lourds comme le cadmium, le plomb ou le mercure²⁰³.

III-2-2- Les cavitands :

Le nom de cavitand a été donné par Cram²⁰⁴ à des composés organiques synthétiques qui contiennent des cavités imposées, assez larges pour emprisonner des petites molécules ou des ions. Dans ces composés, la cavité préexiste à la complexation d'un substrat, ce qui n'est pas le cas dans d'autres macrocycles dont la cavité ne se forme vraiment que lors de la complexation du substrat par le biais d'une réorganisation conformationnelle.

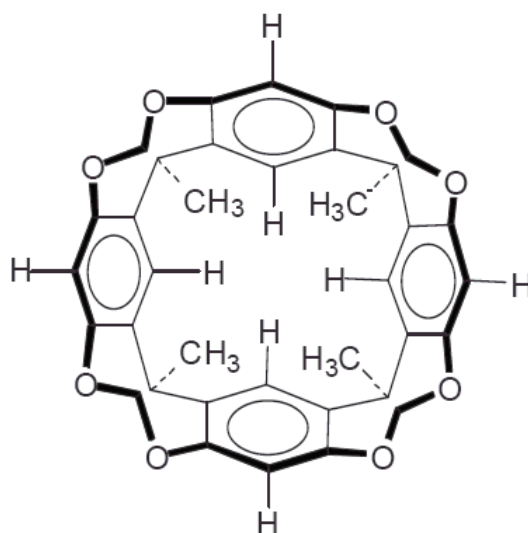


Figure 96 : Exemple de cavitand

Ce sont des macrocycles polyaromatiques rigides possédant une cavité sphérique imposée qui contient les six oxygènes dans une conformation octaédrique²⁰⁵ (Figure 96). Ils constituent une sous-famille des cavitands. Les sphérands sont des ligands macrocycliques qui possèdent la particularité de présenter la même organisation conformationnelle que celle de leurs complexes²⁰⁶.

²⁰² Lehn J. M., *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 49.

²⁰³ Gisselbrecht J. P., Gross M., *Adv. Chem. Ser.* **1982**, 201, 109.

²⁰⁴ Moran J. R., Karbach S., Cram D. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5826.

²⁰⁵ Jasat A., Sherman J. C., *Chem. Rev.* **1999**, 99, 931.

²⁰⁶ Cram D. J., Dicker I. B., Lauer M., Knobler C. B., Trueblood K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7150.

Le sphérand²⁰⁷ ci-après est le meilleur complexant connu pour les ions Li^+ et Na^+ (Figure 97).

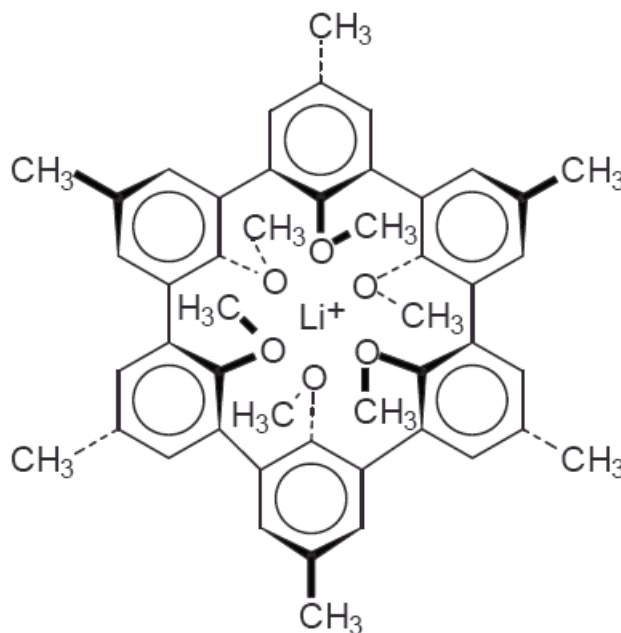


Figure 97 : Complexe sphérand avec Li^+

Le sphérand de la figure 97 est l'un des plus simples : trois méthyles des groupements méthoxyles pointent vers le bas et les trois autres vers le haut par rapport au plan moyen du macrocycle assurant ainsi un isolement optimum de la cavité.

La chimie des sphérands a été diversifiée : on trouve ainsi dans la littérature des macrocycles dérivés des sphérands dits héli-sphérands par l'introduction d'une partie non aromatique tel un polyéther (Figure 98).

²⁰⁷ Cram D. J., Kaneda T., Helgeson R. C., Brown S. B., Knobler C. B., Maverick E., Trueblood K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3645.

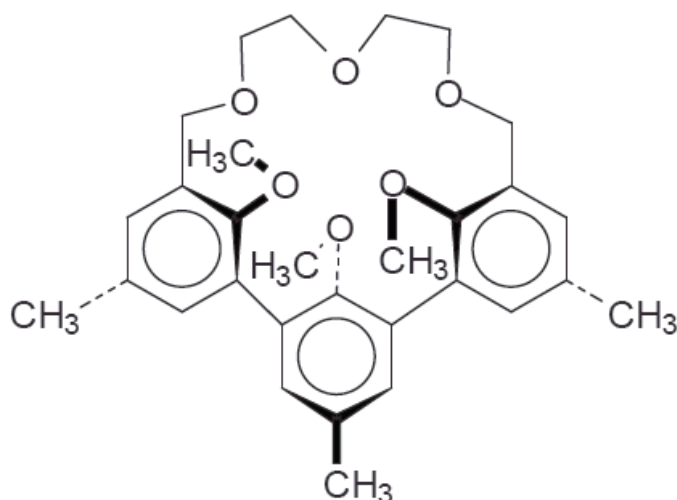


Figure 98 : Exemple d'hémi-sphérand.

III-2-3- Les éthers couronnes :

Les éthers couronnes sont des polyéthers macrocycliques synthétiques, possédant des motifs 1,2-dioxyéthane qui ont été isolés pour la première fois en 1937 par Luttringhaus, Ziegler et Wohlgemuth²⁰⁸. Ces macrocycles sont caractérisés par la présence d'une cavité centrale hydrophile entourée d'une enveloppe de groupements alkyles hydrophobes. Ils sont désignés par le nombre d'atomes que comporte leur structure cyclique, ainsi que le nombre d'atomes d'oxygène qu'ils contiennent. L'intérêt pour ce type de structure n'a été relancé qu'en 1967 lorsque Pedersen mit en évidence les propriétés complexantes de certains polyéthers cycliques et leur aptitude à fixer sélectivement les cations alcalins et alcalino-terreux.

La forme de couronnes de ces composés construits sur la base d'unités 1,2-éthanediol est à l'origine de leur appellation. Selon les règles de nomenclature énoncées par Pedersen, le nom contient l'information sur la nature des substituants, le nombre total d'atomes composant le macrocycle, le terme « couronne » et une référence au nombre d'oxygènes incorporés dans ce même macrocycle. Ainsi, le composé illustré à la figure est le dibenzo-18-couronne-6, la première couronne décrite par Pedersen.

²⁰⁸ Ziegler K., Luttringhaus A., Wohlgemuth K., *Ann. Chem.* **1937**, 528, 162.

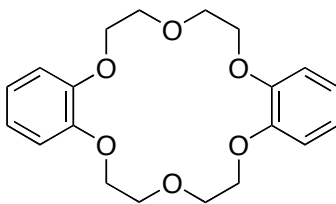


Figure 99 : Structure de dibenzo-18-couronne-6.

Depuis les premières synthèses reportées par Pedersen, il y a près d'un quart de siècle, les éthers couronne ont bénéficié d'une attention particulière du fait de leur capacité à former des complexes avec de nombreux substrats, chargés ou non. L'arrangement spatial singulier des atomes donneurs crée un environnement à forte densité électronique au centre du macrocycle, ce qui lui confère un caractère nucléophile. La symétrie moléculaire conjuguée à l'alternance d'atomes d'oxygène hydrophiles et de fragments hydrocarbures lipophiles sur le cycle donne aux éthers couronne une solubilité quasi universelle (Figure 100). Ceci permet donc, entre autres, leur utilisation comme catalyseurs de transfert de phase.

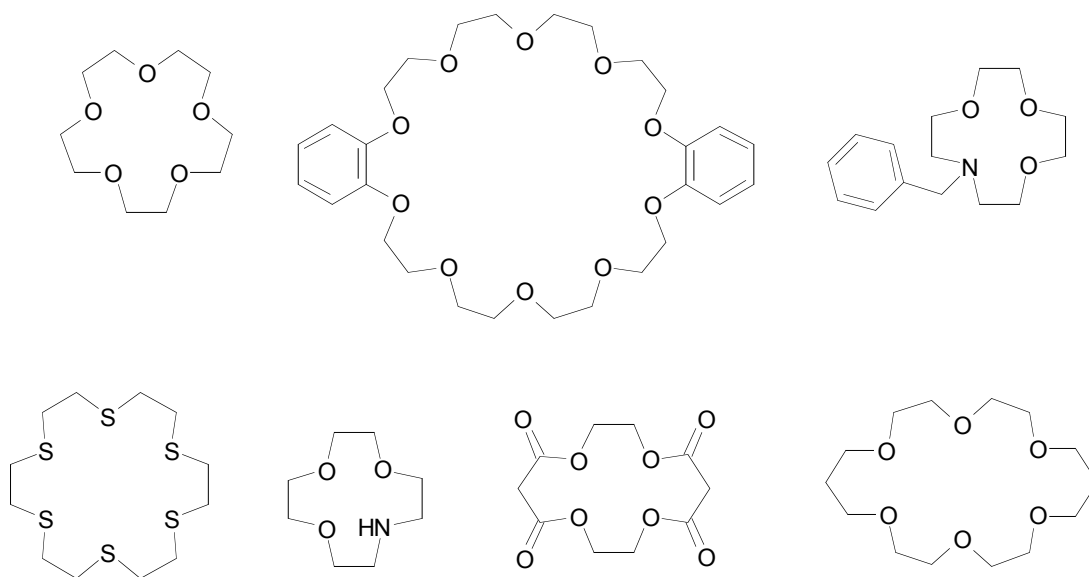


Figure 100 : Exemples d'éthers couronnes.

Avec la redécouverte des éthers-couronnes en 1967, la possibilité de complexer les cations métalliques à l'aide de polyéthers cycliques a été mise en évidence. En effet, les cations métalliques sont, en quelque sorte, « piégés » dans l'espace central libre formé par la chaîne fermée des atomes d'oxygène. Ils y sont maintenus par le jeu des interactions

nucléophiles avec les doublets non partagés de ces derniers. L'exemple le plus connu est la 18-couronne-6, qui présente une sélectivité maximale pour le potassium (Figure 101).

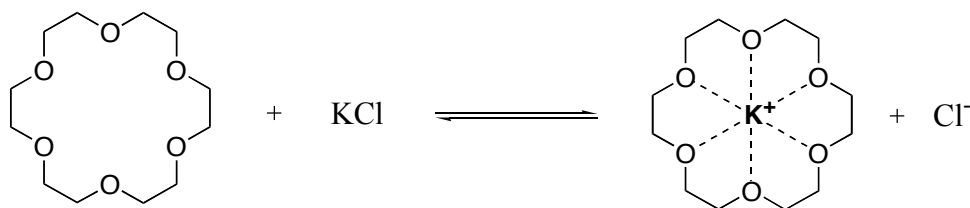


Figure 101 : Complexation du potassium par la 18-couronne-6²⁰⁹.

La modification chimique des éthers couronnes permet d'élaborer de nouvelles molécules par introduction des groupements fonctionnalisés ou des hétéroatomes, comme les éthers couronne azotés qui sont désignées azacouronnes. Ces macrocycles azotés peuvent être des molécules cages plus efficaces par rapport aux éthers couronne simple.

III-2-4- But du présent chapitre

Les composés macrocycliques, et en particulier les molécules possédant une structure apparentée à celle des éthers couronne, ont fait l'objet de nombreuses études tant au niveau de leur synthèses qu'au niveau de leurs applications. Dans ce contexte, nous nous intéressons dans ce chapitre à la synthèse des analogues des éthers couronnes contenant l'entité 1,2,3-triazole, notamment la diaza-18-couronne-6 (**135a**) et la 4'-aminobenzo-15-couronne-5 (**135b**) (Figure 102).

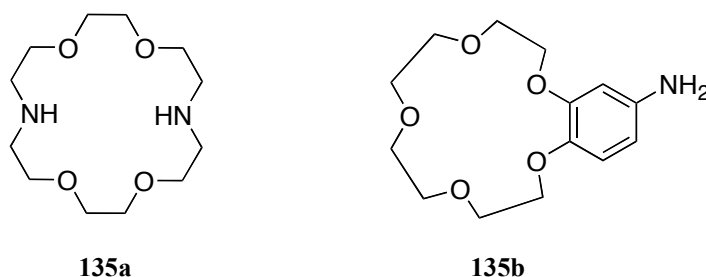


Figure 102 : Structure de la 4,13-diaza-18-couronne-6 (**135a**) et de la 4'-aminobenzo-15-couronne-5 (**135b**).

²⁰⁹ Gokel G. W., Leevy W.M., Weber M. E., *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2723.

IV- La diaza-18-couronne-6

IV-1- Etude bibliographique

Nous rapportons dans ce paragraphe la synthèse de quelques polyéthers macrocycliques contenant l'entité 4,13-diaza-18-couronne-6 (**135a**) décrite dans la littérature. Les composés macrocycliques, et en particulier les molécules possédant une structure diaza-éther couronne, sont largement décrits dans la littérature, et surtout dans le domaine de la chimie supramoléculaire comme des molécules hôtes capable de complexer les cations alcalins et alcalino-terreux.

Des polyéthers macrocycliques contenant l'entité diazacouronnes sont préparés par cyclisation de diamines avec des dérivés halogènes issus de l'éthylène glycol ou polyéthylène glycols correspondants (Figure 103)²¹⁰. La seule vraie difficulté dans la préparation de ces macrocycles consiste à trouver les conditions qui permettent de cycliser les précurseurs acycliques avec les meilleurs rendements.

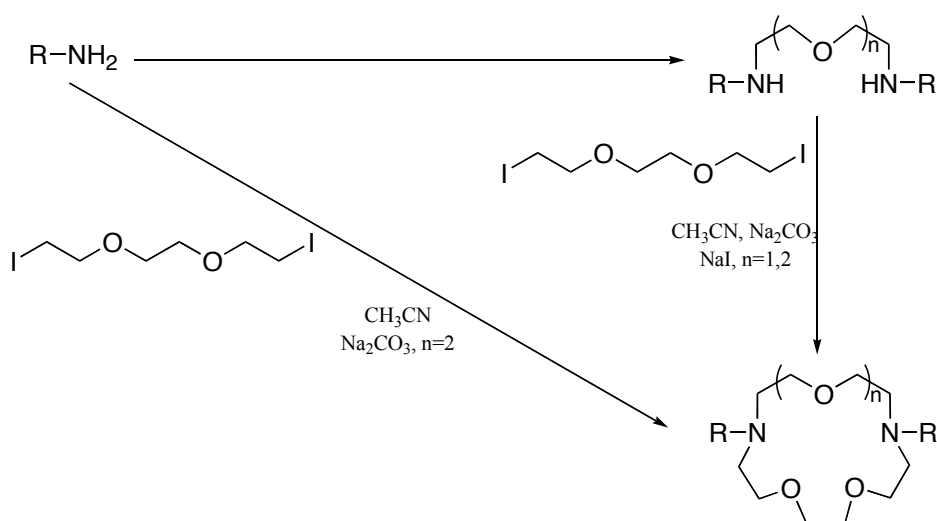


Figure 103 : Exemples de préparation de polyéthers macrocycliques contenant l'entité diazacouronnes

L'équipe de Gokel^{211, 212} a préparé le 4,13-diaza-18-couronne-6 (**135a**) par réaction de la benzylamine avec le 1,2-bis(2-iodoethoxy)éthane dans l'acétonitrile à reflux pendant 30 heures, en présence de Na_2CO_3 . Le macrocycle *N*-benzylé obtenu avec un rendement de 29%,

²¹⁰ Gatto V. J., Arnold K. A., Viscariello A. M., Miller S. R., Gokel G. W., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 327.

²¹¹ Gatto V. J., Gokel G. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8240.

²¹² Gatto V. J., Arnold K. A., Viscariello A. M., Miller S. R., Morgan C. R., Gokel G. W., *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5373.

subit ensuite une hydrogénation catalytique pour conduire à la diaza-18-couronne-6 (**135a**) avec un rendement de 92% (Figure 104).

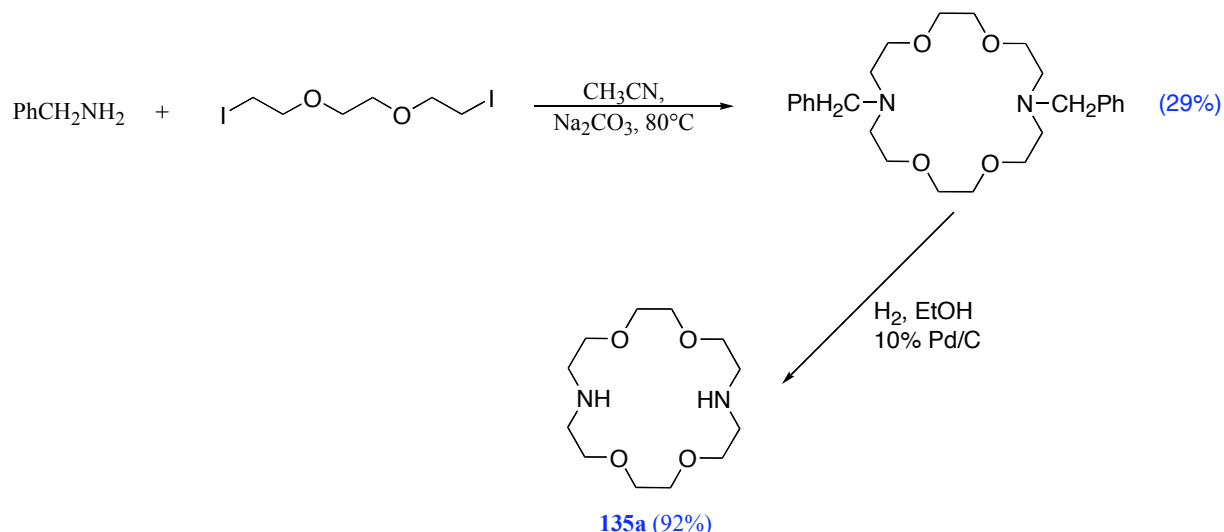


Figure 104 : Méthode de synthèse de la 4,13-diaza-18-couronne-6 (**135a**)

Kulstad *et coll.*²¹³ ont synthétisé la 4,13-diaza-18-couronne-6 (**135a**) par réaction de cyclisation entre le 1,2-bis(2-iodoethoxy)éthane (**1**) et le 1,8-diamino-3,6-dioxaoctane (**3**). Dans un premier temps, ils ont préparé le composé **3** à partir du 1,2-bis(2-chloroethoxy)éthane passant par l'intermédiaire diazoture **2**. Enfin, la réaction entre le composé **1** et la diamine **3** dans l'acétonitrile à reflux en présence de Na₂CO₃, permet de récupérer le macrocycle 4,13-diaza-18-couronne-6 (**135a**) avec un rendement de 30% (Figure 105).

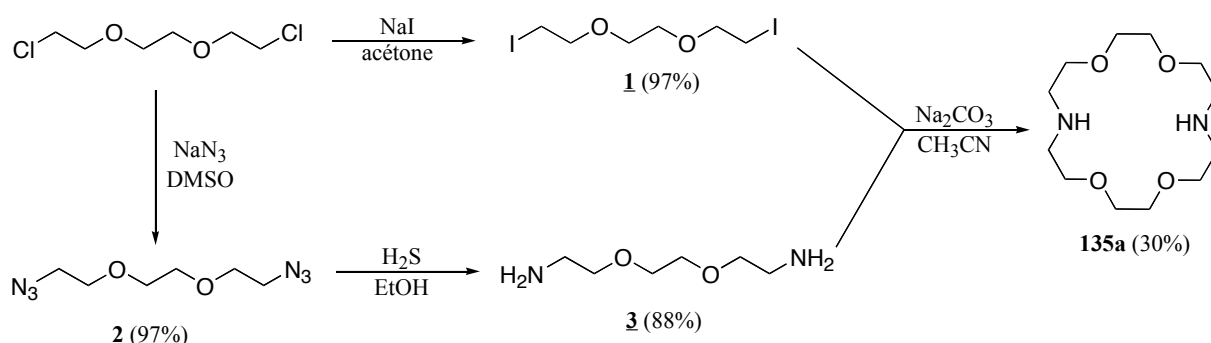


Figure 105 : Autre méthode de synthèse de la 4,13-diaza-18-couronne-6 (**135a**).

²¹³ Kulstad S., Malmsten L. A., *Acta. Chem. Scand.* **1979**, 33, 469.

D'autres polyéthers macrocycliques contenant l'entité diaza-18-couronne-6 ont été présenté dans la littérature. Par exemple l'équipe de Prodi^{214, 215} a préparé des dérivés de la diaza-18-couronne-6 qui capable de complexe le cation Mg^{2+} et Hg^{2+} . En 2010, des polyéthers macrocycliques contenant le motif diaza-18-couronne-6 ont été préparés sous irradiation micro-ondes²¹⁶. Ces macrocycles ont été obtenus avec de meilleurs rendements que ceux obtenus par chauffage classique.

IV-2- Synthèse :

Au cours de ce travail, nous avons choisi de préparer la 4,13-diaza-18-couronne-6 (**135a**) en deux étapes. La première étape de synthèse consiste à préparer le 1,2-bis(2-iodoethoxy)éthane à partir du 1,2-bis(2-chloroethoxy)éthane en présence de NaI dans l'acétone à reflux pendant 24 heures²¹⁷. Le rendement de cette réaction est de 75%. La deuxième étape de la synthèse est la cyclisation du 1,2-bis(2-iodoethoxy)éthane avec le 1,8-diamino-3,6-dioxaoctane commercial dans le CH_3CN en présence de Na_2CO_3 à reflux durant 18 heures le rendement obtenu est de 22% (Figure 106)²¹².

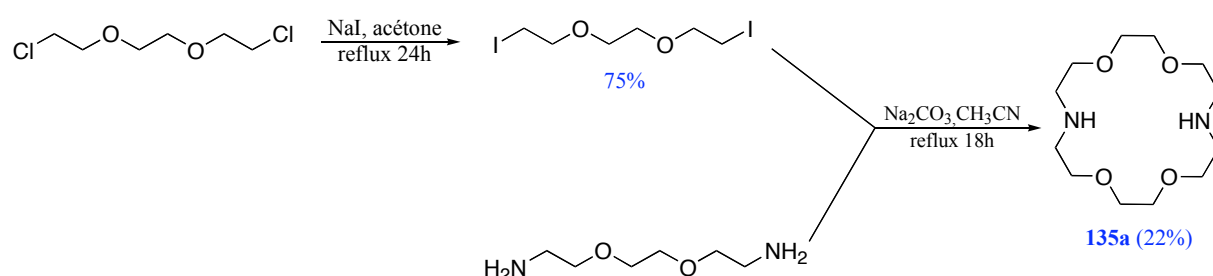


Figure 106: Synthèse de la 4,13-diaza-18-couronne-6 (**135a**).

Ce macrocycle est difficile à obtenir et pour cela nous avons finalement travaillé avec le produit commercial. La 4,13-diaza-18-couronne-6 (**135a**) sera ensuite utilisé pour y greffer

²¹⁴ Prodi L., Bolletta F., Montalti M., Zaccheroni N., Savage P. B., Bradshaw J. S., Izatt R. M., *Tetrahedron. Lett.* **1998**, 39, 5451.

²¹⁵ Prodi L., Bargossi C., Montalti M., Zaccheroni N., Bradshaw J. S., Izatt R. M., Savage P. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6769.

²¹⁶ Farruggia G., Iotti S., Lombardo M., Marraccini C., Petruzzello D., Prodi L., Sgarzi M., Trombini C., Zaccheroni N., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6275.

²¹⁷ Crossley R., Goolamali Z., Gosper J. J., Sammes P. G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans2.* **1994**, 513.

de nombreux groupes fonctionnels qui permettrait à cette molécule d'avoir des propriétés pharmacologique ou de complexation intéressantes²¹⁸.

IV-3- Préparation de 1,2,3-triazoles dérivés de la diaza-18-couronne-6 (135a)

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de 1,2,3-triazoles dérivés de la diaza-18-couronne-6. La réaction entre la 4,13-diaza-18-couronne-6 (**135a**) et le chloroformate de propargyle dans l'acétonitrile en présence de carbonate de sodium durant 24 heures d'agitation à température ambiante, permet de préparer le composé **136** sous forme d'une poudre blanche de rendement 84% (Figure 107)²¹⁹. Ce macrocycle a été confirmé par spectroscopie RMN-¹H, ¹³C et LC-MS qui montre bien le greffage de la fonction alcyne dans le macrocycle 4,13-diaza-18-couronne-6.

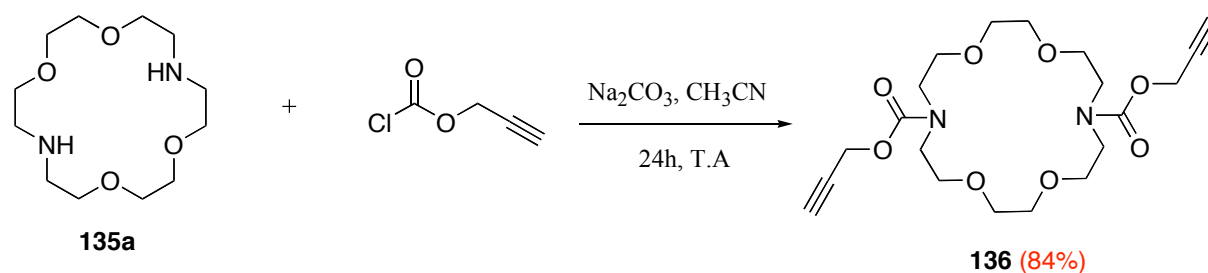


Figure 107: Synthèse du produit **136**.

Le spectre RMN-¹H du produit (Figure 108) a montré la présence d'un triplet à 2,47 ppm ($J=2,4$ Hz) caractéristique du proton alcyne terminal (H-1). Les protons OCH₂ et NCH₂ sont apparus sous forme d'un massif de 3,58 à 3,64 ppm. Enfin, le doublet ($J=2,4$ Hz) d'un déplacement chimique de 4,72 ppm correspond au proton H-3.

²¹⁸ Joly J.-P., Beley M., Selmeçzi K., Wenger E., *Inorg. Chem. Commun.* **2009**, 12, 382.

²¹⁹ Gupta V. K., Pal M. K., Singh A. K., *Anal. Chim. Acta.* **2009**, 631, 161.

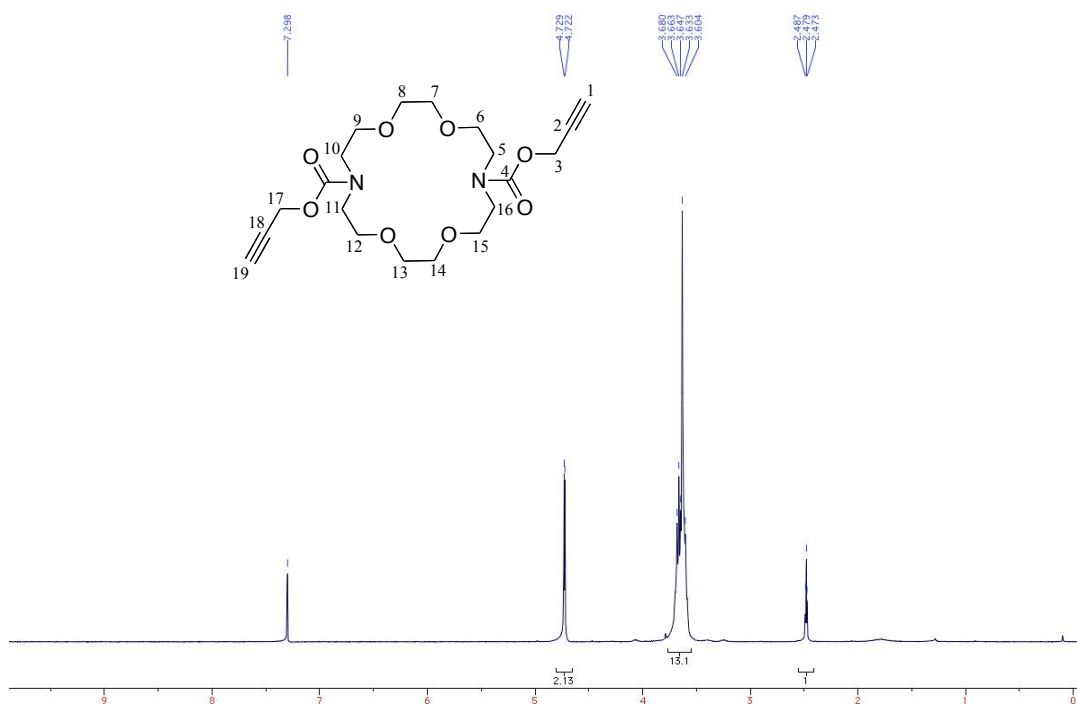
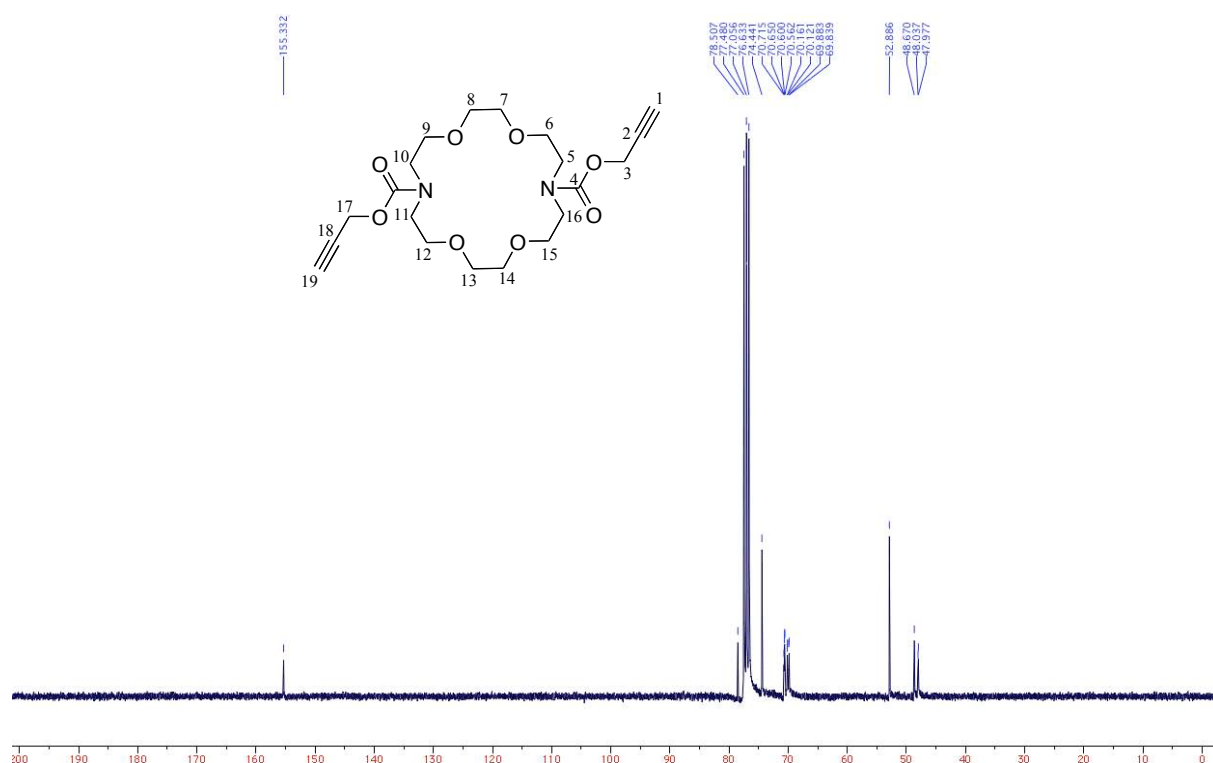


Figure 108: Spectre RMN- ^1H du composé 136.

De plus, la structure du composé a été confirmée par le spectre RMN- ^{13}C (Figure 109). Dans l'intervalle 47,97-48,67 se trouvent les signaux des carbones NCH_2 (C-5, C-10, C-11 et C-16). Le signal 52,88 ppm est celui du carbone C-3. Les carbones OCH_2 sont dans l'intervalle 69,83-70,71. Les deux signaux vers 74,44 et 78,50 ppm correspondent aux carbones de l'alkyne (C-1/C-2 et C-18/C-19). Le signal des carbonyles est vers 155,33 ppm.

Figure 109: Spectre RMN-¹³C du composé **136**.

Dans l'étape suivante, nous avons synthétisé les 1,2,3-triazoles dérivés de la diaza-18-couronne-6 à partir du composé **136** et d'azotures en présence de notre catalyseur supporté A-21-Cu(I), dans le CH₂Cl₂ à température ambiante pendant 16 heures (Figure 110).

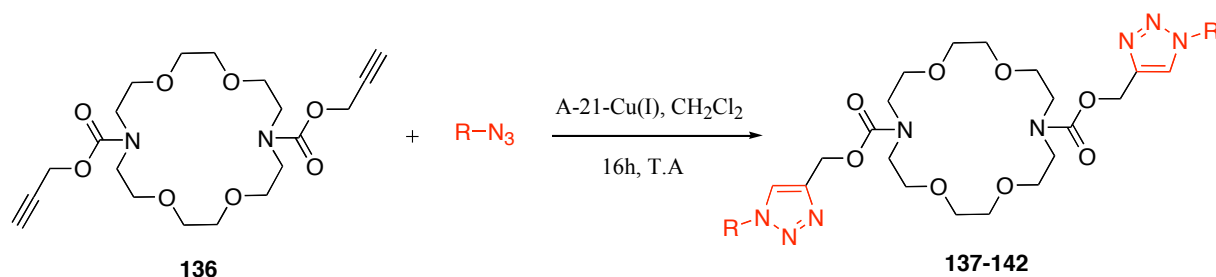


Figure 110: Synthèse de macrocycles à base de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués.

À partir de ce schéma réactionnel, nous avons préparé six composés macrocycliques **137-142** contenant le motif 1,2,3-triazoles avec des rendements compris entre 84 et 95%. La figure 111 montre la structure moléculaire de ces macrocycles.

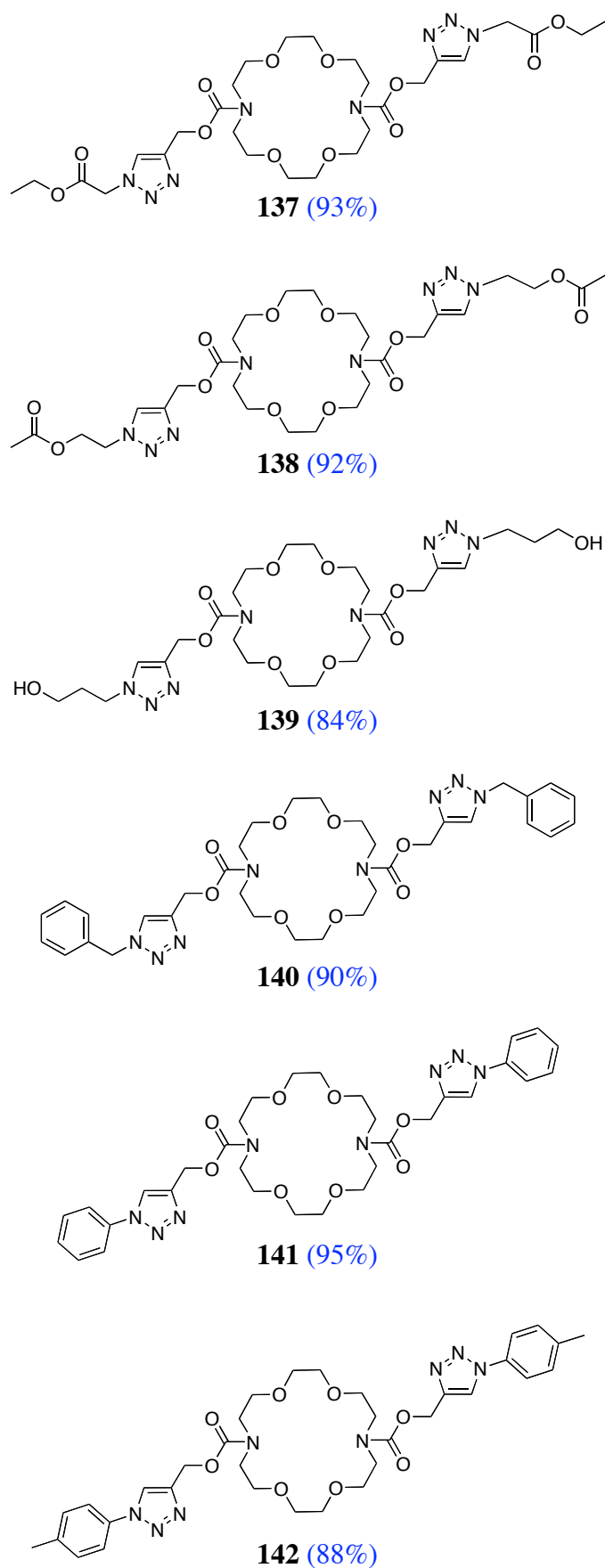


Figure 111 : Les six macrocycles **137-142** à base de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués.

Ces macrocycles ont été caractérisés par différentes méthodes d'analyses : IR, RMN- ^1H et ^{13}C . La figure 112 présente le spectre RMN- ^1H du composé **141** qui a été enregistré à 300 MHz dans le CDCl_3 comme solvant. Les protons OCH_2 et NCH_2 (H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14) sont équivalents et apparaissent sous forme d'un massif de 3,59 à 3,67 ppm. Le signal à 4,72 ppm attribué au proton H-7. Tandis que les protons du cycle aromatique présentent deux intervalles 7,47-7,57 ppm correspondant à 3H (H-1, H-2) et de 7,75 à 7,78 ppm les protons H-3. Le singulet vers 8,11 ppm est celui du proton de triazole. Donc le spectre RMN- ^1H confirme bien notre structure.

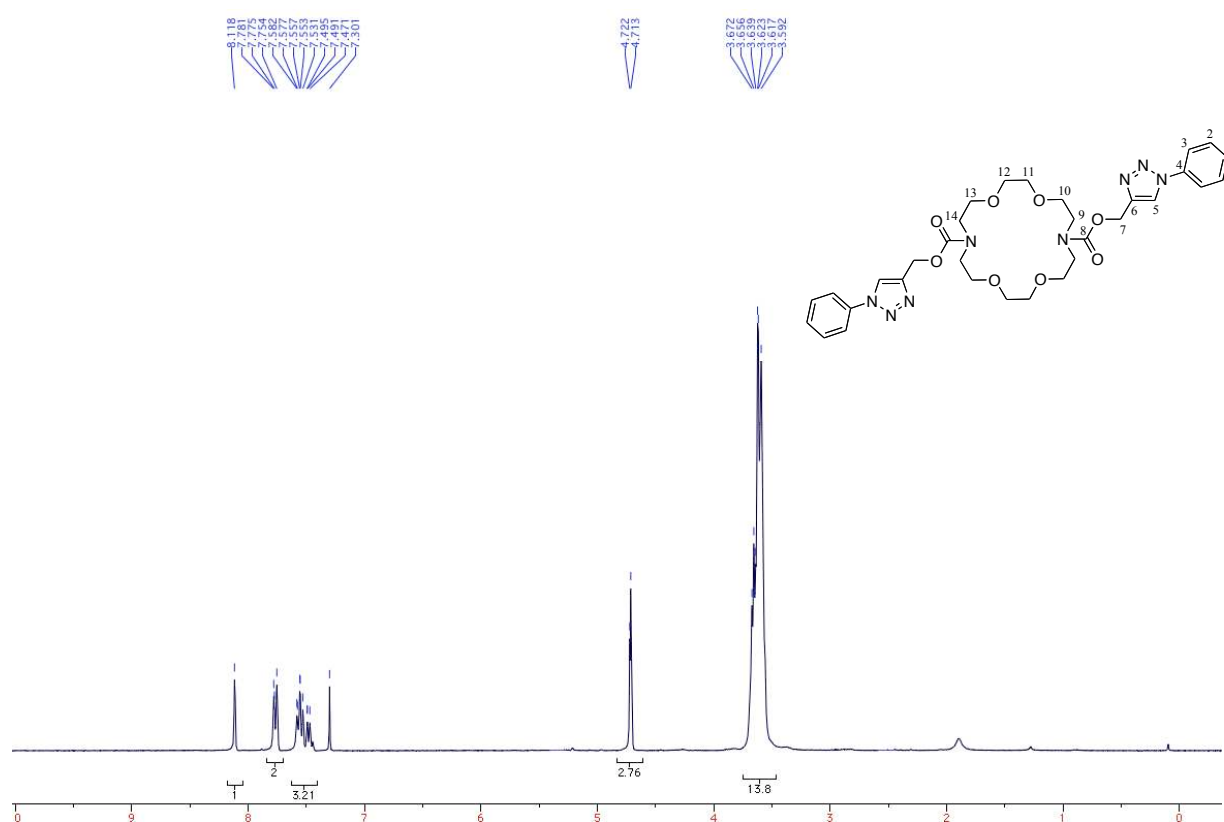


Figure 112 : Spectre RMN- ^1H du macrocycle **141**.

Le spectre RMN- ^{13}C nous a aussi confirmé la formation du composé (Figure 113). Les deux carbones caractéristiques du triazole sont situés à 144,59 pour C-6 et 122,49 pour C-5. Les signaux de carbones aromatiques apparaissent à 120,8, 129,16, 130,0 et 137,2 ppm. Les atomes de carbones NCH_2 à 48,30 et 48,95 ppm. Alors que les carbones OCH_2 sont situés entre 70,14 et 70,87 ppm. Le signal vers 58,64 ppm est celui du carbone C-7 et le pic vers 155,6 représente le signal du carbone C-8.

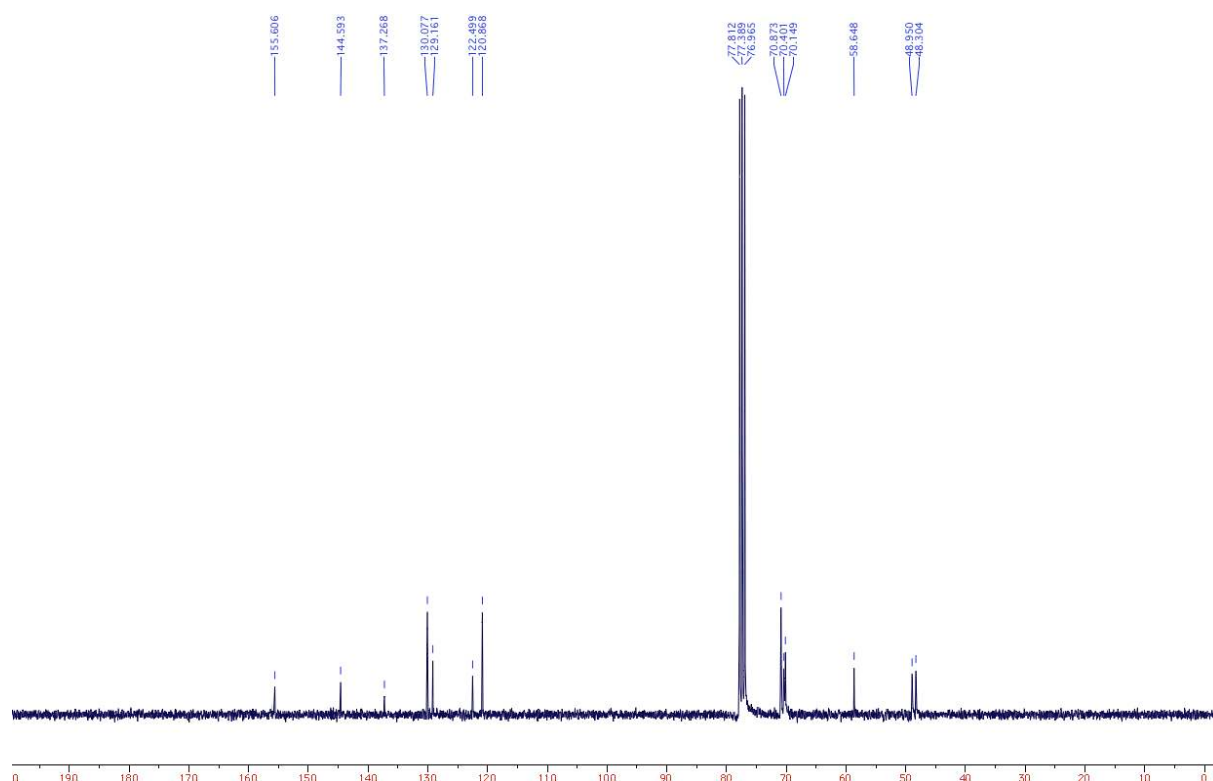


Figure 113 : Spectre RMN- ^{13}C du macrocycle **141**.

De plus l'analyse par LC-MS, montre la présence de deux signaux pour chaque composé : un signal correspond à $[\text{M}+\text{H}]^+$, et le deuxième signal correspond $[\text{M}+2\text{Cu}+2\text{H}]^+$. D'après cette observation, on peut supposer qu'il y a deux produits : un non-complexé et l'autre serait complexé avec deux ions de cuivre. Il est possible qu'un atome de cuivre soit complexé dans la cavité du macrocycle et l'autre entre les deux bras des triazoles (Figure 114).

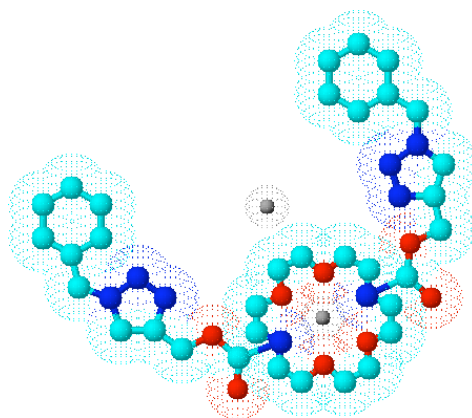


Figure 114 : Proposition de structure de complexe d'inclusion.

V- La benzo-15-couronne-5 :

V-1- Introduction

Depuis plusieurs années, les éthers couronnes aromatiques présentent un intérêt particulier dans divers domaines d'application, parmi lesquels on cite la complexation des cations métalliques²²⁰. À ce sujet un certain nombre de mises au point ont été publiées. Dans ce contexte, nous avons choisi un éther couronne aromatique très utilisé : la benzo-15-couronne-5 (B-15-C-5). Ce composé est largement décrit dans la littérature comme réactif de départ de plusieurs produits. Nous citons à titre d'exemple leur application dans le domaine de la chimie organique. Ce réactif a été utilisé pour préparer des dérivés bromés²²¹, nitrés²²², amines²²³, esters²²⁴, acide carboxylique²²⁵ et ferrocène²²⁶, contenant le motif benzo-15-couronne-5 (Figure 115).

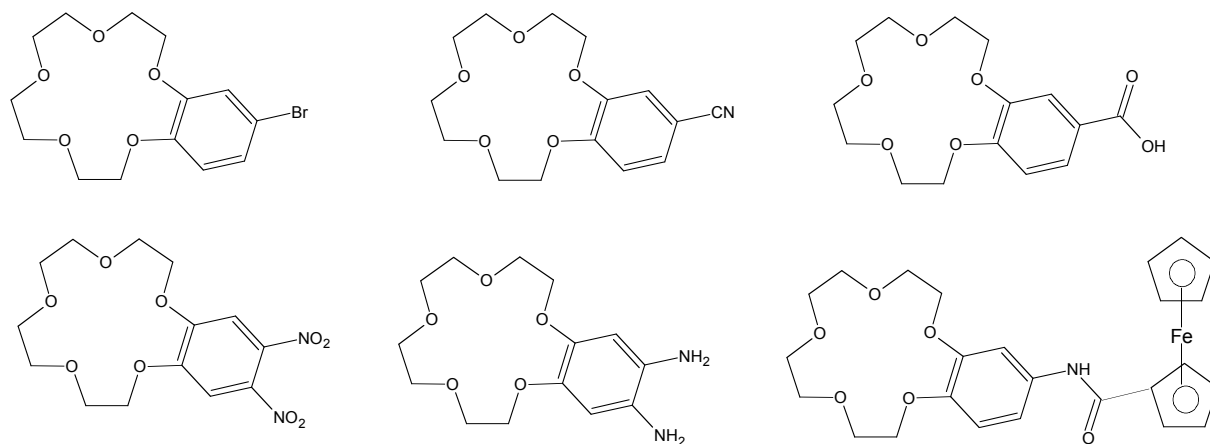


Figure 115 : Quelques dérivés de la benzo-15-couronne-5.

La B-15-C-5 est encore utilisée dans le domaine de macrocycles pour synthétiser des phthalocyanines²²⁷ et des dendrimères²²⁸ à base de la B-15-C-5. Les dérivés de ce composé,

²²⁰ Fukushima K., Nishiyama T., Unno Y., *J. Mol. Struct.*, **1992**, 271, 279.

²²¹ Nagira K. K., Matsuda T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 2207.

²²² Gold V., Sghibartz C. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 507.

²²³ Kirkovits G. J., Zimerman R. S., Huggens M. T., Lynch V. M., Sessler J. L., *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3768.

²²⁴ Luboch E., Cygan A., Biernat J. F., *Tetrahedron.* **1990**, 46, 2461.

²²⁵ Bourgoin M., Wong K. H., Hui J. Y., Smid J., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3462.

²²⁶ Tsukube H., Fkui H., Shinoda S., *Tetrahedron. Lett.* **2001**, 42, 7583.

²²⁷ Ahmet G., Ozer B., *Chem. Ber.* **1992**, 125, 1337.

²²⁸ Stephan H., Spies H., Johanson B., Gloe K., Gorkand M., Vögtle F., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 2957.

ils sont largement rencontrés dans le domaine de la chimie de complexation pour complexer les cations métalliques (Na^+ , K^+ , Ba^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} et Pb^{2+})^{229, 230, 231, 232}.

En 2001, Philip et son équipe ont introduit la B-15-C-5 dans le domaine de la chimie « Clic » pour préparer des triazoles contenant un éther couronne²³³.

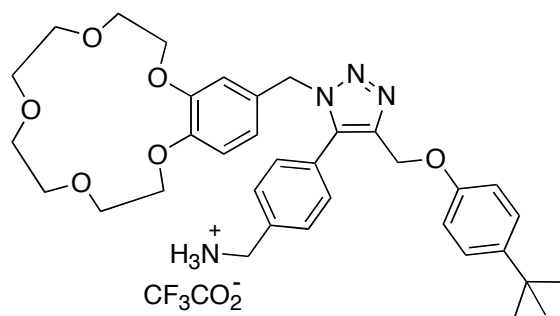


Figure 115 : Exemple de triazole dérivé de la B-15-C-5.

V-2- Synthèse de 1,2,3-triazoles dérivé de la benzo-15-couronne-5 :

Pour la synthèse de nouveaux composés macrocycliques à motif 1,2,3-triazoles nous avons utilisé une dérivée d'aminobenzo-15-couronne-5 (**135b**) qui comporte une fonction alcyne.

Afin d'accéder aux macrocycles triazoliques, nous avons, dans un premier temps, synthétisé le composé. Il a été obtenu en seule étape à partir de l'aminobenzo-15-couronne-5 (**135b**) commercial et l'acide propiolique en présence de DCC dans le CH_2Cl_2 de 0°C à température ambiante pendant une nuit pour donner un dérivé de la B-15-C-5 contenant un alcyne terminal **143** avec un rendement de 62% (Figure 116).

²²⁹ Sheng X. W., Russel S. H., Chao-Jun L., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5599.

²³⁰ Xiang X. G., Fu Z. Q., Jun X. H., *Chin. J. Chem.* **1996**, 14, 447.

²³¹ Stauffer M. T., Knowles D. B., Lin F.-T., Weber S. G., *J. Chem. Soc. Commun.* **1997**, 287.

²³² Franski R., Gierczyk B., Schroeder G., *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* **2009**, 20, 257.

²³³ Howell S. J., Spencer N., Philip D., *Tetrahedron*. **2001**, 57, 4945.

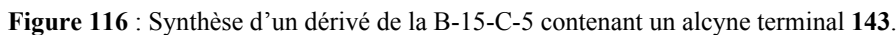
[illegible]

Figure 117 : Spectre RMN-¹H du composé 143.

124

carbone C-5, à 112,9 ppm le pic de C-9, le signal pour le C-8 à 114,3 ppm, le carbone C-4 vers 131,45 ppm et le carbone C-7 à 146,1 ppm et le C-6 à 149,0 ppm. Le signal du carbone de la fonction C=O est à 149,9 ppm.

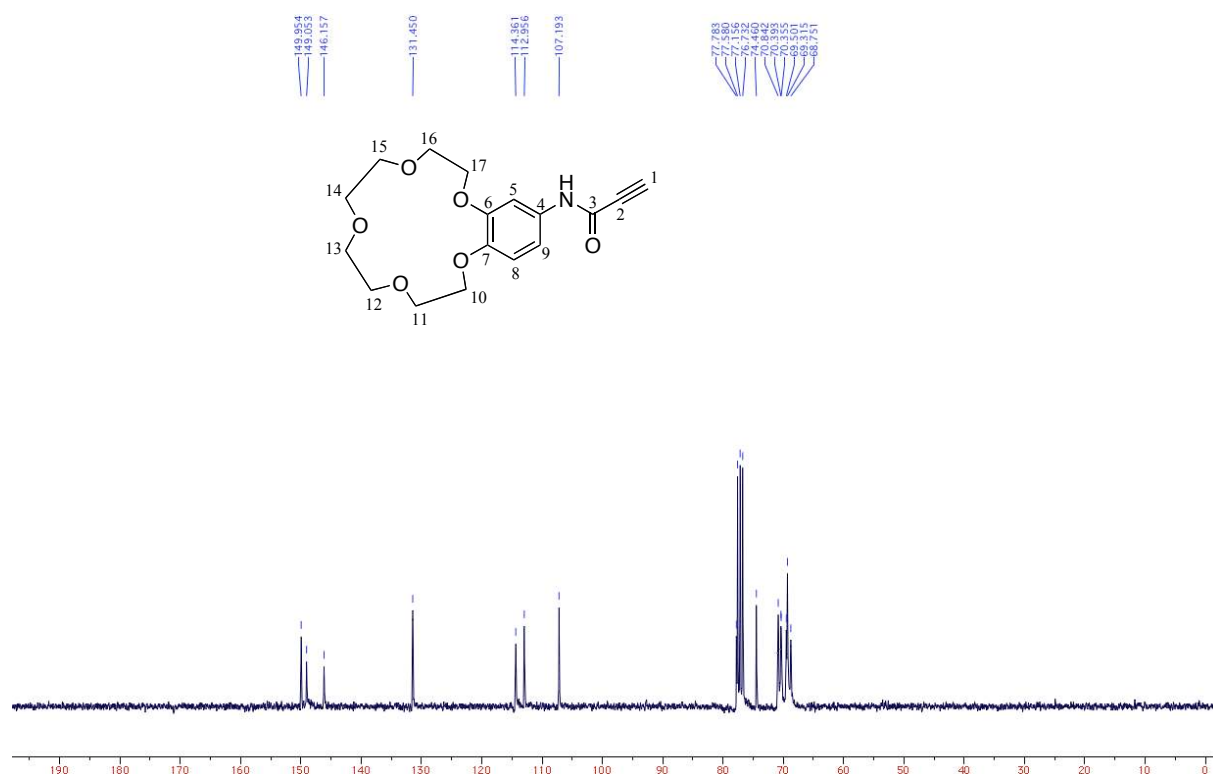


Figure 118 : Spectre RMN- ^{13}C du composé **143**.

Par la suite, nous avons testé la réaction de cycloaddition [3+2] de Huisgen sur le composé **143** pour former des molécules macrocycliques dérivés de la B-15-C5. Au cours de ces réactions, nous avons travaillé avec la même démarche synthétique utilisée précédemment : en présence de A-21• Cu(I) comme catalyseur dans le CH_2Cl_2 à température ambiante durant 16 heures (Figure 119).

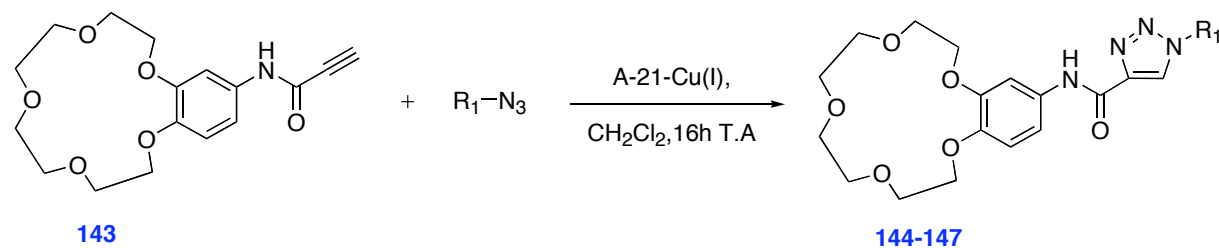


Figure 119 : Synthèse des dérivés **144-147** de la B-15-C-5 contenant un noyau triazolique.

Quatre macrocycles contenant le noyau triazolique ont été synthétisés **144-147**, (Figure 120). Ces macrocycles ont été obtenus avec des rendements compris entre 92 et 97%.

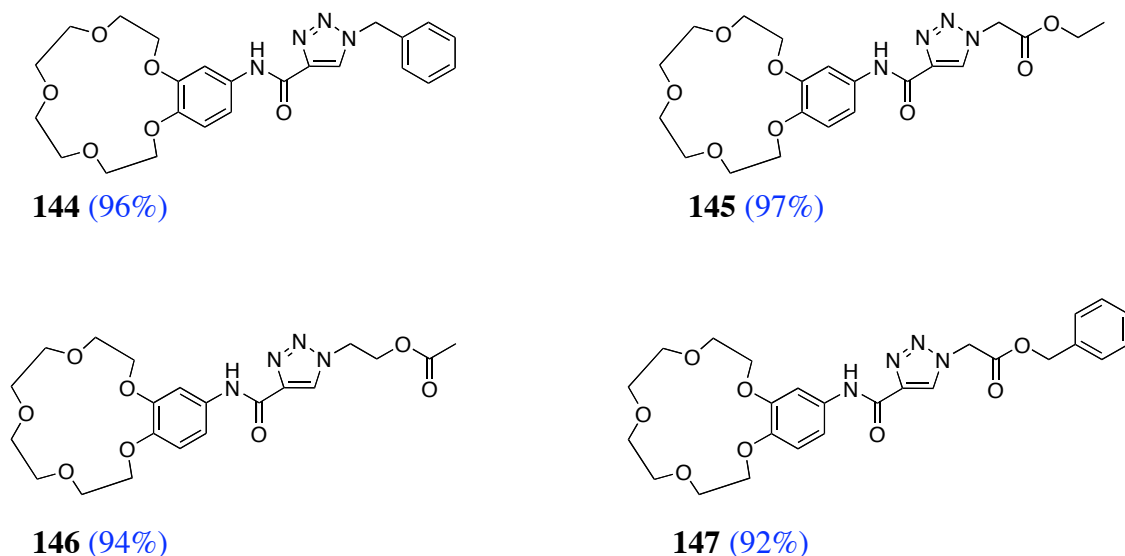


Figure 120 : Les quatre macrocycles **144-147** dérivés de la B-15-C5 à base de 1,2,3-triazole.

La structure de ces produits est confirmée par l'apparition en RMN- ^1H et ^{13}C des signaux caractéristiques de 1,2,3-triazole. À titre d'exemple, la figure 121 présente le spectre RMN- ^1H du macrocycle **146** enregistré dans CDCl_3 à 300 MHz, montre des signaux bien définis pour tous les protons de la molécule.

Le proton le plus déblindé à 8,89 ppm est le proton NH, alors que le proton vers 8,22 ppm est le proton du triazole (H-5). Les protons aromatiques présentent trois signaux dans la région 6,87 à 7,48 ppm. Le doublet vers 7,48 ppm correspond au proton de position 13, le proton H-9 sort sous forme d'un doublet de doublet entre 7,09 et 7,13 ppm et un doublet vers 6,9 ppm correspond au proton H-10. Le spectre montre deux triplets pour les protons H-3 et H-4 à 4,72 et 4,52 ppm respectivement. Les signaux des protons en position 14 et 21 donnent un multiplet entre 4,15 et 4,21 d'intégration quatre. Les protons H-15 et H-20 présentent un multiplet de 3,93 à 3,95 ppm équivalents à quatre hydrogène. Un signal vers 3,78 ppm d'intégration 8 correspondant aux protons H-16, H-17, H-18 et H-19. Enfin, un singulet vers 2,1 ppm est attribuable aux protons H-1.

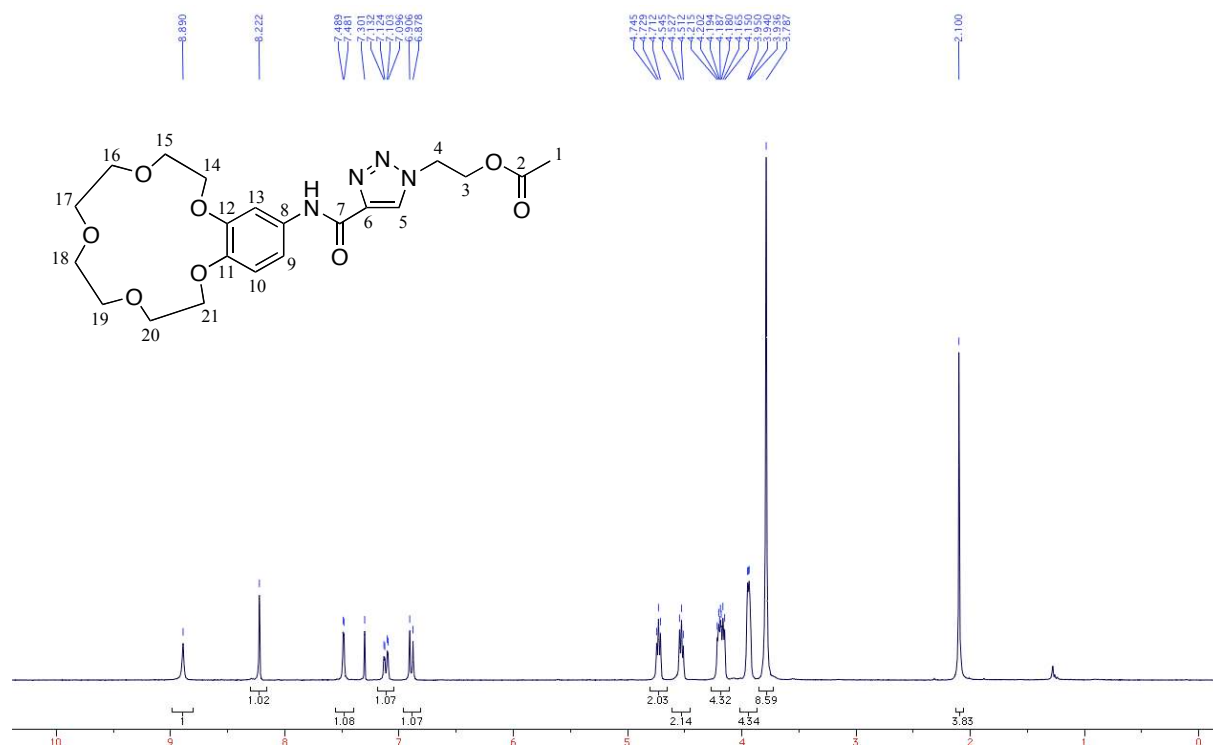


Figure 121 : Spectre RMN- ^1H du macrocycle **146**.

Le composé a également été analysé par RMN- ^{13}C (Figure 122). Les signaux des atomes de carbone du cycle aromatique sont à 149,7 ppm le signal du carbone C-12, à 146,3 ppm, pour le carbone C-11, le carbone C-8 est vers 131,85 ppm à 115,1 ppm le carbone C-10, à 112,6 ppm le signal du carbone C-9 et à 107,0 le carbone C-13. Les deux signaux caractéristiques des carbones du noyau triazolique sont à 144,0 ppm pour C-6 et 126,5 ppm pour le carbone C-5. Les carbones OCH_2 du cycle se trouvent dans l'intervalle 69,1-71,3 ppm. Les carbones C-3, C-4 et C-1 apparaissent respectivement à $\delta = 62,43$, $\delta = 49,93$ et $\delta = 20,97$ ppm. Les deux carbonyles sont situés à 157,8 pour C-7 et vers 170,6 pour le carbone C-2.

VI- Conclusion

128

Conclusions générales

Au cours de ce travail, nous avons effectué une étude méthodologique pour la préparation de banques de triazoles, en utilisant la réaction de la chimie « clic ». Ces études ont démontré que la réaction entre un alcyne vrai activé et un azoture est possible dans les conditions sans solvant et sans catalyseur pour conduire un mélange d'isomères 1,4 et 1,5 avec un rendement moyen de 76%. Nous avons remarqué que l'addition des métaux (SiO_2 , MgCl_2 , Al_2O_3 , FeCl_3 et CuCl_2) permettait d'améliorer les rendements des réactions, et on a observé que la silice est la meilleur catalyseur, alors que la catalyse au cuivre (I) donne une sélectivité complète pour l'isomère 1,4. Ce résultat est bien confirmé par l'étude de la régiosélectivité qui montre que les molécules contenant deux types d'alcyne (activé et non activé) peuvent être fonctionnalisés séquentiellement et sélectivement. Nous avons aussi préparé les bis-triazoles en deux étapes : la première sur l'alcyne activé sans catalyseur et la deuxième étape se fait sur l'alcyne non activé par catalyse au cuivre (I), ce qui permet de dire que les alcynes terminaux portant un groupement carbonyle en α de la triple liaison sont beaucoup plus réactifs.

Nous avons également pu étendre l'application de la catalyse supportée dans la réaction de Huisgen dans les domaines de la synthèse de dérivés de produits naturels et d'éthers couronne. En utilisant la synthèse classique et en flux continu, nous avons pu préparer des structures originales dérivées de l'acide quinique porteuse de cycles triazoliques. Ces composés seront testés pour leur activité biologique. Nous avons également entrepris la synthèse de dérivés nouveaux d'éthers couronnes azotes afin d'incorporer à ces structures des bras contenant un ou deux noyaux triazoles. L'obtention de ces substances permettra d'ouvrir l'étude de leur propriétés complexantes dans l'avenir.

Chapitre V: Partie expérimentale

I- Méthodes générales de purification et d'analyse :

1- Purifications

Les purifications ont été réalisées par chromatographie éclair sur gel de silice SDS 60 35-70 μm dans de courtes cartouches de taille variable selon les quantités de produit à séparer (rapport produit/gel de silice 1 : 5). La colonne est équilibrée à l'heptane puis l'échantillon est déposé en solution dans un minimum de DCM. Les éluants utilisés sont des gradients associant l'heptane, l'AcOEt, le DCM, l'acétone, le CHCl_3 et le MeOH suivant la nature des composés.

Les réactifs de départ sont commerciaux (Sigma-Aldrich-Fluka, Acros, Alfa-Aesar) et ont été utilisés sans purification supplémentaire.

2- Chromatographies CCM

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques en plastique recouvertes de gel de silice 60 F₂₅₄ Merck. Le principal éluant utilisé est un mélange heptane/AcOEt.

La révélation des plaques CCM s'est faite par différentes méthodes :

- lampe UV (254 nm) : taches bleues sur fond vert-jaune
- Acide phosphomolybdique (12 $\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ à 5% dans EtOH + H_2SO_4).

L'immersion des plaques, suivie d'un chauffage provoque l'apparition de taches bleues.

3- Analyses RMN

Les spectres de RMN ont été réalisés au sein du laboratoire sur un spectromètre Brüker AVANCE DRX à la fréquence de 300 MHz pour le proton et 75,5 MHz pour le carbone. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au TMS. La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet de doublet). Les spectres du ^{13}C réalisés sont des spectres découplés du proton.

4- Analyses de spectrométrie de masse

Les analyses de spectrométrie de masse ont été réalisées par LC/MS sur un appareil Shimadzu, LCSM-2010 A, méthode d'ionisation ESI ou APCI précédé d'une chaîne HPLC, colonne Alltima HP C8 3 μ de Alltech, phase inverse (L= 53 mm; diamètre interne = 7 mm), détecteur PDA à barrette de diodes SPD-M10 A (lampe D₂, balayage de 190 à 400 nm) et détecteur à diffusion de lumière ELSD-LT. La chromatographie liquide est effectuée avec un débit de 1 mL/min, avec pour éluant un gradient (eau + acide formique 0,1%)/ acétonitrile. Les conditions du gradient sont les suivantes :

- t = 0 à 1 min : 30% en CH₃CN
- t = 1 à 5 min : passage de 30% à 100% en CH₃CN
- t = 5 à 12 min : 100% en CH₃CN
- t = 12 à 14,99 min : passage de 100% à 30% en CH₃CN
- t = 14,99 à 20 min : 30% en CH₃CN

L'acquisition du spectromètre de masse se fait sur 20 minutes, entre m/z = 100 et 1700, en mode positif. Le voltage du détecteur est de 1,5 kV, celui du quadripôle de 5V.

Les résultats comprennent le temps de rétention en sortie de colonne et les masses (les proportions des composés sont données par rapport au pic principal).

5- Spectroscopie Infrarouge (IR):

Les spectres d'absorption infrarouge (IR) ont été effectués sur les substances pures et ce sur un appareil monofaisceau Jasco FT/IR-4100 par la méthode de réflexion totale atténuée Mode (PIKE-MIRacle) entre 4000 et 400 cm⁻¹. Les bandes sont exprimées en cm⁻¹ et leurs caractéristiques sont indiquées comme suit: ν (élongation), δ (déformation angulaire).

6- Point de fusion

Les points de fusion des solides ont été mesurés sur un banc Kofler. Les valeurs sont exprimées en degrés centigrades.

II- Méthodes de synthèse:

1- Préparation des catalyseurs supportés

a- Préparation du support catalytique (A-21)

➤ A-21 anhydre :

L'A-21 commerciale hydratée (100 g) est suspendue dans un premier temps dans 500 mL de MeOH pendant une demi-heure et filtrée cette opération est répétée trois fois de suite. Dans un second temps, la résine récupérée est suspendue dans 500 mL du DCM durant une demi-heure également et à nouveau filtrée (3 fois). Le DCM résiduel est éliminé sous rota-évaporateur et séché à 50°C sous une pression de moins de 10 mm Hg. La résine séchée est conservée sous vide dans un dessiccateur en présence de P_2O_5 .

➤ A-21-Cu(I) :

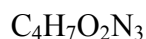
L'A-21 sèche (1,0 g ; 4,8 mmol d'amine) est mise en suspension dans une solution d'iodure de cuivre (381 mg, 2,00 mmol) dans 15 mL d'acétonitrile et agitée doucement sur un agitateur orbitalaire pendant une nuit. Le solvant est filtré et la résine est lavée avec 2 x 20 mL CH_3CN , 2 x 20 mL CH_2Cl_2 et séchée sous-vide (0,01 mm Hg) à 50 °C. L'augmentation du poids est de 318 mg (1,66 mmol CuI), ce qui donne un polymère complexé contenant 1,27 mmol CuI/g.

b- Préparation du support catalytique : Wy • Cu(I)

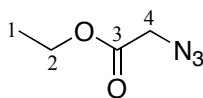
Le film de Wy-Na (170 mg) coupé en morceaux est incubé dans une solution 0,15 M de CuI (1,4 g ; 7,00 mmol) dans l'acétonitrile (50 mL), sous agitation orbitalaire pendant 3 heures, puis lavé par (2 x 15 mL) CH_3CN , (2 x 15 mL) du CH_2Cl_2 ensuite il est séché sous pression réduite.

2- Synthèse des azotures :

2-Azidoacétate d'éthyle (1):



$$M = 129,12 \text{ g.mol}^{-1}$$



Une solution de bromoacétate d'éthyle (1,3 mL ; 12 mmol) dans de l'acétone (12 mL) à 0°C, est additionnée doucement à une solution d'azoture de sodium (2,7 g ; 42 mmol) dans 12 mL d'eau maintenue sous agitation vigoureuse. Après avoir atteint la température ambiante, le milieu réactionnel est porté à 60°C, et l'agitation est maintenue durant 12h. La solution résultante est extraite au CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). La phase organique est lavée par une solution de bicarbonate de sodium à 10% (3 x 10 mL) et de l'eau (3 x 15 mL), séchée sur MgSO_4 et filtrée et concentrée. Le produit obtenu sous forme d'une huile jaune ($m = 1,62 \text{ g}$; 84% de rendement).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.27 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3H, H-1), 3.83 (s, 3H, H-4), 4.22 (q, $J=7.1 \text{ Hz}$, 2H, H-2) ppm.

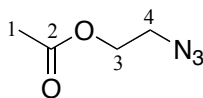
$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 14.2 (C-1), 50.1 (C-4), 61.0 (C-2), 167.4 (C-3) ppm.

IR: $\nu_{\text{CH}} = 2992, 2866$; $\nu_{\text{N}_3} = 2100$; $\nu_{\text{C=O}} = 1739$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1433$, $\delta_{\text{CH}_3} = 1382$; $\nu_{\text{C-O}} = 1100, 1043 \text{ cm}^{-1}$.

Acétate de 2-azidoéthyle (2):

$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_3$

$M = 129,12 \text{ g.mol}^{-1}$.



Une solution de bromure de 2-acétoxyéthyle (1,3 mL ; 12 mmol) dans de l'acétone (12 mL) à 0°C, est additionnée doucement à une solution d'azoture de sodium (2,7 g ; 42 mmol) dans 12 mL d'eau maintenue sous agitation vigoureuse. Après avoir atteint la température ambiante, le milieu réactionnel est porté à 60°C, et l'agitation est maintenue durant 12h. La solution résultante est extraite au CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). La phase organique est lavée par une

solution de bicarbonate de sodium à 10% (3 x 10 mL) et de l'eau (3 x 15 mL), séchée sur MgSO_4 et filtrée sur verre fritté et concentrée. Le produit obtenu est un liquide visqueux incolore ($m = 1,84 \text{ g}$; 95%).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 2.06 (s, 3H, H-1), 3.47 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 2H, H-4), 4.31 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 2H, H-3) ppm.

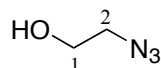
$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 20.4 (C-1), 48.2 (C-4), 70.1 (C-3), 171.0 (C-4) ppm.

IR: $\nu_{\text{CH}} = 3018, 2854$; $\nu_{\text{N}_3} = 2098$; $\nu_{\text{C=O}} = 1729$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1446$, $\delta_{\text{CH}_3} = 1389$; $\nu_{\text{C-O}} = 1226, 1048 \text{ cm}^{-1}$.

2-Azido-éthanol (3):

$\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$

$M = 87,08 \text{ g.mol}^{-1}$.



A une solution de 2-chloroéthanol (1,76 mL ; 26,2 mmol) dans de l'eau additionné de l'azoture de sodium (2,83 g ; 43,7 mmol) à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité à 90°C durant 12h. La solution résultante est extraite par CH_2Cl_2 (x 3). La phase organique est lavée par de l'eau (2 x 15 mL), séchée (MgSO_4), filtrée et évaporée pour donner l'azoture **3** sous forme d'un liquide jaune ($m = 1,96 \text{ g}$; 81%).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 3.74 (m, 2H, H-1), 3.12 (s, 1H, OH), 3.43 (t, $J=5.1 \text{ Hz}$, 2H, H-2) ppm.

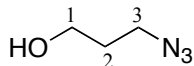
$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 54.4 (C-2), 60.7 (C-1) ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3440$; $\nu_{\text{CH}} = 2976, 2861$; $\nu_{\text{N}_3} = 2100$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1455$; $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1336$; $\delta_{\text{OH}} = 658 \text{ cm}^{-1}$.

3-Azido-propan-1-ol (4):



$$M = 101,06 \text{ g.mol}^{-1}.$$



À une solution de 3-chloro-1-propanol (2,2 mL ; 26 mmol) dans de l'eau (20 ml) est additionné de l'azoture de sodium (5,2 g ; 78 mmol) à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité à 90°C durant 12h. La solution résultante est extraite par du CH_2Cl_2 (x 3). La phase organique est lavée par de l'eau (2 x 15 ml), séchée (MgSO_4), filtrée et évaporée pour donner le composé **4** sous forme d'un liquide jaune ($m = 2,36 \text{ g}$; 90%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.71 (m, 2H, H-2), 3.23 (s, 1H, OH), 3.33 (t, $J=6.1 \text{ Hz}$, 2H, H-3), 3.60 (t, $J=6.1 \text{ Hz}$, 2H, H-1) ppm.

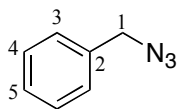
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 31.8 (C-2), 48.5 (C-3), 50.3 (C-1) ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3468$; $\nu_{\text{CH}} = 2988$; $\nu_{\text{N}_3} = 2089$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1446$; $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1297$; $\delta_{\text{OH}} = 678 \text{ cm}^{-1}$.

Azoture de benzyle (5):



$$M = 133,15 \text{ g.mol}^{-1}.$$



L'azoture de sodium (5,32 g ; 81,9 mmol) est ajouté à une solution de bromure de benzyle (2,78 mL ; 23,4 mmol) et d'iodure de sodium (7,01 g ; 46,9 mmol) dans 80 mL d'acétonitrile. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 12h à 60°C. Le solvant est alors éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est repris dans du CH_2Cl_2 (15 mL) et lavé avec une solution de NaCl saturée (2 x 20 mL). La phase organique

est séchée (MgSO_4) et concentrée. Le composé **5** est obtenu sous forme d'une huile jaune (2,93 g ; 94% de rendement).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 4.38 (s, 2H, H-1), 7.35-7.46 (m, 5H, H-arom) ppm.

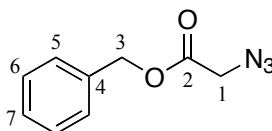
$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 55.2 (C-1), 128.7 (C-5), 129.1 (C-4), 129.3 (C-3), 135.9 (C-2) ppm.

IR: $\nu_{\text{CH}} = 3042, 2986, 2869$; $\nu_{\text{N}_3} = 2093$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1633, 1581$; $\delta_{\text{CH}} = 887, 693 \text{ cm}^{-1}$.

2-azidoacétate de benzyle (**6**):

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$

$M = 191, 19 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'azoture de sodium (2,6 g ; 40 mmol) est ajouté à une solution de 2-bromoacétate de benzyle (4,6 mL ; 20 mmol) et d'iodure de sodium (6 g ; 40 mmol) dans 50 mL d'acétonitrile. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 12h à 60°C. Le solvant est alors éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est repris dans du CH_2Cl_2 (15 mL) et lavé avec une solution de NaCl saturée (2 x 20 mL). La phase organique est séchée (MgSO_4) et concentrée. Le composé **6** est obtenu sous forme d'un liquide jaune (2,77 g ; 89% de rendement).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 3.93 (s, 2H, H-1), 5.27 (s, 2H, H-3), 7.41-7.45 (m, 5H, H-arom) ppm.

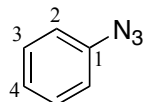
$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 50.3 (C-1), 67.5 (C-3), 128.6 (C-7), 128.7 (C-6 et C-5), 135.0 (C-4), 168.2 (C-2) ppm.

IR: $\nu_{\text{CH}} = 3033, 2974$; $\nu_{\text{N}_3} = 2086$; $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1718$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1642, 1568$; $\nu_{\text{C}-\text{O}} = 1225, 1051$; $\delta_{\text{CH}} = 732 \text{ cm}^{-1}$.

Azidobenzène (7):



$$M = 119,13 \text{ g.mol}^{-1}$$



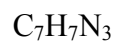
L'azoture de sodium (0,39g ; 6mmol) est ajouté à une solution d'acide phénylboronique (0,61g, 5 mmol) dans le MeOH (8 ml), additionné d'Amberlyst A-21 • Cu(I) (0,41 g, 45 mmol). Le mélange réactionnel est mis sous agitation 8h à température ambiante, filtration et extraction par l'éther de pétrole (3 x 12 mL), le produit **7** obtenu est un liquide marron (m = 0,5 g ; 82% de rendement).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.07-7.1 (m, 2H, H-2), 7.19-7.22 (m, 1H, H-3), 7.3-7.43 (m, 2H, H-1) ppm.

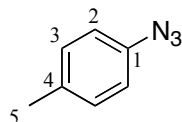
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 119.5 (C-3), 125.3 (C-4), 130.2 (C-2), 140.5 (C-1) ppm.

IR: $\nu_{\text{CH}} = 3028, 2887$; $\nu_{\text{N}_3} = 2099$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1612, 1571$; $\delta_{\text{CH}} = 890 \text{ cm}^{-1}$.

1-Azido-4-méthylbenzène (8):



$$M = 133,15 \text{ g.mol}^{-1}$$



L'azoture de sodium (0,57 g, 8,82 mmol) est ajouté à une solution de (4-méthylphényl) d'acide borique (0,95 g, 7 mmol) dans le MeOH (12 mL), additionné d'Amberlyst A-21 • Cu(I) (0,6 g ; 0,73 mmol). Le mélange réactionnel est mis sous agitation

8h à température ambiante, filtration et extraction par l'éther de pétrole (3 x 12 mL), le produit **8** obtenu est liquide vert ($m = 0,71$ g ; 76% de rendement).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 3.12 (s, 2H, H-5), 7.07-7.15 (m, 4H, H-2 et H-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 25.3 (C-5), 125.1 (C-1), 127.3 (C-2), 129.1 (C-3), 139.5 (C-4) ppm.

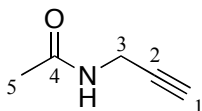
IR: $\nu_{\text{CH}} = 3058, 2973$; $\nu_{\text{N}_3} = 2105$; $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1633, 1546$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1465$; $\delta_{\text{CH}} = 726$ cm^{-1} .

3- Synthèse des alcynes:

N-prop-2-ynyl-acétamide (**9**):

$\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}$

$M = 97,12$ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

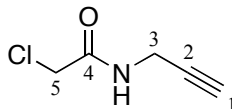


À 0°C , le chlorure d'acétyl (10,3 mL ; 145 mmol) est dilué dans 45 mL du CH_2Cl_2 puis additionné à une solution de propargylamine (9,47 mL ; 145 mmol), de Et_3N (20,2 mL ; 145 mmol) et de DMAP (0,35 g ; 2,90 mmol) dans 60 mL du CH_2Cl_2 goutte à goutte pendant 30 minutes. Le mélange est agité durant 30 minutes à 0°C , puis pendant 3h à température ambiante. Après hydrolyse, extraction de la phase aqueuse avec 3 x 45 mL du CH_2Cl_2 , la phase organique est séchée par du MgSO_4 , filtrée sur verre fritté et évaporé. Le produit obtenu est un solide de couleur orange ($m = 2,38$ g ; 76% de rendement).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 2.02 (s, 3H, H-5), 2.24 (s, 1H, H-1) et 4.04 (s, 2H, H-3).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 16.9 (C-5), 28.1 (C-3), 70.3 (C-1), 78.0 (C2) et 167.5 (C-4).

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3325$; $\nu_{\text{CH}} = 3068, 2992$; $\nu_{\text{CH-alkyne}} = 2351$; $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1651$; $\delta_{\text{NH}} = 1553$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1419$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1380$; $\nu_{\text{C-N}} = 1290, 1053$ cm^{-1} .

2-Chloro-*N*-(prop-2-yn-1-yl) acétamide (10): C_5H_6ClNO $M = 131,56 \text{ g.mol}^{-1}$.

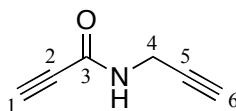
À 0°C, le chlorure de chloroacétyle (0,8 mL ; 10 mmol) est dilué dans 15 mL du CH_2Cl_2 puis additionné à une solution de propargylamine (0,7 mL ; 10 mmol), de Et_3N (1,4 mL ; 10 mmol) et de DMAP (7 mg ; 0,058 mmol) dans 10 mL de CH_2Cl_2 goutte à goutte pendant 30 minutes. Le mélange est agité durant 30 minutes à 0°C, puis pendant 3h à température ambiante. Après hydrolyse, extraction de la phase aqueuse avec 3 x 10 mL du CH_2Cl_2 la phase organique est séchée par du $MgSO_4$, filtrée sur verre fritté et évaporé. Le produit obtenu est un solide jaune ($m = 1,11 \text{ g}$; 84% de rendement).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.31 (s, 1H, H-1), 4.11-4,14 (m, 4H, H-2 et H-4) et 6.8 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 30.0 (C-3), 42.8 (C-5), 72.7 (C-1), 79.1 (C-2) et 166.1 (C-4) ppm.

IR: $\nu_{NH} = 3316$; $\nu_{CH} = 3051, 2981$; $\nu_{CH-alkyne} = 2254$; $\nu_{C=O} = 1748$; $\delta_{NH} = 1548$; $\delta_{CH_2} = 1397, 1382$ et $\nu_{C-N} = 1284, 1024 \text{ cm}^{-1}$.

Point de fusion: 78 °C.

N-(prop-2-yn-1-yl) prop-2-ynamide (32): C_6H_5NO $M = 107 \text{ g.mol}^{-1}$.

À une solution de l'acide propiolique (0,7 g ; 10 mmol) dans le CH_2Cl_2 (15 mL) est ajoutée lentement une solution de DCC (2,57 g ; 12,5 mmol) dans le CH_2Cl_2 (20 mL) à 0°C. Une solution de propargylamine (0,69 ml ; 10 mmol) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est remis lentement à température ambiante où il est agité pendant une nuit. La solution est refroidie dans de la glace et filtrée sur célite, qui est lavé au CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Le filtrat est concentré. Après purification par chromatographie sur cartouche avec comme éluant heptane/EtOAc, donnant le produit **32** sous forme d'un huile noire (m = 0,48 g ; 45% de rendement).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.30 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, H-6), 2.88 (s, 1H, H-1), 4.11 (dd, $J=5.4$ Hz, $J=2.5$ Hz, 2H, H-4) et 6.43 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 29.5 (C-1), 72.3 (C-5), 74.2 (C-4), 78.2 (C-2) et 151.7 (C-3) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3284$; $\nu_{\text{CH}} = 3100, 3049$; $\nu_{\text{CH-alkyne}} = 2119$; $\nu_{\text{C=O}} = 1638$; $\nu_{\text{C-N}} = 1269, 1018$; $\delta_{\text{CH}} = 713 \text{ cm}^{-1}$.

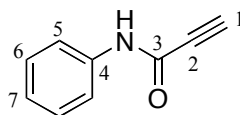
Procédure générale pour l'obtention des alcynes 11, 33, 34 et 143

Dans un ballon, introduire le composé aniliné dans du CH_2Cl_2 . Additionner goutte à goutte l'acide propiolique à 0°C. Une solution de DCC dans CH_2Cl_2 est ajoutée doucement, agitation 30 min à 0°C puis à température ambiante durant 4 h. La solution est refroidie dans de la glace et filtrée sur célite, qui est lavé au CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Le filtrat est lavé par une solution du HCl 1M (3 x 20 ml), de bicarbonate de sodium saturée (3 x 20 ml) et d'eau (3 x 20 ml), séché sur MgSO_4 et évaporé. Après purification par chromatographie sur cartouche avec comme éluant heptane/EtOAc, on obtient les produits.

<i>N</i>-phénylprop-2-ynamide (11):
--

$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}$

$M = 145,15 \text{ g.mol}^{-1}$



Préparé selon la procédure générale à partir de l'aniline fraîchement distillée (0,91 g ; 10 mmol), d'acide propiolique (0,62 g ; 10 mmol) et de DCC (2,57 g ; 12,5 mmol). Le produit **11** est obtenu sous forme d'un solide jaune ($m = 0,91$ g ; 63% de rendement).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.96 (s, 1H, H-1), 7.17-7,22 (m, 1H, H-7), 7.31-7,40 (m, 2H, H-6), 7.56-7,59 (m, 2H, H-5), 7.96 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 74.2 (C-1), 78.0 (C-2), 119.1 (C-7), 125.6 (C-6), 128.9 (C-5), 137.7 (C-4) et 153.0 (C-5) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3342$; $\nu_{\text{CH}} = 3021, 2966$; $\nu_{\text{CH-alkyne}} = 2110$; $\nu_{\text{C=O}} = 1746$; $\nu_{\text{C=C}} = 1638, 1591$; $\delta_{\text{NH}} = 1537$; $\nu_{\text{C-N}} = 1222, 1066$; $\delta_{\text{CH}} = 754, 732, 691$ cm^{-1} .

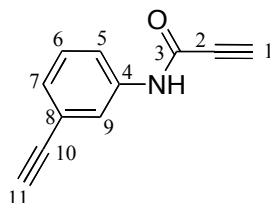
LC-MS: ELSD pur. 98 %, $R_t = 4.10$ min; m/z : 146 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 110°C.

<i>N</i>-(3-éthynylphényl) prop-2-ynamide (33):
--

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}$

$M = 169,05$ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.



Préparé selon la procédure générale à partir de 3-éthynylaniline (58 mg ; 5 mmol) d'acide propiolique (35 mg ; 5 mmol) et de DCC (1,28 g ; 6,25 mmol). Le produit **33** est obtenu sous forme d'un solide jaune ($m = 1,25$ g ; 74% de rendement).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.20 (s, 1H, H-1), 4.46 (s, 1H, H-11), 7.21-7.24 (m, 1H, H-7), 7.37 (t, $J=7.9$ Hz, 1H, H-6), 7.61 (dd, $J=8.0$ Hz, $J=0.2$ Hz, 1H, H-5), 7.77 (s, 1H, H-9) et 10.94 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 78.0 (C-11), 78.6 (C-1), 81.3 (C-2), 83.6 (C-10), 120.7 (C-7), 122.6 (C-4), 122.9 (C-5), 127.9 (C-7), 129.8 (C-6), 138.8 (C-4) et 150.2 (C-3) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3360$, $\nu_{\text{CH-alkyne}} = 3277$; $\nu_{\text{CH}} = 3033$; 2978; $\nu_{\text{CH-alkyne}} = 2115$, $\nu_{\text{C=O}} = 1645$; $\nu_{\text{C=C}} = 1604$, 1563, $\nu_{\text{C-O}} = 1289$, 1049, $\delta_{\text{CH}} = 790$, 674 cm^{-1} .

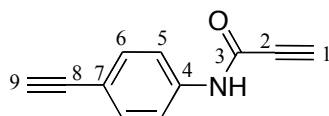
LC-MS: ELSD pur. 99 %, $R_t = 5.37$ min; m/z : 170 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 124 °C.

***N*-(4-éthynylphényl) prop-2-ynamide (34):**

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}$

$M = 169,05 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.



Préparé selon la procédure générale à partir de 4-éthynylaniline (58 mg ; 5 mmol) d'acide propiolique (35 mg ; 5 mmol) et de DCC (1,28 g ; 6,25 mmol). Le produit **34** est obtenu sous forme d'un solide jaune ($m = 1,36$ g ; 81% de rendement).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.13 (s, 1H, H-9), 4.48 (s, 1H, H-1), 7.46 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, H6), 7.63 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, H-5) et 11.01 (s, 1H, NH) ppm

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 77.7 (C-9), 78.3 (C-9), 80.4 (C-2), 83.4 (C-8), 117.2 (C-7), 119.6 (C-6), 132.9 (C-5), 138.8 (C-4) et 149.8 (C-3) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3468$, $\nu_{\text{CH-alkyne}} = 3295$; $\nu_{\text{CH}} = 3178, 3025$; $\nu_{\text{CH-alkyne}} = 2116$, $\nu_{\text{C=O}} = 1749$; $\nu_{\text{C=C}} = 1655, 1531$; $\delta_{\text{NH}} = 1518$, $\nu_{\text{C-O}} = 1259, 1028$, $\delta_{\text{CH}} = 835, 653 \text{ cm}^{-1}$.

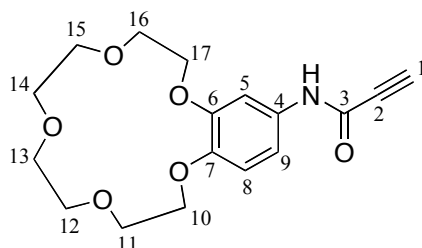
LC-MS: ELSD pur. 100 %, $R_t = 5.34 \text{ min}$; m/z : 170 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 154°C .

***N*-(2,3,5,6,8,9,11,12-octahydro-1,4,7,10,13-benzopentaoxacyclopentadécin-15-yl)prop-2-ynamide (143):**

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6$

$M = 335,35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.



Préparé selon la procédure générale à partir de 4'-aminobenzo-15-couronne-5 (1,41 g ; 5 mmol) d'acide propiolique (35 mg ; 5 mmol) et de DCC (1,28 g ; 6,25 mmol). Le produit **143** est obtenu sous forme d'un solide beige ($m = 1,03 \text{ g}$; 62% de rendement).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.99 (s, 1H, H-1), 3.73 (s, 8H, H-12, H-13, H-11, H-15), 3.85-3.87 (m, 4H, H-11, H-16), 4.06-4.10 (m, 4H, H-17, H-10), 6.72 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 7.01 (dd, $J=8.6 \text{ Hz}$, $J=2.2 \text{ Hz}$, 1H, H-9), 7.29 (d, $J=2.1 \text{ Hz}$, 1H, H-5) et 8.67 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 68.7-70.8 (C-10, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17), 74.4 (C-1), 77.8 (C-2), 107.2 (C-5), 112.9 (C-9), 114.3 (C-8), 131.4 (C-4), 146.1 (C-7), 149.0 (C-6) et 150.0 (C-3) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3375$; $\nu_{\text{CH-alkyne}} = 3282$, $\nu_{\text{CH}} = 3186, 2895$; $\nu_{\text{CH}_2} = 2857$; $\nu_{\text{CH-alkyne}} = 2093$; $\nu_{\text{C=O}} = 1650$, $\nu_{\text{C=C}} = 1632, 1517$, $\delta_{\text{CH}_3} = 1437$; $\nu_{\text{C-O}} = 1252$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1247, 1060$; $\delta_{\text{CH}} = 849, 648 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS : ELSD pur. 100 %, $R_t = 2.7$ min; m/z : 358 ($[M+Na]^+$).

Point de fusion: 146°C.

4-Modes opératoires des synthèses de 1,2,3-triazoles :

Les protocoles sont donnés de manière générale. Les éléments en gras varient selon les expériences et sont précisés suivant les descriptions des modes opératoires. Les produits synthétisés seront par la suite caractérisés.

4-1- Méthodes utilisées :

Méthode A: Synthèse avec un catalyseur supporté sur argile sans solvant:

L'azoture (0,55 mmol), **l'alcyne** (0,5 mmol) et **Wy• Cu(I)** (0,040 mmol; 55 mg ; 8% mol) sont mis dans un tube à essai sans solvant et sans agitation. Le produit final est récupéré après 16h dans du $CDCl_3$ et caractérisé par conversion RMN 1H .

Méthode B: Synthèse avec un sel métallique comme catalyseur sans solvant:

L'azoture (0,55 mmol), **l'alcyne** (0,5 mmol) et **le sel métallique** (8%mol) sont mis dans l'ordre dans un tube à essai. Le produit final est récupéré après 16h dans du $CDCl_3$ et caractérisé par conversion RMN 1H .

N.B: La quantité de sel métallique utilisé est: **CuI** (0,04mmol ; 8 mg) ; **CuCl₂** (0,04 mmol; 5 mg) ; **MgCl₂** (0,04 mmol ; 4 mg) ; **Al₂O₃** (0,04 mmol ; 4 mg) ; **FeCl₃** (0,04 mmol ; 5 mg).

Méthode C: Synthèse de bis-triazoles:

Dans un ballon, **l'azoture** (0,22 mmol), **l'alcyne** (0,2 mmol) sont mis en solution dans 2 mL de dichlorométhane, **l'A-21•Cu(I)** (12 mg ; 0,016 mmol **CuI**; 8%mol.) est ajoutée par la suite le mélange réactionnel est mis sous agitation orbitaire toute la nuit. Après filtration et lavage (2 x 1 mL CH_2Cl_2), le filtrat est concentré au rota-évaporateur pour récupérer le produit final.

Méthode D: Synthèse avec un catalyseur supporté sur A-21• Cu(I):

Dans un ballon, l'**azoture** (0,55 mmol), l'**alcyne** (0,5 mmol) sont mis en solution dans 2 mL de CH₂Cl₂, l'A-21• Cu(I) (30 mg ; 0,04 mmol CuI; 8%mol.) est ajoutée par la suite le mélange réactionnel est mis sous agitation orbitale toute la nuit. Après filtration et lavage (2 x 2 mL CH₂Cl₂), le filtrat est concentré pour récupérer le produit final pur.

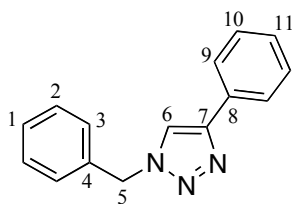
Méthode E: Synthèse avec un catalyseur supporté en flux continu:

Dans un ballon, l'**azoture** (0,55 mmol), l'**alcyne** (0,5 mmol) sont mis en solution dans 4 mL de CH₂Cl₂, par la suite nous avons mis la pompe en marche, le passage du mélange réactionnel à travers la colonne qui contient l'A-21• Cu(I) (100 mg ; 0,13 mmol CuI), permet la formation du 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué. Après l'évaporation de CH₂Cl₂ on récupéré le triazole pur.

4-2- Les triazoles synthétisés :**1-Benzyl-4-phényl-1H-1,2,3-triazole (12):**

C₁₅H₁₃N₃.

M = 235,29 g.mol⁻¹.



L'azoture de benzyle **5** (73 mg ; 0,55 mmol) est additionné du phénylacétylène **1a** (51 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **12** sous forme d'un solide blanc.

- la méthode A par conversion RMN du ¹H (99%).
- la méthode E : (104,16 mg ; 88%).

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.55 (s, 1H, H-5), 7.28-7,83 (m, 10H, H-arom), 7.99 (s, 1H, H-6) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 53.4 (C-5), 127.1 (C-1), 128.4 (C-2), 129.1 (C-11), 129.3 (C-10), 12.5 (C-9), 130.1 (C-4), 133.4 (C-8) et 143.5 (C-2) ppm.

IR: ν_{CH} = 3095, 3021; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ = 1610, 1547, ν_{CH_2} = 1467; $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ = 1218, 1077; δ_{CH} = 770, 728, 691 cm^{-1} .

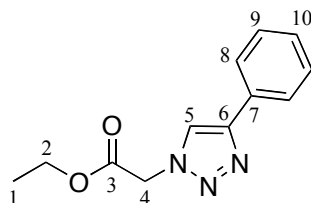
LC-MS: ELSD pur. 93 %, R_t = 5.22 min; m/z : 236 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 136 °C.

1-(2,2-diméthylpentyl)-4-phényl-1H-1,2,3-triazole (13):
--

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$

$M = 231,26 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'azidoacétate d'éthyle **1** (71 mg ; 0,55 mmol) est additionné du phénylacétylène **1a** (51 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **13** sous forme d'un solide blanc.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (90%).
- la méthode E: (104,78 mg ; 91%).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, H-1)), 4.24 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, H-2), 5.18 (s, 2H, H-4), 7.33-7.42 (m, 3H, H-9, H-10), 7.67-7.78 (m, 2H, H-8) et 7.86 (s, 1H, H-5).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 13.2 (C-1), 50.1 (C-2), 61.5 (C-4), 120.3 (C-5), 126.1 (C-8), 128.8 (C-10), 129.0 (C-9), 131.4 (C-7), 147.1 (C-6) et 165.4 (C-3) ppm.

IR: ν_{CH} = 3140, 3025; $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ = 1741; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ = 1605, 1535; δ_{CH_3} = 1372; $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ = 1239, 1060; $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ = 1048; δ_{CH} = 754, 700 cm^{-1} .

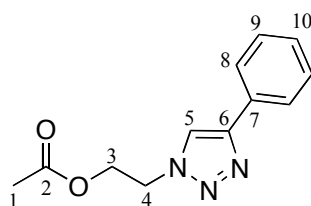
LC-MS: ELSD pur. 97 %, $R_t = 4.69$ min; m/z : 232 ($[M+H]^+$).

Point de fusion: 100 °C.

2-(4-phényl-1H-1,2,3-triazol-1yl)éthyle acétate (14):

$C_{12}H_{13}N_3O_2$

$M = 231,26 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'acétate de 2-azidoéthyle **2** (71 mg ; 0,55 mmol) est additionné du phénylacétylène **1a** (51 g ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **14** sous forme d'un solide blanc.

- la méthode A par conversion RMN du 1H (99%).
- la méthode E: (109,39 mg ; 95%).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.1 (s, 3H, H-1), 4.46 (t, $J=4.7$ Hz, 2H, H-4), 4.61 (t, $J=4.7$ Hz, 2H, H-3), 7.31-7.43 (m, 5H, H-arom) et 7.83 (s, 1H, H-5).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 19.8 (C-1), 48.3 (C-4), 61.5 (C-3), 121.9 (C-5), 126.2 (C-8), 128.7 (C-10), 129.2 (C-9), 130.6 (C-7), 147.1 (C-6) et 169.5 (C-2) ppm.

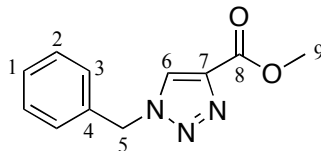
IR: $\nu_{CH} = 3136, 2962$; $\nu_{C=O} = 1733$; $\nu_{C=C} = 1615, 1566$, $\nu_{CH_3} = 1368$; $\nu_{C-O} = 1243, 1078$; $\nu_{C-N} = 1052$; $\delta_{CH} = 765, 700 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 99 %, $R_t = 4.27$ min; m/z : 232 ($[M+H]^+$).

Point de fusion: 134 °C.

1-benzyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate de méthyle (15):

$$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$$

$$M = 217,23 \text{ g.mol}^{-1}.$$


L'azoture benzyle **5** (73 mg ; 0,55 mmol) est additionné du propiolate de méthyle **1b** (42 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **15** sous forme d'un solide blanc.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (99%).
- la méthode E: (104,72 mg ; 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.91 (s, 3H, H-9), 5.60 (s, 2H, H-5), 7.30-7.36 (m, 2H, H-2), 7.39-7.743 (m, 3H, H-3, H-1) et 8.13 (s, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 51.2 (C-9), 53.6 (C-5), 126.8 (C-4), 128.1 (C-2), 129.2 (C-1), 129.3 (C-2, C-3), 133.2 (C-7), 140.3 (C-6) et 162.3 (C-8) ppm.

IR: $\nu_{\text{CH}} = 3118, 3031$; $\nu_{\text{C=O}} = 1721$; $\nu_{\text{C=C}} = 1537$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1426$; $\nu_{\text{C-O}} = 1222, 1044$; $\delta_{\text{CH}} = 703, 687 \text{ cm}^{-1}$.

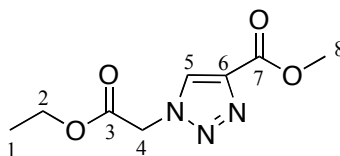
LC-MS : ELSD pur. 95 %, $R_t = 4.42 \text{ min}$; m/z : 218 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 114 °C.

Methyl 1-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate (16):

$$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$$

$$M = 213,19 \text{ g.mol}^{-1}.$$



L'azidoacétate d'éthyle **1** (71 mg ; 0,55 mmol) est additionné du propiolate de méthyle **1b** (42 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **16** sous forme d'un solide beige.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (99%).
- la méthode E: (100,36 mg ; 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, H-1), 3.96 (s, 3H, H-8), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, H-2), 5.25 (s, 2H, H-4) et 8.28 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.5 (C-1), 50.7 (C-2), 62.3 (C-8), 63.4 (C-4), 123.5 (C-5), 162,5 (C-7) et 168.7 (C-3) ppm.

IR: ν_{CH} = 3165, 2962; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1753, 1721; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1546; δ_{CH_3} = 1351; $\nu_{\text{C-O}}$ = 1235, 1213; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1148, 1052; δ_{CH} = 770 cm^{-1} .

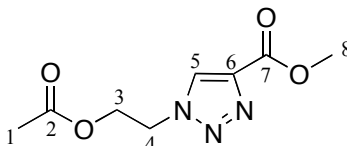
LC-MS: ELSD pur. 91 %, R_t = 3.68 min; m/z : 214 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 104 °C.

Méthyl 1-[2-(acétyloxy)éthyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate (17):
--

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$

$M = 213,19 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'acétate de 2-azidoéthyle **2** (71 mg ; 0,55 mmol) est additionné du propiolate de méthyle **1b** (42 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **17** sous forme d'un solide blanc.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (99%).
- la méthode E: (103,63 mg ; 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.01 (s, 3H, H-1), 3.96 (s, 3H, H-8), 4.49 (t, $J=4.9$ Hz, 2H, H-4), 4.83 (t, $J=4.9$ Hz, 2H, H-3) et 8.26 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 19.8 (C-1), 48.3 (C-4), 52.6 (C-8), 61.8 (C-3), 124.9 (C-5), 141.5 (C-6), 161,7 (C-7) et 169.2 (C-2) ppm.

IR: $\nu_{\text{CH}} = 3120, 2962$; $\nu_{\text{C=O}} = 1733$, $\nu_{\text{C=C}} = 1550$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1434$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1226$ et $\nu_{\text{C-N}} = 1044, 1025$; $\delta_{\text{CH}} = 748 \text{ cm}^{-1}$.

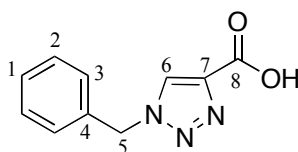
LC-MS: ELSD pur. 97 %, $R_t = 4.71$ min; m/z : 214 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 128 °C.

Acide 1-benzyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylique (18):
--

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$

$M = 203,19 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'azoture benzyle **5** (73 mg ; 0,55 mmol) est additionné l'acide propiolique **1c** (35 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **18** sous forme d'un solide beige.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (90%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ 5.59 (s, 2H, H-5), 7.35-7.42 (m, 5H, H-arom) et 8.31 (s, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN): δ 53.4 (C-5), 123.4 (C-7), 127.7 (C-1), 128.1 (C-3), 128.2 (C-2), 128.6 (C-4), 143.1 (C-6) et 175.0 (C-8) ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3435$, $\nu_{\text{CH}} = 3109$; $\nu_{\text{C=O}} = 1683$, $\nu_{\text{C=C}} = 1608$, 1543; $\delta_{\text{CH}_2} = 1428$; $\nu_{\text{C-O}} = 1239$, 973; $\nu_{\text{C-N}} = 1049$; $\delta_{\text{CH}} = 781$, 715 cm^{-1} .

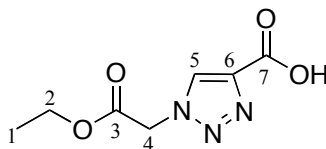
LC-MS: ELSD pur. 97 %, $R_t = 3.64$ min; m/z : 204 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 128 °C.

Acide 1-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylique (19):

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$

$M = 199,16 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'azidoacétate d'éthyle **1** (71 mg ; 0,55 mmol) est additionné l'acide propiolique **1c** (35 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **19** sous forme d'un solide beige.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, H-1), 4.23. (q, $J=7.1$ Hz, 2H, H-2), 5.25 (s, 2H, H-4) et 8.32 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN): δ 13.8 (C-1), 51.2 (C-4), 62.6 (C-2), 127.1 (C-6), 142.6 (C-5) 167.1 (C-3) et 190.3 (C-7) ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3464$; $\nu_{\text{CH}} = 3024$; $\nu_{\text{C=O}} = 1733$, 1689; $\delta_{\text{CH}_3} = 1438$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1256$, 1222 et $\nu_{\text{C-N}} = 1052$, 1027; $\delta_{\text{CH}} = 898$, 782 cm^{-1} .

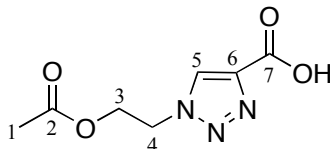
LC-MS: ELSD pur. 95 %, $R_t = 2.99$ min; m/z : 200 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 185 °C.

Acide 1-[2-(acétyloxy)éthyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylique (20):

$C_7H_9N_3O_4$

$M = 199,16 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'acétate de 2-azidoéthyle **2** (71 mg ; 0,55 mmol) est additionné l'acide propiolique **1c** (35 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **20** sous forme d'un solide beige.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ 1.96 (s, 3H, H-1), 4.43. (t, $J=7.3$ Hz, 2H, H-4), 4.65 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, H-3) et 8.33 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN): δ 25.1 (C-1), 49.2 (C-4), 50.5 (C-3), 128.1 (C-6), 133.9 (C-5) 161.1 (C-2) et 182.6 (C-7) ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3419$; $\nu_{\text{CH}} = 3113$; $\nu_{\text{C=O}} = 1728, 1683$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1391$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1271$; $\nu_{\text{C-N}} = 1226$, $1049 \nu_{\text{C-O}} = 1036, 971$; $\delta_{\text{CH}} = 773 \text{ cm}^{-1}$.

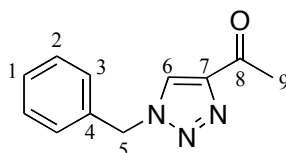
LC-MS: ELSD pur. 97 %, $R_t = 2.72$ min; m/z : 200 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 192 °C.

1-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)éthan-1-one (21):

$C_{11}H_{11}N_3O$

$M = 201,22 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'azoture de benzyle **5** (73 mg ; 0,55 mmol) est additionné la but-3-yn-one **1d** (34 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **21** sous forme d'un solide jaune.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (99%).
- la méthode E: (93 mg ; 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.70 (s, 3H, H-9), 5.59 (s, 2H, H-5), 7.27-7.43 (m, 5H, H-arom) et 7.99 (s, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 27.4 (C-9), 54.6 (C-5), 125.6 (C-6), 128.8 (C-1), 129.5 (C-3), 134.1 (C-4), 133.2 (C-7), 148.8 (C-7) et 193.1 (C-8) ppm.

IR: ν_{CH} = 3111, 2970; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1683; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1610, 1530; δ_{CH_3} = 1359; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1206, 1052; δ_{CH} = 703 cm^{-1} .

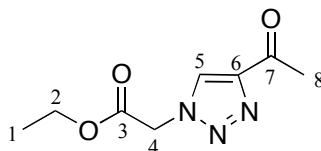
LC-MS : ELSD pur. 92 %, R_t = 2.95 min; m/z : 202 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 95 °C.

Ethyl 2-(4-acétyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate (22):
--

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$

$M = 197,19 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'azidoacétate d'éthyle **1** (71 mg ; 0,55 mmol) est additionné la but-3-yn-one **1d** (34 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **22** sous forme d'un solide blanc.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (99%).
- la méthode E: (95 mg ; 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, H1), 2.70 (s, 3H, H-8), 4.28 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, H-2), 5.25 (s, 2H, H-4) et 8.27 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.4 (C-1), 27.6 (C-8), 51.4 (C-4), 63.1 (C-2), 127.3 (C-5), 148.6 (C-6), 166.0 (C-3) et 192.9 (C-7) ppm.

IR: $\nu_{\text{CH}_2} = 3010, 2987$; $\nu_{\text{C=O}} = 1750, 1679$; $\nu_{\text{C=C}} = 1632$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1372$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1218$; $\nu_{\text{C-N}} = 1206, 1010$; $\delta_{\text{CH}} = 749 \text{ cm}^{-1}$.

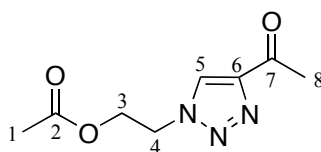
LC-MS: ELSD pur. 99 %, $R_t = 3.30$ min; m/z : 198 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 80 °C.

2-(4-acétyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)éthyl acétate (23):

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$

$M = 197,19 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'acétate de 2-azidoéthyle **2** (71 mg ; 0,55 mmol) est additionné la but-3-yn-one **1d** (34 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **23** sous forme d'un solide jaune.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (99%).
- la méthode E: (91,06 mg ; 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.02 (s, 3H, H-1), 2.71 (s, 3H, H-8), 4.48 (t, $J=4.9$ Hz, 2H, H4), 4.71 (t, $J=4.9$ Hz, 2H, H-3) et 8.14 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 21.1 (C-1), 27.4 (C-8), 49.8 (C-4), 62.5 (C-3), 126.4 (C-5), 148.7 (C-6), 170.7 (C-2) et 193.3 (C-7) ppm.

IR: $\nu_{\text{CH}_2} = 3002, 2895$; $\nu_{\text{C=O}} = 1737$; $\nu_{\text{C=C}} = 1642$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1372$; $\nu_{\text{C-O}} = 1235$; $\nu_{\text{C-N}} = 1220, 1052$; $\delta_{\text{CH}} = 757, 695 \text{ cm}^{-1}$.

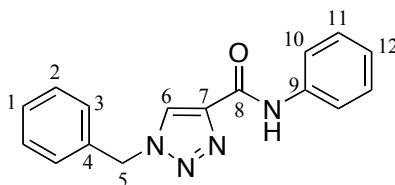
LC-MS: ELSD pur. 98 %, $R_t = 2.66 \text{ min}$; m/z : 198 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 92°C

1-Benzyl-N-phényl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (24):

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

$M = 178,30 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'azoture de benzyle **5** (73 mg ; 0,55 mmol) est additionné au *N*-phénylprop-2-ynamide **11** (73 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **24** sous forme d'un solide blanc.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (98%).
- la méthode E: (124,77 mg ; 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.62 (s, 2H, H-5), 7.16-7.23 (m, 1H, H-1), 7.32-7.66 (m, 8H, H-arom), 8.10 (s, 1H, H-6) et 8.98 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 55.1 (C-5), 120.3 (C-6), 124.9 (C-1), 126.1 (C-11), 126.5 (C-12), 127.4 (C-3), 128.7 (C-10), 129.5 (C-4), 129.7 (C-9), 138.4 (C-7) et 160.0 (C-8) ppm.

IR: $\nu_{\text{N-H}} = 3325$; $\nu_{\text{CH}} = 3118, 3031$; $\nu_{\text{C=O}} = 1728$; $\nu_{\text{C=C}} = 1597, 1552$; $\delta_{\text{N-H}} = 1518$; $\nu_{\text{C-N}} = 1222, 1041$; $\delta_{\text{CH}} = 760, 682 \text{ cm}^{-1}$.

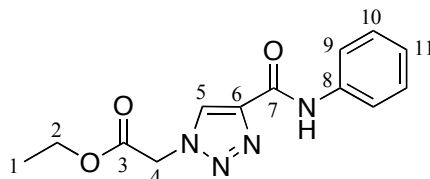
LC-MS: ELSD pur. 90 %, $R_t = 4.82 \text{ min}$; m/z : 279 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 188 °C.

Ethyl 2-[4-(phénylcarbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]acétate (25):

$C_{13}H_{14}N_4O_3$

$M = 274,27 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'azidoacétate d'éthyle **1** (71 mg ; 0,55 mmol) est additionné au *N*-phénylprop-2-ynamide **11** (73 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **25** sous forme d'un solide jaune.

- la méthode *A* par conversion RMN du ^1H (91%).
- la méthode *E*: (117,28 mg ; 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, H-1), 4.32 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, H-2), 5.27 (s, 2H, H-4), 7.16-7.23 (m, 1H, H-11), 7.35-7.42 (m, 2H, H-10), 7.69-7.75 (m, 2H, H-9), 8.35 (s, 1H, H-5) et 8.99 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.4 (C-1), 52.6 (C-4), 63.1 (C-2), 121.3 (C-5), 125.0 (C-11), 127.7 (C-9), 129.5 (C-8), 137.8 (C-6), 158.0 (C-7) et 168.0 (C-3) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3331$, $\nu_{\text{CH}} = 3039$; $\nu_{\text{C=O}} = 1757$, 1673; $\nu_{\text{C=C}} = 1651$, 1559; $\delta_{\text{N-H}} = 1528$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1442$; $\nu_{\text{C-N}} = 1218$, 1048; $\delta_{\text{CH}} = 754$, 691 cm^{-1} .

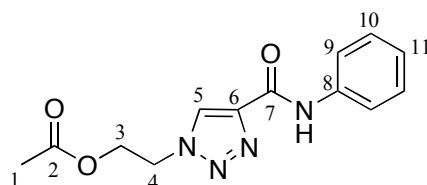
LC-MS : ELSD pur. 96 %, $R_t = 2.65$ min; m/z : 275 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 146 °C.

2-[4-(phénylcarbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]éthyl acétate (26):



$$M = 274,27 \text{ g.mol}^{-1}.$$



L'acétate de 2-azidoéthyle **2** (71 mg ; 0,55 mmol) est additionné au *N*-phenylprop-2-ynamide **11** (73 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **26** sous forme d'un solide beige.

- la méthode *A* par conversion RMN du ^1H (90%).
- la méthode *E*: (109,01 mg ; 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.11 (s, 3H, H-1), 4.55 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, H-4), 4.75 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, H-3), 7.19-7.22 (m, 1H, H-11), 7.37-7.42 (m, 2H, H-10), 7.67-7.75 (m, 2H, H-9), 8.26 (s, 1H, H-5) et 8.98 (s, 1H, NH) ppm.

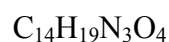
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 21.0 (C-1), 50.0 (C-4), 62.4 (C-3), 120.3 (C-5), 125.0 (C-11), 126.7 (C-9), 129.5 (C-8), 136.9 (C-6), 158.1 (C-7) et 170.6 (C-2) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3401$; $\nu_{\text{CH}} = 3110, 3032$; $\nu_{\text{C=O}} = 1696$; $\nu_{\text{C=C}} = 1656, 1547$; $\delta_{\text{N-H}} = 1520$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1428$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1239$; $\nu_{\text{C-N}} = 1109, 1049$; $\delta_{\text{CH}} = 785, 719 \text{ cm}^{-1}$.

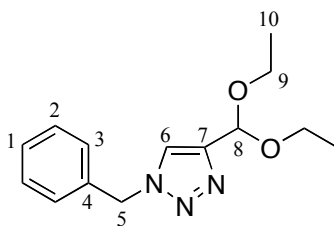
LC-MS : ELSD pur. 96 %, $R_t = 4.69$ min; m/z : 275 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 162 °C.

1-benzyl-4-(diéthoxyméthyl)-1H-1,2,3-triazole (27):
--



$$M = 261,33 \text{ g.mol}^{-1}.$$



L'azoture de benzyle **5** (73 mg ; 0,55 mmol) est additionné au propiolaldéhyde diéthyl acétal **1e** (64 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **27** sous forme d'un liquide jaune.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.21-1.26 (m, 6H, H-10), 3.58-3.66 (m, 4H, H-9), 5.53 (s, 2H, H-5), 5.71 (s, 1H, H-8), 7.35-7.41 (m, 5H, H-arom) et 7.54 (s, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 15.8 (C-10), 57.2 (C-9), 60.5 (C-5), 107.8 (C-8), 125.3 (C-1), 128.1 (C-2), 130.6 (C-4), 133.4 (C-6) et 144.1 (C-7) ppm.

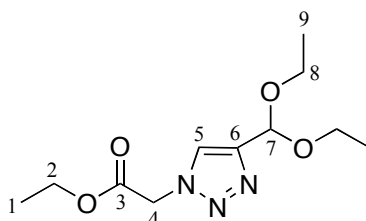
IR: ν_{CH} = 3112, 3018; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1652, 1539; δ_{CH_2} = 1426; δ_{CH_3} = 1372; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1237; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1223, 1049; δ_{CH} = 771, 649 cm^{-1} .

LC-MS : ELSD pur. 97 %, R_t = 5.12 min; m/z : 262 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ethyl 2-[4-(diéthoxyméthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]acétate (28):
--

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$

$M = 257,29 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'azidoacétate d'éthyle **1** (71 mg ; 0,55 mmol) est additionné au propiolaldéhyde diéthyl acétal **1e** (64 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **28** sous forme d'un liquide incolore.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.21-1.30 (m, 9H, H-9 et H-1), 3.61-3.69 (m, 4H, H-8), 4.27 (t, $J=7.1$ Hz, 2H, H-2), 5.74 (s, 1H, H-7) et 7.75 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 13.8 (C-1), 16.1 (C-9), 55.4 (C-8), 57.1 (C-4), 60.3 (C-2), 108.2 (C-7), 134.3 (C-5), 144.1 (C-6) et 171.0 (C-3) ppm.

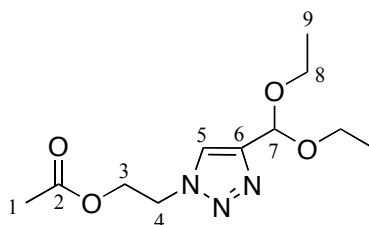
IR: $\nu_{\text{CH}} = 3100; 2945; \nu_{\text{C=O}} = 1710; \nu_{\text{C=C}} = 1631; \delta_{\text{CH}_3} = 1384; \nu_{\text{C-O-C}} = 1249; \nu_{\text{C-N}} = 1219, 1050; \delta_{\text{CH}} = 748 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 92 %, $R_t = 4.63$ min; m/z : 258 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-[4-(diéthoxyméthyl)-1,2,3-triazol-1-yl]éthyl acétate (29):

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$

$M = 257,29 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'acétate de 2-azidoéthyle **2** (71 mg ; 0,55 mmol) est additionné au propiolaldéhyde diéthyl acétal **1e** (64 mg ; 0,5 mmol) pour conduire au triazole **29** sous forme d'un liquide incolore.

- la méthode A par conversion RMN du ^1H (96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.20-1.26 (m, 6H, H-9), 2.10 (s, 2H, H-1), 3.6-3.7 (m, 4H, H-8), 4.46 (t, $J=7.1$ Hz, 2H, H-4), 4.62 (t, $J=7.1$ Hz, 2H, H-3), 5.70 (s, 1H, H-7) et 7.67 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 16.8 (C-9), 20.9 (C-1), 52.8 (C-4), 56.7 (C-8), 64.2 (C-3), 108.4 (C-7), 130.2 (C-5), 143.4 (C-6) et 170.6 (C-2) ppm.

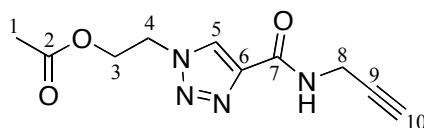
IR: $\nu_{\text{CH}} = 3115; 2974; \nu_{\text{C=O}} = 1695; \nu_{\text{C=C}} = 1642; \delta_{\text{CH}_3} = 1423; \nu_{\text{C-O-C}} = 1213; \nu_{\text{C-N}} = 1182, 1048; \delta_{\text{CH}} = 761 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 95 %, $R_t = 5.28 \text{ min}$; m/z : 258 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{4-[(prop-2-yn-1-yl) carbamoyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}éthyl acétate (35):

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$

$M = 236,09 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le *N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-ynamide **32** (54 mg ; 0,5 mmol) et l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (71 mg ; 0,55 mmol) sont mis dans un tube à essai sans solvant et sans agitation durant 24h à température ambiante. Le mono-triazole **35** est récupéré par une simple trituration dans l'EtOH ($3 \times 8 \text{ mL}$) sous forme d'un solide jaune ($m = 72,04 \text{ mg}$; 61%).

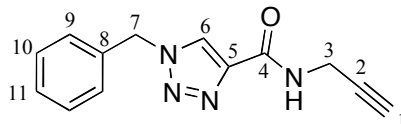
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.10 (s, 3H, H-1), 2.31 (t, $J=2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-10), 4.29 (dd, $J=5.5 \text{ Hz}$, $J=2.5 \text{ Hz}$, 2H, H-8), 4.51 (t, $J=5.1 \text{ Hz}$, 2H, H-4), 4.71 (t, $J=5.1 \text{ Hz}$, 2H, H-3), 7.39 (s, 1H, H-5) et 8.18 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.9 (C-1), 29.1 (C-8), 48.8 (C-4), 62.1 (C-3), 72.1 (C-10), 79.3 (C-9), 126.4 (C-5), 143.2 (C-6) 159.8 (C-7) et 170.5 (C-2) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3289, 3265; \nu_{\text{CH alcyne}} = 2110, \nu_{\text{C=O}} = 1745; 1654; \nu_{\text{C=C}} = 1655, 1531; \delta_{\text{NH}} = 1588, \delta_{\text{CH}_3} = 1359, \nu_{\text{C-O-C}} = 1222, 1049; \nu_{\text{C-O}} = 1259, 1028; \delta_{\text{CH}} = 620 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 99 %, $R_t = 2.65 \text{ min}$; m/z : 237 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) et 259 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Point de fusion: 147 °C.

1-benzyl-N-(prop-2-yn-1-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (36):
 $C_{13}H_{12}N_4O$
 $M = 240, 10 \text{ g.mol}^{-1}$.


Le *N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-ynamide **32** (54 mg ; 0,5 mmol) et l'azoture de benzyle **5** (73 mg ; 0,55 mmol) sont mis dans un tube à essai sans solvant et sans agitation durant 24h à température ambiante. Le mono-triazole **36** est récupéré par une simple trituration dans l'EtOH (3 × 8 mL) sous forme d'un solide marron (m = 62,46 mg ; 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.10 (t, $J=2.4$ Hz, 1H, H-1), 4.01 (dd, $J=5.8$ Hz, $J=2.3$ Hz, 2H, H-3), 5.67 (s, 2H, H-7), 4.51 (t, $J=5.1$ Hz, 2H, H-4), 4.71 (t, $J=5.1$ Hz, 2H, H-3), 7.34-7.43 (m, 5H, H-arom), 8.71 (s, 1H, H-6) et 8.98 (s, 1H, NH) ppm.

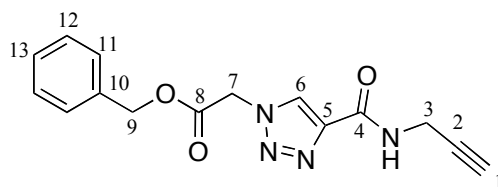
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 26.0 (C-3), 53.2 (C-7), 72.5 (C-1), 81.1 (C-2), 126.7 (C-6), 127.9 (C-11), 128.2 (C-10), 128.8 (C-9), 135.7 (C-8), 142.5 (C-5) et 159.3 (C-4) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3356$; $\nu_{\text{CH}} = 3015, 2944$; $\nu_{\text{C=O}} = 1741$; $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}} = 1654, 1568$; $\nu_{\text{C-O}} = 1213, 1057$; $\delta_{\text{CH}} = 835, 715 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 98 %; $R_t = 4.19$ min; m/z : 241 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) et 263 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Point de fusion: 204°C.

Benzyl 2-{4-[(prop-2-yn-1-yl)carbamoyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}acétate (37):
 $C_{15}H_{14}N_4O_3$
 $M = 298,11 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le *N*-(prop-2-yn-1-yl)prop-2-ynamide **32** (54 mg ; 0,5 mmol) et du 2-azido-acétate de benzyle **6** (105 mg ; 0,55 mmol) sont mis dans un tube à essai sans solvant et sans agitation durant 24h à température ambiante. Le mono-triazole **37** est récupéré par une simple trituration dans l'EtOH (3 × 8 mL) sous forme d'un solide blanc (m = 89,49 mg ; 60%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.31 (t, *J*=1.8 Hz, 1H, H-1), 4.29 (s, 2H, H-3), 5.27 (s, 4H, H-7, H-9), 7.39-7.42 (m, 6H, NH, H-arom) et 8.25 (s, 1H, H-6) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 28.9 (C-3), 51.1 (C-7), 68.3 (C-9), 71.9 (C-1), 79.0 (C-2), 127.0 (C-6), 128.7 (C-14), 128.8 (C-13), 129.1 (C-12), 134.3 (C-10), 143.2 (C-5), 159.3 (C-4) et 165.5 (C-8) ppm.

IR: ν_{NH} = 3302, 3286; ν_{CH} = 3099; ν_{C=O} = 1750; ν_{C=C} = 1654, 1575; δ_{CH₂} = 1463; ν_{C-O} = 1222, ν_{C-N} = 1206, 1069, δ_{CH} = 835, 715 cm⁻¹.

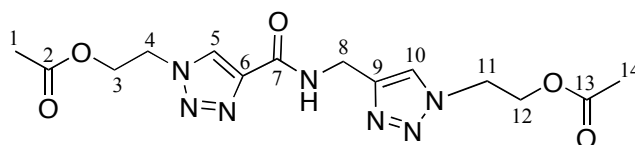
LC-MS: ELSD pur. 97 %; R_t = 5.12 min; *m/z*: 299 ([M+H]⁺) .

Point de fusion: 132 °C.

2-{4-[(1-[2-(acétyloxy)éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyle}-1H-1,2,3-triazol-1-yl}éthyl acétate (38**):**

C₁₄H₁₉N₇O₅

M = 365,13 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **38** est préparé à partir du mono-triazole **35** (47 mg ; 0,2 mmol) et l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide blanc.

- la méthode C: (72,29 mg ; 99 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.98 (s, 6H, H-1, H-14), 4.36-4.71 (m, 10H, H-3, H-4, H-11, H-12 et H-8), 8.08 (s, 1H, H-10), 8.64 (s, 1H, H-5) et 9.03 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 20.7 (C-1 et C-14), 34.4 (C-8), 48.6 (C-11), 49.1 (C-4), 62.3 (C-3), 62.5 (C-12), 123.6 (C-10), 127.1 (C-5), 142.9 (C-6), 145.8 (C-9), 159.8 (C-10) et 170.2 (C-2 et C-13) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3451$; 2953 ; $\nu_{\text{C=O}} = 1737$; 1638 ; $\delta_{\text{NH}} = 1510$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1359$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1259$, 123 ; $\nu_{\text{C-N}} = 1089$; $\nu_{\text{C-O}} = 1037$; $\delta_{\text{CH}} = 620 \text{ cm}^{-1}$.

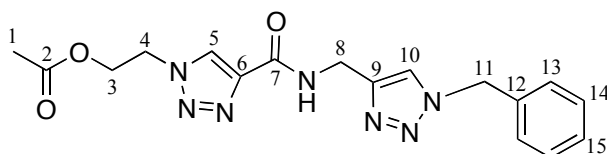
LC-MS: ELSD pur. 94 %; $R_t = 2.21 \text{ min}$; m/z : 366 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) et 388 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Point de fusion: 150°C .

2-(4-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)éthyl acétate (39**):**

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_3$

$M = 369,15 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **39** est préparé à partir du mono-triazole **35** (47 mg ; 0,2 mmol) et l'azoture de benzyle **5** (29 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: (70,87 mg ; 96 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.98 (s, 3H, H-1), 4.45- 4.50 (m, 4H, H-4 et H-8), 4.69-4.71 (m, 2H, H-3), 5.58 (s, 2H, H-11), 7.32-7.38 (m, 5H, H-arom), 8.02 (s, 1H, H-10), 8.64 (s, 1H, H-5) et 9.09 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 21.0 (C-1), 34.7 (C-8), 49.4 (C-4), 53.2 (C-11), 62.5 (C-3), 127.3 (C-5), 127.5 (C-15), 128.4 (C-14), 128.5 (C-13), 136.6 (C-12), 143.1 (C-6), 160.1 (C-7) et 170.4 (C-2) ppm.

IR: ν_{NH} = 3290; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1741; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1650, 1575; δ_{CH_2} = 1438, δ_{CH_3} = 1371; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1247, 1048, $\nu_{\text{C-N}}$ = 1230, 1023; δ_{CH} = 658 cm⁻¹.

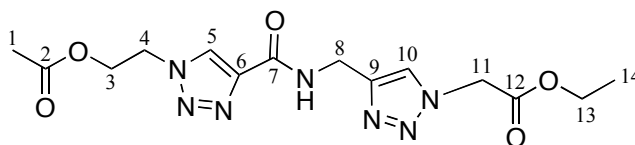
LC-MS: ELSD pur. 94 %; R_t = 3.74 min; m/z : 370 ([M+H]⁺) et 392 ([M+Na]⁺).

Point de fusion: 178°C.

2-[4-({[1-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl}carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]éthyl acétate (40):

C₁₄H₁₉N₇O₅

M = 365,13 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **40** est préparé à partir du mono-triazole **35** (47 mg ; 0,2 mmol) et l'azidoacétate d'éthyle **1** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (69,37 mg ; 95 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.22 (t, J =7.1 Hz, 3H, H-14), 1.98 (s, 3H, H-1), 4.18 (q, J =7.1 Hz, 2H, H-13), 4.43- 4.53 (m, 4H, H-4 et H-8), 4.70 (t, J =4.9 Hz, 2H, H-3), 5.36 (s, 2H, H-11) 7.97 (s, 1H, H-10), 8.65 (s, 1H, H-5) et 9.09 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 14.4 (C-14), 21.0 (C-1), 34.6 (C-8), 49.4 (C-8), 50.7 (C-11), 61.9 (C-13), 62.5 (C-3), 124.6 (C-10), 127.3 (C-5), 142.8 (C-6), 145.3 (C-9), 159.8 (C-7), 167.7 (C-12) et 170.4 (C-2) ppm.

IR: ν_{NH} = 3377; ν_{CH} = 3095, $\nu_{\text{C=O}}$ = 1753, 1733; δ_{NH} = 1570; δ_{CH_3} = 1372, $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1214, 1048, $\nu_{\text{C-N}}$ = 1027; δ_{CH} = 807 cm^{-1} .

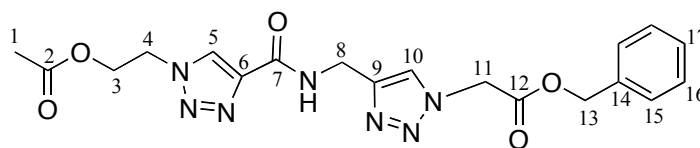
LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 4.19 min; m/z : 366 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) et 388 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Point de fusion: 172°C.

2-{4-[(1-[2-(benzyloxy)-2-oxoéthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}éthyl acétate (**41**):

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_5$

$M = 427,16 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **41** est préparé à partir du mono-triazole **35** (47 mg ; 0,2 mmol) et du 2-azido-acétate de benzyle **6** (42 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: (83,72 mg ; 98 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.09 (s, 3H, H-1), 4.50 (s, 2H, H-8), 4.68-4.81 (m, 4H, H-3 et H-4), 5.21 (s, 2H, H-11), 5.25 (s, 2H, H-13), 7.35-7.44 (m, 5H, H-arom), 7.74 (s, 2H, NH et H-10) et 8.17 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.8 (C-1), 34.8 (C-8), 49.6 (C-4), 51.0 (C-11), 62.2 (C-3), 68.1 (C-13), 123.8 (C-10), 126.0 (C-5), 128.6 (C-17), 128.8 (C-16), 128.9 (C-15), 134.6 (C-14), 143.3 (C-6), 143.5 (C-9), 160.1 (C-7), 166.1 (C-12) et 170.3 (C-2) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3435$; $\nu_{\text{CH}} = 2957$; $\nu_{\text{C=O}} = 1741, 1671$; $\nu_{\text{C=C}} = 1642, 1514$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1453$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1263$; $\nu_{\text{C-N}} = 1049$; $\delta_{\text{CH}} = 835, 645 \text{ cm}^{-1}$.

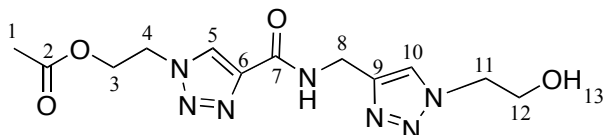
LC-MS: ELSD pur. 92 %; $R_t = 4.03 \text{ min}$; m/z : 428 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 164°C .

2-[4-({[1-(2-hydroxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl}carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]éthyl acétate (42):

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_4$

$M = 323,15 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **42** est préparé à partir du mono-triazole **35** (47 mg ; 0,2 mmol) et de 2-azido-éthanol **3** (19 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (59,45 mg ; 92 %).

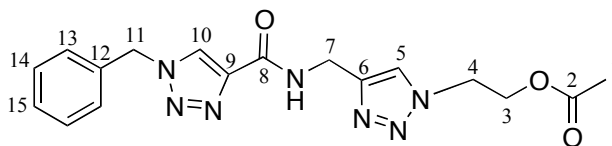
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.98 (s, 3H, H-1), 3.76 (t, $J=5.1 \text{ Hz}$, 2H, H-11), 4.36-4.51 (m, 6H, H-4, H-8 et H-12), 4.70 (t, $J=4.7 \text{ Hz}$, 2H, H-3), 5.03 (s, 1H, H-14), 7.93 (s, 1H, H-10), 8.64 (s, 1H, H-5) et 9.01 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 21.0 (C-1), 34.6 (C-8), 49.4 (C-11), 52.5 (C-4), 60.3 (C-3), 62.5 (C-12), 124.0 (C-10), 127.3 (C-5), 143.1 (C-6), 145.4 (C-9), 160.0 (C-7) et 170.5 (C-2) ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3443$; $\nu_{\text{NH}} = 3299$; $\nu_{\text{CH}} = 2965$; $\nu_{\text{C=O}} = 1741, 1642$; $\delta_{\text{NH}} = 1510$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1255, 1230$, $\nu_{\text{C-N}} = 1049$; $\delta_{\text{CH}} = 830 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 93 %; $R_t = 1.77 \text{ min}$; m/z : 346 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Point de fusion: 168°C .

**2-(4-{[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)formamido]méthyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)éthyl
acétate (43):**
 $C_{17}H_{19}N_7O_3$
 $M = 369,15 \text{ g.mol}^{-1}$


Le bis-triazole **43** est préparé à partir du mono-triazole **36** (48 mg ; 0,2 mmol) et l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: (70,87 mg ; 96 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.91 (s, 3H, H-1), 4.37- 4.61 (m, 6H, H-3, H-4, H-7), 5.67 (s, 2H, H-11) 7.36-7.41 (m, 5H, H-arom), 7.90 (s, 1H, H-5), 8.69 (s, 1H, H-10) et 9.03 (s, 1H, NH) ppm.

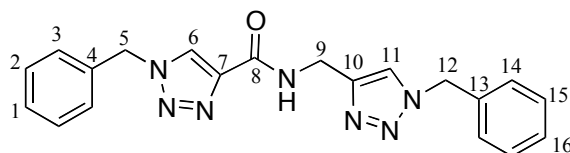
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 20.7 (C-1), 34.4 (C-7), 48.6 (C-4), 53.3 (C-11), 62.5 (C-3), 123.5 (C-5), 126.8 (C-10), 128.2 (C-15), 128.5 (C-14), 129.0 (C-13), 135.9 (C-12), 142.8 (C-9), 145.8 (C-6), 159.9 (C-7) et 170.2 (C-2) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3460$; $\nu_{\text{CH}} = 2961$; $\nu_{\text{C=O}} = 1733$; $\nu_{\text{C=C}} = 1638, 1541$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1412$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1251$; $\nu_{\text{C-N}} = 1040$; $\delta_{\text{CH}} = 826 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 97 %; $R_t = 3.74 \text{ min}$; m/z : 370 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) et 392 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Point de fusion: 136°C .

**1-benzyl-N-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide
(44):**
 $C_{20}H_{19}N_7O$
 $M = 373,17 \text{ g.mol}^{-1}$



Le bis-triazole **44** est préparé à partir du mono-triazole **36** (48 mg ; 0,2 mmol) et l'azoture de benzyle **5** (29 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: (70,90 mg ; 95 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.49 (s, 2H, H-9), 5.56 (s, 4H, H-5, H-12), 7.34-7.38 (m, 10H, H-arom), 7.99 (s, 1H, H-11), 8.67 (s, 1H, H-6) et 9.02 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 34.2 (C-9), 52.6 (C-12), 53.0 (C-5), 122.8 (C-11), 126.6 (C-6), 127.9 (C-16), 128.0 (C-1), 128.2 (C-15), 128.6 (C-2), 128.7 (C-3), 135.6 (C-13), 136.0 (C-4), 142.7 (C-7), 144.2 (C-10) et 159.5 (C-8) ppm.

IR: ν_{NH} = 3451; ν_{CH} = 2965; ν_{C=O} = 1741; ν_{C=C} = 1642, 1556; δ_{CH2} = 1453; ν_{C-O-C} = 1236, 1040; δ_{CH} = 838, 645 cm⁻¹.

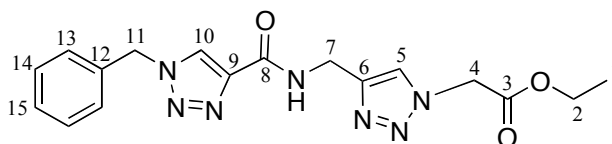
LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 4.44 min; m/z: 374 ([M+H]⁺) et 396 ([M+Na]⁺).

Point de fusion: 192°C.

Ethyl 2-(4-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)formamido]méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate (45**):**

C₁₇H₁₉N₇O₃

M = 369,15 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **45** est préparé à partir du mono-triazole **36** (48 mg ; 0,2 mmol) et l'azidoacétate d'éthyle **1** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide blanc.

- la méthode C: (69,40 mg ; 94 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.22 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, H-1), 4.17 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, H-2), 4.51 (s, 2H, H-7), 5.35 (s, 2H, H-4), 5.67 (s, 2H, H-11), 7.35-7.40 (m, 5H, H-arom), 7.95 (s, 1H, H-5), 8.69 (s, 1H, H-10) et 9.10 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 14.4 (C-1), 34.6 (C-7), 50.7 (C-4), 53.5 (C-11), 61.9 (C-2), 124.9 (C-5), 126.8 (C-10), 127.1 (C-15), 128.4 (C-14), 128.7 (C-13), 136.1 (C-12), 143.2 (C-9), 145.5 (C-5), 160.1 (C-8) et 167.7 (C-3) ppm.

IR: ν_{NH} = 3341, 3278; ν_{CH} = 3011; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1745; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1650, 1568; δ_{CH_3} = 1362; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1222; δ_{CH} = 831, 731 cm^{-1} .

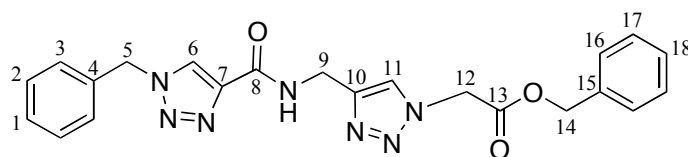
LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 4.33 min; m/z : 370 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) et 392 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Point de fusion: 217 °C.

Benzyl 2-(4-{[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)formamido]méthyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate (46):

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_3$

$M = 431,17 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **46** est préparé à partir du mono-triazole **36** (48 mg ; 0,2 mmol) et du 2-azido-acétate de benzyle **6** (42 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: (79,33 mg ; 92 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.51 (s, 2H, H-9), 5.20 (s, 2H, H-12), 5.44 (s, 2H, H-5), 5.67 (s, 2H, H-14), 7.36-7.40 (m, 10H, H-arom), 7.98 (s, 1H, H-11), 8.69 (s, 1H, H-6) et 9.11 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 33.8 (C-9), 49.9 (C-12), 52.8 (C-5), 66.3 (C-14), 124.4 (C-11), 126.3 (C-6), 127.7 (C-1), 127.8 (C-18), 127.9 (C-2), 128.1 (C-17), 128.5 (C-3), 135.0 (C-4), 135.3 (C-15), 142.3 (C-7), 142.5 (C-10), 159.3 (C-8) et 166.8 (C-13) ppm.

IR: ν_{NH} = 3442; ν_{CH} = 2973; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1741; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1632, 1560; δ_{CH_2} = 1462; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1251, 1040; δ_{CH} = 835, 644 cm^{-1} .

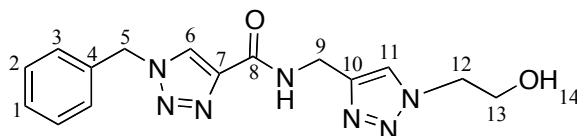
LC-MS: ELSD pur. 96 %; R_t = 5.18 min; m/z : 432 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 168°C.

1-benzyl-*N*-{[1-(2-hydroxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl}-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (47):

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$

$M = 327,16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **47** est préparé à partir du mono-triazole **36** (48 mg ; 0,2 mmol) et de 2-azido-éthanol **3** (19 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (60,85 mg ; 93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.75 (t, $J=5.3$ Hz, 2H, H-12), 4.36 (t, $J=5.3$ Hz, 2H, H-13), 4.49 (s, 2H, H-9), 5.01 (s, 1H, H-14), 5.67 (s, 2H, H-5), 7.35-7.43 (m, 5H, H-arom), 7.90 (s, 1H, H-11), 8.68 (s, 1H, H-6) et 9.00 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 34.4 (C-9), 52.3 (C-12), 53.3 (C-5), 60.1 (C-13), 124.2 (C-11), 126.8 (C-6), 128.2 (C-1), 128.5 (C-2), 129.0 (C-3), 130.3 (C-4), 136.0 (C-10), 143.3 (C-7) et 160.0 (C-8) ppm.

IR: ν_{OH} = 3356; ν_{CH} = 3099; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1690; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1650, 1567; δ_{CH_2} = 1451; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1251, 1052; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1222; δ_{CH} = 716 cm^{-1} .

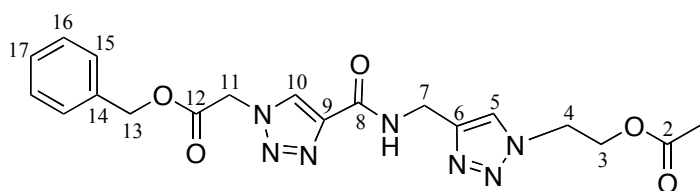
LC-MS: ELSD pur. 100 %; $R_t = 2.78$ min; m/z : 328 ($[M+H]^+$).

Point de fusion: 156 °C.

2-{4-[(1-[2-(benzyloxy)-2-oxoéthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}éthyl acétate (48):

$C_{19}H_{21}N_7O_5$

$M = 427,16 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **48** est préparé à partir du mono-triazole **37** (60 mg ; 0,2 mmol) et de l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (81,16 mg ; 95 %).

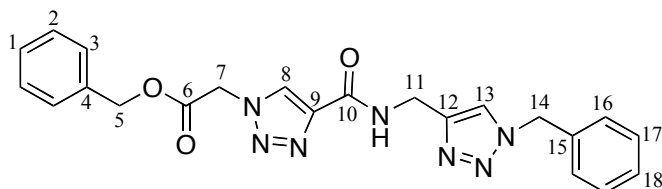
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.97 (s, 3H, H-1), 4.39 (t, $J=5.1$ Hz, 2H, H-4), 4.52 (s, 2H, H-7), 4.61 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, H-3), 5.24 (s, 2H, H-11), 5.57 (s, 2H, H-13), 7.38-7.41 (m, 5H, H-arom), 8.00 (s, 1H, H-5), 8.61 (s, 1H, H-10) et 9.10 (s, 1H, H-13) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 20.5 (C-1), 34.2 (C-7), 48.3 (C-4), 50.5 (C-11), 62.2 (C-3), 66.8 (C-13), 123.8 (C-5), 126.9 (C-10), 128.1 (C-17), 128.2 (C-16), 128.4 (C-15), 135.2 (C-14), 142.6 (C-10), 145.6 (C-6), 159.4 (C-8), 166.8 (C-12) et 169.9 (C-2) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3302$; $\nu_{\text{CH}} = 3016, 2966$; $\nu_{\text{C=O}} = 1741, 1698$; $\nu_{\text{C=C}} = 1645, 1579$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1376$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1260, 1052$; $\nu_{\text{C-N}} = 1223$; $\delta_{\text{CH}} = 749 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 99 %; $R_t = 3.95$ min; m/z : 428 ($[M+H]^+$).

Point de fusion: 178 °C.

Benzyl 2-(4-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate (49):
 $C_{22}H_{21}N_7O_3$
 $M = 431,17 \text{ g.mol}^{-1}$


Le bis-triazole **49** est préparé à partir du mono-triazole **37** (60 mg ; 0,2 mmol) et de l'azoture de benzyle **5** (29 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: (80,19 mg ; 93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.50 (s, 2H, H-11), 5.24 (s, 2H, H-7), 5.57 (s, 4H, H-14, H-5), 7.32-7.40 (m, 10H, H-arom), 8.02 (s, 1H, H-13), 8.69 (s, 1H, H-8) et 9.10 (s, 1H, NH) ppm.

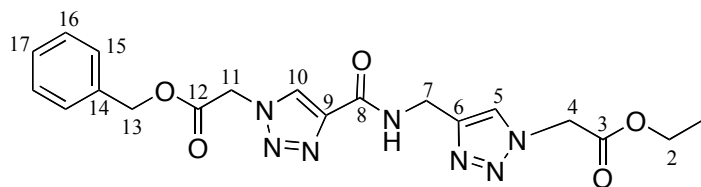
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 34.7 (C-11), 51.1 (C-7), 53.2 (C-14), 67.4 (C-5), 123.4 (C-13), 127.6 (C-8), 128.2 (C-18), 128.3 (C-1), 128.5 (C-2), 128.7 (C-17), 135.7 (C-15), 136.6 (C-4), 142.8 (C-9), 145.6 (C-12), 159.9 (C-10) et 167.4 (C-6) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3439$; $\nu_{\text{CH}} = 3033, 2961$; $\nu_{\text{C=O}} = 1749, 1691$; $\nu_{\text{C=C}} = 1646, 1514$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1263, 1040$; $\nu_{\text{C-N}} = 1040$; $\delta_{\text{CH}} = 835, 649 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 97 %; $R_t = 4.66 \text{ min}$; m/z : 432 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 184°C .

Ethyl 2-{4-[(1-[2-(benzyloxy)-2-oxoéthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}formamido) méthyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}acétate (50):
 $C_{19}H_{21}N_7O_5$
 $M = 427,16 \text{ g.mol}^{-1}$



Le bis-triazole **50** est préparé à partir du mono-triazole **37** (60 mg ; 0,2 mmol) et de l'azidoacétate d'éthyle **1** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (76,03 mg ; 89 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, H-1), 4.29 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, H-2), 4.81 (s, 2H, H-7), 5.17 (s, 2H, H-11), 5.27 (s, 2H, H-13), 7.36-7.43 (m, 5H, H-arom), 7.77 (s, 2H, H-5, NH) et 8.24 (s, 1H, H-10) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 14.4 (C-1), 35.1 (C-7), 51.3 (C-4), 51.4 (C-11), 62.8 (C-2), 68.6 (C-13), 123.8 (C-5), 127.2 (C-10), 129.0 (C-17), 129.1 (C-16), 129.3 (C-15), 134.7 (C-14), 143.2 (C-9), 160.1 (C-8), 165.8 (C-12) et 166.4 (C-3) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3327$; $\nu_{\text{CH}} = 2953$; $\nu_{\text{C=O}} = 1737$; $\nu_{\text{C=C}} = 1650, 1575$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1455$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1222, 1193, 1031$; $\nu_{\text{C-N}} = 1051$; $\delta_{\text{CH}} = 648 \text{ cm}^{-1}$.

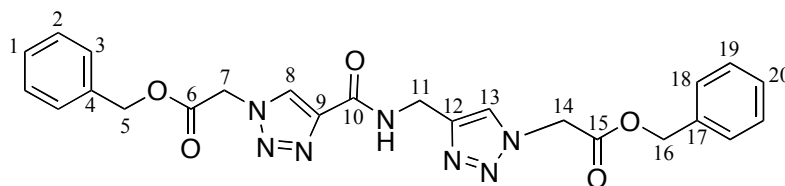
LC-MS: ELSD pur. 95 %; $R_t = 3.62$ min; m/z : 386 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 150°C.

Benzyl 2-{4-[(1-[2-(benzyloxy)-2-oxoéthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyle]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}acétate (51):

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_5$

$M = 489,18 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **51** est préparé à partir du mono-triazole **37** (60 mg ; 0,2 mmol) et du 2-azido-acétate de benzyle **6** (42 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (94,90 mg ; 97 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.54 (s, 2H, H-11), 5.23 (s, 4H, H-7 et H-14), 5.46 (s, 2H, H-16), 5.58 (s, 2H, H-5), 7.36-7.41 (m, 10H, H-arom), 8.01 (s, 1H, H-13), 8.62 (s, 1H, H-8) et 9.17 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 33.6 (C-11), 49.6 (C-14), 50.0 (C-7), 66.0 (C-16), 66.3 (C-5), 124.5 (C-13), 127.4 (C-8), 127.5 (C-1), 127.6 (C-20), 127.7 (C-2), 127.8 (C-19), 127.9 (C-3 et 18), 134.6 (C-4), 134.7 (C-17), 142.0 (C-9), 142.1 (C-12), 158.9 (C-10), 166.3 (C-15) et 166.6 (C-6) ppm.

IR: ν_{NH} = 3340; ν_{CH} = 3111, 2962; ν_{C=O} = 1737; ν_{C=C} = 1654, 1579; δ_{CH₂} = 1455; ν_{C-O-C} = 1222, 1056; ν_{C-N} = 1189; δ_{CH} = 741, 691 cm⁻¹.

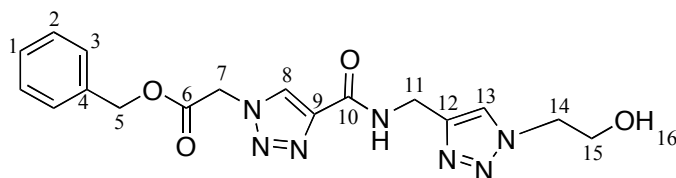
LC-MS: ELSD pur. 97 %; R_t = 4.95 min; m/z: 490 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 170°C.

Benzyl 2-[4-({[1-(2-hydroxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl}carbamoyle)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]acétate (52**):**

C₁₇H₁₉N₇O₄

M = 385,17 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **52** est préparé à partir du mono-triazole **37** (60 mg ; 0,2 mmol) et du 2-azido-éthanol **3** (19 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: (72,41 mg ; 94 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.74-3.79 (m, 2H, H-14), 4.36-4.53 (m, 4H, H-7 et H-11), 5.03 (s, 1H, H-16), 5.24 (s, 2H, H-15), 5.57 (s, 2H, H-5), 7.39-7.40 (m, 5H, H-arom), 7.94 (s, 1H, H-13), 8.61 (s, 1H, H-8) et 9.09 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 34.2 (C-11), 50.6 (C-14), 52.0 (C-7), 59.8 (C-15), 66.9 (C-5), 126.3 (C-13), 126.5 (C-8), 127.9 (C-1), 127.9 (C-2), 128.1 (C-3), 135.2 (C-4), 142.6 (C-9), 142.8 (C-12), 159.4 (C-10) et 166.8 (C-6) ppm.

IR: ν_{NH} = 3423; ν_{CH} = 3022, 2961; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1749; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1652, 1523; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1251, 1213, 1040; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1189; δ_{CH} = 838, 649 cm^{-1} .

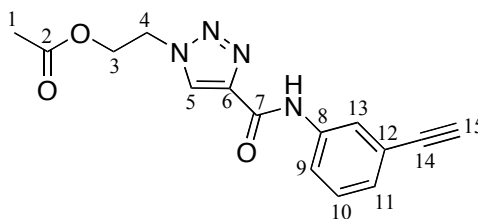
LC-MS: ELSD pur. 95 %; R_t = 3.62 min; m/z : 386 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) .

Point de fusion: 150°C.

2-{4-[(3-éthynylphényl) carbamoyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}éthyl acétate (53**):**

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$

$M = 298,30 \text{ g.mol}^{-1}$.



À une solution de *N*-(3-éthynylphényl)prop-2-ynamide **33** (5 mg ; 0,5 mmol) dans l'acétone (4 mL) est ajoutée l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (71 mg ; 0,55 mmol). Le mélange est agité pendant 24 h à une température de 65°C. Puis il est concentré et purifié par trituration dans l'EtOH (3 × 8 mL) donnant le produit **53** sous forme d'un solide blanc ($m = 91,95 \text{ mg}$; 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.12 (s, 3H, H-1), 3.13 (s, 1H, H-15), 4.55 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, H-4), 4.74 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, H-3), 7.34-7.39 (m, 2H, H-10 et H-11), 7.72-7.81 (m, 1H, H-9), 7.88 (s, 1H, H-13), 8.27 (s, 1H, H-5) et 8.97 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.6 (C-1), 49.7 (C-4), 62.1 (C-3), 77.6 (C-15), 83.1 (C-14), 120.3 (C-12), 123.0 (C-10), 123.2 (C-11), 126.5 (C-5), 128.3 (C-9), 129.1 (C-13), 137.4 (C-8), 143.5 (C-6), 157.7 (C-7) et 170.3 (C-2) ppm.

IR: ν_{NH} = 3331, 3215; ν_{CH} = 2248; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1733; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1667, 1559; δ_{CH_2} = 1417; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1285, 1226; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1052; δ_{CH} = 786, 678 cm^{-1} .

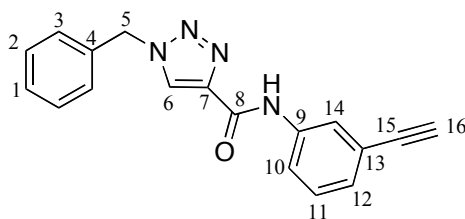
LC-MS: ELSD pur. 100 %; R_t = 4.59 min; m/z : 299 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 156 °C.

1-benzyl-*N*-(3-éthynylphényl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide(54):

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

$M = 302,33 \text{ g.mol}^{-1}$.



À une solution de *N*-(3-éthynylphényl)prop-2-ynamide **33** (5 mg ; 0,5 mmol) dans l'acétone (4 mL) est ajoutée l'azoture de benzyle **5** (73 mg ; 0,55 mmol). Le mélange est agité pendant 24 h à une température de 65°C. Puis il est concentré et purifié par trituration dans l'EtOH (3 × 8 mL) donnant le produit **54** sous forme d'un solide blanc ($m = 101 \text{ mg}$; 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.08 (s, 1H, H-16), 5.58 (s, 2H, H-5), 7.28-7.42 (m, 7H, H-1, H-2, H-3, H-11, H-12), 7.67-7.70 (m, 1H, H-10), 7.82 (s, 1H, H-14), 8.05 (s, 1H, H-6) et 8.92 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 54.7 (C-5), 77.5 (C-16), 83.2 (C-15), 120.4 (C-14), 123.0 (C-12), 123.3 (C-11), 125.7 (C-6), 128.2 (C-1), 128.3 (C-2), 129.1 (C-3), 129.2 (C-14), 129.4 (C-10), 133.6 (C-4), 137.5 (C-9), 143.5 (C-7) et 157.8 (C-8) ppm.

IR: ν_{NH} = 3331, 3273; ν_{CH} = 2225; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1746; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1647, 1563; δ_{CH_2} = 1422; $\nu_{\text{C-O}}$ = 1218; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1048; δ_{CH} = 790, 662 cm^{-1} .

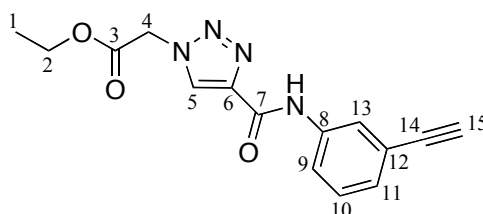
LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 5.29 min; m/z : 303 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 191 $^{\circ}\text{C}$.

Ethyl 2-{4-[(3-éthynylphényl) carbamoyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}acétate (55):

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$

$M = 298,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.



À une solution de *N*-(3-éthynylphényl)prop-2-ynamide **33** (5 mg ; 0,5 mmol) dans l'acétone (4 mL) est ajoutée l'azidoacétate d'éthyle **1** (71 mg ; 0,55 mmol). Le mélange est agité pendant 24 h à une température de 65 $^{\circ}\text{C}$. Puis il est concentré et purifié par trituration dans l'EtOH (3 $\times$ 8 mL) donnant le produit **55** sous forme d'un solide jaune (m = 83 mg; 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (t, J =7.1 Hz, 3H, H-1), 3.12 (s, 1H, H-15), 4.32 (q, J =7.1 Hz, 2H, H-2), 5.27 (s, 2H, 4), 7.31-7.39 (m, 2H, H-10 et H-11), 7.72-7.72 (m, 1H, H-9), 7.88 (s, 1H, H-13), 8.35 (s, 1H, H-5) et 8.98 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 14.0 (C-1), 51.2 (C-4), 63.2 (C-2), 78.0 (C-15), 83.5 (-14), 120.7 (C-13), 123.3 (C-11), 123.6 (C-10), 127.8 (C-5), 128.6 (C-12), 129.5 (C-9), 137.8 (C-8), 144.0 (C-6), 158.0 (C-7) et 165.9 (C-3) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3341, 3254$; $\nu_{\text{CH}} = 3031$; $\nu_{\text{C=O}} = 1746, 1688$; $\nu_{\text{C=C}} = 1638, 1563$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1482$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1308$; $\nu_{\text{C-N}} = 1226, 1045$; $\delta_{\text{CH}} = 797, 666 \text{ cm}^{-1}$.

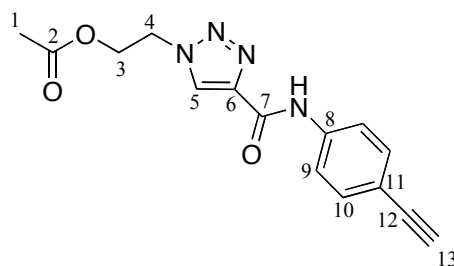
LC-MS: ELSD pur. 97 %; $R_t = 4.87 \text{ min}$; m/z : 299 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 144 °C.

2-{4-[(4-éthynylphényl) carbamoyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}éthyl acétate (56):

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$

$M = 298,30 \text{ g.mol}^{-1}$.



À une solution de *N*-(4-éthynylphényl)prop-2-ynamide **34** (5 mg ; 0,5 mmol) dans l'acétone (4 mL) est ajoutée l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (71 mg ; 0,55 mmol). Le mélange est agité pendant 24 h à une température de 65°C. Puis il est concentré et purifié par trituration dans l'EtOH (3 × 8 mL) donnant le produit **56** sous forme d'un solide jaune ($m = 106,7 \text{ mg}$; 72%).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 2.11 (s, 3H, H-1), 3.10 (s, 1H, H-13), 4.54 (t, $J=5.1 \text{ Hz}$, 2H, H-4), 4.76 (t, $J=5.0 \text{ Hz}$, 2H, H-3), 7.54 (d, $J=8.7 \text{ Hz}$, 2H, H-10), 7.71 (d, $J=8.7 \text{ Hz}$, 2H, H-9), 8.26 (s, 1H, H-5) et 9.03 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 20.7 (C-1), 49.7 (C-4), 62.1 (C-3), 83.3 (C-13), 118.0 (C-11), 119.4 (C-10), 126.5 (C-5), 133.1 (C-9), 137.8 (C-8), 143.5 (C-6), 157.6 (C-7) et 170.3 (C-2) ppm.

IR: ν_{NH} = 3459, 3254; ν_{CH} = 3011; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1733, 1674; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1634, 1552; δ_{CH_3} = 1366; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1217; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1042; δ_{CH} = 826, 699 cm^{-1} .

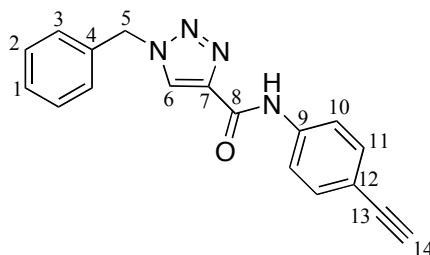
LC-MS: ELSD pur. 98 %; R_t = 4.46 min; m/z : 299 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) et 321 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Point de fusion: 185 °C.

1-benzyl-*N*-(4-éthynylphényl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide (57):

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

$M = 302,33 \text{ g.mol}^{-1}$.



À une solution de *N*-(4-éthynylphényl) prop-2-ynamide **34** (5 mg ; 0,5 mmol) dans l'acétone (4 mL) est ajoutée l'azoture de benzyle **5** (73 mg ; 0,55 mmol). Le mélange est agité pendant 24 h à une température de 65°C. Puis il est concentré et purifié par trituration dans l'EtOH (3 × 8 mL) donnant le produit **57** sous forme d'un solide jaune ($m = 72,3 \text{ mg}$; 48%).

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.14 (s, 1H, H-14), 5.72 (s, 2H, H-5), 7.36-7.48 (m, 7H, H-1, H-2, H-3, H-11), 7.88 (d, $J=8.7 \text{ Hz}$, 2H, H-10), 8.82 (s, 1H, H-6) et 10.67 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 52.9 (C-5), 79.7 (C-14), 83.2 (C-14), 116.3 (C-12), 119.8 (C-11), 127.3 (C-6), 127.7 (C-1), 128.0 (C-1), 128.5 (C-2), 131.8 (C-3), 135.2 (C-4), 138.8 (C-9), 142.5 (C-7) et 158.0 (C-8) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3335$; $\nu_{\text{CH}} = 3177$; $\nu_{\text{C=O}} = 1741$; $\nu_{\text{C=C}} = 1661, 1563$; $\delta_{\text{NH}} = 1513$; $\nu_{\text{C-O}} = 1239, 1048$; $\nu_{\text{C-N}} = 1210$; $\delta_{\text{CH}} = 882, 832 \text{ cm}^{-1}$.

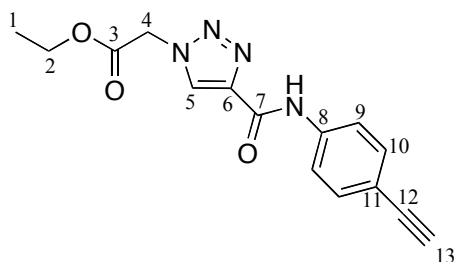
LC-MS: ELSD pur. 99 %; $R_t = 5.21 \text{ min}$; m/z : 303 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 234°C .

Ethyl 2-{4-[(4-éthynylphényl)carbamoyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}acétate (58):

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$

$M = 298,30 \text{ g.mol}^{-1}$.



À une solution de *N*-(4-éthynylphényl)prop-2-ynamide **34** (5 mg ; 0,5 mmol) dans l'acétone (4 mL) est ajoutée l'azidoacétate d'éthyle **1** (71 mg ; 0,55 mmol). Le mélange est agité pendant 24 h à une température de 65°C . Puis il est concentré et purifié par trituration dans l'EtOH ($3 \times 8 \text{ mL}$) donnant le produit **58** sous forme d'un solide blanc ($m = 85,90 \text{ mg}$; 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3H, H-1), 3.10 (s, 1H, H-13), 4.33 (q, $J=7.1 \text{ Hz}$, 2H, H-2), 5.27 (s, 2H, H-4), 7.53 (d, $J=8.5 \text{ Hz}$, 2H, H-10), 7.71 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H, H-9), 8.34 (s, 1H, H-5) et 9.03 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.3 (C-1), 51.5 (C-4), 63.1 (C-2), 72.2 (C-13), 83.6 (C-12), 118.2 (C-11), 119.7 (C-10), 127.7 (C-5), 133.3 (C-9), 138.1 (C-8), 143.9 (C-6), 157.8 (C-7) 165.8 (C-3) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3335$; $\nu_{\text{CH}} = 3186$; $\nu_{\text{C=O}} = 1737$; $\nu_{\text{C=C}} = 1591$; $\delta_{\text{NH}} = 1513$; $\nu_{\text{C-O}} = 1235, 1056$; $\nu_{\text{C-N}} = 1218, 1023$; $\delta_{\text{CH}} = 840, 633 \text{ cm}^{-1}$.

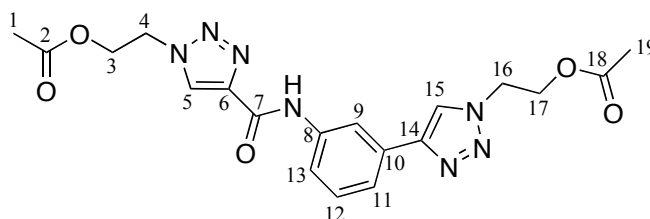
LC-MS: ELSD pur. 100 %; $R_t = 4.91 \text{ min}$; m/z : 299 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) et 321 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Point de fusion: 191°C .

2-{4-[(3-{1-[2-(acétyloxy)éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}phényl)carbamoyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}éthyl acétate (59):

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_5$

$M = 427,16 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **59** est préparé à partir du mono-triazole **53** (59,6 mg ; 0,2 mmol) et de l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: ($m = 78,90 \text{ mg}$; 93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.11 (s, $J=2.0 \text{ Hz}$, 6H, H-1 et H-19), 4.55 (t, $J=5.1 \text{ Hz}$, 4H, H-4 et H-16), 4.69-4.76 (m, 4H, H-3 et H-16), 7.44-7.50 (m, 1H, H-11), 7.69-7.74 (m, 2H, H-12 et H-13), 7.91 (s, 1H, H-15), 8.19 (s, 1H, H-9), 8.29 (s, 1H, H-5) et 9.09 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.5 (C-19), 20.7 (C-1), 49.1 (C-16), 49.6 (C-4), 62.0 (C-17), 62.4 (C-3), 117.0 (C-9), 119.5 (C-11), 122.8 (C-15), 126.4 (C-5), 129.7 (C-12), 131.3 (C-13), 137.9 (C-8), 139.8 (C-14), 143.5 (C-6), 157.8 (C-7), 170.2 (C-18) et 170.4 (C-2) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3315$; $\nu_{\text{C=O}} = 1746, 1674$; $\nu_{\text{C=C}} = 1654, 1566$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1375$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1235, 1048$; $\nu_{\text{C-N}} = 1126$; $\delta_{\text{CH}} = 736, 687 \text{ cm}^{-1}$.

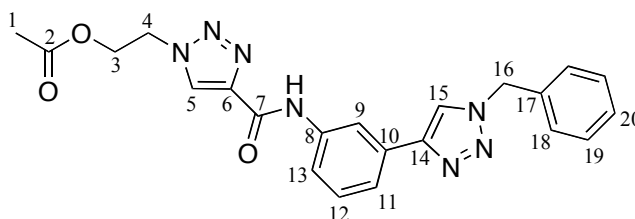
LC-MS: ELSD pur. 96 %; $R_t = 3.97$ min; m/z : 428 ($[M+H]^+$).

Point de fusion: 150 °C.

**2-(4-{[3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phényl]carbamoyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)éthyl
acétate (60):**

$C_{22}H_{21}N_7O_3$

$M = 431,17 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **60** est préparé à partir du mono-triazole **53** (59,6 mg ; 0,2 mmol) et de l'azoture de benzyle **5** (29 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (m = 83,56 mg ; 97 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.11 (s, 3H, H-1), 4.54 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, H-4), 4.74 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, H-3), 5.61 (s, 2H, H-16), 7.37-7.48 (m, 7H, H-20, H-19, H-18, H-11 et H-12), 7.68-7.75 (m, 2H, H-9 et H-13), 8.15 (s, 1H, H-15), 8.25 (s, 1H, H-5) et 9.04 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.9 (C-1), 49.9 (C-4), 54.6 (C-16), 62.3 (C-3), 117.2 (C-9), 119.8 (C-11), 122.1 (C-15), 126.6 (C-5), 128.4 (C-20), 129.1 (C-19), 129.4 (C-12), 129.9 (C-18), 131.8 (C-13), 134.8 (C-17), 138.1 (C-8), 143.9 (C-6), 148.0 (C-14), 158.0 (C-7) et 170.5 (C-2) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3356$; $\nu_{\text{C=O}} = 1728, 1667$; $\nu_{\text{C=C}} = 1641, 1566$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1370$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1235, 1040$; $\nu_{\text{C-N}} = 1213$; $\delta_{\text{CH}} = 799, 716 \text{ cm}^{-1}$.

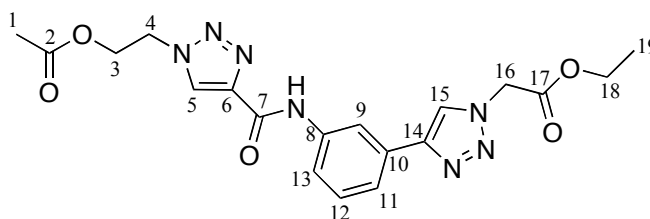
LC-MS: ELSD pur. 98 %; $R_t = 4.70$ min; m/z : 432 ($[M+H]^+$).

Point de fusion: 162 °C.

2-[4-({3-[1-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]phényl}carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]éthyl acétate (61):

$C_{19}H_{21}N_7O_5$

$M = 427,16 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **61** est préparé à partir du mono-triazole **53** (59,6 mg ; 0,2 mmol) et de l'azidoacétate d'éthyle **1** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (m = 83,46 mg ; 98 %).

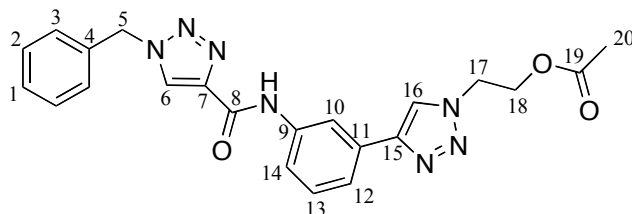
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, H-19), 2.10 (s, 3H, H-1), 4.32 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, H-18), 4.54 (t, $J=5.1$ Hz, 2H, H-4), 4.74 (t, $J=5.0$ Hz, 2H, H-3), 5.25 (s, 2H, H-16), 7.47 (t, $J=7.9$ Hz, 1H, H-12), 7.72 (m, 2H, H-11 et H-13), 8.00 (s, 1H, H-9), 8.20 (s, 1H, H-15), 8.29 (s, 1H, H-5) et 9.08 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.2 (C-19), 20.7 (C-1), 49.7 (C-4), 51.1 (C-16), 62.2 (C-18), 62.6 (C-3), 117.2 (C-9), 119.7 (C-11), 121.4 (C-12), 122.0 (C-15), 126.5 (C-5), 129.8 (C-12), 131.4 (C-13), 138.0 (C-8), 157.9 (C-7), 166.3 (C-17) et 170.3 (C-2) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3351$; $\nu_{\text{C=O}} = 1741, 1692$; $\nu_{\text{C=C}} = 1667, 1566$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1451$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1222, 1040$; $\nu_{\text{N}} = 1150$; $\delta_{\text{CH}} = 795, 691 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 100 %; $R_t = 4.33$ min; m/z : 428 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 126 °C.

2-{4-[3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazole-4-amido)phényl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}éthyl acétate (62):
 $C_{22}H_{21}N_7O_3$
 $M = 431,17 \text{ g.mol}^{-1}$


Le bis-triazole **62** est préparé à partir du mono-triazole **54** (60 mg ; 0,2 mmol) et de l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (m = 85,28 mg ; 99 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.10 (s, 3H, H-20), 4.54 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, H-17), 4.70 (t, $J=5.1$ Hz, 2H, H-18), 5.62 (s, 2H, H-5), 7.34-7.36 (m, 6H, H-1, H-2, H-3 et H-12), 7.70-7.73 (m, 2H, H-13 et H-14), 7.89 (s, 1H, H-10), 8.10 (s, 1H, H-16), 8.15 (s, 1H, H-6) et 9.07 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.8 (C-20), 49.2 (C-17), 54.8 (C-5), 62.5 (C-5), 117.1 (C-10), 119.7 (C-12), 120.5 (C-13), 121.9 (C-16), 125.8 (C-6), 128.2 (C-1), 129.4 (C-2), 129.8 (C-3), 131.4 (C-14), 133.7 (C-4), 138.0 (C-9), 143.7 (C-7), 147.6 (C-15), 157.9 (C-8) et 170.5 (C-19) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3315$; $\nu_{\text{CH}} = 3127$; $\nu_{\text{C=O}} = 1741, 1672$; $\nu_{\text{C=C}} = 1660, 1555$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1434$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1222, 1035$; $\delta_{\text{CH}} = 790, 716 \text{ cm}^{-1}$.

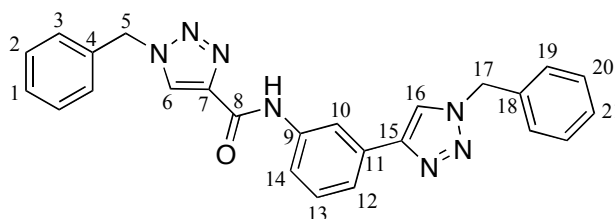
LC-MS: ELSD pur. 94 %; $R_t = 4.69$ min; m/z : 432 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 129 °C.

1-benzyl-N-[3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phényl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (63):

$C_{25}H_{21}N_7O$

$M = 435,18 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **63** est préparé à partir du mono-triazole **54** (60 mg ; 0,2 mmol) et de l'azoture de benzyle **5** (29 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (m = 84 mg ; 96 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.6 (s, 4H, H-5 et H-17), 7.30-7.47 (m, 12H, H-1, H-2, H-3, H-21, H-20, H-19, H-12 et H-13), 7.67-7.73 (m, 2H, H-14 et H-10), 8.09 (s, 2H, H-6 et H-16) et 9.04 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 54.3 (C-17), 54.7 (C-5), 117.0 (C-10), 119.5 (C-12), 119.8 (C-13), 121.8 (C-16), 125.7 (C-6), 128.1 (C-1, C-21), 128.3 (C-2), 128.8 (C-20), 129.2 (C-3), 129.7 (C-19), 131.5 (C-18), 134.6 (C-4), 137.9 (C-9), 140.0 (C-15), 143.6 (C-7) et 157.9 (C-8) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3360$; $\nu_{\text{C=O}} = 1741$; $\nu_{\text{C=C}} = 1654, 1559$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1359$; $\nu_{\text{C-N}} = 1218, 1048$; $\delta_{\text{CH}} = 790, 716 \text{ cm}^{-1}$.

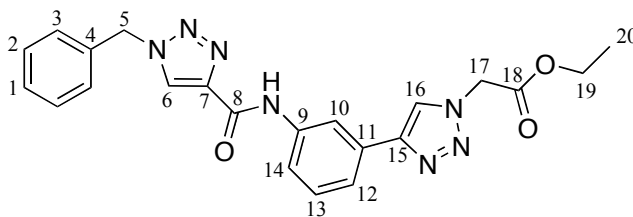
LC-MS: ELSD pur. 95 %; $R_t = 4.51 \text{ min}$; m/z : 436 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 145 °C.

Ethyl 2-{4-[3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazole-4-amido)phényl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}acétate (64**):**

$C_{22}H_{21}N_7O_3$

$M = 431,17 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **64** est préparé à partir du mono-triazole **54** (60 mg ; 0,2 mmol) et de l'azidoacétate d'éthyle **1** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (m = 79 mg ; 92 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.35 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, H-20), 4.32 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, H-19), 5.24 (s, 2H, H-17), 5.63 (s, 2H, H-5), 7.35-7.44 (m, 6H, H-1, H-2, H-3, H-12), 7.70-7.76 (m, 2H, H-13 et H-14), 7.98 (s, 1H, H-10), 8.09 (s, 1H, H-16), 8.16 (s, 1H, H-6) et 9.06 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 14.2 (C-20), 51.1 (C-17), 54.8 (C-5), 62.6 (C-19), 117.1 (C-10), 121.3 (C-12), 122.0 (C-16), 125.8 (C-6), 128.4 (C-1), 129.3 (C-2), 129.4 (C-3), 129.8 (C-13), 131.4 (C-14), 133.7 (C-4), 138.0 (C-9), 157.9 (C-8) et 166.2 (C-18) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3306$; $\nu_{\text{C=O}} = 1746, 1692$; $\nu_{\text{C=C}} = 1658, 1566$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1442$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1375$; $\nu_{\text{C-N}} = 1222, 1031$; $\delta_{\text{CH}} = 720, 687 \text{ cm}^{-1}$.

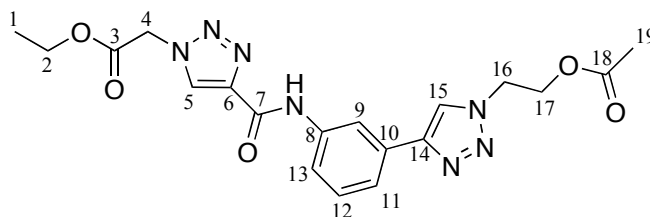
LC-MS: ELSD pur. 100 %; $R_t = 4.94$ min; m/z : 432 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 186 °C.

2-(4-{3-[1-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-1H-1,2,3-triazole-4-amido]phényl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)éthyl acétate (65):

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_5$

$M = 427,16 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **65** est préparé à partir du mono-triazole **55** (59,6 mg ; 0,2 mmol) et de l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide blanc.

- la méthode C: (m = 77,67 mg ; 91 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, H-1), 2.11 (s, 3H, H-19), 4.32 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, H-2), 4.55 (t, *J*=5.2 Hz, 2H, H-16), 4.70 (t, *J*=5.1 Hz, 2H, H-17), 5.28 (s, 2H, H-4), 7.44-7.49 (m, 1H, H-11), 7.70-7.75 (m, 2H, H-12 et H-13), 7.91 (s, 1H, H-9), 8.18 (s, 1H, H-15), 8.35 (s, 1H, H-5) et 9.08 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 14.0 (C-1), 20.7 (C-19), 49.2 (C-16), 51.2 (C-4), 62.4 (C-2), 62.8 (C-17), 117.0 (C-9), 119.6 (C-11), 120.5 (C-12), 121.9 (C-15), 127.3 (C-5), 129.7 (C-12), 131.4 (C-13), 137.9 (C-8), 143.8 (C-6), 147.6 (C-14), 157.7 (C-7), 165.6 (C-3) et 170.4 (C-18) ppm.

IR: ν_{NH} = 3386; ν_{C=O} = 1741, 1667; ν_{C=C} = 1652, 1521; δ_{CH₂} = 1400; δ_{CH₃} = 1372; ν_{C-N} = 1222, 1044; δ_{CH} = 795 cm⁻¹.

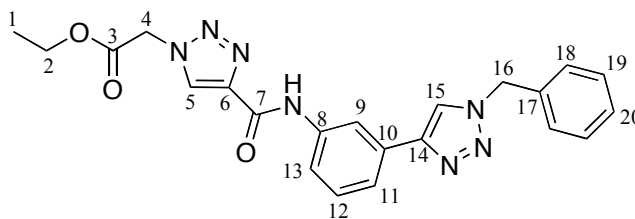
LC-MS: ELSD pur. 94 %; R_t = 4.46 min; *m/z*: 428 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 126 °C.

Ethyl 2-(4-{{3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phényl}carbamoyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate (66**):**

C₂₂H₂₁N₇O₃

M = 431,17 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **66** est préparé à partir du mono-triazole **55** (59,6 mg ; 0,2 mmol) et de l'azoture de benzyle **5** (29 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide blanc.

- la méthode C: (m = 82,70 mg ; 96 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, H-1), 4.30 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, H-2), 5.26 (s, 2H, H-4), 5.59 (s, 2H, H-16), 7.34-7.46 (m, 6H, H-20, H-19, H-18, H-11), 7.67-7.75 (m, 3H, H-12, H-13, H-9), 8.14 (s, 1H, H-15), 8.34 (s, 1H, H-5) et 9.05 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 14.0 (C-1), 51.2 (C-4), 54.3 (C-16), 62.7 (C-2), 117.0 (C-9), 119.5 (C-11), 119.9 (C-12), 121.8 (C-15), 127.4 (C-5), 128.1 (C-20), 128.8 (C-19), 129.2 (C-18), 129.6 (C-10), 131.5 (C-13), 134.6 (C-17), 137.9 (C-8), 143.7 (C-6), 147.8 (C-14), 157.7 (C-7) et 165.6 (C-3) ppm.

IR: ν_{NH} = 3318; ν_{C=O} = 1750, 1682; ν_{C=C} = 1662, 1563; δ_{CH3} = 1385; ν_{C-O-C} = 1218, 1048; ν_{C-N} = 1210; δ_{CH} = 786, 720, 691 cm⁻¹.

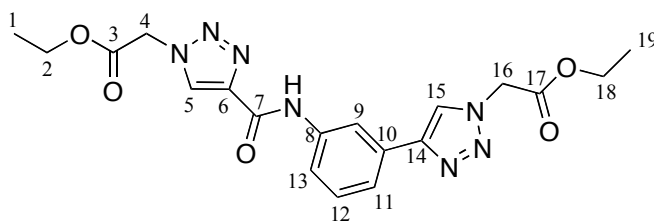
LC-MS: ELSD pur. 100 %; R_t = 5.00 min; *m/z*: 432 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 120 °C.

Ethyl 2-[4-({3-[1-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]phényl}carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]acétate (67):

C₁₉H₂₁N₇O₅

M = 427,16 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **67** est préparé à partir du mono-triazole **55** (59,6 mg ; 0,2 mmol) et de l'azidoacétate d'éthyle **1** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (m = 84,50 mg ; 99 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 6H, H-1 et H-19), 4.30 (q, *J*=7.1 Hz, 4H, H-2 et H-18), 5.24 (s, 4H, H-4 et H-16), 7.45 (t, *J*=7.9 Hz, 1H, H-12), 7.69-7.74 (m, 2H, H-11 et H-13), 8.00 (s, 1H, H-9), 8.17 (s, 1H, H-15), 8.35 (s, 1H, H-5) et 9.08 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 14.0 (C-19), 14.1 (C-1), 51.0 (C-16), 51.2 (C-4), 62.5 (C-18), 62.7 (C-2), 117.1 (C-9), 119.6 (C-11), 121.4 (C-12), 121.9 (C-15), 127.4 (C-5), 129.7 (C-13), 131.3 (10), 138.0 (C-8), 143.7 (C-6), 147.8 (C-14), 157.7 (C-7), 165.6 (C-17) et 166.2 (C-3) ppm.

IR: ν_{NH} = 3292; ν_{C=O} = 1750; ν_{C=C} = 1660, 1566; δ_{CH₃} = 1451; ν_{C-O-C} = 1218, 1044; ν_{C-N} = 1019; δ_{CH} = 786, 682 cm⁻¹.

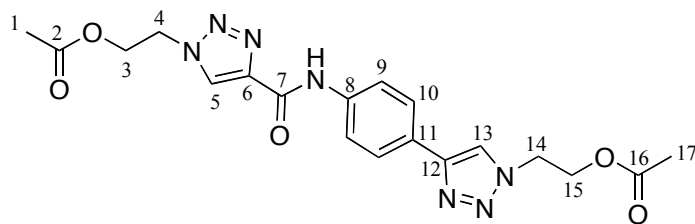
LC-MS: ELSD pur. 94 %; R_t = 4.62 min; *m/z*: 428 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 118 °C.

2-{4-[(4-{1-[2-(acétyloxy)éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}phényl)carbamoyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}éthyl acétate (68):

C₁₉H₂₁N₇O₅

M = 427,16 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **68** est préparé à partir du mono-triazole **56** (59,6 mg ; 0,2 mmol) et de l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: (m = 81,44 mg ; 96 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.01 (s, 6H, H-1 et H-17), 4.46-4.51 (m, 4H, H-14 et H-4), 4.68-4.78 (m, 4H, H-15 et H-3), 7.83-7.97 (m, 4H, H-9 et H-10), 8.57 (s, 1H, H-13), 8.82 (s, 1H, H-5) et 10.63 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 21.0 (C-17), 21.1 (C-1), 49.2 (C-14), 49.5 (C-4), 62.5 (C-15), 62.7 (C-3), 122.3 (C-13), 126.7 (C-5), 128.2 (C-9), 129.7 (C-10), 131.5 (C-11), 139.5 (C-8), 143.3 (C-6), 146.8 (C-12), 158.9 (C-7), 170.5 (C-16) et 170.5 (C-2) ppm.

IR: ν_{NH} = 3327; ν_{CH} = 3048; ν_{C=O} = 1741; ν_{C=C} = 1596, 1517; δ_{CH₃} = 1380; ν_{C-O-C} = 1239, 1052; δ_{CH} = 828, 658 cm⁻¹.

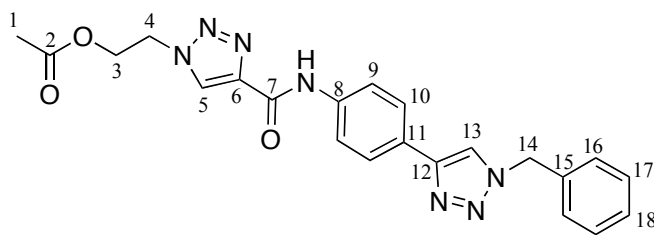
LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 5.42 min; m/z: 428 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 212 °C.

2-(4-{[4-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phényl]carbamoyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)éthyl acétate (69**):**

C₂₂H₂₁N₇O₃

M = 431,17 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **69** est préparé à partir du mono-triazole **56** (59,6 mg ; 0,2 mmol) et de l'azoture de benzyle **5** (29 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: (m = 81,83 mg ; 95 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.00 (s, 3H, H-1), 4.49 (t, *J*=4.5 Hz, 2H, H-4), 4.5 (t, *J*=4.5 Hz, 2H, H-3), 5.66 (s, 2H, H-14), 7.36-7.49 (m, 5H, H-16, H-17, H-18), 7.82-7.95 (m, 4H, H-9 et H-10), 8.60 (s, 1H, H-13), 8.81 (s, 1H, H-5) et 10.58 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 21.0 (C-1), 49.6 (C-4), 53.5 (C-14), 62.5 (C-3), 117.1 (C-18), 120.6 (C-17), 121.1 (C-16), 121.5 (C-13), 125.9 (C-5), 126.6 (C-10), 128.3 (C-9), 132.7 (C-11), 136.5 (C-15), 138.7 (C-8), 143.2 (C-6), 147.0 (C-12), 158.8 (C-7) et 170.5 (C-2) ppm.

IR: ν_{NH} = 3324; ν_{CH} = 3113, 2969; ν_{C=O} = 1749; ν_{C=C} = 1658, 1568; δ_{CH₂} = 1448; δ_{CH₃} = 1370; ν_{C-O-C} = 1238, 1045; ν_{C-N} = 1213; δ_{CH} = 814, 635 cm⁻¹.

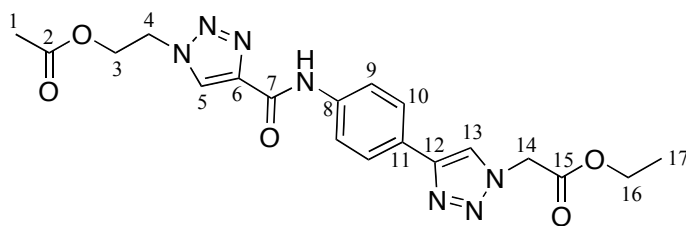
LC-MS: ELSD pur. 92 %; R_t = 4.61 min; *m/z*: 432 ([M+H]).

Point de fusion: 208 °C.

Ethyl 2-[4-(4-{1-[2-(acétyloxy) éthyl]-1H-1,2,3-triazole-4-amido}phényl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]acétate (70**):**

C₁₉H₂₁N₇O₅

M = 427,16 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **70** est préparé à partir du mono-triazole **56** (59,6 mg ; 0,2 mmol) et de l'azidoacétate d'éthyle **1** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: (m = 84,31 mg ; 99 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.26 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, H-17), 2.00 (s, 3H, H-1), 4.22 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, H-16), 4.50 (t, *J*=4.3 Hz, 2H, H-4), 4.76 (t, *J*=4.3 Hz, 2H, H-3), 5.47 (s, 2H, H-14), 7.84-7.98 (m, 4H, H-9 et H-10), 8.53 (s, 1H, H-13), 8.82 (s, 1H, H-5) et 10.61 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 14.4 (C-17), 21.0 (C-1), 49.5 (C-14), 51.0 (C-4), 62.0 (C-16), 62.5 (C-3), 120.6 (C-10), 121.1 (C-11), 122.7 (C-13), 126.5 (C-5), 132.6 (C-9), 138.8 (C-8), 143.3 (C-6), 146.7 (C-12), 158.8 (C-7), 167.7 (C-15) et 170.5 (C-2) ppm.

IR: ν_{NH} = 3288; ν_{CH} = 3011; ν_{C=O} = 1741; ν_{C=C} = 1650, 1589; δ_{NH} = 1510; δ_{CH₃} = 1372; ν_{C-O-C} = 1217, 1049; δ_{CH} = 822 cm⁻¹.

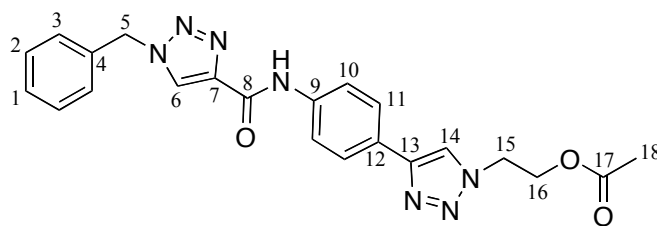
LC-MS: ELSD pur. 96 %; R_t = 4.15 min; *m/z*: 428 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 217 °C.

2-{4-[4-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazole-4-amido)phényl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}éthyl acétate (71):

C₂₂H₂₁N₇O₃

M = 431,17 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **71** est préparé à partir du mono-triazole **57** (60 mg ; 0,2 mmol) et de l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (m = 79,25 mg ; 92 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.02 (s, 3H, H-18), 4.48 (t, *J*=4.4 Hz, 2H, H-15), 4.73 (t, *J*=4.4 Hz, 2H, H-16), 5.64 (s, 2H, H-5), 7.33-7.39 (m, 5H, H-1, H-2, H-3), 7.81-7.93 (m, 4H, H-11 et H-10), 8.57 (s, 1H, H-14), 8.79 (s, 1H, H-6) et 10.55 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 20.2 (C-18), 48.7 (C-15), 53.1 (C-5), 61.9 (C-16), 119.9 (C-11), 120.7 (C-10), 121.7 (C-14), 127.4 (C-6), 127.9 (C-1), 128.2 (C-2), 128.8 (C-3), 131.0 (C-4), 135.5 (C-12), 139.0 (C-9), 142.9 (C-7), 146.3 (C-13), 158.3 (C-8) et 170.0 (C-17) ppm.

IR: ν_{NH} = 3343; ν_{CH} = 3111; ν_{C=O} = 1745; ν_{C=C} = 1671, 1554; δ_{CH₂} = 1455; δ_{CH₃} = 1376; ν_{C-O-C} = 1255, 1052; ν_{C-N} = 1222; δ_{CH} = 832, 653 cm⁻¹.

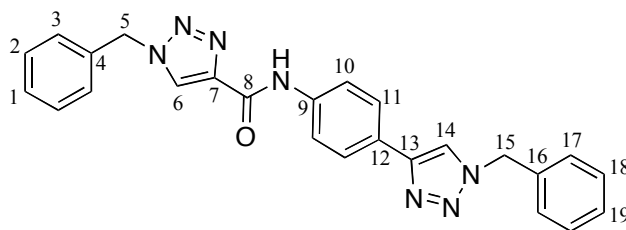
LC-MS: ELSD pur. 98 %; R_t = 4.43 min; *m/z*: 432 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 225 °C.

1-benzyl-*N*-[4-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phényl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (72):

C₂₅H₂₁N₇O

M = 435,18 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **72** est préparé à partir du mono-triazole **57** (60 mg ; 0,2 mmol) et de l'azoture de benzyle **5** (29 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (m = 84 mg ; 96 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 5.66 (s, 2H, H-15), 5.73 (s, 2H, H-5), 7.36- 7.41 (m, 10H, H-1, H-2, H-3, H-17, H-18, H-19), 7.81-7.93 (m, 4H, H-10 et H-11), 8.59 (s, 1H, H-14), 8.85 (s, 1H, H-6) et 10.57 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 53.5 (C-15), 53.7 (C-5), 120.4 (C-19), 121.2 (C-1), 122.0 (C-14), 127.9 (C-6), 128.4 (C-18), 128.5 (C-2), 128.6 (C-17), 128.8 (C-3), 129.3 (C-16), 129.6 (C-4), 136.1 (C-12), 138.7 (C-9), 143.5 (C-7), 147.0 (C-13) et 158.8 (C-8) ppm.

IR: ν_{NH} = 3377; ν_{CH} = 2961; ν_{C=O} = 1741; ν_{C=C} = 1660, 1510; δ_{CH₂} = 1453; ν_{C-N} = 1259; δ_{CH} = 822, 645 cm⁻¹.

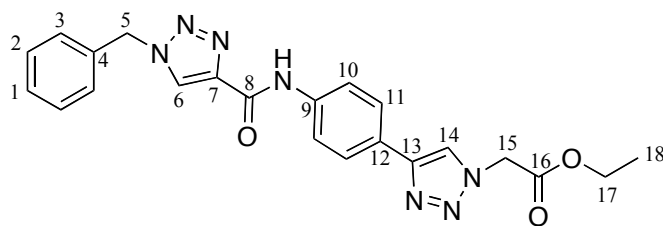
LC-MS: ELSD pur. 91 %; R_t = 5.14 min; m/z: 436 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 230 °C.

Ethyl 2-{4-[4-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazole-4-amido)phényl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}acétate (73):

C₂₂H₂₁N₇O₃

M = 431,17 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **73** est préparé à partir du mono-triazole **57** (60 mg ; 0,2 mmol) et de l'azidoacétate d'éthyle **1** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (m = 83,29 mg ; 97 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.25 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, H-18), 4.22 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, H-17), 5.47 (s, 2H, H-15), 5.73 (s, 2H, H-5), 7.37-7.44 (m, 5H, H-1, H-2, H-3), 7.83-7.97 (m, 4H, H-10, H-11), 8.52 (s, 1H, H-14), 8.86 (s, 1H, H-6) et 10.59 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 14.4 (C-18), 51.0 (C-15), 53.7 (C-5), 62.0 (C-17), 121.1 (C-1), 122.7 (C-14), 125.9 (C-6), 128.0 (C-2), 128.5 (C-3), 128.8 (C-11), 129.3 (C-10), 132.2 (C-4), 136.1 (C-12), 138.7 (C-9), 143.5 (C-7), 146.7 (C-13), 158.8 (C-8) et 167.7 (C-16) ppm.

IR: ν_{NH} = 3331, ν_{CH} = 3115; ν_{C=O} = 1733, ν_{C=C} = 1671, 1559; δ_{CH₂} = 1446; δ_{CH₃} = 1380; ν_{C-O-C} = 1230; ν_{C-N} = 1206; δ_{CH} = 820, 649 cm⁻¹.

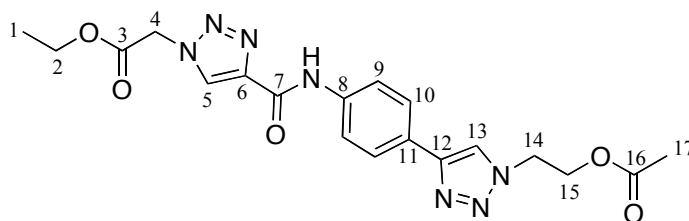
LC-MS: ELSD pur. 100 %; R_t = 4.94 min; *m/z*: 432 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 258 °C.

Ethyl 2-{4-[(4-{1-[2-(acétyloxy) éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}phényl)carbamoyle]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}acétate (74):

C₁₉H₂₁N₇O₅

M = 427,16 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **74** est préparé à partir du mono-triazole **58** (59,6 mg ; 0,2 mmol) et de l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: (m = 80,23 mg ; 94 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, H-1), 2.02 (s, 3H, H-17), 4.32 (q, $J=6.9$ Hz, 2H, H-2), 4.47 (t, $J=4.0$ Hz, 2H, H-14), 4.6 (t, $J=4.1$ Hz, 2H, H-15), 5.54 (s, 2H, H-4), 7.83-7.97 (m, 4H, H-9, H-10), 8.58 (s, 1H, H-13), 8.76 (s, 1H, H-5) et 10.63 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 14.4 (C-1), 21.0 (C-17), 49.2 (C-14), 51.2 (C-4), 62.2 (C-15), 62.7 (C-2), 121.1 (C-10), 121.8 (C-9), 122.3 (C-13), 126.7 (C-5), 131.5 (C-11), 139.5 (C-8), 143.3 (C-6), 146.8 (C-12), 158.8 (C-7), 167.4 (C-3) et 170.5 (C-16) ppm.

IR: ν_{NH} = 3327, 3286; ν_{CH} = 3007; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1745, $\nu_{\text{C=C}}$ = 1591, 1517; δ_{CH_2} = 1442; δ_{CH_3} = 1381; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1239, 1048; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1218, 1023; δ_{CH} = 836 cm⁻¹.

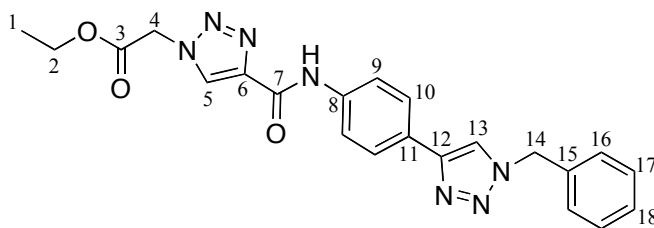
LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 3.99 min; m/z : 428 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 180 °C.

Ethyl 2-(4-{[4-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phényl]carbamoyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate (75) :

C₂₂H₂₁N₇O₃

M = 431,17 g.mol⁻¹.



Le bis-triazole **75** est préparé à partir du mono-triazole **58** (59,6 mg ; 0,2 mmol) et de l'azoture de benzyle **5** (29 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (m = 84,42 mg ; 98 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.25 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, H-1), 4.30 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, H-2), 5.54 (s, 2H, H-4), 5.66 (s, 2H, H-14), 7.36-7.44 (m, 5H, H-18, H-17, H-16), 7.82-7.95 (m, 4H, H-10, H-9), 8.60 (s, 1H, H-13), 8.75 (s, 1H, H-5) et 10.62 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 14.4 (C-1), 51.2 (C-4), 53.5 (C-14), 62.2 (C-2), 120.5 (C-18), 121.3 (C-17), 122.1 (C-13), 127.4 (C-5), 128.6 (C-16), 129.3 (C-10), 129.6 (C-9), 131.5 (C-15), 136.5 (C-11), 139.5 (C-8), 143.3 (C-6), 147.0 (C-12), 158.7 (C-7) et 167.4 (C-3) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3335$; $\nu_{\text{C=O}} = 1750$, $\nu_{\text{C=C}} = 1591$, 1513; $\delta_{\text{CH}_3} = 1405$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1214$, 1044; $\nu_{\text{C-N}} = 1027$; $\delta_{\text{CH}} = 840 \text{ cm}^{-1}$.

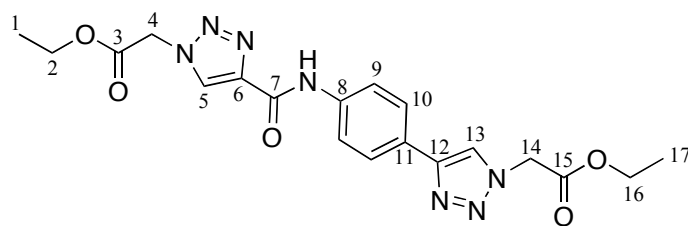
LC-MS: ELSD pur. 98 %; $R_t = 4.74$ min; m/z : 432 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 179 °C.

Ethyl 2-[4-({4-[1-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]phényl}carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]acétate (76):

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_5$

$M = 427,16 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le bis-triazole **76** est préparé à partir du mono-triazole **58** (59,6 mg ; 0,2 mmol) et de l'azidoacétate d'éthyle **1** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: (m = 81,93 mg ; 96 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.26 (t, *J*=7.0 Hz, 6H, H-1, H-17), 4.23 (q, *J*=7.0 Hz, 4H, H-2, H-16), 5.47 (s, 2H, H-14), 5.54 (s, 2H, H-4), 7.84-7.98 (m, 4H, H-9, H-10), 8.53 (s, 1H, H-13), 8.76 (s, 1H, H-5) et 10.65 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 14.4 (C-1), 51.0 (C-14), 51.2 (C-4), 62.0 (C-16), 62.2 (C-2), 122.2 (C-13), 126.0 (C-5), 129.3 (C10), 129.7 (C-9), 131.4 (11), 139.5 (C-8), 143.3 (C-6), 146.8 (C-12), 158.8 (C-7), 167.4 (C-15) et 167.7 (C-3) ppm.

IR: ν_{NH} = 3343, ν_{CH} = 3119; ν_{C=O} = 1753; ν_{C=C} = 1662, 1513; δ_{CH₃} = 1368; ν_{C-O-C} = 1226, 1044; ν_{C-N} = 1098; δ_{CH} = 832 cm⁻¹.

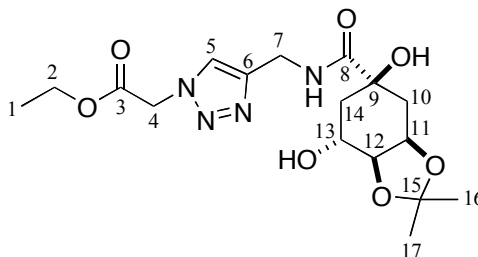
LC-MS: ELSD pur. 97 %; R_t = 4.56 min; *m/z*: 428 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 212 °C.

Ethyl 2-[4-({[(1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*R*)-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl]formamido}méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]acétate (77**):**

C₁₇H₂₆N₄O₇

M = 398,41 g.mol⁻¹.



Le triazole **77** est préparé à partir de l'alcyne **98** (134 mg ; 0,5 mmol) et de l'azidoacétate d'éthyle **1** (71 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide marron.

- la méthode D: (112,54 mg ; 84 %).

- la méthode E: (124,61 mg ; 93 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.29-1.35 (m, 6H, H-1 et H-17), 1.51 (s, 3H, H-17), 2.00-2.43 (m, 4H, H-10 et H-14), 3.58 (s, 1H, OH), 3.86-3.91 (m, 1H, H-12), 4.27 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, H-2), 4.56-4.58 (m, 4H, H-13, H-7 et OH), 5.16 (s, 2H, H-4) et 7.70 (s, 2H, H-5, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 14.0 (C-1), 24.5 (C-16), 27.1 (C-17), 34.3 (C-14), 34.8 (C-10), 37.1 (C-7), 50.9 (C-4), 62.5 (C-11), 66.1 (C-2), 72.2 (C-13), 73.0 (C-12), 76.2 (C-9), 108.7 (C-15), 123.6 (C-5), 140.1 (C-6), 166.2 (C-3) et 176.8 (C-8) ppm.

IR: $\nu_{OH} = 3477$; $\nu_{NH} = 3377$; $\nu_{CH} = 2994$; $\nu_{C=O} = 1733, 1672$; $\nu_{C=C} = 1631$; $\delta_{NH} = 1519$; $\delta_{CH_3} = 1368$; $\nu_{C-O} = 1249$; $\nu_{C-N} = 1044$; $\delta_{CH} = 903$ cm⁻¹.

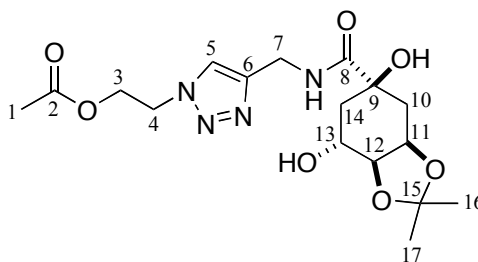
LC-MS: ELSD pur. 97 %; $R_t = 4.16$ min; m/z : 399 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 151°C.

2-[4-({(1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*R*)-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl}formamido)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]éthyl acétate (78**):**

C₁₇H₂₆N₄O₇

M = 398,41 g.mol⁻¹.



Le triazole **78** est préparé à partir de l'alcyne **98** (134 mg ; 0,5 mmol) et de l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (71 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode D: (120,6 mg ; 90 %).

- la méthode E: (m = 121,94 mg ; 91 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.33 (s, 3H, H-16), 1.48 (s, 3H, H-17), 2.02-2.40 (m, 7H, H-10, H-14, H-1), 3.72 (s, 1H, OH), 3.85-3.87 (m, 1H, H-12), 4.11-4.13 (m, 1H, H-12), 4.44-4.61 (m, 7H, H-13, H-7, H-4 et H-3), 7.64 (s, 1H, H-5) et 7.76 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.7 (C-1), 24.6 (C-16), 27.2 (C-17), 34.3 (C-14), 34.8 (C-10), 37.3 (C-7), 49.1 (C-4), 62.3 (C-3), 66.1 (C-13), 72.2 (C-11), 73.0 (C-9), 76.2 (C-12), 108.7 (C-15), 122.9 (C-5), 141.3 (C-6), 170.4 (C-2) et 176.7 (C-8) ppm.

IR: ν_{OH} = 3463; ν_{NH} = 3291; ν_{CH} = 3045, 2974; ν_{C=O} = 1746, 1674; ν_{C=C} = 1559; δ_{CH₂} = 1472; δ_{CH₂} = 1379; ν_{C-O} = 1231, 1148; ν_{C-N} = 1023; δ_{CH} = 786 cm⁻¹.

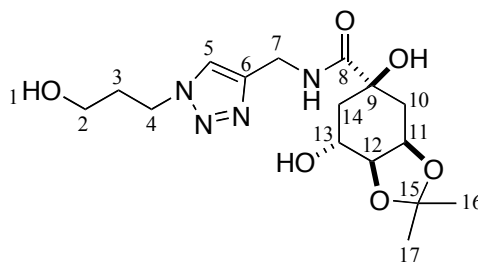
LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 4.72 min; m/z: 399 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 124°C.

(1S, 3R, 5R, 7R)-5,7-dihydroxy-N-{[1-(3-hydroxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl}-2,2-diméthyl-hexahydro-2H-1,3-benzodioxole-5-carboxamide (79):

C₁₆H₂₆N₄O₆

M = 370,40 g.mol⁻¹.



Le triazole **79** est préparé à partir de l'alcyne **98** (134 mg ; 0,5 mmol) et de 3-azido-propan-1-ol **4** (33 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide marron.

- la méthode *E*: (m = 112,56 mg ; 84 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.32 (s, 3H, H-16), 1.48 (s, 3H, H-17), 1.79-2.36 (m, 6H, H-10, H-14, H-3), 3.43-3.84 (m, 6H, H-4, H-11, H-2, H-12), 4.02-4.09 (m, 2H, H-13, OH), 4.49-4.52 (m, 3H, H-7, OH), 7.60 (s, 1H, H-5) et 7.73 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 24.1 (C-16), 26.8 (C-17), 31.0 (C-3), 34.4 (C-10), 36.8 (C-14), 46.6 (C-4), 48.0 (C-7), 59.2 (C-2), 66.8 (C-13), 71.5 (C-11), 71.8 (C-9), 72.7 (C-12), 108.3 (C-15), 122.4 (C-5), 147.2 (C-6) et 176.3 (C-8) ppm.

IR: ν_{OH} = 3394; ν_{NH} = 3285; ν_{CH} = 3002, 2941; ν_{C=O} = 1737; ν_{C=C} = 1650; δ_{NH} = 1517; δ_{CH₂} = 1438; δ_{CH₃} = 1362; ν_{C-O} = 1268, 1231; ν_{C-N} = 1162, 1048; δ_{CH} = 903, 650 cm⁻¹.

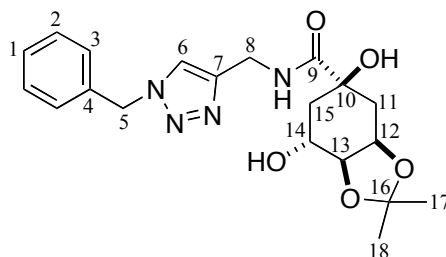
LC-MS: ELSD pur. 94 %; R_t = 3.64 min; m/z: 371 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 128°C.

(1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*R*)-*N*-(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxole-5-carboxamide (80**):**

C₂₀H₂₆N₄O₅

M = 402,44 g.mol⁻¹.



Le triazole **80** est préparé à partir de l'alcyne **98** (134 mg ; 0,5 mmol) et de l'azoture de benzyle **5** (73 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode D: (127,28 mg ; 95 %).

- la méthode E: (m = 128,64 mg ; 96 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.34 (s, 3H, H-17), 1.49 (s, 3H, H-18), 2.03-2.34 (m, 4H, H-11, H-15), 3.69 (s, 1H, OH), 3.86-3.88 (m, 1H, H-12), 4.12-4.14 (m, 1H, H-13), 4.52-4.55 (m, 3H, H-14, H-8), 4.77 (s, 1H, OH), 5.50 (s, 2H, H-5), 7.24-7.38 (m, 5H, H-arom), 7.48 (s, 1H, H-48) et 7.71 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 24.9 (C-17), 27.5 (C-18), 34.6 (C-11), 34.7 (C-15), 37.5 (C-8), 54.5 (C-5), 66.5 (C-14), 72.5 (C-12), 73.4 (C-10), 76.1 (C-13), 109.0 (C-16), 122.5 (C-6), 128.4 (C-2), 128.5 (C-1), 128.6 (C-3), 129.5 (C-4), 144.9 (C-7) et 177.0 (C-9) ppm.

IR: ν_{OH} = 3406; ν_{CH} = 3012, 2937; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1737; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1645; δ_{NH} = 1513; δ_{CH_2} = 1465; δ_{CH_3} = 1372; $\nu_{\text{C-O}}$ = 1226; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1056; δ_{CH} = 907, 637 cm⁻¹.

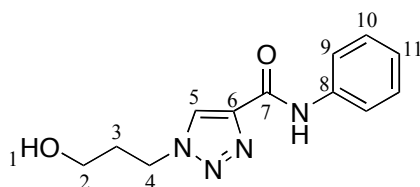
LC-MS: ELSD pur. 96 %; R_t = 3.81 min; m/z : 403 ([M+H]⁺).

Point de fusion : 160°C.

1-(3-hydroxypropyl)-N-phényl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (81):

C₁₂H₁₄N₄O₂

M = 246,26 g.mol⁻¹.



Le triazole **81** est préparé à partir de *N*-phénylprop-2-ynamide **11** (73 mg ; 0,5 mmol) et de 3-azido-propan-1-ol **4** (33 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode *E*: (m = 117,64 mg ; 95%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.13-2.17 (m, 2H, H-3), 3.46 (s, 1H, OH), 3.66 (t, *J*=6.1 Hz, 2H, H-4), 4.61 (t, *J*=5.9 Hz, 2H, H-2), 7.13-7.15 (m, 1H, H-11), 7.34-7.36 (m, 1H, H-10), 7.68-7.71 (m, 1H, H-9), 8.19 (s, 1H, H-5) et 8.92 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 31.9 (C-3), 47.0 (C-4), 58.1 (C-2), 119.5 (C-11), 124.2 (C-10), 126.0 (C-5), 128.7 (C-9), 129.5 (C-8), 142.9 (C-6) et 157.6 (C-7) ppm.

IR: ν_{NH} = 3331; ν_{CH} = 3127, 2963; ν_{C=O} = 1667; ν_{C=C} = 1596, 1556; δ_{NH} = 1509; δ_{CH2} = 1438, 1375; ν_{C-O} = 1267; ν_{C-N} = 1162, 1041; δ_{CH} = 882, 691 cm⁻¹.

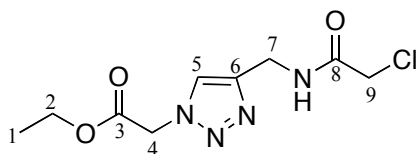
LC-MS: ELSD pur. 95 %; R_t = 4.92 min; *m/z*: 247 ([M+H]⁺).

Point de fusion : 130°C.

Ethyl 2-{4-[(2-chloroacétamido) méthyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}acétate (82):

C₉H₁₃ClN₄O₃

M = 260,67 g.mol⁻¹.



Le triazole **77** est préparé à partir de 2-chloro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)acétamide **10** (66 mg ; 0,5 mmol) et de l'azidoacétate d'éthyle **1** (71 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide orange.

- la méthode *E*: (m = 106,11mg ; 81%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.25 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, H-1), 3.84 (s, 2H, H-7), 4.22 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, H-2), 4.55 (s, 2H, H-9), 5.12 (s, 1H, H-4), 7.43 (s, 1H, NH) et 7.61 (s, 1H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 13.8 (C-1), 34.7 (C-7), 50.4 (C-4), 60.3 (C-9), 62.0 (C-2), 123.7 (C-5), 144.2 (C-6), 167.4 (C-3) et 171.5 (C-8) ppm.

IR: ν_{CH} = 3096, 3041; ν_{C=O} = 1746, 1663; ν_{C=C} = 1562; δ_{NH} = 1545; δ_{CH₃} = 1380; ν_{C-O} = 1226; ν_{C-N} = 1143, 1027; δ_{CH} = 786 cm⁻¹.

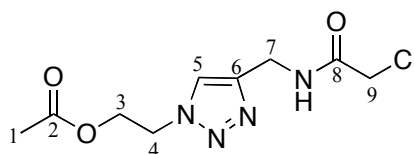
LC-MS: ELSD pur. 92 %; R_t = 3.11 min; *m/z*: 262 ([M+H]⁺).

Point de fusion : 136°C.

2-{4-[(2-chloroacétamido)méthyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}éthyl acétate (83**):**

C₉H₁₃ClN₄O₃

M = 260,67 g.mol⁻¹.



Le triazole **78** est préparé à partir de 2-chloro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)acétamide **10** (66 mg ; 0,5 mmol) et de l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (71 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide marron.

- la méthode *E*: (m = 81,22mg ; 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.05 (s, 3H, H-1), 4.04 (s, 2H, H-7), 4.42 (t, $J=4.5$ Hz, 2H, H-4), 4.56-4.61 (m, 4H, H-9, H-3), 7.25 (s, 1H, NH) et 7.62 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.3 (C-1), 34.7 (C-7), 42.1 (C-4), 49.3 (C-9), 61.9 (C-3), 122.7 (C-5), 142.8 (C-6), 170.2 (C-2) et 171.7 (C-8) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3365$; $\nu_{\text{CH}} = 3149$; $\nu_{\text{C=O}} = 1741, 1645$; $\delta_{\text{NH}} = 1525$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1375$; $\nu_{\text{C-O}} = 1247$; $\nu_{\text{C-N}} = 1052$; $\delta_{\text{CH}} = 760, 652 \text{ cm}^{-1}$.

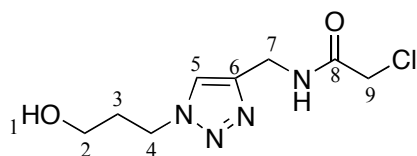
LC-MS: ELSD pur. 94 %; $R_t = 3.81$ min; m/z : 262 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 114°C.

2-chloro-*N*-{[1-(3-hydroxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl}acétamide (84):

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2$

$M = 232,66 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.



Le triazole **84** est préparé à partir de 2-chloro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)acétamide **10** (66 mg ; 0,5 mmol) et de 3-azido-propan-1-ol **4** (33 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide orange.

- la méthode *E*: ($m = 91,17$ mg ; 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.11-2.13 (m, 3H, H-3, H-1), 3.63 (t, $J=5.8$ Hz, 2H, H-4), 4.05 (s, 2H, H-7), 4.49-4.56 (m, 4H, H-2, H-9), 7.25 (s, 1H, NH) et 7.61 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 32.1 (C-3), 34.8 (C-4), 42.1 (C-7), 46.6 (C-9), 58.3 (C-2), 122.5 (C-5), 148.7 (C-6) et 172.6 (C-8) ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3412$; $\nu_{\text{NH}} = 3298$; $\nu_{\text{CH}} = 3012, 2971$; $\nu_{\text{C=O}} = 1746$; $\nu_{\text{C=C}} = 1642$; $\delta_{\text{NH}} = 1546$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1363$; $\nu_{\text{C-O}} = 1239$; $\nu_{\text{C-N}} = 1226, 1048$; $\delta_{\text{CH}} = 757 \text{ cm}^{-1}$.

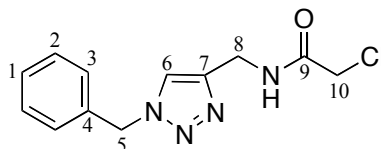
LC-MS: ELSD pur. 96 %; $R_t = 4.70 \text{ min}$; m/z : 234 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 83°C .

***N*-[1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]-2-chloroacétamide (85):**

$M = 264,71 \text{ g.mol}^{-1}$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$



Le triazole **85** est préparé à partir de 2-chloro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)acétamide **10** (66 mg ; 0,5 mmol) et de l'azoture de benzyle **5** (73 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode *E*: ($m = 86,45 \text{ mg}$; 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.31 (s, 2H, H-8), 4.51 (s, 2H, H-10), 5.47 (s, 2H, H-5), 7.30-7.37 (m, 5H, H-arom), 7.48 (s, 1H, H-6) et 7.97 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 34.7 (C-8), 51.4 (C-10), 54.3 (C-5), 122.1 (C-6), 127.7 (C-1), 128.4 (C-2), 128.7 (C-3), 130.1 (C-4), 142.6 (C-7) et 167.3 (C-8) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3248$; $\nu_{\text{CH}} = 3066, 2952$; $\nu_{\text{C=O}} = 1746$; $\nu_{\text{C=C}} = 1662, 1553$; $\delta_{\text{NH}} = 1449$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1361$; $\nu_{\text{C-O}} = 1225$; $\nu_{\text{C-N}} = 1221, 1052$; $\delta_{\text{CH}} = 724, 687 \text{ cm}^{-1}$.

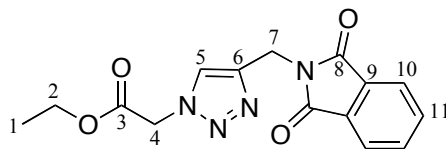
LC-MS: ELSD pur. 92 %; $R_t = 3.11 \text{ min}$; m/z : 266 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 137°C .

Ethyl 2-{4-[(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl) méthyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}acétate (86):

$C_{15}H_{14}N_4O_4$

$M = 314,29 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **86** est préparé à partir de *N*-propargylphthalimide (93,0 mg ; 0,50 mmol) et de 2-azidoacétate d'éthyle **1** (71,0 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode *E*: ($m = 145 \text{ mg}$; 92 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.24 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3H, H-1), 4.21 (q, $J=7.1 \text{ Hz}$, 2H, H-2), 5.06 (s, 2H, H-7), 5.16 (s, 2H, H-4) et 7.72-7.81 (m, 5H, H-5, H-10, H-11) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.0 (C-1), 33.2 (C-7), 51.8 (C-4), 62.9 (C-2), 123.7 (C-5), 125.4 (C-11), 131.8 (C-10), 134.4 (C-9), 143.2 (C-6), 166.0 (C-3) et 167.5 (C-8) ppm.

IR: ν_{CH} = 3101, 2987; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1750, 1692, $\nu_{\text{C=C}}$ = 1653, 1542; δ_{CH_3} = 1423; $\nu_{\text{C-O}}$ = 1225; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1096, 1048; δ_{CH} = 826, 649 cm^{-1} .

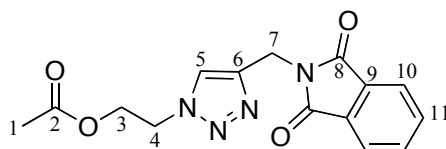
LC-MS: ELSD pur. 95 %; $R_t = 4.52 \text{ min}$; m/z : 315 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 110°C.

2-{4-[(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)méthyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}éthyl acétate (87):

$C_{15}H_{14}N_4O_4$

$M = 314,29 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **87** est préparé à partir de *N*-propargylphthalimide (93,0 mg ; 0,50 mmol) et l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (71,0 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide blanc.

- la méthode *E*: (m = 148,13 mg; 94 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.01 (s, 3H, H-1), 4.38 (t, *J*=5.1 Hz, 2H, H-4), 4.72 (t, *J*=5.1 Hz, 2H, H-3), 4.97 (s, 2H, H-7) et 7.69-7.77 (m, 5H, H-5, H-10, H-11) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.2 (C-1), 34.1 (C-7), 50.4 (C-4), 61.4 (C-3), 122.8 (C-5), 126.1 (C-11), 131.5 (C-10), 134.6 (C-9), 143.6 (C-6), 167.2 (C-8) et 170.7 (C-2) ppm.

IR: ν_{CH} = 3141, 3022; ν_{C=O} = 1734, 1702, ν_{C=C} = 1660, 1551; δ_{CH₃} = 1372; ν_{C-O} = 1262; ν_{C-N} = 1222, 1052; δ_{CH} = 751 cm⁻¹.

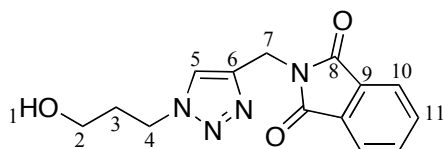
LC-MS: ELSD pur. 97 %; R_t = 5.13 min; *m/z*: 315 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 135°C.

2-[[1-(3-hydroxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl]-2,3-dihydro-1H-isoindole-1,3-dione (88**):**

C₁₄H₁₄N₄O

M = 286,28 g.mol⁻¹.



Le triazole **88** est préparé à partir de *N*-propargylphthalimide (93,0 mg ; 0,50 mmol) et de 3-azido-propan-1-ol **4** (76,0 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide blanc.

- la méthode *E*: (m = 129,72 mg ; 90 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.04 (q, $J=6.1$ Hz, 2H, H-3), 3.58 (t, $J=6.1$ Hz, 2H, H-2), 4.43 (t, $J=6.1$ Hz, 2H, H-4), 4.93 (s, 2H, H-7), 7.66 (s, 1H, H-5), 7.72-7.75 (m, 2H, H-11) et 7.80-7.83 (m, 2H, H-10) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 33.2 (C-3), 46.8 (C-4), 58.2 (C-2), 122.9 (C-5), 128.9 (C-11), 131.4 (C-10), 134.13 (C-9), 143.4 (C-6) et 167.3 (C-8) ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3341$; $\nu_{\text{CH}} = 3108, 2956$; $\nu_{\text{C=O}} = 1710$; $\nu_{\text{C=C}} = 1661, 1547$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1390$; $\nu_{\text{C-N}} = 1102, 1048$; $\delta_{\text{CH}} = 763 \text{ cm}^{-1}$.

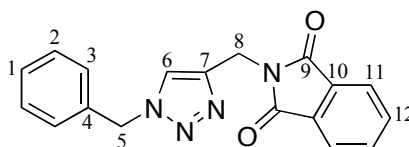
LC-MS: ELSD pur. 98 %; $R_t = 5.86$ min; m/z : 287 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 110°C .

2-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]-2,3-dihydro-1H-isoindole-1,3-dione (89):

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$

$M = 318,32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.



Le triazole **89** est préparé à partir de *N*-propargylphthalimide (93 mg ; 0,50 mmol) et de l'azoture de benzyle **5** (73,0 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide blanc.

- la méthode *E*: ($m = 138,45$ mg ; 87 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.95 (s, 2H, H-8), 5.52 (s, 2H, H-5), 7.27-7.38 (m, 5H, H-1, H-2, H-3), 7.53 (s, 1H, H-6) et 7.72-7.84 (m, 4H, H-11, H-12) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 32.8 (C-8), 54.3 (C-5), 123.5 (C-6), 128.4 (C-1), 128.6 (C-2), 129.0 (C-12), 129.2 (C-3), 129.5 (C-12), 129.9 (C-11), 131.4 (C-4), 134.2 (C-10), 142.5 (C-7) et 166.9 (C-9) ppm.

IR: ν_{CH} = 3082, 2956; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1719; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1658, 1557; δ_{CH_2} = 1422; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1101, 1047; δ_{CH} = 847, 652 cm^{-1} .

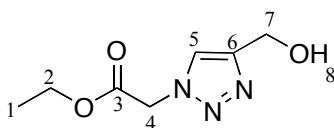
LC-MS: ELSD pur. 96 %; R_t = 5.78 min; m/z : 319 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 180°C.

Ethyl 2-[4-(hydroxyméthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]acétate (90):

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$

$M = 185,18 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **90** est préparé à partir de l'alcool propargylique (28 mg ; 0,50 mmol) et le 2-azidoacétate d'éthyle **1** (71 mg; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse orange.

- la méthode *E*: ($m = 92,91 \text{ mg}$; 90 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3H, H-1), 4.17 (q, $J=7.1 \text{ Hz}$, 2H, H-2), 4.70 (s, 2H, H-4), 5.09 (s, 2H, H-7) et 7.63 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.2 (C-1), 51.3 (C-4), 57.0 (C-7), 62.6 (C-2), 122.9 (C-5), 144.6 (C-6) et 166.7 (C-3) ppm.

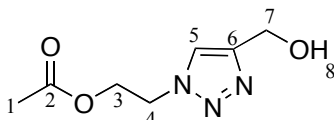
IR: ν_{OH} = 3412; ν_{CH} = 3096, 2926; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1689; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1632; δ_{CH_3} = 1362; $\nu_{\text{C-O}}$ = 1242; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1023; δ_{CH} = 905 cm^{-1} .

LC-MS: ELSD pur.99%; $R_t = 2.94$ min; m/z : 186 ($[M+H]^+$).

2-[4-(hydroxyméthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]éthyl acétate (91):

$C_7H_{11}N_3O_3$

$M = 185,18 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **91** est préparé à partir de l'alcool propargylique (28 mg ; 0,50 mmol) et de l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (71,0 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un liquide jaune.

- la méthode *E*: ($m = 146,55$ mg; 93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.09 (s, 3H, H-1), 4.49 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, H-4), 4.68 (t, $J=5.2$ Hz, 2H, H-3), 5.11 (s, 2H, H-7) et 7.71 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.8 (C-1), 49.8 (C-4), 58.1 (C-3), 62.1 (C-3), 124.3 (C-5), 145.2 (C-6) et 170.5 (C-3) ppm.

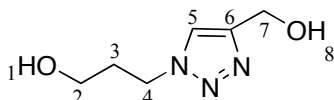
IR: $\nu_{\text{OH}} = 3457$; $\nu_{\text{CH}} = 3103, 2976$; $\nu_{\text{C=O}} = 1733$; $\nu_{\text{C=C}} = 1654$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1382$; $\nu_{\text{C-O}} = 1272$; $\nu_{\text{C-N}} = 1148, 1052$; $\delta_{\text{CH}} = 824 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur.97%; $R_t = 3.11$ min; m/z : 186 ($[M+H]^+$).

3-[4-(hydroxyméthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propan-1-ol (92):

$C_6H_{11}N_3O_2$

$M = 157,17 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **92** est préparé à partir de l'alcool propargylique (28 mg ; 0,50 mmol) et de 3-azido-propan-1-ol **4** (56 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse incolore.

- la méthode E : (m = 70,14 mg ; 90%).

¹H-NMR (CD₃CN): δ 2.04 (q, *J*=6.1 Hz, 2H, H-3), 3.34 (s, 1H, OH), 3.60 (t, *J*=6.1 Hz, 2H, H-4), 4.50 (t, *J*=6.1 Hz, 2H, H-2), 4.71 (s, 2H, H-7), 7.68 (s, 1H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (CD₃CN): δ 34.2 (C-3), 48.6 (C-4), 57.2 (C-7), 60.4 (C-2) 123.9 (C-5) et 146.5 (C-6) ppm.

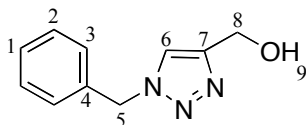
IR: ν_{O-H} = 3411; ν_{CH} = 3098, 2789; ν_{C=C} = 1648; δ_{CH₂} = 1422; ν_{C-O} = 1227, 1138 et ν_{C-N} = 1108, 1048; δ_{CH} = 726 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 94; R_t = 3.14 min ; *m/z*: 158 ([M+H]⁺).

(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol (93):

C₁₀H₁₁N₃O

M = 189,21 g.mol⁻¹.



Le triazole **93** est préparé à partir de l'alcool propargylique (28 mg ; 0,50 mmol) et de l'azoture de benzyle **5** (73 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide blanc.

- la méthode E: (m = 79,63 mg ; 85 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.51 (s, 1H, O-H), 4.75 (s, 2H, H-8), 5.54 (s, 2H, H-5), 7.32-44 (m, 5 H, H-1, H-2, H-3) et 7.59 (s, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 54.3 (C-5), 57.6 (C-8), 123.3 (C-6), 127.6 (C-1), 128.3 (C-2), 130.7 (C-3), 134.1 (C-4) et 146.7 (C-7) ppm.

IR: $\nu_{\text{O-H}} = 3384$; $\nu_{\text{CH}} = 3101, 3033, 2972$; $\nu_{\text{C=C}} = 1655, 1560$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1462$; $\nu_{\text{C-N}} = 1237$; $\nu_{\text{C-N}} = 1095, 1026$; $\delta_{\text{CH}} = 692 \text{ cm}^{-1}$.

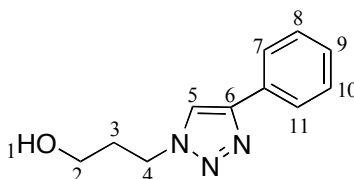
LC-MS : ELSD pur. 98%; $R_t = 3.61 \text{ min}$; m/z : 190 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 78°C .

3-(4-phényl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-ol (94):
--

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$

$M = 203,24 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **94** est préparé à partir de phenylacétylène (51 mg ; 0,50 mmol) et le 3-azido-propan-1-ol **4** (56 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide de blanc.

- la méthode E : (m = 95,70 mg ; 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.13 (q, $J=5.9 \text{ Hz}$, 2H, H-3), 3.10 (s, 1H, OH), 3.63 (t, $J=6.0 \text{ Hz}$, 2H, H-4), 4.57 (t, $J=6.0 \text{ Hz}$, 2H, H-2), 7.34-7.42 (m, 3H, H-9, H-10), 7.78-7.83 (m, 2H, H-8) et 7.86 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 34.0 (C-3), 49.5 (C-4), 61.2 (C-2), 120.8 (C-10), 123.4 (C-5), 126.2 (C-8), 129.4 (C-9), 133.8 (C-7) et 141.9 (C-6), ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3426$; $\nu_{\text{CH}} = 3099, 2967$; $\nu_{\text{C=C}} = 1628, 1566$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1471$; $\nu_{\text{C-N}} = 1151, 1024$; $\delta_{\text{CH}} = 756 \text{ cm}^{-1}$.

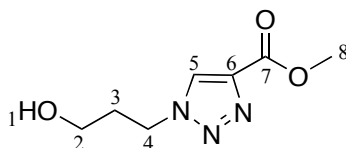
LC-MS: ELSD pur. 97; $R_t = 3.14$ min; m/z : 204 ($[M+H]^+$).

Point de fusion : 94°C.

Méthyl 1-(3-hydroxypropyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate (95):

$C_7H_{11}N_3O_3$

$M = 185,18 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **95** est préparé à partir de propiolate de méthyle (42 mg ; 0,50 mmol) et le 3-azido-propan-1-ol **4** (56 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode *E* : ($m = 84,73\text{mg}$; 92 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.20 (q, $J=6.1$ Hz, 2H, H-3), 3.23 (s, 1H, OH), 3.71 (t, $J=6.1$ Hz, 2H, H-2), 3.91 (s, 3H, H-8), 4.63 (t, $J=6.1$ Hz, 2H, H-4) et 7.99 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 33.1 (C-3), 49.3 (C-4), 58.0 (C-2), 62.1 (C-8), 127.3 (C-5), 141.6 (C-6) et 164.6 (C-7) ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3377$; $\nu_{\text{CH}} = 3112, 2934$; $\nu_{\text{C=O}} = 1731$; $\nu_{\text{C=C}} = 1558$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1383$; $\nu_{\text{C-O}} = 1246$; $\nu_{\text{C-N}} = 1210, 1053 \text{ cm}^{-1}$.

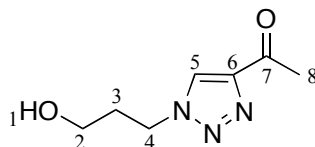
LC-MS: ELSD pur. 99 %; $R_t = 2.99$ min; m/z : 186 ($[M+H]^+$), 208 ($[M+Na]^+$).

Point de fusion: 58°C.

1-[1-(3-hydroxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]éthan-1-one (96):



$$M = 169,18 \text{ g.mol}^{-1}.$$



Le triazole **96** est préparé à partir de but-3-yn-one **1d** (34 mg ; 0,50 mmol) et le 3-azido-propan-1-ol **4** (56 mg ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un liquide vert.

- la méthode E : (m = 81,19 mg ; 96 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.23 (q, $J=6.0$ Hz, 2H, H-3), 2.73 (s, 3H, H-8), 3.46 (s, 1H, OH), 3.72 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, H-2), 4.58 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, H-4) et 8.12 (s, 1H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 27,3 (C-8), 32.8 (C-3), 50.2 (C-4), 60.5 (C-2), 62.1, 124.6 (C-5), 143.4 (C-6) et 19.7 (C-7) ppm.

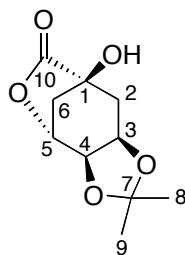
IR: $\nu_{\text{OH}} = 3452$; $\nu_{\text{CH}} = 3087, 2964$; $\nu_{\text{C=O}} = 1742$; $\nu_{\text{C=C}} = 1563$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1473$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1384$; $\delta_{\text{OH}} = 1310$; $\nu_{\text{C-O}} = 1225$; $\nu_{\text{C-N}} = 1096, 1048 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 97 %; $R_t = 2.46$ min; m/z : 170 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Quinide isopropylidène (97):



$$M = 214 \text{ g.mol}^{-1}.$$



À une solution contenant de l'acide quinique (10 g ; 52 mmol) et du sulfate de sodium (51,1 g ; 360 mmol) dans l'acétone (500 mL) est ajouté du H₂SO₄ conc. (3 mL, 56 mmol). Le

mélange est porté à reflux. Après une heure d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est refroidi et neutralisé par NaHCO_3 . Après filtration et évaporation de l'acétone, le résidu est repris dans un mélange CH_2Cl_2 et H_2O (50/50 ; 30mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , l'évaporation du solvant donne le produit sous forme d'un solide blanc ($m = 6,90 \text{ g}$; 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36 (s, 3H, H-8), 1.55 (s, 3H, H-9), 2.23 (dd, $J=15 \text{ Hz}$, $J=3 \text{ Hz}$, 1H, H-6ax), 2.40 (m, 2H, H-2), 2.68 (dd, $J=15 \text{ Hz}$, $J=3 \text{ Hz}$, 1H, H-6eq), 3.71 (s, 1H, OH), 4.31-4.35 (m, 1H, H-3), 4.51-4.54 (m, 1H, H-5) et 4.72-4.75 (m, 1H, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 24.7 (C-8), 27.4 (C-9), 29.0 (C-3), 34.7 (C-6), 38.7 (C-2), 71.9 (C-5), 72.5 (C-3), 76.3 (C-4), 73.6 (C-1), 79.2 (C-2), 108.6 (C-3) et 177.6 (C-10) ppm.

IR: $\nu_{\text{CH}} = 2984, 2932$; $\nu_{\text{C=O}} = 1747$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1438$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1374$; $\nu_{\text{C-O}} = 1263, 1074$; $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1122$, $\nu_{\text{C-N}} = 1051$; $\delta_{\text{CH}} = 725 \text{ cm}^{-1}$.

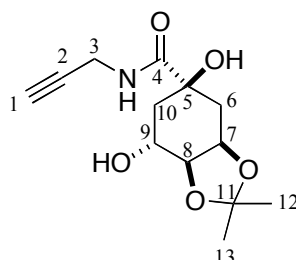
LC-MS: ELSD pur. 99 %; $R_t = 3.14 \text{ min}$; m/z : 430 ($[\text{2M} + 2\text{H}]^+$).

Point de fusion: 154°C .

(1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*R*)-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxole-5-carboxamide (98):

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$

$M = 269,29 \text{ g.mol}^{-1}$.



L'amine propargylique (0,55 g ; 10 mmol) est ajoutée à une solution de la quinide isopropylidène **97** (2,14 g ; 10 mmol) dans un minimum de CH_2Cl_2 (3mL). Ensuite, le

mélange est agité à température ambiante durant une nuit, puis évaporé pour donner le produit **98** sous forme d'une huile orange visqueuse ($m = 2,37$ g ; 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (s, 3H, H-12), 1.43 (s, 3H, H-13), 1.91-2.30 (m, 5H, H-6, H-10 et H-1), 3.41 (s, 1H, OH), 3.86-4.12 (m, 4H, H-7, H-8, H-3), 4.53-4.55 (m, 1H, H-9) et 7.41 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 24.8 (C-12), 27.4 (C-13), 29.0 (C-3), 34.2 (C-6), 37.5 (C-10), 66.6 (C-9), 71.9 (C-7), 72.6 (C-8), 72.9 (C-5), 73.6 (C-1), 79.2 (C-2), 108.7 (C-11) et 176.0 (C-4) ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3443$; $\nu_{\text{NH}} = 3406$; $\nu_{\text{CH-alkyne}} = 3301$; $\nu_{\text{CH}} = 2989, 2938$; $\nu_{\text{CH-alkyne}} = 2123$; $\nu_{\text{C=O}} = 1657$; $\delta_{\text{NH}} = 1525$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1446$; $\nu_{\text{C-O}} = 1249, 1218$; $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1103$, $\nu_{\text{C-N}} = 1051$; $\delta_{\text{CH}} = 652$ cm^{-1} .

LC-MS: ELSD pur. 99 %; $R_t = 2.27$ min; m/z : 270 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

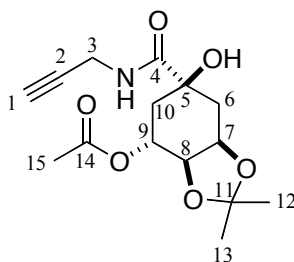
Procédure générale pour la synthèse des composés 99, 100, 101 et 102 :

Dans un ballon, la *N*-propargyl-3,4-*O*-isopropylidène quinamide **98** (1,35 g ; 5 mmol) est dissous dans le dichlorométhane sec (20 mL) sous atmosphère inerte. La pyridine (1,2 g ; 15 mmol) est ajouté puis le dérivé chloré est ajouté docement à température ambiante. La réaction est ensuite agitée pendant 12 h, de l'eau est ajoutée (10 mL) et le mélange est agité vigoureusement pendant 30 minutes. La solution est versée dans une ampoule à décanter, les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec HCl 1M (2×20 mL) et avec NaCl saturé (2×20 mL). Séchée sur MgSO_4 , filtrée, concentrée à l'évaporateur rotatif et purifiée par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant heptane/EtOAc.

(1*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-hydroxy-2,2-diméthyl-6-[(prop-2-yn-1-yl) carbamoyl]-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-4-yl acétate (99):

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_6$

$M = 311,33$ g.mol $^{-1}$.



La pyridine (1,19 g ; 15 mmol) est ajoutée à une solution de la *N*-propargyl-3,4-*O*-isopropylidène quinamide **98** (1,35 g ; 5 mmol) dans le CH₂Cl₂, puis le chlorure d'acétyle (0,78 g ; 10 mmol) est ajouté donnant le produit **99** sous forme d'une huile visqueuse marron (*m* = 0,65 g ; 42%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.31 (s, 3H, H-12), 1.34 (s, 3H, H-13), 1.92-2.41 (m, 8H, H-6, H-10, H-15 et H-1), 3.86 (s, 1H, OH), 4.0-4.14 (m, 3H, H-3, H-7), 4.50-4.52 (m, 1H, H-8), 5.20-5.28 (m, 1H, H-9) et 7.34 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 21.2 (C-15), 25.8 (C-12), 28.0 (C-13), 29.1 (C-3), 33.8 (C-6), 36.4 (C-10), 71.0 (C-7), 71.7 (C-8), 74.5 (C-9), 75.2 (C-5), 76.2 (C-1), 79.2 (C-2), 109.6 (C-11), 170.4 (C-14) et 173.5 (C-4) ppm.

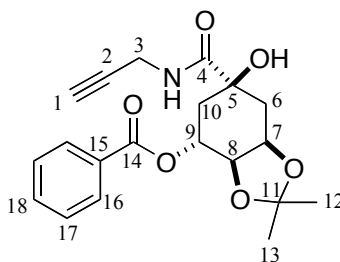
IR: ν_{OH} = 3411; ν_{NH} = 3377; ν_{CH-alkyne} = 3289; ν_{CH} = 3011, 2941; ν_{CH-alkyne} = 2248; ν_{C=O} = 1737, 1662; δ_{NH} = 1526; δ_{CH3} = 1375; ν_{C-O} = 1247; ν_{C-Oalcohol} = 1159; ν_{C-N} = 1048; δ_{CH} = 919, 710 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 98 %; R_t = 3.59 min; *m/z*: 312 ([M+H]⁺).

(1*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-hydroxy-2,2-diméthyl-6-[(prop-2-yn-1-yl) carbamoyl]-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-4-yl benzoate (100):

C₂₀H₂₃NO₆

M = 373,39 g.mol⁻¹.



La pyridine (1,19 g ; 15 mmol) est ajoutée à une solution de la *N*-propargyl-4,5-*O*-isopropylidène quinamide **98** (1,35 g ; 5 mmol) dans le CH₂Cl₂, puis le chlorure de benzoyle (1,4 g ; 10 mmol) est ajouté donnant le produit **100** sous forme d'une huile visqueuse jaune (*m* = 0,98 g ; 53%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.38 (s, 3H, H-12), 1.62 (s, 3H, H-13), 2.04-2.53 (m, 5H, H-6, H-10 et H-1), 4.04-4.11 (m, 3H, H-7, H-7, H-2), 4.31-4.36 (m, 1H, H-8), 4.6 (s, 1H, OH), 5.57-5.59 (m, 1H, H-7), 7.38-7.54 (m, 5H, H-arom) et 8.04 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 26.2 (C-12), 28.5 (C-13), 29.5 (C-3), 34.3 (C-6), 37.2 (C-10), 72.0 (C-9), 75.1 (C-7), 75.7 (C-8), 76.2 (C-2), 79.7 (C-1), 110.1 (C-11), 128.7 (C-18), 130.1 (C-17), 130.4 (C-16), 133.4 (C-15), 166.2 (C-14) et 173.9 (C-4) ppm.

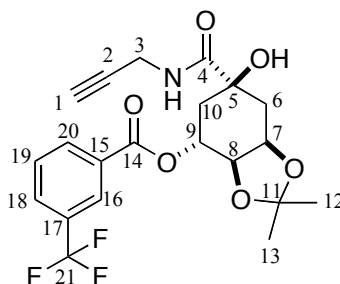
IR: ν_{OH} = 3492; ν_{NH} = 3386; ν_{CH-alkyne} = 3287; ν_{CH} = 2990, 2993; ν_{CH-alkyne} = 2167; ν_{C=O} = 1728, 1675; ν_{C=C} = 1627, 1556; δ_{NH} = 1514; δ_{CH3} = 1378; ν_{C-O} = 1252; ν_{C-Oalcohol} = 1242; ν_{C-N} = 1164, 1065; δ_{CH} = 913, 752 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 4.13 min; *m/z*: 374 ([M+H]⁺).

(1*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-hydroxy-2,2-diméthyl-6-[(prop-2-yn-1-yl) carbamoyl]-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-4-yl 3-(trifluorométhyl)benzoate (101):

C₂₁H₂₂F₃NO₆

M = 441,39 g.mol⁻¹.



La pyridine (1,19 g ; 15 mmol) est ajoutée à une solution de la *N*-propargyl-4,5-*O*-isopropylidène quinamide **98** (1,35 g ; 5 mmol) dans le CH₂Cl₂, puis le chlorure de 3-(trifluorométhyl) benzoyle (2,08 g ; 10 mmol) est ajouté donnant le produit **101** sous forme d'une huile visqueuse transparent (m = 1,06 g ; 48%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.41 (s, 3H, H-12), 1.64 (s, 3H, H-13), 2.17-2.55 (m, 5H, H-6, H-10 et H-1), 4.08 (s, 2H, H-3), 4.36-4.43 (m, 1H, H-7), 4.62-4.65 (m, 1H, H-8), 5.57-5.62 (m, 1H, H-9), 7.33-7.38 (m, 1H, H-19), 7.57-7.61 (m, 1H, H-18), 7.81-7.85 (m, 1H, H-20), 8.24-8.27 (m, 1H, H-16) et 8.92 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 25.8 (C-12), 28.1 (C-13), 29.1 (C-3), 33.8 (C-6), 36.6 (C-10), 71.8 (C-9), 72.4 (C-5), 74.7 (C-7), 75.3 (C-8), 76.7 (C-1), 79.1 (C-2), 109.9 (C-11), 121.3 (C-21), 126.8 (C-16), 129.0 (C-19), 129.6 (C-18), 130.8 (C-15), 133.2 (C-17), 139.9 (C-20), 168.3 (C-14), et 173.5 (C-4) ppm.

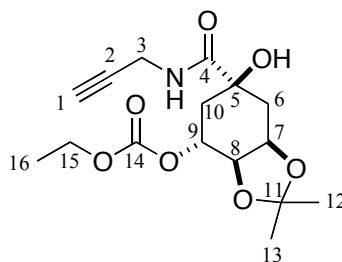
IR: ν_{NH} = 3411; ν_{CH-alkyne} = 3306; ν_{CH} = 3077, 2988, 2936; ν_{CH-alkyne} = 2250; ν_{C=O} = 1723, 1665; ν_{C=C} = 1616, 1562; δ_{NH} = 1518; δ_{CH₃} = 1449; ν_{C-O} = 1255, 1238, ν_{C-Oalcohol} = 1170; ν_{C-N} = 1126; δ_{CH} = 826, 648 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 97 %; R_t = 3.28 min; m/z: 442 ([M+H]⁺).

(1*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-hydroxy-2,2-diméthyl-6-[(prop-2-yn-1-yl) carbamoyl]-hexahydro-2H-1,3-benzodioxol-4-yl éthyl carbonate (102):

C₁₆H₂₃NO₇

M = 341,35 g.mol⁻¹.



La pyridine (1,19 g ; 15 mmol) est ajoutée à une solution de la *N*-propargyl-4,5-*O*-isopropylidène quinamide **98** (1,35 g ; 5 mmol) dans le CH₂Cl₂, puis l'éthyl chloroformate (1,08 g ; 10 mmol) est ajouté donnant le produit **102** sous forme d'une huile visqueuse jaune pâle (*m* = 0,87 g ; 51%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.14-1.25 (m, 6H, H-16, H-12), 1.46 (s, 3H, H-13), 1.85-2.33 (m, 5H, H-6, H-10 et H-1), 3.92-4.09 (m, 6H, H-7, H-3, H-15, OH), 3.41-4.43 (m, 1H, H-8), 4.99-5.03 (m, 1H, H-9) et 7.38 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 14.5 (C-16), 26.2 (C-12), 28.4 (C-13), 29.3 (C-3), 34.1 (C-6), 36.8 (C-10), 64.4 (C-15), 72.0 (C-9), 74.8 (C-7), 75.4 (C-8), 75.6 (C-5), 77.6 (C-1), 79.8 (C-2), 109.8 (C-11), 154.8 (C-14) et 173.9 (C-4) ppm.

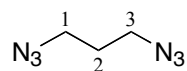
IR: ν_{NH} = 3475; ν_{CH-alkyne} = 3290; ν_{CH} = 2998, 2928; ν_{CH-alkyne} = 2212; ν_{C=O} = 1737, 1654, δ_{NH} = 1514; δ_{CH₃} = 1372; ν_{C-O} = 1245, 1148; ν_{C-N} = 1049, 1012; δ_{CH} = 793 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 95 %; R_t = 4.35 min; *m/z*: 342 ([M+H]⁺).

1,3-diazidopropane (**103**):

C₃H₆N₆

M = 126,11 g.mol⁻¹.



L'azoture de sodium (5,85 g ; 60 mmol) est ajouté à une solution de 1,3-dibromopropane (6,05 g ; 30 mmol) dans le DMF (40 mL). Le mélange est agité sous azote à

80°C durant 20 h. Ensuite, de l'eau (250 mL) est ajoutée et le produit est extrait avec de l'éther diéthylique (3× 100 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée (MgSO₄) et filtrée. Le filtrat est concentré pour donner le produit **103** sous forme d'un liquide jaune (m = 2,33 g ; 92%).

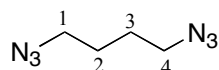
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.8-1.84 (m, 2H, H-2) et 3.99-3.43 (m, 4H, H-1, H-3) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 28.2 (C-2) et 48.4 (C-1, C-3) ppm.

1,4-diazidobutane (104):

C₄H₈N₆

M = 140,14 g.mol⁻¹.



L'azoture de sodium (5,85 g ; 60 mmol) est ajouté à une solution de 1,4-dibromopropane (6,47 g ; 30 mmol) dans le DMF (40 mL). Le mélange est agité sous azote à 80°C durant 20 h. Ensuite, de l'eau (250 mL) est ajoutée et le produit est extrait avec de l'éther diéthylique (3 × 100 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée (MgSO₄) et filtrée. Le filtrat est concentré pour donner le produit **104** sous forme d'un liquide jaune (m = 2,67 g ; 95%).

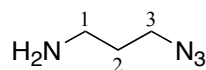
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.64-1.69 (m, 4H, H-2 et H-3) et 3.30-3.33 (t, J=5.7 Hz, 4H, H-1 et H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 26.1 (C-2, C-3) et 50.9 (C-1, C-4) ppm.

3-azidopropan-1-amine (105):

C₃H₈N₄

$$M = 100,12 \text{ g.mol}^{-1}.$$



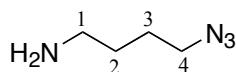
À une solution de 1,3-diazidopropane **103** (4 g ; 31,72 mmol) dans un mélange d'éther diéthylique (20 mL), d'acétate d'éthyle (20 mL) et de l'acide chlorhydrique à 5% (30 mL), est ajoutée la TPP (8,31 g ; 31,72 mmol) par petites portions sur 1h à 0°C sous atmosphère inerte. Le mélange est agité durant 24 h à température ambiante. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite deux fois avec le CH₂Cl₂ (25 mL). La phase aqueuse est basifiée avec de NaOH et extraite avec le CH₂Cl₂. La phase organique est séchée (MgSO₄), le filtrat est concentré pour donner le produit **105** sous forme d'un liquide jaune (m = 1,51 g ; 61%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.15 (s, 2H, NH₂), 1.68 (q, *J*=6.8 Hz, 2H, H-2), 2.75 (t, *J*=6.8 Hz, 2H, H-1), 3.33 (t, *J*=6.7 Hz, 2H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 32.4 (C-2), 39.3 (C-1) et 49.1 (C-3) ppm.

4-azidobutan-1-amine (106):


$$M = 114,14 \text{ g.mol}^{-1}.$$



À une solution de 1,4-diazidopropane **104** (4,96 g ; 35,39 mmol) dans un mélange d'éther diéthylique (25 mL), d'acétate d'éthyle (25 mL) et de l'acide chlorhydrique à 5% (35 mL), est ajoutée la TPP (9,09 g ; 35,39 mmol) par petites portions sur 1h à 0°C sous atmosphère inerte. Le mélange est agité durant 24 h à température ambiante. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite deux fois avec le CH₂Cl₂. La phase aqueuse est basifiée avec de NaOH et extraite avec le CH₂Cl₂ (25 mL). La phase organique est séchée (MgSO₄), le filtrat est concentré pour donner le produit **106** sous forme d'un liquide jaune (m = 2,43 g ; 70%).

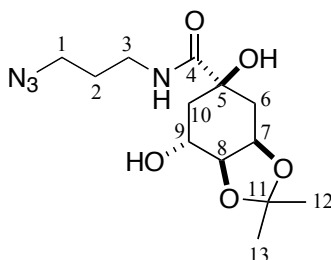
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.19 (s, 2H, NH_2), 1.42-1.65 (m, 4H, H-2 et H-3), 2.68 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, H-1), 3.24 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, H-4) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 26.2 (C-3), 30.8 (C-2), 41.6 (C-1) et 51.3 (C-4) ppm.

(1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*R*)-*N*-(3-azidopropyl)-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxole-5-carboxamide (107):

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$

$M = 314,33 \text{ g.mol}^{-1}$.



La 3-azidopropan-1-amine **105** (0,50 g ; 5 mmol) est ajoutée à une solution de la quinide isopropylidène **97** (1,17 g ; 5 mmol) dans un minimum de CH_2Cl_2 (2 mL). Ensuite, le mélange est agité à température ambiante durant une nuit, puis évaporé pour donner le produit **107** sous forme d'une huile visqueuse marron ($m = 1,43 \text{ g}$; 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.28 (s, 3H, H-12), 1.44 (s, 3H, H-13), 1.70-1.76 (m, 2H, H-2), 1.90-1.33 (m, 4H, H-6, H-10), 3.25-3.32 (m, 4H, H-1, H-3), 3.78-3.83 (m, 1H, H-7), 4.02-4.05 (m, 1H, H-8), 4.45-4.49 (m, 1H, H-9) et 7.33 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 24.7 (C-12), 27.3 (C-13), 28.5 (C-2), 34.3 (C-6), 36.9 (C-10), 37.4 (C-3), 49.1 (C-1), 66.4 (C-9), 72.4 (C-7), 73.3 (C-5), 76.8 (C-8), 108.6 (C-11) et 176.6 (C-4) ppm.

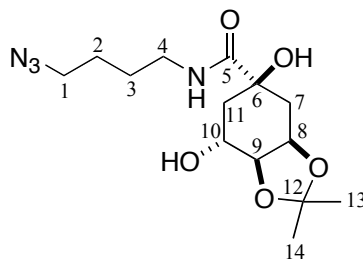
IR: $\nu_{\text{NH}} = 3384$; $\nu_{\text{CH}} = 3002, 2946$; $\nu_{\text{N}_3} = 2100$; $\nu_{\text{C=O}} = 1692$, $\delta_{\text{NH}} = 1553$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1380$; $\nu_{\text{C-O}} = 1261$, $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1121$; $\nu_{\text{C-N}} = 1052, 1023 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 96 %; $R_t = 4.23$ min; m/z : 315 ($[M+H]^+$).

(1S, 3R, 5R, 7R)-N-(4-azidobutyl)-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2H-1,3-benzodioxole-5-carboxamide (108):

$C_{14}H_{24}N_4O_5$

$M = 328,36 \text{ g.mol}^{-1}$.



La 4-azidobutan-1-amine **106** (0,57 g ; 5 mmol) est ajoutée à une solution de la quinide isopropylidène **97** (1,07 g ; 5 mmol) dans un minimum de CH_2Cl_2 (4mL). Ensuite, le mélange est agité à température ambiante durant une nuit, puis évaporé pour donner le produit **108** sous forme d'une huile visqueuse marron ($m = 1,42$ g ; 87%).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.34 (s, 3H, H-13), 1.50 (s, 3H, H-14), 1.60-1.63 (m, 4H, H-2, H-3), 1.98-1.38 (m, 4H, H-7, H-11), 3.28-3.31 (m, 4H, H-1, H-4), 3.81-3.84 (m, 1H, H-8), 4.11-4.15 (m, 1H, H-9), 3.54-3.58 (m, 1H, H-10) et 7.13 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 24.4 (C-13), 26.1 (C-14), 26.7 (C-3), 27.1 (C-2), 34.3 (C-7), 37.1 (C-11), 38.7 (C-4), 50.9 (C-1), 65.9 (C-10), 72.2 (C-8), 72.9 (C-6), 76.2 (C-9), 108.7 (C-12) et 176.6 (C-5) ppm.

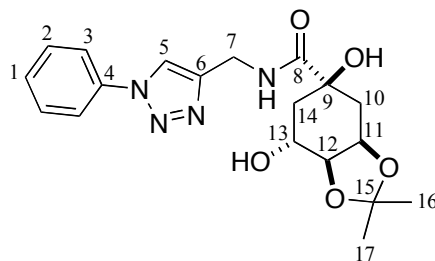
IR: $\nu_{NH} = 3356$; $\nu_{CH} = 3985, 2962$; $\nu_{N_3} = 2096$; $\nu_{C=O} = 1644$, $\delta_{NH} = 1533$; $\delta_{CH_3} = 1372$; $\nu_{C-O} = 1248$, $\nu_{C-Oalcohol} = 1097$; $\nu_{C-N} = 1048, 1005 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 98 %; $R_t = 3.72$ min; m/z : 329 ($[M+H]^+$).

(1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*R*)-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-*N*-[(1-phényl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl] - hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxole-5-carboxamide (109):

$C_{19}H_{24}N_4O_5$

$M = 388,41 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **109** est préparé à partir de l'alcyne **98** (0,13 g ; 0,50 mmol) et l'azidobenzène **7** (0,066 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse marron.

- la méthode *D* : ($m = 0,178 \text{ g}$; 92 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36 (s, 3H, H-16), 1.51 (s, 3H, H-17), 2.08-2.45 (m, 4H, H-10, H-14), 3.63 (s, 1H, OH), 3.87-3.89 (m, 1H, H-11), 4.15-4.17 (m, 1H, H-12), 4.58-4.71 (m, 4H, H-13, H-7 et OH), 7.45-7.52 (m, 3H, H-1, H-2), 7.72-7.76 (m, 3H, H-3, NH) et 8.04 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 24.5 (C-16), 27.2 (C-17), 34.3 (C-10), 34.8 (C-14), 37.2 (C-7), 66.2 (C-13), 72.1 (C-11), 73.1 (C-12), 76.4 (C-14), 108.6 (C-15), 120.5 (C-1), 124.9 (C-5), 128.9 (C-2), 129.8 (C-3), 136.9 (C-4), 141.9 (C-6) et 176.9 (C-8) ppm.

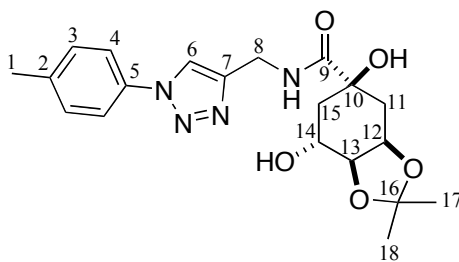
IR: $\nu_{\text{OH}} = 3381$; $\nu_{\text{NH}} = 3323$; $\nu_{\text{CH}} = 2991, 2933$; $\nu_{\text{C=O}} = 1654$; $\nu_{\text{C=C}} = 1596, 1534$; $\delta_{\text{NH}} = 1501$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1375$; $\nu_{\text{C-O}} = 1236, 1222$; $\nu_{\text{C-Oalcool}} = 1110$; $\nu_{\text{C-N}} = 1048$; $\delta_{\text{CH}} = 915, 745, 687 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 99 %; $R_t = 4.86 \text{ min}$; m/z : 389 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*R*)-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-*N*-{[1-(4-méthylphényl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl}-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxole-5-carboxamide (110):

$C_{20}H_{26}N_4O_5$

$M = 402,44 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **110** est préparé à partir de l'alcyne **98** (0,13 g ; 0,50 mmol) et le 1-azido-4-méthylbenzène **8** (0,073 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide noir.

- la méthode D : (m = 0,187 g ; 93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (s, 3H, H-17), 1.51 (s, 3H, H-18), 2.03-2.43 (m, 7H, H-11, H-15, H-1), 3.65 (s, 1H, OH), 3.87-3.89 (m, 1H, H-12), 4.14-4.16 (m, 1H, H-13), 4.58-4.64 (m, 4H, H-14, H-8 et OH), 7.29-7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, H-4), 7.58-7.61 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, H-3), 7.79 (s, 1H, NH) et 7.98 (s, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 21.1 (C-1), 24.5 (C-17), 27.1 (C-18), 34.4 (C-11), 34.9 (C-15), 37.2 (C-8), 66.1 (C-14), 72.2 (C-12), 73.1 (C-10), 76.4 (C-13), 108.7 (C-16), 120.4 (C-3), 122.6 (C-6), 130.2 (C-4), 134.6 (C-2), 138.0 (C-5), 144.8 (C-7) et 176.8 (C-9) ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3439$; $\nu_{\text{NH}} = 3343$; $\nu_{\text{CH}} = 2994, 2921$; $\nu_{\text{C=O}} = 1654$; $\nu_{\text{C=C}} = 1600, 1526$; $\delta_{\text{NH}} = 1512$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1447, 1375$; $\nu_{\text{C-O}} = 1260, 1216$; $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1164$; $\nu_{\text{C-N}} = 1064, 1044$; $\delta_{\text{CH}} = 819, 757 \text{ cm}^{-1}$.

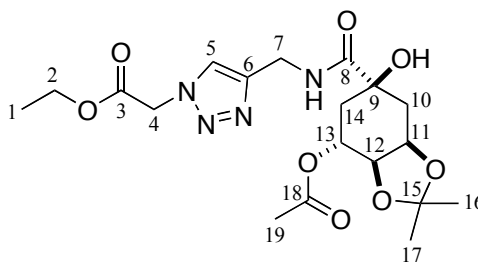
LC-MS: ELSD pur. 95 %; $R_t = 4.64$ min; m/z : 403 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 142°C .

Ethyl 2-[4-({(1*R*, 3*R*, 5*S*, 7*R*)-7-(acétyloxy)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl}formamido)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]acétate (111):

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_8$

$M = 440,44 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **111** est préparé à partir de l'alcyne **99** (0,15 g ; 0,50 mmol) et le 2-azidoacétate d'éthyle **1** (0,071 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse orange.

- la méthode D : (m = 0,211 g ; 96 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.29-1.36 (m, 6H, H-1, H-16), 1.57 (s, 3H, H-17), 1.93-2.38 (m, 7H, H-10, H-14, H-19), 3.88 (s, 1H, OH), 4.13-4.17 (m, 1H, H-11), 4.25 (t, *J*=7.1 Hz, 2H, H-2), 4.53-4.57 (m, 3H, H-7, H-12), 5.17 (s, 2H, H-4), 5.26-5.29 (m, 1H, H-13) et 7.70 (s, 2H, H-5, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 13.9 (C-1), 25.6 (C-16), 28.4 (C-17), 33.4 (C-10), 34.6 (C-14), 42.7 (C-7), 51.5 (C-4), 59.2 (C-2), 62.4 (C-11), 71.9 (C-13), 73.7 (C-13), 75.2 (C-12), 108.9 (C-15), 124.6 (C-5), 143.2 (C-6), 170.3 (C-3), 171.6 (C-18) et 176.5 (C-8) ppm.

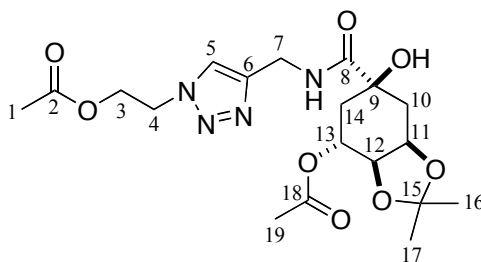
IR: ν_{OH} = 3456; ν_{NH} = 3294; ν_{CH} = 2982, 2877; ν_{C=O} = 1731, 1657; δ_{NH} = 1511; δ_{CH2} = 1471; δ_{CH3} = 1372; ν_{C-O} = 1264; ν_{C-Oalcohol} = 1098; ν_{C-N} = 1052; δ_{CH} = 725, 648 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 98 %; R_t = 4.39 min; *m/z*: 441 ([M+H]⁺).

2-[4-({((1*R*, 3*R*, 5*S*, 7*R*)-7-(acétyloxy)-5-hydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl)formamido}méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]éthyl acétate (112**):**

C₁₉H₂₈N₄O₈

M = 440,44 g.mol⁻¹.



Le triazole **112** est préparé à partir de l'alcyne **99** (0,15 g ; 0,50 mmol) et l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (0,071 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse jaune.

- la méthode D : (m = 0,204 g ; 93 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.26 (s, 3H, H-16), 1.45 (s, 3H, H-17), 1.90-2.41 (m, 8H, H-10, H-14, H-1, H-19), 3.20 (s, 1H, OH), 3.71-3.75 (m, 1H, H-11), 4.02 (t, *J*=5.1 Hz, 2H, H-4), 4.48-4.58 (m, 5H, H-3, H-7, H-13), 7.74 (s, 1H, H-5) et 8.12 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.3 (C-1), 21.8 (C-19), 25.1 (C-16), 27.9 (C-17), 33.6 (C-10), 34.8 (C-14), 40.1 (C-7), 54.4 (C-4), 61.7 (C-3), 62.8 (C-11), 71.6 (C-13), 73.2 (C-9), 75.0 (C-12), 109.3 (C-15), 122.9 (C-5), 142.6 (C-6), 167.8 (C-2), 171.4 (C-18) et 177.1 (C-8) ppm.

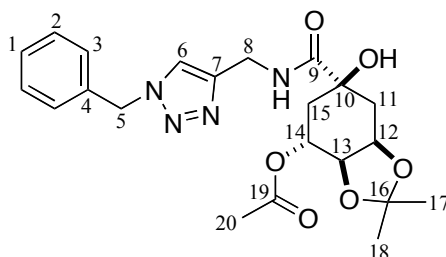
IR: ν_{OH} = 3389; ν_{NH} = 3303; ν_{CH} = 2974, 2929; ν_{C=O} = 1728, 1654; δ_{NH} = 1517; δ_{CH2} = 1460; δ_{CH3} = 1372; ν_{C-O} = 1235; ν_{C-Oalcohol} = 1117; ν_{C-N} = 1048; δ_{CH} = 811 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 97 %; R_t = 3.76 min; *m/z*: 441 ([M+H]⁺).

(1*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyl-6-hydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-4-yl acétate (113**):**

C₂₂H₂₈N₄O₆

M = 444,46 g.mol⁻¹.



Le triazole **113** est préparé à partir de l'alcyne **99** (0,15 g ; 0,50 mmol) et l'azoture de benzyle **5** (0,071 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse jaune.

- la méthode D : (m = 0,208 g ; 94 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.37 (s, 3H, H-17), 1.57 (s, 3H, H-18), 1.95-2.4 (m, 7H, H-11, H-15, H-20), 4.13-4.16 (m, 1H, H-12), 3.35 (s, 1H, OH), 4.50-4.53 (m, 1H, H-13), 4.25-4.28 (m, 1H, H-14), 5.17 (s, 2H, H-4), 5.25-5.28 (m, 1H, H-14), 5.52 (s, 2H, H-5), 7.34-7.40 (m, 5H, H-arom), 7.48 (s, 1H, NH) et 7.65 (s, 1H, H-6) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 21.4 (C-20), 25.3 (C-17), 28.1 (C-18), 33.8 (C-11), 34.9 (C-15), 43.8 (C-8), 55.7 (C-5), 63.4 (C-12), 72.3 (C-14), 74.0 (C-10), 75.2 (C-13), 108.8 (C-16), 124.4 (C-6), 126.5 (C-1), 128.4 (C-2), 129.3 (C-3), 132.7 (C-4), 141.9 (C-7), 171.0 (C-19) et 176.6 (C-8) ppm.

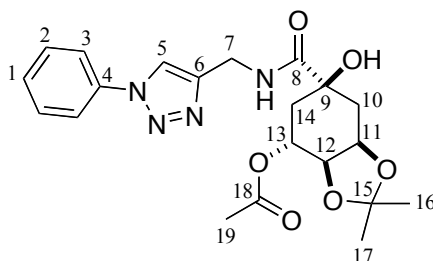
IR: ν_{OH} = 3411; ν_{NH} = 3322; ν_{CH} = 3032, 2947; ν_{C=O} = 1734, 1662; ν_{C=C} = 1625, 1558; δ_{NH} = 1518; δ_{CH₂} = 1464; δ_{CH₃} = 1385; ν_{C-O} = 1244; ν_{C-Oalcohol} = 1154; ν_{C-N} = 1063, 1023; δ_{CH} = 829, 653 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 95 %; R_t = 4.91 min; m/z: 445 ([M+H]⁺).

(1*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-hydroxy-2,2-diméthyl-6-[(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyl}-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-4-yl acétate (114**):**

C₂₁H₂₆N₄O₆

M = 430,45 g.mol⁻¹.



Le triazole **115** est préparé à partir de l'alcyne **99** (0,15 g ; 0,50 mmol) et l'azidobenzène **7** (0,066 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse jaune.

- la méthode D : (m = 0,194 g ; 91 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.38 (s, 3H, H-16), 1.59 (s, 3H, H-17), 1.96-2.41 (m, 7H, H-10, H-14, H-19), 4.01 (s, 1H, OH), 4.15-4.17 (m, 1H, H-11), 4.55-4.57 (m, 1H, H-12), 4.66 (s, 2H, H-7), 5.26-5.30 (m, 1H, H-13), 7.46-7.57 (m, 3H, H-1, H-2) 7.71-7.76 (m, 3H, H-3, NH) et 8.01 (s, 1H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 21.0 (C-19), 25.6 (C-16), 27.8 (C-17), 34.3 (C-10), 37.1 (C-14), 68.4 (C-7), 74.2 (C-13), 75.3 (C-11), 75.8 (C-12), 76.6 (C-13), 109.8 (C-15), 120.8 (C-1), 124.5 (C-5), 128.9 (C-2), 129.8 (C-3), 136.7 (C-4), 144.2 (C-6), 170.1 (C-18) et 173.3 (C-8) ppm.

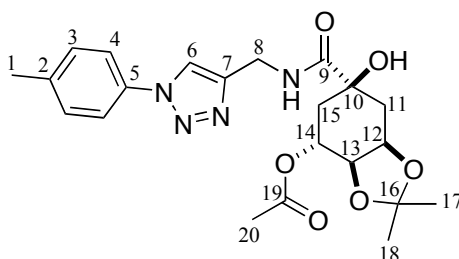
IR: ν_{NH} = 3352; ν_{CH} = 3030, 2967; ν_{C=O} = 1725, 1654; ν_{C=C} = 1612; δ_{NH} = 1514; δ_{CH2} = 1478; δ_{CH3} = 1365; ν_{C-O} = 1259; ν_{C-Oalcohol} = 1115; ν_{C-N} = 1049, 910; δ_{CH} = 818 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 97 %; R_t = 3.66 min; m/z: 431 ([M+H]⁺).

(1R, 3R, 4R, 6S)-6-hydroxy-2,2-diméthyl-6-([1-(4-méthylphényl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl)carbamoyl)-hexahydro-2H-1,3-benzodioxol-4-yl acétate (115):

C₂₂H₂₈N₄O₆

M = 444,43 g.mol⁻¹.



Le triazole **115** est préparé à partir de l'alcyne **99** (0,15 g ; 0,50 mmol) et le 1-azido-4-méthylbenzène **8** (0,073 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse jaune.

- la méthode D : (m = 0,206 g ; 93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.38 (s, 3H, H-17), 1.58 (s, 3H, H-18), 2.00-2.44 (m, 10H, H-11, H-15, H-1, H-20), 4.14-4.18 (m, 1H, H-12), 4.55-4.64 (m, 3H, H-8, H-13), 5.25-5.28 (m, 1H, H-14), 7.32-7.35 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, H-3) 7.59-7.62 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, H-4), 7.73 (s, 1H, NH) et 7.96 (s, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 21.1 (C-20), 21.2 (C-1), 25.9 (C-17), 28.0 (C-18), 33.9 (C-11), 36.4 (C-15), 71.0 (C-8), 74.5 (C-14), 75.2 (C-12), 76.0 (C-13), 76.8 (C-14), 109.6 (C-16), 120.4 (C-3), 122.8 (C-6), 130.2 (C-4), 134.7 (C-2), 138.9 (C-5), 146.4 (C-7), 170.3 (C-19) et 173.7 (C-9) ppm.

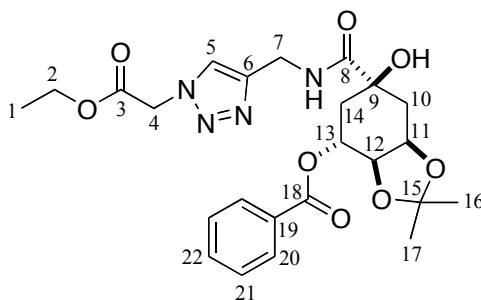
IR: $\nu_{\text{NH}} = 3377$; $\nu_{\text{CH}} = 2965, 2933$; $\nu_{\text{C=O}} = 1737, 1671$; $\nu_{\text{C=C}} = 1600, 1544$; $\delta_{\text{NH}} = 1512$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1380$; $\nu_{\text{C-O}} = 1267$; $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1249$; $\nu_{\text{C-N}} = 1062, 1048$; $\delta_{\text{CH}} = 811, 736 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 99 %; $R_t = 4.23$ min; m/z : 445 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(1*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-([1-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl}carbamoyle)-6-hydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-4-yl benzoate (116):

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8$

$M = 502,53 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **116** est préparé à partir de l'alcyne **100** (0,18 g ; 0,50 mmol) et le 2-azidoacétate d'éthyle **1** (0,071 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse verte.

- la méthode D : ($m = 0,226 \text{ g}$; 90 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26-1.34 (m, 6H, H-1, H-16), 1.50 (s, 3H, H-17), 2.13-2.42 (m, 4H, H-10 et H-14), 3.48 (s, 1H, OH), 4.15-4.22 (m, 3H, H-2, H-11), 4.50-4.57 (m, 3H, H-7, H-12), 5.13 (s, 2H, H-4), 5.50-5.55 (m, 1H, H-13), 7.27-7.33 (m, 1H, H-22), 7.55-7.62 (m, 1H, H-21), 7.70-7.75 (m, 1H, H-20), 8.76 (s, 1H, H-5) et 8.64 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 13.8 (C-1), 26.2 (C-16), 27.9 (C-17), 34.5 (C-10), 37.3 (C-14), 38.2 (C-7), 51.3 (C-4), 61.6 (C-2), 71.4 (C-13), 74.4 (C-11), 74.7 (C-12), 108.7 (C-15), 123.2 (C-5), 127.5 (C-22), 128.2 (C-21), 131.0 (C-20), 136.0 (C-19), 142.5 (C-6), 164.1 (C-18), 167.1 (C-3) et 174.3 (C-8) ppm.

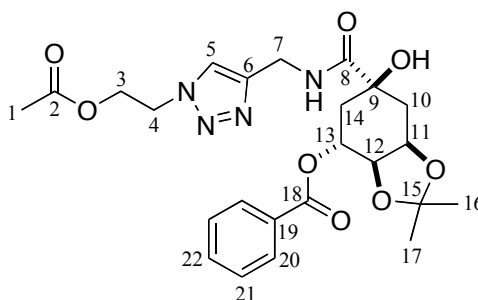
IR: $\nu_{\text{OH}} = 3394$; $\nu_{\text{NH}} = 3336$; $\nu_{\text{CH}} = 2991, 2937$; $\nu_{\text{C=O}} = 1730, 1658$; $\nu_{\text{C=C}} = 1596, 1549$; $\delta_{\text{NH}} = 1525$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1451$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1380$; $\nu_{\text{C-O}} = 1243$; $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1110$; $\nu_{\text{C-N}} = 1050$; $\delta_{\text{CH}} = 811, 732 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 98 %; $R_t = 3.88 \text{ min}$; m/z : 504 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(1R, 3R, 4R, 6S)-6-[(1-[2-(acétyloxy)éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyl]-6-hydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2H-1,3-benzodioxol-4-yl benzoate (117):

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8$

$M = 502,53 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **117** est préparé à partir de l'alcyne **100** (0,18 g ; 0,50 mmol) et l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (0,071 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse marron.

- la méthode D : ($m = 0,228 \text{ g}$; 91 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (s, 3H, H-16), 1.39 (s, 3H, H-17), 2.05 (s, 3H, H-1), 2.15-2.43 (m, 4H, H-10 et H-14), 3.45-3.51 (m, 2H, H-4), 3.59 (s, 1H, OH), 4.22-4.30 (m, 3H, H-3, H-11), 4.46-4.52 (m, 3H, H-7, H-12), 5.35-5.41 (m, 1H, H-13), 7.25-7.28 (m, 1H, H-22), 7.48-7.53 (m, 2H, H-21), 7.66-7.70 (m, 1H, H-20), 8.59 (s, 1H, H-5) et 8.86 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.2 (C-1), 25.3 (C-16), 28.1 (C-17), 34.3 (C-10), 37.6 (C-14), 38.2 (C-7), 49.0 (C-4), 60.3 (C-3), 71.6 (C-13), 72.9 (C-11), 76.5 (C-12), 108.7 (C-15), 123.4 (C-5), 126.2 (C-22), 127.9 (C-21), 129.8 (C-20), 135.5 (C-19), 143.2 (C-6), 166.7 (C-18), 171.4 (C-2) et 172.7 (C-8) ppm.

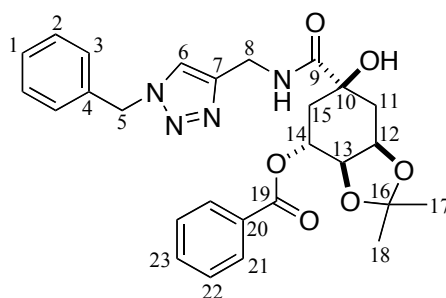
IR: $\nu_{\text{OH}} = 3402$; $\nu_{\text{NH}} = 3286$; $\nu_{\text{CH}} = 3005, 2971$; $\nu_{\text{C=O}} = 1733, 1652$; $\nu_{\text{C=C}} = 1608, 1557$; $\delta_{\text{NH}} = 1514$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1472$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1385$; $\nu_{\text{C-O}} = 1222$; $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1119$; $\nu_{\text{C-N}} = 1062, 1023$; $\delta_{\text{CH}} = 838, 722 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 96 %; $R_t = 4.28 \text{ min}$; m/z : 504 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(1R, 3R, 4R, 6S)-6-([(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyl)-6-hydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2H-1,3-benzodioxol-4-yl benzoate (118):

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$

$M = 506,55 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **118** est préparé à partir de l'alcyne **100** (0,18 g ; 0,50 mmol) et l'azoture de benzyle **5** (0,073 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide marron.

- la méthode D : ($m = 0,217 \text{ g}$; 86 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.33 (s, 3H, H-17), 1.58 (s, 3H, H-18), 2.13-2.44 (m, 4H, H-11 et H-15), 3.66 (s, 1H, OH), 4.22-4.28 (m, 1H, H-12), 4.50-4.54 (m, 3H, H-8, H-13), 5.33-5.37 (m, 1H, H-14), 5.56 (s, 2H, H-5), 7.33-7.38 (m, 1H, H-23), 7.42-7.49 (m, 5H, H-1, H-2, H-3), 7.60-7.65 (m, 1H, H-22), 7.74-7.79 (m, 1H, H-21), 8.56 (s, 1H, H-6) et 8.82 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 26.3 (C-17), 27.9 (C-18), 34.4 (C-11), 37.4 (C-15), 38.5 (C-8), 59.1 (C-5), 71.6 (C-12), 74.8 (C-15), 76.3 (C-10), 76.6 (C-13), 109.7 (C-16), 123.6 (C-6), 125.4 (C-23), 127.9 (C-22), 128.2 (C-1), 128.5 (C-2), 129.4 (C-3), 129.7 (C-21), 131.6 (C-4), 134.1 (C-20), 142.7 (C-7), 163.7 (C-19) et 173.8 (C-9) ppm.

IR: ν_{OH} = 3419; ν_{NH} = 3300; ν_{CH} = 2978, 2945; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1721, 1654; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1618, 1565; δ_{NH} = 1520; δ_{CH_2} = 1472; δ_{CH_3} = 1380; $\nu_{\text{C-O}}$ = 1260, 1231; $\nu_{\text{C-Oalcohol}}$ = 1110; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1048, 911; δ_{CH} = 724 cm⁻¹.

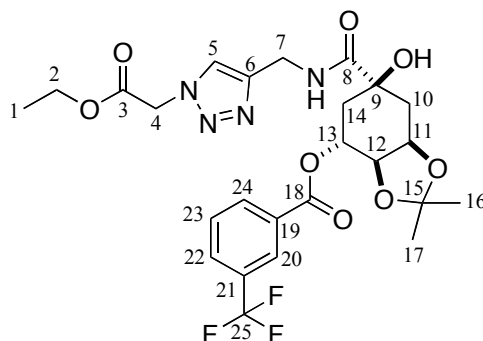
LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 5.73 min; m/z : 508 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 108°C.

(1*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-([1-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl}carbamoyl)-6-hydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-4-yl 3-(trifluorométhyl)benzoate (119):

C₂₅H₂₉F₃N₄O₈

M = 570,41 g.mol⁻¹.



Le triazole **121** est préparé à partir de l'alcyne **101** (0,18 g ; 0,50 mmol) et le 2-azidoacétate d'éthyle **1** (0,071 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse bleue.

- la méthode D : (m = 0,262 g ; 92 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.24-1.33 (m, 6H, H-1, H-16), 1.51 (s, 3H, H-17), 2.11-2.43 (m, 4H, H-10 et H-14), 3.81 (s, 1H, OH), 4.18-4.29 (m, 3H, H-2, H-11), 4.52-4.60 (m, 3H, H-7, H-12), 5.10 (s, 2H, H-4), 5.51-5.56 (m, 1H, H-13), 7.35-7.40 (m, 1H, H-23), 7.60-7.67 (m, 1H, H-22), 7.78-7.83 (m, 1H, H-24), 8.21-8.25 (m, 1H, H-20) et 8.86 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 14.0 (C-1), 25.9 (C-16), 28.2 (C-17), 34.1 (C-10), 36.7 (C-14), 38.3 (C-7), 51.0 (C-4), 62.4 (C-2), 72.6 (C-13), 74.7 (C-11), 75.4 (C-12), 109.8 (C-15), 120.0 (C-25), 123.0 (C-5), 126.6 (C-20), 127.6 (C-23), 129.1 (C-22), 133.2 (C-21), 138.2 (C-24), 142.8 (C-6), 164.5 (C-18), 166.2 (C-3) et 175.2 (C-8) ppm.

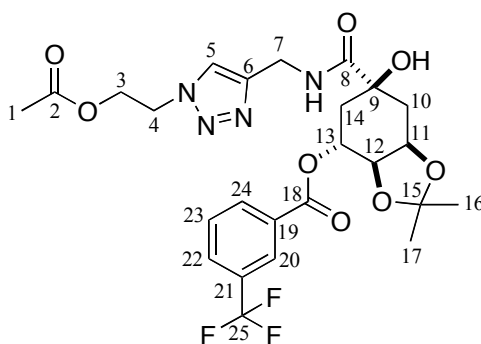
IR: ν_{OH} = 3487; ν_{NH} = 3375; ν_{CH} = 3089, 3022, 2991; ν_{C=O} = 1736, 1662; ν_{C=C} = 1587, 1548; δ_{NH} = 1525; δ_{CH₂} = 1395; δ_{CH₃} = 1334; ν_{C-O} = 1251, 1226; ν_{C-Oalcohol} = 1160; ν_{C-N} = 1127, 1056; δ_{CH} = 765, 649 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 96 %; R_t = 4.95 min; m/z: 571 ([M+H]⁺).

(1R, 3R, 4R, 6S)-6-[(1-[2-(acétyloxy) éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyle]-6-hydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2H-1,3-benzodioxol-4-yl 3-(trifluorométhyl)benzoate (120):

C₂₅H₂₉F₃N₄O₈

M = 570,41 g.mol⁻¹.



Le triazole **122** est préparé à partir de l'alcyne **101** (0,18 g ; 0,50 mmol) et l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (0,071 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse bleue.

- la méthode D : (m = 0,273 g ; 96 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.23 (s, 3H, H-16), 1.41 (s, 3H, H-17), 2.03 (s, 3H, H-1), 2.13-2.44 (m, 4H, H-10 et H-14), 3.47-3.52 (m, 3H, H-4, OH), 4.20-4.31 (m, 3H, H-3, H-11), 4.45-4.55 (m, 3H, H-7, H-12), 5.46-5.51 (m, 1H, H-13), 7.33-7.38 (m, 1H, H-23), 7.56-7.61 (m, 1H, H-22), 7.74-7.78 (m, 1H, H-24), 8.17-8.21 (m, 1H, H-20), 8.73 (s, 1H, H-5) et 8.90 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.2 (C-1), 25.1 (C-16), 27.6 (C-17), 33.8 (C-10), 37.1 (C-14), 37.9 (C-7), 48.1 (C-4), 70.2 (C-3), 71.9 (C-13), 72.5 (C-11), 76.0 (C-12), 110.1 (C-15), 119.4 (C-25), 122.3 (C-5), 127.2 (C-20), 127.8 (C-23), 129.3 (C-22), 132.6 (C-21), 137.0 (C-24), 144.1 (C-6), 165.6 (C-18), 171.0 (C-2) et 173.9 (C-8) ppm.

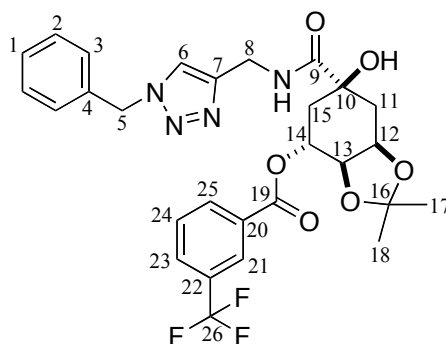
IR: ν_{OH} = 3392; ν_{NH} = 3287; ν_{CH} = 3001, 2933; ν_{C=O} = 1736, 1652; ν_{C=C} = 1610, 1553; δ_{NH} = 1511; δ_{CH₂} = 1449; δ_{CH₃} = 1372; ν_{C-O} = 1244; ν_{C-Oalcohol} = 1112; ν_{C-N} = 1072, 1022; δ_{CH} = 826, 726 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 94 %; R_t = 5.22 min; m/z: 571 ([M+H]⁺).

(1R, 3R, 4R, 6S)-6-([(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyle)-6-hydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2H-1,3-benzodioxol-4-yl 3-(trifluorométhyl)benzoate (121):

C₂₈H₂₉F₃N₄O₆

M = 574,34 g.mol⁻¹.



Le triazole **123** est préparé à partir de l'alcyne **101** (0,18 g ; 0,50 mmol) et l'azoture de benzyle **5** (0,073 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse bleue.

- la méthode D : (m = 0,281 g ; 98 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.36 (s, 3H, H-17), 1.60 (s, 3H, H-18), 2.15-2.47 (m, 4H, H-11 et H-15), 4.47 (s, 1H, OH), 4.25-4.33 (m, 1H, H-12), 4.48-4.53 (m, 3H, H-8, H-13), 5.31-5.36 (m, 1H, H-13), 5.58 (s, 2H, H-5), 7.27-7.31 (m, 1H, H-24), 7.34-7.39 (m, 5H, H-1, H-2, H-3), 7.54-7.59 (m, 1H, H-23), 7.71-7.75 (m, 1H, H-25), 8.11-8.16 (m, 1H, H-21), 8.62 (s, 1H, H-6) et 8.79 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 26.0 (C-17), 28.1 (C-18), 34.1 (C-11), 36.9 (C-15), 38.3 (C-8), 58.2 (C-5), 72.5 (C-12), 74.7 (C-15), 75.4 (C-10), 75.8 (C-13), 109.8 (C-16), 120.1 (C-26), 123.0 (C-6), 126.5 (C-21), 127.1 (C-24), 128.1 (C-1), 128.3 (C-2), 128.9 (C-3), 129.1 (C-23), 130.4 (C-4), 133.0 (C-22), 136.3 (C-25), 143.5 (C-7), 164.5 (C-19) et 173.7 (C-9) ppm.

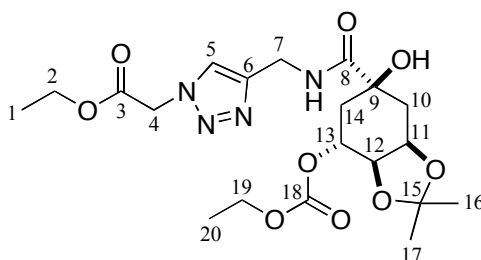
IR: ν_{OH} = 3450; ν_{NH} = 3386; ν_{CH} = 3121, 3031, 2936; ν_{C=O} = 1723, 1658; ν_{C=C} = 1619, 1566; δ_{NH} = 1522; δ_{CH₃} = 1352; δ_{OH} = 1262; ν_{C-O} = 1232, 1223; ν_{C-Oalcohol} = 1170; ν_{C-N} = 1130; δ_{CH} = 903, 652 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 5.26 min; m/z: 575 ([M+H]⁺).

Ethyl 2-[4-({(1*R*, 3*R*, 5*S*, 7*R*)-7-[(éthoxycarbonyl)oxy]-5-hydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl]}formamido)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]acétate (122):

C₂₀H₃₀N₄O₉

M = 470,47 g.mol⁻¹.



Le triazole **124** est préparé à partir de l'alcyne **102** (0,17 g ; 0,50 mmol) et le 2-azidoacétate d'éthyle **1** (0,071 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile jaune.

- la méthode D : (m = 0,228 g ; 97 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.23-1.36 (m, 9H, H-1, H-16, H-20), 1.58 (s, 3H, H-17), 1.97-2.36 (m, 4H, H-11, H-14), 3.97 (s, 1H, OH), 4.14-4.30 (m, 7H, H-2, H-19, H-7, H-11), 4.55-4.57 (m, 3H, H-4, H-12), 5.13-5.17 (m, 1H, H-13) et 7.68 (s, 2H, NH, H-5) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 14.0 (C-20), 14.2 (C-1), 25.9 (C-16), 28.1 (C-17), 33.8 (C-10), 34.8 (C-14), 36.6 (C-7), 50.9 (C-4), 62.4 (C-2), 64.2 (C-19), 74.0 (C-13), 75.1 (C-9), 75.3 (C-11), 76.8 (C-12), 109.7 (C-15), 123.7 (C-5), 142.9 (C-6), 154.5 (C-18), 166.2 (C-3) et 173.7 (C-8) ppm.

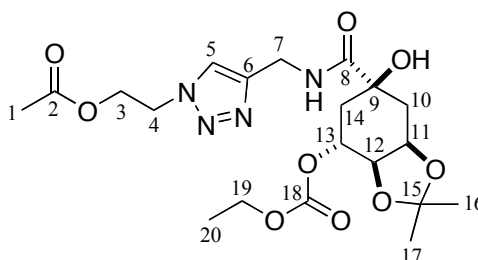
IR: ν_{OH} = 3422; ν_{NH} = 3352; ν_{CH} = 3021, 2911; ν_{C=O} = 1735, 1662; δ_{NH} = 1512; δ_{CH₃} = 1463, 1372; ν_{C-O} = 1267; ν_{C-Oalcohol} = 1218; ν_{C-N} = 1049, 1023; δ_{CH} = 799 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 96 %; R_t = 4.12 min; m/z: 471 ([M+H]⁺) et 493 ([M+Na]⁺).

2-[4-({[(1*R*, 3*R*, 5*S*, 7*R*)-7-[(éthoxycarbonyl)oxy]-5-hydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl]formamido}méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]éthyl acétate (123):

C₂₀H₃₀N₄O₉

M = 470,47 g.mol⁻¹.



Le triazole **125** est préparé à partir de l'alcyne **102** (0,17 g ; 0,50 mmol) et l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (0,071 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse orange.

- la méthode D : (m = 0,213 g ; 91 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.28-1.37 (m, 6H, H-16, H-20), 1.59 (s, 3H, H-17), 2.04-2.37 (m, 7H, H-1, H-11, H-14), 3.96 (s, 1H, OH), 4.20-4.25 (m, 5H, H-11, H-19, H-7), 4.45-4.53 (m, 5H, H-4, H-3, H-12), 5.13-5.18 (m, 1H, H-13) et 7.62-7.68 (m, 2H, NH, H-5) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 14.0 (C-20), 20.7 (C-1), 26.0 (C-16), 28.1 (C-17), 33.8 (C-10), 34.7 (C-14), 36.6 (C-7), 49.1 (C-4), 62.3 (C-3), 64.2 (C-19), 74.7 (C-13), 75.1 (C-9), 75.4 (C-11), 76.8 (C-12), 109.7 (C-15), 127.7 (C-5), 140.1 (C-6), 154.5 (C-18), 170.4 (C-2) et 173.7 (C-8) ppm.

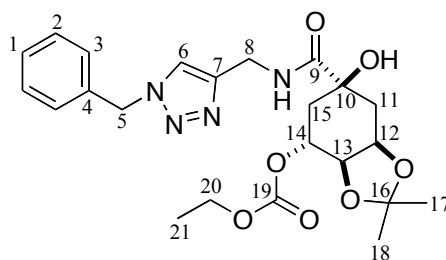
IR: ν_{OH} = 3394; ν_{NH} = 3288; ν_{CH} = 2991, 2933; $\nu_{C=O}$ = 1737, 1662; δ_{NH} = 1534; δ_{CH_3} = 1359, 1372; ν_{C-O} = 1267; $\nu_{C-Oalcohol}$ = 1239; ν_{C-N} = 1060, 903 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 4.70 min; m/z : 471 ([M+H]⁺) et 493 ([M+Na]⁺).

(1R, 3R, 4R, 6S)-6-{[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyl}-6-hydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2H-1,3-benzodioxol-4-yl éthyl carbonate (124):

C₂₃H₃₀N₄O₇

M = 474,42 g.mol⁻¹.



Le triazole **126** est préparé à partir de l'alcyne **102** (0,17 g ; 0,50 mmol) et l'azoture de benzyle **5** (0,073 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse jaune.

- la méthode D : (m = 0,201 g ; 85 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.29-1.37 (m, 6H, H-17, H-21), 1.59 (s, 3H, H-18), 2.01-2.42 (m, 4H, H-11, H-15), 3.95 (s, 1H, OH), 4.14-4.24 (m, 5H, H-20, H-8, H-12), 4.51-4.53 (m, 1H, H-13), 5.10-5.12 (m, 1H, H-14), 7.33-7.41 (m, 6H, H-arom, NH) et 7.67 (s, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.2 (C-21), 26.9 (C-17), 28.2 (C-18), 33.8 (C-11), 34.8 (C-15), 36.6 (C-8), 54.8 (C-5), 64.2 (C-20), 74.7 (C-14), 75.1 (C-10), 75.3 (C-12), 76.8 (C-13), 109.7 (C-16), 122.5 (C-6), 128.2 (C-1), 128.8 (C-2), 129.1 (C-3), 134.5 (C-4), 143.1 (C-7), 154.5 (C-19) et 173.6 (C-9) ppm.

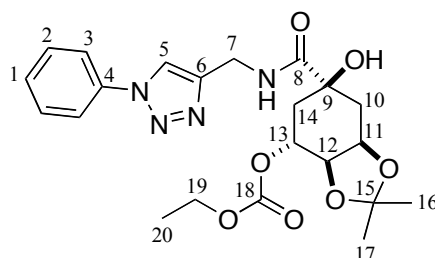
IR: ν_{OH} = 3401; ν_{NH} = 3300; ν_{CH} = 2983, 2937; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1737, 1658; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1615, 1539; δ_{NH} = 1511; δ_{CH_3} = 1451, 1381; $\nu_{\text{C-O}}$ = 1264, 1222; $\nu_{\text{C-Oalcohol}}$ = 1168; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1089, 1052; δ_{CH} = 903, 728 cm^{-1} .

LC-MS: ELSD pur. 94 %; R_t = 3.81 min; m/z : 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) et 497 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(1*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-hydroxy-2,2-diméthyl-6-[(1-phényl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]carbamoyl}-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-4-yl éthyl carbonate (125):

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7$

$M = 460,48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.



Le triazole **125** est préparé à partir de l'alcyne **102** (0,17 g ; 0,50 mmol) et l'azidobenzène **7** (0,066 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse jaune.

- la méthode D : ($m = 0,211 \text{ g}$; 92 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.30-1.39 (m, 6H, H-16, H-20), 1.61 (s, 3H, H-17), 2.07-2.42 (m, 4H, H-10, H-14), 3.94 (s, 1H, OH), 4.17-4.25 (m, 3H, H-11, H-19), 4.54-4.57 (m, 3H, H-7, H-12), 5.15-5.17 (m, 1H, H-13), 7.50-7.57 (m, 3H, H-1, H-2) 7.72-7.76 (m, 3H, H-3, NH) et 7.99 (s, H-5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.2 (C-20), 25.9 (C-16), 28.2 (C-17), 33.9 (C-10), 34.8 (C-14), 36.6 (C-7), 64.2 (C-19), 74.8 (C-13), 75.0 (C-9), 75.4 (C-11), 76.8 (C-12), 109.8 (C-15), 120.6 (C-

1), 126.1 (C-5), 128.8 (C-2), 129.8 (C-3), 136.7 (C-4), 142.4 (C-6), 154.5 (C-18) et 173.7 (C-8) ppm.

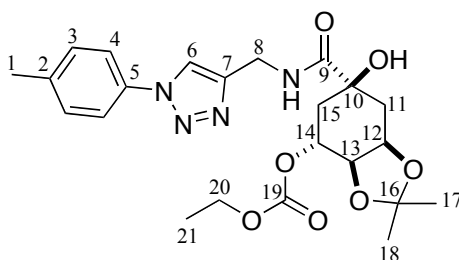
IR: $\nu_{\text{NH}} = 3344$; $\nu_{\text{CH}} = 3012, 2950$; $\nu_{\text{C=O}} = 1741, 1654$; $\nu_{\text{C=C}} = 1568$; $\delta_{\text{NH}} = 1514$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1456$; $\nu_{\text{C-O}} = 1259$; $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1106$; $\nu_{\text{C-N}} = 1045$; $\delta_{\text{CH}} = 814, 740 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 96 %; $R_t = 5.48 \text{ min}$; m/z : 461 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(1*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-hydroxy-2,2-diméthyl-6-([1-(4-méthylphényl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl}carbamoyl)-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-4-yl éthyl carbonate (126):

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7$

$M = 474,44 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **126** est préparé à partir de l'alcyne **102** (0,17 g ; 0,50 mmol) et le 1-azido-4-méthylbenzène **8** (0,073 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse marron.

- la méthode D : ($m = 0,208 \text{ g}$; 88 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32-1.42 (m, 6H, H-17, H-21), 1.59 (s, 3H, H-18), 2.09-2.44 (m, 7H, H-11, H-15, H-1), 3.91 (s, 1H, OH), 4.14-4.23 (m, 3H, H-12, H-20), 4.51-4.55 (m, 3H, H-8, H-13), 5.12-5.15 (m, 1H, H-14), 7.31-7.35 (m, 2H, H-3) 7.55-7.58 (m, 2H, H-4), 7.71 (s, 1H, NH) et 7.94 (s, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.0 (C-21), 21.1 (C-1), 25.8 (C-17), 28.0 (C-18), 33.9 (C-11), 34.9 (C-15), 36.5 (C-8), 64.1 (C-20), 74.6 (C-14), 74.9 (C-10), 75.3 (C-12), 76.6 (C-13), 109.7 (C-16), 120.5 (C-3), 124.3 (C-6), 129.8 (C-4), 130.4 (C-2), 137.5 (C-5), 143.2 (C-7), 154.2 (C-19) et 173.9 (C-9) ppm.

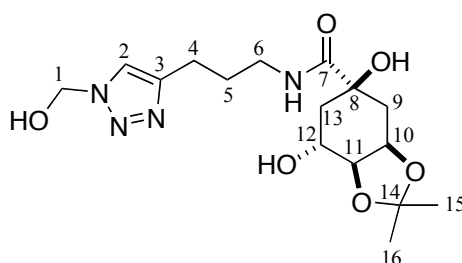
IR: $\nu_{\text{OH}} = 3445$; $\nu_{\text{NH}} = 3328$; $\nu_{\text{CH}} = 3032, 2964$; $\nu_{\text{C=O}} = 1740, 1663$; $\nu_{\text{C=C}} = 1608, 1574$; $\delta_{\text{NH}} = 1517$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1460, 1375$; $\nu_{\text{C-O}} = 1244$; $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1211$; $\nu_{\text{C-N}} = 1064, 1048$; $\delta_{\text{CH}} = 826, 748 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 93 %; $R_t = 5.96 \text{ min}$; m/z : 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(1S, 3R, 5R, 7R)-5,7-dihydroxy-N-{3-[1-(hydroxyméthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-2,2-diméthyl-hexahydro-2H-1,3-benzodioxole-5-carboxamide (127):

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$

$M = 370,40 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **127** est préparé à partir de l'alcool propargylique (28 mg ; 0,50 mmol) et l'azoture **107** (0,17 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse marron.

- la méthode D : ($m = 0,148 \text{ g}$; 80 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (s, 3H, H-15), 1.40 (s, 3H, H-16), 1.98-2.35 (m, 6H, H-9, H-13, H-5), 3.21-3.26 (m, 2H, H-6), 3.35-3.40 (m, 3H, OH, H-10, H-11), 3.80-3.86 (m, 3H, H-4, H-12), 4.99 (s, 2H, H-1), 7.37 (s, 1H, NH) et 8.27 (s, 1H, H-2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 24.3 (C-15), 26.9 (C-16), 29.7 (C-5), 34.5 (C-9), 37.2 (C-13), 44.1 (C-6), 51.8 (C-4), 58.9 (C-12), 64.6 (C-1), 66.8 (C-10), 80.1 (C-11), 109.3 (C-14), 124.5 (C-2), 145.6 (C-3) et 176.8 (C-7) ppm.

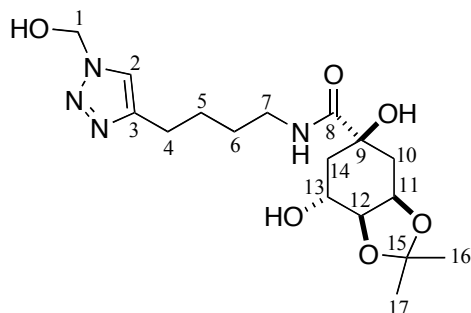
IR: $\nu_{\text{OH}} = 3462$; $\nu_{\text{NH}} = 3377$; $\nu_{\text{CH}} = 2987, 2949$; $\nu_{\text{C=O}} = 1630$; $\delta_{\text{NH}} = 1537$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1481$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1368$; $\delta_{\text{OH}} = 1336$; $\nu_{\text{C-O}} = 1210$; $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1156$; $\nu_{\text{C-N}} = 1118, 1048$; $\delta_{\text{CH}} = 641 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 92 %; $R_t = 5.51 \text{ min}$; m/z : 371 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*R*)-5,7-dihydroxy-*N*-{4-[1-(hydroxyméthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]butyl}-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxole-5-carboxamide (128**):**

$C_{17}H_{28}N_4O_6$

$M = 384,42 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **128** est préparé à partir de l'alcool propargylique (28 mg ; 0,50 mmol) et l'azoture **108** (0,18 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile visqueuse marron.

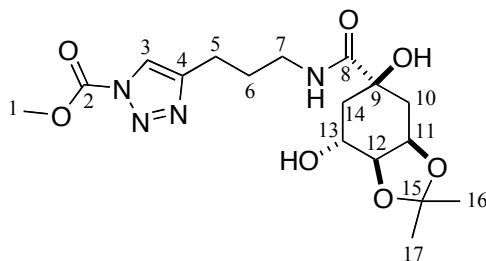
- la méthode D : ($m = 0,16 \text{ g}$; 83 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.37 (s, 3H, H-16), 1.41-1.62 (m, 5H, H-17, H-6), 2.01-2.40 (m, 6H, H-10, H-14, H-5), 2.93 (s, 1H, OH), 3.18-3.25 (m, 3H, H-11, H-7), 3.49-3.55 (m, 2H, H-12, H-13), 3.81-3.85 (m, 3H, H-4, OH), 5.07 (s, 2H, H-1), 7.34 (s, 1H, NH) et 7.98 (s, 1H, H-2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 24.1 (C-16), 24.6 (C-5), 27.3 (C-17), 29.7 (C-6), 33.9 (C-10), 37.4 (C-14), 48.1 (C-7), 52.9 (C-4), 60.2 (C-13), 64.0 (C-11), 65.7 (C-1), 80.3 (C-12), 108.8 (C-15), 126.3 (C-2), 145.2 (C-3) et 177.2 (C-8) ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3410$; $\nu_{\text{NH}} = 3278$; $\nu_{\text{CH}} = 3096, 2962$; $\nu_{\text{C=O}} = 1651$; $\nu_{\text{C=C}} = 1619, 1573$; $\delta_{\text{NH}} = 1526$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1444$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1367$; $\delta_{\text{OH}} = 1302$; $\nu_{\text{C-O}} = 1242, 1222$; $\nu_{\text{C-Oalcool}} = 1172$; $\nu_{\text{C-N}} = 1093, 1049$; $\delta_{\text{CH}} = 845, 728 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 97 %; $R_t = 4.12 \text{ min}$; m/z : 385 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Méthyl 4-(3-[(1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*R*)-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl]formamido}propyl)-1*H*-1,2,3-triazole-1-carboxylate (129):
 $C_{17}H_{26}N_4O$
 $M = 398,41 \text{ g.mol}^{-1}$


Le triazole **129** est préparé à partir de propiolate de méthyle (42 mg ; 0,50 mmol) et l'azoture **107** (0,17 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide de couleur vert.

- la méthode *D* : ($m = 0,183 \text{ g}$; 92 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.31 (s, 3H, H-16), 1.46 (s, 3H, H-17), 1.96-2.37 (m, 6H, H-6, H-10, H-14), 3.28-3.33 (m, 2H, H-7), 3.60 (s, 1H, OH), 3.83-3.89 (m, 4H, H-1, H-11), 4.04-4.07 (m, 1H, H-12), 4.43-4.51 (m, 3H, H-5, H-13), 4.70 (s, 1H, OH), 7.42 (s, 1H, NH) et 8.29 (s, 1H, H-4) ppm.

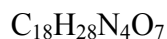
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 24.6 (C-16), 27.2 (C-17), 30.1 (C-6), 34.4 (C-7), 36.2 (C-10), 37.4 (C-14), 48.1 (C-5), 52.2 (C-11), 66.3 (C-1), 72.3 (C-12), 73.2 (C-13), 77.1 (C-9), 108.7 (C-15), 128.7 (C-3), 139.8 (C-4), 161.1 (C-2) et 177.2 (C-8) ppm.

IR: $\nu_{\text{OH}} = 3410$; $\nu_{\text{NH}} = 3377$; $\nu_{\text{CH}} = 3028, 2945$; $\nu_{\text{C=O}} = 1725, 1645$; $\delta_{\text{NH}} = 1534$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1442$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1368$; $\nu_{\text{C-O}} = 1235$; $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1156, 1114$; $\nu_{\text{C-N}} = 1060$; $\delta_{\text{CH}} = 774, 649 \text{ cm}^{-1}$.

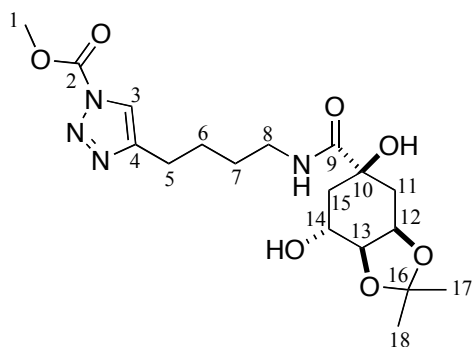
LC-MS: ELSD pur. 95 %; $R_t = 5.32 \text{ min}$; m/z : 399 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 106°C .

Méthyl 4-(4-[(1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*R*)-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl]formamido}butyl)-1*H*-1,2,3-triazole-1-carboxylate (130):



$$M = 412,43 \text{ g.mol}^{-1}.$$



Le triazole **130** est préparé à partir de propiolate de méthyle (42 mg ; 0,50 mmol) et l'azoture **108** (0,18 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est une huile de couleur marron

- la méthode D : (m = 0,179 g ; 87 %).

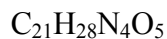
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.35 (s, 3H, H-17), 1.55-1.60 (m, 5H, H-18, H-7), 1.96-2.38 (m, 6H, H-6, H-11, H-15), 3.30-3.33 (m, 2H, H-8), 3.55 (s, 1H, OH), 3.85-3.89 (m, 4H, H-1, H-12), 4.14-4.16 (m, 1H, H-5), 4.46-4.57 (m, 3H, H-13, H-14), 4.70 (s, 1H, OH), 7.18 (s, 1H, NH) et 8.16 (s, 1H, H-4) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 24.5 (C-17), 26.4 (C-7), 27.1 (C-6), 27.3 (C-18), 34.4 (C-8), 37.2 (C-11), 38.3 (C-15), 50.0 (C-5), 52.2 (C-12), 66.0 (C-1), 72.1 (C-13), 73.0 (C-14), 76.2 (C-10), 108.7 (C-15), 127.6 (C-3), 143.5 (C-4), 161.1 (C-2) et 176.9 (C-9) ppm.

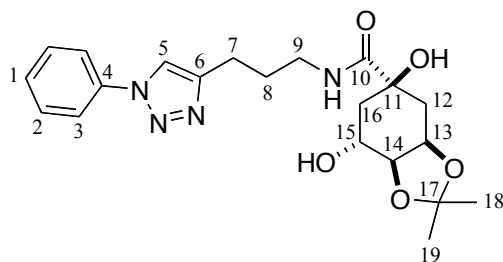
IR: ν_{OH} = 3436; ν_{NH} = 3381; ν_{CH} = 3193, 2929; ν_{C=O} = 1721, 1645; δ_{NH} = 1534; δ_{CH₂} = 1445; δ_{CH₃} = 1368; ν_{C-O} = 1222; ν_{C-Oalcohol} = 1098; ν_{C-N} = 1056; δ_{CH} = 786, 749 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 4.18 min; m/z: 413 ([M+H]⁺).

(1S, 3R, 5R, 7R)-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-N-[3-(1-phényl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-hexahydro-2H-1,3-benzodioxole-5-carboxamide (**131**):



$$M = 416,47 \text{ g.mol}^{-1}.$$



Le triazole **131** est préparé à partir de phénylacétylène (51 mg ; 0,50 mmol) et l'azoture **107** (0,17 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide de couleur blanc.

- la méthode D : (m = 0,176 g ; 85 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.35 (s, 3H, H-18), 1.51 (s, 3H, H-19), 2.00-2.40 (m, 6H, H-12, H-16, H-8), 3.31-3.38 (m, 2H, H-9), 3.62 (s, 1H, OH), 3.82-3.87 (m, 1H, H-13), 4.10-4.14 (m, 1H, H-14), 4.44-4.55 (m, 3H, H-7, H-15), 7.31-7.43 (m, 4H, H-1, H-2, NH), 7.82-7.85 (m, 2H, H-3) et 7.93 (s, 1H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 24.5 (C-18), 27.2 (C-19), 30.2 (C-8), 34.4 (C-9), 36.5 (C-12), 37.3 (C-16), 47.8 (C-7), 66.1 (C-15), 72.2 (C-13), 73.0 (C-14), 76.4 (C-11), 108.7 (C-17), 120.3 (C-1), 125.7 (C-5), 128.2 (C-2), 128.9 (C-3), 130.5 (C-4), 148.1 (C-6) et 177.2 (C-10) ppm.

IR: ν_{OH} = 3479; ν_{NH} = 3365; ν_{CH} = 2983, 2933; ν_{C=O} = 1642; ν_{C=C} = 1595, 1560; δ_{NH} = 1525; δ_{CH₂} = 1447; δ_{CH₃} = 1372; ν_{C-O} = 1243, 1213; ν_{C-Oalcohol} = 1073; ν_{C-N} = 1073, 1040, 977; δ_{CH} = 774, 691 cm⁻¹.

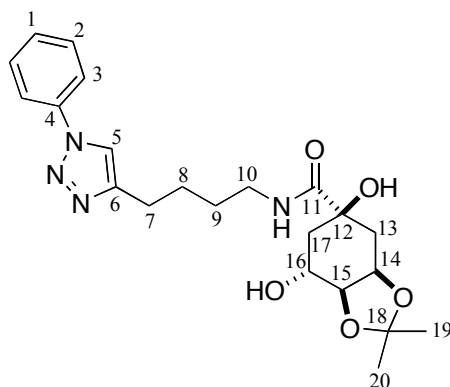
LC-MS: ELSD pur. 97 %; R_t = 4.76 min; m/z: 417 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 140°C.

(1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*R*)-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-*N*-[4-(1-phényl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)butyl]-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxole-5-carboxamide (**132**):

C₂₂H₃₀N₄O₅

M = 430,42 g.mol⁻¹.



Le triazole **132** est préparé à partir de phénylacétylène (51 mg ; 0,50 mmol) et l'azoture **108** (0,18 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un liquide de couleur marron.

- la méthode D : (m = 0,185 g ; 86 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.35 (s, 3H, H-19), 1.51-1.63 (m, 5H, H-20, H-9), 1.95-2.38 (m, 6H, H-13, H-17, H-8), 3.32-3.34 (m, 2H, H-10), 3.59 (s, 1H, OH), 3.86 (s, 1H, OH), 4.13-4.16 (m, 1H, H-14), 4.45-4.56 (m, 3H, H-7, H-16), 7.16-7.20 (m, 1H, H-1), 7.33-7.45 (m, 3H, H-2, NH), 7.82-7.85 et (m, 3H, H-3, H-5) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 24.4 (C-19), 26.5 (C-9), 27.1 (C-8), 27.5 (C-20), 34.4 (C-10), 37.2 (C-13), 38.4 (C-17), 49.7 (C-7), 66.0 (C-16), 72.1 (C-14), 72.9 (C-15), 76.2 (C-12), 108.7 (C-18), 119.8 (C-1), 125.7 (C-5), 128.2 (C-2), 128.9 (C-3), 130.6 (C-4), 147.9 (C-6) et 176.9 (C-11) ppm.

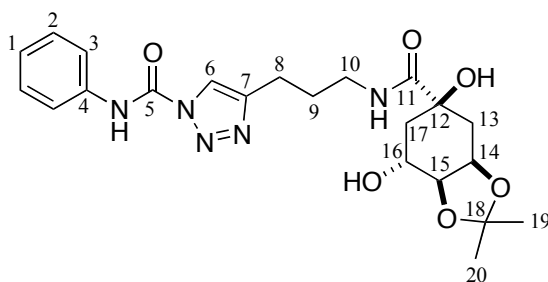
IR: ν_{OH} = 3516; ν_{NH} = 3294; ν_{CH} = 3114, 3038, 2855; ν_{C=O} = 1644; ν_{C=C} = 1576, 1554; δ_{NH} = 1517; δ_{CH₂} = 1459; δ_{CH₃} = 1382; ν_{C-Oalcohol} = 1305; ν_{C-O} = 1263, 1221; ν_{C-N} = 1142, 1025; δ_{CH} = 825, 656 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 98 %; R_t = 3.89 min; m/z: 431 ([M+H]⁺).

4-(3-{[(1*S*, 3*R*, 5*R*, 7*R*)-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl]formamido}propyl)-*N*-phényl-1*H*-1,2,3-triazole-1-carboxamide (133):

C₂₂H₂₉N₅O₆

M = 459,42 g.mol⁻¹.



Le triazole **133** est préparé à partir de la *N*-phénylprop-2-ynamide **11** (73 mg ; 0,5 mmol) et l'azoture **107** (0,17 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide de couleur jaune.

- la méthode D : (m = 0,223 g ; 97 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.26 (s, 3H, H-19), 1.41 (s, 3H, H-20), 1.68-1.81 (m, 6H, H-13, H-17, H-9), 3.12-3.15 (m, 2H, H-10), 3.83-3.86 (m, 2H, H-8), 4.35-4.48 (m, 3H, H-15, OH, H-14), 5.01-5.04 (m, 1H, H-16), 5.26 (s, 1H, OH), 7.10 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H-1), 7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 2H, H-2), 7.84 (d, *J*=8.2 Hz, 2H, H-3), 8.06 (s, 1H, NH), 8.79 (s, 1H, H-6) et 10.44 (s, 1H, NH) ppm.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 25.6 (C-19), 28.0 (C-20), 29.7 (C-9), 35.6 (C-8), 47.6 (C-10), 67.0 (C-14), 73.0 (C-15), 73.6 (C-12), 74.5 (C-17), 80.3 (C-16), 107.3 (C-18), 120.4 (C-2), 123.7 (C-6), 127.4 (C-1), 128.6 (C-3), 138.5 (C-4), 142.7 (C-7), 158.4 (C-5) et 176.4 (C-11) ppm.

IR: ν_{OH} = 3425; ν_{NH} = 3331; ν_{CH} = 3032, 2941; ν_{C=O} = 1671, 1650; ν_{C=C} = 1604, 1545; δ_{NH} = 1512; δ_{CH2} = 1438; δ_{CH3} = 1375; ν_{C-O} = 1249, 1216; ν_{C-Oalcohol} = 1063; ν_{C-N} = 1052, 977; δ_{CH} = 903, 744 cm⁻¹.

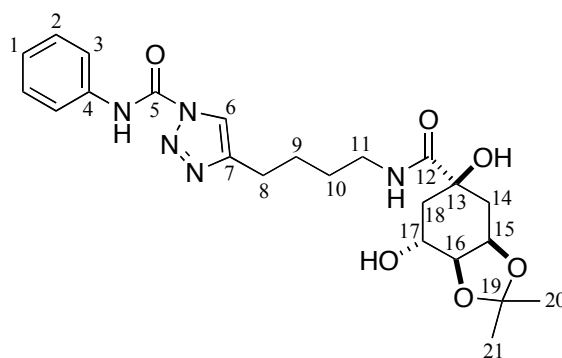
LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 5.35 min; *m/z*: 460 ([M+H]⁺).

Point de fusion: 168°C.

4-(4-[(*1S*, *3R*, *5R*, *7R*)-5,7-dihydroxy-2,2-diméthyl-hexahydro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl]formamido}butyl)-*N*-phényl-1H-1,2,3-triazole-1-carboxamide (**134**):

C₂₃H₃₁N₅O₆

$M = 473,44 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **134** est préparé à partir de la *N*-phénylprop-2-ynamide **11** (73 mg ; 0,5 mmol) et l'azoture **108** (0,18 g ; 0,55 mmol). Le produit obtenu est un solide de couleur beige.

- la méthode D : ($m = 0,224 \text{ g}$; 95 %).

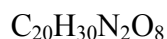
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.26 (s, 3H, H-20), 1.40-1.51 (m, 7H, H-21, H-10, H-9), 1.67-1.80 (m, 4H, H-14, H-18), 3.10-3.16 (m, 2H, H-11), 3.81-3.83 (m, 2H, H-15, OH), 4.32-4.35 (m, 1H, H-16), 4.48 (t, $J=6.8 \text{ Hz}$, 2H, H-8), 5.02-5.05 (m, 1H, H-17), 7.11 (t, $J=7.3 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 7.35 (t, $J=7.8 \text{ Hz}$, 2H, H-2), 7.83-7.88 (m, 3H, H-3, NH), 8.75 (s, 1H, H-6) et 10.43 (s, 1H, NH) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 25.2 (C-20), 25.6 (C-10), 26.6 (C-9), 27.8 (C-21), 35.5 (C-11), 37.3 (C-8), 66.7 (C-15), 72.7 (C-13), 73.2 (C-17), 75.8 (C-18), 80.0 (C-16), 76.2 (C-9), 107.0 (C-19), 120.1 (C-2), 123.4 (C-6), 126.9 (C-1), 128.3 (C-3), 138.2 (C-4), 142.5 (C-7), 158.1 (C-5) et 175.9 (C-12) ppm.

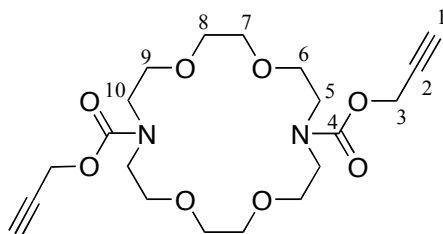
IR: $\nu_{\text{OH}} = 3516$; $\nu_{\text{NH}} = 3352$; $\nu_{\text{CH}} = 3140, 2929$; $\nu_{\text{C=O}} = 1673, 1654$; $\nu_{\text{C=C}} = 1596, 1572$; $\delta_{\text{NH}} = 1512$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1442$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1380$; $\nu_{\text{C-O}} = 1241, 1220$; $\nu_{\text{C-Oalcohol}} = 1152, 1073$; $\nu_{\text{C-N}} = 1040, 1006$; $\delta_{\text{CH}} = 754 \text{ cm}^{-1}$.

LC-MS: ELSD pur. 98 %; $R_t = 4.66 \text{ min}$; m/z : 474 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Point de fusion: 184°C .

7,16-bis (prop-2-yn-1-yl) 1,4,10,13-tétraoxa-7,16-diazacyclooctadecane-7,16-dicarboxylate (136):


$$M = 426,43 \text{ g.mol}^{-1}.$$



Le propargyl chloroformate (0,47g ; 4 mmol) est ajouté doucement à une solution de 4,13-diaza-18-couronne-6 (0,52g ; 2 mmol) dans l'acétonitrile (15 mL) en présence de Na_2CO_3 (0,21g ; 2 mmol). Le mélange est agité 24 h à température ambiante. Ensuite, filtrée et concentrée pour conduire au macrocycle **136** sous forme d'un solide blanc de masse $m = 0,71\text{g}$ et de rendement 84%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.47 (t, $J=2.4$ Hz, 1H, H-1), 3.58-3.64 (m, 12H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10) et 4.71 (d, $J=2.4$ Hz, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 48.3 (C-5, C-10), 49.0 (C-6, C-9), 53.2 (C-3), 70.2-71.0 (C-7, C-8), 74.8 (C-1), 78.8 (C-2) et 155.7 (C-3) ppm.

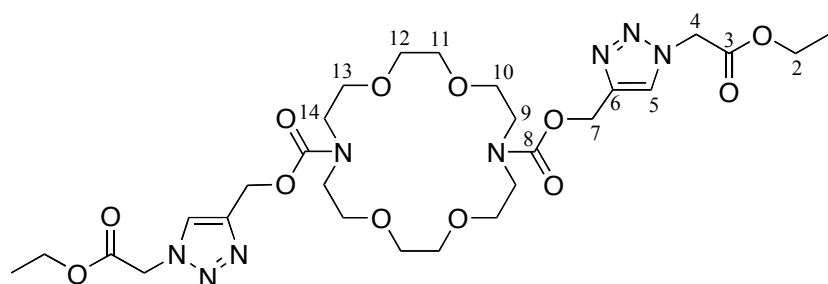
IR: $\nu_{\text{CH-alkyne}} = 3252$; $\nu_{\text{CH}} = 3053, 2945$; $\nu_{\text{C=O}} = 1737, 1699$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1442, 1425$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1363$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1210, 1148$; $\nu_{\text{C-O}} = 1106, 1004$; $\delta_{\text{CH}} = 749 \text{ cm}^{-1}$.

Point de fusion: 108°C.

LC-MS: ELSD pur. 97 %; $R_t = 4.86$ min; m/z : 427 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

7,16-bis[1-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl 1,4,10,13-tétraoxa-7,16-diazacyclooctadecane-7,16-dicarboxylate (137):


$M = 684,69 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **137** est préparé à partir de bis-alcyne **136** (0,213 g ; 0,5 mmol) et le 2-azidoacétate d'éthyle **1** (0,142 g ; 1,10 mmol). Le produit obtenu est un solide blanc.

- la méthode D: (0,318 g ; 93 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23-1.29 (m, 3H, H-1), 3.50-3.59 (m, 12H, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14), 4.21-4.25 (m, 2H, H-2), 5.13 (d, $J=2.3$ Hz, 2H, H-7), 5.20 (s, 2H, H-4) et 7.76 (s, 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 13.6 (C-1), 47.4 (C-9), 48.0 (C-14), 50.4 (C-4), 57.8 (C-2), 62.0 (C-7), 69.3-70.0 (C-10, C-11, C-12, C-13), 124.6 (C-5), 143.5 (C-6), 155.4 (C-6) et 165.7 (C-3) ppm.

IR: $\nu_{\text{CH}} = 3021, 2970$; $\nu_{\text{N-C-O}} = 2285$; $\nu_{\text{C=O}} = 1741, 1699$; $\nu_{\text{C=C}} = 1521$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1465$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1363$; $\nu_{\text{C-O}} = 1235$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1190$; $\nu_{\text{C-N}} = 1127, 1051$; $\delta_{\text{CH}} = 749 \text{ cm}^{-1}$.

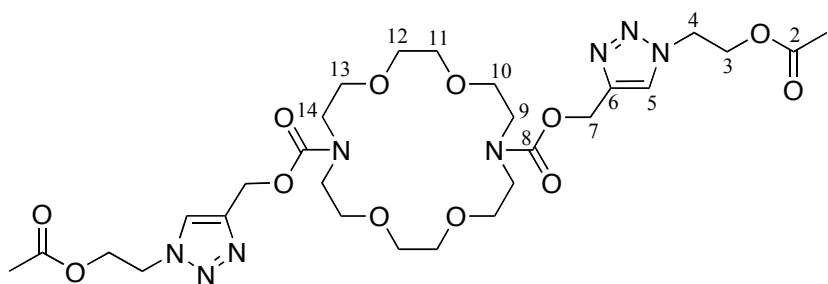
LC-MS: ELSD pur. 51%; $R_t = 4.11$ min; m/z : 686 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) et 45%; $R_t = 5.92$ min; m/z : 812 ($[\text{M}+2\text{Cu}]^+$).

Point de fusion: 110°C .

7,16-bis({1-[2-(acétyloxy)éthyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}méthyl) 1,4,10,13-tétraoxa-7,16-diazacyclooctadecane-7,16-dicarboxylate (138):

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_8\text{O}_{12}$

$M = 684,69 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **138** est préparé à partir de bis-alcyne **136** (0,213 g ; 0,5 mmol) et l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (0,142 g ; 1,10 mmol). Le produit obtenu est un liquide beige.

- la méthode D: (0,314 g ; 92 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.02 (s, 3H, H-1), 3.49-3.56 (m, 12H, H-9, H-10, H-11, H-12, H-12, H-13, H-14), 4.42-4.58 (m, 4H, H-3, H-4), 5.16 (d, $J=2.2$ Hz, H-7) et 7.67 (s, 1H, H-5) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 20.5 (C-1), 47.7-48.8 (C-9, C-14, C-4), 58.1 (C-3), 62.1 (C-7), 69.6-70.3 (C-9, C-10, C-11, C-12, C-13), 124.4 (C-5), 143.5 (C-6), 155.7 (C-8) et 170.2 (C-2) ppm.

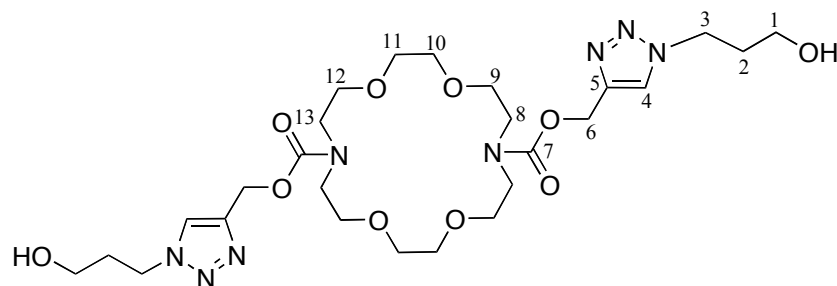
IR: ν_{CH} = 3100, 2954; $\nu_{\text{N-C-O}}$ = 2352; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1738, 1688; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1534; δ_{CH_2} = 1472, 1424; δ_{CH_3} = 1385; $\nu_{\text{C-O}}$ = 1246; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1210, 1184; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1148, 1048; δ_{CH} = 726 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 53 %; R_t = 3.81 min; m/z : 686 ([M+H]⁺) et 44 %; R_t = 5.29 min; m/z : 812 ([M+2Cu]⁺).

7,16-bis[1-(3-hydroxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl 1,4,10,13-tétraoxa-7,16-diazacyclooctadecane-7,16-dicarboxylate (139):

C₂₆H₄₄N₈O₁₀

M = 628,67 g.mol⁻¹.



Le triazole **139** est préparé à partir de bis-alcyne **136** (0,213 g ; 0,5 mmol) et le 3-azido-propan-1-ol **4** (0,111 g ; 1,10 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode D: (0,264 g ; 84 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.80-1.82 (m, 2H, H-2), 2.11 (s, 1H, OH), 3.43-3.73 (m, 14H, H-3, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13), 4.50-4.52 (m, 2H, H-1), 5.18 (s, 2H, H-6) et 7.70 (s, 1H, H-4) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 31.0 (C-2), 46.5-48.0 (C-3, C-8, C-13), 58.2 (C-1), 69.2-70.1 (C-9, C-10, C-11, C-12), 124.1 (C-4), 142.3 (C-5) et 155.6 (C-7) ppm.

IR: ν_{OH} = 1388; ν_{CH} = 3110, 2945; ν_{N-C-O} = 2364; ν_{C=O} = 1746, 1704; ν_{C=C} = 1535; δ_{CH₂} = 1476, 1368; δ_{OH} = 1312; ν_{C-O} = 1231; ν_{C-O-C} = 1131; ν_{C-N} = 1064, 1050; δ_{CH} = 778 cm⁻¹.

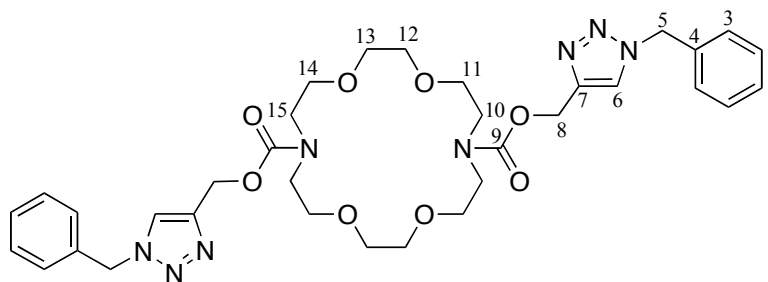
LC-MS: ELSD pur. 41 %; R_t = 2.34 min; m/z: 630 ([M+H]⁺) et 56%; R_t = 4.25 min; m/z: 756 ([M+2Cu]⁺).

Point de fusion: 94°C.

7,16-bis(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl 1,4,10,13-tétraoxa-7,16-diazacyclooctadecane-7,16-dicarboxylate (140):

C₃₄H₄₄N₈O₈

M = 692,76 g.mol⁻¹.



Le triazole **140** est préparé à partir de bis-alcyne **136** (0,213 g ; 0,5 mmol) et l'azoture de benzyle **5** (0,146 g ; 1,10 mmol). Le produit obtenu est un solide vert.

- la méthode D: (0,311 g ; 90 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.49-3.55 (m, 12H, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15), 5.15 (d, $J=2.4$ Hz, 2H, H-8), 5.49 (s, 2H, H-5), 5.49 (m, 5H, H-arom) et 7.54 (s, 1H, H-6) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 47.4 (C-10), 47.7 (C-15), 57.8 (C-5), 69.6-69.9 (C-11, C-12, C-13, C-14, C-8), 123.2 (C-6), 127.6 (C-1), 128.2 (C-2), 128.6 (C-3), 133.9 (C-4), 143.3 (C-7) et 155.4 (C-9) ppm.

IR: ν_{CH} = 3120, 2941; $\nu_{\text{N-C-O}}$ = 2360; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1715, 1696; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1565; δ_{CH_2} = 1467; δ_{CH_3} = 1368; $\nu_{\text{C-O}}$ = 1226; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1220; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1123, 1049; δ_{CH} = 750, 648 cm⁻¹.

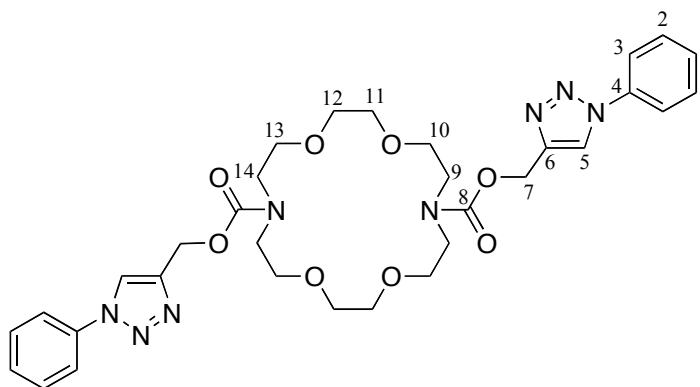
LC-MS: ELSD pur. 83 %; R_t = 4.79 min; m/z : 694 ([M+H]⁺) et 15%; R_t = 5.68 min; m/z : 820 ([M+2Cu]⁺).

Point de fusion: 88°C.

7,16-bis(1-phényl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl 1,4,10,13-tétraoxa-7,16-diazacyclooctadecane-7,16-dicarboxylate (141):

C₃₂H₄₀N₈O₈

M = 664,70 g.mol⁻¹.



Le triazole **141** est préparé à partir de bis-alcyne **136** (0,213 g ; 0,5 mmol) et l'azidobenzène **7** (0,130 g ; 1,10 mmol). Le produit obtenu est un liquide marron.

- la méthode D: (0,311 g ; 90 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.59-3.67 (m, 12H, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14), 4.71 (d, *J*=2.3 Hz, 2H, H-7), 7.47-7.58 (m, 3H, H-1 et H-2), 7.75-7.78 (m, 2H, H-3) et 8.11 (s, 1H, H-5) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 48.3 (C-9), 48.9 (C-14), 58.6 (C-7), 70.1-70.8 (C-10, C-11, C-12, C-13), 120.8 (C-1), 122.5 (C-5), 129.1 (C-2), 130.0 (C-3), 137.2 (C-4), 144.6 (C-6) et 155.6 (C-8) ppm.

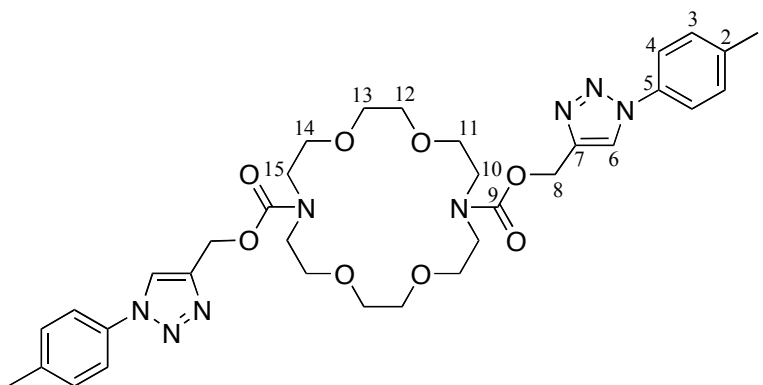
IR: ν_{CH} = 3135, 3033, 2955; $\nu_{\text{N-C-O}}$ = 2268; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1723, 1682; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1633, 1560; δ_{CH_2} = 1471, 1365; $\nu_{\text{C-O}}$ = 1246; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1122; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1081, 1056; δ_{CH} = 725, 649 cm⁻¹.

LC-MS: ELSD pur. 34%; *R*_t = 2.73 min; *m/z*: 666 ([M+H]⁺) et 62%; *R*_t = 5.39 min; *m/z*: 792 ([M+2Cu]⁺).

7,16-bis[1-(4-méthylphényl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]méthyl 1,4,10,13-tétraoxa-7,16-diazacyclooctadecane-7,16-dicarboxylate (142**):**

C₃₄H₄₄N₈O₈

M = 692,76 g.mol⁻¹.



Le triazole **142** est préparé à partir de bis-alcyne **136** (0,213 g ; 0,5 mmol) et l'azidobenzène **7** (0,146 g ; 1,10 mmol). Le produit obtenu est un liquide marron.

- la méthode D: (0,304 g ; 88 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.44 (s, 13H, H-1), 3.55-3.65 (m, 12H, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15), 5.30 (s, 2H, H-8), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, H-3), 7.62 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, H-4) et 8.07 (s, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 21.1 (C-1), 48.0 (C-10), 48.3 (C-15), 58.4 (C-8), 69.8-70.6 (C-11, C-12, C-13, C-14), 120.5 (C-3), 125.8 (C-6), 129.8 (C-2), 130.2 (C-4), 138.9 (C-5), 143.8 (C-7) et 156.0 (C-9) ppm.

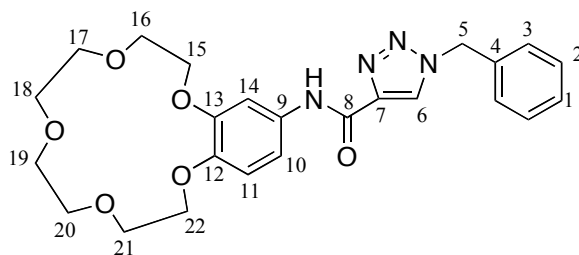
IR: ν_{CH} = 3055, 2956; $\nu_{\text{N-C-O}}$ = 2273; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1720, 1676; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1630, 1545; δ_{CH_2} = 1443; δ_{CH_3} = 1372; $\nu_{\text{C-O}}$ = 1265; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1232; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1181, 1053; δ_{CH} = 845, 652 cm^{-1} .

LC-MS: ELSD pur. 41%; R_t = 2.85 min; m/z : 694 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) et 53%; R_t = 4.56 min; m/z : 820 ($[\text{M}+2\text{Cu}]^+$).

1-benzyl-N-(2,3,5,6,8,9,11,12-octahydro-1,4,7,10,13-benzopentaoxacyclopentadécin-15-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (144):

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$

$M = 468,43 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **144** est préparé à partir de l'alcyne **143** (67 mg ; 0,2 mmol) et l'azoture de benzyle **5** (28,5 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide jaune.

- la méthode C: (89,95 mg ; 96 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.79 (s, 8H, H-17, H-18, H-19, H-20), 3.94-4.17 (m, 4H, H-16, H-21), 4.19-4.21 (m, 4H, H-15, H-22), 5.62 (s, 2H, H-5), 6.88-6.91 (m, 1H, H-11), 7.09-7.12 (m, 1H, H-10), 7.34-7.46 (m, 6H, H-1, H-2, H-3, H-14), 8.05 (s, 1H, H-6) et 8.86 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 55.0 (C-5), 69.2-71.4 (C-15, C-16, C-17, C-18, C-19, C-20, C-21, C-22), 107.1 (C-14), 112.7 (C-10), 115.2 (C-11), 125.8 (C-6), 128.6 (C-1), 129.5 (C-2), 129.7 (C-3), 131.9 (C-9), 133.9 (C-4), 144.1 (C-7), 146.3 (C-12), 149.8 (C-13) et 157.9 (C-8) ppm.

IR: ν_{NH} = 3299; ν_{CH} = 3048, 2937; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1659; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1610, 1556; δ_{NH} = 1514; δ_{CH_2} = 1432; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1267, 1222; $\nu_{\text{C-O}}$ = 1139; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1086, 1049; δ_{CH} = 835, 653 cm⁻¹.

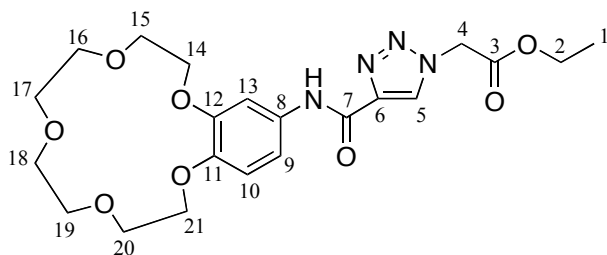
Point de fusion: 200°C.

LC-MS: ELSD pur. 100 %; R_t = 4.07 min; m/z : 469 ([M+H]⁺).

Ethyl 2-{4-[(2,3,5,6,8,9,11,12-octahydro-1,4,7,10,13-benzopentaoxacyclopentadécin-15-yl)carbamoyle]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}acétate (145):

C₂₁H₂₈N₄O₈

M = 464,46 g.mol⁻¹.



Le triazole **145** est préparé à partir de l'alcyne **143** (67 mg ; 0,2 mmol) et le 2-azidoacétate éthyle **1** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide marron.

- la méthode C: (90,10 mg ; 97 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, H-4), 3.79 (s, 8H, H-16, H-17, H-18, H-19), 3.92-3.95 (m, 4H, H-15, H-20), 4.15-4.22 (m, 4H, H-14, H-21), 4.32 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, H-2), 5.26 (s, 2H, H-4), 6.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, H-10), 7.11 (dd, $J=8.5$ Hz, $J=2.3$ Hz, 1H, H-9), 7.49 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, H-13), 8.29 (s, 1H, H-5) et 8.87 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 14.0 (C-1), 51.2 (C-4), 62.7 (C-2), 68.8-71.1 (C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, C-19, C-20, C-21), 106.8 (C-13), 112.4 (C-9), 114.9 (C-10), 127.1 (C-5), 131.6 (C-8), 143.9 (C-6), 146.0 (C-11), 149.4 (C-12), 157.3 (C-7) et 165.6 (C-3) ppm.

IR: $\nu_{\text{NH}} = 3296$; $\nu_{\text{CH}} = 2941, 2875$; $\nu_{\text{C=O}} = 1752, 1654$; $\nu_{\text{C=C}} = 1592, 1559$; $\delta_{\text{NH}} = 1509$; $\delta_{\text{CH}_2} = 1451$; $\delta_{\text{CH}_3} = 1417$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1235, 1127$; $\nu_{\text{C-O}} = 1056$; $\nu_{\text{C-N}} = 1031, 991$; $\delta_{\text{CH}} = 658 \text{ cm}^{-1}$.

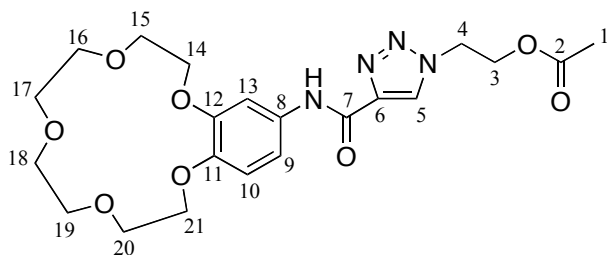
Point de fusion: 182°C.

LC-MS: ELSD pur. 99 %; $R_t = 3.82$ min; m/z : 465 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{4-[(2,3,5,6,8,9,11,12-octahydro-1,4,7,10,13-benzopentaoxacyclopentadécin-15-yl) carbamoyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl} éthyl acétate (146**):**

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_8$

$M = 464,46 \text{ g.mol}^{-1}$.



Le triazole **146** est préparé à partir de l'alcyne **143** (67 mg ; 0,2 mmol) et l'acétate de 2-azidoéthyle **2** (28 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (87,31 mg ; 94 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.10 (s, 3H, H-1), 3.78 (s, 8H, H-16, H-17, H-18, H-19), 3.93-3.95 (m, 4H, H-15, H-20), 4.15-4.21 (m, 4H, H-14, H-21), 4.52 (t, *J*=5.0 Hz, 2H, H-4), 4.72 (t, *J*=5.0 Hz, 2H, H-3), 6.89 (d, *J*=8.6 Hz, 1H, H-10), 7.11 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=2.2 Hz, 1H, H-9), 7.48 (d, *J*=2.1 Hz, 1H, H-13), 8.22 (s, 1H, H-5) et 8.89 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 20.9 (C-1), 49.9 (C-4), 62.4 (C-3), 69.1-71.3 (C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, C-19, C-20, C-21), 107.0 (C-13), 112.6 (C-9), 115.1 (C-10), 126.5 (C-5), 131.8 (C-8), 144.0 (C-6), 146.3 (C-11), 149.7 (C-12), 157.8 (C-7) et 170.6 (C-2) ppm.

IR: ν_{NH} = 3385; ν_{CH} = 2933, 2870; ν_{C=O} = 1746, 1662; ν_{C=C} = 1604, 1559; δ_{NH} = 1512; δ_{CH2} = 1463; δ_{CH3} = 1426; ν_{C-O-C} = 1231, 1131; ν_{C-O} = 1081; ν_{C-N} = 1081, 1056; δ_{CH} = 808, 649 cm⁻¹.

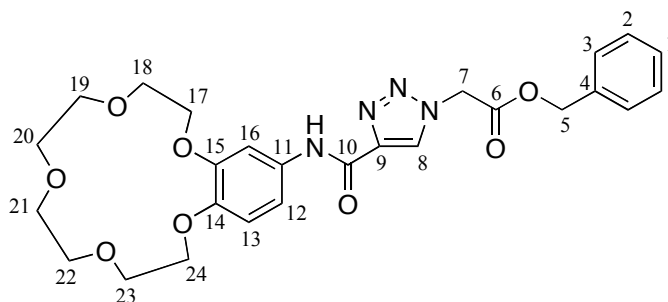
Point de fusion: 142°C.

LC-MS: ELSD pur. 99 %; R_t = 2.95 min; *m/z*: 465 ([M+H]⁺) et 487 ([M+Na]⁺).

Benzyl 2-{4-[(2,3,5,6,8,9,11,12-octahydro-1,4,7,10,13-benzopentaoxacyclopentadécin-15-yl)carbamoyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}acétate (147):

C₂₆H₃₀N₄O₈

M = 526,46 g.mol⁻¹.



Le triazole **147** est préparé à partir de l'alcyne **143** (67 mg ; 0,2 mmol) et benzyl-2-azido-acétate **6** (42 mg ; 0,22 mmol). Le produit obtenu est un solide beige.

- la méthode C: (96,88 mg ; 92 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.78 (s, 8H, H-19, H-20, H-21, H-22), 3.91-3.94 (m, 4H, H-18, H-23), 4.15-4.20 (m, 4H, H-17, H-24), 5.26 (s, 4H, H-5, H-7), 6.86-6.89 (m, 1H, H-13), 7.10-7.13 (m, 1H, H-12), 7.40-7.47 (m, 6H, H-1, H-2, H-3, H-16), 8.30 (s, 1H, H-8) et 8.88 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 51.2 (C-7), 67.5-71.0 (C-17, C-18, C-19, C-20, C-21, C-22, C-23, C-24), 106.6 (C-16), 112.3 (C-12), 114.8 (C-13), 127.2 (C-8), 128.5 (C-1), 128.7 (C-2), 128.9 (C-3), 131.9 (C-11), 134.4 (C-4), 143.9 (C-9), 145.9 (C-14), 149.4 (C-15), 157.3 (C-10) et 165.6 (C-6) ppm.

IR: ν_{NH} = 3293; ν_{CH} = 3003, 2864; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1753, 1650; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1608, 1563; δ_{NH} = 1521; δ_{CH_2} = 1458, 1409; $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1256, 1235; $\nu_{\text{C-O}}$ = 1162, 1135; $\nu_{\text{C-N}}$ = 1089, 1052; δ_{CH} = 754, 687 cm⁻¹.

Point de fusion: 168°C.

LC-MS: ELSD pur. 98 %; R_t = 4.35 min; m/z : 549 ([M+Na]⁺).