

N° d'ordre : 3261

THESE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

Centre de Recherche : Geophysics, Natural Patrimony and Green chemistry (GEOPAC)

Structure de Recherche : Equipe de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie Organique et Pharmacochimie

Présentée et soutenue le : 30 / 11 / 2019 par :

Hamza TACHALLAIT

**Synthèse innovante de nouveaux aza-hétérocycles à motifs
sulfonamides et nucléosides à visée thérapeutique
en catalyse hétérogène assistée par ultrasons**

JURY

Ahmed EL LOUZI	PES, Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat	Président/Rapporteur
Khalid BOUGRIN	PES, Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat	Directeur de Thèse
Mohamed SAFI	PES, Faculté des Sciences et Techniques, Université Hassan II de Mohammadia	Rapporteur/Examineur
Hakima EL HAJJI	PES, Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat	Rapporteur/Examineur
Luc DEMANGE	Professeur à l'université Paris-Descartes en France	Examineur
Said BOUKHRIS	PES, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofail de Kénitra	Examineur
Khalid KARROUCHI	Docteur, Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat	Invité

Année Universitaire : 2019-2020

A mes parents

A mon frère,

A ma famille,

A mes amis,

qui m'ont soutenu durant ces années de thèse.

Remerciements

Cette thèse est le fruit d'un travail de recherche dirigé par le Professeur Khalid BOUGRIN, elle est effectuée au sein de l'Equipe de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique de la Faculté des Sciences, adhéree au centre Géophysique, Patrimoine Naturel et Chimie Verte (GEOPAC) domicilié à l'Institut Scientifique, Université Mohammed V Rabat (UM5R).

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, le Pr. Khalid BOUGRIN, avec lequel j'ai eu le très grand plaisir de travailler tout le long de cette thèse. Merci à lui de m'avoir accueilli dans son équipe et de m'avoir confié ce travail. Je lui adresse également ma gratitude pour l'attention, les conseils, les encouragements, la patience, l'amabilité dont il a fait preuve à mon égard tout au long de mes travaux. Je le remercie sincèrement pour la confiance qu'il m'a accordée, pour tout ce qu'il m'a appris ainsi que pour le temps qu'il m'a consacré notamment lors de la lecture et de la correction de ce manuscrit.

Je remercie Monsieur Ahmed EL LOUZI, professeur d'enseignement supérieur à la Faculté des Sciences de Rabat à l'Université Mohammed V- Rabat, pour avoir accepté d'être à la fois président et rapporteur de ce jury.

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur Mohamed SAFI, professeur à la faculté des Sciences et Techniques à l'Université Hassan II-Mohammedia, pour le travail de rapporteur qu'il a effectué sur ce manuscrit de thèse.

Je tiens à remercier également Madame Hakima EL HAJJI, professeur de la Faculté des Sciences à l'Université Mohammed V- Rabat, d'avoir accepté de rapporter ce travail.

Je remercie aussi vivement Monsieur Luc DEMANGE, professeur à la Faculté de Pharmacie à l'Université Paris-Descartes en France, d'avoir accepté l'examen de ce travail et également pour sa collaboration, sa contribution et son aide dans ce travail de thèse. Je vous serai reconnaissant pour avoir bien voulu me faire l'honneur d'être membre du jury.

Mes remerciements vont ensuite à Monsieur Said BOUKHRIS, professeur à la Faculté des Sciences de Kénitra à l'Université Ibn Tofail, d'avoir accepté d'être examinateur de ce travail, je lui exprime ma profonde reconnaissance.

Je remercie également Monsieur Khalid KARROUCHI, Docteur, à la faculté des Sciences à l'Université Mohammed V- Rabat, pour son aide dans l'aboutissement de ce travail, et également d'avoir accepté de siéger dans le jury de cette thèse en tant qu'invité.

Je voudrais ensuite remercier Monsieur Rachid BENHIDA, directeur de recherche au CNRS à l'Institut de Chimie de Nice (ICN), qui m'a accueilli dans son équipe des Molécules Bioactives au sein de l'Institut et permis de réaliser un stage de 8 mois dans les meilleures conditions, et ce dans le cadre du PHC Toubkal (2014-2016), n° MA/14/304 / Campus France n° 30330ZF.

Je tiens à remercier également Madame Rabia CHEKTI, professeur de la Faculté des Sciences à l'Université Mohammed V- Rabat, pour son amabilité, pour les échanges mixtes et pour ses précieux conseils.

Je voudrai également adresser un grand merci à l'ensemble des personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail, en particulier le Pr. Eleuterio ÁLVAREZ à l'université de Séville en Espagne et le Pr Lahcen El AMMARI à la Faculté des Sciences de Rabat pour les expériences et l'analyse de monocristaux par diffraction aux rayons X.

Je tiens à remercier et à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes suivantes, pour leur aide dans la réalisation de ce mémoire :

Dr. Abdelhakim BOUYAHYA du Laboratoire de Biologie de la Pathologie Humaine, à la Faculté des Sciences de Rabat, pour ses conseils et son aide lors de la réalisation des tests antibactériens.

Dr. Mohsine DRIOWYA pour son amabilité et sa contribution remarquable dans ce travail.

De même, je voudrais m'adresser à la formidable équipe de Nice pour son accueil chaleureux, utile et productif dans son laboratoire ; Dr. Anthony R. Martin, Dr Cyril Ronco, Dr Pascal Dao, et les jeunes chercheurs qui ont enrichi ce voyage avec de bons souvenirs; Janah, Hela, Assia, Mauro, Gabriela, Alexandra, Najiba, Sasha, Nelli, Anh, Cécile et d'autres.

Ces années de thèse n'auraient évidemment pas été pareilles sans la présence de mes amis, mes compagnons de route :

Aicha et Fatima Zahra, doctorantes au laboratoire, merci pour ces échanges mixtes ! Merci pour vos aides et vos soutiens. A nos rires et engueulades, à nos joies et peines, à notre amitié !

Je remercie également Aziza et Soukaina mes anciennes collègues du laboratoire, je leurs souhaite un très bon avenir.

Un grand merci également aux nouveaux doctorants du laboratoire, Ayoub et Sara, je vous souhaite tout le succès possible dans vos projets futurs.

En dehors du laboratoire, beaucoup de gens m'avaient supporté dans toutes les étapes. Ils font partie des moments forts de ma vie. Ahmed, Issmail, Walid, Younes, Ihssan, Yousra, Hamza, Hassan, Fz Cherif, Hadouchi, Walid Guerrab, Samir, Wahidi, Fadwa, je suis si heureux de vous avoir rencontré.

A Adel, Badreddine et Ilias, mes fidèles compagnons dans les moments les plus délicats, qui loin d'être amis ordinaires, ont su me soutenir, me rendre heureux, donner un sens à nos voyages et nos balades nocturnes. Vous trouverez ici le témoignage de l'affection que je vous porte.

Du fond du cœur, j'aimerais à présent remercier mes parents, pour leur amour inconditionnel et soutien indéfectible. A maman, le pilier de notre famille, pour sa force et sa sagesse. Tu es ce que nous avons de plus cher. A papa, pour les valeurs de bonté et de générosité qu'il nous a transmises, pour ses sacrifices et pour nous avoir donné tous les moyens de réussir. Votre fierté est ma feuille de route. Mehdi mon cher frère, qui malgré son éloignement était toujours là à me soutenir par ses conseils de grand frère, un grand merci à toi frérot.

Je remercie l'ensemble de ma famille pour leurs écoutes et surtout leur amour qui m'ont été essentiel durant ces années.

J'aimerais enfin m'adresser à Marwa : je ne pourrai jamais te remercier suffisamment pour tout ce que tu fais pour moi et je ne trouverai jamais les mots justes pour te dire à quel point je suis reconnaissant de t'avoir... De tout mon coeur, je t'aime !!

Je ne saurais terminer sans souligner, que tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail trouvent ici l'expression de ma sincère gratitude.

Résumé

Le but de notre projet était d'établir des procédés éco-compatibles, afin de réduire l'utilisation des solvants organiques dans les réactions et dans la purification, nous avons envisagé de coupler la synthèse des composés bioactifs aza-hétérocycliques et C- et N-nucléosidiques dans des milieux aqueux sous irradiation ultrasonique. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la conception et la synthèse de nouveaux dérivés aza-hétérocycliques et N-nucléosidiques par des procédés propres développés sous ultrasons. Nous avons tout d'abord mis au point une nouvelle méthode de synthèse de nouveaux isoxazoles/isoxazolines dérivés de saccharine N-substituée dans des conditions de synthèse originales basées sur des réactions *One-pot* en catalyse hétérogène, couplées aux ultrasons. Nous avons ensuite développé la synthèse de nouveaux aza-hétérocycles-nucléosides dérivés de saccharine N-substitués via la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre des azido-sucres et un alcyne terminal, en présence de CuI/AscNa en milieu aqueux. Nous nous sommes également intéressés à l'ouverture des systèmes isoxazole/ines et 1,2,3-triazoles-saccharine N-substitués pour conduire à leurs analogues sulfonamidiques par action des amines primaires dans l'eau sous ultrasons et par action de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol. Ensuite, nous avons développé une nouvelle stratégie de synthèse de nouveaux dérivés glycosylés, pouvant être incorporés dans des séquences nucléotidiques, en examinant dans un premier temps la synthèse de nouveaux analogues de N-nucléosides uridine 3- (1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitués) en 4 étapes par irradiation micro-ondes et sous ultrasons. Nous avons évalué *in vitro* l'effet antibactérien de ces analogues uridiniques contre deux bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Listeria monocytogenes*) et deux à Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*). Enfin, nous avons développé une méthode simple et éco-compatible de synthèse des C-(poly) aromatiques nucléosides en une seule étape passant par une réaction de Friedel-Crafts et nous avons également étudié leur pouvoir fluorescent.

Mots clés : Isoxazoles/ines; 1,2,3-Triazoles; N- et C-nucléosides; Sulfonamides; Cycloaddition dipolaire-1,3; Ultrasons; Antibactériens; Fluorescence; Chimie verte.

Abstract:

The aim of our project was to establish eco-compatible processes, in order to reduce the use of organic solvents in reactions and purification, we considered coupling the synthesis of aza-heterocyclic and C-/N-nucleosides bioactive compounds in aqueous media under ultrasonic irradiation. Initially, we were interested in the design and the synthesis of new aza-heterocyclic and N-nucleoside derivatives using green processes developed under ultrasonic irradiation. We first developed a novel method for the synthesis of novel isoxazoles/ isoxazolines of N-substituted saccharin derivatives under novel synthesis conditions based on *one-pot* reactions in heterogeneous catalysis, coupled to ultrasound. We then developed the synthesis of new aza-heterocycles-nucleosides of N-substituted saccharin derivatives via the 1,3-dipolar cycloaddition reaction between azido-sugars and a terminal alkyne, in the presence of CuI/AscNa in aqueous media. We were also interested in the cleavage of these isoxazole/ine and 1,2,3-triazoles-N-substituted saccharin systems to lead to their sulfonamide analogues by the action of primary amines under ultrasound and by the action of sodium ethanolate in ethanol. Then, we have developed a new strategy for the synthesis of new glycosylated derivatives, which can be incorporated into nucleotide sequences, by first examining the synthesis of new analogues of N-nucleoside uridine 3- (1,2,3-triazolyl-1,4-disubstituted) in 4 steps by microwave and ultrasonic irradiation. We then evaluated *in vitro* the antibacterial effect of these uridinic analogues against two Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus* and *Listeria monocytogenes*) and two gram-negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*). Finally, we developed a simple and eco-compatible method for the synthesis of C-(poly) aromatic nucleosides in a single step through a Friedel-Crafts reaction and we also studied their fluorescent power.

Keywords : Isoxazoles/ines; 1,2,3-Triazoles; N- et C-nucleosides; Sulfonamides; 1,3-dipolar Cycloaddition; Ultrasounds; Antibacterials ; Fluorescence ; Green chemistry.

Sommaire

Liste des schémas	10
Liste des figures	13
Liste des tableaux	16
Abréviations	17
Introduction générale	21
<u>Chapitre 1 : Généralités bibliographiques</u>	
I. Synthèse et intérêts biologiques des dérivés sacchariniques	26
I.1. Introduction	26
I.2. Synthèse de saccharine :	26
I.3. Intérêts biologiques des dérivés sacchariniques	29
I.3.1. Activité anti bactérienne	30
I.3.2. Activité anti-tuberculose	31
I.3.3. Activités anticancéreuse et antitumorale	32
I.3.4. Inhibiteur des anhydrases carboniques	34
I.3.5. Activité antioxydante	35
I.3.6. Activité antidiarrhéique	37
II. Généralités sur les nucléosides et leurs intérêts biologiques	39
II.1. Introduction	39
II.2. Définitions et structure	39
II.3. Intérêts biologiques des nucléosides	40
II.4. Mécanisme d'action des nucléosides	42
II.5. C-Nucléosides et N-Nucléosides	43
II.5.1. N-Nucléosides	43
II.5.1.1. Analogues à base pyrimidique modifiée	43
II.5.1.2. Analogues à base purique modifiée	44
II.5.1.3. Analogues à base triazolique et imidazolique substituée	45
II.5.2. C-Nucléosides	47
III. Les ultrasons et leurs applications en chimie	50
III.1. Introduction	50
III.2. Définitions	51

III.3. Aspect théorique de la sonochimie	53
III.3.1. Théorie de la cavitation	53
III.3.2. Théories sonochimiques	53
III.3.2.1. Théorie thermique (théorie du point chaud)	54
III.3.2.2. Théorie électrique (théorie électrochimique)	54
III.3.2.3. Théorie de l'état plasma	54
III.4. Réactions sonochimiques	56
III.5. Appareillages du laboratoire	58
III.6. Applications des ultrasons en synthèse organique	58
IV. Conclusion	64

Chapitre II : Synthèse et ouverture de nouveaux isoxazolines / isoxazoles dérivés de saccharine via une nouvelle méthode de synthèse *one-pot* catalysée par KI / Oxone par activation ultrasonique

I. Introduction	66
II. Activités biologiques des isoxazoles et isoxazolines	66
III. Généralités sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile : synthèse des isoxazolines et isoxazoles	67
III.1. Préparation des oxydes de nitrile	67
III.2. Dimérisation des oxydes de nitrile	69
III.3. Différentes voies de synthèse des isoxazoles et isoxazolines	70
IV. Stratégie de synthèse de nouveaux saccharine-isoxazolines / isoxazoles <i>via</i> une réaction <i>one-pot</i> catalysée par KI / Oxone dans l'eau	77
IV.1. Synthèse des <i>N</i> -allyl et <i>N</i> -propargyl saccharine	78
IV.2. Mise au point d'une réaction modèle	81
IV.3. Extension de la méthode à d'autres dérivés isoxazoliniques et isoxazoliques	84
V. Mécanisme réactionnel	91
VI. Synthèse des dérivés sulfonamidiques par ouverture du cycle saccharinique	92
VI.1. Introduction et objectifs	92
VI.2. Intérêts biologiques des dérivés sulfonamidiques	93
VI.3. Synthèse de nouveaux sulfonamides à partir d'isoxazoline / isoxazoles dérivés de <i>N</i> - saccharine	93
VI.3.1. Ouverture par des amines	93
VI.3.1.1 Mise au point de la réaction d'ouverture	94

VI.3.1.2 Extension de la méthode sur d'autres isoxazolines et isoxazoles	99
VI.3.2. Ouverture par l'éthalonate de sodium dans l'éthanol	102
VII. Conclusion	107

Chapitre III : Synthèse de nouveaux 1,2,3-triazoles dérivés de la saccharine sous activation ultrasonique

I. Introduction	109
II. Cycloaddition dipolaire-1,3 azoture- alcyne catalysée par le Cuivre (CuAAC)	110
II.1. Cycle catalytique	112
II.2. Différentes sources de cuivre Cu (I)	113
II.2.1. Réduction <i>in situ</i> de sels de Cu (II)	114
II.2.2. Utilisation directe de sels de Cu (I)	114
II.2.3. Oxydation du cuivre métallique Cu (0)	115
II.2.4. Autres sources du cuivre	115
II.3. Facteurs réactionnels qui influencent la CuAAC	116
II.3.1. Effets de solvants	116
II.3.2. Effets du ligand	116
III. Synthèse de nouveaux systèmes 1,2,3-triazolyl dérivés de saccharine dans l'eau sous activation ultrasonique	117
III.1. Stratégie de synthèse	119
III.2. Préparation des azotures	121
III.2.1. Préparation des azotures des sucres	121
III.2.2. Préparation des azotures d'alkyl et de benzyl	123
III.2.3. Préparation des azotures aromatiques	124
IV. Mise au point d'une réaction modèle	125
V. Extension à d'autres azide pour la synthèse des dérivés <i>N</i> -(1,2,3-triazolyl)-saccharine	127
VI. Synthèse de nouveaux systèmes 1,2,3-triazole-sulfonamidiques par ouverture du cycle saccharinique	130
VI.1. Ouverture par des amines	130
VI.2. Ouverture par l'éthanolate de sodium dans l'éthanol	133
VII. Conclusion	135

Chapitre IV : Synthèse concise et évaluation antibactérienne de nouveaux nucléosides uridine 3- (1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitués)

I. Introduction	138
II. Synthèse de nouveaux nucléosides uridine 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué)	139
II.1. Stratégie de synthèse	141
II.2. Synthèse de l'uridine protégée <i>via</i> une <i>N</i> -glycosylation par la méthode de Vorbrüggen	142
II.2.1. Méthode de Vorbrüggen	142
II.2.2. Réaction de silylation et <i>N</i> -glycosylation	143
II.3. Préparation du dipolarophile	144
II.4. Synthèse de nouveaux nucléosides uridine 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué) par cycloaddition dipolaire-1,3	145
III. Déprotection des nucléosides per- <i>O</i> -acétylés	147
IV. Evaluation biologique	149
IV.1. Evaluation antibactérienne	150
IV.2. Etude de la cinétique de croissance bactérienne	153
IV.3. Mécanisme d'action bactéricide	154
V. Conclusion	155

Chapitre V : Une nouvelle méthode de C-glycosylation simple et polyvalente *via* la réaction de Friedel-Crafts catalysée par FeCl₃ : Application à la synthèse de nouveaux C-nucléosides fonctionnalisés

I. Introduction	157
II. Différentes voies de synthèse des C-nucléosides	159
III. Elaboration d'une nouvelle méthode de synthèse de C-aryl-β-ribosides	164
III.1. Optimisation de la réaction modèle :	164
III.2. Extension de la méthode à différents composés aromatiques et hétéroaromatiques	167
IV. Etude du pouvoir fluorescent des analogues C-nucléosides	170
IV.1. Introduction	170
IV.2. Résultats et discussions	171
V. Caractérisation spectroscopique	173
VI. Conclusion	175
Conclusion Générale	177
Partie expérimentale	182
Annexes	248
Références Bibliographiques	252

Liste des Schémas

- Schéma 1 :** Synthèse de saccharine à partir du toluène
- Schéma 2 :** Synthèse des dérivés de saccharine par action des esters aminés sur le composé **5**
- Schéma 3 :** Synthèse de saccharine par cyclisation intramoléculaire
- Schéma 4 :** Synthèse de saccharine substituée par co-catalyse oxydative
- Schéma 5 :** Synthèse de saccharine à partir de *N*-cumyl arylsulfonamides
- Schéma 6 :** Mécanisme d'action des analogues nucléosides
- Schéma 7 :** Synthèse des triazoles par activation ultrasonique
- Schéma 8 :** Synthèse des bis-1,2,3-triazole par CuAAC sous activation ultrasonique
- Schéma 9 :** Synthèse des 1,2,3-triazolyl-nucléosides sous activation ultrasonique
- Schéma 10 :** Synthèse *one pot* des *N*-glycosil-1,2,3-triazoles sous ultrasons
- Schéma 11 :** Synthèse des dérivés isoxazoliniques sous ultrasons
- Schéma 12 :** Synthèse de dérivés de dihydroisoxazole sous activation sonochimique
- Schéma 13 :** Synthèse des 5-arylisoxazoles sous irradiation ultrasonique
- Schéma 14 :** Synthèse d'isoxazoles 3,5-disubstituées dérivés de sulfonamide sous ultrasons
- Schéma 15 :** Synthèse des *C*-glycosylflavanones sous activation ultrasonique
- Schéma 16 :** Génération des oxydes de nitrile par chloration
- Schéma 17 :** Génération des oxydes de nitrile par déshydratation des nitroalcane
- Schéma 18 :** Génération des oxydes de nitrile par thermolyse des furoxanes
- Schéma 19 :** Dimérisation des oxydes de nitrile
- Schéma 20 :** Autres cas de dimérisation des oxydes de nitrile
- Schéma 21 :** Mécanisme concerté de la dimérisation de l'oxyde nitrile en furoxane
- Schéma 22 :** Synthèse d'isoxazoline décrite par Albini et *al.*¹⁶⁷
- Schéma 23 :** Synthèse d'isoxazolines en milieu biphasique NaOCl_{aq}/CHCl₃
- Schéma 24 :** Synthèse d'isoxazolines dérivés de la combretastatine A-4
- Schéma 25 :** Synthèse *one-pot* d'isoxazoles 3,5 disubstitués dans des solvants eutectiques profonds (SEP)
- Schéma 26 :** Synthèse d'isoxazole par oxydation en utilisant un dérivé iodé
- Schéma 27 :** Synthèse d'isoxazolines par une cyclisation oxydative catalytique des aryloximes et alcènes par les ions hypoiodite
- Schéma 28 :** Synthèse d'isoxazolines et isoxazoles catalysée par l'iode hypervalent
- Schéma 29 :** Synthèse d'isoxazolines et isoxazoles catalysée par oxydation des aldoximes par l'acide hypochloreux (HOCl)
- Schéma 30 :** Synthèse d'isoxazolines dérivés de saccharine *N*-substitués sous irradiation MO

Schéma 31 : Synthèse des dérivés isoxazoliniques sous ultrasons décrite par Bougrin et *al.*¹¹⁰

Schéma 32 : Synthèse *one-pot* des isoxazoles par activation ultrasonique

Schéma 33 : Synthèse *one-pot* en tandem d'isoxazoles catalysée par le CAN dans l'eau sous ultrasons

Schéma 34 : Synthèse *one-pot* en tandem de saccharine-isoxazolines **178a-j** / et d'isoxazoles **179a-j**, catalysée par KI/Oxone dans de l'eau par activation ultrasonique

Schéma 35 : Synthèse de la *N*-allylsaccharine à partir de l'acétate d'allyle

Schéma 36 : *N*- et *O*-Alkylation de saccharine

Schéma 37 : Synthèse de *N*-allyl et *N*-propargyl saccharine

Schéma 38 : Réaction de *N*-allylation et *N*-propargylation de la saccharine.

Schéma 39 : Schéma de synthèse globale des dérivés sulfonamides par ouverture du cycle saccharinique

Schéma 40 : Synthèse décrite par Whitehead et *al.*¹⁸⁹ des dérivés d'*o*-sulfamoyl benzamides *N*-substitué à partir de saccharine *N*-substituée

Schéma 41 : Ouverture du cycle saccharinique par des amines dans l'eau

Schéma 42 : Synthèse des dérivés sulfonamidiques ouverts **185a-f** et **186a-e**

Schéma 43 : Ouverture du cycle saccharinique par hydrolyse basique

Schéma 44 : Ouverture de *N*-propargyl saccharine par un alcool

Schéma 45 : Ouverture de la *N*-propargyl saccharine **177b**

Schéma 46 : Cycloaddition dipolaire-1,3 des azides avec alcynes par chauffage

Schéma 47 : Formation exclusive de 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué par catalyse au cuivre (I)

Schéma 48 : Cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée au cuivre et au rhutenium

Schéma 49 : Réactions secondaires observées lors de la cycloaddition

Schéma 50 : Mécanisme réactionnel de la CuAAC

Schéma 51 : Procédé de Sharpless-Fokin pour la CuAAC

Schéma 52 : i) Synthèse du 1,2,3-triazoles-*N*-sulfonyl par Yoo et *al.*²³⁰ ii) formation des amides par catalyse au cuivre décrite par Cho et *al.*²³¹

Schéma 53 : Synthèse des triazoles utilisant un catalyseur de Cu(I)-Zeolite décrite par Chassaing et *al.*²³⁴

Schéma 54 : Synthèse *one pot* des *N*-nucléosides-1,2,3-triazoles sous US

Schéma 55 : Synthèse *one pot tandem* des *N*-nucléosides-1,2,3-triazoles sous US

Schéma 56 : Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués par la chimie clic assistée aux US

Schéma 57 : Synthèse des cyclodextrines-triazoles par la chimie clic catalysée par Cu(0) et assistée aux US

- Schéma 58** : Synthèse des dérivés 1,2,3-triazole-saccharines assistée aux US
- Schéma 59** : Synthèse et mécanisme de formation de l'azide **232a**
- Schéma 60** : Préparation de l'azide **236**
- Schéma 61** : Synthèse du 1'-azido-2'-deoxy-D-ribose protégé **242**
- Schéma 62** : Préparation des azides de benzyle et d'alkyle
- Schéma 63** : Synthèse *one-pot* des azides aromatiques à partir des dérivés d'aniline
- Schéma 64** : Synthèse « *One-pot* » des dérivés 1,2,3-triazole-sulfonamidiques
- Schéma 65** : Deux voies de synthèse *One-pot* de nouveaux 1,2,3-triazole-sulfonamides sous sonde US
- Schéma 66** : Synthèse de 1,2,3-triazoles dérivés de l'uridine modifiée
- Schéma 67** : Synthèse des dérivés C₅-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué) -2'-deoxyuridines
- Schéma 68** : Synthèse des 1,2,3-triazoles dérivés de l'uridine **17**
- Schéma 69** : Synthèse générale de nouveaux nucléosides uridine 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué)
- Schéma 70** : Synthèse des *N*-nucléosides par la méthode de Vorbrüggen
- Schéma 71** : Synthèse de l'uridine protégé par réaction de silylation suivi d'une *N*-glycosylation
- Schéma 72** : Synthèse du dipolarophile par *N*-propargylation du composé **277**
- Schéma 73** : Synthèse de l'analogue de la Showdomycine et son anomère α
- Schéma 74** : Synthèse de la Showdomycine
- Schéma 75** : Synthèse de *C*-nucléosides à partir d'un chlorosucrose et des organocadmiums
- Schéma 76** : Synthèse de *C*-nucléosides par addition d'aryles lithiés sur la ribonolactone
- Schéma 77** : Réaction de couplage de Yokohama et *al.*²⁹³ pour la synthèse des *C*-nucléosides
- Schéma 78** : Synthèse des hétéroaryl *C*-désoxyribosides **309** par la réaction de Friedel-Crafts
- Schéma 79** : Mécanisme de la *C*-glycosylation par la réaction de Friedel-Crafts
- Schéma 80** : Synthèse « *one-pot* » de saccharine-isoxazolines **178** / et d'isoxazoles **179**, catalysée par KI/oxone dans l'eau par activation ultrasonique et les analogues sulfonamidiques ouverts **185**, **186** et **187**.
- Schéma 81** : Stratégie de synthèse de nouveaux 1,2,3-triazolyl dérivés de saccharine **230** et leurs analogues sulfonamidiques **264** et **265**
- Schéma 82** : Synthèse de nouveaux nucléosides uridine 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué)
- Schéma 83** : Synthèse des *C*-nucléosides *via* la réaction de Friedel-Crafts

Liste des figures

- Figure 1 :** Structure de la saccharine
- Figure 2 :** Exemples d'agonistes partiels sélectifs des récepteurs 5-HT_{1A}
- Figure 3 :** Dérivés sacchariniques portant un cycle β -lactame présentant une activité antibactérienne
- Figure 4 :** Antibactériens dérivés de saccharine *N*-substitués
- Figure 5 :** Anti mycobactériens tuberculeux dérivés de saccharine *N*-substitués
- Figure 6 :** Dérivés d'arylpipérazine contenant le fragment saccharine présentant des activités anticancéreuses
- Figure 7 :** Structure à base de saccharine *N*-hydroxybenzamides inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC)
- Figure 8 :** Structure des composés inhibiteurs de l'anhydrase carbonique humaine (hAC)
- Figure 9 :** 1,2,3-triazoles dérivés de saccharine inhibiteur de l'anhydrase carbonique AC IX
- Figure 10 :** Antioxydants dérivés des sultames analogues de saccharine *N*-substitués
- Figure 11 :** Antioxydants dérivés de saccharine
- Figure 12 :** Activité antidiarrhéique : analogues de saccharine *N*-substitués
- Figure 13 :** Structure générale des nucléosides
- Figure 14 :** Exemple de nucléosides à base pyrimidique
- Figure 15 :** Exemple de nucléosides à base purique
- Figure 16 :** Exemple de nucléosides bioactifs à six chainons
- Figure 17 :** Exemple de nucléosides bioactifs à 5 chainons
- Figure 18 :** Exemples d'analogues nucléosidiques à base pyrimidique modifiée
- Figure 19 :** Exemples d'analogues à base purique modifiée
- Figure 20 :** Analogues de nucléosides base purique avec partie osidique modifiée
- Figure 21 :** Ribavirine et ses analogues
- Figure 22 :** *N*-nucléosides à base imadazolique
- Figure 23 :** Structure de la pseudouridine et la showdomycine
- Figure 24 :** Dérivés des Formycines
- Figure 25 :** Analogues de *C*-hétéro-nucléosides
- Figure 26 :** Nouveau *C*-nucléosides dérivés de la ribavirine
- Figure 27 :** Dérivés de *C*-nucléosides décrits par les équipes du Pr. Dubreuil et du Dr. Benhida
- Figure 28 :** Domaines d'utilisation des ultrasons en fonction de la fréquence

- Figure 29** : Représentation d'une onde acoustique
- Figure 30** : Représentation d'une bulle selon la théorie de l'état plasma
- Figure 31** : Equipements à ultrasons : bac ultrasonique (a) et sonde ultrasonique (b)
- Figure 32** : Quelques exemples sélectionnés de produits naturels et d'agents thérapeutiques contenant l'hétérocycle isoxazole et isoxazoline.
- Figure 33** : Montage de la sonde ultrasonique
- Figure 34** : Spectre RMN ^1H du composé **178a**
- Figure 35** : Spectre RMN ^{13}C du composé **178a**
- Figure 36** : ORTEP des nouveaux monocristaux des produits **179b**, **179c** et **179f**, montrant des ellipsoïdes thermiques dessinés avec un niveau de probabilité de 50
- Figure 37** : Mécanisme réactionnel proposé
- Figure 38** : Exemples de quelques sulfonamides bioactifs
- Figure 39** : Ortep du dimère
- Figure 40** : Spectre RMN ^1H du produit **194b**
- Figure 41** : Ortep du composé monocristal **186e**
- Figure 42** : Spectre RMN ^1H du composé **186b**
- Figure 43** : Spectre ESI-MS du composé **186b**
- Figure 44** : Ortep du composé **200**
- Figure 45** : Spectre RMN ^1H du composé **187e**
- Figure 46** : Ortep du composé monocristal **187e**
- Figure 47** : Produits pharmaceutiques potentiels à base de 1,2,3-triazoles
- Figure 48** : Représentation schématique des états de transitions de la réaction de cycloaddition
- Figure 49** : Structure générale et numérotation des (1,2,3-triazolyl)-4,5-disubstitués
- Figure 50** : Exemples d'analogues 1,2,3-triazolyl-saccharines bioactifs
- Figure 51** : Les azides de sucre préparés
- Figure 52** : Différents azides benzyliques et aliphatiques synthétisés
- Figure 53** : Différents azides aromatiques synthétisés
- Figure 54** : Les corrélations observées sur les spectres RMN 2D NOESY des 1,2,3-triazoles **230d**
- Figure 55** : Spectre RMN ^1H du composé **230d**
- Figure 56** : Spectre RMN ^1H du composé **265a**
- Figure 57** : Exemple représentatif d'analogues de nucléosides bioactifs
- Figure 58** : Structure générale des nucléosides uridine 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué)

Figure 59 : Spectre RMH ^1H du composé **266c**

Figure 60 : Structure de quelques exemples d'antibiotiques : Chloramphénicol et L'érythromycine

Figure 61 : Cinétique de croissance bactérienne sous traitement par les analogues nucleosidiques **266i**, **266j** et **266h**.

Figure 62 : Études mécanistiques : cinétique de fuite d'acides nucléiques issue de taches de bactéries développées avec les composés **266h**, **266i** et **266j** mesurés par absorbance UV à 260 nm.

Figure 63 : Exemples de nucléosides bioactifs à cinq chaînons

Figure 64 : Structures de la pseudouridine **82** et la showdomycine **83**, dérivés de formycines **84-87** et la thiazofurine **87** et la thiophenfurine **91**

Figure 65 : Exemples récents de C-nucléosides

Figure 66 : Addition d'un nucléophile carboné sur le carbone anomérique électrophile du sucre

Figure 67 : Spectre d'absorption UV-VIS normalisé (ligne en pointillée) et spectre d'émission de fluorescence (ligne complète) pour les composés **307n** (a) et **307n** (b) dans différents solvants organiques.

Figure 68 : Spectres d'émission de fluorescence de **307n** à différentes concentrations dans le cyclohexane.

Figure 69 : Spectre RMN ^1H du composé **307i**

Figure 70 : Spectre RMN ^{13}C du composé **307i**

Figure 71 : Spectre HRMS du composé **307i**

Liste des tableaux

- Tableau 1 :** Inhibition de l'iléon isolé du cochon d'inde
- Tableau 2 :** Optimisation de la réaction de *N*-allylation
- Tableau 3 :** Optimisation de la réaction *one-pot* entre le 4-Cl-benzaldéhyde **175a**, le chlorhydrate d'hydroxylammonium et la *N*-allyl saccharine **177a** sous ultrasons.
- Tableau 4 :** Extension de la méthode à d'autres aldéhydes et dipolarophiles
- Tableau 5 :** Données cristallographiques et raffinement structurale des nouveaux monocristaux **179b**, **179c** et **179f**
- Tableau 6 :** Ouverture dérivés isoxazolines et isoxazoles dans l'eau
- Tableau 7 :** Optimisation de la réaction d'ouverture du composé **178a** en **185a** sous US
- Tableau 8 :** Extension de la voie A sur d'autres dérivés isoxazolines et isoxazoles
- Tableau 9 :** Ouverture dérivés sacchariniques **178** et **179** par l'EtONa/EtOH
- Tableau 10 :** Optimisation de la réaction de cycloaddition
- Tableau 11 :** Extension de la réaction à d'autres azides
- Tableau 12 :** Synthèse en « *One-pot* » de nouveaux 1,2,3-triazole-sulfonamides sous US
- Tableau 13 :** Ouverture des dérivés de 1,2,3-triazole-saccharines par EtONa/EtOH
- Tableau 14 :** Synthèse des nucléosides uridine 3-(1,4-disubstitués-1,2,3-triazolyl) dans des conditions de CuAAC
- Tableau 15 :** Déprotection des nucléosides uridine 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué)
- Tableau 16 :** Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI), les concentrations minimales bactéricides (CMB) des composés **266a-j**, **282h** et **282j**
- Tableau 17 :** Optimisation de la *C*-ribosylation catalysée par les sels métalliques
- Tableau 18 :** Extension de la méthode de *C*-Glycosylation avec différents nucléophiles
- Tableau 19 :** Propriétés spectroscopiques des composés **307m** et **307n** en solution.

Abréviations

ABTS	Acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)
Ac	Acétyl
AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
ADN	Acide désoxyribonucléique
AICAR	5-Amino-1-β-D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMPK	Adénosine MonoPhosphate Kinase
APTS	Acide <i>P</i> -Toluène Sulfonique
Ar	Aromatique
ARN	Acide Ribonucleique
AscNa	Ascorbate de sodium
ATP	Adenosine TriPhosphate
AZT	AzidoThymidine
BK	Bacille de Koch
Bn	Benzène
Bu	Butyl
CA I	carbonic anhydrase I
CAN (IV)	Cérium de nitrate d'ammonium (IV) $((\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$
Cat	Catalyseur
CCDC	Centre de Données Cristallographique de Cambridge
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
ChCl	Chlorure de choline
CMB	Concentration Minimale Bactéricide
CMI	Concentration Minimale d'Inhibition
CML / LMC	Chronic myelogenous leukemia / La leucémie myéloïde chronique
CTP	Catalyse par transfert de phase
Cu(I)	Cuivre I
CuAAC	cycloaddition alkyne-azide catalysée au cuivre I (copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition)

d ou dd	Doublet ou doublet dédoublé
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminium
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DRX	Diffraction aux rayons X
EC ₅₀	Concentration Efficace Médiane CE50
ELH	Elastase Leucocytaire Humaine
E _{max}	Effet d'Inhibition Maximale
éq./équiv.	Equivalent
ES/ESI	Ionisation par électrospray
Et	Ethyle
FDA	Food and Drug Administration
H	Heure
hAC	Anhydrase carbonique humaine
HDAC	Histones Désacétylases
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMDS	Hexaméthylidisylasane
IC ₅₀	Concentration Inhibitrice Médiane
IDU	Idoxuridine
IFN	Signalisation d'interféron
IMP	Inosine monophosphate
IMPDH	Inosine 5'- monophosphate déshydrogénase
m	Multiplet
MCPBA	Acide métachloroperbenzoïque
Me	Méthyle
MHz	MégaHertz
min	Minute
MO/MW	Micro-ondes (micro-waves)
NCS, NBS, NIS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide, <i>N</i> -Bromosuccinimide, <i>N</i> -Iodosuccinimide
nM	Nanomoles
NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone

NOESY	Effet Overhauser nucléaire 2D
OMe	Méthoxy
OMS	Organisation Mondiale de Santé
Ph	Phényle
ppm	partie par million
Py	Pyridine
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RSA	Relation structure-activité
SAHA	L'acide Subéroylanilide Hydroxamique
SEP	Solvants Eutectiques Profonds
SM	Spectrométrie de Masse
T	Température
t	Temps ou triplet
TA	Température Ambiante
t-Bu	tert-Butyl
TEA	Triéthylamine
TFA	Trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
TMSN ₃	Azoture de triméthylsilyle
Tol	para-toluoyle
US ou)))	Ultrasons
UV	Ultra violet
VHC et VHB	Hépatite C et B
VIH	Virus d'Immunodéficience humaine
VZV	Varicella Zoster Virus
W	Watt
μM	Micromolaire

Introduction Générale

Introduction Générale

Les hétérocycles sont présents dans un très grand nombre de composés naturels et synthétiques. Parmi la grande variété d'hétérocycles qui ont été exploré pour développer des molécules pharmaceutiques, les analogues azotés ont attiré une attention considérable en raison de leur éventail activités biologique et thérapeutique. L'intérêt des chimistes organiciens pour développer des stratégies de synthèse et réactivité des aza-hétérocycles a connu un essor considérable ces dernières années.¹

L'objectif principal de ce travail de thèse se situe dans le développement de nouvelles méthodes de synthèse hétérocyclique plus efficaces, plus douces et plus respectueuses de l'environnement constituant ainsi un objectif primordial en chimie organique moderne. Cependant plusieurs chimistes s'efforcent de mettre en œuvre des principes en élaborant des stratégies visant à minimiser le hasard lors de ces synthèses, et d'avoir un contrôle sur la réactivité afin d'éviter la production des composés indésirables et ainsi réduire les quantités de déchets. Ce revirement trouve son origine en « Chimie Verte », un concept élaboré en 1990 par les chimistes américains Anastas et Warner². Cette chimie peut appréhender les étapes de synthèse, de séparation et de purification en mettant des systèmes simples à élaborer, sélectifs et peu coûteux donc à la fois des procédés verts, respectueux de l'environnement et économiquement durables. L'objectif de ce travail de thèse se situe dans ce contexte « chimie verte », ainsi un centre d'intérêt de notre équipe consiste à privilégier les solvants et les catalyseurs qui sont moins nocifs pour la santé et l'environnement. Mieux encore, utiliser l'eau comme solvant et aussi favoriser des systèmes catalytiques sélectifs. Depuis 25 années, un axe de recherche s'est développé dans notre équipe qui a pour ambition la conception de nouvelles méthodes pour la synthèse des aza-hétérocycles *via* les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 afin de limiter les réactions indésirables, d'améliorer la réactivité et la régiosélectivité ainsi que la stéréosélectivité.

La sonochimie, à savoir la chimie sous ultrasons contribue fortement au développement d'une chimie verte durable en répondant aux enjeux scientifiques et aux problèmes économiques et environnementaux actuels. En effet, elle permet de réaliser des réactions chimiques à haut rendement, sans apport de chaleur, de réactifs ou de catalyseurs et de minimiser la quantité de déchets.³

Dans ce travail, et en utilisant le savoir-faire développé dans notre laboratoire en termes de chimie hétérocyclique et la méthodologie en synthèse organique par activation non-conventionnelle « MO et US », il nous a semblé intéressant de mettre au point des stratégies originales en faisant intervenir des ultrasons pour les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3

Introduction Générale

et du clivage de l'amide cyclique du système saccharinique. Le but visé est de développer de nouveaux protocoles permettant de s'affranchir des inconvénients des méthodes classiques et d'accéder aussi à de nouveaux analogues aza-hétérocycliques et nucléosidiques éventuellement bioactifs.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail de thèse et qui s'articule autour de cinq chapitres distincts :

Dans le premier chapitre, nous exposerons quelques rappels bibliographiques sur l'intérêt biologique et les voies de synthèse des analogues de saccharine et de nucléosides, ainsi des généralités sur la technologie des ultrasons et leurs applications en synthèse organique « Sonochimie ».

Le second chapitre sera consacré d'une part à la synthèse de nouveaux isoxazolines / isoxasoles dérivés de saccharine *via* une nouvelle méthode de synthèse *one-pot* catalysée par KI / Oxone sous activation ultrasonique. Ce procédé implique des réactions « *one-pot* » en trois étapes utilisant un effet coopératif, de KI / Oxone comme précatalyseur dans l'eau comme solvant, couplées aux ultrasons. D'autre part, nous avons synthétisé de nouveaux systèmes sulfonamidiques substitués par ouverture de leurs analogues sacchariniques *N*-substitués fermés, par action des amines primaires et de l'éthanolate dans l'éthanol.

Dans le troisième chapitre, nous décrirons la synthèse de nouveaux 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué dérivés de saccharine *N*-substitués selon un nouveau procédé en utilisant la méthodologie CuAAC dans l'eau et par activation ultrasonique à partir de différents azides de sucre, aromatiques et aliphatiques préparés au laboratoire. Ainsi, et afin d'élargir la chimiothèque de molécules synthétisé, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse *one-pot* multi-composantes pour accéder à de nouveaux systèmes 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué sulfonamidiques possédant un groupement amide ou acide carboxylique par ouverture de leurs analogues sacchariniques *N*-substitués fermés, en faisant réagir à la fois le dipolarophile, l'azide et l'amine primaire dans l'eau /ou l'éthanolate dans l'éthanol.

Nous présenterons dans le quatrième chapitre une nouvelle méthode de synthèse de nouveaux analogues de *N*-nucléosides uridine 3- (1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitués) en 4 étapes sous irradiation micro-ondes et par activation aux ultrasons. Cette chimiothèque de nouvelles molécules a été évaluée par la suite pour leurs activités antibactériennes potentiels contre deux bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Listeria monocytogenes*) et deux à Gram

Introduction Générale

négatif (*Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*), et par comparaison aux antibiotiques standards, le chloramphénicol et l'érythromycine.

Le dernier chapitre est dédié à la synthèse de nouveaux analogues de C-nucléosides et l'étude du pouvoir fluorescent de quelques dérivés de la série. Le but est de développer une nouvelle méthode pour accéder facilement aux C-nucléosides *via* la réaction de Friedel-Crafts. Nous examinerons également l'ampleur de cette réaction catalysée par un acide de Lewis, principalement, FeCl₃ et SnCl₄, pour concevoir de nouveaux C-nucléosides sur un ensemble de composés (hétéro) aromatiques à six et à cinq membres. Enfin nous exposerons les résultats de l'étude de fluorescence de ces C-nucléosides comportant des noyaux polyaromatiques.

Enfin, ce manuscrit se termine par une partie expérimentale qui sera dédiée aux modes opératoires et aux analyses spectroscopiques des produits synthétisés.

Chapitre I : Généralités bibliographiques

I. Synthèse et intérêts biologiques des dérivés sacchariniques

I.1. Introduction

La saccharine ou 1,2-benzisothiazole-3 (2*H*) -one-1,1-dioxyde **1** (figure 1) a été découverte il y a plus d'un siècle par Remsen et Fahlberg.⁴ Elle a été utilisée comme édulcorant non calorique dans les aliments et les boissons depuis plus de 100 ans, elle est référencée sous le numéro E954. Les consommateurs et les médecins, dentistes et diététistes qui les conseillent ont massivement soutenu ses avantages.⁵ Son utilisation était considérable pendant les pénuries de sucre des deux guerres mondiales, en particulier en Europe. Pour plusieurs personnes, la saccharine fait partie intégrante de leur mode de vie. Particulièrement important pour ceux dont le régime exige une restriction de l'apport calorique ou en glucides, tels que les personnes atteintes de diabète. La plupart des professionnels de santé favorisent l'utilisation d'édulcorants non caloriques comme la saccharine dans la réduction du poids et pour les personnes atteintes de diabète.

L'intérêt de tels molécules revient à leur potentiel élevé à être incorporé dans une variété des composés biologiquement actifs. En effet, ce fragment a été identifié comme une composante importante dans différentes classes moléculaires en raison du rôle qu'elle emporte à la chimie médicinale.^{5,6}

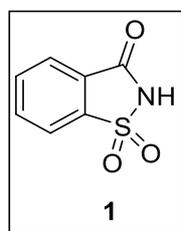


Figure 1 : Structure de la saccharine

I.2. Synthèse de saccharine

Étant donné que la saccharine est un produit fabriqué en masse, il est important de développer un moyen plus écologique de la synthétiser pour réduire les sous-produits nocifs et augmenter l'efficacité de la synthèse. Dans cette expérience, le réactif de départ, le toluène **2**, a été converti en acide 2-méthylbenzène-1-sulfonique **3** en utilisant l'addition électrophile aromatique en présence d'acide sulfurique. Ceci a été suivi par la conversion du groupe fonctionnel acide sulfonique **3** en un groupe sulfonamide **4** en utilisant de l'hydroxyde de sodium (NaOH), du chlorure de thionyle (SOCl₂) et de l'hydroxyde d'ammonium (NH₄OH) dans le

diméthylformamide (DMF), Enfin, l'oxydation de l'o-toluènesulfonamide **4** par KMnO_4 donne le produit final, la saccharine **1**.^{4a} (Schéma 1)

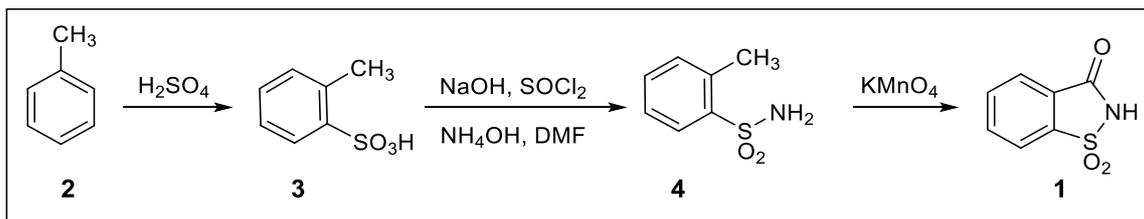


Schéma 1 : Synthèse de saccharine à partir du toluène

Une autre méthode qui donne accès aux dérivés sacchariniques *N*-alkylés **7** a été développée par Soubh et *al.*⁷ donnant lieu des analogues acides aminés dérivés de saccharine, par réaction des esters aminés **6** avec le 3,3-dichloro-3*H*-benz[*c*][1,2]oxathiol 1,1-dioxyde **5** en présence de la triéthylamine TEA dans le DMF à 0°C . Les produits ont été isolés avec des rendements variant entre 35 et 80%. (Schéma 2).

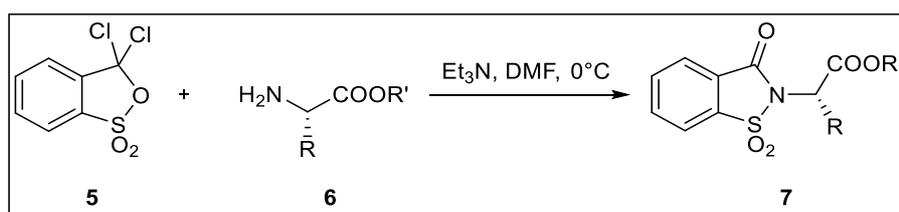


Schéma 2 : Synthèse des dérivés de saccharine par action des esters aminés sur le composé **5**

Une autre voie de synthèse des dérivés de saccharine substitués a été décrite par Robinson et *al.*⁸ qui consiste en l'action du chlorure de sulfonyle **8** sur des amines primaires en présence d'une base conduit à la formation du sulfonamide **9** suivie d'une cyclisation intramoléculaire conduisant vers les dérivés sacchariniques *N*-alkylés **10**. (Schéma 3)

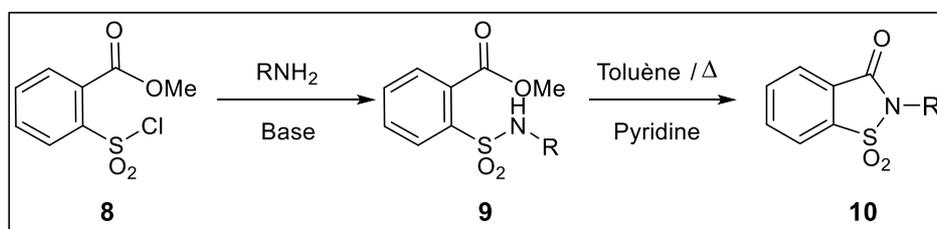


Schéma 3 : Synthèse de saccharine par cyclisation intramoléculaire

Dans un autre travail, Xu et *al.*⁹ ont développé une série des dérivés sacchariniques à partir d'une oxydation catalytique de *N*-alkyl-*o*-méthyle-arène sulfonamides **11** dans l'acétonitrile avec des rendements obtenus en produits variant entre 20 à 94% durant 1h voire 16h à température ambiante ou à reflux par co-catalyse directe et oxydative du mélange H₅IO₆/CrO₃. (Schéma 4)

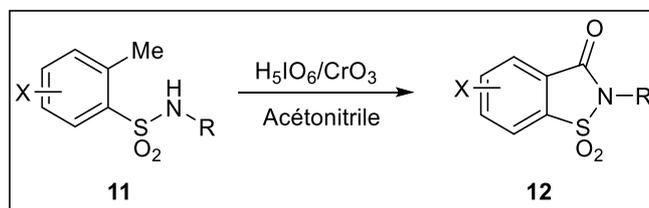


Schéma 4 : Synthèse de saccharine substituée par co-catalyse oxydative

Blanchet et *al.*¹⁰ ont mis au point la synthèse des analogues de saccharine monosubstitué en position 7 et 4,7-disubstitués à partir de *N*-cumyl arylsulfonamides en combinant des réactions de métallation avec un couplage croisé de Suzuki. Le traitement du *N*-cumylsulfonamide **13** avec de la *n*-BuLi dans du tétrahydrofurane anhydre (THF) en présence du tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) à -78 C°, suivi de la réaction avec l'iode I₂ a donné le dérivé 2-iodo **14** avec de bons rendements. Le couplage croisé de Suzuki du 2-iodo *N*-cumyl arylsulfonamides **14** avec des acides arylboroniques a conduit à la formation de biaryl *N*-cumylsulfonamides **15**. Ensuite l'ortho-métallation *n*-BuLi / TMEDA de **15**, suivie d'une trempe avec du chlorure de *N,N*-diéthylcarbamoyle, a permis d'isoler le dérivé amide sulfonamide **16**. Ce dernier composé a directement subi une déprotection douce par l'acide trifluoroacétique (TFA) pour conduire aux dérivés *N*-déprotégés 7-aryl saccharine **17** avec de bons rendements. (Schéma 5) Dans les mêmes conditions expérimentales, les auteurs ont pu accéder aux systèmes sacchariniques 4,7-disubstitués.¹⁰

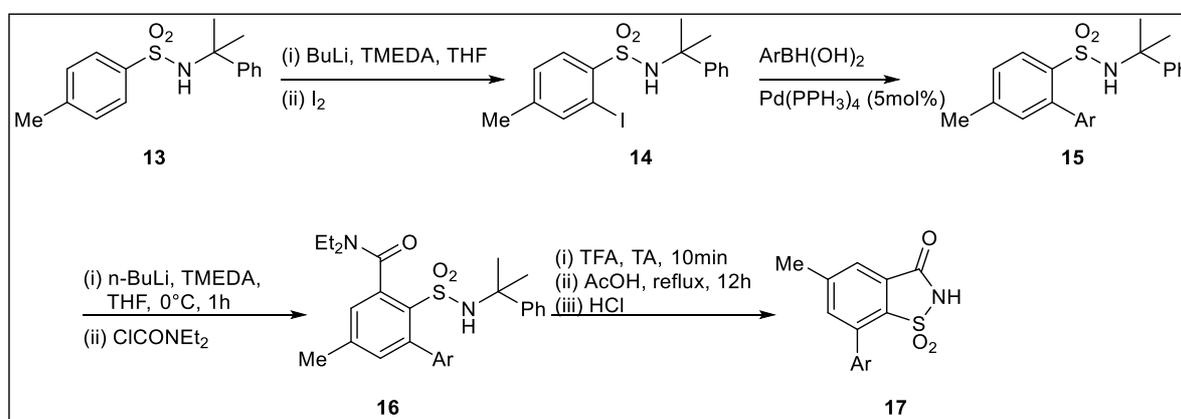


Schéma 5 : Synthèse de saccharine à partir de *N*-cumyl arylsulfonamides

I.3. Intérêts biologiques des dérivés sacchariniques

La synthèse de nombreux produits biologiquement actifs à base de saccharine, a été largement étudiée.¹¹ Par exemple, les saccharines *N*-substituées sont utilisées comme précurseurs dans la synthèse des oxicams, qui sont couramment utilisés comme médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).¹² En outre, l'Ipsapirone et le Répinotane sont des récepteurs sélectifs puissant et efficace de la 5-HT_{1A} chez l'homme.^{13,14} (Figure 2) Cependant, le Répinotane s'est également révélé efficace pour lutter contre les troubles respiratoire produit par la morphine.¹⁵ De plus, des études ont étudiés l'utilisation des dérivés de saccharine comme inhibiteurs efficaces de l'élastase leucocytaire humaine (ELH), de la cathepsine G (Cat G), de la protéinase 3 (PR3), possédant également des activités anti-mycobactériens et sur le système nerveux central¹⁶⁻¹⁹. Dans des rapports récents, des séries d'antagonistes à base de saccharine ont été identifiées pour la voie de signalisation d'interféron (IFN) et ont montré une activité antitumorale basée sur l'inhibition des isoformes liées au cancer chez l'homme²⁰⁻²².

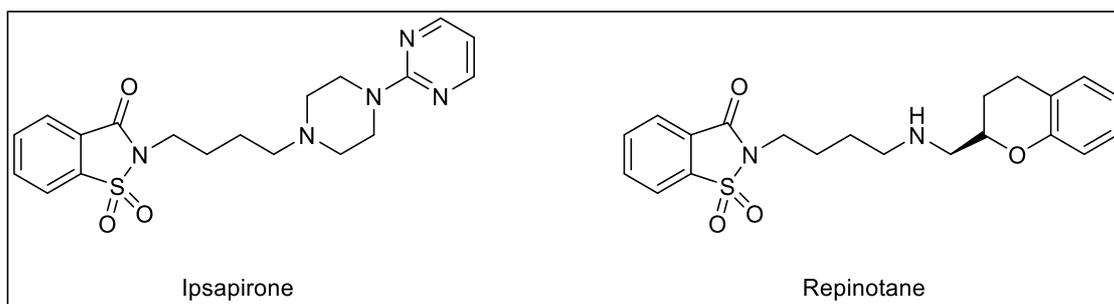


Figure 2 : Exemples d'agonistes partiels sélectifs des récepteurs 5-HT_{1A}

Ces dernières années, la famille des dérivés sacchariniques attire l'attention des chercheurs pour leurs nombreuses propriétés biologiques.²³⁻³² Ils figurent comme motif structural important dans de nombreux médicaments et produits pharmaceutiques.²³ Notamment, comme inhibiteurs de sérine-protéases,²⁴ aldéhydes déshydrogénase,²⁵ et élastase leucocytaire humaine (ELH),²⁶ et aussi des activités analgésiques et anti-inflammatoires.²⁷ En outre, les analogues de saccharine peuvent être également comme antitumoraux,²⁸ anticancéreux,²⁹ antidiarrhéique,³⁰ antibactériens³¹ et antioxydants.³²

I.3.1. Activité anti bactérienne

Les maladies bactériennes sont très nombreuses en pathologie humaine et vétérinaire. Le besoin et le développement d'une nouvelle classe de molécules antibactériennes nécessitent avant tout la mise au point de nouvelles molécules bioactives qui seront progressivement optimisées vers l'obtention de candidats médicaments.

Mortazavi et *al.*³¹ ont synthétisé de nouveaux dérivés sacchariniques portant un cycle β -lactame trisubstitué à partir de la réaction de l'acide *N*-saccharinylacétique avec des imines aromatiques. Cinq parmi les molécules synthétisées ont été évaluées pour leurs propriétés antimicrobiennes. Les résultats obtenus montrent que les produits synthétisés présentaient des effets antibactériens et qu'ils n'avaient aucun effet antifongique. Le composé **18** incluant l'atome de brome a eu un effet sur huit souches bactériennes avec un diamètre moyen de la zone d'inhibition de 23,5 mm. La zone d'inhibition minimale et maximale mesurée dans *Micrococcus luteus* PTCC 1110 (19 mm) et dans *Staphylococcus aureus* PTCC 1112 (26 mm). Le composé **19** contenant un atome de chlore était plus efficace que **18** sur la bactérie. (Figure 3)

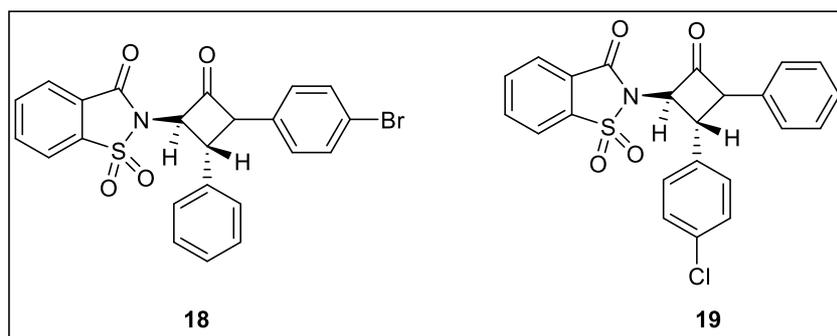


Figure 3 : Dérivés sacchariniques portant un cycle β -lactame présentant une activité antibactérienne

Hamama et *al.*³² ont décrit la synthèse de nouveaux analogues dérivés de saccharine *N*-substitués par des chaînes latérales par réaction du formaldéhyde avec des bases de Manich, possédant une activité antimicrobienne. Les composés nouvellement synthétisés ont été testés *in vitro* pour leur activité antimicrobienne. Le diamètre de la zone d'inhibition de croissance a été mesuré en tant qu'indicateur de l'activité des composés testés. Les résultats des tests d'activité antimicrobienne ont montré que les composés **20**, **21** et **22** présentaient de bonnes activités par rapport au médicament de référence contre *Staphylococcus aureus* (32-50mm), les

composés **23**, **24** et **25** ont révélé une bonne activité contre *Fusarium oxysporium* (35-55mm) et une activité modérée contre *Staphylococcus aureus*. (Figure 4)

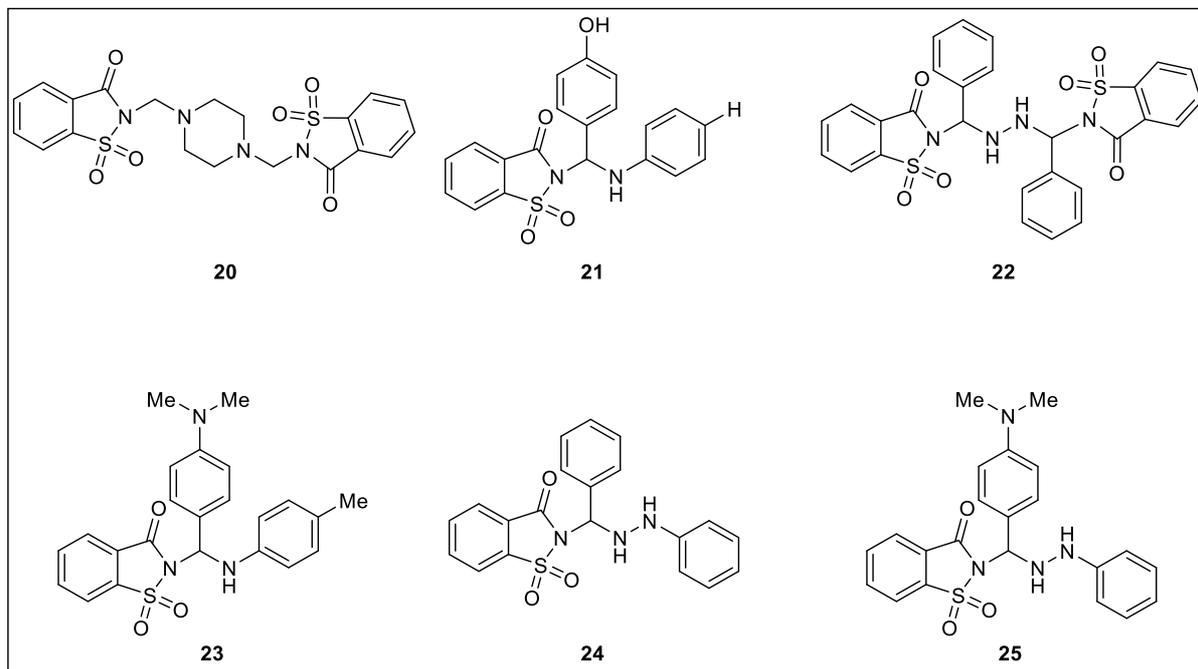


Figure 4 : Antibactériens dérivés de saccharine *N*-substitués

I.3.2. Activité anti-tuberculose

La tuberculose est une maladie infectieuse généralement causée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, appelée aussi bacille de Koch (BK).^{33,34} La tuberculose affecte généralement les poumons, mais peut également toucher d'autres parties du corps.³⁵ D'après les rapports de l'OMS, la tuberculose affecte davantage plus de 9 millions de personnes et provoque la mort de 1,5 million de personnes chaque année.³⁶

Un traitement efficace est disponible depuis 60 ans, mais ce traitement dure au moins 6 mois avec la possibilité d'augmentation de la résistance de ces bactéries aux médicaments.³⁷ Cette résistance oblige la recherche et le développement de nouveaux agents antituberculeux.

Dans ce contexte, Guzel et *al.*²⁸ ont développé la synthèse de nouveaux analogues dérivés de saccharine *N*-substitué par les dithiocarbomates et les dithiocarbonates. Ces analogues ont été évalués *in vitro* pour leur activité anti-mycobactérienne contre la bactérie *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (Figure 5). Les analogues ci-dessous montrent des activités inhibitrices ayant des valeurs de concentration minimale d'inhibition (CMI) qui varient entre 0,78 et 1,56 µg/mL.

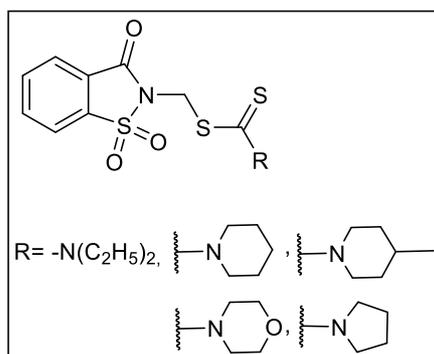


Figure 5 : Anti mycobactériens tuberculeux dérivés de saccharine *N*-substitués

I.3.3. Activités anticancéreuse et antitumorale

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique majeur dans le monde entier. Pour le développement d'agents anticancéreux potentiels, une série de nouveaux dérivés d'arylpipérazine contenant le fragment saccharine, a été conçue, synthétisée et évaluée sur des lignées cellulaires cancéreuses de la prostate (PC-3, LNCaP et DU145) par l'équipe de Chen et *al.*³⁸ La majorité des composés présentaient une excellente activité sélective pour détruire les cellules cancéreuses testées. Les composés **26** et **34** présentaient de fortes activités cytotoxiques contre les cellules DU145 avec une concentration inhibitrice moitié maximale (CI₅₀) <2 M). (Figure 6) La relation structure-activité (RSA) de ces dérivés d'arylpipérazine a également été discutée sur la base des données expérimentales obtenues. Ces travaux fournissent un composé potentiel pour le développement d'un agent anticancéreux destiné pour le traitement du cancer de la prostate.

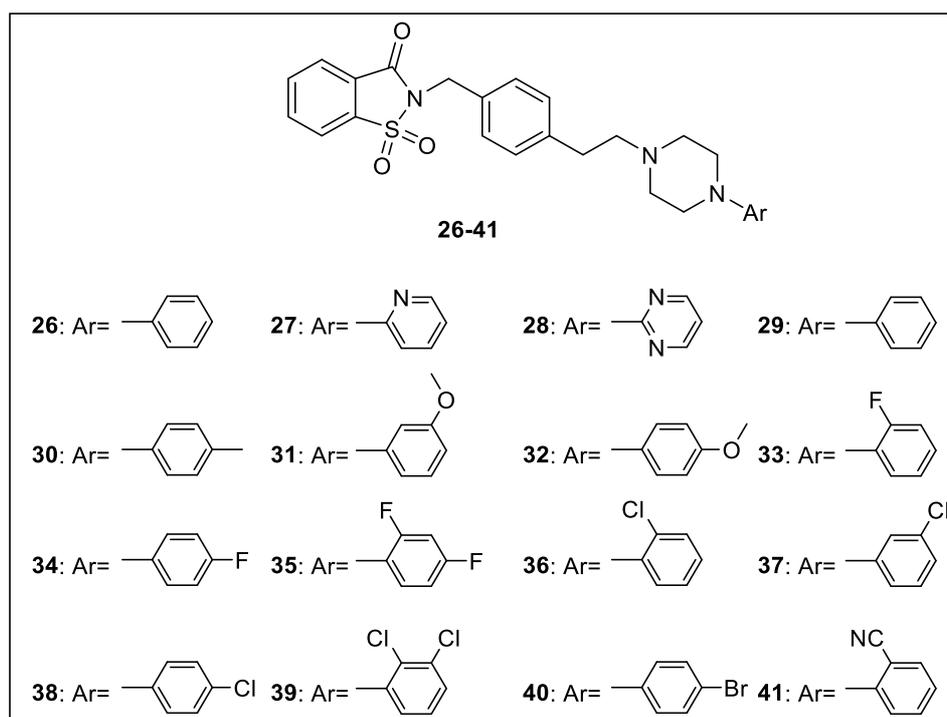


Figure 6 : Dérivés d'arylpipérazine contenant le fragment saccharine présentant des activités anticancéreuses

Fu et *al.*³⁹ ont conçu et synthétisé une nouvelle série de produits à base de saccharine *N*-hydroxybenzamides en tant qu'inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC). Le test enzymatique préliminaire a montré que la structure des ponts et des substituants en position 6 du cycle de la saccharine avait des effets significatifs sur les activités inhibitrices des HDAC. Le composé cible **43** présentait une puissante activité inhibitrice des HDAC contre l'extrait nucléaire de cellules HeLa. Le composé **42** avait des activités anti-prolifératives *in vitro* similaires à celles du control positif de l'acide subérylanilide hydroxamique (SAHA) avec un $IC_{50} < 0.5 \mu M$. Ces résultats suggèrent que les dérivés de *N*-hydroxybenzamide à base de saccharine pourraient être utilisés comme composés principaux pour développer d'éventuels agents antitumoraux. (Figure 7)

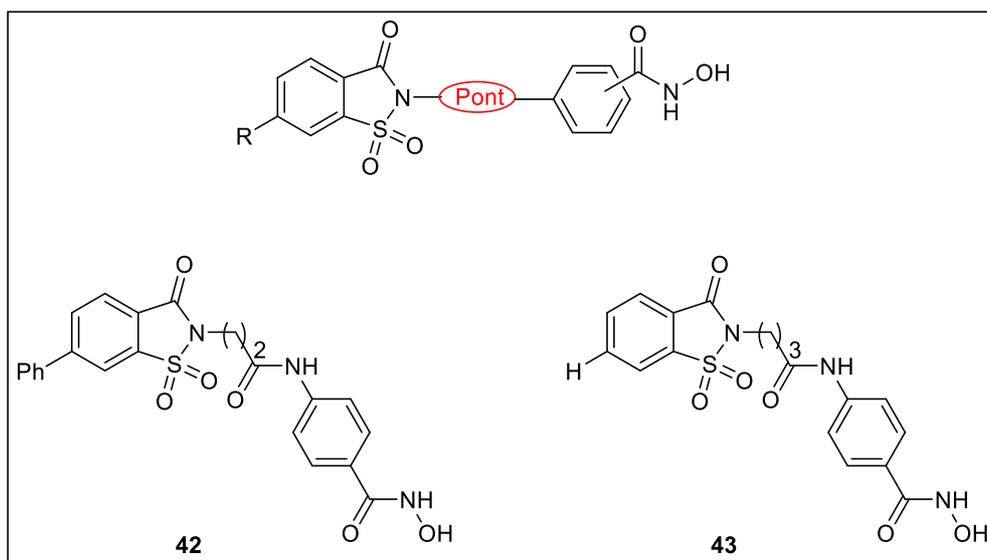


Figure 7 : Structure à base de saccharine *N*-hydroxybenzamides inhibiteurs de l’histone désacétylase (HDAC)

I.3.4. Inhibiteur des anhydrases carboniques

Les anhydrases carboniques (AC) sont des métalloenzymes importantes impliquées dans de nombreux processus cellulaires et physiologiques, tels que la sécrétion d'électrolytes, l'homéostasie du pH, la respiration et les voies de biosynthèse, notamment la lipogenèse, la glucogenèse et l'uréogénèse, ainsi que la tumorigénicité.^{40,41} Les AC humaines (hAC) existent dans quinze isoformes et se différencient par leur localisation cellulaire (cytosol, mitochondries ou membrane cellulaire), leur sensibilité aux inhibiteurs et leur activité catalytique. Les AC sont des cibles thérapeutiques bien établies pour traiter un large éventail de troubles grâce à l'utilisation d'inhibiteurs ou d'activateurs,⁴² ainsi que d'outils reconnus pour la délivrance de médicaments.⁴³

Carradori et *al.*²¹ ont évalué l'activité *in vitro* d'une nouvelle série dérivée de saccharine, contre quatre différents isoformes d'anhydrase carbonique humaine : les isoformes liés aux cancers de l'anhydrase carbonique type AC IX, XII, deux autres isoformes type AC I et AC II. Les composés **44** à **46** ont montré la meilleure activité contre AC IX et AC XII avec une constante d'inhibition (K_I) comprise entre 11 nM et 28.4 nM, alors qu'ils étaient peu actifs contre l'AC II ($K_I > 10 \mu\text{M}$) et l'AC I (les K_I compris entre 318 nM et 50 μM). (Figure 8)

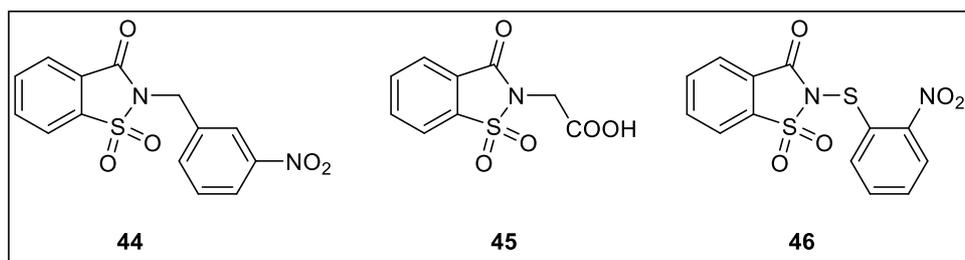


Figure 8 : Structure des composés inhibiteurs de l'anhydrase carbonique humaine (hAC)

Par conséquent, ces composés présentent un début prometteur pour le développement de nouveaux inhibiteurs sélectifs de cet isoforme de cancer comme nouveaux agents anticancéreux.

L'équipe de Moeker et *al.*²² ont montré la capacité des composés à base de saccharine à inhiber les anhydrases carboniques (AC) responsables des comportements tumoraux agressifs et cibles de plusieurs cancers, en surmontant la spécificité des isoformes des AC. En synthétisant des 1,2,3 triazoles dérivés de saccharine. Il a été montré que les dérivés nucléosidiques présentaient une sélectivité impressionnante envers l'AC IX, notamment le composé **48** avec une constante d'inhibition $K_i = 49,5$ nM. (Figure 9)

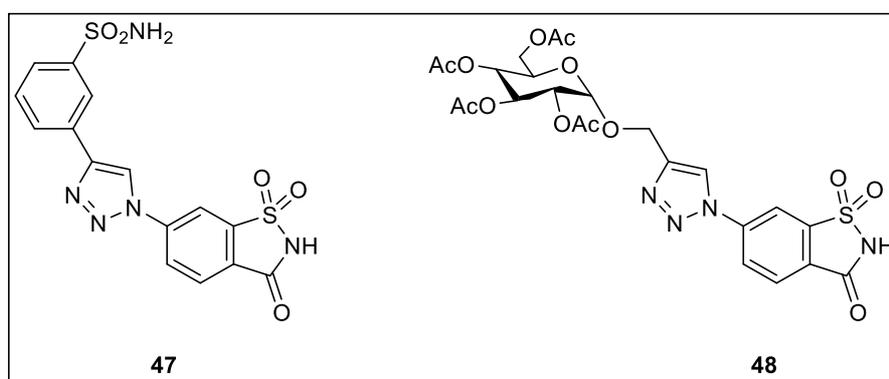


Figure 9 : 1,2,3-triazoles dérivés de saccharine inhibiteur de l'anhydrase carbonique AC IX

I.3.5. Activité antioxydante

El ghamry et *al.*⁴⁴ ont décrit la synthèse de nouveaux dérivés sultames à partir de saccharine *N*-substitués. Ces nouveaux composés ont été testés pour leurs éventuelles activités antioxydantes, les tests réalisés ont montré que les composés **49** à **52** présentent jusqu'à 50% d'inhibition du cation radical « acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique » (ABTS). (Figure 10)

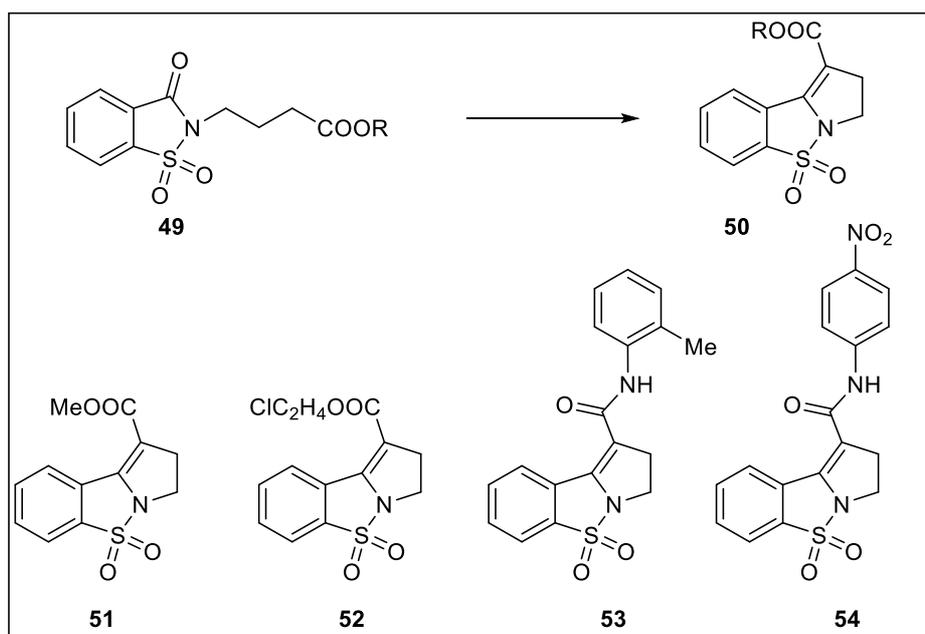


Figure 10 : Antioxydants dérivés des sultames analogues de saccharine *N*-substitués

L'évaluation de l'activité antioxydante adoptée est basée sur la réduction de l'intensité de la couleur de la solution de radicaux libres due au balayage du radical libre par le composé antioxydant, déterminé par spectrophotométrie à 734 nm. L'évaluation utilise le cation radicalaire résultant de l'ABTS en tant que radical libre stable.

La même équipe de Hamama *et al.*³² a décrit la synthèse de nouveaux antioxydants dérivés de saccharine. Tous les composés ont été évalués pour leur activité antioxydante en utilisant le test de l'ABTS. Parmi les molécules testées, les composés **23**, **25** **55-57** présentent une activité antioxydante élevée par rapport à l'acide ascorbique utilisé comme control avec un pourcentage d'inhibition allant jusqu'à 87,34%. (Figure 11)

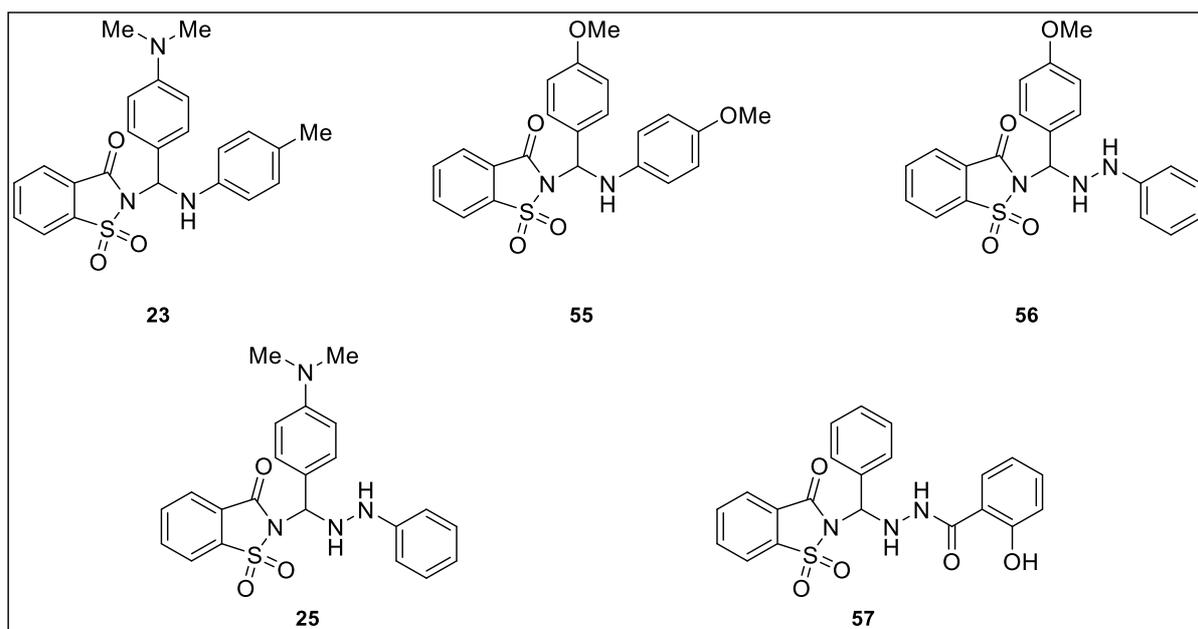


Figure 11 : Antioxydants dérivés de saccharine

I.3.6. Activité antidiarrhéique

La gastroentérite est un terme clinico-pathologique qui fait référence à une inflammation et à un stress oxydatif de l'intestin, ce qui perturbe l'équilibre de la fonction sécrétoire et absorbante de l'intestin, entraînant une diarrhée. La diarrhée peut donc être définie comme un trouble gastro-intestinal caractérisé par un transit rapide du contenu gastrique à travers l'intestin, caractérisé par une fluidité anormale et une fréquence élevée d'évacuation fécale, généralement des matières fécales semi-solides ou aqueuses, trois fois ou plus par jour.⁴⁵

Vue l'intérêt de développer de nouveaux médicaments à usage antidiarrhéique, Fiorino et *al.*³⁰ ont synthétisé une série de dérivés sacchariniques sous activation micro-onde.⁴⁶ Ces derniers ont été testés et évalués *in vivo* et *in vitro*. (Figure 12)

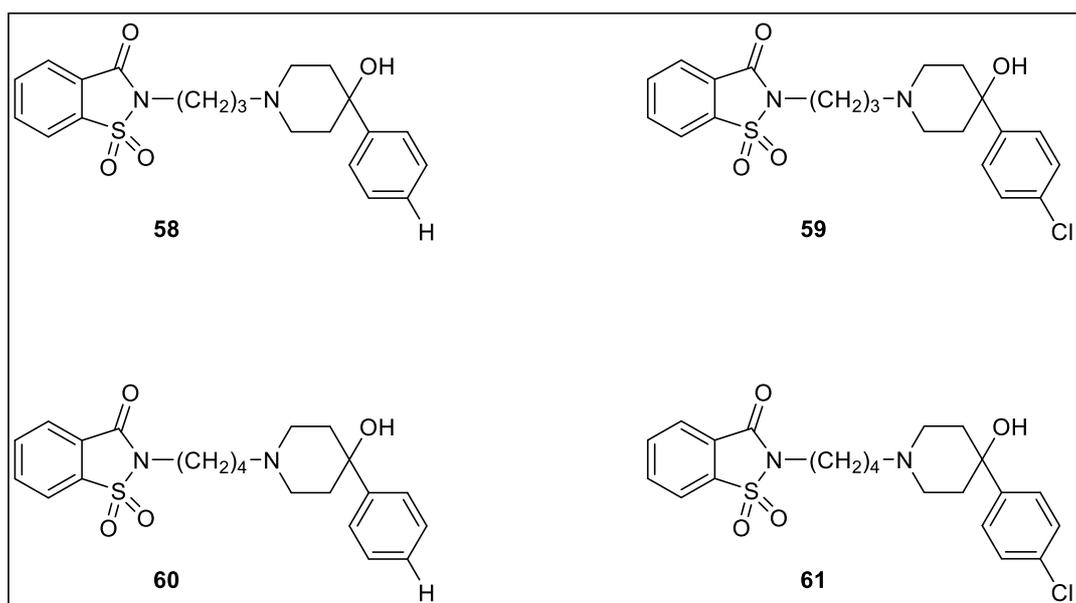


Figure 12 : Activité antidiarrhéique : analogues de saccharine *N*-substitués

L'activité antidiarrhéique de ces composés a été évalué sur des iléons isolés de cobaye, un test de base utilisé dans différents laboratoires pour étudier des substances capables de réduire la contractilité intestinale. Les auteurs ont observé que les dérivés sacchariniques synthétisés interviennent comme un isolant puissant de l'iléon du cochon d'inde avec un effet important d'inhibition maximale E_{max} (%) et d' EC_{50} (μM). (Tableau 1).

Tableau 1. Inhibition de l'iléon isolé du cochon d'inde

Concentration 10^{-9} - 10^{-4} mol	EC_{50} (μM)	E_{max} (%)
58	>100	<-10
59	>100	-10
60	>100	-10
61	Peu signifiant	Peu signifiant

II. Généralités sur les nucléosides et leurs intérêts biologiques

II.1. Introduction

L'importance des nucléosides est due à leur large spectre d'activités biologiques, ainsi que leur présence dans les cellules et leurs implications dans les différents métabolismes du corps vivant. C'est de là où est venu l'idée de modifier les nucléosides afin d'avoir des molécules pouvant être d'avantage actives que celles présentes.

II.2. Définitions et structure

Les nucléosides sont des molécules composées de deux parties une partie sucre (ribose, glycose...) et d'une nucléobase (ou base). Ces deux parties sont liées entre elles via une liaison glycosidique. (Figure 13)

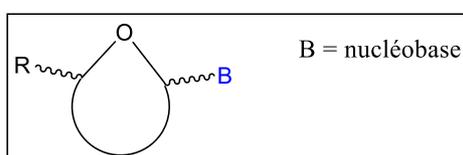


Figure 13 : Structure générale des nucléosides

Il existe différents types de nucléosides naturels, les bases pyrimidiques comme la cytidine, l'uridine et la thymidine (Figure 14), un autre type de base sont les bases puriques comme l'adénosine, la guanosine, l'inosine et la xanthosine (Figure 15) qui se retrouvent liées à une entité glycosidique *via* une liaison glycosidique type C-N.

Dans les cellules, les nucléosides peuvent être phosphorylés par des kinases spécifiques, permettant la formation des nucléotides qui sont les éléments constitutifs de l'ADN et de l'ARN.

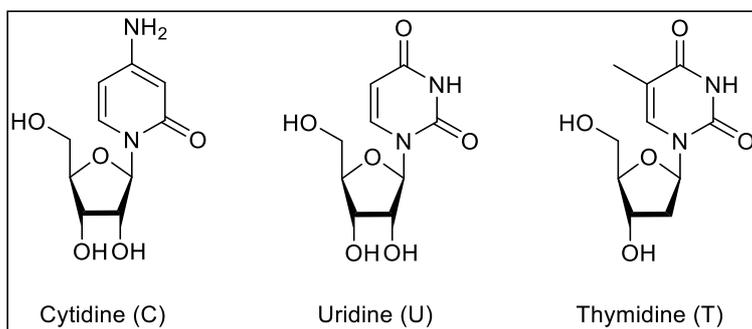


Figure 14 : Exemple de nucléosides à base pyrimidique

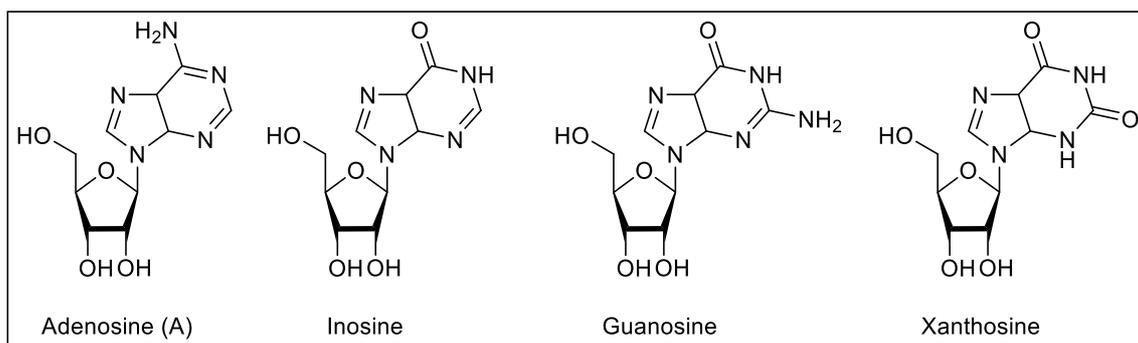


Figure 15 : Exemple de nucléosides à base purique

II.3. Intérêts biologiques des nucléosides

Les analogues de nucléosides forment une classe importante des molécules bioactives, largement utilisée en chimie médicinale pour la découverte de nouveaux médicaments. Ils sont utilisés depuis de nombreuses années dans le cadre de chimiothérapies anti virale pour traiter différents virus à ARN ou ADN. On peut citer, leur emploi par des millions de patients dans le monde pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'hépatite C (VHC) et B (VHB).⁴⁷⁻⁵² On compte à présent plus de 40 médicaments officiellement approuvés par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA « Food and Drug Administration »), ce qui prouve l'importance de ces nucléosides.

Récemment, l'intérêt pour de tels analogues revient à leurs larges spectres d'applications biophysique et biochimique telles que le marquage d'ADN et d'ARN.⁵³⁻⁵⁷ Et aussi pour leur potentiel élevé dans la modulation de l'expression génétique.^{58,59} De plus, plusieurs nucléosides sont actuellement utilisés en chimiothérapie anticancéreuse pour le traitement des cancers agressifs, à savoir la 5-azacytidine et la décitabine, appelés médicaments épigénétiques.⁶⁰⁻⁶³ (figure 16)

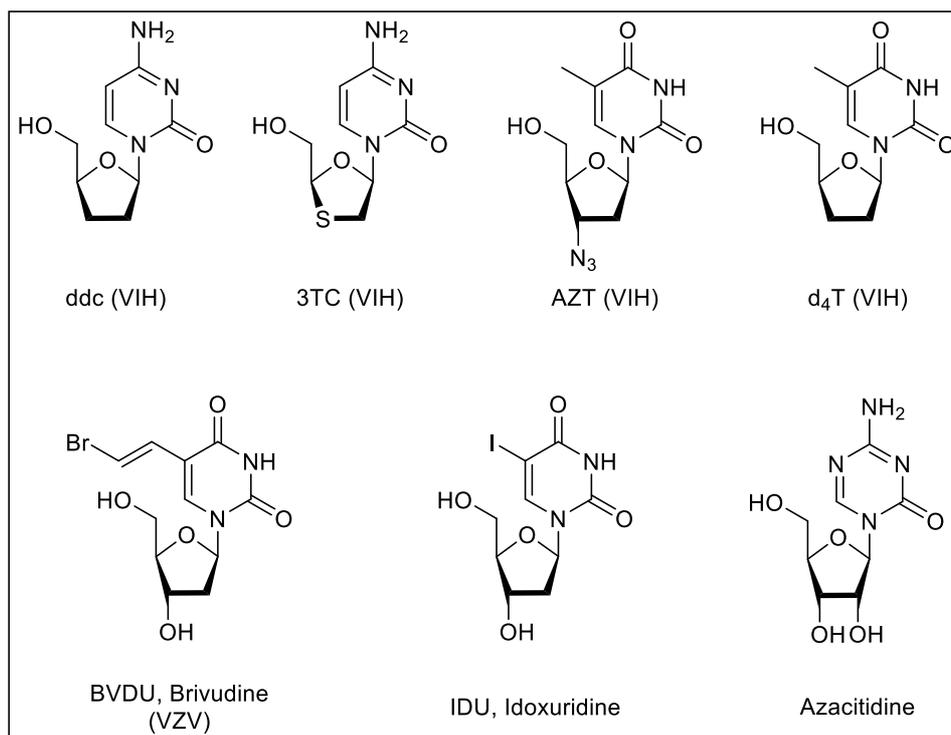


Figure 16 : Exemple de nucléosides bioactifs à six chaînons

On trouve aussi les nucléosides portant un hétérocycle azoté à cinq chaînons qui représentent une famille importante de molécules bioactives. On peut citer, à titre d'exemple, la ribavirine qui possède un hétérocycle 1,2,4-triazole, ou encore la mizoribine, l'AICAR ou Acadésine (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribose) et l'EICAR (5-éthynylimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribose) qui portent un hétérocycle imidazole trisubstitué (Figure 17). Ces composés sont utilisés pour leurs activités antivirales et/ou antitumorales et agissent principalement par inhibition de certaines enzymes essentielles à la réplication virale ou cellulaire.

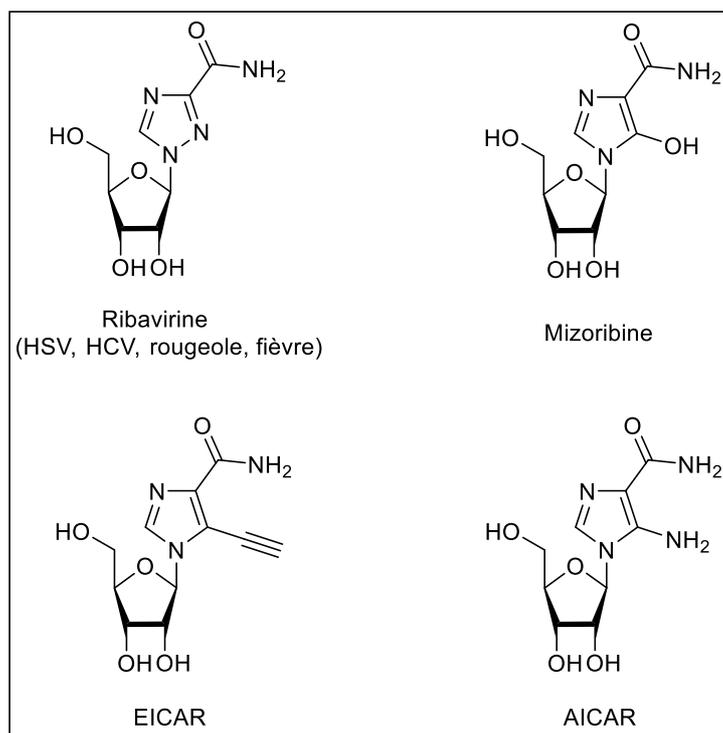


Figure 17 : Exemple de nucléosides bioactifs à 5 chaînons

II.4. Mécanisme d'action des nucléosides

Les analogues nucléosidiques réagissent comme inhibiteur de la réplication virale sous leur forme triphosphate en inhibant la polymérase virale ou par effet terminateur de la chaîne selon le mécanisme détaillé dans le Schéma 6, Néanmoins, les nucléosides nécessitent tout d'abord une conversion intracellulaire sous forme triphosphate, appelés nucléotides par le biais de l'action d'enzymes spécifiques, pour être actifs en tant qu'agents antiviraux. Le groupe phosphate est fixé par un ester lié au nucléoside. L'étape de détermination de la vitesse est souvent la première étape de phosphorylation qui donne le 5'- monophosphate correspondant.⁶⁴ Ce dernier va intervenir comme terminateur de la chaîne de transcription. L'allongement est inhibé à cause de l'absence du groupement hydroxyle nécessaire à l'élongation de la chaîne.⁶⁵

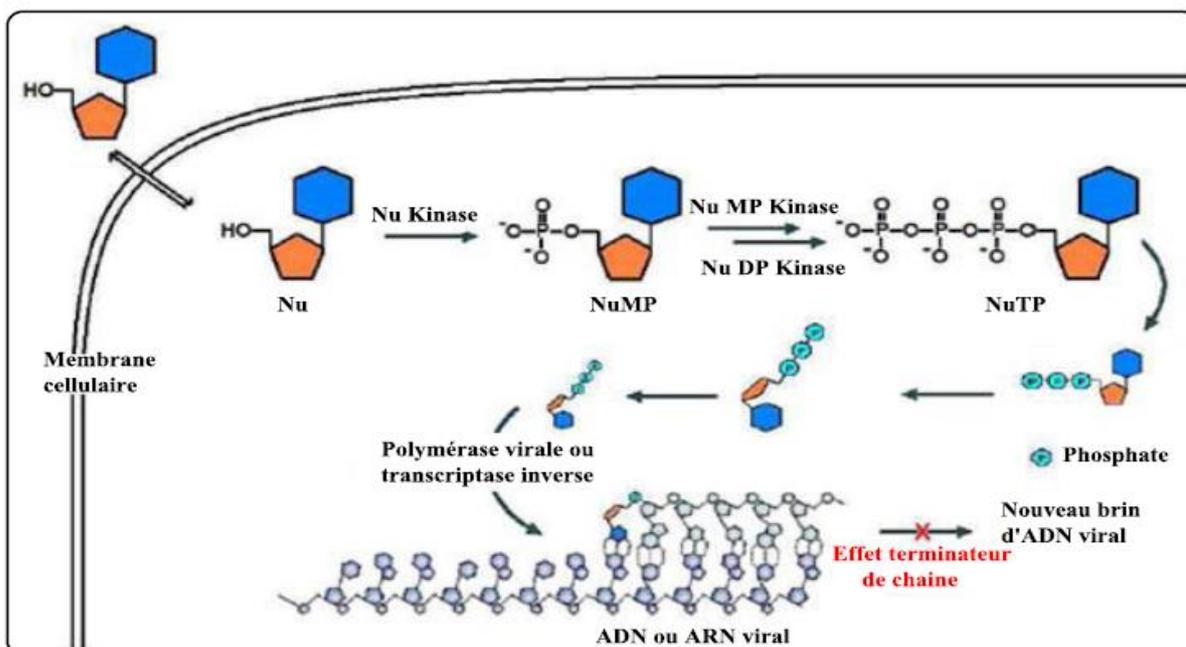


Schéma 6 : Mécanisme d'action des analogues nucléosides

II.5. C-Nucléosides et N-Nucléosides

II.5.1. N-Nucléosides

Les *N*-nucléosides sont des glycosylamines constituées d'une nucléobase (ou base) ou d'un hétérocycle azoté liée à un sucre *via* une liaison glycosidique de type C-N. Selon la base modifiée, les *N*-nucléosides peuvent être classés en trois classes d'analogues : analogues à base pyrimidique modifiée, analogues à base purique modifiée et analogues à base triazolique.

II.5.1.1. Analogues à base pyrimidique modifiée

Un exemple des plus anciens antiviraux est l'(IDU) **62** qui est un nucléoside artificiel décrit par Prusoff ⁶⁶ dans les années 60, ayant été proposé dans le traitement des infections herpétiques. C'est la 5-iodo-2'-désoxyuridine, ce qui en fait un analogue structural de la 5-méthyl-2'-désoxyuridine qui est la thymidine, le nucléoside caractéristique de l'ADN. L'IdU est comme tout nucléoside actif sous la forme triphosphorylée (IdUTP). Son usage thérapeutique n'a pas été possible à cause de son manque de sélectivité, Ainsi, l'ADN se répliquant en présence d'IdU va incorporer de l'IdU à la place de la thymidine. Cela induit des erreurs de codage de l'ADN viral mais aussi des ADN cellulaires, de sorte que par voie générale l'IdU est, expérimentalement, aplasiant, tératogène, cancérigène, hépato-toxique, alopeciant, chose qui le rend intolérables en utilisation systématique à cause de ces effets secondaires.

De ce fait les chercheurs ont développé de nouveaux nucléosides antiviraux ou anticancéreux et dépourvus de toxicité. (Figure 18) Ainsi, sont apparus, les β -D-arabino nucléosides, incluant des composés comme la 2'-fluoro-5-iodo-1- β -D-arabinofuranosyl cytosine (**FIAC**) **63**, le 2'-fluoro-5-méthyl-1- β -D-arabinofuranosyl uracile (**FMAU**) **64** et le 2'-fluoro-5-iodo-1- β -D-arabinofuranosyl uracile (**FIAU**) **65** qui possèdent des activités anti-HSV.⁶⁷

L'intense effort international résultant de l'émergence du virus du SIDA dans les années 80 a ensuite permis le développement de plusieurs inhibiteurs d'une des étapes de réplication de ce virus dont par exemple des 2',3'-didéoxynucléosides⁶⁸ comme la 3'-azido-3'-déoxythymine (**AZT**) **66**, la 2',3'-didéoxycytidine (**ddC**) **67** et la 2',3'-didéoxyinosine (**ddI**) **68**.

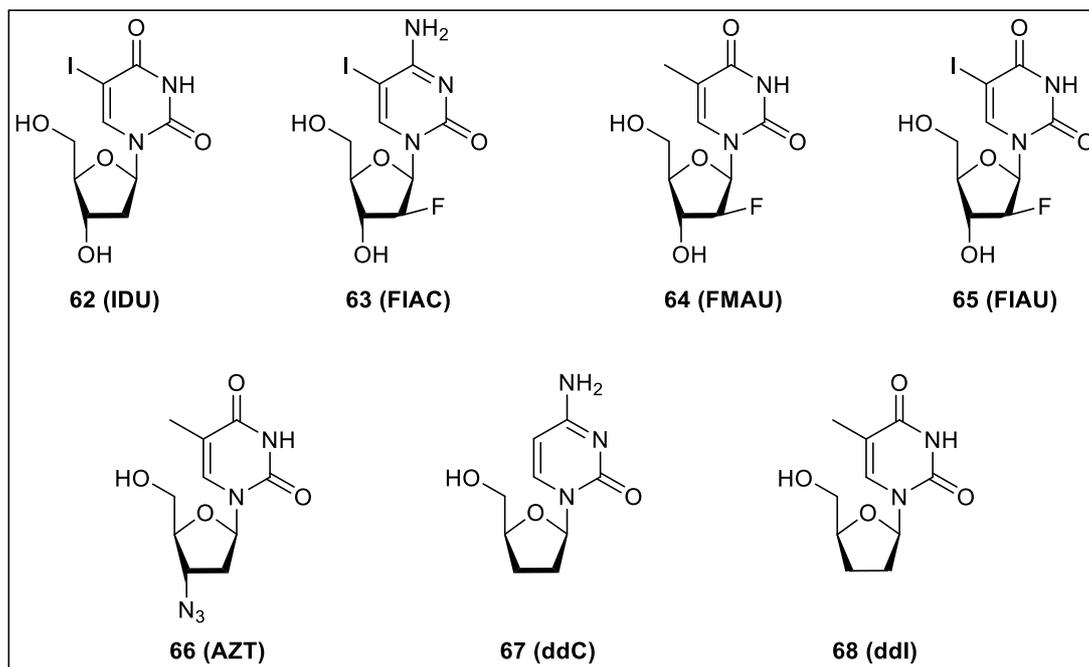


Figure 18 : Exemples d'analogues nucléosidiques à base pyrimidique modifiée

II.5.1.2. Analogues à base purique modifiée

Les principales modifications présentes sur les bases puriques consistent, comme dans le cas des bases pyrimidiques, à fonctionnaliser le noyau hétérocyclique.⁶⁹

Plusieurs dérivés à base purique modifiée ont été mis sur le marché (Figure 19). A titre d'exemple la cladribine **69** un analogue de désoxyadénosine dans lequel l'atome d'hydrogène en position 2 du cycle purine a été substitué par un atome de chlore, la fludarabine **70** comporte une base 2-fluoro-6-aminopurine et la pentostatine **71** possède un hétérocycle non aromatique à sept atomes. Les différents essais cliniques ont confirmé que ces molécules, utilisées seules ou en synergie avec d'autres composés cytotoxiques, étaient actives face aux tumeurs

lymphoïdes.⁷⁰ La cladribine et la pentostatine sont utilisées contre la leucémie à tricholeucocytes.⁷¹ La cladribine est également utilisée, comme la fludaribine, pour traiter la leucémie lymphoïde chronique et le lymphôme non hodgkinien.⁷²

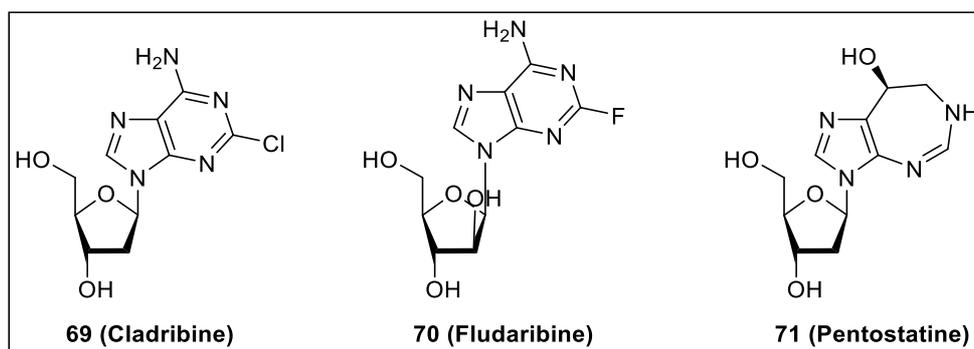


Figure 19: Exemples d'analogues à base purique modifiée

Parmi les nucléosides récemment synthétisés, on retrouve la clofarabine **72** qui a été testée *in vitro* ainsi que dans des essais cliniques et qui a attiré l'attention au cours des deux dernières décennies en tant que médicament avec de grands potentiels thérapeutiques, en particulier pour le traitement de la leucémie.⁷³ La nélarabine **73**, qui comporte une base 2-amino-6-méthoxypurine⁷⁴ et un hydroxyle de configuration inversée en position 2', est une pro-drogue de l'Ara-G **74**.⁷⁵ Elle est approuvée par la FDA (*Food and Drug Administration*) sous le nom d'Arranon pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques à cellules T et les lymphomes à cellules T.⁷⁶ (figure 20)

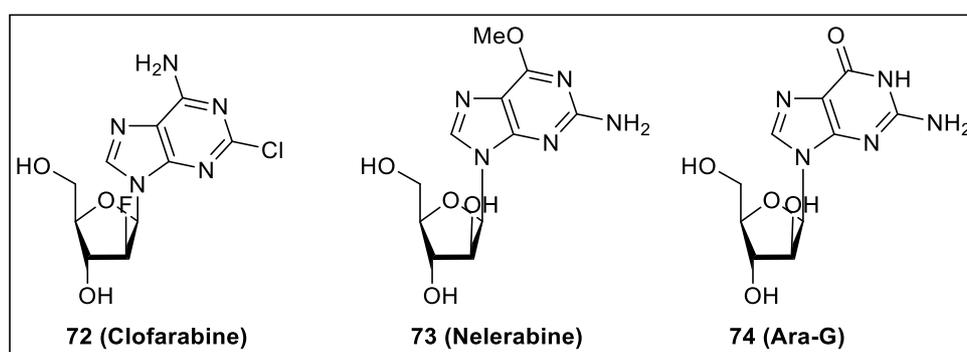


Figure 20: Analogues de nucléosides base purique avec partie osidique modifiée

II.5.1.3. Analogues à base triazolique et imidazolique substituée

Les analogues de *N*-nucléosides à base triazolique et imidazolique représentent une famille importante de molécules bioactives. A titre d'exemple, la ribavirine **75** (Figure 21), présentant une base triazolique fonctionnalisée par un groupement amide, a montré des propriétés

antivirales et antihépatiques.⁷⁷ Elle est maintenant principalement utilisée pour traiter l'hépatite chronique C et, plus rarement, les enfants atteints par le virus syncytial ; une infection respiratoire. Afin d'améliorer son efficacité, d'autres dérivés ont été préparés et des propriétés antivirales comparables à celles de la ribavirine ont été dévoilées par l'analogue acétimidamide **76**, appelé viramidine.⁷⁸ Ce composé est également employé pour le traitement de l'hépatite C. En revanche, aucune activité anticancéreuse n'a été observée sur les dérivés iminoesters **77** et **78**.⁷⁹

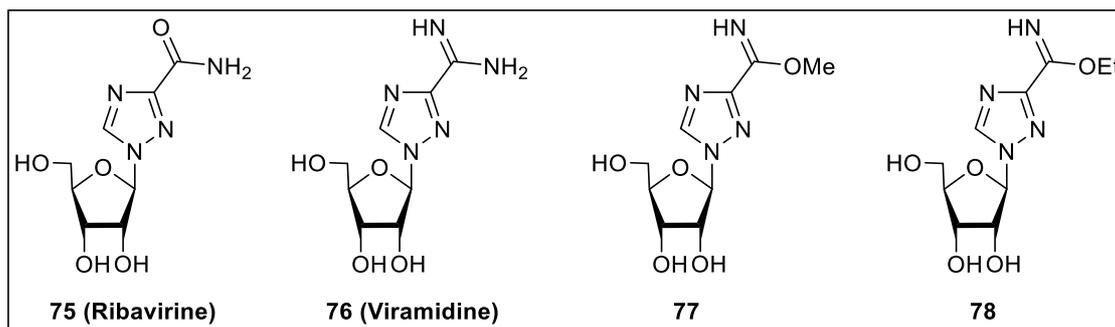


Figure 21: Ribavirine et ses analogues

L'AICAR ou encore 5-amino-4-imidazole carboxamide riboside **79** est un *N*-nucléoside à base imadazolique disubstitué en position 4 et 5 respectivement par un groupement amide et un groupement amine (Figure 22). Il est un intermédiaire dans la biosynthèse de l'inosine monophosphate (IMP). Il est doté de très nombreux effets antimétaboliques : il est notamment décrit comme un activateur de l'AMPK (Adénosine MonoPhosphate Kinase).⁸⁰ Il est actuellement en essai clinique phase III pour la réduction des risques de complications cardio et cérébro-vasculaires au cours d'une chirurgie de pontage coronarien. Par ailleurs, une étude a montré que ce composé induit l'apoptose de cellules B de la leucémie lymphocytaire chronique, hémopathie pour laquelle il est en cours d'étude en phase I/II. L'équipe du Dr. P. Auberger a étudié son mécanisme d'action dans le cas de la leucémie myéloïde chronique (LMC). La mort cellulaire engendrée semble se faire *via* un mécanisme original d'induction de l'autophagie.⁸¹

L'EICAR ou encore 5-éthynyl-imidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribofuranosyl **80** est un autre analogue imidazolique disubstitué en position 4 et 5 respectivement par une fonction amide et un groupement alcynyle (Figure 22). Ce composé inhibe la réplication du virus de la nécrose pancréatique infectieuse (VNPI).⁸²

La Mizoribine (MZB) ou encore 5-hydroxy-1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-imidazole-4-carboxamide **81** (Figure 22) est un agent immunosuppresseur d'origine naturelle. Elle a été

isolée pour la première fois au Japon du champignon *Eupenicillium brefeldianum*.⁸³ Son effet immunosuppresseur est dû à l'inhibition de la synthèse de l'ADN à la phase S du cycle cellulaire. La MZB est utilisée dans la transplantation rénale et le syndrome néphrotique résistant aux stéroïdes, la néphropathie à IgA, le lupus, ainsi que chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, et d'autres maladies rhumatismales.⁸⁴

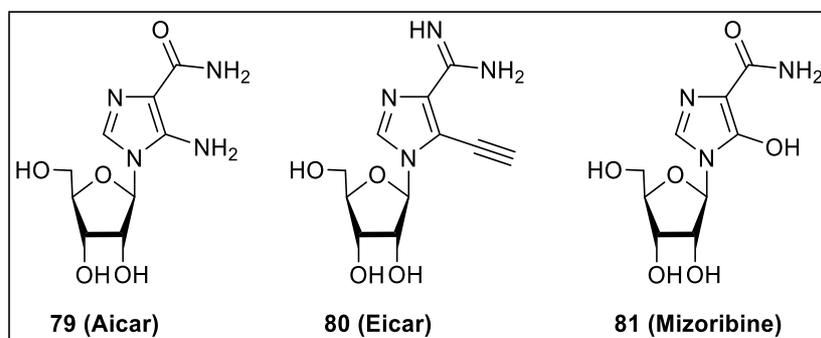


Figure 22 : *N*-nucléosides à base imadazolique

II.5.2. *C*-nucléosides

Les analogues *C*-nucléosidiques représentent une classe unique où la partie glycosidique est connectée à la base nucléique par une liaison C-C au lieu d'une liaison C-N. Ces composés résistent à l'hydrolyse chimique et enzymatique de la liaison glycosidique.

Un grand nombre de *C*-nucléosides, tel que la pseudouridine **82** qui possède une base pyrimidique dont l'atome d'azote théoriquement en position 1 est déplacé en position 5, (Figure 23) sont d'origine naturelle. La pseudouridine est le dérivé *C*-nucléosidique le plus abondant dans la structure de l'ARNt et de l'ARNr.⁸⁵ Cependant, cette molécule et ses analogues n'ont pas exprimé d'activité biologique suffisante pour être utilisés à un niveau thérapeutique. La showdomycine **83**,⁸⁶ est un analogue *C*-nucléosidique fonctionnalisé par une base *1H*-pyrrole-2,5-dione, qui présente des propriétés antibiotiques et cytotoxiques mais sa forte toxicité l'a empêchée d'atteindre le stade clinique.

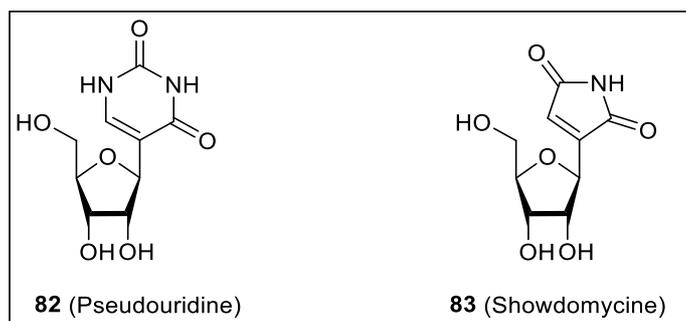


Figure 23 : Structure de la pseudouridine et la showdomycine

D'autres analogues C-nucléosides présentant des propriétés antibiotiques et cytotoxiques importantes, sont les formycines **84** à **86** qui présentent des bases C-purique, (Figure 24) Ces composés agissent en inhibant la purine nucléoside phosphorylase et les nucléosidases, ce qui leur confère un caractère potentiellement antitumoral.⁸⁷

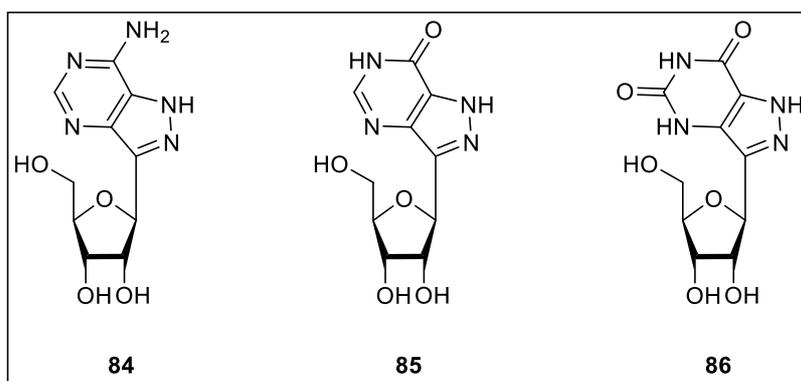


Figure 24 : Dérivés des Formycines

D'autres dérivés de C-nucléosides qui ont montré des activités cytostatiques ont été développés,⁸⁸ c'est le cas de la thiazofurine et sa base pentahétérocyclique soufrée et azotée (Figure 25) par inhibition de l'enzyme inosine 5'-monophosphate déshydrogénase (IMPDH).⁸⁹ D'autres travaux décrivent des dérivés de C-nucléosides pouvant éventuellement inhiber cette même enzyme en exprimant un pouvoir anticancéreux comme les composés **87** à **93**.⁹⁰⁻⁹³ Le benzamide riboside **94** est un autre analogue avec des propriétés biologiques améliorées.⁹⁴

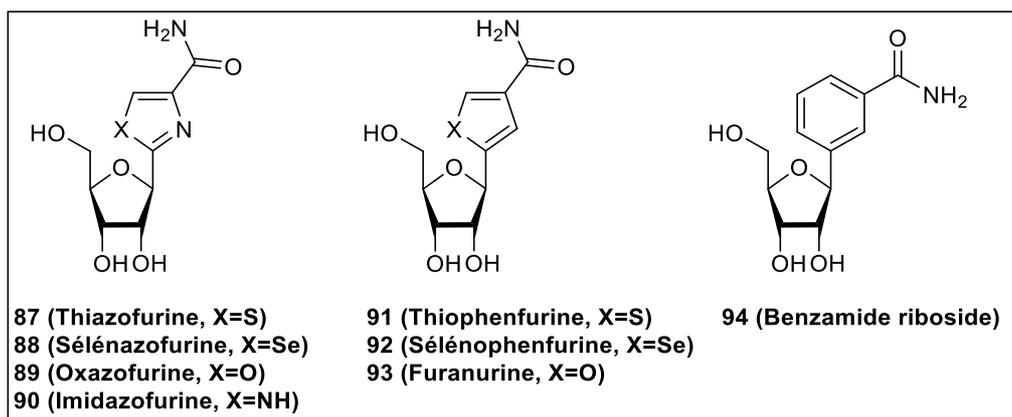


Figure 25 : Analogues de C-hétéro-nucléosides

Ainsi, une large gamme de C-nucléosides a été développée ces dernières années et ces composés ont été utilisés dans diverses applications, notamment celle qui décrit la synthèse de trois nouveaux analogues carbonatés 1, 2 et 3 de la Ribavirine modifiée en position 2'.⁹⁵ (Figure 26) En fait, une quaternisation en position 2' de divers nucléosides a conduit à une plus grande efficacité contre le VHC, comme dans le cas de la 2-méthylcytidine et de la 2-méthyladénine.⁹⁶ Les études structure-activité de 2'-C-méthylnucléosides ont montré que le substituant méthyle doit être en position 2' et sur la face β pour une efficacité optimale, l'efficacité diminue lorsque le méthyle est sur la face α ou en position 3' ou si un groupe éthyle plus volumineux est utilisé.⁹⁷ Par ailleurs, les fluoronucléosides 2'-désoxy-2'-C-méthyl sont actuellement développés, car un substituant fluoré en position 2' augmente l'activité antivirale et la spécificité en raison d'une tolérance plus élevée des polymérase virales avec en ce qui concerne l'incorporation de tels composés.⁹⁸

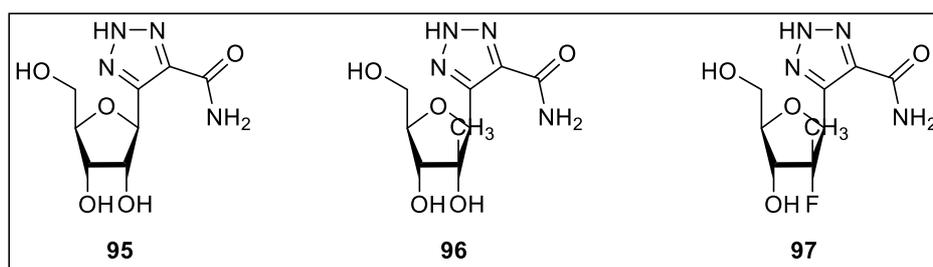


Figure 26 : Nouveau C-nucléosides dérivés de la ribavirine

Enfin, d'autres C-nucléosides **98** à **103** (Figure 27) ont été proposés par notre équipe et l'équipe du Pr. D. Dubreuil.⁹⁹ Les analogues **98** et **99** sont caractérisés par une base pyrrolique tandis qu'un thiophène sert de base aux dérivés **100** à **103**.

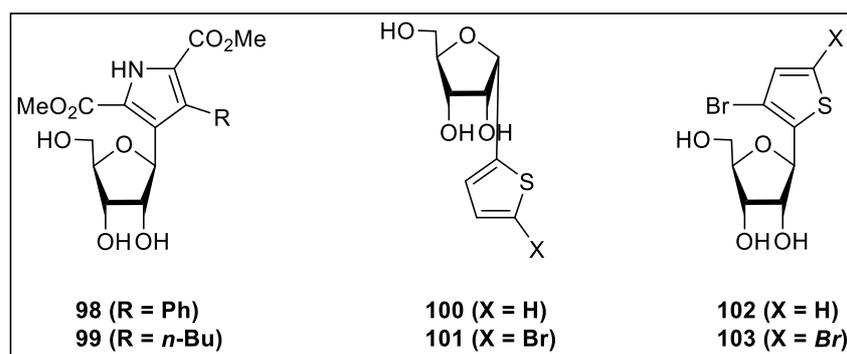


Figure 27: Dérivés de C-nucléosides décrits par les équipes du Pr. Dubreuil et du Dr. Benhida

III. Les ultrasons et leurs applications en chimie

III.1. Introduction

Les ultrasons, identifiés par le CNRS français comme l'une des technologies prometteuses du XXI^e siècle, constituent une voie unique tant pour l'activation des phénomènes de transfert de phase que comme agent de réactions radicalaires ou de pyrolyse. En 1880, Pierre et Jacques Curie découvrent l'effet piézo-électrique direct en observant la polarisation électrique d'un échantillon de quartz soumis à une contrainte mécanique. L'effet inverse, établi par Lippman, en 1881, permet de créer une vibration mécanique à partir d'une énergie électrique alternative. Cette découverte conduira Langevin à la mise au point du sonar, première application connue des ultrasons. Dans la seconde moitié du XX^e siècles, cette technologie connaît son essor le plus remarquable avec le développement industriel du nettoyage par ultrasons.¹⁰⁰

Cette évolution se poursuit avec l'émergence de la sonochimie et des nombreux travaux de recherche qu'elle recouvre, ouvrant ainsi sur la perspective de nouvelles applications des ondes ultrasonores. En 1917 fut publié, par Lord Rayleigh (de son vrai nom Robert William Strutt), le premier modèle mathématique décrivant le phénomène de cavitation dans un liquide incompressible. C'est seulement 10 ans plus tard, en 1927 que les premières études de l'influence des ondes sonores sur les liquides ont lieu par Robert Williams Wood et Alfred Lee Loomis. Au début des années 1950, la sonochimie connaît de nouvelles avancées. Noltingk et Neppiras créent le premier programme de modélisation des calculs sur les bulles de cavitation. En 1953, la première sonolyse d'un liquide organique est réalisée par Schultz et Henglein, et weissler publie la première observation de la diminution de la cinétique d'une réaction sonochimique avec une augmentation de la température de réaction, un phénomène observé dans plusieurs autres systèmes aujourd'hui. La majorité des travaux des années 60 s'intéressent aux systèmes biologiques. Les bains à ultrasons deviennent populaires dans les laboratoires de

chimie et métallurgie pour le nettoyage de la verrerie et la formation de dispersion. A partir de 1961, les effets physiques des ultrasons sur les liquides sont de mieux en mieux définis.

Naude et Ellis font l'hypothèse de l'existence de microjets formés au cours de la cavitation asymétrique. Ce concept est encore utilisé aujourd'hui et est employé pour expliquer l'érosion des surfaces solides, la réduction de la taille des particules ou l'émulsification dans les systèmes hétérogènes liquide/liquide. C'est en 1964, que Flynn utilise pour la première fois les termes « cavitation transitoire » et « cavitation stable » couramment utilisés aujourd'hui. En 1970, on observe une baisse du nombre de recherches dans le domaine de la sonochimie, mais dans les années 1980, il trouve un nouvel engouement et le nombre de publications augmente de façon importante. C'est en 1980 qu'apparaît pour la première fois le terme « sonochimie » dans une revue sur la cavitation acoustique de Neppiras. La sonochimie devenant très populaire, la première réunion internationale lui est consacrée en 1986. Organisées par le congrès annuel de la « Royal Society of Chemistry » de Warwick (Royaume uni), ces réunions sont depuis devenues un événement annuel. Cette même année est créée l'European Society of Sonochemistry (ESS). A la fin des années 1980 et au début des années 1990 plusieurs fabricants commencent la conception et la commercialisation de matériels exclusivement réservés à la recherche sonochimique. Le premier numéro de « Ultrasonics Sonochemistry », un périodique consacré aux applications des ultrasons en chimie, est publié en 1994.¹⁰¹

III.2. Définitions

Les ultrasons (US) sont des ondes acoustiques qui sont capables de se déplacer dans un milieu élastique à une fréquence supérieure à la limite maximale d'audibilité de l'oreille humaine (16 kHz). (Figure 28) Ils sont générés par l'oscillation de transducteurs, le plus souvent piézoélectriques, transformant l'énergie électrique en énergie mécanique.

Les ultrasons peuvent être divisés en deux catégories en fonction de leurs fréquences :

- Ultrasons de diagnostic : ces ultrasons sont aussi appelés ultrasons de basse intensité ou de haute fréquence (2 à 10 MHz). Les ultrasons constituent une méthode non destructive d'évaluation de propriétés physico-chimiques ou mécaniques, de mesures de concentrations, de mesures de niveaux, etc. Les applications sont nombreuses dans le domaine médical comme outil de diagnostic et de contrôle car leur utilisation est simple, efficace et autorise une visualisation en temps réels des organes comme le coeur sans effet ionisant ni destructif.

- Ultrasons de puissance, aussi appelés ultrasons de haute intensité ou de basse fréquence (20 kHz à 100 kHz). Ils sont appliqués à des domaines industriels variés comme le nettoyage des surfaces, la production d'émulsion, l'accélération de réactions chimiques en milieu hétérogène ou l'extraction d'arômes. Contrairement aux ultrasons de diagnostic, les ultrasons de puissance sont capables de générer des bulles de cavitation.

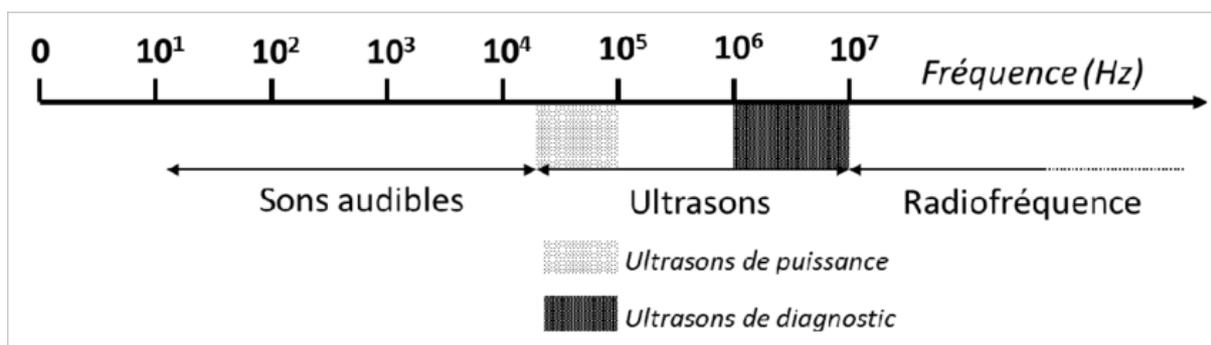


Figure 28 : Domaines d'utilisation des ultrasons en fonction de la fréquence

La réalisation d'une réaction chimique nécessite souvent pour son déclenchement et sa poursuite l'emploi d'un catalyseur physique ou chimique.

A côté des catalyseurs physiques tels que la chaleur, la lumière, ou l'électricité, il est apparu que les ultrasons pouvaient jouer ce rôle. Aussi depuis une trentaine d'années, la sonochimie a pris une place importante à côté de la thermochimie, de la photochimie, et de l'électrochimie.

Cette nouvelle technique permet généralement une augmentation de la vitesse et du rendement des réactions, avec souvent l'obtention de produits plus purs en raison de conditions opératoires plus douces. Dans certains cas, les ultrasons peuvent changer le cours des réactions et engendrer des dérivés impossibles à obtenir à l'aide des autres méthodes.

Nous allons maintenant brièvement indiquer les théories actuellement proposées pour expliquer le déclenchement des réactions par les ultrasons.

III.3. Aspect théorique de la sonochimie

La réaction sonochimique ne résulte pas de l'action directe de l'onde sonore sur les espèces chimiques puisque les fréquences utilisées sont trop basses pour provoquer l'excitation des phénomènes vibratoires moléculaires.

Les ultrasons produisent leurs effets chimiques par l'intermédiaire du phénomène de cavitation. Einhorn et *al.*¹⁰² ont résumé les connaissances fondamentales sur le mécanisme d'action des ondes ultrasoniques

III.3.1. Théorie de la cavitation

Une onde acoustique peut être représentée par une variation périodique de la pression P_m autour d'une valeur P_o , au temps t (Figure 29)

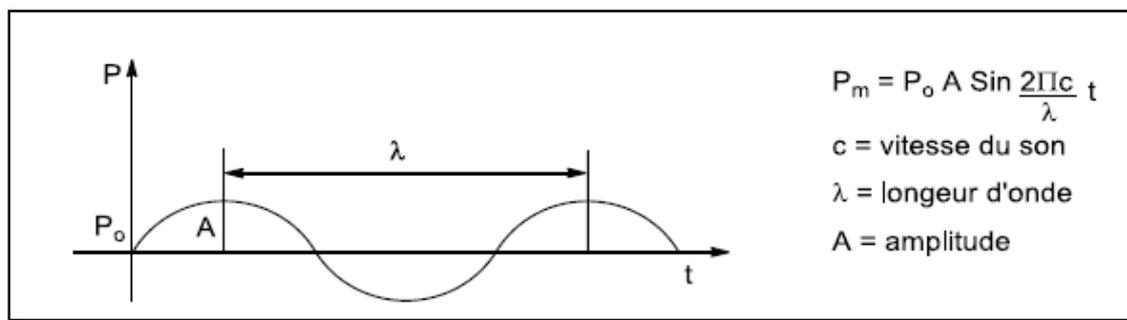


Figure 29 : Représentation d'une onde acoustique

Dans un liquide, la cohésion est assurée par des forces intermoléculaires représentées macroscopiquement par la volatilité, la viscosité et la tension de surface. Cette cohésion peut être affaiblie par la présence d'impuretés solides ou de microbulles gazeuses. Lorsque l'amplitude de l'onde acoustique est assez importante, des bulles de gaz ou de vapeur vont se former durant l'alternance négative, car les forces développées sont assez grandes pour rompre les liaisons intermoléculaires cohésives et créer des cavités. C'est le phénomène de cavitation. Les bulles formées selon ce processus sont instables et au cours de l'alternance positive de l'onde, elles implosent en libérant une énergie considérable. Cette libération d'énergie correspond à la disparition d'une cavité de quelques microns en à peu près un millionième de seconde.

III.3.2. Théories sonochimiques

Pour expliquer le mécanisme de transfert de cette énergie à la molécule plusieurs théories ont été développées.

III.3.2.1. Théorie thermique (théorie du point chaud)

Décrite par Suslick¹⁰³ et Mason¹⁰⁴ sous le nom de "hot spot theory" elle suggère que les bulles de cavitation formées sont soumises à l'onde ultrasonore qui provoque leur oscillation, leur croissance, leur résonance et leur implosion. Cette phase engendre, à des endroits très localisés,

des valeurs de températures et de pressions très élevées (milliers de degrés Kelvin et milliers de kPa). Cette théorie doit son origine au fait que de fortes similitudes existent entre les réactions sonochimiques et celles obtenues par pyrolyse-éclair. Elle est appuyée par des calculs théoriques et des modélisations du phénomène d'implosion.

Le comportement des bulles dépend de leur taille et de la nature du champ ultrasonore local qui détermine leur stabilité ou leur implosion.

Toutefois, les études expérimentales font apparaître des insuffisances dans cette théorie. En particulier certaines activations électroniques, à l'intérieur de molécules, conduisant à des produits différents sous ultrasons, ne sont pas expliquées par des températures et des pressions élevées. Aussi une théorie électrochimique a été proposée.

III.3.2.2. Théorie électrique (théorie électrochimique)

Selon Margulis,¹⁰⁵ des températures et des pressions plus faibles sont mises en jeu. Par contre, des charges électriques seraient séparées par les ultrasons. Leur neutralisation au moment de l'implosion provoquerait des décharges électriques qui seraient à l'origine de la réaction chimique.

Cette hypothèse de décharges électriques permet en particulier d'expliquer le phénomène de sonoluminescence observé dans les liquides soumis à une irradiation ultrasonique.

La présence hypothétique de champs électriques internes a permis l'émergence d'une nouvelle approche théorique.

III.3.2.3. Théorie de l'état plasma

Lepoint,¹⁰⁶ sur la base de cette idée, a observé que de nombreuses similitudes existaient entre les résultats obtenus par sonochimie et par la chimie des plasmas. Selon sa conception, une accumulation de charges a lieu dans un creux de la bulle. A partir de cette zone d'ionisation un flux d'électrons se propage à l'intérieur de la bulle jusqu'à sa surface pour créer une région à forte concentration en électrons. La réaction sonochimique doit pouvoir se réaliser à cet endroit (Figure 30).

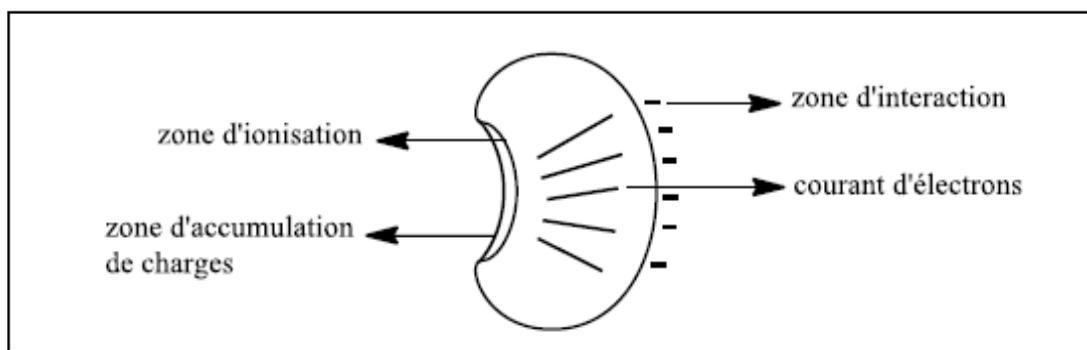


Figure 30 : Représentation d'une bulle selon la théorie de l'état plasma

Par suite, l'addition dans le milieu réactionnel d'un agent chargé positivement diminuerait le potentiel électronique et par conséquent l'effet ultrasonique. L'addition d'un agent chargé négativement devrait provoquer l'effet contraire.

Ces différentes écoles de pensées qui semblent en partie s'opposer sont certainement complémentaires. Selon les cas, les résultats observés peuvent résulter de l'une ou de l'autre des voies mécanistiques.

Actuellement il demeure certain que le phénomène de cavitation est à l'origine de la sonochimie puisque les réactions chimiques sous irradiation ultrasonique n'apparaissent qu'au-dessus du niveau de cavitation. Le développement du phénomène de cavitation, donc indirectement de la réaction sonochimique, dépend de nombreux paramètres :

- Tout d'abord de ceux liés à la fréquence et à l'intensité des ultrasons.
- Par ailleurs, la température du milieu réactionnel joue souvent un rôle inhabituel, son abaissement peut rendre un processus plus rapide et plus efficace.

Le solvant quant à lui n'intervient plus selon les caractéristiques habituelles de basicité, acidité, solvation, mais selon sa capacité de favoriser le phénomène de cavitation. Il faudra donc tenir compte de sa volatilité, de sa viscosité et de sa tension de surface.

Parallèlement aux recherches menées pour analyser les aspects théoriques du phénomène de sonochimie, les applications expérimentales sont apparues de plus en plus nombreuses.

Nous allons brièvement indiquer les différents développements actuels, en particulier dans le domaine de la synthèse organique.

III.4. Réactions sonochimiques

Les exemples d'utilisations des ultrasons dans le domaine de la chimie sont variés : nettoyage des métaux, dégazage des solvants, sonochimie, extraction, dispersion de particules, fabrication d'émulsion, production d'aérosols, tamisage, ...

La sonochimie est l'application des ultrasons à une réaction chimique, elle est devenue très populaire, ces dernières années, suite à un ensemble significatif de recherches empiriques. L'utilisation des irradiations ultrasoniques en synthèse organique a connu, à son tour, un véritable développement, en particulier dans le cas des réactions organométalliques. De très nombreuses réactions organiques ont ainsi été réétudiées à l'aide de cette technique d'activation non classique afin d'améliorer leurs temps et rendements.

Les ultrasons entraînent deux types de réactions : physiques (basées sur les effets mécaniques et thermiques des ultrasons) et chimiques (basées sur la formation de radicaux libres par fragmentation des molécules de réactif ou du solvant). Ils peuvent produire différents effets, tels que l'augmentation de la vitesse de réaction, l'amélioration des performances de catalyseurs par transfert de phase. De plus, la variation de la température d'un système réactionnel peut modifier l'intensité de la cavitation, ce qui affecte alors la vitesse et/ou le rendement de la réaction chimique.

Une première classification des réactions sonochimiques, réalisée par Suslick, distingue, d'une part les réactions en milieu homogène, et d'autre part en milieu hétérogène.^{103a}

Les réactions homogènes ont été principalement étudiées en milieu aqueux. Il est apparu que le solvant est lui-même l'objet d'un clivage pyrolytique, et donc ne peut pas être neutre dans ces conditions opératoires.

Les réactions en milieu hétérogène, incluant la présence d'un métal, se développent par arrachement de petites particules métalliques sous l'influence de l'implosion des bulles de cavitation. Dans ces conditions, le solide pourra réagir plus vite dans la même phase hétérogène. Dans ce cas, le rôle des ondes ultrasoniques est d'assurer un mélange des deux phases et on obtient alors un pseudo-système liquide-liquide.

Les solides ayant une énergie de cohésion faible sont connus pour être facilement dispersés par les ultrasons.

Une nouvelle approche fondamentale de la sonochimie organique a permis à Luche de proposer une classification des réactions sonochimiques.¹⁰⁷ De celle-ci découlent les caractéristiques selon lesquelles certaines réactions peuvent être favorisées par les ultrasons.

➤ **Les réactions sonochimiques en milieu homogène**

Ce sont des réactions où l'étape déterminante de la cinétique est un transfert monoélectronique. Dans ce cas la formation de l'intermédiaire radicalaire ou de l'ion radical est stimulée par le phénomène de cavitation.

➤ **Les réactions sonochimiques en milieu hétérogène (type 1)**

Les systèmes hétérogènes solide-liquide ou liquide-liquide suivent un mécanisme ionique. Ici les ultrasons ont surtout un effet mécanique et dans ce cas on n'observe pas une grande différence entre la réaction sous agitation et sous ultrasons. L'intermédiaire réactionnel ionique n'est pas généré par la cavitation.

➤ **Les réactions sonochimiques en milieu hétérogène (type 2)**

Cette classe combine les caractéristiques des deux précédentes. Elle correspond à un système hétérogène avec un mécanisme par transfert monoélectronique. De telles réactions peuvent donc être sensibles à la fois aux effets mécaniques et chimiques des ultrasons.

De cette classification il ressort que le phénomène de sonication favorise les transferts monoélectroniques, tandis que les processus ioniques y sont essentiellement insensibles.

Lorsqu'il y a compétition entre les mécanismes ioniques et radicalaires, si les conditions cinétiques de la réaction le permettent, on peut alors observer une commutation chimique ("chemical switching").^{107b}

III.5. Appareillages du laboratoire

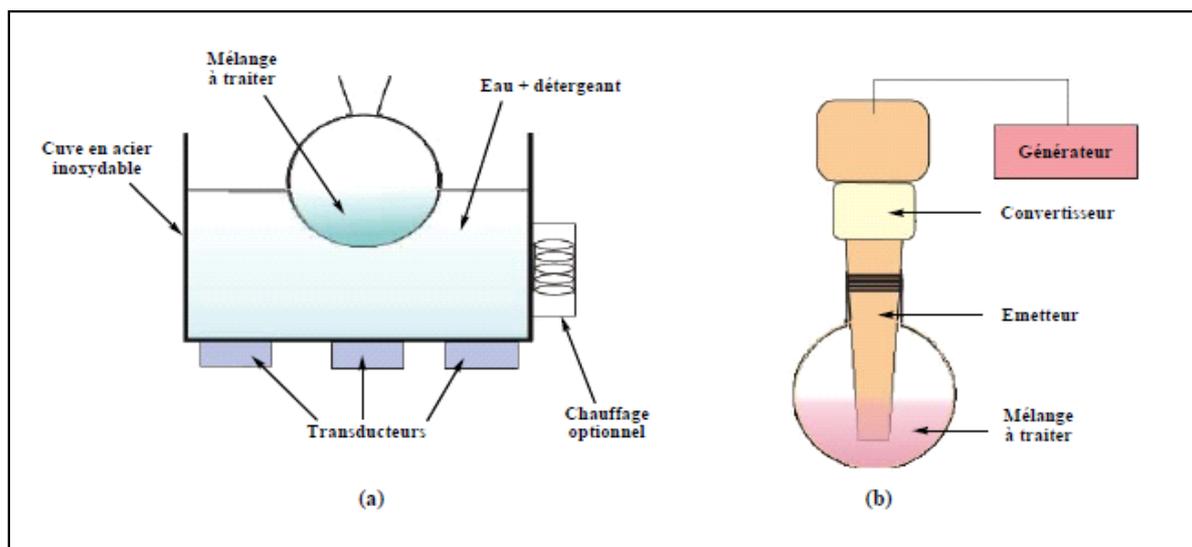


Figure 31 : Equipements à ultrasons : bac ultrasonique (a) et sonde ultrasonique (b)

Dans les laboratoires, on retrouve généralement deux types d'équipements qui sont couramment utilisés. (Figure 31)

- Le premier est le bac à ultrasons qui est peu onéreux et trouve de nombreuses applications pour la préparation d'échantillons, l'homogénéisation, la dispersion, le dégazage et le nettoyage. Il génère des fréquences comprises entre 25 et 50 kHz et des puissances acoustiques de 1 à 5 W.cm⁻². Ce type d'instrumentation possède l'avantage d'être simple à utiliser mais nécessite l'emploi d'un contenant pour le mélange à traiter qui va agir comme amortisseur de l'effet des ultrasons qui ne pourront agir que de manière indirecte.
- Le second appareillage est la sonde à ultrasons, elle permet une irradiation directe du milieu tout en générant des puissances acoustiques nettement supérieures (plus de 100 fois plus élevées). Cependant, son utilisation reste seulement adaptée au traitement de petits volumes de liquide, et une attention particulière doit être portée à ce type de manipulation car l'échantillon peut subir une augmentation rapide de température.

III.6. Applications des ultrasons en synthèse organique

Un très grand nombre de travaux ont été décrits sur la synthèse de différents composés organiques par activation ultrasonique.¹⁰⁸ Au cours des 40 dernières années, l'utilisation des ultrasons en chimie ainsi que leur développement a montré un intérêt beaucoup plus large et représente un défi scientifique important pour mieux comprendre son phénomène physique, la

cavitation acoustique. Le nombre d'applications de la sonochimie en synthèse croît sans cesse, il a rendu le sujet des ultrasons, plus intéressant pour de nombreux chercheurs et l'intérêt d'utiliser cette source d'activation s'est étendu au-delà des laboratoires de recherche universitaires pour atteindre l'industrie chimique.^{104,109} En outre, les applications des ultrasons en chimie sont multiples : protection de l'environnement (destruction des contaminants biologiques et chimiques), génie des procédés et synthèse organique (Sonochimie).

En sonochimie, les avantages sont l'augmentation de la vitesse de réaction, la formation de produits plus purs avec un rendement élevé, facilité d'expérimentation, économie en matière et énergie et réduction des déchets.

Par ailleurs, nous citons quelques exemples les plus caractéristiques sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, notamment, avec les azides et les nitriles oxides ainsi que des réactions de glycosylation. Depuis 1998, notre équipe a été parmi les premières à mener des recherches sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sous US.¹¹⁰

III.6.1 Synthèse des 1,2,3-triazoles sous ultrasons

La synthèse aza-hétérocyclique, et notamment les 1,2,3-triazoles, présente un intérêt particulier dû à leurs propriétés biologiques. Il en existe par ailleurs de très nombreux exemples dans la littérature.¹¹¹ L'activation ultrasonique s'est révélée être une technique puissante pour améliorer les vitesses de réaction de diverses transformations chimiques.¹¹² De plus, les réactions sous ultrasons utilisant des catalyseurs verts tels que le fer et le cuivre sont devenues la cible numéro un des chercheurs exerçant dans le domaine de la chimie verte.¹¹³ Seuls quelques exemples de CuAAC ont été rapportés par activation ultrasonique.¹¹⁴ A notre connaissance, la synthèse de triazolyl-nucléosides assistée par ultrasons a peu été rapportée.¹¹⁵

Da Silva et al.¹¹⁶ ont ainsi décrit la synthèse de *N*-glycosyl-1,2,3-triazoles *via* la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire par activation ultrasonique. Dans cette méthode, la formation du produit **105** a été obtenue avec un rendement modéré de 61% en moins de 2h au total, alors que sans l'utilisation des ultrasons, le rendement global indiqué était de 47% en 11h à partir du glucose en trois étapes. La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du composé **105** avec les alcynes **106 a-g** a été réalisée en présence de l'iodure de cuivre (I) comme catalyseur et de la triéthylamine dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ à température ambiante. Ces réactions ont donné des glucopyranosyl 1,2,3- triazoles **107 a-g** avec des rendements variés de (63-96%) après seulement quelques minutes d'irradiation ultrasonique (Schéma 7).

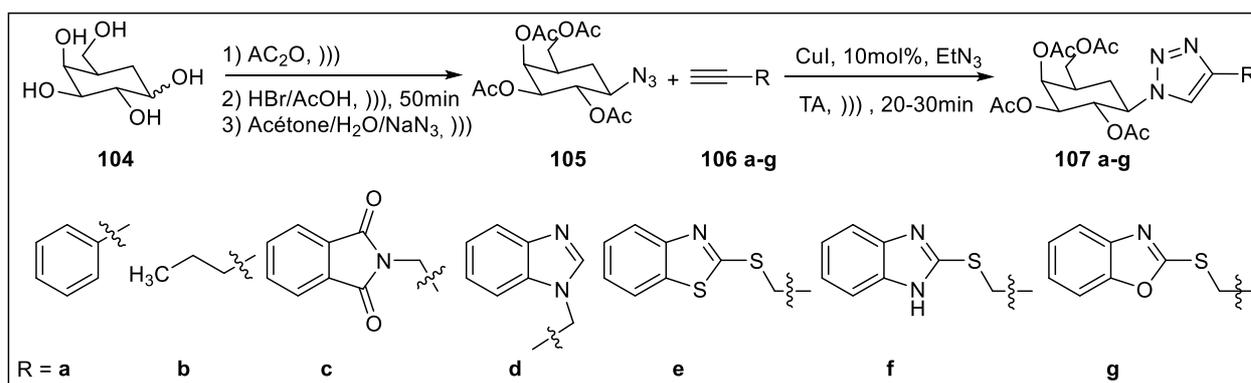


Schéma 7 : Synthèse des triazoles par activation ultrasonique

Un autre exemple de synthèse des 1,2,3-triazoles sous ultrasons a été décrit par Mady et *al.*¹¹⁷ dans ce travail une série de bis-1,2,3-triazole couplé à un diarylsulfone **109** a été synthétisé par une cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée au cuivre (CuAAC) en faisant réagir le bis-alcyne **108** avec l'azide de benzyle dans un mélange de *t*BuOH/H₂O sous activation ultrasonique. Il a été observé que l'activation ultrasonique améliore le rendement (86-97%) et diminue le temps réactionnel (20-30 min) comparé aux conditions d'agitation classique avec des rendements de (76-85%) dans 1 à 4h d'agitation. (Schéma 8)

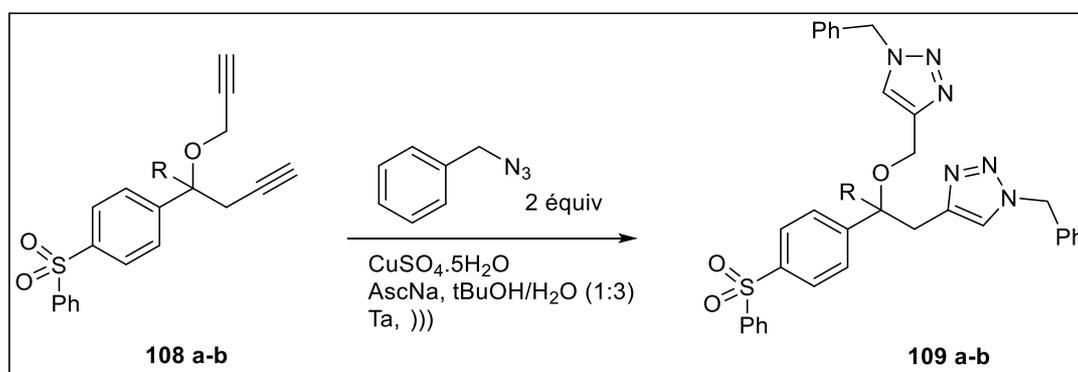


Schéma 8 : Synthèse des bis-1,2,3-triazole par CuAAC sous activation ultrasonique

Zhang et *al.*¹¹⁸ ont décrit la synthèse de 1,2,3-triazoles-nucléosides sous ultrasons. La synthèse des azido-sucre **111** a été effectuée sous ultrasons à partir des bromo-sucre correspondants en présence de NaN₃ en quelques minutes avec des rendements allant de 12-79%. Les 1,2,3-triazoles ont été préparés *via* la CuAAC entre une série d'azide et le dipolarophile **112** catalysé par le cuivre (1) formé *in situ* à partir de l'acétate de cuivre et l'ascorbate de sodium. Les produits **113** sont obtenus après 15 min de sonication avec une excellente régiosélectivité et des rendements allant de bons à excellents (43-99%). (Schéma 9).

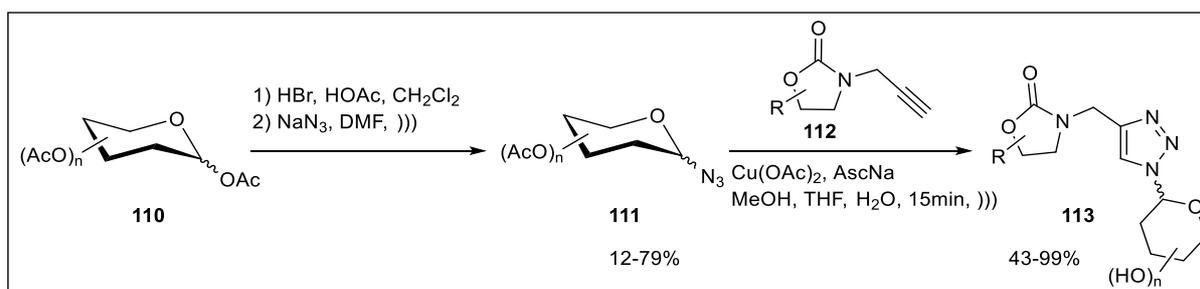


Schéma 9 : Synthèse des 1,2,3-triazolyl-nucléosides sous activation ultrasonique

Dans le même contexte, notre équipe a également participé dans le développement de nouvelles méthodes de synthèse des 1,2,3-triazoles sous ultrasons. En 2012, Driowya et *al.*¹¹⁹ ont développé une synthèse *one-pot* des 1,2,3-triazoles-*N*-nucléosides possédant des activités anti LMC plus couramment cancer du sang, la stratégie implique un procédé séquentiel d'acétylation-azidation et de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par un catalyseur de Fer/Cuivre assistée par ultrasons. En 2015, une nouvelle stratégie de synthèse *one pot* des *N*-glycosil-1,2,3-triazoles a été menée par Marzag et *al.*¹²⁰ en développant une nouvelle méthode d'azidation utilisant une combinaison de catalyseurs bon marché FeCl₃ et CuI. Le procédé *one pot* implique la formation séquentielle d'un azoture organique soluble, SO₂(N₃)₂, généré *in situ* à partir de l'azoture de sodium et du chlorure de sulfuryle sous ultrasons, suivie de la cycloaddition des dérivés azido résultants de la réaction d'azidation des sucres avec des alcynes en présence d'iodure de cuivre (CuI) et le diisopropyléthylamine (DIEA), sous les mêmes conditions de sonication à température ambiante. La conversion globale conserve remarquablement la configuration anomérique avec des rendements élevés allant jusqu'à 89%. (Schéma 10)

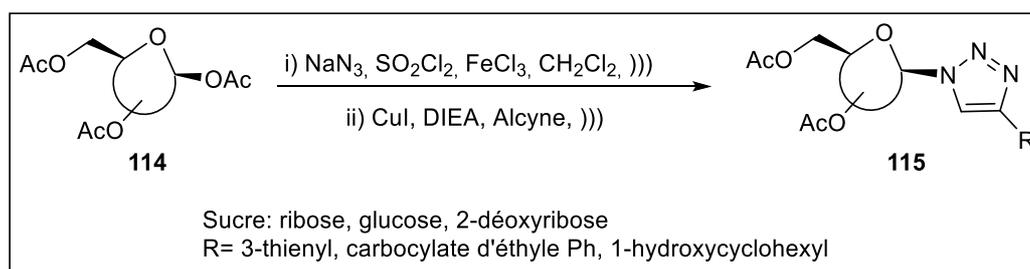


Schéma 10 : Synthèse *one pot* des *N*-glycosil-1,2,3-triazoles sous ultrasons

III.6.2 Synthèse des isoxazolines et isoxazoles sous activation ultrasonique

Les isoxazoles et les isoxazolines sont des hétérocycles à cinq chaînons qui forment une classe importante de composés avec des applications biologiques potentielles.¹²¹ La chimie des isoxazoles et isoxazolines a fait l'objet de nombreux articles, brevets et chapitres de livres¹²²,

par contre leur synthèse sous ultrasons a été peu décrites dans la littérature. Cependant l'intérêt de développer de nouvelles méthodologies de synthèse sous ultrasons de ces hétérocycles est devenu nécessaire. Depuis 1998, notre laboratoire a été parmi les premiers à participer dans l'amélioration des méthodologies de synthèse des dérivés aza-hétérocyclique sous ultrasons. Bougrin et *al.*¹¹⁰ ont décrit la synthèse de nouveaux isoxazolines en milieu biphasique liquide-liquide par activation ultrasonique avec de bons rendements et pendant des durées très courtes (62-94% en 10 min). Ces réactions nécessitent 1h d'agitation forte pour isoler les dérivés isoxazoliniques avec des rendements faibles voire moyens (30-68%). Cette accélération observée sous ultrasons est vraisemblablement due aux effets mécaniques de la cavitation qui provoque une forte émulsification des deux phases [Ca(OCl)₂ aq / CH₂Cl₂ ou NaOCl aq. / CH₂Cl₂. (Schéma 11)

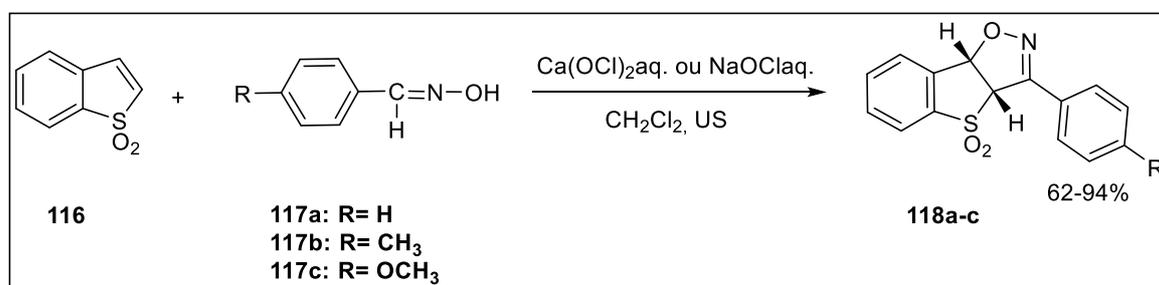


Schéma 11 : Synthèse des dérivés isoxazoliniques sous ultrasons

Dans ce contexte, Tiwari et *al.*¹²³ ont reporté une synthèse d'une série de dérivés de 4,5-dihydroisoxazoline **121**. La réaction a été effectuée sous ultrasons par cyclisation entre des chalcones **119** portant un substituant quinolinyle et le chlorhydrate d'hydroxylamine **120** en présence d'acétate de sodium dans une solution aqueuse d'acide acétique. L'activation sonochimique a donné de meilleurs rendements des produits dans des temps plus courts (87-90% en 90-120 min) que les réactions correspondantes effectuées dans les conditions classiques (72-78% en 6-7 h) (Schéma 12).

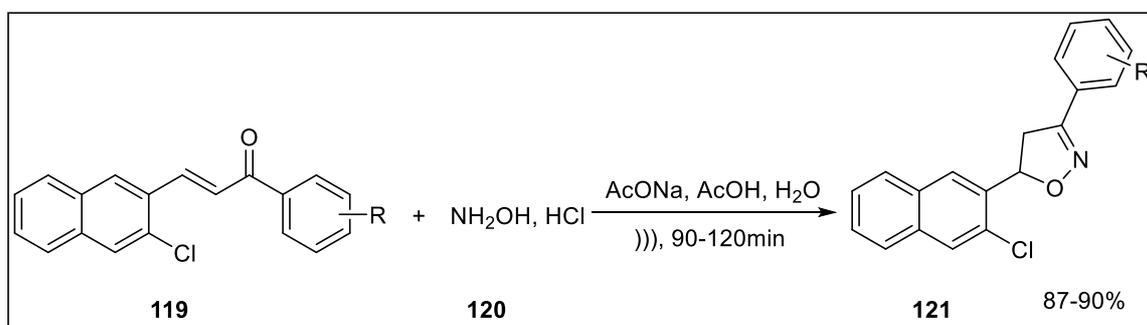


Schéma 12 : Synthèse de dérivés de dihydroisoxazole sous activation sonochimique

Par la même stratégie, la synthèse des isoxazoles a été décrite par Huang et *al.*¹²⁴ qui ont pu synthétiser une série de dérivés de 5-aryl-isoxazole **123** par l'action de chlorhydrate d'hydroxylamine **120** sur 3-(diméthylamino)-1-arylprop-2-én-1-one **122** sous ultrasons sans l'utilisation de catalyseur. Il est évident que les ultrasons accélèrent la réaction de manière significative. Pour vérifier l'effet ultrasonique, les auteurs ont réalisées cette réaction dans les mêmes conditions en absence d'activation sonochimique. Le produit souhaité donne des rendements de (56-80%) et avec un temps de réaction beaucoup plus long (1 à 5 h), tandis que par sonication, les produits ont été obtenus en 30-45 min avec des rendements de 84-96%. (Schéma 13).

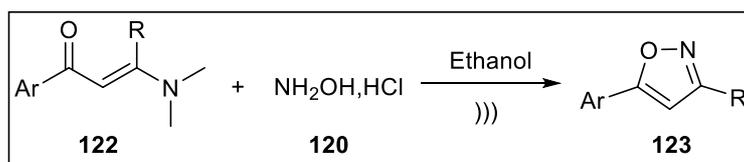


Schéma 13 : Synthèse des 5-arylisoxazoles sous irradiation ultrasonique

Très récemment en 2018, notre équipe¹²⁵ a décrit une nouvelle méthodologie rapide, simple et efficace dans les conditions *one-pot* en trois étapes successives pour la synthèse de nouveaux isoxazoles 3,5-disubstitués dérivés de sulfonamide par cycloaddition 1,3-dipolaire dans un milieu aqueux et sous ultrasons. Ce processus est basé sur l'utilisation du nitrate d'ammonium de cérium (CAN) comme oxydant pour la génération *in situ* des oxydes de nitrile à partir des aldoximes. En outre, l'utilisation des ultrasons permet une réduction spectaculaire des temps de réaction et une amélioration au niveau des rendements 60-95% en 20 à 30min. (Schéma 14)

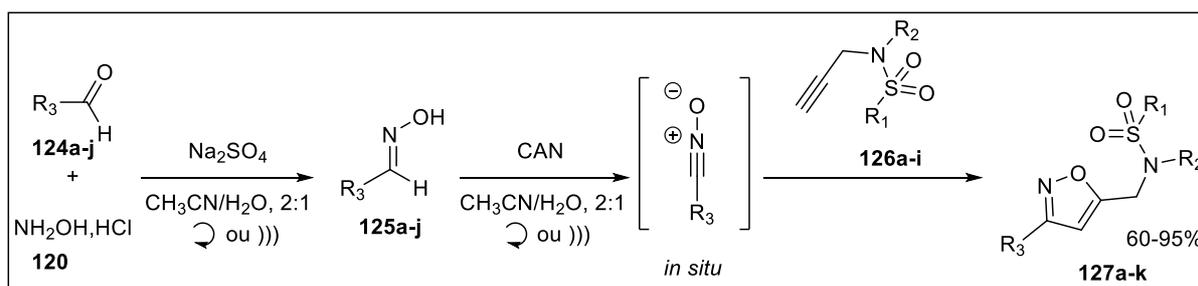


Schéma 14 : Synthèse d'isoxazoles 3,5-disubstitués dérivés de sulfonamide sous ultrasons

Par ailleurs, la réaction de C-glycosylation a également profité des améliorations apportées par les ultrasons. Par conséquent, Santos et *al.*,¹²⁶ ont développé une méthodologie efficace et écologique pour accéder aux C-glycosylflavanones en une seule étape par glycosylation directe d'une flavanone avec des sucres non protégés. Le triflate de praséodyme (Pr(Otf)₃) s'est révélé être un catalyseur approprié pour la réaction de couplage direct, conduisant à des produits de

monoglycosylation avec des rendements allant de 28 à 38% avec une régio- et stéréosélectivité complète pour les dérivés 8-C-glycosylés avec une liaison glycosidique équatoriale. L'efficacité de cette méthode était significativement améliorée lorsque les réactions étaient assistées par une activation ultrasonique. Le temps de réaction des dérivés monosaccharidiques et disaccharidiques a été réduit à 8h par rapport au chauffage conventionnel qui nécessite au-delà de 2 jours de chauffage, et les rendements ont atteint 56%. (Schéma 15)

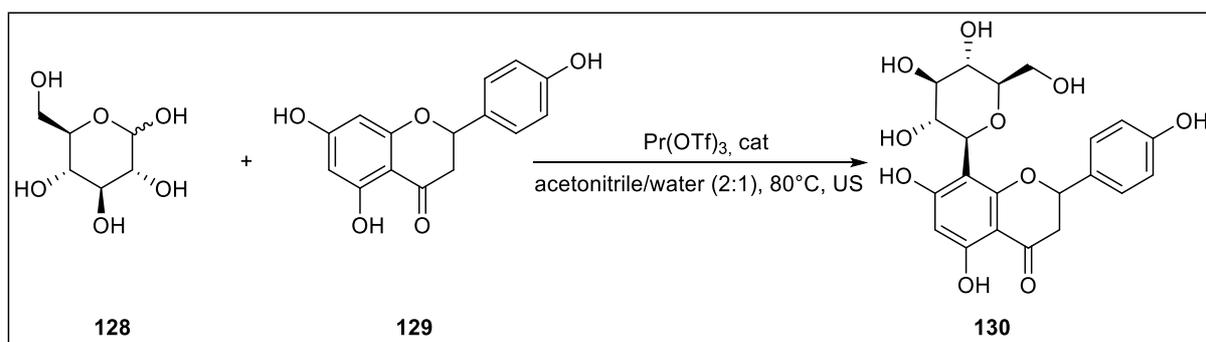


Schéma 15 : Synthèse des C-glycosylflavanones sous activation ultrasonique

IV. Conclusion

Dans ce premier chapitre, nous avons donné un aperçu bibliographique, réparti en trois parties : la première résume l'intérêt biologique et les voies de synthèse des analogues de saccharine, la deuxième présente des généralités sur les nucléosides et leurs intérêts biologiques, tandis que la troisième contient des rappels bibliographiques sur la technologie des ultrasons, l'aspect théorique de la sonochimie, ainsi que, leurs applications en synthèse organique.

Chapitre II : Synthèse et ouverture de nouveaux isoxazolines / isoxazoles dérivés de saccharine via une nouvelle méthode de synthèse *one-pot* catalysée par KI / Oxone par activation ultrasonique

I. Introduction

Les isoxazoles et les isoxazolines sont des hétérocycles à cinq chaînons largement utilisés comme intermédiaires utiles pour la synthèse d'une grande variété de produits bioactifs.¹²⁷ Ils sont des fragments importants présents dans la structure chimique d'un grand nombre de produits naturels, de médicaments et de molécules biologiquement actives¹²⁸ qui agissent comme antiviraux,¹²⁹ anticancéreux,¹³⁰ antibactériens,¹³¹ antifongiques,¹³² anticonvulsivant,¹³³ anti-inflammatoires,¹³⁴ antidépresseurs et insecticides.¹³⁵

D'autre part, au cours des dernières décennies, la sonochimie a permis d'améliorer les réactions difficiles en termes de rendement, de sélectivité et de durée.^{136,137} De plus, la sonochimie vise à promouvoir des procédés doux, respectueux de l'environnement et à coûts faibles.¹³⁸ Ainsi, l'activation ultrasonique a été largement utilisée en synthèse organique, il s'agit donc d'une méthode alternative pour la synthèse d'une variété d'hétérocycles.¹³⁹ Comparée aux méthodes classiques, la sonication est plus appropriée et peut être facilement contrôlée.¹³⁷

En relation avec l'objectif fondamental de nos axes de recherche qui est le développement de nouvelles méthodes de synthèse propres et efficaces. Ce chapitre décrit le développement de la chimie des isoxazolines et isoxazoles, en visant les méthodes de synthèse et réactivité de ces hétérocycles ainsi que notre contribution dans ce programme de recherche initié depuis les années 90 au laboratoire. Dans le même programme, nous tentons de développer de nouveaux systèmes isoxazoliniques et isoxazoliques dérivés de saccharine *via* un procédé innovant couplé aux ultrasons.

II. Activités biologiques des isoxazoles et isoxazolines

Les analogues d'isoxazoline et d'isoxazole sont présents dans de nombreux produits naturels et synthétiques ayant une large gamme d'activités biologiques et pharmacologiques,¹²⁸ tels que les antiviraux, les anticancéreux, les antibactériens, antifongiques, anticonvulsivants, anti-inflammatoires, antidépresseurs, et insecticides.^{127-135,140} En effet, ces noyaux hétérocycliques apparaissent fréquemment dans les structures de produits naturels comme l'acide iboténique, muscimol et acivicine et d'autres agents thérapeutiques commercialisés. Il est important de noter qu'ils existent sous plusieurs formes comme anti-inflammatoires, antibiotiques et insecticides. Citons, à titre d'exemple, le léflunomide, la cloxacilline, le valdécoxib, le fluralaner (Bravecto, Merck Animal Health) et le sarolaner (Simparica, Zoetis). (Figure 32)

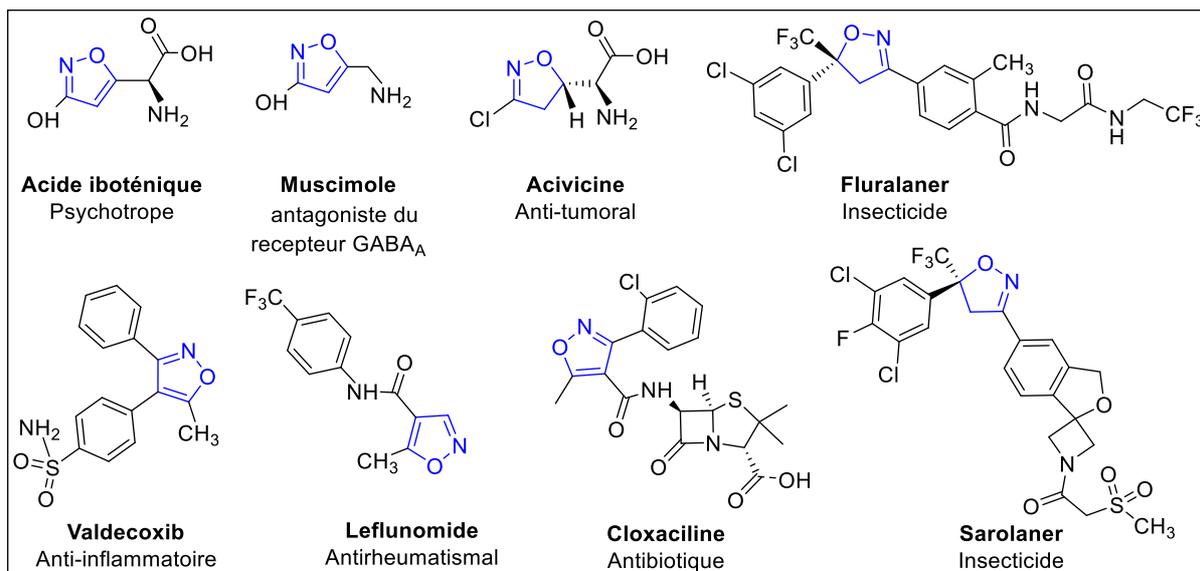


Figure 32 : Quelques exemples sélectionnés de produits naturels et d'agents thérapeutiques contenant l'hétérocycle isoxazole et isoxazoline.

III. Généralités sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile: synthèse des isoxazolines et isoxazoles

En général, les isoxazolines et isoxazoles peuvent être préparés par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre des oxydes de nitrile (RCNO) et dipolarophiles comme les alcènes et alcynes respectivement. Les oxydes de nitriles sont généralement formés *in situ* à froid ou par chauffage à partir des chlorures d'hydroxamoyle, ces derniers sont souvent obtenus par halogénéation des aldoximes.^{141,142}

III.1. Préparation des oxydes de nitrile

➤ Par déhalogénéation des halogénures d'hydroxamoyle

Les oxydes de nitrile sont généralement instables et sont générés *in situ* à partir des halogénures d'hydroxamoyle **132** correspondants par une réaction d'une base sur ce dernier. (Schéma 16) Les halogénures d'hydroxamoyle sont préparés par une halogénéation électrophile des oximes **131** en utilisant un agent de halogénéation comme NaOCl,¹⁴³ Ca(OCl)₂,¹¹⁰ NCS,¹⁴⁴ NBS, NIS,¹⁴⁵ Br₂ et Cl₂.¹⁴⁶

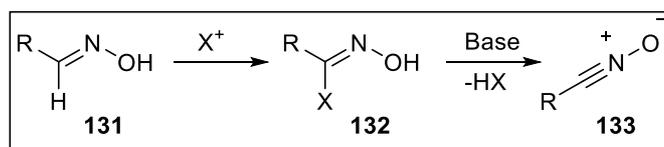


Schéma 16 : Génération des oxydes de nitrile par halogénéation

➤ **Par déshydratation des nitroalcanes**

Une autre méthode classique pour la génération des oxydes de nitriles consiste à la déshydratation des nitroalcanes à l'aide d'un agent déshydratant formant par la suite l'oxyde de nitrile et une molécule d'eau.¹⁴⁷ La méthode la plus largement utilisée pour la déshydratation des nitroalcanes primaires implique leur traitement par le phénylisocyanate en présence de la triéthylamine, introduit en 1960 par Hoshino et Mukaiyama.¹⁴⁷ (Schéma 17)

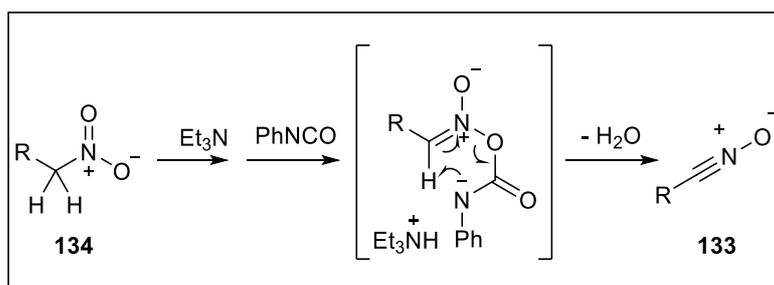


Schéma 17 : Génération des oxydes de nitrile par déshydratation des nitroalcanes

➤ **Par thermolyse des furoxanes**

En l'absence de dipolarophile, les oxydes de nitrile se dimérisent normalement pour donner des furoxanes (oxyde de 1,2,5-oxadiazole). Les furoxanes ont été considérés comme des produits stables et sans intérêt pour la réaction de cycloaddition. Cependant, il a été découvert que les oxydes de nitrile peuvent être régénérés à partir de furoxanes par pyrolyse.¹⁴⁸ Cette réaction réversible semble être idéale pour une application aux cycloadditions dipolaire-1,3 avec les oxydes de nitrile, car la dimérisation n'est plus un problème. Deux types de réactions sont observés lorsque les furoxanes sont soumis à la thermolyse. (Schéma 18)

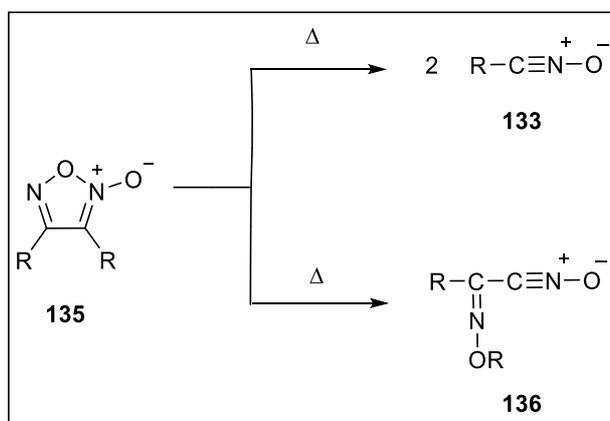


Schéma 18 : Génération des oxydes de nitrile par thermolyse des furoxanes

III.2. Dimérisation des oxydes de nitrile

Les oxydes de nitrile, $R-C\equiv N^+-O^-$ sont des composés organiques qui contiennent un groupe fonctionnel monovalent $-CNO$, directement lié à un atome de carbone d'une molécule. Ils sont largement utilisés dans les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 pour préparer des hétérocycles à cinq chaînons type isoxazolines et isoxazoles.¹⁴⁹ La plupart des oxydes de nitrile sont très instables, en absence de dipolarophile, ils subissent une dimérisation ou une auto-cycloaddition dipolaire-1,3 rapide pour donner le 2-oxyde 1,2,5-oxadiazole **135** généralement connu sous le nom de furoxane ou oxyde de furazane.¹⁵⁰ (schéma 19)

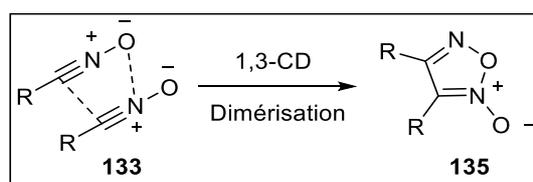


Schéma 19 : Dimérisation des oxydes de nitrile

En outre, les oxydes de nitrile peuvent également se dimériser en milieu acide ou basique, pour donner soit des 4-oxydes 1,2,4-oxadiazole **138**, soit des 1,4-dioxa-2,5-diazines symétriques **139**.¹⁵¹ (Schéma 20)

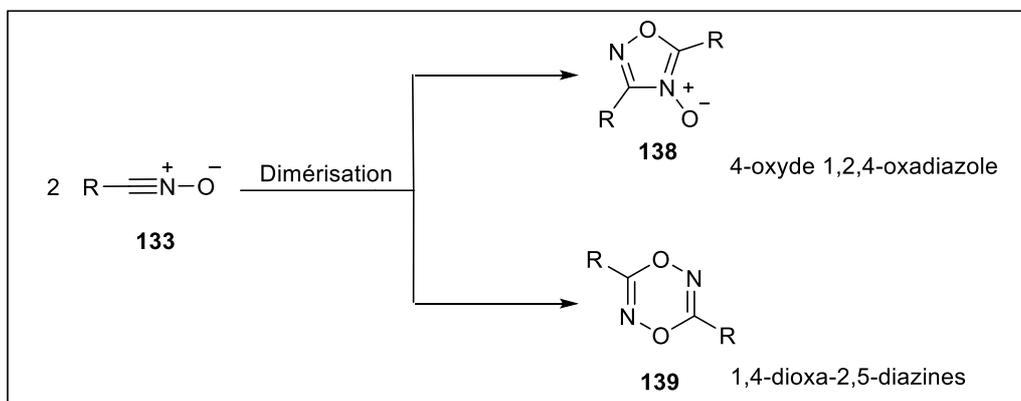


Schéma 20 : Autres cas de dimérisation des oxydes de nitrile

Deux mécanismes ont été proposés pour la dimérisation de l'oxyde nitrile en furoxane, mais le mécanisme détaillé n'est toujours pas connu.¹⁵² Le mécanisme le plus largement accepté est un processus concerté de cycloaddition dipolaire-1,3, dans lequel un oxyde nitrile joue le rôle de dipôle-1,3, tandis que la liaison multiple $-C\equiv N$ dans l'autre oxyde de nitrile agit comme un dipolarophile. (Schéma 21)

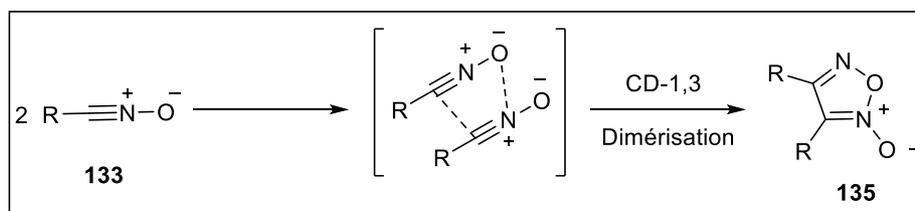


Schéma 21 : Mécanisme concerté de la dimérisation de l'oxyde nitrile en furoxane

III.3. Différentes voies de synthèse des isoxazoles et isoxazolines

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de l'oxyde de nitrile avec un alcène ou un alcyne est considérablement importante en synthèse organique, étant donné que cette réaction donne des isoxazolines et des isoxazoles, respectivement. Les oxydes de nitriles sont considérés comme des entités importantes dans la construction de nouveaux systèmes moléculaires pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ils peuvent être préparés en une seule étape à partir de précurseurs facilement disponibles. D'autre part, ils peuvent être aisément modifiés, permettant ainsi la synthèse de dérivés fonctionnellement complexes.

Des exemples pertinents de synthèse d'isoxazolines et isoxazoles réalisés par chauffage et agitation classique ont déjà été décrits.¹⁵³ Néanmoins, la voie de synthèse la plus appropriée consiste en une cycloaddition dipolaire-1,3 entre un alcène ou un alcyne terminal et un oxyde de nitrile. En raison de leur manque relatif de stabilité, les oxydes de nitrile sont généralement générés *in situ*, ce qui nécessite l'utilisation d'oxydants tels que les réactifs organohypervalents iodés,^{154,155} par exemple le phényliodine bis (trifluoroacétate),¹⁵⁶ 3,5-Me₂C₆H₃I / oxone,¹⁵⁷ PhI(OAc)₂,¹⁵⁸ hydroxy (tosyloxy)] iodobenzène,¹⁵⁹ iodosobenzène.¹⁶⁰ Autres oxydants ou catalyseurs, tels que NaOCl,¹⁴³ NCS,¹⁴⁴ NaBrO₂,¹⁶¹ AlMe₃,¹⁶² CrO₂,¹⁶³ AgBF₄,¹⁶⁴ Pb(OAc)₄,¹⁶⁵ et SnPh₄¹⁶⁶ ont également été utilisés dans la cycloaddition dipolaire-1,3.

Nous allons faire ici quelques rappels bibliographiques complémentaires à ceux décrit précédemment sur la synthèse des isoxazolines et isoxazoles ainsi que les stratégies qui en découlent.

Parmi les plus anciennes réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 engageant les oximes, on peut citer celle de Bandiera et Albin et *al.*¹⁶⁷ Le dipolarophile utilisé n'est autre que l'allylamine qui réagit avec le nitrile oxyde en présence de la triéthylamine dans le benzène et la réaction conduit exclusivement à un seul régioisomère **142**. (Schéma 22)

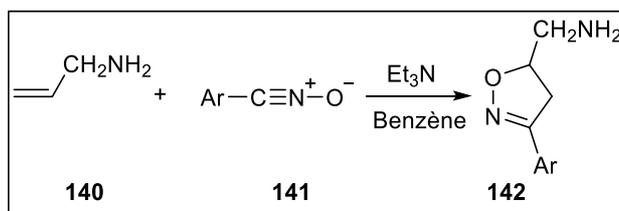


Schéma 22 : Synthèse d'isoxazoline décrite par Albini et *al.*¹⁶⁷

Une des réactions les plus simples pour accéder aux isoxazolines, on trouve celle décrite par notre groupe de recherche utilisant l'hypochlorite de sodium (NaOCl) comme agent oxydant. Soufiaoui et *al.*¹⁶⁸ ont décrit la synthèse, en une seule étape, de dérivés isoxazoliniques *via* la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 en faisant réagir différents arylaldoximes avec le benzothiophène comme dipolarophile dans un milieu biphasique CHCl₃/NaOCl. En présence de l'eau de javel NaOCl le benzothiophène subit une réaction d'oxydation en premier puis une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 avec les oxydes de nitrile engagés pour conduire aux isoxazolines **146**. (Schéma 23)

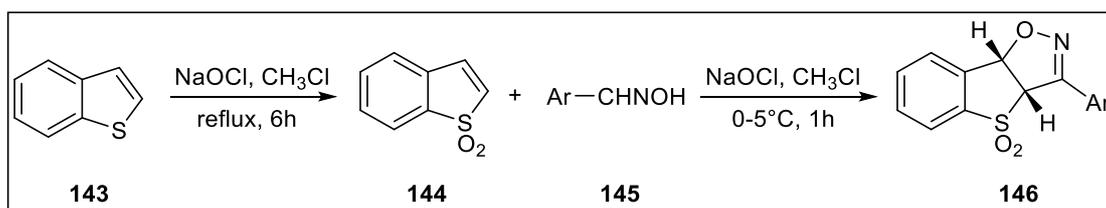


Schéma 23 : Synthèse *one-pot* d'isoxazolines en milieu biphasique NaOCl_{aq}/CHCl₃

Kaffy et *al.*^{143a} ont décrit la synthèse de quelques isoxazolines dérivés de la combretastatine A-4 qui est un produit naturel issue du *Combretum leprosum*, une espèce végétale trouvée au Brésil, utilisée en chimiothérapie grâce à ses propriétés anticancéreuses, en utilisant la méthode de l'eau de javel dans un milieu biphasique NaOCl/CH₂Cl₂, obtenant ainsi les deux régioisomères 3,4-diarylisoxazoline et le 3,5-diarylisoxazoline. (Schéma 24)

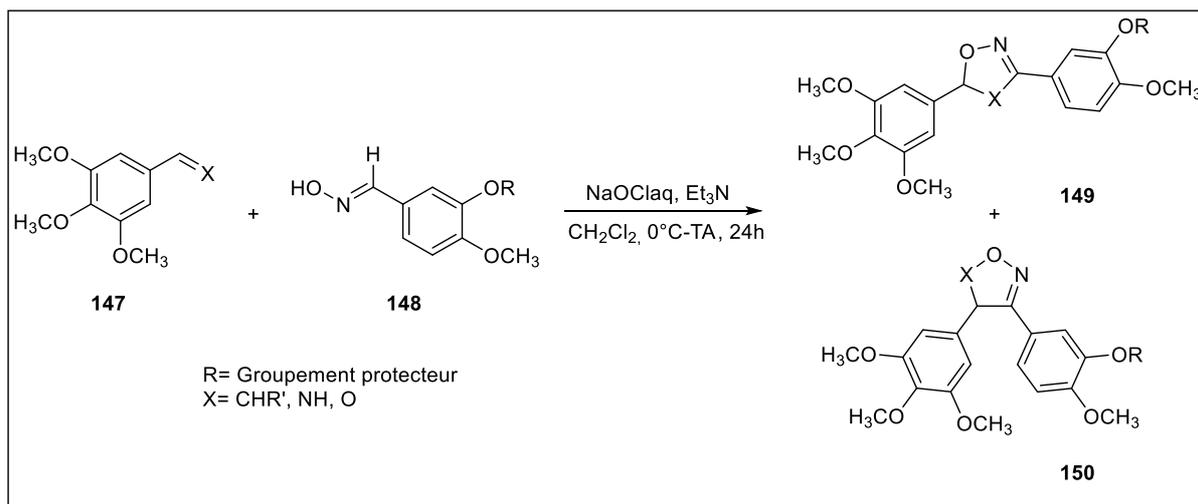


Schéma 24 : Synthèse d'isoxazoles dérivés de la combretastatine A-4

Une synthèse *One-pot* d'isoxazoles 3,5-disubstitués **152** à partir d'aldéhydes aromatiques **151** a été réalisée dans des solvants eutectiques profonds (SEP),¹⁶⁹ (Schéma 25) où les aldoximes sont préparés *in situ* par addition de NH₂OH-HCl et NaOH solide à la solution SEP d'aldéhydes aromatiques. Le *N*-chlorosuccinimide (NCS) est ensuite ajouté au mélange réactionnel, pour conduire au chlorure d'hydroxamoyle, et la conversion en oxyde de nitrile est favorisée par la présence d'urée. Enfin, une cycloaddition dipolaire-1,3 avec l'alcyne donne le produit **152**.

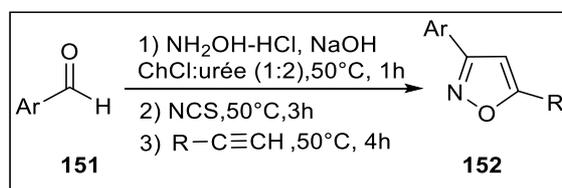


Schéma 25 : Synthèse *one-pot* d'isoxazoles 3,5 disubstitués dans des solvants eutectiques profonds (SEP)

Les composés iodés à état d'oxydation élevé, connus sous le nom de « composés d'iode hypervalents », sont devenus des réactifs largement utilisés en chimie organique. Ils sont inoffensifs pour l'environnement et relativement peu coûteux. La structure et la réactivité des composés iodés hypervalents sont généralement similaires à celles des dérivés de métaux de transition. La chimie des composés iodés hypervalents a déjà été résumée dans plusieurs livres,¹⁷⁰ chapitres de livre,¹⁷¹ et de nombreuses revues pertinentes.¹⁷²

Une nouvelle synthèse des dérivés d'isoxazoles 3,4,5-trisubstitués **155a-b** utilisant un catalyseur de dérivés iodés a été décrite par singhal et *al.*¹⁷³ Ce protocole implique une pré-oxxydation de l'aldoxime en oxyde de nitrile à l'aide de diacétoxyiodobenzène PhI(OAc)₂.

L'oxyde de nitrile généré *in situ* est piégé par des dipolarophiles pour former les dérivés isoxazoles fonctionnellement riches *via* la cycloaddition dipolaire-1,3. (Schéma 26)

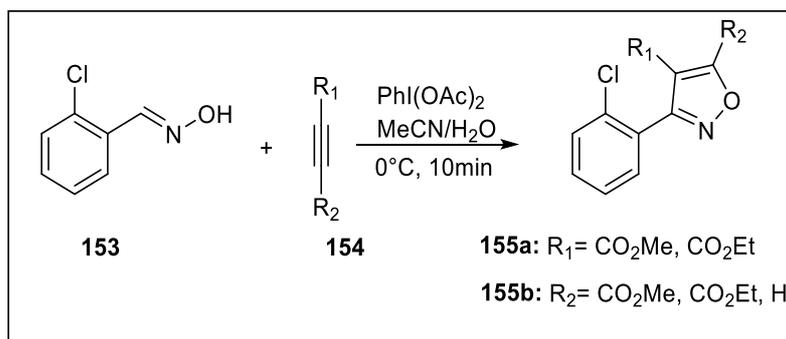


Schéma 26 : Synthèse d'isoxazole par oxydation en utilisant un dérivé iodé

Un autre exemple de synthèse de ces dérivés isoxazoliniques à partir des dérivés iodés a été décrit par Yoshimora et *al.*¹⁷⁴ qui ont pu accéder aux isoxazolines par une cyclisation oxydative catalytique des aryloximes et alcènes par les ions hypoiodite. Cette réaction implique des espèces d'iode actif (I⁺) générées *in situ* à partir de quantités catalytiques de KI et d'Oxone. Cette réaction conduit efficacement et avec de bons rendements aux isoxazolines sauf que leur utilisation avec les alcynes reste limitée et ne conduit pas aux dérivés isoxazoles souhaités. (Schéma 27)

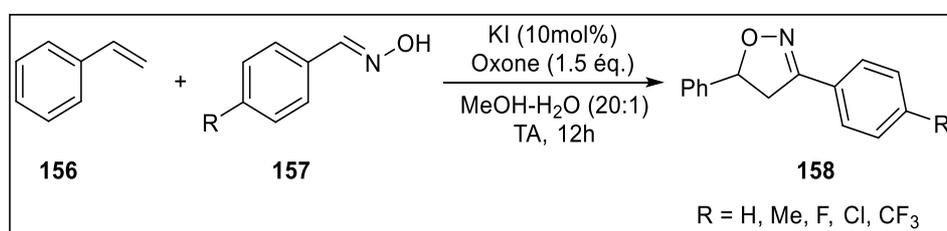


Schéma 27 : Synthèse d'isoxazolines par une cyclisation oxydative catalytique des aryloximes et alcènes par les ions hypoiodite

Cette même équipe de Yoshimora et *al.*¹⁵⁷ ont continué leurs investigations dans la chimie des isoxazoles en essayant de remédier aux limitations de la première méthode utilisant KI comme source d'iode vis-à-vis des alcynes. Avec la même stratégie, cette méthode consiste sur l'oxydation des aldoximes catalysée par l'iode hypervalent, en utilisant l'oxone comme oxydant, pour générer les oxydes de nitrile, qui réagissent en leur tour avec les alcènes et les alcynes pour conduire aux isoxazolines et isoxazoles correspondants avec des rendements modérés à bons. Cette réaction implique l'iode hypervalent actif, espèce formée *in situ* à partir

d'une quantité catalytique d'iodoarène et d'oxone en présence d'hexafluoroisopropanol (HFIP) dans une solution aqueuse de méthanol. (Schéma 28)

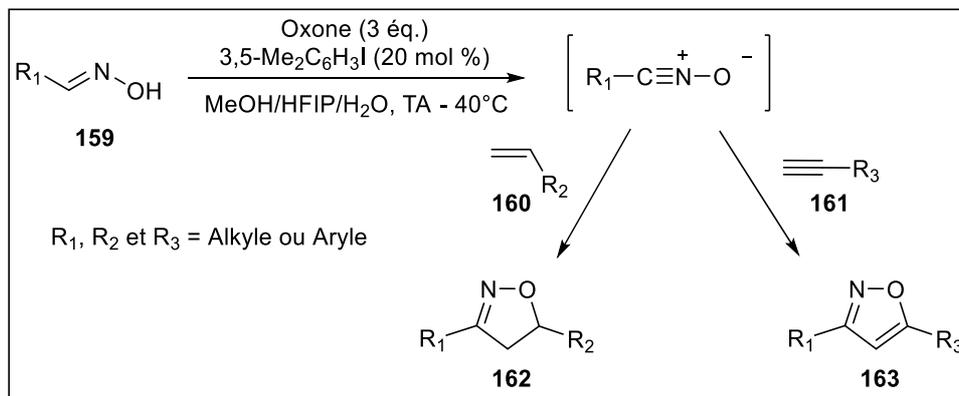


Schéma 28 : Synthèse d'isoxazolines et isoxazoles catalysée par l'iode hypervalent

L'équipe de Han et *al.*¹⁷⁵ a mis au point une nouvelle méthode de synthèse des isoxazolines et isoxazoles dans l'eau. Dans cette approche, le chlorure de potassium (KCl) est oxydé en chlore dans l'eau par un oxydant vert comme l'oxone, ensuite les aldoximes sont oxydés à leur tour par l'acide hypochloreux (HOCl) généré *in situ* en oxyde de nitrile. Ce dernier réagit par une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 avec les alcènes et alcynes pour accéder facilement aux isoxazolines et isoxazoles correspondants. (Schéma 29)

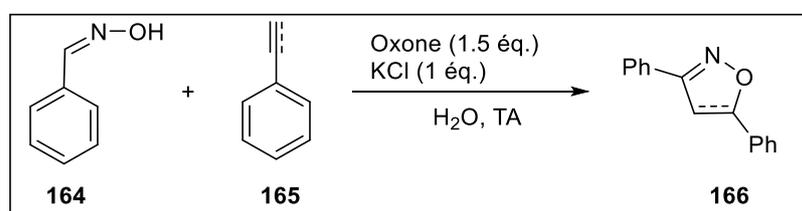


Schéma 29 : Synthèse d'isoxazolines et isoxazoles catalysée par oxydation des aldoximes par l'acide hypochloreux (HOCl)

Dans le cadre du développement de nouvelles méthodologies de synthèse organique utilisant des méthodes non conventionnelles, notre groupe de recherche a développé de nouvelles voies de synthèse propres et efficaces des dérivés isoxazoliniques et isoxazoliniques sous irradiation micro-onde (MO). Très récemment, Saber et *al.*¹⁷⁶ ont synthétisé une série d'isoxazolines dérivés de saccharine *N*-substitués par une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre le *N*-crotonoyle ou *N*-cinnamoyle saccharine comme dipolarophile avec une série d'oxydes de nitrile. La réaction a été réalisée dans des conditions sans solvant utilisant un effet coopératif de l'activation MO et la catalyse par *p*-HAP300. Les résultats ont montré une efficacité

remarquable de cette synthèse sous irradiation MO en termes de rendements (80-98%) pendant 3 min d'irradiation, comparés aux résultats obtenus en utilisant des conditions classiques de cycloaddition dipolaire-1,3 en milieu hétérogène de NaOCl/CH₂Cl₂ à 0-5°C avec des rendements moyens de 37-48% et des temps plus long 18-24h. (Schéma 30)

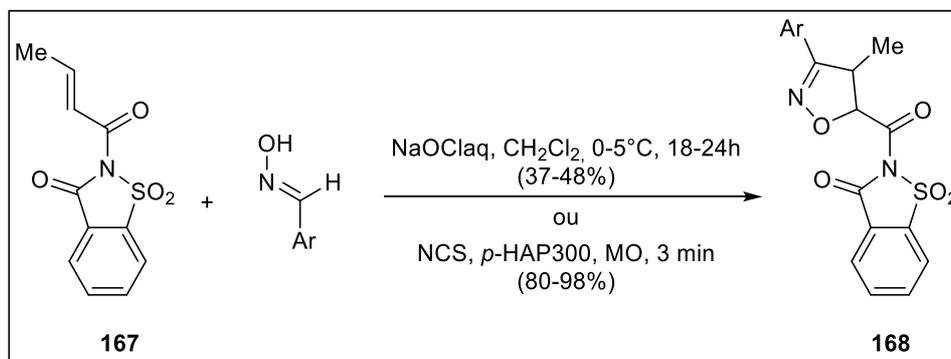


Schéma 30 : Synthèse d'isoxazolines dérivés de saccharine N-substitués sous irradiation MO

L'utilisation des ultrasons a été aussi examinée dans la chimie des isoxazoles et isoxazolines. Notre laboratoire a été parmi les premiers à développer des nouvelles méthodes de synthèse des dérivés isoxasoliniques sous ultrasons, notamment le travail publié par Bougrin et *al.*¹¹⁰ en 1998 sur la synthèse de nouveaux isoxazolines en milieu biphasique liquide-liquide par activation ultrasonique avec de bons rendements et pendant des durées très courtes. Cette accélération observée sous ultrasons est vraisemblablement due aux effets mécaniques de la cavitation qui provoque une forte émulsification des deux phases [Ca(OCl)₂ aq / CH₂Cl₂ ou NaOCl aq. / CH₂Cl₂. (Schéma 31)

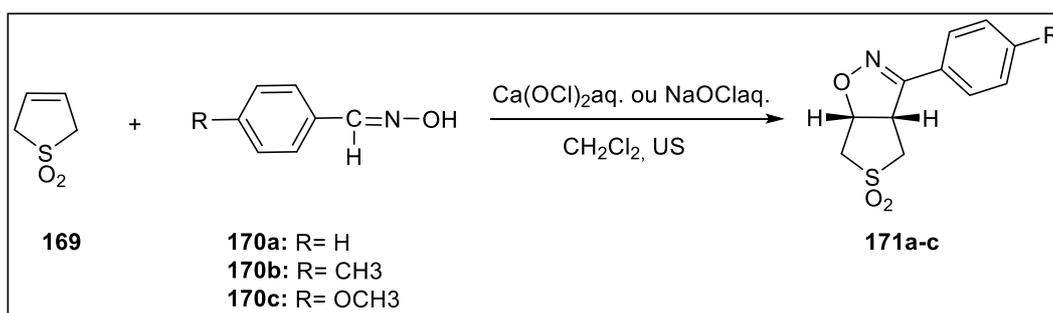


Schéma 31 : Synthèse des dérivés isoxazoliniques sous ultrasons décrite par Bougrin et *al.*¹¹⁰

Dans ce même contexte, Koufaki et *al.*¹⁷⁷ ont décrit récemment un procédé *one-pot* en trois étapes pour la synthèse régiosélective d'isoxazoles 3,5-disubstitués *via* une cycloaddition catalysée par le cuivre (I) entre des oxydes de nitrile générés *in situ* (à partir des aldéhydes

correspondants) et des alcynes, sous activation ultrasonique. Tout en évitant les réactifs et les solvants toxiques et aussi sans isoler ni purifier les intermédiaires. (Schéma 32)

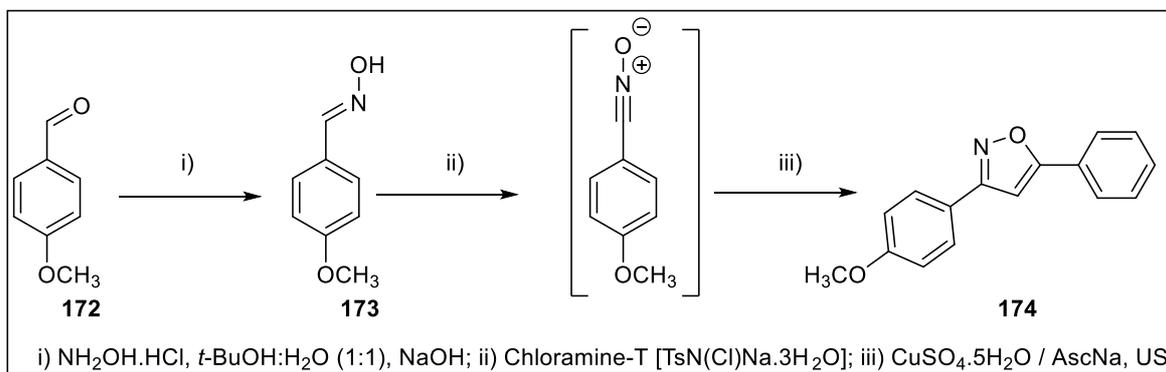


Schéma 32 : Synthèse *one-pot* des isoxazoles par activation ultrasonique

Très récemment, Alaoui et *al.*¹²⁵ ont développé la synthèse d'une série de nouveaux isoxazoles 3,5-disubstitués **127a-k** à l'aide d'une nouvelle méthodologie propre en *one-pot* nécessitant trois étapes séquentielles. L'étape clé est une cycloaddition dipolaire-1,3 oxydante sous irradiation ultrasonore, se produisant en milieu aqueux et catalysée par le nitrate d'ammonium de cérium IV (CAN). Le CAN est un oxydant à un seul électron, hautement soluble dans l'eau, légèrement toxique et peu coûteux, qui permet la conversion *in situ* des aldoximes intermédiaires **125a-j** en oxydes de nitrile. Les synthèses sont hautement régiosélectives, comme illustré par les structures des composés finaux. Cette étude illustre la capacité de l'activation ultrasonore à synthétiser un ensemble d'hétérocycles hautement fonctionnalisés, avec des applications potentielles en biologie, dans des temps de réaction courts et selon un processus respectueux de l'environnement. (Schéma 33)

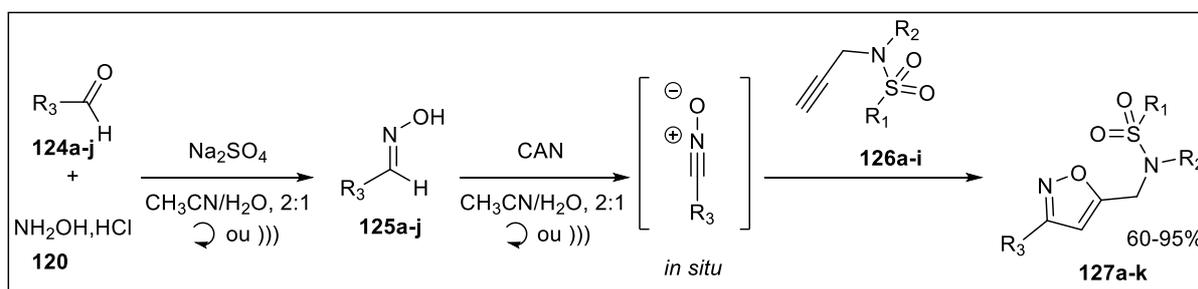


Schéma 33: Synthèse *one-pot* en tandem d'isoxazoles catalysée par le CAN dans l'eau sous ultrasons

IV. Stratégie de synthèse de nouveaux saccharine-isoxazolines / isoxazoles via une réaction one-pot catalysée par KI / Oxone dans l'eau

En réalité, ces procédés nécessitent une longue durée de réaction, un rendement de produit modéré ou faible et des conditions difficiles, et souffrent également de l'utilisation de grands excès d'agents oxydants, qui sont généralement coûteux et peu solubles dans des milieux aqueux. Ces conditions ne tolèrent généralement que des alcènes et des alcynes solubles dans l'eau comme substrats. Alors que, l'utilisation d'un milieu aqueux peut en réalité être une alternative plus durable pour les processus chimiques, en tant que processus écologiques et respectueux de l'environnement. Par conséquent, du point de vue économique et environnemental, il est toujours souhaitable de développer une synthèse efficace d'isoxazolines et d'isoxazoles en utilisant de l'eau comme solvant. De plus, l'eau est considérée comme un solvant vert, naturel, non toxique, bon marché et facilement disponible. Par ailleurs, peu de réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 «sans métal» fournissant des 3,5-isoxazoles ont été rapportées.¹⁷⁸ Il est à rappeler que Yoshimura et al.¹⁷⁴ ont étudié une nouvelle méthode de synthèse des isoxazolines par cycloaddition 1,3-dipolaire dans un mélange MeOH-H₂O (20: 1) en utilisant KI (10% éq) comme catalyseur et un grand excès d'Oxone en tant qu'oxydant terminal, bien qu'un temps plus long (12h) soit nécessaire pour obtenir de bons rendements en isoxazolines. Cependant, les mêmes auteurs ont observé que ce protocole n'est pas approprié avec les alcynes terminaux pour accéder aux isoxazoles en favorisant ainsi la dimérisation des oxydes de nitrile.

Récemment, Han et al.¹⁷⁵ ont également développé une synthèse d'isoxazolines et d'isoxazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire dans l'eau, cette procédure utilise du KCl (1 éq) et de l'Oxone. Cependant, cette réaction nécessite environ cinq heures, en utilisant un excès d'oléfines et d'alcynes comme dipolarophiles.

Inspirés par les méthodes décrites au-dessus pour la synthèse des isoxazolines et des isoxazoles et leurs applications, nous nous sommes intéressés à développer un nouveau protocole simple, écologique et rapide pour la synthèse d'isoxazolines et isoxazoles 3,5-disubstituées à partir de matières premières facilement accessibles. Par conséquent, nous avons conçu une stratégie *one-pot* sans précédent pour la synthèse des dérivés de saccharine-isoxazolines / isoxazoles par l'intermédiaire d'une cycloaddition dipolaire-1,3 d'oxydes de nitrile générés *in situ* avec des dipolarophiles dans de l'eau en utilisant des quantités catalytiques d'iodure de potassium (KI) en tant que pré-catalyseur et d'Oxone (2KHSO₅. KHSO₄. K₂SO₄) comme co-oxydant peu coûteux et respectueux de l'environnement par activation ultrasonique. (Schéma 34)

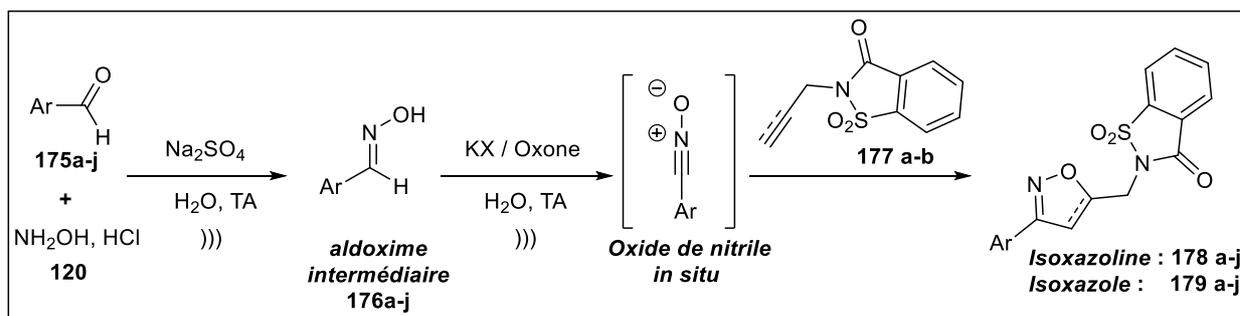


Schéma 34 : Synthèse *one-pot* en tandem de saccharine-isoxazolines **178a-j** / et d'isoxazoles **179a-j**, catalysée par KI/Oxone dans de l'eau par activation ultrasonique

IV.1. Synthèse des *N*-allyl et *N*-propargyl saccharine

La littérature rapporte peu de travaux sur la *N*-alkylation directe de saccharine, et elle est généralement effectuée à partir du sel de saccharine, et mène en général à un mélange de produits *N*- et *O*-alkylé.

En 1939, Merritt et *al.*¹⁷⁹ ont décrit la première réaction de *N*-allylation de saccharine à partir de saccharinate de sodium par le bromure d'allyle à reflux de l'eau et ils ont pu isoler la saccharine *N*-allylée avec un rendement très moyen. Hamor,¹⁸⁰ puis Hopff¹⁸¹ ont effectué la *N*-allylation à partir du saccharinate de potassium et du bromure d'allyle à reflux du DMF avec un bon rendement.

Une autre stratégie de *N*-allylation de saccharine **177a** a été décrite par Inoue et *al.*¹⁸² elle consiste à réaliser la réaction à partir de l'acétate d'allyle **166** en présence du complexe Pd (0) triphénylphosphine comme catalyseur dans DMF à 100°C pendant 5 heures. La *N*-allyl saccharine a été isolé avec un rendement moyen (51%). (Schéma 35)

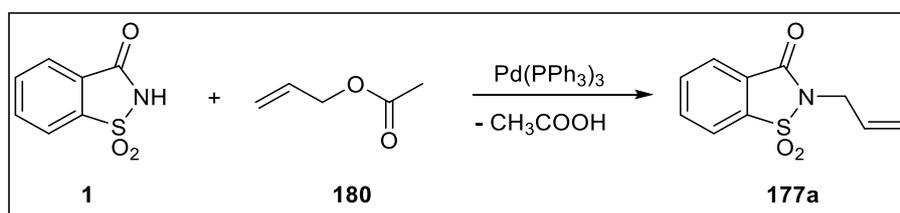


Schéma 35 : Synthèse de la *N*-allylsaccharine à partir de l'acétate d'allyle

Récemment, D'Ascenzio et *al.*²⁹ ont rapporté la synthèse d'une série de dérivés de saccharine *N*-substitués à l'aide d'une réaction de *N*-alkylation. (Schéma 36) La saccharine commercialisée **1** est déprotonée à l'aide du carbonate de potassium anhydre, le sel formé réagit avec quelques halogénures d'alkyle et aryle **181** en tant qu'électrophiles dans le DMF. Le

mélange réactionnel est agité pendant 24 h à une température de 80°C pour conduire à un mélange de deux produits **182** et **183**, saccharine *N*- et *O*-alkylée, avec des rendements de 86% et 1% respectivement.

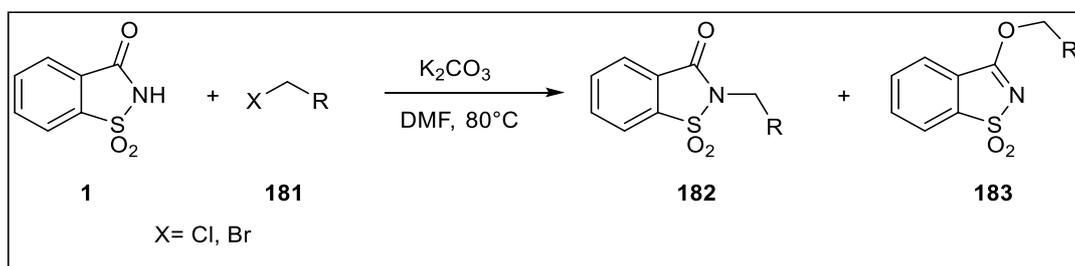


Schéma 36 : *N*- et *O*-Alkylation de saccharine

La réaction de *N*-allylation et *N*-propargylation de saccharine a été examinée auparavant dans notre laboratoire. En 2007, Mabrouk et *al.*¹⁸³ ont réalisé la synthèse de *N*-allyl et *N*-propargyl saccharine en utilisant des conditions hétérogènes avec NaOH comme base dans le DMF à des températures élevées (100-150°C), les produits ont été obtenus purs après 30min avec des rendements de 80% et 78% respectivement. (Schéma 37)

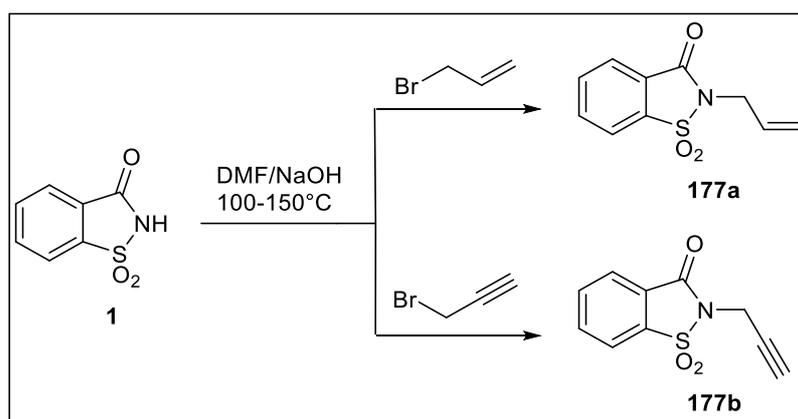
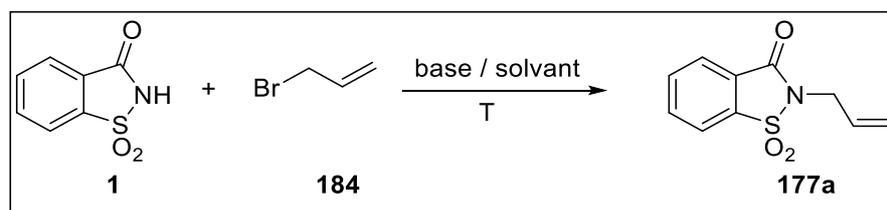


Schéma 37 : Synthèse de *N*-allyl et *N*-propargyl saccharine

De notre part, nous avons voulu effectuer la réaction de *N*-allylation et *N*-propargylation de saccharine, afin de déterminer les meilleures conditions pour réaliser cette réaction de manière simple et efficace, nous avons procédé à une série d'essais expérimentaux. (Tableau 2) Pour effectuer cette optimisation et afin de déterminer le solvant et la base adéquats, nous avons pris la réaction suivante :

Tableau 2 : Optimisation de la réaction de *N*-allylation :



Entrée	Base ^a	Solvant	Température	Temps (h)	Rdt ^b (%)
1	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	reflux	24	-
2	K ₂ CO ₃	DMF	ambiante	24	53
3	K ₂ CO ₃	DMF	reflux	24	59
4	K ₂ CO ₃	THF	reflux	24	-
5	K ₂ CO ₃	Acétone	ambiante	24	traces
6	KOH	Acétone	reflux	24	-
7	KOH	DMF	reflux	2-3	50
8	KOH	THF	reflux	24	-
9	TEA	Acétone	ambiante	24	traces
10	TEA	Acétone	reflux	4	82
11	TEA	THF	reflux	4	76
12	TEA	EtOH	reflux	6	43

^a 1.5 équivalents de la base, ^b rendement en produit isolé pur.

L'étude d'optimisation, nous montre clairement que la réaction de *N*-allylation de saccharine est fortement influencée par la nature du solvant et de la base utilisés. La réaction de *N*-allylation a été examinée avec un léger excès du bromure d'allyle (1,2 éq.) comme agent alkylant. Par conséquent, en phase hétérogène, en présence de K₂CO₃ et KOH dans différents solvants (CH₃CN, acétone et THF) à température ambiante et à reflux, on observe principalement une mauvaise réactivité avec la formation du composé *N*-allylé sous forme de traces. Il est à noter que le composé **177a** a été isolé avec un rendement moyen (59%), lorsque

la réaction a été effectuée dans DMF à reflux. Les meilleurs résultats ont été observés en milieu homogène avec 1,5 éq. de la triéthylamine comme base dans l'acétone à reflux, la réaction a été totale pendant 4h avec un rendement supérieur à 82%. Les résultats de la réaction ne sont pas améliorés quand on utilise un mélange équimolaire de la base et saccharine. Par ailleurs, l'utilisation d'un excès de la base affecte très peu le temps et le rendement de la réaction.

Ces résultats obtenus, nous ont permis de conclure que le milieu homogène en combinant 1,5 éq. de la triéthylamine dans l'acétone à reflux, reste les meilleures conditions pour la réaction de *N*-allylation de saccharine qui permettent d'obtenir le produit désiré avec un bon rendement. Par conséquent, suite aux résultats très encourageants obtenus précédemment, nous avons choisis de préparer la *N*-propargyl saccharine **177b** dans Et₃N/acétone à reflux pendant 4h avec un rendement de 78%. (Schéma 38)

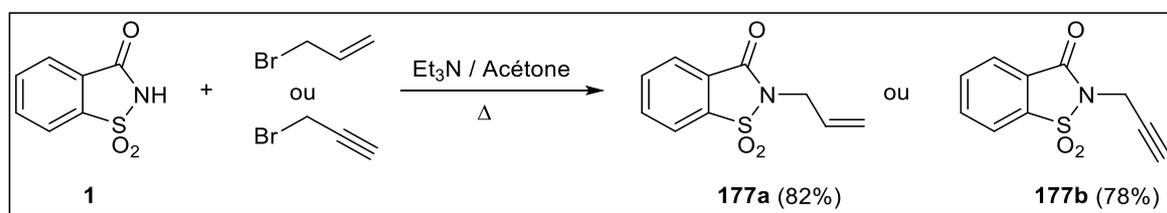


Schéma 38 : Réaction de *N*-allylation et *N*-propargylation de la saccharine.

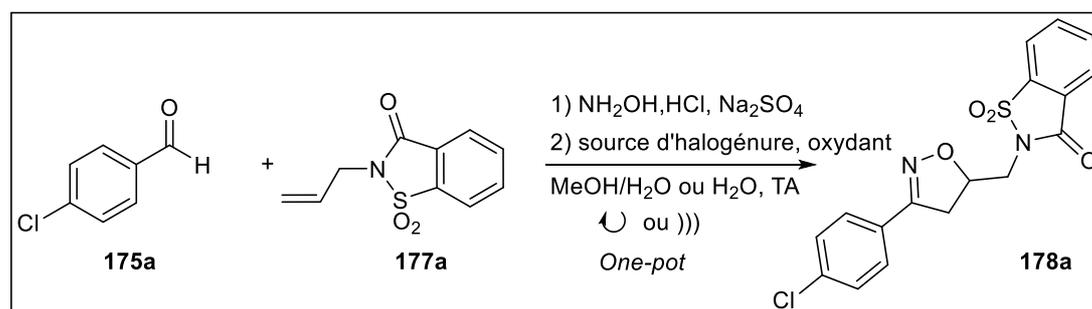
Les produits obtenus brutes **177a** et **177b** ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol et leur structure ont été caractérisée par les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C, IR et spectrométrie de masse (ESI en modes positif et négatif).

IV.2. Mise au point d'une réaction modèle

Afin d'atteindre notre objectif principal qui est de simplifier davantage les conditions expérimentales de cette réaction, des tests ont été initiés avec la *N*-allyl saccharine **177a** (1 éq) choisie comme dipolarophile modèle. Ce dernier a réagi avec l'oxyde de nitrile généré *in situ* par une réaction en *one-pot* tandem à partir du 4-Cl-benzaldoxime **176a** (1 éq). L'intermédiaire **176a** est formé à partir du 4-Cl-benzaldéhyde **175a** et du chlorhydrate d'hydroxylammonium comme réactifs de départ en présence de 1,1 éq. de Na₂SO₄. (Tableau 3)

La réaction a été effectuée en présence d'une petite quantité (0,2 éq.) d'halogénure de potassium KX (X = I, Cl et Br) et d'autres sources d'halogène comme précatalyseurs, en présence d'un excès (2 éq.) d'oxydants tels que Oxone, H₂O₂, Chloranil et CAN, dans différents solvants sous agitation magnétique et par sonication.

Tableau 3 : Optimisation de la réaction *one-pot* entre le 4-Cl-benzaldéhyde **175a**, le chlorhydrate d'hydroxylamine et la *N*-allyl saccharine **177a** sous ultrasons.



Entrée	Source d'halogénure (0.2 éq.)	Oxydant (2éq.)	Solvant (ratio)	Temps (h)	Rdt (%) ^a
1	KI	Oxone	MeOH	24	0
2 ^b	KI	Oxone	H ₂ O	24	Trace
3	KI	Oxone	MeOH/H ₂ O (10 :10)	12	47
4	KI	Oxone	MeOH/H₂O (20 :10)	12	68
5	KI	Oxone	MeOH/H₂O (40 :10)	12	78
6	-	Oxone	MeOH/H ₂ O (40 :10)	12	0
7	KCl	Oxone	MeOH/H₂O (40 :10)	12	65
8	KBr	Oxone	MeOH/H ₂ O (40 :10)	12	0
9	KCl	Oxone	H ₂ O	12	Trace
10	NaCl	Oxone	MeOH/H ₂ O (40 :10)	24	38
11	NaI	Oxone	MeOH/H ₂ O (40 :10)	24	47
12	NH ₄ Cl	Oxone	MeOH/H ₂ O (40 :10)	24	35
13	CuI	Oxone	MeOH/H ₂ O (40 :10)	24	0
14	I ₂	Oxone	MeOH/H ₂ O (40 :10)	24	Trace
15	KI	H ₂ O ₂	MeOH/H ₂ O (40 :10)	12	0
16	KI	Chloranil	MeOH/H ₂ O (40 :10)	12	0
17	KI	CAN	MeOH/H ₂ O (40 :10)	12	0
18^c	KI	Oxone	H₂O	0.3	90
19^c	KI	Oxone	H₂O	0.5	95
20 ^c	KCl	Oxone	H ₂ O	0.7	48

^a Rendements des regioisomères isolés purs (**178a**).

^b Réaction a été effectuée de 25°C à 100°C sous agitation.

^c Réaction a été effectuée en utilisant la sonde ultrasonique à 25 °C.

Parmi les différents oxydants testés, par agitation, l'Oxone s'est avéré être le meilleur oxydant dans cette réaction (Tableau 3, entrées 4,5 et 7). De plus, nous avons remarqué qu'en l'absence d'une source d'halogénure en tant que pré-catalyseur, la réaction de cycloaddition du dipolarophile **177a** avec l'aldoxime **176a** même en présence de l'oxone n'a pas eu lieu et n'a pas permis d'obtenir l'isoxazoline **178a** (Tableau 3, entrée 6). Les meilleurs résultats ont été

obtenus en utilisant des quantités catalytiques de KI et de KCl comme précatalyseurs avec des quantités optimisées d'oxone dans le méthanol / H₂O (40:10) (Tableau 3, entrées 5 et 7). Cette étude d'optimisation a révélé aussi que l'utilisation d'autres précatalyseurs, tels que NaI, CuI, I₂, NaCl, KBr et NH₄Cl dans les mêmes conditions réactionnelles, diminue la réactivité considérablement. (Tableau 3, entrées 8, 10-14)

Afin de rendre notre réaction plus propre, nous avons tenté d'éliminer le solvant organique qui est dans notre cas le méthanol. Par conséquent, nous avons effectué notre expérience dans de l'eau avec un gradient de température entre 25-100°C. Dans ces conditions expérimentales, nous avons constaté que la réaction s'arrête à la formation d'aldoxime comme un produit majoritaire avec d'autres produits non identifiés (Tableau 3, entrées 2 et 9) sans conduire au produit escompté **178a**.

Par sonication, nous avons observé que la réaction dans l'eau à température ambiante permet de faciliter la réaction *one-pot*, notamment l'oxydation de l'aldoxime en oxyde de nitrile et la cycloaddition dipolaire-1,3 (Tableau 3, entrées 18-20). Nous avons aussi remarqué, qu'au cours d'une sonication prolongée, l'eau contenue dans le flacon de réaction peut être chauffée, entraînant des réactions chimiques secondaires et plus généralement la dimérisation de l'oxyde de nitrile. Pour remédier à ce problème, la température a été maintenue à 25 °C en plongeant le ballon réactionnel dans un bain-marie d'un réacteur en verre à double paroi comme montré dans la figure 33.



Figure 33 : Montage de la sonde ultrasonique

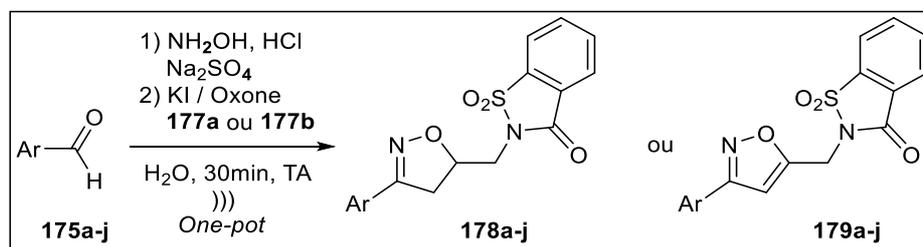
Néanmoins, il est clair que la réaction se produit dans un milieu aqueux pouvant être considéré comme un milieu pseudo-homogène. L'homogénéisation du milieu réactionnel est favorisée par l'effet mécanique produit par la sonde ultrasonique, avec une amélioration considérable de la réactivité, d'où la formation d'aldoxime qui constitue un produit intermédiaire important, servant de précurseur de l'oxyde de nitrile, qui peut être piégée *in situ* par le dipolarophile pour fournir l'isoxazoline **178a** pendant une durée de 30 minutes à 25 °C avec un excellent rendement de 95% (voir les entrées 18 et 19 dans le tableau 3). Toutefois, il est important de souligner que, lorsque la réaction a été menée dans un bac à ultrasons, le mélange réactionnel reste hétérogène et aucune réaction n'est observée.

IV.3. Extension de la méthode à d'autres dérivés isoxazoliniques et isoxazoliques

Après avoir déterminé les conditions optimales pour la synthèse one-pot de l'isoxazoline **178a** à partir du *N*-allyl saccharine **177a** avec l'oxyde de nitrile issu du *p*-Clbenzaldéhyde **175a**, nous avons généralisé ce procédé one-pot à d'autres aldéhydes **175a-j** et dipolarohiles **177a** et **177b**. Toutes les réactions ont été effectuées dans l'eau en utilisant 1,1 éq. de Na₂SO₄, et un rapport molaire optimal, 0,2/2 de KI / Oxone *via* des réactions *one-pot* en trois étapes successives,

l'oximation, l'oxydation et la cycloaddition dipolaire-1,3 par activation aux ultrasons pendant 30 min à 25 °C. (Tableau 4)

Tableau 4 : Extension de la méthode à d'autres aldéhydes et dipolarophiles



Ar^a	178^b (%)	179^b (%)
4-ClC ₆ H ₄	178a (95)	179a (75)
4-MeOC ₆ H ₄	178b (79)	179b (77)
Ph	178c (89)	179c (82)
4-NO ₂ C ₆ H ₄	178d (83)	179d (68)
4-MeC ₆ H ₄	178e (85)	179e (83)
3-NO ₂ C ₆ H ₄	178f (80)	179f (72)
3,4,5-triMeOC ₆ H ₂	178g (81)	179g (77)
3,4-diClC ₆ H ₃	178h (77)	179h (70)
2-furyl	178i (79)	179i (65)
3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	178j (87)	179j (85)

^a Réactions effectués avec 1 mmol d'aldéhyde, 1.1 mmol HONH₂.HCl, 1.1 mmol Na₂SO₄, 0.2 mmol, KI, 2 mmol Oxone et 1 mmol **177a** ou **177b**, 10mL H₂O.

^b Rendement du régioisomère isolé pur **178** ou **179**.

La présente étude a montré qu'indépendamment de la nature des aldéhydes, riches ou pauvres en électrons, et les dipolarophiles *N*-allyl / *N*-propargyl saccharine **177a** et **177b** respectivement, peuvent réagir dans l'eau par le biais d'une réaction *one-pot* conduisant aux isoxazolines/isoxazoles 3,5-disubstituées désirées avec des rendements meilleurs (70 à 95%) et une régiosélectivité élevée durant 30 minutes de sonication. De plus, cette étude souligne

l'importance de l'effet des ultrasons par rapport à la méthode classique, qui n'a montré aucun effet significatif pour les deux dernières étapes même après 12 h d'agitation, avec formation de l'aldoxime et seulement des traces d'adduits. D'autre part, en raison de la dominance des effets stériques sur les effets électroniques, les oxydes de nitrile subissent généralement des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 avec des alcènes ou des alcynes terminaux pour donner respectivement des isoxazolines ou des isoxazoles 3,5-disubstitués, en tant qu'un seul régioisomère.¹⁸⁴

Tous les dérivés de l'isoxazoline (**178a-j**) et de l'isoxazole (**179a-j**) sont des solides qui ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol et dont les structures sont complètement caractérisées par spectroscopie IR, RMN ¹H et ¹³C et spectrométrie de masse. Les données rapportées montrent clairement la régiosélectivité de ces molécules selon les différentes méthodes spectroscopiques, notamment la RMN ¹H. (Figure 34) A titre d'exemple pour le composé **178a** les signaux en RMN ¹H montrent un multiplet avec un déplacement chimique $\delta = 5.09-5.24$ ppm pour le proton *H*-isoxazolinique, deux doublets dédoublés apparaissent à $\delta = 3.21$ et 3.47 ppm caractéristiques des deux protons CH₂-isoxazoliniques, deux autres signaux sous forme de doublets dédoublés à $\delta = 3.78$ et 4.05 ppm correspondent aux deux protons du méthylène, ainsi la présence des signaux entre $7.28-8.04$ ppm attribuables aux différents protons aromatiques. Ces résultats analytiques confirment sans ambiguïté la structure du composé **178a** ainsi de tous les composés synthétisés.

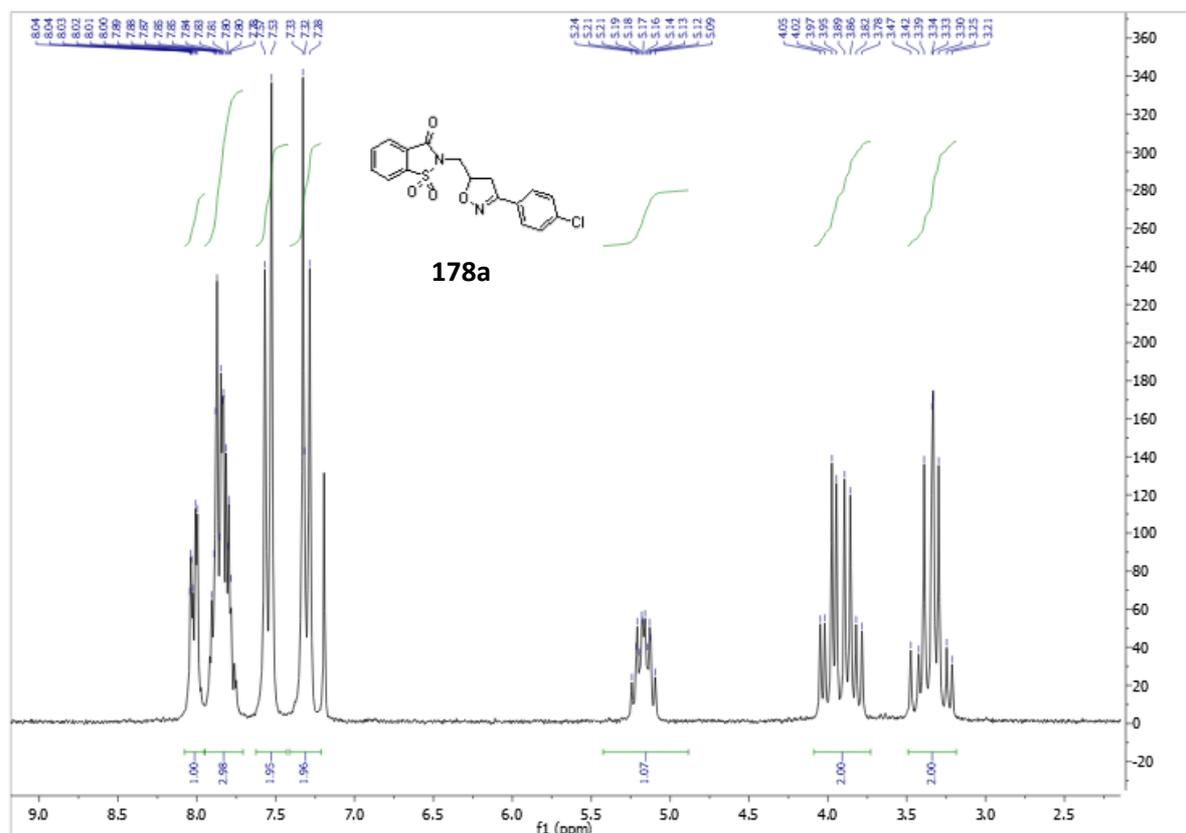


Figure 34 : Spectre RMN ^1H du composé **178a**

En outre, les résultats du RMN ^{13}C concordent bien avec la structure du cycloadduit **178a**. (Figure 35) En effet, ils montrent la présence d'un pic à 77,21 ppm correspondant au carbone C-H d'isoxazoline, ainsi que deux autres pics à 38,62 ppm et 41,64 ppm correspondent respectivement au carbone CH $_2$ d'isoxazoline et du carbone méthylène N-CH $_2$ ce qui confirme la formation du motif isoxazoline. Ainsi, la présence de deux pics intenses à 128,11 et 129,02 ppm des quatre carbones du système aromatique para disubstitué.

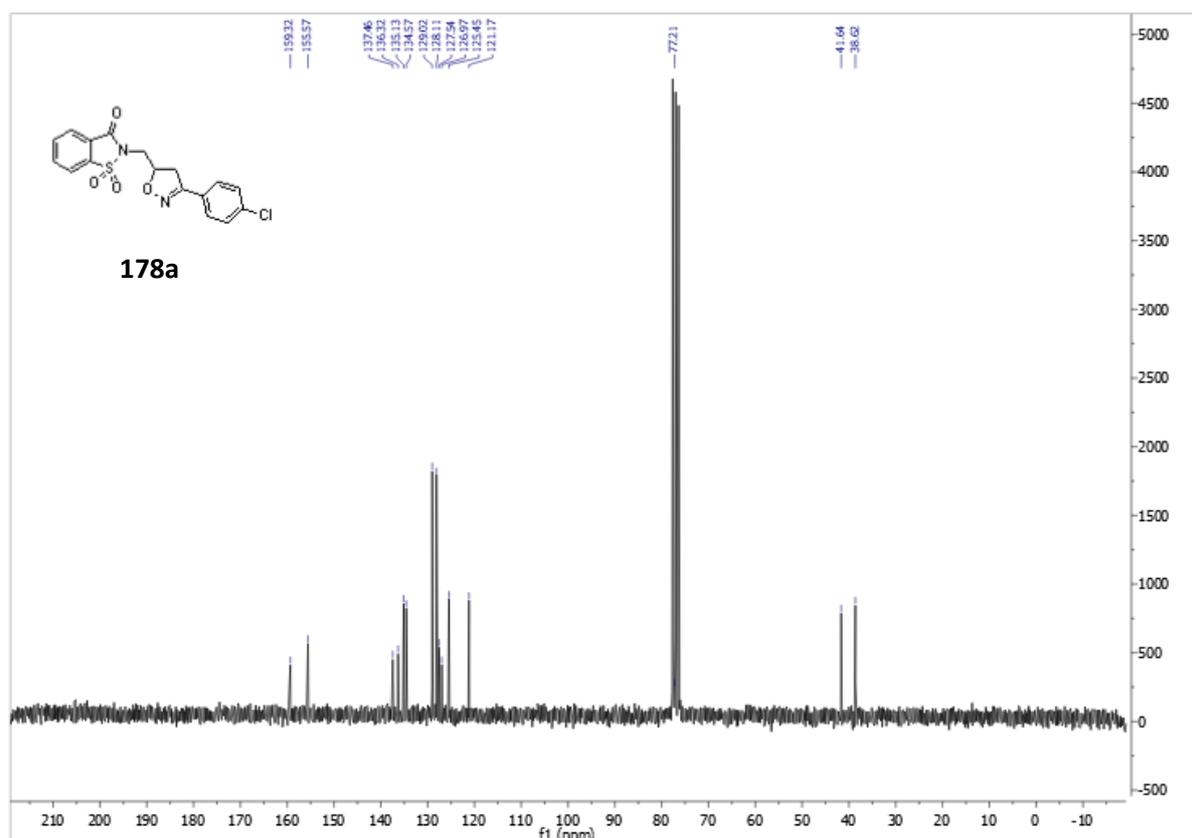


Figure 35 : Spectre RMN ^{13}C du composé **178a**

Les résultats des techniques spectroscopiques obtenues ont été supportés par la cristallographie par diffraction des rayons X. De nouveaux monocristaux des produits de cycloaddition **179b**, **179c** et **179f** ont été obtenus par évaporation lente d'éthanol. Les formules chimiques et les Orteps sont illustrés dans la figure 36. Les données cristallographiques (Tableau 5) relatives aux structures **179b**, **179c** et **179f** ont été déposées auprès du Centre de Données Cristallographique de Cambridge (CCDC).¹⁸⁵

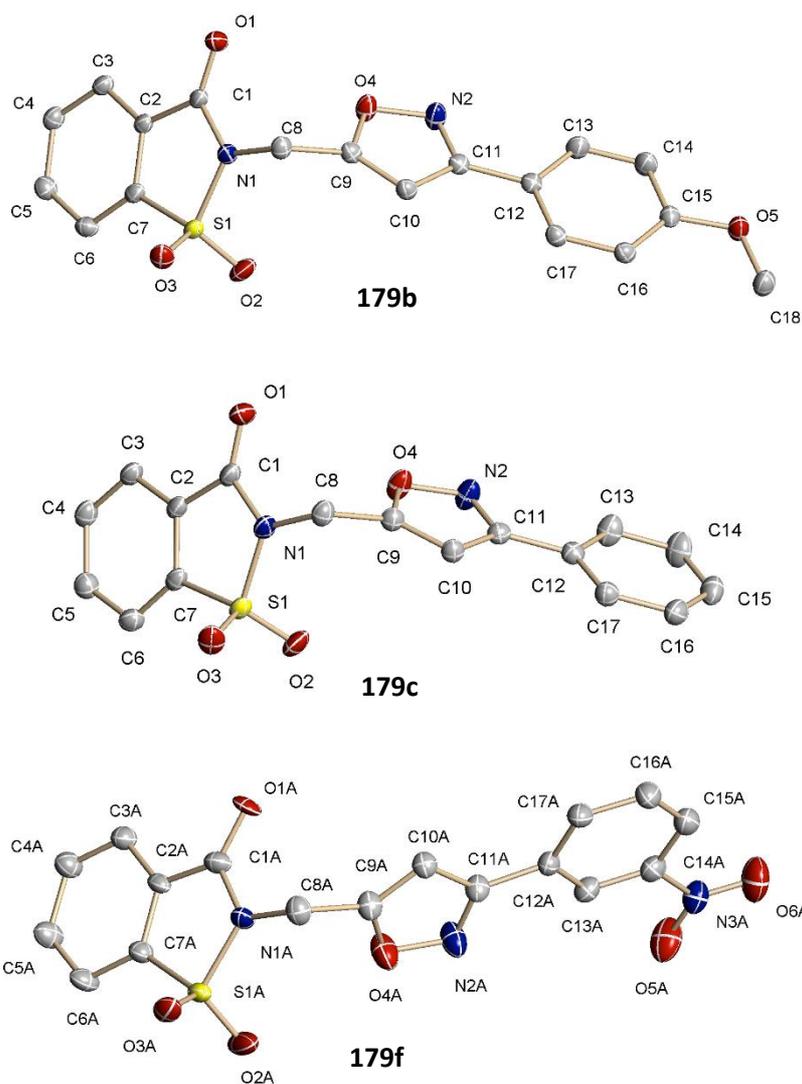


Figure 36 : ORTEP des nouveaux monocristaux des produits **179b**, **179c** et **179f**, montrant des ellipsoïdes thermiques dessinés avec un niveau de probabilité de 50%, (CCDC : n°. 1881718 (**179b**); n°. 1881717 (**179c**) et n°. 1881719 (**179f**)).

Tableau 5 : Données cristallographiques et raffinement structurale des nouveaux monocristaux 179b, 179c et 179f

<i>Empirical formula</i>	$C_{18}H_{14}N_2O_5S$ (179b)	$C_{17}H_{12}N_2O_4S$ (179c)	$C_{17}H_{11}N_3O_6S$ (179f)
<i>Formula weight</i>	370.37	340.35	385.35
<i>Temperature</i>		193(2) K	193(2) K
<i>Wavelength</i>	193(2) K	0.71073 Å	0.71073 Å
<i>Crystal system</i>	0.71073 Å	Triclinic	Monoclinic
<i>Space group</i>	Triclinic	$P\bar{1}$	$P2_1/c$
<i>Unit cell dimensions</i>	$P\bar{1}$ a=8.0808(2) Å $\alpha=98.5950(10)^\circ$ b=8.2036(2) Å $\beta=107.2980(10)^\circ$ c=13.3548(3) Å $\gamma=93.1800(10)^\circ$	a=8.1030(2) Å $\alpha=108.4850(10)^\circ$ b=8.5863(2) Å $\beta=94.1890(10)^\circ$ c=11.9688(2) Å $\gamma=91.9590(10)^\circ$	a=7.6589(3) Å, $\alpha=90^\circ$ b=8.7604(3) Å, $\beta=98.764(2)^\circ$ c=24.7996(10) Å, $\gamma=90^\circ$
<i>Volume</i>	831.08(3) Å ³		1644.50(11) Å ³
<i>Z</i>	2		4
<i>Density (calculated)</i>			1.556 Mg/m ³
<i>Absorption coefficient</i>	1.480 Mg/m ³	786.20(3) Å ³	0.240 mm ⁻¹
<i>F(000)</i>	0.228 mm ⁻¹	2	792
<i>Crystal size</i>	384	1.438 Mg/m ³	0.500 x 0.450 x 0.100 mm ³
<i>Theta range for data collection</i>	0.500 x 0.400 x 0.350 mm ³	0.230 mm ⁻¹	2.469 to 25.248°
<i>Index ranges</i>	2.525 to 24.993°.	352	-9 ≤ h ≤ 8, -10 ≤ k ≤ 10, -17 ≤ l ≤ 29
<i>Reflections collected</i>	-9 ≤ h ≤ 9, -9 ≤ k ≤ 9, -15 ≤ l ≤ 15	0.500 x 0.400 x 0.200 mm ³	12635
<i>Independent reflections</i>	9805	2.506 to 25.250°.	2958 [R(int) = 0.0286]
<i>Completeness to theta = 25.242°</i>	2906 [R(int) = 0.0153]	-9 ≤ h ≤ 9, -10 ≤ k ≤ 9, -14 ≤ l ≤ 14	99.4 %
<i>Absorption correction</i>	99.6 %	10527	Semi-empirical from equivalents
<i>Max. and min. transmission</i>	Semi-empirical from equivalents	2858 [R(int) = 0.0145]	0.7461 and 0.6182
<i>Refinement method</i>	0.7461 and 0.6467	99.9 %	Full-matrix least-squares on F ²
<i>Data / restraints / parameters</i>	Full-matrix least-squares on F ²	Semi-empirical from equivalents	2958 / 1416 / 487
<i>Goodness-of-fit on F²</i>	2906 / 0 / 236	0.7461 and 0.6834	1.060
<i>Final R indices [I > 2σ(I)]</i>	1.029	Full-matrix least-squares on F ²	R1 = 0.0453, wR2 = 0.1230
<i>R indices (all data)</i>	R1 = 0.0395, wR2 = 0.1032	2858 / 0 / 217	R1 = 0.0573, wR2 = 0.1305
<i>Extinction coefficient</i>	R1 = 0.0412, wR2 = 0.1043	1.029	n/a
<i>Largest diff. peak and hole</i>	n/a	R1 = 0.0302, wR2 = 0.0853	0.376 and -0.276 e.Å ⁻³
	1.117 and -0.359 e.Å ⁻³	R1 = 0.0329, wR2 = 0.0876	
		n/a	
		0.221 and -0.328 e.Å ⁻³	

V. Mécanisme réactionnel

V.1. Introduction

Les ultrasons se sont avérés avoir des effets remarquables sur la réaction *one-pot* par rapport aux conditions classiques, tels que la diminution du temps de la réaction, une augmentation du rendement des cycloadduits (**178a-j**) / (**179a-j**), avec une excellente régiosélectivité observée. Ces améliorations peuvent être attribuées aux effets de pulvérisation ultrasonore de réactifs organiques solides tels que les aldéhydes **175** et leurs aldoximes correspondants **176**, qui facilitent par la suite la diffusion solide-liquide ou liquide-liquide des espèces en interphase, avec des taux de transfert de masse élevés. Très récemment, notre groupe a mis au point un mécanisme radicalaire pour la cycloaddition dipolaire-1,3 par sonication, en utilisant une oxydation de l'aldoxime en oxyde de nitrile radicalaire par le CAN en milieu aqueux.¹²⁵

V.2. Explication du mécanisme réactionnel

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 peut se produire de deux manières, par des mécanismes concertés ou radicalaires.¹⁸⁶ De plus, les intermédiaires radicalaires ou ion-radicalaires sont générés par l'implosion de bulles cavitationnelles induites par les ultrasons dans des milieux aqueux, d'après ce qui a été décrit en détail dans la littérature.^{102,187}

En général, la sonication des réactions améliore les processus de génération des radicaux libres, tout en laissant les réactions concertées et ioniques (polaires) généralement non affectées.¹⁸⁸ Dans les systèmes hétérogènes, où les réactions peuvent suivre aussi bien un mécanisme polaire ou radicalaire, les ultrasons favorisent le second, mais l'effet mécanique toujours présent s'ajoute à l'activation chimique.¹⁸⁹

De plus, dans l'eau, l'hydrogène radical et l'hydroxyle radical peuvent être formés du fait de la coupure homolytique des molécules d'eau par sonolyse. Cela peut conduire à la génération de radicaux hautement réactifs pouvant être utilisés comme amorceur de réactions chimiques.¹⁹⁰ Par conséquent, il peut être proposé que la voie de cette réaction aqueuse ait très probablement passé par un mécanisme radicalaire par ultrasonication. (voie A. Figure 37) Le radical iodé, l'acide hypoiodéux (HOI), qui peut être généré facilement par sonication à partir de KI et d'Oxone, réagit avec l'aldoxime pour donner un cation-radical iminoxyle (**I**).¹⁹¹ Par conséquent, le cation-radical iminoxyle (**I**) (Figure 37)¹⁹² généré *in situ* à partir d'un intermédiaire d'iodure d'hydroxamoylé, est piégé par un alcène ou un alcyne terminal et conduit directement à l'intermédiaire cation-radical (**II**), qui donne facilement par la suite le produit de cycloaddition final **178** et **179**.

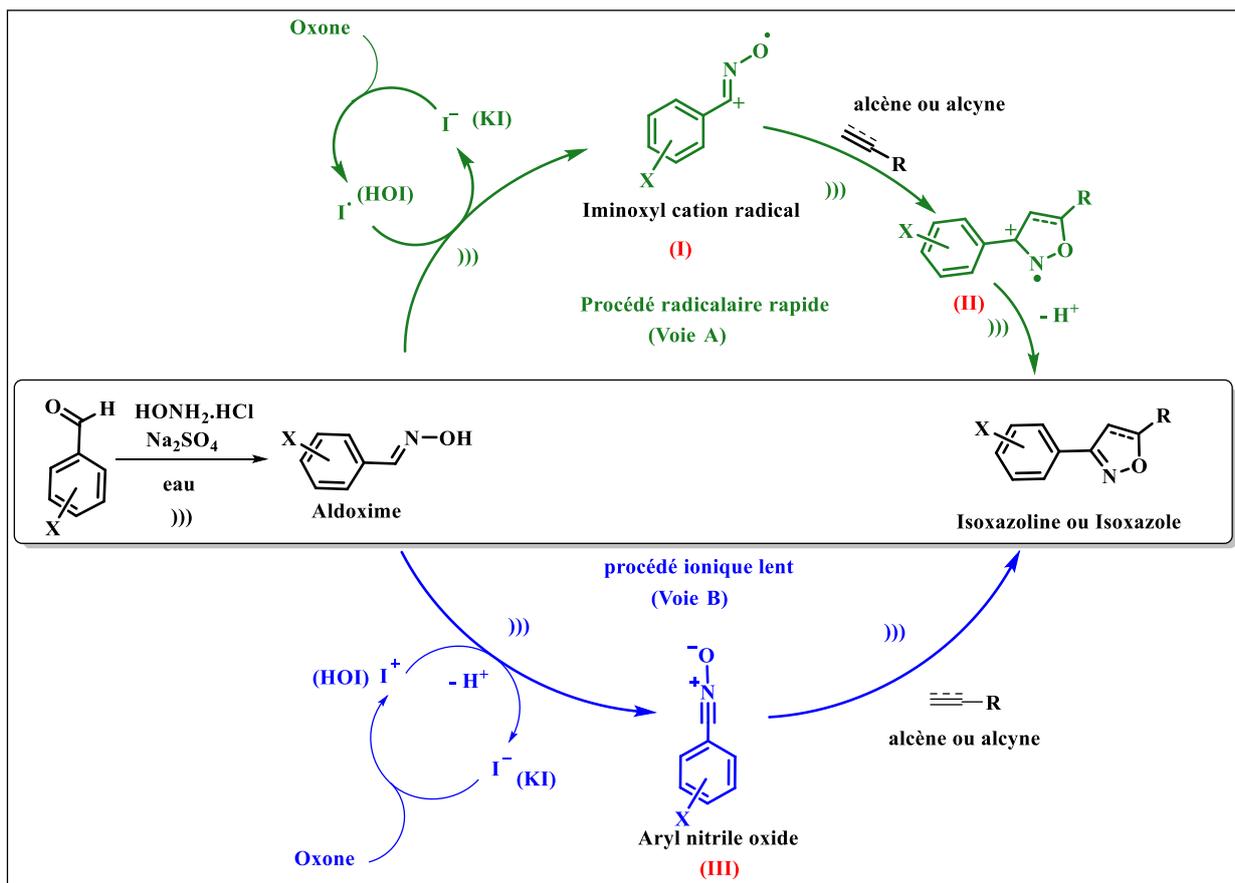


Figure 37 : Mécanisme réactionnel proposé

VI. Synthèse des dérivés sulfonamidiques par ouverture du cycle saccharinique

VI.1. Introduction et objectifs

Dans la suite de notre axe de recherche portant principalement sur la synthèse des dérivés aza-hétérocycliques avec des méthodologies non conventionnelles,^{193,194} nous avons synthétisé une nouvelle famille de sulfonamides fonctionnalisés portant un hétérocycle de type isoxazoles et/ou isoxazoles à partir des dérivés de saccharine *N*-substituée par ouverture de ces derniers dans des conditions réactionnelles basiques. Afin d'élargir la série de composés hétérocycliques obtenue au-dessus, en accédant à des dérivés sulfonamidiques fonctionnalisés pouvant être des candidats ayant des activités biologiques et pharmacologiques potentielles. (Schéma 39)

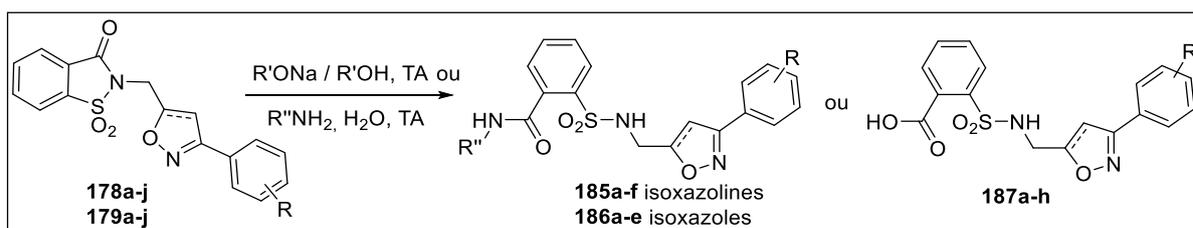


Schéma 39 : Schéma de synthèse globale des dérivés sulfonamidiques par ouverture du cycle saccharinique

VI.2. Intérêts biologiques des dérivés sulfonamidiques

Plusieurs travaux dans le monde s'intéressent à la synthèse des dérivés de sulfonamides, et cela a conduit à la découverte de plusieurs composés d'intérêt thérapeutique, ces molécules ont pour point commun de présenter un motif sulfonamide directement lié à un noyau aromatique.¹⁹⁵

L'importance des sulfonamides en chimie médicinale est bien reconnue. Ils appartiennent à une classe importante de composés qui présentent une large gamme d'activités biologiques.¹⁹⁶ Les dérivés organosulfonamidiques ont été notamment utilisés comme médicaments en raison de leur potentiel élevé en tant qu'agents antibactériens, antifongiques, anti-nociceptifs et anti-inflammatoires tels que Lasix, Aquazide h et Sulfadimidine. (Figure 38)¹⁹⁷

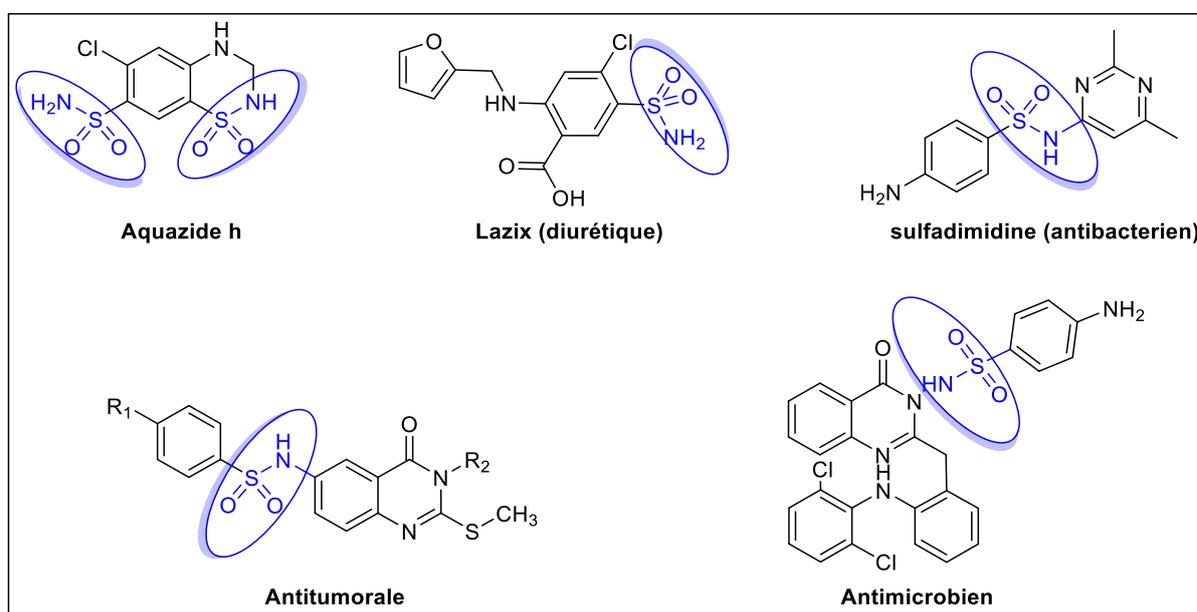


Figure 38 : Exemples de quelques sulfonamides bioactifs

VI.3. Synthèse de nouveaux sulfonamides à partir d'isoxazoline / isoxazoles dérivés de *N*-saccharine

Comme nous l'avons vu précédemment, les aza-hétérocycles analogues de saccharine *N*-substituée présentent un intérêt important en chimie et en biologie. Notre but dans le présent chapitre est d'élargir notre chimiothèque par la synthèse de nouveaux sulfonamides à partir d'isoxazoline / isoxazoles dérivés de *N*-saccharine.

VI.3.1. Ouverture par des amines

Peu de travaux ont décrit l'ouverture de saccharine, notamment ceux qui utilisent des amines primaires. En 1960, Whitehead et *al.*¹⁹⁸ ont décrit la synthèse des *o*-sulfamoyl benzamides *N*-substitué à partir de saccharine *N*-substituée en faisant réagir soit des amines primaires avec

saccharine *N*-substituée au reflux du chlorobenzène, soit en faisant réagir l'hydrazine hydraté dans du dioxane sous un léger chauffage, cette dernière a permis de conduire au *o*-Sulfamoyle benzoylhydrazine avec un bon rendement de 77%. (Schéma 40)

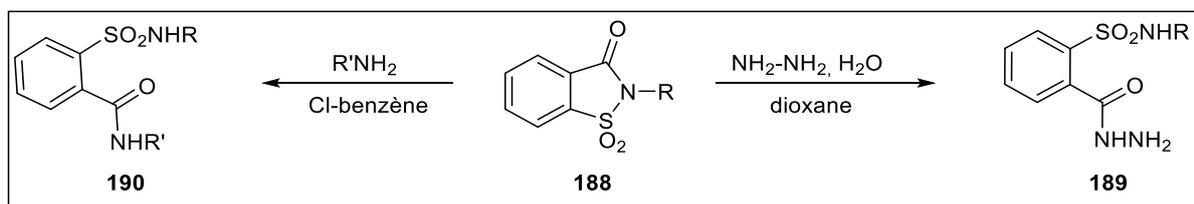


Schéma 40 : Synthèse décrite par Whitehead et *al.*¹⁹⁸ des dérivés d'*o*-sulfamoyle benzamides *N*-substitué à partir de saccharine *N*-substituée

Récemment, Bai et *al.*¹⁹⁹ ont développé une nouvelle méthode de synthèse propre et écologique pour l'ouverture de saccharine *N*-substituée permettant d'accéder aux dérivés de sulfonamides en utilisant l'eau comme solvant. Les réactions d'ouverture des saccharines *N*-substituées par les amines ont été favorisées par l'eau. Une série de *o*-sulfamoyle benzamides ont été préparés avec de rendements moyens. L'eau peut probablement stabiliser les intermédiaires de réaction et faciliter la précipitation des produits ouverts. (Schéma 41)

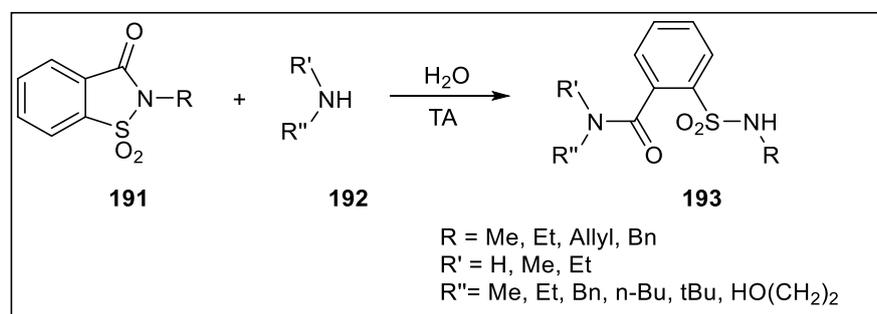
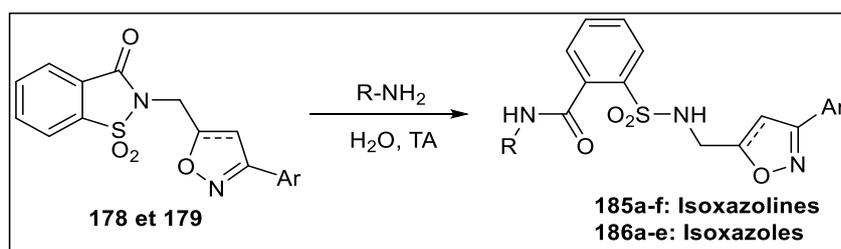


Schéma 41 : Ouverture du cycle saccharinique par des amines dans l'eau

VI.3.1.1 Mise au point de l'ouverture des isoxazolines/isoxazoles dérivés de saccharine 178/179 par voie classique et sous ultrasons

En relation avec notre axe de recherche portant principalement sur la synthèse des dérivés aza-hétérocycliques avec des méthodologies non conventionnelles. Nous avons opté dans un premier temps, la même stratégie décrite par Bai et *al.*¹⁹⁹ pour la synthèse d'une nouvelle série de dérivés sulfonamidiques à partir d'isoxazoline / isoxazoles dérivés de *N*-saccharine en faisant réagir ces derniers avec des amines primaires sous agitation dans l'eau. Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Ouverture dérivés isoxazolines et isoxazoles dans l'eau



Composé	R	Ar	Temps (h)	Rendement ^a (%)
185a	Me	4-ClC ₆ H ₄	8	55
185b	Me	3-NO ₂ C ₆ H ₄	8	53
185c	Me	3,4,5-MeOC ₆ H ₂	10	59
185d	Me	3,4-ClC ₆ H ₃	10	68
185e	<i>n</i> Pr	4-MeC ₆ H ₄	10	65
185f	<i>n</i> Pr	4-ClC ₆ H ₄	9	58
186a	Me	3-NO ₂ C ₆ H ₄	12	45
186b	Me	4-ClC ₆ H ₄	12	60
186c	Me	4-MeC ₆ H ₄	10	63
186d	<i>n</i> Pr	3,4,5-MeOC ₆ H ₂	12	49
186e	<i>n</i> Pr	4-ClC ₆ H ₄	10	54

^a rendement du produit pur

En tenant compte des valeurs citées dans le tableau ci-dessus, on peut déduire que cette méthode nous a permis d'accéder à ces dérivés sulfonamidiques avec un rendement moyen voire bon dans un temps de réaction beaucoup plus élevé. (Voie A, Schéma 42) Toutefois, cette réaction peut s'effectuer selon une autre voie de synthèse en deux étapes réactionnelles : i) ouverture du dipolarophile **177a** et **177b** suivie par ii) cycloaddition dipolaire-1,3 sur le produit ouvert. (Voie B, Schéma 42)

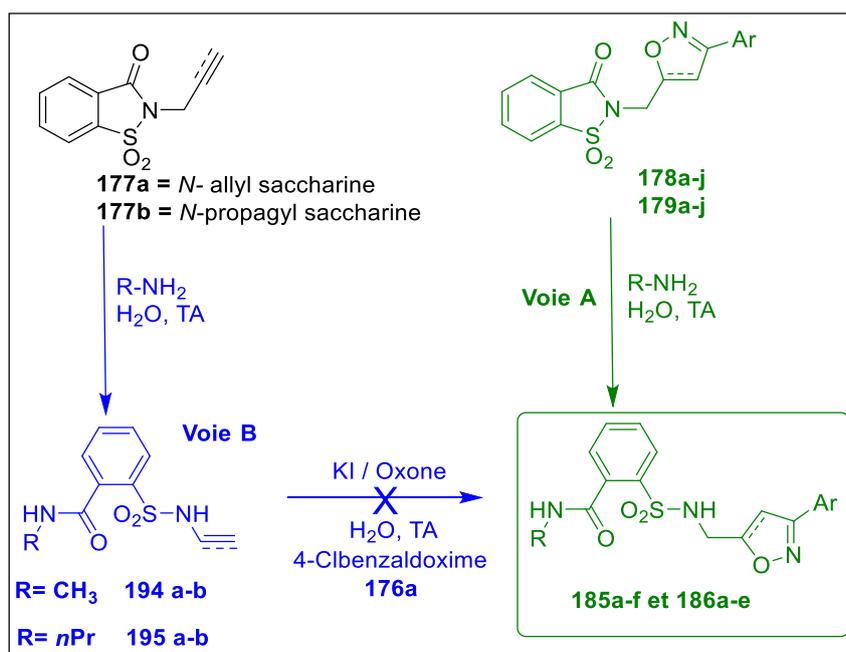


Schéma 42 : Synthèse des dérivés sulfonamidiques ouverts **185a-f** et **186a-e**

Notre objectif ici est de chercher les meilleures conditions pour réaliser cette réaction de manière efficace, ainsi d'obtenir les composés ouverts **185** et **186** avec un meilleur rendement et surtout examiné la régiosélectivité de la deuxième étape réactionnelle.

Par conséquent, la voie B passant par deux étapes réactionnelles, dans la première étape de réaction, les dipolarophiles **177a** et **177b** réagissent avec 2 éq. de la méthyle amine et la propyl amine dans l'eau par agitation pour accéder aux dérivés **194a**, **194b**, **195a** et **195b** respectivement dans un temps de 3h (CH₃NH₂) à 5h (*n*-PrNH₂) avec de bons rendements (63-77%). Par contre, nous avons pu vérifier que la cycloaddition était plus difficile lors de l'utilisation des dipolarophiles **194a** et **194b** avec l'aldoxime **176a** en présence de KI/Oxone dans l'eau par les deux modes d'activation, agitation et sonication (temps de réaction de 20 heures d'agitation ou 30min de sonication pour un taux de conversion très faible <10%). (Schéma 41) Cela, peut être expliquer par la mauvaise réactivité observée de ces deux dipolarophiles malgré leur hydrosolubilité élevée sous US. Cependant, nous avons observé la dimérisation totale de l'oxyde de nitrile généré *in situ* à partir de l'aldoxime **176a** correspondant. Le dimère a été isolé pur sous forme d'un monocristal caractérisé par diffraction aux rayons X. (Figure 39) Le même résultat a été obtenu avec tous les oxydes de nitriles examinés.

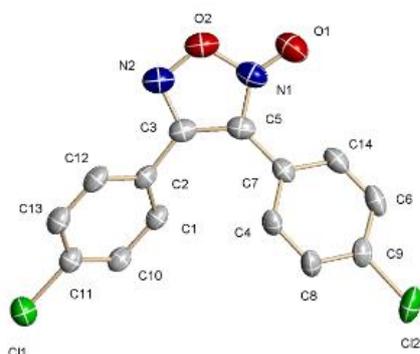


Figure 39 : Ortep du dimère

Les structures des quatre dipolarophiles ouverts **194** et **195** ont été élucidées par les données spectroscopiques IR, RMN ^1H et ^{13}C et spectrométrie de masse. A titre d'exemple le spectre RMN ^1H du composé **194b** nous montre clairement un doublet à 2.98 ppm intégrant les trois protons du CH_3 liés au groupement amide, ainsi qu'un triplet à 6.86 ppm correspondant au proton NH lié au méthylène CH_2 du propargyl, ces résultats confirme l'ouverture du cycle saccharinique donnant ainsi le produit ouvert **194b**. (Figure 40)

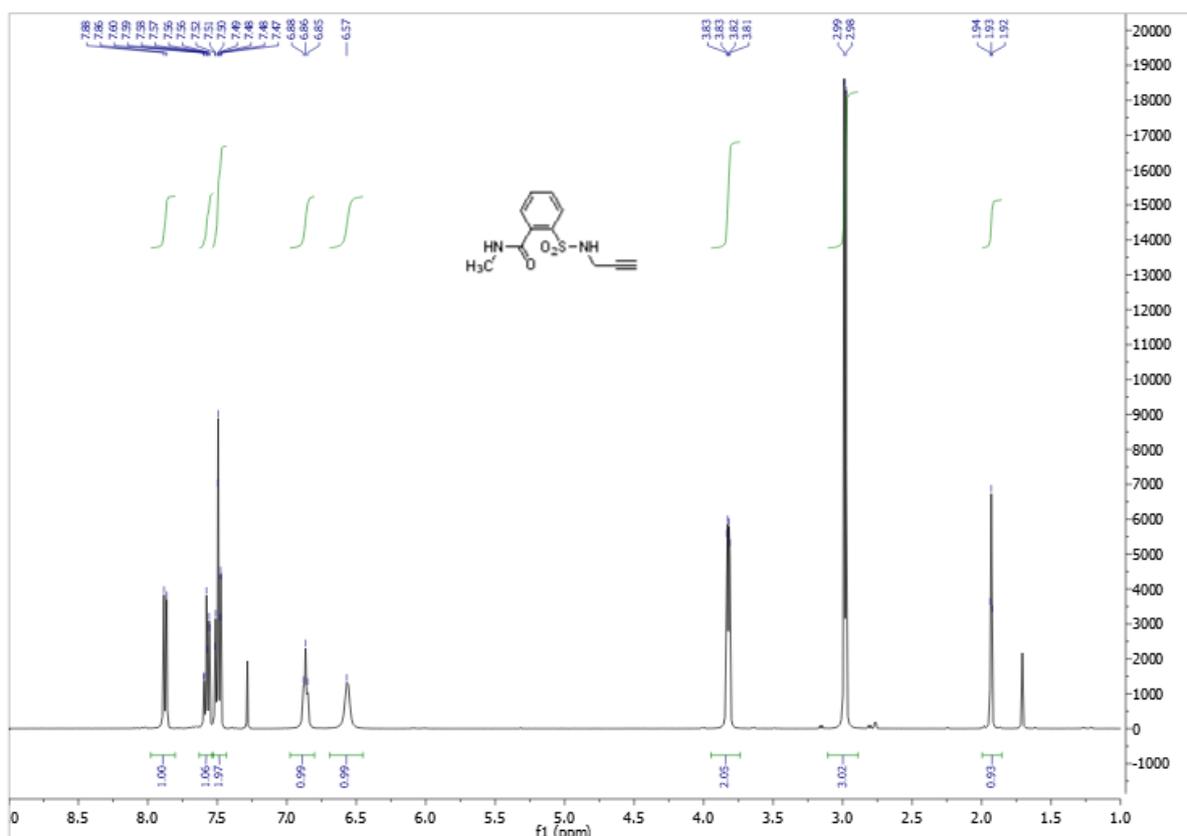
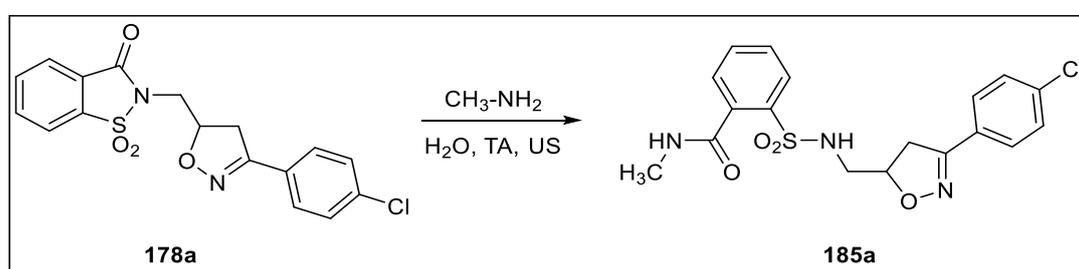


Figure 40 : Spectre RMN ^1H du produit **194b**

En continuation avec notre principal objectif qui est le développement de nouvelles méthodologies de synthèse sous activation ultrasonique. En tenant compte du résultat des deux voies d'ouverture, nous nous sommes intéressés à améliorer la voie A sous ultrasons. Avant de généraliser ce procédé (Voie A) sur l'ensemble des substrats de départ **178** et **179**, nous avons tenté, dans un premier temps, de mettre au point les conditions de la réaction sur un substrat modèle **178a**. Pour cela, nous avons utilisé le composé **178a** et la méthylamine comme nucléophile pour générer le produit ouvert correspondant **185a** (Tableau 7). Par ailleurs, les proportions optimales de la méthylamine utilisées sont de 1, 1.5, 2 et 2.5 éq dans 8 mL d'eau sous US. Les résultats de cette optimisation sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Optimisation de la réaction d'ouverture du composé **178a** en **185a** sous US



Entrée	MeNH ₂ (éq.)	Temps ^a (min)	Rdt ^b (%)
1	1	15	55
2	1.5	15	78
3	2	15	92
4	2.5	15	91
5	2	3	<10
6	2	5	25
7	2	10	55

^a Temps de sonication ^b Rendement du produit isolé pur

Cette optimisation nous révèle, qu'une quantité équimolaire en termes d'amine, la réaction n'est pas totale et le produit **185a** a été isolé avec un rendement de 55%. (Entrée 1, Tableau 7) Une augmentation de la quantité d'amine engagée dans la réaction à 1.5 éq., a amélioré la réactivité pour isoler le produit avec un rendement de 78% (Entrée 2, tableau 7), le meilleur résultat a été observé avec 2 éq. d'amine avec un rendement de 92%. (Entrée 3, Tableau 7)

Cependant, un excès d'amine utilisé (2.5 éq.) n'a pas aidé à améliorer le rendement de la réaction et reste à 91%. (Entrée 4, Tableau 7) Nous avons également cherché à optimiser les temps réactionnels sous ultrasons en reprenant la réaction plusieurs fois et dans des temps différents,

(Entrées 5, 6 et 7, Tableau 7) les meilleurs résultats ont été obtenu après 15min de sonication. (Entrée 3, Tableau 7)

VI.3.1.2 Extension de la méthode (Voie A) sur d'autres isoxazolines et isoxazoles dérivés de saccharine *N*-substituée

Après avoir déterminé les conditions optimales de cette réaction, nous l'avons étendue à d'autres isoxazolines et isoxazoles dérivés de saccharine *N*-substituée en examinant l'action de différentes amines. Toutes les réactions ont été effectuées dans les mêmes conditions optimisées au-dessus, dans l'eau en utilisant les ultrasons pendant 15 min à 25 °C. (Tableau 8)

Tous les dérivés de sulfonamide isoxazoline / isoxazole (**185a-f** et **186a-e**) ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice et dont les structures sont complètement caractérisées par spectroscopie IR, RMN ^1H et ^{13}C et spectrométrie de masse. Les résultats des techniques spectroscopiques obtenues ont été supportés par la cristallographie par diffraction des rayons X. Un nouveau monocristal de produit d'ouverture **186e** a été obtenu par évaporation lente d'éthanol. (Figure 41)

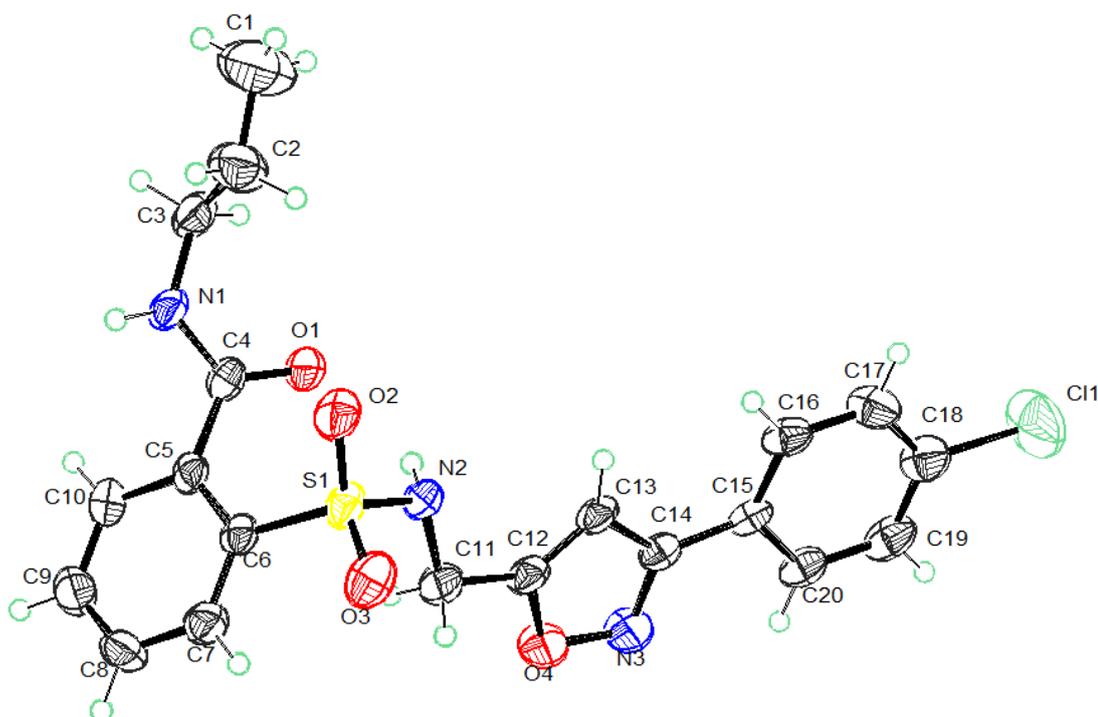
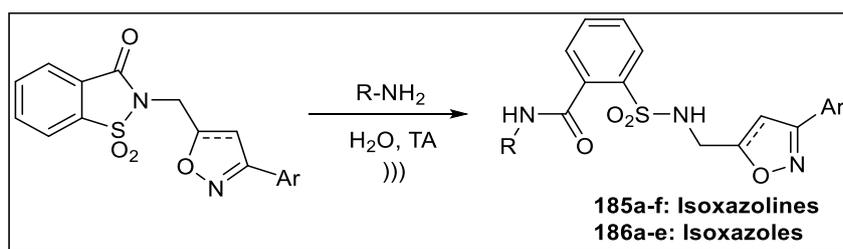


Figure 41 : Ortep du composé monocristal **186e**

Tableau 8 : Extension de la voie A sur d'autres dérivés isoxazolines et isoxazoles



Composé	Structure	Temps (min)	Rendement ^a (%)
185a		15	92
185b		15	81
185c		15	79
185d		15	83
185e		15	95
185f		15	88
186a		15	78
186b		15	87
186c		15	90
186d		15	81
186e		15	90

^a Rendement du produit isolé pur

De plus, les données rapportées montrent clairement la présence des produits d'ouverture selon les différentes méthodes spectroscopiques, notamment la RMN ^1H . (Figure 42) Par exemple, pour le composé **186b**, nous avons observé l'existence du doublet à 2.81 ppm et un quadriplet à 8.63 ppm avec une constante de couplage $J_3 = 4.6$ Hz confirmant clairement l'ouverture du cycle saccharinique et la formation de la fonction amide, un doublet à 4.34 ppm correspondant au groupement méthylène $-\text{CH}_2$ couplé avec au groupe fonctionnel $-\text{NH}$ sulfonamidique 7.80 ppm avec une constante de couplage $J_3 = 6,3\text{Hz}$. Un singulet à 6.69 ppm correspond au proton H du noyau isoxazolique. La présence des signaux entre 7.48-7.85 ppm attribuables aux 8 protons aromatiques présents dans la molécule. Nous avons également déterminé par spectrométrie de masse ESI-MS, les rapports m/z des ions pseudo moléculaires 434,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ et 458,3 $[\text{M}+\text{Na}^+]$ confirmant la masse moléculaire. Ces résultats analytiques confirment sans ambiguïté la structure du composé **186b** ainsi de tous les composés synthétisés. (Figure 43)

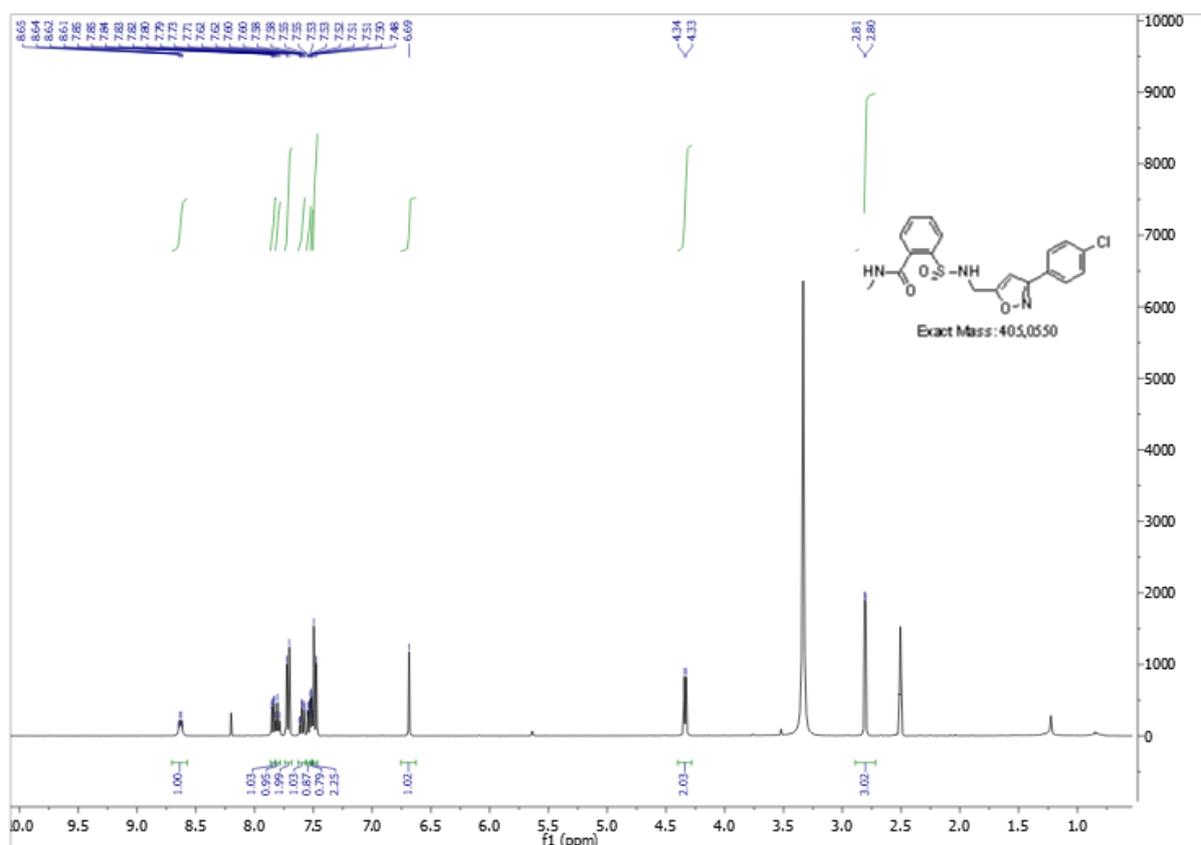


Figure 42 : Spectre RMN ^1H du composé **186b**

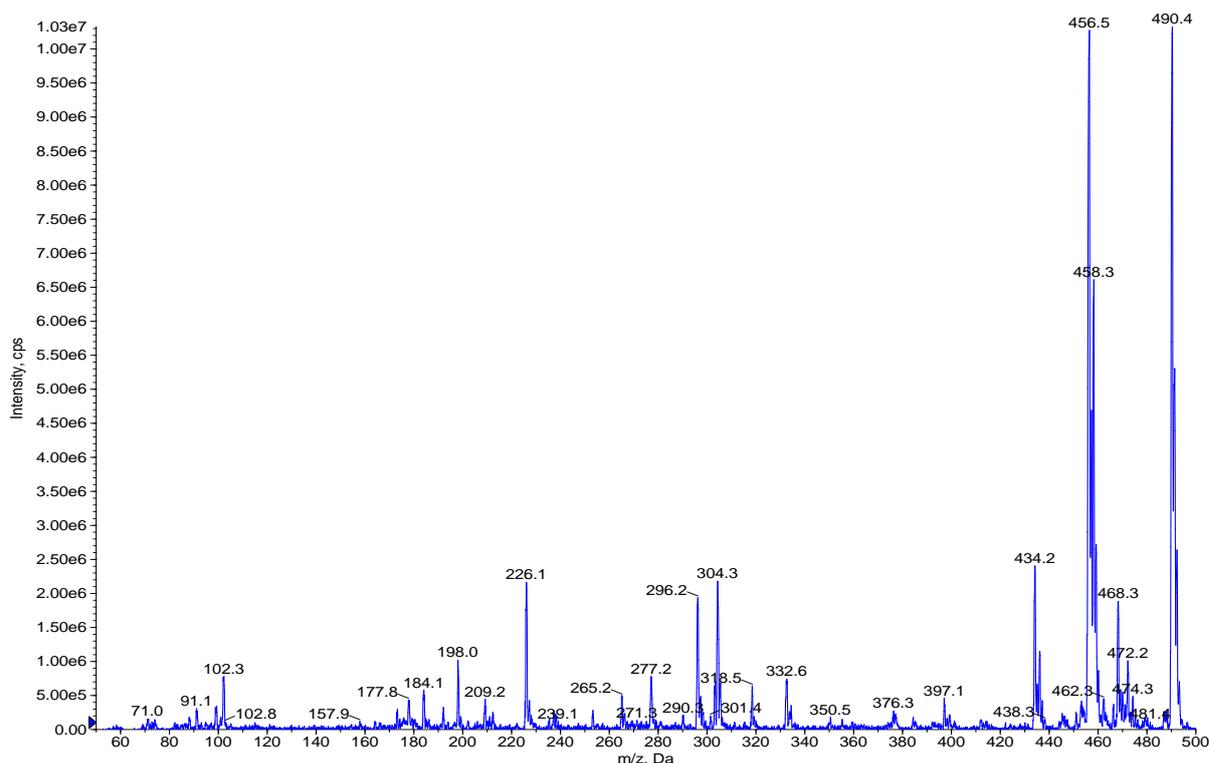


Figure 43 : Spectre ESI-MS du composé **186b**

VI.3.2. Ouverture des isoxazolines et isoxazoles dérivés de saccharine *N*-substituée par l'éthalonate de sodium dans l'éthanol

Nous avons également proposé d'étudier la réaction d'ouverture des dérivés sacchariniques par action de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol sur le système saccharinique donnant l'accès par conséquent aux dérivés sulfonamidiques substitués ouverts.

D'après la littérature, plusieurs travaux ont été décrits sur l'ouverture par hydrolyse de saccharine, notamment, le travail décrit par Ivanova et *al.*²⁰⁰ qui consiste à faire réagir des dérivés de saccharine *N*-substitués dans des conditions d'hydrolyse alcalines en présence de NaOH dans un mélange de solvants (THF / MeOH / H₂O), pendant 16h pour obtenir les dérivés acides carboxyliques sulfamoyl **197** avec des rendements variant de bons à excellents. (Schéma 43)

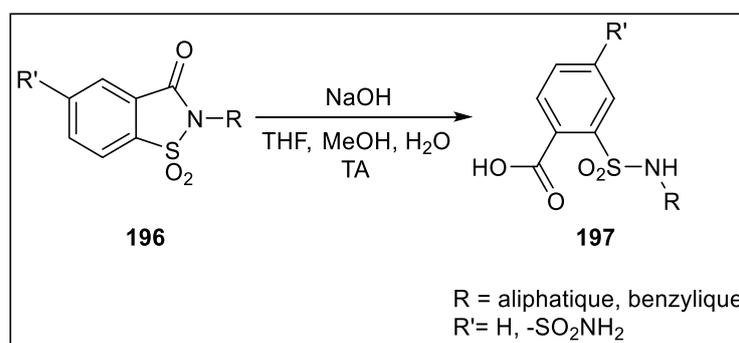


Schéma 43 : Ouverture du cycle saccharinique par hydrolyse basique

Gutekunst et *al.*²⁰¹ ont décrit l'ouverture de saccharine dans un milieu basique, Cette méthode permet d'accéder aux dérivés esters, en faisant réagir des alcools benzyliques avec les dérivés sacchariniques *N*-substitués dans un milieu basique en présence de NaH dans le DMF. L'ouverture de saccharine se fait de façon régiosélective avec l'alcool vératrylique **198**, un groupe protecteur labile aux acides, pour générer l'anion sulfonamide intermédiaire. L'addition de bromure d'acétoxyallyle à cet anion a fourni le système d'enyne souhaité **199** sous la forme d'un solide cristallin avec un bon rendement. Ces dérivés ont été utilisés par la suite dans le développement d'une nouvelle stratégie pour la synthèse de polymères à séquence définie. (Schéma 44)

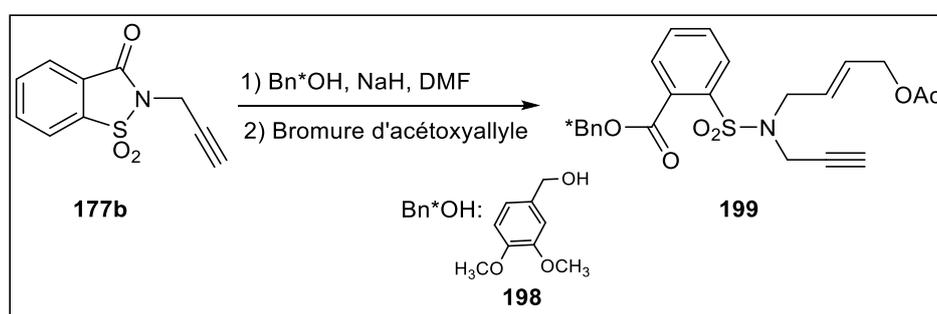


Schéma 44 : Ouverture de *N*-propargyl saccharine par un alcool

Dans cette même perspective, nous avons mis en place avec succès l'ouverture d'une nouvelle série de saccharine *N*-isoxazoline / isoxazoles par clivage du cycle saccharinique en milieu basique avec l'éthanolate de sodium dans l'éthanol, suivi par un traitement acide pour préparer des analogues ouverts de sulfonamide-*N*-isoxazoline / isoxazole.

Pour cela, nous avons cherché les conditions optimales de cette réaction en utilisant la *N*-propargyl saccharine **177b** dans l'éthanolate de sodium/éthanol fraîchement préparé par action du sodium métallique sur l'éthanol, la réaction a été totale après 5h d'agitation à température ambiante, le produit ouvert souhaité **200** a été isolé après un traitement acide avec un bon rendement de 85%. (Schéma 45)

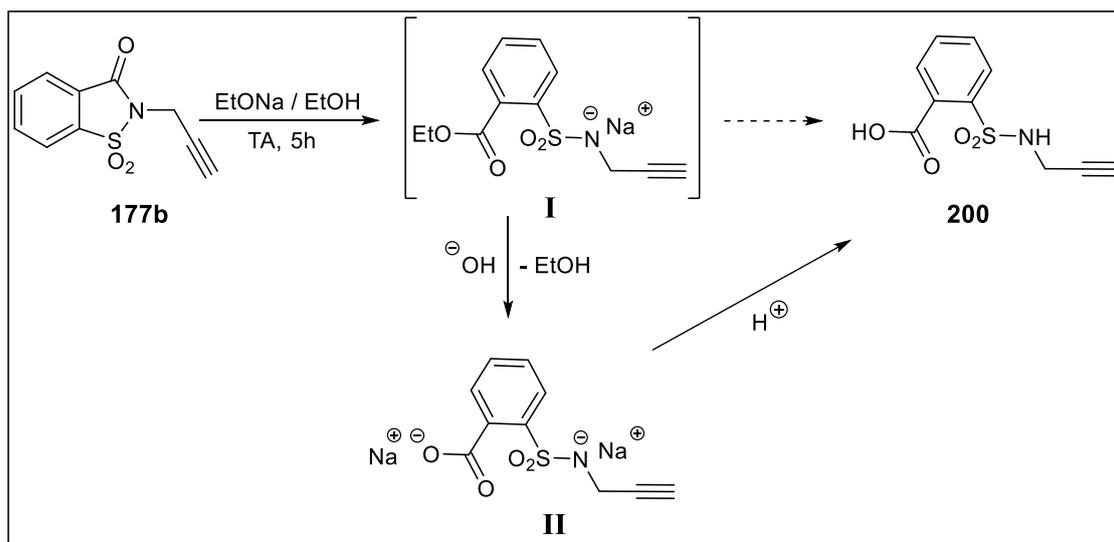


Schéma 45 : Ouverture de la *N*-propargyl saccharine **177b**

Les résultats spectroscopiques du dérivé sulfonamidique isolé nous ont révélé l'obtention d'un acide carboxylique **200**, qui pourra être expliqué par le clivage du composé **177b** pour donner l'un intermédiaire (**I**) comportant une fonction ester obtenu par attaque nucléophile de EtONa sur la fonction carbonyle sulfonamidique, suivie d'une hydrolyse basique pour conduire au sel (**II**), qui après un traitement acide se transforme au produit final **200**. (Schéma 45)

Le composé **200** a été isolé pur sous forme d'un monocristal et caractérisé par les données spectroscopiques IR, MS et RMN ¹H et ¹³C. La DRX nous a confirmé davantage la structure de ce composé avec une conformation plus probable en 3D du dérivé **200**. (Figure 44)

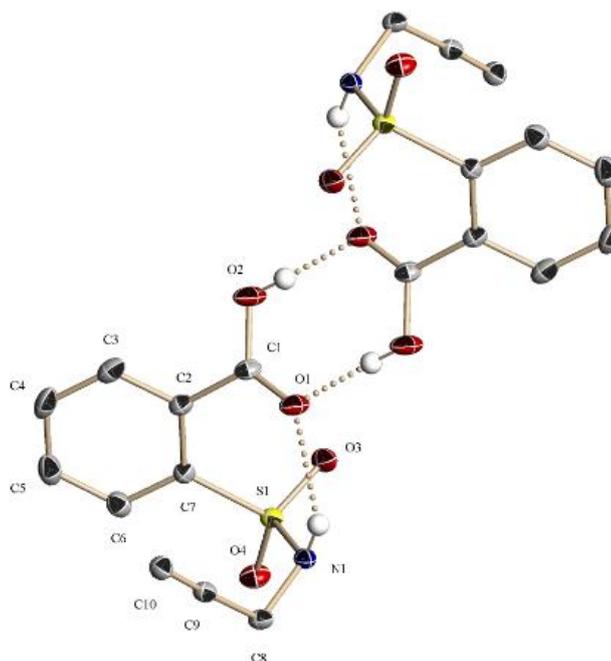
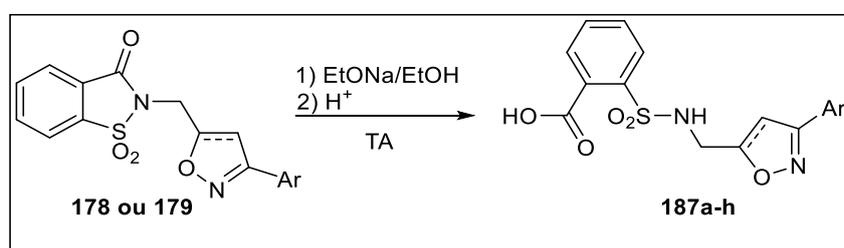


Figure 44 : Ortep du composé **200**

Comme mentionné précédemment, nous avons donc appliqué la méthode d'ouverture pour synthétiser de nouveaux acides sulfonamidiques à partir des dérivés fermés, les N-isoxazolines / isoxazoles de saccharine **178** et **179**.

Toutes les réactions ont été effectuées dans les mêmes conditions optimisées au-dessus, en présence de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol pendant 5-8h d'agitation à température ambiante. Le tableau suivant regroupe les résultats obtenus de l'ouverture des analogues sacchariniques fermés **178** et **179**. (Tableau 9)

Tableau 9 : Ouverture dérivés sacchariniques **178** et **179** par l'EtONa/EtOH



Composé	Structure	Temps (h)	Rendement (%)
187a		5	85
187b		6	87
187c		6	69
187d		6	75
187e		8	80
187f		8	83
187g		8	79
187h		8	79

Toutes les structures des produits ouverts **187a-h** ont été confirmés par les résultats des analyses spectroscopiques IR, RMN ^1H , ^{13}C et spectrométrie de masse et également supportés par des études cristallographiques par diffraction aux rayons x du monocristal isolé relatif au composé **187e**. (Figure 45 et 46)

A titre exemple, la RMN ^1H du composé **187e** confirme l'obtention de ce composé par l'apparition du pic singulet à 13.69 ppm qui confirme sans ambiguïté la présence de la fonction acide carboxylique, un doublet à 4.36 ppm confirme davantage l'ouverture du cycle saccharinique par couplage des protons CH_2 avec le proton NH voisin qui apparait sous forme d'un triplet à 8.10 ppm avec $J_3 = 5.4 \text{ Hz}$. Ces résultats permettent de valider notre procédé pour la synthèse des dérivés ouverts par hydrolyse basique des analogues *N*-substitués de saccharine.

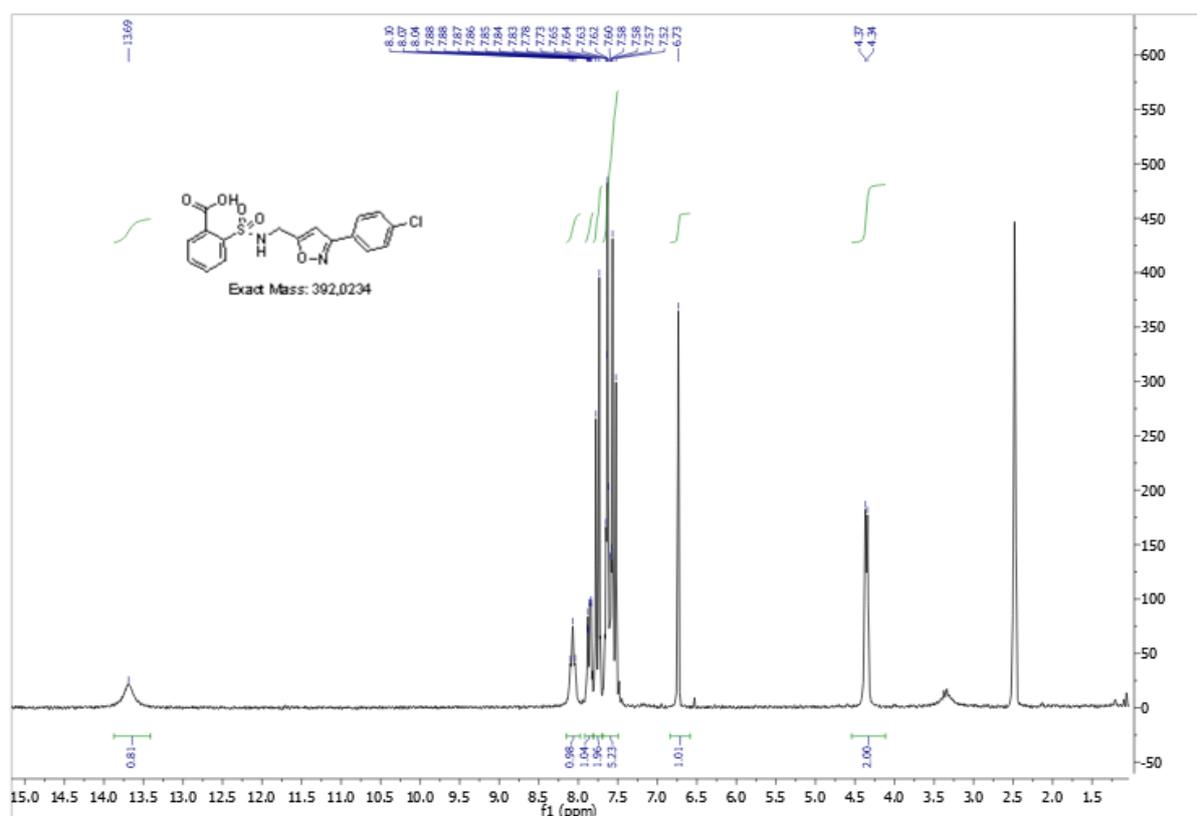


Figure 45 : Spectre RMH ^1H du composé **187e**

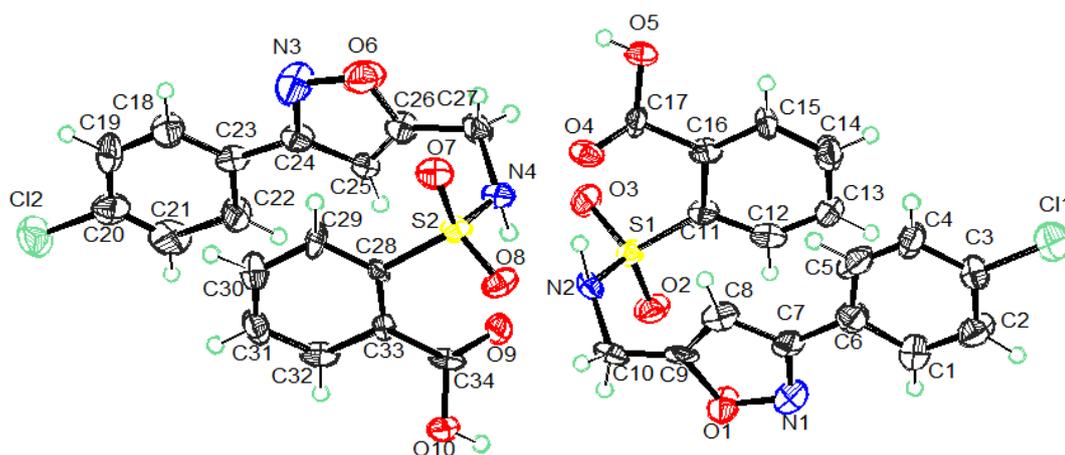


Figure 46 : Ortep du composé monocristal **187e**

VII. Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons rapporté le développement d'une méthodologie verte et efficace pour la synthèse de nouveaux dérivés d'isoxazolines et d'isoxazoles dérivés de saccharine *N*-substitués. Le processus implique des réactions *one-pot* en trois étapes utilisant un effet coopératif, de KI / oxone comme catalyseur, de l'eau comme solvant et les ultrasons comme source d'activation. Les avantages de ce procédé original par rapport à la méthode classique pourront être listés comme suit : la simplicité, la facilité de traitement, l'utilisation des conditions écologiques dans H₂O en tant que solvant écologique, des temps de réaction courts (30 min) et des rendements élevés (70 à 95%) comparé à la méthode classique qui nécessite des temps élevés (12h) dans H₂O/MeOH (10/40). Dans ce travail, de nouveaux cycloadduits ont été synthétisés selon ce procédé et entièrement caractérisés par des analyses spectrales. De plus, les structures de nouveaux monocristaux de dérivés d'isoxazole **179b**, **179c** et **179f** ont été caractérisées par cristallographie aux rayons X. Le mécanisme de cette réaction implique très probablement des intermédiaires d'ion radicalaire (I) facilement générés sous activation ultrasonore.

Dans la deuxième partie de ce chapitre nous avons pu accéder à de nouveaux systèmes sulfonamidiques substitués par un groupement amide ou acide carboxylique par ouverture de leurs analogues sacchariniques *N*-substitués, par action des amines primaires ou par hydrolyse basique en présence de l'éthanolate de sodium respectivement.

En perspective, les tests d'activité antibactérienne et antileishmanienne de ces composés *in vitro* sont en cours d'investigation.

Chapitre III : Synthèse de nouveaux 1,2,3-triazoles dérivés de la saccharine sous activation ultrasonique

I. Introduction

Parmi les hétérocycles contenant de l'azote, les hétérocycles à cinq chaînons ont toujours présenté un intérêt pour les programmes de découverte de nouveaux médicaments, en particulier les 1,2,3-triazoles substitués. Ces derniers sont préparés selon la cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre(I) entre un azoture et un alcyne (CuAAC) appelé «chimie clic», qu'on trouve en abondant dans la littérature. En 2017, une recherche rapide dans *SciFinder* révèle plus de 14 000 références simplement en entrant le terme «click-chemistry».²⁰²

Les 1,2,3-triazoles ont de nombreuses applications et propriétés biologiques, notamment antivirales,^{203,204} antituberculeuses, antibactériennes,²⁰⁵ anticancéreuses,²⁰⁶ antifongiques et d'autres applications biologiques.²⁰⁷ Par ailleurs, les analogues des 1,2,3-triazoles présentant des activités pharmacologiques, on trouve le carboxyamidotriazole (CAI), un composé anticancéreux,²⁰⁸ le tert-butyldiméthylsilylspiroaminooxathiol-dioxyde qui est un dérivé nucléosidique (connu sous le nom de TSAO),²⁰⁹ le Tazobactam, un antibiotique β -lactum, la céfatrizine un antibiotique de type céphalosporine, etc. (Figure 47).

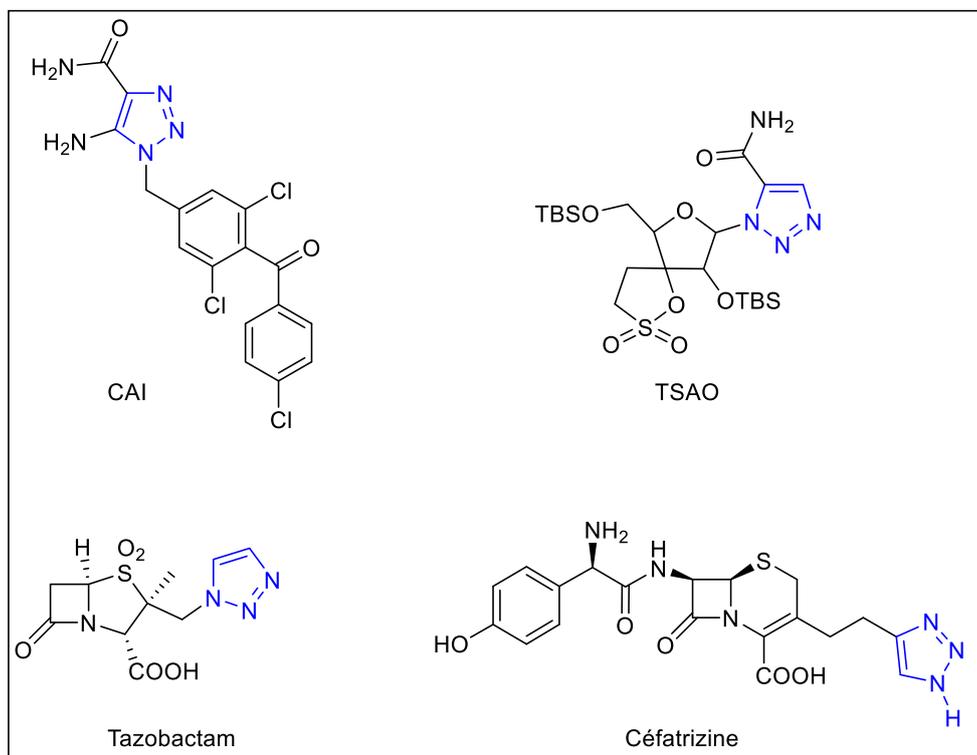


Figure 47 : Produits pharmaceutiques potentiels à base de 1,2,3-triazoles

Ces systèmes hétérocycliques ont été également utilisées dans des applications industrielles telles que les colorants, l'inhibition de la corrosion (du cuivre et des alliages de cuivre), les photostabilisants et les lubrifiants.²¹⁰

Des travaux montrent que le groupe triazole 1,4-disubstitué présente une similarité structurale avec les liaisons amides. En effet, ce triazole est considéré comme mime de la forme rotamère Z d'une fonction amide.²¹¹

Il est important à noter qu'il y a trois types de modifications des produits naturels²¹² et de composés actifs qui ont été développés grâce à la CuAAC. Premièrement, le triazole peut être utilisé comme lien pour fonctionnaliser une molécule afin de modifier ses propriétés, comme sa solubilité, sa biodisponibilité ou sa vectorisation. Deuxièmement, le triazole peut être utilisé pour greffer un fluorophore ou un marqueur biotinylé dans les dernières étapes de synthèses et ceci dans le but de déterminer sa localisation dans une cellule ou un organisme. Enfin, la troisième application consiste à diversifier facilement la structure d'une drogue dont l'activité est connue.

Vu l'intérêt des 1,2,3-triazoles par la méthode de cycloaddition dipolaire-1,3 a été largement rapportés.²¹³ Par ailleurs, le développement de nouvelles méthodes de synthèse propres et efficaces constitue un objectif fondamental dans nos axes de recherche.^{110,193,214,215} A cet effet, nous nous intéressons dans ce chapitre à préparer selon de nouvelles stratégies de synthèse, une nouvelle série de 1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitués dérivés de saccharine et de leurs analogues ouverts sulfonamidiques correspondants.

II. Cycloaddition dipolaire-1,3 azoture- alcyne catalysée par le Cuivre (CuAAC)

Les premières réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 ont été découvertes pour la première fois à la fin du 19^{ème} siècle et au début du 20^{ème} siècle par Michael.²¹⁶ Cependant, son mécanisme et ses utilités synthétiques ont été reconnus et bien établis dans les années 1960, principalement *via* les résultats obtenus et rapportés par Rolf Huisgen.²¹⁷ La cycloaddition dipolaire-1,3 est aujourd'hui reconnue comme la réaction de cycloaddition de Huisgen après le travail monumental rapporté par Huisgen et *al.*²¹⁸ Cette méthode classique n'utilise pas de catalyseur, nécessite des conditions de réaction assez drastique, le chauffage à des niveaux thermiques très élevés qui donne le plus souvent un mélange de régioisomères 1,4 et 1,5. Pour cette raison, la réaction non catalysée ne correspond pas à la terminologie de la chimie-clic. (Schéma 46)

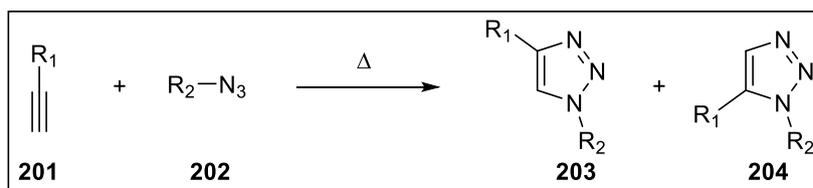


Schéma 46 : Cycloaddition dipolaire-1,3 des azides avec alcynes par chauffage

A cause des problèmes de sécurité liés à la manipulation des azides organiques (produits potentiellement explosifs), la cycloaddition dipolaire-1,3 entre les azides et les alcynes n'a pas connu une grande utilisation pendant plusieurs décennies, malgré l'efficacité de cette réaction en défavorisant la formation des sous-produits. Ces inconvénients issus de la réaction de Huisgen a donné lieu, en 2001, la découverte de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 azoture- alcyne catalysée par le Cu (I) (CuAAC), appelée aussi « chimie clic », par Sharpless,²¹⁹ Fokin,²²⁰ et Meldal.²²¹

Dans les deux cas rapportés par Sharpless et Meldal sur la CuAAC, l'utilisation de cuivre (I) permet d'améliorer sensiblement les rendements (quasi quantitatifs) et d'accélérer la cinétique de la réaction. Les auteurs ont montré que, dans ces conditions, la cycloaddition conduisait exclusivement aux dérivés 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués (Schéma 47), donnant ainsi à cette découverte un intérêt considérable. Cependant, la limitation de cette stratégie réside dans le fait que cette catalyse n'est efficace que pour les alcynes terminaux et des azides peu fonctionnalisés.

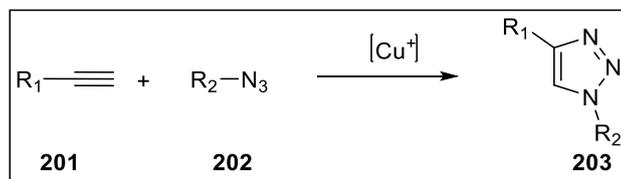


Schéma 47 : Formation exclusive de 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué par catalyse au cuivre (I)

Il apparaît intéressant de noter qu'après la découverte de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 azoture- alcyne catalysée par le Cu (I), une autre percée a été réalisée avec la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués en utilisant un catalyseur au ruthénium,²²² le catalyseur au ruthénium peut également être appliqué à des alcynes substitués, contrairement au cuivre qui ne peut être utilisé qu'avec les alcynes terminaux. (Schéma 48)

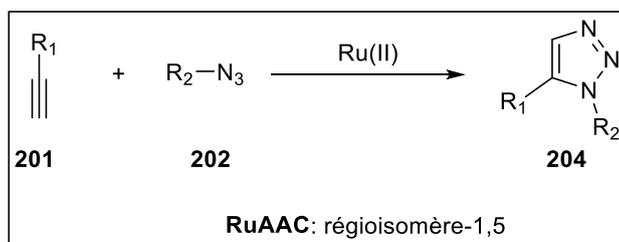


Schéma 48 : Cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée au cuivre et au ruthénium

Selon les substrats, on peut observer la formation des produits secondaires résultant des couplages de Glaser-Hay²²³ et Eglinton,²²⁴ mais généralement ces produits sont obtenus à l'état de traces. (Schéma 49)

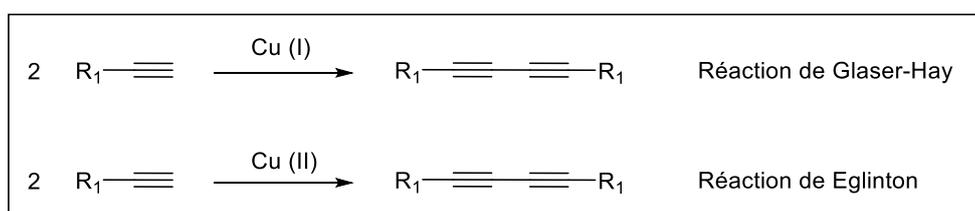


Schéma 49 : Réactions secondaires observées lors de la cycloaddition

II.1. Cycle catalytique

Le mécanisme réactionnel de la cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre (I), a été proposé par Sharpless, Fokin et *al.*²²⁵ (Schéma 50). La grande réactivité des alcynes en présence de cuivre (I) s'explique par la formation d'un acétylure de cuivre (A). L'azoture se lie alors au complexe par substitution d'un ligand par l'azote nucléophile N1 (B) puis forme l'espèce métallocyclique (C). Le 1,2,3-triazole se forme alors par contraction du métallocycle lors de l'attaque du doublet de l'azote N1 sur le carbone C1 (D), puis protonation du dérivé cuivré régénérant ainsi le catalyseur (E).

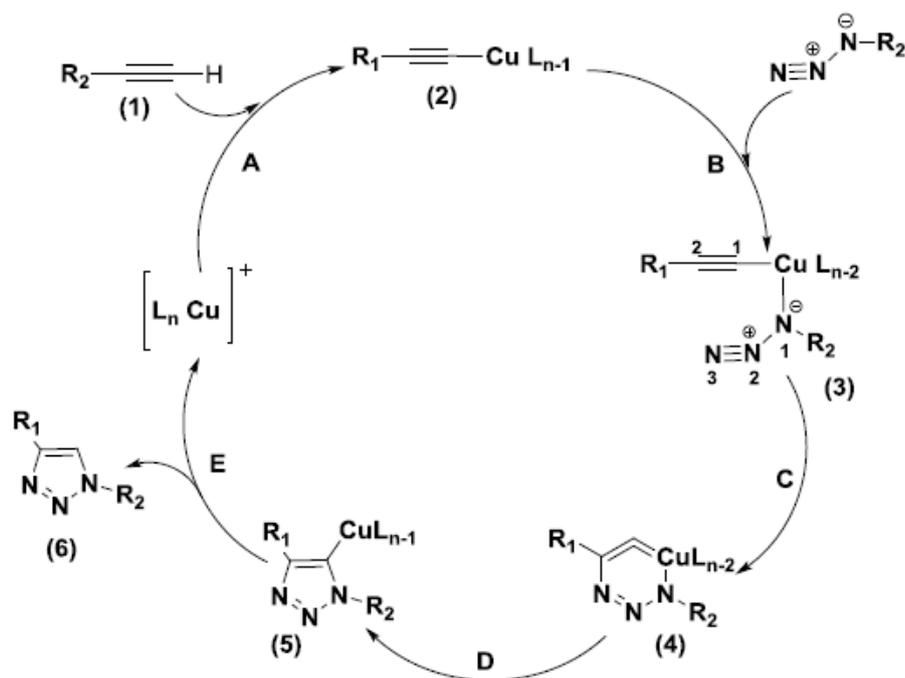


Schéma 50 : Mécanisme réactionnel de la CuAAC

Des calculs de densité électronique montrent que le mécanisme débute par la formation d'un acétylène de cuivre (I) (intermédiaire **2** dans les schémas 50 et figure 48), l'alcyne qui réagit doit donc avoir la capacité de « perdre » un proton pour le remplacer par un atome de cuivre. Ceci pourrait probablement expliquer le fait que la catalyse par le cuivre (I) n'est pas efficace dans le cas des alcynes non-terminaux.²²⁶

Il y aurait ensuite métallation de l'azide pour donner l'intermédiaire (**3**) dans lequel l'atome de cuivre est à l'état d'oxydation II. La cyclisation en métallacycle à six chaînons (**4**) mettrait en jeu un atome de cuivre à l'état d'oxydation III. La contraction de ce cycle vers le composé (**5**) serait alors l'étape finale du cycle catalytique, l'atome de cuivre retournant à l'état d'oxydation I. La protolyse de l'organocuprate (**5**) permet d'obtenir le 1,2,3-triazole 1,4- disubstitué.

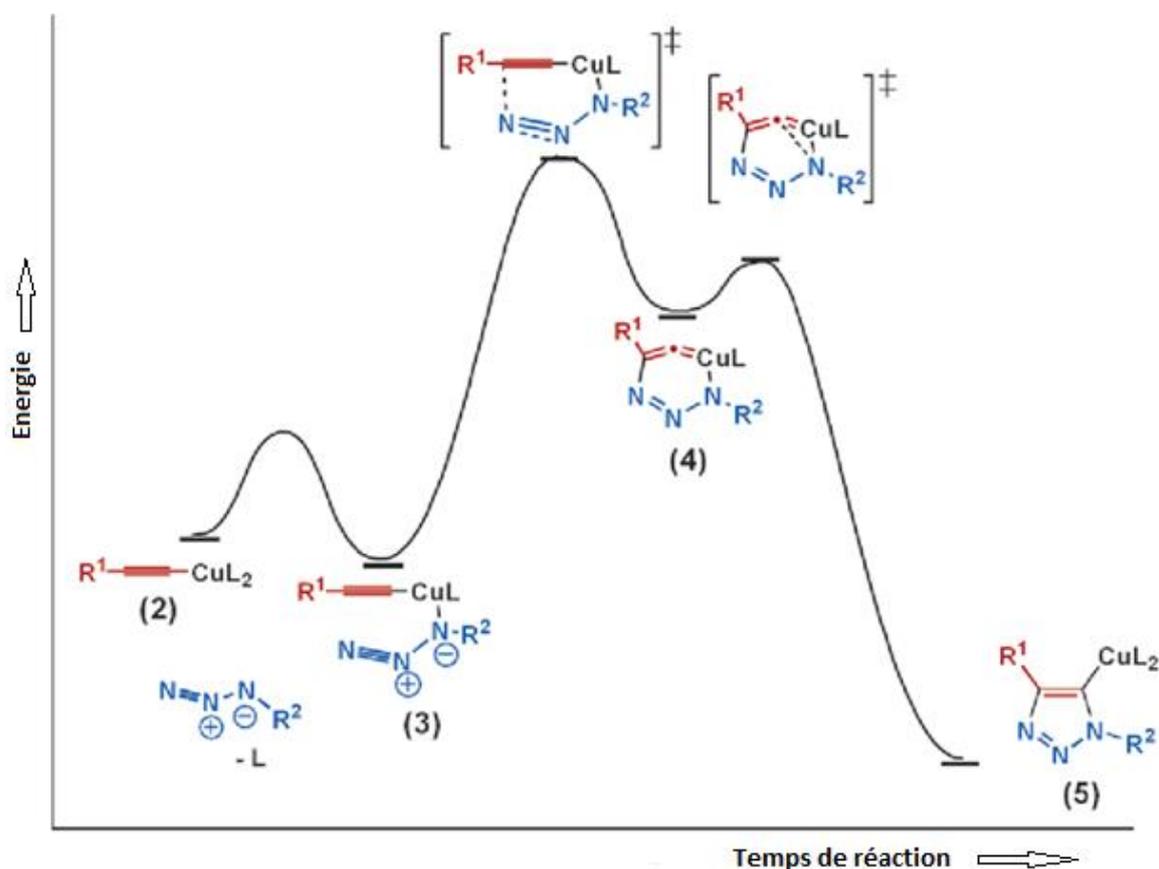


Figure 48 : Représentation schématique des états de transition de la réaction de cycloaddition

II.2. Différentes sources de cuivre Cu (I)

Comme pour toute réaction, certaines considérations de synthèse doivent être prises en compte lors de l'utilisation d'une CuAAC. Principalement, le choix de la source de cuivre qui est un paramètre important et qui nécessite une planification. La CuAAC est un procédé au cuivre (I) et par conséquent, seules certaines sources de cuivre fonctionnent. On peut trouver plusieurs sources d'obtention du cuivre (I) décrites dans la littérature, on cite parmi elles :

II.2.1. Réduction in situ de sels de Cu (II)

Le sulfate de cuivre (II) est le choix le plus largement rapporté (selon Meldal et al.²²⁷) et a été identifié comme une source possible de cuivre (I) par Fokin et Sharpless. L'utilisation de sulfate de cuivre (II) est devenue omniprésente et certains ont même appelé ces conditions réactionnelles le « protocole Sharpless-Fokin » (schéma 51).²²⁸ Le sulfate de cuivre (II) nécessite un agent réducteur (typiquement de l'ascorbate de sodium (AscNa)) pour devenir catalytiquement actif. L'AscNa étant soluble dans l'eau, les réactions catalysées par le sulfate de cuivre (II) sont souvent effectuées dans des mélanges d'alcool et d'eau, considérés comme des solvants verts respectueux de l'environnement. L'utilisation d'un léger excès de AscNa empêche la formation des diynes,

produits d'homocouplage d'alcyne (couplage Glaser), qui sont parfois observés lorsque le cuivre et les alcynes sont présents ensemble.²²⁷ En raison du large éventail de conditions réactionnelles qui peuvent être optimisées (solvants, températures et ligands), le sulfate de cuivre (II) est souvent considéré comme le premier choix lors de la réalisation de CuAAC.

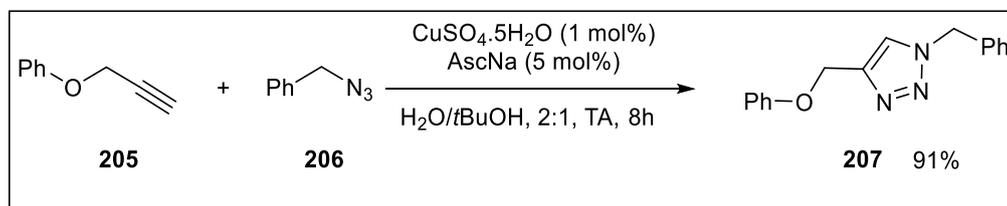


Schéma 51 : Procédé de Sharpless-Fokin pour la CuAAC

II.2.2. Utilisation directe de sels de Cu(I)

L'iodure de cuivre (I) est un autre choix connu pour les réactions de « chimie clic », car il est stable à l'air, facile à manipuler et disponible dans le commerce à un prix à la portée. Il a été constaté que des additifs tels que des bases contenant de l'azote (diisopropyléthylamine (DIPEA) ou triéthylamine (TEA)) ou des ligands à forte coordination peuvent aider à augmenter la vitesse de réaction lorsque CuI est utilisé comme catalyseur pour la CuAAC.²²⁹ L'iodure de cuivre (I) peut également être utilisé dans des réactions qui ne tolèrent pas la présence d'un milieu aqueux, dans lesquels les substrats peuvent ne pas être stables dans les mélanges eau / alcool classiques utilisés lorsque le sulfate de cuivre (II) est le catalyseur. Par exemple, Yoo et *al.*²³⁰ ont utilisé l'iodure de cuivre (I) pour la synthèse des *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles **211** (Schéma 52).²³⁰ Des travaux antérieurs avaient montré que, lorsque l'eau était utilisée dans le milieu réactionnel avec des azotures de sulfure, il ne se produisait pas de triazole, mais on observait la formation d'amide **212** (schéma 52).²³¹

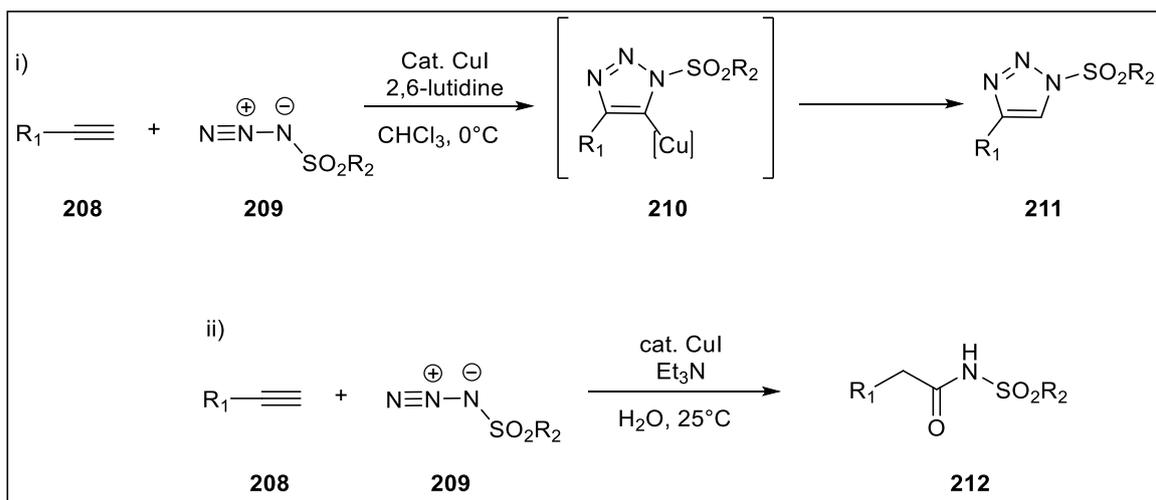


Schéma 52 : i) Synthèse du 1,2,3-triazoles-*N*-sulfonyl par Yoo et *al*²³⁰ ii) formation des amides par catalyse au cuivre décrite par Cho et *al*²³¹

II.2.3. Oxydation du cuivre métallique Cu (0)

Bien que le sulfate de cuivre (II) et l'iodure de cuivre (I) soient largement utilisés pour la CuAAC, les chercheurs ont également mis au point d'autres catalyseurs au cuivre. Des sources de cuivre (0) (fils, tournures et copeaux) ont été utilisées avec succès dans des réactions de CuAAC, mais avec des temps de réaction très élevés. L'ajout d'une source de cuivre (II) peut améliorer la réactivité en raison de la chimie de dismutation du cuivre.²³² L'utilisation de sources de cuivre (0) présente l'avantage de pouvoir récupérer la majorité du cuivre métallique inactif (0) rien que par une simple filtration.²³³ Bien qu'étant catalytiquement actives, le cuivre (0) n'a pas été beaucoup utilisé en raison de sa lente réactivité et il a souvent besoin d'inclure une source de cuivre (II).

II.2.4. Autres sources du cuivre

D'autres espèces contenant du cuivre, non disponibles dans le commerce, ont également été utilisées avec succès dans la CuAAC. Par exemple, Chassaing et *al*.²³⁴ ont développé une série de zéolites échangées au cuivre (I) et ont examiné leur activité catalytique. Il a été constaté que ces catalyseurs offraient des meilleurs rendements en produits triazoliques **215**, avec une tolérance aux divers groupes fonctionnels (Schéma 53). D'autres sources de cuivre sur support solide ont également été utilisées : polymères réticulés,²³⁵ charbon actif,²³⁶ alumine,²³⁷ fibres d'oxyhydroxyde d'aluminium,²³⁸ silice²³⁹ et chitosane²⁴⁰ ont tous été utilisés comme supports de cuivre pour les réactions de CuAAC.

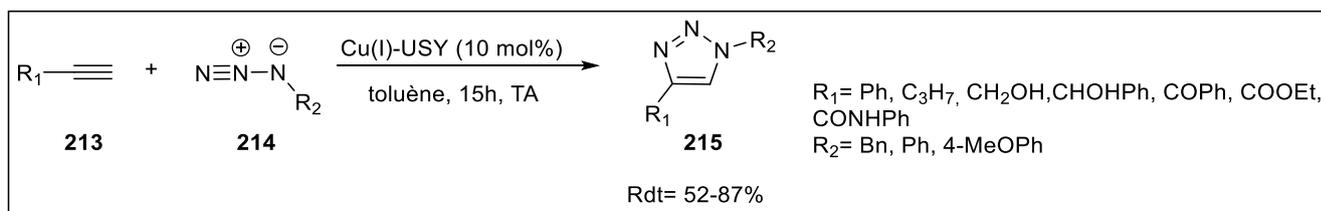


Schéma 53 : Synthèse des triazoles utilisant un catalyseur de Cu(I)-Zeolite décrite par Chassaing et *al*²³⁴

II.3. Facteurs réactionnels qui influencent la CuAAC

II.3.1. Effets de solvants

Pour satisfaire la définition énoncée par Sharpless, une réaction « chimie clic » doit pouvoir être effectuée dans des solvants « verts (comme l'eau) ou faciles à éliminer ». La CuAAC est extrêmement tolérante à une large gamme de solvants, dont beaucoup correspondent à la définition de Sharpless, tels que le tétrahydrofurane, l'acétone, le chloroforme, l'acétonitrile ou encore l'eau seule.

La majorité (selon Meldal et *al.*)²²⁷ des CuAAC sont réalisées dans des mélanges d'eau et d'alcool. La réaction classique sulfate de cuivre (II)/AscNa est réalisée dans un mélange eau / tBuOH. La réaction peut être effectuée dans presque tous les solvants, mais techniquement, une fois qu'un solvant non bénin est utilisé, la réaction ne peut pas être classée comme une réaction de chimie clic.

II.3.2. Effets du ligand

Un paramètre important dans la réaction de CuAAC est le ligand. Il a été démontré que la CuAAC est sensible à l'effet accélérateur que joue le ligand.²²⁹ Les ligands dans ces réactions peuvent établir plusieurs rôles afin d'accroître la vitesse de réaction. La coordination des ligands chélatants avec les atomes de cuivre (I) contribue à réduire la capacité du solvant de réaction à se lier de manière compétitive au centre métallique catalytique, empêchant ainsi les solvants à forte coordination (par exemple, le DMSO, le DMF ou le NMP : *N*-Méthy-2-pyrrolidone) d'inhiber la réaction. Les ligands peuvent également aider à préorganiser deux atomes de cuivre en une espèce hautement réactive et conduire à une augmentation de la vitesse de réaction.

III. Synthèse de nouveaux systèmes 1,2,3-triazolyl dérivés de saccharine dans l'eau sous activation ultrasonique

L'objectif de ce chapitre est la synthèse d'une nouvelle série de 1,2,3-triazoles ayant une structure originale de type 1,2,3-triazolyl)-1,4-disubstitués portant un système saccharinique ou sulfonamidique en position 4, ainsi un sucre, un aromatique ou alkyl en position 1. (Figure 49)

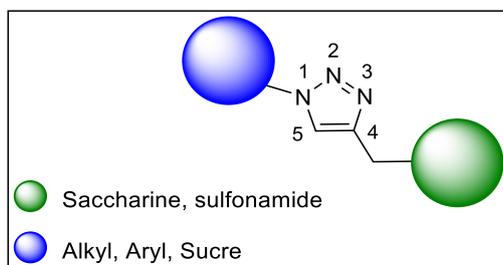


Figure 49 : Structure générale et numérotation des (1,2,3-triazolyl)-4,5-disubstitués

Ces composés peuvent être considérés comme des analogues de certains médicaments. (Figure 50)
Cet objectif cadre avec les thématiques de l'équipe et représente une continuité de nos travaux antérieurs réalisés dans le domaine de la chimie des 1,2,3-triazoles.²⁴¹

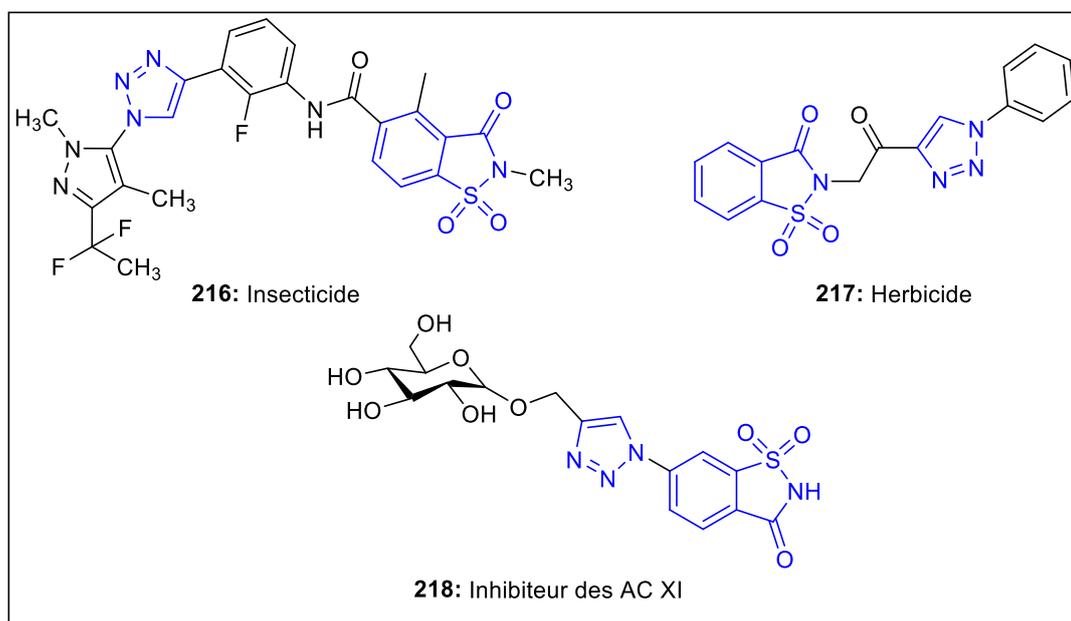


Figure 50 : Exemples d'analogues 1,2,3-triazolyl-saccharines bioactifs

Pour cela, nous envisageons d'appliquer la nouvelle variante de la chimie clic couplée aux ultrasons déjà élaborée par notre équipe, permettant de fonctionnaliser en une seule étape ces deux positions de l'hétérocycle 1,2,3-triazole. Notre objectif est d'obtenir à la fois des composés

nouveaux, fonctionnalisés et d'améliorer la synthèse en termes de simplicité, de rendement et de sélectivité.

Par ailleurs, le développement de nouvelles voies de synthèse plus efficaces et plus propres constitue un objectif fondamental dans la chimie organique moderne. En effet, plusieurs méthodes d'activation non conventionnelles semblent offrir d'importantes possibilités dans l'arsenal des méthodes synthétiques respectueuses de l'environnement.²⁴²

Des travaux antérieurs ont permis de synthétiser de nouveaux analogues *N*-nucléosides-1,2,3-triazoles.^{119,120,125} La stratégie développée repose sur l'activation par ultrasons de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I) *via* une réaction *one-pot* en 3 étapes séquentielles à partir des sucres simples et d'alcynes terminaux. Elle consiste à mettre en jeu trois réactions successives : acétylation, azidation et cycloaddition dipolaire-1,3 avec de bons rendements en produits finis (58-86%) pendant 50 à 190 min de sonication.¹¹⁹ (Schéma 54)

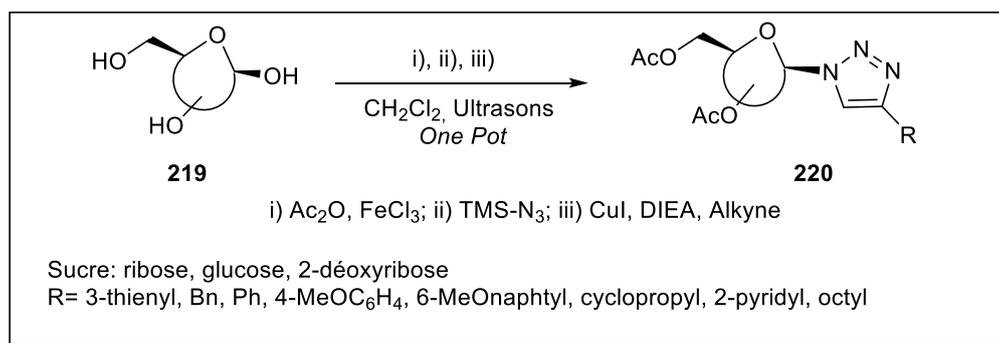


Schéma 54 : Synthèse *one pot* des *N*-nucléosides-1,2,3-triazoles sous US

Récemment, notre équipe a pu développer une nouvelle méthode, peu coûteuse et efficace de synthèse de *N*-nucléosides-1,2,3-triazoles fonctionnalisés, ainsi une nouvelle méthode d'azidation des sucres *O*-acétylés a été développée à partir de l'azoture de sodium, le chlorure de sulfuryle et le chlorure de fer sous ultrasons.¹²⁰ Cette méthode consiste à la formation *in situ* de l'intermédiaire $\text{SO}_2(\text{N}_3)_2$, qui a montré une efficacité non comparable en tant que source d'azoture soluble pour l'azidation des sucres acétylés, suivie d'une cycloaddition catalysée au cuivre (I) pour accéder aux 1,2,3-triazoles nucléosides fonctionnalisés.²⁴³ Cette réaction a été effectuée en « *one pot* » en engageant un effet complémentaire de fer et de cuivre comme co-catalyseur sous ultrasons. (Schéma 55).

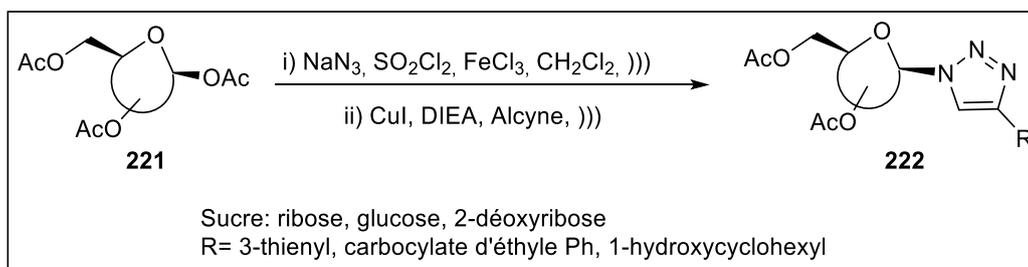


Schéma 55 : Synthèse *one pot tandem* des *N*-nucléosides-1,2,3-triazoles sous US

III.1. Stratégie de synthèse

Comme nous l'avons vu antérieurement, l'activation ultrasonique des réactions sont très utiles dans la chimie des 1,2,3-triazoles. Tout d'abord, l'effet mécanique des ondes acoustiques améliore les réactions hétérogènes des systèmes liquide-liquide ou liquide-solide, en termes de conditions expérimentales douces réduisant le besoin de solvants coûteux ou polluants. En outre, en raison de la formation facile des espèces réactives transitoires, de nouvelles transformations peuvent être conçus.

Des travaux précédents montrent clairement que l'irradiation par ultrasons peut activer la surface d'un solide inorganique et réduire la taille des particules, entraînant une modification efficace de la surface. Plusieurs réactions organiques impliquant des métaux ont été accélérées par ultrasonication.²⁴⁴ Récemment, les ultrasons ont été utilisés comme une technique non conventionnelle pour favoriser la cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre. Ceci a été réalisé pour la première fois par Sreedhar et *al.*^{244d} qui ont montré une accélération rapide et efficace de la réaction de synthèse régiosélective à trois composants des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués en utilisant différents halogénures d'alkyle, d'aryle ou d'allyle, des alcynes terminaux, et l'azoture de sodium dans l'eau à la température ambiante avec CuI comme catalyseur. (Schéma 56) L'utilisation d'autres catalyseurs de cuivre tels que les sels de Cu(I), sels de Cu(II), Cu(0) ou le Cu(0)/CuSO₄ a donnée des mauvais rendements pour la réaction.

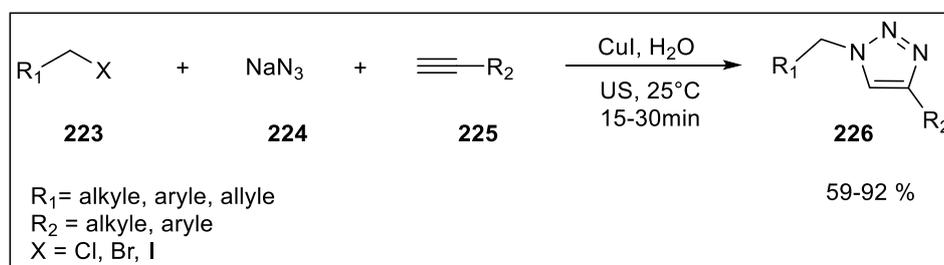


Schéma 56 : Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués par la chimie clic assistée aux US

Cravotto et son groupe ont décrits la réaction de synthèse des cyclodextrines-triazoles en milieu

hétérogène sous activation ultrasonique.^{244e-g} Le processus consiste à utiliser du cuivre métallique, sous forme de copeaux, en milieu aqueux pour la catalyse de la réaction de cycloaddition entre les monoazide-cyclodextrines et le phénylacétylène, en absence de ligands dans le DMF à 100 ° C. (Schéma 57) Ce protocole a été appliqué par le même groupe pour la synthèse d'autres cycloadduits, à partir de divers azides et alcynes et livre d'excellents rendements après 2 à 4 heures de sonication.

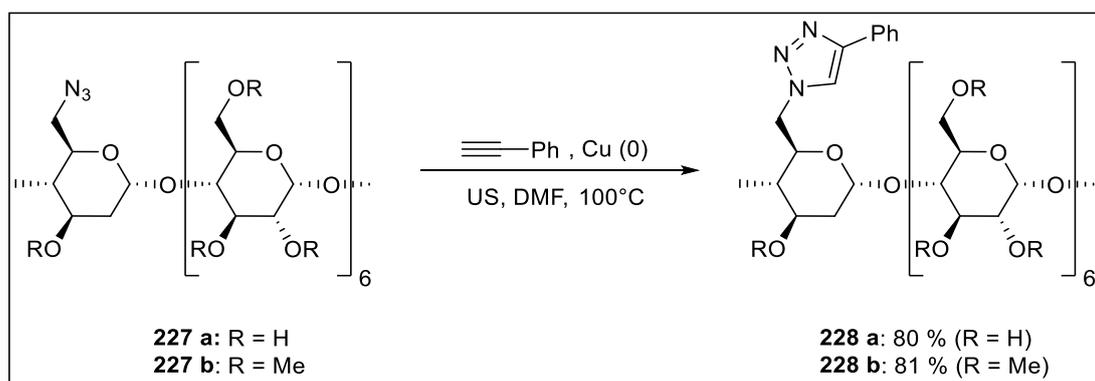


Schéma 57 : Synthèse des cyclodextrines-triazoles par la chimie clic catalysée par Cu(0) et assistée aux US

Récemment, nous avons mis en évidence le rôle des ultrasons dans le développement des méthodes de synthèse hétérocyclique et en particulier la cycloaddition dipolaire-1,3 des azides et des arylnitriloxydes.²⁴⁵ Dans ce travail, nous nous sommes intéressés au développement d'une nouvelle stratégie de synthèse des 1,2,3-triazoles sacchariniques dans l'eau sous ultrasons.

Notre stratégie repose sur l'étape suivante qui a été réalisée sous activation ultrasonique, à partir de *N*-propargyl saccharine et d'azide aromatiques, aliphatiques et à base de sucre *via* la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 dans l'eau comme solvant catalysée par le cuivre (CuAAC). (Schéma 58)

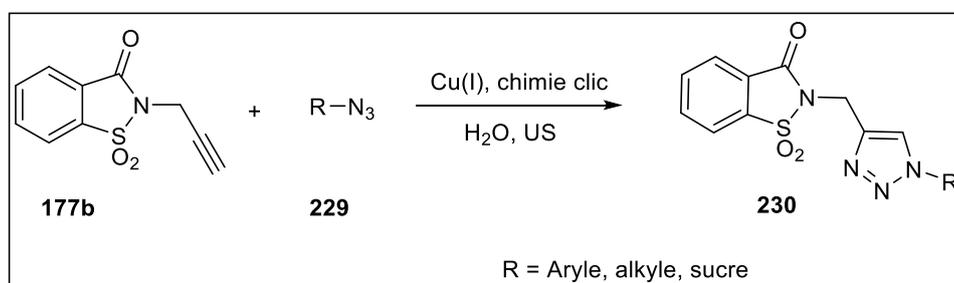


Schéma 58 : Synthèse des dérivés 1,2,3-triazole-saccharines assistée aux US

Nous avons utilisé pour ce procédé de synthèse cinq azido-sucre (1'-azido-β-D-ribose **232a**, 1'-azido-β-D-glucose **232b**, 1'-azido-β-D-maltose **232c**, 1'-azido-2',3'-O-isopropylidène-β-D-

ribose **236** et 1'-azido-2'-deoxy-D-ribose protégé **242**), différents aryl-azides et alkyl-azides en présence de l'alcyne **160b** déjà préparé et caractérisé (voir chapitre 2).

III.2. Préparation des azotures (ou des azides)

Après avoir préparé le dipolarophile **177b** et avant de procéder à la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, nous nous intéressons à la préparation des différents azotures de sucres, aliphatiques et aromatiques.²⁴⁶

III.2.1. Préparation des azotures de sucre

Nous avons synthétisé une série d'azidosucre mono- et di-saccharide par différentes voies de synthèse. Le substrat modèle que nous avons principalement utilisé est le D-ribose puisqu'il constitue l'élément de base des nucléosides. La synthèse du 1'-azido- β -D-ribose **232a** est réalisée à partir du β -D-ribofuranose 1,2,3,5-tétraacétate **231a** commercialisé en présence d'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) et de l'azoture du triméthylsilyl TMSN_3 dans le dichlorométhane. (Schéma 59) Le mécanisme qui a été proposé pour cette réaction est le suivant : en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, il y a formation de l'oxonium **233** de manière transitoire en équilibre avec le carbocation **234**. Un nucléophile tel que l'azoture provenant du TMSN_3 ne peut alors attaquer la position 1' que par la face *exo* du cycle furanose pour conduire uniquement à l'anomère β de l'azide **232a** de manière quasi-quantitative (Schéma 59). Cette réaction a déjà été précédemment réalisée au laboratoire et la stéréochimie a été confirmée par RMN 2D du proton (NOESY).¹²⁰

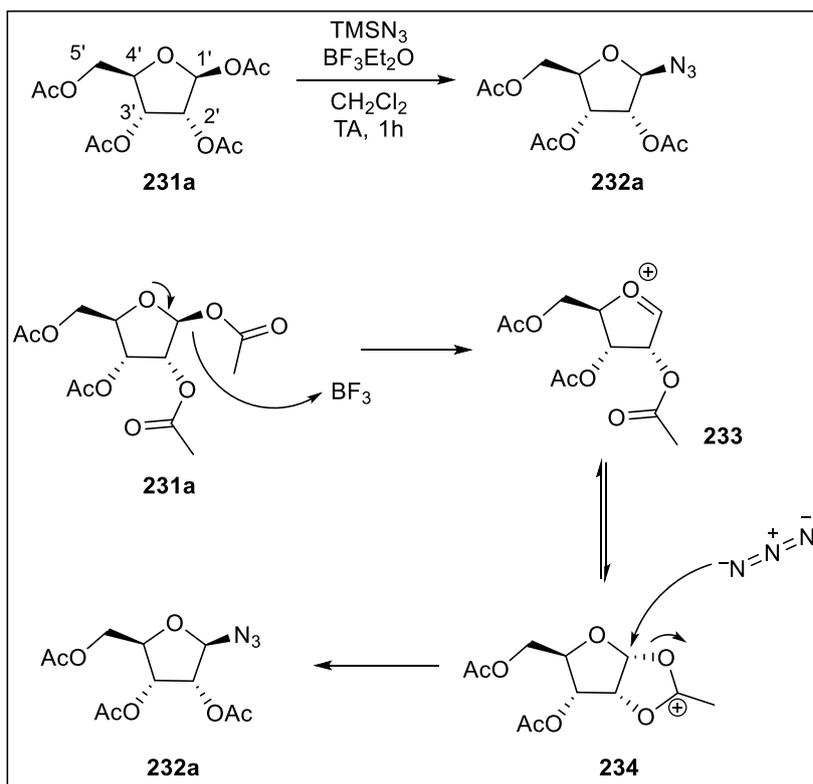


Schéma 59 : Synthèse et mécanisme de formation de l'azide **232a**

La même stratégie de synthèse a été suivie pour la préparation d'autres azidosucres à partir des sucres acétylés tels que le 1'-azido-β-D-glucose **232b** et le 1'-azido-β-D-maltose **232c**. (Figure 51)

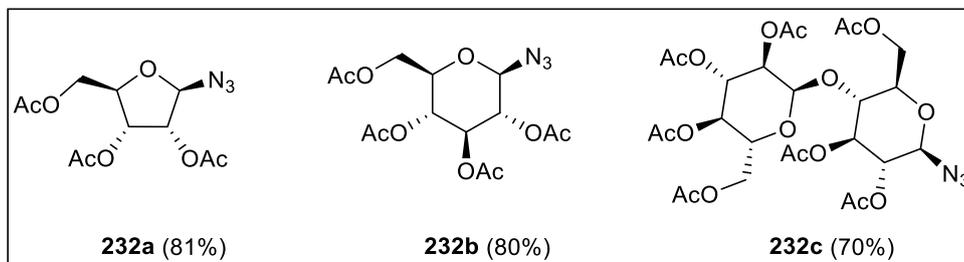


Figure 51 : Les azides de sucre préparés

Afin de spécifier le rôle des groupements acétates sur le comportement éventuel des produits lors des tests biologiques, nous avons aussi pensé à changer de groupement protecteur, en synthétisant le 1'-azido-2',3'-O-isopropylidène-β-D-ribose **236** à partir de l'azide **232a** en deux étapes. (Schéma 60)

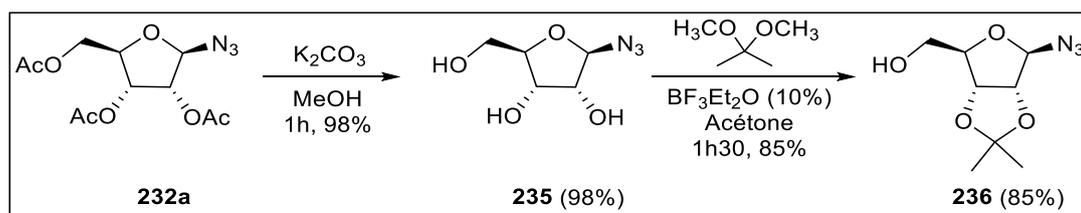


Schéma 60 : Préparation de l'azide 236

Nous avons également utilisé le 1'-azido-2'-deoxy-D-ribose protégé **242**, que nous avons préparé à partir du 2'-deoxy-D-ribose **237** en plusieurs étapes, et qui était isolé après séparation du mélange par chromatographie sur colonne. (Schéma 61)

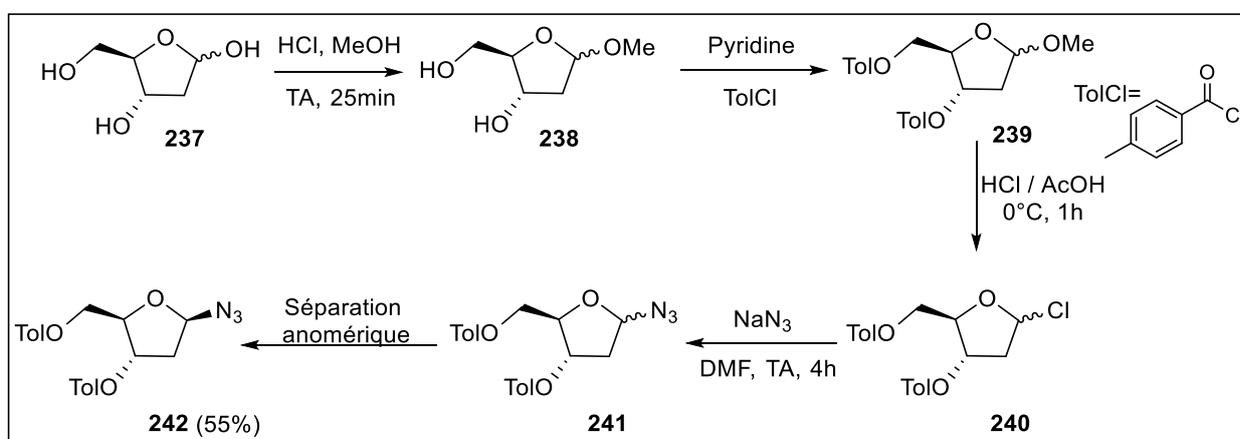


Schéma 61 : Synthèse du 1'-azido-2'-deoxy-D-ribose protégé **242**

III.2.2. Préparation des azotures d'alkyle

En plus des azidosucres synthétisés, nous avons aussi préparés des azides benzyles tels que la benzyle azide **247**, le 4-méthyle benzyl azide **248** et le 2-naphtylméthyle azide **249** et aliphatiques tel que l'azidohexyl **250**, l'azide de dodécyl **251** et l'azide de l'isobutyle **252**. La synthèse est réalisée à partir des dérivés bromés correspondants, par une azidation avec l'azoture de sodium (NaN_3) dans le DMF (Schéma 62). Le but étant d'élargir le champ d'application de la méthode de la chimie clic à d'autres substrats.

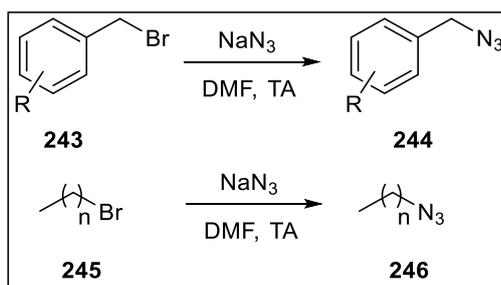


Schéma 62 : Préparation des azides de benzyle et d'alkyle

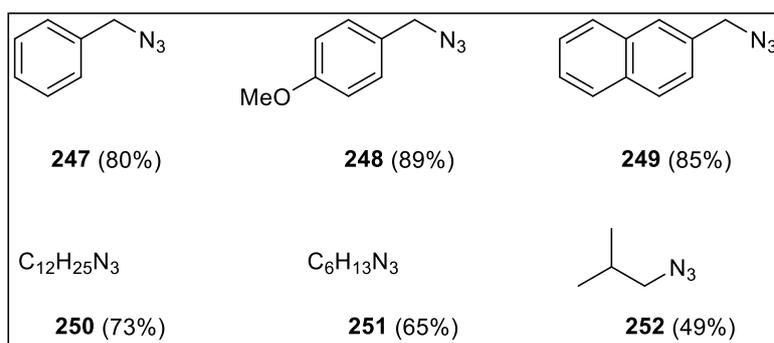


Figure 52 : Différents azides benzyliques et aliphatiques synthétisés

III.2.3. Préparation des azotures aromatiques

La préparation des azotures aromatiques a été effectuée suivant la méthode développée par Kutonova et *al.*²⁴⁷ Les azotures aromatiques sont formés avec un rendement élevé par réaction des tosylates d'arènediazonium et d'azoture de sodium dans de l'eau à température ambiante. Les tosylates d'arènediazonium sont générés *in situ* à partir des amines aromatiques *via* une diazotation en présence de l'acide paratoluènesulfonique *p*-TsOH. (Schéma 63)

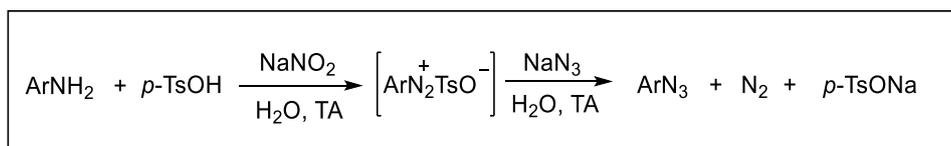


Schéma 63 : Synthèse *one-pot* des azides aromatiques à partir des dérivés d'aniline

Les azides aromatiques (**253-261**) ont été aisément synthétisés et isolés avec des rendements très élevés et qui vont être engagés par la suite dans des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre (CuAAC). (Figure 53)

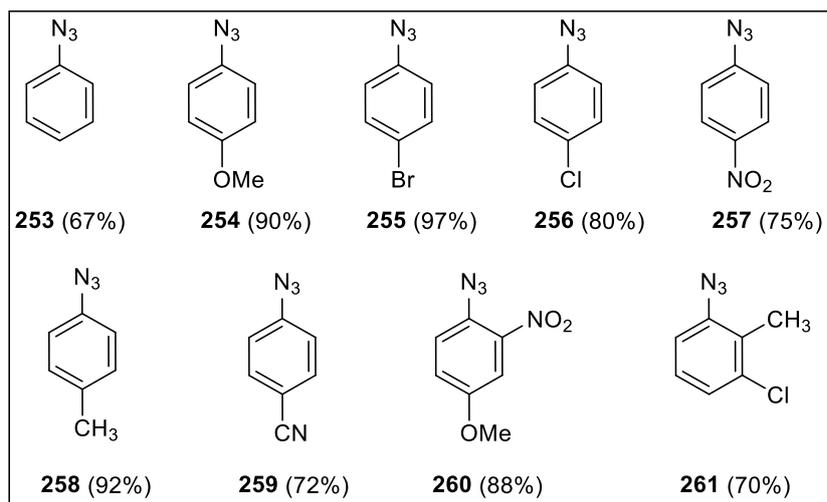


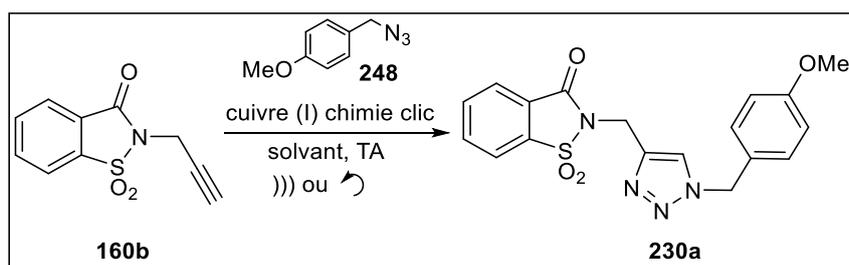
Figure 53 : Différents azides aromatiques synthétisés

IV. Mise au point d'une réaction modèle

Avant de généraliser ce procédé sur l'ensemble des substrats de départ, nous avons tenté, dans un premier temps, de mettre au point les conditions de la réaction sur des substrats modèles. Pour cela, nous avons utilisé l'alcyne **177b** comme substrat de départ et le 4-methoxy benzyl azide **248** comme dipole-1,3, pour générer le 1,2,3-triazole-saccharine correspondant **230a** dans différentes conditions afin de déterminer les conditions optimales de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 par les deux modes d'activation : agitation et sonication. (Tableau 10)

Dans un premier temps nous avons effectué la réaction dans les conditions opératoires classiques utilisant un excès de CuI (2éq) avec EtN₃ (2éq) comme base en absence du de l'AscNa comme réducteur sous agitation dans le dichlorométhane pendant 6h, le cycloadduit a été isolé avec un bon rendement de 68% (Entrée 1), la même réaction a été refaite avec une quantité catalytique de CuI (0.2éq) en présence de l'AscNa, la réaction a eu lieu et nous avons pu isolé le cycloadduit avec un rendement comparable à l'essai utilisant un excès de catalyseur de Cu(I) (Entrées 1 et 2). Nous avons ensuite examiné l'effet d'autres solvants en gardant les mêmes conditions catalytiques en termes de CuI (0.2éq) et AscNa (0.4éq), les rendements ont remarquablement baissé lorsque nous avons utilisé le cyclohexane, le THF et l'eau, tandis que dans le cas d'un mélange alcool/eau le rendement était excellent 80% pour tBuOH/H₂O contre 72% dans le cas du MeOH/H₂O (Entrées 3-8). Une augmentation de la quantité catalytique n'a pas aidé à améliorer le rendement de l'adduit triazolique (Entrées 9 et 10).

Tableau 10 : Optimisation de la réaction de cycloaddition



Entrée	Solvant	Source de cuivre (éq)	AscNa	Temps (h)	Agitation ou Sonication	Rdt (%) 230a
1 ^a	CH ₂ Cl ₂	CuI (2)	-	6	Agitation	68
2	CH ₂ Cl ₂	CuI (0.2)	0.4	6	Agitation	65
3	Acétonitrile	CuI (0.2)	0.4	1	Agitation	65
4	THF	CuI (0.2)	0.4	12	Agitation	Traces
5	Cyclohexane	CuI (0.2)	0.4	12	Agitation	Traces
6	tBuOH / H₂O	CuI (0.2)	0.4	12	Agitation	80
7	MeOH / H ₂ O	CuI (0.2)	0.4	12	Agitation	72
8	H ₂ O	CuI (0.2)	0.4	12	Agitation	-
9	tBuOH / H ₂ O	CuI (0.3)	0.6	12	Agitation	82
10	tBuOH / H ₂ O	CuI (0.4)	0.8	12	Agitation	83
11	tBuOH / H ₂ O	CuSO ₄ (0.3)	0.6	24	Agitation	64
12	tBuOH / H ₂ O	Cu(OAc) ₂ (0.3)	0.6	24	Agitation	56
13	tBuOH / H ₂ O	CuI (0.2)	0.4	0.5	US	88
14	MeOH / H ₂ O	CuI (0.2)	0.4	0.5	US	82
15	H₂O	CuI (0.2)	0.4	0.4	US	95

^a Réaction réalisée par agitation magnétique ou par une sonde ultrasonique.

Nous avons également examiné l'effet d'autres sources de cuivre afin d'optimiser davantage la réaction en utilisant une quantité catalytique de 0.3éq du sulfate de cuivre (II) CuSO₄ et d'acétate de cuivre (II) Cu(Ac)₂, la réaction a été complète dans des temps plus long avec des rendements moyens de 64 et 56% respectivement (Entrées 11 et 12) par comparaison aux résultats obtenus avec l'iodure de cuivre (Entrée 6). Afin de vérifier l'apport des ultrasons, nous avons effectué la même réaction par sonication. Dans ces conditions, la réaction a été totale après seulement 30min de sonication dans un mélange alcool/H₂O, avec un meilleur rendement en produit isolé pur (≈88%) dans le cas de tBuOH/H₂O comme solvant (Entrées 13 et 14).

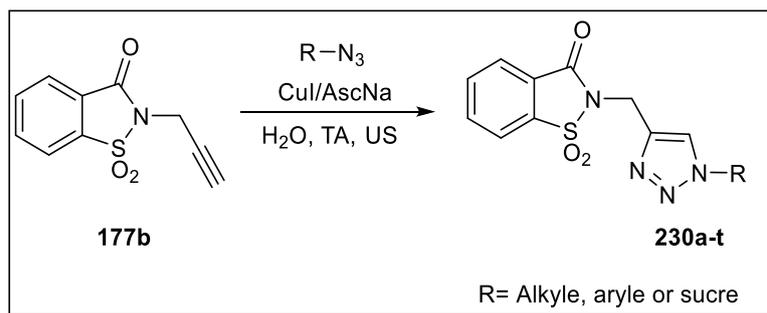
Avec la même stratégie, nous avons réalisé cette réaction dans un milieu complètement aqueux dans les mêmes conditions catalytiques. Nous avons été surpris par les résultats obtenus, la réaction a été totale dans seulement 24 min de sonication, et le produit a été isolé par simple filtration avec un rendement quasi quantitatif (95%) (Entrée 15).

Ce tableau montre clairement que l'irradiation par les US accélère les réactions par rapport à l'agitation magnétique. En effet, les US peuvent activer la surface du catalyseur solide (CuI) par réduction de la taille des particules entraînant ainsi une modification efficace de la surface et une bonne diffusion du catalyseur solide dans la phase liquide, ce qui permet d'accélérer les réactions. Aussi, cette accélération peut être expliquée par l'effet mécanique des US sur les réactifs organiques non solubles dans l'eau comme le *N*-propargyl saccharine **177b** et l'azide **248**, totalement pulvérisés par sonication pour résulter un mélange pseudo homogène.

V. Extension à d'autres azide pour la synthèse des dérivés *N*-(1,2,3-triazolyl)-saccharine

Après avoir déterminé les conditions optimales pour la synthèse des dérivés 1,2,3-triazole-saccharine à partir du 4-méthoxybenzyl azide catalysé par le CuI (0,2éq.), l'AscNa (0,4éq.) dans l'eau H₂O sous ultrasons. Nous avons généralisé ce procédé à la synthèse d'autres dérivés triazoliques, en changeant la nature des azides. Les divers essaies réalisés sont récapitulés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Extension de la réaction à d'autres azides



Composés	R	Temps (min)	Rendements (%)
230a	4-OMebenzyl	20	95
230b	Benzyl	20	89
230c	2-Naphtyl	20	83
230d		25	77
230e		25	85
230f		25	89
230g		35	82
230h		30	79
230i	C ₆ H ₅	25	84
230j	4-OMeC ₆ H ₄	20	92
230k	4-BrC ₆ H ₄	20	91
230l	4-ClC ₆ H ₄	20	90
230m	4-NO ₂ C ₆ H ₄	25	81
230n	4-MeC ₆ H ₄	20	93
230o	4-CNC ₆ H ₄	25	82
230p	2-NO ₂ ,4-OMeC ₆ H ₃	20	90
230q	3-Cl,2-Me C ₆ H ₃	20	90
230r	Isopentyl	25	75
230s	n-C ₆ H ₁₃	25	85
230t	n-C ₁₂ H ₂₅	25	80

Le tableau ci-dessus rassemble les 20 molécules 1,2,3-triazoles dérivés de saccharine *N*-substituées préparées en faisant réagir la *N*-propargyl saccharine **177b** avec différents azides d'alkyle, d'aryle et de sucres qui ont permis d'accéder à des nouvelles molécules dans des temps de réaction globaux très courts (20min à 35min) sous activation ultrasonique avec des rendements en produits purs très élevés allant jusqu'à 95%.

En outre, toutes les réactions réalisées donnent un seul régioisomère-1,4, comme affirmé par les données spectroscopiques RMN ^1H et RMN ^{13}C . A titre d'exemple, la stéréo et la régiochimie des produits à base de sucre (configuration β) ont été confirmées sans ambiguïté par les expériences de RMN 2D NOESY (Figure 54). En effet, le spectre RMN ^1H 2D NOESY du cycloadduit **230d** montre des corrélations entre H1'-H4' et H1'-H5. De plus la configuration β du cycloadduit est confirmée par le déplacement chimique du proton H1' à 6.08 ppm et par la constante de couplage avec le proton H2' ($J = 4.0 \text{ Hz}$).

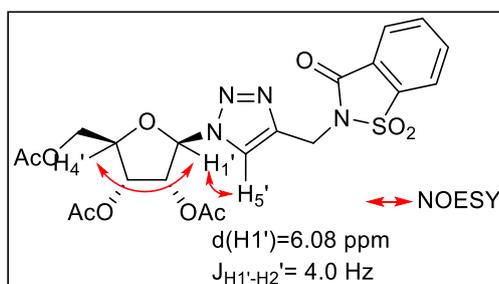


Figure 54 : Les corrélations observées sur les spectres RMN 2D NOESY des 1,2,3-triazoles **230d**

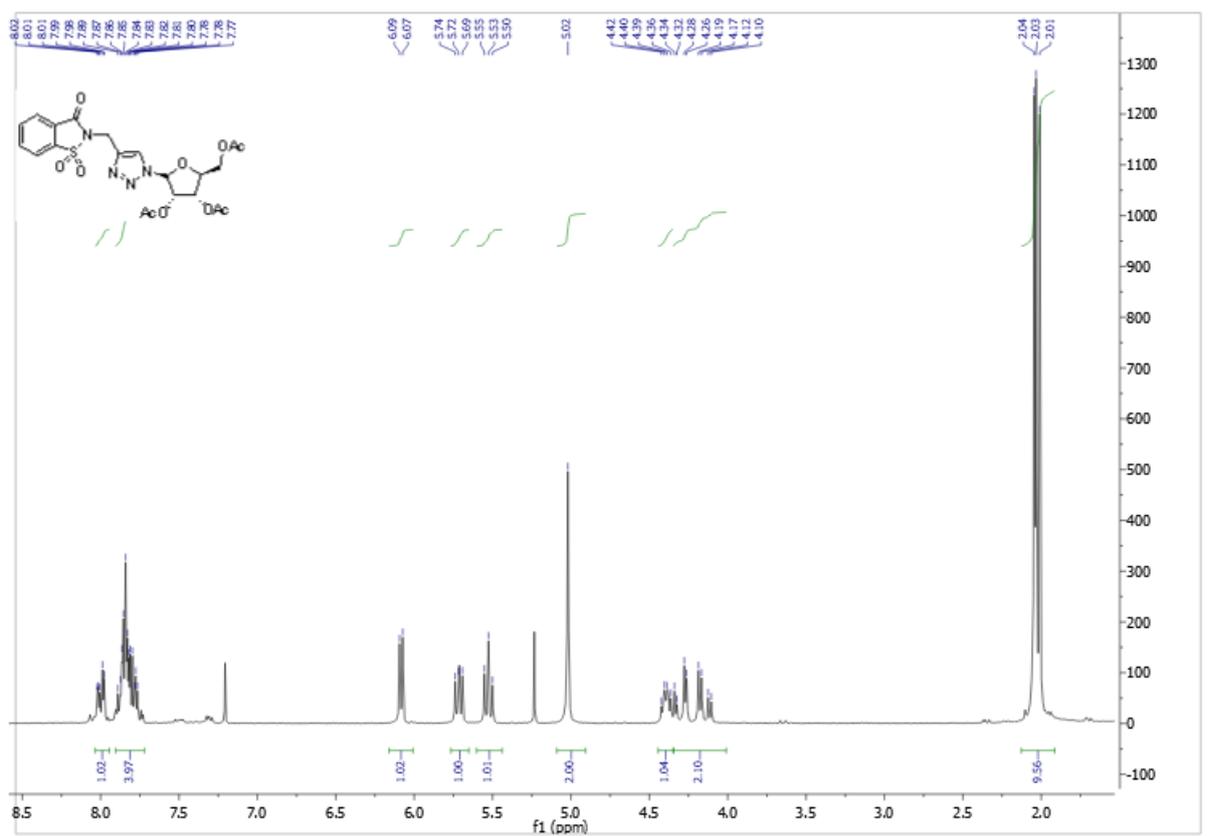


Figure 55 : Spectre RMN¹H du composé 230d

VI. Synthèse de nouveaux systèmes 1,2,3-triazole-sulfonamidiques par ouverture du cycle saccharinique

VI.1. Ouverture par des amines

VI.1.1. Stratégie de synthèse

Dans cette partie de notre travail de thèse, nous nous sommes intéressés au développement de réactions « One-pot » pour la synthèse nouveaux dérivés 1,2,3-triazole-sulfonamidiques, combinant ainsi les avantages de la synthèse multi-étape « one-pot » avec la possibilité de développer une alternative viable pour former de nouveaux hétérocycles. Notre stratégie de synthèse repose sur les réactions multicomposantes en « *One-pot* » par activation ultrasonique en engageant à la fois l'alcyne, l'azide et l'amine pour obtenir à la fin de la réaction le dérivé 1,2,3-triazole-sulfonamidique issue de l'ouverture du cycle saccharinique. Les deux réactions présentées dans cette stratégie sont la cycloaddition dipolaire-1,3 entre azide et alcyne catalysée par le Cu(I), et la réaction d'addition nucléophile des amines qui permettra l'ouverture du cycle saccharinique. (Schéma 64)

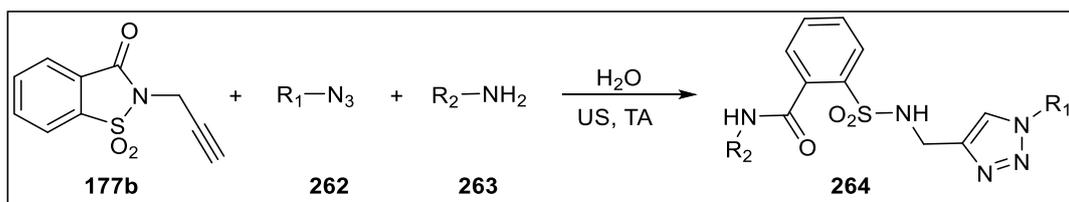


Schéma 64 : Synthèse « *One-pot* » des dérivés 1,2,3-triazole-sulfonamidiques

VI.1.2. Synthèse *One-pot* des nouveaux 1,2,3-triazole-sulfonamides sous activation ultrasonique

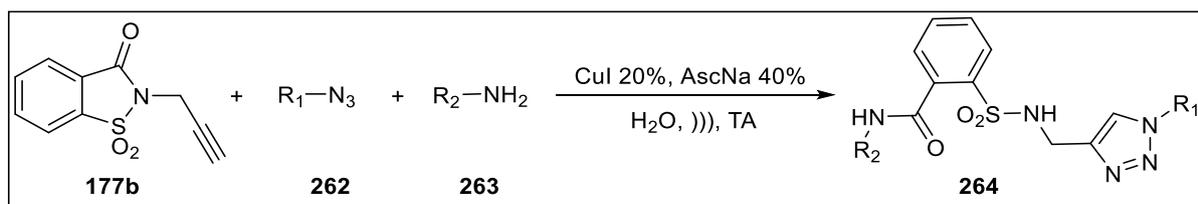
Notre objectif est de mettre au point un nouveau procédé de synthèse des 1,2,3-triazole-sulfonamides qui permet d'améliorer sensiblement la cinétique de la réaction et d'effectuer les deux étapes réactionnelles en une seule étape « *One-pot* ». Pour montrer les effets intrinsèques des ultrasons, nous avons comparé les résultats obtenus sous US et par agitation magnétique. Nous avons effectué la réaction « *One-pot* » dans l'eau selon les deux étapes optimisées séparément dans nos expériences précédentes, en utilisant les conditions de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I), et en présence d'un excès d'amine primaire (2 éq), les résultats sont rassemblés dans le tableau 12.

Le suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) d'une réaction modèle utilisant le *N*-propargyl saccharine **177b** comme dipolarophile, le 4-méthoxybenzyl azide **248** comme dipôle-1,3 et la méthylamine, nous a montré que cette réaction en *one-pot* multicomposantes peut se dérouler selon deux voies de synthèse possibles pour former le produit ouvert **264a**, (Schéma 65) qui comporte chacune deux étapes réactionnelles suivantes :

Voie 1 : (i) Cycloaddition dipolaire-1,3 de l'azide **248** sur l'alcyne **177b**; (ii) Réaction d'ouverture par addition de MeNH_2 sur le $\text{C}=\text{O}$ saccharinique.

Voie 2 : (i) Réaction d'ouverture du dipolarophile **177b** par action de la méthylamine pour donner le *N*-propargyl sulfonamide **194b**; (ii) Cycloaddition dipolaire-1,3 de l'azide **248** sur l'alcyne **194b**.

Tableau 12 : Synthèse en « One-pot » de nouveaux 1,2,3-triazole-sulfonamides sous US



Composé ^a	R ₁	R ₂	Ultrasonication		Conditions classiques	
			t (min)	Rdt (%)	t (h)	Rdt (%) ^b
264a		Me	20	97	7	79
264b		Me	20	98	8	86
264c		Me	25	93	5	75
264d		Me	30	89	9	83
264e		Me	25	95	8	80
264f		Me	30	95	8	75
264g		Propyl	25	93	8	87
264h		Propyl	25	95	8	85
264i		Propyl	20	91	7	82
264j		Propyl	25	93	9	79
264k		Propyl	30	90	12	77
264l		Propyl	30	87	10	72
264m		Propyl	35	89	15	69

^a Réactions réalisées en utilisant un excès d'ammine (2éq). ^b Rendement en produit isolé pur.

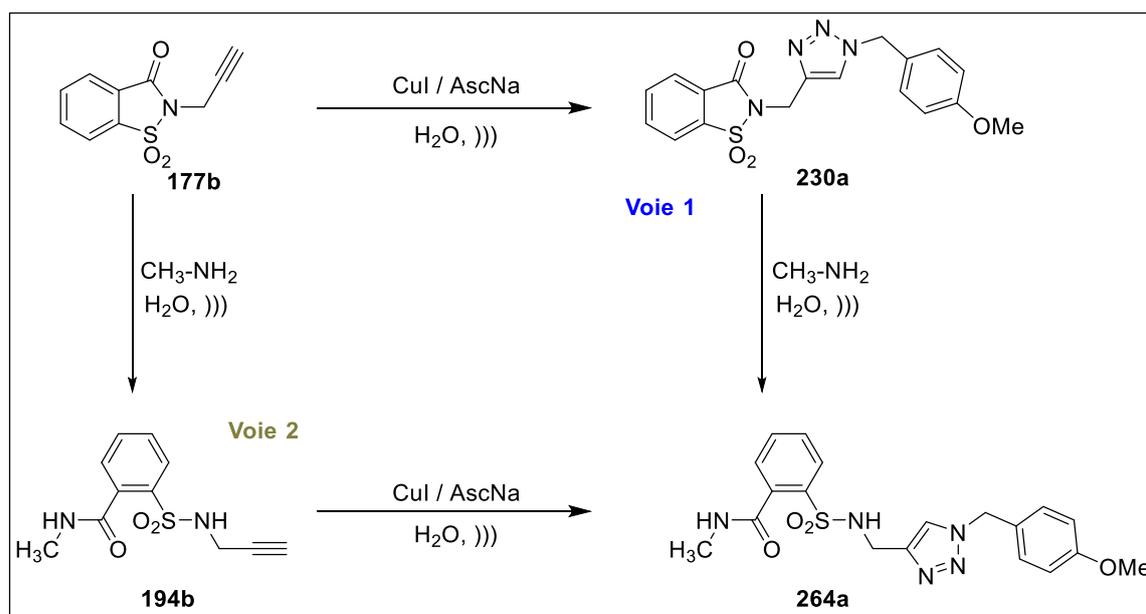


Schéma 65 : Deux voies de synthèse *One-pot* de nouveaux 1,2,3-triazole-sulfonamides sous sonde US

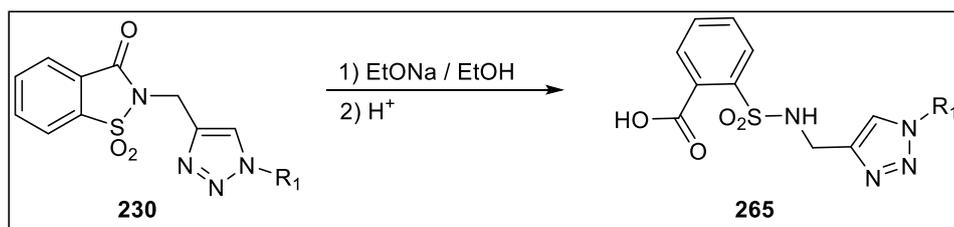
Cette étude a montré une forte accélération de la réaction de cycloaddition sous US par comparaison avec les conditions classiques qui nécessitent 5-15h d'agitation contre 20-35min sous US. L'amélioration a été observée avec un système de sonde ultrasonique de (20KHz) ce qui permet une sonication directe du milieu réactionnel, avec la formation du composé **264a** en bon rendement 97% pendant 20 min de sonication. Il a été également observé que la nature des substituants portés par les azides ou par les amines n'affecte pas beaucoup la réactivité des substrats conduisant ainsi à la formation des produits désirés avec une haute régiosélectivité et des rendements quasiment quantitatifs (87-98%).

Pour élargir davantage notre chimiothèque, nous avons généraliser notre méthode d'ouverture par addition d'un alcoolate.

VI.2. Ouverture par l'éthanolate de sodium dans l'éthanol

On rappelle en effet que dans le précédent chapitre, nous avons décrit une approche synthétique que nous avons mis au point et développé pour préparer de nouveaux dérivés de l'acide carboxylique isoxazoline/isoxazole-sulfonamides. Avec la même stratégie, nous avons repris cette réaction à des dérivés de saccharine *N*-1,2,3-triazoles. Toutes les réactions ont été effectuées dans les mêmes conditions optimisées précédemment, en présence de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol pendant 5-8 h à température ambiante, les produits ouverts ont été obtenus avec des rendements excellents de l'ordre de 83 à 90%. (Tableau 13)

Tableau 13 : Ouverture des dérivés de 1,2,3-triazole-saccharines par EtONa/EtOH



Composé	Structure	Temps (h)	Rendement ^a (%)
265a		5	87
265b		6	90
265c		6	88
265d		6	83
265e		8	86
265f		8	87

^a Rendement en produit isolé pur.

Toutes les structures des produits ouverts isolés ont été confirmées par les données d'analyse spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et spectrométrie de masse.

A titre exemple, la RMN ¹H du composé **265a** confirme l'obtention de ce composé par l'apparition du pic singulet à 9.71 ppm qui confirme sans ambiguïté la présence de la fonction acide carboxylique, un doublet à 3.91 ppm confirme davantage l'ouverture du cycle saccharinique par couplage des protons CH₂ avec le proton NH voisin avec J= 5.9 Hz. Ces résultats permettent de valider notre procédé pour la synthèse des dérivés ouverts **265** par action de l'EtONa/EtOH. (Figure 56)

Ces résultats nous permettront dans nos prochains travaux, de généraliser l'ouverture du système saccharinique par d'autres alcoolates afin de contrôler davantage la préparation de l'ester et sa saponification in situ pour former l'acide carboxylique correspondant.

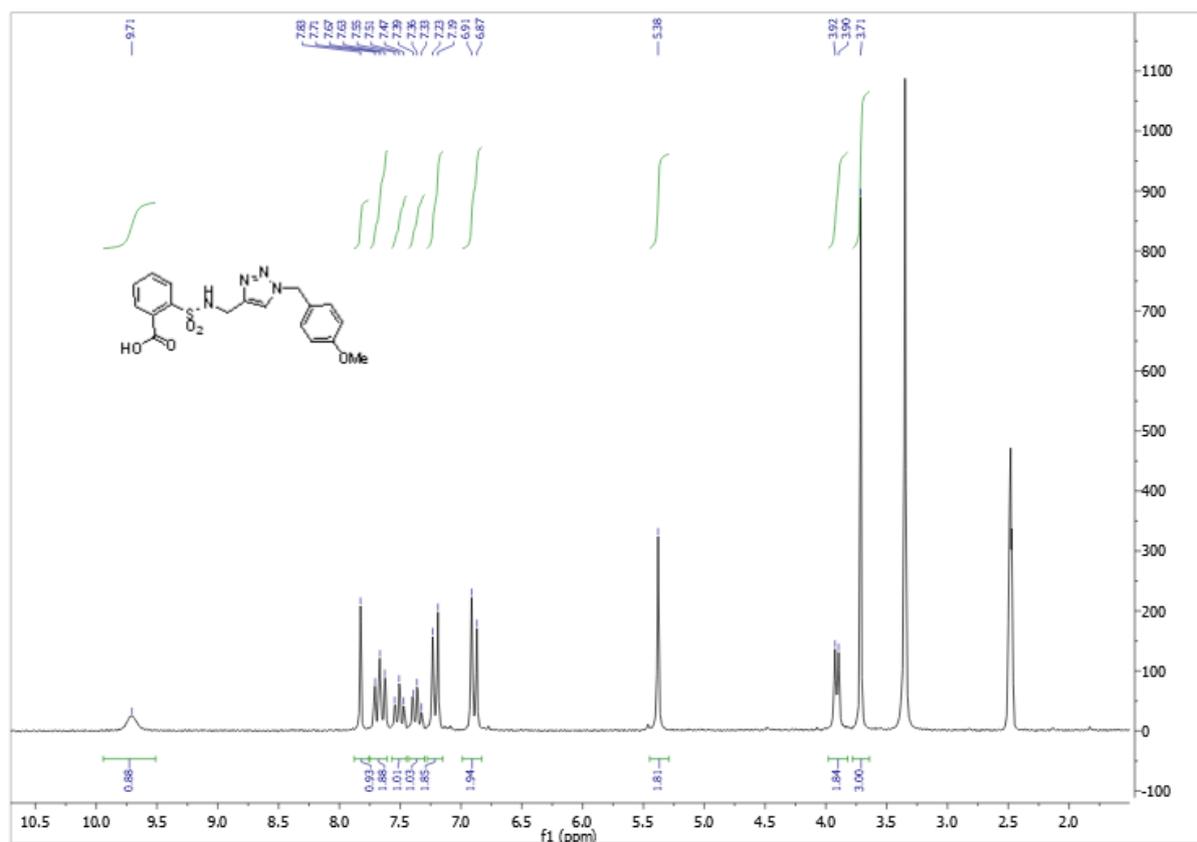


Figure 56 : Spectre RMN ¹H du composé **265a**

VII. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons rapporté le développement et la synthèse de nouveaux 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué dérivés de saccharine *N*-substitués selon un procédé simple, efficace et rapide en utilisant la méthodologie CuAAC et sous activation ultrasonique à partir de différents azides de sucre, aromatiques et aliphatiques préparés au laboratoire. L'originalité de cette méthode découle du développement des réactions propres réalisées dans un milieu aqueux en présence du CuI avec l'AscNa comme réducteur en quantité catalytique (40%mol). Les composés synthétisés sous US

ont été obtenus avec des rendements globaux satisfaisant (75-95%) et pendant des temps globaux relativement courts (20-35min).

Dans la deuxième partie de ce chapitre nous avons pu développer une nouvelle méthode de synthèse *one pot* multicomposantes pour accéder à de nouveaux systèmes 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué sulfonamidiques substitués par un groupement amide ou acide carboxylique par ouverture de leurs analogues sacchariniques *N*-substitués fermés, en faisant réagir à la fois le dipolarophile, l'azide et l'amine primaire. La deuxième série de molécule a été synthétisé par hydrolyse basique en présence de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol.

Chapitre IV : Synthèse concise et évaluation
antibactérienne de nouveaux nucléosides uridine 3-
(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitués)

I. Introduction

Ces dernières décennies, les maladies bactériennes se propagent de plus en plus et restent parmi les principales causes de mortalité dans le monde, elles sont impliquées dans près de 10 000 décès chaque année.²⁴⁸ Le traitement de certaines infections telles que la gonorrhée, la tuberculose ou les pneumonies et la méningite bactérienne, devient de plus en plus délicat, voire impossible, du fait de la perte d'efficacité des antibiotiques.²⁴⁹ Ces faits font que l'industrie pharmaceutique veut plus investir dans la recherche d'antibactériens vu que ça ne rapporte plus en raison de la croissance de ces résistances. Ces dernières années, seules deux nouvelles classes d'antibiotiques ont été développées alors que l'apparition des résistances est de plus en plus rapide. Il est devenu primordial d'identifier de nouveaux agents antibactériens dotés de mécanismes d'action originaux en raison de la résistance des agents pathogènes bactériens aux antibiotiques actuels et de l'émergence croissante de bactéries multirésistantes.^{250,251} Ainsi, de nombreuses molécules bioactives issus de produits naturels ont été synthétisés et / ou isolées - pour leurs effets biologiques potentiels.^{252,253} (Figure 57)

Conformément à nos études précédentes, axées sur le développement de nouvelles voies éco-compatibles vers les analogues de nucléosides,²⁵⁴ nous nous sommes intéressés à une nouvelle voie de synthèse pour les nouveaux nucléosides d'uridine modifiés **266** et **282**, substituée par le noyau 1,2,3-triazole (Figure 57). Tous ces composés ont été évalués pour leur activité antibactérienne *in vitro* contre quatre souches bactériennes (deux bactéries à Gram positif, *Staphylococcus aureus* et *Listeria monocytogenes*, et deux bactéries à Gram négatif, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*).

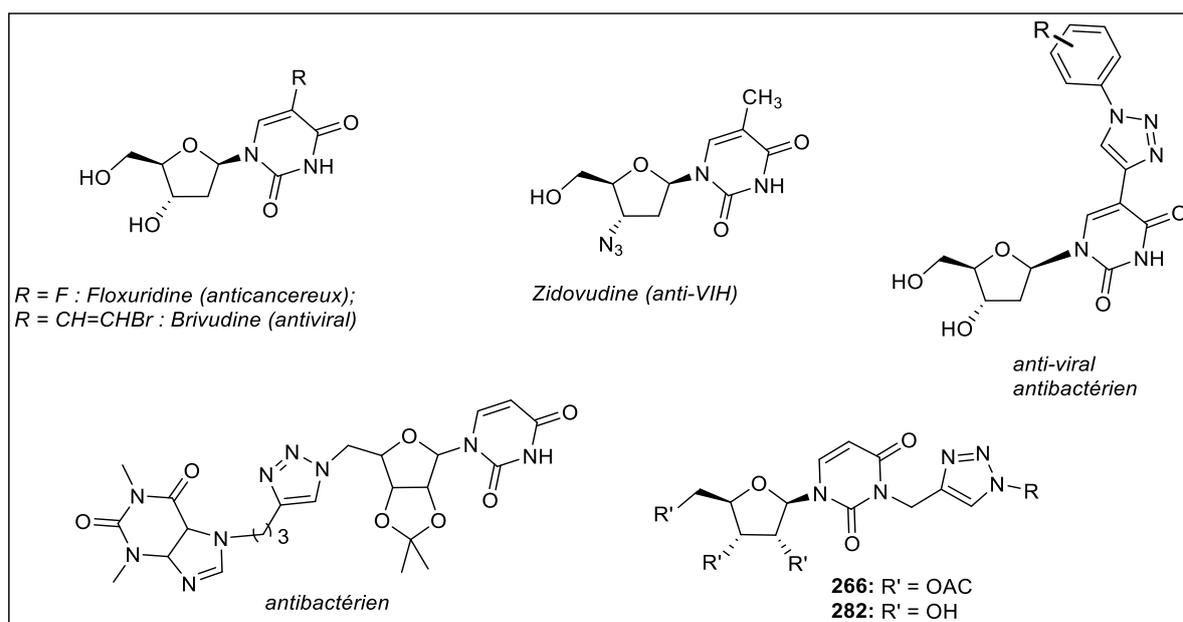


Figure 57 : Exemple représentatif d'analogues de nucléosides bioactifs

II. Synthèse de nouveaux nucléosides uridine 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué)

L'objectif de ce chapitre est la synthèse d'une nouvelle série de nucléosides ayant une structure originale de type nucléosides uridine 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué) (Figure 58). Ces composés peuvent être considérés comme des analogues de la Floxuridine ou la Zidovudine.²⁵⁴

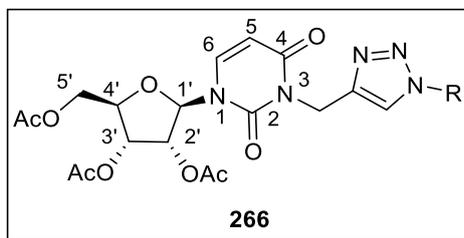


Figure 58 : Structure générale des nucléosides uridine 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué)

En raison de leur structure, ces systèmes nucléosidiques comportent deux zones principales qui sont généralement modifiées chimiquement au niveau du sucre et/ou la base azotée. Bien qu'il existe de nombreux exemples de transformations chimiques utilisées pour modifier ces dérivés uridiniques, la chimie clic devient la stratégie la plus appliquée et adaptée à cette chimie. D'après la littérature,²⁵⁵ la plupart des modifications par la chimie clic sont effectuées sur la base azotée (uracile) en introduisant de nouveaux analogues de base, en fixant des fluorophores ou des éléments isotopiques pour l'imagerie moléculaire, formant des liens entre les oligonucléotides. Toutefois, la fraction sucre est limitée à un petit nombre de sites modifiables. Les positions qui sont modifiées sur le sucre sont généralement les positions C1' à C5'.²⁵⁶

Les travaux de Ruddaraju et *al.*²⁵⁷ constituent l'un des exemples représentatifs parmi les modifications décrites sur l'uridine dans la littérature à ce jour. Cette équipe a décrit la synthèse de nouvelles molécules hybrides dérivées de l'uridine modifiées en position 5' du ribose par l'introduction d'un 1,2,3-triazolyl. Cette addition se fait *via* une cycloaddition dipolaire-1,3 entre des alcynes terminaux dérivés de la thiophylline **271** et des 5'-azidouridine **269** pour accéder aux composés 1,2,3-triazoles souhaités avec des rendements moyens voire excellents (42-92%). (Schéma 66)

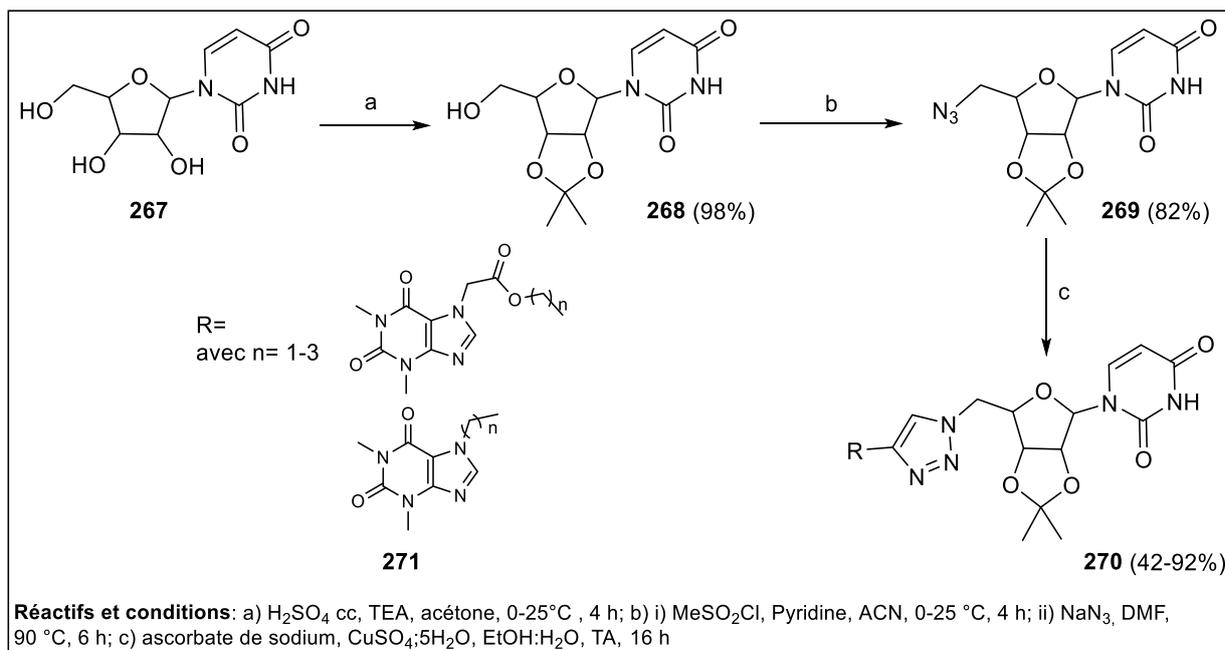


Schéma 66 : Synthèse de 1,2,3-triazoles dérivés de l'uridine modifiée

Un autre travail est celui de Montagu et *al.*²⁵⁸ qui décrit une synthèse de nouveaux dérivés C₅- (1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué)-2'-deoxyuridines par modification de la position C5 du 2'-deoxyuridine sous micro-ondes. L'étape clé de cette synthèse est la cycloaddition dipolaire-1,3 régiosélective catalysée par le Cu(I) *via* la CuAAC. Toutes ces molécules ont été évaluées pour leurs activités antivirales. Parmi la série synthétisée, certains composés possèdent une activité antivirale contre les virus 1 et 2 de l'herpès simplex, le virus varicelle-zona (VZV), le cytomégalovirus humain et le virus de la vaccine. Les résultats ont été rapportés en termes de concentration efficace nécessaire pour réduire 50% de l'effet cytopathique induit par le virus (CE₅₀) Le meilleur résultat a été observé contre le virus VZV avec une CE₅₀ de l'ordre de 1,4 μM par rapport à la brivudine utilisée comme control positif. (Schéma 67)

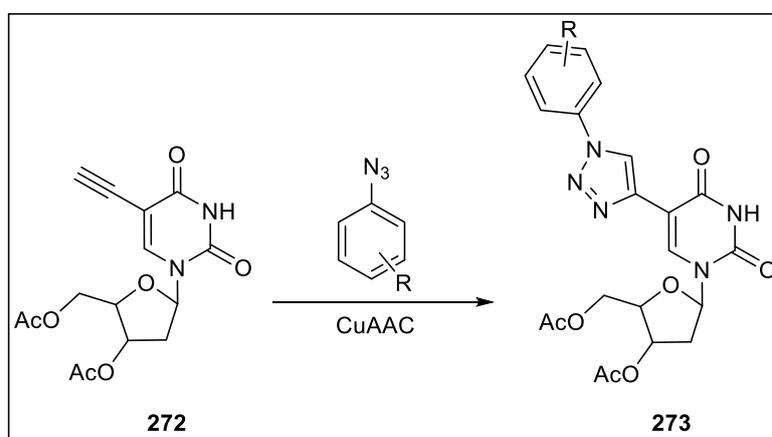


Schéma 67 : Synthèse des dérivés C₅-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué)-2'-deoxyuridines

Très récemment, Thatipamula et *al.*²⁵⁹ ont synthétisé une série de nouveaux dérivés 1,2,3-triazole-uridine par modification de la position N3 du noyau uracile, et évalués leurs activités anticancéreuses et antibactériennes. Ils ont identifié que les composés **276a** (Ar : 2-hydroxyméthyl-5-FC₆H₃) et **276b** (Ar: 4-ClC₆H₄) possèdent une activité puissante contre la lignée cellulaire responsable du cancer du sein, le CMF-7 et le composé **276c** (Ar: 2,6-diBr-4-FC₆H₂) a montré aussi une excellente activité contre la lignée cellulaire du carcinome cervical (HeLa) comparé au médicament standard Cisplatine. De même, les auteurs ont montré que les composés **276d** (Ar: 1-naphtyl) et **276e** ont présentés une très bonne activité antibactérienne contre *E. coli* et *B. subtilis*, ainsi les composés **276a** contre *S. aureus*, **276e** (Ar: 3-ClC₆H₄) contre *S. aureus* et *B. Subtilis* et **276f** (Ar: 3,5-diClC₆H₃) contre *P. vulgaris* ont une activité antibactérienne remarquable. (Schéma 68)

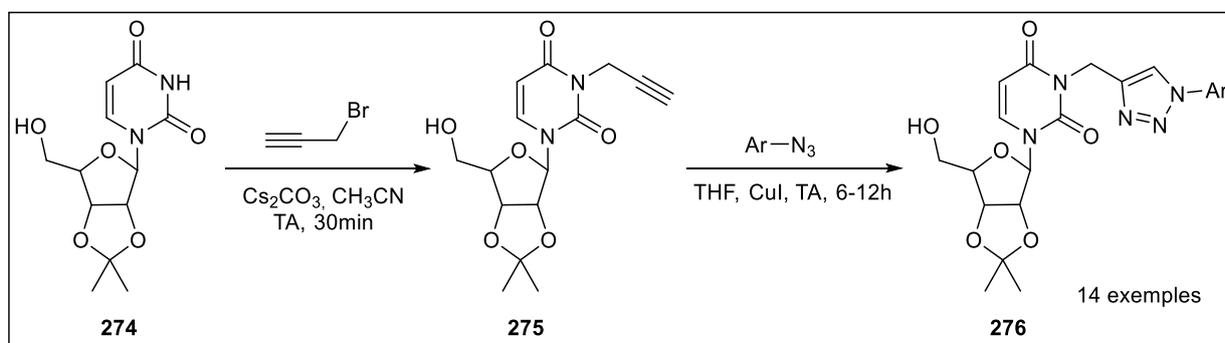


Schéma 68 : Synthèse des 1,2,3-triazoles dérivés de l'uridine **17**

Les travaux sur l'application de la chimie clic à la synthèse de ces systèmes uridiniques, modifiés notamment en position N3, sont très récents. Ils mènent à la formation de 1,2,3-triazolyl-nucléosides substitués en position 4. Notre but dans ce chapitre est de mettre au point une variante de cette méthode de synthèse et aussi de synthétiser de nouveaux nucléosides fonctionnalisés à la position N3 de la nucléobase du système uridinique qui est peu décrite à ce jour dans la littérature.²⁵⁵

II.1. Stratégie de synthèse

Notre approche consiste à modifier la position N3 de l'uridine en insérant un hétérocycle 1,2,3-triazoles en faisant réagir le N3-propargyl-ribo-uridine protégé avec différents azides *via* une cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre(I) *via* la CuAAC selon le schéma général ci-dessous. Notre stratégie de synthèse repose sur quatre étape clés : 1) Silylation, 2) *N*-glycosylation, 3) *N*-propargylation et 4) cycloaddition dipolaire-1,3. (Schéma 69)

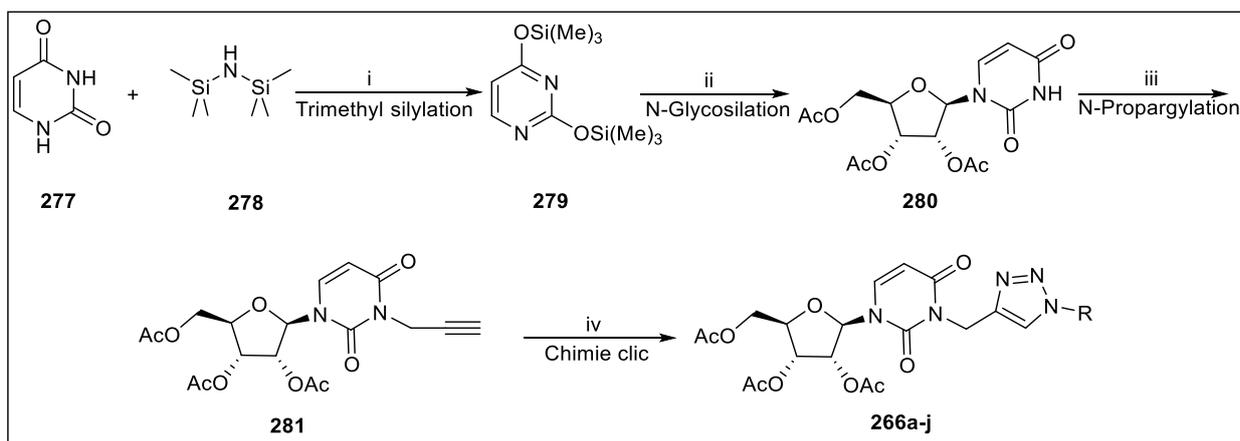


Schéma 69 : Synthèse générale de nouveaux nucléosides uridine 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué)

II.2. Synthèse de l'uridine protégée *via* une *N*-glycosylation par la méthode de Vorbrüggen

Les *N*-glycosylations sont une alternative attractive pour la synthèse des nucléosides, qui sont considérés comme des fragments importants dans la préparation de nombreuses molécules ayant un potentiel thérapeutique, tel que la Floxuridine ou la Zidovudine (Figure 57).^{260,261}

A cet effet beaucoup de chercheurs se sont intéressés à cette classe de *N*-nucléosides pour développer de nouvelles méthodes de synthèse faisant l'objet d'une littérature très riche et abondante. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la méthode de Vorbrüggen.^{262,263}

II.2.1. Méthode de Vorbrüggen

Après avoir observé que la conversion des 1-acyloxysucres acétylés en leurs dérivés 1-halogénés se faisait par des catalyseurs de Friedel-Crafts, Vorbrüggen et *al.*^{252,263} ont tenté la réaction avec des pyrimidines et des sucres péricétylés ou 1-*O*-acétylé-2,3,5-tri-*O*-benzoylés. La réaction a été réalisée à température ambiante dans des solvants polaires (1,2-dichloroéthane, acétonitrile ou mélange des deux en proportions variables). Après divers essais avec différents catalyseurs de Friedel et Crafts notamment des acides de Lewis ($ZnCl_2$, $TiCl_4$, $AlCl_3$, $SnCl_4$ ou $BF_3 \cdot Et_2O$), il apparaît que la combinaison 1,2-dichloroéthane/acétonitrile conduit à de bons résultats. Cependant l'utilisation de l'un ou de l'autre engendre des modifications réactionnelles comme le temps, les proportions des produits N1 et N3 substitués sur les bases pyrimidiques. Le mécanisme de la réaction de glycosidation (Schéma 70) met en jeu la participation du groupement en position 2 anomérique du sucre. En présence de l'acide de Lewis, il y a formation de l'oxonium **283** en équilibre avec le carbocation **284** qui encombre la face α . L'attaque nucléophile de la base silylée se fait alors sur la face *exo* du cycle furanose pour conduire uniquement à l'anomère β de manière quasi-quantitative

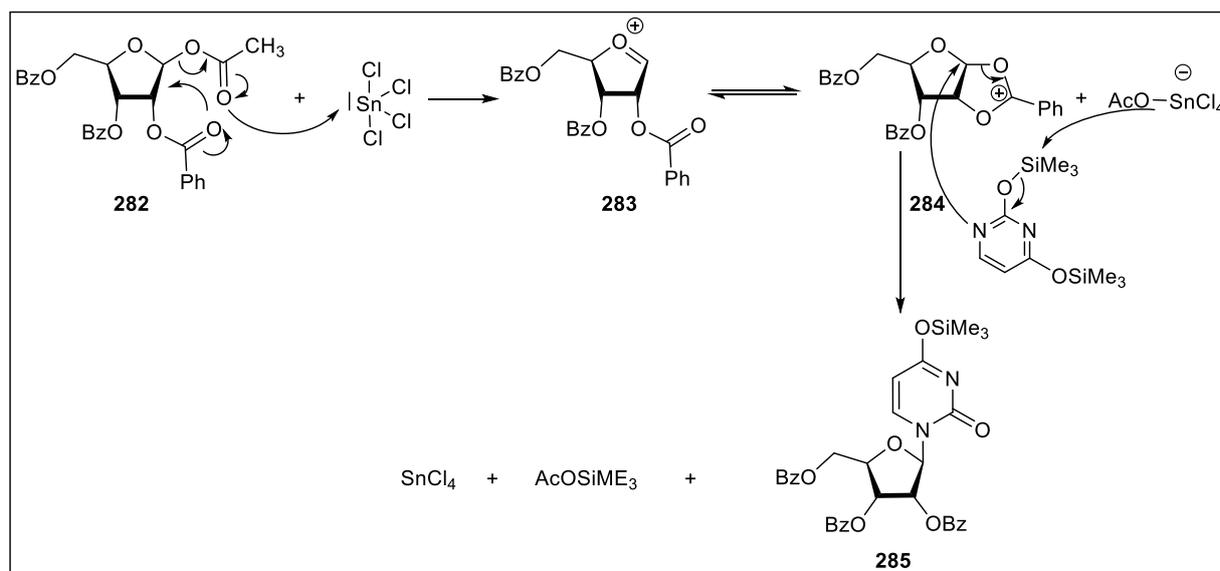


Schéma 70 : Synthèse des *N*-nucléosides par la méthode de Vorbrüggen

La méthode de Vorbrüggen est devenue la plus fréquemment employée dans la synthèse des *N*-nucléosides en raison de ses nombreux avantages :

- La fixation du groupe silylé TMS sur la base est très aisée ;
- L'élimination facile du TMS en fin de réaction par un simple traitement ;
- Les rendements obtenus sont élevés grâce aux groupements TMS qui permettent l'activation du nucléophile et facilite ainsi l'attaque ;
- La possibilité d'utiliser des sucres 1-*O*-acétylés ou 1-*O*-méthylés plus stables et faciles à accéder.

II.2.2. Réaction de silylation et *N*-glycosylation

La préparation de l'uridine tétraacétylé **280** a été effectuée au laboratoire selon la méthode de Vorbrüggen. Tout d'abord, l'uracile commercialisée **277** a réagi avec un excès d'hexaméthylsilylazane (HMDS) (3 éq.) **278** en utilisant (NH₄)₂SO₄ (5%) comme catalyseur *via* une réaction de silylation. Cette réaction a été examinée dans les conditions de chauffage classique et sous irradiation micro-onde. Le meilleur résultat a été observé aux micro-ondes avec un système CEM Discover assisté à une température de 120 °C et une puissance égale à 300 W. Selon ce protocole, la réaction est totale avec la formation du produit triméthylsilylé **279** en 22 min d'irradiation MO comparé au chauffage classique qui nécessite 5h.²⁶⁴ (Schéma 71)

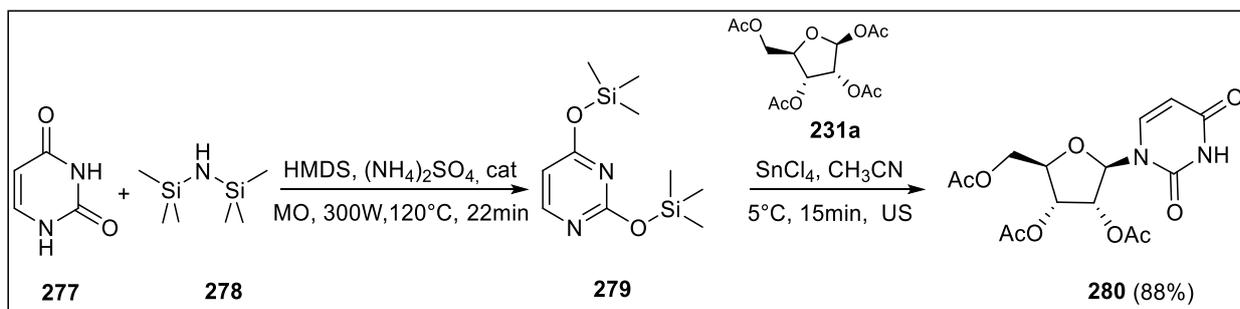


Schéma 71 : Synthèse de l'uridine protégée par réaction de silylation suivi d'une *N*-glycosylation

La deuxième étape de *N*-glycosylation a été effectuée directement après refroidissement du produit brut silylé **279**, par réaction de ce dernier avec le 1,2,3,5-tétraacétate-β-D-ribofuranose. Cette réaction de *N*-glycosylation a été réalisée selon la méthode de Vorbrüggen^{262,263} en faisant réagir le dérivé silylé avec l'électrophile ribofuranose en présence de 1,1 éq. de SnCl₄ comme acide de Lewis. La réaction a été activée sous ultrasons à 5 °C pour donner l'uridine **280** via le mécanisme de la réaction de Silyl Hilbert-Johnson qui implique une attaque nucléophile stéréosélective sur la position anomérique par l'azote le plus nucléophile N1.^{265,266} L'uridine protégée **280** attendue a été obtenue avec un excellent rendement de 88%, après seulement 15 minutes de sonication. La réaction a été réalisée également dans les conditions classiques, nécessitant ainsi 18h d'agitation pour que la réaction soit totale avec un rendement comparable à celui trouvé sous ultrasons. Il est intéressant de noter que l'irradiation ultrasonique a considérablement réduit les temps de réaction par rapport à l'agitation magnétique (15 min contre 18 h, respectivement).²⁶⁶

II.3. Préparation du dipolarophile

Notre stratégie de synthèse repose sur l'introduction d'un fragment propargyle sur l'azote N3 du ribo-uridine acétylé via une réaction d'alkylation. Pour réaliser cette transformation, nous avons fait réagir le composé **280** avec du bromure de propargyle en présence de K₂CO₃ comme base dans le DMF à 70 °C pendant 3 h. Le dipolarophile attendu, la N3-propynyl-ribo-uridine protégée **281**, a été isolé avec un rendement de 87%. (Schéma 72)

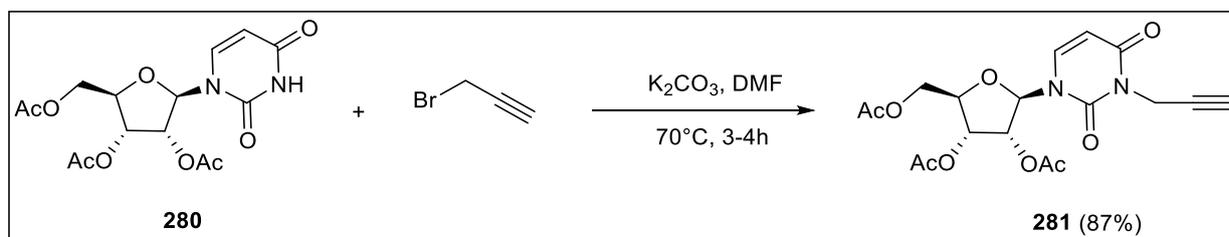


Schéma 72 : Synthèse du dipolarophile par *N*-propargylation du composé **277**

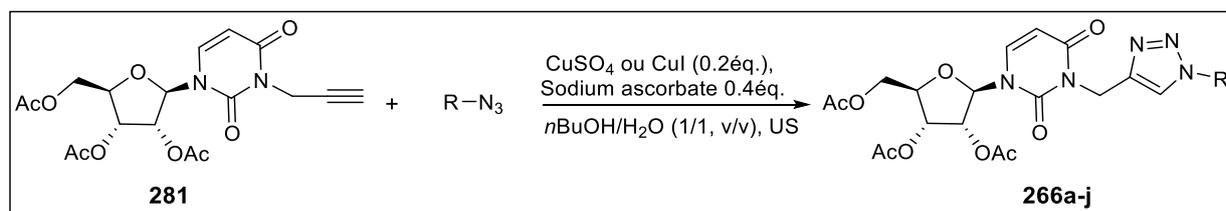
II.4. Synthèse de nouveaux nucléosides uridine 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué) par cycloaddition dipolaire-1,3

La dernière étape de cette synthèse est la cycloaddition dipolaire-1,3 qui permet l'accès aux nouveaux dérivés nucléosides 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué) uridinique par réaction du dipolarophile **281** avec différents azotures préparés selon les mêmes stratégies de synthèse décrites précédemment (Chapitre III, § IV.2). La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 est réalisée avec du sulfate de cuivre (II) / ascorbate de sodium ou de l'iodure de cuivre (I) / ascorbate de sodium comme catalyseur dans un mélange de n-butanol et d'eau (1 : 1, v / v).^{215b} Toutes les réactions ont été examinées par les deux modes d'activation : agitation et sonication. Les divers résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau 14.

Nous avons également examiné l'effet ultrasonique sur cette dernière étape de notre méthode de synthèse. Il était intéressant de noter que l'étape de cycloaddition dipolaire-1,3 avec les différents azides a été largement accélérée sous ultrasons pour conduire aux 1,2,3-triazole nucléosides **266a-j** correspondants sous forme d'un seul régioisomère-1,4 et un seul anomère β pour les cas des azidosucres. Ces produits ont été isolés avec de bons rendements comparables (71–95%) pendant un temps très réduits 3 à 12 min de sonication contre 3.5 à 4.5h d'agitation magnétique.

Toutes les structures des triazoles ont été confirmées par les données spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C, et MS. Par exemple, le spectre RMN¹H du composé **266c** nous confirme clairement sa structure. Il est important de noter la présence des 18 protons à 2.02-2.06 ppm caractérisant les différents groupements acétyles, d'un singulet à 7.74 ppm correspondant au proton triazolique, et différents signaux entre 4.13 et 6.06 qui caractérisent les protons des deux ribofuranoses. (Figure 59)

Tableau 14 : Synthèse des nucléosides uridine 3-(1,4-disubstitués-1,2,3-triazolyl) dans des conditions de CuAAC



Molécule	Azide	Structure	Agitation		Sonication	
			t (h) / Rdt (%) ^a	t (min) / Rdt (%) ^b	t (min) / Rdt (%) ^b	t (min) / Rdt (%) ^b
266a	C ₁₂ H ₂₅ -N ₃		4.5 / 75	12 / 78		
266b			4 / 83	5 / 81		
266c			3.5 / 88	3 / 95		
266d			3.5 / 89	5 / 94		
266e			4 / 82	8 / 78		
266f			4 / 93	8 / 91		
266g			4.5 / 71	12 / 73		
266h			4.5 / 73	11 / 77		
266i			4 / 79	10 / 82		
266j			4.5 / 75	12 / 74		

^a Rendement en produit isolé pur sous agitation. ^b Rendement en produit isolé sous ultrasons (sonde ultrasonique)

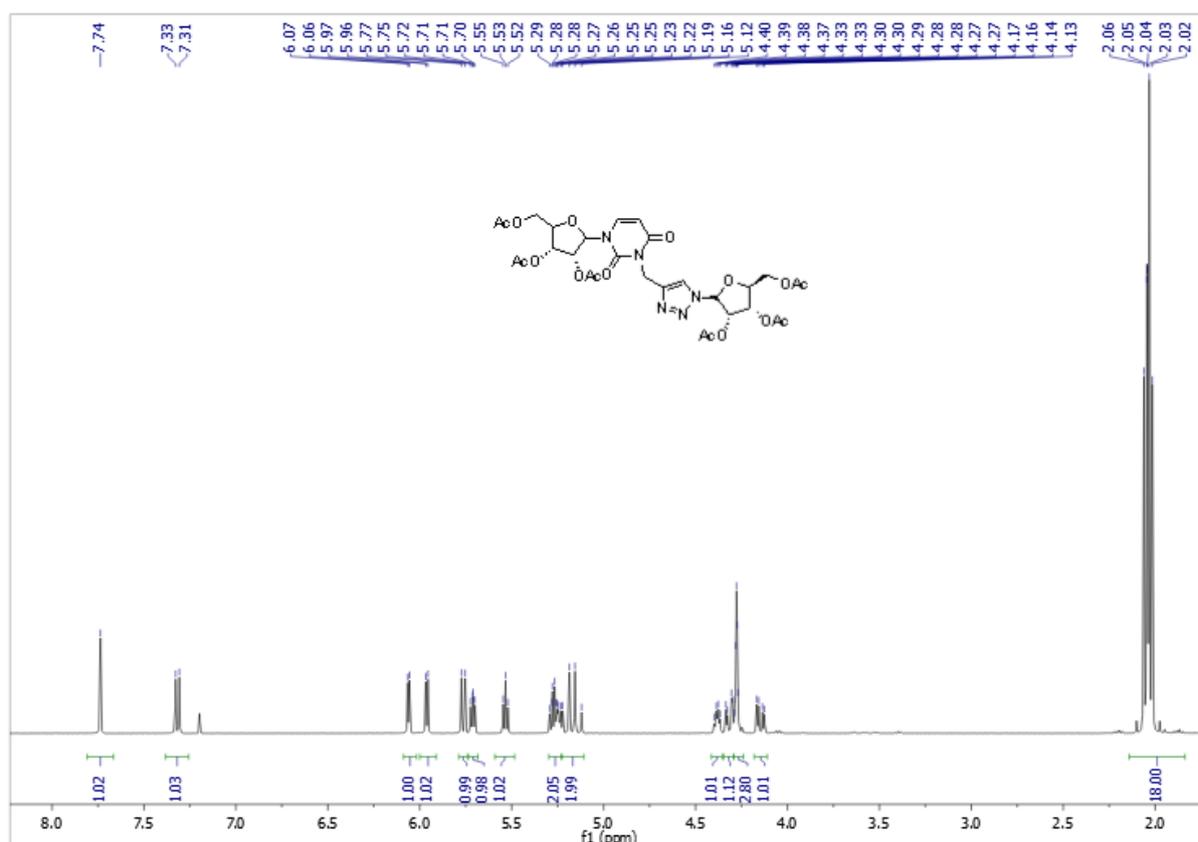


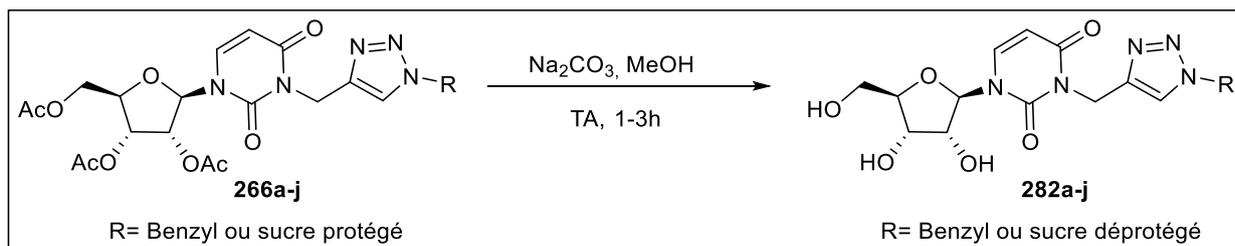
Figure 59 : Spectre RMH ^1H du composé **266c**

III. Déprotection des nucléosides per-*O*-acétylés

Pour étendre davantage notre chimiothèque, nous avons réalisé la déprotection des groupements acétates par une réaction de désacétylation dans des conditions basiques relativement douces : le nucléoside acétylé est dissous dans une solution de MeOH et Na_2CO_3 (40%) comme base à température ambiante. Ces conditions permettent de cliver seulement les acétates dans un temps de 1 à 2h d'agitation afin de libérer les groupements hydroxyles, avec des rendements variants entre 65 % et 98 %. (Tableau 15)

D'après les résultats décrits au tableau 15, il est important de dire que plus la taille de sucre est petite, plus la déprotection est rapide. En effet, le temps de réaction est lié aux nombres des groupements protecteurs présents c'est à dire la taille du sucre mis en jeu, par conséquent, elle gêne par encombrement stérique l'accessibilité au groupement hydroxyle surtout celui de la position 2', ce qui retarde la réaction (plus de 2h de temps pour les polysaccharides). Il a été observé également que la protection des hydroxyles du sucre par des groupements toluoyl, plus volumineux, ralenti également la durée de la réaction (3h), ce qui pourra peut-être expliquer par la taille du groupement protecteur toluoyl comparé à celui de l'acétyle.

Tableau 15 : Déprotection des nucléosides uridine 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué)



Molécule ^a	Structure	Temps (h)	Rdt ^b (%)
282a		1	82
282b		1	98
282c		1,5	89
282d		2	91
282e		1	95
282f		1	89
282g		1	78
282h		3	65
282i		1	92
282j		2	80

^a Réaction réalisé avec une solution de 40% de Na_2CO_3 dans MeOH à température ambiante, ^b rendement des produits isolés

IV. Evaluation biologique

Les antibiotiques sont des substances chimique, élaborée par un microorganisme ou produit par synthèse, qui inhibent ou même détruisent spécifiquement les bactéries sans être toxiques pour l'hôte.²⁶⁷

Les antibiotiques peuvent agir différemment, soit en bloquant la croissance bactérienne il s'agit donc des antibiotiques bactériostatiques soit en détruisant ces micro-organismes dans le cas des antibiotiques bactéricides.²⁶⁸ L'activité d'un antibiotique sur le germe peut être définie par différentes méthodes connues notamment :

- La concentration minimale inhibitrice (CMI) : concentration minimale inhibitrice étant la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 heures d'incubation à 37°C. Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique.
- La concentration minimale bactéricide (CMB) : plus petite concentration d'antibiotique ne laissant subsister 0,01% ou moins de survivants de l'inoculum initial après 18 heures de culture à 37°C. Cette valeur caractérise l'effet bactéricide d'un antibiotique.

Aujourd'hui, plus de cent antibiotiques sont répertoriés par la pharmacopée européenne. Pour la plupart, ils sont classés, en fonction du mode d'action de la molécule, en trois grandes catégories :

- Les inhibiteurs de la synthèse de peptidoglycane (β -lactames...)
- Les inhibiteurs de la synthèse protéique (macrolides, tétracyclines...)
- Les inhibiteurs de la transcription ou de la réplication de l'ADN (quinolones, ansamycines, sulfonamides)

Dans notre cas nous avons choisi comme control positifs deux antibiotiques commercialisés, Le chloramphénicol qui est un antibiotique bactériostatique de la famille des phénicolés.²⁶⁹ Cet antibiotique peut être utilisé pour traiter la méningite, la peste, le choléra, la fièvre typhoïde uniquement lorsque les antibiotiques plus sûrs ne peuvent pas être employés, et L'érythromycine un antibiotique de la famille des macrolides. L'érythromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S de la sous-unité du ribosome des micro-organismes sensibles et en empêchant la translocation peptidique. (Figure 60)

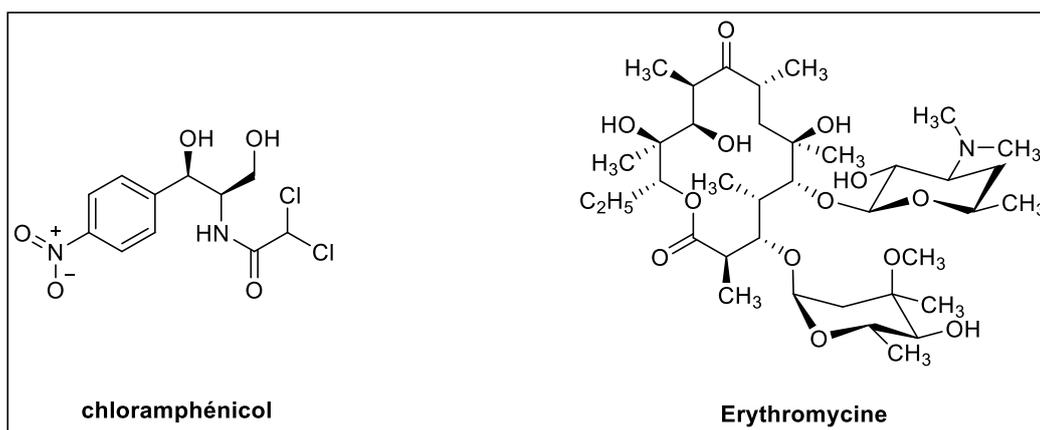
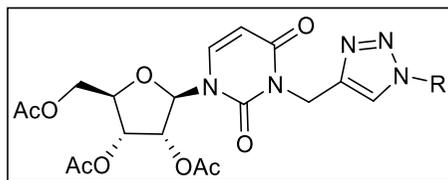


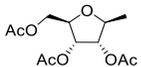
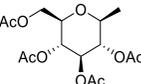
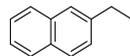
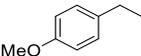
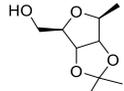
Figure 60 : Structure de quelques exemples d'antibiotiques : Chloramphénicol et L'érythromycine

IV.1. Evaluation antibactérienne

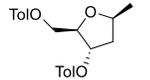
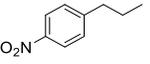
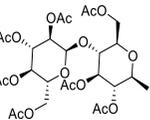
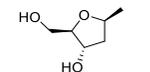
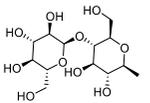
Tous les analogues de nucléosides protégés **266a-j** et déprotégés **282h** et **282j** ont été évalués *in vitro* pour leur activité antibactérienne. Ce potentiel antibactérien a été évalué au moyen d'un test de micro-dilution sur *L. monocytogenes* sérovar 4b, CECT 4032, *E. coli* K12, *S. aureus* MBLA et *P. aeruginosa* IH. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI), les concentrations minimales bactéricides (CMB) et l'action antibactérienne ont été mesurées et comparées à celles de deux antibiotiques commercialisés (chloramphénicol et érythromycine) utilisés comme contrôles, tous les résultats ont été rassemblés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI), les concentrations minimales bactéricides (CMB) des composés **266a-j**, **282h** et **282j**



Molécules	R	<i>E. coli</i>			<i>S. aureus</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>L. monocytogenes</i>		
		CMI	CMB	Action	CMI	CMB	Action	CMI	CMB	Action	CMI	CMB	Action
266a	C ₁₂ H ₂₅ -	161	>161	Bactericid	161	>161	Bacteriostatic	>161	>161	Nd	81	>161	Bacteriostatic
266b		23	46	Bacteriostatic	92	92	Bactericid	92	184	Bacteriostatic	92	92	Bactericid
266c		141	141	Bactericid	35	141	Bacteriostatic	>141	>141	Nd	35	70	Bacteriostatic
266d		64	>128	Bacteriostatic	32	64	Bacteriostatic	>128	>128	Nd	64	64	Bactericid
266e		42	169	Bactericid	42	84	Bacteriostatic	84	>169	Bacteriostatic	84	84	Bactericid
266f		44	175	Bacteriostatic	44	44	Bactericid	175	>175	Bacteriostatic	88	88	Bacteriostatic
266g		20	20	Bactericid	40	40	Bactericid	160	>160	Bacteriostatic	80	80	Bactericid

Chapitre IV : Synthèse concise et évaluation antibactérienne de nouveaux nucléosides uridine 3- (1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitués)

266h		8	8	Bactericid	16	16	Bactericid	64	>129	Bacteriostatic	32	64	Bacteriostatic
266i		42	42	Bactericid	10	21	Bacteriostatic	>166	>166	Nd	21	21	Bactericid
266j		23	46	Bacteriostatic	6	6	Bactericid	93	93	Bactericid	23	23	Bactericid
282h *		28	56	Bacteriostatic	28	57	Bacteriostatic	113	226	Bacteriostatic	113	>226	Bacteriostatic
282j *		38.5	38.5	Bactericid	38.5	38.5	Bactericid	154	154	Bactericid	38.5	77	Bacteriostatic
Erythromycin		22	43	Bacteriostatic	43	87	Bacteriostatic	87	174	Bacteriostatic	43	87	Bacteriostatic
Chloramphenicol		25	99	Bacteriostatic	25	99	Bacteriostatic	198	198	Bactericid	50	99	Bacteriostatic

CMI : Concentration minimale inhibitrice (μM); CMB: Concentration minimale bactéricide (μM); La densité bactérienne finale était d'environ 10^6 CFU/mL.

Les diverses expériences réalisées sont récapitulées dans le tableau 16, ci-dessus. Premièrement, il est à noter que les analogues de nucléosides nouvellement synthétisés présentent des effets antibactériens contre les différentes souches de bactéries testées. De plus, trois molécules (**266i**, **266j** et **266h**) semblent significativement plus efficaces pour tuer plusieurs types de bactéries que le chloramphénicol et l'érythromycine. En effet, les composés **266i** et **266j** montrent une activité antibactérienne importante contre *S. aureus* (CMI = 10 et 6 μM , respectivement) et *L. monocytogenes* (CMI = CMB = 21 et 23 μM , respectivement), une bactérie responsable de plusieurs maladies graves dont certaines méningites. De plus, **266i** exerce également un effet bactéricide contre *E. coli* (CMI = MBC = 42 μM). Par ailleurs, **266h** inhibe de manière significative la croissance de *E. coli* (CMI = MBC = 8 μM) et de *S. aureus* (CMI = CMB = 16 μM). Il est intéressant à noter, que dans ces essais, les CMI sont très proches ou égales aux CMB, ce qui permet de prouver une action bactéricide de ces trois composés **266i**, **266j** et **266h** à leurs CMI.

Par ailleurs, la nature des groupes «R» présents dans les composés **266h** (désoxyribose protégé), **266i** (dérivé nitroaromatique) et **266j** (polysaccharide) diffèrent fortement, ce qui suggère une relation complexe structure-activité. Néanmoins, dans cette étude, les nucléosides protégés semblent plus efficaces pour tuer les bactéries que leurs homologues non protégés, comme le montre la comparaison des CMI et des CMB obtenues avec **266h** et **266j** d'une part contre celles obtenues par leurs homologues non protégés **282h** et **282j** d'autre part.

IV.2. Etude de la cinétique de croissance bactérienne

Dans une seconde étape, nous avons étudié les effets des trois composés les plus actifs (**266i**, **266j** et **266h**) sur la cinétique de croissance bactérienne (Figure 61). À cette fin, *S. aureus* a été cultivé en présence de **266i** et **266j** et *E. coli* a été cultivé en présence de **266h**. Pour chaque cinétique, trois concentrations différentes de nucléoside ont été analysées (2CMI, CMI et CMI / 2).

Comme prévu, les trois composés exercent une action significative sur la cinétique de croissance des bactéries, de manière dose-dépendante. Le composé **266i** diminue de plus de 50% la croissance de *S. aureus* en 4 h d'incubation lorsqu'il est utilisé à la CMI, de plus, cette molécule exerce une action bactéricide complète en moins de 6 heures à la concentration de 2CMI.

En outre, à la même dose (2 CMI), le composé **266j** tue d'une manière remarquable toutes les bactéries en moins de 4h d'incubation. De plus, à la concentration CMI, cette action bactéricide est complète en 10h. Par ailleurs, le composé **266h** ralentit considérablement la croissance d'*E.*

Coli en 6h à la concentration de 2CMI, tandis qu'au niveau de la CMI, ce composé réduit de plus de 60% la croissance des bactéries en 8h d'incubation.

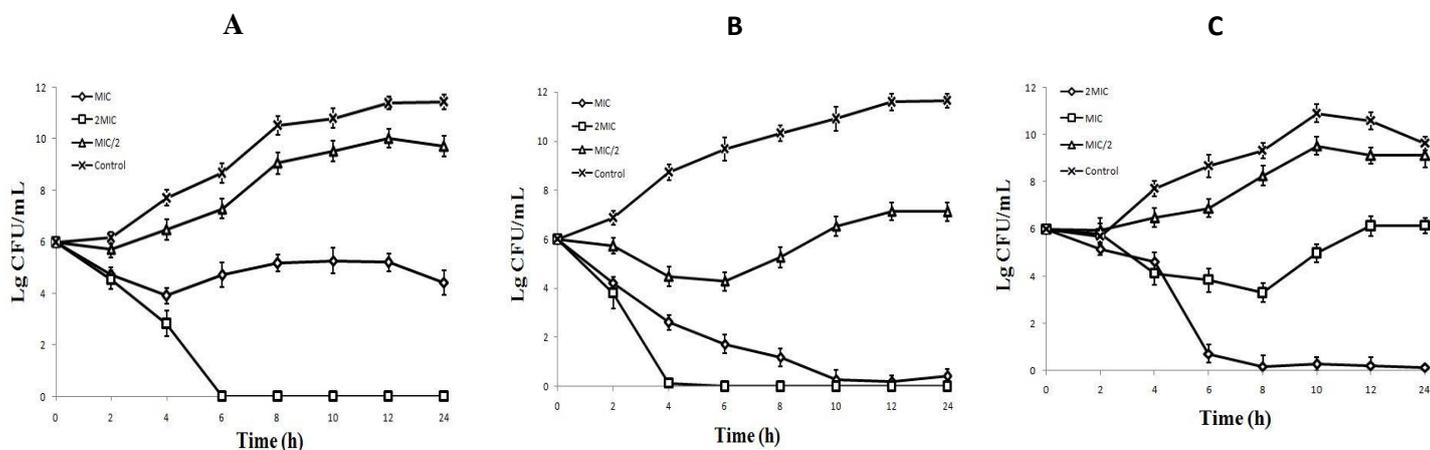


Figure 61 : Cinétique de croissance bactérienne sous traitement par les analogues nucléosidiques 266i, 266j et 266h. A, B: *S. aureus* cultivé avec 266i (A) ou 266j (B); C: *E. coli* est cultivé avec 266h. Pour chaque cinétique, les bactéries ont été cultivées seules (contrôle négatif) ou en présence des composés sélectionnés à trois concentrations différentes : MIC, MIC / 2 et 2 MIC.

IV.3. Mécanisme d'action bactéricide

Nous avons ensuite concentré notre attention sur le mécanisme bactéricide exercé par les trois composés. Pour cela, nous avons étudié la cinétique des pertes d'acides nucléiques provenant des bactéries cultivées sous traitement avec 266i, 266j (*S. aureus*) et 266h (*E. coli*). Comme le montre la figure 60, les trois composés induisent de manière dose-dépendante les fuites d'acides nucléiques. Ces fuites peuvent être liées à la lyse des membranes bactériennes. De plus, le composé 266i provoque des dommages dramatiques à la membrane après 4h d'incubation lorsqu'il est utilisé à la concentration de 2CMI, tandis que des effets similaires sont également observés après 8 h pour les bactéries développées aux mêmes concentrations de 266j et 266h. (Figure 62)

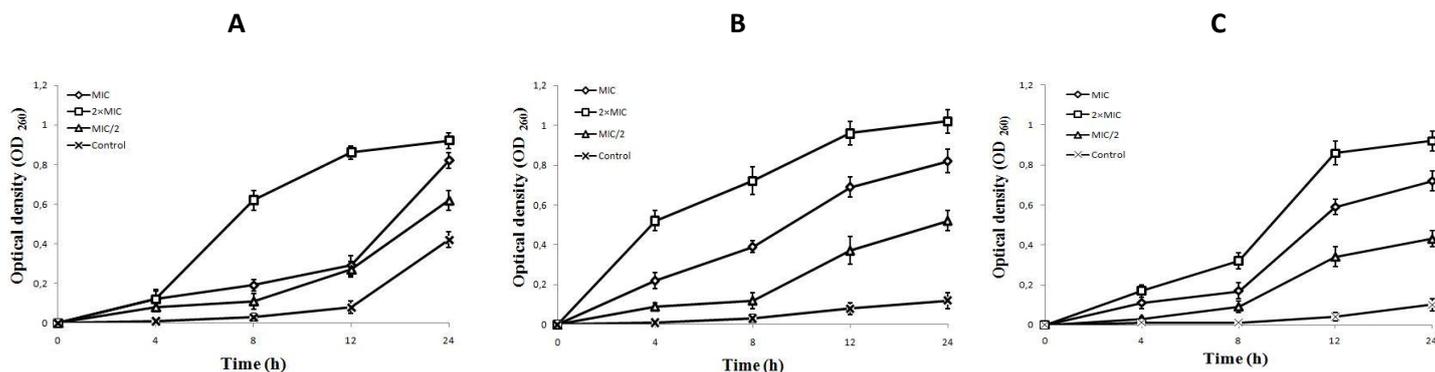


Figure 62 : Études mécanistiques : cinétique de fuite d'acides nucléiques issue de taches de bactéries développées avec les composés 266h, 266i et 266j mesurés par absorbance UV à 260 nm. A, B: *S. aureus* est cultivé avec 266i (A) ou 266j (B); C: *E. coli* est cultivé avec 266h. Pour chaque cinétique, les bactéries ont été cultivées seules (contrôle négatif) ou en présence des composés sélectionnés à trois concentrations différentes : MIC, MIC / 2 et 2 MIC.

V. Conclusion

En conclusion, nous rapportons dans ce chapitre une synthèse efficace et rapide de 20 nouveaux analogues de nucléosides uridine 3- (1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitués) en 4 étapes en couplant les conditions de réaction aux micro-ondes et ultrasons. Tous ces composés ont été purifiés et entièrement caractérisés par des analyses spectrales, puis évalués pour leur activité antibactérienne potentielle contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. En comparaison avec des antibiotiques commercialisés utilisés comme contrôles positifs, le chloramphénicol et l'érythromycine. Les analogues de nucléosides 266i et 266j se sont révélés avoir une meilleure activité antibactérienne contre *S. aureus* (CMI et CMB dans la gamme de 10 μ M) et *L. monocytogenes* (CMI et CMB dans la gamme de 20 μ M), et l'analogue 266h présentait un effet antibactérien prometteur contre *E. coli* (CMI = CMB = 8 μ M). Ces résultats préliminaires suggèrent que le mécanisme bactéricide de ces composés pourrait être dû à des dommages irréversibles causés aux membranes des bactéries. Toutefois, des études visant à comprendre précisément ce mécanisme, sont en cours et leurs résultats seront publiés prochainement.

Chapitre V : Une nouvelle méthode de C-glycosylation via la réaction de Friedel-Crafts catalysée par FeCl₃ : Application à la synthèse de nouveaux C-nucléosides fonctionnalisés.

**Chapitre V : Une nouvelle méthode de C-
glycosylation via la réaction de Friedel-Crafts
catalysée par FeCl₃ : Application à la synthèse de
nouveaux C-nucléosides fonctionnalisés.**

I. Introduction

Les analogues de nucléosides sont des composés très importants par leur large spectre d'activités biologiques. Parmi eux, les nucléosides portant un hétérocycle azoté à cinq chaînons représentent une famille importante de molécules bioactives. On peut citer, à titre d'exemple, la ribavirine qui possède un hétérocycle 1,2,4-triazole, ou encore la mizoribine, l'AICAR ou Acadésine (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribose) et l'EICAR (5-éthynylimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribose) qui portent un hétérocycle imidazole trisubstitué. (Figure 63) Ces composés sont utilisés pour leurs activités antivirales et/ou antitumorales et agissent principalement par inhibition de certaines enzymes essentielles à la réplication virale ou cellulaire.

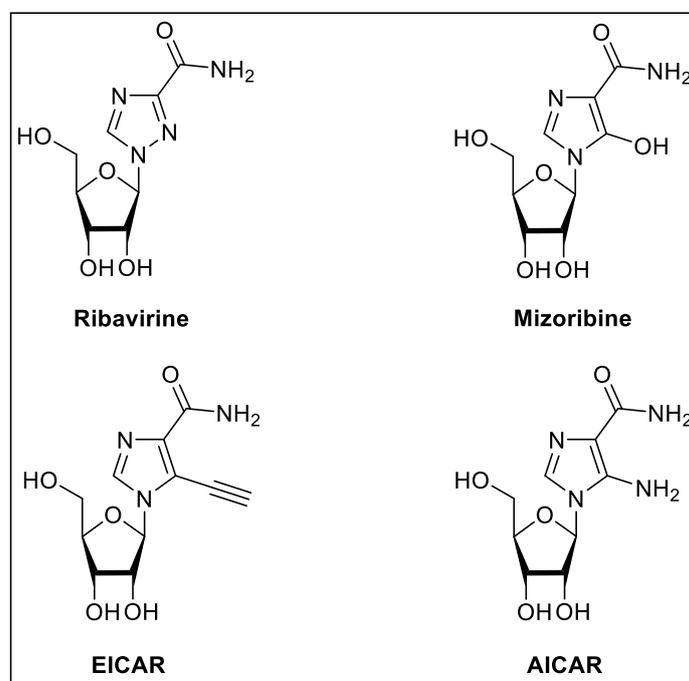


Figure 63 : Exemples de nucléosides bioactifs à cinq chaînons

En outre, les analogues C-nucléosidiques représentent une classe unique où la partie glycosidique est connectée à la base nucléique par une liaison C-C au lieu d'une liaison C-N. Le plus connu des C-nucléosides est la pyrazofurine, il était mentionné pour la première fois en 1975,²⁷⁰ mais il y a maintenant 43 ans, n'a jamais été commercialisé comme agent anticancéreux ou antiviral. Pourtant, les C-nucléosides offrent un avantage distinct sur les N-nucléosides car ils résistent à la dégradation, notamment de la phosphorolyse par des enzymes responsables, les phosphorylases qui clivent la liaison N-glycosidique, ainsi à l'hydrolyse chimique et enzymatique de la liaison glycosidique.²⁷¹ De plus, les C-nucléosides synthétiques ont également été utilisés dans la conception de sondes biochimiques et biophysiques pour le

marquage de l'ARN et de l'ADN.^{272,273} Ces outils ont récemment été utilisés en tant que chimio-senseurs de nucléases,²⁷⁴ ainsi que comme sondes pour le suivi de la réparation de l'ADN²⁷⁵ et pour les interactions ADN / ARN-Protéines.²⁷⁶

Un grand nombre de C-nucléosides, tel que la pseudouridine **82**,⁸⁵ la showdomycine **83**,^{86,277} et les formycines (**84** à **86**)²⁷⁸ qui possèdent une nucléobase hétérocyclique azotée, peuvent présenter des propriétés antibiotiques et cytotoxiques importantes. (Figure 64) Quant à la thiazofurine **87**^{88,279} et la thiophenfurine **91**⁹² avec une base pentahétérocyclique soufrée et/ou azotée, elles se sont montrées cytostatiques par inhibition de l'enzyme inosine 5'-monophosphate déshydrogénase (IMPDH).⁸⁹ (Figure 64)

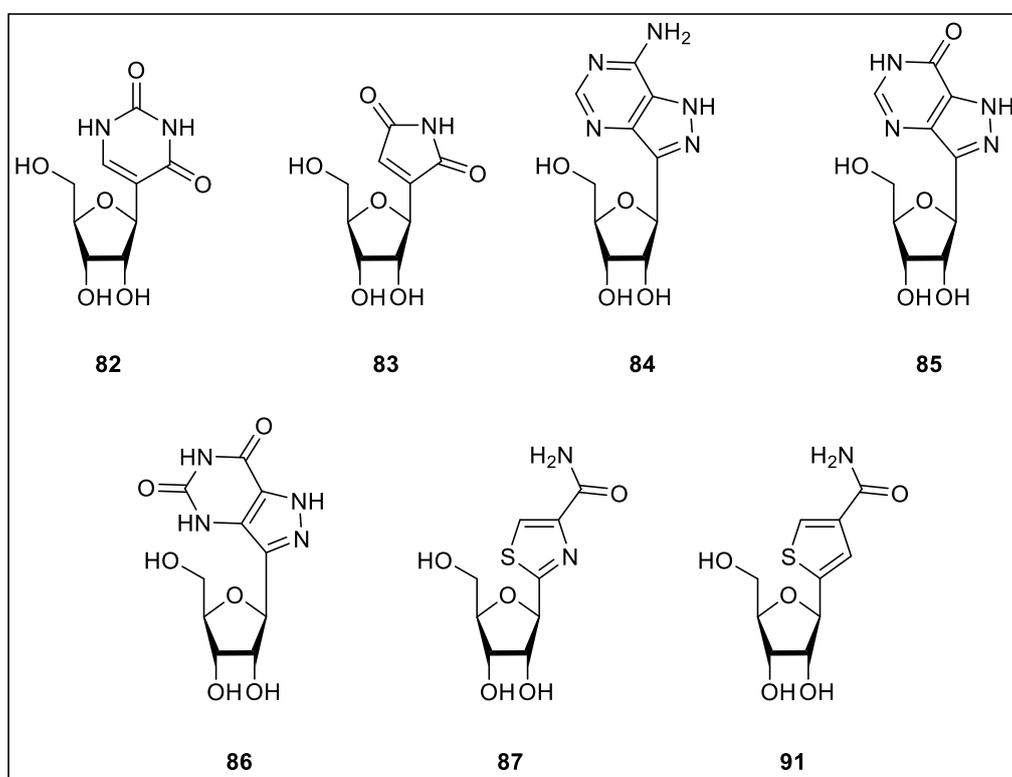


Figure 64 : Structures de la pseudouridine **82** et la showdomycine **83**, dérivés de formycines **84-87** et la thiazofurine **87** et la thiophenfurine **91**

Ainsi, une large gamme de C-nucléosides a été développée ces dernières années et ces composés ont été utilisés dans diverses applications.⁹⁴ Les dérivés 8-thiopuriques **283** à **289**²⁸⁰ (Figure 65) sont des illustrations récentes. Les molécules **284** et **287** se sont notamment avérées être des antitumoraux potentiels qui ciblent les cellules MT-4.

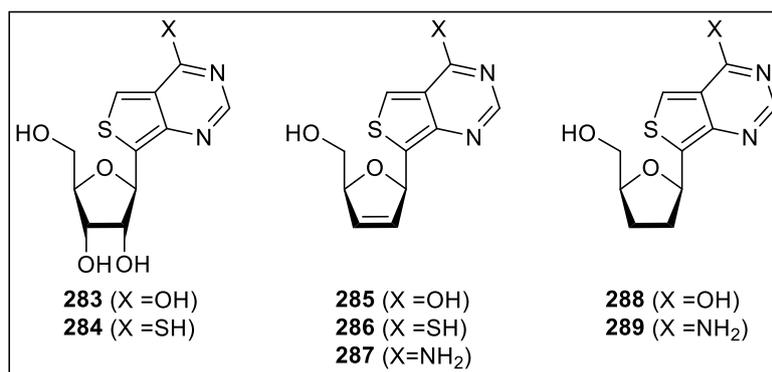


Figure 65 : Exemples récents de C-nucléosides

II. Différentes voies de synthèse des C-nucléosides

La synthèse des C-nucléosides a beaucoup été étudiée, cependant ces composés sont fréquemment synthétisés avec un faible rendement ou une faible sélectivité. Ceci explique qu'un grand nombre de méthodes de synthèse ont été mises au point.²⁸¹⁻²⁸⁴ Celles-ci peuvent être classées en deux catégories principales :

- Construction de la base sur le sucre.
- Introduction de l'hétérocycle sur la partie sucre.

Nous nous limiterons ici à citer les exemples les plus représentatifs qui illustrent ces approches.

II.1. Construction de la base sur la partie sucre

Cette approche, consiste à construire la nucléobase sur la position anomérique de l'unité sucre convenablement fonctionnalisée à cet effet, par exemple par une fonction acide carboxylique, aldéhyde, nitrile ou alcyne. Cette stratégie a été utilisée dans plusieurs cas²⁸⁵ sauf qu'elle nécessite un grand nombre d'étapes réactionnelles, qui pourra être considéré comme l'inconvénient de cette méthode. Cette approche est généralement complexe ; elle est cependant rarement examinée.

Lamberth et al.²⁸⁶ ont rapporté la synthèse d'un analogue de la showdomycine **5** à partir du 1-*O*-acétylibofuranose **290**, la cyanation catalysée par un acide de Lewis conduit majoritairement au dérivé **291** de configuration β (Schéma 73). La fonction nitrile est ensuite réduite pour conduire, après hydrolyse, à l'aldéhyde correspondant **292**. Ce dernier est engagé immédiatement dans une réaction pour donner l'hydantoïne **293**, qui après clivage des groupements protecteurs conduit à l'analogue de la showdomycine **294**. Cette dernière étape menée en milieu acide a entraîné une perte de la sélectivité obtenue lors de l'introduction de la fonction nitrile.

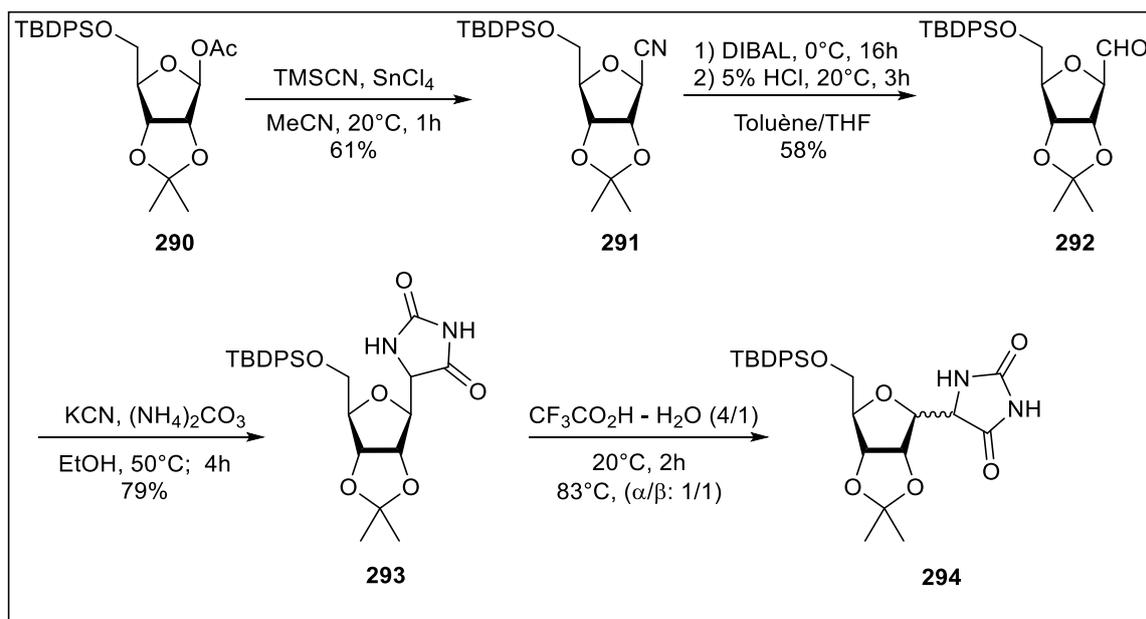


Schéma 73 : Synthèse de l'analogue de la Showdomycine et son anomère α

Un autre exemple de synthèse des C-nucléosides qui consiste sur l'addition d'un carbène sur le 1-thiophénylribose, ce processus est utilisé pour la synthèse de la showdomycine en faisant intervenir des complexes de métaux de transition.²⁸⁷ Le 1-thiophénylriboside **295** a été couplé avec le précurseur de carbène **296** pour conduire, au composé **298**, probablement *via* l'intermédiaire **297**, qui, par une série de modification, a conduit à la showdomycine. (Schéma 74)

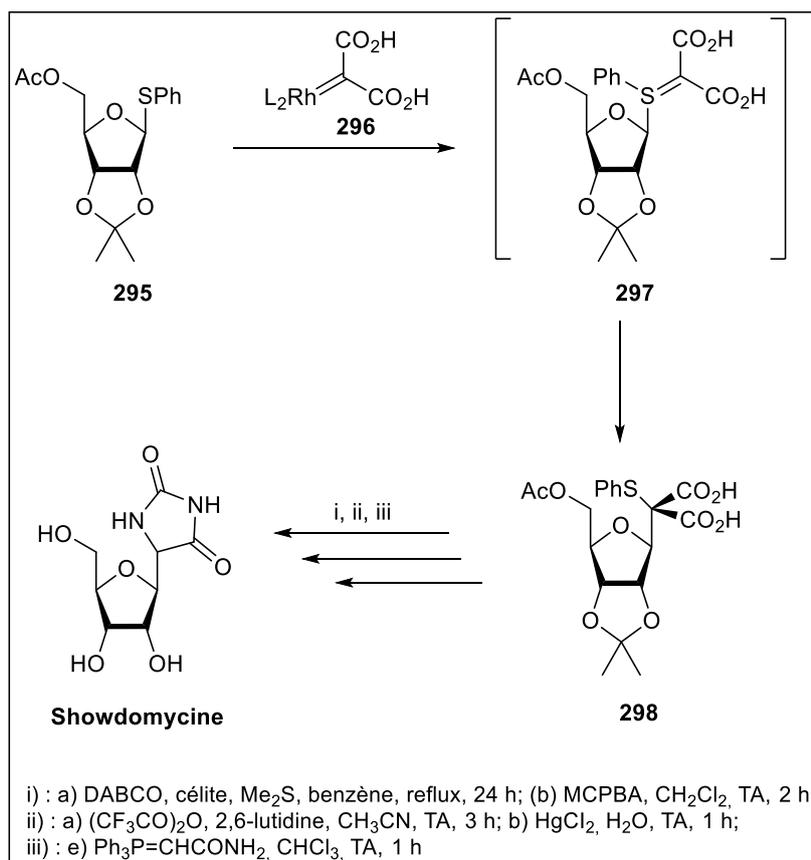


Schéma 74 : Synthèse de la Showdomycine

De la même manière, plusieurs C-nucléosides de type pyridoimidazole et pyrimidiques ont été décrites.^{285d-e} Dans ce cas, la fonction nitrile a été introduite toujours en position anomérique pour obtenir les C-nucléosides après plusieurs étapes réactionnelles. Parmi, les inconvénients de cette approche est le risque d'épimérisation lors de l'une des étapes de synthèse.

Par ailleurs, une autre stratégie plus simple reposant sur l'addition directe, d'une nucléobase préalablement préparé, sur le sucre qui a été largement développée dans le but de surmonter les problèmes liés à la première approche que nous venons de décrire.

II.2. Addition nucléophile d'une nucléobase sur la partie sucre

Cette méthode est l'une des plus employées puisqu'elle permet dans la plupart du temps de synthétiser les analogues C-nucléosidiques avec de bons rendements et une bonne sélectivité en faveur de l'anomère β.²⁸⁸ Cette approche repose sur le caractère électrophile de la position anomérique du sucre sur laquelle vont pouvoir être additionnés différents nucléophiles qui sont le plus souvent des dérivés d'organométalliques. (Figure 66)

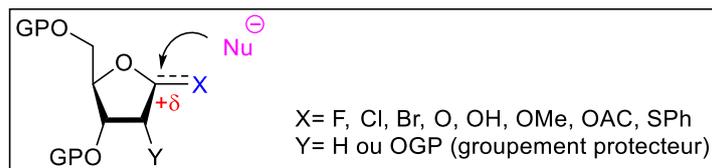


Figure 66 : Addition d'un nucléophile carboné sur le carbone anomérique électrophile du sucre

Pour illustrer cette approche, voici quelques méthodes de synthèse de C-nucléosides par condensation de différents dérivés du ribose et désoxyribose avec des nucléophiles de natures variés.

Des analogues de C-nucléosides ont été synthétisés par réaction d'un chlorure de ribofuranosyle avec un organocadmien.^{289,290} Kool et *al.*²⁹¹ ont décrit la synthèse d'aryles et de polyaryles C-nucléosides, basée sur l'addition d'organocadmiens sur le 1-chloro-2-désoxyribose. En effet, lorsque le dérivé chloré **299** est traité par un cadmien, un mélange anomérique d'aryle-C-nucléosides **300** a été obtenu avec de bons rendements, cependant l'anomère α est le produit majoritaire. (Schéma 75) Les auteurs ont alors mis au point une méthode permettant d'isomériser cet anomère pour donner majoritairement le β -C-nucléoside.

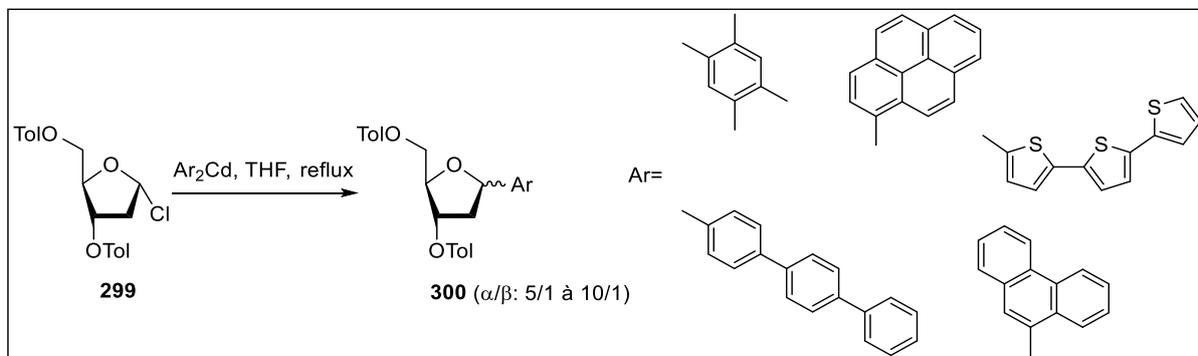


Schéma 75 : Synthèse de C-nucléosides à partir d'un chlorosucrose et des organocadmiens

Une autre méthode, qui consiste sur l'addition de groupes aryles nucléophile (généralement un dérivé lithié) à un sucre électrophile été largement décrite dans la littérature.²⁹² Par exemple, l'addition d'aryles ou d'hétéroaryles lithiés sur la ribonolactone suivie d'une réduction utilisant un dérivé silane et BF₃.OEt₂ conduit aux dérivés C-nucléosides correspondant avec de bons rendements et une haute stéréosélectivité en β . (Schéma 76)

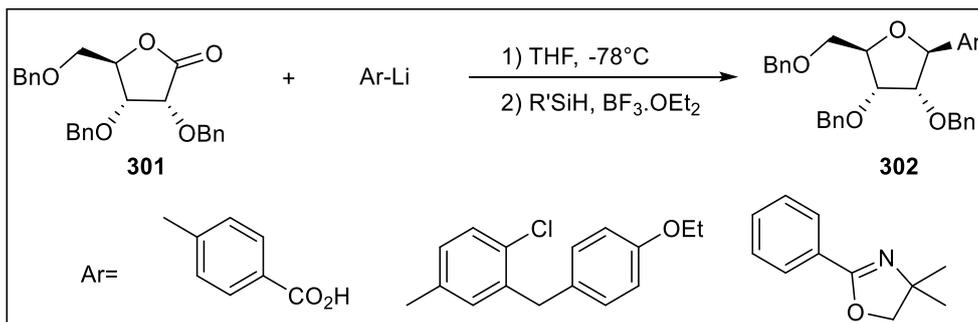


Schéma 76 : Synthèse de C-nucléosides par addition d'aryles lithiés sur la ribonolactone

Yokoyama et *al.*²⁹³ ont précédemment rapporté une voie de synthèse de **307j** en plusieurs étapes. Leur chemin synthétique vers **307j** était basé sur l'addition du furanne 2-lithié au 2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-ribose, conduisant à une chaîne ribitol ouverte, qui a été traitée par l'acide p-toluènesulfonique pour donner le 2-ribofuranosylfurane. Enfin, la conversion des groupes protecteurs benzyle en acétyle donne le composé **307j**. Cette méthodologie semble très longue et souffre de rendements modérés (7-30%) et d'une stéréosélectivité médiocre (rapport α/β de 3/1).²⁹² (Schéma 77)

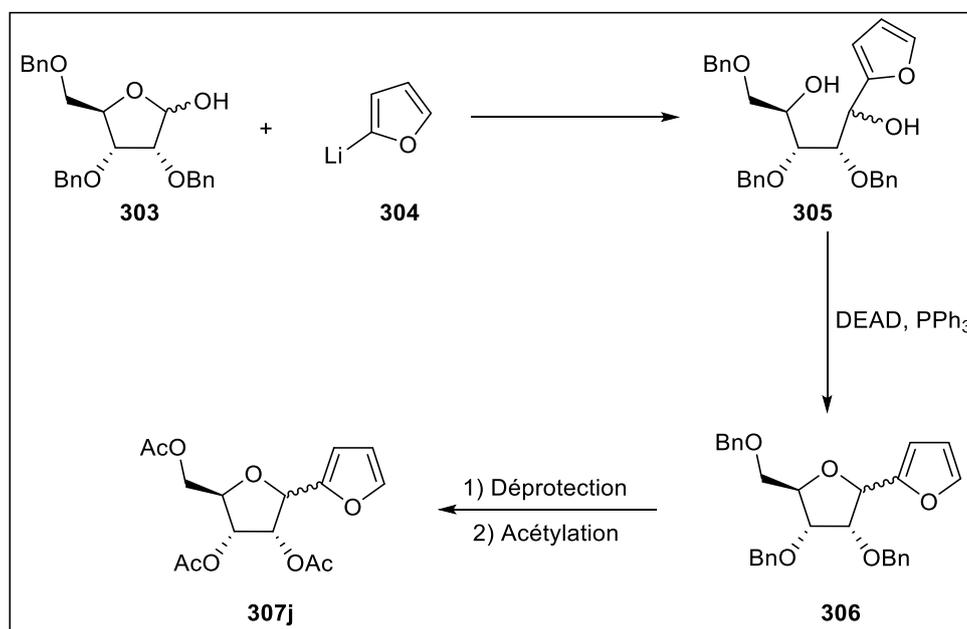


Schéma 77 : Réaction de couplage de Yokohama et *al.*²⁹³ pour la synthèse des C-nucléosides

Malgré les nombreuses options de synthèse de ces C-nucléosides, il n'existe que peu d'exemples utilisant une stratégie directe, c'est-à-dire une préparation stéréosélective en une seule étape de C-aryl-β-D-ribosides.

Afin de surmonter les problèmes engendrés par l'utilisation d'organocadmiums,²⁸⁹ Seitz et al.²⁹⁴ ont synthétisé des polyaryles C-nucléosides **309** par réaction de Friedel-Crafts entre le 1-O-méthyl- 3,5-di-O-toluoyl-2-désoxyribose **308** et des groupements aryles non halogénés riches en électrons (Schéma 78).

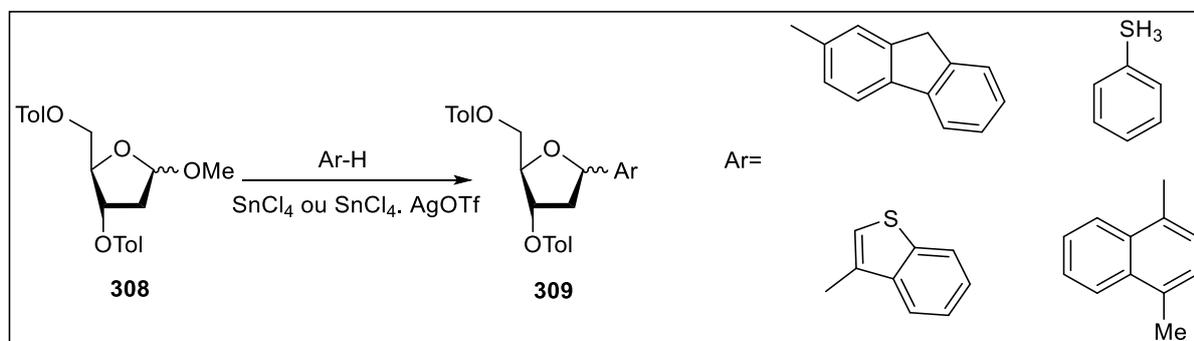


Schéma 78 : Synthèse des hétéroaryl C-désoxyribosides **309** par la réaction de Friedel-Crafts

Dans ce contexte, Spadafora et al.²⁹⁵ ont précédemment rapporté un travail innovant utilisant une réaction de ribosylation de Friedel-Craft, utilisant une quantité stœchiométrique de SnCl₄ comme acide de Lewis (1,1 éq.). (Tableau 17, entrée 1).²⁹⁵ Ce processus a ouvert la voie à de courtes synthèses de C-nucléosides, portant un (hétéro) aryl comme nucléobase, sélectivement sur leur face β. Cette méthodologie a ensuite été étendue à la préparation d'O- et N-nucléosides bioactifs, qui sont structurellement apparentés à l'agent anticancéreux AICAR (acadésine).^{119,120,194b} Cependant, malgré ses avantages, ce procédé de ribosylation nécessite l'utilisation d'un acide de Lewis très toxique (SnCl₄), et n'est donc pas compatible avec le développement de réactions éco-compatibles modernes. C'est donc, dans la continuité de nos efforts dans le développement de processus plus écologiques,^{125,296} nous rapportons ici une optimisation de cette réaction de Friedel-Crafts et son utilisation pour la synthèse de sondes fluorescentes non polaires.

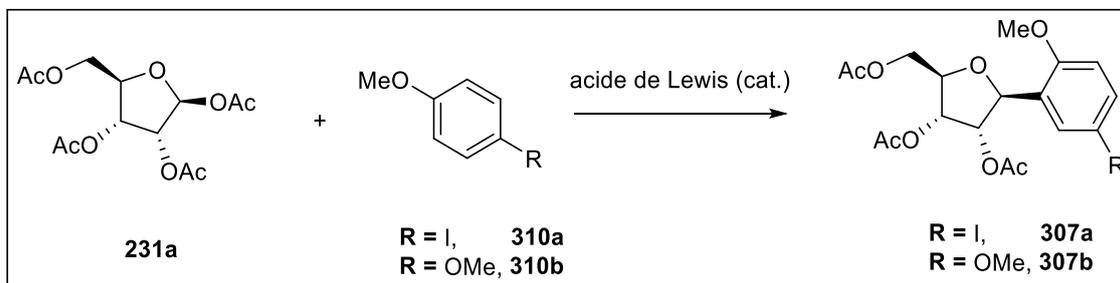
III. Elaboration d'une nouvelle méthode de synthèse de C-aryl-β-ribosides

III.1. Optimisation d'une réaction modèle

Conformément aux travaux antérieurs réalisés par Spadafora et al.,²⁹⁵ nous avons choisi comme réaction modèle la réaction de Friedel-Crafts entre le β-D-Ribofuranose 1,2,3,5-tetraacetate (**231a**, 1.0 éq.) et le 1-iodo-4-méthoxybenzène ou 1,4-diméthoxybenzène (**310a-b**, 2.0 éq.), un meilleur nucléophile en raison de la présence du deuxième groupe méthoxy, pour éviter les problèmes de la sélectivité *ortho/para*. Diverses conditions de solvants et de catalyseurs ont été

étudiées pour trouver les conditions optimales de la réaction. Les résultats des différents essais sont regroupés dans le tableau 17.

Tableau 17 : Optimisation de la C-ribosylation catalysée par les sels métalliques



Entrée	R	Catalyseur, (mol %)	Solvant	Conditions (T°, Temps)	Rdt (%) ^a
1	I	SnCl ₄ , (110)	CH ₂ Cl ₂	0°C, 16h.	72 ^b
2	OMe	SnCl ₄ , (50)	CH ₂ Cl ₂	TA, 30 min.	55
3	OMe	SnBr ₄ , (50)	CH ₂ Cl ₂	TA, 30 min.	50
4	I	SnBr ₄ , (50)	CH ₃ NO ₂	Reflux, 12h.	52
5	I	FeCl ₃ , (50)	CH ₃ NO ₂	Reflux, 10 min.	68
6	I	CuCl ₂ , (50)	CH ₃ NO ₂	Reflux, 12h.	- ^c
7	I	AlCl ₃ , (50)	CH ₃ NO ₂	Reflux, 12h.	- ^c
8	I	ZnCl ₂ , (50)	CH ₃ NO ₂	Reflux, 12h.	45
9	I	InCl ₃ , (50)	CH ₃ NO ₂	Reflux, 12h.	40
10	I	FeCl ₃ , (20)	CH ₃ NO ₂	Reflux, 10 min.	73
11	I	FeCl₃, (10)	CH₂Cl₂	Reflux, 10 min.	65
12	OMe	FeCl₃, (10)	CH₂Cl₂	Reflux, 10 min.	62
13	OMe	FeCl ₃ , (5)	CH ₂ Cl ₂	Reflux, 10 min.	27
14	OMe	FeCl ₃ , (10)	CH ₂ Cl ₂	TA, 24 h.	26
15	I	Fe ₂ O ₃ , (50)	CH ₃ NO ₂	Reflux, 12h.	- ^c
16	I	FeSO ₄ , (50)	CH ₃ NO ₂	Reflux, 12h.	- ^c
17	I	FeCl ₃ , (20)	Xylene	Reflux, 12h.	- ^c
18	I	FeCl ₃ , (20)	CH ₃ C ₆ H ₅	Reflux, 12h.	20
19	I	FeCl ₃ , (20)	ClC ₆ H ₅	Reflux, 12h.	- ^c
20	I	FeCl ₃ , (20)	DMF	Reflux, 12h.	- ^c

^a Rdt des produits isolés; ^b Résultats publiés par spadafora et al.²⁹⁵; ^c Aucune réaction observée par CCM.

Nous avons initié notre optimisation en utilisant les halogénures d'étain déjà optimisés pour la réaction de ribosylation de Friedel-Crafts. Dans les deux cas, nous avons observé des taux de conversion en produits correspondants (**307a-b**) de l'ordre de 50%, lorsque des quantités réduites de SnCl₄ et de SnBr₄ étaient utilisées 0.5 éq. (Tableau 17, entrées 2 et 3). Sur la base de ces résultats initiaux, nous avons ensuite évalué une série de sels métalliques en tant qu'acides de Lewis pour des études de comparaison. Nous avons sélectionné CuCl₂,²⁹⁷ AlCl₃,²⁹⁸ InCl₃²⁹⁹ et ZnCl₂,³⁰⁰ tous connus pour favoriser efficacement les réactions de Friedel-Crafts (Tableau 1, entrées 5-9). Cependant, la ribosylation réalisée en présence de CuCl₂ et d'AlCl₃ a complètement échoué, par contre celles catalysées par InCl₃ et ZnCl₂, elles ont conduit à des rendements modérés (40-45%) aux reflux du CH₃NO₂ dans 12h.

Ensuite, nous avons concentré notre attention sur les sels de fer, car nous avons déjà signalé l'utilisation de quantités catalytiques de FeCl₃ pour promouvoir efficacement l'azidation anomérique de **231a** avec un rendement de 78%.^{119,120} De plus, FeCl₃ est un acide de Lewis qui n'est pas coûteux, peu toxique et facile à manipuler, il est donc parfaitement compatible dans le contexte du développement de procédés chimiques éco-compatibles. Cependant, l'utilisation de FeCl₃, à 20 mol%, a permis le couplage des composés **231a** et **310a** donnant ainsi le C-nucléosides **307a** avec un bon rendement de 73% (Tableau 17, entrée 10). La diminution de la quantité catalytique à 10 mol% n'affecte pas la ribosylation de Friedel-Crafts entre les dipolarophiles **310a-b** et l'électrophile **231a** et conduit aux C-nucléosides correspondant avec de bons rendements de 65% et 62% respectivement, (Tableau 17, entrées 11 et 12) avec des temps de réaction courts (10 min), par contre l'utilisation de FeCl₃ à 5% diminue considérablement le rendement en produit **307a** (27%). (Tableau 17, Entrées 13) De plus, ces réactions ont été réalisées dans le CH₂Cl₂ qui permet un chauffage à une température modérée de 40°C au reflux, contre le CH₃NO₂ qui possède une température de d'ébullition au voisinage de 100°C, qui peut provoquer dans certains cas la dégradation des sucres. Nous avons ensuite analysé d'autres sels de fer Fe (II) et Fe (III) (Fe₂O₃ et FeSO₄), connus pour catalyser les réactions de Friedel-Crafts.³⁰¹ Cependant, même en utilisant des charges catalytiques plus importantes (50 mol%), des temps de réaction plus longs (jusqu'à 12 h) et à une température plus élevée (nitrométhane au reflux), nous n'avons observé aucune conversion (Tableau 17, entrées 15 et 16). Enfin, nous avons essayé d'effectuer la ribosylation catalysée par FeCl₃ dans des solvants autres que le dichlorométhane (Tableau 17, entrées 17-20). Par exemple, dans le xylène ou le DMF à reflux, nous n'avons observé aucune réaction. Ces derniers résultats peuvent être dus à des problèmes de solvation.

III.2. Extension de la méthode à différents composés aromatiques et hétéroaromatiques

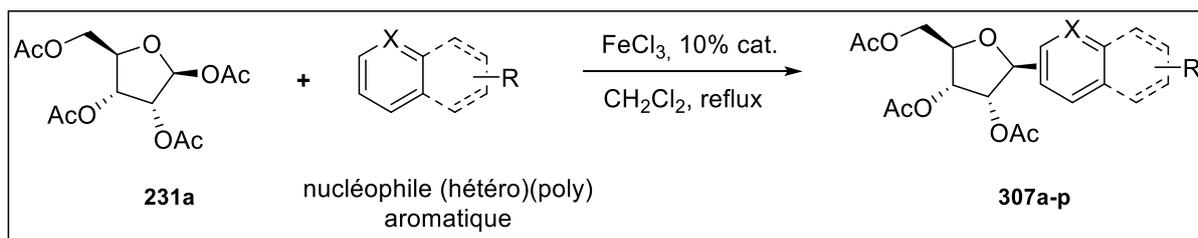
Après avoir déterminé les conditions optimales de cette réaction de C-ribosylation, nous avons élargi ce processus de ribosylation sur un ensemble de composés (hétéro) aromatiques à six et à cinq chaînons, en présence d'une quantité catalytique de 10% de FeCl₃ au reflux du CH₂Cl₂. (Tableau 18).

Dans tous les cas, les produits attendus ont été obtenus, avec des rendements modérés à bons (30 à 60%), avec des temps de réaction très courts variant de 10 à 30 min, au reflux du CH₂Cl₂. Ces composés ont été isolés sous la forme d'un mélange d'anomères, dans un rapport α/β compris entre 4/6 et 0/10. Dans un premier temps nous avons testé les dérivés du benzène activés (riches en électrons) et non activés (Tableau 18, Entrées 1 à 4). Ceux-ci peuvent comporter des fonctions bromure et iodure qui conviennent à une fonctionnalisation ultérieure (par exemple, des couplages croisés catalysés par [Pd]). De plus, l'utilisation d'hétéroaryle à 5 membres a été réalisée avec succès avec des rendements allant de 30 à 61%. En effet, ces hétéroaryles à 5 chaînons incluent un hétérocycle de type thiophène ou furane portant des fonctions méthyle, halogénure ou ester, (Tableau 18, entrées 5 à 11)³⁰² par exemples les deux composés **307i** et **307k** peuvent être convertis, en une étape, en thiophenfurine et en furanfurine, qui sont des analogues anticancéreux connus de la thiazofurine.³⁰³

Nous avons ensuite testé nos conditions sur la ribosylation de molécules polyaromatiques volumineuses telles que le 2-méthoxynaphtalène, le benzofurane, l'anthracène et le pyrène (Tableau 18, entrées 12 à 16). De manière satisfaisante, les composés **307 l-p** ont été préparés avec des rendements modérés voire bons (35 à 72%) et des temps de réaction très courts (10 à 30 min). Les composés **307 l-p** ont été obtenus avec une haute stéréosélectivité, et le rapport anomérique α/β allait de 0.5/9.5 à 0/10.

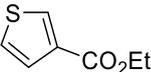
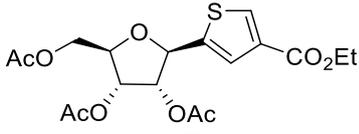
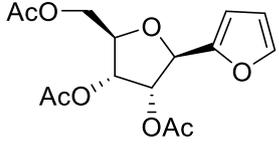
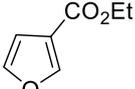
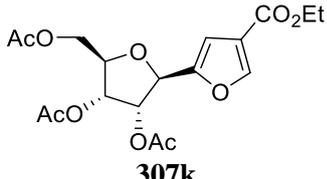
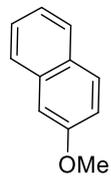
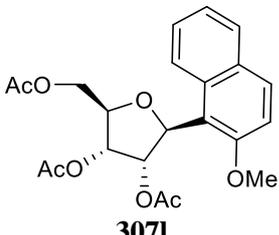
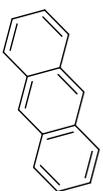
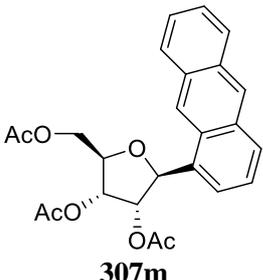
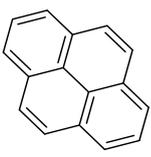
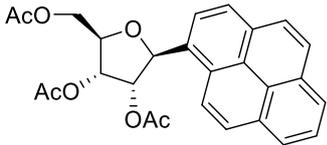
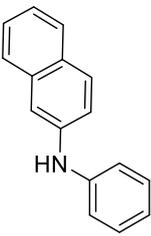
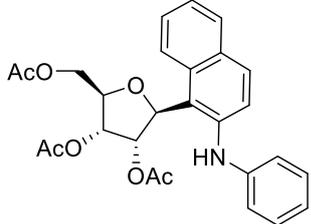
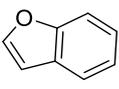
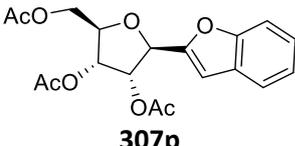
Ces résultats viennent donc compléter l'arsenal des réactions de glycosylation décrites dans la littérature, comme il a déjà été rapporté, en utilisant un chlorosucré hautement réactif, la glycosylation de l'anthracène (et du fluorène) s'est avérée difficile.³⁰⁴ En fait, l'utilisation de conditions légèrement acides ne pourrait pas favoriser la réaction, alors qu'un acide de Lewis plus fort, à savoir SnCl₄, induirait la décomposition du sucre donneur. Au contraire, dans nos conditions spécifiques, c'est-à-dire 10% de FeCl₃ au reflux du dichlorométhane, la glycosylation de l'anthracène fournit l'anthracényl-C-nucléoside **307m** souhaité avec un rendement de 45%, sous la forme d'un mélange 5/95 d'anomères α/β .

Tableau 18 : Extension de la méthode de C-Glycosylation avec différents nucléophiles



Entrée	Nucléophile	C-Glycoside	Temps (min)	Rdt (%)	Ratio α/β
1			10	62	4/6
2			10	65	2/8
3			10	45	4/6
4			30	40	1/9
5			10	49	3/7
6			10	30	2/8
7			10	47	1/9
8			10	33	1/9

**Chapitre V : Une nouvelle méthode de C-glycosylation via la réaction de Friedel-Crafts catalysée par FeCl₃ :
Application à la synthèse de nouveaux C-nucléosides fonctionnalisés.**

9		 307i	10	48	3/7
10		 307j	10	32	1/9
11		 307k	10	61	10/0
12		 307l	10	35	0/10
13		 307m	20	45	0.5/9.5
14		 307n	30	58	1/9
15		 307o	30	53	0/10
16		 307p	25	72	0/10

^a β-D-ribose tétraacétate **231a** (1 mmol), nucléophile (2 mmol), FeCl₃ (10 mol%), CH₂Cl₂ (8 mL), 40°C.

Du point de vue mécanistique, la ribosylation se produit avec une haute stéréosélectivité de la réaction. En effet, le rapport molaire α/β du produit purifié a été estimé à 2/8 pour **307a** et 4/6 pour **307b** par spectroscopie RMN ¹H. Ce résultat intéressant peut être lié à un mécanisme ionique qui résulte de la rupture de la liaison du carbone C1 anomérique catalysée par un acide de Lewis (AL) avec une élimination de l'anion AcO⁻. Le carbocation formé est stabilisé par résonance pour donner l'ion d'oxonium. Ce dernier sera piégé via une attaque nucléophile (aryle) sur la face moins encombrée, qui est favorisée par une assistance anchimérique du groupement acétyl voisin, pour conduire majoritairement à l'anomère β du C-nucléoside **307**.^{116,117} (Schéma 79)

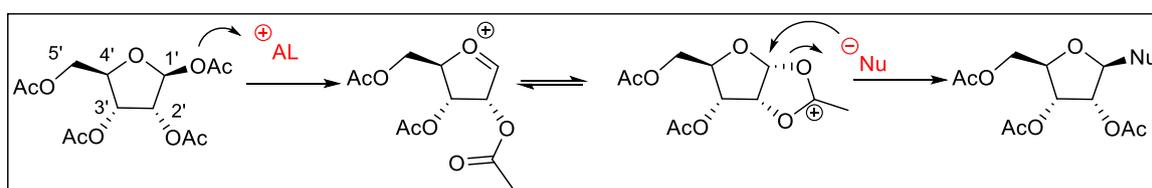


Schéma 79 : Mécanisme de la C-glycosylation par la réaction de Friedel-Crafts

IV. Etude du pouvoir fluorescent des analogues C-nucléosides

IV.1. Introduction

De manière importante, l'antracène³⁰⁵ et le pyrène³⁰⁶ ont été largement utilisés en tant qu'analogues de nucléobases non polaires pour le marquage de l'ADN. En effet, même si le pyrène a une taille plus grande que les bases nucléiques naturelles, des analyses structurales récentes ont révélé que, dans les duplex d'ADN, ce squelette polyaromatique peut être utilisé comme substituant de la paire de bases Watson-Crick face à un site abasique sur le brin complémentaire.³⁰⁷ En outre, le pyrène présente une très grande stabilité chimique et ses paramètres de fluorescence sont étroitement liés aux propriétés chimiques de son environnement local. De ce fait, Kool et *al.*³⁰⁸ ont synthétisé des capteurs de tétra-pyrène désoxynucléotide, également appelés oligodésoxy fluorosides, et les ont utilisés pour surveiller l'activité catalytique des polymérases, des désoxynucléotidyl transférase et des estérases.

IV.2. Résultats et discussions

Dans ce contexte, pour obtenir des informations sur la photophysique des composés **307m** et **307n**, les spectres d'absorption UV-VIS et d'émission de fluorescence à l'état d'équilibre en solution ont été effectués dans des solvants de polarité distincte. (Figure 67) Les principales données spectroscopiques sont présentées dans le tableau 19. Les spectres UV-VIS des dérivés de pyrène et d'anthracène présentent une forme spectrale similaire, avec toutefois un léger décalage bathochrome par rapport aux molécules mères non substituées.³⁰⁹ Comme cela a déjà été rapporté dans la littérature,³¹⁰ il semble que l'effet inductif le long de la liaison glycosidique contrôle la bande d'absorption du décalage vers le rouge. En dehors de cela, les spectres d'émission révélant les caractéristiques de l'image miroir du spectre d'absorption parent ont été observés pour les deux fluorophores. En outre, en ce qui concerne le pyrène glycoside, aucun justificatif indiquant une émission d'excimère en solution n'a été observé, quel que soit le large éventail de concentrations évaluées dans un environnement extrêmement non polaire (par exemple : cyclohexane, figure 68).

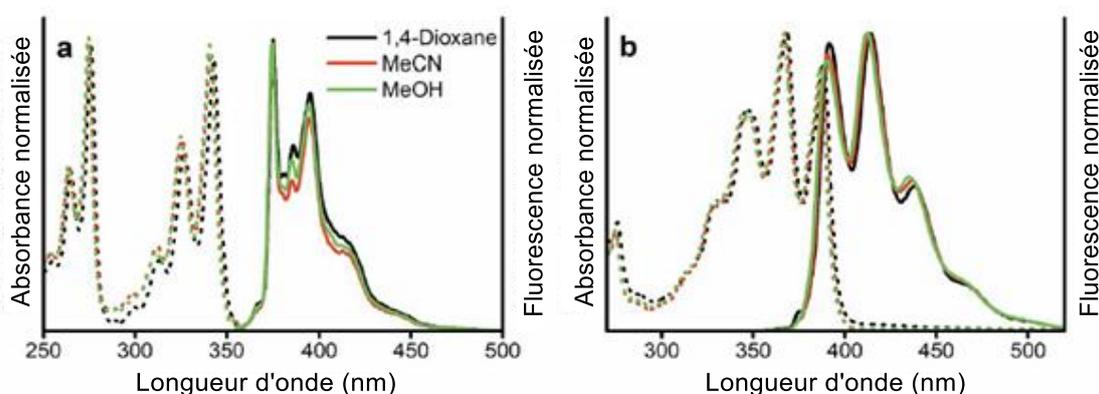


Figure 67 : Spectre d'absorption UV-VIS normalisé (ligne en pointillée) et spectre d'émission de fluorescence (ligne complète) pour les composés **307n** (a) et **307n** (b) dans différents solvants organiques.

Néanmoins, ces observations n'excluent pas les possibilités d'une sonde fluorescente ratiométrique émettant monomère-excimère qui pourrait être obtenue en utilisant le composé **307n** dans différentes conditions. Comme le rapportent Chiba et *al.*^{305d} même sans preuve de l'émission de dimères à l'état excité dans une solution pure contenant du monomère, des émissions d'excimères et d'hétéroexcimères pouvaient être observées lorsque des nucléosides

d'alcyne pyrène, d'anthracène et de pyrène étaient incorporés dans les séquences oligonucléotidiques. Enfin, on a observé une dépendance notable aux solvants vis-à-vis des principaux paramètres photophysiques (λ_{abs} , λ_{em} et ϕ_f) et les deux sondes étaient moins émissives par rapport à leurs analogues correspondants non substitués.

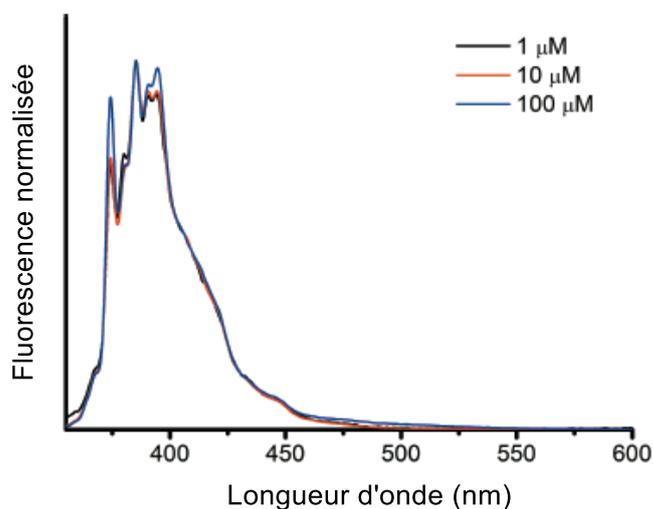


Figure 68 : Spectres d'émission de fluorescence de **307n** à différentes concentrations dans le cyclohexane.

Tableau 19 : Propriétés spectroscopiques des composés **307m** et **307n** en solution.

Composés	Solvants	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	ϵ ($\times 10^3$) ^a	ϕ_f ^b
Anthracene 307m	Cyclohexane	275, 329, 345 , 367, 386		6.1	0.25
	1,4-Dioxane	275, 330, 347 , 368, 388	392, 414, 438, 466	5.8	0.39
	MeCN	274, 329, 347 , 367, 387	390, 413, 437, 463	5.5	0.30
	MeOH	274, 330, 347 , 366, 386	392, 411, 435, 465	5.6	0.28
Pyrene 307n	Cyclohexane	242, 264, 275, 312, 326, 342	375, 286, 393, 415	47.0	0.05
	1,4-Dioxane	242, 265, 276, 313, 327, 343	373, 385, 395, 416	45.0	0.14
	MeCN	240, 263, 274, 311, 325, 341	373, 385, 395, 415	44.0	0.05
	MeOH	239, 262, 273, 310, 324, 340	373, 385, 393, 415	47.0	0.05

^a Les coefficients d'extinction molaire (L.mol⁻¹.cm⁻¹) sont liés aux maximum d'absorption mis en évidence ; ^b les valeurs de rendement quantiques de fluorescence ont été déterminées en utilisant du sulfate de quinine dans une solution de 0,1 M H₂SO₄ ($\phi_f = 0,54$)³¹¹ comme standard; Les maximums d'absorption mis en évidence ont été utilisés comme longueurs d'onde d'excitation.

V. Caractérisation spectroscopique

Tous les analogues C-nucléosides synthétisés **307** ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice et dont les structures sont complètement caractérisées par spectroscopie RMN ¹H et ¹³C et spectrométrie de masse HRMS.

A titre d'exemple le spectre RMN ¹H de la molécule **307I** confirme clairement la régiosélectivité de cette méthode. Un singulet avec un déplacement chimique $\delta = 3.90$ ppm caractéristiques du groupement OMe, trois singulets apparaissent à $\delta = 1.94, 2.00$ et 2.03 ppm caractéristiques des protons des trois groupements OAc de la partie glycosidique, d'autres signaux avec un déplacement chimique $\delta = 4.19$ à 5.82 ppm caractérisant les différents protons du sucre. Ainsi la présence des signaux entre 7.17 - 8.09 ppm attribuables aux différents protons aromatiques. Ces résultats analytiques confirment sans ambiguïté la structure du composé **307I** ainsi de tous les composés synthétisés. (Figure 69)

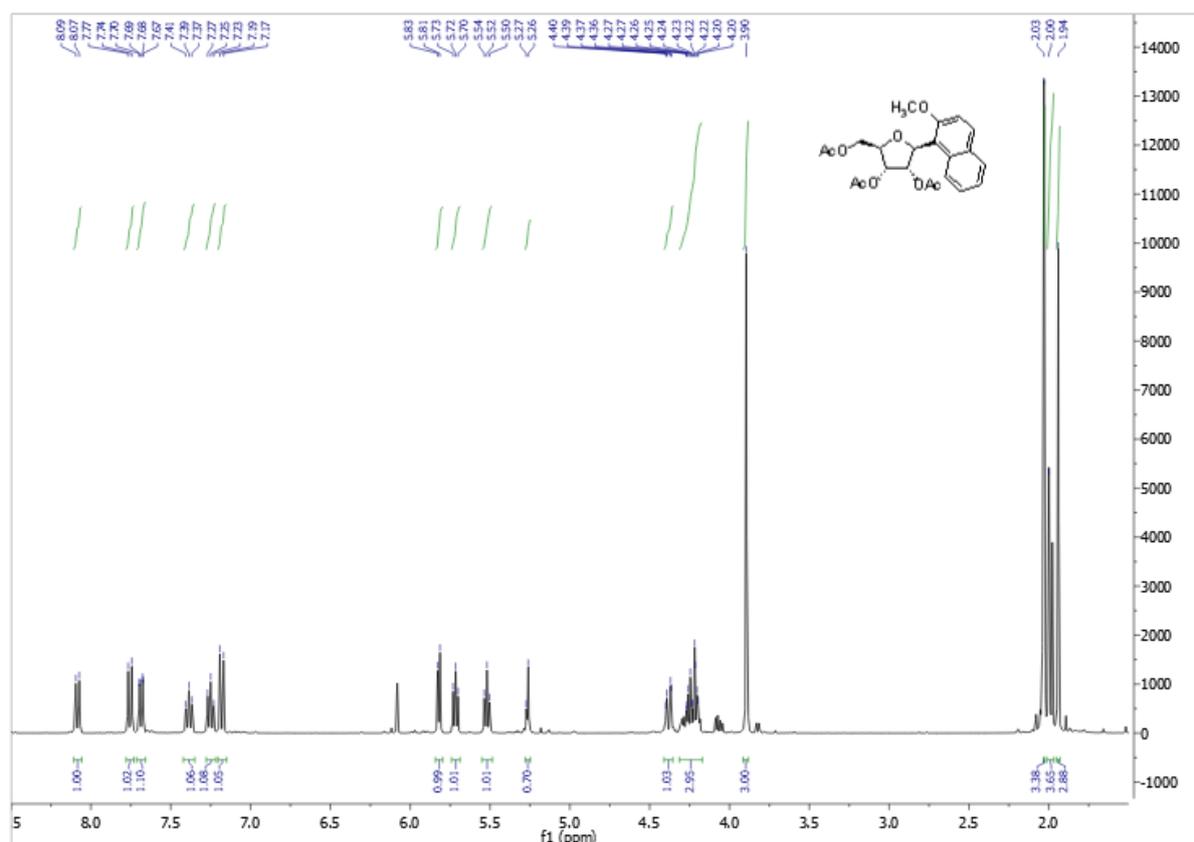


Figure 69 : Spectre RMN ¹H du composé **307I**

En outre, les résultats du RMN ¹³C sont conformes avec la structure du cycloadduit **307I** (Figure 64). En effet, ils montrent la présence de trois pics à 20.58, 20.80 et 26.87 ppm correspondant

Chapitre V : Une nouvelle méthode de C-glycosylation via la réaction de Friedel-Crafts catalysée par FeCl₃ : Application à la synthèse de nouveaux C-nucléosides fonctionnalisés.

au trois carbone CH₃ des groupements OAc, ainsi que cinq autres pics à 56.52, 63.58, 70.89, 74.23 et 78.86 ppm correspondent respectivement aux différents carbones de la partie sucre. Ainsi, la présence des pics entre 98.15 et 132.83 ppm des différents carbones aromatiques.

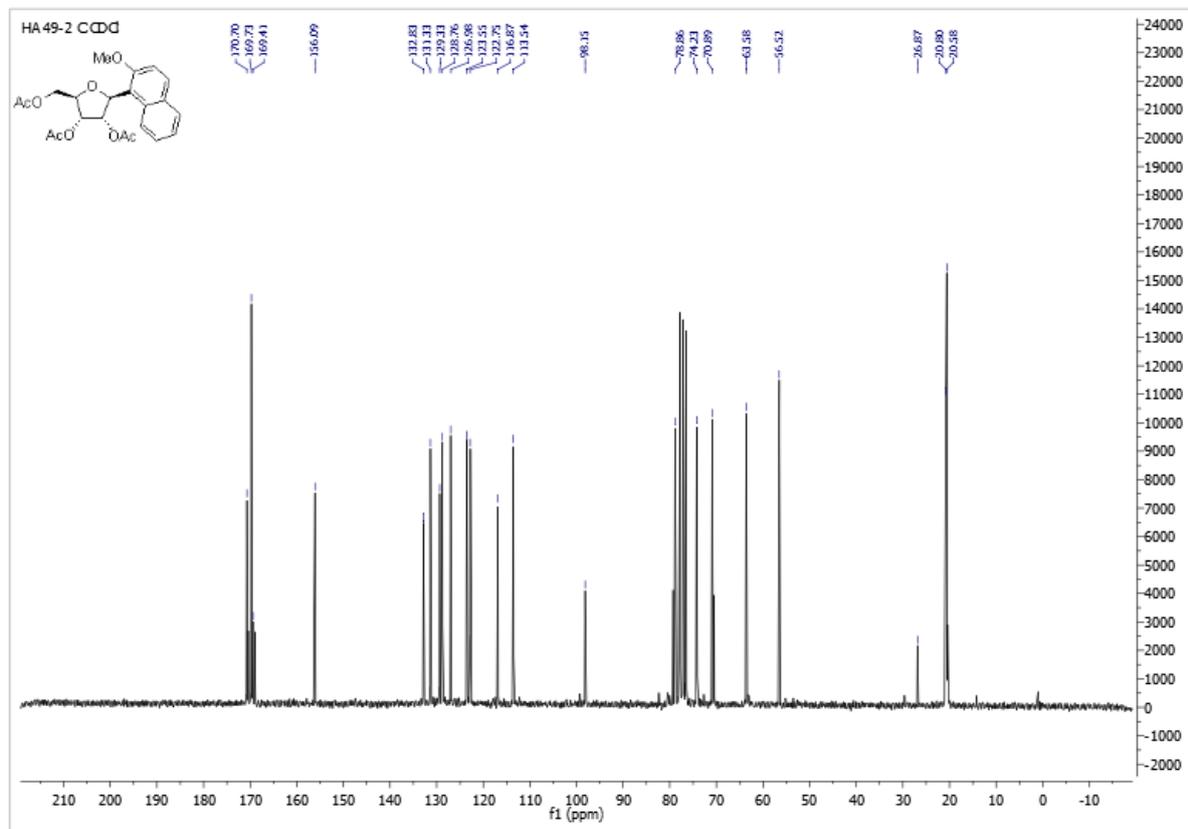


Figure 70 : Spectre RMN ¹³C du composé 3071

141016d10 #35 RT: 0.33 AV: 1 NL: 3.55E9
T: FTMS + p ESI Full lock ms [100.00-600.00]

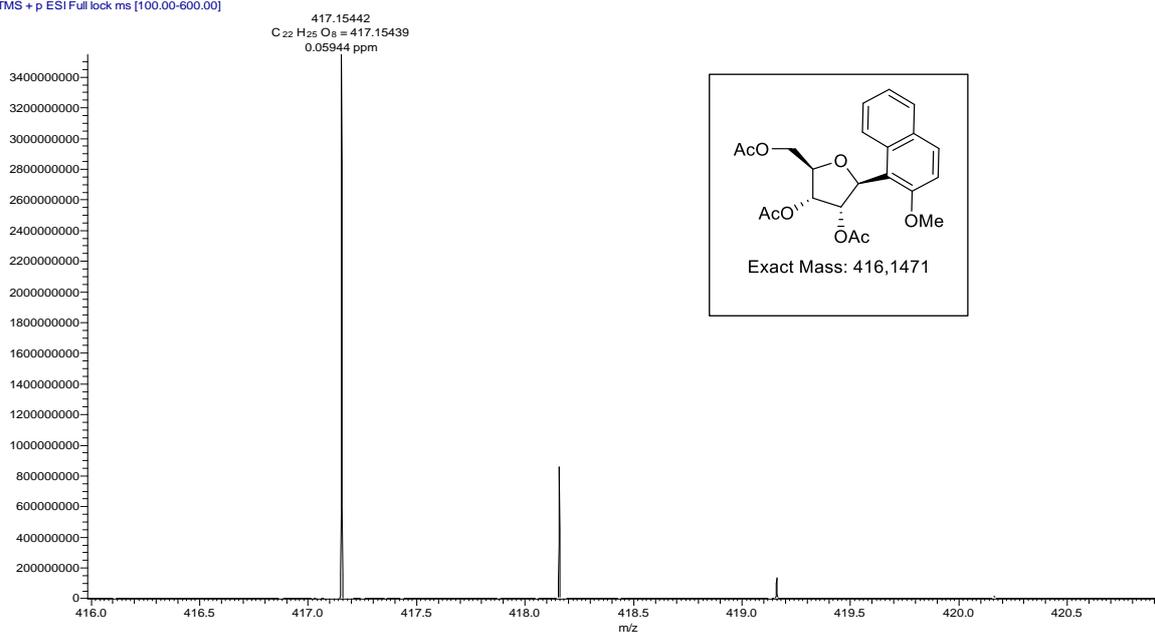


Figure 71: Spectre HRMS du composé 3071

VI. Conclusion

En conclusion, nous rapportons ici une voie simple et éco-compatible vers les C-(poly) aromatiques nucléosides **307** en présence d'une quantité catalytique de 10% de FeCl₃ durant 10-30min à reflux du CH₂Cl₂. Cette voie de synthèse en une seule étape passant par une réaction de Friedel-Crafts se produit de manière stéréosélective sur la face β du carbohydrate (sucre) et les produits attendus ont été isolés avec un ratio α/β allant de 4/6 à 0/10 et des rendements variant de 30% à 72%. Il est intéressant de noter que cette méthodologie polyvalente sans précédent permet l'introduction de dérivés polyaromatiques volumineux sur le squelette ribose, tels que les dérivés anthracène **307m** et pyrène **307n**. De tels C-nucléosides hautement fonctionnalisés présentent des propriétés photophysiques intéressantes, notamment la fluorescence. Leur utilisation pour le marquage de l'ARN afin de fournir de nouvelles sondes et capteurs biologiques est actuellement à l'étude en collaboration avec l'équipe des molécules bioactives à l'ICN.

Conclusion Générale et
Perspectives

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons développé plusieurs voies de synthèse originales pour accéder à de nouveaux analogues d'aza-hétérocycle-sacchariniques, leurs dérivés ouverts sulfonamidiques, et de C- et N-nucléosides en utilisant les conditions de catalyse respectueux de l'environnement « éco-catalyse » couplée dans la plupart des cas aux ondes ultrasoniques.

Après un premier chapitre réservé aux rappels bibliographiques. Dans le deuxième chapitre, nous avons mis au point une nouvelle méthodologie concise, propre et efficace pour la synthèse de nouveaux dérivés d'isoxazolines et d'isoxazoles dérivés de saccharine N-substitués **178** et **179**. Le processus implique des réactions *one-pot* en trois étapes utilisant un effet coopératif, de KI / oxone comme précatalyseur, dans l'eau comme solvant non toxique et disponible et par activation ultrasonique. Nous avons montré également l'effet intrinsèque des ultrasons sur la réaction « one-pot » en proposant un mécanisme radicalaire pour expliquer la bonne réactivité et régiosélectivité observée. Ainsi, nous avons réalisé l'ouverture de ces analogues sacchariniques N-substitués fermés, par action des amines primaires dans l'eau sous ultrasons, et par action de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol pour conduire à de nouveaux systèmes sulfonamidiques substitués **185**, **186** et **187**. (Schéma 80)

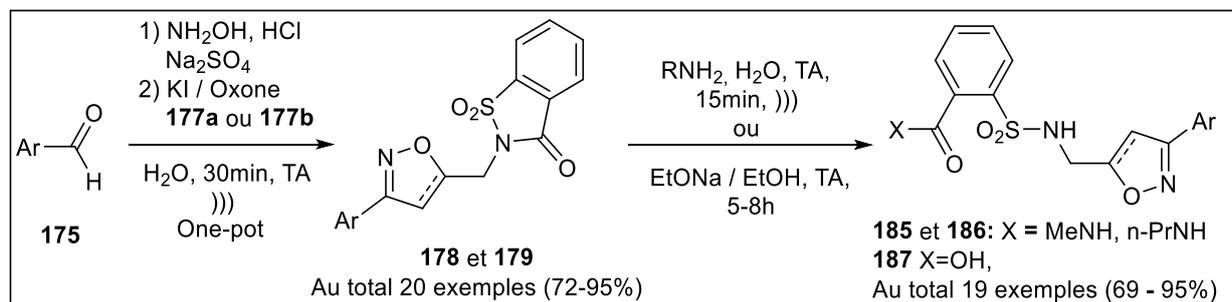


Schéma 80 : Synthèse « one-pot » de saccharine-isoxazolines **178** / et d'isoxazoles **179**, catalysée par KI/oxone dans l'eau par activation ultrasonique et les analogues sulfonamidiques ouverts **185**, **186** et **187**.

Dans le troisième chapitre, nous avons rapporté la synthèse de nouveaux 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué dérivés de saccharine N-substitués **230** selon un procédé écoresponsable et rapide en utilisant la méthodologie CuAAC à partir de N-propargyl saccharine **177b** comme dipolarophile et avec différents azides de sucre, aromatiques et aliphatiques comme dipole-1,3. L'originalité de cette méthode découle des réactions propres réalisées dans un milieu aqueux en présence du CuI avec l'AscNa comme réducteur en quantité catalytique. Nous avons ainsi développé une nouvelle méthode de synthèse *one-pot* multicomposantes pour accéder à de nouveaux systèmes 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué sulfonamidiques substitués **264** et **265** par ouverture de leurs analogues sacchariniques N-substitués fermés **230**, en faisant réagir à la fois le dipolarophile, l'azide et l'amine primaire dans l'eau comme solvant et sous ultrasons. L'ouverture a été

également réalisée par action de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol pour accéder à une nouvelle série de molécules sulfonamidiques **265**. (Schéma 81)

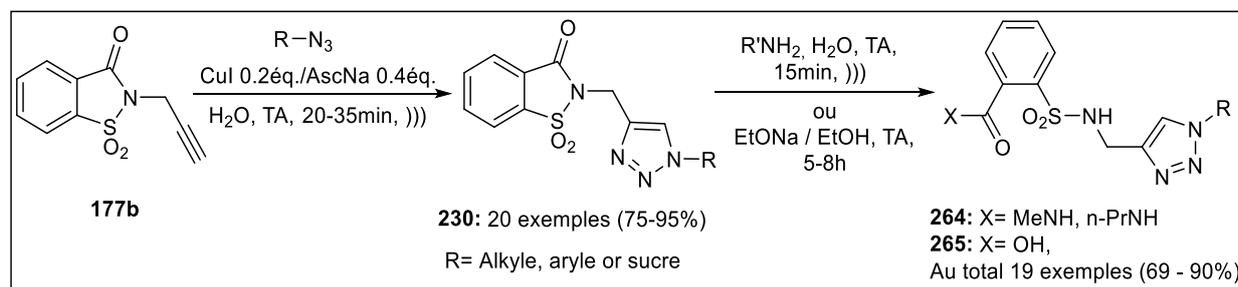


Schéma 81 : Stratégie de synthèse de nouveaux 1,2,3-triazolyl dérivés de saccharine **230** et leurs analogues sulfonamidiques **264** et **265**

Dans le quatrième chapitre, nous avons développé une méthode de synthèse innovante de nouveaux analogues de nucléosides uridine 3- (1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitués) en 4 étapes, la première étape consiste à procéder à une réaction de silylation par un traitement au hexaméthylidisilazane (HMDS) sous irradiation MO, la deuxième étape de *N*-glycosylation a été effectué directement après refroidissement du produit brut silylé **276**, par réaction de ce dernier avec le 1,2,3,5-tétraacétate de β -D-ribofuranose. Cette étape de *N*-glycosylation a été réalisée selon la méthode de Vorbrüggen en faisant réagir le dérivé silylé avec l'électrophile ribofuranose *via* le mécanisme de la réaction de Silyl Hilbert-Johnson qui implique une attaque nucléophile stéréosélective sur la position anomérique par l'azote le plus nucléophile N1, permettent d'aboutir au produit désiré avec un bon rendement et après des temps de réactions réduits (15 minutes sous ultrasons contre 18h sous agitation magnétique). Après une étape d'alkylation de l'azote N3 de l'uridine par le bromure de propargyl, la dernière étape de cette synthèse est la cycloaddition dipolaire-1,3 qui permet l'accès aux nouveaux dérivés nucléosides 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué) uridinique par réaction du dipolarophile **278** avec différents azotures en utilisant un mélange du sulfate de cuivre (II) / ascorbate de sodium ou de l'iodure de cuivre (I) / ascorbate de sodium comme catalyseur dans un mélange de n-butanol et d'eau (1 : 1, v / v). Les nouveaux dérivés nucléosides 1,2,3-triazoles **266** ont été obtenus avec de bons à excellents rendements (73–95%). (Schéma 82)

Tous ces composés purs ont été évalués pour leur activité antibactérienne potentielle contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Les analogues de nucléosides **266i** (R=-(CH₂)₂-p-NO₂C₆H₄) et **266j** (R = maltose) se sont révélés avoir une meilleure activité antibactérienne contre *S. aureus* (CMI et CMB dans la gamme de 10 μ M) et *L. monocytogenes* (CMI et CMB dans la gamme de 20 μ M), et l'analogue **266h** (R=3,5-di-O-toluoyl-2-déoxy-D-ribofuranosyl) présentait un effet antibactérien prometteur contre *E. coli* (CMI = CMB = 8 μ M).

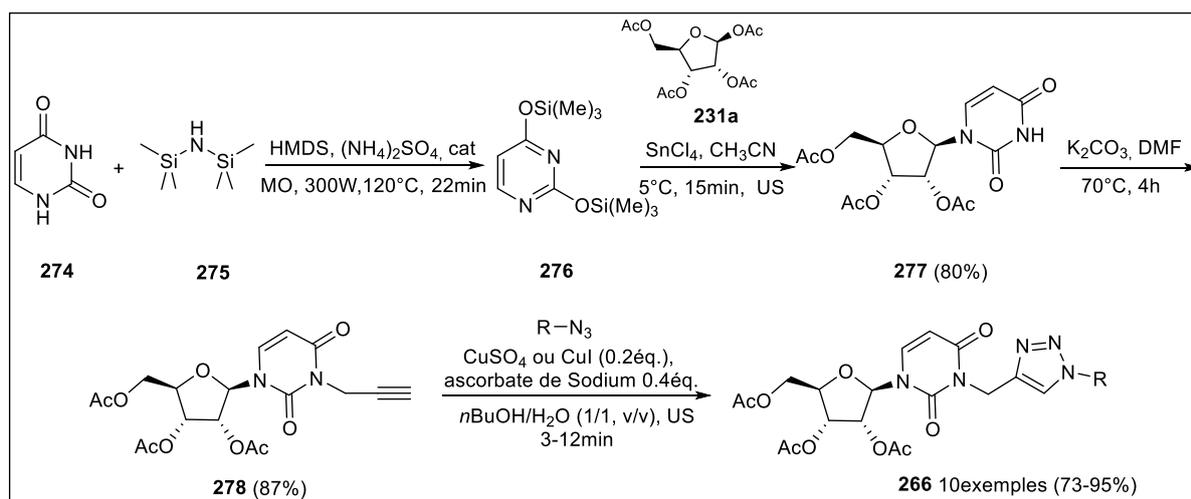


Schéma 82 : Synthèse de nouveaux nucléosides uridine 3-(1,2,3-triazolyl-1,4-disubstitué)

Dans le dernier chapitre de ce travail, nous avons développé une nouvelle méthode simple et éco-compatible vers les C-(poly) aromatiques nucléosides **307**. Cette voie de synthèse en une seule étape passant par une réaction de Friedel-Crafts se produit de manière stéréosélective sur la face β du carbohydrate (sucre). Nous avons réalisé un criblage de plusieurs catalyseurs et nous avons montré que les sels de fer, particulièrement FeCl₃, permettent d'aboutir aux produits désirés avec de bons rendements (30 à 72%) et après des temps de réactions réduits après (10 à 30min). Nous avons également évalué leurs propriétés photophysiques, en effectuant des spectres d'absorption UV-vis et d'émission de fluorescence à l'état d'équilibre en solution dans des solvants de polarité distincte des composés **307m** (anthracène) et **307n** (pyrène). (Schéma 83)

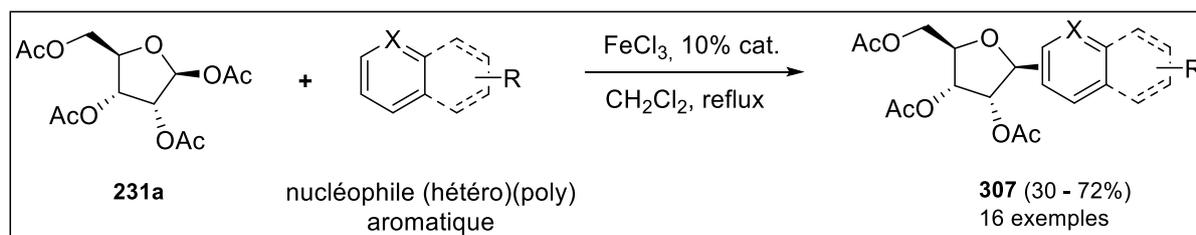


Schéma 83 : Synthèse des C-nucléosides *via* la réaction de Friedel-Crafts

En perspective de cette thèse, nous envisagerons de :

- Développer de nouveaux procédés propres sous activation ultrasonique pour la réaction d'ouverture de cycle saccharine par d'autres alcoolates et thiolates et essayer d'isoler l'ester au lieu d'acide carboxylique correspondant.

Conclusion Générale et Perspectives

- Améliorer la réaction de C-ribosylation *via* la réaction de Friedel-Crafts en essayant de la généraliser sur les aromatiques et hétéro-aromatique, ainsi la développer dans des conditions écologiques.
- Evaluer l'activité biologique des nouvelles molécules synthétisées en série saccharine et leurs analogues ouverts 1,2,3-triazole sulfonamide et isoxazole/ine sulfonamide.
- Elargir ces chimiothèques en apportant d'autres modifications structurales afin d'améliorer leurs activités biologiques.

Partie expérimentale

I. General information

Reagents and solvents

The commercial starting reagents were purchased from Sigma-Aldrich or Alfa Aesar and were used without further purification.

The solvents used were purchased from Sigma-Aldrich or SDS-Carlo Erba and were sometimes distilled and dried according to standard methods.

TLC : Thin-Layer Chromatography

The TLC were made on silica plates (Merck silica 60 F254, 0.20 mm) on aluminium support. They are revealed by UV ($\lambda = 254$ nm or 365 nm) and also by spraying a solution of p-anisaldehyde in a mixture of acetic acid/sulfuric acid/ethanol and by hot iodine revelation under the hood.

Liquid chromatography on flash column

Purifications by liquid chromatography were carried out on a flash column of silica gel Merck Si Geduran Si 60 (63-200 μm), or Merck Si Geduran Si 60 (40-63 μm).

IR Spectroscopy

The IR spectra were performed on a Bruker-Tensor 27 device equipped with an ATR module equipped with a Diamond crystal as a Reduced Total Reflection element and scanning the 4000 and 400 cm^{-1} spectral range.

MS : Mass Spectrometry

The mass spectra in ES (electrospray) positive or negative mode were performed on a BRUKER device (DALTONICS Esquire 3000+), equipped with an atmospheric pressure ionization source (API).

NMR : Nuclear Magnetic Resonance

Deuterated solvents were purchased from Eurisotop and are stored in the refrigerator, either at UATRS-CNRST or at the Institut de Chimie de Nice at UNSA. The NMR spectra of the compounds were performed with a BRUKER AC 200, 300 and 400 Fourier transform spectrometer.

Chemical displacements (δ) are expressed in ppm, based on the presence of non-deuterated solvent in the deuterated solvent: for ^1H , CHCl_3 ($\delta = 7.26$) and DMSO ($\delta = 2.50$), and for ^{13}C ,

CHCl₃ ($\delta = 77.16$) and DMSO ($\delta = 39.52$). The coupling constants J are expressed in Hertz. The allocations were eventually confirmed by NOESY in the case of triazoles.

The multiplicity of signals is indicated by the following abbreviations: s (singulet), d (doublet), dd (doublet), t (triplet), q (quadruplet) and m (multiplet).

X-ray diffraction

Single crystal parameters were determined on a Bruker-Nonius X8Apex-CCD II diffractometer, using monochromatic radiation λ (MoK α) 0.71073 Å, using ω - and ϕ -scans with a width of 0.50 degrees.

Microwave equipment

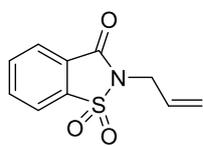
The microwave irradiation (MO) experiments were performed with a Discover Labmate CEM single-mode microwave reactor, equipped with a high-precision infrared detection thermometer (0.1)

Ultrasound

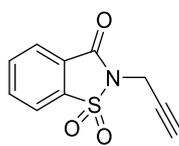
The sonication experiments were activated by a Vibra-Cell VCX 130 Titanium alloy Ti-6Al-4 V probe, 130 W power with a frequency of 20 kHz, and a 5 mm diameter probe.

Synthesized molecules

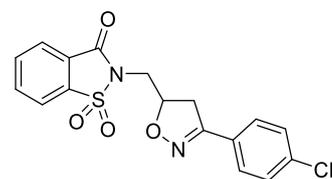
Chapter II



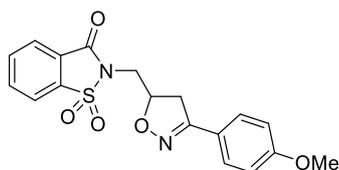
177a



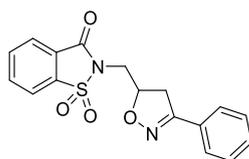
177b



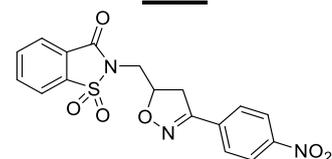
178a



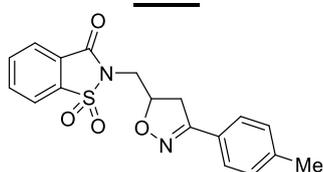
178b



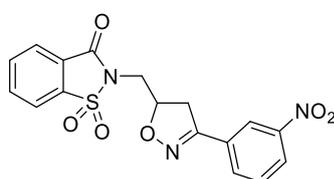
178c



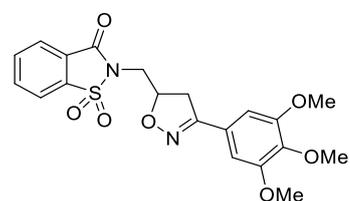
178d



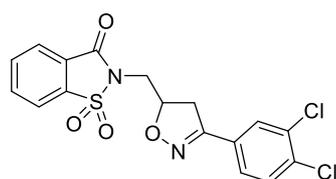
178e



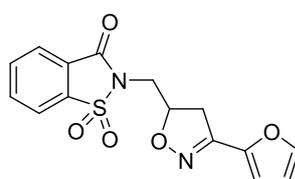
178f



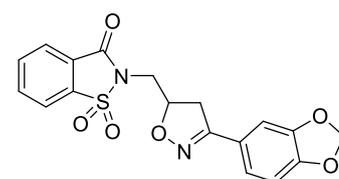
178g



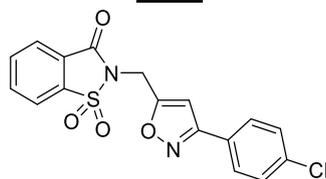
178h



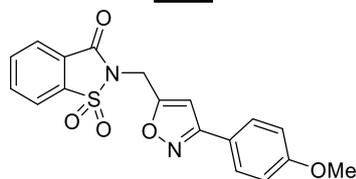
178i



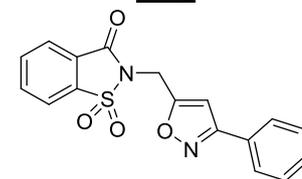
178j



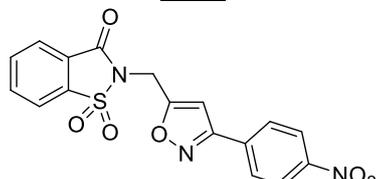
179a



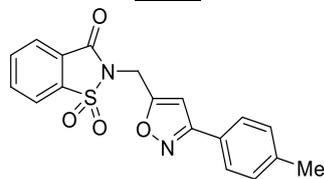
179b



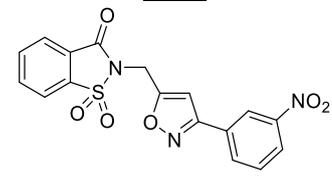
179c



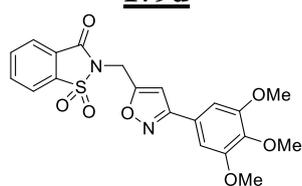
179d



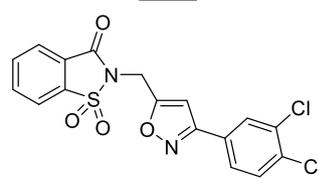
179e



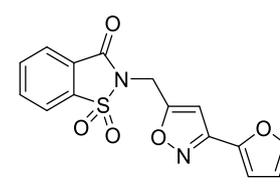
179f



179g

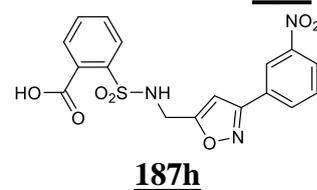
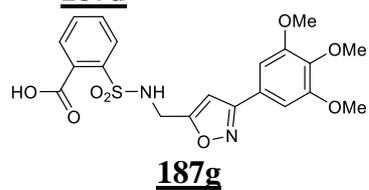
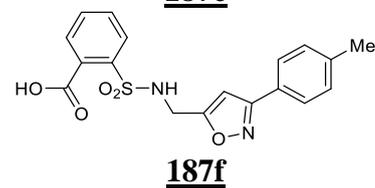
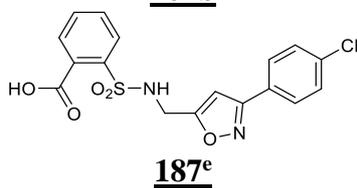
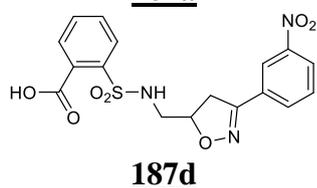
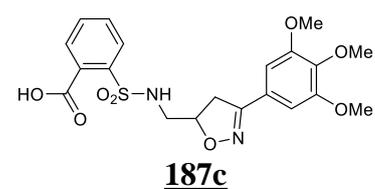
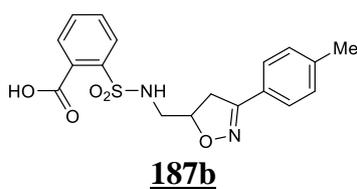
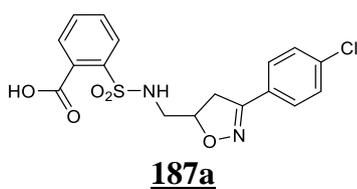
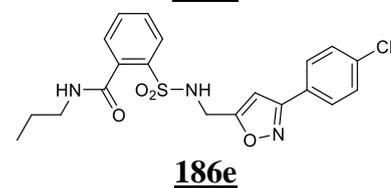
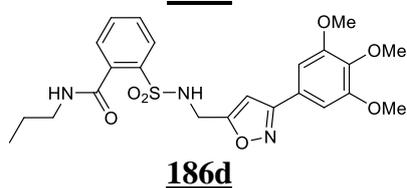
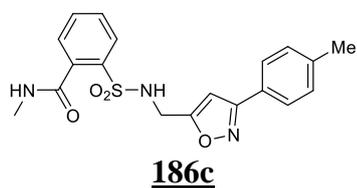
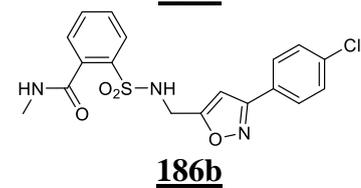
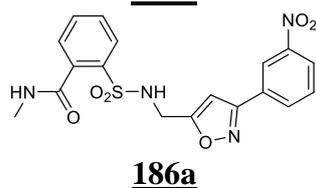
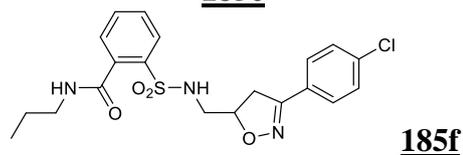
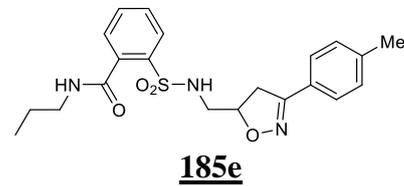
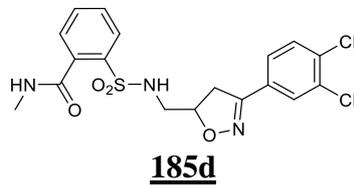
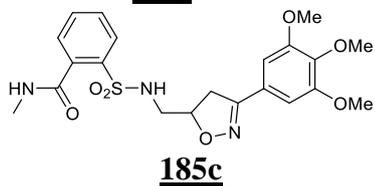
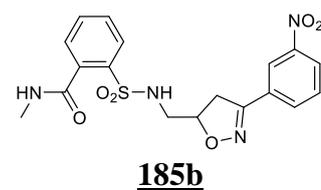
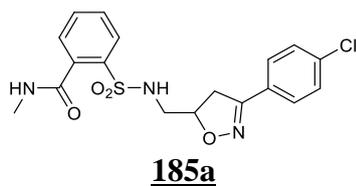
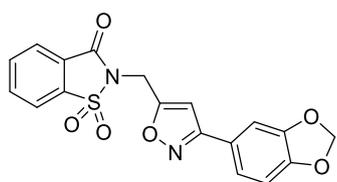


179h

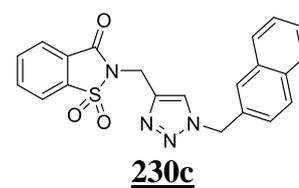
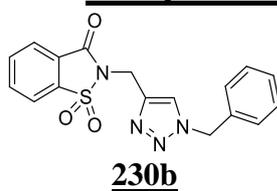
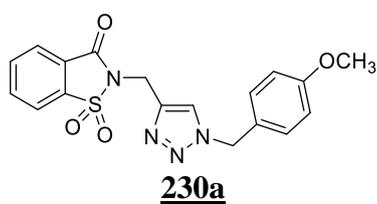


179i

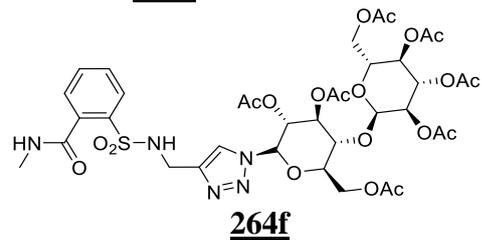
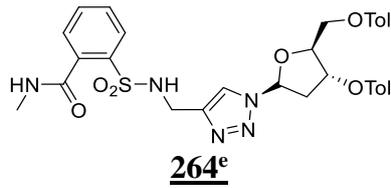
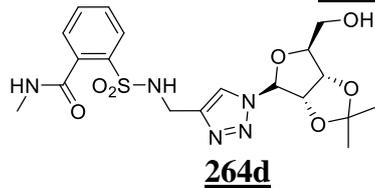
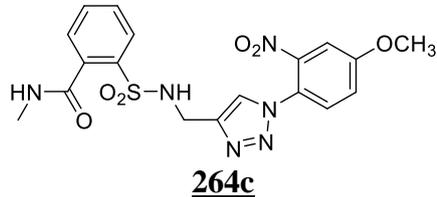
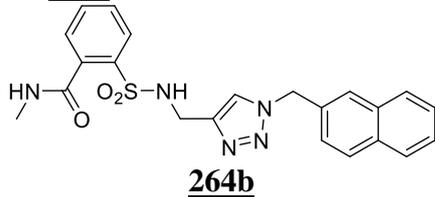
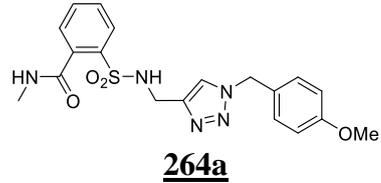
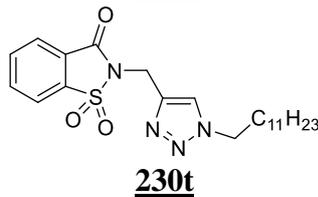
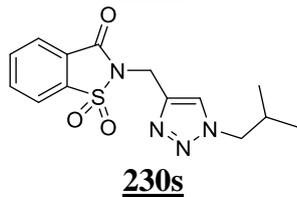
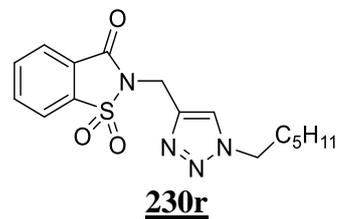
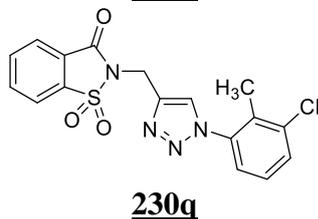
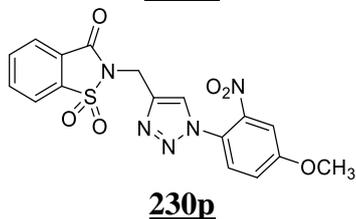
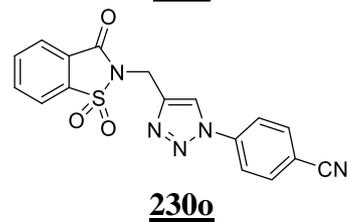
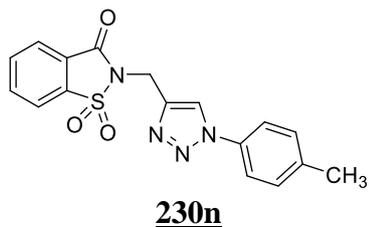
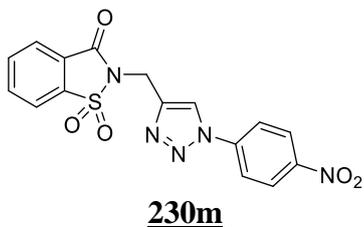
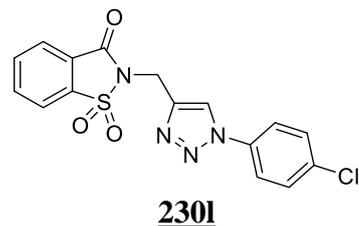
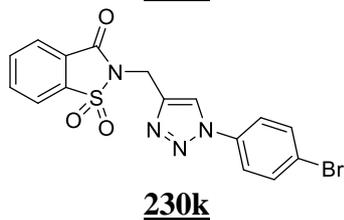
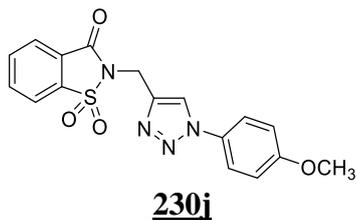
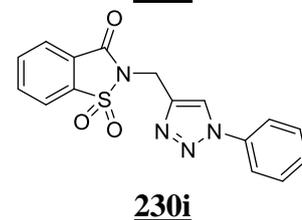
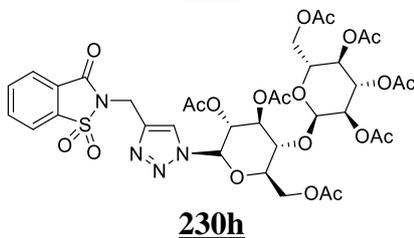
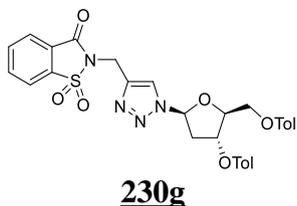
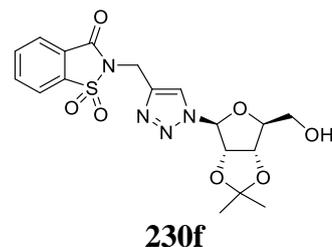
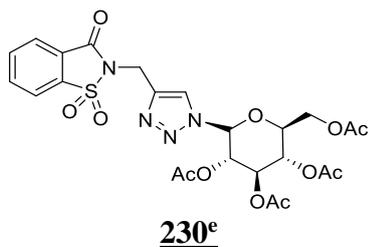
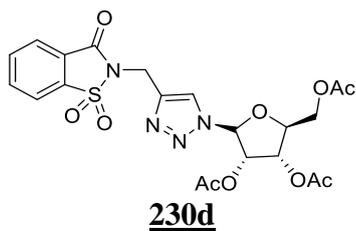
Partie Expérimentale



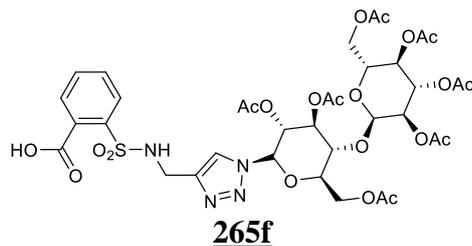
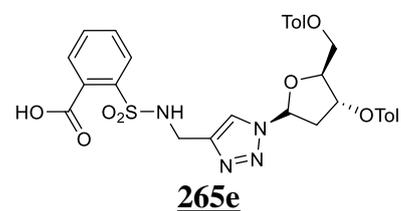
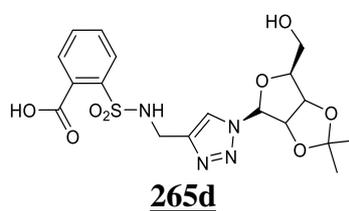
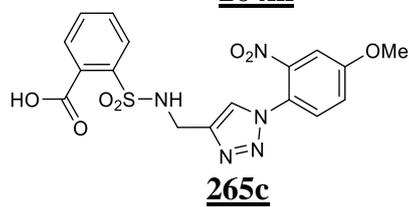
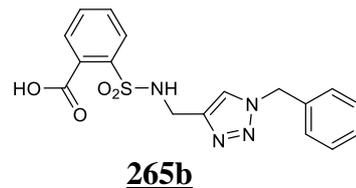
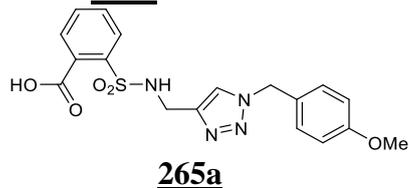
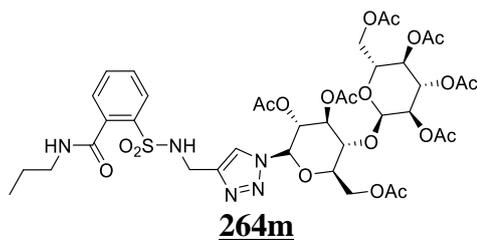
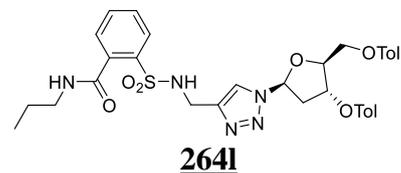
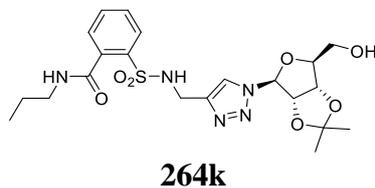
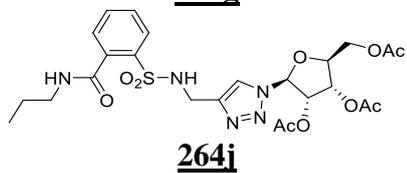
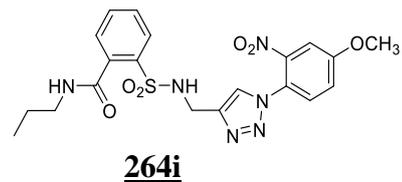
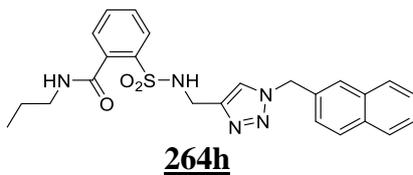
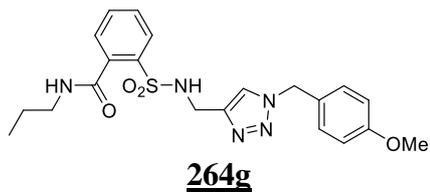
Chapter III



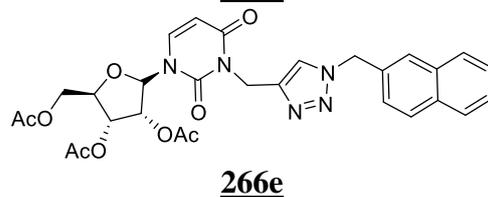
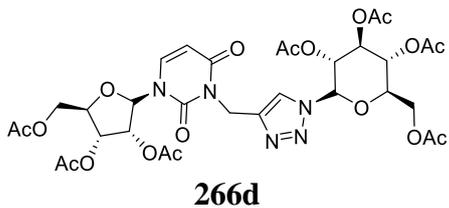
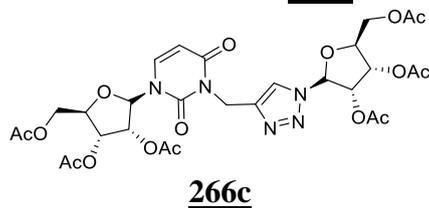
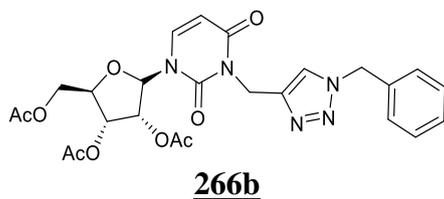
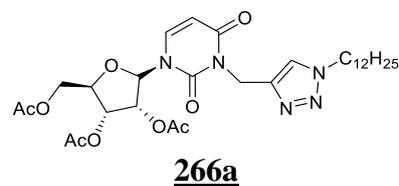
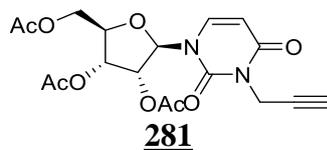
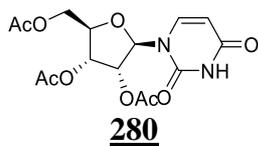
Partie Expérimentale

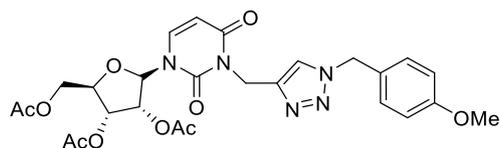


Partie Expérimentale

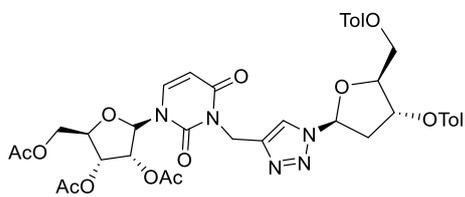


Chapter IV

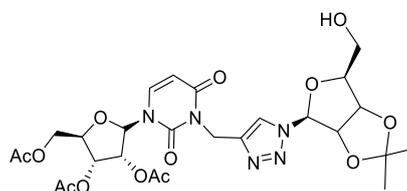




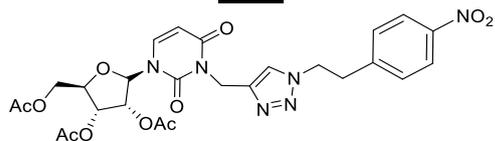
266f



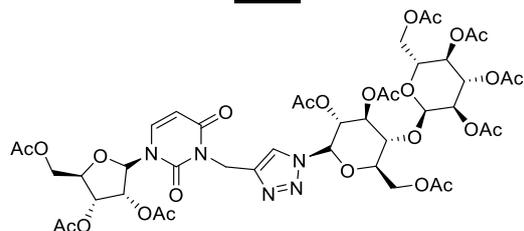
266g



266h

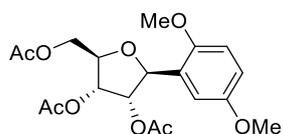


266i

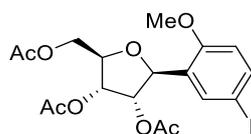


266j

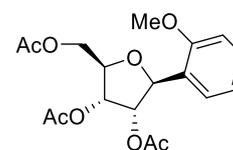
Chapter V



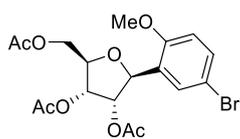
307a



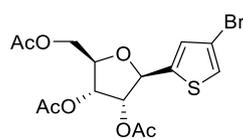
307b



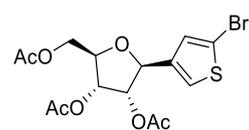
307c



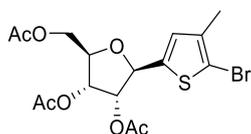
307d



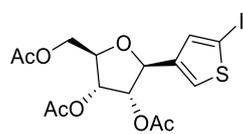
307e



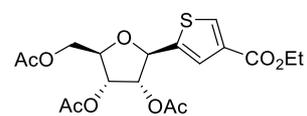
307f



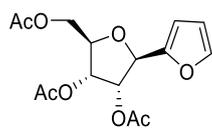
307g



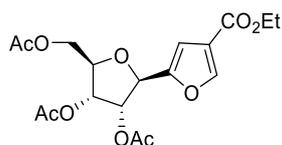
307h



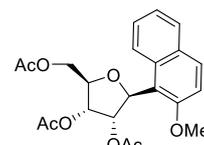
307i



307j

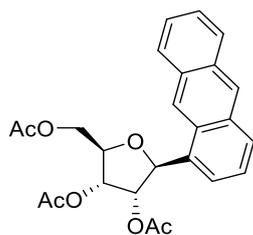


307k

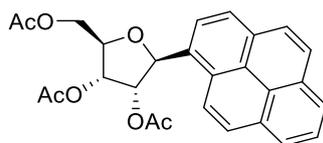


307l

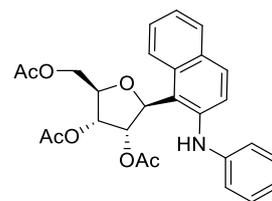
Partie Expérimentale



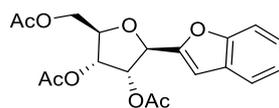
307m



307n



307o



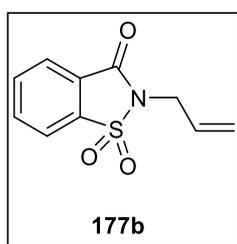
307p

II. Experimental data of chapter II

General procedure of the synthesis of N-allyl and N-propargyl saccharin 177a and 177b

In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirred bar, 1mmol of saccharin, Allyl or Propargyl bromide (1.5mmol), NEt₃ (2.5mmol), Acetone (10mL) were added. The resulting mixture was stirred and refluxed for 3-4h. The completion of the reaction was monitored by TLC. Upon completion, the reaction mixture was concentrated under pressure. The residue was dissolved in DCM (40ml) washed with water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude product was subjected to purification using recrystallization from Ethanol to give respectively the pure **177** as white Crystals.

➤ **2-allyl-1H-1,2-benzisothiazole-1,1,3(2H)-trione: 177b**



Mp = 96-98°C (EtOH), 98°C (EtOH, Lit¹⁸³)

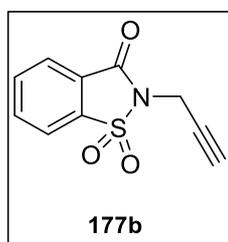
IR (KBr) : 1731 (C=O), 1675 (C=C), 1333(SO₂^{sym}), 1181(SO₂^{asym}), 3094 (C-H allyl), 2988, 2879 (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.91 – 7.73 (m, 3H), 6.01 – 5.80 (m, 1H), 5.38 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 10.1, 1.2 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 158.57, 137.75, 134.81, 134.34, 130.52, 127.28, 125.18, 120.96, 119.72, 41.26.

SM (ESI) m/z : 224 [M+H]⁺.

➤ **2-(2-propynyl)-1H-1,2-benzisothiazole-1,1,3(2H)-trione: 177b**



Mp = 122-124°C (EtOH), 122°C (EtOH, Lit¹⁸³)

IR (KBr) : 1725 (C=O), 3370 (CH propynyl), 1338(SO₂^{sym}), 1185 (SO₂^{asym}).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.34 (s, 1H).

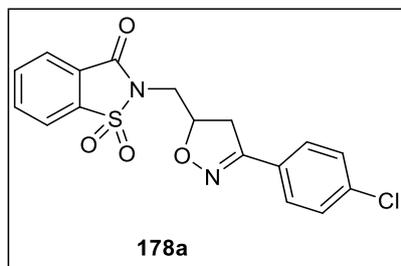
¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ : 158.10, 137.79, 135.11, 134.50, 126.97, 125.41, 121.12, 75.71, 73.09, 27.71.

SM (ESI) m/z : 222 [M+H]⁺.

General procedure for the synthesis of N-Saccharin-Isoxazolines / Isoxazoles 178 and 179

In a Pear-shaped flask, the selected aldehyde (1 mmol, **175a**: 0.140 g, **175b**: 0.136 g, **175c**: 0.106 g, **175d**: 0.151 g, **175e**: 0.120 g, **175f**: 0.151 g, **175g**: 0.196 g, **175h**: 0.175 g, **175i**: 0.096 g, **175j**: 0.150 g) and hydroxylamine hydrochloride (1.2 mmol, 0.084 g) were added in water (10mL), and ultrasonicated at room temperature using the ultrasonic probe. Under ultrasonication, the reaction temperature was maintained by immersing the reaction flask in water bath of a double walled glass reactor. Once the aldehyde fully reacted (TLC monitoring) after 4 min, KI (20 mol%, 0.033 g), Oxone (2 mmol, 1.23 g) and dipolarophile **177a** and **177b** (1 mmol, 0.223 g or 0.221 g) were added to the mixture, which is maintained at room temperature. All the reactions were monitored by TLC. After 30 min of sonication, the crude mixture was extracted with ethyl acetate (3x20 mL). The combined ethyl acetate extracts were dried over anhydrous sodium sulfate Na₂SO₄, filtrated and the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by recrystallization from ethanol to give the pure isoxazoline (**178a-j**) and isoxazole (**179a-j**).

➤ **N-(3-(4-Chlorophenyl) isoxazolin-5-yl) methylsaccharin 178a**



Mp = 131-132°C (EtOH);

Rf = 0.11 (cyclohexane–AcOEt: 7–3);

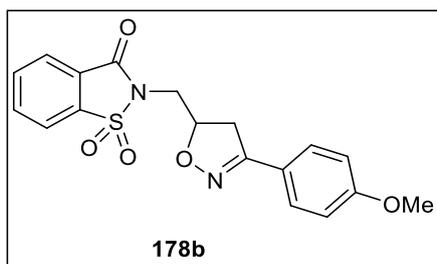
IR (KBr) : 1731 (C=O) ; 1633 (C=N);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 8.09 – 7.96 (m, 1H), 7.92 – 7.74 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.29 – 5.05 (m, 1H), 4.00 (dd, $J = 14.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 17.1, 10.1$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 17.2, 7.0$ Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 159.32, 155.57, 137.46, 136.32, 135.13, 134.57, 129.02 x 2, 128.11 x 2, 127.54, 126.97, 125.45, 121.17, 77.21, 41.64, 38.62.

SM (ESI) m/z : 377 [M+H]⁺.

➤ *N*-(3-(4-Methoxyphenyl)isoxazolin-5-yl) methylsaccharin **178b**



Mp = 158-160°C (EtOH),

Rf = 0.19 (cyclohexane–AcOEt: 6–4);

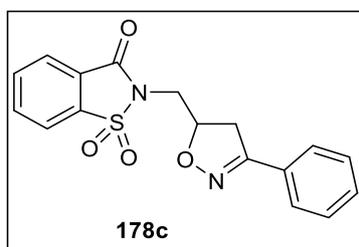
IR (KBr) : 1721 (C=O), 1620 (C=N).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.18 – 7.87 (m, 3H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.13 – 4.95 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 15.1, 7.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 17.2, 10.3 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 14.1, 6.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 159.33, 157.24, 154.64, 135.29, 135.19, 133.04, 132.84, 129.68 x 2, 125.37, 123.26, 122.30, 114.31 x 2, 79.60, 55.35, 42.63, 41.22.

SM (ESI) *m/z* : 373 [M+H]⁺.

➤ *N*-(3-Phenylisoxazolin-5-yl) methylsaccharin **178c**



Mp = 123-125°C (EtOH),

Rf = 0.27 (cyclohexane–AcOEt: 6–4);

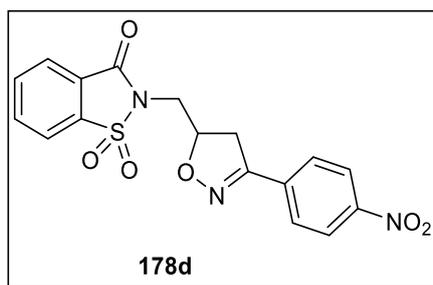
IR (KBr) : 1732 (C=O) 1635 (C=N).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 – 7.96 (m, 1H), 7.93 – 7.72 (m, 3H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.41 – 7.26 (m, 3H), 5.27 – 5.02 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 14.7, 5.7 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 17.1, 6.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 159.32, 156.47, 137.47, 135.11, 134.55, 130.34, 129.01, 128.74 x 2, 126.99, 126.88 x 2, 125.43, 121.15, 77.40, 41.73, 38.79.

SM (ESI) *m/z* : 343 [M+H]⁺.

➤ *N*-(3-(4-Nitrophenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin **178d**



Mp = 207-209°C (EtOH),

Rf = 0.35 (cyclohexane–AcOEt: 6–4);

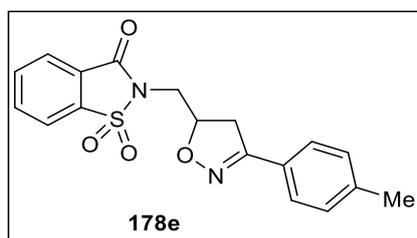
IR (KBr) : 1735 (C=O); 1639 (C=N).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 – 8.32 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.16 – 7.96 (m, 3H), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.27 – 5.04 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 15.3, 4.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 17.4, 10.7 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 16.2, 7.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 164.12, 161.14, 153.24, 141.87, 141.18, 140.55, 140.46, 133.06 x 2, 131.35, 130.45, 129.20 x 2, 126.83, 83.73, 46.82, 42.70.

SM (ESI) *m/z* : 388 [M+H]⁺.

➤ *N*-(3-(4-Methylphenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin **178e**



Mp = 120-122°C (EtOH),

Rf = 0.22 (cyclohexane–AcOEt: 6–4);

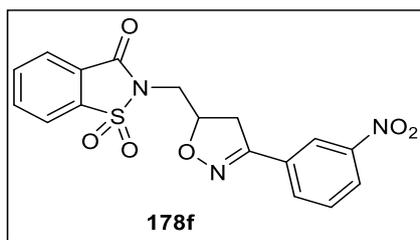
IR (KBr) : 1729 (C=O), 1625 (C=N).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33 – 7.15 (m, 2H), 4.65 – 4.34 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 12.4, 7.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 12.4, 7.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 17.9, 7.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 17.9, 7.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.34, 157.00, 140.44, 137.14, 136.40, 135.77, 129.82 x 2, 127.08 x 2, 126.76, 126.63, 125.68, 122.06, 77.65, 42.15, 38.58, 21.43.

SM (ESI) *m/z* : 357 [M+H]⁺, 379.3 [M+Na]⁺.

➤ *N*-(3-(3-Nitrophenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin **178f**



Mp = 180-182°C (EtOH),

Rf = 0.37 (cyclohexane–AcOEt: 5–5);

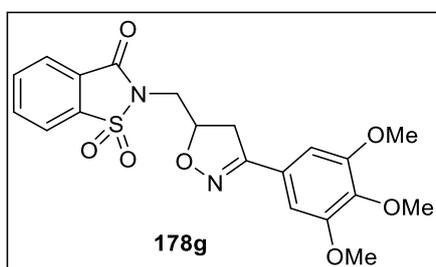
IR (KBr) : 1736 (C=O), 1640 (C=N).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.41 – 8.21 (m, 3H), 8.19 – 7.95 (m, 4H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40 – 4.92 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 15.2, 7.3 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 15.2, 4.7 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 17.4, 10.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 17.4, 6.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 164.11, 160.99, 153.19, 141.88, 141.16, 140.53, 138.06, 135.96, 135.76, 131.38, 130.44, 129.82, 126.82, 126.18, 83.45, 46.79, 42.82.

SM (ESI) *m/z* : 388 [M+H]⁺.

➤ *N*-(3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin **178g**



Mp = 148-150°C (EtOH),

Rf = 0.20 (cyclohexane–AcOEt: 6–4);

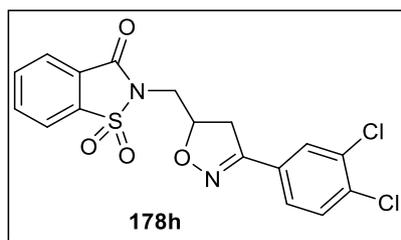
IR (KBr) : 1723 (C=O), 1619 (C=N).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 – 7.97 (m, 1H), 7.96 – 7.73 (m, 3H), 6.84 (s, 2H), 5.34 – 4.99 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 14.7, 5.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 16.9, 6.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 159.33, 156.34, 153.31 x 2, 140.00, 137.47, 135.13, 134.56, 126.98, 125.42, 124.43, 121.15, 104.24 x 2, 77.52, 60.92, 56.27 x 2, 41.67, 38.82.

SM (ESI) *m/z* : 433 [M+H]⁺.

➤ ***N*-(3-(3,4-Dichlorophenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin 178h**



Mp = 188-190°C (EtOH),

Rf = 0.34 (cyclohexane–AcOEt: 6–4);

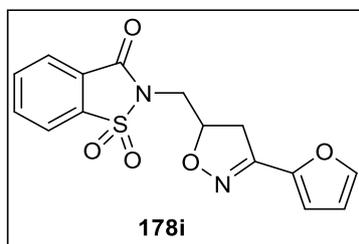
IR (KBr) : 1732 (C=O), 1634 (C=N).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.32 – 4.90 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 15.2, 7.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 15.2, 4.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 17.3, 6.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.11, 160.99, 153.19, 141.88, 141.16, 140.53, 138.06, 135.96, 135.76, 131.38, 130.44, 129.82, 126.82, 126.18, 83.45, 46.79, 42.82.

SM (ESI) *m/z* : 410 [M+H]⁺.

➤ ***N*-(3-(Furan-2-yl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin 178i**



Mp = 151-153°C (EtOH),

Rf = 0.44 (cyclohexane–AcOEt: 6–4);

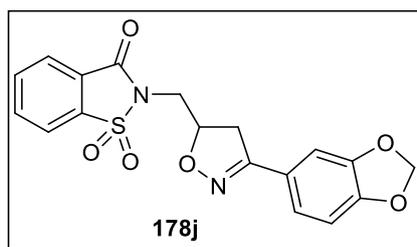
IR (KBr) : 1730 (C=O), 1624 (C=N).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.28 – 8.11 (m, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.81 – 7.64 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 4.67 – 4.45 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 12.4, 7.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 12.4, 7.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 17.8, 7.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 17.7, 7.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 159.29, 156.03, 149.48, 148.09, 137.47, 135.08, 134.53, 127.00, 125.42, 123.14, 121.76, 121.14, 108.21, 106.61, 101.50, 77.30, 41.70, 39.00.

SM (ESI) *m/z* : 333 [M+H]⁺.

➤ **N-(3-(Benzo[d][1,3] dioxol-5-yl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin 178j**



Mp = 160-162°C (EtOH),

Rf = 0.42 (cyclohexane–AcOEt: 5–5);

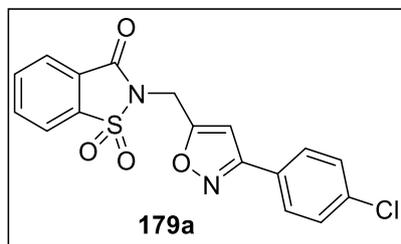
IR (KBr) : 1730 (C=O), 1624 (C=N).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 – 7.96 (m, 1H), 7.92 – 7.73 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.21 – 5.03 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 14.7, 5.7 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 16.8, 9.9 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 16.9, 6.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 159.29, 156.03, 149.48, 148.09, 137.47, 135.08, 134.53, 127.00, 125.42, 123.14, 121.76, 121.14, 108.21, 106.61, 101.50, 77.30, 41.70, 39.00.

SM (ESI) *m/z* : 387 [M+H]⁺.

➤ **N-(3-(4-Chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin 179a**



Mp = 187-189°C (EtOH),

Rf = 0.36 (cyclohexane–AcOEt: 6–4);

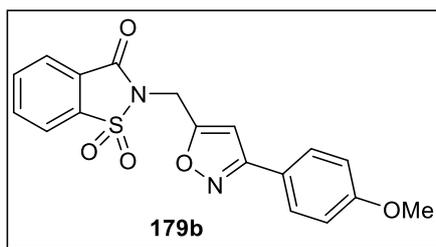
IR (KBr) : 1731 (C=O) 1614 (C=N).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 – 8.01 (m, 1H), 7.95 – 7.77 (m, 3H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.07 (s, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 166.12, 161.74, 158.42, 137.64, 136.18, 135.30, 134.66, 129.16 x 2, 128.12 x 2, 127.07, 126.83, 125.58, 121.25, 102.02, 33.63.

SM (ESI) *m/z* : 375 [M+H]⁺.

➤ *N*-(3-(4-Methoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin **179b**



Mp = 196-198°C (EtOH),

Rf = 0.20 (cyclohexane–AcOEt: 5–5);

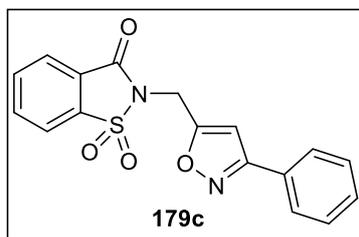
IR (KBr) : 1731 (C=O) 1610 (C=N).

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ : 8.43 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.25 - 8.08 (m, 3H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ : 171.63, 166.85, 165.99, 163.42, 141.97, 141.28, 140.61, 133.31 x 2, 131.30, 130.58, 126.96, 125.71, 119.68 x 2, 106.85, 60.47, 38.52.

SM (ESI) m/z : 371 [M+H]⁺.

➤ *N*-(3-Phenylisoxazol-5-yl)methylsaccharin **179c**



Mp = 146-148°C (EtOH),

Rf = 0.28 (cyclohexane–AcOEt: 6–4);

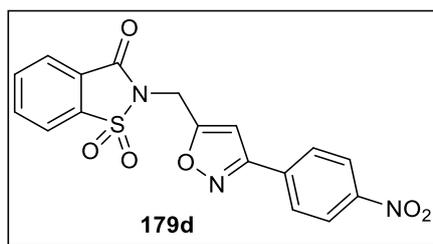
IR (KBr) : 1732 (C=O) 1611 (C=N);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 8.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.27 – 8.00 (m, 3H), 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.27 (s, 2H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 172.03, 167.25, 163.42, 141.98, 141.27, 140.59, 135.55, 134.31 x 2, 133.34, 131.79 x 2, 131.31, 130.58, 126.97, 107.13, 38.53.

SM (ESI) m/z : 341 [M+H]⁺.

➤ ***N*-(3-(4-Nitrophenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin 179d**



Mp = 258-260°C (EtOH),

Rf = 0.22 (cyclohexane–AcOEt: 7–3);

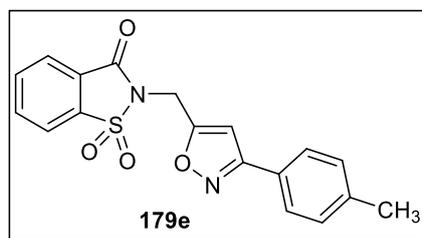
IR (KBr) : 1733 (C=O) 1620 (C=N).

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ : 8.35 – 8.32 (m, 1H), 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.16 – 7.96 (m, 3H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.02 (s, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ : 164.12, 161.14, 153.24, 141.87, 141.18, 140.55, 140.46, 133.06 x 2, 131.35, 130.45, 129.20 x 2, 126.83, 121.25, 101.77, 46.82.

SM (ESI) m/z : 386 [M+H]⁺.

➤ ***N*-(3-(4-Methylphenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin 179e**



Mp = 188-190°C (EtOH),

Rf = 0.32 (cyclohexane–AcOEt: 5–5);

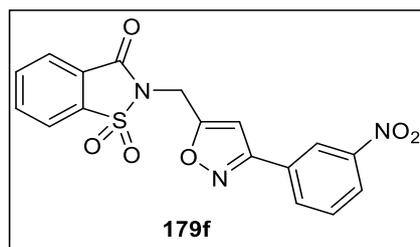
IR (KBr) : 1732 (C=O) 1610 (C=N).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.39 – 8.33 (m, 1H), 8.19 – 7.96 (m, 3H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ : 167.09, 162.42, 158.69, 140.56, 137.26, 136.56, 135.89, 130.13 x 2, 126.97 x 2, 126.58, 125.86, 125.82, 122.23, 102.26, 33.82, 21.41.

SM (ESI) m/z : 355 [M+H]⁺.

➤ **N-(3-(3-Nitrophenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin 179f**



Mp = 190-192°C (EtOH),

Rf = 0.30 (cyclohexane–AcOEt: 6–4);

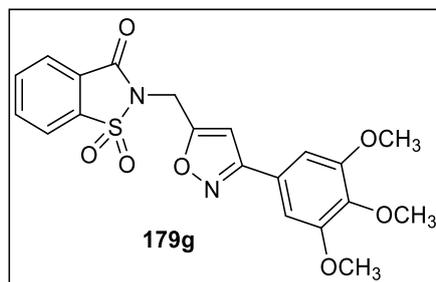
IR (KBr) : 1734 (C=O) 1622 (C=N).

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ : 8.59 (s, 1H), 8.42 – 8.21 (m, 3H), 8.23 – 7.96 (m, 3H), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.23 (s, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ : 172.95, 165.80, 163.42, 153.50, 141.97, 141.29, 140.61, 138.05, 136.05, 134.88, 131.32, 130.58, 130.14, 126.99, 126.29, 107.37, 38.58.

SM (ESI) m/z : 386 [M+H]⁺.

➤ **N-(3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin 179g**



Mp = 188-190°C (EtOH),

Rf = 0.22 (cyclohexane–AcOEt: 5–5);

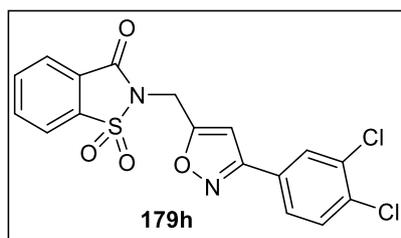
IR (KBr) : 1734 (C=O) 1611 (C=N).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.97 – 8.08 (m, 1H), 7.73 – 7.96 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.79 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ : 166.88, 160.92, 155.05, 152.75 x 2, 141.60, 135.29, 135.19, 133.04, 132.84, 128.51, 125.37, 122.30, 109.23 x 2, 101.77, 60.68, 56.26, 40.29.

SM (ESI) m/z : 431 [M+H]⁺.

➤ *N*-(3-(3,4-Dichlorophenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin 179h



Mp = 199-201°C (EtOH),

Rf = 0.25 (cyclohexane–AcOEt: 7–3);

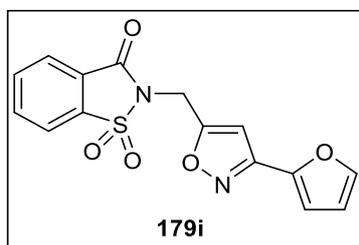
IR (KBr) : 1731 (C=O) 1612 (C=N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 2H), 8.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.24 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ : 172.95, 165.80, 163.42, 153.50, 141.97, 141.29, 140.61, 138.05, 136.05, 134.88, 131.32, 130.58, 130.14, 126.99, 126.29, 107.37, 38.58.

SM (ESI) m/z : 409 [M+H]⁺.

➤ *N*-(3-(Furan-2-yl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin 179i



Mp = 183-185°C (EtOH);

IR (KBr): 1732 (C=O) 1613 (C=N);

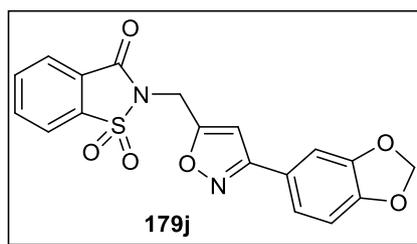
Rf = 0.37 (cyclohexane–AcOEt: 5–5);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 – 8.19 (m, 3H), 7.34 – 7.40 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.15 (s, 2H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 161.1, 158.3, 155.0, 146.1, 144.9, 135.2, 135.1, 133.0, 132.8, 125.3, 122.3, 108.5, 118.6, 100.4, 40.2;

MS (ESI⁺): m/z = 331.2 [M+H]⁺.

➤ *N*-(3-(Benzo[d][1,3] dioxol-5-yl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin **179j**



Mp = 188-190°C (EtOH),

Rf = 0.40 (cyclohexane–AcOEt: 5–5);

IR (KBr) : 1733 (C=O) 1610 (C=N).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.19 – 7.96 (m, 3H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.15 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ : 166.99, 162.15, 158.68, 149.44, 148.43, 137.26, 136.57, 135.89, 126.57, 125.86, 122.45, 122.23, 121.65, 109.27, 106.92, 102.28, 102.06, 33.82.

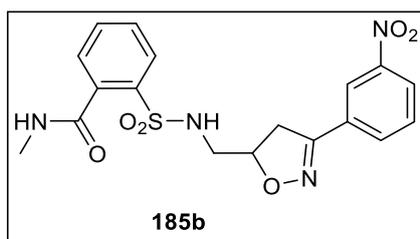
SM (ESI) m/z : 385 [M+H]⁺.

General procedure for the synthesis of isooxazoline / isoxazoles sulfonamides by ring opening of saccharin

By primary amines: 185 and 186

In a Pear-shaped flask, *N*-isoxazoline / isoxazole saccharin derivatives **178** and **179** (1 mmol) and selected primary amine (2 mmol), were added in water (8mL), and ultrasonicated at room temperature for 15 min using the ultrasonic probe. The completion of the reaction was monitored by TLC. Upon completion the reaction mixture was extracted with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude product was subjected to purification by flash column chromatography with AcOEt/Cyclohexane (1/1) as eluent to give the pure **185a-f** and **186a-e**

➤ **2-(*N*-((3-nitrophenyl) isoxazolin-5-yl)methylsulfamoyl)-*N*-methylbenzamide **185b****



Mp = 63-65°C (EtOH),

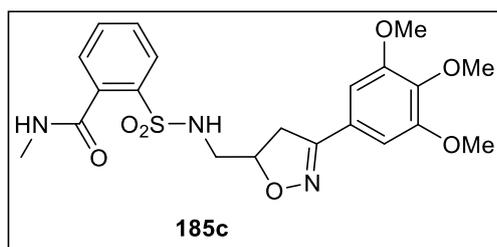
Rf = 0.5 (Hex/AcOEt) 4/6

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: δ 7.89 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 5H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.88 – 4.75 (m, 1H), 3.38 (dd, *J* = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 16.8, 7.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 169.72, 156.57, 140.41, 137.44, 135.30, 132.81, 130.18, 129.36 x 2, 129.14, 128.57, 126.72 x 2, 126.38, 79.02, 45.98, 38.06, 27.09.

SM (ESI) *m/z* : 419.1 [M+H]⁺.

- **2-(*N*-((3,4,5-trimethoxyphenyl)isoxazolin-5-yl)methylsulfamoyl)-*N*-methylbenzamide**
185c



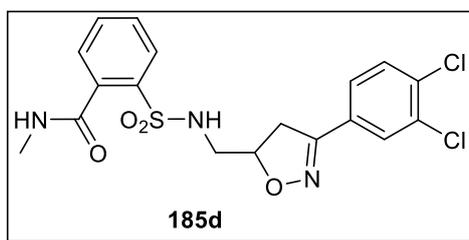
R_f = 0.22 (Hex/AcOEt) 4/6

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.40 (m, 3H), 6.84 (s, 2H), 6.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.90 – 4.76 (m, 1H), 3.85 (s, 9H), 3.37 (dd, *J* = 16.9, 10.4 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 16.8, 7.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 13.0, 6.1 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 169.68, 156.52, 153.22, 139.79, 137.21, 135.23, 132.84, 130.14, 129.05, 128.68, 124.64, 104.12, 79.35, 60.91, 56.25, 45.86, 37.96, 27.04.

SM (ESI) *m/z* : 464.2 [M+H]⁺, 486.5[M+Na]⁺.

- **2-(*N*-((3,4-dichlorophenyl) isoxazolin-5-yl)methylsulfamoyl)-*N*-methylbenzamide**
185d



M_p = 162-164°C (EtOH),

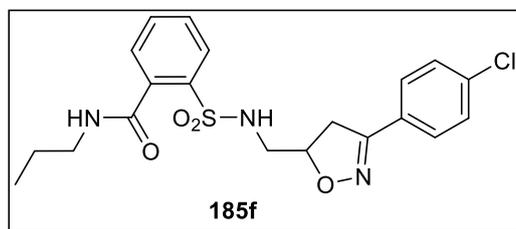
R_f = 0.43 (Hex/AcOEt) 2/8

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 – 7.43 (m, 5H), 6.72 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.94 – 4.83 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 16.6, 7.8 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 16.5, 7.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 14.5, 5.7 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 12.6, 6.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.73, 154.91, 137.45, 135.26, 134.18, 133.00, 132.85, 130.70, 130.24, 129.26, 129.10, 128.52, 128.51, 125.83, 79.84, 45.79, 37.38, 27.11.

SM (ESI) m/z : 442.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 464.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

➤ **2-(*N*-((4-chlorophenyl) isoxazol-5-yl)methylsulfamoyl)-*N*-propylbenzamide 185f**



Mp = 124-126°C (EtOH),

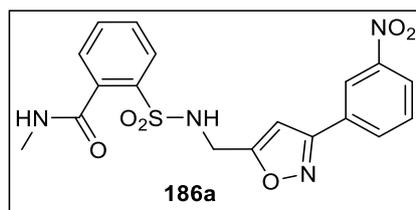
Rf = 0.38 (Hex/AcOEt) 5/5

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.85 – 4.74 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 17.6, 6.4 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 17.4, 5.9 Hz, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 13.6, 4.7 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 13.6, 5.8 Hz, 1H), 1.52 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 167.85, 155.44, 136.61, 135.40, 134.19, 132.27, 129.52, 128.79, 128.40 x 2, 127.89, 127.86 x 2, 127.60, 79.02, 45.24, 40.60, 36.57, 21.51, 10.94.

SM (ESI) m/z : 436.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 459.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

➤ **2-(*N*-((3-nitrophenyl) isoxazol-5-yl)methylsulfamoyl)-*N*-methylbenzamide 186a**



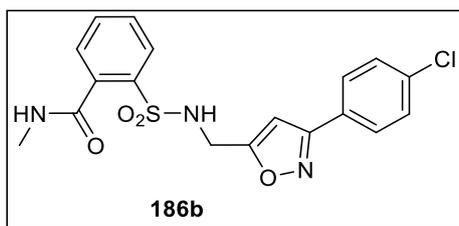
Rf = 0.37 (Hex/AcOEt) 4/6

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.65 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (td, J = 7.8, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.79 (d, J = 4.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 169.83, 168.24, 159.66, 147.78, 142.48, 136.79, 135.25, 132.30, 132.22, 130.40, 129.37, 128.49, 127.84, 124.29, 120.42, 100.75, 37.87, 25.77.

SM (ESI) m/z : 417.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 439.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

➤ 2-(*N*-((4-chlorophenyl) isoxazol-5-yl)methylsulfamoyl)-*N*-methylbenzamide 186b



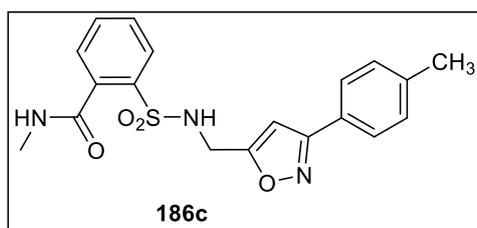
R_f = 0.45 (Hex/AcOEt) 4/6

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.63 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 4.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 168.85, 168.20, 160.03, 136.75, 135.02, 134.33, 131.89, 129.08, 128.39 x 2, 128.36, 127.68, 127.49 x 2, 126.58, 100.21, 37.88, 25.66.

SM (ESI) m/z : 464.0 [M+H]⁺.

➤ 2-(*N*-((4-methylphenyl) isoxazol-5-yl)methylsulfamoyl)-*N*-methylbenzamide 186c



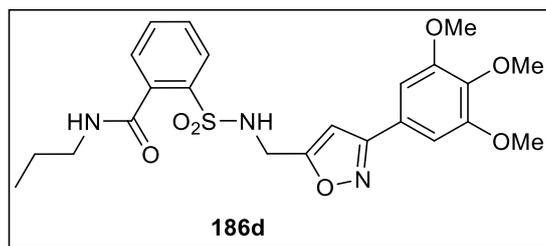
R_f = 0.45 (Hex/AcOEt) 2/8

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.98 – 7.92 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 23.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.66 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.50, 160.80, 145.11, 144.75, 137.50, 135.48, 132.81, 130.24, 129.34, 129.24, 128.44, 124.35, 122.89, 119.22, 110.61, 58.36, 42.15, 39.24, 22.46, 11.38.

SM (ESI) m/z : 475.2 [M+H]⁺.

➤ **2-(N-((3,4,5-trimethoxyphenyl) isoxazol-5-yl)methylsulfamoyl)-N-propylbenzamide 186d**



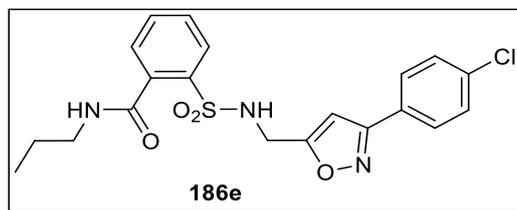
R_f = 0.41 (Hex/AcOEt) 5/5

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.34 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 168.86, 167.85, 161.14 x 2, 152.79, 138.49, 136.70, 135.42, 132.26, 129.37, 128.63, 127.87, 123.32, 103.40 x 2, 100.65, 59.60, 55.54 x 2, 40.59, 37.97, 21.48, 10.91.

SM (ESI) m/z : 490.2 [M+H]⁺, 512.5[M+Na]⁺.

➤ **2-(N-((4-chlorophenyl) isoxazol-5-yl)methylsulfamoyl)-N-propylbenzamide 186e**



M_p = 171-173°C (EtOH),

R_f = 0.63 (Hex/AcOEt) 5/5

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.59 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.21 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.55 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.23, 167.80, 160.17, 136.72, 135.36, 134.33, 132.18, 129.29, 128.68 x 2, 128.57, 127.78, 127.75 x 2, 126.70, 100.44, 40.57, 37.87, 21.46, 10.91.

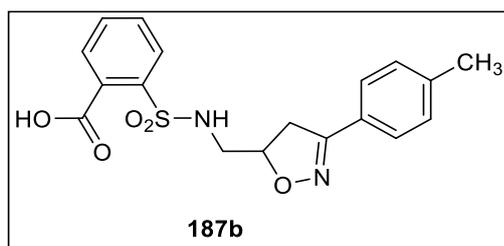
SM (ESI) m/z : 434.5 [M+H]⁺, 556.4 [M+Na]⁺.

By alcohol in basic media: 187

In a Pear-shaped flask, *N*-isoxazoline / isoxazole saccharin derivatives **178** and **179** (1 mmol), were added in freshly prepared sodium ethanolate in ethanol (8mL), and stirred for 5-8h at room

temperature. The completion of the reaction was monitored by TLC. Upon completion, the solvent was removed under pressure and the reaction mixture was neutralized with a solution of HCl 1N until acidic pH. Then the reaction mixture was extracted with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude product was subjected to purification by flash column chromatography with AcOEt/Cyclohexane (1/1) as eluent to give the pure **187a-e**

➤ **2-(N-((4-methylphenyl) isoxazolin-5-yl) sulfamoyl) benzoic acid 187b**



Mp = 193-195°C (EtOH),

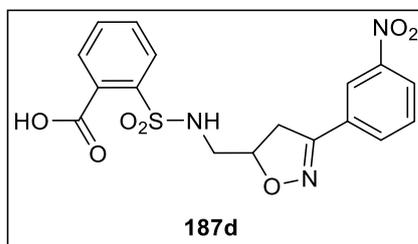
Rf = 0.42 (DCM/MeOH) 8/2

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.93 (dd, J = 7.1, 2.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 3H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.82 – 4.69 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 17.2, 10.7 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 17.2, 6.9 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 169.38, 156.88, 140.30, 138.03, 133.78, 133.07, 131.17, 129.79, 129.74, 128.79, 126.97, 126.87, 79.38, 46.10, 37.78, 21.43.

SM (ESI) m/z : 375.2 [M+H]⁺, 397.1 [M+Na]⁺.

➤ **2-(N-((3-nitrophenyl) isoxazolin-5-yl) sulfamoyl) benzoic acid 187d**



Mp = 147-149°C (EtOH),

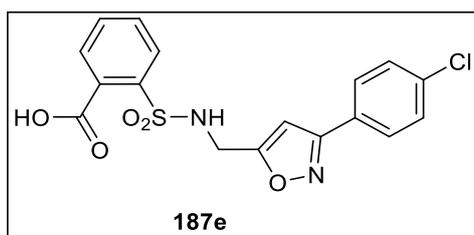
Rf = 0.5 (DCM/MeOH) 8/2

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.33 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 4.94 – 4.79 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, 2H), 3.29 (dd, $J = 17.3, 6.9$ Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 169.33, 156.02, 148.43, 138.12, 133.48, 133.19, 133.08, 131.28, 130.99, 129.68, 128.81, 124.98, 121.27, 80.48, 46.03, 37.28.

SM (ESI) m/z : 406.3 [M+H]⁺, 428.1 [M+Na]⁺.

➤ **2-(N-((4-chlorophenyl) isoxazol-5-yl) sulfamoyl) benzoic acid 187e**



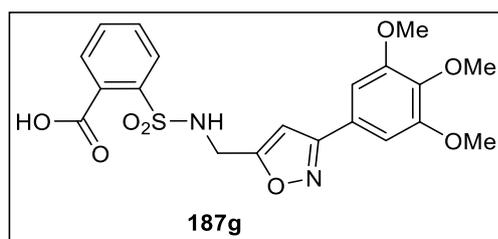
R_f = 0.27 (DCM/MeOH) 8/2

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ : 13.69 (s, 1H), 8.07 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.36 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.36 (s, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ : 169.81, 168.78, 160.63, 137.51, 134.81, 132.96, 132.59, 130.59, 129.15, 128.91 x 2, 128.28 x 2, 128.22, 127.14, 100.87, 38.09.

SM (ESI) m/z : 393.2 [M+H]⁺.

➤ **2-(N-((3,4,5-trimethoxyphenyl) isoxazol-5-yl) sulfamoyl) benzoic acid 187g**



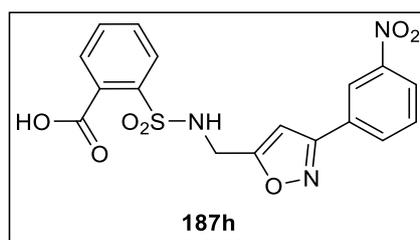
R_f = 0.24 (DCM/MeOH) 8/2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 5.8, 3.3$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.88 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 169.41, 168.53, 162.19, 153.52, 139.63, 138.78, 132.80, 132.67, 131.56, 131.45, 129.49, 129.24, 123.92, 104.05, 101.07, 60.92, 56.29, 39.23.

SM (ESI) m/z : 449.3 [M+H]⁺, 471.2 [M+Na]⁺.

➤ 2-(N-((3-nitrophenyl) isoxazol-5-yl) sulfamoyl) benzoic acid 187h



Mp = 206-208°C (EtOH),

Rf = 0.36 (DCM/MeOH) 8/2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.39 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.8, 3.2 Hz, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.44 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 169.79, 169.42, 160.45, 148.45, 138.83, 132.73, 132.52, 131.58, 130.83, 130.31, 130.05, 129.45, 127.20, 124.55, 121.63, 100.99, 39.16.

SM (ESI) *m/z* : 404.3 [M+H]⁺.

III. Experimental data of Chapter III

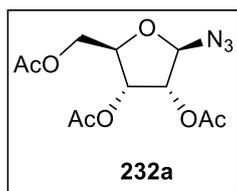
Synthesis of different azides

General procedure for the synthesis of acetylated-azido-sugars

To a cold suspension of acetylated sugar (2 mmol) and trimethylsilyl azide (2 mmol) in dichloromethane (10 mL), boron trifluoride diethyl etherate (15 mol %) is added drop wise. The reaction mixture is stirred during 3h. After the completion of the reaction (TLC monitoring), the mixture was diluted with dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The organic layer was washed with water (2×10 mL), dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was subjected to purification by silica gel column chromatography [Cyclohexane-EtOAc (9:1)] to give the pure azidoglycoside

characterization of products :

➤ **β-1'-azidoribofuranose-2',3',5'-triacetate**



Colorless oil

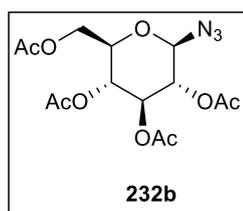
R_f = 0.73 (cyclohexane-AcOEt: 5:5),

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 4.06 (dd, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 4.20-4.40 (m, 2H), 5.05 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 6.7, 4.8 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ ppm: 20.3, 20.4, 20.6, 62.9, 70.4, 74.4, 79.3, 92.6, 169.3, 169.5, 170.5.

MS (ES) *m/z* = 324.1 [M+Na]⁺

➤ **β-1'-azidoglucopyranose-2',3',4',6'-tetraacetate**



Mp = 124-125°C, White solid;

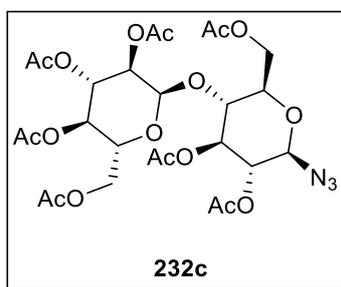
Rf= 0.45 (cyclohexane-AcOEt: 1:1),

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.94 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.72-3.80 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 12.5, 4.5 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.99 5.21 (m, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ ppm: 20.5 x 2, 20.7 x 2, 61.7, 67.9, 70.6, 72.6, 74.0, 87.8, 169.2, 169.3, 170.0, 170.5.

MS (ES) m/z = 396.2 [M+Na]⁺

- **β-1'-azido-4'-O-(2'',3'',4'',6'')-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-glucopyranose 2',3',6'-triacetate (Maltoseoctaacetate**



Mp = 88-89°C, White foamy solid.

Rf = 0.40 (cyclohexane- AcOEt: 1:1),

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.93 (s, 3H), 2.01-2.03 (m, 12H), 2.10-2.12 (m, 6H), 3.64-3.88 (m, 3H), 4.04-4.15 (m, 3H), 4.44 4.50 (m, 2H), 4.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.78-4.95 (m, 2H), 5.02-5.22 (m, 2H), 5.31 (d, J = 3.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ ppm: 20.6, 20.7 x2, 20.7 x 2, 20.8 x 2, 20.9, 60.9, 61.8, 66.7, 69.1, 70.8, 71.0, 71.0, 72.6, 74.9, 75.8, 87.7, 101.2, 169.1, 169.5, 169.7, 170.1, 170.2, 170.3, 170.4.

MS (ES) m/z = 684.1 [M+Na]⁺

General procedure for the synthesis of azido deoxyribose

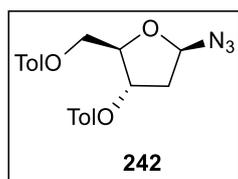
To a solution of 5.0 g (37.3 mmol) of 2-deoxy-D-ribose in MeOH (60 mL) was added methanolic hydrogen chloride. The reaction mixture was stirred at room temperature for 25 minutes and neutralized by adding solid sodium bicarbonate (2.0 g). After filtration, the methanol was removed under reduced pressure.

The mixture was re-dissolved in pyridine (30 mL), cooled to 0 °C and p-toluoyl chloride (11 mL, 80 mmol) was added dropwise, and stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with cold water (80 mL) and extracted 3 times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed twice with saturated aqueous solution of NaHCO₃, once with 2N HCl solution and once with water, dried on MgSO₄, and evaporated.

Partie Expérimentale

To the resulting colored sirup (13.0 g) dissolved in acetic acid (20 mL) was slowly added a saturated solution of HCl in acetic acid at 0 °C and stirred 1 h after the formation of yellowish precipitate (3 h in total). 50 mL of cyclohexane was added and the solid was filtered off, washed with cold dry ether, dried in a vacuum dessicator; yield 8.4 g (58%).

NaN₃ (1.17 g, 18.0 mmol) was added to a mixture of α and β -chlorosugar 4 (4.5 g, 11.6 mmol) in dry DMF (150 mL), stirred at RT for 4 h in an inert atmosphere. After completion of the reaction, EtOAc (100 mL) was added to the mixture to form a uniform organic layer. The organic layer was washed with water, brine, and dried (over anhydrous MgSO₄). Evaporation under reduced pressure afforded the crude product mixture. The β sugar was eluted as the first fraction.



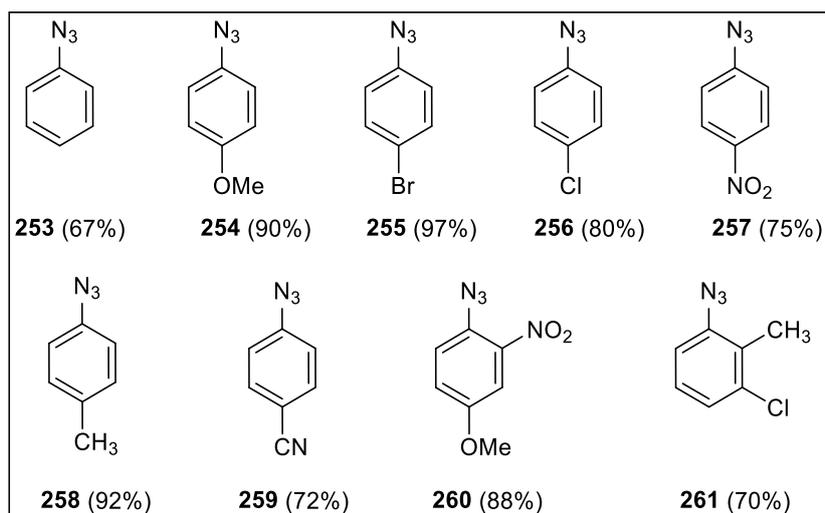
R_f = 0.55 (diethyl ether/hexanes=3:7).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24–7.21 (m, 4 H), 5.70 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.56 (td, *J* = 5.5, 2.4 Hz, 1H), 4.59–4.50 (m, 3H), 2.42–2.39 (m, 8H);

MS (ES) *m/z* = 418.1376 [M+Na]⁺.

General procedure for the synthesis of aromatic azides

To a solution of p-TsOH·H₂O (1.62 g, 9 mmol) in H₂O (9 mL) was added ArNH₂ (1 mmol). After stirring for 1 min, NaNO₂ (0.621 g, 9 mmol) was added gradually during 5 min. The resulting solution was then stirred for 2–60 min until the starting ArNH₂ disappeared as monitored by TLC. To the resulting solution, NaN₃ (0.104 g, 1.6 mmol) was added. An immediate emission of N₂ was observed. Solid aryl azides were filtered, washed with H₂O (50 mL) and dried. Oily azides were extracted with EtOAc (3 × 10 mL), dried (Na₂SO₄), filtered, and the solvent was removed in a rotary evaporator under reduced pressure and used without any further purification.

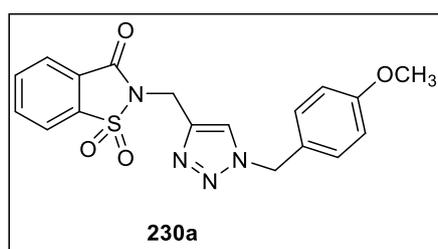


General procedure for the synthesis of *N*-Saccharin-1,2,3-triazoles

In a Pear-shaped flask, *N*-propargyl saccharin (0.25mmol), azide derivatives (0.25mmol), CuI (0.05mmol), sodium ascorbate (0.1mmol), were added in water (8 mL), and ultrasonicated at room temperature using the ultrasonic probe for 20-35min. The completion of the reaction was monitored by TLC. Upon completion a solution of NH₄Cl was added and the reaction mixture was extracted with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude product was subjected to purification by flash column chromatography with AcOEt/Cyclohexane (1/1) as eluent to give the pure **230a-j**

Characterization of products:

➤ *N*-(3-(4-methoxybenzyl)1,2,3-triazole-5-yl)methylsaccharin **230a**



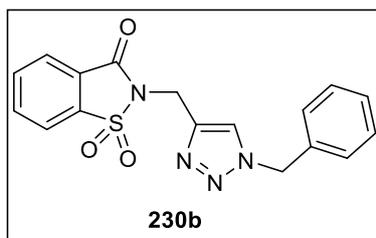
Mp = 169-171°C (EtOH),

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.13 – 8.01 (m, 1H), 7.96 – 7.81 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.60 (s, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 159.91, 158.50, 137.67, 134.92, 134.40, 129.65 x 2, 127.13, 126.33, 125.33, 121.03, 114.44 x 2, 55.30, 33.93.

SM (ESI) *m/z* : 385 [M+H]⁺.

➤ *N*-(3-(benzyl)1,2,3-triazole-5-yl)methylsaccharin **230b**



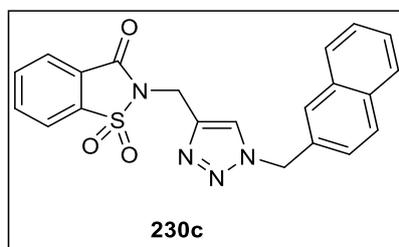
Mp = 188-190°C (EtOH),

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.99 (dd, *J* = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 7.91 – 7.67 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.33 – 7.13 (m, 5H), 5.43 (s, 2H), 4.99 (s, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 158.53, 142.10, 137.68, 134.93, 134.41, 129.10 x 2, 128.75, 128.02 x 2, 125.34, 123.26, 121.05, 54.22, 34.01.

SM (ESI) *m/z* : 355 [M+H]⁺.

➤ *N*-(3-(naphthalen-2-ylmethyl)1,2,3-triazole-5-yl)methylsaccharin **230c**



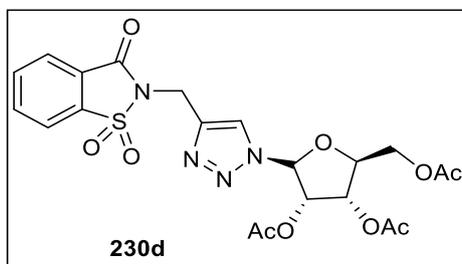
Mp = 182-184°C (EtOH),

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 – 7.94 (m, 1H), 7.88 – 7.69 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.26 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 158.50, 137.68, 134.89, 134.36, 133.16, 131.72, 129.14, 127.95, 127.73, 127.32, 127.12, 126.66, 125.32, 125.23, 123.32, 121.02, 54.41, 34.03.

SM (ESI) *m/z* : 405 [M+H]⁺.

➤ (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(acetoxymethyl)-5-(4-((1,1-dioxido-3-oxobenzo[*d*]isothiazol-2(3*H*)-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate **230d**



orange oil

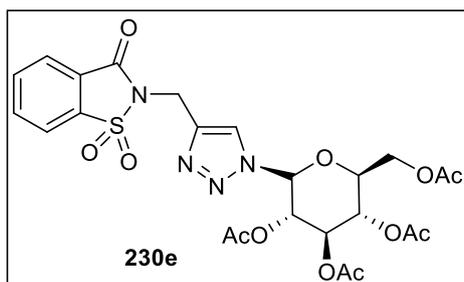
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.91 – 7.73 (m, 4H), 6.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.71 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 4.30

(dd, $J = 12.4, 3.0$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 170.50, 169.45, 169.25, 158.53, 142.26, 137.59, 135.04, 134.50, 127.05, 125.36, 122.81, 121.12, 90.03, 81.00, 74.36, 70.72, 62.80, 33.74, 20.61, 20.45, 20.37.

SM (ESI) m/z : 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoxymethyl)-6-(4-((1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isothiazol-2(3H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate 230e



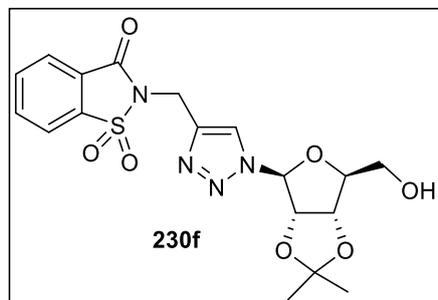
Mp = 195-197°C (EtOH), White solid

^1H NMR (200 MHz, DMSO) δ : 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.18 – 7.95 (m, 3H), 6.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.64 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.50 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.15 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.43 – 4.25 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO) δ : 171.48, 170.29, 169.94, 169.13, 155.27, 144.31, 138.68, 135.20, 132.85, 131.22, 125.41, 123.79, 122.33, 82.14, 70.55, 70.39, 69.16, 67.64, 61.89, 35.70, 20.84, 20.71, 20.69, 20.45.

SM (ESI) m/z : 595 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 2-((1-((3aS,4S,6S,6aS)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide 230f



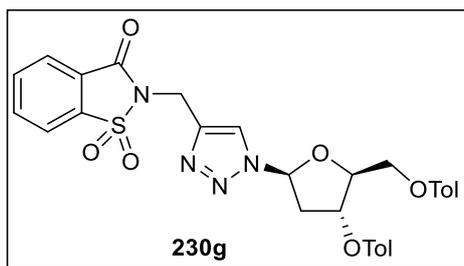
Mp = 195-197°C (EtOH),

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ : 8.35 – 8.27 (m, 2H), 8.18 – 7.94 (m, 3H), 6.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.03 – 4.94 (m, 3H), 4.88 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ : 158.18, 141.50, 136.79, 135.88, 135.26, 126.14, 125.16, 123.64, 121.57, 112.70, 92.86, 87.75, 83.87, 81.62, 61.03, 33.30, 26.68, 24.91.

SM (ESI) m/z : 437 [M+H]⁺.

- **(2S,3R,5S)-5-(4-(((1,1-dioxido-3-oxobenzodisothiazol-2(3H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-(((4-methylbenzoyl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl)-4-methylbenzoate 230g**



Mp = 171-172°C (EtOH),

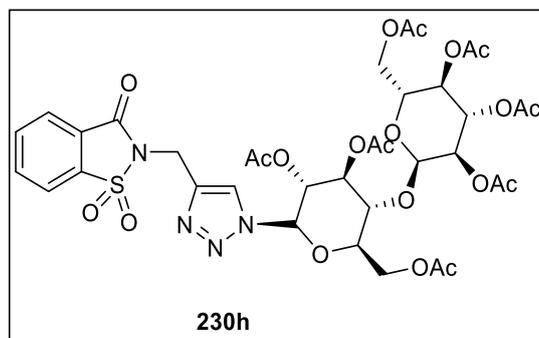
IR (KBr) : 1733 (C=O) 1610 (C=N).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 8.03 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.96 – 7.76 (m, 7H), 7.31 – 7.14 (m, 4H), 6.44 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.79 – 5.64 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.70 – 4.60 (m, 1H), 4.58 – 4.52 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 13.9, 6.8$ Hz, 1H), 2.91 – 2.77 (m, 1H), 1.57 (s, 6H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ : 166.07, 165.79, 158.44, 144.44, 143.94, 142.03, 137.67, 134.86, 134.32, 129.75 x 2, 129.62 x 2, 129.23 x 2, 129.16 x 2, 127.11, 126.59, 126.36, 125.31, 122.49, 121.01, 88.99, 83.75, 74.89, 63.95, 38.27, 33.80, 21.70, 21.66.

SM (ESI) m/z : 617 [M+H]⁺.

- **(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-(4-(((1,1-dioxido-3-oxobenzodisothiazol-2(3H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate 230h**



Colorless oil

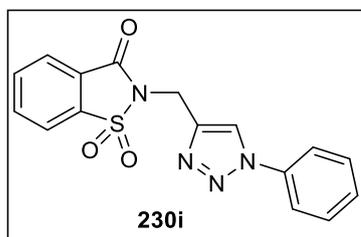
IR (KBr) : 1733 (C=O) 1610 (C=N).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.90 – 7.79 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 5.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.42 – 5.20 (m, 6H), 5.07 – 4.94 (m, 3H), 4.81 (dd, *J* = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.2, 2.4 Hz, 1H), 4.26 – 4.09 (m, 2H), 4.07 – 3.84 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.75 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 170.50, 170.46, 170.32, 169.86, 169.85, 169.37, 169.15, 158.49, 142.34, 137.68, 134.97, 134.44, 127.08, 125.35, 122.01, 121.05, 95.88, 85.22, 75.32, 75.01, 72.46, 70.76, 69.96, 69.19, 68.71, 67.90, 62.46, 61.46, 53.40, 33.81, 20.74 x 2, 20.65, 20.55 x 3, 20.07.

SM (ESI) *m/z* : 883 [M+H]⁺.

➤ ***N*-(3-(phenyl)1,2,3-triazole-5-yl)methylsaccharin 230i**



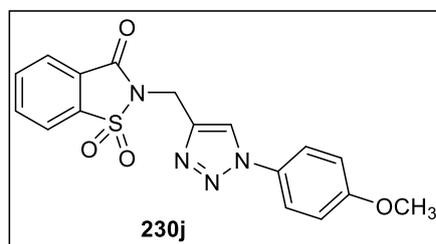
Mp = 182-184°C (EtOH),

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.18 – 8.08 (m, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.64 – 7.42 (m, 3H), 5.07 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ: 158.76, 142.92, 137.35, 136.91, 136.36, 135.76, 130.36 x 2, 129.22, 126.82, 125.70, 122.59, 122.08, 120.47 x 2, 33.91.

SM (ESI) *m/z* : 341 [M+H]⁺.

➤ ***N*-(3-(4-methoxyphenyl)1,2,3-triazole-5-yl)methylsaccharin 230j**



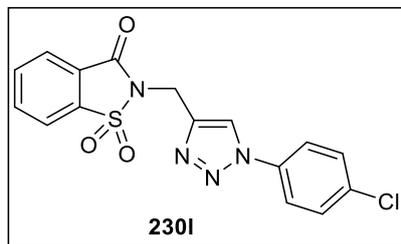
Mp = 172-174°C (EtOH),

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8.71 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 8.18 – 7.87 (m, 3H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ: 159.22, 158.22, 136.81, 135.83, 135.23, 129.81, 126.28, 125.16, 122.00, 121.60 x 2, 121.56, 114.80 x 2, 55.50, 33.40.

SM (ESI) m/z : 371 [M+H]⁺.

➤ ***N*-(3-(4-chlorophenyl)1,2,3-triazole-5-yl)methylsaccharin 230l**



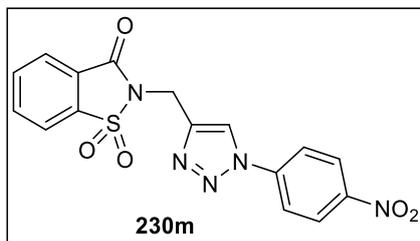
Mp = 245-246°C (EtOH),

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ : 8.86 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 6.0, 1.5 Hz, 1H), 8.17 – 7.98 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ : 158.21, 142.60, 136.81, 135.84, 135.24, 135.17, 132.95, 129.80 x 2, 126.27, 125.17, 122.15, 121.63 x 2, 121.58, 33.34.

SM (ESI) m/z : 375 [M+H]⁺.

➤ ***N*-(3-(4-nitrophenyl)1,2,3-triazole-5-yl)methylsaccharin 230m**



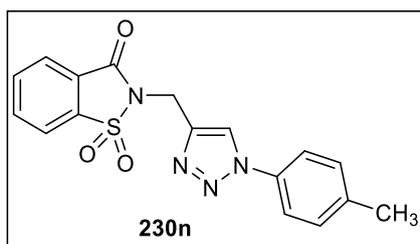
Mp = 245-246°C (EtOH),

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 9.04 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 6.0, 1.5 Hz, 1H), 8.35 – 7.12 (m, 3H), 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ : 161.67, 149.67, 149.11, 136.64, 135.91, 126.06 x 2, 125.92, 125.85, 125.85, 122.26, 122.21 x 2, 121.09, 28.42.

SM (ESI) m/z : 386 [M+H]⁺.

➤ ***N*-(3-(4-methylphenyl)1,2,3-triazole-5-yl)methylsaccharin 230n**



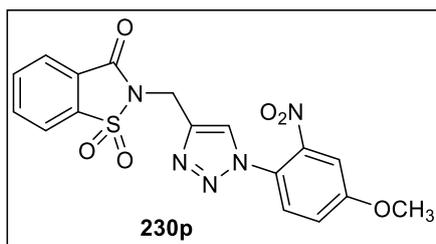
Mp = 175-177°C (EtOH),

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.75 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.16 – 7.95 (m, 3H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ : 158.75, 142.84, 138.82, 137.33, 136.32, 135.72, 134.68, 130.66 x 2, 126.81, 125.66, 122.46, 122.06, 120.31 x 2, 33.93, 21.00.

SM (ESI) m/z : 355 [M+H]⁺.

➤ ***N*-(3-(4-methoxy-2-nitrophenyl)1,2,3-triazole-5-yl)methylsaccharin 230p**



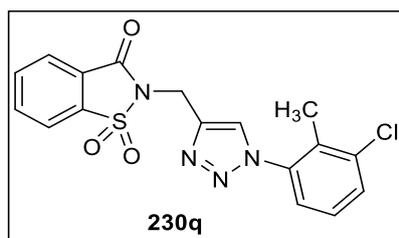
Mp = 203-205°C (EtOH),

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ : 8.62 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 8.18 – 7.95 (m, 3H), 7.75 – 7.72 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ : 160.20, 158.21, 144.89, 141.77, 135.88, 135.26, 128.79, 126.20, 125.49, 125.18, 121.60, 119.33, 110.52, 56.54, 33.24.

SM (ESI) m/z : 416 [M+H]⁺.

➤ ***N*-(3-(3-chloro-2methylphenyl)1,2,3-triazole-5-yl)methylsaccharin 230q**



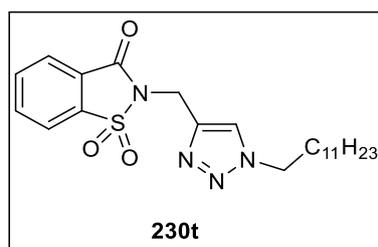
Mp = 177-179°C (EtOH),

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.09 – 7.94 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 5.9, 3.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.06 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ : 158.70, 141.87, 137.80, 137.34, 136.36, 135.74, 135.04, 132.40, 131.15, 128.33, 126.75, 126.63, 125.90, 125.69, 122.05, 33.87, 15.41.

SM (ESI) m/z : 389 [M+H]⁺.

➤ ***N*-(3-(1-dodecyl)1,2,3-triazole-5-yl)methylsaccharin 230t**



Brown oil

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ : 8.31 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.18 – 7.92 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 4.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.85 – 1.62 (m, 2H), 1.18 (s, 18H), 0.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ : 158.16, 136.83, 135.86, 135.23, 129.62, 126.15, 125.11, 123.81, 121.53, 49.28, 33.50, 31.21, 29.58, 28.90 x 2, 28.80, 28.74, 28.62, 28.22, 25.62, 22.02, 13.89.

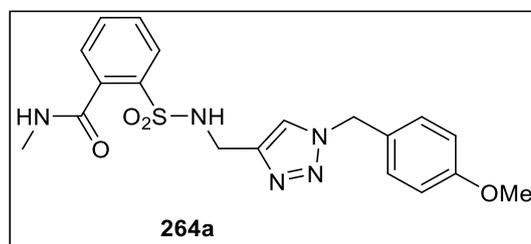
SM (ESI) m/z : 433 [M+H]⁺.

General procedure for the synthesis of 1,2,3-triazoles sulfonamides by ring opening of saccharin :

By primary amines: 264

In a Pear-shaped flask, *N*-propargylsaccharin (1 mmol), the selected azide (1 mmol), aliphatic amine (2 mmol), CuI (0.2 mmol), and sodium ascorbate (0.4 mmol) were added in water (8mL), and ultrasonicated at room temperature for 15min using the ultrasonic probe. The completion of the reaction was monitored by TLC. Upon completion a solution of NH₄Cl was added and the reaction mixture was extracted with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude product was subjected to purification by flash column chromatography with AcOEt/Cyclohexane (1/1) as eluent to give the pure **264a-m**

- **2-(*N*-((1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)sulfamoyl)-*N*-methylbenzamide 264a**



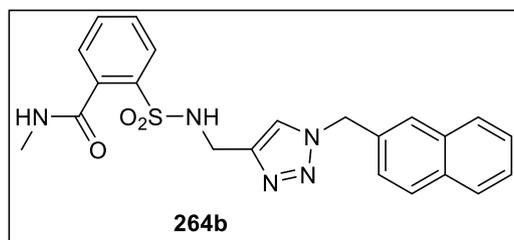
Mp = 94-96 °C (EtOH),

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 4H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 168.22, 158.60, 136.69, 135.15, 132.04, 129.28, 129.08, 128.52, 127.85, 127.22, 122.40, 113.55, 54.63, 51.72, 37.87, 25.73

SM (ESI) m/z : 416.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 438.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- ***N*-methyl-2-(*N*-((1-(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) sulfamoyl) benzamide 264b**



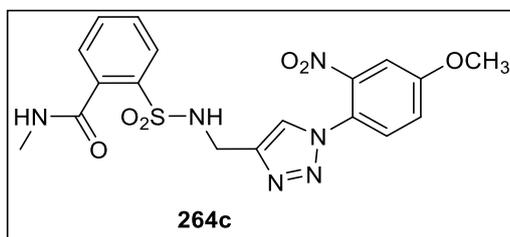
R_f = 0.44(Hex/AcOEt) 2/8

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 – 7.77 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.35 – 7.22 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.74, 137.43, 135.00, 133.20, 132.63, 131.67, 129.97, 129.05, 128.76, 128.43, 127.99, 127.73, 127.54, 126.77, 126.71, 126.46, 126.34, 125.85, 125.45, 55.02, 39.44, 26.98.

SM (ESI) m/z : 436.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 458.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- **2-(*N*-((1-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)sulfamoyl)-*N*-methylbenzamide 264c**



Black viscous oil

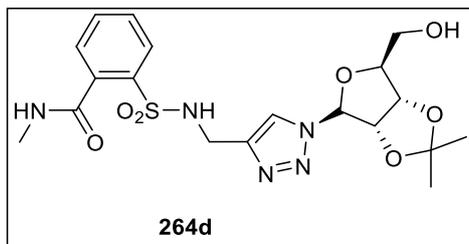
R_f = 0.38 (Hex/AcOEt) 2/8

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.98 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.87, 160.80, 145.11, 144.70, 137.48, 135.17, 132.85, 131.30, 130.29, 129.32, 129.24, 128.49, 124.27, 122.89, 119.21, 110.61, 56.40, 39.28, 27.07.

SM (ESI) m/z : 447.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 469.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- **2-(N-((1-((3aS,4R,6S,6aS)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)sulfamoyl)-N-methylbenzamide 264d**



Yellow viscous oil

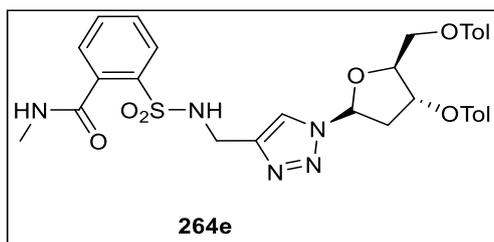
Rf = 0.28 (Hex/AcOEt) 2/8

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.8, 7.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.9, 2.1 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.64 (dd, J = 12.9, 4.9 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 12.2, 4.5 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.96, 137.18, 135.01, 134.61, 132.88, 130.16, 129.12, 128.69, 122.42, 113.62, 97.62, 88.29, 85.25, 81.64, 63.18, 38.99, 26.93, 25.09.

SM (ESI) m/z : 468.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 490.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- **((2S,3R,5R)-3-(benzoyloxy)-5-(4-(((2-methylcarbamoyl) phenyl) sulfonamido) methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) tetrahydrofuran-2-yl) methyl benzoate 264e**



Mp = 106-108°C (EtOH),

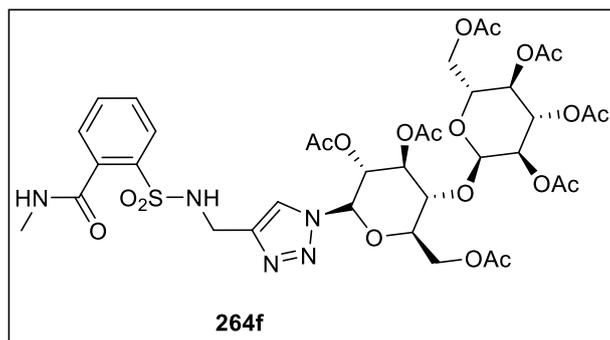
Rf = 0.46 (Hex/AcOEt) 2/8

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (ddt, J = 20.8, 15.3, 7.5 Hz, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.32 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.74 – 5.64 (m, 1H), 4.59 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.56 – 4.45 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.40 (d, J = 12.3 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.85, 165.83, 165.65, 144.38, 143.57, 142.82, 140.64, 135.00, 134.79, 132.52, 129.92 x 2, 129.48 x 2, 129.46 x 2, 129.19 x 2, 128.02, 127.72, 126.18, 123.39, 89.04, 83.97, 74.24, 63.93, 37.34, 35.92, 26.42, 21.42 x 2.

SM (ESI) m/z : 648.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 670.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- **(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-(4-(((2-(methylcarbamoyl)phenyl)sulfonamido)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate 264f**



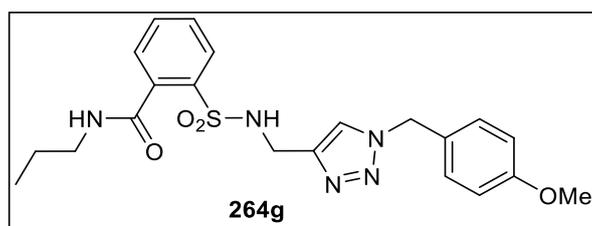
R_f = 0.40 (Hex/AcOEt) 2/8

^1H NMR (200 MHz, DMSO) δ : 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.46 – 5.25 (m, 4H), 5.05 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 4H), 4.11 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO) δ : 170.51 x 2, 170.38, 169.97, 169.88, 169.41, 169.33, 169.08, 144.95, 137.23, 135.50, 132.80, 130.16, 129.29, 128.50, 121.11, 95.89, 85.14, 75.23, 75.09, 72.53, 70.85, 70.00, 69.23, 68.70, 67.95, 62.57, 61.49, 39.19, 26.43, 20.80, 20.77, 20.66, 20.56 x 2, 20.54, 20.17.

SM (ESI) m/z : 914.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- **2-(N-((1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) sulfamoyl)-N-propylbenzamide 264g**



Green viscous oil

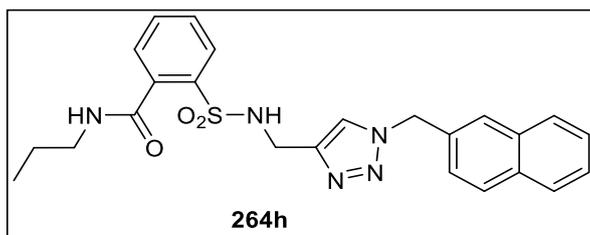
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.33 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.27 (s, 2H),

4.19 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 169.29, 159.90, 137.50, 135.37, 132.62, 130.04, 129.71 x 2, 129.26, 128.26, 127.35, 126.33, 114.43 x 2, 114.17, 55.33, 54.36, 42.11, 29.66, 22.46, 11.36.

SM (ESI) m/z : 444.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- **2-(*N*-((1-(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) sulfamoyl)-*N*-propylbenzamide 264h**



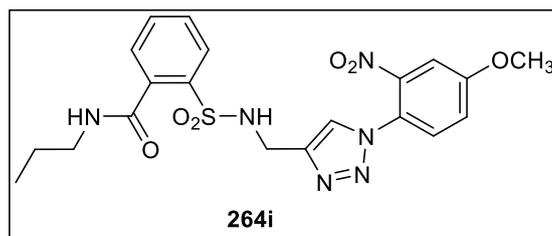
Brown viscous oil

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.13 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 1.65 – 1.43 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 169.25, 133.17, 132.95, 132.54, 131.68, 129.95, 129.13, 129.05, 128.18, 127.95, 127.71, 127.51, 126.73, 126.68, 125.43, 53.42, 42.05, 29.66, 22.43, 11.36.

SM (ESI) m/z : 464.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- **2-(*N*-((1-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) sulfamoyl)-*N*-propylbenzamide 264i**



Black viscous oil

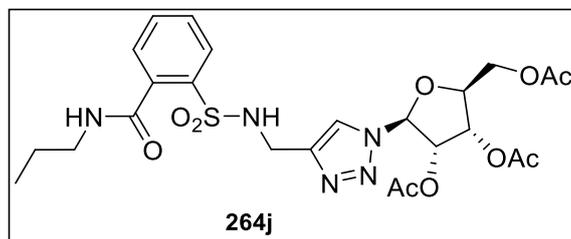
R_f = 0.45 (Hex/AcOEt) 2/8

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 – 7.92 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 23.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 19.6$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.40 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.66 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.50, 160.80, 145.11, 144.75, 137.50, 135.48, 132.81, 130.24, 129.34, 129.24, 128.44, 124.35, 122.89, 119.22, 110.61, 58.36, 42.15, 39.24, 22.46, 11.38.

SM (ESI) m/z : 475.2 $[M+H]^+$.

- **(2S,3S,4S,5S)-2-(acetoxymethyl)-5-(4-(((2-(propylcarbamoyl) phenyl)sulfonamido) methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate 264j**



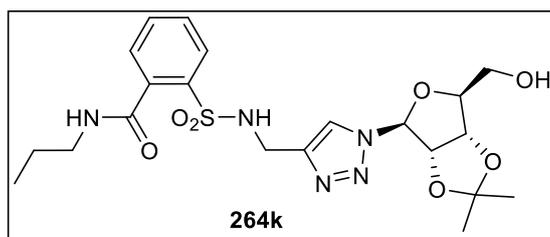
R_f = 0.44 (Hex/AcOEt) 2/8

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.05 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.67 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.35 (dd, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.20 (dd, *J* = 12.4, 4.2 Hz, 1H), 3.41 – 3.29 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 170.49, 169.40, 169.37, 169.19, 144.80, 137.45, 135.36, 132.85, 130.18, 129.22, 128.42, 121.56, 89.99, 80.69, 74.31, 70.57, 62.81, 42.12, 39.29, 22.45, 20.73, 20.46, 20.39, 11.38

SM (ESI) m/z : 582.3 $[M+H]^+$, 604.3 $[M+Na]^+$.

- **2-(N-((1-((3aS,4S,6S,6aS)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) sulfamoyl)-N-propylbenzamide 264k**



Brown viscous oil

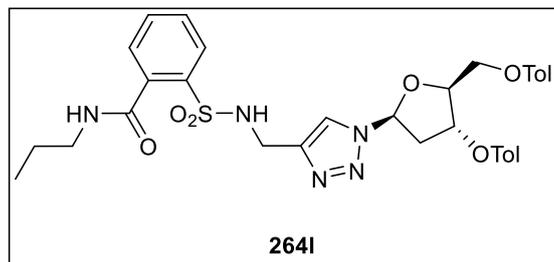
R_f = 0.39 (Hex/AcOEt) 2/8

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.9, 2.1 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 5.9, 1.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.72 (dd, *J* = 12.1, 4.5 Hz, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.62 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 169.50, 144.21, 137.33, 135.31, 132.81, 130.13, 129.21, 128.53, 122.44, 113.60, 95.05, 88.78, 85.39, 81.70, 62.93, 42.13, 39.11, 26.95, 25.09, 22.38, 11.38.

SM (ESI) m/z : 496.5 [M+H]⁺, 518.4 [M+Na]⁺.

- ((2S,3R,5S)-3-(benzyloxy)-5-(4-(((2-(propylcarbamoyl) phenyl) sulfonamido) methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) tetrahydrofuran-2-yl) methyl benzoate 264l



Brown viscous oil

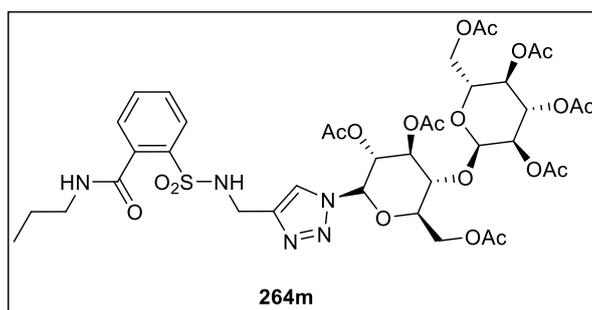
Rf = 0.60 (Hex/AcOEt) 2/8

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (t, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.45 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.35 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.76 – 5.69 (m, 1H), 4.65 – 4.57 (m, 1H), 4.53 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.38 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.16 – 3.03 (m, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 14.3, 6.3, 3.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.65 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 169.31, 166.16, 165.81, 144.46, 144.12, 137.59, 135.46, 132.70, 130.10, 129.77 x 2, 129.70 x 2, 129.30, 129.27 x 2, 129.26 x 2, 128.36, 126.64, 126.40, 121.23, 88.63, 83.42, 74.75, 63.89, 42.13, 39.32, 38.03, 22.48, 21.72, 21.67, 11.39.

SM (ESI) m/z : 690.3 [M+H]⁺.

- (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-(4-(((2-(propylcarbamoyl) phenyl) sulfonamido) methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) tetrahydro-2H-pyran-3-yl) oxy) tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate 264m



Mp = 170-172 °C (EtOH),

Rf = 0.41 (Hex/AcOEt) 2/8

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.84 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.55 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.46 – 5.25 (m, 4H), 5.05 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* =

10.0 Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 4H), 4.11 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.35 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.63 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

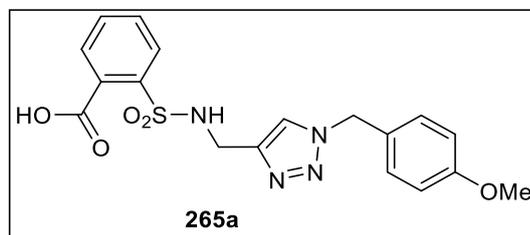
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.51 x 2, 170.38, 169.97, 169.88, 169.41, 169.33, 169.08, 144.95, 137.23, 135.50, 132.80, 130.16, 129.29, 128.50, 121.11, 95.89, 85.14, 75.23, 75.09, 72.53, 70.85, 70.00, 69.23, 68.70, 67.95, 62.57, 61.49, 42.10, 39.19, 22.43, 20.80, 20.77, 20.66, 20.56 x 2, 20.54, 20.17, 11.36.

SM (ESI) m/z : 942.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 964.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

By alcohol in basic media: 265

In a round bottom flask, *N*-1,2,3-triazoles saccharin derivatives **230** (1 mmol), were added in freshly prepared sodium ethanolate in ethanol (8mL), and stirred for 5-8h at room temperature. The completion of the reaction was monitored by TLC. Upon completion, the solvent was removed under pressure and the reaction mixture was neutralized with a solution of HCl 1N until acidic pH. Then the reaction mixture was extracted with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude product was subjected to purification by flash column chromatography with AcOEt/Cyclohexane (1/1) as eluent to give the pure **265a-f**

- **2-(N-((1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) sulfamoyl) benzoic acid 265a**

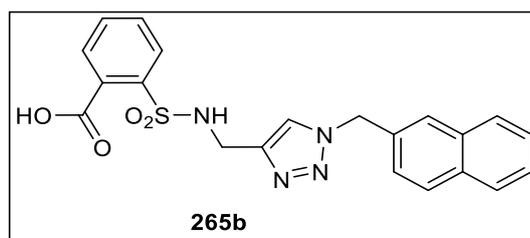


^1H NMR (200 MHz, DMSO) δ : 9.71 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.91 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO) δ : 159.03, 143.70, 131.87, 130.54, 129.51 x 2, 128.04, 127.76, 127.30, 127.25, 127.07, 127.02, 122.78, 114.02 x 2, 55.07, 52.18, 39.73.

SM (ESI) m/z : 402.93 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- **2-(N-((1-(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) sulfamoyl) benzoic acid 265b**

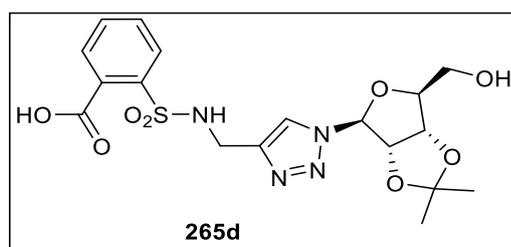


¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.96 – 7.89 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 5H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.35 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 168.90, 141.26, 136.71, 135.51, 134.11, 133.58, 133.20, 132.68, 132.51, 130.48, 128.74, 128.64, 127.92, 127.86, 126.58, 126.20, 126.11, 124.73, 52.25, 35.43.

SM (ESI) m/z : 423.1 [M+H]⁺.

- **2-(N-((1-((3aS,4S,6S,6aS)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) sulfamoyl) benzoic acid 265d**

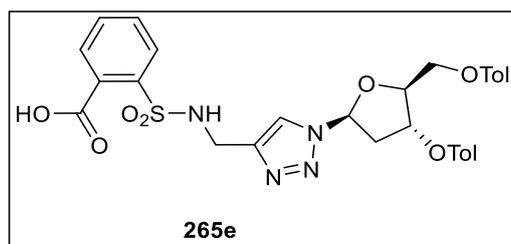


¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.75 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 7.4, 6.6 Hz, 0H), 3.54 – 3.39 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 169.05, 144.43, 136.78, 133.70, 132.69, 132.52, 130.51, 128.78, 123.14, 113.67, 91.56, 86.22, 83.41, 81.59, 62.46, 35.92, 25.91, 25.08.

SM (ESI) m/z : 496.5 [M+H]⁺, 518.4 [M+Na]⁺.

- **2-(N-((1-((2S,4R,5S)-4-((4-methylbenzoyl)oxy)-5-(((4-methylbenzoyl)oxy)methyl) tetrahydrofuran-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) sulfamoyl) benzoic acid 265e**



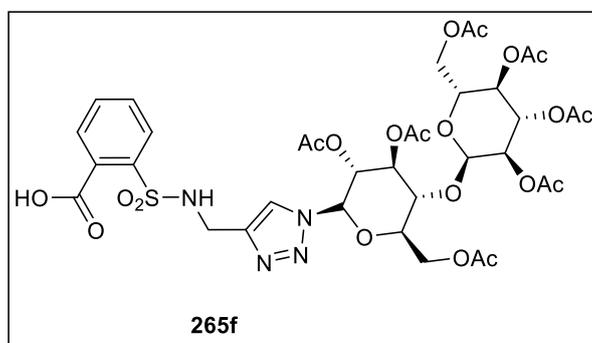
Mp = 141-142°C (EtOH),

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10.02 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.88 – 7.81 (m, 3H), 7.72 – 7.61 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.53 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.76 – 5.70 (m, 1H), 4.62 – 4.56 (m, 1H), 4.50 (dd, $J = 11.7, 5.0$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 11.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.10 – 3.00 (m, 1H), 2.79 (ddd, $J = 14.1, 6.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 169.35, 165.90, 165.69, 144.56, 144.30, 144.18, 138.10, 133.44, 132.98, 131.10, 129.97 x 2, 129.78 x 2, 129.76 x 2, 129.73 x 2, 129.60, 128.83, 126.97, 126.89, 123.22, 88.07, 82.59, 75.04, 64.42, 38.56, 37.07, 21.67, 21.63.

SM (ESI) m/z : 635.2 [M+H]⁺.

- **2-(N-((1-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4-diacetoxy-6-(acetoxymethyl)-5-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy) tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) sulfamoyl) benzoic acid 265f**



Mp = 174-176°C (EtOH),

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.84 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.46 – 5.25 (m, 4H), 5.05 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 10.5, 4.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 4H), 4.11 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ : 170.48 x 2, 170.38, 169.97, 169.88, 169.41, 169.33, 169.08, 144.95, 137.23, 135.50, 132.80, 130.16, 129.29, 128.50, 121.11, 95.89, 85.14, 75.23, 75.09, 72.53, 70.85, 70.00, 69.23, 68.70, 67.95, 62.57, 61.49, 39.19, 20.80, 20.77, 20.66, 20.56 x 2, 20.54, 20.17.

SM (ESI) m/z : 942.5 [M+H]⁺, 964.4 [M+Na]⁺.

IV. Experimental data of Chapter IV

General procedure for the synthesis of compound 279: Trimethylsilylation of uracil

Classical method

In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirred bar, uracil **277** (1mmol), (NH₄)₂SO₄ (5%), HMDS (10mL) were added. The resulting mixture was refluxed for 4-5h until getting a clear solution. Upon completion, the excess of HMDS was removed under pressure. The crude product was engaged in the next step without any previous purification.

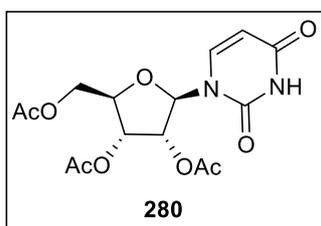
Microwave heating method

In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirred bar, uracil **277** (0,161g, 1mmol), (NH₄)₂SO₄ (5%), HMDS (0.627 mL, 3mmol) were added. The resulting mixture was heated under microwave irradiation at 120°C for 22min in an open vessel mode at 300W. Upon completion, the crude product was engaged in the next step without any previous purification.

General procedure for the synthesis of compound **280**: N-Glycosylation

Classical and sonication method

The previously prepared Trimethylsilylated Uracil **279**, 1,2,3,4-tetraacetate-b-D-ribofuranose (0,318g, 1mmol), SnCl₄ (1.1mmol), acetonitrile (8 mL) were added. The resulting mixture was sonicated or stirred at 5°C for 15min (under ultrasound) or 18h (stirring). After completion (TLC), 5 mL of pyridine was added to quench the reaction, filter the salt, the liquid phase was concentrated under pressure. The residue was dissolved in DCM (40 mL) washed with water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude product was subjected to purification by Isco Combiflash system using flash column 12g with a flow rate of 30mL/min of AcOEt/Cyclohexane (1/1) as eluent to give the pure **280**;



yield 88%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 9.39 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 4.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H);

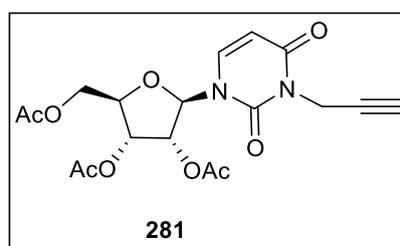
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 171.15, 170.13, 169.63, 162.82, 150.22, 139.29, 103.40, 87.44, 79.90, 72.69, 70.16, 63.13, 20.76, 20.49, 20.39;

MS (ESI⁺): *m/z* = 371 [M+H]⁺.

General procedure for the synthesis of the compound **281**: N3-propargylation of Uridine

In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirred bar, uridine **280** (0.5g, 1.35mmol), propargyl bromide (0.167mL, 1.62mmol), potassium carbonate (0.56mg, 4.05mmol), DMF

(15mL) were added. The resulting mixture was stirred and heated at 70°C. The completion of the reaction was monitored by TLC. Upon completion, the reaction mixture was concentrated under pressure. The residue was dissolved in DCM (40mL) washed with water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude product was subjected to purification by Isco Combiflash system using flash column 12g with a flow rate of 30mL/min of AcOEt/Cyclohexane (1/1) as eluent to give the pure **281** (0.494g, yield 89.5%).



Brown oil;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 5.8, 4.7 Hz, 1H), 5.29 – 5.23 (m, 1H), 4.61 (qd, 2H), 4.29 (s, 4H), 2.12 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 170.12, 169.56, 169.54, 161.11, 150.11, 137.72, 102.67, 88.82, 79.73, 77.66, 72.96, 70.91, 69.85, 62.84, 30.30, 20.78, 20.47, 20.44;

MS (ESI⁺): *m/z* = 409 [M+H]⁺.

General procedure for the synthesis of 1,2,3-triazoles derivatives compounds 266a–j:

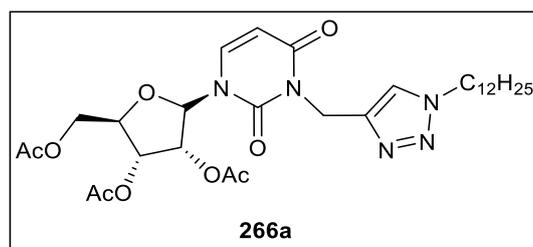
Click chemistry-

Classical and sonication method

In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirred bar, **281** (100mg, 0.25mmol), azide derivatives (0.25mmol), CuSO₄ (0.05mmol) or CuI (0.05mmol), sodium ascorbate (0.05mmol), n-BuOH/H₂O (1/1, v/v) (8 mL), were added. The resulting mixture was sonicated or stirred at room temperature for 3-12min (under ultrasound) or 4-5h (stirring). The completion of the reaction was monitored by TLC. Upon completion a solution of NH₄Cl was added and the reaction mixture was extracted with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude product was subjected to purification by Isco Combiflash system using flash column 12g with a flow rate of 30mL/min of AcOEt/Cyclohexane (1/1) as eluent to give the pure **266a–j**

Characterization of compounds 266a–j

- *2-(acetoxymethyl)-5-(3-((1-dodecyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate (266a)*



Yield 78%. Yellow oil;

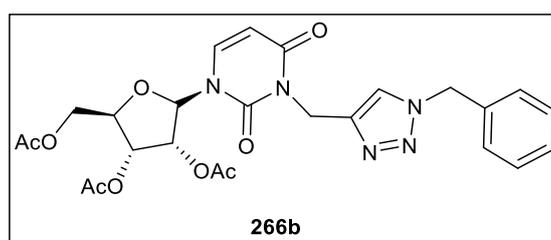
Rf = 0.39 (cyclohexane–AcOEt: 1–4);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 7.50 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.31 – 5.22 (m, 2H), 5.16 (q, 2H), 4.27 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 4.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.80 (t, 3H), 1.21 (d, *J* = 23.2 Hz, 18H), 0.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 170.10, 169.59, 169.55, 161.83, 150.54, 142.67, 137.43, 123.20, 102.75, 88.65, 79.71, 72.97, 69.92, 62.88, 50.34, 36.21, 31.90, 30.29, 29.70, 29.60, 29.52, 29.37, 29.33, 29.01, 26.53, 22.68, 20.77, 20.48, 20.46, 14.12;

MS (ESI⁺): *m/z* = 620.3 [M+H]⁺, 1239.3 [2M+H]⁺.

➤ **2-(acetoxymethyl)-5-(3-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl) tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate (266b)**



Yield 81%. Colorless oil;

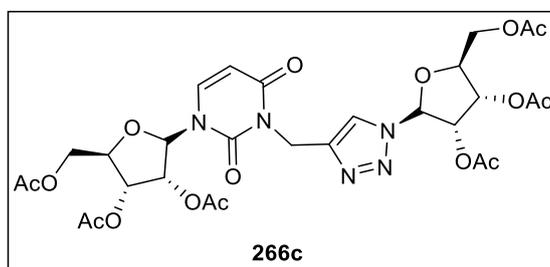
Rf = 0.30 (cyclohexane–AcOEt: 1–4);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 2H), 5.94 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.31 – 5.22 (m, 3H), 5.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (s, 3H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 170.11, 169.58, 169.55, 161.78, 150.53, 143.19, 137.51, 134.60, 129.05, 128.66, 128.14, 123.29, 102.71, 88.64, 79.73, 72.95, 69.94, 62.91, 54.09, 36.17, 20.76, 20.48, 20.41;

MS (ESI⁺): $m/z = 542.2 [M+H]^+$, $1083 [2M+H]^+$.

- **(3R,4R)-2-(acetoxymethyl)-5-(3-((1-((2R,3S,4S,5S)-3,4-diacetoxy-5-(acetoxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate (266c)**



Yield 95%. Colorless oil;

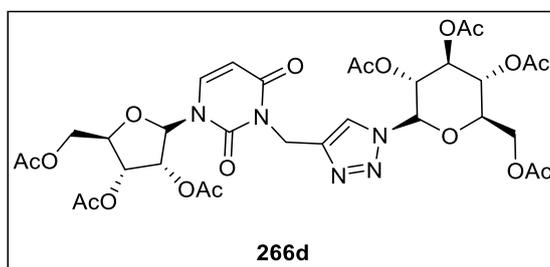
R_f = 0.35 (cyclohexane–AcOEt: 1–4);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 7.74 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 5.2, 4.0 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 2H), 5.19 (q, 2H), 4.38 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 1.6 Hz, 3H), 4.15 (dd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 1.1 Hz, 6H), 2.03 (s, 6H), 2.02 (s, 3H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 170.48, 170.11, 169.62, 169.55, 169.40, 169.20, 161.72, 150.54, 143.30, 137.46, 122.79, 102.72, 89.97, 88.49, 80.98, 79.78, 74.40, 72.92, 70.83, 69.96, 62.93, 62.90, 35.99, 20.78, 20.70, 20.49, 20.44, 20.42;

MS (ESI⁺): $m/z = 710.1 [M+H]^+$.

- **(2R,3R,4S,5R)-2-(acetoxymethyl)-6-(4-((3-((3R,4R)-3,4-diacetoxy-5-(acetoxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-2,6-dioxo-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (266d)**



Yield 94%. Colorless oil;

R_f = 0.41 (cyclohexane–AcOEt: 1–4);

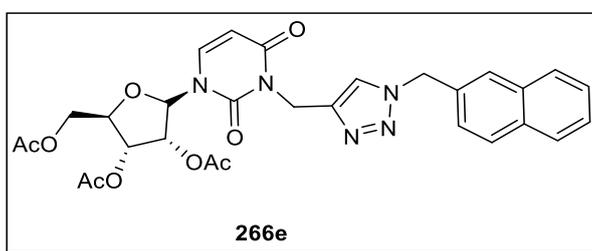
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 7.79 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 14.2, 8.2 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 14.3, 4.9 Hz, 1H), 5.82 – 5.73 (m, 1H), 5.67 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.38 – 5.29 (m, 1H), 5.30

(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.29 – 5.20 (m, 1H), 5.22 – 5.12 (m, 2H), 5.08 (dd, $J = 18.2, 14.7$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 4.20 (td, $J = 13.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.77 (s, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) : 170.54, 170.12, 169.92, 169.59, 169.32, 168.82, 168.43, 161.64, 150.57, 143.60, 137.44, 122.13, 102.73, 88.67, 85.66, 79.78, 75.13, 73.02, 72.67, 70.25, 69.92, 67.70, 62.89, 61.60, 35.96, 20.77, 20.72, 20.55, 20.51, 20.45, 20.34, 20.13;

MS (ESI⁺): $m/z = 782.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- *2-(acetoxymethyl)-5-(3-((1-(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-2,4-dioxo-3,4 dihydropyrimidin-1(2H)-yl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate (266e)*



Yield 78%. Yellow oil;

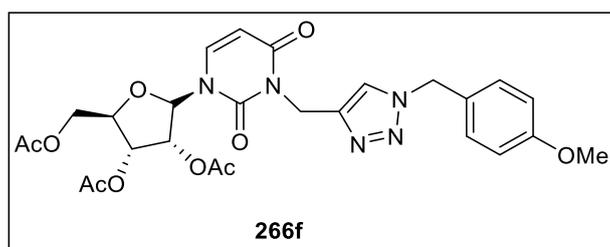
R_f = 0.28 (cyclohexane–AcOEt: 1–4);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) : 7.76 – 7.73 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.93 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.29 – 5.18 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 2.02 (s, 7H), 1.93 (s, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) : 170.10, 169.57, 169.54, 161.76, 150.54, 143.29, 137.49, 133.19, 133.15, 131.98, 129.08, 127.97, 127.75, 127.45, 126.63, 125.46, 123.38, 102.71, 88.59, 79.73, 72.93, 69.95, 62.91, 54.29, 53.50, 36.19, 20.76, 20.48, 20.36;

MS (ESI⁺): $m/z = 592.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- *2-(acetoxymethyl)-5-(3-((1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate (266f)*



yield 91%. Colorless oil;

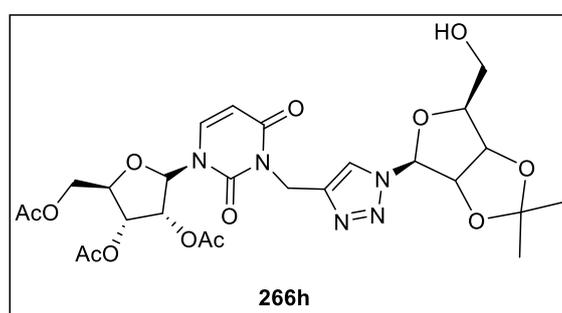
R_f = 0.24 (cyclohexane–AcOEt: 1–4);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 7.41 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.14 – 5.08 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.98 (s, 3H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 170.11, 169.57, 169.54, 161.78, 159.84, 150.51, 143.08, 137.50, 129.72, 126.58, 123.04, 114.41, 102.71, 88.65, 79.72, 72.94, 69.93, 62.90, 55.31, 53.63, 36.17, 20.76, 20.47, 20.40;

MS (ESI⁺): *m/z* = 572.3 [M+H]⁺, 1143 [2M+H]⁺.

- *2-(acetoxymethyl)-5-(3-((1-((4R,6S)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate (266g)*



yield 73%. Orange oil;

R_f = 0.32 (cyclohexane–AcOEt: 1–4);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 7.78 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.27 – 5.24 (m, 1H), 5.15 (s, 3H), 4.94 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 3.71 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.29 (s, 3H);

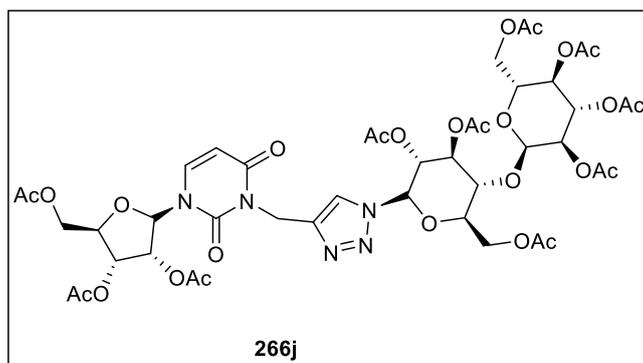
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 170.16, 169.78, 169.62, 161.74, 150.51, 137.79, 123.70, 113.57, 102.65, 95.23, 89.02, 88.94, 85.64, 81.85, 79.72, 73.03, 69.94, 63.23, 62.87, 60.37, 35.93, 27.01, 25.09, 20.76, 20.47, 20.44;

MS (ESI⁺): *m/z* = 624.1 [M+H]⁺, 1247.1 [2M+H]⁺.

- *2-(acetoxymethyl)-5-(2,4-dioxo-3-((1-((2R,4R,5S)-5-(2-oxo-2-(p-tolyloxy)ethyl)-4-(p-tolyloxy)carbonyl)tetrahydrofuran-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)yl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate (266h)*

MS (ESI⁺): m/z = 601.3 [M+H]⁺, 1201.1 [2M+H]⁺.

➤ (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(acetoxymethyl)-5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4-diacetoxy-6-(acetoxymethyl)-5-(4-((3-(3,4-diacetoxy-5-(acetoxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-2,6-dioxo-3,6-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2,3,4-triyl triacetate (266j)



Yield 73%. White solid.

Mp: 130-132 °C;

R_f = 0.39 (cyclohexane–AcOEt: 1–4);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : δ 7.73 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.78 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.41 – 5.34 (m, 2H), 5.34 – 5.27 (m, 2H), 5.25 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 5.13 (q, 2H), 5.00 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.18 (ddd, *J* = 12.3, 6.0, 4.3 Hz, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (ddt, *J* = 7.2, 5.1, 2.8 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.75 (s, 3H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 170.54, 170.49, 170.37, 170.10, 169.92, 169.88, 169.56, 169.50, 169.41, 169.11, 161.67, 150.53, 137.51, 102.68, 95.91, 88.70, 79.75, 75.28, 75.09, 72.98, 72.50, 70.87, 69.99, 69.89, 69.24, 68.73, 67.93, 62.86, 62.60, 61.47, 35.93, 20.80, 20.79, 20.76, 20.69, 20.59, 20.47, 20.44, 20.18;

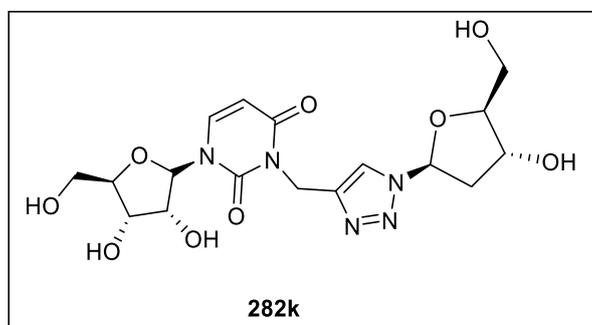
MS (ESI⁺): m/z = 1070.1 [M+H]⁺.

General procedure for nucleoside deprotection

In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirred bar, 3-(1,4-disubstituted-1,2,3-triazolo) uridine nucleoside (1mmol), potassium carbonate (3mmol) and methanol (8mL) were added, the resulted mixture was stirred at room temperature for 3-4h. After the completion of the reaction (TLC), the solvent was removed under pressure. The residue was dissolved in DCM (40mL) washed with water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford the crude product. The crude product was subjected to purification by Isco Combiflash system using flash column 12g with a flow rate of 30mL/min of AcOEt/Cyclohexane (1/4) as eluent to give the pure **282a-j**.

Characterization of compounds 282k-282l

- **1-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl) tetrahydrofuran-2-yl)-3-((1-((2*S*,4*R*,5*S*)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl) tetrahydrofuran-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) pyrimidine-2,4 (1*H*,3*H*)-dione (282k)**



Yield 93 %. Colorless oil;

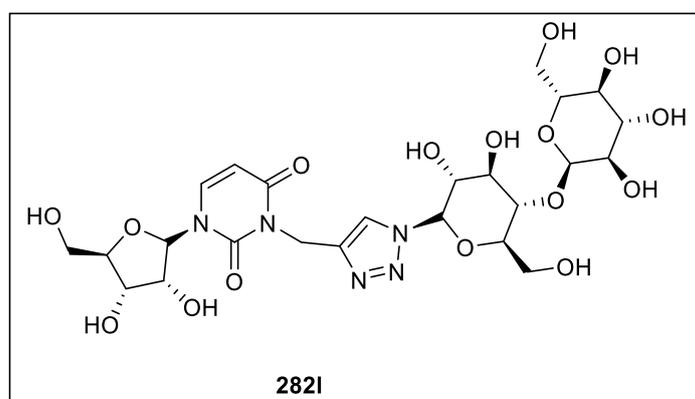
R_f = 0.11 (cyclohexane–AcOEt: 1–9);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.65 – 4.53 (m, 3H), 4.40 (dt, *J* = 7.1, 5.8 Hz, 1H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.77 (dd, *J* = 12.4, 5.4 Hz, 2H), 3.52 (dd, *J* = 12.3, 5.4 Hz, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 162.22, 149.80, 141.96, 139.12, 124.14, 102.99, 89.00, 88.76, 88.28, 83.98, 71.01, 70.93, 70.50, 62.09, 61.50, 40.19, 32.55.

MS (ESI⁺): *m/z* = 442.1 [M+H]⁺.

- **1-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-3-((1-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-3,4-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (282l)**



Yield 95 %. Colorless oil;

R_f = 0.09 (cyclohexane–AcOEt: 1–9);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 7.67 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.59 – 4.55 (m, 3H), 4.47 – 4.34 (m, 1H), 3.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 3H), 3.72 – 3.68 (m, 3H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 3.52 (dd, *J* = 12.5, 4.0 Hz, 3H), 3.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 162.22, 149.80, 142.07, 139.12, 123.73, 102.99, 101.45, 89.00, 86.58, 83.98, 79.91, 76.86, 76.81, 74.65, 74.51, 73.06, 71.01, 70.93, 70.50, 69.79, 62.55, 62.01, 61.50, 32.55.

MS (ESI⁺): *m/z* = 650.2 [M+H]⁺.

Biology

- Bacteria strains and growth conditions

The antibacterial activity of synthesized molecules was evaluated against the following bacteria: *L. monocytogenes* serovar 4b CECT 4032 (Spanish Type Culture Collection: CECT), *E. coli* K12 and *S. aureus* MBLA (Laboratory of Food Microbiology, UCL, Belgium: MBLA), and *P. aeruginosa* IH (Institute of Hygiene, Rabat, Morocco: IH). Strains are maintained on an inclined agar medium at 4°C. Before use, the bacteria were revived by two subcultures in an appropriate culture medium: Lysogeny broth (LB) (Biokar Diagnostics, Beauvais, France) at 37°C for 18–24 h. For the test, final inoculums concentrations of 10⁶ CFU/mL bacteria were used according to the National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA (NCCLS 1999).

- MIC

MICs were determined using the broth micro-dilution assay as described.^{312,313} Briefly, agar at 0.15% (w/v) was used as a stabilizer of the extract–water mixture and resazurin as a bacterial growth indicator. Fifty microliter of bacteriological agar (0.15% w/v) was distributed from the second to the eighth well of a 96-well polypropylene microtiter plate. The dilutions of synthesized molecules were prepared in Mueller-Hinton broth supplemented with bacteriological agar (0.15% w/v), to reach a final concentration of 200 µg/mL; 100 µL of these suspensions was added to the first test well of each microtiter line, and then 50 µL of scalar dilution was transferred from the second to the eighth well. The eighth well was considered as growth control, because no essential oil was added. We then added 50µL of a bacterial suspension to each well at a final concentration of approximately 10⁶ CFU/mL. The final concentration of the molecule was between 100 and 3.125 µg/mL. Plates were incubated at 37°C for 18 h. After incubation, 10 µL of resazurin was added to each well to assess bacterial growth. After further incubation at 37°C for 2 h, the MIC was determined as the lowest molecule concentration that prevented a change in resazurin color. Bacterial growth was detected by reduction in blue dye resazurin to pink resorufin. A control was carried out to ensure that, at the concentrations tested, the molecule did not induce a color change in the resazurin. Experiments were performed in triplicate.

- MBC

The MBC corresponded to the lowest concentration of the molecule yielding negative subcultures after incubation at appropriate temperature for 24 h. It is determined in broth dilution tests by sub-culturing 10 μ L from negative wells on plate count agar (PCA) medium. All the tests were performed in triplicate.^{312,313}

- Kinetics of bacterial growth

The growth curve assay was used to investigate the bactericidal effects of the essential oil. Inoculums were prepared by inoculating medium LB with an overnight culture of *S. aureus* and *E. coli* incubating for 3 h. One milliliter of aliquot of inoculums was added to 9mL of medium of LB containing 0.15% of agar. The compounds **266h-j** were added to each tube to achieve final concentrations of compound of 2MIC, MIC, and MIC/2. The bacterial culture used without compounds was considered as negative control. The tubes were incubated at 37°C. At selected time intervals, the OD600 of supernatants were determined by UV-Vis spectrophotometer. All measurements were carried out in triplicate. Through the assay above, the growth curve of *E. coli* and *S. aureus* was ordered, the time as the horizontal axis, the OD600 of supernatant as the vertical axis.³¹⁴

- Integrity of cell membrane by leakage of DNA and RNA through the membrane of bacteria

The integrity of cell membrane could be monitored by the release of cytoplasmic constituents of the cell.³¹⁵ The experiments were designed as follows: The bacteria were incubated in NB medium at 37°C for 12 h. Logarithmic growth phase cells of bacteria were treated with the essential oil at 1 \times MIC, 2 \times MIC value except the control. Then the samples were incubated at 37°C for 1, 4, 8, and 24 h, respectively. For detecting genetic material (DNA and RNA) released from the cytoplasm, 1mL sample of each tube was centrifuged at 1200 \times g for 5 min to remove all trace of bacteria. The supernatant was re-suspended in PBS and used to measure UV 260 nm absorption by a visible spectrophotometer at each time point. We used untreated bacteria as negative control.

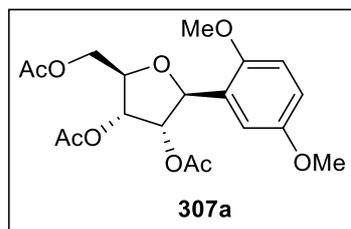
V. Experimental data of Chapter V

General procedure for the Friedel-Craft ribosylation:

To a stirred solution of the carbohydrate (1'- β -ribofuranose-1',2',3',5'-tetraacetate, 1 mmol) and the appropriate (hetero)aryle (2 mmol) in dichloromethane (8 mL), was added at room temperature and in one portion FeCl₃ (10 mol%). The resulting mixture is heated in refluxing dichloromethane and the reaction is monitored by TLC. Once the carbohydrate fully reacted (10-30 min.), 10 mL of a saturated solution of NaHCO₃ was added to quench the reaction. The mixture is extracted three times using dichloromethane (15 mL). The organic layers were combined, then dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure; the crude material is purified by flash chromatography using a mixture of ethyl acetate and hexane as solvent. Importantly, samples used for the fluorescence assay have been submitted to a second purification (preparative TLC) in order to strengthen their final purities.

Characterization of compounds 307a-p

➤ **5'-(2,5-dimethoxyphenyl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate**



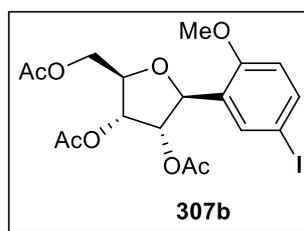
Rf = 0.54 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1) ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (bs, 1H), 6.70-6.62 (m, 2H), 5.74 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.40 – 4.05 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 169.6, 169.5, 153.7, 150.6, 127.5, 113.6, 113.1, 111.3, 79.3, 75.4, 72.0, 70.5, 63.1, 55.8, 55.5, 20.7, 20.6, 20.5

HRMS Calcd. for C₁₉H₂₅O₉: ([M⁺]): 397.1420, Found: 397.14931.

➤ **5'-(5-iodo-2-methoxyphenyl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate**



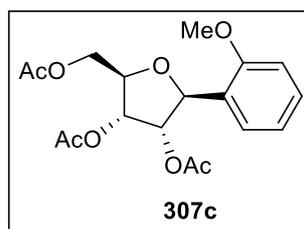
Rf = 0.73 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.6, J' = 2.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 4.3, J' = 3.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 12.8, J' = 5.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.74 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 169.8, 169.3, 155.7, 137.4, 136.1, 126.8, 112.0, 82.3, 76.8, 76.3, 72.5, 71.8, 63.6, 55.4, 20.8, 20.5, 20.3;

HRMS Calcd. for C₁₈H₂₂O₈I: ([M⁺]): 492.0281, Found: 493.03539.

➤ **5'-(2-methoxyphenyl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate**



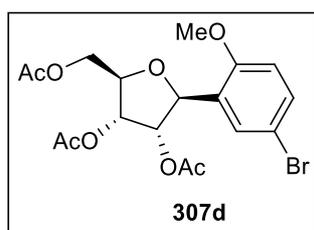
Rf = 0.64 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1) ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 5.39 – 4.86 (m, 2H), 4.40 – 4.18 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 169.8, 169.4, 155.8, 128.7, 127.3, 126.9, 120.0, 109.5, 79.7, 75.3, 72.7, 72.1, 63.7, 55.2, 20.8, 20.5, 20.3;

HRMS Calcd. for C₁₈H₂₃O₈: ([M⁺]): 367.1315, Found: 397.13934.

➤ **5'-(5-bromo-2-methoxyphenyl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate**



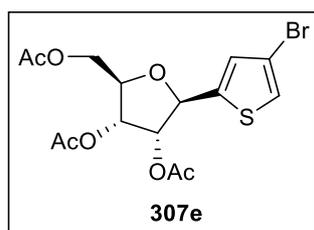
Rf = 0.75(Cyclohexane/AcOEt : 1-1) ;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.7, J' = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 3.0 Hz, 1H), S5 5.41 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 8.1, J' = 4.3 Hz, 1H), 4.42 – 4.21 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 12.8, J' = 5.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.74 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 168.8, 168.4, 153.9, 130.3, 129.3, 125.5, 111.6, 110.4, 78.0, 75.8, 71.5, 70.9, 62.6, 54.5, 19.8, 19.5, 19.3;

HRMS Calcd. for C₁₈H₂₂O₈Br: ([M⁺]): 445.0420, Found: 445.04926.

➤ **5'-(4-bromothiophen-2-yl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate**



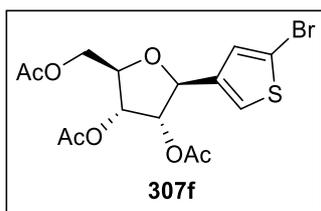
Rf = 0.71 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1) ;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.31–5.19 (m, 2H), 4.42–4.02 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.45, 169.68, 169.35, 136.20, 130.30, 126.04, 109.59, 79.96, 77.82 76.01, 71.56, 63.29, 20.80, 20.55, 20.44;

HRMS Calcd. for C₁₅H₁₈O₇BrS: ([M⁺]): 420.9878, Found : 420.99533

➤ 5'-(5-bromothiophen-3-yl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate



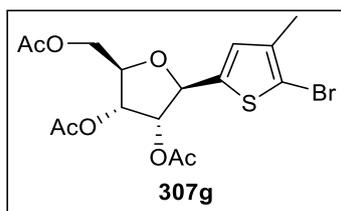
R_f = 0.69 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.56 – 5.16 (m, 2H), 5.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.38-4.10 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H) ;

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 168.7, 168.6, 141.9, 128.7, 124.6, 111.7, 79.0, 77.7, 75.3, 70.6, 62.3, 19.8, 19.6, 19.5;

HRMS Calcd. for C₁₈H₂₃O₈: ([M⁺]): 420.9878, Found: 420.99512.

➤ 5'-(5-bromo-4-methylthiophen-2-yl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate



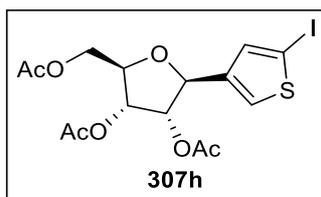
R_f = 0.72 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.69 (s, 1H), 5.21 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.12–5.00 (m, 2H), 4.33 (dd, J = 11.7Hz, J' = 2.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 11.7 Hz, J' = 3.7 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 169.7, 169.6, 140.6, 137.0, 127.2, 109.5, 79.8, 78.7, 76.2, 71.6, 63.3, 20.8, 20.5, 20.5, 15.2;

HRMS Calcd. for C₁₆H₂₀O₇BrS: 435.0035, Found: 435.0112.

➤ 5'-(5-iodothiophen-3-yl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate



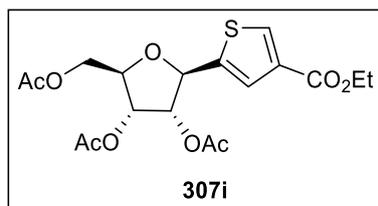
R_f = 0.71 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.17–5.04 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 11.7 Hz, J' = 2.8 Hz, 1H), 4.26–4.21 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 11.7 Hz, J' = 3.7 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 169.7, 169.6, 147.3, 136.8, 126.8, 80.0, 75.5, 76.4, 71.6, 63.3, 20.9, 20.6, 20.5;

HRMS Calcd. for C₁₅H₁₈O₇IS: 467.9740, Found: 468.9813.

➤ **5'-(4-(ethoxycarbonyl)thiophen-2-yl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate**



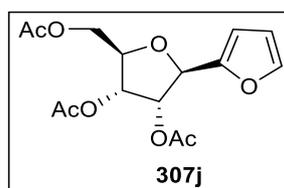
R_f = 0.60 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.87 (t, J = 4.3, 3.8 Hz, 1H), 5.44 – 5.07 (m, 2H), 4.45 – 4.04 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 169.5, 169.1, 162.7, 148.8, 128.7, 128.3, 124.3, 78.3, 77.4, 72.3, 72.2, 63.3, 60.7, 20.8, 20.4, 20.2, 14.2;

HRMS Calcd. for C₁₈H₂₃O₉: 415.0985, Found: 415.10583.

➤ **5'-(furan-2-yl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate**



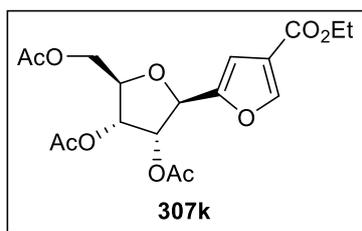
R_f = 0.69 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 6.36 – 6.20 (m, 2H), 5.43 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.00 (s, 3H) ;

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 169.7, 169.6, 150.0, 143.4, 110.4, 109.4, 79.2, 76.1, 73.3, 71.7, 63.5, 20.7, 20.6, 20.5;

HRMS Calcd. for C₁₅H₁₉O₈: ([M+]): 327.1002, Found: 327.10744.

➤ **5'-(4-(ethoxycarbonyl)furan-2-yl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate**



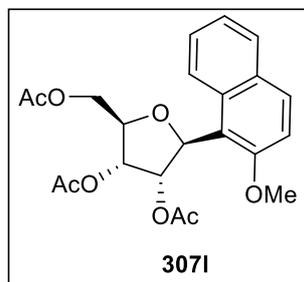
Rf = 0.61 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.40 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 11.7 Hz, J' = 3.1 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 4.10 (dd, J = 11.7 Hz, J' = 4.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 169.7, 169.5, 162.7, 151.5, 148.0, 120.3, 109.3, 79.5, 75.9, 73.2, 71.4, 63.3, 60.6, 20.7, 20.5, 20.5, 14.3;

HRMS Calcd. for C₁₈H₂₃O₁₀: 399.1213, Found: 399.1281.

➤ **5-(2-methoxynaphthalen-1-yl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate**



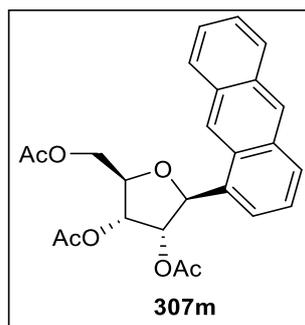
Rf = 0.69 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.2 Hz, J' = 1.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, S7 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.52 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 11.5 Hz, J' = 2.0 Hz, 1H), 4.26–4.19 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.94 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 169.7, 169.4, 156.1, 132.8, 131.3, 123.3, 128.8, 127.0, 123.5, 122.7, 116.9, 113.5, 78.9, 77.8, 74.2, 70.9, 63.6, 56.5, 20.8 (x2), 20.6;

HRMS Calcd. for C₂₅H₂₇O₇: 417.1471, Found: 417.15442.

➤ **5'-(anthracen-1-yl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate**



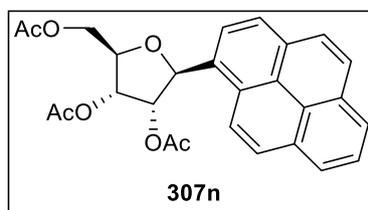
Rf = 0.73 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.48-8.40 (m, 3H), 7.99–7.92 (m, 2H), 7.47-7.36 (m, 4H), 6.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.68-5.62 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 12.2, J' = 2.7 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 12.3, J' = 3.6 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 169.7, 169.4, 138.8, 131.5, 130.5, 129.8, 129.5, 127.8, 127.7, 127.4, 126.2, 126.1, 124.8, 124.1, 123.4, 121.1, 81.8, 78.8, 74.7, 70.3, 63.3, 20.9, 20.6, 20.3;

HRMS Calcd. for C₂₅H₂₇O₇: 437.1522, Found: 437.15958.

➤ **5'-(pyren-1-yl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate**



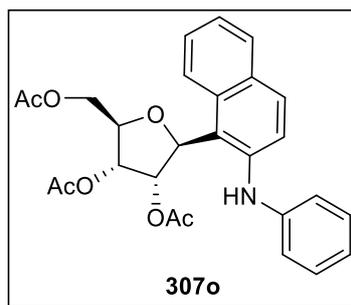
Rf = 0.31 (Cyclohexane/AcOEt : 8-2) ;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.32 – 8.29 (m, 1H), 8.25 – 8.20 (m, 4H), 8.15 – 8.12 (m, 1H), 8.11 – 8.07 (m, 2H), 8.06 – 8.01 (m, 1H), 6.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.45 (m, 2H), 4.72 – 4.33 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 169.9, 169.6, 131.5, 131.5, 131.1, 130.7, 128.6, 128.0, 127.9, 127.6, 126.2, 125.7, 125.4, 125.3, 124.9, 124.8, 123.2, 122.4, 80.2, 79.3, 71.9, 63.8, 53.6, 21.1, 20.9, 20.7;

HRMS Calcd. for C₂₇H₂₄O₇: ([M+]): 461.1522, Found [M+Na⁺]: 483.14160.

➤ **5'-(2-(phenylamino)naphthalen-1-yl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate**



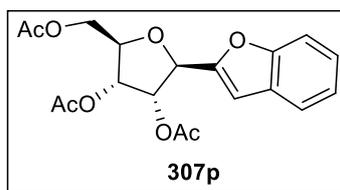
Rf = 0.70 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.41–7.38 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.73 – 6.78 (m, 3H), 6.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 5.5 Hz, J' = 1.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.14 (bs), 4.00 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.84 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 169.8, 169.0, 148.8, 137.7, 134.8, 133.2, 129.4, 129.1 (x2), 128.6, 128.3, 126.4 (x2), 126.0, 124.3, 120.1, 116.1 (x2), 89.2, 78.2, 71.0, 70.6, 63.9, 20.7, 20.4, 20.4;

HRMS Calcd. for C₂₇H₂₈O₇N: 478.1788, Found: 478.1859.

➤ **5'-(benzofuran-2-yl) ribofuranose-1',2',3'-triacetate**



Rf = 0.61 (Cyclohexane/AcOEt : 1-1);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.59–7.32 (m, 2H), 7.27–7.10 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.54 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 11.6 Hz, J' = 3.2 Hz, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 11.7 Hz, J' = 4.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 169.7, 169.6, 155.2, 152.6, 127.6, 124.9, 123.0, 121.3, 111.5, 106.0, 79.6, 79.5, 73.4, 71.7, 63.4, 20.8, 20.6, 20.5.

HRMS Calcd. for C₁₉H₂₁O₈: 377.1158, Found: 377.1231.

Annexes

Publications

1. Water Promoted One-pot Three-Step Synthesis of Novel N-Saccharin Isoxazolines/Isoxazoles Using KI/Oxone Under Ultrasonic Activation.

Tachallait, H., Driowya, M., Álvarez, E., Benhida, R., and Bougrin, K. *Current Organic Chemistry*, **2019**, *23*, 1254-1265 (in press), DOI: 10.2174/1385272823666190621115726.

2. A straightforward and versatile FeCl₃ catalyzed Friedel–Crafts C-glycosylation process. Application to the synthesis of new functionalized C-nucleosides.

Tachallait, H., Safir Filho, M., Marzag, H., Bougrin, K., Demange, L., Martin, A. R., and Benhida, R. *New Journal of Chemistry*, **2019**, *43*, 5551-5558.

3. Concise synthesis and antibacterial evaluation of novel 3-(1, 4-disubstituted-1, 2, 3-triazolyl) uridine nucleosides.

Tachallait, H., Bouyahya, A., Talha, A., Bakri, Y., Dakka, N., Demange, L., Benhida, R., Bougrin, K. *Archiv der Pharmazie*, **2018**, *351*, 1800204.

4. Modular synthesis of new C-aryl-nucleosides and their anti-CML activity.

Marzag, H., Zerhouni, M., Tachallait, H., Demange, L., Robert, G., Bougrin, K., Auberger, P., Benhida, R. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2018**, *28*, 1931-1936.

5. Ethyl 2-[(5Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-2, 4-dioxo-1, 3-thiazolidin-3-yl] acetate.

Tachallait, H., Karrouchi, K., Bougrin, K., Mague, J. T., Ramli, Y. *IUCrData*, **2016**, *1*, x161041.

6. Ethyl 2-[(5Z)-5-(4-methylbenzylidene)-2, 4-dioxo-1, 3-thiazolidin-3-yl] acetate.

Karrouchi, K., Tachallait, H., Bougrin, K., Mague, J. T., Ramli, Y. *IUCrData*, **2016**, *1*, x160851.

Communications orales et par affiche

1. **H. Tachallait**, S. Alaoui, H. Marzag, M. Driowya, L. Demange, A. R. Martin, M. Dufies, G. Pagès, R. Benhida, and K. Bougrin. *Synthèse innovante directe et activités anticancéreuses de nouveaux analogues C- et N- nucléosides modifiés*. Congrès International : Valorisation de Ressources Naturelles (VARENA 2019), **26-28 Juin 2019**, Rabat, Maroc. (**Communication orale**)

2. **H. Tachallait**, A. Brik, M. Lahcini, and K. Bougrin. *Copper on chitosan: recyclable heterogeneous catalyst for synthesis of novel 1,4-disubstituted 1,2,3-triazolyl nucleosides in water under ultrasound irradiation*. Les Doctoriales de l'Institut Scientifique. **8 Décembre 2018**, Rabat, Maroc. (**Communication par affiche**)
3. **H. Tachallait**, H. Marzag, M. Zerhouni, L. Demange, G. Robert, K. Bougrin, P. Auberger and R. Benhida. *Modular synthesis of new C-aryl-nucleosides and their anti-CML activity*. 1ère édition des journées de recherches de l'AMaRC "JouRech_AMaRC" **10 Mai 2018**, Rabat, Maroc. (**Communication par affiche**)
4. **H. Tachallait**, A. Talha, A. Saber, M. Driowya, and K. Bougrin. *An environmentally friendly approach for the synthesis of new class of 1,2,3-triazole and isoxazole via tandem catalytic 1,3-dipolar cycloaddition / rings cleavage reaction*. Journées de l'ARCUS E2D2 : Energies, Environnement et Développement Durable, **9-11 Avril 2018**, Rabat, Maroc. (**Communication par affiche**)
5. Talha, A. Mourhly, **H. Tachallait**, M. Driowya, M. Halim, S. Arsalane, and K. Bougrin. *New method of regioselective synthesis of 1,2,3-triazolyl nucleosides via click chemistry catalysed with copper nanoparticules and under ultrasonic activation in aqueous media* Journées de l'ARCUS E2D2: Energies, Environnement et Développement Durable, **9-11 Avril 2018**, Rabat, Maroc. (**Communication par affiche**)
6. **H. Tachallait**, S. Alaoui, H. Marzag, M. Driowya, L. Demange, A. R. Martin, M. Dufies, G. Pagès, R. Benhida, and K. Bougrin. *Innovative synthesis of some modified C- and N-nucleosides analogues*. Transmediterranean Colloquium On Heterocyclic Chemistry (TRAMECH IX), **22-25 November 2017**, Fez, Maroc. (**Communication orale**)
7. **H. Tachallait**, S. Alaoui, H. Marzag, M. Driowya, L. Demange, A. R. Martin, M. Dufies, G. Pagès, R. Benhida, and K. Bougrin. *Green and elegant synthesis of some modified aryl and heteroaryl C- and N- nucleosides analogues*. Transmediterranean Colloquium On Heterocyclic Chemistry (TRAMECH IX), **22-25 November 2017**, Fez, Maroc. (**Communication par affiche**)
8. **H. Tachallait**, M. Driowya, A. Talha, A. Saber, and K. Bougrin. *Ultrasound-assisted green and elegant synthesis of new class of 1,2,3- triazole and isoxazole via tandem catalytic 1,3-dipolar cycloaddition / rings cleavage reaction*. Transmediterranean Colloquium On Heterocyclic Chemistry (TRAMECH IX), **22-25 Novembre 2017**, Fez, Maroc. (**Communication par affiche**)

9. Y. Halabi, **H. Tachallait**, A. Saber, A. Talha, and K. Bougrin. *A new and easy method for synthesis of 1,5-disubstitued 1,2,3-triazole by metal-free regioselective 1,3-dipolar cycloaddition reaction*. Transmediterranean Colloquium On Heterocyclic Chemistry (TRAMECH IX), **22-25 Novembre 2017**, Fez, Maroc. **(Communication par affiche)**
10. **H. Tachallait**, S. Alaoui, A. Saber, H. Marzag, M. Driowya, L. Demange, A. R Martin, M. Dufies, G. Pagès, K. Bougrin, and R. Benhida. *Synthesis of some modified aryl and heteroaryl C- and N-nucleosides analogues*. XXIV ème Journée Jeunes Chercheurs – SCT, **12-14 Février 2017**, Paris, France. **(Communication par affiche)**
11. **H. Tachallait**, M. Driowya And K. Bougrin. *Ultrasound-assisted green and elegant synthesis of new class of 1,2,3-triazole and isoxazole via tandem catalytic 1,3-dipolar cycloaddition / rings cleavage reaction*. 5 ème colloque international “Environnement et développement durable” journées scientifiques de la faculté des sciences de Rabat sous le thème : Matériaux, eaux et environnement (M2E), **11-16 Octobre 2016**, Rabat, Maroc. **(Communication par affiche)**

Références Bibliographiques

- ¹ a) Brahmachari, G. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*, Ed. Elsevier, **2015**; b) Rajput, A. P., Kankhare, A. R. *Int. J. Pharm. Sci. Inv.* **2017**, *6*, 19-25.
- ² Anastas, P.T.; Warner, J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Edition Oxford University press, **1998**.
- ³ Nasir Baig, R. B.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1559-1584.
- ⁴ a) Fahlberg, C.; Remsen, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1879**, *12*, 469-473; b) Lin, H.; Wu, J.; Oturan, N.; Zhang, H.; Oturan, M.A. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2016**, *23*, 4442-4453.
- ⁵ a) Jakopin, Z.; Dolenc, M.S. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 651-671. b) Yeung, K.S.; Meanwell, N.A.; Li, Y.; Gao, Q. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1483-1486. c) Schulze, B.; Illgen, K. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 1-14.
- ⁶ a) Tumey, L. N.; Robarge, M. J.; Gleason, E.; Song, J.; Murphy, S.M.; Ekema, G.; Doucette, C.; Hanniford, D.; Palmer, M.; Pawlowski, G.; Danzig, J.; Loftus, M.; Hunady, K.; Sherf, B.; Mays, R. W.; Krongrad, A. S.; Brunden, K. R.; Bennani, Y. L.; Harrington, J.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3287-3290. b) AL-Bayati, R. I. H., Habib, M. J., Mekky, H. A., *Inter. J. Multi. Cur. Res.* **2015**, *3*, 61.
- ⁷ Soubh, L.; Besch, A.; Otto, H.-H. *Pharmazie.* **2002**, *57*, 384-392.
- ⁸ Robinson, R.I; Fryatt, R.; Wilson, C.; Woodward, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4483-4489.
- ⁹ Xu, L.; Shu, H.; Liu, Y.; Zhang, S; Trudell, M. L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7902-7910.
- ¹⁰ Blanchet, J.; Macklin, T.; Ang, P.; Metallinos, C.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3199-3206.
- ¹¹ Chen, Y.; Aurell, C. J.; Pettersen, A.; Lewis, R. J.; Hayes, M. A.; Lepistö, M.; Jonson, A. C.; Leek, H.; Thunberg, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 672-677.
- ¹² Lombardino, J.G.; Wiseman, H.; Maclamore, W. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1171-1175.
- ¹³ Fanelli, R.J.; Schuurman, T.; Glaser, T.; Traber, *Prog. Clin. Biol. Res.* **1990**, *361*, 461-467.
- ¹⁴ De Vry, J.; Schohe-Loop, R.; Heine, H.G.; Greuel, J.M.; Mauler, F.; Schmidt, B.; Sommermeyer, H.; Glaser, T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, *284*, 1082-1094.
- ¹⁵ Dong, J.; De Montigny, C.; Blier, P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, *286*, 1239-1247.
- ¹⁶ Guenther, U.; Wrigge, H.; Theuerkauf, N.; Boettcher, M.F.; Wensing, G.; Zinserling, J.; Putensen, C.; Hoefl A. *Anesth. Analg.* **2010**, *111*, 901-907.
- ¹⁷ Groutas, W.; Epp, J.; Venkatarman, R.; Kuang, R.; Troung, T.; McClenahan, J.; Prakash, O. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *9* 1393-1400.
- ¹⁸ Malinka, W.; Ryng, S.; Sieklucka-Dziuba, M.; Rajtar, G.; Gownial, A.; Kleinrok, Z. *Farmaco.* **1998**, *53*, 504-512.
- ¹⁹ Malinka, W.; Ryng, S.; Sieklucka-Dziuba, M.; Rajtar, G.; Gownial, A. Kleinrok, Z. *Pharmazie.* **2000**, *55*, 416-425.
- ²⁰ Csakai, A.; Smith, C.; Davis, E.; Martinko, A.; Coulp, S.; Yin, H. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5348-5355.
- ²¹ Carradori, S.; Secci, D.; De Monte, C.; Mollica, A.; Ceruso, M.; Akdemir, A.; Codispoti, R.; De Cosmi, F.; Guglielmi, P.; Supuran, C.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1095-1105;
- ²² Moeker, J.; Peat, T.S.; Bornaghi, L.F.; Vullo, D.; Supuran, C.T.; Poulsen, S.A. *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 3522-3531.
- ²³ Gençer, N.; Demir, D.; Sonmez, F.; Kucukislamoglu, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2811-2821.

- ²⁴ Goel, P.; Jumpertz, T.; Mikles, D. C.; Tichá, A.; Nguyen, M. T.; Verhelst, S.; Hubalek, M.; Johnson, D. C.; Bachovchin, D. A.; Ogore, I.; Strisovsky, K.; Schmidt, B.; Weggen, S.; Pietrzik, C. U. *Biochemistry*, **2017**, *56*, 6713-6725.
- ²⁵ Han, L.; Wang, L.; Hou, X.; Fu, H.; Song, W.; Tang, W.; Fang, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1529-1538.
- ²⁶ a) Vagnoni, L.M.; Gronostaj, M.; Kerrigan, J.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 637-645. b) Kerrigan, J.E.; Walters, M.C.; Forrester, K.J.; Crowder, J.B.; Christopher, L.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 27-30.
- ²⁷ Taher, E. S.; Ibrahim, T. S.; Fares, M.; AL-Mahmoudy, A. M.; Radwan, A. F.; Orabi, K. Y.; El-Sabbagh, O. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *171*, 372-382.
- ²⁸ Guzel, O.; Salman, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7804-7815.
- ²⁹ D'Ascenzio, M.; Carradori, S.; Secci, D.; Vullo, D.; Ceruso, M.; Akdemir, A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3982-3988.
- ³⁰ Fiorino, F.; Caliendo, G.; Perissutti, E.; Severino, B.; Frecentese, F.; Preziosi, B.; Izzo, A.A.; Capasso, R.; Santagada, V. *Arch. Pharm.* **2005**, *338*, 548-555.
- ³¹ Mortazavi, Z. F.; Islami, M. R.; Khaleghi, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3034-3037.
- ³² Hamama, W. S.; Zoorob, H. H.; Gouda, M. A.; Afsah, E. M. *Pharm. Chem. J.* **2011**, *45*, 118-124.
- ³³ Borisov, A. S.; Morris, S. B.; Njie, G. J.; Winston, C. A.; Burton, D.; Goldberg, S.; Vernon, A. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2018**, *67*, 723-726.
- ³⁴ Larsen, M. H.; Biermann, K.; Tandberg, S.; Hsu, T.; Jacobs Jr, W. R. *Curr. Protoc. Microbiol.* **2017**, *6*, 10A-2.
- ³⁵ El Baghdadi, J.; Grant, A.V; Sabri, A.; El Azbaoui, S.; Zaidi, H.; Gobat, A.; Schurr, E.; Boisson-Dupuis, S.; Casanova, J.L.; Abe, L. *Pathol. Biol.* **2013**, *61*, 11-16.
- ³⁶ WHO. *treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva 2016*, WHO/HTM/TB/2016.04
- ³⁷ Marshall, G.; Blacklock, J.W.S.; Cameron, C.; Capon, N. B.; Cruickshank, R.; Gaddum, J. H.; Raistrick, H. *Br. Med. J.* **1948**, *2*, 769-782.
- ³⁸ Chen, H.; Xu, B. B.; Sun, T.; Zhou, Z.; Ya, H. Y.; Yuan, M. *Molecules.* **2017**, *22*, 1857.
- ³⁹ Fu, H.; Han, L.; Hou, X.; Dun, Y.; Wang, L.; Gong, X.; Fang, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 5774-5781.
- ⁴⁰ Neri, D.; Supuran, C. T. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 767-777.
- ⁴¹ Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1377-1378.
- ⁴² a) Alterio, V.; Di Fiore, A.; D'Ambrosio, K.; Supuran, C. T.; De Simone, G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4421-4468; b) Supuran, C. T.; Scozzafava, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4336-4350; c) Guler, O. O.; De Simone, G.; Supuran, C. T. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1516-1526.
- ⁴³ Supuran, C. T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 229-230
- ⁴⁴ Elghamry, I.; Youssef, M. M.; Al-Omair, M. A.; Elsayy, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *139*, 107-113.
- ⁴⁵ Mishra, A.; Seth, A.; Maurya, S. K. *J. Intercult. Ethnopharmacol.* **2016**, *5*, 290-307.
- ⁴⁶ Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*. 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2006**
- ⁴⁷ De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2015**, *59*, 2301-2311
- ⁴⁸ Varga, A.; Lionne, C.; Roy, B. *Curr. Drug. Metab.* **2016**, *17*, 237-252
- ⁴⁹ De Clercq, E. *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22*, 3866-3880
- ⁵⁰ Chen, Y. L.; Yokokawa, F.; Shi, P. Y. *Antivir. Res.* **2015**, *122*, 12-19.

- ⁵¹ Kukhanova, M. K. *Mol. Biol.* **2012**, *46*, 768-779.
- ⁵² Medela, K.; McGuigan, C. *Future. Med. Chem.* **2012**, *4*, 625-650.
- ⁵³ Lovitt, C. J.; Hilko, D. H.; Avery, V. M.; Poulsen, S. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 4272-4280.
- ⁵⁴ Rudra, A.; Hou, D.; Zhang, Y.; Coulter, J.; Zhou, H.; DeWeese, T. L.; Greenberg, M. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10675-10685.
- ⁵⁵ Barthes, N. P. F.; Karpenko, I. A.; Dziuba, D.; Spadafora, M.; Auffret, J.; Demchenko, A. P.; Burger, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 33536-33545.
- ⁵⁶ Dziuba, D.; Karpenko, I. A.; Barthes, N. P.; Michel, B. Y.; Klymchenko, A. S.; Benhida, R.; Burger, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1998-2009.
- ⁵⁷ Dziuba, D.; Postupalenko, V. Y.; Spadafora, M.; Klymchenko, A. S.; Guérineau, V.; Mély, Y.; Benhida, R.; Burger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10209-10213.
- ⁵⁸ Vo, D. D.; Tran, T. P. A.; Staedel, C.; Benhida, R.; Darfeuille, F.; Di Giorgio, A.; Duca, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5350-5362.
- ⁵⁹ Stevenson, N. J.; Murphy, A. G.; Bourke, N. M.; Keogh, C. A.; Hegarty, J. E.; O'Farrelly, C. *PLoS one.* **2011**, *6*, e27866.
- ⁶⁰ Scott, L. J. *Drugs.* **2016**, *76*, 889-900.
- ⁶¹ Finelli, C.; Follo, Y. M.; Stanzani, M.; Parisi, S.; Clissa, C.; Mongiorgi, S.; Cocco, L. *Curr. pharm. Des.* **2016**, *22*, 2349-2357.
- ⁶² El Fakih, R. O.; Champlin, R.; Oran, B. *Expert. Opin. Orphan. Drugs.* **2015**, *3*, 1197-1207.
- ⁶³ Cluzeau, T.; Dubois, A.; Jacquelin, A.; Luciano, F.; Renneville, A.; Preudhomme, C.; Mari, B. *Oncotarget.* **2014**, *5*, 4384.
- ⁶⁴ Jordheim, L.; Galmarini, C. M.; Dumontet, C.; *Bull. Cancer* **2005**, *92*, 239.
- ⁶⁵ De Clercq, E. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2007**, *6*, 1001-1018.
- ⁶⁶ Prusoff, W. H. *Biochem. Biophys. Acta.* **1959**, *32*, 295-296
- ⁶⁷ a) Su, T.-L.; Watanabe, K. A.; Schinazi, R. F.; Fox, J. J. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 151-154.
b) Benigni, D.; Brodfuehrer, P.; Brundidge, S.; Howell, H.; Sapino, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 85-88.
- ⁶⁸ a) Furman, P. A.; Fyle, J. A.; St. Clair, M. H.; Weinhold, K.; Rideout, J. L.; Freeman, G. A.; Nusinoff-Lehrmann, S.; Bolognesi, D. P.; Broder, S.; Mitsuya, H.; Barry, D. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1986**, *83*, 8333-8337. b) Collier, A. C.; Bozzette, S.; Combs, R. W. *N. Engl. J. Med.* **1990**, *323*, 1015-1021. c) Lin, T.-S.; Schinazi, R. F.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2713. d) De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1561-1569.
- ⁶⁹ Becker, S.; Thoma, I.; Deutsch, A.; Gehrke, T.; Mayer, P.; Zipse, H.; Carell, T. *Science*, **2016**, *352*, 833-836.
- ⁷⁰ Laponi, M. J.; Rivero, C. W.; Zinni, M. A.; Britos, C. N.; Trelles, J. A. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2016**, *133*, 218-233.
- ⁷¹ Robak, T. *Cancer Treat. Rev.* **2006**, *32*, 365-376
- ⁷² a) Pastor-Anglada, M.; Molina-Arcas, M.; Casado, F. J.; Bellosillo, B.; Colomer, D.; Gil, J. *Leukemia* **2004**, *18*, 385; b) Robak, T. *Cancer Treat. Rev.* **2007**, *33*, 710-728; c) Kalinka-Warzocho, E.; Wajs, J.; Lech-Maranda, E.; Ceglarek, B.; Holowiecki, J.; Federowicz, I.; Walewski, J.; Czyz, J.; Robak, T.; Warzocho, K. *Cancer* **2008**, *113*, 367-375; d) Zinzani, P. L. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **2002**, *15*, 505-516.
- ⁷³ Zhou, X.; Szeker, K.; Jiao, L. Y.; Oestreich, M.; Mikhailopulo, I. A.; Neubauer, P. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1237-1244.

- ⁷⁴ Korycka, A.; Lech-Maranda, E.; Robak, T. *Recent Pat. AntiCancer Drug Discov.* **2008**, *3*, 123-136.
- ⁷⁵ a) Prus, K. L.; Averett, D. R.; Zimmerman, T. P. *Cancer Res.* **1990**, *50*, 1817-1821; b) Roecker, A. M.; Allison, J. C.; Kisor, D. F. *Future Oncol.* **2006**, *2*, 441-448; c) Kisor, D. F. *Drugs Today* **2006**, *42*, 455.
- ⁷⁶ <https://www.pharmacorama.com/2006/02/nelarabine-nouvel-anti-leucemique/>
- ⁷⁷ Witkowski, J. T.; Robins, R. K.; Sidwell, R. W.; Simon, L. N. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1150-1154.
- ⁷⁸ Barnard, D. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2002**, *3*, 1585-1589.
- ⁷⁹ Kini, G. D.; Robins, R. K.; Avery, T. L. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1447-1449.
- ⁸⁰ Dolinar, K.; Jan, V.; Pavlin, M.; Chibalin, A. V.; Pirkmajer, S. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **2018**, *315*, 803-817
- ⁸¹ Robert, G.; Ben Sahara, I.; Puissant, A.; Colosetti, P.; Belhacene, N.; Gounon, P.; Hofman, P.; Bost, F.; Cassuto, J.P.; Auberge, P. *PLoS ONE* **2009**, *4*, 1-11.
- ⁸² a) Jashés, M.; Mlynarz, G.; De Clercq, E.; Sandino, A. M. *Antiviral Res.* **2000**, *45*, 9-17; b) Moya, J. Pizarro, H.; Jashés, M.; De Clercq, E.; Sandino, A. M. *Antiviral Res.* **2000**, *48*, 125-130.
- ⁸³ Ishikawa, H. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 575-598
- ⁸⁴ a) Kawasaki, Y. *Clin. Dev. Immunol.* **2009**, *2009*, 681482; b) Kawasaki, Y.; Suzuki, J.; Takahashi, A.; Isome, M.; Nozawa, R.; Suzuki, H. *Pediatr. Nephrol.* **2005**, *20*, 96-98; c) Fujieda, M.; Ishihara, M.; Morita, T.; Hayashi, A.; Utsunomiya, Y.; Ohta, T.; Sakano, T.; Wakiguchi, H. *Clin. Nephrol.* **2008**, *69*, 179-184; (d) Kawasaki, Y.; Takano, K.; Isome, M.; Suzuki, J.; Suyama, K.; Kanno, H.; Fujiki, T.; Suzuki, H.; Hosoya, M. *J. Nephrol.* **2007**, *20*, 52-56.
- ⁸⁵ a) Cohn, W. E. *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 1488-1498; b) Cohn, W. E. *Biochim. Biophys. Acta* **1959**, *32*, 569-571.
- ⁸⁶ a) Matsuura, S.; Shiratori, O.; Katagiri, K. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 234; b) Nishimura, H.; Shimaoka, N.; Tanaka, Y.; Komatsu, Y.; Kato, H.; Mayama, M. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 148; c) Nakagawa, Y.; Kano, H.; Tsukuda, Y.; Koyama, H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *42*, 4105.
- ⁸⁷ Bzowska, A.; Herdewijn, P. In *Modified Nucleosides: Biochemistry, Biotechnology and Medicine*; Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2008**, 473-510.
- ⁸⁸ Robins, R. K.; Srivastava, P. C.; Narayanan, V. L.; Plowman, J.; Paull, K. D. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 107-108.
- ⁸⁹ a) Fridland, A. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 532-537; b) Zatorski, A.; Watanabe, K. A.; Carr, S. F.; Goldstein, B. M.; Pankiewicz, K. W. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2422-2426; c) Szekeres, T.; Sedlak, J.; Novotny, L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 759-764; d) Black, P. L.; Jayaram, H. N.; Risal, D.; Goldstein, B. M.; Stuyver, L. J.; Schinazi, R. F. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 887-900; e) Chen, L. Q.; Pankiewicz, K. W. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2007**, *10*, 403-412; f) Chen, L.; Petrelli, R.; Felczak, K.; Gao, G.; Bonnac, L.; Yu, J. S.; Bennett, E. M.; Pankiewicz, K. W. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 650-670.
- ⁹⁰ Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 445-448.
- ⁹¹ Franchetti, P.; Marchetti, S.; Cappellacci, L.; Yalowitz, J. A.; Jarayam, H. M.; Goldstein, B. M.; Grifantini, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 67-69
- ⁹² Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Abu Sheikha, G.; Jayaram, H. N.; Gurudutt, V. V.; Sint, T.; Schneider, B. P.; Jones, W. D.; Goldstein, B. M.; Perra, G.; De Montis, A.; Loi, A. G.; La Colla, P.; Grifantini, M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1731-1737.

- ⁹³ Kirsi, J. J.; North, J.; McKernan, P. A.; Murray, B. K.; Canonico, P. G.; Huggins, J. W.; Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, *24*, 353-361.
- ⁹⁴ a) Štambaský J.; Hocek, M.; Kocovsky P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6729-6764; b) Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545-8599; c) Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis* **1994**, *1*, 1-20 ; d) Shaban, M. A. E.; Nasr, A. Z. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *68*, 223 ; e) Shaban, M. A. E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *70*, 163 ; f) Du, Y.; Linhardt, R. J.; Vlahov, I. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913-9959 ; g) Ferrero, M.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4319-4348 ; h) Agrofoglio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875-1916; i) Wu, Q.; Simons, C. *Synthesis* **2004**, *10*, 1533-1553; j) Kilroy, T. G.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4929-4949; k) Lee, D. Y. W.; He, M. S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1333-1350; l) Wellington, K. W.; Benner, S. A. *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids* **2006**, *25*, 1309-1333; m) Adamo, M. F. A.; Pergoli, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1544-1569.
- ⁹⁵ Cosson, F.; Faroux, A.; Baltaze, J. P.; Farjon, J.; Guillot, R.; Uziel, J.; Lubin-Germain, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 755.
- ⁹⁶ Stuyver, L. J.; McBrayer, T. R.; Tharnish, P. M.; Hassan, A. E. A.; Chu, C. K.; Pankiewicz, K. W.; Watanabe, K. A.; Schinazi, R. F.; Otto, M. J. *J. Virol.* **2003**, *77*, 10689-10694.
- ⁹⁷ Carroll, S. S.; Olsen, D. B. *Infect. Disord. Drug Targets* **2006**, *6*, 17-29.
- ⁹⁸ Stuyver, L. J.; McBrayer, T. R.; Whitaker, T.; Tharnish, P. M.; Ramesh, M.; Lostia, S.; Cartee, L.; Shi, J.; Hobbs, A.; Schinazi, R. F.; Watanabe, K. A.; Otto, M. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 651-654
- ⁹⁹ a) Joshi, U.; Josse, S.; Pipelier M.; Chevallier, F.; Pradère, J.-P.; Hazard, R.; Legoupy, S.; Huet, F.; Dubreuil, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1031-1033 ; b) Peyron, C.; Navarre, J.-M.; Dubreuil, D.; Vierling, P.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6171-6174.
- ¹⁰⁰ Graff, K. *IEEE International Ultrasonics, 50th Anniversary Conference*, **2004**, 5-10.
- ¹⁰¹ Chemat, F. *Éco-extraction du végétal : procédés innovants et solvants alternatifs*. **2011**.
- ¹⁰² Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J.L. *Synthesis*, **1989**, *11*, 787-813.
- ¹⁰³ a) Suslick, K.S. *Science* **1990**, *247*, 1439-1445. b) Suslick, K.S.; Didenko, Y.; Fang, M.M.; Hyeon, T.; Kolbeck, K.J.; McNamara, W.B.; Mdleleni, M.M.; Wong, M. Acoustic cavitation and its chemical consequences, *Phil. Trans. Roy. Soc. A*, **1999**, *357*, 335-353. c) Suslick, K.S., Sonochemistry and Sonoluminescence, In Meyers R.A. *Encyclopedia of Physical Science and Technology*, 3rd Edition Academic Press, **2001**, *17*, 363-376.
- ¹⁰⁴ a) Mason, T.J., Lorimer, J. P., Sonochemistry: theory, applications and uses of ultrasound in chemistry, Chichester, UK: Ellis Horwood, **1988**. b) Mason, T.J. **1990**. "Chemistry with ultrasound". Elsevier Science Publishers Ltd, Angleterre. c) Mason, T.J.; Lorimer, J.P. **2002** *Applied Sonochemistry*. Wiley-VCH. Weinheim, Allemagne.
- ¹⁰⁵ Margulis, M.A. *Advances in sonochemistry*, Ed. Mason, T.J. *JAI Press*, **1990**, *1*, 39-80.
- ¹⁰⁶ Lepoint, T. Third meeting of the European Society of Sonochemistry, Figueira da Foz (Portugal), 28 mars-1 avril, **1993**.
- ¹⁰⁷ a) Luche J.L., Einhorn C., Einhorn J., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4125-4128. b) C. Einhorn, J. Einhorn, Dickens, M.J.; Luche, J.L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4129-4130.
- ¹⁰⁸ Lévêque, J. M.; Cravotto, G.; Delattre, F.; Cintas, P. *Efficient Organic Synthesis: What Ultrasound Makes Easier*. In *Organic Sonochemistry*, **2018**, pp. 17-39, Springer, Cham.
- ¹⁰⁹ a) Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 443-451; b) Bonrath, W.; Schmidt, R. A. P.; Paz, A. *Adv. Org. Synth.* **2005**, *1*, 81-117.
- ¹¹⁰ Bougrin, K.; Lamiri, M.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron lett.* **1998**, *39*, 4455-4458.

- ¹¹¹ a) Dehaen, W., Bakulev, V. A. *Chemistry of 1, 2, 3-triazoles*. Springer International Publishing. **2015**; b) Barge, A.; Tagliapietra, S.; Binello, A.; Cravotto, G. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 189-203; c) Zhang, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *168*, 357-372; d) Lal, K.; Yadav, P. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2018**, *18*, 21-37. e) Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30-54.
- ¹¹² a) Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Musatov, V. I.; Knyazeva, I. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Chebanov, V. A. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 797-803; b) Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180-196; c) Li, J. T.; Yin, Y.; Li, L.; Sun, M. X. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 11-13.
- ¹¹³ a) Sarhan, A. A.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2730-2744; b) Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500-1511.
- ¹¹⁴ a) Jiang, Y.; Chen, X.; Qu, L.; Wang, J.; Yuan, J.; Chen, S.; Li, X.; Qu, C. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 527-533; b) Cravotto, G.; Fokin, V. V.; Garella, D.; Binello, A.; Boffa, L.; Barge, A. *J. Comb. Chem.* **2009**, *12*, 13-15; c) Al-Zaydi, K. M. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 805-809; d) Stefani, H. A.; Vieira, A. S.; Amaral, M. F.; Cooper, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4256-4261.
- ¹¹⁵ a) Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207-4220; b) Mieczkowski, A.; Roy, V.; Agrofoglio, L. A. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 1828-1856.; c) Fan, Y.; Xia, Y.; Tang, J.; Rocchi, P.; Qu, F.; Iovanna, J.; Peng, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5712-5715; d) Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 3599-3607; e) Broggi, J.; Kumamoto, H.; Berteina-Raboin, S.; Nolan, S. P.; Agrofoglio, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1880-1888.; f) Broggi, J.; Joubert, N.; Díez-González, S.; Berteina-Raboin, S.; Zevaco, T.; Nolan, S. P.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1162-1170; g) Pradere, U.; Roy, V.; McBrayer, T. R.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9044-9051.; h) Wilkinson, B. L.; Long, H.; Sim, E.; Fairbanks, A. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6265-6267.; i) Chitpepu, P.; Sirivolu, V. R.; Seela, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *16*, 8427-8439; j) Scism, R. A.; Stec, D. F.; Bachmann, B. O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4179-4182.; k) Joubert, N.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11744-11750.
- ¹¹⁶ Da Silva, G. B.; Guimarães, B.M.; Assis, S. P. O.; Lima, V. L. M.; de Oliveira, R. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 914.
- ¹¹⁷ Mady, M. F.; Awad, G. E.; Jørgensen, K. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 433-443.
- ¹¹⁸ Zhang, J.; Chen, H.N.; Chiang, F.I.; Takemoto, J.Y.; Bensaci, M.; Chang, C.W.T. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 1.
- ¹¹⁹ Driowya, M.; Puissant, A.; Robert, G.; Auberger, P.; Benhida, R.; Bougrin, K. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19*, 1132-1138.
- ¹²⁰ Marzag, H.; Alaoui, S.; Amdouni, H.; Martin, A. R.; Bougrin, K.; Benhida, R. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 5437-5444.
- ¹²¹ a) Zhu, J.; Mo, J.; Lin, H. Z.; Chen, Y.; Sun, H. P. *Bioorg Med. Chem.* **2018**, *26*, 3065-3075; b) Kumar, K. A.; Jayarooma, P. *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* **2013**, *3*, 294-304.
- ¹²² a) Vitale, P.; Scilimati, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2017**, *122*, 1-41; b) Manna, K.; Banik, U.; Ghosh, P. S.; Das, M. *Nirma Univ. J. Pharm. Sci.* **2014**, *1*, 37-49.
- ¹²³ Tiwari, V.; Parvez, A. Meshram, J. Benign. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 911.
- ¹²⁴ Huang, Z.-B.; Li, L.-L.; Zhao, Y.-W.; Wang, H.-Y.; Shi, D.-Q. *J. Het. Chem.* **2014**, *51*, 1943.

- ¹²⁵ Alaoui, S.; Driowya, M.; Demange, L.; Benhida, R.; Bougrin, K. *Ultrason. Sonochem.* **2018**, *40*, 289-297.
- ¹²⁶ Santos, R. G.; Xavier, N. M.; Bordado, J. C.; Rauter, A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1441-1447.
- ¹²⁷ Vitale, P.; Scilimati, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2017**, *122*, 1-41.
- ¹²⁸ Pinho e Melo, T. M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 925-958.
- ¹²⁹ a) Deng, B.L.; Hartman, T.L.; Buckheit, R.W., Jr; Pannecoque, C.; De Clercq, E.; Cushman, M. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 5316-5323; b) Lee, Y.S.; Kim, B.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 1395-1397; c) Loh, B.; Vozzolo, L.; Mok, B. J.; Lee, C. C.; Fitzmaurice, R. J.; Caddick, S.; Fassati, A. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *75*, 461-474.
- ¹³⁰ a) Prajapti, S.K.; Shrivastava, S.; Bihade, U.; Gupta, A.K.; Naidu, V.G.M.; Banerjee, U.C.; Babu, B.N. *Med. Chem. Comm.* **2015**, *6*, 839-845; b) Kamal, A.; Bharathi, E.V.; Reddy, J.S.; Ramaiah, M.J.; Dastagiri, D.; Reddy, M.K.; Viswanath, A.; Reddy, T.L.; Shaik, T.B.; Pushpavalli, S.N.C.V.L.; Bhadra, M.P. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 691-703.
- ¹³¹ a) Turan-Zitouni, G.; Ozdemir, A.; Güven, K. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **2005**, *338*, 96-104; b) Agirbas, H.; Guner, S.; Budak, F.; Keceli, S.; Kandemirli, F.; Shvets, N.; Kovalishyn, V.; Dimoglo, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 2322-2333.
- ¹³² Babu, M.; Pitchumani, K.; Ramesh, P. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *47*, 608-614.
- ¹³³ Özdemir, Z.; Kandilci, H.B.; Gümüşel, B.; Caliş, U.; Bilgin, A.A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 373-379.
- ¹³⁴ Amin, K.M.; Kamel, M.M.; Anwar, M.M.; Khedr, M.; Syam, Y.M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45* 2117-2131; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Kellogg, M. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1661-1663.
- ¹³⁵ a) Shoop, W.L.; Hartline, E.J.; Gould, B.R.; Waddell, M.E.; McDowell, R.G.; Kinney, J.B.; Lahm, G.P.; Long, J.K.; Xu, M.; Wagerle, T.; Jones, G.S.; Dietrich, R.F.; Cordova, D.; Schroeder, M.E.; Rhoades, D.F.; Benner, E.A.; Confalone, P.N. *Vet. Parasitol.*, **2014**, *201*, 179-189; b) Gassel, M.; Wolf, C.; Noack, S.; Williams, H.; Ilg, T. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, **2014**, *45*, 111-124; c) McTier, T.L.; Chubb, N.; Curtis, M.P.; Hedges, L.; Inskip, G.A.; Knauer, C.S.; Menon, S.; Mills, B.; Pullins, A.; Zinser, E.; Woods, D.J.; Meeus, P. *Vet. Parasitol.*, **2016**, *222*, 3-11.
- ¹³⁶ a) Suslick, K.S. *Science*, **1990**, *247*, 1439-1445; b) Fillion, H.; Luche, J.-L. *Cycloadditions In: Synthetic Organic Sonochemistry*; Luche, J.-L. Ed.; Plenum Press: New York, **1998**; pp. 91-106, and references cited; c) Mason, T.J.; Lorimer, J.P. *Applied sonochemistry: uses of power ultrasound in chemistry and processing*, Wiley-VCH Verlag: Weinheim, **2002**.
- ¹³⁷ Patil, R.; Bhoir, P.; Deshpande, P.; Wattamwar, T.; Shirude, M.; Chaskar, P. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20*, 1327-1336.
- ¹³⁸ a) Some, S.; Kim, H. Y. B. M. J.; Zhang, Y. J.; Song, C. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4562-4565; b) Li, J.T.; Li, Y.W.; Song, Y.L.; Chen, G.F. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19*, 1-4; c) Ghahremanzadeh, R.; Fereshtehnejad, F.; Mirzaei, P.; Bazgir, A. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 415-418; d) Kowsari, E.; Mallakmohammadi, M. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 447-451; e) He, J.Y.; Xin, H.X.; Yan, H.; Song, X.Q.; Zhong, R.G. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 466-469; f) Li, J.T.; Yin, Y.; Sun, M.X. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 363-366; g) Ranu, B. C.; Jana, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 755-758; h) Cravotto, G.; Demetri, A.; Nano, G. M.; Palmisano, G.; Penoni, A.; Tagliapietra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4438-4444; i) Kegelaers, Y.; Eulaerts, O.; Reisse, J.; Segebarth, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 3683-3688.

- ¹³⁹ a) Cintas, P.; Palmisano, G.; Cravotto, G. *Ultrason. Sonochem.*, **2011**, *18*, 836- 841; b) Jadidi, K.; Ghahremanzadeh, R.; Mehrdad, M.; Darabi, H.R.; Khavasi, H.R.; Asgari, D. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 124-128.
- ¹⁴⁰ a) Sojka, P. A. Therapeutic review–isoxazolines, *J. Exot. Pet Med.* **2018**, *27*, 118-122; b) Gassel, M.; Wolf, C.; Noack, S.; Williams, H.; Ilg, T. *Insect. Biochem. Mol. Biol.* **2014**, *45*, 111–124; c) McTier, T. L.; Chubb, N.; Curtis, M. P.; Hedges, L.; Inskoop, G. A.; Knauer, C. S.; Woods, D. J. *Vet. Parasitol.* **2016**, *222*, 3-11.
- ¹⁴¹ Grünanger, P.; Vita-Finzi, P. *Isoxazoles*, **2009**, *168*, John Wiley & Sons.
- ¹⁴² a) Simoni, D.; Grisolia, G.; Giannini, G.; Roberti, M.; Rondanin, R.; Piccagli, L.; Grimaudo, S. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 723-736. b) Easton, C. J.; Heath, G. A.; Hughes, C. M. M.; Lee, C. K.; Savage, G. P.; Simpson, G. W.; Webster, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, *10*, 1168-1174.
- ¹⁴³ a) Kaffy, J.; Monneret, C.; Mailliet, P.; Commerçon, A.; Pontikis, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3359–3362; b) Lee, Y.S.; Park, S.M.; Kim, B.H. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1126-1128.
- ¹⁴⁴ a) Sato, S.; Sakata, K.; Hashimoto, Y.; Takikawa, H.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *129*, 12782-12787; b) Sheng, S.R.; Liu, X.L. Xu, Q.; Song, C.S. *Synthesis*, **2003**, *18*, 2763-2764.
- ¹⁴⁵ Kobayashi, E.; Togo, H. *Synthesis*. **2019**, DOI: 10.1055/s-0039-1690102.
- ¹⁴⁶ Liu, K.-C.; Shelton, B. R.; Howe, R. K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916–3918.
- ¹⁴⁷ Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339 -5342.
- ¹⁴⁸ a) A. B. Sheremetev, N. N. Makhova, and W. Friedrichsen, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2001**, *78*, 65-188; b) D. P. Curran and C. J. Fenk, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6023-6028.
- ¹⁴⁹ a) Jager, V.; Colinas, P. A. Nitrile Oxides. In *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A.; Pearson, W. H., Eds.; John Wiley & Sons Inc.: New York; **2002**, Vol. 59, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. b) Caramella, P.; Grunanger, P. Nitrile Oxides and Imines. In *1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; John Wiley & Sons Inc.: New York, **1984**. c) Grundmann C.; Grunanger, P. *The Nitrile Oxides*; Springer-Verlag: Berlin, **1971**.
- ¹⁵⁰ Dondoni, A.; Mangini, A.; Ghersetti, S. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4789-4791.
- ¹⁵¹ a) Speroni, G.; Bartoli, M. *Sopra Gli Ossidi di Benzonitrile, Nota VIII*; Stabilimento Tipografico Marzocco, Florence, **1952**. b) Morrocchi, S.; Ricca, A.; Selva, A.; Zanarotti, A. *Chim. Ind. (Milan)* **1968**, *50*, 558. c) Morrocchi, S.; Ricca, A.; Selva, A.; Zanarotti, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1969**, *99*, 165-175. d) De Sarlo, F.; Guarna, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1979**, *1*, 2793-2794.
- ¹⁵² a) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565-598. b) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 633-645.
- ¹⁵³ a) Morita, T.; Yugandar, S.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Tetrahedron lett.* **2018**, *59*, 1159-1171. b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366-5412; c) Agrawal, N.; Mishra, P. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 1309-1344.
- ¹⁵⁴ a) Wirth, T. Oxidations and rearrangements In: *Hypervalent Iodine Chemistry*, Wirth, T. Ed.; Springer: Berlin, **2003**, Vol. 224, pp. 185- 208; b) Brand, J.P.; González, D.F.; Nicolai, S.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 102-115.
- ¹⁵⁵ a) Yoshimura, A.; Zhdankin, V.V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328- 3435; b) Murarka, S.; Antonchick, A.P. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *373*, 75-104.

- ¹⁵⁶ Jawalekar, A.M.; Reubsaet, E.; Rutjes, F.P.J.T.; Van Delft, F.L. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3198-3200.
- ¹⁵⁷ Yoshimura, A.; Middleton, K.R.; Todora, A.D.; Kastern, B.J.; Koski, S.R.; Maskaev, A.V.; Zhdankin, V.V. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4010-4013.
- ¹⁵⁸ a) Sekhar, K.V.G.C.; Sasank, T.V.N.V.T.; Nagesh, H.N.; Suresh, N.; Naidu, K.M.; Suresh, A. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 24, 1045-1048.
- ¹⁵⁹ Raihan, M.J.; Kavala, V.; Kuo, C.W.; Raju, B.R.; Yao, C.F. *Green Chem.* **2010**, 12, 1090-1096.
- ¹⁶⁰ a) Tanaka, S.; Ito, M.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M. *Nippon Kagaku Kaishi.* **2002**, 3, 471-473; b) Chatterjee, N.; Pandit, P.; Halder, S.; Patra, A.; Maiti, D.K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7775-7778. (c) Pandit, P.; Chatterjee, N.; Halder, S.; Hota, S.K.; Patra, A.; Maiti, D.K. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2581-2584.
- ¹⁶¹ Moriya, O.; Nakamura, H.; Kageyama, T.; Urata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3987-3990.
- ¹⁶² Jackowski, O.; Lecourt, T.; Micouin, L. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5664-5667.
- ¹⁶³ a) Bhosale, S.; Kurhade, S.; Prasad, U.V.; Palle, V.P.; Bhuniya, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3948-3951; b) Bhosale, S.; Kurhade, S.; Vyas, S.; Palle, V.P.; Bhuniya, D. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 9582-9588.
- ¹⁶⁴ Ueda, M.; Ikeda, Y.; Sato, A.; Ito, Y.; Kakiuchi, M.; Shono, H.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata, O. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 4612-4615.
- ¹⁶⁵ Moriya, O.; Urata, Y.; Endo, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1, 17-18.
- ¹⁶⁶ Just, G.; Dahl, K. *Tetrahedron*, **1968**, 24, 5251-5269.
- ¹⁶⁷ Bandiera, T.; Albin, F. M.; Albin, E. *J. Heterocyclic. Chem.*, **1987**, 24, 1597-1598.
- ¹⁶⁸ Soufiaoui, M., Syassi, B., Daou, B., Baba, N. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 3699-3700.
- ¹⁶⁹ Pérez Galera, J. M.; Ramón, D. J. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2015**, 3, 2343-2349.
- ¹⁷⁰ a) Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure and Synthetic Application of Polyvalent Iodine Compounds*; John Wiley & Sons Ltd.: New York, **2014**. b) Wirth, T., Ed. *Hypervalent Iodine Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis. Top. Curr. Chem.* **2003**, 224, 1-248. c) Varvoglis, A. *The Organic Chemistry of Polycoordinated Iodine*; VCH Publishers, Inc.: New York, **1992**. d) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic Press: London, **1997**.
- ¹⁷¹ (a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. In *Chemistry of Hypervalent Compounds*; Akiba, K. y., Ed.; VCH Publishers: New York, **1999**; (b) Koser, G. F. In *Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides*, Suppl. D2; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; Wiley-Interscience: Chichester, **1995**; (c) Ochiai, M. In *Chemistry of Hypervalent Compounds*; Akiba, K. y., Ed.; VCH Publishers: New York, **1999**; (d) Holsworth, D. D. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*; Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, **2007**. (e) Frohn, H.-J. *Efficient Preparations of Fluorine Compounds*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **2012**.
- ¹⁷² Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 3328-3435. Et se réf
- ¹⁷³ Singhal, A.; Parumala, S. K. R.; Sharma, A.; Peddinti, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 719-722.
- ¹⁷⁴ Yoshimura, A.; Zhu, C.; Middleton, K. R.; Todora, A. D.; Kastern, B. J.; Maskaev, A. V.; Zhdankin, V. V. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 4800-4802.
- ¹⁷⁵ Han, L.; Zhang, B.; Yan, J.; Zhu, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2308-2311.
- ¹⁷⁶ Saber, A., Driowya, M., Alaoui, S., Marzag, H., Demange, L., Álvarez, E., Benhida, R.; Bougrin, K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 31-40.

- ¹⁷⁷ Koufaki, M.; Fotopoulou, T.; Heropoulos, G. A. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, *21*, 35-39.
- ¹⁷⁸ a) Kónya, B., Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2012**, *351*, 56-63; b) Cosimelli, B.; Simorini, F.; Taliani, S.; La Motta, C.; Da Settimo, F.; Severi, E.; Greco, G.; Novellino, E.; Costa, B.; Da Pozzo, E.; Bendinelli, S.; Martini, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4506-4520; c) S. Dadiboyena, A. Nefzi, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2096-2099.
- ¹⁷⁹ Merritt, L. L.; Levey, S.; Cutter, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 15-16.
- ¹⁸⁰ Hamor, G.H.; Soine, T.O. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1954**, *43*, 120-123.
- ¹⁸¹ Hopff, H.; Lussi, H. *Helv. Chim. Acta.* **1963**, *46*, 1052-1054.
- ¹⁸² Inoue, Y.; Taguchi, M.; Toyofuku, M.; Hashimoto, H., *B. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3021-3022.
- ¹⁸³ Mabrou, M.; Bougrin, K.; Benhida, R.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron lett.* **2007**, *48*, 443-447.
- ¹⁸⁴ Zhao, G.; Liang, L.; Wen, C.H.E.; Tong, R. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 315-319.
- ¹⁸⁵ Crystallographic data for 179b, 179c and 179f have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre with the deposition numbers CCDC (179b:1881718; 179c: 1881717 and 179f: 1881719). Copies of these data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. (or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK; Tel. +44 1223 336 408 Fax: +44 1223 336 033; or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- ¹⁸⁶ a) Huisgen, R. *J. Org. Chem.*, **2002**, *33*, 2291-2297; b) Huisgen, R. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 403-419; c) Huisgen, R. Steric Course and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. In *Advances in Cycloaddition*, JAI Press, New York, **1988**, Vol 1, pp. 1-31; d) R. Huisgen, In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley, New York, **1984**, Vol. 1, pp. 1-76; e) Firestone, R.A. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2285-2290; f) Firestone, R.A. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2212-2214.
- ¹⁸⁷ a) Lorimer, J. P.; Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, *16*, 239-274; b) Lindley, J.; Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, *16*, 275-311; c) Luche, J.L.; *Synthetic Organic Sonochemistry*, Plenum Press, New York, **1998**;
- ¹⁸⁸ a) Luche, J.L. *Ultrason. Sonochem.*, **1994**, *1*, S111-S118; b) Kardos, N.; Luche, J.L. *Carbohydr. Res.*, **2001**, *332*, 115-131.
- ¹⁸⁹ a) Neumann, R.; Sasson, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, *9*, 616-617; b) Ono, Y.; Nishiki, Y.; Nonaka, T. *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 1623-1626; c) Ando, T.; Kimura, T.; Levêque, J.M.; Lorimer, J.P.; Luche, J.L.; Mason, T.J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9561-9564; d) Meciariova, M.; Toma, S.; Luche, J.L. *Ultrason. Sonochem.*, **2001**, *8*, 119-122; e) Cravotto, G.; Gaudino, E.C.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 7521-7534.
- ¹⁹⁰ a) Leong, T.S.; Martin, G.J.; Ashokkumar, M. *Ultrason. Sonochem.*, **2017**, *35*, 605-614; b) Xu, H.; Zeiger, B. W.; Suslick, K. S. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 2555-2567; c) Cravotto, G.; Borretto, E.; Oliverio, M.; Procopio, A.; Penoni, A. *Catal. Commun.*, **2015**, *63*, 2-9; d) Mohapatra, H.; Kleiman, M.; Esser-Kahn, A.P. *Nat. Chem.*, **2017**, *9*, 135-139.
- ¹⁹¹ Pratt, D.A.; Blake, J.A.; Mulder, P.; Walton, J.C.; Korth, H.G.; Ingold, K.U. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10667-10675.
- ¹⁹² a) Poole, J.S. *Recent Advances in the Photochemistry of Heterocyclic N-Oxides and Their Derivatives*, Springer, Cham, **2017**, pp. 111-151; b) Walton, J. *Molecules*, **2016**, *21*, 63-85; c) Ingold, K.U. *Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds*, **2010**, pp. 231-244; d) Everett, S.A.; Naylor, M.A.; Stratford, M.R.; Patel,

- K.B.; Ford, E.; Mortensen, A.; Wardman, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2001**, 2, 1989-1997.
- ¹⁹³ a) Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *J. Photochem. Rev.* **2005**, 6, 139-167. b) Saber, A.; Marzag, H.; Benhida, R.; Bougrin, K. *Curr. Org. Chem.* **2014**, 18, 2139-2180. c) Driowya, M.; Saber, A.; Marzag, H.; Demange, L.; Benhida, R.; Bougrin, K. *Molecules* **2016**, 21, 492-547; d) Bougrin, K., Soufiaoui, M., Bashiardes, G. Microwaves in cycloadditions. In *Microwaves in Organic Synthesis*. 2nd ed.; Loupy, A. Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany. **2006**, Vol (2), pp 524-578.
- ¹⁹⁴ Marzag, H.; Robert, G.; Dufies, M.; Bougrin, K.; Auberger, P.; Benhida, R. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, 22, 15-21;
- ¹⁹⁵ Lawrence, H. R.; Kazi, A.; Luo, Y.; Kendig, R.; Ge, Y.; Jain, S.; Daniel, K.; Santiago, D.; Guida, W. C.; Sebti, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 5576-5592.
- ¹⁹⁶ Das, T. C.; Quadri, S. A.; Farooqui, M. *Chem. Biol. Interface.* **2018**, 8, 194-204.
- ¹⁹⁷ Mady, M. F.; Awad, G. E.; Jørgensen, K. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 433-443.
- ¹⁹⁸ Whitehead, C. W.; Traverso, J. J. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 413-416.
- ¹⁹⁹ Bai, L.; Zhang, X.; Ma, N. *Chin. J. Chem.* **2014**, 32, 871-877.
- ²⁰⁰ a) Ivanova, J.; Leitans, J.; Tanc, M.; Kazaks, A.; Zalubovskis, R.; Supuran, C. T.; Tars, K. *Chem. Comm.* **2015**, 51, 7108-7111. b) Ivanova, J.; Carta, F.; Vullo, D.; Leitans, J.; Kazaks, A.; Tars, K.; Žalubovskis, R.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 3583-3589.
- ²⁰¹ Gutekunst, W. R.; Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 8038-8041.
- ²⁰² Jalani, H. B.; Karagöz, A. Ç.; Tsogoeva, S. B. *Synthesis*, **2017**, 49, 29-41.
- ²⁰³ Olomola, T. O.; Klein, R.; Lobb, K. A.; Sayed, Y.; Kaye, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6325-6328
- ²⁰⁴ Silva, F. D.; Souza, M. C. B. V.; Frugulhetti, I. I. P.; Castro, H. C.; Souza, S. L. D.; Souza, T. M. L.; Rodrigues, D. Q.; Souza, A. M. T.; Abreu, P. A.; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 373-383
- ²⁰⁵ a) Sumangala, V.; Poojary, B.; Chidananda, N.; Fernandes, J.; Kumari, N. S. *Arch. Pharm. Res.* **2010**, 33, 1911-1918; b) Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 742-745; c) Sangshetti, J. N.; Nagawade, R. R.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3564-3567; d) Kategaonkar, A. H.; Shinde, P. V.; Pasale, S. K.; Shingate, B. B.; Shingare M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3142-3146; e) Ferreira, S. B.; Costa, M. S.; Boechat, N.; Bezerra, R. J. S.; Genestra, M. S.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Kover, W. B.; Ferreira, V. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 1388-1395.
- ²⁰⁶ a) Kallander, L. S.; Lu, Q.; Chen, W.; Tomaszek, T.; Yang, G.; Tew, D.; Janson, C. A. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5644-5647; b) Pagliai, F.; Pirali, T. Del Grosso, E.; Di Brisco, R.; Tron, G. C.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 467-470; c) Lee, T.; Cho, M.; Ko, S. Y.; Youn, H. J.; Baek, D. J.; Cho, W. J.; Kang, C. Y.; Kim, S. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 585-589; d) Smith, G.; Glaser, M.; Perumal, M.; Nguyen, Q. D.; Shan, B.; Årstad, E.; Aboagye, E. O. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 8057-8067; e) Yim, C. B.; Dijkgraaf, I.; Merckx, R.; Versluis, C.; Eek, A.; Mulder, G. E.; Rijkers D. T. S.; Boerman O. C.; Liskamp, R. M. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3944-3953; f) Zhang, G.; Fang, L.; Zhu, L.; Sun, D.; Wang, P. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 426-434; g) Alaoui, S.; Dufies, M.; Driowya, M.; Demange, L.; Bougrin, K.; Robert, G.; Auberger, P.; Pagès, G.; Benhida, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 1989-1992.
- ²⁰⁷ a) Baures, P. W. *Org. Lett.* **1999**, 1, 249-252; b) Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Lopes, M. T. P.; Mikhailovskii, A. G. *Heterocycl. Commun.* **2003**, 9, 235-238; c) Tome,

- A. C. *Science of Synthesis*; Vol. 13; Thieme Verlag: Stuttgart, **2004**, 415; d) Kallander, L. S.; Lu, Q.; Chen, W.; Tomaszek, T.; Yang, G.; Tew, D.; Meek, T. D.; Hofmann, G. A.; Schulz-Pritchard, C. K.; Smith, W. W.; Janson, C. A.; Ryan, M. D.; Zhang, G. F.; Johanson, K. O.; Kirkpatrick, R. B.; Ho, T. F.; Fisher, P. W.; Mattern, M. R.; Johnson, R. K.; Hansbury, M. J.; Winkler, J. D.; Ward, K. W.; Veber, D. F.; Thompson, S. K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5644-5647; e) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696-2718; f) Special edition devoted to click chemistry: *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2565-2847; g) Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3289-3306; h) Ramasastry, S. S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14310-14312; i) John, J.; Thomas, J.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10797-10806; j) Wan, J.-P.; Hu, D.; Liu, Y.; Sheng, S. *Chem. Cat. Chem* **2015**, *7*, 901-903.
- ²⁰⁸ Soltis, M. J.; Yeh, H. J.; Cole, K. A.; Whittaker, N.; Wersto, R. P.; Kohn, E. C. *Drug Metab. Dispos.* **1996**, *24*, 799 – 806.
- ²⁰⁹ Sheng, C.; Zhang, W. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 733 –766.
- ²¹⁰ a) Chattopadhyay, B.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 862-872; b) Davies, H. M. L.; Alford, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5151-5162.
- ²¹¹ Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278-308.
- ²¹² Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.
- ²¹³ a) Dehaen, W.; Bakulev, V. A. (Eds.). *Chemistry of 1, 2, 3-triazoles*. Springer International Publishing, **2015**; b) Hosseinejad, T.; Ebrahimpour-Malmir, F.; Fattahi, B. *RSC Adv*, **2018**, *8*, 12232-12259; c) Haldon, E.; Nicasio, M. C.; Perez, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9528-9550; d) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem.: Asian J.* **2011**, *6*, 2696-2718.
- ²¹⁴ Bougrin, K.; Benhida, R. *Microwave Assisted Cycloaddition Reactions. Microwaves in Organic Synthesis*, 3rd ed., **2012**; Vol.1, pp. 737-809.
- ²¹⁵ Syassi, B.; El Bakkali, B.; Benabdellah, G. A.; Hassikou, A.; Dinia, M. N.; Rivière, M.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7205-7209.
- ²¹⁶ Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94-95.
- ²¹⁷ a) Huisgen, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 3431-3440; b) Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613-628.
- ²¹⁸ Huisgen, R. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494-2507.
- ²¹⁹ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- ²²⁰ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V. Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- ²²¹ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- ²²² Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
- ²²³ Hay, A.S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320-3321.
- ²²⁴ Eglinton, G.; Galbraith, A.R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 889-896.
- ²²⁵ a) Rodionov, V.O.; Fokin, V.V.; Finn, M.G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-2215; b) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, B.K.; Fokin, V.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
- ²²⁶ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.

- ²²⁷ Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.
- ²²⁸ Buckley, B. R.; Dann, S. E.; Heaney, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6278-6284.
- ²²⁹ Presolski, S. I.; Hong, V.; Cho, S.-H.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14570-14576.
- ²³⁰ Yoo, E. J.; Ahlquist, M.; Kim, S. H.; Bae, I.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1730-1733.
- ²³¹ Cho, S. H.; Yoo, E. J.; Bae, I.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046-16047.
- ²³² Pachón, L. D.; van Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811-815.
- ²³³ Molteni, G.; Bianchi, C. L.; Marinoni, G.; Santo, N.; Ponti, A. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1137-1139. 300
- ²³⁴ Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sani Souna Sido, A.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883-886.
- ²³⁵ Yamada, Y. M. A.; Sarkar, S. M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9285-9290.
- ²³⁶ Sharghi, H.; Khalifeh, R.; Doroodmand, M. M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 207-218.
- ²³⁷ Kantam, M. L.; Jaya, V. S.; Sreedhar, B.; Rao, M. M.; Choudary, B. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *256*, 273-277.
- ²³⁸ Park, I. S.; Kwon, M. S.; Kim, Y.; Lee, J. S.; Park, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 497-500.
- ²³⁹ Miao, T.; Wang, L. *Synthesis* **2008**, *2008*, 363-368.
- ²⁴⁰ Jennah, O.; Beniazza, R.; Lozach, C.; Jardel, D.; Molton, F.; Duboc, C.; Buffeteau, T.; El Kadib, A.; Lastécouères, D.; Lahcini, M.; Vincent, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4615-4624.
- ²⁴¹ a) Hlasta, D.J.; Ackerman, J.H. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6184-6189; b) Jung, P.J.M.; Hueter, O.F.; Renold, P.; Pitterna, T. *Insecticidal Compounds, WO2012080376-A1*, **2012**; c) Tang, X.; Li, Z.; Li, Y.; Liu, W.; Yu, P.; Li, L.; Guo, Y.; Yang, C. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2015**, *31*, 71-77; d) Moeker, J.; Peat, T.S.; Bornaghi, L.F.; Vullo, D.; Supuran, C.T.; Poulsen, S.A. *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 3522-3531.
- ²⁴² a) Cintas, P.; Luche, J.L. *Green Chem.* **1999**, *1*, 115-125; b) Anastas, P.T.; Williamson, T.C., Eds. *Green Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, UK, **1998**; c) Loupy, A.; C.R. *Chimie*, **2004**, *7*, 103-112; d) Villa, C.; Mariani, E.; Loupy, A.; Grippo, C.; Grossi, G.C.; Bargagna, A. *Green Chem.* **2003**, *5*, 623-626; e) Polshettiwar, V.; Varma, R.S. *Aqueous Microwave Assisted Chemistry: Synthesis and Catalysis*, **2010**, 1-9; f) Wang, S.-L.; Cheng, C.; Wu, F.-Y.; Jiang, B.; Shi, F.; Tu, S.-J.; Rajale, T.; Li, G. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 4485-4493; g) Liu, S.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2007**, *270*, 1-43; h) Lombardo, M.; Trombini, C. *Catalysis in Non-conventional Reaction Media in: Eco-Friendly Synthesis of Fine Chemicals*; Ballini, R, Ed.; RSC, **2009**, vol. 3, pp. 1-79; i) Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1902-1909; j) Cravotto, G.; Beggiato, M.; Penoni, A.; Palmisano, G.; Tollari, S.; Lévêque, J.-M.; Bonrath, W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2267-2271.
- ²⁴³ Zeng, X.; Beckers, H.; Bernhardt, E.; Willner, H. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8679-8684.
- ²⁴⁴ a) Sreedhar, B.; Reddy, P.S.; Prakash, B.V.; Ravindra, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7019-7022; b) Pasha, M.A.; Jayashankara; V.P. *Ultrason. Sonochem.* **2005**, *12*, 433-435; c) Heropoulos, G.A.; Georgakopoulos, S.; Steele, B.R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2469-2473 d) Sreedhar, B.; Reddy, P.S. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 805-812 ; e) Cravotto, G.; Fokin, V.V.; Garella, D.; Binello, A.; Barge, A. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 13-15; f) Cintas, P.; Barge, A.; Tagliapietra, T.; Boffa, L.; Cravotto, G. *Nat. Protoc.* **2010**, *5*, 607-616; g) Lamande- Langle, S.; Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Duchene A. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *265*

- 694, 2368-2374.
- ²⁴⁵ a) Mallouk, S.; Bougrin, K.; Doua, H.; Benhida, R.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4143-4148; b) Bougrin, K.; Loupy, A.; Petit, A.; Benhida, R.; Fourrey, J-L.; Daou, B.; Soufaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4875-4879; c) Syassi, B.; Bougrin, K.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8855-8858.
- ²⁴⁶ Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240.
- ²⁴⁷ Kutonova, K. V.; Trusova, M. E.; Postnikov, P. S.; Filimonov, V. D.; Parello, J. *Synthesis*, **2013**, *45*, 2706-2710.
- ²⁴⁸ OMS. *Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens*, **2016**, ISBN : 9789242509762
- ²⁴⁹ Carlet, J. ; Le Coz, P. Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. *Paris : Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes*, **2015**.
- ²⁵⁰ a) Misra, K.; Maity, H. S.; Nag, A.; Sonawane, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5943-5946; b) Schillaci, D.; Spanò, V.; Parrino, B.; Carbone, A.; Montalbano, A.; Barraja, P.; Cascioferro, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 8268-8297; c) O'Connell, K. M.; Hodgkinson, J. T.; Sore, H. F.; Welch, M.; Salmond, G. P.; Spring, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10706-10733; d) Nikaido, H. *Ann. Rev. Biochem.* **2009**, *78*, 119-146; e) Bouyahya, A.; Dakka, N.; Et-Touys, A.; Abrini, J.; Bakri, Y. *Asian Pac. J. Trop. Med.* **2017**, *10*, 729-743; f) Alekshun, M. N.; Levy, S. B. *Cell* **2007**, *128*, 1037-1050.
- ²⁵¹ a) Dodds, D. R. *Biochem. Pharmacol.* **2017**, *134*, 139-146; b) Gonzalez-Bello, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4221-4228.
- ²⁵² Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3683-3689.
- ²⁵³ Kaur, K.; Kumar, V.; Gupta, G. K. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *178*, 306-326.
- ²⁵⁴ H. Amdouni, G. Robert, M. Driowya, N. Furstoss, C. Métier, A. Dubois, M. Dufies, M. Zerhouni, F. Orange, S. Lacas-Gervais, K. Bougrin, R. A. Martin, P. Auberger, R. Benhida, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1523.
- ²⁵⁵ Efthymiou, T., Gong, W., & Desaulniers, J. P. *Molecules*, **2012**, *17*, 12665-12703.
- ²⁵⁶ Jorgensen, A.S.; Shaikh, K.I.; Enderlin, G.; Ivarsen, E.; Kumar, S.; Nielsen, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1381-1388
- ²⁵⁷ Ruddaraju, R. R.; Murugulla, A. C.; Kotla, R.; Tirumalasetty, M. C. B.; Wudayagiri, R.; Donthabakthuni, S.; Parasa, L. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 379-396.
- ²⁵⁸ Montagu, A.; Roy, V.; Balzarini, J.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Agrofoglio, L. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 778-786.
- ²⁵⁹ Kumar Thatipamula, R.; Narsimha, S.; Battula, K.; Chary, V. R.; Mamidala, E.; Reddy, N. V.; *J. Saudi Chem. Soc.* **2017**, *21*, 795-802.
- ²⁶⁰ a) Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207-4220; b) Głowacka, I. E.; Balzarini, J.; Wróblewski, A. E. *Arch. Pharm.* **2013**, *346*, 677-687.
- ²⁶¹ Crimmins, M.T. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 9229-9272.
- ²⁶² a) Vorbrüggen, H.; Niedballa, U. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3654-3660; b) Manvar; A.; Shah, A. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1134-1149.
- ²⁶³ Choi, W. B.; Wilson, L. J.; Yeola, S.; Liotta, D. C.; Schinazi, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9377-9379.
- ²⁶⁴ Elshehry, M. F.; Balzarini, J.; Meier, C. *Synthesis* **2009**, *2009*, 841-847.

- ²⁶⁵ a) Vorbrüggen, H.; Höfle, G. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1256-1268; b) Kimura, E.; Kitamura, H.; Koike, T.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10909-10919.
- ²⁶⁶ Fossey, C.; Landelle, H.; Ladureey, D.; Robba, M. *Nucleosides Nucleotides* **1993**, *12*, 973-980.
- ²⁶⁷ U.S. Department of Health and Human Services. *Antibiotic resistance threats in the United States*, **2013**
- ²⁶⁸ Bentley, R.; Bennett, J. *Adv. Appl. Microbiol.* **2003**, *52*, 303-331.
- ²⁶⁹ Rahal, J. J.; Simberkoff, M. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *16*, 13-18.
- ²⁷⁰ Gutowski, G. E.; Sweeney, M. J.; DeLong, D. C.; Hamill, R. L.; Gerzon, K.; Dyke, R. W. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1975**, *255*, 544-551
- ²⁷¹ DeClercq, E. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2301-2311.
- ²⁷² a) Barthes, N. P. F.; Gavvala, K.; Bonhomme, D.; Dabert-Gay, A.-S.; Debayle, D.; Mély, Y.; Michel, B. Y.; Burger, A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10733-10741; b) Dai, N.; Kool, E. T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5756-5770; c) Wilson, J. N.; Cho, Y.; Tan, S.; Cuppoletti, A.; Kool, E. T. *Chem. Bio. Chem* **2008**, *9*, 279-285.
- ²⁷³ Dhami, K.; Malyshev, D. A.; Ordoukhanian, P.; Kubelka, T.; Hocek, M.; Romesberg, F. E. *Nucleic Acids Res.* **2014**, *42*, 10235-10244.
- ²⁷⁴ Jung, J. W.; Edwards, S. K.; Kool E. T. *Chem. Bio. Chem* **2013**, *14*, 440-444.
- ²⁷⁵ a) Ronco C.; Martin A. R.; Demange L.; Benhida R. *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 295-319; b) Edwards, S. K.; Ono, T.; Wang, S.; Jiang, W.; Franzini, R. M.; Jung, W. J.; Chan, K. M.; Kool E. T. *Chem. Bio. Chem* **2015**, *16*, 1637-1646.
- ²⁷⁶ a) Hamaguchi, N.; Ellington, A.; Stanton, M. *Anal. Biochem.* **2001**, *294*, 126-131; b) Tok, J.; Lai, J.; Leung, T.; Li, S. F. Y. *Talanta*, **2010**, *81*, 732-736; c) Jiang, Y.; Fang, X.; Bai, C. *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 5230-5235.
- ²⁷⁷ a) Palmu, K.; Rosenqvist, P.; Thapa, K.; Ilina, Y.; Siitonen, V.; Baral, B.; Makinen, J.; Belogurov, V.; Virta, P.; Niemi, J.; Metsa-Ketela, M. *ACS Chem. Biol.* **2017**, *12*, 1472-1477; b) Ghoneim, A. A.; El-Faragy, A. F.; Abdelaziz, S.; *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **2014**, *33*, 583-596.
- ²⁷⁸ Bzowska, A. *Modified Nucleosides*, In: Biochemistry, Biotechnology and Medicine; Herdewijn, P., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2008** ; pp 473-510.
- ²⁷⁹ a) Popsavin, M.; Kojic, V.; Torovic, L.; Svircev, M.; Spaic, S.; Jakimov, D.; Aleksic, L.; Bogdanovic, G.; Popsavin, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *111*, 114-125; b) Lopes, A. B.; Wagner, P.; Alves de Souza, R. O. M.; Germain, N. L.; Uziel, J.; Bourguignon, J.-J.; Schmitt, M.; Miranda, L. S. M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4540-4559.
- ²⁸⁰ Haman, M.; Pierra, C.; Sommadossi, J.-P.; Musiu, C.; Vargiu, L.; Liuzzi, M.; Storer, M.; Gosselin, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2321-2326.
- ²⁸¹ Yang, Y.; Yu, B. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12281-12356.
- ²⁸² Bokor, E.; Kun, S.; Goyard, D.; Toth, M.; Praly, J.-P.; Vidal, S.; Somsak, L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 1687-1764.
- ²⁸³ a) Urban M., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7322-7328; b) Tokarenko A., Poštová Slavětínská L., Klepetářová B., Hocek M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 7962-7983; c) Štefko M., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 1689-1704.; d) Kubelka T., Slavětínská L., Eigner V., Hocek M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4702-4718; e) Štefko M., Slavětínská L., Klepetářová B., Hocek M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6619-6635.
- ²⁸⁴ Adamo M. F. A., Pergoli R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1544-1569.

- ²⁸⁵ a) Popsavin, M.; Spaic, S.; Svircev, M.; Kojic, V.; Bogdanovic, G.; Popsavin, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5317-5320; b) Popsavin, M.; Torovic, L.; Svircev, M.; Kojic, V.; Bogdanovic, G.; Popsavin, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2773-2776; c) Manferdini, M.; Morelli, C. F.; Veronese, A. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1005-1010; d) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Spencer, K. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 575-578; e) Jazouli, M.; Guianvarc'h, D.; Soufiaoui, M.; Bougrin, K.; Vierling, P.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5807-5810
- ²⁸⁶ Lamberth, C.; Balrer, S. *Synlett* **1994**, 489-490.
- ²⁸⁷ Kametani, T.; Kawamura, K.; Honda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3010-3017.
- ²⁸⁸ Wu, Q.; Simons, C. *Synthesis* **2004**, 1533-1553.
- ²⁸⁹ Ren, R. X.-F.; Chaudhuri, N. C.; Paris, P. L.; Rumney, S.; Kool, E. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7671-7678;
- ²⁹⁰ Strässler, C.; Newton, E. D.; Kool, E. T., *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2160-2171.
- ²⁹¹ Chaudhuri, N.; Ren, R. F.; Kool, E. *Synlett*, **1997**, 341-347.
- ²⁹² a) Guo, C.; Hu, M.; DeOrazio, R. J.; Usyatinsky, A.; Fitzpatrick, K.; Zhang, Z.; Maeng, J.-H.; Kitchen, D. B.; Tom, S.; Luche, M.; Khmelnitsky, Y.; Mhyre, A. J.; Guzzo, P. R.; Liu, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3414-3422; b) Lee, D. Y. W.; Zhang, W.-Y.; Karnati, V. V. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6857-6859; c) Deshpande, P. P.; Ellsworth, B. A.; Buono, F. G.; Pullockaran, A.; Singh, J.; Kissick, T. P.; Huang, M.-H.; Lobinger, H.; Denzel, T.; Mueller, R. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9746-9749; d) MacDougall, J. M.; Zhang, X.-D.; Polgar, W. E.; Khroyan, T. V.; Toll, L.; Cashman, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1583-1586; e) Liu, Y.; Fu, T.; Chen, Z.; Ou, C. *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*, 1715-1721; f) Oddo, A.; Holl, R. *Carbohydr. Res.* **2012**, *359*, 59-64.
- ²⁹³ Yokoyama M., Toyoshima H., Shimizu M., Togo H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1997**, *1*, 29-33.
- ²⁹⁴ Hainke, S.; Arndt, S.; Seitz, O., *Org. Biomolecular Chem.* **2005**, *3*, 4233-4238.
- ²⁹⁵ Spadafora M., Mehiri M., Burger A., Benhida R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3967-3971.
- ²⁹⁶ Malnuit V., Duca M., Manout A., Bougrin K., Benhida R. *Synlett*, **2009**, *13*, 2123-2128.
- ²⁹⁷ Kanwar D., Rani R., Agarwal J., Peddinti R. K. *Ind. J. Chem. B* **2010**, *49*, 1290-1299.
- ²⁹⁸ a) Chandrasekhar, D. B.; Tsay, S. C.; Pradhan, T. K.; Hwu, J. R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5524-5537; b) Sunke, R.; Nallapati, S. B.; Kumar, J. S.; Kumar, K. S.; Pal, M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4042-4057.
- ²⁹⁹ a) Chen, Y. B., Liu, S. H., Hsieh, M. T., Chang, C. S., Lin, C. H., Chen, C. Y.; Chen, P. Y., Lin, H. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3007-3016; b) Mosset, P.; Grée, R. *Synlett* **2013**, *24*, 1142-1146.
- ³⁰⁰ a) Najda, E.; Zakaszewska, A.; Janikowska, K.; Makowiec, S. *Synthesis*, **2016**, *48*, 3589-3596; b) Ganesan S. S., Ganesan A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 694-698.
- ³⁰¹ a) Tran, P. H.; Nguyen, T.-D. T.; Tu, T.-A. T.; Le, T. N. *Arab. J. Chem.* **2017**, in press, doi :10.1016/j.arabjc.2017.04.008; b) Wang Y.; Song, H.; Sun X. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 107239-107245.
- ³⁰² Bárta, J.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Ernsting, N. P.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3798-3806.
- ³⁰³ Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Grifantini, M.; Barzi, A.; Nocentini, G.; Yang, H.; O'Connor, A.; Jayaram, H. N.; Carrell, C.; Goldstein, B. M. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 3829-3837.
- ³⁰⁴ Hainke, S.; Arndt, S.; Seitz, O. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 4233-4238.

- ³⁰⁵ a) Pujari S. S., Ingale S. A., Seela F. *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 1855-1870; b) Kim H. N., Moon J. H., Kim S. K., Kwon J. Y., Jang Y. J., Lee J. Y., Yoon J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3805-3811; c) Moggio Y., Legnani L., Bovio B., Memeo M. G., Quadrelli P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1384-1392; d) Chiba J., Takeshima S., Mishima K., Maeda H., Nanai Y., Mizuno K., Inouye M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8124-8130; e) Safir, Filho M., Fiorucci S., Martin A. R., Benhida R. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 13760-13772.
- ³⁰⁶ a) Beharry A. A., Lacoste S., O'Connor T. R., Kool E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3647-3650; b) Ono T., Wang S., Koo C.-K., Engstrom, L., David S. S., Kool E. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1689-1692; c) Wang S., Guo J., Ono T., Kool E. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7176-7180; d) Gao J., Strässler C., Tahmassebi D., Kool E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11590-11591.
- ³⁰⁷ Smirnov S., Matray T. J., Kool E. T., de los Santos C. *Nucleic Acid Res.* **2002**, *30*, 5561-5569.
- ³⁰⁸ a) Dai N., Teo Y. N., Kool E. T. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1221-1223; b) Teo Y. N., Wilson J. N., Kool E. T. *Chem. Eur. J.* **2006**, *15*, 11551-11558; c) Wilson J. N., Teo Y. N., Kool E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15426-15427.
- ³⁰⁹ Berlman, I. B. *Handbook of Fluorescence Spectra of Aromatic Molecules*, Academic Press, New York, **1971**.
- ³¹⁰ Ramos Chagas, G., Xie, X., Darmanin, T., Steenkeste, K., Gaucher, A., Prim, D., Méallet-Renault, R., Godeau, G., Amigoni, S., Guittard, F. *J. Phys. Chem.* **2016**, *120*, 7077-7087;
- ³¹¹ Melhuish, W. H. *J. Phys. Chem.*, **1961**, *65*, 229-235.
- ³¹² Bouyahya, A.; Dakka, N.; Talbaoui, A.; Et-Touys, A.; El-Boury, H.; Abrini, J.; Bakri, Y. *Ind. Crop. Prod.* **2017**, *108*, 729-737.
- ³¹³ Bouyahya, A.; Et-Touys, A.; Bakri, Y.; Talbaoui, A.; Fellah, H.; Abrini, J.; Dakka, N. *Microb. Pathog.* **2017**, *111*, 41-49.
- ³¹⁴ El Ouasif, L.; Bouyahya, A.; Zniber, R.; El Ghouli, M.; Achour, R., Chakchak, H.; Talbaoui, A.; El Boury, H.; Dakka, N.; Bakri, Y. *Med. J. Chem.* **2017**, *6*, 77-87.
- ³¹⁵ Talbaoui, A.; Jamaly, N.; Idrissi, A. I.; Bouksaim, M.; Gmouh, S.; El Moussaouiti, M.; Benjouad, A.; Bakri, Y. *J. Med. Plants Res.* **2012**, *6*, 4593-4600.