



**Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques et Sciences Médicales**

N° d'ordre /20--

## THESE DE DOCTORAT

Présentée par

**Melle: Riham SGHYAR**

Spécialité : Chimie des Molécules Bioactives

**Sujet de la thèse :** Synthèse, caractérisation et évaluation de l'activité immunomodulatrice et antimicrobienne de nouveaux tétrazoles

Thèse présentée et soutenue le 14 décembre 2021 devant le jury composé de :

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
Fouad OUAZZANI CHAHDI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Président
Hafid ANANE	PES	Faculté Polydisciplinaire de Safi, Université Cadi Ayyad	Rapporteur
Soufiane EL HOUSSAME	PES	Faculté Polydisciplinaire de Khouribga, Université Sultan Moulay Slimane	Rapporteur
Youssef KANDRI RODI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Rapporteur
Nada KHEIRA SEBBAR	PH	Faculté des Sciences Appliquées Ait Melloul	Examinatrice
El Mestafa EL HADRAMI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeur de thèse
Abdeslem BEN-TAMA	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeur de thèse

Laboratoire d'accueil : Chimie Organique Appliquée

Etablissement : Faculté des Sciences et Techniques

## Remerciements

Les présents travaux ont été réalisés au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) de Fès, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah.

J'exprime ma gratitude à l'égard de mes directeurs de thèse, Messieurs les Professeurs : **EL Mestafa EL HADRAMI** et **Abdeslem BENTAMA**, pour le soutien et la motivation exprimés tout au long de ces années. De même Je vous remercie de m'avoir permis de travailler sur un sujet intéressant et de m'avoir laissé une grande liberté lors de la réalisation de ce travail.

Je remercie Monsieur **Salaheddine STIRIBA**, Professeur à l'Université de Valencia en Espagne, de son soutien, de son enthousiasme et de son accueil chaleureux pendant mon séjour à son laboratoire. Je voudrais également exprimer ma gratitude à l'égard des membres de son équipe, pour leur sympathie et leur amitié : Professeur **Miguel JULVE**.

Je remercie Madame **Nada KHEIRA SEBBAR**, professeur à l'Université des Sciences Ibn Zohr Agadir, de ses conseils, de son ouverture d'esprit et de son soutien lors des moments difficiles et de m'avoir fait l'honneur d'assister à ma soutenance comme membre de jury.

Je tiens à remercier également Monsieur Professeur **Hafid ANANE** de la Faculté Polydisciplinaire de Safi, Université Cadi Ayyad, Monsieur le Professeur **Soufiane EL HOUSSAME** de la Faculté Polydisciplinaire de Khouribga, Université Sultan Moulay Slimane, et Monsieur le Professeur **Youssef KANDRI RODI** directeur du laboratoire de la Faculté des Sciences et Techniques-Fès, d'avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs, leur présence à ce jury est un honneur pour moi, je leur en suis très reconnaissante. Monsieur Professeur **Fouad OUZZANI CHAHDI** de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, m'ont également fait l'honneur de participer à ce jury de thèse en tant que Président, Je vous remercie pour votre regard critique à ce travail.

Toute ma gratitude va bien sûr à ma famille en particulier, mes parents, depuis que je suis tout petit vous m'avez toujours encouragé à travailler, à donner le meilleur de moi-même et donc si je suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à vous. Et bien sûr, je dois aussi adresser un grand merci à mon cousin **Alae CHDA** et à tous mes amis et collègues du laboratoire (LCOA), qui ont contribué à adoucir l'expérience parfois épuisante et aussi pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble.

## Table des matières

Liste des abréviations& Symboles .....	
Liste des figures .....	
Liste des Schémas .....	
Liste des Tableaux.....	
Introduction générale.....	1
Références .....	4

### Chapitre I:

#### Mise au point bibliographique sur la synthèse, les propriétés et les applications des tétrazoles mono et disubstitués

I. Généralité sur les tétrazoles.....	8
1. Définition .....	8
II. Tétrazoles monosubstitués .....	10
1. Propriétés physico-chimiques .....	10
2. Propriété biologique.....	13
3. Synthèse de tétrazoles 5-monosubstitués.....	18
3.1. Méthode de Synthèse de tétrazole utilisant les nitriles .....	18
3.2. Méthode synthèse de tétrazole utilisant d'aldoxime et d'azoture inorganique .....	30
3.3. Méthode utilisant l'amide.....	34
3.4. Méthode utilisant sel d'imidate et de chlorures d'imidoyle .....	35
III. Tétrazole disubstitués.....	35
1. Propriétés physico- chimiques.....	35
2. Propriété biologique .....	37
3. Généralité sur la synthèse des tétrazoles disubstitués .....	40
Conclusion.....	43
Références .....	44

### Chapitre II:

#### Synthèse et caractérisation de nouveaux dérivés de tétrazoles disubstitués

Introduction :.....	56
I. Nouvelle méthode de synthèse des tétrazoles 5-substitués.....	58
1. Introduction .....	58
2. Rappel bibliographique sur la synthèse d'oxime .....	58

3. Préparation des aldoximes .....	62
4. Rappel bibliographique sur la Synthèse de tétrazole.....	64
5. Synthèse de 1H-tétrazoles 5-substitués. ....	65
5.1. Optimisation de la méthode .....	67
5.2. Préparation de divers tétrazoles 5- substitués en présence de la $\beta$ -cyclodextrine .....	70
5.3. Etude de la RMN du complexe.....	75
Conclusion.....	76
II. Synthèse de nouveaux tétrazoles disubstitués par réaction d'alkylation .....	77
1. Introduction .....	77
2. Préparation des réactifs d'alkylation.....	77
2.1. Préparation d'agent alkylant glycosylés: .....	77
2.2. Préparation d'agent alkylant non glycosylés .....	82
3. Rappel bibliographique sur la synthèse des tétrazoles disubstitués par catalyse par transfert de phase:.....	84
4. Synthèse de nouveaux tétrazoles N-glycosylés .....	86
4.1. Synthèse des dérivés tétrazoliques galactosylés .....	87
4.2. Synthèse des dérivés tétrazoliques ribosylés .....	101
4.3. Synthèse des dérivés tétrazoliques glucosylés .....	107
5. Synthèse des dérivés tétrazoliques non glycosylés.....	108
5.1. Synthèse de tétrazole alkylé par N, N-diéthyléthylamine: .....	108
5.2. Synthèse de tétrazole alkylé par N-éthyl-pipéridine:.....	113
5.3. Synthèse de tétrazole alkylé par 3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine : .....	118
Conclusion.....	123
Références .....	124

### **Partie expérimental**

Généralités.....	131
I. Procédure générale pour la synthèse des aldoximes : .....	132
II. Procédure générale pour la Synthèse de tétrazole 5-substituées utilisant cyclodextrine: .....	133
III. Préparation des réactifs d'alkylation .....	137
1. Préparation des glycosyles tosylés.....	137
1.1. Préparation des sucres Protégés .....	137
2. Préparation d'agent alkylant non glycosylés .....	141
IV. Synthèse de nouveaux tétrazoles disubstitués par réaction d'alkylation:.....	142

1. Procédure générale de synthèse de nouveau tétrazoles glycosylés.....	142
2. Procédure générale de synthèse de nouveau tétrazoles non glycosylés.....	150

### **Chapitre III:**

#### **Evaluation de l'activité biologique des nouveaux dérivés de tétrazole synthésés**

Introduction .....	166
I. Activité antibactérienne: .....	167
1. Généralité :.....	172
2. Mode opératoire:.....	175
3. Résultats et discussion: .....	177
II. Activité immunomodulatrice : .....	184
1. Généralité .....	184
2. Matériel et méthodes .....	184
3. Résultats et discussion.....	187
Conclusion .....	188
<i>Références</i> .....	189
Conclusion générale .....	192
Résumé de la thèse : .....	194
Summary : .....	

## Liste des abréviations & Symboles

A r	aromatique	Cu(OAc) <sub>2</sub>	l'acétate de cuivre
AMP	ampicilline	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Nitrate de cuivre(II)
ACT	chlorure d'ammonium	CuCl <sub>2</sub>	Chlorure de cuivre(II)
BMH	bouillon de Muller Hinton	Cu (acac) <sub>2</sub>	Acétylacétonate de cuivre(II)
CMI	Concentration minimale inhibitrice	CuO	Oxyde de cuivre(II)
CDs	Cyclodextrines	CuSO <sub>4</sub>	Sulfate de cuivre
CCM	Chromatographie sur couche mince	InCl <sub>3</sub>	Chlorure d'indium (III)
Chlor	Chloramphénicol	(Butyl) <sub>2</sub> SnO	Oxyde de dibutylétain
SN1	Substitution nucléophile monomoléculaire	TsOH	Acide paratoluènesulfonique
Tol	Toluène	NH <sub>2</sub> OH	Hydroxylamine
Xy	Xylène	Me <sub>3</sub> SnN <sub>3</sub>	Azoture de trialkylétain
TMS-N <sub>3</sub>	Azoture de triméthylsilane	Cu <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub>	Trifluorométhanesulfonate de cuivre
MeM <sub>6</sub> P	Méthyl mannose-6-phosphate	(NaHSO <sub>4</sub> -SiO <sub>2</sub> )	Hydrogénosulfate de sodium sur support de silice
NH <sub>4</sub> Cl	Chlorure d'ammonium	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> / ZnS	Oxyde de fer (II, III) / sulfure de zinc
Me <sub>3</sub> SnN <sub>3</sub>	Azoture de triméthyl-étain	FeCl <sub>3</sub> -SiO <sub>2</sub>	Chlorure de fer(III) supporté par le dioxyde de silicium
(n-butyl) <sub>3</sub> SnN <sub>3</sub>	Tri (n-butyl) étain	Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Trioxyde d'antimoine
cysLT1	Récepteur 1 du leucotriène cystéinyle	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Oxyde de fer(III)
(SGLT2)	Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2	CdCl <sub>2</sub>	Chlorure de cadmium
(PAD)	Inhibiteurs de la protéine arginine déiminase	NaN <sub>3</sub>	Azoture de sodium
Al(N <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Azoture d'aluminium	MTT	Bromure de 3-(4.5-diméthylthiazol-2-yl)-2.5-diphényltétrazolium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium	DEAD	Triphénylphosphine et azodicarboxylate de diéthyle
DPPA	Azoture de diphénylphosphoryle	CTP	Catalyse par transfert de phase
PAD	Protéine arginine déiminase	TEBAC	Chlorure de benzyltriéthylammonium
DMP	2.2-diméthoxypropane	DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde	THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tétraméthylsilane	RX	Rayon X
Rdt	Rendement	TA	Température ambiante
T	Temps	éq	Equivalent
Cq	Carbone quaternaire	δ	Déplacement chimique (ppm)
P	para	T	Triplet
m	multiplet	S	Singulet
J	Constante de couplage	Rf	(Rapport frontal) Mobilité relative sur CCM
dd	Doublet de doublet	d	Doublet

## Liste des figures

Figure 1: Nombre de publications contenant le mot-clé "tétrazole(s)" de 2000 à 2020, et leurs domaines d'utilisations analysés par scopus .....	8
Figure 2: Le premier composé contenant du tétrazole préparé, le 5-cyano-2-phényltétrazole <sup>39</sup>	
Figure 3: Classes de tétrazole.....	10
Figure 4: Tétrazole bioisostères de fonction acide carboxylique .....	11
Figure 5: Différents modes de coordination du tétrazole et tétrazolate <sup>22</sup> .....	12
Figure 6: Dérivé tétrazolique analogue du mannose-6-phosphate <sup>30</sup> .....	14
Figure 7: Acide nicotinique et 5-(pyrid-3-yl) tétrazole.....	15
Figure 8: Structures du Losartan et de son analogue carboxybiphényle.....	16
Figure 9: Exemples de médicament contenant un cycle tétrazole .....	17
Figure 10: Structure de Tomelukast .....	18
Figure 11: Représentation de l'intermédiaire mécanistique via la cycloaddition anionique....	20
Figure 12: Exemples de points de fusion de tétrazoles mono et disubstitués .....	36
Figure 13: Déplacements chimiques <sup>13</sup> C-RMN du C-5 dans les tétrazoles 1,5 et 2,5-disubstitués <sup>106</sup> .....	37
Figure 14: Le cycle tétrazole comme mimétique de la liaison cis-amide dans les peptides .....	38
Figure 15: Exemple de Structure Cl-amidine et de son bioisostères (tétrazole Cl-amidine) ....	39
Figure 16: Substitution de la liaison double par un tétrazole <sup>124</sup> .....	39
Figure 17: Forme tautomère de tétrazole 5-substitué .....	41
Figure 18: Formation du 5-phényltétrazole (46) en utilisant différent temps de réaction.....	68
Figure 19: Formation du 5-phényltétrazole (46) en utilisant différent quantités de CD .....	69
Figure 20: Spectre RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 46.....	73
Figure 21: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 46 .....	74
Figure 22: Graphiques ORTEP d du composé 50, où les ellipsoïdes sont dessinés au niveau de probabilité de 50%.....	74
Figure 23: Spectres RMN 1H (300 MHz, DMSO): (a) β-CD seul, (b) mélange β-CD-bénoaldoxime .....	76
Figure 24: Spectre de masse du produit 61.....	83
Figure 25: Spectre de masse du produit 61.....	84
Figure 26: Spectre RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 62.....	89
Figure 27: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 62 .....	90
Figure 28: Spectre 2D homonucléaire du composé 62 (CDCl <sub>3</sub> ) .....	90
Figure 29: Spectre 2D hétéronucléaire du composé 62 (CDCl <sub>3</sub> ) .....	91
Figure 30: Spectre RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 63.....	92
Figure 31: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 63.....	93
Figure 32: Graphiques ORTEP d du composé 63, où les ellipsoïdes sont dessinés au niveau de probabilité de 50%.....	94
Figure 33: Spectre RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 64.....	95
Figure 34: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 64 .....	96
Figure 35: Spectre RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 65.....	97

Figure 36: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 65 .....	98
Figure 37: Graphiques ORTEP d du composé 65, où les ellipsoïdes sont dessinés au niveau de probabilité de 50%.....	99
Figure 38: Graphiques ORTEP d du composé 66, où les ellipsoïdes sont dessinés au niveau de probabilité de 50%.....	100
Figure 39: Spectre RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 68.....	103
Figure 40: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 68 .....	104
Figure 41: Spectre RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 70.....	105
Figure 42: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 70 .....	105
Figure 43: Spectre RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 72.....	106
Figure 44: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 72 .....	107
Figure 45: Spectre RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 76.....	110
Figure 46: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 76 .....	111
Figure 47: Spectre RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 76'.....	112
Figure 48: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 76'.....	112
Figure 49: Spectre RMN 1H du produit 82 .....	115
Figure 50: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 82 .....	115
Figure 51: Spectre RMN 1H du produit 82' .....	116
Figure 52: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 82' .....	117
Figure 53: ORTEP du composé 78'.....	117
Figure 54: Spectre RMN 1H du produit 84 .....	121
Figure 55: Spectre RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> ) du composé 84 .....	121
Figure 56: ORTEP du composé 84.....	122
Figure 57: Tétrazoles ayant une activité antimicrobienne .....	170
Figure 58: Effet antibactérien des dérivés de tétrazoles synthétisé <sup>16</sup> .....	171
Figure 59: Antibactériens à base des Tétrazole -oxazolidinone.....	171
Figure 60: Structure des antibiotiques à base des tétrazoles .....	172
Figure 61: Observation microscopique d'Escherichia coli.....	173
Figure 62: Observation microscopique de Pseudomonas aeruginosa.....	173
Figure 63: Observation microscopique de Staphylococcus aureus .....	174
Figure 64: Observation microscopique de Streptococcus fasciens.....	174
Figure 65: Structures des composés testés .....	175
Figure 66: Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés contre Escherichia coli (EC) ATCC.....	178
Figure 67: Résultats des tests des dérivés du tétrazoles contre Pseudomonas aeruginosa (PA) ATCC.....	179
Figure 68: Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés contre Staphylococcus aureus ATCC .....	180
Figure 69: Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés contre Streptococcus fasciens ATCC .....	181



<i>Figure 70: Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes .....</i>	<i>182</i>
<i>Figure 71: Concentration minimale d'inhibition (<math>\mu\text{g/ml}</math>) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes .....</i>	<i>183</i>
<i>Figure 72: Structures chimiques des produits testés .....</i>	<i>185</i>
<i>Figure 73: Effet immunomodulateurs des tétrazoles synthétisés par le MTT sur les cellules immunitaires isolées du thymus du lapin (3 répétitions).....</i>	<i>187</i>

## Liste des Schémas

Schéma 1: Structures de résonance des acides carboxyliques et leurs analogues tétrazoliques <sup>13</sup> .....	13
Schéma 2 : Les stratégies de synthèse de tétrazole 5-monosubstitués.....	19
Schéma 3: Mécanisme de cycloaddition neutre pour la formation de tétrazole .....	20
Schéma 4: Mécanisme de cycloaddition via l'intervention d'un proton.....	21
Schéma 5: Synthèse des tétrazoles 5-substitués selon la méthode de Finnegan <sup>59</sup> .....	22
Schéma 6: Représentation du mécanisme de formation de tétrazoles 5-substitués selon la méthode de Finnegan <sup>59</sup> .....	22
Schéma 7: Addition de NaN <sub>3</sub> en présence d'un acide de Lewis décrite par Sharpless <sup>63</sup> .....	24
Schéma 8: Schéma général de la synthèse du 1H tétrazole 5-substitué en présence de cyclodextrine <sup>92</sup> .....	25
Schéma 9: Exemple de synthèse du sartan précurseur à base des réactifs d'azotures de trialkylétain .....	26
Schéma 10: Exemple de synthèse des tétrazoles dans des conditions sans solvants avec TMSN <sub>3</sub> .....	27
Schéma 11: Exemple de formation de tétrazole par addition de TMSN <sub>3</sub> sur nitrile en présence d'oxyde de dibutylétain.....	27
Schéma 12: Mécanisme proposé de la formation de tétrazole en présence de TMSN <sub>3</sub> .....	28
Schéma 13: Mécanisme proposé pour la formation de tétrazole avec Al(N <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .....	29
Schéma 14: Synthèse de tétrazoles 5-substitués via cycloaddition [2+3] en présence d'azotures de dialkylaluminium <sup>97</sup> .....	30
Schéma 15: Conditions optimales pour la synthèse de 1H-tétrazole 5-substitué selon Patil <sup>100</sup> .....	31
Schéma 16: Mécanisme plausible de synthèse de tétrazoles catalysée par Cu(OAc) <sub>2</sub> <sup>100</sup> .....	32
Schéma 17: Synthèse de tétrazole à partir d'oxime en présence de β-Ni(OH) <sub>2</sub> <sup>101</sup> .....	33
Schéma 18: Mécanisme possible de la formation de tétrazole par action de NaN <sub>3</sub> sur les aldoximes en présence de catalyseur hétérogène <sup>101</sup> .....	33
Schéma 19: Synthèse de tétrazole à partir de sels d'oxime .....	34
Schéma 20: Formation de tétrazole à partir d'amide en une étape .....	34
Schéma 21: Synthèse de tétrazole à partir de sel d'imidate et de chlorures d'imidoyle .....	35
Schéma 22: Représentation du mécanisme proposé pour la réaction entre anion tétrazolate et halogénure d'alkyle .....	42
Schéma 23: L'alkylation du 5-phényltétrazole par des saccharides <sup>133</sup> .....	43
Schéma 24: Schéma général de synthèse de différents dérivés tétrazoliques .....	57
Schéma 25: Formation des oximes par condensation d'hydroxylamine sur un composé carbonylé.....	59
Schéma 26: Mécanisme de formation des oximes par condensation de composé carbonylé .	60
Schéma 27: Réaction des composés carbonylés avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'Amberlyst A-21 .....	60
Schéma 28: Synthèse d'oxime par la méthode de sarvari <sup>21</sup> .....	61

Schéma 29: Synthèse d'oxime par la méthode de Lad <sup>29</sup> .....	61
Schéma 30: Formation d'aldoxime selon la méthode de Penso et al. <sup>31</sup> .....	62
Schéma 31: Synthèse d'oxime à partir de composés nitro comme décrit par Czekelius et Carreira <sup>33</sup> .....	62
Schéma 32: Synthèse des aldoximes .....	63
Schéma 33: Cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée par le cuivre (II) décrite par Patil <sup>16</sup> .....	64
Schéma 34: Cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée par CuFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> de type spinelle directe <sup>34</sup> .....	65
Schéma 35: Cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée par InCl <sub>3</sub> <sup>35</sup> .....	65
Schéma 36: Structures et propriétés des trois principales cyclodextrines ( $\alpha$ -CD, $\beta$ -CD, $\gamma$ -CD).....	66
Schéma 37: Synthèse du 5-phényltétrazole en présence de CDs .....	68
Schéma 38: Synthèse de tétrazole 5-substitués en présence de $\beta$ -cyclodextrine .....	71
Schéma 39: Protection du (D)-galactose en 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose .....	78
Schéma 40: Formation du 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-(D)-glucofuranose.....	79
Schéma 41: Préparation du 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(D)-ribofuranoside.....	80
Schéma 42: Préparation du 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-O-p-toulènesulfonyl-(D)- galactopyranose .....	81
Schéma 43: Préparation du 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-O-p-toulènesulfonyl-(D)- glucofuranose (59).....	81
Schéma 44: Préparation du 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-p-toluènesulfonyl-(D)- ribofuranoside .....	82
Schéma 45: Synthèse du 4-(3-chloropropyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine .....	83
Schéma 46: Synthèse de tétrazoles disubstitués <sup>51</sup> .....	85
Schéma 47: Synthèse de tétrazoles disubstitués <sup>52</sup> .....	86
Schéma 48: Synthèse de N-trityl-tétrazoles .....	86
Schéma 49: Synthèse de tétrazoles galactosylés .....	87
Schéma 50: Synthèse de tétrazole ribosylés .....	101
Schéma 51: Synthèse de tétrazole glucosylés .....	108
Schéma 52: Réaction d'alkylation des tétrazoles monosubstituées par chlorhydrate de la 2- chloro-N, N-diéthyléthylamine .....	109
Schéma 53: Réaction d'alkylation des tétrazoles monosubstituées par Chlorhydrate de 1-(2- chloroéthyl) pipéridine .....	113
Schéma 54: Réaction d'alkylation des tétrazoles monosubstituées par 4-(3-chloropropyl)-3,6- di(pyridin-2-yl)pyridazine .....	119

## Liste des Tableaux

Tableau 1: Caractéristiques des composés 37-45 .....	63
Tableau 2: Comparaison de divers catalyseurs rapportés pour la préparation du 5-phényl 1H-tétrazole (46) entre l'aldoxime et azoture de sodium .....	70
Tableau 3: Synthèse des tétrazoles 5-substitués en présence de $\beta$ -cyclodextrine <sup>a</sup> .....	71
Tableau 4: Données cristallographiques de du composée 50.....	75
Tableau 5: Déplacements chimiques pour les protons de $\beta$ -CD, et complexe d'inclusion .....	76
Tableau 6: Caractéristiques des sucres protégés .....	80
Tableau 7: Caractéristiques de sucre tosylé.....	82
Tableau 8: Caractéristiques des composés 62-67 .....	87
Tableau 9: Données cristallographiques du composée 63 .....	94
Tableau 10: Données cristallographiques du composée 65 .....	99
Tableau 11: Données cristallographiques du composée 66 .....	100
Tableau 12: Caractéristiques des composés 68-72 .....	101
Tableau 13: Rendement des composés (73-76/73'-76').....	109
Tableau 14: rendement des composés (77-83/77'-83').....	113
Tableau 15: Données cristallographiques du composée 78'.....	118
Tableau 16: Caractéristiques des composés 84-85 .....	119
Tableau 17: Données cristallographiques du composée 84 .....	122
Tableau 18: Exemple de bactéries pathogènes pour l'homme .....	168

# Introduction générale

Les composés hétérocycliques font partie d'un groupe de produits ayant des propriétés chimiques et biologiques intéressantes, ils sont d'une grande importance en tant qu'unités centrales dans la découverte et le développement de nouvelles molécules bioactives, du fait de leurs réactivités ainsi que leur présence dans un grand nombre de molécules actives naturelles et synthétiques. Parmi les systèmes hétérocycliques azotés, on peut citer le tétrazole, une molécule hétérocyclique, qui est au cœur d'une panoplie d'investigation scientifique agricole industrielle et surtout médicale. Les tétrazoles ont des applications en médecine<sup>1,2,3</sup> en chimie de coordination<sup>4,5</sup>, en agriculture<sup>6,7</sup> et dans la science des matériaux<sup>8,9</sup>. Compte tenu de l'évolution des connaissances sur les tétrazoles et leur pouvoir thérapeutique, ces composés suscitent l'intérêt des chercheurs. En effet, les effets pharmacologiques de ces composés sont au cœur de nombreux travaux de recherche récents. La littérature montre que les tétrazoles sont pourvus d'effet antibactérien<sup>10</sup>, antiallergique<sup>11</sup>, analgésique<sup>12,13</sup>, antihypertenseur<sup>14</sup> et anti-inflammatoire<sup>15</sup>. Il a été démontré également que la décomposition du cycle tétrazole entraîne la libération d'azote moléculaire et une quantité importante d'énergie<sup>16</sup>, d'où d'ailleurs leurs utilisations en tant que composants de propergol pour les missiles<sup>8,9</sup> et en tant que composition génératrice de gaz<sup>17</sup>. Vu la capacité des tétrazoles à former des complexes stables avec plusieurs ions métalliques, ils sont également utilisés pour l'élimination des ions de métaux lourds des liquides et contre la corrosion<sup>18,19</sup>. Les tétrazoles jouent aussi un rôle important dans l'agriculture, comme régulateurs de croissance des plantes<sup>7</sup>, herbicides et fongicides<sup>20</sup> et dans la technologie de l'imagerie en tant que biocapteurs pour l'imagerie médicale<sup>21,22</sup>.

Par ailleurs, de nombreux travaux de recherches ont présenté des méthodes intéressantes de préparation des tétrazoles. Ces méthodes sont généralement basées sur les réactions de cycloaddition<sup>23,24,25,26,27</sup>, cependant la plupart présentent également des inconvénients majeurs dus à l'utilisation entre autres de réactifs toxiques ou explosifs comme l'acide hydrazoïque, une durée de préparation assez longue, l'utilisation de métaux et ou des solvants toxiques.

Dans ce sens, les travaux de cette thèse se sont intéressés à améliorer les conditions de synthèse des tétrazoles à savoir les tétrazoles substitués en position 5. Le défi est donc de trouver une méthode simple, efficace, rapide et moins toxique par rapport aux protocoles expérimentaux précédents. En vue de trouver une nouvelle alternative simple et respectueuse

de l'environnement pour la synthèse des tétrazoles 5 substitués nous souhaitons apporter certaines améliorations à savoir :

- L'utilisation de l'oxime en tant que substrat, ce dernier est connu tolérable et moins toxique par rapport aux nitriles souvent utilisés dans les approches méthodologiques décrites dans la littérature.
- Nous envisageons l'utilisation de solvant vert telle que l'eau par exemple, des catalyseurs de transfère de phase pour réduire le temps de réaction et améliorer les rendements chimiques.
- Ensuite nous intéresserons à la synthèse de nouveaux tétrazoles disubstitués, par application de réaction d'alkylation des tétrazoles 5-substitués. Nous examinerons aussi les activités biologiques des tétrazoles synthétisés sur les cellules immunitaires et sur des souches bactériales.

L'ensemble de ce travail est structuré en trois chapitres :

- Chapitre 1 présentant une mise au point bibliographique sur la synthèse, les applications et les propriétés de dérivés des tétrazoles mono et disubstitués.

- Chapitre 2 décrit la synthèse et la caractérisation de dérivés tétrazoliques mono et disubstitués par réactions d'alkylations entre les tétrazoles 5-substitués et les tosylates de glycosylés et ainsi que des réactifs d'alkylation non glycosylés tel que chlorhydrate de 2-chloro-N, N-diéthyléthylamine, Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine, et 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazine dans des conditions de transfert de phase.

-Un dernier chapitre 3 présentant les résultats des tests biologiques des tétrazoles synthétisés sur les cellules immunitaires isolées de la rate des lapins et sur quatre souches bactériennes (*Escherichia coli* ATCC 4157; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et *Streptococcus fasciens* 29212).

## Références

- [1] R. J. Herr, 5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: Medicinal chemistry and synthetic methods, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 10 (2002) 3379-3393.
- [2] J. Zhang, S. Wang, Y. Ba, Z. Xu, Tetrazole hybrids with potential anticancer activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 178 (2019) 341-351.
- [3] V. A. Ostrovskii, R. E. Trifonov, E. A. Popova, Medicinal chemistry of tetrazoles, *Russian Chemical Bulletin*, 61 (2012) 768-780.
- [4] E. A. Popova, R. E. Trifonov, V. A. Ostrovskii, Advances in the synthesis of tetrazoles coordinated to metal ions, *Arkivoc*, 1 (2012) 45-65.
- [5] X. M. Zhang, Y. F. Zhao, H. S. Wu, S. R. Batten, S. W. Ngc, Syntheses and structures of metal tetrazole coordination polymers, *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions*, (2006) 3170-3178.
- [6] G. Sandmann, C. Schneider, P. Boger, A New Non-Radioactive Assay of Phytoene Desaturase to Evaluate Bleaching Herbicides, *Z Naturforsch (Biosciences)*, 51 (1996) 534-538.
- [7] M. Bačkor, D. Fahselt, Tetrazolium reduction as an indicator of environmental stress in lichens and isolated bionts, *Environmental and Experimental Botany*, 53 (2005) 125-133.
- [8] J. Stierstorfer, K. R. Tarantik, T. M. Klapötke, New energetic materials: Functionalized 1-ethyl-5-aminotetrazoles and 1-ethyl-5-nitriminotetrazoles, *Chemistry - A European Journal*, 15 (2009) 5775-5792.
- [9] H. Xue, Y. Gao, B. Twamley, J. M. Shreeve, New energetic salts based on nitrogen-containing heterocycles, *Chemistry of Materials*, 17 (2005) 191-198.
- [10] J. H. Toneyl, P. M. D Fitzgerald, , N. G. Sharma, S. H. Olson, W. J. May, J. G. Sundelol, D. E. Vandervall, K. A. Clearyl, S. K. Grant, J. K. Wu, J. W. Kozarich, D. L. Pompliano, G. G. Hammond, Antibiotic sensitization using biphenyl tetrazoles as potent inhibitors of *Bacteroides fragilis* metallo- $\beta$ -lactamase, *Chemistry & Biology*, 5 (1998) 185-96.
- [11] Y. Honma, K. Oda, T. Hashiyama, K. Hanamoto, H. Nakai, H., Lnoue, A. Ishiba, M. Takeda, Y. Ono, K. Tsuzurahara, Antiallergic Agents.2. N-(1H-Tetrazol-5-yl)-6-phenyl-2-



pyridinecarboxamides, *Journal of Medicinal Chemistry*, 26 (1983) 1499-1504.

[12] A. Rajasekaran, P. Thampi, Synthesis and analgesic evaluation of some 5-[ $\beta$ -(10-phenothiazinyl) ethyl]-1-(acyl)-1,2,3,4-tetrazoles, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (2004) 273-279.

[13] A. P. Kozikowski, J. Zhang, F. Nan, P. A. Petukhov, E. Grajkowska, J. T. Wroblewski, T. Yamamoto, T. Bzdega, B. Wroblewska, J. H. Neale, Synthesis of Urea-Based Inhibitors as Active Site Probes of Glutamate Carboxypeptidase II: Efficacy as Analgesic Agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 47 (2004) 1729-1738.

[14] T. Mavromoustakos, A. Kolocouris, M. Zervou, P. Roumelioti, J. Matsoukas, R. Weisemann, An effort to understand the molecular basis of hypertension through the study of conformational analysis of Losartan and Sarmesin using a combination of nuclear magnetic resonance spectroscopy and theoretical calculations, *Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (1999) 1714-1722.

[15] A. A. Bekhit, O. A. E. sayed, E. Aboulmagd, J. y. Park, Tetrazolo [ 1,5-a ] quinoline as a potential promising new scaffold for the synthesis of novel anti-inflammatory and antibacterial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (2004) 249-255.

[16] Z. X. Chen, H. M. Xiao, Theoretical study on tetrazole and its derivatives: (8) Ab initio study on nitramino derivatives of tetrazole, *Acta Chimica Sinica*, 56 (1998) 1205-1206.

[17] Y. Miyata, S. Date, K. Hasue, Combustion mechanism of consolidated mixtures of 5-amino-1H-tetrazole with potassium nitrate or sodium nitrate, *Propellants, Explosives, Pyrotechnics*, 29 (2004) 247-252.

[18] M. M. Antonijevic, M. B. Petrovic Mihajlovic, Copper Corrosion Inhibitors, Period 2008-2014, A Review. *International Journal of Electrochemical Science*, 10 (2015) 1027-1053.

[19] K. F. Khaled, M. M. A. Qahtani, The inhibitive effect of some tetrazole derivatives towards Al corrosion in acid solution: Chemical, electrochemical and theoretical studies, *Materials Chemistry and Physics*, 113 (2009) 150-158.

[20] G. Sandmann, C. Schneider, P. Boger, A new non-radioactive assay of phytoene desaturase to evaluate bleaching herbicides, *Zeitschrift fur Naturforschung Section C, Journal*

*of Biosciences*, 51 **(1996)** 534-538.

[21] Z. Li, L. Qian, J. Bernhammer, H. V. Huynh, J. S. Lee, S. Q. Yao, Tetrazole photoclick chemistry: Reinvestigating its suitability as a bioorthogonal reaction and potential applications, *Angewandte Chemie*, 55 **(2016)** 2002-2006.

[22] P. An, Z. Yu, Q. Lin, Design and synthesis of laser-activatable tetrazoles for a fast and fluorogenic red-emitting 1,3-dipolar cycloaddition reaction, *Organic Letters*, 15 **(2013)** 5496-5499.

[23] J. M. Chrétien, G. Keric, F. Zammattio, N. Galland, M. Paris, J. P. Quintard, E. L. Grogne, Tin-Catalyzed Synthesis of 5-Substituted 1H-Tetrazoles from Nitriles: Homogeneous and Heterogeneous procedures, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 361 **(2018)** 747-757.

[24] F. Carpentier, F. X. Felpin, F. Zammattio, E. Grogne, Synthesis of 5-Substituted 1 H-Tetrazoles from Nitriles by Continuous Flow: Application to the Synthesis of Valsartan, *Organic Process Research and Development*, 24 **(2020)** 752-761.

[25] V. A. Ostrovskii, E. A. Popova, R. E. Trifonov, Developments in Tetrazole Chemistry (2009-16), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 123 **(2017)** 1-62.

[26] P. R. Bernstein, E. P. Vacek, improved conditions for the formation of tetrazoles, *Synthesis*, 12 **(1987)** 1133-1134.

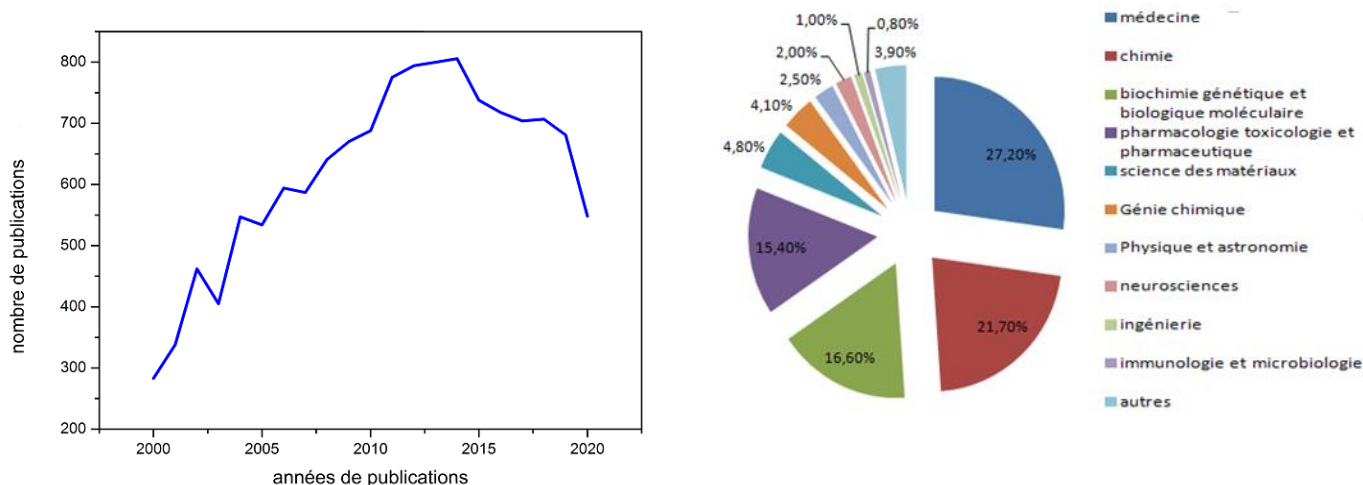
[27] R. Kant, V. Singh, A. Agarwal, An efficient and economical synthesis of 5-substituted 1 H-tetrazoles via Pb(II) salt catalyzed [3+2] cycloaddition of nitriles and sodium azide, *Comptes Rendus Chimie*, 19 **(2016)** 306-313.

**Chapitre I:**  
**Mise au point bibliographique sur la synthèse, les propriétés et les applications des tétrazoles mono et disubstitués**

Dans ce chapitre nous allons décrire les différents travaux de recherche réalisés sur les tétrazoles mono et disubstitués à savoir leurs synthèses, propriétés et applications dans divers domaines.

## I. Généralité sur les tétrazoles

La chimie des hétérocycles azotés est un domaine vaste et représente pour les chimistes une source d'inspiration fructueuse pour préparer des agents ayant multiples utilisations biologiques et industriels. La littérature met en avant l'importance du noyau hétérocyclique des tétrazoles, en effet, la base de données scopus en 2020 nous montre que la recherche sur les tétrazoles a suscité l'intérêt des chercheurs, le nombre d'articles publiés sur les tétrazoles depuis 2000 jusqu'au 2020 a connu une augmentation très remarquable traduisant l'importance des tétrazoles dans divers domaines de recherche expérimentale à savoir: médecine, chimie, biochimie, génétique, biologique moléculaire, pharmacologie, toxicologie, neurosciences, ingénierie, immunologie, microbiologie, science des matériaux, génie chimique, physique et astronomie et autres (figure 1).

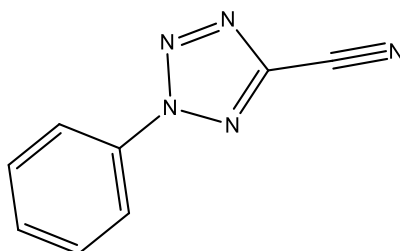


**Figure 1:** Nombre de publications contenant le mot-clé "tétrazole(s)" de 2000 à 2020, et leurs domaines d'utilisations analysés par scopus

### 1. Définition

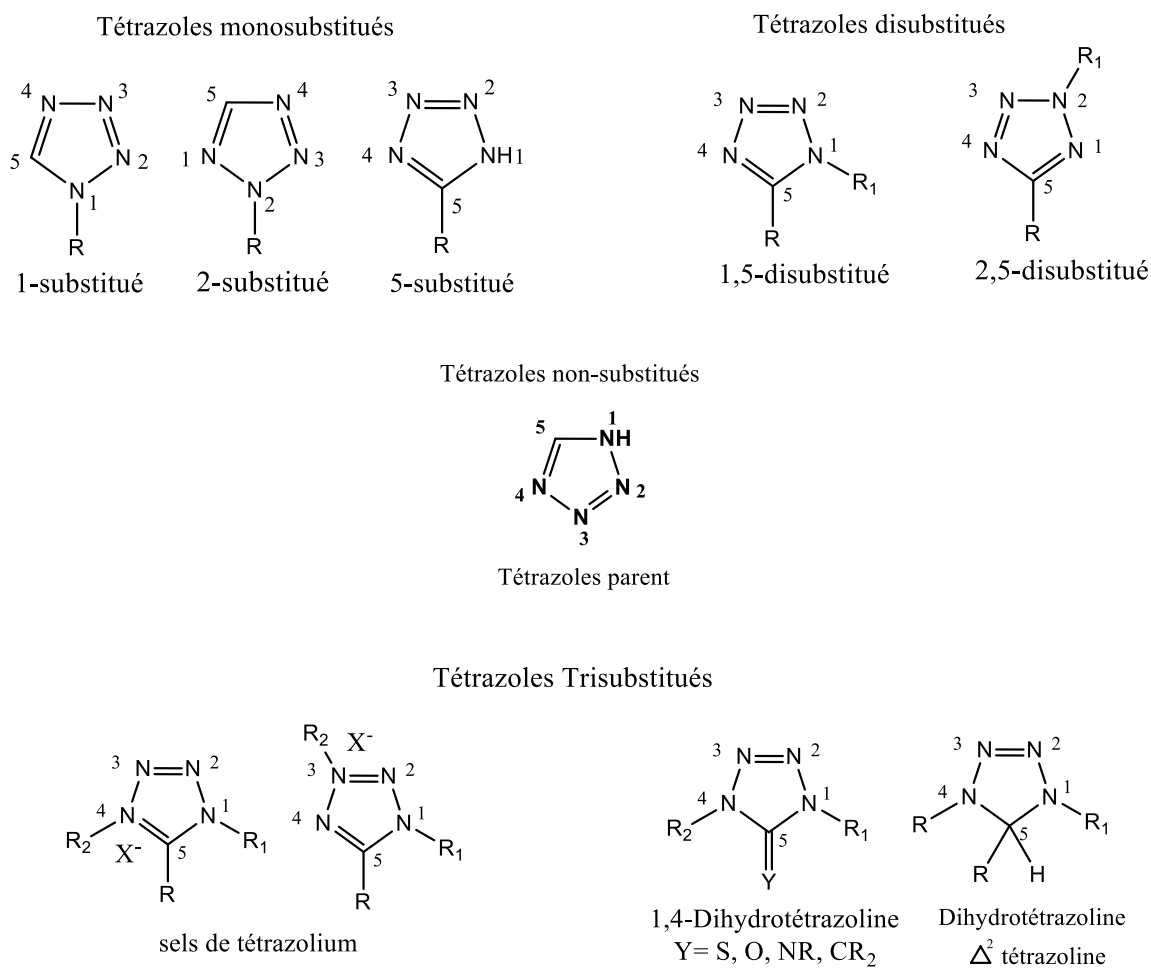
Le tétrazole est une molécule organique non naturelle, elle appartient à la famille d'azole caractérisé par une structure planaire à cinq chaînons dont quatre atomes d'azote et un atome de carbone<sup>1,2</sup>. Le premier tétrazole a été isolé et caractérisé par le chimiste suédois

Bladin à l'université d'Uppsala en 1885 <sup>3</sup>, par hasard, au cours du traitement de dicyanophényle hydrazine par l'acide nitreux connu plus tard sous le nom de 5-cyano-2-phényltétrazole (figure 2). L'apparition de ce composé a permis la création de nouveau type d'hétérocycle, en faisant intervenir entre autre les réactions de cyclisation, de cycloaddition et d'alkylations.



**Figure 2:** Le premier composé contenant du tétrazole préparé, le 5-cyano-2-phényltétrazole<sup>3</sup>

Sur un plan structural, les tétrazoles, peuvent être regroupés en plusieurs familles et sont caractérisés par le nombre de substituants: tétrazole non substitué (tétrazole simple), monosubstitué avec trois positions différentes (1-, 2- et 5-), disubstitués avec deux combinaisons différentes de position (1,5- et 2,5-), tétrazole trisubstitués, avec des substituants sur les atomes de C et de N (Figure 3).



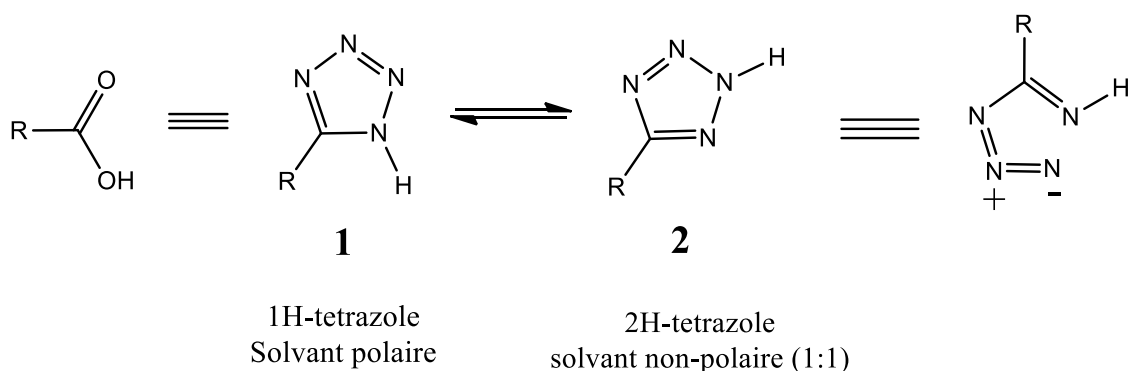
**Figure 3:** Classes de tétrazole

Le tétrazole non substitué ne présente pas d'activité pharmacologique connue, néanmoins le tétrazole substitué et ses dérivés notamment le 5-monosubstitué qui sont couramment utilisés comme substitués métaboliquement stables des acides carboxyliques<sup>4, 5, 6</sup> mais aussi les 1,5- et 2,5- disubstitués faisant une partie intégrante de nombreux composés hétérocycliques bioactifs<sup>7, 8, 9, 10, 11, 12</sup>.

## II. Tétrazoles monosubstitués

### 1. Propriétés physico-chimiques

Les tétrazoles 5-substitués (RCN<sub>4</sub>H) contiennent une liaison N-H libre sont souvent appelés acides tétrazoliques, dont leurs structurent existent sous trois formes tautomères (figure 4)<sup>13,14,15,5</sup>.

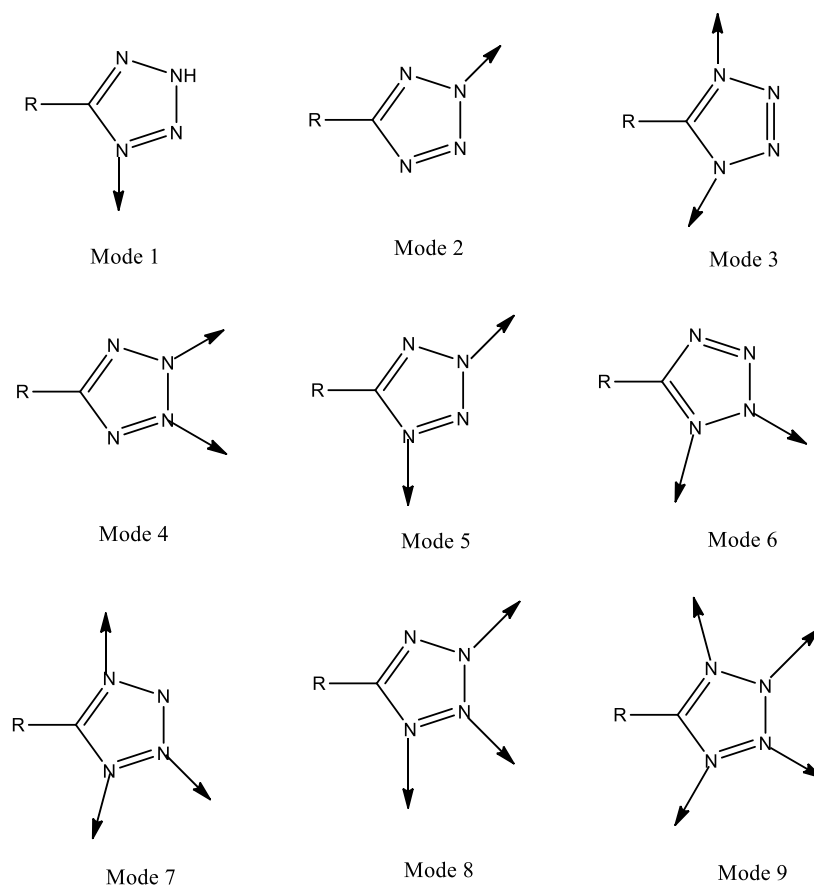


**Figure 4:** Tétrazole bioisostères de fonction acide carboxylique

A l'état fondamental et à température ambiante, le tétrazole se trouve sous forme cyclique<sup>16</sup>, le rapport entre les tautomères 1-H et 2-H, dépend de l'état d'agrégation, ou, en solution, de la polarité du solvant. Des calculs de moment dipolaire montre que dans le cristal et dans un solvant polaire, la structure polaire 1-H est prédominante  $\mu = 5,63 \text{ D}^{13,16}$  tandis qu'en phase gazeuse et dans un solvant non polaire, le tautomère 2-H moins polaire est plus stable  $\mu = 2,19 \text{ D}^{13,16}$ . Les résultats présentés ci-dessus sont en concordance avec d'autres résultats obtenus par d'autres méthodes telles que la spectroscopie RMN <sup>15</sup>N et la chimie quantique<sup>17</sup>. En effet, des calculs comme « calculs ab initio »<sup>18,19</sup> démontrent que la forme plus polaire 1H (1) serait prédominante dans des solutions polaires alors que dans la solution non polaire les deux forme 2H (2) et 1H (1) coexistent de façon égale. De plus, les études RMN de <sup>15</sup>N confirment également que dans des solvants polaires, la forme 1H (1) est la forme la plus prédominante<sup>17,20,16</sup>.

La densité électronique locale considérable des azotes des tétrazoles permet la formation de nombreux composés métalliques et complexes moléculaires stables<sup>21,22</sup> (figure 5).

En outre, le cycle tétrazole présente un fort effet inductif (-I attracteur des électrons) et un faible effet mésomère positif (+ M donneur des électrons), le cycle est donc un groupe dont la présence diminue la réactivité du cycle aromatique vis-à-vis de la substitution électrophile aromatique<sup>13</sup>.



**Figure 5:** Différents modes de coordination du tétrazole et tétrazolate<sup>22</sup>

### Caractéristiques de l'aromaticité

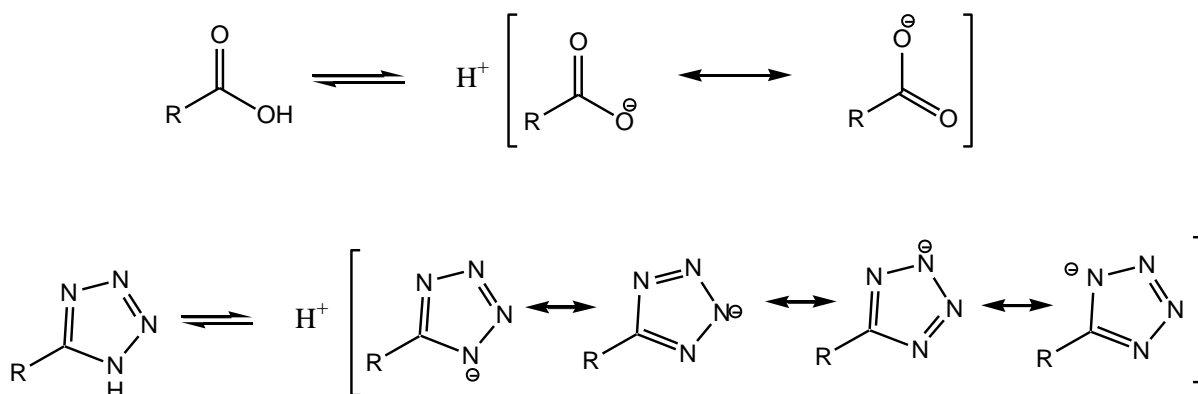
Le Tétrazole 5-substitué est un système aromatique  $6\pi$ -azapyrrole<sup>13,14</sup> dans sa géométrie, deux des six électrons  $\pi$  imposés par la règle de Hückel sont fournis par la paire libre d'un seul atome d'azote, tandis que les quatre électrons  $\pi$  restants sont fournis par les quatre autres atomes du cycle.

### Caractéristique de l'acidité

Le tétrazole 5-substitué (schéma 1) présente une acidité comparable à celle des acides carboxyliques<sup>13,23,24</sup> due à la liaison N-H libre. A la différence des acide carboxylique : les tétrazoles 5-substitués se caractérisent par leurs tautomères cycliques. L'acidité des tétrazoles dépend également de la substitution en position C5, en effet, les tétrazoles aliphatiques et aromatiques ont des valeurs de pKa très similaires aux acides carboxyliques correspondants (4.5-4.9 contre 4.2-4.4, respectivement)<sup>13</sup>. L'augmentation de l'acidité chez les tétrazoles est due à la meilleure stabilisation de la résonance de l'anion tétrazolate (schéma 1)<sup>13</sup>; ce



fragment caractérisé par une forte aromaticité et une capacité de stabiliser une charge négative par délocalisation des électrons  $\pi$ . En général, Les anions tétrazolates sont facilement générés avec des hydroxydes métalliques et sont stables dans des solutions alcooliques et aqueuses chaudes<sup>25</sup>.



**Schéma 1:** Structures de résonance des acides carboxyliques et leurs analogues tétrazoliques<sup>13</sup>

## Solubilité

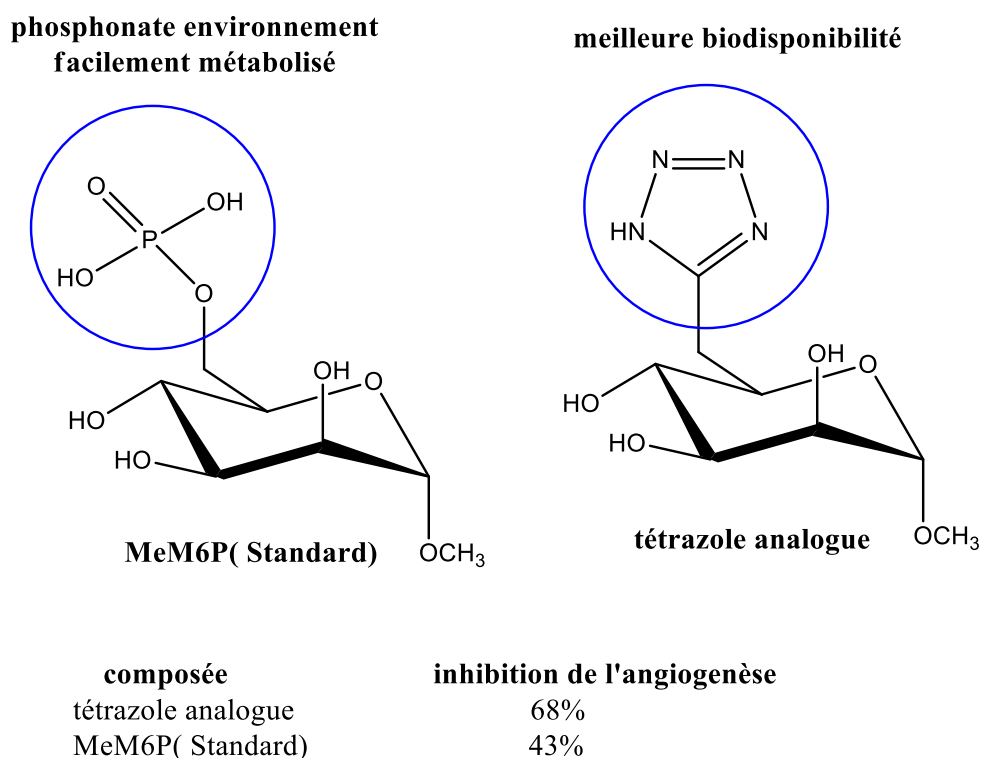
Les tétrazoles 5-substitués sont généralement solubles dans les solvants organiques polaires, en effet, dans des conditions basiques ils peuvent être extraits sous forme de sel, comme leurs analogues d'acide carboxylique. Cependant, les dérivés de tétrazole très polaires sont solubles dans l'eau.

## 2. Propriété biologique

Le noyau tétrazole est considéré un des noyaux pharmacologique le plus actif dans la littérature, son effet semble due à plusieurs caractéristiques, Hansch et Leo<sup>26</sup> (1995), montrent que les tétrazoles anioniques sont 10 fois plus lipophiles que les carboxylates correspondants, cette caractéristique permis aux tétrazoles de traverser la membrane lipidique cellulaire et donc facilite l'accès des tétrazoles a leurs éventuels cibles thérapeutiques.

La deuxième caractéristique des tétrazoles est leur biodisponibilité thérapeutique importante<sup>27,28,29</sup>. A titre d'illustration, Ionescu et al.<sup>30</sup> montrent que des structures tétrazoliques peuvent avoir une biodisponibilité beaucoup plus importante aux principes actifs des médicaments de référence comme le méthyl mannose-6-phosphate (MeM6P), un

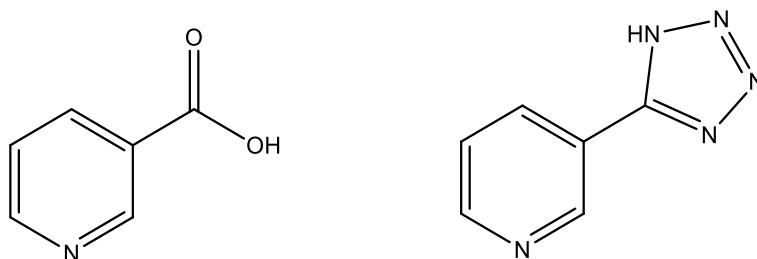
inhibiteur d'angiogénèse très puissant. En effet, le métabolisme rapide du MeM6P limite son utilisation thérapeutique. Une biodisponibilité importante des tétrazoles semblent métaboliquement stable par rapport à MeM6P (Figure 6). Les auteurs ont montré aussi une forte efficacité d'inhibition de l'angiogénèse par les tétrazoles, estimée de 70 %, alors que pour le MeM6P a été estimée à seulement de 48 %, démontrant ainsi que les tétrazoles par leur pouvoir antiangiogénèse sont des candidats prometteurs contre le cancer.



**Figure 6:** Dérivé tétrazolique analogue du mannose-6-phosphate<sup>30</sup>

En plus des caractéristiques citées ci-dessus, la forte densité en azote des tétrazoles facilite davantage la possibilité de former des liaisons hydrogène, des interactions de type dipôle- dipôle et de  $\pi$ -stacking avec les sites de reconnaissance des récepteurs cellulaire. Cela explique d'ailleurs la grande affinité de liaison d'un bon nombre de structure tétrazoliques aux récepteurs biologiques<sup>2,31</sup>. Par ailleurs, le groupe tétrazoles 5-substitués présente d'autres propriétés très intéressantes, liées à leurs stabilité et résistance à de nombreuses voies de dégradation métabolique chimique et/ou biologique<sup>5</sup>. L'une des premières études in vivo a révélé que l'analogue tétrazole de l'acide nicotinique (figure 7) est doté d'un effet anti-thrombotique et d'une stabilité plus importante à celle de l'acide nicotinique. Ce dernier semble rapidement métabolisable par l'organisme, diminuant ainsi son effet thérapeutique<sup>32</sup>.

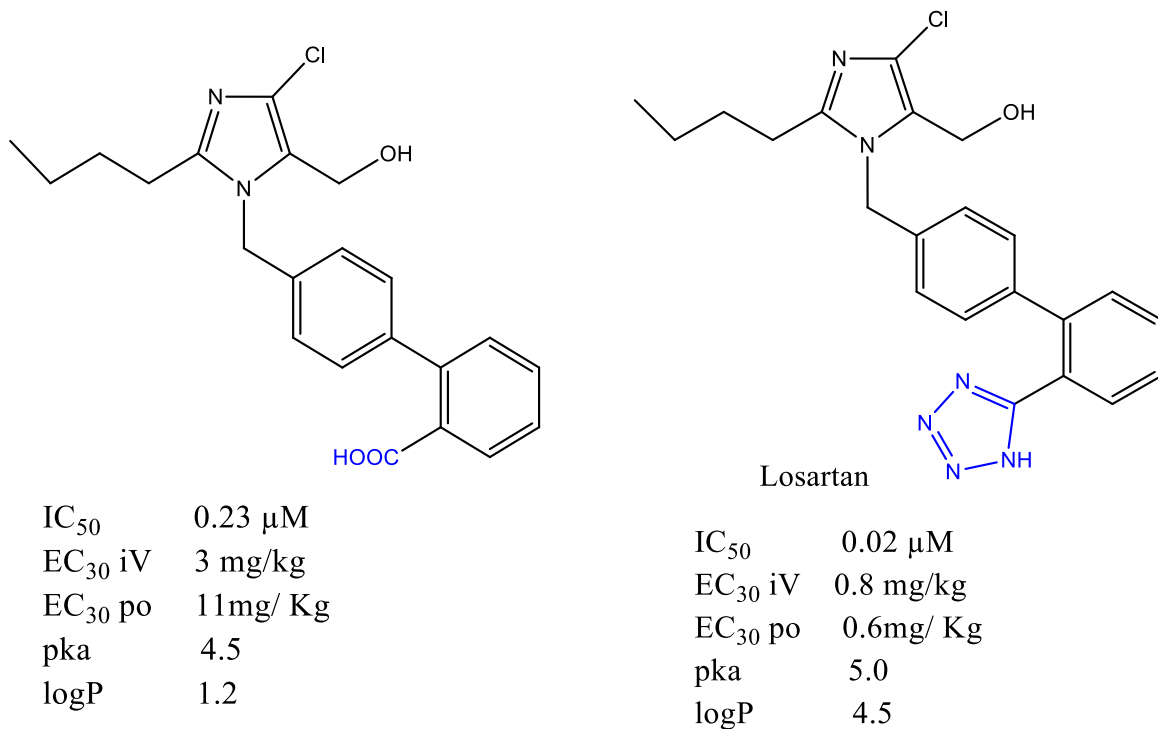
En effet, On constate que la durée de vie et l'efficacité pharmacologique des substances tétrazoliques est plus importante que celle des analogues de l'acide carboxylique.



**Figure 7:** Acide nicotinique et 5-(pyrid-3-yl) tétrazole

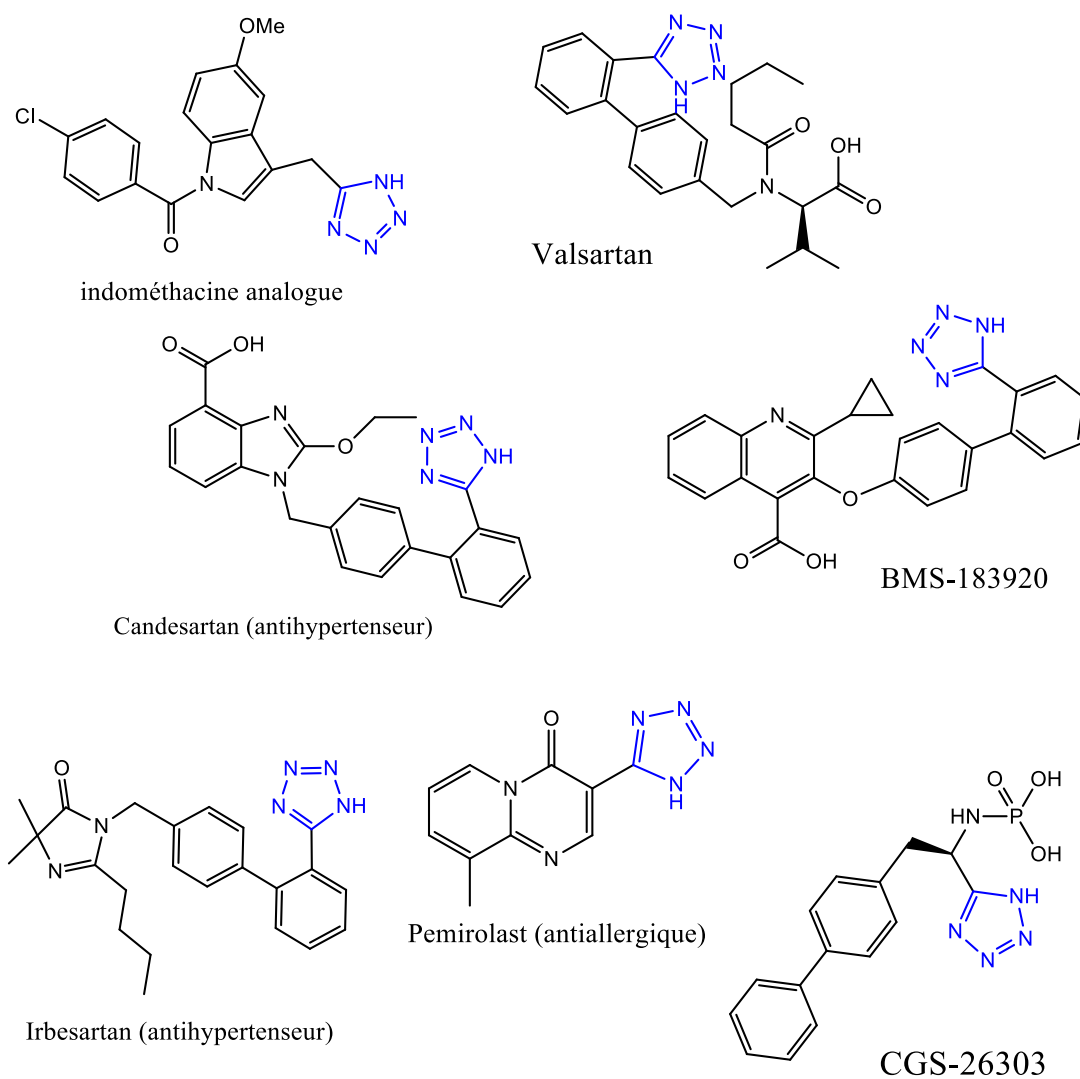
Comme il a été mentionné précédemment, les propriétés physico-chimique des tétrazoles sont proches des molécules ayant un acide carboxylique. Cette caractéristique a permis de remplacer la fonction carboxylique souvent utilisée dans des médicaments et donc de proposer de nouvelles structures et candidats à intérêt biologique.

Selon des rapports récents<sup>2</sup>, le tétrazole est le troisième système azole le plus fréquent dans les structures des médicaments approuvés par la FDA « Food and Drug Administration ». Ces molécules sont bioactives du fait de leur capacité d'interagir avec des cibles biologiques tels que les enzymes et les récepteurs. À titre d'illustration, depuis 1994 à nos jours, le *Losartan*, antagoniste des angiotensines II, fut le premier médicament anti hypertensif non peptide appartenant à la famille de tétrazole<sup>33,34</sup>. Ce médicament a connu un grand succès d'efficacité antihypertensive par rapport à son analogue ayant la fonction d'acide carboxylique (voir figure 8), démontrant ainsi l'importance du noyau tétrazole dans le traitement de pathologies cardiovasculaires<sup>34</sup>. Il faut signaler qu'un grand nombre de composés avec divers groupes fonctionnels tels qu'amide, sulfamide ont été envisagés comme remplaçants bioisostériques de l'acide carboxylique pendant le développement de *Losartan* (figure 8), cependant aucun ne présentait de meilleures propriétés que les dérivés du tétrazole<sup>33, 35, 36</sup>.



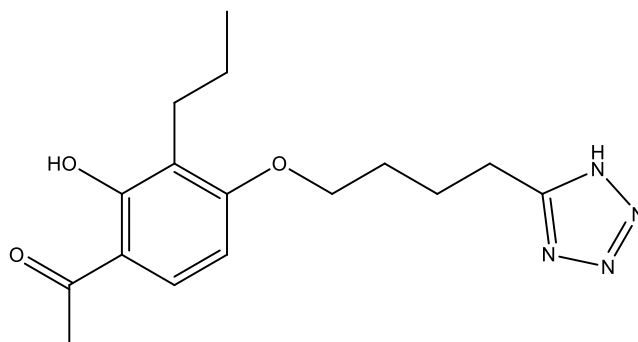
**Figure 8:** Structures du Losartan et de son analogue carboxybiphényle

D'autres exemples où le tétrazole fait partie des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II en plus du losartan on peut citer *le valsartan*, *le candesartan*, *l'irbesartan* et le BMS-183920, l'inhibiteur de peptidase CGS-26303<sup>35</sup>. Un bon nombre de ces principes actifs à base de tétrazole sont des produits pharmaceutiques commercialisés (figure 9).



**Figure 9:** Exemples de médicament contenant un cycle tétrazole

*Tomelukast* (figure 10) antagoniste des récepteurs des leucotriènes<sup>37,38</sup> est un autre exemple de composé dans lequel la partie tétrazole joue un rôle notable. Le remplacement d'un groupe d'acide carboxylique par un groupement tétrazole 5-substitué a entraîné une augmentation de l'activité antiasthmatique in vitro d'environ trente fois par rapport à son analogue d'acide carboxylique, probablement en raison d'une meilleure interaction entre la charge négative délocalisée sur le tétrazole et le résidu arginine dans le site actif du récepteur cysLT1 pour le leucotriène D4 (LTD4)<sup>39</sup>. En effet, des résultats ont été observés par les mêmes auteurs, montrent que le *Tomelukast* une fois administré par voie orale présente une activité plus intéressante par rapport aux analogues ayant la fonction carboxylique.



**Figure 10:** Structure de Tomelukast

Il apparaît donc évident que le changement structural de la fonction acide carboxylique par un motif tétrazolique (5-substitué) est une des approches utilisées pour améliorer l'efficacité des médicaments.

Ces découvertes ouvrent la porte devant les chercheurs pour synthétiser des composés biologiquement active à base de tétrazole tels que des composés antioxydants<sup>40</sup>, antibactériens<sup>28,41</sup>, anti-inflammatoires<sup>42</sup>, antihypertenseurs<sup>43</sup>, anticancéreux<sup>44</sup>, antiallergiques<sup>45</sup>, antibiotiques<sup>46</sup>, et de mieux comprendre la relation entre la structure et l'activité biologique.

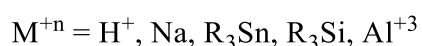
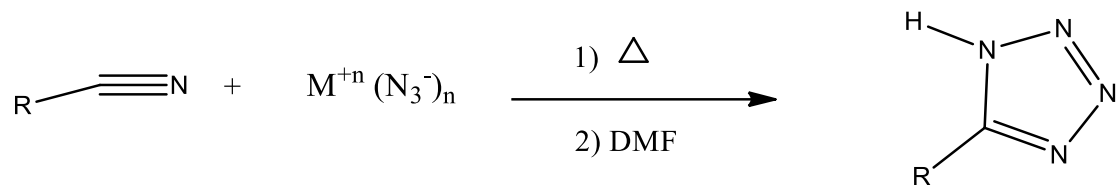
### 3. Synthèse de tétrazoles 5-monosubstitués

Vu l'importance croissante du groupe tétrazole dans divers domaines tels que la chimie médicinale<sup>13</sup>, la chimie de coordination<sup>25,47</sup>, les sciences des matériaux, notamment la photographie<sup>13</sup>, les systèmes d'enregistrement d'informations<sup>48</sup>, les explosifs spéciaux<sup>49,50,51</sup>, la composition des herbicides<sup>52,53</sup> et fongicides<sup>54</sup>, la corrosion<sup>55,56,57</sup>. Diverses méthodologies et approches chimiques ont été développées pour la préparation de tétrazoles 5-substitués. Parmi ces méthodes on cite celles à bases des nitriles et d'azotures, d'oximes, amides, sel d'imidate et de chlorures d'imidoyle.

#### 3.1. Méthode de Synthèse de tétrazole utilisant les nitriles

Ces méthodes consistent à faire réagir diverses formes d'azotures tels que  $\text{HN}_3$ ,  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{TMSN}_3$ , et  $\text{Al}(\text{N}_3)_3$  avec les cyanures organiques, dans un solvant inerte à haute température (schéma 2). C'est depuis 1901 que la synthèse des tétrazoles à base d'acide hydrazoïque  $\text{HN}_3$ , a été rapportée par Hantzsch et Vagt<sup>58</sup>. Cependant cette méthode a connu un échec d'applications due à plusieurs inconvénients à savoir la toxicité élevée de l'acide hydrazoïque en plus de sa nature explosive et son faible point d'ébullition. A partir de 1958 Finnegan<sup>59</sup> a

proposé de remplacer l'acide hydrazoïque par un azoture inorganique qui lui est moins toxique. Depuis cette date de nombreux chercheurs ont développé cette procédure en appliquant plusieurs sources d'azotures, catalyseurs et diverses conditions de réaction<sup>60, 61, 62, 63</sup>.

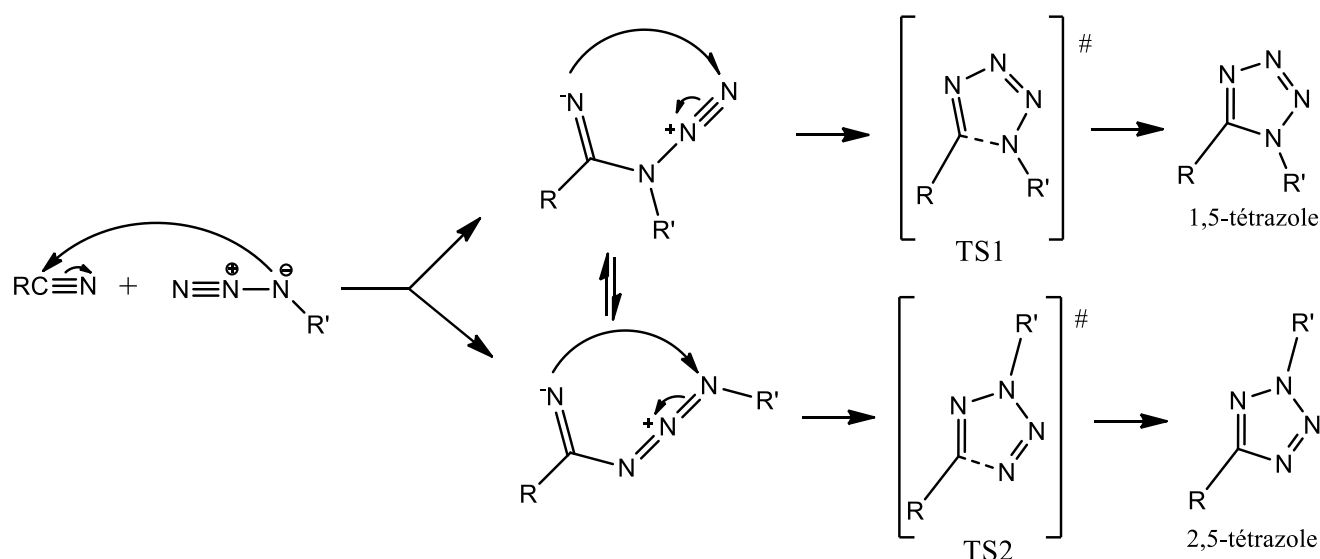


### Schéma 2 : Les stratégies de synthèse de tétrazole 5-monosubstitués

La formation du tétrazole par réaction des sels d'azoture avec des nitriles pourrait être effectuée de plusieurs manières selon la nature de l'espèce azoture introduit dans la réaction<sup>63, 64, 65</sup>. On cite la cycloaddition neutre, la cycloaddition anionique et l'intervention d'un proton<sup>59</sup>. Ainsi plusieurs voies de réaction possibles ont été développées<sup>59, 63, 66</sup>.

#### Cycloaddition neutre

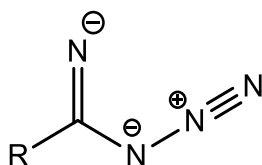
Une cycloaddition [2+3] concertée est la voie la plus utilisée pour l'addition d'azotures non ioniques aux nitriles<sup>64</sup>. Cette réaction conduit à la formation de deux isomères différents du tétrazole, le 1,5 et le 2,5-disubstitués (Schéma 3). Ce type de cycloaddition est essentiellement décrit avec des nitriles activés par un groupement électroattracteur qui favorise la formation de l'isomère 1,5.



**Schéma 3:** Mécanisme de cycloaddition neutre pour la formation de tétrazole

### Cycloaddition anionique

La cycloaddition anionique appelée également *Finnegan Tetrazole Synthesis*, consiste à faire réagir des ions azotures avec les nitriles. Deux mécanismes ont été décrits dans la littérature: soit une cycloaddition [2+3] directe, soit un mécanisme en deux étapes<sup>64</sup> impliquant une attaque nucléophile de l'ion azoture sur le carbone du groupe nitrile générerait tout d'abord l'intermédiaire azoture d'imidoyle (figure 11) qui subit une inversion rapide de l'azoture et conduit à la fermeture de cycle.

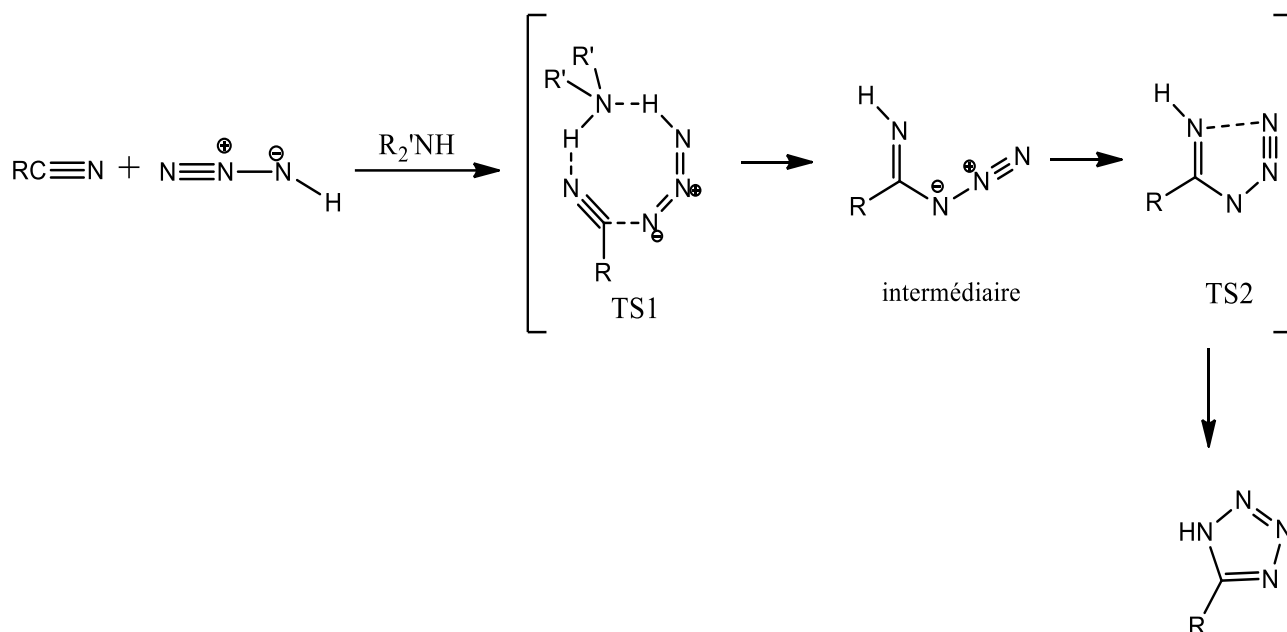


**Figure 11:** Représentation de l'intermédiaire mécanistique via la cycloaddition anionique

### L'intervention d'un proton

Le principe de cette voie est basé sur la participation d'un proton comme catalyseur. En effet, lorsqu'un proton est disponible, le nitrile est activé et la réaction se déroule via un intermédiaire au lieu d'une cycloaddition dipolaire directe [2+3] (schéma 4)<sup>64</sup>. Comme elle a été démontrée par Koldobskii et al.<sup>67</sup>, les azotures d'ammonium sont des dipôles réactifs, tandis que l'azoture de tétrabutylammonium ne fonctionne pas.





**Schéma 4:** Mécanisme de cycloaddition via l'intervention d'un proton

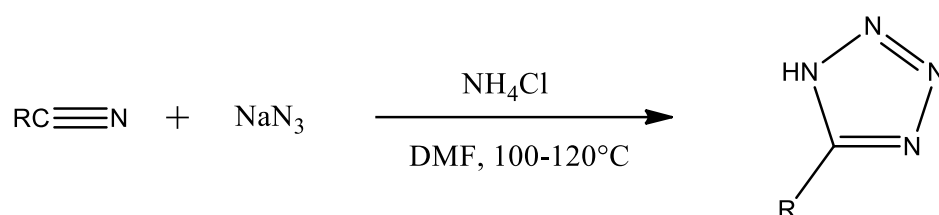
#### a) Méthodes utilisant des milieux acides

##### Acide hydrazoïque

La cycloaddition catalysée par l'acide entre l'acide hydrazoïque ( $\text{HN}_3$ ) et les cyanures a été réalisée pour la première fois en 1901 par Hantzsch et Vagt<sup>58</sup>. Leurs expérimentations ont abouti à la formation du 5-amino-1H-tétrazole à partir de cyanamide et l'acide hydrazoïque. En utilisant la même méthode, Dimroth et Fester<sup>68</sup> ont synthétisé l'hétérocycle parent par l'ajout de l'acide hydrazoïque ( $\text{HN}_3$ ) à l'acide cyanhydrique ( $\text{HCN}$ ). D'autres formes tels que les 5-alkyl- et 5-aryl-tétrazoles ont été synthétisés par addition de l'acide hydrazoïque sur les nitriles d'alkyle et d'aryle en 1950 par Mihina and Herbst<sup>69</sup>. Ces processus se produisent par une cycloaddition 1,3-dipolaire concertée dans laquelle le nitrile agit comme dipolarophile vis-à-vis de l'azoture qui sert comme l'espèce 1,3-dipolaire; la protonation de l'anion tétrazolium fournit l'acide tétrazolique. En plus de ce mécanisme la littérature, nous décrit un deuxième mécanisme en deux étapes<sup>70</sup>. Les procédures impliquant l'ajout direct du  $\text{HN}_3$  présentent des inconvénients et n'ont trouvé aucun intérêt pratique dans la synthèse du tétrazole jusqu'à présent, en raison de sa volatilité (point d'ébullition  $37^\circ\text{C}$ ), sa haute toxicité (comparable à celle de l'acide  $\text{HCN}$ ), et son caractère dangereusement explosif<sup>6,13</sup>. C'est pour toutes ces raisons que d'autres stratégies alternatives de synthèse ont été développées.

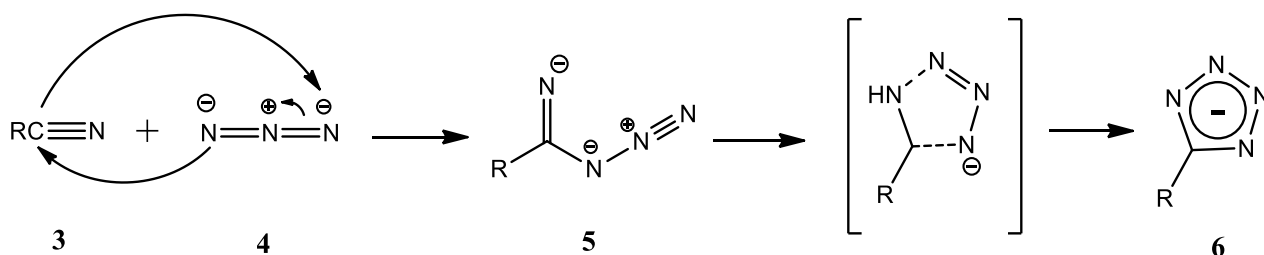
## Sel métallique en présence l'azoture de sodium

Vu les difficultés liées à l'utilisation directe de  $\text{HN}_3$  mentionnées ci-dessus, Finnegan et al.<sup>59</sup> ont pu démontrer que l'utilisation des azotures inorganiques, moins toxiques, à la place de  $\text{HN}_3$  permet la synthèse des tétrazoles 5-monosubstitués dans des conditions légèrement douce avec un rendement plus important. Les espèces azotures réactives ont été préparées in situ par réaction d'azoture de sodium avec le chlorure d'ammonium ou le chlorure de trialkyle d'ammonium (schéma 5)<sup>59</sup>.



**Schéma 5:** Synthèse des tétrazoles 5-substitués selon la méthode de Finnegan<sup>59</sup>

La littérature nous montre que le mécanisme de cette réaction implique principalement une cycloaddition [2+3] en deux étapes<sup>59,70</sup>, une attaque nucléophile de l'ion azoture **4** sur le carbone du groupe nitrile **3**, suivi par la fermeture de l'azoture d'imidoyle **5** conduit à la formation de tétrazole après un traitement acide du composé **6** (schéma 6). En général, la nature de la substitution sur le nitrile, et la solubilité du sel d'azoture, agissent sur la vitesse de cette réaction.



**Schéma 6:** Représentation du mécanisme de formation de tétrazoles 5-substitués selon la méthode de Finnegan<sup>59</sup>

La littérature nous montre également que cette méthode semble inefficace pour la synthèse des tétrazoles 5-thiosubstitués car ils se décomposent rapidement en acide hydrazoïque et en thiocyanate de manière irréversible<sup>59</sup>. Comme la méthode Finnegan d'une part ne peut être utilisée que pour certains nitriles et d'autre part, la sublimation de  $\text{NH}_4\text{N}_3$  préparé in situ<sup>59,71</sup> est extrêmement explosif, de nombreuses modifications ont été

introduites par un bon nombre de chimistes : Bernstein et Vacek<sup>72</sup> en 1987, Koguro et al.<sup>73</sup> en 1997, LeBlanc et Jursice<sup>74</sup> en 1998 ect.

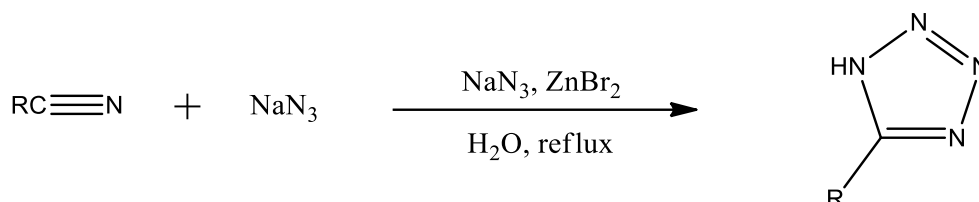
Toutes ces méthodes citées ci-dessus présentent des inconvénients qui se résument principalement par la présence d'acide hydrazoïque préparé in situ hautement toxique et explosif, par l'utilisation d'azotures d'ammonium thermiquement instables (générés in situ), qui se subliment facilement à partir des mélanges réactionnels et par l'utilisation des solvants organiques aprotiques dipolaires comme le DMF, solvant considéré inapproprié dans la synthèse des molécules organiques du fait de sa décomposition partielle en nucléophiles libres qui peuvent réagir avec les nitriles à haute température. D'où l'intérêt de trouver d'autres méthodes qui évitent ces inconvénients et qui soient faciles à utiliser à l'échelle du laboratoire et de l'industrie.

#### *b) Méthode utilisant l'Azoture de sodium en présence d'acide de Lewis*

Le succès de la préparation des tétrazoles 5-monosubstitués dépend essentiellement du choix du catalyseur et de la réactivité des substrats. L'acide de Lewis est un des catalyseurs puissant décrit dans la bibliographie<sup>63,75</sup>. Son pouvoir catalytique est dû à la formation des sphères de coordination avec l'azote des nitriles favorisant une charge  $\delta^+$  sur le carbone facilitant ainsi la synthèse des tétrazoles<sup>63</sup>. L'utilisation de cette méthode par Finnegan et Lofquist<sup>59</sup> a permis la synthèse des tétrazoles monosubstituées en position 5, suite à l'utilisation de trifluorure de bore comme catalyseur. Le mécanisme proposé implique une attaque nucléophile de l'ion azoture sur le carbone du groupe nitrile, suivie d'une fermeture du cycle de l'imino azoture pour former le cycle tétrazole<sup>59</sup>. Le principal inconvénient de toutes les réactions mentionnées ci-dessus réside dans leur sensibilité à l'eau.

En 2001, Sharpless et al.<sup>63</sup> ont décrit un protocole simple, qui s'inscrit dans l'utilisation de la chimie verte pour la synthèse des acides tétrazoliques. Il fait réagir différents types de nitriles avec le  $\text{NaN}_3$  en présence d'une quantité stoechiométrique de sels de  $\text{Zn(II)}$  à reflux dans l'eau. Malgré l'insolubilité relative des produits de départ (schéma 7), ce procédé semble très rentable quel que soit le nitrile utilisé notamment les nitriles d'alkyle activés, les nitriles de vinyle substitués et les thiocyanates et cyanamides. Cependant, en présence des nitriles aromatiques riches en électrons ou aliphatiques non activés à encombrement stérique, une élévation des températures de 140 à 170 °C s'est avérée nécessaire<sup>63</sup>. Néanmoins, ce

protocole minimise le risque de libérer de l'acide hydrazoïque même à 100°C. Toutefois, Le rôle exact du zinc dans la réaction proposée par Sharpless est mal connu. Le mécanisme de la réaction est controversé, avec des preuves soutenant à la fois un mécanisme en deux étapes et ou une cycloaddition [2+3] concertée.



**Schéma 7:** Addition de  $NaN_3$  en présence d'un acide de Lewis décrite par Sharpless<sup>63</sup>

Ce protocole nécessite des étapes fastidieuses comme la longue durée de la réaction, des températures élevées malgré l'ajout du catalyseur, l'élimination des sels de zinc, l'utilisation d'acides de Lewis, de métaux chers et toxiques et la formation de l'acide hydrazoïque toxique in situ. Dans ce contexte et afin de surmonter ces difficultés, en se basant sur des travaux de Sharpless une méthode sans solvant a été développée, en 2009 par Rostamizadeh<sup>76</sup>. Cette méthode a permis au moins de réduire les temps de réaction, cependant l'ajout d'une quantité d'azoture et de sels de zinc importante a été nécessaire. Des résultats similaires ont été également observés lors de l'utilisation des méthodes assistées par micro-ondes<sup>77</sup> qui ont permis de réduire le temps de réaction de manière significative.

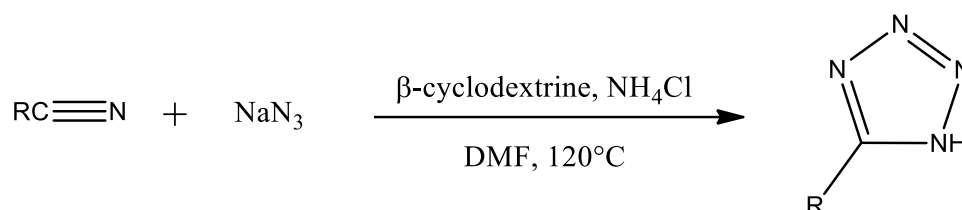
Pour améliorer les résultats décrits par Sharpless, d'autres modifications ont été également décrites par plusieurs auteurs. Une de ces modifications apportées est l'utilisation de  $CdCl_2$ <sup>78</sup>,  $Fe_2O_3$ <sup>79</sup>,  $Sb_2O_3$ <sup>80</sup>,  $FeCl_3-SiO_2$ <sup>81</sup>, nanosphères  $Fe_3O_4/ ZnS$ <sup>79</sup>, nanosphères de ZnS mésoporeuses<sup>82</sup> Zéolite  $CoY$ <sup>83</sup>, Zn/ Al-hydrocalcite<sup>84</sup>, Zn Hydroxyapatite<sup>85</sup>, l'utilisation de milieux micellaires et liquides ioniques<sup>86</sup>,  $NaN_3$  en présence d'iode, l'hydrogénosulfate de sodium sur support de silice ( $NaHSO_4-SiO_2$ )<sup>87</sup> et complexes métalliques  $Cu_2(OTf)_2$ <sup>88</sup>.

**c) Méthode utilisant catalyse supramoléculaire**

**Azoture de sodium en présence  $\beta$ -Cyclodextrine**

Une des méthodes de pointe a été développée par Patil et al.<sup>89</sup>, qui consistent à faire réagir les nitriles actifs et/ou inactifs avec l'azoture de sodium et le chlorure d'ammonium en présence de  $\beta$ -Cyclodextrine ( $\beta$ -CD) 20 % molaire (Schéma 8). Cette dernière forme également des précipitations de type organogel avec le substrat par interaction supramoléculaire dans le

DMF à 120 °C<sup>90</sup>. La  $\beta$ -CD peut favoriser ces réactions de cycloaddition [2+3] en augmentant la charge  $\delta^+$  sur le carbone du nitrile à l'aide de la liaison hydrogène du groupe nitrile avec l'hydroxyle de la cyclodextrine, ce qui facilite l'attaque de l'ion azoture, augmentant ainsi le taux de réaction. Les résultats montrent une conversion en douceur de tous les précurseurs nitrilés. De même la présence de  $\beta$ -cyclodextrine dans le milieu réactionnel peut empêcher la sublimation de l'azoture d'ammonium extrêmement explosif formé in situ par la réaction de l'azoture de sodium et du chlorure d'ammonium<sup>59</sup>.



**Schéma 8:** Schéma général de la synthèse du 1H tétrazole 5-substitué en présence de cyclodextrine<sup>92</sup>

L'activité catalytique de la  $\beta$ -CD dans les réactions de cycloaddition [2+3] réduit le temps de réaction et améliore le rendement du produit. Toutefois, Il est difficile de concevoir le mécanisme réel de la réaction [2+3] cycloaddition dû à l'influence des agrégats supramoléculaires issus d'utilisation de  $\beta$ -cyclodextrine<sup>89</sup>.

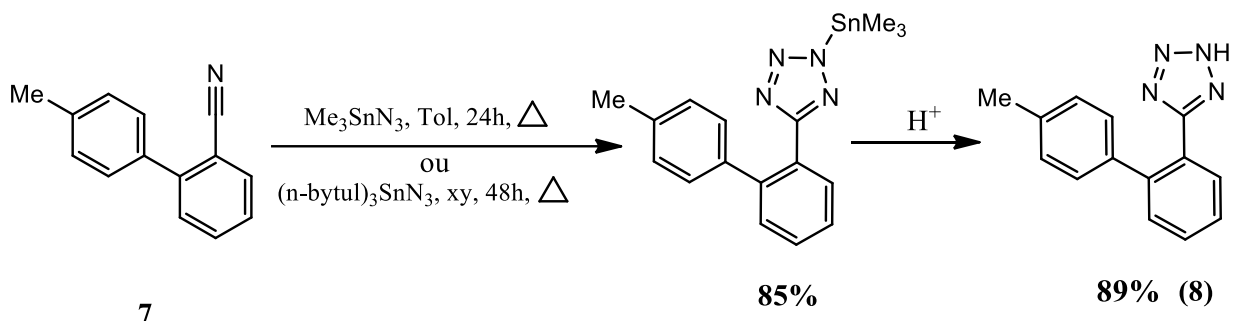
#### *d) Méthodes utilisant des azotures organométalliques et organosiliciés*

Une autre catégorie notable de donneurs d'azotures en tant qu'équivalent de  $\text{HN}_3$ , l'azoture organique tel que l'azoture de trialkylétain ou l'azoture de triméthylsilane  $\text{TMS-N}_3$ . L'utilisation de ces réactifs avec les nitriles organiques conduit à l'obtention des tétrazoles substitués en position 5<sup>6,13, 91</sup>.

#### **Azotures de trialkylétain**

Duncia et al.<sup>92</sup> ont décrit l'utilisation de l'azoture de trialkylétain comme étant une attractive source d'ion azoture, souvent choisi pour la synthèse d'une variété des tétrazoles. Par exemple la conversion de biphenylnitrile nitrile ortho-substitué 7 en tétrazole correspond 8 (schéma 9) a été réalisée. Le choix du trialkylétain peut être soit sous la forme d'azoture de triméthyl-étain ou de tri (n-butyl) étain. Ces deux formes sont les plus couramment utilisées au laboratoire vu leurs rendements importants, même à partir des nitriles à encombrement stérique et riches en électrons et à des températures un peu plus basses. L'azoture de

trialkylétain est généralement préparé in situ à partir de chlorure de trialkylétain (volatil et toxique) et l'azoture de sodium. L'azoture de trialkylétain réactif stœchiométrique, révélé efficace dans la synthèse des tétrazoles 5-substitués avec un meilleur rendement.



**Schéma 9:** Exemple de synthèse du sartan précurseur à base des réactifs d'azotures de trialkylétain

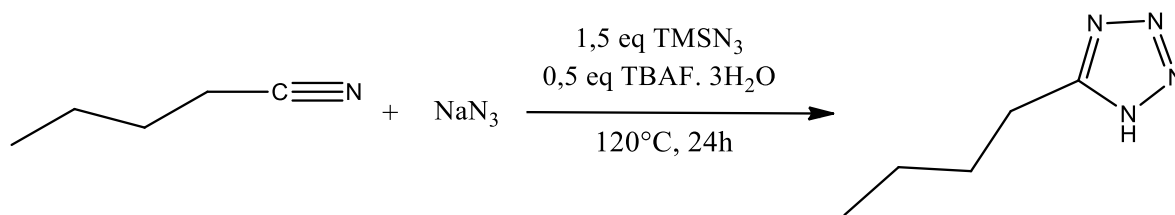
Toutefois, une température plus élevée, un temps de réaction plus long sont nécessaires en utilisant le réactif tri-n-butylétain en raison de son caractère plus volumineux. L'élimination des résidus stœchiométriques d'organoétain, hautement toxique, à la fin de la réaction constitue également un inconvénient majeur de la dite méthode.

### Azoture de Triméthylsilyle

L'azoture de triméthylsilyle réagi avec les nitriles pour donner des tétrazoles substitués en position 5<sup>93</sup> est une autre source d'azoture intéressante en raison de sa stabilité et de son point d'ébullition relativement élevé (105 °C).

### Azoture de Triméthylsilyle dans des conditions sans solvant

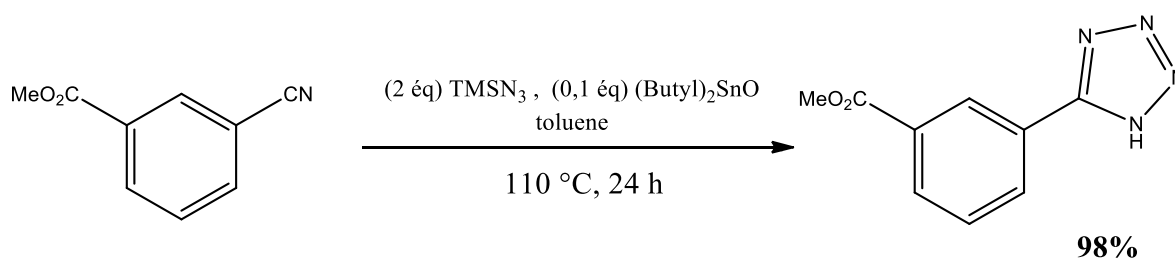
Une autre méthode couramment utilisée est celle développée en 2004 par Amantini et al.<sup>94</sup> en utilisant du TMSN<sub>3</sub> sans solvant (Schéma 10). Selon les mêmes auteurs une quantité catalytique de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) est utilisée pour l'activation anionique de la liaison silicium-azote<sup>95</sup>. L'utilisation du TBAF a l'avantage d'activer l'azoture nucléophile et de déprotéger les produits N-silylés tout en tolérant la présence d'eau. Ils ont montré que cette procédure peut être appliquée à une large gamme de nitriles organiques, conduisant dans chaque cas à des tétrazoles monosubstitués en 5 avec d'excellents rendements. La température de réaction peut être choisie entre 85 et 120°C et un temps de réaction variant de 1h à 48 h.



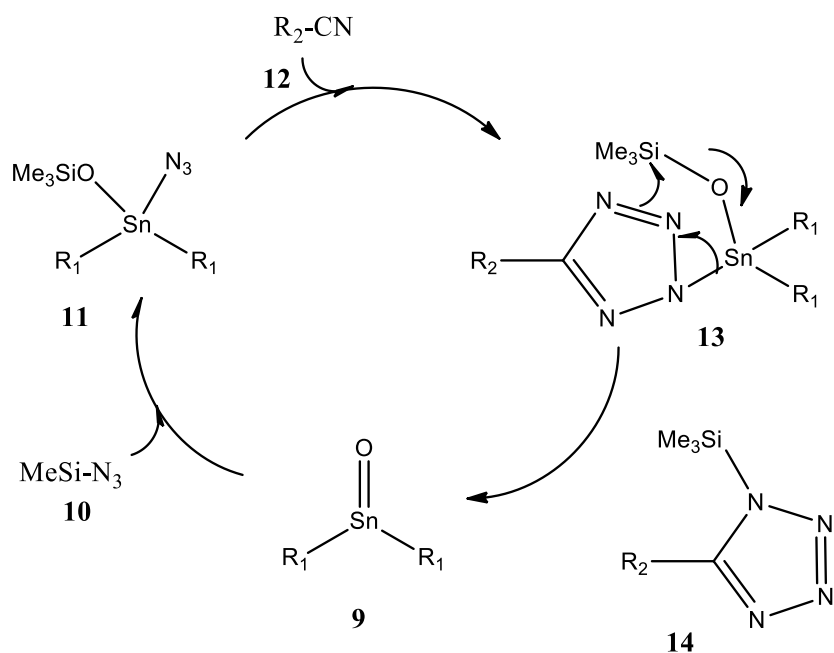
**Schéma 10:** Exemple de synthèse des tétrazoles dans des conditions sans solvants avec  $\text{TMSN}_3$

### Azoture de Triméthylsilyle en présence d'oxyde de dibutylétain comme catalyseur

L'utilisation de l'azoture de triméthylsilyle en présence d'une quantité catalytique d'oxyde de dibutylétain pour convertir les nitriles aryliques et aliphatiques en tétrazoles a été développée par Wittenberger et Donner en 1993<sup>96</sup> (schéma 11). L'oxyde de dibutylétain a été choisi en raison de sa faible volatilité et de son faible coût. Dans la procédure générale, le précurseur nitrile est traité dans le toluène à haute température pendant 24 à 72 heures, avec 2 équivalents d'azoture de triméthylsilyle et 0,1 équivalent d'oxyde de dibutylétain pour obtenir le tétrazole souhaité. Cependant, dans certains cas, une conversion partielle a été observée, malgré utilisation d'un excès d'azoture de  $\text{TMSN}_3$  environ 4-5 équivalents et d'oxyde de tributylétain (1,2 éq) dans du toluène à  $110^{\circ}\text{C}$  pendant 72h.



**Schéma 11:** Exemple de formation de tétrazole par addition de  $\text{TMSN}_3$  sur nitrile en présence d'oxyde de dibutylétain



**Schéma 12:** Mécanisme proposé de la formation de tétrazole en présence de  $\text{TMSN}_3$

Le cycle catalytique implique la formation in situ de la dialkyl (O-triméthylsilyl)-azidostannyldihydrine tétracoordonnée **11** qui réagit avec le nitrile **12** pour donner l'intermédiaire N-(dialkyl-(triméthylsiloxy) stannyl) tétrazole **13**, qui subit une décomposition en N-(triméthylsilyl) tétrazole **14** et en oxyde de dialkylétain **9** qui poursuit le cycle catalytique (schéma 12)<sup>96</sup>.

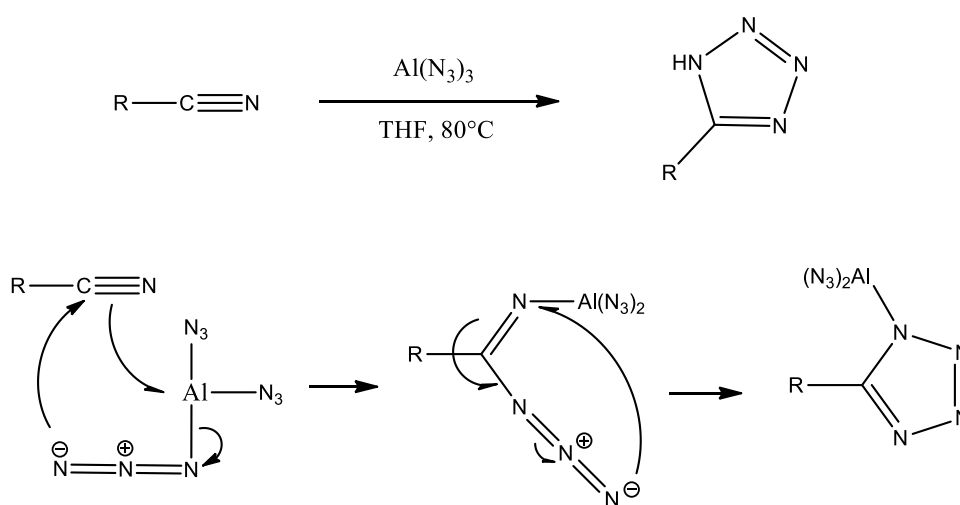
L'azoture de triméthylsilyle, en tant que source d'azoture, réduit considérablement le danger posé par la production in situ d'acide hydrazoïque et élimine la possibilité d'une exposition au chlorure de trialkylétain toxique utilisé pour la préparation de l'azoture de trialkylétain. Toutefois, au moins deux équivalents d'azoture de triméthylsilyle sont nécessaires pour que la réaction soit complète et il est encore difficile de séparer le produit souhaité des composés de stannane  $\text{SnH}_4$  qui sont toxiques. Malgré le succès de ce groupe de réactions, l'utilisation de réactifs organométalliques hautement toxiques, dont les résidus sont souvent présents dans les produits, ce qui nécessite une séparation particulière, présente un inconvénient majeur de l'utilisation de cette technique.

### Azoture d'aluminium

Une des méthodes utilisant l'azoture d'aluminium  $\text{Al}(\text{N}_3)_3$  pour préparer les tétrazoles substitués en 5 (Schéma 13) a été décrite par le groupe de Wiberg et Michaud en 1957<sup>60</sup>. Ces



auteurs ont montré que le mélange de  $\text{AlCl}_3$  avec 3 équivalents de  $\text{NaN}_3$  dans du THF au reflux est une combinaison efficace pour préparer l'azoture d'aluminium  $\text{Al}(\text{N}_3)_3$ <sup>60</sup>. Ce réactif était efficace pour la préparation du vinyltétrazole et du 3-chloroéthyltétrazole. Cependant, lors de la réaction entre l'azoture d'aluminium en tant que source d'azoture et les nitriles, chaque mole de produit favorise par sublimation la production de deux moles de  $\text{HN}_3$  pendant le traitement de la réaction par le HCl. Cette méthode ainsi augmente la production du  $\text{HN}_3$  un produit connu toxique. Le mécanisme proposé par Wiberg et Michaud de cette méthode procède par délivrance intramoléculaire de  $\text{N}_3^-$  à partir de  $\text{Al}(\text{N}_3)_3$  complexé avec le nitrile (Schéma 13).

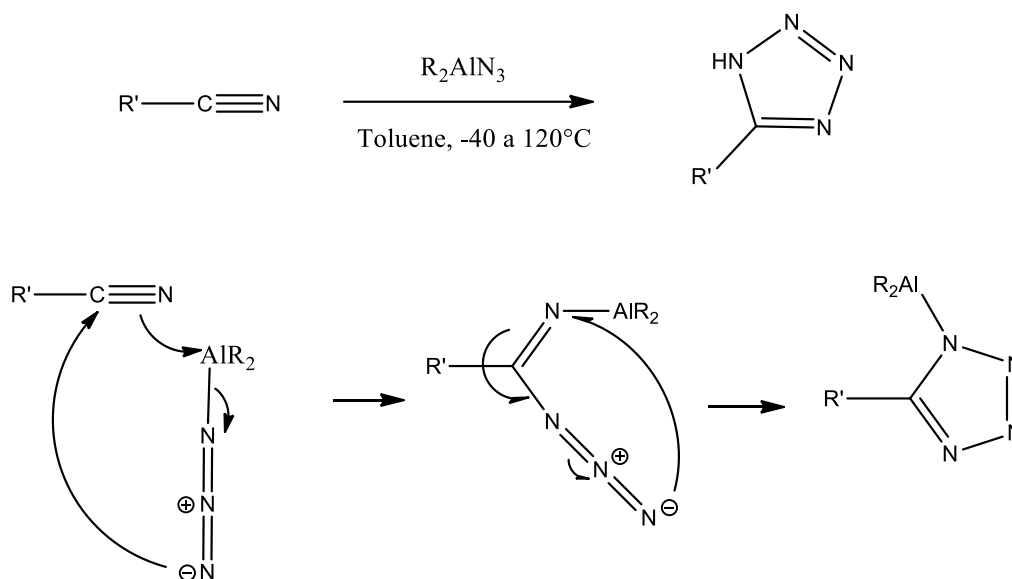


**Schéma 13:** Mécanisme proposé pour la formation de tétrazole avec  $\text{Al}(\text{N}_3)_3$

Bien que cette procédure soit assez simple, l'utilisation de quantité élevée de l'azoture d'aluminium ainsi la sublimation de  $\text{HN}_3$  a posé des problèmes pour la séparation des tétrazoles dans des conditions douces.

En 2007, Valentina Aureggi et al.<sup>97</sup> ont décrit la synthèse des tétrazoles 5-substitués par l'utilisation des azotures de dialkylaluminium, qui a été préparée in situ au cours de réaction entre les chlorures de dialkylaluminium et l'azoture de sodium (schéma 14). L'utilisation des azotures de dialkylaluminium en tant que source d'azoture combinent plusieurs avantages: une grande solubilité dans les solvants organiques, un donneur d'azoture approprié, aucun sous-produit n'est observé et la préparation des produits dans des conditions douces avec des rendements élevés<sup>97</sup>. Bien que le mécanisme ne soit pas encore établi, Valentina Aureggi et

al.<sup>97</sup> supposé que le centre d'aluminium agit comme un acide de Lewis, activant le nitrile pour l'addition d'azoture (schéma 14).



**Schéma 14:** Synthèse de tétrazoles 5-substitués via cycloaddition [2+3] en présence d'azotures de dialkylaluminium<sup>97</sup>

Malgré le succès de cette réaction dans la synthèse des tétrazoles<sup>97</sup>, un de ses principaux inconvénients est l'utilisation de réactifs organométalliques hautement toxiques, dont les résidus sont souvent présents dans les produits, ce qui exige une séparation soigneuse.

### 3.2. Méthode synthèse de tétrazole utilisant d'aldoxime et d'azoture inorganique

Toutes les méthodes présentées ci-dessus ont des risques potentiels liés au caractère explosif des nitriles, leur coût élevé, d'autant plus ils sont peu réactifs. C'est pourquoi le remplacement des nitriles par un précurseur moins toxique, moins cher et facilement disponible est donc nécessaire.

Après les travaux pionniers de Hantzsch et Vagt<sup>58</sup>, diverses procédures modifiées ont été mises au point, mais la majorité d'entre elles étaient basées sur l'ajout d'azotures aux groupes nitriles.

Comme notre principal objectif était de remplacer le nitrile par une aldoxime comme meilleure alternative de substrat de départ, nous allons reporter ci-après le nombre limité d'articles dédiés à la synthèse des tétrazoles à partir des aldoximes.

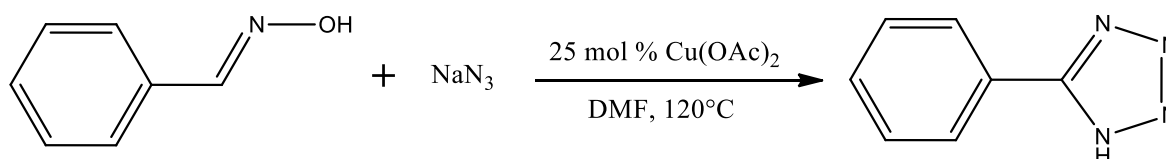
## Synthèse de tétrazole 5-substitué à partir de $\text{NaN}_3$ et de dérivés d'aldoxime

De plus en plus les dérivés des aldoximes sont des substrats de choix pour la synthèse des tétrazoles, des études montrent des avantages de l'utilisation des oximes leurs préparations semblent faciles, rapides et peu coûteux. De plus, ils sont très réactifs, moins toxiques par rapport aux autres substrats vus précédemment comme les nitriles. Toutefois cette méthode nécessite l'utilisation de catalyseur dit homogène et/ou hétérogène.

### Catalyseur homogène

Le choix des catalyseurs homogènes pour la synthèse des tétrazoles à partir des oximes est une voie émergente dans la chimie organique, peu de recherches dans ce sens sont décrites dans la littérature. Guggilapu<sup>98</sup> et Ishihara<sup>99</sup> rapportent respectivement, l'utilisation des catalyseurs homogènes comme le chlorure d'indium (III)  $\text{InCl}_3$  et l'azoture de diphénylphosphoryle (DPPA).

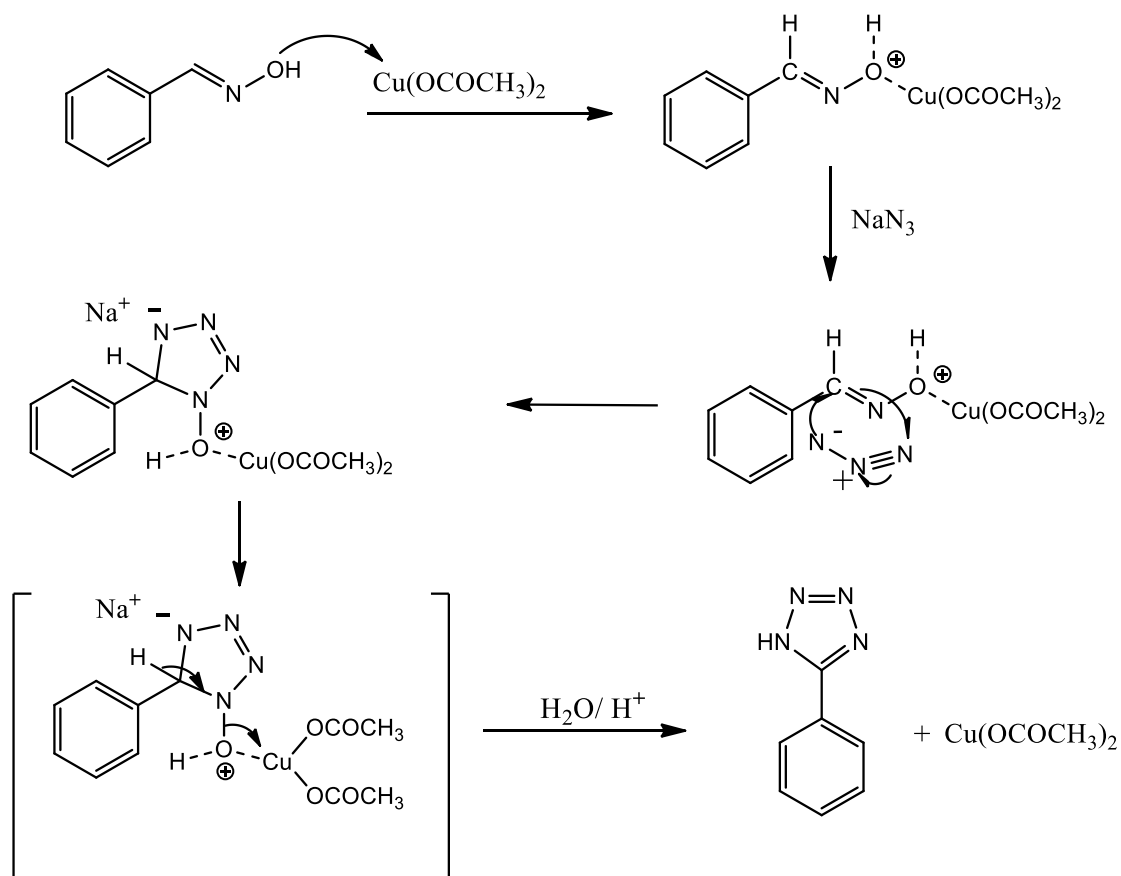
En 2012, Patil et al.<sup>100</sup>, ont rapporté l'utilisation d'autres catalyseurs homogènes à base de cuivre facilement disponibles et moins chers à savoir  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{CuO}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ,  $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ , l'acétate de cuivre  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ . Suivant cette méthode un bon nombre de tétrazoles ont été obtenus, toutefois le rendement des produits finaux dépend d'un certain nombre de critères et de conditions à savoir la quantité de catalyseur, la nature du solvant et la température. Parmi ces catalyseurs  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  était le plus performant. La quantité optimale du catalyseur est de 25 %. Le DMF s'est révélé être le meilleur solvant, la température optimale était de  $120^\circ\text{C}$ .



**Schéma 15:** Conditions optimales pour la synthèse de 1H-tétrazole 5-substitué selon Patil<sup>100</sup>

Les résultats de Patil et al.<sup>100</sup> montrent que les oximes contenant des groupes donneurs d'électrons en position para et ortho de l'oxime ayant un groupe attracteur d'électrons en position para en général ont un rendement plus élevé. Ce rendement est affecté et semble diminuer si le groupe en position para est un groupe attracteur d'électrons ou si celui en position méta est très volumineux.

Il a été également démontré par les mêmes auteurs que l'oxime à groupement allylique et un groupe donneur d'électrons en position méta conduisent aussi à un rendement plus faible. Les oximes aliphatiques quant à elles sont également moins réactives, car le rendement était trop faible.

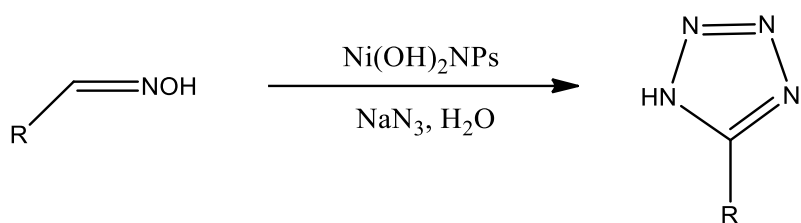


**Schéma 16:** Mécanisme plausible de synthèse de tétrazoles catalysée par  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ <sup>100</sup>

Le  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  active la liaison C=N en se coordonnant avec l'atome d'oxygène de l'oxime. Cela peut faciliter la cycloaddition de  $\text{NaN}_3$  à travers la liaison  $\text{C}\equiv\text{N}$  qui, lors de l'hydrolyse acide, produisant ainsi le 1H-tétrazole 5-substitué<sup>100</sup>.

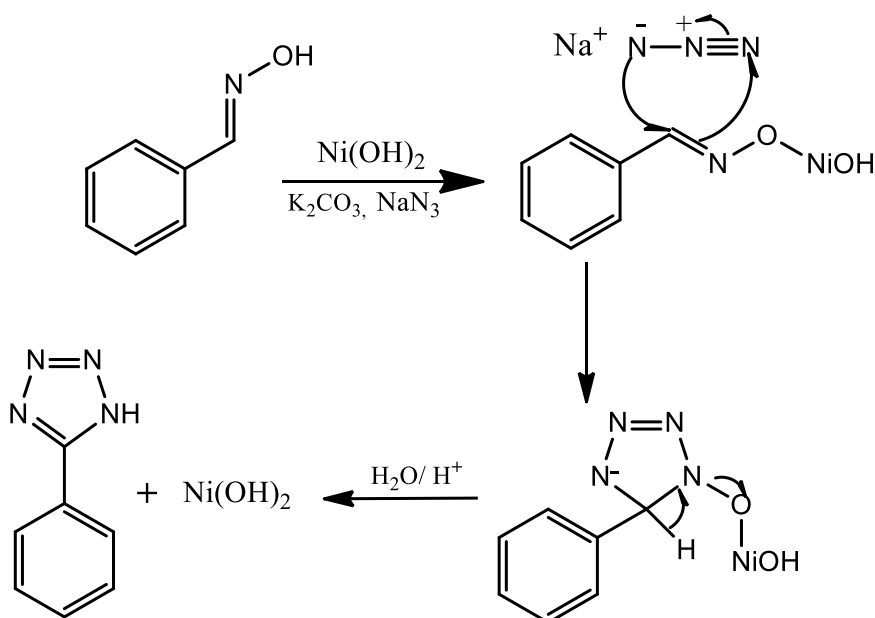
### Catalyseur hétérogène

Halder et al. en 2018<sup>101</sup> ont utilisé un catalyse hétérogène à base de Nickel, cette méthode est très efficace pour la synthèse des tétrazoles 5-substitués polyvalents (heteroaromatiques, aliphatiques, aromatiques). Ce protocole présente des caractéristiques remarquables, tels que la simplicité opérationnelle, des conditions de réaction douces, des matières premières facilement accessibles, production durable de nanoparticules  $\beta\text{-Ni}(\text{OH})_2$  et des rendements élevés dans des températures basses.



**Schéma 17:** Synthèse de tétrazole à partir d'oxime en présence de  $\beta$ -Ni(OH)<sub>2</sub><sup>101</sup>

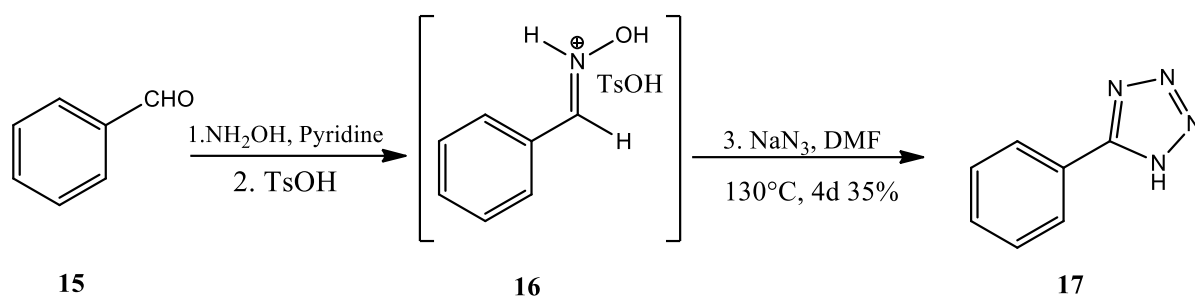
En général, le produit pourrait être obtenu par l'activation de la liaison  $C\equiv N$ ; cette activation débute par la liaison du NPs de Ni(OH)<sub>2</sub> et l'atome d'oxygène de l'aldoxime, l'ion azoture subit ensuite une cycloaddition avec la liaison imine activée. L'élimination du catalyseur, grâce à un traitement acide, libère le produit souhaité, le 1H-tétrazole 5-substitué<sup>101</sup>.



**Schéma 18:** Mécanisme possible de la formation de tétrazole par action de NaN<sub>3</sub> sur les aldoximes en présence de catalyseur hétérogène<sup>101</sup>

### Synthèse de tétrazole 5-substitués à partir NaN<sub>3</sub> et des sels d'oxime

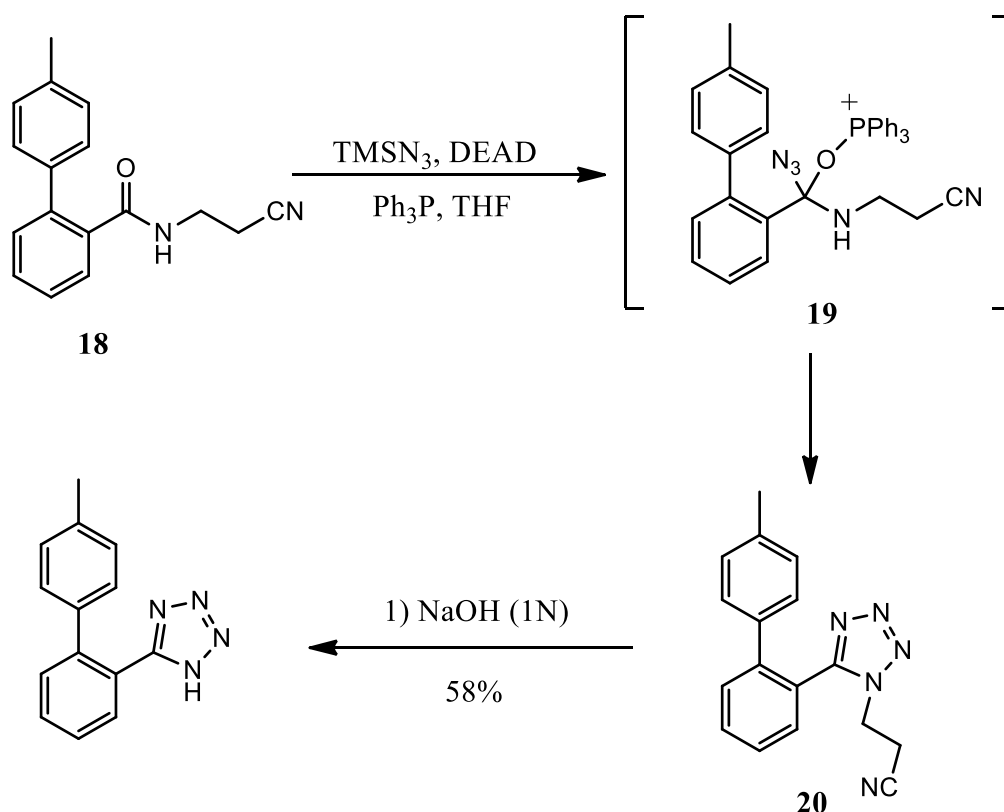
Une stratégie à plusieurs composants pour la synthèse des tétrazoles a également été développée par l'équipe d'Antonowa et Hauptmann<sup>102</sup> via la génération in situ du sel d'oxime **16** par la réaction de benzaldéhyde avec l'hydroxylamine et acide para-toluène sulfonique dans le pyridine. Dans ce procédé, le benzaldéhyde **15** peut être directement transformé en aryl-tétrazole **17** correspondants (schéma 19).



**Schéma 19:** Synthèse de tétrazole à partir de sels d'oxime

### 3.3. Méthode utilisant l'amide

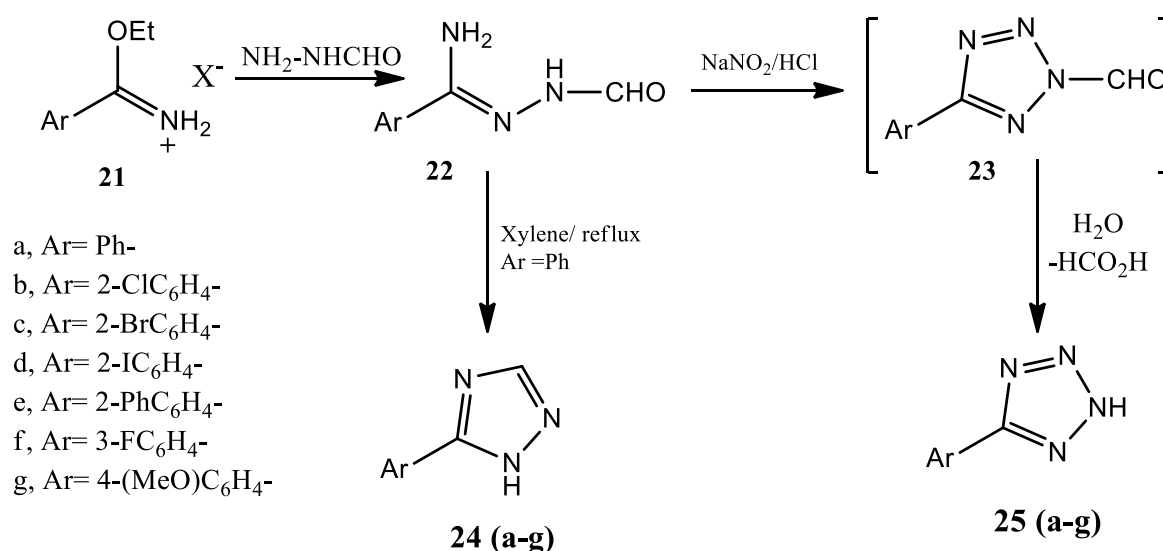
Le groupe de Duncia<sup>92</sup> a synthétisé quelques tétrazoles à partir des amides en montrant que le N-cyanoéthyl-amide **18** réagissent avec l'azoture de triméthylsilyle en présence de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) est efficace pour générer le tétrazole substitué **20** en une seule étape (Schéma 20). Une hydrolyse basique du groupe cyanoéthyle suivie d'une acidification, conduit au tétrazole, avec un rendement global relativement bon.



**Schéma 20:** Formation de tétrazole à partir d'amide en une étape

### 3.4. Méthode utilisant sel d'imidate et de chlorures d'imidoyle

Boivina et al.<sup>103</sup> ont décrit la synthèse des tétrazoles 5-substitués à partir de sels d'imidate **21** et N-formylhydrazine (Schéma 21). Cette méthode implique l'intervention d'un intermédiaire, le N-formyl amidrazone **22**, sans faire appel aux azotures. La réaction donne directement des tétrazoles 5-monosubstitués **25** par action du nitrite de sodium en présence de HCl dilué. Cette méthode est adoptée également pour la synthèse de triazole à savoir le 1,2,4-triazole **24** en chauffant l'intermédiaires N-formyl amidrazone dans le xylène.

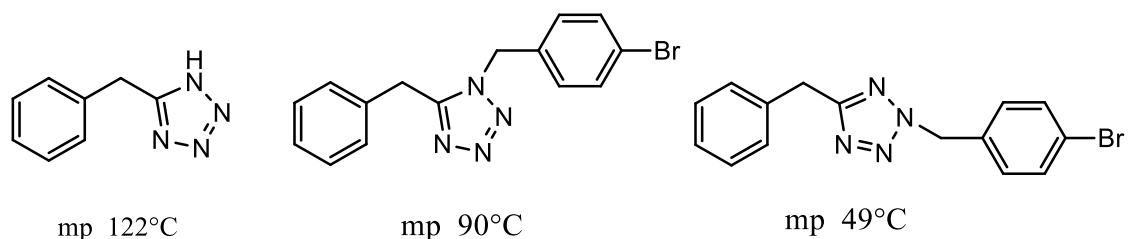


**Schéma 21:** Synthèse de tétrazole à partir de sel d'imidate et de chlorures d'imidoyle

## III. Tétrazole disubstitués

### 1. Propriétés physico- chimiques

On sait que les tétrazoles N-non substitués ont tendance à être des solides à point de fusion modérément élevé en raison de les liaisons hydrogène intermoléculaire. Ce point de fusion devient bas lorsqu'on remplace l'hydrogène du groupement NH du cycle par un substituant conduisant aux tétrazoles 1,5 et 2,5-disubstitués<sup>104</sup>. Le point de fusion de ces derniers peut être également différent. En effet, la forme la plus polaire est le tétrazole 1,5-disubstitués (moment dipolaire élevé) a généralement un point de fusion ou d'ébullition plus élevé que l'isomère 2,5-disubstitués correspondant (moment dipolaire inférieur) (Figure 12)<sup>104</sup>. En général, les tétrazoles 1,5-disubstitués ont un moment dipolaire entre 5.0 et 5.90 D et les 2,5-disubstitués ont un moment dipolaire entre 2.4 et 2.7 D<sup>13</sup>.



**Figure 12:** Exemples de points de fusion de tétrazoles mono et disubstitués

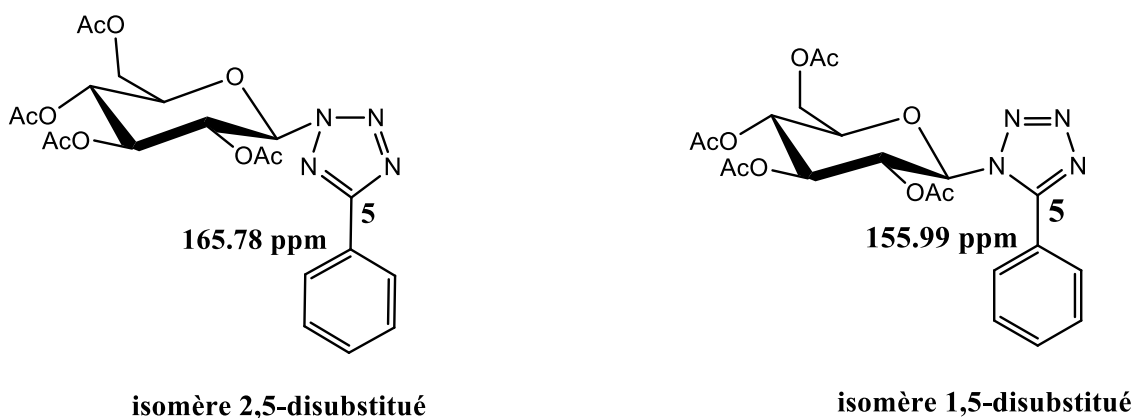
### Solubilité

La solubilité des tétrazoles est fortement influencée par l'effet des substituants, du carbone ou de l'azote, ainsi que leurs emplacements sur le cycle. En général, le tétrazole 2,5-disubstitués avec de faibles moments dipolaires, tend à être plus soluble dans les solvants organiques apolaires que l'isomères 1,5<sup>59,105</sup>. Les différents moments dipolaires assurent généralement une excellente séparation des régioisomères sur les colonnes de gel de silice.

### Spectroscopie RMN

Bien que le cycle ne comporte qu'un seul atome de carbone, la RMN <sup>13</sup>C reste un outil essentiel pour caractériser les tétrazoles. Cependant, la position C5 est très sensible à la position des substituants sur le cycle azoté, et s'avère utile pour déterminer le genre de régioisomère obtenu<sup>13</sup>. Par exemple, le carbone 5 des dérivés 2,5-disubstitués est typiquement déblindé d'environ 10 ppm par rapport à celui des isomères 1,5-disubstitués (figure 13)<sup>106</sup>. Une autre expérience qui peut être utilisée pour distinguer les isomères de tétrazoles 1,5- et 2,5-disubstitués est l'irradiation des groupes alkyle sur le cycle azoté. Les groupes alkyles situés sur le N1 donneront un renforcement nucléaire d'Overhauser des signaux pour les protons à ou près de C5, tandis qu'un effet très faible ou nul se produira pour les substituants alkyles en N2<sup>13</sup>.





**Figure 13:** Déplacements chimiques  $^{13}\text{C}$ -RMN du C-5 dans les tétrazoles 1,5 et 2,5-disubstitués<sup>106</sup>

En général, les déplacements chimiques des atomes de carbone dans le cycle tétrazole sont généralement déterminés par l'encombrement stérique des atomes d'azote voisins et ou les densités électroniques<sup>13</sup>.

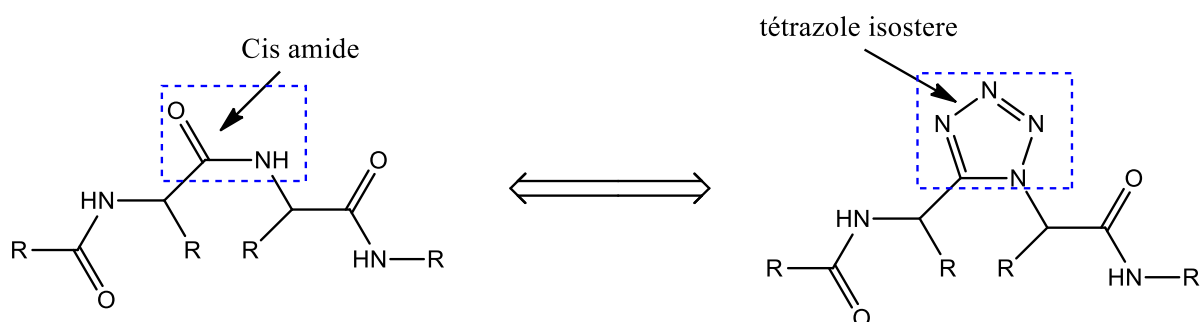
## 2. Propriété biologique

En plus des tétrazoles non substitués la littérature nous montre qu'un certain bon nombre de principes actifs ont été développés grâce aux tétrazoles N-disubstitués. Ces derniers sont composés principalement par les tétrazoles 1,5 et 2,5-disubstitués. Des exemples cités par Chen-Hsiang Lee et al.<sup>107</sup>, Lorena Pochini et al.<sup>108</sup>, Chunlong Ma et al.<sup>109</sup> et V. A. Ostrovskii et al.<sup>110</sup> montrent l'importance pharmacologique du noyau N-disubstitués des tétrazoles. Ceci se traduit par divers effets biologiques telles que des effets antibactériens (les antibiotiques Flomoxef<sup>107</sup> et Cefonicid<sup>108</sup>), Antiviraux<sup>109</sup>, anti-allergique<sup>110</sup>, anti-inflammatoire<sup>110</sup> et anti-fongique<sup>110</sup>.

A ce jours, les tétrazoles présents dans un grand nombre de médicaments, on trouve les activateurs de la glucokinase<sup>111</sup>, les inhibiteurs de la NAD(P)H oxydase,<sup>112</sup> les agents antimigraineux<sup>113</sup>, et les inhibiteurs de la sérine-protéase NS3 du virus de l'hépatite C<sup>113</sup>.

L'importance pharmacologique du noyau N-disubstitués des tétrazoles est due au groupement actif qu'il contient. En effet, les travaux de Marshall et al. en 1981<sup>114</sup> ont montré pour la première fois que l'isomère 1,5-tétrazole peut mimer de la liaison cis-amide dans une chaîne peptidique. Ceci a un rôle important dans l'efficacité pharmacologique des tétrazoles<sup>114,115,116</sup>, l'incorporation d'analogues dipeptidiques de tétrazole dans des peptides biologiquement actifs telles que la somatostatine et la bradykinine a été démontrée (figure

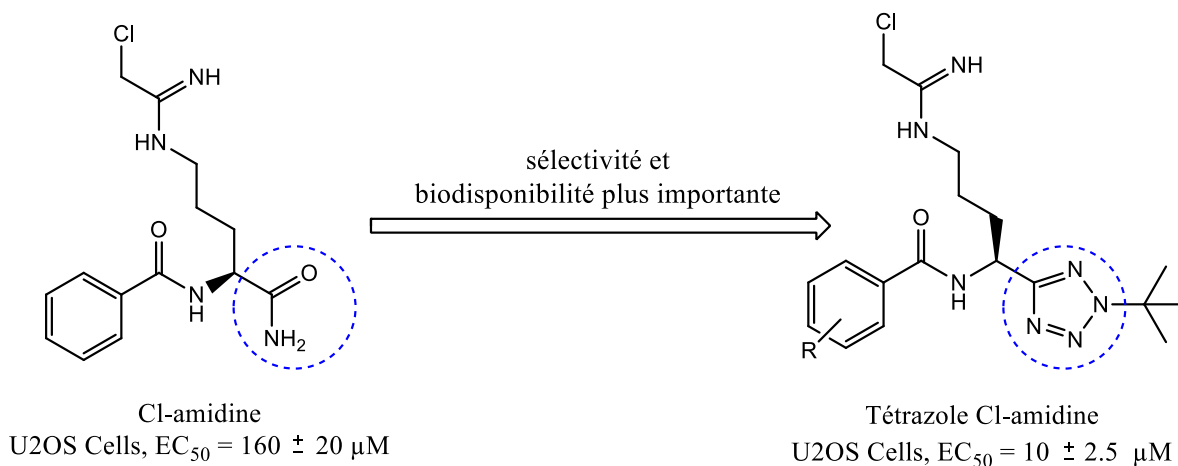
14)<sup>117,118</sup> a montré le pouvoir puissant de ces médicaments. Cette puissance serait due à la capacité du fragment tétrazole de conserver les propriétés stériques d'une fonction cis-amide, tout en augmentant la stabilité de la molécule envers l'hydrolyse et les mécanismes de dégradation enzymatiques.



**Figure 14:** Le cycle tétrazole comme mimétique de la liaison cis-amide dans les peptides

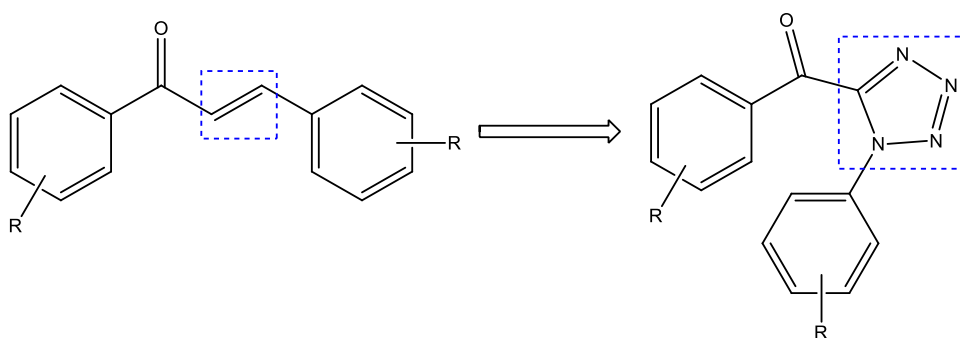
Comme mentionné précédemment l'application des tétrazoles, en particulier, 1,5-disubstitués peut apporter des améliorations de l'effet pharmacologique des molécules actifs notamment, la biodisponibilité, la sélectivité, l'efficacité et la résistance au métabolisme<sup>119</sup>. En plus de l'activité bien connue des 1,5-tétrazoles, l'émergence de tétrazoles 2,5-disubstitués en tant que molécules prometteuses a été également décrite dans la littérature. Cependant et vu le peu de méthodes développées pour la synthèse de tétrazole 2,5-disubstitués ces derniers semble moins étudiés par rapport aux 1,5-disubstitués.

En 2011, Subramanian et al.<sup>120</sup> ont rapporté la synthèse des analogues de tétrazoles 2,5-disubstitués d'un dérivé Cl-amidine. Ces molécules ont été testées pour leurs éventuels effets inhibiteurs de la protéine arginine déiminase (PAD). Cette enzyme catalyse l'hydrolyse des résidus d'arginine en citrulline et joue un rôle majeur dans les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, le lupus, la colite ulcéreuse et dans certains types de cancer. En effet, le remplacement bioisostérique par le cycle tétrazole comme mimétique appropriée de la liaison amide (Figure 15) a donné des composés de type médicamenteux avec une meilleure biodisponibilité.



**Figure 15:** Exemple de Structure Cl-amidine et de son bioisostère (tétrazole Cl-amidine)

L'application pharmacologique et/ou biologique a été également rapportée par d'autres études. Mesenzani et al.<sup>121</sup> décrivent en 2015 une amélioration de l'activité des anti-tubuline chalcone suite au remplacement des de la double liaison des chalcones par les tétrazoles (Figure 16). L'effet anti-tubuline est important de point de vue biologique car ce mécanisme inhibiteur de la polymérisation de la tubuline est à l'origine des effets antimitotiques et cytotoxiques nécessaire pour faire face à la multiplication incontrôlée du cycle cellulaire du cancer<sup>122,123,124</sup>.



**Figure 16:** Substitution de la liaison double par un tétrazole<sup>124</sup>

Une année plus tard, d'autres travaux de recherches mené par Romagnoli et al.<sup>125</sup> ont permis d'élaborer des analogues appropriés de la configuration cis-oléfinique, en substituant la liaison double par un noyau tétrazole, ce qui a permis de synthétiser de nouveaux inhibiteurs de polymérisation de la tubuline.

L'association du motif pharmacophore tétrazole avec des fonctions glycosylés est décrite dans la littérature mais semble peu étudiée. Goa et al.<sup>126</sup> ont publié des travaux sur la préparation des dérivés de tétrazole glycosides et qui ont été testés pour leurs éventuels

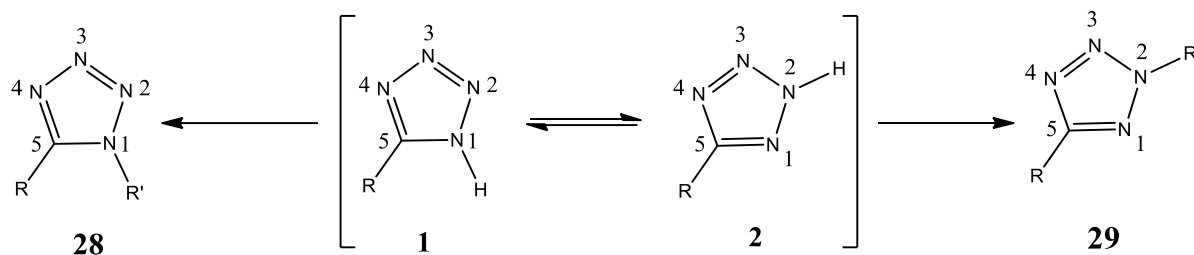
effets antidiabétiques. L'effet anti-hyperglycémique et ou antidiabétique des tétrazoles glycosides semble principalement due à l'inhibition du transporteur membranaire du glucose (SGLT2). Ainsi il a été démontré que l'inhibition de ce transporteur membranaire par les tétrazoles glycosides facilite la sécrétion du glucose dans les urines, un effet considéré prometteur pour corriger l'hyperglycémie. Ces résultats encourageant montrent d'ailleurs l'importance de l'introduction du glucose dans le motif des tétrazoles.

### 3. Généralité sur la synthèse des tétrazoles disubstitués

Plusieurs méthodes ont été rapportées pour la synthèse des tétrazoles 1,5-disubstitués. Ces méthodes incluent l'utilisation de nitriles, amides, thioamides, cétones, chlorures d'imidoyle, hétéro-cumulènes, isocyanates, isothiocyanates, carbodiimides, céténimines, amines et alcènes, et oxime comme matières premières<sup>127,128</sup>. En revanche, peu de méthodes ont été décrites pour la synthèse du 2,5-disubstitués ; la méthode la plus connue est la fonctionnalisation des tétrazoles 5-substitués<sup>129, 130, 131</sup>. D'autres méthodes plus récentes comme celle décrite par Mani Ramanathan et al.<sup>129</sup> en 2015, par Remi Patouret et Theodore M. Kamenecka<sup>130</sup> en 2016 et par le groupe de Sergey Chuprun<sup>131</sup> en 2019 qui montrent que la synthèse de tétrazoles 2,5-disubstitués peut être effectuée à partir de sels diazonium.

Les tétrazoles 5-substitués sont des intermédiaires précieux dans la synthèse de nombreux composés plus complexes et actifs, notamment pour la préparation des tétrazoles 1,5- et 2,5-disubstitués, à l'aide de la substitution d'une large gamme d'agents électrophiles comme les alkyles, des groupes aryles, acyles, silylés, vinyles, sulfonyles, phosphoryles et autres groupes similaires<sup>32</sup>.

Comme mentionné précédemment, Les tétrazoles existent sous forme de tautomères 1H- et 2H-tétrazoles (Figure 17). Le remplacement de l'hydrogène du cycle tautomère en présence d'une base conduit à la formation des anions tétrazolate correspondants, où la substitution peut se produire en position N-1 (44) ou N-2 (45) figure 17.



**Figure 17:** Forme tautomère de tétrazole 5-substitué

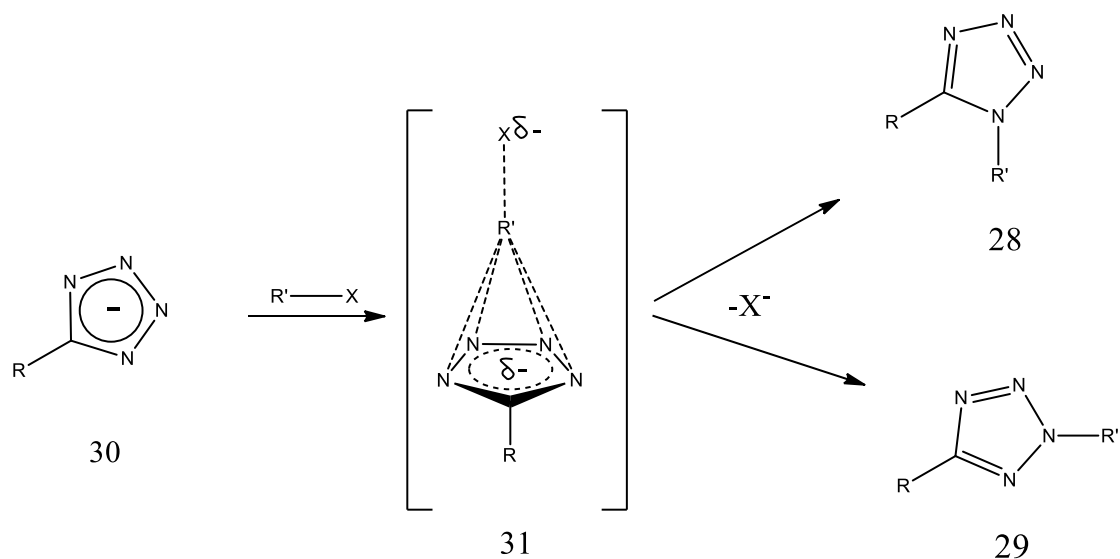
À l'état cristallin, la majorité des tétrazoles substitués en position 5 existent sous la forme 1H et sont stabilisés par des liaisons hydrogène avec les molécules voisines, ce qui se traduit par la formation de dimères et d'agglomérats plus grands. De plus, la forme 1H est favorisée en raison de sa polarité plus élevée dans les milieux qui ont des constants diélectriques élevés. Une étude RMN  $^{15}\text{N}$  du tétrazole dans le  $\text{d}_6\text{-DMSO}$  a montré que 90-99% du tétrazole existe sous la forme d'isomère 1H<sup>17</sup>. Cependant, les 2H-tautomères sont considérés comme les plus stables. Plusieurs cas démontrent la forte augmentation des proportions relatives des 2H tautomères : dans les solvants de faible polarité, dans lesquels la forme 2H, moins polaire, est mieux solvatée. La présence d'un substituant attracteur d'électrons en position 5 augmente la polarité du tautomère 2H et également la proportion relative de la forme 2H dans les solvants polaires. La présence d'un substituant volumineux en position 5 ou en position ortho du cycle phényle cas d'un 5-aryltétrazole<sup>14</sup>.

Des méthodes comme l'alkylation des tétrazoles 5-substitués conduit souvent à un mélange de régioisomères 1,5 **28** et 2,5 **29** (schéma 22)<sup>132</sup>. En effet, Le rapport entre les isomères formés dépend du condition de la réaction. Par exemple plus la température est élevée plus la réaction tend vers la formation d'isomères 1,5. Il dépend également de la nature de l'agent alkylant, des propriétés du substituant en position 5, en particulier l'encombrement stérique<sup>16,131</sup>, l'effet attracteur d'électrons en position C-5 car ces derniers augmentent les quantités d'isomères 2,5 et des substituants volumineux qui dirigent l'alkylations vers la formation de l'isomère 2,5.

En général, le mécanisme d'alkylation d'anion tétrazolote fait intervenir un processus bimoléculaire en deux étapes<sup>132</sup> (schéma 22):

- Une première étape lente permis la formation d'un intermédiaire instable **31**.
- Une seconde étape rapide où les produits isomères sont formés.

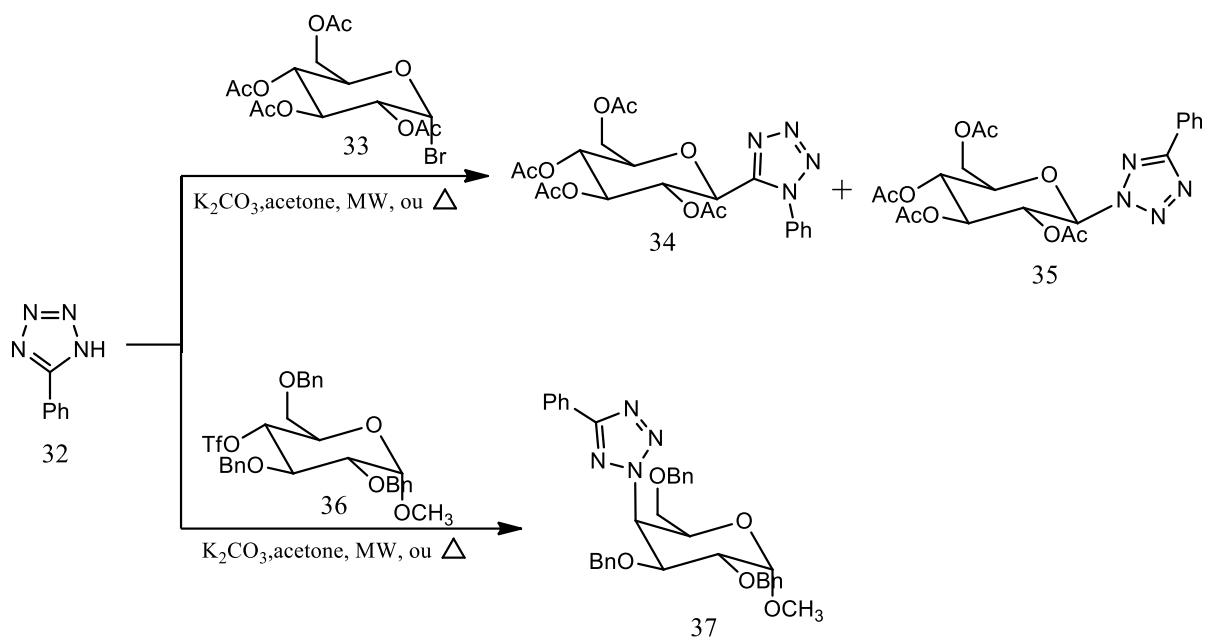
La vitesse de réaction est influencée par les propriétés du substituant R de cycle tétrazole, la réactivité de l'électrophile R'-X, et par le milieu réactionnel<sup>132</sup>.



**Schéma 22:** Représentation du mécanisme proposé pour la réaction entre anion tétrazolote et halogénure d'alkyle

On peut remarquer que de nombreux articles scientifiques sur l'alkylation des tétrazoles 5-substitués ont été publiés en utilisant divers groupes comme agents d'alkylation, en particulier les esters d'acides sulfuriques et sulfoniques aromatiques, en plus des halogénures d'alkyle sont les agents les plus utilisés<sup>48</sup>. En revanche, peu d'attention a été accordée aux analogues des carbohydrates.

Dans ce contexte, la préparation de nouveaux tétrazoles disubstitués par des saccharides a été décrite par Couri et al.<sup>133</sup>. Ils ont fait réagir le bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-alpha-D-glucopyranosyle **33** ou le méthyl 2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-triflyl-alpha-D-glucopyranoside **36** avec des tétrazoles commerciaux. La réaction a été réalisée dans de l'acétone en présence de carbonate de potassium soit sous irradiation et/ou par chauffage (Schéma 23). Les résultats obtenus montrent que l'alkylation du 5-phényltétrazole **32** par le dérivé de glucose **33** mène à la formation d'un mélange de deux isomères à savoir le 1N alkylé **34** et le 2N alkylé **35** avec un rapport favorable pour l'isomère 2,5 ; tandis que l'alkylation du même tétrazole par le composé **36** conduit à l'isomère 2,5 **37**.



**Schéma 23:** L'alkylation du 5-phényltétrazole par des saccharides<sup>133</sup>

## Conclusion

Comme décrit précédemment plusieurs méthodes de synthèse ont été rapportées, parmi ces méthodes on trouve la cycloaddition 1,3- dipolaire dont le groupe nitrile est souvent utilisées. Par ailleurs, l'intérêt croissant de l'utilisation des tétrazoles dans divers domaines industrielles ou pharmaceutiques suscitent l'intérêt des chimistes a trouvés de nouvelles méthodes de synthèse de ces molécules faciles, moins couteux et respectueuses de l'environnement, c'est dans cet objectif ce travail a été initié. Notre travail suggère apporter des modifications et des améliorations de synthèse des tétrazoles comme l'utilisation de l'oxime en tant que substrat, l'eau comme solvant et cyclodextrine comme catalyseur de transfère de phase, ce qui permis donc d'éviter les nitriles ainsi que l'utilisation des solvants organiques. Cette méthode que nous avons pu développer au laboratoire s'est avérée très efficace pour la synthèse d'une large variété de tétrazoles.

## Références

- [1] Z. X. Chen, H. M. Xiao, Theoretical study on tetrazole and its derivatives: (8) Ab initio study on nitramino derivatives of tetrazole, *Acta Chimica Sinica*, 56 (1998) 1205–1206.
- [2] C. G. Neochoritis, T. Zhao, A. Dömling, Tetrazoles via Multicomponent Reactions, *Chemical Review*, 3 (2019) 1970–2042.
- [3] J. A. Bladin, Ueber von Dicyanphenylhydrazin abgeleitete Verbindungen, *chemistry europe*, 18 (1885) 1544-1551.
- [4] H. Singh, A. S. Chawla, V. K. Kapoor, D. Paul, R. K. M, Medicinal Chemistry of Tetrazoles, *Progress in Medicinal Chemistry*, 17 (1980) 83-151.
- [5] R. J. Herr, 5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: Medicinal chemistry and synthetic methods, *Bioorg. Med. Chem.*, 10 (2002) 3379–3393.
- [6] S. J. Wittenberger, Recent developments in tetrazole chemistry, A review. *Organic Preparations and Procedures International*, 26 (1994) 499–531.
- [7] S. C. Köhler, M. Wiese, derivatives as novel potent and selective inhibitors of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2), *Journal of Medicinal Chemistry*, 58 (2015) 3910-3921.
- [8] M. M. Sprachman, A. M. Laughney, R. H. Kohler, R. Weissleder, In vivo imaging of multidrug resistance using a third generation MDR1 inhibitor, *Bioconjugate Chemistry*, 25 (2014) 1137-1142.
- [9] R. M. Oballa, Development of a liver-targeted stearyl-CoA desaturase (SCD) inhibitor (MK-8245) to establish a therapeutic window for the treatment of diabetes and dyslipidemia, *Journal of Medicinal Chemistry*, 54 (2011) 5082–5096.
- [10] W. Song, Y. Wang, J. Qu, Q. Lin, Genetic Encoding of Allyltyrosine into Protein for Click Reaction, *Journal of the American Chemical Society*, 130 (2008) 9654–5.
- [11] M. He, J. Li, S. Tan, R. Wang, Y. Zhang, Photodegradable supramolecular hydrogels with fluorescence turn-on reporter for photomodulation of cellular microenvironments, *Journal of the American Chemical Society*, 135 (2013) 18718–18721.
- [12] W. Song, Y. Wang, J. Qu, M. M. Madden, Q. Lin, A Photoinducible 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction for Rapid, Selective Modification of Tetrazole-Containing Proteins, *Angewandte Chemie*, 120 (2008) 2874-2877.
- [13] R. N. Butler, R. C. E Storr, Book, in Tetrazoles, *Comprehensive heterocyclic chemistry II : a review of the literature 1982-1995 : the structure, reactions, synthesis, and uses of*



*heterocyclic compounds*, Oxford ; New York : Pergamon, 4 (1996) 621–679.

[14] R. E. Trifonov, V. A. Ostrovskii, Protolytic equilibria in tetrazoles, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 42 (2006) 1585–1605.

[15] R. E. Trifonov, I. Alkorta, V. A. Ostrovskii, J. A. Elguero, theoretical study of the tautomerism and ionization of 5-substituted NH-tetrazoles, *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 668 (2004) 123–132.

[16] G. I. Koldobskii, V. A. Ostrovskii, V. S. Popavskii, Advances in the Chemistry of Tetrazles (Review), *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 17 (1981) 965–988.

[17] D. S. Wofford, D. M. Forkey, J. G. Russell, <sup>15</sup>N NMR Spectroscopy: Prototropic Tautomerism of Azoles, *Journal of Organic Chemistry*, 47 (1982) 5132–5137.

[18] M. W. Wong, R. Leung-Toung, C. Wentrup, Tautomeric Equilibrium and Hydrogen Shifts of Tetrazole in the Gas Phase and in Solution, *Journal of the American Chemical Society*, 115 (1993) 2465–2472.

[19] A. P. Mazurek, R. Osman, Molecular orbital studies of tautomerism in tetrazole, *Journal of Physical Chemistry*, 89 (1985) 460–463.

[20] G. Aridoss, C. Zhao, G. L. Borosky, K. K. Laali, Experimental and GIAO <sup>15</sup>N Study of Substituent Effects in 1H-Tetrazoles, *Journal of Organic Chemistry*, 77 (2012) 4152–4155.

[21] R. N. Bulter, Recent Advances in Tetrazole Chemistry. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 21 (1977) 323-435.

[22] H. Zhao, Z. R. Qu, H. Y. Ye, R. G. Xiong, In situ hydrothermal synthesis of tetrazole coordination polymers with interesting physical properties, *Chemical Society Reviews*, 37 (2008) 84–100.

[23] R. M. Herbst, K. R. Wilson, Apparent Acidic Dissociation of Some 5-Aryltetrazoles, *Journal of Organic Chemistry*, 22 (1957) 1142–1145.

[24] J. M. Mcmanus, R. M. Herbst, Tetrazole Analogs of Amino Acids<sup>1</sup>, *Journal of Organic Chemistry*, 24 (1959) 1643–1649.

[25] P. N. Gaponik, S. V. Voitekhovich, O. A. Ivashkevich, Metal derivatives of tetrazoles, *Russian Chemical Reviews*, 75 (2006) 507–539.

[26] C. Hansch, A. Leo. Exploring QSAR, Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, *American Chemical Society: Washington, DC Chapter 13*, (1995).

[27] C. Biot, H. Bauer, R. H. Schirmer, E. D. Charvet, 5-Substituted tetrazoles as bioisosteres of carboxylic acids, Bioisosterism and mechanistic studies on glutathione reductase inhibitors as

antimalarials, *Journal of Medicinal Chemistry*, 47 (2004) 5972–5983.

[28] C. Gao, L. Chang, Z. Xu, X. F. Yan, C. Ding, F. Zhao, X. Wu, L. S. Feng, Recent advances of tetrazole derivatives as potential anti-tubercular and anti-malarial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 163 (2019) 404–412.

[29] P. Lassalas, B. Gay, C. Lasfargeas, M. J. James, V. Tran, K.G. Vijayendran, K. R. Brunden, M. C. Kozlowski, C. J. Thomas, A. B. Smith, D. M. Huryn, C. Ballatore, Structure Property Relationships of Carboxylic Acid Isosteres, *Journal of Medicinal Chemistry*, 59 (2016) 3183–3203.

[30] C. Ionescu, S. Sippelli, L. Toupet, V. Barragan-Montero, New mannose derivatives: The tetrazole analogue of mannose-6-phosphate as angiogenesis inhibitor, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26 (2016) 636–639.

[31] J. Roh, K. Vávrová, A. Hrabálek, Synthesis and functionalization of 5-substituted tetrazoles, *European Journal of Organic Chemistry*, 2012 (2012) 6101–6118.

[32] G. F. Holland, J. X. Pereira, Heterocyclic Tetrazoles, a New Class of Lipolysis Inhibitors, *Journal of Medicinal Chemistry*, 10 (1967) 149–154.

[33] J. V. Duncia, D. J. Carini, A. T. Chiu, A. L. Johnson, W.A. Price, P. C. Wong, R. R. Wexler, P. B. M. W. M. Timmermans, The discovery of DuP 753, a potent, orally active nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, *Medicinal Research Reviews*, 12 (1992) 149–191.

[34] P. Naik, P. Murumkar, R. Giridhar, M. R. Yadav, Angiotensin II receptor type 1 (AT1) selective nonpeptidic antagonists - A perspective, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18 (2010) 8418–8456.

[35] L. V. Myznikov, A. Hrabalek, G. I. Koldobskii, Drugs in the tetrazole series, (Review), *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 43 (2007) 1–9.

[36] P. B. Timmermans, P. C. Wong, A. T. Chiu, W. F. Herblin, P. Benfield, D. J. Carini, R. J. Lee, R. R. Wexler, J. A. S, RDS, Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists, *Pharmacological Reviews*, 45 (1993) 205–251.

[37] R. A. Galemno, W. H. Johnson, K. S. Learn, T. D. Y. Lee, F. C. Huang, H. F. Campbell, R. Youssefyeh, S. V. O'Rourke, G. Schuessler, D. M. Sweeney, J. J. Travis, C. A. Sutherland, G. W. NUSS, G. W. Carnathan, R. G. Van Inwegen, The Development of a Novel Series of (Quinolin-2-ylmethoxy)phenyl-Containing Compounds as High-Affinity Leukotriene Receptor Antagonists. 3. Structural Variation of the Acidic Side Chain To Give Antagonists of Enhanced Potency, *Journal of Medicinal Chemistry*, 33 (1990) 2828–2841.

- [38] W. S. Marshall, T. Goodson, G. J. Cullinan, D. S. Bean, K. D. Haisch, L. E. Rinkema, J. H. Fleisch, Leukotriene Receptor Antagonists. 1. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Alkoxyacetophenone Derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry*, 30 (1987) 682-689.
- [39] M. Q. Zhang, M. E. Zwaagstra, P. H. J. Nederkoorn, H. Timmerman, The role of arginine in the binding of LTD4 antagonists to cysLT1 receptors of guinea pig lung, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 7 (1997) 1331-1336.
- [40] J. A. Figueiredo, M. I. Ismael, J. M. Pinheiro, A. M. S. Silva, J. Justino, F. V. M. Silva, M. Goulart, D. Mira, M. E. M. Araújo, R. Campoy, A. P. Rauterd, Facile synthesis of oxo-/thioxopyrimidines and tetrazoles C-C linked to sugars as novel non-toxic antioxidant acetylcholinesterase inhibitors, *Carbohydrate Research*, 347 (2012) 47-54.
- [41] L. L. Dai, H. Z. Zhang, S. Nagarajan, S. Rasheed, C. H. Zhou, Synthesis of tetrazole compounds as a novel type of potential antimicrobial agents and their synergistic effects with clinical drugs and interactions with calf thymus DNA, *MedChemComm*, 6 (2015) 147-154.
- [42] A. A. Bekhit, O. A. El-sayed, E. Aboulmagd, J. Young, Tetrazolo [ 1,5- a ] quinoline as a potential promising new scaffold for the synthesis of novel anti-inflammatory and antibacterial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (2004) 249-255.
- [43] B. Schmidt, B. Schieffer, Angiotensin II AT1 Receptor Antagonists, Clinical Implications of Active Metabolites, *Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (2003) 2261-2270
- [44] Y. Tamura, F. Watanabe, T. Nakatani, K. Yasui, M. Fuji, T. Komurasaki, H. Tsuzuki, R. Maekawa, T. Yoshioka, K. Kawada, K. Sugita, M. Ohtani, Highly Selective and Orally Active Inhibitors of Type IV Collagenase ( MMP-9 and MMP-2 ): N -Sulfonylamino Acid Derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (1998) 640-649.
- [45] Y. Honma, K. Oda, T. Hashiyama, K. Hanamoto, H. Nakai, H. Inoue, A. Ishida, M. Takeda, Y. Ono, K. Tsuzurahara, Antiallergic Agents . 2. N-(1H-Tetrazol-5-yl)-6-phenyl-2-pyridinecarboxamides, *Journal of Medicinal Chemistry*, 26 (1983) 1499-1504.
- [46] J. H. Toneyl, P. M. D. Fitzgerald, N. G. Sharma, S. H. Olson, W. J. May, J. G. Sundelof, D. E. Vanderwall, K. A. Cleary, S. K. Grant, J. K. Wu, J. W. Kozarich, D. L. Pompliano, G. G. Hammond, Antibiotic sensitization using biphenyl tetrazoles as potent inhibitors of *Bacteroides fragilis* metallo- $\beta$ -lactamase, *Chemistry and Biology*, 5 (1998) 185-196.
- [47] F. Lenda, F. Guenoun, J. Martinez, F. Lamaty, Synthesis of new tetrazole and triazole substituted pyroglutamic acid and proline derivatives, *Tetrahedron Letters*, 48 (2007) 805-808.
- [48] G. I. Koldobskii, V. A. Ostrovskii, Tetrazoles, *Russian Chemical Reviews*, 63 (1994) 797-814.

- [49] H. Xue, Y. Gao, B. Twamley, J. M. Shreeve, New energetic salts based on nitrogen-containing heterocycles, *Chemistry of Materials*, 17 (2005) 191-198.
- [50] R. P. Singh, R. D. Verma, D. T. Meshri, J. M. Shreeve, Energetic nitrogen-rich salts and ionic liquids, *Angewandte Chemie*, 45 (2006) 3584-3601.
- [51] J. J. Sabatini, J. D. Moretti, High-nitrogen-based pyrotechnics: Perchlorate-free red- and green-light illuminants based on 5-aminotetrazole, *Chemistry, A European Journal*, 19 (2013) 12839-12845.
- [52] S. P. Cass, D. Borello-France, J. M. Furman, Functional outcome of vestibular rehabilitation in patients with abnormal sensory-organization testing, *The American Journal of Otology*, 17 (1996) 581-594.
- [53] I. C. Richards, P. S. Thomas, The synthesis and fungicidal activity of a series of 1-aryltetrazole-5-sulphones, *Pesticide Science*, 30 (1990) 275-284.
- [54] G. Sandmann, C. Schneider, P. Boger, A New Non-Radioactive Assay of Phytoene Desaturase to Evaluate Bleaching Herbicides, *Zeitschrift für Naturforschung C (Biosciences)*, 51 (1996) 534-538.
- [55] C. Verma, M. A. Quraishi, A. Singh, 5-Substituted 1H-tetrazoles as effective corrosion inhibitors for mild steel in 1 M hydrochloric acid, *Journal of Taibah University for Science*, 10 (2016) 718-733.
- [56] K. F. Khaled, M. M. A. Qahtani, The inhibitive effect of some tetrazole derivatives towards Al corrosion in acid solution: Chemical, electrochemical and theoretical studies, *Materials Chemistry and Physics*, 113 (2009) 150-158.
- [57] V. V. Dhayabaran, I. S. Lydia, J. P. Merlin, P. Srirenganayaki, Inhibition of corrosion of commercial mild steel in presence of tetrazole derivatives in acid medium, *Ionics*, 10 (2004) 123-125.
- [58] A. Hantzsch, A. Vagt, Ueber das sogenannte Diazoguanidin, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 314 (1901) 339-369.
- [59] W. G. Finnegan, R. A. Henry, R. Lofquist, An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles, *Journal of the American Chemical Society*, 80 (1958) 3908.
- [60] B. E. Huff, M. A. Staszak, A new method for the preparation of tetrazoles from nitriles using trimethylsilylazide/trimethylaluminum, *Tetrahedron Letters*, 34 (1993) 8011-8014.
- [61] H. Yoneyama, N. Oka, Y. Usami, S. Harusawa,  $\text{TMSN}_3\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{OAc})_2$ : A modified and mild reagent system for Wittenberger tetrazole-synthesis, *Tetrahedron Letters*, 61 (2020) 151517.

- [62] J. M. Mcmanus, R. M. Herbst, Tetrazole analogs of pyridinecarboxylic acids, *Journal of Organic Chemistry*, 24 (1959) 1462-1464.
- [63] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, Preparation of 5-Substituted 1H-Tetrazoles from Nitriles in Water, *Journal of Organic Chemistry*, 66 (2001) 7945-7950.
- [64] F. Himo, Z. P. Demko, L. Noodleman, K. B. Sharpless, Mechanisms of tetrazole formation by addition of azide to nitriles, *Journal of the American Chemical Society*, 124 (2002) 12210-12216.
- [65] W. R. Carpenter, The Formation of Tetrazoles by the Condensation of Organic Azides with Nitriles, *Journal of Organic Chemistry*, 27 (1962) 2085-2088.
- [66] R. Roger, D.G. Neilson, The Chemistry of Imidates, *Chemical Reviews*, 61 (1961) 179-211.
- [67] I. E. Titova, V. S. Poplavskii, G. I. Koldobskii, V. A. Ostrovskii, V. D. Nikolaev, G. B. Erusalimskii, Tetrazoles. 21. Reaction of benzonitrile with salts of hydrazoic acid, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 22 (1986) 880-883.
- [68] F. R. Benson, The Chemistry of the Tetrazoles, *Chemical Reviews*, 41 (1947) 1-61.
- [69] J. S. Mihina. R. M. Herbst, The Reaction of Nitriles With Hydrazoic Acid: Synthesis of Monosubstituted Tetrazoles, *Journal of Organic Chemistry*, 15 (1950) 1082-1092.
- [70] B. S. Jursic, Z. Zdravkovski, Semiempirical and ab initio study of 1,3-dipolar addition of azide anion to organic cyanides, *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 312 (1994) 11-22.
- [71] C. O. Ohenland, D. J. Mangold, M. P. Marino, T. R. Musgrave, R. N. Keller, Ammonium Azide, *Inorganic Syntheses*, 8 (1966) 53.
- [72] P. R. Bernstein, E. P. Vacek, improved conditions for the formation of tetrazoles, *Synthesis*, 12 (1987) 1133-1134.
- [73] K. Koguro, T. Oga, S. Mitsui, Novel Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles from Nitriles, *Synthesis*, 910 (1998) 910-914.
- [74] B. S. Jursic, B. W. Leblanc, preparation of tetrazoles from organic nitriles and sodium azide in micellar media, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35 (1998) 405.
- [75] D. Habibi, M. Nasrollahzadeh, Y. Bayat, AlCl<sub>3</sub> as an effective lewis acid for the synthesis of arylaminotetrazoles, *Synthetic Communications*, 41 (2011) 2135-2145.
- [76] S. Rostamizadeh, H. Ghaieni, R. Aryan, A. Amani, Zinc chloride catalyzed synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles under solvent free condition, *Chinese Chemical Letters*, 20 (2009) 1311-1314.
- [77] M. Alterman, A. Hallberg, Fast microwave-assisted preparation of aryl and vinyl nitriles

and the corresponding tetrazoles from organo-halides, *Journal of Organic Chemistry*, 65 (2000) 7984-7989.

[78] G. Venkateshwarlu, A. Premalatha, K. C. Rajanna, P.K. Saiprakash, Cadmium Chloride as an Efficient Catalyst for Neat Synthesis of 5-Substituted 1H-Tetrazoles, *Synthetic Communications*, 39 (2009) 4479-4485.

[79] G. Qi, Y. Dai,  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: A magnetic separable catalyst for synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles from nitriles and sodium azide, *Chinese Chemical Letters*, 21 (2010) 1029-1032.

[80] G. Venkateshwarlu, K. C. Rajanna, P. K. Saiprakash, Antimony trioxide as an efficient Lewis acid catalyst for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles, *Synthetic Communications*, 39 (2009) 426-432.

[81] M. Nasrollahzadeh, Y. Bayat, D. Habibi, S. Moshaei, FeCl<sub>3</sub>-SiO<sub>2</sub> as a reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles via [2+3] cycloaddition of nitriles and sodium azide, *Tetrahedron Letters*, 50 (2009) 4435-4438.

[82] L. Lang, B. Li, W. Liu, L. Jiang, Z. Xu, G. Yin, Mesoporous ZnS nanospheres: A high activity heterogeneous catalyst for synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles from nitriles and sodium azide, *Chemical Communications*, 46 (2010) 448-450.

[83] V. Rama, K. Kanagaraj, K. Pitchumani, Syntheses of 5-substituted 1 H-tetrazoles catalyzed by reusable CoY zeolite, *Journal of Organic Chemistry*, 76 (2011) 9090-9095.

[84] M. L. Kantam, K. B. Shiva Kumar, K. Phani Raja, An efficient synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles using Zn/Al hydrotalcite catalyst, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 247 (2006) 186-188.

[85] M. Lakshmi Kantam, V. Balasubrahmanyam, K. B. Shiva Kumar, Zinc hydroxyapatite - Catalyzed efficient synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles, *Synthetic Communications*, 36 (2006) 1809-1814.

[86] B. Schmidt, D. Meid, D. Kieser, Safe and fast tetrazole formation in ionic liquids, *Tetrahedron*, 63 (2007) 492-496.

[87] L. V. Myznikov, Y. A. Efimova, T. V. Artamonova, G. I. Koldobskii, Tetrazoles: LVI. Synthesis of 5-substituted tetrazoles under microwave activation in the presence of heterogeneous catalyst (Zinc oxide), *Russian Journal of Organic Chemistry*, 47 (2011) 728-730.

[88] L. Bosch, J. Vilarrasa, Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>-catalyzed and microwave-controlled preparation of tetrazoles from nitriles and organic azides under mild, safe conditions, *Angewandte Chemie - International Edition*, 46 (2007) 3926-3930.

- [89] D. R. Patil, Y. B. Wagh, P. G. Ingole, K. Singh, Dalal, D. S.  $\beta$ -Cyclodextrin-mediated highly efficient [2+3] cycloaddition reactions for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles, *New Journal of Chemistry*, 37 (2013) 3261-3266.
- [90] Y. Li, J. Liu, G. Du, H. Yan, H. Wang, H. Zhang, W. An, W. Zhao, T. Sun, F. Xin, L. Kong, Y. Li, A. Hao, J. Hao, Reversible heat-set organogel based on supramolecular interactions of  $\beta$ -Cyclodextrin in N, N -dimethylformamide, *Journal of Physical Chemistry B*, 114 (2010) 10321-10326.
- [91] C. M. Athanassopoulos, T. Garnelis, D. Vahliotis, D. Papaioannou, Efficient syntheses of 5-aminoalkyl-1H-tetrazoles and of polyamines incorporating tetrazole rings, *Organic Letters*, 7 (2005) 561-564.
- [92] J. V. Duncia, J. B. Santella, M. E. Pierce, Three Synthetic Routes to a Sterically Hindered Tetrazole. A New One-Step Mild Conversion of an Amide into a Tetrazole, *Journal of Organic Chemistry*, 56 (1991) 2395-2400.
- [93] E. Ettenhuber, K. Rühlmann, Über die Si-N-Bindung, XXVIII.Umsetzungen mit Azidosilanen, *Chemische Berichte*, 750 (1968) 743-750.
- [94] D. Amantini, R. Beleggia, F. Fringuelli, F. Pizzo, L. Vaccaro, TBAF-Catalyzed Synthesis of 5-Substituted 1 H -Tetrazoles under Solventless Conditions, *Journal of Organic Chemistry*, 69 (2004) 2896-2898
- [95] R. J. P. Corriu, R. Perz, C. Reye, Activation of silicon-hydrogen, silicon-oxygen, silicon-nitrogen bonds in heterogeneous phase : Some new methods in organic synthesis, *Tetrahedron*, 39 (1883) 999-1009.
- [96] S. J. Wittenberger, B. G. Donner, Dialkyltin oxide mediated addition of trimethylsilyl azide to nitriles. A novel preparation of 5-substituted tetrazols, *Journal of Organic Chemistry*, 58 (1993) 4139-4141.
- [97] V. Aureggi, G. Sedelmeier, 1,3-Dipolar cycloaddition: Click chemistry for the synthesis of 5-substituted tetrazoles from organoaluminum azides and nitriles, *Angewandte Chemie*, 46 (2007) 8440-8444.
- [98] S. D. Guggilapu, S. K. Prajapati, A. Nagarsenkar, K. K. Gupta, B. N. Babu, Indium(III) Chloride Catalyzed Synthesis of 5-Substituted 1 H -Tetrazoles from Oximes and Sodium Azide, *Synlett*, 27 (2016) 1241-1244.
- [99] K. Ishihara, M. Kawashima, T. Shioiri, M. Matsugi, Synthesis of 5-Substituted 1 H - Tetrazoles from Aldoximes Using Diphenyl Phosphorazidate, *Synlett*, 27 (2016) 2225-2228.

- [100] U. B. Patil, K. R. Kumthekar, J. M. Nagarkar, A novel method for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazole from oxime and sodium azide, *Tetrahedron Letters*, 53 (2012) 3706-3709.
- [101] M. Halder, M. M. Islam, P. Singh, A. S. Roy, S. K. M. Islam, K. Sen, Sustainable Generation of Ni(OH)<sub>2</sub> Nanoparticles for the Green Synthesis of 5-Substituted 1 H-Tetrazoles: A Competent Turn on Fluorescence Sensing of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, *ACS Omega*, 3 (2018) 8169-8180.
- [102] A. Antonowa, S. Hauptmann, P-Toluenesulfonic Acid Salts of Oximes And Their Conversion Into Nitriles And Tetrazoles, *Zeitschrift fur Chemie*, 16 (1976).
- [103] J. Boivin, S. Husinec, S. Z. Zard, A practical synthesis of 5-substituted tetrazoles, *Tetrahedron*, 51 (1995) 11737-11742.
- [104] J. A. Efimova, E. A. Mashkova, T. V. Artamonova, G. I. Koldobskii, Alkylation of 5-benzyltetrazole under microwave activation conditions, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 44 (2008) 498-499.
- [105] R. Raap, J. Howard, Tetrazolylacetic acids, *Canadian Journal of Chemistry*, 47 (1969) 813-819.
- [106] S. Kun, É. Bokor, Á. Sipos, T. Docsa, L. Somsák, Synthesis of New C- and N-β-D-Glucopyranosyl Derivatives of Imidazole, 1,2,3-Triazole and Tetrazole, and Their Evaluation as Inhibitors of Glycogen Phosphorylase, *Molecules*, 23 (2018) 1-17.
- [107] C. H. Lee, J. W. Liu, C. C. Li, C. C. Chien, Y. F. Tang, L. H. Su, Spread of ISCR1 elements containing bla DHA-1 and multiple antimicrobial resistance genes leading to increase of flomoxef resistance in extended-spectrum-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55 (2011) 4058-4063.
- [108] L. Pochini, M. Galluccio, D. Scumaci, N. Giangregorio, A. Tonazzi, F. Palmieri, Interaction of β-lactam antibiotics with the mitochondrial carnitine/acylcarnitine transporter, *Chemico-Biological Interactions*, 173 (2008) 187-194.
- [109] C. Ma, Y. Hu, J. Zhang, R. Musharrafieh, J. Wang, A Novel Capsid Binding Inhibitor Displays Potent Antiviral Activity against Enterovirus D68, *ACS. Infectious Diseases*, 5 (2019) 1952-1962.
- [110] V. A. Ostrovskii, R. E. Trifonov, E. A. Popova, Medicinal chemistry of tetrazoles, *Russian Chemical Bulletin*, 61 (2012) 768-780.
- [111] K. Nonoshita, Y. Ogino, M. Ishikawa, F. Sakai, H. Nakashima, Y. Nagae, D. Tsukahara, K. Arakawa, T. Nishimura, J. Eiki, PCT Int. Appl. WO 2004- JP19843, 2005, *Chemical abstracts*, 143



**(2005)** 153371.

[112] M. Seki, Y. Tarao, K. Yamada, A. Nakao, Y. Usui, Y. Y. Komatsu, PCT Int. Appl. WO 2005-JP2974, 2005, *Chemical abstracts*, 143 **(2005)** 266938.

[113] a) G. Luo, L. Chen, A. P. Degnan, G. M. Dubowchik, J. E. Macor, G. O. Tora, P. V. Chaturvedula, PCT Int. Appl. WO 2004-US40721, 2005, *Chemical abstracts*, 143 **(2005)** 78091.

b) Z. Miao, Y. Sun, S. Nakajima, D. Tang, F. Wu, G. Xu, Y. S. Or, Z. U.S. Wang, Pat. Appl. Publ. US 2005153877, 2005; *Chemical abstracts*, 143 **(2005)** 153709.

[114] G. R. Marshall, C. Humblet, N. Van Opdenbosch, J. Z. Peptides: Synthesis Structure-Function, *Proc. 7th American Peptide Symposium*, D. H. Rich, E. Gross, Eds.; Pierce Chemical Company, Rockford, IL, 669 **(1981)**.

[115] B. C. H. May, A. D. Abell, The synthesis and crystal structure of alpha-keto tetrazole-based dipeptide mimics, *Tetrahedron Letters*, 42 **(2001)** 5641-5644.

[116] K. L. Yu, R. L. Johnson, Synthesis and Chemical Properties of Tetrazole Peptide Analogues, *Journal of Organic Chemistry*, 52 **(1987)** 2051-2059.

[117] J. Zabrocki, J. B. Dunbar, K. W. Marshall, M. V. Toth, G. R. Marshall, Conformational Mimicry. 3. Synthesis and Incorporation of 1,5-Disubstituted Tetrazole Dipeptide Analogs into Peptides with Preservation of Chiral Integrity: Bradykinin, *Journal of Organic Chemistry*, 57 **(1992)** 202-209.

[118] J. Zabrocki, G. D. Smith, J. B. Dunbar, H. Iijima, G. R. Marshall, Conformational mimicry. 1. 1,5-Disubstituted tetrazole ring as a Surrogate for the Cis Amide Bond, *Journal of the American Chemical Society*, **(1988)** 5875-5880.

[119] N. Dhiman, K. Kaur, V. Jaitak, Tetrazoles as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 28 **(2020)** 115599.

[120] V. Subramanian, J. S. Knight, S. Parekar, L. Anguish, S. A. Coonrod, M. J. Kaplan, P. R. Thompson, Design, synthesis, and biological evaluation of tetrazole analogs of Cl-amidine as protein arginine deiminase inhibitors, *Journal of Medicinal Chemistry*, 58 **(2015)** 1337-1344.

[121] O. Mesenzani, A. Massarotti, M. Giustiniano, T. Pirali, V. Bevilacqua, A. Caldarelli, P. Canonico, G. Sorba, E. Novellino, A. A. Genazzani, Replacement of the double bond of antitubulin chalcones with triazoles and tetrazoles: Synthesis and biological evaluation, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21 **(2011)** 764-768.

[122] M. L. Edwards, D. M. Stemerick, P. S. Sunkara, Chalcones: A New Class of Antimitotic

Agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 33 (1990) 1948-1954.

[123] A. Boumendjel, X. Ronot, J. Boutonnat. Chalcones Derivatives Acting as Cell Cycle Blockers: Potential Anti Cancer Drugs?, *Journal Current Drug Targets*, 10 (2009) 363.

[124] A. Boumendjel, J. Bocard, P. A. Carrupt, E. Nicolle, M. Blanc, A. Geze, L. Choisnard, D. Wouessidjewe, E. L. Matera, C. Dumontet, Antimitotic and antiproliferative activities of chalcones: Forward structure-activity relationship, *Journal of Medicinal Chemistry*, 51 (2008) 2307-2310.

[125] R. Romagnoli, P. G. Baraldi, M. K. Salvador, D. Preti, M. A. Tabrizi, A. B rancale, X. H. Fu, J. Li, S. Z. Zhang, E. Hamel, R. Bortolozzi, G. Basso, G. Viola, Synthesis and evaluation of 1,5-disubstituted tetrazoles as rigid analogues of combretastatin A-4 with potent antiproliferative and antitumor activity, *Journal of Medicinal Chemistry*, 55 (2012) 475-488.

[126] Y. L. Gao, G. L. Zhao, W. Liu, H. Shao, Y. L. Wang, W. R. Xu, L .D. Tang, J. W. Wang, Design, synthesis and in vivo hypoglycemic activity of tetrazole-bearing N-glycosides as SGLT2 inhibitors, *Indian Journal of Chemistry*, 49 (2010) 1499-1508.

[127] K. Ishihara, T. Shioiri, M. Matsugi, Stereospecific synthesis of 1,5-disubstituted tetrazoles from ketoximes via a Beckmann rearrangement facilitated by diphenyl phosphorazidate, *Tetrahedron Letters*, 60 (2019) 1295-1298.

[128] A. Sarvary, A. Maleki, A review of syntheses of 1,5-disubstituted tetrazole derivatives, *Molecular Diversity*, 19 (2015) 189-212.

[129] M. Ramanathan, Y. H. Wang, S. T. Liu, One-Pot Reactions for Synthesis of 2,5-Substituted Tetrazoles from Aryldiazonium Salts and Amidines, *Organic Letters*, 17 (2015) 5886-5889.

[130] R. Patouret, T. M. Kamenecka, Synthesis of 2-aryl-2H-tetrazoles via a regioselective [3+2] cycloaddition reaction, *Tetrahedron Letters*, 57 (2016) 1597-1599.

[131] S. Chuprun, D. Dar'In, G. Kantin, M. Krasavin, [3+2]-Cycloaddition of  $\alpha$ -Diazocarbonyl Compounds with Arenediazonium Salts Catalyzed by Silver Nitrate Delivers 2,5-Disubstituted Tetrazoles, *Synthesis*, 51 (2019) 3998-4005.

[132] V. A. Ostrovskii, A. O. Koren, Synthesis, Structures, Physico-Chemical Properties and Application, *Heterocycles*, 53 (2000) 1421-1448.

[133] M. R. Couri, I. Luduvico, L. Santos, R. Alves, M. A. Prado, R. F. Gil, Microwave-assisted efficient preparation of novel carbohydrate tetrazole derivatives, *Carbohydrate Research*, 342 (2007) 1096-1100.

**Chapitre II:**  
**Synthèse et caractérisation de nouveaux dérivés**  
**de tétrazoles disubstitués**

## Introduction :

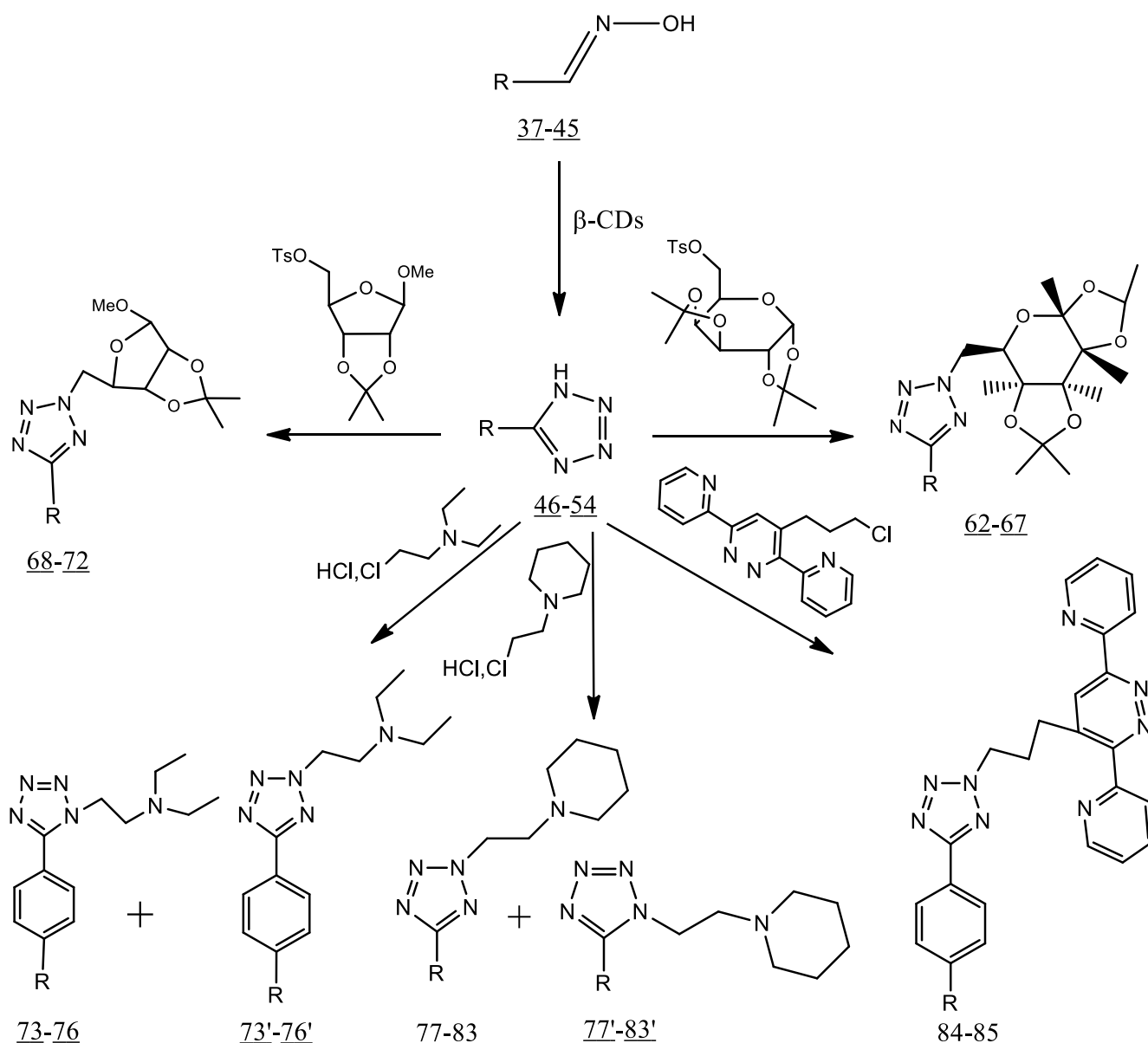
La synthèse de nouveaux dérivés contenant le motif tétrazole n'a pas cessé de croître, vu leurs applications industrielles et surtout médicale. De point de vue biologique, l'incorporation du fragment tétrazole dans d'autres structures actives (les principes actifs des médicaments) est une voie prometteuse des travaux de recherches récents, en outre la similitude du noyau tétrazole avec la fonction acide carboxylique qu'on trouve dans un bon nombre de médicaments. Ainsi la stabilité métabolique de cette entité structurale à inciter les chercheurs à remplacer le groupe carboxylique par le noyau tétrazole pour améliorer la biodisponibilité des médicaments dans la circulation systémique<sup>1,2</sup>.

En effet, ce système cyclique hétéroaromatique à cinq chaînons est acide par nature et est considéré comme un bioisostère du groupe acide carboxylique (tétrazole 5-substituée), puisqu'il présente des valeurs de pKa similaires à ceux des acides carboxyliques, d'autant plus les dérivés du tétrazole sont 10 fois plus lipophiles que leurs homologues carboxyliques, mettant ainsi le motif tétrazole un bon candidat pour améliorer la biodisponibilité des médicaments par rapport au motif carboxylique<sup>3</sup>.

L'incorporation du noyau tétrazole dans de nombreuses molécules bioactives (les anticancéreux, les antibactériens, les antiallergiques, les anti-inflammatoires et les antagonistes de l'angiotensine II, etc...)<sup>4, 5,6,7,8</sup> a été rapportée dans de nombreux travaux de recherches. Parmi les tétrazoles formant l'élément pharmacophore entre autre des molécules biologiquement actives on trouve les tétrazoles 1,5 et 2,5-disubstitués. Ces derniers sont souvent obtenus à partir des tétrazoles 5-substitués.

Pour cela et vu l'intérêt que présente ces systèmes hétérocycliques contenant un tétrazole, nous nous sommes intéressés dans la présente thèse de préparer dans un premier temps de nouveaux dérivés renfermant le motif tétrazole 5-substitué par application de la méthode de cycloaddition [2+3]. Puis nous avons opté de synthétiser et de caractériser de nouveaux composés tétrazoliques hautement fonctionnalisés, en faisant réagir des tétrazoles 5-substitués avec une variété d'agents alkyles tels que les glycosylés, par application de la réaction d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.

Le schéma ci-dessous, résume la stratégie de synthèse adoptée:



**Schéma 24:** Schéma général de synthèse de différents dérivés tétrazoliques

Les objectifs spécifiques tracés au cours de ces travaux sont :

1. l'obtention des substrats d'aldoxime en tant que produit de départ pour la synthèse des tétrazoles 5-substitués par réaction de cycloaddition [2+3].
2. optimisation de la méthode en utilisant la cyclodextrine comme catalyse de transfert de phase
3. synthèse de nouveaux tétrazoles disubstitués.

L'ensemble de ce travail est structuré en deux parties :

Partie 1 :

- ✓ Une introduction
- ✓ Rappel bibliographique sur la synthèse d'aldoxime
- ✓ Présentation des techniques et méthodes utilisées pour la synthèse des tétrazoles
- ✓ Présentation des résultats de différentes études expérimentales réalisées avec une discussion
- ✓ Une conclusion

Partie 2 :

- ✓ Une introduction
- ✓ Préparation des réactifs d'alkylation: glycosides tosylés et de 4-(3-chloropropyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine
- ✓ Rappel bibliographique sur la synthèse des tétrazoles disubstitués
- ✓ Synthèse de nouveaux tétrazoles disubstitués
- ✓ Conclusion

## I. Nouvelle méthode de synthèse des tétrazoles 5-substitués

### 1. Introduction

Les tétrazoles 5-substitués sont des molécules bioactives<sup>9</sup> et leur synthèse repose principalement sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. En général, ces réactions se basent sur l'addition d'azotures aux nitriles. Ces réactions présentent souvent des inconvénients du fait qu'elles nécessitent des solvants et des catalyseurs toxiques, coûteux et se font avec, des rendements faibles et des purifications délicates.

Dans ce cadre, les travaux présentés dans cette partie cherchent de nouvelles alternatives de synthèse douce et générale pour la préparation de tétrazoles, en adaptant la réaction de cycloaddition [2+3] entre une variété d'aldoximes et l'azoture de sodium en présence de la  $\beta$ -cyclodextrine comme catalyseur de transfert de phase en milieux aqueux.

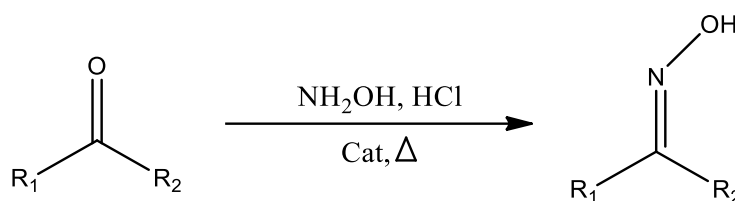
### 2. Rappel bibliographique sur la synthèse d'oxime

En raison de leur caractère nucléophile, les oximes sont utilisées largement dans la préparation de nouveaux composés, tels que les amides<sup>10</sup>, les chlorures d'hydroximinoyl<sup>11</sup>,

les nitrones<sup>12</sup> et les oxydes de nitrile<sup>13</sup>. Ces oximes sont à leur tour des précurseurs pour la synthèse d'hétérocycles à cinq chaînons via la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire comme la synthèse de glycosyl-1,2-isoxazoles et glycosyl-1,2-isoxazolines rapportée par Gaamoussi et al.<sup>14</sup> de notre laboratoire. En outre ils peuvent subir un réarrangement de Beckmann conduisant aux amides correspondants<sup>15</sup>, ou être utilisées pour la synthèse de tétrazoles<sup>16</sup>. Les principales voies de synthèse des oximes se basent en deux types de réaction: une condensation avec des composés carbonylés et la réduction du groupe nitro.

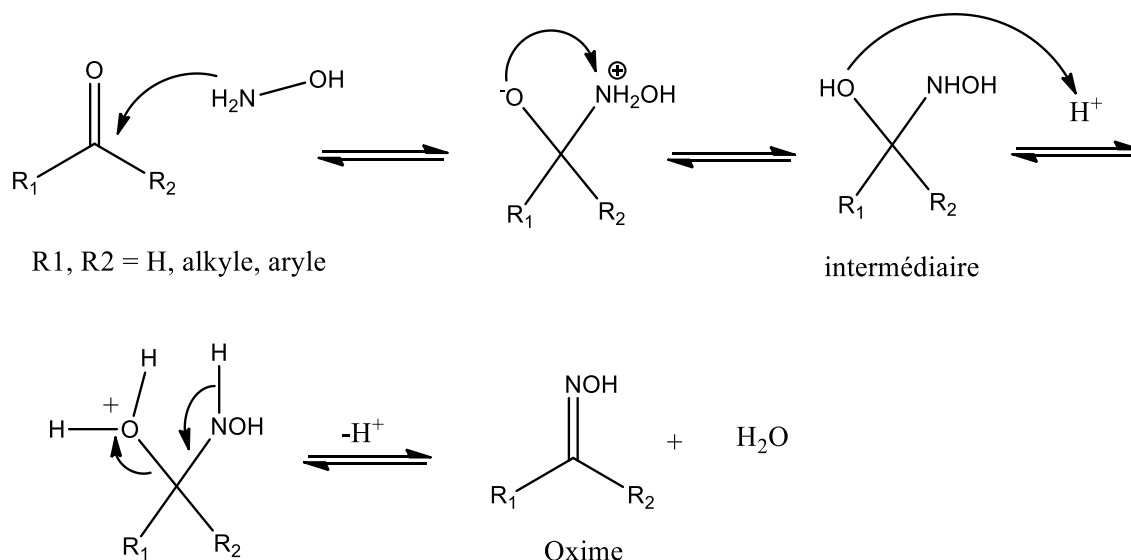
#### ✓ Condensation avec des composés carbonylés

Les conditions classiques de cette réaction consistent à chauffer à reflux une solution alcoolique des aldéhydes ou des cétones avec le chlorhydrate d'hydroxylamine<sup>17</sup> en utilisant une catalyse acide ou basique (schéma 25).



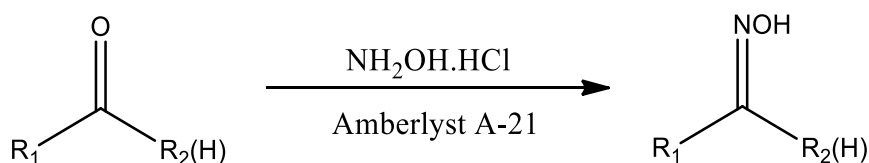
**Schéma 25:** Formation des oximes par condensation d'hydroxylamine sur un composé carbonylé

Le mécanisme consiste à une attaque nucléophile de l'azote de l'hydroxylamine sur le carbone C=O activé électrophilement, aboutissant à la formation d'un intermédiaire instable, puis élimination intramoléculaire d'une molécule d'eau (schéma 26).



**Schéma 26:** Mécanisme de formation des oximes par condensation de composé carbonylé

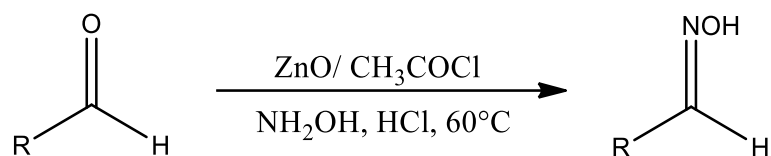
Dans le but de réduire le temps de réaction, d'améliorer le rendement, et d'éviter l'utilisation des solvants non toxiques et des températures élevées, de nombreuses améliorations ont été décrites au cours de ces dernières années. Le travail de Roberto Ballini et al.<sup>18</sup>, a prouvé que l'utilisation d'une résine échangeuse d'ions (Amberlyst A-21) comme catalyseur hétérogène dans l'éthanol permet d'obtenir des oximes avec des rendements élevés à température ambiante et avec une procédure de mise en œuvre simple même avec des substrats polyfonctionnalisés. D'autres travaux<sup>19</sup> ont rapporté que le gel de silice en présence d'une base, ou couplé à une irradiation par micro-ondes sans l'utilisation d'une base<sup>20</sup>, comme c'est le cas dans les méthodes conventionnelles de synthèse d'oxime, est très efficace pour la synthèse d'oximes aromatiques.



**Schéma 27:** Réaction des composés carbonylés avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'Amberlyst A-21

L'équipe de Sarvari<sup>21</sup> a rapporté une méthode simple en utilisant le couple ZnO/CH<sub>3</sub>COCl pour préparer des aldoximes (schéma 28) sans faire appel à des solvants.

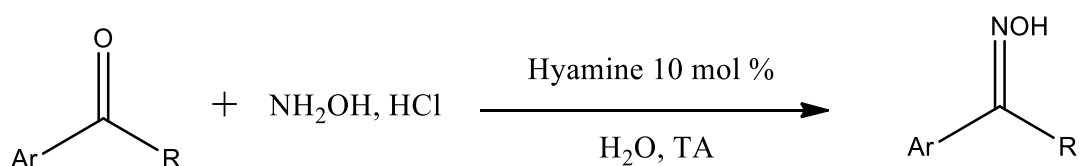




**Schéma 28:** Synthèse d'oxime par la méthode de sarvari<sup>21</sup>

D'autres procédures alternatives ont été également décrites pour améliorer les conditions de synthèse des oximes, en utilisant par exemple des liquides ioniques<sup>22</sup>, des polyoxométalates<sup>23</sup>, des oxones<sup>24</sup>, de l'acide sulfurique d'alumine<sup>25</sup>, de l'oxyde d'aluminium basique<sup>26</sup>, de l'oxyde de Bismuth(III)<sup>27</sup> ou un superacide solide<sup>28</sup>.

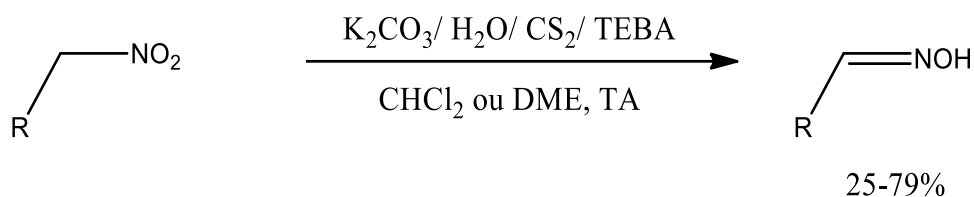
Lad et al.<sup>29</sup> ont développé une méthode de synthèse des oximes respectueuse de l'environnement en utilisant de l'eau comme solvant et l'hyamine (Chlorure de benzéthonium) comme catalyseur, à température ambiante. Les principaux avantages de cette méthode sont un rendement élevé, un temps de réaction court, une facilité d'opération et l'utilisation d'un milieu aqueux. C'est une technique qui s'est révélée rapide (1min à 2.5 min), efficace et écologique.



**Schéma 29:** Synthèse d'oxime par la méthode de Lad<sup>29</sup>

#### ✓ Réduction du groupe nitro

Barton et al.<sup>30</sup>, ont rapporté que la réduction des composés nitro aliphatiques génère des oximes. Cette méthode nécessite l'utilisation du disulfure de carbone en présence d'un excès de triéthylamine dans des conditions homogènes. Ce procédé est particulièrement adapté à la réduction des dérivés nitrés allyliques. Le choix de la base est un facteur crucial pour un bon résultat de la réaction; l'utilisation d'une base plus forte telle que la N-tert-butyl N,N,N,N-tétraméthylguanidine a donné lieu à un mélange d'oxime et de nitrile. Comme l'ont récemment démontré Penso et al.<sup>31</sup>, le carbonate de potassium humide est un réactif plus polyvalent et plus efficace pour promouvoir les réactions catalysées par une base, en particulier dans des conditions de catalyse par transfert de phase solide-liquide (schéma 30).

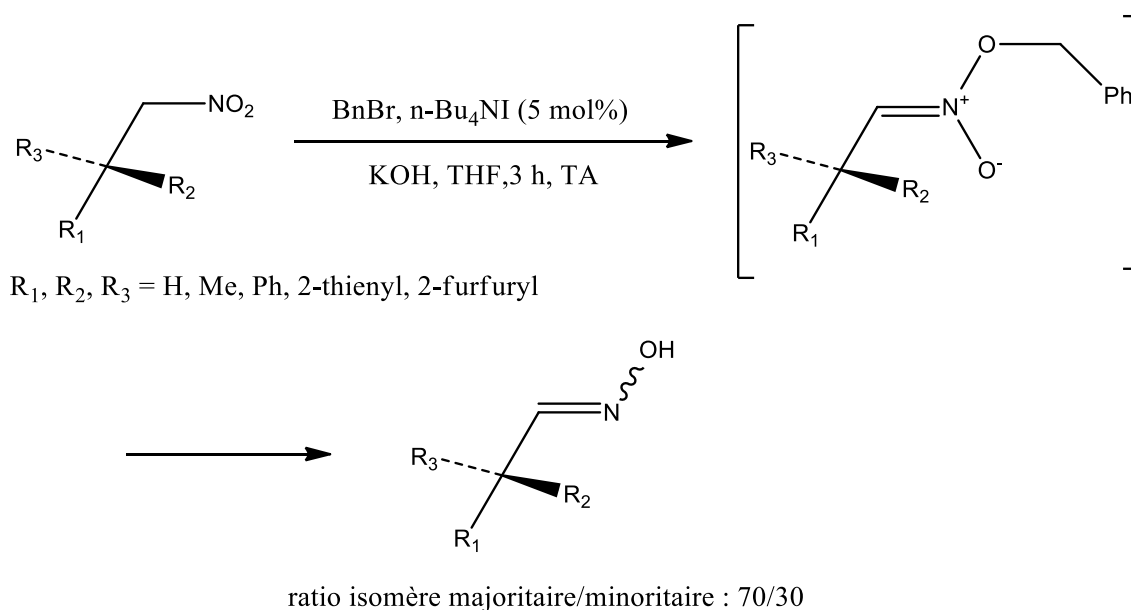


R= 4-methylcyclohexyl, i-propyl, 2-phenylcyclohexyl

**Schéma 30:** Formation d'aldoxime selon la méthode de Penso et al.<sup>31</sup>

Autre méthode plus couramment employée pour la réduction des composés nitro en oximes impliquent l'utilisation de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{Se}/\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CS}_2$  ou  $\text{SnCl}_2$ <sup>32</sup>.

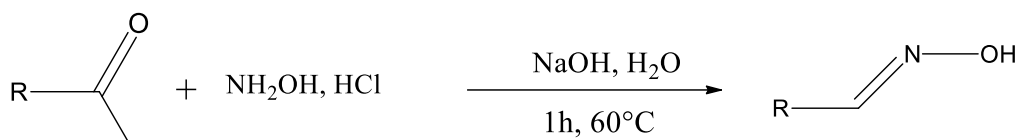
Czekelius et Carreira<sup>33</sup> ont adopté une méthode de synthèse des oximes sans faire recours aux métaux lourds; ils ont présenté une transformation pratique de nitroalcanes optiquement actifs en aldoximes chiraux à température ambiante (schéma 31).



**Schéma 31:** Synthèse d'oxime à partir de composés nitro comme décrit par Czekelius et Carreira<sup>33</sup>

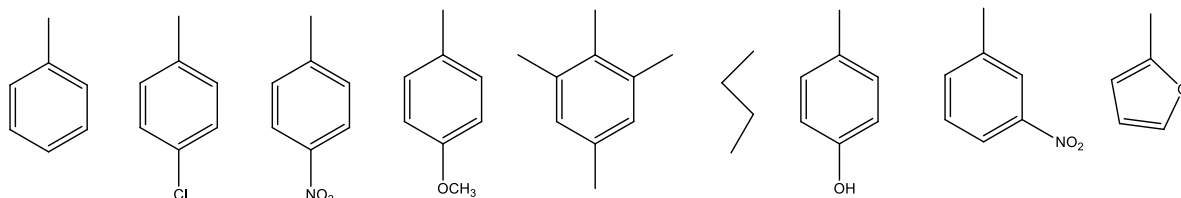
### 3. Préparation des aldoximes

Pour notre part, la méthode choisie pour la synthèse des aldoximes repose sur la réaction de condensation des aldéhydes avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'hydroxyde de sodium comme base en milieu aqueux (schéma 32).



**37- 45**

R:

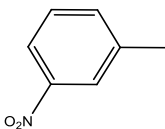
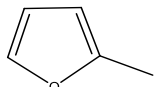


**Schéma 32:** Synthèse des aldoximes

Les aldoximes **37-45** ont été obtenues à partir de divers aldéhydes (aromatiques, aliphatiques et hétéroaromatiques). Les rendements obtenus et leurs points de fusion sont présentés dans tableau 1 ci-dessous :

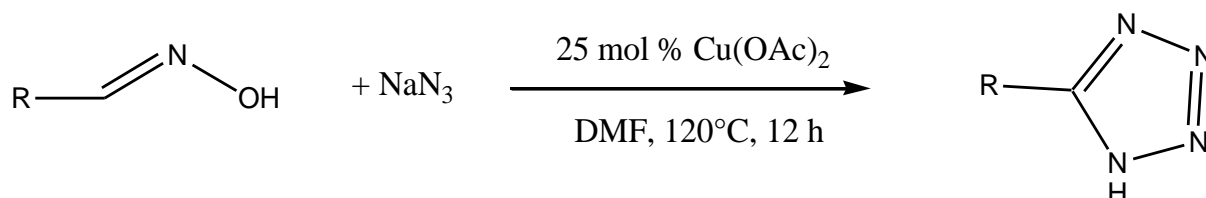
**Tableau 1:** Caractéristiques des composés **37-45**.

composé	R	Rdt	Solvant de recristallisation	Aspect physique	F °C
<b>37</b>		94%	-	huileux	-
<b>38</b>		92%	hexane	cristaux blancs	110°C
<b>39</b>		94%	hexane	cristaux jaunes	130°C
<b>40</b>		89%	hexane	cristaux blancs	67°C
<b>41</b>		95%	-	huileux	-
<b>42</b>		80%	-	huileux	-
<b>43</b>		92%	hexane	cristaux blancs	112°C

44		87%	hexane	cristaux jaunes	121°C
45		81%	hexane	cristaux blancs	91°C

#### 4. Rappel bibliographique sur la Synthèse de tétrazole

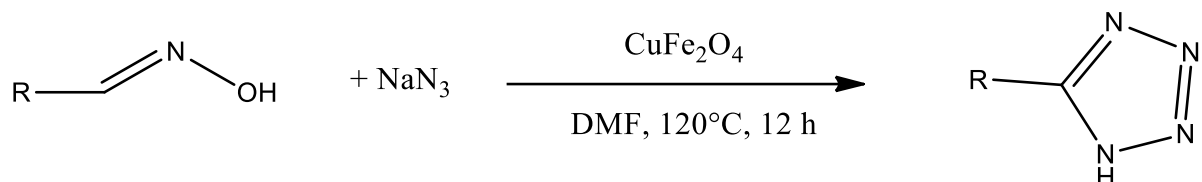
Les 1H-tétrazoles 5-substitués sont généralement synthétisés à partir des substrats nitrilés tels que des phényles nitriles et ou des phényles nitriles substitués. Ces substrats sont connus être toxiques et coûteux et nécessite des catalyseurs et ou des conditions très durs. Le remplacement donc des nitriles et l'utilisation d'un catalyseur moins cher, disponible et respectueux de l'environnement sont les objectifs principaux de notre travail. Nous nous sommes intéressés à la réaction de cycloaddition [2+3] entre l'oxime et l'azoture de sodium développés par Patil et al.<sup>16</sup> avec quelques modifications. Ils ont rapporté la synthèse du 1H-tétrazole 5-substitué par réaction d'une oxime organique avec de l'azoture de sodium ( $\text{NaN}_3$ ) en présence de 25 % molaire d'acétate de cuivre  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  comme catalyseur et le DMF comme solvant. Il a été observé que les oximes et le  $\text{NaN}_3$  ont été facilement convertis en produit désiré avec un excellent rendement. Le remplacement du précurseur nitrile toxique par des oximes, les rendements élevés du produit final, la mise en œuvre simple de la procédure et l'utilisation d'un catalyseur facilement disponible sont donc les avantages de ce protocole. Cependant pour les groupes plus volumineux en position para, attracteur ou donneur d'électrons en position méta, les oximes aliphatiques, allyliques, sont obtenus avec un faible rendement par cette méthode.



**Schéma 33:** Cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée par le cuivre (II) décrite par Patil<sup>16</sup>

En 2014, Akula et al.<sup>34</sup> ont décrit un protocole efficace et pratique pour la préparation de dérivés de 1H-tétrazoles 5-substitués en utilisant les nanoparticules de  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  comme

catalyseur hétérogène magnétiquement séparable dans le DMF comme solvant (Schéma 34). Ce protocole à l'avantage de former le tétrazole avec des rendements élevés dans le DMF comme solvant pendant 12h. Le catalyseur peut être récupéré par simple filtration et réutilisé trois fois en donnant de bons rendements.



**Schéma 34:** Cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée par  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  de type spinelle directe<sup>34</sup>

En 2016, Guggilapu et al.<sup>35</sup> ont développé une méthode de préparation des tétrazoles 5-substitués par traitement d'oximes organiques avec  $\text{NaN}_3$  en présence de chlorure d'indium(III) comme catalyseur acide efficace dans du DMF à 120 °C (Schéma 35). Cette méthode présente des avantages importants, tels que l'utilisation d'un catalyseur peu coûteux, des conditions de réaction douces et des procédures expérimentales simples.



R= aryl, alkyl, hétéroaryl

**Schéma 35:** Cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée par  $\text{InCl}_3$ <sup>35</sup>

Comme la méthode décrite par Patil<sup>16</sup> et Akula<sup>34</sup>, la méthode de Guggilapu<sup>35</sup> présente aussi des inconvénients notamment l'utilisation du DMF et la longue durée de la réaction.

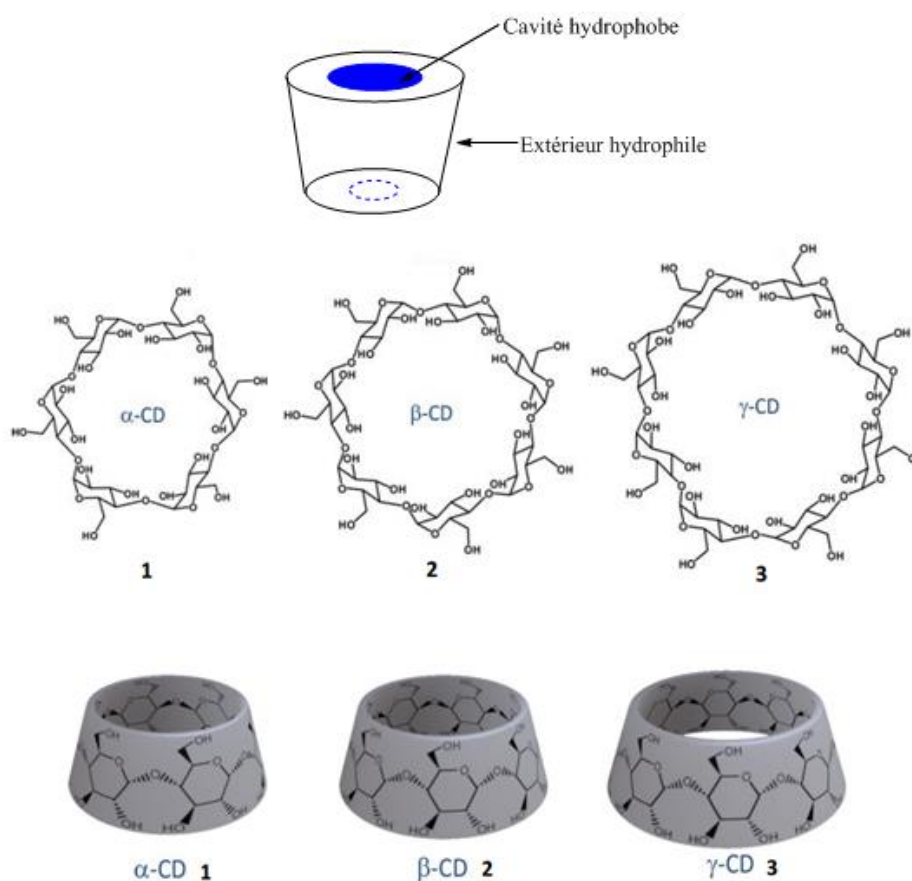
## 5. Synthèse de 1H-Tétrazoles 5-substitués.

Vu les difficultés que présentent plusieurs méthodes de synthèse de tétrazole 5-substitués cités auparavant, nous avons essayé de développer une nouvelle voie efficace pour la préparation de ces composés, en tenant en compte les critères économiques et environnementaux.

La littérature montre des méthodes efficaces en utilisant la cyclodextrine comme catalyseur qui forme en milieu aqueux avec certaines molécules organiques des interactions intermoléculaires non covalentes<sup>36</sup>, résultat de l'interaction entre un hôte (la cyclodextrine) et

un invité (molécule organique) aboutissant à des complexes appelés complexe hôte-invité ou complexe d'inclusion. Les propriétés de ce complexe sont la catalyse rapide des réactions chimiques avec une grande sélectivité.

A la lumière des résultats encourageants de l'utilisation de la cyclodextrine en tant que catalyseur de synthèse des tétrazoles<sup>37</sup>, notre choix s'est porté donc sur l'utilisation de la cyclodextrine comme catalyseur biodégradable pour la cycloaddition [2+3] de l'aldoxime et de l'azoture de sodium dans un solvant aqueux. Nous avons choisi 3 types de cyclodextrine dans cette étude, qui diffèrent par le nombre de leurs sous-unités du glucose à savoir six glucoses pour l' $\alpha$ -cyclodextrine ( $\alpha$ -CD 1), sept glucoses pour la  $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ -CD 2) et huit glucoses pour la  $\gamma$ -cyclodextrine ( $\gamma$ -CD 3) (Schéma 36).



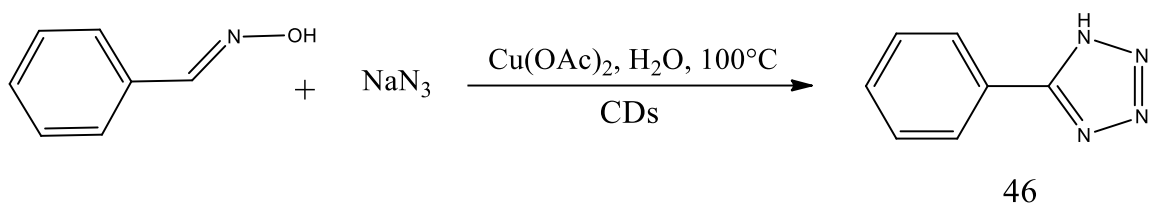
**Schéma 36:** Structures et propriétés des trois principales cyclodextrines ( $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD).

## 5.1. Optimisation de la méthode

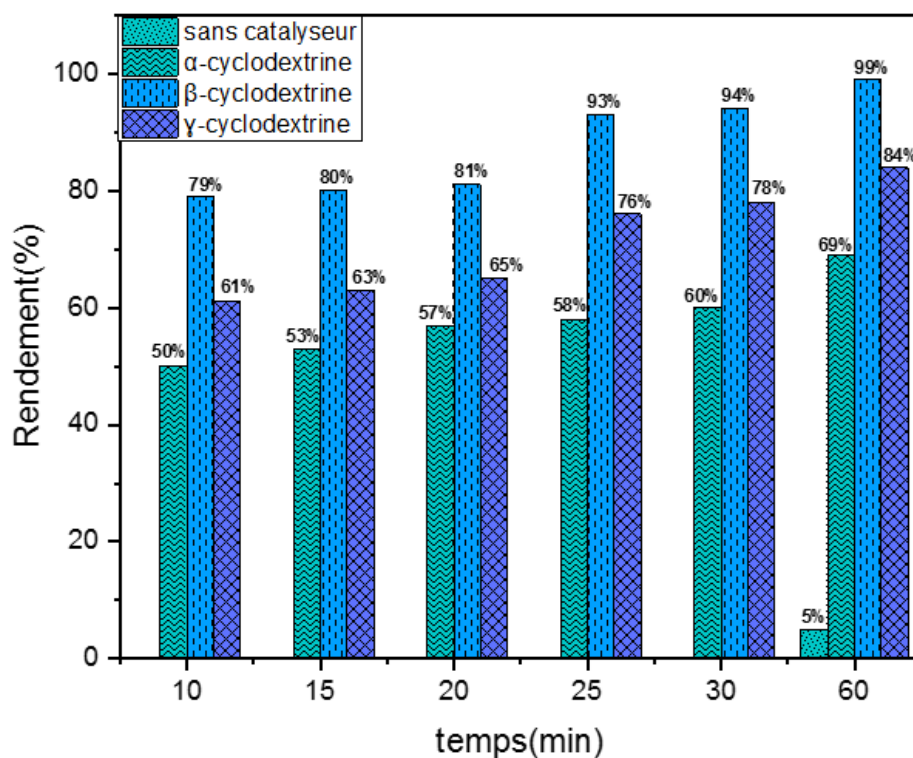
Pour optimiser la méthode de synthèse de 1H-tétrazoles 5-substitués à partir d'aldoximes et de l'azoture de sodium dans l'eau, nous avons utilisé les CDs comme catalyseurs de transfert de phase, en présence de l'acétate de cuivre (voir figure 18 et 19).

Dans un premier temps, nous avons testé la benzaldoxime **37** avec l'azoture de sodium en présence de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  en absence et en présence de la  $\alpha$ -cyclodextrine, la  $\beta$ -cyclodextrine ou la  $\gamma$ -cyclodextrine respectivement dans l'eau à 100°C (Schéma 37). Les résultats obtenus montrent généralement une amélioration considérable du rendement et une réduction significative du temps de la réaction en présences des trois catalyseurs utilisés. Par exemple nous avons observé un rendement 7 fois plus important en présence de la  $\beta$ - cyclodextrine par rapport à la même réaction sans l'utilisation de la  $\beta$ - cyclodextrine, en effet le rendement du produit **46** était de 5 % en absence de la  $\beta$ - cyclodextrine et de 99% en présence de la  $\beta$ - cyclodextrine (Figure 18). A noter également que parmi les 3 catalyseurs étudiés l'effet de la  $\beta$ - cyclodextrine était le plus prononcé. Ce résultat montre que la  $\beta$ -cyclodextrine joue un rôle important en tant que catalyseur de transfert de phase très efficace pour la synthèse des tétrazole 5-substitués.

La figure 19 illustre les différentes proportions molaires des  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD étudiées. Les résultats obtenus montrent que la quantité de 6 mol% du catalyseur était la plus efficace. Cette concentration du catalyseur a donné respectivement des rendements de 68%, 99%, 84% en 5-phényl 1H-tétrazole pour  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD en 60 min (Figure 19). L'augmentation supplémentaire de la quantité de catalyseur ainsi que le temps de réaction ont des effets significatifs sur le rendement (Figure 18-19). Cependant, l'augmentation de la quantité de  $\text{NaN}_3$  et du  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  s'est avérée sans effet sur le rendement.

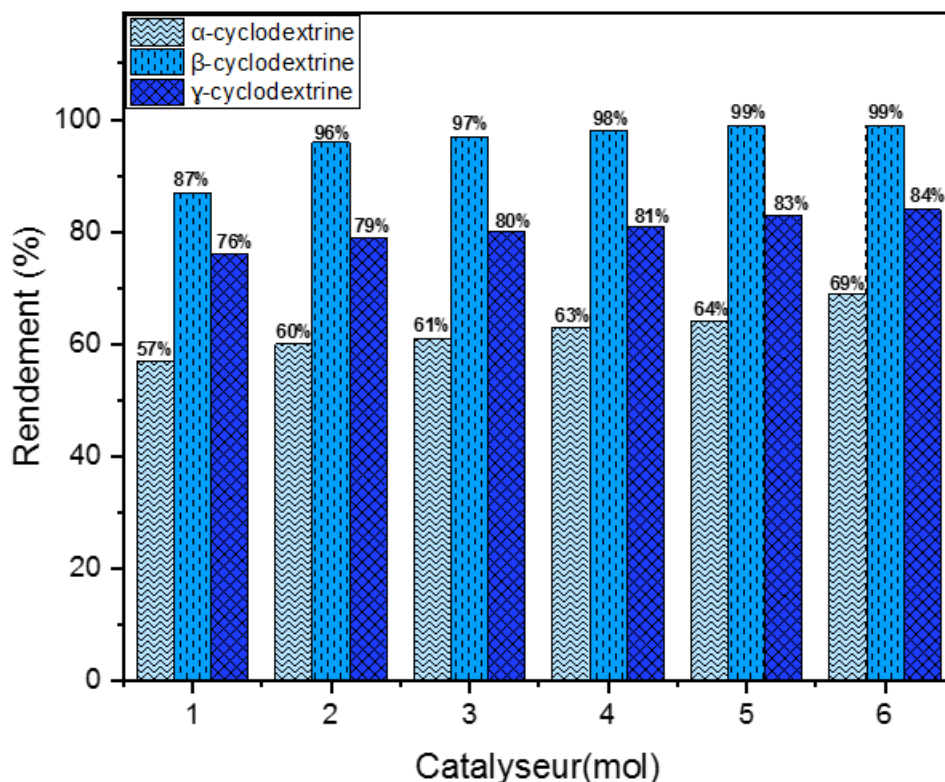


**Schéma 37:** Synthèse du 5-phényltétrazole en présence de CDs



**Figure 18:** Formation du 5-phényltétrazole (46) en utilisant différent temps de réaction  
 Réaction réalisée avec du benzaldoxime (1 mmol), du  $\text{NaN}_3$  (1.5 mmol), du  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (25 mol%), du solvant  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml) et de (6 mol%) CD,  $100^\circ\text{C}$ , <sup>b</sup> Rendement isolé.





**Figure 19:** Formation du 5-phényltétrazole (46) en utilisant différentes quantités de CD. Réaction réalisée avec du benzaldoxime (1 mmol), du  $\text{NaN}_3$  (1.5 mmol), du  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (25 mol%), du solvant  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml) et de quantité de CD,  $100^\circ\text{C}$ , 60 min, <sup>b</sup> Rendement isolé.

Le tableau 2 ci-dessous, montre des rendements plus ou moins proches et importants de 98 %, 92 %, 92% pour  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ <sup>16</sup>, pour  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$ <sup>34</sup> et ou  $\text{InCl}_3$ <sup>35</sup> respectivement, en revanche le temps de la réaction en présence de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  et ou  $\text{InCl}_3$  était de 12 ou 15 heures. Notre méthode montre que le temps de réaction a été considérablement réduit après l'ajout des trois cyclodextrines étudiées. Ces résultats confirment que les CDs augmentent non seulement les rendements des produits, mais accélèrent la vitesse de la réaction de cycloaddition [2+3] en réduisant le temps de réaction. Nous avons remarqué aussi que la  $\beta$ -cyclodextrine donne un meilleur rendement par rapport aux  $\alpha$ -et  $\gamma$ -cyclodextrines.

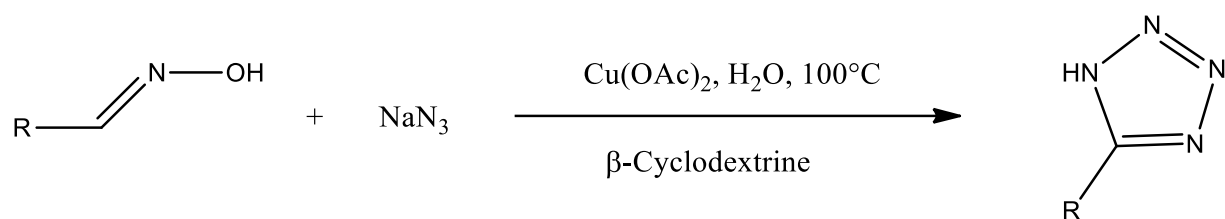
**Tableau 2:** Comparaison de divers catalyseurs rapportés pour la préparation du 5-phényl 1H-tétrazole (**46**) entre l'aldoxime et azoture de sodium

Entrée	catalyseur	solvant	température	Temps (h)	Quant. catalyseur	Rend(%)	Réf.
1	Cu(OAc) <sub>2</sub>	DMF	120°C	12	25 mmol	98%	[16]
2	CuFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	DMF	120°C	12	30 mmol	92%	[34]
3	InCl <sub>3</sub>	DMF	120°C	15	3 mmol	92%	[35]
4	Cu(OAc) <sub>2</sub> -α-cyclodextrine	H <sub>2</sub> O	100°C	1	6 mmol	69%	Notre méthode
5	Cu(OAc) <sub>2</sub> -β-cyclodextrine	H <sub>2</sub> O	100°C	1	6 mmol	99%	Notre méthode
6	Cu(OAc) <sub>2</sub> -γ-cyclodextrine	H <sub>2</sub> O	100°C	1	6 mmol	84%	Notre méthode

### 5.2. Préparation de divers tétrazoles 5- substitués en présence de la β-cyclodextrine

D'après l'étude d'écrite ci-dessous, nous avons optés pour les conditions optimales suivantes : acétate de cuivre Cu (OAc)<sub>2</sub>, β-cyclodextrine dans H<sub>2</sub>O à 100 °C pendant 1 heure (schéma 38), pour la préparation des tétrazoles 5-monosubstitués (ayant un groupement, aromatique, aliphatique, hétéroaromatique), en utilisant la réaction entre les aldoximes préparées précédemment (**37-45**) et l'azoture de sodium.

Après purification sur colonne de gel de silice (éluant : hexane / acétate d'éthyle : 3/1), les tétrazoles 5-substitués (**46-54**) ont été obtenus avec de bons rendements, le Tableau 3 illustre les résultats obtenus.



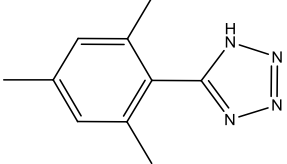
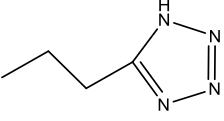
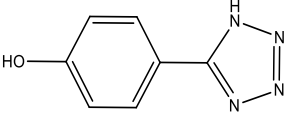
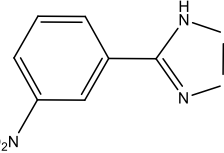
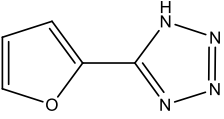
**Schéma 38:** Synthèse de tétrazole 5-substitués en présence de  $\beta$ -cyclodextrine

L'application de cette méthode de synthèse, nous a montré que les aldoximes aromatiques et les aldoximes aromatiques substitués par des groupements donneurs et attracteurs d'électrons en positions para, ont montré un rendement plus élevé (Tableau 3, entrés **46**, **47**, **48**, **49**, **50**, **52**), tandis que le groupe attracteur d'électrons en position méta a donné un rendement inférieur (Tableau 3, composé **53**). Signalons que la méthode de Patil<sup>16</sup> n'a pas marché avec des aldoximes aliphatiques. En revanche, la méthode que nous avons utilisé en présence de la  $\beta$ -cyclodextrine a permis d'améliorer le rendement de ce genre de tétrazoles (le tétrazole **51** préparé à partir d'aldoxime aliphatique et obtenu avec un rendement de 80%).

Les meilleurs rendements obtenus avec la  $\beta$ -cyclodextrine dans notre cas peuvent être expliqués par la taille de nos molécules du même ordre que celle de la cavité du catalyseur et par conséquent l'activité de ce dernier sera prononcée<sup>38</sup>.

**Tableau 3:** Synthèse des tétrazoles 5-substitués en présence de  $\beta$ -cyclodextrine <sup>a</sup>

composé	R	Rdt	Aspect physique	Solvant de cristallisation	T°F
<b>46</b>		99%	Cristaux blancs	méthanol	218 °C
<b>47</b>		98%	Cristaux blancs	méthanol	252°C
<b>48</b>		97%	Cristaux jaunes	méthanol	162°C
<b>49</b>		99%	Cristaux blancs	méthanol	233 °C

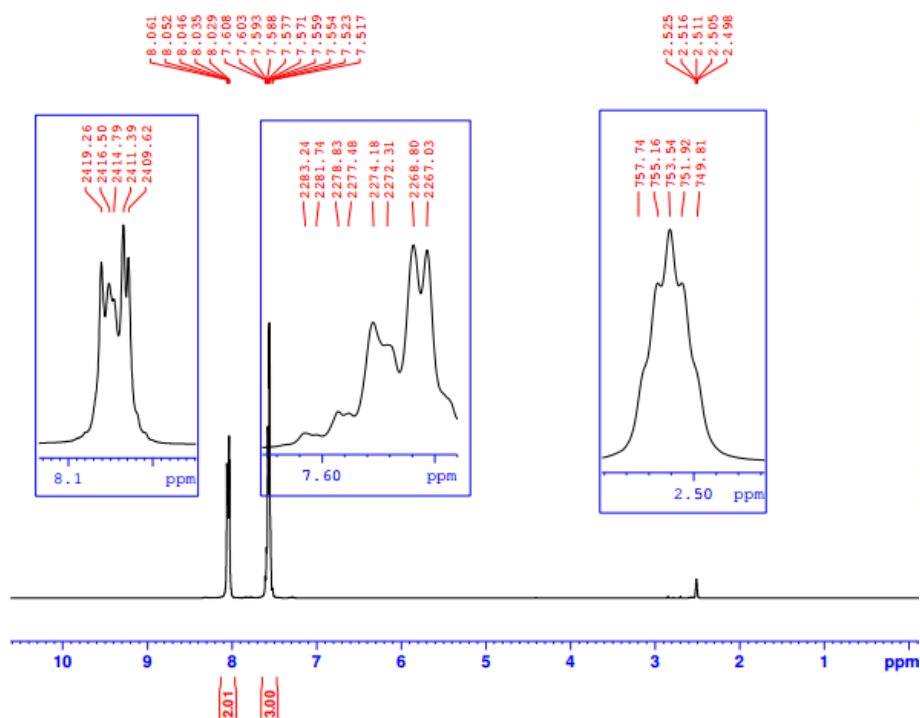
50		86%	Cristaux blancs	méthanol	149 °C
51		80%	huileux	-	-
52		89%	Cristaux blancs	méthanol	234 °C
53		81%	Cristaux jaunes	méthanol	150°C
54		88%	Cristaux blancs	méthanol	199°C

<sup>a</sup> La réaction a été effectuée avec des dérivés aldoxime (1 mmol), NaN<sub>3</sub> (1,5 mmol), l'acétate de cuivre (25 mol %) et de (6 mol %) β-CD dans 20 ml de H<sub>2</sub>O à 100 °C, pendant 1 heure <sup>b</sup> Rendement isolé.

La β-CD peut favoriser ces réactions de cycloaddition [2+3] en augmentant la charge <sup>+</sup>δ sur le carbone de l'aldoxime à l'aide de la liaison hydrogène formée entre le groupe aldoxime avec l'hydroxyle de la cyclodextrine ce qui a permis de faciliter l'attaque de l'ion azoture, en augmentant la vitesse de réaction.

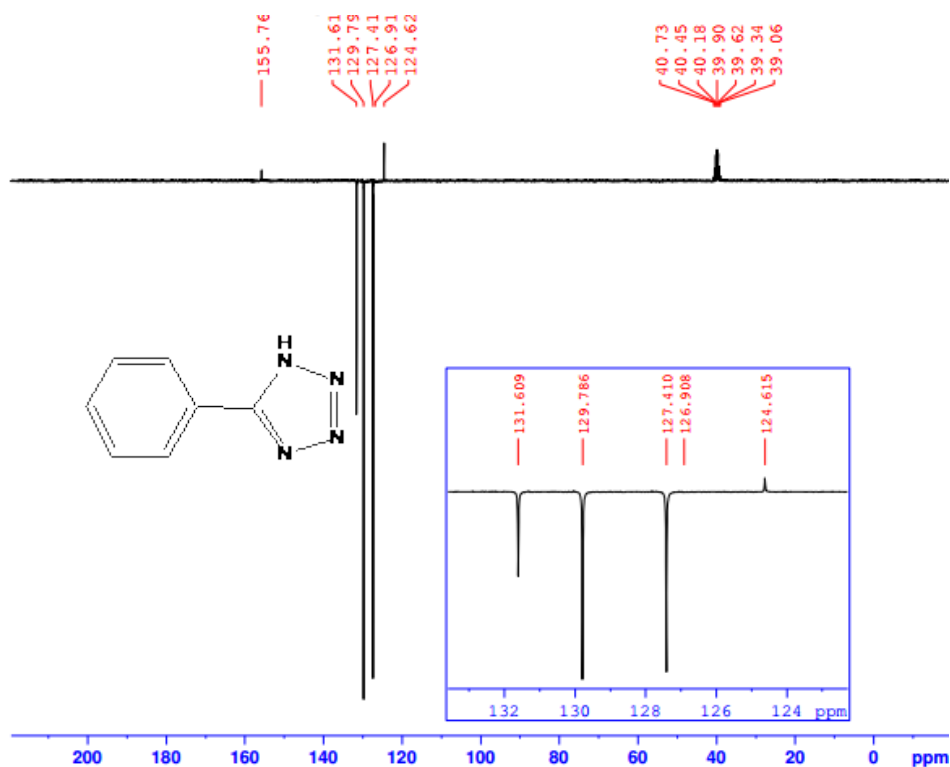
L'utilisation de la cyclodextrine comme catalyseur nous a permis d'isoler les tétrazoles synthétisés avec une pureté excellente.

Les structures des composés obtenus ont été identifiées par la RMN <sup>1</sup>H et le <sup>13</sup>C. Les structures de nouveaux composés isolés, ont été confirmées par des études cristallographiques de diffraction des rayons-X. Par exemple le spectre RMN <sup>1</sup>H (dans le CDCl<sub>3</sub>) du composé **46** (5-phényl-1H-tétrazole) présente deux massifs vers 7.55 ppm et 8.04 ppm correspondants aux protons du noyau aromatique (Figure 20); tandis que le proton tétrazolique est difficile à identifier par la RMN du proton en raison de l'effet tautomère.



**Figure 20:** Spectre RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) du composé **46**

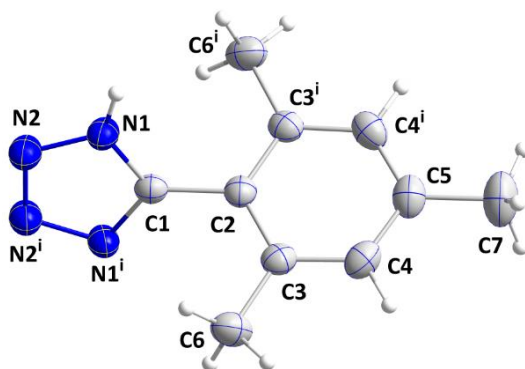
Le spectre de RMN <sup>13</sup>C du même composé (figure 21) présente, 5 signaux relatifs aux 7 carbones de la molécule: un signal à 124.62 ppm imputable au carbone quaternaire du cycle phényle, trois signaux entre 126.91 et 131.61 ppm correspondant aux 5 carbones (CH) du cycle aromatique, et un signal caractérisant le carbone du noyau tétrazole a 155.76 ppm.



**Figure 21:** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé **46**

### Étude cristallographique du composé **50**

Un échantillon incolore en forme de bloc de  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4$ , avec des dimensions de 0,296 x 0,401 x 0,504 mm, a été exploité pour l'analyse cristallographique par rayons X (figure 22).



**Figure 22:** Graphiques ORTEP d du composé **50**, où les ellipsoïdes sont dessinés au niveau de probabilité de 50%

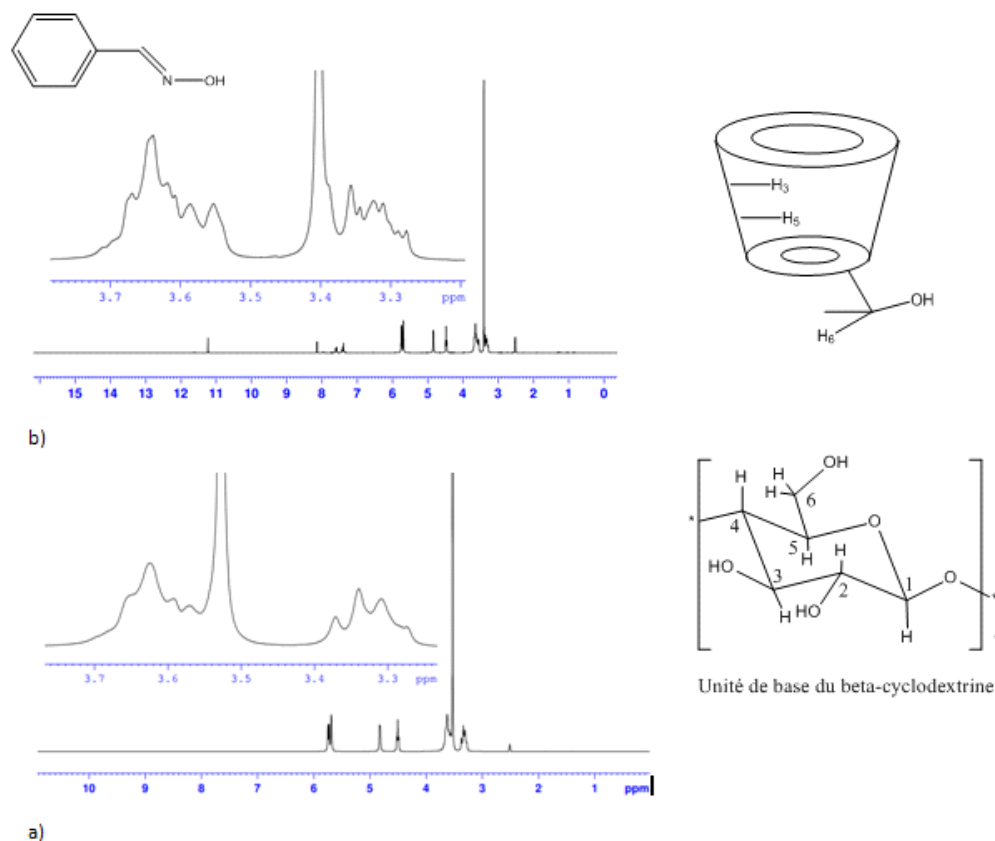
**Tableau 4:** Données cristallographiques du composé **50**

Formule chimique	$C_{10}H_{12}N_4$	
Masse moléculaire	188.24 g/mol	
Taille de cristal	0.296 x 0.401 x 0.504 mm	
Nature de cristal	bloc incolore	
Système de cristal	hexagonale	
Groupe spatial	P 65 2 2	
Dimensions	$a = 8.9178(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 8.9178(2) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 22.4533(9) \text{ \AA}$	$\gamma = 120^\circ$
Volume	$1546.42(9) \text{ \AA}^3$	
Z	6	
Densité (calculée)	$1.213 \text{ g/cm}^3$	

### 5.3. Etude de la RMN du complexe

Pour comprendre le rôle du catalyseur de transfert de phase de la  $\beta$ -cyclodextrine, nous avons utilisé une technique de RMN du proton, en tant qu'outil fréquemment utilisé pour caractériser la structure des complexes d'inclusion.

La spectroscopie RMN du proton permet de mettre en évidence les changements de déplacement chimique ( $\delta$ ) des protons sur les structures hôte et incluse causés par le comportement d'inclusion. Les valeurs des déplacements chimique  $\delta$  de différents protons de la  $\beta$ -CD, et le complexe  $\beta$ -CD-benzaldoxime ont été répertoriées dans le tableau 6. Les  $\delta$  des protons H-3 et H-5 à l'intérieur de la cavité  $\beta$ -CD (Figure 23) se sont déplacés vers le haut du champ de  $-0.004$  et  $-0.012$  ppm, respectivement, ce qui indique la pénétration de la molécule invitée dans la cavité, tandis que les protons H-1, H-2 et H-4, qui sont dirigés vers l'extérieur de la cyclodextrine, sont relativement peu affectés.



**Figure 23:** Spectres RMN 1H (300 MHz, DMSO): (a) β-CD seul, (b) mélange β-CD-benzaldoxime

**Tableau 5:** Déplacements chimiques pour les protons de β-CD, et complexe d'inclusion

Proton	δ (ppm)		
	β-CD	Complexe d'inclusion	Δ δ (δ complexe- δ β-CD)
H-1	4.823	4.825	0.002
H-2	3.361	3.370	0.009
H-3	3.625	3.621	-0.004
H-4	3.309	3.316	0.007
H-5	3.580	3.568	-0.012
H-6	3.656	3.661	0.005

## Conclusion

En guise de conclusion de cette partie, nous avons présenté pour la première fois un protocole développé, de la synthèse de 1H-tétrazoles 5-substitués en utilisant une variété



d'aldoxime et l'azoture de sodium en présence de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  et d'un catalyseur supramoléculaire, la  $\beta$ -CD. Ce dernier a montré une efficacité élevée lors de la cycloaddition [2+3]. La haute réactivité, les faibles coûts et l'éco-compatibilité de la cyclodextrine ont amélioré considérablement l'obtention de tétrazoles. L'interaction intermoléculaire entre le benzaldoxime et la  $\beta$ -CD a été étudiée par RMN du proton et les résultats obtenus confirment la formation d'un complexe d'inclusion entre le benzaldoxime avec la  $\beta$ -CD. De plus, ce protocole est applicable pour la préparation d'une large gamme de tétrazoles de façon relativement verte (utilisation d'eau comme solvant, faible temps de réaction, coût bas).

## II. Synthèse de nouveaux tétrazoles disubstitués par réaction d'alkylation

### 1. Introduction

L'un des noyaux hétérocycliques le plus prisé actuellement dans la recherche de nouveaux médicaments est le tétrazole 5-substitué. Il est le squelette des dérivés d'une panoplie de molécules bioactives. D'ailleurs, Plusieurs travaux de littérature rapportent l'importance de ce noyau hétérocyclique dans l'activité biologique des dérivés de ces molécules. Aujourd'hui la recherche scientifique considère le tétrazole 5-substitué comme étant un pharmacophore (la partie pharmacologiquement active d'une molécule), d'où l'intérêt des tétrazoles 5-substitués pour l'industrie pharmaceutique afin de développer d'autres molécules bioactives.

Dans ce sens, l'objectif de notre travail consiste à convertir les tétrazoles 5-substitués en tétrazoles disubstitués associés à d'autres entités connues pour leurs propriétés biologiques puissants tels que les glycosides. Plusieurs travaux de recherche scientifique montrent que la glycosylation des molécules bioactives augmente leurs solubilités et par conséquent leurs activités pharmacologiques<sup>39,40</sup>. Pour ces raisons nous avons choisi de préparer des tétrazoles glycosylés.

### 2. Préparation des réactifs d'alkylation

#### 2.1. Préparation d'agent alkylant glycosylés:

##### 2.1.1. Synthèse des Glycosyles tosylés

Les monosaccharides avec de bons groupes partant comme le tosylate joue un rôle majeur pour l'introduction de divers groupes fonctionnels, et permet la préparation de diverses molécules

glyco-conjuguées bioactives<sup>41,42</sup>. Dans ce but, des hydrates de carbone protégés ont été préparés à partir du D-glucose, D-galactose et D-ribose avec la possibilité d'introduire sélectivement des groupes partants sulfonates dans des conditions basiques douces et avec des rendements élevés.

L'obtention de sucres tosylés se fait en deux étapes.

- ❖ La première étape permet de protéger les hydroxyles secondaires des sucres utilisés (D-glucose, D-galactose et D-ribose).
- ❖ Ensuit l'introduction du groupe partant tosylate au niveau de l'hydroxyle primaire par l'action de chlorure de tosyloxy.

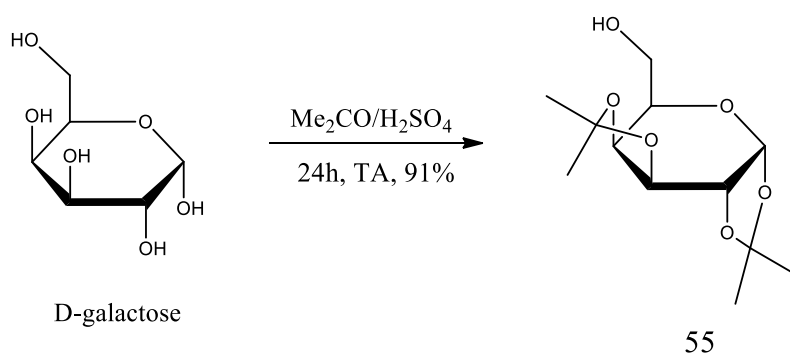
En suivant cette démarche, nous avons préparé une variété de glycosides tosylés sous forme furanose pour le D-ribose et le D-Glucose et pyranose pour le D-galactose.

#### *a. Protection des hydroxyles secondaires du sucre*

La protection des fonctions hydroxyles de D-ribose, D-galactose et D-glucose a été réalisée sous forme d'acétal. Le choix de ce groupement protecteur a été motivé par la facilité de sa préparation ainsi que sa résistance aux conditions expérimentales utilisées telles que les conditions basiques et nucléophiles<sup>42,43</sup>.

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

Le 1,2:3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-galactopyranose **55** est préparé dans l'acétone anhydre en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré durant 24 heures, à partir de D-glucose (schéma 39). Le produit est obtenu avec un rendement de 91 % après purification par chromatographique sur colonne de gel de silice en utilisant l'éluant (acétate d'éthyle/hexane ; 1/1).

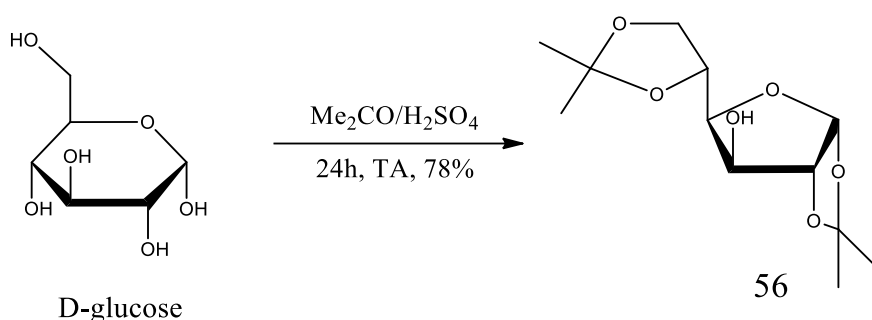


**Schéma 39:** Protection du (D)-galactose en 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **55** révèle quatre singulets entre 1,23 et 1,51 ppm correspondants aux quatre méthyles du groupement protecteur, un singulet élargi à 2,61 imputable au OH et un doublet à 5,54 ppm relatif au proton anomérique.

### Protection du (D)-glucose

En faisant réagir le (D)-glucose avec l'acétone anhydre dans les mêmes conditions utilisées pour la protection du (D)-galactose (Schéma 39) nous a permis d'obtenir le composé 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-(D)-glucofuranose **56** (schéma 40) avec du rendement de 87% après purification sur colonne chromatographique.



### Schéma 40: Formation du 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-(D)-glucofuranose

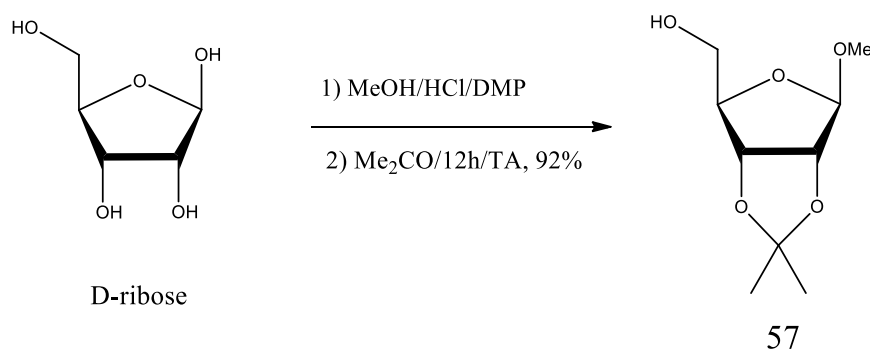
La forme furanique observée chez le composé **56** après la protection et due à la présence entre autres de deux hydroxyles vicinaux dans la structure de D-glucose, disposés de façon particulièrement favorable à la formation d'un cycle acétal à cinq chaînons. Dans ce cas, la forme pyranose n'étant pas conservée, et le seul hydroxyle non-protégé étant le secondaire.

En effet, sur le spectre RMN du proton du composé **56** on observe, un signal sous forme de doublet à 5.94 ppm caractéristique du proton anomérique, quatre singulets entre 1.31 et 1.49 ppm dû aux protons des quatre groupements méthyles.

### Protection du (D)-ribose

La méthode de préparation du méthyl-2,3-O-isopropylidène- $\beta$ -D-ribofuranoside présentée en premier lieu par Levene<sup>44</sup> conduit à l'obtention d'un mélange anomérique. Cependant, une méthode régiosélective donnant l'anomère  $\beta$  exclusivement a été citée par Montgomery<sup>45</sup> en suivant plusieurs voies difficiles. Nelson et al.<sup>46</sup> ont proposé une autre méthode simple, tout en confirmant la configuration  $\beta$  du produit obtenu par étude de RMN du proton. Pour notre part, nous avons suivi cette dernière méthode utilisant le 2,2-

diméthoxypropane (DMP), le méthanol saturé par HCl gazeux en présence d'acétone et de (D)-ribose.



**Schéma 41:** Préparation du 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(D)-ribofuranoside

Après purification par chromatographie sur gel de silice, le produit **57** (schéma 41) a été isolé avec un rendement de 92%, puis caractérisé par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . L'examen du spectre RMN du proton montre deux singulets à 1,32 et 1,47 ppm relatifs aux méthyles de l'acétal, un singulet à 3.45 ppm correspondant au groupement méthoxy en position  $\beta$  sur le carbone anomère puis un autre singulet à 5.06 ppm relatif au proton H1.

Le tableau 6 ci-dessous résume les rendements et l'aspect physique des trois sucres protégés.

**Tableau 6:** Caractéristiques des sucres protégés

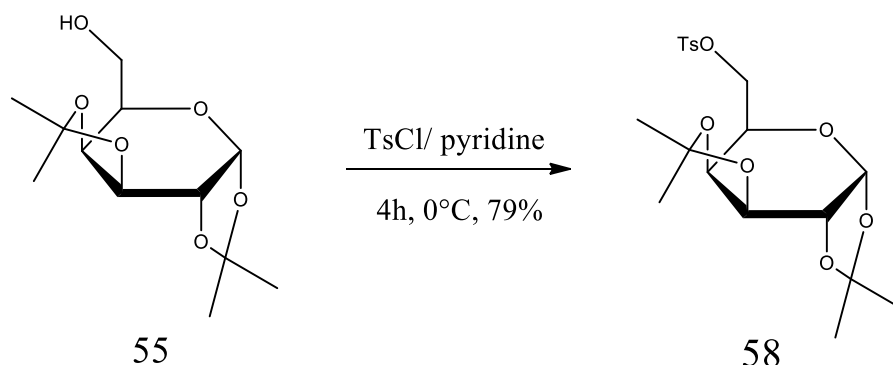
composés	Sucre protégé	Rdt %	Aspect physique	F °C
<b>55</b>	D-galactose	91%	huileux	-
<b>56</b>	D-glucose	87%	solide blancs	107
<b>57</b>	D-ribose	92%	huileux	-

*b. Tosylation de la fonction alcool libre des sucres protégés*

**Tosylation du (D)-galactose protégé 55**

La préparation du 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-O-p-toulènesulfonyl-(D)-galactopyranose **58** (schéma 42) a été réalisée avec un rendement de 79% par action du

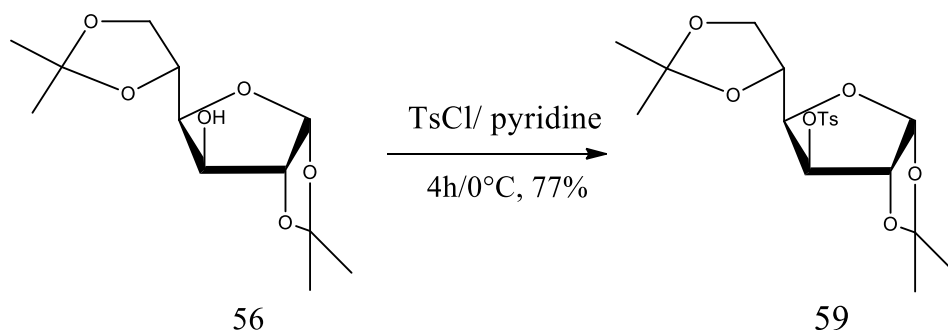
chlorure de tosylo (TsCl) sur le 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose<sup>46</sup> (galactose protégé) dans la pyridine à 0° C pendant 4 heures.



**Schéma 42:** Préparation du 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-O-p-toulènesulfonyl-(D)-galactopyranose

#### Tosylation du (D)-glucofuranose protégé 56

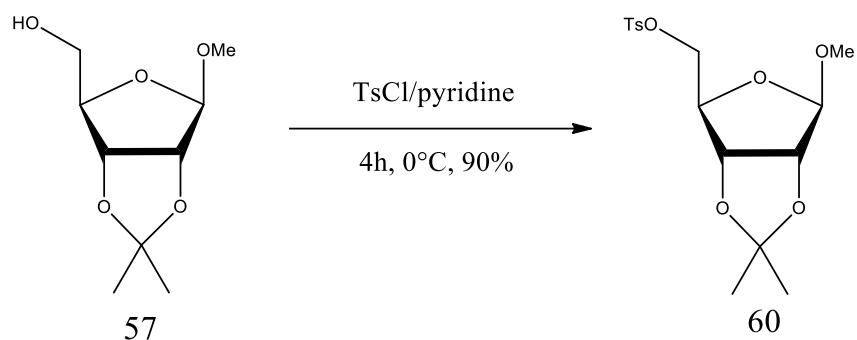
Suivant les mêmes conditions que celles utilisées pour la tosylation du (D)-galactose **55**, nous avons pu préparer le tosylate de (D)-glucose protégé **59** (Schéma 43) avec un rendement de 77 % après recristallisation dans l'hexane.



**Schéma 43:** Préparation du 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-O-p-toulènesulfonyl-(D)-glucofuranose (**59**)

#### Tosylation du (D)-ribose protégé 57

Le passage du D-ribose protégé **57** au produit tosylé **60** a été réalisé par l'action du chlorure de tosylo (TsCl) sur le ribose protégé dans la pyridine à 0°C pendant 4H. Grâce à cette méthode nous avons obtenu un rendement de 90 % en produit **60** (schéma 44).



**Schéma 44:** Préparation du 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-p-toluènesulfonyl-(D)-ribofuranoside

Le tableau 7 regroupe les rendements, l'aspect physique et les points de fusion des sucres tosylés.

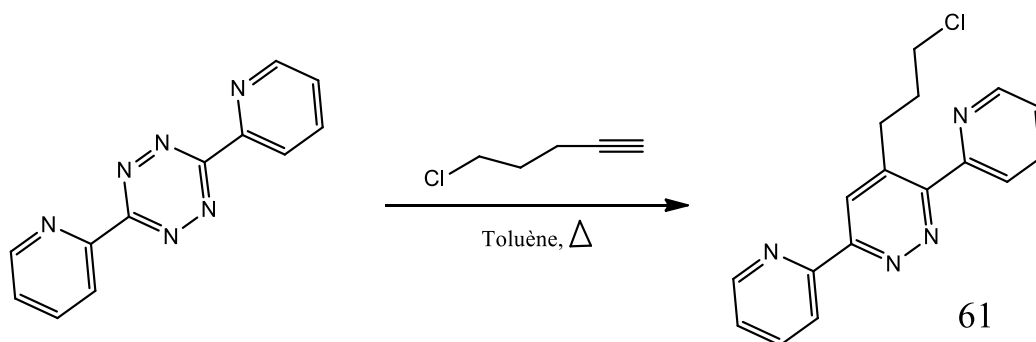
**Tableau 7:** Caractéristiques de sucre tosylé

composés	Sucre tosylé	Rdt %	Aspect physique	F °C
<b>58</b>	Galactose-tosylé	79	solide blanche	122
<b>59</b>	Glucose-tosylé	77	solide blanche	121
<b>60</b>	Ribose-tosylé	90	solide blanche	85

## 2.2. Préparation d'agent alkylant non glycosylés

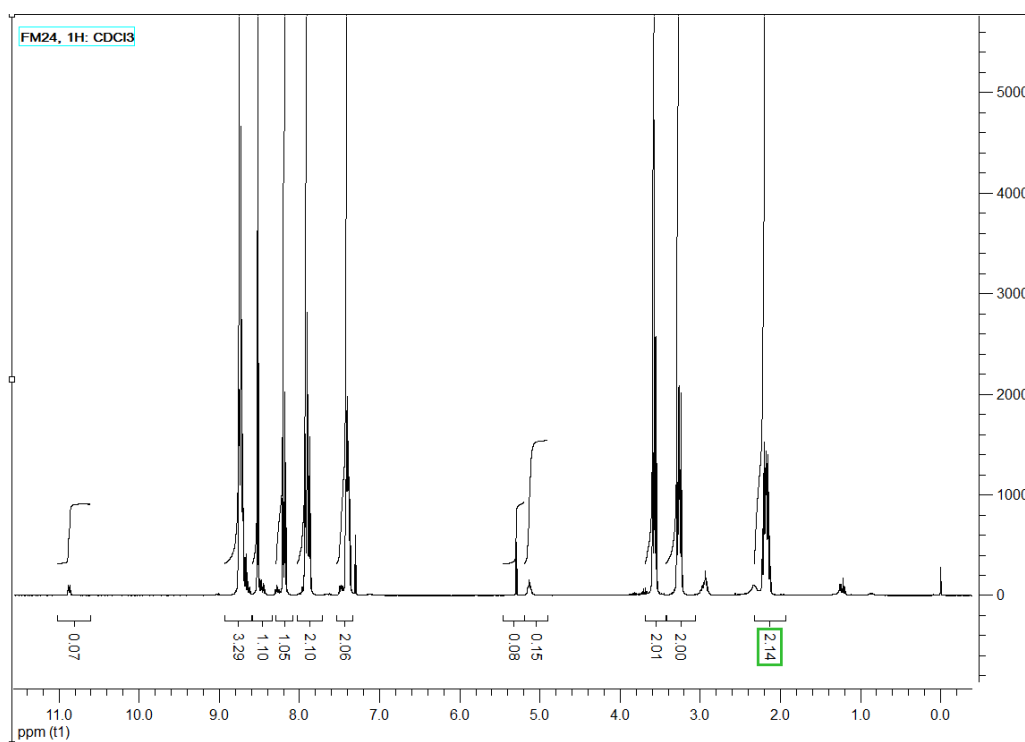
### 2.2.1. Synthèse de 4-(3-chloropropyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine

Nous avons aussi préparé le 4-(3-chloropropyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine **61**. En utilisant la réaction de Diels-Alder inverse entre la 3,6-bis (2'-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine (bptz) et le 5-chloropentène à groupement attracteur des électrons<sup>47</sup>, cette réaction est réalisée à reflux dans le toluène (schéma 45). Le composé obtenu **61** était forme de cristaux mauve, son rendement après purification sur colonne de gel de silice était de 91%.



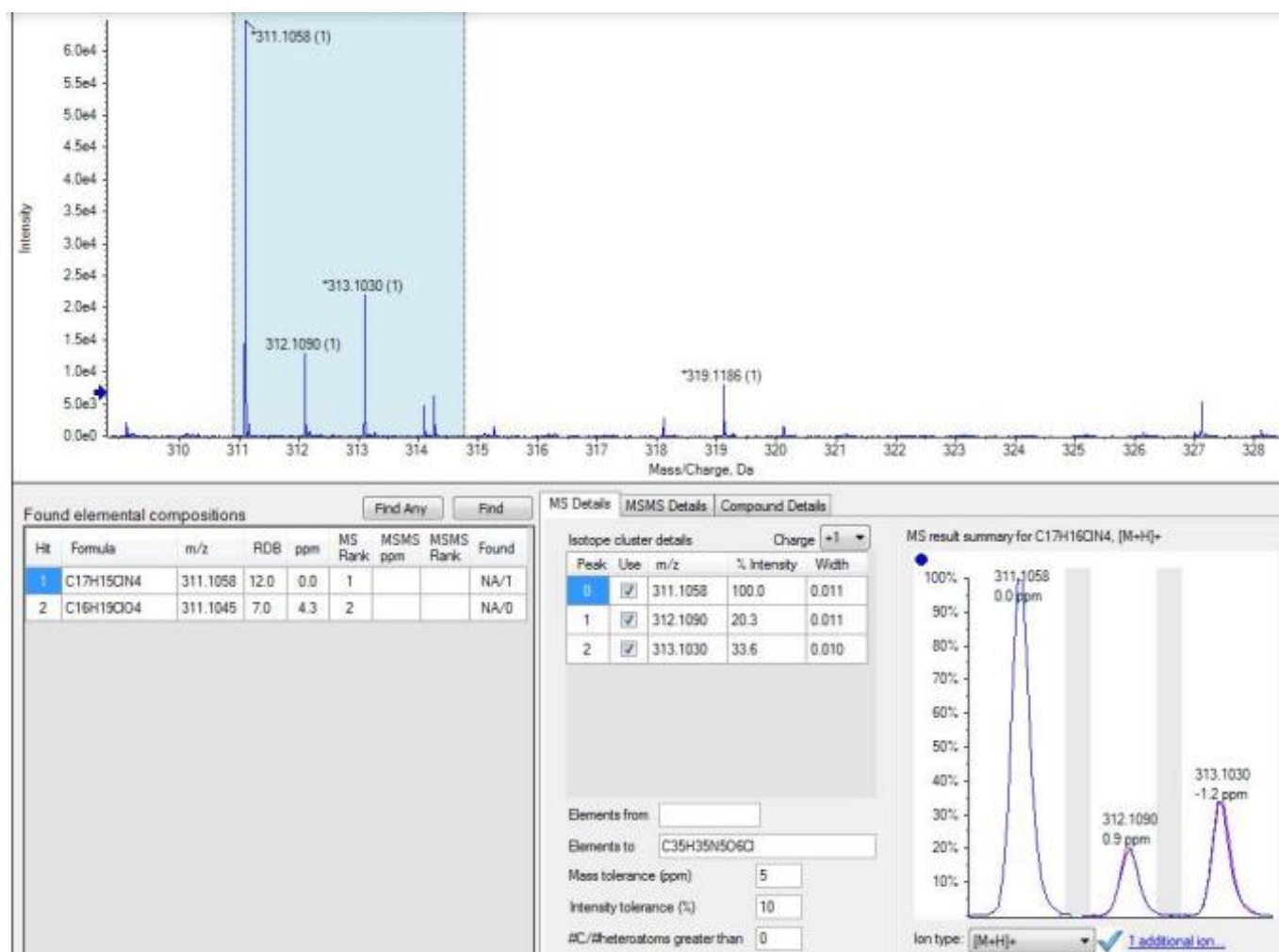
**Schéma 45:** Synthèse du 4-(3-chloropropyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine

Sur le spectre de la RMN  $^1\text{H}$  du composé **61** (figure 24), on observe, la présence de cinq signaux à 7.4, 7.9, 8.2, 8.5 et 8.7 ppm correspondants aux protons CH aromatiques, comme on peut signaler la présence de trois signaux entre 2.13 et 3.29 ppm dû au groupement méthylène confirmant ainsi la cyclisation.



**Figure 24:** Spectre de masse du produit **61**

L'analyse par spectrométrie de masse du composé **61** (Figure 25), dont la masse molaire est 310 g/mol, présente un pic d'une valeur de 311.10 g/mol, ce qui correspond à la masse  $[\text{M}+\text{H}]$  de ce composé.



**Figure 25:** Spectre de masse du produit **61**.

Ces composés seront engagés dans l'alkylation de tétrazoles 5-substitués. Avant de décrire nos propres travaux concernant la synthèse de nouveaux tétrazoles, nous allons faire un bref rappel sur la préparation de tétrazoles disubstitués.

### 3. Rappel bibliographique sur la synthèse des tétrazoles disubstitués par catalyse par transfert de phase:

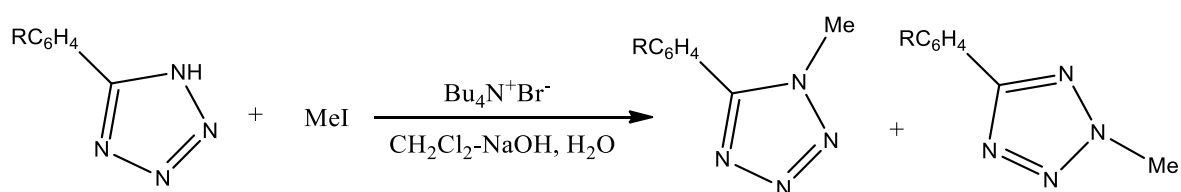
La disubstitution des tétrazoles 5-substitués par N-alkylation a été retenue en raison, de la simplicité de sa mise en œuvre<sup>48,49,50</sup>. Nous décrivons la préparation de dérivés de la tétrazoles N-alkylés en utilisant le bromure de tétrabutylammonium (BTBA) comme catalyseur de transfert de phase dans des conditions basiques douces et dans le DMF comme solvant.

La réaction d'alkylation, dans les conditions de catalyse par transfert de phase (CTP), est une substitution nucléophile, généralement réalisée en milieux basique. Dans la CTP (solide/liquide), le sel insoluble de l'espèce anionique est extrait en milieu organique par



association avec le cation tétrabutylammonium. Une fois que la substitution nucléophile a eu lieu, l'ion repasse en phase aqueuse et continue son action de transfert, entre les deux phases, du réactif nucléophile jusqu'à la fin de la réaction.

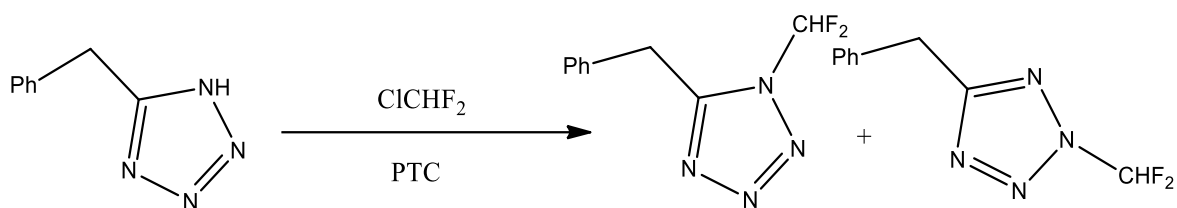
Au cours des dernières décennies, l'attention s'est portée sur l'utilisation de la catalyse par transfert de phase dans la chimie des tétrazoles. Ceci est principalement dû à la large utilisation des tétrazoles pour la synthèse de produits pharmaceutiques. L'utilisation de la catalyse par transfert de phase dans la chimie des tétrazoles peut être illustrée par des réactions d'alkylation et d'oxydation. L'alkylation des tétrazoles 5-substitués a été étudiée dans des conditions de catalyse par transfert de phase dans les années 80, en utilisant une large série de 5-aryl- et 5-alkyl (aryl) sulfatétrazoles<sup>51</sup>. L'iodure de méthyle et le sulfate de diméthyle ont été utilisés comme agents d'alkylation, et les réactions ont été réalisées dans le système biphasé chlorure de méthylène-hydroxyde de sodium aqueux en présence de bromure de tétrabutylammonium (schéma 46)<sup>51</sup>.



**Schéma 46:** Synthèse de tétrazoles disubstitués<sup>51</sup>

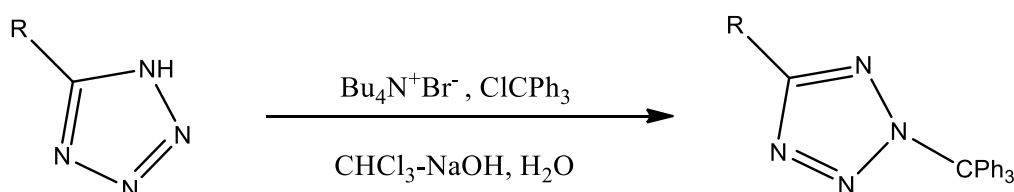
Sur la base d'une analyse détaillée des données cinétiques, il a été conclu que l'alkylation des tétrazoles 5-substitués se déroule en deux étapes (voir chapitre 1). La vitesse et la sélectivité de cette réaction dépendent de la structure électronique des substituants en position 5 du cycle tétrazole, de la nature du réactif alkylant, et des propriétés du milieu réactionnel.

Jonczyk et al.<sup>52</sup> ont effectué la réaction d'alkylation de 5-benzyl-1H-tétrazole avec le chlorodifluorométhane en présence d'hydroxyde de sodium aqueux concentré et le chlorure de benzyltriéthylammonium (TEBAC) comme catalyse par transfert de phase. La réaction a donné un mélange de régioisomères : le tétrazole 2,5-N-alkyle et le 1,5-N-alkyle avec un rendement de 15 % et de 23% respectivement (Schéma 47). Le processus se déroule en deux étapes une réaction des anions azote de ces tétrazoles avec le difluorocarbène et la protonation des anions difluorométhyles ainsi formés.



**Schéma 47:** Synthèse de tétrazoles disubstitués<sup>52</sup>

Le rapport entre les isomères N1 et N2 formés dans l'alkylation des tétrazoles dans de conditions de transfert de phase est pratiquement le même dans un processus non catalysé. La raison réside dans les particularités de la structure des sels de tétrazolium, dans laquelle le cation tétrabutylammonium est disposé au-dessus du plan du cycle tétrazole<sup>51</sup>. La sélectivité de l'alkylation des tétrazoles 5-substitués change si le groupe protecteur triphénylméthyle (trityl)<sup>53,54</sup> (groupement volumineux) est utilisé comme agent d'alkylation. La réaction s'est produite de manière régiosélective avec la formation exclusive des dérivés N2-alkylés (Schéma 48)<sup>55</sup>. La réaction est généralement effectuée en présence d'une base et il est présumé que la tritylation des tétrazoles 5-substitués suit le mécanisme SN1.



**Schéma 48:** Synthèse de N-trityl-tétrazoles

#### 4. Synthèse de nouveaux tétrazoles N-glycosylés

Vu l'importance pharmacologique rapportée dans la littérature sur les tétrazoles disubstitués, nous avons étudié l'alkylation des tétrazole 5-substitués **46**, **47**, **48**, **49**, **50** et **51** préparés précédemment par l'action des agents alkylants **58**, **59** et **60** que nous avons synthétisés (sucres tosylés) dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, en utilisant le carbonate de potassium comme base, le bromure de tétra-n-butylammonium comme catalyseur de transfert de phase, le DMF comme solvant. Les produits N-alkylés ont été obtenus avec des rendements bons à excellents après traitement et séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice. La réaction est représentée dans les schémas qui suivent, et les résultats obtenus sont réunis dans les tableaux ci-dessous.

#### 4.1. Synthèse des dérivés tétrazoliques galactosylés

La réaction d'alkylation catalysée par bromure de tétra n-butyl ammonium entre les tétrazoles préparés précédemment (**46**, **47**, **48**, **49**, **50**, **51**) et le galactose tosylé **58** a été réalisée en présence de carbonate de potassium dans les conditions de catalyse de transfert de phase dans le DMF pendant 12 heures à 150°C (Schéma 49). Les produits obtenus ont été purifiés sur colonne de gel de silice par l'éluant hexane/acétate d'éthyle (4/1). Les rendements en composés synthétisés sont reportés dans le tableau 8.

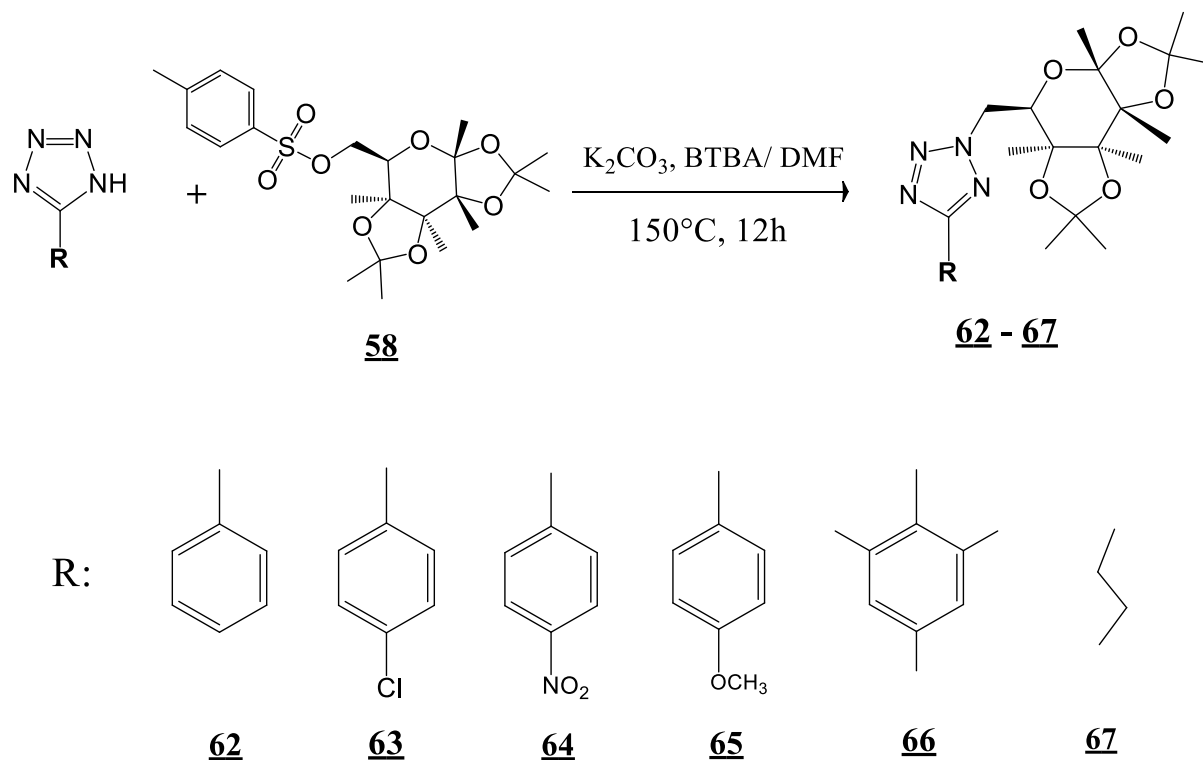
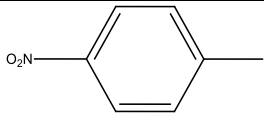
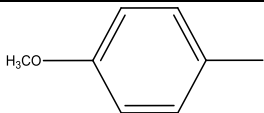
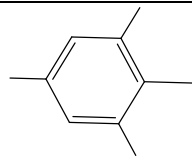
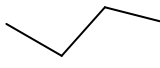


Schéma 49: Synthèse de tétrazoles galactosylés

Tableau 8: Caractéristiques des composés 62-67

composé	R	Rdt	Solvant de cristallisation	Aspect physique	F °C
<b>62</b>		91%	DCM	Cristaux blancs	120
<b>63</b>		92%	DCM	Cristaux blancs	134

<b>64</b>		90%	Méthanol	Cristaux blancs	148
<b>65</b>		87%	DCM	Cristaux blancs	149
<b>66</b>		89%	DCM	Cristaux blancs	134
<b>67</b>		81%	DCM	Cristaux blancs	131

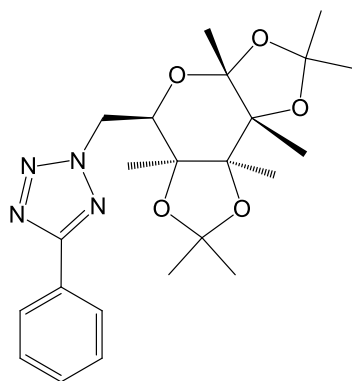
Les résultats obtenus dans l'ensemble montrent que la réaction d'alkylation est efficace pour l'obtention des dérivés tétrazoles 2,5- galactosylés. Les rendements élevés en produits finaux témoignent d'ailleurs de l'efficacité de la réaction d'alkylation choisie dans cette étude. De point de vue régioisomérique, la pureté des produits obtenus pourrait être expliquée au moins par l'encombrement stérique que créent les groupements galactosylés en orientant l'alkylation vers un seul régioisomère substitué en position 2.

Les composés synthétisés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), et certaines structures proposées ont été confirmées par diffraction des Rayons X.

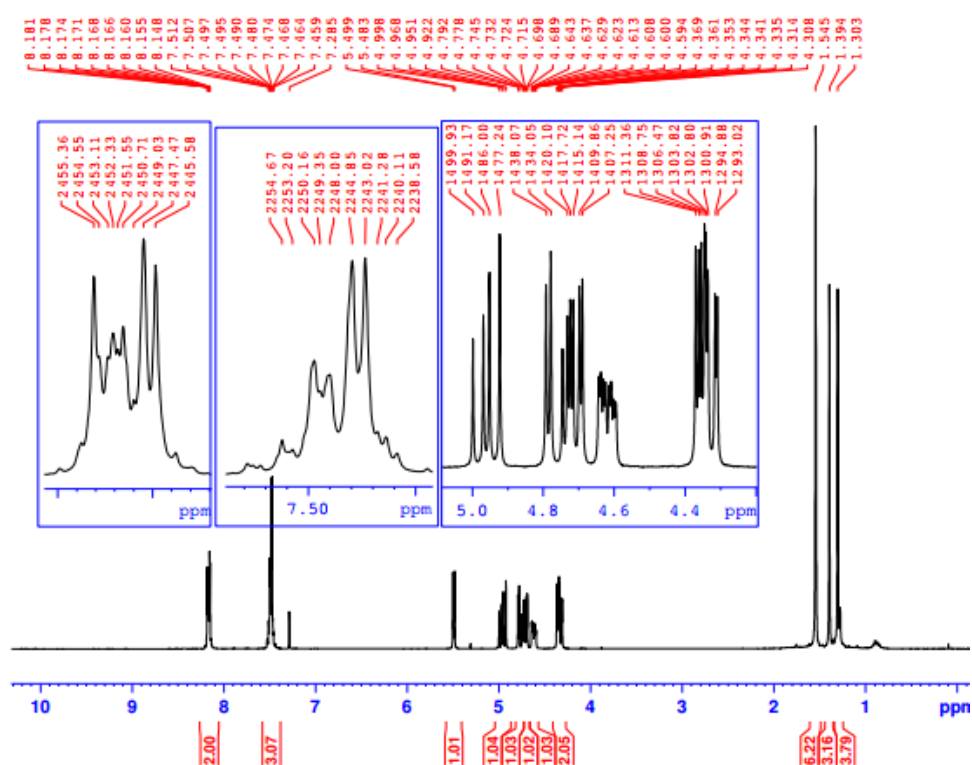
#### Action du galactose tosyle sur 5-phényltétrazole : 62

L'action du 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-O-p-toulènesulfonyl-(D)- galactopyranose **58** sur le 5-phényltétrazole **46** conduit au régioisomère **62** avec un rendement de 91%.

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **62** (figure 26) présente principalement trois singulets résonne entre 1.30 et 1.54 ppm correspondant aux protons des quatre méthyles du groupement protecteur du sucre, des signaux entre 4.30-4.36 relatifs aux protons du  $\text{CH}_2$  liant le noyau galactosylique à la tétrazole, un doublet à 5.48 ppm attribuable au proton anomérique du galactopyranosyle, et les protons aromatiques apparaissent vers 7.73 ppm.

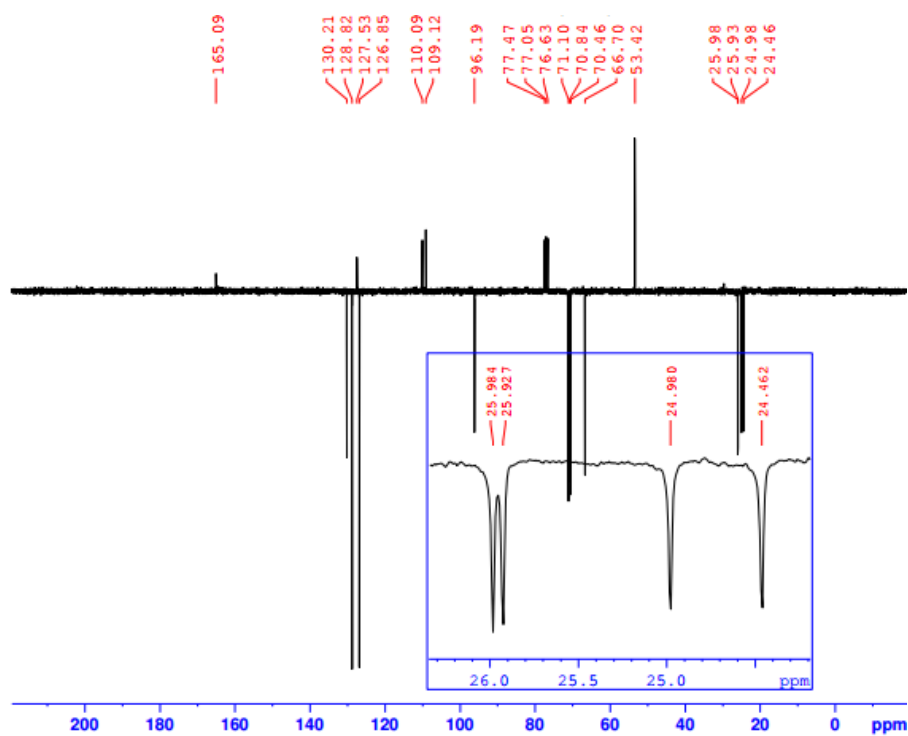


**5-phényl-3-(1,2,3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranosyl)-tétraazole (62)**



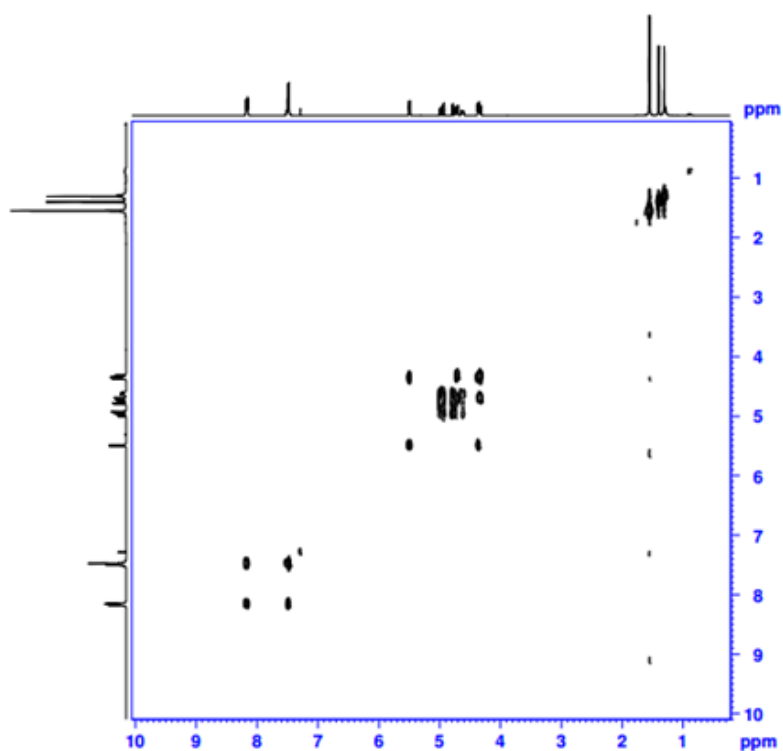
**Figure 26:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé **62**

L'analyse du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du même composé (figure 27) a révélé la présence de quatre signaux, 24.46, 24.98, 25.93, 25.98 ppm attribuables aux groupements méthyles du sucre protégé. On note aussi des signaux à 66.70, 70.46, 70.84, 71.10 et 96.19 ppm relatifs aux cinq carbones du cycle pyranose et un signal à 165.09 ppm attribuable au carbone C5 du cycle tétrazolique.



**Figure 27:** Spectre RMN 13C (CDCl<sub>3</sub>) du composé **62**

Les corrélations de la RMN 2D notamment COSY H-H et C-H (figures 28 et 29) ont confirmé la structure proposée pour ce composé.



**Figure 28:** Spectre 2D homonucléaire du composé **62** (CDCl<sub>3</sub>)

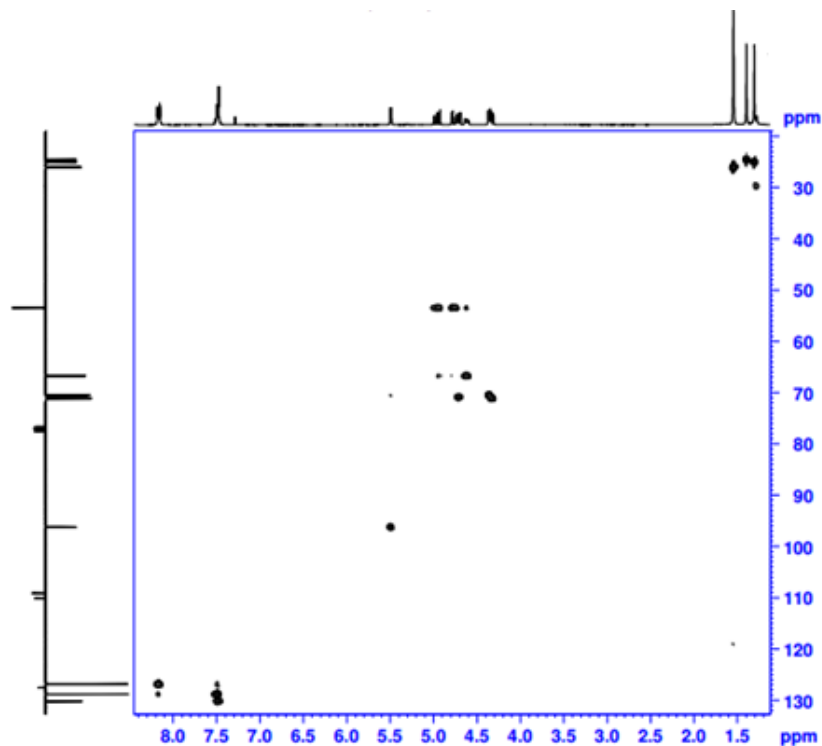
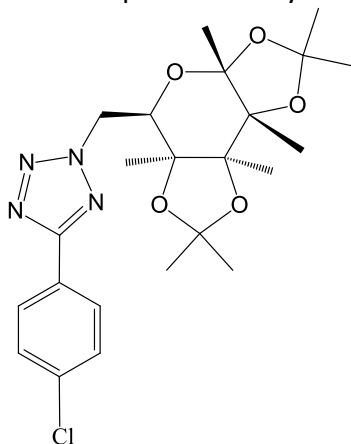


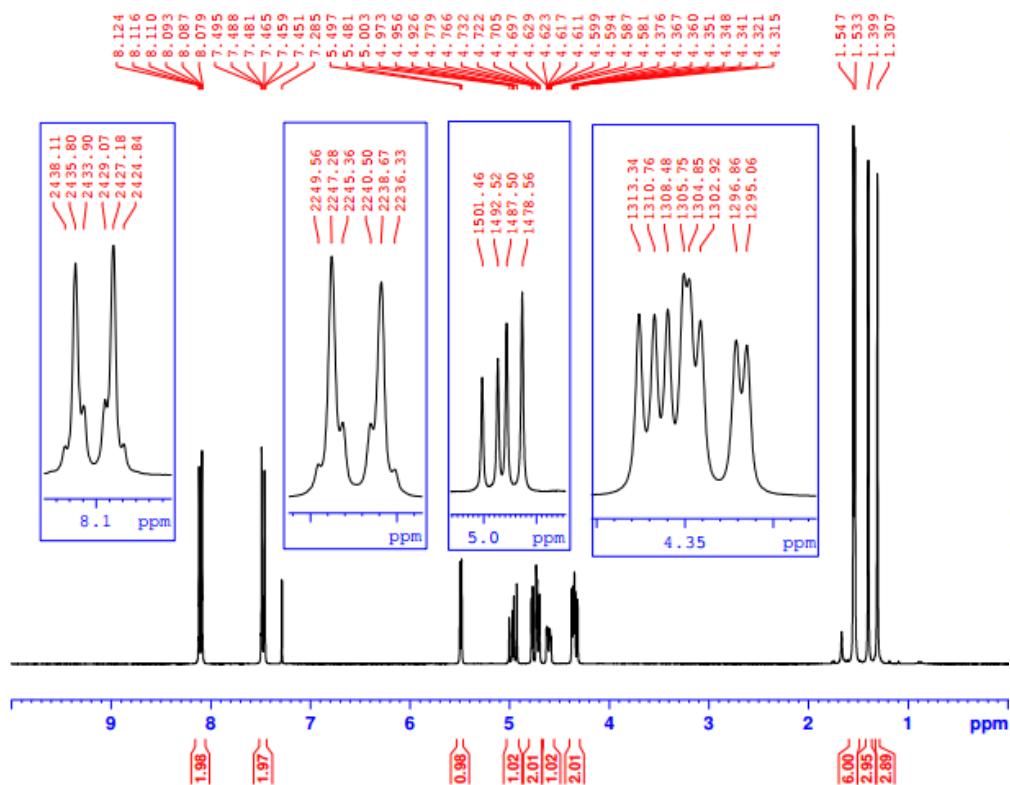
Figure 29: Spectre 2D hétéronucléaire du composé **62** (CDCl<sub>3</sub>)

### Action du galactose tosylé sur le 4-chlorophényltétrazole : **63**

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **63** (figure 30), révèlent bien la présence de 4 singulets relatifs aux protons du CH<sub>3</sub> des groupements méthyles protecteur du sucre entre 1.30 et 1.54 ppm. Un doublet apparaît clairement à 5.48 ppm correspondent au proton anomérique du galactopyranosyle. Un système A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> apparut sous forme de deux doublets dont les δ =7.38 et δ = 8.09 ppm sont attribuables aux deux protons du cycle aromatiques.



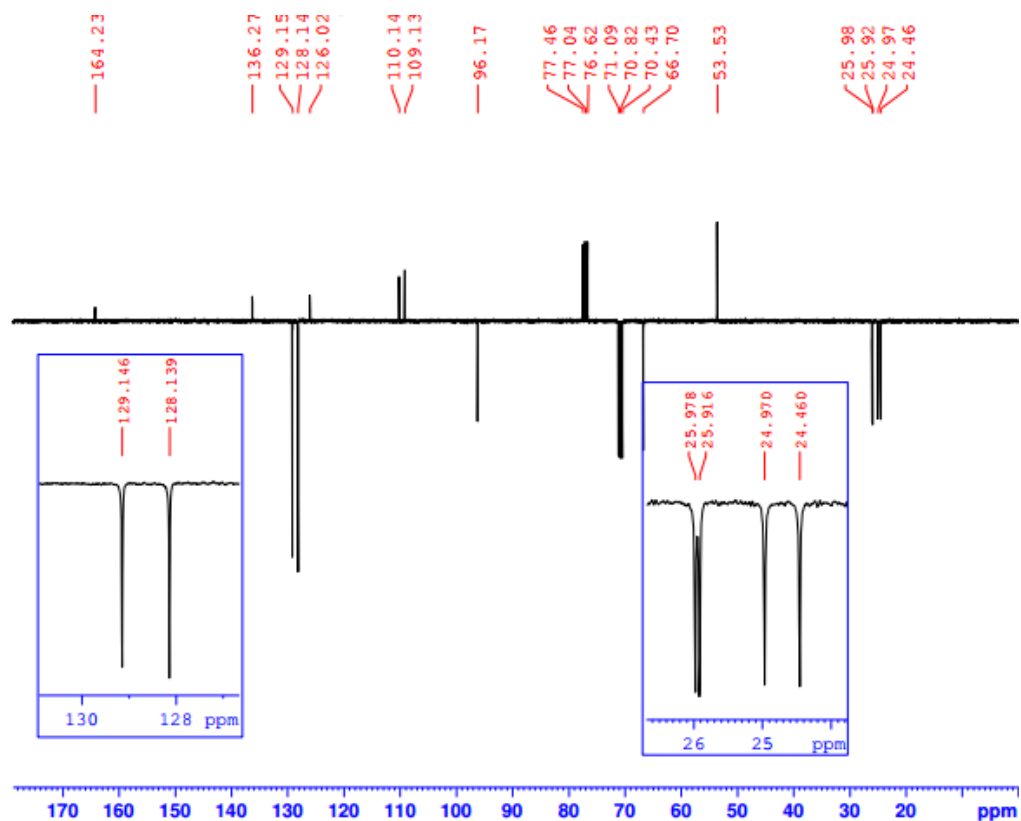
**5-(4-chlorophényl)-3-(1, 2, 3, 4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranosyl)-tétrazole (63)**



**Figure 30:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé **63**

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **63** (figure 31) compte bien 19 carbones que possède cette molécule, on note ici également la présence des 4 signaux correspondants aux carbones des groupements méthyles du sucre protégé entre 24.46 et 25.98 ppm, ainsi qu'un signal correspondant au carbone C5 du noyau tétrazole à 164.23 ppm.

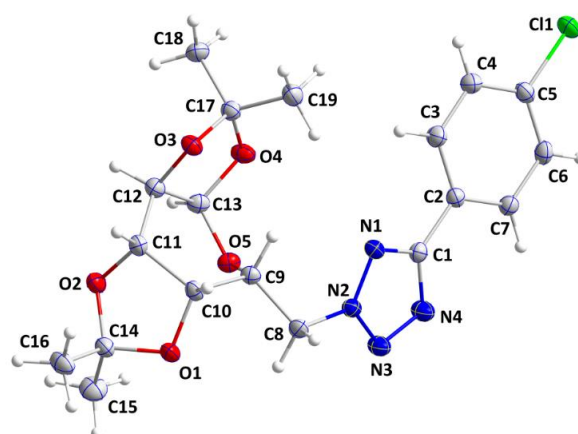




**Figure 31:** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé **63**

### Etude cristallographique du composé **63**

Les cristaux utilisés pour l'analyse cristallographique ont été obtenus par évaporation lente d'une solution du composé **63** dans le dichlorométhane. Ils se présentent sous forme d'un bloc incolore ressemblant à un spécimen de formule chimique  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_5$ , de dimensions approximatives 0.315 mm x 0.322 mm x 0.369 mm. L'analyse par diffraction aux rayons X d'un monocristal nous a permis de confirmer la structure complète de ce composé (figure 32). Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P21.



**Figure 32:** Graphiques ORTEP d du composé **63**, où les ellipsoïdes sont dessinés au niveau de probabilité de 50%

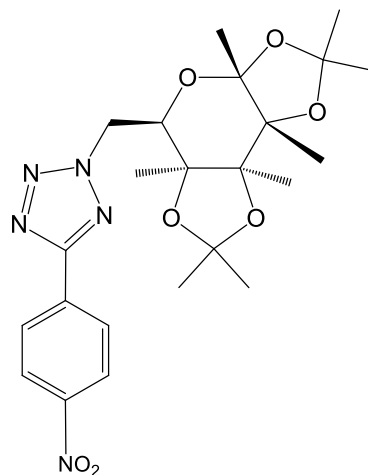
**Tableau 9:** Données cristallographiques du composé **63**

Formule chimique	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	
Masse moléculaire	422.86 g/mol	
Taille de cristal	0.315 x 0.322 x 0.369 mm	
Nature de cristal	bloc incolore	
Système de cristal	monoclinique	
Groupe spatial	P 1 21 1	
Dimensions	a = 8.5371(7) Å	α = 90°
	b = 10.9762(9) Å	β = 106.4840(10)°
	c = 11.0873(9) Å	γ = 90°
Volume	996.23(14) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Densité (calculée)	1.410 cm <sup>3</sup>	

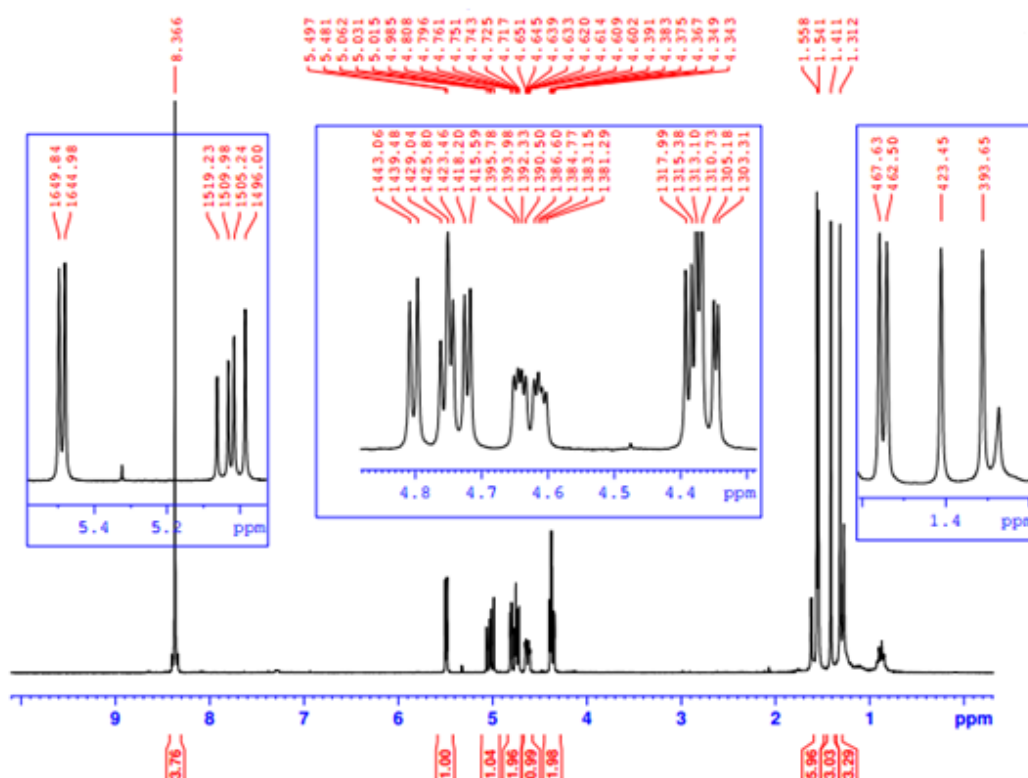
### Action du galactose tosyle sur le 4-nitrophényltétrazole : **64**

Le composé **64** se manifeste en RMN <sup>1</sup>H par la présence de quatre singulets dans l'intervalle 1.31 et 1.55 ppm relatif aux protons du groupement méthyles protecteur du sucre, un groupement méthylène lié au cycle tétrazole apparaissent sous forme de deux doublets dédoublés entre 4.34 et 4.60 ppm. On note également à 5.48 ppm un doublet correspondant

au proton anomérique, et un singulet d'intégrations attribuées 4 protons du cycle aromatique à 8.36 ppm.

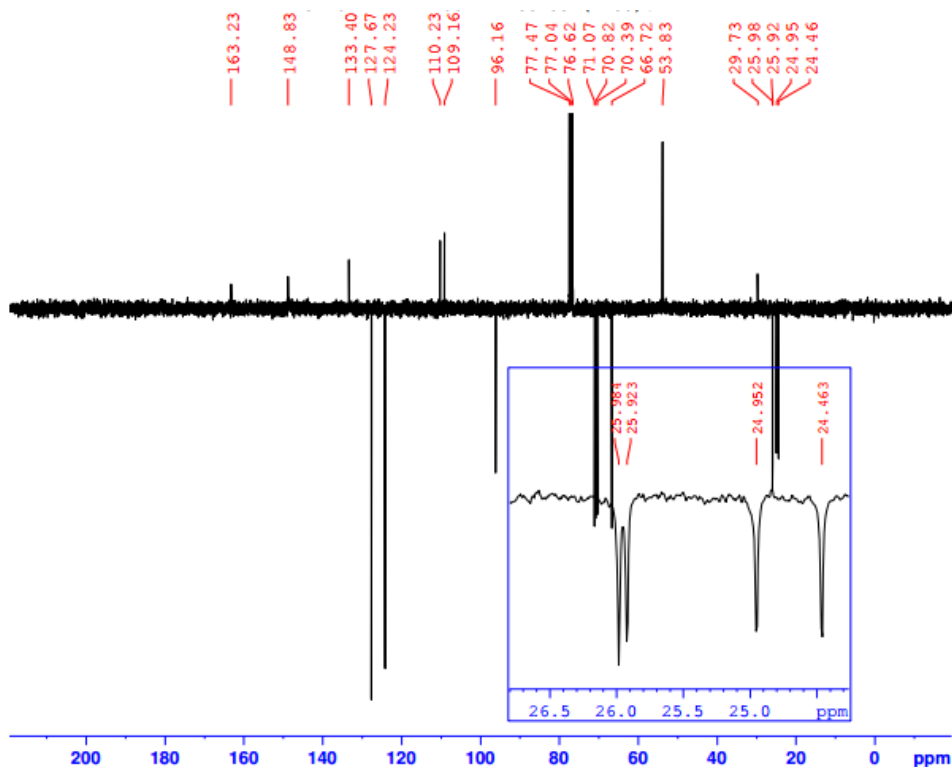


**5-(4-nitrophényl)-3-(1,2,3,4-di-O-isopropylidene-(D)-galactopyranosyl)-tétrazole (64)**



**Figure 33: Spectre RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) du composé 64**

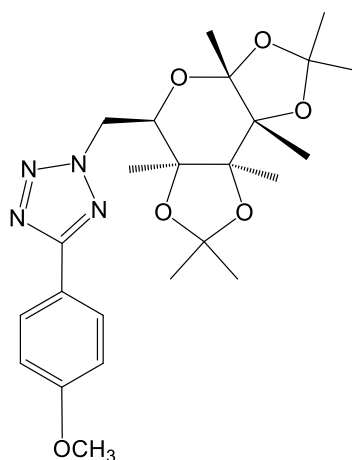
Le spectre RMN <sup>13</sup>C de ce composé (figure 34) met en évidence des signaux à 24.76, 24.92, 25.92, 25.98 ppm attribuables aux quatre carbones (CH<sub>3</sub>) du sucre protégé, un signal à 53.83 ppm relatif au CH<sub>2</sub> lié au cycle tétrazole et un signal dû au carbone du cycle tétrazole à 163.23 ppm.



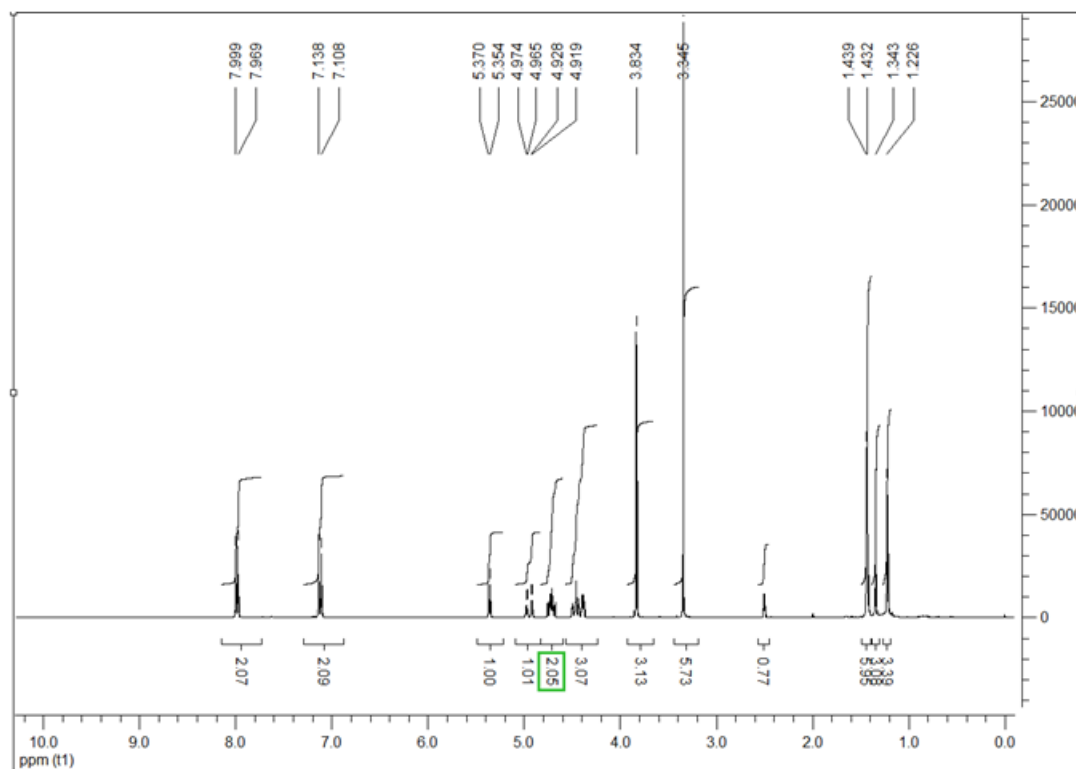
**Figure 34:** Spectre RMN 13C (CDCl<sub>3</sub>) du composé **64**

### Action du galactose tosylé sur le 4-méthoxyphényltétrazole : **65**

L'analyse du spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **65** (figure 35), montre en particulier, outre que les signaux du noyau galactose protégé, un singulet attribué aux trois protons du groupement méthoxy lié au cycle aromatique à 3.83 ppm, un massif vers 4.52 ppm assigné aux deux protons du CH<sub>2</sub> lié au noyau tétrazolique. Ainsi, on note la présence d'un système A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> apparut sous forme de deux doublets vers 7.11 et 7.84 ppm relatif sont attribuables aux quatre protons aromatiques.

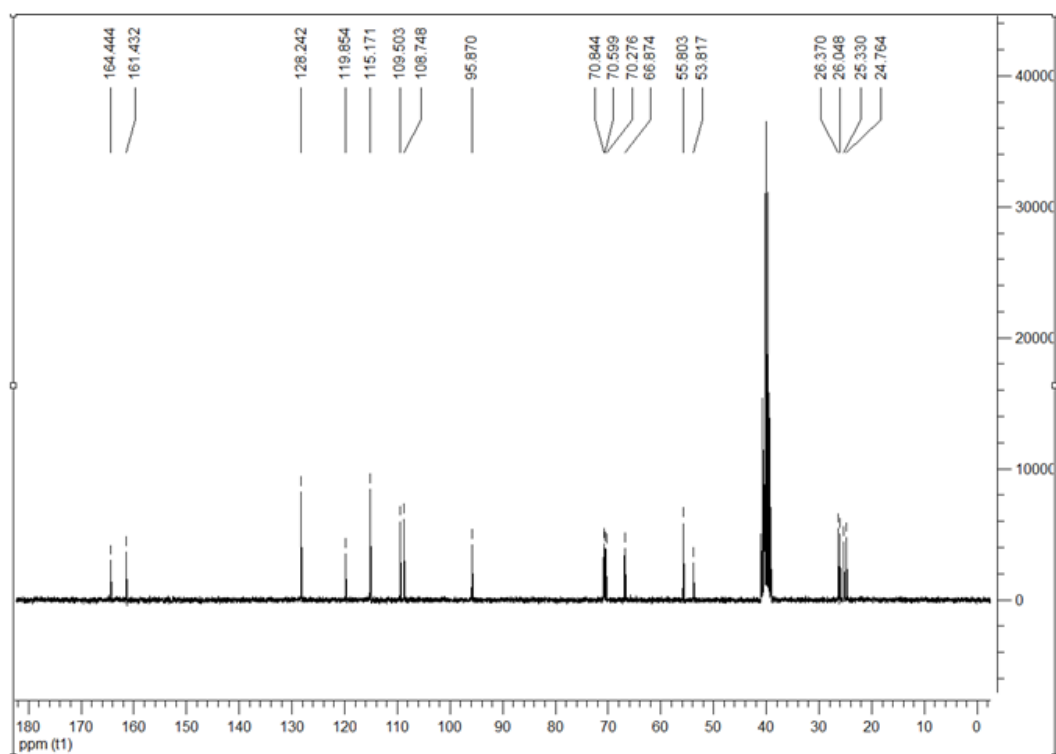


**5-(4-méthoxyphényl)-3-(1,2,3,4-di-O-isopropylidene-(D)-galactopyranosyl)-tétrazole (65)**



**Figure 35:** Spectre RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) du composé **65**

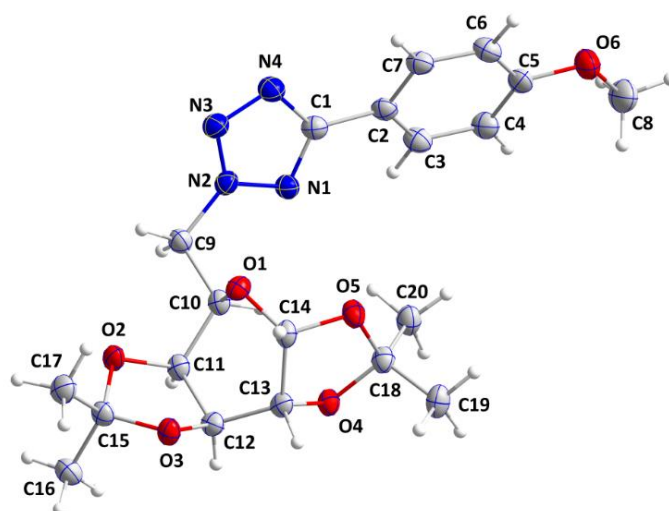
Le spectre RMN du carbone du même composé (figure 36) montre la présence de quatre signaux à 24.76, 25.33, 26.04 et 26.37 ppm relatifs aux quatre carbones (CH<sub>3</sub>) du sucre protégé, un signal à 53.81 ppm indique la présence du Carbone du groupe méthoxy attaché au cycle aromatique. On observe, entre autres, deux signaux à 161.43 et 164.44 ppm relatifs aux carbones du méthoxy et du tétrazole.



**Figure 36:** Spectre RMN 13C (CDCl<sub>3</sub>) du composé **65**

### Etude cristallographique du composé **65**

Les cristaux utilisés pour l'analyse cristallographique ont été obtenus par évaporation lente d'une solution du composé **65** dans le dichlorométhane. Le monocristal étudié est incolore de dimensions approximatives 0.122 x 0.164 x 0.268 mm. L'analyse par diffraction aux rayons X nous a permis de confirmer la structure complète de ce composé de formule chimique C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (figures 37). Il cristallise dans le système Orthorhombique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P212121.



**Figure 37:** Graphiques ORTEP d du composé **65**, où les ellipsoïdes sont dessinés au niveau de probabilité de 50%

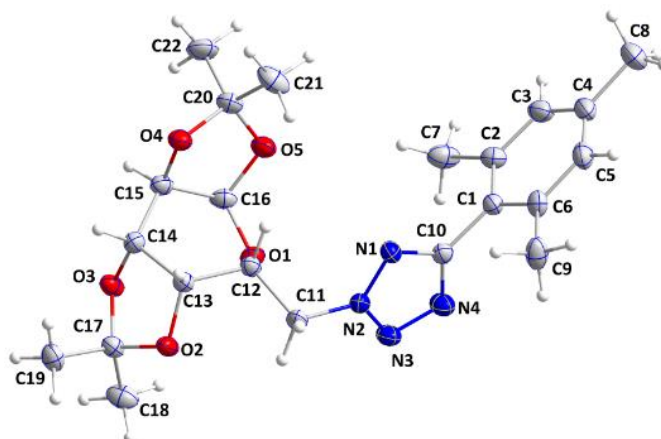
**Tableau 10:** Données cristallographiques du composé **65**

Formule chimique	$C_{20}H_{26}N_4O_6$	
Masse moléculaire	418.45 g/mol	
Taille de cristal	0.122 x 0.164 x 0.268 mm	
Nature de cristal	colonne incolore	
Système de cristal	orthorhombique	
Groupe spatial	P 21 21 21	
Dimensions	$a = 7.4050(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9.2456(3) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 29.4477(9) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$2016.10(11) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Densité (calculée)	$1.379 \text{ g/cm}^3$	

## Action du galactose tosylo sur 5-mésityl-1H-tétrazole: 66

### Etude cristallographique du composé 66

La structure du composé **66** (figure 38) a été d'avantage confirmée par diffraction de rayon X, la figure représente l'ORTEP du composé qui a été cristallisé sous un système cristallin de type triclinique dans un groupe d'espace P 1.



**Figure 38:** Graphiques ORTEP d du composé **66**, où les ellipsoïdes sont dessinés au niveau de probabilité de 50%

**Tableau 11:** Données cristallographiques du composé **66**

Formule chimique	$C_{22}H_{30}N_4O_5$	
Masse moléculaire	430.50 g/mol	
Taille de cristal	0.120 x 0.340 x 0.491 mm	
Nature de cristal	plaque incolore	
Système de cristal	triclinique	
Groupe spatial	P 1	
Dimensions	$a = 5.3660(10) \text{ \AA}$	$\alpha = 104.4280(10)^\circ$
	$b = 9.6788(2) \text{ \AA}$	$\beta = 98.3640(10)^\circ$
	$c = 11.4697(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 99.2990(10)^\circ$
Volume	$558.47(2) \text{ \AA}^3$	
Z	1	
Densité (calculée)	$1.280 \text{ g/cm}^3$	



## 4.2. Synthèse des dérivés tétrazoliques ribosylés

La réaction d'alkylation entre les tétrazoles **46**, **47**, **49**, **50** et **51** et le ribose tosylé **60** catalysée par transfert de phase (BTBA) a été réalisée dans le DMF en présence de carbonate de sodium comme base à 150°C pendant 12 heures (Schéma 50), Conduit après purification sur colonne chromatographique, aux composés tétrazoliques ribosylés **68**, **69**, **70**, **71** et **72** avec de très bons rendements et les rendements des produits obtenus sont reportés dans le tableau 12.

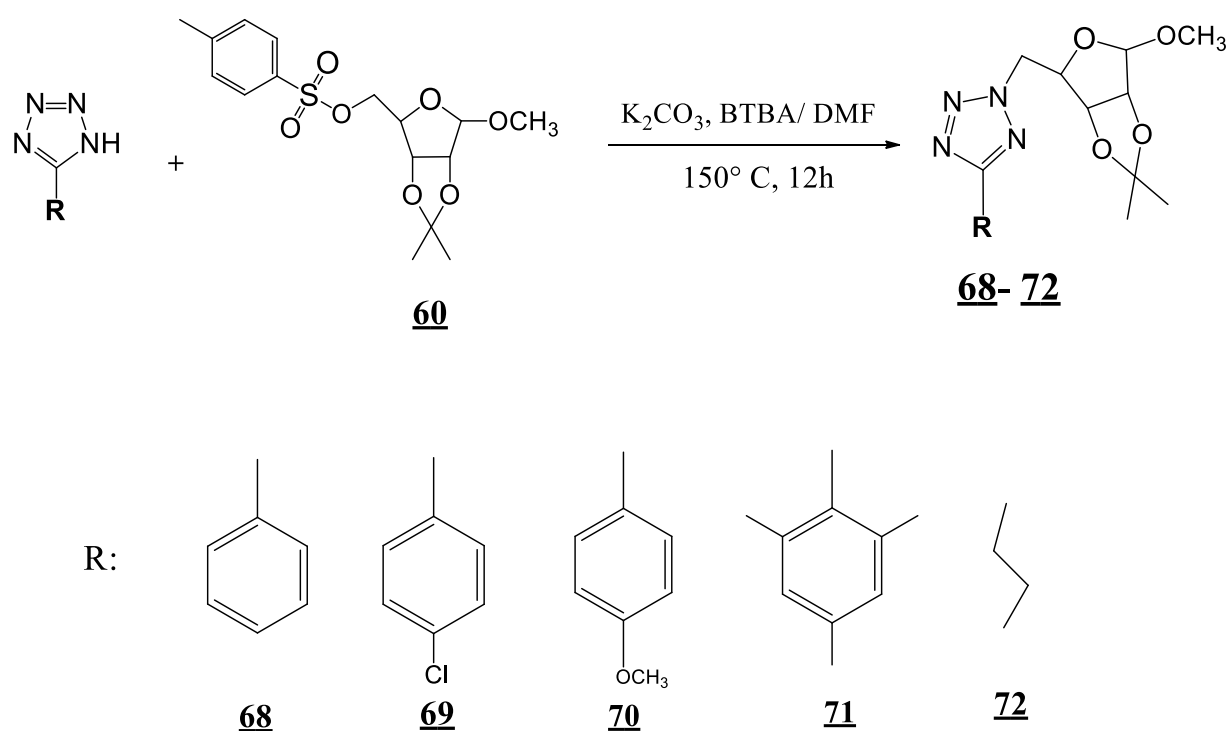
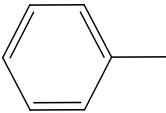
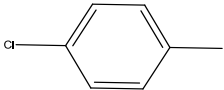
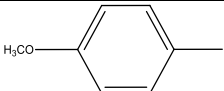


Schéma 50: Synthèse de tétrazole ribosylés

Tableau 12: Caractéristiques des composés **68-72**

composé	R	Rdt	Solvant de cristallisation	Aspect physique	F °C
<b>68</b>		93%	DCM	Cristaux blancs	91
<b>69</b>		94%	DCM	Cristaux blancs	95
<b>70</b>		89%	DCM	Cristaux blancs	119

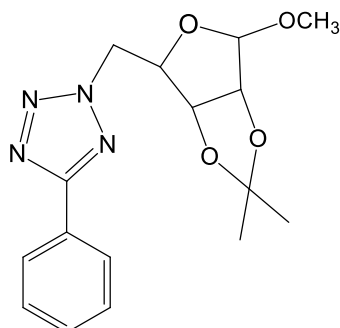
<b>71</b>		91%	DCM	Cristaux blancs	98
<b>72</b>		93%	DCM	Cristaux blancs	94

Les résultats réunis dans ce tableau montrent que les produits d'alkylation ont été formés avec des bons rendements et seul le régioisomère 2,5 a été formé. Ces résultats peuvent être expliqués par l'encombrement créé par les groupements ribosylés en orientant l'alkylation vers un seul régioisomère.

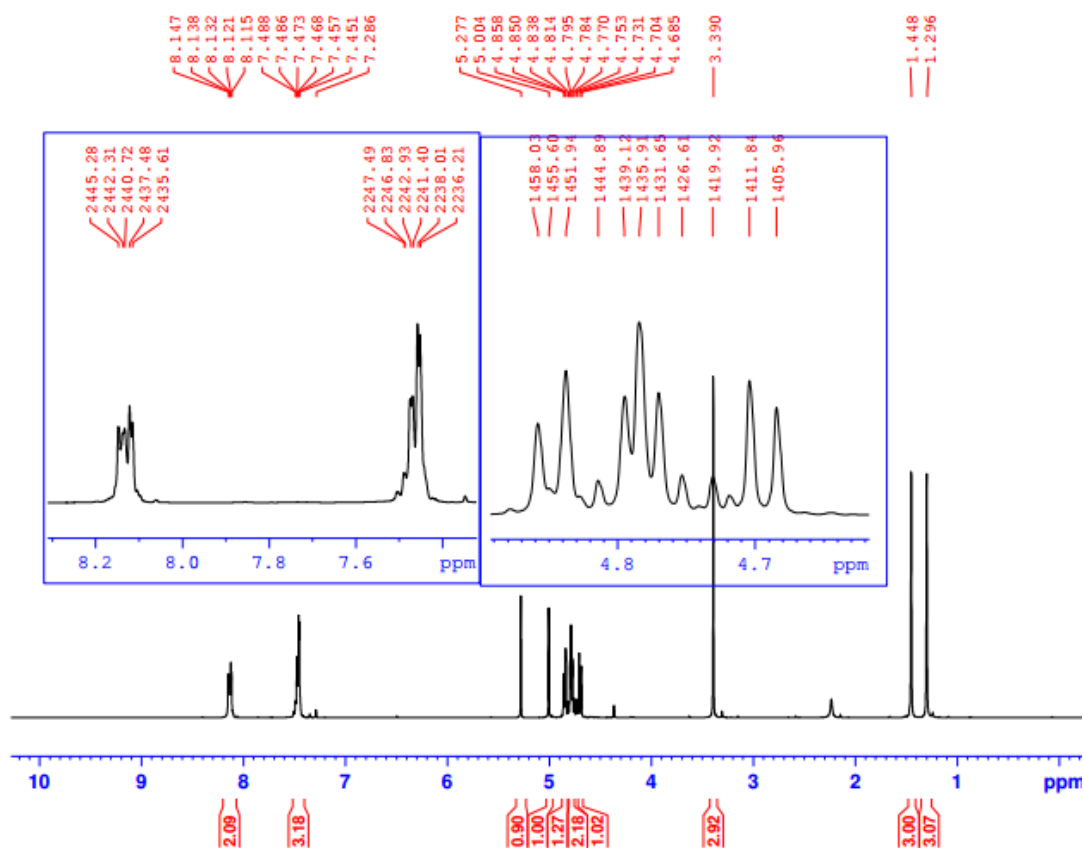
L'analyse par spectroscopie usuelle (RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) a permis la confirmation des structures. Les composés synthétisés **68-72** proposées. Ci-dessous nous décrivons et présentons quelques spectres :

#### Action du ribose tosyle sur 5-phényltétrazole : 68

Le spectre de RMN  $^1\text{H}$  du composé **68** (figure 39) pris dans le  $\text{CDCl}_3$  présente deux singulets à 1.29 et 1.44 ppm dus aux six protons méthyles groupement acétal protecteur, un singulet résonne à 3.39 ppm correspondant aux trois protons du méthoxy, des signaux entre 4.68 et 5.00 ppm correspondent aux cinq protons du ribose et du  $\text{CH}_2$  lié au cycle tétrazole. Un singulet à 5.27 ppm relatif au proton anomérique. Un massif entre 7.45 et 7.48 ppm attribué aux 3 protons CH (méta et para) du phényle. Un massif entre 8.11 et 8.14 ppm caractérisant les protons en ortho du cycle aromatique.

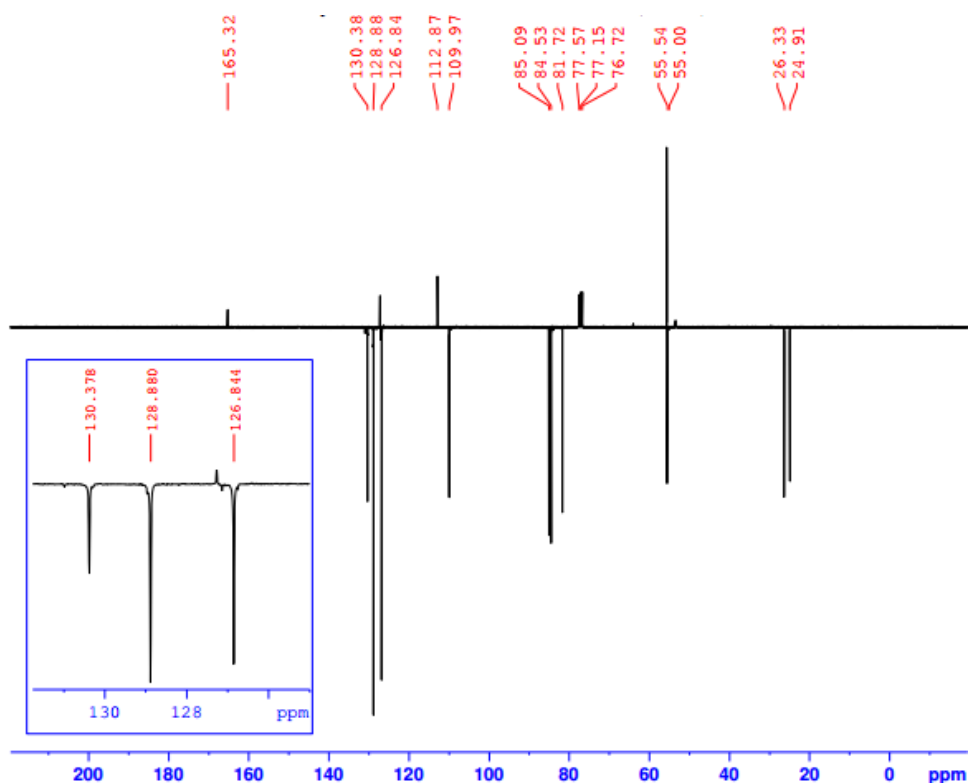


**5-phényl-3-(1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène -(D)-ribofuranosyl)-tétrazole (68)**



**Figure 39:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé **68**

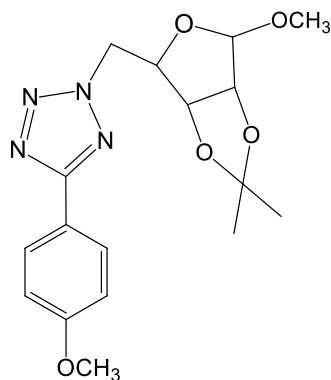
Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **68** (figure 40) révèle la présence de deux signaux entre 24.91 et 26.33 ppm relatifs aux six protons des deux  $\text{CH}_3$  de l'acétal, un signal à 55.00 ppm relatif au groupement méthoxy, un signal à 55.54 ppm attribuable au  $\text{CH}_2$  lié au cycle tétrazole, un signaux à 109.97 ppm relatif au carbone anomérique, des signaux entre 128.88 et 130.38 ppm correspondant aux carbones du phényle et un signal à 165.32 ppm attribué au carbone quaternaire tétrazolique.



**Figure 40:** Spectre RMN 13C (CDCl<sub>3</sub>) du composé **68**

### Action du ribose tosyle sur le 4-méthoxyphényltétrazole: **70**

Pour le produit **70**, on remarque qu'en RMN<sup>1</sup>H (figure 41) le signal du groupement méthoxy fixé sur le ribose apparaît sous forme singulet à 3.42 ppm, à 3.88 ppm un singulet attribuable aux trois protons du méthoxy du cycle aromatique et à 5.03 ppm relatif au proton anomérique du ribofuranosyle. On remarque également, la présence d'un système A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> résonne sous forme de deux doublets entre 7.00 et 8.11 ppm attribuées aux protons porte par aromatique.



**5-(4-méthoxyphényl)-3-(1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(D)-ribofuranosyl)-tétrazole (70)**

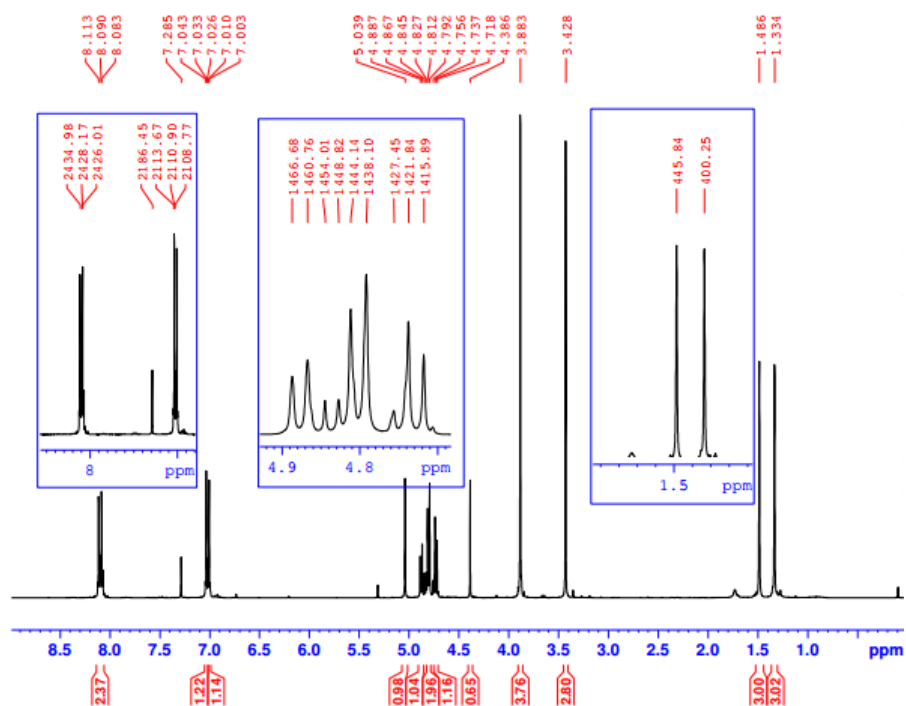


Figure 41: Spectre RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) du composé 70

L'analyse du spectre RMN <sup>13</sup>C (figure 42) montre en particulier la présence des deux signaux entre 24.95 et 26.36 ppm relatifs aux deux CH<sub>3</sub> du groupement acétal, et un signal à 165.32 ppm relatifs au carbone tétrazolique.

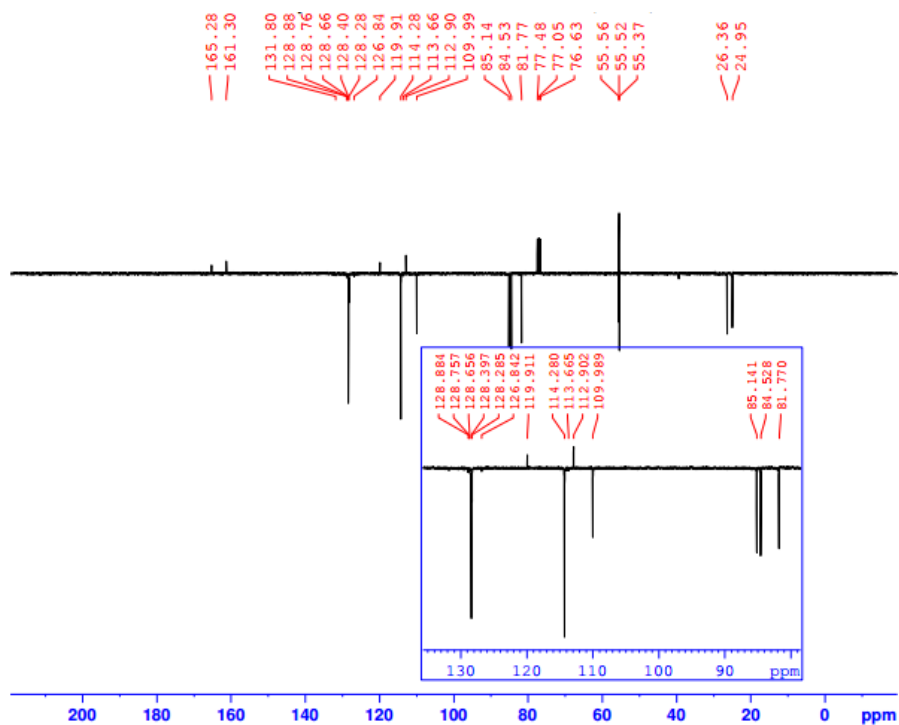
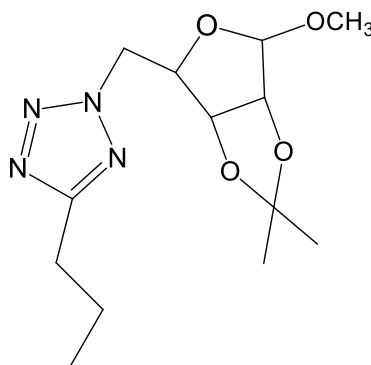


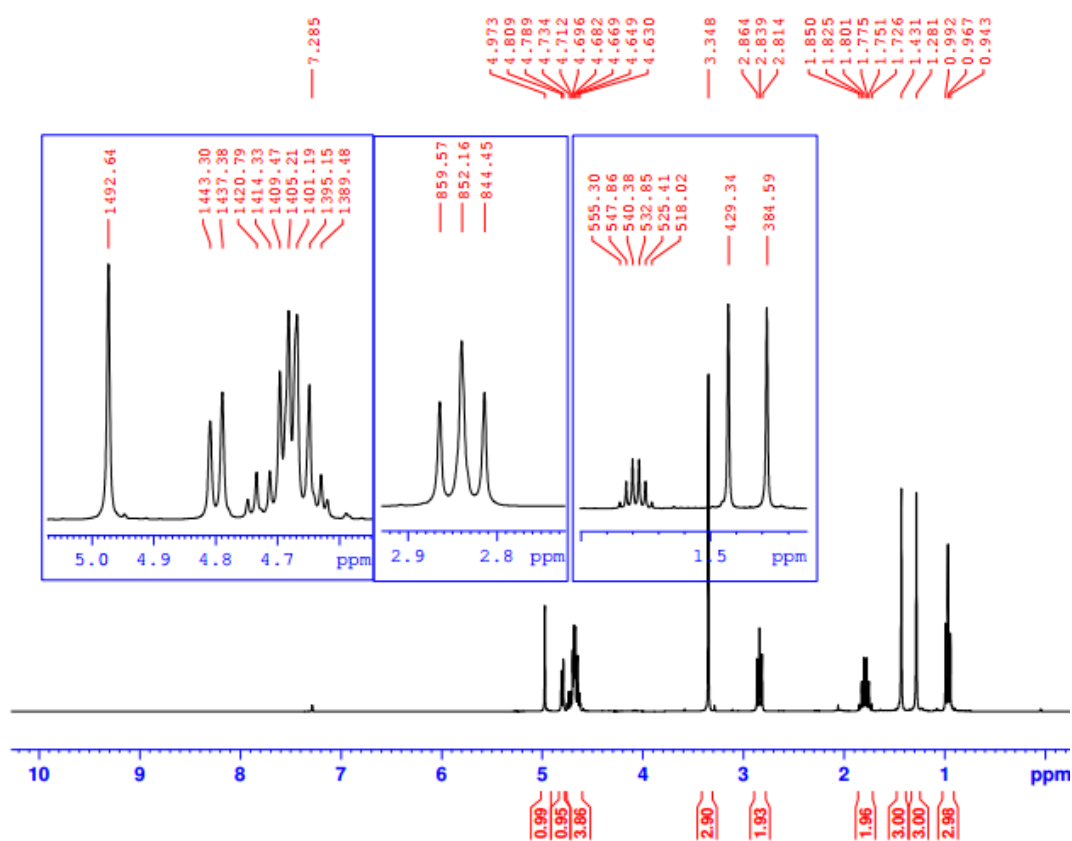
Figure 42: Spectre RMN 13C (CDCl<sub>3</sub>) du composé 70

## Action du ribose tosyle sur Le 5-propyl-1 H-tétrazole: 72

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit **72** (Figure 43) affiche un triplet à 0.96 ppm correspond au groupement propyle liés au noyau du tétrazole, et un singulet à 3.34 ppm relatif aux trois protons du groupement méthoxy ainsi qu'au proton anomérique à 4.97ppm.



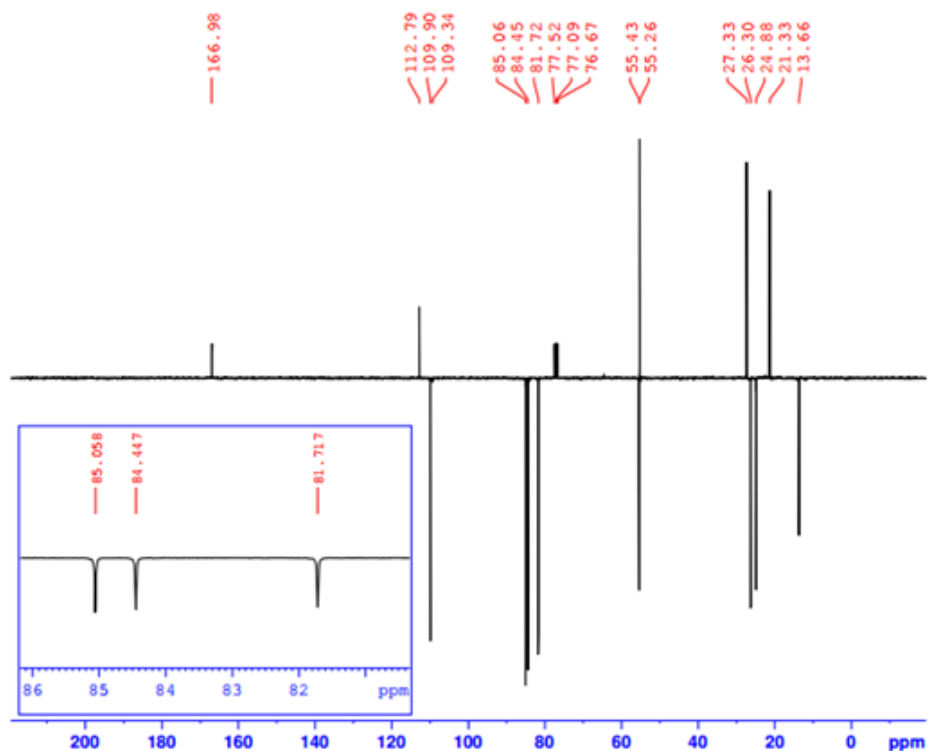
**5-propyl-3-(1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène -(D)-ribofuranosyl)-tétrazole (72)**



**Figure 43:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé **72**

Le spectre RMN du  $^{13}\text{C}$  (figure 44), présente un signal à 55.43 ppm relatif au carbone méthylène lié au cycle tétrazole, la présence du groupement propyle est confirmé par la

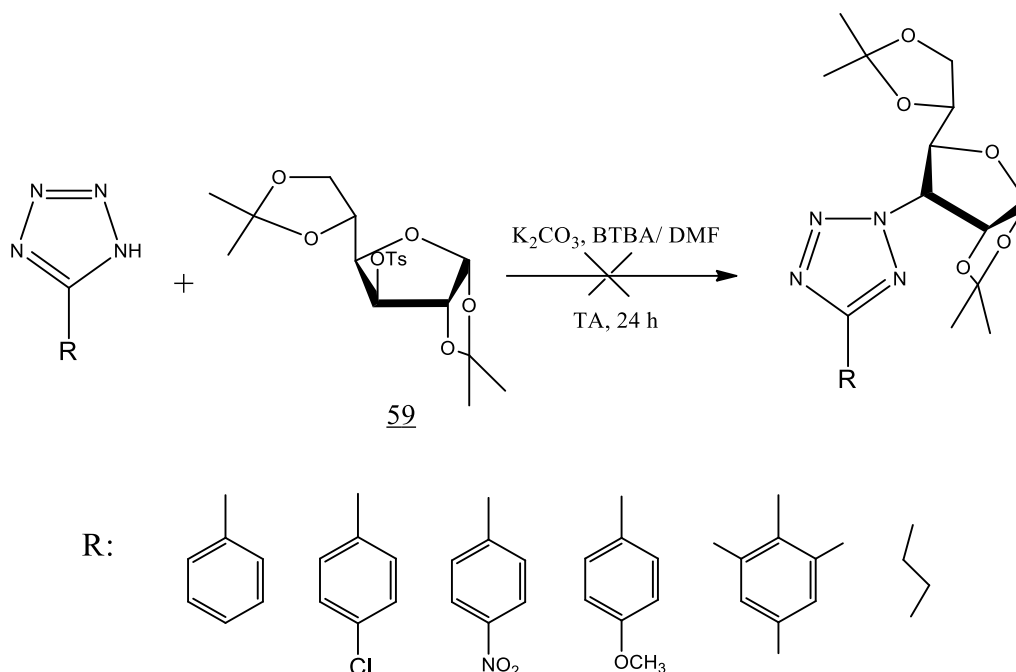
présence de trois signaux à 13.66, 21.33 et 27.33 ppm. On note également la présence d'un signal à 166.98 ppm attribuable au Cq (C 5) du cycle tétrazole confirme la production d'un seul régioisomère 2,5.



**Figure 44:** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé **72**

#### 4.3. Synthèse des dérivés tétrazoliques glucosylés

Dans les mêmes conditions décrites précédemment lors des préparations des tétrazoles galactosylés et ribosylés, nous avons également fait réagir les tétrazoles **46-51** avec le glucose tosylé **59**. Cependant cette dernière réaction n'a pas donnée les produits désirés, nous avons récupéré seulement les produits de départ (Schéma 51). La non réactivité observée, peut être expliquée par l'encombrement du composé **59** où le groupe partant (-OTs) est porté par le carbone primaire du glucose.



**Schéma 51:** Synthèse de tétrazole glucosylés

En continuation de ces travaux, nous avons axé nos investigations sur la synthèse de nouveaux tétrazoles N-alkylés non glycosylés en adoptant la réaction d'alkylation entre les dérivés tétrazoliques et de divers réactifs d'alkylation sélectionnés : chlorhydrate de la 2-chloro-N,N-diéthyléthylamine, chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)pipéridine et 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine, dans le but d'obtenir de nouveaux tétrazoles doués d'activités biologiques et pharmacologiques intéressantes.

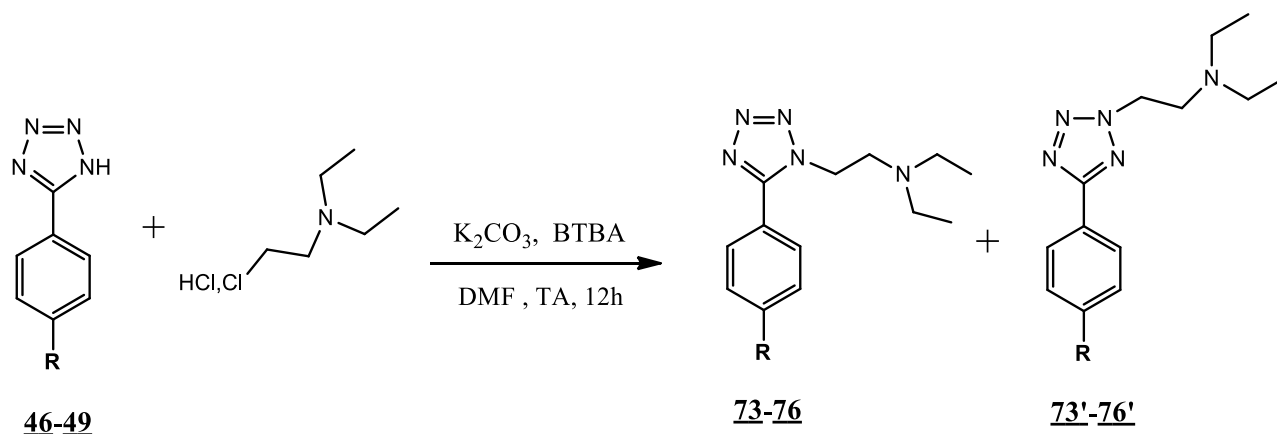
## 5. Synthèse des dérivés tétrazoliques non glycosylés

Nous avons essayé d'introduire des modifications structurales au niveau de la base hétérocyclique des tétrazoles 5-monosubstitués et principalement sur l'azote en position 1et/ou 2.

### 5.1. Synthèse de tétrazole alkylé par N, N-diéthyléthylamine:

Les dérivés tétrazoliques **46**, **47**, **48**, **49** préalablement préparés, ont servis à la synthèse des nouveaux tétrazoles disubstitués (**73-76/ 73'-76'**), en les faisant réagir avec 1 équivalent de chlorhydrate de la 2-chloro-N, N-diéthyléthylamine, en adoptant la réaction d'alkylation catalysée par le bromure de tétra-n-butylammonium en présence de carbonate de potassium dans le DMF (Schéma 52). Les produits N-alkylés ont été obtenus avec des rendements généralement bons (tableau 13), après traitement et séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice: éluant hexane/acétate d'éthyle (9/1).





**R= H: 73 et 73' ;    R= Cl: 74 et 74' ;    R= NO<sub>2</sub>: 75 et 75' ;    R= OCH<sub>3</sub>: 76 et 76'**

**Schéma 52:** Réaction d'alkylation des tétrazoles monosubstitués par chlorhydrate de la 2-chloro-N, N-diéthyléthylamine

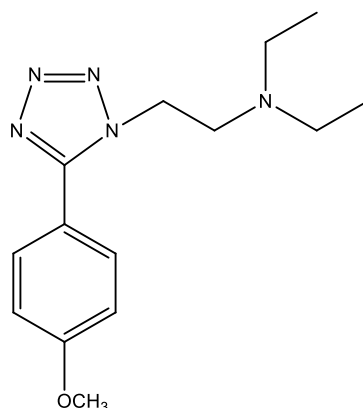
Dans chaque cas, l'alkylation conduit à un mélange de dérivés tétrazoliques substitués en position 1,5 (**73-76**) et 2,5 (**73'-76'**). Les mélanges de régioisomères **73-76** et **73'-76'** sont obtenus avec des rendements chimiques compris entre 95 et 98 % (Tableau 13), dont les régioisomères 2.5-disubstitués étaient les composés les plus majoritaires.

**Tableau 13:** Rendement des composés (**73-76/73'-76'**)

Composé	R	1-Produit	2-Produit
<u>73-73'</u>	H	73 (41%)	73' (57%)
<u>74-74'</u>	Cl	74 (40%)	74' (56%)
<u>75-75'</u>	NO <sub>2</sub>	75 (21%)	75' (75%)
<u>76-76'</u>	OCH <sub>3</sub>	76 (36%)	76' (61%)

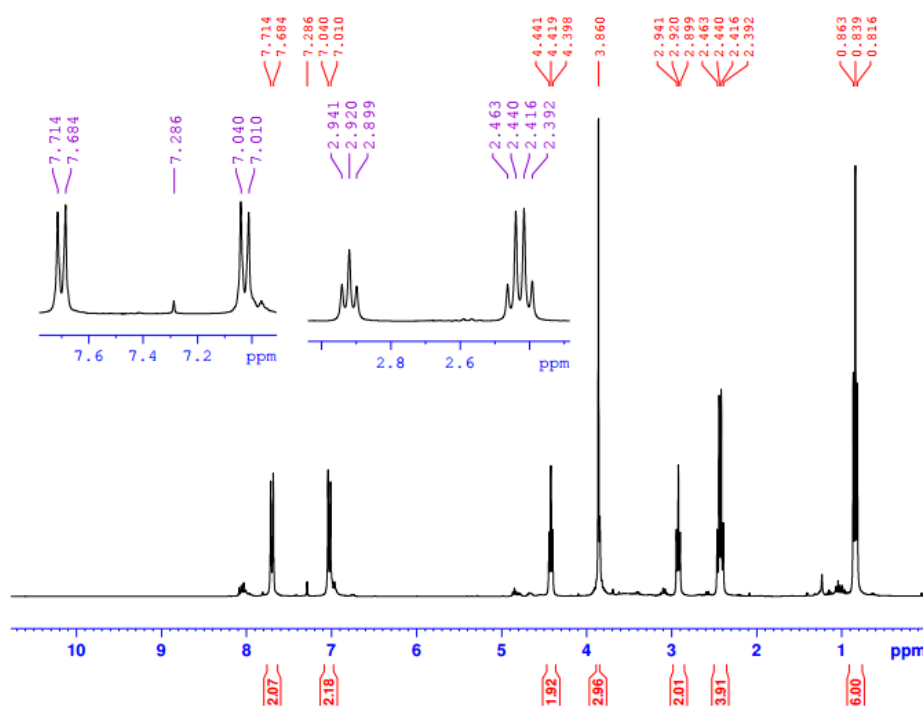
L'attribution des structures à ces deux régioisomères a été réalisée sur la base d'une étude spectroscopique comparative utilisant la RMN du proton et du carbone 13, ainsi que sur la base des données de la littérature concernant la réaction d'alkylation.

Action du chlorhydrate de la 2-chloro-N, N-diéthyléthylamine sur 4-méthoxyphényl-tétrazole: 76,76'



***N,N*-diéthyl-2-(5-(4-méthoxyphényl)-1H-tétrazol-1-yl)éthanamine (76)**

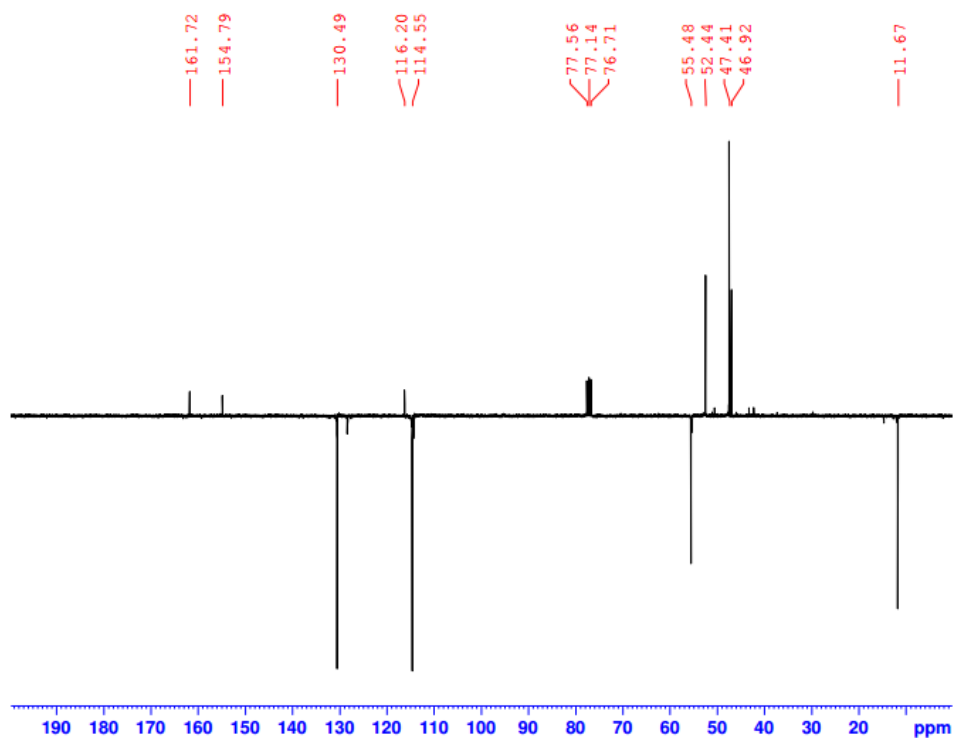
L'étude du spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **76** (figure 45) montre un triplet à 0.83 ppm attribuable aux six protons  $\text{CH}_3$  aliphatique des deux chaînes carbonées, Un singulet à 3.86 ppm dus au groupe méthoxy, ainsi que la présence d'un système  $\text{A}_2\text{B}_2$  vers 7.02 et 7.69 ppm sous forme de deux doublets correspondants aux protons du noyau aromatique



**Figure 45:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé **76**

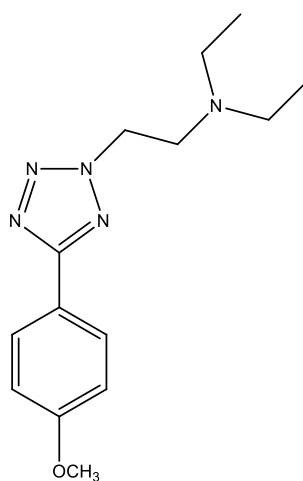
Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **76** (figure 46) révèle la présence d'un signal situé à 11.67 ppm relatif aux 2 carbone du groupements méthyle de deux chaînes éthyliques, un

signal à 52.48 ppm relatif au groupement méthoxy, et un signal relatif au carbone tétrazolique apparaît au environ de 154.79 ppm signaler l'existence d'isomère 1,5.

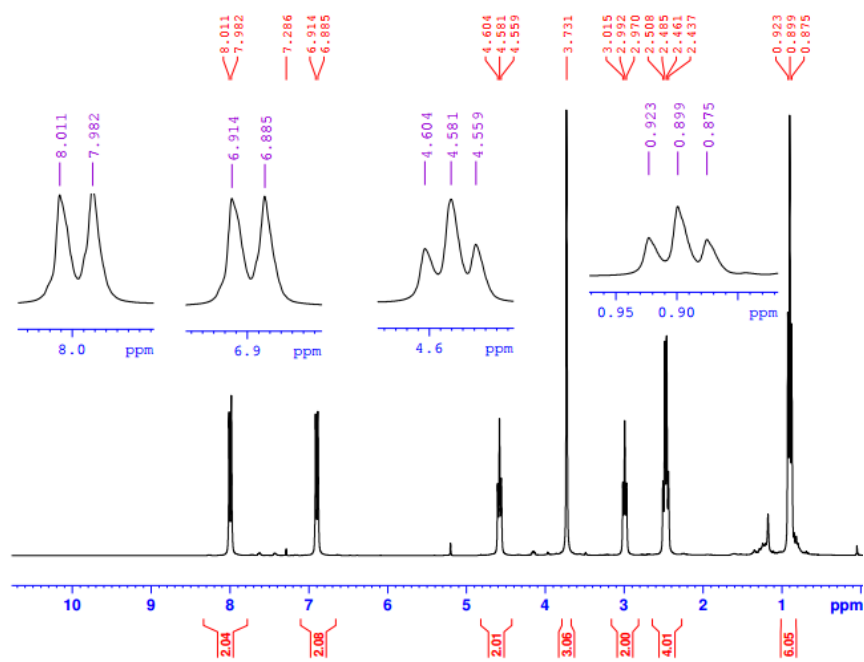


**Figure 46:** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé **76**

Le spectre de RMN  $^1\text{H}$  du composé **76'** présente la même allure que le spectre de composé **76**, mais avec un changement de déplacement chimique, en particulier, les protons des groupements méthylènes  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  qui résonne à 2.99 et 4.58 ppm dans le régioisomère 2,5 au lieu de 2.92 et 4.41 ppm dans le régioisomère 1,5 (composé **76**).

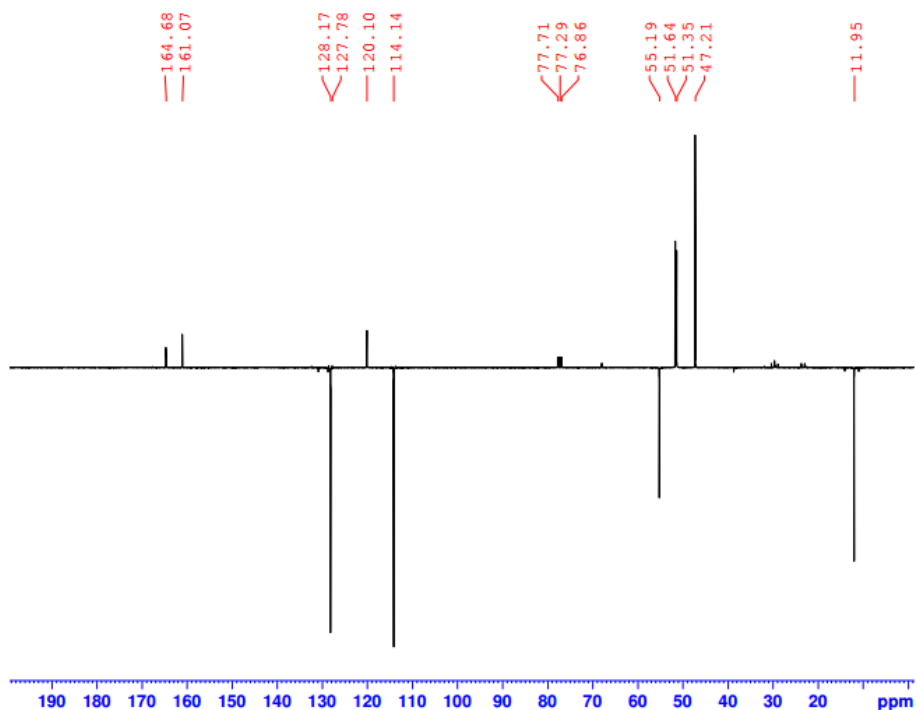


***N,N*-diéthyl-2-(5-(4-méthoxyphényl)-2H-tétrazol-2-yl)éthanamine (76')**



**Figure 47:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé **76'**

L'analyse du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **76'** (figure 48) montre en particulier la présence d'un signal relatif au carbone du cycle tétrazole (isomère 2.5) à 164.68 ppm.



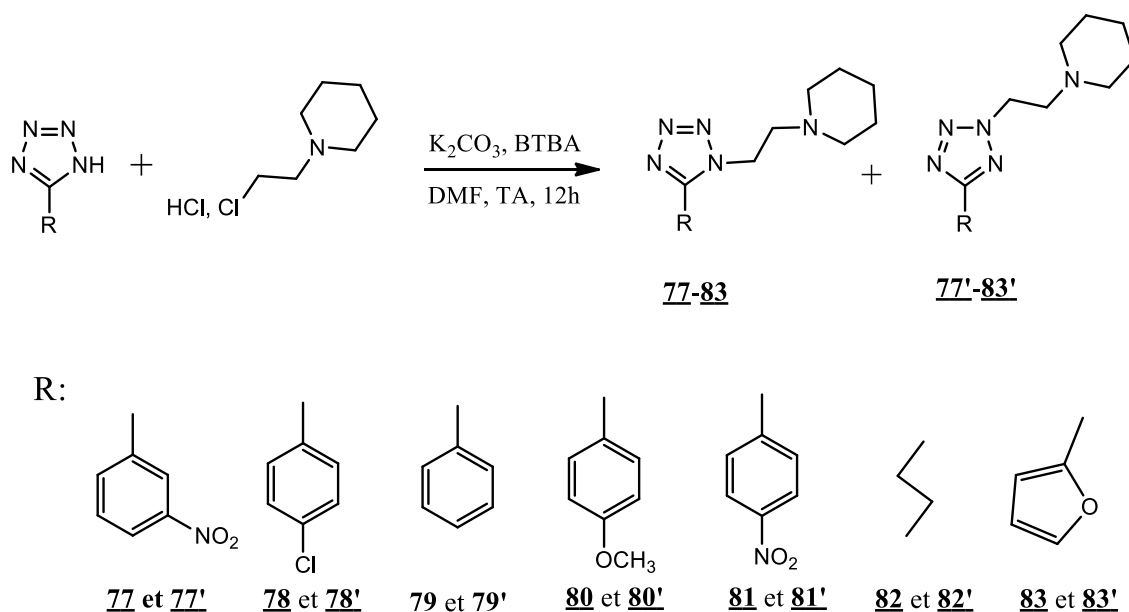
**Figure 48:** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé **76'**

En effet, le déplacement chimique caractéristique de l'atome C5 du tétrazole, nous ont permis de distinguer les paires de régioisomères 1,5- et 2,5-disubstitués. Le déplacement

chimique de l'atome C5 du composé tétrazole 2,5-disubstitué **76'**, est déplacé d'environ 10 ppm que le régioisomères 1,5- disubstitué **76**.

### 5.2. Synthèse de tétrazole alkylé par N-éthyl-pipéridine:

Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine a été mis en réaction avec des tétrazoles monosubstitués en position 5 dans les mêmes conditions réactionnelles décrites précédemment (Schéma 53) fournissent les tétrazoles correspondants (**77-83/ 77'-83'**). Après purification sur colonne de gel de silice, ces produits sont obtenus avec de bons rendements. L'analyse spectrale confirme bien la structure des produits proposés.



**Schéma 53:** Réaction d'alkylation des tétrazoles monosubstituées par Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine

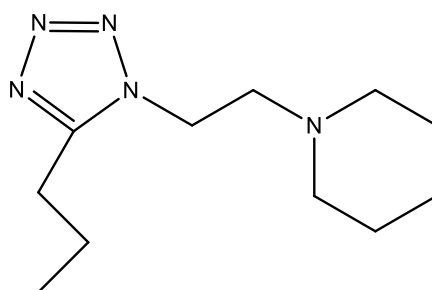
**Tableau 14:** Rendement des composés (**77-83/77'-83'**)

Composé	R	1-Produit	2-Produit
<b>77-77'</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> -méta	77 (18%)	77' (68%)
<b>78-78'</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl	78 (38%)	78' (61%)
<b>79-79'</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	79 (37%)	79' (62%)
<b>80-80'</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	80 (34%)	80' (63%)
<b>81-81'</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> -para	81 (20%)	81' (73%)
<b>82-82'</b>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	82 (24%)	82' (59%)
<b>83-83'</b>	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	83 (32%)	83' (66%)

D'après le tableau, la N-alkylation a eu lieu au niveau du N1 et N2 du cycle tétrazole, conduisant un mélange de tétrazoles 1,5- (**77-83**) minoritaire, le 2,5- (**77'-83'**) disubstitués et un autre régioisomère majoritaire. Les mélanges de régioisomères **77-83** et **77'-83'** sont obtenus avec des bons rendements.

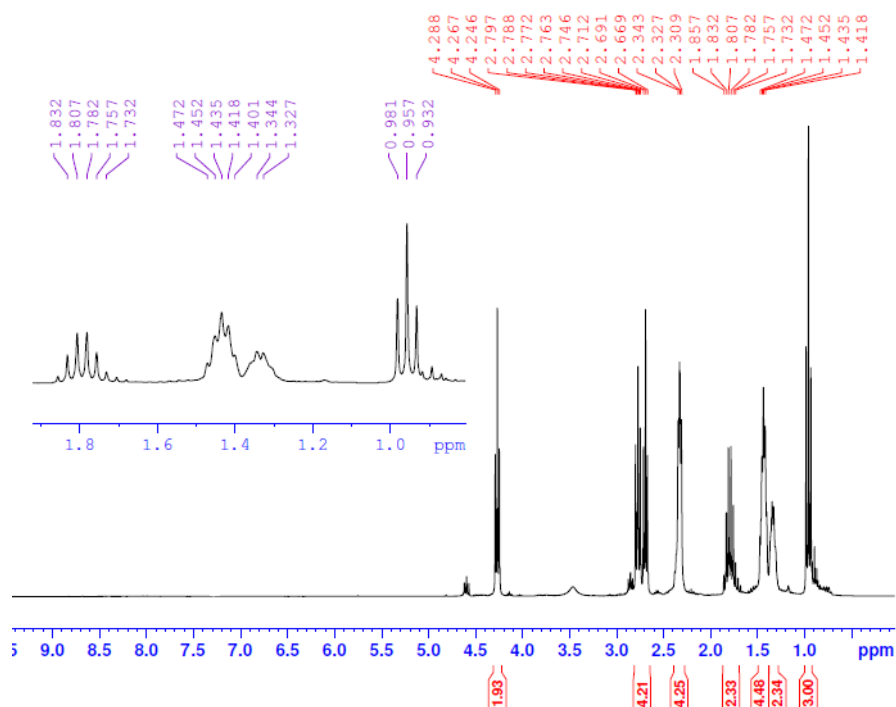
Les structures des composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ ), la structure proposée du composé **78'** a été confirmée par diffraction des Rayons X.

#### Action du Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine sur le 5-propyltétrazole: (**82,82'**)



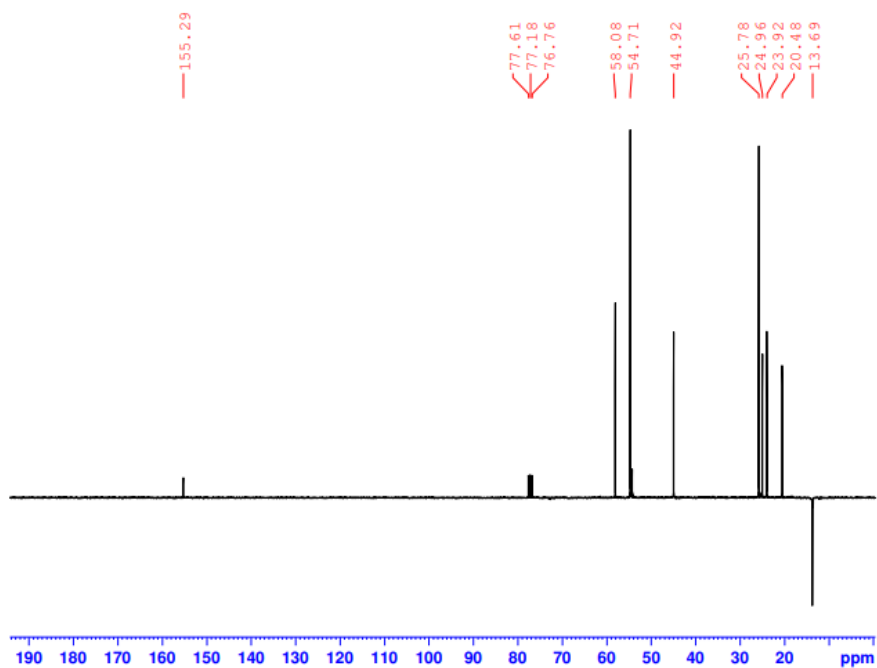
#### **1-(2-(5-propyl-1H-tetrazol-1-yl)éthyl)piperidine: (82)**

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit **82** (Figure 49) présente un triplet à 0.956 ppm correspondant aux protons du groupement méthyle de la chaîne propyle, deux signaux sous forme triplets apparaît vers 2.78 et 4.267 ppm relatif aux protons du pont méthylène (-N-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-N-) liant le cycle tétrazole a la pipéridine, et les pics du noyau pipéridine situés vers 1.335, 1.436, 2.326 ppm.



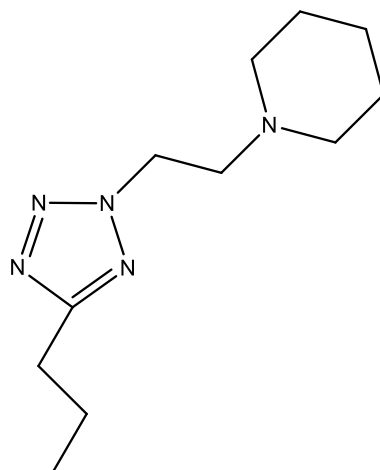
**Figure 49:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit **82**

En effet, le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **82** (figure 50) a montré la présence d'un signal à 13.69 ppm correspond au  $\text{CH}_3$  de groupement propylée, et un autre signal à 155.29 ppm relatif carbone quaternaire C5 de cycle tétrazole isomère 1.5.

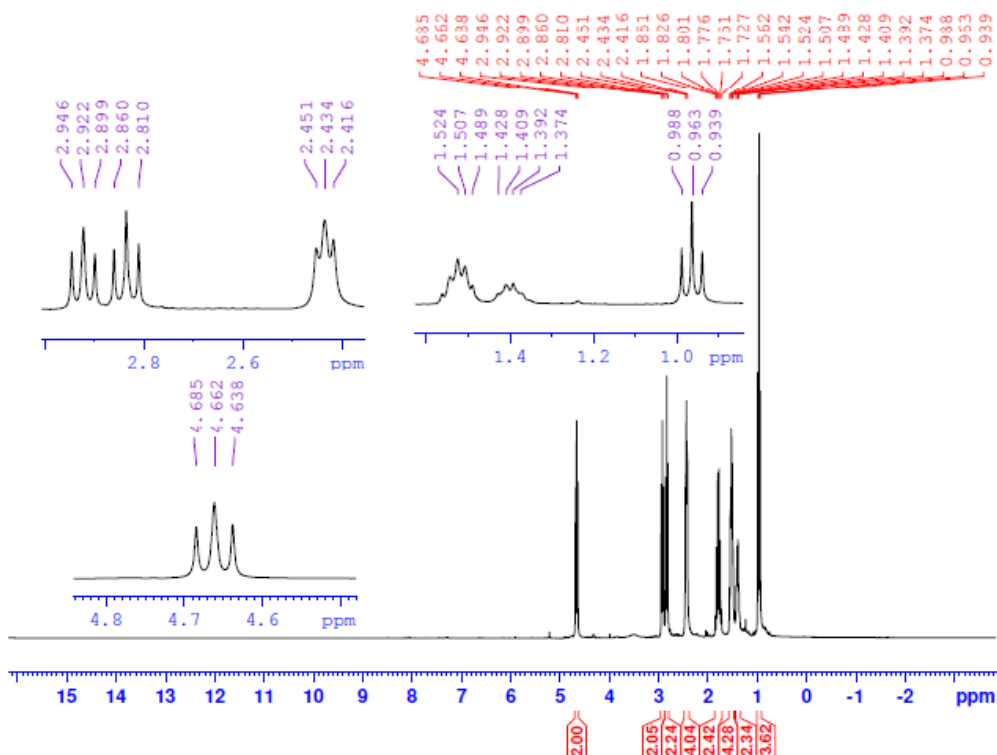


**Figure 50:** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé **82**

Les signaux caractérisant les protons porté par la chaine propyle et le cycle pipéridine est évident à l'examen des spectres RMN du proton (figure 51). En revanche, la présence du pont méthylène lié au cycle tétrazole et le pipéridine pour le composé **82'** est caractérisée par deux signaux sous forme de triplets a 2.922 et 4.661 ppm.



**1-(2-(5-propyl-2H-tetrazol-2-yl)ethyl)piperidine: (82')**



**Figure 51:** Spectre RMN 1H du produit **82'**

L'observation du spectre RMN <sup>13</sup>C du composé **82'** (figure 52) montre la présence d'un signal vers 13.59 ppm relatif au carbone du méthyle de chaîne aliphatique, la présence de



trois signaux à 24.02, 25.79 et 54.31 ppm relatifs aux cinq groupements méthylènes du cycle pipéridine, ainsi que la présence d'un signal à 166.55 ppm caractérisant le carbone C5 du tétrazole isomère 2.5.

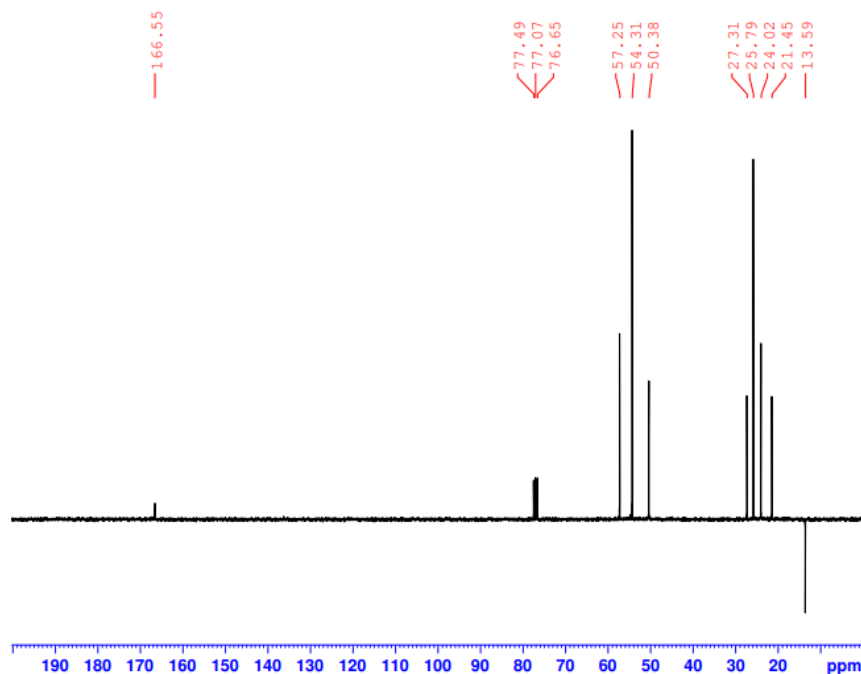


Figure 52: Spectre RMN 13C (CDCl<sub>3</sub>) du composé 82'

### Étude cristallographique du composé 78'

Un échantillon incolore en forme de plaque C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>, avec des dimensions de 0.186 x 0.307 x 0.338 mm, a été exploité pour l'analyse cristallographique par rayons X (figure 53).

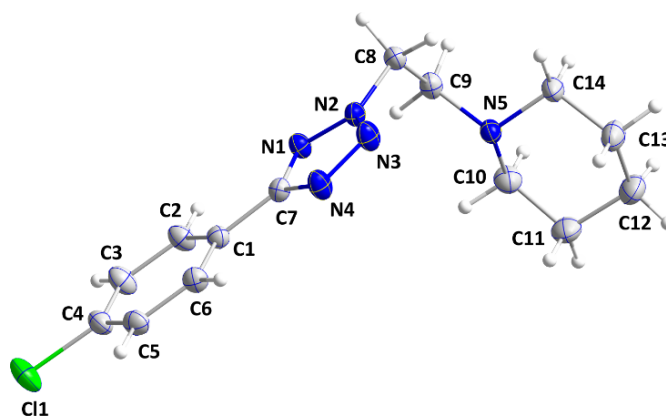


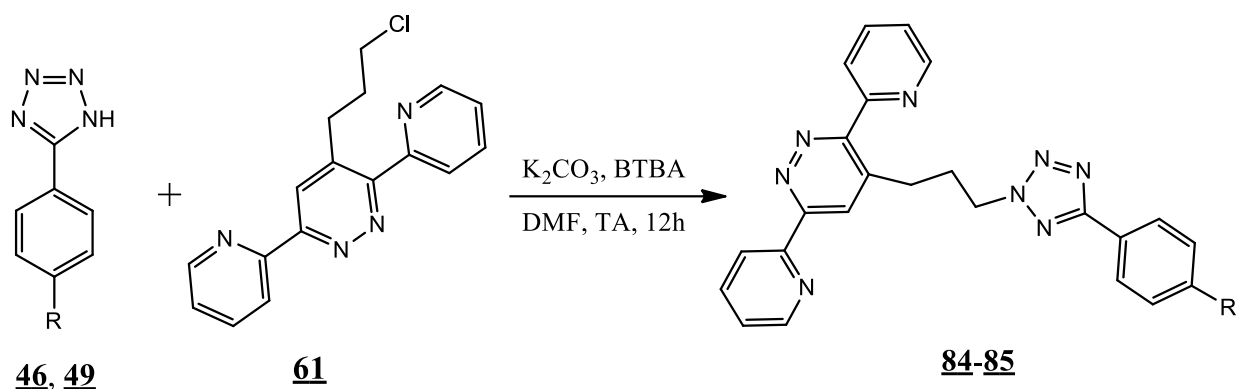
Figure 53: ORTEP du composé 78'

**Tableau 15:** Données cristallographiques du composé **78'**

Formule chimique	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub>	
Masse moléculaire	291.78 g/mol	
Taille de cristal	0.186 x 0.307 x 0.338 mm	
Nature de cristal	plaque incolore	
Système de cristal	monoclinique	
Groupe spatial	P 1 21/c 1	
Dimensions	a = 11.2402(15) Å	α = 90°
	b = 5.6654(8) Å	β = 102.712(4)°
	c = 15.8129(6) Å	γ = 90°
Volume	1473.7(4) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densité (calculée)	1.315 g/cm <sup>3</sup>	

### 5.3. Synthèse de tétrazole alkylé par 3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine :

Dans les mêmes conditions décrites précédemment lors des préparations des tétrazoles glucosylés, on fait réagir les dérivés tétrazoliques **46**, **49** préalablement préparés avec 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **61**, ce qui conduit après purification sur colonne chromatographique, aux nouveaux tétrazoles disubstitués (Schéma 54), avec des bons rendements (voir le tableau 16).



R = H: **84**      R = OCH<sub>3</sub>: **85**

**Schéma 54:** Réaction d'alkylation des tétrazoles monosubstituées par 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine

**Tableau 16:** Caractéristiques des composés **84-85**

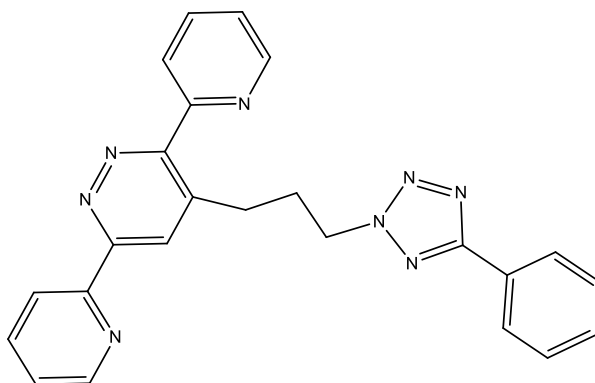
composé	R	Rdt	Solvant de cristallisation	Aspect physique	F °C
<b>84</b>		97%	DCM	Cristaux blancs	117
<b>85</b>		94%	DCM	Cristaux blancs	125

D'après le tableau, on remarque que l'alkylation a eu lieu avec des bons rendements. Pour chacune de ces réactions réalisées, seul le régioisomère 2,5 était formé, ce qui peut s'expliquer par l'encombrement stérique que présente le groupe 3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine en dirigeant l'alkylation vers un seul régioisomère.

Les composés synthétisés **84-85** ont été caractérisés et identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C), la structure proposée du composé **84** a été confirmée par diffraction des Rayons X.

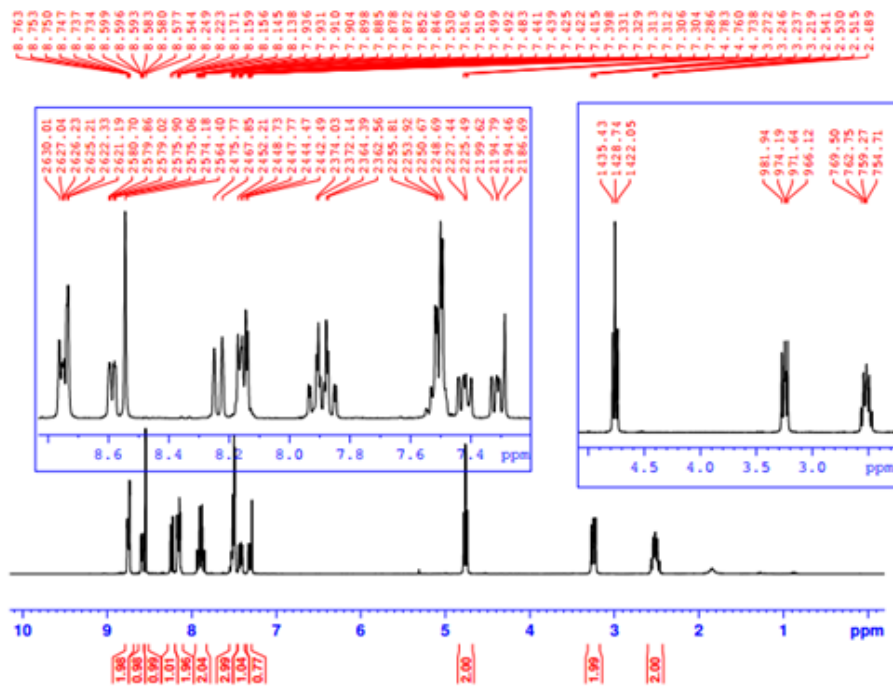
### Action du 4-(3-chloropropyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine sur le 5-phényltétrazole : 79

Le 4-(3-chloropropyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine **61** mis en réaction avec le 5-phényltétrazole **46**, dans les mêmes conditions réactionnelles décrit précédemment, conduit à la formation du tétrazole désiré **84**. Ce dernier est purifié sur colonne chromatographique sur colonne de gel de silice par l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (4/1) et obtenu avec un rendement de 91%.



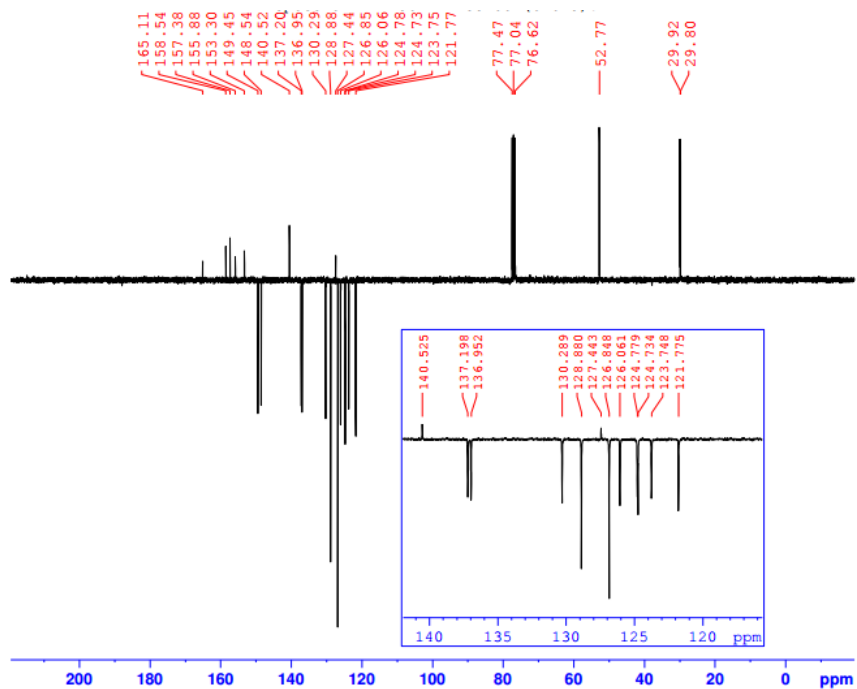
### **4-(3-(5-phényl-2H-tétrazol-2-yl)propyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine (84)**

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit **84** (Figure 54) présente 9 signaux entre 7.30 et 8.74 ppm attribuables aux 14 protons aromatiques, ainsi que les signaux correspondants aux 6 protons des 3 fonctions méthylènes liant le noyau tétrazolique à la 3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine entre 2.51, 3.24, 4.76 ppm confirmant ainsi la N-alkylation.



**Figure 54:** Spectre RMN 1H du produit **84**

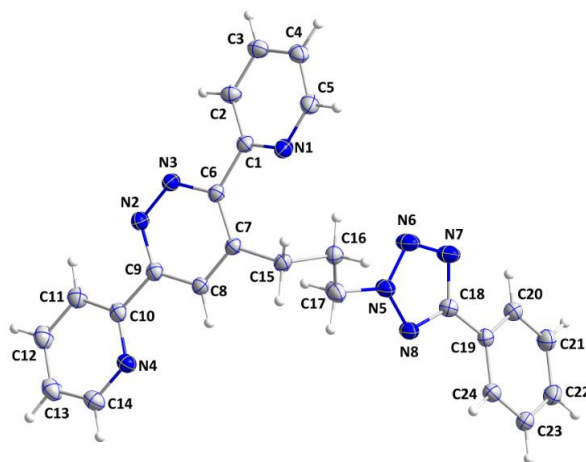
RMN  $^{13}\text{C}$  (figure 55), on note la présence de 19 signaux entre 121.77 et 149.45 ppm relatifs aux carbones aromatiques, ainsi qu'un signal à 165.11 ppm dû au carbone quaternaire confirmant ainsi la formation de tétrazole 2.5-disubstitué.



**Figure 55:** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du composé **84**

## Etude cristallographique du composé **84**

La structure du produit **84** a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP du composé est illustrée dans la figure ci-dessous.



**Figure 56:** ORTEP du composé **84**

**Tableau 17:** Données cristallographiques du composé **84**

Formule chimique	$C_{24}H_{20}N_8$	
Masse moléculaire	420.48 g/mol	
Taille de cristal	0.072 x 0.298 x 0.380 mm	
Nature de cristal	plaque incolore	
Système de cristal	monoclinique	
Groupe spatial	C 1 c 1	
Dimensions	$a = 21.9331(8) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 5.9211(2) \text{ \AA}$	$\beta = 93.1940(10)^\circ$
	$c = 15.8129(6) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	2050.40(13) $\text{\AA}^3$	
Z	4	
Densité (calculée)	1.362 g/cm <sup>3</sup>	

## Conclusion

Ce travail est une continuité des travaux de recherche antérieurs du laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès sur les nouveaux hétérocycles bioactifs. L'objectif étant de synthétiser de nouveaux dérivés tétrazoliques, notamment les tétrazoles disubstitués, par l'adaptation de la réaction d'alkylation entre une variété de tétrazoles 5-substitués et des agents d'alkylation à savoir le galactose et le ribose tosylés, le chlorhydrate de la 2-chloro-N, N-diéthyléthylamine, Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine et 4-(3-chloropropyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine.

Le principe de cette méthode consiste à introduire un groupement alkyle approprié dans un cycle tétrazole existant. Ces transformations sont d'une importance fondamentale pour la préparation de nouveaux composés bioactifs. Par ces travaux nous avons réussi à synthétiser pour la première fois de nouveaux tétrazoles N-galacto (ribo) sylés ainsi que des tétrazoles non glycosylés.

Les produits désirés ont été obtenus avec de bon rendement et leur identification a été réalisée par analyses spectroscopiques RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  et rayons X confirment pour certains.

## Références

- [1] V. A. Ostrovskii, R. E. Trifonov, E. A. P. Saint, Medicinal chemistry of tetrazoles, *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 61 (2012) 765-777.
- [2] P. H. Olesen, The use of bioisosteric groups in lead optimization, *Current opinion in drug discovery & development*, 4 (2001) 471–478.
- [3] C. Hansch, A. Leo, Exploring (QSAR), *American Chemical Society, Washington, D.C.*, (1995) 348.
- [4] J. H. Toney, P. M. Fitzgerald, N. Grover-Sharma, S. H. Olson, W. J. May, J. G. Sundelof, D. E. Vanderwall, K. a Cleary, S. K. Grant, J. K. Wu, J. W. Kozarich, D. L. Pompliano, G. G. Hammond, *Chemical Biology*, 5 (1998) 185–196.
- [5] T. Mavromoustakos, A. Kolocouris, M. Zervou, P. Roumelioti, J. Matsoukas, R. Weisemann, An Effort To Understand the Molecular Basis of Hypertension through the Study of Conformational Analysis of Losartan and Sarmesin Using a Combination of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Theoretical Calculations, *Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (1999) 1714–1722.
- [6] Y. Hashimoto, R. Ohashi, Y. Kurosawa, K. Minami, H. Kaji, K. Hayashida, H. Narita, S. Murata, Pharmacologic Profile of TA-606, a Novel Angiotensin II-Receptor Antagonist in the Rat, *Journal Cardiovascular Pharmacology*, 31 (1998) 568–575.
- [7] Y. Tamura, F. Watanabe, T. Nakatani, K. Yasui, M. Fujii, T. Komurasaki, H. Tsuzuki, R. Maekawa, T. Yoshioka, K. Kawada, K. Sugita, M. Ohtani, Highly Selective and Orally Active Inhibitors of Type IV Collagenase (MMP-9 and MMP-2): N-Sulfonylamino Acid Derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (1998) 640–649.
- [8] A. D. Abell, , G. J. Foulds, Synthesis of a cis-conformationally restricted peptide bond isostere and its application to the inhibition of the HIV-1 protease, *Journal of the chemical Society, Perkin Trans*, 1 (1997) 2475–2482.
- [9] F. Gao, J. Xiao, G. Huang, Current scenario of tetrazole hybrids for antibacterial activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 184 (2019) 111744.
- [10] S. Park, Y. Choi, H. Han, H. Yang, S. Chang, Rh-Catalyzed one-pot and practical



transformation of aldoximes to amides, *Chemical Communications*, **(2003)** 1936–1937.

[11] P. Taylor, C. J. Peake, J. H. Strickland, A Simple Regioselective Synthesis of Hydroximinoyl Chlorides ( Nitrile Oxide Precursors ), *Synthetic Communications*, **16 (2006)** 763-765.

[12] E. Buehle, Alkylation of syn- and anti-Benzaldoximes, *The Journal of Organic Chemistry*, **32 (1967)** 261-265.

[13] B. Touaux, F. T. Boulet, J. Hamelin. Synthesis of Oximes, Conversion to Nitrile Oxides and Their Subsequent 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions under Microwave Irradiation and Solvent-Free Reaction Conditions Be, *heteroatom chemistry*, **9 (1998)** 351-354.

[14] I. Gaamoussi, I. Fichtali, A. Ben Tama, E. M. E. Hadrami, D. Armentano, G. D. Munno, M. Julve, S. E. Stiriba, Synthesis characterization and X-ray structure of glycosyl-1, cycloaddition, *Journal of Molecular Structure*, **1048 (2013)** 130-137.

[15] L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, Beckmann rearrangement of oximes under very mild conditions, *Journal of Organic Chemistry*, **67 (2002)** 6272-6274.

[16] U. B. Patil, K. R. Kumthekar, J. M. Nagarkar, A novel method for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazole from oxime and sodium azide, *Tetrahedron Letters*, **53 (2012)** 3706-3709.

[17] C. R. M. Araújo, A. A. Gonsalves, Oximas: Propriedades químicas, métodos de preparação e aplicações na síntese de grupos funcionais nitrogenados, *Revista Virtual de Química*, **7 (2015)** 1469-1495.

[18] R. Ballini, L. Barboni, Amberlyst A-21 an excellent heterogeneous catalyst for the conversion of carbonyl compounds to oximes, *Chemistry Letters*, **26 (1997)** 475-476.

[19] A. R. Hajipour, G. Imanzadeh, *Synthetic Communications : An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry* Solid-Phase Synthesis of Oximes, *Synthetic Communications*, **29 (1999)** 1697–1701.

[20] A. R. Hajipour, S. E. Mallakpour, G. Imanzadeh, A Rapid and Convenient Synthesis of Oximes in Dry Media under Microwave Irradiation, *Journal of Chemical Research*, **228 (1999)** 228-229.

- [21] E. H. Mona, ZnO / CH<sub>3</sub>COCl : A New and Highly Efficient Catalyst for Dehydration of Aldoximes into Nitriles Under Solvent-Free Condition, *Synthesis*, 5 (2004) 787–790.
- [22] A. R. Hajipour, F. Rafiee, A. E. Ruoho, A Rapid and Convenient Method for the Synthesis of Aldoximes under Microwave Irradiation Using in situ Generated Ionic Liquids, *Journal of Iranian Chemical Society*, 7 (2010) 114–118.
- [23] R. Fazaeli, S. Tangestaninejad, H. Aliyan, Solvent-free selective oximation of aldehydes using facile and reusable heterogenous polyoxometalate, *Catalysis Communications*, 8 (2007) 205–210.
- [24] J. J. Xia, G. W. Wang, Efficient Preparation of Aldoximes from Arylaldehydes, Ethylenediamine and Oxone in Water, *Molecules*, 12 (2007) 231–236.
- [25] M. H. sarvari, H. Sharghi, Alumina sulfuric acid mediated solvent-free and one-step Beckmann rearrangement of ketones and aldehydes and a useful reagent for synthesis of keto- and ald-oximes, *Journal of Chemical Research*, (2006) 205–208.
- [26] G. L. Kad, M. Bhandari, J. Kaur, R. Rathee, Solventless preparation of oximes in the solid state and via microwave irradiation, *Green Chemistry*, 3 (2001) 275–277.
- [27] L. Saikia, J. M. Baruah, A. J. Thakur, A rapid , convenient , solventless green approach for the synthesis of oximes using grindstone chemistry, *Organic and Medicinal Chemistry Letters*, 12 (2011) 1–6.
- [28] M., Kizil, Jo. AMurphy, A New Free Radical Route To Oximes Using Aikyl Halides, Hexabutylditin and Readily Available Nitrite Esters, *Tetrahedron*, 53 (1997) 16847–16858.
- [29] P. Lad, A. Kulkarni, S. Patil, Synthesis of Oximes in Aqueous Medium Using Hyamine As an Ecofriendly Catalyst at Ambient Temperature, *Rasayan journal chem*, 3 (2010) 425–428.
- [30] D. H. R. Barton, I. Fernandez, C. S. Richard, S. Z. Zard, A mild procedure for the reduction of aliphatic nitro compounds to oximes, *Tetrahedron*, 43 (1987) 551-558.
- [31] D. Albanese, D. Landini, M. P. Reduction of Allylic Nitro Compounds to Oximes with Carbon Disulfide under Solid-Liquid Phase-Transfer Catalysis Conditions, *Synthesis*, (1990) 333.

- [32] H. Feuer, A. Nielsen, Nitro Compounds. Recent Advances in Synthesis and Chemistry, VCH, Weinheim, Book Reviews, *Advanced Materials*, 110 (1990).
- [33] C. Czekelius, E. M. Carreira, Convenient Transformation of Optically Active Nitroalkanes into Chiral Aldoximes and Nitriles, *Angewandte Chemie*, 117 (2005) 618–621.
- [34] R. K. Akula, C. S. Adimulam, S. Gangaram, R. Kengiri, N. Banda, S. R. Pamulaparthi, CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticle Mediated Method for the Synthesis of 5-Substituted 1H-Tetrazoles from (E)-Aldoximes, *letters in Organic Chemistry*, 11 (2014) 2-8.
- [35] S. D. Guggilapu, S. K. Prajapti, A. Nagarsenkar, K. K. Gupta, B. N. Babu, Indium(III) Chloride Catalyzed Synthesis of 5-Substituted 1 H -Tetrazoles from Oximes and Sodium Azide, *Synlett*, 27 (2016) 1241–1244.
- [36] J. Shin, Y. Lim, K. Lee, Copper-Catalyzed Azide - Alkyne Cycloaddition Reaction in Water Using Cyclodextrin as a Phase Transfer Catalyst, *Journal of Organic Chemistry*, 77 (2012) 4117-4122.
- [37] D. R. Patil, Y. B. Wagh, P. G. Ingole, K. Singh, D. S. Dalal, β-Cyclodextrin-mediated highly efficient [2+3] cycloaddition reactions for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles, *New Journal of Chemistry*, 37 (2013) 3261–3266.
- [38] E.M.Martin Del Valle, Cyclodextrins and their uses: a review, *Process Biochemistry*, 39 (2004) 1033-1046
- [39] S. Obchoei, R. Saeeng, C. Wongkham, S. Wongkham, Novel Synthetic Mono-triazole Glycosides Induce G0 / G1 Cell-cycle Arrest and Apoptosis in Cholangiocarcinoma Cells, *Anticancer Research*, 36 (2016) 5965-5973.
- [40] T. E. Malah, H.F. Nour, A. A. E. Satti, B. A. Hemden, W. A. E. Sayed, Design, Synthesis, and Antimicrobial Activities of 1,2,3-Triazole Glycoside Clickamers, *Molecules*, 25 (2020) 790.
- [41] a) A. Bernardi, J. J. Barbero, A. Casnati, C. D. Castro, T. Darbre, F. Fieschi, J. Finne, H. Funken, K. E. Jaeger, M. Lahmann, T. K. Lindhorst, M. Marradi, P. Messner, A. Molinaro, P. V. Murphy, C. Nativi, S. Oscarson, S. Penadés, F. Peri, R. J. Pieters, O. Renaudet, J. L. Reymond, B. Richichi, J. Rojo, F. Sansone, C. Schäffer, W. B. Turnbull, T. V. Torrijos, S. Vidal, S. Vincent, T. Wennekes, H. Zuilhof, A. Imberty, Multivalent glycoconjugates as anti-pathogenic agents,

*Chemical Society Reviews*, 42 (2013) 4709-4727. b) D. N. Shinde, R. Trivedi, N. V. Krishna, G. Lingamallu, B. Sridhar, P. S. Khursade, P. R. Shetty, 2,4-Thiazolidinedione as a Bioactive Linker for Ferrocenyl Sugar-Triazole Conjugates: Synthesis, Characterization and Biological Properties, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2018 (2018) 1571-1580.

[42] I. Marhraoui, D. El Arfaoui, E. M. El Hadrami, A. Ben-Tama, M. E. A. Synthesis of glycosyl-1, 2, 3-triazolyl-  $\alpha$ -aminoesters, *Physical and Chemical News*, 54 (2010) 131-136.

[43] I. Fichtali, W. Laaboudi, E. M. El Hadrami, F. El Aroussi, A. Ben-Tama, M. Benlemlih, S.-E. S. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel benzophenone derived 1, 2, 3-triazoles, *Journal of Materials and Environmental Science*, 7 (2016) 1633-1641.

[44] P. A. Levene, R. S. Tipson, An Improved Method for the Preparation of Xylulose and Ribulose, *Journal Biological Chemistry*, (1936) 731-747.

[45] J. A. Montgomery, K. Hewson, The Synthesis of Homoribose<sup>1</sup>, *Journal of Organic Chemistry*, 29 (1964) 3436-3438.

[46] J. Nelson, L. K. L. Carraway, 5-Amino-5-deoxyribose derivatives. Synthesis and use in the preparation of "Reversed" Nucleosides, *Journal Heterocyclic Chemistry*, 3 (1966) 485-489.

[47] M. Filali, N. K. Sebbar, T. Hökelek, J. T. Mague, S. Chakroune, A. Ben-Tama and E. M. El Hadrami Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and interaction energy and DFT studies of 4-[(prop-2-en-1-yloxy)methyl]-3,6-bis(pyridin-2-yl)pyridazine, *Acta Cryst Section E*, 75 (2019) 1321-1326.

[48] V. A. Ostrovskii, A. O. Koren, Synthesis, Structures, Physico-Chemical Properties and Application, *Heterocycles*, 53 (2000) 1421-1448.

[49] J. Roh, K. Vávrová, A. Hrabálek, Synthesis and Functionalization of 5-Substituted Tetrazoles, *European Journal of Organique Chemistry*, 2012 (2012) 6101-6118

[50] R. Raap, J. Howard, Tetrazolylacetic acids, *Canadian Journal of Chemistry*, 47 (1969) 813-819.

[51] a) G. I. Koldobskii, V. A. Ostrovskii, Tetrazoles, *Russian Chemical Reviews*, 63 (1994) 797-814. b) G. I. Koldobskii, Phase-Transfer Catalysis in the Chemistry of Heterocyclic Compounds,

*Mechanisms of Catalytic Reactions*, 48 (2007) 505–510.

[52] A. Jonczyk, E. Nawrot, M. Kisielewski, Reactions of some nitrogen heterocycles with chlorodifluoromethane under conditions of phase-transfer catalysis, *Journal of Fluorine Chemistry*, (2005) 1587–1591.

[53] a) G. I. Koldobskii, R. B. Kharbash, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 39 (2003) 453, b) C. Zhang, G. Zheng, L. Fang, Y. Li, Efficient synthesis of valsartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, *Synlett*, 9 (2006) 475–477.

[54] L. V. Myznikov, T. V. Artamonova, A. I. Stash, A. K. Skvortsov, G. I. Koldobskii, Tetrazoles : Synthesis and Chemical Properties, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 38 (2002) 1360–1369.

[55] G. I. Koldobskii, R. B. Kharbash, 2-Substituted and 2,5-Disubstituted Tetrazoles, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 39 (2003) 453–470.

## **Partie expérimentale**

## Généralités

Tous les réactifs, substrats et solvants ont été achetés auprès de sources commerciales de haute qualité et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Les manipulations ont été réalisées dans de la verrerie séchée à l'étuve et ou à température ambiante. L'évaporation des solvants est effectuée sur évaporateur rotatif relié à une trompe d'eau sous pression réduite.

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince TLC avec des plaques commerciales de silice Merck 60 PF-254 d'une épaisseur de 0,2mm. La révélation est réalisée sous lampe au rayon ultra-violet à 254 nm.

La purification des bruts réactionnels a été effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice 60 (Merck 230-400 mesh) avec des solvants de qualité ACS.

Les structures chimiques des produits synthétisés ont été confirmées par RMN du proton et du carbone. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT) ont été enregistrés sur un appareil 400 MHz (pour le proton) et 100MHz (pour le  $^{13}\text{C}$ ) à l'université de Valencia Espagne et au centre universitaire régional d'interface (CURI) de Fès sur un appareil de type BRUKER AC-300, avec une fréquence de 300 MHz (pour proton) et 75 MHz (pour le carbone). Le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ), le DMSO deutéré et le méthanol deutéré (MeOD) ont été utilisés comme solvant. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont mesurés en partie par millions (ppm). Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est représentée comme suit : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublet), ddd (doublet de doublet dédoublet), t (triplet), m (multiplet).

Les spectres de masse ont été enregistrés en mode équipé des sources Electrospray (ESI) au service de spectrométrie de masse de l'université de Valence en Espagne et les données ont été reportées en m/e (intensité à 100%)

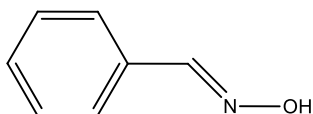
Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil électrothermal IA 9000 à l'aide de tubes capillaires ouverts ou sur Banc chauffant Köfler. Ils ne sont pas corrigés.

## I. Procédure générale pour la synthèse des aldoximes :

Dans un ballon de 250 ml, on dissout 2 g (29,8 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine, 1,26 g (31,5 mmoles) d'hydroxyde de sodium dans 50 ml d'eau. On maintient le mélange sous agitation à 0°C dans un bain de glace jusqu'à la dissolution totale, puis on ajoute de 3 g (19,8 mmoles) d'aldéhyde petit à petit. Une fois l'addition est terminée, le mélange est abandonné sous agitation pendant une heure à une température de 60°C et la progression de la réaction a été suivie par CCM. Après achèvement de la réaction, le mélange a été refroidi dans un bain de glace et extrait avec dichlorométhane (3 × 20 ml), la phase organique a été séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre puis filtrée. L'évaporation du solvant sous pression réduite a permis d'obtenir l'aldoxime pure avec excellent rendement.

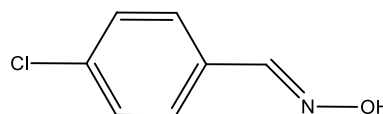
### Composé 37 : Bénéaldoxime

Formule chimique : C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO  
Masse molaire : g/mol  
Aspect physique : Huile jaune  
Rendement : 94%



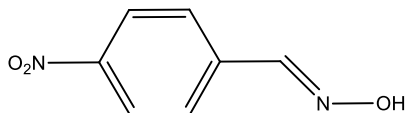
### Composé 38 : 4-chlorobénéaldoxime

Formule chimique : C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClNO  
Masse molaire : 155 g/mol  
Aspect physique : cristaux blancs  
Rendement : 92%  
T° de fusion : 110°C



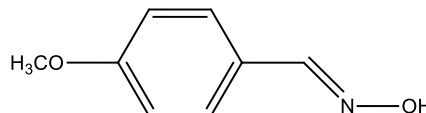
### Composé 39 : 4-nitrobénéaldoxime

Formule chimique : C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
Masse molaire : 166 g/mol  
Aspect physique : cristaux jaunes  
Rendement : 94%  
T° de fusion : 130°C



### Composé 40 : 4-méthoxybénéaldoxime

Formule chimique : C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
Masse molaire : 151.16 g/mol  
Aspect physique : cristaux blancs  
Rendement : 89%  
T° de fusion 67°C

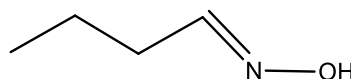


### Composé 41 : 2,4,6-triméthylbénéaldoxime

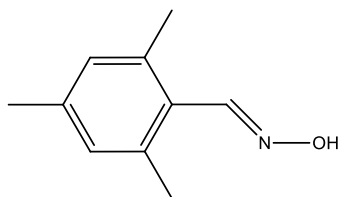
Formule chimique : C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO  
Masse molaire : 163 g/mol  
Aspect physique : huile blanc  
Rendement : 95%

### Composé 42 : Butyraldoxime

Formule chimique : C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO  
Masse molaire : 73.12 g/mol  
Aspect physique : huile blanc  
Rendement : 80 %

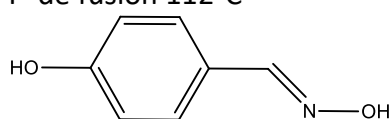






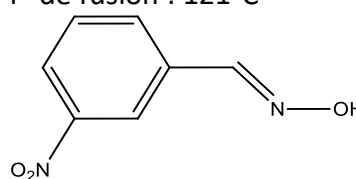
### Composé 43 : 4-Hydroxybénzaldoxime

Formule chimique :  $C_7H_7NO_2$   
 Masse molaire : 137.14g/mol  
 Aspect physique : cristaux blanc  
 Rendement : 92%  
 T° de fusion 112°C



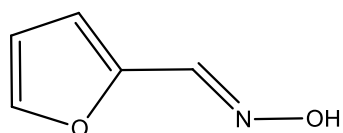
### Composé 44 : 3- nitrobenzaldoxime

Formule chimique :  $C_7H_6N_2O_3$   
 Masse molaire : 166 g/mol  
 Aspect physique : cristaux jaunes  
 Rendement : 87%  
 T° de fusion : 121°C



### Composé 45 : Furaldoxime

Formule chimique :  $C_5H_5NO_2$   
 Masse molaire : 111.1g/mol  
 Aspect physique : cristaux blancs  
 Rendement : 81%  
 T° de fusion : 91°C



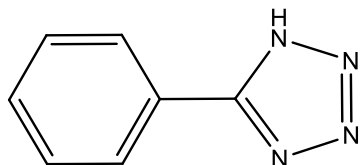
## II. Procédure générale pour la Synthèse de tétrazole 5-substituées utilisant cyclodextrine:

(6 mol%) de la  $\beta$ -cyclodextrine a été dissoute dans  $H_2O$  (15 ml) à température ambiante sous agitation jusqu'à l'obtention d'une solution claire, ensuite l'aldoxime (1 mmol) a été ajouté tout en agitant pendant 15 min à température ambiante suivi par l'addition de  $Cu(OAc)_2$  (25 mol%) et du  $NaN_3$  (1,3 mmol), le mélange réactionnel a été placé sous agitation constamment à 100°C pendant 1 heure. Ensuite, la réaction a été laissée refroidir à température ambiante, après on acidifie par HCl 2N sous agitation pendant 15 min, la phase organique a été extraite deux fois avec du dichlorométhane, le solvant est évaporé et le résidu

est chromatographiée sur une colonne de gel de silice en utilisant l'hexane, l'acétate d'éthyle (3/1) comme éluant.

#### Composé 46: 5-phényltétrazole

✓ Cycloaddition entre benzaldoxime et  $\text{NaN}_3$



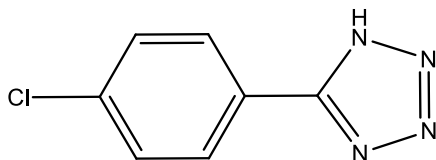
Formule moléculaire :  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4$   
Poids moléculaire : 146 g/mol  
Aspect physique : cristaux blancs  
T° de fusion : 218 °C  
Rendement: 99%

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 7.51-7.60 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8,02-8,06 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75Hz)  $\delta$ (ppm):** 124.62 ( $\text{Cq-CC=N}$ ), 126.91 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.41 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.79 ( $\text{CH}_{\text{Ar-para}}$ ), 131.61, 155.76 ( $\text{Cq-tétrazole}$ ).

#### Composé 47 : 4-Chlorophényltétrazole

✓ Cycloaddition entre 4-chlorobenzaldoxime et  $\text{NaN}_3$



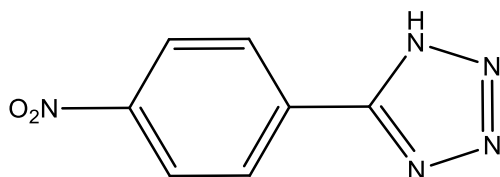
Formule moléculaire :  $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_4$   
Poids moléculaire : 180 g/mol  
T° de fusion : 252°C  
Aspect physique : Cristaux blancs  
Rendement: 98%

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400Hz)  $\delta$ (ppm):** 7.69-7.71 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ , J = 8), 8.06-8.09 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ , J = 8).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 123.70 ( $\text{Cq-CC=N}$ ), 129.17 (2  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.01 (2  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 134.3 ( $\text{Cq-Cl}$ ); 136.36 ( $\text{C5-tétrazole}$ ).

#### Composé 48 : 4-nitrophényltétrazole

✓ Cycloaddition entre 4-nitrobenzaldoxime et  $\text{NaN}_3$



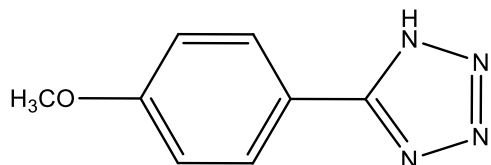
Formule moléculaire :  $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_2$   
Poids moléculaire : 149 g/mol  
T° de fusion : 162°C  
Aspect physique : Cristaux jaunes  
Rendement: 97%

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400Hz) δ(ppm):** 8.45 (d, 2H, CH-Ar), 8.31 (d, 2H, CH-Ar)

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 124.62 (2CH-Ar), 128.24 (2CH-Ar), 130.62 (Cq-CC=N), 148.74 (Cq-tétrazole), 155.53 (Cq-NO<sub>2</sub>)

### Composé 49 : 4-méthoxyphényltétrazole

✓ Cycloaddition entre 4-méthoxybenzaldoxime et NaN<sub>3</sub>



Formule moléculaire : C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O

Poids moléculaire : 128 g/mol

T° de fusion : 233°C

Aspect physique : Cristaux blancs

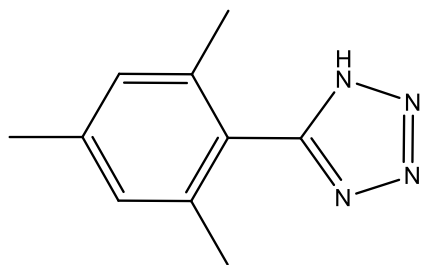
Rendement: 99%

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400Hz) δ(ppm):** 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 7.14-7.17 (d, 2H, CH-Ar, J = 9), 7.96-7.99 (d, 2H, CH-Ar, J = 9).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 55.89 (CH<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>), 115.29 (2CH-Ar), 116.84 ((Cq-CC=N), 129.08 (2CH-Ar), 155.29 (2Cq-cl), 161.89 (Cq-tétrazole).

### Composé 50: 5-mésityl-1H-tétrazole

✓ Cycloaddition entre 2,4,6-triméthylbenzaldoxime et NaN<sub>3</sub>



Formule moléculaire: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>

Poids moléculaire: 188 g/mol

T° de fusion: 149 °C

Aspect physique : Cristaux blancs

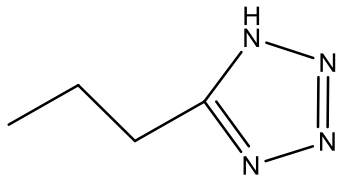
Rendement: 86%

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 1.99 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>-Ar-ortho), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar-ortho), 7.05 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75Hz) δ(ppm):** 29.91 (2CH<sub>Ar</sub>-ortho), 21.21 (CH<sub>3</sub>Ar-para), 122,06 (Cq<sub>Ar</sub>-C=N), 128.87 (2 CH<sub>Ar</sub>), 136.7 (2 Cq-ortho), 140.40 (Cq-para), 153.67 (Cq-tétrazole).

### Composé 51 : 5-propyltétrazole

✓ Cycloaddition entre butyraldoxime et NaN<sub>3</sub>



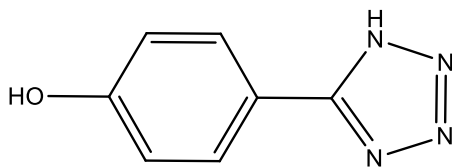
Formule moléculaire: C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>  
 Poids moléculaire: 112 g/mol  
 Aspect physique : huileux  
 Rendement: 80%

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 0.88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 15 Hz), 1.64-1.78 (td, 2H, J = 7.33, 1489 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.83 (t, 2H, CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75Hz) δ(ppm):** 13.77 (CH<sub>3</sub>-aliphatique), 20.94 (CH<sub>2</sub>-aliphatique), 25.00 (CH<sub>2</sub>-aliphatique), 156 (Cq-tétrazole).

### Composé 52: 5-(4-hydroxyphényl)-1H-tétrazole

✓ Cycloaddition entre 4-Hydroxybenzaldoxime et NaN<sub>3</sub>



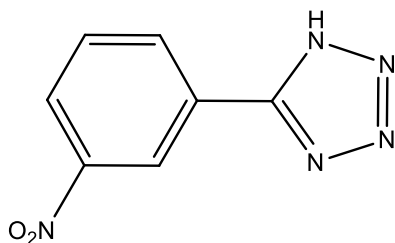
Formule moléculaire : C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O  
 Poids moléculaire : 162 g/mol  
 T° de fusion : 234°C  
 Aspect physique : Cristaux blancs  
 Rendement: 89%

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 6.49 (d, 2H, J = 8.4), 7.84 (d, 2 H, J = 8.4), 10.20 ppm (s, 1H, OH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75Hz) δ(ppm):** 115.1 (2CH<sub>Ar</sub>-méta), 116.6 (Cq<sub>Ar</sub>-C=N), 129.2 (2CH<sub>Ar</sub>-ortho), 154.8 (Cq-tétrazole), 160.5 (Cq-OH).

### Composé 53: 3- Nitrophényltétrazole

✓ Cycloaddition entre 3- nitrobenzalaldoxime e et NaN<sub>3</sub>



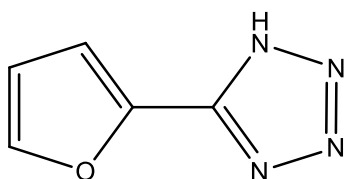
Formule moléculaire : C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O  
 Poids moléculaire : 175 g/mol  
 T° de fusion : 150°C  
 Aspect physique : Cristaux jaunes  
 Rendement: 81%

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 400Hz) δ(ppm):** 8.85 (s, 1H, CH-Ar), 8.43-8.50 (m, 2H, CH-Ar), 7.90-7.94 (m, 1H, CH-Ar).

**NMR <sup>13</sup> C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm) δ(ppm):** 123.8 (CH<sub>Ar</sub>), 124.71 (CH<sub>Ar</sub>), 131.20 (CH<sub>Ar</sub>), 135.5(Cq<sub>Ar-C=N</sub>), 134.6 (CH<sub>Ar</sub>), 148.7 (Cq-NO<sub>2</sub>), 155.32 (Cq-tétrazole).

### Composé 54: 5-(Tétrahydrofuran)-1H-tétrazole

✓ Cycloaddition entre furaldoxime et NaN<sub>3</sub>



Formule moléculaire : C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O  
Poids moléculaire : 106 g/mol  
T° de fusion : 199°C  
Aspect physique : Cristaux blancs  
Rendement: 88%

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400Hz) δ(ppm):** 6.70 (dd, 1H, CH-Ar, J = 3.5), 7.26 (dd, 1H, CH-Ar, J = 3.5, 1.7), 8.02 (dd, 1H, CH-Ar, J = 1.7).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 112.1 (CH-Ar), 112.6 (CH-Ar), 139.5 (Cq, C-CC=N), 145.6 (CH-Ar), 154.2 (Cq-tétrazole).

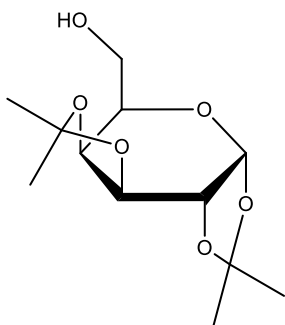
## III. Préparation des réactifs d'alkylation

### 1. Préparation des glycosyles tosylés

#### 1.1. Préparation des sucres Protégés

#### Préparation du composé 55 : 1,2 : 3,4-di-O- isopropylidène-α-D-galactopyranose

Dans un ballon de 500 ml, on introduit 6 g de D-galactose dans 200 ml d'acétone anhydre, puis 2 ml d'acide sulfurique concentré est ajouté goutte à goutte au mélange, et on laisse sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Une fois la réaction terminée, les sels éliminent par filtration, puis le filtrat est neutralisé par l'hydrogencarbonate de sodium jusqu'à pH supérieur à 7. Après filtration et évaporation, le résidu obtenu est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec l'éluant hexane/acétate d'éthyle (5/1), on obtient ainsi le produit **55** sous forme huileuse.



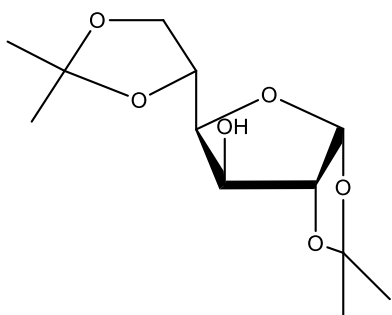
Formule chimique :  $C_{12}H_{20}O_6$   
 Masse molaire : 260 g/mol  
 Etat physique : huile  
 Rendement 91%  
 $R_f = 0.51$  (2/1: hexane / acétate d'éthyle)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 1.52, 1.45, 1.35 (4s, 12 H, 4 CH<sub>3</sub>). 2.35 (1H, OH), 2.44 (dd, 1 H, CH<sub>2</sub>-OH, J = 10.2, 3.0), 3.91-3.72 (m, 2 H, CHO + CH<sub>2</sub>-OH), 4.29 (d, 1 H, CHO, J = 8.0), 4.36 (dd, 1 H, CHO, J = 5.1, 2.4), 4.63 (dd, 1 H, CHO, J = 2.4, 8.0), 5.58 (d, 1 H, CH<sub>anomérique</sub>, J = 5.1).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 24.27-25.98 (4 CH<sub>3</sub>), 62.13 (CH<sub>2</sub>-OH), 65.70 (CHO), 68.18 (CHO), 70.67 (CHO), 71.04 (CHO), 96.28 (CHO), 108.65-109.40 (2 Cq).

### Préparation du composé 56 : 1, 2 : 5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose

Le D-glucose est protégé dans les mêmes conditions citées précédemment pour le D-galactose, le composé **56** est ainsi isolé avec de rendement de 87%.



Formule chimique :  $C_{12}H_{20}O_6$   
 Masse moléculaire : 260g/ mol  
 Aspect physique : cristaux blancs  
 $R_f = 0,36$  (3/1 : hexane/acétate d'éthyle)  
 T° de fusion : 107°C  
 Rendement : 87%

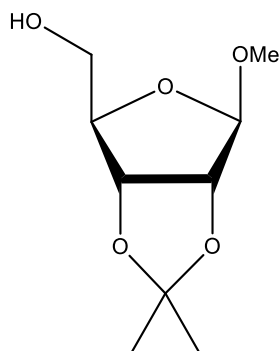
**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 1.31, 1.37, 1.43, 1.49 (4s, 12H, 4CH<sub>3</sub>); 2.89 (s, 1H, OH); 3.98 – 4.18 (m, 3H, 3CH); 4.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.54 (d, 1H, CH, J=3.63); 5.94 (d, 1H, CH<sub>anomérique</sub>, J = 3.62).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 25.14, 26.16 , 26.77, 26.82 (4 CH<sub>3</sub>) ; 67.61 (CH<sub>2</sub>O) ; 73.27 (CH-OH) ; 74.99 (CH<sub>2</sub>O) ; 81.15 (CHO) ; 85.09 (CHO) ; 105.24 (CHO) ; 109.62 – 111.81 (2Cq).

### Préparation du composé 57 : 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(D)-ribofuranoside

A 30 ml du méthanol saturée par l'acide chlorhydrique gazeux à 0°C, on ajoute 6 g de (D)-ribose, 16 ml de 2,2-diméthoxy-propane (DMP) et 90 ml d'acétone anhydre, le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures à

température ambiante. Après neutralisation par 1M de la soude et élimination des solvants, le résidu est repris par le dichlorométhane puis lavé à l'eau, séchée, et évaporée sous pression réduite. Le produit **57** a été obtenu sous forme liquide jaune avec un rendement de 92 % après purification sur gel de silice en utilisant (hexane /acétate d'éthyle : 7/1) comme éluant.



Formule chimique :  $C_9H_{16}O_5$   
 Masse molaire : 204 g/mol  
 Etat physique : huileux  
 Rendement : 92 %  
 $R_f = 0.65$  (3/1 : hexane /acétate d'éthyle)

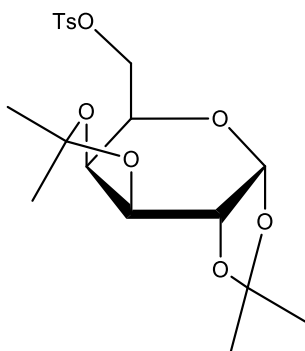
**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 1.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 1.46 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.46 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 3.72 (qd, 2 H, CH<sub>2</sub>OH, J = 3.39, 14.28); 4.47 (t, 1 H, CHO, J = 5.35); 4.62 (d, 1H, CHO, J = 5.94); 4.86 (d, 1 H,CHO, J = 5.91); 5.10 (s, 1 H, CH<sub>anomérique</sub>).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 25.91 (2 CH<sub>3</sub>); 54.80 (OCH<sub>3</sub>); 62.32 (CH<sub>2</sub>OH); 80.41 (CHO); 81.03(CHO); 82.14 (CHO); 108.46 (CHO); 111.38 (Cq).

### 1.2. Préparation des sucres tosylé

#### Préparation du composé **58**: 1,2: 3,4-di-O- isopropylidène-6-O-p-toluènesulfonyl- $\alpha$ -D-galactopyranose

Dans un ballon de 250, on ajoute 15 ml de pyridine à 0°C sur 11 g de 1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose, et on agite magnétiquement jusqu'à dissolution totale, puis on ajout 5 g de chlorure de tosyle en réaction par petite portion. Le mélange est abandonné 4 heures sous agitation magnétique, une solution pâteuse formée acidifiée (Jusqu'à pH acide 4 à 5). Le solide résultant est solubilisé dans l'acétate d'éthyle et extrait avec l'eau acidifié puis de l'eau, Le solvant est évaporé, pour obtenir un solide blanc qui se recristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle /hexane.



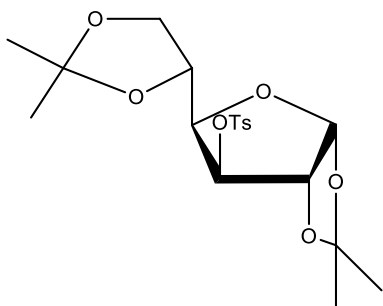
Formule chimique : C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>S  
 Masse molaire : 414 g/mol  
 Etat physique : Cristaux blancs  
 Rendement: 79 %  
 Point de fusion: 122 °C  
 Rf = 0.65 (2/1 : hexane/ acétate d'éthyle)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 1.50, 1.34, 1.32, 1.28 (4 s, 12 H, 4 CH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>, p-Ar), 4.11-4.04 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-OTs), 4.19-4.22 (m, 2 H, 2 CHO), 4.31 (dd, 1 H, CHO, J = 5.0, 2.4), 4.58 (dd, 1 H, CHO, J = 7.8, 2.4), 5.47 (d, 1 H, CH<sub>anomérique</sub>, J = 5.0), 7.33 (d, 2 H, CH<sub>Ar</sub>, J = 8.0), 7.81 (d, 2 H, CH<sub>Ar</sub>, J = 8.3).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 25.3 (CH<sub>3</sub>, Ar-para), 27.9 (4 CH<sub>3</sub>), 65.8 (CH<sub>2</sub>-OTs), 70.41-72.1 (4CHO), 96.4 (CHO), 107.34 (2 Cq), 116,03 (2 Cq), 129.0-131.2 (4 CH, Ar-orth + Ar-méta), 138.2 (Cq-Ar), 144.3 (Cq-Ar)

### Préparation du composé 59 : 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-O-p-toulènesulfonyl-(D)-glucofuranose

Le 1,2:5,6-Di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose réagit avec, chlorure de p-toulènesulfonyle en présence de pyridine dans la même condition de préparation de galactose tosylé **22**, conduit après purification sur colonne chromatographique, au composé 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-O-p-toulènesulfonyl-(D)-glucofuranose **23**, avec de rendement de 77%.



Formule chimique : C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>S  
 Masse molaire: 414 g/mol  
 Etat physique : cristaux blancs  
 Rendement: 77 %  
 Point de fusion: 121 °C  
 Rf: 0.65 (2/1 : hexane/ acétate d'éthyle)

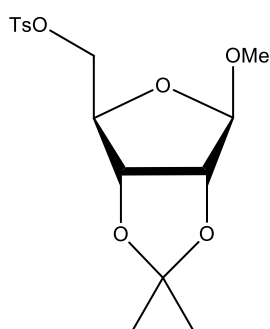
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 0.96, 1.10, 1.28, 1.82 (4 s, 15 H, 5 CH<sub>3</sub>); 3.84 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>O, J = 8.6, 6.3); 3.96 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>O, J = 8.6, 4.7); 4.07-4.12 (m, 1H, CHO); 4.25 (dd, 1H, CHO, J = 8.0, 2.8); 4.90 (d, 1H, CHO, J = 3.6); 5.02 (d, 1H, CHO, J = 2.8); 5.66 (d, 1H, CHO, J = 3.6) ; 6.67 (d, 2H, H-Ar, J = 8.2); 7.76 (d, 2H, H-Ar, J = 8.2).



**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 21.1 (CH<sub>3</sub>-OTs), 24.7, 25.0, 26.7, 26.8 (4 CH<sub>3</sub>), 67.4 (C-6), 72.3 (C-5), 80.4 (C-4), 82.7 (C-3), 84.1 (C-2), 105.6 (C-1), 109.1, 112.3 (2 iPr-Cq), 128.8 (C-m), 129.7 (C-o), 133.8 (C-i), 144.5 (C-p).

### Préparation du composé 60: 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-p-toluènesulfonyl-(D)-ribofuranoside

La tosylation du produit **57** se réalise suivant le même protocole décrit précédemment pour le produit **22** et conduit ainsi au produit **60**.



Formule chimique : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>S  
Masse molaire : 358 g/mol  
Etat physique : cristaux blancs  
Rendement: 90 %  
Point de fusion: 85 °C  
Rf: 0.90 (1/2: hexane /acétate d'éthyle)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 1.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 1.44 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2.43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-p-Ar); 3.22 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 4.03 (dd, 2 H, CH<sub>2</sub>-OTs, J = 7.2, 1.3); 4.32 (t, 1 H, CHO, J = 7.3); 4.53 (d, 1 H, CHO, J = 5.9); 4.61 (d, 1 H, CHO, J = 6.4); 4.94 (s, 1 H, CH-anomérique); 7.34 (d, 2 H, CH-Ar, J = 8.6); 7.781 (d, 2 H, CH-Ar, J = 8.3).

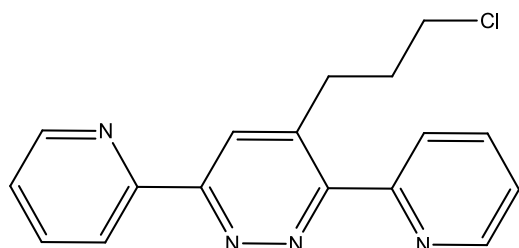
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 24.31 (CH<sub>3</sub>-Ar-para); 25.92 (2 CH<sub>3</sub>); 54.74 (OCH<sub>3</sub>); 65.30 (CH<sub>2</sub>-OTs); 77.41-82.13 (3 CHO); 108.44 (CHO); 111.36 (Cq); 129.18-130.71 (4 CH-Ar-orth + Ar-méta); 138.31 (Cq-Ar); 145.12 (Cq-Ar).

## 2. Préparation d'agent alkylant non glycosylés

### 2.1. Synthèse de la 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine

Dans un ballon on dissout 4 mmoles de la 3,6-bis (2-Pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine dans 20 ml de toluène, puis on ajoute 1 équivalent de 5-chloropentène et on laisse le mélange réactionnel à reflux du toluène et sous agitation, les réactions ont été suivies par CCM. Une fois les réactions sont terminées, on évapore le solvant. Les produits sont obtenus pur après chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant l'hexane/l'acétate d'éthyle comme éluant (1/5).

### Composé 61: 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine



Formule chimique : C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>  
Masse molaire : 310 g/mol  
Etat physique : cristaux mauve  
Rendement: 91 %  
Point de fusion: Tf = 85 °C  
Rf = 0.3 (3/1 : acétate d'éthyle / hexane)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 2.13-2.22 ppm (qt, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.23-3.22 ppm (td, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.53-3.29 ppm (td, 2H, CH<sub>2</sub>); 7.4 ppm (m, 2H, CH<sub>ar</sub>); 7.9 ppm (td, 2H, CH<sub>ar</sub>); 8.2 ppm (d, 1H, CH<sub>ar</sub>); 8.5 ppm (s, 1H, CH<sub>ar</sub>); 8.70-8.75 ppm (m, 3H, CH<sub>ar</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ(ppm):** 30.16(CH<sub>2</sub>-Cl); 32.39, 44.49 (2CH<sub>2</sub>); 121.75, 123.72, 124.72, 124.76, 125.94, 136.95, 137.19, 148.58, 149.43 (CH<sub>ar</sub>); 141.51, 153.36, 156.05, 157.32, 158.83 (C<sub>qar</sub>).

**SM (FAB+):** m/z = 311.10 [MH]<sup>+</sup>

## IV. Synthèse de nouveaux tétrazoles disubstitués par réaction d'alkylation:

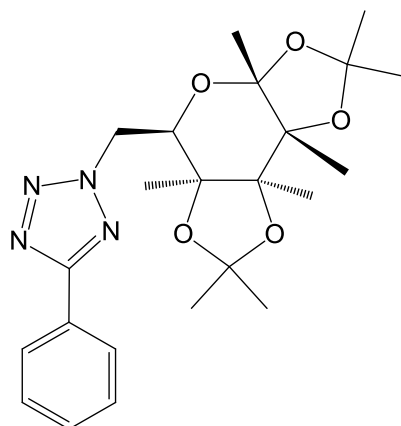
### 1. Procédure générale de synthèse de nouveau tétrazoles glycosylés

Dans un ballon de 100 ml, on dissout (1 mmol) du composé glycosylé et (1 mmol) de composé tétrazole 5-substituée dans (20 ml) du DMF, On rajoute du carbonate de potassium (2 mmol) et de bromure de tétra n-butyl ammonium (0,15 mmol). Le mélange est porté à reflux de DMF pendant 12 heures. La solution est évaporée à sec sous pression réduite pour éliminer le DMF puis le résidu obtenu est extrait trois fois par le dichlorométhane. Le solvant évaporé au rotavapeur, Le mélange obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange hexane et acétate d'éthyle comme éluant (4/1). Le produit solide isolé a été obtenu avec un bon rendement et recristallisé dans l'éthanol qui a donné de bons cristaux incolores.

### 1. 1. Synthèse de nouveau tétrazoles galactosylés

#### Composé 62: 5-phényl-3-(1, 2, 3, 4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose)-tétrazole

- ✓ Alkylation entre 1,2 : 3,4-di-O- isopropylidène-6-O-p-toluènesulfonyl- $\alpha$ -D-galactopyranose **58** et le tétrazole **46**.



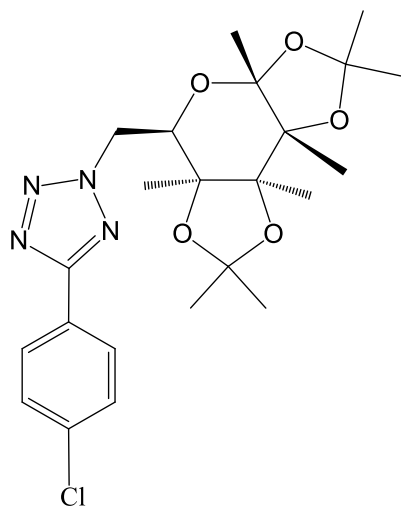
Formule chimique :  $C_{19}H_{24}O_5N_4$   
Masse molaire : 388 g/mol  
Etat physique : Cristaux blancs  
Rendement: 91 %  
Point de fusion: 120 °C  
Rapport frontal: 0.63 (4/1: hexane/ acétate éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 1.30-1.54 (3s, 12H, 4CH<sub>3</sub>); 4.30-4.36 (2dd, 2H, CH<sub>2</sub>-N, J=1.8, J=7.8,4 / J=2.6 J=4.9); 4.59-4.64 (dd, 1H, CHO, J=1.8, J=4.2,); 4.68-4.79 (m, 2H, CHO); 5.92-4.99 (dd, 1H, CHO, J=8.7, J=13.9); 5.48 (d, 1H, CHO, J=4.8); 7.28-7.51 (m, 3H, CHAr); 8.14-8.18 (m, 2H, CHAr).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 24.46 (CH<sub>3</sub>); 24.98 (CH<sub>3</sub>); 25.93 (CH<sub>3</sub>); 25.98(CH<sub>3</sub>); 53.42(CH<sub>2</sub>-N); 66.70(CHO); 70.46(CHO); 70.84(CHO); 71.10(CHO); 96.19(CHO); 109.12-110.09(2Cq<sub>C-O</sub>); 126.85(2CH<sub>Ar-ortho</sub>); 127.53(Cq<sub>Ar-C=N</sub>); 128.82(2CH<sub>Ar-méta</sub>); 130.21(CH<sub>Ar-para</sub>); 165.09(Cq-tétrazole).

#### Composé 63: 5-(4-chlorophényl)-3-(1, 2, 3, 4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose)-tétrazole.

- ✓ Alkylation entre 1,2 : 3,4-di-O- isopropylidène-6-O-p-toluènesulfonyl- $\alpha$ -D-galactopyranose **58** et le tétrazole **47**



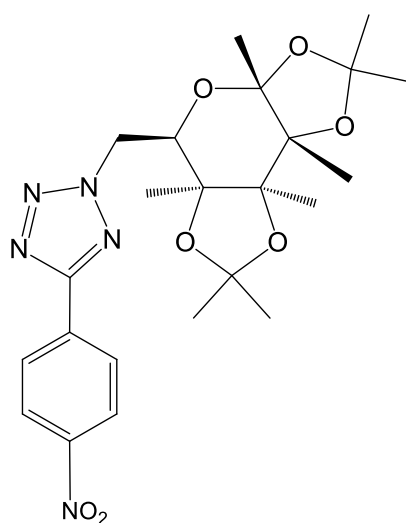
Formule chimique :  $C_{19}H_{23}O_5ClN_4$   
 Masse molaire : 422 g/mol  
 Etat physique : Cristaux blancs  
 Rendement: 92 %  
 Point de fusion: 134 °C  
 R<sub>f</sub> : 0.62 (4/1: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400Hz) δ(ppm):** 1.30-1.54 (4s, 12H, 4CH<sub>3</sub>); 4.31-4.37(2dd, 2H, CH<sub>2</sub>-N, J=1.8, 7.8 / J=2.7, 4.8); 4.58-4.62 (ddd, 1H, CHO, J=1.8, 3.9, 5.4); 4.69-4.77 (2dd, 2H, CHO, J=2.4, 7.5/ 3.9,14.1); 4.92-5.00 (dd, 1H, CHO, J= 9, 14.1);5.48-5.49 (d,1H,J= 4.8); 7.38 (d, 2H, CH<sub>Ar</sub>, J=8.6); 8.09(d, 2H, CH<sub>Ar</sub>, J=8.6).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 24.46 (CH<sub>3</sub>); 24.97 (CH<sub>3</sub>); 25.92 (CH<sub>3</sub>); 25.98(CH<sub>3</sub>); 53.53(CH<sub>2</sub>-N); 66.70(CHO); 70.43(CHO); 70.82(CHO); 71.09(CHO); 96.17(CHO); 109.13-110.14(2Cq<sub>C-O</sub>); 126.02(Cq<sub>Ar-C=N</sub>); 128.14(2CH<sub>Ar-ortho</sub>); 129.15(2CH<sub>Ar-méta</sub>); 136.27(Cq<sub>Cl-Ar</sub>); 164.23(Cq-tétrazole).

**Composé 64: 5-(4-nitrophenyl)-3-(1, 2, 3, 4-di-O-isopropylidene-(D)-galactopyranose)-tétrazole.**

✓ Alkylation entre 1,2 : 3,4-di-O- isopropylidène-6-O-p-toluènesulfonyl-α-D-galactopyranose **58** et le tétrazole **48**.



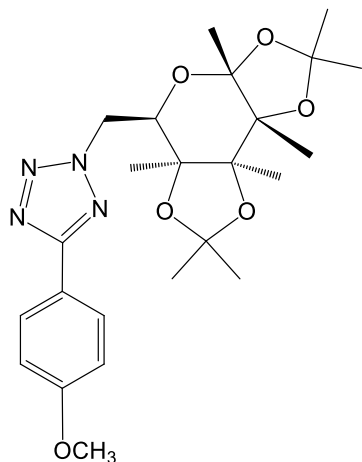
Formule chimique :  $C_{19}H_{23}O_7N_5$   
 Masse molaire : 433 g/mol  
 Etat physique : Cristaux blancs  
 Rendement: 90 %  
 Point de fusion: 148 °C  
 R<sub>f</sub> : 0.59 (4/1 : hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 1.31-1.55 (4s, 12H, 4CH<sub>3</sub>); 4.34-4.39 (2dd, 2H, CH<sub>2</sub>-N, J=1.8, 7.4/ 2.6, 4.8); 4.60-4.65(ddd, 2H, CHO, J=1.8, 3.4,5.3); 4.71-4.80 (2dd, 2H, CHO, J=2.6, 7.8/ 3.5, 14); 4.98-5.06 (dd, 1H, CHO, J=9.24, 13.9); 5.48 (d, 1H, CHO, J=4.8); 8.36 (s, 4H, CH<sub>Ar</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ(ppm):** 24.46 (CH<sub>3</sub>); 24.95 (CH<sub>3</sub>); 25.92 (CH<sub>3</sub>); 25.98 (CH<sub>3</sub>); 53.83 (CH<sub>2</sub>-N); 66.72(CHO); 70.39(CHO); 70.82(CHO); 71.07(CHO); 96.16(CHO); 109.16-110.23(2Cq<sub>C-O</sub>); 124.23(Cq<sub>Ar-C=N</sub>); 127.67(2CH<sub>Ar-méta</sub>); 133.40(2CH<sub>Ar-ortho</sub>); 148.83(Cq<sub>NO2</sub>); 163.23(Cq-tétrazole).

### Composé 65: 5-(4-methoxyphenyl)-3-(1, 2, 3, 4-di-O-isopropylidene-(D)-galactopyranose) – tétrazole.

- ✓ Alkylation entre 1,2 : 3,4-di-O- isopropylidène-6-O-p-toluènesulfonyl-α-D-galactopyranose **58** et le tétrazole **49**.



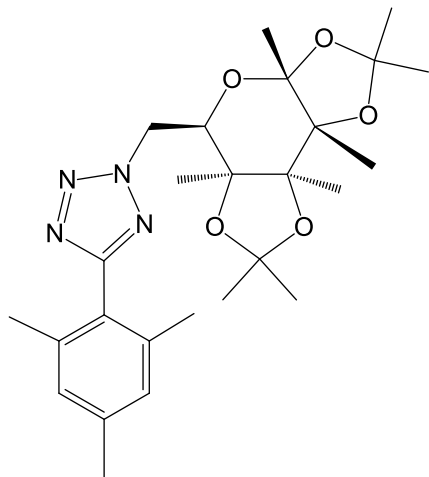
Formule chimique : C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>  
Masse molaire : 418 g/mol  
Etat physique : Cristaux blancs  
Rendement: 87 %  
Point de fusion: 149 °C.  
R<sub>f</sub> : 0.59 (4/1: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400Hz) δ(ppm):** 1.22-1.43 (3s, 12H, 4CH<sub>3</sub>); 3.83(s,3H, OCH<sub>3</sub>); 4.37-4.40 (dd,1H, CHO, J=2.7, 4.8); 4.41-4.52(m,2H, CH<sub>2</sub>-N); 4.67-4.70 (dd,2H,CHO, J=7.5,9.9); 4.71-4.75 (dd,2H,CHO, J=2.7,8.7); 4.91-4.97 (dd,1H, CHO, J=2.7, 13.8); 5.36 (d,1H,CHO, J=4.8); 7.11(d, 2H, CH<sub>Ar</sub>, J=8.7); 7.84 (d, 2H, CH<sub>Ar</sub>, J=8.7).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ(ppm):** 24.76 (CH<sub>3</sub>); 25.33 (CH<sub>3</sub>); 26.04 (CH<sub>3</sub>); 26.37(CH<sub>3</sub>); 53.81(OCH<sub>3</sub>); 55.80(CH<sub>2</sub>-N); 66.87(CHO); 70.27 (CHO); 70.59(CHO); 70.84(CHO); 95.87(CHO); 108.7-109.50 (2Cq<sub>C-O</sub>); 115.17 (2CH<sub>Ar-méta</sub>); 119.85 (Cq<sub>Ar-C=N</sub>); 128.24 (2CH<sub>Ar-ortho</sub>); 161.43 (Cq-OCH<sub>3</sub>); 164.44 (Cq-tétrazole).

### Composé 66: 5-(mesityl)-3-(1, 2, 3, 4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose)-tétrazole

- ✓ Alkylation entre 1,2 : 3,4-di-O- isopropylidène-6-O-p-toluènesulfonyl- $\alpha$ -D-galactopyranose **58** et le tétrazole **5**



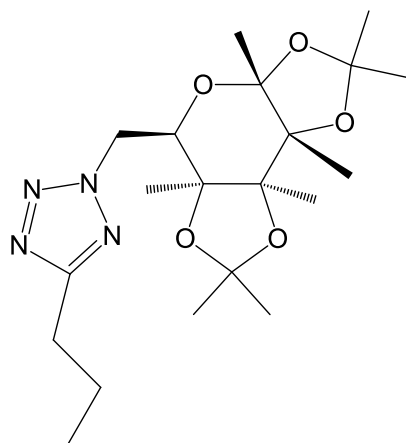
Formule chimique :  $C_{22}H_{30}O_5N_4$   
Masse molaire : 430 g/mol  
Etat physique : Cristaux blancs  
Rendement: 89 %  
Point de fusion: 134 °C.  
 $R_f$  : 0.61 (4/1: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 1.29-1.54 (4s, 12H, 4CH<sub>3</sub>); 2.11(s, 3H, 2CH<sub>3-Ar</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3-Ar</sub>), 4.31-4.36 (2dd, 2H, CH<sub>2</sub>-N, J=1.8, 7.8/ 2.7, 5.1); 4.45-4.50(ddd, 1H, CHO, J=1.8, 3.6,5.3); 4.67-4.71 (dd, 2H, CHO, J=2.4, 7.8); 4.76-4.48(dd, 2H, CHO, J=3.9, 13.8); 4.96-5.04 (dd, 1H, CHO, J=9, 13.8); 5.49 (d, 1H, CHO, J=5.1); 6.95 (s, 2H, CH<sub>Ar</sub>).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)  $\delta$ (ppm):** 20.26 (2CH<sub>3-Ar</sub>); 21.22 (CH<sub>3-Ar</sub>); 24.45 (CH<sub>3</sub>); 24.91 (CH<sub>3</sub>); 25.98 (CH<sub>3</sub>); 25.98 (CH<sub>3</sub>); 53.81 (CH<sub>2</sub>-N); 66.87(CHO); 70.33(CHO); 70.84(CHO); 71.09(CHO); 96.18(CHO); 108.97-110.07(2Cq<sub>C-O</sub>); 124.53 (Cq<sub>Ar-C=N</sub>); 128.35(2CH<sub>Ar</sub>); 138.10(2Cq<sub>Ar-ortho</sub>); 139.29(Cq<sub>Ar-para</sub>); 164.38(Cq-tétrazole).

### Composé 67: 5-propyl-3-(1,2,3,4-di-O-isopropylidène-(D)-galactopyranose)- tétrazole.

- ✓ Alkylation entre 1,2 : 3,4-di-O- isopropylidène-6-O-p-toluènesulfonyl- $\alpha$ -D-galactopyranose **58** et le tétrazole **51**.



Formule chimique :  $C_{16}H_{26}O_5N_4$   
 Masse molaire : 354 g/mol  
 Etat physique : Cristaux blancs  
 Rendement: 81 %  
 Point de fusion: 131 °C  
 Rf : 0.64 (4/1: hexane/ acétate d'éthyl)

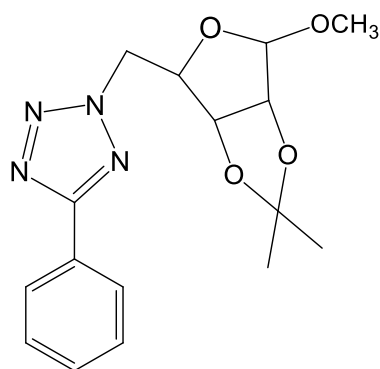
**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 0.98 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J=7.4); 1.37-1.51 (4s, 12H, 4CH<sub>3</sub>); 1.77-1.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.86 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.8); 4.24-4.34 (2dd, 2H, CH<sub>2</sub>-N, J=1.8, J=7.8, / J=2.4, J=4.8); 4.43-4.48 (dd, 1H, CHO, J=1.8, J=7.0); 4.63-4.69 (m, 2H, CHO) 4.81-4.89 (dd, 1H, CHO, J= 8.8, J=13.9); 5.46 (d, 1H, CHO, J =4.8)

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)  $\delta$ (ppm):** 13.67 (CH<sub>3</sub>); 21.42 (CH<sub>2</sub>); 24.44(CH<sub>3</sub>); 24.96 (CH<sub>3</sub>); 25.90 (CH<sub>3</sub>); 25.95(CH<sub>3</sub>); 27.37 (CH<sub>2</sub>); 53.10 (CH<sub>2</sub>-N); 66.77(CHO); 70.37(CHO); 70.77(CHO); 71.08(CHO); 96.14(CHO); 109.05-110.04 (2Cq<sub>C-O</sub>); 166.76 (Cq-tétrazole).

### 1. 2. Synthèse de nouveaux tétrazoles ribosylés

#### Composé 68: 5-phényl-3-(1-O-méthyl-2, 3-O-isopropylidène -(D)-ribofuranoside)-tétrazole

- ✓ Alkylation entre 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-p-toluènesulfonyl-(D)-ribofuranoside **60** et le tétrazole **46**.



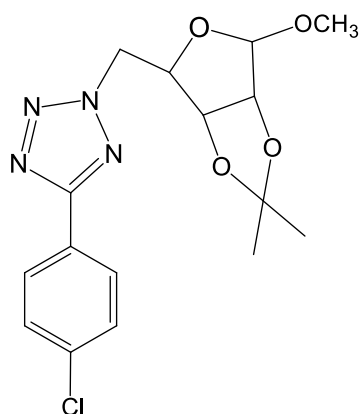
Formule chimique :  $C_{16}H_{20}O_4N_4$   
 Masse molaire : 332 g/mol  
 Etat physique : Cristaux blancs  
 Rendement: 93%  
 Point de fusion: 91°C  
 Rf : 0.65 (4/1: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.68-4.85(m, 4H, CHO+2H, CH<sub>2</sub>-N); 5.00 (1s, 1H, CHO); 5.27 (s, 1H, CHO); 7.45-7.48 (m, 3H, CH<sub>Ar</sub>); 8.11-8.14 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ(ppm):** 24.91 (CH<sub>3</sub>); 26.33 (CH<sub>3</sub>); 55.00 (CH<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>-sucre); 55.54(CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-N); 81.72 (CHO); 84.53 (CHO); 85.09 (CHO); 109.97(CHO); 112.87(Cq<sub>C-O</sub>); 126.84 (2CH<sub>Ar-ortho</sub>); 127 (Cq<sub>Ar-C=N</sub>); 128.88 (2CH<sub>Ar-méta</sub>); 130.38(CH<sub>Ar-para</sub>); 165.32 (Cq-tétrazole).

### Composé 69: 5-(4-chlorophényl)-3-(1-O-méthyl-2, 3-O-isopropylidène -(D)-ribofuranoside)-tétrazole

✓ Alkylation entre 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-p-toluènesulfonyl-(D)-ribofuranoside **60** et le tétrazole **47**.



Formule chimique : C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> ClN<sub>4</sub>  
Masse molaire : 366 g/mol  
Etat physique : Cristaux blancs  
Rendement: 94%  
Point de fusion: 95°C  
Rf : 0.67 (4/1: hexane/ acétate d'éthyl)

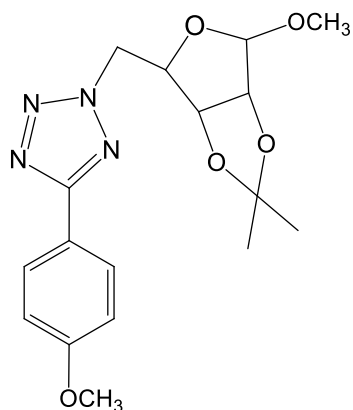
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.35-4.64(m, 4H, CHO+2H-CH<sub>2</sub>N); 4.90-4.92 (d, 1H, CHO, J=6); 4.95 (s, 1H, CHO); 7.56-7.59 (d, 3H, CH<sub>Ar</sub>, J= 9); 7.69-7.72 (d, 2H, CH<sub>Ar</sub>, J=9).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ(ppm):** 24.95 (CH<sub>3</sub>); 26.35 (CH<sub>3</sub>); 55.59 (CH<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>-sucre); 55.74(CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-N); 81.74 (CHO); 84.53 (CHO); 85.12 (CHO); 110.01(CHO); 112.96(Cq<sub>C-O</sub>); 125.81 (Cq<sub>Ar-C=N</sub>); 128.17 (2CH<sub>Ar-ortho</sub>); 129.19 (2CH<sub>Ar-méta</sub>); 136.42 (Cq<sub>Ar-Cl</sub>); 164.52 (Cq-tétrazole).

### Composé 70: 5-(4-méthoxyphényl)-3-(1-O-méthyl-2, 3-O-isopropylidène -(D)-ribofuranoside)-tétrazole

✓ Alkylation entre 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-p-toluènesulfonyl-(D)-ribofuranoside **60** et le tétrazole **49**.





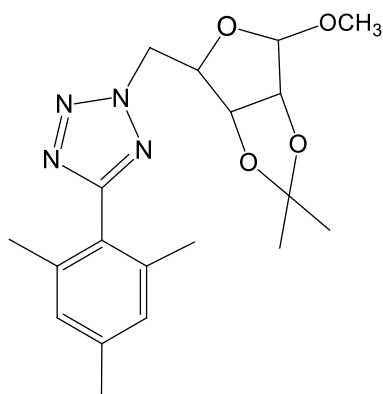
Formule chimique :  $C_{17}H_{22}O_5N_4$   
 Masse molaire : 362 g/mol  
 Etat physique : Cristaux blancs  
 Rendement: 89%  
 Point de fusion: 119°C  
 Rf : 0.64 (4/1: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> (ribose)); 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.38(s,1H,CHO); 4.71-4.88(m, 4H, 2CHO+2 CH<sub>2</sub>N ); 5.03 (1s, 1H, CHO); 7.00-7.04 (m, 2H, CH<sub>Ar-ortho</sub>); 8.08-8.11(m, 2H, CH<sub>Ar-méta</sub>).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)  $\delta$ (ppm):** 24.95 (CH<sub>3</sub>); 26.36 (CH<sub>3</sub>); 55.37 (CH<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>-Sucre); 55.52 (CH<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>-Ar); 55.56(CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-N); 81.77 (CHO); 84.52 (CHO); 85.14 (CHO); 109.99 (CHO); 112.90 (Cq<sub>C-O</sub>); 114.28 (2CH<sub>Ar-ortho</sub>); 119.91 (Cq<sub>Ar-C=N</sub>); 128.65 (2CH<sub>Ar-méta</sub>); 161.30(Cq<sub>Ar-OCH<sub>3</sub></sub>); 165.32 (Cq<sub>C-tétrazole</sub>).

### Composé 71 : 5-(mésityl)-3-(1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(D)-ribofuranoside)-tétrazole

✓ Alkylation entre 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-p-toluènesulfonyl-(D)-ribofuranoside **60** et le tétrazole **50**.



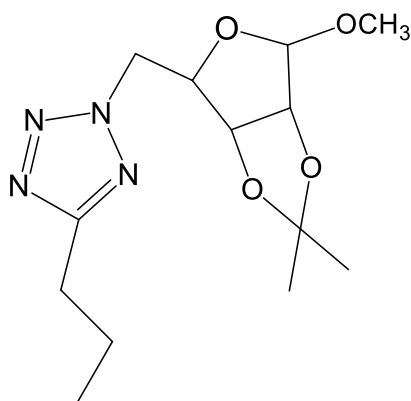
Formule chimique :  $C_{19}H_{26}O_4N_4$   
 Masse molaire : 374 g/mol  
 Etat physique : Cristaux blancs  
 Rendement: 91%  
 Point de fusion: 98°C  
 Rf : 0.64 (4/1: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.33 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.28-4.74(m, 4H, CHO+2H-CH<sub>2</sub>N); 5.02 (1s, 1H, CHO); 5.29 (s, 1H, CHO); 6,87 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ(ppm):** 19.54 (CH<sub>3</sub>); 19.82 (CH<sub>3</sub>); 21.09 (CH<sub>3</sub>); 24.91 (CH<sub>3</sub>); 26.40(CH<sub>3</sub>); 55.48 (CH<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>); 65.12(CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-N); 81.98 (CHO); 84.75 (CHO); 85.13 (CHO); 109.99(CHO); 112.57(Cq<sub>C-O</sub>); 128.77 (Cq<sub>Ar-C=N</sub>); 130.46(2CH<sub>Ar-méta</sub>); 135.33 (2Cq<sub>Ar-CH<sub>3</sub>-ortho</sub>); 139.28(CH<sub>Ar-CH<sub>3</sub>-para</sub>); 164.13 (Cq-tétrazole).

### Composé 72 : 5-propyl-3-(1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène -(D)-ribofuranoside)-tétrazole

✓ Alkylation entre 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-O-p-toluènesulfonyl-(D)-ribofuranoside **60** et le tétrazole **51**.



Formule chimique : C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>  
 Masse molaire : 298 g/mol  
 Etat physique : Cristaux blancs  
 Rendement: 93%  
 Point de fusion: 94°C  
 R<sub>f</sub> : 0.65 (4/1: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 0.94-0.99 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-aliphatique, J=7.2); 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 1.72-1.85 (td, 2H, CH<sub>2</sub>-aliphatique, J= 7.5, 14.7); 2.81-2.86 (t,2H,CH<sub>2</sub>-aliphatique, J=7.5); 3.34(s, 3H, 2CH<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>); 4.63-4.73 (m, 4H, 2H-CHO+2H-CH<sub>2</sub>N); 4.79 (d, 1H, CHO,J= 6); 4.97(s, 1H, CHO).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ(ppm):** 13.66 (CH<sub>3</sub>-aliphatique); 21.33(CH<sub>2</sub>-aliphatique); 24.88(CH<sub>3</sub>); 26.30(CH<sub>3</sub>); 27.33(CH<sub>2</sub>-aliphatique); 55.26 (CH<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>); 55.43 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-N); 81.71 (CHO); 84.44 (CHO); 85.05 (CHO); 112.79 (Cq-Aliphatique-C=N); 166.98 (Cq-tétrazole).

## 2. Procédure générale de synthèse de nouveau tétrazoles non glycosylés

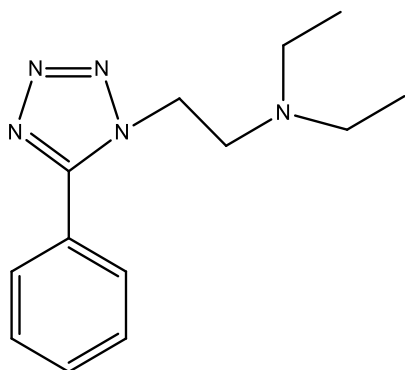
Dans un ballon de 100 ml, on dissout (1 mmol) du tétrazole 5-substitué et (1 mmol) de réactif d'alkylation (chlorhydrate de 2-chloro-N, N-diéthyléthylamine, Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)pipéridine, et 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine) dans 20 ml de DMF, puis on rajoute (2 mmol) de carbonate de potassium et (0,20 mmol) du bromure de tétra n-butyl ammonium. Le mélange réactionnel a été agité au reflux DMF pendant 12 heures. Le DMF est éliminée par évaporateur rotatif, de l'eau distillée est ensuite ajoutée au produit résiduel qui est ensuite extrait par le dichlorométhane. La phase organique est séchée au

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, puis filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange d'hexane / d'acétate d'éthyle (9/1).

## 2. 1. Synthèse de nouveaux tétrazoles alkyle par chlorhydrate de 2-chloro-N, N-diéthyléthylamine

✓ Alkylation entre chlorhydrate de 2-chloro-N, N-diéthyléthylamine et le tétrazole **46**.

### Composé 73: N,N-diéthyl-2-(5-phényl-1H-tétrazol-1-yl) éthanamine

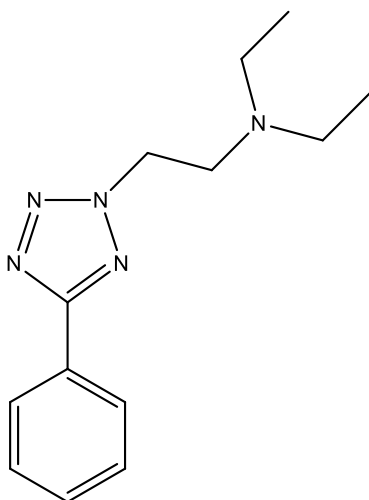


Formule chimique : C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>  
Masse molaire : 245 g/mol  
Etat physique : liquide blancs  
Rendement: 41%  
Rf : 0.60 (1:2: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 0.94 (t, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-aliphatique, J=7.2); 2.54 (q, 4H, 2CH<sub>2</sub>, J=7.2 ); 3.10 (t, 2H, CH<sub>2</sub> , J=6.6); 4.46 (t,2H,CH<sub>2</sub>, J=6.3 ); 7.30-7.48 (m, 3H, 2CH-Ar); 7.96-7.99 (m, 2H, 2CH-Ar).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ(ppm):** 11.36(2CH<sub>3</sub>-aliphatique); 46.12, 47.81, 50.94, 50.98(4 CH<sub>2</sub>-N); 125.70 (2CH-Ar); 126.30(Cq-Ar); 129.03 (2CH-Ar); 129.89 (CH-Ar); 154.48 (Cq-tétrazole 1.5).

### Composé 73': N,N-diéthyl-2-(5-phényl-2H-tétrazol-1-yl)éthanamine



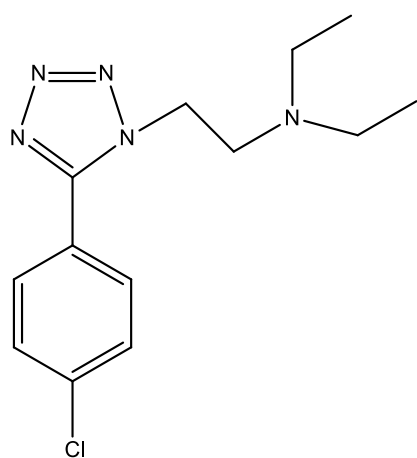
Formule chimique : C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>  
Masse molaire : 245 g/mol  
Etat physique : huileux  
Rendement: 57%  
Rf : 0.63 (1/2: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 0.97 (t, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-aliphatique, J= 7.2); 2.54 (q, 4H, 2CH<sub>2</sub>, J=7.2); 3.06 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9); 4.66 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9); 7.21-7.52(m, 3H, 2CH-Ar); 8.12-8.16(m, 2H, 2CH-Ar).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ(ppm):** 11.40(2CH<sub>3</sub>-aliphatique); 47.30, 47.96, 51.56, 51.76(4 CH<sub>2</sub>-N); 125.68 (2CH-Ar); 126.77(Cq-Ar); 128.82 (2CH-Ar); 130.39 (CH-Ar); 164.88 (Cq-tétrazole 2.5).

✓ Alkylation entre chlorhydrate de 2-chloro-N, N-diéthyléthylamine et le tétrazole **47**.

#### Composé 74: 2-(5-(4-chlorophényl)-1H-tétrazol-1-yl)-N,N-diéthyléthanamine

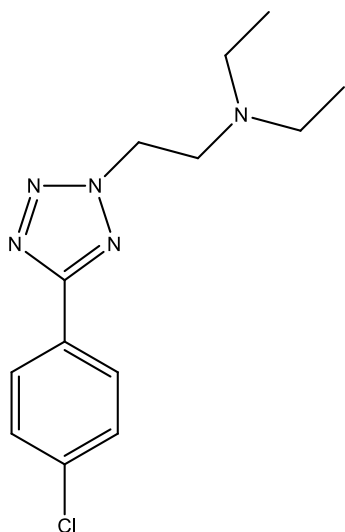


Formule chimique : C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>  
Masse molaire : 279 g/mol  
Etat physique : huileux  
Rendement: 40%  
Rf : 0.56 (1:2: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 0.92 (t, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-aliphatique, J= 7.2); 2.54 (q, 4H, 2CH<sub>2</sub>, J=7.2); 3.01 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9); 4.57 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.3); 7.52 (d, 2H, 2CH-Ar, J= 9); 8.22 (d, 2H, 2CH-Ar, J= 9).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ(ppm):** 11.75(2CH<sub>3</sub>-aliphatique); 47.15, 51.56, 51.74 (4 CH<sub>2</sub>-N); 125.79(Cq-Ar); 127.84 (2CH-Ar); 129.11(2CH-Ar); 136.09(Cq-Ar); 154.83(Cq-tétrazole 1.5).

### Composé 74': 2-(5-(4-chlorophényl)-2H-tétrazol-2-yl)-N,N-diéthyléthamine



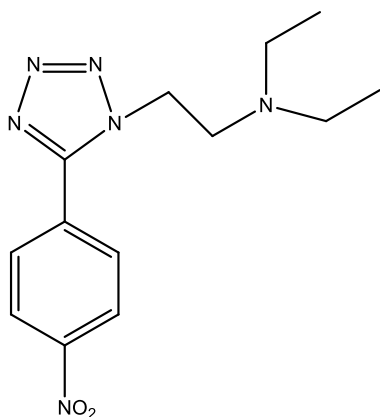
Formule chimique :  $C_{13}H_{18}ClN_5$   
Masse molaire : 279 g/mol  
Etat physique : Cristaux blancs  
Rendement: 56%  
Rf : 0.58 (1/2: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 0.94 (t, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-aliphatique, J= 7.2); 2.52 (q, 4H, 2CH<sub>2</sub>, J=7.2); 3.04 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9); 4.65 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.6); 7.40 (d, 2H, 2CH<sub>-Ar</sub>, J= 9); 8.03 (d, 2H, 2CH<sub>-Ar</sub>, J= 8.7).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)  $\delta$ (ppm):** 12.01(2CH<sub>3</sub>-aliphatique); 47.28, 51.64, 51.71 (4 CH<sub>2</sub>-N); 126.07(Cq<sub>-Ar</sub>); 128.04 (2CH<sub>-Ar</sub>); 129.08(2CH<sub>-Ar</sub>); 136.10(Cq<sub>-Ar</sub>); 163.96 (Cq<sub>-tétrazole 2.5</sub>).

✓ Alkylation entre chlorhydrate de 2-chloro-N, N-diéthyléthylamine et le tétrazole **48**.

### Composé 75: N,N-diéthyl-2-(5-(4-nitrophenyl)-1H-tétrazol-1-yl)éthanamine

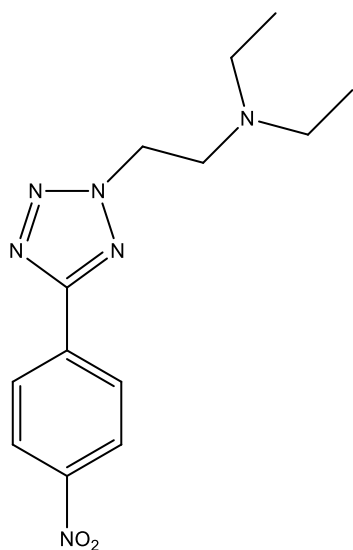


Formule chimique :  $C_{13}H_{18}N_6O_2$   
Masse molaire : 290 g/mol  
Etat physique : huileux  
Rendement: 21 %  
Rf : 0.53 (1/2: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 0.97 (t, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-aliphatique, J= 7.2); 2.56 (q, 4H, 2CH<sub>2</sub>, J=7.2); 3.09 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.3); 4.68 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9); 8.31(s, 4H, 4CH<sub>-Ar</sub>).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)  $\delta$ (ppm):** 11.54(2CH<sub>3</sub>-aliphatique); 47.40, 51.73, 51.90 (4 CH<sub>2</sub>-N); 124.12 (2CH<sub>-Ar</sub>); 126.74 (2CH<sub>-Ar</sub>); 133.12(Cq<sub>-Ar</sub>); 148.56(Cq<sub>-Ar</sub>); 153.96 (Cq<sub>-tétrazole 1.5</sub>).

### Composé 75': N,N-diéthyl-2-(5-(4-nitrophenyl)-2H-tétrazol-2-yl)éthanamine



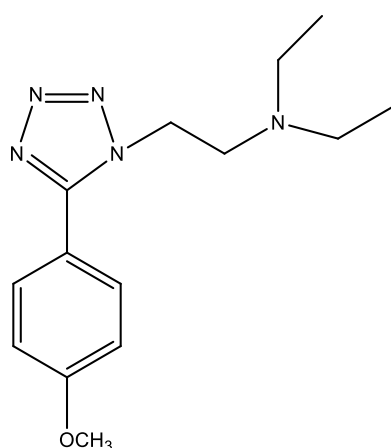
Formule chimique :  $C_{13}H_{18}N_6O_2$   
Masse molaire : 290 g/mol  
Etat physique : huileux  
Rendement: 75%  
Rf : 0.61 (1/2: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 1.01 (t, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-aliphatique, J= 6.9); 2.60 (q, 4H, 2CH<sub>2</sub>, J=7.2 ); 3.13 (t, 2H, CH<sub>2</sub> , J=6.9); 4.75 (t,2H,CH<sub>2</sub>, J=6.9 ); 8.35(s, 4H, 4CH<sub>-Ar</sub>).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)  $\delta$ (ppm):** 12.02(2CH<sub>3</sub>-aliphatique); 47.32, 51.77, 51.96 (4 CH<sub>2</sub>-N); 124.21(2CH<sub>-Ar</sub>); 127.62 (2CH<sub>-Ar</sub>); 133.48(Cq<sub>-Ar</sub>); 148.80(Cq<sub>-Ar</sub>); 163.07 (Cq<sup>-tétrazole 2.5</sup>).

✓ Alkylation entre chlorhydrate de 2-chloro-N, N-diéthyléthylamine et le tétrazole **49**.

### Composé 76: N,N-diéthyl-2-(5-(4-méthoxyphényl)-1H-tétrazol-2-yl) éthanamine

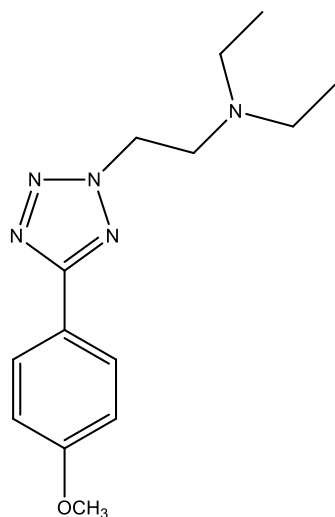


Formule chimique :  $C_{14}H_{21}ON_5$   
Masse molaire : 275 g/mol  
Etat physique : huileux  
Rendement: 36%  
Rf : 0.58 (1/2: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 0.83 (t, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-aliphatique, J=6.9, 7.2); 2.42 (q, 4H, 2CH<sub>2</sub>, J=7.2 ); 2.92 (t, 2H, CH<sub>2</sub> , J=6.3) 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.41 (t,2H,CH<sub>2</sub>, J=6.6); 7.02(d, 2H, 2CH<sub>-Ar</sub>, J=9); 7.69(d, 2H, 2CH<sub>-Ar</sub>, J=9).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ(ppm):** 11.67 (2CH<sub>3</sub>-aliphatique); 46.92, 47.41, 52.44(4 CH<sub>2</sub>-N); 44.48(OCH<sub>3</sub>); 114.55 (CH-Ar); 116.20(Cq-Ar); 130.49 (CH-Ar); 154.79 (Cq-tétrazole 1.5); 161.72 (Cq-OCH<sub>3</sub>).

### Composé 76': N,N-diéthyl-2-(5-(4-methoxyphenyl)-2H-tétrazol-2-yl) éthanamine



Formule chimique : C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>ON<sub>5</sub>  
Masse molaire : 275 g/mol  
Etat physique : huileux  
Rendement: 61%  
0.64 (1/2: hexane/ acétate d'éthyl)

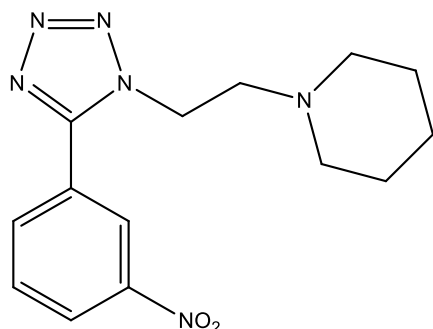
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 0.83 (t, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-aliphatique, J=7.2); 2.42 (q, 4H, 2CH<sub>2</sub>, J=7.2); 2.92 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.3) 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.41 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9); 6.89 (d, 2H, 2CH-Ar, J=8.7); 7.99(d, 2H, 2CH-Ar, J=8.7).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ(ppm):** 11.95(2CH<sub>3</sub>-aliphatique); 47.21, 51.35, 51.64 (4 CH<sub>2</sub>-N); 55.19 (OCH<sub>3</sub>); 114.14 (CH-Ar); 120.10(Cq-Ar); 128.17 (CH-Ar); 161.07 (Cq-OCH<sub>3</sub>); 164.68 (Cq-tétrazole 2.5).

### 2. Synthèse de nouveaux tétrazoles alkyle par Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine

✓ Alkylation entre Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine et le tétrazole 53

### Composé 77: 1-(2-(5-(3-nitrophenyl)-1H-tétrazol-1-yl) éthyl) piperidine

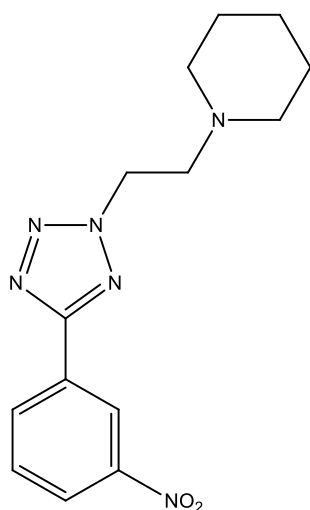


Formule chimique : C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>  
Masse molaire : 288 g/mol  
Etat physique : huileux  
Rendement: 18%  
Rf : 0.51 (2/1: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 1.523 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>-pipéridine); 2.526 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=10.5); 3.058 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=13.8); 4.834 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=13.8); 7.706 (t, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=15.9); 8.336 (td, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=0.9, 2.1/ 1.2, 2.4); 8.513 (td, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=1.2, 2.4/ 1.5, 2.7); 9.006 (s, 1H, CH<sub>ar</sub>).

**NMR <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 24.02(CH<sub>2</sub>); 25.77(2CH<sub>2</sub>); 50.95(CH<sub>2</sub>-N); 54.39 (2CH<sub>2</sub>); 57.21 (CH<sub>2</sub>-N); 121.85(CH<sub>ar</sub>) ; 124.75(CH<sub>ar</sub>) ; 129.31(Cq); 130.03(CH<sub>ar</sub>) ; 132.47 (CH<sub>ar</sub>); 148.71 (Cq-NO<sub>2</sub>); 154.86 (Cq-tétrazole 1.5).

### Composé 77': 1-(2-(5-(3-nitrophenyl)-2H-tétrazol-2-yl) éthyl) pipéridine



Formule chimique : C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>  
Masse molaire : 288 g/mol  
Etat physique : solide jaune  
Rendement: 68%  
Point de fusion: 126°C  
Rf : 0.53 (2/1: hexane/ acétate d'éthyl)

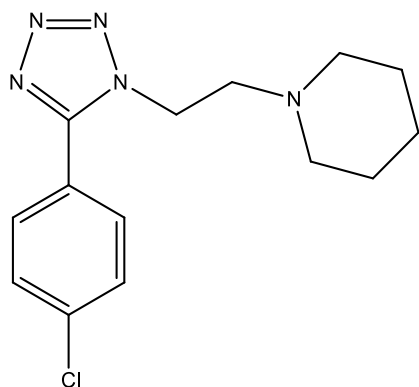
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ:** 1.523 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>-pipéridine); 2.526 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=10.5); 3.058 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=13.8); 4.834 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=13.8); 7.706 (t, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=15.9); 8.336 (td, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=0.9, 2.1/ 1.2, 2.4); 8.513 (td, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=1.2, 7.8); 9.007 (s, 1H, CH<sub>ar</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ:** 24.02(CH<sub>2</sub>); 25.77(2CH<sub>2</sub>); 50.96(CH<sub>2</sub>-N); 54.39 (2CH<sub>2</sub>); 57.21 (CH<sub>2</sub>-N); 121.85(CH<sub>ar</sub>); 124.76(CH<sub>ar</sub>); 129.31(Cq); 130.03(CH<sub>ar</sub>); 132.47 (CH<sub>ar</sub>); 148.71 (Cq-NO<sub>2</sub>); 163.14 (Cq-tétrazole 2.5).

✓ Alkylation entre Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine et le tétrazole **47**.

### Composé 78: 1-(2-(5-(4-chlorophenyl)-1H-tétrazol-1-yl) éthyl) pipéridine



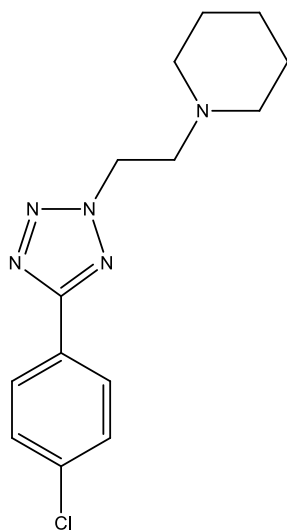


Formule chimique :  $C_{14}H_{18}ClN_4$   
 Masse molaire : 277 g/mol  
 Etat physique : huileux  
 Rendement: 38%  
 Rf : 0.55 (2/1: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 1.459 (m, 2H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine); 1.584 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine); 2.481 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=5.1/ 10.5); 3.125 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9/ 14.1); 4.781 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9/ 14); 7.492 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>, J=2.4/ 4.5); 8.126 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>, J=2.4/ 4.5).

**NMR  $^{13}C$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):** 24.34 (CH<sub>2</sub>-pipéridine); 25.83 (CH<sub>2</sub>-pipéridine); 25.91 (CH<sub>2</sub>-pipéridine); 50.56 (CH<sub>2</sub>-N-pipéridine); 54.67 (CH<sub>2</sub>-pipéridine); 54.16 (CH<sub>2</sub>-pipéridine); 57.21 (CH<sub>2</sub>-N-tétrazole); 126.08 (Cq-ar); 128.13(2 CH-ar); 128.19 (2 CH-ar); 134.13 (Cq-ar-Cl); 154.7 (Cq-tétrazole 1.5).

### Composé 78': 1-(2-(5-(4-chlorophenyl)-2H-tetrazol-2-yl) éthyl) piperidine



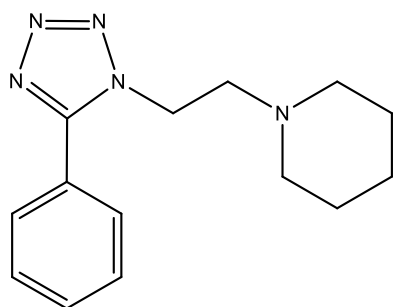
Formule chimique :  $C_{14}H_{18}ClN_4$   
 Masse molaire : 277 g/mol  
 Etat physique : cristaux blancs  
 Rendement: 61%  
 Point de fusion: 131°C  
 Rf : 0.58 (2/1: hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ :** 1.414-1.474 (m, 2H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine); 1.536-1.609 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine); 2.497 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=5.4/ 10.5); 3.014 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9/ 14.1); 4.779 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9/ 13.8); 7.487 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>, J=2.1/ 4.2); 8.105 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>, J=2.4/ 4.5).

**NMR  $^{13}C$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):** 24.09 (CH<sub>2</sub>-pipéridine); 25.78 (CH<sub>2</sub>-pipéridine); 25.88 (CH<sub>2</sub>-pipéridine); 50.85 (CH<sub>2</sub>-N-pipéridine); 54.42 (CH<sub>2</sub>-pipéridine); 54.87 (CH<sub>2</sub>-pipéridine); 57.35 (CH<sub>2</sub>-N-tétrazole); 126.07 (Cq-ar); 128.12 (2 CH-ar); 129.16 (2 CH-ar); 136.25 (Cq-ar-Cl); 164.12 (Cq-tétrazole-2.5).

✓ Alkylation entre Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine et le tétrazole **46**.

### Composé 79: 1-(2-(5-phenyl-1H-tetrazol-1-yl)ethyl)piperidine

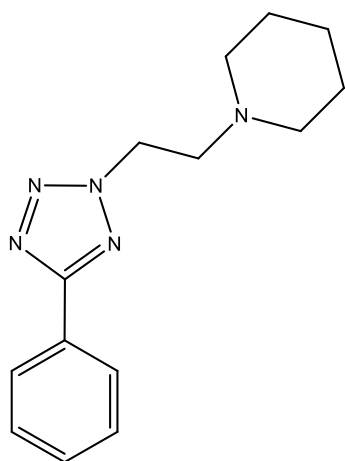


Formule chimique : C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>  
Masse molaire : 257 g/mol  
Etat physique : huileux  
Rendement: 37%  
Rf : 0.52 (2/1 : hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 1.38 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-pipéridine); 2.41 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=5 /10); 3.12 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6/14.12); 4.613 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6/ 14); 7.369 (m, 3H, 3CH<sub>ar</sub>); 8.28 (m, 2H, 2CH<sub>ar</sub>).

**NMR <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 23.94, 25.71 (3 CH<sub>2</sub>-piperidine); 50.73 (2C-NCH<sub>2</sub>); 54.37 (2 CH<sub>2</sub>-piperidine); 58.03 (C-NCH<sub>2</sub>); 124.29 (Cq) ; 126.81 (CH<sub>ar</sub>); 128.86 (2CH<sub>ar</sub>), 131.14 (CH<sub>ar</sub>), 155.00 (Cq-tétrazole 1.5).

### Composé 79': 1-(2-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)ethyl)piperidine



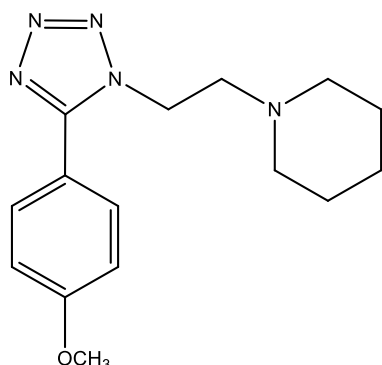
Formule chimique : C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>  
Masse molaire : 257 g/mol  
Etat physique : huileux  
Rendement: 62%  
Rf : 0.55 (2/1 : hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 1.329 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=5.4/10.5); 1.471(quintuplet, 4H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=5.4/10.8); 2.395 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=5.1/10.2); 2.921(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9/14.1); 4.685 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9/13.8); 7.348 (m, 3H, 3CH<sub>ar</sub>); 8.096 (dd, 2H, 2CH<sub>ar</sub>, J=1.5/2.1).

**NMR <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 24.03, 25.79 (3 CH<sub>2</sub>-piperidine); 50.66 (CH<sub>2</sub>-N); 54.28 (2 CH<sub>2</sub>-piperidine); 57.25 (CH<sub>2</sub>-N); 126.74 (2CH<sub>ar</sub>); 127.53 (Cq), 128.80 (2CH<sub>ar</sub>), 130.14 (CH<sub>ar</sub>); 154.7 (Cq-tétrazole 2.5).

✓ Alkylation entre Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine et le tétrazole **49**

### Composé 80: 1-(2-(5-(4-methoxyphenyl)-1H-tétrazol-1-yl)éthyl)piperidine

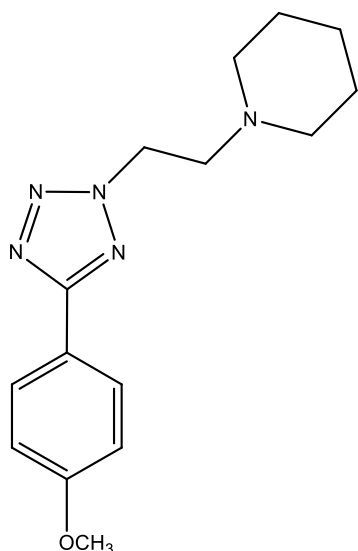


Formule chimique : C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O  
Masse molaire : 287 g/mol  
Etat physique : huileux  
Rendement: 34%  
Rf : 0.51 (2/1 : hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ:** 1.408-1.463 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-pipéridine); 1.568 (quintuplet, 4H, CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=5.4/10.8); 2.494 (t, 4H, CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=5.4/10.5); 3.010 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N, J=7.2/14.1); 3.870 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.756 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N, J=7.2/ 14.1); 7.007 (dd, 2H, 2CH<sub>ar</sub>, J=2.1/ 6.9); 8.085 (dd, 2H, 2CH<sub>ar</sub>, J=2.1/ 6.9).

**NMR <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 23.91 (CH<sub>2</sub>- piperidine); 25.69(2CH<sub>2</sub>- piperidine); 45.83 (CH<sub>2</sub>- aliphatique); 54.65 (2CH<sub>2</sub>- piperidine); 55.44 (CH<sub>3</sub>); 57.87 (CH<sub>2</sub>- aliphatique); 114.19 (2CH<sub>ar</sub>); 116.16 (Cq); 130.40 (2CH<sub>ar</sub>); 154.70 (Cq-tétrazole-1.5); 161.72 (Cq-OCH<sub>3</sub>).

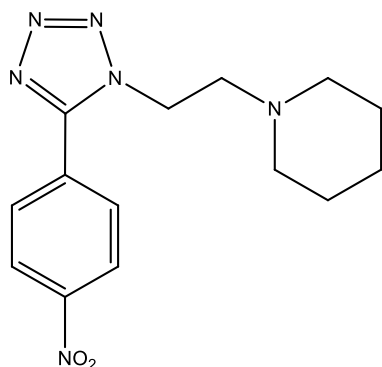
### Composé 80': 1-(2-(5-(4-methoxyphenyl)-2H-tétrazol-2-yl)éthyl)piperidine



Formule chimique : C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O  
Masse molaire : 287 g/mol  
Etat physique : huileux  
Rendement: 63%  
Rf : 0.56 (2/1 : hexane/ acétate d'éthyl)

✓ Alkylation entre Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine et le tétrazole **48**.

### Composé 81: 1-(2-(5-(4-nitrophenyl)-1H-tétrazol-1-yl)éthyl)piperidine

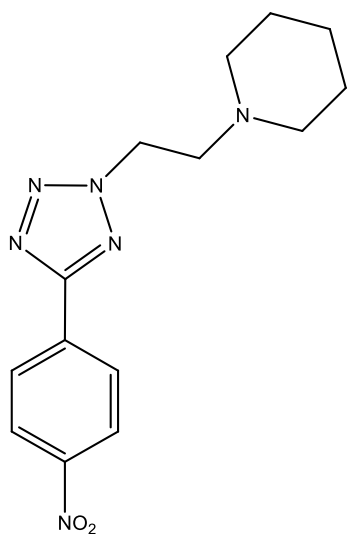


Formule chimique :  $C_{14}H_{18}N_6O_2$   
 Masse molaire : 302 g/mol  
 Etat physique : huileux  
 Rendement: 20%  
 Rf : 0.48 (2/1 : hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 1.416 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>-pipéridine); 2.479 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=4.7); 3.074 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.6/ 13); 4.914 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.6/ 13); 8.291 (s, 4H, CH<sub>ar</sub>).

**NMR  $^{13}C$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):** 24.03 (CH<sub>2</sub>-pipéridine); 24.83 (2CH<sub>2</sub>-pipéridine); 48.16 (CH<sub>2</sub>-N-pipéridine); 55.11 (2CH<sub>2</sub>-pipéridine); 57.44 (CH<sub>2</sub>-N-tétrazole); 125.62 (2 CH<sub>ar</sub>); 127.93 (2 CH<sub>ar</sub>); 132.17 (Cq<sub>ar</sub>); 148.85 (Cq<sub>ar</sub>-NO<sub>2</sub>); 153.81 (Cq-tétrazole 1.5).

### Composé 81': 1-(2-(5-(4-nitrophenyl)-2H-tetrazol-2-yl)ethyl)piperidine



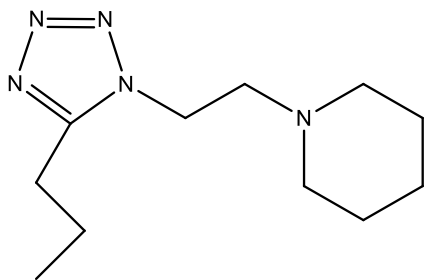
Formule chimique :  $C_{14}H_{18}N_6O_2$   
 Masse molaire : 302 g/mol  
 Etat physique : huileux  
 Rendement: 73%  
 Rf : 0.54 (2/1 : hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 1.417-1.548 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>-pipéridine); 2.486 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=4.8); 3.024 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.6/ 13.5); 4.812 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.6/ 13.5); 8.329 (s, 4H, CH<sub>ar</sub>).

**NMR  $^{13}C$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):** 24.03 (CH<sub>2</sub>-pipéridine); 25.80 (2CH<sub>2</sub>-pipéridine); 51.01 (CH<sub>2</sub>-N-pipéridine); 54.37 (2CH<sub>2</sub>-pipéridine); 57.23 (CH<sub>2</sub>-N-tétrazole); 124.18 (2 CH<sub>ar</sub>); 127.61 (2 CH<sub>ar</sub>); 133.44 (Cq<sub>ar</sub>); 148.79 (Cq<sub>ar</sub>-NO<sub>2</sub>); 163.08 (Cq-tétrazole-2.5).

✓ Alkylation entre Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine et le tétrazole 51

### Composé 82: 1-(2-(5-propyl-1H-tetrazol-1-yl)ethyl)piperidine

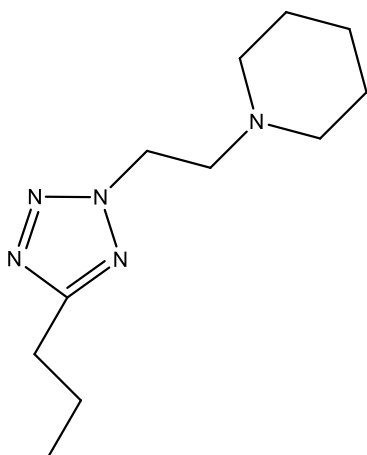


Formule chimique :  $C_{11}H_{21}N_5$   
 Masse molaire : 223 g/mol  
 Etat physique : huileux  
 Rendement: 24%  
 Rf : 0.51 (2/1 : hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 0.956 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J=7.5/14.7); 1.327-1.344 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-piperidine); 1.436 (quintuplet, 4H, 2CH<sub>2</sub>-piperidine, J=5.1/ 10.2); 1.782 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-aliphatique); 2.326 (t, 4H, 2 CH<sub>2</sub>-piperidine, J=5.4/ 10.2); 2.707 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-aliphatique, J=6.6/ 12.9); 2.78 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N-piperidine, J=2.7/ 7.5); 4.267 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N-piperidine, J=6.3/ 12.6).

**NMR  $^{13}C$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):** 13.69(CH<sub>3</sub>); 20.48 (CH<sub>2</sub>- aliphatique); 23.92 (CH<sub>2</sub>- piperidine); 24.96 (CH<sub>2</sub>- piperidine); 25.78 (2CH<sub>2</sub>- aliphatique); 44.92 (CH<sub>2</sub>-N-piperidine); 54.71 (2 CH<sub>2</sub>-N-piperidine); 58.08 (CH<sub>2</sub>-N-tétrazole); 155.29(Cq-tétrazole-1.5).

### Composé 82': 1-(2-(5-propyl-2H-tetrazol-2-yl)ethyl)piperidine



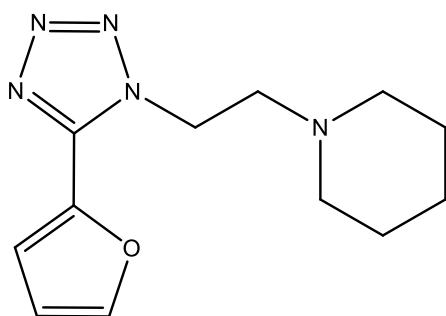
Formule chimique :  $C_{11}H_{21}N_5$   
 Masse molaire : 223 g/mol  
 Etat physique : huileux  
 Rendement: 59%  
 Rf : 0.65 (2/1 : hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz)  $\delta$ (ppm):** 0.963 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J=7.2/ 14.7); 1.374-1.428 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-piperidine); 1.3489-1.524 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>-piperidine); 1.696 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-aliphatique, J=7.2/ 14.7); 2.433 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>-piperidine, J=5.4/ 10.5); 2.835 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-aliphatique, J=15); 2.922 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N-piperidine, J=6.9/14.1); 4.661 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N-piperidine, J=7.2/ 14.1).

**NMR  $^{13}C$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):** 13.59(CH<sub>3</sub>); 21.45 (CH<sub>2</sub>- aliphatique); 24.02 (CH<sub>2</sub>- piperidine); 25.79 (2 CH<sub>2</sub>- piperidine); 27.31 (CH<sub>2</sub>- aliphatique); 50.38 (CH<sub>2</sub>-N-piperidine); 54.31 (2 CH<sub>2</sub>- piperidine); 57.25(CH<sub>2</sub>-N-tétrazole); 166.55(Cq-tétrazole-2.5).

✓ Alkylation entre Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine et le tétrazole **54**

### Composé 83: 1-(2-(5-(furan-2-yl)-1H-tétrazol-1-yl)éthyl)piperidine

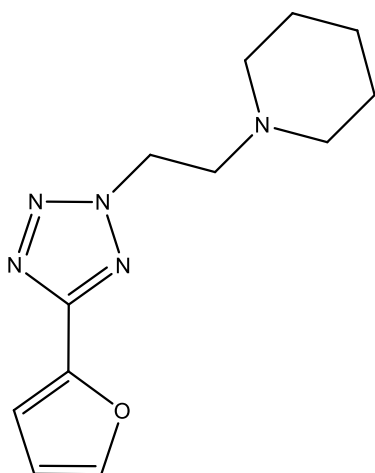


Formule chimique : C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O  
Masse molaire : 247 g/mol  
Etat physique : huileux  
Rendement: 32%  
Rf : 0.54 (2/1 : hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 1.409-1.607 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>-pipéridine); 2.508 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=5.1,10.5); 3.041 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9, 12.9); 4.795 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.2, 14.1); 6.571 (t, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=1.8, 5.1); 7.132 (t, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=0.6/ 3.9); 7.605 (t, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=0.9/ 1.8).

**NMR <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 23.96 (CH<sub>2</sub>); 25.68 (2CH<sub>2</sub>); 50.68 (CH<sub>2</sub>-N); 54.31 (2CH<sub>2</sub>); 57.11 (CH<sub>2</sub>-N); 111.25 (CH<sub>ar</sub>) ; 111.71 (CH<sub>ar</sub>) ; 143.00 (Cq); 144.20 (CH<sub>ar</sub>) ; 158.21 (Cq-tétrazole 1.5).

### Composé 83: 1-(2-(5-(furan-2-yl)-2H-tétrazol-2-yl)éthyl)piperidine



Formule chimique : C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O  
Masse molaire : 247 g/mol  
Etat physique : huileux  
Rendement: 66%  
Rf : 0.67 (2/1 : hexane/ acétate d'éthyl)

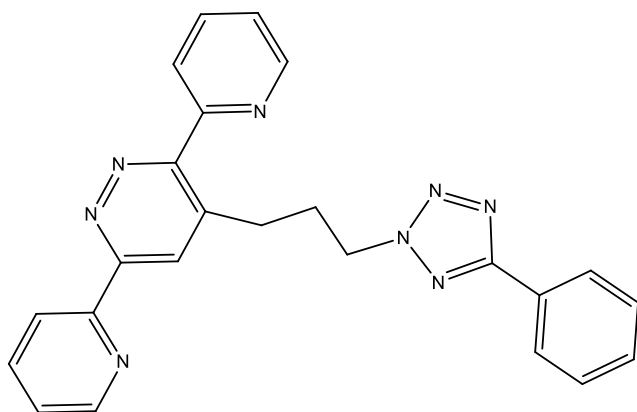
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 1.421-1.612 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>-pipéridine); 2.521 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>-pipéridine, J=5.3/10.5); 3.045 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6/ 12.9); 4.794 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7/ 14); 6.601 (t, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=1.7/ 5); 7.156 (t, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=0.6/ 3.9); 7.632 (t, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=0.9/ 1.8).

**NMR <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 24 (CH<sub>2</sub>); 25.72 (2CH<sub>2</sub>); 50.72 (CH<sub>2</sub>-N); 54.36 (2CH<sub>2</sub>); 57.14 (CH<sub>2</sub>-N); 112.31 (CH<sub>ar</sub>) ; 112.04 (CH<sub>ar</sub>) ; 144.52 (Cq); 144.96 (CH<sub>ar</sub>) ; 165.46 (Cq-tétrazole 2.5).

### 2. 3. Synthèse de nouveaux tétrazoles alkyle par 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine

#### Composé 84: 4-(3-(5-phényl-2H-tétrazol-2-yl) propyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine

✓ Alkylation entre 4-(3-chloropropyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine et le tétrazole **46**



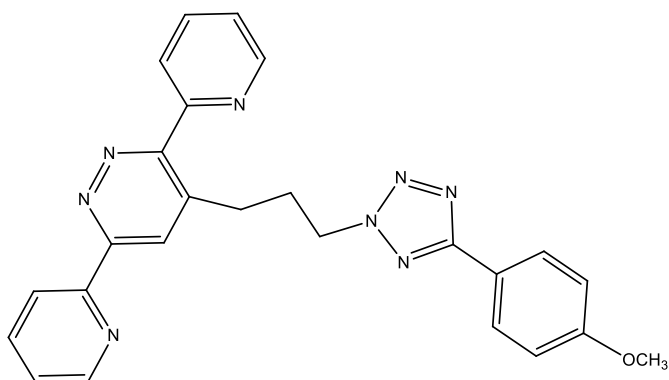
Formule chimique : C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>  
Masse molaire : 420 g/mol  
Etat physique : cristaux blancs  
Rendement: 97%  
Point de fusion: 117°C  
Rf : 0.53 (1/3 : hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 2.51 (qt, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.24 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=8.1); 4.76 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=13.5); 7.30 (dd, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=5.4,6); 7.41 (dd, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=5.1, 7.2); 7.50 (m, 3H, CH<sub>ar</sub>); 7.89 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>); 8.15 (dd, 2H, CH<sub>ar</sub>, J=2.1, 5.4); 8.23 (d, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=7.8); 8.544 (s, 1H, CH, CH<sub>ar</sub>) ; 8.73 (dd, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=0.9, 1.8); 8.74 (dd, 2H, CH<sub>ar</sub>, J=0.9,3.9).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ(ppm):** 29.80, 29.92, 52.77(3 CH<sub>2</sub>); 121.77, 123.74, 124.73, 124.77, 126.06, 126.84, 127.44, 128.88, 130.28, 136.95, 137.19, 148.54, 149.45 (CH<sub>ar</sub>); 127.44 (Cq); 140.52 (Cq); 153.30 (Cq); 155.88(Cq); 157.38(Cq); 158.54(Cq); 165.11(Cq-tétrazole).

#### Composé 85: 4-(3-(5-(4-méthoxyphényl)-2H-tétrazol-2-yl) propyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine

✓ Alkylation entre 4-(3-chloropropyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine et le tétrazole **49**



Formule chimique : C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ON<sub>8</sub>  
Masse molaire : 450 g/mol  
Etat physique : cristaux blancs  
Rendement: 94%  
Point de fusion: 125°C  
Rf : 0.52 (1/3 : hexane/ acétate d'éthyl)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300Hz) δ(ppm):** 2.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.9); 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.72 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=9); 7.28 (dd, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=5.4, 7); 7.40 (dd, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=5.1, 7.2); 7.86 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>); 7.89 (m, 3H, CH<sub>ar</sub>); 8.17 (dd, 1H, CH<sub>ar</sub>, J=2.1, 5.4); 8.22 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>, J=7); 8.52(s, 1H, CH, Ch<sub>ar</sub>); 8.74 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>, J=1.8, 5,4)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ(ppm):** 29.78, 29.89 (2 CH<sub>2</sub>); 52.67(OCH<sub>3</sub>); 53.47(CH<sub>2</sub>); 122.58, 123.99, 124.47, 125.88, 128.80, 130.91, 132.43, 140.59, 135.25, 153.41, 155.82, 156.16, 157.34 (Cq); 157.13 (Cq); 158.56 (Cq); 158.94(Cq); 161.22(Cq); 136.34 (Cq); 164.98(Cq); 166.20(Cq-tétrazole).



## **Chapitre III:**

# **Evaluation de l'activité biologique des nouveaux dérivés de tétrazole synthétisés**

# Introduction

Les micro-organismes englobant à la fois les virus, bactéries, champignons ou levure, peuvent être responsables de nombreuses maladies qui peuvent causer des infections graves. Malgré la disponibilité de nombreux médicaments contre ces microorganismes en particulier les bactéries pathogènes, la résistance de ces derniers aux traitements disponibles cause un problème majeur de santé d'où l'intérêt de la recherche de nouvelles molécules bioactives.

Grâce au développement des vaccins, des antibiotiques et divers médicaments, la médecine d'aujourd'hui est très efficace contre plusieurs maladies mortelles comme la rage, la rougeole la variole, la poliomyélite et autres. Cependant d'autres maladies comme le cancer, le SIDA, certaines hépatites, le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), la fièvre hémorragique Ebola et l'encéphalite à virus Nipah, les coronavirus, récemment la pandémie de la COVID-19 dont l'étiologie est des microorganismes (virus, bactéries) causent toujours un problème de santé publique. La découverte de nouveaux médicaments constitue donc une urgence sanitaire mondiale pour satisfaire les besoins médicaux.

De nouvelles découvertes scientifiques se basant sur la synthèse ou l'isolement de nouvelles structures bioactives sont en voie en développement. Les médicaments à base d'azole, occupent une place importante dans la recherche de nouveaux traitements des maladies infectieuses<sup>1,2,3</sup>. Les dérivés du tétrazole occupent une place centrale dans la chimie médicinale moderne et plusieurs d'entre eux ont trouvé des applications comme médicaments<sup>4,5</sup>. Un grand nombre de recherches ont été menées sur les tétrazoles et leurs dérivés et ont montré l'importance pharmacologique de ce noyau contre les microorganismes pathogènes mettant ainsi ces composés comme nouveaux candidats de molécules bioactives contre les maladies infectieuses et graves.

Dans ce sens, les divers dérivés de tétrazoles synthétisés dans ce travail ont été évalués pour leurs effets antibactériens et immunomodulateur éventuels. L'évaluation de leurs activités biologiques (antibactériens) a été comparée aux molécules de départ (tétrazole 5-substitués).

## I. Activité antibactérienne:

### 1. Généralités

#### 1.1. Les bactéries et leurs rôles:

Les bactéries existaient déjà il y a 3,5 milliards d'années, ce qui en fait l'un des plus anciens organismes à apparaître sur terre. En 1673, le scientifique néerlandais Antonie a été le premier à observer les microorganismes à l'aide d'un microscope fabriqué par lui-même<sup>6</sup>. Il est considéré comme l'un des précurseurs de la biologie cellulaire et de la microbiologie. En 1838, le naturaliste allemand Christian Gottfried Ehrenberg<sup>7</sup> les a appelées "bactéries", du mot grec "baktéria", qui signifie "petit bâton". Dès lors nos connaissances sur les bactéries ont considérablement évolué.

Actuellement on définit les bactéries comme des micro-organismes vivants mesurant entre 0,5 et 15  $\mu\text{m}$  avec une construction unicellulaire de type procaryote, constituées d'un ADN généralement circulaire (Certains gènes ayant des fonctions particulières (résistance à un antibiotique, un prédateur, adaptation physiologique au milieu, etc...)) sont cependant localisés sur des petites sections d'ADN circulaire libres appelées plasmides. Elles se présentent sous de nombreuses formes et tailles, depuis les sphères minuscules, les cylindres et les fils en spirale, jusqu'aux bâtonnets flagellés et aux chaînes filamenteuses. On les trouve pratiquement partout sur terre et dans l'air et elles vivent dans certains des endroits les plus inhabituels et apparemment inhospitaliers.

Il existe des milliers d'espèces bactériennes, qui sont classés selon plusieurs critères. Une des classifications permettant de différencier les bactéries est basée sur une méthode colométrique qui varie selon la composition de leur paroi, celles qui se colorent en bleu violet sont nommées Gram positif et celles en rose sont nommées Gram négatif.

Les bactéries sont classées également selon leur besoin en oxygène: bactéries aérobies qui ont besoin d'oxygène et les bactéries anaérobies qui ne peuvent pas du tout tolérer l'oxygène gazeux et meurent lorsqu'elles y sont exposées et les anérobies facultatives préfèrent l'oxygène, mais peuvent vivre sans lui. Il existe plusieurs autres critères de classification des bactéries basés sur leur température de croissance, les besoins nutritionnels et la capacité de photosynthèse<sup>6</sup>.

La majorité des bactéries sont inoffensives ou bénéfiques pour l'organisme ; elles jouent un rôle très important presque dans tous les écosystèmes. Le corps humain et celui des animaux en général est colonisé par de nombreuses bactéries ayant des rôles différents dans la digestion <sup>8</sup>et dans la défense de l'organisme.

Les bactéries sont également nécessaires aux réseaux alimentaires et à la fertilité des sols et sont largement exploitées dans le domaine pharmaceutique et industriel et notamment dans les industries alimentaire, pétrolière et textile. Toutefois, les bactéries, peuvent être responsables de nombreuses maladies infectieuses, certaines sont bénignes, d'autres au contraire peuvent être mortelles. Le scientifique français Louis Pasteur et le médecin allemand Robert Koch ont démontré le rôle des bactéries en tant qu'agents pathogènes causant des maladies infectieuses. Le tableau suivant présente des exemples de bactéries pathogènes pour l'homme découvertes entre 1876-1909 :

**Tableau 18:** Exemple de bactéries pathogènes pour l'homme

Bactérie	Pathologie	Identifiée par	Année
Bacillus anthracis	charbon	Koch	1876
Salmonella typhi	Fièvre thyphoïde	Eberth	1880
Mycobacterium tuberculosis	Tuberculose	Koch	1882
Vibrio cholerae	Choléra	Koch	1883
Escherichia coli	Diarrhée	Escherich	1885
Streptococcus pneumoniae	Pneumonie	Fraenkel	1886
Neisseria meningitidis	Méningite	Weischselbaum	1887
Yersinia pestis	peste	Yersin/Kitasato	1894
Treponema pallidum	Syphilis	Schaudin/Hoffman	1905
Bordetella pertussis	Coqueluche	Bordet et Gengou	1906
Rickettsia rickettsii	Méningite	Ricketts	1909

### *1.2. Découverte des antibiotiques :*

Des études ont été entreprises pour lutter contre ces bactéries pathogènes, aboutissant à la découverte des antibiotiques. La pénicilline fut le premier antibiotique découvert par Fleming en 1928<sup>9</sup>, est considérée comme une révolution dans la médecine du 20ème siècle

car elle a permis de soigner plusieurs maladies mortelles. Elle fut largement utilisée par les armées pendant la Seconde guerre mondiale, lors du traitement des blessés, ce qui a permis de sauver des milliers de vies. Le succès de la pénicilline a été suivi par le développement d'une variété de nouveaux antibiotiques, dont la majorité a été découverte grâce à l'étude des métabolites produits par les microorganismes et qui avaient des propriétés antibactériennes importantes.

Les antibiotiques sont des agents antibactériens produits par des micro-organismes (champignons et bactéries) ou de synthèse chimique, possédant la propriété de détruire des bactéries (effet dit bactéricide) ou de bloquer leur croissance (effet dit bactériostatique)<sup>10</sup>. Les mécanismes d'action des antibiotiques sont divers, ils agissent sur les bactéries de différentes manières <sup>11</sup>:

- ✓ Ils bloquent la synthèse de la paroi bactérienne ce qui engendre l'éclatement de la bactérie.
- ✓ Ils altèrent la membrane cytoplasmique et la dissocient
- ✓ Ils empêchent la synthèse de protéines bactériennes en bloquant le processus de la traduction de l'ARN messager.
- ✓ Ils gênent la réplication de l'ADN.

### ***1.3. Résistance des bactéries aux antibiotiques***

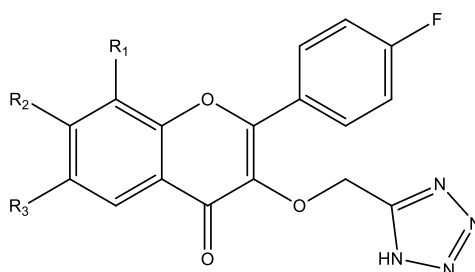
Toutefois la mauvaise utilisation des agents antibactériens par l'homme soit suite à des diagnostics incorrects ou à cause de consommation inappropriées a entraîné l'apparition rapide de souches résistantes aux antibiotiques<sup>12</sup>. La résistance aux antimicrobiens chez les agents pathogènes bactériens est un défi qui est associé à une morbidité et une mortalité élevées. Les schémas de multirésistance des bactéries Gram positives et négatives sont difficiles à traiter et peuvent même être impossibles à traiter avec les antibiotiques conventionnels. L'organisation mondiale de la santé considère la résistance des bactéries aux antibiotiques comme la menace la plus importante pour le succès des traitements antibiotiques<sup>13</sup>. Face à la menace croissante que représentent ces souches bactériennes Gram-positives et Gram-négatives résistantes aux médicaments, le développement de nouvelles classes d'antibiotiques est devenu un besoin essentiel.

Dans cet esprit, nous avons évalué nos molécules par la méthode de diffusion en milieu gélosé sur quatre souches microbiennes de référence ATCC : *Escherichia coli*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus fasciens*. Les tests biologiques ont été réalisés au Laboratoire de Biologie des Pathologies Humaines, département de Biologie à la Faculté des Sciences de Rabat.

#### 1.4. Propriétés antimicrobiennes des tétrazoles

De nombreux dérivés du tétrazole ont été conçus, synthétisés et évalués pour leurs activités antibactériennes, et certains d'entre eux ont présenté d'excellentes activités contre les antibactériens résistants aux médicaments.

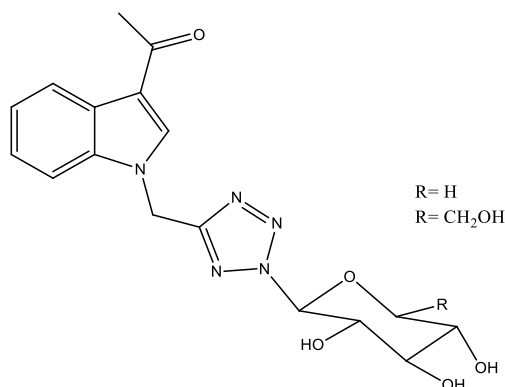
Des dérivés de tétrazole (3-[(1H-tétrazol-5-yl) méthoxy]-2-(4-fluorophenyl)-4H-chromène-4-ones) ont été synthétisés et évalués pour l'activité antibactérienne, l'activité antifongique et l'inhibition du biofilm<sup>14</sup>. Ces composés montrent une activité puissante par rapport aux médicaments standards que sont la streptomycine et le miconazole. De plus, les composés testés ont également montrés une efficacité contre le VIH. Il a été conclu que l'incorporation du cycle tétrazole dans les flavones fluorées renforce l'effet biologique de ces derniers.



R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= H, R<sub>3</sub>= Me  
R<sub>1</sub>= Cl, R<sub>2</sub>= H, R<sub>3</sub>= Cl  
R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= Me, R<sub>3</sub>= Cl

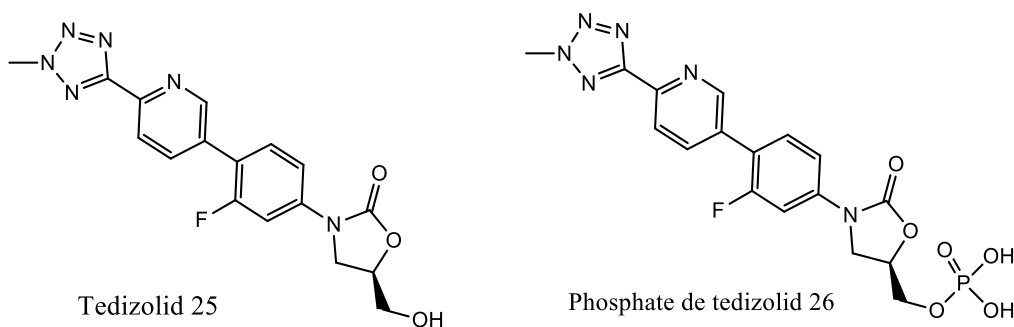
**Figure 57:** Tétrazoles ayant une activité antimicrobienne

Les dérivés de tétrazole synthétisé par El-Sayed et al<sup>16</sup> ont présente une forte activité antibactérienne contre *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*.



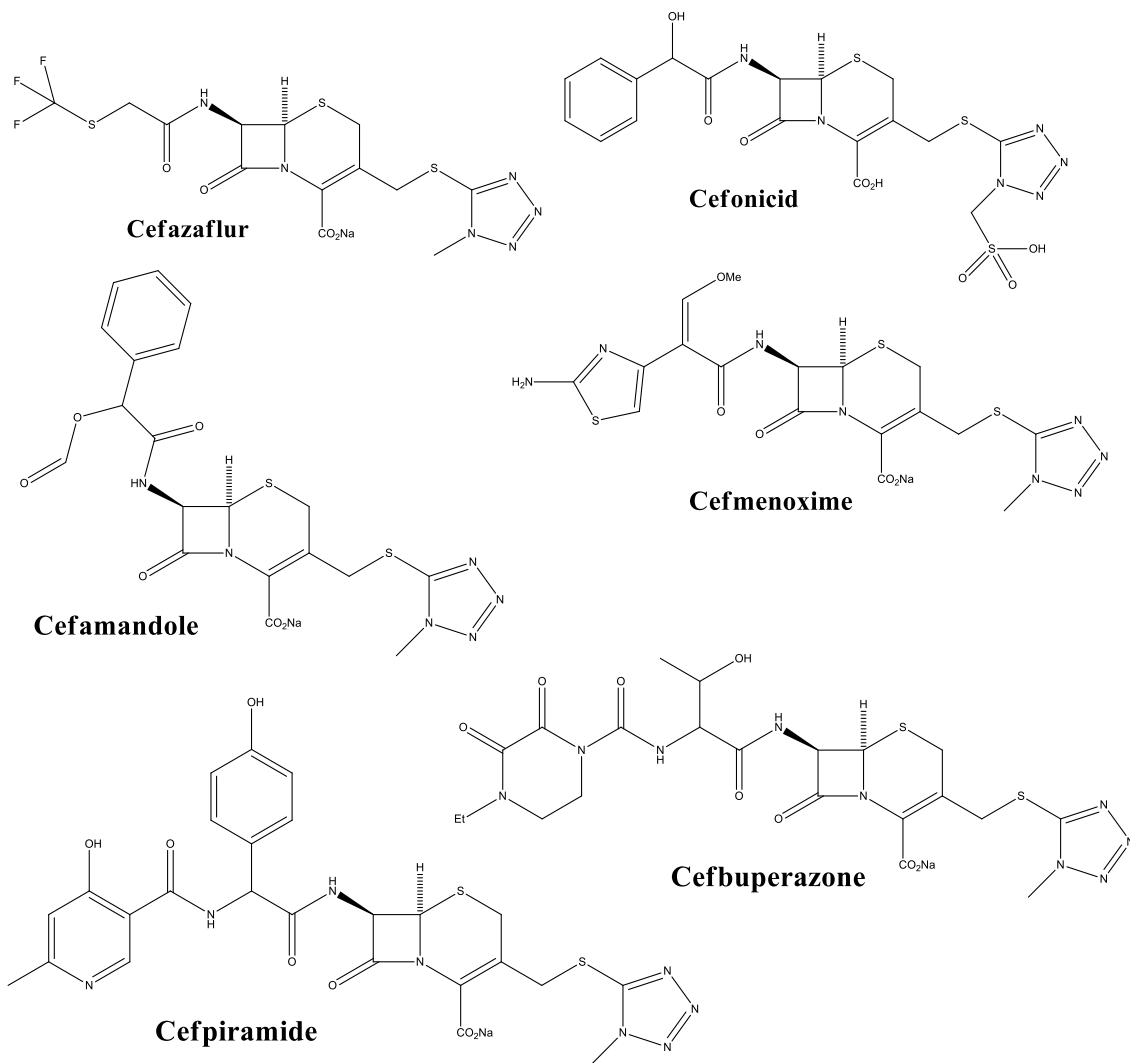
**Figure 58:** Effet antibactérien des dérivés de tétrazoles synthétisé <sup>16</sup>

L'association du tétrazole avec d'autres pharmacophores antibactériens a le potentiel d'améliorer l'efficacité contre les pathogènes sensibles et résistants aux médicaments. L'association de tétrazole-oxazolidinone comme le Tedizolid 25 et le phosphate de Tedizolid 26 ont déjà été utilisé en clinique pour le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées causées par diverses agents pathogènes tels que *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*, y compris *S. aureus* sensible à la méthicilline/MSSA et *S. aureus* résistant à la méthicilline/MRSA), les espèces de *Streptococcus* (*Streptococcus pyogenes*/*S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*/*S. agalactiae*, *Streptococcus anginosus*/*S. anginosus*), *Streptococcus intermedius*/*S. intermedius*, et *Streptococcus constellatus*/*S. constellatus*), et *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*)<sup>15</sup>.



**Figure 59:** Antibactériens à base des Tétrazole -oxazolidinone

Cefazaflur, cefonicid , cefamandole, cefmenoxime, cefpiramide et cefbuperazone (figure 60), sont parmi les antibiotiques semi-synthétiques de différentes générations qui contiennent un noyau tétrazole dans le fragment thiazine<sup>16</sup>.



**Figure 60:** Structure des antibiotiques à base des tétrazoles

### 1.5. Matériel et méthodes

#### Souches utilisées

Dans un souci de continuité sur les effets antibactériens des tétrazoles, quatre souches bactériennes (Gram+, Gram-) ont été utilisées pour évaluer l'effet antibactérien éventuel de nos molécules synthétisées à savoir :

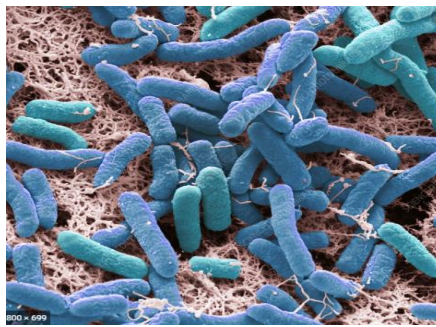
**Escherichia Coli** : cette bactérie appelée aussi colibacille, ou encore E. coli, a été découverte pour la première fois par Théodore en 1885. C'est une souche classe gram négatif appartenant à la famille des entérobactéries, et fait partie de la flore intestinale chez les mammifères. La majorité des souches d'E. Coli sont inoffensives mais quelques-unes peuvent être pathogènes en provoquant des diarrhées sanglantes et des infections urinaires<sup>17</sup> (figure 61).





**Figure 61:** Observation microscopique d'Escherichia coli

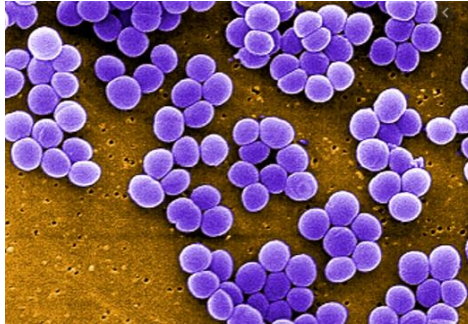
**Pseudomonas aeruginosa** : appelée aussi bacille du pus bleu, ou encore bacille pyocyanique, est une souche à gram négatif, possède un flagelle polaire qui la rend très mobile, droite et fine et se trouve isolée. Pseudomonas aeruginosa est connu comme une bactérie très résistante, et elle est responsable des infections nosocomiales, chroniques, graves et voir mortelles<sup>18</sup> (figure 62).



**Figure 62:** Observation microscopique de Pseudomonas aeruginosa

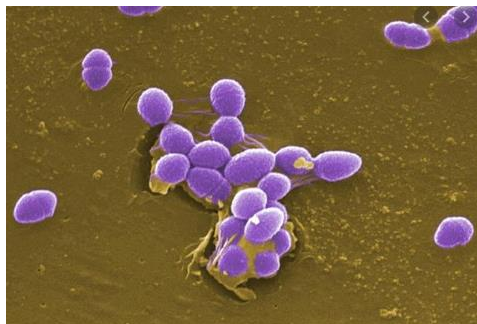
**Staphylococcus aureus**: appelé aussi staphylocoque doré, est un coccus arrondi, sous forme de diplocoques (deux coccus associé), c'est un bacille à gram positif ayant une couleur dorée due à sa richesse en caroténoïdes. Très présent chez l'animal et l'être humain, notamment on le trouve sur la peau, les fosses nasales et les muqueuses (figure 63). Staphylocoque doré est le micro-organisme le plus pathogène des Staphylococcus, il provoque des infections cutanées, des infections nosocomiales, l'ostéomyélite et l'endocardite. Il entraîne également des pneumonies, des infections des valves cardiaques et des infections osseuses. Ces infections sont associées à un énorme fardeau de morbidité, de mortalité et d'augmentation de la durée du séjour à l'hôpital et du coût du patient. S. aureus est extrêmement rapide dans l'acquisition de la résistance aux antibiotiques et les souches multirésistantes sont une menace sérieuse pour la santé humaine. S. aureus, a été inclus parmi les pathogènes ESKAPE (Enterococcus faecium, S. aureus, Klebsiella pneumoniae,

Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, et les espèces Enterobacter) reconnus comme la principale cause d'infections résistantes aux antibiotiques survenant dans le monde entier dans les hôpitaux<sup>19</sup>.



**Figure 63:** Observation microscopique de Staphylococcus aureus

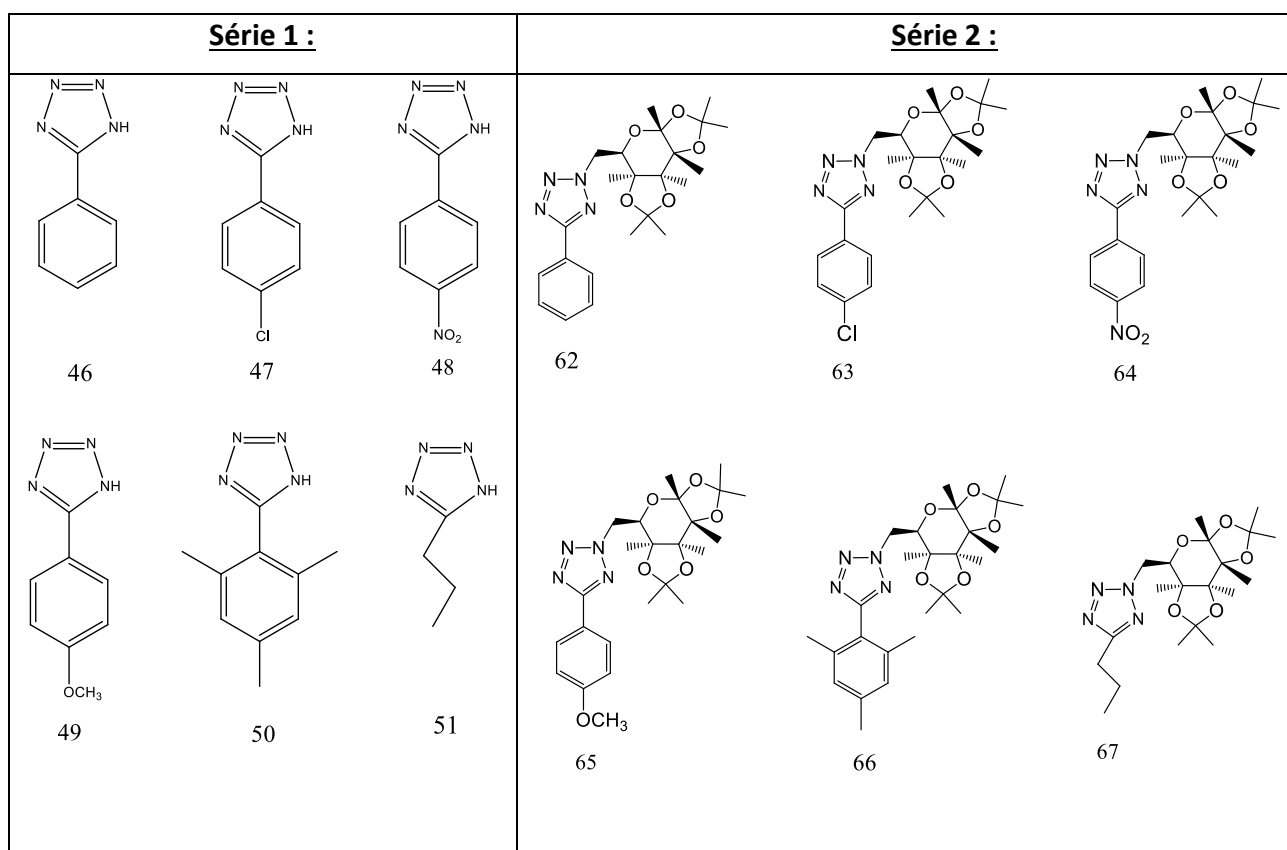
**Streptococcus fasciens** : autrement dit Enterococcus faecalis, est une bactérie lactique à Gram positif, en forme de coccus, bactérie commensale habitant le tube digestif des humains et d'autres mammifères<sup>20</sup>, dont l'ubiquité a été démontrée dans de multiples sites anatomiques. Il a été isolé à partir d'échantillons cliniques comme agent étiologique chez des patients présentant des infections manifestes, et à partir de sites corporels précédemment considérés comme stériles mais dépourvus de signes et de symptômes d'infection. E. faecalis cause des infections mortelles chez l'homme et le singe, reconnu comme un commensal, un probiotique est un pathogène opportuniste multirésistant aux antibiotiques<sup>21</sup>. E. faecalis est devenu un pathogène clé dans les infections nosocomiales<sup>22</sup>. Il peut aussi déclencher des inflammations chroniques de l'intestin.



**Figure 64:** Observation microscopique de Streptococcus fasciens

## Composés à tester

L'effet antimicrobien a été évalué pour deux séries de produit : La première série est composée des produits de départ issus de la réaction de cycloaddition d'aldoximes et d'azoture de sodium et la deuxième est composée des produits issus de la réaction d'alkylation (figure 65).



**Figure 65:** Structures des composés testés

## 2. Mode opératoire:

### 2.1. Souches microbiennes:

L'évaluation de l'effet antibactérien des nouveaux produits synthétisés a été réalisée par la méthode de diffusion par disque et les tests ont été réalisés sur les 4 souches bactériennes (*Escherichia coli* ATCC 4157 ; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et *Streptococcus fasciens* 29212). La concentration minimale d'inhibition (CMI) a été déterminée sur les 4 souches *Escherichia coli* ATCC 4157 ; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et *Streptococcus fasciens* 29212. Les microorganismes qui ont fait l'objet de cette étude ont été conservés dans

la collection de cultures du département de Biologie (Unité Microthec) de la Faculté des Sciences, Rabat, Maroc. Ils ont été maintenus dans une infusion cerveau-cœur (ICB) à -80°C. Avant l'expérience, les cultures ont été préparées en cultivant 1 ml de chaque stock de culture dans 9 ml de bouillon BHI (Brain Heart Infusion), afin d'obtenir des cultures contenant des inoculats en phase de croissance exponentielle.

## **2.2. Evaluation de l'activité antimicrobienne :**

### **✓ 1ère évaluation : La technique de diffusion par disque**

Quelques produits synthétisés ont été testés contre 4 souches bactériennes : *Escherichia coli* ATCC 4157 ; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et *Streptococcus fasciens* 29212, selon la méthode de diffusion par disque. La méthode de diffusion de disque d'agar (ADD) a été employée pour la détermination des activités antibactériennes des produits testés. Les solutions mères des produits testés ont d'abord été dissoutes dans (1%) (DMSO), qui n'a pas affecté la croissance microbienne.

Le test a été effectué dans des plaques de Pétri stériles contenant un milieu BHI agar. 30ml de milieu stérilisé ont été versés dans des plaques de Pétri stériles. Après solidification, 100 µl de cultures fraîches d'espèces bactériennes (un micro-organisme par boîte de Pétri). Des disques de papier filtre stériles (6 mm de diamètre) ont été imprégnés de 6 µl des échantillons testés 20 mg/ml. Toutes les plaques ont été scellées avec des films de laboratoire stériles pour éviter l'évaporation éventuelle des échantillons testés, puis incubées à 37°C pendant 24h. Le diamètre de la zone d'inhibition a été mesuré en millimètres. En outre, les activités antibactériennes des échantillons sur les bactéries ont été comparées aux antibiotiques disponibles dans le commerce. Les disques d'antibiotiques tels que l'Ampicilline et le Chloramphénicol ont été placés sur la surface des plaques. Le DMSO 1% a été utilisé comme contrôle négatif. Les plaques ont été incubées à 37°C pendant 24 h après l'incubation. Le diamètre des zones d'inhibition a été mesuré en mm et enregistré.

### **✓ 2ème évaluation : La technique d'évaluation de la CMI (concentration minimale inhibitrice)**

Pour déterminer les valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI), des produits synthétisés contre les quatre souches de bactéries. Nous avons testé 12 produits hautement actifs à la concentration (20 mg/ml, 10 mg/ml, 5 mg/ml, 2.5 mg/ml, 1.25 mg/ml, 0.625 mg/ml), diluées dans du bouillon BHI avec 0.15% d'agar et fortement mélangés pendant 2 min en

utilisant un vortex. Pour l'évaluation de la CMI, 5 ml de milieu de culture ont été inoculés avec 0,1 ml d'espèces bactériennes. La CMI est la concentration la plus faible des échantillons, pour laquelle aucune croissance n'a été détectée pendant 24h à 37°C.

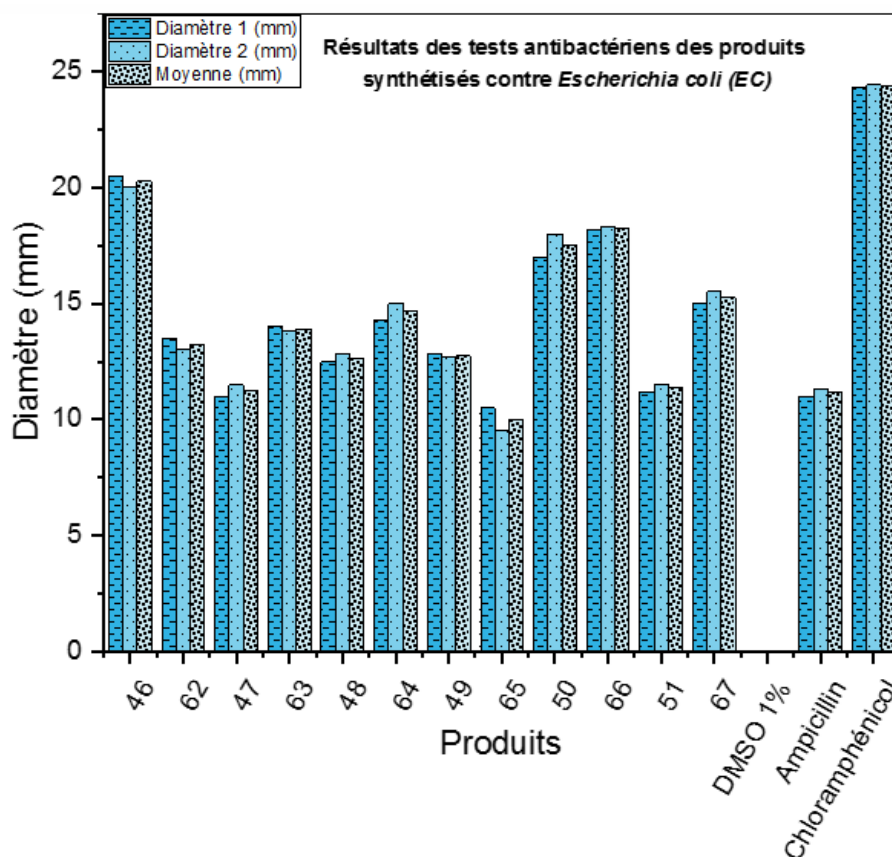
### 3. Résultats et discussion:

L'objectif principal de la présente étude était d'évaluer la capacité des composés synthétisés contre plusieurs bactéries, à savoir *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus fasciens*, connues pour leur résistance à plusieurs médicaments utilisés dans la médecine actuelle.

#### ✓ Diffusion par disque

##### *Escherichia coli*

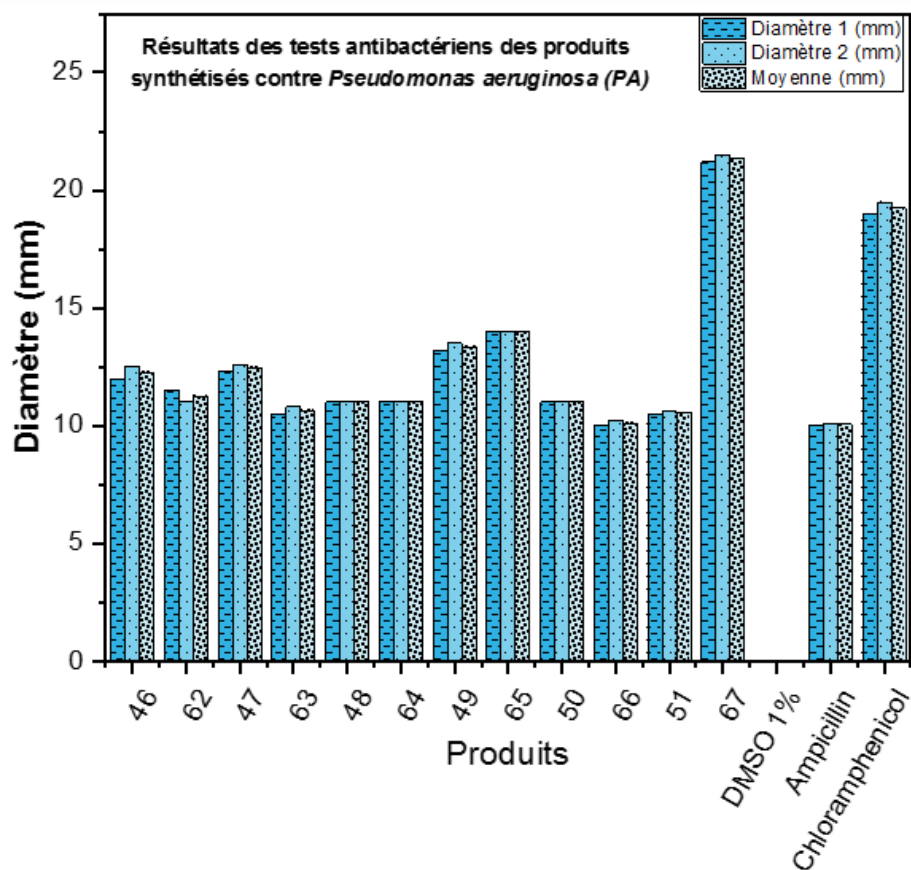
Afin d'identifier quel composé avait une activité antibactérienne plus prononcée contre *Escherichia coli* (EC), les produits (**46, 47, 48, 49, 50, 51, 62, 63, 64, 65, 66, 67**) ont été testés en utilisant la méthode de diffusion de disque d'agar (ADD). L'ampicilline et le chloramphénicol ont été utilisés comme contrôles positifs et ont présenté un diamètre de zone d'inhibition de 11.15 et 24.35 respectivement. Tous les composés ont montré une activité antibactérienne. Dans la concentration testée, **46, 50** et **65** ont été capables d'atteindre un maximum d'activité antibactérienne identique à celle provoquée par le Chloramphénicol et plus importante à celle produite par l'Ampicilline. Comme présenté dans la figure 66, **46** était le plus puissant contre EC, suivi par **66, 50, 67, 64, 63, 62, 49, 48, 51, 47** et **65**, respectivement.



**Figure 66:** Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés contre *Escherichia coli* (EC) ATCC

### *Pseudomonas aeruginosa*

Afin d'étudier si les composés qui présentaient une activité antibactérienne contre *Escherichia Coli* influençaient également la croissance d'un deuxième type de colonies bactériennes, celles de *Pseudomonas aeruginosa*, une deuxième série d'expériences a été réalisée en utilisant la méthode de diffusion de disques d'agar (ADD). Les résultats ont montré que le **67** a induit l'effet antibactérien le plus puissant contre *Pseudomonas aeruginosa*. Il est intéressant de noter que l'effet du **67** était plus puissant que celui induit par l'ampicilline ou le chloramphénicol, les antibactériens de référence utilisés comme contrôle positif dans la présente étude. Considérant cette différence entre le **67** et les autres composés testés, nous pouvons conclure que le **67** est un composé prometteur contre *Pseudomonas aeruginosa*. Si l'on considère l'ensemble des résultats présentés dans la figure 67, **67** a montré l'effet antibactérien le plus élevé, suivi par **65, 49, 47, 46, 62, 48, 50, 64, 63, 51, 66** respectivement. En effet, tous les composés testés ont montré une activité similaire ou plus importante au moins à l'ampicilline.

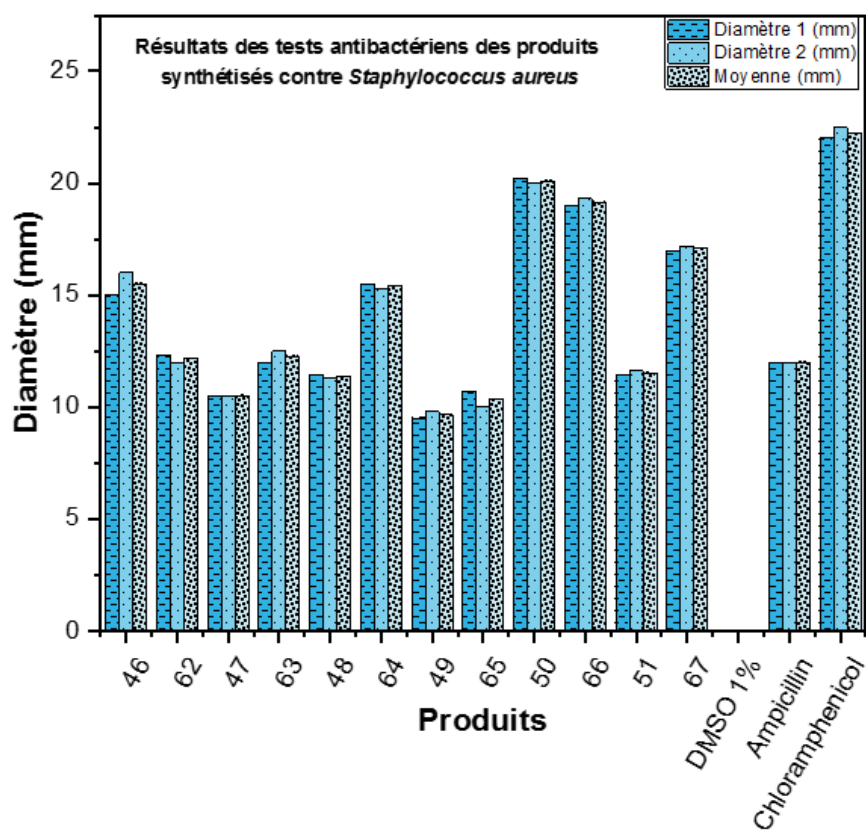


**Figure 67:** Résultats des tests des dérivés du tétrazoles contre *Pseudomonas aeruginosa* (PA) ATCC

### *Staphylococcus aureus*

Dans la présente étude, nous avons cherché à savoir si nos composés avaient également un effet antibactérien contre deux autres bactéries, le *staphylocoque doré* et le *Streptococcus fasciens*, en utilisant le même protocole décrit précédemment (la méthode de diffusion sur disque d'agar (ADD)). La figure 68 a montré un effet puissant du **50** contre *Staphylococcus aureus*, suivi par ceux produits **66, 67, 46, 64, 63, 62, 51, 48, 47, 65** et **49** respectivement.



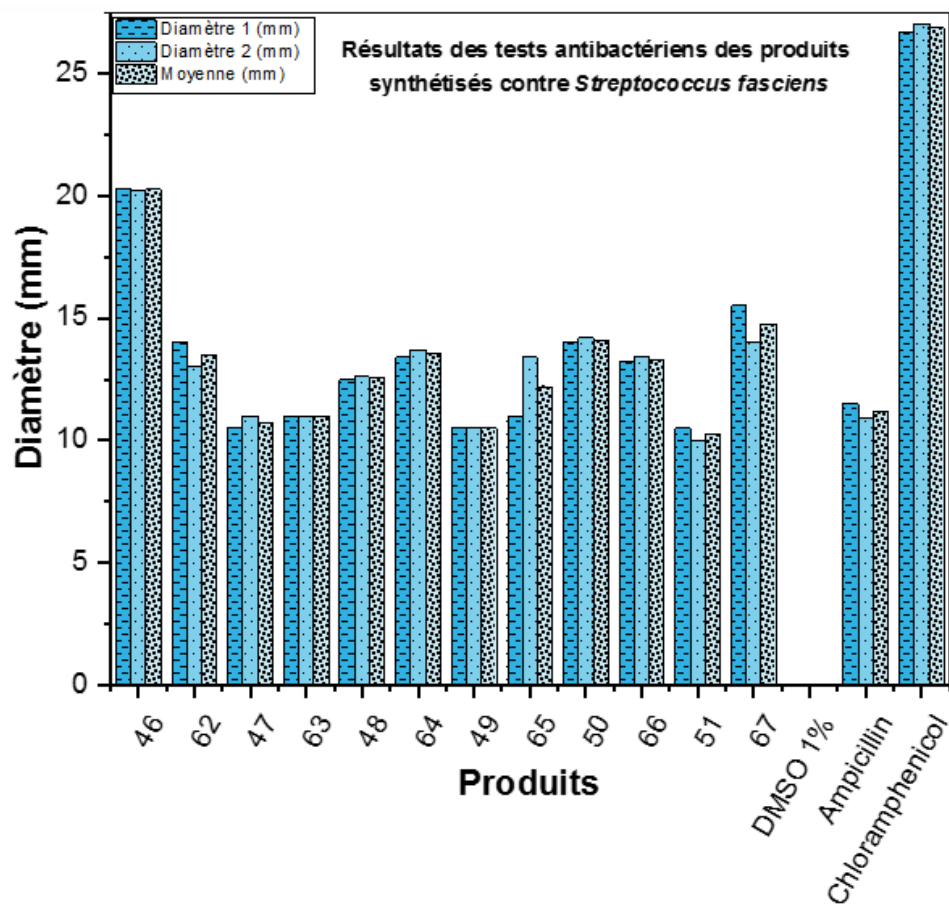


**Figure 68:** Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés contre *Staphylococcus aureus* ATCC

### *Streptococcus fasciens*

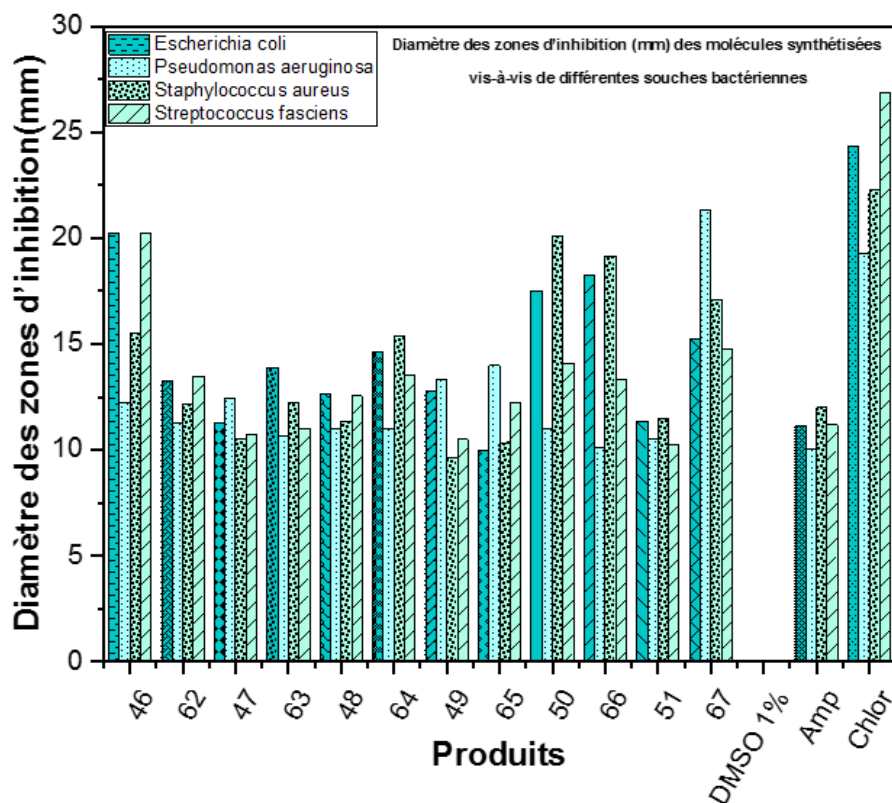
Dans une autre série d'expériences, nous avons testé nos composés contre *Streptococcus fasciens*, les résultats présentés dans la figure 69 ont montré que le **46** présentait la plus forte activité, suivie par les **67, 50, 62, 64, 66, 48, 65, 63, 47, 49** et **51** respectivement.





**Figure 69:** Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés contre *Streptococcus fasciens* ATCC

D'après les résultats obtenus dans la figure 70, ont montré que les produits testés semblent être dotés d'une activité inhibitrice sur les classes de micro-organismes testées, noté par de larges zones d'inhibition de la croissance.



**Figure 70:** Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes

(Chlor=Chloramphénicol (30 $\mu$ g/ml), Amp =Ampicilline (10  $\mu$ g/ml), DMSO= Dimethylsulfoxyde (1%))

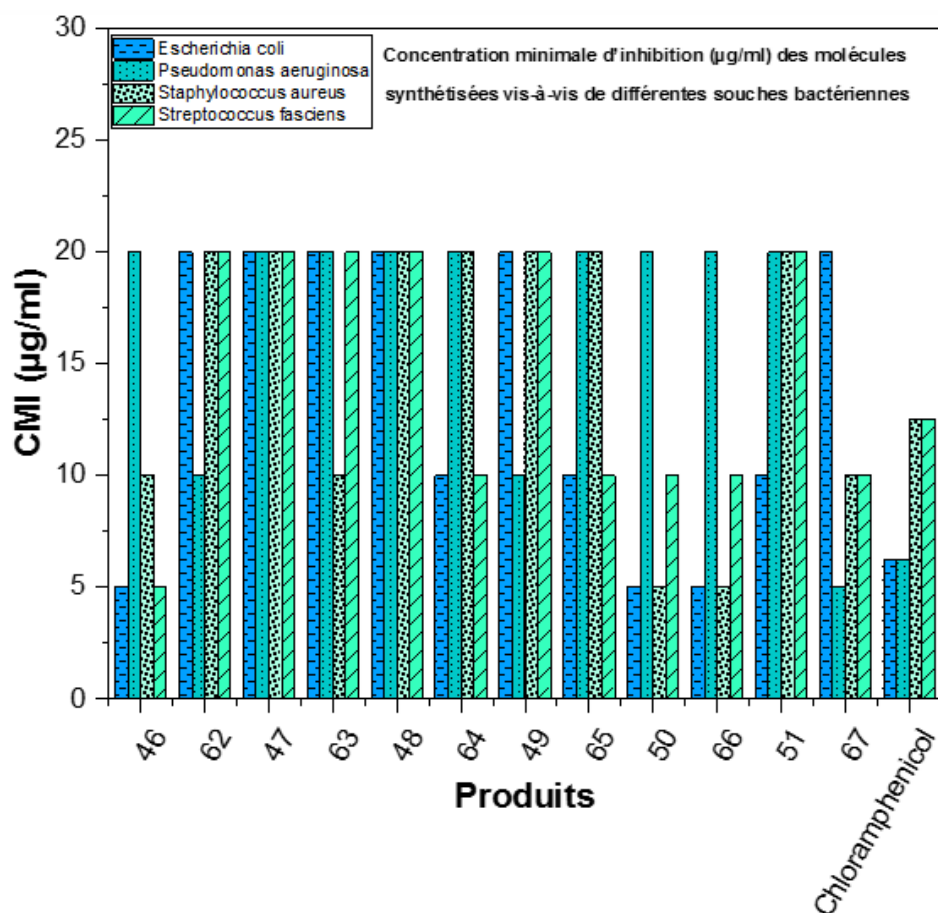
La majorité des tétrazoles avaient également un effet antibactérien contre les bactéries testées. Cette étude a indiqué que l'introduction du galactose en position 2 et la nature de la substitution en position 5 influent sur l'activité de ces composés.

#### ✓ Concentration minimale d'inhibition (CMI)

L'étude de la CMI a été réalisée ensuite par la méthode des dilutions en milieu solide vis-à-vis de différentes souches bactériennes. Les résultats des deux séries testées sont représentés dans la figure 71.

La figure 71 montre les résultats de la concentration minimale d'inhibition de 12 composés contre les quatre bactéries testées. Plusieurs composés ont montré un effet puissant à la fois sur les bactéries gram + et - comme en témoigne le calcul de la concentration minimale d'inhibition. Parmi les composés testés **46**, **50** et **66** ont montré la plus grande

activité, notamment contre les bactéries gram + mais aussi au moins une des bactéries gram-testées. Par exemple **46** a montré une efficacité et une activité puissante contre *Escherichia coli* (-), *Staphylococcus aureus* *Streptococcus fasciens* mais pas *Pseudomonas aeruginosa* comme le montre la concentration minimale d'inhibition qui était inférieure à la CMI du Chloramphénicol. Des résultats similaires ont également été observés avec le **50** et le **66**, de manière intéressante et parmi tous les composés testés, le composé **67** a montré la CMI la plus faible contre *Pseudomonas aeruginosa*. Tous les autres composés étaient moins efficaces que le Chloramphénicol.



**Figure 71:** Concentration minimale d'inhibition (µg/ml) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes

Les résultats obtenus montrent que l'activité antimicrobienne du tétrazole change après l'alkylation du tétrazole monosubstitués. On observe que la nature de la substitution influence la relation structure-activité de ces composés. Les produits **46**, **50** et **66**, **67** présentent un pouvoir antibactérien prometteur par rapport aux bactéries utilisées.

## II. Activité immunomodulatrice

### 1. Généralité

Le système immunitaire joue un rôle essentiel dans les mécanismes de défense contre les maladies infectieuses (bactéries et virus) et contre le cancer, par le biais de l'immunité à médiation cellulaire et de l'immunité humorale. L'immunomodulation consiste à réguler le système immunitaire par la suppression ou la stimulation des cellules et des organes de l'organisme afin de rétablir l'équilibre corporel et le conditionnement des tissus de l'organisme. Les médicaments qui inhibent le système immunitaire sont appelés agents immunosuppresseurs, tandis que ceux qui stimulent le système immunitaire sont appelés agents immunostimulants. Certains agents ont démontré leur activité pour normaliser ou moduler les processus physiopathologiques et sont donc appelés agents immunomodulateurs<sup>23</sup>. Le recours aux immunostimulateurs est envisagée principalement dans trois situations cliniques : (i) les états d'immunodéficience (SIDA), (ii) les infections chroniques, (iii) le cancer. Tandis que les immunosuppresseurs sont envisagés dans deux situations cliniques ; le greffage des organes et les maladies auto-immunes.

Vu l'importance des immunomodulateurs (les immunostimulateurs et les immunosuppresseurs), nous nous sommes intéressés dans la présente étude à évaluer l'effet immunomodulateur de nos produits sur les cellules immunitaires (in vitro) isolées de la rate des lapins. Pour ce faire, l'effet modulateur de la prolifération des cellules immunitaires en absence et en présence de nos molécules par le test MTT a été réalisé. Un effet antiprolifatif des cellules immunitaires par les produits testés est considéré effet immunoinhibiteur ou immunosuppresseur tandis qu'un effet pro-prolifératif des cellules immunitaires est considéré immunostimulateur. Les tests biologiques ont été réalisés au Laboratoire de Biotechnologie microbienne et molécules bioactives (BMMB), département de Biologie à la Faculté des Sciences et techniques de Fès.

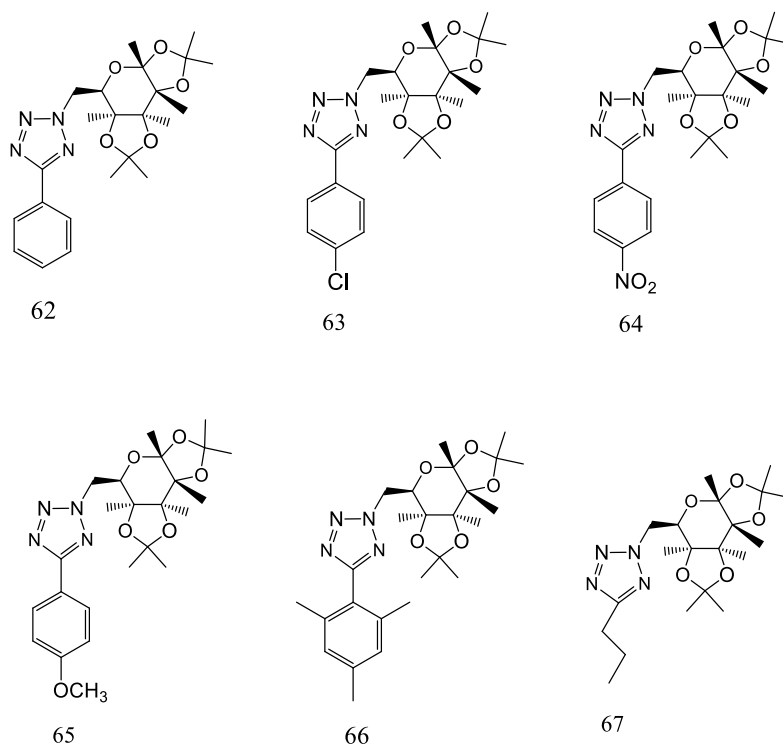
### 2. Matériel et méthodes

La rate est le plus grand organe lymphoïde secondaire de l'organisme et, à ce titre, elle héberge un large éventail de fonctions immunologiques en plus de ses rôles dans l'hématopoïèse et la clairance des globules rouges. Sa richesse en cellules immunitaires (lymphocytes) lui permet de filtrer le sang des agents pathogènes et des cellules anormales et

de faciliter les interactions à faible probabilité entre les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et les lymphocytes correspondants. Les CPA propres à la rate régulent la réponse des lymphocytes T et B à ces cibles antigéniques dans le sang.

### Composés à tester :

Les composés testés sont les tétrazole 2,5-disubstitués **62-67** (figure 72) ayant des groupes donneurs et attracteurs d'électrons en position 5 un galactosylé en position 2 en espérant améliorer l'effet immunomodulateurs.



**Figure 72:** Structures chimiques des produits testés

### 2.1. Isolement des cellules immunitaires (lymphocytaires et thymocytaires)

Des lapins ont été sacrifiés puis la rate a été prélevée aseptiquement. La suspension cellulaire a été préparée en dilacérant ces organes sur une grille stérile préalablement imbibée de milieu de culture (RPMI). Les cellules sont donc recueillies avec du milieu RPMI stérile et centrifugées à 1500 rpm pendant cinq minutes. Le culot obtenu a été lavé trois fois avec du RPMI. A la fin du lavage, les hématies sont lysées par l'ajout de 8 ml de tampon Tris chlorure d'ammonium (ACT) stérile au culot. Après une incubation de huit minutes à 37°C, les cellules ont été lavées trois fois avec du RPMI et mises en suspension dans 3 ml du milieu de culture supplémenté avec du sérum normal de lapin.

## *2.2. Comptage cellulaire*

### ✓ **Principe**

Pour s'assurer de la densité cellulaire, un dénombrement des cellules vivantes a été effectué à l'aide du test d'exclusion du Bleu de Trypan. Ce colorant d'exclusion pénètre dans les cellules mortes qui se colorent en bleu, les cellules vivantes apparaissent brillantes. Le dénombrement a été réalisé à l'aide d'une cellule de Malassez.

### ✓ **Mode opératoire**

Afin de déterminer la concentration des cellules viables, une proportion des cellules, soit 50 µL, a été mélangée avec 450 µL d'une solution de bleu de trypan. Le bleu de trypan colore les cellules mortes en bleu ce qui permet de les exclure lors du compte cellulaire réalisé à l'aide d'une cellule Malassez. L'expression de la concentration cellulaire de la suspension est réalisée selon la formule suivante :

$$N = A \times D \times 105$$

**N** : Nombre de cellule par ml

**A** : Nombre de cellules par 10 carreaux de la lame

**D** : Dilution

## *2.3. Test de prolifération cellulaire*

La prolifération cellulaire a été mesurée par le test MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2yl)-2,5-diphényltétrazolium) selon Mosmann et al.<sup>24</sup> et comme décrit précédemment<sup>25</sup>.

## *2.4. Principe du test MTT*

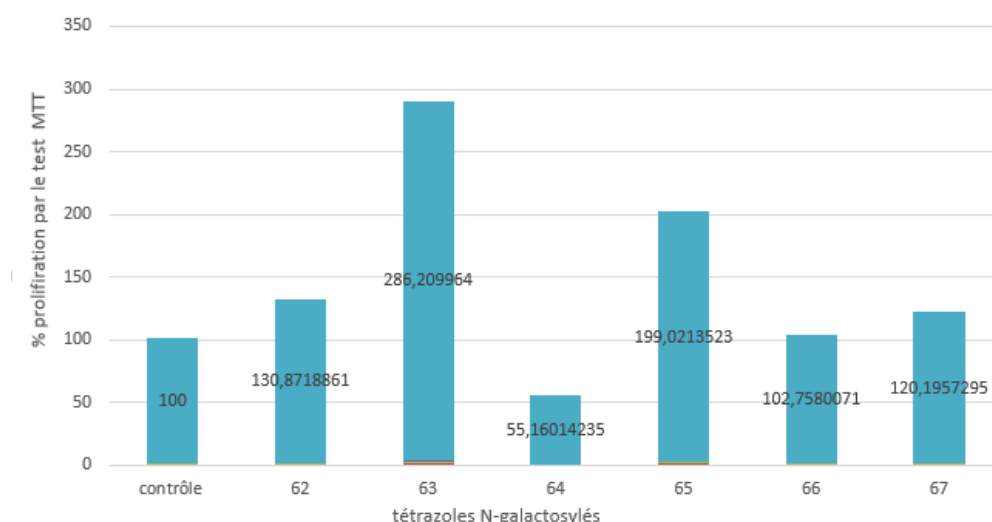
Le test au MTT est une méthode colorimétrique permettant d'évaluer la viabilité des cellules au sein d'un échantillon. Par extension il permet de déterminer la modulation de la prolifération cellulaire induite par un composé. Le principe du test repose sur l'utilisation d'un sel de tétrazolium qui est réduit en formazan par certains enzymes intracellulaires des cellules vivantes et ou en multiplication. La quantité de formazan produite est proportionnelle à l'activité métabolique des cellules actives et vivantes et ou en multiplication. Ce composé insoluble de couleur violette devra être solubilisé par du DMSO ou de l'isopropanol pour permettre son dosage spectrophotométrique à 570 nm.

## 2.5. Protocole expérimental

En bref, les cellules ont été placées à 150000 cellules/puits dans des plaques de 96 puits et incubées à 37°C en chambre humidifiée sous une atmosphère de 95% d'air et 5% de CO<sub>2</sub> pendant 72 heures. Les composés synthétisés ont été ajoutés aux cellules avant leur incubation. Ensuite, 10 µL de solution de MTT (5 mg/ml dans du PBS) ont été ajoutés. Après trois heures d'incubation, du DMSO a été ajouté à tous les puits pour dissoudre le formazan formé. Enfin, la densité optique a été mesurée par la longueur d'onde à 570 nm en utilisant le spectrophotomètre (Bio Tek L800).

## 3. Résultats et discussion

Les cellules ont été incubées avec 10 µg/ml de chaque composé pendant 72h avant l'évaluation de la prolifération cellulaire. Ensuite, les résultats ont été comparés au contrôle représenté par des cellules normales incubées seules. Les résultats présentés dans la Figure 73 indiquent que sur les six tétrazoles testés, deux d'entre eux (**63** et **65**) ont montré un grand effet immunostimulant sur les cellules en culture avec respectivement 286% et 200% de prolifération par rapport au contrôle. Dans les mêmes conditions, nous avons observé une stimulation moindre et légère de la prolifération cellulaire sous les composés **62**, **67** et **66**, suggérant une faible action immunostimulante. En revanche, le composé **64** a révélé une diminution de la prolifération cellulaire indiquant qu'à cette concentration, ce composé peut avoir une toxicité contre ces cellules ou qu'il induit une immunosuppression de leur prolifération.



**Figure 73:** Effet immunomodulateurs des tétrazoles synthétisés par le MTT sur les cellules immunitaires isolées du thymus du lapin (3 répétitions)

Les composés **62**, **64**, **65**, **66** et **67** induisent respectivement un effet proliférative (immunostimulateurs), tandis que le produit **63** induit un effet antiproliférative (immuno-inhibiteur). Les résultats montrent une augmentation du nombre de cellules par le test MTT ce qui suggère que nos molécules sont de nature immunostimulateur. Cependant d'autres études in vivo doivent être réalisées pour confirmer les résultats observés in vitro.

## Conclusion

Dans le présent travail, l'effet antibactérien des molécules étudiées a été évalué sur plusieurs souches de bactéries en utilisant la technique de diffusion sur gel, permettant de mesurer les diamètres d'inhibition, et la technique de diffusion en puits permettant la détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices, notre étude suggère au moins que l'introduction du galactose en position 2 du tétrazole monosubstitués influe sur leurs effets antibactériens, en effet les molécules dotées du galactose en position 2 (**66** et **67**) sont plus efficaces que les composés substitués en position 5. Nous nous sommes également intéressés durant cette étude aux éventuelles propriétés immunomodulatrice des molécules étudiées. Pour ce faire, le pouvoir immunomodulateur de ces derniers a été étudié sur des cellules immunitaires de la rate isolées du lapin. La méthode utilisée est celle du test MTT qui nous a permis de suivre la viabilité cellulaire avant et après traitement par nos molécules synthétisées. L'augmentation de la prolifération cellulaire observée avec les produits **62**, **64**, **65**, **66** et **67** suggèrent que ces molécules pourraient avoir des applications pour renforcer le système immunitaire (cancer, infection virale...), la diminution de la prolifération cellulaire observée par le produit **63** pourrait aussi être utilisée de point de vue médical pour le traitement des maladies dites autoimmunes ou lors du greffage des organes.



## Références

- [1] M. Zavrel, T. C. White, Medically important fungi respond to azole drugs: An update, *Future Microbiology*, 10 (2015) 1355-1373.
- [2] J. Lindsay, B. W. Teh, K. Micklethwaite, M. Slavin, Azole antifungals and new targeted therapies for hematological malignancy, *Current opinion in infectious diseases*, 32 (2019) 538-545.
- [23] E. Anaissie, A. Gokaslan, R. Hachem, R. Rubin, G. Griffin, R. Robinson, J. Sobel, G. Bodey, Azole therapy for trichosporonosis: Clinical evaluation of eight patients, experimental therapy for murine infection, and review, *Clinical Infectious Diseases*, 15 (1992) 781-787.
- [4] S. B. Madasu, N. A. Vekariya, C. Koteswaramma, A. Islam, P. D. Sanasi, R. B. Korupolu, An efficient, commercially viable, and safe process for preparation of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, *Organic Process Research and Development*, 16 (2012) 2025-2030.
- [5] T. Mavromoustakos, G. Agelis, S. Durdagi, AT1 antagonists: A patent review (2008- 2012), *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 23 (2013) 1483-1494.
- [6] J. P. Flandrois, Bactériologie Médicale. *Coll Azay. Puf.*, 1 (2000) 309.
- [7] C. G. Ehrenberg, Book Die Infusionsthierchen als vollkommene Organismen, Leipzig, (1838).
- [8] H. J. Flint, K. P. Scott, S. H. Duncan, P. Louis, E. Forano, Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut, *Gut Microbes*, 3 (2012) 289-306.
- [9] J. D. Cavallo, R. Fabre, F. Jehl, C. Rapp, E. Garrabé, Bêtalactamines Beta-Lactam antibiotics, *EMC-Maladies Infectieuses*, 1 (2004) 129-202.
- [10] K. A. Hammer, C. F. Carson, T. V. Riley, Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts, *Journal of Applied Microbiology*, 86 (1999) 985-990.
- [11] J. Duval, C.Y. Soussy, *Abrégé Antibiothérapie, 3ème édition Masson M, Paris*, (1985) 180.
- [12] H. Goossens, M. Ferech, R. V. Stichele, M. Elseviers. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study, *The Lancet*, 365 (2005) 579-

587.

[13] A. C. Abreu, A. J. McBain, M. Simões, Plants as sources of new antimicrobials and resistance-modifying agents, *Natural Product Reports*, 29 (2012) 1007-1021.

[14] V. S. Dofe, A. P. Sarkate, S. H. Kathwate, C. H. Gill, Synthesis, antimicrobial activity and anti-biofilm activity of novel tetrazole derivatives, *Heterocyclic Communications*, 23 (2017) 325-330.

[15] F. Gao, J. Xiao, G. Huang, Current scenario of tetrazole hybrids for antibacterial activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 184 (2019) 111744.

[16] E. A. Popova, R. E. Trifonov, V. A. Ostrovskii, Tetrazoles for biomedicine, *Russian Chemical Reviews*, 88 (2019) 644-676.

[17] M. S. Sonnenberg, *Escherichia coli: pathotypes and principles of pathogenesis*, Elsevier/Academic Press, (2013).

[18] A. Mérens, P. Jault, J. Bargues, J. D. Cavallo, Infections à *Pseudomonas aeruginosa*, EMC Maladies infectieuses, (2013).

[19] F. Bagnoli, A. Casadevall, *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 64 (2017).

[20] K. J. Ryan, C. R. Sherris *Medical Microbiology*, 4th ed, McGraw Hill, (2004).

[21] A. A. Galvez, R. D. Dauphin, J. Destain, D. Campos, P. Thonart, Les entérocoques: Avantages et inconvénients en biotechnologie (synthèse bibliographique), *Biotechnology, Agronomy and Society and Environment*, 16 (2012) 67-76.

[22] G. A. Noskin, L. R. Peterson, J. R. W. Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis Bacteremia: Acquisition and Outcome, *Clinical Infectious Diseases*, 20 (1995) 296-301.

[23] H. Wagner, A. Proksch, I. R. Maurer, A. Vollmar, S. Odenthal, H. Stuppner, K. Jurcic, M. L. Turdu, Y. H. H. [Immunostimulant action of polysaccharides (heteroglycans) from higher plants. Preliminary communication], *Arzneimittelforschung*, 34 (1984) 659-61.

[24] T. Mosmann, Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *Journal of Immunological Methods*, 65 (1983) 55-63.

[25] A. Daoudi, L. Aarab, E. A. Sattar, Screening of immunomodulatory activity of total and protein extracts of some Moroccan medicinal plants, *Toxicology and Industrial Health*, 29 (2013) 245-253.

## Conclusion générale

L'un des noyaux hétérocycliques, très utilisé actuellement dans la recherche de nouvelles molécules actives et qui a fait l'objet de ce travail est le tétrazole 5-substitué. Ces molécules sont utilisées entre autre en tant que précurseurs pour la synthèse d'autre variété des molécules bioactives, notamment les tétrazoles disubstitués.

Dans la présente thèse nous avons présenté une alternative de synthèse des tétrazoles 5-substitués. La méthode suivie permet la synthèse de tétrazoles à partir de la réaction de cycloaddition [2+3] entre des aldoximes et l'azoture de sodium dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant trois types de cyclodextrines  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  en milieux aqueux. Il s'est avéré que les meilleurs rendements ont été obtenus avec la  $\beta$ -cyclodextrine chose que nous avons expliquée par la taille de nos molécules de même ordre de grandeur que la cavité du catalyseur. Ainsi nous avons montré l'importance de l'utilisation de la  $\beta$ -cyclodextrine pour la synthèse d'une large variété de tétrazoles substitués en position 5. Cette méthode que nous avons développée présente des avantages, comme l'utilisation des catalyseurs qui ont permis à la fois d'accélérer la vitesse de la réaction et d'améliorer le rendement tout en travaillant avec de l'eau en tant que solvant de réaction.

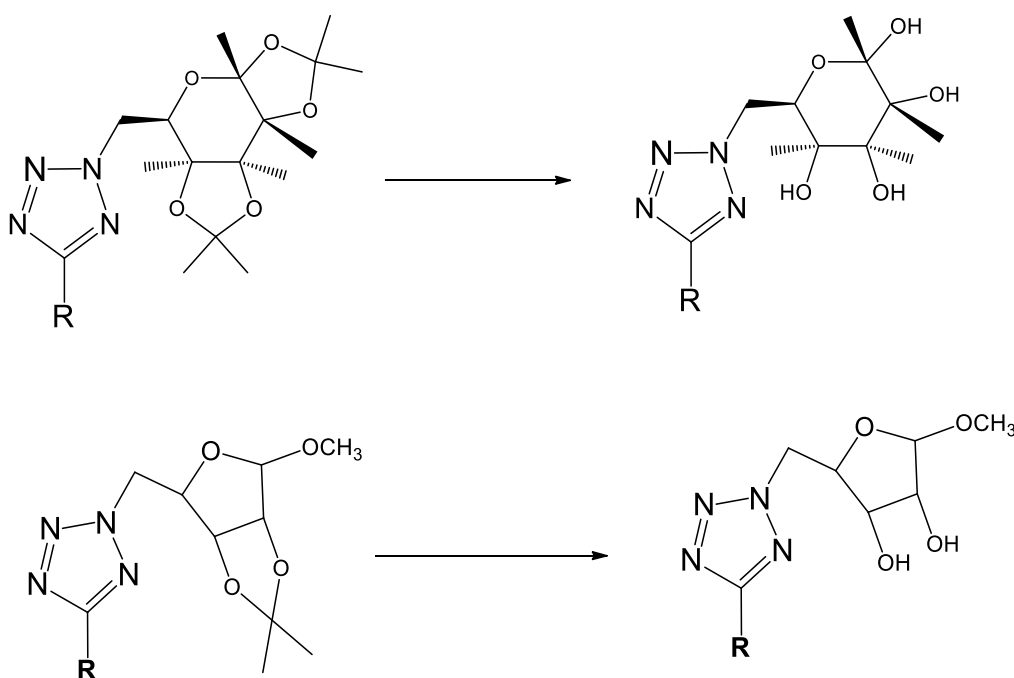
Nos résultats encourageants nous ont permis ensuite de poursuivre notre investigation sur la synthèse de nouveaux tétrazoles disubstitués, en particulier les tétrazoles 2,5-disubstitués. La méthode choisie était l'alkylation de ces tétrazoles 5-disubstitués par des agents alkylants tel que les glycosides, en utilisant des sucres de départ simples tels que le galactose et le ribose en appliquant la catalyse de transfert de phase.

Grace à cette méthode il était possible de faire la synthèse de plusieurs tétrazoles disubstitués avec de bons rendements et une haute régiosélectivité. L'analyse spectrale par différentes techniques spectroscopiques (RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  et Rayons X dans certains cas) confirme bel et bien l'obtention des produits désirés.

Dans un souci de valoriser les produits obtenus, l'effet antibactérien et immunomodulateurs éventuels des molécules synthétisées ont été étudiés. Les résultats obtenus de cette étude montrent un effet antibactérien très remarquable de la plupart des

produits testés sur la bactérie *Escherichia coli* ATCC 4157; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et *Streptococcus fasciens* 29212. De plus l'étude du test de la prolifération sur les cellules immunitaires suggère que nos molécules sont en grande partie des immunostimulateurs. L'ensemble de ces résultats suggèrent que nos molécules sont des molécules actives qui peuvent avoir des applications médicales notamment contre les bactéries pathogènes et les maladies d'origine immunitaires.

Ce présent travail ouvre des perspectives très intéressantes. Par exemple pour augmenter la solubilité de nos produits synthétisés dans l'eau nous envisageons de faire la déprotection des hydroxyles de la partie sucre fixée sur les nouveaux tétrazoles préparés.



Les résultats notamment liés aux tests biologiques des tétrazole N-galactosylés, nous permettent d'envisager la réalisation d'autres tests biologiques pour évaluer le potentiel thérapeutique de ces nouveaux dérivés tétrazoliques; notamment de faire des études in vivo sur leurs effets antibactériens et les tester vis-à-vis des bactéries résistantes aux antibiotiques. De même confirmer l'effet immunomodulateur de nos molécules sur les cellules immunitaires et d'étudier leur mode d'action. Il serait également important d'observer l'effet immunomodulateur de nos produits dans le contexte des maladies où le système immunitaire est affaibli notamment contre le Sida, Cancer, maladies virales telles que le coronavirus et autres et/ou contre les maladies dites auto-immunes.

## Résumé de la thèse :

L'un des objectifs de ce travail de thèse est la mise au point d'une nouvelle approche de synthèse et caractérisation des tétrazole 5-monosubstitués. L'obtention de ces derniers a été réalisée par cycloaddition [2+3] des aldoximes en présence d'azoture de sodium catalysée par la  $\beta$ -cyclodextrine. Les résultats obtenus montrent que cette dernière est un catalyseur très efficace pour la cycloaddition [2+3] de l'azoture avec une grande variété d'aldoximes pour former des 1H-tétrazoles 5-substitués. L'obtention des tétrazole 5-monosubstitués nous a permis ensuite de faire la synthèse des tétrazoles disubstitués par application de la réaction d'alkylation entre les tétrazoles 5-substitués ayant des groupements aromatiques et aliphatiques avec des sucres tosylés (glucose, galactose et ribose), ainsi que des réactifs d'alkylation non glycosylés tel que chlorhydrate de 2-chloro-N, N-diéthyléthylamine, Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)pipéridine, et 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine. Les structures chimiques des produits obtenus ont été confirmées par les méthodes d'analyses spectrales usuelles (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et par Rayon X).

Les composés obtenus ont subi des tests biologiques en vue d'évaluer leurs potentiels antimicrobiens et immunomodulateurs. L'évaluation de l'activité biologique des nouvelles molécules incorporant les unités tétrazole liées à un sucre montre qu'elles sont pourvues d'effets antibactériens et immunomodulateurs sur les cellules immunitaires. Ces résultats préliminaires nous amène à recommander une attention particulière aux tétrazoles dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments efficaces contre les maladies d'origine bactérienne et ou les maladies résultant d'un dysfonctionnement immunitaire.

**Mots clés :** Oxime, Tétrazoles, Cyclodextrine, Catalyse, Cycloaddition, N-alkylation, sucres, chlorhydrate de 2-chloro-N, N-diéthyléthylamine, Chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl) pipéridine, 4-(3-chloropropyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine.



**Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques et Sciences Médicales**

**Titre de la thèse :** Synthèse, caractérisation et évaluation de l'activité immunomodulatrice et antimicrobienne de nouveaux tétrazoles

**Nom et prénom du candidat :** Riham SGHYAR

**Spécialité :** Chimie des Molécules Bioactives

## Summary of thesis

The objectif of this thesis is the development of a new approach for the synthesis and characterization of 5-monosubstituted tetrazoles. The latter were obtained by [2+3] cycloaddition of aldoximes in the presence of sodium azide catalyzed by  $\beta$ -cyclodextrin. The results obtained show that  $\beta$ -cyclodextrin is a very efficient catalyst for the [2+3] cycloaddition of azide with a wide variety of aldoximes to form 5-substituted 1H-tetrazoles. Obtaining the 5-monosubstituted tetrazoles then allowed us to synthesize the disubstituted tetrazoles by applying the alkylation reaction between 5-substituted tetrazoles having aromatic and aliphatic groups with tosylated sugars (Glucose, Galactose and Ribose), as well as non-glycosylated alkylating reagents such as 2-chloro-N, N-diethylethylamine hydrochloride, 1-(2-chloroethyl) piperidine hydrochloride, and 4-(3-chloropropyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine. The chemical structures of the obtained products were confirmed by the usual spectral analysis methods ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR and X-ray).

The obtained compounds underwent biological tests in order to evaluate their antimicrobial and immunomodulatory potentials. The evaluation of the biological activity of the new molecules incorporating the sugar-linked tetrazole units shows that they have antibacterial and immunomodulatory effects on immune cells. These preliminary results lead us to recommend a special attention to tetrazoles in the research and development of new drugs effective against diseases of bacterial origin and or diseases resulting from immune dysfunction.

**Key words:** Oxime, Tetrazoles, Cyclodextrin, Catalysis, Cycloaddition, N-alkylation, sugars, 2-chloro-N, N-diethylethylamine hydrochloride, 1-(2-chloroethyl) piperidine hydrochloride, 4-(3-chloropropyl)-3,6-di (pyridin-2-yl)pyridazine