

N° d'ordre : 3526

THESE

En vue de l'obtention du : DOCTORAT

Centre de Recherche : Géophysique, Patrimoine Naturel et Chimie Verte
Structure de Recherche : Laboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bio-organique
Discipline : Chimie
Spécialité : Chimie organique & Méthodologie en synthèse hétérocyclique

Présentée et soutenue le : 02/10 /2021

Par

Aicha TALHA

Synthèse one-pot de nouveaux aza-hétérocycles sulfonamidiques et nucléosidiques via la chimie clic sous ultrasons : Application dans le domaine des anti-leucémiques

JURY

Souad EL HAJJAJI	PES	Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat	Présidente
Mohammed LAHCINI	PES	Faculté des Sciences et Techniques, Université Cadi Ayyad, Marrakech	Rapporteur/Examineur
Saïd BOUKHRIS	PES	Faculté des Sciences, Université Ibn Tofaïl, Kénitra	Rapporteur/Examineur
Hakima EL HAJJI	PES	Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat	Rapporteuse/Examinatrice
Rachid BENHIDA	Directeur de recherche	CNRS, Institut de chimie de Nice, Université Côte d'Azur, Nice France	Examineur
Benacer HIMMI	PH	Institut supérieur des professions infirmières et Techniques de santé de Rabat	Examineur
Khalid KARROUCHI	PA	Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V de Rabat	Invité
Khalid BOUGRIN	PES	Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat	Directeur de Thèse

Année universitaire : 2020-2021

A mes parents

A mes frères et sœurs.

En témoignage de ma profonde affection pour vous

Sachez que ce travail est le fruit de votre soutien

Je vous suis extrêmement reconnaissante. Votre fierté à mon égard
aujourd'hui est pour moi la meilleure des récompens

Remerciement

Le travail qui a fait l'objet de cette thèse est le fruit de quatre années de recherche effectuée au sein du Laboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bio-organique de la Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat sous la direction du Professeur Khalid BOUGRIN.

Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur de thèse Monsieur **Khalid BOUGRIN**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Rabat, qui m'a fait l'honneur de m'avoir accueilli au sein de son équipe. Je lui suis également reconnaissante pour sa disponibilité, sa confiance, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie. Je le remercie sincèrement pour la confiance qu'il m'a accordé, pour tout ce qu'il m'a appris durant ces années de thèse ainsi pour le temps qu'il m'a consacré notamment lors de la lecture et de la correction de ce manuscrit. Au final j'ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse ma gratitude pour tout cela.

J'adresse de chaleureux remerciements à Madame **Souad EL HAJJAJI**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Rabat, d'avoir accepté de présider le jury de thèse. Qu'elle soit assurée de mes sentiments de respects et de haute considération.

Je tiens à exprimer mes profonds remerciements à Monsieur **Mohammed LAHCINI**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences et Techniques Marrakech qui m'a fait l'honneur en acceptant d'être rapporteur et examinateur de ce travail et de faire partie du jury de soutenance.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur **Saïd BOUKHRIS**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Kénitra, d'avoir accepté d'être rapporteur et examinateur de ce travail, je lui exprime ma profonde reconnaissance.

Je tiens à remercier sincèrement Madame **Hakima EL HAJJI**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Rabat, d'avoir acceptée d'être rapportrice et examinatrice de ce travail.

Je remercie aussi vivement Monsieur **Rachid BENHIDA**, Directeur de recherche, CNRS à l'Institut de Chimie de Nice (ICN) France, pour l'honneur qu'il m'a fait en tant qu'examinateur de ce travail et également pour m'avoir donné l'opportunité d'intégrer son équipe de recherche au sein de l'Institut de Chimie de Nice et m'a permis de réaliser un stage de recherche dans les

Remerciement

meilleures conditions, et ce dans le cadre du Programme Erasmus⁺. Je lui exprime ma profonde reconnaissance

Mes remerciements vont ensuite à Monsieur **Banacer HIMMI**, Professeur Habilité à l'institut Supérieur des Professions Infirmières et Techniques de Santé de Rabat, d'avoir accepté d'être examinateur de ce travail.

Je remercie également Monsieur **Khalid KARROUCHI**, Professeur Assistant à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, pour sa participation en tant que membre du jury comme invité.

J'adresse de chaleureux remerciements au Dr. Anthony R MARTIN, Chargé de recherche au CRNS, pour son encadrement durant mon stage à Nice, pour l'attention de tout instant sur mes travaux, pour ses conseils avisés et son écoute qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de la réalisation d'une partie de cette thèse. Ses remarques, son ouverture d'esprit, sa gentillesse et sa confiance ont été des éléments moteurs pour moi. J'ai pris un grand plaisir à travailler avec lui.

Je voudrais également adresser un grand merci aux Dr. Patrick AUBERGER et Dr. Guillaume ROBERT du Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire à Nice (C3M), pour la collaboration étroite qui s'est établie avec notre équipe et pour les tests anticancéreux réalisés avec nos composés.

J'aimerais également remercier, le Dr. Marc GAYSINSKI du service RMN et le Dr. Lionel MASSI du service de spectrométrie de masse de l'Institut de Chimie de Nice pour leur aide à la réalisation des analyses spectrométriques. Un grand merci au Pr. Mohsine DRIOWYA, Professeur Assistant à l'Ecole Supérieure de Technologie Khénifra pour sa contribution remarquable dans ce travail. Ainsi le Pr Adnane EL HAMIDI et le Pr Said ARSALANE de la Faculté des Sciences de Rabat pour son collaboration. J'aimerais enfin remercier le Pr Lahcen El AMMARI de la Faculté des Sciences de Rabat et le Pr. Suhana ARSHAD de l'école de physique, Université Sains Malaysia pour les expériences réalisées par cristallographie aux DRX sur les monocristaux isolés.

Résumé

Les leucémies myéloïdes humaines fournissent des modèles d'arrêt de maturation et de thérapie de différenciation du cancer. Les lésions génétiques de la leucémie entraînent un blocage de la différenciation (arrêt de maturation) qui permet aux cellules leucémiques myéloïdes de continuer à proliférer et/ou empêche la différenciation terminale et l'apoptose observées dans les globules blancs normaux. Cependant, l'émergence de phénomènes de résistances chez certains patients pousse les scientifiques à rechercher d'autres molécules capables de les circonvenir. Lors de ce projet de recherche, nous nous sommes intéressés à la conception, la synthèse et la découverte de nouveaux aza-hétérocycles sulfonamidiques et nucléosidiques en tant qu'antitumoraux potentiels pour le traitement de la LMC et la LMA. Nous avons pu mettre au point une nouvelle méthodologie synthétique propre, efficace et rapide pour la synthèse des isoxazolines-3,5-disubstitué basée sur une réaction *one-pot* à trois composantes réalisées sous ultrasons en présence d'un catalyseur écologique. Nous avons ensuite développé une stratégie de synthèse de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides, par une réaction tandem à quatre composantes. Par ailleurs, nous avons pu mettre au point une stratégie synthétique améliorée, efficace et facile de nouveaux 5-Alcynyl-1,2,3-triazoles analogues d'EICAR basée sur l'utilisation des réactions de type tandem cycloaddition dipolaire-1,3/couplage oxydatif entre des azides et des alcynes terminaux, en présence d'un catalyseur au cuivre (I) et un oxydant. Enfin, des tests biologiques ont été réalisés en collaboration entre l'ICN (Institut de Chimie de Nice, UMR 7272) et C3M (centre de médecine moléculaire, INSERM U1065, Nice) et ont montré le fort potentiel de ces composés dans le cas de la leucémie myéloïde chronique et aiguë.

Mots clés : Isoxazolines, 1,2,3-Triazole, Cycloaddition dipolaire-1,3, Sulfonamides, Nucléosides, ultrasons, One-pot, Catalyse, EICAR, Leucémie myéloïde chronique/ aiguë, Activité anticancéreuse.

Abstract

Human myeloid leukemias provide a model for maturation arrest and cancer differentiation therapy. The genetic damage in leukemia leads to a blockage of differentiation (maturation arrest) which allows myeloid leukemia cells to continue to proliferate and/or prevents the terminal differentiation and apoptosis seen in normal white blood cells. Nevertheless, the emergence of resistance phenomena in some patients pushes scientists to search for alternative molecules that can circumvent such resistance. At this research project, we have been interested in the design, synthesis and discovery of new sulfonamide and nucleoside aza-heterocycles as potential antitumor agents for the treatment of CML and AML. We have developed a new, rapid and efficient synthetic methodology for the synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles based on a one-pot, three-component reaction performed under ultrasound conditions in the presence of a green catalyst. Subsequently, we have developed a new strategy for the synthesis of new 1,2,3-triazolyl-sulfonamides via a four-component tandem reaction. Furthermore, an improved, efficient and facile synthetic strategy of novel 5-alkynyl-1,2,3-triazoles analogues of EICAR was developed through a tandem 1,3-dipolar cycloaddition/oxidative coupling reaction of azides and terminal alkynes in the presence of a copper (I) catalyst and an oxidant. Finally, biological tests have been performed in collaboration between ICN (Institut de Chimie de Nice, UMR 7272) and C3M (Centre de Médecine Moléculaire, INSERM U1065, Nice) and showed the high potential of such compounds in chronic and acute myeloid leukemia.

Keywords: Isoxazoles, 1,2,3-Triazole, 1,3-Dipolar Cycloaddition, Sulfonamides, Nucleosides, Ultrasound, One-pot, Catalysis, EICAR, Chronic/Acute myeloid leukemia, Anticancer activity

Sommaire

Introduction générale	25
<u>Chapitre I : Aperçu bibliographique « Généralités sur les différentes stratégies de synthèse hétérocyclique & le cancer de sang »</u>	29
I. La cycloaddition dipolaire-1,3	30
I.1. Généralités	30
I.2 Les principaux dipôles-1,3	30
I.3 Le concept de « chimie clic »	32
I.4 La cycloaddition dipolaire-1,3 entre un azoture et un alcyne	33
I.4.1 Synthèse de peptidotriazoles catalysée par le cuivre (I) de Meldal	33
I.4.2 Cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le Cu (I) CuAAC de Sharpless	34
I.4.3 Mécanisme de la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre (I)	34
I.4.4 Effet du ligand sur la réaction du CuAAC	36
I.4.5 Réactions secondaires	37
I.5 La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile : synthèse des isoxazoline	38
I.5.1 Méthodes de formation des isoxazoline	39
I.5.2 Synthèse et réactivité des oxydes de nitrile	40
I.6 Applications de la chimie "clic" en Sciences Pharmaceutiques	43
II. Les ultrasons et leurs applications en chimie "clic"	43
II.1 Généralité sur les ultrasons	43
II.1.1 L'origine et l'histoire des ultrasons	44
II.1.2 Les ondes ultrasonores	45
II.2 Aspect théorique de la sonochimie : le phénomène de cavitation	47
II.2.1 Théorie thermique "point chaud "	49
II.2.2 Théorie électrique	50
II.2.3 Théorie de l'état plasma	50
II.2.4 Les paramètres qui influencent le processus de cavitation	50
II.3 Réactions sonochimiques	51
II.4 Equipements de laboratoire	53

II.5 Applications des ultrasons dans la synthèse hétérocyclique	54
III. Hémopathies malignes et thérapies ciblées	56
III.1 L'hématopoïèse	56
III.2 Hémopathie maligne : Définition et classification	57
III.3 La leucémie	58
III.4 Leucémie Myéloïde Chronique LMC	60
III.5 La leucémie Promyélocytaire Aiguë LPA	61
III.6 Thérapie ciblée	62
III.6.1 Généralités	62
III.6.2 Les inhibiteurs de la Tyrosine Kinases <i>BCR-ABL</i> (ITK)	63
III.6.3 Les inhibiteurs de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH)	64
IV. Conclusion	67
<u>Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US</u>	69
I. Introduction et objectifs	70
II. Activités biologiques des isoxazolines et sulfonamides	70
III. Différentes voies de synthèse des isoxazolines	73
IV. Stratégie de synthèse de nouveaux isoxazolines dérivés des sulfamides via une réaction one-pot catalysée par l'acide trichloroisocyanurique (TCCA) sous ultrasons	81
IV.1 Introduction et objectif	81
IV.2 Synthèse des dipolarophiles : N-allyl sulfonamides	85
IV.3 Mise au point d'une réaction modèle	89
IV.4 Extension de la méthode à d'autres dérivés isoxazoliniques	91
IV.5 Mécanisme réactionnel plausible sous ultrasons	95
V. Conclusion	98
<u>Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous US</u>	100
I. Introduction et objectif	101
II. L'intérêt biologique des dérivées 1,2,3-triazoles	102
II.1 Activités anticancéreuse et antitumorale	103
II.2 Activités antivirale	106
II.3 Activités anti-inflammatoire	109

II.4 Médicaments dérivées du 1,2,3-triazole	110
III.Synthèse de 1,2,3-triazoles catalysé par les ions de cuivre supportés	110
IV. Stratégie de synthèse en <i>one-pot</i> tandem à quatre-composant de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous US	115
IV.1. Introduction	115
IV.2 Synthèse de nouveau catalyseur du Cu (II) adsorbé sur la silice mésoporeuse sous activation ultrasonique	117
IV.2.1 Synthèse du catalyseur supporté	117
IV.2.2 Méthodes d'analyses	117
IV.2.3 Caractérisation du catalyseur	118
IV.3 Synthèse en <i>one-pot</i> tandem à quatre-composant de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par Cu (II)/mSiO₂	120
IV.4 Mécanisme réactionnel plausible sous ultrasons	131
IV.5 Recyclage du catalyseur [Cu (II)/mSiO₂]	133
V. Conclusion	134
<u>Chapitre IV : Synthèse one-pot de nouveaux 5-alcynyl-1,2,3-triazoles analogues d'EICAR via une cycloaddition dipolaire-1,3 oxydative</u>	136
I. Introduction et objectifs	137
II. Les nucléosides et leurs activités biologiques	140
II.1. Les nucléosides utilisés comme antiviraux	140
II.2. Les nucléosides utilisés comme anticancéreux	143
II.3. Modes de synthèse de quelques dérivés d'EICAR	144
III.Stratégie de synthèse de nouveaux 5-alcynyl-1,2,3-triazoles analogues d'EICAR	147
III.1. Introduction et objectif	147
III.2. Synthèse des propiolamides via un couplage peptidique	153
III.3. Synthèse de 5-alcynyl-1,2,3-triazoles analogues d'EICAR	159
III.3.1. Mise au point d'une réaction modèle	159
III.3.2. Extension à d'autres azides et d'autres propiolamides	161
IV. Conclusion	166
<u>Chapitre V : Evaluation biologique des dérivés sulfonamides-isoxazolines 3,5-disubstitués et 5-alcynyl-1,2,3-triazoles analogues d'EICAR</u>	167
I. Introduction et objectifs	168
II. La mort cellulaire programmée (PCD)	169

	169
II.1. L'apoptose	
II.2. L'autophagie	169
III.Evaluation biologique	170
III.1. Tests cellulaires basés sur la réduction de sels de tétrazolium	170
III.2. Test de fluorescence de DAPI	171
III.3. Stratégie et méthodes adoptées	172
III.4. Résultats et discussion	175
IV. Conclusion	183
Conclusion Générale et perspectives	184
Partie expérimentale	190
Références Bibliographiques	218

Liste de schémas

- Schéma 1.** Schéma simplifié de cycloaddition dipolaire-1,3.
- Schéma 2.** Exemples de réactions « clic ».
- Schéma 3.** Réaction thermique de Huisgen.
- Schéma 4.** Synthèse de peptidotriazoles catalysée par le cuivre(I) de Meldal.
- Schéma 5.** CuAAC de Sharpless.
- Schéma 6.** Mécanisme proposé pour la réaction du CuAAC.
- Schéma 7.** Cycloaddition dipolaire-1,3 azoture-alcyne et ses variantes métallo-catalysées.
- Schéma 8.** Réactions secondaires observées lors de la réaction CuAAC.
- Schéma 9.** Formation d'une isoxazoline par addition d'un ion nitronium à un cyclopropane.
- Schéma 10.** Formation d'une isoxazoline par élimination d'un groupe silyle sur une isoxazolidine.
- Schéma 11.** Formation d'une isoxazoline *via* la cycloaddition dipolaire-1,3.
- Schéma 12.** Différentes méthodes de synthèse des oxydes de nitrile.
- Schéma 13.** Synthèse des oxydes de nitrile à partir de nitromalonate de diméthyle.
- Schéma 14.** Synthèse des oxydes de nitrile à partir de furoxane.
- Schéma 15.** Dimérisation des oxydes de nitrile.
- Schéma 16.** Mécanisme de la dimérisation de l'oxyde nitrile en furoxane.
- Schéma 17.** Synthèse en *one-pot* 1,2,3-triazoles couplés à des diaryl sulfones.
- Schéma 18.** Synthèse du 1,2,3-triazolyl - thymidine par la "chimie clic" assistée par US.
- Schéma 19.** Synthèse de la 5-(2-chloroquinoléine-3-yl)-3-phényl-4,5-dihydroisoxazoline assistée par US.
- Schéma 20.** Rôles de l'IMPDH et de la GMP synthétase dans la biosynthèse des nucléotides puriques.
- Schéma 21.** Réaction de la cycloaddition dipolaire-1,3 d'un oxyde de nitrile avec les alcynes ou alcènes.
- Schéma 22.** Synthèse d'isoxazolines en milieu biphasique NaOCl aq / CHCl₃.
- Schéma 23.** Synthèse de nouveaux composés hybrides tétrahydroquinoléine-isoxazoline en milieu biphasique NaOCl aq / DCM.
- Schéma 24.** Synthèse d'isoxazolines à partir d'aldoxime en présence du t-BuOI.
- Schéma 25.** Synthèse organocatalytique des isoxazolines par oxydation en *one-pot* des allyloximes.
- Schéma 26.** Synthèse en *one-pot* d'isoxazolines à partir d'aldéhydes catalysés par l'iodobenzène.

Liste de schémas

Schéma 27. Différentes méthodes de préparation des radicaux iminoxyles à partir des oximes.

Schéma 28. Première synthèse des dérivés isoxazoliniques sous ultrasons décrite par Bougrin et *al.*

Schéma 29. Synthèse radicale assistée aux ultrasons de 5-Méthylsélanyl-4,5-isoxazolines.

Schéma 30. Synthèse en *one-pot* de nouveaux sulfonamide-isoxazoles en utilisant le CAN comme oxydant assistée par ultrasons.

Schéma 31. Synthèse en *one-pot* de *N*-saccharine-isoxazolines et d'isoxazoles, catalysée par KI/Oxone dans l'eau sous ultrasons.

Schéma 32. Synthèse *one-pot* des isoxazolines dérivés des sulfonamides catalysée le TCCA par sonication.

Schéma 33. Conversion des tétrahydropyranyles et des éthers silyliques en oximes catalysées par TCCA.

Schéma 34. Synthèse d'isoxazolines trifluorométhylées catalysées par TCCA

Schéma 35. Synthèse des 3,5-diarylisoxazoles en présence de TCCA.

Schéma 36. Quelques exemples des réactions chimiques catalysées par le TCCA

Schéma 37. Réaction modèle pour la synthèse en "*one-pot*" sulfonamides-isoxazolines 3,5-disubstitués.

Schéma 38. Expériences de piégeage des radicaux

Schéma 39. Synthèse de 1,2,3-triazoles dérivées de chalcone présentant des activités anticancéreuses.

Schéma 40. Synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués catalysé par Cu (II) supporté sur l'argile.

Schéma 41. Synthèse de dérivés de 1-aryl-1,2,3-triazole catalysés par cuivre (II) sur des nanoparticules superparamagnétiques de Fe₃O₄@SiO₂.

Schéma 42. Préparation du catalyseur réutilisable CuHAP.

Schéma 43. Synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués catalysé par CuHAP.

Schéma 45. Synthèse par chimie clic des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués catalysé par SiO₂-NHC-Cu(I) sans solvant

Schéma 46. Synthèse en *one-pot* de dérivés du 1.2.3-triazole catalysés par Cu(I) supporté sur l'oxyde de graphène sous ultrasons.

Schéma 47. Synthèse de nouveaux sulfonamide-1,2,3-triazoles **140a-h** sous ultrasons.

Schéma 48. Préparation du catalyseur Cu (II)/mSiO₂ par sonication.

Scheme 49. Synthèse des *N*-sulfonyles propargylamine **139a-b**.

Liste de schémas

- Schéma 50.** Synthèse de 1,2,3-triazolyl- sulfonamide **141a-h** en deux étapes par sonication.
- Schéma 51.** Synthèse de 1,2,3-triazolyl- sulfonamide **141a-d** en *one-pot* tandem à quatre composantes par sonication.
- Schéma 52.** Synthèse de l'EICAR et de ses dérivés à partir de l'AICAR.
- Schéma 53.** Synthèse de 5-éthynyltriazolyl-ribonucléosides.
- Schéma 54.** Synthèse d'un analogue triazolique de l'EICAR.
- Schéma 55.** Synthèse de 5-alcynyl-1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués *via* une cycloaddition dipolaire-1,3 oxydante.
- Schéma 56.** Cycle catalytique proposé de la réaction de cycloaddition/couplage oxydatif.
- Schéma 57.** Synthèse de 1,4,5-trisubstitué-1,2,3-triazoles par cycloaddition-couplage d'azides et d'alcynes terminaux catalysée par le cuivre.
- Schéma 58.** Synthèse de 1,4,5-trisubstitué-1,2,3-triazoles par cycloaddition-couplage à partir des acides phénylboroniques catalysée par le cuivre Cu(I)/Cu (II).
- Schéma 59.** Synthèse multi-composante des 5-alkynyl 1,2,3-triazoles catalysé l'oxide de cuivre.
- Schéma 60.** Synthèse de 5-alcynyl 1,2,3-triazolyl-glycosides triazoles par une réaction de CuAAC oxydative.
- Schéma 61.** Synthèse à trois composantes de 1,2,3-triazoles 5-fonctionnalisés en *one-pot*.
- Schéma 62.** Stratégie de synthèse de nouveaux 5-alcynyl-triazoles.
- Schéma 63.** Formation de la liaison ester par comparaison à la liaison amide.
- Schéma 64.** Les étapes d'activation de l'acide et l'aminolyse.
- Schéma 65.** Synthèse et mécanisme de formation des propiolamides par le DIC **177a-j**.
- Schéma 66.** Synthèse de l'éthynylphosphonate de diéthyle **182**.
- Schéma 67.** Synthèse du phosphonyl-triazole **183** par cycloaddition dipolaire-1,3/couplage oxydatif.
- Schéma 68.** Synthèse en *one-pot* des dérivés sulfonamides-isoxazoles 3,5-disubstitués **92a-r** par sonication.
- Schéma 69.** Synthèse de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides par réaction *one-pot* tandem catalysée par Cu (II)/mSiO₂ par sonication.
- Schéma 70.** Synthèse de nouveaux 5-alcynyl-1,2,3-triazoles par réaction tandem clic/couplage oxydatif.
- Schéma 71.** Synthèse d'un nouveau dérivé d'isoquinolin-3,4-disubstitué en trois étapes par la catalyse au palladium.

Liste de figures

Figure 1. Les différents types de dipôles-1,3

Figure 2. Les différents dipôles-1,3.

Figure 3. Les différents ligands utilisés pour favoriser la formation de triazole catalysée par le Cu(I).

Figure 4. Les isomères de position d'isoxazoline.

Figure 5. A : l'effet piézoélectrique ; **B :** production des ondes ultrasonores.

Figure 6. Conception d'illustration de propagation d'ondes ultrasonores.

Figure 7. Domaines d'utilisation des ultrasons en fonction de la fréquence.

Figure 8. Propagation d'onde ultrasonore dans un liquide montrant la formation et l'implosion de bulles de cavitation.

Figure 9. Croissance et implosion des bulles de cavitation.

Figure 10. Bulle de cavitation dans un système homogène.

Figure 11. Bulle de cavitation dans un système hétérogène.

Figure 12. Dispositif expérimental représentatif d'un bac à ultrasons.

Figure 13. Dispositif expérimental représentatif d'une sonde ultrasonore.

Figure 14. Schéma général de l'hématopoïèse.

Figure 15. Les cellules sanguines dans le sang normal et la leucémie.

Figure 16. Caryotype d'un patient atteint de LMC et translocation réciproque 9-22.

Figure 17. L'ensemble des chromosomes contenus par une cellule de la moelle osseuse d'un patient atteint de LPA.

Figure 18. Les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées.

Figure 19. Médicaments utilisés dans le traitement de la LMC.

Figure 20. Les médicaments actuels qui ciblent l'IMPDH.

Figure 21. Quelques exemples sélectionnés d'agents thérapeutiques contenant l'hétérocycle isoxazoline.

Figure 22. Exemples de quelques sulfonamides bioactifs.

Figure 23. Les radicaux N-oxyles.

Figure 24. Spectre RMN ^1H du composé **91h**.

Figure 25. Spectre RMN ^{13}C du composé **91h**.

Figure 26. Caractéristique spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C du composé **92k**.

Figure 27. Spectre RMN 2D ^1H - ^1H NOESY de l'adduit **92k**.

Figure 28. ORTEP d'un nouveau monocristal de produit **92k**.

Figure 29. Mécanisme réactionnel proposé sous ultrasons.

Liste de figures

Figure 30. Nombre de rapports sur chaque azole dans la base de données Scopus pour 2008-2018.

Figure 31. 1,2,3-triazoles dérivées d'indole présentant des activités anticancéreuses.

Figure 32. Dérivés de 1,2,3-triazole présentant des activités anticancéreuses.

Figure 33. Dérivé de 1,2,3-triazole présente une activité antivirale contre le VZV.

Figure 34. Dérivés de 1,2,3-triazole présentant des effets inhibiteurs sur la protéase du VIH-1.

Figure 35. Diarylnicotinamide 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué comme de bon agent anti-VIH-1

Figure 36. Dérivés de 1,2,3-triazoles présentant avec une activité contre la souche NL4-3 et les cellules H9 du VIH-1.

Figure 37. 1,2,3-triazole dérivé de l'indole-3 glyoxamide présente une activité anti-inflammatoire.

Figure 38. Dérivés de triazoles synthétisés avec une activité anti-inflammatoire comparable aux médicaments pentamidine et glucantime.

Figure 39. Les structures de certains médicaments commerciaux contenant la structure du 1,2,3-triazole.

Figure 40. Diagramme DRX (a) et spectre DRS (b) du catalyseur Cu (II)/mSiO₂.

Figure 41. Analyse SEM/EDS du catalyseur Cu (II)/mSiO₂.

Figure 42. Caractéristique ¹H, ¹³C RMN de **139b**.

Figure 43. Spectre RMN ¹H du composé **139b**.

Figure 44. Spectre RMN ¹³C du composé **138b**.

Figure 45. Caractéristique ¹H, ¹³C RMN de **140c**.

Figure 46. Spectre RMN ¹H du composé **140c**.

Figure 47. Spectre RMN ¹³C du composé **140c**.

Figure 48. Le diagramme ORTEP du nouveau monocristal de **140c**.

Figure 49. Mécanisme plausible pour la cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le **Cu (II)-mSiO₂**.

Figure 50. Modèle de réaction : recyclabilité du catalyseur pour la synthèse du triazole **141a** en *one-pot*.

Figure 51. Spectres IR du support Cu (II)-mSiO₂ avant et après 5 cycles catalytiques.

Figure 52. Analyse SEM/EDS du catalyseur Cu (II)/mSiO₂ après recyclage.

Figure 53. Mécanisme d'inhibition de l'IMPDH sur la réplication de l'ADN.

Figure 54. Relation structure activité.

Figure 55. Structure chimique des deux Hits identifiés.

Figure 56. Analogue de nucléosides.

Liste de figures

Figure 57. Analogues de nucléosides anti-VIH approuvés par la FDA.

Figure 58. Analogues de nucléosides approuvés comme agents antiviraux.

Figure 59. Analogues de nucléosides utilisés comme anti-VHC.

Figure 60. Analogues de nucléosides approuvés comme médicaments anticancéreux.

Figure 61. Exemples de nucléosides bioactifs à cinq chaînons.

Figure 62. Spectre RMN ^1H du composé **177a**.

Figure 63. Spectre RMN ^{13}C du composé **177a**.

Figure 64. Caractéristique ^1H RMN de **178a**.

Figure 65. Spectre RMN ^1H du composé **178a**.

Figure 66. Spectre RMN ^1H du composé **183**.

Figure 67. Spectre RMN ^{31}P du composé **183**.

Figure 68. Principe du test XTT.

Figure 69. Le DAPI ou 4',6-diamidino-2-phénylindole.

Figure 70. Chromatogramme HPLC de produit **92j**.

Figure 71. Chromatogramme HPLC de produit **92k**.

Figure 72. Chromatogramme HPLC de produit **178e**.

Figure 73. Chromatogramme HPLC de produit **178r**.

Figure 74. A. Métabolisme cellulaire avec test XTT de la cellule (K562) pendant 24 heures. **B.** Métabolisme cellulaire avec dosage XTT (K562) pendant 48h. **C.** Cellules positives au DAPI (K562) pendant 48h.

Figure 75. (Panneau supérieur) La viabilité des cellules **HL-60** traité par des doses croissantes de 92h au bout 48h avec la coloration de DAPI et l'analyse par cytométrie de flux. (Panneau inférieur) les cellules de l'expérience ci-dessus ont été photographiées sous un microscope inversé à un grossissement de 40.

Figure 76. Les cellules **HL-60** du panneau supérieur gauche (**A**) ont été traitées avec des doses croissantes (12,5-100 μM) de **92h** et la viabilité des cellules a été évaluée après 48h avec une coloration DAPI et une analyse par cytométrie de flux. Les cellules **HL-60** du panneau supérieur droit (**B**) ont été traitées avec 94 μM de **92h** (48 h), et l'expression des formes clivées de PARP et de caspase 3 a été analysée par Western blot. La HSP60 a été utilisée comme contrôle de charge. Panneau inférieur (**C**) Quantification de la forme clivée de PARP et de la caspase 3, normalisée par rapport au contrôle de charge HSP60.

Figure 77. Les cellules **HL-60** ont été traitées pendant 24 h ou 48 h avec 94 μM de **92h** en présence ou en absence de QvD (Av = Annexin V).

Liste de figures

Figure 78. **A.** Cellule positive avec dosage DAPI de la cellule **K562** pendant 24 heures. **B.** Cellule positive avec dosage DAPI de la cellule **K562** pendant 48h.

Figure 79. Métabolisme cellulaire avec test XTT de la cellule **K562** pendant 24 heures.

Figure 80. Test dose-réponse pendant 48h par la méthode XTT.

Figure 81. Résultats des tests dose-réponse pour les composés **178e**, **178n**, **178o** et **178k**.

Figure 82. Résultats des tests dose-réponse pour les composés **178e**, **178n**, **178o** et **178k** sur **OCI-M2S** pendant 48h

Figure 83. Les 5 hits identifiés dans ce travail.

Figure 84. Structure générale des dérivées isoquinoline 3,4-dissubstitué désirée.

Figure 85. Liste des allyles-sulfonamides synthétisés **91a-l**

Figure 86. Liste des dérivées isoxazoliniques synthétisés **92a-r**.

Figure 87. Liste des *N*-sulfonyles propargylamine **139a-b** et 1,2,3-triazolyl- sulfonamide **141a-h** synthétisés.

Figure 88. Liste des propiolamides synthétisés **177a-j**

Figure 89. Liste des 5-alcynyl-triazoles synthétisés **178a-f**

Figure 90. Liste des 5-alcynyl-triazoles synthétisés **178g-t / 184**

Liste de Tableaux

Tableau 1 : Optimisation de la réaction de sulfonamidation

Tableau 2 : Synthèse en *one-pot* des *N*-allyl sulfonamides par sonication

Tableau 3 : Optimisation des conditions pour la synthèse "*one-pot*" de sulfonamides-isoxazolines 3,5-disubstitués sous US.

Tableau 4 : Extension de la réaction *one-pot* à d'autres aldéhydes et d'autres alcènes

Tableau 5 : Données cristallographiques et raffinement structurale d'un nouveau monocristal **105k**.

Tableau 6 : Caractéristiques de surface du mSiO₂

Tableau 7 : Analyse chimique du cuivre dans le catalyseur Cu (II)/mSiO₂

Tableau 8 : Optimisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du dipolarophile **139b** avec l'azide **140a**.

Tableau 9 : Généralisation de la synthèse de nouveaux sulfonamide-1,2,3-triazoles catalysée par le Cu (II)/mSiO₂ par sonication : **Voie A**.

Tableau 10 : Généralisation de la synthèse de nouveaux sulfonamide-1,2,3-triazoles **141a-d** catalysés par le Cu (II)-mSiO₂ (4 wt %) par sonication : **Voie B**.

Tableau 11 : Données cristallographiques et raffinement de la structure de **141c**.

Tableau 12 : Optimisation de la réaction du couplage peptidique - Préparation de propiolamides

Tableau 13 : Synthèse de propiolamides **177a-j** *via* un couplage peptidique.

Tableau 14 : Optimisation de la réaction cycloaddition dipolaire-1,3/couplage oxydatif.

Tableau 15 : Synthèse d'une nouvelle série des 5-Alcynyl-1,2,3-triazoles.

Abréviations

ABL	Abelson
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
AICAR	5-Amino-1-β-D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide
AMP	Adenosine MonoPhosphate
AMPK	Adénosine MonoPhosphate Kinase
ARN	Acide Ribonucléique
A-T	Alanine- Tyrosine
AT	Ataxie téléangiectasie ou syndrome de louis-bar
Atm	Atmosphère
ATO	Arsenic TriOxide
ATP	Adenosine TriPhosphate
ATRA	All-Trans Retinoic Acid
AV	Annexin V
BCR	Breakpoint Cluster Region
BET	Brunauer, Emmett et Teller
BJH	Barrett, Joyner et Halenda
BV	Basse vacante
C	Conductivité
CA	Catécholamine
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre
CE ₅₀	Concentration efficace médiane
CEDI	Dry impregnation with reinforced charge
cm	Centimètre
cm ²	Centimètre carré
CND	Contrôle non destructif
Cp	Cyclopentadiène
Cp/Cv	Rapport de capacité thermique
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CuAAC	Copper-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition
D	Debye
DAPI	4',6-Diamidino-2-Phenylindole
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlochlorométhane

Abréviations

DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimide
DIPEA	<i>N, N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DP	Deposition precipitation
D _p	Taille des pores de la silice mésoporeuse
DRS	Spectres de réflectance diffuse
EDC	1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide
EDS	Energy Dispersive Spectroscopy
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
Equiv	équivalent
ESI-MS	Électrospray-spectrométrie de masse
F	Phénylalanine
FAB	Franco-américain-britannique
FGFG	Séquence peptidique de la résine
FMO	Orbitales frontières
G	Glycine
GFP	Green Fluorescent Protein
GMP	Guanosine MonoPhosphate
GTP	Guanosine TriPhosphate
h	heure
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HATU	Hexafluorophosphate de (diméthylamino)- <i>N,N</i> - diméthyl (3H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]pyridin-3-yloxy) méthaniminium
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
HO	Haute occupé
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HSP60	Heat shock protein 60
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentration inhibitrice médiane
ICN	Institut de Chimie de Nice

Abréviations

ICP-AES	Spectrométrie d'émission optique à plasma à couplage inductif
IM	Imatinib
IMP	Inosine MonoPhosphate
IMPDH	Inhibiteurs de l'inosine MonoPhosphate DésHydrogénase
ITK	Inhibiteur de la Tyrosine Kinase
KHz	KiloHertz
Ki	Constante d'inhibition
Km	Kilomètre
kV	Kilovolt
L	Litre
L1210	Cellules de leucémie murine
LLA	Leucémie lymphoblastique aiguë.
LLC	Leucémie lymphocytaire chronique.
LMA	Leucémie myéloïde aiguë
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
LPA	Leucémie promyélocytaire aiguë.
m/z	Rapport masse/charge
mA	Milliampère
m-CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
MCR	Réaction multicomposante
MEB	Microscopie électronique à balayage
mg	milligramme
min	Minute
MKz	MégaHertz
MMF	Mycophénolate MoFétil
mmol	millimole
mol	mole
MTS	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3 carboxymethoxyphenyl) -2-(4-sulfophenyl)-2H- tetrazolium)
MTT	Bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl- 2H-tétrazolium

Abréviations

MW ou MO	Microwave ou Micro-ondes
MZB	Mizoribine
MZB-P	Mizoribine-5'-monophosphate
NAD	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
NIR	Spectroscopie dans l'infrarouge proche
nm	Nanomètre
nM	Nanomolaire
NT	Non traité
O.A	Orbitale atomique
O.M	Orbitale moléculaire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PARP	Poly-ADP ribose polymerase
PCD	Programmed cell death
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
Ph	Phényle
PMDETA	Pentaméthyl-diéthylène-triamine
ppm	Partie par million
Pyr	Pyridine
QvD	Inhibiteur pan-caspase
RARA	Retinoic Acid Response Elements
REAL	Revised European American Lymphoma
R _f	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Seconde
S _{BET}	Surface spécifique
SEA	Strong electrostatic adsorption
SEM	Scanning Electron Microscopy
S _p	Surface cumulée des pores de la silice mésoporeuse
SPPS	Synthèse de peptides en phase solide
t	Temps
t.a	Température Ambiante
TBTA	Tris(benzyltriazolylméthyl)amine

Abréviations

TCCA	Acide trichloroisocyanurique
THF	Tétrahydrofurane
THQ	Tétrahydroquinoléine
TK	Thymidine kinase
TMS	Triméthylsilyle
TMSN ₃	Trimethylsilyl azide
U.M. V	Université Mohammed-V
US ou)))	Ultrasons
UV	Ultraviolet
VIH	Virus Immunodéficienne humaine
V _m	Volume des pores de la silice mésoporeuse
VRS	Virus respiratoire syncytial
V _s	Versus (contre)
VZV	Virus varicelle-zona
W	Watt
WST-1	1-methoxy-5-methyl-phenazinium methyl sulfate
Wt	Weight
XMP	Xanthosine MonoPhosphate
XRD	Diffraction des rayons X
XTT	Sodium 3'-[1-(phénylaminocarbonyl)- 3,4-tétrazolium]-bis (4-méthoxy6-nitro
λ	Longueur d'onde
λ _{ém}	Longueur d'onde d'émission
λ _{ex}	Longueur d'onde d'excitation
μM	Micro-molaire
μSec	Microseconde
« Ph »	Chromosome Philadelphie
°C	Degré Celsius
°K	degré kelvin
μM	Micromolaire
Å	Ångström

Introduction générale

Introduction générale

Le cancer est une maladie qui met gravement en danger la santé et la vie des êtres humains pendant une longue période. En général, les cellules cancéreuses se développent à partir de cellules normales en raison de la détérioration de l'ADN. La plupart du temps, lorsque l'ADN a été endommagé, le corps est capable de le réparer. Malheureusement, dans les cellules cancéreuses, l'ADN endommagé n'est pas réparé. Les gens peuvent également hériter de l'ADN endommagé de leurs parents, ce qui explique les cancers héréditaires. La chirurgie, la radiothérapie et l'utilisation d'agents anticancéreux sont les traitements actuels du cancer malgré leurs effets secondaires. Des efforts constants ont été déployés pour lutter contre cette maladie au cours des dernières années grâce aux progrès de la biologie cellulaire et moléculaire qui ont permis de mettre au point de puissants agents anticancéreux capables de cibler les tissus cancéreux avec un minimum d'effets secondaires.¹

Les nouvelles approches du traitement du cancer complètent non seulement la chimiothérapie et la radiothérapie classiques, mais visent également à prévenir les dommages aux tissus normaux et à surmonter la résistance aux médicaments par la conception et la recherche de nouveaux agents antitumoraux capables de circonvenir ces résistances.

Les hétérocycles sont des fragments communs de la plupart des médicaments commercialisés. Selon les statistiques, plus de 85 % de toutes les entités chimiques biologiquement actives contiennent un hétérocycle, et parmi eux, les composés hétérocycliques contenant de l'azote, qui sont au cœur de la découverte de médicaments, constituent un groupe important et précieux de molécules qui jouent un rôle essentiel et vital dans le métabolisme des cellules vivantes. La présence croissante de divers hétérocycles dans les médicaments est directement liée aux progrès des méthodes de synthèse, qui permettent un accès rapide à une grande variété d'hétérocycles fonctionnalisés.² Depuis les années 90, notre équipe de recherche s'est intéressée au développement de nouvelles méthodes pour la synthèse des *aza*-hétérocycles *via* la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 couplée aux ultrasons et micro-ondes, afin de limiter les réactions indésirables, améliorer la réactivité, la régiosélectivité et la stéréosélectivité, ainsi le développement de nouveaux procédés verts.

L'objectif essentiel de ce travail de thèse s'installe sur le développement de nouveaux composés bioactifs dans le cadre de thérapies antitumorales. Parmi ceux-ci, on cherche notamment à synthétiser des nouveaux hétérocycles biologiquement actifs par des voies de synthèse originales, efficaces, douces et plus respectueuses de l'environnement. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail de thèse et qui s'articule autour de cinq chapitres distincts :

Introduction générale

Dans le premier chapitre, nous formulerons quelques rappels bibliographiques sur les hémopathies malignes et thérapies ciblées, la chimie clic et l'application de celle-ci à la synthèse de nouveaux agents antitumorales. Ainsi des généralités sur la technologie des ultrasons et leurs applications en synthèse hétérocyclique.

Le second chapitre sera consacré à la préparation de nouveaux isoxazolines dérivés des sulfamides *via* une nouvelle méthode de synthèse à trois composants réalisés en *one-pot* en présence de l'acide trichloroisocyanurique TCCA comme oxydant sûr et écologique, impliquant deux étapes (oximation et chimie clic) sous activation ultrasonique avec divers alcènes sulfonamidiques pour donner les hybrides sulfonamides-isoxazolines ciblés. Ces derniers ont été évalués pour leur activité antinéoplasique contre des lignées cellulaires de leucémie modèle (Leucémie myéloïde chronique, K562 et Leucémie promyélocytaire, HL-60).

Au cours du troisième chapitre nous décrirons, une synthèse simple, régiosélective et efficace à quatre composants en *one-pot*, de nouveaux sulfonamide-1,2,3-triazoles dans des conditions hétérogènes sous activation ultrasonique. La procédure consiste en une réaction *one-pot* séquentielle initiée par une sulfonamidation suivi d'une azidation et finalement une cycloaddition dipolaire-1,3 en milieu aqueux en présence de Cu (II)/m-SiO₂ comme catalyseur supporté recyclable et efficace préparé à partir de nitrate de cuivre (II) et la silice mésoporeuse amorphe par une méthode simple utilisant l'activation par ultrasons.

Le quatrième chapitre concernera la synthèse de nouveaux analogues nucléosidiques et non-nucléosidiques d'EICAR susceptibles d'avoir des activités antinéoplasiques intéressantes. Ces derniers possèdent en position anomérique un hétérocycle 1,2,3-triazole fonctionnalisé en position 5 par un alcyne, mimant ainsi la structure de l'EICAR, un puissant antitumoral. Pour cela, une nouvelle méthode de synthèse, développée précédemment par notre groupe de recherche, a été appliquée. Elle est basée sur une réaction tandem de type cycloaddition/couplage oxydatif entre un azide et un alcyne terminal, en présence d'un catalyseur au cuivre (I) et un oxydant qui permet un accès direct aux nouveaux 5-Alcynyl-1,2,3-triazoles qui vont être évalués ensuite pour leur activité antinéoplasique contre des lignées cellulaires de leucémie (Leucémie myéloïde chronique, K562 et Leucémie myélocytaire, OCI-M2S).

Nous présenterons ensuite dans le cinquième chapitre les résultats biologiques des composés synthétisés dans les chapitres II et IV. Ces tests biologiques ont été réalisés sur des cellules de Leucémie Myéloïde Chronique (K562) et aigue (HL-60 et OCI-M2S), en collaboration avec

Introduction générale

l'équipe du Dr. P. Auberger du Centre méditerranéen de médecine moléculaire (C3M)
Université Nice Sophia-Antipolis.

Enfin, la dernière partie (Partie expérimentale) sera dédiée aux modes opératoires et aux analyses des produits synthétisés.

Chapitre I : Aperçu bibliographique

*Généralités sur les différentes stratégies de synthèse
hétérocyclique & la leucémie*

I. La cycloaddition dipolaire-1,3

I.1 Généralités

Les composés hétérocycliques constituent la famille la plus vaste et la plus variée de composés organiques. Aujourd'hui, on connaît un grand nombre de composés hétérocycliques, dont le chiffre augmente rapidement de jour en jour grâce à l'énorme production scientifique et à leur utilité synthétique.^{3a} Les composés hétérocycliques jouent un rôle très important dans de nombreux domaines biologiques, en raison de leur activité dans de multiples maladies.^{3b} Les molécules biologiques telles que l'ADN et l'ARN, la chlorophylle, l'hémoglobine, les vitamines, les enzymes et bien d'autres contiennent le cycle hétérocyclique dans leur squelette principal.^{3c}

La cycloaddition dipolaire-1,3 est considérée comme la voie d'accès la plus directe et efficace aux hétérocycles à cinq chaînons. C'est une réaction entre un dipôle-1,3 et un dipolarophile, elle s'effectue par recouvrement d'orbitales de deux espèces comportant, dans un cas, 4 électrons π réactifs (dipôle-1,3) et dans l'autre cas, 2 électrons π réactifs (dipolarophile).⁴ Le premier dipôle : l'ester diazoacétique fût découvert en 1883 par Curtius.⁵ Cinq années plus tard, Büchner étudie la réaction de ce dipôle avec plusieurs alcènes et des esters α , β -insaturés et décrit les premières cycloadditions dipolaires-1,3.⁶ Des années plus tard, Huisgen a fait une étude exhaustive des réactions possibles entre dipôles-1,3 et dipolarophiles ce qui a permis de mieux comprendre ces réactions.⁷

I.2 Les principaux dipôles-1,3

Les dipôles-1,3 sont définis comme des composés $x-y-z$, représentés par des structures zwitterioniques, pouvant participer à des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 (ou cycloaddition [3+2]) sur un partenaire possédant une insaturation appelée dipolarophile. Lors de cette réaction deux liaisons σ sont formées en impliquant quatre électrons du dipôle et deux électrons π du dipolarophile comme indiqué dans le schéma 1.⁸

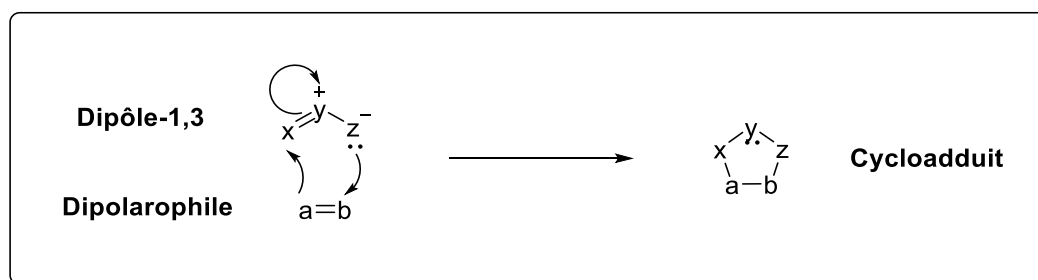


Schéma 1. Schéma simplifié de cycloaddition dipolaire-1,3.

Chapitre I. Aperçu bibliographique

Il existe deux catégories de dipôles-1,3 (Fig.1). Ceux qui présentent quatre électrons répartis dans trois orbitales π parallèles avec l'atome y hybridé sp^2 sont appelés dipôles de type allylique. D'autres dipôles possèdent une quatrième orbitale π située dans le plan perpendiculaire à l'orbitale moléculaire de type anion allylique et n'est donc pas impliquée dans la réactivité du dipôle. Ces dipôles sont dits de type propargylique (dipôle linéaire) et dans ce cas l'atome y est hybridé sp .⁹

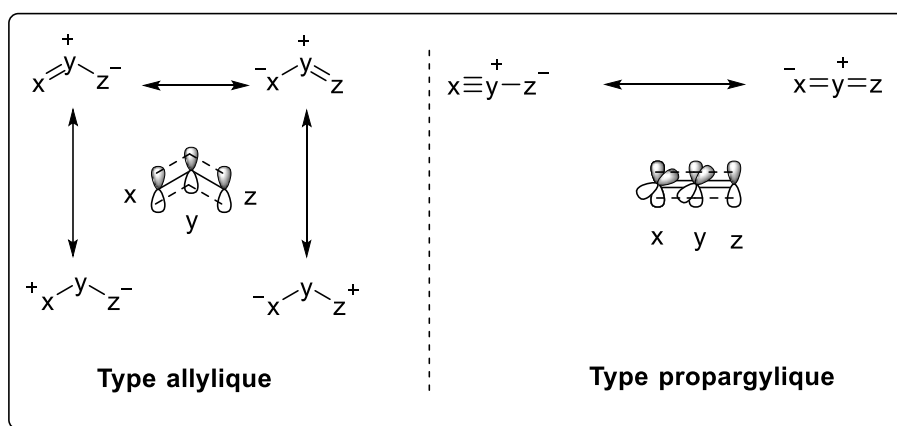


Figure 1. Les différents types de dipôles-1,3

La présence d'une orbitale supplémentaire impose une géométrie linéaire aux dipôles de type propargylique et l'atome y ne peut être qu'un atome d'azote. Les dipôles de type allylique eux, ont une structure coudée et l'atome central peut être un azote, un oxygène ou un soufre (Fig.2).

10

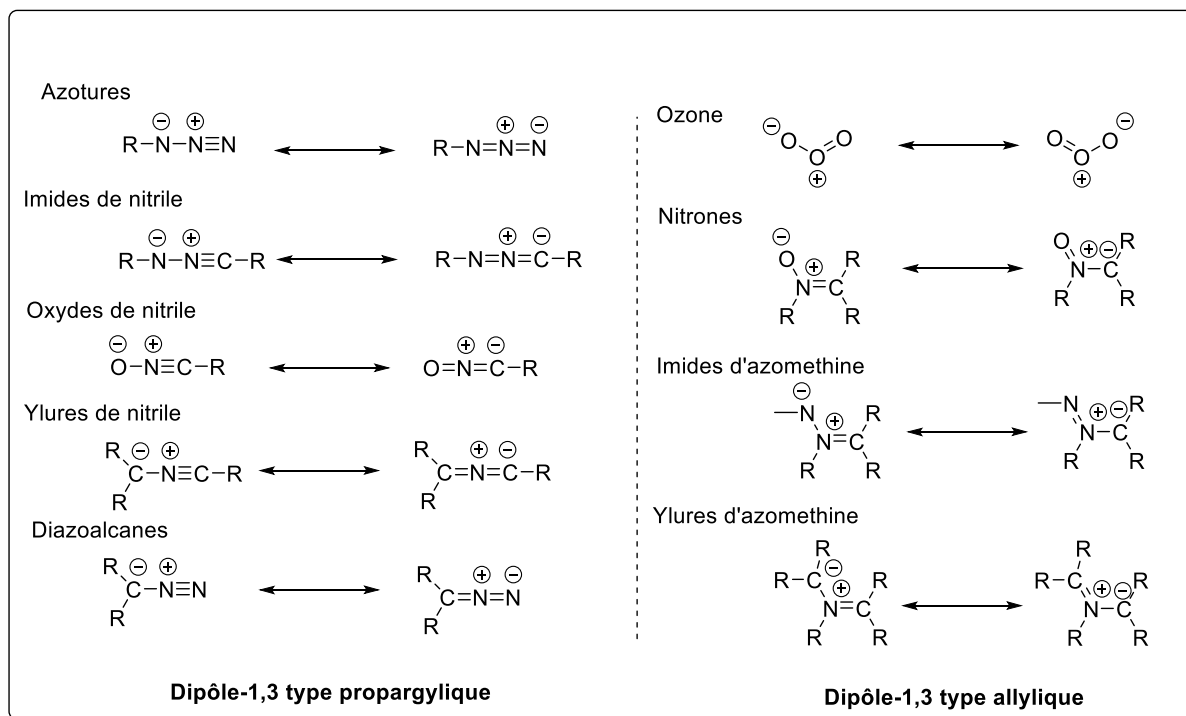


Figure 2. Les différents dipôles-1,3.

Certains dipôles, comme les azotures, sont stables et peuvent être conservés plusieurs mois. D'autres sont très instables et doivent être synthétisés quelques heures avant leur utilisation, certains sont même formés *in-situ* à partir de précurseurs stables, c'est le cas des oxydes de nitrile.

I.3 Le concept de « chimie clic »

La chimie "clic" est un concept proposé par Meldal et Sharpless dès 2001, décrire un ensemble de réactions puissantes, très fiables et sélectives en réunissant deux sous-unités par la création de liaisons C-X-C (X = hétéroatome) afin d'accéder facilement et rapidement aux nouveaux composés hétérocycliques.¹¹ Dans la chimie clic, les réactions doivent être rapides, modulables, d'utilisation très large, et mènent à la formation stéréospécifique d'un seul produit avec un rendement élevé. De plus, les réactions "clic" doivent s'effectuer dans des conditions réactionnelles douces (idéalement dans l'eau et à température ambiante) et ne pas engendrer de sous-produits toxiques. Enfin, le produit formé doit être facile à purifier sans utiliser la chromatographie et stable en conditions physiologiques (Schéma 2).¹²

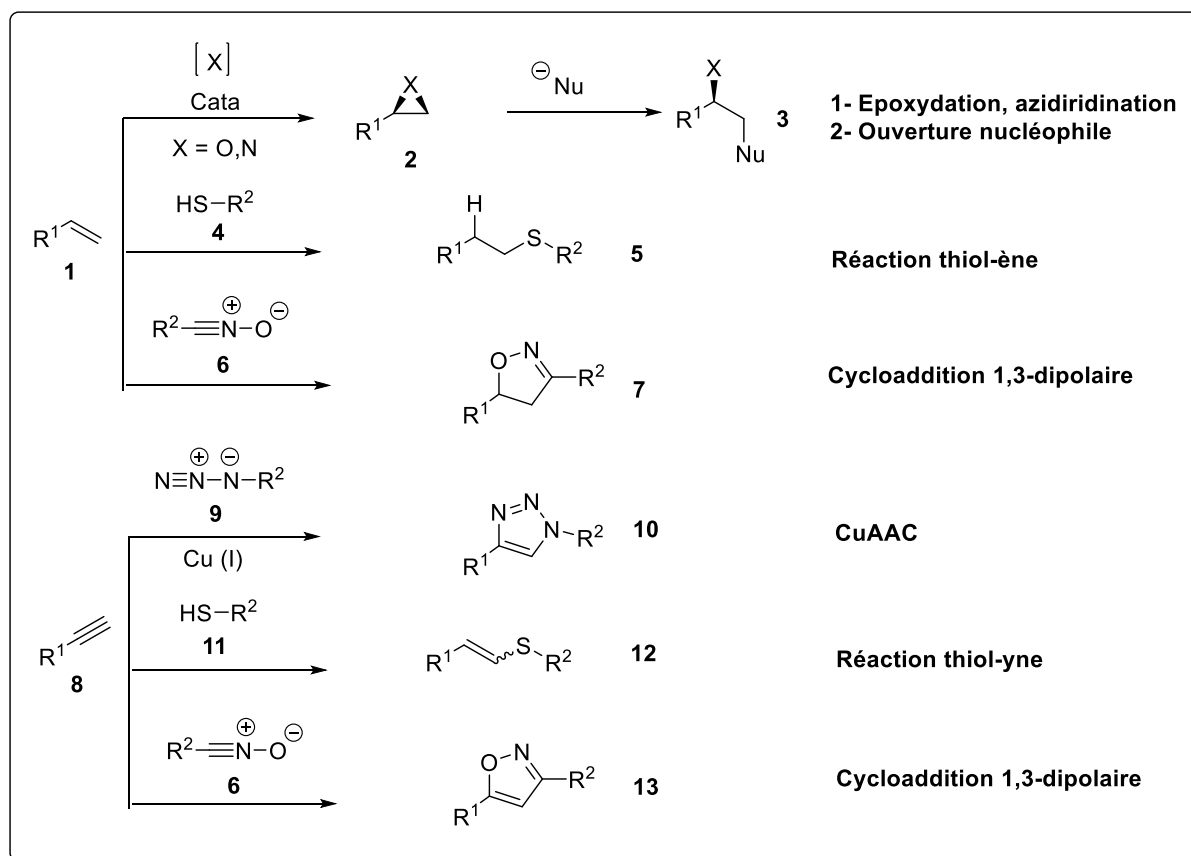


Schéma 2. Exemples de réactions « clic ».

Il est important de noter que le concept de « Click Chemistry » est apparu avant les modifications de la cycloaddition entre un azoture et un alcyne de Sharpless impliquant les

catalyseurs au cuivre. De plus de nombreuses autres réactions remplissent les critères de la click chemistry. Cependant la cycloaddition de Huisgen est considérée comme le principal exemple de ce concept, ceci est illustré par le fait que de nombreux chimistes considère cette réaction comme la réaction de « Click Chemistry ». Bien que ce concept ait été développé dans le contexte de la chimie thérapeutique, l'efficacité et la modularité de la réaction CuAAC (Copper-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition) en ont fait un outil utilisé dans d'autres domaines tels que la chimie supramoléculaire des polymères et des dendrimères.¹³

I.4 La cycloaddition dipolaire-1,3 entre un azoture et un alcyne

La réaction "clic" la plus populaire est la cycloaddition dipolaire-1,3 entre des groupes azoture et alcyne, qui conduit à la formation d'un cycle 1,2,3-triazole. La réaction originale de Huisgen¹⁴ se fait à haute température et aboutit à un mélange des deux régio-isomères 1,4- et 1,5-triazoles (Schéma 3).

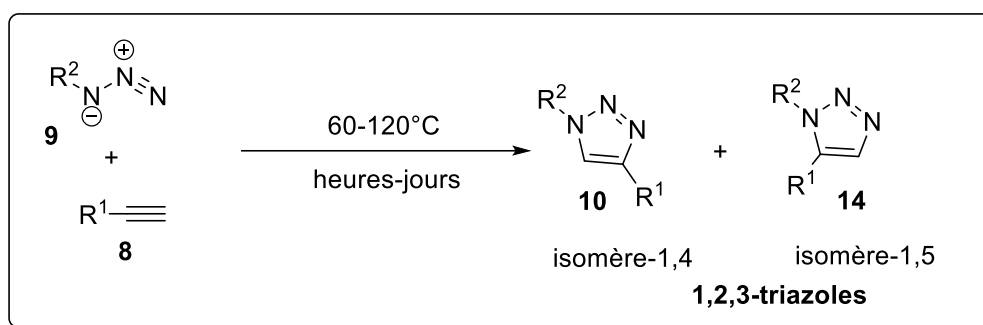


Schéma 3. Réaction thermique de Huisgen.

Une variante de cette réaction, catalysée par le cuivre(I) (CuAAC), a été mise au point indépendamment par Meldal et *al.*, du Danemark et Sharpless et *al.*, des Etats-Unis en 2002. Elle montre une accélération de la vitesse de réaction (accélération d'un facteur 10⁶) et la formation exclusive de l'isomère 1,4 dans des conditions douces et à température ambiante.¹⁵

I.4.1 Synthèse de peptidotriazoles catalysée par le cuivre (I) de Meldal

Meldal et *al.*,¹⁶ ont présenté une méthode douce et efficace utilisant des sels de cuivre (I) pour catalyser la cycloaddition dipolaire-1,3 d'azotures avec des alcynes terminaux liés à une résine de support solide pour former des peptidotriazoles. Les conditions employées sont l'iodure de cuivre (I) comme catalyseur et de la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) comme ligand et base à température ambiante (Schéma 4).

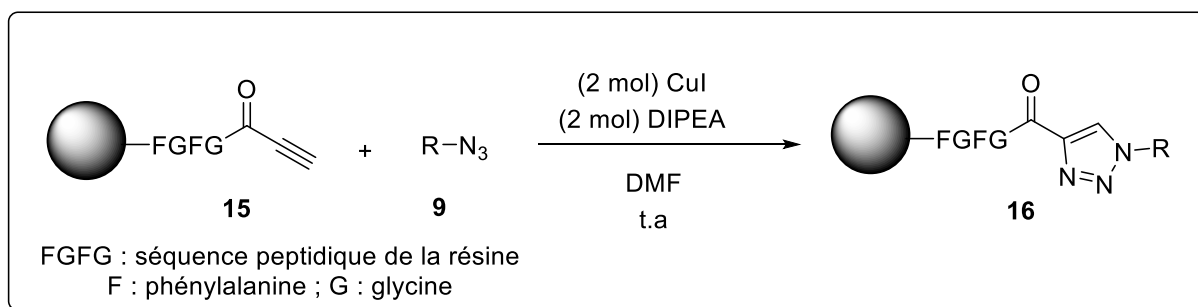


Schéma 4. Synthèse de peptidotriazoles catalysée par le cuivre(I) de Meldal.

I.4.2 Cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le Cu(I) CuAAC de Sharpless

Toujours en 2002, Sharpless et *al.*,¹⁷ ont publié leurs résultats sur l'utilisation du cuivre(I) pour catalyser la cycloaddition dipolaire-1,3. Ils ont constaté qu'un certain nombre de sels de cuivre(I) fonctionnaient bien pour la réaction (Schéma 5). Cependant, la présence d'acétonitrile et d'un équivalent d'une base aminé est nécessaire pour que les réactions puissent avoir lieu. Cela conduit malheureusement à la formation d'un certain nombre de sous-produits indésirables (diacétylènes, bis-triazoles, etc.). Par la suite, ils ont remarqué que le catalyseur était meilleur lorsqu'il était préparé par réduction *in-situ* des sels de cuivre (II) en présence de l'ascorbate de sodium comme réducteur.

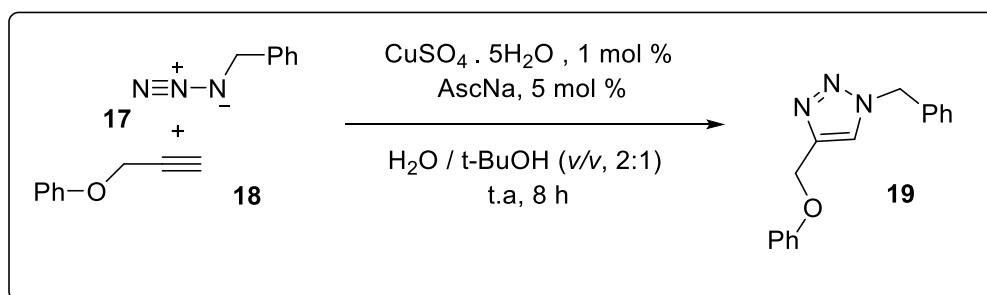


Schéma 5. CuAAC de Sharpless.

I.4.3 Mécanisme de la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre(I)

Le cycle catalytique proposé par Sharpless¹⁷ commence par la formation d'un complexe Cu-acétylide **I**, suivi d'un complexe Cu-acétylide - azoture **II** qui se cyclise en formant un métallo-cycle intermédiaire **III**. Une fois le triazole formé (exclusivement le 1,4-disubstitué) **10**, il y a régénération du catalyseur par disjonction de la liaison Cu-C (Schéma 6).

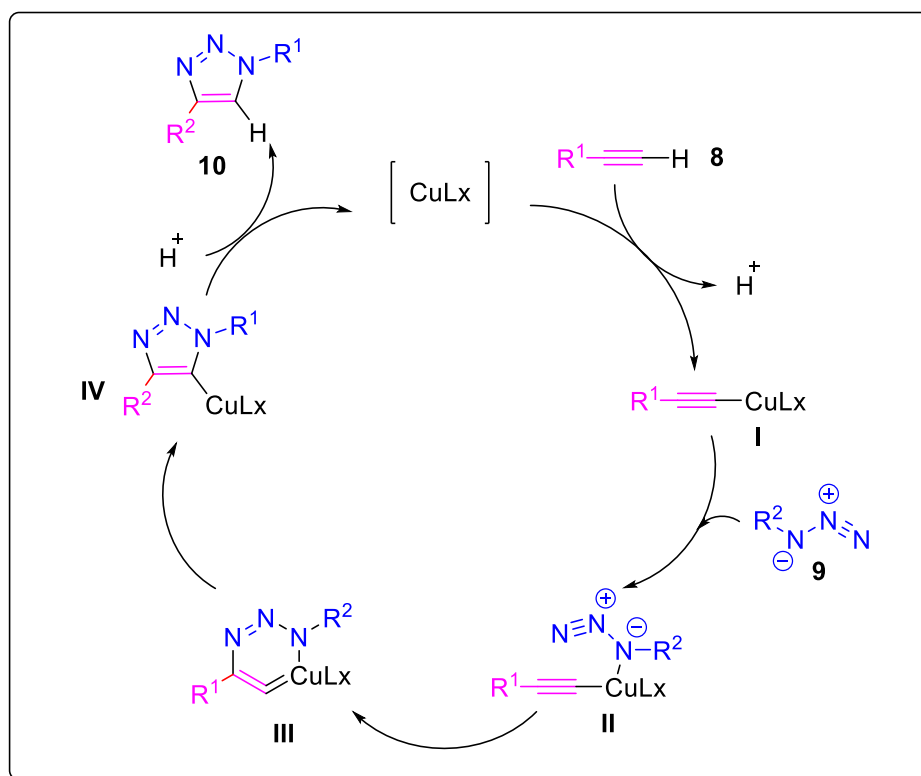


Schéma 6. Mécanisme proposé pour la réaction du CuAAC.

Le catalyseur peut être introduit soit par utilisation directe de sels de cuivre (I) c'est la méthode la plus évidente et la plus sensible aux conditions réactionnelles, à cause de l'instabilité de cuivre (I) dans l'air qui s'oxyde facilement en cuivre (II). En plus cette méthode nécessite un excès de la base pour faciliter la formation du complexe Cu-acétylide, ou alors par réduction *in-situ* des sels de cuivre (II) à partir de sulfate de cuivre penta-hydraté $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ou d'acétate de cuivre $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ en présence d'un réducteur adéquat, le plus souvent l'ascorbate de sodium, et ça reste la méthode la plus couramment utilisé grâce à son efficacité et sa fiabilité.

^{18a,b,c} Il convient de signaler que même le cuivre métallique $[\text{Cu}(0)]$ peut être utilisé comme source du cuivre (I) par oxydation *in-situ* en présence d'un oxydant, mais cette méthode n'a pas été beaucoup utilisé en raison de sa lente réactivité avec des temps de réaction très élevés.^{18d}

D'autre part, la formation exclusive des 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués a été mise au point grâce à la catalyse au ruthénium (II). Selon les ligands qui entourent l'atome de ruthénium, la régiosélectivité de la réaction est plus ou moins complète. Cependant certains catalyseurs comme $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (où Cp^* est le pentaméthylcyclopentadiène) permettent la formation régiospécifique du triazole 1,5-disubstitués (Schéma 7). De manière intéressante, les alcynes non-terminaux sont aussi capables de réagir par cette catalyse.^{18e}

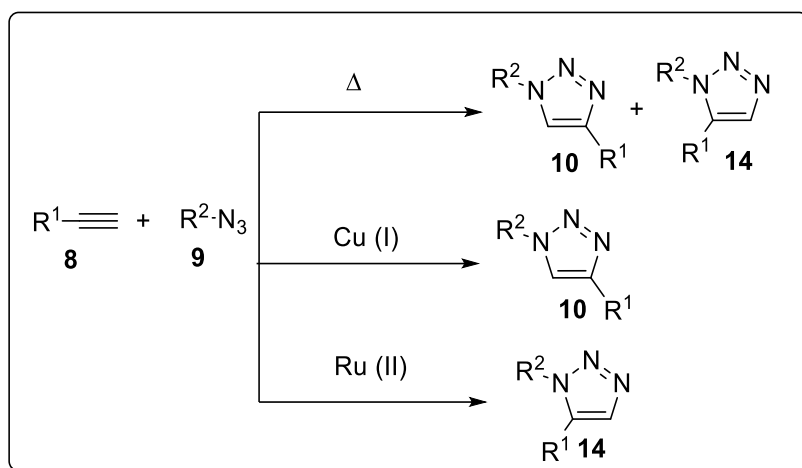


Schéma 7. Cycloaddition dipolaire-1,3 azoture-alcyne et ses variantes métallo-catalysées.

I.4.4 Effet du ligand sur la réaction du CuAAC

Bien qu'ils ne soient pas nécessaires pour la réaction CuAAC, les ligands (Fig.3) sont souvent utilisés pour plusieurs raisons. De tous les états d'oxydation courants du cuivre (0, +1 et +2), le cuivre(I) est le moins stable thermodynamiquement et peut être facilement oxydé en cuivre (II) catalytiquement inactif. ¹⁹ Par conséquent, les ligands aminés peuvent être utilisés pour stabiliser d'avantage le cuivre (I) dans la réaction. Selon Fokin et *al.*, ²⁰ les rôles principaux de ces ligands aminés peuvent être les suivants : a) empêcher la formation d'acétylures de cuivre (I) polynucléaires non réactifs ; b) faciliter la coordination de l'azoture avec le centre du cuivre à l'étape d'échange du ligand ; et c) augmenter la solubilité du complexe de cuivre dans la réaction.

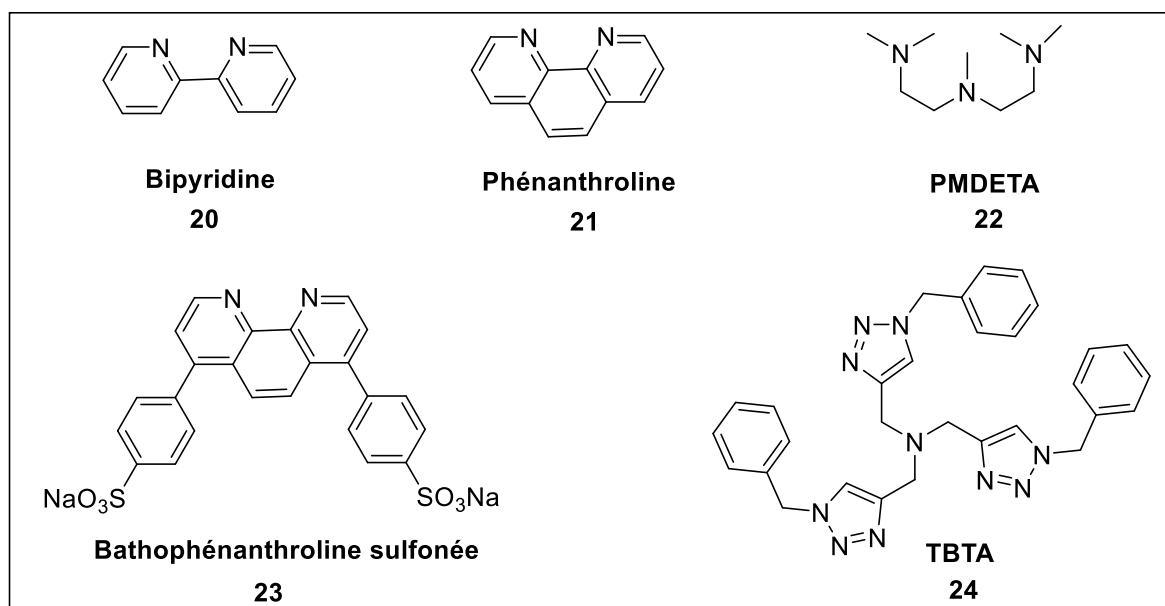


Figure 3. Les différents ligands utilisés pour favoriser la formation de triazole catalysée par le Cu(I) .²¹

I.4.5 Réactions secondaires

Malheureusement, aucune réaction en synthèse organique ne saurait être parfaite et montrer la même efficacité optimale dans toutes les conditions. Si la réaction CuAAC peut générer des triazoles 1,4-disubstitués avec une grande fiabilité ainsi qu'une large modularité au niveau des alcynes et azotures compatibles, quelques études ont montré des exemples de réactions parasites qui indiquent que cette cycloaddition possède des limites en termes de sélectivité, comme un grand nombre de réactions en chimie organique (Schéma 8).²²

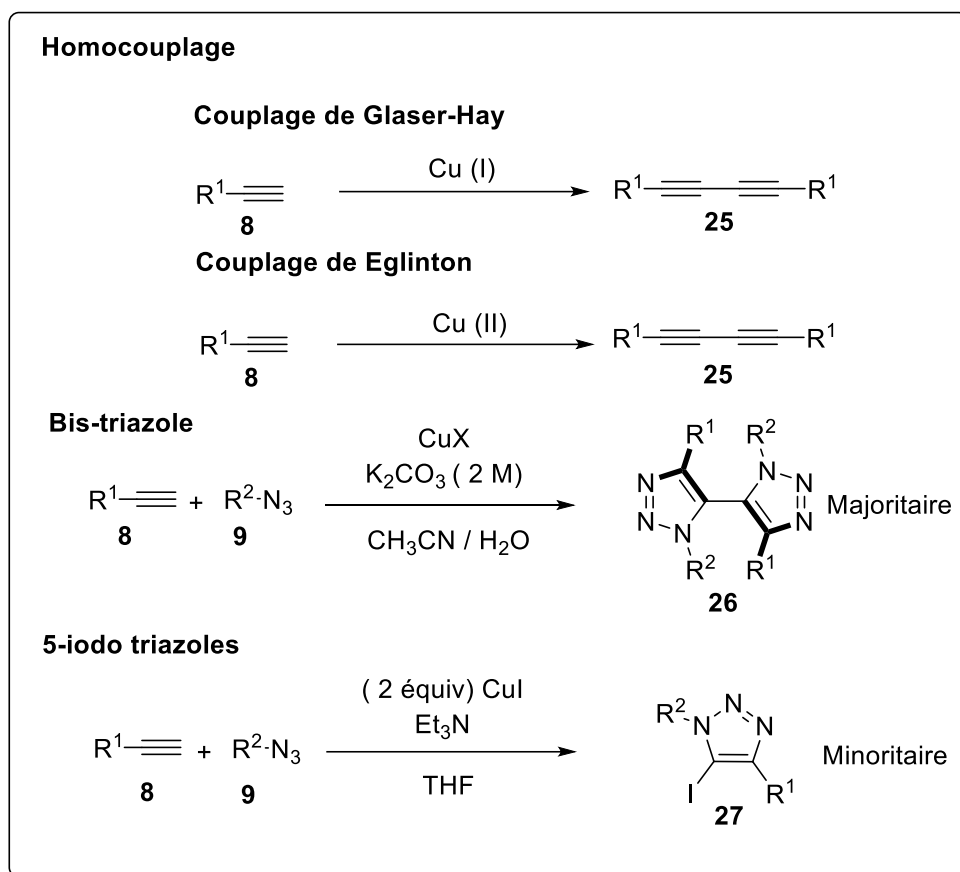


Schéma 8. Réactions secondaires observées lors de la réaction CuAAC.

I.5 La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile : synthèse des isoxazoline

Les isoxazolines sont des hétérocycles à 5 atomes comportant des atomes d'oxygène et d'azote contigus ainsi qu'une liaison double sur l'azote. Le préfixe iso vient du fait que les hétéroatomes sont adjacents et la terminaison « ines » rappelle qu'elles sont partiellement saturées (Fig.4). Ces noyaux possèdent une insaturation caractéristique qui génère trois isomères de position, les 2-, les 3-, et les 4-, isoxazolines. En effet, les 2-isoxazolines sont les composés les plus communs, les plus versatile, et les plus faciles à préparer mais surtout, elles sont plus stables aux conditions ambiantes. Les isoxazoles sont leurs analogues complètement saturés.²³

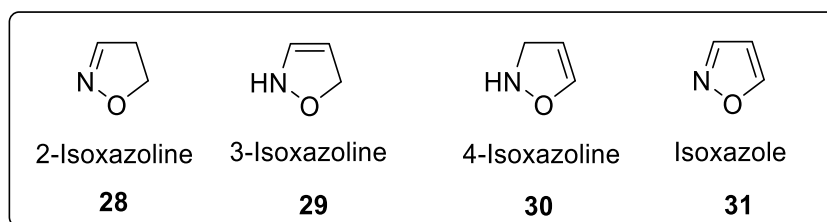


Figure 4. Les isomères de position d'isoxazoline.

I.5.1 Méthodes de formation des isoxazolines

Chapitre I. Aperçu bibliographique

Malgré l'utilité et l'importance biologique des isoxazolines, uniquement trois voies de synthèse qui permettent la formation de celle-ci :

La première voie consiste à engager l'ion nitrosonium (NO^+), généré à partir de sels de nitrosonium tels que NOBF_4 et NOPF_6 , comme un réactif de nitrosation électrophile qui réagit avec le cyclopropane pour donner le 2-isoxazoline (Schéma 9). Pour les cyclopropanes substitués de façon non symétrique, il y a formation d'un mélange de deux isomères.²⁴

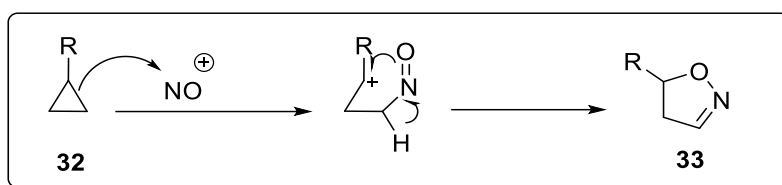


Schéma 9. Formation d'une isoxazoline par addition d'un ion nitronium à un cyclopropane.

Une autre méthode de formation des 2-isoxazolines basé sur la réaction de cycloaddition des nilronates de silyles sur les alcènes pour former des isoxazolidines intermédiaires qui sont soumises par la suite à une élimination de type Peterson (par élimination de β -hydroxysilane) afin d'arriver aux isoxazolines voulues (Schéma 10).²⁵

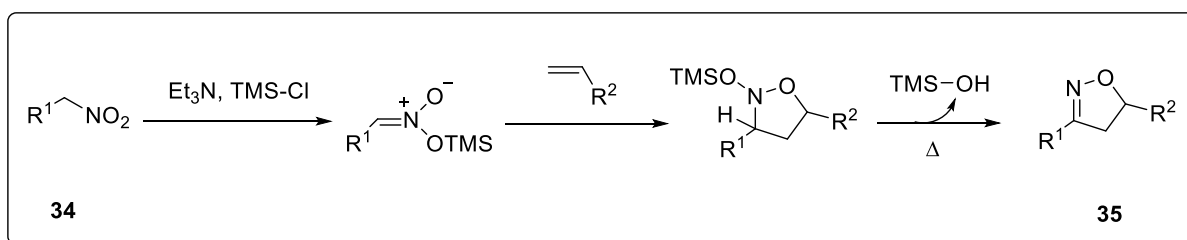


Schéma 10. Formation d'une isoxazoline par élimination d'un groupe silyle sur une isoxazolidine.

La dernière méthode la plus utilisé s'effectue aussi par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre l'oxydes de nitrile et l'alcène. La réaction permet d'obtenir l'isoxazoline voulue directement (Schéma 11). Sa spécificité réside dans l'espèce oxyde de nitrile puisque celle-ci peut être obtenue par différentes méthodes mais elles sont instables aux conditions ambiantes et doivent en tout cas être formés *in-situ*.²⁶

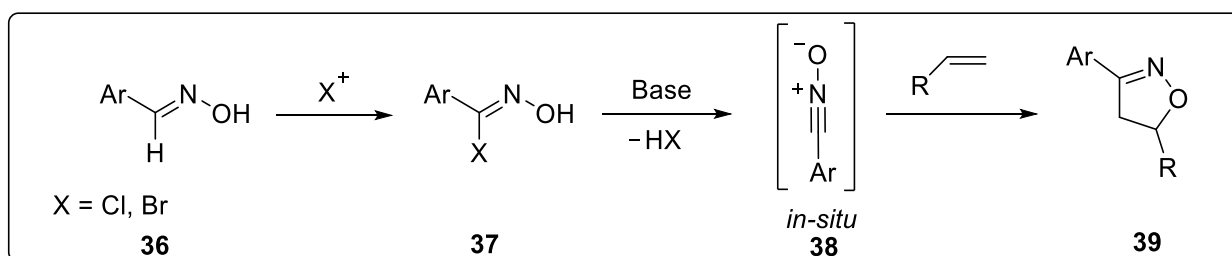


Schéma 11. Formation d'une isoxazoline *via* cycloaddition dipolaire-1,3.

I.5.2 Synthèse et réactivité des oxydes de nitrile

Chapitre I. Aperçu bibliographique

Les oxydes de nitrile ont une histoire illustre, certains sont même connus depuis le XIX^e siècle, le développement fructueux et leur utilité en synthèse hétérocyclique n'a été atteinte que ces dernières années. Les oxydes de nitrile ont été considérés comme des intermédiaires clés polyvalents et agissent comme un dipôle-1,3 efficace dans les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. La cycloaddition des oxydes de nitrile avec divers dipolarophiles conduit à la formation d'une large gamme de composés hétérocycliques à cinq chaînons tels que les isoxazoles, les isoxazolines, les oxadiazoles, les oxadiazolines, les dioxazolidines, etc. De manière intéressante, ces dipôles présentent une grande réactivité vis-à-vis des dipolarophiles, qu'ils soient riches ou pauvres en électrons ou même non activés.²⁷

Toutes les méthodes connues pour la synthèse des oxydes de nitrile commencent par un système organique contenant déjà la séquence -C-N-O de la structure de l'oxyde de nitrile.²⁸ Les méthodes de synthèse habituelles des oxydes de nitrile impliquent la déshydratation des composés nitrés primaires,²⁹ la déshydrogénation oxydative des aldoximes,³⁰ et la déshydrohalogénéation des halogénures d'hydroxyiminoyl (Schéma 12).³¹

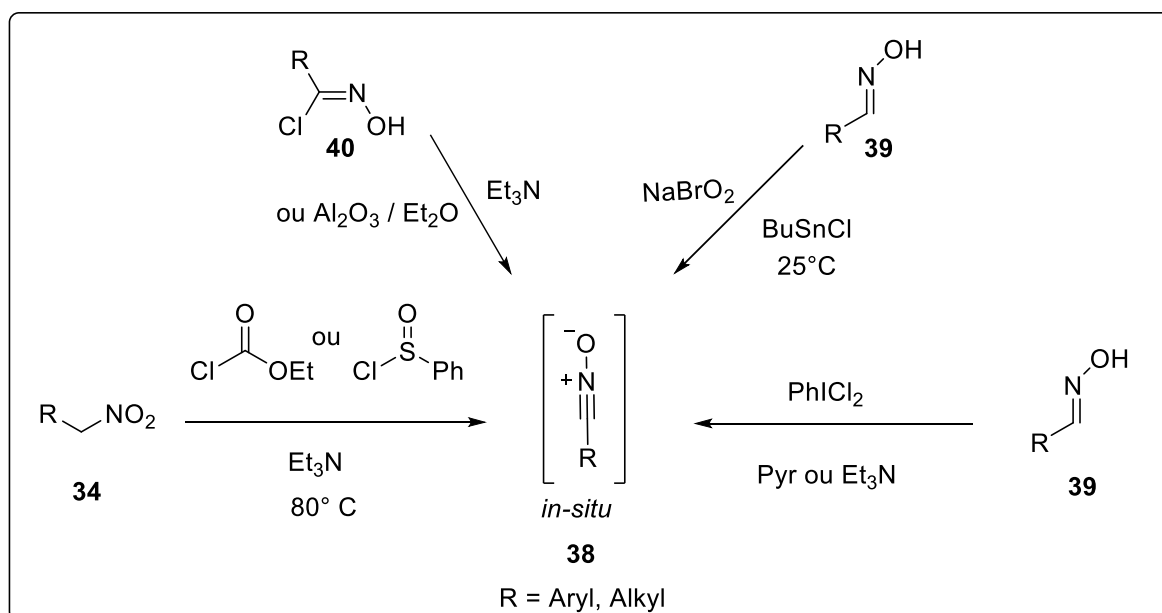


Schéma 12. Différentes méthodes de synthèse des oxydes de nitrile.

Une autre méthode de préparation des oxydes de nitriles a été utilisée par la décomposition thermique du nitromalonate de diméthyle 41 à environ 170°C (Schéma 13). En présence de dipolarophiles, un intermédiaire, le *N*-oxyde de carbonocyanidate de méthyle 42, a pu être piégé en présence d'un alcène (ou alcyne), sous forme de cycloadduits à bon rendement via une cycloaddition dipolaire-1,3.³²

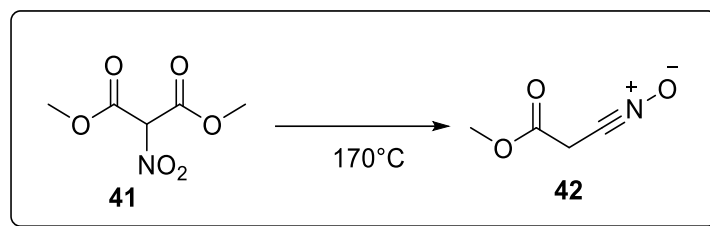


Schéma 13. Synthèse des oxydes de nitrile à partir de nitromalonate de diméthyle.

La décomposition du furoxane qui été considéré comme un produit secondaire stable issu de la dimérisation de l'oxyde de nitrile, permet de générer *in-situ* l'oxyde de nitrile (Schéma 14) qui s'engage rapidement dans une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 en présence d'un alcène. En plus la décomposition doit être effectuée à des températures raisonnables afin d'éviter la transformation rapide des oxydes de nitrile en isocyanates de nitrile.³³

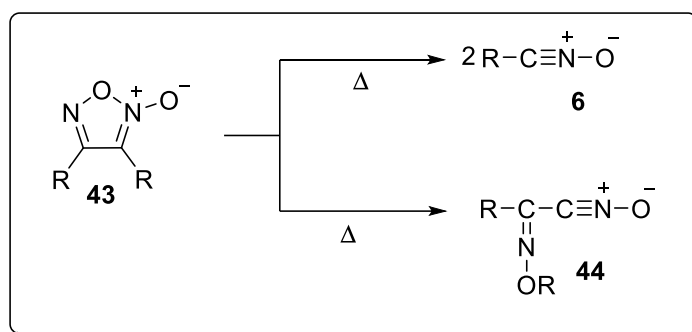


Schéma 14. Synthèse des oxydes de nitrile à partir de furoxane.

Les oxydes de nitrile (en particulier les oxydes de nitrile aliphatiques inférieurs et acylés) se dimérisent facilement pour former des oxydes de 1,2,5-oxadiazole-2, communément appelés furoxanes ou oxydes de furazane (réaction 1 du Schéma 15). Dans des conditions acides ou basiques, les oxydes de nitrile peuvent également se dimériser pour donner soit des 1,2,4-oxadiazole-4-oxydes, soit des 1,4-dioxa-2,5-diazines symétriques (réactions 2 et 3, Schéma 15).

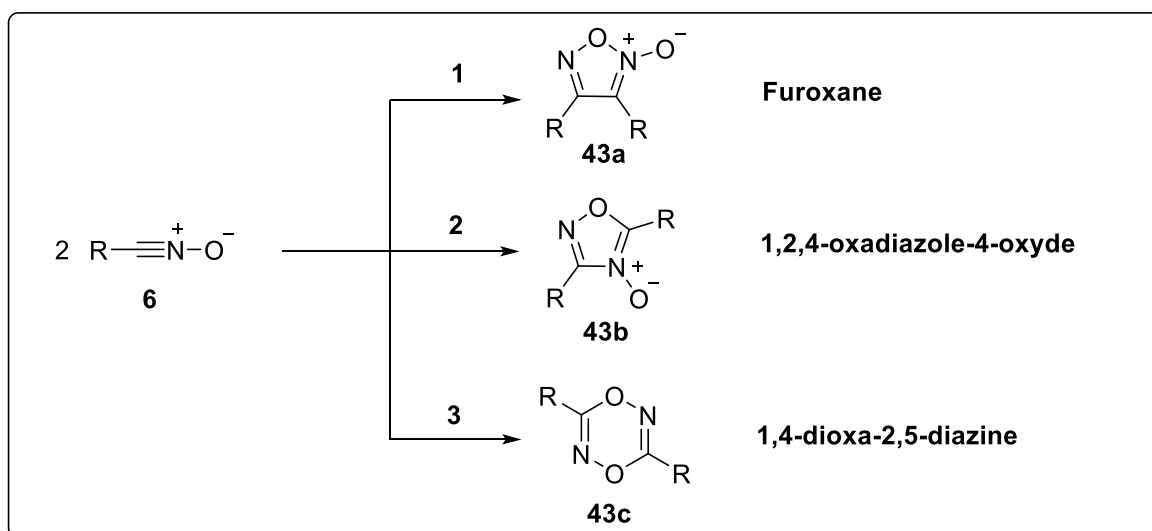


Schéma 15. Dimérisation des oxydes de nitrile.

Deux voies ont été proposées pour la dimérisation de l'oxyde de nitrile en furoxanes, mais le mécanisme détaillé n'est pas connu. Le mécanisme le plus largement accepté est une réaction concertée dipolaire-1,3, où un oxyde de nitrile agit comme un dipôle tandis que la liaison multiple C-N de l'autre oxyde de nitrile agit comme un dipolarophile (Schéma 16). Un mécanisme par étapes (à coquille fermée), souvent appelé mécanisme du carbène, a également été proposé. Dans le mécanisme du carbène, la première étape correspond à la formation d'une liaison entre les carbones des deux oxydes de nitrile pour former un dinitroso alcène intermédiaire, qui se cyclise ensuite en furoxane.³⁵

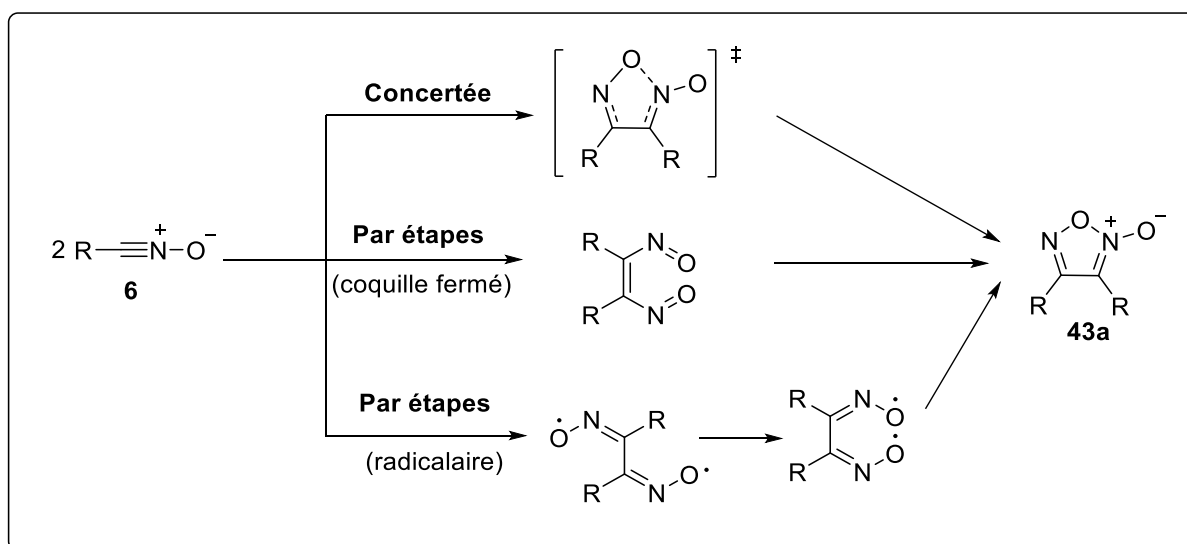


Schéma 16. Mécanisme de la dimérisation de l'oxyde nitrile en furoxane.

I.6 Applications de la chimie "clic" en Sciences Pharmaceutiques

La chimie clic est une approche modulaire qui n'utilise que les transformations chimiques les plus pratiques et les plus fiables. Ses applications se retrouvent de plus en plus dans tous les aspects de la découverte de médicaments, allant de la découverte de prospects par la chimie combinatoire et la chimie *in-situ* avec modèle de cible, à la protéomique et à la recherche sur l'ADN, en utilisant des réactions de bioconjugaison.³⁶

La sélectivité et l'efficacité de ces réactions ont facilité la création de bibliothèques de molécules bioactives. À partir d'un pharmacophore, cette chimie permet de venir brancher avec une extrême simplicité et rapidité, toute une série de synthons pour diversifier les structures et améliorer l'activité biologique.³⁷

Récemment des améliorations exceptionnelles ont été obtenues en réalisant la réaction de chimie clic sous irradiation par ultrasons (US). Plusieurs auteurs ont décrit des réactions de chimie clic avec d'excellents rendements, une grande pureté et des temps de réaction courts, en particulier lorsque des catalyseurs hétérogènes ont été utilisés. Pour illustrer l'impact des US et de mettre en évidence les énormes avantages offerts comme une source d'activation non conventionnelle dans le développement des nouvelles stratégies de synthèse innovantes, nous allons maintenant faire quelques rappels théoriques sur cette technique ainsi ses applications en synthèse hétérocycliques.

II. Les ultrasons et leurs applications en chimie "clic"

II.1 Généralité sur les ultrasons

D'une manière générale, les ultrasons peuvent être utilisés à la fois comme outil d'analyse et comme moyen d'aide à la transformation dans l'industrie chimique. À faible puissance et à haute fréquence, ils peuvent être utilisés pour préparer les émulsions,³⁸ pour surveiller la distribution de la taille des particules,³⁹ pour étudier les propriétés biologiques⁴⁰ et pour étudier en temps réel des réactions chimiques.⁴¹ À haute puissance et basse fréquence, les ultrasons peuvent être utilisés pour les processus de nettoyage, qui est l'application la plus développée industriellement,⁴² d'émulsification,⁴³ de précipitation,⁴⁴ d'extraction,⁴⁵ de traitement des eaux usées,⁴⁶ de réactions chimiques,⁴⁷ de traitement des textiles⁴⁸ et de biotechnologie.⁴⁹

En chimie synthétique, les ultrasons sont utilisés depuis des décennies avec un succès variable, non seulement pour améliorer les effets mécaniques dans des processus hétérogènes, mais également pour induire de nouvelles réactivités conduisant à la formation d'espèces chimiques

inattendues. Ce qui rend la sonochimie unique est le remarquable phénomène de cavitation, qui fait actuellement l'objet de recherches intenses.⁵⁰

II.1.1 L'origine et l'histoire des ultrasons

C'est en 1880, Pierre et Jacques Curie ont fait une découverte importante qui a finalement conduit à la mise au point du transducteur à ultrasons des temps modernes. Les frères Curie ont observé que lorsqu'on applique une pression sur des cristaux de quartz ou de sel de Rochelle, une charge électrique est générée. Cette charge était directement proportionnelle à la force qui lui était appliquée, et le phénomène était appelé "piézoélectricité" du mot grec signifiant "presser". En outre, ils ont démontré l'effet piézoélectrique inverse qui se produisait lorsqu'un potentiel électrique changeant rapidement était appliqué au cristal et le faisait vibrer (Fig.5).⁵¹ La plupart des générateurs d'ultrasons actuels utilisent l'effet piézoélectrique inverse (découvert en 1881 par Lippmann).⁵²

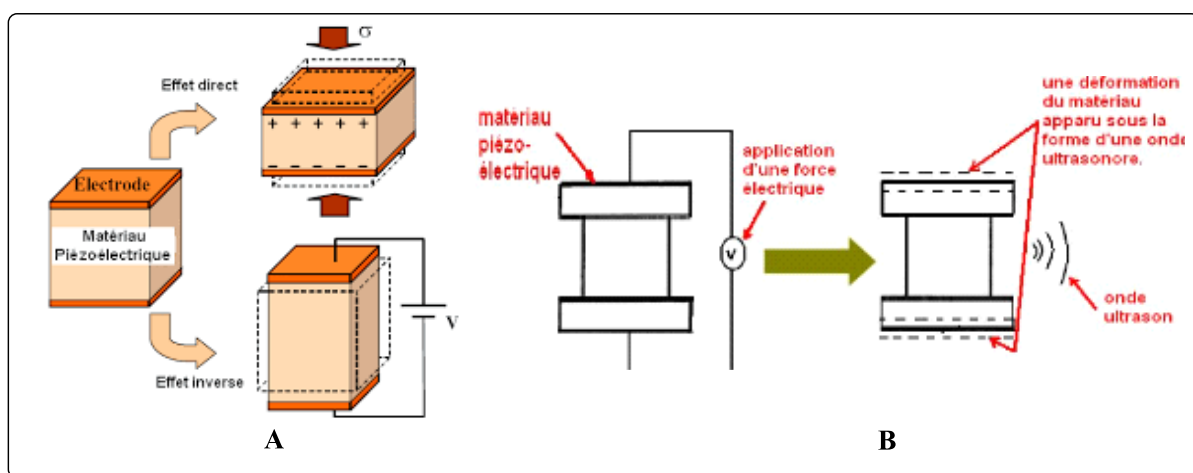


Figure 5. A : l'effet piézoélectrique ; B : production des ondes ultrasonores

C'est seulement 37 ans après la découverte de Pierre et Jacques Curie qu'apparaît la première application commerciale des ultrasons : le sonar (Sound Navigation and Ranging), mise en œuvre par Langevin en 1917 durant la première guerre mondiale pour la détection des sous-marins et des icebergs.⁵³ En 1927 Richards et Loomis ont publié le premier rapport décrivant l'influence des ultrasons sur les taux de réaction. Il n'est pas surprenant que leur article ait attiré peu d'attention car ces pionniers travaillaient avec des fréquences très élevées, de 100 à 500 kHz, qui à la fin des années 1920 étaient rarement utilisées.⁵⁴ Les travaux ultérieurs se sont étendus sur les effets mécaniques et chimiques des ultrasons tels que le nettoyage des surfaces et la formation de radicaux libres par sonolyse de l'eau. Puis à partir de 1930, Dagnon et ses collaborateurs se sont intéressés à leurs actions biologiques.⁵⁵ En 1934 Schultes et Gohr

ont été les premiers à esquisser un mécanisme possible pour la fixation de l'azote atmosphérique lorsqu'ils ont montré que l'irradiation ultrasonique à 540 kHz produisait du peroxyde d'hydrogène dans l'eau saturée en oxygène.⁵⁶ Le domaine important de la sonochimie organométallique a été ouvert en 1950 par Renaud, qui a signalé que certains organométalliques pouvaient être préparés dans des solvants non séchés avec des métaux non activés, en des temps de réaction plus courts en utilisant un simple bain de nettoyage.⁵⁷ A l'époque, les transducteurs ultrasoniques n'étaient pas couramment disponibles et donc ce travail, qui était aussi un coup de pouce à la sonochimie non aqueuse est resté inconnu. Trente ans plus tard, Luche et Damiano ont décrit la préparation sonochimique facile des réactifs d'organolithium⁵⁸ et de Grignard et leur couplage de type Barbier avec les carbonyles. Ainsi que la déshalogénation réductrice des dibromocétone avec du mercure dispersé par ultrasons, était le point de départ de la sonochimie moderne.⁵⁹

II.1.2 Les ondes ultrasonores

Les ondes ultrasonores sont des ondes acoustiques de fréquence supérieure à la limite physiologique de l'audibilité soit 16 kHz. L'onde ultrasonore est une vibration mécanique d'un support fluide ou solide qui se propage grâce à l'élasticité du milieu. Le milieu de propagation de l'onde ultrasonore est soumis à une succession de surpressions et de dépressions. Ses particules constitutives ont animé d'un mouvement de va-et-vient de type sinusoïdal selon l'axe de déplacement des ultrasons (Fig.6).⁶⁰

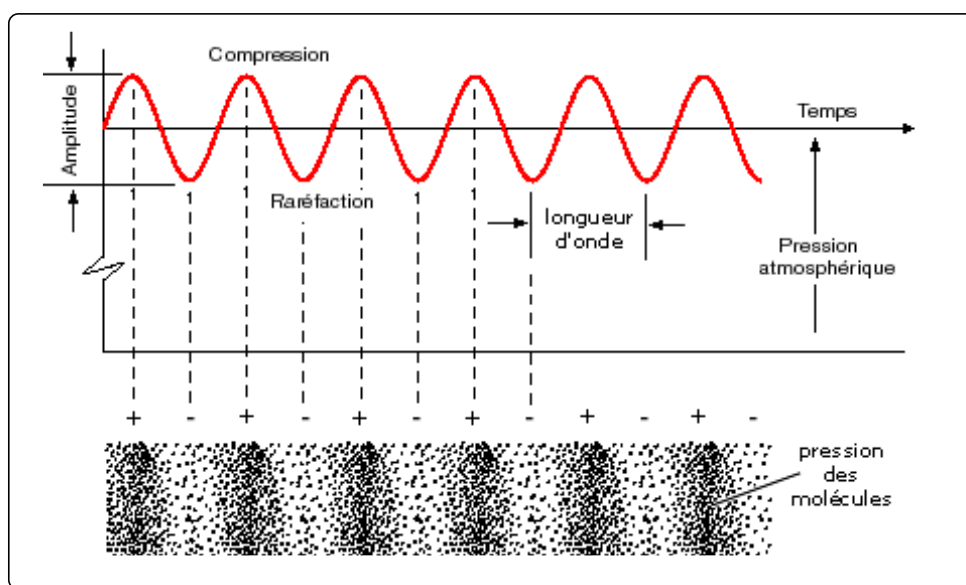


Figure 6. Conception d'illustration de propagation d'ondes ultrasonores.

Chapitre I. Aperçu bibliographique

Les ultrasons sont fréquemment divisés en deux catégories qui présentent chacune des intensités, des fréquences et des applications différentes.

- Les ultrasons de diagnostic (ou de faible puissance)

Leur gamme de fréquence s'étend de quelques centaines de Kiloherztz au gigahertz. Ils sont utilisés pour inspecter les matériaux ou faire circuler des informations. Le principe consiste à émettre une impulsion dans le milieu à étudier, puis à capter l'écho produit par les hétérogénéités ou les frontières du milieu. Ces techniques sont mises en œuvre dans le contrôle non destructif (CND), l'échographie médicale (échographie prénatale, échographie Doppler...), la mesure de distance (télémétrie), la transmission d'information, la détection (acoustique sous-marine) et la mesure des propriétés élastiques des matériaux....⁶¹

Dans cette gamme de fréquence, les intensités émises sont généralement inférieures à quelques watts par centimètre carré. A ce niveau d'intensités, on ne constate aucune modification irréversible du milieu de propagation.

- Les ultrasons de puissance

Leur gamme de fréquence s'étend de 16 kHz à quelques mégahertz et ils mettent en œuvre des intensités acoustiques pouvant atteindre plusieurs centaines de watts par centimètre carré. L'interaction entre l'onde de pression et le milieu irradié (solide, fluide ou gaz) engendre de nombreuses modifications physico-chimiques qui sont à la base d'application industrielles variées : nettoyage, soudure de matières plastiques, usinage et découpe de métaux et céramiques, applications thérapeutiques, rupture de cellules biologiques, émulsification, homogénéisation, dégazage, réaction sonochimiques...etc. Les avancées technologiques des 30 dernières années ont permis de fabriquer des transducteurs concaves (HIFU : High Intensity Focused Ultrasound) permettant de focaliser la puissance acoustique sur une petite zone.⁶²

On pourra par conséquent redécouper le domaine des ultrasons de puissance de la façon suivante (Fig.7) :

- De 20 à 100 kHz : ultrasons de basse fréquence (les plus utilisés industriellement)
- De 100 kHz à 5 MHz : ultrasons de haute fréquence (incluant les HIFU)

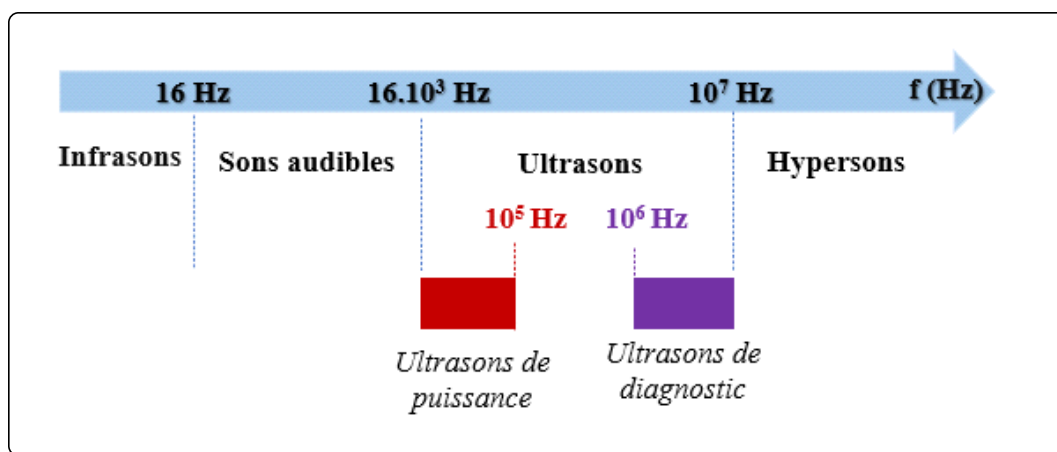


Figure 7. Domaines d'utilisation des ultrasons en fonction de la fréquence.

II.2 Aspect théorique de la sonochimie : le phénomène de cavitation

Que les ultrasons puissent induire des effets chimiques semble à première vue surprenant, car leurs énergies sont trop faibles pour modifier les états électroniques, vibratoires ou rotationnels des molécules. La même considération s'applique aux micro-ondes, car l'énergie des photons dans cette région électromagnétique est trop faible pour rompre les liaisons chimiques.⁶³ Une onde de pression acoustique est constituée de compressions et de raréfactions alternées dans le milieu de transmission (liquide) le long de la direction de propagation de l'onde. Lors de cette propagation, de petites cavités ou des microbulles remplies de gaz se forment. Ces bulles ne font pas toutes la même taille, et elles se développent selon un phénomène de cavitation très complexe. Leur naissance dans le liquide appelée la nucléation, la taille des cavités augmente jusqu'à l'implosion rapides à l'échelle micrométrique (Fig.8).⁶⁴ Le phénomène de cavitation a été accidentellement observé vers la fin du 19^{ème} siècle par Thorneycroft et Barnaby lorsqu'ils ont observé que l'hélice de leur sous-marin s'était piquée et érodée sur une période de fonctionnement relativement courte.⁶⁵ Pour que la cavitation acoustique ait lieu, un seuil de puissance doit être atteint. Ce seuil est de l'ordre de 0.5 W/cm^2 à 20 kHz pour l'eau à pression atmosphérique et de l'ordre de quelques Watt par centimètre carré pour les solvants organiques. L'amplitude de la dépression à fournir pour permettre d'atteindre le seuil de cavitation dépend de plusieurs paramètres : plus la viscosité du milieu (donc la cohésion interne du liquide) est élevée, plus la cavitation est difficile à obtenir du fait que les particules sont plus difficilement séparables. Dans les milieux liquides, la cavitation acoustique est à l'origine des effets des ultrasons de puissance.⁶⁶

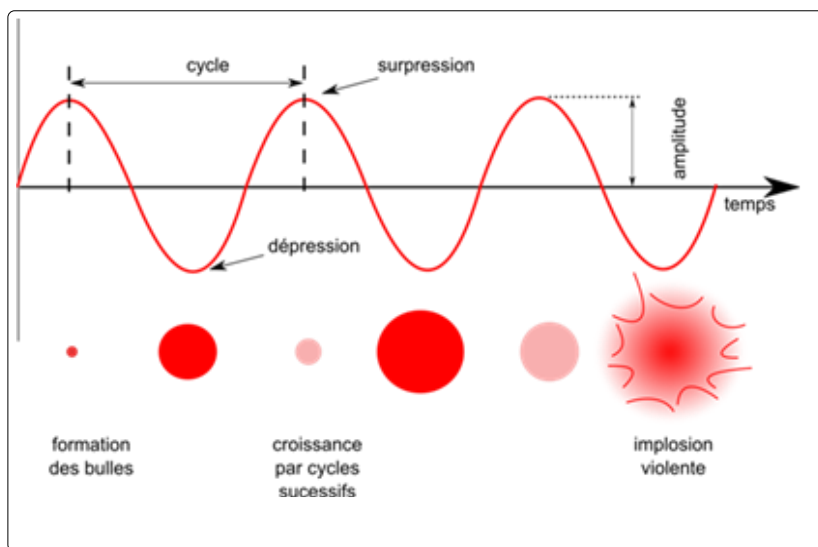


Figure 8. Propagation d'onde ultrasonore dans un liquide montrant la formation et l'implosion de bulles de cavitation.

Une fois qu'une bulle est créée, deux phénomènes de cavitation différents peuvent se produire dans le liquide : la cavitation stable ou transitoire. Dans la cavitation stable, la paroi de la bulle se couple avec le champ acoustique et oscille autour du rayon d'équilibre pendant plusieurs cycles. Cela se produit à de faibles intensités acoustiques, où la taille de la bulle oscille en phase avec les cycles de dépression et de compression et où les bulles croissent lentement sur plusieurs cycles acoustiques. En raison de sa faible variation dans les changements de taille des bulles, ce processus est peu significatif en termes d'effets chimiques, la vapeur d'eau, les gaz dissous et la vapeur organique entrent dans la bulle et sortent pendant la contraction en raison de l'effet de la surface de la bulle.⁶⁷ Lorsqu'un champ acoustique de forte intensité est introduit, une cavitation transitoire se produit. Cela fait en sorte que la bulle de cavitation croissante finit par devenir instable après un certain nombre de cycles et s'implose pendant le cycle de compression de l'onde ultrasonore. Dans ce phénomène de cavitation, la taille d'une bulle augmente considérablement, passant de dizaines à des centaines de fois le rayon d'équilibre, avant de s'imploser violemment en moins d'une microseconde. Néanmoins, la classification de la cavitation est vague car la cavitation stable pourrait conduire à une cavitation transitoire ou la cavitation transitoire pourrait produire de très petites bulles qui subissent une cavitation stable.⁶⁸ En résumé, le phénomène de cavitation consiste à la répétition de trois étapes distinctes : la formation (nucléation), la croissance rapide au cours des cycles jusqu'à ce qu'elle atteigne une taille critique, et l'implosion violente dans le liquide comme le montre la figure 9.⁶⁹

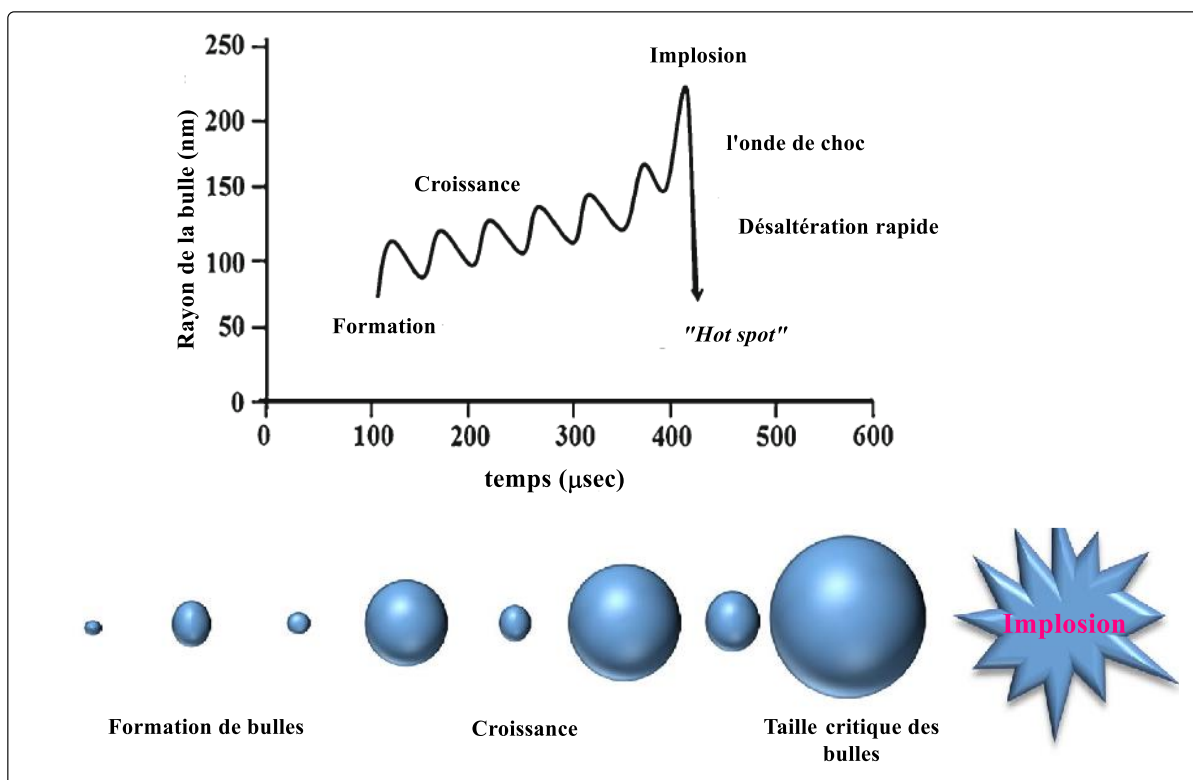


Figure 9. Croissance et implosion des bulles de cavitation

Dans une description simplifiée, trois théories différentes ont été proposées pour expliquer la sonochimie, les théories dites : La théorie thermique "Hot spot", la théorie électrique et la théorie d'état de plasma. La plupart des preuves expérimentales soutiennent la première, bien qu'étant donné la nature complexe de la cavitation, les phénomènes électriques ne puissent être complètement exclus.⁷⁰

II.2.1 Théorie thermique "point chaud "

Décrite par Suslick et Mason sous le nom de "hot spot theory", selon cette théorie des températures et des pressions locales extrêmes sont produites à l'intérieur des bulles cavitantes et à leurs interfaces lorsqu'elles s'implosent. La température effective des "points chauds" locaux transitoires qui en résultent a été estimée entre 4500 et 5000 K dans le décane. En supposant une telle valeur, la pression pendant l'implosion, telle qu'elle est déduite de l'équation de van der Waals, serait d'environ 1700 atm.⁷¹

II.2.2 Théorie électrique

La théorie électrique inventée par Margulis, prétend que des températures et des pressions plus basses sont impliquées, mais des décharges électriques accompagnent l'implosion. Cependant, cette théorie basée sur un modèle à double couche électrique à la surface de la bulle qui se déchargera par effet couronne lors de son implosion. Cette décharge ionise les gaz présents dans la bulle et crée un plasma qui est à l'origine de l'émission énergétique.⁷² Cette hypothèse de décharges électriques permet en particulier d'expliquer le phénomène de sonoluminescence observé dans les liquides soumis à une irradiation ultrasonique.

II.2.3 Théorie de l'état plasma

Selon Lepoint, de nombreuses similitudes existaient entre les résultats obtenus par la sonochimie et par la chimie des plasmas ; un plasma est une phase de la matière constituée de particules chargées, d'ions et d'électron. Selon sa conception, une accumulation de charges à lieu dans un creux de la bulle. A partir de cette zone d'ionisation un flux d'électrons se propage à l'intérieur de la bulle jusqu'à sa surface pour créer une région à forte concentration en électrons. La réaction sonochimique doit pouvoir se réaliser à cet endroit.⁷³

II.2.4 Les paramètres qui influencent le processus de cavitation

Il existe de nombreux paramètres qui affectent le processus de cavitation et d'implosion des bulles et qui sont cités ci-dessous.

- *Fréquence des ondes sonores* : La haute fréquence réduit l'effet de cavitation parce que (1) la pression négative produite par le cycle de raréfaction est insuffisante en durée et/ou en intensité pour amorcer la cavitation ou (2) le cycle de compression se produit plus rapidement que le temps nécessaire à l'implosion des microbulles. A une fréquence plus basse, des cavitations plus violentes seront produites, ce qui entraînera des températures et une pression localisée plus élevée.⁷⁴
- *Intensité de l'onde sonore* : Une augmentation de l'intensité augmente l'amplitude acoustique, ce qui entraîne une implosion plus violente des bulles de cavitation.⁷⁵
- *Caractéristiques des solvants* : Les cavités se forment plus facilement dans les solvants à forte pression de vapeur, à faible viscosité et à faible tension de surface. Cependant, plus la pression de vapeur est élevée, moins l'implosion des bulles est violente, car plus de vapeur entre dans les bulles.⁷⁶

Chapitre I. Aperçu bibliographique

- *Propriétés du gaz* : La présence de gaz solubles entraîne la formation d'un plus grand nombre de noyaux de cavitation. Cependant, une plus grande solubilité du gaz entraînerait la diffusion d'un plus grand nombre de molécules de gaz dans la bulle de cavitation, ce qui rendrait son implosion moins violente. Le rapport de capacité thermique (C_p/C_v) ou rapport polytropique (γ) et la conductivité thermique du gaz affecteront également la quantité de chaleur dégagée lors de l'implosion.⁷⁴⁻⁷⁶
- *Pression externe* : une pression externe plus élevée réduit la pression de vapeur du liquide et augmente l'intensité nécessaire pour induire la cavitation.⁷⁴
- *La température* : Pour les substrats non volatils (qui réagissent par une réaction radicalaire en solution), la diminution de la température de réaction entraînera une augmentation de la vitesse de réaction sonochimique. L'augmentation de l'intensité de la cavitation est due à l'abaissement de la pression de vapeur et donc à la réduction de la quantité de vapeur diffusée dans les bulles pour amortir l'implosion cavitationnelle.⁶⁸

II.3 Réactions sonochimiques

En chimie, l'étude de la sonochimie vise à comprendre l'effet des ondes ultrasonores et de leurs propriétés sur les systèmes chimiques. Les effets chimiques des ultrasons ne proviennent pas d'une interaction directe avec les espèces moléculaires. Des études ont montré qu'aucun couplage direct du champ acoustique avec des espèces chimiques au niveau moléculaire ne peut expliquer la sonochimie ou la sonoluminescence. Au contraire, la sonochimie résulte de la cavitation acoustique : la formation, la croissance et l'implosion de bulles dans un liquide.⁷⁷

Il existe trois classes de réactions sonochimiques ; la sonochimie homogène des liquides, la sonochimie hétérogène type 1 et 2.

- **Réactions homogènes en phase liquide :**

Tout système impliquant un liquide homogène dans lequel des bulles sont produites n'est pas strictement homogène (Fig.10), cependant, en sonochimie, il est normal de considérer l'état du système sur lequel l'ultrason est appliqué. Les synthèses sonochimiques dans des conditions homogènes ne sont pas largement rapportées, ce qui suggère que la cavitation est moins efficace pour favoriser les réactions dans ces conditions. Quelques études ont été publiées indiquent que les effets sonochimiques se produisent généralement soit à l'intérieur de la bulle implosée, où des conditions extrêmes sont produites, soit à l'interface entre la cavité et le liquide en vrac, où les conditions sont beaucoup moins extrêmes, soit dans le liquide en vrac entourant immédiatement la bulle, où les effets prédominants seront mécaniques.⁷⁸

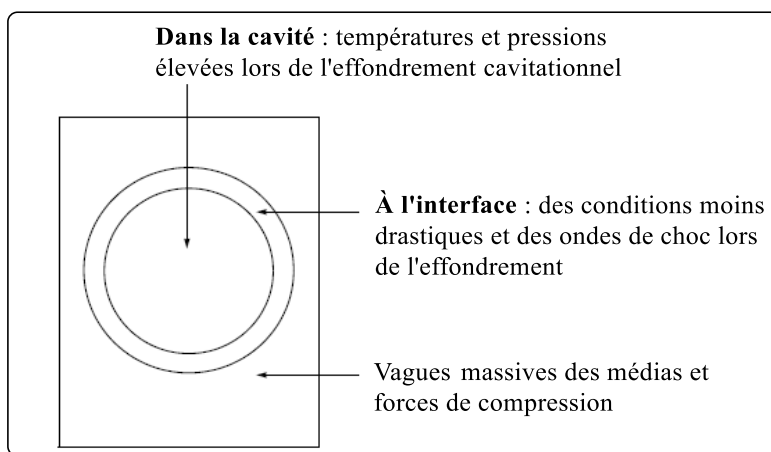


Figure 10. Bulle de cavitation dans un système homogène.

- **Réactions hétérogènes :**

Dans tout système hétérogène, la cavitation qui se produit dans la phase liquide sera soumise aux mêmes conditions que celles pour les réactions homogènes. Il y aura cependant une différence lorsque les bulles s'implosent à une interface ou à proximité, et cela dépendra des phases impliquées.

Réactions hétérogènes (type 1) : Systèmes hétérogènes présentent des intermédiaires ioniques. Ici, la réaction est principalement influencée par les effets mécaniques de la cavitation tels que le nettoyage de la surface, la réduction de la taille des particules et l'amélioration du transfert de masse. Lorsque la cavitation se produit dans un liquide à proximité d'une surface solide, la dynamique de l'implosion de la cavité change radicalement. À proximité d'une frontière solide, l'effondrement de la cavité est très asymétrique et génère des jets de liquide à grande vitesse (avec des vitesses d'environ 400 Km/h ; Fig. 11). Ces jets frappent la surface avec une force massive.⁷⁹

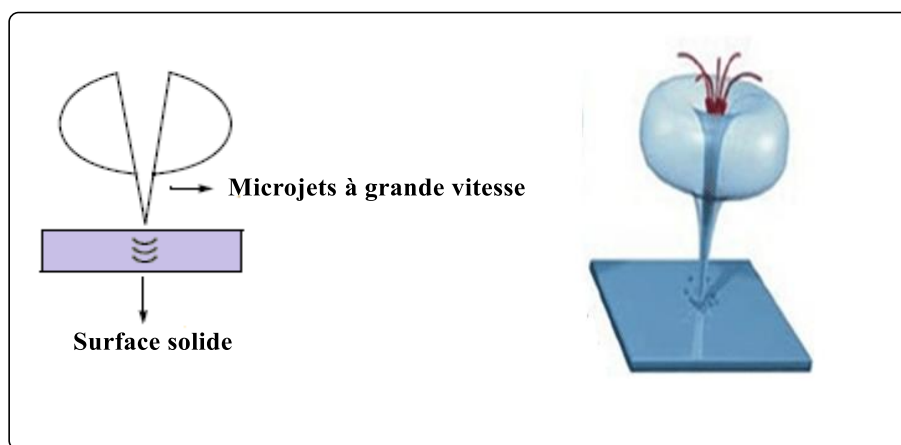


Figure 11. Bulle de cavitation dans un système hétérogène.

Réactions hétérogènes (type 2) : Sonocatalyse (chevauchement de la sonochimie homogène et hétérogène) des réactions hétérogènes qui comprennent une voie radicalaire ou un mécanisme mixte, c'est-à-dire radicalaire et ionique. Les réactions radicalaires seront chimiquement renforcées par la sonication, mais l'effet mécanique pourrait bien s'appliquer encore. Si les mécanismes radicaux et ioniques conduisent à des produits différents, les ultrasons devraient favoriser la voie radicalaire, ce qui pourrait entraîner un changement dans la nature des produits de réaction.⁸⁰

II.4 Equipements de laboratoire

Les appareillages à ultrasons sont de deux types. L'un est un bain à ultrasons, l'autre est une sonde ultrasonore.

Bain à ultrasons : Les bains à ultrasons (Fig.12) étaient à l'origine fabriqués à des fins de nettoyage. Les bains typiques ont les transducteurs fixés au fond, comme l'indique la figure 12. Les systèmes de bain sont largement utilisés dans la recherche en sonochimie parce qu'ils sont facilement disponibles et relativement peu coûteux. Ils génèrent des fréquences comprises entre 25 et 50 kHz et des puissances acoustiques de 1 à 5 W/cm². La cuve de réaction est généralement immergée dans le liquide de couplage contenu dans le bain (sonication indirecte). La puissance ultrasonore qui atteint la cuve de réaction est relativement faible par rapport à d'autres systèmes ultrasonores, comme la sonde ultrasonore.⁸¹

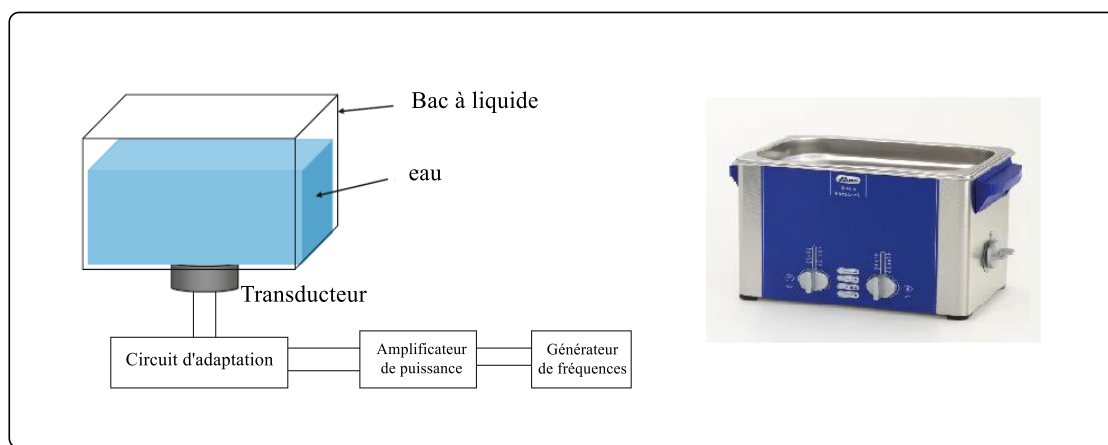


Figure 12. Dispositif expérimental représentatif d'un bain à ultrasons.

Sonde à ultrasons (corne) : Les systèmes de sondes (Fig.13), également appelés systèmes de cornes, sont de plus en plus utilisés pour la recherche sonochimique en laboratoire, ils sont capables de fournir directement des puissances acoustiques nettement supérieures (100 fois plus élevées que le bac) au mélange réactionnel qui peut être régulé en faisant varier l'amplitude

délivrée par le transducteur. Les inconvénients de l'utilisation d'un système de sonde sont notamment l'érosion et la piqûre de la pointe de la sonde, qui peut contaminer la solution de réaction. Une attention particulière doit être portée à ce type car l'échantillon peut subir une augmentation rapide de température.⁸²

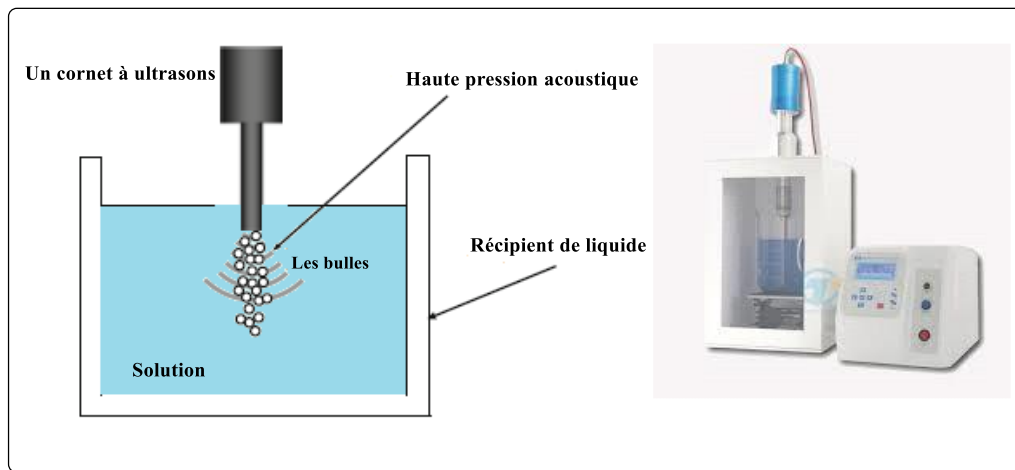


Figure 13. Dispositif expérimental représentatif d'une sonde ultrasonore.

II.5 Applications des ultrasons dans la synthèse hétérocyclique

L'irradiation par ultrasons diffère des sources d'énergie conventionnelles (telles que la chaleur, la lumière ou les rayonnements ionisants) en termes de temps, de pression et d'énergie par molécule. L'utilisation des ondes ultrasonores dans la synthèse hétérocyclique a suscité un intérêt croissant au cours des dernières années. L'utilisation de ces ondes comme source d'énergie alternative présente un grand intérêt dans le domaine de la chimie verte et pharmaceutique.⁸³

Un très grand nombre de travaux ont été décrits sur la synthèse de différents composés hétérocycliques par activation ultrasonique.⁸⁴ En particulier, nous citons quelques exemples des réactions de synthèse des dérivés triazoliques et isoxazoliniques par activation ultrasonique. Mady et *al.*,⁸⁵ ont décrit un exemple de la réaction de cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le Cu (I), confirmant l'avantage de l'irradiation ultrasonique par rapport à la méthode conventionnelle. Les nouveaux 1,2,3-triazoles dérivés des sulfones ont été synthétisés *one-pot* à partir des bromocétones après un temps de sonication (45-60 min) pour conduire aux produits avec un excellent rendement (83 - 90 %). Les réactions ont été effectuées en utilisant une quantité catalytique de sulfate de cuivre (10 mol%) en présence de l'ascorbate de sodium (Schéma 17). Contrairement à l'activation par les ultrasons, la même réaction réalisée sous agitation offre des bons rendements de (69-74 %) mais nécessite au moins 4 h pour être achever.

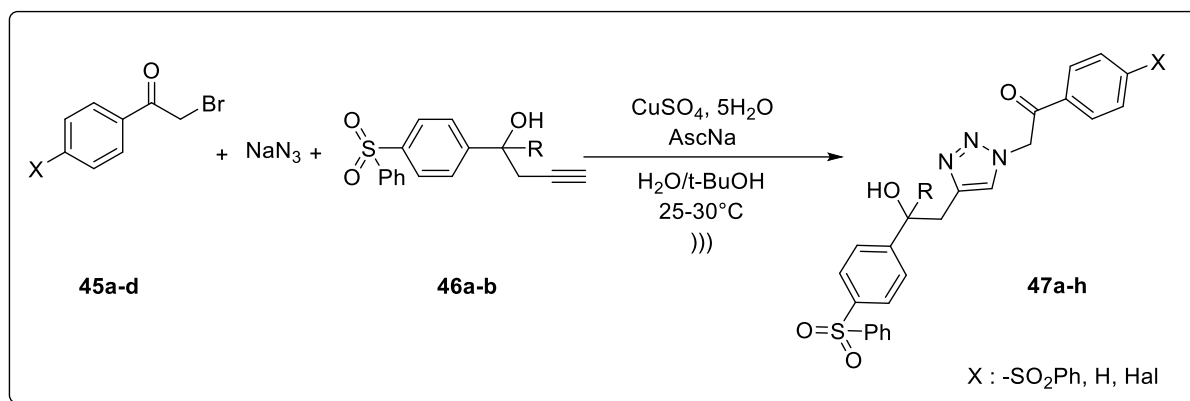


Schéma 17. Synthèse en *one-pot* 1,2,3-triazoles couplés à des diaryl sulfones.

Plus récemment, Zhang et *al.*,⁸⁶ ont décrit une méthode efficace pour la synthèse de 1,4-disubstitués 1,2,3-triazoles contenant des structures d'isoxazole et de thymidine en utilisant l'acétate de cuivre (10 mol %) en présence d'ascorbate de sodium sous activation ultrasonique. Sous ultrasons, le temps de réaction a été réduit considérablement de 9-13 h par agitation à 10 min avec une augmentation des rendements des produits isolés (89-96 %) vs (68-82 %) obtenus par la méthode classique (Schéma 18).

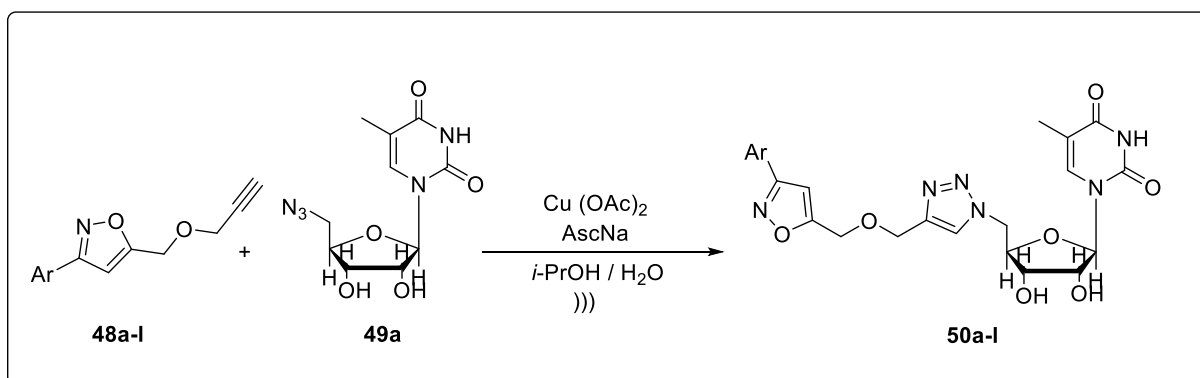


Schéma 18. Synthèse du 1,2,3-triazolyl - thymidine par la "chimie clic" assistée par US.

Tiwari et *al.*,⁸⁷ ont décrit un procédé pratique, facile et écologique pour la synthèse de la 5-(2-chloroquinolin-3-yl)-3-phényl-isoxazoline en solution aqueuse d'acétate de sodium et l'acide acétique à température ambiante dans un temps de réaction court (1.5-2 h) vs (6.5-7 h) par agitation et avec un excellent rendement (87 – 90 %) sous activation ultrasonique (Schéma 19).

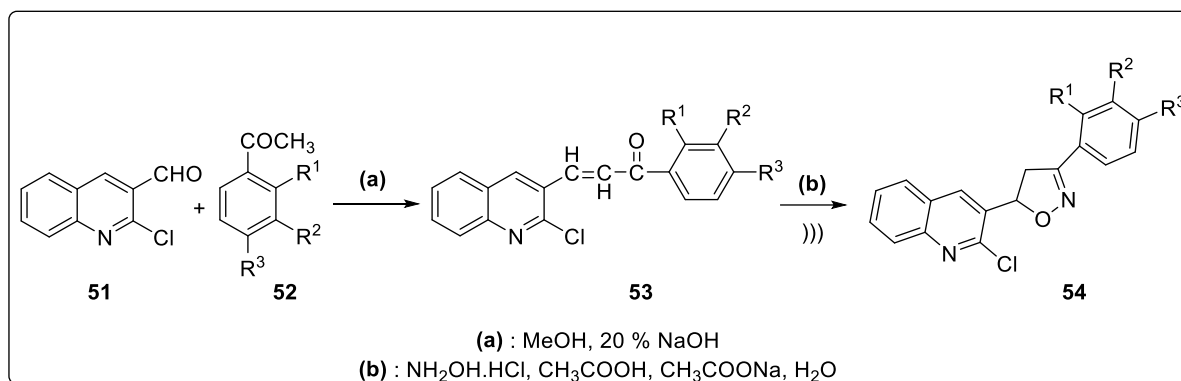


Schéma 19. Synthèse de la 5-(2-chloroquinoléine-3-yl)-3-phényl-4,5-dihydroisoxazoline assistée par US.

III. Hémopathies malignes et thérapies ciblées

III.1 L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est un processus physiologique complexe et finement régulé qui aboutit à la production des cellules sanguines matures dans la moelle osseuse. A partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH), des cellules progénitrices engagées dans les multiples voies de différenciation permettent d'obtenir les diverses cellules sanguines matures (Fig.14). Les CSH se différencie en progéniteur commun myéloïde ou en progéniteur commun lymphoïde. Ces progéniteurs prolifèrent et se différencient en progéniteurs unipotents puis en précurseurs de chaque cellule sanguine reconnaissable morphologiquement. ⁸⁸

Les cellules produites jouent un rôle très important dans le système immunitaire et l'hémostase c'est-à-dire le contrôle de la circulation sanguine normal dans le corps ainsi dans le transport des gaz plus particulièrement l'oxygène.

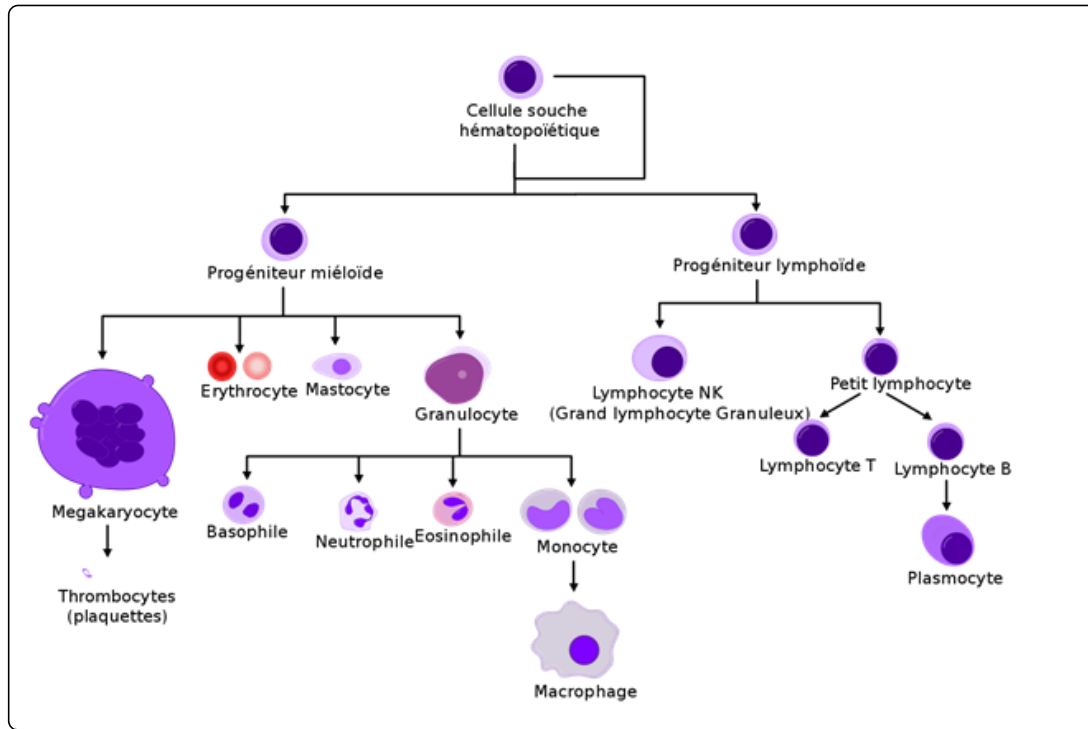


Figure 14. Schéma général de l'hématopoïèse.

La régulation de l'hématopoïèse est assurée en grande partie par des facteurs de croissance appartenant à la superfamille des cytokines.⁸⁹ Ils agissent soit sur les différentes étapes de la différenciation, soit à des stades précis, en particulier précocement. Ces facteurs de croissance ont une action majeure sur la survie, la prolifération et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques et sur les cellules en cours de maturation, mais dans certains cas des dysfonctionnements peuvent survenir.⁹⁰ Ces derniers génèrent différents types de pathologies nommés hémopathies malignes qui sont classées sous deux types, les hémopathies myéloïdes et les hémopathies lymphoïdes. Notre travail sera orienté vers la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) et la leucémie myélocytique aiguë (LMA) ; classés dans les hémopathies myéloïdes.

III.2 Hémopathie maligne : Définition et classification

Les hémopathies malignes, telles que la leucémie et le lymphome, sont des cancers des cellules productrices de sang. Bien que dans de rares cas associés à une mutation héréditaire et à un syndrome génétique comme l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom ou l'ataxie-télangiectasie (AT), ces troubles se présentent généralement sous la forme de cancers irréguliers. En d'autres termes, ils résultent d'une mutation dans une cellule somatique auparavant normale. La leucémie et le lymphome ne sont pas des maladies génétiques au sens classique du terme, mais peuvent néanmoins être qualifiés de maladies génétiques car il a été

démontré que la principale étiologie sous-jacente est une mutation de l'ADN, en particulier des réarrangements chromosomiques.⁹¹

L'hématopoïèse normale est un processus de différenciation et de maturation hautement régulé, qui fait passer une cellule souche hématopoïétique progénitrice à une cellule hautement spécialisée de lignée myéloïde ou lymphoïde. Si une anomalie dans les voies de régulation confère un avantage prolifératif à une cellule mutante, le résultat final peut être la présentation clinique d'une leucémie ou d'un lymphome. La leucémie est caractérisée par une expansion progressive de cellules myéloïdes ou lymphoïdes immatures dans la moelle osseuse, tandis que le lymphome se caractérise par une prolifération lymphoïde anormale, généralement dans les ganglions lymphatiques, mais aussi dans la rate, les amygdales ou la peau. Dans les classifications précédentes, telles que la classification du Groupe coopératif franco-américain-britannique (classification FAB) pour la leucémie, et la classification européenne et américaine du néoplasme lymphoïde (classification REAL),⁹² les malignités hématopoïétiques étaient classées en fonction des caractéristiques morphologiques de la population de cellules anormales en combinaison avec la présentation clinique. Avec l'élargissement des connaissances sur l'oncogenèse, en particulier sur les mécanismes génétiques de la leucémie et du lymphome, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a élaboré et révisé un système de classification universellement accepté des néoplasmes myéloïdes et lymphoïdes en 2001 et 2008, respectivement, selon la lignée d'origine des cellules et la combinaison de critères morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques. De nombreuses nouvelles entités de leucémie myéloïde et lymphoïde et de lymphome, avec un fond génétique et des caractéristiques cliniques uniques, ont été incluses pour définir les entités de la maladie ayant une importance clinique. La classification 2008 de l'OMS comprend cinq grands groupes de leucémie myéloïde et six types de tumeurs des tissus lymphoïdes. Les anomalies génétiques jouent un rôle important en tant que critères de diagnostic pour une sous-classification plus poussée de certains néoplasmes, en particulier de la leucémie myéloïde aiguë (LMA).⁹³ La nouvelle classification définit des groupes de maladies individuels avec un fond génétique homogène et une pertinence clinique.

III.3 La leucémie

La leucémie est une affection maligne impliquant une production excessive de leucocytes immatures ou anormaux, qui finit par supprimer la production de cellules sanguines normales et entraîne des symptômes liés aux cytopénies (Fig.15). La transformation maligne se produit généralement au niveau des cellules progénitrices hématopoïétiques de la moelle osseuse, bien

qu'elle implique parfois une cellule souche engagée ayant une capacité d'auto-renouvellement plus limitée, une prolifération anormale, une expansion clonale, une différenciation aberrante et une apoptose réduite (mort cellulaire programmée) entraînent le remplacement des éléments sanguins normaux par des cellules malignes.⁹⁴

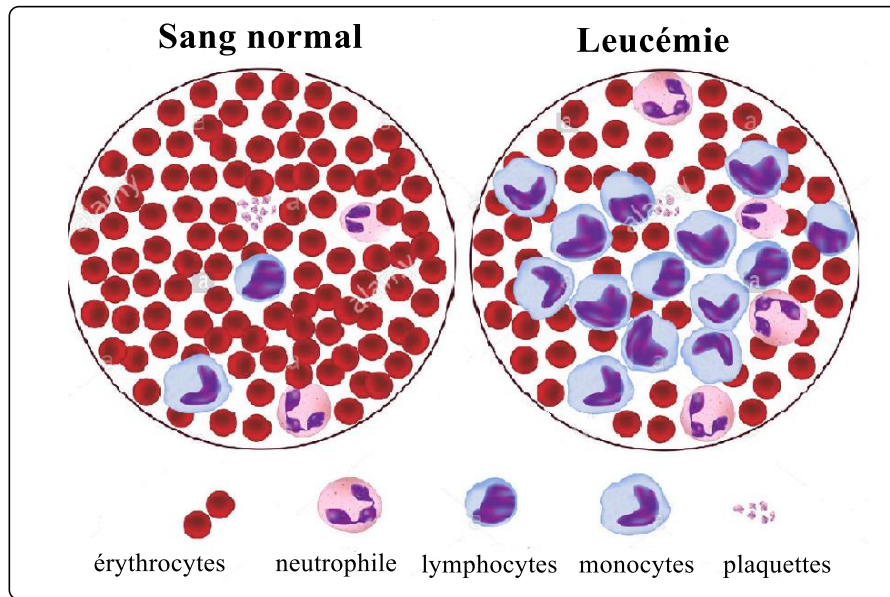


Figure 15. Les cellules sanguines dans le sang normal et la leucémie.

Les leucémies sont définies comme aiguës ou chroniques et comme myéloïde (provenant de la moelle osseuse) ou lymphocytaires (impliquant des lymphocytes). Ces caractéristiques sont utilisées pour désigner presque tous les cas comme l'un des quatre types suivants : leucémie myéloïde aiguë, lymphocytaire aiguë, myéloïde chronique et lymphocytaire chronique. Les leucémies aiguës affectent les cellules immatures ; la maladie se développe rapidement, avec des symptômes tels que l'anémie, la fièvre, les saignements et le gonflement des ganglions lymphatiques. Les cellules leucémiques immatures continuent à se diviser dans la moelle osseuse, ce qui entraîne une mort rapide si elle n'est pas traitée. Dans la leucémie chronique, les cellules se développent et sont transportées vers les tissus, mais les cellules ne fonctionnent pas normalement. La leucémie myéloïde affecte les granulocytes et les monocytes, les globules blancs qui détruisent les bactéries et certains parasites.⁹⁵ Les quatre principaux types de leucémies sont :

- La leucémie myéloïde aiguë (LMA).
- La leucémie myéloïde chronique (LMC).
- La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA).

- La leucémie lymphocytaire chronique (LLC)

III.4 Leucémie Myéloïde Chronique LMC

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est également connue sous le nom de leucémie myélogène chronique. Dans la LMC, une modification génétique se produit dans une version précoce (immature) des cellules myéloïdes, c'est-à-dire les cellules qui fabriquent les globules rouges, les plaquettes et la plupart des types de globules blancs (à l'exception des lymphocytes).⁹⁶ Cette modification forme un gène anormal appelé *BCR-ABL*, qui est présente dans 90% des personnes atteints de la LMC transforme la cellule sanguine normal en cellule LMC. Les cellules leucémiques se développent et se divisent, s'accumulent dans la moelle osseuse et se répandent dans le sang. Avec le temps, les cellules peuvent également se fixer dans d'autres parties du corps, y compris la rate. La LMC est une leucémie à croissance assez lente, mais elle peut se transformer en une leucémie aiguë à croissance rapide, difficile à traiter. La LMC se manifeste surtout chez les adultes, mais très rarement aussi chez les enfants. En général, leur traitement est le même que pour les adultes.⁹⁷

Le gène de fusion *BCR-ABL* est à l'origine de tous les cas de LMC. Il ne se trouve pas dans les cellules sanguines normales. Le gène *BCR-ABL* est le fruit d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22 qui survient dans une seule cellule de la moelle osseuse, au cours de sa division. Une partie du chromosome 9 s'attache au chromosome 22, et une partie du chromosome 22, au chromosome 9 ; cet échange aboutit à un chromosome 9 plus long que la normale et à un chromosome 22 plus court que la normale. Le nouveau chromosome 22 anormal est connu sous le nom de « chromosome Philadelphie » (ainsi appelé en raison de sa découverte par l'Institut Winstar, à Philadelphie). On utilise l'abréviation « Ph » pour le désigner. « Ph » accompagné d'un signe « plus » (+) indique qu'une personne est porteuse du chromosome Ph anormal. « Ph » accompagné d'un signe « moins » (-) signifie qu'une personne ne porte pas le chromosome Ph.⁹⁸

L'extrémité inférieure du chromosome 9 porte le gène *ABL* (nommé d'après Herbert Abelson, le scientifique l'ayant découvert).⁹⁹ La cassure du chromosome 22 touche un gène appelé « *BCR* » (pour *breakpoint cluster region*). Le gène *ABL* se déplace sur le chromosome 22 et fusionne avec la partie restante du gène *BCR*. De cette fusion naît le gène *BCR-ABL*, responsable de la LMC.¹⁰⁰

Les gènes donnent des directives aux cellules pour la fabrication de protéines. Le gène *ABL* indique à la cellule de fabriquer une protéine appelée « tyrosine kinase ». Cette protéine signale

à la cellule quand se développer et se diviser. Le gène anormal *BCR-ABL* produit une protéine anormale appelée « tyrosine kinase *BCR-ABL* » (Fig.16), qui demande aux cellules souches du sang de produire trop de granulocytes (globules blancs).¹⁰¹

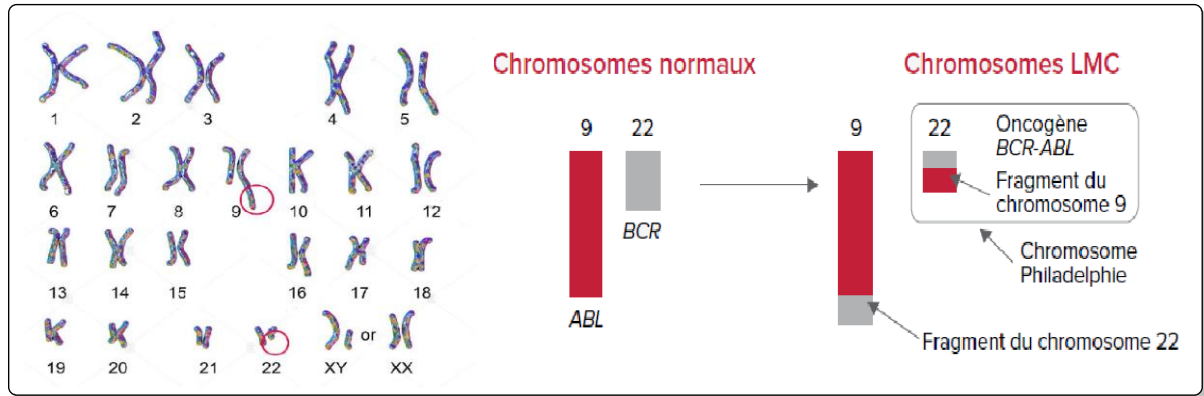


Figure 16. Caryotype d'un patient atteint de LMC et translocation réciproque 9-22.

III.5 La leucémie Promyélocytaire aiguë (LPA)

La leucémie promyélocytaire aiguë (LPA), qui représente 5 à 8 % des cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA), est l'une des hémopathies malignes les mieux étudiées et les mieux comprises contrairement aux autres formes de LMA. La LMA est unique en ce sens qu'elle peut provoquer une coagulopathie et la mort si elle n'est pas précocement diagnostiquée. Morphologiquement classée comme AML-M3 par la classification franco-américaine et britannique (FAB), la LPA est typiquement caractérisée par la prolifération néoplasique de cellules dans la moelle osseuse avec un phénotype promyélocytaire et la translocation réciproque équilibrée $t(15;17)(q24.1;q21.2)$, qui entraîne l'expression de la protéine de fusion RARA (leucémie promyélocytaire) - récepteur d'acide rétinoïque- α (Fig.17). La nouvelle protéine de fusion a pour fonction de réprimer les gènes cibles RARA et non RARA, ce qui entraîne une prolifération incontrôlée et l'inhibition de la différenciation cellulaire. Habituellement, l'LPA est sensible à l'effet différenciateur de l'acide rétinoïque tout trans (ATRA) et du trioxyde d'arsenic (ATO).¹⁰²

Rarement, les patients présentant une présentation clinique et morphologique de la LPA ne présentent pas de $t(15;17)$ identifiable par des études cytogénétiques. Habituellement, ces cas sont ensuite trouvés avec un réarrangement composé ou cryptique de la LPA-RARA par analyse moléculaire. Toutefois, environ 1 à 2 % des cas de LPA sont dus à de rares translocations de variantes, qui impliquent généralement le RARA.¹⁰³

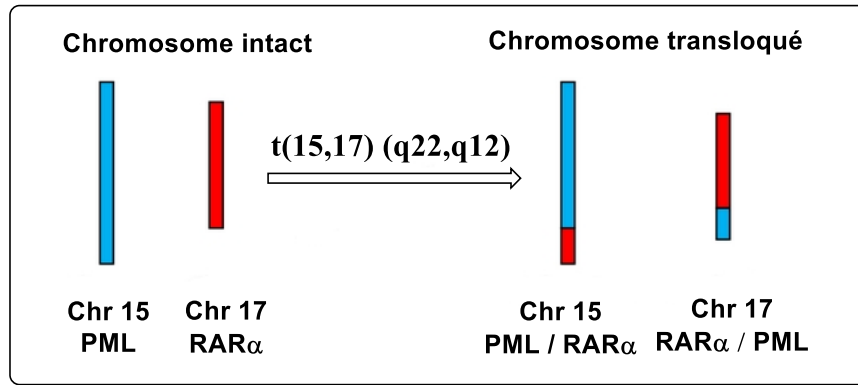


Figure 17. L'ensemble des chromosomes contenus par une cellule de la moelle osseuse d'un patient atteint de LPA.

III.6 Thérapie ciblée

III.6.1 Généralités

La thérapie ciblée est un traitement du cancer qui utilise des médicaments pour cibler des protéines spécifiques qui sont impliqués dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses. La thérapie ciblée peut affecter l'environnement tissulaire qui aide un cancer à se développer et à survivre ou elle peut cibler des cellules liées à la croissance du cancer, comme les cellules des vaisseaux sanguins.¹⁰⁴

Pour mettre au point des thérapies ciblées, les chercheurs commencent par identifier les modifications génétiques qui favorisent la croissance et l'évolution d'une tumeur. Une cible potentielle pour cette thérapie serait une protéine présente dans les cellules cancéreuses mais pas dans les cellules saines. Cette protéine peut être causée par une mutation. Une fois que les chercheurs ont identifié une mutation, ils mettent au point un traitement qui cible cette mutation spécifique (Fig.18). Il existe plusieurs types de thérapies ciblées. Les types les plus courants sont les anticorps monoclonaux ou les médicaments à petites molécules.¹⁰⁵

- **Anticorps monoclonaux :** Les médicaments appelés anticorps monoclonaux bloquent une cible spécifique à l'extérieur des cellules cancéreuses. La cible peut également se trouver dans Le microenvironnement tumoral. Les anticorps monoclonaux peuvent également servir pour l'adressage de substances toxiques directement aux cellules cancéreuses. Par exemple, ils peuvent aider la chimiothérapie et la radiothérapie à mieux atteindre les cellules cancéreuses. Les anticorps monoclonaux sont également un type d'immunothérapie.¹⁰⁶

- **Médicaments à petites molécules** : Les médicaments appelés médicaments à petite molécule (Small-molecule drugs) peuvent bloquer le processus qui aide les cellules cancéreuses à se multiplier et à se propager. Les inhibiteurs de l'angiogenèse sont un exemple de ce type de thérapie ciblée. L'angiogenèse est le processus qui permet de fabriquer de nouveaux vaisseaux sanguins. Une tumeur a besoin de vaisseaux sanguins pour lui apporter des nutriments. Ces nutriments l'aident à se développer et à se propager. Les inhibiteurs de l'angiogenèse affament la tumeur en empêchant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans les tissus qui l'entourent. ¹⁰⁷

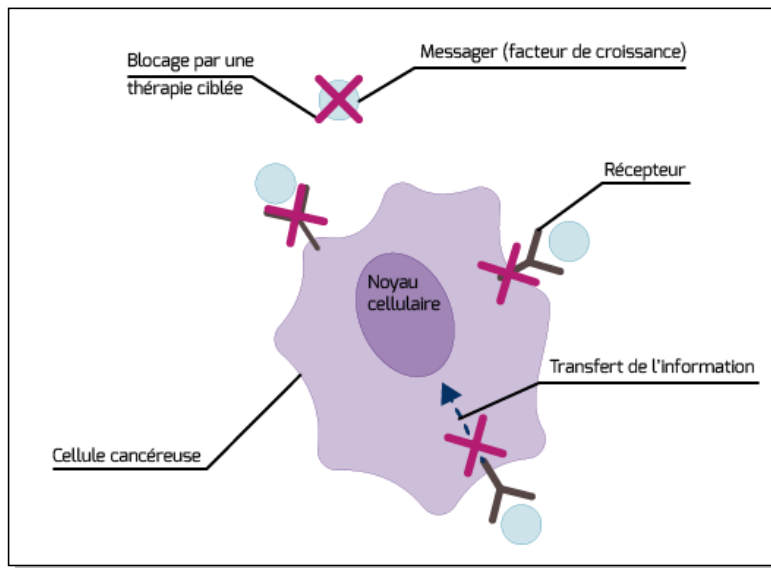


Figure 18. Les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées.

III.6.2 Les inhibiteurs de la Tyrosine Kinases *BCR-ABL* (ITK)

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie clonale caractérisée par la présence du chromosome Philadelphie (Ph^+) et de son produit oncogène, le *BCR-ABL*, une tyrosine kinase constitutivement active, qui est présente chez plus de 90 % des patients. Le traitement de la LMC a été révolutionné par l'introduction du mésylate d'imatinib (IM, Gleevec®) en 2001, un inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) du *BCR-ABL*. ¹⁰⁸ Il s'agit de la toute première mutation et du tout premier cancer traité par une thérapie ciblée. L'utilisation clinique d'inhibiteurs spécifiques de la *BCR-ABL* a permis d'améliorer considérablement le pronostic, le taux de réponse, la survie globale et l'issue chez les patients atteints de LMC par rapport aux schémas thérapeutiques précédents. ¹⁰⁹ Toutefois, l'éradication complète de la LMC chez les patients recevant de l'imatinib a été limitée par l'émergence d'une résistance due principalement à des mutations dans le domaine de la kinase *ABL* et, dans une moindre mesure, par la maladie moléculaire résiduelle après le traitement c'est-à-dire l'existence des cellules malignes persistant

dans la moelle après traitement.¹⁰⁹ Les inhibiteurs de la ITK *BCR-ABL* de deuxième génération nilotinib (Tasigna®)¹¹⁰ en 2011 et dasatinib (Sprycel®)¹¹¹ en 2009 (Fig.19), ont montré une activité significative dans les essais cliniques chez les patients intolérants ou résistants au traitement par l'imatinib, sauf chez les patients présentant la mutation T315I *BCR-ABL*.¹¹²

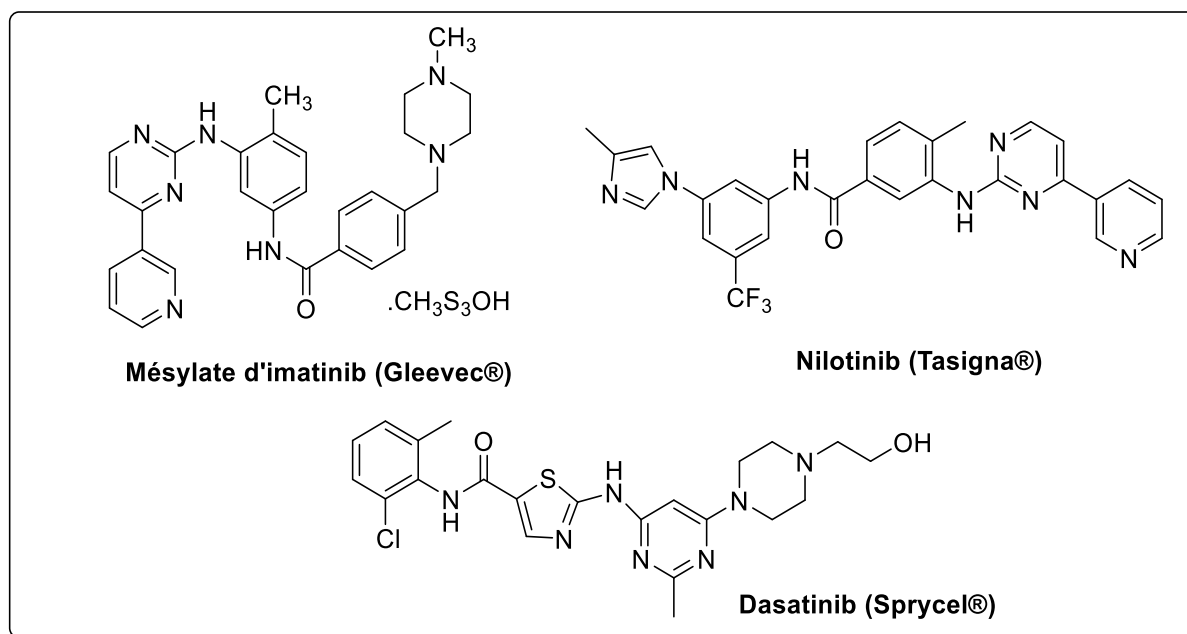


Figure 19. Médicaments utilisés dans le traitement de la LMC.

III.6.3 Les inhibiteurs de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH)

L'inosine monophosphate (IMP) déshydrogénase joue un rôle clé dans la voie de biosynthèse des nucléotides puriques en catalysant la conversion de l'inosine monophosphate en xanthosine monophosphate (XMP), qui à son tour sert de substrat pour la production de guanosine monophosphate (GMP) par GMP synthétase (Schéma 20). La synthèse de la purine est considérée comme une source de nucléotides plus importante pour les cellules B et T que la voie de récupération, afin que les inhibiteurs de l'IMPDH soient des agents immunosuppresseurs potentiels.¹¹³

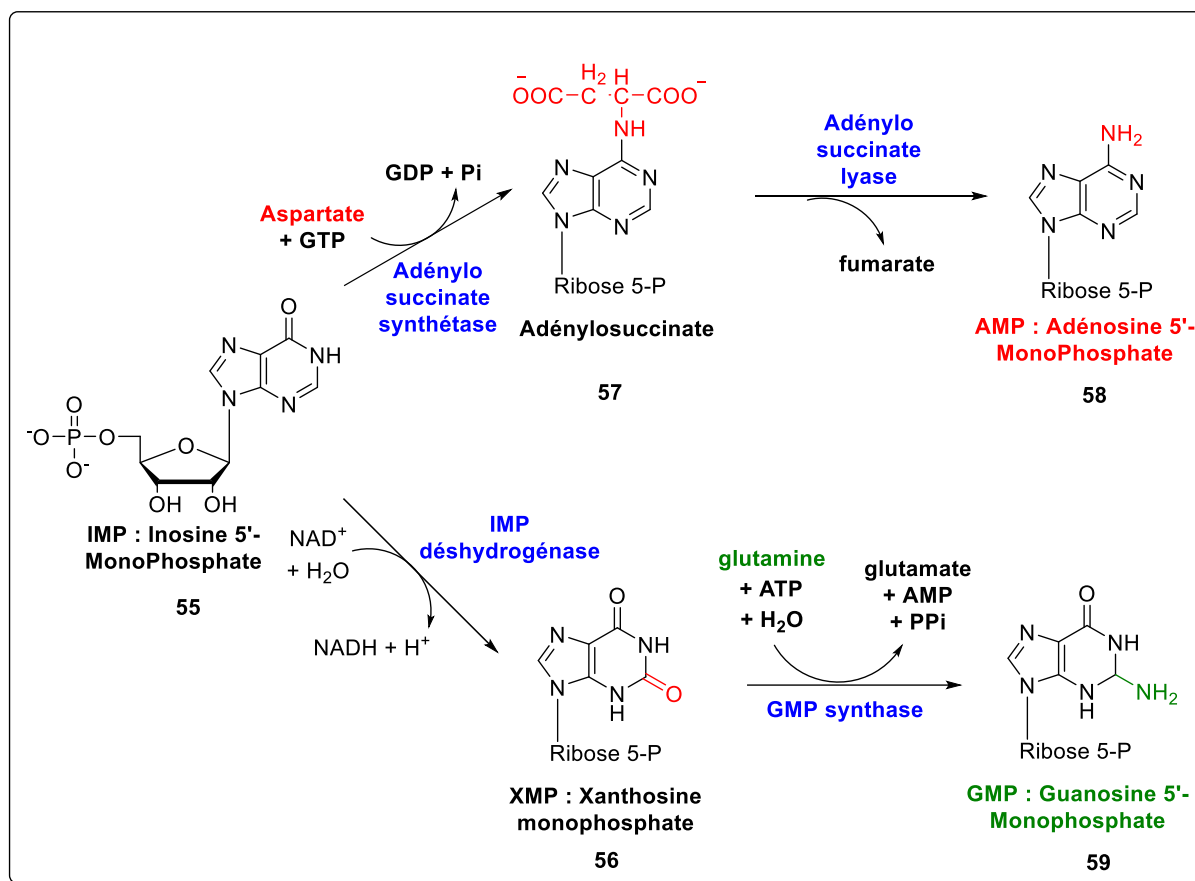


Schéma 20. Rôles de l'IMPDH et de la GMP synthétase dans la biosynthèse des nucléotides puriques.

L'inhibition de l'IMPDH conduit une réduction globale des pools de nucléotides guanine et comme la GTP (guanosine triphosphate) est un cofacteur de la conversion de l'IMP (inosine monophosphate) en AMP (adénosine monophosphate), il y a aussi réduction du pool adénine qui produisent une interruption de la synthèse de l'ADN et de l'ARN et par conséquent un effet cytotoxique. L'inhibition de l'IMPDH entraîne l'apoptose à la fois des lignées cellulaires néoplastiques et des lymphocytes T activés.¹¹⁴

Historiquement, l'enthousiasme pour l'utilisation des inhibiteurs de l'IMPDH dans le traitement du cancer a été tempéré par leurs effets indésirables à des doses de traitement élevées et une réponse variable. Les progrès récents dans la compréhension du rôle mécaniste de l'IMPDH dans la tumorigenèse et la progression du cancer, ainsi que le développement d'inhibiteurs de l'IMPDH ayant une action sélective sur la synthèse du GTP, ont incité à réévaluer le ciblage de cette enzyme pour le traitement du cancer.¹¹⁵

Chapitre I. Aperçu bibliographique

Les inhibiteurs principaux de l'IMPDH agissent par compétition avec l'IMP au niveau du site de liaison du substrat, c'est le cas par exemple des formes monophosphates de la ribavirine (Virazole®), de la mizoribine (Bredinine®) ou encore de l'EICAR (Fig.20).¹¹⁶

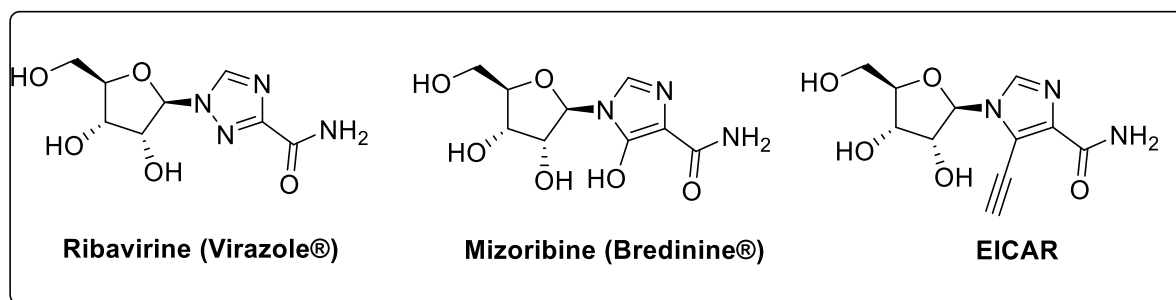


Figure 20. Les médicaments actuels qui ciblent l'IMPDH.

La ribavirine est un inhibiteur compétitif de l'IMPDH sous forme de ribavirine-5'-monophosphate ($K_i = 250$ nM). Elle a démontré une activité *in-vitro* contre un large spectre de virus à ADN et à ARN et a montré une efficacité clinique contre les virus de la grippe A et B, le VRS, le virus parainfluenza et le virus de la fièvre de Lassa, est actuellement utilisée en combinaison avec l'interféron- α pour le traitement de l'hépatite C.¹¹⁸

La mizoribine (MZB) est un nucléoside imidazole et un agent immunosuppresseur. L'effet immunosuppresseur de la MZB est dû à l'inhibition de la synthèse de l'ADN dans la phase S du cycle cellulaire. Après phosphorylation, la mizoribine-5'-monophosphate (MZB-P) inhibe la synthèse des GMP par blocage antagoniste de l'IMPDH et de la GMP synthétase et par conséquent blocage de la synthèse des purines, Il convient de noter que le MZB-P ($K_i = 10$ nM) inhibe plus forte que le monophosphate de ribavirine ($K_i = 250$ nM), ce qui peut être dû à une liaison hydrogène supplémentaire du groupe hydroxyle dans le cycle imidazole. Le MZB (Bredinin, Asahi Kasei Pharma Corporation, Tokyo, Japon) est utilisé au Japon comme immunosuppresseur de la même manière que le mycophénolate mofétil (MMF).¹¹⁹

Ces deux nucléosides sont des inhibiteurs réversibles de l'IMPDH, contrairement à l'EICAR (5-ethynylimidazo-4-carboxamide ribonucléotide) qui inactive l'IMPDH de manière irréversible. Ce dernier est un nucléoside d'origine synthétique analogue de la ribavirine. L'EICAR est converti *in-vivo* en dérivé monophosphate par les kinases, et agit de manière covalente avec une inhibition irréversible de l'IMPDH (agent alkylant). Il est synthétisé à partir de l'AICAR, un autre nucléoside inhibiteur de l'IMPDH dont le mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé.¹²⁰

Chapitre I. Aperçu bibliographique

Des analogues de l'EICAR portant un atome de deutérium ou de tritium ont été préparés pour tenter de comprendre le mécanisme d'inhibition irréversible de l'IMPDH. L'hypothèse la plus communément reconnue est celle où se produit une addition de Michael d'un groupement thiol d'une cystéine (Cys-319) de l'IMPDH sur la triple liaison de l'EICAR, formant ainsi une liaison covalente entre l'inhibiteur et l'enzyme, au niveau du site actif.¹²¹

Le spectre d'activité biologique de l'EICAR est très large, et ce nucléoside est souvent plus puissant que la ribavirine ou la mizoribine. Ainsi, plusieurs groupes ont montré sa forte activité cytotoxique sur la croissance de plusieurs lignées cellulaires leucémiques ou cancéreuses *in vitro*, ou même des effets *in-vivo* sur des souris infectées par des cellules leucémiques. Les valeurs d'IC₅₀ de l'EICAR sont généralement meilleures comparées à celles de la ribavirine et de la mizoribine (par exemple, 0.79 µM pour l'EICAR contre 33 µM pour la ribavirine sur les cellules de leucémie murine L1210).¹²²

L'AICAR, appelé aussi Acadésine, est un nucléoside naturel qui intervient dans la biosynthèse de l'IMP. Il est doté de très nombreux effets antimétaboliques : il est notamment décrit comme un activateur de l'AMPK (Adénosine MonoPhosphate Kinase). Il est actuellement en essai clinique de phase III pour la réduction des risques de complications cardio- et cérébro-vasculaire au cours d'une chirurgie de pontage coronarien. Par ailleurs, une étude récente montre que ce composé induit l'apoptose de cellules B de leucémie lymphocytaire chronique, hémopathie pour laquelle il est en cours d'étude en phase I/II.¹²³ Un travail intéressant a été réalisé par l'équipe du Dr. Patrick Auberger pour étudier son mécanisme d'action dans le cas de la leucémie myéloïde chronique (LMC). La mort cellulaire engendrée semble se faire *via* un mécanisme original d'induction de l'autophagie¹²⁴ (un mécanisme cellulaire qui consiste en la dégradation partielle du cytoplasme de la cellule en utilisant ses propres lysosomes).

Des nouvelles cibles thérapeutiques d'intérêt impliquées dans ce mécanisme semblent ouvrir de nouvelles perspectives dans la recherche de nouveaux médicaments anticancéreux. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail de thèse, en utilisant la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

IV. Conclusion

Ce premier chapitre a été pour objectif de décrire une mise au point bibliographique sur les réactions de chimie clic comme une méthode efficace, simple et fiable qui permet d'accéder à des chimiothèques des Aza-hétérocycles dans des conditions douces. Ensuite nous avons donné quelques rappels sur les ultrasons ; son origine, ses aspects théoriques et leurs applications en

Chapitre I. Aperçu bibliographique

synthèse hétérocyclique comme une méthode d'activation propre écologique et non conventionnelle. Au final nous avons introduit d'une manière détaillée le cancer de sang, les hémopathies malignes plus particulièrement la leucémie chronique myéloïde (LMC) et la leucémie promyélocytaire aiguë (LPA), ainsi les différents traitements existants pour ces deux pathologies et ses limitations.

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois
composants de nouveaux isoxazoline dérivés des
sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

I. Introduction et objectifs

Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazoline dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US

Les molécules anticancéreuses hybrides présentent un grand intérêt thérapeutique car ils peuvent potentiellement surmonter la plupart des inconvénients pharmacocinétiques rencontrés lors de l'utilisation de médicaments conventionnels. Ces derniers ont été très efficaces pendant plusieurs années, mais de nombreuses cellules souches cancéreuses sont maintenant résistantes à ces médicaments. Cependant, l'émergence de phénomènes de résistances chez certains patients pousse les scientifiques à rechercher d'autres molécules capables de les circonvenir. Jusqu'en 1990, les chimistes s'intéressaient à la voie des molécules hybrides, qui constituent donc un champ de travail important et offrent des larges perspectives d'évolution. Les molécules hybrides sont définies comme des entités chimiques contenant deux ou plusieurs domaines structuraux ayant différentes fonctions biologiques et donc une double activité, ce qui implique qu'une molécule hybride agit par deux pharmacophores distincts. L'hybridation de deux motifs pharmacophores peut alors être plus au moins intime en fonction de leur éloignement et de leur conjugaison (au travers d'une chaîne aliphatique, d'un noyau aromatique, d'une chaîne insaturée, ou d'hétéroatomes) : elle peut donc aller jusqu'à la fusion de ces deux pharmacophores.¹²⁵

En fait, l'avenir des médicaments anticancéreux hybrides est très prometteur pour la découverte de molécules très puissantes et sélectives qui déclenchent deux ou plusieurs mécanismes d'action pharmacologiques agissant en synergie pour inhiber la croissance des tumeurs cancéreuses.

Lors de ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la conception, la synthèse et la découverte de nouvelles molécules bioactives en tant qu'anti-LMC et anti-LPA. Notre objectif principal est de développer ces nouvelles molécules bioactives en utilisant des méthodes de synthèse simple, propres et efficaces. Pour ce faire, nous avons préparé de nouveaux analogues aza-hétérocycliques en visant des technologies non-conventionnelles 'US' ainsi des méthodes de synthèse améliorées selon des stratégies bien élaborées et plus utilisées par notre équipe de recherche depuis les années 90. Dans le même contexte, nous tentons de développer de nouveaux analogues isoxazoline-sulfonamidiques hybrides via un nouveau procédé vert one-pot à trois composants, sous irradiation ultrasonique.

II. Activités biologiques des isoxazoline et sulfonamides

Récemment, l'attention s'est portée de plus en plus sur la synthèse de dérivés d'isoxazoline, car ils ont joué un rôle important dans la chimie organique et médicinale. La Δ^2 -isoxazoline (4,5-dihydroisoxazole), constitue une famille importante d'hétérocyclique à cinq chaînons contenant

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

de l'azote et de l'oxygène en positions adjacentes. Ces systèmes hétérocycliques ont connu une grande importance en raison de leur potentiel thérapeutique et leur large spectre d'activités biologiques (Fig.21),¹²⁶ telles que l'activité insecticides,¹²⁷ antibactériennes,¹²⁸ antibiotiques,¹²⁹ antitumorales,¹³⁰ antifongiques,¹³¹ antituberculeuses,¹³² et anticancéreuses qui présentent des propriétés antinéoplasiques prometteuses.¹³³

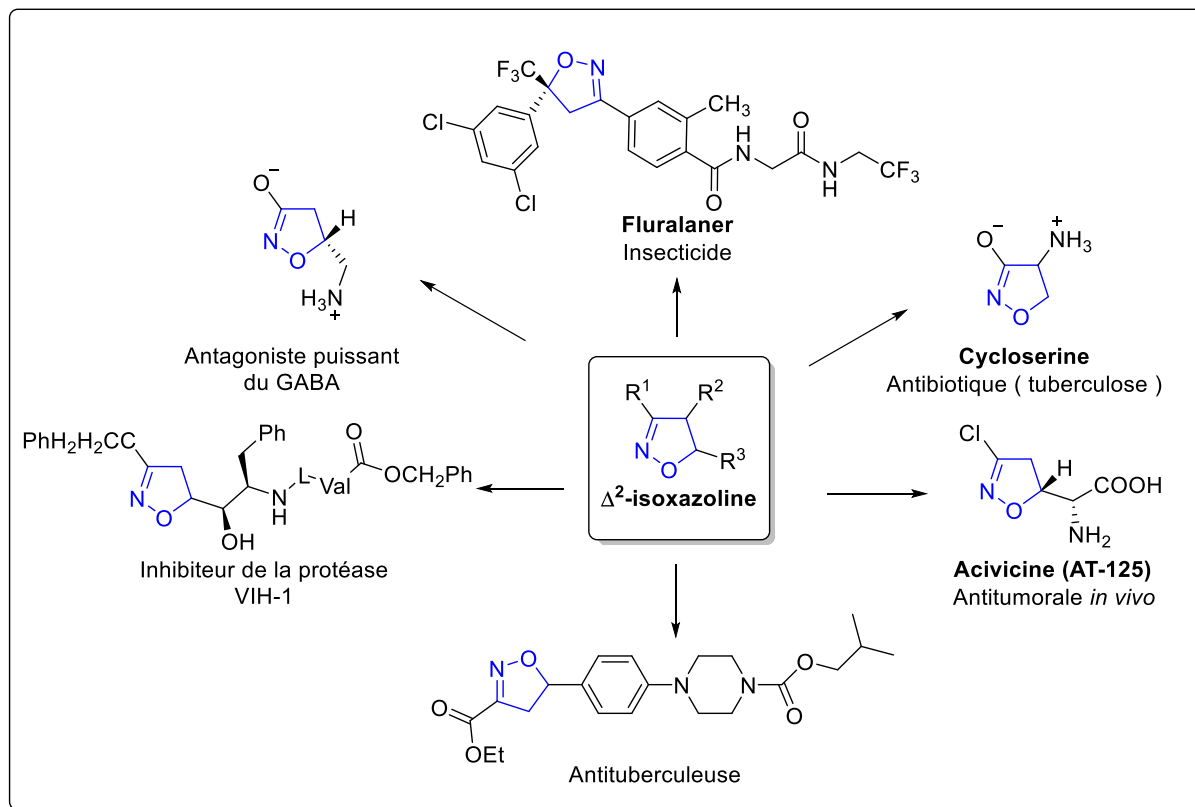


Figure 21. Quelques exemples sélectionnés d'agents thérapeutiques à base d'isoxazoline.

D'autre part, les sulfonamides (sulfamides) ont été les premiers médicaments largement utilisés comme agents préventifs et chimiothérapeutiques contre diverses maladies (Fig.22).¹³⁴ Plus de 30 médicaments contenant cette fonctionnalité sont en usage clinique, notamment l'antihypertenseur bosentan,¹³⁵ l'antibactérien,¹³⁶ l'antiprotozoaire,¹³⁷ l'antifongique,¹³⁸ l'anti-inflammatoire,¹³⁹ les antagonistes non peptidiques des récepteurs de la vasopressine¹⁴⁰ et les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique.¹⁴¹ Certains dérivés importants des sulfamides utilisés comme inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ont une grande importance en recherche pharmaceutique.¹⁴² Ils sont également efficaces pour le traitement des infections urinaires, intestinales et ophtalmiques, des échaudures, de la colite ulcéreuse,¹⁴³ de la polyarthrite rhumatoïde,¹⁴⁴ des troubles de l'érection masculine sous forme de sildénafil, un inhibiteur de la phosphodiesterase-5, mieux connu avec son nom commercial, le Viagra,¹⁴⁵ et

Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US

de l'obésité.¹⁴⁴ Plus récemment, les sulfamides ont été utilisés comme agent anticancéreux,¹⁴⁷ comme inhibiteur de la protéase du VIH, l'amprénavir¹⁴⁸ et dans la maladie d'Alzheimer.¹⁴⁹

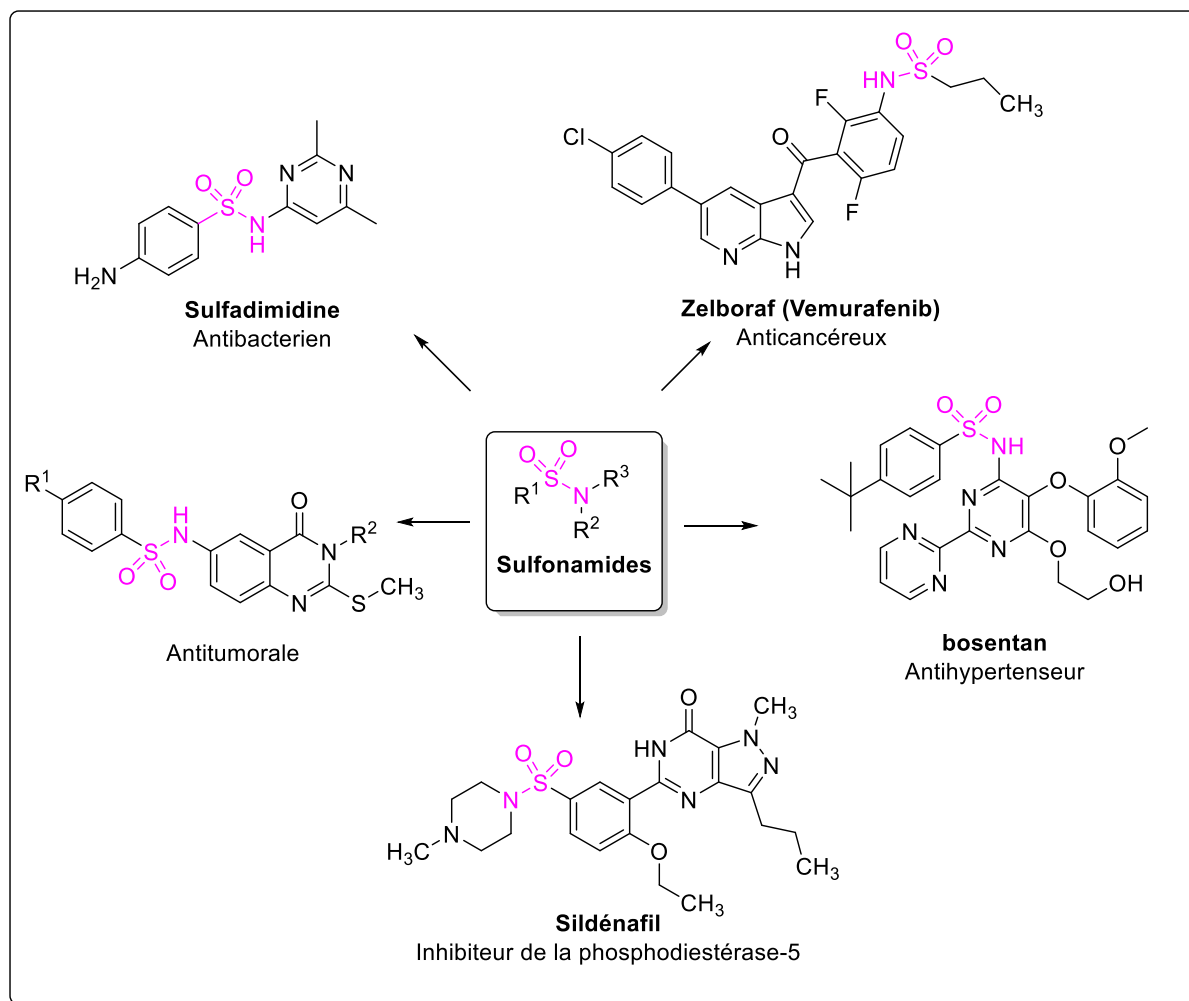


Figure 22. Exemples de quelques sulfonamides bioactifs.

Malgré plusieurs travaux sur les hétérocycles, il existe une demande continue pour le développement de nouvelles méthodes de synthèse de nouveaux hétérocycles en raison de leurs applications médicales. Ainsi, sur la base des résultats susmentionnés et compte tenu de ces aspects structurels des sulfonamides et des isoxazolines, nous prévoyons que l'hybride pourrait présenter une activité anticancéreuse importante.

Il est donc primordial que le développement de nouvelles stratégies de synthèse et la conception de nouveaux dérivés de l'isoxazoline soient basées sur les connaissances les plus récentes issues des dernières recherches. Au cours de ce chapitre, nous allons mettre en avant les progrès de la chimie des dérivés isoxazoliniques, ainsi la préparation de nouvelles molécules bioactives

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazoles
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

dérivés d'isoxazoles-sulfonamidiques *via* une stratégie de synthèse en one-pot à trois composants catalysés par le TCCA sous US.

III. Différentes voies de synthèse des isoxazoles

Les isoxazoles sont fréquemment synthétisées par une cycloaddition dipolaire-1,3 entre un alcène et l'oxyde de nitrile, et qui ne nécessite généralement pas de catalyseur métallique (non régiosélectif), elle est en général plus rapide que celle impliquant les azotures¹⁵⁰ avec des dipolarophiles actifs (Schéma 21). L'intérêt de cette réaction a été illustré récemment par la préparation d'oligonucléotides¹⁵¹ et de glycoconjugués stéroïdiens dérivés de l'isoxazole.¹⁵²

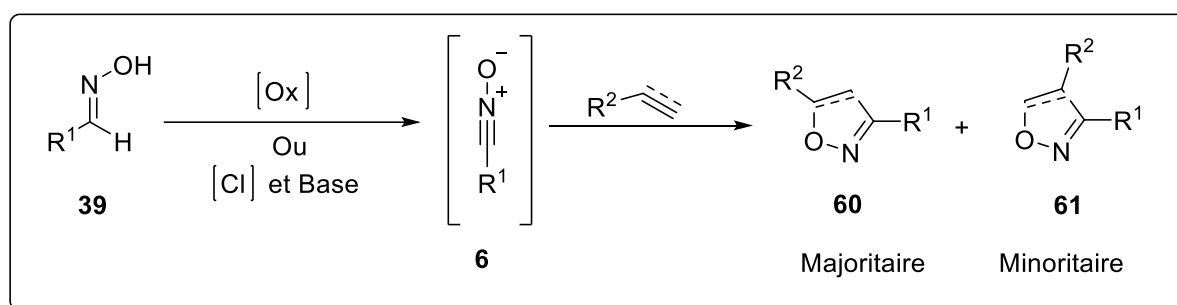


Schéma 21. Réaction de la cycloaddition dipolaire-1,3 d'un oxyde de nitrile avec les alcynes ou alcènes.

L'orientation de la cycloaddition dipolaire-1,3 est conditionnée par les coefficients des orbitales atomiques (O.A) qui interviennent dans les orbitales moléculaires (O.M) concernées. En d'autres termes, les deux nouvelles liaisons σ se forment d'une part, entre les atomes qui ont les plus grands coefficients, et d'autre part, entre ceux qui ont les coefficients les plus petits.

La régiosélectivité de cette réaction est expliquée, en général, en utilisant la théorie des orbitales frontières (FMO).¹⁵³ Les facteurs orbitélares n'expliquent pas tous les exemples de stéréochimie observées. Il faut bien reconnaître que dans certains cas, les facteurs électrostatiques et stériques jouent un rôle indéniable.¹⁵⁴ La théorie des perturbations ne suffit plus, il faut alors une théorie de variations qui tient compte de l'énergie électrostatiques et stérique. En termes d'orbitales frontières, l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HO) du dipôle doit avoir un recouvrement stabilisant avec l'orbitale moléculaire la plus basse vacante (BV) de l'oléfine. Huisgen a prédit que tous les types de dipôle-1,3 et de dipolarophile doivent se rapprocher l'un de l'autre selon deux plans parallèles.

Le contrôle de la régio et stéréosélectivité de cette réaction a fait l'objet de plusieurs travaux qui ont été rapportés dans la littérature.¹⁵⁵ En effet, le contrôle de la sélectivité des

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

cycloadditions de l'oxyde de nitrile comme un dipôle-1,3 linéaire, est la clé cible du développement synthétique des isoxazolines et isoxazoles.¹⁵⁶

Les oxydes de nitrile sont de plus en plus utilisés dans le domaine de la chimie "click".¹⁵⁷ Concernant les limitations, on note l'instabilité du dipôle (dimérisation, très réactif avec un nucléophile) oblige à sa génération *in-situ* par la déshydrohalogénéation des halogénures d'hydroxyiminoyl, la déshydratation des composés nitrés ou alors l'hydrogénation oxydative des aldoximes. Cette dernière est la méthode la plus couramment utilisée, en présence d'un oxydant tels que les réactifs à base d'iode organohypervalent,¹⁵⁸ bis(trifluoroacétate) de phényliodine,¹⁵⁹ 3,5-Me₂C₆H₃I/oxone,¹⁶⁰ diacétate d'iodobenzène,¹⁶¹ hydroxy(tosyloxy)iodobenzène,¹⁶² iodosylbenzène,¹⁶³ NaBrO₂,¹⁶⁴ AlMe₃,¹⁶⁵ CrO₂,¹⁶⁶ ou alors les agents de chloration comme le Cl₂,¹⁶⁷ NBS,¹⁶⁸ NaOCl,¹⁶⁹ NCS,¹⁷⁰ les hypochlorites d'alkyle,¹⁷¹ la chloramine-T¹⁷² et le 1-chlorobenzotriazole,¹⁷³ ainsi d'autres catalyseurs à savoir AgBF₄,¹⁷⁴ SnPh₄¹⁷⁵ et Pb(OAc)₂¹⁷⁶ ont également été utilisés dans la cycloaddition dipolaire-1,3.

Un très grand nombre de travaux ont été décrits sur la synthèse de différents composés isoxazoliniques. Par la suite, nous citons quelques exemples les plus caractéristiques sur les réactions de la cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile.

Parmi les méthodes les plus anciennes et les plus simples pour synthétiser les dérivées isoxazoliniques, on trouve celle décrite par Soufiaoui et *al.*,¹⁷⁷ de notre équipe de recherche en 1991 en utilisant l'hypochlorite de sodium (eau de javel) NaOCl comme agent oxydant en milieu biphasique CHCl₃/NaOCl *via* une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre différents arylaldoximes et plusieurs alcènes, à titre d'exemple, le 1,1-dioxyde-benzothiophène comme dipolarophile qui a été préparé par oxydation avec l'eau de javel NaOCl à reflux dans le chloroforme (Schéma 22).

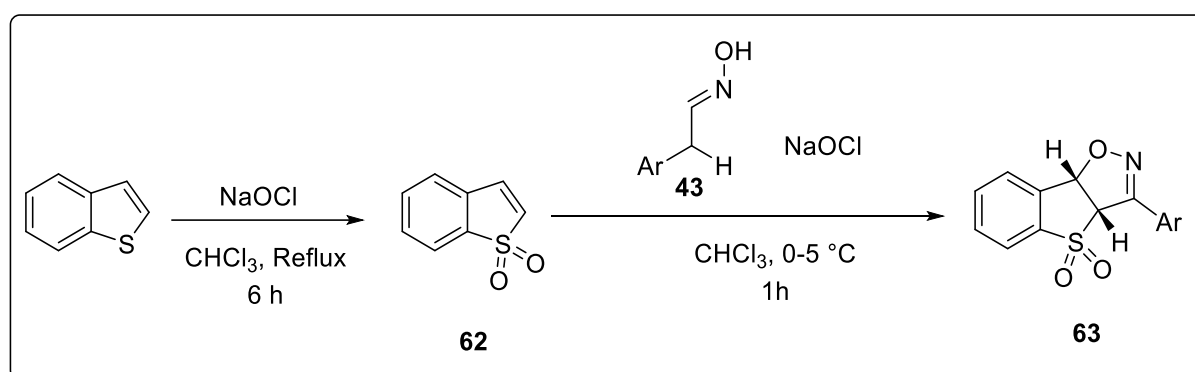


Schéma 22. Synthèse d'isoxazolines en milieu biphasique NaOCl aq / CHCl₃.

**Chapitre II : Synthèse monotopie «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazoline
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

Très récemment ¹⁷⁸ et avec la même stratégie, une série des composés hybrides contenant des fragments de tétrahydroquinoléine (THQ) et isoxazoline ont été synthétisés par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 en utilisant aussi l'hypochlorite de sodium NaOCl (aq) et la triéthylamine à partir de *N*-allyl tétrahydroquinoléine dans le DCM comme solvant (Schéma 25). Les isoxazolines **66** ont été obtenus avec des bons rendement 52-78% dans des temps relativement courts 3-4 h (Schéma 23).

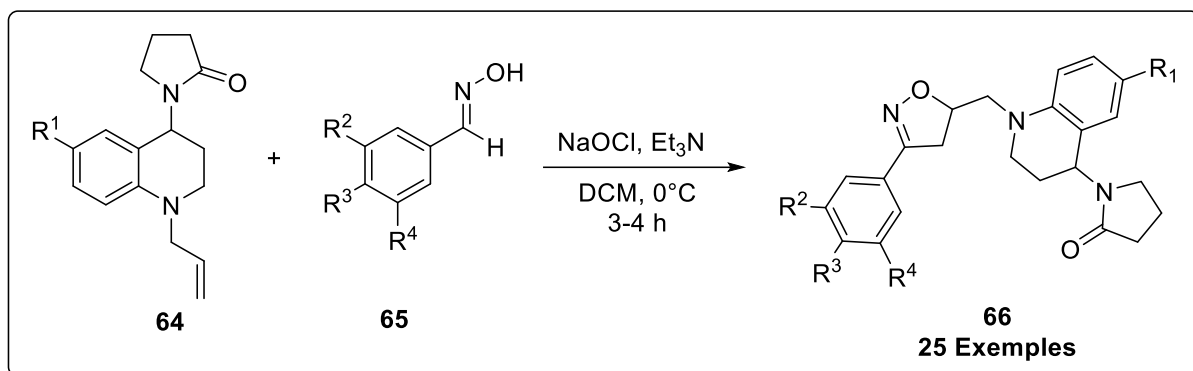
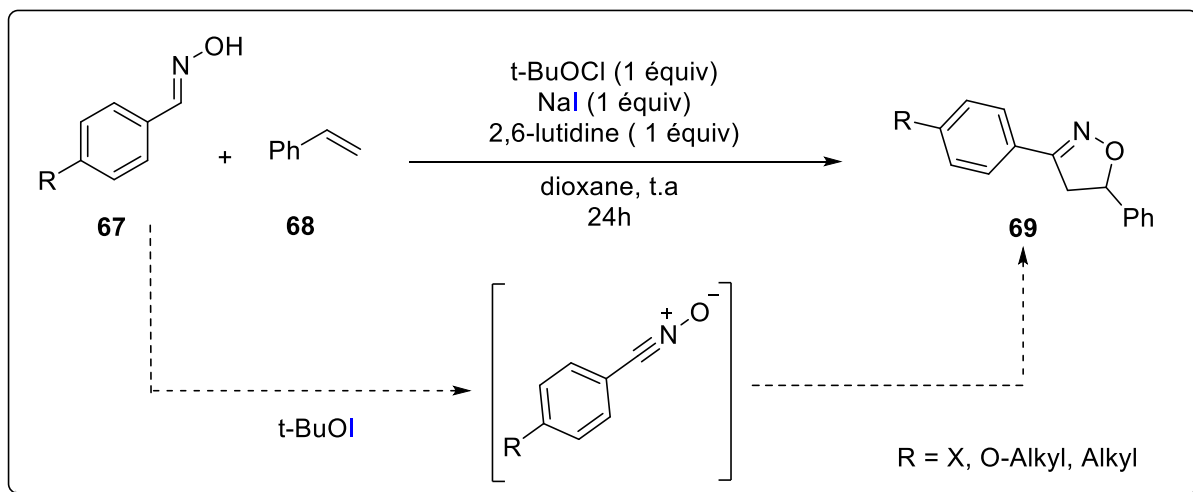


Schéma 23. Synthèse de nouveaux composés hybrides tétrahydroquinoléine-isoxazoline en milieu biphasique NaOCl aq / DCM.

Inakata *et al.*, ¹⁷⁹ ont rapportés une nouvelle méthode pour la synthèse d'une série d'isoxazolines par la cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile, en présence de l'hypoiodite de *tert*-butyle (*t*-BuOI) préparé *in-situ* à partir d'hypochlorite de *tert*-butyle (*t*-BuOCl) et d'iodure de sodium (NaI) avec la 2,6-lutidine comme base. Il s'agit du premier travail sur la génération d'oxydes de nitrile à l'aide d'un composé iodé électrophile. La réaction a été réalisée sous des conditions classiques à 25°C dans le dioxane comme solvant, pour donner de bons rendements (65-86 %) après 24 h de réaction (Schéma 24).



**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

Schéma 24. Synthèse d'isoxazolines à partir d'aldoxime en présence du t-BuOI.

Une synthèse simple des isoxazolines, ¹⁸⁰ organocatalytique à partir d'allyloximes a été mise au point par oxydation des allyloximes. La réaction a été catalysée par le 2,2,2-trifluoroacétophénone en présence de peroxyde d'hydrogène comme oxydant afin d'accéder à une série d'isoxazolines **71** avec un rendement variant de 45 à 95 % après 18 h d'agitation (Schéma 25).

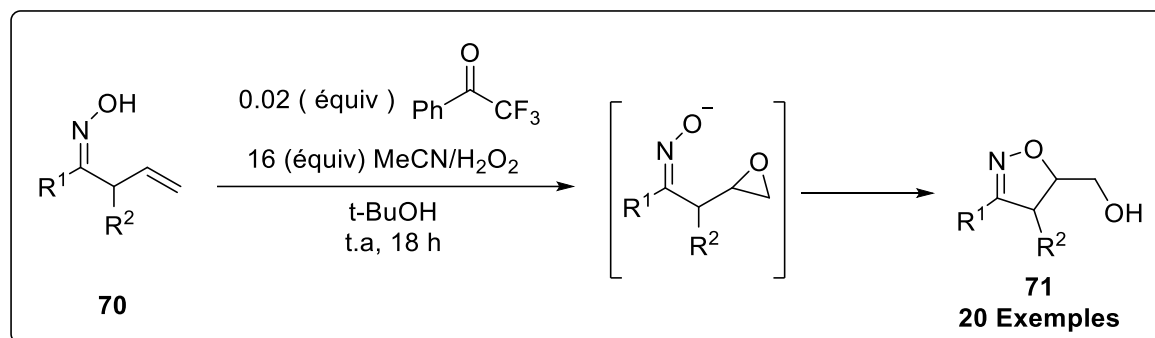


Schéma 25. Synthèse organocatalytique des isoxazolines par oxydation des allyloximes.

Han *et al.*, ¹⁸¹ ont rapportés une procédure en *one-pot* à trois étapes pour la synthèse d'isoxazolines à partir d'aldéhydes, impliquant une cycloaddition dipolaire-1,3 entre les oxydes de nitrile et les alcènes, dans laquelle l'iodobenzène est utilisé comme catalyseur pour la génération *in-situ* d'un intermédiaire d'iode hypervalent. Dans cette approche, les aldéhydes sont d'abord transformés avec du sulfate d'hydroxylamine en aldoximes, qui sont ensuite oxydés par l'intermédiaire d'iode hypervalent généré *in-situ* pour donner les oxydes de nitrile correspondants. Enfin, une cycloaddition dipolaire-1,3 entre les oxydes de nitrile et les alcènes se produit pour fournir une série des isoxazolines **75** avec des rendements variant de 29 à 94% après 20 h de réaction (Schéma 26).

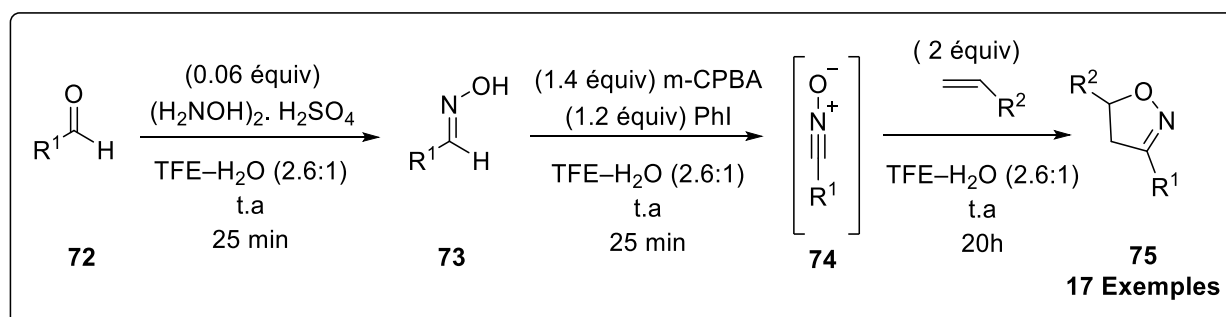


Schéma 26. Synthèse en *one-pot* d'isoxazolines à partir d'aldéhydes catalysés par l'iodobenzène.

Chapitre II : Synthèse monotopie «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US

Les inconvénients majeurs dans les méthodes précitées sur la synthèse des isoxazolines résultent dans les temps de réactions très longs, le coût très onéreux des réactifs, des agents oxydants et solvant toxiques avec des conditions expérimentales généralement très difficiles à mettre en œuvre. Ce qui a encouragé notre équipe à penser d'introduire l'activation par les ultrasons comme une technique puissante pour accélérer les réactions chimiques et pour servir à développer de nouvelles méthodes verte et efficace. Plus important encore l'effet ultrasonique permet non seulement d'accélérer les réactions hétérogènes mais également modifier le déroulement des réactions en générant des processus radicalaires engendrant des radicaux et/ou des ions radicaux intermédiaires avec une réactivité importante, impossibles ou extrêmement difficiles à générer avec les méthodes conventionnelles.

En outre, les *N*-oxydes radicaux (Fig.23) représentent l'une des familles les plus riches de radicaux organiques stables et persistants avec des applications allant de la catalyse sélective via des processus d'oxydation à la production de polymères, au stockage d'énergie, à la conception de matériaux magnétiques et aux études spectroscopiques des systèmes biologiques. Par rapport aux autres *N*-oxydes radicaux, les iminoxyles ont longtemps été sous-estimés en tant qu'intermédiaires utiles pour la synthèse organique, malgré le fait que leurs précurseurs, les oximes, sont des composés organiques extrêmement répandus et facilement disponibles.¹⁸²

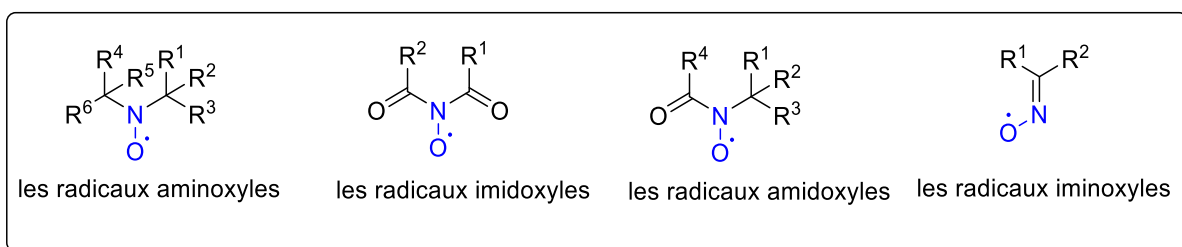


Figure 23. Les radicaux *N*-oxydes.

De plus, les radicaux iminoxyles sont structurellement exceptionnels. Dans ces radicaux, le fragment N-O- est relié à un fragment organique par une double liaison, alors que toutes les autres classes de radicaux *N*-oxydes contiennent un fragment R²N-O- avec deux liaisons C-N simples. Bien que les radicaux oxime soient connus depuis 1964, leur large potentiel de synthèse n'a été reconnu qu'au cours de la dernière décennie, lorsque de nombreuses réactions sélectives de cyclisation oxydative, de fonctionnalisation et de couplage médiées par les radicaux iminoxyles ont été découvertes.¹⁸³ Par ailleurs, nous présentons quelques méthodes de synthèse récentes sur les radicaux iminoxyles, ainsi la contribution de notre équipe de recherche dans le développement de nouvelles stratégies de synthèse des isoxazolines couplées

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

aux ultrasons comme source d'activation non-conventionnelle qui favorise les processus radicalaires.

En effet, divers oxydants ont été utilisés pour la génération de radicaux iminoxyles à partir d'oximes, y compris l'utilisation des métaux de transition, tels que $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$,¹⁸⁴ $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$,¹⁸⁵ $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$,¹⁸⁶ PbO_2 ,¹⁸⁷ $\text{Mn}(\text{OAc})_3$,¹⁸⁸ KMnO_4 ,¹⁸⁹ Ag_2O ,¹⁹⁰ AgO ,¹⁹¹ les oxydants non métallique $\text{PhI}(\text{OAc})_2$,¹⁹² $t\text{-BuOO}t\text{-Bu}$ sous irradiation UV¹⁹³ et peroxydase de raifort / H_2O_2 (Schéma 27).¹⁹⁴

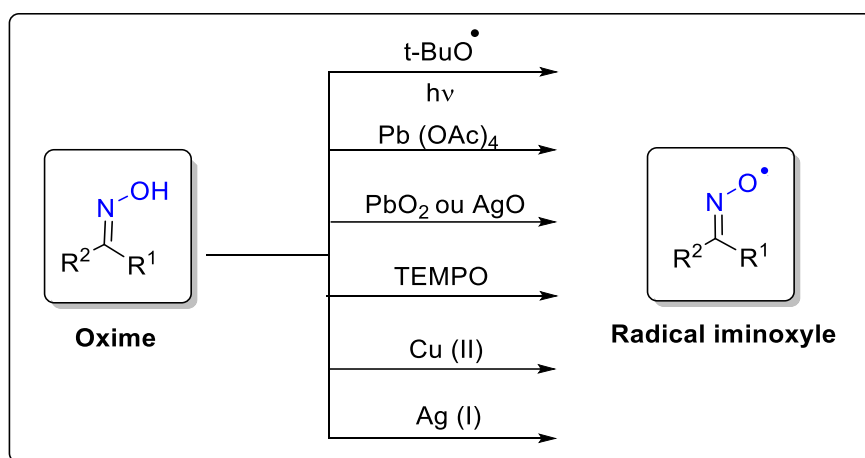


Schéma 27. Différentes méthodes de préparation des radicaux iminoxyles à partir des oximes.

Un moyen de rendre la génération de ces radicaux plus facile, peu coûteux propre et respectueuse de l'environnement consiste à utiliser des sources d'énergie efficaces, comme l'irradiation par ultrasons. Il est bien connu que dans l'eau, les ultrasons peuvent provoquer la formation de radicaux OH, tout comme les rayonnements ionisants.¹⁹⁵

En 1998 notre équipe¹⁹⁶ de recherche a publié un premier travail sur l'utilisation des ultrasons dans la synthèse des dérivés isoxazoliniques avec de bons rendements et pendant des durées très courtes (Schéma 28), en utilisant une sonde plongeante avec une intensité acoustique beaucoup plus grande que celle du bain à ultrasons ce qui permet de provoquer une forte émulsification des deux phases $\text{Ca}(\text{OCl})_2\text{aq} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ou $\text{NaOCl aq} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ou $\text{DCCNa aq} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ par conséquent augmenter la réactivité ce qui permet d'obtenir les produits attendus avec de bons rendements et pendant des temps très courtes (62-94% en 10-15 min). Ces accélérations observées sous ultrasons sont probablement dues aux effets physiques et /ou chimiques des ultrasons.

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

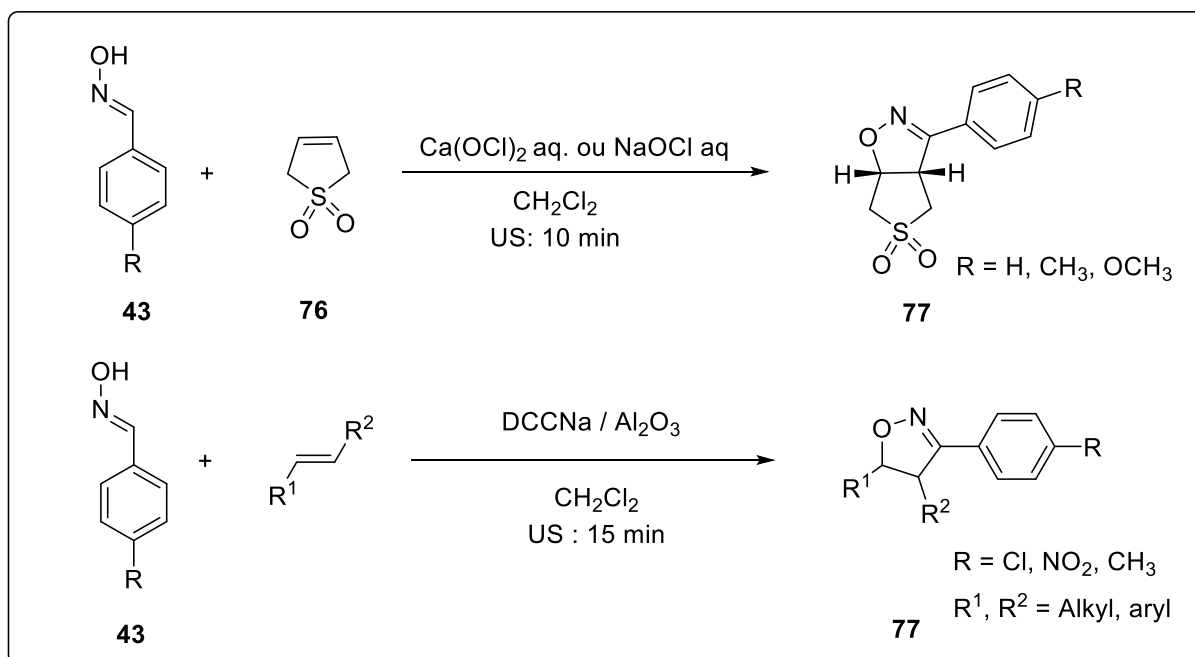


Schéma 28. Première synthèse des dérivés isoxazoliniques sous ultrasons décrite par Bougrin et al.¹⁹⁶

Avec la même stratégie, Araujo et al.,¹⁹⁷ ont décrit récemment une nouvelle méthode de synthèse de 5-méthylsélanyl-isoxazolines par cyclisation radicalaire d'oximes insaturées avec des diaryl diséléniures en utilisant l'oxone comme oxydant dans l'éthanol (Schéma 29). L'étape clé de cette réaction est le clivage homolytique du KHSO₅ initié par les ultrasons, qui conduit à la formation de radicaux sulfate et hydroxyle. La réaction se déroule efficacement en utilisant plusieurs oximes et diséléniures contenant à la fois des groupes électro-attracteurs et électrodonneurs dans le cycle aromatique. L'effet de la sonication a permis d'obtenir une grande sélectivité, des temps de réaction courts (15 à 40 min) contre 18h par chauffage et des rendements modérés à excellents des produits attendus (60-93 %) (Schéma 29).

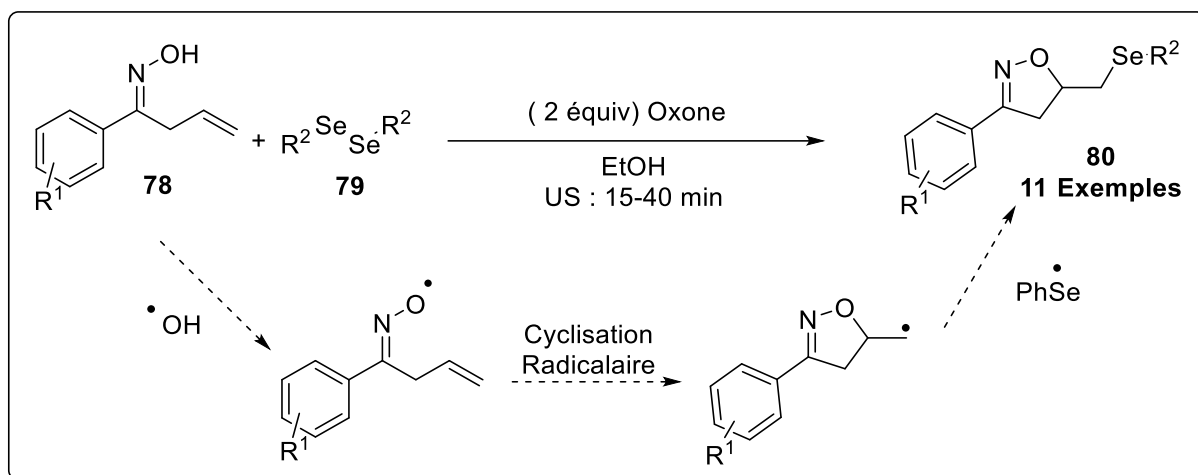


Schéma 29. Synthèse radicalaire assistée par ultrasons des 5-Méthylsélanyl-4,5-isoxazoles.

Récemment, en 2018, notre équipe de recherche ¹⁹⁸ a développé la synthèse d'une nouvelle série des isoxazoles 3,5-disubstitués, en utilisant une nouvelle méthodologie verte et polyvalente en *one-pot* à trois étapes tandem. L'étape clé est une cycloaddition dipolaire-1,3 dans des conditions oxydatives favorisé par sonication, en milieu aqueux en présence du nitrate d'ammonium de cérium (IV) (CAN) comme oxydant soluble dans l'eau et peu coûteux, qui permet la conversion *in-situ* des aldoximes intermédiaires en oxyde de nitrile. Cette étude illustre la capacité de l'activation par ultrasons à synthétiser un ensemble d'hétérocycles hautement fonctionnalisés, dans des temps de réaction courts 20 à 30 min et selon un processus radicalaire favorisé par les ultrasons comme moyen d'activation très respectueux de l'environnement avec une amélioration au niveau des rendements 60-95% (Schéma 30).

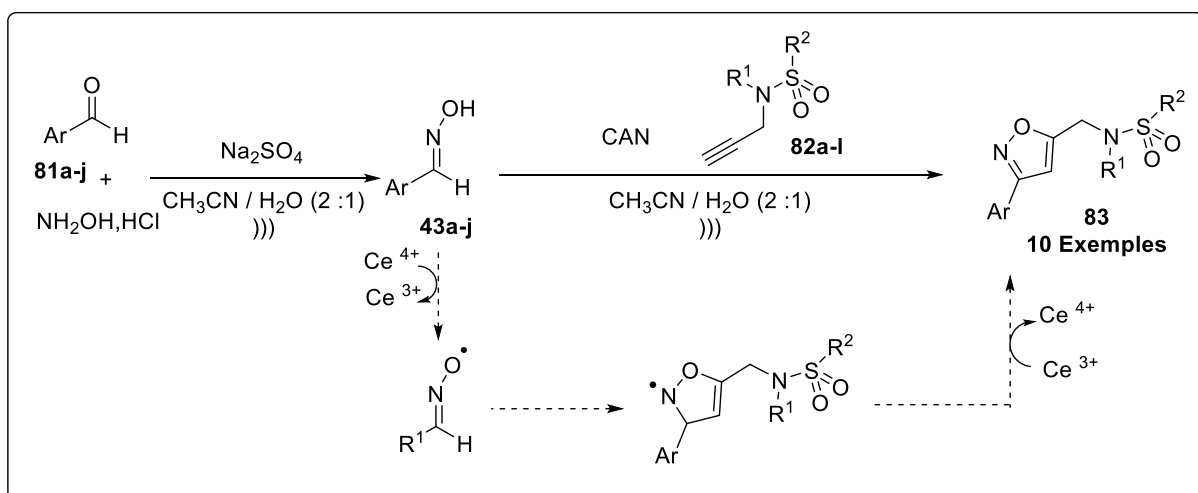


Schéma 30. Synthèse en *one-pot* de nouveaux sulfonamide-isoxazoles en utilisant le CAN comme oxydant assistée par ultrasons.

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazoles
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

Dans le même programme de recherche notre équipe, en 2019, Tachallait et *al.*,¹⁹⁹ ont élaboré un protocole régiosélectif, écologique et efficace pour la synthèse de nouvelles isoxazoles et isoxazoles dérivés de saccharine (Schéma 31). Le processus implique une réaction en *one-pot* à trois étapes, utilisant le KI / Oxone comme système catalytique efficace dans l'eau sous sonication. Les avantages de cette nouvelle procédure par rapport à la méthode classique sont la simplicité, la facilité de mise en œuvre, les conditions écologiques et l'utilisation de l'eau comme solvant avec des temps de réaction courts (30 min) et des rendements élevés (70-95%). Le mécanisme de réaction implique très probablement des intermédiaires d'ions radicaux d'iodes (I) facilement généré sous l'activation ultrasonique.

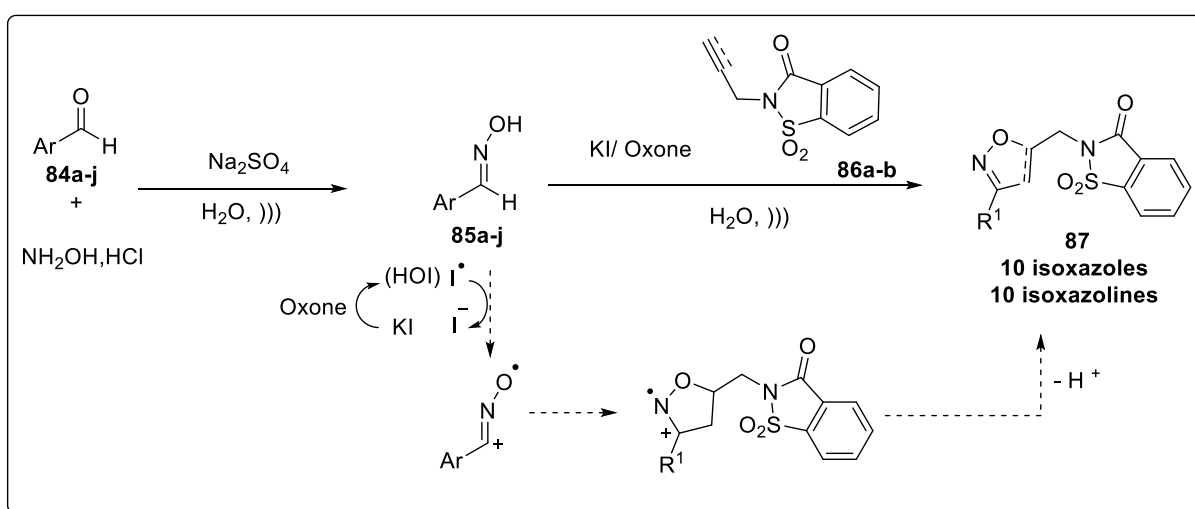


Schéma 31. Synthèse en *one-pot* de *N*-saccharine-isoxazoles et d'isoxazoles, catalysée par KI/Oxone dans l'eau sous ultrasons.

IV. Stratégie de synthèse de nouveaux isoxazoles dérivés des sulfamides via une réaction *one-pot* catalysée par l'acide trichloroisocyanurique (TCCA) sous ultrasons

IV.1 Introduction et objectif

Malgré l'efficacité des méthodes développées par notre équipe, il est toujours utile de trouver des conditions expérimentales adéquates pour satisfaire aux besoins des chimistes, notamment l'utilisation des catalyseurs moins toxique et plus disponible ainsi des méthodes de synthèse propre avec moins d'étapes réactionnelles. Par conséquent, la mise au point d'une méthode douce et efficace pour la synthèse d'isoxazoline, afin de surmonter les inconvénients antérieurs qui constitue toujours un sérieux défi. En effet, nous envisageons de développer un processus impliquant une réaction *one-pot* à deux étapes, l'oximation/oxydation par TCCA et la

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile avec allyl-sulfonamidiques préalablement dans EtOH/ H₂O comme solvant sous activation ultrasonique (Schéma32).

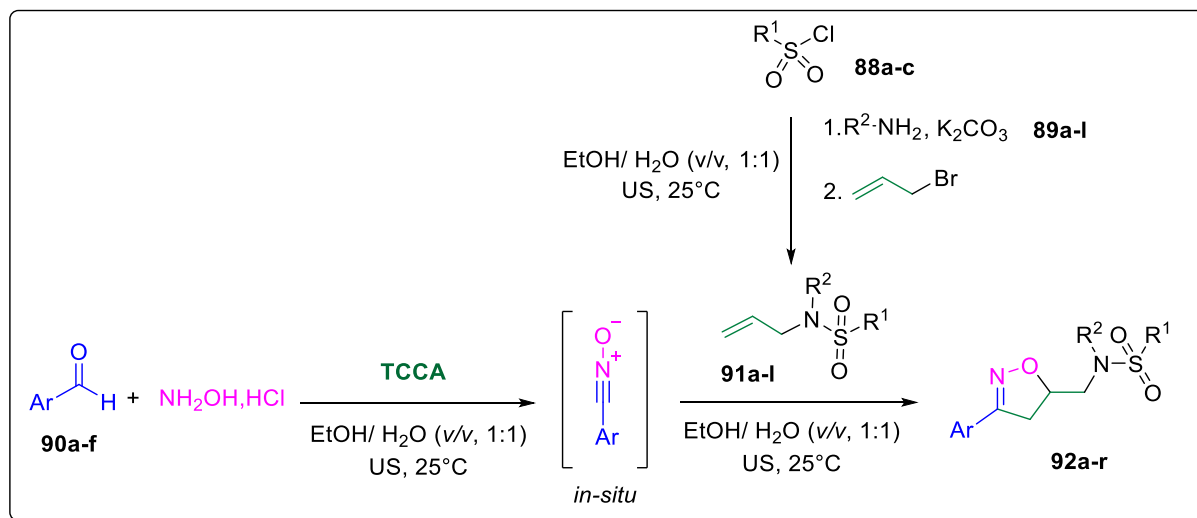


Schéma 32. Synthèse *one-pot* des isoxazolines dérivées des sulfonamides catalysée par TCCA et par sonication.

Le TCCA est un composé *N*-chloré qui a été synthétisé pour la première fois en 1902 par Chattaway et Wadmore,²⁰⁰ est un solide stable et peu coûteux, facilement disponible dans le marché comme désinfectant pour les piscines et agent de blanchiment des textiles, et aussi pour la stérilisation de l'eau potable et le recyclage de l'eau industrielle.²⁰¹ Contrairement aux réactifs de chloration courants, le TCCA n'a pas d'odeur irritante et capable de transférer la plus grande partie de sa masse aux substrats.²⁰² En outre, dans ces réactions, l'acide cyanurique précipite comme sous-produit, qui peut être récupéré par filtration et réutilisé pour préparer de l'acide trichloroisocyanurique. En plus, le TCCA possède une excellente propriété bactéricide et constitue une nouvelle génération de fongicides à large spectre. Ce produit peut également être utilisé dans le traitement des graines de riz, la conservation des fruits, le rétrécissement de la laine, la décoloration chimique quotidienne, l'oxydation du caoutchouc et les matériaux pour batteries.²⁰³

Par ailleurs, le TCCA est un acide polyvalent et efficace pour les réactions de chloration et d'oxydation. Selon les conditions de réaction employées, il peut libérer soit un atome de chlore électrophile (Cl⁺), soit un chlore radical (Cl[·]) favorisant sélectivement différentes voies de réaction. Il a été utilisé efficacement pour synthétiser de nombreuses classes de composés tels que : chlorures de benzoyle ou benzène, esters, aldéhydes, anhydrides carboxyliques et amides (Schéma 33). Les procédures, qui font appel à des TCCA, présentent des conditions de réaction

Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US

modérées et une stœchiométrie optimale des réactifs et évitent l'utilisation des catalyseurs métalliques.²⁰⁴

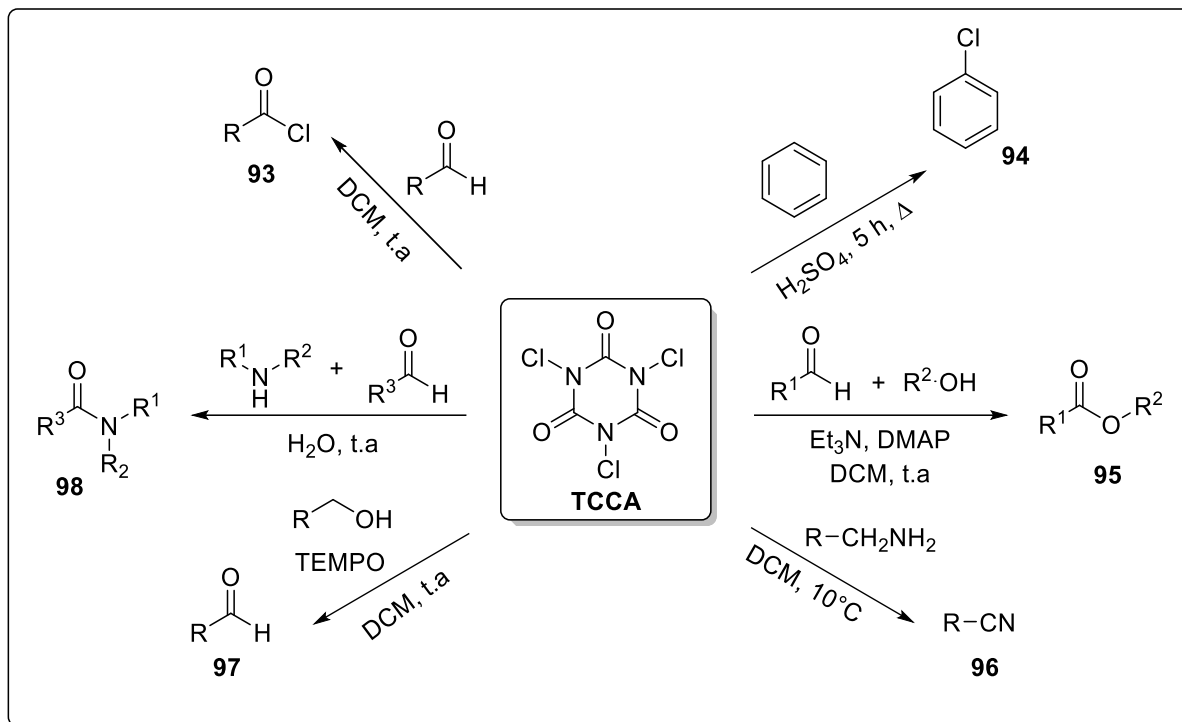


Schéma 33. Quelques exemples des réactions chimiques catalysées par le TCCA.²⁰⁵

Aghapour et *al*,²⁰⁶ ont décrit une méthode d'oximation des éthers tétrahydropyraniques et silyliques en utilisant le TCCA comme oxydant en quantité catalytique en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine dans des conditions sans solvant à 110 °C pendant au moins 1 h de réaction (Schéma 34).

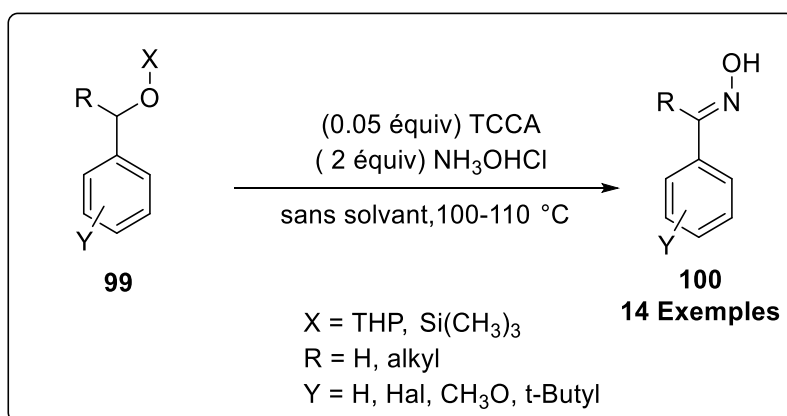


Schéma 34. Conversion des tétrahydropyranyles et des éthers silyliques en oximes catalysées par TCCA.

Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US

Zhang et al.,²⁰⁷ ont utilisé le TCCA pour promouvoir la trifluorométhylation en présence de TMSCF₃ comme source de trifluorométhyle pour préparer de nouveaux isoxazolines contenant du CF₃ à partir d'oximes allyliques avec des bons rendements (67-93%) et des temps de réaction allant d'une heure à 10 h (Schéma 35).

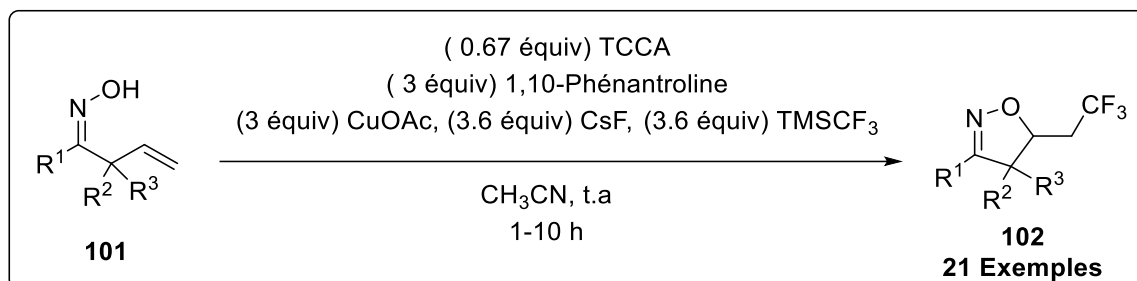


Schéma 35. Synthèse d'isoxazolines trifluorométhylées catalysées par TCCA

D'autre part Bhatt et al.,²⁰⁸ ont développé une synthèse facile en *one-pot* de 3,5-diarylisoaxazoles à partir de cétones α,β -insaturées en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine et un grand excès de TCCA (3 équivalents) pour obtenir les produits souhaités en un temps relativement courts (30-45 min) avec des bons rendements (79-85 %) (Schéma 36).

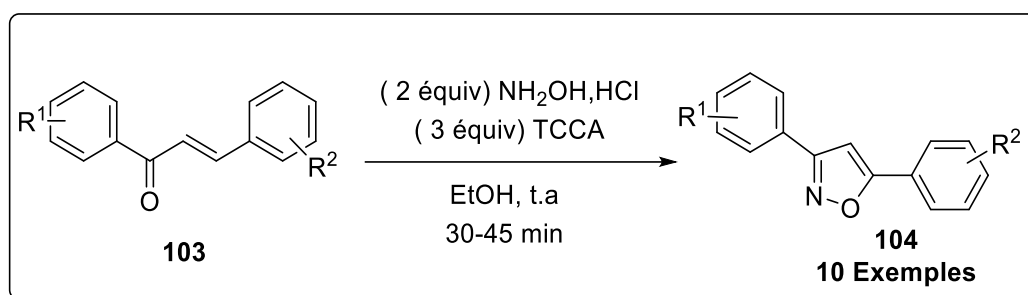


Schéma 36. Synthèse des 3,5-diarylisoaxazoles en présence de TCCA.

La synthèse hétérocyclique assistée par ultrasons s'est révélée être une méthode propre et avantageuse en synthèse organique, par rapport au condition traditionnel, l'irradiation par ultrasons présente des avantages significatifs : l'ultrasonication augmente largement la vitesse de réaction, améliore les rendements, minimise la formation de produits secondaires. Elle offre des avantages environnementaux et durables grâce à l'utilisation de solvants non toxiques (H₂O, EtOH...etc.), des conditions de réaction douces et une manipulation plus facile.²⁰⁹ A notre connaissance, il n'existe aucun rapport dans la littérature sur la préparation des isoxazolines en présence de l'acide trichloroisocyanurique TCCA par irradiation ultrasonique dans l'eau, inspirés par les méthodes décrites au-dessus pour la synthèse des isoxazolines et des isoxazoles par le TCCA, nous visons une synthèse *one-pot* améliorée des isoxazolines à partir des

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

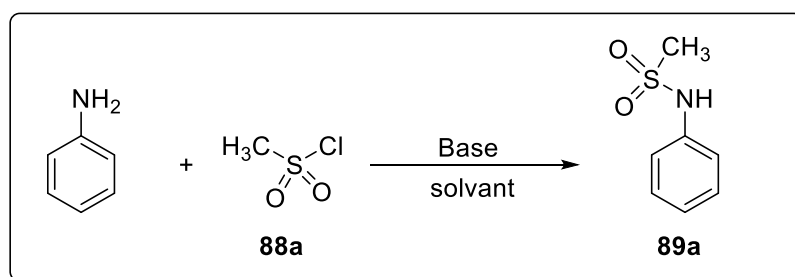
aldéhydes en utilisant une quantité catalytique de TCCA pour catalyser la réaction d'oximation et la cycloaddition dipolaire-1,3 dans l'eau par sonication (voir Schéma 32 ci-dessous).

IV.2 Synthèse des dipolarophiles : *N*-allyl-sulfonamides

La recherche de synthèses générales et efficaces de sulfonamides dans des conditions douces, présente peu travaux intéressant avec moins de stratégies de synthèses innovantes. Récemment, de nombreux efforts ont été consacrés au développement de nouvelles synthèses de sulfonamides,²¹⁰ principalement, la synthèse conventionnelle à partir de composés aminés et de chlorures de sulfonyle via une réaction de substitution nucléophile en raison de leur réactivité et de la simplicité de la méthode.²¹¹ Deux protocoles généraux pour cette synthèse sont largement exploités dans la littérature. Le premier consiste à effectuer la réaction de substitution dans des solvants organiques en présence des bases aminées organiques pour piéger l'acide (HCl) généré *in-situ*.²¹² Une température élevée est souvent nécessaire, en particulier pour les substrats d'aniline les moins réactifs. Pour les amines primaires, la bis-sulfonylation est une réaction parasite courante, ce qui rend l'isolement difficile.²¹³ L'autre protocole utilise les conditions modifiées de Schotten-Baumann.²¹⁴ Une procédure typique consiste à ajouter lentement le chlorure de sulfonyle dans une solution d'amine dans un système biphasique de solvants organiques et de solution aqueuse basique (Na₂CO₃ ou NaOH).²¹⁵ Dans ces conditions, l'hydrolyse des chlorures de sulfonyle est la principale réaction concurrente, qui nécessite l'utilisation d'un excès de chlorure de sulfonyle et entraîne une diminution des rendements. En outre, dans les deux protocoles, l'isolement et la purification des produits sulfonamidés ne sont pas toujours simples.

De notre part, nous avons voulu effectuer la réaction de sulfonamidation afin de déterminer les meilleures conditions pour réaliser cette réaction de manière simple et efficace, nous avons procédé à une série d'essais expérimentaux. (Tableau 1) Pour réaliser cette optimisation et déterminer le solvant et la base adéquats, nous avons choisi la réaction modèle suivante.

Tableau 1 : Optimisation de la réaction de sulfonamidation :



**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

Entrée ^a	Base (2 équiv)	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Rdt ^b (%)
1 ^c	Et ₃ N	DCM	25	6	30
2 ^c	Et ₃ N	DCM	5	6	35
3 ^c	Et ₃ N	EtOH/ H ₂ O (1 :1)	5	6	40
4	Na ₂ SO ₄	EtOH/ H ₂ O (1 :1)	25	4.5	55
5	KOH	EtOH/ H ₂ O (1 :1)	5	4	58
6	NaOH	EtOH/ H ₂ O (1 :1)	5	4	60
7	K ₂ CO ₃	EtOH/ H ₂ O (1 :1)	25	3	75
8^d	K₂CO₃	EtOH/ H₂O (1 :1)	5	0.10	95
9^e	K₂CO₃	EtOH/ H₂O (1 :1)	25	0.10	96

^a Aniline (1 mmol), chlorure de sulfonyle (1,2 mmol) dans EtOH /H₂O (v/v, 1:1)(20 mL) à 25°C, ^b Rendement de produit pur isolé, ^c Formation de produit bis-sulfonylé en plus de sulfonamide, ^d Réaction réalisée sous ultrasons en ajoutant de glace broyées dans le bac à ultrasons (47kHz) pour maintenir la température de la réaction à 5°C, ^e Réaction réalisée sous ultrasons dans un bac à ultrasons (47kHz) à 25°C.

Les trois premières expériences ont été réalisées en présence de la triméthylamine comme base avec l'utilisation de DCM (entrées 1 et 2) ou de EtOH/ H₂O (v/v, 1 :1) (entrée 3) comme solvants. Ces réactions ont été trop longues et ont données le bis-sulfonylé comme produit secondaire difficilement séparée du produit souhaité. Nous avons ensuite fait tester des bases minérales qui sont plutôt solubles dans l'eau EtOH/ H₂O (v/v, 1 :1), nous avons remarqué une augmentation de rendement de 40 à 60 % (entrées 4, 5 et 6) avec une diminution remarquable du temps de réaction de 6 h à 4 h à signaler que dans le cas des bases fortes (entrées 5 et 6) la réaction a été exothermique ce qui nécessite de refroidir le mélange réactionnel avant d'ajouter le chlorure de sulfonyle. Les meilleurs résultats ont été observés avec la K₂CO₃ comme base à température ambiante, la réaction a été totale au bout de 3h avec un rendement supérieur à 75 %. En outre, sous irradiation ultrasonique à 5 °C et à 25°C, le rendement augmente considérablement de 75 % à 96 % et la réaction est terminée en seulement 10 min (entrées 8 et 9).

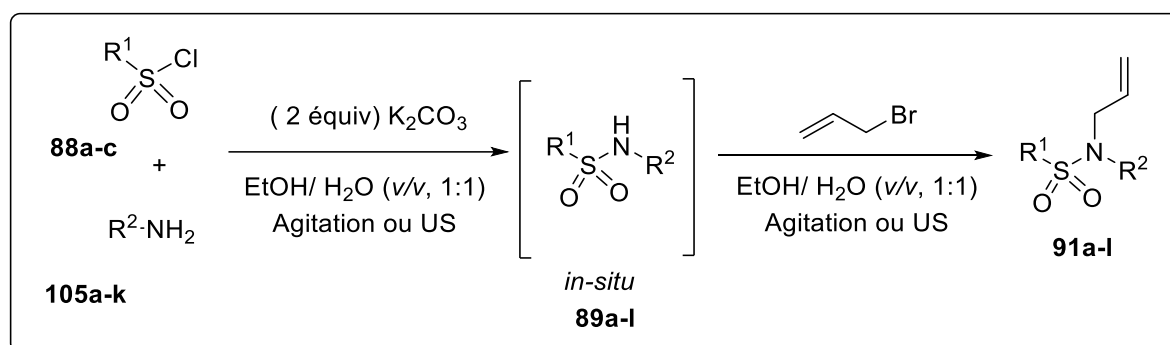
Après avoir optimisés les conditions de sulfonamidation, nous avons ensuite réalisés les deux réactions de sulfonamidation et d'allylation en une seule étape ‘‘one-pot’’. La procédure

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

consiste à utiliser les conditions de sulfonamidation déjà optimisées puis à ajouter directement dans le milieu (sans extraction préalable du produit) le bromure d'allyle. L'irradiation est poursuivie pendant (15 à 27 min) pour obtenir finalement les *N*-allyle sulfonamides souhaités avec de bons rendements (65 - 86 %). Il est important de noter qu'il n'est pas nécessaire d'ajouter la base lors de la 2^{ème} étape puisque la quantité de K₂CO₃ de départ permet de réaliser les deux réactions successives.

Afin de vérifier l'apport des ultrasons au cours des deux étapes, nous avons effectué les mêmes réactions *one-pot* sous agitation magnétique. Dans ce dernier cas, les temps et les rendements obtenus ont été de (6-14 h) et (55-78 %) respectivement. Cette accélération remarquable observée sous US peut être expliquée par l'effet mécanique des ondes acoustiques qui améliore les réactions hétérogènes solide-liquide et liquide-liquide.

Tableau 2 : Synthèse en *one-pot* des *N*-allyl sulfonamides par sonication



Entrée ^a	Allyl	R ¹	R ²	Agitation		Sonication	
				t (h)	Rdt (%) ^b	t (min)	Rdt (%) ^b
1	91a	Ph	4-Br C ₆ H ₄	11	70	27	75
2	91b	Me	C ₆ H ₅	9	60	18	66
3	91c	Ph	C ₆ H ₅	12	75	25	79
4	91d	Me	4-MeO C ₆ H ₄	8	56	16	65
5	91e	Et	4-MeO C ₆ H ₄	10	78	17	81
6	91f	Ph	C ₃ H ₇	6	66	19	69
7	91g	Ph	4-MeO C ₆ H ₄	10.5	75	21	83
8	91h	Ph	4-Cl C ₆ H ₄	14	55	26	69

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

9	91i	Me	4-Me C ₆ H ₄	9.5	60	15	69
10	91j	Et	4-Cl C ₆ H ₄	8.5	64	21	68
11	91k	Et	4-Me C ₆ H ₄	9	72	18	76
12	91l	Me	4-Cl C ₆ H ₄	13	77	22	86

^a Chlorure de méthyl/éthyl/phényl sulfonyle (1,1 mmol), aniline (1 mmol), K₂CO₃ (2 mmol) dans EtOH /H₂O (v/v, 1:1) (20 mL) à 25°C, puis bromure d'allyle (1,1 mmol). ^b Rendement des produits après purification.

Les produits obtenus brutes ont été purifié par recristallisation dans l'éthanol ou chromatographie sur colonne et leur structure ont été caractérisée par les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C. A titre d'exemple pour le composé **91h** les signaux en RMN ¹H (Fig.24) montrent un doublet avec un déplacement chimique δ = 4.18 ppm pour les protons N-CH₂-méthylique, deux multiplets à δ = 5.13 – 5.03 et 5.80 – 5.64 ppm caractéristiques des deux protons CH₂ et CH-allylique respectivement, ainsi la présence des signaux entre 6.98 - 7.65 ppm attribuables aux différents protons aromatiques. En plus, les résultats du RMN¹³C (Fig.25) confirme d'avantage la structure de l'allyle souhaité **91h**. En effet, ils montrent la présence d'un pic à 53.5 ppm correspondant du carbone méthylène N-CH₂, ainsi un pic à 119.4 ppm correspondant au carbone CH₂-allylique et la présence d'un pic très déblindé à 133.7 ppm correspondant au carbone CH-allylique.

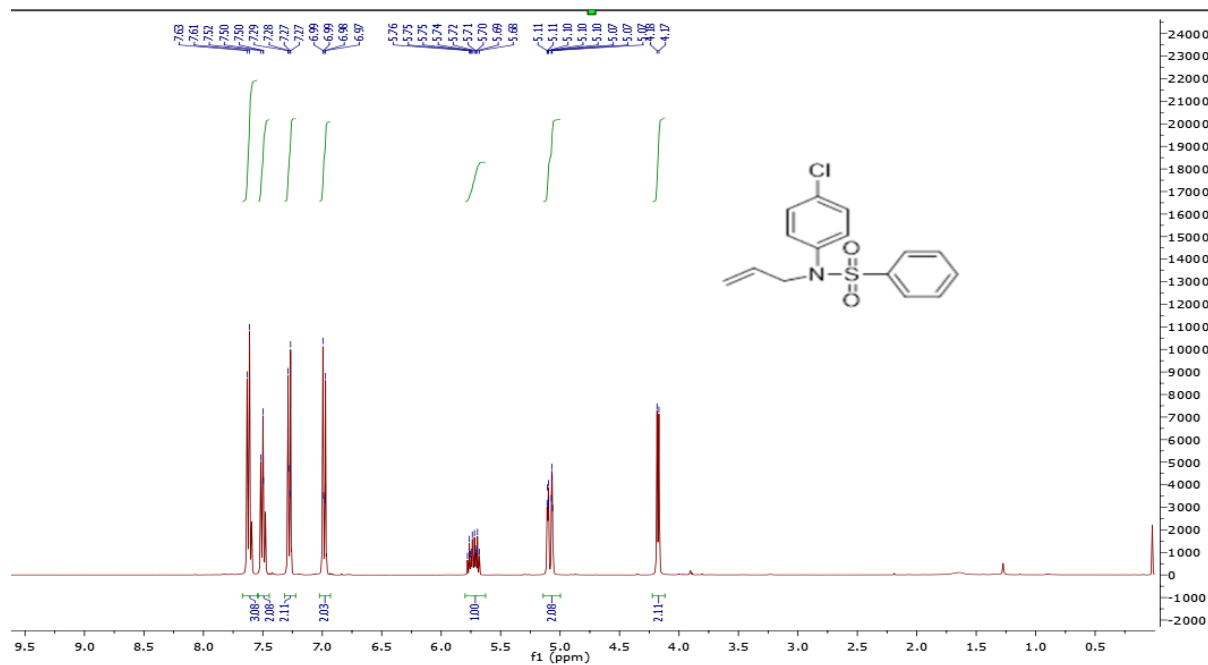


Figure 24. Spectre RMN ¹H du composé **91h**.

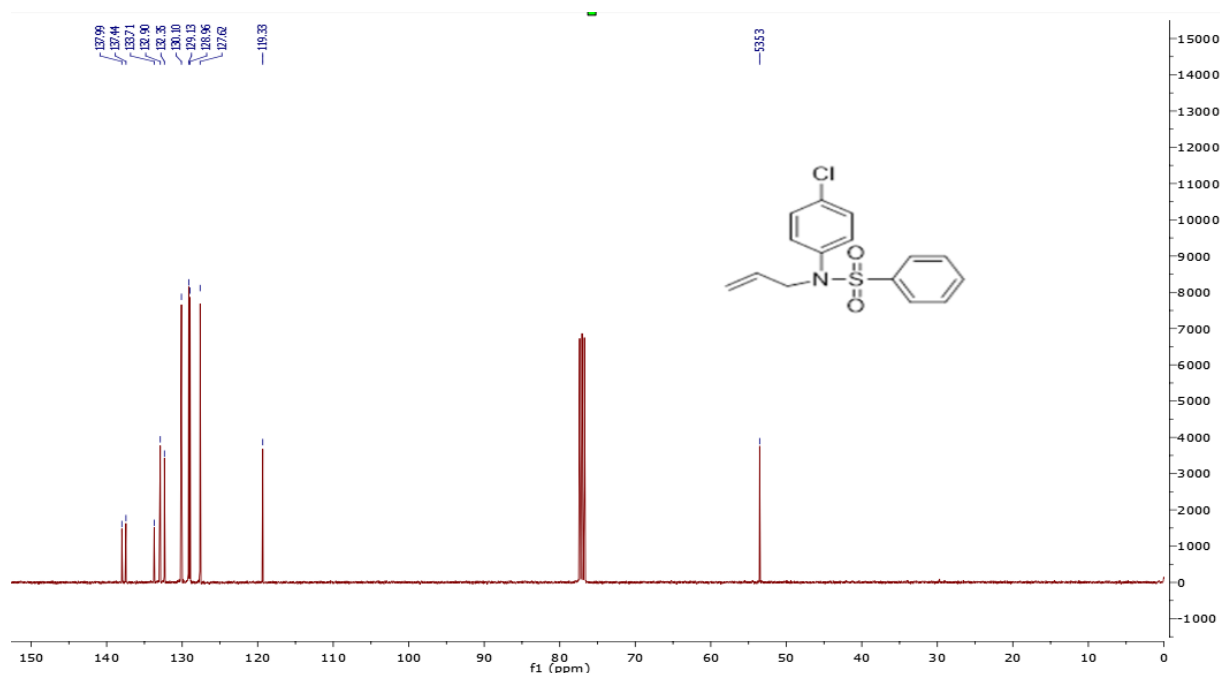


Figure 25. Spectre RMN ^{13}C du composé **91h**.

IV.3 Mise au point d'une réaction modèle

Suite à notre objectif principal de simplifier davantage les conditions expérimentales de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 et avant de généraliser notre nouveau procédé sur l'ensemble des substrats de départ, nous avons tenté, dans un premier temps, de mettre au point les conditions de la réaction sur des substrats modèles. Pour cela, nous avons utilisé le 4-Cl-benzaldéhyde **90a** comme substrat de départ et *N*-allyl-*N*-(4-chlorophenyl) benzenesulfonamide **91h** comme alcène en présence de différents oxydants et chlorhydrate d'hydroxylammonium avec ou sans base, pour générer en deux étapes (oximation et cycloaddition dipolaire-1,3) l'isoxazoline-sulfonamide correspondant **92a** (Schéma 37).

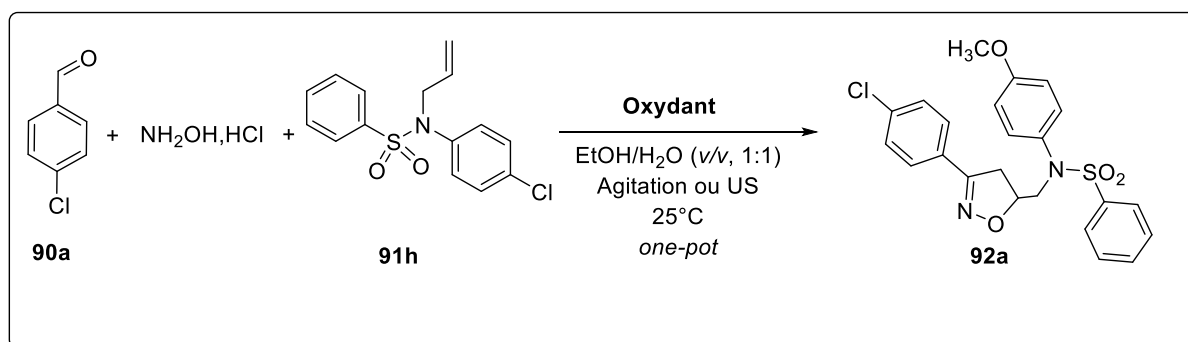


Schéma 37 : Réaction modèle pour la synthèse en "one-pot" sulfonamides-isoxazolines 3,5-disubstitués.

**Chapitre II : Synthèse monotopie «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

Tableau 3 : Optimisation des conditions pour la synthèse "one-pot" de sulfonamides isoxazolines 3,5-disubstitués sous US.

Entrée ^a	Oxidant	Base	Agitation		Sonication	
	(1 équiv)	(1.2 équiv)	t (h)	Rdt (%) ^b	t (min)	Rdt (%) ^b
1	Aucun	--	12	nd	30	nd
2	NCS	--	6	<10	20	15
3	NCS	Et ₃ N	5	50	16	65
4	<i>p</i> -Chloranil	--	4	<5	15	10
5	<i>p</i> -Chloranil	K ₂ CO ₃	4	45	12	52
6	Chloramine-T	--	6	20	17	36
7	Chloramine-T	K ₂ CO ₃	5	49	22	61
8	CAN	K ₂ CO ₃	6	56	20	75
9	TCCA	--	4	72	12	87
10	TCCA	K ₂ CO ₃	4	70	12	86
11 ^c	TCCA	--	4	71	12	89
12 ^d	TCCA	--	4	53	20	62

^a aryl-aldéhyde (1 mmol), NH₂OH.HCl (1.5 mmol), dans EtOH/H₂O (v/v, 1 :1) (20mL). ^b Rendement des produits après purification sous agitation et sonication. ^c Réaction avec 0,5 équiv de TCCA à 25°C. ^d Réaction réalisée avec 0,3 équiv de TCCA à 25°C.

Nous avons tout d'abord procédé à l'optimisation de la conversion en *one-pot*, de l'aldéhyde **90a** en l'oxyde de nitrile correspondant, en utilisant différents oxydants (1,0 équivalent) avec ou sans base, et sa cycloaddition avec le *N*-allyle **91h** (Tableau 3, entrées 2-7), qui nécessite la présence d'un oxydant (entrée 1). Nous avons donc observé que le NCS, le *p*-Chloranile et la chloramine-T, sans base, ne favorisent pas la cycloaddition dipolaire-1,3 sous agitation ou sonication, avec de faibles rendements de produit isolé **92a** (10-36%) (Tableau 3, entrées 2,4,6). Cependant, une fois la base ajoutée, les réactions sont améliorées, permettant une augmentation de 40 % du rendement en isoxazoline avec le *p*-Chloranile/K₂CO₃ (tableau 3, entrées 4 et 5), voire de 50 % dans le cas du NCS/Et₃N (Tableau 3, entrées 2 et 3). La combinaison de CAN et de K₂CO₃¹⁹⁸ permet d'améliorer la réaction en termes de temps et de rendement (entrée 8). En présence de TCCA comme oxydant, avec ou sans base, le produit **92a** souhaité a été obtenu avec un excellent rendement supérieur à 87% dans des temps très courts (Tableau 3, entrées 9

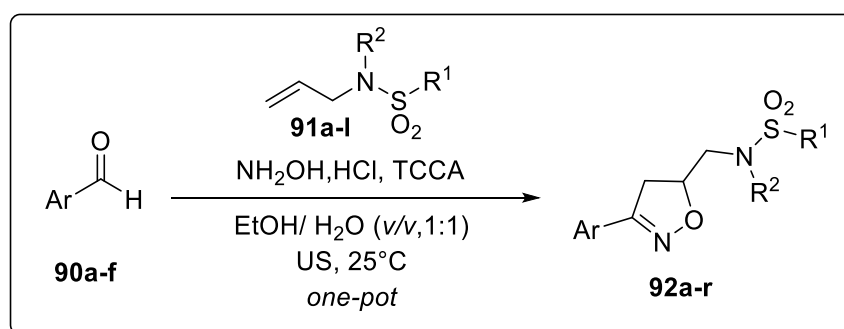
**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

et 10), la réaction est totale au bout de 12 min contre 4 h d'agitation, soit 20 fois plus vite sous ultrasons qu'avec l'agitation magnétique. Par la suite, nous nous sommes concentrés sur la diminution de la quantité de TCCA, en passant de 1,0 équivalent à 0,5 équivalent, ce qui a favorisé la réaction dans un temps similaire. De plus, elle a permis de conserver le même rendement de produit (Tableau 3, entrée 11 ; 89 %). Une nouvelle diminution de la quantité de TCCA (de 0,5 à 0,3 équivalent) a entraîné une réduction du rendement (Tableau 3, entrée 12 ; 65 %).

IV.4 Extension de la méthode à d'autres dérivés isoxazoliniques

Après avoir déterminé les conditions optimales pour la synthèse *one-pot* des sulfonamides-isoxazolines 3,5-disubstitués à partir d'aldéhyde, nous avons généralisé ce procédé à la synthèse d'autres isoxazolines-sulfonamides, en changeant la nature des substrats de départ (aldéhyde et alcène). Les divers essais réalisées sont récapitulées dans le tableau 4.

Tableau 4. Extension de la réaction *one-pot* à d'autres aldéhydes et d'autres alcènes



Entrée ^a	Isoxazoline	R ¹	R ²	Ar	t (min)	Rdt (%) ^b
1	92a	Ph	4-Cl C ₆ H ₄	4-Cl C ₆ H ₄	17	86
2	92b	Me	4-MeO C ₆ H ₄	3,4-di Cl C ₆ H ₃	18	79
3	92c	Ph	4-MeO C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	20	80
4	92d	Ph	4-Br C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	22	65
5	92e	Ph	4-MeO C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	16	79
6	92f	Ph	4-Cl C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	21	56
7	92g	Ph	4-Cl C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	16	59
8	92h	Ph	C ₆ H ₅	3,4-di Cl C ₆ H ₃	16	75
9	92i	Ph	C ₆ H ₅	4-Me C ₆ H ₄	14	85
10	92j	Ph	C ₆ H ₅	3,4,5-tri MeO C ₆ H ₂	12	89

**Chapitre II : Synthèse monotopie «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

11	92k	Ph	C ₃ H ₇	3,4-di Cl C ₆ H ₃	16	65
12	92l	Me	C ₆ H ₅	3,4-di Cl C ₆ H ₃	14	76
13	92m	Ph	4-MeO C ₆ H ₄	3,4-di Cl C ₆ H ₃	16	78
14	92n	Et	4-MeO C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	18	86
15	92o	Et	4-Cl C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	19	58
16	92p	Me	4-Cl C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	18	78
17	92q	Me	4-Me C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	19	52
18	92r	Ph	C ₃ H ₇	3-NO ₂ C ₆ H ₄	17	60

^a Réactions effectués avec (1 mmol) d'aldéhyde, (1,5 mmol) NH₂OH.HCl, (0.5 mmol) TCCA et (1 mmol) alcène, dans EtOH/H₂O (v/v, 1:1)(20mL) dans un bac à ultrasons (47kHz) à 25°C, ^b Rendement des produits purs isolés après purification.

Toutes les expériences ont été réalisées avec des durées globales courtes (12-22 min) et des rendements globaux compris entre 52 et 86 %. Les conditions de réaction optimisées étant établies, la portée de ce protocole a été étudiée comme indiqué dans les tableaux 3 et 4. Une variété de substituants sur l'aldéhyde a été explorée en premier lieu, en utilisant soit des groupes donneurs d'électrons tels que le méthoxyle et le méthyle, soit des groupes attracteurs d'électrons tels que le chlore, le brome et le nitro sur les cycles aryles étaient bien tolérés. Les cycloadduits correspondants ont été obtenus avec de bons rendements (tableau 3, entrées 1-4, 11-14 et 17-18). En outre, les substrats comportant un groupe donneur ou accepteur d'électrons ont tous bien réagi pour générer les isoxazolines (**92a-r**) souhaitées avec des rendements meilleurs.

Les cycloadduits obtenus ont été complètement caractérisée par des méthodes spectroscopiques IR, RMN ¹H et ¹³C et spectrométrie de masse. En effet, les signaux en RMN ¹H montrent un multiplet avec un déplacement chimique δ= 5.06 - 4.92 ppm pour le proton *H*-isoxazolinique, deux doublets dédoublés apparaissent à δ= 3.10 et 3.39 ppm caractéristiques des deux protons CH₂-isoxazoliniques, deux autres signaux sous forme de doublets dédoublés à δ= 3.54 et 3.46 ppm correspondent aux deux protons du méthylène, ainsi la présence des signaux entre 4.92-7.85 ppm attribuables aux différents protons aromatiques (Fig.26).

Dans le but de confirmer la régiosélectivité des cycloadduits nous avons réalisé une expérience RMN 2D ¹H-¹H NOESY de l'adduit **92k** (Fig.27) révèle la présence de tâches de corrélations de proton H₂ avec lui-même et avec les protons H₁', H₁ et les protons H₃', H₃ ce qui confirme que nous avons uniquement le régio-isomère isoxazoline-2,4-disubstitué. Ces résultats permettent d'établir sans ambiguïté la structure et la régiosélectivité de tous les autres produits de la réaction de cycloaddition.

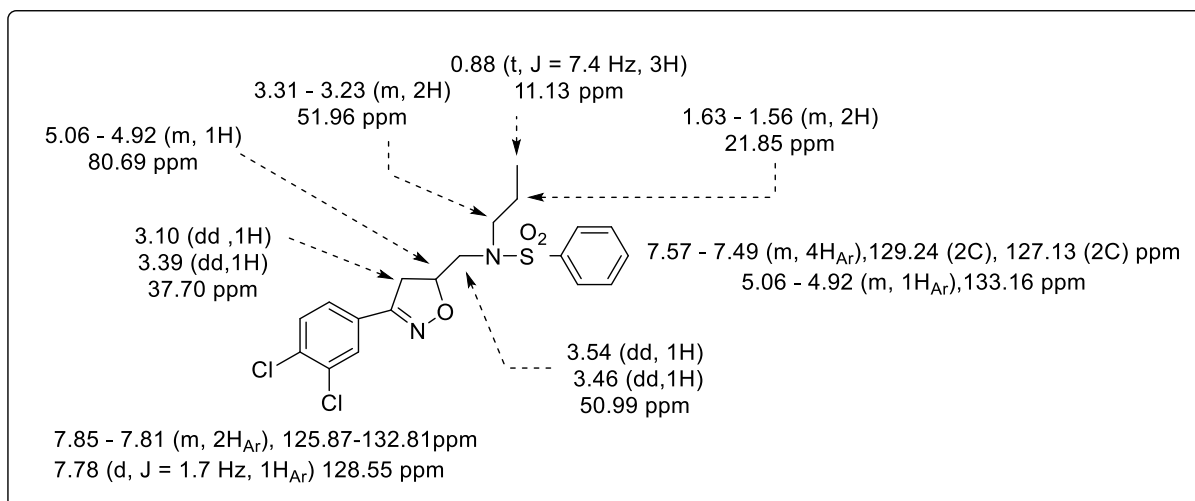


Figure 26. Caractéristique spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C du composé **92k**.

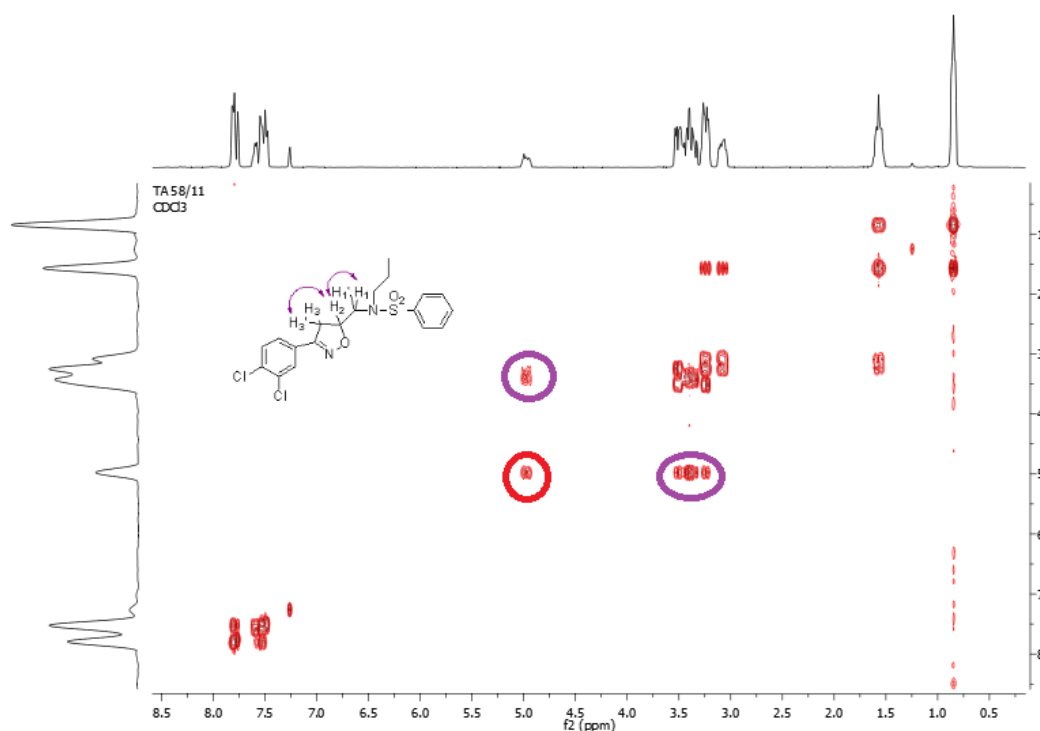


Figure 27. Spectre RMN 2D ^1H - ^1H NOESY de l'adduit **92k**.

Les résultats des techniques spectroscopiques obtenues ont été supportés par la cristallographie par diffraction des rayons X, d'un nouvel monocristal du produit de cycloaddition **92k** a été obtenu par évaporation lente d'éthanol. La formule chimique et l'Ortep a illustré dans la figure 28. Les données cristallographiques (Tableau 5) relatives à la structure **92k** a été déposée auprès du Centre de Données Cristallographique de Cambridge Data Centre en tant que publications supplémentaires ²¹⁶ CCDC **2055112 92k**. Les données peuvent être obtenues gratuitement via : <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

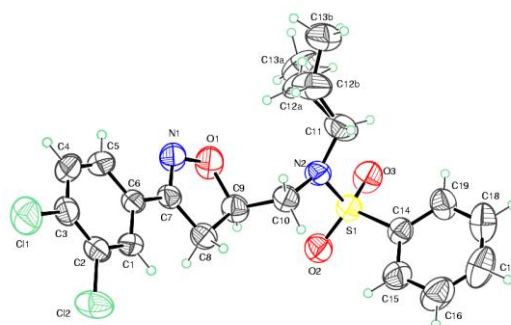


Figure 28 : ORTEP d'un nouveau monocristal de produit **92k**.

Tableau 5 : Données cristallographiques et raffinement structurale d'un nouveau monocristal **92k**.

Crystal data	
Chemical formula	C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S
<i>M_r</i>	427.33
Crystal system, space group	Monoclinic, <i>C2/c</i>
Temperature (K)	296
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	28.862 (2), 10.6877 (9), 13.1298 (10)
β (°)	91.952 (3)
<i>V</i> (Å ³)	4047.8 (6)
<i>Z</i>	8
Radiation type	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0.45
Crystal size (mm)	0.35 × 0.26 × 0.19
Data collection	
Diffractometer	Bruker D8 VENTURE Super DUO
Absorption correction	Multi-scan SADABS (Krause et al., 2015)
<i>T_{min}</i> , <i>T_{max}</i>	0.694, 0.746
No. of measured, independent and observed [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)] reflections	84635, 4141, 3257
<i>R_{int}</i>	0.042
(sin θ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.625
Refinement	
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)], <i>wR</i> (<i>F</i> ²), <i>S</i>	0.044, 0.127, 1.04
No. of reflections	4141

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

No. of parameters	265
H-atom treatment	H-atom parameters constrained
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0.28, -0.36

Données cristallines

C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	$F(000) = 1776$
$M_r = 427.33$	$D_x = 1.402 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, C2/c	Mo Ka radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ Å}$
$a = 28.862 (2) \text{ Å}$	Cell parameters from 4141 reflections
$b = 10.6877 (9) \text{ Å}$	$\beta = 2.5\text{--}26.4^\circ$
$c = 13.1298 (10) \text{ Å}$	$m = 0.45 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 91.952 (3)^\circ$	$T = 296 \text{ K}$
$V = 4047.8 (6) \text{ Å}^3$	Block, yellow
$Z = 8$	$0.35 \times 0.26 \times 0.19 \text{ mm}$

Raffinement

Refinement on F^2	0 restraints
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2s(F^2)] = 0.044$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.127$	$w = 1/[s^2(F_o^2) + (0.0582P)^2 + 3.1908P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.04$	$(D/s)_{\max} = 0.006$
4141 reflections	$D\rho_{\max} = 0.28 \text{ e Å}^{-3}$
265 parameters	$D\rho_{\min} = -0.36 \text{ e Å}^{-3}$

IV.5 Mécanisme réactionnel plausible sous ultrasons

Le choix des ultrasons comme source d'activation non conventionnelle dans notre travail était basé sur nos travaux antérieurs ²¹⁷ sur le couplage de cette technique avec de nouveaux catalyseurs, afin de valider de nouvelles méthodes de synthèse hétérocycliques qui respectent les principes de la chimie verte dont la durabilité, utilisation des catalyseurs recyclables l'utilisation de l'eau comme solvant écologique.

L'accélération remarquable et l'amélioration du rendement observées sous US peuvent être expliquées par la coexistence simultanée des effets chimiques et physiques des ultrasons ; les effets chimiques d'une part, générant des radicaux libres en raison de l'implosion des microbulles et d'autre part, les effets mécaniques qui améliorent les réactions hétérogènes

**Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

solide-liquide en raison des microjets formés pendant la cavitation. En effet, la cavitation accélère beaucoup plus facilement le transport de masse et le contact entre des réactifs non miscibles ou peu solubles comme l'alcène et l'aldéhyde qui sont insolubles au début de la réaction. La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 peut se dérouler selon un mécanisme concerté et/ou radicalaire.²¹⁸ Selon les conditions de réaction utilisées, le TCCA peut libérer soit un atome de chlore électrophile (Cl^+), soit un radical chlore ($\text{Cl}^\cdot$), favorisant ainsi deux approches plausibles de mécanismes concertés et/ou radicalaires.²¹⁹

L'utilisation de l'irradiation directe par ultrasons, le radical ou les intermédiaires radical-ion sont générés plus facilement dans l'eau. Pour la présente proposition, une série d'expériences de contrôle a été réalisée (schéma 38). Les rendements de la réaction ont changé de façon spectaculaire dans différentes conditions. Lorsqu'un piègeur de radicaux, TEMPO (2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy), a été ajouté sous sonication, une diminution significative du rendement de **92a** ($\approx 55\%$) a été observée ainsi que d'autres produits non identifiés piégés par TEMPO (Schéma 38, a), ce qui suggère que la réaction sous sonication implique les deux approches radicalaire et ionique. Cette observation a été supportée par une autre expérience dans des conditions d'oxygène, la réaction a donné 90 % du produit isoxazoline **92a** (Schéma 38, b). De la même manière, sous une atmosphère d'air, la réaction a donné le produit désiré **92a** avec un rendement comparable de 89 % (schéma 38, c).

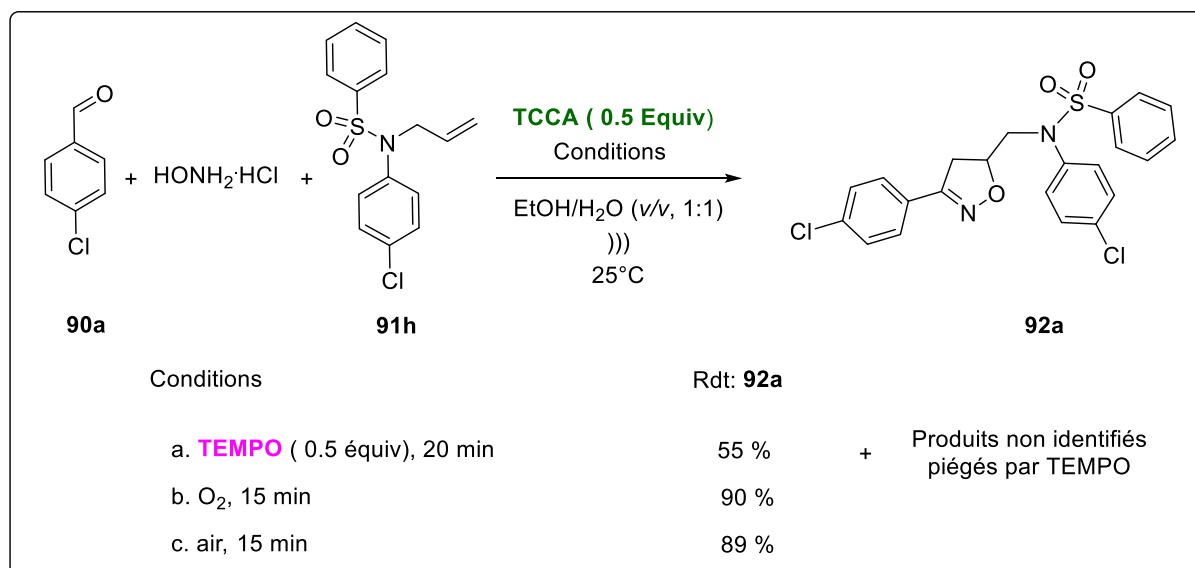


Schéma 38. Expériences de piégeage des radicaux

Sur la base des observations expérimentales susmentionnées, un mécanisme plausible a été proposé comme indiqué dans la Fig.29. Tout d'abord, l'atome radicalaire de chlore ($\text{Cl}^\cdot$) et le

**Chapitre II : Synthèse monotopie «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines
dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US**

radical d'acide dichloroisocyanurique ont été générés par un clivage homolytique de la liaison N-Cl de TCCA assisté par des ultrasons.²²⁰ Le radicale amidyle N-centré réagira ensuite comme accepteur de protons au cours de la première étape de la réaction avec le chlorhydrate d'hydroxylamine pour donner l'aldoxime (non isolé),²⁰⁶ qui est ensuite converti en chlorure d'hydroximoylé avec le TCCA,¹⁹⁹⁻²²¹ ce dernier est immédiatement oxydé en oxyde de nitrile (**II**) bi-radicalaire instable²²² favorisé par l'effet chimique des ultrasons, suivi d'une réaction rapide de cycloaddition-1,3 avec l'allyl-sulfonamide **91**, pour obtenir le produit isoxazoline correspondant (voie A, Fig.29).

D'une manière similaire, un atome de chlore électrophile (Cl^+) et un anion cyanurate ont été générés à partir du TCCA, par l'effet mécanique des ultrasons favorise la génération d'oxyde de nitrile (**III**) qui réagit ensuite avec l'alcène pour donner l'isoxazoline correspondant *via* la cycloaddition-1,3 (Voie B, Fig.29).

En tenant compte de toutes ces considérations, nous avons suggéré que le résultat mécanistique de cette réaction hétérogène pourrait être expliqué par le passage d'un mécanisme concerté (voie B, Fig.29) à un mécanisme radicalaire (voie A, Fig.29) lors de la sonication.²²³ Dans les deux voies, la réaction donne un seul régiosomère : l'isoxazoline 4-substituée, cette forte régiosélectivité peut être expliquée par les interactions stériques qui empêchent la formation d'isoxazolines C5-substituées en faveur de la formation exclusive d'isoxazolines C4-substituées.²²⁴

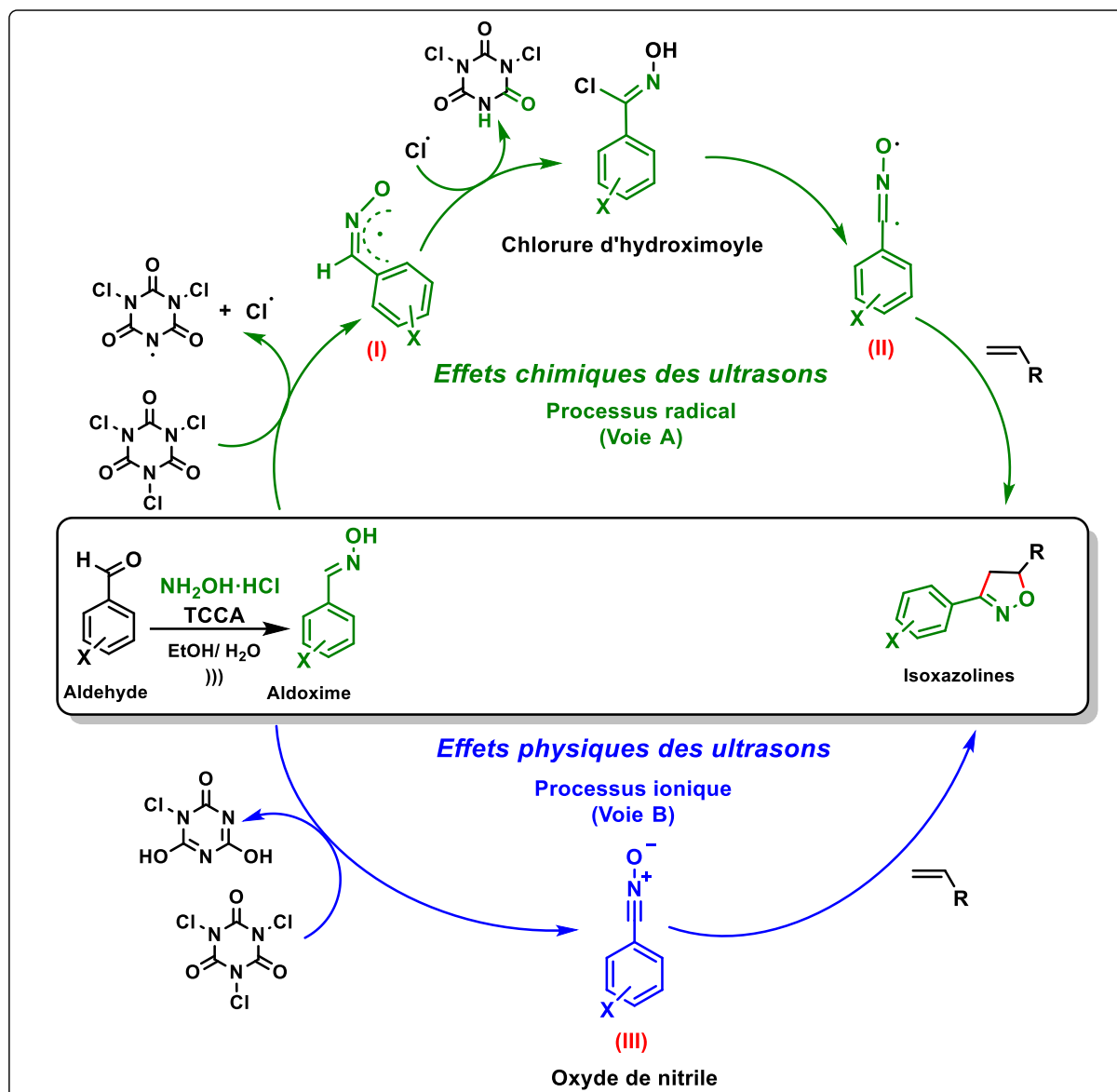


Figure 29. Mécanisme réactionnel proposé sous ultrasons.

Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du *Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire à Nice* (C3M/ INSERM U1065, Nice), nous avons fait évaluer tous ces isoxazolines pour leur effet anti-leucémique sur la lignée cellulaire **K562** de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et la lignée cellulaire **HL-60** de la leucémie promyélocytaire aiguë (LPA). Les résultats biologiques obtenus pour cette série seront présentés dans le cinquième chapitre.

V. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu mettre au point une nouvelle méthodologie synthétique propre, efficace et rapide pour la synthèse des sulfonamides-isoxazolines-3.5-disubstitué. Cette

Chapitre II : Synthèse monotope «one-pot » à trois composants de nouveaux isoxazolines dérivés des sulfonamides catalysé par le TCCA sous US

nouvelle méthode est basée sur une réaction en *one-pot* à trois composants réalisées sous ultrasons à partir des aldéhydes simples et qui met en jeu une séquence de deux étapes : oximation et une cycloaddition dipolaire-1,3 en présence d'un oxydant écologique TCCA. Cette procédure permet un accès rapide et efficace aux dérivés sulfonamides-isoxazolines 3,5-disubstitués **92a-r** avec de bons rendements et des temps de réaction courts, alors que la plupart des travaux décrivant la synthèse de ce type de composés comportent souvent des conditions plus complexes et des temps de réactions beaucoup plus élevés. Les différents composés obtenus ont été évalués pour leur activité anti-LMC et anti-APL (voir Chapitre V).

**Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem
à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-
sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous
ultrasons**

I. Introduction et objectif

Chapitre III : Synthèse monotopie « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

Le concept de chimie verte a eu un impact significatif sur de nombreux aspects, notamment l'utilisation de solvants écologiques, de ressources bio-renouvelables et de matériaux catalytiques durables. Des protocoles respectueux de l'environnement ont été explorés pour la synthèse hétérocyclique afin d'améliorer la consommation d'énergie, l'économie atomique et le rendement des réactions.²²⁵ La conception de réactions à haut rendement fonctionnant à température ambiante et l'utilisation de sources d'énergie alternatives sont devenues un choix intéressant.²²⁶ Une évolution fondamentale dans le domaine de la chimie organique de synthèse est la mise en œuvre des méthodes de réaction à plusieurs composants (Multi-Component Reaction : MCR), qui impliquent plus de deux réactifs dans une réaction en *one-pot*. En outre, les réactions MCR évitent la séparation et la purification des intermédiaires, et elles sont généralement respectueuses de l'environnement, sélectives avec une économie atomique élevée, et qui permettent de gagner du temps et réduisent le nombre d'étapes réactionnelles. Les MCR ont suscité une grande attention dans les domaines de la chimie pharmaceutique et du développement de médicaments. Dans la séquence de la réaction, le choix des réactifs, le solvant et le catalyseur est crucial pour le succès des MCR.²²⁷

D'autre part, les catalyseurs supportés ont fait l'objet d'une grande attention au cours des dernières années, en raison de leurs superbes capacités à diriger les réactions organiques avec une grande sélectivité et efficacité. En plus la compréhension des interactions entre les différents composants de ces catalyseurs est une étape importante dans l'exploration de la nature des réactions catalytiques et fournit une base scientifique précieuse pour la conception de nouveaux catalyseurs efficaces.²²⁸

Les caractéristiques et les capacités des matériaux en tant que catalyseurs dépendent directement du matériau de support utilisé et du métal actif utilisé, ainsi que de leurs proportions relatives et de la méthode de préparation adoptée. L'objectif principal du matériau de support est d'offrir une surface, une stabilité thermique et une résistance mécanique, en plus des sites actifs.²²⁹ Les supports couramment utilisés sont le charbon actif, Al₂O₃, SiO₂, TiO₂, CeO₂, ZrO₂, les argiles, les zéolithes et les hydroxyapatites.²³⁰ La liste des matériaux actifs est large et de nombreux métaux de transition sont couramment utilisés, qui possèdent également une bonne stabilité thermique et une résistance mécanique modérée. La rentabilité est également l'un des facteurs cruciaux qui déterminent le choix du métal actif. En particulier, les catalyseurs à base de cuivre sur support sont largement utilisés dans de nombreux procédés industriels en raison de leur excellente performance catalytique et de leur faible coût.²³¹

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

Le présent chapitre décrit le développement de la chimie des 1,2,3-triazoles, poursuivant les méthodes de synthèse et réactivité de ces hétérocycles pour illustrer l'importance de cuivre supporté en tant que catalyseur solide. Notre stratégie développée a aussi ouvert un espace d'innovation sur notre axe de recherche dont sont issus un certain nombre de résultats présentés dans cette thèse. Dans ce contexte, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse multi-composante de nouveaux systèmes 1,2,3-triazoles dérivés des sulfonamides *via* un procédé écologique sous activation ultrasonique.

II. L'intérêt biologique des dérivées 1,2,3-triazoles

La chimie organique hétérocyclique est l'une des branches les plus importantes et les mieux étudiées de la chimie médicinale. Une caractéristique importante des composés bioactifs hétérocycliques est leurs divers hétéroatomes constitutifs, notamment l'azote, le soufre, l'oxygène, et autres. Ces hétéroatomes affectent directement la réactivité du squelette cible, l'activité biologique des composés, les interactions entre les molécules bioactives et les différents inhibiteurs cibles, ainsi que la capacité à influencer le métabolisme et la pharmacocinétique.²³²

Les composés hétérocycliques les plus prometteurs sont les azoles, qui sont des hétérocycles azotés à cinq chaînons. Le squelette azole contenant de l'azote offre l'avantage de posséder deux hétéroatomes d'azote dans le cycle, ce qui a un effet important sur les modifications structurales et les interactions biologiques. Au cours des dix dernières années, la chimie et la biologie des dérivés d'azole sont devenues des sujets très populaires. Une recherche a été effectuée dans la base de données Scopus (31 décembre 2018) en utilisant chacun des azoles ("imidazole", "pyrazole", "triazole", "tétrazole" et "pentazole") comme mots clés pour identifier les différents rapports publiés, le motif le plus fréquemment étudié est le triazole, en particulier 1,2,3- triazole avec plus de 8000 articles publiés (Fig. 30).²³³

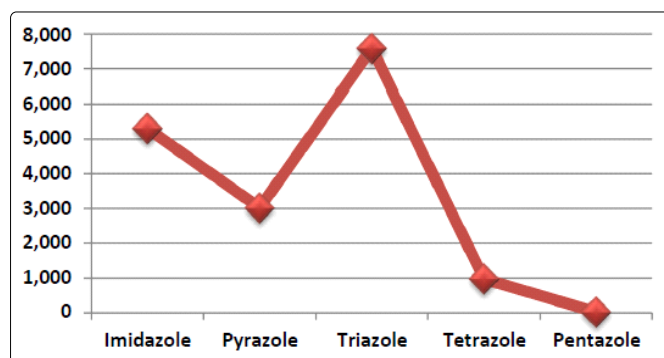


Figure 30. Nombre de rapports sur chaque azole dans la base de données *Scopus* pour 2008-2018.

Les 1,2,3-triazoles, une des plus importantes classes d'hétérocycles contenant de l'azote, ont la capacité de se lier à une variété d'enzymes et de récepteurs dans le système biologique par le biais de diverses interactions non covalentes telles que des interactions hydrophobes, des liaisons hydrogène, des forces de van der Waals et des liaisons dipôle-dipôle.²³⁴ Les 1,2,3-triazoles présentent des activités biologiques polyvalentes telles que des activités antibactériennes,²³⁵ antifongiques,²³⁶ antivirales,²³⁷ antituberculeuses²³⁸ et anticancéreuses.²³⁹

En plus, les 1,2,3-triazoles sont stables à l'hydrolyse dans des conditions acides ou basiques, à la dégradation métabolique et aux conditions d'oxydoréduction. Bien que le cycle aromatique des 1,2,3-triazoles soit assez stable, il devient plus réactif lorsqu'il est lié à des groupes électronégatifs.²⁴⁰ En outre, plusieurs autres propriétés, notamment des polarités moyennes avec un moment dipolaire ~5 D avec un effet bioisostère du lien amide,²⁴¹ rend l'unité 1,2,3-triazole un important support en chimie médicinale.

II.1 Activités anticancéreuse et antitumorale

De nombreux médicaments doivent leur existence à la biodiversité du milieu naturel. Au cours des dernières décennies, plus de 80% des anticancéreux mis sur le marché sont d'origine naturelle.²⁴² Par origine naturelle, il faut entendre les produits biosourcés, mais aussi les analogues obtenus par hémisynthèse ou d'autres analogues dont la structure a été copiée sur un modèle naturel.

Bien que l'unité 1,2,3-triazole n'existe pas dans la nature, elle a suscité un intérêt en tant que candidat médicament anticancéreux, en particulier pour la production d'hybrides "1,2,3-triazole-composé naturel".²⁴³ Récemment, de nombreux pharmacophores tels que l'artémisinine, la chalcone, la coumarine/flavone, l'indole/isatine, la pyridine, la pyrimidine, la quinazoline, la quinoléine/quinolone, la quinone, les stéroïdes et le nucléoside se sont avérés posséder une activité anticancéreuse potentielle. L'association de ces pharmacophores anticancéreux avec le squelette du 1,2,3-triazole est une stratégie prometteuse pour développer de nouveaux candidats anticancéreux qui sont très efficaces contre les cancers sensibles et résistants aux médicaments en raison de leurs mécanismes d'action individuels.²⁴⁴

Cependant, un phénomène de résistance aux traitements anticancéreux apparaît de plus en plus, ce qui explique l'échec aux traitements thérapeutiques ou aux chimiothérapies. Pour pallier cet

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

inconvenient, il pourrait être utile d'explorer davantage la nature ou d'accélérer le processus de découverte en ciblant de nouvelles molécules potentiellement actives.²¹⁷⁻³¹¹

Récemment, Yadav et al,²⁴⁵ ont conçu et synthétisé une nouvelle série de chalcone liées à des 1,2,3-triazoles par une réaction de chimie clic dans l'eau catalysée par des nanoparticules de cuivre supportées par la cellulose. Tous les produits synthétisés ont été soumis à un test de cytotoxicité au bromure de 3-(4,5-diméthylthiazole-2-yl) -2,5-diphényltétrazolium (MTT) sur quatre lignées cellulaires cancéreuses humaines de cancer du pancréas (MCF-7, MIA-Pa-Ca-2, A549, HepG2) pour vérifier leur potentiel anticancéreux (Schéma 39). Le composé **108h** s'est révélé le plus actif contre toutes les lignées de cellules cancéreuses testées avec des valeurs de IC₅₀ dans la gamme de 4 à 11 µM et a montré une activité meilleure ou comparable à celle du médicament de référence contre toutes les lignées cellulaires testées.

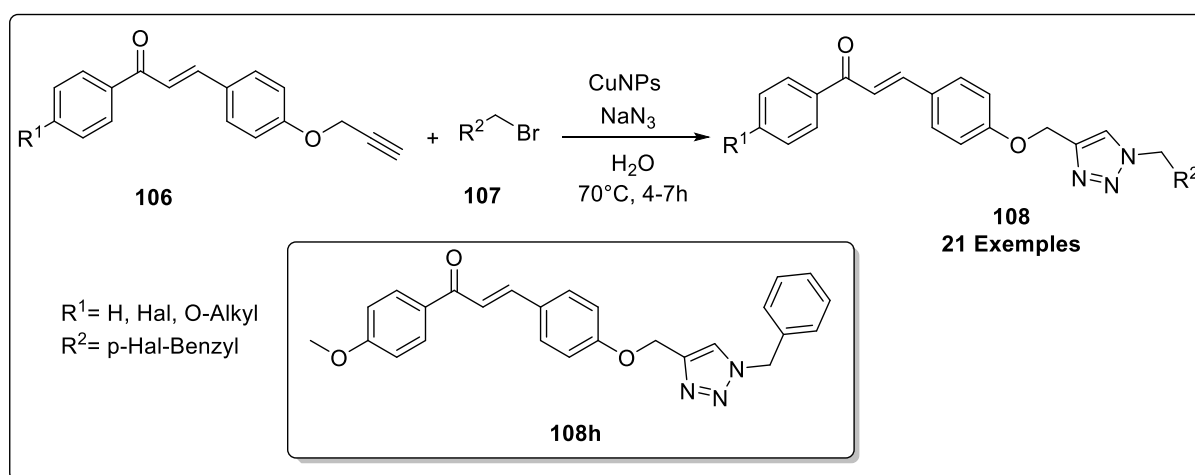


Schéma 39. Synthèse de 1,2,3-triazoles dérivées de chalcone présentant des activités anticancéreuses.

Narsimha et al,²⁴⁶ ont synthétisés et testés une nouvelle série de 1,2,3-triazoles mono et bis 1,4-disubstitués dérivés de l'acide indole-2-carboxylique (**109** et **110**) pour leurs activités anticancéreuses (*in-vitro* et *in-vivo*), antibactériennes et de clivage de l'ADN. Les résultats du criblage anticancéreux *in-vitro* ont révélé que le composé **110f** a enregistré une activité potentielle contre le MCF-7 (cancer du sein), le HeLa (cancer du col de l'utérus) et le HEK 293 (tumeur hautement maligne) par rapport au médicament de référence standard Cisplatine (Fig.31). Les autres composés ont montré une activité modérée à bonne contre trois lignées de cellules cancéreuses.

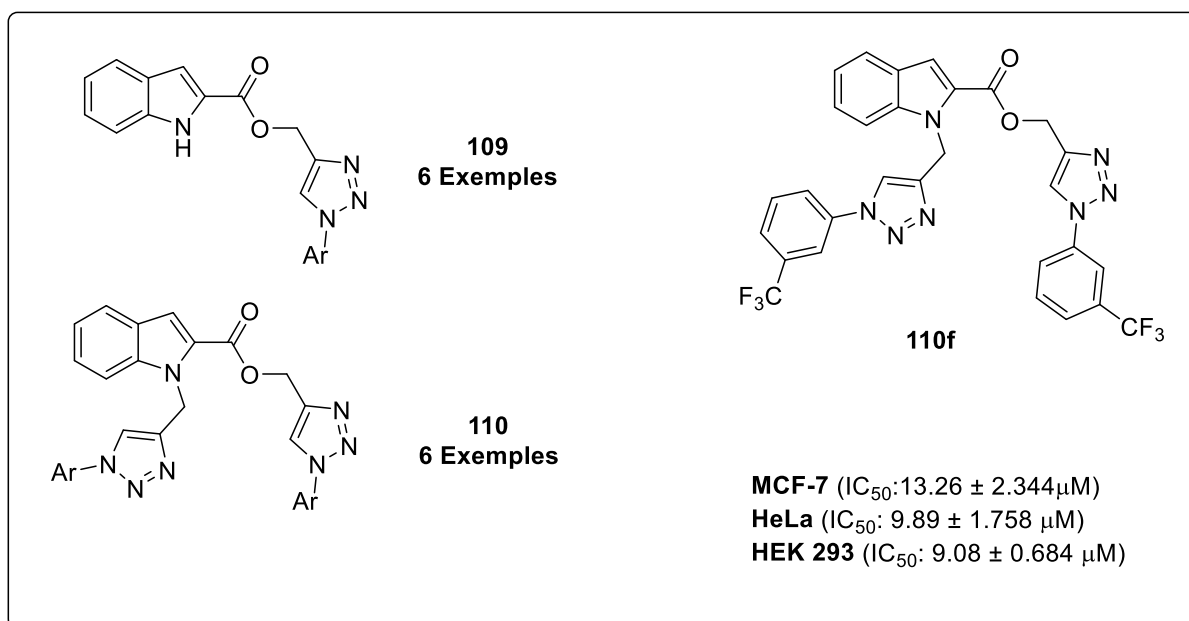


Figure 31. 1,2,3-triazoles dérivées d'indole présentant des activités anticancéreuses.

Une nouvelle série de dérivés 1,2,3-triazole 1,4-disubstitués a été synthétisée par la cycloaddition dipolaire-1,3 et leurs activités inhibitrices ont été évaluées par rapport à différentes lignées cellulaires de glioblastome humain (GBM) cancer sévère du cerveau, y compris les lignées cellulaires humaines GBM02, GBM95 hautement résistantes aux médicaments. Les composés les plus efficaces étaient **112b**, contenant la fraction méthylèneoxy liée au triazole et le groupe tosyl-hydrazone, et le bis-triazole symétrique **112a**, contenant également la fraction méthylèneoxy liée au triazole. Les analyses *in-silico* des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques suggèrent que les composés **111a**, **111b**, **111c**, **112d** et **112a** sont des candidats potentiels pour des médicaments agissant sur le système nerveux central (Fig.32).²⁴⁷

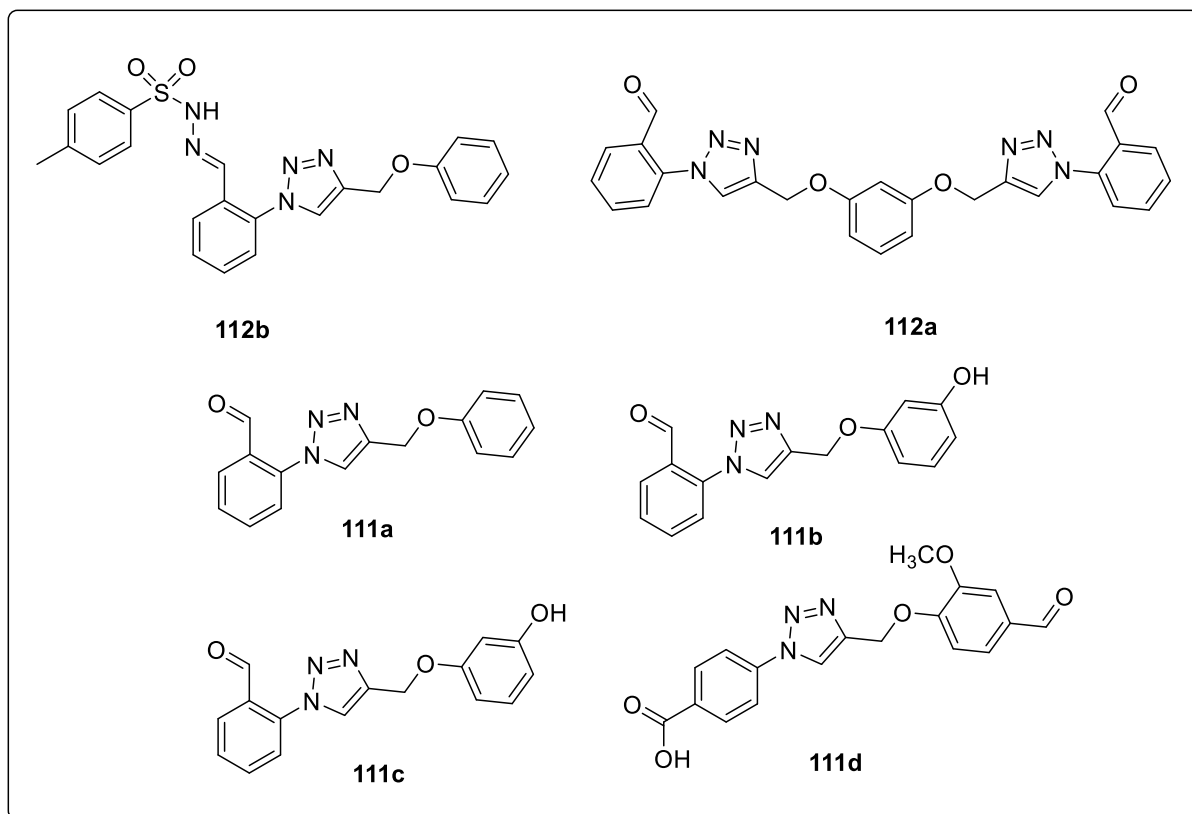


Figure 32. Dérivés de 1,2,3-triazole présentant des activités anticancéreuses.

II.2 Activités antivirale

De nouveaux dihydropyrimidinone liées au 1,2,3-triazole hybrides ont été développés et évalués pour leur activité antivirale contre le VZV. Il a été observé qu'en présence d'un groupe *p*-nitro la molécule **113** (Fig.33) sur le cycle phényle, augmente l'activité contre la souche TK + VZV.²⁴⁸

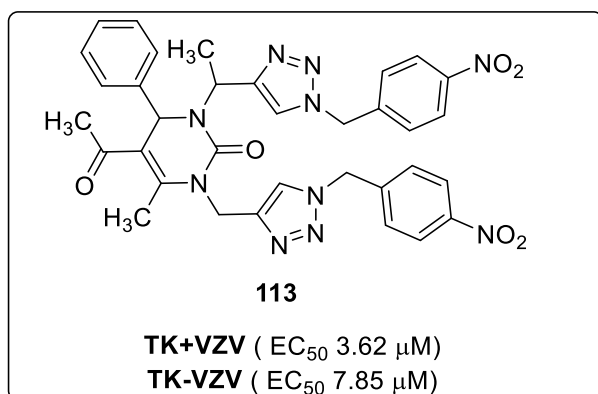


Figure 33. Dérivé de 1,2,3-triazole présente une activité antivirale contre le VZV.

L'activité des composés 1,2,3-triazolyles peuvent agir comme substituts peptidiques, qui sont utilisés comme agent anti-VIH. Le composé **114** (Fig.34) a une très forte activité contre les

Chapitre III : Synthèse monotopie « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

protéases du VIH-1 de type sauvage et mutant. Il est intéressant de noter que les études cristallographiques indiquent que la position de cet inhibiteur est similaire à celle de l'amprénavir (un inhibiteur compétitif de la protéase du VIH-1) et que le 1,2,3-triazole est une variante appropriée du groupe peptidique.²⁴⁹ L'étude comparative a prouvé que le 1,2,3-triazole remplace efficacement un groupe peptidique dans les inhibiteurs de la protéase du VIH-1, ce qui entraîne une forte activité. En outre, ce composé triazolyle **115** (Fig.34) a également le potentiel d'agir comme inhibiteur de la protéase du VIH-1, avec une forte activité contre la protéase de type sauvage (IC₅₀ 6,0 nM).²⁵⁰

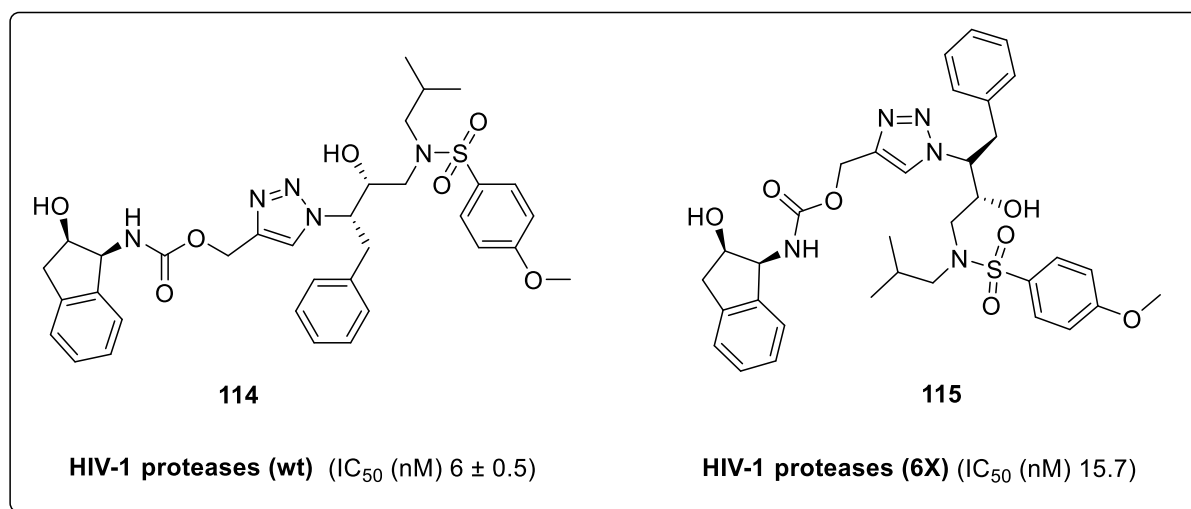


Figure 34. Dérivés de 1,2,3-triazole présentant des effets inhibiteurs contre le VIH-1.

Tian et al,²⁵¹ ont préparé une série de diarylnicotinamide 1,2,3-triazoles 1,4 disubstitué, qui fonctionnent comme de bons agents anti-VIH-1 avec une activité contre le VIH-1 de type sauvage et les souches mutantes de VIH-1 dans les cellules MT-4. L'activité de ces composés a été testée contre de nombreuses souches, notamment IIIB, K103N + Y181C, L100I, K103N, E138K, Y181C, Y188L et F227L + V106A. Les résultats indiquent que la présence de groupes nitro et cyano en troisième position sur le cycle benzyle **116** (Fig.35) augmente l'activité du composé contre le VIH-1, comme le montre la molécule **116**.

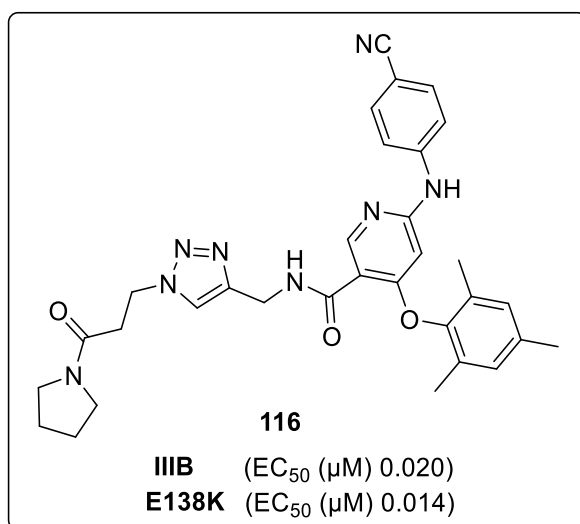


Figure 35. Diarylnicotinamide 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué comme agent anti-*VIH-1*.

Les dérivés de la phénylalanine qui ont également été synthétisés par la chimie clic présentent une excellente activité anti-*VIH*. Le composé **117** a une très forte activité contre la souche NL4-3 du *VIH-1* avec une toxicité beaucoup plus faible en raison de la présence de naphthalène directement lié au triazole. Les résultats concluent que le composé **117** (Fig.36) a potentiellement deux modes de liaison différents avec le monomère CA du *VIH-1*, ce qui a des implications sur la manière précise d'inhiber la protéine CA à chacune des étapes discrètes de la réplication. En outre, les 1,2,3-triazoles ainsi que les bioisostères amides se sont également avérés anti-*VIH* contre les cellules H9. L'activité de ces composés dépend des différents substituants fixés au cycle benzyle.²⁵² Le composé **118** (Fig.36) a une activité particulièrement élevée contre la lignée cellulaire H9 en raison de la présence de groupes méthoxy et nitro sur deux cycles benzyle différents.²⁵³

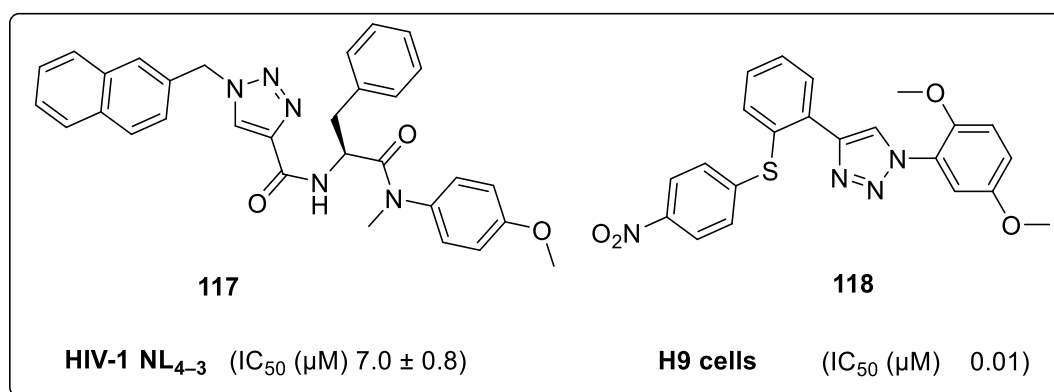


Figure 36. Dérivés de 1,2,3-triazoles présentant avec une activité contre la souche NL4-3 et les cellules H9 du *VIH-1*.

II.3 Activités anti-inflammatoire

Deux nouvelles séries de 1,2,3-triazole lié à un dérivé de l'indole-3 glyoxamide ont été évaluées pour leur inhibition en tant qu'agents anti-inflammatoires. L'activité du composé **119** (Fig. 37) dépend de la nature et de la position du substituant sur le cycle benzénique, c'est-à-dire que la substitution en position para du cycle phényle donne une bonne activité anti-inflammatoire tandis que le substituant *p*-éthyle sur le cycle aromatique présente une très forte activité anti-inflammatoire.²⁵⁴

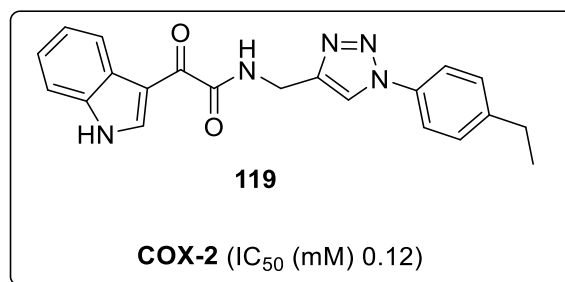


Figure 37. 1,2,3-triazole dérivé de l'indole-3 glyoxamide présente une activité anti-inflammatoire.

De même la molécule cible **120** (Fig. 38) dérivée de phénylpipérazine et portant le groupe indolyltriazole contenant du 2,3-dichlorophényle ayant une forte activité de récepteur D3 de la dopamine. Les dérivés d'eugénol portant les fonctionnalités du 1,2,3-triazole ont été utilisés pour guérir la maladie de *L. amazonensis*. Le composé **121** (Fig. 38) démontre la meilleure activité parmi la série de dérivés de triazoles synthétisés avec une toxicité moindre par rapport aux médicaments standard pentamidine et glucantime, qui est actuellement utilisé dans le traitement de la leishmaniose.²⁵⁵

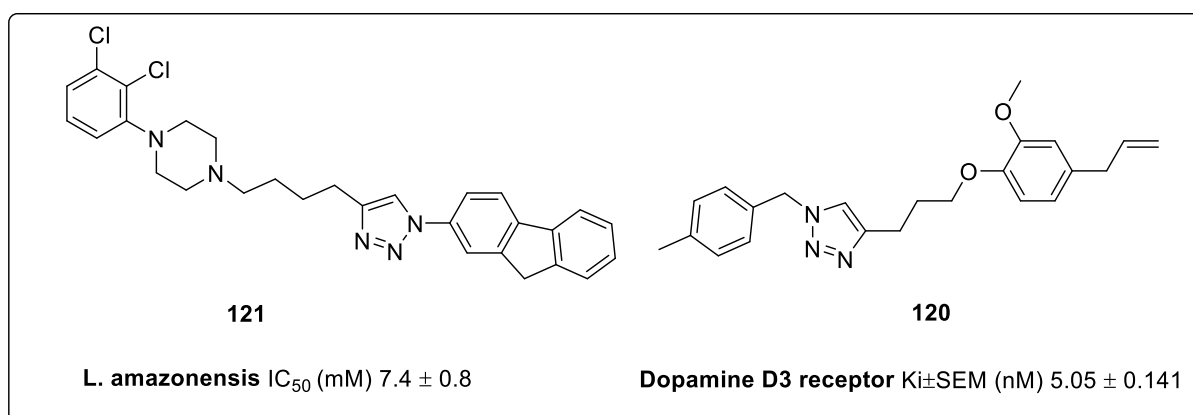


Figure 38. Dérivés de triazoles synthétisés avec une activité anti-inflammatoire comparable aux médicaments pentamidine et glucantime.

II.4 Médicaments dérivées du 1,2,3-triazole.

Les recherches sur les dérivés à base de 1,2,3-triazole en tant que médicaments (Fig. 39) ont été un sujet extrêmement actif, et de nombreuses et excellentes réalisations ont été acquises. Il est à noter qu'un grand nombre de composés de 1,2,3-triazole en tant que médicaments ou candidats cliniques ont été fréquemment utilisés pour le traitement de divers types de maladies, qui ont montré leur grande valeur de développement et leur large potentiel en tant qu'agents médicaux.²⁵⁶

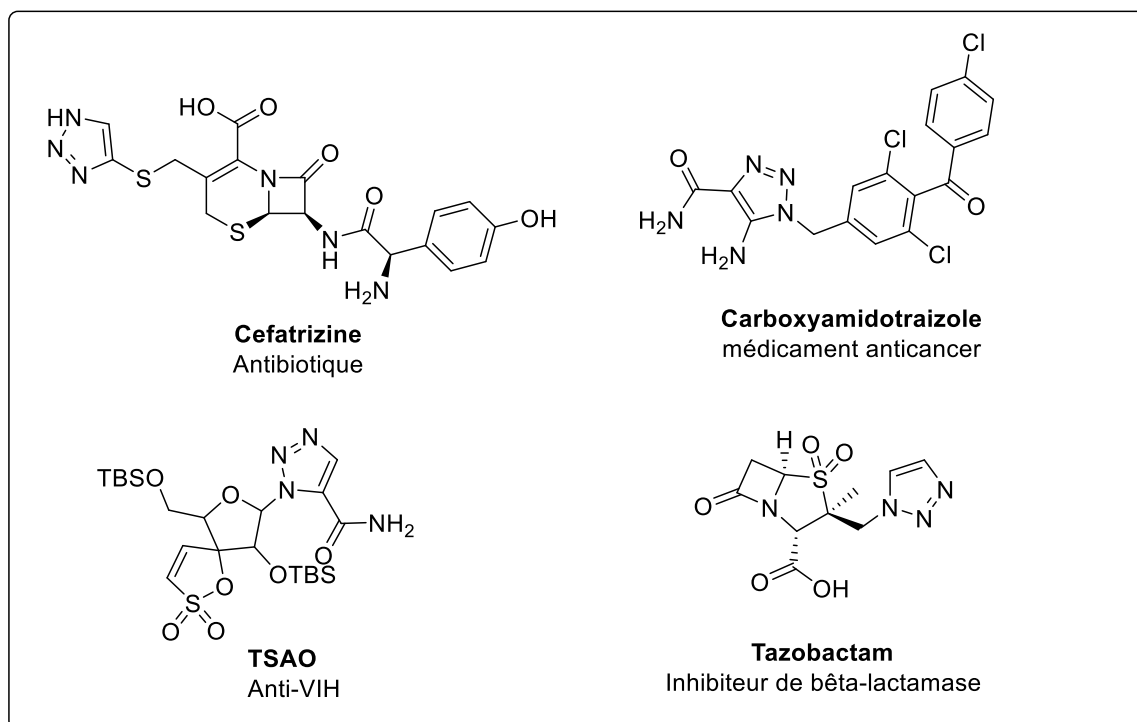


Figure 39. Les structures de certains médicaments commerciaux contenant la structure du 1,2,3-triazole.

Vu l'usage médical des 1,2,3-triazoles, le développement de nouvelles méthodes de synthèse propres et efficaces constitue un objectif fondamental dans nos axes de recherche. A cet effet, nous nous intéressons dans ce chapitre de synthétiser de nouveaux dérivés 1,2,3-triazoles via une nouvelle stratégie de synthèse basée sur l'utilisation d'un catalyseur de cuivre (II) supporté sous ultrasons.

III. Synthèse de 1,2,3-triazoles catalysé par les ions de cuivre supportés

En synthèse des dérivés 1,2,3-triazoles, plusieurs procédés alternatifs catalysés par le cuivre ont été développés pour améliorer la régiosélectivité et la chimiosélectivité de la réaction clic. Dans la synthèse des 1,2,3-triazoles, de simples espèces de Cu(I) étaient directement utilisées

Chapitre III : Synthèse monotopie « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

dans cette transformation en présence des ligands stabilisateurs (Et₃N, DIPEA, TBTA...), qui servent non seulement à lutter contre son oxydation mais aussi à augmenter et à moduler sa réactivité, a conduit à la mise au point de systèmes de cuivre complexés qui fonctionnent comme des catalyseurs homogènes pour les réactions du CuAAC. Par la suite, en raison de l'instabilité des sels de Cu(I), les espèces actives ont été générées *in-situ* à partir de la réduction des sels de Cu (II) tels que CuBr₂, CuSO₄ et Cu (OTf)₂ en présence des sels d'ascorbate de sodium. Néanmoins, ces systèmes peuvent être extrêmement efficaces, mais ils présentent de sérieux inconvénients, tels que la difficulté de séparer les particules de cuivre résultantes des produits triazoliques finaux ainsi l'effet secondaire des impuretés de métalliques sur l'activité biologique moléculaire et la contamination par le cuivre du produit isolé souhaité, ce qui crée des barrières sanitaires et environnementales à l'élargissement de leur champ d'application. Par ailleurs, la réaction CuAAC réalisée de manière hétérogène semble être la méthode la plus fiable pour améliorer l'efficacité et la récupération des catalyseurs au cuivre et elle est fortement recommandée du point de vue de la chimie verte. Dans ce contexte, divers systèmes catalytiques hétérogènes à base de cuivre (I ou II) ont été proposés pour la préparation de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués par immobilisation d'ions de cuivre (I ou II) sur divers supports solides tels que les alumines, les argiles, les zéolites, les nanoparticules magnétiques et la silice.²⁵⁷

Avant de présenter notre nouvelle stratégie de synthèse et la conception de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides, nous allons mettre en avant les travaux de recherche les plus récents sur la chimie des dérivés 1,2,3-triazoliques réalisés dans des conditions hétérogènes *via* la catalyse par le cuivre supportés.

Une nouvelle série d'alloxan comprenant des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués a été synthétisée avec d'excellents rendements (90-98%) dans des conditions catalytiques par Cu (II)/Argile *via* une cycloaddition dipolaire-1,3 (Schéma 40). Une évaluation comparative de divers systèmes catalytiques, à savoir CuI, CuSO₄, Cu⁺-zéolite, K10Ti (catalyseur au titane supporté par l'argile) et Cu (II) supporté sur l'argile a également été étudiée, parmi ces systèmes catalytiques, le Cu (II)/Argile s'est avérée être le meilleur catalyseur pour cette réaction. En plus le catalyseur était recyclable plusieurs fois sans perte significative de son activité.²⁵⁸

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

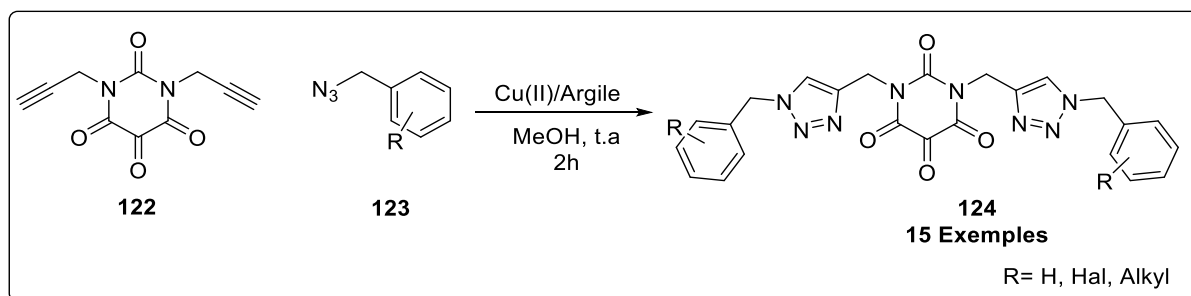


Schéma 40. Synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués catalysée par le Cu (II) supporté sur l'argile.

Un nouveau catalyseur du cuivre (II) supporté par un système de nanoparticules superparamagnétiques Fe₃O₄@SiO₂ a été utilisé pour la synthèse efficace de dérivés de 1-aryl-1,2,3-triazole avec d'excellents rendements (85-97%). Les triazoles souhaités ont été obtenus par la réaction des dérivés correspondants de l'acide aryl-bromique, de l'alcyne, du NaN₃ et de 2 % en moles du catalyseur dans H₂O comme solvant à 60 °C sans utilisation supplémentaire d'agent réducteur externe (Schéma 41). Le mécanisme a révélé que l'azide de sodium, qui est utilisé comme réactif d'azidation, réduit le Cu (II) en Cu (I) catalytiquement actif précité.²⁵⁹

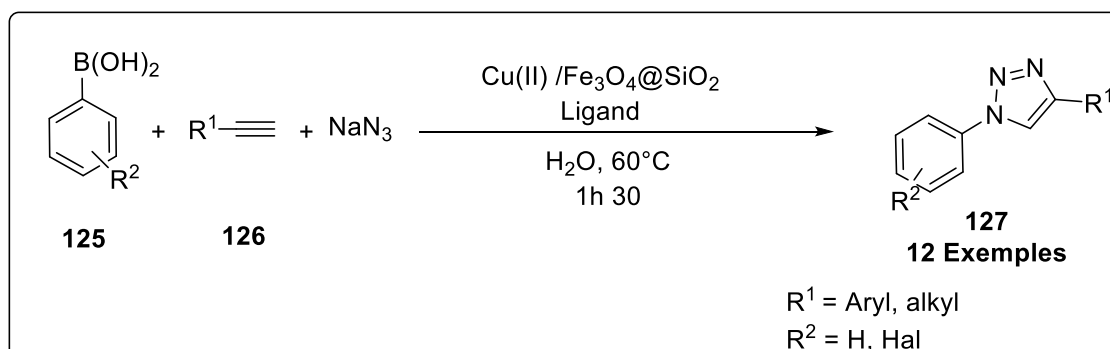


Schéma 41. Synthèse de dérivés de 1-aryl-1,2,3-triazole catalysée par le cuivre (II) sur des nanoparticules superparamagnétiques de Fe₃O₄@SiO₂.

Dans le même contexte, un nouveau catalyseur du cuivre (II) supporté par l'hydroxyapatite HAP a été utilisé comme un catalyseur hétérogène réutilisable sans agents réducteurs ni bases pour la cycloaddition dipolaire-1,3 à 50 °C (Schéma 43). Le catalyseur a été préparé par échange d'ions de calcium (II) dans l'hydroxyapatite [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂] avec Cu (NO₃)₂ à 70 °C dans l'eau (Schéma 42).²⁶⁰

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

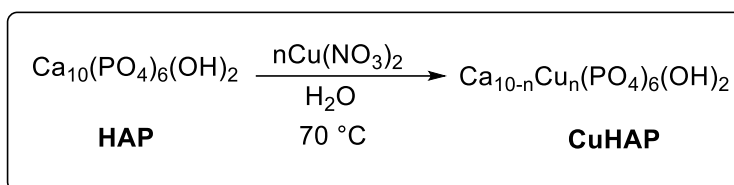


Schéma 42. Préparation du catalyseur réutilisable CuHAP.

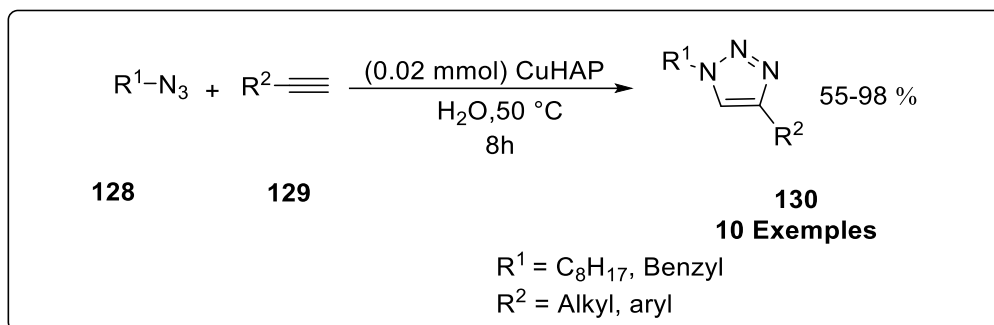


Schéma 43. Synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués catalysé par le CuHAP.

Une autre réaction à plusieurs composants pour la synthèse de 1,2,3-triazoles utilisant un composite Cu (II) supportée sur la silice comme catalyseur a été développée. La réaction se déroule en mélangeant l'halogénure de benzyle, l'azoture de sodium, l'alcyne et le catalyseur dans un milieu aqueux pour obtenir les produits souhaités avec de bons rendements (Schéma 44). L'irradiation par micro-ondes a également été appliquée, remplaçant le chauffage conventionnel, ce qui a permis d'obtenir de bons rendements (42-95%) en produits avec une réduction remarquable dans le temps de la réaction, qui passe de 12h à 10 min.²⁶¹

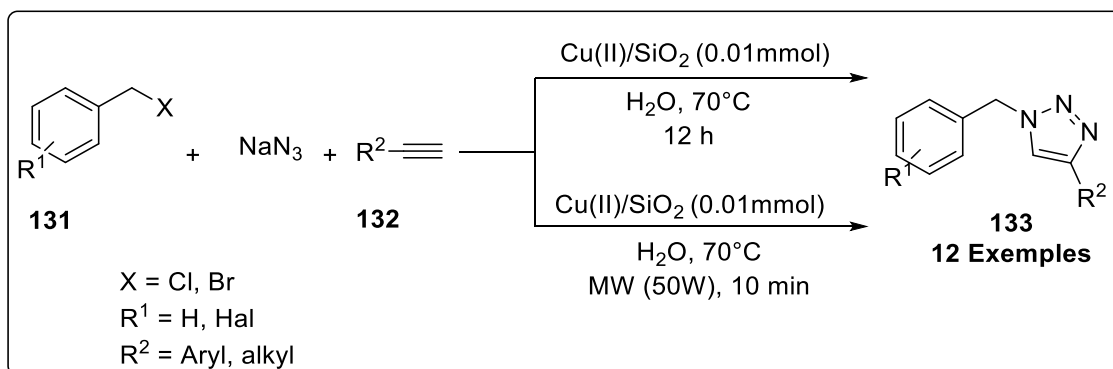


Schéma 44. Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués catalysé par le Cu (II) supporté sur la silice sous MO.

Plus récemment un nouveau système catalytique à base de silice SiO₂-NHC-Cu(I) a été développé et utilisé pour la cycloaddition des azides organiques et des alcynes terminaux. Les réactions des alcynes terminaux avec les azides organiques se sont déroulées dans des

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

conditions douces afin de générer les 1,2,3 triazoles 1,4-disubstitués régiospécifiques correspondants avec de bons rendements (54-98 %) sans solvant et à température ambiante (Schéma 45). En outre, le catalyseur a été quantitativement récupéré du mélange réactionnel par une simple filtration et réutilisé pendant 5 cycles.²⁶²

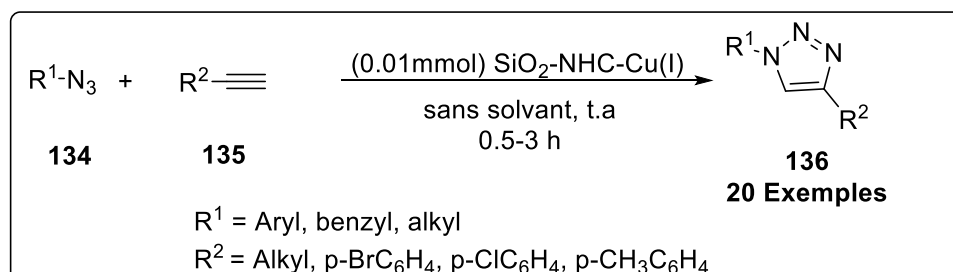


Schéma 45. Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués catalysé par SiO₂-NHC-Cu(I) sans solvant.

Plus récemment une méthode de synthèse en *one-pot* de trois composants a été décrite pour la synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués à partir d'halogénures d'alkyle, d'azoture de sodium et d'alcyne terminaux en présence de Cu(I) supporté sur l'oxyde de graphène comme catalyseur sous ultrasons à température ambiante (Schéma 46). Dans ce protocole, les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués ont été obtenus avec de bons rendements (84-95%) et des temps de réaction très courts (7-12 min).²⁶³

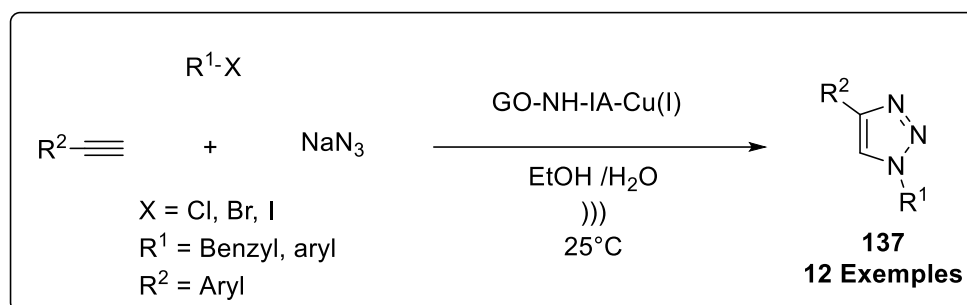


Schéma 46. Synthèse en *one-pot* de dérivés du 1,2,3-triazole catalysés par Cu(I) supporté sur l'oxyde de graphène sous ultrasons.

IV. Stratégie de synthèse en one-pot tandem à quatre-composant de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par Cu (II)-mSiO₂ sous US

IV.1. Introduction

Les catalyseurs jouent un rôle essentiel dans l'accroissement des processus, en accélérant et menant les réactions chimiques vers les produits désirés. Le composant actif de nombreux catalyseurs est un métal supporté tel que le nickel, le cuivre, le platine ou le chrome, et comme seule la surface du métal est disponible pour catalyser la réaction, il est avantageux de maximiser la surface du métal. Ainsi, il est généralement souhaitable de synthétiser de petites cristallites métalliques, ancrées sur un support thermiquement stable et de grande surface. La synthèse de nouveaux catalyseurs de taille et de forme contrôlables, est le défi le plus important pour la préparation de catalyseurs. En outre, la méthode de préparation des catalyseurs supportés affecte considérablement leur activité, leur sélectivité et leur durée de vie.²⁶⁴

Les critères communs pour un catalyseur à haute performance sont une distribution de taille étroite et une grande dispersion sur le support. Selon ces critères, plusieurs méthodes de préparation innovantes et rentables ont été développées au-delà de la méthode d'imprégnation la plus ancienne et la plus courante. Ces méthodes s'avèrent prometteuses pour atteindre l'optimisation des performances en contrôlant les procédures et les conditions synthétiques. Parmi celles-ci, on trouve la précipitation par dépôt (DP), le dépôt réducteur et les synthèses colloïdales. En plus de ces méthodes, les méthodes de forte adsorption électrostatique (SEA) et d'imprégnation sèche à charge renforcée (CEDI) sont également utilisées. Elles ont été récemment introduites en tant que techniques simples pour maximiser l'interaction entre un support et un précurseur métallique catalytique et peuvent donner plus de contrôle sur la taille des particules et leur distribution granulométrique.²⁶⁵

Plus récemment différentes méthodes ont été utilisées pour introduire de nouveaux catalyseurs à l'échelle nanométrique ; la méthode des ultrasons est l'une des plus polyvalentes qui permet la synthèse de nanoparticules et leur dépôt sur divers substrats en une seule étape. Le processus de cavitation de la croissance et l'implosion des bulles, qui a lieu pendant la synthèse, permettent d'éviter l'agglomération des nanoparticules nouvellement formées et assurent leur forte adhérence à la surface du substrat de support. L'irradiation sonochimique, par leurs effets mécaniques, s'est avérée être une aide efficace pour la synthèse de particules de taille nanométrique ainsi que pour le dépôt des nanoparticules sur différents substrats.²⁶⁶

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

Dans ce contexte nous avons élaboré une nouvelle approche verte, efficace et simple pour la synthèse de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides **141a-h** dans des conditions hétérogènes catalysée par du Cu (II) supporté sur silice mésoporeuse amorphe (Cu (II)/mSiO₂) et selon deux approches : (**voie A**) par cycloaddition directe entre des alcynes *N*-propargyl-sulfonamides **139a-b** et des azido-sucres/aryles/ ou benzyle **140a-d** ; (**voie B**) *via* une réaction à quatre composants en *one-pot* à partir de chlorure de phényle ou de méthyle sulfonyle, propargylamine, chlorure de benzyle ou sucre protégé et NaN₃ ou TMSN₃ (Schéma 47). Ces deux voies sont réalisées dans des conditions douces et sous ultrasons.

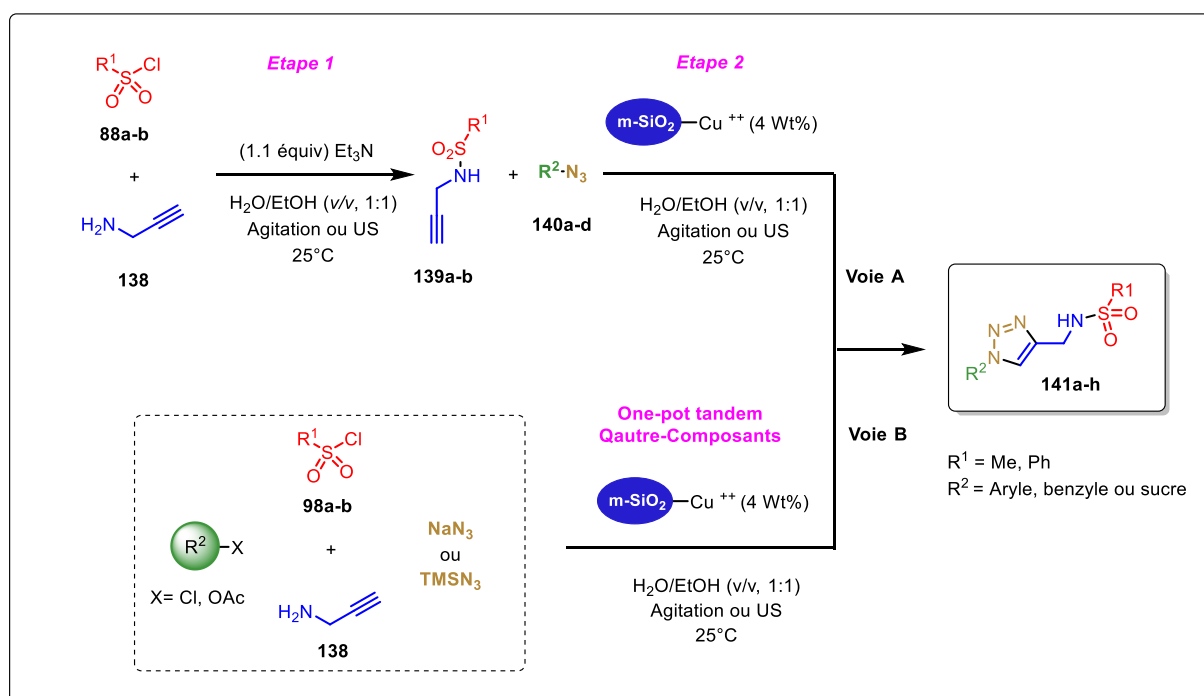


Schéma 47. Synthèse de nouveaux sulfonamide-1,2,3-triazoles **141a-h** sous ultrasons.

Le catalyseur a été préparé par nos collaborateurs du Laboratoire des matériaux, des nanotechnologies et de l'environnement, Faculté des sciences-UM5, à partir de nitrate de cuivre (II) par une méthode simple en utilisant l'activation ultrasonique et caractérisée par la diffraction des rayons X (XRD), la méthode Brunauer-Emmett-Teller (BET) et la méthode Barrett-Joyner-Halenda (BJH).

IV.2 Synthèse de nouveau catalyseur du Cu (II) adsorbé sur la silice mésoporeuse sous activation ultrasonique

IV.2.1 Synthèse du catalyseur supporté

Le support de silice amorphe a été synthétisé à partir de pierre ponce locale en utilisant un traitement chimique alcalin et à basse température. La stratégie de synthèse détaillée a été décrite précédemment.²⁶⁷ Brièvement, une masse de pierre ponce en poudre pré-activée thermiquement à 500°C a été chauffée au reflux avec un excès de NaOH (4M) pendant 6h à 100°C. Le mélange résultant a été centrifugé à 4500 tours/minute et le liquide récupéré a été titré avec une solution de H₂SO₄ (5M). Un précipité blanc s'est formé progressivement lorsque le pH diminue lentement et atteint son maximum à la neutralité. Ensuite, la solution a été maintenue à température ambiante pendant 4 heures, puis la silice a été recueillie par centrifugation et purification avec HCl (1M). Enfin, la silice amorphe mésoporeuse (mSiO₂) a été obtenue après lavage à l'eau déionisée, séchage à 60 °C pendant 12h et calcination à 800 °C à l'air pendant 2h. Le cuivre (II) adsorbé sur le mSiO₂ comme catalyseur a été préparé par une méthode simple sous ultrasons. Une masse de 0,05 g de silice a été mélangée à 20 ml de solution de cuivre Cu (NO₃)₂.3H₂O à 110 mg.L⁻¹ (98,9 % en poids, Merck) et 5 ml de chlorure de sodium NaCl (0,01 M) ont été ajoutés pour réduire la force ionique et faciliter le processus d'interaction entre le cuivre et le support. Ensuite, le mélange a été irradié dans un bain ultrasonique à 22°C pendant 40 min. Le produit final (Cu (II)/mSiO₂) a été obtenu après centrifugation, lavage plusieurs fois avec de l'eau désionisée et séchage à 60°C pendant 12 h.

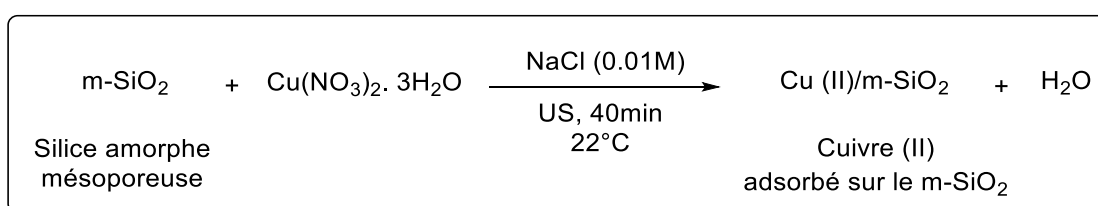


Schéma 48. Préparation du catalyseur Cu (II)/mSiO₂ par sonication.

IV.2.2 Méthodes d'analyses

Le catalyseur Cu (II)/mSiO₂ tel que préparé a été caractérisé par diffraction des rayons X (XRD) à l'aide d'un diffractomètre Shimadzu 6100 avec une source de rayonnement CuK α ($\lambda=1,541838$ Å) dans des conditions constantes de 40 kV et 30 mA, plage de $2\theta = 5-60^\circ$ et vitesse de balayage de $0,03^\circ\text{s}^{-1}$. Les propriétés texturales ont été caractérisées par une analyse d'adsorption-désorption d'azote à 77K à l'aide d'un prosimètre Micromeritics Tristar II 3020,

Chapitre III : Synthèse monotopie « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

avant dégazage à 100°C pendant 3 heures. La surface spécifique (S_{BET}) a été estimée à l'aide de la méthode Brunauer-Emmett-Teller (BET). Le volume des pores (V_{m}), la distribution de la taille des pores (D_{p}) et la surface cumulée des pores (S_{p}) ont été évalués à l'aide de la méthode Barrett-Joyner-Halenda (BJH). La teneur en cuivre du catalyseur a été évaluée par spectroscopie d'émission atomique à plasma inductif (ICP-AES) en utilisant Jobin-Yvon-Ultima 2, après minéralisation par mélange HF/HNO₃. La présence d'ions de cuivre dans le catalyseur a été réalisée à l'aide de spectres de réflectance diffuse (DRS), sur un spectrophotomètre Perkin Elmer Lambda 9 UV/Visible/NIR équipé d'une sphère d'intégration, entre 200 et 2000 nm. Le BaSO₄ a été utilisé comme référence standard. La microscopie SEM-EDS a été réalisée à l'aide d'un microscope électronique à balayage JEOL JSM-IT100 InTouchScopeTM équipé d'un système de spectroscopie à dispersion d'énergie JEOL intégré avec une technologie de détection de la dérive du silicium.

IV.2.3 Caractérisation du catalyseur

Les caractéristiques du support de catalyseur mSiO₂ ; réalisées par la méthode BJH ont été résumées dans le tableau 6.

Tableau 6. Caractéristiques de surface du mSiO₂

Caractéristiques des pores selon la méthode BJH		
$S^{\text{a}}_{\text{BET}}(\text{m}^2.\text{g}^{-1})$	$V^{\text{b}}_{\text{m}}(\text{cm}^3.\text{g}^{-1})$	$D^{\text{c}}_{\text{p}}(\text{nm})$
422	0.645	5.5

^a Surface spécifique, ^b Volume des pores, ^c Largeur moyenne des pores.

La silice préparée présente une surface spécifique élevée par rapport à la silice commerciale (227 m².g⁻¹). La valeur élevée du volume des pores montre l'existence de grands pores capables d'accueillir certains hôtes comme les ions de cuivre, et pouvant même recevoir des intermédiaires de réaction et des produits de réaction. La largeur moyenne des pores indique que la silice préparée est manifestement mésoporeuse.

Le diagramme de diffraction des rayons X du catalyseur Cu (II)/m-SiO₂ tel que préparé est représenté sur la figure 40(a) et montre une forte et large bosse dans la plage de 15 à 30° (2θ), caractéristique de la silice amorphe SiO₂.²⁶⁸ L'absence de pics de diffraction de Bragg des ions cuivriques est probablement due à leur faible teneur et/ou à leur forte dispersion à la surface du catalyseur.

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

La teneur en cuivre évaluée par l'analyse ICP-AES et la microanalyse EDS, par référence à la masse du support de catalyseur, est indiquée dans le tableau 7. Il y a une bonne concordance entre les deux résultats d'analyse. Sur la base de la teneur initiale en cuivre (40,4 mg.g⁻¹), l'efficacité de rétention dépasse 95 %, ce qui signifie que tous les ions cuivriques sont pratiquement piégés dans le support de silice. Il s'ensuit que 4 % en poids du cuivre (II) ont été déposés à la surface du support de silice.

Tableau 7. Analyse chimique du cuivre dans le catalyseur Cu (II)/mSiO₂

Masse percentage	ICP-AES	EDS microanalysis
Cu (%)	4.01	3.78

Le spectre DRS du Cu (II)/mSiO₂ est illustré sur la figure 40 (b). Une bande d'absorption intense centrée à 290 nm est observée et attribuée au transfert de charge entre les niveaux électroniques O²⁻(2s²2p⁶) et Cu²⁺(3d⁹). Cette bande est observée dans divers catalyseurs au cuivre et sa position dépend de la nature du support.²⁶⁹ Dans le domaine visible-NIR, une large bande d'absorption est apparue entre 550 et 1300 nm, et attribuée aux transitions d-d des ions Cu²⁺(3d⁹) dans une symétrie octaédrique déformée.²⁷⁰ Ces bandes d'absorption démontrent la présence d'ions cuivre (II) dans la silice mésoporeuse. D'autre part, les bandes montrées dans le proche infrarouge à 1450 nm (6897 cm⁻¹) et 1950 nm (5128 cm⁻¹) correspondent aux bandes de combinaison des modes 2νOH et (ν + δ) OH, respectivement²⁷¹ et peuvent être liées aux groupes silanol [Si-OH], y compris dans la structure de la silice, comme indiqué dans les rapports précédents.²⁷²

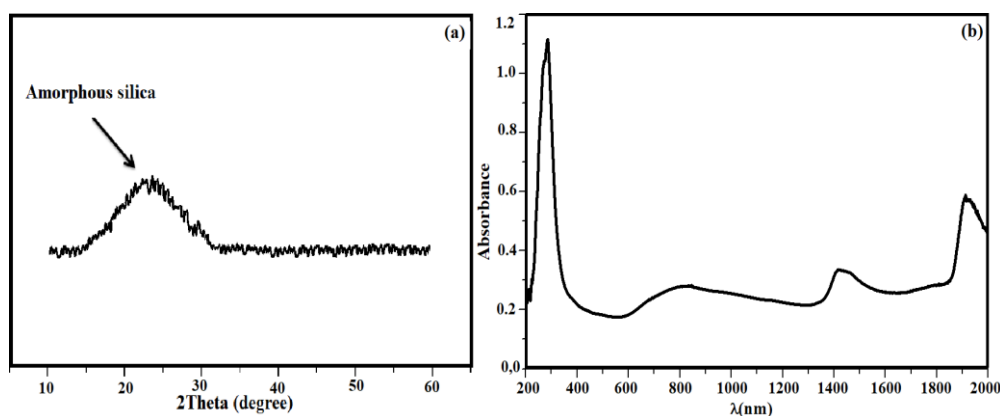


Figure 40. Diagramme DRX (a) et spectre DRS (b) du catalyseur Cu (II)/mSiO₂.

Les micrographes de microscopie électronique à balayage associées à la spectroscopie de dispersion d'énergie (SEM-EDS) du catalyseur Cu (II)/mSiO₂ synthétisé sont données à la

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

figure 41. La méthode MEB montre une distribution homogène de la surface caractérisée par une morphologie de particule sphérique à l'échelle nanométrique, en accord avec la forme de la structure de la silice précédemment signalée dans la littérature.²⁶⁷ Certaines particules relativement grosses sont dispersées sur la surface de la silice et peuvent correspondre à des ions de cuivre associés à la silice. Ce résultat a été corroboré par l'analyse EDS qui confirme la présence de cuivre évaluée à 3,78 % en poids.

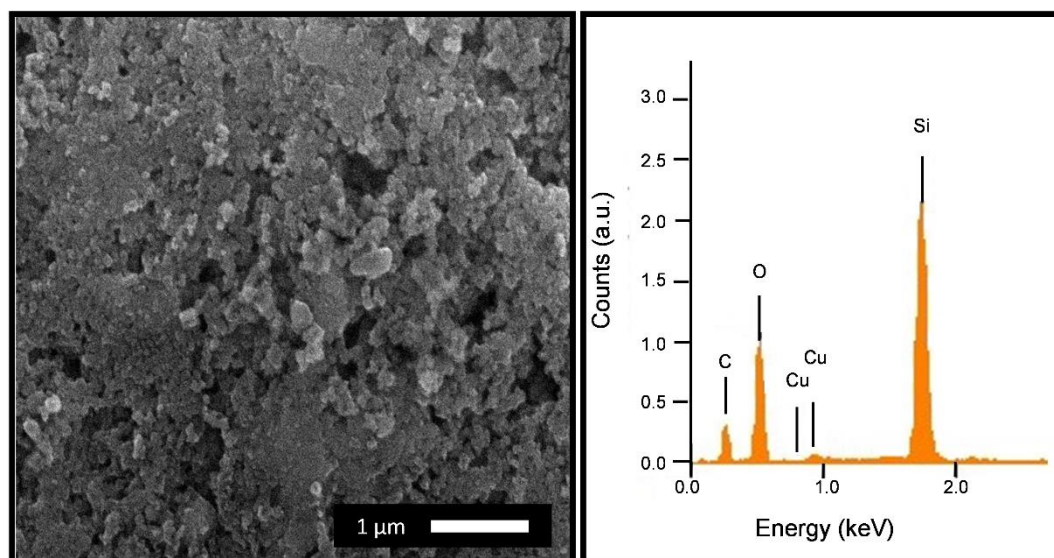


Figure 41. Analyse SEM/EDS du catalyseur Cu (II)/mSiO₂.

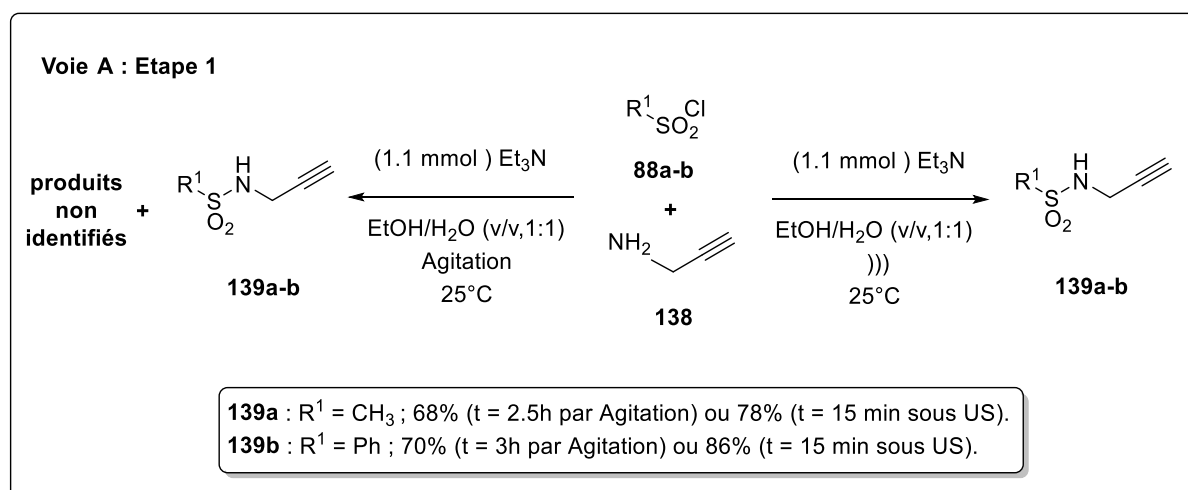
IV.3. Synthèse en *one-pot* tandem à quatre-composant de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par le Cu (II)/mSiO₂

Cette nouvelle méthode de synthèse de 1,2,3-triazoles sera développée selon deux voies différentes : La **voie A** via une réaction en deux étapes et la **voie B** via une réaction en *one-pot* tandem à quatre composants. La première stratégie (**voie A**) s'effectuera en deux étapes initiées par la mono-sulfonylation de la propargylamine **138** avec du chlorure de sulfonyle **88a-b** pour générer les dipolarophiles **139a-b**, qui ont subi une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 avec divers azides **140a-d** et Cu (II)-mSiO₂ comme catalyseur pour donner des 1,2,3-triazolyl-sulfonamides **141a-h** sous ultrasons.

Avant de générer ces deux procédés sur l'ensemble des 1,2,3-triazolyl-sulfonamides **141a-h**, nous avons commencé par l'optimisation de la réaction de sulfonylation à partir de propargylamine **138** et du chlorure de méthyle/phényle sulfonyle **88a-b** par une stratégie synthétique simple utilisant la Et₃N comme base dans l'EtOH/H₂O (v/v, 1 :1) sous agitation et ultrasons. Il est important de noter que, dans ces conditions, nous avons évité l'utilisation de

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

solvants organiques habituellement utilisés pour préparer ce type de composé.²⁷³ De plus, les réactions se sont considérablement accélérées sous activation par les ultrasons, la réaction a été totale au bout de 15 min de sonication contre 2,5-3 h d'agitation. Ce qui a permis d'éviter la formation de sous-produits, d'améliorer les rendements et favoriser une mono-sulfonylation sélective.²⁷⁴ les *N*-sulfonyles propargylamine **138a-b** synthétisés (Schéma 49) ont été caractérisés par RMN ¹H, RMN ¹³C et ESI-MS (Fig. 42-44).



Scheme 49. Synthèse des *N*-sulfonyles propargylamine **139a-b**.

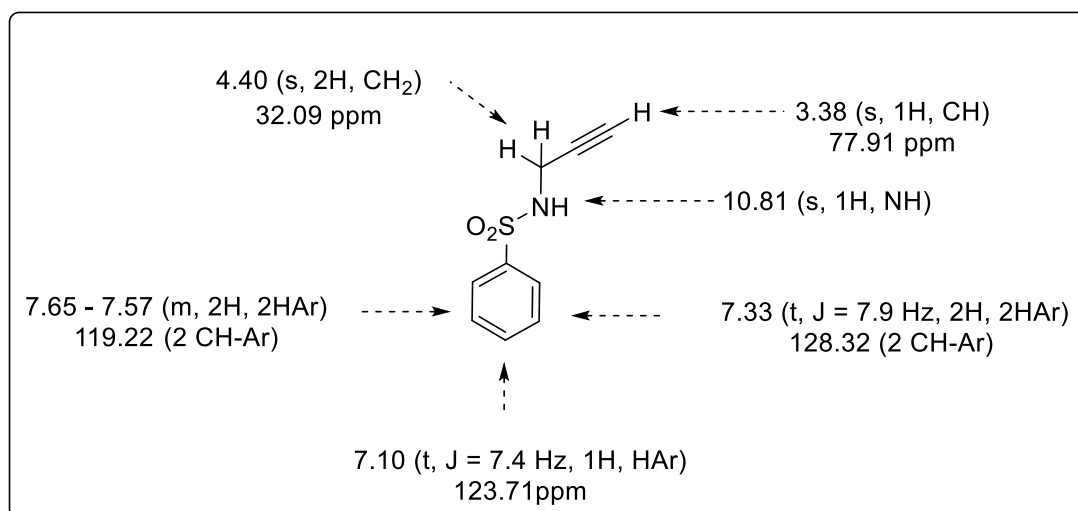


Figure 42. Caractéristique ¹H, ¹³C RMN de **139b**.

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

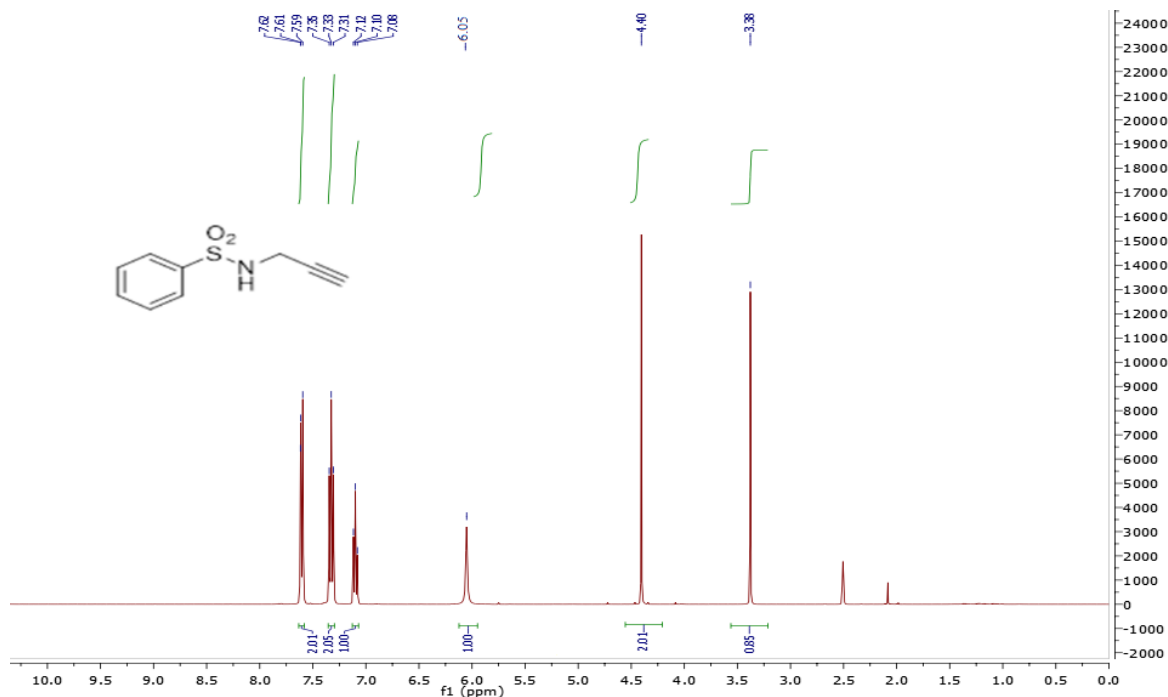


Figure 43. Spectre RMN ¹H du composé **139b**.

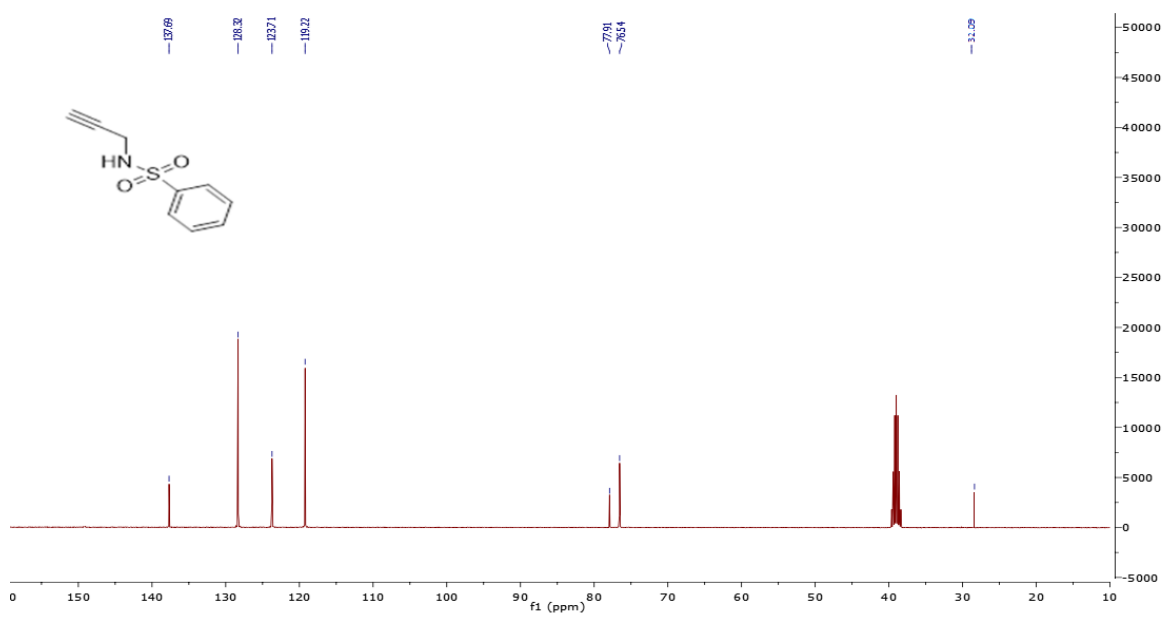
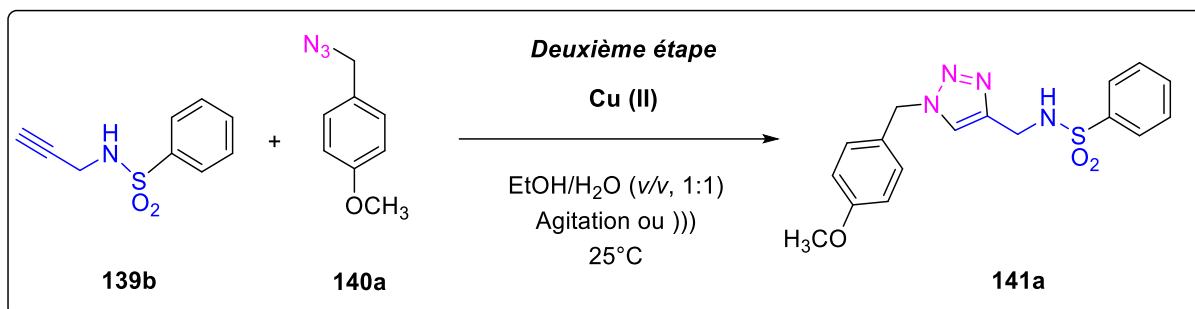


Figure 44. Spectre RMN ¹³C du composé **138b**.

Afin de trouver un protocole efficace pour la deuxième étape, nous procédons à l'optimisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre le *N*-(prop-2-yn-1-yl) benzène sulfonamide **139b** (1 équiv) et le 1-(azidométhyl)-4-méthoxybenzène **140a** (1 équiv) comme réaction modèle, en présence de Cu (II)/mSiO₂ et de différentes sources de cuivre (II) dans l'EtOH/H₂O (v/v ; 1 : 1) comme solvant sous agitation ou sonication à 25°C, les résultats sont résumés dans le tableau 8.

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

Tableau 8. Optimisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du dipolarophile **139b** avec l'azide **140a**.



Entrée ^a	Catalyseur ^b	Ligand et/ou Réd ^c	Agitation		Sonication	
			t (h)	Yield (%) ^d	t (min)	Yield (%) ^d
1	None	--	24	nr	20	nr
2	Cu (OAc) ₂	Et ₃ N/AscNa	18	45	18	55
3	CuSO ₄	Et ₃ N/AscNa	24	40	20	50
4	Cu(OAc) ₂	--	24	nd	20	nd
5	Cu(II)/ mSiO ₂ (4Wt%) ^e	Et ₃ N/AscNa	4	76	15	89
6	Cu(II)/ mSiO ₂ (4Wt%) ^e	AscNa	4	78	14	89
7	Cu(II)/ mSiO₂ (4Wt%) ^e	--	4	79	15	90
8	Cu(II)/ mSiO ₂ (10Wt%) ^e		8	45	20	65
9	Cu(II)/ mSiO ₂ (10Wt%) ^f	--	8	35 ^g	20	52 ^g
10	mSiO ₂	--	12	nd	20	nd

^a Alcyne (1 mmol), azide (1 mmol). ^b catalyseur (30 % en moles), ^c Et₃N (1,1 mmol), AscNa (0,3 mmol) dans EtOH/H₂O (v/v, 1 :1) (20 mL) à 25°C. ^d Rendement du produit isolé sous agitation et sonication (bain ultrasonique, 47 kHz). ^e Cu (II)/m-SiO₂ (4 ou 10 Wt% : 4 ou 10 mg de Cu (II) pour 100 mg de silice). ^f Cu (II) imprégné sur mSiO₂. ^g Réaction incomplète.

Nous avons procédé à l'optimisation de la réaction de cycloaddition, en utilisant notre nouveau Cu (II)/mSiO₂ et différentes sources de cuivre (II), avec ou sans ligand et/ou agent réducteur. Nous avons d'abord confirmé que la présence du catalyseur est nécessaire pour favoriser la synthèse des 1,2,3-triazoles (entrées 1 et 10).

Ensuite, en présence d'une quantité stœchiométrique de Cu (OAc)₂ comme catalyseur avec la Et₃N comme base/ligand et l'ascorbate de sodium comme agent réducteur, la réaction conduit

Chapitre III : Synthèse monotopie « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

à la formation du triazole 1,4-disubstitué **141a** désiré avec un rendement modéré pendant 18 h d'agitation contre 18 min de sonication (entrée 2). Cependant, avec une quantité catalytique de CuSO₄, la réaction a montré une diminution de réactivité. En effet, la réaction a nécessité 24 heures d'agitation ou 20 min de sonication pour donner le produit souhaité avec des rendements moyens (entrée 3). En outre, dans les mêmes conditions, notre système catalytique préparé Cu (II)/mSiO₂, a montré une amélioration significative du taux de la réaction de cycloaddition (entrée 4), et le produit a été isolé avec un bon rendement (76%) après 4 heures d'agitation. De manière intéressante, l'utilisation des ultrasons dans les mêmes conditions a permis la formation du produit **141a** en seulement 15 minutes avec une amélioration du rendement de 76 à 89 % (entrées 5). Par la suite, nous avons testé notre catalyseur Cu (II)/mSiO₂ en absence de la Et₃N comme ligand et/ou de l'AscNa comme agent réducteur dans les mêmes conditions ; la réaction a donné des résultats globalement similaires sans affecter le rendement et le temps de la réaction (entrées 6 et 7). Il est important de noter que seulement une petite quantité de cuivre (II) (4 Wt%) adsorbé sur la silice (mSiO₂), a été suffisante pour catalyser la réaction, encore mieux que l'utilisation de 30 % en moles d'espèces de cuivre (II) non supportées (entrées 2 et 3). Cela montre l'efficacité catalytique de notre système pour promouvoir la cycloaddition dipolaire-1,3 entre *N*-(prop-2-yn-1-yl) benzène sulfonamide **139b** et le 1-(azidométhyl)-4-méthoxybenzène **140a**.

L'augmentation de la quantité de Cu (II) supportée sur la surface de la silice à 10 Wt%, a été associée à une diminution nette de l'effet catalytique du système Cu (II)/mSiO₂ et donc à une diminution de la vitesse de la réaction de cycloaddition (entrée 8). Cela peut s'expliquer par une agrégation des entités Cu (II) à la surface du support réduisant la réactivité par agitation et sonication. Nous avons également testé le système catalytique de Cu (II) sur support de silice mésoporeuse à 10Wt%, préparé par une méthode classique basée sur l'imprégnation, mais nous avons observé une faible réactivité par les deux modes d'activation (entrée 9).

En conséquence, la forte activité catalytique et la forte sélectivité observées par sonication avec le nouveau catalyseur Cu (II)/mSiO₂ (4 Wt%), est apparemment liée à la surface élevée du support solide, qui permet un meilleur contact avec les réactifs. Lorsque la réaction de cycloaddition a été effectuée avec le Cu (II)/mSiO₂ (4Wt %) en l'absence de tout ligand et agent réducteur, les ultrasons ont fortement amélioré la vitesse de réaction (d'un facteur de 17) par rapport à l'agitation (entrées 5-7).

En outre, nos résultats montrent clairement que l'irradiation ultrasonique accélère la réaction de chimie clic par rapport à l'agitation dans des conditions hétérogènes. En fait, cette méthode

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

d'irradiation favorise la dispersion des réactifs sur la surface du catalyseur et aussi la diffusion des espèces à l'intérieur des pores du catalyseur.

Après avoir optimisé les conditions expérimentales, nous avons exploré la portée de cette nouvelle méthodologie pour synthétiser une série de nouveaux sulfonamide-1,2,3-triazoles **141a-h** (Schéma 50). Différents azides aromatiques, benzyliques et sucres ont été testés avec deux sulfonamide-alcynes aromatiques et aliphatiques **139a-b**. Toutes les réactions ont été effectuées sous sonication dans de l'EtOH/H₂O (v/v, 1:1) comme solvant et catalysées par le Cu (II)/mSiO₂ (4Wt %) à 25°C.

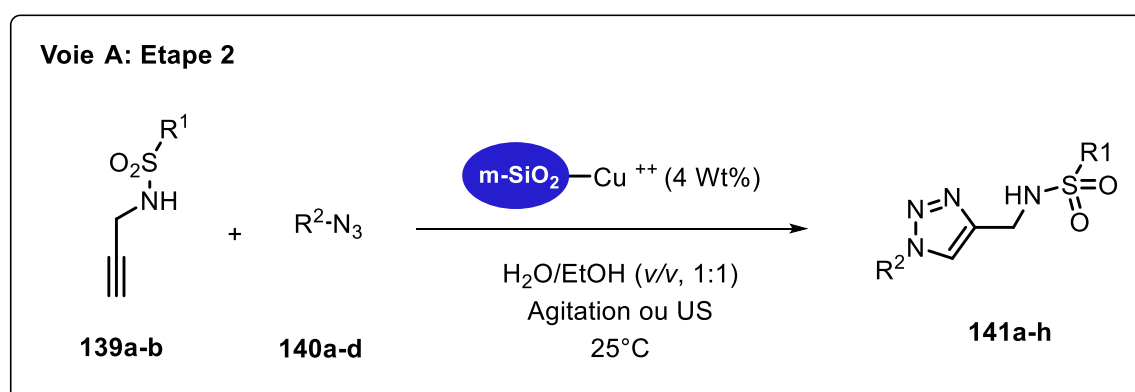


Schéma 50. Synthèse de 1,2,3-triazolyl- sulfonamide **141a-h** en deux étapes par sonication.

Tableau 9. Généralisation de la synthèse de nouveaux sulfonamide-1,2,3-triazoles catalysée par le Cu (II)/mSiO₂ par sonication : **Voie A.**

Entré ^a	triazoles	R ¹	R ²	t (min)	Rdt (%) ^b
1	141a	Ph	4-Méthoxybenzyl	14	89
2	141b	Ph	Tétra-O-acetyl-β-D-glucopyranose	15	80
3	141c	Me	4-Méthoxybenzyl	14	81
4	141d	Me	Tétra-O-acetyl-β-D-glucopyranose	15	76
5	141e	Ph	4-sulfamoylphenyl	18	63
6	141f	Ph	Naphthalen-2-yl	15	65
7	141g	Me	4-sulfamoylphenyl	17	69
8	141h	Me	Naphthalèn-2-yl	16	60

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

^a Alkyne **139a-b** (1 mmol), azide **140a-d** (1 mmol), Cu (II)-mSiO₂ (4Wt%) dans EtOH/H₂O (v/v, 1 :1) (20mL) à 25°C. ^b Rendement du produit pur sous sonication (bain ultrasonique, 47 kHz).

Comme le montre le tableau 4, toutes les expériences ont été réalisées dans des temps courts (14-18 min) et avec de bons rendements supérieurs à 60%. Conformément à cette observation, les meilleurs résultats sont obtenus lorsque les azides de sucre/benzyle ont été utilisés comme dipôle-1,3, ce qui a permis d'obtenir des rendements élevés > 75 % pendant une durée de sonication courte. Cependant, avec les aryle-azides (entrées 5-8), une légère diminution de la réactivité a été observée. De plus, tous les alcynes sulfamides synthétisés en tant que dipolarophiles ont montré une bonne réactivité.

Pour simplifier et minimiser les étapes de la réaction, nous sommes intéressés à la mise au point d'une réaction à quatre composants pour cette transformation, catalysée avec du Cu (II)-mSiO₂ (4Wt %) dans les mêmes conditions de sonication pré-optimisées (schéma 51). Nous avons examiné la portée de cette MCR4 avec différents substrats de départ ; le chlorure de méthyle/phényle sulfonyl **88a-b**, le propargylamine **138**, le sucre protégé/chlorure de benzyle et NaN₃ ou TMSN₃, étaient compatibles avec ces conditions et permettaient d'obtenir les composés attendus avec d'excellents rendements et une régiosélectivité élevée.

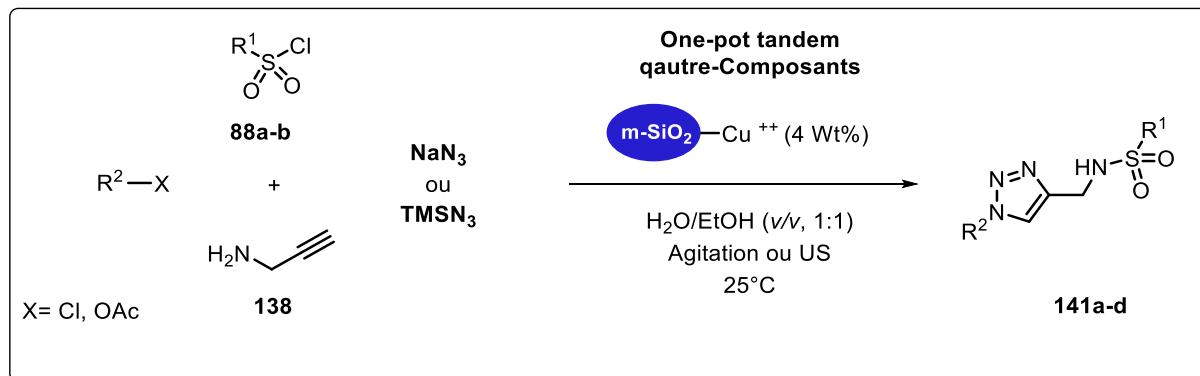


Schéma 51. Synthèse de 1,2,3-triazolyl- sulfonamide **141a-d** en *one-pot* tandem à quatre composantes par sonication.

Avec cette nouvelle stratégie de synthèse, nous avons réussi à élaborer une méthode efficace et simple pour réaliser la synthèse de sulfonamide-1,2,3-triazoles en quelques minutes seulement avec d'excellents rendements par rapport à la **voie A**. À notre connaissance, ce type de réaction à plusieurs composants (MCR) qui génère l'alkyne, l'azide et le cycloadduit en *one-pot* par sonication n'a pas encore été décrit. D'une manière intéressante, cette méthode implique l'utilisation de conditions douces évitant le chauffage, les solvants organiques et les catalyseurs non recyclables qui sont généralement utilisés dans des stratégies similaires, ²⁷⁵ et donc

Chapitre III : Synthèse monotopie « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

privilégiant une stratégie respectueuse de l'environnement couplée aux ultrasons en présence d'un nouveau catalyseur recyclable en l'absence de tout additif (ligand ou agent réducteur) dans un co-solvant l'eau-éthanol.

Pour étendre l'applicabilité de cette méthode ultrasonore et démontrer sa large portée, nous avons synthétisé, en utilisant cette stratégie, une petite série de sulfonamide-1,2,3-triazoles **141a-d** à partir de chlorures de méthyl/phényle sulfonyle **88a-b** et de propargylamine **138** pour générer les *N*-sulfonyles propargylamine **139a-b** *in-situ* dans un temps de réaction court avec de bons rendements. Nous avons ensuite étudié la génération de nos azides *in-situ* à partir de chlorure de benzyle ou d'aniline par une réaction de diazotation, en présence de NaN₃ ou de sucres protégés en présence de TMSN₃, et après certaine optimisation, nous avons constaté que cette MCR4 était plus efficace avec le chlorure de benzyle et les sucres protégés alors que dans le cas de l'aniline, la génération d'azides nécessite l'ajout d'un acide tel que HCl, ce qui est défavorable pour la génération *in-situ* d'alcynes **139a-b**. Nous avons également cherché à étendre ce protocole pour inclure la préparation d'une série de sulfonamide-1,2,3-triazoles **141a-d** (tableau 10).

Tableau 10 : Généralisation de la synthèse de nouveaux sulfonamide-1,2,3-triazoles **141a-d** catalysés par le Cu (II)-mSiO₂ (4 Wt %) par sonication : **Voie B**.

Entré ^a	Triazoles	R ¹	R ²	t (min)	Rdt (%) ^b	
					Voie A	Voie B
1	141a	Ph	4-Méthoxybenzyl	26	76	82 (41) ^d
2	141b	Ph	Tétra- <i>O</i> -acétyl-β- <i>D</i> -glucopyranose	27	68	79
3	141c	Me	4-Méthoxybenzyl	26	63	77 (35) ^d
4	141d	Me	Tétra- <i>O</i> -acétyl-β- <i>D</i> -glucopyranose	27	59	78

^a Chlorure de méthyl/phénylsulfonyle (1,1 mmol), propargylamine (1mmol), [sucre protégé (1 mmol), TMSN₃ (1, 5 mmol)] ou [chlorure de benzyle (1 mmol) et NaN₃ (1,5 mmol)], mSiO₂-Cu (II) (4Wt%) dans EtOH/H₂O (v/v, 1 :1) (20 mL) à 25°C. ^b Le rendement cumulé du produit **141** en prenant les rendements à chaque étape (Rendement première étape *Rendement deuxième étape). ^c Rendement du produit isolé sous sonication (bain à ultrasons, 47 kHz). ^d Rendement du produit isolé en conditions classique pendant 6 h à 25°C.

Toutes les expériences ont été réalisées avec un bac à ultrasons dans un temps de réaction global court (26-27 min) et des rendements globaux compris entre 77 et 82% de la **voie B**, par rapport aux rendements cumulés de 59-76% de la **voie A**. Nous pouvons clairement conclure qu'avec la réaction multi-composants, nous avons non seulement réduit les étapes de la réaction, mais

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

surtout amélioré les conditions expérimentales et, par conséquent, augmenté le rendement global de la réaction.

En outre, l'effet de l'irradiation ultrasonique a été examiné, nous avons étudié certaines réactions par conditions classiques (agitation magnétique) en sélectionnant un échantillon aléatoire parmi une série d'entrées dans le tableau 10, les produits escomptés **141a** et **141c** ont été obtenus après 6h avec des rendements moyens 41% et 35%. Cependant, ces réactions peuvent être réalisées en un temps de réaction court de 26-27 min par sonication avec un très bon rendement 82 % et 77 %. Par conséquent, la présence d'ultrasons s'est révélée très utile pour améliorer de manière significative le temps de réaction et la sélectivité. Notamment, l'utilisation des ultrasons a permis d'accélérer la réaction en réduisant le temps de la réaction 1,3-DC de 6 h à 27 min avec un facteur (x12).

Les structures des adduits **141a-h** ont été confirmées par analyse spectrale. Par exemple, le spectre RMN ¹H du produit **141c** (Fig.45) a montré deux singulets à 2,93 et 3,83 ppm pour le méthoxy (OCH₃) et le méthyle (CH₃), puis deux singulets pour les deux méthylène (CH₂) à 5,46 et 4,41 ppm et deux doublets à 7,24 ppm et 6,92 ppm pour les protons aromatiques du cycle 4-méthoxybenzyle. Le proton H-5 du cycle 1,2,3-triazole présentait un singulet à 7,49 ppm. Le proton NH du groupe sulfonamide a résonné en multiplet à 7,44 - 7,39 ppm. Le spectre RMN ¹³C de **141c** présentait un signal à 55,3 ppm correspondant au carbone du groupe méthoxy (OCH₃), deux signaux à 54,0 et 41,6 ppm relatifs aux carbones du méthylène (-CH₂-) et un signal à 38,5 ppm pour le groupe méthyle (CH₃). Les carbones C4 et C5 du cycle 1,2,3-triazole ont résonné à 126,2 et 122,1 ppm respectivement. Le carbone C4 du cycle 4-méthoxybenzyle a résonné à 160,0 ppm (Fig. 45-47). La structure de **141c** a été confirmée par spectrométrie de masse. Les spectres ESI-MS montrent des pics d'ions moléculaires avec une valeur m/z de 297,09 correspondants à la masse moléculaire [M+H]⁺.

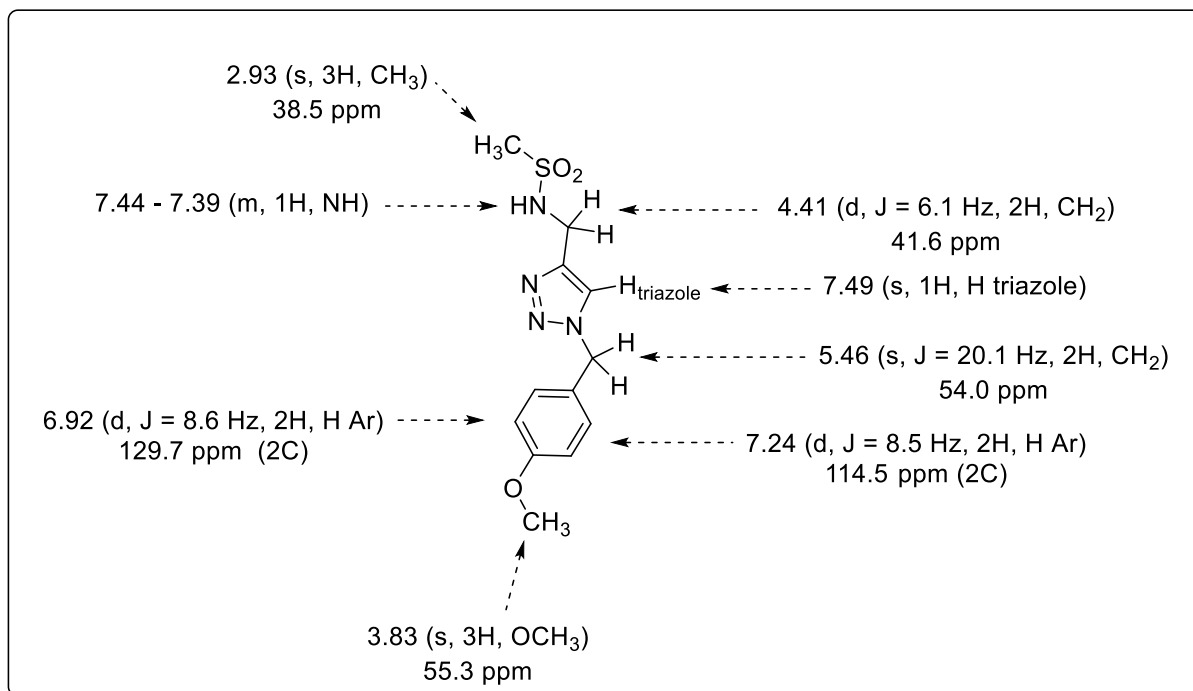


Figure 45. Caractéristique ^1H , ^{13}C RMN de **141c**.

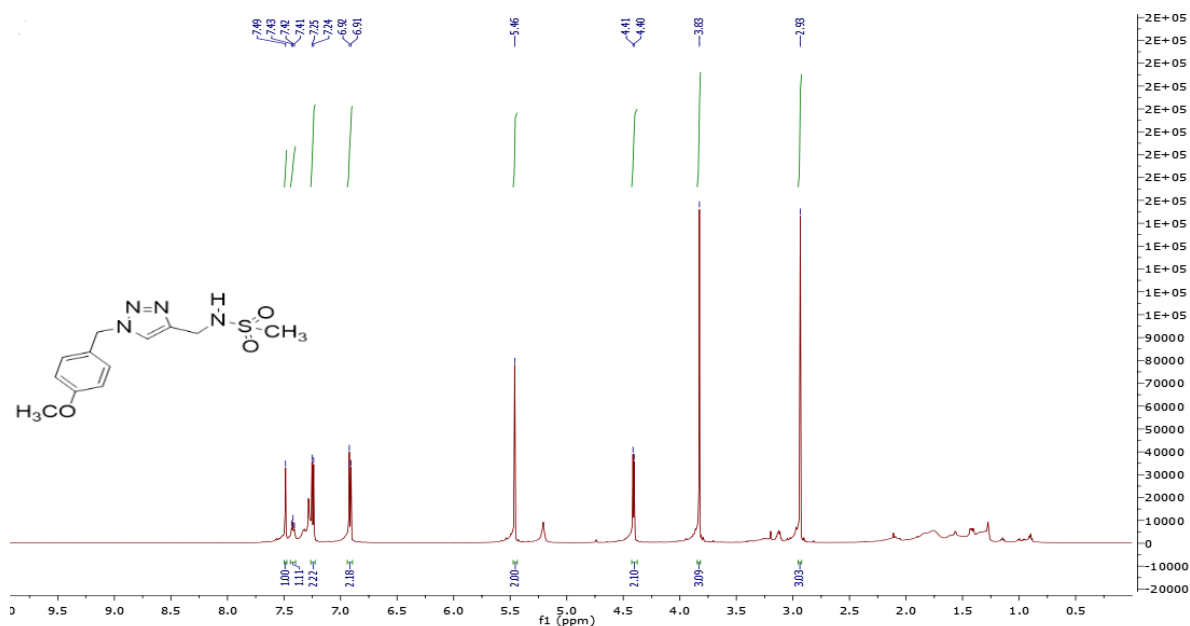


Figure 46. Spectre RMN ^1H du composé **141c**.

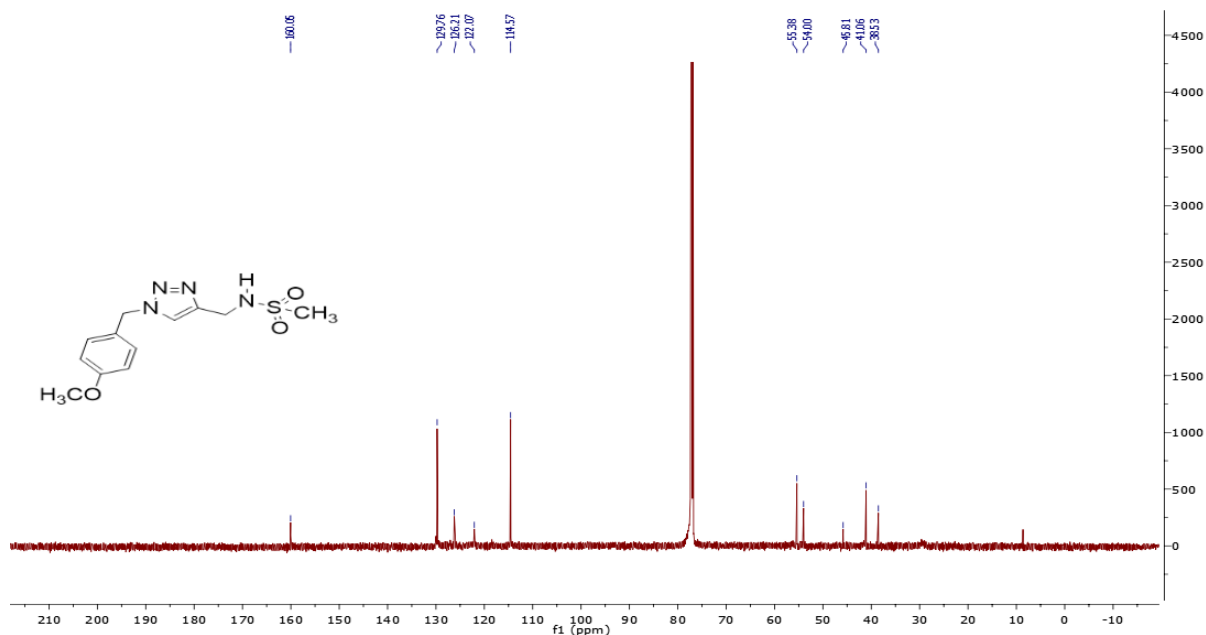


Figure 47. Spectre RMN ¹³C du composé **141c**.

La régiosélectivité de la cycloaddition a été confirmée par la diffraction des rayons X sur un le produit **141c** isolé sous forme d'un monocristal. Ce dernier a été obtenu par évaporation lente à partir d'une solution éthanolique saturée (Fig.48). Les données cristallographiques relatives à la structure de **141c** ont été déposées auprès du Cambridge Crystallographic Data Centre en tant que publications supplémentaires ²⁷⁶ CCDC 2055112 **141c**. Les données peuvent être obtenues via : <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>

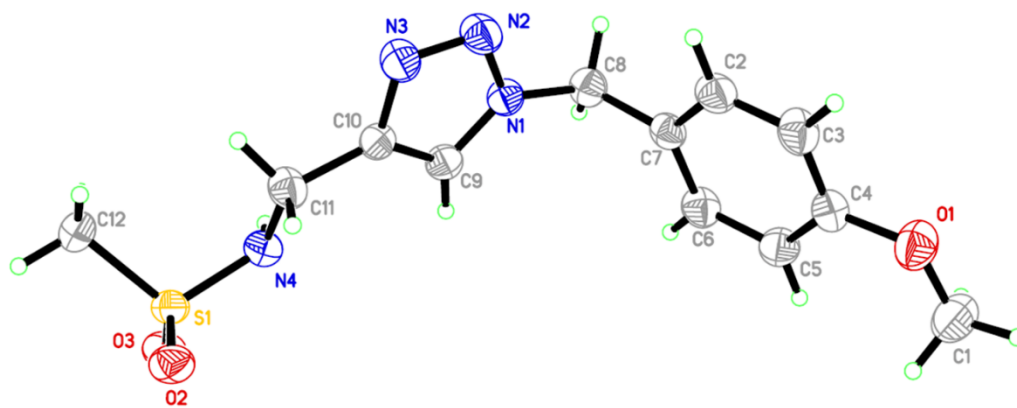


Figure 48. Le diagramme ORTEP du nouveau monocristal de **141c**.

Les données cristallographiques et les paramètres de raffinement de la structure du composé sont présentés dans le tableau 11.

**Chapitre III : Synthèse monotopie « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux
1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons**

Tableau 11 : Données cristallographiques et raffinement de la structure de **141c**.

CCDC deposition numbers	2055112
Molecular formula	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₃ S
Molecular weight	297.35
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> /Å	28.051 (4)
<i>b</i> /Å	5.6344 (8)
<i>c</i> /Å	8.3943 (11)
α /°	90.000
β /°	92.243 (5)
γ /°	90.000
<i>V</i> / Å ³	1325.7 (3)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> _{calc} (Mg m ⁻³)	1.490
Crystal Dimensions (mm)	0.47 × 0.42 × 0.12
μ /mm ⁻¹	0.26
Radiation λ (Å)	0.71073 (Mo, K α)
<i>F</i> (000)	628
<i>T</i> _{min} / <i>T</i> _{max}	0.7500/0.8729
Reflections measured	37111
Ranges/indices (<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>)	<i>h</i> = -34→34 <i>k</i> = -6→6 <i>l</i> = -10→10
θ limit (°)	1.5–26.0°
Unique reflections	2605
Observed reflections (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	1827
Parameters/Restraints	187/0
<i>R</i> ₁ ^[a] , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> ≥ 2 σ (<i>I</i>)] ^[b]	0.055/0.121
Goodness of fit on <i>F</i> ² ^[c]	1.09
<i>R</i> _{int}	0.095
Largest diff. peak and hole, e/Å ⁻³	0.22 and -0.28

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0222P)^2 + 1.4894P]$, where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$; ^[a] $R = \Sigma||F_o| - |F_c||/\Sigma|F_o|$, ^[b] $R_w = \{\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2/\Sigma w|F_o|^2\}^{1/2}$, ^[c] $GOF = \{\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2/(n-p)\}^{1/2}$, where *n* is the number of reflections and *p* the total number of parameters refined.

IV.4 Mécanisme réactionnel plausible sous ultrasons

Pour expliquer davantage la régiosélectivité observée expérimentalement et de manière similaire aux travaux précédents,²⁷⁷ une proposition mécanistique pour la synthèse de 1,2,3-triazoles sulfonamide-1,4-disubstitués par Cu (II)/mSiO₂ a été étudiée (Fig.49). La première étape consiste à préparer l'alcyne terminal *in-situ* par la réaction de sulfonamidation entre le chlorure de sulfonyle **88a-b** et le propargylamine 138. Au cours de la réaction, un sel a été formé (Et₃HN⁺Cl⁻) comme sous-produit (**étape 1A**). Ensuite, l'étape clé pour réaliser la cycloaddition dipolaire-1,3 est la réduction partielle du cuivre (II) par oxydation de l'alcool (EtOH utilisé comme solvant dans notre cas) ou par l'homocouplage oxydatif de l'alcyne

Chapitre III : Synthèse monotopie « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

conduisant à une espèce Cu (II)/Cu(I) dinucléaire de valence mixte catalytiquement active.²⁷⁸. La cycloaddition dipolaire-1,3 azide-alcyne commence par la formation d'un complexe cuivre-acétylure par coordination *in-situ* de l'alcyne terminal à l'espèce cuivre (I) (**étape 1B**). Les dérivés sucre/benzyle azide générés *in-situ* (**étape 2A**) sont ensuite activés par coordination avec le cuivre (**étape 2B**). La coordination est synergique pour les deux partenaires réactifs ; la coordination de l'azide indique le β -nucléophile, tandis que l'extrémité de l'azide devient encore plus électrophile, ce qui facilite la formation d'un complexe intermédiaire à six chaînons contenant du cuivre qui a conduit un chemin conducteur vers le cycle triazolide avec la formation de la liaison Cu-C (**étape 3**). Enfin, le 1,4-disubstitué-1,2,3-triazole a été formé dans des conditions légèrement acides à partir du cycle triazolide, ainsi que la régénération du catalyseur (**étape 4**). La présence de sites acide-base sur la silice mésoporeuse favorise la formation d'acétylure et la protonation du triazole-cuivre respectivement.²⁷⁹

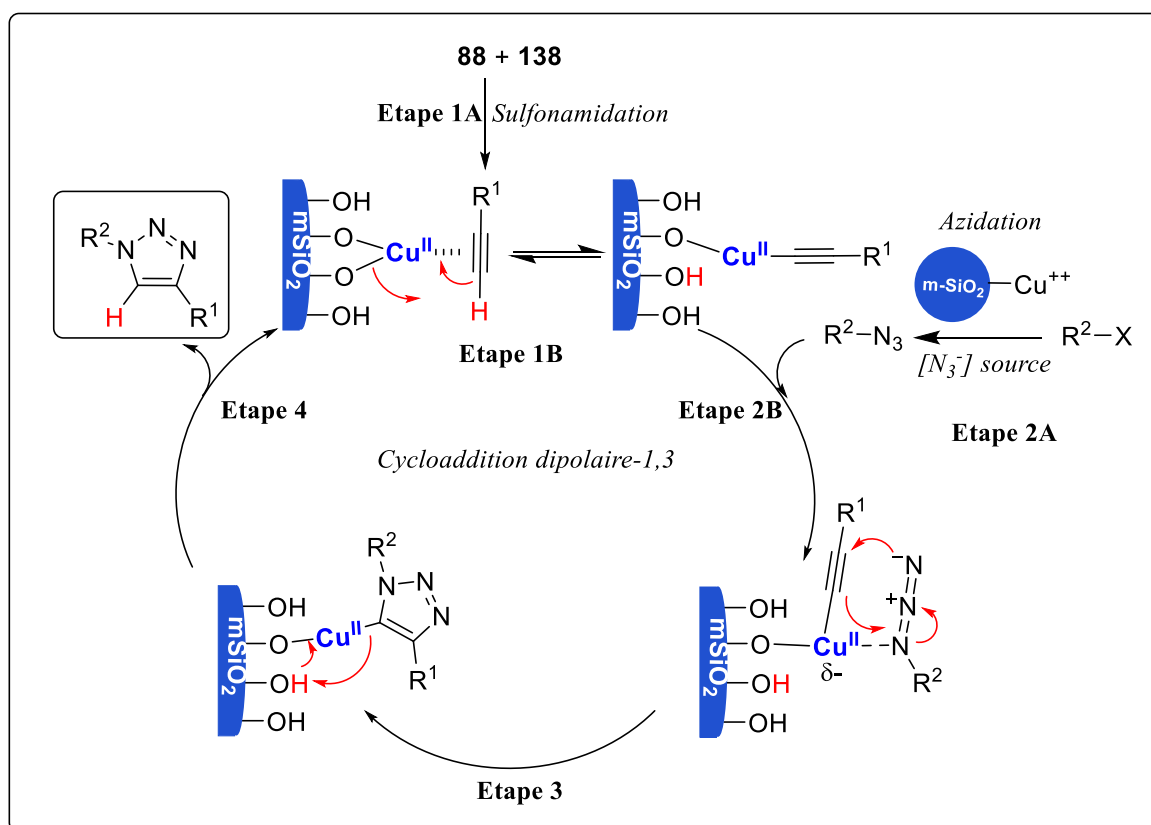


Figure 49. Mécanisme plausible pour la cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu (II)-mSiO₂.

IV.5. Recyclage du catalyseur [Cu (II)/mSiO₂]

Il convient de mentionner que la recyclabilité de notre catalyseur Cu (II)-mSiO₂ a été testée et prouvé sur une réaction modèle en *one-pot* tandem à quatre composants pour la synthèse de composé **141a** sous ultrasons (**voie B**). En effet, les résultats expérimentaux obtenus ont montré que notre système catalytique Cu (II)-mSiO₂ pourrait catalyser efficacement la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 pendant au moins 5 cycles et fournir le produit **141a** avec de bons rendements. Le rendement du triazole **141a** était respectivement de 82%, 81%, 80%, 80% et 79% sur cinq cycles (Fig.50).

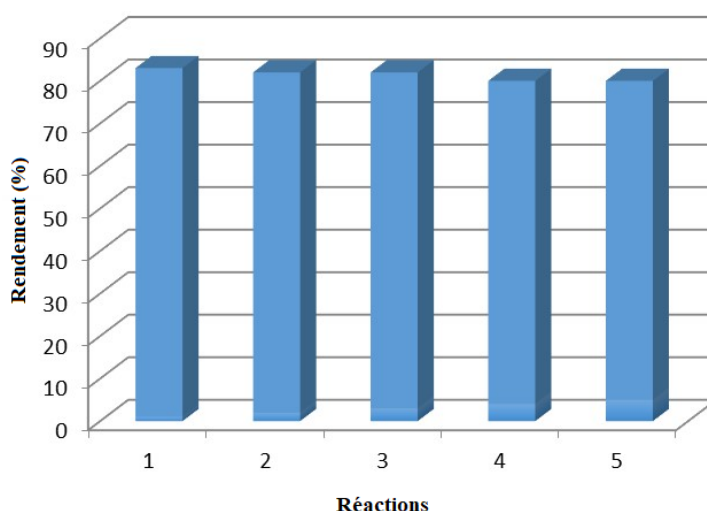


Figure 50. Recyclabilité du catalyseur pour la synthèse *one-pot* du triazole **141a**.

Après chaque réaction, le catalyseur Cu (II)-mSiO₂ est récupéré presque quantitativement par une simple filtration sur une membrane en nylon de 0,25 μ m, puis lavé consécutivement avec 6 ml de chaque solvant CH₂Cl₂ et MeOH. Après avoir été séché dans un four à circulation d'air à 80°C pendant 10 heures, le catalyseur peut être réutilisé directement sans purification préalable. Les spectres IR (Fig.51) montrent qu'il n'y a pas d'accumulation de matière organique à la surface. De plus, la teneur en cuivre est restée la même, ce qui indique qu'il n'y a pas eu de lixiviation. L'image MEB (Fig.52) du catalyseur Cu (II)-mSiO₂ après utilisation a montré une morphologie et une structure similaires après la 5^{ème} utilisation, ce qui indique évidemment que le catalyseur Cu (II)-mSiO₂ est robuste, réutilisable, et n'a pas été affecté dans des conditions de sonication.

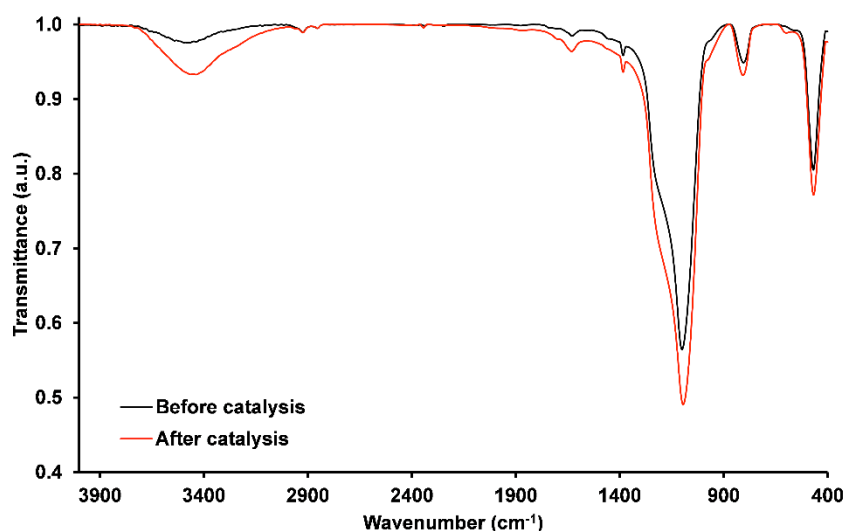


Figure 51. Spectres IR du support Cu (II)-mSiO₂ avant et après 5 cycles catalytiques.

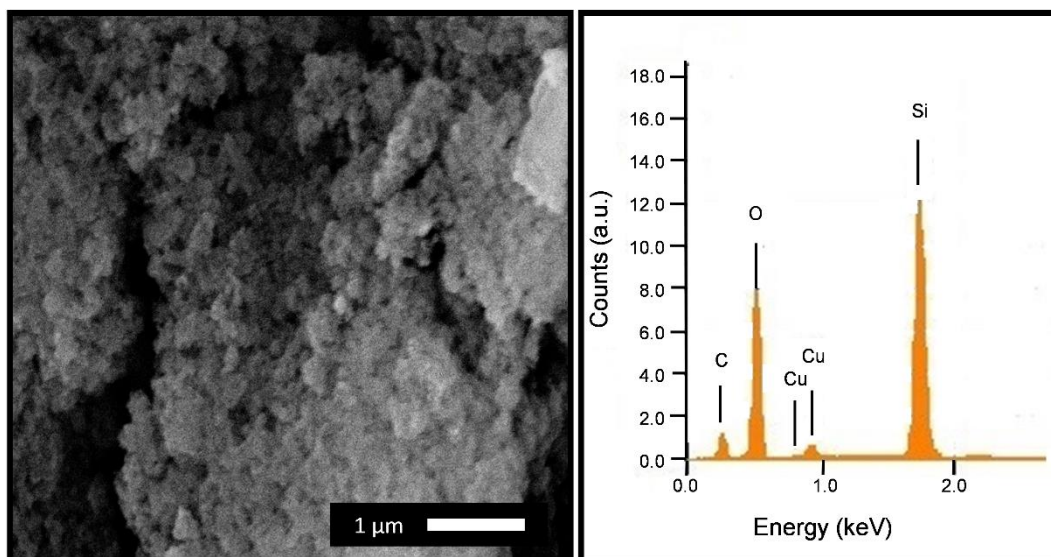


Figure 52. Analyse SEM/EDS du catalyseur Cu (II)/mSiO₂ après recyclage.

V. Conclusion

En résumé, nous avons développé la synthèse des 1,2,3-triazoles selon une nouvelle méthodologie efficace et écologique par couplage d'un nouveau catalyseur supporté Cu (II)-mSiO₂ et l'activation par ultrasons. La synthèse de nouveaux 1,2,3-triazolyl sulfonamides **141a-h** a été réalisée par des réactions séquentielles en *one-pot* à quatre composants, initiée par une sulfonamidation puis azidation et finalement une cycloaddition dipolaire-1,3 pour synthétiser de nouveaux 1,2,3-triazolyl sulfonamides **141a-h** dans des conditions douces. Les produits correspondants **141a-h** ont été obtenus avec des meilleurs rendements et des temps de réaction courts avec une régiosélectivité élevée (*seulement l'isomère 1,4*). De plus, l'activation

Chapitre III : Synthèse monotope « one-pot » tandem à quatre-composants de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides catalysés par du Cu (II)- mSiO₂ sous ultrasons

par ultrasons a fortement augmenté la vitesse de la cycloaddition dipolaire-1,3 par rapport à l'agitation. Cette nouvelle méthodologie implique l'application d'un nouveau catalyseur efficace supporté [Cu (II)-mSiO₂] préparé sous ultrasons et qui présente de nombreux avantages, notamment son faible coût, sa réutilisabilité, sa stabilité et il pourrait être recyclé pour cinq essais consécutifs sans réduction significative de sa capacité catalytique.

Chapitre IV : Synthèse one-pot de nouveaux 5-alcynyl-1,2,3-triazoles analogues d'EICAR via une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3/Couplage Oxydatif

I. Introduction et objectifs

Dans la continuité de nos travaux basés sur la recherche de nouvelles molécules bioactives, nous présenterons dans ce chapitre, une stratégie efficace de synthèse de nouveaux 5-alcynyl-1,2,3-triazoles analogues d'EICAR, un nucléoside qui agit comme un inhibiteur de l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase. C'est un dérivé nucléosidique présentant à la fois une activité anticancéreuse et antivirale, et qui a été développé à l'origine pour le traitement de la leucémie ; cependant son évaluation lors d'essais cliniques n'a pas été concluant.²⁸⁰

L'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) est une enzyme critique, limitant le taux de biosynthèse de monophosphates de guanosine GMP.²⁸¹ L'IMPDH convertit l'IMP (inosine monophosphate) en XMP (xanthosine-5'-monophosphate), qui subit d'autres réactions pour finalement générer la GMP, une molécule de signalisation critique et un élément de base pour la synthèse de l'ADN. Plus important encore la GMP est aussi un précurseur du GTP (guanosine triphosphate) qui est un vecteur de l'énergie cellulaire nécessaire pour les cellules à prolifération rapide et donc cibler l'IMPDH, comme une enzyme centrale pour la synthèse du GMP dans la plupart des organismes, fait coup double sur la synthèse de l'ADN et aussi sur le métabolisme énergétique (Fig.53).²⁸² L'inhibition de l'IMPDH cible spécifiquement les cellules et les tissus à prolifération rapide ayant un taux élevé de synthèse de l'ADN. Ainsi, les inhibiteurs de l'IMPDH représentent des agents antiprolifératifs potentiellement efficaces. Sur le plan clinique, les inhibiteurs de l'IMPDH, tels que l'acide mycophénolique et ses dérivés, ont été principalement utilisés comme immunosuppresseurs, en particulier dans le contexte de la transplantation d'organes pour prévenir l'activation immunitaire. La surexpression de l'IMPDH a déjà été observée dans des tumeurs malignes solides et hématologiques. Les inhibiteurs de l'IMPDH ont montré un potentiel dans les malignités hématopoïétiques.²⁸³ Des travaux récents ont indiqué que les inhibiteurs de l'IMPDH pourraient être efficaces pour le traitement de la leucémie myélogène chronique (LMC).²⁸⁴

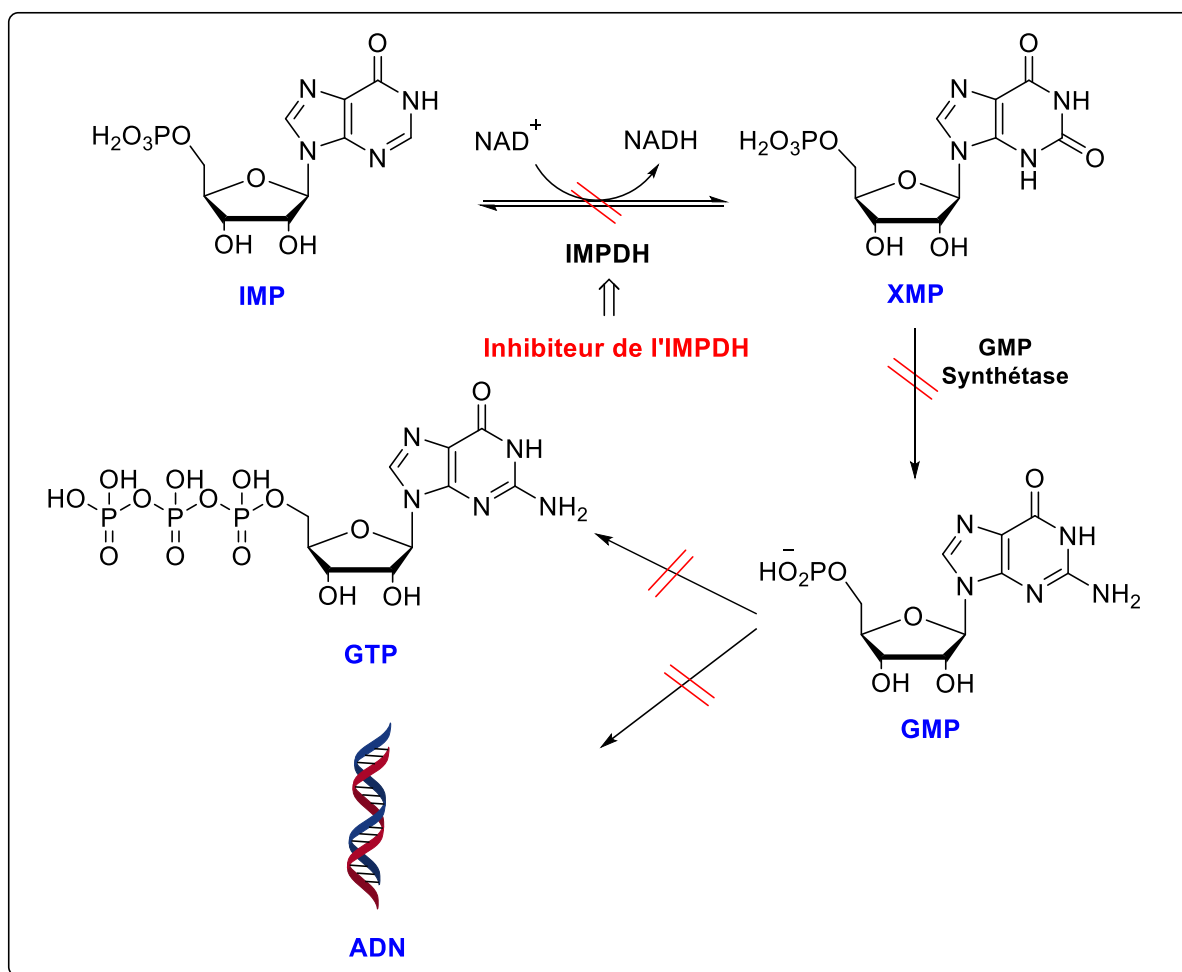


Figure 53. Mécanisme d'inhibition de l'IMPDH sur la réplication de l'ADN.

Dans ce contexte de développement de nouveaux inhibiteurs de l'IMPDH comme des agents thérapeutiques ciblés avec moins d'effets secondaires. Ainsi, compte tenu des aspects structurales de l'EICAR comme un inhibiteur de l'IMPDH et sur la base des travaux antérieurs de notre équipe de recherche (Molécules bioactives, ICN), qui ont permis de découvrir des analogues de l'EICAR. Nous prévoyons que le développement d'un tel analogue pourrait présenter une activité anti-leucémique importante.

En effet, si la position **1** de l'azole est relativement modulable (ribose ou benzyle) les positions **4** et **5** de l'azole se sont avérées très sensibles aux modifications. En particulier, la position **5** doit d'être fonctionnalisée par une triple liaison carbone-carbone, où la conjugaison des deux fonctions ainsi que la linéarité de l'alcyne sont capitales pour conserver une bonne activité (Fig.54).

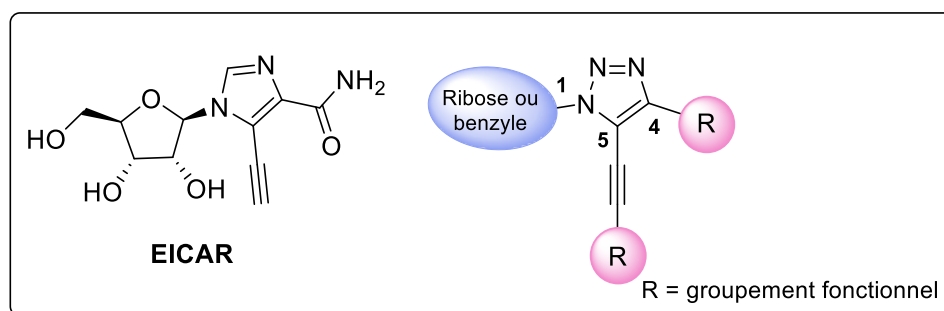


Figure 54. Relation structure activité.

Suite à cette étude, deux séries de molécules ont été synthétisées, une série d'analogues nucléosidiques et une série non nucléosidique. Plusieurs analogues ont été préparés et l'évaluation de leur activité antiproliférative vis-à-vis des diverses lignées cancéreuses (détermination des IC₅₀), a permis d'identifier un hit pour chaque série : **231** et **HA344** (Fig.55).

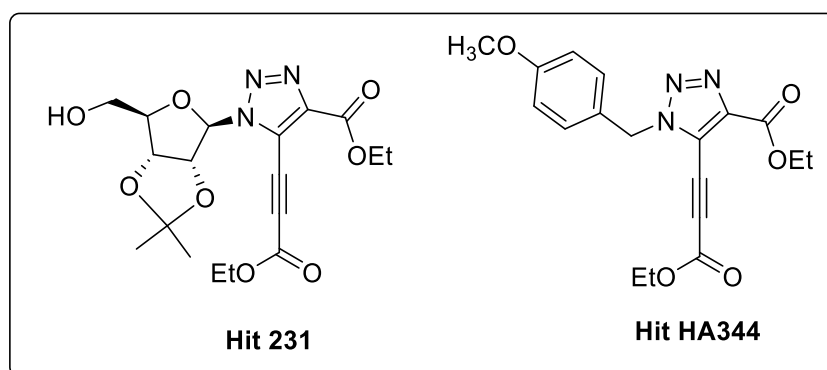


Figure 55. Structure chimique des deux Hits identifiés.

Au cours d'études biologiques préliminaires, notre équipe s'est confrontée à l'instabilité métabolique des deux hits. Celle-ci est due à la dégradation des esters *in-cellulo*. Pour cela, nous envisageons d'optimiser les paramètres pharmacologiques des hits de séries identifiés et de développer de nouveaux composés ayant une activité biologique exacerbée tout en étant plus stable d'un point de vue métabolique.

Du point de vue de la synthèse chimique, nous avons envisagé le remplacement des groupements esters en 4 et 5 de l'azole par des fonctions amides aromatiques. Cette approche nous permettra de conserver l'accepteur de Michael en position 4 de l'azole tout en apportant plus de stabilité métabolique. Ces composés seront ensuite évalués sur des cellules de leucémie myéloïde chronique (LMC), pour laquelle le composé de référence est l'AICAR. Ce travail sera réalisé en collaboration avec l'équipe du Dr. P. Auberger (C3M/ INSERM U1065, Nice).

II. Les nucléosides et leurs activités biologiques

Les nucléosides sont des molécules biologiques importantes qui fonctionnent comme des molécules de signalisation et comme des précurseurs des nucléotides nécessaires à la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Les analogues de nucléosides synthétiques sont utilisés cliniquement pour traiter toute une série de cancers et d'infections virales.²⁸⁵

En termes de structure, on peut considérer que les nucléosides sont constitués de trois éléments clés : (i) le groupe hydroxyméthyle en position 5', qui est nécessaire à la phosphorylation de la molécule par des kinases afin d'obtenir une activité biologique, (ii) la partie base hétérocyclique, qui est impliquée dans le processus de reconnaissance du nucléoside par des liaisons hydrogène spécifiques, et (iii) le cycle furanose, qui dans plusieurs cas semble agir comme un espaceur présentant le groupe hydroxyméthyle et la base dans l'orientation correcte (Fig.56).²⁸⁶

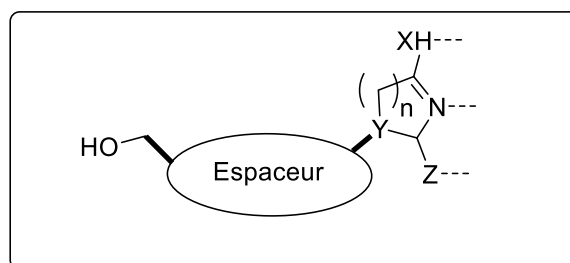


Figure 56. Analogue de nucléosides.

II.1. Les nucléosides utilisés comme antiviraux

Les analogues nucléosidiques représentent la plus grande classe d'antiviraux à base de petites molécules, qui constituent actuellement la base de la chimiothérapie des infections chroniques causées par le VIH, les virus de l'hépatite B ou C et les virus de l'herpès. Une puissance antivirale élevée et des paramètres pharmacocinétiques favorables font que certains analogues de nucléosides conviennent également au traitement des infections aiguës causées par d'autres virus à ARN et à ADN importants sur le plan médical.²⁸⁷

Bien que des cibles nouvelles et prometteuses soient en cours d'identification, les analogues nucléosidiques restent la pierre angulaire de la thérapie antivirale. Actuellement, sept sur les seize médicaments disponibles pour le traitement du VIH (AZT,²⁸⁸ ddC,²⁸⁹ d4T,²⁹⁰ 3TC,²⁹¹ Abacavir²⁹² et le Ténofovir approuvé en 2004²⁹³) (Fig.57) appartiennent à la catégorie des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

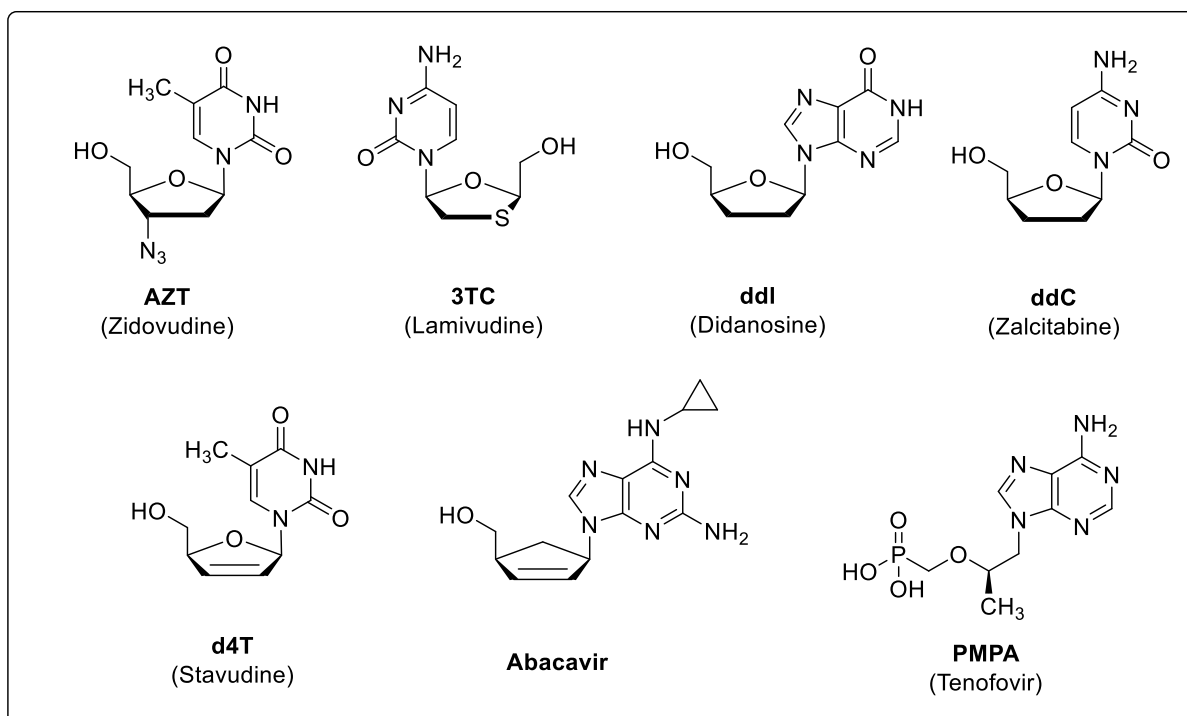


Figure 57. Analogues de nucléosides anti-*VIH* approuvés par la FDA.

Dix autres analogues nucléosidiques [idoxuridine (IdU), trifluridine (TFT), acéduride (EdU), vidarabine (araA), acyclovir (ACV), valaciclovir (val-ACV), penciclovir, famciclovir (FCV), ganciclovir (DHPG), et le cidofovir (HPMPC)] sont actuellement disponibles pour le traitement des maladies causées par des virus appartenant à la famille des herpès, en particulier l'herpès simplex de type 1 et 2, le cytomégalo virus, et le virus varicelle-zona (Fig.58). Parmi eux, les composés comme l'acyclovir, sont utilisés depuis des décennies et sont toujours les agents antiviraux les plus utiles dans leur pathologie cible. ²⁹⁴

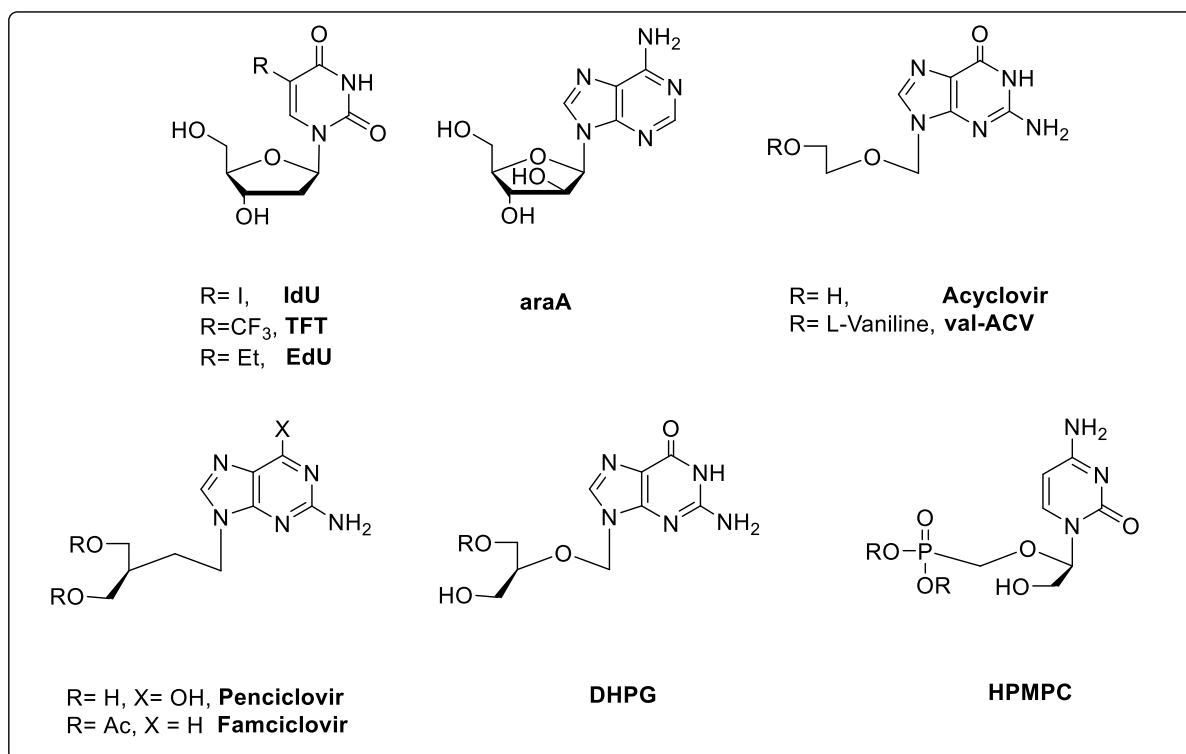


Figure 58. Analogues de nucléosides approuvés comme agents antiviraux.

La ribavirine,²⁹⁵ un nucléoside contenant une nucléobase de type 1,2,4-triazole, est un inhibiteur de l'ARN-polymérase virale active contre les syncytites respiratoires (Fig.59). Elle est utilisée depuis des décennies pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en combinaison avec le peginterféron- α 2a, cependant le peginterféron- α est souvent mal toléré et la thérapie à base d'interféron a une efficacité limitée. Un certain nombre de nouveaux agents antiviraux à action directe sont actuellement en cours de développement pour le traitement de l'hépatite C chronique, ce qui soulève la possibilité d'un traitement sans interféron. Le sofosbuvir,²⁹⁶ un analogue nucléotidique récemment approuvé, est un inhibiteur très puissant de la NS5B polymérase du VHC, a montré une grande efficacité en combinaison avec plusieurs autres médicaments, avec et sans peginterféron- α 2a, contre le VHC (Fig.59). Il présente de nombreux avantages en raison de sa grande puissance, de ses faibles effets secondaires, de son administration par voie orale et de sa grande barrière contre la résistance, actuellement disponible comme médicament efficace contre le VHC commercialisé sous la marque Sovaldi par la firme américaine pharmaceutique Gilead Sciences.

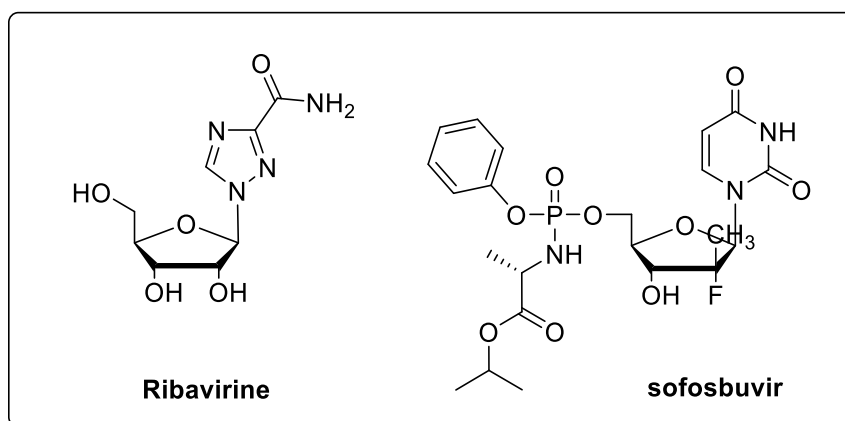


Figure 59. Analogues de nucléosides utilisés comme anti-VHC.

II.2. Les nucléosides utilisés comme anticancéreux

Les analogues de nucléosides et les nucléobases constituent une famille pharmacologiquement diversifiée, qui comprend des composés cytotoxiques, des agents antiviraux et des molécules immunosuppressives. Les nucléosides anticancéreux comprennent plusieurs analogues de nucléosides et de nucléobases physiologiques que sont les pyrimidines et purines. Les deux principaux analogues de purine sont la cladribine (CldA) et la fludarabine (Fludara®). Ces médicaments sont principalement utilisés dans le traitement des troubles sanguins malins. Parmi les analogues de pyrimidine actuellement disponibles, la cytarabine est largement utilisée dans le traitement de la leucémie aiguë ; la gemcitabine (Gemzar®) a une activité dans diverses tumeurs solides et certaines maladies hématologiques malignes ; et les fluoropyrimidines fluorouracil et capécitabine (Xeloda®), ont montré une activité dans les cancers colorectaux et du sein (Fig.60).²⁹⁷

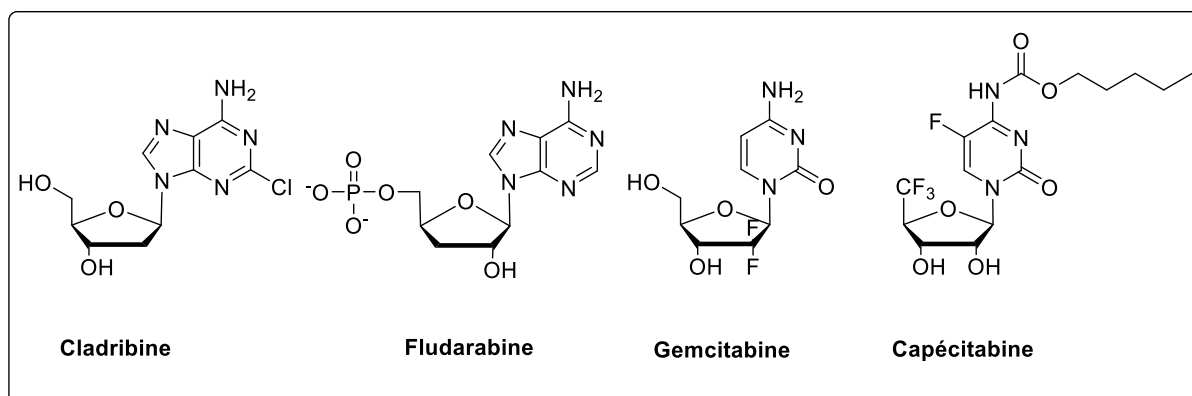


Figure 60. Analogues de nucléosides approuvés comme médicaments anticancéreux.

Ces composés agissent principalement sur des enzymes telles que les nucléos(t)ides kinases, les ribonucléotides réductases, la thymidylate synthétase ou encore les polymérases, donnant une activité antimétabolique conduisant ainsi à l'apoptose des cellules cancéreuses.²⁹⁸

L'importance croissante des analogues de nucléosides en tant qu'agents cytotoxiques est due à la fois au développement de nouveaux composés ayant une large applicabilité aux cancers courants et à la compréhension de leurs mécanismes d'action, permettant une intervention pharmacologique pour potentialiser les effets antitumoraux de ces composés.

Les nucléosides qui nous intéressent plus particulièrement dans ce travail comportent un hétérocycle à cinq chaînons en guise de base et jouent un rôle important en chimiothérapie antivirale et/ou antitumorale. Comme nous l'avons cité dans le paragraphe I.6.3 du premier chapitre, les analogues nucléosidiques tels que la tiazofurine,²⁹⁹ la ribavirine (Virazole®),³⁰⁰ la mizoribine (Bredinine®)³⁰¹ et l'AICAR (Acadésine)³⁰² présentent des effets cytotoxiques pour certaines cellules cancéreuses *in-vitro* et *in-vivo* : de puissants inhibiteurs de la prolifération de certains virus à ARN, et immunosuppresseurs respectivement tous ces nucléosides 5'-monophosphates sont de puissants inhibiteurs de l'IMP déshydrogénase (Fig.61).

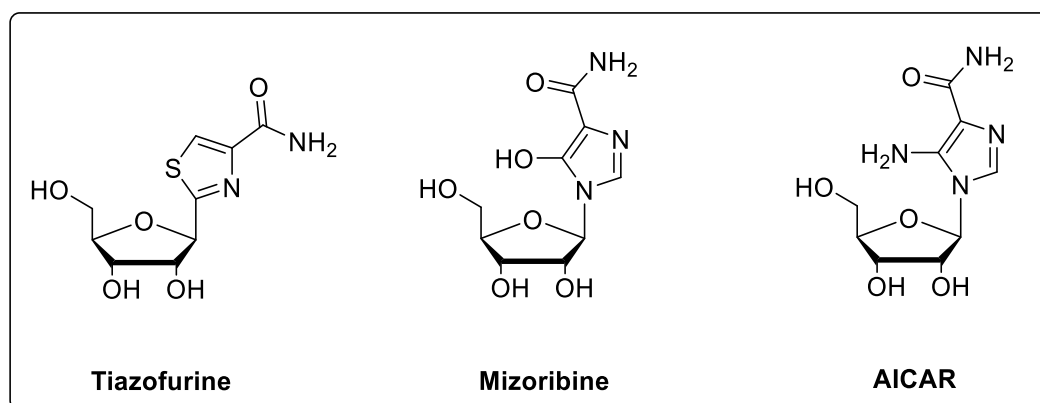


Figure 61. Exemples de nucléosides bioactifs à cinq chaînons.

II.3. Modes de synthèse de quelques dérivés d'EICAR

Au cours de ces deux dernières décennies, plusieurs chercheurs se sont intéressés à la synthèse de l'EICAR et de ses dérivés afin de découvrir d'autres effets biologiques éventuels de ce type de composés. Minakawa *et al.*,³⁰³ ont décrit la synthèse de l'EICAR et de certains de ses dérivés à partir du 5-amino-1- β -D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide (AICAR, Fig.61). La méthode synthétique adaptée par ce groupe, consiste premièrement à préparer le dérivé 2',3',5'-tri-O-acétyl-5-iodo-AICAR en deux étapes par la protection des fonctions hydroxyles libres de

l'AICAR avec l'anhydride acétique, suivie par l'iodation de la position 5 de l'imidazole qui remplace le groupement amine par un atome d'iode via une réaction de Sandmeyer modifiée. Ensuite, les réactions de couplage croisé, catalysées par du palladium (Sonogashira), du dérivé iodé ainsi préparé avec différents alcynes terminaux permettent de synthétiser une série de composés 5-alcynyles du 2',3',5'-tri-O-acétyl-AICAR. Enfin, les fonctions hydroxyles de ces derniers sont démasquées en présence de méthanol ammoniacal pour donner les produits finaux dérivés de l'EICAR (Schéma 52).

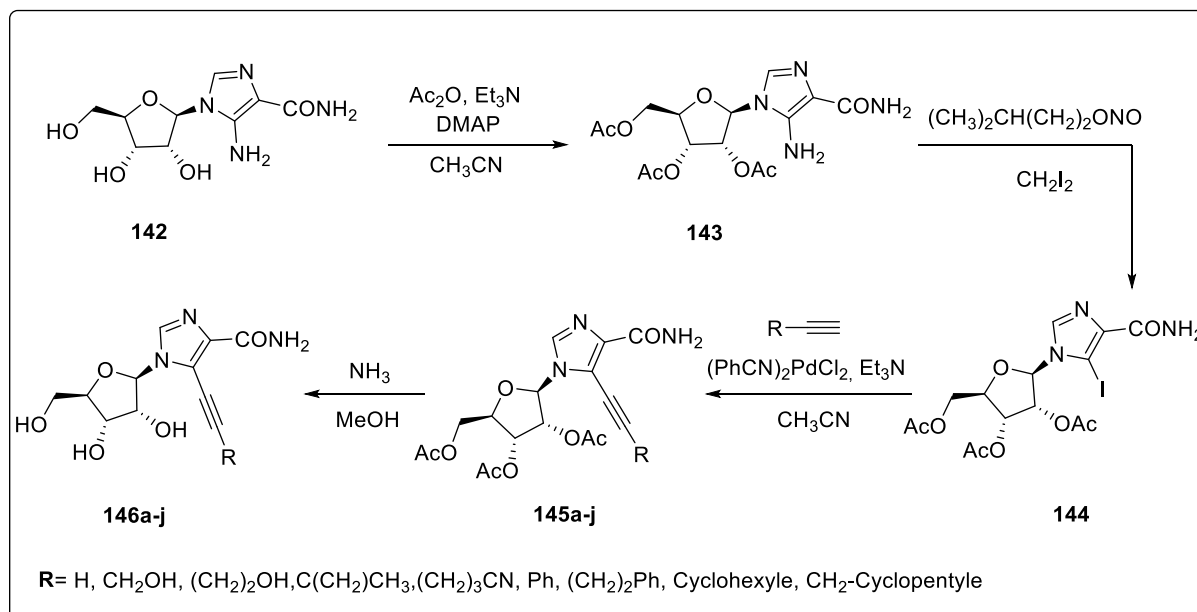


Schéma 52. Synthèse de l'EICAR et de ses dérivés à partir de l'AICAR.

Comme nous venons de le voir dans ce dernier exemple, la réaction de Sonogashira permet donc de réaliser un couplage croisé catalysé par le Pd⁰ entre un haloaryle et un alcyne terminal de façon à former l'alcyne di-substitué correspondant.³⁰⁴ Généralement, l'ajout d'un co-catalyseur au cuivre (I) est nécessaire pour favoriser la réaction.

De manière similaire, Ostrowski et *al.*,³⁰⁵ ont effectué la synthèse de 5-éthynyltriazolyl ribonucléosides à partir des dérivés d'AICAR. Leur stratégie consiste également en la préparation d'intermédiaires 5-iodotriazoles suivie par des couplages de Sonogashira avec différents alcynes terminaux (Schéma 53).

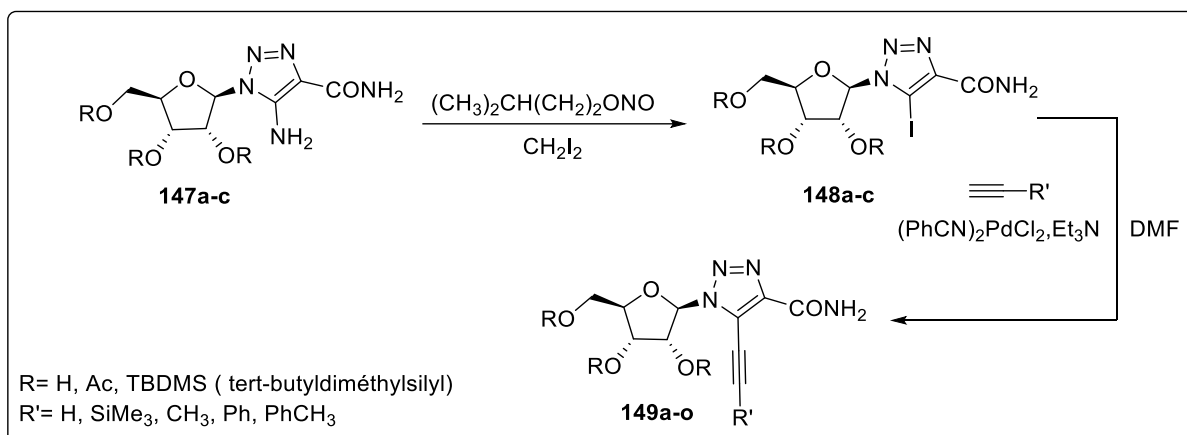


Schéma 53. Synthèse de 5-éthynyltriazolyl-ribonucléosides.

Une autre voie synthétique pour la préparation d'un analogue de l'EICAR a été illustrée ultérieurement dans un travail décrit par notre équipe de recherche (molécules bioactives, Nice) en 2009.³⁰⁶ Cette méthode repose sur la cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le Cu(I) entre le 2,3,5-tri-*O*-acétyl-1-deoxy-1-azidoribofuranose et le propiolate d'éthyle, accompagnée d'un piégeage électrophile par de l'iode pour fournir le 5-iodotriazole. Celui-ci subit ensuite une réaction de couplage de Sonogashira, catalysée avec le Pd (PPh₃)₂Cl₂ et le CuI en présence de Et₃N comme ligand pour produire le 5-éthynyltriazole correspondant. La déprotection de ce dernier avec du méthanol ammoniacal permet d'avoir l'analogue triazolique de l'EICAR comme produit final (Schéma 54).

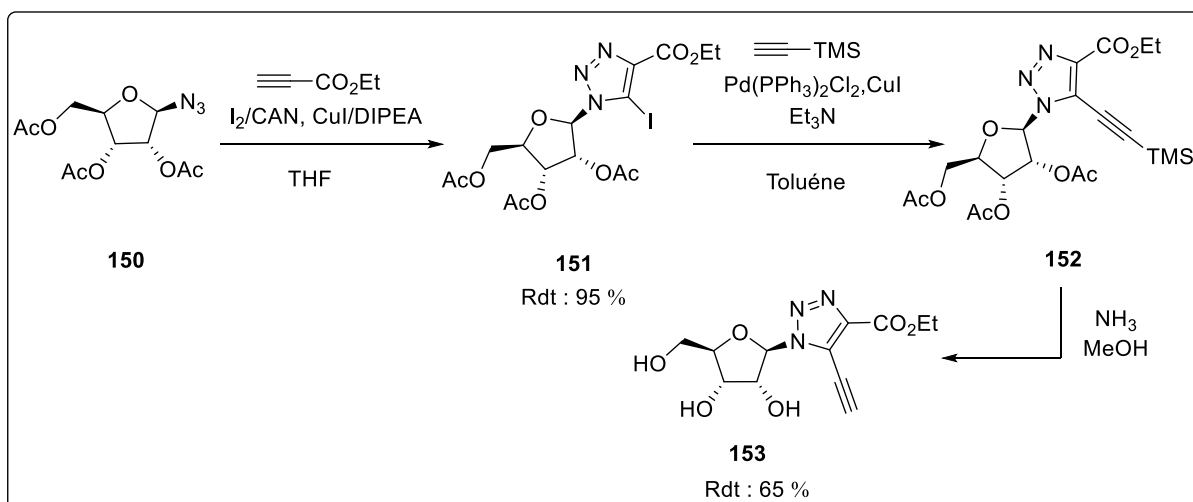


Schéma 54. Synthèse d'un analogue triazolique de l'EICAR.

III. Stratégie de synthèse de nouveaux 5-alcynyl-1,2,3-triazoles analogues d'EICAR

III.1. Introduction et objectif

Toutes ces approches établies pour la synthèse de l'EICAR et de ses dérivés, ont reçues une attention particulière dans ces dernières années. Toutefois, plusieurs problèmes influencent ces réactions, ce qui impliquent dans la plupart des cas, des difficultés d'avoir de bons rendements. En outre, d'autres facteurs apparaissent comme limitant pour la synthèse de vastes collections de composés ; nous pouvons citer : le nombre élevé d'étapes réactionnelles qui agissent sur le temps et le rendement globales de la réaction, les conditions drastiques utilisées, ou encore l'utilisation des catalyseurs au palladium (coût élevé). D'où l'importance de mettre en œuvre une nouvelle méthode de synthèse, pour ce type de composés, capable de contourner ces difficultés.

Très récemment notre équipe a développé une nouvelle stratégie qui repose sur une double réaction de cycloaddition dipolaire-1,3/couplage oxydant, d'un azoture avec un alcyne terminal. Réalisée en *one-pot* et catalysée par le cuivre (I), en présence d'un ligand et d'un oxydant, cette réaction permet la formation d'un 1,2,3-triazole présentant un alcyne en position-5 (Schéma 55).

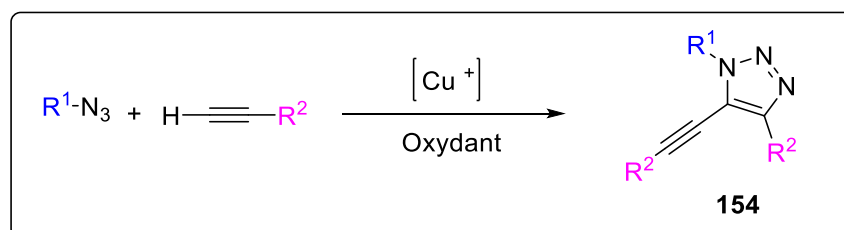


Schéma 55. Synthèse de 5-alcynyl-1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués *via* une cycloaddition dipolaire-1,3 oxydante.

Le cycle catalytique le plus admissible a été proposé par notre équipe, commence par la formation d'un complexe Cu-acétylide **I**, qui se cyclise en présence de l'azide pour former l'intermédiaire triazolyl-cuprate **II** contenant un atome de cuivre à l'état d'oxydation (+2). Ensuite ce complexe subit soit une protolyse en présence d'un H^+ pour générer le 5-*H*-triazole ou alors un couplage oxydant avec l'alcyne terminal utilisé en excès en milieu oxydant (H_2O_2), qui favorise l'obtention d'un complexe intermédiaire **III** au cuivre (+3).³⁰⁷ Ce dernier permet

de générer le 5-alcynyl triazole 1,4,5-trisubstitués **IV** via une élimination réductrice avec régénération du catalyseur au cuivre (+1) (Schéma 56).

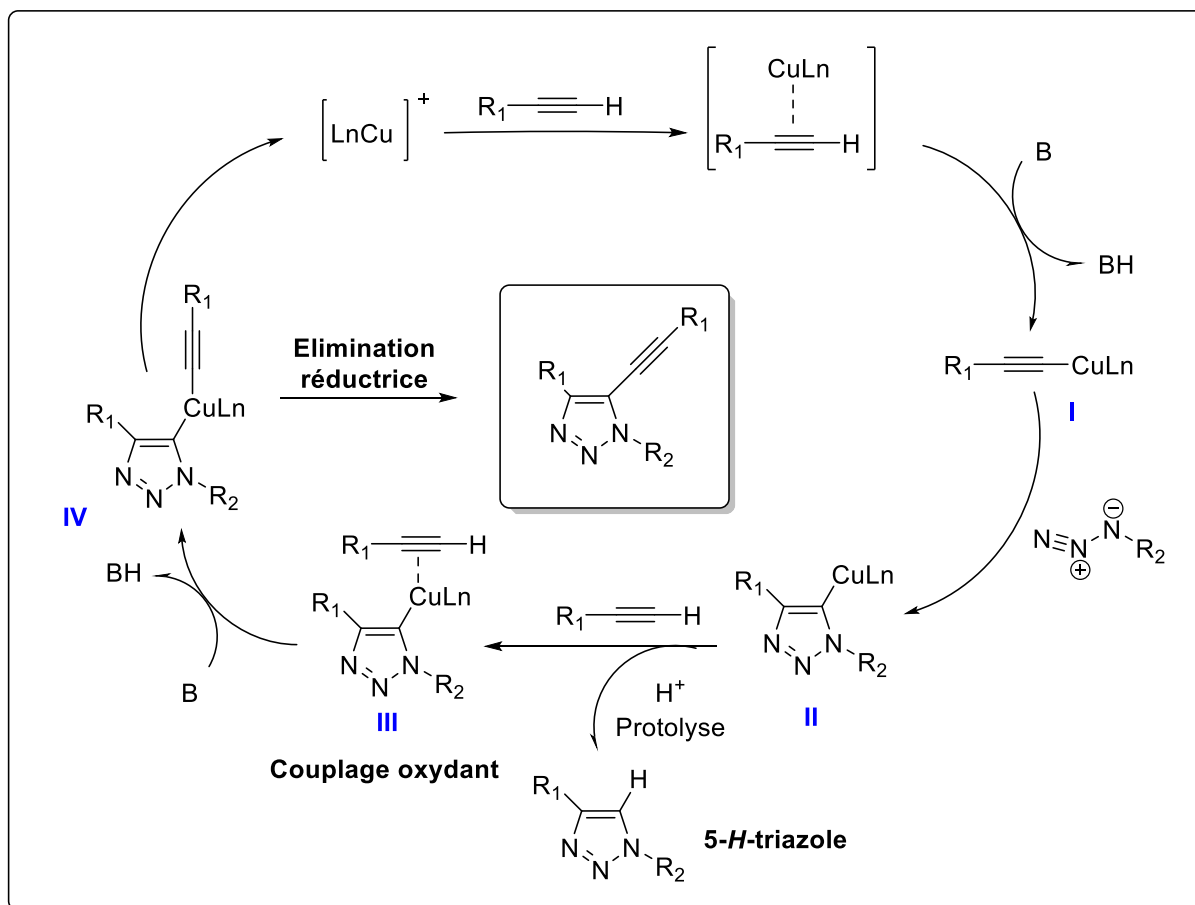


Schéma 56. Cycle catalytique proposé de la réaction de cycloaddition/couplage oxydatif.

Jusqu'à présent, très peu de travaux qui utilisent une méthodologie de cycloaddition-couplage des azotures avec des alcynes terminaux pour la synthèse des 5-alcynyl-1,2,3-triazoles. Les plus représentatifs ont été compilés ci-dessous.

En 2006 Gerard et *al.*,³⁰⁸ ont été intéressés par la synthèse des dérivés des 5-alcynyl-1,2,3-triazoles dans une réaction en *one-pot*, leur stratégie repose sur une double réaction de cycloaddition dipolaire-1,3/couplage des azides aliphatique, benzyliques et aromatiques avec un grand excès d'alcyne en présence de $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ comme catalyseur et le TMEDA comme ligand, la DIEA comme base et de *N*-oxyde de 4-méthoxymorpholine comme co-oxydant avec l'oxygène de l'air pour donner un mélange des 1,4,5-trisubstitués et 1,4-disubstitué 1,2,3-triazoles avec des rendements globaux moyens (Schéma 57).

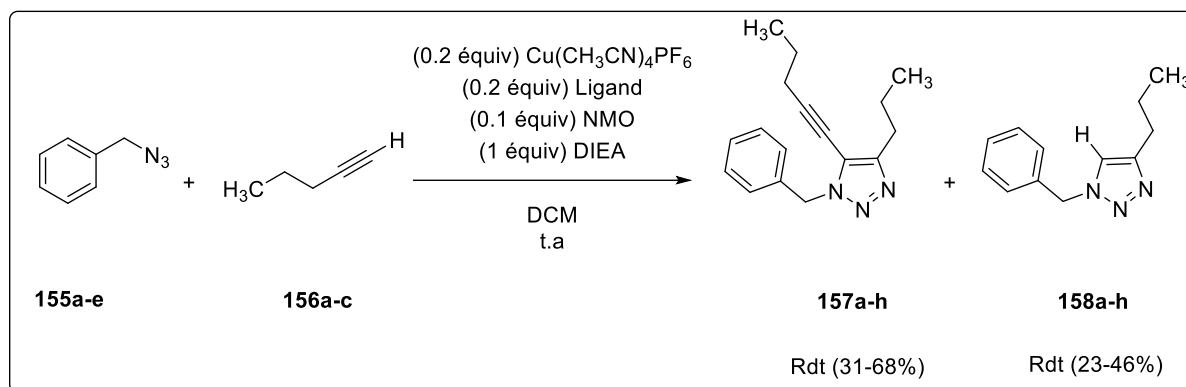


Schéma 57. Synthèse de 1,4,5-trisubstitué-1,2,3-triazoles par cycloaddition-couplage d'azides et d'alcynes terminaux catalysée par le cuivre.

Inspiré par la méthodologie inventée par Gerard et *al*, une année plus tard Yang et *al.*,³⁰⁹ ont développé une autre stratégie en *one-pot* pour la formation régiosélective de 1,2,3-triazoles 1,4,5 trisubstitués par une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3/couplage à partir des dérivées d'acides phénylboroniques, d'azoture de sodium et une variété d'alcynes terminaux, catalysée par CuI (10 % en moles) et CuSO₄·5H₂O (20 % en moles). La réaction a été réalisée dans divers solvants contenant de l'eau, notamment l'acétone, le MeCN, le DMF, le DMSO, l'EtOH, le MeOH, le THF, le t-BuOH et le 1,4-dioxane ; cependant, le système de solvants 1,4-dioxane-eau s'est avéré efficace avec un mélange de CuSO₄/CuI comme système catalytique légèrement meilleure dans des temps relativement long ≥ 12 h (Schéma 58).

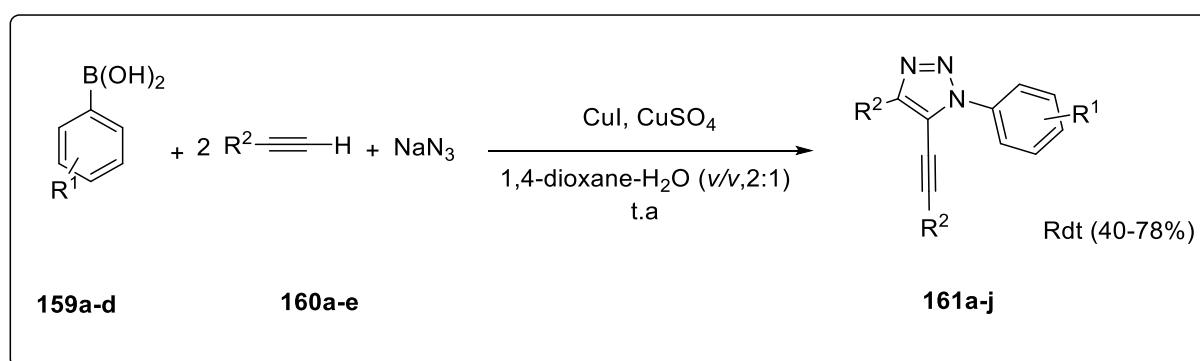


Schéma 58. Synthèse de 1,4,5-trisubstitué-1,2,3-triazoles par cycloaddition-couplage à partir des acides phénylboroniques catalysée par le cuivre Cu(I)/Cu(II).

Une autre stratégie similaire a été élaboré en 2012 par Alonso et *al.*,³¹⁰ par une réaction multi-composante d'halogénures de benzyle/alkyle, d'azoture de sodium et d'alcynes terminaux en présence d'oxyde de cuivre (+1) comme catalyseur dans le méthanol dans les conditions

ambiantes. Cette stratégie permet un accès aux dérivées 5-alcynyl 1,2,3-triazoles avec des rendements moyens dans des temps supérieures à 6h (Schéma 59).

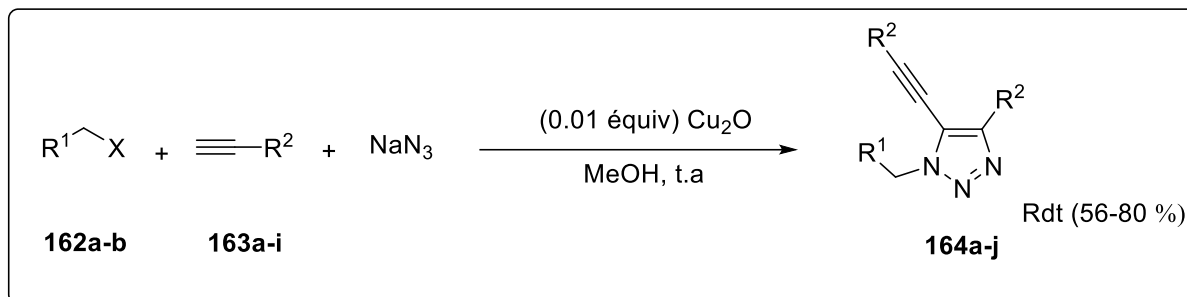


Schéma 59. Synthèse multi-composante des 5-alcynyl 1,2,3-triazoles catalysée par l'oxyde de cuivre.

Ces méthodes que nous venons de décrire et comme l'ont noté les auteurs, le couplage Glaser et la cycloaddition vers les triazoles 1,4-disubstitués non alcynylés étaient des réactions concurrentes qui expliquaient les faibles rendements atteints dans de nombreux cas en plus la réaction nécessite un temps prolongé pour être achevée. En raison de notre intérêt constant pour la cycloaddition dipolaire-1,3 et du petit nombre de méthodologies qui permettent la formation de 5-alcynyl 1,2,3-triazoles de manière efficace, nous avons développé notre propre méthode pour préparer de nouveaux dérivés des 5-alcynyl 1,2,3-triazoles à visée thérapeutique, nous avons d'abord essayé d'appliquer les conditions décrites par Alonso et Gerard sur des substrats modèles avec le propiolate d'éthyle comme alcyne terminal. Cependant, nous avons finalement été confrontés à des problèmes de réactivité et de très faibles rendements (<5%) avec formation exclusive de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués, ce qui peut être expliqué par la grande réactivité de notre propiolate d'éthyle par rapport à le phényle acétylène utilisé précédemment.

Pour cela nous avons essayé d'adapter les conditions de réaction à nos substrats spécifiques. Un examen rapide des paramètres de réaction de ce couplage CuAAC / oxydation a révélé que le cyanure de cuivre était le mieux adapté comme source de Cu (I), la DIPEA comme base/ligand, le peroxyde d'hydrogène comme oxydant et le THF comme solvant. En suivant ce protocole une collection des 5-alcynyl 1,2,3-triazolyl-glycosides a été synthétisée avec des rendements allant de faibles à bons (21-72%) dans des temps de réactions courts 3-5h (Schéma 60).³¹¹

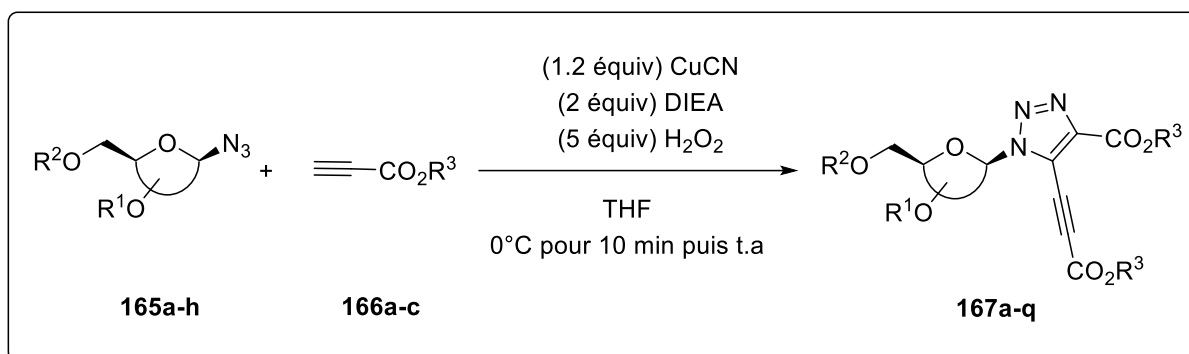


Schéma 60. Synthèse de 5-alcynyl 1,2,3-triazolyl-glycosides triazoles par une réaction de CuAAC oxydative.

Juste après notre travail deux équipes Wang et *al.*,³¹² en 2017 et Zhao et *al.*,³¹³ en 2019 ont développé également une réaction CuAAC oxydative en *one-pot* à partir des azides benzyliques, d'alcynes et de 1-bromoalcynes comme électrophile, en utilisant de CuCl comme source de cuivre (I) en présence d'une base forte *t*-butoxyde dans le 1,2-dichloroéthane, la réaction a été effectuée dans des conditions inertes dans le tamis moléculaire afin d'éliminer toute traces d'eau pour générer en une seule étape les dérivées de 5-alcynyl 1,2,3-triazoles avec des bons rendements après 12h (Schéma 61). La même réaction a été reproduite par Zhao et *al.*, mais en présence d'un nouveau complexe de cuivre(I) immobilisé comme catalyseur recyclable [L-Proline-MCM-41-CuCl] qui peut être préparé à partir de réactifs disponibles dans le commerce et peu coûteux et présente la même activité catalytique que le CuCl. Le catalyseur L-Proline-MCM-41-CuCl est également facile à récupérer par un simple procédé de filtration et peut être réutilisé au moins sept fois sans perte d'activité apparente.

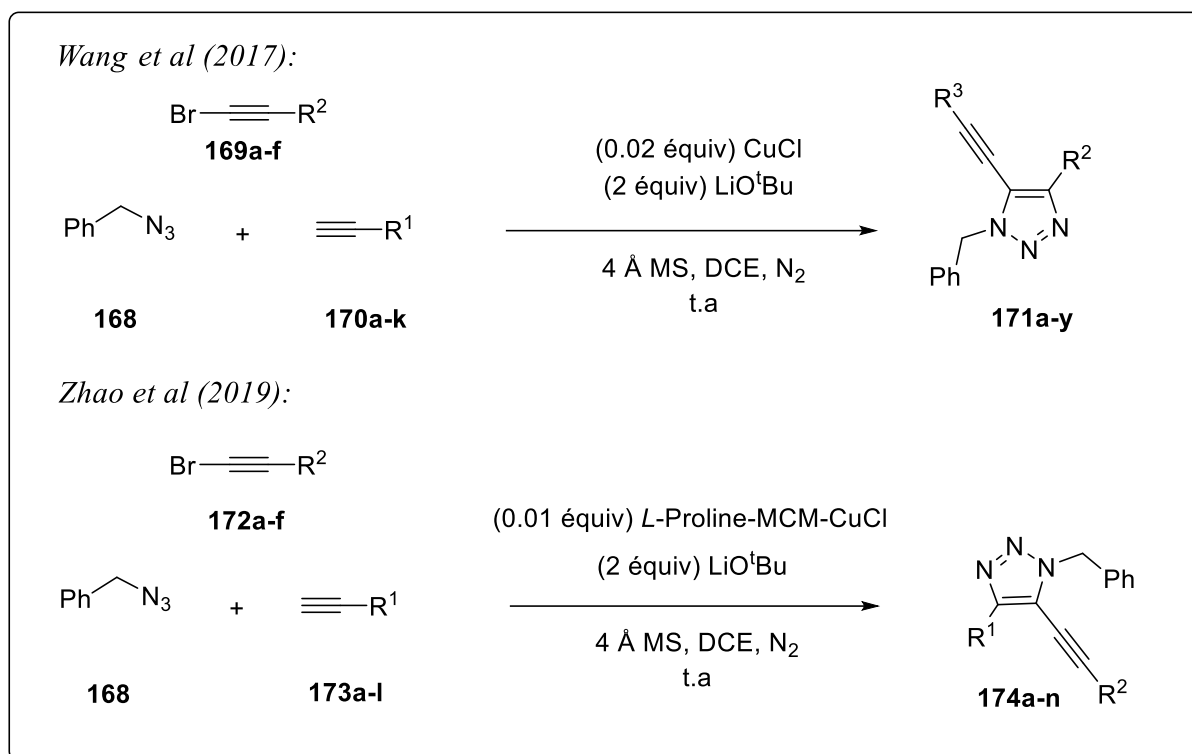


Schéma 61. Synthèse à trois composantes de 1,2,3-triazoles 5-fonctionnalisés en *one-pot*.

Après cette étude bibliographique sur les différentes méthodes excitantes sur la synthèse des dérivées de 1,2,3-triazoles 5-fonctionnalisés en une seule étape, nous pouvons conclure que chaque cas cité a ses propres conditions opératoires et par conséquent il est nécessaire d'adapter les conditions réactionnelles (catalyseur, solvant, base...) avec les substrats de départs utilisés.

Pour cette raison nous avons adopté notre propre méthode pour la synthèse d'une nouvelle série des 5-Alkynyl-1,2,3-triazoles analogues d'EICAR en deux étapes :

La première étape consiste à préparer les propiolamides aromatiques, **177a-j**, par un couplage peptidique entre l'acide propargylique et une série des anilines (primaire et secondaire). Ensuite, celles-ci ont été engagées dans une cycloaddition dipolaire-1,3 en conditions oxydantes pour conduire au composés cibles **178a-t**.

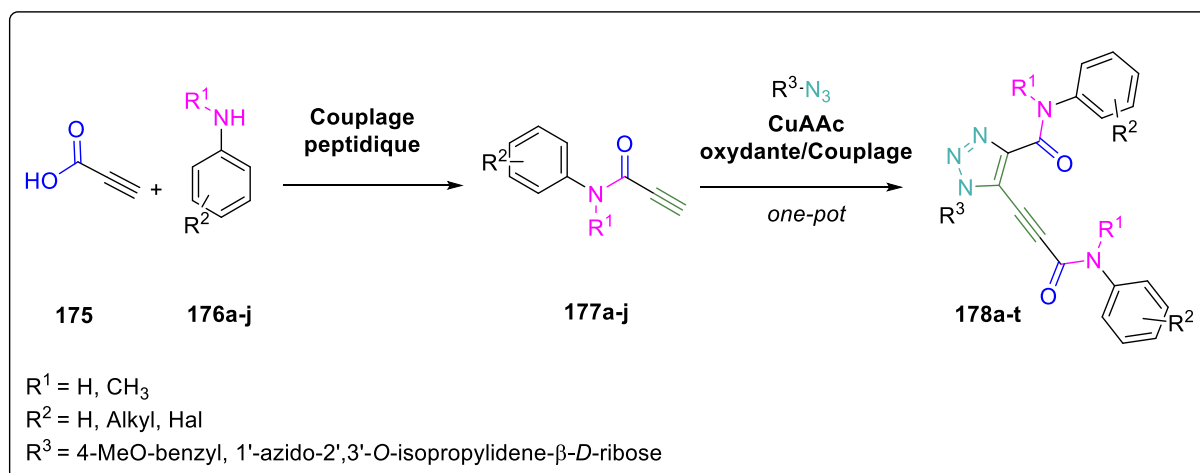


Schéma 62. Stratégie de synthèse de nouveaux 5-alcynyl-triazoles.

III.2. Synthèse des propiolamides *via* un couplage peptidique

Depuis que les premiers peptides simples ont été synthétisés par Theodor Curtius et Emil Fisher il y a un siècle, la recherche sur la méthodologie de la synthèse des peptides a connu un développement spectaculaire.³¹⁴ Toutefois, ce n'est qu'au cours des dernières décennies, notamment après l'invention par Bruce Merrifield de la synthèse de peptides en phase solide (SPPS)³¹⁵ que des méthodes fiables de préparation de peptides ont été mises au point. Les méthodes de synthèse modernes, qu'elles soient manuelles ou assistées par machine, à l'aide de supports solides ou en solution, permettent de synthétiser relativement aisément de nombreux peptides.³¹⁶

La fonction amide, ou liaison peptidique, est une caractéristique commune des petites molécules synthétiques ou naturelles complexes. Par exemple, elle est omniprésente dans presque tous les systèmes vivants ; les protéines qui jouent un rôle crucial dans pratiquement tous les processus biologiques tels que la catalyse enzymatique, le transport/stockage de l'oxygène (hémoglobine), la protection immunitaire (anticorps) et les supports (collagène). Les amides jouent également un rôle clé dans la recherche et le développement des médicaments. La base de données de chimie médicinale a révélé que le carboxamide apparaît dans plus de 25% des médicaments connus. Cela peut être due à la neutralité, la stabilité et les propriétés acido-basique du groupement carboxamide mais également à sa formation sure, rapide et simple qui permet par la suite un accès direct à des grandes chimiothèques.³¹⁷

La formation de liaisons amides ou esters entre un acide et, respectivement, une amine ou un alcool sont formellement des condensations. Les estérifications habituelles (acide carboxylique + alcool) sont des réactions équilibrées, alors que, lors du mélange d'une amine avec un acide

carboxylique, une réaction acide-base se produit d'abord pour former un sel stable (Schéma 63). D'où l'importance de trouver des méthodes de synthèse fiable pour contourner cette réactivité acido-basique.³¹⁸

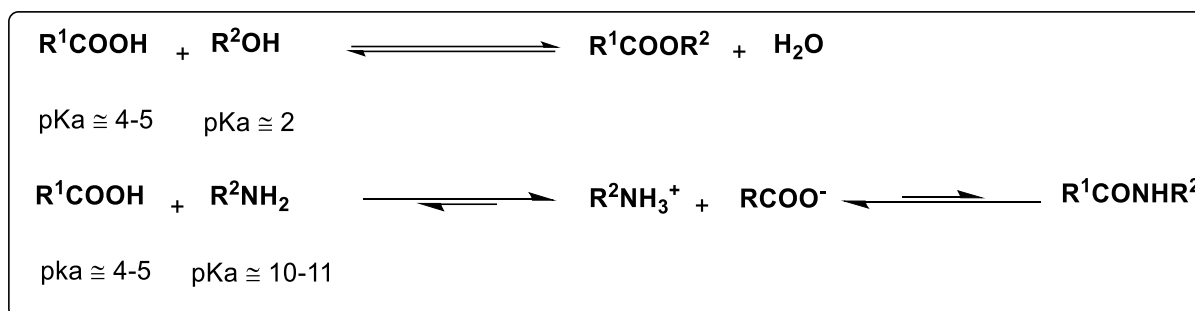


Schéma 63. Formation de la liaison ester par comparaison à la liaison amide.

La condensation directe du sel peut être obtenue à haute température (160-180°C), ce qui est généralement incompatible avec la présence d'autres fonctionnalités.³¹⁹ Il est donc nécessaire d'activer l'acide, de fixer un groupe partant au carbonyle de l'acide, pour faciliter l'attaque par le groupe amino (schéma 64).

Les composants carboxyliques peuvent être activés sous forme d'halogénures d'acyle, d'azotures d'acyle, d'acylimidazoles, d'anhydrides, d'esters, etc. Il existe différentes façons de coupler des dérivés carboxyliques réactifs avec une amine : (i) un agent d'acylation intermédiaire est formé et isolé puis soumis à une aminolyse, (ii) un agent d'acylation réactif est formé à partir de l'acide dans une ou plusieurs étapes distinctes, suivies d'un traitement immédiat avec l'amine, (iii) l'agent d'acylation est généré *in-situ* à partir de l'acide en présence de l'amine, par l'ajout d'un agent d'activation ou de couplage.³²⁰

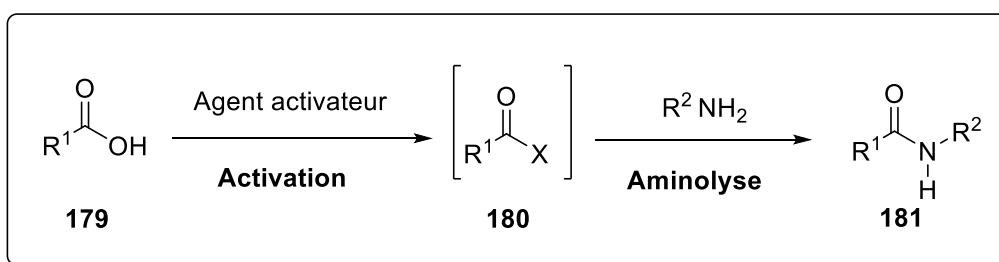
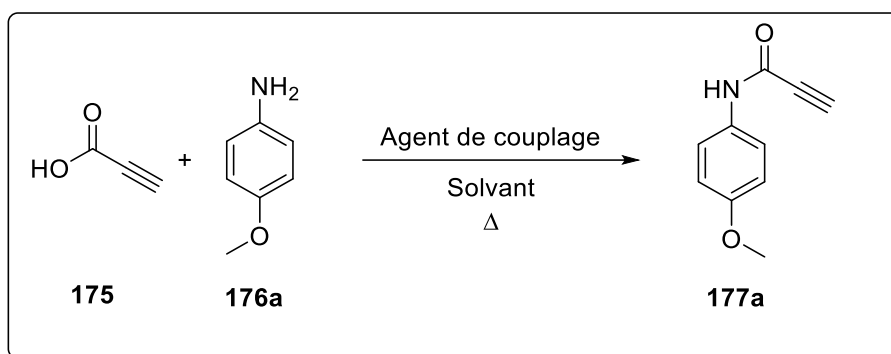


Schéma 64. Les étapes d'activation de l'acide et l'aminolyse.

Avec la même stratégie et dans le but de déterminer les conditions optimales de préparation de nos propiolamides d'intérêt (**177a-j**), nous avons procédé à une série d'essais expérimentaux afin de trouver l'agent de couplage adéquat. Nous avons cherché à réaliser cette réaction dans

des conditions les plus simples et efficaces, et conduisant bien évidemment à de bons rendements (Tableau 12). Pour ce faire nous avons pris la réaction modèle suivante :

Tableau 12 : Optimisation de la réaction du couplage peptidique - Préparation de propiolamides



Entrée ^a	Agent de couplage ^b	Base ^c	Solvant	T (°C)	t (h)	Rdt ^d (%)
1	HATU	DIPEA	DMF	120	24	Trace ^e
2	HATU	Et ₃ N	DMF	120	24	Trace ^e
3	HATU	DMAP	DMF	120	18	Trace ^e
4	EDC, HCl	Et ₃ N	DCM	40	10	35
5	EDC, HCl	DMAP	DCM	40	9	40
6	DCC	Et ₃ N	DCM	40	9.5	42
7	DCC	DMAP	DCM	40	6	51
8	DIC	Et ₃ N	DCM	40	4	60
9	DIC	DMAP	DCM	35	4	73
10 ^f	DIC	DMAP	DCM	30	3	86
11	DIC	--	DCM	30	3	87

^a acide propargylique (1 équiv), aniline (1 équiv), ^b agents de couplage (1 équiv), ^c base (0.5 équiv), ^d Rendement de produit pur isolé, ^e trace du produit avec des impuretés non identifiées par RMN, ^f réaction réalisée avec (0.2 équiv) du DMAP.

Les trois premières expériences ont été réalisées avec le HATU (hexafluorophosphate de (diméthylamino)-*N,N*-diméthyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)méthaniminium). C'est un réactif communément utilisé en synthèse peptidique afin de créer un ester activé à partir d'un acide carboxylique. Il est utilisé souvent avec la base de Hünig (DIPEA) pour former des liaisons amide, généralement dans le DMF. Dans ces conditions (entrée 1) nous avons remarqué que la réaction est trop longue (24h). Le produit n'est formé qu'en quantité de traces, et en compagnie de beaucoup de produits non identifiés par RMN. Ensuite nous avons testé la triméthylamine (Et₃N) et la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) comme bases dans le DMF (entrées 2 et 3) ; aucune réaction n'a été constatée. Seules des traces de produit sont observées, ce qui peut confirmer que l'ester activé est non favorisé dans notre cas. A partir de ces résultats nous avons évalué une série des carbodiimides comme activateurs de l'acide propargylique, en présence de différents bases organique, et dans le dichlorométhane comme solvant (entrées 4-9). En présence du chlorhydrate d'EDC (le chlorhydrate de *N*-Ethyl-*N'*-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide), nous avons remarqué la formation du produit souhaité **177a** avec des rendements moyens 35% (entrée 4) et 40% (entrée 5) dans des temps modérés 9-10h. Un deuxième test a été réalisé avec le DCC (*N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide), montre une augmentation moyenne de rendement par rapport à EDC de 40 à 51% avec une diminution notable du temps de réaction de 9h à 6h (entrées 6 et 7). Un autre test a été réalisé avec le DIC (*N,N'*-Diisopropylcarbodiimide), moins encombrant que DCC, la réaction a été totale au bout de 4h (entrée 8) et de 3.5h (entrée 9) avec une augmentation considérable du rendement de 51% à 73%. En outre, une diminution de la quantité de la base de 0.5 équiv à 0.2 équiv permet d'augmenter d'avantage le rendement de 73% à 86% et la réaction est terminée en seulement 3h (entrée 10) ce qui nous a poussé à refaire la même réaction mais cette fois-ci sans base (entrée 11) nous avons remarqué la formation du propiolamide **177a** souhaité avec un bon rendement 89% dans un délai similaire qu'avec la base. Ce qui est logique vu que la base est utilisée souvent pour libérer le carbodiimide de sa forme protoné comme dans le cas de EDC, HCl or dans le cas de DIC et DCC la base empêcherait la protonation du carbodiimide par l'acide carboxylique et par conséquent elle aurait pour effet d'inhiber la réaction comme l'illustre le mécanisme ci-dessous (Schéma 65).

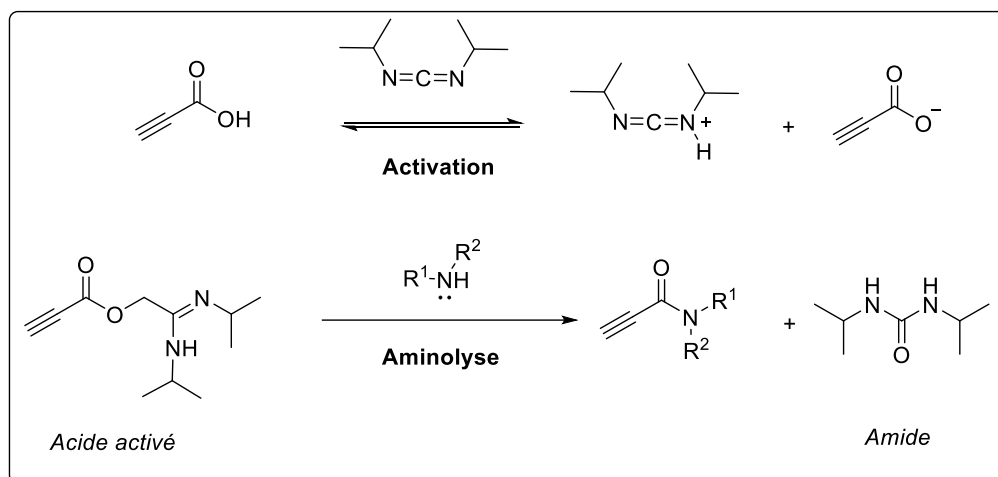
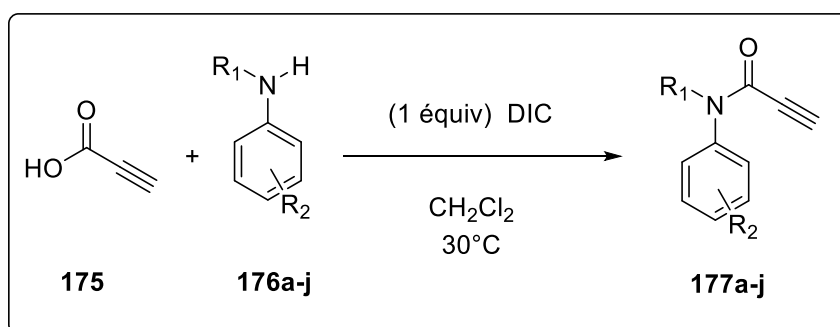


Schéma 65. Mécanisme de formation des propiolamides par le DIC **177a-j**.

Après avoir optimisés les conditions de couplage nous avons procédé à la généralisation de cette méthodologie pour préparer une nouvelle série de propiolamides à partir de l'acide propargylique et différentes anilines primaires et secondaires. Les divers produits synthétisés sont récapitulés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Synthèse de propiolamides **177a-j** via un couplage peptidique.



Entrée ^a	Propiolamide	R ¹	R ²	t (h)	Rdt (%) ^b
1	177a	H	4-MeO C ₆ H ₄	3	86
2	177b	H	3,5-Me C ₆ H ₃	3.5	80
3	177c	H	3,5-F C ₆ H ₃	4	65
4	177d	H	C ₆ H ₅	3	76
5	177e	H	4-Et C ₆ H ₄	3.5	79
6	177f	CH ₃	4-MeO C ₆ H ₄	4.5	71
7	177g	CH ₃	C ₆ H ₅	4	69
8	177h	CH ₃	4-F C ₆ H ₄	5	60

Chapitre IV : Synthèse one-pot de nouveaux 5-alcynyl-1,2,3-triazoles analogues d'EICAR via une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3/Couplage Oxydatif

9	177i	CH ₃	3-Me C ₆ H ₄	4.5	73
10	177j	CH ₃	4-CN C ₆ H ₅	6	59

^a acide propargylique (1 équiv), aniline (1 équiv), agent de couplage (1 équiv) dans 20 mL de DCM, ^b Rendements calculés à partir des produits purs isolés.

Toutes les expériences ont été réalisées avec des temps relativement courts (3-6h) et des rendements situés entre 59 et 86%, cependant certaines réactions de couplage nécessitent un léger chauffage à 45 °C pour être achevées ; la présence des groupement attracteurs (fluoro) en position 3 et 5 (entrée 3) ou 4 (entrée 8) pouvant être responsable de la nucléophilie réduite de l'aniline. De plus, l'encombrement stérique sur les anilines secondaires (entrées 5-10) est aussi limitant. Les produits bruts obtenus ont été purifiés par chromatographie sur colonne et leur structure a été caractérisée par les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C. A titre d'exemple pour le composé **177a** (Fig.62) les signaux en RMN ¹H montrent un doublet avec un déplacement chimique $\delta = 8.08$ ppm pour le proton *N*-H, deux doublets à $\delta = 7.38$ ppm et $\delta = 6.77$ ppm attribuables aux quatre protons *CH* aromatiques, ainsi la présence d'un signal à $\delta = 3.71$ ppm correspondant aux trois protons *CH*₃ et un signal caractéristique à $\delta = 2.82$ ppm du *CH*-alcyne. De plus, l'analyse du spectre RMN ¹³C confirme la structure du propiolamide souhaité **177a**. (Fig.63). En effet, il présente un signal à 42.1 ppm correspondant au carbone *CH*₃, ainsi que deux autres signaux à 55.4 et 74.1 ppm correspondant respectivement aux carbones *CH*-alcyne et *C*-alcyne.

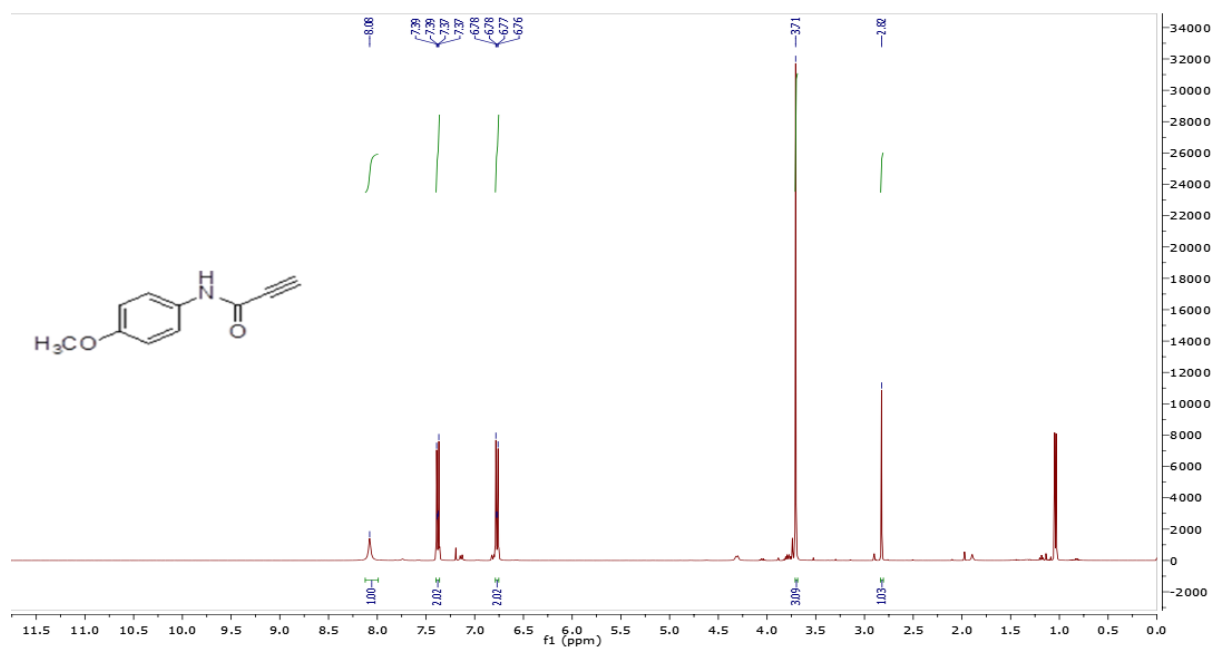


Figure 62. Spectre RMN ¹H du composé **177a**.

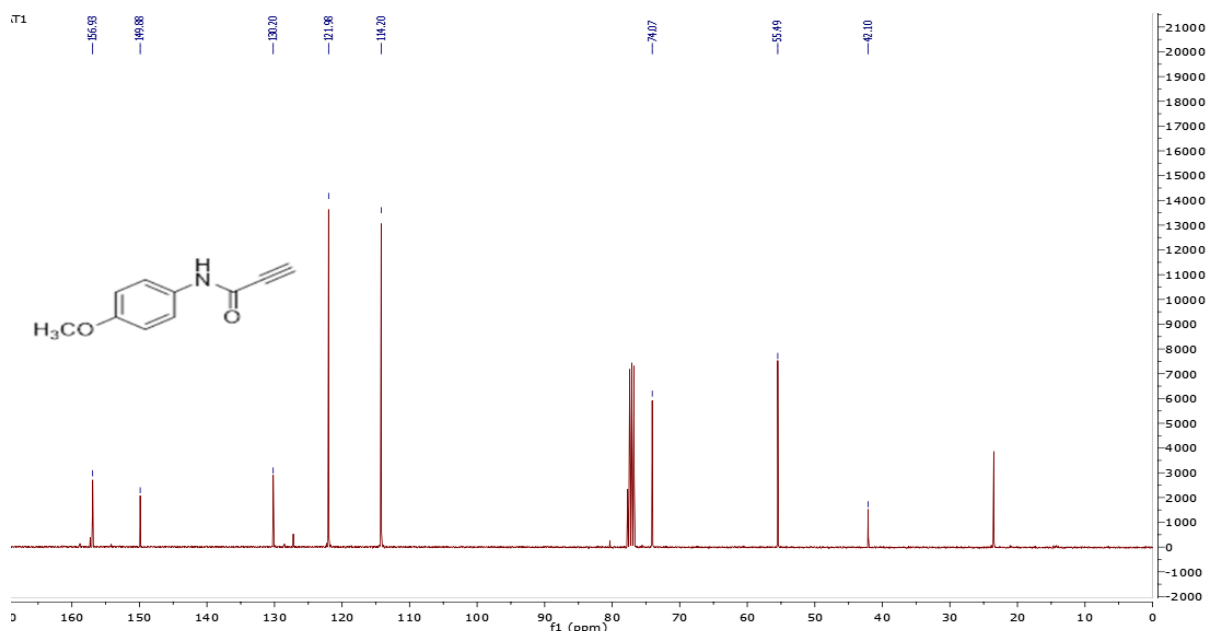


Figure 63. Spectre RMN ^{13}C du composé **177a**.

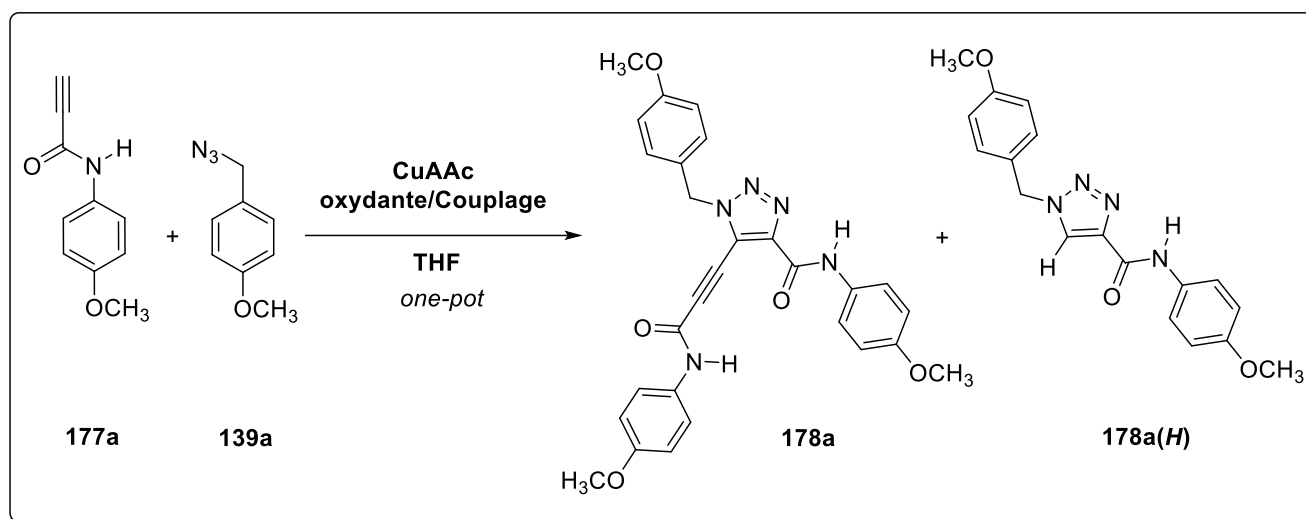
III.3. Synthèse de 5-alcynyl-1,2,3-triazoles analogues d'EICAR

III.3.1. Mise au point d'une réaction modèle

La deuxième étape de notre stratégie consiste à engager ces propiolamides dans une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 oxydative avec différents azotures. Cette étape sera réalisée en *one-pot*, dans les mêmes conditions développées précédemment par notre équipe et appliquée sur d'autres substrats.³¹¹ Cependant, dans ces conditions l'alcyne était utilisé en large excès (4 équiv). La réaction est catalysée par le cuivre (I) (CuCN) en présence de DIPEA comme base et de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2 , 35%) comme oxydant. Dans ces conditions la formation du 5-alcynyl-triazole est favorisée par rapport au 5-*H*-triazole.

Suite à notre objectif principal de simplifier davantage les conditions expérimentales de la cycloaddition dipolaire-1,3 oxydative, et avant de généraliser ce procédé sur l'ensemble des substrats de départ, nous avons tenté, dans un premier temps, de mettre au point les conditions de la réaction sur des substrats modèles. Pour cela, nous avons établi une sélection des réactifs de départ nous avons également fixé leurs quantités adéquates sans oublier de varier certains paramètres de la réaction en vue d'améliorer le temps et le rendement réactionnels. Pour simplifier, nous avons utilisé le 1-(azidométhyl)-4-méthoxybenzène **139a** comme azoture et le *N*-(4-methoxyphenyl)propynamide **177a** comme alcynes en présence de différents quantités de H_2O_2 , CuCN et DIPEA pour générer en une seule étape le 5-alcynyl-1,2,3-triazole correspondant, **178a** (Tableau 12).

Tableau 14 : Optimisation de la réaction cycloaddition dipolaire-1,3/couplage oxydatif.



Entrée ^a	177a (Équiv)	CuCN (Équiv)	DIPEA (Équiv)	H ₂ O ₂ (Équiv)	t (h)	Rdt (%) ^c (Ration 178a/177a(H)) ^d
1 ^b	4	1.5	2	5	5	40 (52/48)
2	3.5	1.5	2	5	5	45 (57/43)
3	3	1.5	2	5	4.5	58 (61/39)
4	2.5	1.5	2	5	4.5	60 (65/35)
5	2.5	1.1	2	5	4.5	60 (65/35)
6	2.5	1.1	1.5	5	4	62 (65/35)
7	2.5	1.1	1.2	8	3.5	65 (70/30)
8	2.5	1.1	1.2	10	3	70 (80/20)

^a Azoture (1 équiv) dans (20 mL) THF à 0°C pendant 10 min après à température ambiante, ^b les conditions utilisées dans notre un travail, ^c Rendement de produit **178a** pur isolé, ^d Les ratios ont été déterminés par RMN ¹H du brut.

La première expérience a été réalisée avec un grand excès du propiolamides (4 équiv) en suivant le même mode opératoire validé par notre équipe,³¹¹ le produit souhaité **178a** a été obtenu avec un rendement moyen 40% dans un temps relativement court 5h (entrée 1). Néanmoins nous avons aussi remarqué la formation du produit 5-*H*-triazole avec un ratio de (52/48) déterminé à partir de la RMN¹H du brut réactionnel. De plus, un reste de propiolamide de départ qui ne

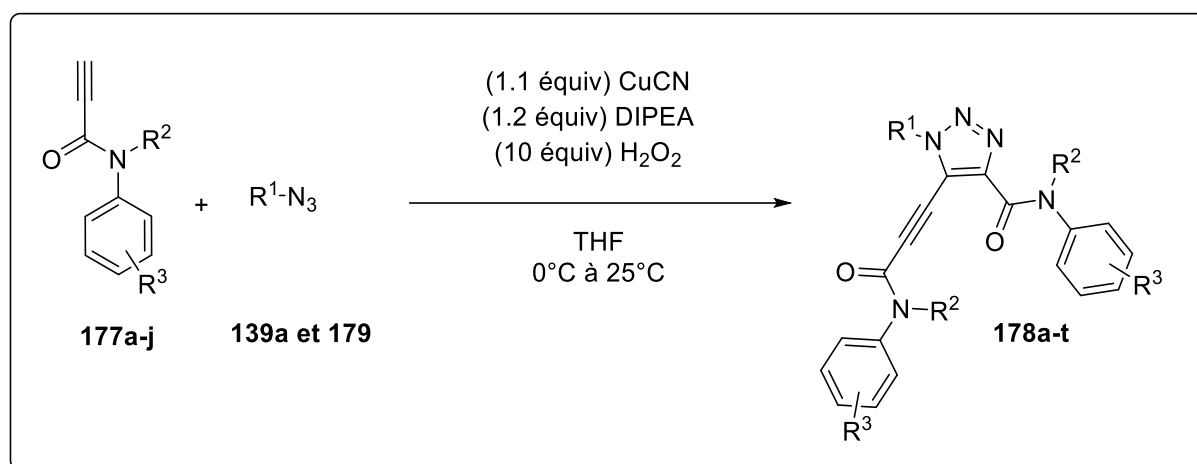
réagissant pas a été observé ; ce qui complique d'autant plus la purification du produit souhaité. Par la suite nous avons diminué la quantité de notre propiolamide de départ de (4 équiv) à (3.5 équiv) en gardent les mêmes quantités des autres réactifs (entrée 2), la réaction est achevée au bout de 5h avec une légère augmentation du rendement 45%, toujours en favorisant le 5-alkynyl-triazole devant le 5-*H* avec un ratio de (57/43). De la même façon, une deuxième puis une troisième diminution de la quantité de **177a** (entrées 3 et 4) ont permis d'accroître le rendement 58% (61/39), 60% (65/35) respectivement, dans un temps relativement court 4.5h par rapport à l'entrée 2. Ces résultats peuvent suggèrent que notre propiolamide **177a** est suffisamment réactif mais surtout plus stable en comparaison du propiolate d'éthyle, puisqu'il peut être utilisé à seulement 2.5 équiv.

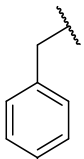
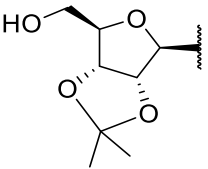
D'autres part, nous avons évalué les autres paramètres réactionnels en travaillant avec des quantités variables de cuivre (I) (1.1-1.5 équiv), de DIPEA (1.5 ou 1.2 équiv) et de H₂O₂ (5, 8 et 10 équiv) ; cela est afin de mieux comprendre l'impact des autres réactifs sur le rendement et/ou le temps de réaction. En tenant compte des valeurs citées dans le tableau ci-dessus, on peut déduire que la diminution de la quantité de CuCN, n'apporte aucun changement sur le temps et le rapport des deux produits préparés (entrée 5). Toutefois, concernant le nombre d'équivalent de DIPEA, sa diminution à permet de réduire le temps de la réaction à 4h en gardant le même rendement 62 (65/35) (entrée 6). Ensuite, l'ajout d'un plus large excès de H₂O₂ améliore la sélectivité de la réaction, en faveur du triazole 5-alkynyle, tout en augmentant le rendement réactionnel ; 65 (70/30) et 70 (80/20) (entrées 7 et 8). Pour conclure, les conditions optimales de cette étude sont représentées par l'entrée 8 avec des nombres d'équivalents de 2.5, 1.1, 1.2 et 10 respectivement pour **177a**, CuCN, DIPEA et (H₂O₂, 35%) avec le THF comme solvant. Un ratio maximal de 80/20 en faveur du 5-alkynyl triazole et un rendement isolé de 70% ont pu être obtenu en seulement 3h de réaction.

III.3.2. Extension à d'autres azides et d'autres propiolamides

A partir des résultats très encourageants trouvés, nous avons efficacement appliqués les conditions optimisées de la réaction de cycloaddition/couplage oxydatif à la synthèse de d'autres composés 5-alkynyl-triazoles 1,4,5-trisubstitués. Pour cela, deux azotures, glucidique et aromatique ainsi que divers propiolamides ont été utilisées afin de synthétiser une série diversifiée d'analogues de l'EICAR et d'établir ensuite les activités biologiques potentielles des différents produits isolés. Les diverses expériences réalisées sont récapitulées dans le tableau 15, ci-dessous.

Tableau 15 : Synthèse d'une nouvelle série des 5-Alcynyl-1,2,3-triazoles.



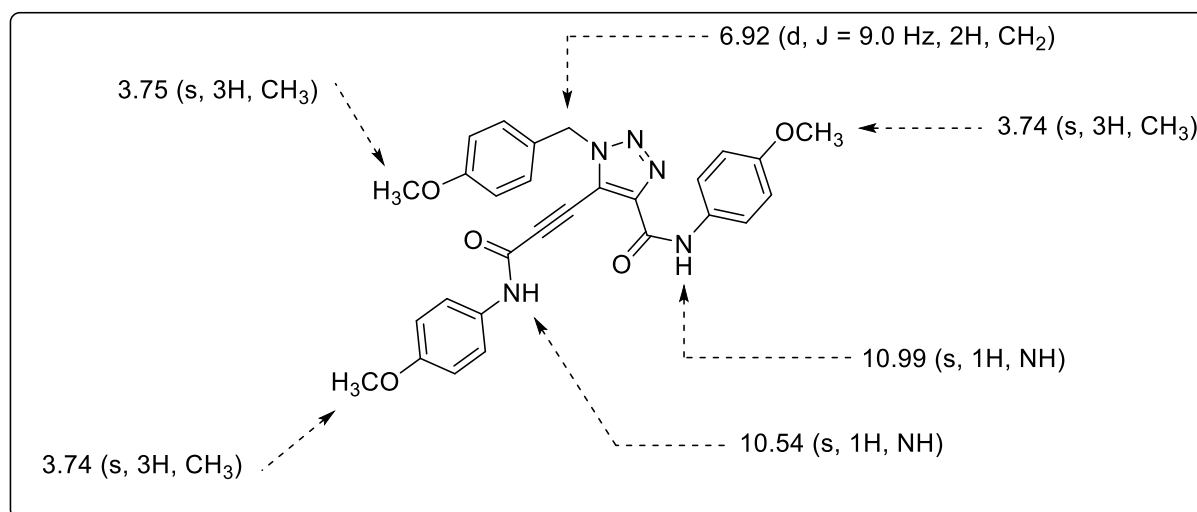
Entrée ^a	5-alcynyl-1,2,3-triazole	R ¹	R ²	R ³	t (h)	Rdt (%) ^b
1	178a		H	4-MeO C ₆ H ₄	3	80
2	178b		H	3,5-Me C ₆ H ₃	3.5	73
3	178c		H	3,5-F C ₆ H ₃	4	56
4	178d		H	C ₆ H ₅	3	62
5	178e		H	4-Et C ₆ H ₄	3.5	67
6	178f		CH ₃	4-MeO C ₆ H ₄	4.5	65
7	178g		CH ₃	C ₆ H ₅	4	70
8	178h		CH ₃	4-F C ₆ H ₄	5	46
9	178i		CH ₃	3-Me C ₆ H ₄	4.5	63
10	178j		CH ₃	4-CN C ₆ H ₄	5	52
11	178k		H	4-MeO C ₆ H ₄	3	76
12	178l		H	3,5-Me C ₆ H ₃	3.5	70
13	178m		H	3,5-F C ₆ H ₃	4	51
14	178n		H	C ₆ H ₅	3	60
15	178o		H	4-Et C ₆ H ₄	3.5	54
16	178p		CH ₃	4-MeO C ₆ H ₄	4.5	61
17	178q		CH ₃	C ₆ H ₅	4	65
18	178r		CH ₃	4-F C ₆ H ₄	5	48
19	178s		CH ₃	3-Me C ₆ H ₄	4.5	58

^a propiolamides (2.5 équiv), CuCN (1.1 équiv), H₂O₂ (10 équiv), DIPEA (1.2 équiv), THF.

^b Rendements produits isolés.

Nous avons utilisé deux azotures, l'un benzylique (**139a**) et l'autre nucléosidique (**179**) comme substrats de départ pour la cycloaddition dipolaire-1,3/ couplage oxydatif, en présence de divers propiolamides **177a-j**. Il convient de souligner que les propiolamides avec un groupement donneur comme méthoxyle, méthyl ou alors éthyle réagissent de manière efficace puisqu'ils conduisent aux produits attendus avec des rendements très bons à satisfaisants 65-80% (entrées 1, 2, 5 et 9) après des temps de réaction relativement courts 3-3.5h. Avec les mêmes propiolamides, dans le cas de l'azoture nucléosidique **179**, nous avons constaté une diminution de rendement (entrées 11 à 15). De la même façon, avec les propiolamides tertiaires nous avons constaté une diminution de rendement qui pourrait être expliquée par l'encombrement stérique lié au groupement *N*-méthyle supplémentaire (entrées 16 à 20).

Les structures des triazoles **178a-t** ont été confirmées par analyse spectrale RMN ¹H et ¹³C. Par exemple, le spectre RMN ¹H du produit **178a** présente deux singulets à 3.74 et 3.75 ppm correspondant aux 9 protons des trois méthoxyle (OCH₃) et un singulet à 6.92 ppm pour les deux protons de méthylène benzylique (CH₂). Les protons NH sont assimilés à deux signaux sous forme des singulets très déblindés à 10.99 et 10.54 ppm. Par ailleurs, nous pouvons noter l'absence de singulet dans la zone des 7-8 ppm, ce qui confirme la substitution du triazole en position 5 (absence du 5-*H*-triazole, figures 64 et 65). La structure de **178a** a aussi été confirmée par la spectrométrie de masse. Les spectres ESI-MS montrent des pics d'ions moléculaires avec une valeur *m/z* de 512.0 correspondant à la masse moléculaire [M+H]⁺ et une valeur de 1022.8 correspondant à la masse moléculaire [2M+H]⁺.



Dans l'objectif de comparer l'activité anti-leucémique de cette nouvelle série avec un autre dérivé de 5-alcynyl-1,2,3-triazoles nous avons synthétisé, selon la même stratégie, un nouveau 5-alcynyl-1,2,3-triazole dérivé de phosphate **183** Pour ce faire, une des possibilités est de faire réagir l'éthynylphosphonate de diéthyle **182** comme alcyne terminal avec le 1-(azidométhyl) - 4-méthoxybenzène **139a** comme azoture.

164

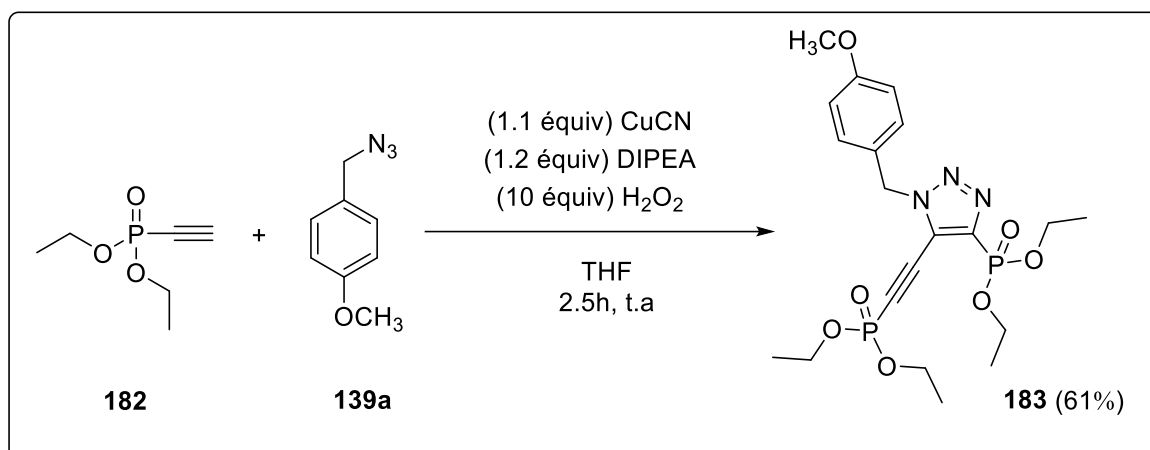


Schéma 67. Synthèse du phosphonyl-triazole **183** par cycloaddition dipolaire-1,3/couplage oxydatif.

Le cycloadduit obtenu **183** a été complètement caractérisé par des méthodes spectroscopiques RMN ^1H , ^{31}P , et ^{13}C , et par spectrométrie de masse. En effet, les signaux en RMN ^1H montrent deux doublets entre 6.51-7.35 ppm et un singulet à 5.51 ppm pour les deux protons de méthylène (CH_2) avec la présence d'un multiplet entre 4.11-4.23 ppm correspondants aux 8 protons des (4 CH_2) et un singulet à 3.72 ppm pour le (OCH_3) et finalement un multiplet très déblindé entre 1.28-1.36 ppm correspondant aux 12 protons des (4 CH_3) (Fig.66). La structure de notre composé a été confirmée par RMN ^{31}P qui révèle la présence des deux phosphores présentés sous forme des deux triplets (Fig.67).

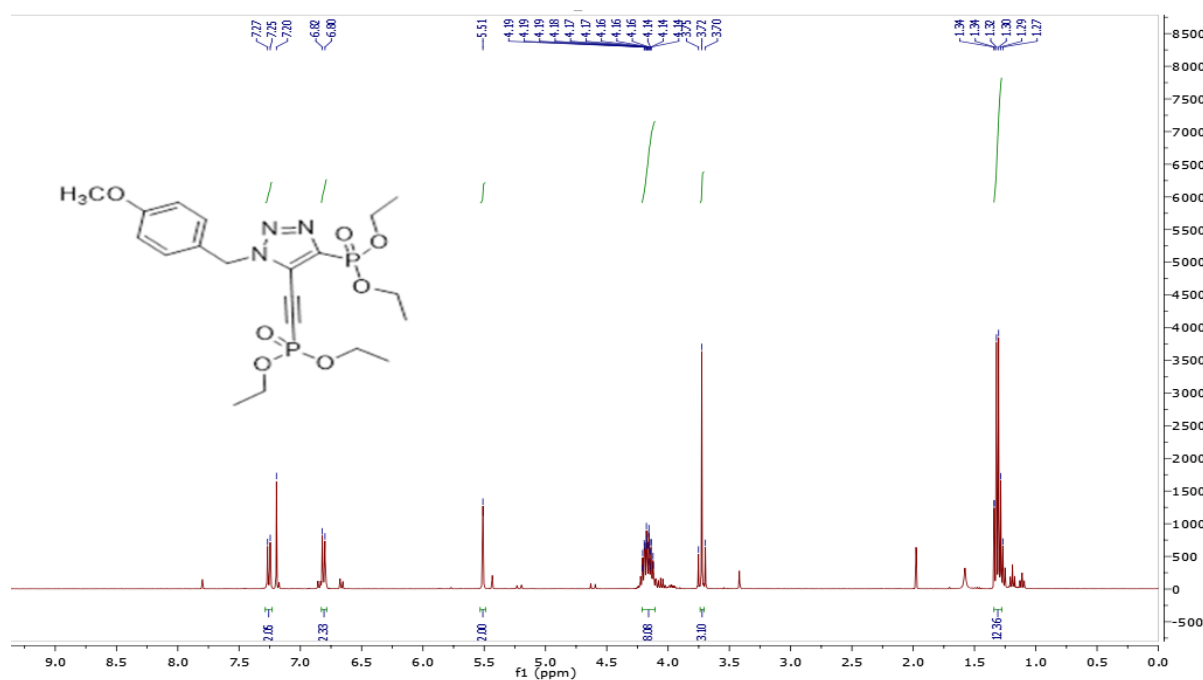


Figure 66. Spectre RMN ^1H du composé **183**.

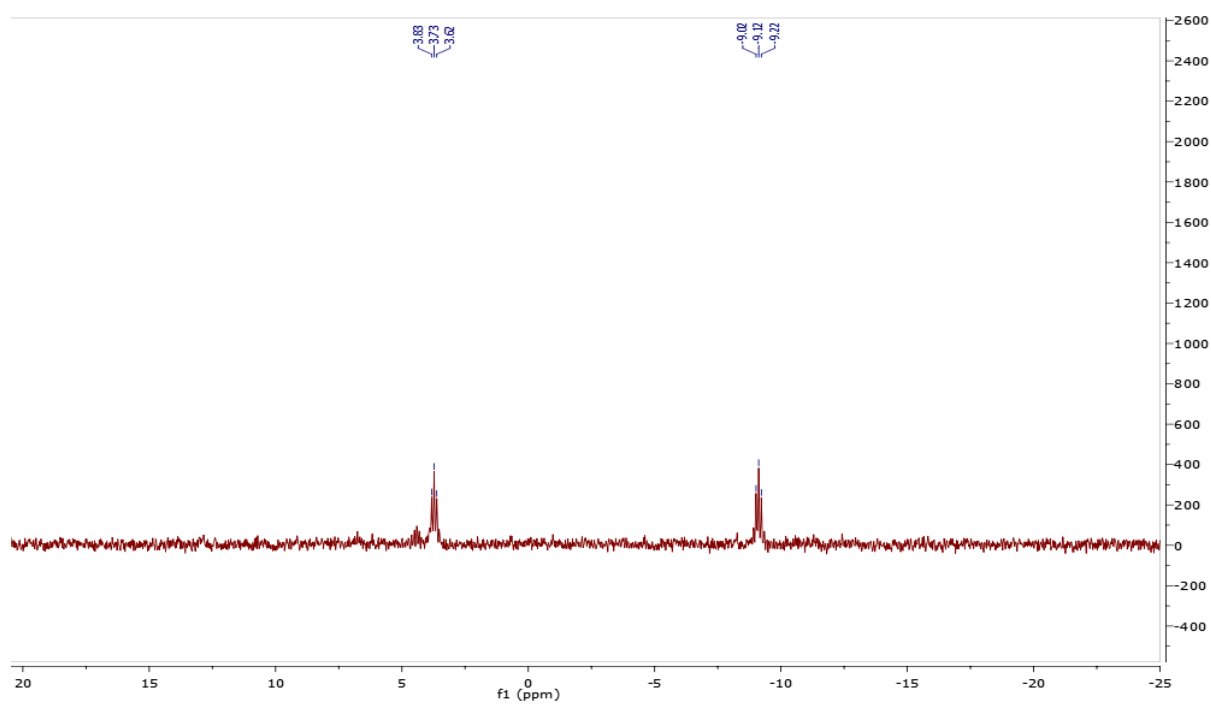


Figure 67. Spectre RMN ^{31}P du composé **183**.

VI. Conclusion

En résumé, nous avons pu mettre au point une stratégie synthétique efficace et rapide pour la synthèse de nouveaux 5-alcynyl-1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstitués analogues d'EICAR. Cette méthode est basée sur une cycloaddition dipolaire-1,3/couplage oxydatif réalisée en *one-pot* à partir et de nouveaux propiolamides et deux azotures (benzylique et ribosidique) dans des conditions douces en présence de cuivre (I) et H_2O_2 comme oxydant écologique. Cette procédure permet un accès rapide et efficace aux dérivés d'EICAR **178a-t** et **183** avec de bons rendements et des temps de réaction courts, alors que la plupart des travaux décrivant la synthèse de ce type de composés comportent souvent des conditions plus complexes et des temps de réactions beaucoup plus élevés. En outre, les méthodes précédemment décrites se sont révélées inefficaces pour la préparation de nos analogues d'EICAR.

Les différents composés obtenus ont été évalués pour leur activité anti-LMC et anti-LMA en collaboration avec l'équipe de Dr. Patrick Auberger à C3M Nice. L'ensemble des résultats biologiques seront présentés dans le cinquième chapitre.

**Chapitre V : Evaluation biologique des dérivés
sulfonamides-isoxazolines 3,5-disubstitués et 5-
alcynyl-1,2,3-triazoles analogues d'EICAR**

I. Introduction et objectifs

La résistance aux médicaments est un obstacle majeur qui limite l'efficacité de nombreux traitements anticancers. Les cellules cancéreuses acquièrent des mécanismes de résistance qui leur permettent d'entraver l'induction de l'apoptose, contribuant ainsi à l'initiation et à la progression des cancers. Par conséquent, la découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques est d'un intérêt capital pour traiter ces problèmes récurrents de résistance aux médicaments. Des études récentes ont suggéré que l'induction de l'autophagie, un autre type de mécanisme de mort cellulaire différent de l'apoptose, pourrait être une approche thérapeutique utile pour surmonter la résistance des cancers à certains agents thérapeutiques, en particulier ceux qui induisent généralement une réponse apoptotique. En outre, l'existence d'une relation fonctionnelle complexe entre l'apoptose et l'autophagie peut conduire à une activation croisée. Ainsi, la conception de nouvelles chimiothérapies capables d'induire simultanément ou séquentiellement ces deux types de mort cellulaire constitue une approche attrayante pour contourner la résistance aux médicaments.

Dans ce contexte, nous avons développé de nouvelles familles d'hétérocycles ayant de potentielles activités biologiques sur les hémopathies malignes. Pour cela nous avons présenté, dans le deuxième chapitre de ce manuscrit, la synthèse d'une nouvelle famille d'isoxazolines-3,5-disubstituées dérivées des sulfonamides **92a-r**. Par ailleurs, sur la base d'études structures-activités faites par notre équipe de recherche (Molécules bio-actives-Nice) nous avons présenté dans le quatrième chapitre, la préparation d'une série de nouveaux 5-alcynyl-1,2,3-triazoles **178a-t** analogues d'EICAR ; ce dernier étant connu pour son activité antinéoplasique sur les cellules de la LMC.

Ces composés que nous venons de synthétiser, nous les avons donc testés dans un premier temps contre la lignée cellulaire **K562** de la LMC et ensuite certains composés prometteurs ont été évalués sur d'autres lignées cellulaires comme **HL-60** de la leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) et **OCI-M2S** de la leucémie myélocytaire aiguë (LMA). Nous allons maintenant présenter les résultats biologiques après une brève mise au point bibliographique sur les types de mort cellulaire et le domaine d'application ainsi que les différentes techniques d'analyse biologiques utilisées.

II. La mort cellulaire programmée (PCD)

La mort cellulaire programmée (PCD), qui fait référence à l'apoptose, l'autophagie et la nécrose programmée et bien d'autres types, est proposée comme étant la mort d'une cellule dans n'importe quel format pathologique, lorsqu'elle est médiée par un programme intracellulaire.³²² Ces trois formes de PCD peuvent décider conjointement du sort des cellules de néoplasmes malins ; l'apoptose et la nécrose programmée contribuent invariablement à la mort cellulaire, tandis que l'autophagie peut jouer un rôle soit pro-survie, soit pro-mort. L'ensemble des preuves accumulées récemment a contribué à une richesse de connaissances permettant de mieux comprendre l'initiation et la progression du cancer avec les trois types distincts de mort cellulaire. Pouvoir déchiffrer les voies de signalisation de la PCD pourrait faciliter le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques anticancéreuses ciblées et par conséquent découvrir de nouveaux médicaments pour de futurs traitements du cancer.³²³

II.1. L'apoptose

L'apoptose, ou PCD de type I, a été décrite pour la première fois par Kerr et *al.*,³²⁴ et se caractérise par des modifications morphologiques et biochimiques spécifiques des cellules mourantes, notamment le rétrécissement des cellules, la condensation et la fragmentation nucléaires, le saignement dynamique de la membrane et la perte d'adhérence aux cellules voisines ou à la matrice extracellulaire.³²⁵ Les modifications biochimiques comprennent le clivage de l'ADN chromosomique en fragments internucléosomiques, l'externalisation de la phosphatidylsérine et un certain nombre de clivages de substrats intracellulaires par protéolyse spécifique.³²⁶

II.2. L'autophagie

L'autophagie, ou PCD de type II, est un processus catabolique conservé au cours de l'évolution qui commence par la formation d'autophagosomes, structures à double membrane entourant les macromolécules et organites cytoplasmiques, destinés au recyclage.³²⁷ En général, l'autophagie joue un rôle crucial en faveur de la survie dans l'homéostasie cellulaire, nécessaire pendant les périodes de famine ou de stress dues à la privation de facteur de croissance.³²⁸ Cependant, de nombreuses études démontrent également que l'autophagie peut être à l'origine de la mort cellulaire, différente l'apoptose et de la nécrose, suite à un stress excessif.³²⁹ L'autophagie est également impliquée, dans les mécanisme de différenciation cellulaire, en plus de son effet sur la survie/mort cellulaire.³³⁰ Outre l'apoptose et l'autophagie, il existe une PDC de type III

appelée nécrose programmée, qui implique un gonflement des cellules, un dysfonctionnement des organelles et une lyse cellulaire.³³¹ Ainsi, la PCD peut jouer un rôle important dans la préservation de l'homéostasie tissulaire et l'élimination des cellules endommagées, ce qui a des effets profonds sur les tissus malins.³³²

La détermination de type de la PCD est se fait généralement en suivant la méthode de Western blot en utilisant des marqueurs spécifiques pour chaque type, mais cette étape vient juste après l'identification des composés hits par des criblage sur différents lignées cellulaires.

III. Evaluation biologique

Les tests sur cellules sont souvent utilisés pour cribler des collections de composés afin de déterminer si ces derniers impactent la prolifération cellulaire ou présentent des effets cytotoxiques directs qui finissent par entraîner la mort des cellules. Ces tests permettent d'étudier l'effet de composés bioactifs sur le fonctionnement cellulaire en général ; par exemple, d'étudier l'interférence qui peut être provoquer sur la transduction de signaux cellulaire, l'expression génétique, le trafic cellulaire, la fonction des organites, etc. Etant donné que nous cherchons à concevoir des composés antinéoplasiques, l'évaluation *in-cellulo* de nos molécules commencera logiquement avec la mesure de leur effet sur la viabilité et la prolifération cellulaire.³³³

Avant de présenter les résultats biologiques obtenus, nous avons décrit brièvement les principes des méthodes de test de viabilité utilisé dans ce travail.

III.1. Tests cellulaires basés sur la réduction de sels de tétrazolium

Divers composés de tétrazolium ont été utilisés pour détecter les cellules viables. Les composés les plus couramment utilisés sont les suivants : MTT, MTS, XTT et WST-1. Ces composés se répartissent en deux catégories de base : 1) le MTT, qui est chargé positivement et pénètre facilement les cellules eucaryotes viables et 2) ceux tels que le MTS, le XTT et le WST-1, qui sont chargés négativement et ne pénètrent pas facilement les cellules. Cette dernière catégorie (MTS, XTT, WST-1) est généralement utilisée avec un accepteur d'électrons intermédiaire qui peut transférer des électrons du cytoplasme ou de la membrane plasmique pour faciliter la réduction du tétrazolium en produit coloré de formazan.³³⁴ Le test de prolifération cellulaire XTT (sodium 3'-[1-[(phénylamino)-carbonyl]-3,4-tétrazolium]-bis(4-méthoxy-6-nitro) benzène-sulfonique hydraté) a été décrit pour la première fois en 1988 par Scudiero et *al.*,³³⁵ comme une méthode efficace pour mesurer la croissance cellulaire et la sensibilité aux

médicaments dans les lignées cellulaires tumorales. Le principe du test XTT est basé sur l'activité mitochondriale. Pour les cellules viables, l'activité mitochondriale est constante et ainsi une augmentation ou une diminution du nombre de cellules viables est linéairement liée à l'activité mitochondriale. Cette activité dans les cellules en vie est corrélée avec la conversion du sel de tétrazolium XTT (jaune pâle) pénétré en formazan (couleur orange vif) par clivage mitochondriale (Fig.68).

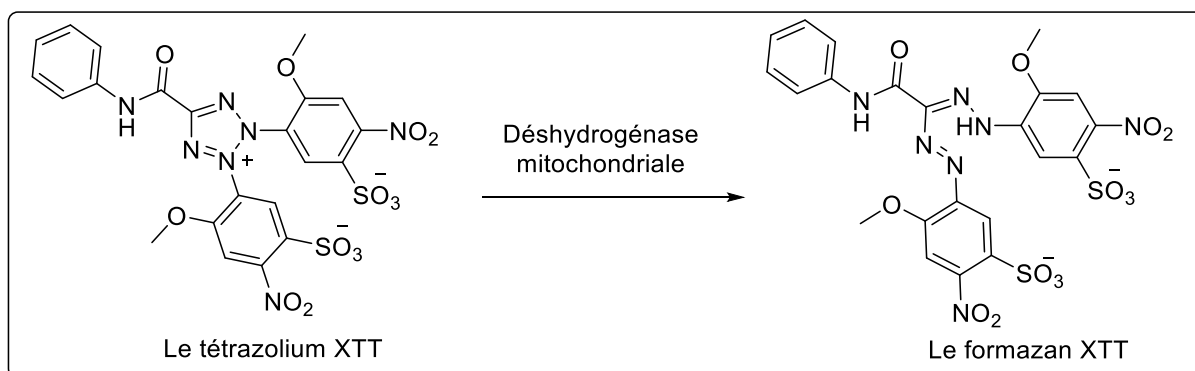


Figure 68. Principe du test XTT.

Le sel de formazan formé est quantifié en mesurant la concentration de formazan par spectrophotométrie à balayage multipuits (lecteur ELISA), l'absorbance mesurée est en corrélation directe avec le nombre de cellules viables.³³⁶ Contrairement au MTT, le XTT ne nécessite pas de solubilisation avant la quantification, ce qui réduit la durée du test dans de nombreux protocoles de test de viabilité. De plus, la sensibilité de l'essai de réduction du XTT serait similaire ou supérieure à celle de l'essai de réduction du MTT.³³⁷

III.2. Test de fluorescence de DAPI

Le 4',6-diamidino-2-phénylindole **DAPI** (Fig.69), a été synthétisé pour la première fois par Dann et *al.* (1971), en tant qu'un analogue du médicament antiparasitaire Berenil®.³³⁸ Il a trouvé par la suite une large application en biochimie et en cytochimie comme teinture fluorescente pour les bio-substrats.

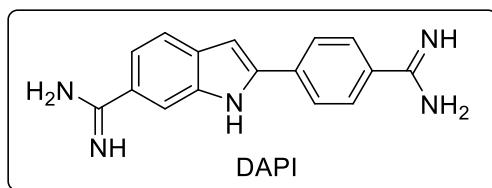


Figure 69. Le DAPI ou 4',6-diamidino-2-phénylindole.

Le DAPI est un composé fluorescent qui interagit avec les doubles hélices d'ADN riches en paires A-T ; la fluorescence étant détectée au microscope à fluorescence. Le DAPI peut pénétrer à la fois dans les cellules vivantes et les cellules mortes mais les cellules vivantes le rejettent à l'extérieure. En fin de compte, il ne s'accumule donc que dans les cellules mortes par intercalation dans la double hélice d'ADN. Après la coloration au DAPI, la détection se fait au microscope à fluorescence ou par cytométrie de flux avec une longueur d'onde d'excitation pour le DAPI à 340 nm (λ_{ex} , ultraviolet), et une émission ($\lambda_{\text{ém}}$) dans le bleu à 488 nm. Lorsque le DAPI se lie à l'ADN double brin, son maximum d'excitation subit un déplacement bathochrome d'environ 20 nm ; sa λ_{ex} devient donc de 360 nm. En revanche dans ces mêmes conditions d'interaction avec l'ADN, la $\lambda_{\text{ém}}$ du DAPI subit un décalage hypsochrome, $\lambda_{\text{ém}} = 460$ nm. L'émission dans le bleu du DAPI le rend approprié pour des essais combinés où d'autres fluorophores de longueurs d'onde d'excitation/émission distinctes sont employés (ex : la GFP verte, la mCherry rouge, ou d'autres sondes moléculaires comme le Texas Red).³³⁹

III.3. Stratégie et méthodes adoptées

Dans le cadre de notre projet, nous avons pu tester les 39 composés synthétisés dans les deux chapitres II et IV contre une pathologie assez complexe grâce à une collaboration avec l'équipe du docteur Patrick Auberger du Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire à l'Université Côte d'Azur. Les tests ont consisté à réaliser des expériences de viabilité cellulaire et de dose-réponse sur trois lignées cellulaires :

- **K562** : Établi à partir de l'épanchement pleural d'une femme de 53 ans atteinte de leucémie myéloïde chronique en crise blastique terminale. Population très indifférenciée et de la série granulocytaire. Des études récentes ont montré que les blastes K562 sont des cellules hématopoïétiques malignes à potentiel multiple qui se différencient spontanément en progéniteurs reconnaissables des séries érythrocytaire, granulocytaire et monocytaire.³⁴⁰
- **HL-60** : La lignée cellulaire HL-60 a été dérivée de leucocytes du sang périphérique obtenus par leucophérèse d'une femme caucasienne de 36 ans atteinte de leucémie promyélocytaire aiguë. Elle a été l'une des premières cultures en suspension à long terme de cellules leucémiques myéloïdes humaines à être établie. Environ 10% des cellules HL-60 se différencient spontanément et la différenciation peut être stimulée par des composés polaires planaires : butyrate, hypoxanthine, acide myristique de phorbol (PMA, TPA), DMSO, 1% à 1,5%, actinomycine D et acide rétinoïque.³⁴¹

- **OCI-M2** : Établi en 1984 à partir des cellules leucémiques d'un patient de 56 ans atteint d'érythroleucémie (LMA-M6), représentant le stade final d'un syndrome myélodysplasique précédemment identifié. Lignée décrite dans la littérature pour se différencier le long de la lignée érythroïde ou mégacaryocytaire/monocytaire après stimulation avec des inducteurs érythroïdes ou des esters de phorbol, respectivement. OCI-M2 sécrète de manière constitutive et inductible des protéines de type facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF).³⁴²

Avant d'engager nos composés dans des tests biologiques, nous avons analysés les 39 produits purifiés en HPLC (CH₃CN/H₂O 1% HCOOH, 0/100 à 100/0 en 7 min). Les profils HPLC ont montrés que nos produits étaient purs à plus de 95% (λ_{254}). Quelques exemples de chromatogramme sont donnés ci-dessous.

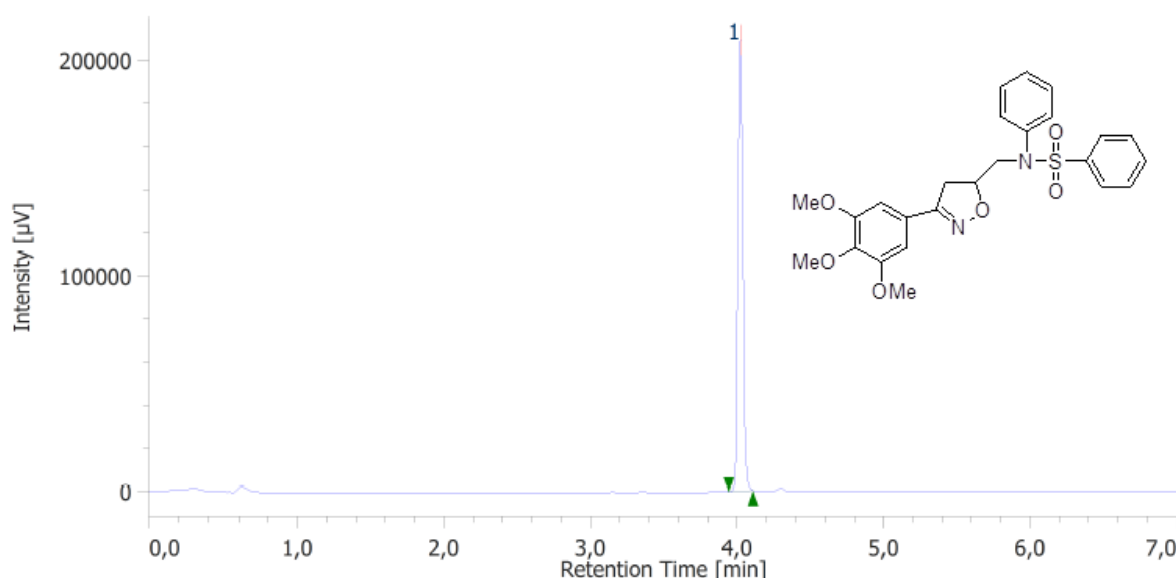


Figure 70. Chromatogramme HPLC de produit **92j**.

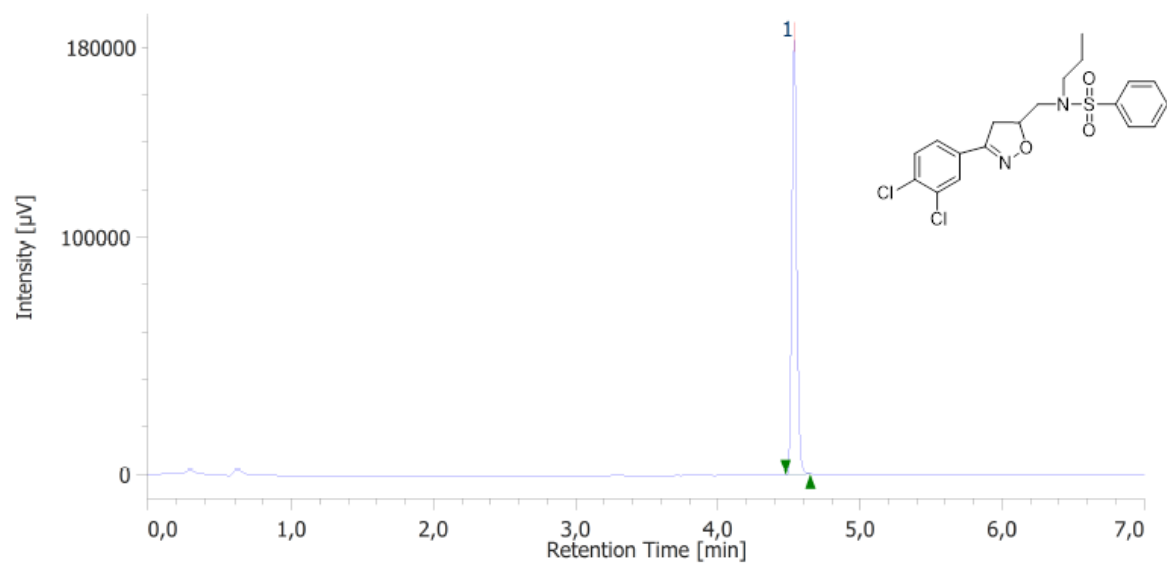


Figure 71. Chromatogramme HPLC de produit **92k**.

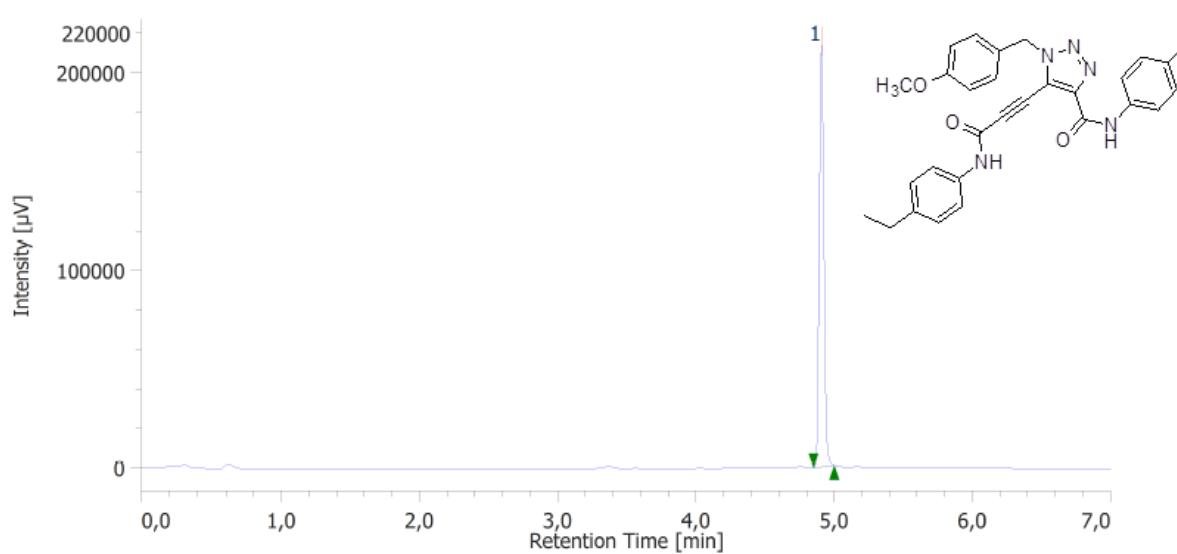


Figure 72. Chromatogramme HPLC de produit **178e**.

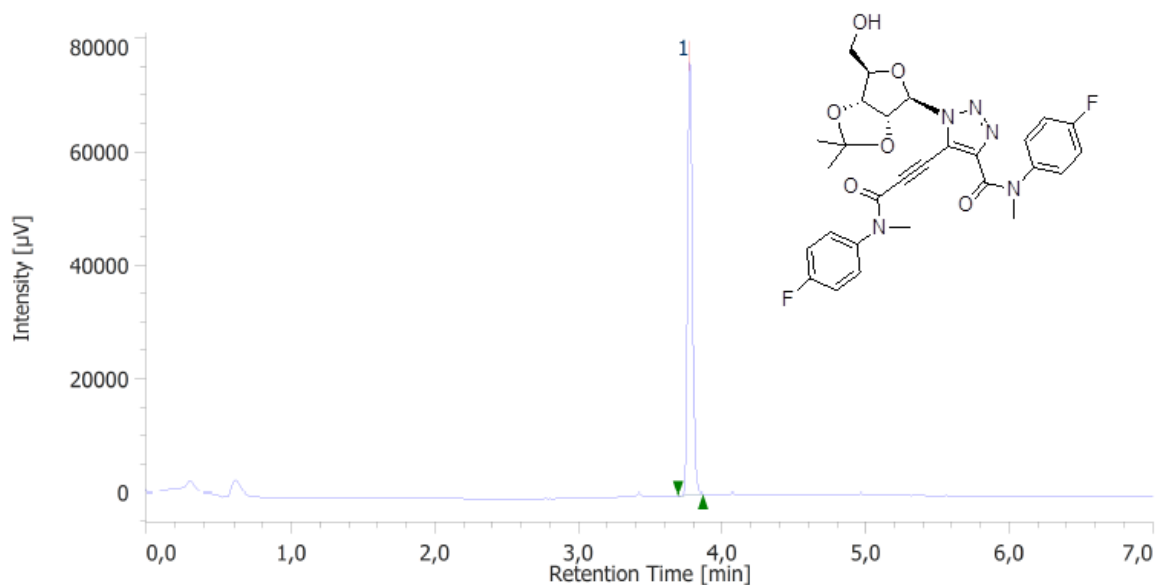
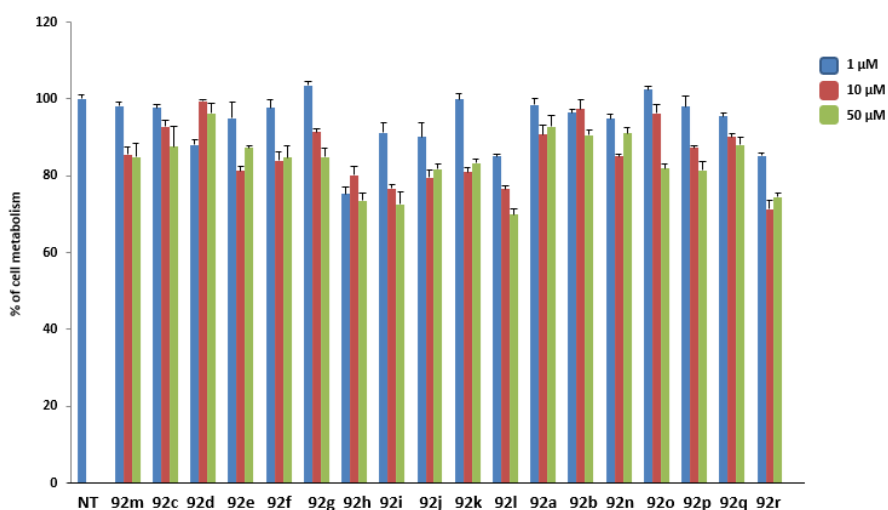


Figure 73. Chromatogramme HPLC de produit **178r**.

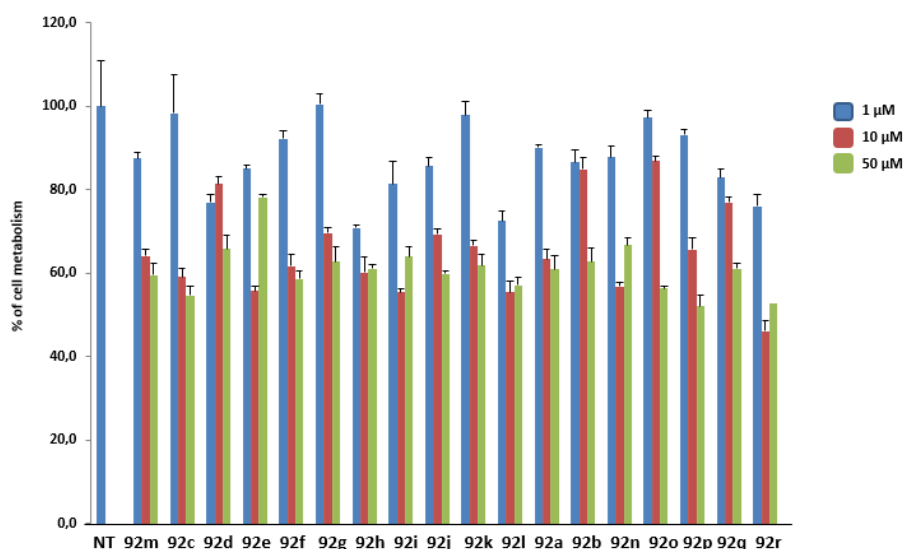
III.4. Résultats et discussion

- *L'effet anti-leucémique in-vitro des dérivés sulfonamides-isoxazolines 3,5-disubstitués dans la lignée cellulaire K562 de la leucémie :*

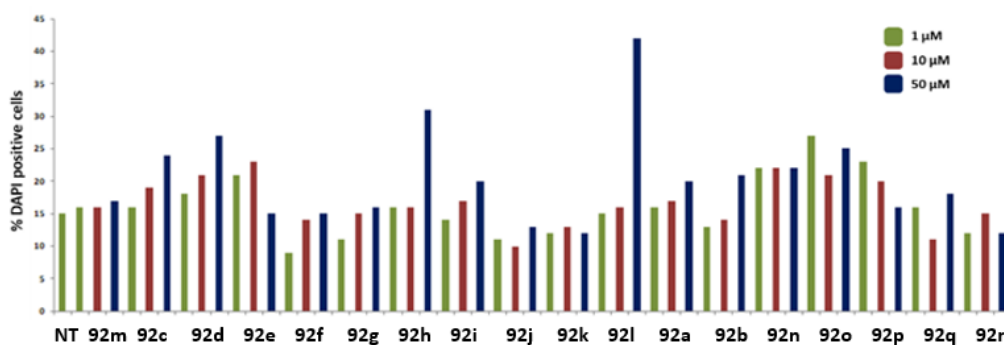
Les isoxazolines **92a-r** synthétisées dans le deuxième chapitre ont été évaluées pour leur activité anticancéreuse contre la lignée cellulaire **K562** (LMC) à 1 μ M, 10 μ M et 50 μ M (48 h) en utilisant des tests XTT et DAPI.



A



B



C

Figure 74. A. Métabolisme cellulaire avec test XTT de la cellule (**K562**) pendant 24 heures.

B. Métabolisme cellulaire avec dosage XTT (**K562**) pendant 48h. **C.** Cellules positives au DAPI (**K562**) pendant 48h.

Ce premier criblage contre les cellules **K562** a révélé deux composés (**92h** et **92l**) présentant une activité cytotoxique modérée entre 10 et 50 µM. Nous avons donc décidé d'étudier plus avant l'effet biologique de **92h**. Il est intéressant de noter que ces deux composés partagent la même structure à l'exception de la partie sulfonamide (**R**¹= Ph pour **92h** et **R**¹= CH₃ pour **92l**).

- *L'effet dose-réponse in-vitro du composé 92h sur la lignée cellulaire HL-60 de la leucémie :*

Ensuite, nous avons évalué l'effet dose-réponse de **92h** (12,5-100 µM) sur la lignée cellulaire **HL-60** (APL, Figure 75-A). Cela a été réalisé dans un essai DAPI par cytométrie en flux.

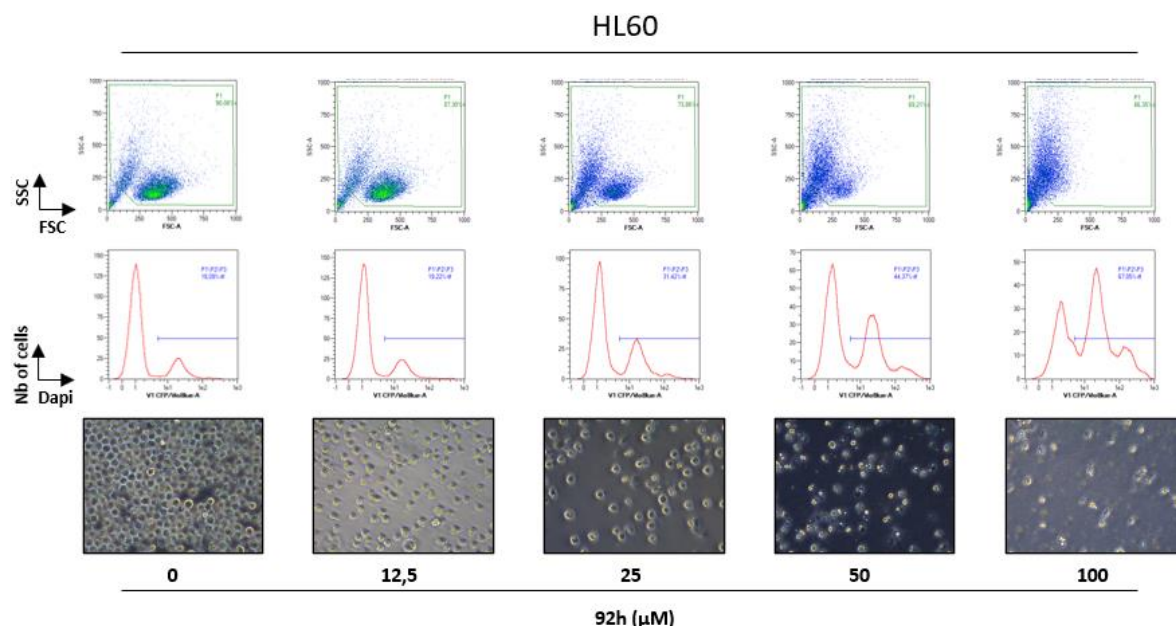


Figure 75. (Panneau supérieur) La viabilité des cellules **HL-60** traité par des doses croissantes de **92h** au bout 48h avec la coloration de DAPI et l'analyse par cytométrie de flux. (Panneau inférieur) les cellules de l'expérience ci-dessus ont été photographiées sous un microscope inversé à un grossissement de 40.

Le pourcentage de cellules **HL-60** positives au DAPI (cellules mortes) est passé de 18% dans la population témoin non traitée (et à la dose de 12,5 μM) à 31, 44 et 67% dans les cultures traitées par **92h** pendant 48 heures avec des doses respectives de 25, 50 et 100 μM. La valeur déterminée de la CE₅₀ (c'est-à-dire la concentration conduisant à un taux de viabilité cellulaire de 50 %) du composé **92h** sur cellules **HL-60** a été évaluée à 62 ± 2 μM.

De plus, pour avoir un aperçu du mode d'action de ce nouveau composé **92h**, nous avons examiné le mécanisme de mort cellulaire induit par **92h**. Les cellules **HL-60** ont été traitées pendant 48 h avec 94 μM de **92h** et le clivage PARP (poly ADP-ribose polymérase, marqueur de l'apoptose) et caspase 3 (cystéine peptidase liée à l'apoptose) ont été analysés par Western blot (Figure 76-B, 76-C).

Le composé **92h** présente une forte induction de l'apoptose lorsque les cellules **HL60** ont été traitées à la concentration de la CE₅₀, comme le suggère le clivage de la PARP et plus manifestement de la caspase 3.

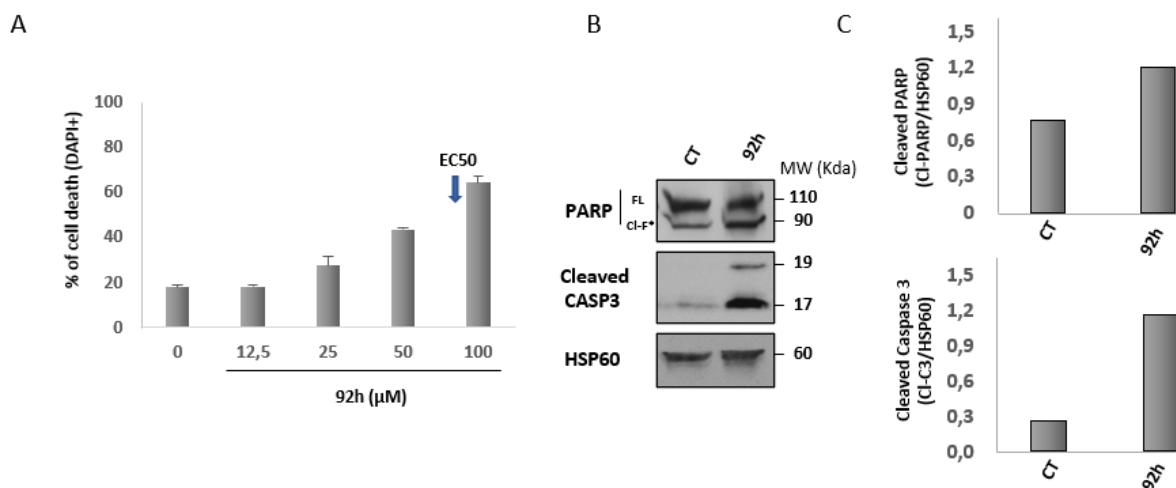


Figure 76. Les cellules **HL-60** du panneau supérieur gauche (**A**) ont été traitées avec des doses croissantes (12,5-100 μM) de **92h** et la viabilité des cellules a été évaluée après 48h avec une coloration DAPI et une analyse par cytométrie de flux. Les cellules **HL-60** du panneau supérieur droit (**B**) ont été traitées avec 94 μM de **92h** (48 h), et l'expression des formes clivées de PARP et de caspase 3 a été analysée par Western blot. La HSP60 a été utilisée comme contrôle de charge. Panneau inférieur (**C**) Quantification de la forme clivée de PARP et de la caspase 3, normalisée par rapport au contrôle de charge HSP60.

Pour confirmer que **92h** induit une mort cellulaire apoptotique dépendant des caspases, nous avons effectué un marquage AV/DAPI en présence d'un inhibiteur pan-caspase (QvD) sur la lignée cellulaire **HL-60** à 24 et 48h (Figure 77). Alors que **92h** seul induit une baisse significative de la viabilité cellulaire, le co-traitement avec le QvD l'a complètement restaurée. En fait, le co-traitement a induit une viabilité cellulaire comparable à celle de l'expérience témoin (cellules non traitées). Cette expérience nous montre de manière formelle que la mort induite par le composé **92h** est un processus dépendant des caspases à 24 et 48 h, confirmant ainsi les premiers résultats obtenus par western blot (Figure 77).

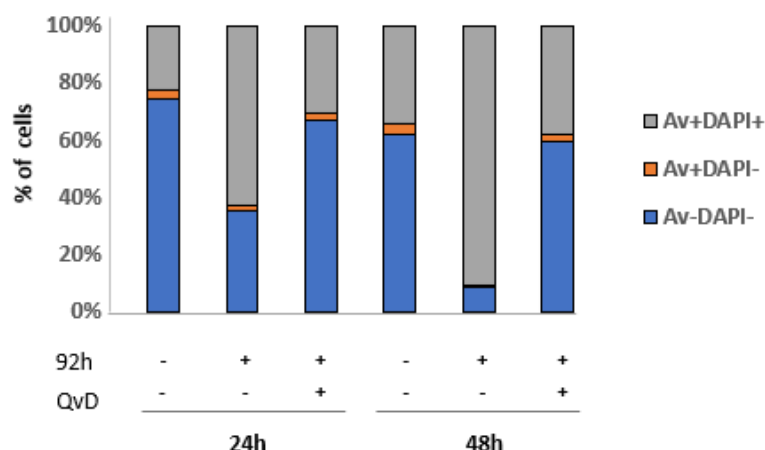
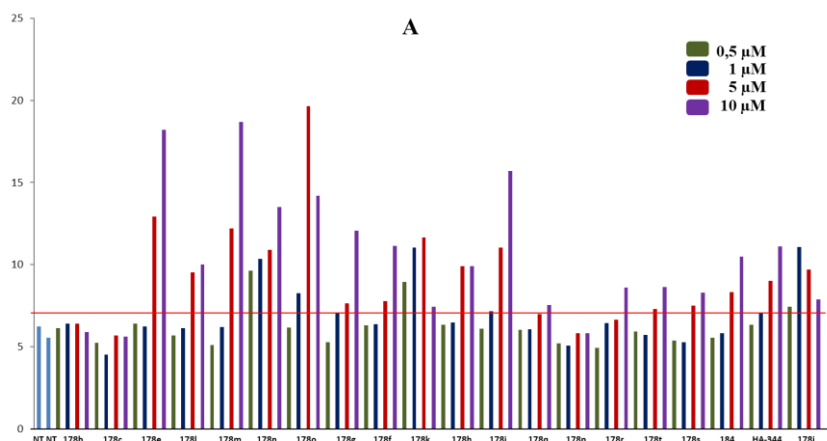


Figure 77. Les cellules **HL-60** ont été traitées pendant 24 h ou 48 h avec 94 μ M de **92h** en présence ou en absence de QvD (Av = Annexin V).

- ***L'effet anti-leucémique in-vitro des analogues 5-alcynyl-1,2,3-triazoles 178a-t et 184 dans la lignée cellulaire K562 de la leucémie :***

Le premier criblage de cette série contre les cellules **K562** a été réalisé par dosage DAPI pendant 24h et 48h, à des concentrations de 0.5 μ M, 1 μ M, 5 μ M et 10 μ M. le **HA-344** a également été utilisé comme référence aux mêmes concentrations. La quantification des cellules mortes est donnée en pourcentage par rapport à des cellules mises en culture sans molécule test (contrôle - noté NT). Les résultats obtenus sont rassemblés dans la figure 78.



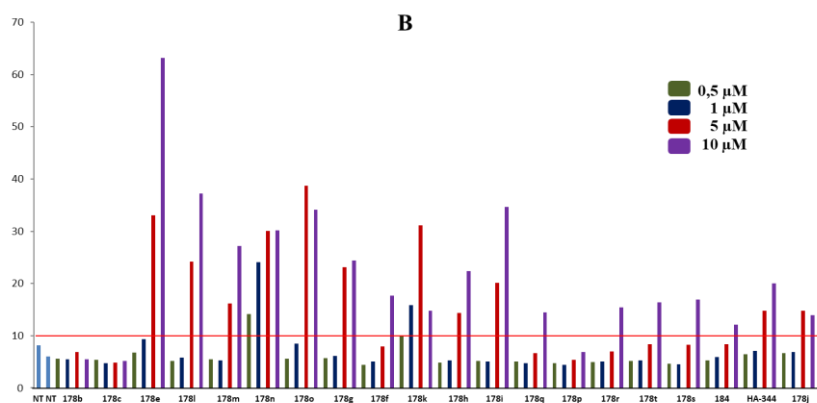


Figure 78. A. Cellule positive avec dosage DAPI de la cellule **K562** pendant 24 heures. **B.** Cellule positive avec dosage DAPI de la cellule **K562** pendant 48h.

Ce criblage a révélé 9 composés (**178e**, **178i**, **178m**, **178n**, **178o**, **178g**, **178k**, **178h** et **178i**) présentant une viabilité cellulaire après supérieure à celle de **HA-344** : à 0.5 µM deux composés **178n** et **178k** ont montré une activité remarquable avec un pourcentage des cellules mortes de 14% pour **178n** et 10% pour **178k** contre 5% dans la population témoin non traitée, ces pourcentages augmentent à 24% et 16% respectivement avec une dose de 1 µM. Une fois les doses des composés mise en jeu ≥ 5 µM, nous remarquons une augmentation spectaculaire des pourcentages de cellules mortes ; 33%, 24%, 30%, 38%, 23%, 31% et 20% pour **178e**, **178i**, **178n**, **178o**, **178g**, **178k** et **178i** respectivement après 24h. Il est intéressant de noter que le composé **178e** a montré un effet cytotoxique très important 63% des cellules mortes à une dose de 10 µM après 48h, 3 fois plus actif que la molécule parent **HA-344** (20% à la même dose).

Ces premiers résultats sont renforcés par une expérience XTT (mesure à 48 h), avec les mêmes doses, qui confirme davantage l'activité des neuf composés identifiés précédemment (Fig.79 et 80).

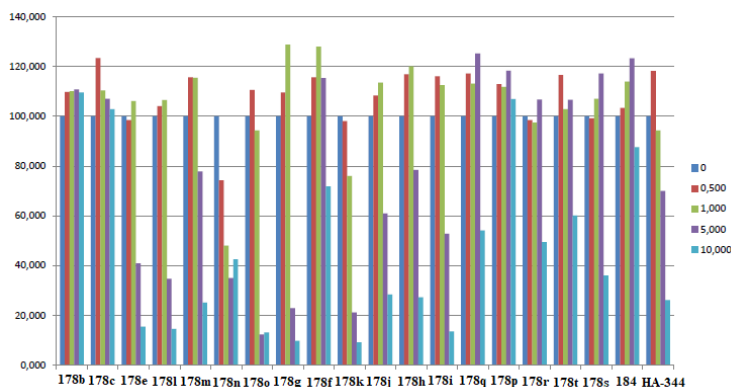


Figure 79. Métabolisme cellulaire avec test XTT de la cellule **K562** pendant 24 heures.

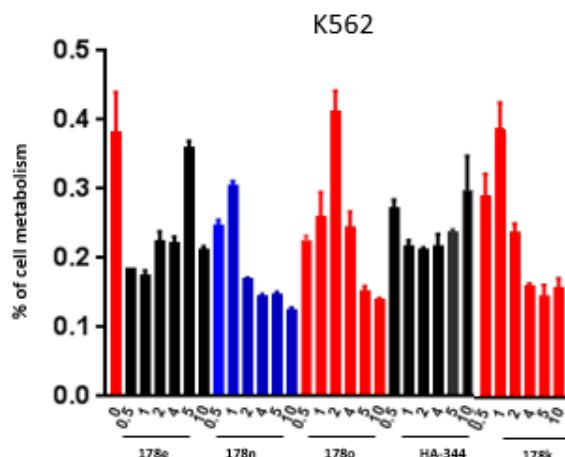


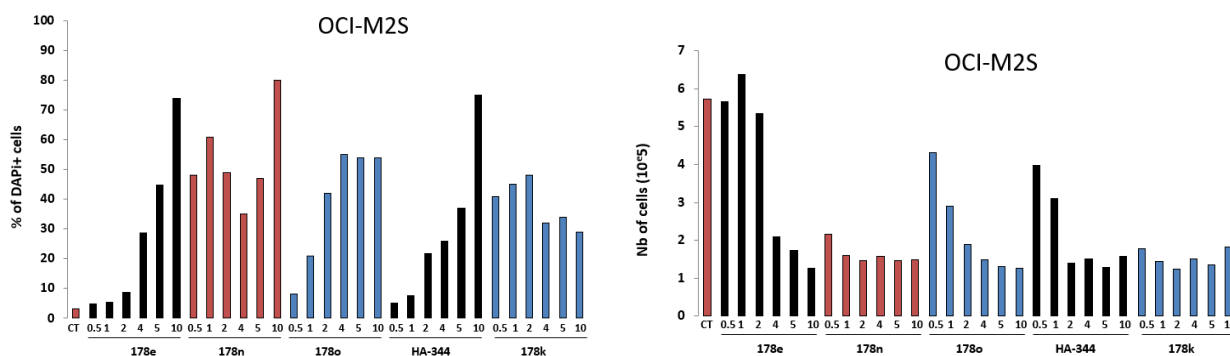
Figure 81. Résultats des tests dose-réponse pour les composés **178e**, **178n**, **178o** et **178k**.

En fonction de ces résultats, on remarque que les dérivés nucléosides (**178n**, **178o** et **178o**) sont plus actifs que leur homologue non-nucléoside **178e**. Ainsi on atteint, par exemple, la mort cellulaire par DAPI⁺ d'une valeur $\approx 100\%$ pour le composé **178n** à partir de 2 μM et à partir de 4 μM et 5 μM pour **178k** et **178o** respectivement. Après ces trois tests, il faut noter par ailleurs que le composé **178n** est le plus actif de cette série, avec une $\text{IC}_{50} < 2 \mu\text{M}$.

Après ces résultats très intéressants concernant l'activité biologique de nos composés sur la lignée de LMC, nous avons choisis les quatre composés les plus actifs afin d'évaluer leurs activités sur une autre lignée cancéreuse **OCI-M2** de la leucémie myélocytaire aiguë LMA.

- ***L'effet anti-leucémiques in-vitro des 4 hits identifiés sur la lignée cellulaire OCI-M2S de la leucémie :***

Les tests ont été réalisés avec 6 concentrations différents ; 0.5 μM , 1 μM , 2 μM , 4 μM , 5 μM et 10 μM , les résultats de ces tests sont illustrés dans la figure 82.



Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale et perspectives

Cette thèse décrit en cinq chapitres suivis d'une partie expérimentale détaillée, les dernières avancées en termes de la cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile et des azotures, ainsi l'impact des irradiations ultrasonique sur la réactivité et l'avancement de cette réaction. Ce couplage nous a permis de développer des nouvelles méthodologies de synthèse de dérivés triazoliques et isoxazoliques ayant un fort potentiel en leucémie myéloïde chronique et aigue.

Le premier chapitre de ce travail a été consacré à une mise au point bibliographiques sur les hémopathies malignes, la cycloaddition dipolaire-1,3 avec différents dipôles et ensuite une étude des irradiations ultrasoniques et ses applications en synthèse hétérocyclique.

Dans le deuxième chapitre, nous avons pu mettre au point une nouvelle méthodologie synthétique propre, efficace et rapide pour la synthèse des isoxazoline-3,5-disubstitué basée sur une réaction *one-pot* à trois composantes réalisées sous ultrasons à partir des aldéhydes simples en présence de TCCA comme oxydant écologique, afin de préparer les aldoximes et les oxydes de nitriles correspondants, qui s'engagent ensuite dans une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 avec des allyles-sulfonamides **91a-l** synthétisés en *one-pot* sous ultrasons. Cette procédure permet un accès rapide et efficace aux dérivés sulfonamides-isoxazoline 3,5-disubstitués **92a-r** avec de bons rendements et des temps de réaction courts (Schéma 68).

Parmi cette série d'analogues de l'isoxazoline, un composé **92h**, a montré des activités cytotoxiques prometteuses contre les cellules **K562** et **HL-60**. En outre, **92h** s'est comporté comme un inducteur de mort cellulaire apoptotique.

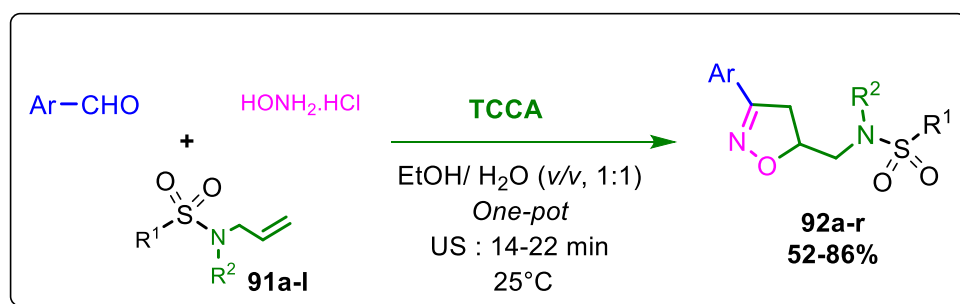


Schéma 68. Synthèse en *one-pot* des dérivés sulfonamides-isoxazoline 3,5-disubstitués **92a-r** sous sonication.

Les résultats obtenus dans ce chapitre ont démontré le potentiel de cette classe de molécules pour l'optimisation et l'induction de l'apoptose. Par la suite, nous envisageons de développer de nouveaux analogues qui pourront présenter une activité anti-leucémique marquante.

Conclusion générale et perspectives

Dans le troisième chapitre, nous avons présenté la caractérisation chimique et la synthèse assistée par les ultrasons d'un nouveau catalyseur Cu (II)/m-SiO₂ efficace pour la synthèse de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides suivant une nouvelle méthodologie de synthèse rapide, polyvalente et efficace à quatre composants en *one-pot* tandem initiée par une sulfonamidation suivi d'une azidation et finalement une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 en milieu aqueux à température ambiante sous sonication. Les produits correspondants ont été obtenus avec excellents rendements et une grande pureté après des temps de réaction courts. De plus, l'activation par ultrasons a fortement augmenté la vitesse de la cycloaddition dipolaire-1,3 par rapport à l'agitation avec une recyclabilité du catalyseur pour cinq essais consécutifs sans réduction significative de son activité.

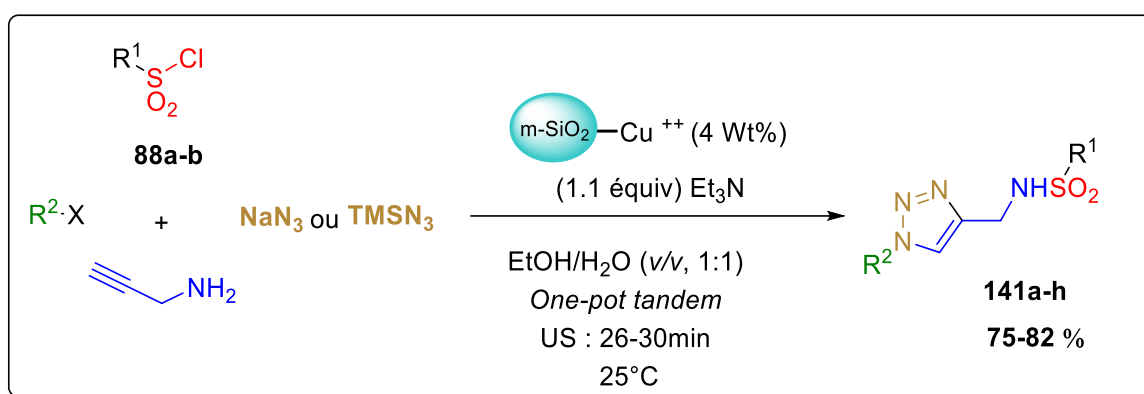


Schéma 69. Synthèse de nouveaux 1,2,3-triazolyl-sulfonamides **141a-h** par réaction *one-pot* tandem catalysée par Cu (II)/m-SiO₂ sous sonication.

En perspective de ce chapitre, nous souhaitons élargir le champ d'application de cette nouvelle méthodologie à d'autres substrats de départ.

Au cours du quatrième chapitre, nous avons pu mettre au point une stratégie synthétique en deux étapes efficace et rapide pour la synthèse de nouveaux 5-Alcynyl-1,2,3-triazoles analogues d'EICAR. La première étape est basée sur la préparation de nouveaux propiolamides *via* un couplage peptidique dans des conditions douces, ces derniers s'engagent par la suite dans une cycloaddition dipolaire-1,3 oxydative en *one-pot* avec deux azides (benzylique et sucre) en présence de cuivre (I) comme catalyseur et H₂O₂ comme oxydant écologique. Cette procédure permet un accès rapide et efficace aux dérivés d'EICAR **178a-t** avec de bons rendements et des temps de réaction courts.

Conclusion générale et perspectives

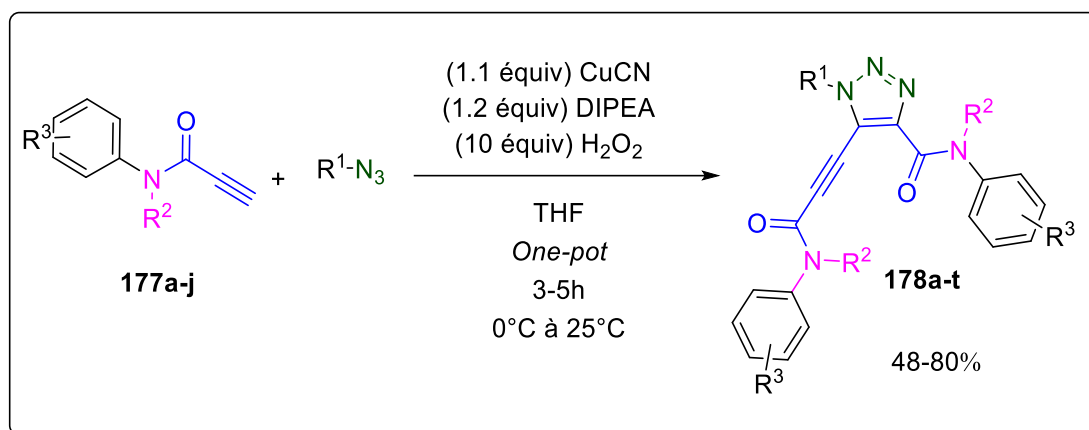


Schéma 70. Synthèse de nouveaux 5-alcynyl-1,2,3-triazoles **178a-t** par réaction clic/couplage oxydatif.

Enfin, dans le dernier chapitre, nous avons pu tester les effets anti-leucémiques des nouvelles molécules synthétisées au cours des deux chapitres II et IV sur trois lignées cellulaires de leucémie myéloïde chronique et aigue. Les résultats obtenus ont montré des activités très intéressantes puisque certaines molécules se sont avérées actives jusqu'à 3 fois plus que le **HA-344** (produit de référence) sur la lignée **K562** (**178e**). En outre, certains de nos produits ont montré également de très bonnes activités vis-à-vis d'autres lignées de leucémie aigues **HL-60** (**92h**) et **OCI-M2S** (**178e**, **178k**, **178n** et **178o**). Les résultats obtenus sont remarquables puisque IC_{50} de l'ordre de 0.1 à 5 μM (**K562** et **OCI-M2S**) pour les plus actifs.

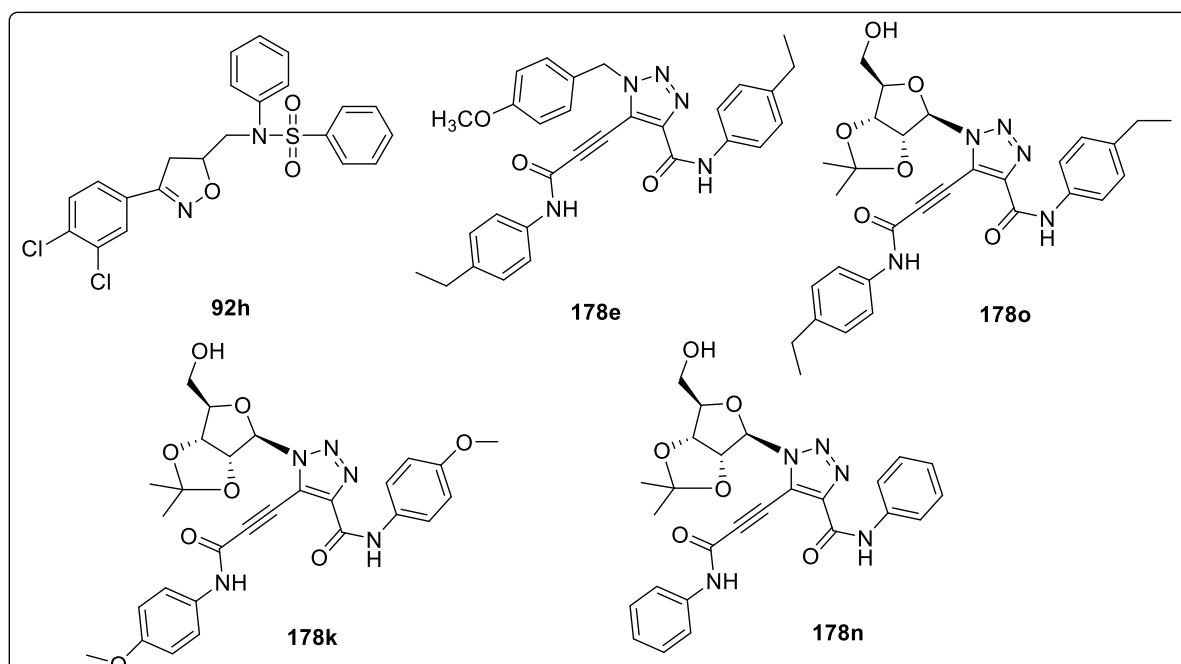


Figure 83. Les 5 hits identifiés dans ce travail.

Conclusion générale et perspectives

Suite aux résultats biologiques obtenus et en perspective à ce travail nous avons envisagé dans un premier temps d'étudier et déchiffrer le mécanisme d'action des molécules les plus actives en chapitre IV pour justement contourner les résistances aux inhibiteurs de tyrosines kinases. Ensuite nous avons pensé de moduler la structure générale de ces composés mais cette fois-ci en gardant juste l'alcyne terminale en position 5 et en changeant tout le reste comme l'illustre la figure suivante (Fig.84). Pour ce faire nous avons choisi de changer le noyau azole par l'isoquinoline (benzopyridine ou la 2-benzaniline), une base tertiaire faible qui possède une large activité biologique et pharmacologique, telles que antipaludisme, anti-VIH, antitumorale, anti-microbien, antibactérien et aussi anti-leucémique.³⁴³

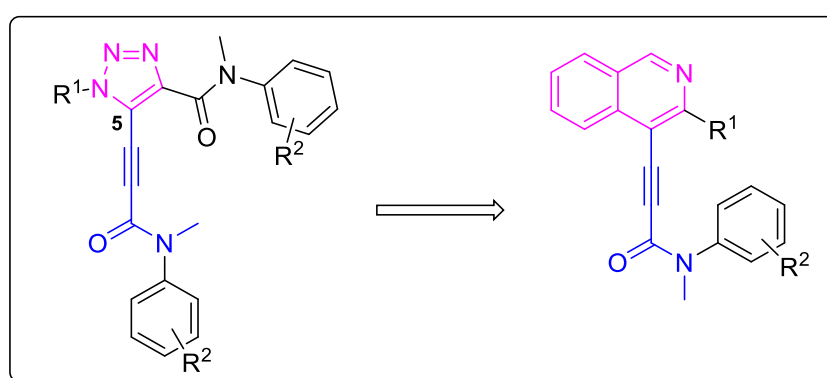


Figure 84. Structure générale des dérivées isoquinoline 3,4-dissubstitué désirée.

La synthèse se fait en 3 étapes distinctes initiée par un couplage de sonogashira catalysé par le Pd^0 ensuite une réaction d'imination et finalement une cyclisation/couplage catalysé par le Pd^0 pour générer un nouveau dérivé d'isoquinolin-3,4-dissubstitué (Schéma 71).

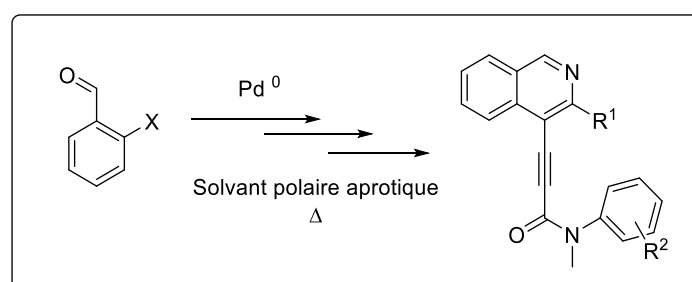


Schéma 71. Synthèse d'un nouveau dérivé d'isoquinolin-3,4-dissubstitué en trois étapes par la catalyse au palladium.

En suivant cette stratégie, nous avons pu valider, synthétiser et caractériser par les méthodes spectroscopiques à savoir la spectrométrie de masse (MS-ESI) et RMN^1H , ^{13}C un nouveau dérivé d'isoquinolin-3,4-dissubstitué. Par la suite nous souhaitons améliorer la méthodologie de synthèse en réduisant les étapes réactionnelles en évitant les solvants toxiques et utilisation

Conclusion générale et perspectives

des catalyseurs recyclable afin d'accéder à une chimiothèque de nouveaux isoquinolines qui seront ensuite testé sur la leucémie myéloïde chronique et aigue. En suivant cette stratégie, nous avons pu valider, synthétiser et caractériser par les méthodes spectroscopiques à savoir la spectrométrie de masse (MS-ESI) et RMN¹H, ¹³C un nouveau dérivé d'isoquinolin-3,4-disubstitué. Par la suite nous souhaitons améliorer la méthodologie de synthèse en réduisant les étapes réactionnelles en évitent les solvants toxique et utilisation des catalyseurs recyclable afin d'accéder à une chimiothèque de nouveaux isoquinolines qui seront ensuite testé sur la leucémie myéloïde chronique et aigue.

Partie expérimentale

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

Matériel et méthodes

Réactifs et solvants

Tous les solvants organiques ont été achetés dans le commerce et utilisés tels quels ou séchés selon des procédures standard ; tous les produits chimiques ont été achetés chez Aldrich, Merck et utilisés sans autre purification.

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

Des chromatographies analytiques en couche mince (TLC) ont été réalisées sur des plaques de gel de silice pré-revêtues (Kieselgel 60 F254, E. Merck, Allemagne), et les chromatogrammes ont été révélés par irradiation UV ($\lambda = 254$ nm ou 365 nm), et également par pulvérisation d'une solution de *p*-anisaldéhyde ou par coloration avec de la ninhydrine et pour les dérivées de sucres avec un mélange H₂SO₄/EtOH et aussi par révélation à l'iode à chaud sous la hotte.

Chromatographie Liquide sur colonne

Les purifications par chromatographie liquide ont été effectuées sur colonne de gel de silice Merck Si Geduran Si 60 (63-200 μ m), ou Merck Si Geduran Si 60 (40-63 μ m).

Spectroscopie Infra-rouge

Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil Bruker Vertex 70 balayant la gamme spectrale 4000 et 600 cm⁻¹, soit en pastilles de KBr, ou entre deux plaques de NaCl pour les produits liquide et visqueux. Aussi, sur un appareil Bruker-Tensor 27 équipé d'un module ATR muni d'un cristal Diamond comme élément de Réflexion Totale Atténuée et balayant la gamme spectrale 4000 et 400 cm⁻¹.

SM : Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse en mode ES (electrospray) positif ou négatif ont été réalisés sur un appareil BRUKER (DALTONICS Esquire 3000+), équipé d'une source d'ionisation à pression atmosphérique (API), et les échantillons ont été dilués dans du méthanol.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectroscopies RMN ont été enregistrées dans un solvant sec deutéré (DMSO ou chloroforme) sur un spectromètre Bruker AC BRUKER AC à 200, 300, 400 et 600 MHz pour la RMN ¹H et à 50, 101 ou 151 MHz pour la RMN ¹³C ; δ est exprimé en ppm par rapport au TMS (0 ppm) comme standard interne). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm,

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

par rapport à la présence de solvant non deutérié dans le solvant deutérié : pour le ^1H , CHCl_3 ($\delta = 7.26$) et DMSO ($\delta = 2.50$), et pour le ^{13}C , CHCl_3 ($\delta = 77.16$) et DMSO ($\delta = 39.52$). Les constantes de couplage J sont quant à elles exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet).

Diffraction au Rayon X

Les paramètres des deux monocristaux ont été adaptés à l'analyse par diffraction des rayons X et recouvert de perfluoropolyéther sec, monté sur une fibre de verre, et fixé dans un courant d'azote froid à la tête du goniomètre. La collecte des données a été effectuée sur un diffractomètre Bruker D8 VENTURE Super DUO, en utilisant une radiation Mo monochromatisée en graphite (radiation Mo $K\alpha$, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Les données ont été réduites (SAINT) et corrigées des effets d'absorption par la méthode multiscan (SADABS). Les données cristallographiques correspondantes ont été déposées auprès du Cambridge Crystallographic Data Centre en tant que publications supplémentaires. Avec les numéros CCDC suivantes ; **2040890** pour **92k** et **2055112** pour **140c**. Les données peuvent être obtenues *via* le site : <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>

Bac à ultrasons

Les réactions assistées par ultrasons ont été réalisées dans un "**Elmasonic S 30 / S 30 H UltraSonic Bath Cleaner**", avec une puissance ultrasonore effective de 80 W à une fréquence de 47 kHz. Ce bac à ultrasons a des dimensions internes L / P / H (mm) de 240 / 137 / 100 et une capacité de rétention maximale de liquide de 2,75 L. Les réactions ont été réalisées dans un flacon de 25 mL en suspension au centre du bac ultrasonique, à 5 cm sous la surface du liquide. Les températures de réaction ont été contrôlées en ajoutant ou en retirant de l'eau du bain à ultrasons.

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

La pureté des composés a été vérifiée par une analyse HPLC effectuée sur un appareil Jasco LC-Net II /ADC en utilisant des colonnes phenomenex (conditions : sauf indication contraire : 1.0 mL/min, gradient 75% A / 25% B (1 min.) puis augmentation à 0% A / 100% B en 6 min. et un plateau de 3 min. avant de revenir à 75% A / 25% B en 1 min. A est l'eau et B est CH_3CN , les deux contenant 1‰ HCOOH). La pureté de tous les composés s'est avérée être $\geq 95\%$,

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

déterminée par HPLC en utilisant la détection UV à 254 nm. Toutes les analyses HPLC ont été réalisées à température ambiante.

Chapitre II : Procédure expérimentale

Procédure générale pour la synthèse des allyles-sulfonamides 91a-l : L'aniline (1.0 mmol) et K_2CO_3 (20 mmol) ont été dissous dans EtOH/H₂O (v/v, 1:1) (20 mL) et le chlorure d'alkyl/phényl sulfonyl (1.1 mmol) a été ajouté goutte à goutte sous agitation ou sonication. Après achèvement de la réaction (suivi par CCM), du bromure d'allyle (1.1 mmol) a été ajouté goutte à goutte sous agitation ou sonication jusqu'à consommation complète du produit de départ (6-10 h sous agitation ou 15-20 min sous sonication). Les sels ont ensuite été éliminés par filtration, et le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1 à 6/4) ou recristallisation dans l'éthanol pour donner les produits purs **91a-l** désirés.

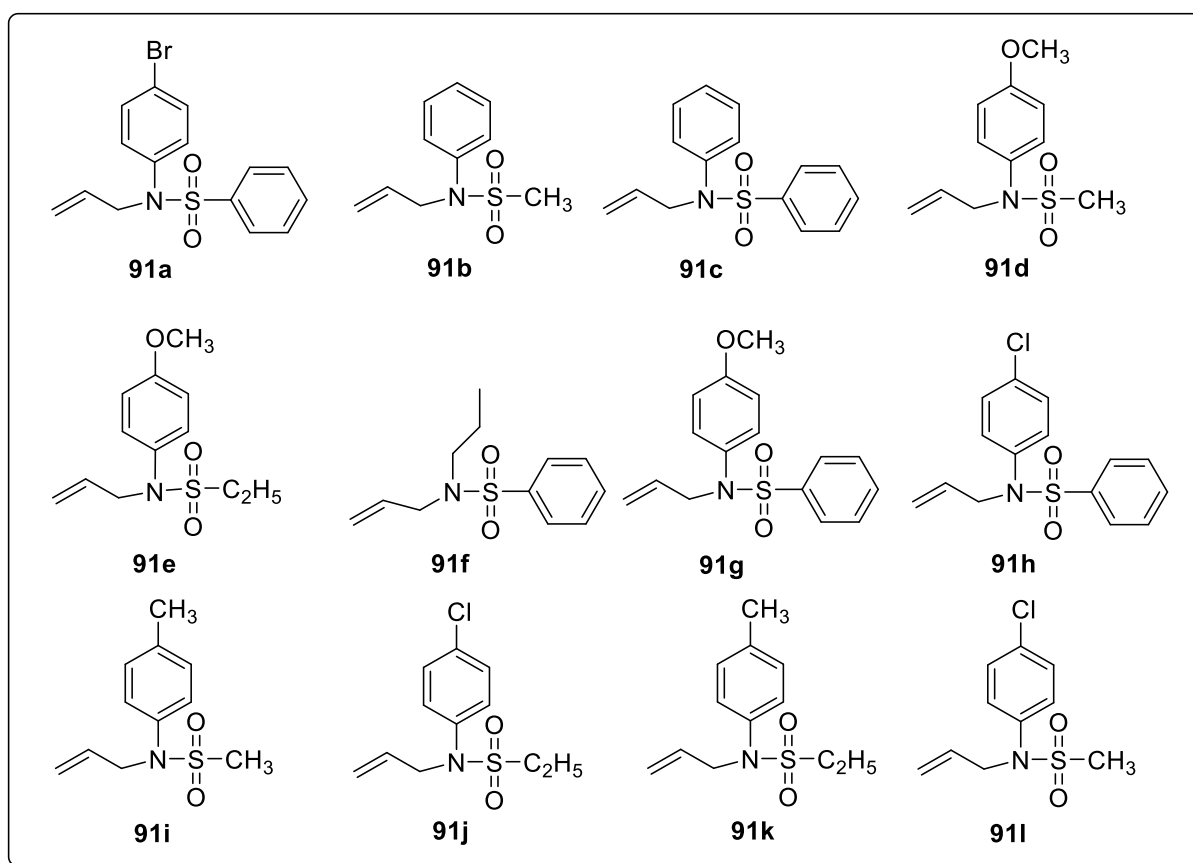


Figure 85. Liste des allyles-sulfonamides synthétisés **91a-l**

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

Les données spectrales des allyles-sulfonamides synthétisés :

N-Allyl-N-(4-bromo-phenyl)-benzenesulfonamide (91a): Brown solid; M_p 63-65 °C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.67; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 – 7.64 (m, 1H), 7.58 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.76 – 5.50 (m, 1H), 5.17 – 4.99 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 133.8, 133.1, 132.3 (2C), 130.8 (2C), 129.8 (2C), 127.7 (2C), 119.6, 52.9; MS (EI): m/z = 351.99 $[M + H]^+$.

N-Allyl-N-phenyl-methanesulfonamide (91b) : Orange solid; M_p 67-69°C. TLC (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.58; 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.45 – 7.31 (m, 5H), 5.96 – 5.72 (m, 1H), 5.24 – 5.12 (m, 2H), 4.34 – 4.27 (m, 2H), 2.94 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 139.3, 132.8, 129.4 (2C), 128.5 (2C), 128.1, 119.1, 53.7, 38.1; MS (EI): m/z = 212.07 $[M + H]^+$.

N-Allyl-N-phenyl-benzenesulfonamide (91c) : Beige solid, M_p 80-82°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.65; 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.65 – 7.55 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 5.84 – 5.63 (m, 1H), 5.14 – 5.01 (m, 2H), 4.21 (d, J = 6.3 Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 138.9, 138.3, 132.7, 132.7, 128.9 (2C), 128.8 (4C), 127.9, 127.6 (2C), 118.9, 53.6; MS (EI): m/z = 274.08 $[M + H]^+$.

N-Allyl-N-(4-methoxy-phenyl)-methanesulfonamide (91d): Black solid, M_p 68-70°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.56; 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.94 – 5.73 (m, 1H), 5.24 – 5.06 (m, 2H), 4.33 – 4.16 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.92 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 159.2, 133.1, 131.7, 130.1(2C), 119.1, 114.5 (2C), 55.4, 53.9, 37.9; MS (EI): m/z = 242.08 $[M + H]^+$.

N-Allyl-N-(4-methoxy-phenyl)-ethanesulfonamide (91e): Black solid, M_p 70-72°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.40; 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.90 – 5.72 (m, 1H), 5.23 – 5.01 (m, 2H), 4.31 – 4.18 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 159.1, 133.5, 131.6, 130.3 (2C), 118.7, 114.5 (2C), 55.4, 54.4, 45.4, 8.1; MS (EI): m/z = 256.09 $[M + H]^+$.

N-Allyl-N-propyl-benzenesulfonamide (91f): Brown oil, TLC (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.40; 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 5.67 – 5.56 (m, 1H), 5.21 – 5.07 (m, 2H), 3.81 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

(dd, $J = 8.4, 6.8$ Hz, 2H), 1.53 (dd, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 2H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 140.1, 133.1, 132.4, 129.1 (2C), 127.1 (2C), 118.6, 50.5, 49.1, 21.4, 11.1; MS (EI): $m/z = 240.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

***N*-allyl-*N*-(4-methoxyphenyl) benzenesulfonamide (91g):** Gray Solid, M_p 91-94°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) $R_f = 0.54$; ^1H NMR (200 MHz, Chloroform- d) δ 7.66 – 7.40 (m, 5H), 6.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.87 – 5.56 (m, 1H), 5.15 – 4.95 (m, 2H), 4.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, Chloroform- d) δ 158.9, 138.5, 132.8, 132.5, 131.4, 130.2 (2C), 128.7 (2C), 127.6 (2C), 118.7, 114. (2C), 55.4, 53.9; MS (EI): $m/z = 304.09$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

***N*-Allyl-*N*-(4-chloro-phenyl)-benzenesulfonamide (91h):** Green Solid, M_p 65-67°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) $R_f = 0.6$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.65 – 7.57 (m, 3H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.80 – 5.64 (m, 1H), 5.13 – 5.03 (m, 2H), 4.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 137.9, 137.4, 133.7, 132.9, 132.3, 130.1 (2C), 129.1 (2C), 128.9 (2C), 127.6 (2C), 119.3, 53.5; MS (EI): $m/z = 308.04$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

***N*-Allyl-*N*-*p*-tolyl-methanesulfonamide (91i) :** Beige Crystals, M_p 67-68°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) $R_f = 0.47$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.95 – 5.78 (m, 1H), 5.21 – 5.09 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 140.7, 133.4, 130.8 (2C), 130.2 (2C), 128.6, 21.2, 8.1, 7.8; MS (EI): $m/z = 226.08$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

***N*-Allyl-*N*-(4-chloro-phenyl)-ethanesulfonamide (91j):** Green-Yellow Solid, M_p 65-67°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) $R_f = 0.61$. MS (EI): $m/z = 259.04$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.88 – 5.73 (m, 1H), 5.18 – 5.09 (m, 2H), 4.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.05 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 137.8, 133.5, 132.9, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 119.2, 54.1, 45.8, 8.1; MS (EI): $m/z = 260.04$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

***N*-Allyl-*N*-*p*-tolyl-ethanesulfonamide (91k):** Beige Solid, M_p 66-69°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) $R_f = 0.52$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.92 – 5.76 (m, 1H), 5.20 – 5.08 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.06 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 137.8, 136.6, 133.5, 130.8 (2C), 130.2 (2C), 118.6, 49.9, 45.6, 21.2, 7; MS (EI): $m/z = 240.10$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

N-Allyl-N-(4-chloro-phenyl)-methanesulfonamide (91l) : Green Solid, M_p 97-99°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.38; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.96 – 5.72 (m, 1H), 5.21 – 5.07 (m, 2H), 4.30 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 140.7, 133.48, 131.1, 130.8 (2C), 130.2 (2C), 118.6, 49.9, 45.6; MS (EI): m/z = 246,03 $[M + H]^+$.

Procédure générale pour la synthèse à trois composantes et en one-pot des dérivées isoxazoliniques (92a-r) : A une solution d'aryldaldéhyde (1.0 mmol) et de chlorhydrate d'hydroxylamine (1.5 mmol) dans EtOH/H₂O (v/v, 1:1) (20 mL), nous avons ajouté successivement du TCCA (0.5 mmol) et des allyles-sulfonamides **91a-l** (1.0 mmol) et le mélange a été irradié dans un bac ultrasonique (47kHz) pendant (12-22 min). Les réactions ont ensuite été extraites avec du CH₂Cl₂ (20 mL x 2). La phase organique a été lavée avec de l'eau (20 mL) et une solution saturée de NaCl (20 mL), séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide pour donner le produit brut, qui a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane/ EtOAc : 9/1 à 7/3) ou par recristallisation dans l'éthanol pour donner les adduits **92a-r** purs.

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

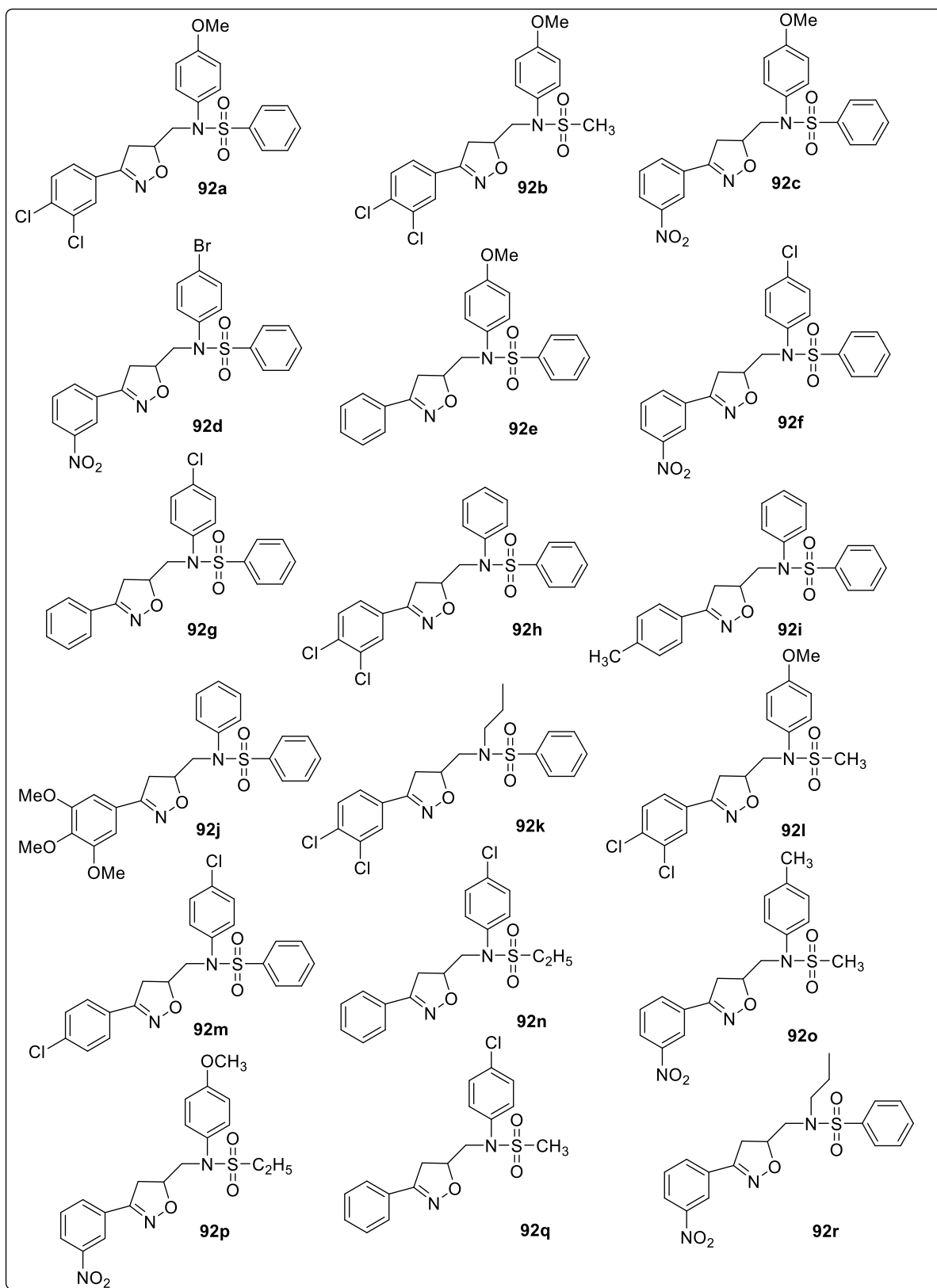


Figure 86. Liste des dérivées isoxazoliniques synthétisés **92a-r**.

Les données spectrales des dérivées isoxazoliniques synthétisés :

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

***N*-(4-Chloro-phenyl)-*N*-[3-(4-chloro-phenyl)-isoxazolin-5-ylmethyl] benzenesulfonamide**

(92a): White Solid, M_p 195-197°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.14; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.88 – 4.73 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 13.9, 4.9 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 16.9, 6.6 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 16.9, 10.5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 155.6, 137.8, 137.3, 136.3, 134.3, 133.2, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 129.1 (4C), 128.1 (2C), 127.6 (2C), 127.6, 78.9, 53.2, 37.8; MS (EI) : m/z = 460.40 $[M + H]^+$; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t_R = 4.55 min).

***N*-[3-(3,4-Dichloro-phenyl)-isoxazolin-5-ylmethyl]-*N*-(4-methoxy-phenyl)-methane**

sulfonamide (92b): White Solid, M_p 170-172°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.52 ; 1H NMR (200 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.42 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.27 – 7.17 (m, 3H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.87 – 4.69 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 14.1, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 3.26 ((dd, J = 14.1, 6.0 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.6, 154.8, 134.4, 133.2, 131.5, 130.8, 130.1 (2C), 129.2, 128.5, 125.8, 114.9 (2C), 79.1, 55.5, 53.6, 37.7, 37.5; MS (EI): m/z = 429.04 $[M + H]^+$; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t_R = 4.15min)

***N*-(4-Methoxy-phenyl)-*N*-[3-(3-nitro-phenyl)-isoxazolin-5-ylmethyl]-benzene sulfonamide**

(92c): White Solid, M_p 145-147°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.50 ; 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.37 – 8.26 (m, 2H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.56 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 6.96 – 6.84 (m, 4H), 4.81 – 4.62 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 15.9, 11.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 20.5, 9.8 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-*d*6) δ 159.2, 156.1, 148.5, 138.2, 133.6, 133.2, 131.8, 131.3, 131.1, 130.7(2C), 129.7 (2C), 127.8 (2C), 125.1, 121.3, 114.6 (2C), 79.8, 55.7, 54.1, 37.5; MS (EI): m/z = 467.12 $[M + H]^+$; IR (KBr, cm^{-1}): 1134 (S=O), 1162 (S=O), 732-646 (5HAr-Adjacent), 1506 (N=O), 1420 (Ph-O-C), 3312-2700 (C=CAr); HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 95 %, t_R = 4.11min).

***N*-(4-Bromo-phenyl)-*N*-[3-(3-nitro-phenyl)-isoxazolin-5-ylmethyl]-benzene sulfonamide**

(92d): White Solid, M_p 167-169°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.57; 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.36 – 8.26 (m, 2H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.86 – 4.68 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 14.5, 6.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J =

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

17.3, 10.8 Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 13.6, 10.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 156.1, 148.5, 138.9, 137.6, 133.9, 133.2, 132.4 (2C), 131.3, 131.2 (2C), 131.1, 129.8 (2C), 127.7 (2C), 125.1, 121.6, 121.3, 80.1, 53.5, 37.4; MS (ESI +): $m/z = 516.01$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 95 %, $t_R = 4.33$ min).

***N*-(4-Methoxy-phenyl)-*N*-(3-phenyl-isoxazolin-5-ylmethyl)-benzenesulfonamide (92e):**

White Solid, M_p 127-129°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) $R_f = 0.52$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 6.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.66 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.0$ Hz, 1H), 5.14 – 4.94 (m, 2H), 4.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 158.9, 138.3, 133.5, 133.5, 131.5, 130.2 (2C), 129.7 (2C), 127.7 (2C), 119.1, 114.4 (2C), 55.7, 53.5; MS (EI): $m/z = 422.13$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 96 %, $t_R = 4.34$ min).

***N*-(4-Chloro-phenyl)-*N*-[3-(3-nitro-phenyl)-isoxazolin-5-ylmethyl]-benzene sulfonamide (92f):**

White Solid, M_p 152-154°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) $R_f = 0.29$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 4H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.98 – 4.84 (m, 1H), 3.85 (dd, $J = 13.9, 6.8$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 13.9, 4.9$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 16.9, 6.7$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 16.9, 10.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 154.9, 148.5, 137.8, 137.3, 134.4, 133.3, 132.3, 130.9, 129.9 (2C), 129.9, 129.5 (2C), 129.1 (2C), 127.6 (2C), 124.7, 121.6, 79.5, 53.2, 37.5; MS (EI): $m/z = 471.91$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 100 %, $t_R = 4.30$ min).

***N*-(4-Chloro-phenyl)-*N*-(3-phenyl-isoxazolin-5-ylmethyl)-benzenesulfonamide (92g):**

White Solid, M_p 148-150°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) $R_f = 0.34$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.70 (dd, $J = 6.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 3H), 7.51 – 7.41 (m, 5H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.84 – 4.73 (m, 1H), 3.76 (dd, $J = 20.5, 7.4$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 13.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 16.9, 6.5$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 16.9, 10.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 159.3, 156.5, 137.8, 132.9, 131.6, 130.2, 129.9 (2C), 129.2, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 127.7 (2C), 126.8 (2C), 114.4 (2C), 78.5, 55.4, 53.5, 38.2; MS (EI): $m/z = 426.92$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; IR (KBr, cm^{-1}): 1114 (S=O), 1335 (S=O), 750-690 (5HAr-Adjacent), 685 (C-Cl), 3415-2830 (C=CAr); HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 99 %, $t_R = 4.15$ min).

***N*-[3-(3,4-Dichloro-phenyl)-isoxazolin-5-ylmethyl]-*N*-phenyl-benzenesulfonamide (92h):**

White Solid, M_p 148-150°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) $R_f = 0.34$; ^1H NMR (400 MHz,

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

Chloroform-*d*) δ 7.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.53 – 7.46 (m, 4H), 7.37 – 7.33 (m, 3H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 4.89 – 4.75 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 13.7, 7.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 13.7, 4.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 16.9, 6.5 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 16.9, 10.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 154.8, 139.1, 137.6, 134.3, 133.1, 133.1, 130.8, 129.3 (2C), 129.2, 128.9 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 127.7 (2C), 125.8, 79.1, 53.1, 37.7; MS (EI): m/z = 461.36 $[\text{M} + \text{H}]^+$; IR (KBr, cm^{-1}): 1171 (S=O), 1309 (S=O), 895-826 (2HAr-Adjacent), 757 (C-Cl), 688 (C-Cl), 3415-2830 (C=CAr) and (C-HAr) elongation; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 96 %, t_R = 4.55min).

***N*-Phenyl-*N*-(3-*p*-tolyl-isoxazolin-5-ylmethyl)-benzenesulfonamide (92i):** White Solid, Mp 148-150°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.34; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.63 – 7.55 (m, 5H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 13.5, 7.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 16.9, 6.4 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.5, 140.5, 139.2, 137.7, 133.0, 129.4 (2C), 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.4, 127.7 (2C), 126.8 (2C), 126.3, 78.3, 53.2, 38.3, 21.5; MS (EI): m/z = 406.50 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t_R = 4.28min).

***N*-Phenyl-*N*-[3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-isoxazolin-5-ylmethyl]-benzene sulfonamide (92j):** White Solid, Mp 175-177°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.55; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.64 – 7.55 (m, 3H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 3H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 3.91 (s, J = 3.1 Hz, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 16.8, 6.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.5, 153.3, 139.9, 139.1, 137.6, 133.1, 129.2 (2C), 128.95 (2C), 128.9 (2C), 128.4, 127.6 (2C), 124.6, 104.1 (2C), 78.5, 60.9, 56.3(2CH₃), 53.1, 38.2; MS (EI): m/z = 482.15 $[\text{M} + \text{H}]^+$; IR (KBr, cm^{-1}): 1320 (S=O), 1186 (S=O), 784-650 (5HAr-Adjacent), 1454 (Ph-O-C), 1387 (Ph-O-C), 1119 (Ph-O-C), 3362-2794 (C=CAr) and (C-HAr) elongation ; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t_R = 4.02min).

***N*-[3-(3,4-Dichloro-phenyl)-isoxazolin-5-ylmethyl]-*N*-propyl-benzenesulfonamide (92k):** Monocrystal, Mp 115-116°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.34; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 5.12 – 4.78 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 14.8, 5.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 17.0, 7.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 14.8, 6.9 Hz, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz,

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

Chloroform-*d*) δ 155.3, 139.2, 134.3, 133.1, 132.8, 130.8, 129.2 (2C), 129.2, 128.5, 127.1 (2C), 125.8, 80.7, 51.9, 50.9, 37.7, 21.8, 11.1; MS (EI): m/z = 427.34 $[M + H]^+$; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100%, t_R = 4.53min).

***N*-[3-(3,4-Dichloro-phenyl)-soxazolin-5-ylmethyl]-*N*-phenyl-methanesulfonamide (92l):**

White Solid, Mp 135-137°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.14; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.74 (s, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.39 (m, 3H), 4.92 – 4.80 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 14.2, 6.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 14.2, 6.3 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 3.34 – 3.25 (m, 1H), 2.99 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 154.9, 139.1, 134.3, 133.1, 130.8, 129.8 (2C), 129.1, 128.7, 128.7 (2C), 128.5, 125.8, 79.1, 53.4, 37.8, 37.5. MS (EI): m/z = 399.30 $[M + H]^+$; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 95 %, t_R = 4.13min).

***N*-(4-Methoxy-phenyl)-*N*-[3-(3,4-dichloro-phenyl)-isoxazolin-5-ylmethyl]-benzene sulfonamide (92m) :**

White Solid, Mp 109-111°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.59; 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 6.93 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.75 – 4.61 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 14.1, 6.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 14.2, 4.9 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 17.3, 6.9 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-*d*6) δ 159.2, 155.6, 138.2, 133.6, 133.1, 132.2, 131.8, 131.5, 130.4 (2C), 130.3, 129.7 (2C), 128.7, 127.8 (2C), 127.1, 114.6 (2C), 79.7, 55.7, 54.1, 37.5; MS (EI): m/z = 491.05 $[M + H]^+$; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 98 %, t_R = 4.55min)

***N*-(4-Methoxy-phenyl)-*N*-[3-(3-nitro-phenyl)-isoxazolin-5-ylmethyl]-ethane sulfonamide (92n):**

White Solid, Mp 136-138°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.28; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.88 – 4.73 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 14.6, 6.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 14.7, 5.4 Hz, 1H), 3.12 (qd, J = 7.2, 1.9 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.4, 156.6, 131.6, 130.3 (2C), 130.2, 129.2, 128.8 (2C), 126.8 (2C), 114.8 (2C), 78.5, 55.5, 54.2, 45.3, 38.1, 8.1; MS (EI): m/z = 419.45 $[M + H]^+$; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 95 %, t_R = 3.86min).

***N*-(4-Chloro-phenyl)-*N*-(3-phenyl-isoxazolin-5-yl)methyl)-ethanesulfonamide (92o):**

White Solid, Mp 98-100°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.29; 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 16.9, 7.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 7.4 Hz, 3H),

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

1.33 (q, $J = 30.9, 10.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 156.6, 137.9, 134.3, 130.3, 130.1 (2C), 129.8 (2C), 129.1, 128.7 (2C), 126.7 (2C), 78.6, 54.2, 45.7, 37.9, 8.1; MS (EI): $m/z = 378.45$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 100 %, $t_R = 4.03$ min).

N-(4-chlorophenyl)-N-((3-phenyl-isoxazolin-5-yl)methyl)-methanesulfonamide (92p) : White Solid, Mp 160-162°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 80/20, v/v) $R_f = 0.27$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.67 (dd, $J = 7.4, 2.2$ Hz, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 7.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.93 – 4.80 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 14.4, 6.5$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 14.4, 5.4$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 16.9, 10.4$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 16.9, 6.8$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 156.6, 137.8, 134.5, 130.4, 130.1 (2C), 129.9 (2C), 128.9 (2C), 128.8, 126.79 (2C), 78.3, 78.1, 53.8, 38.2, 37.9. MS (EI): $m/z = 365.06$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 100 %, $t_R = 3.95$ min).

N-[3-(3-Nitro-phenyl)-isoxazolin-5-ylmethyl]-N-p-tolyl-methanesulfonamide (92q): White Solid, Mp 177-179°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) $R_f = 0.27$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.46 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.98 – 4.85 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 14.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 14.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.39 (s, $J = 10.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 155.1, 148.4, 138.9, 136.4, 132.3, 131.1, 130.4 (2C), 129.8, 128.4 (2C), 124.7, 121.5, 79.3, 53.4, 37.7, 37.5, 21.2; MS (EI): $m/z = 389.10$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 98 %, $t_R = 3.87$ min).

N-((3-(3-Nitro-phenyl)-isoxazolin-5-yl)methyl)-N-propyl-benzenesulfonamide (92r): White Solid, Mp 102-104°C, TLC (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) $R_f = 0.25$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.51 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.33 – 8.26 (m, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 5.10 – 5.01 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 14.9, 5.7$ Hz, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 2H), 3.31 (dd, $J = 10.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 14.8, 7.1$ Hz, 1H), 1.61 (q, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 155.4, 148.5, 139.2, 132.8, 132.3, 131.1, 129.8, 129.2 (2C), 127.1 (2C), 124.6, 121.6, 80.9, 51.9, 50.9, 37.6, 21.8, 11.1; MS (EI): $m/z = 403.12$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; IR (KBr, cm^{-1}): 1336 (S=O), 1188 (S=O), 1046 (Propyl), 1500 (N=O), 3312-2700 (C=CAr) and (C-HAr) elongation 818-670 (3HAr-Adjacent); HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 99 %, $t_R = 4.12$ min).

Chapitre III : Procédure expérimentale

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

Procédure générale pour la synthèse en deux étapes des sulfonamide-1,2,3-triazoles (141a-h) Voie A :

A une solution de propargylamine (1.0 mmol, **1** ; 0,55g, 0,07mL) ou de bromure de propargyl (1.0 mmol, **1** ; 0,118g, 0,08mL) et d'Et₃N (1.1 mmol, 0. 07mL) dans EtOH/H₂O (v/v ; 1 :1) (20 mL) a été ajouté du R¹SO₂Cl (1.1 mmol) (R¹=Me (**88a**) : 0,07mL ; R¹=Ph (**88b**) : 0.12mL) goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été agité pendant 2 à 3 heures (ou irradié dans un bac ultrasonique pendant 15 minutes). Après la fin de la réaction (suivi par CCM), le mélange a été lavé avec une solution acide de HCl 1N (2 × 20 mL). La phase organique a été séchée (Na₂SO₄), filtrée et concentrée sous vide, purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1 à 5/5), pour obtenir des *N*-sulfonyles propargylamine purs souhaités **139a-b**. Ensuite, le R²N₃ (1 mmol) a été dissous (R²= *p*-MeObenzyl (**140a**) : 0,163g ; R²= Tétrahydro-2H-pyran-2-yl (**140b**) : 0,373g ; R²= 4-sulfamoylC₆H₄ (**140c**) : 0. 169g ; R²= naphthalène-2-yl (**140d**) : 0,198g ; R²= naphthalène-2-ylméthyle (**140e**) : 0. 183g) dans EtOH/H₂O (v/v, 1:1) (20 mL), *N*-propargyl-sulfonamide **139a-b** (1 mmol, 0.134g ; 0. 195g) et Cu (II)/m-SiO₂ (4Wt%) (0.2 g) ont été ajoutés successivement et le mélange a été irradié dans un bac ultrasoniques (47kHz) pendant 15 à 20 min à température. L'achèvement de la réaction a été contrôlé par la CCM. Le catalyseur est récupéré par filtration, et le filtrat a été extrait avec du CH₂Cl₂ (20 ml x 2). La phase organique a été lavée avec de l'eau (20 mL) et une solution saturée de NaCl (20 mL), séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide pour donner les produits bruts, qui sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2 à 5/5) ou par recristallisation dans l'éthanol pour donner les dérivées de sulfonamide-1,2,3-triazoles souhaités purs **141a-h**.

Procédure générale de la synthèse en one-pot, à quatre composants, des sulfonamide-1,2,3-triazoles (141a-d) Voie B :

La propargylamine (1 mmol, **138** ; 0.55g, 0.07mL) et l'Et₃N (1.1 mmol, 0. 07mL) ont été dissous dans de l'EtOH/H₂O (v/v, 1:1) (20 ml) et du chlorure de méthyle/phényle sulfonyle (1.1 mmol, **88a** ; 0.07mL, **88b** ; 0.12mL), ont été irradié pendant 15 min. puis le R²X (1.0 mmol) a été ajouté (R²= chlorure de *p*-MeO-benzyle : 0.156g ; R²= Penta-*O*-acétyl-β-*D*-glucopyranose : 0.390g ; R²=4-Aminobenzènesulfonamide : 0.2g ; R²= 2-Amino-naphthalène : 0.143g) FeCl₃ (10 mol%, 0.016g) TMSN₃ (1.5 mmol, 0.171g) pour le sucre protégé ou NaN₃ (1.5 mmol, 0. 097g) pour le chlorure de benzyle, et le catalyseur Cu (II)/m-SiO₂ (4Wt%) (0.2 g) ont été ajoutés successivement et le mélange a été irradié 15-20 min à température ambiante en utilisant le bain ultrasonique (47kHz). L'achèvement de la réaction a été contrôlé par la CCM. Le catalyseur est

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

récupéré par filtration, et le filtrat a été extrait avec du CH_2Cl_2 (20 mL x 2). La phase organique a été lavée avec de l'eau (20 mL) et une solution saturée de NaCl (20 mL), séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide pour donner les produits bruts, qui sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2 à 5/5) ou par recristallisation dans l'éthanol pour donner les dérivés de sulfonamide-1,2,3-triazoles souhaités purs **140a-d**.

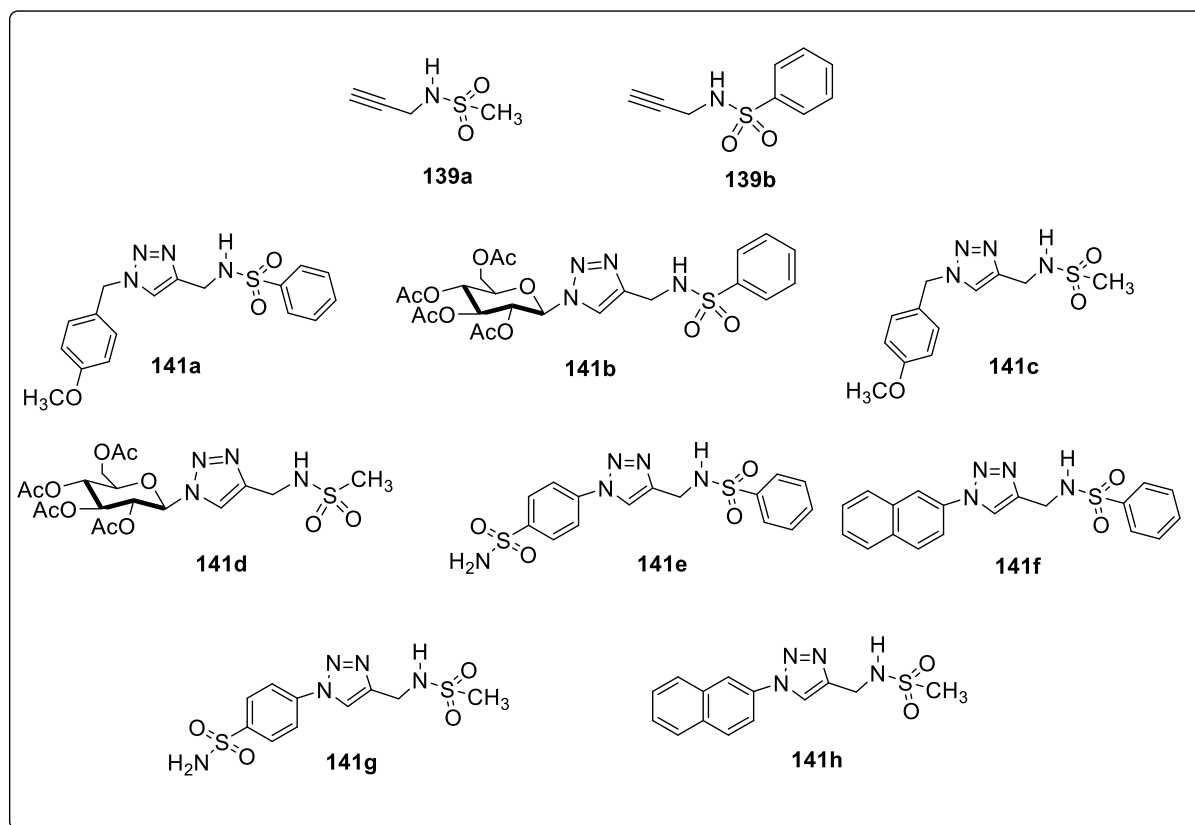


Figure 87. Liste des *N*-sulfonyles propargylamine **139a-b** et 1,2,3-triazolyl- sulfonamide **141a-h** synthétisés.

Les données spectrales des N-sulfonyles propargylamine et 1,2,3-triazolyl- sulfonamide synthétisés :

***N*-(prop-2-yn-1-yl) methane-sulfonamide (139a):** Yield 78%; Colorless crystals; Mp 62-64°C; TLC (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.60 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.65 (s, 1H, NH), 3.36 (s, 3H, CH_3), 4.38 (s, 2H, CH_2), 2.82 (s, 1H, CH). ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 77.98 (C-Alkene), 76.33 (CH-Alkene), 38.04 (CH_3), 32.62 (CH_2 -Alkene). MS (EI): m/z = 133,02 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

***N*-(prop-2-yn-1-yl) benzene-sulfonamide (139b) :** Yield 86%; Beige crystals; Mp 70-72 °C; TLC (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.55 ; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.65 – 7.57 (m, 2H, 2H_{Ar}), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.05 (s, 1H, NH),

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

4.40 (s, 2H, CH₂), 3.38 (s, 1H, CH). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ, ppm : 137.69 (C-qua Ar), 128.32 (2CH-Ar), 123.71(C-qua-Ar), 119.22 (2 CH-Ar), 77.91 (C-alkyne), 76.54 (CH-alkyne), 32.09 (CH₂-alkyne); MS (EI): m/z = 195,04 [M + H]⁺.

N-((1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)benzene-sulfonamide (141a): White solid; Mp 148 -150 °C; R_f = 0.23 (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H, NH), 7.79 (s, 1H, H_{triazole}), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.41 (s, 2H, CH₂), 4.03 (s, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159.5, 132.9, 130.1 (2C), 129.5 (2C), 128.2, 126.9 (2C), 123.4, 114.5 (2C), 56.5, 55.6, 52.7; MS (ESI⁺): m/z = 359,1 [M+H]⁺.

N-((1-(2',3',5'-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranose)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) benzene-sulfonamide (141b): White solid; Mp 197-198 °C; R_f = 0.10 (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v). ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.79 (s, 1H, NH), 7.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.55 (s, *J* = 35.9 Hz, 1H, H_{triazole}), 5.40 (dt, *J* = 30.5, 9.4 Hz, 2H, H_{1'}), 5.25 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, H_{2'}), 4.33 (dd, *J* = 12.7, 4.8 Hz, 2H, H_{3'}), 4.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{4'}), 4.18 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H_{5'}), 4.02 (dd, *J* = 9.8, 3.2 Hz, 1H, H_{6'}), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 1.88 (s, 3H, OAc). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.5, 169.96, 169.4, 169.1, 132.9, 128.1(2C), 127.1 (2C), 86.2, 75.2, 72.4, 70.4, 67.5, 61.4, 41.2, 20.7, 20.5, 20.2; MS (ESI⁺): m/z = 591,22 [M+Na]⁺.

N-((1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)methane-sulfonamide (141c): White solid; Mp 130-134 °C; R_f = 0.19 (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v); ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.49 (s, 1H, H_{triazole}), 7.44 – 7.39 (m, 1H, NH), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.46 (s, *J* = 20.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.41 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.83 (s, 3H, CH₃), 2.93 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.0, 129.7 (2C), 126.2, 122.1, 114.5 (2C), 55.3, 54.0, 45.8, 41.6, 38.5; MS (ESI⁺): m/z = 297,09 [M+H].

N-((1-(2',3',5'-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranose)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) methane-sulfonamide (141d): White solid; Mp 194-196 °C; R_f = 0.25 (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v). ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.93 (s, *J* = 21.9 Hz, 1H, NH), 5.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{1'}), 5.48 – 5.40 (m, 2H, H_{2'}), 5.30 – 5.26 (m, 1H, H_{3'}), 5.19 (s, *J* = 33.9 Hz, 1H, H_{triazole}), 4.33 (dd, *J* = 12.7, 4.9 Hz, 1H, H_{4'}), 4.18 (dd, *J* = 12.7, 1.9 Hz, 1H, H_{5'}), 4.06 – 4.02 (m, 1H, H_{6'}), 3.83 (s, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, *J* = 8.0 Hz, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc),

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

1.90 (s, 3H, OAc). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.5, 169.9, 169.40, 169.1, 86.2, 75.3, 72.3, 70.4, 67.5, 61.4, 41.2, 20.7, 20.6, 20.5, 20.2; MS (ESI⁺): m/z = 529,19 [M+Na]⁺.

N-((1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)benzene-sulfonamide (141e): White solid; Mp 169 -170 °C; R_f = 0.20 (cyclohexane/AcOEt, 5/5, *v/v*); ^1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (s, 1H, H_{triazole}), 8.31 (t, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 8.02 (q, J = 8.8 Hz, 4H, H_{Ar}), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H, NH₂), 7.60 – 7.55 (m, 5H, H_{Ar}), 4.16 (d, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 145.2, 144.2, 140.7, 138.91, 132.9, 129.5 (2C), 128.1(2C), 127.1 (2C), 122.2, 120.6 (2C), 38.3; MS (ESI⁺): m/z = 394, 10 [M+H]⁺.

N-((1-(naphthalen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)benzene-sulfonamide (141f): Red solid; Mp 172 -174 °C; R_f = 0.18 (cyclohexane/AcOEt, 5/5, *v/v*); ^1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (s, 1H, NH), 8.39 (s, 1H, H_{triazole}), 8.32 (s, 1H, H_{Ar}), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.66 – 7.56 (m, 5H, H_{Ar}), 4.18 (s, 2H, CH₂). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 145.0, 140.8, 134.3, 133.3, 132.9, 132.7, 130.4, 129.6 (2C), 128.7, 128.3, 127.9, 127.4, 127.1 (2C), 125.3, 122.21, 119.0, 118.1, 38.0; MS (ESI⁺): m/z = 365,15[M+H]⁺.

N-((1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) methane-sulfonamide (141g): White solid; Mp 155 -158 °C; R_f = 0.28 (cyclohexane/AcOEt, 5/5, *v/v*); ^1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (s, 1H, H_{triazole}), 8.31 (t, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.60 – 7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 4.16 (d, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 3.83 (s, 3H, CH₃). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160.0, 129.7 (2C), 126.2, 122.1, 114.5 (2C), 41.6, 38.5; MS (ESI⁺): m/z = 332,10 [M+H]⁺.

N-((1-(naphthalen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) methane sulfonamide (141h): Violet solid; Mp 169 -170 °C; R_f = 0.21 (cyclohexane/AcOEt, 5/5, *v/v*); ^1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (s, 1H, NH), 8.39 (s, 1H, H_{triazole}), 8.32 (s, 1H, H_{Ar}), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.18 (s, 2H, CH₂) 2.93(s, 3H, CH₃). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 140.8, 134.3, 133.3, 132.7, 130.4, 129.6, 128.7, 128.3, 127.9, 127.4, 119.0, 118.1, 38.5, 32.7; MS (ESI⁺): m/z = 303,10 [M+H]⁺.

Chapitre IV : Procédure expérimentale

Procédure générale pour la synthèse des amides des propiolamides 177a-j : À une solution d'acide propynoïque (1 mmol) et DMAP (0.02 mmol) dans le DCM (20 mL) à 0 °C, a été ajouté successivement le *N,N'*-Diisopropylcarbodiimide DIC (1.1 mmol) et l'aniline (1.0 mmol), le

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

mélange réactionnel est laissé sous agitation à 0°C pendant 10 min puis à 30 °C. jusqu'à consommation complète de la matière première (3-6h). Ensuite les sels ont ensuite été éliminés par filtration, et le filtrat a été concentré sous pression réduite et les produits bruts obtenus ont été purifiés sur chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2 à 6/4) donner les produits purs **177a-j** désirés.

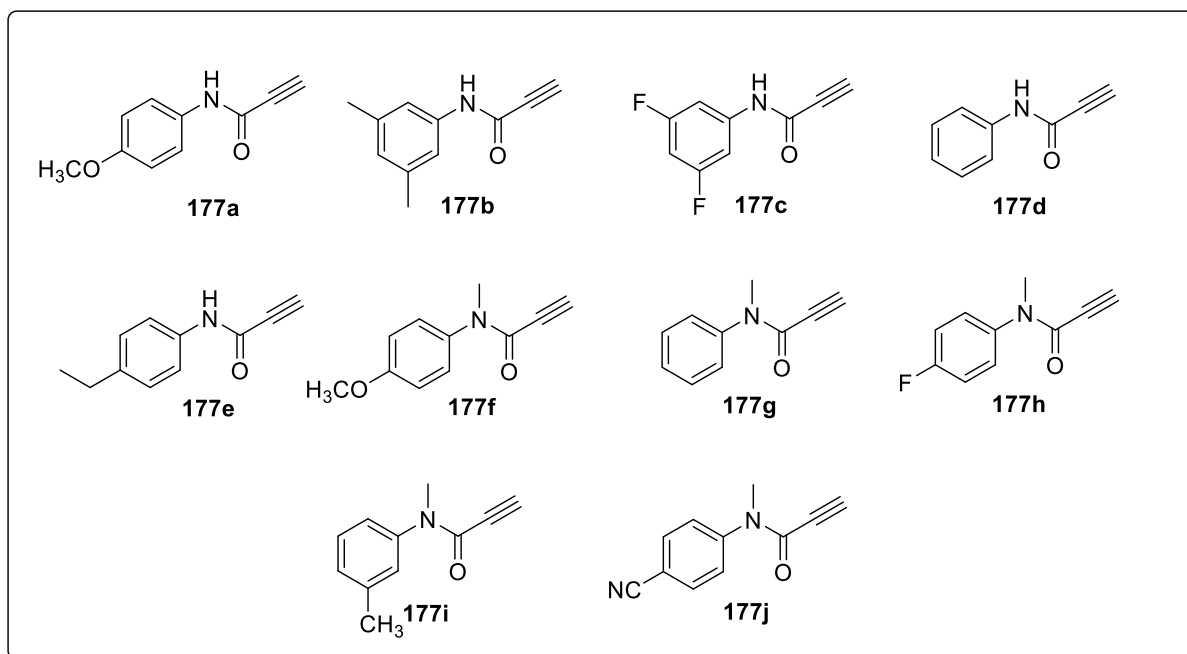


Figure 88. Liste des propionamides synthétisés **177a-j**

Les données spectrales des propionamides synthétisés 177a-j

Propynoic acid (4-methoxy-phenyl)-amide (177a): Yellow powder; $R_f = 0.69$ (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v); ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.08 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.82 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 156.9, 149.8, 130.2, 121.9 (2C), 114.2 (2C), 74.1, 55.4, 42.1; MS (ESI $^+$): $m/z = 176,06$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Propynoic acid (3,5-dimethyl-phenyl)-amide (177b): Yellow-orange powder; $R_f = 0.60$ (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v); ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.79 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 2.82 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 149.8, 138.8 (2C), 136.8, 126.9, 117.8 (2C), 77.7, 73.9, 21.3 (2C); MS (ESI $^+$): $m/z = 174,08$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Propynoic acid (3,5-difluoro-phenyl)-amide (177c): White powder; $R_f = 0.56$ (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.19 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 9.5, 2.1$ Hz, 2H), 7.06 – 6.90 (m, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

d6) δ (163.1, 162.9) C-F, (160.7, 160.5) C-F, 149.4, 140.0, 102.3, 102.0, 98.9, 40.1, 22.7; MS (ESI⁺): m/z = 182,03 [M+H]⁺.

Propynoic acid phenylamide (177d): Yellow powder; R_f = 0.52 (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 149.1, 137.6, 128.3 (2C), 123.7, 119.2, 77.9, 76.5; MS (ESI⁺): m/z = 146,05 [M+H]⁺.

Propynoic acid (4-ethyl-phenyl)-amide (177e): Orange powder; R_f = 0.63 (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.72 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.55 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 148.9, 139.2, 135.3, 127.4 (2C), 119.2 (2C), 77.9, 76.3, 27.1, 15.1; MS (ESI⁺): m/z = 174,08 [M+H]⁺.

Propynoic acid (4-methoxy-phenyl)-methyl-amide (177f): Yellow powder; R_f = 0.73 (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v); ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.76 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, Dichloromethane-*d*₂) δ 159.2, 135.5, 128.4, 126.7, 114.3, 78.9, 76.4, 55.5, 36.9; MS (ESI⁺): m/z = 190,08 [M+H]⁺.

Propynoic acid methyl-phenyl-amide (177g): Yellow powder; R_f = 0.70 (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v); ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.32 – 7.29 (m, J = 8.1, 2.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.83 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 153.2, 142.6, 129.32 (2C), 128.1, 127.2 (2C), 36.5; MS (ESI⁺): m/z = 160,07 [M+H]⁺.

Propynoic acid (4-fluoro-phenyl)-methyl-amide (177h): White powder; R_f = 0.59 (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v); ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.22 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.77 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.2, 160.8, 153.5, 138.6, 129.2, 129.1, 127.2, 127.2, 116.4, 116.1, 116.1, 79.8, 36.6; MS (ESI⁺): m/z = 178,18 [M+H]⁺.

Propynoic acid methyl-*m*-tolyl-amide (177i): Yellow powder; R_f = 0.75 (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v); ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.42 (s, 6H), 2.75 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 161.9, 142.6, 140.2, 129.8, 127.3, 120.4, 118.8, 72.4, 60.2, 33.1, 21.2; MS (ESI⁺): m/z = 174,22 [M+H]⁺.

Propynoic acid (4-cyano-phenyl)-methyl-amide (177j): Yellow powder; R_f = 0.51 (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v); ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H),

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

7.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.83 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 161.9, 145.4, 131.8, 120.1, 119.1, 106.1, 72.4, 60.2, 33.1; MS (ESI $^{+}$): $m/z = 185,20$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Procédure générale pour la synthèse des 5-alcynyl-triazoles (178a-t) : À une solution d'azide (1.0 mmol) dans le THF (20mL) à 0 °C pendant 10 minutes, ont été ajoutés successivement l'alcyne (**177a-j**) (2.5 mmol), le CuCN (1.1 mmol), le H_2O_2 (10.0 mmol) et le DIPEA (1.2 mmol) le mélange réactionnel a laissé sous agitation à 25°C jusqu'à la consommation complète de la matière première (3-5h). Ensuite le mélange réactionnel a été filtré sur la célite 545, le solvant a été éliminé sous pression réduite et les produits bruts obtenus ont été purifiés sur chromatographie sur colonne de gel de silice avec du cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1 à 7/3 pour donner les produits purs **178a-t** désirés.

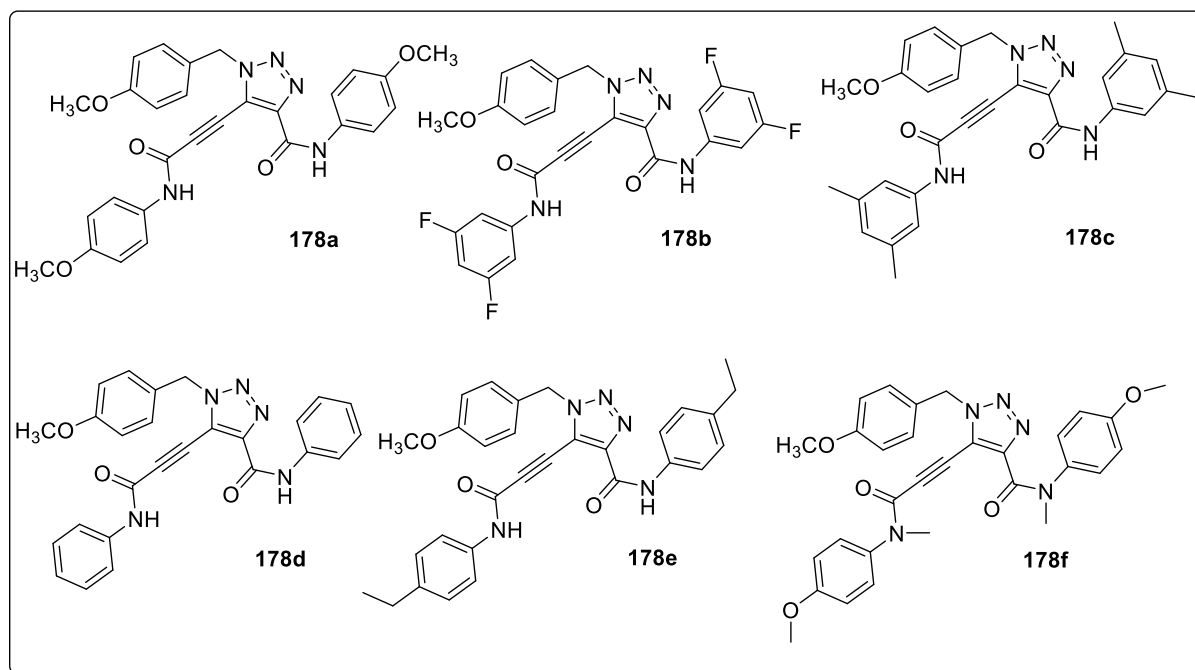


Figure 89. Liste des 5-alcynyl-triazoles synthétisés **178a-f**

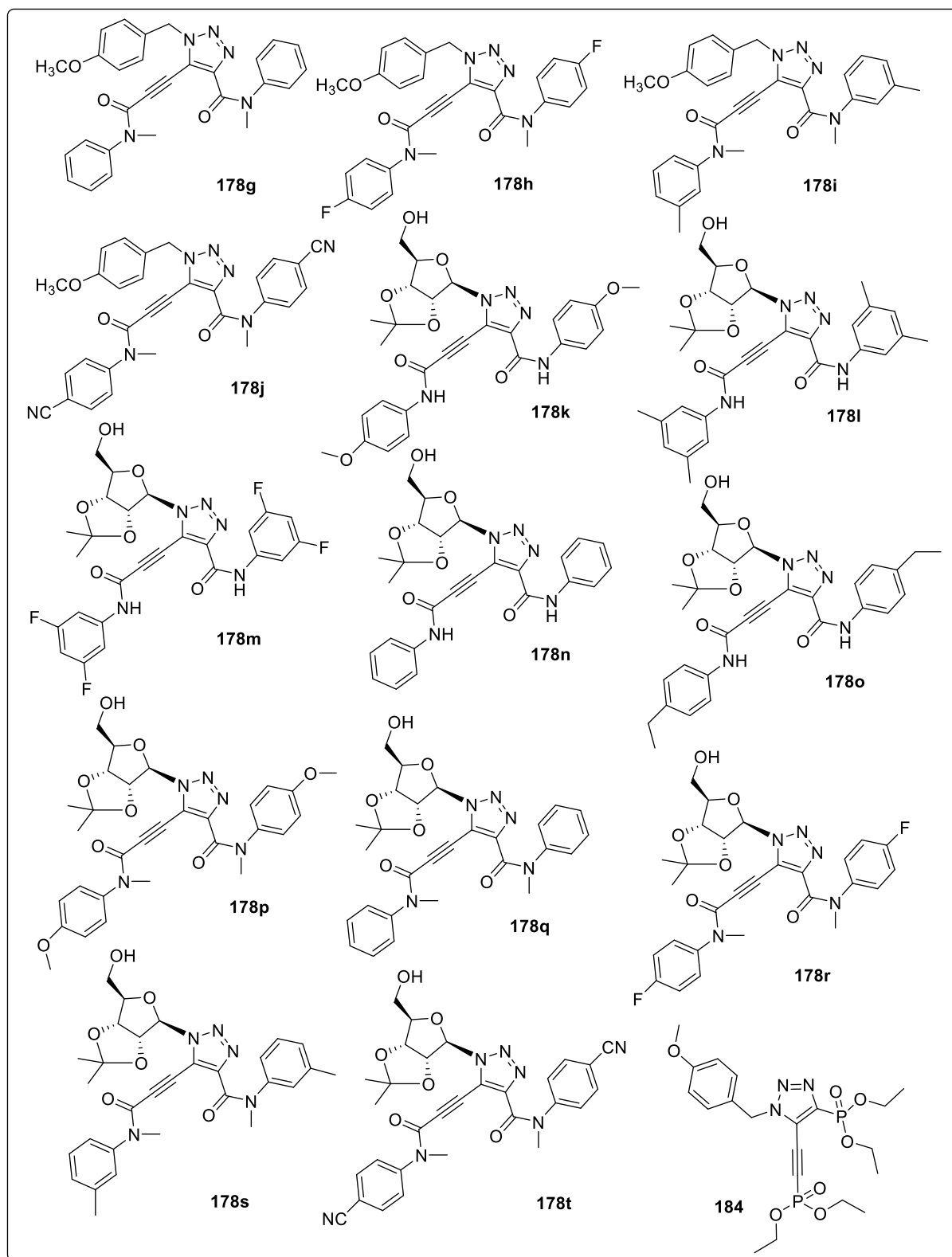


Figure 90. Liste des 5-alcynyl-triazoles synthétisés 178g-t / 184

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

Les données spectrales des 5-alcynyl-triazoles synthétisés 178a-t / 184 :

1-(4-Methoxy-benzyl)-5-[(4-methoxy-phenylcarbamoyl)-ethynyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (4-methoxy-phenyl)-amide (178a): Beige solid; $R_f = 0.42$ (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.76 – 3.73 (m, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 158.8, 156.1 (2C), 155.6, 155.3, 148.1, 144.4, 130.7, 130.5 (2C), 129.3 (2C), 126.1, 121.5, 121.1 (2C), 119.5, 113.7 (2C), 113.6, 113.2, 95.5, 68.3, 54.7, 54.6, 54.6, 54.4, 51.7; MS (ESI $^+$) $m/z = 512, 19$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 95.09 %, $t_R = 4.14$ min).

5-[(3,5-Difluoro-phenylcarbamoyl)-ethynyl]-1-(4-methoxy-benzyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (3,5-difluoro-phenyl)-amide (178b): White solid; $R_f = 0.36$ (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v); ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 10.60 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.62 – 6.49 (m, $J = 17.7, 8.8$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 164.3, 164.3, 161.9, 160.2, 157.2, 149.4, 143.4, 139.7, 138.7, 130.4, 125.1, 120.6, 114.5, 103.4, 103.2, 103.1, 102.9, 100.6, 100.2, 96.9, 77.3, 77.1, 76.7, 68.2, 58.3, 55.3, 53.2, 18.4; MS (ESI $^+$) $m/z = 525, 45$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 96.8 %, $t_R = 4.01$ min).

5-[(3,5-Dimethyl-phenylcarbamoyl)-ethynyl]-1-(4-methoxy-benzyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (3,5-dimethyl-phenyl)-amide (178c): White solid; $R_f = 0.40$ (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.25 (t, $J = 10.1$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 158.8, 156.3, 148.3, 144.4, 137.5, 137.5, 137.3, 137.1, 129.3 (4C), 126.1, 125.7, 125.1, 119.6 (2C), 117.6 (2C), 117.1, 113.7, 95.4, 68.2, 54.6, 51.7, 25.8, 20.6 (2C), 20.5 (2C); MS (ESI $^+$) $m/z = 508, 23$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 95 %, $t_R = 4.77$ min).

1-(4-Methoxy-benzyl)-5-phenylcarbamoyl ethynyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid phenylamide (178d): White solid; $R_f = 0.46$ (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v); ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.04 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 6H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 158.9, 156.4, 148.4, 144.4, 137.6, 137.4, 129.3 (2C),

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

129.2 (2C), 128.5 (2C), 128.1 (2C), 126.1, 124.2, 123.6, 120.1 (2C), 119.5 (2C), 113.8 (2C), 95.4, 68.4, 54.6, 51.8 ; MS (ESI⁺) $m/z = 452,49$ [M+H]⁺ HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 95 %, $t_R = 4.25$ min).

5-[(4-Ethyl-phenylcarbamoyl)-ethynyl]-1-(4-methoxy-benzyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (4-ethyl-phenyl)-amide (178e): White solid; $R_f = 0.40$ (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.16 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.28 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.59 – 2.53 (m, 4H), 1.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 6H) ; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*6) δ 158.6, 156.8, 147.2, 141.3, 139.8, 138.9, 129.2 (2C), 127.6 (2C), 127.1 (2C), 125.1, 120.2 (2C), 119.3 (2C), 113.4, 54.4, 51.5, 27.1, 15.1, 15.1 ; MS (ESI⁺) $m/z = 508,23$ [M+H]⁺ HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 100 %, $t_R = 4.90$ min).

1-(4-methoxybenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-5-(3-((4-methoxyphenyl) (methyl)amino)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-N-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (178f) : Yellow solid ; $R_f = 0.60$ (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.78 – 6.66 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.26 (s, 3H) ; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*6) δ 159.6, 158.6, 158.4, 157.4, 151.1, 145.5, 134.9, 134.1, 128.3, 128.2 (2C), 127.6, 126.3, 125.8, 114.1 (2C), 113.5 (2C), 113.4 (2C), 94.1, 72.9, 64.4, 54.7, 54.7, 54.5, 50.7, 35.9, 14.6 ; MS (ESI⁺) $m/z = 540,59$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 99 %, $t_R = 3.87$ min).

1-(4-methoxybenzyl)-N-methyl-5-(3-(methyl(phenyl)amino)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-N-phenyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (178g) : White solid ; $R_f = 0.58$ (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.02 – 6.91 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (s, 3H) ; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*6) δ 159.3, 158.6, 150.8, 145.4, 142.2, 141.3, 128.9 (2C), 128.4(2C), 127.8, 126.8 (2C), 126.5, 126.2, 125.7, 113.5 (2C), 93.9, 72.8, 64.4, 54.6, 50.8, 35.6 ; MS (ESI⁺) $m/z = 480,54$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 99 %, $t_R = 3.90$ min).

N-(4-fluorophenyl)-5-(3-((4-fluorophenyl)(methyl)amino)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-N-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (178h) : White solid ; $R_f = 0.41$ (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.23 – 7.22 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.09 – 6.96 (m, 3H), 6.95 – 6.75 (m, 6H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.19 (d, $J = 184.3$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.34 (s, $J = 15.3$ Hz, 3H), 3.30 (s, 3H) ; ¹³C NMR

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

(101 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.3, 162.5, 160.8, 160.4, 159.8, 152.4, 146.4, 139.7, 139.2, 138.1, 129.2, 129.1, 127.1, 127.1, 125.7, 116.7, 116.4, 116.3, 116.1, 115.8, 114.3, 114.2, 94.5, 74.8, 55.3, 52.3, 39.6, 36.7 ; MS (ESI⁺) m/z = 516,52; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99 %, t_R = 3.98 min).

1-(4-methoxybenzyl)-*N*-methyl-5-(3-(methyl(*m*-tolyl)amino)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-*N*-(*m*-tolyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide (178i): White solid; R_f = 0.63 (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.21 – 7.14 (m, 2H), 7.03 (t, J = 9.0 Hz, 3H), 6.88 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 254.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ; ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.7, 152.4, 146.5, 143.0, 142.2, 139.8, 138.8, 129.3, 129.2, 128.6, 127.8, 127.7, 125.9, 124.3, 114.1, 94.7, 55.3, 52.1, 36.5, 21.2, 21.1 ; MS (ESI⁺) m/z = 508,59 ; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 98 %, t_R = 4.12 min).

***N*-(4-cyanophenyl)-5-(3-((4-cyanophenyl)(methyl)amino)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-*N*-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide (178j) :** White solid ; R_f = 0.51 (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.01 – 7.61 (m, 6H), 7.52 – 7.01 (m, J = 82.8, 26.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 17.6 Hz, 3H), 5.55 (d, J = 70.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 3.36 (d, J = 14.4 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*6) δ 158.8, 158.7, 132.9, 132.5 (4C), 128.9, 128.4 (2C), 127.5, 127.2, 126.9 (2C), 125.6, 118.8 (2CN), 117.8, 113.6 (2C), 108.7 (2C), 93.6, 64.4, 54.6, 51.2, 36.7, 35.4, 14.6 ; MS (ESI⁺) m/z = 530,56 ; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99 %, t_R = 3.80 min).

1-(4-Methoxy-benzyl)-5-[(4-methoxy-phenylcarbamoyl)-ethynyl]-1-(2,3-*O* isopropylidene- β -*D*-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (4-methoxy-phenyl)-amide (178k) : White solid ; R_f = 0.45 (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.28 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 6.0, 1.7 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 4.55 – 4.46 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.40 (s, 3H) ; ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.1, 156.9, 156.1, 148.9, 144.4, 130.5, 129.7, 121.8, 121.7, 121.1, 114.4, 114.3, 114.2, 97.6, 93.5, 89.4, 84.7, 81.3, 67.4, 62.8, 55.4, 26.9, 25.3 ; MS (ESI⁺) m/z = 564,57 ; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99 %, t_R = 3.85 min).

5-[(3,5-Dimethyl-phenylcarbamoyl)-ethynyl]-1-(2,3-*O*-isopropylidene- β -*D*-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (3,5-dimethyl-phenyl)-amide (178l) : White solid ; R_f = 0.45 (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.35 (s, 1H), 8.75

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

(s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 6.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.87 – 3.81 (m, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.23 (s, 12H), 2.10 (s, 1H), 1.51 (s, 2H), 1.31 (s, 3H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 156.1, 148.9, 144.3, 138.9, 138.7 (2C), 137.2 (2C), 136.5, 127.1, 126.9, 121.1, 117.8 (2C), 117.7 (2C), 114.5, 97.7, 93.5, 89.4, 84.8, 81.3, 67.2, 62.8, 27.1, 25.3, 21.4 (4C) ; MS (ESI $^{+}$) $m/z = 560,62$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 95 %, $t_R = 4.45$ min).

5-[(3,5-Difluoro-phenylcarbamoyl)-ethynyl]-1-(4-methoxy-benzyl)-1-(2,3-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (3,5-difluoro-phenyl)-amide (178m) : White solid ; $R_f = 0.45$ (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.94 – 6.87 (m, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.88 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.48 (s, 1H), 1.41 (s, 3H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 160.7, 156.5, 144.1, 142.9, 139.9, 128.5, 112.2, 110.9, 107.6, 101.4, 101.1, 98.4, 93.2, 88.5, 82.9, 81.1, 60.2, 26.1, 24.3 ; MS (ESI $^{+}$) $m/z = 576,48$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 99 %, $t_R = 4.30$ min).

1-(2,3-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)-N-methyl-5-(3-(methyl(phenyl)amino)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-N-phenyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (178n) : White solid ; $R_f = 0.48$ (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.54 – 7.41 (m, 3H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 7.04 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.65 (d, $J = 76.0$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 152.2, 143.1, 141.9, 129.6 (4C), 129.3 (2C), 129.2, 128.6, 127.4, 127.2 (4C), 113.8, 95.2, 92.5, 89.3, 84.7, 81.4, 73.1, 62.9, 36.6, 26.9, 25.1 ; MS (ESI $^{+}$) $m/z = 532,57$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 100 %, $t_R = 4.73$ min).

5-[(4-Ethyl-phenylcarbamoyl)-ethynyl]-1-(2,3-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (4-ethyl-phenyl)-amide (178o) : White solid ; $R_f = 0.46$ (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.35 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 6.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 4H), 2.09 (s, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.29 – 1.22 (m, 6H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 156.1, 149.1, 144.4, 141.4, 141.3, 135.1, 134.2, 128.5, 128.4, 121.1, 120.2, 120.1, 114.4, 97.7, 93.5, 89.4, 84.7, 81.3, 67.4,

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

62.8, 28.4, 28.3, 26.9, 25.3, 15.5, 15.5 ; MS (ESI⁺) m/z = 560,62; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t_R = 4.45 min).

1-(2,3-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)-N-(4-methoxyphenyl)-5-(3-((4-methoxyphenyl)(methyl)amino)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-N-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (178p) : White solid ; R_f = 0.46 (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 28.7, 11.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.27 (s, 3H) ; ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.3, 159.5, 158.5, 152.5, 135.7, 134.6, 128.4, 128.3, 126.5, 114.7, 114.3, 113.8, 95.3, 92.4, 89.3, 89.1, 84.7, 81.8, 81.4, 73.2, 62.9, 60.4, 55.4, 55.4, 37.9, 36.7, 26.9, 25.1, 21.1, 14.2 ; MS (ESI⁺) m/z = 592,62 ; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 98 %, t_R = 3.69 min).

1-(2,3-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)-N-methyl-5-(3-(methyl(phenyl)amino)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-N-phenyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (178q) : White solid ; R_f = 0.48 (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.54 – 7.41 (m, 3H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 7.04 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.65 (d, *J* = 76.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H) ; ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 152.2, 143.1, 141.9, 129.6 (4C), 129.3 (2C), 129.2, 128.6, 127.4, 127.2 (4C), 113.8, 95.2, 92.5, 89.3, 84.7, 81.4, 73.1, 62.9, 36.6, 26.9, 25.1 ; MS (ESI⁺) m/z = 532,57; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t_R = 4.73 min).

N-(4-fluorophenyl)-5-(3-((4-fluorophenyl)(methyl)amino)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-1-(2,3-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)-N-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (178r) : White solid, R_f = 0.39 (Cyclohexane/AcOEt, 50/50, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 30.6 Hz, 4H), 5.50 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.57 (d, *J* = 54.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.58 (s, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.28 (s, 3H) ; ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.8, 152.3, 146.4, 139.1, 137.9, 129.2, 129.1, 116.8 (2C), 116.6 (2C), 116.2 (2C), 116.1 (2C), 113.9, 95.1, 92.4, 89.4, 84.7, 81.3, 73.4, 62.9, 60.4, 36.6, 26.9, 25.1 ; MS (ESI⁺) m/z = 568,55; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t_R = 3.77 min).

1-(2,3-O-isopropylidene- β -D-ribofuranosyl)-N-methyl-5-(3-(methyl(*m*-tolyl)amino)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-N-(*m*-tolyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (178s) : White solid ; R_f = 0.37 (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, Dichloromethane-*d*₂) δ 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.94 (s,

Partie expérimentale : Généralités et molécules synthétisées

1H), 5.53 (s, 1H), 5.18 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.62 (s, $J = 5.3$ Hz, 3H) ; MS (ESI⁺) $m/z = 560,62$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 97 %, $t_R = 3.91$ min).

N-(4-cyanophenyl)-5-(3-((4-cyanophenyl)(methyl)amino)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-1-(2,3-O-isopropylidene-β-D-ribofuranosyl)-N-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (178t) :

White solid ; $R_f = 0.38$ (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, Dichloromethane-*d*₂) δ 5.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.78 (d, $J = 57.8$ Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.07 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.46 (dd, $J = 20.9, 11.0$ Hz, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.34 (s, 3H), 0.31 (s, 1H), 0.24 (s, 3H) ; ¹³C NMR (101 MHz, Dichloromethane-*d*₂) δ 150.3, 140.9, 139.9, 137.9, 137.3, 127.4 (2C), 127.4 (2C), 126.9 (2C), 126.2, 125.7 (2C), 122.3 (2C), 111.8, 90.5, 87.4, 82.8, 79.4, 71.1, 61.0, 34.6, 25.1, 23.1, 19.4, 19.3 ; MS (ESI⁺) $m/z = 582,59$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 98 %, $t_R = 3.92$ min).

Diethyl ((4-(diethoxyphosphoryl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)ethynyl)phosphonate (184) : White solid; $R_f = 0.55$ (Cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) ; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.23 – 4.11 (m, 8H), 3.72 (s, $J = 5.0$ Hz, 3H), 1.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 12H) ; ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.1, 130.3, 130.1, 130.1, 125.3, 114.7, 114.4, 114.2, 64.1, 64.1, 63.5, 63.5, 55.3, 53.2, 16.3, 16.2, 16.1, 16.1 ; ³¹P NMR (81 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.83, 3.73, 3.62, -9.02, -9.12, -9.22 ; MS (ESI⁺) $m/z = 486,41$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 99 %, $t_R = 3.66$ min)

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. (a) Sperelakis, N. *Cell physiology sourcebook: a molecular approach*, **2001**, Elsevier. (b) Kastan, M. B., Bartek, J. *Nature*, **2004**, 432, 316-323. (c) Johansson, M., Persson, J. L. *Curr Med Chem Anticancer Agents.*, **2008**, 8, 723-731.
2. (a) Jampilek, J. *Molecules*, **2019**, 24, 3839. (b) Lage, H., Aki-Sener, E., Yalcin, I. *Int. J. Cancer*, **2006**, 119, 213-220. (c) Hosseinzadeh, Z., Ramazani, A., Razzaghi-Asl, N. *Curr. Org. Chem.*, **2018**, 22, 2256-2279
3. (a) Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., Wadhwa, D. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **2012**, 3, 2947. (b) Hosseinzadeh, Z., Ramazani, A., Razzaghi-Asl, N. *Curr. Org.*, **2018**, 22, 2256-2279. (c) A. Al-Mulla, *Der Pharma Chem.*, **2017**, 9, 141-1472.
4. D. H. Ess, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 10187-10198.
5. K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 863-910.
6. I. K. Korobitsyna, V. V. Bulusheva, L. L. Rodina, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1978**, 14, 471-486.
7. R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19, 947-973.
8. P. J. Parsons, Wiley New York, Chichester, **2002**. 293-293
9. G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 4484-4517.
10. R. Huisgen, R. Weinberger, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5119-5122.
11. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2001**, 40, 2004-2021.
12. Hou, J., Liu, X., Shen, J., Zhao, G., & Wang, P. G. *Expert Opin Drug Discov.*, **2012**, 7, 489-501.
13. H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discov. Today.*, **2003**, 8, 1128-1137.
14. R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed*, **1963**, 2, 565-598.
15. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed*. **2001**, 40, 2004-2021.
16. (a) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064. (b) Meldal, M., Tornøe, C. W. *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 2952-3015.
17. Buckley, B. R., Dann, S. E., Heaney, H. *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 6278-6284.
18. (a) L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998 -15999. (b) L. K. Rasmussen, B. C. Boren, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5337-5339. (c) G. Appendino, S. Bacchiega, A. Minassi, M. G. Cascio, L. De Petrocellis, V. Di Marzo, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 9472- 9475. (d) Pachón, L. D., van Maarseveen, J. H., Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 811-815. (e) A. Tam, U. Arnold, M. B. Soellner, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12670 – 12671.
19. J. E. Hein, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1302-1315.
20. P. Wu, V. V. Fokin, *Aldrichimica Acta*, **2007**, 40, 7-17.
21. (a) V. O. Rodionov, S. I. Presolski, S. Gardinier, Y. H. Lim, M. G. Finn. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12696-12704. (b) M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952-3015.
22. (a) V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. Van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem*, **2006**, 2006, 51-68. (b) Y. Angell, K. Burgess, *Angew. Chem., Int. Ed*, **2007**, 46, 3649-3651. (c) B. H. Kuijpers, G. C. Dijkmans, S. Groothuys, P. J. Quaedflieg, R. H. Blaauw, F. L. van Delft, F. P. Rutjes, *Synlett*, **2005**, 2005, 3059-3062. (d) J. E. Hein, J. C. Tripp, L. B. Krasnova, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem., Int. Ed*, **2009**, 48, 8018-8021.

Références bibliographiques

23. (a) J. P. Freeman, *Chem. Rev.*, **1983**, 83, 241-261. (b) S. Tilvi, K. S Singh, *Curr. Org. Chem.*, **2016**, 20, 898-929.
24. (a) K. Mizuno, N. Ichinose, T. Tamai, Y. Otsuji. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4669-4675 (b) Ichinose, N., Mizuno, K., Tamai, T., Otsuji, Y. (**1988**). *Chem. Lett.*, 17(2), 233-236.
25. (a) G. Galley, P. G. Jones, M. Pätzelt, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 2073-2082. (b) X. Han, L. Dong, C. Geng, P. Jiao, *Org. Lett.*, **2015**, 17, 3194-3197.
26. (a) C. C Browder, *Curr. Org. Synth.*, **2011**, 8, 628-644. (b) Liao, J., Ouyang, L., Jin, Q., Zhang, J., Luo, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18, 4709-4716.
27. K. A. Kumar, M. Govindaraju, P. Jayaroopa, G. V. Kumar, *Int. J. Pharm., Chem. Biol. Sci.* **2012**, 3, 91-101.
28. D. Rane, M. Sibi, *Curr. Org. Synth.*, **2011**, 8, 616-627.
29. T. Shimizu, Y. Hayashi, H. Shibafuchi, K. Teramura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 2827-2831.
30. (a) B. A. Mendelsohn, S. Lee, S. Kim, F. Teyssier, V. S. Aulakh, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1539-1542. (b) T. Jen, B. A. Mendelsohn, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 728-731.
31. S. Kanemasa, H. Matsuda, A. Kamimura, T. Kakinami, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 1057-1064.
32. M. G. Leslie-Smith, R. M. Paton, N. Webb, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9251-9254.
33. D. P. Curran, C. J. Fenk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 6023-6028.
34. (a) V. Jäger, P. A. Colinas, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2002**, 1, 361-472. (b) Z. X. Yu, P. Caramella, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 15420-15425.
35. (a) A. Dondoni, A. Mangini, S. Gheretti, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 7, 4789-4791. (b) G. Barbaro, A. Battaglia, A. Dondoni, *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 588-592.
36. C. D. Hein, X. M. Liu, D. Wang, *Pharm. Res.*, **2008**, 25, 2216-2230.
37. N. M. Meghani, H. H. Amin, B. J. Lee, *Drug Discov. Today.*, **2017**, 22, 1604-1619.
38. D. Hibberd, A. Holmes, M. Garrood, A. Fillery-Travis, M. bRobins, R. Challis, *J. Colloid Interface Sci.*, **1997**, 193, 77-87.
39. (a) S. I. Takeda, P. J. Goetz, *colloid surf. A-physicochem. Eng. Asp*, **1998**, 143, 35-39. (b) P. Mouglin, D. Wilkinson, K. J. Roberts, R. Jack, P. Kippax, *Powder Technol.*, **2003**, 134, 243-248. (c) M. J. Povey, M. Golding, D. Higgs, Y. Wang, *Int. Dairy J.*, **1999**, 9, 299-303.
40. R.C. Preston, *Ultrasound Med. Biol.*, **1986**, 12, 706-707.
41. F. Priego-Capote, M. L. De Castro, *Trends Anal. Chem.*, **2004**, 23, 829-838.
42. H. Monnier, A. M. Wilhelm, H. Delmas, *Chem. Eng. Sci.*, **2000**, 55, 4009-4020.
43. (a) S. Freitas, G. Hielscher, H. P. Merkle, B. Gander, *Ultrason Sonochem.*, **2006**, 13, 76-85. (b) F. Chemat, I. Grondin, A. S. C. Sing, J. Smadja, *Ultrason Sonochem.*, **2004**, 11, 13-15. (c) O. Behrend, H. Schubert, *Ultrason Sonochem.*, **2001**, 8, 271-276.
44. (a) M. J. Povey, Ultrasonic techniques for fluids characterization. *Elsevier*, **1997**. (b) A.P. Kapustin, The Effects of Ultrasound on the Kinetics of Crystallization—Authorized Translation from the Russian, Consultants Bureau, New York, **1963**. (c) M.J.W. Povey, T.J. Mason, *Blackie Academic and Professional*, **1998**.
45. (a) R. M. Peña, J. Barciela, C. Herrero, S. García-Martín, *Talanta*, **2005**, 67, 129-135. (b) D. T. Veličković, D. M. Milenović, M. S. Ristić, V. B. Veljković, *Ultrason sonochem.*,

Références bibliographiques

- 2006, 13, 150-156. (c) C. T. Liu, C. Y. Wu, Y. M. Weng, C. Y. Tseng, *J Ethnopharmacol.*, **2005**, 99, 293-300.
46. C. Pétrier, A. Francony, *Ultrason sonochem.*, **1997**, 4, 295-300.
47. (a) N. H. Ince, G. Tezcanli, R. K. Belen, İ. G. Apikyan, *Applied Catalysis B: Environmental*, **2001**, 29, 167-176. (b) I. Dirnstorfer, W. Burkhardt, B. K. Meyer, S. Ostapenko, F. Karg, *Solid State Commun.*, **2000**, 116, 87-91. (c) F. Contamine, F. Faid, A. M. Wilhelm, J. Berlan, H. Delmas, *Chem. Eng. Sci.*, **1994**, 49, 5865-5873. (d) G. Portenlänger, H. Heusinger, *Carbohydr. Res.*, **1992**, 232, 291-301.
48. (a) L. H. Thompson, L. K. Doraiswamy, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1999**, 38, 1215-1249. (b) M. Sivakumar, P. Senthilkumar, A. B. Pandit, *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 2583-2587.
49. S. S. Save, A. B. Pandit, J. B. Joshi, *Biochemical engineering journal.*, **1994**, 55, B67-B72.
50. G. Cravotto, P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 180-196.
51. P. G. Newman, G. S. Rozycki, *Surg Clin North Am.*, **1998**, 78, 179-195.
52. D. Miller, M. Oristaglio, G. Beylkin, *Geophysics*, **1987**, 52, 943-964.
53. V. Singh, K. P. Kaur, A. Khurana, G. L. Kad, *Resonance*, **1998**, 3, 56-60.
54. A. Henglein, *Ultrasonics*, **1987**, 25, 6-16.
55. R. E. Weisberg, B. Hansen, *Bull. Hist. Med.*, 2015, 89, 59-91.
56. K. S. Gandhi, R. Kumar, *Sadhana*, **1994**, 19, 1055-1076.
57. P. Cintas, J. L. Luche, *Green Chem.*, **1999**, 1, 115-125.
58. J. L. Luche, J. C. Damiano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7926-7927.
59. A. J. Fry, D. Herr, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 19, 1721-1724.
60. M. Gallo, L. Ferrara, D. Naviglio, *Foods*, 2018, 7, 164.
61. K. K. Shung, *J Med Biol Eng*, **2011**, 31, 371-374.
62. M. Sillanpää, T. D. Pham, R. A. Shrestha, *In Ultrasound Technology in Green Chemistry Springer*, Dordrecht, **2011**, 1-21
63. C. O. Kappe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2004**, 43, 6250-6284.
64. T. J. Mason, P. Cintas, *Handbook of Green Chemistry and Technology*, Blackwell, **2002**, 372-396.
65. J. Thorneycroft, S. W. Barnaby, *Inst. Civil Eng*, **1895**, 122, 51
66. M. Draye, J. Estager, N. Kardos, *Activation Methods: Sonochemistry and High Pressure*, **2019**, 2, 1-93.
67. K. Thangavadivel, M. Megharaj, A. Mudhoo, R. Naidu, *Handbook on Applications of*, **2012**, 447.
68. H. Destailats, M. R. Hoffmann, H. C. Wallace, *Sci. Pollut. Res.*, **2003**, 201-234.
69. Y. L. Pang, A. Z. Abdullah, S. Bhatia, *Desalination*, **2011**, 277, 1-14.
70. A. Henglein, *Ultrasonics*, **1987**, 25, 6-16.
71. E. B. Flint, K. S. Suslick, *Science*, **1991**, 253, 1397-1399. K. S. Suslick, S. J. Doktycz, E. B. Flint, *Ultrasonics*, **1990**, 28, 280-290.
72. Margulis, M. A., Maximenko, N. A. *Advances in Sonochemistry*, **1990**, 1, 49.
73. F. Lepoint-Mullie, D. De Pauw, T. Lepoint, *Ultrason sonochem.*, **1996**, 3, 73-76.
74. S. Vajnhandl, A. M. Le Marechal, *Dyes Pigm.*, **2005**, 65, 89-101.
75. Y. G. Adewuyi, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2001**, 40, 4681-4715.
76. D. Peters, *J. Mater. Chem.*, **1996**, 6, 1605-1618.

Références bibliographiques

77. P. Pandya, S. K. Banerjee, R. Tiwari, G. Chabra, *Res J Pharm Technol.*, **2010**, 3, 13-16.
78. A. De Visscher, H. Van Langenhove, *Ultrason sonochem.*, **1998**, 5, 87-92.
79. P. R. Gogate, V. S. Sutkar, A. B. Pandit, *Chem. Eng. Technol.*, **2011**, 166, 1066-1082.
80. J. Rooze, E. V. Rebrov, J. C. Schouten, J. T. Keurentjes, *Ultrason sonochem.*, **2013**, 20, 1-11.
81. K. Yasui, T. Kozuka, T. Tuziuti, A. Towata, Y. Iida, J. P. King, *Ultrason sonochem.*, **2007**, 14, 605-614.
82. K. Yasui, Y. Iida, T. Tuziuti, T. Kozuka, A. Towata, *Phys. Rev. E*, **2008**, 77, 016609.
83. (a) N. Kaur, *Synth. Commun.*, **2018**, 48, 1715-1738. (b) N. Kaur, *Synth. Commun.*, **2018**, 48, 1235-1258. (c) B. Banerjee, *Ultrason sonochem*, **2017**, 35, 15-35.
84. (a) B. Banerjee, *Aust. J. Chem.*, **2017**, 70, 872-888. (b) R. Patil, P. Bhoir, P. Deshpande, T. Wattamwar, M. Shirude, P. Chaskar, *Ultrason sonochem.*, **2013**, 20, 1327-1336.
85. Mady, M. F., Awad, G. E., Jørgensen, K. B. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 84, 433-443.
86. D. W. Zhang, Y. M. Zhang, J. Li, T. Q. Zhao, Q. Gu, F. Lin, *Ultrason sonochem.*, **2017**, 36, 343-353.
87. V. Tiwari, A. Parvez, J. Meshram, *Ultrason sonochem.*, **2011**, 18, 911-916.
88. M. Jagannathan-Bogdan, L. I. Zon. *Dev.*, **2013**, 140, 2463-2467.
89. S. Doulatov, F. Notta, E. Laurenti, and J. E. Dick. *Cell stem cell*, **2012**, 10, 120-136.
90. Graf, T. *Am Soc Hematol Educ.*, **2002**, 99, 3089-3101.
91. Y. Zhang, J. D. Rowley. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Elsevier Ltd., **2013**. 1-44.
92. (a) J. M. Bennett. D. Catovsky. M. T. Daniel. *J. Haematol.* **1976**, 33, 451-458. (b) N. L. Harris, E. S. Jaffe, H. Stein. *Blood*. **1994**, 84, 1361-1392.
93. (a) E. S. Jaffe, (Ed.). Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. **2001**, 3. Iarc. (b) S. H. Swerdlow. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. **2008**, 343-349.
94. P. Younger, "Human diseases and conditions," *Reference Reviews*, **2010**, 24, 40-41.
95. L. Faivdullah, F. Azahar, Z. Htike, W. N. Naing, *J Med Biol Eng*, **2015**, 4, 6.
96. J. Cortes, *Hematol Oncol Clin North Am.*, **2004**, 18, 569-84.
97. X. An, A. K. Tiwari, Y. Sun, P. R. Ding, C. R. Ashby Jr, Z. S. Chen, *Leuk. Res.*, **2010**, 34, 1255-1268.
98. J. Erikson, C. A. Griffin, M. Valtieri, J. Hoxie, J. Finan, B. S. Emanuel, C. M. Croce, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1986**, 83, 1807-1811.
99. R. Gonon-Demoulian, J. M. Goldman, F. E. Nicolini, *Bull Cancer.*, **2014**, 101, 56-67.
100. H.S. Chandra, N.C. Heisterkamp, A. Hungerford, J.J. Morrisette, P.C. Nowell, J.D. Rowley, J.R. Testa, *Cancer Genet.*, **2011**. 204, 171-179.
101. MD. Chauffaille, AC. Bandeira, *Rev Bras Hematol Hemoter*, **2015**, 37, 17-20.
102. (a) Shen, Z. X., Shi, Z. Z., Fang, J., Gu, B. W., Li, J. M., Zhu, Y. M., Chen, Y. *Proc Natl Acad Sci*, **2004**, 101, 5328-5335. (b) Redner, R. L. *Leukemia*, **2002**, 16, 1927-1932.
103. Wang, Z. Y., Chen, Z. *Blood*, **2008**, 111, 2505-2515.
104. E. Gerber, David, *Am Fam Physician.*, **2008**, 77, 311-319.
105. Ke, Xing, and Lisong Shen. *Front. Med.*, **2017**, 1, 69-75.
106. R. K. Oldham, *J. Clin. Oncol.*, **1983**, 1, 582-590.
107. S. Hoelder, P. A. Clarke, P. Workman, *Mol. Oncol.*, **2012**, 6, 155-176.

Références bibliographiques

108. D. G. Savage, K. H. Antman, *N Engl J Med.*, **2002**, 346, 683-693.
109. B. Peng, P. Lloyd, H. Schran, *Clin. Pharmacokinet.*, **2005**, 44, 879-894.
110. S. Soverini, S. Colarossi, A. Gnani, G. Rosti, F. Castagnetti, A. Poerio, F. Radaelli, *Clin. Cancer Res.*, **2006**, 12, 7374-7379.
111. G. Saglio, D. W. Kim, S. Issaragrisil, P. Le Coutre, G. Etienne, C. Lobo, N. Gallagher, *N Engl J Med*, **2010**, 362, 2251-2259.
112. H. Kantarjian, E. Jabbour, J. Grimley, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2006**, 5, 717.
113. T. Lange, T. Ernst, F. X. Gruber, J. Maier, M. Cross, M. C. Müller, M. Pfirrmann, *haematologica*, **2013**, 98, 714-717.
114. V. Nair, *Antiviral Drug Discovery for Emerging Diseases and Bioterrorism Threats*, **2005**. 179-202.
115. Q. Shu, V. Nair, *Med. Res. Rev.*, **2008**, 28, 219-232.
116. R. Naffouje, P. Grover, H. Yu, A. Sendilnathan, K. Wolfe, N. Majd, A. T. Sasaki, *Cancers*, **2019**, 11, 1346.
117. K. W. Pankiewicz, S. E. Patterson, P. L. Black, H. N. Jayaram, D. Risal, B. M. Goldstein, R. F. Schinazi, *Curr. Med. Chem.*, **2004**, 11, 887-900.
118. (a) J. R. Wingard, A. D. Hess, R. K. Stuart, R. Saral, W. H. Burns, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1983**, 23, 593-597. (b) R. W. Sidwell, R. K. Robins, I. W. Hillyard, *Pharmacol. Ther.*, **1979**, 6, 123-46. (c) R. Fernandez-Larsson, J. L. Patterson, *Molecular pharmacology*, **1990**, 38, 766-770. (d) J. Main, B. McCarron, H. C. Thomas, *Antivir. Chem. Chemother.*, **1998**, 9, 449-460.
119. (a) Y. Kawasaki, *Clin Dev Immunol.*, **2009**, 2009. (b) M. D. Sintchak, E. Nimmesgern, *Int. Immunopharmacol.*, **2000**, 47, 163-184.
120. N. Minakawa, T. Takeda, T. Sasaki, A. Matsuda, T. Ueda, *J. Med. Chem*, **1991**, 34, 778-786.
121. N. Minakawa, A. Matsuda, Z. Xia, L. I. Wiebe, E. E. Knaus, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **1996**, 38, 809-824.
122. J. Balzarini, A. Karlsson, L. Wang, C. Bohman, K. Horska, I. Votruba, A. Fridland, Van A. Aerschot, P. Herdewijn, E. De Clercq, *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 24591-24598.
123. C. Campàs, J. M. Lopez, A. F. Santidrian, M. Barragan, B. Bellosillo, D. Colomer, Gil, *J. Blood*, **2003**, 101, 3674-3680.
124. G. Robert, I. B. Sahra, A. Puissant, P. Colosetti, N. Belhacene, P. Gounon, P. Auberger, *PloS one*, **2009**, 4.
125. M. Kavallaris, N. M. Verrills, B. T. Hill, *Drug Resist. Updat.*, **2001**, 4, 392-401.
126. A. P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.*, **1984**, 17, 410-416. I. N. Namboothiri, N. Rastogi, *In Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions I*, **2008**, 1-44, Springer, Berlin, Heidelberg.
127. A. Upadhyay, M. Gopal, C. Srivastava, *J Pestic Sci.*, **2010**, 1007310150-1007310150.
128. T. Shah, V. Desai, *J. Serb. Chem.*, **2007**, 72, 443-449.
129. S. Bano, M. S. Alam, K. Javed, M. Dudeja, A. K. Das, A. Dhulap, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 95, 96-103.
130. (a) E. Lukevics, P. Arsenyan, S. Germane, I. Shestakova, *Appl. Organomet. Chem.*, **1999**, 13, 795-798.

Références bibliographiques

- (b) A. Kumar, P. Kumar, F. Nihana, *Res J Pharm Technol.*, **2017**, *10*, 2210-2212.
131. T. Zhang, M. Dong, J. Zhao, X. Zhang, X. Mei, *Pestic. Sci.*, **2019**, *44*, 181-185.
132. R. Anand, *Interdiscip Sci*, **2018**, *10*, 419-429.
133. C. C. Bernal, L. C. Vesga, S. C. Mendez-Sánchez, A. R. R. Bohórquez, *Med Chem Res.*, **2020**, 1-15.
134. İ. Gulçin, P. Taslimi, *Expert Opin Ther Pat.*, **2018**, *28*, 541-549.
135. C. Boss, M. H. Bolli, J. Gatfield, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, *26*, 3381-3394.
136. T. Kawai, I. Kazuhiko, N. Takaya, Y. Yamaguchi, R. Kishii, Y. Kohno, H. Kurasaki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2017**, *27*, 1045-1049.
137. H. Rehman, A. Qadir, Z. Ali, S. Nazir, A. Zahra, T. G. Shahzady, *Bull Chem Soc Ethiop.*, **2017**, *31*, 491-498.
138. A. M. Galal, W. Fayad, W. S. Mettwally, S. K. Gomaa, E. R. Ahmed, H. A. El-Refai, A. G. Hanna, *Med. Chem. Res.*, **2019**, *28*, 1425-1440.
139. A. M. Alaa, A. Angeli, A. S. El-Azab, M. E. Hammouda, M. A. El-Sherbeny, C. T. Supuran, *Bioorg. Chem.*, **2019**, *84*, 260-268.
140. C. Serradeil-Le Gal, *Cardiovasc. Drug Rev.*, **2001**, *19*, 201-214.
141. A. Natarajan, Y. Guo, F. Harbinski, Y. H. Fan, H. Chen, L. Luus, J. Diercks, H. Aktas, M. Chorev, J. A. Halperin, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 4980-4982.
142. A. B. Vermelho, V. da Silva Cardoso, E. Ricci Junior, E. P. Dos Santos, C. T. Supuran, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2018**, *33*, 139-146.
143. H. Veisi, R. Ghorbani-Vaghei, S. Hemmati, J. Mahmoodi, *Synlett*, **2011**, *2011*, 2315-2320.
144. J. I. Levin, J. M. Chen, M. T. Du, F. C. Nelson, L. M. Killar, S. Skala, C. J. March, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1199-1202.
145. D. K. Kim, J. Y. Lee, N. Lee, J. S. Kim, S. Lee, J. Y. Choi, T. K. Kim, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 3013-3021.
146. B. Hu, J. Ellingboe, S. Han, E. Largis, K. Lim, M. Malamas, T. Singanallore, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 2045-2059.
147. T. Ma, A. D. Fuld, J. R. Rigas, A. E. Hagey, G. B. Gordon, E. Dmitrovsky, K. H. Dragnev, *Chemotherapy*, **2012**, *58*, 321-329.
148. C. T. Supuran, A. Innocenti, A. Mastrolorenzo, A. Scozzafava, *Mini reviews in medicinal chemistry*, **2004**, *4*, 189-200.
149. S. Bag, R. Tulsan, A. Sood, H. Cho, H. Redjeb, W. Zhou, M. Török, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*, 626-630.
150. B.C. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 949.
151. (a) I. Singh, J. S. Vyle, F. Heaney, *Chemical communications*, **2009**, *22*, 3276-3278.
(b) K. Gutsmedl, C. T. Wirges, V. Ehmke, T. Carell, *Organic letters*, **2009**, *11*, 2405-2408.
152. K.S. Wankhede, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *24*, 2069.
153. (a) R. Sustmann, W. Sicking, R. Huisgen, *J. Am. Soc.*, **1995**, *117*, 9679.
(b) K. Fukui, Springer Verlag, Berlin, **1973**.
(c) Y. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical reactions*, Wiley Interscience, London, **1976**.
154. J. Flohlich, L. Fisera, F. Sauter, Y. Feng, P. Ert, *Monatsh. Chem.* **1995**, *1*, 75-84.

Références bibliographiques

155. K. G. Gothers, K. A. Jyrgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 863.
156. (a) T. Matsumura, F. Ishiwari, Y. Koyama, T. Takata, *Organic letters*, **12**, 3828-3831.
(b) I. Singh, Z. Zarafshani, J. F. Lutz, F. Heaney, *Macromolecules*, **2009**, *42*, 5411-5413.
157. F. Heaney, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3043.
158. (a) A. Yoshimura, V.V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328-3435.
(b) S. Murarka, A.P. Antonchick, *Top. Curr. Chem.* **2016**, *373*, 75-104.
159. A.M. Jawalekar, E. Reubsaet, F.P.J.T. Rutjes, F.L. Van Delft, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3198-3200.
160. A.Yoshimura, K.R. Middleton, A.D. Todora, B.J. Kastern, S.R. Koski, A.V. MaskaeV, V.V. Zhdankin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4010-4013.
161. K.V.G.C. Sekhar, T.V.N.V.T. Sasank, H.N. Nagesh, N. Suresh, K.M. Naidu, A. Suresh, *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 1045-1048.
162. M.J. Raihan, V. Kavala, C.-W. Kuo, B.R. Raju, C.-F. Yao, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1090-1096.
163. N. Chatterjee, P. Pandit, S. Halder, A. Patra, D.K. Maiti, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7775-7778.
164. O. Moriya, H. Nakamura, T. Kageyama, Y. Urata, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3987-3990.
165. O. Jackowski, T. Lecourt, L. Micouin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5664-5667.
166. S. Bhosale, S. Kurhade, U.V. Prasad, V.P. Palle, D. Bhuniya, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3948-3951.
167. A. R. Katritzky, M. A. C. Button, S. N. J. Denisenko, *Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1505-1510.
168. (a) C. Grundmann, R. J. Richter, *Org. Chem.* **1968**, *33*, 476-478.
(b) O. Tsuge, S. Kanemasa, H. Suga, *Chem. Lett.* **1986**, 183-186.
(c) S. K. Armstrong, E. W. Collington, J. G. Knight, A. Naylor, S. J. Warren, *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, *1*, 1433-1447.
169. J. Kaffy, C. Monneret, P. Mailliet, A. Commerçon, R. Pontikis, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3359-3362.
170. S.R. Sheng, X.L. Liu, Q. Xu, C.S. Song, *Synthesis*. **2003**, 2763-2764.
171. V. Kumar, M. P. Kaushik, *Tetrahedron lett.*, **2006**, *47*, 1457-1460.
172. B. Jayashankara, K. Lokanatha Rai, *Arkivoc*, *xi*, **2008**, 75-85.
173. G. P. Savage, G. T. Wernert, *Aust. J. Chem.*, **2006**, *58*, 877-881.
174. M. J. Kurth, M. J. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7577-7578.
175. M. Ueda, Y. Ikeda, A. Sato, Y. Ito, M. Kakiuchi, H. Shono, T. Miyoshi, T. Naito, O. Miyata, *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 4612-4615.
176. O. Moriya, Y. Urata, T. Endo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 17-18.
177. M. Soufiaoui, B. Syassi, B. Daou, N. Baba, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3699-3700.
178. Y. A. Rodríguez Núñez, M. Gutiérrez, J. Alzate-Morales, F. Adasme-Carreño, F. M. Güiza, C. C. Bernal, A. R. R. Bohórquez, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *21*, 5.
179. S. Minakata, S. Okumura, T. Nagamachi, Y. Takeda, *Org lett.*, **2011**, *13*, 2966-2969.
180. I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, *Org lett*, **2017**, *19*, 106-109.
181. L. Han, B. Zhang, C. Xiang, J. Yan, *Synthesis*, **2014**, *46*, 503-509.

Références bibliographiques

182. A. Jousserandot, J. L. Boucher, Y. Henry, B. Niklaus, B. Clement, D. Mansuy, *Biochemistry*, **1998**, 37, 17179-17191.
183. D. A. Pratt, J. A. Blake, P. Mulder, J. C. Walton, H. G. Korth, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10667-10675.
184. J. R. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 1446-1447.
185. I. B. Krylov, S. A. Paveliev, B. N. Shelimov, B. V. Lokshin, I. A. Garbuzova, V. A. Tafeenko, A. O. Terent'ev, *Org. Chem. Front.*, **2017**, 4, 1947-1957.
186. I. B. Krylov, A. O., Terent'ev, V. P. Timofeev, B. N. Shelimov, R. A. Novikov, V. M. Merkulova, G. I. Nikishin, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 2266-2280.
187. R. N. Butler, F. L. Scott, T. A. F. O'Mahony, *Chem. Rev.*, **1973**, 73, 93-112.
188. I. B. Krylov, S. A. Paveliev, N. S. Shumakova, M. A. Syroeshkin, B. N. Shelimov, G. I. Nikishin, A. O. Terent'ev, *RSC adv.*, **2018**, 8, 5670-5677.
189. A. O. Terent'ev, I. B. Krylov, V. P. Timofeev, Z. A. Starikova, V. M. Merkulova, A. I. Ilovaisky, G. I. Nikishin, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 2375-2390.
190. B. M. Eisenhauer, M. Wang, R. E. Brown, H. Labaziewicz, M. Ngo, K. W. Kettinger, G. D. Mendenhall, *J. Phys. Org. Chem.*, **1997**, 10, 737-746.
191. A. R. Jaszewski, Z. Siatecki, J. Jezierska, *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, 331, 403-412.
192. H. L. Chen, D. Wei, J. W. Zhang, C. L. Li, W. Yu, B. Han, *Org lett.*, **2018**, 20, 2906-2910.
193. E. V. Tretyakov, V. I. Ovcharenko, *Russ. Chem. Rev.*, 2009, 78, 971. 192.
194. B. K. Sinha, S. Bhattacharjee, S. Chatterjee, J. Jiang, A. G. Motten, A. Kumar, R. P. Mason, *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 379-387.
195. J. L. Brokenshire, J. R. Roberts, K. U Ingold, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 7040-7049.
196. (a). K. Bougrin, M. Lamiri, M. Soufiaoui, *Tetrahedron lett.*, **1998**, 39, 4455-4458. (b) Syassi, B., El Bakkali, B., Benabdellah, G. A., Hassikou, A., Dinia, M. N., Rivière, M, Soufiaoui, M. *Tetrahedron lett.*, **1999**, 40, 7205-7209.
197. D. R. Araujo, Y. R. Lima, A. M. Barcellos, M. S. Silva, R. G. Jacob, E. J. Lenardão, G. Perin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 2020, 586-592.
198. S. Alaoui, M. Driowya, L. Demange, R. Benhida, K. Bougrin, *Ultrason Sonochem* **2018**, 40, 289-297.
199. H. Tachallait, M. Driowya, E. Álvarez, R. Benhida, K. Bougrin, *Curr. Org. Chem.*, **2019**, 23, 1270-1281.
200. F. D. Chattaway, J. M. Wadmore, *J. Chem. Soc., Transactions*, **1902**, 81, 191-203.
201. D. F. O'Shea, In Second Supplements to the 2nd Edition of Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, *Elsevier*, **1991**, 233-275.
202. U. Tilstam, H. Weinmann, *Org. Process Res. Dev.*, **2002**, 6, 384-393.
203. L. Bretherick, Bretherick's handbook of reactive chemical hazards. **2016**, Elsevier.
204. S. Gaspa, M. Carraro, L. Pisano, A. Porcheddu, L. De Luca, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 2019, 3544-3552.
205. S. Gaspa, A. Porcheddu, L. De Luca, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 3433-3440.
206. G. Aghapour, Z. Abbaszadeh, *Phosphorus, Sulfur Relat. Elem.*, **2015**, 190, 1464-1470.
207. W. Zhang, Y. Su, K. H. Wang, L. Wu, B. Chang, Y. Shi, Y. Hu, *Org lett.*, **2017**, 19, 376-379.
208. A. Bhatt, R. K. Singh, R. Kant, *Synth. Commun.*, **2019**, 49, 1083-1091.

Références bibliographiques

209. R. Cella, H. A. Stefani, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 2619-2641.
210. (a) S. W. Wright, K. N. Hallstrom, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1080-1084; (b) A. R. Katritzky, A. A. Abdel-Fattah, A. V. Vakulenko, H. Tao, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 9191-9197; (c) J. W. Lee, Y. Q. Louie, D. P. Walsh, Y. T. Chang, *J. Comb. Chem.*, **2003**, 5, 330-335.
211. R. Pandya, T. Murashima, L. Tedeschi, A. G. Barrett, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8274-8276.
212. Jr, T. J. Holmes R. G. Lawton, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3146-3150.
213. A. Yasuhara, M. Kameda, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 809-812.
214. C. M. Low, H. B. Broughton, S. B. Kalindjian, I. M. McDonald, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1992**, 2, 325-330.
215. (a) M. D. Surman, M. J. Mulvihill, M. J. Miller, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 139-141; (b) W. Hu, Z. Guo, F. Chu, A. Bai, X. Yi, G. Cheng, J. Li, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 1153-1160; (c) M. Medebielle, O. Onomura, R. Keirouz, E. Okada, H. Yano, T. Terauchi, *Synthesis*, **2002**, 2002, 2601-2608.
216. A. Talha, G. Robert, P. Auburger, L. El Ammari, M. Saadi, R. Benhida, A. R. Martin, K. Bougrin, CCDC 2040890: *Experimental Crystal Structure Determination*, **2020**, DOI: [10.5517/ccdc.csd.cc26hq5m](https://doi.org/10.5517/ccdc.csd.cc26hq5m).
217. (a) S. Mallouk, K. Bougrin, H. Doua, R. Benhida, M. Soufiaoui, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4143-4148; (b) H. Marzag, G. Robert, M. Dufies, K. Bougrin, P. Auburger, R. Benhida, *Ultrason Sonochem.*, **2015**, 22, 15-21; (c) H. Marzag, S. Alaoui, H. Amdouni, A. R. Martin, K. Bougrin, R. Benhida, *New J Chem.*, **2015**, 39, 5437-5444. (d) Alaoui, S., Dufies, M., Driowya, M., Demange, L., Bougrin, K., Robert, G., Benhida, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2017**, 27, 1989-1992. (e) Thari, F. Z., Tachallait, H., El Alaoui, N. E., Talha, A., Arshad, S., Álvarez, E., Bougrin, K. *Ultrason Sonochem.*, **2020**, 68, 105222.
218. (a) Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 33, 2291-2297. (b) Huisgen, R. *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 403-419. (c) Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2285-2290. (d) Firestone, R. A. *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 2212-2214.
219. Gaspa, S., Carraro, M., Pisano, L., Porcheddu, A., De Luca, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 2019, 3544-3552.
220. (a) Lorimer, J. P., Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, 16, 239-274. (b) Einhorn, C., Einhorn, J., Luche, J. L. *Synthesis*. **1989**, 1989, 787-813. (c) Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 26, 443-451.
221. Gaspa, S., Valentoni, A., Mulas, G., Porcheddu, A., De Luca, L. *ChemistrySelect.*, **2018**, 3, 7991-7995.
222. (a) Luche, J. L. *Ultrason. Sonochem.*, **1994**, 1, S111-S118. (b) Kardos, N., Luche, J. L. *Carbohydr. Res.*, **2001**, 332, 115-131. (c) Neumann, R., Sasson, Y. *J. Chem. Soc.*, **1985**, 616-617.
223. Freeman, J. P. *Chem. Rev.*, **1983**, 83, 241-261.
224. (a) Portenlanger, G. *TU Hamburg-Hamburg Reports on Sanitary Engineering.*, **1999**, 25, 11-22. (b) Hagenson, L. C., Doraiswamy, L. K. *Chem. Eng. Sci.*, **1998**, 53, 131-148. (c) Leong, T., Ashokkumar, M., Kentish, S. *The fundamentals of power ultrasound-A review*. **2011**.

Références bibliographiques

225. G. Cravotto, P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 180-196.
226. Cioc, R. C., Ruijter, E., Orru, R. V. *Green Chem.*, **2014**, 16, 2958-2975.
227. Anastas, P., Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301-312.
228. Cho, H. Y., Morken, J. P. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 4368-4380.
229. (a) Miguel, Y. R. *J. Chem. Soc.*, **2000**, 1, 4213-4221. (b) Z. Guo, B. Liu, Q. Zhang, W. Deng, Y. Wang, Y. Yang. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 3480-3524.
230. (a) Shiri, P., Aboonajmi, J. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2020**, 16, 551-586. (b) Weitkamp, J. *Solid State Ion.*, **2000**, 131, 175-188
231. (a) Prasad, R., Singh, P. *Catal. Rev.*, **2012**, 54, 224-279. (b) Ojha, N. K., Zyryanov, G. V., Majee, A., Charushin, V. N., Chupakhin, O. N., Santra, S. *Coord. Chem. Rev.*, **2017**, 353, 1-57. (c) Mattevi, C., Kim, H., Chhowalla, M. *J. Mater. Chem.*, **2011**, 21, 3324-3334.
232. Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., Wadhwa, D. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **2012**, 3, 2947.
233. Bozorov, K., Zhao, J., Aisa, H. A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2019**, 27, 3511-3531.
234. H Zhou, C., Wang, Y. *Curr. Med. Chem.*, **2012**, 19, 239-280.
235. Zhang, B. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 168, 357-372.
236. Shaikh, M. H., Subhedar, D. D., Khan, F. A. K., Sangshetti, J. N., Shingate, B. B. *Chin. Chem. Lett.*, **2016**, 27, 295-301.
237. Krajczyk, A., Kulinska, K., Kulinski, T., Hurst, B. L., Day, C. W., Smees, D. F., Zeidler, J. *Antivir. Chem. Chemother.*, **2014**, 23, 161-171.
238. Shaikh, M. H., Subhedar, D. D., Nawale, L., Sarkar, D., Khan, F. A. K., Sangshetti, J. N., Shingate, B. B. *MedChemComm.*, **2015**, 6, 1104-1116.
239. Xu, Z., Zhao, S. J., Liu, Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 183, 111700.
240. Usachev, B. I. *J. Fluor. Chem.*, **2018**, 210, 6-45.
241. (a) Bonandi, E., Christodoulou, M. S., Fumagalli, G., Perdicchia, D., Rastelli, G., Passarella, D. *Drug Discov. Today*, **2017**, 22, 1572-1581. (b) Wu, P.; Fokin, V. V. *Aldrichim. Acta.*, **2007**, 40, 7-17.
242. (a) Rejhová, A., Opattová, A., Čumová, A., Slíva, D., Vodička, P. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 144, 582-594. (b) Prasad, S., Tyagi, A. K., Aggarwal, B. B. In *Role of Nutraceuticals in Cancer Chemosensitization*, **2018**, 99-109, Academic Press. (c) Gordaliza, M. *Clin Transl Oncol.*, **2007**, 9, 767-776.
243. Lal, K., Yadav, P. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, **2018**, 18, 21-37.
244. Xu, Z., Zhao, S. J., Liu, Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 183, 111700.
245. Yadav, P., Lal, K., Kumar, A., Guru, S. K., Jaglan, S., Bhushan, S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 126, 944-953.
246. Narsimha, S., Kumar, N. S., Swamy, B. K., Reddy, N. V., Hussain, S. A., Rao, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, 26, 1639-1644.
247. da Silva, V. D., de Faria, B. M., Colombo, E., Ascari, L., Freitas, G. P., Flores, L. S., ... Buarque, C. D. *Bioorg. Chem.*, **2019**, 83, 87-97.
248. Kaoukabi, H., Kabri, Y., Curti, C., Taourirte, M., Rodriguez-Ubis, J. C., Snoeck, R., Lazrek, H. B. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 155, 772-781.
249. Brik, A., Alexandratos, J., Lin, Y. C., Elder, J. H., Olson, A. J., Wlodawer, A., Wong, C. H. *ChemBioChem*, **2005**, 6, 1167-1169.

Références bibliographiques

250. Giffin, M. J., Heaslet, H., Brik, A., Lin, Y. C., Cauvi, G., Wong, C. H., Torbett, E. B. *J Med Chem*, **2008**, *51*, 6263-6270.
251. Tian, Y., Liu, Z., Liu, J., Huang, B., Kang, D., Zhang, H., Chen, C. H. *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, *151*, 339-350.
252. Wu, G., Zalloum, W. A., Meuser, M. E., Jing, L., Kang, D., Chen, C. H., Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *158*, 478-492.
253. Mohammed, I., Kummetha, I. R., Singh, G., Sharova, N., Lichinchi, G., Dang, J., Rana, T. M. *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*, 7677-7682.
254. Teixeira, R. R., Gazolla, P. A. R., da Silva, A. M., Borsodi, M. P. G., Bergmann, B. R., Ferreira, R. S., Lima, W. P. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *146*, 274-286.
255. Keck, T. M., Banala, A. K., Slack, R. D., Burzynski, C., Bonifazi, A., Okunola-Bakare, O. M., Newman, A. H. *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, *23*, 4000-4012.
256. H Zhou, C., Wang, Y. *Curr. Med. Chem.*, **2012**, *19*, 239-280.
257. (a) Chassaing, S., Bénéteau, V., Pale, P. *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, *6*, 923-957. (b) Mandoli, A. *Molecules*, **2016**, *21*, 1174. (c) Alonso, F., Moglie, Y., Radivoy, G. *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, 2516-2528.
258. Dubey, N., Sharma, P., Kumar, A. *Synth. Commun.*, **2015**, *45*, 2608-2626.
259. Zahmatkesh, S., Esmaeilpour, M., Javidi, J. *RSC Advances*, **2016**, *6*, 90154-90164.
260. Masuyama, Y., Yoshikawa, K., Suzuki, N., Hara, K., Fukuoka, A. *Tetrahedron lett.*, **2011**, *52*, 6916-6918.
261. Miao, T., Wang, L. *Synthesis*, **2008**, *2008*, 363-368.
262. Li, P., Wang, L., Zhang, Y. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10825-10830.
263. Naeimi, H., Shaabani, R. *Ultrason Sonochem.*, **2017**, *34*, 246-254.
264. Mehrabadi, B. A., Eskandari, S., Khan, U., White, R. D., Regalbuto, J. R. *Adv. Catal.*, **2017**, *61*, 1-35. Academic Press.
265. Munnik, P., de Jongh, P. E., de Jong, K. P. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 6687-6718.
266. Bonrath, W. *Ultrason Sonochem*, **2005**, *12*, 103-106.
267. A. Mourhly, M. Khachani, A. El Hamidi, M. Kacimi, M. Halim, S. Arsalane, *Nanotechnol.* **2015**, *5*, 1-7.
268. (a) W. Wang, J.C. Martin, X. Fan, A. Han, Z. Luo, L. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2012**, *4*, 977-981. (b) K. Machado, S. Mukhopadhyay, G.S. Mishra, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2015**, *400*, 139-146.
269. (a) A.N. Pestryakov, V.P. Petranovskii, A. Kryazhov, O. Ozhereliev, N. Pfänder, A. Knop-Gericke, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *385*, 173-176. (b) S. Grundner, M.A.C. Markovits, G. Li, M. Tromp, E.A. Pidko, E.J.M. Hensen, A. Jentys, M. Sanchez-Sanchez, J.A. Lercher, *Nat. Commun*, **2015**, *6*, 1-9.
270. H.A. Jahn, E. Teller, *Proc. R. Soc. A*, **1937**, *161*, 220-235.
271. S. Arsalane, M. Kacimi, M. Ziyad, G. Coudurier, J.C. Védrine, *Appl. Catal. A: General*, **1994**, *114*, 243-256.
272. C. Cannas, M. Casu, A. Musinu, G. Piccaluga, *J. Non Cryst. Solids*, **2005**, *351*, 3476-3482.
273. (a). Haifeng H., Jiangtao F., Junbo H., Qin X., Yanliang R., Fang W., Hao P., Hongwu H. and Lingling F. *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 4310. (b). Huang, X., Wang, J., Ni, Z., Wang, S., Pan, Y. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 4582-4584.

Références bibliographiques

274. Yasuhara, A., Kameda, M., Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 809-812.
275. (a) Feldman, A. K., Colasson, B., Fokin, V. V. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3897-3899. (b) Srivastava, A., Aggarwal, L., Jain, N. *ACS Comb. Sci.*, **2015**, 17, 39-48.
276. Crystallographic data for **141c**, has been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre with the deposition numbers CCDC **2055112** Copies of these data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif
277. (a) Dubey, N., Sharma, P., Kumar, A. *Synth. Commun.*, **2015**, 45, 2608-2626. (b) Wang, Y., Liu, J., Xia, C. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 1534-1542.
278. Hein, J. E., Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1302-1315.
279. Ziarani, G. M., Hassanzadeh, Z., Gholamzadeh, P., Asadi, S., Badiei, A. *RSC Adv.*, **2016**, 6, 21979-22006.
280. P Burke, M., M Borland, K., A Litosh, V. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2016**, 16, 1231-1241.
281. Hedstrom, L. *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 2903-2928.
282. Ratcliffe, A. J. *Curr. Opin. Drug Discov.*, **2006**, 9, 595.
283. Nagai, M., Natsumeda, Y., Weber, G. *Cancer Res.*, **1992**, 52, 258-261.
284. Chen, L., Pankiewicz, K. W. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2007**, 10, 403.
285. Lapponi, M. J., Rivero, C. W., Zinni, M. A., Britos, C. N., Trelles, J. A. *J. Mol. Catal. B Enzym.*, 2016, 133, 218-233.
286. Romeo, G., Chiacchio, U., Corsaro, A., Merino, P. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 3337-3370.
287. Prusoff, W. H., Ward, D. C. *Biochem Pharmacol*, **1976**, 25, 1233-1239.
288. Stein, M. D., Piette, J., Mor, V., Wachtel, T. J., Fleishman, J., Mayer, K. H., Carpenter, C. C. *J. Gen. Intern. Med.*, **1991**, 6, 35-40.
289. Epstein, S. *Soc Stud Sci.*, **1997**, 27, 691-726.
290. Hoggard, P. G., Kewn, S., Barry, M. G., Khoo, S. H., Back, D. J. *Antimicrob Agents Chemother.*, **1997**, 41, 1231-1236.
291. Schuurman, R., Nijhuis, M., van Leeuwen, R., Schipper, P., de Jong, D., Collis, P., Boucher, C. A. *J. Infect. Dis.*, **1995**, 171, 1411-1419.
292. Foster, R. H., Faulds, D. *Drugs*, **1998**, 55, 729-36.
293. Kearney, B. P., Flaherty, J. F., Shah, J. *Clin. Pharmacokinet.*, **2004**, 43, 595-612.
294. Gumina, G., Chong, Y., Choo, H., Song, G. Y., Chu, C. K. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2002**, 2, 1065-1086.
295. Galban-García, E., Vega-Sanchez, H., Gra-Oramas, B., Jorge-Riaño, J. L., Soneiras-Perez, M., Haedo-Castro, D., Ramos-Sanchez, V. *J. Gastroenterol*, **2000**, 35, 347-352.
296. Keating, G. M., Vaidya, A. *Drugs*, **2014**, 74, 273-282.
297. Mirza, A. Z. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.*, **2019**, 38, 836-857.
298. Tsesmetzis, N., Paulin, C. B., Rudd, S. G., Herold, N. *Cancers*, **2018**, 10, 240.
299. Malek, K., Boosalis, M. S., Waraska, K., Mitchell, B. S., Wright, D. G. *Leuk. Res.*, **2004**, 28, 1125-1136.
300. Leyssen, P., Balzarini, J., De Clercq, E., Neyts, J. *J. Virol.*, **2005**, 79, 1943-1947.
301. Yokota, S. *Pediatr. Int.*, **2002**, 44, 196-198.
302. Drew, B. G., Kingwell, B. A. *Expert Opin Pharmacother.*, **2008**, 9, 2137-2144.
303. Minakawa, N., Takeda, T., Sasaki, T., Matsuda, A., Ueda, T. *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 778-786.

Références bibliographiques

304. (a). Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N. *Tetrahedron lett.*, **1975**, 16, 4467-4470.
(b). Negishi, E. I., Anastasia, L. *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1979-2018.
305. Ostrowski, T., Zeidler, J. *In Nucleic Acids Symposium Series*, **2008**, 52, 585-586. Oxford University Press.
306. Malnuit, V., Duca, M., Manout, A., Bougrin, K., Benhida, R. *Synlett*, **2009**, 13, 2123-2126.
307. (a) Gary, J. B., Citek, C., Brown, T. A., Zare, R. N., Wasinger, E. C., Stack, T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 9986-9995. (b) Casitas, A., Ribas, X. *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 2301-2318.
308. Gerard, B., Ryan, J., Beeler, A. B., Porco Jr, J. A. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6405-6411.
309. Yang, D., Fu, N., Liu, Z., Li, Y., Chen, B. *Synlett*, **2007**, 2007, 0278-0282.
310. Alonso, F., Moglie, Y., Radivoy, G., Yus, M. *Synlett.*, **2012**, 23, 2179-2182.
311. Amdouni, H., Robert, G., Driowya, M., Furstoss, N., Métier, C., Dubois, A., Benhida, R., Bougrin, K. *J. Med. Chem.*, **2017**, 60, 1523-1533.
312. Wang, W., Wei, F., Ma, Y., Tung, C. H., Xu, Z. *Org. Lett.*, **2016**, 18, 4158-4161.
313. Zhao, R., Liao, Y., Yan, T., Cai, M. *Appl. Organomet. Chem.*, **2020**, 34, e5319.
314. Al-Warhi, T. I., Al-Hazimi, H. M., El-Faham, A. *J. Saudi Chem. Soc.*, **2012**, 16, 97-116.
315. Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2149-2154.
316. El-Faham, A., Albericio, F. *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 6557-6602.
317. Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.*, **1999**, 1, 55-68.
318. Chadli, R. *Synthèse de dipeptides tête à queue de l'acide aminooxyacétique* (Doctoral dissertation, 03-01-2017).
319. Jursic, B. S., Zdravkovski, Z. *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 2761-2770.
320. Montalbetti, C. A., Falque, V. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10827-10852.
321. Wanat, P., Walczak, S., Wojtczak, B. A., Nowakowska, M., Jemielity, J., Kowalska, J. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 3062-3065.
322. Tang, D., Kang, R., Berghe, T. V., Vandenabeele, P., Kroemer, G. *Cell Research abbreviation.*, **2019**, 29, 347-364.
323. Ouyang, L., Shi, Z., Zhao, S., Wang, F. T., Zhou, T. T., Liu, B., Bao, J. K. *Cell Prolif.*, **2012**, 45, 487-498.
324. Kerr, John FR, Andrew H. Wyllie, Alastair R. Currie. *Br. J. Cancer.*, **1972**, 26, 239-257.
325. Nishida, K., Osamu Y., Kinya O., *Circ. Res.*, **2008**, 103, 343-351.
326. (a) Martin, Seamus J., Douglas R. Green. *Cell.*, **1995**, 82, 349-352. (b) Cohen, G. M., Sun, X. M., Fearnhead, H., MacFarlane, M., Brown, D. G., Snowden, R. T., Dinsdale, D. *J. Immunol.*, **1994**, 153, 507-516.
327. (a) Liu, J. J., Lin, M., Yu, J. Y., Liu, B., Bao, J. K. *Cancer Lett.*, **2011**, 300, 105-114. (b) Chen, S., Rehman, S. K., Zhang, W., Wen, A., Yao, L., Zhang, *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.*, **2010**, 1806, 220-229. (c) Li, Z. Y., Yang, Y., Ming, M., Liu, B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2011**, 414, 5-8.
328. He, Congcong, Daniel J. Klionsky. *Annu. Rev. Genet.*, **2009**, 43.
329. Eisenberg-Lerner, A., Bialik, S., Simon, H. U., Kimchi, A. *Cell Death Differ.*, **2009**, 16, 966-975.
330. Liu, B., Cheng, Y., Liu, Q., Bao, J. K., Yang, J. M. *Acta Pharmacol. Sin.*, **2010**, 31, 1154-1164.

Références bibliographiques

331. (a) Wu, Wei, Peng Liu, Jianyong Li. *Crit Rev Oncol Hemat.*, **2012**, 2, 249-258. (b) McCall, Kimberly. *Curr. Opin. Cell Biol.*, **2010**, 22, 882-888. (c) Leist, Marcel, Marja Jäätelä. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2001**, 2, 589-598.
332. Bialik, S., Zalckvar, E., Ber, Y., Rubinstein, A. D., Kimchi, A. *Trends Biochem. Sci.*, **2010**, 35, 556-564.
333. Riss, T. L., Moravec, R. A., Niles, A. L., Duellman, S., Benink, H. A., Worzella, T. J., Minor, L. **2016**, Assay Guidance Manual [Internet].
334. Berridge, M. V., Herst, P. M., Tan, A. S. *Biotechnol. Annu. Rev.*, **2005**, 11, 127-152.
335. Scudiero, D. A., Shoemaker, R. H., Paull, K. D., Monks, A., Tierney, S., Nofziger, T. H., Boyd, M. R. *Cancer Res.*, **1988**, 48, 4827-4833.
336. Van Tonder, A., Joubert, A. M., Cromarty, A. D. *BMC Res. Notes*, **2015**, 8, 47.
337. Bentivoglio, M., Kuypers, H. G. J. M., Catsman-Berrevoets, C. E., Dann, O. *Neurosci. Lett.*, **1979**, 12, 235-240.
338. Beccia, M. R., Biver, T., Pardini, A., Spinelli, J., Secco, F., Venturini, M., Prado Gotor, R. *Chem. Asian J.*, **2012**, 7, 1803-1810.
339. Sgorbati, S., Levi, M., Sparvoli, E., Trezzi, F., Lucchini, G. *Physiologia plantarum*, **1986**, 68, 471-476.
340. (a) Klein, E., Vánky, F., Ben-Bassat, H., Neumann, H., Ralph, P., Zeuthen, J., Polliack, A. *Int J Cancer.*, **1976**, 18, 421-431. (b) Andersson, L. C., Nilsson, K., Gahmberg, C. G. *Int J Cancer.*, **1979**, 23, 143-147.
341. Harris, P., Ralph, P. *J. Leukoc. Biol.*, **1985**, 37, 407-422.
342. Hu, Z. B., Minden, M. D., McCulloch, E. A. *Leukemia*, **1995**, 9, 1667.
343. (a) Shamma, M. *The isoquinoline alkaloids chemistry and pharmacology.*, **2012**, 25, Elsevier. (b) Jacob, J., Varghese, N., Rasheed, S. P., Agnihotri, S., Sharma, V., Wakode, S. *World J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2016**, 5, 1821-1837. (c) Li, J., Yang, L., Shen, R., Gong, L., Tian, Z., Qiu, H., Zhang, G. *J. Nanobiotechnology*, **2018**, 16, 1-13.