



Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

N° d'ordre 55/2020

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mme : FATIMA EL AROUSSI

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie des molécules bioactives

Sujet de la thèse : Préparation de dérivés triazoliques à partir de produits naturels et étude de leurs activités antimicrobiennes; cas du thymol, carvacrol et eugénol

Formation Doctorale : Sciences et Génie de la matière, de la Terre et de la Vie.

Thèse présentée et soutenue le 02 Novembre 2020 devant le jury composé de :

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
Fouad OUZZANI CHAHDI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Président
Mohammed ZERBET	PES	Faculté des Sciences d'Agadir	Rapporteur
Omar SENHAJI	PES	Faculté des Sciences de Meknès	Rapporteur
Houria MISBAHI	PH	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Rapporteur
Abdellah FARAH	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Examinateur
El Mestafa EL HADRAMI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeur de thèse
Abdeslem BEN TAMA	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeur de thèse

Laboratoire d'accueil : Chimie Organique Appliquée

Etablissement : Faculté des Sciences et Techniques de Fès



Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

Résumé de la thèse

Le but de ce travail de thèse consiste à modifier des composés issues de substances naturelles, à savoir le thymol, le carvacrol et l'eugénol, en dérivés 1,2,3-triazoles 1,4 disubstitués par cycloaddition catalysée par le cuivre (I) (CuAAC). L'évaluation de l'activité biologique des nouveaux triazoles synthétisés permettra de voir l'impact de cette modification chimique sur les propriétés thérapeutiques déjà connu des molécules de départ.

Nous avons tout d'abord converti les molécules naturelles choisies en dipolarophiles par réaction de O-alkylation par le bromure de propargyl, puis nous les avons mis en réaction avec une variétés d'azides, glycosylés et non glycosylés, ce qui a conduit aux produits triazoliques désirés avec de bons à excellents rendements. Les structures chimiques des produits obtenus ont été confirmées par les méthodes d'analyses spectrales usuelles (RMN ^1H , ^{13}C et SM).

Les nouveaux composés obtenus ont subis des tests biologiques en vue d'évaluer leurs potentiels antimicrobien et de le comparer avec celui des molécules de départ.

Mots clés : Thymol – Carvacrol – Eugénol – CuAAC – Triazole – Chimie click – Triazoles glycoconjugués.

Summary :

The aim of this work is to modify compounds from natural substances, namely thymol, carvacrol and eugenol, into 1,2,3-triazole 1,4 derivatives disubstituted by cycloaddition catalyzed by copper (I) (CuAAC). The evaluation of the biological activity of the new triazoles synthesized will allow us to see the impact of this chemical modification on the therapeutic properties already known of the starting molecules.

We first converted the natural molecules chosen into dipolarophiles by O-alkylation reaction with propargyl bromide, then we reacted them with a variety of azides, glycosylated and non-glycosylated, which led to the desired triazolic products with good to excellent yields. The chemical structures of the products obtained were confirmed by the usual spectral analysis methods (^1H NMR, ^{13}C and MS).

The new compounds obtained have undergone biological tests (antibacterial, anticancer, cytotoxic) in order to assess their antimicrobial potential and compare it with that of the starting molecules.

Keywords: Thymol - Carvacrol - Eugénol - CuAAC - Triazole - Click chemistry - Glycoconjugated triazoles.

Liste des abréviations

Ac ₂ O	: Anhydride acétique
ACS	: Attestation de conformité sanitaire
ADN	: Acide Désoxy-Ribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
Bu ₄ NHSO ₄	: Tetrabutylammonium hydrogen sulfate
CAI	: Carboxy-Amido Triazole
CCl ₄	: Tétrachlorométhane
CCM	: Chromatographie sur Couche Mince
CDCl ₃	: Chloroforme deutéré
CH ₂ Cl ₂	: Dichlorométhane
CuAAC	: Copper Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition
CuSO ₄ , 5H ₂ O	: Sulfate de cuivre II pentahydraté
DIPEA	: Di-isopropyl Ethyl Amine
DMF	: Diméthylformamide
DMSO	: Diméthyl Sulfoxide
FDA	: Federal Drug Administration
GC	: Gas Chromatography
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
hν	: Energie lumineuse
K ₂ CO ₃	: Carbonate de potassium
LCOA	: Laboratoire de Chimie Organique Appliquée
MAE	: Microwave Assisted Extraction
MeOD	: Méthanol deutéré

MHA	: Mueller Hinton Agar
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$: Thiosulfate de sodium
NaH	: Hydrure de sodium
NaHCO_3	: Bicarbonate de sodium
NaN_3	: Azoture de sodium
NBS	: N-Bromosuccinimide
PLE	: Pressurized Liquid Extraction
SFC	: Super-critical Fluid Chromatography
SM	: Spectrométrie de masse
SMUI	: Simultaneously microwave and ultrasound irradiation
SnCl_4	: Tétrachlorure d'étain
SOCl_2	: Chlorure de thionyle
SPAAC	: Strain Promoted Azide Alkyne Cycloaddition
TA	: Température ambiante
TBPB	: tert-butyl peroxybenzoate
TEA	: Triéthylamine
THF	: Tétrahydrofuran
TMS-imidazole	: Triméthylsilyl-imidazole
TMSN_3	: Triméthylsilyl azide
TMSNEt_2	: Triméthylsilyl-diéthylamine

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dédicaces

*A mes parents,
les êtres les plus chers au monde,
merci pour tout ce que vous avez fait pour moi
je prie Dieu pour qu'il vous bénisse
et vous octroie la santé et la prospérité.*

*A mon cher mari Abdelouahad
qui m'a toujours soutenu
et encouragé pour aller jusqu'au bout,*

*A mes beaux parents
qui se sont occupés à merveille de mes enfants
et m'ont ainsi aidé à accomplir ce travail*

*A mes enfants, Yahya et Ilyass,
vous êtes tous deux,
source de bonheur qui embellie ma vie.*

A toute ma famille que j'adore.

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah de Fès, sous la direction des Professeurs **Abdeslam BEN TAMA** et **El Mestafa EL HADRAMI** envers lesquels je tiens à exprimer mes vifs remerciements pour leurs encadrement, leurs disponibilité, leur confiance ainsi que leurs précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien cette thèse.

Je tiens également à remercier Professeur **Abdellah FARAH** pour sa contribution et son aide dans la réalisation de ce travail, je le remercie également d'avoir accepté de faire partie du jury de soutenance.

J'adresse mes sincères remerciements à Professeur **Fouad OUZZANI CHAHDI** d'avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse.

Je voudrais exprimer ma vive reconnaissance à Professeur **Mohamed ZERBET** de la Faculté des sciences d'Agadir, à Professeur **Omar SENHAJI** de la Faculté des sciences de Meknès et Professeur **Houria MESBAHI** de la Faculté des sciences et techniques de Fès qui ont accepté d'être rapporteurs de ce travail et de faire partie du jury de soutenance.

Je remercie Professeur **Kawtar FIKRI BENBRAHIM** et Professeur **Houria MESBAHI** pour avoir effectué les tests biologiques sur les produits que j'ai synthétisés durant ce travail.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers tous mes professeurs et enseignants qui ont contribués à construire l'être que je suis aujourd'hui.

Mes plus vifs remerciements s'adressent à tous les chercheurs du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès pour leurs soutiens et leurs sympathies en particulier **Ismail, Riham** et **Zineb** , ainsi qu'à tous mes amis, qui m'ont soutenu durant ces années de recherches.

Enfin, je remercie **Mon Père** et **Ma mère** pour tous ce qu'ils ont fait pour moi, j'espère qu'ils sont fiers de moi aujourd'hui, je remercie également mon mari **Abdelouahad EL MACHICHI** qui a su me soutenir durant ces années de recherches pour aller de l'avant et mes enfants **Yahya** et **Ilyass** qui ont illuminés notre vie. Merci à mes sœurs, mon frère et toute ma famille qui m'ont accordé leurs amours et leurs soutiens.

Que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

Table des matières

Introduction générale.....	1
Chapitre I: Mise au point bibliographique sur l'utilisation des substances naturelles et de leurs dérivés en thérapie; Cas du thymol, carvacrol et eugénol	
I. Généralités sur les produits naturels:	5
1. Utilisation des produits naturels en thérapie :.....	5
2. Produits naturels issus des plantes :	6
3. Extraction et isolation des substances actives des plantes :.....	8
II. Obstacles à l'utilisation des substances naturelles en thérapie et rôle de l'hémisynthèse dans l'élaboration de dérivés de produits naturels bioactifs :	10
III. Propriétés du thymol, du carvacrol et de l'eugénol :.....	15
1. Thymol :.....	16
a. Propriétés physico chimiques :.....	16
b. Propriétés biologiques :.....	17
c. Toxicité	17
d. Exemple de dérivés semisynthétiques bioactifs du thymol :.....	17
2. Carvacrol.....	19
a. Propriétés physicochimiques	19
b. Propriétés biologiques.....	19
c. Toxicité	19
d. Exemples de dérivés semisynthétiques bioactifs du carvacrol :	20
3. L'eugénol	21
a. Propriétés physico-chimiques :	21
b. Propriétés biologiques :.....	21
c. Toxicité	21
d. Exemples de dérivés semisynthétiques bioactifs de l'eugénol :	21
IV. Propriétés des triazoles :.....	22
1. Propriétés physico-chimiques :	22
2. Propriétés biologiques :.....	24
3. Molécules triazoliques biologiquement actives :.....	29
V. Synthèse des triazoles :	32
1. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire :	32
2. Autres méthodes de synthèse des triazoles :.....	32
Références – Chap. I.....	37

Chapitre II:
Synthèse de nouveaux 1, 2, 3-triazoles 1,4 disubstitués dérivés
du thymol, carvacrol et eugéno

Introduction.....	48
I. Préparation des dipolarophiles	50
1. Rappel bibliographique :	51
2. Préparation des éthers de propargyl correspondant au thymol carvacrol et eugéno :.....	53
a. Préparation du 1-Isopropyl-4-méthyl-2-prop-2-ynoxy-benzène :.....	54
b. Préparation du 4-Isopropyl-1-méthyl-2-prop-2-ynoxy-benzène :.....	55
c. Préparation du 4-Allyl-2-méthoxy-1-prop-2-ynoxy-benzène :.....	56
II. Préparation des dipôles :.....	56
1. Préparation des dipôles azides glycosylés :.....	56
a. Rappel bibliographique sur l'introduction du groupement azoture:.....	57
b. Peracétylation des fonctions hydroxyles du sucre :.....	58
c. Introduction d'azoture en position anomérique :.....	60
2. Préparation des dipôles azides non glycosylés :	61
a. Synthèse de l' α -azido glycinate de méthyle N-protégé :	62
b. Synthèse du 1-azido-tétradécane :.....	64
c. Synthèse de l'azido-picoline :.....	64
d. Synthèse du 4-azidométhyl-benzophéno :.....	65
III. Synthèse des triazoles : Rappel bibliographique.....	65
1. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire :	65
2. Concept de « chimie click » :.....	67
3. Mécanisme de la CuAAC :.....	67
IV. Synthèse de nouveaux 1,2,3-triazoles 1,4 disubstitués par CuAAC :	68
1. Synthèse des dérivés triazoliques glucosylés :	68
2. Synthèse des dérivés triazoliques galactosylés :.....	73
3. Synthèse des dérivés triazoliques ribosylés :	76
4. Synthèse des dérivés triazoliques de l'azidoglycinate de méthyle N-protégé :.....	79
5. Synthèse des dérivés triazoliques du 1-azido-tétradécane :.....	81
6. Synthèse des dérivés triazoliques de l'azido-picoline :	84
7. Synthèse des dérivés triazoliques du 4-azidométhylbenzophéno :.....	87
Conclusion :	89
Références – Chap. II.....	90

Partie expérimentale

Généralités :	95
I. Préparation des dipolarophiles :	96
1. Préparation du 1-Isopropyl-4-méthyl-2-prop-2-ynyloxy-benzène :	96
2. Préparation du 4-Isopropyl-1-méthyl-2-prop-2-ynyloxy-benzène :	96
3. Préparation du 4-Allyl-2-methoxy-1-prop-2-ynyloxy-benzene :	97
II. Préparation des dipôles :	98
1. Préparation des dipôles glycosylés :	98
a. Protection des fonctions hydroxyles des glycosides :	98
b. Azidation des sucres peracétylés:	99
2. Préparation des dipôles non glycosylés:	101
a. Synthèse de α -azidoglycinate de méthyl N-protégé :	101
b. Synthèse du 1-azido-tétradécane:	103
c. Synthèse de l'azido-picoline :	104
d. Synthèse du 4-azido-méthyl benzophenone :	104
III. Synthèse des 1,2,3 triazoles 1,4 disubstitués :	104
1. Synthèse des dérivés triazoliques glucosylés et leurs désacétylation :	105
2. Synthèse des dérivés triazoliques galactosylés et leurs désacétylation :	109
3. Synthèse des dérivés triazoliques ribosylés et leurs désacétylation :	113
4. Synthèse des dérivés triazoliques de l'azidoglycinate de méthyl N-protégé :	116
5. Synthèse des dérivés triazoliques du 1-azido-tétradécane :	118
6. Synthèse des dérivés triazoliques de l'azid.o-picoline	120
7. Synthèse des dérivés triazoliques du 4-azidométhylbenzophénone	122

Chapitre III:

Evaluation de l'activité biologique des nouveaux dérivés triazoliques synthétisés

Introduction.....	126
I. Activité antibactérienne :	127
1. Généralités	127
a. Les bactéries et leurs rôles dans la nature :	127
b. Découverte des antibiotiques et leurs mécanismes d'action :	129
c. Résistance des bactéries aux antibiotiques :	130
d. Le pouvoir antibactérien des terpénoïdes:	130
2. Mode opératoire :	131
a. Souches microbiennes :	131

b. Evaluation de l'activité antimicrobienne :.....	131
3. Résultats et discussion :	134
Conclusion :	137
Perspectives :.....	137
Références – Chap. III.....	138
Conclusion générale	141

Introduction générale

La nature regorge de richesse non encore bien exploitée et a mis à notre disposition divers organismes possédant des molécules à propriétés thérapeutiques et utilisés depuis des millénaires par l'homme pour le traitement de différents maux. Jusqu'à maintenant, les chercheurs ont pu identifier plus de 1,4 millions d'organismes vivants sur terre, les plantes, à elles seules, comptent presque 400000 espèces, dont 1 à 5% seulement ont été étudiés scientifiquement et dont les effets thérapeutiques ont été révélés [1].

De nos jours, beaucoup de médicaments approuvés sont d'origine naturelle comme le montre le rapport élaboré par Cragg et Newmann [2]. Cette étude révèle que seulement 27% des médicaments approuvés sont purement synthétiques alors que le reste est soit d'origine biologique, naturel, semi-synthétique ou analogues d'un produit naturel (Figure 1).

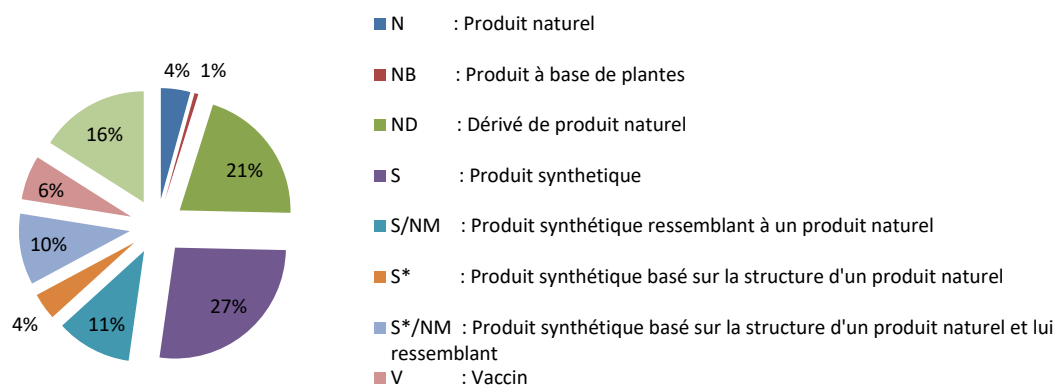


Figure 1 : Origines de tous les nouveaux médicaments approuvés depuis 1984 à 2014.

La recherche de molécules bioactives s'oriente de plus en plus vers les produits issus de substances naturelles. C'est également le but de ce travail de thèse qui s'inscrit dans l'un des axes de recherche du laboratoire LCOA de la FST de Fès, qui consiste à élaborer de nouveaux hétérocycles potentiellement bioactifs, notamment les 1, 2, 3, triazoles 1, 4 disubstitués par cycloaddition 1, 3 dipolaire catalysée par le cuivre(I). La particularité de ce projet de recherche c'est l'utilisation de substances naturelles comme précurseur. Ainsi, nous allons élaborer des dérivés triazoliques du thymol, du carvacrol et de l'eugénol qui sont des molécules depuis longtemps utilisées pour leurs différentes propriétés thérapeutiques que nous détaillerons par la suite.

Ce manuscrit sera présenté sous forme de trois chapitres :

Dans le premier chapitre, nous faisons une mise au point bibliographique sur l'utilisation des substances naturelles et de leurs dérivés en thérapie, en particulier le thymol, le carvacrol et l'eugénol, et sur les propriétés des triazoles. Un résumé concernant la synthèse des triazoles sera également décrit avec une description des dernières avancées concernant cette réaction.

Le deuxième chapitre sera consacré à nos propres travaux sur la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4 disubstitués à partir du thymol du carvacrol et de l'eugénol par cycloaddition entre des alcynes, élaborés par O-alkylation des substances naturelles cités précédemment à l'aide du bromure de propargyle, et une variété d'azides dans les conditions de la chimie click.

Le troisième chapitre de ce rapport s'intéresse à l'évaluation de l'activité biologique des produits synthétisés par l'application de plusieurs tests biologiques qu'on détaillera par la suite.

CHAPITRE 1 :

Mise au point bibliographique sur
l'utilisation des substances naturelles et
de leurs dérivés en thérapie;
Cas du thymol, carvacrol et eugénol

I. Généralités sur les produits naturels:

1. Utilisation des produits naturels en thérapie :

L'homme a toujours utilisé les produits naturels comme remèdes traditionnels pour se soigner. Les écritures les plus anciennes relatives à la pharmacologie remontent jusqu'à 2600 ans avant JC en Mésopotamie où des tablettes d'argile ont été retrouvées indiquant plus de 1000 plantes utilisées à l'époque comme remèdes [3]. La civilisation égyptienne antique a laissé également de nombreux documents relatifs à la pharmacopée de leur époque. Le plus connu est « *Ebers Papyrus* » qui regroupe environ 1000 substances et formulations différentes dont la majorité sont des plantes médicinales. Avicenne ou Ibn Sina (1025 après JC) a laissé une œuvre intitulée « *Canon Medicina ou Al Quanun fi Al Tibb* » qui est considéré comme un résumé de la médecine grecque et romaine. La civilisation chinoise utilise depuis longtemps plusieurs remèdes à base de substances naturelles. La référence la plus complète des prescriptions chinoises est le « *Modern Day Encyclopedia of chinese materia medica* » publié en 1977, il regroupe près de 6000 remèdes dont 4800 à base de plantes [4,5,6].

Jusqu'au début du 19^{ème} siècle, les remèdes étaient majoritairement à base de plantes et étaient utilisés sous formes d'extrait, d'huile, de poudre, de décoction, ou de mélange mais les substances actives de ces plantes étaient inconnues. Ce n'est qu'en 1803 que fut isolé, pour la première fois, une substance active à partir de l'opium par Friedrich Wilhelm Serturmer qu'il a nommé morphine. Elle sera commercialisée en 1826 par la société E. Merck et aura un grand intérêt pharmaceutique et commercial. [6].

En 1853, Karl Jacob Lowig réussit à isoler l'acide salicylique à partir d'une plante nommée la reine des prés ou *Filipendula ulmaria* qui était utilisée pour traiter différents maux comme le rhumatisme articulaire, antiseptique des voies biliaires et comme cholagogue [7].

Il s'en suivit la découverte des antibiotiques en 1930 puis la pénicilline en 1940 qui ont révolutionné la médecine. [8]

Avec le développement scientifique des techniques de séparation et d'isolation, plusieurs principes actifs ont été isolés, leurs structures chimiques ont été identifiées, ainsi que leurs effets thérapeutiques. Depuis et à nos jours, les chercheurs découvrent de nouvelles molécules naturelles à grand intérêt thérapeutique.

2. Produits naturels issus des plantes :

Les plantes possèdent des métabolites qui sont des produits intermédiaires du métabolisme. On distingue deux types de métabolites [9] :

- Les métabolites primaires qui sont essentiels à la vie de la plante car ils ont des rôles structurant, énergétiques, métaboliques et physiologiques. Ils sont classés en 4 catégories ; les glucides, les lipides, les protéines et les acides nucléiques.
- Les métabolites secondaires qui sont généralement des petites molécules non nécessaires à la vie de la plante mais indispensables à sa survie car ils ont des rôles de défenses et d'adaptation à l'environnement. Ils sont classés en 4 catégories ; les polyphénols, les terpénoides, les alcaloïdes et les hétérosides (Figure 1). On les retrouve généralement au niveau des huiles essentielles extraites des plantes et ils sont souvent biologiquement actifs.

Le schéma suivant regroupe les différentes familles de métabolites secondaires :

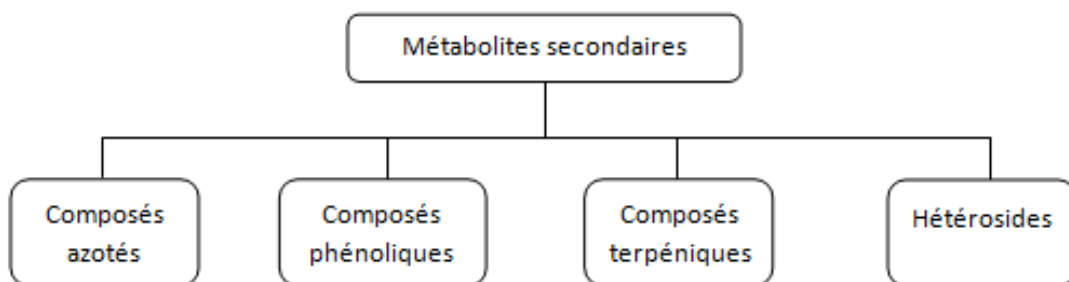


Figure 1 : Les différentes classes de métabolites secondaires

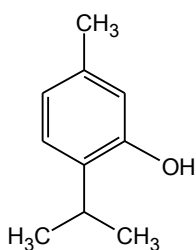
Les composés terpéniques regroupent des molécules généralement de faibles poids moléculaires, volatiles et représentant les principaux constituants des huiles essentielles. Ils regroupent également des molécules de poids moléculaires élevés comme les polyterpènes (Ex : le caoutchouc).

Les terpènes sont des composés issus de la condensation d'unité de base nommé isoprène (C_5H_8 : $CH_2C(CH_3)CHCH_2$) formée de 5 atomes de carbone, ainsi ils ont pour formule de base $(C_5H_8)_n$ et ils sont classés sur la base du nombre d'unités isoprène qui les constitue comme le montre le tableau 1 suivant :

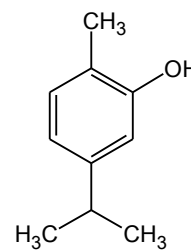
Tableau 1 : Classes des composés terpéniques

N° de carbone	Classe	N° d'unité isoprène
C5	Hémiterpène	1
C10	Monoterpène	2
C15	Sesquiterpène	3
C20	Diterpène	4
C30	Triterpène	6
C40	Tetraterpène	8
C45 et C50	Queue terpéniques des molécules d'ubiquinone et de plastoquinone	9 à 10
Au-delà de C50	Polyterpène	Au-delà de 10

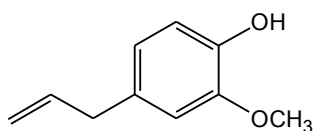
Le thymol, le carvacrol et l'eugénol (Figure 1) qui font l'objet de ce travail de thèse appartiennent à la classe des monoterpènes et plus spécifiquement des monoterpénoïdes qui ont la particularité de posséder un substituant oxygéné. Ces molécules naturelles représentent les constituants majeurs des huiles essentielles et sont connus pour leurs diverses activités biologiques.



Thymol:
5-méthyl-2-(propan-2-yl) phénol



Carvacrol:
2-méthyl-5-(propan-2-yl) phénol



Eugenol:
2-méthoxy-4-(prop-2-enyl) phénol

Figure 2 : Structure chimique du thymol, du carvacrol et de l'eugénol

3. Extraction et isolation des substances actives des plantes :

Pour isoler une substance naturelle à partir d'une plante, on suit plusieurs étapes comme le montre la figure suivante :

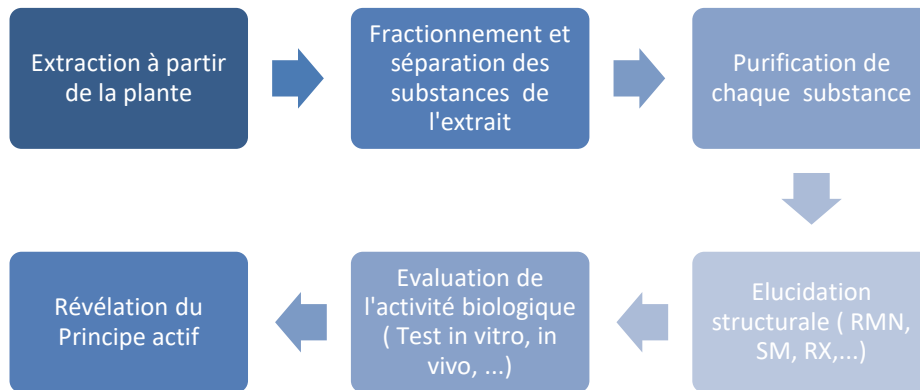


Figure 3 : Etapes d'isolation d'un principe actif à partir d'une plante

➤ L'extraction :

C'est la première étape pour séparer les substances actives des plantes. Il y a plusieurs méthodes d'extraction (l'extraction par solvant, la distillation et le pressage /Sublimation) mais l'extraction par solvant reste la méthode la plus utilisée. Elle peut être réalisée par différentes méthodes. Il y a les méthodes conventionnelles d'extraction comme la macération, la percolation, l'extraction à reflux et l'extraction Soxhlet qui nécessite en général un volume important de solvant organique et un temps d'extraction assez long. Les méthodes modernes d'extraction comme l'extraction par fluide supercritique (SFC), l'extraction par liquide sous pression (PLE) et l'extraction assisté par microondes (MAE) offrent quelques avantages comme une consommation faible de solvant organique, un temps d'extraction réduit et une haute sélectivité mais le seul inconvénient c'est que ces méthodes nécessitent un appareillage onéreux [10].

➤ La séparation :

Les extraits de plantes obtenus après extraction se composent d'un mélange complexe de substances naturelles. Leur séparation n'est pas toujours facile et peut se faire de différentes méthodes selon la nature de chaque substance et ses propriétés physico-chimiques comme le montre le tableau suivant : [11]

Tableau 2 : Techniques de séparation des composés actifs des extraits de plantes.

Technique de séparation	Avantage	Applicabilité	Inconvénient
Chromatographie sur papier	Reproductibilité élevée Facile à réaliser	Composés phénoliques, Caroténoïdes	Séparation lente
Chromatographie sur colonne	Matériel exigé simple	Presque tous les composés	Nécessite beaucoup de temps et d'attention
Chromatographie sur couche mince (CCM)	Séparation meilleure que la colonne, pas cher, simple appareillage	Lipides, stéroïdes, caroténoïdes, quinines simples, chlorophylles	Valable pour la séparation de faibles quantités
Chromatographie en phase gazeuse (CG)	Méthode de choix pour la séparation des composés volatiles	Acides gras, monoterpènes, sesquiterpènes, hydrocarbures, composés soufrés	Ne convient pas aux composés labiles sous effet de la chaleur.
HPLC	Convient à la séparation de composés thermolabiles, l'automatisation permet l'analyse de grand nombre d'échantillons, reproductibilité meilleure des résultats	Les composés volatiles, les flavonoïdes	Prix élevé de l'équipement
L'électrophorèse	Séparation rapide, analyse possible des molécules non chargées	Polyphénols, aminoacides, quelques alcaloïdes et acides organiques.	Applicabilité limitée pour les molécules non chargées.

II. Obstacles à l'utilisation des substances naturelles en thérapie et rôle de l'hémisynthèse dans l'élaboration de dérivés de produits naturels bioactifs :

L'exploitation de la richesse naturelle en molécules bioactives rencontre plusieurs défis, comme exemples :

- Ces molécules se trouvent souvent en très petites quantités ce qui ne répond pas aux besoins des populations.
- Elles sont généralement mélangées à d'autres substances dont la séparation est difficile.
- Elles possèdent parfois des effets secondaires importants.
- La synthèse chimique de ces molécules rencontre souvent plusieurs difficultés (plusieurs étapes de synthèse, rendement faible, procédés onéreux, mauvaise configuration des molécules ...).

Pour remédier à tous ces obstacles, les chercheurs suivent la voie de l'hémisynthèse qui consiste à synthétiser la molécule désirée à partir de la modification d'une substance naturelle dont la structure chimique lui ressemble partiellement. Cette substance naturelle étant plus abondante, facilement extraite et purifiée. Ainsi, le nombre des étapes de synthèse est réduit, le rendement est meilleur, moins onéreux et ceci peut même améliorer le pouvoir thérapeutique de la substance naturelle ou de lui trouver d'autres effets biologiques, parfois cela peut même minimiser voire éliminer ses effets secondaires. On peut citer plusieurs exemples:

➤ *L'aspirine :*

Le premier médicament élaboré par hémisynthèse est l'aspirine. C'était en 1897, au sein des laboratoires Bayer, le pharmacien Félix Hofmann réalise une acylation de l'acide salicylique (substance naturelle isolé d'une plante nommée reine des prés connu pour ses propriétés anti-inflammatoire et antiseptique et qui présente également quelques effets secondaires). La réaction est réalisée en milieu acide et donne l'acide acétylsalicylique (Schéma 1), qui deviendra le médicament le plus répandue et le plus connu de nos jours, pour ces propriétés anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique mais surtout il présente moins d'effets secondaires que son précurseur : l'acide salicylique [7].

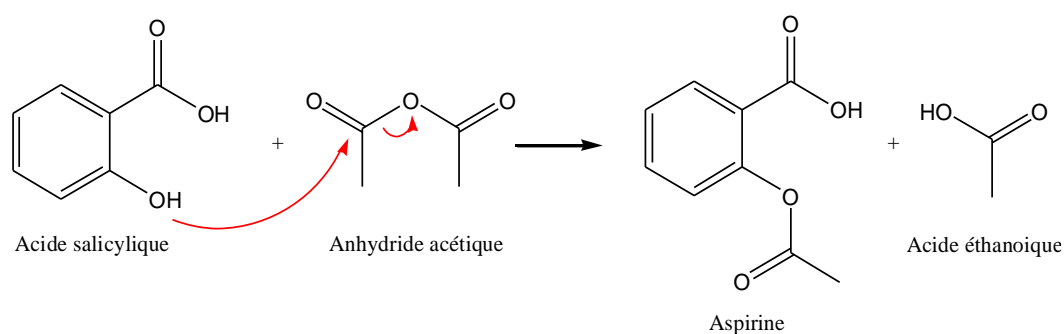


Schéma 1 : Réaction de synthèse de l'aspirine selon la méthode de Hofmann

➤ *Le taxol :*

Le taxol est un médicament utilisé dans le traitement de plusieurs types de cancers par chimiothérapie. Il a été découvert en 1966 par Wall and Wani, deux chercheurs du National Center Institute aux Etats Unis dans le cadre d'un grand programme de recherche de produits naturels à activité anticancéreuse [12]. C'est une substance naturelle isolé pour la première fois à partir de l'écorce de l'arbre *Taxus brevifolia* ou l'If du Pacifique et qui est doté d'un pouvoir cytotoxique important envers plusieurs types de cellules cancéreuses sauf que l'exploitation de cette molécule a rencontré plusieurs défis [12]:

- L'extraction du Taxol était très difficile.
- Le *Taxus Brevifolia* est un arbre qui grandit très lentement, il n'atteint sa maturité qu'à 200 ans, et une fois son écorce enlevé pour en extraire le taxol, il meurt et donc ce n'est pas une ressource renouvelable du taxol.
- Le Taxol se trouve en très petite quantité ; un arbre procure 1,5g de Taxol.

La solution était donc de le synthétiser chimiquement. Plusieurs chercheurs se sont lancés donc dans la recherche d'un procédé chimique qui le permet et c'est Robert Holton et ses collaborateurs qui ont réussi à développer en 1994 une procédure semisynthétique commercialement rentable. Elle consiste à synthétiser le Taxol en peu d'étapes à partir du 10-deacetylbaccatine III (Schéma 2). Ce dernier est extrait des aiguilles de l'arbre *Taxus Baccata* en quantité importante, en plus, cette plante peut se renouveler facilement. Le schéma 2 résume les étapes de cette synthèse [12].

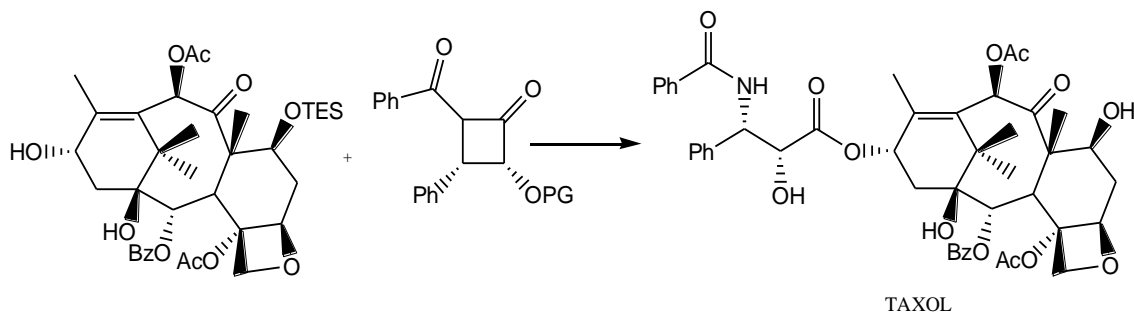


Schéma 2 : Synthèse du taxol à partir de la baccatine III

➤ La morphine

La morphine a été isolée pour la première fois en 1803 par un jeune pharmacien allemand nommé Friedrich Wilhelm Adam Sertuner à partir de l'opium qui représente le latex produit par le pavot (*Papaver Somniferum*). Ce dernier est connu depuis des millénaires pour ses propriétés sédatifs et analgésiques. [13]

La morphine est indiquée pour calmer les douleurs intenses, c'est l'antalgique puissant de référence mais elle provoque plusieurs effets indésirables tels que les nausées et vomissements, la constipation, la somnolence. Elle peut même causer une dépression respiratoire mortelle et entraîne également une dépendance physique et psychique qui peut apparaître après une à deux semaines d'utilisation, ainsi qu'un syndrome de sevrage. [13]

Plusieurs dérivés de la morphine synthétiques ou semisynthétiques ont été découverts [14], comme la diamorphine (ou l'héroïne) qui est un dérivé semisynthétique et dont l'effet analgésique est beaucoup plus important, ainsi que sa solubilité. Elle a été préparée pour la première fois en 1874 par C. R. A. Wright au St. Mary's Hospital à Londres et a été commercialisée en 1898 par la société Bayer [15]. Le schéma 3 présente le protocole général de sa synthèse :

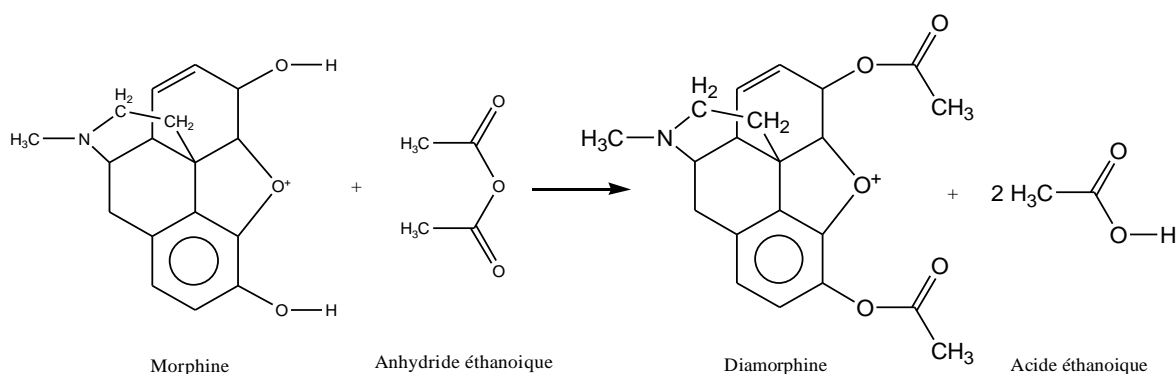


Schéma 3 : Synthèse de la diamorphine à partir de la morphine

La diamorphine présente moins d'effets secondaires que la morphine car elle provoque moins de nausées et de vomissements et moins de constipation [15]

➤ *Les antibiotiques :*

Le premier antibiotique découvert est la pénicilline. C'est le bactériologiste Alexander Fleming qui a découvert en 1928 que le champignon *Penicillium* produisant une substance qui a inhibé la croissance des bactéries *Staphylocoques* et d'autres types de bactéries. Il a réussi à isoler la pénicilline et a publié ses recherches en 1929. [16-17]

Cette découverte a permis de sauver des millions de vies surtout durant la deuxième guerre mondiale. En 1945, le prix Nobel de physiologie a été décerné à Fleming et ses collaborateurs Florey et Chain [17]. Toutefois, la pénicilline a des limites ; [17]

- Elle est inefficace envers quelques types de bactéries.
- Les bactéries peuvent développer une résistance envers elle.
- Plusieurs gens sont allergiques à la pénicilline.

Les scientifiques ont donc élaboré plusieurs dérivés semi-synthétiques de la pénicilline présentant parfois un spectre d'action plus large ou plus spécifique et avec moins d'effets secondaires. Le tableau suivant regroupe les différents types de ces dérivés [18] :

Tableau 3 : Différents groupes de pénicilline

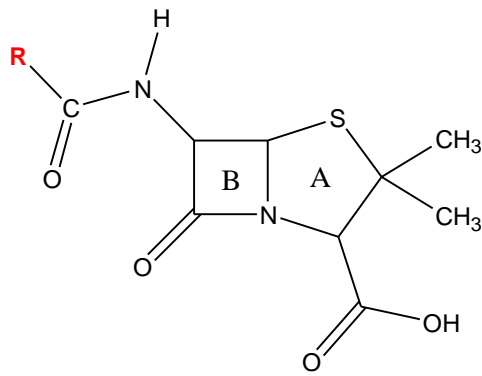
Groupe de pénicilline	Médicaments
Pénicilline naturelle et congénères :	Benzylpenicilline (pénicilline G) Phenoxymethylpenicillin (pénicilline V)
Pénicilline semisynthétique :	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pénicilline résistante à la β-lactamase : <ul style="list-style-type: none"> - Isoxazolyl-pénicilline - Autres ▪ Aminopénicilline 	<ul style="list-style-type: none"> Cloxacillin, Oxacillin, Dicloxacillin Nafcillin Ampicillin, Amoxicillin, Bacampicillin

▪ Carboxipenicilline	Carbenicilline, Ticarcillin
▪ Uréidopénicilline	Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin
▪ Amidinopénicilline	Mecillinam
▪ Methoxypénicilline	Temocillin
▪ Pénicilline protégée (combinée aux inhibiteurs de la β-lactamase)	Amoxicillin-Acide clavulanique (Augmentin ^R) Ticarcillin-Acide clavulanique (Timentin ^R) Ampicillin-Sulbactam (Unasyn ^R) Piperacillin-Tazobactam (Zosyn ^R)

La structure de base de la pénicilline comprend un noyau formé d'un cycle β -lactame lié à un cycle thiazolidine et une chaîne R qui diffère d'un dérivé à un autre (Figure 4) et qui détermine l'activité antibactérienne et pharmacologique des pénicillines [18].

Ces exemples de dérivés de produits naturels sont parmi les médicaments les plus connus et les plus utilisés de nos jours, ce qui montre l'importance de l'hémisynthèse dans l'élaboration de nouveaux médicaments. Ainsi, dans le cadre de ce projet de thèse, nous avons choisi le thymol, le carvacrol et l'eugénol comme molécules naturelles de départ pour synthétiser plusieurs dérivés triazoliques, qui pourraient présenter un potentiel thérapeutique plus important avec moins d'effets secondaires.

Le choix de ces molécules revient au fait qu'elles soient connues pour leurs diverses propriétés biologiques, elles ont fait l'objet de plusieurs recherches dans la littérature qui se sont intéressées à leur modification chimique et ont pu ainsi, élaborer des dérivés à potentiel thérapeutique intéressant. Avant de citer quelques exemples, on fera un résumé sur les propriétés de chacune de ces molécules.



R;

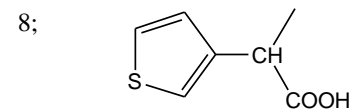
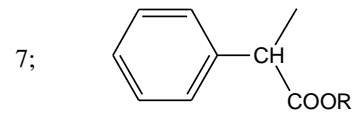
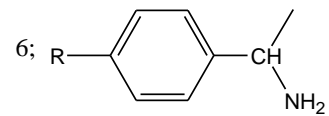
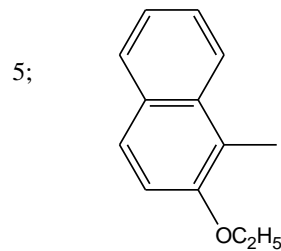
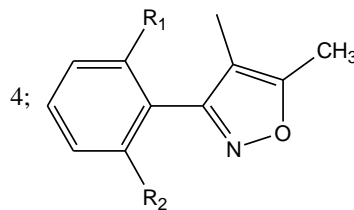
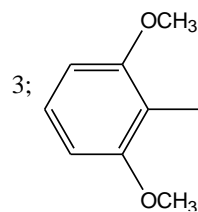
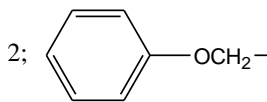
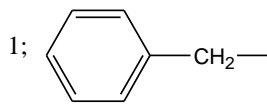
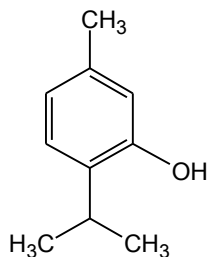


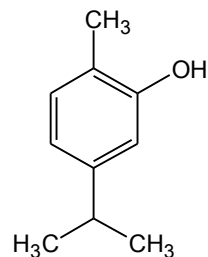
Figure 4 : Le noyau de base de la pénicilline et ses différents dérivés selon la nature du radical R; A : cycle thiazolidine, B : cycle β -lactam, R=1: Penicilline G, R=2: Penicilline V, R=3: Methicilline, R=4: Isoxasolyl penicillin, R=5: Nafcillin, R=6 : Aminopenicilline, R=7 : Carbenicilline, R=8 : Ticarcilline.

III. Propriétés du thymol, du carvacrol et de l'eugénol :

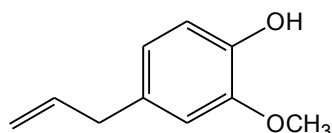
Le thymol le carvacrol et l'eugénol sont des monoterpènes cycliques possédant une fonction phénol et diffèrent par la position du groupement hydroxyle (Figure 5). Ils se retrouvent en abondance dans l'huile essentielle de plusieurs plantes et sont reconnus depuis longtemps pour leurs effets thérapeutiques.



Thymol:
5-méthyl-2-(propan-2-yl) phénol



Carvacrol:
2-méthyl-5-(propan-2-yl) phénol



Eugenol:
2-méthoxy-4-(prop-2-enyl) phénol

Figure 5 : Structure chimique du thymol, du carvacrol et de l'eugénol

1. Thymol :

a. Propriétés physico chimiques :

Le thymol se présente sous forme de cristaux incolores très odorants, Il se caractérise par la position de la fonction phénol qui se trouve en ortho du groupement isopropyle, ses caractéristiques physicochimiques sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Propriétés physico-chimiques du thymol

Formule moléculaire du thymol : (5-méthyl-2-(propan-2-yl)phénol)	C₁₀H₁₄O
Poids moléculaire	150g/mol
Point d'ébullition	233°C
Point de fusion	49,6°C
Densité	0.9699 g/cm ³ à 25°C
Solubilité dans l'eau :	1g/litre à 25°C

b. Propriétés biologiques :

En 1719, le chimiste allemand Caspar Neumann a réussi à extraire une molécule à partir de l'huile essentielle de thym. La structure chimique de ce composé n'a été identifiée qu'en 1853 par M. Lallemand qui lui donna le nom de thymol [19].

Le thymol provient de l'huile essentielle de plusieurs plantes, en particulier la plante du thym ou *Thymus vulgaris* dont l'huile essentielle peut en contenir jusqu'à 64% selon les variétés du thym qui d'ailleurs fut utilisé pendant des siècles dans les médecines traditionnelles pour ses propriétés antioxydante, anti inflammatoire, analgésique, antispasmodique, antibactérienne, antifongique et antiseptique [20]. La science moderne révélera par la suite que le thymol possède effectivement toutes ces propriétés [21].

D'autres recherches scientifiques ont révélé d'autres propriétés thérapeutiques du thymol contre les maladies cardiovasculaires, néphrologiques, pulmonaires neurologiques rhumatologiques immunologiques cancéreuses et gastro-intestinales, ainsi que dans des maladies métaboliques comme le diabète et l'obésité [20,21].

c. Toxicité

Le thymol présente quelques effets indésirables comme c'est le cas des produits phénoliques. Il est très irritant pour la peau, astringent et caustique. L'ingestion du thymol peut provoquer une gastralgie, des nausées et diarrhées. Une étude de la toxicité aigüe du thymol chez les rongeurs a démontré qu'une ingestion de 0,9g/kg à 1,8g/kg induit des troubles gastro-intestinaux, des tremblements, une somnolence et peut provoquer même le coma. Par inhalation, il peut causer une infection des voies respiratoires ou une gêne respiratoire chez les enfants moins de 2 ans. Le thymol a présenté également selon une étude des effets génotoxiques et cytotoxiques sur les cellules de la moelle osseuse du rat [21].

d. Exemple de dérivés semisynthétiques bioactifs du thymol :

Plusieurs études reportent la synthèse de différents types de dérivés semisynthétiques du thymol qui ont démontrés diverses propriétés biologiques telles que antibactérienne, anti-inflammatoire, antileishmaniose, antioxydant et anticancéreux [22,23]. A titre d'exemple, De Morais et ses collaborateurs ont rapportés la synthèse et l'évaluation de l'activité anti-leishmaniose du thymol, de l'eugénol et de leurs dérivés. Les résultats ont montré que les dérivés étaient actifs in vitro et peuvent réduire la présence du parasite

responsable de la maladie dans le foie et la rate de la souris. Le dérivé acétylé du thymol (Figure 6) a même montré une activité supérieure au médicament Amphotericin B qui est utilisé pour le traitement de la leishmaniose [24].

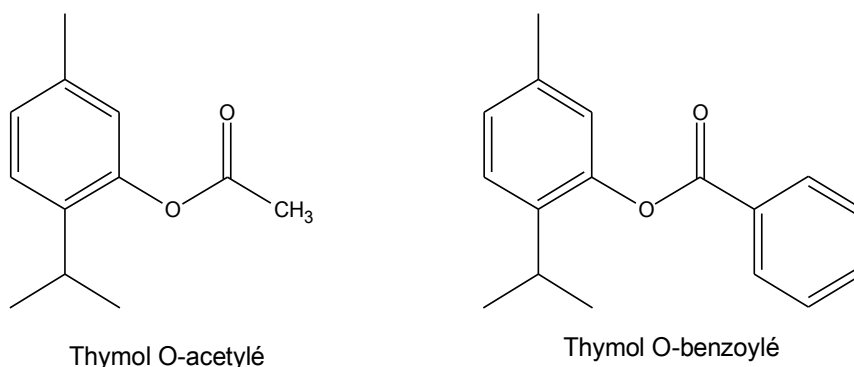


Figure 6 : Dérivés semisynthétiques du thymol à activité anti-leishmaniose.

Dernièrement, Latacz et ses collaborateurs ont identifié une nouvelle famille de 1,3,5-triazine qui se sont révélés d'excellents ligands des récepteurs de type 5-HT₆ de la sérotonine, sachant qu'à nos jours, il n'y a aucun médicament sur le marché capable d'établir cette liaison. Un dérivé triazine du thymol (Figure 7) a montré la meilleure action procognitive et des effets de type anxiolytique *in vivo* très importants, avec des propriétés de liaison de type 5-HT₆ les plus importantes [25].

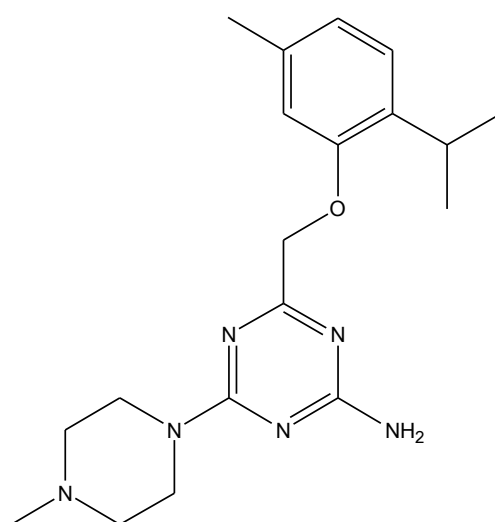


Figure 7 : Dérivé triazine du thymol à activité procognitive.

2. Carvacrol

a. Propriétés physicochimiques

Le carvacrol est sous forme d'une huile jaune ou incolore. Il se caractérise par la position du groupement hydroxyle qui se trouve en para du groupement isopropyle. Ses caractéristiques physicochimiques sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Propriétés physico-chimiques du carvacrol

Formule moléculaire du carvacrol :	C₁₀H₁₄O
(2-méthyl-5-(propan-2-yl)phénol)	
Poids moléculaire	150g/mol
Point d'ébullition	237°C
Point de fusion	1°C
Densité	0,976 à 20°C
Solubilité dans l'eau	0,47g/litre à 25°C

b. Propriétés biologiques

Le carvacrol est extrait de l'huile essentielle de plusieurs plantes mais il se trouve en grande quantité dans l'huile essentielle de l'origan (jusqu'à 84%). Cette plante fut utilisée depuis longtemps pour soigner les troubles gastro intestinaux, réduire le taux de cholestérol sanguin et de la glycémie. Elle est connue également pour ses propriétés antiseptiques, analgésiques, a toujours été recommandée en cas de rhume, de la toux et de la pneumonie, dans les troubles de l'estomac et le mal de mer, ou contre le psoriasis et la jaunisse [26].

Plusieurs études ont rapportés par la suite que le carvacrol possède plusieurs propriétés thérapeutiques ; antispasmodique [27], antimicrobienne [28-33], antitumorale [34-36], antioxydante [37], antimutagène [38-42], analgésique [43], antiparasitaires [44], insecticides [45-46].

c. Toxicité

Le carvacrol est généralement sans danger pour la santé. Il est approuvé par l'administration américaine des denrées et des médicaments (FDA : Federal Drug Administration) pour son utilisation au niveau des aliments comme arôme ou conservateur naturel. Toutefois, des études ont démontré qu'à forte dose (460uM), le carvacrol peut

présenter des effets mutagènes et cytotoxiques. La dose létal médiane administrée par voie orale chez les rats est de 810mg /Kg [47].

d. Exemples de dérivés semisynthétiques bioactifs du carvacrol :

Zaman et ses collaborateurs ont décrit la synthèse d'une série de dérivés du carvacrol par incorporation de l'acide benzoïque substitué et de l'acide cinnamique substitué. Ils ont évalué, ensuite, leurs activités inhibitrices vis-à-vis de la tyrosinase, l'enzyme responsable de la pigmentation des cellules vivantes. Il s'est avéré qu'un dérivé (Figure 8) possède une activité inhibitrice ($IC_{50}=0,0167\mu M$) est supérieure à l'acide kojique ($IC_{50}=16,69\mu M$), un antioxydant de référence largement utilisé dans les produits cosmétiques pour ses propriétés de dépigmentation et d'éclaircissement de la peau, ce qui fait de ce dérivé un candidat prometteur dans le développement d'agent cosmétique [48].

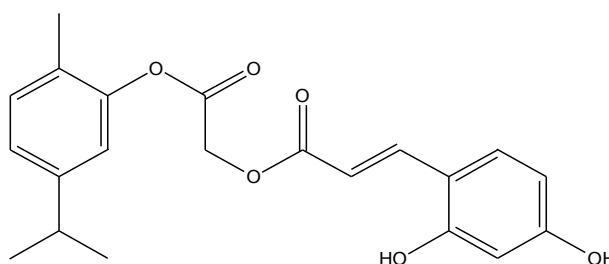


Figure 8 : Dérivé du carvacrol à forte activité inhibitrice de la tyrosinase.

Une autre étude menée par Kurt et ses collaborateurs a identifié un dérivé du carvacrol incorporant une partie carbamate (Figure 9) qui possède une forte activité inhibitrice ($IC_{50}=0,02\mu M$) de l'acétylcholinestérase (enzyme présente naturellement dans le système nerveux mais qui peut engendrer chez des sujets âgés la maladie d'Alzheimer). Ce qui est plus de 900 fois supérieur à celle de la galantamine ($IC_{50}=18,12\mu M$) et 50 fois plus que celle de la rivastigmine ($IC_{50}=1,00\mu M$), qui sont deux médicaments utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer [49].

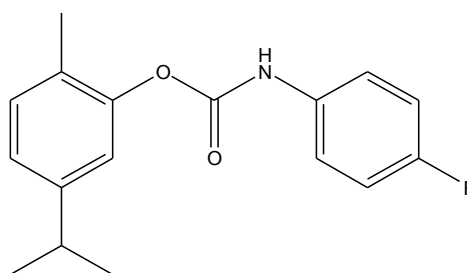


Figure 9 : Dérivé du carvacrol à forte activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase.

3. L'eugénol

a. Propriétés physico-chimiques :

L'eugénol est sous forme d'une huile incolore à jaune pale à température ambiante. Ses caractéristiques physicochimiques sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 6 : Propriétés physico-chimiques de l'eugénol

Formule moléculaire de l'eugénol : $C_{10}H_{12}O_2$ (2-méthoxy-4-(prop-2-enyl)phénol)	
Poids moléculaire	164g/mol
Point d'ébullition	225°C
Point de fusion	-9,1°C
Densité	1,0652 à 20°C
Solubilité dans l'eau	2,46g/litre à 25°C

b. Propriétés biologiques :

Il est présent dans l'huile essentielle de plusieurs plantes surtout au niveau des clous de girofle qui en contiennent jusqu'à 90% [50]. Cette plante est utilisée depuis longtemps pour ses effets antibactérien, antiparasitaire, antispasmodique, carminative et contre la diarrhée et la gastrite chronique. Plusieurs études ont démontré que l'eugénol, principal composé de l'huile essentielle du clou de girofle, possède également plusieurs propriétés thérapeutiques : antimicrobien, antioxydant, anticancéreux, antimutagénique, antifongique, anesthésiant et analgésique [51].

c. Toxicité

L'eugénol est classé comme substance sans danger par l'administration américaine des denrées et des médicaments (FDA) s'il est consommé par voie orale sans le chauffer mais il est toxique par inhalation. Une forte dose d'eugénol peut causer des dommages au niveau du foie [50].

d. Exemples de dérivés semisynthétiques bioactifs de l'eugénol :

Texeira et ses collaborateurs ont décrit la synthèse de plusieurs dérivés triazoliques de l'eugénol et ils ont évalué leur activité anti-leishmaniose. Les résultats obtenus ont démontré que l'un des dérivés (Figure 10) est plus efficace que la glucantine et la

pentamidine qui sont deux médicaments utilisés actuellement dans le traitement de la leishmaniose [52].

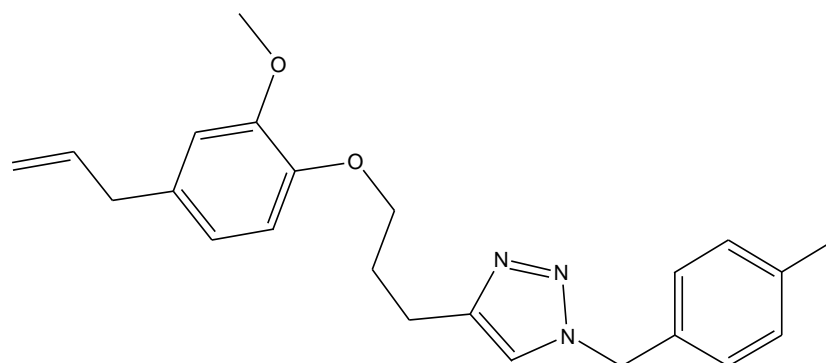


Figure 10 : Dérivé triazolique de l'eugénol à forte activité anti-leishmaniose.

Une autre étude menée par De Souza et ses collaborateurs a décrit la préparation de six dérivés d'eugénol glycosidés et l'évaluation de leur activité antifongique contre plusieurs espèces de *Candida*. L'un des dérivés (Figure 11) lié au glucose peracétylé a pu inhiber la croissance de l'espèce *Candida glabrata* ($IC_{50}=3.8\mu M$) mieux que l'eugénol ($IC_{50}=609.8\mu M$) et le fluconazole ($IC_{50}=13.1\mu M$) qui est le médicament antifongique de référence. De plus, ce dérivé possède une faible cytotoxicité ($CC_{50}=45.3\mu M$) moins que celle de l'eugénol ($CC_{50}=0.15\mu M$), ce qui indique que la glycosylation de l'eugénol a permis d'optimiser ses propriétés biologiques [53].

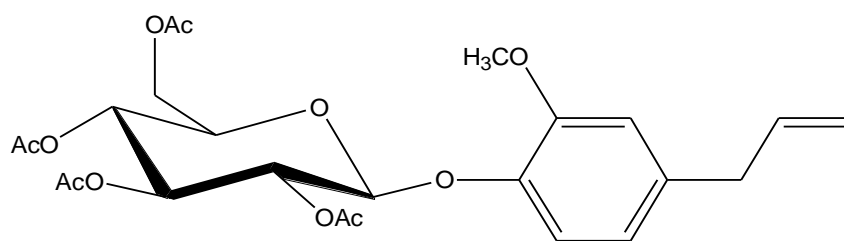


Figure 11 : Dérivé glucosylé de l'eugénol à forte activité antifongique.

IV. Propriétés des triazoles :

1. Propriétés physico-chimiques :

Les triazoles sont des composés hétérocycliques aromatiques azotés à cinq chaînons représentés par les isomères 1,2,3 triazoles et 1,2,4 triazoles (Figure 12). Ils possèdent un

moment dipolaire élevé qui permet une forte interaction de liaison hydrogène avec les cibles.

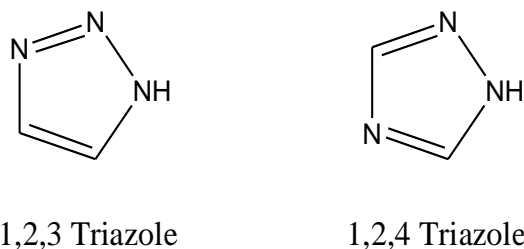


Figure 12 : Structure du 1,2,3-triazole et du 1,2,4-triazole

Ils sont stables vis-à-vis de la dégradation métabolique et peuvent améliorer la solubilité des molécules, ainsi les triazoles ont un fort potentiel pharmacophore [54].

Les 1,2,3 triazoles présentent à la fois les caractéristiques de l'atome d'azote de la pyridine (caractère basique) et du pyrrole (caractère acide), ils sont donc acides et basiques à la fois (Figure 13) [55].

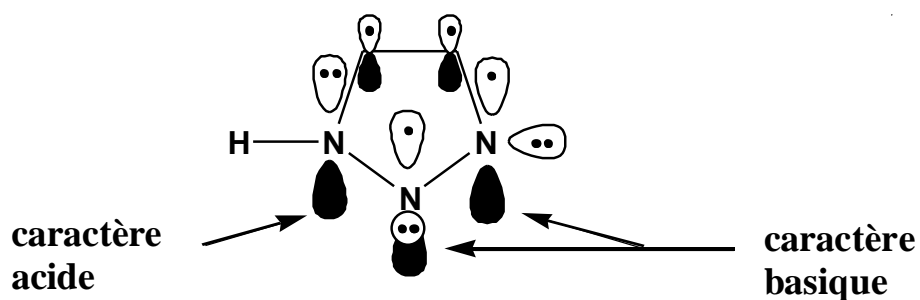


Figure 13 : Structure électronique du 1,2,3 triazole

Le 1,2,3 triazole offre différentes interactions supramoléculaires : la complexation avec les anions via la liaison hydrogène et la liaison halogène, la coordination aux métaux soit par des donneurs d'azote anionique, neutre ou cationique ou par des donneurs de carbone carbanionique ou mesoionique (Figure 14) [55].

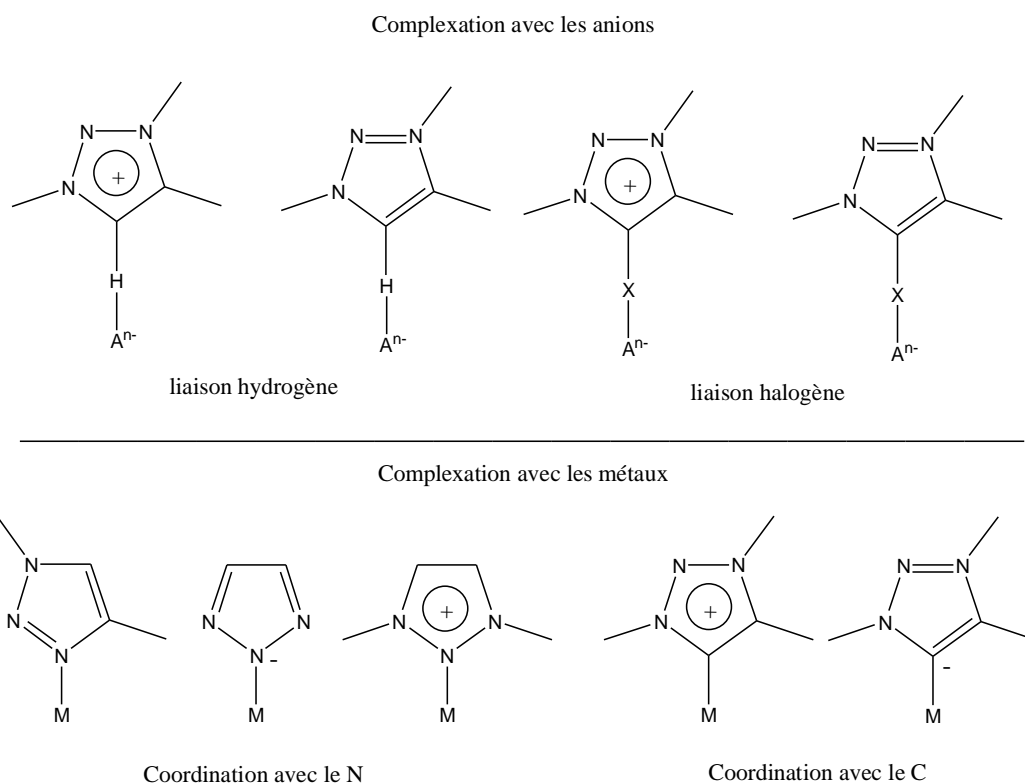


Figure 14 : Différentes interactions supramoléculaires
du 1,2,3-triazole et ses dérivés.

2. Propriétés biologiques :

Les triazoles sont doués de nombreuses activités biologiques connues dans la littérature telle qu'agents anti-VIH, antiviraux, antibactériens, antifongiques, antiparasitaires, anti-inflammatoires, antituberculeux [56-60].

Le noyau triazolique est connu comme un isostère des amides et présente une ressemblance chimique et électronique avec la liaison amide (Figure 15) qui est la principale liaison établie entre les acides aminés pour constituer les protéines. Ces derniers ont un rôle majeur au niveau des systèmes biologiques [61]. Il y a plusieurs indices indiquant cette similitude, selon le schéma de substitution du triazole, il imite une liaison Z ou E-amide. Par exemple, le groupement triazole 1,4 disubstitué présente une similitude avec une liaison Z-amide :

- La paire d'électron isolé sur l'azote 3 imite celle de l'oxygène carbonylé de la fonction amide.
- La liaison polarisée C5-H peut agir comme un donneur de liaison hydrogène tout comme la liaison amine N-H.

- La liaison électrophile polarisée du carbone 4 est électroniquement similaire au carbone carbonyle

Il existe cependant quelques différences ; les propriétés donneurs et accepteurs des liaisons hydrogènes au niveau du triazole sont plus marquées que celles d'une liaison amide, la distance entre les substituants est différentes, ils sont liés par deux atomes dans l'amide et par trois atomes dans le cycle triazolique.

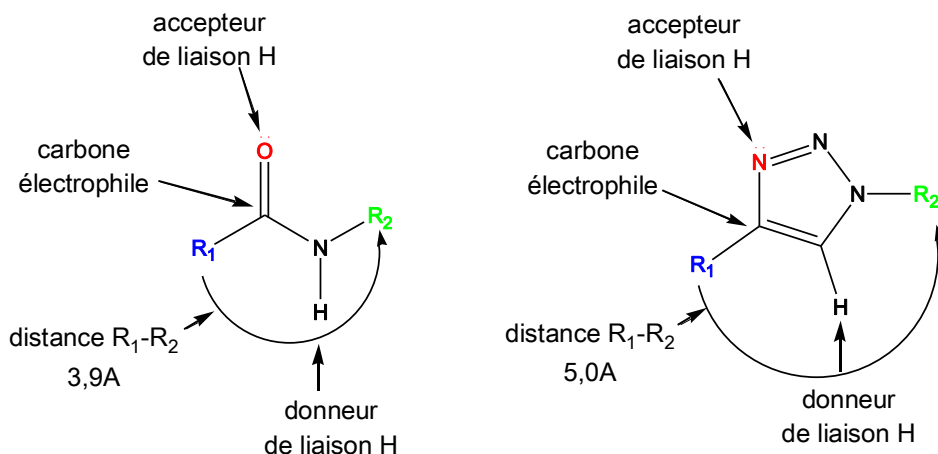


Figure 15 : Hypothèse de l'action des triazoles 1,4 comme isostère d'un amide Z.

Pour l'isomère triazolique 1,5, il imite la liaison E-amide (Figure 16), dans ce cas, la liaison entre les substituants est identique en termes d'atomes impliqués et les positions des sites donneurs et accepteurs de liaison hydrogène sont également similaires. Par contre, le carbone électrophile du carbonyle est maintenant remplacé par un atome d'azote polarisé négativement. [61]

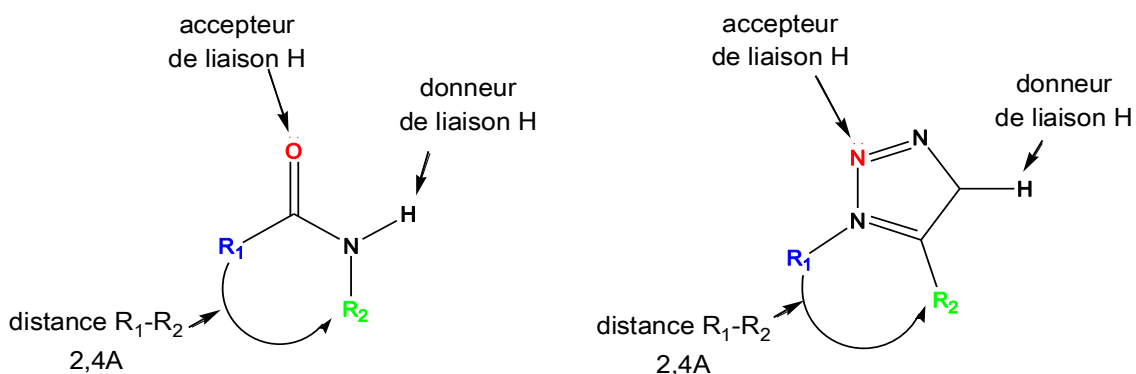


Figure 16 : Hypothèse de l'action des triazoles 1,5 comme isostère d'un amide E.

La modélisation moléculaire a révélé qu'un triazole 1,4 disubstitué pourrait imiter la géométrie d'un coude β qui est en fait un virage de 180° de la chaîne peptidique, ce qui a été

vérifié expérimentalement en utilisant des lieurs à trois atomes de carbones dans un modèle simple d'un système peptidique (A) (Figure 17) [62].

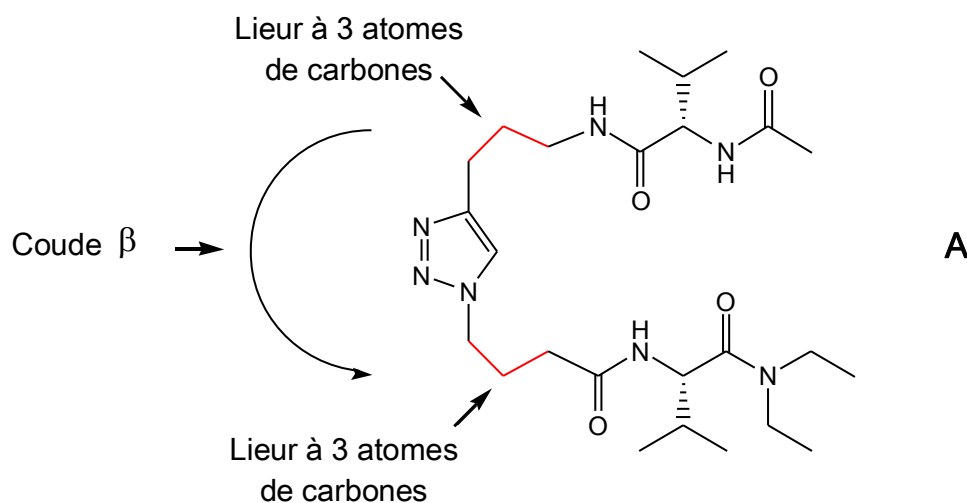


Figure 17 : Noyau triazolique réalisant un coude β dans un système peptidique

Un rapport a également montré que les ε^2 -acides aminés triazoliques étaient des substitués efficaces des dipeptides dans les structures α -hélicoïdales (B)[63]. De plus, il a été suggéré que les oligomères de triazoles 1,4 disubstitués imitent étroitement la structure brin- β (C) [64] (Figure 18).

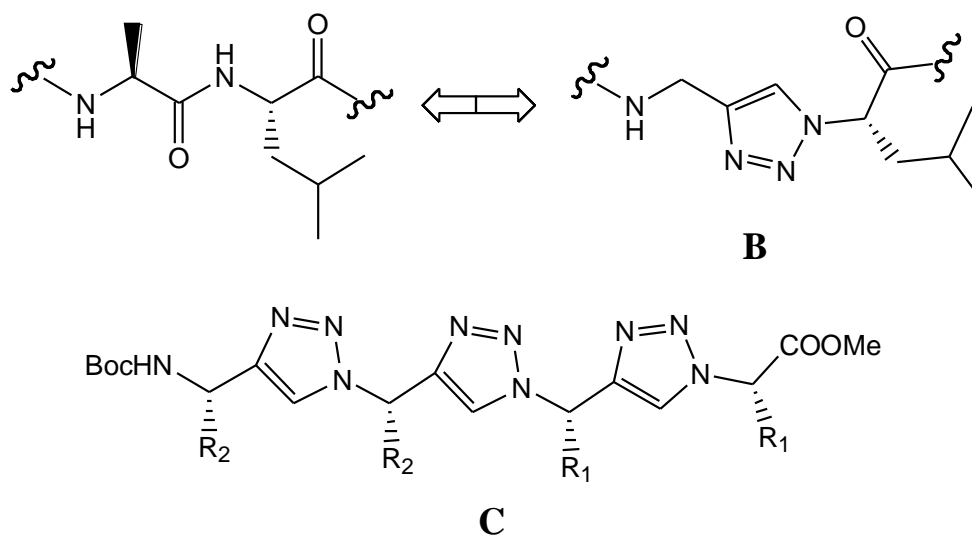


Figure 18 : Exemples de structures triazoliques analogues aux peptides par bioisostérisme

Une étude a suggéré que les triazoles peuvent agir également comme bioisostères du phosphate d'acyle en substituant l'acyl phosphate dans un substrat intermédiaire par un triazole (Figure 19) mais l'effet recherché d'inhibiteur d'enzymes impliquées dans la

synthèse des sidérophores (chélateurs du fer nécessaires à la croissance et la virulence) chez *Mycobacterium tuberculosis* n'a pas été trouvé dans l'analogue triazolique [65].

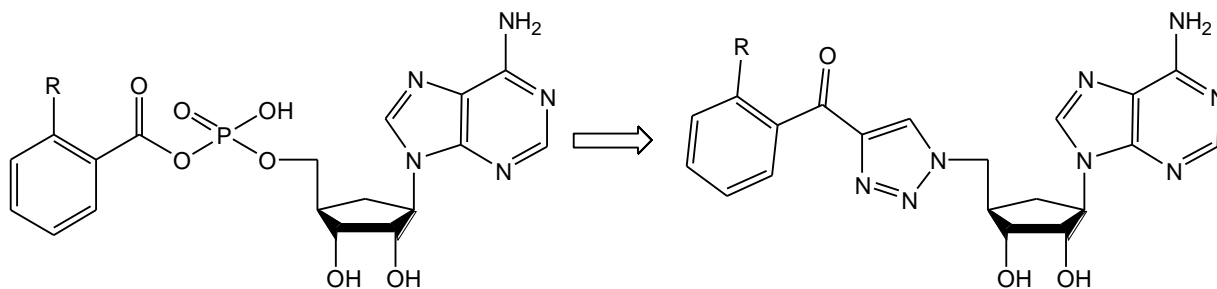


Figure 19: Substitution de l'acyl phosphate par un noyau triazole

Dans le même contexte, d'autres travaux de recherches ont permis d'élaborer des analogues de la liaison phosphodiester de l'ADN (A) en substituant le groupement phosphorique par un noyau triazole (B ou C), ce qui a permis de synthétiser un long oligonucléotide (Figure 20). Cet ADN a été fonctionnel lorsqu'il a été incorporé à la bactérie *E.coli*. [66]

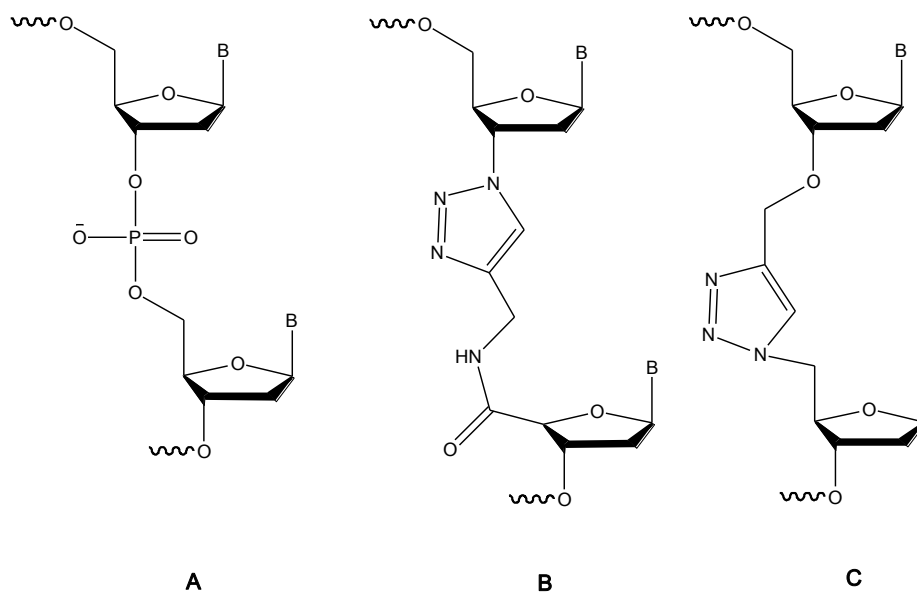


Figure 20 : Structure de la liaison ADN avec le triazole.

Les triazoles peuvent agir également comme bioisostères des fragments trans-oléfiniques selon la recherche menée par Pagliai et ses collaborateurs (Figure 21) qui ont décrit le remplacement de la partie oléfinique du resvératrol, une molécule naturelle connue pour son pouvoir anticancéreux, antiinflammatoire et hypoglycémiant, par un noyau triazolique [67] :

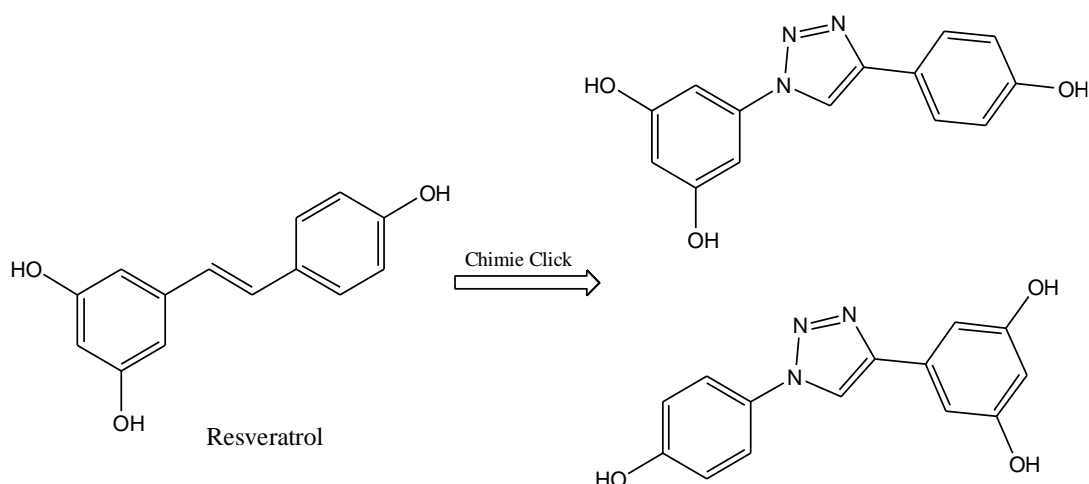


Figure 21 : Substitution de la partie oléfinique par un noyau triazole

Les calculs de modélisation moléculaire ont montré que ce changement n'a pas modifié le positionnement spatial des groupes hydroxy-phénoliques qui ont un rôle crucial dans l'activité biologique de la molécule. Plusieurs analogues triazoliques du resvératrol ont été synthétisés et soumis à des tests biologiques, ce qui a permis d'identifier 5 nouveaux composés tête de série [67].

Selon la loi bioisostérique de Grimm, les cycles à 5 chaînons contenant 2 molécules d'azotes dans différentes positions peuvent être de bons candidats pour une substitution bioisostérique par un noyau triazole. Un bon exemple du succès de cette substitution est représenté par les travaux effectués sur le fipronil, un insecticide qui réagit comme antagoniste des récepteurs GABA des insectes et comme bloqueur des canaux de chlorure glutamate-dépendants [68]. Trente dérivés du 1-phényl-1H-1,2,3-triazole ont été synthétisés (Figure 22), plusieurs régioisomères 1,4 ont montré qu'ils étaient des inhibiteurs plus compétitifs que le fipronil [68].

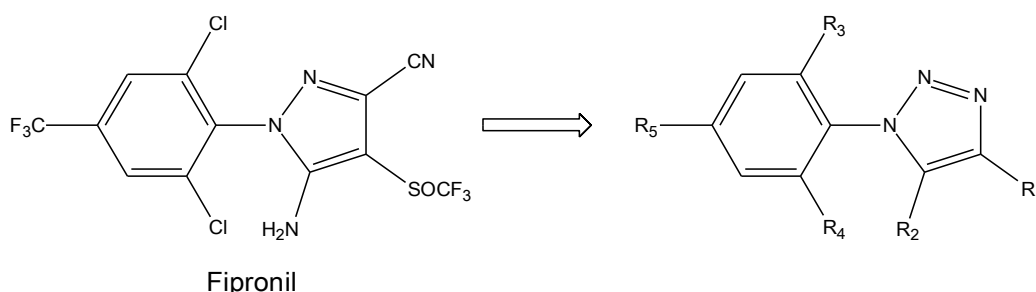


Figure 22 : Substitution du pyrazole par un triazole dans un insecticide

Ces résultats ont été réaffirmés par les travaux menés sur les nucléosides carbocycliques. Des dérivés de la neplanocin A ont été synthétisés en remplaçant l'adénine

par d'autres entités hétérocycliques, en particulier le dérivé 1,4 triazole disubstitués (Figure 23) préparé par la procédure CuAAC. Il a montré une activité antivirale plus puissante envers *vaccinia virus* [69].

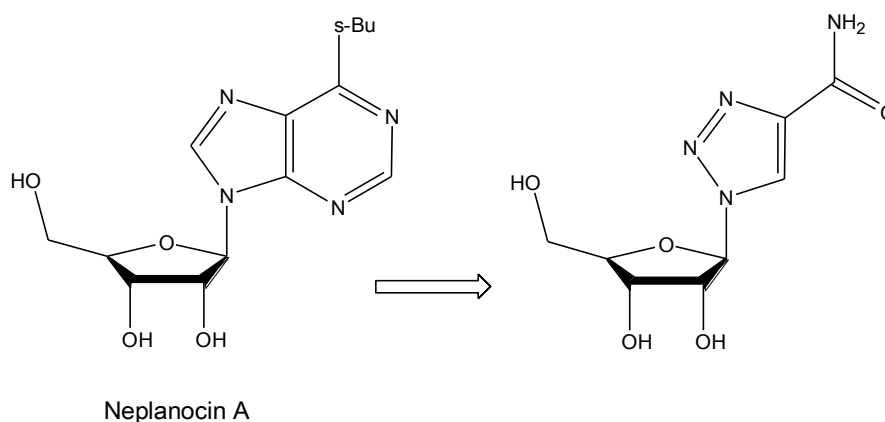


Figure 23 : Substitution d'hétérocycle par le triazole dans un analogue nucléosidique

Tous ces travaux montrent que le remplacement bioisostérique avec un triazole par la procédure du CuAAC est une voie intéressante à explorer avec des entités autres que les amides, les oléfines, le pyrazole et les autres cycles décrits auparavant pour la découverte de nouvelles molécules bioactives.

3. Molécules triazoliques biologiquement actives :

Les dérivés triazoliques présentent un large éventail de propriétés biologiques en tant qu'agents anticancéreux, anti-inflammatoire, antituberculeux, anti-leishmaniose, antimicrobien, antibactérien, antiviral [70], c'est pour cette raison qu'ils sont parmi les composés les plus étudiés surtout les 1,2,3 triazoles selon une recherche menée par Bozorov et ses collaborateurs [71]. L'émergence du concept de la chimie cliq, particulièrement la réaction CuAAC a permis de générer plusieurs molécules triazoliques possédant diverses propriétés thérapeutiques.

Parmi les composés triazoliques bioactifs les plus connus, on peut citer (Figure 24):

Le tazobactam qui est un inhibiteur de la β -lactamase (enzyme sécrétée par les bactéries et qui désactive les propriétés des antibiotiques), est administré en association avec les antibiotiques pour les protéger de l'effet de la β -lactamase [72].

Les triazoles ont été utilisés également pour améliorer la biodisponibilité des antibiotiques, par exemple en liant le groupement triazole au noyau céphalosporine, ce dernier est ainsi beaucoup mieux absorbé par voie orale [73].

Le carboxyamido-triazole (CAI) est un composé connu pour son activité anticancéreuse en inhibant la prolifération et l'invasion d'un certain nombre de lignées cellulaires cancéreuses [74].

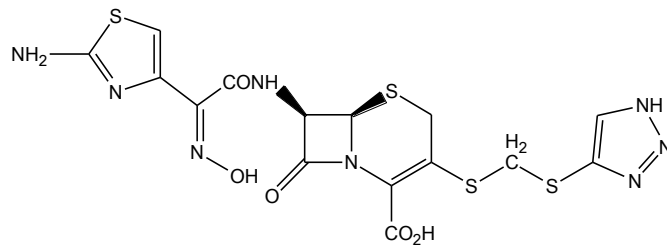
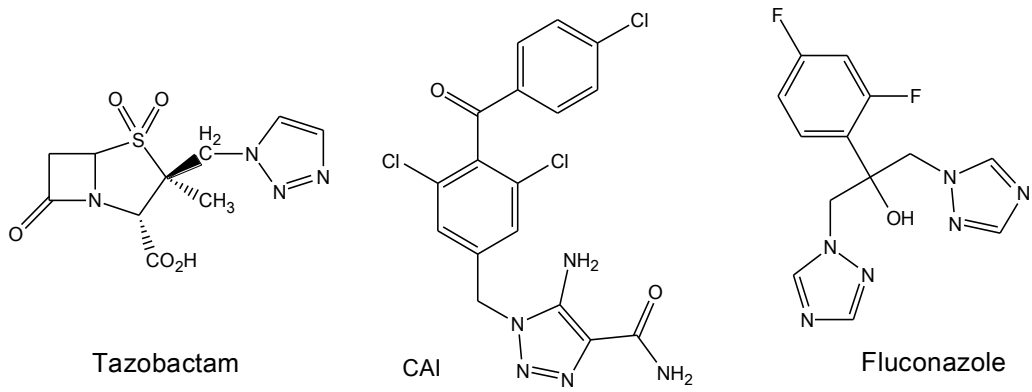
Les analogues du nucléoside pyrimidine où le cycle pyrimidine a été substitué par un cycle triazole présentent à la fois des propriétés antivirales et cytotoxiques [75].

Le fluconazole est une molécule triazolique découverte en 1981 qui s'est révélé un agent antifongique très efficace envers une multitude de pathogènes fongiques [76].

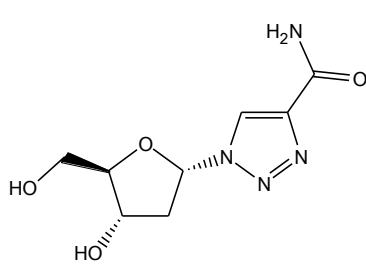
Après l'émergence du concept de la chimie cliq, la cycloaddition catalysée par le cuivre (I), par sa simplicité de mise en œuvre et sa spécificité, a permis de synthétiser plusieurs molécules triazoliques biologiquement actives tel que le Rufinamide, une nouvelle molécule triazolique découverte par Novartis possédant une activité antiepileptique. Il a été approuvé par la FDA en 2008 en tant que médicament désigné au traitement de crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les enfants plus de 4 ans et chez les adultes [77].

Banday et ses collaborateurs ont synthétisé une série de dérivés triazoliques par la voie de la CuAAC à partir du prégnénone qui est un précurseur naturel de l'ensemble des hormones stéroïdiennes. L'évaluation de l'activité anticancéreuse de ces dérivés sur sept lignées cellulaires cancéreuses humaines a révélé qu'ils possèdent une activité prometteuse, tout particulièrement le composé (A) de la figure 23, qui s'est avéré le plus actif contre les cellules cancéreuses de la prostate ($IC_{50}=0.03\mu M$) [78].

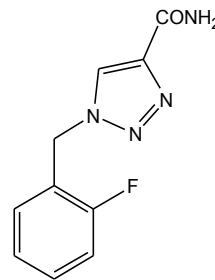
Qu et ses collaborateurs ont synthétisés une série de 1,4 diphényltriazole qui ont montré d'excellentes affinités de liaison aux agrégats β amyloïde qui s'accumulent dans le cerveau et causent la maladie d'Alzheimer, en particulier les composés (B) de la figure 23, ce qui fait d'eux de bons agents d'imagerie pour cibler les plaques amyloïdes du cerveau [79].



Dérivé triazolique de la céphalosporine



Analogue triazolique de la pyrimidine



Rufinamide

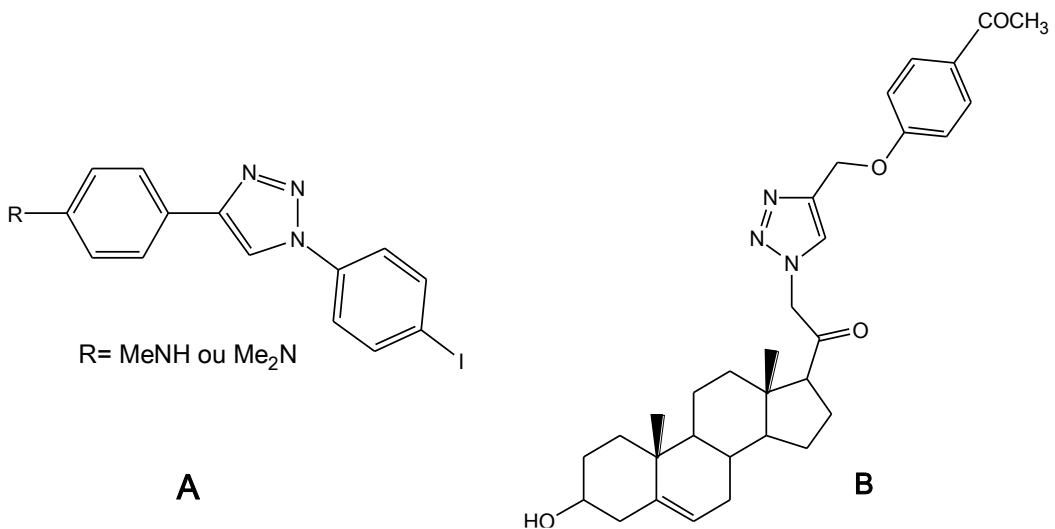


Figure 24 : Molécules biologiquement actives contenant un noyau triazolique

V. Synthèse des triazoles :

1. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire :

A ce jour, la réaction la plus populaire pour synthétiser les triazoles est la cycloaddition 1,3 dipolaire (Schéma 4) ou nommée aussi la cycloaddition de Huisgen développé en 1963 par le chimiste allemand Rolf Huisgen [80]. C'est une réaction qui fournit différents types d'hétérocycles à cinq chaînons, en fusionnant deux réactifs insaturés (un dipôle et un dipolarophile).

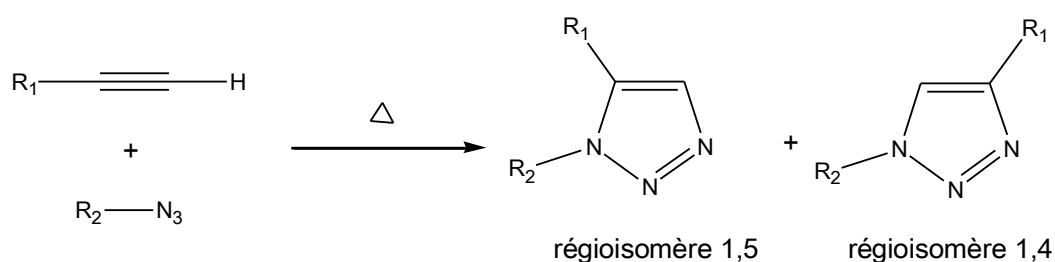


Schéma 4 : Cycloaddition de Huisgen entre un azide et un alcyne

Sharpless et ses collaborateurs [81], ainsi que Meldal et ses collaborateurs [82], ont rapporté indépendamment une nouvelle méthode de synthèse des triazoles par cycloaddition 1,3 dipolaire en utilisant comme catalyseur le cuivre (I) à température ambiante. Cette méthode a permis d'accélérer le temps de réaction et d'obtenir un seul régioisomère qui est le 1,4 (Schéma 5).

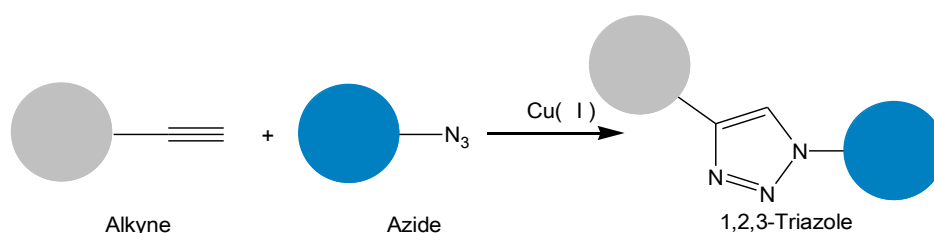


Schéma 5 : Cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée par le cuivre I

Cette réaction est communément connue sous le nom de la cycloaddition azide-alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC), elle s'inscrit dans le concept de la chimie « click » élaboré par Sharpless et ses collaborateurs qu'on détaillera plus tard.

2. Autres méthodes de synthèse des triazoles :

De nombreuses méthodes de synthèse des triazoles ont été développées ces dernières années, d'une part parce que la CuAAC est limitée par le fait que seuls les alcynes

terminaux peuvent être utilisés, ce qui limite la diversification de la structure du triazole et d'autres part, à cause de l'utilisation du cuivre vu que plusieurs études ont démontré que les métaux sont toxiques pour les cellules et les organismes vivants, notamment les espèces de cuivre (I), ils provoquent des perturbations métaboliques et causent des dommages oxydatifs dans les systèmes biologiques [83], ce qui empêche son utilisation particulièrement en chimie bioorthogonale (réaction chimique qui a lieu dans un système biologique), c'est ce qui a dirigé la recherche scientifique vers le développement de nouvelles procédures réactionnelles ne faisant pas appel aux métaux.

Les premiers travaux ont été effectués en 2004 par le laboratoire Bertozzi [84] qui a reporté une nouvelle méthode de synthèse des triazoles (Schéma 6) dans un système biologique en se basant sur les travaux de Wittig et Krebs qui datent de 1961 [85]. Ces derniers ont notés que la réaction entre un cyclooctyne et un phényl-azide procède de façon explosive et conduit à la formation d'un triazole sans utiliser aucun type de catalyseur. Cette remarque sera à l'origine du développement de la cycloaddition azide-alcyne de type SPAAC (Strain-promoted azide-alkyne cycloaddition) qui est basé sur l'introduction d'une déformation cyclique dans un alcyne. L'angle de déformation de la triple liaison, ainsi que la déformation cyclique présente dans le cyclooctyne contribue à une vitesse de réaction beaucoup plus rapide sans présence de catalyseur métallique et conduit ainsi à la formation du triazole. La SPAAC fut depuis adopté dans plusieurs domaines de la chimie et s'est imposé comme un puissant outil de chimie click [86].

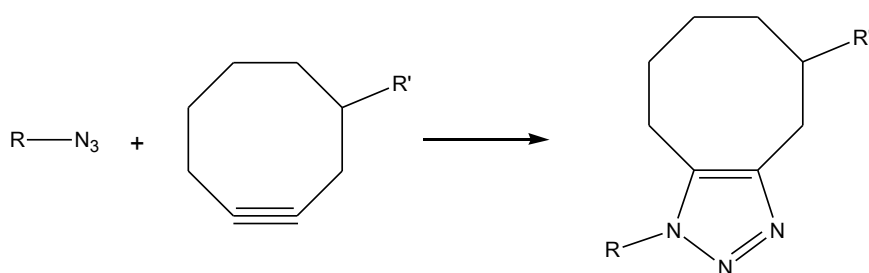


Schéma 6: Cycloaddition azide-cycloalcyne de type SPAAC.

D'autres approches qui ont suscitées beaucoup d'intérêt également, utilisent des dipolarophiles autres que les cyclooctynes, tels que les énamines, les énoles et les alcènes en tant que précurseurs pour la formation des triazoles [87].

Des études ont démontré également que les acides aminés peuvent servir de catalyseur pour la synthèse de 1,2,3 triazoles, comme exemple la méthode développée par

Ramachary et ses collaborateurs qui ont synthétisé des NH-1,2,3-triazole en utilisant plusieurs acides aminés comme catalyseur (Schéma 7). La proline a permis d'avoir de bons rendements avec une sélectivité élevée [88].

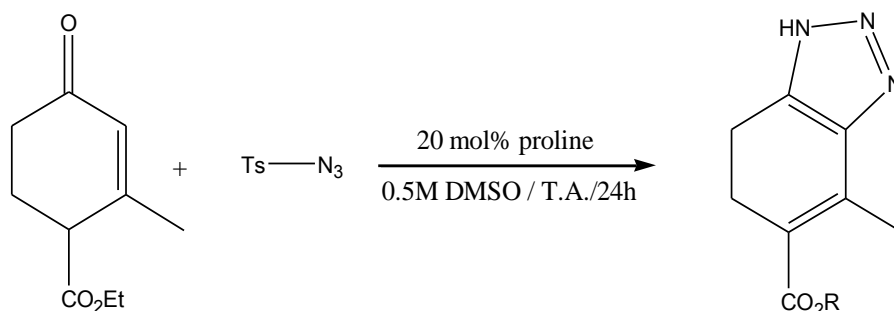


Schéma 7: Synthèse de NH-1,2,3-triazole catalysée par la proline.

Néanmoins, ces méthodes présentent quelques inconvénients : elles conduisent à la formation des deux régioisomères 1,4 et 1,5 en quantité équimolaire, en plus elles nécessitent la présence de groupements fonctionnels sur les deux substrats de départ.

Une méthode intéressante développée dernièrement par Westermann et ses collaborateurs permet de synthétiser exclusivement le régioisomère 1,4 disubstitué, ne nécessitant ni azide ni alcyne (Schéma 8), elle est basée sur la méthode de Sakai et ses collaborateurs rapporté en 1986 qui consiste en une condensation d'une amine primaire et d'une α,α -dichlorotosylhydrazone pour former régiosélectivement le 1,4 triazole à température ambiante [89].

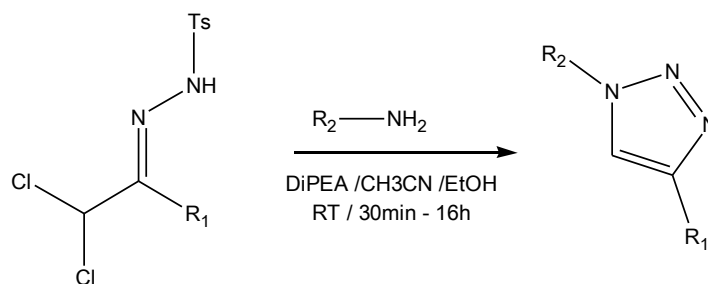


Schéma 8: Synthèse de triazoles à partir d'une amine primaire

Cette réaction peut se réaliser avec une large gamme d'amines aromatiques (riches ou pauvres en électrons) et d'amines aliphatiques. Plus important encore, cette stratégie de synthèse est hautement chimiosélective, donc elle ne nécessite pas de protection de groupes hydroxy, carboxy et autres fonctionnalités, ce qui est particulièrement utile dans la modification de produits naturels. Comme exemple, cette même équipe a pu synthétiser à

partir de la phytosphingosine et de la psychosine (Schéma 9), les dérivés triazoliques 8a et 10 qui sont des molécules biologiquement actives déjà connues. Cette réaction s'est réalisée en une seule étape sans réaliser de protection/déprotection des groupements hydroxyles.

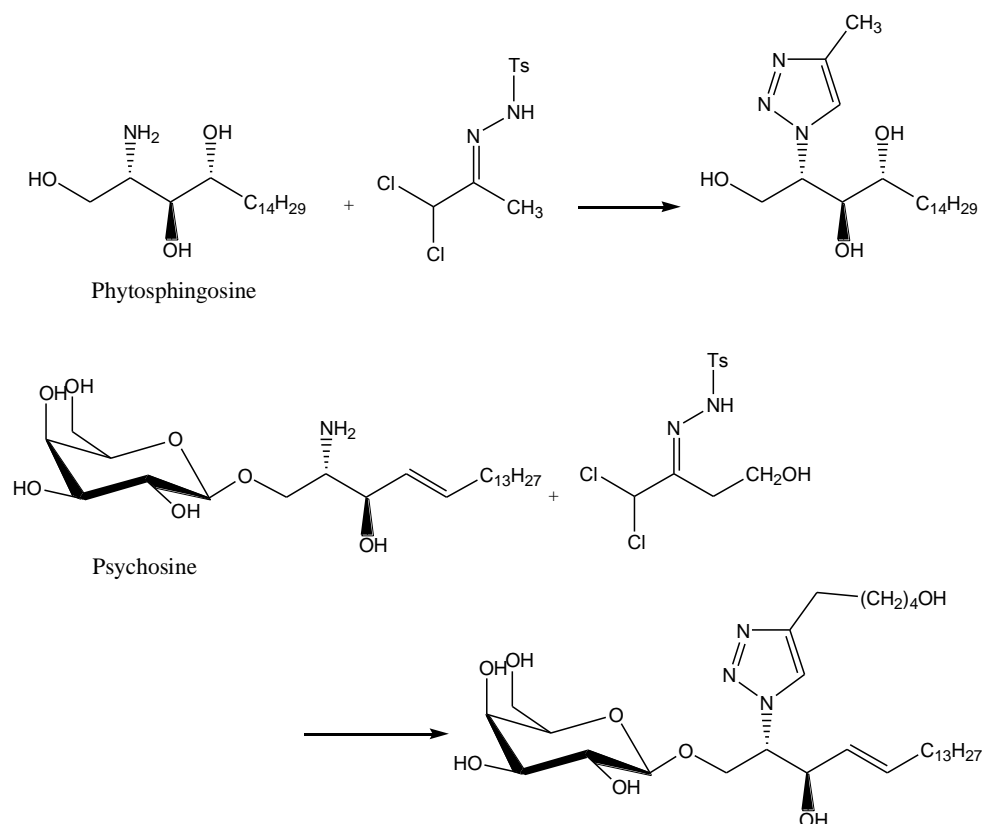


Schéma 9: Application de la méthode de Sakai pour la synthèse de dérivés triazoliques de la phytosphingosine et de la psychosine

Plus récemment et dans le même contexte, Cai et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse de 1,2,3 triazoles en mettant en réaction la N-tosylhydrazones avec différents dérivés de l'aniline et en utilisant une quantité catalytique d'iode I_2 (Schéma 10). La réaction donne de bons à excellents rendements en utilisant le 1,4 dioxane comme solvant et le TBPB (tert-butyl peroxybenzoate) comme agent oxydant [90].

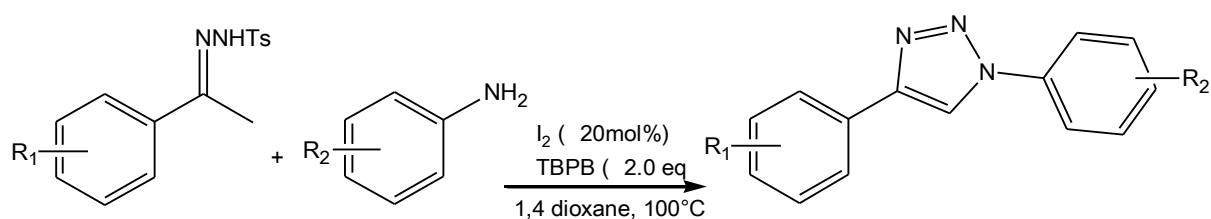


Schéma 10 : Synthèse de 1,2,3 triazole catalysé par l'iode.

La recherche scientifique continue à découvrir diverses nouvelles méthodes de synthèse des triazoles en améliorant les types de substrats utilisés et les conditions de réactions permettant ainsi plus de diversités dans les structures des produits synthétisés et permet également de réaliser ces réactions dans des conditions complexes comme les milieux physiologiques, ce qui revêt d'un grand intérêt pour la chimie bioorthogonale.

Conclusion :

Le thymol, le carvacrol et l'eugénol sont donc parmi les molécules naturelles les plus actives et les plus abondantes qu'on retrouve dans les huiles essentielles extraites de plantes. Néanmoins, leur utilisation en tant que médicament est limitée par leur faible solubilité et leurs effets secondaires. Plusieurs recherches ont rapporté des modifications chimiques de ces trois molécules, comme les exemples qu'on a cités précédemment, et dont les résultats ont prouvés que cette modification a permis d'optimiser les propriétés physico-chimiques et biologiques de ces molécules naturelles. C'est ce qui nous a inspiré dans ce travail de thèse, l'idée est donc de convertir le thymol, le carvacrol et l'eugénol en dérivés triazoliques qui sont également des entités reconnus dans la littérature pour leurs diverses propriétés biologiques et leur solubilité importante, dans le but d'obtenir de nouvelles molécules triazoliques potentiellement actives.

Références – Chap. I

- [1] Amit Koparde A., Chandrashekar Doijad R., Shripal Magdum C., Natural Products in Drug Discovery, Pharmacognosy - Medicinal Plants, Shagufta Perveen and Areej Al-Taweel, IntechOpen, 2019, DOI: 10.5772/intechopen.82860.
- [2] Newman D. J., Cragg G. M., Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014, Journal of Natural Products, 2016, 79(3), 629–661.
- [3] Cragg G.M., D.J. Newman, Biodiversity: A continuing source of novel drug leads. Pure and Applied Chemistry, 2005, 77(1): 7-24.
- [4] Gurnani N., Mehta D., Gupta M., Mehta B.K., Natural Products: Source of Potential Drugs, African J. Basic & Appl. Sci., 2014, 6 (6): 171-186.
- [5] Spainhour C.B., Natural Products, Drug Discovery Handbook. Ed., Gad, S.C., John Wiley & Sons, Science, 2005, pp: 13.
- [6] Kinghorn A.D., Pharmacognosy in the 21st century, Journal of Pharmacology Pharmacotherapeutics, 2001, 53(2): 135-148.
- [7] Lafont O., Du saule à l'aspirine, In: Revue d'histoire de la pharmacie, 94^e année, n°354, 2007, pp. 209-216.
- [8] Newman D.J., Cragg G.M., Snader K.M., The influence of natural products upon drug discovery, Natural Product Reports, 2000, 17(3): 215-234.
- [9] Das K., Gezici S., Plant secondary metabolites, their separation, identification and role in human disease prevention, Annals of Phytomedicine, 2018, 7(2): 13-24.
- [10] Zhang Q.W., Lin L.G., Ye W.C., Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review, Chinese Medicine, 2018, 13:20.
- [11] Kothari V., Shah A., Gupta S., Punjabi A., Ranka A., Revealing the Antimicrobial Potential of Plants, International Journal of BioSciences and Technology, 2010, 3(1): 1 – 20
- [12] American Chemical Society, The Discovery of Camptothecin and Taxol, 2003, National historic chemical landmark.

- [13] Huxtable R.J., Schwarz S.K.W., The isolation of morphine, molecular interventions, 2001, 1(4):189-191
- [14] Pathan H., Williams J., Basic opioid pharmacology: an update, British Journal of Pain, 2012, 6(1) 11– 16.
- [15] Twycross R.G., Stumbling blocks in the study of diamorphine, Postgrad Med J, 1973 49(571): 309-313.
- [16] Gaynes R., The Discovery of Penicillin, Emerging Infectious Diseases, www.cdc.gov/eid, 2017, 23(5), 849-853.
- [17] English BK, Limitations of beta-lactam therapy for infections caused by susceptible Gram-positive bacteria, J Infect, 2014, 69 Suppl. 1: S5-S9.
- [18] Kadurina M., Bocheva G., Tonev S., Penicillin and Semisynthetic Penicillins in Dermatology, Clinics in Dermatology, 2003, 21(1):12-23.
- [19] David M., Thèse : Le thymol – Sources, propriétés et applications, 2019, Université de Limoges.
- [20] Nagoor Meeran M.F., Javed H., Al Tae H., Azimullah S., Ojha S., Pharmacological Properties and Molecular Mechanisms of Thymol: Prospects for Its Therapeutic Potential and Pharmaceutical Development, Front. Pharmacol, 2017, 8:380. DOI:10.3389/fphar.2017.00380
- [21] Salehi B, Mishra AP, Shukla I, Sharifi-Rad M., Del Mar Contreras M., Segura-Carretero A., Fathi H., Nasri Nasrabadi N., Kobarfard F., Sharifi-Rad J., Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. Phytother Res., 2018, 32(9):1688-1706.
- [22] Nagle P.S., Pawar Y.A., Sonawane A.E., Nikum Ajay P., Patil Umesh D., More Dhananjay H., Thymol, Synthesis, reactions and its spectrum of pharmacological and chemical applications, Indo American Journal of Pharm Research., 2013, 3(9): 7549-7561.
- [23] Jyoti, Dheer D., Singh D., Kumar G., Karnatak M., Chandra S., Prakash Verma V., Shankar R., 2019, Thymol Chemistry: A Medicinal Toolbox, Current Bioactive Compounds 2019, 15, 454-474.

- [24] De Morais S. M., Vila-Nova N. S., Bevilaqua C. M. L., Rondon F. C., Lobo C. H., De Alencar Araripe Noronha Moura A., Débora Sales A., R. Ribeiro Rodriguez A.P., De Figueiredo J.R., Cabral Campello C., Wilson M.E., De Andrade H. F., Thymol and eugenol derivatives as potential antileishmanial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2014, 22(21), 6250–6255.
- [25] Latacz G. , Lubelska A., Jastrzebska-Wiesek M., Partyka A., Anna Marc M., Satała G., Wilczynska D., Kotanska M., Wiecek M., Kaminska K., Wesółowska A., Kiec-Kononowicz K. Handzlik J., The 1,3,5-Triazine Derivatives as Innovative Chemical Family of 5-HT₆ Serotonin Receptor Agents with Therapeutic Perspectives for Cognitive Impairment, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3420. DOI:10.3390/ijms20143420.
- [26] Husnu Can Baser K., Biological and Pharmacological Activities of Carvacrol and Carvacrol Bearing Essential Oils, *Current Pharmaceutical Design*, 2008, Vol 14, N°29, 3106-3120.
- [27] Aydin S, Baser KHC, Ozturk Y., The chemistry and pharmacology of *Origanum* (kekik) water. In: Franz Ch, Mathe A, Buchbauer G Eds, *Proceedings of the 27th International Symposium on Essential Oils, Essential Oils: Basic and Applied Research*, 1997, Vienna, Allured. 52-60
- [28] Baricevic D, Bartol T., The biological/pharmacological activity of the *Origanum* genus. In: Kintzios SE Ed, *Oregano, The Genera Origanum and Lippia*. London, Taylor and Francis 2002; 177-213.
- [29] Akgul A, Kivanc M., Inhibitory effects of selected Turkish spices and oregano components on some foodborne fungi. *Int J Food Microbiol* 1988; 6: 263-268.
- [30] Tabanca N, Demirci F, Ozek T, Tumen G, Baser KHC., Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of *Origanum x dolichosiphon* P.H. Davis. *Chem Nat Comp*, 2001; 37: 238-41.
- [31] Baydar H, Sagdic O, Ozkan G, Karadogan T., Antibacterial activity and composition of essential oils from *Origanum*, *Thymbra* and *Satureja* species with commercial importance in Turkey. *Food Control* 2004; 15: 169-172.

- [32] Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M., Biological effects of essential oils - A review. *Food Chem Toxicol*, 2008; 46: 446-475.
- [33] Nostro A, Blanco AR, Cannatelli MA, Enea V, Flamini G, Morelli I, Sudano Roccaro A., Alonzo V., Susceptibility of methicillin-resistant staphylococci to oregano essential oil, carvacrol and thymol, *FEMS Microbiol Lett* 2004; 230: 191-195.
- [34] Zeytinoglu M, Aydin S, Ozturk Y, Baser KHC., Inhibitory effects of carvacrol on DMBA induced pulmonary tumorigenesis in rats, *Acta Pharm Turcica*, 1998; 40: 93-98.
- [35] Karkabounas S, Kostoula OK, Daskalou T, Veltsistas P, Karamousis M, Zelovitis I, Metsios A., Lekkas P., Evangelou A.M., Kotsis M., Skoufos I., Anticarcinogenic and antiplatelet effects of carvacrol. *Exp Oncol* 2006; 28: 121-125.
- [36] Koparal AT, Zeytinoglu M., Effects of carvacrol on a human nonsmall cell lung cancer (NSCLC) cell line, A549., *Cytotechnology* 2003; 43: 149-154.
- [37] Korkmaz T., Kahramansoy N., Kilicgun A., Firat T., The effect of erythropoietin to pulmonary injury and mast cells secondary to acute pancreatitis, *BMC Res Notes*, 2014;7:267. DOI: 10.1186/1756-0500-7-267
- [38] Ipek E., Ayaz Tuylu B., Zeytinoglu H., Effects of carvacrol on Sister Chromatid Exchanges in Human Lymphocyte Cultures, *Cytotechnology*, 2003; 43: 145-148.
- [39] Ipek E., Zeytinoglu H., Okay S., Tuylu BA., Kurkcuoglu M., Baser KHC., Genotoxicity and antigenotoxicity of Origanum oil and carvacrol evaluated by Ames Salmonella/microsomal test, *Food Chem.*, 2005; 93: 551-556.
- [40] Mezzoug N., Elhadri A., Dallouh A., Amkiss S., Skali NS., Abrini J., Zhiri A., Baudoux D., Diallo B., EL Jaziri M., Idaomar M., Investigation of the mutagenic and antimutagenic effects of Origanum compactum essential oil and some of its constituents, *Mutat Res-Gen Tox En*, 2007; 629: 100-110.
- [41] Aydin S., Basaran AA., Basaran N., The effects of thyme volatiles on the induction of DNA damage by the heterocyclic amine IQ and mitomycin C, *Mutat Res-Gen Tox En* 2005; 581: 43-53.

- [42] Aydin S., Basaran AA., Basaran N., Modulating effects of thyme and its major ingredients on oxidative DNA damage in human lymphocytes, *J Agric Food Chem*, 2005; 53: 1299-1305.
- [43] Wagner H., Wierer M., Bauer R., In vitro inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds, *Planta Med* 1986; 52(3): 184-187.
- [44] Force M., Sparks WS., Ronzio RA., Inhibition of enteric parasites by emulsified oil of oregano in vivo, *Phytother Res.*, 2000; 14: 213-214.
- [45] Karpouhtsis I., Pardali E., Feggou E., Kokkini S., Scouras ZG., Mavragani-Tsipidou P., Insecticidal and genotoxic activities of oregano essential oils, *J Agric Food Chem*, 1998; 46: 1111-1115.
- [46] Erler F., Fumigant activity of six monoterpenoids from aromatic plants in Turkey against the two stored-product pests confused flour beetle, *Tribolium confusum* and Mediterranean flour moth, *Ephestia kuehniella*. *Z Pflanzenkrankh Pflanzensch*, 2005; 112: 602-611.
- [47] Sharifi-Rad M., Varoni E.M., Iriti M., Martorell M., Setzer W.N., Del Mar Contreras M., Salehi B., Soltani-Nejad A., Rajabi S., Tajbakhsh M., Sharifi-Rad J., 2018, Carvacrol and human health: A comprehensive review, *Phytotherapy Research*;1–13.
- [48] Ashraf Z., Rafiq M., Nadeem H., Hassan M., Afzal S., Waseem M., Afzal K., Latip J., Carvacrol derivatives as mushroom tyrosinase inhibitors; synthesis, kinetics mechanism and molecular docking studies, *PLoS ONE*, 2017, 12(5): e0178069.
- [49] Zengin Kurt B., Gazioglu I., Dag A., Ekhteiari Salmas R., Kayik G., Durdagi S., Sonmez F., Synthesis, Anticholinesterase Activity and Molecular Modeling Study of Novel Carbamate-Substituted Thymol/Carvacrol Derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2017, 25 (4), 1352-1363.
- [50] Tripathi A.K., Mishra S., *Plant Monoterpenoids (Prospective Pesticides), Ecofriendly Pest Management for Food Security*, Omkar Ed., 2016, Ch. 16, 507-524.
- [51] Gokalp F., A Study on the chemical properties of eugenol and eugenol acetate, clove essential oils, *Sigma J Eng & Nat Sci*, 2016, 34 (3), 407-414.

- [52] Teixeira R.R., Aparecida Rodrigues Gazolla P., Manoel da Silva A., Gonçalves Borsodi M.P., Rossi Bergmann B., Salgado Ferreira R., Gontijo Vaz B., Vasconcelos G.A., Pacienza Lima W., Synthesis and leishmanicidal activity of eugenol derivatives bearing 1,2,3-triazole functionalities, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 146, 2018, 274-286.
- [53] Belarmino de Souza T., Orlandi M., Leomil Coelho L.F., Cosme Cotta Malaquias L., Tranches Dias A.L., Ribeiro de Carvalho R., Chaves Silva N., Teixeira Carvalho D., Synthesis and in vitro evaluation of antifungal and cytotoxic activities of eugenol glycosides, *Med Chem Res*, 2014, 23:496–502.
- [54] Somesh S., Madhuri K., Triazolyl Glycoconjugates and their Impact in Medicinal Chemistry, *Org Chem Ind J.*, 2016; 12(4):104.
- [55] Schulzeab B., Schubert U.S., Beyond click chemistry – supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles, *Chem. Soc. Rev.*, 2014,43, 2522-2571.
- [56] Velázquez S., Alvarez R., Pérez C., Gago F., De Clercq E., Balzarini J., Camarasa M-J., Regiospecific synthesis and anti-human immuno-deficiency virus activity of novel 5-substituted N-alkylcarbamoyl and N,N-dialkyl carbamoyl 1,2,3-triazole-TSAO analogues anti-human, *Antiviral Chem Chemother.*, 1998; 9:481-489.
- [57] Wilkinson BL, Long H, Sim E, Fairbanks A.J., Synthesis of Arabino glycosyl triazoles as potential inhibitors of mycobacterial cell wall biosynthesis, *Bioorg Med Chem Lett.*, 2008, 18:6265-7.
- [58] Reddy LVR., Mishra NN., Shukla PK., et al. Synthesis and biological evaluation of glycal-derived novel tetrahydrofuran 1,2,3-triazoles by 'click' chemistry, *Carbohydr Res*. 2010;345:1515-21.
- [59] Carvalho I, Andrade P, Campo VL, et al., 'Click chemistry' synthesis of a library of 1,2,3-triazole-substituted galactose derivatives and their evaluation against *Trypanosoma cruzi* and its cell surface trans-sialidase. *Bioorg Med Chem*. 2010;18(7):2412-27.
- [60] Singh BK, Yadav AK, Kumar B, et al., Preparation and reactions of sugar azides with alkynes: synthesis of sugar triazoles as antitubercular agents, *Carbohydr Res.*, 2008;343:1153-62.

- [61] Cesare Tron G., Pirali T., Billington R.A., Canonico P.L., Sorba G., Genazzani A.A., Click Chemistry Reactions in Medicinal Chemistry: Applications of the 1,3-dipolar Cycloaddition Between Azides and Alkynes Medicinal Research Reviews, 2008, Vol. 28, No. 2, 278-308.
- [62] Oh K, Guan Z., A convergent synthesis of new β -turn mimics by click chemistry. Chem Commun 2006;29:3069–3071.
- [63] Horne WS, Yadav MK, Stout CD, Ghadiri MR. Heterocyclic peptide backbone modifications in an α -helical coiled coil. J Am Chem Soc, 2004;126:15366–15367.
- [64] Angelo GN, Arora PS. Nonpeptidic foldamers from amino acids: Synthesis and characterization of 1,3- substituted triazole oligomers. J Am Chem Soc 2005;127:17134–17135.
- [65] Somu RV, Boshoff H, Qiao C, Bennett EM, Barry CE III, Aldrich CC. Rationally designed nucleoside antibiotics that inhibit siderophore biosynthesis of Mycobacterium tuberculosis. J Med Chem 2006;49: 31–34.
- [66] El-Sagheer A.H., Pia Sanzone A., Gao R., Tavassolia A., Brown T., Biocompatible artificial DNA linker that is read through by DNA polymerases and is functional in Escherichia coli, Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(28):11338-11343.
- [67] Pagliai F., Pirali T., Del Grosso E., Di Brisco R., Tron G.C., Sorba G., Genazzani A.A., J. Med. Chem. 2006, 49, 467–470.
- [68] Alam M.S., Kajiki R., Hanatani H., Kong X., Ozoe F., Matsui Y., Matsumura F., Ozoe Y., J. Agric. Food Chem. 2006, 54, 1361–1372.
- [69] Cho JH, Bernard DL, Sidwell RW, Kern ER, Chu CK. Synthesis of cyclopentenyl carbocyclic nucleosides as potential antiviral agents against orthopoxviruses and SARS. J Med Chem 2006;49:1140–1148.
- [70] Dheer D., Singh V., Shankar R., Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments, Bioorganic Chemistry, 2017 71, 30–54.
- [71] K. Bozorov, J. Zhao, H. A. Aisa, 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview, Bioorganic & Medicinal Chemistry 27, 2019, 3511–3531.

[72] Micetich R. G., Maiti S. N., Spevak P., Hall T. W., Yamabe S., Ishida N., Ogawa K., Synthesis and .beta.-lactamase inhibitory properties of 2.beta.-[(1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2.alpha.-methylpenam-3.alpha.-carboxylic acid 1,1-dioxide and related triazolyl derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1987, 30(8), 1469–1474.

[73] Kume M., Kubota T., Kimura Y., Nakashimizu H., Motokawa K., Nakano M., Synthesis and structure-activity relationships of new 7 β -[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-cephalosporins with 1,2,3-triazole in C-3 side chain, 1993, VOL. 46 NO. 1, 177 – 192.

[74] Figg W.D., Cole K.A., Reed E., Steinberg S.M., Piscitelli S.C., Davis P.A., Soltis M.J., Jacob J., Boudoulas S., Goldspiel B., Sarosy G., Liotta L.A., Kohn E. C., Pharmacokinetics of Orally Administered Carboxyamido-triazole, an Inhibitor of Calcium-mediated Signal Transduction, *Clinical Cancer Research*, 1995, Vol. 1, 797-803.

[75] Makabe O., Suzuki H., Umezawa S., Syntheses of D-arabinofuranosyl and 2'-Deoxy-D-ribofuranosyl 1,2,3 triazolescarboxamides, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1997, 50, 2689–2693.

[76] Richardson K., Cooper K., Marriott M. S., Tarbit M. H., Troke F., Whittle P. J., Discovery of Fluconazole a Novel Antifungal Agent, *Clinical Infectious Diseases*, 1990, 12(Supplement_3), S267–S271.

[77] Hakimian S. , Cheng-Hakimian A. , Anderson G.D., Miller J.W., Rufinamide: a new anti-epileptic medication, *Expert Opin. Pharmacother*, 2007, 8(12), 1931-1940.

[78] Banday A. H., Shameem S. A., Gupta B. D., Kumar H. M. S., D-ring substituted 1,2,3-triazolyl 20-keto pregnenanes as potential anticancer agents: Synthesis and biological evaluation, *Steroids*, 2010, 75(12), 801–804.

[79] Qu W., Kung M.-P., Hou C., Oya S., Kung H. F., Quick Assembly of 1,4-Diphenyltriazoles as Probes Targeting β -Amyloid Aggregates in Alzheimer's Disease, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 50(14), 3380–3387.

[80] Huisgen R., Guenter S., Leander M., 1,3-Dipolar cycloadditions. XXXII. Kinetics of the addition of organic azides to carbon–carbon multiple bonds, *Chem Ber*, 1967;100:2494–2507.

- [81] Rostovtsev VV., Green LG., Fokin VV., Sharpless KB., A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes, *Angew Chem Int Ed*, 2002;41:2596–2599.
- [82] Tornøe CW., Christensen C., Meldal M., Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides, *J Org Chem*, 2002;67:3057–3064.
- [83] Lima C.G.S., Ali A., van Berkel S.S., Westermann B., Paixa M.W., Emerging approaches for the synthesis of triazoles: Beyond metal-catalyzed and strain-promoted azide–alkyne cycloaddition, *Chem. Commun.*, 2015, 51, 10784.
- [84] Agard N.J., Prescher J.A., Bertozzi C.R., A Strain-Promoted [3 + 2] Azide-Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems, *J. AM. CHEM. SOC.* 2004, 126, 15046-15047.
- [85] Wittig G., Krebs A., Zur Existenz niedergliedriger Cycloalkyne, I. *Chemische Berichte*, 1961;94(12), 3260–3275.
- [86] Dommerholt J., Rutjes F.P.J.T., van Delft F.L., Strain-Promoted 1,3-Dipolar Cycloaddition of Cycloalkynes and Organic Azides, *Top Curr Chem (Z)*, 2016, 374(2),16. <https://doi.org/10.1007/s41061-016-0016-4>.
- [87] Dheer D., Singh V., Shankar R., Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments, *Bioorganic Chemistry* 2017;71, 30–54.
- [88] Ramachary D.B., Ramakumar K., Narayana V.V., Amino acid-catalyzed cascade [3 + 2]-cycloaddition/hydrolysis reactions based on the push-pull dienamine platform: synthesis of highly functionalized NH-1,2,3-triazoles, *Chem. Eur. J.*, 2008; 14,9143–9147.
- [89] van Berkel S.S., Brauch S., Gabriel L., Henze M., Stark S., Vasilev D., Wessjohann L.A., Abbas M., Westermann B., Traceless Tosylhydrazone-Based Triazole Formation: A Metal-Free Alternative to Strain-Promoted Azide–Alkyne Cycloaddition, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012; 51, 1 – 5.

[90] Cai Z.-J., Lu X.-M., Zi Y., Yang C., Shen L.-J., Li J., Wang S.-Y., Ji S.-J., I₂/TBPB mediated oxidative reaction of N-tosylhydrazones with anilines: Practical construction of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles under metal-free and azide-free conditions, *Org. Lett.*, 2014; 16,5108–5111.

Chapitre 2

Synthèse de nouveaux 1, 2, 3-triazoles 1,4 disubstitués dérivés du thymol, carvacrol et eugénol

Introduction

Les dérivés de plantes continuent à être les précurseurs de plusieurs réactions semi-synthétiques [1]. Les monoterpènes en général et les monoterpénoïdes en particulier sont des métabolites secondaires des plantes qui comptent plusieurs effets thérapeutiques [2]. Leur biodisponibilité et les différentes possibilités de leur fonctionnalisation fait d'eux des composés intéressants en tant que précurseurs dans la conception de nouveaux médicaments tels que analgésique, anti-inflammatoire, anticonvulsif, antidépresseur, anti-Alzheimer, anti-Parkinson, antiviral, antibactérien et anticancéreux [2-4].

Le thymol, le carvacrol et l'eugénol (Figure 1) sont trois composés majeurs des huiles essentielles de plusieurs plantes. Plusieurs recherches ont révélé les différentes activités thérapeutiques de ces composés. Cependant ces trois monoterpénoïdes phénoliques possèdent quelques propriétés pharmacocinétiques, telles que leur faible solubilité et le taux de leur élimination, en plus de leur faible disponibilité qui fait d'eux des produits onéreux, tout cela représentent des barrières majeures dans leurs utilisations en tant que médicaments [5-24].

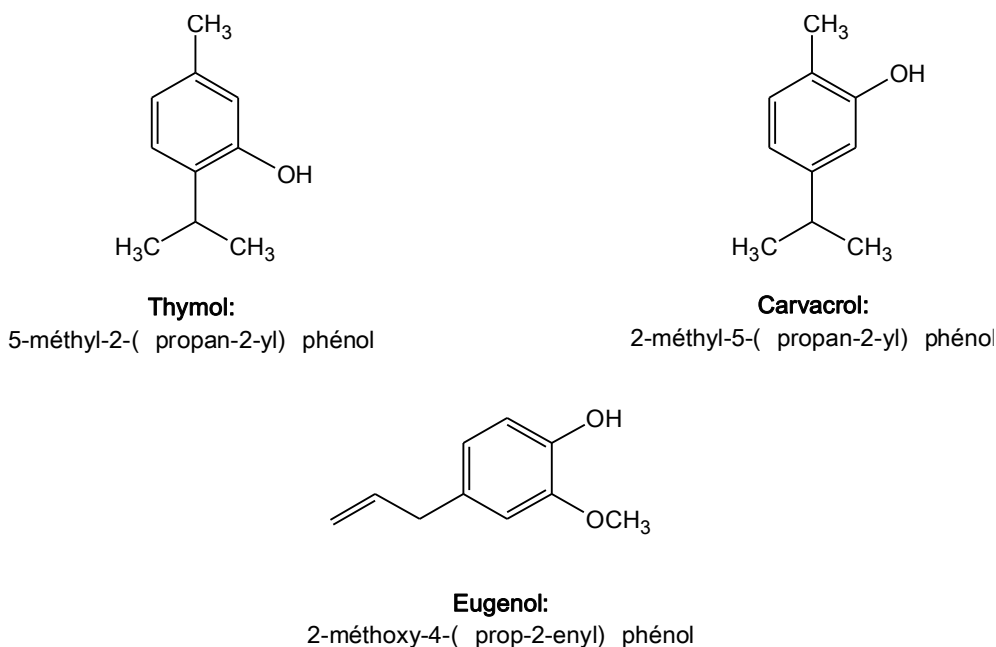


Figure 1 : Structure chimique du thymol, du carvacrol et de l'eugénol

L'hémisynthèse peut aider à contourner les obstacles cités ci-dessus et d'autres, comme la diminution de la toxicité, l'augmentation de l'activité biologique,...

Dans ce sens, notre travail consiste à convertir ces molécules naturelles en composés triazoliques associés à d'autres entités connues pour leurs propriétés biologiques tels que les glycosides. Ces derniers sont une classe de composés organiques essentiels rencontrés dans des substances naturelles fondamentales tels que les nucléosides, les glycoprotéines et les tanins. Ils jouent un rôle crucial dans de nombreuses fonctions cellulaires, physiologiques et pathologiques, ce qui fait d'eux des candidats importants pour le développement de nouveaux médicaments [25]. La recherche scientifique a permis d'approuver que la glycosylation d'une molécule bioactive permet en général d'optimiser son activité biologique en raison de la présence de plusieurs groupes hydroxyles chiraux [25].

La stratégie adoptée pour réaliser ces modifications au niveau des trois composés de notre étude est d'une part d'élaborer les éthers de propargyle correspondant à chaque monoterpénoïde, ce qui constituera le dipolarophile (l'alcyne) et d'autre part la préparation de différents azides qui représenteront le dipôle. La réaction azide-alcyne catalysée par le cuivre CuAAC permettra par la suite de faire réagir le dipôle avec le dipolarophile pour obtenir les triazoles désirés. Le schéma suivant (Schéma 1) résume les étapes de cette stratégie de synthèse :

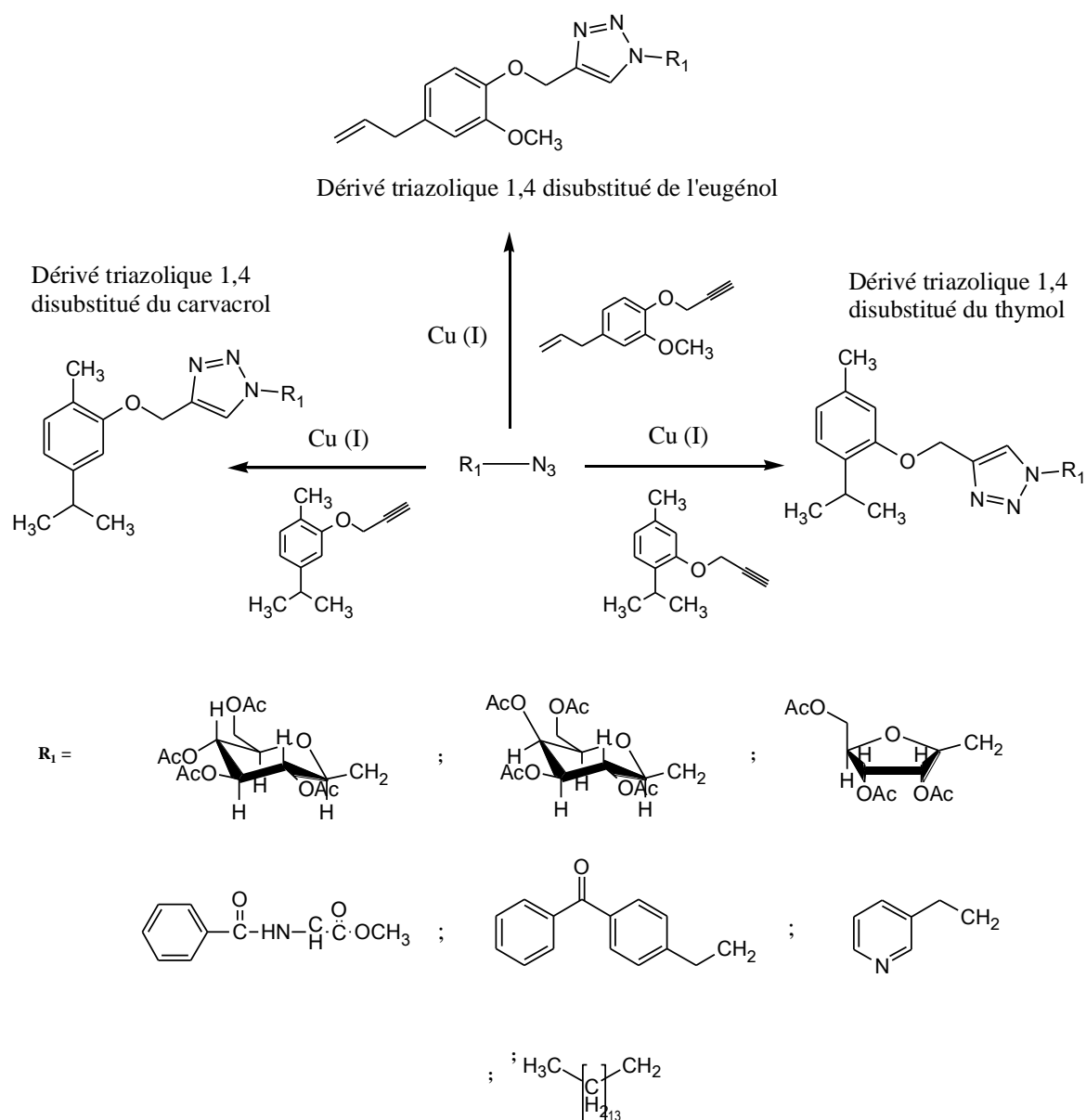


Schéma 1 : Schéma général de synthèse de différents dérivés triazoliques à partir du thymol, du carvacrol et de l'eugénol.

I. Préparation des dipolarophiles

Les dipolarophiles intervenant dans la réaction de cycloaddition sont élaborés par O-alkylation des monoterpénoides (thymol, carvacrol et eugénol). C'est une réaction d'éthérisation qui peut se réaliser de différentes manières mais la méthode la plus utilisée reste celle de Williamson [26]. Avant de présenter nos propres travaux concernant l'éthérisation de nos trois monoterpénoides, nous allons présenter un bref rappel bibliographique sur cette réaction.

1. Rappel bibliographique :

L'éthérisation de Williamson a été développée par Alexandre Williamson en 1850 [26]. C'est une réaction de substitution nucléophile de type SN2 qui permet de synthétiser un éther à partir d'un alcool et d'un halogénure d'alkyle (Schéma 2) : l'alcool réagit en premier avec une base forte pour former l'ion alcoxyde qui va par la suite déplacer un ion halogénure d'un halogénure d'alkyle [27].

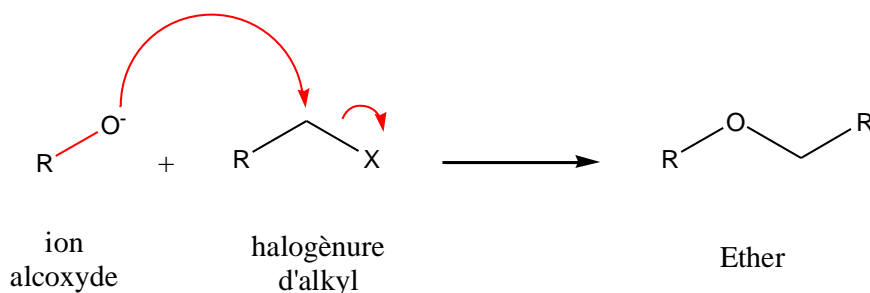


Schéma 2 : Synthèse d'éther selon la méthode de Williamson

Cette méthode a connu une grande variété de procédures au cours des cents dernières années, dans le but d'améliorer le rendement, réduire le temps de réaction, utiliser des solvants non toxiques et éviter la formation des sels, ainsi que d'élargir le domaine de son application à d'autres substrats [28,29]. On peut citer comme exemple, les travaux de Paul et ses collaborateurs [30] qui ont utilisé la poudre de zinc comme catalyseur qui s'est avéré très efficace pour la synthèse d'éthers aromatiques par chauffage au micro-ondes, sans utilisation de base ou de catalyseur à transfert de phase comme c'est le cas dans les méthodes conventionnelles de synthèse d'éther (Williamson, Mitsunobu, Ulmann...) (Schéma 3). Cette méthode peut être utilisée pour les mono, di ou tri alkylations par la variation du temps de réaction et de la quantité d'halogénure d'alkyle utilisé. La poudre de zinc peut être réutilisée jusqu'à six fois, rendant ce processus plus économique.

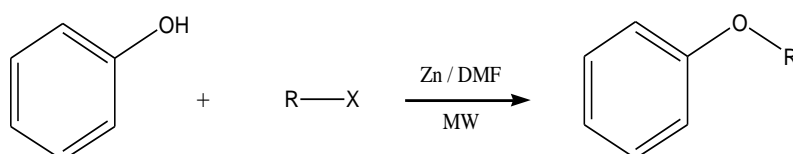
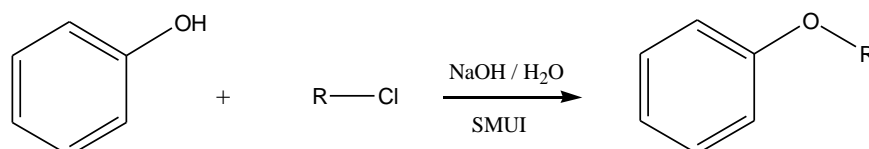


Schéma 3 : Méthode d'éthérisation de Parrish

Peng et ses collaborateurs [31] ont développé une voie de synthèse des éthers par la méthode de synthèse de Williamson sans utiliser de solvants organiques ou de catalyseur à transfert de phase. La réaction a lieu dans l'eau en présence de soude sous irradiations aux microondes et aux ultrasons en même temps (Schéma 4). C'est une technique qui s'est révélée rapide (1min à 2,5 min), efficace et écologique.



SMUI: Irradiation aux microondes et aux ultrasons simultanément

Schéma 4 : Méthode d'éthérification de Peng

Plusieurs études ont reporté d'autres méthodes, tolérant de nombreux groupes fonctionnels et substrats qui forment difficilement des liaisons éthers avec les méthodes conventionnelles. Parmi les plus citées, les travaux de Lindstedt et ses collaborateurs [32] qui ont développés une méthode de synthèse d'éther ne faisant pas appel aux métaux en tant que catalyseur, mais en utilisant des sels de diaryliodonium qui sont des réactifs à l'iode hypervalent, stables et de faible toxicité. Ces sels réagissent en présence d'hydroxyde de sodium dans de l'eau comme solvant et à faible température pour former l'éther désiré avec de bons rendements (Schéma 5).

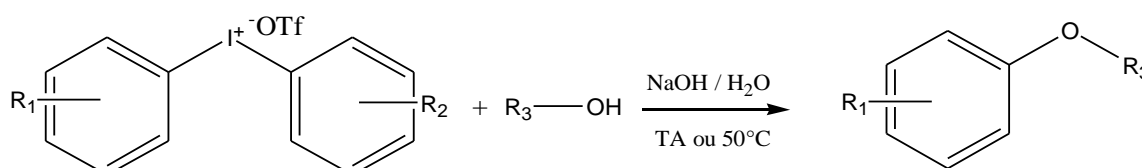


Schéma 5 : Nouvelle voie d'éthérification à l'aide de sels de diaryliodonium

Cette méthode a l'avantage de se réaliser dans des conditions douces et sans métaux, ne nécessitant pas d'excès de réactifs et se réalisant pendant un temps réduit. Elle permet d'obtenir des aryl-phénols avec de bons rendements.

Shen et ses collaborateurs [33] ont décrit également une méthode différente de synthèse d'éther en associant directement un phénol et un alcool primaire ou même

secondaire et ce en présence du PhenoFluor (Schéma 6) qui est un produit commercialement disponible. Cette méthode peut fournir des éthers difficiles à obtenir avec les réactions conventionnelles car elle tolère une variété de groupes fonctionnels y compris les aldéhydes, les alcènes, les amines, les esters, les halogénures et les cétones. Les phénols également, qu'ils soient pauvres ou riches en électrons, sont des substrats appropriés.

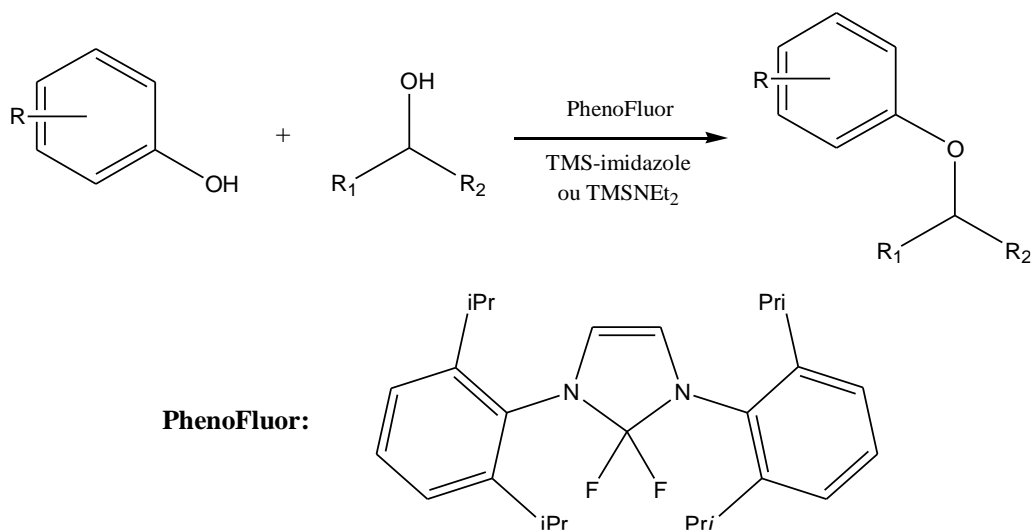


Schéma 6 : Formation d'une liaison éther alkyl aryl avec le PhenoFluor.

2. Préparation des éthers de propargyle correspondant au thymol carvacrol et eugénol :

Pour notre part, nous avons choisi de synthétiser les éthers de propargyle correspondant aux monoterpénoides phénoliques qui font l'objet de cette thèse (le thymol, le carvacrol et l'eugénol) par la méthode conventionnelle de Williamson largement adoptée et qui se réalise de différentes manières. En s'inspirant des travaux de Bessodes [34] et de Miethchen [35], l'équipe des professeurs Ben-Tama et El Hadrami a modifié la procédure en utilisant de l'hydrure de sodium comme base dans le THF avec une quantité catalytique d'éther 18-couronne-6 [36]. Dans ces conditions, les produits de O-alkylation sont obtenus avec de bons rendements. Le schéma 7 résume la procédure adoptée pour la réaction de O-alkylation de nos trois monoterpénoides par le bromure de propargyle (3-bromopropyne).

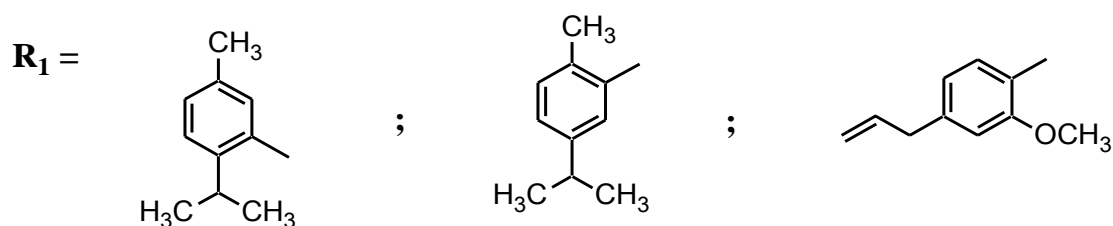
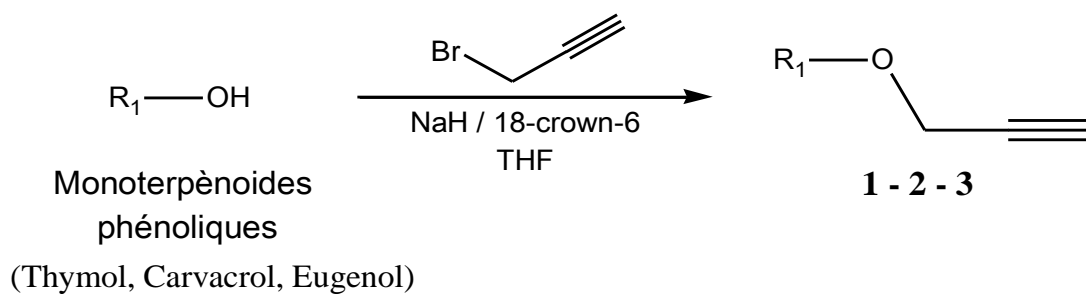


Schéma 7 : Schéma général de synthèse des dipolarophiles

a. Préparation du 1-Isopropyl-4-methyl-2-prop-2-ynyloxy-benzene :

L'action du bromure de propargyle sur le thymol (Schéma 8) en présence de l'hydruire de sodium comme base, le THF comme solvant et une quantité catalytique de l'éther couronne conduit après 24 heures à la formation du produit d'alkylation désiré (**1**) avec un rendement de 75% après purification sur colonne chromatographique de gel de silice.

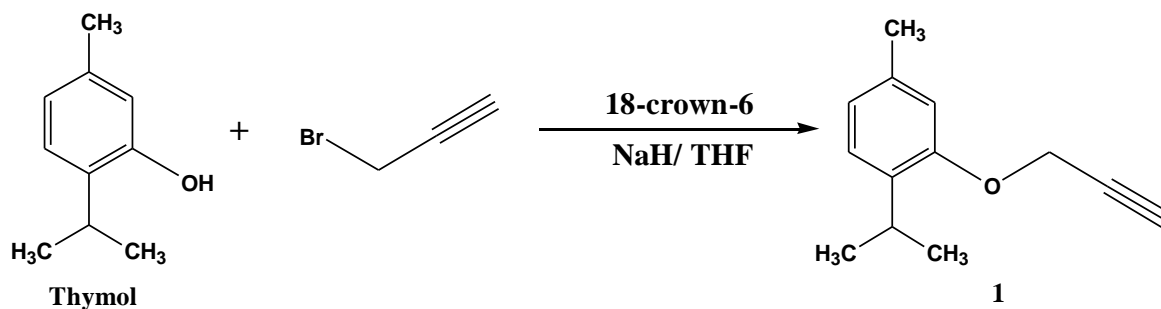


Schéma 8 : O-alkylation du thymol

Le spectre RMN ^1H (Figure 2) du produit obtenu (**1**) présente, entre autres, deux singlets à 1,24 ppm et 1,29 ppm relatifs aux deux méthyles du groupement isopropyle, un singlet à 2.63 ppm correspondant au CH acétylénique et un singlet à 4.77 ppm correspondant aux deux protons du CH_2O . Les signaux correspondants aux trois protons aromatiques apparaissent entre 6.86 ppm et 7.21 ppm.

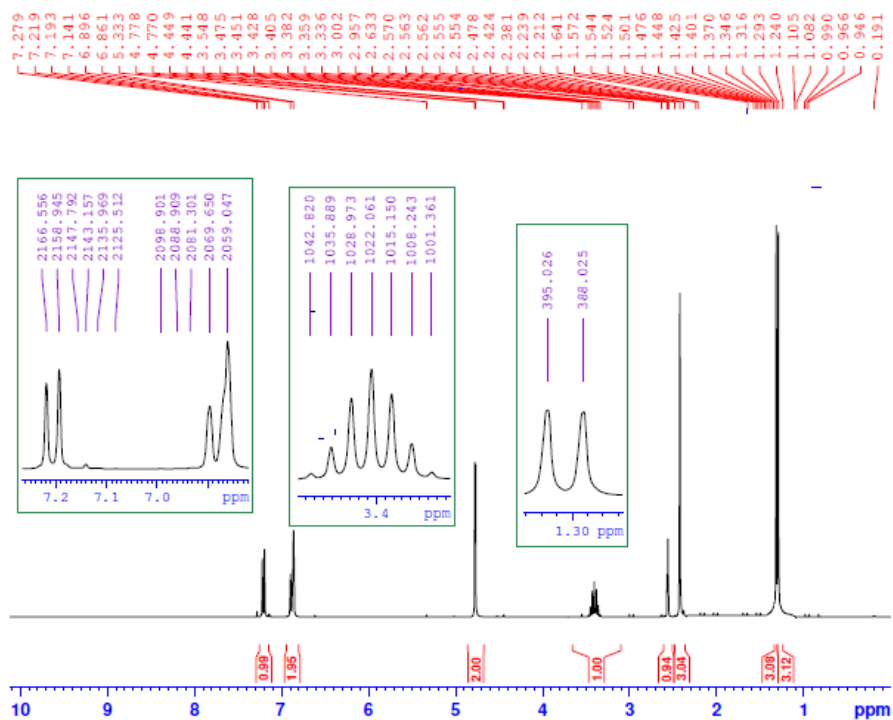


Figure 2 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 – 300 MHz) du produit (**1**)

b. Préparation du 4-Isopropyl-1-méthyl-2-prop-2-ynyloxy-benzène :

Le carvacrol réagit avec le bromure de propargyle (Schéma 9) dans les mêmes conditions que précédemment et conduit, après purification sur colonne chromatographique, au produit d'alkylation désiré (**2**) avec un rendement de 81%.

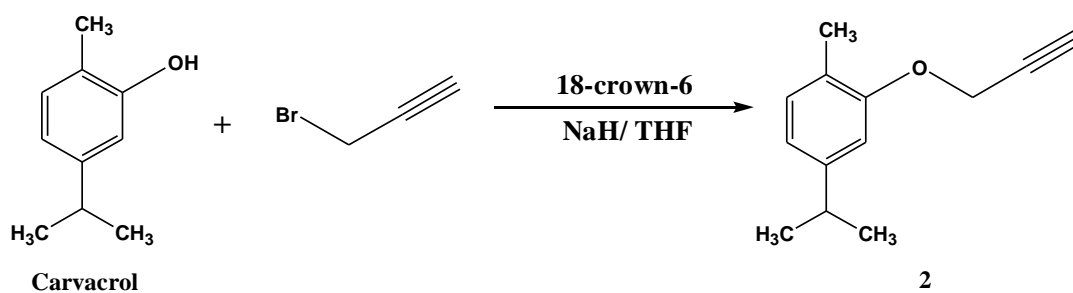


Schéma 9 : O-alkylation du carvacrol

Le spectre RMN ^1H du produit (**2**) présente entre autres un singulet à 2.52 ppm correspondant au CH acétylénique et un singulet à 4.63 ppm correspondant aux deux protons du CH_2O . Les signaux correspondants aux trois protons aromatiques apparaissent entre 6.71 ppm et 7.12 ppm.

c. Préparation du 4-Allyl-2-méthoxy-1-prop-2-ynyloxy-benzène :

L'action du bromure de propargyle sur l'eugénol (Schéma 10) conduit au produit désiré (**3**) avec un rendement de 92% après purification.

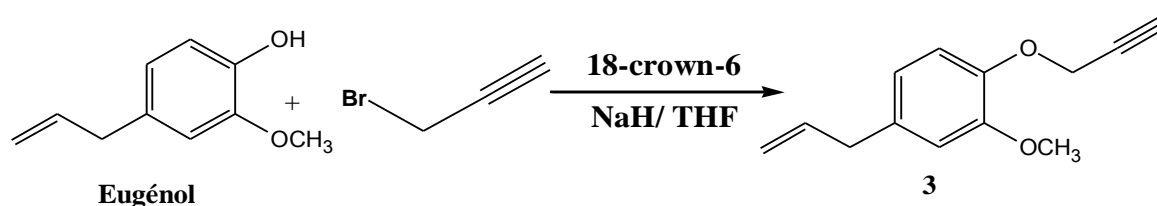


Schéma 10 : O-alkylation de l'eugénol

Le spectre RMN ^1H du produit (**3**) est caractérisé par un singulet à 2.82 ppm correspondant au CH acétylénique et un singulet à 4.51 ppm correspondant aux deux protons du CH_2O . Les signaux correspondants aux trois protons aromatiques apparaissent entre 6.72 ppm et 6.92 ppm.

II. Préparation des dipôles :

1. Préparation des dipôles azides glycosylés :

Au cours des dernières décennies, les azides sont devenus un outil important pour la synthèse, entre autres, de glycopeptides et de protéines. Le développement de deux réactions basées sur les azides a eu un énorme impact sur le domaine de la glycobiologie : La cycloaddition azide-alcyne et la ligation de Staudinger [37]. La première a été largement appliquée pour la synthèse chimique de nouvelles molécules glycoconjuguées.

Pour préparer nos molécules cibles, nous aurons besoin de la synthèse d'azotures de glycosyles qui représenteront le dipôle nécessaire à la synthèse de triazoles glycosylés par l'intermédiaire de la CuAAC. La stratégie qui sera adoptée pour cette synthèse comporte une

première étape de protection des fonctions hydroxyles par acétylation puis une azidation des glycosyles (D-Glucose, D-Galactose et D-Ribose) en position anomérique (C-1).

Avant de présenter nos propres travaux, nous allons faire un bref rappel bibliographique sur l'azidation des glycosides.

a. Rappel bibliographique sur l'introduction du groupement azoture:

Le premier sucre contenant un azide a été rapporté par Bertho [38] en 1930. Depuis, plusieurs méthodes ont été développées pour l'introduction des azotures à différentes position des sucres [37]. La plus utilisée est la conversion d'halogénures de glycosyles acétylés sous l'action d'azide de sodium [39-41] basée sur les travaux initiaux de Bertho, mais cette méthode présente un inconvénient du fait de l'instabilité des halogénures de glycosyles (Schéma 11).

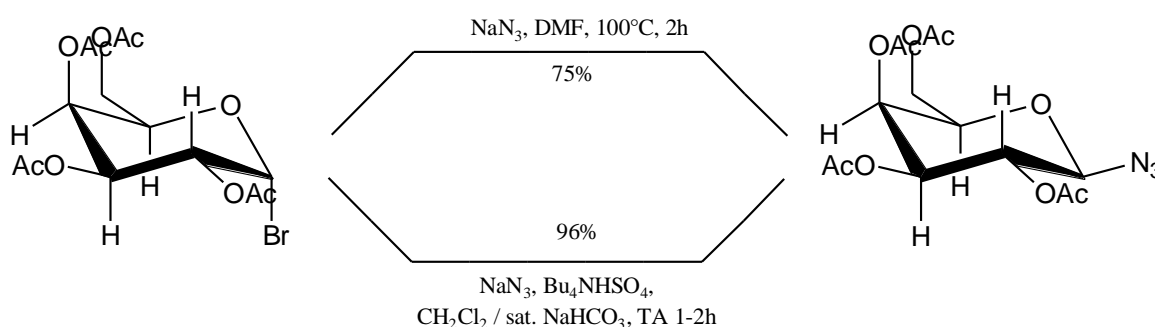


Schéma 11 : Azidation des sucres basée sur la méthode de Bertho

La méthode de Paulsen [42] permet de contourner cet obstacle, par la conversion directe d'acétate de glycosyles en azotures de glycosyles à l'aide du triméthylsilyl azide en présence d'un acide de Lewis (le chlorure d'étain) comme catalyseur (Schéma 12).

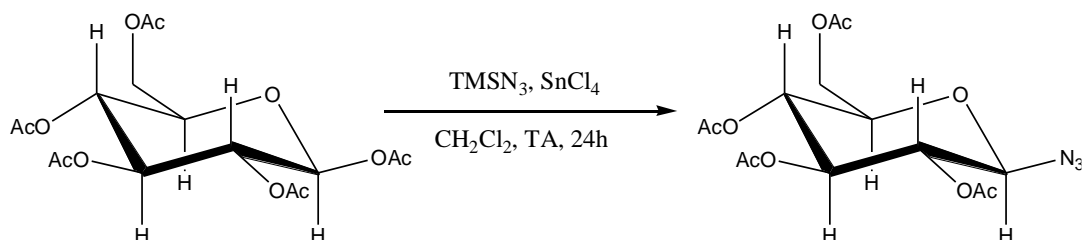


Schéma 12 : Azidation des sucres selon la méthode de Paulsen

Nous avons donc choisi d'adopter la méthode de Paulsen pour l'introduction de l'azoture au niveau du D-Glucose, D-Galactose et du D-Ribose, mais avant cela il est nécessaire de protéger les fonctions hydroxyles de ces sucres par des groupements acétyles, autrement dit une peracétylation de ces glycosides.

b. Peracétylation des fonctions hydroxyles du sucre :

La peracétylation est l'une des méthodes les plus utilisées pour la protection des groupes hydroxyles des sucres. Elle se réalise selon différentes méthodes [43-45] dans de l'anhydride acétique qui représente l'agent d'acétylation et le solvant en même temps, en présence de catalyseur (pyridine, acétate de sodium, acide sulfurique, acide perchlorique, chlorure de zinc ...). Kartha et ses collaborateurs ont rapporté une méthode simple et rapide de peracétylation en utilisant l'iode comme catalyseur, il agit en polarisant l'anhydride acétique (Schéma 13) ce qui va favoriser la réaction d'acétylation. La vitesse de la réaction et les pourcentages en anomères α et β dépendent fortement de la configuration et de la substitution du sucre, ainsi que de la quantité d'iode utilisée, plus elle augmente plus la formation de l'anomère α est favorisée [46].

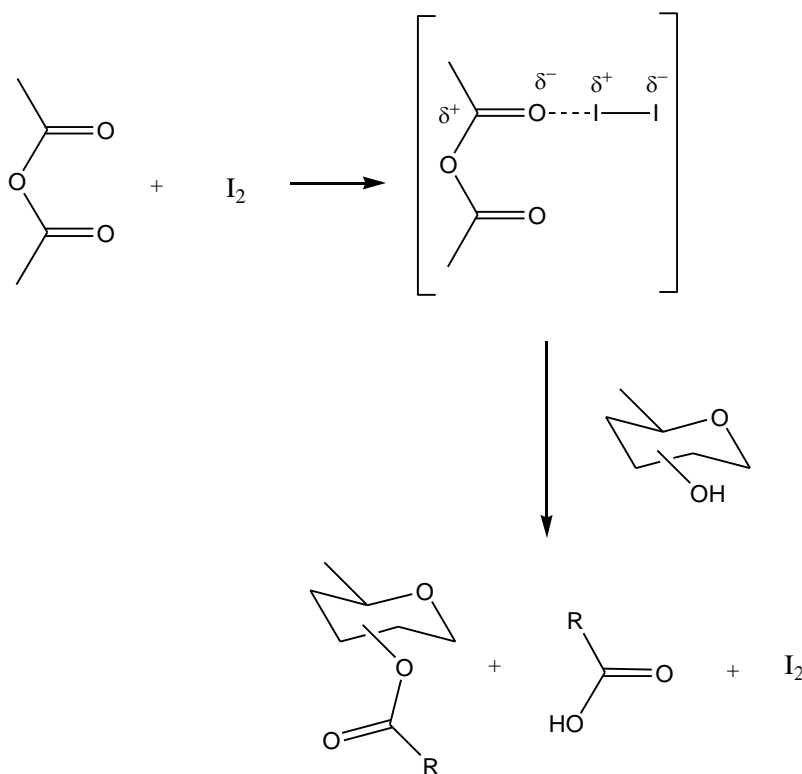


Schéma 13 : Mécanisme d'action de l'iode lors de la réaction de peracétylation

La méthode adoptée au sein de notre laboratoire LCOA repose sur les travaux de Malkinson et ses collaborateurs [47] qui se sont basés sur les travaux de Kartha avec quelques modifications. Ils ont rapporté la protection des groupements hydroxyles de l'acide D-glucuronique dans de l'anhydride acétique en excès en présence de l'iode, puis sous l'action du triméthylsilyl azide en présence du tétrachlorure d'étain (IV) SnCl_4 , ils ont introduit un azoture en position anomérique du sucre (Schéma 14).

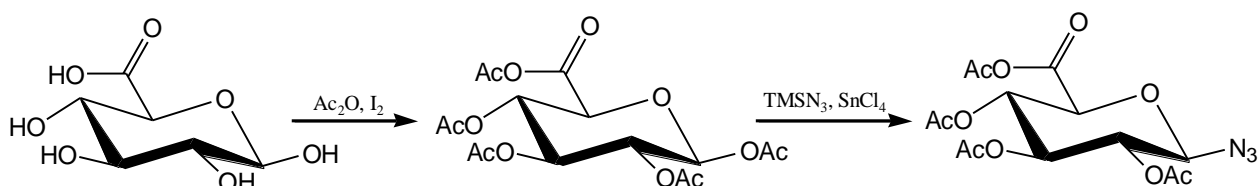


Schéma 14 : Peracétylation et azidation des sucres selon la méthode de Malkinson

Le tétrachlorure d'étain (IV) SnCl_4 joue le rôle d'un acide de Lewis qui permettra d'activer la position anomère en oxocarbénium intermédiaire (Schéma 15), ainsi il permettra d'introduire un azoture en position anomérique du sucre.

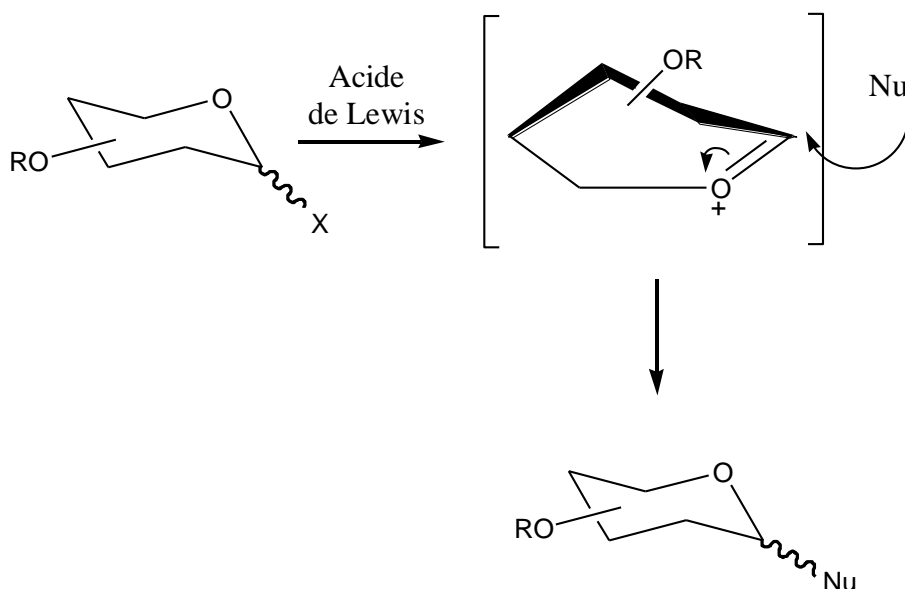


Schéma 15 : Principe de l'activation de la position anomérique par l'acide de Lewis.

Nous avons donc appliqué cette procédure pour la préparation du 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl--(D)-glucopyranose (**4**), du 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl--(D)-galactopyranose (**5**) et du 1,2,3,5-tétra-O-acétyl--(D)-ribopyranose (**6**) (Schéma 16).

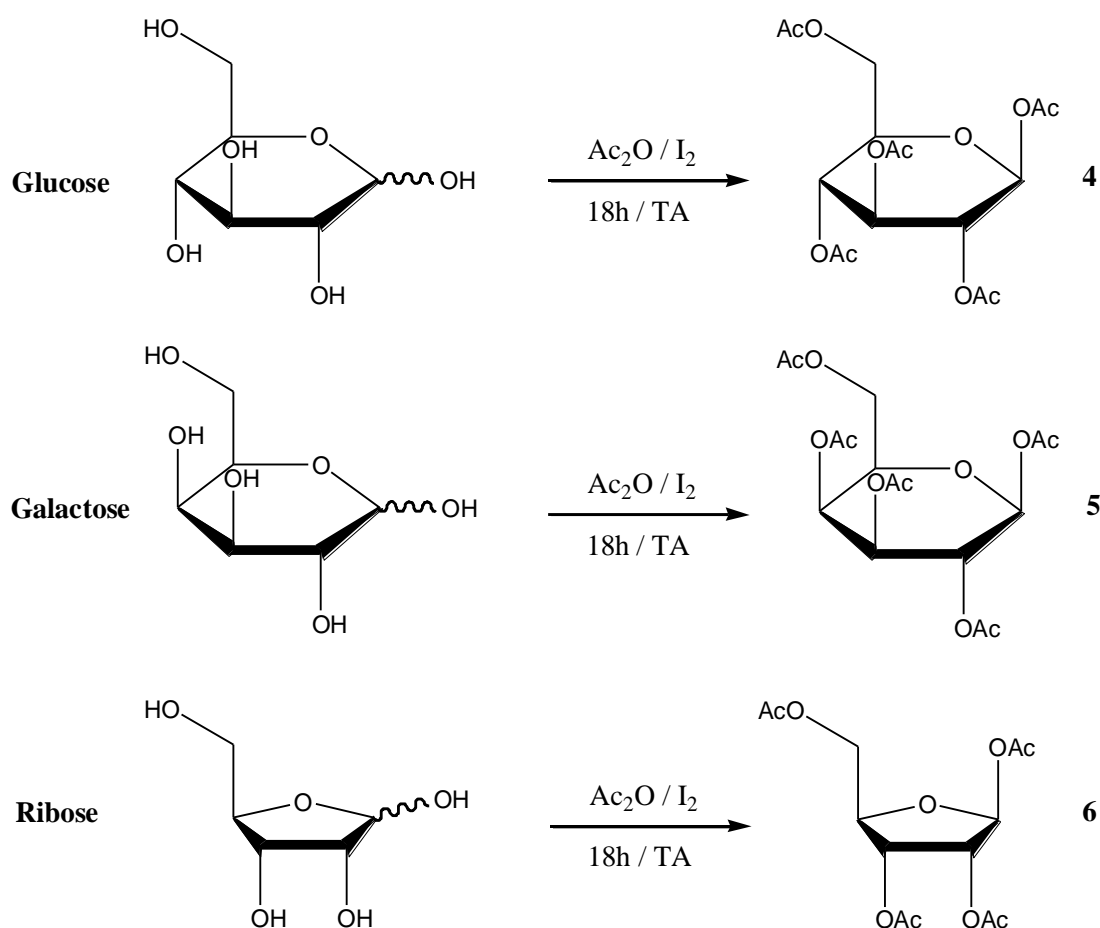


Schéma 16 : Peracétylation du D-Glucose, du D-Galactose et du D-Ribose

Les produits (4), (5) et (6) sont obtenus purs après recristallisation dans de l'éthanol avec des rendements respectifs de 68%, 78% et 72%. Leurs spectres RMN du proton montrent bien 4 à 5 singulets, selon s'il s'agit d'un pentose ou d'un hexose, entre 2 ppm et 2.18 ppm correspondants aux protons du CH₃ du groupement acétyl.

c. Introduction d'azoture en position anomérique :

Les trois sucres peracétylés subissent l'action du triméthylsilyl azide (TMSN₃) en présence de SnCl₄ dans du dichlorométhane à température ambiante (Schéma 17), ce qui a conduit aux azotures correspondants. Cette réaction stéréosélective conduit exclusivement à l'anomère β. Les produits obtenus sont recristallisés dans de l'éthanol et identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H et ¹³C).

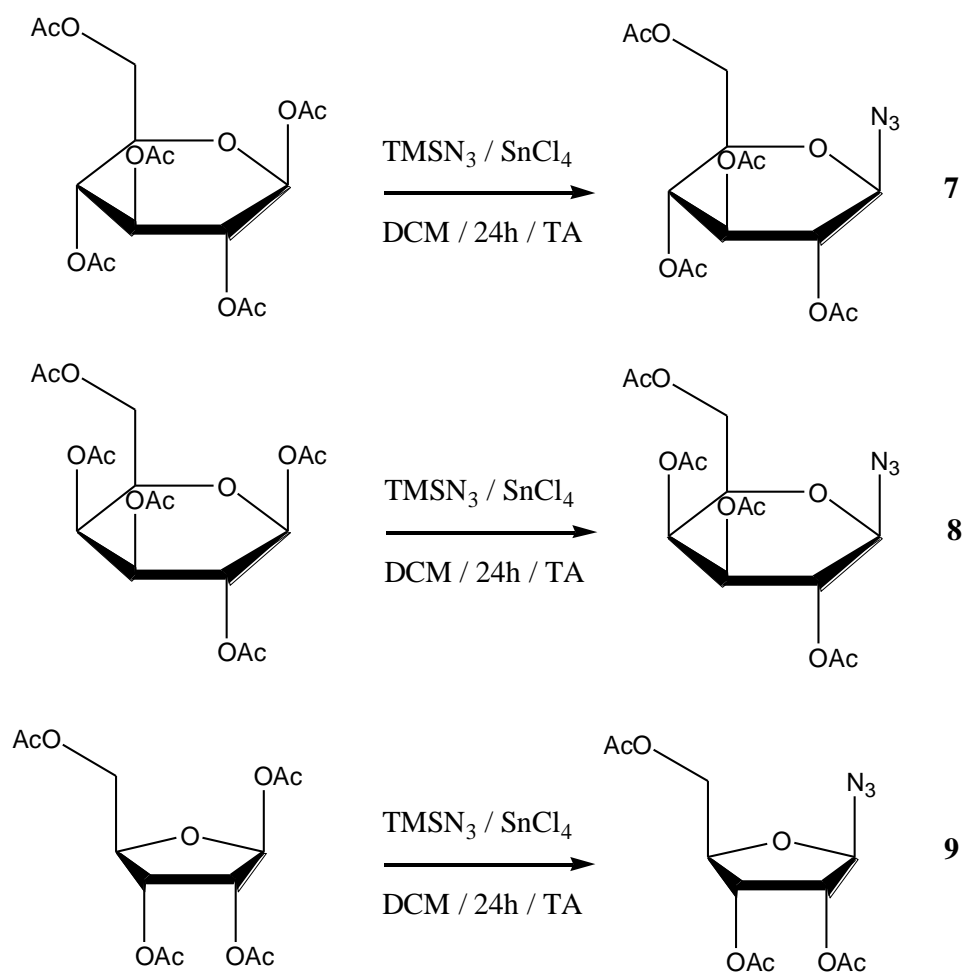
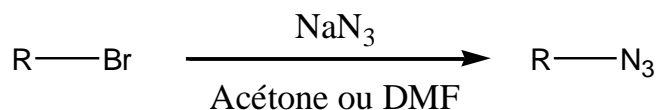


Schéma 17 : Préparation des azotures anomériques des sucres

Les produits (7), (8) et (9) sont obtenus purs après recristallisation dans de l'éthanol avec des rendements respectifs de 75%, 81% et 69%. Leurs spectres RMN du proton présentent seulement 3 à 4 singulets, selon s'il s'agit d'un pentose ou d'un hexose, entre 1.99 ppm et 2.17 ppm correspondants aux protons du CH₃ du groupement acétyl.

2. Préparation des dipôles azides non glycosylés :

Nous avons aussi préparé une série d'azotures non glycosylés par déplacement nucléophile du bromure correspondant par action de l'azoture de sodium dans l'acétone ou le DMF sur une variété de composés bromés (Schéma 18).



R—Br :

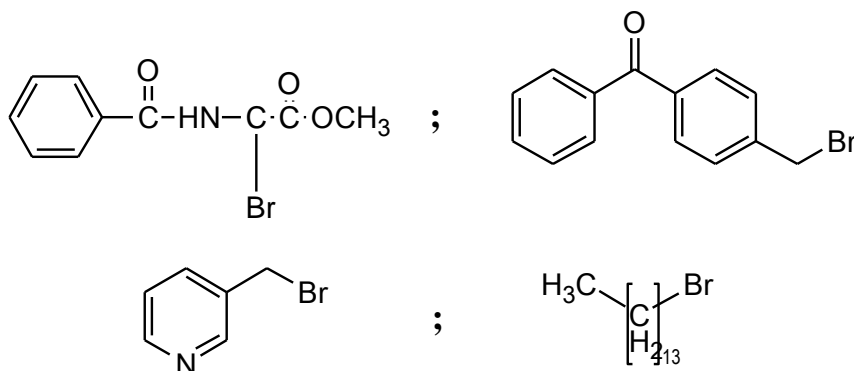


Schéma 18 : Synthèse des dipôles azides non glycosylés

a. Synthèse de l' α -azido glycinate de méthyle N-protégé :

Pour la synthèse de α -azido glycinate de méthyle N-protégé, nous avons suivi les étapes suivantes :

Dans un premier temps, nous avons réalisé la protection du groupement acide carboxylique par estérification de la glycine sous action du chlorure de thionyle dans du méthanol (Schéma 19). On obtient ainsi le chlorhydrate de l'aminoester avec un rendement de 92%

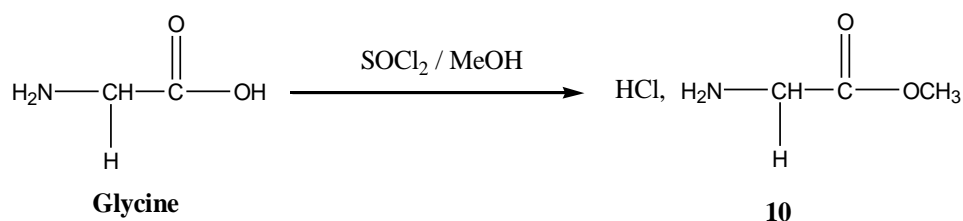


Schéma 19 : Protection du groupement acide carboxylique de la glycine

Par la suite, nous avons protégé la fonction amine en faisant réagir le composé **10** avec le chlorure de benzoyle dans du dichlorométhane en présence de la triéthylamine TEA à température ambiante (Schéma 20). On obtient ainsi l'ester méthylique de l'acide hyppurique.

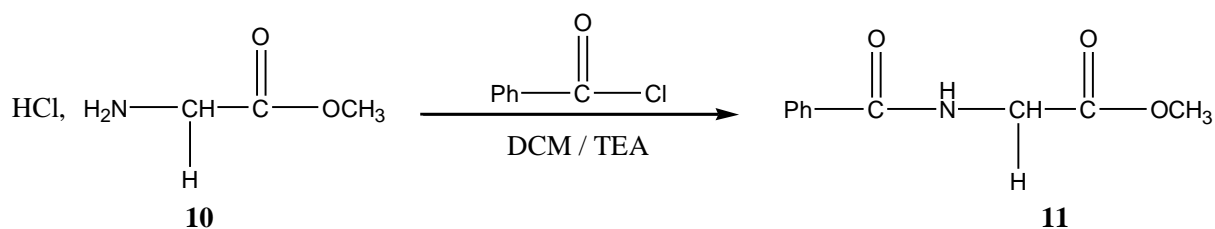


Schéma 20 : Protection de la fonction amine de la glycine

Le produit **11** est obtenu, après purification par recristallisation dans un mélange d'hexane et de dichlorométhane, avec un rendement de 94%. Son spectre RMN 1H présente un singulet à 3.80 ppm correspondant aux protons du groupement méthoxy, un doublet à 4.26 ppm correspondant aux protons du CH₂ et un doublet à 7.85 ppm correspondant au proton du NH.

Le composé **11** formé est ensuite bromé selon la méthode de Steglich et Kober [48] par l'action du N-bromosuccinimide dans du tétrachlorure de carbone sous une lampe de 300W (Schéma 21), ce qui conduit à la formation de l' α -bromoglycinate de méthyle N-protégé.

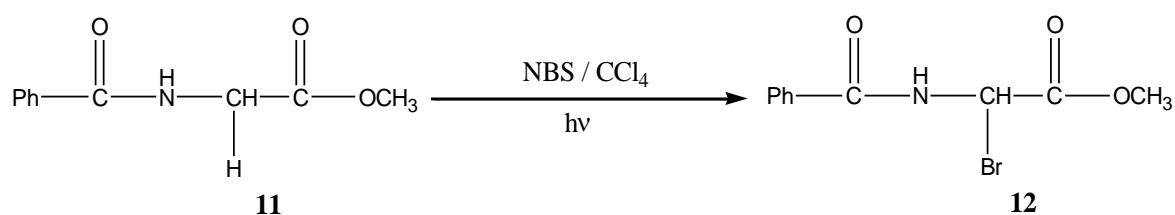


Schéma 21 : Bromation de l'ester méthylique de la glycine N-protégé.

Le produit **12** est obtenu avec un rendement de 90%. Il ne nécessite pas de purification, on effectue simplement une filtration pour éliminer le reste de N-bromosuccinimide qui reste au fond du ballon, le filtrat est utilisé directement dans l'étape suivante.

Le produit **12** subit une substitution du brome par l'azoture, selon la méthode de Achamlale [49], sous l'action de l'azoture de sodium dans de l'acétone à température ambiante pendant 12 heures (Schéma 22), ce qui conduit à la formation de l' α -azidoglycinate de méthyle N-protégé avec un rendement de 90% après purification sur colonne de gel de silice.

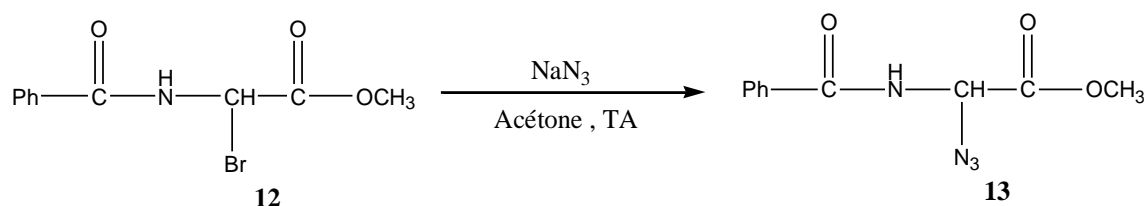


Schéma 22 : Synthèse de l'α-azidoglycinate de méthyl N-protégé

Le spectre RMN du proton du produit **13** révèle bien la substitution du bromure par l'azoture car le proton en position α résonne à 6,7 ppm, alors que dans le composé **12**, il résonne à 5,96 ppm vu qu'il a subi un blindage par cette substitution.

b. Synthèse du 1-azido-tétradécane :

Le bromure de tétradécane réagit avec l'azoture de sodium dans de l'acétone à reflux pendant 48 heures pour former le 1-azido-tétradécane (Schéma 23) qui est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 82% après purification sur colonne de gel de silice.

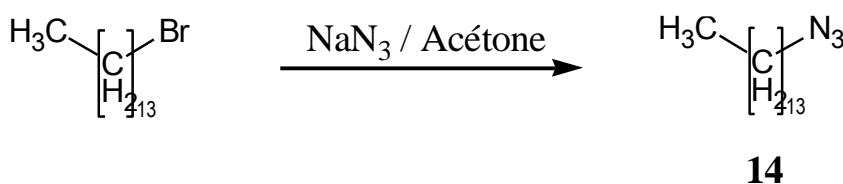


Schéma 23 : Synthèse du 1-azido-tétradécane

Le spectre RMN ^1H du composé **14** montre bien un triplet à 0.87 ppm correspondant aux protons du CH_3 de la chaîne aliphatique et un multiplet entre 1.26 ppm et 1.32 ppm correspondant aux 22 protons des groupements CH_2 de la chaîne ainsi qu'un triplet à 4.35 ppm correspondant aux protons du groupement CH_2N .

c. Synthèse de l'azido-picoline :

La substitution du bromure par l'azoture a été réalisée par la même procédure que pour les autres azides (Schéma 24), l'azido picoline est obtenu avec un rendement de 87% après purification sur colonne chromatographique de gel de silice.

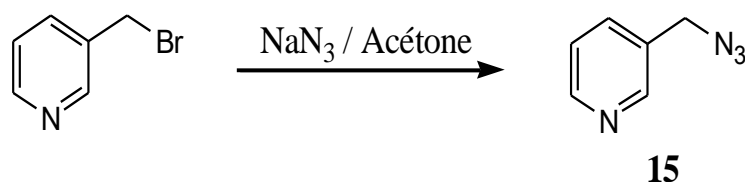


Schéma 24 : Synthèse de l'azido-picoline

Le spectre RMN ^1H du composé **15** présente un singulet à 2.6 ppm correspondant aux protons du groupement CH_2 lié à l'azoture et un signal à 8.57 ppm correspondant aux protons aromatiques qui se trouvent de part et d'autres de l'azote aromatique.

d. Synthèse du 4-azidométhyl-benzophénone :

Dans les mêmes conditions réactionnelles précédentes, la réaction du 4-bromométhylbenzophénone avec le sodium azide conduit, après purification sur colonne de gel de silice au 4-azidométhyl-benzophénone avec un rendement de 65% (Schéma 25).

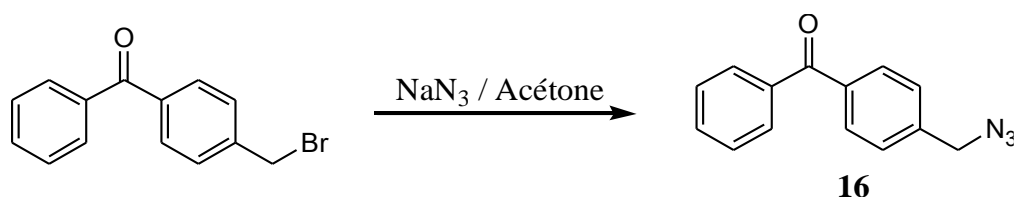


Schéma 25 : Synthèse du 4-azidométhyl-benzophénone

Le spectre RMN du proton du composé **16** présente un singulet à 2.58 ppm correspondant aux protons du groupement CH_2 lié à l'azoture. Un multiplet entre 7.16 ppm et 7.70 ppm correspond aux 9 protons aromatiques de ce composé.

III. Synthèse des triazoles : Rappel bibliographique

1. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire :

Il existe plusieurs méthodes de synthèse des triazoles comme cités dans le chapitre I. Nous nous intéressons précisément à la cycloaddition 1,3 dipolaire entre un azide et un alcyne terminal conduisant à la formation des 1,2,3-triazoles (Schéma 26) développée par Huisgen [50]. Toutefois, cette réaction donne des mélanges de régioisomères 1,4 et 1,5 difficiles à séparer, en plus elle nécessite un chauffage et un temps de réaction assez long.

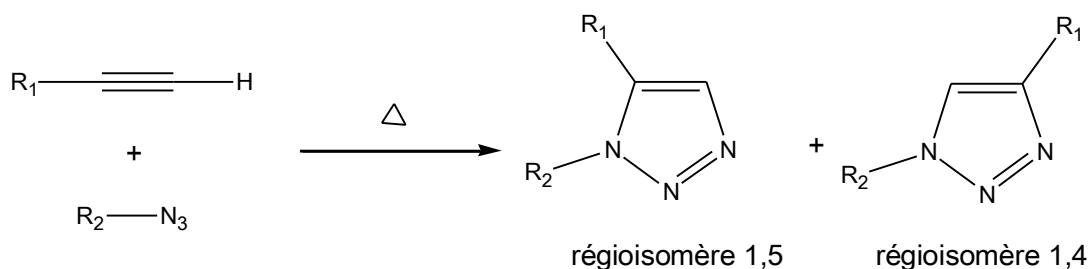


Schéma 26 : Cycloaddition de Huisgen entre un azide et un alcyne

En 2001, deux groupes de chercheurs, celui de Sharpless [51] et celui de Meldal [52], ont déclaré indépendamment que les sels de cuivre (I) ont pu accélérer cette réaction jusqu'à 10 millions de fois et cela à température ambiante. Plus important encore, le catalyseur au cuivre induit la formation d'un seul isomère qui est le 1,4 (schéma 27). Il y a plusieurs méthodes pour générer le cuivre (I) en réaction [53] mais la plus utilisée consiste à réduire les sels de cuivre (II), comme le sulfate de cuivre pentahydraté (CuSO₄, 5H₂O) sous l'action de l'ascorbate de sodium en excès.

Cette réaction est communément connue sous le nom de la cycloaddition entre azide et alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC) et s'inscrit dans le concept de la « chimie click » proposé par Sharpless et son équipe pour décrire des réactions répondant à un ensemble de critères qu'on va détailler par la suite.

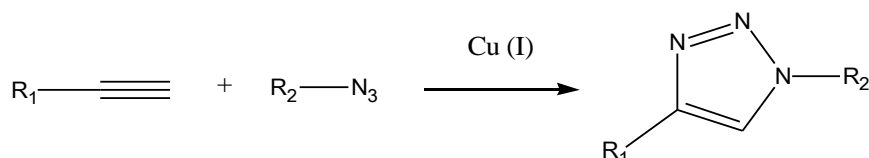


Schéma 27 : Cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée par le cuivre I

En 2005, une étude a rapporté la possibilité d'orienter la cycloaddition 1,3 dipolaire vers la formation de l'isomère 1,5 en utilisant le Ruthénium comme catalyseur (Schéma 28) [54,55].

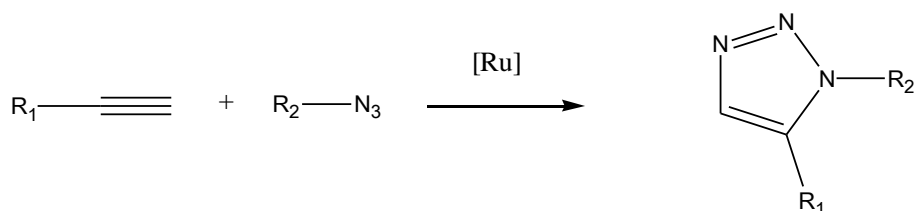


Schéma 28 : Cycloaddition 1,3 dipolaire catalysée par le ruthénium.

2. Concept de « chimie click » :

La chimie médicinale a pour objectif de synthétiser une bibliothèque de composés durant le processus de découverte d'un médicament et pour réaliser cela, il faut des méthodes de synthèse qui permettent une construction rapide de ces composés, ainsi elle pourrait rassembler un grand nombre de molécules biologiquement actives en très peu de temps.

Le terme « chimie click » a été inventé en 2001 par Sharpless et ses collaborateurs [56], pour décrire des réactions définies par un ensemble de critères résumés dans la figure suivante:

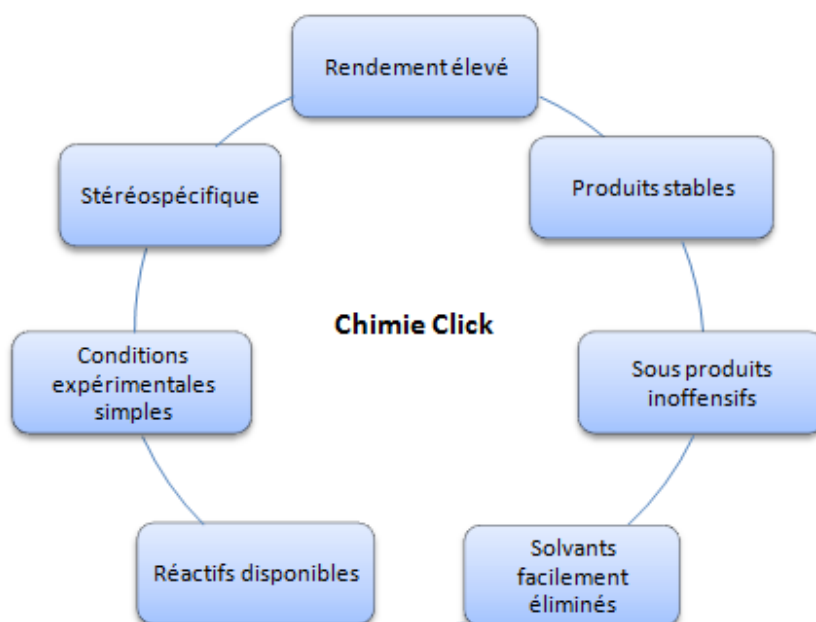


Figure 3: Critères de réaction selon le concept de la chimie Click.

3. Mécanisme de la CuAAC :

Il y a plusieurs types de réactions chimiques qui répondent aux critères de la chimie click, on s'intéresse précisément à la cycloaddition de Huisgen entre les azotures et les alcynes catalysée par le cuivre (I) pour fournir le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué. Le mécanisme de cette réaction comprend plusieurs étapes (Figure 4) [57] :

- Etape 1 : l'alcyne en présence du cuivre conduit à la formation de l'acétylure de cuivre
- Etape 2 : l'azoture se lie à l'atome de cuivre pour former un complexe cyclique à six chaînons

- Etape 3 : Ce cycle se contracte en un cycle à 5 chaînons menant au dérivé cuivre-triazole.
- Etape 4 : La protonation du dérivé cuivre-triazole permet de former le triazole 1,4 disubstitué et de régénérer le catalyseur

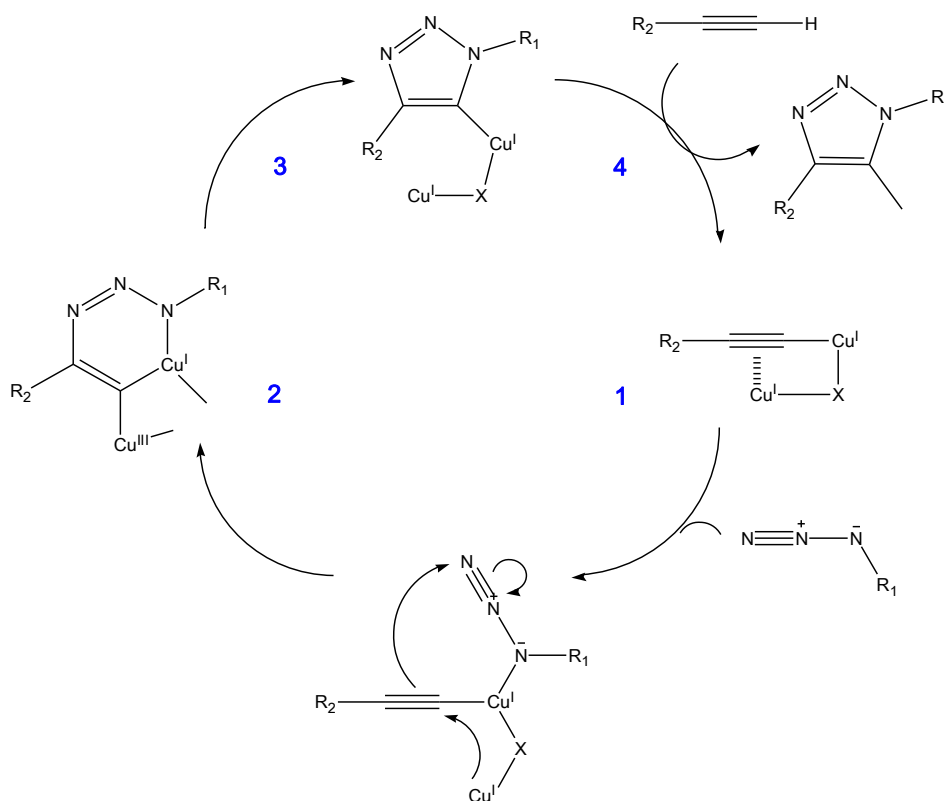


Figure 4 : Mécanisme de la cycloaddition de Huisgen catalysée au cuivre I

Cette réaction peut s'adapter à différentes conditions réactionnelles, sa mise en œuvre est simple et donne de bons rendements et c'est pour cela qu'elle présente un grand intérêt pour les chimistes afin de développer de nouvelles molécules à potentiel pharmaceutique.

IV. Synthèse de nouveaux 1,2,3-triazoles 1,4 disubstitués par CuAAC :

1. Synthèse des dérivés triazoliques glucosylés :

La réaction azide-alkyne catalysée par le cuivre entre les dipolarophiles préparés précédemment (**1**, **2**, **3**) et l'azoture de glucosyle anomérique (**7**) a été réalisée dans un mélange eau-éthanol (1:1) en présence de sulfate de cuivre (CuSO₄, 5H₂O) et d'ascorbate de

sodium comme catalyseur (Schéma 29). Après purification sur colonne de gel de silice (éluant : hexane / acétate d'éthyl : 3/1), les triazoles glucosylés (**17**, **18**, **19**) sont obtenus avec de bons rendements (respectivement 84%, 71%, 71%).

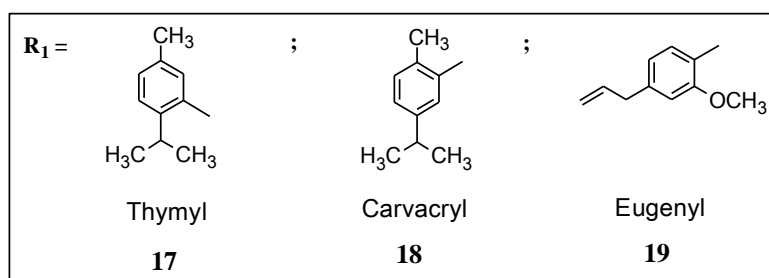
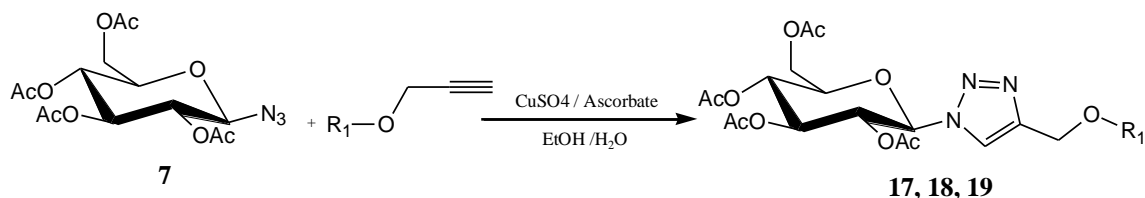


Schéma 29 : Synthèse de triazoles glucosylés

Les spectres RMN ¹H des trois produits révèlent bien la présence de 4 singulets relatifs aux protons du CH₃ des groupements acétyl entre 1.6 ppm et 2.2 ppm. Deux doublets dédoublés apparaissent clairement à 4 ppm correspondant au proton du carbone C₅ du glucose. Le signal relatif au proton triazolique apparaît au environ de 7.8 ppm (Figure 5, 6 et 7).

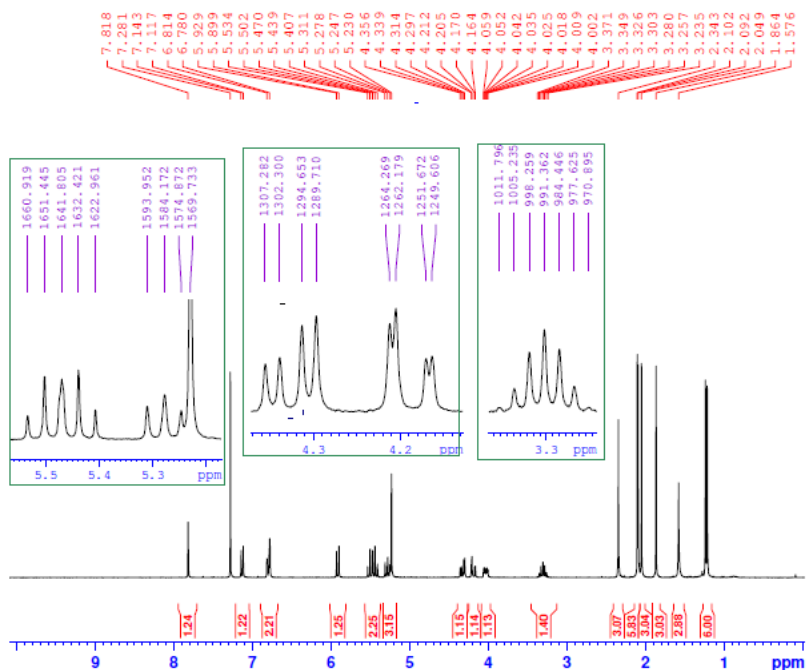


Figure 5 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃ – 300 MHz) du produit **17**

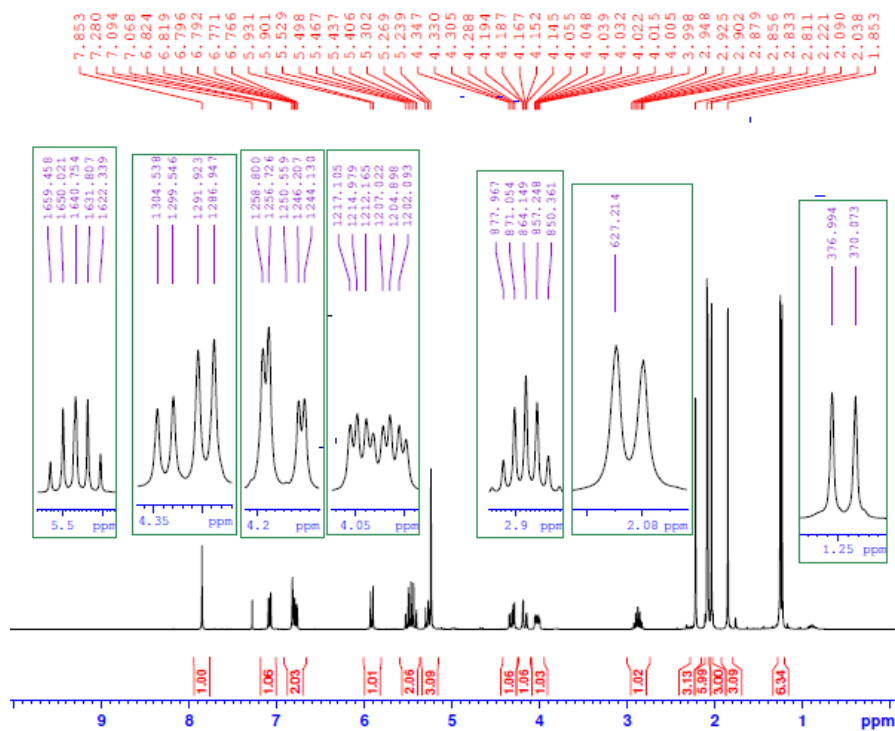


Figure 6 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 – 300 MHz) du produit **18**

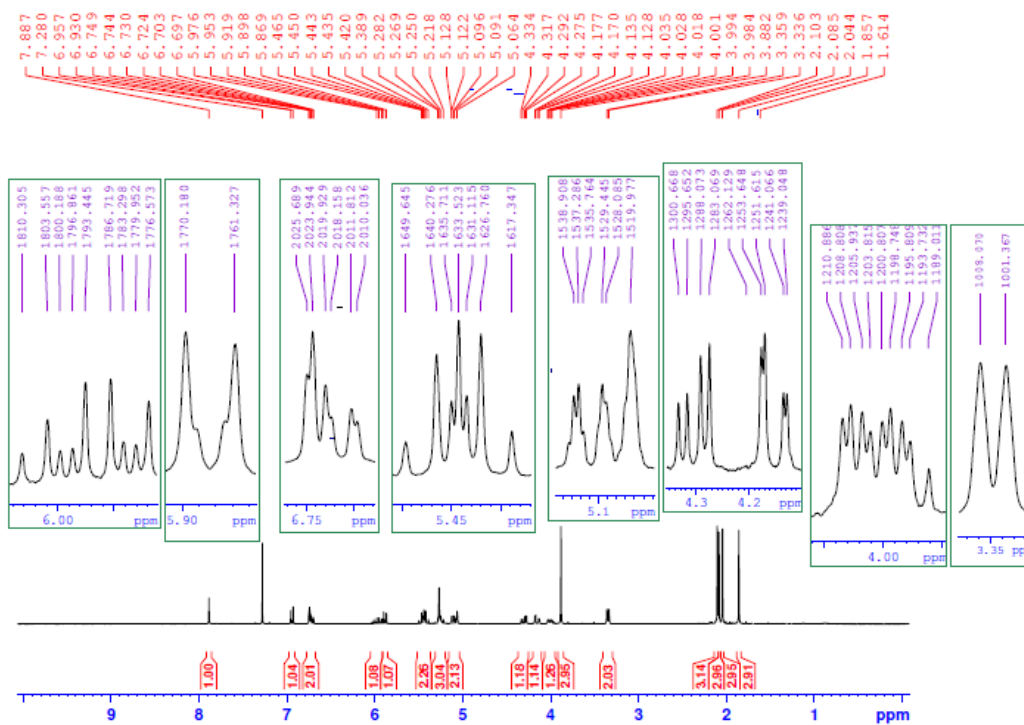


Figure 7 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 – 300 MHz) du produit **19**

Les produits glucosylés obtenus (**17**, **18**, **19**) sont désacétylés en s'inspirant de la méthode de trans-estérification de Zemplen [58] avec quelques variations des conditions expérimentales réalisées par notre collègue Mohamed Oukessou lors de ses travaux de recherche [59] qui consiste à mettre le composé acétylé en milieu basique de carbonate de potassium dans du méthanol à température ambiante (Schéma 30). Après purification sur colonne chromatographique, les produits (**20**, **21**, **22**) ont été isolés et obtenus avec des rendements moyens (respectivement 55%, 61%, 58%).

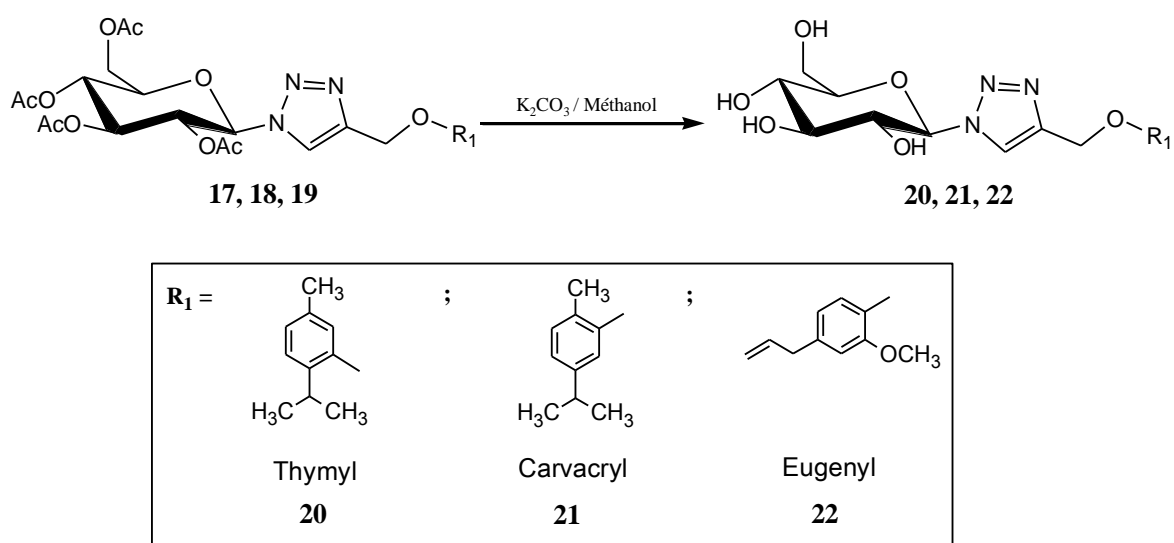


Schéma 30 : Désacétylation des triazoles glucosylés

La structure des composés préparés a été confirmée par RMN du proton, du carbone 13 et par spectroscopie de masse. Une comparaison des spectres RMN du proton entre les produits acétylés (**17**, **18**, **19**) et les produits désacétylés (**20**, **21**, **22**) montrent bien la disparition des singulets correspondants aux CH₃ des groupements acétyles. Par exemple, le spectre RMN ¹H du composé **20** (Figure 8) présente deux doublets à 1.14 ppm correspondants aux protons des groupements CH₃ de l'isopropyle et on note la disparition des 4 singulets correspondants aux CH₃ des groupements acétyl entre 1.6 et 2.2 ppm. Les signaux qui apparaissent entre 3.48 et 3.98 correspondent aux 6 protons des groupements CHOH du sucre. Le singulet à 8.28 ppm correspond au proton triazolique. L'analyse RMN du proton a été effectuée dans du méthanol deutéré, c'est pour cette raison qu'on n'observe pas de signaux correspondants aux protons des groupements hydroxyles.

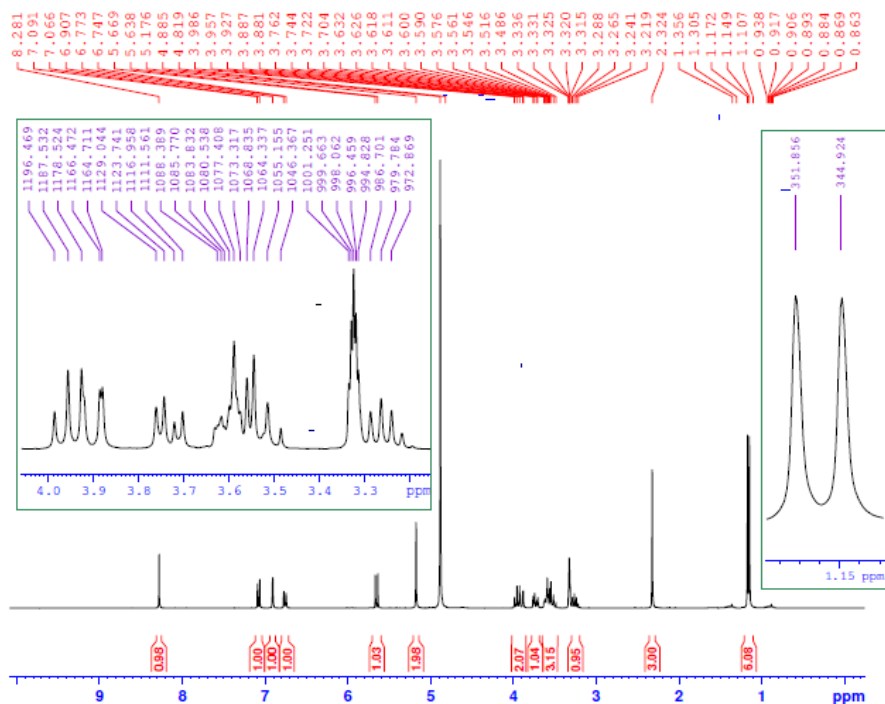


Figure 8 : Spectre RMN ^1H (MeOD – 300 MHz) du produit **20**

Le spectre RMN ^{13}C du composé **20** (**Figure 9**) compte bien 19 carbones que possède cette molécule, on note ici également la disparition des 4 signaux correspondants aux carbones des groupements acétyl entre 20.46 ppm et 21.06 ppm, ainsi que les signaux correspondants aux carbones des 4 fonctions carbonyle entre 169.19 ppm et 170.87 ppm

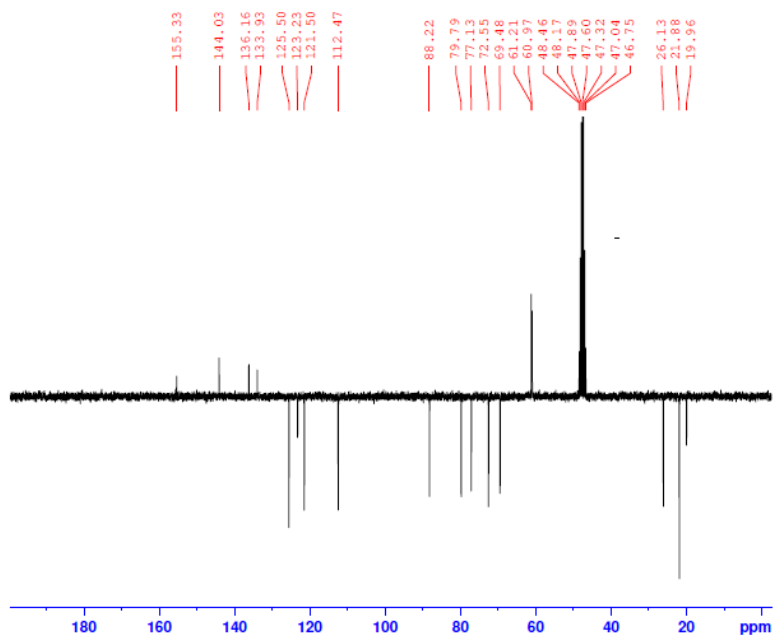


Figure 9 : Spectre RMN ^{13}C (MeOD – 75 MHz) du composé **20**

2. Synthèse des dérivés triazoliques galactosylés :

Dans les mêmes conditions décrites précédemment lors des préparations des triazoles glucosylés, on fait réagir les dipolarophiles (**1**, **2**, **3**) avec l'azoture de galactosyles anomérique (**8**), ce qui conduit après purification sur colonne chromatographique, aux composés triazoliques galactosylés (**23**, **24**, **25**) (Schéma 31) avec de très bons rendements (87%, 81%, 80%)

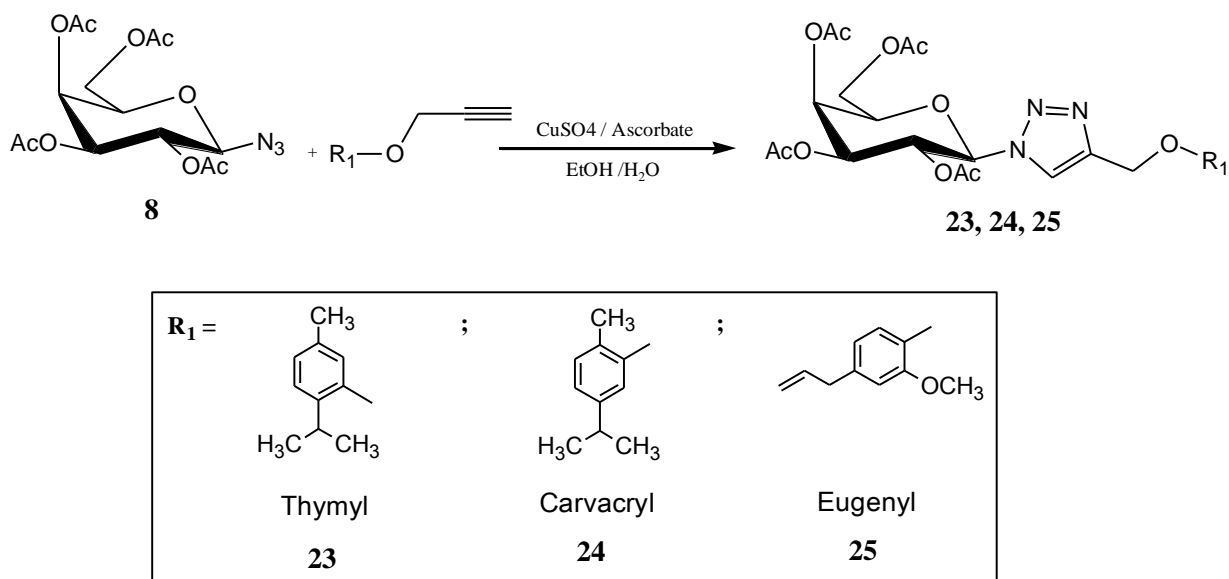


Schéma 31 : Synthèse de triazoles galactosylés

L'analyse des spectres RMN ¹H du produit **24** par exemple (Figure.10) présente les 4 singulets relatifs aux protons du CH₃ des groupements acétyle entre 1.87 ppm et 2.05 ppm. Un signal sous forme de doublet apparaît vers 5.86 ppm correspond au proton anomérique. Le pic triazolique se situe à 7.89 ppm.

Le spectre de masse du produit **25** (Figure 11) dont la masse molaire est 575.21 g/mol donne un pic d'une valeur de 576.21 (m/z), ce qui correspond bien à la masse molaire [M+1] de ce composé.

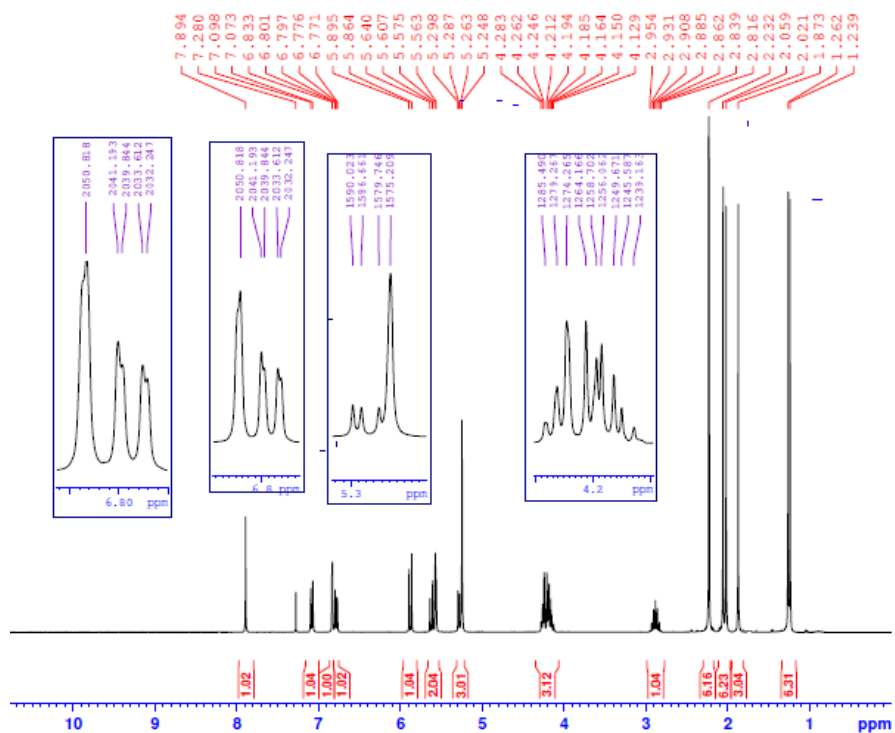


Figure 10 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 – 300 MHz) du produit 24

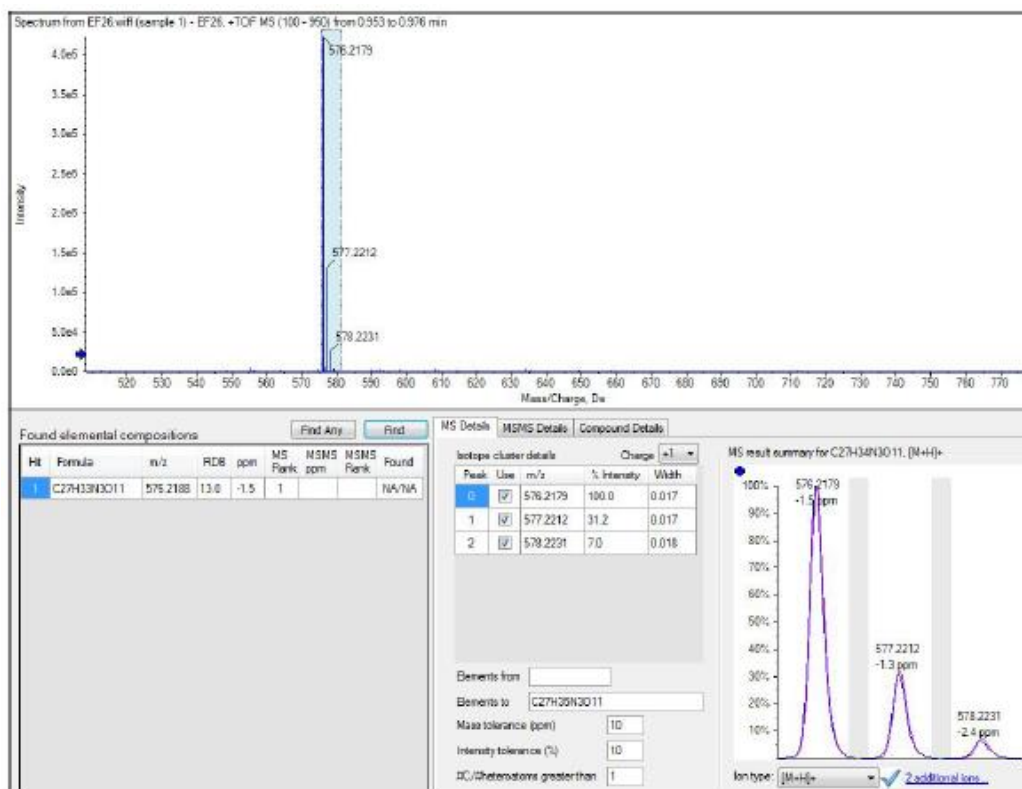


Figure 11 : Spectre de masse du composé 25

La déprotection des produits galactosylés a eu lieu par désacétylation selon la méthode décrite précédemment (Schéma 32). Après purification sur colonne chromatographique, les produits (**26**, **27**, **28**) ont été isolés avec des rendements appréciables (70%, 68%, 64%). Les données spectroscopiques confirment les structures chimiques attendues des produits synthétisés.

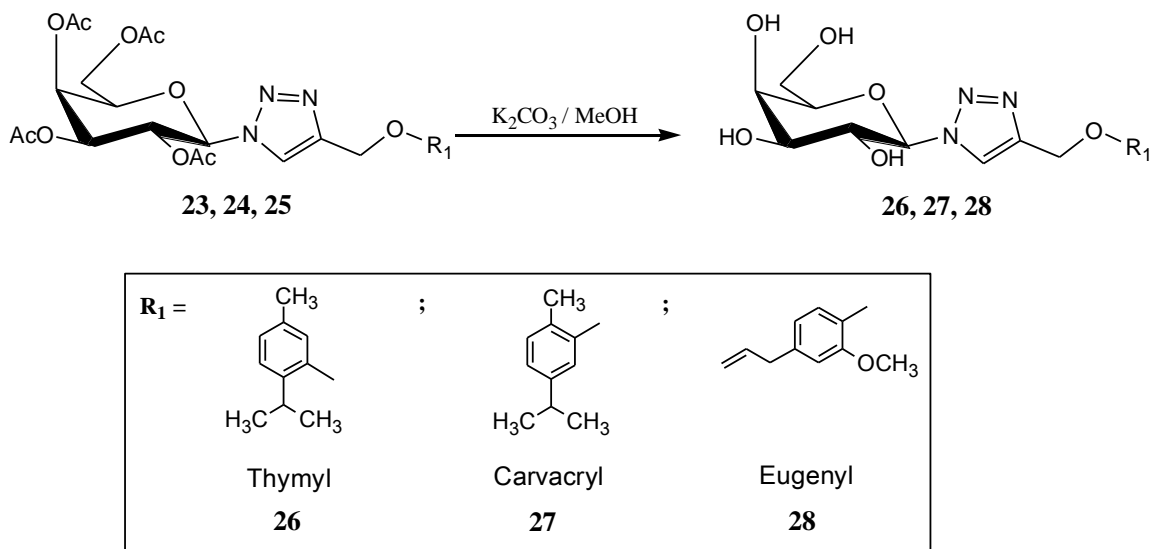


Schéma 32 : Déprotection des triazoles galactosylés

En comparant le spectre RMN du produit **24** donné précédemment et le spectre obtenu du produit **27** issu de sa déprotection, on voit bien la disparition des signaux relatifs aux protons des groupements acétyles qui étaient entre 1.87 ppm et 2.05 ppm (**Figure 12**).

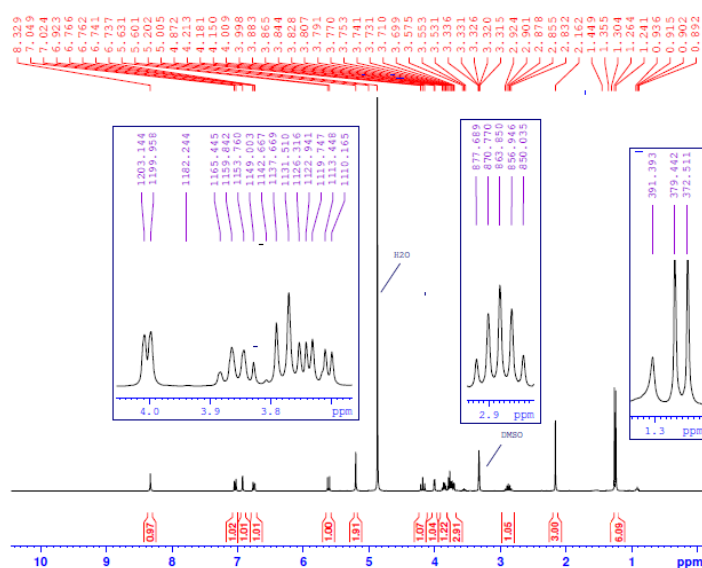


Figure 12 : Spectre RMN ¹H (MeOD – 300 MHz) du produit **27**

L'analyse par spectrométrie de masse du composé 28 (Figure 13), dont la masse molaire est 407.17 g/mol, présente un pic d'une valeur de 408.17 g/mol, ce qui correspond à la masse [M+H] de ce composé.

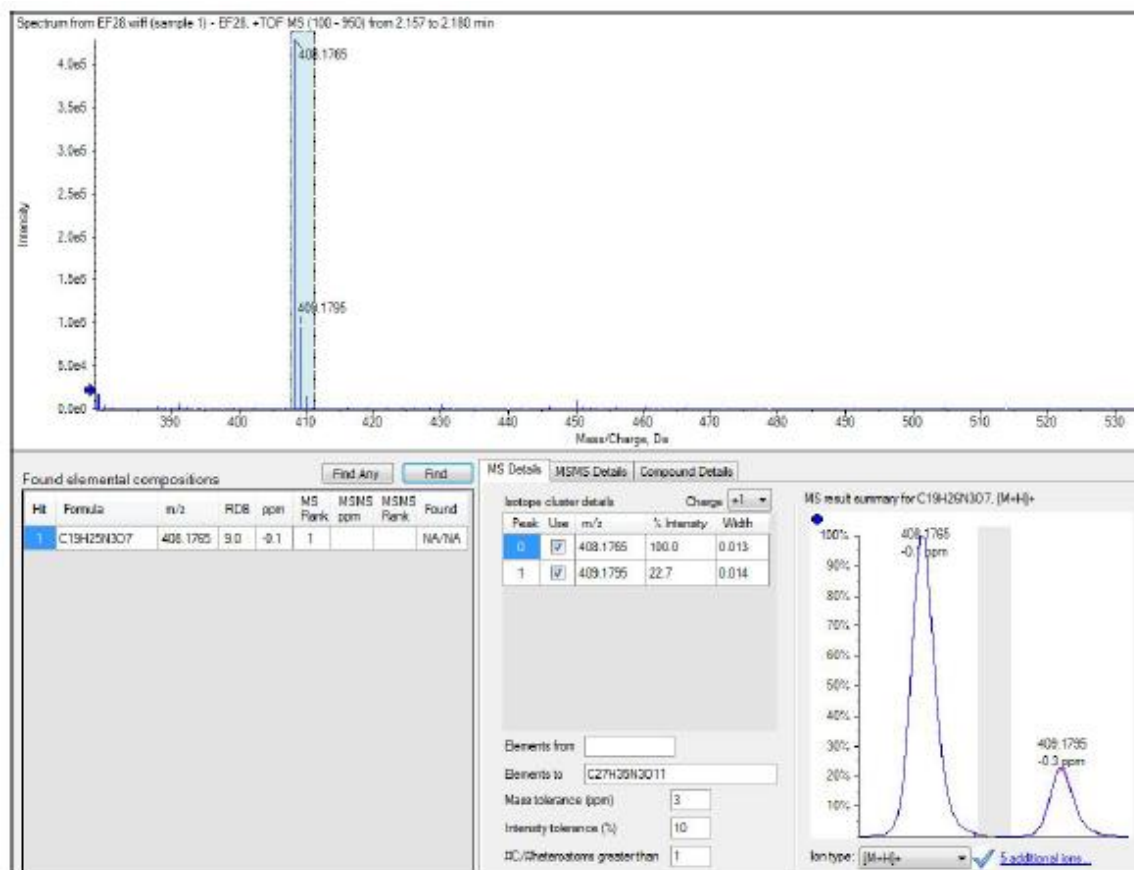


Figure 13 : Spectre de masse du composé 28

3. Synthèse des dérivés triazoliques ribosylés :

Les dipolarophiles (**1**, **2**, **3**) mis en réaction avec l'azoture de ribosyle anomérique (**9**) dans les mêmes conditions réactionnelles décrites précédemment (Schéma 33) fournissent les triazoles correspondants (**29**, **30**, **31**). Après purification sur colonne de gel de silice, ces produits sont obtenus avec de bons rendements (70%, 68%, 64%). L'analyse spectrale confirme bien la structure des produits désirés.

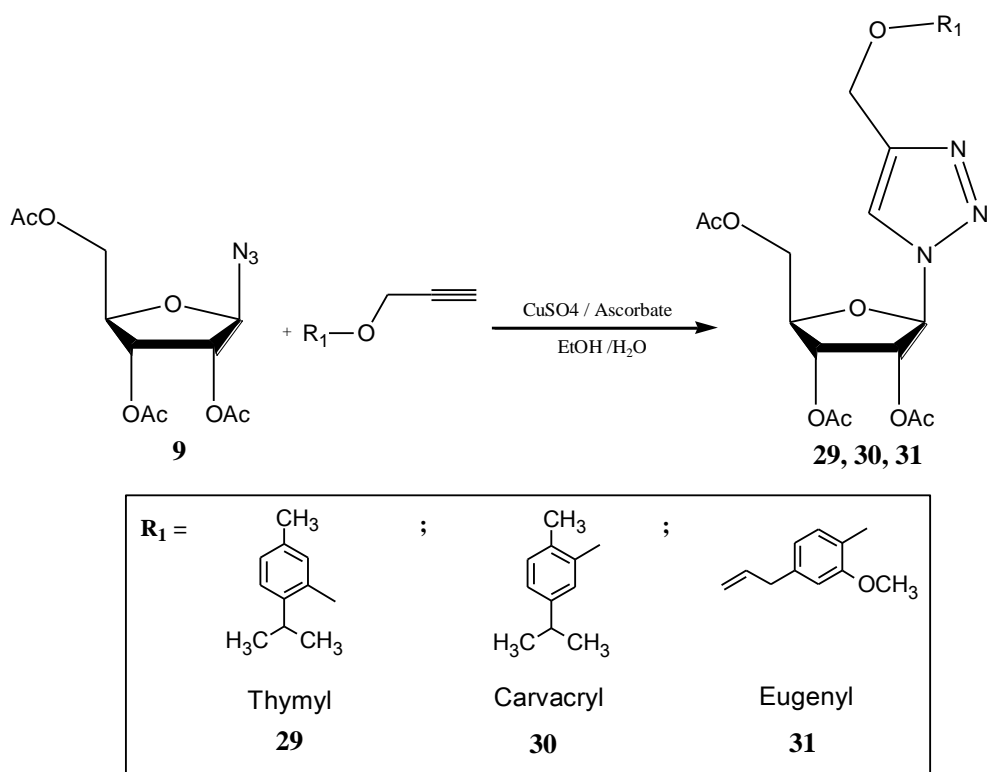


Schéma 33 : Synthèse des triazoles ribosylés

L'analyse par spectrométrie de masse du composé **29** (Figure 14), dont la masse molaire est 489.21 g/mol, présente un pic d'une valeur de 490.21 ce qui correspond à la masse [M+H] de ce composé. Pour le composé **31**, son spectre de masse montre un pic de 504.19 g/mol, ce qui correspond parfaitement à la masse [M+H] de ce composé (Figure 15).

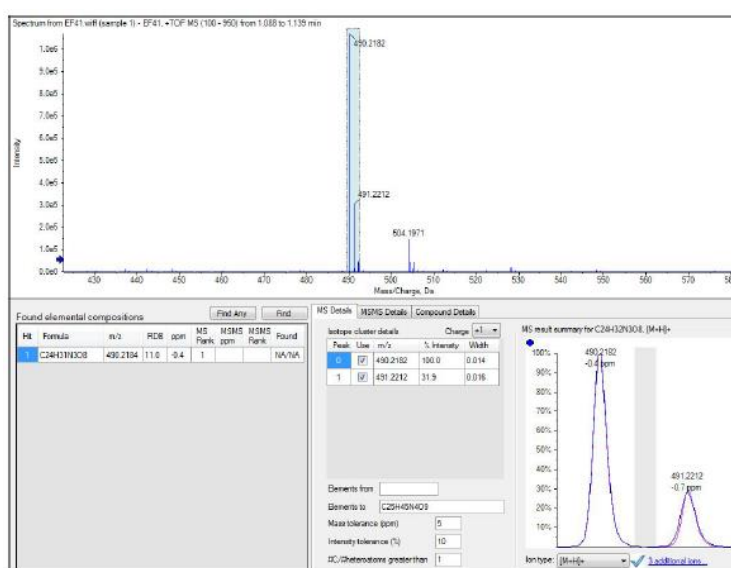


Figure 14 : Spectre de masse du produit **29**.

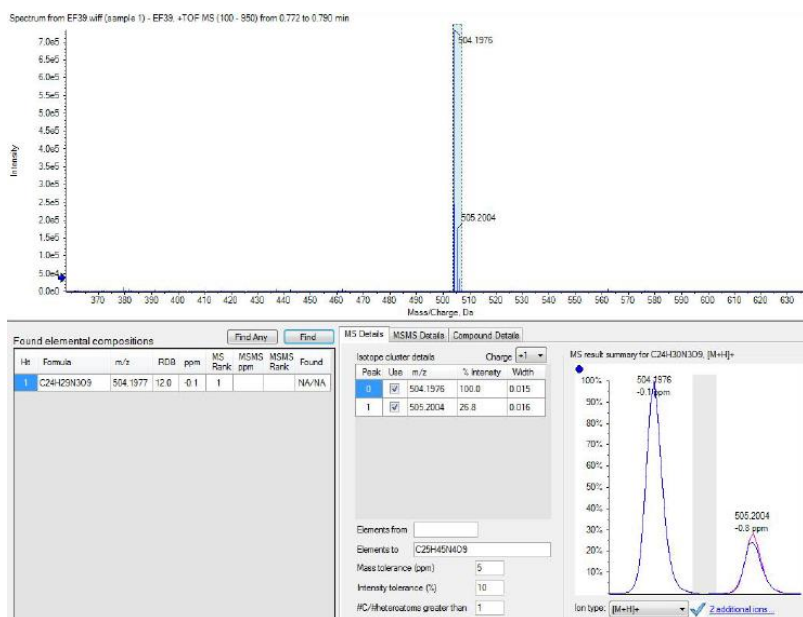


Figure 15 : Spectre de masse du produit **31**.

Ces produits ribosylés obtenus ont subi une trans-estérification (Schéma 34) en vue de les déprotéger selon la méthode de Zemplen citée précédemment. Après purification sur colonne chromatographique, les produits (**32**, **33**, **34**) ont été isolés avec de moyens à bons rendements.

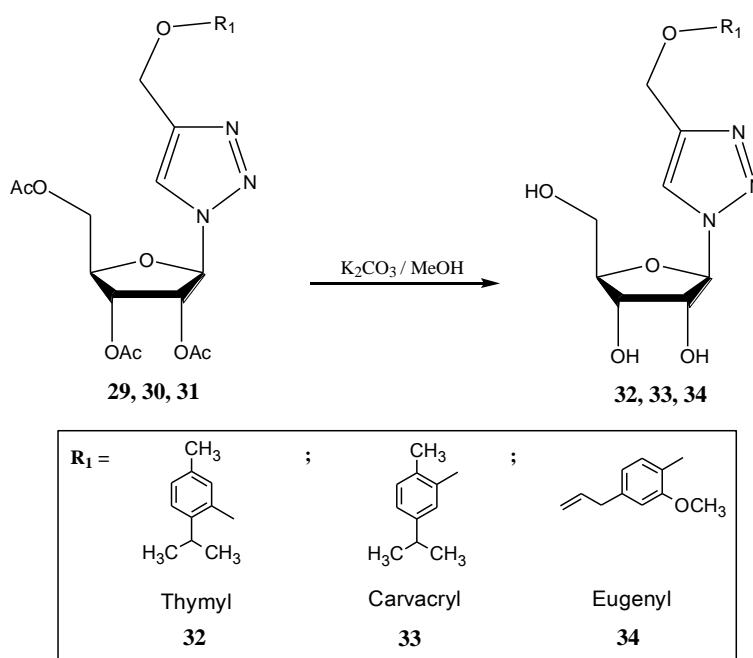


Schéma 34 : Déprotection des triazoles ribosylés

Les structures chimiques des composés **32**, **33** et **34** ont été confirmées par RMN du proton et du carbone 13. On note bien la disparition des signaux correspondants aux protons du CH₃ des groupements acétyles.

4. Synthèse des dérivés triazoliques de l'azidoglycinate de méthyle N-protégé :

L'α-azidoglycinate de méthyle N-protégé (**13**) est mis en réaction dans les conditions de la CuAAC décrites précédemment avec les éthers de propargyle correspondants au thymol, au carvacrol et à l'eugénol (**1**, **2**, **3**), conduit aux dérivés triazoliques désirés (**35**, **36**, **37**) (Schéma 35), avec de bons rendements (respectivement 83%, 75%, 74%) après purification sur colonne de gel de silice.

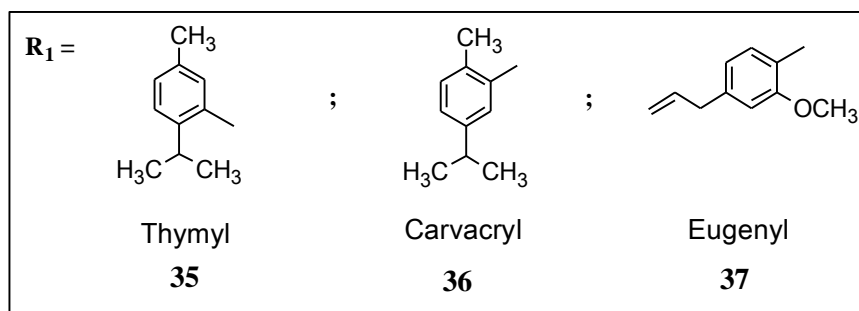
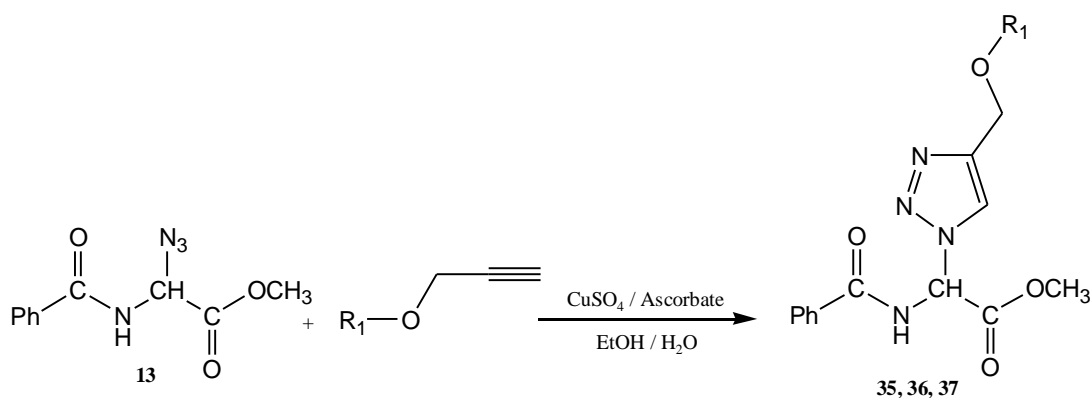


Schéma 35 : Synthèse des dérivés triazoliques de l'ester méthylique de la glycine N-protégée

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ainsi que l'analyse par spectroscopie de masse confirment bien les structures des molécules obtenues :

Le spectre RMN ¹³C du produit **35** (Figure 16) présente un signal à 54.11 ppm relatif au carbone CH de la glycine lié au noyau triazolique et deux signaux à 165.37 ppm et 166.92

ppm relatifs respectivement à la fonction carbonyle de l'amide et la fonction carbonyle de l'ester.

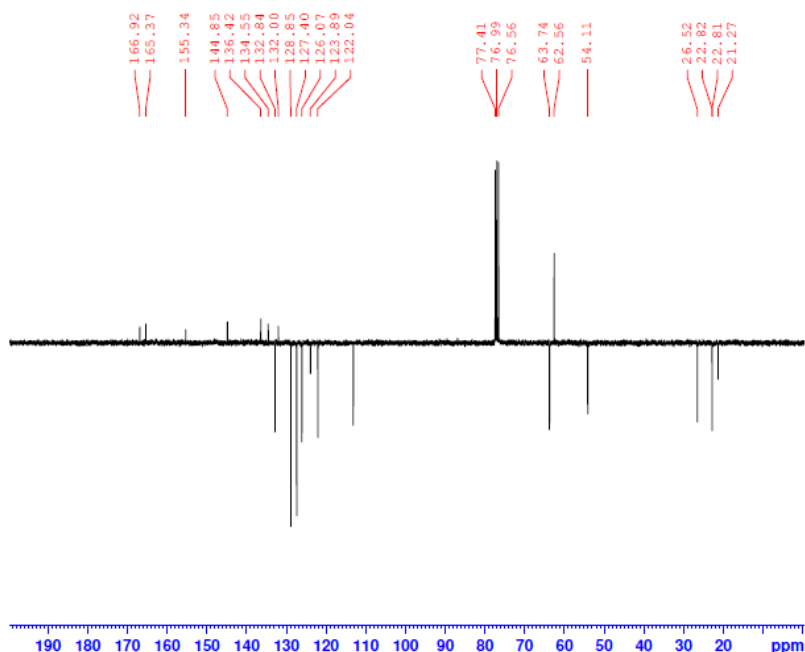


Figure 16 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 – 75 MHz) du produit **35**

Le spectre RMN ^1H du produit **36** (Figure 17) présente un singulet à 3.91 ppm correspondant aux protons du groupement methoxy de la glycine, un singulet à 5.24 ppm relatif aux protons du groupement CH_2O et un doublet à 7.06 ppm correspondant au proton du groupement CH de la glycine.

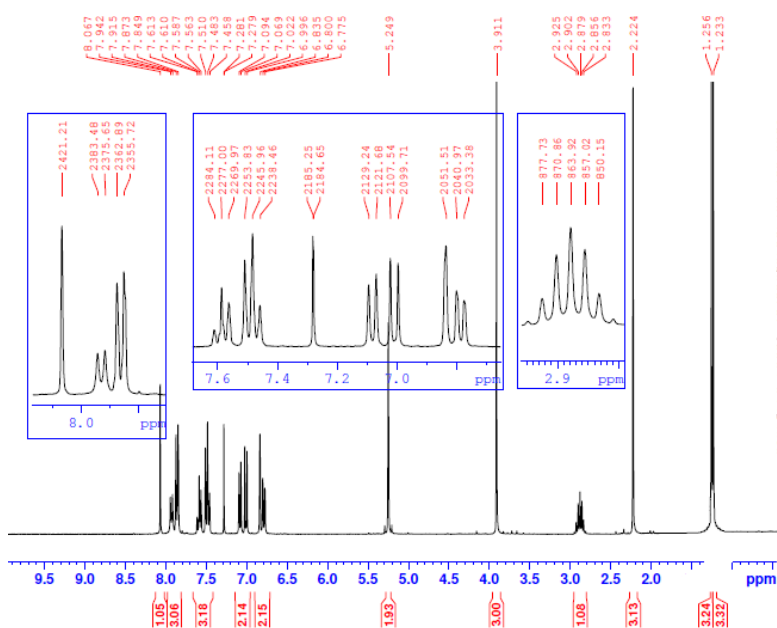


Figure 17 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 – 300 MHz) du composé **36**

Pour le composé **37**, son spectre de masse (Figure 18) présente un pic d'une valeur de 437.18 g/mol, ce qui correspond à la masse molaire $[M+H]$ de ce composé.

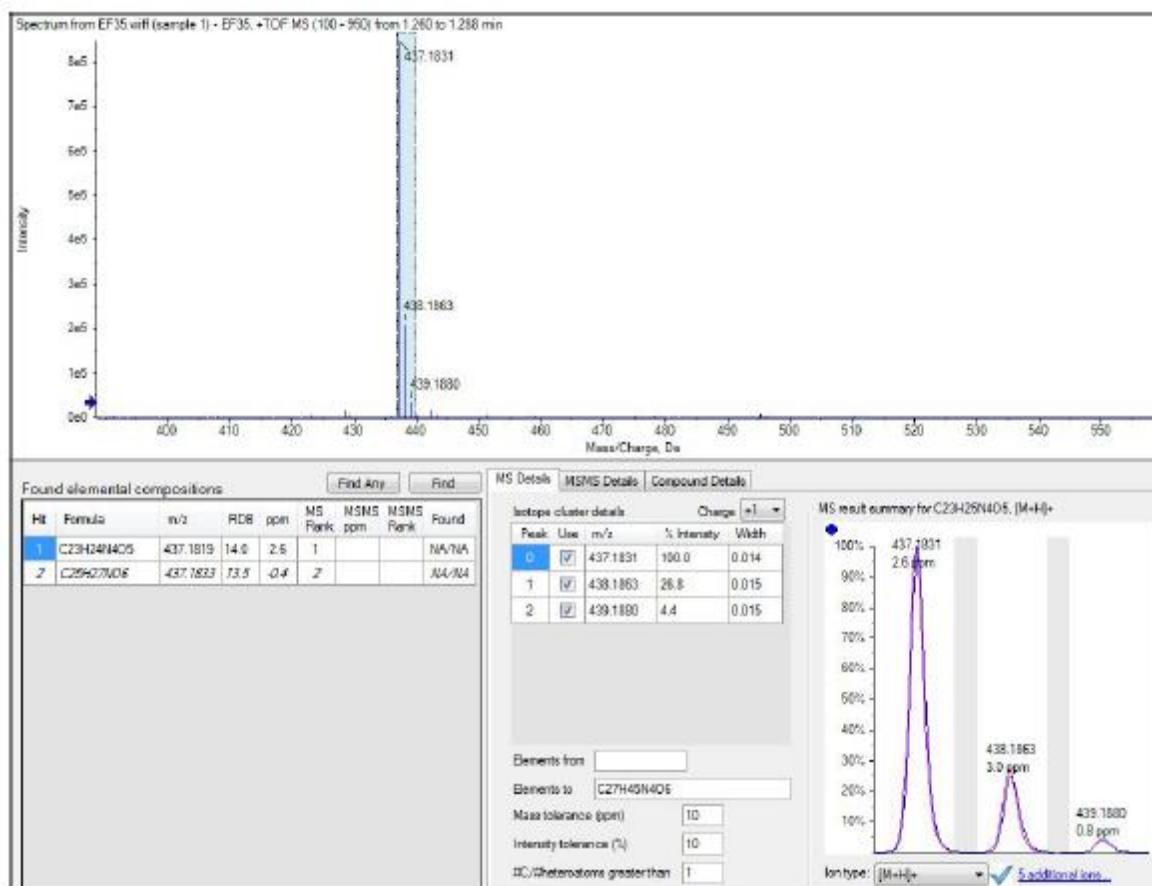


Figure 18 : Spectre de masse du composé **37**

5. Synthèse des dérivés triazoliques du 1-azido-tétradécane :

Le 1-azido-tétradécane mis en réaction avec les dipolarophiles synthétisés précédemment (**1**, **2**, **3**) dans les mêmes conditions réactionnelles précédentes, conduit à la formation des dérivés triazoliques désirés (**38**, **39**, **40**) (Schéma 36). Ces derniers sont purifiés sur colonne chromatographique, leurs rendements respectifs sont de l'ordre de 90%, 70% et 87%.

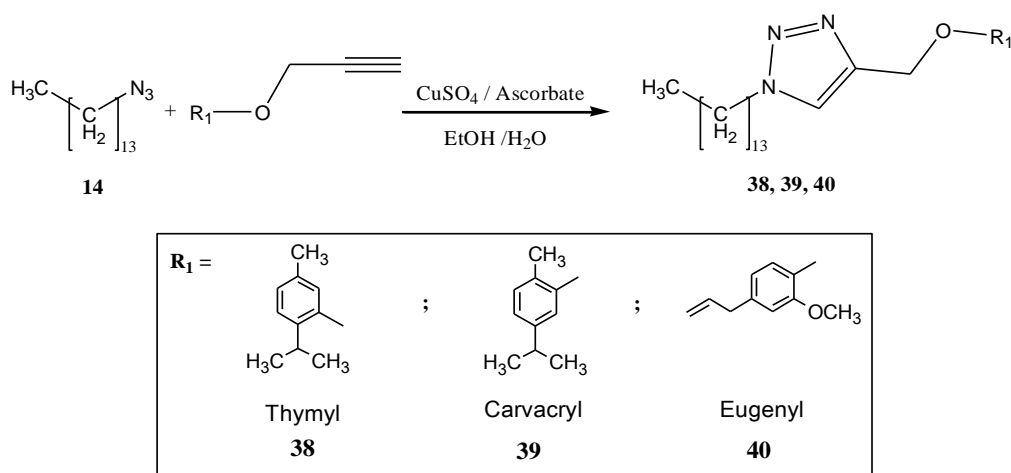


Schéma 36 : Synthèse des dérivés triazoliques du 1-azido-tétradécane

Les produits obtenus 38, 39 et 40 ont été caractérisés et identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles, RMN ¹H, ¹³C et spectrométrie de masse :

Le spectre de masse du produit **38** (Figure 19) présente un pic d'une valeur de 428.36 g/mol ce qui correspond à la masse [M+H] de ce composé.

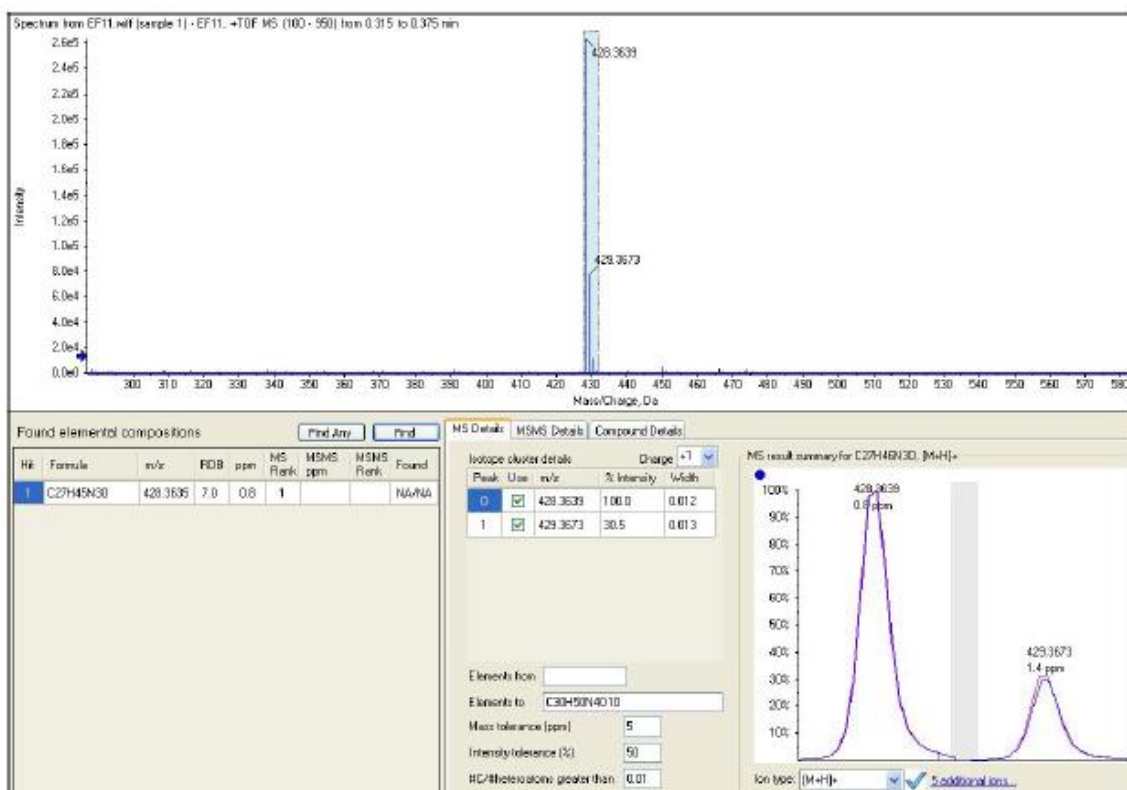


Figure 19 : Spectre de masse du produit **38**.

Pour le produit **39**, son spectre RMN ^{13}C (Figure 20) présente 12 signaux entre 22.70 ppm et 31.93 ppm relatifs aux carbones des groupements CH_2 de la chaîne aliphatique, celui lié au noyau triazolique apparaît à 50.44 ppm et le carbone triazolique à 156.38 ppm.

Le spectre RMN ^1H du produit **40** (Figure 21) révèle la présence d'un multiplet à 1.27 ppm correspondant aux 22 protons des CH_2 de la chaîne aliphatique, un signal sous forme de doublet dédoublé de triplet apparaît vers 5.9 ppm est relatif au proton du CH acétylénique de l'eugénol. Le signal du proton triazolique apparaît à 7.62 ppm.

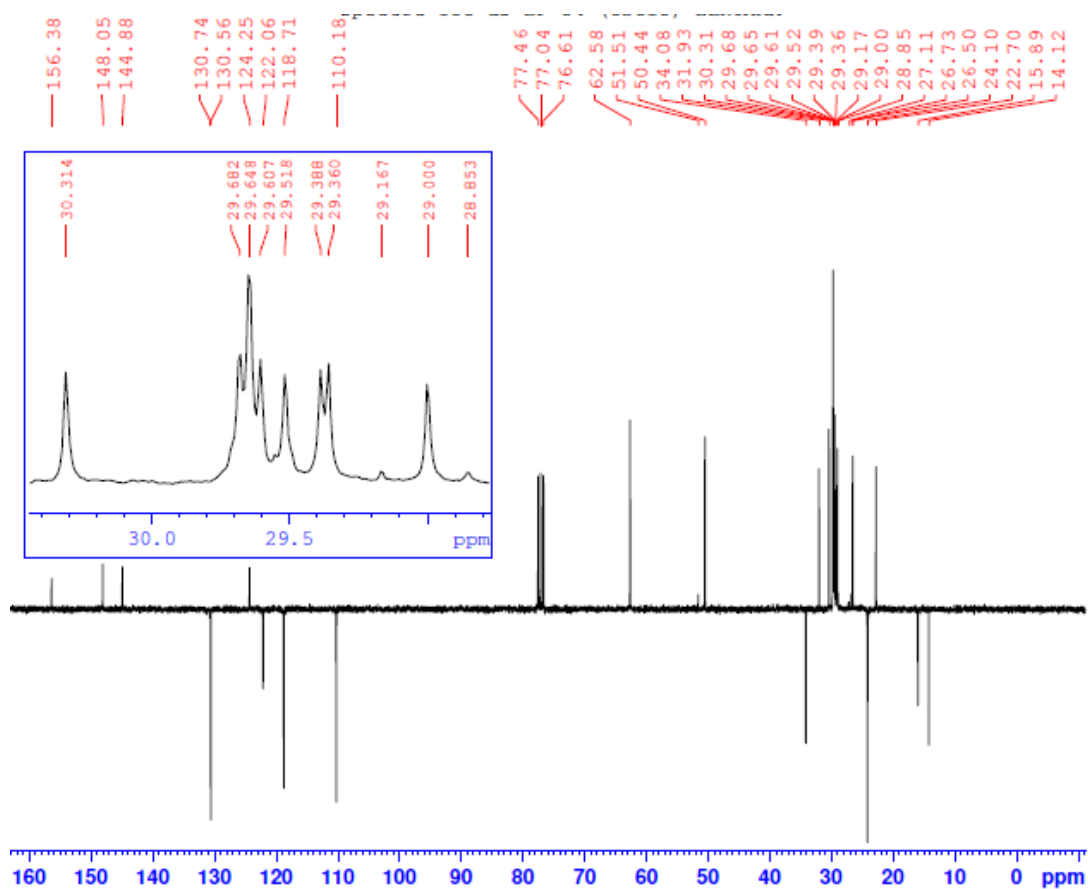


Figure 20 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 – 75 MHz) du produit **39**

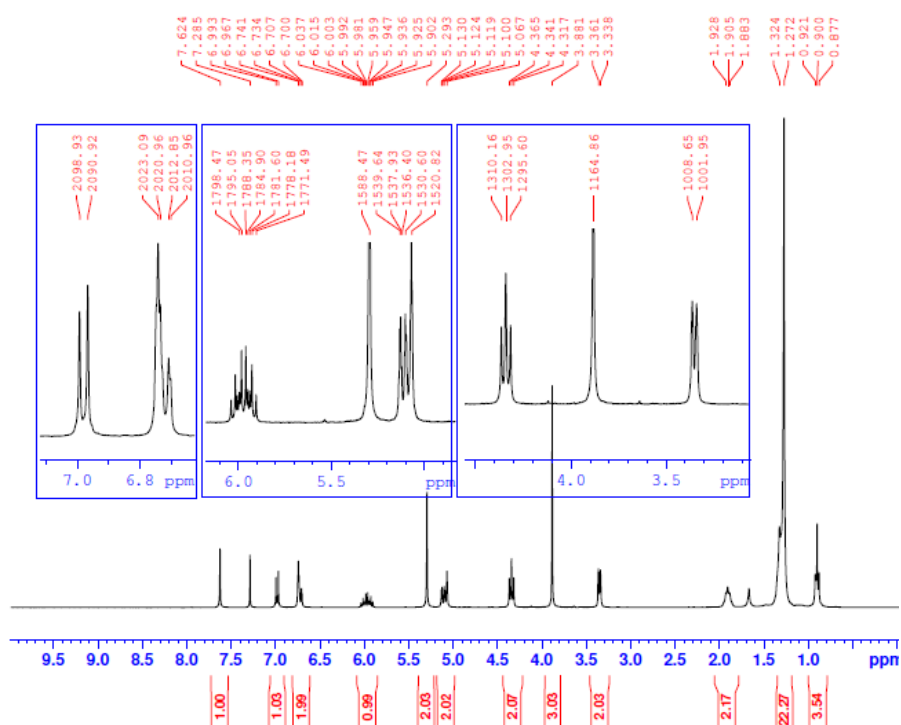


Figure 21 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 – 300 MHz) du produit **40**

6. Synthèse des dérivés triazoliques de l'azido-picoline :

Les éthers de propargyle correspondants aux monoterpénoïdes sujets de cette étude (**1**, **2**, **3**) ont été mis en réaction avec l'azido-picoline dans les mêmes conditions précédentes (Schéma 37). Les produits synthétisés sont purifiés par chromatographie sur colonne à gel de silice et sont obtenus purs avec de bons rendements (63%, 72%, 70%).

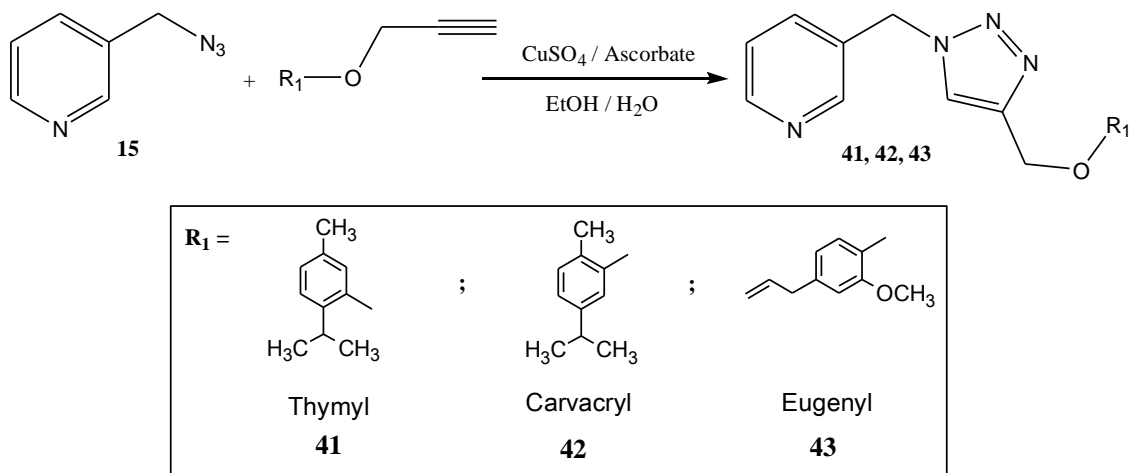


Schéma 37 : Synthèse des dérivés triazoliques de l'azido-picoline

Les structures chimiques de ces composés ont été confirmées par analyse spectrale ^1H RMN, ^{13}C RMN et SM :

Le spectre RMN ^1H du produit **41** (Figure 22) présente un signal sous forme de singulet vers 5.24 ppm relatif aux protons du CH_2 liant le noyau triazolique à la picoline. Un signal très déblindé sous forme de doublet vers 8.62 ppm correspond au proton du CHN aromatique de la picoline.

Le spectre RMN ^{13}C du produit **42** (Figure 23) présente un signal à 55.70 ppm relatif au carbone du groupement CH_2N et un signal à 62.50 ppm relatif au carbone du groupement CH_2O . Le signal à 148.01 correspond au carbone du CH aromatique lié à l'azote de la picoline.

Pour le produit **43**, son spectre de masse (Figure 24) présente un signal d'une valeur de 337.16 g/mol, ce qui correspond à la masse molaire $[\text{M}+\text{H}]$ de ce composé.

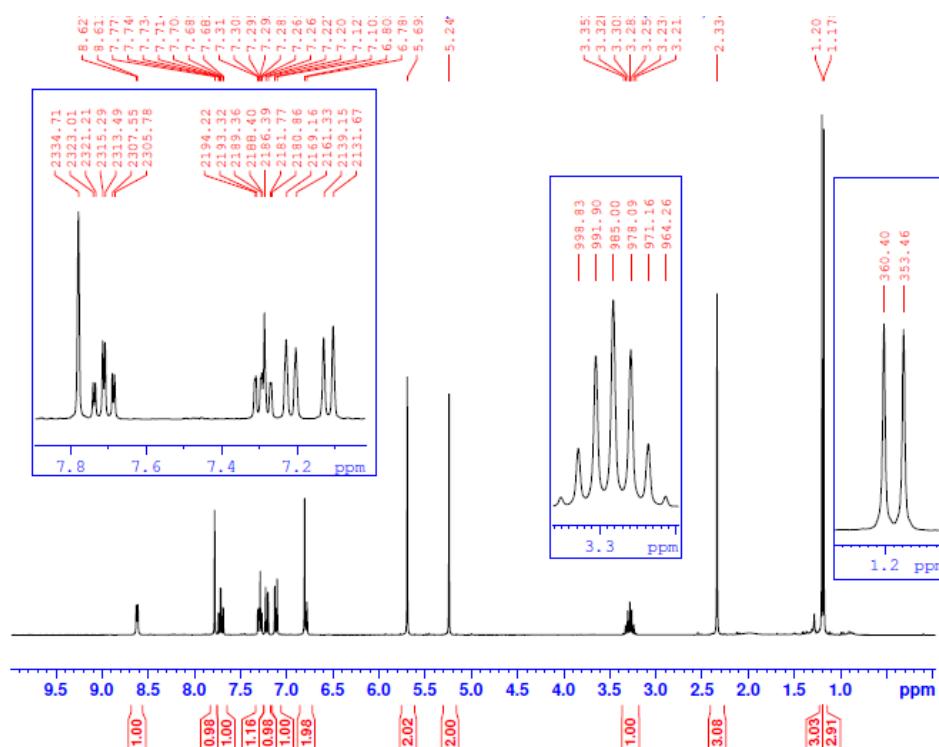


Figure 22 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 – 300 MHz) du produit **41**

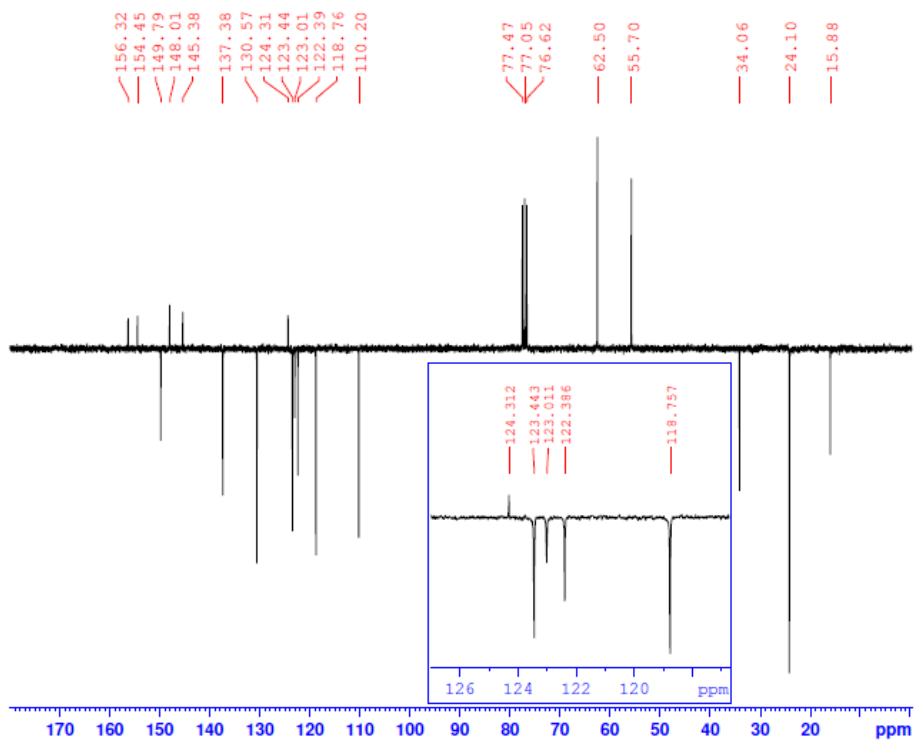


Figure 23 : Spectre RMN 13C (CDCl₃ – 75 MHz) du produit 42

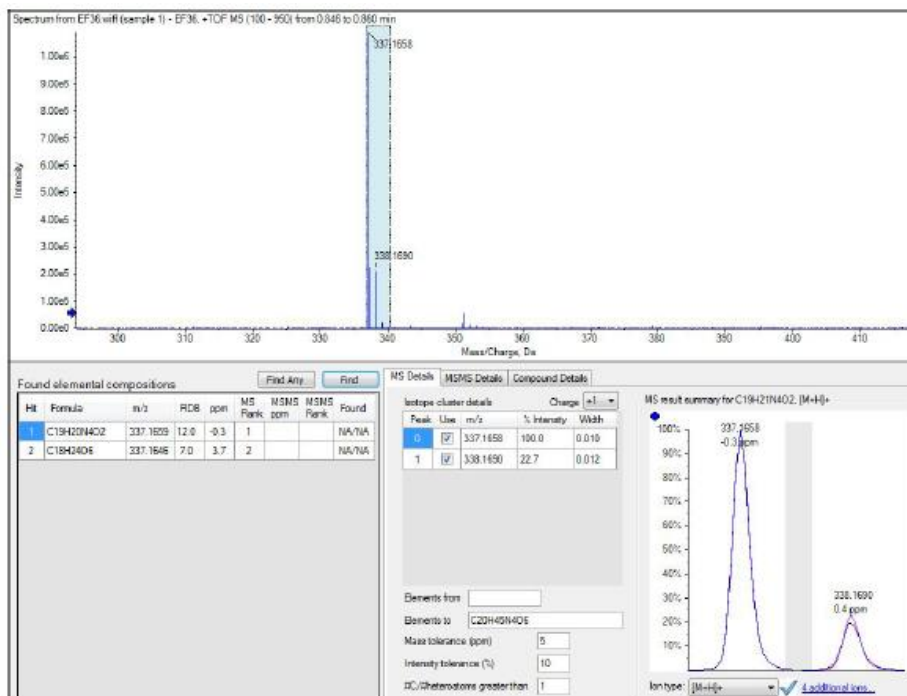


Figure 24 : Spectre de masse du produit 43.

7. Synthèse des dérivés triazoliques du 4-azidométhylbenzophénone :

Le dérivé azoture (**16**) réagit avec les dipolarophiles (**1**, **2**, **3**) dans les conditions de la CuAAC déjà décrites ci-dessus et conduit à la formation des dérivés triazoliques correspondant (**44**, **45**, **46**) (Schéma 38). Ces derniers sont purifiés sur colonne chromatographique et ces produits synthétisés sont obtenus avec de bons rendements (84%, 78%, 80%).

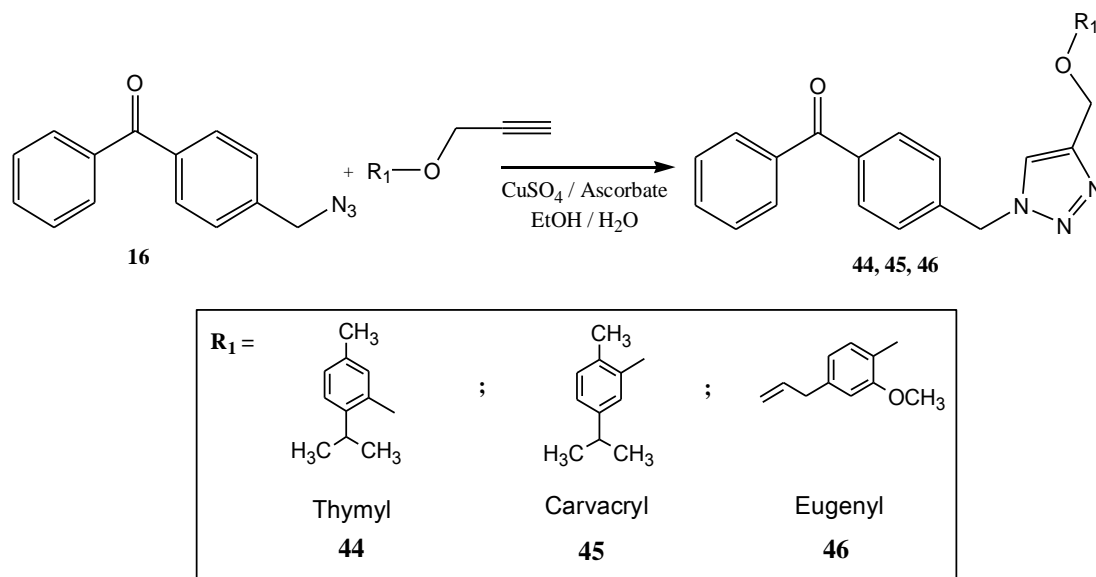


Schéma 38 : Synthèse des dérivés triazoliques de la benzophénone.

Les structures chimiques de ces composés ont été confirmées par analyse spectrale RMN ¹H, RMN ¹³C et SM :

Le spectre RMN ¹H du produit **44** (Figure 25) présente un signal sous forme de singulet à 5.65 ppm qui correspond aux protons du CH₂O et plusieurs signaux entre 6.78 ppm et 7.83 ppm relatifs aux 12 protons aromatiques de la molécule ainsi qu'au proton triazolique.

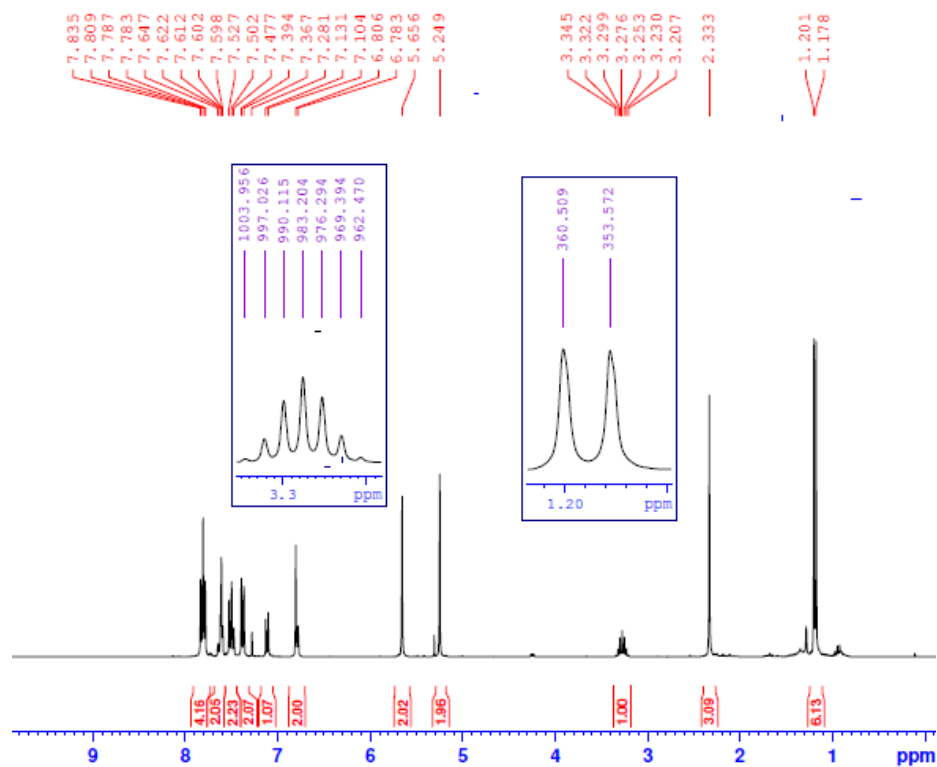


Figure 25 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 – 300 MHz) du produit **44**

Le spectre de masse du produit **44** (Figure 26) présente un pic d'une valeur de 426.21 g/mol ce qui correspond à la masse $[\text{M}+\text{H}]$ de ce composé.

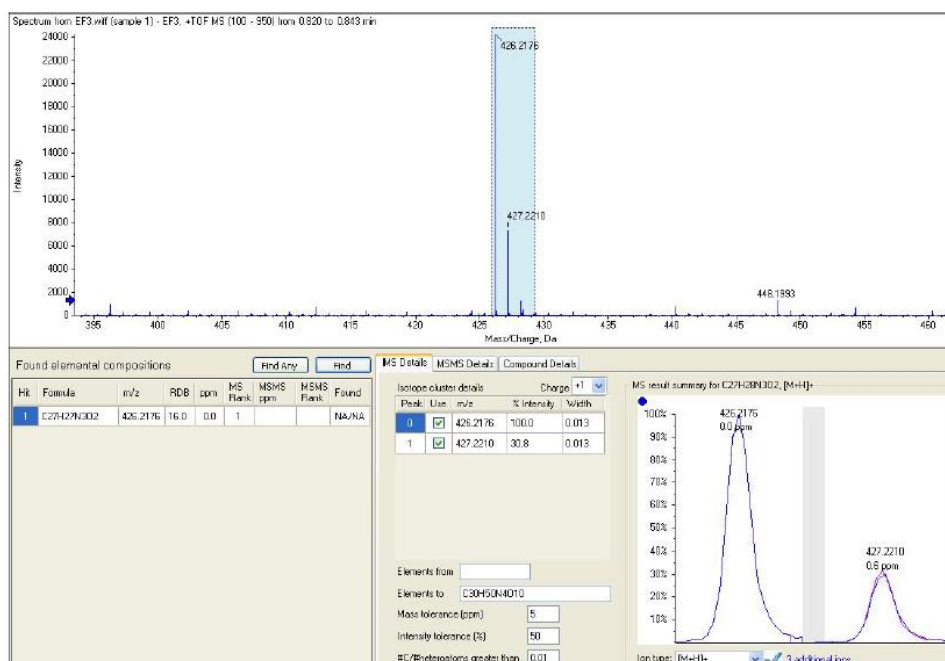


Figure 26 : Spectre de masse du produit **44**.

Le spectre RMN ^{13}C du produit **45** (Figure 27) présente un signal à 53.69 ppm correspondant au carbone du groupement CH_2N et un signal à 62.50 ppm correspondant au carbone du groupement CH_2O . Un signal très déblindé à 195.89 ppm correspond au carbone du groupement carbonyle de la benzophénone.

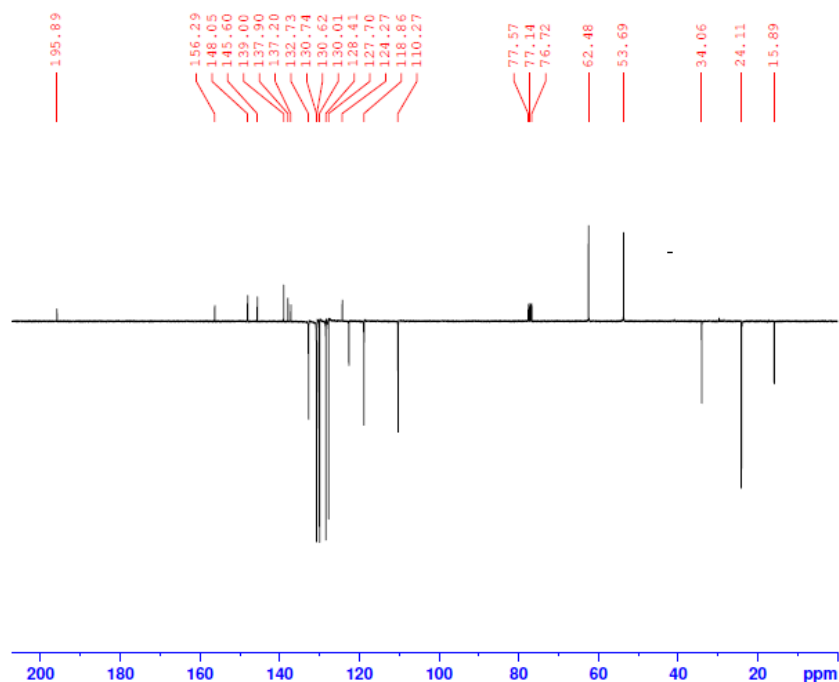


Figure 27 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl₃ – 75 MHz) du produit **45**

Conclusion :

Le travail présenté ci-dessus est une continuité des travaux de recherche effectués au sein de notre laboratoire LCOA qui consiste à élaborer de nouveaux hétérocycles à visée thérapeutique. L'objectif étant de synthétiser de nouveaux dérivés triazoliques de substances issues de produits naturels, notamment le thymol, le carvacrol et l'eugénol et ceci dans les conditions de la CuAAC qui répond au concept de la chimie click. Les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements, leur identification a été réalisée par analyses spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C et par spectrométrie de masse. L'évaluation de l'activité biologique des produits synthétisés permettra d'évaluer leurs potentiels thérapeutiques et ces résultats seront décrits au Chapitre III.

Références – Chap. II

- [1] Trombetta D., Castelli F., Sarpietro M. G., Venuti V., Cristani M., Daniele C., Saija A., Mazzanti G., Bisignano G., Mechanisms of Antibacterial Action of Three Monoterpenes, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2005, p. 2474–2478.
- [2] Salakhutdinov N. F., Volcho K. P., Yarovaya O. I., Monoterpenes as renewable source of biologically active compounds, *Pure Appl. Chem.*, 2017, conference paper.
- [3] Kennedy J., Mutasynthesis, chemobiosynthesis, and back to semi-synthesis: combining synthetic chemistry and biosynthetic engineering for diversifying natural products, *Nat. Prod. Rep.*, 2008, 25, 25–34.
- [4] Heinrich M., Barnes J., Gibbons S., Williamson E. M., *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy*, 2e edition, Churchill Livingstone ELSEVIER, 2012.
- [5] Salehi B., Mishra A. P., Shukla I., Sharifi-Rad M., Del Mar Contreras M., Segura-Carretero A., Fathi H., Nasrabadi N. N., Kobarfard F., Sharifi-Rad J., *Phytotherapy Research*, 2018, 32, 1-19.
- [6] Baser K. H., *Current Pharmaceutical Design*, 2008, 14, 3106-3120.
- [7] Aydin S., Baser K. H., Ozturk Y., The chemistry and pharmacology of *Origanum* (kekik) water. In: Ch Franz, A. Mathe and G. Buchbauer Eds; *Proceedings of the 27th International Symposium on Essential, Oils, Essential Oils: Basic and Applied Research*; Vienna, 1997, 52-60.
- [8] Baricevic B., Bartol T., The biological/pharmacological activity of the *Origanum* genus. In: Kintzios SE Ed, *Oregano, The Genera Origanum and Lippia*. London, Taylor and Francis, 2002, 177-213.
- [9] Akgul A., Kivanc M., *Int J Food Microbiol*, 1988, 6, 263-268.
- [10] Tabanca N., Demirci F., Ozek T., Tumen G., Baser K. H., *Chem Nat Comp*, 37, 2001, 238-241.
- [11] Baydar H., Sagdic O., Ozkan G., Karadogan T., *Food Control*, 15, 2004, 169-72.
- [12] Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar M., *Food Chem Toxicol*, 46, 2008, 446-75.
- [13] Nostro A., Blanco A. R., Cannatelli M. A., Enea V., Flamini G., Morelli I., Roccaro A. S., Alonzo V., *FEMS Microbiol Lett*, 230, 2004, 191-195.

- [14] Zeytinoglu M., Aydin S., Ozturk Y., Baser KHC., *Acta Pharm Turcica*, 40, 1998, 93-98.
- [15] Karkabounas S., Kostoula O. K., Daskalou T., Veltsistas P., Karamousis M., Zelovitis I., Metsios A., Lekkas P., Evangelou A. M., Kotsis N., Skoufos I., *Exp Oncol*, 28, 2006, 121-125.
- [16] Koparal A. T., Zeytinoglu M., *Cytotechnology*, 43, 2003, 149-154.
- [17] Ipek E., Ayaz Tuylu B., Zeytinoglu H., *Cytotechnology*, 43, 2003, 145-148.
- [18] Ipek E., Zeytinoglu H., Okay S., Tuylu B. A., Kurkcuoglu M., Baser KHC., *Food Chem*, 93, 2005, 551-556.
- [19] Mezzoug N., Elhadri A., Dallouh A., Amkiss S., Skali N. S., Abrini J., Zhirib A., Baudoux D., Dialloc B., El Jaziric M., Idaomar M., *Mutat Res-Gen Tox En*, 2007, 629, 100-110.
- [20] Aydin S., Basaran A. A., Basaran N., *Mutat Res-Gen Tox En*, 2005, 581, 43-53.
- [21] Aydin S., Basaran A. A., Basaran N., *J Agric Food Chem*, 2005, 53, 1299-12305.
- [22] Wagner H., Wierer M., Bauer R., *Planta Med*, 1986, 52, 184-187.
- [23] Force M., Sparks W. S., Ronzio R. A., *Phytother Res*, 2000, 14, 213-214.
- [24] Karpouhtsis I., Pardali E., Feggou E., Kokkini S., Scouras Z. G., Mavragani-Tsipidou P., *J Agric Food Chem*, 1998, 46, 1111-1115.
- [25] Somesh S., Madhuri K., *Triazolyl Glycoconjugates and their Impact in Medicinal Chemistry*, *Org Chem Ind J.*, 2016, 12(4):104.
- [26] Williamson A. W., *Theory of etherification*, *Phil. Mag*, 37, 1850, 350-356.
- [27] Ouellette J. R., David Rawn J., In: *Organic Chemistry 2nd Ed*, Ch 17: Ethers and Epoxides, USA, 2018, 507-536.
- [28] Kunz H., Waldmann H., In: *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering: Comprehensive Organic Synthesis Vol 6*, Ch 3: Protecting group, Netherland, 1991, 631-701.
- [29] Mandal S., Mandal S., Ghosh S. K., Sar P., Ghosh A., Saha R., Saha B., A review on the advancement of ether synthesis from organic solvent to water, *RSC Adv.*, 2016, 6, 69605-69614
- [30] Paul S., Gupta M., Zinc-catalyzed Williamson ether synthesis in the absence of base, *Tetrahedron Letters*, 2004, 45, 8825-8829.
- [31] Peng Y., Song G., Combined microwave and ultrasound assisted Williamson ether synthesis in the absence of phase-transfer catalysts, *Green Chemistry*, 2002, 4, 349-351.

- [32] Lindstedt E., Ghosh R., Olofsson B., Metal-Free Synthesis of Aryl Ethers in Water, 2013, 15(23): 6070-6073.
- [33] Shen X., Neumann C. N., Kleinlein C., Goldberg N. W., Ritter T., Alkyl Aryl Ether Bond Formation with PhenoFluor, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 1 – 5
- [34] Bessodes M., Shamsazar J., Antonakis K., Crown Ether Catalyzed O-Alkylation of Carbohydrates and Nucleosides, *Synthesis*, 1988, 07, 560–562.
- [35] Miethchen R., Holz J., Jens P. Z., Micellen in wasserfreiem fluorwasserstoff: aggregation von acetylierten 3-O-(n-Alkyl)-Derivaten der D-glucopyranose, *Chem.*, 1989, 29, 420.
- [36] Ben-Tama A., El Hadrami El M., I. Marhraoui, Synthèse de nouveaux glycosyl-1,2,3-triazoles α -aminoesters, 2010, Faculté des sciences et techniques de Fès.
- [37] Beckmann H. S. G., Wittmann V., Azides in carbohydrates chemistry, In: *Organic Azides: Syntheses and Applications*, Ch 16, Stefan Bräse Eds, Chichester, 2010, 469-490.
- [38] Bertho A., Über Azidoderivate der Glucose, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1930, 63, 836–843.
- [39] Gyorgydeak Z., Szilagyi L., Paulsen H., *J. Carbohydr. Chem.*, 1993, 12, 139-63.
- [40] Hayashi M., Kawabala H., in *Recent Devel. Carbohydrate Res.*, Vol. 1, Ed.; S.G. Pandalai, Transworld Research Network, Trivandrum, 2003, 195- 208.
- [41] Gyorgydeak Z., Thiem J., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 2006, 60, 103-82.
- [42] Paulsen H., Gyorgydeak Z., Friedmann M., *Chem. Ber.*, 1974, 107, 1568-1578.
- [43] Misra A. K., Tiwari P., Madhusudan S. K., 2005, HClO_4 - SiO_2 catalyzed per-O-acetylation of carbohydrates, *Carbohydrate Research*, 340(2), 325–329.
- [44] Behrend R., Osten H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1905, 343, 133-151.
- [45] Wolfrom M. L., Thompson A., *Method. Carbohydr. Chem.*, 1963, 211-215.
- [46] Kartha K. P. R., Field R. A., Iodine: A versatile reagent in carbohydrate chemistry IV. Per-O-acetylation, regioselective acylation and acetolysis. *Tetrahedron*, 1977, 53(34), 11753–11766.
- [47] Malkinson J. P., Falconer R. A., Toth I., *J. Org. Chem.*, 2000, 65(17), 5249-5252
- [48] Kober R., Steglich W., Untersuchungen zur Reaktion von Acylaminobrommalonestern und Acylaminobromessigestern mit Trialkylphosphiten – eine einfache Synthese von 2-Amino-2-(diethoxyphosphoryl)essigsäure-ethylester, *Liebigs Annalen der Chemie*, 1983, 4, 599-609.

- [49] Achamlal S., Elachgar A., El Hallaoui A., El Hajji S., Roumestant M. L., Viallefont P., Synthesis of α -triazolyl α -amino acid derivatives, *Amino Acids*, 1997, 12(3-4), 257–263.
- [50] Huisgen R., Guenter S., Leander M., 1,3-Dipolar cycloadditions. XXXII. Kinetics of the addition of organic azides to carbon–carbon multiple bonds, *Chem Ber*, 1967, 100, 2494–2507.
- [51] Rostovtsev V. V., Green LG., Fokin VV., Sharpless KB., A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes, *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 2596–2599.
- [52] Tornøe CW., Christensen C., Meldal M., Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides, *J Org Chem*, 2002, 67, 3057–3064.
- [53] Meldal M., Tornøe C. W., Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. *Chemical Reviews*, 2008, 108(8), 2952–3015.
- [54] Zhang L., Chen X., Xue P., Sun HHY., Williams ID., Sharpless KB., Fokin VV., Jia G., Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides, *J Am Chem Soc.*, 2005, 127, 15998–15999.
- [55] Majireck MM., Weinreb SM., A study of scope and regioselectivity of the ruthenium-catalyzed (3+2)- cycloaddition of azides with internal alkynes, *J Org Chem*, 2006, 71, 8680–8683.
- [56] Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B., Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions, *Angew. Chem. Int.*, 2001, 40, 2004-2021.
- [57] Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V. V., Noodleman L., Sharpless K. B., Fokin V. V., Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 210-216.
- [58] Zemplén G., Pacsu. E., *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 1929, 62, 1613-1614.
- [59] Oukessou M., Thèse : Synthèse, Dérivation et Evaluation de Pharmacophores Hybrides Alcynyl-TriAzolylCarbinol N-glycosylés, Ch. (2), Univ. Sidi Moh. Ben Abd., 2014.

Partie expérimentale

Généralités :

Les manipulations ont été effectuées dans de la verrerie séchée à l'étuve, les réactifs et les solvants utilisés lors des réactions sont obtenus auprès de fournisseurs de produits chimiques et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Les substances naturelles (thymol, carvacrol, eugenol) ont été extraites à partir de l'huile essentielle de plante par distillation fractionnée. Leurs structures chimiques ont été confirmées par RMN du proton et du carbone.

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince avec des plaques commerciales de silice Merck 60 PF₂₅₄ d'une épaisseur de 0,2mm. La révélation est réalisée sous lampe ultra-violet à 254 nm.

Les produits ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice 60 (Merck 230-400 mesh) avec des solvants de qualité ACS.

L'évaporation des solvants est effectuée sur évaporateur rotatif relié à une trompe d'eau sous pression réduite.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil électrothermal IA 9000 à l'aide de tubes capillaires ouverts.

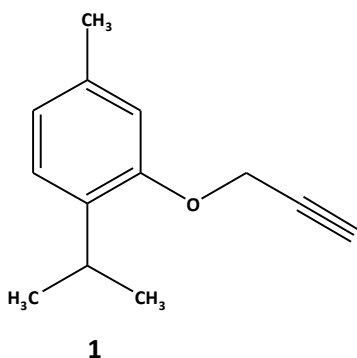
Les spectres RMN du proton et du carbone ont été effectués au centre universitaire régional d'interface (CURI) de Fès sur un appareil de type BRUKER AC-300, avec une fréquence de 300 MHz pour les spectres de proton et 75 MHz pour les spectres de carbone. Le chloroforme deutéré (CDCl₃) et le méthanol deutéré (MeOD) ont été utilisés comme solvants. Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par millions (ppm). Les constantes de couplage *J* sont exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet), dd (doublet dédoublet), ddd (doublet de doublet dédoublet), ddt (doublet dédoublet de triplets).

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

I. Préparation des dipolarophiles :

1. Préparation du 1-Isopropyl-4-méthyl-2-prop-2-ynyloxy-benzène :

Le thymol (1 mmole) est mis en réaction avec le NaH (1,8 mmole) dans du THF (10 ml) et une quantité catalytique d'éther couronne (0,04 mmole), puis le bromure de propargyl (1,1 mmole) est ajouté au mélange et on laisse sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Une fois la réaction terminée, le solvant est évaporé, le résidu obtenu est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée et évaporée. Le produit brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant comme solvant un mélange d'hexane-acétate d'éthyl (10/1), on obtient ainsi le produit **1**.



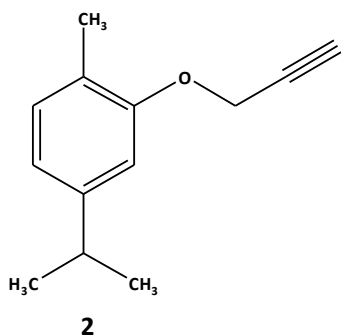
Formule chimique	: C ₁₃ H ₁₆ O
Masse molaire	: 188g/mol
Aspect physique	: Huile jaune
Rendement	: 75%
Rapport frontal	: 0,89 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 10/1)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): 1.29 (d, 6H, CH₃-CH_{thymol}, J=7.00) ; 2.38 (s, 3H, CH_{3thymol}) ; 2.56 (s, 1H, CH_{acétylénique}) ; 3,40-3.54 (sept, 1H, CH-(CH₃)_{2thymol}, J=6.91) ; 4,77 (s, 2H, CH₂-O) ; 6,86 - 7,2 (m, 3H, CH_{Ar.thymol}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz): 21.35 (CH₃) ; 22.91 (2CH₃) ; 26.54 (CH-(CH₃)_{2thymol}) ; 56.16 (CH₂O) ; 75.06 (CH_{alcyne}) ; 79.21 (C_{alcyne}) ; 113.17-126.17 (3CH_{Ar}) ; 134.8-154.83 (3C_{Ar}).

2. Préparation du 4-Isopropyl-1-méthyl-2-prop-2-ynyloxy-benzène :

Le carvacrol est O-alkylé dans les mêmes conditions citées précédemment pour le thymol, le composé **2** est ainsi isolé.



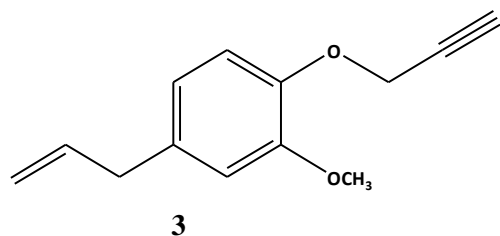
Formule chimique : $C_{13}H_{16}O$
 Masse molaire : 188g/mol
 Aspect physique : Huile jaune
 Rendement : 81%
 Rapport frontal : 0,65 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 10/1)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300MHz): 1.25 (d, 6H, $CH_3-CH_{carvacrol}$, $J=6.90$) ; 2.22 (s, 3H, $CH_{3carvacrol}$) ; 2.52 (s, 1H, $CH_{acétylénique}$) ; 2.80-2.95 (sept, 1H, $CH-(CH_3)_2_{carvacrol}$, $J=6.91$) ; 4.63 (s, 2H, CH_2-O) ; 6.71–7.12(m,3H, $CH_{Ar.carvacrol}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz): 15.83 (CH_3) ; 24.04 ($2CH_3$) ; 34.05 ($CH-(CH_3)_2$) ; 61.32 (CH_2O) ; 78.12 (CH_{alcyne}) ; 78.50 (C_{alcyne}) ; 118.80-122.7 ($2CH_{Ar}$) ; 124.30 (C_{Ar}) ; 130.59 (CH_{Ar}) ; 144.81-148.05 ($2C_{Ar}$).

3. Préparation du 4-Allyl-2-methoxy-1-prop-2-ynyloxy-benzene :

L'O-alkylation de l'eugénol est réalisé dans les mêmes conditions cités précédemment pour le thymol se qui conduit au produit **3**.



Formule chimique : $C_{13}H_{14}O_2$
 Masse molaire : 202g/mol
 Aspect physique : Huile jaune
 Rendement : 92%
 Rapport frontal : 0,74 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 10/1)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300MHz): 2.82 (s, 1H, CH_{alcyne}) ; 3.35 (d, 2H, CH_2-Ar , $J=6.6$) ; 3.82 (s, 3H, CH_3O) ; 4.51 (s, 2H, CH_2O) ; 5.08 (m, 2H, $CH_{2vinylique}$) ; 5.92-6.08 (m, 1H, $CH_{vinylique}$) ; 6.71-6.92 (m, 3H, CH_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz): 39.94 (CH_2-Ar) ; 55.88 (CH_3O) ; 62.30 (CH_2O) ; 73.80 (CH_{alcyne}) ; 83.00 (C_{alcyne}) ; 111.15 ($CH_{vinylique}$) ; 114.32 (CH_{Ar}) ; 115.57 ($CH_{2vinylique}$) ; 120.83 (CH_{Ar}) ; 131.95 (C_{Ar}) ; 137.89 (CH_{Ar}) ; 143.91-146.49 ($2C_{Ar}$).

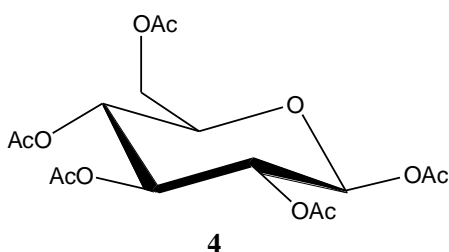
II. Préparation des dipôles :

1. Préparation des dipôles glycosylés :

a. Protection des fonctions hydroxyles des glycosides :

i. Protection du D-Glucose :

Dans un ballon de 100ml, on introduit le D-glucose (16mmole) et 45ml d'anhydride acétique, on maintient le mélange sous agitation à 0°C puis on ajoute de l'iode (2mmol) peu à peu. On laisse sous agitation pendant 2 heures à 0°C puis 1 heure à température ambiante. On remet le mélange à 0°C et on y ajoute 15 ml de méthanol goutte à goutte puis on laisse sous agitation pendant 18 heures à température ambiante. Le mélange est concentré et extrait une première fois au dichlorométhane puis deux fois au Na₂S₂O₃ (1M). Après séchage et évaporation du solvant, l'extrait obtenu est recristallisé dans l'éther diéthylique et conduit au produit **4**.



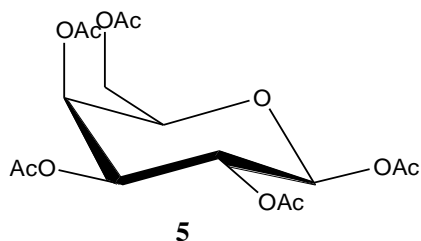
Formule chimique	: C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁
Masse molaire	: 390g/mol
Aspect physique	: Cristaux blancs
Rendement	: 68%
Rapport frontal	: 0,29 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)
T° fusion	: 133°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300Hz): 2.01-2.18 (5s, 15 H, 5 CH₃CO) ; 4.06-4.14 (m, 2 H, CH₂-OAc et CHO, H₆ + H₅) ; 4.29 (dd, H₆, CH₂-OAc, J = 12.6 Hz/ 4.5 Hz) ; 5.05-5.17 (m, 2 H, 2 CHO, H₃ + H₄) ; 5.47 (t, H₂, CHO, J = 9.4 Hz) ; 6.33 (d, H₁, CHO, J = 8.3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75Hz): 20.65-21.24 (5 CH₃, OAc) ; 62.83 (CH₂) ; 67.89 (CHO) ; 70.07 (CHO) ; 70.75 (CHO) ; 71.10 (CHO) ; 88.90 (CHO) ; 170.41-171.70 (5 C=O).

ii. Protection du D-Galactose:

La peracétylation du D-galactose se réalise dans les mêmes conditions précédentes décrites pour le D-glucose et conduit au produit **5**.



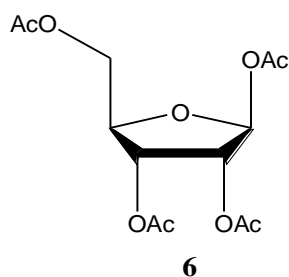
Formule chimique	: C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁
Masse molaire	: 390g/mol
Aspect physique	: Cristaux blancs
Rendement	: 78%
Rapport frontal	: 0,31 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)
T° fusion	: 143°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300Hz): 2.00-2.17 (4 s, 15 H, 5CH₃, OAc) ; 4.03-4.21 (m, H₅+2 H₆, CHO + CH₂OAc) ; 5.08 (dd, H₃, CHO, J = 3.4 Hz/10.4 Hz) ; 5.31-5.37 (m, H₂, CHO) ; 5.44 (dd, H₄, CHO, J = 3.4 Hz/1.01 Hz) ; 5.70 (d, H₁, CHO, J = 8.2Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75Hz): 20.65-21.24 (5CH₃, OAc) ; 62.83 (CH₂) ; 67.89 (CHO) ; 70.07 (CHO) ; 70.75 (CHO) ; 71.10 (CHO) ; 88.90 (CHO) ; 170.41-171.70 (5 C=O).

iii. Protection du D-Ribose:

Le D-Ribose est peracétylé selon la même procédure décrite précédemment pour le D-Glucose pour former le produit **6**.



Formule chimique	: C ₁₃ H ₁₈ O ₉
Masse molaire	: 318g/mol
Aspect physique	: Cristaux blancs
Rendement	: 72%
Rapport frontal	: 0,38 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)
T° fusion	: 112°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300Hz): 2.04-2.10 (4 s, 12 H, 4 CH₃CO) ; 3.97 (dd, H₅, CH₂OAc, J = 12.5 Hz/5.3 Hz) ; 4.22 (dd, H₅, CH₂OAc, J = 12.3 Hz/5.3 Hz) ; 4.95 (dt, H₄, CHO, J = 8.1 Hz/5.3 Hz) ; 5.51 (t, H₃, CHO, J = 8.1 Hz) ; 5.71 (dd, H₂, CHO, J = 8.2 Hz, J = 6.8 Hz) ; 6.45 (d, H₁, CHO, J = 6.6 Hz)

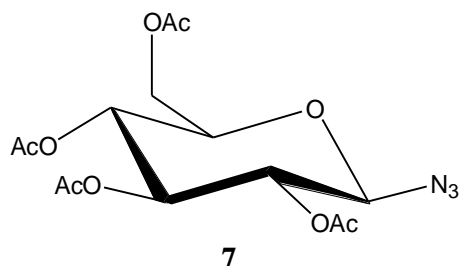
RMN ¹³C (CDCl₃, 75Hz): 20.65-21.24 (4CH₃, OAc) ; 62.61 (CH₂) ; 75.15-96.27 (4 CHO) ; 170.36-171.70 (4 C=O).

b. Azidation des sucres peracétylés:

i. Azidation du D-glucose peracétylé:

Le produit **4** (5,5mmole) est mis en réaction avec le triméthylsilyl azide (TMSA) (13,8 mmole) dans 40ml de dichlorométhane, puis on ajoute le chlorure d'étain (2,8 mmole). Le mélange est laissé sous agitation pendant 18 heures à température ambiante. Ensuite, il est

dilué dans du dichlorométhane et extrait deux fois avec une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est séchée, filtrée et concentrée. Le résidu obtenu est recristallisé dans de l'éthanol, on obtient ainsi le produit **7**.



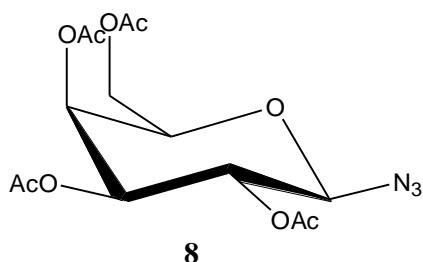
Formule chimique : C₁₄H₁₉N₃O₉
 Masse molaire : 373g/mol
 Aspect physique : Cristaux blancs
 Rendement : 75%
 Rapport frontal : 0,65 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)
 T° fusion : 95,2°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300Hz): 1.99-2.14 (4s, 12 H, 4 CH₃, OAc), 3.81 (ddd, H₅, CHO, J = 2.28 Hz / 4.63 Hz/ 9.81 Hz), 4.19 (dd, H₆, CH₂OAc, J = 2.26 Hz/12.47 Hz), 4.3 (dd, H₆, CH₂OAc, J = 4.68 Hz/12.48 Hz), 4.67 (d, H₁, CHO, J = 8.83 Hz), 4.98 (t, H₂, CHO, J = 9.21 Hz), 5.13 (t, H₄, CHO, J = 9.06 Hz), 5.24 (t, H₃, CHO, J = 9.39 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75Hz): 20.6-20.8 (4CH₃), 61.6 (CH₂), 67.8 (CHO), 70.6 (CHO), 72.6 (CHO), 74.0 (CHO), 87.9 (CHO), 169.3-170.7 (4C=O).

ii. Azidation du D-Galactose peracétylé:

L'introduction de l'azoture en position anomérique du produit **5** a été effectuée suivant la même procédure détaillée avant, ce qui conduit au produit **8**.



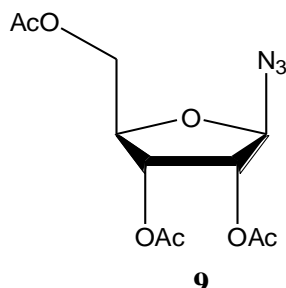
Formule chimique : C₁₄H₁₉N₃O₉
 Masse molaire : 373g/mol
 Aspect physique : Cristaux blancs
 Rendement : 81%
 Rapport frontal : 0,68 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)
 T° fusion : 96,5°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300Hz): 2.00-2.17 (4s, 12 H, 4 CH₃, OAc) ; 4.03 (ddd, H₅, CHO, J = 1.1 Hz/6 Hz/7 Hz) ; 4.17 (2dd, 2H₆, CH₂OAc, J = 3.3 Hz/10.4 Hz) ; 4.61 (d, H₁, CHO, J = 8.6 Hz) ; 5.04 (dd, H₃, CHO, J = 3.3 Hz/10.4 Hz) ; 5.17 (dd, H₂, CHO, J = 3.4 Hz/10.4 Hz) ; 5.43 (dd, H₄, CHO, J = 3,3 / 1,1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75Hz): 20.45-20.59 (4CH₃), 61.16 (CH₂), 66.77 (CHO), 67.96 (CHO), 70.64 (CHO), 72.76 (CHO), 88.19 (CHO), 169.30-170.32 (4 C=O).

iii. Azidation du D-Ribose peracétylé:

L'azidation du produit **6** se réalise suivant le même protocole décrit précédemment pour le produit **4** et conduit ainsi au produit **9**.



Formule chimique	: C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₇
Masse molaire	: 301g/mol
Aspect physique	: Cristaux blancs
Rendement	: 69%
Rapport frontal	: 0,61 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)
T° fusion	: 75°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300Hz): 2.08-2.13 (3s, 9H, 3CH₃), 4.15 (dd, H₅, CH₂OAc, J = 4.1/ 12.0 Hz), 4.36 (ddd, H₄, CHO, J = 6.7 Hz, J = 4,1 Hz/3.2 Hz), 4,42 (dd, H₅, CH₂OAc, J = 3.2 Hz/12.0 Hz), 5.14 (dd, H₂, CHO, J = 2.0 Hz/4.8 Hz), 4,34 (dd, H₃, CHO, J = 4.8 Hz/6.7 Hz), 5,37 (d, H₁, CHO, J = 2,0 Hz).

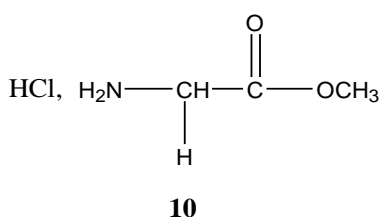
RMN ¹³C (CDCl₃, 75Hz): 20.39-20.61 (3CH₃), 62.96 (CH₂), 70.38 (CHO), 74.40 (CHO), 79.29 (CHO), 92.58 (CHO), 169.34-170.51. (3C=O).

2. Préparation des dipôles non glycosylés:

a. Synthèse de α-azidoglycinate de méthyl N-protégé :

i. Protection de la fonction acide:

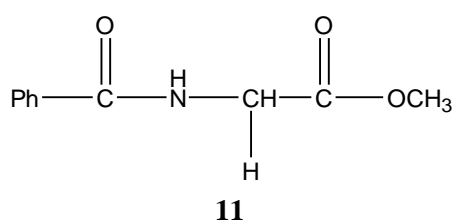
Dans un ballon de 500ml, on introduit 200ml de méthanol et on le refroidit à 0°C puis sous agitation magnétique, on ajoute goutte à goutte du chlorure de thionyle SOCl₂ (0,24 mole), ensuite on additionne lentement la glycine (0,12 mole). Le mélange est laissé sous agitation pendant 2 heures à température ambiante puis il est porté à reflux pendant 2 heures. Le solvant est évaporé, le résidu obtenu est dissous dans un peu de méthanol puis recristallisé dans l'éther diéthylique. Après filtration et séchage, on obtient le chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine (produit **10**).



Formule chimique	: C ₃ H ₇ NO ₂ ,HCl
Masse molaire	: 89g/mol
Aspect physique	: solide blanc
Rendement	: 92%
Rapport frontal	: 0,45 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)
T° fusion	: 174°C

ii. Protection de la fonction amine :

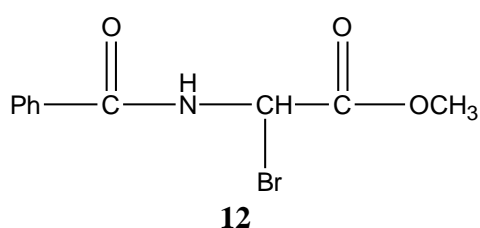
Le produit **10** (10mmoles) est mis dans 200ml de dichlorométhane, le tout est refroidi à 0°C, puis on ajoute la triéthylamine (20mmoles) et le chlorure de benzoyle (11mmoles). Le mélange est maintenu sous agitation pendant 1 heure à 0°C, puis pendant une nuit à température ambiante. La solution est lavée par de l'acide citrique (15%), une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec de l'eau. La phase organique est séchée, filtrée et concentrée. Le résidu obtenu est recristallisé dans de l'hexane, on obtient ainsi le produit **11**.



Formule chimique	: C ₁₀ H ₁₁ NO ₃
Masse molaire	: 193g/mol
Aspect physique	: solide blanc
Rendement	: 95%
Rapport frontal	: 0,45 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)
T° fusion	: 85°C

iii. Bromation de l'ester méthylique de la glycine N-protégé :

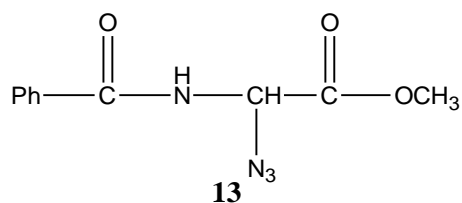
Le produit **11** (10mmoles) est mis en réaction avec le N-bromosuccinimide (1,2 eq) dans 30ml de CCl₄. Le mélange est agité magnétiquement sous irradiation lumineuse (lampe de 400W) pendant 3 heures. On filtre le mélange pour éliminer le reste du NBS, puis on évapore le solvant. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'hexane et conduit au produit **12**.



Formule chimique	: C ₁₀ H ₁₀ BrNO ₃
Masse molaire	: 271g/mol
Aspect physique	: solide blanc
Rendement	: 93%
Rapport frontal	: 0,3 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 1/1)
T° fusion	: 113°C

iv. Synthèse de l'α-azidoglycinate de méthyl N-protégé :

Le produit **12** (2mmoles) est mis en réaction avec l'azoture de sodium NaN₃ dans 50ml d'acétone pendant 12 heures à température ambiante. La solution est filtrée, le solvant est évaporé. Le résidu sec est purifié sur colonne chromatographique en utilisant comme éluant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (3/1), on obtient ainsi le produit **13** pur.



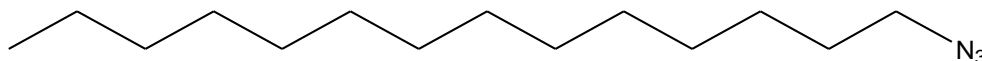
Formule chimique : $C_{10}H_{10}N_4O_3$
 Masse molaire : 234g/mol
 Aspect physique : solide blanc
 Rendement : 88%
 Rapport frontal : 0,5 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)
 T° fusion : 80°C

RMN 1H ($CDCl_3$, 300Hz): 3,92 (s, 3H, OCH_3); 5.96 (d, 1H, $CHCO$, $J = 8Hz$); 7.27-7.62 (m, 5H, H_{Ar}); 7.86 (d, 1H, NH , $J=2.4Hz$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75Hz): 53.00 (CH_3O); 64.75 ($CH-N_3$); 127.70-132.85 ($6C_{Ar}$); 166.85, 170.75 ($2CO$).

b. Synthèse du 1-azido-tétradécane:

Le bromure de tétradécane (2mmoles) est mis en réaction avec l'azoture de sodium (10mmoles) dans de l'acétone. Le mélange est mis sous reflux et maintenu sous agitation magnétique pendant 24 heures. La solution est filtrée, le solvant est évaporé et le résidu sec est purifié sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (5/1), ainsi on obtient le produit **14**.



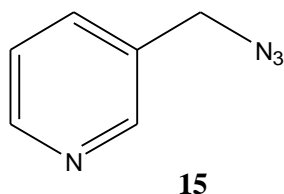
14 Formule chimique : $C_{14}H_{29}O_3$
 Masse molaire : 239g/mol
 Aspect physique : Huile jaune
 Rendement : 82%
 Rapport frontal : 0,67 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300Hz): 0.87 (t, 3H, $CH_{3aliphatique}$, $J=6.30$); 1.26-1.32 (m, 22H, CH_2) ; 1.91-1.96 (m, 2H, CH_2CH_3) ; 4.35 (t, 2H, CH_2N , $J=7.48$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75Hz): 14.52 ($CH_{3aliphatique}$); 23.18-32.32 ($13CH_{2aliphatique}$) ; 50.84 (CH_2N_3).

c. Synthèse de l'azido-picoline :

Le bromure de picoline est mis en réaction avec l'azoture de sodium dans les mêmes conditions citées précédemment et conduit au produit **15**.



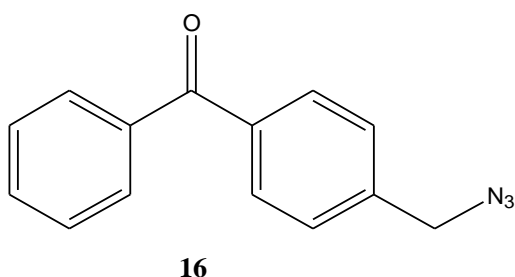
Formule chimique : $C_6H_6N_4$
Masse molaire : 134g/mol
Aspect physique : Huile marron
Rendement : 86%
Rapport frontal : 0,45 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300Hz): 2.60 (s, 2H, CH_2); 7.29-7.69 (m, 3H, CH_{Ar}); 8.57 (s, 1H, $CH-N_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75Hz): 55.69 (CH_2N); 121.87 (CH_{Ar}); 132.6 (C_{Ar}); 135.9 (CH_{Ar}); 149.7 ($CH-N_{Ar}$); 154.1 ($C-N_{Ar}$).

d. Synthèse du 4-azido-méthyl benzophénone :

Le bromure de benzophénone réagit avec l'azoture de sodium comme décrit précédemment et conduit à la formation du produit **16**.



Formule chimique : $C_{14}H_{11}N_3O$
Masse molaire : 237g/mol
Aspect physique : solide jaune
Rendement : 54%
Rapport frontal : 0,65 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 8/1)
T° fusion : 96°C

RMN 1H ($CDCl_3$, 300Hz): 2.58 (s, 2H, CH_2); 7.16-7.70 (m, 9H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75Hz): 53.72 (CH_2); 121.70-132.71 ($9CH_{Ar}$); 136.85-149.53 (C_{Ar}); 196.1 (CO).

III. Synthèse des 1,2,3 triazoles 1,4 disubstitués :

▪ Procédure générale de synthèse des triazoles par cycloaddition 1,3 dipolaire catalysé par le cuivre I (CuAAC) :

Le dipôle (l'alcyne) (1mmole) est dissous dans un mélange d'eau et d'éthanol (1/1) à température ambiante et on y ajoute le dipolarophile (l'azide) (1,1 mmole) et comme catalyseur on ajoute le sulfate de cuivre pentahydrate $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0,01 eq) et l'ascorbate de sodium (0,1 eq). Le mélange est agité magnétiquement pendant 24

heures. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé, le résidu sec est purifié sur colonne chromatographique et conduit à l'obtention du produit désiré pur.

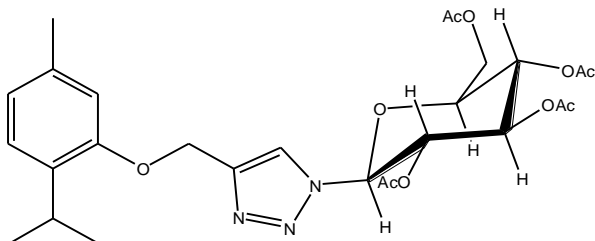
▪ **Procédure général de déprotection des groupements glycosyles peracétylés :**

Le produit acétylé est traité par cinq équivalents du K_2CO_3 dans 10ml de méthanol. Le mélange est maintenu sous agitation magnétique à température ambiante pendant 4 heures. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne chromatographique en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyl et de méthanol (8/1).

1. Synthèse des dérivés triazoliques glucosylés et leurs désacétylation :

▪ **Acetic acid 4,5-diacetoxy-2-acetoxymethyl-6-[4-(2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3] triazol-1-yl]-tetrahydro-pyran-3-yl ester (17) :**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne **1** et l'azide **7**



Formule chimique: $C_{27}H_{35}N_3O_{10}$
 Masse molaire : 561 g/mol
 Aspect physique : Solide blanc
 Rendement : 84%
 Rapport frontal : 0,3 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)
 T° fusion : 112°C

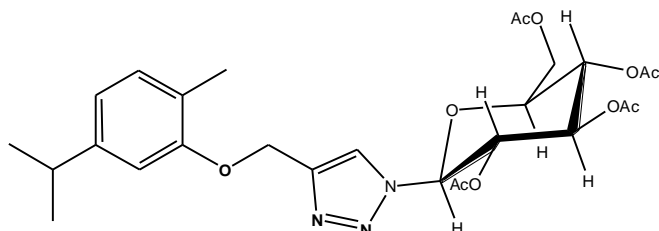
1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 1.21 (d, 6H, CH_3-CH_{thymol} ; $J=6.90$) ; 1.86-2.1 (4s, 12H, CH_3CO) ; 2.34 (s, 3H, $CH_{3Ar.thymol}$) ; 3.25-3.34 (m, 1H, $CH-(CH_3)_2_{thymol}$) ; 4.18 (ddd, H_5 , CHO, $J=10.00$, 3.00, 2.10); 4.32 (2dd, $2H_6$, CH_2OAc , $J=12.50$, 5.00 / 12,50, 2.00) ; 5.22 (s, 2H, CH_2O) ; 5.27 (dd, H_2 , CHO, $J=9.90$, 6.00) ; 5.43 (t, H_4 , CHO, $J=9.60$) ; 5.49 (t, H_3 , CHO, $J=8.10$) ; 5.91 (d, H_1 , CHO, $J=9.00$) ; 6.78-7.14 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.82 (s, 1H, $CH_{triazolic}$).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75MHz): 20.46 (CH_3) ; 20.90 (CH_3) ; 20.93 (CH_3) ; 21.06 (CH_3) ; 21.71 ($CH_{3thymol}$) ; 23.17 ($2CH_{3thymol}$) ; 27.03 (CH_{thymol}) ; 61.92 (CH_2O) ; 62.66 (CH_2OAc) ; 68.11 (CHO) ; 70.50 (CHO) ; 73.10 (CHO) ; 75.57 (CHO) ; 86.15 (CHO) ; 113.15 ($CH_{triazolic}$);122.34-126.48 ($3CH_{Ar}$) ; 134.74-145.62 ($3C_{Ar}$) ; 155.62 ($C_{triazolic}$); 169.19-170.87 ($4C=O$).

MS (m/z): [M] 561.23 g/mol, $[M+H]^+$ 562.23 g/mol .

▪ **Acetic acid 3,5-diacetoxy-2-acetoxymethyl-6-[4-(5-isopropyl-2-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3] triazol-1-yl]-tetrahydro-pyran-4-yl ester (18):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (2) et l'azide (7)



Formule chimique: $C_{27}H_{35}N_3O_{10}$

Masse molaire : 561 g/mol

Aspect physique : Solide blanc

Rendement : 71%

Rapport frontal : 0,35 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

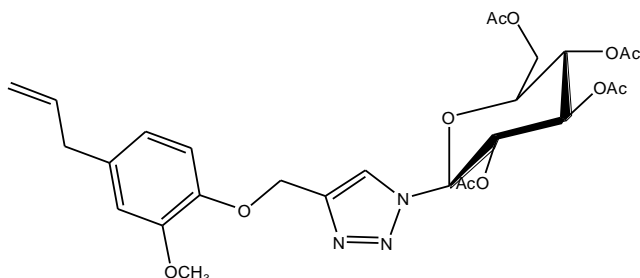
T° fusion : 106°C

1H NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.23 (d, 6H, CH₃-CH_{carvacrol} ; J=6.90) ; 1.85-2.09 (4s, 12H, CH₃CO) ; 2.22 (s, 3H, CH_{3Ar.carvacrol}) ; 2.81-2.94 (m, 1H, CH-(CH₃)_{2carvacrol}) ; 4.00 (ddd, H₅, CHO, J=7.10, 3.00, 2.10) ; 4.24 (2dd, 2H₆, CH₂OAc, J=12.50, 5.00 / 12,50, 2.00) ; 5.23 (s, 2H, CH₂O) ; 5.26 (t, H₄, CHO, J=9.30) ; 5.43 (t, H₃, CHO, J=9.30) ; 5.49 (dd, H₂, CHO, J=9.30, 6.00) ; 5.91 (d, H₁, CHO, J=9.00) ; 6.76-7.09 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.85 (s, 1H, CH_{triazolic}).

^{13}C RMN (CDCl₃, 75MHz): 15.83 (CH₃) ; 20.07 (CH₃) ; 20.49 (CH₃) ; 20.52 (CH₃) ; 20.66 (CH_{3carvacrol}) ; 24.08 (2CH_{3carvacrol}) ; 34.05 (CH_{carvacrol}) ; 61.55 (CH₂O) ; 62.19 (CH₂OAc) ; 67.72 (CHO) ; 70.19 (CHO) ; 72.70 (CHO) ; 75.14 (CHO) ; 85.71 (CHO) ; 110.05 (CH_{triazolic}) ; 118.85-120.8 (2CH_{Ar}) ; 124.31 (C_{Ar}) ; 130.61 (CH_{Ar}) ; 145.72-148.02 (2C_{Ar}) ; 156.24 (C_{triazolic}) ; 168.85-170.47 (4C=O).

▪ **Acetic acid 4,5-diacetoxy-2-acetoxymethyl-6-[4-(4-allyl-2-methoxy-phenoxy)methyl]-[1,2,3] triazol-1-yl]-tetrahydro-pyran-3-yl ester (19):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (3) et l'azide (7) :



Formule chimique: $C_{27}H_{33}N_3O_{11}$

Masse molaire : 575 g/mol

Aspect physique : Solide blanc

Rendement : 71%

Rapport frontal : 0,2 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

T° fusion : 71°C

1H NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.85-2.1 (4s, 12H, CH₃CO) ; 3.33 (d, 2H, CH₂-Ar, J=6.90) ; 3.88 (s, 3H, CH₃O) ; 3.98-4.03 (ddd, H₅, CHO, J=10.00, 3.00, 2.10) ; 4.16 (2dd, 2H₆, CH₂OAc, J=12.50,

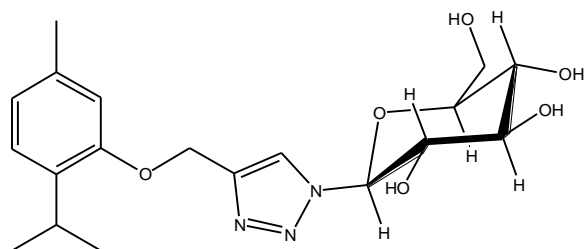
5.00/ 12.50 , 2.00) ; 4.27-4.33 (m, 2H, CH₂vinyle) ; 5.21-5.28 (dd, H₂, CHO, J=9.90, 6.00) ; 5.28 (s, 2H, CH₂O) ; 5.38-5.46 (2t, H₄+H₃, CHO, J=9.30 , 9.40) ; 5.86 (d, H₁, CHO, J=8.80) ; 5.89-5.97 (ddt, 1H, CH_{vinyle}, J=16.80, 10.10, 6.70) ; 6.69-6.95 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.88 (s, 1H, CH_{triazolique}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 20.15 (CH₃) ; 20.53 (CH₃) ; 20.55 (CH₃) ; 20.70 (CH₃) ; 39.84 (CH₂-Ar) ; 55.87 (OCH₃) ; 61.54 (CH₂O) ; 63.28 (CH₂OAc) ; 67.66 (CHO) ; 70.22 (CHO) ; 72.71 (CHO) ; 75.10 (CHO) ; 85.71 (CHO) ; 112.40 (CH_{vinyle}) ; 114.74 (CH_{Ar}) ; 115.76 (CH₂vinyle) ; 120.51 (CH_{Ar}) ; 121.36 (CH_{triazolique}) ; 134.05 (C_{Ar}) ; 137.50 (CH_{Ar}) ; 145.29 (C_{Ar}) ; 146.57 (C_{Ar}) ; 149.17 (C_{triazolique}) ; 168.86-171.41 (4C=O).

MS (m/z): [M] 575.21, [M+H]⁺ 576.21.

▪ **2-Hydroxymethyl-6-[4-(2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (20):**

➤ Déprotection du produit (17):



Formule chimique: C₁₉H₂₇N₃O₆

Masse molaire : 393 g/mol

Aspect physique : Huile jaune

Rendement : 55%

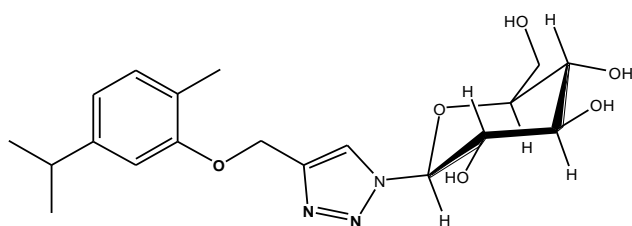
Rapport frontal : 0,21 (Acetate d'éthyle/ Methanol: 8/1)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.14 (d, 6H, CH₃-CH_{thymol} ; J=6.9) ; 2.32 (s, 3H, CH₃Ar.thymol) ; 3.21-3.31 (sept, 1H, CH-(CH₃)₂thymol) ; 3.48-3.98 (m, 6H, CHOH) ; 5.17 (s, 2H, CH₂O) ; 5.63 (d, 1H , CH-N, J=9.3) ; 6.74-7.09 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 8.28 (s, 1H, CH_{triazolique}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 19.96 (CH₃thymol) ; 21.88 (2CH₃thymol) ; 26.13 (CH_{thymol}) ; 60.97 (CH₂OH) ; 61.21 (CH₂O) ; 69.48 (CHOH) ; 72.55 (CHOH) ; 77.13 (CHOH) ; 79.79 (CHOH) ; 88.22 (CHO) ; 112.47 (CH_{triazolique}) ; 121.5-125.5 (3CH_{Ar}) ; 133.93-144.03 (3C_{Ar}) ; 155.33 (C_{triazolique}).

▪ **2-Hydroxymethyl-6-[4-(5-isopropyl-2-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (21):**

➤ Déprotection du produit (18):



Formule chimique: $C_{19}H_{27}N_3O_6$

Masse molaire : 393 g/mol

Aspect physique : Huile jaune

Rendement : 61%

Rapport frontal : 0,32 (Acetate d'éthyl/ Méthanol: 8/1)

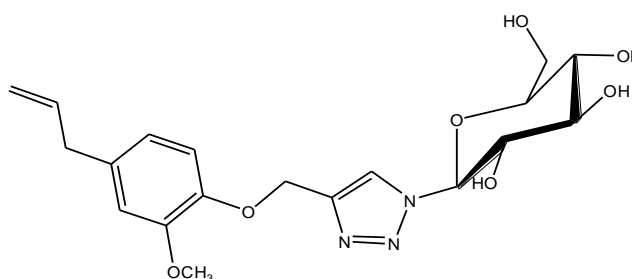
1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 1.19 (d, 6H, $CH_3-CH_{carvacrol}$; $J=6.9$) ; 2.08 (s, 3H, $CH_{3Ar.carvacrol}$) ; 3.25-3.34 (sept, 1H, $CH-(CH_3)_2_{carvacrol}$) ; 4.16-4.21 (m, 6H, $CHOH$) ; 5.14 (s, 2H, CH_2O) ; 5.53 (d, 1H, $CH-N$, $J=9.3$) ; 6.71-7.05 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 8.41 (s, 1H, $CH_{triazolique}$).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75MHz): 16.22 ($CH_{3carvacrol}$) ; 24.44 ($2CH_{3carvacrol}$) ; 33.91 ($CH_{carvacrol}$) ; 61.22 (CH_2OH) ; 61.72 (CH_2O) ; 70.04 ($CHOH$) ; 72.51 ($CHOH$) ; 77.46 ($CHOH$) ; 80.53 ($CHOH$) ; 88.02 (CHO) ; 110.69 ($CH_{triazolique}$) ; 118.61 (CH_{Ar}) ; 123.62 (C_{Ar}) ; 124.13-130.7 ($2CH_{Ar}$) ; 143.49-147.98 ($2C_{Ar}$) ; 156.61 ($C_{triazolique}$).

MS (m/z): [M] 393.19, [M+H]⁺ 394.19.

▪ **2-[4-(4-Allyl-2-methoxy-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (22) :**

➤ Déprotection du produit (19) :



Formule chimique: $C_{19}H_{25}N_3O_7$

Masse molaire : 407 g/mol

Aspect physique : Huile jaune

Rendement : 58%

Rapport frontal : 0,27 (Acetate d'éthyl/ Méthanol: 2/1)

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 3.37 (d, 2H, CH_2-Ar , $J=6.6$) ; 3.71 (s, 3H, CH_3O) ; 3.71 (ddd, H_5 , $CHO + 2dd$, 2H, CH_2OH) ; 5.01 (m, 2H, $CH_{2vinylique}$) ; 5.05 (dd, H_2 , CHO , $J=10.2$, 3.3) ; 5.05 (s, 2H, CH_2O) ; (2dd, H_4 , H_3 , CHO , $J=6$) ; (d, H_1 , CHO , $J=9.3$) ; 5.88-6.01 (ddt, 1H, $CH_{vinylique}$, $J=16.8, 10.2, 6.9$) ; 6.68-7.08 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 8.41 (s, 1H, $CH_{triazolique}$).

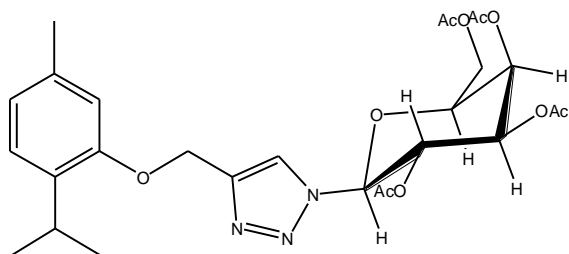
^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75MHz): 39.97 (CH_2-Ar) ; 55.80 (OCH_3) ; 61.17 (CH_2O) ; 62.06 (CH_2OH) ; 70.01 (CHO) ; 72.5 (CHO) ; 77.44 (CHO) ; 80.46 (CHO) ; 87.96 (CHO) ; 112.92 ($CH_{vinylique}$) ;

114.02 (CH_{Ar}) ; 116.03 (CH₂vinyle) ; 120.6 (CH_{Ar}) ; 124.03 (CH_{triazolique}) ; 133.29 (C_{Ar}) ; 138.39 (CH_{Ar}) ; 143.17 (C_{Ar}) ; 146.31 (C_{Ar}) ; 149.37 (C_{triazolique}).

2. Synthèse des dérivés triazoliques galactosylés et leurs désacétylation :

- Acetic acid 3,5-diacetoxy-2-acetoxymethyl-6-[4-(2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3] triazol-1-yl]-tetrahydro-pyran-4-yl ester (**23**) :

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (**1**) et l'azide (**8**) :



Formule chimique: C₂₇H₃₅N₃O₁₀

Masse molaire : 561 g/mol

Aspect physique : Solide blanc

Rendement : 87%

Rapport frontal : 0,27 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

T° fusion : 109°C

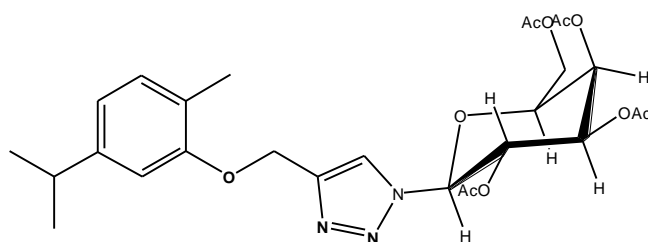
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.21 (d, 6H, CH₃-CH_{thymol} ; J=6.90) ; 1.88 – 2.07 (4s, 12H, CH₃CO) ; 2.34 (s, 3H, CH₃Ar.thymol) ; 3.29-3.33 (m, 1H, CH-(CH₃)₂thymol) ; 4.20-4.24 (m, H₅ + 2H₆ + CH₂OAc) ; 5.23 (s, 2H, CH₂O) ; 5.26 (dd, H₂, CHO, J=10.20, 3.60) ; 5.57-5.62 (2t, H₄+H₃, CHO) ; 5.86 (d, H₁, CHO, J=9.30) ; 6.79-7.14 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.87 (s, 1H, CH_{triazolique}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 20.56 (CH₃) ; 20.89 (CH₃) ; 21.05 (CH₃) ; 21.70 (CH₃) ; 21.71 (CH₃) ; 23.19 (2CH₃thymol) ; 27.01 (CH_{thymol}) ; 61.57 (CH₂O) ; 62.75 (CH₂OAc) ; 67.28 (CHO) ; 68.08 (CHO) ; 71.25 (CHO) ; 74.5 (CHO) ; 86.69 (CHO) ; 113.32 (CH_{triazolique}) ; 121.32-126.47 (3CH_{Ar}) ; 134.78-145.94 (3C_{Ar}) ; 155.73 (C_{triazolique}) ; 169.35-170.73 (4C=O).

MS (m/z): [M] 561.23, [M+H]⁺ 562.24

- Acetic acid 3,5-diacetoxy-2-acetoxymethyl-6-[4-(5-isopropyl-2-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3] triazol-1-yl]-tetrahydro-pyran-4-yl ester (**24**):

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (**2**) et l'azide (**8**):



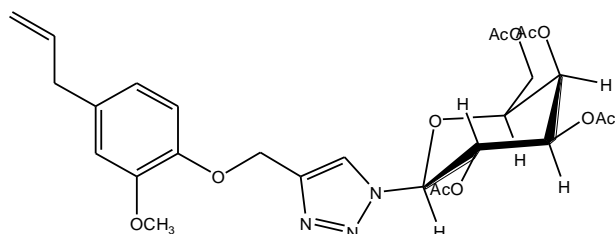
Formule chimique: $C_{27}H_{35}N_3O_{10}$
 Masse molaire : 561 g/mol
 Aspect physique : Solide blanc
 Rendement : 80%
 Rapport frontal : 0,31 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)
 T° fusion : 134°C

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 1.23 (d, 6H, $CH_3-CH_{carvacrol}$; $J=6.90$) ; 1.87-2.23 (4s, 12H, CH_3CO) ; 2.23 (s, 3H, $CH_{3Ar.carvacrol}$) ; 2.81-2.95 (m, 1H, $CH-(CH_3)_2_{carvacrol}$) ; 4.12-4.28 (m, $H_{5sugar} + 2H_{6sugar} + CH_2OAc$) ; 5.24 (s, 2H, CH_2O) ; 5.26 (dd, H_2 , CHO, $J=10.20, 3.30$) ; 5.56-5.64 (2t, H_4+H_3 , CHO) ; 5.86 (d, H_1 , CHO, $J=9.30$) ; 6.77-7.09 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.89 (s, 1H, $CH_{triazolique}$).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75MHz): 15.83 (CH_3) ; 20.17 (CH_3) ; 20.47 (CH_3) ; 20.62 (CH_3) ; 20.64 (CH_3) ; 24.07 ($2CH_{3carvacrol}$) ; 34.05 ($CH_{carvacrol}$) ; 61.19 (CH_2O) ; 62.27 (CH_2OAc) ; 66.90 (CHO) ; 67.79 (CHO) ; 70.83 (CHO) ; 74.09 (CHO) ; 86.27 (CHO) ; 110.2 ($CH_{triazolique}$) ; 118.85-120.96 ($2CH_{Ar}$) ; 124.35 (C_{Ar}) ; 130.60 (CH_{Ar}) ; 145.57-148.02 ($2C_{Ar}$) ; 156.31 ($C_{triazolique}$) ; 168.99-170.3 ($4C=O$).

▪ **Acetic acid 4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-[4-(4-allyl-2-methoxy-phenoxy)methyl]-[1,2,3] triazol-1-yl]-tetrahydro-pyran-3-yl ester (25):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (3) et l'azide (8):



Formule chimique: $C_{27}H_{33}N_3O_{11}$
 Masse molaire : 575 g/mol
 Aspect physique : Solide blanc
 Rendement : 80%
 Rapport frontal : 0,18 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)
 T° fusion : 80°C

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 1.87-2.23 (4s, 12H, CH_3CO) ; 3.33 (d, 2H, CH_2-Ar , $J=6.60$) ; 3.88 (s, 3H, CH_3O) ; 4.12-4.23 (m, 3H, CHO + CH_2OAc) ; 5.06-5.12 (m, 2H, $CH_{2vinylique}$) ; 5.245 (dd, H_2 , CHO, $J=10.20, 3.30$) ; 5.27 (s, 2H, CH_2O) ; 5.55-5.61 (2t, H_4+H_3 , CHO) ; 5.83 (d, H_1 , CHO, $J=9.30$) ; 5.86-6.01 (ddt, 1H, $CH_{vinylique}$, $J=17.00, 10.00, 6.70$) ; 6.7-6.96 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.96 (s, 1H, $CH_{triazolique}$).

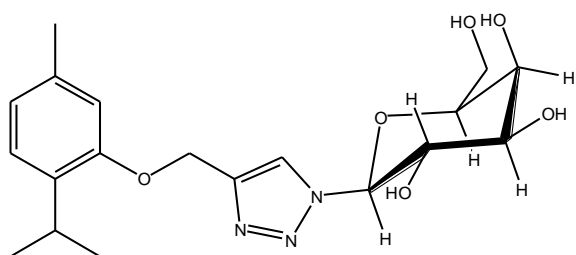
^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75MHz): 20.27 (CH_3) ; 20.53 (CH_3) ; 20.69 (CH_3) ; 20.70 (CH_3) ; 39.85 (CH_2-Ar) ; 55.88 (OCH_3) ; 61.25 (CH_2O) ; 63.36 (CH_2OAc) ; 66.86 (CHO) ; 67.76 (CHO) ; 70.85 (CHO) ; 73.99 (CHO) ; 86.24 (CHO) ; 112.32 ($CH_{vinylique}$) ; 114.71 (CH_{Ar}) ; 115.79 ($CH_{2vinylique}$) ; 120.51

(CH_{Ar}) ; 121.49 (CH_{triazolique}); 134 (C_{Ar}) ; 137.49 (CH_{Ar}) ; 145.18 (C_{Ar}) ; 145.88 (C_{triazolique}); 149.6 (C_{Ar}) ; 169-170.39 (4C=O).

MS (m/z): [M] 575.21, [M+H]⁺ 576.21

▪ **2-Hydroxymethyl-6-[4-(2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (26):**

➤ Déprotection du produit (23):



Formule chimique: C₁₉H₂₇N₃O₆

Masse molaire : 393 g/mol

Aspect physique : Huile jaune

Rendement : 70%

Rapport frontal : 0,3 (Acetate d'éthyl/Méthanol: 8/1)

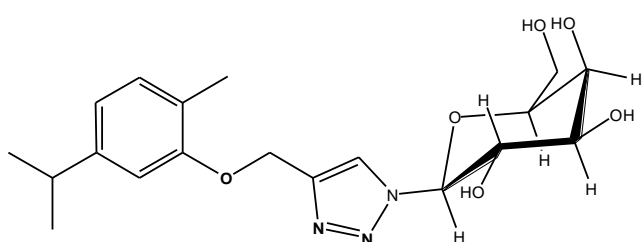
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.14 (d, 6H, CH₃-CH_{thymol} ; J=6.9) ; 2.32 (s, 3H, CH₃_{Ar.thymol}) ; 3.21-3.31 (sept, 1H, CH-(CH₃)₂_{thymol}) ; 3.48-3.98 (m, 6H, CHOH) ; 5.17 (s, 2H, CH₂O) ; 5.63 (d, 1H, CH-N, J=9.3) ; 6.74-7.09 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 8.28 (s, 1H, CH_{triazolique}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 19.96 (CH₃_{thymol}) ; 21.88 (2CH₃_{thymol}) ; 26.13 (CH_{thymol}) ; 60.97 (CH₂OH) ; 61.21 (CH₂O) ; 69.48 (CHOH) ; 72.55 (CHOH) ; 77.13 (CHOH) ; 79.79 (CHOH) ; 88.22 (CHO) ; 112.47 (CH_{triazolique}) ; 121.5-125.5 (3CH_{Ar}) ; 133.93-144.03 (3C_{Ar}) ; 155.33 (C_{triazolique}).

MS (m/z): [M] 393.19, [M+H]⁺ 394.19.

▪ **2-Hydroxymethyl-6-[4-(5-isopropyl-2-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (27):**

➤ Déprotection du produit (24):



Formule chimique: C₁₉H₂₇N₃O₆

Masse molaire : 393 g/mol

Aspect physique : Huile jaune

Rendement : 68%

Rapport frontal : 0,25 (Acetate d'éthyl/ Méthanol: 2/1)

T° fusion : 134°C

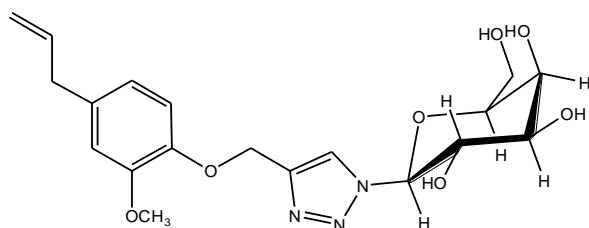
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.24 (d, 6H, CH₃-CH_{carvacrol} ; J=6.9) ; 2.16 (s, 3H, CH_{3Ar.carvacrol}) ; 2.83-2.92 (sept, 1H, CH-(CH₃)_{2carvacrol}) ; 3.69-4.21 (m, 6H, CHOH) ; 5.20 (s, 2H, CH₂O) ; 5.6 (d, 1H, CH-N, J=9) ; 6.73-7.04 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 8.32 (s, 1H, CH_{triazolique}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 14.63 (CH_{3carvacrol}) ; 23.13 (2CH_{3carvacrol}) ; 33.69 (CH_{carvacrol}) ; 61.03 (CH₂OH) ; 61.22 (CH₂O) ; 69 (CHOH) ; 70.07 (CHOH) ; 73.92 (CHOH) ; 78.61 (CHOH) ; 88.91 (CHO) ; 109.75 (CH_{triazolique}) ; 118.35 (CH_{Ar}) ; 123.82 (C_{Ar}) ; 124.13-130.12 (2CH_{Ar}) ; 143.49-147.83 (2C_{Ar}) ; 156.37 (C_{triazolique}).

MS (m/z): [M] 393.19, [M+H]⁺ 394.19.

▪ **2-[4-(4-Allyl-2-methoxy-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl]-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol (**28**) :**

➤ Déprotection du produit (**25**) :



Formule chimique: C₁₉H₂₅N₃O₇

Masse molaire : 407 g/mol

Aspect physique : Huile jaune

Rendement : 64%

Rapport frontal : 0,14 (Acetate d'éthyl/Méthanol: 8/1)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 3.5 (d, 2H, CH₂-Ar, J=6.6) ; 3.74 (s, 3H, CH₃O) ; 3.72-4.2 (ddd, H₅, CHO + 2dd, 2H₆, CH₂OH) ; 4.71-4.75 (t, H₃, CHO, J=5.7) ; 5.02 – 5.04 (m, 2H, CH₂vinyle) ; 5.05 (dd, H₂, CHO, J=10.2, 3.3) ; 5.05 (s, 2H, CH₂O) ; 5.25-5.27 (d, H₄, CHO, J=6) ; 5.49 (d, H₁, CHO, J=9.3) ; 5.88-6.01 (ddt, 1H, CH_{vinyle}, J=16.8,10.2,6.9) ; 6.63-7.09 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 8.34 (s, 1H, CH_{triazolique}).

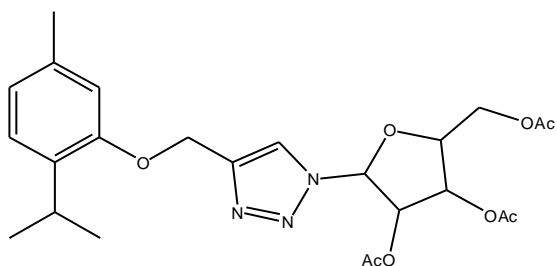
¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 39.98 (CH₂-Ar) ; 55.81 (OCH₃) ; 60.95 (CH₂O) ; 62.11 (CH₂OH) ; 68.98 (CHO) ; 69.77 (CHO) ; 74.18 (CHO) ; 78.96 (CHO) ; 88.59 (CHO) ; 112.93 (CH_{vinyle}) ; 114.05 (CH_{Ar}) ; 116.03 (CH₂vinyle) ; 120.6 (CH_{Ar}) ; 124.03 (CH_{triazolique}) ; 133.29 (C_{Ar}) ; 1338.4 (CH_{Ar}) ; 143.32 (C_{Ar}) ; 146.32 (C_{Ar}) ; 149.4 (C_{triazolique}).

MS (m/z): [M] 407.17, [M+H]⁺ 408.17.

3. Synthèse des dérivés triazoliques ribosylés et leurs désacétylation :

- **Acetic acid 3,4-diacetoxy-5-[4-(2-isopropyl-5-methyl-phenoxyethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-tetrahydro-furan-2-ylmethyl ester (29) :**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (1) et l'azide (9) :



Formule chimique: $C_{24}H_{31}N_3O_8$

Masse molaire : 489 g/mol

Aspect physique : Huile jaune

Rendement : 70%

Rapport frontal : 0,42 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

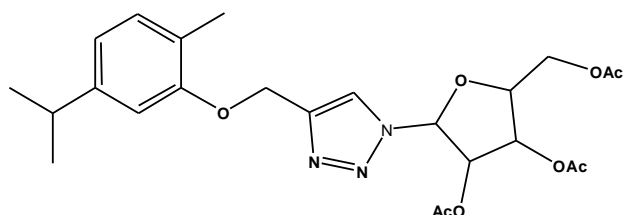
1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 1.18 (d, 6H, CH_3-CH_{thymol} ; $J=6.90$) ; 1.83 – 2.24 (3s, 9H, CH_3CO) ; 2.33 (s, 3H, $CH_{3Ar.thymol}$) ; 3.26 – 3.31 (m, 1H, $CH-(CH_3)_2_{thymol}$) ; 3.97- 4.41 (m, 3H, $CHO + CH_2OAc$) ; 5.22 (s, 2H, CH_2O) ; 5.24-6.18 (m, 3H, CHO) ; 6.77-7.12 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.78 (s, 1H, $CH_{triazolique}$).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75MHz): 19.83 (CH_3) ; 20.24 (CH_3) ; 20.60 (CH_3) ; 20.78 (CH_3) ; 22.34 ($2CH_{3thymol}$) ; 26.56 (CH_{thymol}) ; 62.26 (CH_2O) ; 63.74 (CH_2OAc) ; 65.60 (CHO) ; 67.44 (CHO) ; 70.51 (CHO) ; 86.76 (CHO) ; 112.58 ($CH_{triazolique}$) ; 121.57-126.00 ($3CH_{Ar}$) ; 133.97- 145.55 ($3C_{Ar}$) ; 155.21 ($C_{triazolique}$) ; 168.74-170.36 ($3C=O$).

MS (m/z): [M] 489.21, $[M+H]^+$ 490.21.

- **Acetic acid 4-acetoxy-5-acetoxymethyl-2-[4-(5-isopropyl-2-methyl-phenoxyethyl)-[1,2,3] triazol-1-yl]-tetrahydro-furan-3-yl ester (30):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (2) et l'azide (9):



Formule chimique: $C_{24}H_{31}N_3O_8$

Masse molaire : 489 g/mol

Aspect physique : Huile jaune

Rendement : 65%

Rapport frontal : 0,36 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

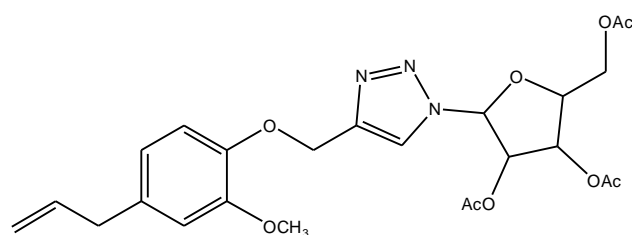
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.23 (d, 6H, CH₃-CH_{carvacrol} ; J=6.90) ; 1.84 -2.21 (3s, 9H, CH₃CO) ; 2.24 (s, 3H, CH_{3Ar.carvacrol}) ; 2.86-2.95 (m, 1H, CH-(CH₃)_{2carvacrol}) ; 4.01-4.27 (m, 3H, CHO + CH₂OAc) ; 5.24 (s, 2H, CH₂O) ; 5.25-6.19 (m, 3H, CHO) ; 6.77-7.09 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.81 (s, 1H, CH_{triazolique}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 19.87 (CH₃) ; 20.27 (CH₃) ; 20.60 (CH₃) ; 20.89 (CH₃) ; 22.71 (2CH_{3carvacrol}) ; 31.94 (CH_{carvacrol}) ; 62.25 (CH₂O) ; 63.75 (CH₂OAc) ; 65.60 (CHO) ; 67.44 (CHO) ; 70.51 (CHO) ; 86.76 (CHO) ; 109.94 (CH_{triazolique}) ; 118.78-120.80 (2CH_{Ar}) ; 124.22 (C_{Ar}) ; 130.1 (CH_{Ar}) ; 145.44-148.11 (2C_{Ar}) ; 156.24 (C_{triazolique}) ; 168.79-170.35 (3C=O).

MS (m/z): [M] 489.21, [M+H]⁺ 490.21.

▪ **Acetic acid 3,4-diacetoxy-5-[4-(4-allyl-2-methoxy-phenoxy-methyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-tetrahydro-furan-2-ylmethyl ester (31):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (3) et l'azide (9):



Formule chimique: C₂₄H₂₉N₃O₉

Masse molaire : 503 g/mol

Aspect physique : Huile jaune

Rendement : 77%

Rapport frontal : 0,2 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

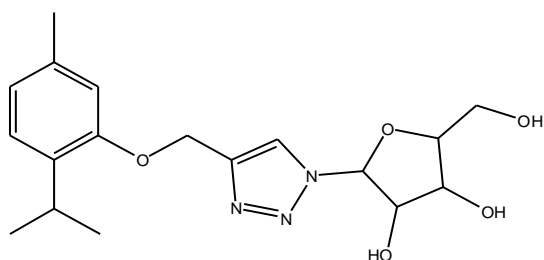
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.87-2.23 (3s, 9H, CH₃CO) ; 3.33 (d, 2H, CH₂-Ar, J=6.60) ; 3.86 (s, 3H, CH₃O) ; 3.88-4.1 (m, 3H, CHO) ; 5.06-5.11 (m, 2H, CH₂vinyle) ; 5.28 (s, 2H, CH₂O) ; 5.35-6.07 (m, 3H, CHO + CH₂OAc) ; 5.83-5.97 (ddt, 1H, CH_{vinyle}, J=16.80, 10.10, 6.70) ; 6.68-6.93 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.8 (s, 1H, CH_{triazolique}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 21.33 (CH₃) ; 20.24-20.74 (3CH₃) ; 39.84 (CH₂-Ar) ; 55.87 (CH₃O) ; 63.30 (CH₂O) ; 63.73 (CH₂OAc) ; 65.74-68.38 (3CHO) ; 83.52 (CHO) ; 112.42 (CH_{vinyle}) ; 114.42 (CH_{Ar}) ; 115.76 (CH₂vinyle) ; 120.5 (CH_{Ar}) ; 121.28 (CH_{triazolique}) ; 134.02 (C_{Ar}) ; 137.51 (CH_{Ar}) ; 144.99-145.88 (2C_{Ar}) ; 149.55 (C_{triazolique}) ; 168.78-169.69 (3CO).

MS (m/z): [M] 503.19, [M+H]⁺ 504.19.

▪ **2-Hydroxymethyl-5-[4-(2-isopropyl-5-methyl-phenoxy-methyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol (32):**

➤ Déprotection du produit **(29)**:



Formule chimique: $C_{18}H_{25}N_3O_5$

Masse molaire : 363 g/mol

Aspect physique : Huile jaune

Rendement : 66%

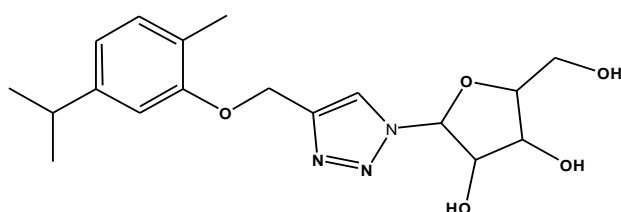
Rapport frontal : 0,38 (Acetate d'éthyl/Méthanol: 8/1)

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 1.13 (d, 6H, CH_3-CH_{thymol} ; $J=6.9$) ; 2.31 (s, 3H, $CH_{3Ar.thymol}$) ; 3.22 – 3.31 (sept, 1H, $CH-(CH_3)_2_{thymol}$) ; 3.32- 4.41 (m, 3H, CHO + CH_2OH) ; 5.16 (s, 2H, CH_2O) ; 5.82- 6.1 (m, 3H, CHO) ; 6.74-7.08 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 8.21 (s, 1H, $CH_{triazolique}$).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75MHz): 19.74 (CH_3) ; 21.26 ($2CH_{3thymol}$) ; 24.5 (CH_{thymol}) ; 63.13 (CH_2O) ; 63.88 (CH_2OH) ; 66.71 (CHO) ; 68.24 (CHO) ; 71.19 (CHO) ; 88.23 (CHO) ; 110.42 ($CH_{triazolique}$) ; 122.52-131.2 ($3CH_{Ar}$) ; 133.68- 145.71 ($3C_{Ar}$) ; 149.78 ($C_{triazolique}$).

▪ **2-Hydroxymethyl-5-[4-(5-isopropyl-2-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol (33):**

➤ Déprotection du produit **(30)**:



Formule chimique: $C_{18}H_{25}N_3O_5$

Masse molaire : 363 g/mol

Aspect physique : Huile jaune

Rendement : 71%

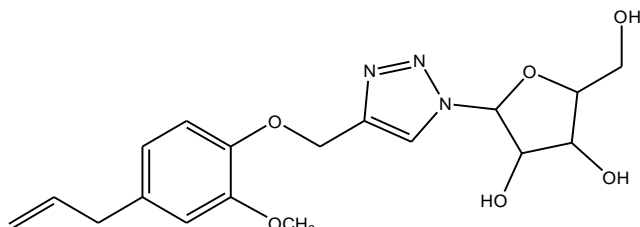
Rapport frontal : 0,25 (Acetate d'éthyl/Méthanol: 8/1)

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 1.23 (d, 6H, $CH_3-CH_{carvacrol}$; $J=6.9$) ; 2.14 (s, 3H, $CH_{3Ar.carcavacrol}$) ; 2.82- 2.91 (sept, 1H, $CH-(CH_3)_2_{carvacrol}$) ; 3.32 – 3.9 (m, 3H, CHO + CH_2OH) ; 5.18 (s, 2H, CH_2O) ; 5.7- 6.19 (m, 3H, CHO) ; 6.73-7.04 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 8.56 (s, 1H, $CH_{triazolique}$).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75MHz): 20.27 (CH_3) ; 22.13 ($2CH_{3carvacrol}$) ; 31.74 ($CH_{carvacrol}$) ; 61.86 (CH_2O) ; 63.24 (CH_2OH) ; 66.17 (CHO) ; 66.91 (CHO) ; 74.23 (CHO) ; 85.4 (CHO) ; 111.32 ($CH_{triazolique}$) ; 114.52-121.68 ($2CH_{Ar}$) ; 123.98 (C_{Ar}) ; 132.31 (CH_{Ar}) ; 144.68-147.91 ($2C_{Ar}$) ; 155.14 ($C_{triazolique}$).

▪ **2-[4-(4-Allyl-2-methoxy-phenoxy-methyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-3,4-diol (34):**

➤ Déprotection du produit (31):



Formule chimique: $C_{18}H_{23}N_3O_6$

Masse molaire : 377 g/mol

Aspect physique : Huile jaune

Rendement : 75%

Rapport frontal : 0,4 (Acetate d'éthyl/Méthanol: 8/1)

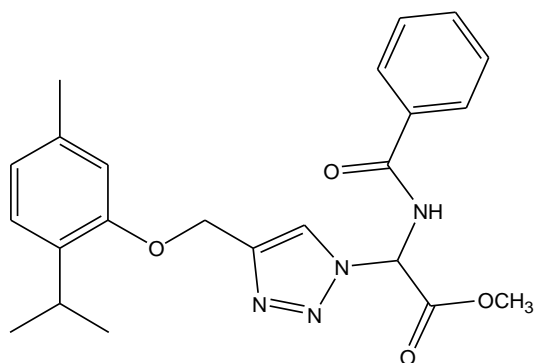
1H NMR (CDCl₃, 300MHz): 3.31 (d, 2H, CH₂-Ar, J=6.6) ; 3.8 (s, 3H, CH₃O) ; 4.09 – 4.32 (m, 3H, CHO) ; 5.02 – 5.06 (m, 2H, CH₂vinyle) ; 5.09 (s, 2H, CH₂O) ; 5.35 – 6.07 (m, 3H, CHO + CH₂OH) ; 5.88-6.3 (ddt, 1H, CH_{vinyle}, J=16.8, 10.1, 6.7) ; 6.7 – 6.99 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 8.21 (s, 1H, CH_{triazolique}).

^{13}C RMN (CDCl₃, 75MHz): 39.84 (CH₂-Ar) ; 55.67 (CH₃O) ; 63.1 (CH₂O) ; 63.51 (CH₂OH) ; 65.6 – 67.92 (3CHO) ; 82.52 (CHO) ; 110.62 (CH_{vinyle}) ; 114.35 (CH_{Ar}) ; 115.53 (CH₂vinyle) ; 120.21 (CH_{Ar}) ; 121.29 (CH_{triazolique}) ; 133.82 (C_{Ar}) ; 137.14 (CH_{Ar}) ; 145.66 – 145.9 (2C_{Ar}) ; 151.72 (C_{triazolique}).

4. Synthèse des dérivés triazoliques de l'azidoglycinate de méthyl N-protégé :

▪ **Benzoylamino-[4-(2-isopropyl-5-methyl-phenoxy-methyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-acetic acid methyl ester (35):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (1) et l'azide (13) :



Formule chimique: $C_{23}H_{26}N_4O_4$

Masse molaire : 422 g/mol

Aspect physique : Solide blanc

Rendement : 83%

Rapport frontal : 0,42 (Hexane/Acetate d'éthyl: 2/1)

T° fusion : 108°C

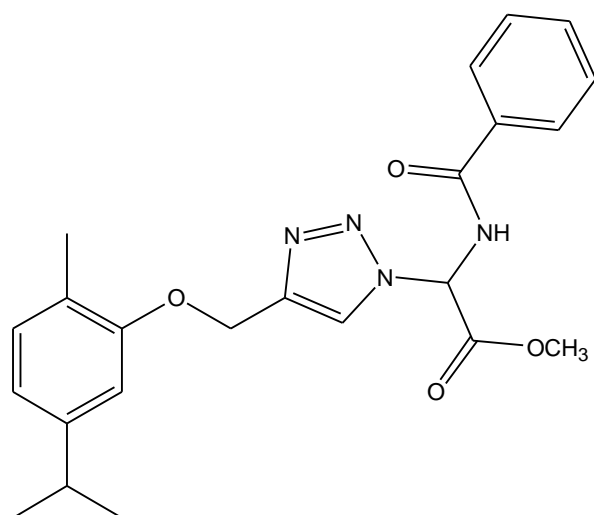
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.19 (d, 6H, CH₃-CH_{thymol} ; J=6.90) ; 2.34 (s, 3H, CH_{3Ar.thymol}) ; 3.26 (m, 1H, CH-(CH₃)_{2thymol}) ; 3.92 (s, 3H, CH_{3O}) ; 5.23 (s, 2H, CH_{2O}) ; 6.79-7.02 (m, 3H, CH_{Ar.thymol}) ; 7.11 (d, 1H, CH_{glycine}, J=7.94) ; 7.46-7.87 (m, 5H, CH_{Ar}) ; 7.85 (d, 1H, NH , J=9,00) ; 8.05 (s, 1H, CH_{triazolique}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 21.27 (CH₃) ; 22.81 (2CH₃) ; 26.52 (CH) ; 54.11 (CH_{2N}) ; 62.56 (CH_{2O}) ; 63.74 (CH_{3O}) ; 113.12 (CH_{triazolique}) ; 122.04 – 128.85 (7CH_{Ar}) ; 132.00 (C_{Ar}) ; 132.84 (CH_{Ar}) ; 134.55-144.85 (3C_{Ar}) ; 155.34 (C_{triazolique}) ; 165.37 (CO_{Amide}) ; 166.92 (CO_{Ester}).

MS (m/z): [M] 422.20, [M+H]⁺ 423.20.

▪ **Benzoylamino-[4-(5-isopropyl-2-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl]-acetic acid methyl ester (36):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (2) et l'azide (13):



Formule chimique: C₂₃H₂₆N₄O₄

Masse molaire : 422 g/mol

Aspect physique : Solide blanc

Rendement : 75%

Rapport frontal : 0,36 (Hexane/Acetate d'éthyl: 2/1)

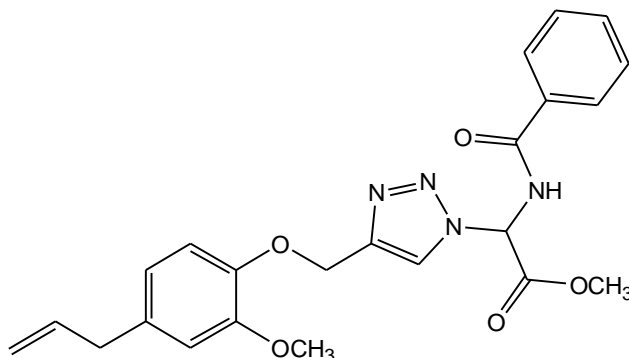
T° fusion : 119°C

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.20 (d, 6H, CH₃-CH_{carvacrol} ; J=6.90) ; 2.22 (s, 3H, CH_{3Ar.carcacrol}) ; 2.81-2.94 (m, 1H, CH-(CH₃)_{2carvacrol}) ; 3.91 (s, 3H, CH_{3O}) ; 5.24 (s, 2H, CH_{2O}) ; 6.77-7.02 (m, 3H, CH_{Ar.carcacrol}) ; 7.06 (d, 1H, CH_{glycine}, J=7.80) ; 7.45-7.87 (m, 5H, CH_{Ar}) ; 7.91 (d, 1H, NH , J=7.80) ; 8.06 (s, 1H, CH_{triazolique}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 15.86 (CH₃) ; 24.04 (2CH₃) ; 34.04 (CH) ; 54.12 (CHN) ; 62.39 (CH_{2O}) ; 63.77 (CH_{3O}) ; 110.30 (CH_{triazolique}) ; 118.9-123.99 (2CH_{Ar}) ; 124.42 (C_{Ar}) ; 127.44-130.61 (5CH_{Ar}) ; 131.96 (C_{Ar}) ; 132.84 (CH_{Ar}) ; 144.87-148.00 (2C_{Ar}) ; 156.34 (C_{triazolique}) ; 165.41 (CO_{Amide}) ; 166.96 (CO_{Ester}).

▪ **[4-(4-Allyl-2-methoxy-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl]-benzoylamino-acetic acid methyl ester (37):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (3) et l'azide (13):



Formule chimique: $C_{23}H_{24}N_4O_5$

Masse molaire : 436 g/mol

Aspect physique : Solide blanc

Rendement : 74%

Rapport frontal : 0,32 (Hexane/Acetate d'éthyl: 2/1)

T° fusion : 88°C

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 3.50 (d, 2H, CH_2 -Ar, $J=6.90$) ; 3.74 (s, 3H, CH_3O) ; 3.91 (s, 3H, CH_3O) ; 5.02-5.04 (m, 2H, CH_2 vinyle); 5.24 (s, 2H, CH_2O) ; 5.88-6.01 (ddt, 1H, CH vinyle, $J=16.80, 10.20, 6.90$) ; 6.77-7.02 (m, 3H, CH_{Ar} .eugenol) ; 7.06 (d, 1H, CH glycine, $J=7.80$) ; 7.45-7.87 (m, 5H, CH_{Ar}) ; 7.91 (d, 1H, NH, $J=7.80$) ; 8.49 (s, 1H, CH triazolique).

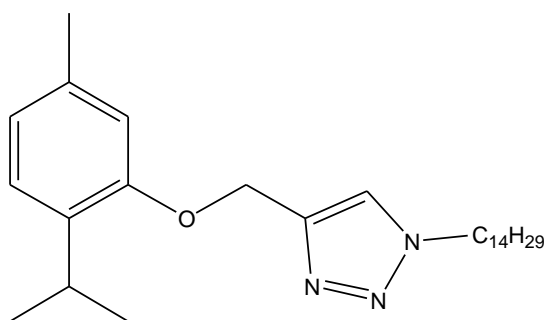
^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75MHz): 39.98 (CH_2 -Ar) ; 54.12 (CHN) ; 55.81 (OCH_3) ; 62.39 (CH_2O) ; 63.77 (CH_3O) ; 112.93 (CH vinyle); 114.05 (CH_{Ar}) ; 116.03 (CH_2 vinyle) ; 120.6 (CH_{Ar}) ; 124.03 (CH triazolique); 133.29 (C_{Ar}) ; 133.84 (CH_{Ar}) ; 143.32-146.32 ($3C_{Ar}$) ; 127.44-130.61 ($5CH_{Ar}$) ; 156.34 (C triazolique) ; 165.41 (CO amide) ; 166.96 (CO ester).

MS (m/z): [M] 436.17, [M+H]⁺ 437.18.

5. Synthèse des dérivés triazoliques du 1-azido-tétradécane :

▪ **4-(2-Isopropyl-5-methyl-phenoxy)methyl-1-tetradecyl-1H-[1,2,3]triazole (38):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (1) et l'azide (14) :



Formule chimique: $C_{27}H_{45}N_3O$

Masse molaire : 427 g/mol

Aspect physique : Solide blanc

Rendement : 90%

Rapport frontal : 0,9 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

T° fusion : 87°C

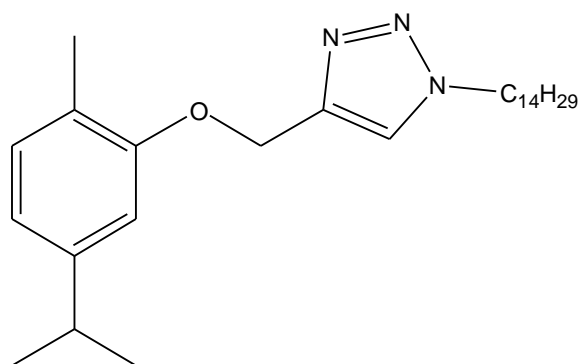
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 0.88 (t, 3H, CH₃aliphatic, J=6.60) ; 1.2 (d, 6H, CH₃-CH_{thymol} ; J=6.90) ; 1.27 – 1.34 (m, 22H, CH₂) ; 1.91-1.96 (m, 2H, CH₂CH₃) ; 2.34 (s, 3H, CH₃thymol) ; 3.28-3.32 (m, 1H, CH-(CH₃)₂thymol) ; 4.37 (t, 2H, CH₂N, J=7.49) ; 5.24 (s, 2H, CH₂O) ; 6.78-7.14 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.56 (s, 1H, CH_{triazolique}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 14.52 (CH₃aliphatic); 21.73 (CH₃thymol) ; 23.09 (2CH₃thymol) ; 23.18 (CH₂) ; 26.90 (CH₂) ; 27.02 (CH_{thymol}) ; 29.40-32.32 (10CH₂) ; 50.84 (CH₂N); 63.04 (CH₂O) ; 113.32 (CH_{triazolique}); 122.20-126.41 (3CH_{Ar}) ; 134.66-145.27 (3C_{Ar}); 155.75 (C_{triazolique}).

MS (m/z): [M] 427.36, [M+H]⁺ 428.36.

▪ **4-(5-Isopropyl-2-methyl-phenoxyethyl)-1-tetradecyl-1H-[1,2,3]triazole (39) :**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (2) et l'azide (14) :



Formule chimique: C₂₇H₄₅N₃O

Masse molaire : 427 g/mol

Aspect physique : Solide jaune

Rendement : 70%

Rapport frontal : 0,88 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

T° fusion : 110°C

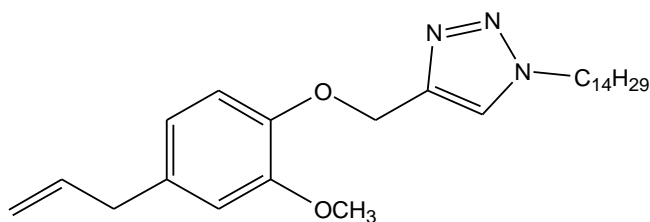
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 0.88 (t, 3H, CH₃aliphatique, J=6.30) ; 1.24 (d, 6H, CH₃-CH_{carvacrol} ; J=6.90) ; 1.26-1.34 (m, 22H, CH₂) ; 1.87-2.01 (m, 2H, CH₂CH₃) ; 2.22 (s, 3H, CH₃carvacrol) ; 2.82-2.96 (m, 1H, CH-(CH₃)₂carvacrol) ; 4.37 (t, 2H, CH₂N, J=7.48) ; 5.26 (s, 2H, CH₂O) ; 6.77-7.1 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.57 (s, 1H, CH_{triazolique}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 14.12 (CH₃aliphatique); 15.89 (CH₃carvacrol) ; 22.7 (CH₂) ; 24.10 (2CH₃carvacrol) ; 26.90 (CH₂) ; 26.5-31.93 (CH₂) ; 34.08 (CH_{carvacrol}) ; 50.44 (CH₂N); 62.58 (CH₂O) ; 110.18 (CH_{triazolique}); 118.71-122.06 (2CH_{Ar}) ; 124.25 (C_{Ar}) ; 130.56 (CH_{Ar}) ; 144.88-148.00 (2C_{Ar}) ; 156.38 (C_{triazolique}).

MS (m/z): [M] 427.36, [M+H]⁺ 428.36.

▪ **4-(4-Allyl-2-methoxy-phenoxyethyl)-1-tetradecyl-1H-[1,2,3]triazole (40):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (3) et l'azide (14):



Formule chimique: $C_{27}H_{43}N_3O_2$
 Masse molaire : 441 g/mol
 Aspect physique : Solide blanc
 Rendement : 87%
 Rapport frontal : 0,54 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)
 T° fusion : 87°C

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 0.87 (t, 3H, CH_3 _{aliphatique}, J=6.90) ; 1.27-1.32 (m, 22H, CH_2) ; 1.88-1.93 (m, 2H, CH_2CH_3) ; 3.33 (d, 2H, CH_2 -Ar, J=6.60) ; 3.88 (s, 3H, OCH_3) ; 4.31-4.36 (t, 2H, CH_2N , J=7.50) ; 5.06 (m, 2H, CH_2 vinylique) ; 5.29 (s, 2H, CH_2O) ; 5.9 – 6.03 (ddt, 1H, CH vinylique, J=16.80, 10.50, 6.60) ; 6.7-6.99 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.62 (s, 1H, $CH_{triazolique}$).

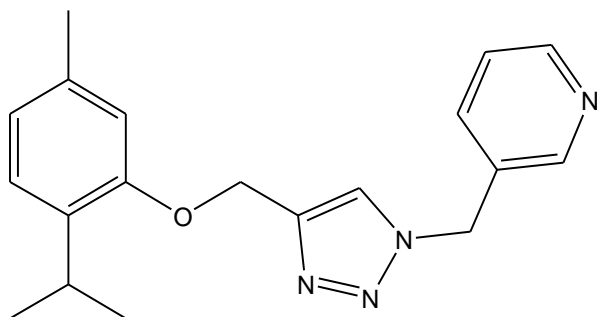
^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75MHz): 14.12 (CH_3 _{aliphatique}); 22.69-31.92 (12 CH_2); 39.83 (CH_2 -Ar) ; 50.42 (CH_2N) ; 55.87 (OCH_3) ; 63.55 (CH_2O) ; 112.31 (CH _{vinylique}) ; 114.47 (CH_{Ar}) ; 115.73 (CH_2 vinylique) ; 120.55 (CH_{Ar}) ; 122.53 ($CH_{triazolique}$) ; 133.77 (C_{Ar}) ; 137.54 (CH_{Ar}) ; 144.49-145.99 (2 C_{Ar}) ; 149.53 ($C_{triazolique}$).

MS (m/z): [M] 441.34, [M+H]⁺ 442.34.

6. Synthèse des dérivés triazoliques de l'azido-picoline

▪ 3-[4-(2-Isopropyl-5-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-ylmethyl-pyridine (41) :

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (1) et l'azide (15) :



Formule chimique: $C_{19}H_{22}N_4O$
 Masse molaire : 322 g/mol
 Aspect physique : Huile jaune
 Rendement : 63%
 Rapport frontal : 0,3 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

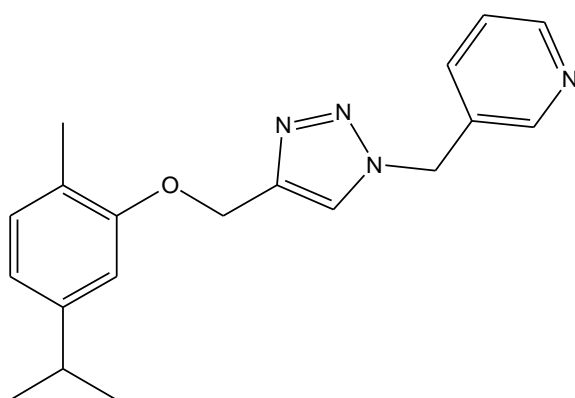
1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 1.17 (d, 6H, CH_3 - CH_{thymol} , J=6.90) ; 2.33 (s, 3H, CH_3 -Ar. thymol) ; 3.17-3.25 (m, 1H, CH - $(CH_3)_2$ _{thymol}) ; 5.24 (s, 2H, CH_2N) ; 5.69 (s, 2H, CH_2O) ; 6.78-7.12 (m, 3H, CH_{Ar} . thymol) ; 7.20-7.74 (m, 3H, CH_{Ar} . picoline) ; 7.77 (s, 1H, $CH_{triazolique}$) ; 8.61 (d, 1H, CH -Nar, J=4.20).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 21.33 (CH₃); 22.79 (2CH₃); 26.57 (CH); 55.69 (CH₂N); 62.58 (CH₂O); 112.93 CH_{triazolique}; 121.87-126.03 (5CH_{Ar}); 134.35 (2C_{Ar}); 137.39 (CH_{Ar}); 145.36 (C_{Ar}); 149.78 (CH-N_{Ar}); 154.45 (C-N_{Ar}); 155.31 (C_{triazolique}).

MS (m/z): [M] 322.18, [M+H]⁺ 323.18.

▪ **3-[4-(5-Isopropyl-2-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-ylmethyl]-pyridine (42) :**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (2) et l'azide (15) :



Formule chimique: C₁₉H₂₂N₄O

Masse molaire : 322 g/mol

Aspect physique : Poudre jaune

Rendement : 72%

Rapport frontal : 0,26 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

T° de fusion : 112°C

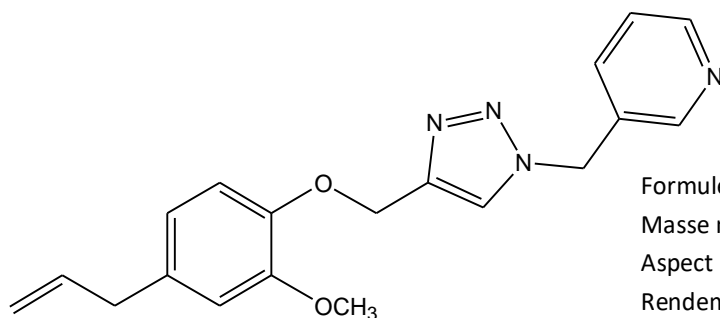
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.23 (d, 6H, CH₃-CH_{carvacrol}, J=6.90); 2.19 (s, 3H, CH₃-Ar_{carvacrol}); 2.60-3.00 (m, 1H, CH-(CH₃)_{2carvacrol}); 5.26 (s, 2H, CH₂N); 5.68 (s, 2H, CH₂O); 6.76-7.08 (m, 3H, CH_{Ar.carvacrol}); 7.19-7.73 (m, 3H, CH_{Ar.picoline}); 7.77 (s, 1H, CH_{triazolique}); 8.61 (d, 1H, CH-N_{Ar}, J=4.20).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 15.88 (CH₃); 24.10 (2CH₃); 34.06 (CH); 55.70 (CH₂N); 62.50 (CH₂O); 110.20 (CH_{triazolique}); 118.76-123.44 (4CH_{Ar}); 124.31 (C_{Ar}); 130.57-137.38 (2CH_{Ar}); 145.38-148.01 (2C_{Ar}); 149.79 (CH-N_{Ar}); 154.45 (C-N_{Ar}); 156.32 (C_{triazolique}).

MS (m/z): [M] 322.18, [M+H]⁺ 323.18.

▪ **3-[4-(4-Allyl-2-methoxy-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-ylmethyl]-pyridine (43):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (3) et l'azide (15):



Formule chimique: $C_{19}H_{20}N_4O_2$

Masse molaire : 336 g/mol

Aspect physique : Huile jaune

Rendement : 70%

Rapport frontal : 0,28 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 3.31 (d, 2H, CH_2 -Ar, $J=6.90$) ; 3.82 (s, 3H, CH_3O) ; 5.03-5.1 (m, 2H, $CH_{2\text{vinylique}}$) ; 5.25 (s, 2H, CH_2N) ; 5.63 (s, 2H, CH_2O) ; 5.87-6.01 (ddt, 1H, $CH_{\text{vinylique}}$, $J=16.80,10.20,6.90$) ; 6.67-6.96 (m, 3H, $CH_{Ar.eugenol}$) ; 7.15-7.70 (m, 3H, $CH_{Ar. picoline}$) ; 7.8 (s, 1H, $CH_{\text{triazolique}}$) ; 8.57 (d, 1H, $CH-N_{Ar}$, $J= 4.20$).

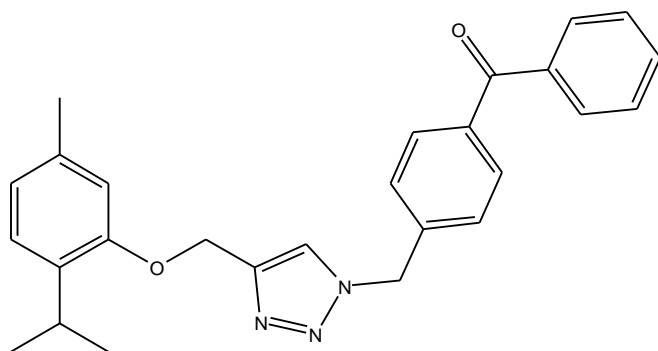
^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75MHz): 39.81 (CH_2 -Ar) ; 55.62 (CH_2N) ; 55.82 (OCH_3) ; 63.43 (CH_2O) ; 112.34 ($CH_{\text{vinylique}}$) ; 114.65 (CH_{Ar}) ; 115.72 ($CH_{2\text{vinylique}}$) ; 120.51-123.58 ($4CH_{Ar}$) ; 133.87 (C_{Ar}) ; 137.39 (CH_{Ar}) ; 137.52 ($CH_{\text{triazolique}}$) ; 144.86-145.91 ($2C_{Ar}$) ; 149.58 ($CH-N_{Ar}$) ; 149.72 ($C-N_{Ar}$) ; 154.33 ($C_{\text{triazolique}}$).

MS (m/z): [M] 336.16, [M+H]⁺ 337.16.

7. Synthèse des dérivés triazoliques du 4-azidométhylbenzophénone

- **{4-[4-(2-Isopropyl-5-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-ylmethyl}-phenyl-methanone (44):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (**3**) et l'azide (**16**):



Formule chimique: $C_{27}H_{27}N_3O_2$

Masse molaire : 425 g/mol

Aspect physique : Solide jaune

Rendement : 84%

Rapport frontal : 0,5 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

T° fusion : 105°C

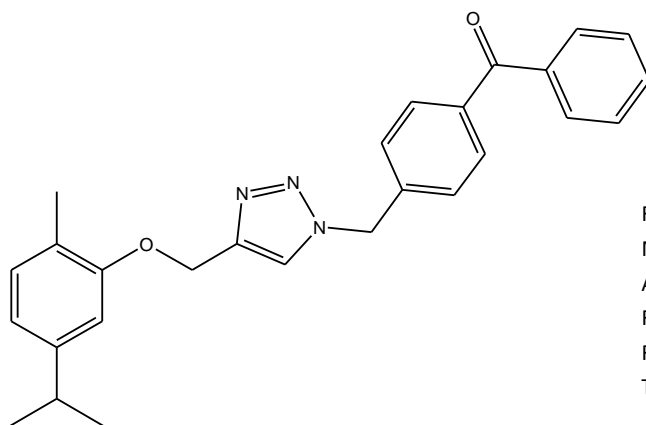
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.17 (d, 6H, CH₃-CH_{thymol}, J=6.90) ; 2.33 (s, 3H, CH₃-Ar. thymol) ; 3.18-3.22 (m, 1H, CH-(CH₃)₂thymol) ; 5.24 (s, 2H, CH₂N) ; 5.65 (s, 2H, CH₂O) ; 6.78-7.13 (m, 3H, CH_{Ar}. thymol) ; 7.78 – 7.83 (m, 9H, CH_{Ar}. benzophénone + s, 1H, CH_{triazolique}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 21.29 (CH₃) ; 22.79 (2CH₃) ; 26.60 (CH); 53.72 (CH₂N) ; 62.59 (CH₂O) ; 113.02 (CH_{triazolique}); 121.97 – 132.71 (CH_{Ar}) ; 134.35-145.63 (C_{Ar}) ; 155.28 (C_{triazolique}); 195.86 (CO).

MS (m/z): [M] 425.21, [M+H]⁺ 426.21.

▪ **{4-[4-(5-Isopropyl-2-methyl-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-ylmethyl}-phenyl}-phenyl-methanone (45):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (2) et l'azide (16):



Formule chimique: C₂₇H₂₇N₃O₂

Masse molaire : 425 g/mol

Aspect physique : Solide blanc

Rendement : 78%

Rapport frontal : 0,54 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

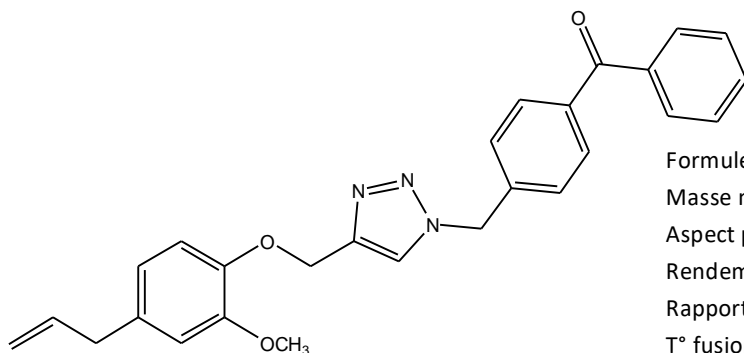
T° fusion : 86°C

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 1.22 (d, 6H, CH₃-CH_{carvacrol}, J=6.90) ; 2.19 (s, 3H, CH₃-Ar.carvacrol) ; 2.82-2.92 (m, 1H, CH-(CH₃)₂carvacrol) ; 5.26 (s, 2H, CH₂N) ; 5.63 (s, 2H, CH₂O) ; 6.76-7.08 (m , 3H, CH_{Ar}.carvacrol) ; 7.35-7.82 (m, 9H, CH_{Ar}. benzophénone + s, 1H, CH_{triazolique}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz): 15.89 (CH₃) ; 24.11 (2CH₃) ; 34.06 (CH); 53.69 (CH₂N) ; 62.48 (CH₂O) ; 110.27 (CH_{triazolique}); 118.86-132.73 (CH_{Ar}) ; 137.20-148.05 (C_{Ar}) ; 156.29 (C_{triazolique}); 195.89 (CO).

▪ **{4-[4-(4-Allyl-2-methoxy-phenoxy)methyl]-[1,2,3]triazol-1-ylmethyl}-phenyl}-phenyl-methanone (46):**

➤ Cycloaddition entre l'alcyne (3) et l'azide (16):



Formule chimique: $C_{27}H_{25}N_3O_3$

Masse molaire : 439 g/mol

Aspect physique : Solide blanc

Rendement : 80%

Rapport frontal : 0,41 (Hexane/ Acetate d'éthyl: 2/1)

T° fusion : 97°C

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 3.33 (d, 2H, CH_2 -Ar, $J=6.60$) ; 3.88 (s, 3H, CH_3O) ; 5.06-5.12 (m, 2H, $CH_{2\text{vinylique}}$) ; 5.24 (s, 2H, CH_2N) ; 5.65 (s, 2H, CH_2O) ; 5.86-6.01 (ddt, 1H, $CH_{\text{vinylique}}$, $J=17.00,10.00,6.70$) ; 6.7-6.96 (m, 3H, CH_{Ar}) ; 7.78-7.83 (m, 9H, CH_{Ar} . benzophenone) ; 7.96 (s, 1H, $CH_{\text{triazolique}}$).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75MHz): 39.94 (CH_2 -Ar) ; 55.88 (OCH_3) ; 56.72 (CH_2N) ; 62.59 (CH_2O) ; 113.16 ($CH_{\text{triazolique}}$) ; 113.32 ($CH_{\text{vinylique}}$) ; 116.23 ($CH_{2\text{vinylique}}$) ; 122.97-131.51 (12 CH_{Ar}) ; 133.45-146.38 (6 C_{Ar}) ; 156.8 ($C_{\text{triazolique}}$) ; 191.62 (CO).

Chapitre III

Evaluation de l'activité antimicrobienne des nouveaux dérivés triazoliques synthétisés

Introduction

De nos jours, le monde fait face à l'émergence de nouvelles maladies et la recrudescence de maladies qu'on pensait avoir éradiqué. L'homme a pu maîtriser certaines d'entre elles comme la rage, la rougeole la variole et la poliomyélite grâce aux succès de la recherche scientifique qui a fournit les vaccins, les antibiotiques et divers médicaments qui ont pu sauver des millions de vies. Pour d'autres maladies comme le cancer, le SIDA, les coronavirus, certaines hépatites sont toujours incurables et la science est incapable à nos jours de trouver le remède efficace. La découverte de nouveaux médicaments est donc une urgence sanitaire mondiale pour répondre aux besoins médicaux des populations.

Les nouvelles découvertes scientifiques ont mis à notre disposition plus de 6000 nouveaux médicaments en développement (phase 1 à 3) [1] ce qui apporte de l'espoir pour le traitement des pathologies les plus graves.

Selon le rapport de Newmann et Gragg [2], plus de 60% des médicaments approuvés depuis 1981 à 2014 sont d'origine naturelle ou issue d'un composé naturel. La nature constitue donc un réservoir important de molécules bioactives qui suscite de plus en plus d'intérêt auprès de la communauté scientifique

Notre travail de thèse s'inscrit également dans cet esprit de recherche, nous avons élaboré de nouvelles molécules hétérocycliques par hémisynthèse à partir du thymol, du carvacrol et de l'eugénol qui sont des composés naturels connus pour leurs diverses activités biologiques et qu'on a déjà détaillées dans le premier chapitre. D'autre part, le noyau triazole présente également un fort potentiel thérapeutique, plusieurs exemples de molécules triazoliques bioactifs ont été découvertes, on en a d'ailleurs cité quelques exemples dans le chapitre 1, donc l'idée était d'associer ces deux entités bioactifs, d'un côté l'un des trois composés naturels et d'un autre le noyau triazole dans le but d'obtenir de nouvelles molécules associant les propriétés biologiques des deux entités rassemblées. L'évaluation de l'activité biologique des nouvelles molécules synthétisées permettra de comparer leurs potentiels thérapeutiques par rapport aux molécules naturels de départ utilisées pour cette hémisynthèse. Pour cela, nous avons réalisé différents tests biologiques que nous avons détaillés dans ce chapitre.

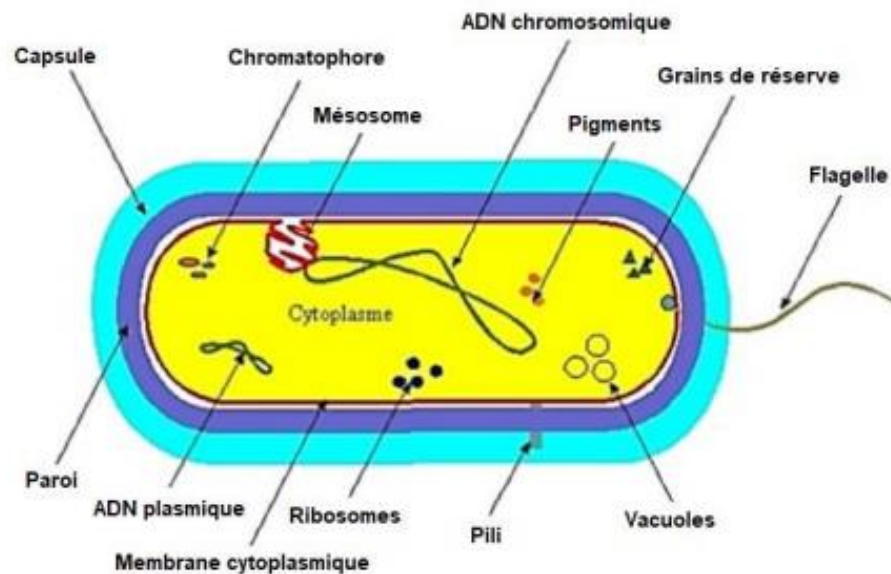
I. Activité antibactérienne :

1. Généralités :

a. Les bactéries et leurs rôles dans la nature :

Les bactéries ont été découvertes pour la première fois en 1673 par Antoni Van Leeuwenhoek, un commerçant et savant néerlandais qui faisait ses observations sur des microscopes fabriqués par lui-même [3]. Il est reconnu comme l'un des précurseurs de la biologie cellulaire et de la microbiologie.

Les bactéries sont des micro-organismes vivants unicellulaires qui mesurent entre 0,5 et 15 μm , ce sont des organismes procaryotes, c'est-à-dire qu'elles ne possèdent pas de noyau, mais un ADN circulaire situé dans le cytoplasme, entouré par une membrane cytoplasmique doublée d'une paroi cellulosique (Figure 1).



Source : JP. Flandrois. *Bactériologie Médicale*. Coll Azay. Puf. 2000

Figure 1 : Exemple de structure d'une bactérie

Il existe plusieurs milliers d'espèces bactériennes, qui sont classés selon plusieurs critères : La classification de Linné se base sur les caractéristiques métaboliques et morphologiques des bactéries, la classification selon la coloration de Gram est une méthode permettant de différencier les bactéries en fonction de leur capacité de coloration qui varie selon la composition de leur paroi, celles qui se colorent en bleu violet sont nommées Gram

positif et celles en rose sont nommées Gram négatif. Les bactéries sont classées également selon leur besoin en oxygène en bactéries aérobies ou en bactéries anaérobies. Il existe plusieurs autres critères de classification des bactéries tels que la température de croissance, les besoins nutritionnels et la capacité de photosynthèse [3].

Le rôle des bactéries n'a été étudié que deux siècles après leur découverte et ceci a permis de mettre en évidence leur rôle immense dans la nature. On peut citer comme exemple les travaux de Louis Pasteur et Robert Koch à l'époque. Les bactéries sont utiles dans plusieurs domaines. En fait, le corps humain et celui des animaux en général est colonisé par des milliards de bactéries qui jouent des rôles différents dans la digestion [4] et dans la défense de l'organisme. Elles sont nécessaires à la fertilité des sols et sont largement exploitées dans le domaine pharmaceutique et industriel.

Néanmoins, les bactéries sont les agents responsables de plusieurs maladies infectieuses, certaines sont bénignes, d'autres graves et même mortelles. D'ailleurs, les infections bactériennes représentaient auparavant la principale cause de décès. Le tableau suivant présente quelques exemples de bactéries pathogènes pour l'homme :

Tableau 1 : Quelques bactéries pathogènes pour l'homme

Bactérie	Pathologie	Identifiée par	Année
Bacillus anthracis	Charbon	Koch	1876
Salmonella Typhi	Fièvre typhoïde	Eberth	1880
Mycobacterium tuberculosis	Tuberculose	Koch	1882
Vibrio cholerae	Choléra	Koch	1883
Escherichia coli	Diarrhée	Escherich	1885
Streptococcus pneumoniae	Pneumonie	Fraenkel	1886
Neisseria meningitidis	Méningite	Weischselbaum	1887
Yersinia pestis	Peste	Yersin / Kitasato	1894
Treponema pallidum	Syphilis	Schaudin / Hoffmann	1905
Bordetella pertussis	Coqueluche	Bordet et Gengou	1906
Rickettsia rickettsii	Méningite	Ricketts	1909

b. Découverte des antibiotiques et leurs mécanismes d'action :

La découverte de la pénicilline en 1928 par Alexandre Fleming est considérée comme une révolution dans la médecine du 20^{ème} siècle car elle a permis de soigner plusieurs maladies mortelles. Elle fut largement utilisée par les armées pendant la deuxième guerre mondiale, ce qui a permis de sauver des milliers de vies [5]. Fleming reçu pour cela le prix Nobel de médecine en 1945. Cette découverte a ouvert la voie à beaucoup d'autres antibiotiques dont la majorité a été découverte grâce à l'étude des métabolites produits par les microorganismes et qui avaient des propriétés antibactériennes importantes. Le tableau suivant regroupe les principales classes d'antibiotiques avec leur année d'approbation et leurs provenances [6-8]:

Tableau 2 : Principales classes d'antibiotiques

Classes d'antibiotiques	Introduction	Provenance	Exemples
Sulphonamides	1935	Synthétique	Sulfapyridine
P-lactames	1941	<i>Penicillium notatum</i>	Pénicilline, méthicilline
Sous classes			
Carbapénèmes	1984	<i>Streptomyces cattleya</i>	Imipenem, meropenem
Monobactames	1986	Synthétique	Azteronam
Aminoglycosides	1944	<i>Streptomyces griseus</i>	Streptomycin
Céphalosporines	1945	Genre <i>Acremonium</i>	Cephalothin, cephapirin
Chloramphénicol	1949	<i>Streptomyces venezuelae</i>	Chloramphénicol
Tétracyclines	1950	Genre <i>Streptomyces</i>	Tetracycline
Lincosamides	1952	<i>Streptomyces lincolnensis</i>	Lyncomycin
Macrolides	1952	<i>Saccharopolyspora erythraea</i>	Erythromycin
Streptogramines	1952	<i>Streptomyces pristinoespiralis</i>	Virginiamycin
Glycopeptides	1956	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	Vancomycin
Quinolones	1962	Synthétique	Nalidixic acid
Rifamycines	1967	<i>Amycolatopsis mediterranei</i>	Rifampicin
Sous-classe			
Ketolides	2007	Semi-synthétique	Telithromycin
Oxazolidinones	2000	Synthétique	Linezolid
Lipopeptides	2003	<i>Streptomyces roseosporus</i>	Daptomycin

Les antibiotiques peuvent inhiber la croissance des bactéries, dans ce cas on parle d'effet bactériostatique, ou bien provoquer la mort de la bactérie et dans ce cas on parle d'effet bactéricide [9].

Les mécanismes d'action des antibiotiques sont divers, ils agissent sur les bactéries de différentes manières [10] :

- Ils bloquent la synthèse de la paroi bactérienne ce qui engendre l'éclatement de la bactérie.
- Ils altèrent la membrane cytoplasmique et la dissocient ce qui provoque une fuite du cytoplasme.
- Ils empêchent la synthèse de protéines bactériennes en bloquant le processus de la traduction de l'ARN messager.
- Ils gênent la réplication de l'ADN.

c. Résistance des bactéries aux antibiotiques :

Après la découverte des antibiotiques, les taux de mortalité associés à plusieurs maladies infectieuses ont considérablement diminué jusqu'à la fin des années 1970 mais à partir des années 1980, une augmentation de ce taux a été observée et ceci est dû en grande partie à l'acquisition de résistance aux traitements utilisés [11]. En fait, les bactéries ont une grande capacité d'adaptation qui leur permet de devenir résistantes aux traitements antibiotiques utilisés et cela est dû essentiellement à la mauvaise utilisation des agents antibactériens par l'homme soit suite à des diagnostics incorrects ou à cause de consommation inappropriées [12]. L'organisation mondiale de la santé considère la résistance des bactéries aux antibiotiques comme la menace la plus importante pour le succès des traitements antibiotiques [13]. Le développement de nouvelles classes d'antibiotiques est devenu un besoin essentiel, il faut pour cela exploiter de nouvelles pistes de recherche, en particulier l'étude des métabolites secondaires issus des plantes qui représentent un système de défense complexe contre les pathogènes [14].

d. Le pouvoir antibactérien des terpénoïdes:

Les terpénoïdes qui sont des constituants majeurs des huiles essentielles extraites des plantes sont reconnus pour leurs activités antibactériennes. Kalemba et ses collaborateurs ont classés les monoterpénoïdes en fonction de l'intensité de leur activité

antibactérienne et il s'est avéré que le thymol, le carvacrol et l'eugénol (Figure 2) sont les plus actifs et cela est dû principalement à la présence du groupement phénolique [15].

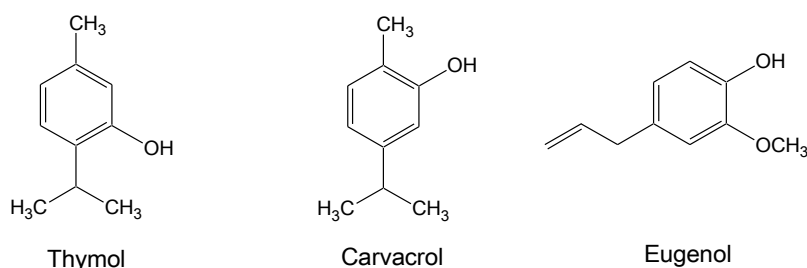


Figure 2 : Structure chimique du thymol, du carvacrol et de l'eugénol

Ce travail de thèse s'intéresse à ces trois molécules phénoliques : dans un premier temps nous avons élaboré de nouveaux dérivés triazoliques de ces molécules naturelles, puis nous avons réalisé l'évaluation de leur activité antimicrobienne. Ce chapitre présente le protocole suivi ainsi que les résultats obtenus pour l'évaluation de cette activité. Nous avons pris comme référence les molécules naturelles précurseurs qui sont le thymol, le carvacrol et l'eugénol.

La structure chimique des produits testés lors de cette évaluation est représentée dans la figure 3.

2. Mode opératoire :

a. Souches microbiennes :

Les nouveaux produits synthétisés ont été testés sur 5 souches bactériennes : une 1^{ère} évaluation par la méthode de diffusion par disque a été effectuée sur 3 souches bactériennes (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) puis une 2^{ème} évaluation par la méthode de diffusion en puits sur 2 souches bactériennes (*Pseudomonas aeruginosa* CECT 9027, *Pseudomonas aeruginosa* CECT 27853) et un champignon (*Candida albicans* CECT 10231).

b. Evaluation de l'activité antimicrobienne :

▪ 1^{ère} évaluation : Méthode de diffusion par disque

Quelques produits synthétisés ont été testés contre 3 souches bactériennes : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis* selon la méthode de diffusion par disque. Les milieux de culture utilisés sont des milieux de Mueller Hinton. Les solutions

mères des produits à tester sont préparées dans le DMSO, la concentration testée est de 10 mg/ml. Chaque expérience a été réalisée en triple. Les plaques ont été pré-incubées à 37°C

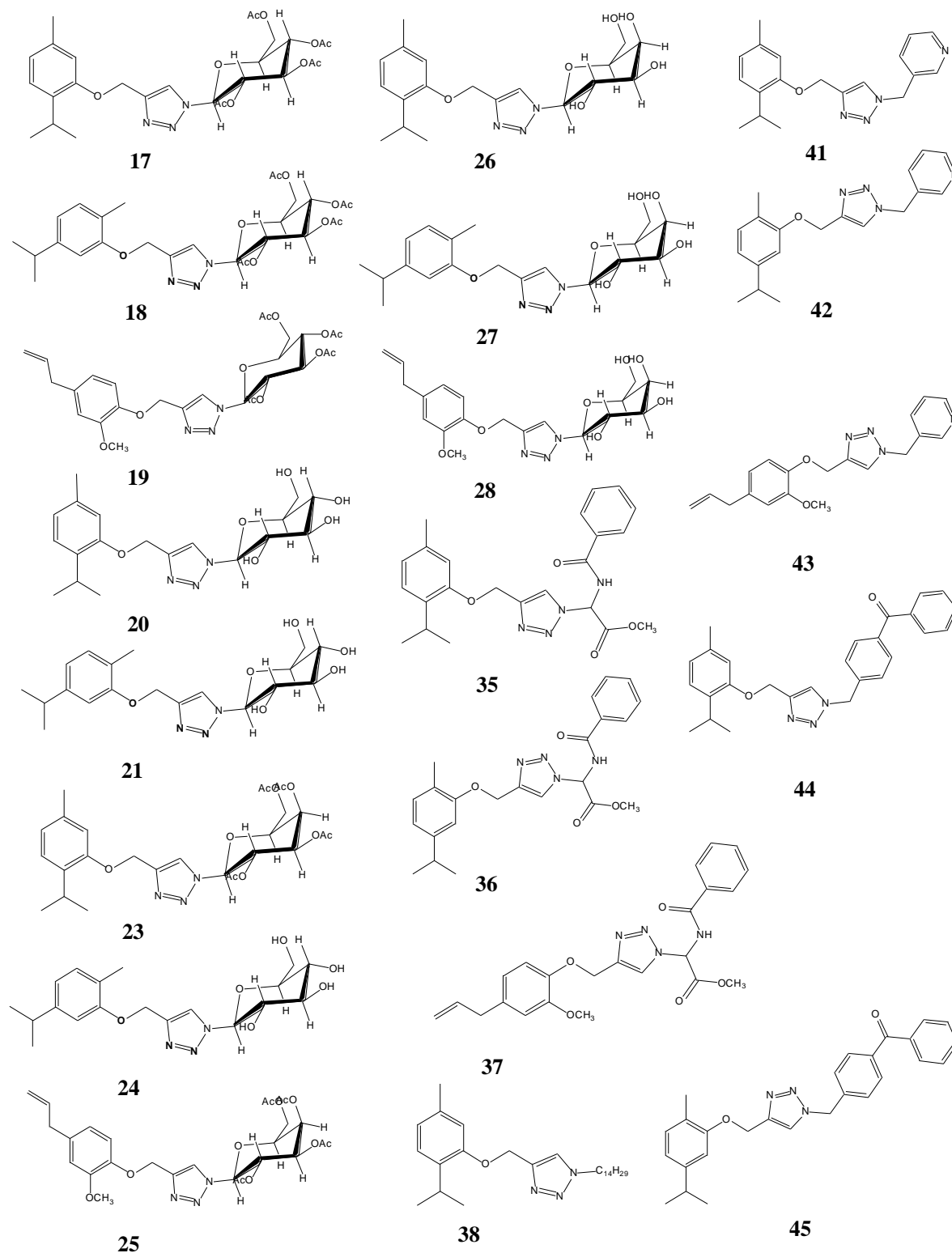


Figure 3 : Structures chimiques des produits testés lors de l'évaluation de l'activité antimicrobienne

pendant 24 h, ensuite 100 µl d'inoculum microbien ajusté à 0,5 McFarland a été étalé sur la surface des plaques pour préparer des pelouses microbiennes. Des disques de papiers stériles ont été placés sur la surface des plaques puis imprégné de 10 µl de chaque solution mère des produits à tester. Les boites de pétri sont ensuite incubées à 37°C pendant 24 h, puis on observe s'il y a présence de zone d'inhibition (Figure 4)



Figure 4 : Résultats des tests antibactériens contre *Staphylococcus aureus*

- **2ème évaluation : Méthode de diffusion en puits**

Les produits synthétisés ont été testés par la méthode de diffusion en puits contre 2 souches bactériennes *Pseudomonas aeruginosa* CECT 9027 et *Pseudomonas aeruginosa* CECT 27853 et un champignon : *Candida albicans* CECT 10231. Cette méthode consiste à découper un tronc circulaire vertical dans la gélose qui a été préalablementensemencée avec une suspension bactérienne, puis on introduit la solution mère contenant le produit à tester. Après incubation, si le produit testé possède un pouvoir antibactérien, il va inhiber la croissance bactérienne, ce qui se traduit par l'apparition d'une zone d'inhibition claire au niveau du puits qui est facilement mesurable.

L'évaluation in vitro de l'activité antibactérienne a été réalisée par la technique de diffusion en puits. Dix ml du milieu Muller Hinton Agar (MHA) sont coulés dans des boîtes de Pétri vides. Sur cette couche basale, des petits cylindres, de 7 mm de diamètre, sont déposés. Un volume de 6 ml du bouillon Muller Hinton, contenant 0,8% d'agar et maintenu

en surfusion à 45°C, est ensemencé par une culture fraîche de la bactérie indicatrice de telle sorte qu'on ait une concentration finale d'environ 10⁶ bactéries par ml. Cette préparation est coulée délicatement sur la couche basale de MHA. Après solidification, les moules cylindriques sont enlevés générant à leur emplacement des puits de 7 mm de diamètre. Ces derniers sont remplis de 20 µl du produit à tester à une concentration de 20 mg/ml. Les boîtes de Pétri sont ensuite incubées à 30°C pendant 24 h. L'activité antimicrobienne de l'huile essentielle se révèle par l'apparition de zones d'inhibition autour des puits.

Pour l'activité anti-Candida, la même méthode a été adoptée en utilisant le milieu Sabouraud Dextrose à la place du milieu Muller Hinton et la concentration cellulaire finale était de 10⁵ cellules par ml.

3. Résultats et discussion :

- **1^{ère} évaluation : Méthode de diffusion par disque**

Les résultats des tests antibactériens obtenus pour cette première évaluation sont regroupés dans le tableau 3 :

Tableau 3 : Résultats des tests antibactériens lors de la 1^{ère} évaluation

N° d'entrée	Produit	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
1	Thymol	+	+	+
2	23	-	-	-
3	38	-	-	-
4	17	-	-	-
5	35	-	-	-
6	44	-	-	-
7	Carvacrol	+	+	+
8	45	-	-	-
9	36	-	-	-
10	24	-	-	-
11	18	-	-	-

(-) : Absence d'inhibition ; (+) : Présence d'inhibition

Les produits testés dans cette première évaluation ne présentent aucune zone d'inhibition contre les trois souches bactériennes à part les produits naturels précurseurs qu'on a utilisé comme référence (figure 3): le produit 1 représente le thymol et le produit 7 représente le carvacrol, ces résultats sont en accord avec ceux qu'on retrouve dans la littérature [16].

▪ **2ème évaluation : Méthode de diffusion en puits**

Les résultats obtenus pour la 2^{ème} évaluation sont regroupés dans le tableau 4, ils sont exprimés en diamètres des zones d'inhibition (en mm). Le diamètre du puit (7mm) est inclus :

Tableau 4 : Résultats des tests antibactériens pour la 2^{ème} évaluation.

N° Produit	<i>Candida albicans</i> CECT 10231	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CECT 9027	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CECT 27853
44	-	-	-
Thymol	13,75 ± 1,25	12,00 ± 0,00	11,75 ± 1,10
35	-	-	-
17	-	-	-
38	-	-	-
23	-	-	-
18	-	-	-
24	-	-	-
36	-	-	-
45	-	-	-
Carvacrol	15,00 ± 0,00	12,75 ± 0,35	12,00 ± 0,00
21	-	-	-
27	-	-	-
20	-	-	-
26	-	-	-
Eugénol	-	11,00 ± 0,71	12,00 ± 1,41
25	-	-	-
19	-	-	-
28	-	-	-
37	-	-	-
43	-	-	-
42	-	-	-
41	-	-	-

Comme présenté dans le tableau ci-dessus, les nouveaux composés synthétisés testés ne présentent aucune activité antimicrobienne envers les souches testées, alors que les molécules naturelles précurseurs (thymol, carvacrol, eugénol) utilisées comme référence présentent bien une activité avec des valeurs de zones d'inhibition presque identiques à celles qu'on retrouve dans la littérature [17].

Les résultats obtenus avec nos produits se traduisent par la perte de l'effet antibactérien des produits phénoliques. Ils peuvent être expliqués par le fait que nous avons

alkylé la fonction hydroxyle du groupement phénolique pour aboutir aux dérivés triazoliques désirés. L'activité antibactérienne du thymol, du carvacrol et de l'eugénol serait donc liée à la présence du groupement hydroxyl qui constituerait un pharmacophore conférant à cette famille de molécules un effet sur les bactéries.

En effet, une étude menée par Boye et ses collaborateurs [18] a démontré que l'effet antibactérien du thymol est dû à la présence de la fonction hydroxyle au niveau de ce monoterpénoïde. Pour confirmer cette constatation, ils ont synthétisé une série d'esters et d'éthers de thymol qui effectivement n'ont démontrés aucune activité antibactérienne significative. D'autres études menées sur le carvacrol et l'eugénol [19] ont abouti à la même conclusion.

Cependant, plusieurs études [19, 20, 21] ont démontré que les dérivés du thymol, du carvacrol et de l'eugénol possèdent des activités biologiques intéressantes malgré l'alkylation de leur groupement hydroxyle. En effet, Teixeira et ses collaborateurs [22] ont synthétisé une série de dérivés de l'eugénol dont un composé (Figure 5) a eu un effet anti leishmaniose plus marqué que les médicaments utilisés actuellement pour traiter cette maladie (la glucantine et la pentamidine).

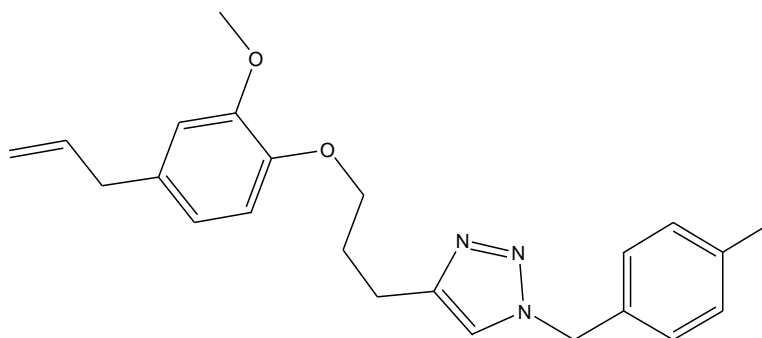


Figure 5 : Dérivé triazolique de l'eugénol à activité anti-leishmaniose.

Il serait donc intéressant d'étudier l'effet de nos produits sur des pathologies autres que les infections bactériennes.

Conclusion :

En conclusion, le fait d'associer un motif phénolique naturel à un motif triazolique de synthèse ne conduit pas forcément à des molécules biologiquement actives, malgré l'intérêt thérapeutique des deux motifs séparés. Nous avons pu démontrer que le groupement hydroxyl constitue un pharmacophore pour l'activité antibactérienne des dérivés phénoliques naturels étudiés. Cependant, la présence du groupement hydroxyl n'est pas indispensable pour avoir des activités biologiques autres que le pouvoir antibactérien.

Perspectives :

La réalisation de quelques tests biologiques, autres que l'activité antibactérienne, est en cours pour évaluer le potentiel thérapeutique de ces nouveaux dérivés triazoliques, la réception des résultats a été un peu retardée à cause du confinement, à leur réception, ils seront insérés dans ce rapport.

Références – Chap. III

- [1] leem, les entreprises du médicament, Médicaments : Rapport sur le progrès thérapeutique, Ed 2018.
- [2] Newman D. J., Cragg G. M., Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*, 2016, 79(3), 629–661.
- [3] Flandrois J. P., Bactériologie Médicale, Coll Azay. Puf., 2000.
- [4] Flint H. J., Scott K. P., Duncan S. H., Louis P., Forano E., Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut. Microbes.*, 2012, 3, 289-306.
- [5] Cavallo J. D., Fabre R., Jehl F., Rapp C., Garrabé E., Bêtalactamines, EMC-Maladies Infectieuses, 2004, 1(3), 129–202
- [6] Butler M. S., Buss A. D., "Natural products -- The future scaffolds for novel antibiotics?" *Biochem. Pharmacol.*, 2006, 71(7): 919-929.
- [7] Coates A. R. M., Halls G., Hu Y., "Novel classes of antibiotics or more of the same?" *Br. J. Pharmacol.*, 2011, 163(1), 184-194
- [8] Shah P. M., "Parenteral carbapenems." *Clinical Microbiology and Infection*, 2008, 14:175-180
- [9] Haddouchi F., Lazouni H., Ahammer K. A., Carson C. F., Riley T. V., Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts, *J.Appl. Microbiol.*, 1999, 86, 985-990.
- [10] Duval J., Soussy C.Y., *Abrégé Antibiothérapie*. 3ème édition Masson M, Paris., 1985, P 180.
- [11] Hughes J. M., "Emerging Infectious Diseases: A CDC Perspective." *Emerging Infectious Diseases*, 2001, 7(3):494.
- [12] Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R., Elseviers M., "Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study." *The Lancet*, 2005, 365(9459): 579-587
- [13] Abreu A. C, McBain A. J., Simoes M., "Plants as sources of new antimicrobials and resistance modifying agents." *Nat. Prod. Rep.*, 2012, 29(9): 1007-1021.

- [14] Amit Koparde A., Chandrashekar Doijad R., Shripal Magdum C., Natural Products in Drug Discovery, Pharmacognosy - Medicinal Plants, Shagufta Perveen and Areej Al-Taweel, IntechOpen, 2019, DOI: 10.5772/intechopen.82860.
- [15] Kalemba D, Kunicka A. Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Curr. Med. Chem.*, 2003, 10, 813-829.
- [16] David M., Thèse: Le thymol – Sources, propriétés et applications, Université de Limoges, 2019.
- [17] Boye A., Kwaku Addo J., Omane Acheampong D., Kyeraa Thomford A., Asante E., Elorm Amoaning R., Nkwantabisa Kuma D., The hydroxyl moiety on carbon one (C1) in the monoterpene nucleus of thymol is indispensable for anti-bacterial effect of thymol, *Heliyon*, 2020, 6, e03492.
- [18] Ben Arfa A., Combes S., Preziosi-Belloy L., Gontard N., Chalier P., Antimicrobial activity of carvacrol related to its chemical structure, *Letters in Applied Microbiology*, 2006, 43, 149–154.
- [19] De Morais S. M., Vila-Nova N. S., Bevilaqua C. M. L., Rondon F. C., Lobo C. H., De Alencar Araripe Noronha Moura A., Débora Sales A., R. Ribeiro Rodriguez A.P., De Figueiredo J.R., Cabral Campello C., Wilson M.E., De Andrade H. F., Thymol and eugenol derivatives as potential antileishmanial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2014, 22(21), 6250–6255.
- [20] Latacz G. , Lubelska A., Jastrzebska-Wiesek M., Partyka A., Anna Marc M., Satała G., Wilczynska D., Kotanska M., Wiecek M., Kaminska K., Wesółowska A., Kiec-Kononowicz K. Handzlik J., The 1,3,5-Triazine Derivatives as Innovative Chemical Family of 5-HT₆ Serotonin Receptor Agents with Therapeutic Perspectives for Cognitive Impairment, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3420.
- [21] Belarmino de Souza T., Orlandi M., Leomil Coelho L.F., Cosme Cotta Malaquias L., Tranches Dias A.L., Ribeiro de Carvalho R., Chaves Silva N., Teixeira Carvalho D., Synthesis and in vitro evaluation of antifungal and cytotoxic activities of eugenol glycosides, *Med Chem Res*, 2014, 23, 496–502.

[22] Ricardo Teixeira R., Aparecida Rodrigues Gazolla P., Manoel da Silva A., Gonçalves Borsodi M. P., Rossi Bergmann B., Salgado Ferreira R., Gontijo Vaz B, Vasconcelos G. A., Pacienza Lima W., Synthesis and leishmanicidal activity of eugenol derivatives bearing 1,2,3-triazole functionalities, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 146, 274-286.

Conclusion générale

Ce travail de thèse a permis d'élaborer par cycloaddition 1,3 dipolaire de nouveaux 1,2,3-triazoles 1,4 disubstitués par hémisynthèse à partir de trois molécules naturelles: le thymol, le carvacrol et l'eugénol. Dans un premier temps, nous avons alkylé ces monoterpénoides par le bromure de propargyle pour obtenir les éthers de propargyle correspondant à chacun d'eux, ensuite ils ont été mis en réaction avec une série d'azides dans les conditions de la CuAAC, ce qui a conduit aux dérivés triazoliques désirés avec de bons à excellents rendements. L'analyse spectrale par les méthodes conventionnelles (RMN ^1H et ^{13}C , SM) a permis de s'assurer de la bonne structure chimique des molécules synthétisées.

La cycloaddition catalysée par le cuivre (I) nous a donc permis d'élaborer simplement et rapidement ces nouveaux dérivés triazoliques avec une haute régiosélectivité.

L'association de ces deux entités (monoterpénoides – triazoles) connus pour leurs diverses activités biologiques a été réalisée dans l'espoir d'obtenir de nouvelles molécules plus actives et plus sélectives. Des travaux préliminaires ont été entamés pour étudier l'activité biologique de ces molécules synthétisées. Les tests antimicrobiens ont permis de conclure que ces molécules ne possèdent pas d'activité antimicrobienne contre les cinq souches testées (bactéries et champignon) lors de cette étude. D'autres tests biologiques (anticancéreux, cytotoxique) sont en cours pour évaluer le potentiel thérapeutique des molécules synthétisées.