

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ « FRÈRES MENTOURI-CONSTANTINE 1 »  
FACULTE DES SCIENCES . DEPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre : 118 / DS / 2019

N° de Série : 12 / CH / 2019

# THÈSE

## DE DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité : **Chimie Organique**

**Synthèse de nouveaux 1,2,3-triazoles  
adamantylés et de chalcones dérivés du  
diméthyle-3,5-adamantane**

Soutenue par : **Oussama Bencheikh lehocine**

Devant la commission d'examen :

Pr. Salah Akkel	U. Frères Mentouri-Constantine	président
Pr. Dahmane. Tebbani	U. Frères Mentouri-Constantine	rapporteur
Pr. Abbas. Boukhari	U. Badji Mokhtar-Annaba	examineur
Pr. Ismail Khelili	U. M <sup>ed</sup> Seddik Benyahia-Jijel	examineur
Pr. Arthur Silva	U. Aveiro- Portugal	examineur

Date de soutenance: 06 / 07 /2019

**UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI-CONSTANTINE 1**

**FACULTE DES SCIENCES . DEPARTEMENT DE CHIMIE**

# THÈSE

**DE DOCTORAT EN SCIENCES**

**spécialité : Chimie Organique**

**Synthèse de nouveaux 1,2,3-triazoles  
adamantylés et de chalcones dérivés du  
diméthyle-3,5-adamantane**

Soutenu par : **Oussama Bencheikh lehocine**

*À la mémoire de Mima*

# Remerciements

*Nous avons réalisé ce travail au sein du Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique [PHYSYNOR] , département de chimie, faculté des sciences exactes, université « Frères Mentouri » à Constantine, sous la direction du professeur **Dahmane Tebbani**. Je le remercie d'avoir proposé le thème de cette thèse, et d'avoir veillé au bon déroulement de la recherche par l'apport scientifique et le suivi permanent.*

*Je remercie Monsieur **Ismail Khelili** , professeur à l'université Mohamed Seddik Benyahia-Jijel d'avoir accepté d'examiner et de juger cette thèse .*

*Je remercie Monsieur **Abbas Boukhari** , professeur à l'université Badji Mokhtar-Annaba pour avoir accepté l'examen de notre travail .*

*Je remercie Monsieur **Salah Akkel** , professeur à l'université Frères Mentouri - Constantine d'avoir accepté la présidence du jury et le jugement de cette thèse.*

*Je remercie Monsieur **Arthur Silva** , professeur à l'université d'Aveiro en Portugal pour l'aide qu'il nous a fournie dans l'analyse spectrale de nos produits et d'avoir accepté d'être membre de la commission.*

*J'aimerais également exprimer ma reconnaissance à ma femme et mes filles et à tous ceux et toutes celles qui m'ont aidé de près ou de loin dans cette tâche longue et laborieuse par l'aide technique et le soutien moral. Je cite en particulier, Aouatef Tabbi et aussi Zeineb Dhimet pour nous avoir fourni le produit de départ.*

# Appareillage d'analyse physique et spectrométrie

Les points de fusion( **T.f** ) ont été mesurés sur un appareil électrothermique à point de fusion B-540 Buchi et sont non corrigés( Aveiro, Portugal ).

Les spèctres **IR** ont été mesurés par analyse directe en conditions anhydres avec un spectrophotomètre JASCO (FTIR-6300).

Les spèctres de **RMN <sup>1</sup>H** et **<sup>13</sup>C** ont été enregistrés par spectromètre Bruker Avance II 300 [300 MHz (<sup>1</sup>H), 75MHz (<sup>13</sup>C)] et aussi par l'appareil F.T Bruker advance [DPX 250 MHz(<sup>1</sup>H), 62,5 MHz (<sup>13</sup>C)], avec TMS comme référence interne. Les données RMN<sup>1</sup>H sont enregistrées comme suit: Déplacement chimique ( $\delta$ , ppm), ad-H ( protons de l'adamantane ), Ar-H( protons aromatiques ). Multiplicité [s (singulet), br s (singulet large), d (doublet), t (triplet), dt( doublet de triplets), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet de doublets) et ddd (doublet de doublets de doublets)]. *J* (constante de couplage évaluée en Hz. Les données pour la RMN <sup>13</sup>C sont rapportées en termes de déplacement chimique ( $\delta$ , ppm), Cq ( carbone quaternaire ), ad-C( carbones de l'adamantane ). Les assignations <sup>1</sup>H sans équivoque ont été faites à l'aide de **2D COSY** (<sup>1</sup>H / <sup>1</sup>H), alors que les affectations <sup>13</sup>C ont été effectuées sur la base d'expériences **2D HSQC** (<sup>1</sup>H / <sup>13</sup>C) et **HMBC** ( les retards pour les couplages JC / H à une liaison et à longue portée ont été optimisés pour 145 et 7 Hz, respectivement).

L'analyse **ESI-MS** a été effectuée sur un spectromètre de masse hybride LTQ Orbitrap™ XL (Thermo Fischer Scientific) contrôlée par LTQ Tune Plus 2.5.5 et Xcalibur 2.1.0. L'analyse élémentaire **E.A** a été réalisée à l'aide de l'appareil Truspec 630-200-200.

Les purifications sont réalisées par **chromatographie** sur colonne de gel de silice: 60 Merck 0.063 – 0.2 mm ( 70 –230 mech ). La chromatographie sur couche mince [ **CCM** ] a été effectuée sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F254, épaisseur 0.2 mm) avec révélation à l'aide de lampe UV réglée à 254 et 365 nm.

L'analyse cristallographique a été effectuée par Diffraction des Rayons X grâce au programme SHELXL (Sheldrick, 2013).

## Liste des figures

Figure	Titre	N° de page
1	Dérivés de l'adamantane isolés par phytochimie	02
2	Tolbutamide et son dérivé adamantylé	03
3	Nortestostérone adamantylée	04
4	Nucléoside adamantylé	04
5	Ganciclovir et son dérivé adamantylé	05
6	Dérivés de l'aminoadamantane	05
7	Critères d'une réaction de chimie « clic »	06
8	Ligands amines usuels	12
9	Complexe phosphoré $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2](\text{C}_3\text{H}_7\text{CO}_2)$	13
10	Ligands carbéniques	13
11	Ligand $[\text{Cu}(\text{ICy})_2]\text{PF}_6$	14
12	Complexe $\text{Cu}(\text{OAc})$	14
13	Complexe (aminoarenethiolato)cuivre(I)	15
14	Macrocycles obtenus par CuAAC	21
15	Role lieu du cycle 1,2,3-triazole	22
16	Dérivés 1,2,3-triazole antifongiques	23
17	Dérivés 1,2,3-triazole à activité antibactérienne	23
18	Dérivés 1,2,3-triazole à activité antibactérienne et inhibitrice de l'IMPDH	24

19	Dérivés 1,4-diphényltriazole anti- A $\beta$ Peptides	24
20	Dérivé 1,2,3-triazole antagoniste neutre des récepteurs dopaminergiques D3 et D4	25
21	1,2,3-triazole liant quinoline avec glucide	25
22	1,2,3-triazole liant amido-pipérazines et quinoléine	26
23	Analogues 1,2,3-triazolyliques du létrozole	26
24	Dérivé 1,2,3-triazole peptidomimétique à séquence RGD	27
25	1,2,3-triazole lavendustin-mimétique	27
26	Triazole dérivé du naphthalimide	28
27	1,2,3-triazoles inhibiteurs de la protéase du VIH-1	29
28	1,2,3-triazoles inhibiteurs de la neuraminidase	29
29	1,2,3-triazoles à potentiel anti-inflammatoire	30
30	Carboxymidotriazole à potentiel anti-inflammatoire et analgésique	30
31	Dérivé 1,2,3-triazole liant ferrocène à l'antagoniste de Hh3R	31
32	1,2,3-triazoles à affinité H4R prometteuse	31
33	Zones principales des déplacements chimiques du proton	43
34	Zones principales des déplacements chimiques du $^{13}\text{C}$	43
35	Assignements HMBC pour <b>5p</b> et son régioisomère <b>5p'</b>	44
36	ORTEP du composé <b>5g</b>	48
37	Echinatin	61
38	Chalcone allylique à activité antioxydante	62
39	Chalcone boronique à activité antitumorale	62
40	Dérivé de la 6-cinnamoyl-2H-benzo [b][1,4]oxazin-3(4H)-one à activité anticancéreuse	62
41	2',5'-dihydroxychalcone à anti-inflammatoire	63
42	Chalcone-curcumine dibromée à activité anti-inflammatoire	63

43	Sofalcone <sup>®</sup>	63
44	Chalcones à activité antibactérienne	64
45	Ciglitazone et son dérivé chalconique	64
46	Métochalcone et Chromone	65
47	<i>Carthamus tinctorius</i> ( purgatif et anti-inflammatoire )	65
48	<i>Chrysopogen aciculatis</i> inhibiteur des cellules KB	66

## Liste des Tableaux

Tableau	Titre	N° de page
1	Synthèse du 1-(4-bromométhylphényl) adamantane( <b>2</b> )	35
2	Synthèse de l'organoazide ( <b>3</b> )	36
3	Préparation des esters ( <b>4f-m</b> )	38
4	Synthèse des éthers propargyliques( <b>o-s</b> )	40
5	Optimisation de la cycloaddition : azide <b>3</b> – alcynes <b>4</b>	41
6	Synthèse des triazoles ( <b>5</b> )	42
7	Paramètres cristallographiques du composé <b>5g</b>	47
8	Synthèse des chalcones ( <b>C1-4</b> )	72
9	Synthèse des chalcones <b>6</b> ( <b>a-d</b> )	74
10	Synthèse des pyrazolines ( <b>7</b> )	81

## Abbreviations

A $\beta$	: Peptide bêta-amyloïde
AcOEt / EP	: acétate d'éthyle / ether de pétrole
AD	: alzheimer disease ( maladie d'alzeimer )
AR	: Adenosine receptor
BnN <sub>3</sub>	: azidobenzyle
Boc	: ter-butyloxycarbonyle
CIF	: Cristal Information File
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
COSY	: Correlation Spetroscopy
DCM	: dichlorométhane
CuAAC	: Cycloaddition 1,3-dipolaire Azoture/Alcyne catalysée par le Cuivre
DIPEA	: Diisopropyléthylamine
DBU	: 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undéc-7-ène
ESI - MS	: Spectrométrie de masse par ionisation électrostatique
F moc	: 9-fluorénylméthoxycarbonyle
Ln	: ligand
HSQC	: Heteronuclear Single Quantum Correlation
HMBC	: Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
IC <sub>50</sub>	: Concentration inhibitrice médiane.
IB-MECA	: N6- (3-iodobenzyl) -5'-Nméthylcarboxamidoadenosine
IG	: Inhibition of growth ( Inhibition de croissance )
IMPDH	: Inosine 5'-monophosphate déshydrogénase
MW	: microwaves( micro-ondes )
MHz	: megahertz
m/z	: Unité de masse par charge élémentaire

NBS	:	N-bromosuccinimide
NMDA	:	acide N-méthyl-D-aspartique
Rdt	:	Rendement
RGD	:	Acide arginine-glycine-aspartique
RMN	:	Résonance magnétique nucléaire
1,10-Ph	:	1,10-phénanthroline
ORTEP	:	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
ppm	:	Partie par million
RX	:	Rayons X
TBTA	:	tris( benzyltriazolylméthyl)amine
TBTU	:	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate
TMS	:	Tétraméthylsilane



# SOMMAIRE

Introduction générale .....	1
L'adamantane. Notions bibliographiques.....	2
Chapitre I. Première partie : La chimie « clic » et le cycle triazole :	
étude bibliographique.....	6
I. 1. Cycloaddition 1,3-dipolaire.....	7
I. 2. Voies catalytiques dans la réaction 1,3-dipolaire.....	9
2. 1. Utilisation directe de sels de cuivre (I).....	9
2. 2. Réduction in situ de sels de cuivre II .....	9
2. 3. Synthèse catalysée par le Cu métallique.....	10
2. 4. Catalyse enzymatique .....	10
2. 5. Les complexes de Rhuthenium.....	11
I. 3. Utilisation de ligands.....	11
3. 1. ligands amines.....	11
3. 2. Ligands iminesN(sp <sup>2</sup> ).....	12
3. 3. Ligands phosphorés .....	13
3. 4. Ligands carbéniques.....	13
3. 5. Ligands oxygénés .....	14
3. 6. Ligands soufrés .....	14
I. 4. Méthodes d'accès aux 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués.....	15
4. 1. Synthèse « one-pot » des 1,2,3-triazoles .....	15
4. 2. Activation par micro-ondes .....	16
4. 3. La chimie en flux continu .....	16
4. 4. Synthèse et catalyse sur support solide.....	17
Résines et argiles.....	17
Le charbon actif.....	18
les Zéolithes.....	19
Nanoparticules d'oxyde de cuivre supportées.....	19
I. 5. Applications des 1,2,3-triazoles : industrie et biotechnologie.....	20
I. 6. Le cycle 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué dans la chimie thérapeutique.....	22
6. 1. Activité antifongique.....	22
6. 2. Triazoles antibactériens.....	23
6. 3. Activité anti-neuropathique.....	24
6. 4. Activité antituberculeuse.....	25
6. 5. Activité anticancéreuse.....	26
6. 6. Triazoles antiviraux.....	28
6. 7. Effets anti-inflamatoire et analgésique.....	29
6. 8. Les 1,2,3-triazoles comme agents anti-histaminiques.....	31
Chapitre I. 2 <sup>ème</sup> partie : Synthèse de 1,2,3-triazoles 1-( 4-adamantylbenzyl ),	
4-substitués : Résultats et discussion.....	33
I. 7. Introduction.....	33
I. 8. Préparation de 1-(4-azidométhylphényl) adamantane( azide <b>3</b> ).....	33
Étape 1. Synthèse du 1-(4-méthylphényl) adamantane( <b>1</b> ) .....	34
Étape 2. Synthèse du 1-(4-bromométhylphényl) adamantane( <b>2</b> ).....	34
Étape 3. Obtention du 1-(4-azidométhylphényl) adamantane( <b>3</b> ).....	36
I. 9. Préparation des alcynes terminaux.....	37
9. 1. Préparation des esters propargyliques.....	37

9. 2.	Préparation des éthers propargyliques.....	40
I. 10.	Cycloaddition 1,3-dipolaire : Synthèse des 1,2,3-triazoles (5).....	41
10. 1.	Étude spectrométrique.....	43
	Spectrométrie de masse.....	46
10. 2.	Données cristallographiques.....	47
	Protocoles expérimentaux( chapitre I ).....	49
	1-(4-méthylphényl) adamantane ( 1 ).....	49
	1-(4-bromométhylphényl)adamantane( 2 ).....	49
	1-(4-azidométhylphényl) adamantane( 3 ).....	50
	Préparation des dérivés triazoliques ( 5 a-s ), Mode opératoire général.....	51
Chapitre II : Synthèse de chalcones dérivés du 1-bromo-3,5-diméthyladamantane		
	et dérivés des triazoles adamantylés 5.....	61
II. 1.	Introduction.....	61
II. 2.	Importance biologique des chalcones.....	61
2. 1.	Activité antioxydante.....	61
2. 2.	Activité anti cancéreuse.....	62
2. 3.	Activité anti- inflammatoire.....	63
2. 4.	Chalcones antimicrobiennes.....	64
2. 5.	Autres activités.....	64
II. 3.	Méthodes de synthèse des chalcones.....	67
3. 1.	Condensation de Claisen-Schmidt.....	67
3. 2.	Acylation de Friedel-Crafts.....	68
3. 3.	Réaction de Wittig.....	69
3. 4.	Synthèse des Chalcones à partir des flavanones.....	70
3. 5.	Synthèse de Suzuki.....	70
3. 6.	Synthèse de Sonogashira.....	70
II. 4.	Résultats et discussion.....	71
4. 1.	Synthèse de 1-( 4-(3,5-diméthyladamantan-1-yl)éthanone ( b ).....	71
4. 2.	Préparation des chalcones ( c ).....	72
4. 3.	Préparation de chalcones à partir des dérivés triazoliques 5(p,q).....	73
II. 5.	Réactivité des chalcones : généralités.....	75
5. 1.	La réduction.....	76
5. 2.	L'addition sélective.....	78
II. 6.	Synthèse de pyrazolines dérivés des chalcones 6( a-d).....	80
	Conclusion générale.....	82
	Protocoles expérimentaux( chapitre II ).....	83
	3,5-diméthyl-1-phényladamantane ( a ).....	83
	1-( 4-(3,5-diméthyladamantan-1-yl)éthanone ( b ).....	84
	Préparation des chalcones ( c ) : Mode opératoire général.....	85
	Préparation des chalcones ( 6 ) : Mode opératoire général.....	88
	Préparation des dérivés à cycle pyrazoline( 7 )Mode opératoire général.....	91
	<b>Références bibliographiques</b> .....	94
	Abstract.....	108
	Annexe .....	109



# Introduction générale

Depuis quelques années, la mise au point de nouvelles structures chimiques via des réactions simples et versatiles est devenue une urgence majeure pour la communauté des chimistes, afin de répondre aux exigences croissantes dans le domaine industriel, biologique et médicinale. Les hétérocycles azotés, les 1,2,3-triazoles entre autres, ont connu dans ce contexte une attention particulière grâce au potentiel thérapeutique et biotechnologique qu'ils dévoilent( chapitre I, p 20, 22). À ce grand défi , le concept de « Click Chemistry » élaboré simultanément en 2002 par les équipes de Sharpless et Meldal( p 7 ) est devenu une voie incontournable. En ce plaçant sur cet axe de recherche et sur la base d'étude bibliographique ( p 2, 6, 22, 61, 67, 74 ) nous nous sommes proposés d'entamer la préparation de quelques séries de nouvelles molécules adamantylées contenant les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués, les chalcones, et les pyrazolines.

En ouvrant cette synthèse à partir du 1-bromoadamantane et son dérivé 3,5-diméthyle, ce polycycle fera un fragment commun à tous les composés issus de ce travail, leur conférant au moins une de ses propriétés chimiques, nous lui avons donc consacré un aperçu bibliographique avant le premier chapitre.

Nous avons entrepris notre travail suivant 2 phases. La première, décrite au premier chapitre, concerne la synthèse de 1,2,3-triazoles 1-(4-adamantylbenzyl ), 4substitués où plusieurs types de réactions sont mis en œuvre après tests d'optimisation ; substitutions électrophile, nucléophile et radicalaire, estérification et addition 1,3-dipolaire.

Le 2<sup>ème</sup> chapitre décrit la préparation de nouvelles chalcones dérivés du 1-bromo-3,5-diméthyladamantane et dérivés des composés triazoliques issus de la première phase suivant une voie de synthèse qui entre dans la continuité des travaux décrits au premier chapitre où une partie subira l'addition 1,4 de l'hydrazine pour engendrer les dérivés pyrazolines correspondants. Chaque phase de travail commence par une étape bibliographique et se termine par une étude structurale.

# L'adamantane

## Notions bibliographiques

Le noyau adamantane est un tricyclic de formule brute  $C_{10}H_{16}$ , incolore, à structure cristalline, ayant une odeur rappelant celle du camphre, ç'est le composé le plus stable parmi les isomères de formule  $C_{10}H_{16}$ . La disposition spatiale des atomes de carbone dans la molécule est la même dans le cristal de diamant d'où le nom adamantane, qui est dérivé de l'adamantinos grec<sup>1</sup>. Les dérivés de l'adamantane, outre leur source principale qu'est le pétrole(1933)<sup>2</sup>, sont présents dans certaines plantes telles que *Hypericum sampsonii* (*Guttiferae*) utilisée en médecine traditionnelle chinoise contre : morsures de serpents, oedèmes, maux de dos, diarrhées<sup>3</sup> etc.... Certains dérivés ont été isolés, telles la Plukentione A1, la Sampsonione I et la Sampsonione J intégrant un groupe adamantane comme noyau central, ( figure 1 ). La Sampsonione I (2) présente une cytotoxicité contre les lignées cellulaires du cancer P388. *Muamvatin*, isolé à partir du mollusque *Siphonaria normalis* et *Caloundrin B* de *Caloundra Siphonaria zelandica*<sup>4</sup> intégrant à la fois un noyau trioxaadamantane multisubstitué.

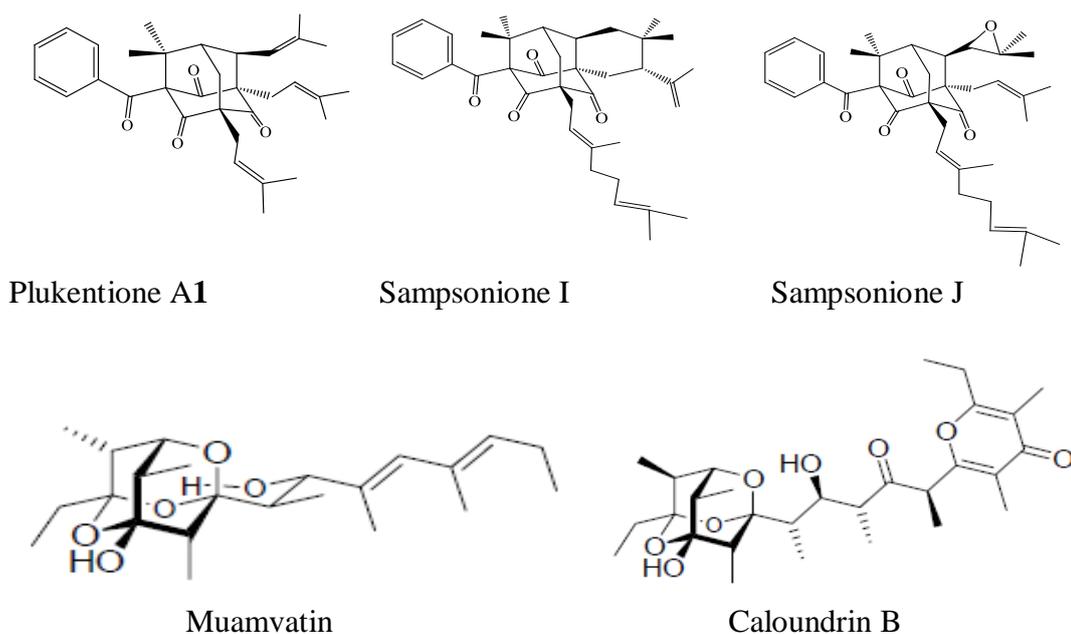
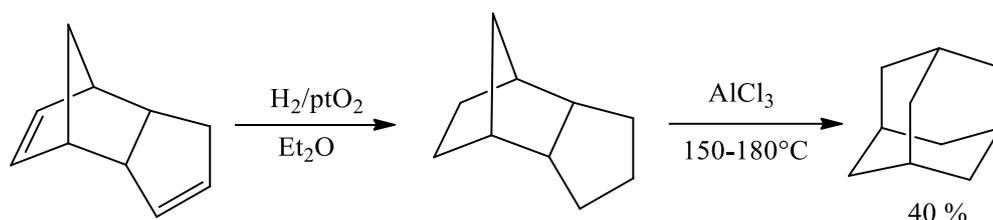


Figure 1 : Dérivés de l' adamantane isolés par phytochimie

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle les tentatives de préparation du noyau de l'adamantane ont presque toutes échoué, ou ont abouti aux dérivés correspondants avec des rendements faibles, comme celles de Hans Meerwein en 1924 puis de D. Bottger<sup>5</sup> et d'autres. En 1957, Paul von Ragué Schleyer trouva accidentellement un procédé plus pratique donnant une quantité satisfaisante: le dicyclopentadiène a été hydrogéné en présence du dioxyde de platine comme catalyseur, puis transformé en adamantane par un acide de Lewis, le Chlorure d'aluminium<sup>6,7</sup>, ( schéma 1 ).



La méthode de Schleyer a ouvert la voie à la chimie de l'adamantane. Plusieurs dérivés sont obtenus par synthèse totale ou partielle. Certains d'entre eux sont déjà utilisés comme médicaments ou classés candidats après des tests biologiques. Sa structure, son caractère hydrophobe et lipophile lui assurent des conditions favorables pour son transport à travers les membranes cellulaires, donc une meilleure distribution du composé et une meilleure stabilité métabolique. Agissant aussi comme pharmacophore secondaire, son introduction améliore l'activité des molécules thérapeutique<sup>8</sup>. Dans une série de documents, Gerzonet al. ont signalé l'effet de la fixation du fragment adamantane sur un composé déjà connu pour ses activités thérapeutiques. Ce Concept « add-on » a été illustré en remplaçant la chaîne latérale du n-butyle de la première génération de l'agent hypoglycémiant, le tolbutamide ( figure 2 ) par un groupement 1-adamantyle. L'activité du composé obtenu a été augmentée de 15,5 fois chez quelques mammifères avec des effets secondaires toxiques mineurs<sup>9</sup>.

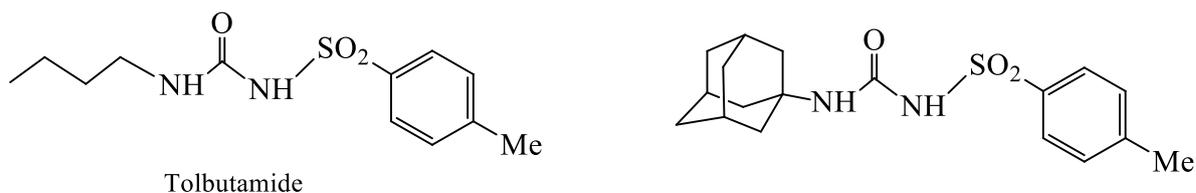


Figure 2 : Tolbutamide et son dérivé adamantylé

Les stéroïdes adamantylés comme la nortestostérone( figure 3 ) a été prouvée très active avec une durée plus longue par rapport aux analogues non-adamantylés <sup>10</sup>.

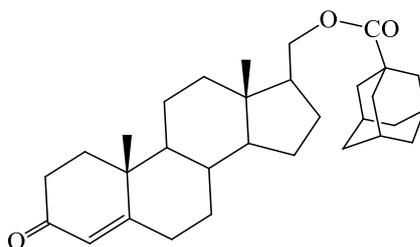


Figure 3 : Nortestostérone adamantylée

Quand on a modifié par addition d'un groupement ester adamantylé, le nucléoside correspondant ( figure 4 )affiche une solubilité lipidique améliorée. Une série de nucléosides adamantylés a été préparée et leur efficacité contre de nombreux troubles comme la suspension de la formation d'anticorps, l'activité anti-tumorale, la cytotoxicité, et des propriétés antivirales ont été évaluées chez quelques animaux <sup>11</sup>.

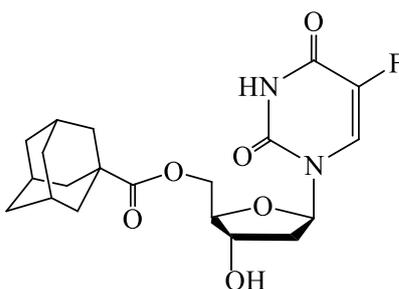


Figure 4 : Nucléoside adamantylé

Le premier dérivé de l'adamantane prescrit comme médicament était l'amantadine (1-aminoadamantane)(Symmetrel©) (1967), son usage contre diverses souches de la grippe fût étendu ensuite pour traiter la maladie de Parkinson<sup>12</sup>. Des études concernant les modifications structurelles du pharmacophore aminoadamantane ont aboutit à des molécules composés plus actives avec moins d'effets secondaires comme la  $\alpha$ -méthyl-1-adamantaneméthylamine : Rimantadine (Flumadine©)( 1993)<sup>13</sup>.

De nouveaux dérivés de l'aminoadamantane ont été élaborés comme antiviraux, et utilisés contre l'un des virus cibles après celui de la grippe, qui est le virus d'Herpes

simplex (HSV). L'adamantylation du ganciclovir comme médicament contre ce virus le rend plus lipophile, tout en augmentant sa stabilité <sup>14</sup> ( figure 5 ).

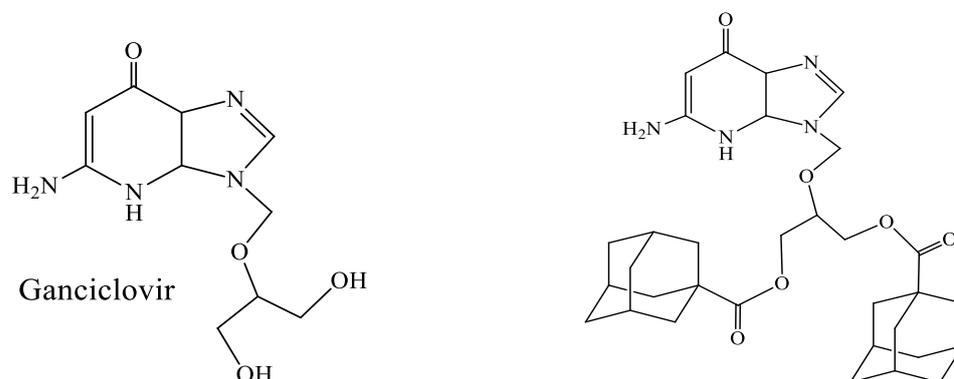


Figure 5 : Ganciclovir et son dérivé adamantylé

Les dérivés de l'aminoadamantane ont montré aussi des activités dans les troubles liés au système nerveux central (SNC) et l'identification de la Mémantine (chlorhydrate de 1-amino-3,5-diméthyladamantane) en tant qu'antagoniste des récepteurs NMDA doux, non-compétitif et précieux dans le traitement de la maladie d'Alzheimer<sup>15</sup>. La vildagliptine<sup>16</sup> et la saxagliptine<sup>17</sup> ont été brevetées comme agents antiviraux contre le HIV ( figure 6).

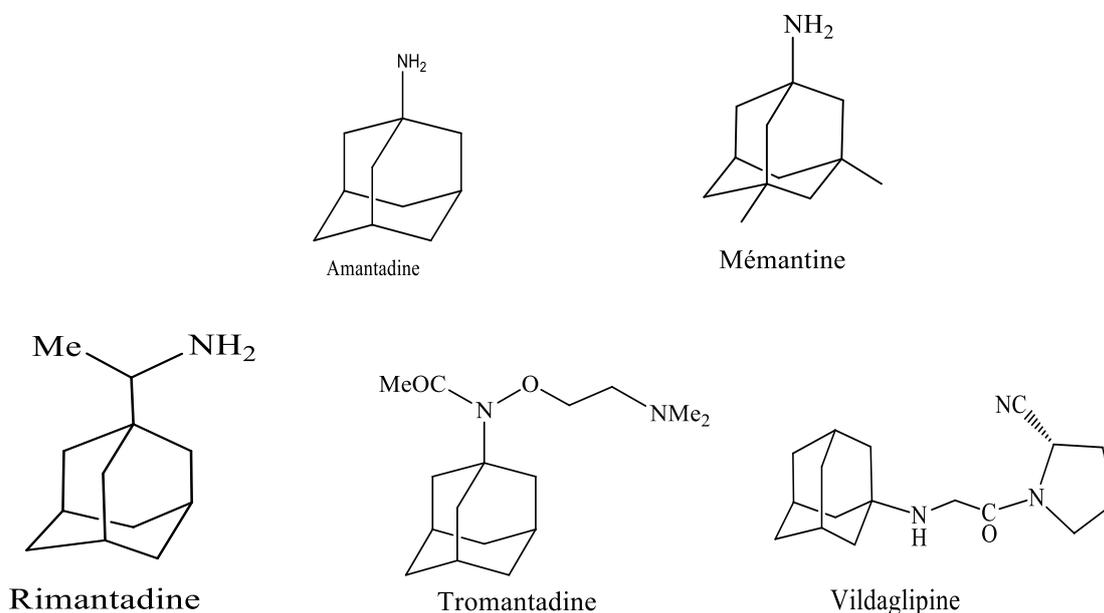


Figure 6 : Dérivés de l'aminoadamantane

# Chapitre I

## Synthèse de 1,2,3-triazoles adamantylés

### Première partie : La chimie « clic » et le cycle triazole. Étude bibliographique

Après l'essor de la chimie organique durant le siècle dernier, le début du XXI<sup>ème</sup> siècle a vu naître une conception nouvelle de la construction chimique des molécules basée sur des conditions expérimentales faciles, douces, rapides et rentables pour générer des pharmacophores nouveaux comprenant entre autres les hétérocycles. On en cite les réactions nucléophiles d'ouverture de cycles, et en particulier les hétérocycles tendus tels que les aziridines, sulfates cycliques, sulfamides cycliques, la formation d'urées, de thiourées, d'hétérocycles aromatiques, d'éthers d'oximes, d'hydrazones et d'amides, les réactions d'addition sur des liaisons multiples carbone-carbone, en particulier les réactions d'oxydation telles que l'époxydation, la dihydroxylation, l'aziridination, les cycloadditions telles les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires (Huisgen et coll, 1963)<sup>18</sup>, la réaction de Diels-Alder, certaines réactions d'addition de Michaël, on parle ainsi de « click chemistry » ( Sharpless et al, 2002)<sup>19</sup>.

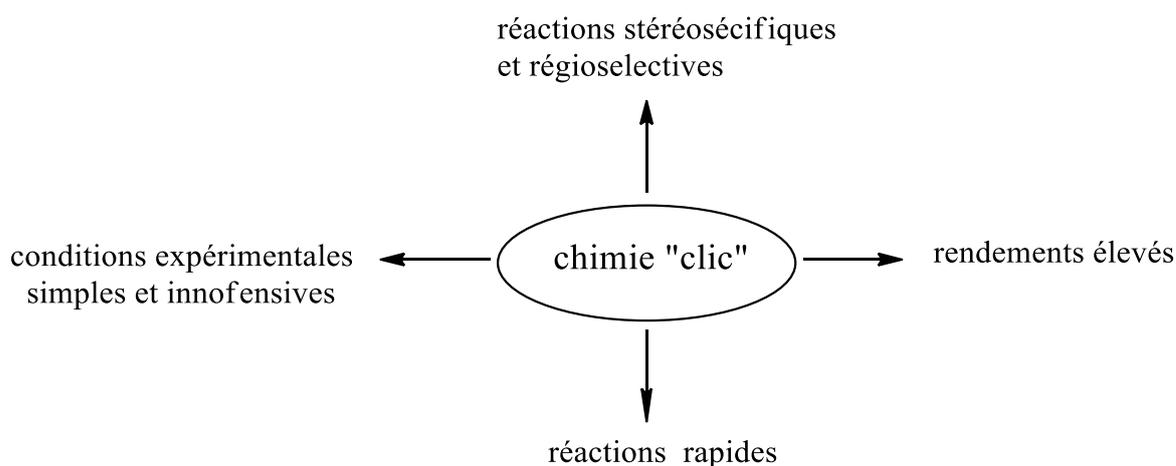
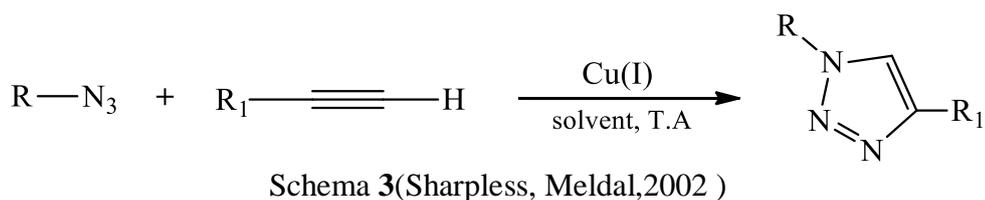
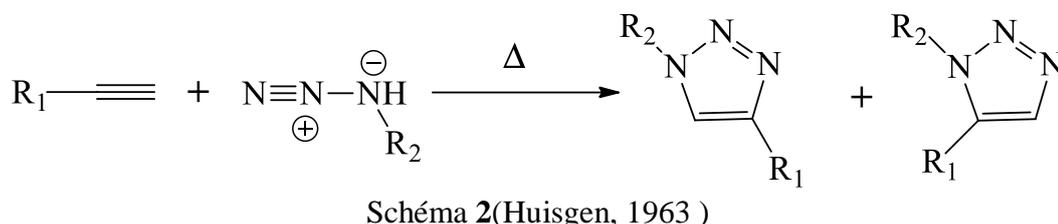


Figure 7 : Critères d'une réaction de chimie « clic ».

## I. 1. Cycloaddition 1,3-dipolaire

Les 1,2,3-triazoles sont des hétérocycles à 5 chaînons d'origine synthétique. Ils possèdent une structure pseudo-aromatique, qui se traduit par une interaction entre les liaisons  $\pi$ , ainsi qu'un grand moment dipolaire et une grande capacité à former des liaisons hydrogène. La conception des 1,2,3-triazoles 1,4 et 1,5-disubstitués via la cycloaddition entre un azoture et un alcyne fût étudiée par Huisgen<sup>1</sup> (schéma 2), améliorée simultanément par les équipes de Meldal<sup>20</sup> et Sharpless, schéma 3, elle acquit régiosélectivité et rapidité grâce à l'introduction de sels de cuivre (I) comme catalyseurs.

Cette procédure pris dès lors le nom de "cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne catalysée par le cuivre" (CuAAC). Elle devient l'exemple type de la "chimie clic" et l'une des réactions les plus utilisées depuis plus d'une décennie autant le cycle triazole a gagné une importance majeure grâce au potentiel médicinal et biologique qu'il dévoile( p 22 ).



Le mécanisme réactionnel de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I), est proposé par Sharpless et coll selon le schéma 4, il est composé de cinq étapes.

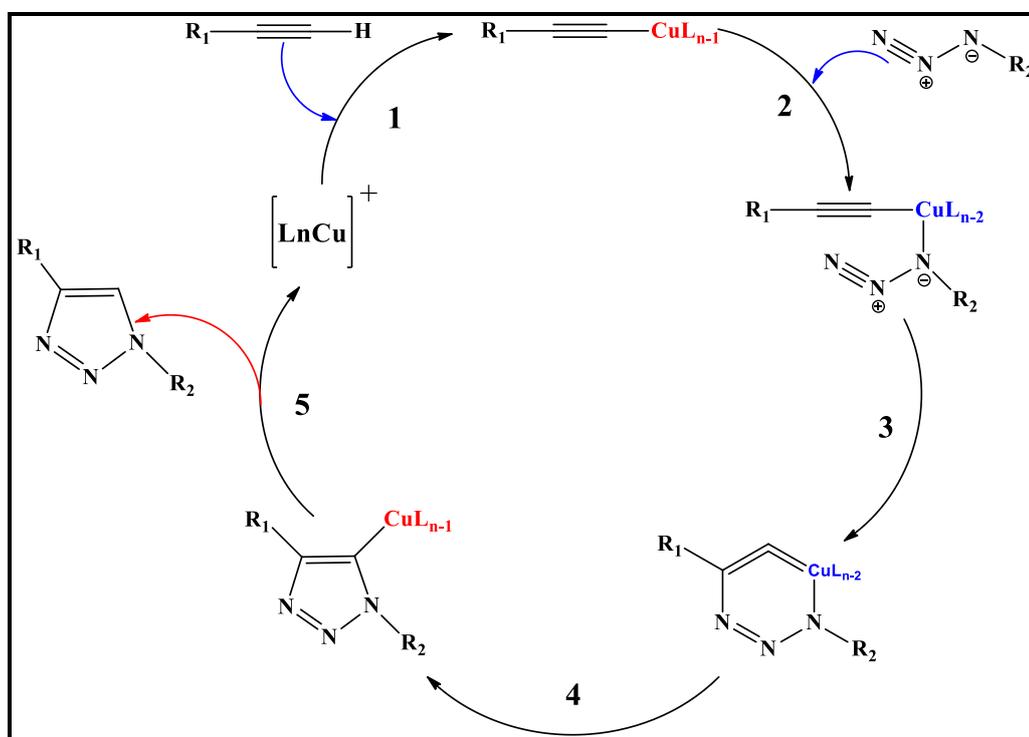


Schéma 4

étape 1 : L'acétylène forme un complexe "Cu-acétylure" avec le cuivre puis l'acétylène de cuivre par déprotonation de l'acétylène complexé.

étape 2 : L'atome de cuivre active la fonction azoture, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire correspondant.

étape 3 : Les deux fragments alcyne et azoture réagissent par l'attaque du carbone 2 de sur l'azote 3 pour donner le métallacycle à 6 chaînons.

étape 4 : La contraction du métallacycle conduit au dérivé cuivre-triazole .

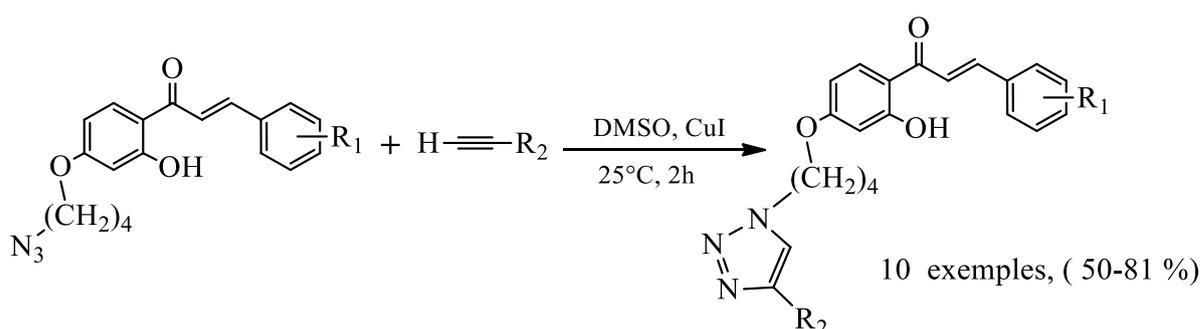
étape 5 : Enfin, la protonation du dérivé cuprate de triazole engendre le dérivé triazolé 1,4-disubstitué et régénère le catalyseur.

## I. 2. Voies catalytiques dans la réaction 1,3-dipolaire

Depuis l'utilisation par Sharpless du cuivre(I) comme catalyseur, diverses stratégies sont élaborées dans une course effrénée vers l'amélioration des conditions expérimentales de la cycloaddition(CuAAC) et en conséquence l'accès facile aux composés triazoliques. Le choix du catalyseur est souvent imposé par les conditions expérimentales telles solubilité, stabilité, température, réactions secondaires avec les réactifs, etc.

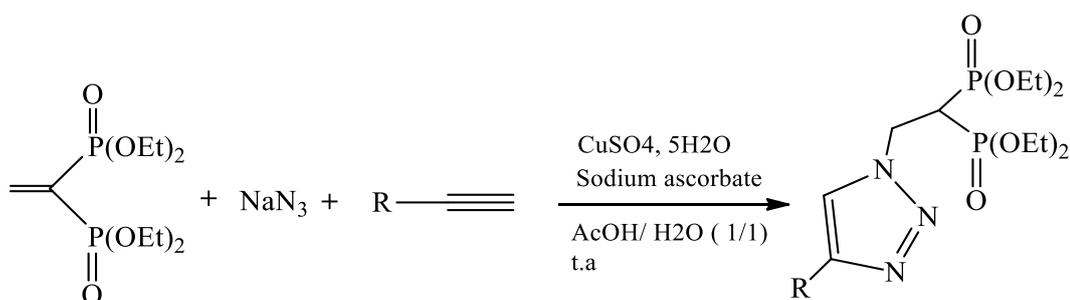
### I. 2. 1. Utilisation directe de sels de cuivre (I)

La réaction catalysée par le cuivre (I) est de loin plus rapide que celle non catalysée<sup>21</sup>, elle est régiosélective et réalisée généralement à température ambiante. Les halogénures de cuivre (I) sont souvent utilisés comme le bromure de cuivre (CuBr), le chlorure de cuivre (CuCl) et notamment l'iodure de cuivre (CuI). Utilisée souvent avec une base comme la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine (DIPEA) et la pyridine, cette approche a connu aussi le succès sans base<sup>22,23</sup>, schéma 5.



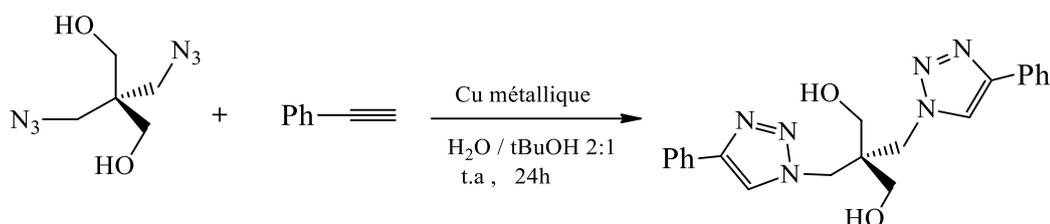
### I. 2. 2. Réduction in situ de sels de cuivre II

Dans cette méthode les sels de cuivre (II) tels le sulfate de cuivre pentahydrate  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (schéma 6) sont souvent utilisés<sup>24</sup>, accompagnés par l'ascorbate de sodium<sup>25</sup> comme agent réducteur.



### I. 2. 3. Synthèse catalysée par le Cu métallique

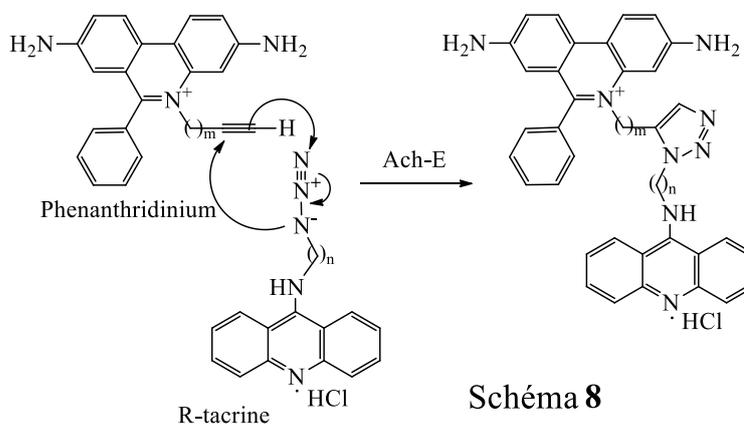
Le cuivre solide peut être utilisé sous forme de poudre, en présence de sels de chlorhydrate de triéthylamine. Cette méthode nécessite l'utilisation d'un excès de cuivre au mélange azide-alcyne, mais elle permet de faciliter la purification du produit, schéma 7. Elle peut être une alternative pour les réactions ne tolérant pas l'utilisation de bases telle que l'ascorbate de Sodium<sup>26,27</sup>.



D'autres catalyseurs métalliques ont également été testés. Matyjaszewski et al. ont étudié des réactions click catalysées par quelques métaux (NiCl<sub>2</sub>, PtCl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, Figure I-7)<sup>29</sup>. Le platine fût le plus remarquable, mais son activité reste assez faible comparée à celle de CuBr selon des études cinétiques comparatives.

### I. 2. 4. Catalyse enzymatique

Un autre cas de réactions catalysées à visée médicinale est celui des 1,3-DCR enzymatiques, qui pourraient aider à surmonter le problème de la sélectivité de la cible. La procédure serait raccourcie et optimisée si la cible biologique pourrait activement "Choisir" son meilleur ligand, Lewis et al<sup>30</sup>. L'enzyme utilisée à température ambiante, pourrait rapprocher l'azide et l'alcyne en provoquant leur réaction. Par cette stratégie, seuls les composés qui correspondent correctement au site actif de l'enzyme devraient réagir pour lui donner de nouveaux ligands potentiels( schéma 8).



## I. 2. 5. Les complexes de Ruthenium

En 2005, des complexes pentaméthylcyclopentadiényl ruthénium (II) ( $\text{Cp}^* \text{Ru}$ ), tels que  $\text{Cp}^* \text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ , ont été découverts comme catalyseurs exceptionnels des 1,3-DCR entre les alcynes et les azides. À la différence du cuivre (I), ces complexes ne donnaient que des 1,2,3-triazoles 1,5-substitués<sup>31</sup> (schéma 9).

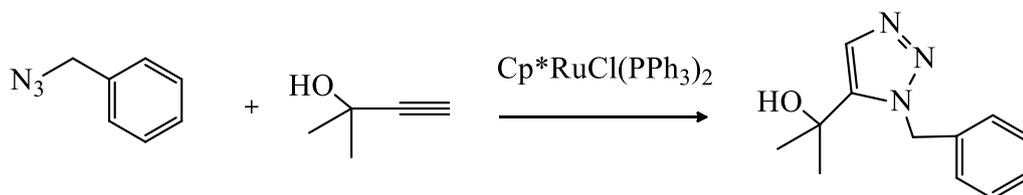


Schéma 9

## I. 3. Utilisation de ligands

L'addition d'un ligand de cuivre judicieusement choisi permet en général d'améliorer l'activité catalytique, ce qui permet de réduire la charge en cuivre et d'utiliser des conditions plus douces qui seront applicables à un plus grand nombre de systèmes.

### I. 3. 1. Ligands amines

La N,N-diméthylbenzylamine, a été utilisée pour la CuAAC en combinaison avec l'iodure de cuivre<sup>32</sup>. La meilleure proportion amine/cuivre obtenue est 2,4/1 (schéma 10).

Il a été montré qu'il peut être recyclé trois fois sans perte significative d'activité.

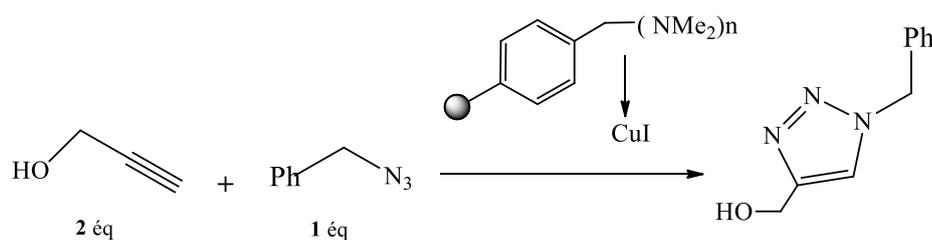


Schéma 10

Des ligands diamines comme la N,N'-diméthyléthylènediamine<sup>33</sup> ou la 1,2-phénylènediamine<sup>34</sup> ont aussi été employés dans la CuAAC pour synthétiser, dans l'eau, des polypeptides fonctionnalisés<sup>33</sup> et des dérivés du glucose. La triamine, N,N',N''-

pentaméthyléthylènetriamine (PMDETA , figure 8 ) est également employée pour la CuAAC<sup>35</sup>.

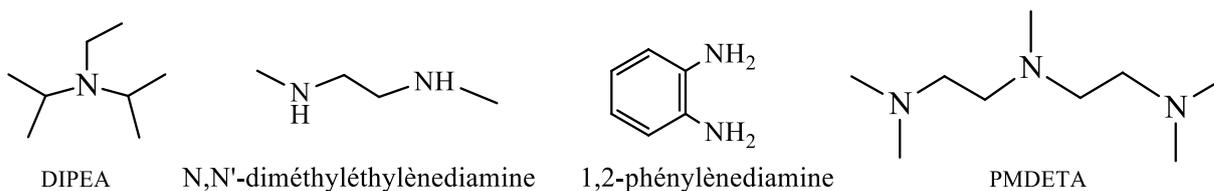


Figure 8 : Ligands amines usuels

### I. 3. 2. Ligands imines

Les ligands imidazoles sont utilisés pour la cycloaddition de Huisgen. Il a été constaté que la présence d'une longue chaîne alkyle sur les imidazoles accélère davantage la réaction<sup>36</sup>. De plus, l'excès d'imidazole pourra servir de base pour déprotoner l'alcyne. En présence du 1-décylimidazole (3 équivalents/cuivre), des triazoles potentiellement très encombrés peuvent être préparés dans l'eau ou sans solvant avec 0,5 mol% de CuI et les rendements obtenus sont très bons. Les polytriazoles, imines cycliques, sont testées comme substituants d'amines primaires, des diamines ou des dérivés de la pyridine pour la CuAAC<sup>37</sup>, ils sont utilisés sur les systèmes biologiques, en particulier pour la modification des protéines<sup>38,39</sup>. Les bis-triazoles en sont un exemple intéressant car leur activité s'est révélée meilleure que celle de la tris-(benzyltriazolyméthyl)amine TBTA<sup>39</sup> (schéma11).

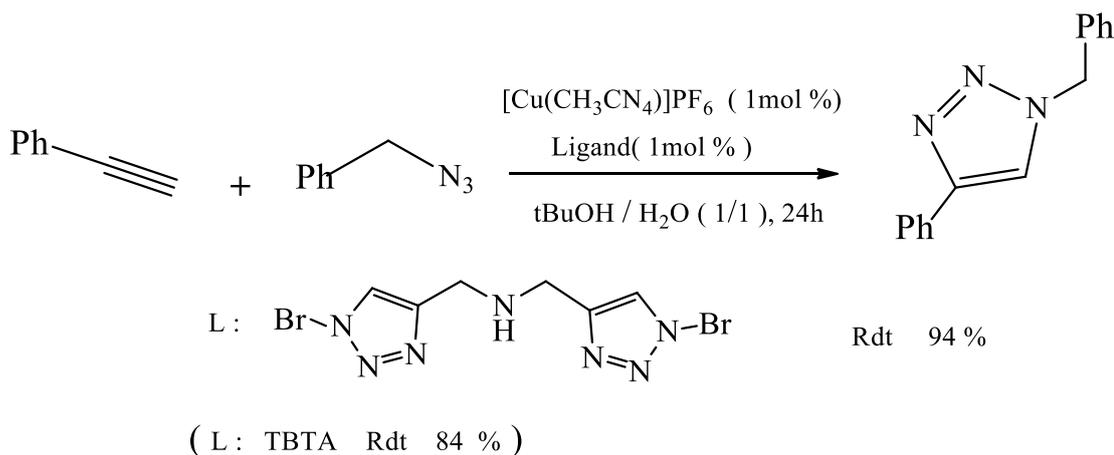


Schéma 11.

### I. 3. 3. Ligands phosphorés

En 2003, les complexes de cuivre(I),  $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$  et  $[\text{Cu}(\text{P}(\text{OEt})_3)\text{I}]$  solubles dans les solvants organiques ont été parmi les premiers ligands utilisés pour la CuAAC<sup>40</sup>. Ils catalysèrent la synthèse de diverses structures y compris des molécules biologiquement actives<sup>41</sup>. L'ajout de triphénylphosphine ( $\text{PPh}_3$ ) entraîne une amélioration de l'activité catalytique de différents complexes de cuivre<sup>42</sup>, le complexe  $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2](\text{C}_3\text{H}_7\text{CO}_2)$  a aussi donné de bons rendements en triazoles<sup>43</sup> ( figure 9).

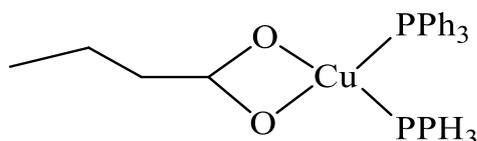


Figure 9 : Complexe phosphoré  $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2](\text{C}_3\text{H}_7\text{CO}_2)$

### I. 3. 4. Ligands carbéniques

Les complexes à ligands carbènes N-hétérocycliques (NHC), fortement  $\sigma$ -donneurs et plus faiblement  $\pi$ -accepteurs, possèdent une activité remarquable pour la CuAAC. Le complexe  $[\text{Cu}(\text{SiMes})]\text{Br}$  a été le premier complexe à ligand NHC utilisé pour cette réaction (figure 10). Avec 0,8 mol% de catalyseur, divers triazoles ont été préparés dans l'eau ou sans solvant<sup>44</sup>, ce catalyseur permet de réaliser la cycloaddition à partir d'alcynes disubstitués.

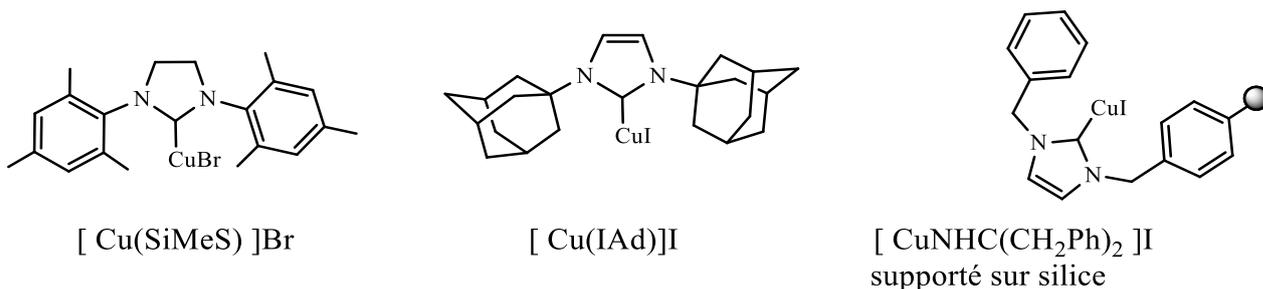


Figure 10 : Ligands carbéniques

Plus tard, la comparaison de plusieurs catalyseurs  $[\text{Cu}(\text{NHC})]\text{X}$  a révélé que le catalyseur  $[\text{Cu}(\text{IAd})]\text{I}$  est plus performant que le catalyseur  $[\text{Cu}(\text{SiMes})]\text{Br}$ , en particulier pour les substrats encombrés<sup>45</sup>. Une seconde catégorie de complexes ayant deux ligands NHC, dont la formule générale est  $[\text{Cu}(\text{NHC})_2]\text{X}$ , a aussi été étudiée<sup>46</sup>. Le catalyseur  $[\text{Cu}(\text{ICy})_2]\text{PF}_6$  à 0,5 mol % (figure 11) conduit à de bons rendements à " température ambiante " dans des conditions sans solvant ou dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

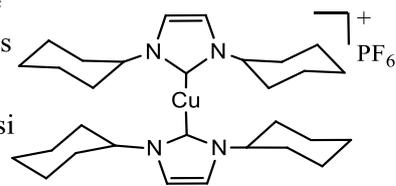


Figure 11 : ligand  $[\text{Cu}(\text{ICy})_2]\text{PF}_6$

### I. 3. 5. Ligands oxygénés

Le complexe avec des ligands oxygénés le plus étudié, est l'acétate cuivreux<sup>47</sup>  $\text{Cu}(\text{OAc})$ . Il est très réactif pour la CuAAC, en l'absence de tout autre ligand ou additif. Il est particulièrement actif dans les solvants apolaires tels que le cyclohexane, malgré sa faible solubilité dans ces solvants. Dans le cyclohexane ou sans solvant,  $\text{Cu}(\text{OAc})$  est plus réactif que les autres sels de cuivre(I) tels que  $\text{CuCl}$ ,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{CuI}$  ou  $\text{CuCN}$ . Il a été suggéré que son activité soit due à sa nature dinucléaire ( figure 12 ), très similaire à celle des intermédiaires réactionnels .

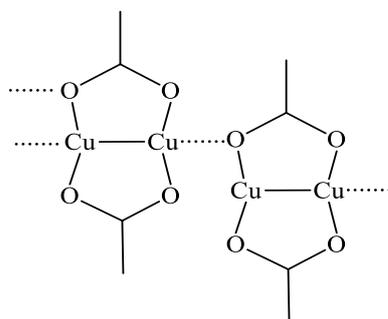


Figure 12 : Complexe  $\text{Cu}(\text{OAc})$ .

### I. 3. 6. Ligands soufrés

Le catalyseur commercial  $[\text{Cu}(\text{SMe}_2)]\text{Br}$  utilisé seul comme source de cuivre(I) soluble dans les solvants organiques possède une activité similaire à  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ <sup>48</sup>. La première étude pour les ligands soufrés a été effectuée par Fu et collaborateurs en 2008 qui ont comparé les ligands diméthylsulfure, thioanisole, diméthylsulfoxyde, thiophène, tétrahydrothiophène et 1,2- dithiophényléthane (Tableau 3)<sup>49</sup>. D'excellents rendements ont été obtenus sur divers triazoles dans des temps de réaction inférieurs à 5 heures, à température ambiante, dans l'eau avec 10 mol% de  $\text{CuBr}$  et 5 équivalents de ligand  $\text{PhSMe}$ .

Le complexe (aminoarenethiolato)cuivre(I) ( figure 13 ) a aussi été testé pour la CuAAC<sup>50</sup>. Dans le dichlorométhane ou l'acétonitrile, ce complexe à 1 mol% permet d'obtenir de bonnes conversions entriazoles.

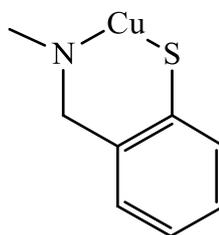


Figure 13 : Complexe (aminoarenethiolato)cuivre(I)

Cependant, les familles de ligands utilisées ont des structures très variées, et les conditions réactionnelles utilisées sont souvent très différentes ce qui rend difficile la comparaison des systèmes développés.

#### I. 4. Méthodes d'accès aux 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués

L'élaboration des 1,2,3-triazoles via la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne (CuAAC) se réalise grâce aux différentes innovations et techniques mises en œuvre dans la synthèse organique en général.

##### I. 4. 1. Synthèse « one-pot » des 1,2,3-triazoles

Cette méthode dite aussi synthèse à composants multiples, largement étudiée<sup>51,52</sup>, est souvent utilisée dans la synthèse de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués pour éviter la manipulation des azotures organiques généralement instables et parfois explosifs. Elle permet aussi de raccourcir le chemin réactionnel, et donne souvent des bons rendements<sup>53</sup>, (schéma 12). Elle peut être activée par micro-ondes. Néanmoins, la méthode conventionnelle dite "fractional step method" reste encore utilisée quand les conditions expérimentales le permettent( stabilité des azotures etc , voire travail réalisé p 41).

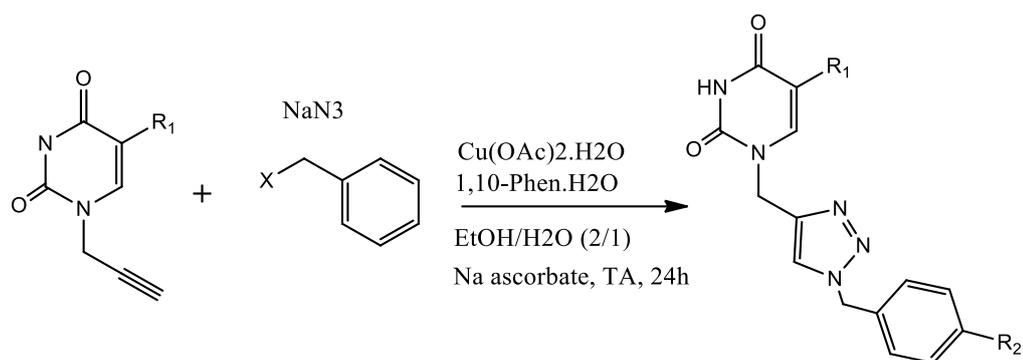


Schéma 12

#### I. 4. 2. Activation par micro-ondes

La chimie sous micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée dans le domaine de la chimie « clic ». Elle présente de nombreux intérêts<sup>54</sup>; à la fois simple et sélective, elle permet aussi de ramener les temps des réactions de plusieurs heures à quelques minutes, schéma 13.

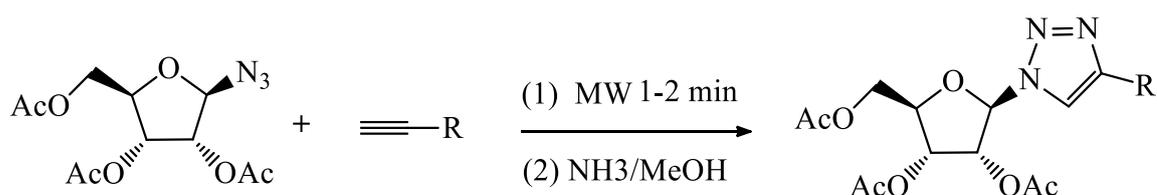


Schéma 13

#### I. 4. 3. La chimie en flux continu

L'utilisation de cette technique avec son aspect industriel reste encore limitée. Cependant, elle fournit un contrôle plus précis de la température de réaction, une réduction du coût et du temps de synthèse ainsi qu'une meilleure sécurité. Elle permet aussi un mélange plus efficace des réactifs, pour une sélectivité et un rendement meilleurs. La verrerie classique limite la température maximale du milieu réactionnel à celle du point d'ébullition du solvant utilisé, alors que la chimie en continu permet de surchauffer les solvants. Des dérivés 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués ont été synthétisés en flux continu à travers des colonnes à résines avec des bons rendements<sup>55</sup> ( schéma 14 ).

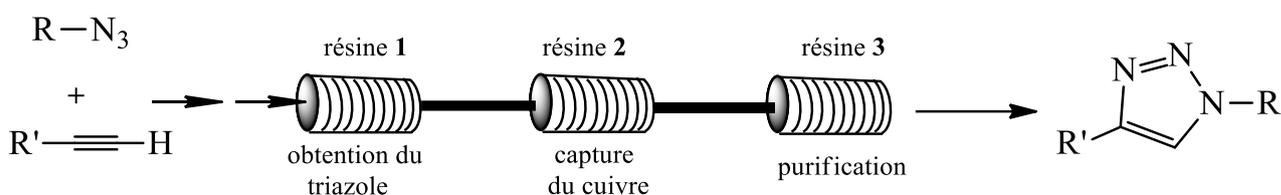


Schéma 14

#### I. 4. 4. Synthèse et catalyse sur support solide

Les supports solides ont récemment gagné de l'intérêt au sein de la chimie de synthèse et particulièrement en pharmaceutique dû aux avantages que cette procédure offre<sup>56</sup>; tels absence de solvant, meilleure sélectivité du catalyseur, purification facile des produits et régénération presque totale du catalyseur. Elle se présente ainsi comme une chimie propre.

- Résines et argiles

Le catalyseur supporté A-21.Cu(I) obtenu à partir de la **résine** amberlyst A-21<sup>57</sup> a démontré son efficacité dans la chimie « clic », ( schéma 15 ). Il est aussi utilisé dans la préparation des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués en flux continu<sup>55</sup>.

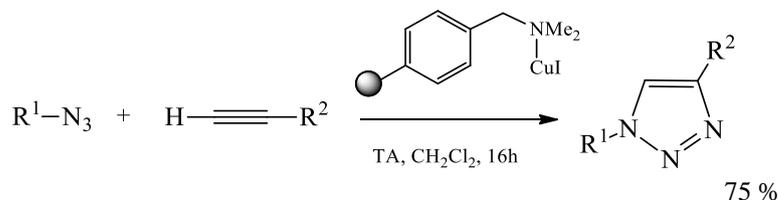


Schéma 15

Un analogue peptidique obtenu par cyclisation intramoléculaire sur résine de polyéthylène glycol<sup>58</sup> (Meldal et al, 2004). Après des étapes de déprotection et clivage de la résine, le macrocycle est obtenu avec un rendement élevé ( $Y = 82\%$ ) par simple extraction ( schéma 16 ).

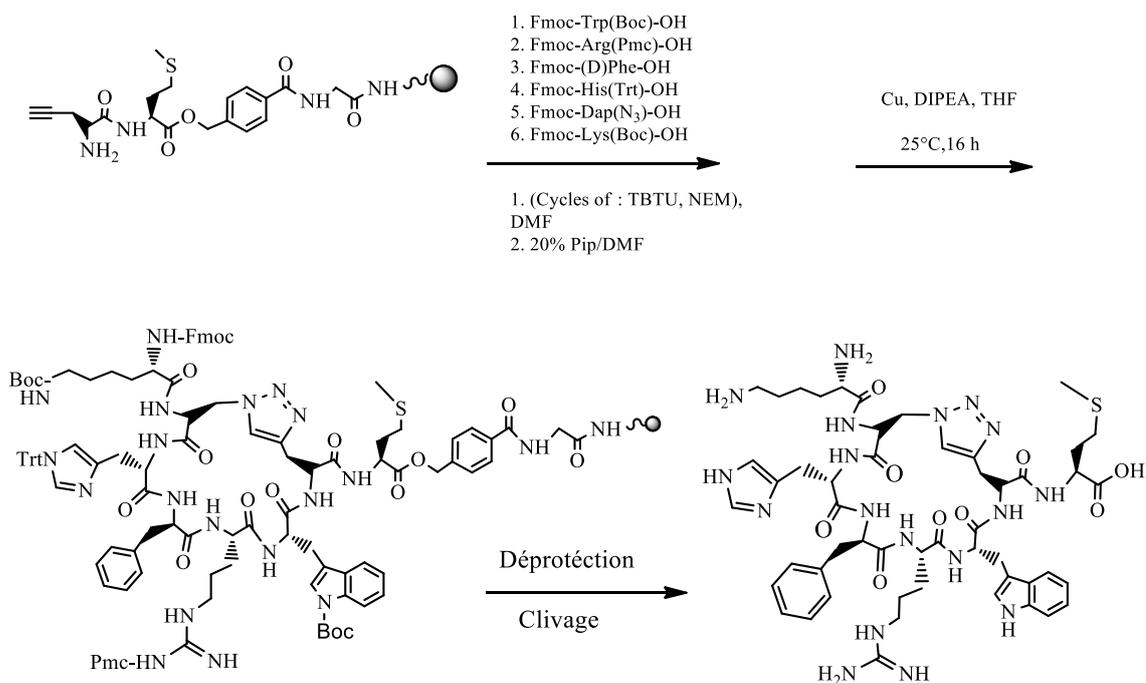


Schéma 16

Finn et al utilisèrent une résine polymère pour la cyclodimérisation de différentes séquences peptidiques difonctionnelles  $\alpha$ -azoture- $\omega$ -alcyne<sup>59</sup>. Les argiles, substances naturelles largement répandues, constituées essentiellement d'aluminosilicates, furent l'objet de maintes études<sup>60</sup>. Grâce à leurs capacités d'échange d'ions, acidité de surface, propriétés colloïdales, forte plasticité, elles sont souvent mises en œuvre dans différents domaines : en tant que médicaments, matériaux médicaux, dépolluants des eaux, stockage des déchets radioactifs, cosmétiques, poterie, en plus de la catalyse hétérogène<sup>61, 62</sup>, on en cite la bentonite, la Montmorillonite<sup>63</sup>.

#### • Le charbon actif

Le cuivre sur charbon de bois a été développé comme simple, peu coûteux et efficace catalyseur hétérogène pour la formation de triazoles<sup>64, 65</sup>. Les avantages de ce catalyseur sont nombreux. Il peut être déployé dans une grande variété de solvants, facile à filtrer, permet d'éviter la contamination par le cuivre et il peut être utilisé dans au moins deux cycloadditions supplémentaires sans perte d'activité (schéma 17).



## I. 5. Applications des 1,2,3-triazoles : Industrie et biotechnologie

L'essor du concept « chimie clic » et le succès de la cycloaddition 1,3- dipolaire entre un alcyne et un azoture grâce à ses caractéristiques précitées, ont mis en valeur l'utilisation des 1,2,3-triazoles. Divers domaines profitent actuellement des dérivés triazoliques tels la biologie (catalyseurs biomimétiques, fongicides)<sup>71,72</sup>, l'agronomie (insecticides, régulateurs de croissance des plantes)<sup>73</sup>, la préservation des matériaux par inhibition de corrosion<sup>74, 75</sup>, la synthèse de structures polymères<sup>76</sup> complexes à base de 1,2,3-triazoles: ligands supramoléculaires, dendrimères<sup>77</sup>, polymères (polyuréthanes, polyesters ect....)<sup>78</sup>, polymères bioconjugués, hydrogels biocompatibles, objets colloïdaux pour la vectorisation, surfaces fonctionnelles pour biocapteurs et composés pour la micro-fluidique<sup>79</sup>.

Dès 2004, Finn et al ont utilisé la CuAAC comme outil de polycondensation dans une étude préliminaire pour la préparation de matériaux adhésifs réticulés<sup>80</sup> (schéma 20).

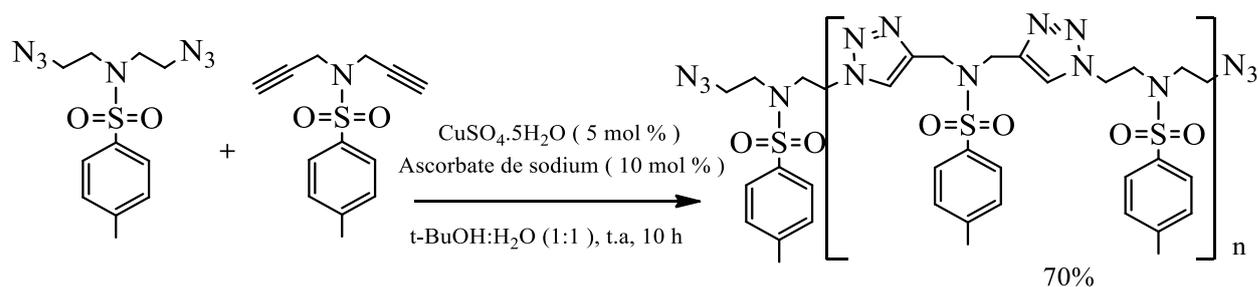


Schéma 20

En 2005, Reek et al. décrivent la synthèse de nouveaux polymères conjugués présentant de bonnes propriétés optiques, à partir de la polycondensation de monomères diazoteur et dialcyne (Figure I-38)<sup>81</sup>. Reineke et al. décrivent en 2006 la synthèse par CuAAC d'une nouvelle famille de glycopolymères pour applications biomédicales<sup>82</sup>. La même année, une nouvelle classe de polymères fluorés est obtenue par Qing et al. par polyaddition d'un monomère fluoré dialcyne avec une gamme de polyéthylène glycol diazoteur<sup>83</sup> (schéma 21).

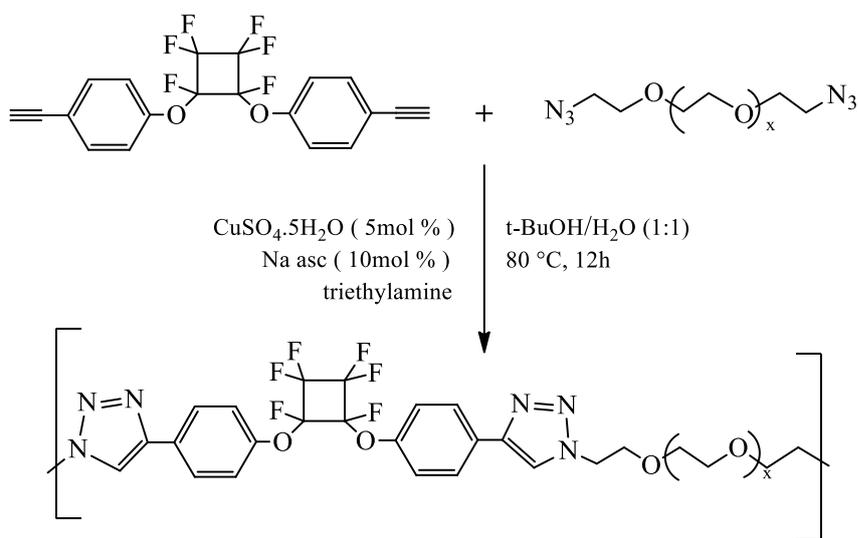


Schéma 21

Fûrent rapportés aussi, des exemples d'obtention de macrocycles par CuAAC intermoléculaire de diazotures et dialcynes. Ainsi, les équipes de Nilsson et Pandey décrivent la construction de macrocycles à base de sucres (figure 14, a et b)<sup>84</sup>, tandis que Liu et Moberg s'intéressaient à la synthèse de ligands dérivés des éthers couronne ( figure 14, c )<sup>85</sup>. Les réactions sont réalisées par addition directe du catalyseur en solution diluée de précurseurs diazoture et dialcyne et donnent de bons rendements.

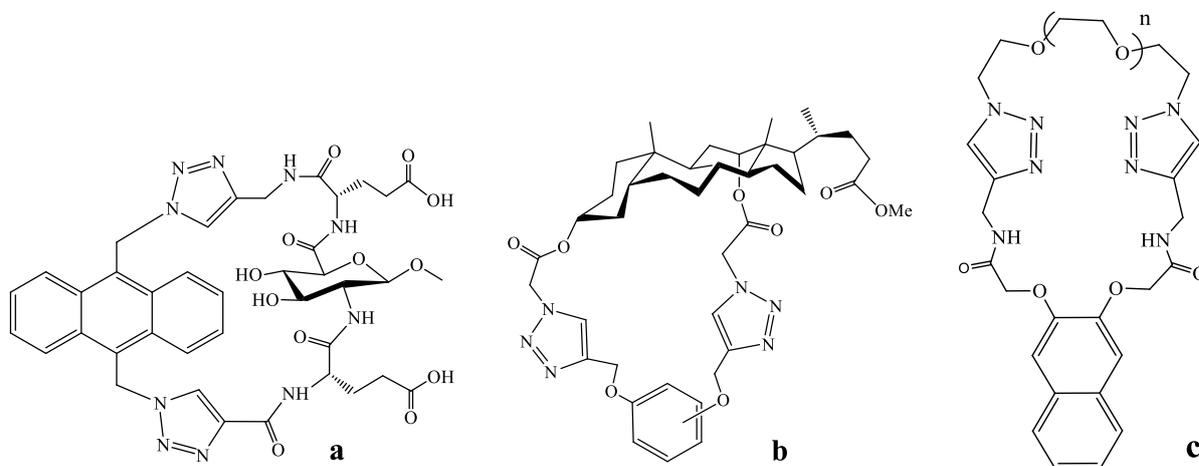


Figure 14 : Macrocycles obtenus par CuAAC

Des macrocycles à structures particulières fûrent obtenue par la CuAAC tels les catenanes (contenant au moins deux cycles entrelacés et sont obtenus par cyclisation intramoléculaire)<sup>86</sup>, rotaxanes<sup>87</sup>, calixarènes<sup>88, 89</sup>.

## I. 6. Le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué dans la chimie thérapeutique

Les composés triazoliques ont reçu une attention particulière en raison du potentiel thérapeutique qu'ils possèdent, le cycle triazole a une structure unique qui lui confère une liaison facile avec une variété d'enzymes et récepteurs dans le système biologique via des interactions faibles telles que liaisons de coordination, liaisons hydrogène, dipôle-dipôle<sup>90</sup>, effet hydrophyle, force de Van der waals et ainsi de suite; lui permettant ainsi d'afficher un large spectre d'activités biologiques. Les exemples suivants dévoilent essentiellement le potentiel thérapeutique des 1,2,3-triazole 1,4-disubstitués où le noyau triazole joue différents rôles: en tant que bioisostère disubstitué (généralement dans les positions 1,4), en tant que lien de deux molécules biologiquement actives ( figure 15 ).

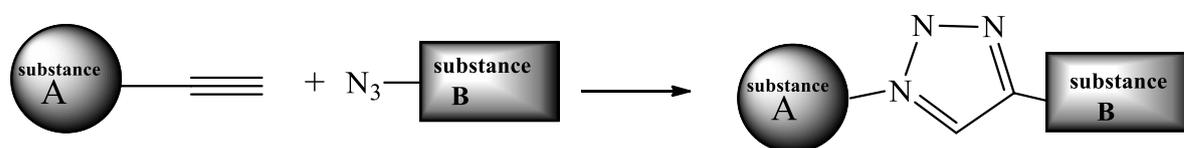


Figure 15 : Role lien du cycle 1,2,3-triazole

### I. 6. 1. Activité antifongique

Un grand nombre de médicaments à base de triazoles ont été utilisés dans le traitement des infections fongiques. Cependant, en raison de l'émergence croissante de la résistance antifongique intrinsèque et acquise, en particulier des champignons multirésistants, il existe un besoin urgent de nouveaux agents antifongiques plus efficaces et moins toxiques. Ces dernières années, les recherches de nouveaux médicaments antifongiques contenant le noyau triazole pourraient être divisées dans les deux directions suivantes: Modification structurale des médicaments antifongiques azole cliniques ; l'exploitation de nouveaux types d'agents antifongiques à base de triazole pouvant améliorer leur solubilité dans l'eau et leur efficacité mais aussi élargir leur spectre d'activité. Le dérivé 1,2,3-triazole de l'oxdiazole <sup>91</sup>( figure 16, b) présentait des activités supérieures anti-Candida albicans et anti-Aspergillus au miconazole, un produit d'incorporation du groupe sulfuryle à la place du méthyle était plus actif que le miconazole envers *A. niger* et a montré une efficacité anti-fusarium similaire au miconazole <sup>91</sup> Le triazolepyranoside ( figure 16, c) présentait un très fort effet inhibiteur contre (*A. niger* et *Penicillium aurantiogriseum*) <sup>92</sup>.

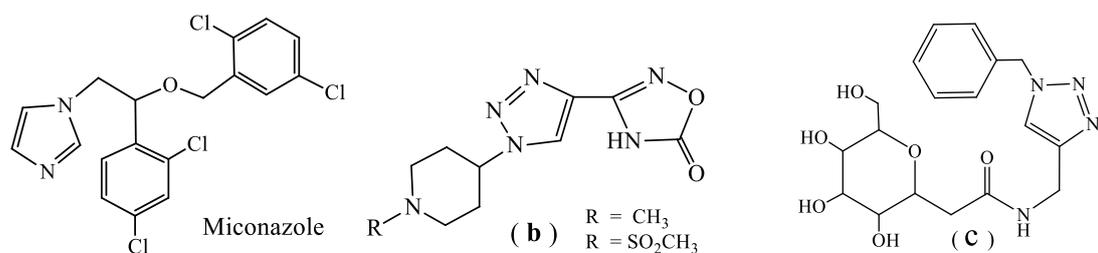


Figure 16 : Dérivés 1,2,3-triazole antifongiques

## I. 6. 2. Triazoles antibactériens

Face aux souches multi-résistantes, de nombreux chercheurs se sont consacrés à l'introduction de différents hétérocycles tels que l'oxazole, la pyrimidine, l'isoxazole et récemment le triazole, dans des molécules antibactériennes pour obtenir de nouveaux médicaments. Le dérivé 2,4-difluorobenzyle et le dérivé 2,4-dichlorobenzyle ( figure 17 )<sup>93</sup>présentaient les activités antibactériennes puissantes contre *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Escherichia coli* JM109, *Bacillus subtilis* ATCC6633, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*.

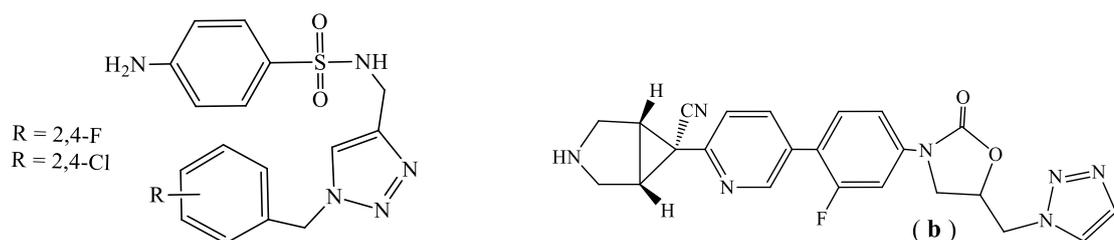


Figure 17 : Dérivés 1,2,3-triazole à activité antibactérienne

Depuis que le linézolide, le premier médicament à base d'oxazolidinone est entré sur le marché en 2000, des efforts continus ont été déployés pour développer des oxazolidinones de deuxième génération. l'incorporation d'un cycle 1,2,3-triazole dans l'oxazolidinone, qui donnait le dérivé **b** ( figure 17) présentait des activités inhibitrices notables contre plusieurs bactéries pharmacorésistantes <sup>94</sup>. L'inosine 5'-monophosphate déshydrogénase (IMPDH) joue un rôle intégral dans la prolifération cellulaire et devient ainsi une cible pour la chimiothérapie antimicrobienne en raison des différences significatives entre l'IMPDH procaryotique et l'IMPDH eucaryote. Le composé comprenant la quinoline et un phényle chloré<sup>95</sup>, un bon inhibiteur de l'IMPDH qui peut inhiber sélectivement l'IMPDH de *Cryptosporidium parvum*, ( figure 18 ).

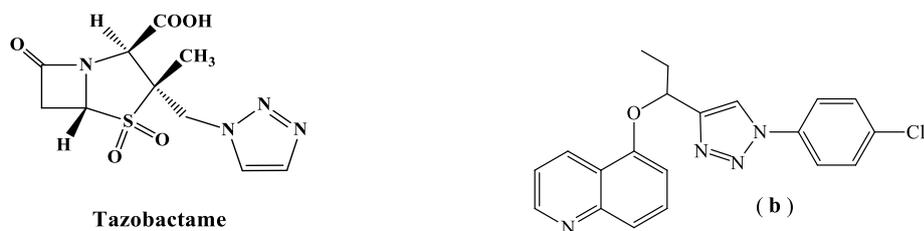


Figure 18 : Dérivés 1,2,3-triazole à activité antibactérienne et inhibitrice de l'IMPDH

Le *Tazobactam* est connu en tant qu'antibiotiques avant l'essor de la clic chemistry. Ces médicaments sont utilisés contre les infections locales urinaires et respiratoires causées par les bactéries à Gram-positive et Gram-négative.

### I. 6. 3. Activité anti-neuropathique

Certains médicaments antidépresseurs à base de triazole comme le trazodone, l'étopéridone et la néfazodone, ainsi que les médicaments hypnotiques / sédatifs alprazolam et l'estazolam sont couramment utilisés en clinique. A $\beta$  Peptides en agrégats toxiques ont été identifiés comme un événement clé dans la maladie d' Alzheimer (AD). L'inhibition de ce processus est ainsi apparue comme une voie thérapeutique majeure<sup>96</sup>. Les séries de 1,4-diphényltriazole préparées en tant que sondes ciblant les agrégats amyloïdes dans (AD) ont montré d'excellentes affinités de liaison aux agrégats A (K<sub>i</sub> = 0,004-0,03 umol / L). Les composés aminés **a** et **b** ( figure 19 ) présentaient de très bonnes propriétés in vivo - prise initiale élevée et élimination rapide chez les souris normales<sup>97</sup>. Prises ensemble, ces sondes de diphényltriazole présentent des caractéristiques prometteuses in vitro et in vivo et elles peuvent constituer une plateforme pratique pour le développement de nouveaux agents d'imagerie ciblant les plaques amyloïdes dans le cerveau.

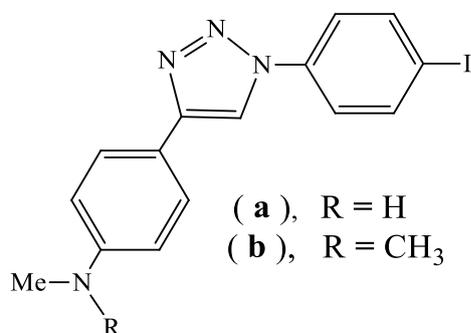


Figure 19 : dérivés 1,4-diphényltriazole anti- A $\beta$  Peptides

La maladie de Parkinson (MP) est un trouble neurodégénératif qui touche de plus en plus de personnes dans le monde. Cependant, il n'existe actuellement aucun médicament pour traiter la neurodégénérescence liée à cette pathologie, à l'exception des symptômes. Le ferrocène dérivé du triazole( figure 20 ) était un nouvel antagoniste neutre unique des récepteurs dopaminergiques D3 et D4 et un agoniste partiel puissant du sous-type D2 avec une valeur IC50 de 0,0025 umol / L, qui pourrait être un agent potentiel comme agent anti-neuropathique <sup>98</sup>.

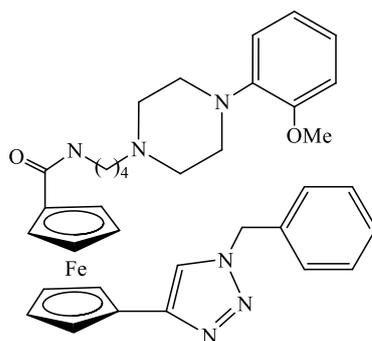


Figure 20 : Dérivé 1,2,3-triazole antagoniste neutre unique des récepteurs dopaminergiques D3 et D4

#### I. 6. 4. Activité antituberculeuse

La tuberculose est devenue l'une des menaces les plus graves pour la santé publique dans le monde. Le responsable est *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Les composés 1,2,3-Triazole ont apporté une nouvelle possibilité de développer de nouveaux médicaments antituberculeux. L'introduction du noyau 1,2,3-triazole dans les agents antituberculeux est principalement due à son caractère dipolaire modéré et à sa rigidité, ce qui lui permet d'être un lieu passif entre deux fragments respectifs. Le composé décrit à la figure 21 avec couplage 1,2,3-triazole pour combiner le pharmacophore quinoline et la fraction glucidique qui pourrait influencer fortement la pharmacocinétique, le ciblage des médicaments et le mécanisme d'action, a montré un excellent potentiel avec 76,41% et 78,37% de réduction calculée sur la base du pourcentage de réduction des unités lumineuses à 5 et 25 µg / mL, respectivement <sup>99</sup>.

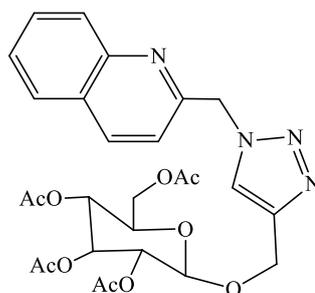


Figure 21 : 1,2,3-triazole liant quinoline avec glucide

Une recherche a rapporté qu'une série de quinoléine-amides, de sulfonamides et d'amido-pipérazines liées au 1,2,3-triazole avait une bonne activité anti-mycobactérienne contre *M. tuberculosis*<sup>100</sup>. Les conjugués a et b( figure 22 ) se sont avérés actifs contre la souche *M. tuberculosis*H37Rv avec une CMI de 0,625 µg / mL, qui était inférieure à celle de l'isoniazide (CMI = 0,7 µg / mL). Ils devraient être potentiellement des molécules chef de fil.

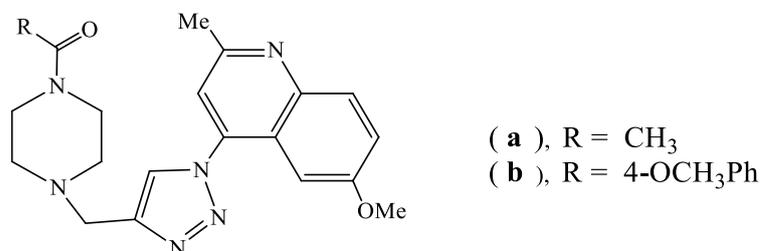


Figure 22 : 1,2,3-triazole liant amido-pipérazines et quinoléine

### I. 6. 5. Activité anticancéreuse

Le développement de nouveaux médicaments anticancéreux avec un meilleur effet curatif, une moindre toxicité ainsi qu'une sélectivité plus élevée est devenu une mission émergente pour les chercheurs en médecine. Les composés triazolés tels que l'anastrozole, le letrozole et le vorozole sont des antinéoplasiques très importants et sont bien connus comme inhibiteurs de l'aromatase en cancérothérapie clinique. Un grand nombre de composés triazolés ont été utilisés ces dernières années comme médicaments anticancéreux ou candidats. La série préparée d'analogues 1,2,3-triazolyliques du létrozole a montré que le composé L( a ) (IC<sub>50</sub> = 64 µmol / L)( figure 23 ), qui réduisait les taux de prolifération des cellules H295R de 76 et 99% en 24 et 72 h respectivement, pourrait être un chef de fil potentiel<sup>101</sup>. La substitution du fragment para-cyanophényle par l'unité abenzofuranylle, qui a donné le composé L(c) ayant montré une activité beaucoup plus forte (IC<sub>50</sub> = 0,044 umol / L) par rapport à l'arimidex (IC<sub>50</sub> = 0,6 umol / L)<sup>102</sup>.

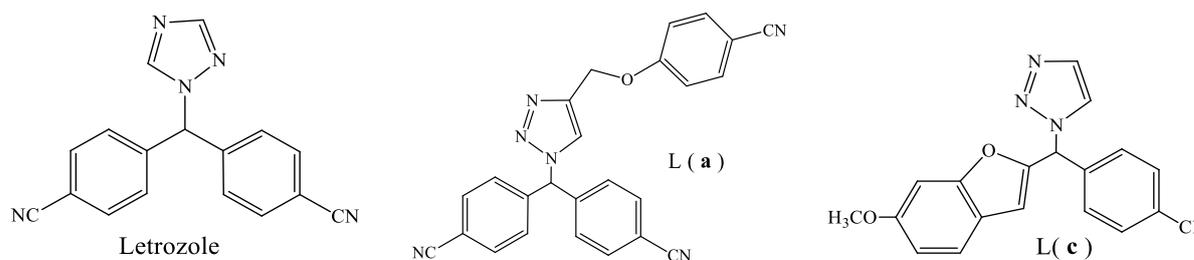


Figure 23 : Analogues 1,2,3-triazolyliques du létrozole

Le développement d'inhibiteurs de l'angiogenèse est intéressant dans la thérapie du cancer. Les antagonistes de  $\alpha_v\beta_3$ , tels que les peptides contenant de l'acide arginine-glycine-aspartique (RGD), ont été appliqués avec succès en tant qu'inhibiteurs de l'angiogenèse et de la croissance tumorale. Le triazole contenant le peptidomimétique RGD( Figure 24 ), capable de lier l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  avec l'affinité nanomolaire, pourrait inhiber l'angiogenèse in vitro et in vivo <sup>103</sup>.

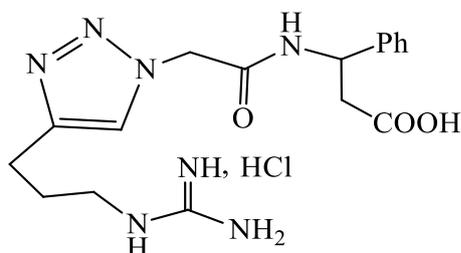


Figure 24 : dérivé 1,2,3-triazole peptidomimétique à séquence RGD

Le Lavendustin, un agent anticancéreux, cible la protéine-tyrosine kinase (PTK) dans l'extrait cellulaire. Cependant, en raison de la polarité élevée et de la faible perméabilité cellulaire, il perd significativement son activité cellulaire dans la lignée cellulaire intacte. Le composé décrit ci-dessous ( Figure 25 ) était une petite molécule lavendustin-mimétique avec une modification structurale du lieu -CH<sub>2</sub>-NH- par un cycle 1,2,3-triazole, et inhibait la croissance des cellules de leucémie CCRF-CEM avec une valeur d'inhibition de croissance (IG) de 0,9  $\mu\text{mol} / \text{L}$  qui lève plus que celui du médicament clinique adriamycine (IG = 0,02  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ) <sup>104</sup>. Il est donc évident que l'activité anticancéreuse de lavendustin.N-Aryltriazole – est renforcée par l'introduction du cycle 1,2,3-triazole dans un médicament clinique [ ladoxifluridine ] qui a montré une activité anticancéreuse plus élevée contre trois lignées cellulaires humaines (Vero, MT-4 et HeLa) et la nocytotoxicité a été observée même à une concentration élevée de 300 $\mu\text{mol} / \text{L}$  <sup>105</sup>.

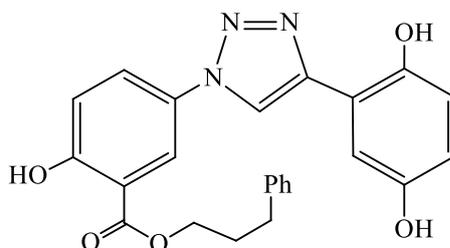


Figure 25 : 1,2,3-triazole lavendustin-mimétique

Les dérivés de naphthalimide tels que l'amonafide et l'elinafide, capables de s'intercaler dans l'acide désoxyribonucléique (ADN), sont une classe de médicaments anticancéreux spéciaux <sup>106</sup>. Le triazole dérivé du naphthalimide et ses analogues( figure 26 )ont montré une activité cytotoxique améliorée contre les cellules MCF-7 (cellule cancéreuse humaine mammaire), Hela (cellules du carcinome cervical humain) et 7721 (cellules cancéreuses du foie humain). Ce composé présentait en particulier de fortes activités anticancéreuses avec une valeur de CI50 de  $10^{-7}$  mol / L <sup>107</sup>.

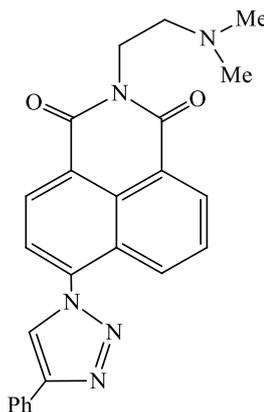


Figure 26 : Triazole dérivé du naphthalimide

### I.6.6. Triazoles antiviraux

Les nucléosides sont connus comme médicaments antiviraux, la synthèse des nucléosides modifiés présente un défi majeur en raison de leur faible solubilité. Un grand nombre de composés non nucléosidiques ont été étudiés pour leurs activités antivirales. Compte tenu de la nature omniprésente de la liaison peptidique dans les molécules biologiques, le remplacement de la liaison amide par des isostères dans des molécules candidates a été un objectif permanent pour développer de nouveaux composés bioactifs. Un nouveau composé ( (a), figure 27 ), synthétisé par l'incorporation d'un cycle 1,2,3-triazole au lieu du groupe amide dans le médicament antiviral **amprénavir**, présente une activité inhibitrice assez forte contre la protéase du VIH-1 normale ou mutante, et a été mis en essai clinique <sup>108</sup>. Le produit substitué du fragment amide par un groupe pipéridine( (b), figure 27 ), a été rapporté être le VIH-1. inhibiteur de protéase avec une valeur  $K_i$  aussi faible que  $0,008 \mu\text{mol} / \text{L}$ . Cependant, le remplacement de l'anneau de triazole avec une gamme de lieux alternatifs réduit considérablement l'inhibition de la protéase<sup>109</sup>, ce qui a révélé que le cycle triazole était essentiel pour l'activité antivirale plutôt qu'un simple connecteur.

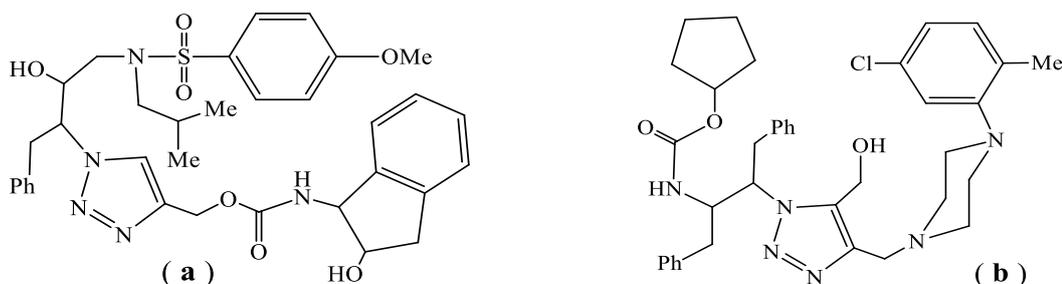


Figure 27 : 1,2,3-triazoles inhibiteurs de la protéase du VIH-1.

Le nouveau dérivé N-amino-1,2,3-triazole( figure 28, composé a ) a montré un effet antiviral significatif sur répllication du virus Cantagalo de plus de 55% à 50  $\mu\text{mol} / \text{L}$ <sup>110</sup>. Une nouvelle série de carbocycles contenant du triazole liés à l'oseltamivir a montré que le composé b constituait un groupe efficace inhibiteur de la neuraminidase avec une valeur de  $K_i$  de 0,072  $\mu\text{mol} / \text{L}$  contre les particules pseudo-virales (VLP) contenant une activité N1 du virus de la grippe <sup>111</sup>, qui a fourni la structure en plomb pour une optimisation ultérieure.

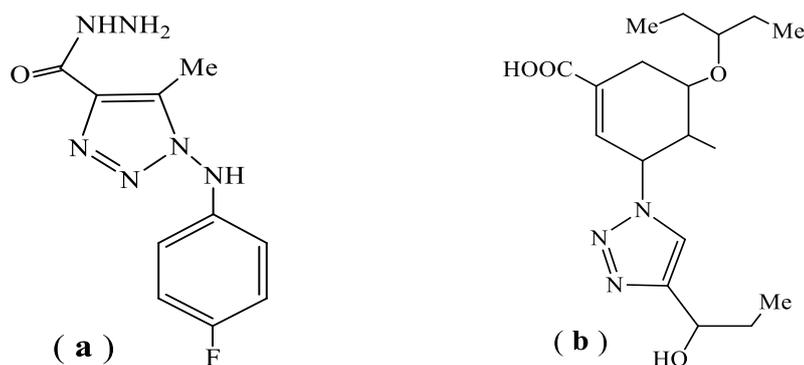


Figure 28 : 1,2,3-triazoles inhibiteurs de la neuraminidase

### I. 6. 7. Effets anti-inflamatoire et analgésique

Récemment, une grande attention a été portée sur l'enzyme microsomale prostaglandine E2 synthase (mPGES) -1 responsable de la conversion du peroxyde instable dérivé de la COX prostaglandine H2 (PGH2) en prostaglandine E2 (PGE2). L'inhibition de mPGES-1 a été proposée comme une approche plus prometteuse pour le développement de médicaments sûrs dans les troubles inflammatoires. Bifulco et ses collaborateurs ont divulgué une série de dérivés de triazole conformément aux exigences de liaison de poche du mPGES-1 humain. Le composé a ( figure 29 )affiche une sélectivité pour mPGES-1 avec une valeur  $\text{IC}_{50}$  de 3,2  $\mu\text{mol} / \text{L}$ . Le composé b inhibait la 5-lipoxygénase et le mPGES-1, de même que le composé c agissant de manière caractéristique comme inhibiteur de la protéine activant la 5-lipoxygénase ( $\text{IC}_{50} = 0,4 \mu\text{mol} / \text{L}$ ), tous trois nouveaux anti-inflammatoires potentiels <sup>112</sup>.

Ces résultats prouvent l'efficacité du groupe triazole en tant que nouvel échafaudage utile dans la conception de nouveaux candidats anti-inflammatoires

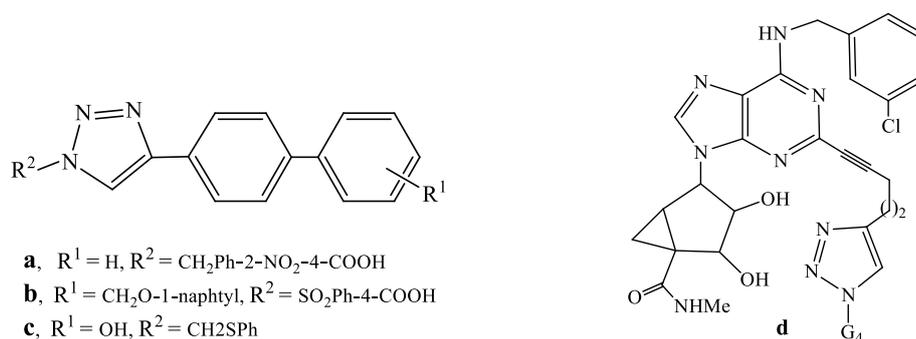


Figure 29 : 1,2,3-triazoles à potentiel anti-inflammatoire

Les molécules de type dendrimère ont reçu beaucoup d'attention pour leurs activités biologiques extensives <sup>113</sup>. Les agonistes du récepteur A3 de l'adénosine (AR) sont une classe d'agents anti-inflammatoires potentiels nouvellement actifs <sup>114, 115</sup>. La N6- (3-iodobenzyl) -5'-Nméthylcarboxamido adénosine (IB-MECA), un agoniste de A3AR, est actuellement en cours d'essais cliniques pour le traitement de maladies inflammatoires auto-immunes. Le conjugué multivalent et ses analogues( **(d)**, figure 29 ), une combinaison de IB-MECA avec un poly (amidoamine) (PAMAM, G4) dendrimères avec une large application dans la délivrance de médicaments in vivo par un lien 1,2,3-triazole, a semblé être puissant et agonistes sélectifs du récepteur de l'adénosine A3 (AR) <sup>116</sup>.

D'autres triazoles dendrimères ont également montré des potentialités comme agents anti-inflammatoires prometteurs<sup>117</sup>. Le carboxymidotriazole ( figure 30 ) est un médicament anticancéreux bien connu dans les essais cliniques. Des essais cliniques ont démontré que CAI était également un agent anti-inflammatoire et analgésique prometteur utilisé pour une variété de modèles animaux <sup>118</sup>.

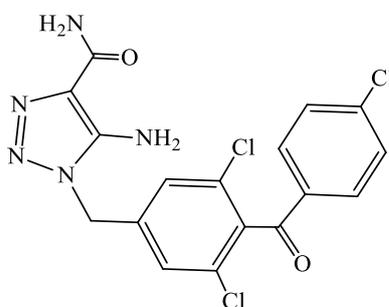


Figure 30 : Carboxymidotriazole à potentiel anti-inflammatoire et analgésique

## I. 6. 8. Les 1,2,3-triazoles comme agents anti-histaminiques

Des recherches récentes ont montré que certains composés de triazole avaient un potentiel en tant qu'agents antihistaminiques <sup>119</sup>. Il a été rapporté que la modulation de l'interaction neuronale par les antagonistes humains du récepteur de l'histamine H3 (hH3R) pourrait être une approche efficace dans la thérapie des maladies neuronales, par exemple, troubles cognitifs, troubles du sommeil / épilepsie et obésité. Le dérivé de triazole( figure 31 ), le premier ligand de H3R contenant un métal, qui a été synthétisé par l'incorporation d'un lieu ferrocène par un lieu 1,2,3-triazole au pharmacophore antagoniste de hH3R de base, a clairement présenté un comportement de liaison sélectif avec une préférence marquée pour le ciblé. Sous-type hH3R avec une valeur de pKi de 8,7. Les affinités différaient de plus de 2 ordres de grandeur entre hH3R, hH1R (pKi<5) et hH4R (pKi<5) <sup>120</sup>. Les résultats indiquent que la fraction triazole était une extension qualifiée du pharmacophore hH3R offrant des propriétés pharmacodynamiques améliorées.

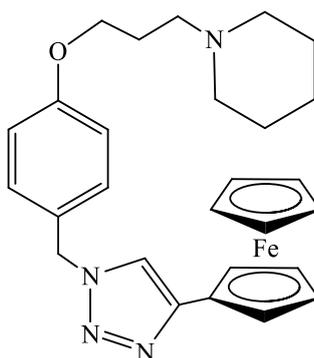


Figure 31 : Dérivé 1,2,3-triazole liant ferrocène à l'antagoniste de Hh3R

Le triazole à substitution imidazole( (a), Figure 32 ) stimule une forte affinité H4R (pKi = 8,08) et une bonne sélectivité H4R / H3R de 15. En revanche, le remplacement des deux groupes périphériques par des pipéridines conduit au composé ( b ) avec une bonne affinité H3R (pKi = 6,92) et excellente sélectivité H3R / H4R <sup>121</sup>. En tout, le noyau polyvalent 1,2,3-triazole s'est avéré être un échafaudage utile pour développer un nouvel agoniste H4R.



Figure 32 : 1,2,3-triazoles à affinité H4R prometteuse

## CONCLUSION

Comme mentionné ci-dessus, les dérivés à base de triazole ont fait l'objet d'études approfondies. Ils ont clairement montré un énorme potentiel dans le domaine pharmacologique, certains dévoilent déjà une effet thérapeutique et clinique égal ou meilleur que celui d'autres médicaments, d'autres dérivés 1,2,3-triazoles sont pris comme précurseurs utiles dans la conception de nouveaux médicaments. La recherche et le développement de ce genre de composés via la synthèse organique et les études biologiques fournissent ainsi un espace en plein expansion pour l'avenir de la chimie thérapeutique et médicinale.

# Chapitre I . deuxième partie

## Synthèse de 1,2,3-triazoles 1-(4-adamantylbenzyl ), 4-substitués

### Résultats et discussion

#### I.7. Introduction

À la lumière des données bibliographiques concernant la chimie clic, le cycle 1,2,3-triazole ainsi que l'adamantane, nous avons adopté une stratégie de synthèse qui réunit ces deux noyaux dans tous les dérivés triazoliques obtenus. Deux chemins réactionnels sont ainsi ouverts pour aboutir à la réaction clé de cette synthèse qu'est la cyclisation 1,3-dipolaire; la synthèse de l'azoture et celle d'alcynes terminaux non commerciaux.

#### I.8. Préparation de 1-(4-azidométhylphényl) adamantane( azide **3**)

Le seul azide utilisé comme réactif dans la cycloaddition est obtenu à partir du 1-bromoadamantane suivant le processus décrit par le schéma ci-dessous.

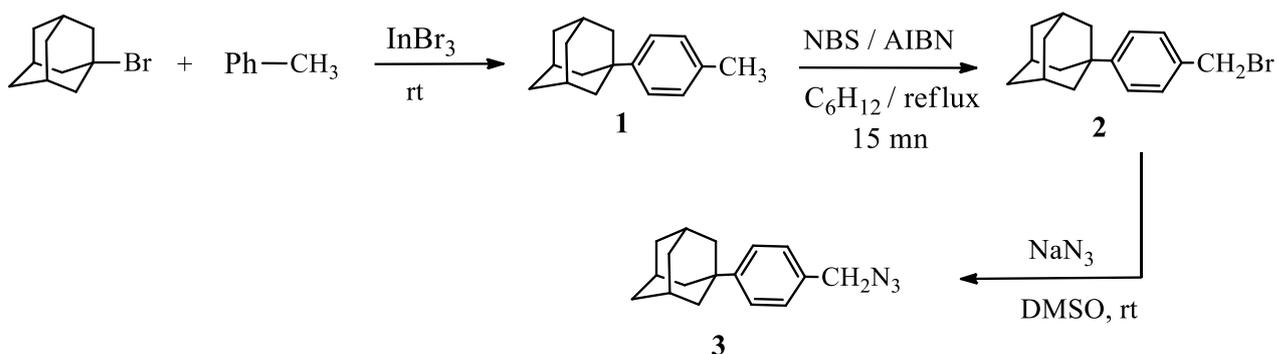


Schéma 22

## Étape 1 . Synthèse du 1-(4-méthylphényl) adamantane( 1 )

Des travaux antérieurs<sup>122</sup> ont mis en évidence le rôle catalytique des sels d'Indium,  $\text{InBr}_3$  et  $\text{InCl}_3$  dans l'adamantylation des dérivés benzéniques. Dans ce contexte, nous avons pris le toluène comme réactif et solvant pour obtenir à température ambiante le 1-(4-méthylphényl)adamantane ( **1** ) sous forme de solide blanc avec un rendement de 86 %, schéma 23.

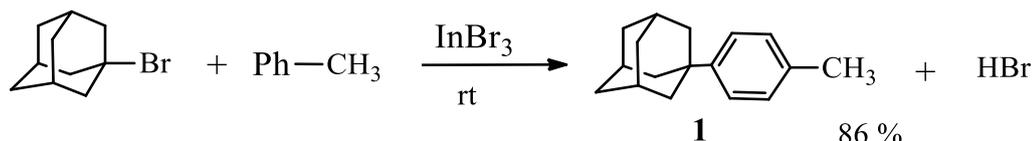


Schéma 23

Ici, L'encombrement stérique causé par l'adamantane favorise l'orientation de la substitution en position para, et diminue considérablement l'isomère ortho-substitué. Il s'agit de l'alkylation de Friedel-Craft<sup>123</sup> qui nécessite un acide de Lewis assez fort et dont le temps dépend du passage par l'intermédiaire réactionnel où la capture du brome par l'acide et l'insertion de l'adamantane sur le cycle benzénique se réalisent quasi-simultanément (mode opératoire p 49) à cause de la rigidité du noyau adamantane.

L'analyse spectrale du produit **1** par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  est conforme à celle de la bibliographie<sup>122b</sup>.

## Étape 2. Synthèse du 1-(4-bromométhylphényl) adamantane( 2 )

La substitution d'un hydrogène benzylique par le brome nécessite selon les conditions standards une irradiation ou la portée à reflux d'une solution de N-Bromosuccinimide ( NBS ) dans le tétrachlorure de carbone (  $\text{CCl}_4$  ) avec un catalyseur<sup>124-126</sup>. Pour la synthèse du bromure **2** nos tentatives d'optimisation des conditions expérimentales ont abouti à l'utilisation sous azote d'une solution de ( **1** ) dans le cyclohexane fraîchement distillé avec l'azo-bis-isobutyronitrile ( AIBN ) comme initiateur de radicaux. le composé de départ ( **1** ) s'est consommé au bout de 15 mn, ( schéma 24 ).

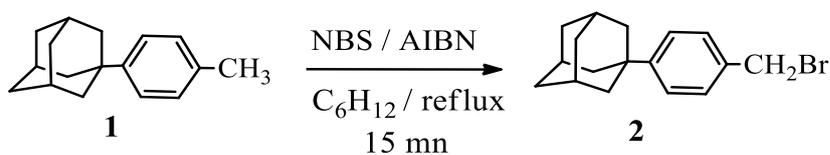


Schéma 24

Dans ce type de substitution, l'obtention exclusive du produit ( **2** ) est due à la grande stabilité du radical benzylique intermédiaire. Néanmoins, le maintien des conditions anhydres évite une éventuelle hydrolyse du produit et sauvegarde le bon rendement de la réaction( mode opératoire p 49 ). L'optimisation de cette étape est résumée au tableau– **1**.

La RMN  $^1\text{H}$  dévoile le singulet du  $\text{CH}_2$  à 4.30 ppm, les deux doublets à intégration voisine de 2 dans la zone aromatique ainsi que les signaux caractéristiques de l'adamantane.

La RMN  $^{13}\text{C}$  montre clairement les carbones quaternaires du phényle, les 2 signaux intenses des quatres carbones benzéniques ainsi que ceux de l'adamantane dans la zone aliphatique.

Tableau – **1** .Synthèse du 1-(4-bromométhylphényl) adamantane( **2** )

Solvant	Catalyseur	Rdt ( % )	Temps( mn )	Solvant	Catalyseur	Rdt ( % )	Temps(mn)
$\text{CCl}_4$	$(\text{PhCO}_2)_2$	71	25	cyclohexane	$(\text{PhCO}_2)_2$	72	20
$\text{CCl}_4$	AIBN	72	25	cyclohexane	AIBN	79	15
$\text{PhCl}_2$	$(\text{PhCO}_2)_2$	70	30	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$(\text{PhCO}_2)_2$	70	20
$\text{PhCl}_2$	AIBN	73	25	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	AIBN	71	20

Le tableau -**1** montre que les différents systèmes utilisés donnent des résultats assez voisins à l'exception de  $\text{C}_6\text{H}_6$  /AIBN où le rendement avoisine 80 %, grâce à la bonne solubilité de ce système dans le cyclohexane.

### Étape 3. Obtention du 1-(4-azidométhylphényl) adamantane (3)

Les azotures organiques ont été découverts en 1864 par Peter Gieß<sup>127</sup>. Ces intermédiaires versatiles et d'un contenu énergétique élevé ont reçu beaucoup d'attention dans les années 1950-60, ce qui s'est traduit par de nombreuses et nouvelles applications dans la chimie des azotures d'acyle, d'aryle et d'alkyle<sup>128</sup>. L'intérêt pour ces réactifs s'est manifesté par leur utilisation dans la synthèse des hétérocycles comme les tétrazoles et les triazoles<sup>129</sup>, en plus d'être utilisés comme groupements fonctionnels dans l'industrie pharmaceutique. Les sources bibliographiques concernant la synthèse des azotures organiques à partir des halogénures benzyliques mettent en évidence l'utilisation de l'azoture de sodium ou de potassium comme donneurs de l'anion  $N_3^-$  dissous dans les solvants polaires aprotiques<sup>130,131</sup>. Les essais préliminaires ont permis l'optimisation de la substitution du brome, tableau – 2. L'obtention de l'organoazide(3) est réalisée au bout de 3 h dans le DMSO à température ambiante (schéma 25).

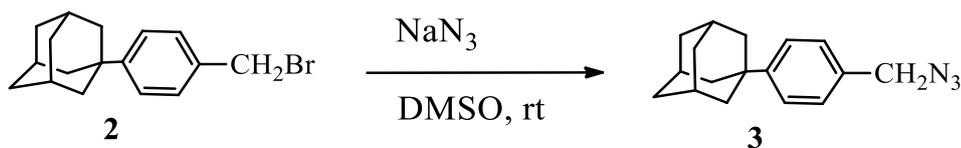


Tableau – 2 : Synthèse de l'organoazide (3)

Solvant	Azoture	Rdt	Temps( h )
CH <sub>3</sub> CN	NaN <sub>3</sub>	70	3,5
DMSO	NaN <sub>3</sub>	80	3
DMF	NaN <sub>3</sub>	75	3,5
DMSO	KN <sub>3</sub>	80	3
THF	NaN <sub>3</sub>	71	3

Les quelques essais réalisés avec différents solvants ont montré que le DMSO donne des résultats meilleurs. La fin de la réaction est révélée par CCM ( éluant : éther de pétrole ). La RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ne fournissent pas de grands changements entre les spectres de 2 et ceux de 3, notamment le déplacement chimique du CH<sub>2</sub> ( 4.35 ppm ) ; L'IR, la spectrométrie de masse et l'analyse élémentaire ont fourni les informations nécessaires quant à la détermination de leurs structures ( partie expérimentale p 50).

## I. 9. Préparation des alcynes terminaux

Quelques alcynes sont disponibles commercialement et utilisés sans purification : ethyl propiolate, propargylalcool, 3,3-diethoxy-1-propyne, 3-aminophenyl-acetylene, phenylacetylene. Les esters propargyliques (4f-m) sont préparés par réaction de l'alcool propargylique et les acides correspondants<sup>132</sup>. Les ethers Propargyliques(4o-s)sont obtenus par addition des phénols aromatiques correspondants sur le bromure de propargyle. Le carbamate ( 5n ) est synthétisé à partir du chlorure de benzoyle via le réarrangement de Curtius .

### I. 9. 1. Préparation des esters propargyliques

L'estérification dite de Fisher entre un acide et un alcool est utilisée depuis longtemps en synthèse organique. La réversibilité de la réaction nécessite l'élimination in situ de l'eau formée. Cette réaction a évolué vers des variantes plus douces ( T. ambiante ) par l'introduction de nouveaux catalyseurs comme le DCC et la DMAP<sup>133</sup>. Dans ce travail l'alcool propargylique a fourni la triple liaison dans la préparation d'autres alcynes terminaux à fonction ester ( schéma 26 ).

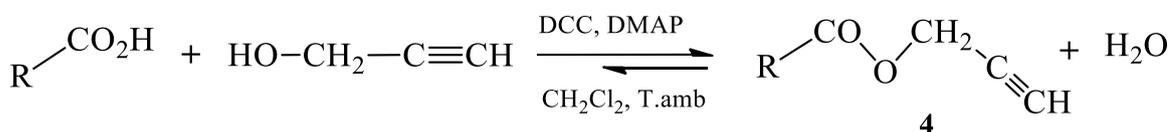
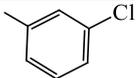
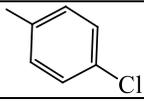
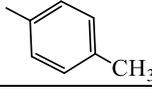
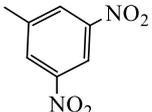
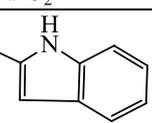


Schéma 26

La réaction s'est effectuée à température ambiante dans le dichlorométhane fraîchement distillé. Les produits obtenus sont purifiés par flash chromatographie. Cette réaction est dite estérification de Steglich utilisant le DCC ( dicyclohexylcarbodiimide comme agent de couplage par consommation d'eau durant la réaction et la formation d'un dérivé de l'urée, la dicyclohexylurée (DCU) et la DMAP ( 4-diméthylaminopyridine ) laquelle catalyse la réaction en empêchant le 1,3-réarrangement de l'intermédiaire O-acyl en une urée N-acyl qui ne peut réagir avec l'alcool.

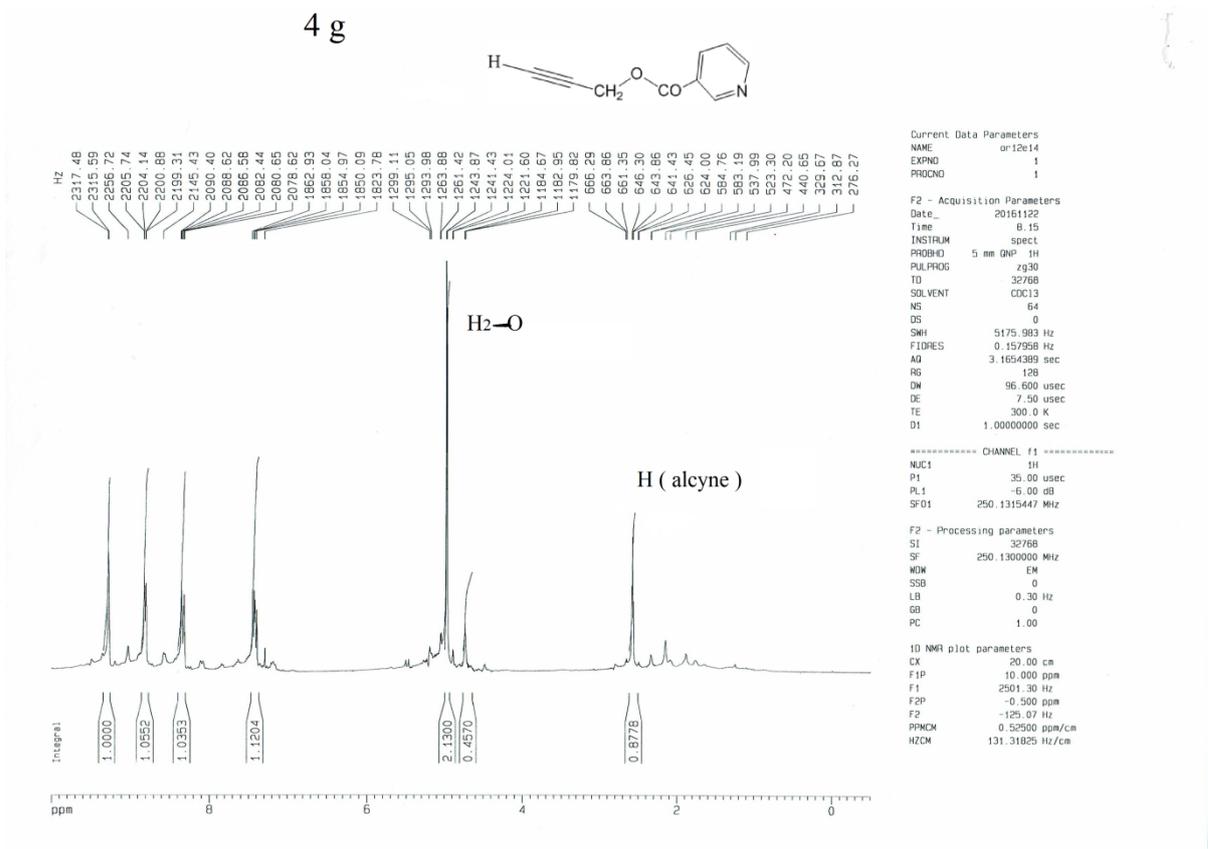
Tableau- 3 : Préparation des esters (**4f-m**)

Alcyne	R	Rdt( %)	Temps( h )	aspect
4f	ph	85	2	Solide blanc
4g		86	2	Solide jaune
4h		81	2,5	Solide blanc
4i		85	2	Solide jaune
4j		86	2,5	Liquide limpide
4k		80	2	Solide blanc
4l		78	2,5	Solide rouge
4m		78	2,5	Solide blanc

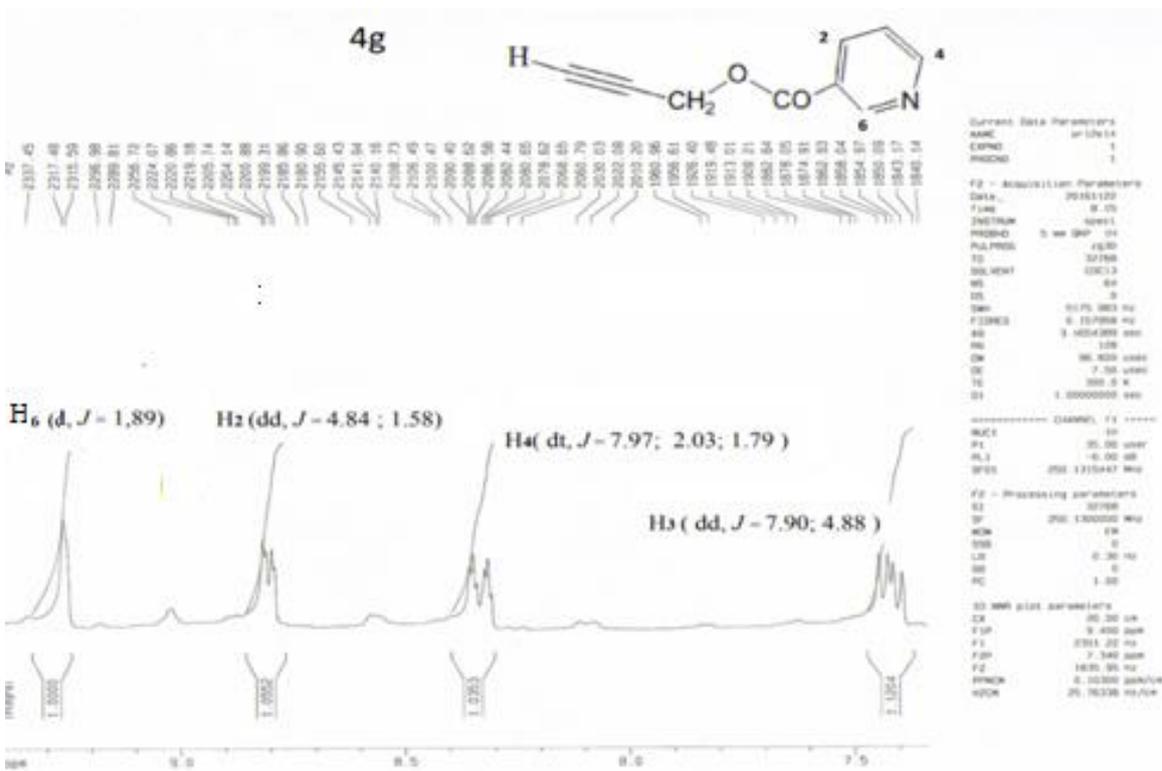
Certains acides carboxyliques ont été synthétisés pour la réaction d'esterification par oxidation des aldéhydes aromatiques <sup>134</sup> correspondants dans l'acide formique comme solvant et 3 équivalents de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>( peroxyde d'oxygène ) comme réactif( ajouté goutte à goutte à 0°C). La réaction étant un changement de fonction fût presque totale, et au bout de quelques heures jusqu'à une nuit d'agitation les produits sont recueillis sous formes de cristaux blancs par simple filtration.

La détection du proton de l'alcyne terminal étant primordiale pour la poursuite de la chaîne réactionnelle, une analyse spectrométrique fût nécessaire.

La RMN <sup>1</sup>H dévoile clairement les déplacements des protons aromatiques, du CH<sub>2</sub>( singulet autour de 5 ppm, et notamment le H alcyinique ; singulet autour de 2,65 ppm. En RMN <sup>13</sup>C, le CH<sub>2</sub> résonne autour de 54,3 et le CH alcyinique à environ 75 ppm, ( spectres de **4g** , p 39).



Spectre 1 ( RMN <sup>1</sup>H de 4 g )



Spectre 2 ( étagement en RMN <sup>1</sup>H de 4 g )

## I. 9. 2. Préparation des éthers propargyliques

L'addition nucléophile d'alcools aromatiques sur le bromure de propargyle est réalisée à reflux dans le DMF avec  $K_2CO_3$  ( bicarbonate de potassium ) comme catalyseur<sup>135</sup> ( schéma 27 ). La CCM confirme la consommation des alcools après agitation d'une heure environ ( tableau – 4 ). La plus part des alcynes terminaux sont obtenus par recristallisation dans l'acétate d'éthyle avec des bons rendements.

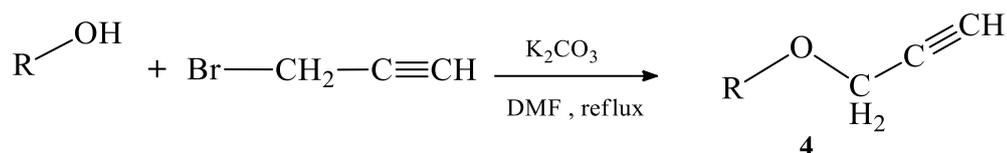
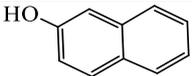
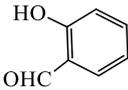
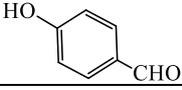
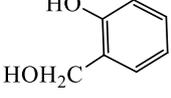
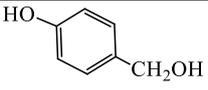


Schéma 27

Tableau – 4 : Synthèse des éthers propargyliques 4( o-s )

ether	R-OH	Rdt ( % )	Temps ( h )	Aspect de l'ether
4o		87	0,75	Cristaux ( en débris de verre )
4p		85	0,75	Cristaux ( en débris de verre )
4q		86	0,75	Cristaux ( en débris de verre )
4r	 ( a )	68 ( b )	1	Cristaux blancs
4s	 ( a )	69 ( b )	1	Cristaux blancs

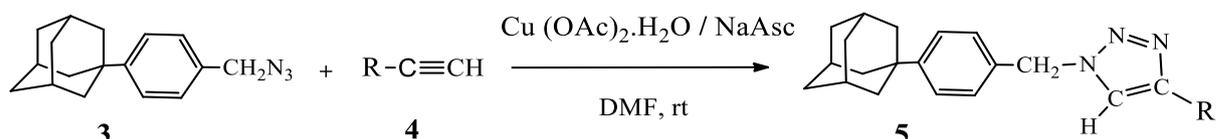
( a ) ; les deux alcools engendrant **4r** et **4s** sont dérivés par réduction des aldéhydes correspondants **4p** et **4q** . Ils sont recueillis cristallisés après 1 heure d'agitation sous reflux dans l'éthanol pris comme solvant et 2 équivalents de  $NaBH_4$  comme réactif<sup>136</sup> .

( b ) ; L'obtention des alcynes **4r** et **4s** a nécessité une purification par chromatographie à cause d'une possible réactivité concurrente de la fonction alcool benzylique.

L'analyse spectrale des éthers propargyliques **4(o-s)** dévoile le singulet alcyinique en RMN  $^1H$  autour de 2.6 ppm et son pic à 76 ppm en RMN  $^{13}C$  ; Idem pour les  $CH_2$ , les H et C aromatiques, et les  $CH_2OH$  qui résonnent dans leurs intervalles caractéristiques de déplacement chimique .

## I . 10. Cycloaddition 1,3-dipolaire : Synthèse des 1,2,3-triazoles (5)

Les premiers essais de cette réaction ont été effectués avec l'alcool propargylique dans plusieurs solvants en prenant le cuivre ( I ) sous différentes formes comme catalyseur. Le système ( acétate de cuivre monohydraté, ascorbate de sodium, DMF ) ayant donné des rendement meilleurs est pris pour la cycloaddition de tous les alcynes ( schéma 28 ).



Puisque la « one pot process » est une méthode utilisée dans presque tous les travaux publiés récemment pour les raisons d'instabilité des azotures et les avantages qu'elle offre ( page 15 ) ; nous l'avons essayée au cours des tentatives préliminaires. Ses rendements avoisinent ceux de la ( fractional step method ) appliquée en parallèle. Nous avons donc suivi la 2<sup>ème</sup> méthode ( conventionnelle ), encouragés par le fait que l'organoazide 3 ç'est dévoilé très stable et inoffensif dû à son grand poids moléculaire. D'un autre côté ça nous a épargné la réutilisation de NaN<sub>3</sub>. L'azoture de sodium souvent utilisé en synthèse d'azides organiques est très toxique et peut être absorbé par contact avec la peau. Au tableau– 5 sont réunies les conditions des essais préliminaires avec l'alcool propargylique pris comme réactif.

Tableau – 5 : Optimisation de la cycloaddition : azide 3 – alcynes 4

Entry	Solvent	Catalyst	Yield(%)
1	DMSO	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O/NaAsc	76
2	THF	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O/NaAsc	47
3	CH <sub>3</sub> CN	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O/NaAsc	69
4	CH <sub>3</sub> OH	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O/NaAsc	67
5	DMF	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O/NaAsc	81
6	DCM	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O/NaAsc	60
7	DMF	CuI	67
8	DMF	CuBr	75
9	DMF	CuCl	72
10	DMF	CuSO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O/NaAsc	43
11	DMF	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	49

Les différents dérivés triazoliques sont obtenus au bout de 2 heures environ, avec des rendements satisfaisants après purification par flash chromatographie dans le mélange éluant ( AcOEt / EP [ 1 / 3 ] ), tableau – 6.

Tableau – 6 : Synthèse des triazoles (5)

Pdt	R	Time(h)	Yield(%) <sup>a</sup>	Pdt	R	Time(h)	Yield(%) <sup>a</sup>
5a	—CO <sub>2</sub> Et	1.5	68	5k		1.75	74
5b	—CH <sub>2</sub> OH	1.25	71	5l		2	68
5c	—CH(OEt) <sub>2</sub>	2	68	5m		2	70
3d		1.75	70	5n		1.5	70
5e		1.75	81	5o		2	68
5f		1.75	69	5p		2	71
5g		1.5	83	5q		1.75	70
5h		2	73	5r		2	69
5i		1.5	83	5s		1.75	69
5j		1.75	72				

## I. 10. 1. Étude spectrométrique

L'analyse spectrale des dérivés triazoliques par RMN  $^1\text{H}$  dévoile clairement les déplacements chimiques des différents groupes de protons comme le H triazolique dans la zone 7,5-7,6 ppm, les H aromatiques et ceux de l'adamantane dans la zone aliphatique, (voire partie expérimentale p 51), la figure 33 présente les zones principales des déplacements chimiques.

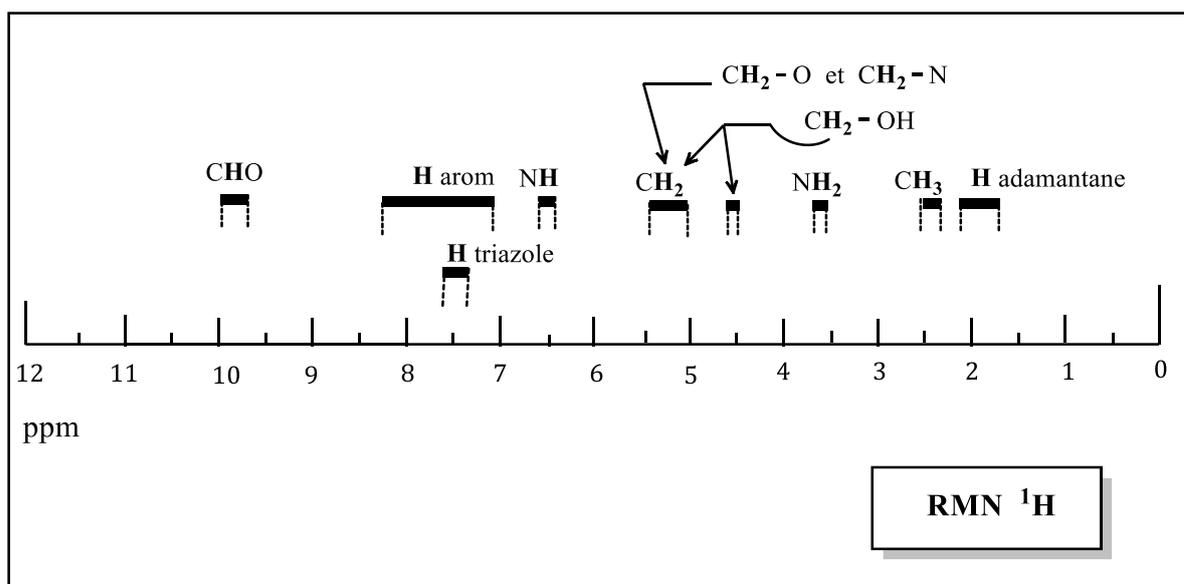


Figure 33 : Zones principales des déplacements chimiques du proton

Les spectres fournis par la RMN  $^{13}\text{C}$  révèlent la présence du carbonyle des esters par des pics entre 161 et 166 ppm, et ceux des aldéhydes environnant 190 ppm. Le CH triazolique résonne autour de 130 ppm et son carbone quaternaire entre 141 et 148 ppm, ( figure 34 ).

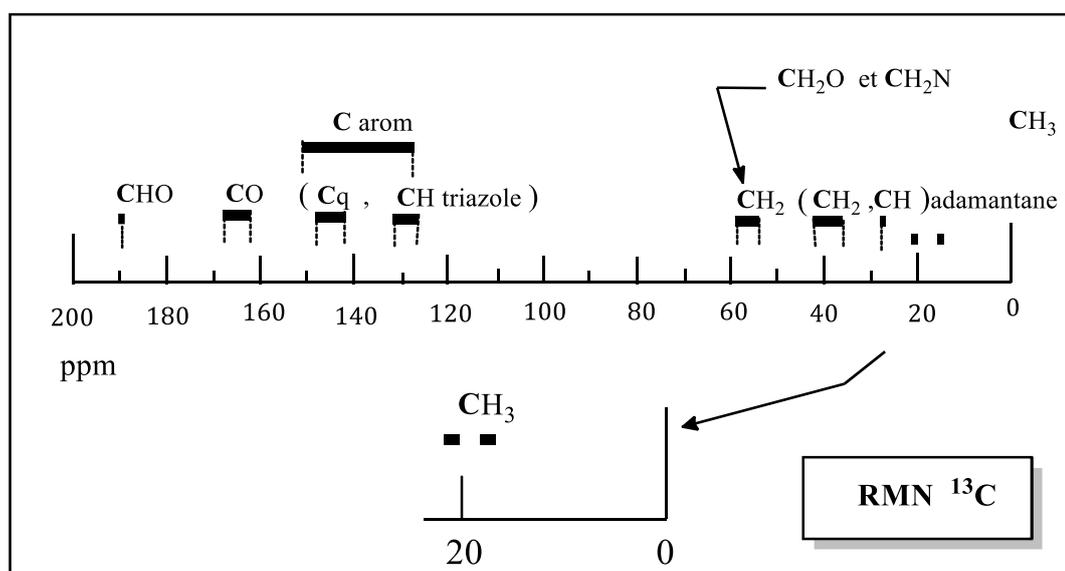


Figure 34 : Zones principales des déplacements chimiques du  $^{13}\text{C}$

L'attribution des protons aux carbones fût accomplie grâce à la RMN bidimensionnelle HSQC via les corrélations hétéronucléaires C—H. Nous avons aussi vérifié la stéréochimie 1,4 du cycle triazole par analyse des assignements longue distance ( HMBC ), à savoir NCH<sub>2</sub> → CH(triazole) et OCH<sub>2</sub> → CH (triazole) et (Cq triazole). Le spectre de **5p** par exemple montre qu'elles sont compatibles uniquement avec la structure **5p** et incompatibles avec la structure du régioisomère alternatif **5p'** ( figure 35 ).

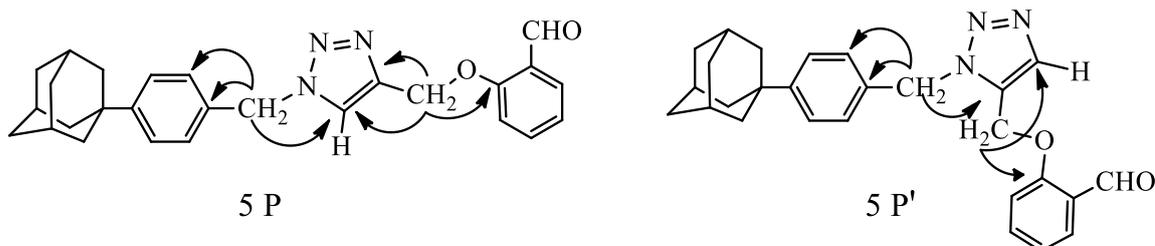
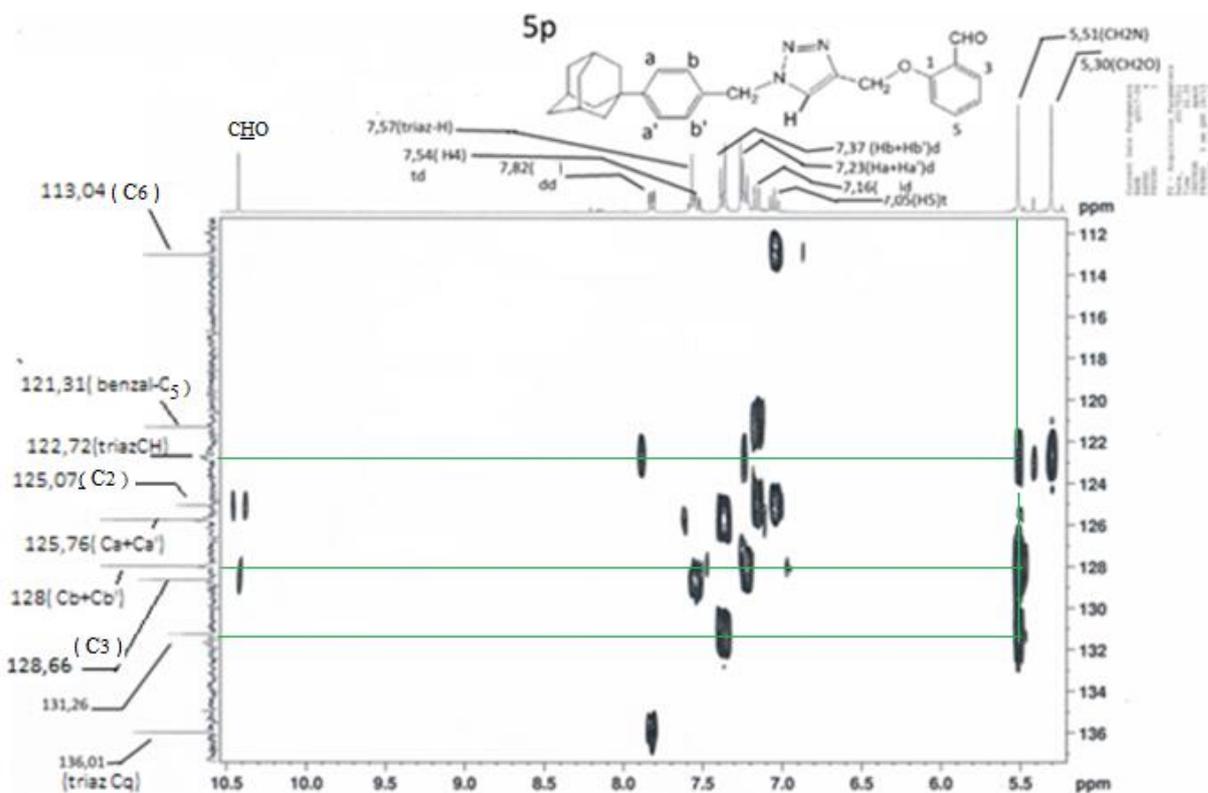


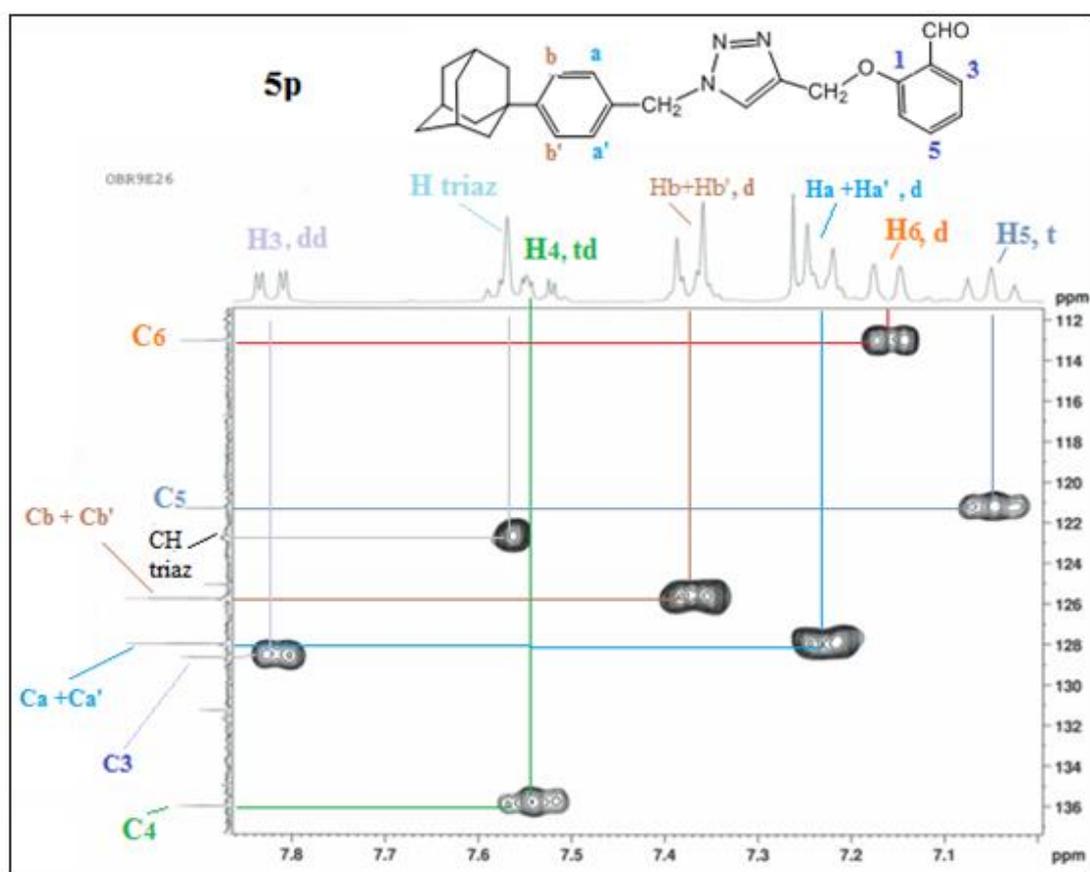
Figure 35 : Assignements HMBC pour **5p** et son régioisomère **5p'**

Le spectre HMBC du composé **5P** montre les différents assignements notamment celle entre les protons CH<sub>2</sub>N et le carbone CH triazolique.

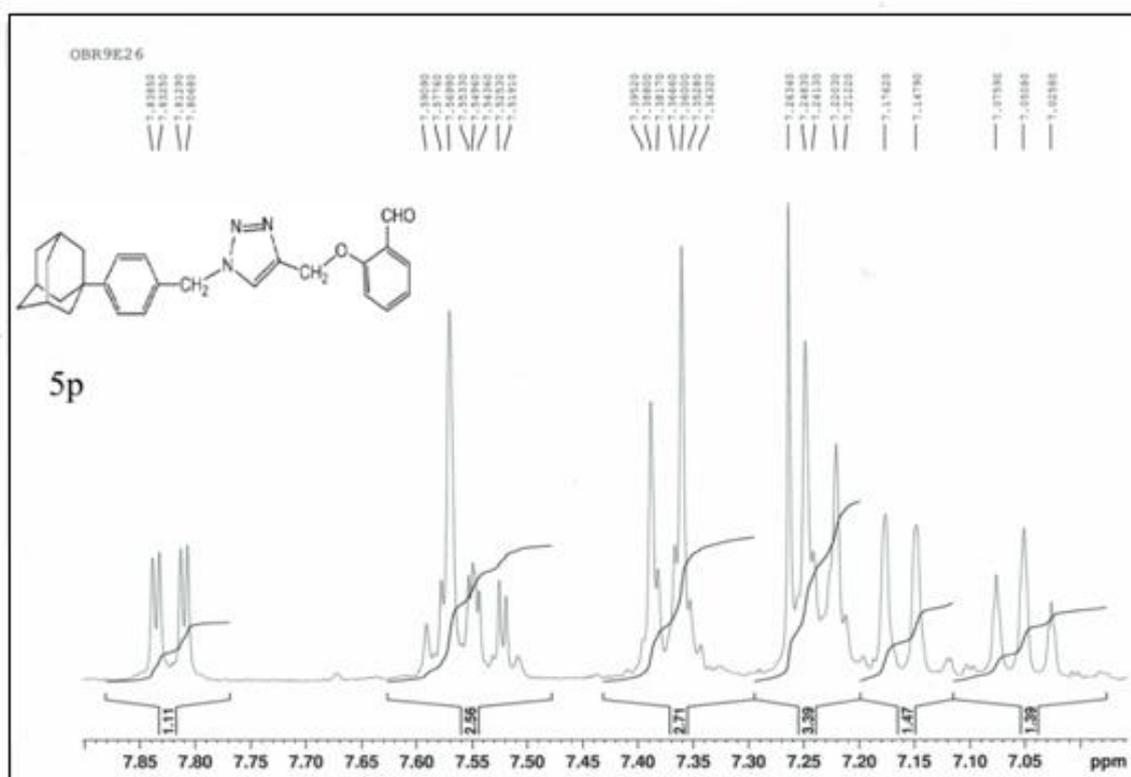


Spectre 3 ( HMBC du dérivé **5p** )

Les corrélations HSQC prodigent des informations utiles pour l'interprétation des spectres  $^{13}\text{C}$ , celles du composé **5p** sont détaillées sur le spectre **4**.



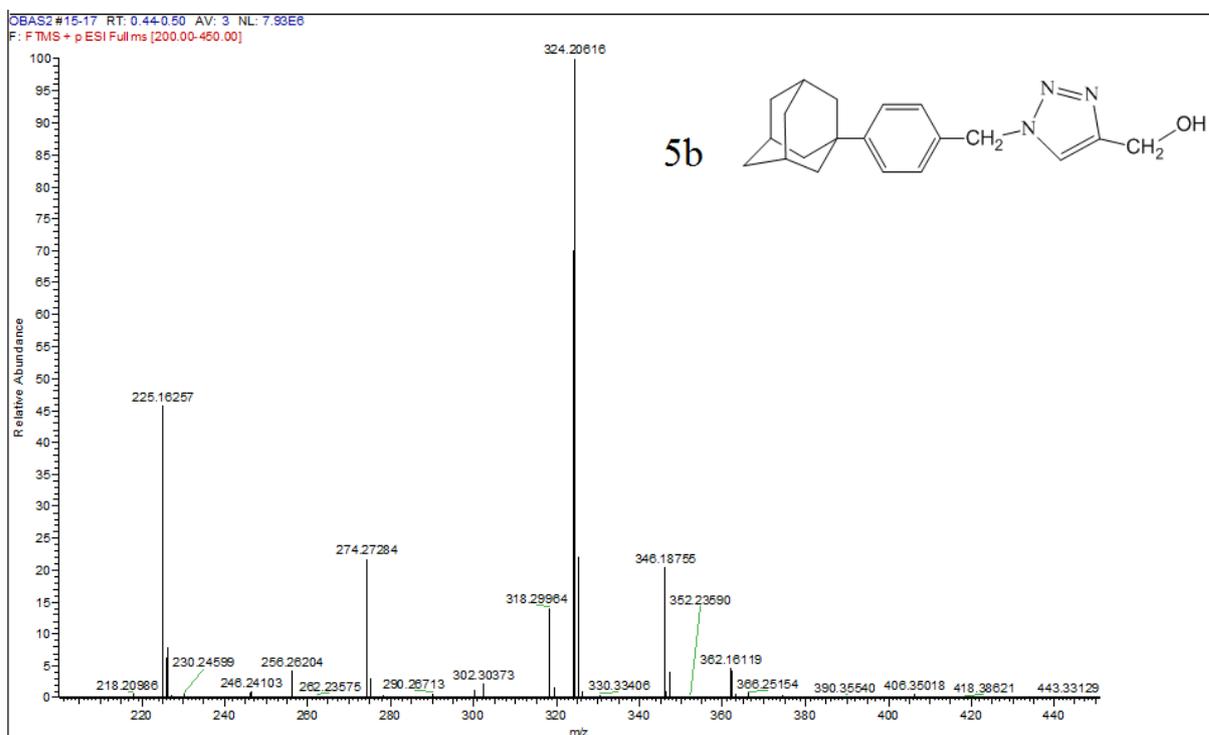
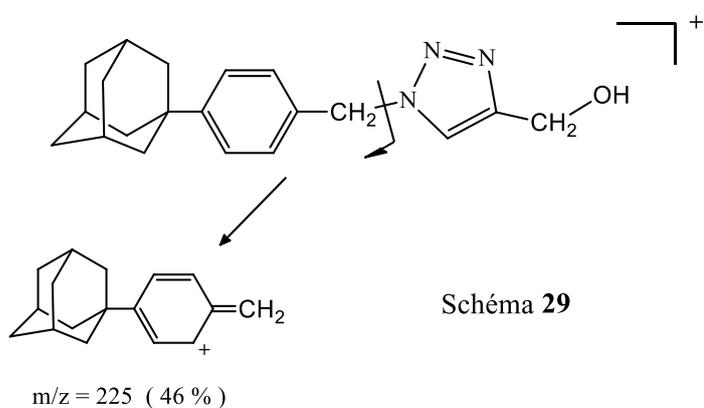
Spèctre **4** ( HSQC de **5p**, zone aromatique )



Spèctre **5** (  $^1\text{H}$  RMN de **5p**, zone aromatique )

## Spectrométrie de masse

L'analyse des échantillons par la technique d'ionisation dite Nébulation Électrostatique ou ( **ESI-MS** ) confirme les résultats interprétés en RMN. Les spectres ont montré l'ion radical moléculaire [ **M+H** ]<sup>+</sup> abondamment intègre ( pic de base pour la plupart des produits ), accompagné de l'ion radical correspondant [ **MH**<sup>+</sup> +2]. Ont été remarqués aussi les pics principaux de fragmentation, notamment la coupure benzylique donnant l'ion C<sub>17</sub>H<sub>21</sub><sup>+</sup> avec **m/z = 225** ( schéma **29** ) dont la stabilité due à la délocalisation de la charge sur le benzyle lui donne une abondance atteignant parfois 95 %. Les fragmentations de **5b** sont présentées au spectre **6**.



## I. 10.2. Données cristallographiques

La recristallisation des produits obtenus dans l'acétate d'éthyle a fourni la possibilité d'une étude structurale par DRX ( Diffraction des Rayons X ). Nous y avons soumis le composé **5g** grâce au programme SHELXL (Sheldrick, 2013), utilisé pour affiner la structure, et ainsi avoir une vision plus nette quant à l'isomérisation et la structure des produits (**5 a-s**). Quelques paramètres sont fournis par le CIF comme suit :

Tableau – 7 : Paramètres cristallographiques du composé **5g**

<i>Crystal data</i>	
$C_{26}H_{28}N_4O_2$	$V = 2212.8 (5) \text{ \AA}^3$
$Mr = 428.52$	$Z = 4$
Monoclinic, $P21/n$	$F(000) = 912$
$a = 13.9534 (18) \text{ \AA}$	$D_x = 1.286 \text{ Mg m}^{-3}$
$b = 6.2913 (7) \text{ \AA}$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.7107 \text{ \AA}$
$c = 25.346 (3) \text{ \AA}$	$\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 95.997 (12)^\circ T = 298 \text{ K}$	
<i>Data collection</i>	
3515 measured reflections	$\theta_{\max} = 20.5^\circ, \theta_{\min} = 3.2^\circ$
1697 independent reflections	$h = -13 \rightarrow 13$
1170 reflections with $I > 2\sigma(I)$	$k = -6 \rightarrow 5$
$R_{\text{int}} = 0.034$	$l = -22 \rightarrow 23$
<i>Refinement</i>	
Refinement on $F^2$ Hydrogen site location:	inferred from neighbouring
Least-squares matrix: full	sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.045$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.117$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0628P)^2]$
$S = 0.98$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
1697 reflections	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
289 parameters	$\Delta\rho_{\max} = 0.31 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	$\Delta\rho_{\min} = -0.13 \text{ e \AA}^{-3}$

Outre le fait que la visualisation en 3 D prodigue une confirmation supplémentaire aux données fournies par la RMN et la spectrométrie de masse , elle est aussi exploitée lors d'études structure-activité de pharmacophores connus ou nouveaux pour l'amélioration ou l'incorporation de l'effet thérapeutique .

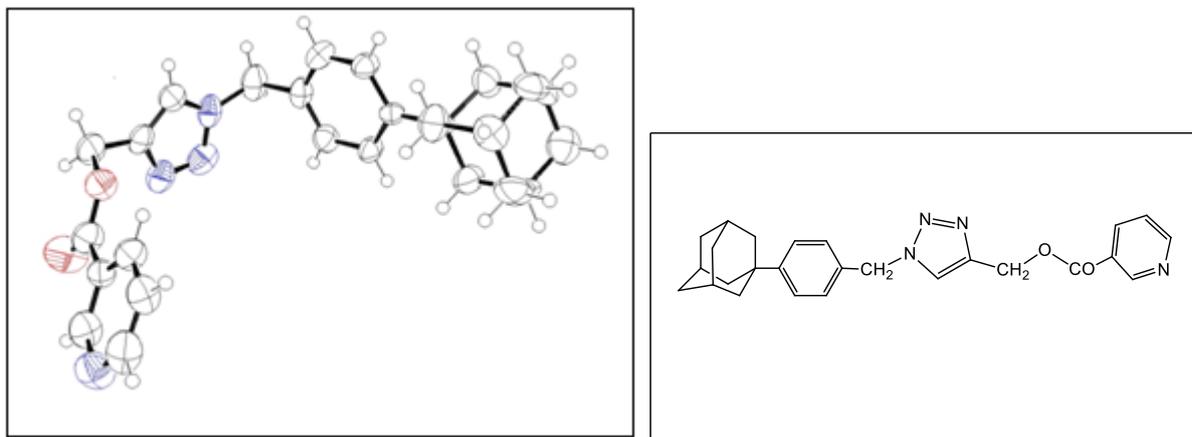


Figure 36: ORTEP du composé **5g**

**5g**

Boules bleues : Azote

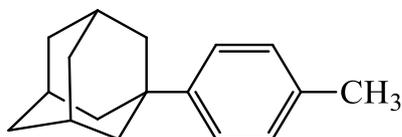
rouges : Oxygène

incolors : Carbone

Petites boules : Hydrogène

# Protocoles expérimentaux ( chapitre I )

## 1-(4-méthylphényl) adamantane ( 1 )



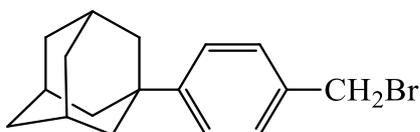
Dans un ballon on introduit 107.7 mg ( 0.5 mmole) de 1-bromoadamantane, 26.6 mg ( 0.075 mmole) de  $\text{InBr}_3$  puis 5 mL de toluène, le mélange est laissé sous agitation à température ambiante durant une nuit, au bout de laquelle l'absence des fumées de HBr indique la fin de la réaction. 10 mL d'éther diéthylique sont alors ajoutés à la solution qui est lavée à l'eau ( 3 à 5 fois 10 mL ) jusqu'à Ph neutre. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporée sous vide ; quelques mL de méthanol sont ajoutés pour faciliter la montée du toluène.

Solide blanc,  $m = 97\text{mg}$  , Rdt : 86 % , T.f : 97-98°C ; Rf = 0.45( éluant : ether de pétrol ).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 250.13 MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.25(d,  $J = 7.6$ , Ar-H, 2H), 7.12(d,  $J = 7.4$ , Ar-H, 2H), 2.30( s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 2.11-2.04( m, ad-H, 3H), 1.89(d large,  $J = 2.8$ , ad-H, 6H), 1.78( d large,  $J = 12.4$ , ad-H, 3H), 1.76 ( d large,  $J = 13$ , ad-H, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 62.53MHz ):  $\delta = 148.5$ , 134.9( Ar-Cq, 2C ), 128.78, 124.70( Ar-CH, 4C ) 43.3(  $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C ), 35.83( ad-Cq ), 29.02( CH, ad-C, 3C ), 20.86(  $\text{CH}_3$  ).

## 1-(4-bromométhylphényl) adamantane ( 2 )

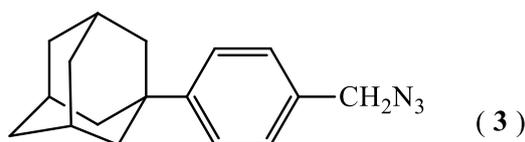


On dissout 4g (17.7mmol) de 1-(4-méthylphényl)adamantane ( 1 ) dans 8 ml de cyclohexane anhydre. On ajoute 3.465g ( 0.0194 mol, 1.1 equiv) de NBS et 73mg ( 0.44mmol, 0.025 equiv) de AIBN. Le mélange est agité à reflux et sous azote durant 15 mn. Après retour à la température ambiante, le précipité blanc formé indiquant la fin de la réaction ( confirmée par CCM )est filtré puis lavé par le cyclohexane. Le filtrat est concentré par évaporaton sous vide pour donner des critaux blancs. Solide blanc,  $m = 4.37\text{g}$ , Rdt : 81 % .

**RMN <sup>1</sup>H** ( 250.13 MHz, *J* ( Hz ) , CDCl<sub>3</sub>): δ =7.43 ( d, *J*=8.3 Hz, Ar-H, 2H ),7.30 ( d, *J* 7.7 Hz, Ar-H, 2H ), 4.30 ( s, CH<sub>2</sub>-Br, 2H), 2.18-2.10 (m, ad-H, 3H), 2.10-1.90 ( br d, ad-H, 6H ), 1.78-1.77 ( m, ad-H, 6H ).

**RMN <sup>13</sup>C** ( 62.53MHz ): δ = 151.6, 132.5 ( Ar-Cq, 2C), 128.2, 125.5 ( Ar-C, 4C), 54.6 ( CH<sub>2</sub>-Br ),43.2 ( CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.9 ( CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.2 ( ad-Cq ), 29.0 ( CH, ad-C, 3C ).

### 1-(4-azidométhylphényl) adamantane( 3 )



On dissout 0.123g ( 1.9 mmol ) d'azoture de sodium dans 8 ml de DMSO. On ajoute 488mg ( 1.6 mmol ) du composé **2**. Le mélange est ainsi mis sous agitation durant 3 heures à temperature ambiante. L'eau ( 10 ml ) est ajoutée à la solution qui sera extraite par l'éthyl acetate (3×5ml ). La phase organique est lavée par la saümure puis séchée sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant sous vide dévoile le produit sous forme d'huile jaune qui est purifié par flasch chromatographie.

Aspect . huile limpide, m = 373mg , Rdt : 90 % . **IR** (v, cm<sup>-1</sup>): 2103, 2125 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H** ( 250.13 MHz, *J* ( Hz ) , CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43 (d, *J* 8.3 Hz, Ar-H, 2H), 7.30 (d, *J* 7.7 Hz, Ar-H, 2H), 4.36 (s, CH<sub>2</sub>-N, 2H), 2.18-2.10 (m, ad-H, 3H), 2.10-1.90 (br d, ad-H, 6H), 1.78-1.77 (m, ad-H, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C** ( 62.53MHz ): δ 151.7, 132.6 (Ar-Cq, 2C), 128.2, 125.5 (Ar-C, 4C), 54.7 (CH<sub>2</sub>-N), 43.2 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.9(CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.2 (ad-Cq), 29.0 (CH, ad-C, 3C).

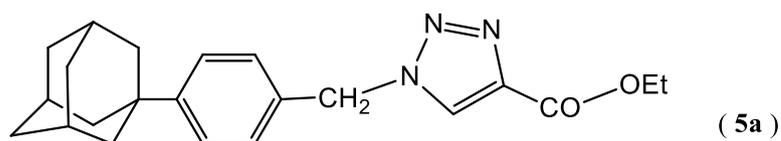
**Anal.** Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>•0.05CHCl<sub>3</sub>: C, 74.97; H, 7.76; N, 15.38 Found: C, 74.97; H, 7.56; N, 15.34.

## Préparation des dérivés triazoliques ( 5 a-s )

Mode opératoire général:

Un mélange équimolaire d'azidobenzyladamantane ( 3 ) avec un alcyne ( 4 ) est dissout dans le DMF.  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( 0.1 eq ), Na-ascorbate ( 0.1eq ). Quelques gouttes d'eau sont ajoutées. La solution est agitée pendant 2-3h à température ambiante ( TLC ). Après ajout de saumure, la phase organique est extraite par l'ethyl acetate (  $3 \times 10$  ml ) puis séchée sur sulfate de sodium. La chasse du solvant sous vide fournit le dérivé 1,2,3-triazole correspondant 5 qui sera purifié par flash chromatographie dans le mélange éluant : AcOEt/ EP[ 1 / 3 ].

*Ethyl 1-(4-adamantan-1-yl)benzyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate (5a).*



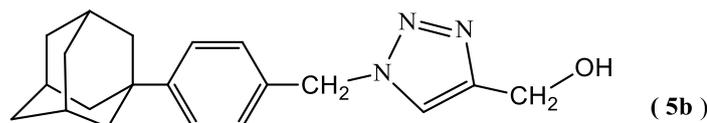
Solide blanc, T.f = 144°C. IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2900, 2841, 1715, 1208.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 250 MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01 (s, triazole-H), 7.49 (d,  $J$  7.7 Hz, Ar-H, 2H), 7.28 (d,  $J$  7.73 Hz, Ar-H, 2H), 5.56 (s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 4.41 (q,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ , 2H), 2.14-2.05 (m, ad-H, 3H), 1.91 (br d,  $J$  2.7 Hz, ad-H, 6H), 1.80-1.70 (m, ad-H, 6H), 1.41 (t,  $J$  7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ , 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 60MHz ):  $\delta$  160.9 (CO), 152.9 (Ar-Cq, 1C), 140.7 (triazole-Cq), 130.7 (Ar-Cq, 1C), 128.3 (Ar-C, 2C), 126.0 (Ar-C, 2C), 119.8 (triazole-CH), 61.4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ), 54.3 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.7 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.4 (ad-Cq), 28.9 (CH, ad-C, 3C), 14.4 ( $\text{CH}_3$ , 1C).

**ESI $^+$ -MS** calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 366.2201; found: 366.2189.

**[1-(4-Adamantan-1-yl)benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methanol (5b).**



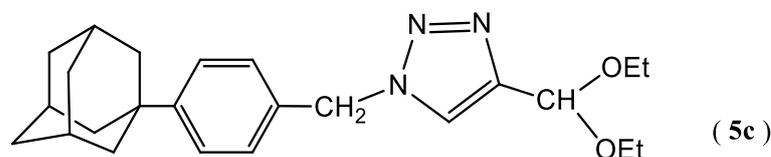
Solide blanc, T.f = 168 °C; **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200, 2900, 2847, 1025.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 300 MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46 (s, triazole-H), 7.39 (d,  $J$  8.4 Hz, Ar-H, 2H), 7.26 (d,  $J$  8.3 Hz, Ar-H, 2H), 5.48 (s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 4.75 (s,  $\text{CH}_2\text{-O}$ , 2H), 2.80 (s, OH), 2.09-2.17 (m, ad-H, 3H), 1.92 (br d,  $J$  2.7 Hz, ad-H, 6H), 1.81-1.80 (m, ad-H, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 75 MHz ):  $\delta$  152.3(Ar-Cq), 143.9 (triazole-Cq), 131.5 (Ar-Cq, 1C), 128.1, 125.8 (Ar-C, 4C), 121.7 (Ar-C, 1C), 120.2(triazole-CH), 56.6 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.8 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.3 (ad-Cq), 28.9(CH, ad-C,3C).

**ESI-MS** calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 324.2077; found: 324.2068.

**1-[4-(Adamantan-1-yl)benzyl]-4-diethoxymethyl-1H-1,2,3-triazole (5c).**



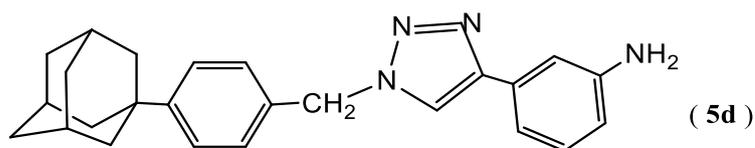
Huile verte.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 250 MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47 (s, triazole-H), 7.39 (d,  $J$  8.4 Hz, Ar-H, 2H), 7.26 (d,  $J$  8.4 Hz, Ar-H, 2H), 5.59(s, CH, 1H), 5.48 (s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 3.63 (qd,  $J$  7.1, 2.2 Hz,  $\text{CH}_2$ , 4H), 2.15-1.92 (m, ad-H, 3H), 1.92 (br d,  $J$  2.7 Hz, ad-H, 6H), 1.79 (br d,  $J$  12.6 Hz, ad-H, 3H), 1.76 (br d,  $J$  12.6 Hz, ad-H, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 60 MHz ):  $\delta$  152.1(Ar-Cq, 1C), 147.4 (triazole-Cq), 131.5 (Ar-Cq, 1C), 128.1, 126.0 (Ar-C, 4C), 121.9 (triazole-CH), 96.9(CH, 1C), 61.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ , 2C), 54.0 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 43.1 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.7 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.2 (ad-Cq), 28.9 (CH, ad-C, 3C), 15.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2$ , 2C).

**ESI-MS** calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 396.2652; found: 396.2642.

**3-[1-(4-(Adamantan-1-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]aniline (5d).**



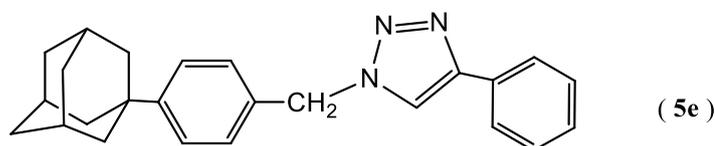
Solide marron, T.f = 196°C. **IR** (v, cm<sup>-1</sup>): 3493 (NH), 2901 (CH<sub>2</sub>), 2847, 1360 (C-N).

**RMN** <sup>1</sup>H ( 250 MHz, J ( Hz ) , CDCl<sub>3</sub>): δ 7.6(s, triazole-H), 7.37 (d, J 8.6 Hz, Ar-H, 2H), 7.33 (br t, J 1.5 Hz, aniline-H, 1H), 7.22 (d, Ar-H, J 8.6 Hz, 2H), 7.17 (td, J 7.7, 1.5 Hz, aniline-H, 1H ), 7.10 (ddd, J 7.8, 2.4, 1.5 Hz, aniline-H, 1H), 6.64 (ddd, J 7.8, 2.4, 1.1 Hz, aniline-H, 1H), 5.54 (s, CH<sub>2</sub>-N, 2H), 3.74 (s, NH<sub>2</sub>, 2H), 2.05-2.13 (m, ad-H, 3H), 1.89 (br d, J 2.6 Hz, ad-H, 6H), 1.77 (br d, J 12.3 Hz, ad-H, 3H), 1.76 (br d, J 12.3 Hz, ad-H, 3H).

**RMN** <sup>13</sup>C ( 60 MHz ): δ 152.6 (ArCq, 1C), 148.2 (triazole-Cq), 146.8 (Cq-NH<sub>2</sub>), 134.3 (aniline-Cq, 1C), 131.5 (Ar-C, 1C), 128.9 (aniline-C, 1C), 127.9, 125.7 (Ar-C, 4C), 125.4 (aniline-C, 1C ), 124.8 (triazole-CH), 116.1, 114.9(aniline-C, 2C), 43.1 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.7 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.2 (adamantane-Cq), 28.8 (CH, ad-C, 3C).

**ESI-MS** calcd for [M+H]<sup>+</sup>: 385.2393; found: 385.2394.

**1-[4-(Adamantan-1-yl)benzyl]-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (5e)**



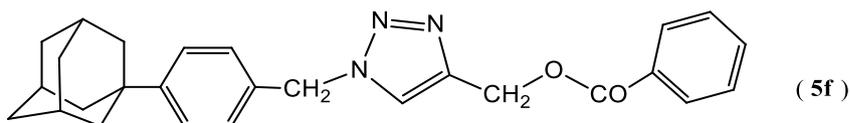
Solide blanc, T.f = 83°C.

**RMN** <sup>1</sup>H ( 250 MHz, J ( Hz ) , CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (dt, J 7.1, 1.0 Hz, Ar-H, 2H), 7.70 (s, triazole-H), 7.41 (d, J 8.3Hz, Ar-H, 2H), 7.37(d, J 7.1 Hz, Ar-H, 2H), 7.29 (d, J 8.0 Hz, Ar-H, 2H), 5.58 (s, CH<sub>2</sub>-N, 2H), 2.09-2.19(m, ad-H, 3H), 1.90(br d, J 2.6 Hz, ad-H, 6H), 1.82-1.78 (m, ad-H, 6H).

**RMN** <sup>13</sup>C ( 60 MHz ): δ 152.6, 148.2, 131.8(Ar-Cq, 3C), 128.9, 128.2, 128.0, 125.6 (Ar-C, 8C), 124.9 (triazole-CH), 119.6 (Ar-C, 1C ), 54.7 (CH<sub>2</sub>-O), 54.0 (CH<sub>2</sub>-N), 43.2 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.7 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.3 (ad-Cq), 28.9 (CH, ad-C, 3C).

**Anal.** Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>•0.3CHCl<sub>3</sub>: C 75.03; H 6.79; N 10.37. Found: C, 75.14; H 7.04; N 10.31

**{1-[4-(Adamantan-1-yl)benzyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl benzoate ( 5f )**



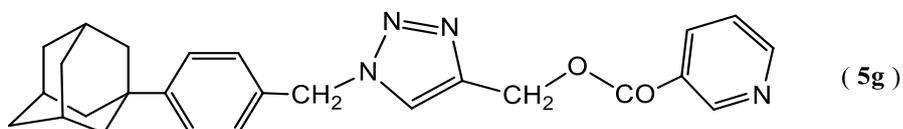
huile limpide. **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2909, 2855, 1720, 1265, 1098.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 250 MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.04 (d,  $J$  6.9, Ar-H, 2H), 7.64(s, triazole-H), 7.57 (t,  $J$  7.5 Hz, Ar-H, 2H), 7.45 (d,  $J$  7.1 Hz, Ar-H, 2H), 7.39 (d,  $J$  7.1 Hz, Ar-H, 2H), 7.13(t,  $J$  6.9 Hz, Ar-H, 1H ), 5.51 (s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 5.47 (s,  $\text{CH}_2\text{-O}$ , 2H), 2.16-2.07 (m, ad-H, 3H), 1.88 (br d,  $J$  2.7 Hz, ad-H, 6H), 1.78 (br d,  $J$  12.3 Hz, ad-H, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 60.5 MHz ) :  $\delta$  166.0 (CO), 152.0 (Ar-C, 1C), 143.2(triazole-Cq), 134.1 (Ar-Cq, 1C), 133.3, 129.8, 129.0, 125.6 (Ar-C, 8C), 58.2 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 54.7 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 43.1 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.7 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.3 (ad-Cq), 28.9 (CH, ad-C, 3C).

**ESI-MS** calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 429.2416; Found: 429.2409.

**{1-[4-(Adamantan-1-yl)benzyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl nicotinate ( 5g )**



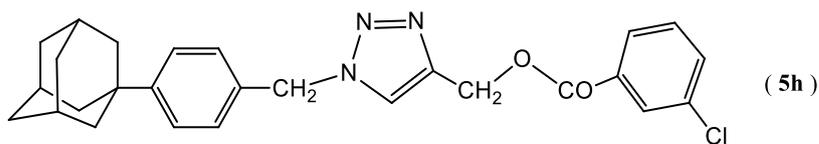
Solide blanc, T.f = 151°C. **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2902, 2848, 1714, 1270, 1099.

**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.21 (d,  $J$  0.9 Hz, pyridine-H, 1H), 8.77 (dd,  $J$  4.2, 1.8 Hz, pyridine-H, 1H), 8.28 (dt,  $J$  8.0, 1.8 Hz, pyridine-H, 1H), 7.61(s, triazole-H), 7.37 (dd,  $J$  8.6, 4.2 Hz, pyridine-H, 1H), 7.37 (d,  $J$  8.4 Hz, Ar-H, 2H), 7.24 (d,  $J$  8.5 Hz, Ar-H, 2H), 5.50(s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 5.47 (s,  $\text{CH}_2\text{-O}$ , 2H), 2.13-2.05 (m, ad-H, 3H), 1.89 (d,  $J$  2.7 Hz, ad-H, 6H), 1.77 (d,  $J$  12.1 Hz, ad-H, 3H), 1.75 (d,  $J$  12.1 Hz, ad-H, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 60.5 MHz ) :  $\delta$  165.1 (CO), 153.3(pyridine-C, 1C), 152.3 (Ar-Cq), 151.1 (pyridine-C, 1C), 142.7 (triazole-Cq), 137.2 (pyridine-C, 1C), 131.2 (Ar-Cq), 128.1, 125.8 (Ar-C, 4C), 123.9 (pyridine-Cq), 123.3 (triazole-CH), 58.43( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 54.1( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 43.1 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.7 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.2 (ad-Cq), 28.6 (CH, ad-C, 3C).

**ESI $^+$ -MS** calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 429.2292; Found: 429.2309.

***{1-[4-(Adamantan-1-yl)benzyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl 3-chlorobenzoate (5h)***



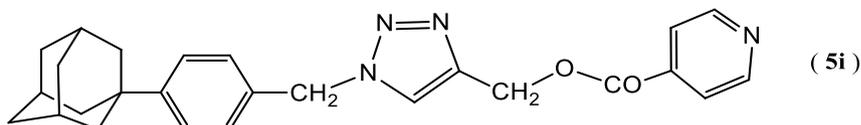
Solide blanc, T.f = 171°C. **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2914, 2849, 1716, 1276, 1098.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 300 MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.00 (t,  $J$  1.7 Hz, Cl-Ar-H, 1 H), 7.91 (dt, Cl-Ar-H,  $J$  7.8, 2.6 Hz, 1H), 7.60 (s, triazole-H), 7.52 (ddd, Cl-Ar-H,  $J$  8.0, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  8.2 Hz, Ar-H, 2H), 7.37 (dd, Cl-Ar-H,  $J$  8.0, 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  8.5 Hz, Ar-H, 2H), 5.49(s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 5.43 (s,  $\text{CH}_2\text{-O}$ , 2H), 2.13-2.05 (m, ad-H, 3H), 1.89 (d,  $J$  2.8 Hz, ad-H, 6H), 1.77 (d,  $J$  12.1, ad-H, 3H), 1.76 (d,  $J$  12.5 Hz, ad-H, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 75 MHz ):  $\delta$  165.4 (CO), 152.4 (Ar-Cq, 1C), 142.9(triazole-Cq), 134.6, 133.3, 131.4, 131.6, 129.8, 129.9, 128.2, 128.0, 125.9 (Ar-C, 12C), 124.0(triazole-CH), 58.5 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 54.2 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.8 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.3 (ad-Cq), 28.9 (CH, ad-C, 3C).

**ESI-MS** calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 462.1949; found: 462.1941.

***{1-[4-(Adamantan-1-yl)benzyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl isonicotinate (5i)***



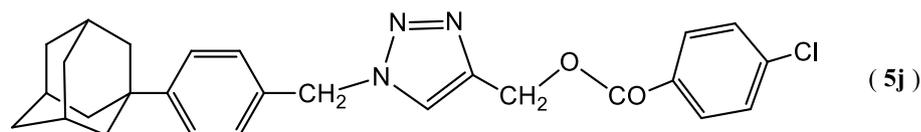
Solide blanc, T.f = 153°C. **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2903, 2849, 1721, 1275, 1106.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 300 MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =8.76 (d,  $J$  5.4 Hz, pyridine-H, 2H), 7.85 (d,  $J$  5.4 Hz, pyridine-H, 2H), 7.64 (s, triazole-H), 7.39 (d,  $J$  8.2 Hz, Ar-H, 2H), 7.26 (d,  $J$  8.1 Hz, Ar-H, 2H), 5.50 (s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 5.47 (s,  $\text{CH}_2\text{-O}$ , 2H), 2.14-2.08 (m, ad-H, 3H), 1.90 (br d,  $J$  2.7 Hz, ad-H, 6H), 1.79-1.78 (m, ad-H, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 75 MHz ):  $\delta$  165.1 (CO), 152.4 (Ar-Cq, 1C), 150.7(pyridine-C, 2C), 142.5 (triazole-Cq), 137.0 (pyridine-Cq), 131.3 (Ar-Cq, 1C), 128.2, 125.8 (Ar-C, 4C), 124.1 (pyridine-C, 2C), 123.1 (triazole-CH), 58.8 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 54.2 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.8( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.3 (ad-Cq), 28.9 (CH, ad-C, 3C).

**ESI $^+$ -MS** calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :429.2292; found: 429.2307.

**{1-[4-(Adamantan-1-yl)benzyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl 4-chlorobenzoate (5j)**



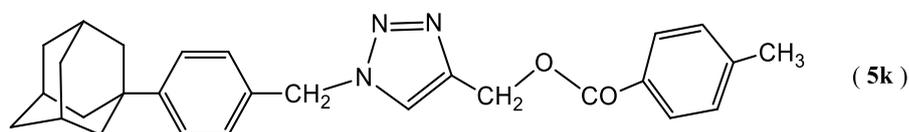
Solide blanc, T.f = 144°C. **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2905, 2845, 1715, 1268, 1091.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 300 MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95(d,  $J$  8.6 Hz, Cl-Ar-H, 2 H), 7.60(s, triazole-H), 7.38(d,  $J$  8.6 Hz, Cl-Ar-H, 2H), 7.36 (d,  $J$  8.3 Hz, Ar-H, 2H), 7.24(d,  $J$  8.3 Hz, Ar-H, 2H), 5.49(s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 5.42(s,  $\text{CH}_2\text{-O}$ , 2H), 2.13-2.04(m, ad-H, 3H), 1.88(d,  $J$  2.7 Hz, ad-H, 6H), 1.77 (d,  $J$  12.1 Hz, ad-H, 3H), 1.76 (d,  $J$  12.1 Hz, ad-H, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 75 MHz ):  $\delta$  165.6 (CO), 152.2(Ar-Cq, 1C), 142.9 (triazole-Cq), 139.7 (Cq-Cl), 131.3 (Ar-Cq, 1C), 131.2, 128.7 (Cl-Ar-C, 4C), 128.2(Cq-CO), 128.1, 125.7(Ar-C, 4C), 123.9 (triazole-CH), 58.3( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 54.1( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 43.0 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.7( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.2(ad-Cq, 1C), 28.8(CH, ad-C, 3C).

**ESI-MS** calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 462.1949; found: 462.1940.

**{1-[4-(Adamantan-1-yl)benzyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl 4-methylbenzoate (5k)**



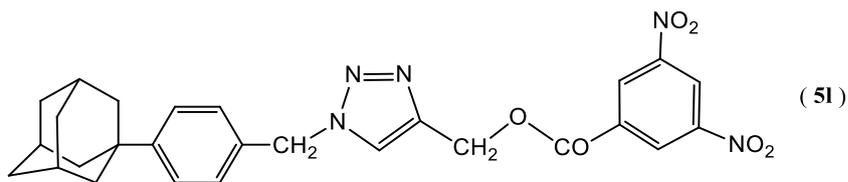
Solide marron, T.f = 159°C. **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2901, 2847, 1715, 1271, 1092.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 300 MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.91 (d,  $J$  8.2 Hz, Ar-H, 2H), 7.59 (s, triazole-H), 7.36 (d,  $J$  8.4 Hz, Ar-H, 2H), 7.23 (d,  $J$  8.0 Hz, Ar-H, 2H), 7.21 (d,  $J$  8.0 Hz, Ar-H, 2H), 5.49(s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 5.42(s,  $\text{CH}_2\text{-O}$ , 2H), 2.39(s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 2.13-2.03(m, ad-H, 3H), 1.88(d,  $J$  2.7 Hz, ad-H, 6H), 1.77 (d,  $J$  12.1 Hz, ad-H, 3H), 1.76(d,  $J$  12.5 Hz, ad-H, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 75 MHz ):  $\delta$  166.5(CO), 152.2 (Ar-Cq, 1C), 143.9(triazole-Cq), 143.4 (Cq- $\text{CH}_3$ ), 131.4 (Ar-Cq, 1C), 129.8, 129.1, 128.0(Ar-C, 6C), 127.0(Cq-CO, 1C), 125.7(Ar-C, 2C), 123.8 (triazole-CH), 57.9 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 54.0( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 43.1( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.7 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.2 (ad-Cq), 28.9 (CH, ad-C, 3C), 20.1 ( $\text{CH}_3$ , 1C).

**ESI-MS** calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 442.2496; found: 442.2503.

**{1-[4-(Adamantan-1-yl)benzyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl 3,5-dinitrobenzoate ( 5l )**



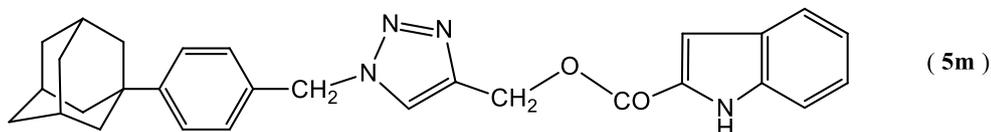
Solide rouge. T.f = 170°C.

**RMN<sup>1</sup>H** ( 250 MHz, *J* ( Hz ) , CDCl<sub>3</sub>): δ 9.23 (t, *J* 1.6 Hz, O<sub>2</sub>N-Ar-H, 1H), 9.16 (d, *J* 1.6 Hz, O<sub>2</sub>N-Ar-H, 2H), 7.68 (s, triazole-H), 7.40 (d, *J* 8.1 Hz, Ar-H, 2H), 7.28 (d, *J* 7.8 Hz, Ar-H, 2H), 5.55 (s, CH<sub>2</sub>-N, 2H), 5.51 (s, CH<sub>2</sub>-O, 2H), 2.11-1.97 (m, ad-H, 3H), 1.90 (br d, *J* 2.6 Hz, ad-H, 6H), 1.79-1.78 (m, ad-H, 6H).

**RMN<sup>13</sup>C** ( 60.5 MHz ): δ 162.5 (CO), 152.3, 148.7 (Ar-Cq, 2C), 143.8 (triazole-Cq), 133.5 (Ar-C, 1C), 131.2 (Ar-Cq, 1C), 129.7, 128.3, 125.9 (Ar-C, 6C), 124.4 (triazole-CH), 122.7 (Ar-C, 2C), 59.6 (CH<sub>2</sub>-O), 54.3 (CH<sub>2</sub>-N), 43.2 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.8 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.3 (ad-Cq), 28.9 (CH, ad-C, 3C).

**ESI-MS** calculated for [M+H]<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O: 500.1888; found: 500.1888.

**{1-[4-(Adamantan-1-yl)benzyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl 1H-indol-2-carboxylate (5m)**

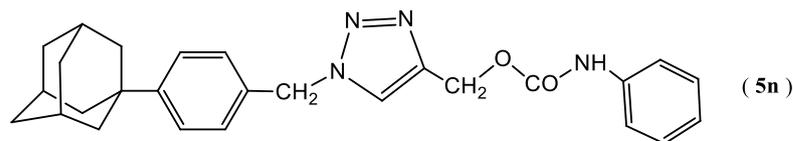


Solide blanc, T.f = 198°C. **IR** (v, cm<sup>-1</sup>): 3339, 1697, 1246, 1192.

**RMN<sup>1</sup>H** ( 300 MHz, *J* ( Hz ) , CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (s, NH), 7.67 (dd, *J* 8.1, 0.8 Hz, indole-H, 1H), 7.60 (s, triazole-H), 7.38 (dd, *J* 8.3, 0.9 Hz, indole-H, 1H), 7.36 (d, *J* 8.4 Hz, ArH, 2H), 7.33 (td, *J* 8.1, 1.2 Hz, indole-H, 1H), 7.24 (d, *J* 8.1 Hz, Ar-H, 2H), 7.24 (d, *J* 1.2 Hz, indole-H, 1H), 7.14 (ddd, *J* 8.0, 7.6, 1.1 Hz, indole-H, 1H), 5.49 (s, CH<sub>2</sub>-N, 2H), 5.46 (s, CH<sub>2</sub>-O, 2H), 2.13-2.05 (m, ad-H, 3H), 1.88 (d, *J* 2.7 Hz, ad-H, 6H), 1.76 (d, *J* 12.1 Hz, ad-H, 3H), 1.75 (d, *J* 12.1 Hz, ad-H, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C** ( 75 MHz ): δ 161.5 (CO), 152.3 (Ar-Cq, 1C), 143.0 (triazole-Cq), 136.9 (indole-Cq, 1C), 131.3 (Ar-Cq, 1C), 128.1 (Ar-C, 2C), 127.4, 126.7 (indole-Cq, 2C), 125.8 (Ar-C, 2C), 125.4 (indole-C, 1C), 123.8 (triazole-CH), 122.7, 120.9, 111.9, 109.6 (indole-C, 4C), 57.7 (CH<sub>2</sub>-O), 54.1 (CH<sub>2</sub>-N), 43.1 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.7 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.2 (ad-Cq), 28.8 (CH, ad-C, 3C). **ESI-MS** calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 467.2448; found: 467.2461

**{1-[4-(Adamantan-1-yl)benzyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl phenylcarbamate (5n)**



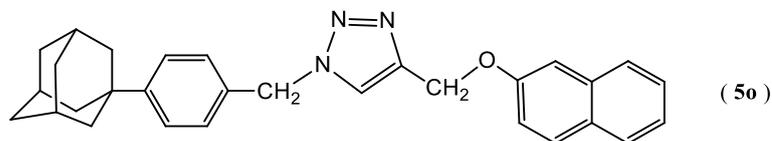
Solide maron, Tf : 101°C. **IR** (v, cm<sup>-1</sup>): 3303 (NH), 3268, 2900 (CH<sub>2</sub>), 2844, 1715 (C=O).

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, *J* ( Hz ) , CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58 (s, triazole-H), 7.36 (d, *J* 8.3 Hz, Ar-H, 2H), 7.29 (d, *J* 7.3 Hz, Ar-H, 2H), 7.27 (d, *J* 8.4 Hz, Ar-H, 2H), 7.24 (t, *J* 8.3 Hz, Ar-H, 1H), 7.06 (td, *J* 7.2, 1.2 Hz, Ar-H, 2H), 6.88 (s, NH) 5.49 (s, CH<sub>2</sub>-N, 2H), 5.27 (s, CH<sub>2</sub>-O, 2H), 1.12-2.04 (m, ad-H, 3H), 1.87 (br d, *J* 3.2 Hz, ad-H, 6H), 1.75 (br d, *J* 12.1 Hz, adH, 3H), 1.74 (br d, *J* 12.1 Hz, ad-H, 3H).

**RMN** <sup>13</sup>C ( 75 MHz ) : δ 154.0 (CO), 153.3 (Ar-Cq, 1C), 143.0 (triazoleCq), 137.8 (Cq-NH), 134.1 (Ar-Cq, 1C), 129.2 (NH-Ar-C, 2C), 128.2, 125.5 (Ar-C, 4C), 125.1, 118.8(NH-Ar-C, 4C), 124.0 (triazole-CH), 58.1 (CH<sub>2</sub>-O), 54.8 (CH<sub>2</sub>-N), 43.2 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.8 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.3 (ad-Cq), 28.9 (CH, ad-C, 3C).

**ESI-MS** calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 456.2525; found: 456.2515.

**{1-[4-(Adamantan-1-yl)benzyl]-4-[(naphthalen-2-yloxy)methyl]-1H-1,2,3-triazole (5o)**

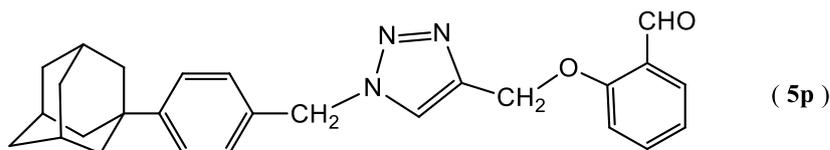


Solide rouge, T.f =141°C. **IR** (v, cm<sup>-1</sup>): 2908, 2850, 1600, 1450, 1041.

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, *J* ( Hz ) , CDCl<sub>3</sub>): δ 7.75 (d, *J* 8.6 Hz, naphthalene-H, 1H), 7.73 (d, *J* 8.7 Hz, naphthalene-H, 1H), 7.73 (d, *J* 8.7 Hz, naphthalene-H, 1H), 7.54(s, triazole-H), 7.44 (td, *J* 8.0, 1.2 Hz, naphthalene-H, 1H), 7.33 (td, *J* 8.0, 1.2 Hz, naphthalene-H, 1H), 7.34 (d, *J* 8.4 Hz, Ar-H, 2H), 7.24 (d, *J* 2.6 Hz, naphthalene-H, 1H), 7.21 (d, *J* 8.4 Hz, Ar-H, 2H), 7.17(dd, *J* 8.9, 2.5 Hz, naphthalene-H, 1H), 5.49 (s, CH<sub>2</sub>-N, 2H), 5.29 (s, CH<sub>2</sub>-O, 2H), 2.13-2.05 (m, ad-H, 3H), 1.88 (d, *J* 2.8 Hz, ad-H, 6H), 1.77 (d, *J* 12.1 Hz, ad-H, 3H), 1.76 ( d, *J* 12.2 Hz, ad-H, 3H).

**RMN** <sup>13</sup>C ( 75 MHz ) : δ 156.1 (Cq-O), 152.2( ad-Ar-Cq, 1C), 144.4 (triazole-Cq), 134.4(naphthalene-Cq, 1C), 131.4 (Ar-Cq-CH<sub>2</sub>-N, 1C), 129.5, 129.2(naphthalene-C, 2C),128.0(Ar-C, 2C), 127.6, 126.9, 126.5(naphthalene-C, 3C), 125.7(Ar-C, 2C), 123.89(naphthalene-C, 1C), 122.67(triazole-CH), 118.8, 107.3(naphthalene-C, 2C), 62.2(CH<sub>2</sub>-O), 54.0 (CH<sub>2</sub>-N), 43.1 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.7 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.3 (ad Cq), 28.9 (CH, ad-C, 3C). **ESI-MS** calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 450.2546; found: 450.2543.

**2-[(1-(4-(Adamantan-1-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy]benzaldehyde (5p)**



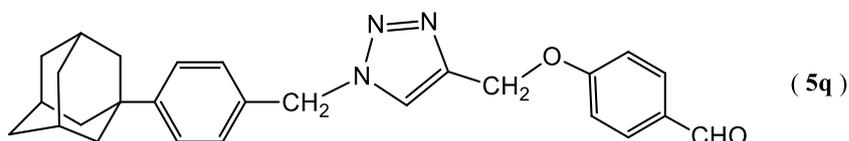
Solide jaune, T.f = 136°C. **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1719, 2904, 2849.

**RMN<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $J$  ( Hz ),  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.43 (s, CHO, 1H), 7.82(dd,  $J$  7.7, 1.8 Hz, benzaldehyde-H, 1H), 7.57 (s, triazole-H), 7.54 (td,  $J$  8.3, 1.5 Hz, benzaldehyde-H, 1H), 7.37(d,  $J$  8.4, Ar-H, 2H), 7.23 (d,  $J$  8.4, Ar-H, 2H), 7.16 (d,  $J$  8.3 Hz, benzaldehyde-H, 1H), 7.05 (t,  $J$  7.5 Hz, benzaldehyde-H, 1H), 5.51 (s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 5.30 (s,  $\text{CH}_2\text{-O}$ , 2H), 2.13-2.05 (m, ad-H, 3H), 1.89 (d,  $J$  2.7 Hz, ad-H, 6H), 1.77 (d,  $J$  12.3 Hz, ad-H, 3H), 1.76 (d,  $J$  12.3 Hz, ad-H, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C** ( 75 MHz ):  $\delta$  189.6 (CHO), 160.5 (Cq-O), 152.3 (Ar-Cq, 1C), 142.9 (triazole-Cq), 136.0, 131.3, 128.7 (benzaldehyde-C, 3C), 128.0, 125.8 (Ar-C, 4C), 125.1 (benzaldehyde-C, 1C), 122.7 (triazole-CH), 121.3, 113.0 (benzaldehyde-C, 2C), 62.6 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 54.1 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 43.1 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.7 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.2 (ad-Cq), 28.8 (CH, ad-C, 3C).

**ESI-MS** calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 428.2339; found: 428.2335.

**4-[(1-(4-(Adamantan-1-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy]benzaldehyde (5q)**



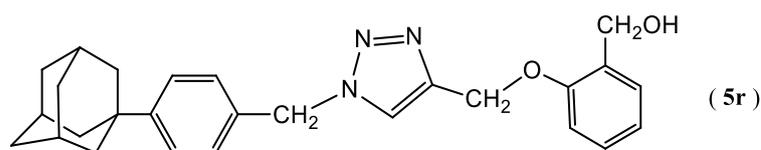
Solide marron, T.f = 107°C. **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1717, 2903, 2848.

**RMN<sup>1</sup>H** ( 300 MHz,  $J$  ( Hz ),  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.88 (s, CHO), 7.73 (d,  $J$  8.8 Hz, benzaldehyde-H, 2H), 7.56 (s, triazole-H, 1H), 7.37 (d,  $J$  8.4 Hz, Ar-H, 2H), 7.23 (d,  $J$  8. Hz, Ar-H, 2 H), 7.09 (d,  $J$  8.0 Hz, benzaldehyde-H, 2H), 5.50 (s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 5.25 (s,  $\text{CH}_2\text{-O}$ , 2H), 2.13-2.05 (m, ad-H, 3H), 1.89 (d,  $J$  2.7 Hz, ad-H, 6H), 1.77 (d,  $J$  12.1 Hz, ad-H, 3H), 1.76 (d,  $J$  12.1 Hz, ad-H, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C** ( 75 MHz ):  $\delta$  190.8 (CHO), 163.2 (Cq-O), 152.3 (Ar-Cq, 1C), 143.9 (triazole-Cq), 132.0 (benzaldehyde-C, 2C), 131.3, 130.3, 128.1, 125.7 (Ar-C, 6C), 122.9 (triazole-CH), 115.1 (benzaldehyde-C, 2C), 62.2 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 54.1 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 43.1 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.7 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.2 ( adamantane-Cq), 28.8 (CH, ad-C, 3C).

**ESI-MS** calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 428.2339; found: 428.2334.

*{2-[(1-(4-(Adamantan-1-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy]phenyl}methanol (5r)*



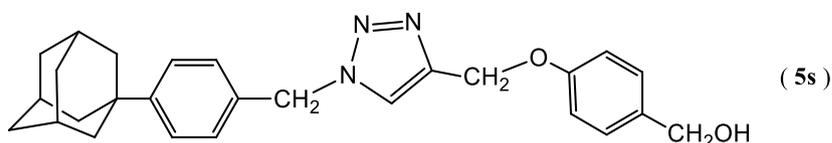
Solide blanc, T.f = 70°C. **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1062, 1247, 2906, 2849.

**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 ( s, triazole-H ), 7.39 (d,  $J$  8.3 Hz, Ar-H, 2H), 7.31 (d,  $J$  8.3 Hz, Ar-H, 1H), 7.27 (t,  $J$  8.3 Hz, Ar-H, 1H), 7.26 (d,  $J$  8.3 Hz, Ar-H, 2H), 7.03 (d,  $J$  7.8 Hz, Ar-H, 1H), 6.99 (t,  $J$  7.8 Hz, Ar-H, 1H), 5.50 (s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 5.20 (s,  $\text{CH}_2\text{-O}$ , 2H), 4.65(s,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ , 2H), 2.66 (s, OH, 1H), 2.03-2.15 (m, ad-H, 3H), 1.90 (broad d, ad-H, 6H), 1.97-1.76 (m, ad-H, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 62.5 MHz ):  $\delta$  152.8 (Ar-Cq, 1C), 144.3 (triazole-Cq), 131.3, 129.8, 129.2 (Ar-C, 3C), 128.1, 125.8 (Ar-C, 4C), 122.6 (triazole-CH), 121.5, 112.1 (Ar-C, 2C), 62.3 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 62.0 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 54.2 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.8 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.3 (ad-Cq), 28.9 (CH, ad-C, 3C).

**ESI $^+$ -MS** calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 429.2416; found: 429.2405.

*{4-[(1-(4-(adamantan-1-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy]phenyl}methanol (5s)*



Solide blanc, T.f = 125°C. **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1235 (OH), 1050, 2901 ( $\text{CH}_2$ ), 2847.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 250 MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.56 (s, triazoleH, 1H), 7.39 (d,  $J$  8.2 Hz, Ar-H, 2H), 7.31 (d,  $J$  8.5 Hz, Ar-H, 2H), 6.96 (d,  $J$  8.3 Hz, Ar-H, 2H), 7.23 (d,  $J$  8.0 Hz, Ar-H, 2H), 5.50 (s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 5.22 (s, OH, 1H), 5.14(s,  $\text{CH}_2\text{-O}$ , 2H), 2.09-2.15 (m, ad-H, 3H), 1.90 (broad d,  $J$  2.7 Hz, ad-H, 6H), 1.79-1.74 (m, ad-H, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 62.53MHz ):  $\delta$  157.8, 152.3 (Ar-Cq, 2C), 144.5 (triazole-Cq), 133.8, 131.5 (Ar-Cq, 2C), 126.8, 128.1, 125.8 (Ar-C, 6C), 122.7 (triazole-CH), 120.0, 114.9 (Ar-C, 3C), 65.0( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 62.2 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 54.1 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ,ad-C, 3C), 36.3 (ad-Cq), 28.9 (CH, ad-C, 3C).

**ESI-MS** calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 429.2416; found: 429.2409.

# Chapitre II

## Synthèse de chalcones dérivés du 1-bromo-3,5-diméthyladamantane et dérivés des triazoles adamantylés

### II. 1. Introduction

Les Chalcones sont des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés d'origine naturelle ou synthétique<sup>137</sup> possédant des noyaux aromatiques. La réactivité de leur groupe fonctionnel, ainsi que le rôle activant de certains substituants ( OH, OMe, Cl, F , Br, Me, B, etc....) leur confèrent une activité thérapeutique contre diverses maladies comme le paludisme<sup>138</sup>, le rhumatisme, le diabète et le cancer<sup>139</sup>. De plus, elles sont des précurseurs dans la synthèse des flavonoïdes<sup>140</sup>, des hétérocycles comme les cyanopyridines, des pyrazolines etc. Est présentée dans ce qui suit un aperçu bibliographique ainsi que la synthèse d'une série de chalcones et de molécules à cycle pyrazoline , laquelle entre dans la continuité des travaux décrits au premier chapitre.

### II. 2. Importance biologique des Chalcones

L'activité biologique de ces produits diffère selon leur structure, leur substitution et leur stéréoisomérisation .

#### II. 2. 1. Activité antioxydante

Les chalcones possédant des activités antioxydantes telles que la licochalcone A, l'échinatin ( figure 37 )et l'isoliquiritigénine ont été isolées de la plante *Glycyrrhiza echinatal*<sup>141</sup>.

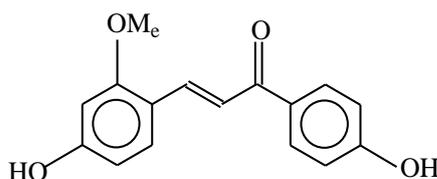


Figure 37 : Echinatin

Une variété de chalcones allyliques, synthétisées par Doan et al<sup>142</sup>. et testées pour leurs activités biologiques, ont montré une excellente activité antioxydante. Parmi les dérivés étudiés, le composé multisubstitué ( figure 38 ) était le meilleur anti-oxydant (89, 64%).

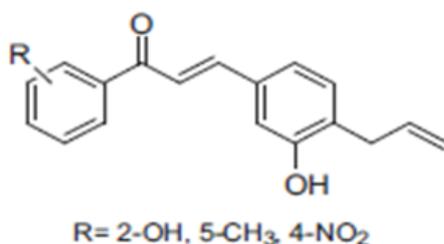


Figure 38 : Chalcone allylique à activité antioxydante

## II. 2. 2. Activité anti cancéreuse

S. K. Kumar et col<sup>143</sup>. ont montré, à travers une étude sur les anticancéreux, que les chalcones boroniques ont une activité antitumorale du sein chez la gent féminine, ( figure 39 ).

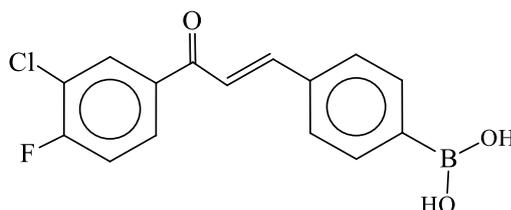


Figure 39 : Chalcone boronique à activité antitumorale

Zhou et al, ont rapporté la synthèse de la 6-cinnamoyl-2H-benzo [b][1,4]oxazin-3(4H)-one et son évaluation contre des lignées cellulaires de cancer du poumon (A549) <sup>144</sup>. L'activité la plus importante a été montrée par la chalcone ayant deux groupements OCH<sub>3</sub> en position méta( figure 40 ) avec une valeur IC<sub>50</sub> de 3,29 μM<sup>144</sup>.

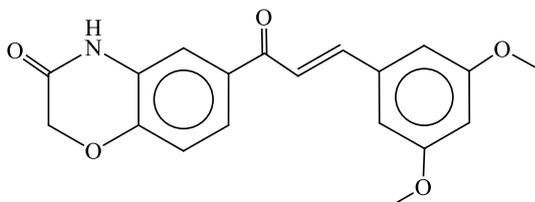


Figure 40 : Dérivé de la 6-cinnamoyl-2H-benzo [b][1,4]oxazin-3(4H)-one à activité anticancéreuse.

## II. 2. 3. Activité anti- inflammatoire

Les chalcones ont été étudiées pour leur activité anti inflammatoire et aussi pour leur activité inhibitrice de plusieurs facteurs impliqués dans le désordre de l'inflammation. La 2',5'-dihydroxychalcone en est un exemple<sup>145</sup>, figure 41.

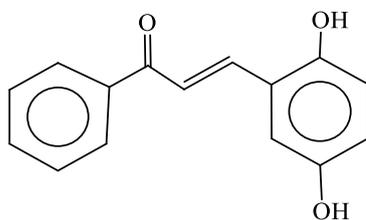


Figure 41 : 2',5'-dihydroxychalcone à activité anti-inflammatoire

Dans un but de développer des agents anti-inflammatoires plus puissants, une série de dérivés de chalcones-curcumine a été synthétisée par Liu et al<sup>146</sup>, et étudiées pour leur activité anti-inflammatoire sur la souris. Le composé dibromé ( figure 42 ) a montré une activité meilleure.

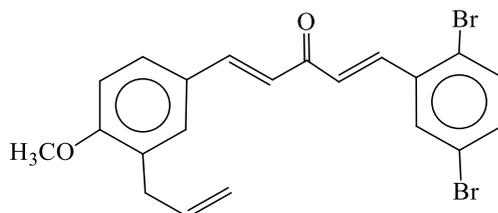


Figure 42 : Chalcone-curcumine dibromée à activité anti-inflammatoire

La chalcone commercialisée sous la spécilité sofalcone<sup>147</sup> est prescrite pour le traitement de l'ulcère, ( figure 43 ).

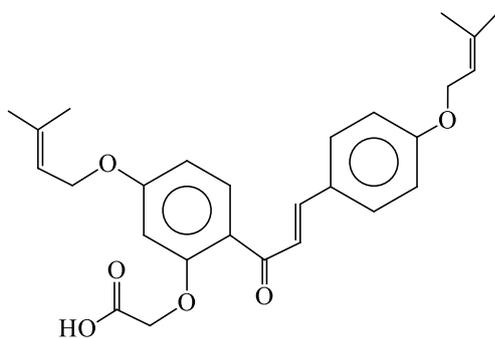


Figure 43 : Sofalcone<sup>®</sup>

## II. 2. 4. Chalcones antimicrobiennes

Parmi la variété d'activités biologiques des chalcones, figure l'activité antibactérienne. Récemment, des chalcones ont été évaluées contre une série de bactéries telles que : *SARM*, *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Bacillus typhi*, *P. aeruginosa*, *Proteus* *Bacillus* et de champignons tels que : *Candidaalbicans*, *Candida mycoderme*. Le composé ( **b** ) ( figure 44 ) s'est avéré le plus actif avec des valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) comparables ou meilleures<sup>148</sup> que les médicaments de référence : Chloromycine, Norfloxacine et Fluconazole. La chalcone ( **a** ) montra aussi une bonne activité antibactérienne<sup>149</sup>.

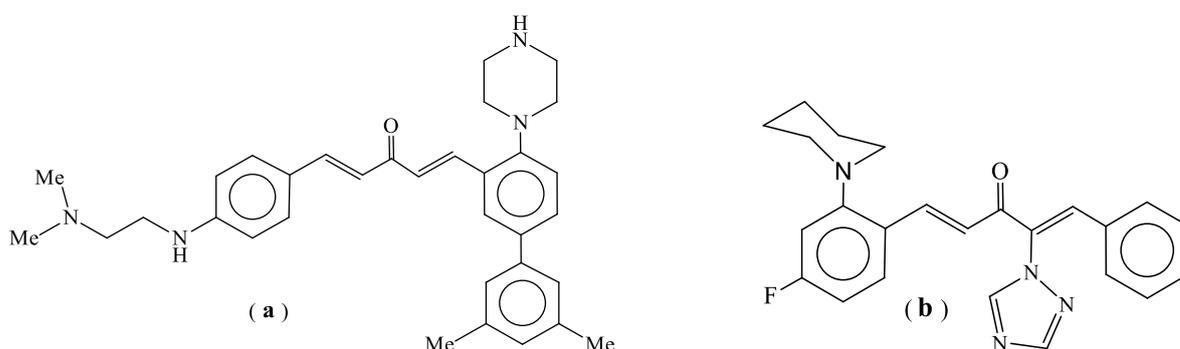


Figure 44 : Chalcones à activité antibactérienne

## II. 2. 5. Autres activités

La fonction carbonyle insaturée fut introduite via la méthode « add-on » sur un anti-glycémiant « Ciglitazone » en guise d'amélioration de l'effet thérapeutique chez certains animaux<sup>150</sup>, figure 45 .

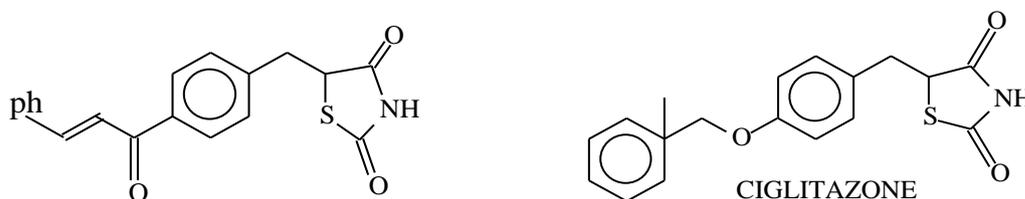


Figure 45 : Ciglitazone et son dérivé chalconique

D'autres molécules furent utilisées contre divers maux, la métochalcone<sup>151</sup> pour traiter l'Ictère, la vésicule biliaire et l'hépatite, la chromone<sup>152</sup> (figure 46) est efficace contre certains symptômes liés aux maladies du cerveau.

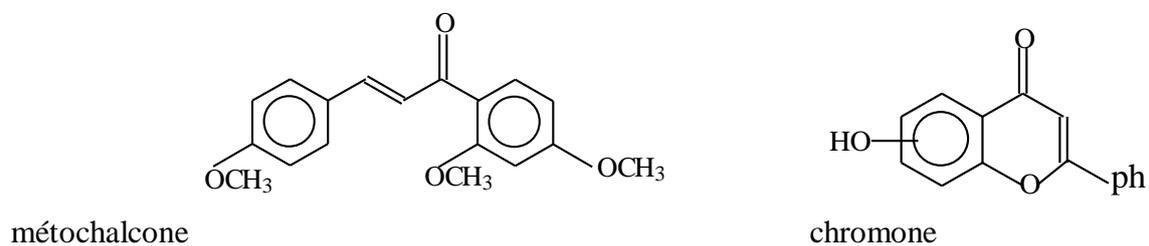


Figure 46 : Métochalcone et Chromone

Le *carthamus tinctorius*<sup>153, 154</sup> est une molécule utilisée comme purgatif et contre certains rhumatismes, figure 47.

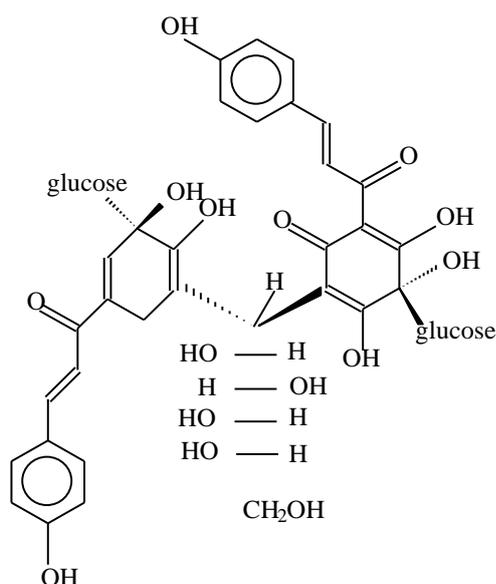


Figure 47 : *Carthamus tinctorius* ( purgatif et anti-inflammatoire )

Le *Chrysopogen aciculatis*<sup>155</sup> ( figure 48 )inhibe la prolifération des cellules KB par sa liaison à l'acide nucléique ADN.

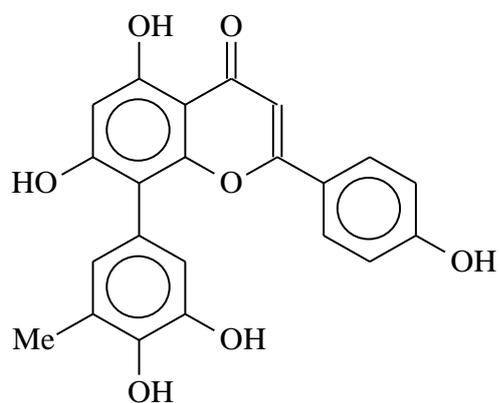


Figure 48 : *Chrysopogen aciculatis* inhibiteur des cellules KB

## II. 3. Méthodes de synthèse des chalcones

### II. 3. 1. Condensation de Claisen-Schmidt

La condensation aldolique de Claisen-Schmidt utilisant des bases fortes est une ancienne méthode de synthèse des aldéhydes et cétones insaturées. Schmidt <sup>156</sup> l'utilisa pour la première fois en 1880 avec le furfural ( schéma 30 ), puis Claisen <sup>157</sup> l'améliora une année plus tard ( schéma 31 ), elle prit alors le nom composé des deux chercheurs.

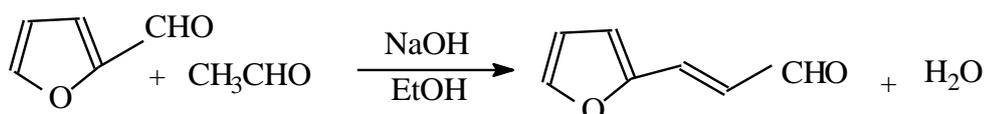


Schéma 30

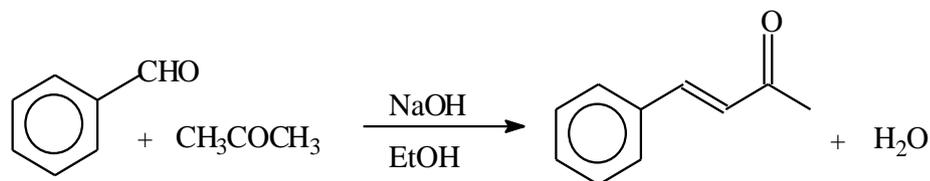


Schéma 31

Une condensation aldolique intramoléculaire du 2,2'-diacétyldiphényl réalisée par Engman et ses collaborateurs<sup>158</sup> leur permet la synthèse d'une dibenzotropone (schéma 32) avec l'aide du bis( p-méthoxyphényl)telluroxyde comme catalyseur.

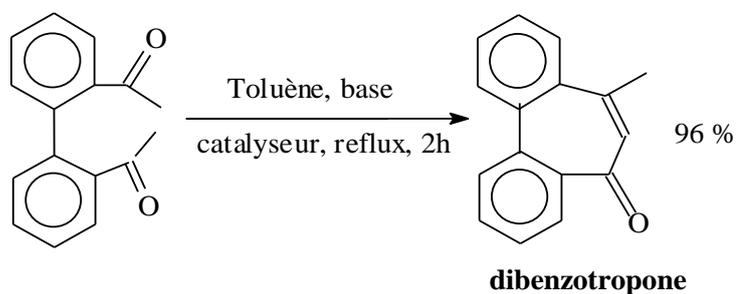


Schéma 32

La réaction de Robinson<sup>159</sup> est une condensation intramoléculaire qui permet l'obtention de cétones cycliques  $\alpha,\beta$ -éthyléniques entrant dans la synthèse des stéroïdes ( schéma 33 = .

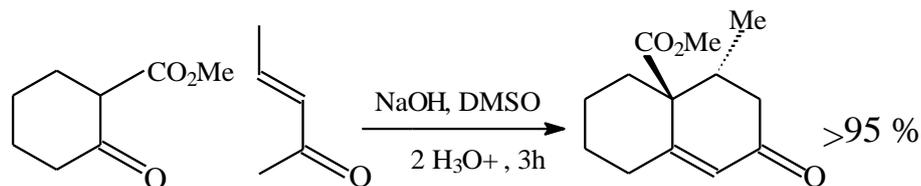


Schéma 33

Sygiyama et al<sup>160</sup> usèrent de cette condensation pour synthétiser les R-5-2,4-thiazolidine-diones comme agents hypoglycémiant. Ainsi fut obtenue, suivant deux étapes la (E)-5-[4-(3-phenyl-2-propenoyl) benzyl] thiazolidine-2,4-dione à partir du 2-bromo-3-(4-acétylphényl) acide propanoïque, en lui condensant le sulfolane (  $C_4H_8O_2S$  ) et le thiocarbamide ( thiourée ,  $CH_4N_2S$  ), et le faisant condenser par la suite sur le benzaldéhyde ( schéma 34 ).

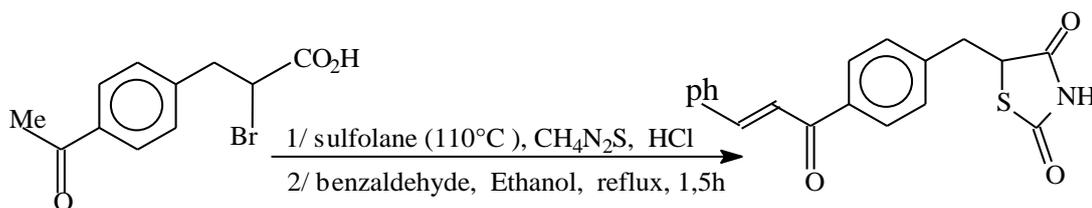


Schéma 34

### II. 3. 2. Acylation de Friedel-Crafts

T. Schono et al<sup>161</sup>, synthétisèrent des énamines par addition électrophile d'un chlorure d'acide sur une énamine ( schéma 35 ).

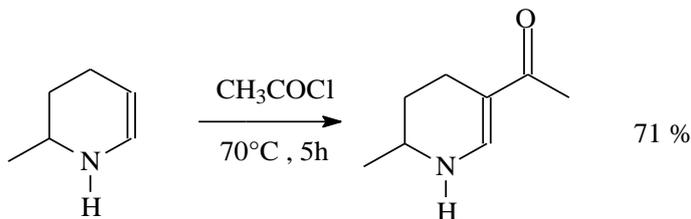


Schéma 35

Duhamel et al <sup>162</sup> refirent la même réaction dans la triéthylamine, pour obtenir une énamine aromatique, ( schéma 36 ).

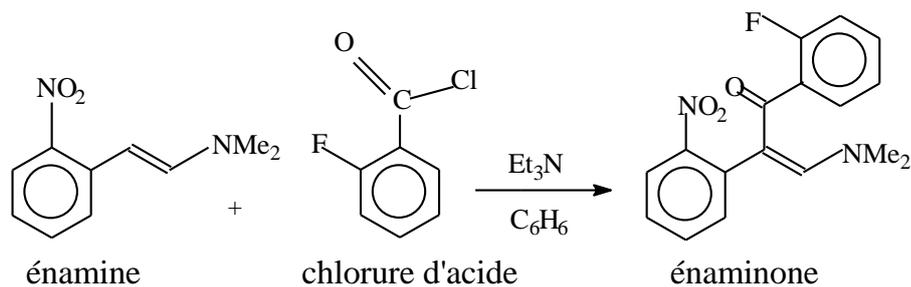


Schéma 36

N.Takaishi et al <sup>163</sup> réalisèrent l'addition de chlorures d'acide polycycliques sur le vinylbenzène avec le diacétate et le bromure de palladium comme catalyseurs pour donner des dérivés à carbonyle insaturé, ( schéma 37 ).

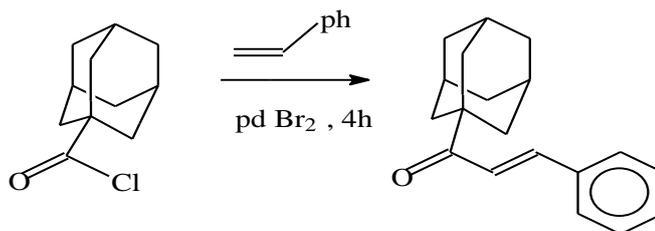


Schéma 37

### II. 3. 3. Réaction de Wittig

La réaction de Wittig <sup>164</sup> ( prix Nobel 1978 ) est couramment utilisée en synthèse. Elle permet d'obtenir entre autres, des cinnamaldéhydes par l'utilisation de sels d'arsenium et des aldéhydes aromatiques ( schéma 38 ).

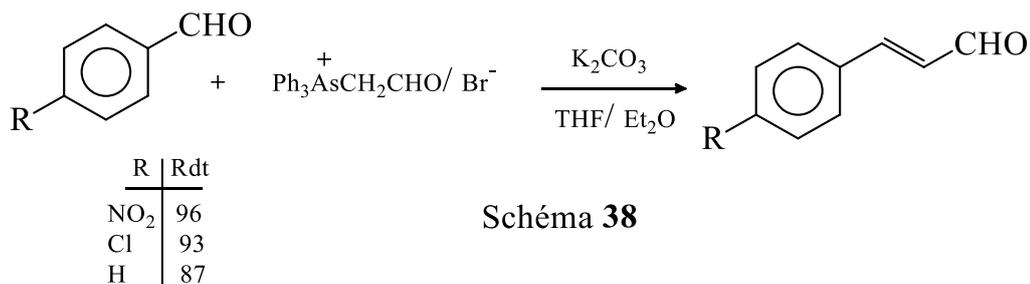


Schéma 38

### II. 3. 4. Synthèse des Chalcones à partir des flavonones

L'ouverture de l'hétérocycle central des flavonones, au moyen d'acides ou de bases, conduit à l'équilibre entre la flavanone et la 2'-hydroxychalcone correspondante. Cet équilibre dépend du pH, de la température et du solvant. En milieu alcalin, les flavanones se réarrangent en 2'-hydroxychalcones<sup>165</sup>, ( schéma 39 ).

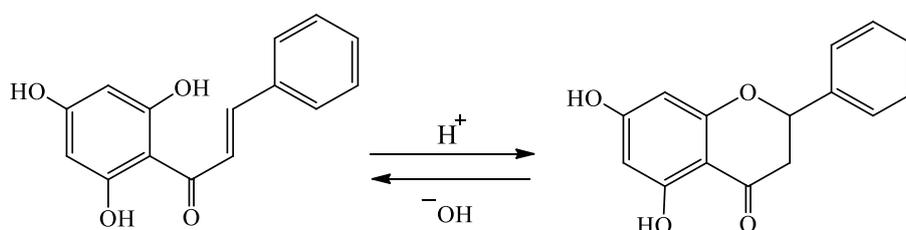


Schéma 39

### II. 3. 5. Synthèse de Suzuki

La réaction de Suzuki consiste à utiliser<sup>166</sup> l'acide phénylboronique avec le chlorure de cinnamoyle pour donner la chalcone correspondante en présence du palladium (0) ( schéma 40 ). Cette méthode a cependant donné des rendements faibles.

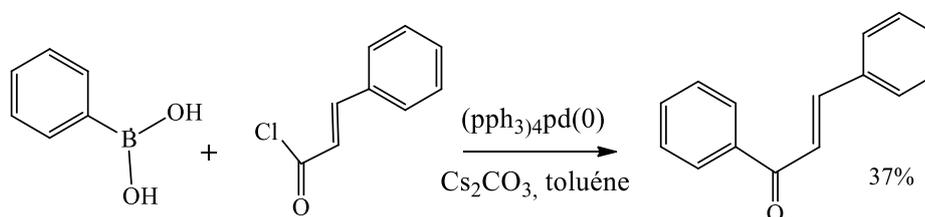


Schéma 40

### II. 3. 6. Synthèse de Sonogashira

La réaction consiste à utiliser le 1-iodo-4 nitrobenzène, l'alcool propargylique en présence d'une quantité catalytique de [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] et CuI. Le mécanisme, à travers un transfert d'hydrure permet d'obtenir la chalcone correspondante<sup>167</sup>(schéma 41).

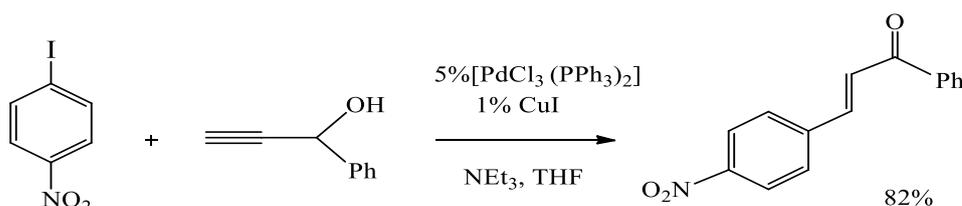


Schéma 41

## II. 4. Résultats et discussion

À la lumière des données bibliographiques sur les composés à carbonyle insaturé, nous sommes proposé d'élaborer deux séries de nouvelles chalcones contenant le noyau adamantane en exploitant la voie réactionnelle décrite au 1<sup>er</sup> chapitre. Pour la première, Le 1-bromo-3,5-diméthyladamantane fût pris comme produit de départ pour synthétiser la 1-(4-(3,5-diméthyladamantan-1-yl)éthano-1-one), laquelle sera ensuite condensée en milieu basique sur une variété d'aldéhydes aromatiques selon le schéma ci-dessous..

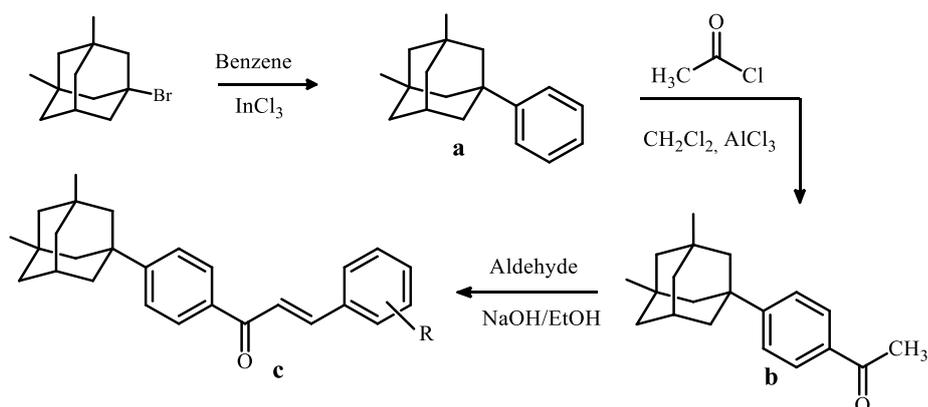


Schéma 42

La 1<sup>ère</sup> étape consiste en la préparation de 1,3-diméthyl-5-phényladamantane ( **a** ) réalisée avec le benzène comme réactif suivant les mêmes conditions opératoires que celle de la synthèse du 1-(4-méthylphényl) adamantane( **1** ) ( chapitre I, p 34 ), où ( **a** ) est obtenu huileux avec un rendement satisfaisant.

### II. 4. 1. Synthèse de 1-(4-(3,5-diméthyladamantan-1-yl)éthano-1-one) ( **b** )

La 2<sup>ème</sup> étape est accomplie par usage de l'acylation de Friedel-Craft où le produit ( **a** ) fût parasubstitué sur le phényle par le chlorure d'acétyle à température ambiante, dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Une purification par chromatographie( éluant : éther de pétrole ) était nécessaire ( CCM )pour obtenir ( **b** ) sous forme de solide blanc ( schéma 43 ).

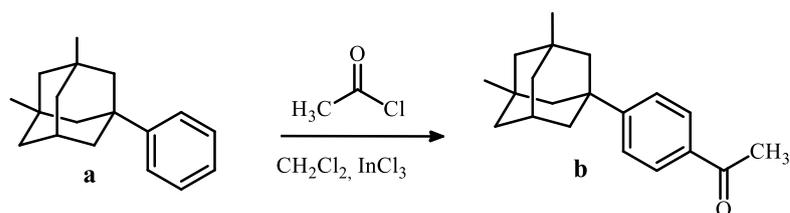


Schéma 43

Les essais préliminaires furent acheminés à l'aide de  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{InBr}_3$  et  $\text{InCl}_3$  comme catalyseurs. L'indium donnait plus de quantité que l'aluminium. La caractérisation du dérivé acétophénone ( **b** ) par RMN  $^1\text{H}$  montre les différents déplacements caractéristiques de chaque groupe de protons tels  $\text{CH}_3$  autour de 1.65 ppm, et  $\text{CH}_3\text{CO}$  à 2.68 ppm ainsi que les trois signaux caractéristiques du noyau adamantane.

Idem en RMN  $^{13}\text{C}$  où l'adamantane dévoile ses pics caractéristiques dans la zone aliphatique, les méthyles autour de 26ppm, le CO à 197.9 ppm.

## II. 4. 2. Préparation des chalcones ( **c** )

Cette synthèse a été réalisée via la réaction de Claisen-Schmidt de 1-( 4-(3,5-diméthyladamantan-1-yl)éthanone ( **b** ) avec quelques dérivés du benzaldéhyde substitués par F, Cl et  $\text{CH}_3$  , ( schéma 44 ).

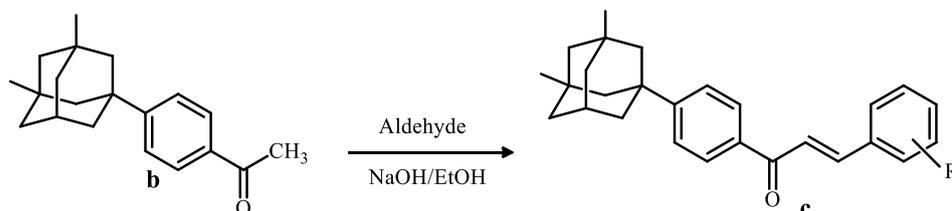


Schéma 44

La CCM révélant la fin de la réaction après une heure environ ainsi que l'absence de paraproducts, les seront donc obtenues après recristallisation sous forme de cristaux blancs avoisinants 78% en rendement. 4 molécules sont ainsi obtenues , tableau – 8.

Tableau – 8 : Synthèse des chalcones ( **C**<sub>1-4</sub> )

Chalcone	R	Rdt ( % )	T.fusion ( °C )
<b>c1</b>	4-Cl	77	210-211
<b>c2</b>	4-Me	76	194-195
<b>c3</b>	4-F	76	180-181
<b>c4</b>	4-OMe	78	176-177

L'analyse par IR montre les bandes d'absorption caractéristiques du CO insaturé dans l'intervall [ 1606-1608  $\text{cm}^{-1}$  ].

La RMN  $^1\text{H}$  montre l'absence du  $\text{CH}_3$  acétique et l'apparition du doublet caractéristique du proton  $\beta\text{-H}$  entre 7.55 et 7.86 ppm couplant avec  $\alpha\text{-H}$  par une constante  $J = 15.7 \text{ Hz}$  à  $15.83 \text{ Hz}$ . Le proton  $\alpha\text{-H}$  résonne dans l'intervalle [7.35-7.69]ppm, et exhibe un doublet avec la même constante de couplage ( $J \approx 15.7 \text{ Hz}$ ), ce qui révèle la conformation E de ceux-là.

La RMN  $^{13}\text{C}$  fournit des spectres dévoilant les déplacements caractéristiques de chaque groupe de carbones, notamment le CO éthylénique autour de 189.5 ppm et les carbones de la double liaison  $\alpha\text{-C}$  entre 121 et 126 ppm et  $\beta\text{-C}$  entre 141 et 144 ppm ( partie expérimental p 85).

Le mécanisme de la réaction fait intervenir la formation de l'énolate qui sera condensé sur la fonction CHO, schéma 45.

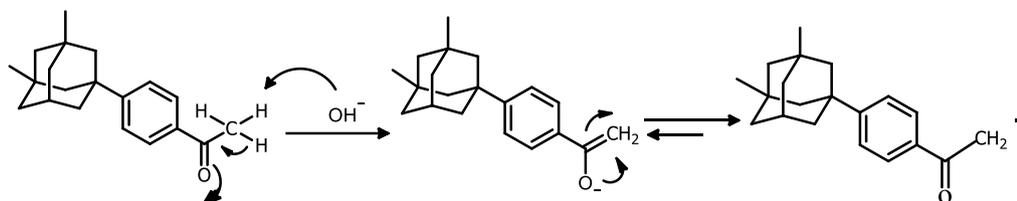


Schéma 45

### II. 4. 3. Préparation de chalcones à partir des dérivés triazoliques 5(p,q)

Nous avons entamé l'élargissement de la série des chalcones synthétisées ( **c 1-4** ) par la synthèse d'une 2<sup>ème</sup> série en mettant à profit la réactivité des composés triazoliques **5p** et **5q** au niveau de la fonction aldéhyde aromatique ( chapitre I, p 42 ). La réaction de Claisen-Schmidt, grâce à son efficacité et sa simplicité est donc réutilisée dans cette étape. Quelques acétophénone à substitutions halogénée et méthylée sont réagies pour donner les chalcones correspondantes, la réaction de **5q** est décrite au schéma 46.

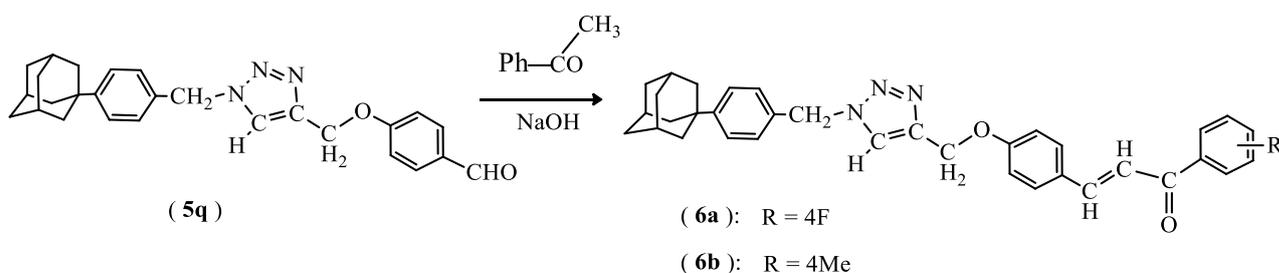
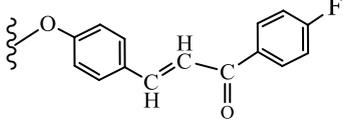
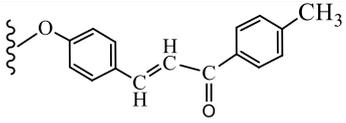
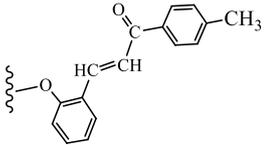
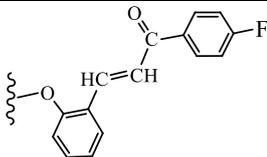


Schéma 46

La fin de la réaction ainsi que l'absence de produits secondaires sont révélées par CCM ( éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) après environ 1 heure d'agitation à température ambiante. La recrystallisation des produits s'est faite dans le mélange ( AcOEt/EP [9/1] ) pour donner les produits **6( a-d )** sous forme de cristaux blancs ou jaunes, au tableau- 9 sont résumés les résultats de cette synthèse.

Tableau – 9 : Synthèse des chalcones **6** ( **a-d** )

produit	Fragment droit	Rdt ( % )	T.f(°C )	Aspect
<b>6 a</b>		79	116	Solide blanc
<b>6 b</b>		75	114	Solide jaune
<b>6 c</b>		74	151	Solide blanc
<b>6d</b>		71	148	Solide blanc

La caractérisation structurale des chalcones ( **6** ) s'est faite par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  après prise des températures de fusion. Les spectres  $^1\text{H}$  dévoilent la disparition de la fonction aldéhyde et l'apparition des doublets caractéristiques des protons de la double liaison avec un couplage avoisinant 15.6 Hz où  $\alpha\text{-H}$  résonne dans la zone [7.48-7.59]ppm et  $\beta\text{-H}$  à [7.98-8.20]ppm. Les spectres  $^{13}\text{C}$  montrent le CO éthylénique par un pic autour de 190 ppm ainsi que l'augmentation des signaux dans la zone aromatique où les paires des carbones équivalents exhibent des pics plus intenses.

## II. 5. Réactivité des chalcones : Généralités

Les chalcones sont bien connues comme intermédiaires pour la synthèse de composés biologiquement actifs, comme la mitomycine C ( MMC ) connu comme antinéoplasique antibiotique qui agit en tant qu'agent alcyant par inhibition de la synthèse de l'ADN, de l'ARN cellulaire et des protéines. L'isomitomycine A est isolée par culture cellulaire <sup>168</sup>, ( figure 49 ).

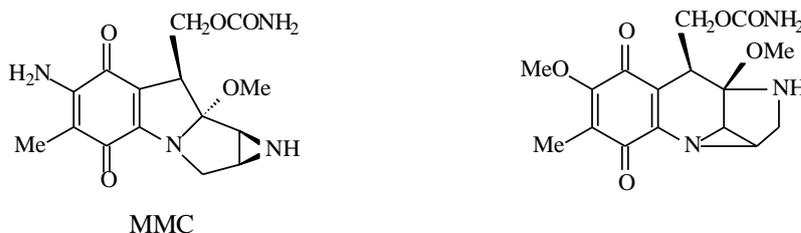


Figure 49 : Mitomycine C et Isomitomycine A

Les dérivés chalconiques permettent la synthèse des flavonoïdes<sup>169,170</sup> comme décrit par le schéma ci-dessous. Ils sont aussi des intermédiaires intéressants dans la synthèse des dérivés des pyrazolines <sup>171-173</sup>, des imidazolines <sup>171</sup> et les dérivés benzodiazepines <sup>175, 176</sup>.

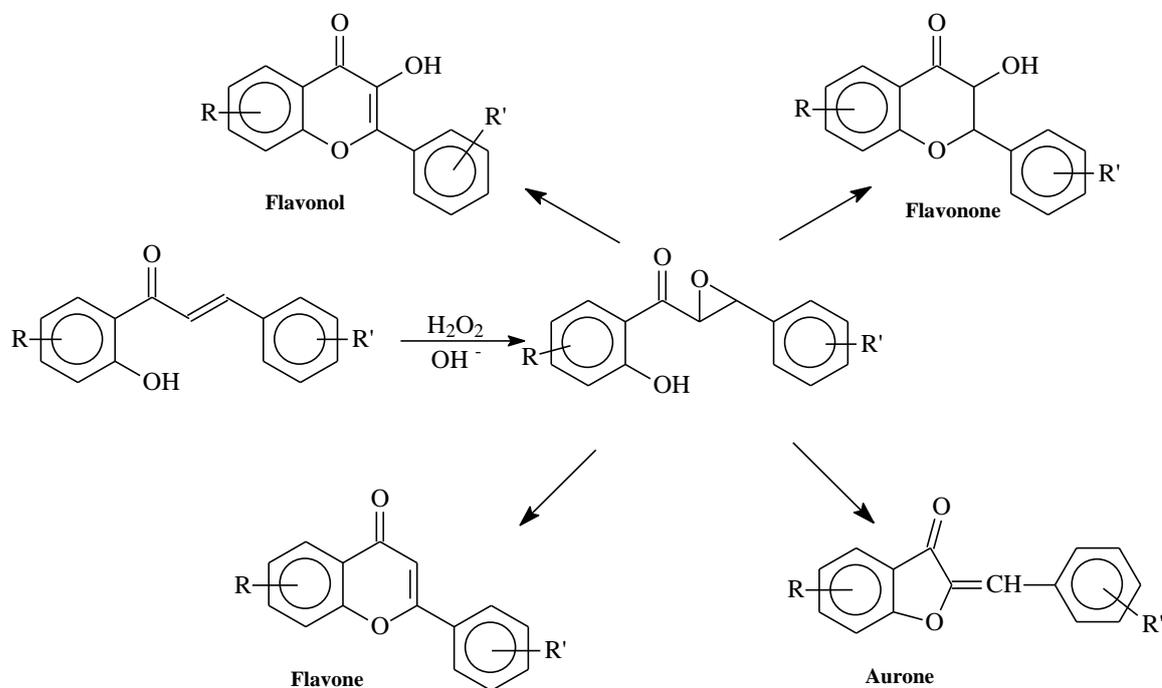


Schéma 47

## II. 5. 1. La réduction

La réduction des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées en alcools allyliques nécessite l'action de  $\text{LiAlH}_4$  et  $\text{NaBH}_4$ , en donnant des produits d'addition 1,2 et / ou 1,4 selon la substitution et les réactifs utilisés<sup>177</sup>. Des études sur les hydrures métalliques en tant que réducteurs ont abouti à la synthèse de produits d'addition-1,2 ; néanmoins leur utilisation dépend des conditions opératoires telle la structure des réactifs, la présence de l'iodure de cuivre ( $\text{CuI}$ ) connu comme catalyseur ainsi que la température<sup>178-180</sup>. Le Y-Zeolite avec  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  ont été utilisés à  $0^\circ\text{C}$  pour la réduction de la 3-méthyl-2-ène-cyclohexanone en 3-méthyl-2-ène-cyclohexanol<sup>181</sup> en donnant un rendement de 82 %.

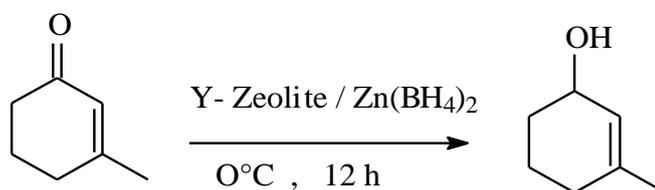


Schéma 48

L'utilisation de  $\text{NaBH}_4$  dans ce genre de réductions en présence des complexes des métaux de transition  $\text{MCl}_3$ <sup>182,183</sup>, tels les chlorures de Cérium, de Samarium et d'Europium aboutit à des alcools avec des rendements élevés, schéma 46.

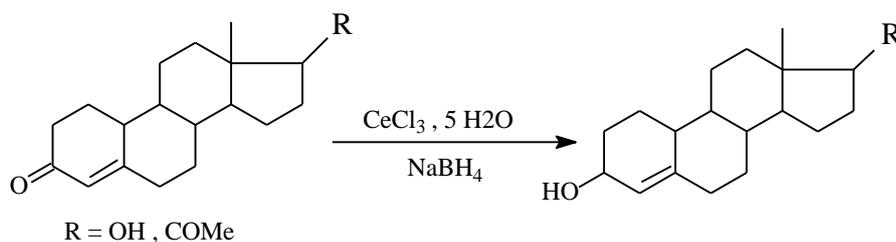
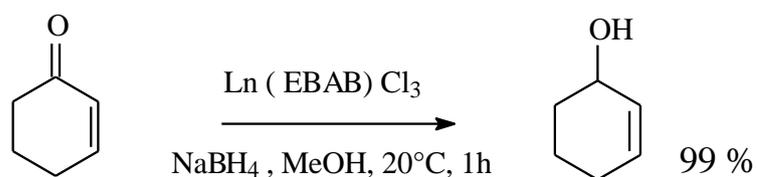


Schéma 49

Swamy et al<sup>184</sup> utilisèrent le catalyseur  $\text{Ln}(\text{EBAB})\text{Cl}_3$  et  $\text{NaBH}_4$  pour la réduction décrite ci-dessous.



EBAB = N, N' – éthylène – bis (2 - aminobenzamide)

Schéma 50

Fujijama et al<sup>185</sup> réduisirent les acétophénonnes par le polyméthylhydrosiloxane (PMHS) en présence du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) comme catalyseur.

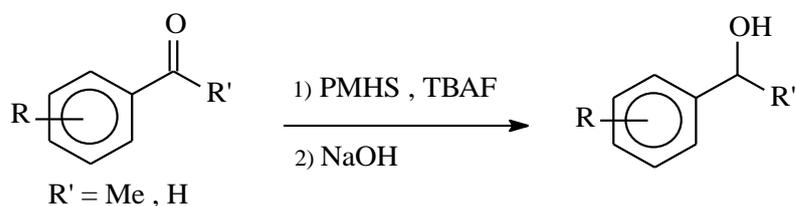


Schéma 51

Une réduction sélective des carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés mettant en œuvre le 9-borabicyclo [1-2-3] nonane (9-BBN)<sup>186</sup>, donne des alcools allyliques multifonctionnalisés avec bons rendements.

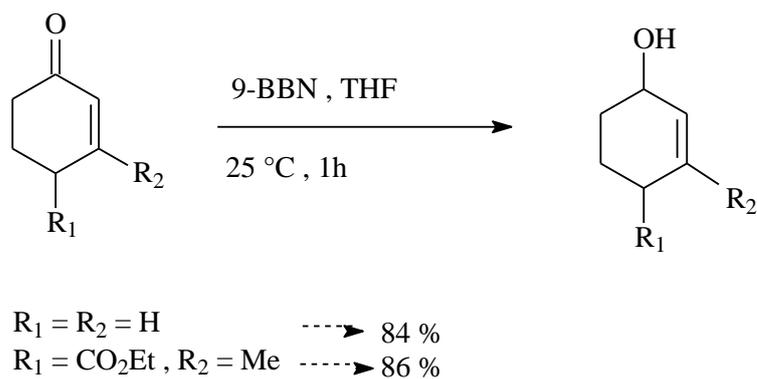


Schéma 52

L'addition du diéthyle de Zinc sur les chalcones catalysée par un complexe métallique formé (insitu) à partir de Ni (acac)<sub>2</sub> et un ligand chiral comme le composé cis ou trans-exo-N, N dialkyl-3-aminoisobornéol peut fournir des énantiomères<sup>187</sup> avec des rendements élevés. schéma 53.

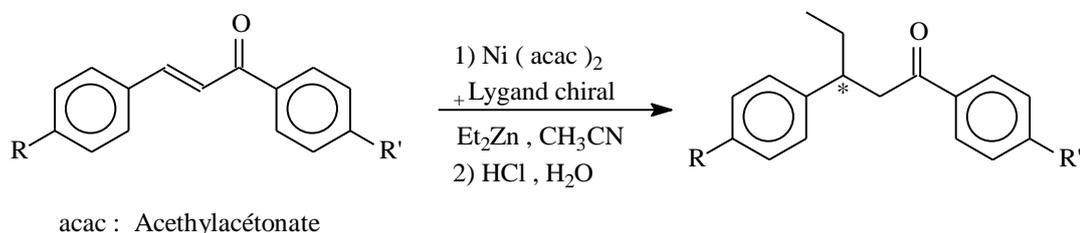
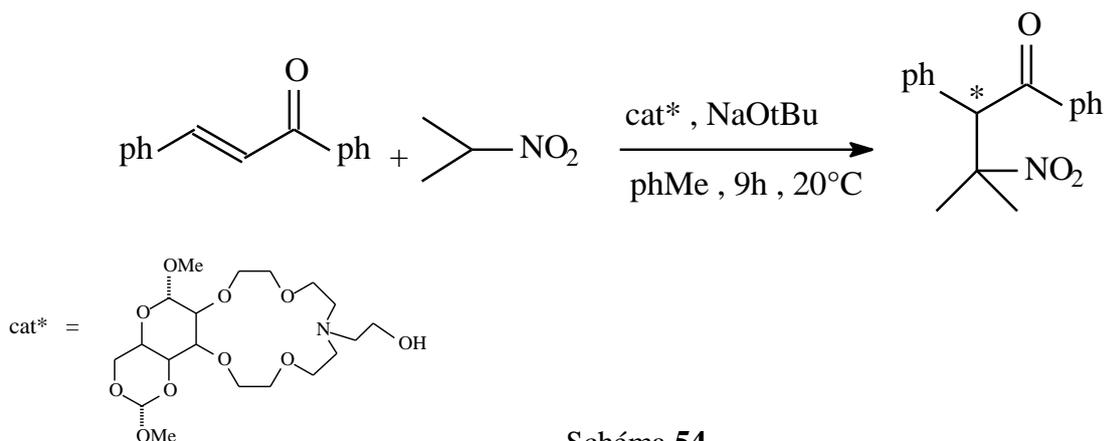


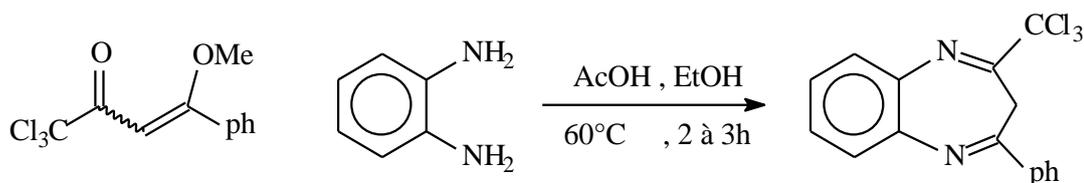
Schéma 53

## II. 5. 2. L'addition sélective

L'addition<sup>188</sup> d'un nitroalkane sur la double liaison par la réaction de Darsens abouti à composé quiral, schéma 54.



L'addition de l'ortho-phénylènediamine sur les carbonyles éthyléniques<sup>189</sup> fût réalisée par double condensation des électrons azotiques en milieu alcoolique, schéma 55.



L'addition de la phénylhydrazine sur les carbonyles α,β-insaturés donne les dérivés pyrazolines<sup>190</sup> connus comme fongicides<sup>191,192</sup>, schéma 56.

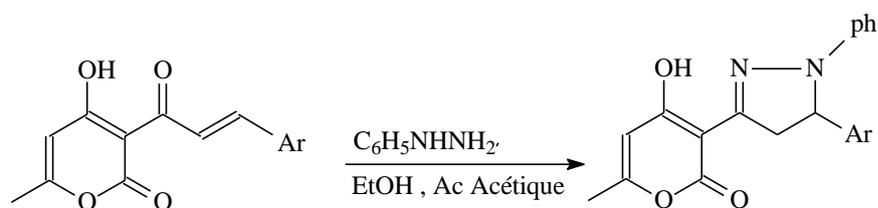


Schéma 56

Les organométalliques ou [ réactifs de Grignard ] s'additionnent sur les carbonyles éthyléniques pour donner les produits d'addition **1,2** ; ou **1,4** si la double liaison n'est pas encombrée. Cependant, la catalyse par des traces de sels de cuivre<sup>193</sup> ( CuBr, CuI, LiMe<sub>2</sub>Cu, LiPh<sub>2</sub>Cu ) ( schéma **57** ) favorise l'addition conjuguée **1,4**. BF<sub>3</sub> donne aussi les même résultats.

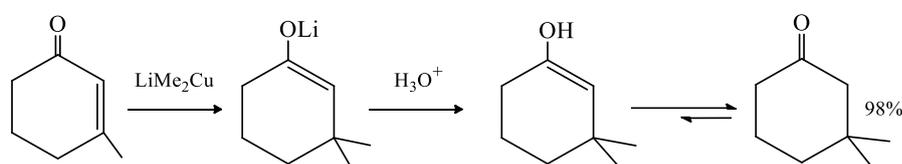


Schéma 57

Les ylures de soufre favorisent une condensation spécifique avec les carbonyles éthyléniques. Ainsi ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>S<sup>+</sup>CH<sub>2</sub><sup>-</sup> ( méthylène de diméthylsulfonium ) donne les époxydes  $\alpha,\beta$ -insaturés( schéma **58** ) et ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>S<sup>+</sup>O<sup>-</sup>CH<sub>2</sub><sup>-</sup> ( méthylène de diméthylsulfoxonium ) donne les cétones  $\alpha$ -cyclopropane<sup>194</sup>, schéma **59**.

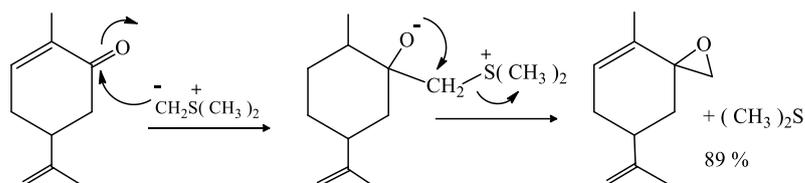


Schéma 58

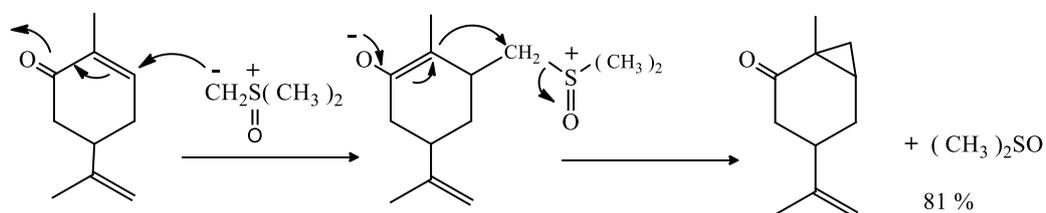


Schéma 59

## II. 6. Synthèse de pyrazolines dérivés des chalcones **6(a-d)**

Les pyrazolines, occupent une position privilégiée en tant que synthons utiles en synthèse organique et ayant une grande variété d'activités biologiques et pharmaceutiques<sup>195</sup>. Ces hétérocycles sont élaborés par différentes méthodes, nous avons exploité la réactivité de nos produits **6(a-d)** par celle de Fischer qui donne des rendements satisfaisants avec des réactifs disponibles, schéma **60**.

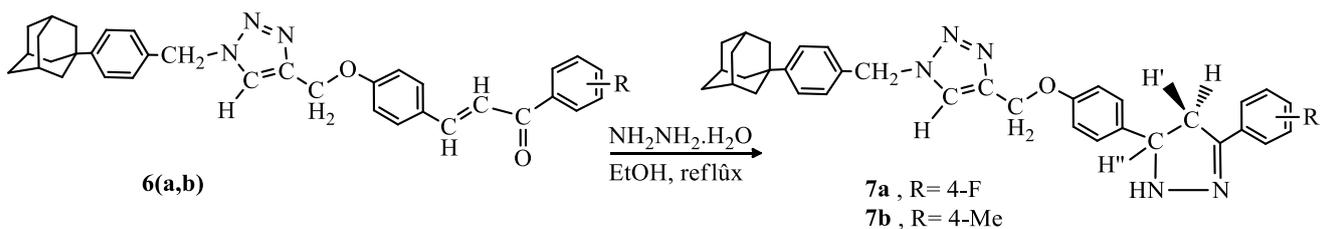


Schéma **60**

Une autre étape est franchie via l'addition 1,4 de l'hydrazine hydratée, réalisée en portant à reflux le mélange équimolaire des deux réactifs dans l'éthanol<sup>196</sup>. La formation subite de cristaux blancs après environ 15 mn indique la fin de la réaction, laquelle sera confirmée par CCM( éluant:AcOEt/EP[1/3] ), le mécanisme de l'addition est décrit ci-dessous.

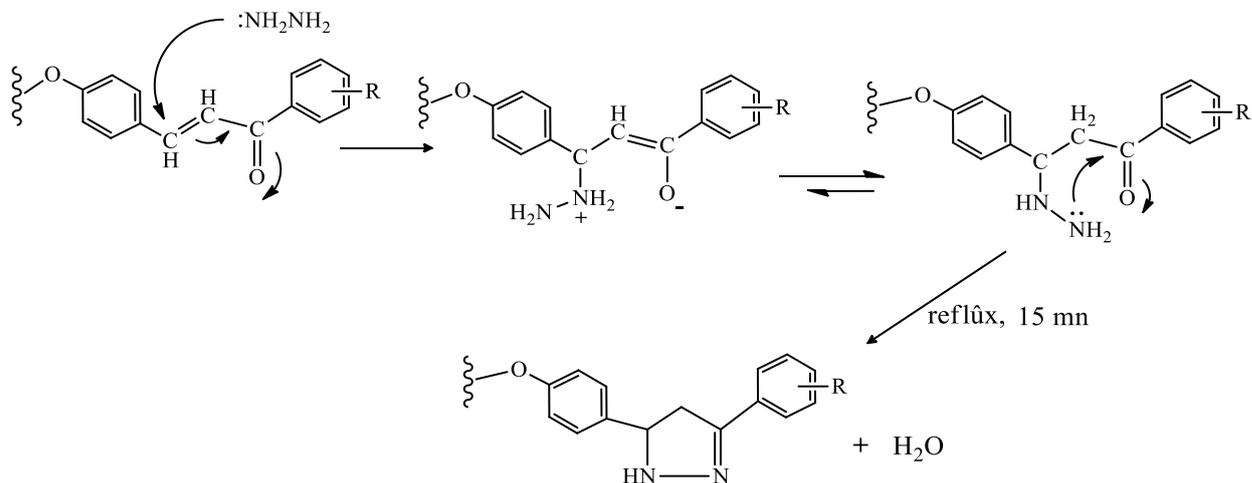
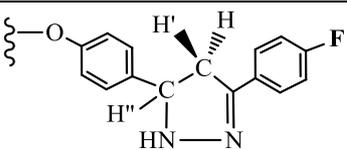
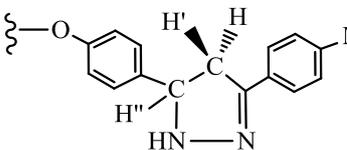
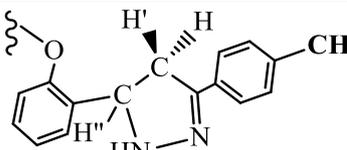
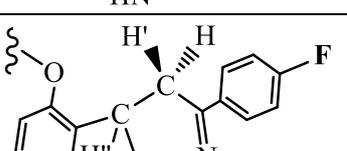


Schéma **61**

Les résultats de cette synthèse ( tableau-10 ) montrent que la durée de la réaction n'atteint pas la demi-heure en donnant des rendements satisfaisants ; l'hydrazine réagit préférentiellement, les azotes triazoliques étant engagés dans une mésomérie partielle .

Tableau-10 : synthèse des pyrazolines ( 7 )

Dérivé pyrazoline	Fragment droit	Rdt ( % )	Durée( mn )	T.f ( °C )
7a		78	15	112
7b		76	15	116
7c		73	20	125
7d		73	20	123

La RMN  $^1\text{H}$  de ces composés montre la disparition des protons éthyléniques caractérisant les chalcones et fait apparaître les signaux des protons pyrazoliniques géminés **H** et **H'** sous forme de "doublet de doublet" respectivement autour de 3.81 et 2.92 ppm et couplent fortement entre eux (  $J_{\text{H-H}'} \approx 16.43 \text{ Hz}$  ) ; alors que leurs constantes de couplage avec **H''** vicinal  $J_{\text{H-H}''}$  est entre 9.60 et 10.55 Hz. Le proton **H''** apparaît en un triplet autour de 5.40 ppm. Le proton NH vibre autour de 5.85 ppm. On note en plus, un léger déplacement des protons aromatiques.

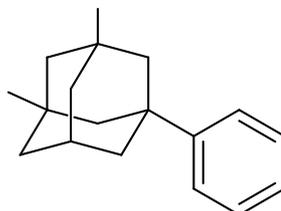
La RMN  $^{13}\text{C}$  fait apparaître deux nouveaux signaux des carbones **C**<sub>4</sub> et **C**<sub>5</sub> du cycle pyrazolique qui virent vers les champs forts 40.41 – 60.5 ppm. Le carbone de l'imine **C=N** résonne loin vers les champs faibles autour de 161.5 ppm. On y remarque la disparition du signal caractéristique de **CO**.

## Conclusion générale

Au cours de ce travail nous avons pu, sur la base d'études bibliographiques, établir un chemin réactionnel par lequel nous avons élaboré des molécules à squelette original contenant avec l'hétérocycle 1,2,3-triazole, le polycycle adamantane, les chalcones et les pyrazolines. La versatilité des réactions utilisées telles que la cyclisation 1,3-dipolaire, la réaction de Claisen-Schmidt, l'acylation de Friedel-Kraft, l'estérification de Steglich etc, a favorisé la diversification des structures par l'incorporation avec le 1,2,3-triazole d'autres fragments hétérocycliques ( indole, pyridine, pyrazoline ) ou celle de substituants potentiellement actifs ( OH, Cl, F, Me) et de fonctions réactives ( CHO, COR, CONH, CH<sub>2</sub>OH, NH, NH<sub>2</sub> ). Le concept de «>> chimie clic >> décrit au premier chapitre fût ainsi exploité tout au long de ce travail. L'étude structurale fût menée par l'IR, la RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C impulsionnelle et bidimensionnelle comme la HSQC, laquelle a permis l'interprétation minutieuse des spectres <sup>13</sup>C et la HMBC ayant permis la vérification de la régioisométrie 1,4 des dérivés 1,2,3-triazoles, la spectrométrie de masse et la DRX. Les rendements sont satisfaisants, les produits obtenus solides ou huileux sont stables, et compte tenu de leur originalité, de leur nature hétérocyclique ou polyhétérocyclique ils seront mis à des divers tests biologiques. Les résultats de ce travail ouvrent aussi la voie à d'autres synthèses via CuAAC notamment la polymérisation, la synthèse par peptidomimétique de polymères bioconjugués contenant l'adamantane et le cycle 1,2,3-triazole etc... par l'exploitation des différentes fonctions et la mise en œuvre d'autres catalyseurs.

# Protocoles expérimentaux ( chap II )

## 3,5-diméthyl-1-phényladamantane ( a )



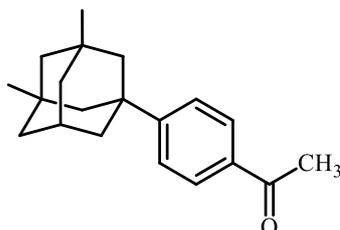
Dans un ballon adéquat on pèse 121.67mg (0.5 mmole) de 1-bromo-3,5-diméthyladamantane, puis 26.6 mg ( 0.075.10<sup>-3</sup>mole ) de InBr<sub>3</sub>. 5 mL de benzène y sont ajoutés, le mélange est ainsi laissé sous agitation à température ambiante durant une nuit. On remarque la fin du dégagement de HBr, on ajoute alors 10 mL d'éther diéthylique à la solution qui est lavée à l'eau ( 3 à 5 fois 10 mL ). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée par évaporation sous vide pour obtenir 99.2 mg d' huile jaunâtre.

Rdt = 84%, Rf = 0.71(EP).

RMN <sup>1</sup>H ( 250MHz, J ( Hz ) , CDCl<sub>3</sub>): 7.24(dd, J = 7.6, 0.8, Ar-H, 2H), 7.28(dm, J = 8.2, 6.8, Ar-H, 2H ), 7.17 (t, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 1.95-1.92 (m, ad-H, 1H), 1.68 (d large, J = 12.8, ad-H, 2H), 1.60 ( d large, J = 12.8, ad-H, 2H), 1.52(d large, J = 13.2 ad-H, 2H ), 1.51( d large, J = 13, ad-H, 3H), 1.50( d large, J = 13, ad-H, 2H), 1.46(d, J = 13.2 Hz, ad-H, 1H ), 0.95( s, CH<sub>3</sub>, 6H ).

RMN <sup>13</sup>C ( 62 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 151.5 ( Ar-Cq, 1C ), 128.6, 128.06, 126.50( Ar-C, 5C ) 51.13, 50.16( CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C ), 43.18, 42.08( CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C ), 34.6, 31.18(ad-Cq, 3C), 29.7( CH, ad-C, 1C), 26.5(CH<sub>3</sub>,2C ).

### 1-( 4-(3,5-diméthyladamantan-1-yl)éthanone ( b )



Dans un bicol on introduit sous atmosphère inerte 332 mg ( 1.5 mmol ) de  $\text{InCl}_3$ , 0.1 ml ( 1.3 mmol) de  $\text{CH}_3\text{COCl}$  et 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On laisse le mélange sous agitation à  $0^\circ\text{C}$  pendant 15 min. On ajoute par goutte à goutte 243.15 mg( 1 mmol ) de 1-phényl-3,5-diméthyladamantane( a ) dissout dans 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le mélange réactionnel est agité à T.A durant 2h. On lave la solution avec de l'eau acidifiée puis on extrait avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation du solvant, le produit brut est purifié sur colonne de gel de silice ( éluant : Exane/EP, 5/95) .

Huile jaunâtre.  $m = 212\text{mg}$ ,  $\text{Rdt} = 73.5\%$ ,  $\text{R}_f = 0.39$  (Exane/EP 5/95).

**IR** (  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ): 2908 (Ar-H), 1676 (C=O).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 200MHz,  $J$ ( Hz),  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.7(d,  $J=8.5$ , Ar-H , 2H), 7.3(d,  $J=8.5$ , Ar-H , 2H), 2.68 (s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ , 3H), 1.98-1.95 (m, ad-H, 1H), 1.69 (d,  $J =2.3$ , ad-H, 2H), 1.60 (d large,  $J =12.25$ , ad-H, 4H ), 1.52 (d large,  $J=12.4$ , ad-H, 4H), 1.50( d,  $J =12.3$ , 1H ), 1.48( d,  $J =12.3$ , 1H ), 0.93 ( s,  $\text{CH}_3$ , 6H).

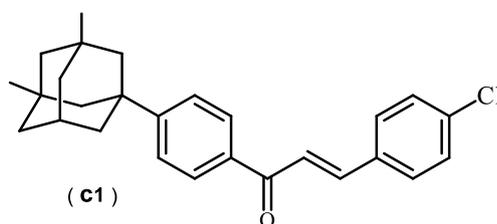
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 62 MHz ):  $\delta$  197.90 (C=O), 151.5, 137.8(Ar-Cq, 2C), 129.3, 125.4, (Ar-C, 4C), 51.2, 50.19(  $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C ), 43.5, 42.12(  $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C ), 34.5, 31.18(ad-Cq, 3C), 29.8( CH, ad-C, 1C), 26.9( $\text{CH}_3$ ,2C ).

## Préparation des chalcones ( c )

Mode opératoire général :

Dans un ballon de 50 ml, on introduit 0.451g (0.4 mmol) de 1-(4-(3,5-diméthyladamantan-1-yl)éthano)éthanone( b ) avec 0.4mmol d'aldehyde dissout dans 3 ml d'éthanol, on laisse sous agitation pendant quelques min puis on ajoute 0.2 mL( 1.2 éq ) d'une solution de NaOH ( 10 % ), le mélange est agité à température ambiante durant 2 h. On ajoute 5 ml d'eau au mélange qui sera neutralisé par HCl (10%). Après filtration, le précipité obtenu est lavé à l'eau, séché à l'air et recristallisé dans le mélange AcOEt/Hexane [ 6/1 ].

( E )-3-(4-Clorophényl)-1-(4-(3,5-diméthyladamantan-1-yl)phényl)prop-2-ène-1-one (c1)



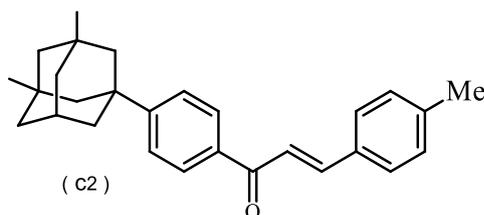
Solide blanc. m = 109 mg, Rdt : 79%, T.f : 210-211°C.

**IR** (  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  ) : 2903 (Ar-H), 1654 (CO), 1607 (C=C).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 250MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8.01(d, Ar-H,  $J$ =8.4, 2H), 7.78 (d,  $J$ =15.7,  $\beta$ -H) 7.60(d,  $J$ =8.4, Ar-H, 2H), 7.55(d,  $J$ =14.21,  $\alpha$ -H), 7.53(d,  $J$ =8.2, Ar-H, 2H), 7.42(d,  $J$ =8.4 Ar-H, 2H), 1.97-1.94 (m, ad-H, 1H), 1.68 (d,  $J$ =2.3, ad-H, 2H), 1.60 (d large,  $J$ =12.25, ad-H, 4H ), 1.52 (d large,  $J$ =12.4, ad-H, 4H), 1.47( d,  $J$ =12.3, 1H ), 1.50( d,  $J$ =12.3, 1H ), 0.93 ( s,  $\text{CH}_3$ , 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 62MHz ) :  $\delta$  = 189.8(CO), 151.89, (Ar-Cq, 1C ),142.79 ( $\beta$ -C), 138.6, 135.6, 133.57, (Ar-Cq, 3C ), 129.6, 129.23, 128.54, 125.27(Ar-C, 8C ), 122.67 ( $\alpha$ -C), 51.18, 50.17( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C ), 43.2, 42.05( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C ), 34.4, 31.16(ad-Cq, 3C), 29.6( CH, ad-C, 1C), 26.6( $\text{CH}_3$ ,2C ).

**(E)-1-(4-(3,5-diméthyladamantan-1-yl)phényl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one (c2)**



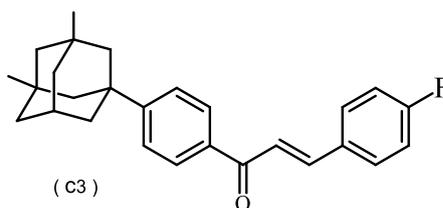
Solide blanc. m = 92 mg, Rdt = 76 %, T.f = 194–195 °C; .

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2904 (Ar-H), 1656 (CO), 1608 (C=C).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 250MHz,  $J$  ( Hz ),  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.01 (d, Ar-H,  $J$  = 8.2, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 15.6,  $\beta$ -H) 7.58(d,  $J$  = 7.9, Ar-H, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 15.1,  $\alpha$ -H), 7.53 (d,  $J$  = 8.2, Ar-H, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.4 Ar-H, 2H), 2.43(s,  $\text{CH}_3$ , 3H), 1.95-1.93(m, ad-H, 1H), 1.67(d,  $J$  = 2.3, ad-H, 2H), 1.60 (d large,  $J$  = 12.25, ad-H, 4H ), 1.52 (d large,  $J$  = 12.4, ad-H, 4H), 1.46( d,  $J$  = 12.3, 1H ), 1.50( d,  $J$  = 12.3, 1H ), 0.93 ( s,  $\text{CH}_3$ , 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 62. MHz ):  $\delta$  = 190 (CO), 151.5( Ar-Cq, 2C ), 144. 2 ( $\beta$ -C), 139.7, 138.2, 131.5, (Ar-Cq, 3C ), 129.5, 128.6, 127.4, 125.3(Ar-C, 8C ), 121.3( $\alpha$ -C), 51.19, 50.2(  $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C ), 43.3, 42.03(  $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C ), 34.4, 31.18(ad-Cq, 3C), 29.5( CH, ad-C, 1C), 26.6, 21.26( $\text{CH}_3$ , 3C ).

**(E)-3-(4-Fluorophényl)-1-(4-(3,5-diméthyladamantan-1-yl)phényl)prop-2-ène-1-one (c3)**



Solide blanc . m = 87.4 mg, Rdt : 76 %, Tf : 180–181°C.

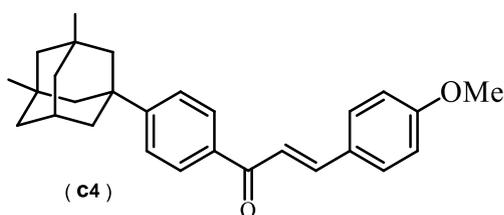
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2905 (Ar-H), 1655(C=O), 1609 (C=C).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 250MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.0 (dd, Ar-H,  $J$  = 7.4, 2.3, 2H), 7.76(d,  $J$  = 15.7,  $\beta$ -H) 7.61(d,  $J$  = 8.4, Ar-H, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 14.21,  $\alpha$ -H), 7.53 (d,  $J$  = 8.2, Ar-H, 2H), 7.42 (td,  $J$  = 7.4, 2.1, Ar-H, 2H), 1.95-1.93( m, ad-H, 1H), 1.67(d,  $J$  = 2.3, ad-H, 2H), 1.60 (d large,  $J$

=12.25, ad-H, 4H ), 1.52 (d large,  $J=12.4$ , ad-H, 4H), 1.46( d,  $J=12.3$ , 1H ), 1.50( d,  $J=12.3$ , 1H ), 0.93 ( s, CH<sub>3</sub>, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C** ( 62. MHz ):  $\delta = 189.9$  (CO), 163,152( Ar-Cq, 2C ), 142.93 ( $\beta$ -C), 138.2, 131.5, (Ar-Cq, 2C ), 129.73, 129.25, 128.6, 125.4(Ar-C, 8C ), 122.66( $\alpha$ -C), 51.2, 50.18( CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C ), 43.2, 42 ( CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C ), 34.5, 31.18(ad-Cq, 3C), 29.6( CH, ad-C, 1C), 26.7(CH<sub>3</sub>,2C ).

**(E)-1-(4-(3,5-diméthyladamantan-1-yl)phényl)-3-(4-méthoxyphényl)prop-2-en-1-one (c4)**



Solide blanc . m = 93.4, Rdt : 78% , T.f : 176-177°C.

**IR** ( v, cm<sup>-1</sup> ) 2903 (Ar-H), 1657 (C=O), 1593 (C=C).

**RMN <sup>1</sup>H** ( 250MHz,  $J$  ( Hz ), CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.02$  (d, Ar-H,  $J=8.2$ , 2H), 7.79 (d,  $J=15.6$ ,  $\beta$ -H) 7.61(d,  $J=8.2$ , Ar-H, 2H), 7.53 (d,  $J=8.2$ , Ar-H, 2H), 7.48 (d,  $J=15.1$ ,  $\alpha$ -H), 6.98 (d,  $J=8.4$  Ar-H, 2H), 3.81(s, OCH<sub>3</sub>, 3H), 1.93-1.92(m, ad-H, 1H), 1.66(d,  $J=2.3$ , ad-H, 2H), 1.60 (d large,  $J=12.25$ , ad-H, 4H ), 1.51 (d large,  $J=12.4$ , ad-H, 4H), 1.46( d,  $J=12.3$ , 1H ), 1.50( d,  $J=12.3$ , 1H ), 0.92 ( s, CH<sub>3</sub>, 6H).

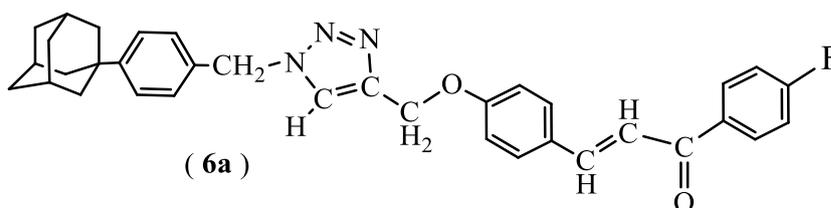
**RMN <sup>13</sup>C** ( 62. MHz ):  $\delta = 190.2$ (CO), 160.5, 151.2(Ar-Cq, 2C ), 144. 15 ( $\beta$ -C), 138.5(Ar-Cq, 1C ), 128.8, 128.5, 125.5(Ar-C, 6C ), 120.3( $\alpha$ -C), 114.2(Ar-C, 2C ), 55.4( OCH<sub>3</sub>, 1C ), 51.19, 50.2( CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C ), 43.3, 41.92 ( CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C ), 34.45, 31.17(ad-Cq, 3C), 29.5( CH, ad-C, 1C), 26.7(CH<sub>3</sub>,2C ).

## Préparation des chalcones ( 6 )

Mode opératoire général :

Dans un ballon de 25ml, on dissout 0.1g (  $2.34 \cdot 10^{-4}$  mole) de l'aldéhyde (dérivé triazolique **5 p** ou **5q** ) dans 6ml d'éthanol, on ajoute (  $2.34 \cdot 10^{-4}$  mole ) du dérivé d'acétophénone, puis 0.1ml d'une solution de NaOH ( 10% ). Le mélange est mis sous agitation pendant environ 2h. On y ajoute 5 ml d'eau puis on neutralise par HCl (10%). Après filtration, le précipité obtenu est lavé à l'eau, séché à l'air et recristallisé dans le mélange AcOEt/Hexane [ 6/1 ].

**(E)-3-(4-((1-(adamantan-1-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)-1-(4-fluorophényl)prop-2-1-one (6a)**



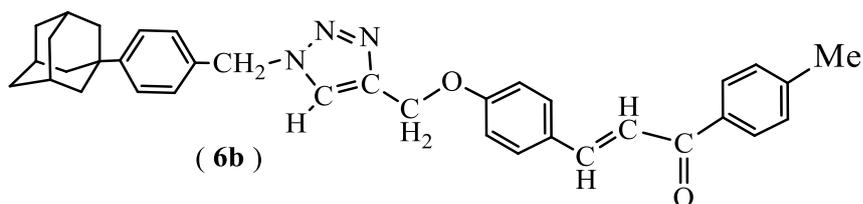
Solide blanc . m = 93 mg, Rdt : 73% , T.f : 116 °C.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1717, 2903, 2848.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( 250MHz,  $J$  ( Hz ),  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.78 (d,  $J$ =15.6,  $\beta$ -H), 7.73 (dd,  $J$ =8.5, 2.1, Ar-H, 2H), 7.56 (s, triazole-H, 1H), 7.52 (d,  $J$ =15.1,  $\alpha$ -H), 7.41(d,  $J$ = 8.4, Ar-H, 2H), 7.37 (d,  $J$ = 8.4, Ar-H, 2H), 7.23 (t,  $J$ =8.4, Ar-H, 2 H), 7.01(d,  $J$ =8.7, Ar-H, 2H), 7.09 (d,  $J$ =8.0, Ar-H, 2H), 5.50 (s,  $\text{CH}_2$ -N, 2H), 5.25 (s,  $\text{CH}_2$ -O, 2H), 2.13-2.05(m, ad-H, 3H), 1.89 (d,  $J$ =2.7, ad-H, 6H), 1.77 (d,  $J$ = 12.1, ad-H, 3H), 1.76 (d,  $J$ =12.1, ad-H, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( 62. MHz ):  $\delta$  = 163.3 (Cq-O), 152.1 (Ar-Cq, 1C), 143.8 (triazole-Cq), 142.8( $\beta$ -C), 132.1 (Ar-C, 2C), 131.2, 130.1, 128.5, 128, 125.7, 125.4 (Ar-C, 10C), 123(triazole-CH), 121.8( $\alpha$ -C), 117.2, 115.15(Ar-C, 4C), 62.3 ( $\text{CH}_2$ -O), 54.2 ( $\text{CH}_2$ -N), 43.1 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.7 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.2 ( ad-Cq), 28.8 (CH, ad-C, 3C).

**(E)-3-(4-((1-(4-(adamantan-1-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)phényl)-1-(p-tolyl)prop-2-en-1-one ( 6b )**

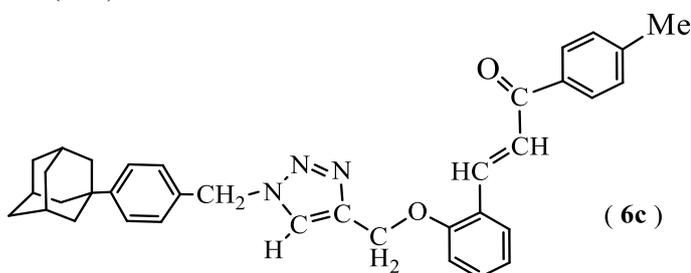


Solide jaune . m = 95.3 mg, Rdt : 75% , T.f : 114°C.

**RMN<sup>1</sup>H** ( 250MHz, *J* ( Hz ), CDCl<sub>3</sub>): δ= 7.76 (d, *J*=15.6, β-H), 7.72 (d, *J*=8.8, Ar-H, 2H), 7.55 (s, triazole-H, 1H), 7.51 (d, *J*=15.1, α-H), 7.40(d, *J*= 8.4, Ar-H, 2H), 7.37 (d, *J*=8.4, Ar-H, 2H), 7.23 (d, *J* 8. Hz, Ar-H, 2 H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, Ar-H, 2H),7.0(d, *J*= 8.4, Ar-H, 2H), 5.50 (s, CH<sub>2</sub>-N, 2H), 5.25 (s, CH<sub>2</sub>-O, 2H), 2.42(s, CH<sub>3</sub>, 3H), 2.13-2.05 (m, ad-H, 3H), 1.89 (d, *J*=2.7, ad-H, 6H), 1.77 (d, *J*= 12.1, ad-H, 3H), 1.76 (d, *J*=12.1, ad-H, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C** ( 62 MHz ): δ = 163.15(Cq-O), 152.2 (Ar-Cq, 1C), 143.8 (triazole-Cq), 142.8(β-C), 132.0 (Ar-C, 2C), 131.3, 130.3, 128.5, 128.2, 125.8, 125.2 (Ar-C, 10C), 122.9 (triazole-CH), 121.8(α -C), 116.52, 115.2 (Ar-C, 4C), 62.4 (CH<sub>2</sub>-O), 54.2 (CH<sub>2</sub>-N), 43.1 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.6 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.1 ( ad-Cq), 28.7 (CH, ad-C, 3C), 21.4(CH<sub>3</sub>, 1C).

**(E)-3-(2-((1-(4-(adamantan-1-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)phényl)-1-(p-tolyl)prop-2-en-1-one ( 6c )**



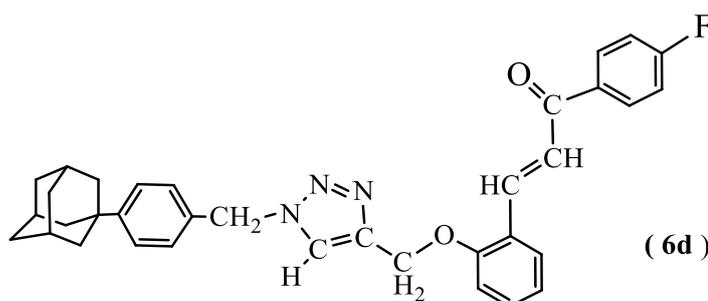
Solide blanc . m = 94 mg, Rdt : 74% , T.f : 151°C.

**RMN<sup>1</sup>H** ( 250MHz, *J* ( Hz ) , CDCl<sub>3</sub>): δ=7.86(d, *J*=7.6, Ar-H, 2H), 7.82(dd, *J*= 7.7, 1.8 Hz, Ar-H, 1H), 7.79(d, *J* =15.6, β-H), 7.57 (s, triazole-H), 7.54 (td, *J*= 8.3, 1.5 Hz, Ar-H, 1H),

7.51 (d,  $J=15.1$ ,  $\alpha$ -H), 7.43(d,  $J=6.9$ , Ar-H, 2H), 7.37(d,  $J= 8.4$ , Ar-H, 2H), 7.23 (d,  $J 8.4$ , Ar-H, 2H), 7.16 (d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H, 1H), 7.05 (t,  $J=7.5$  Hz, Ar-H, 1H), 5.51 (s, CH<sub>2</sub>-N, 2H), 5.30 (s, CH<sub>2</sub>-O, 2H), 2.13-2.05 (m, ad-H, 3H), 1.89 (d,  $J= 2.7$  Hz, ad-H, 6H), 1.77 (d,  $J=12.3$  Hz, ad-H, 3H), 1.76 (d,  $J 12.3$  Hz, ad-H, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C** ( 62 MHz ):  $\delta = 160.5$  (Cq-O), 152.3 (Ar-Cq, 1C), 143.3(Ar-Cq, 1C), 142.6(  $\beta$ -C ) 142.9 (triazole-Cq), 136.0, 131.3, 128.7, 127(Ar-C, 4C), 129.8, , 128.0, 125.8,125.4(Ar-C, 8C), 125.1 (Ar-C, 1C), 122.7 (triazole-CH), 121.9 (  $\alpha$ -C ), 121.3, 113.0 (Ar-C, 2C), 62.6 (CH<sub>2</sub>-O), 54.1 (CH<sub>2</sub>-N), 43.1 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.7 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.2 (ad-Cq), 28.8 (CH, ad-C, 3C). 21.5(CH<sub>3</sub>, 1C).

**(E)-3-(2-((1-(4-(adamantan-1-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)phényl)-1-(4-fluorophényl)prop-2-en-1-one ( 6d )**



Solide blanc. m = 90.8 mg, Rdt : 71% , T.f = 148°C.

**RMN <sup>1</sup>H** ( 250MHz,  $J$  ( Hz ) , CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=7.78$ (dd,  $J=8.6$ , 2.1, Ar-H, 2H), 7.81(dd,  $J= 7.7$ , 1.8 Hz, Ar-H, 1H), 7.8(d,  $J =15.6$ ,  $\beta$ -H), 7.57 (s, triazole-H), 7.53 (td,  $J= 8.3$ , 1.5 Hz, Ar-H, 1H), 7.51 (d,  $J =15.1$ ,  $\alpha$ -H),7.42(d,  $J=6.9$ , Ar-H, 2H), 7.37(d,  $J= 8.4$ , Ar-H, 2H), 7.24 (t,  $J=8.4$ , Ar-H, 2H), 7.15 (d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H, 1H), 7.04 (t,  $J=7.5$  Hz, Ar-H, 1H), 5.50 (s, CH<sub>2</sub>-N, 2H), 5.29 (s, CH<sub>2</sub>-O, 2H), 2.13-2.05 (m, ad-H, 3H), 1.89 (d,  $J= 2.7$  Hz, ad-H, 6H), 1.77 (d,  $J=12.3$  Hz, ad-H, 3H), 1.76 (d,  $J 12.3$  Hz, ad-H, 3H).

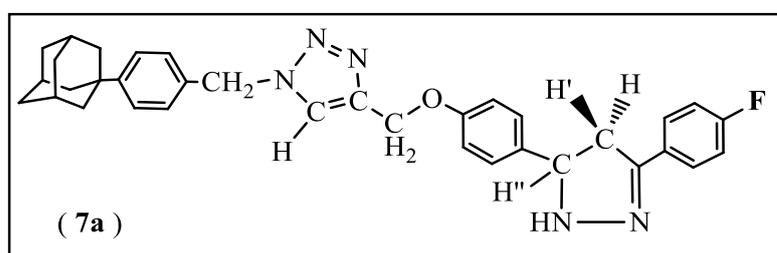
**RMN <sup>13</sup>C** ( 62 MHz ):  $\delta = 160.3$  (Cq-O), 152.3 (Ar-Cq, 1C), 142.9 (triazole-Cq), 142.9( $\beta$ -C ), 139.8, 136.0, 131.3, 128.7, 127(Ar-C, 5C), 129.8, , 128.0, 125.8,125.4(Ar-C, 8C), 125.1 (Ar-C, 1C), 122.7 (triazole-CH),122(  $\alpha$ -C ), 121.3, 113.0 (Ar-C, 2C), 62.6 (CH<sub>2</sub>-O), 54.1 (CH<sub>2</sub>-N), 43.1 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.7 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.2 (ad-Cq), 28.8 (CH, ad-C, 3C). 21.5(CH<sub>3</sub>, 1C).

## Préparation des dérivés à cycle pyrazoline ( 7 )

### Mode opératoire général :

On dissout 0.1 g (  $1,82 \cdot 10^{-4}$  mole ) de chalcone ( 6 ) dans l'éthanol par chauffage. On lui ajoute 1 équivalent molaire d'hydrazine hydrate . Le mélange est ensuite agité sous température ambiante pendant 5 mn puis chauffé à reflux durant 15 à 20 mn. Des cristaux blancs à texture cotonneuse se forment. Ils sont filtrés, lavés à l'eau puis séchés à l'air.

### Dérivé pyrazoline ( 7a )

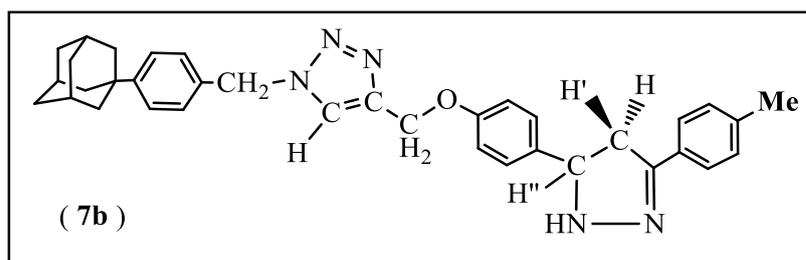


Solide blanc . m = 79.6 mg, Rdt : 78% , T.f : 112°C.

RMN  $^1\text{H}$  ( 250MHz,  $J$  ( Hz ) ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.54 (s, triazole-H, 1H), 7.43( d,  $J=8.1$ , Ar-H, 2H), 7.01(dd,  $J=8.4$ , 2.3, Ar-H, 2H), 7.39(d,  $J=8.2$ , Ar-H, 2H), 7.35 (d,  $J= 8.4$ , Ar-H, 2H), 7.24(d,  $J=8.5$ , Ar-H, 2H),7.02(t,  $J =8.4$ , Ar-H, 2 H), 5.85( s, NH, 1H), 5.50 (s,  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 2H), 5.39(t,  $J=9.57$ , pyrazoline- $\text{H}'$ , 1H), 5.25(s,  $\text{CH}_2\text{-O}$ , 2H), 3.81(dd,  $J=16.41$ , 9.5, pyrazoline-H, 1H), 2.92(dd,  $J=16.42$ , 9.8, pyrazoline- $\text{H}'$ , 1H), 2.11-2.02(m, ad-H, 3H), 1.88 (d,  $J=2.7$ , ad-H, 6H), 1.76 (d,  $J= 12.1$ , ad-H, 3H), 1.75 (d,  $J=12.1$ , ad-H, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( 62 MHz ):  $\delta$  = 162.8( $\text{Cq-O}$ ), 160.18(  $\text{C=N}$ , 1C), 150.31(Ar- $\text{Cq}$ , 1C), 143.7 (triazole- $\text{Cq}$ ), 132.1 (Ar-C, 2C), 131.2, 130.1, 128.5, 128, 125.7, 125.4 (Ar-C, 10C), 123, (triazole-CH), 117.2, 115.15(Ar-C, 4C), 62.3( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 60.2( pyrazoline-C, 1C), 54.2 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 40.39(pyrazoline-C, 1C), 43.1 ( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.7( $\text{CH}_2$ , ad-C, 3C), 36.2 ( ad- $\text{Cq}$ ), 28.7 (CH, ad-C, 3C).

Dérivé pyrazoline ( **7b** )

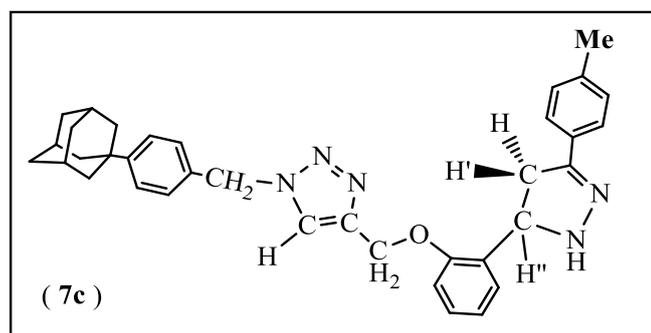


Solide blanc . m = 77 mg, Rdt : 76% , T.f : 116 °C.

**RMN <sup>1</sup>H** ( 250MHz, *J* ( Hz ), CDCl<sub>3</sub>): 7.74 (d, *J*=8.8, Ar-H, 2H), 7.56 (s, triazole-H, 1H), 7.41(d, *J*= 8.4, Ar-H, 2H), 7.38 (d, *J*=8.4, Ar-H, 2H), 7.25 (d, *J*=8. Hz, Ar-H, 2 H), 7.11 (d, *J*=8.0 Hz, Ar-H, 2H),7.08(d, *J*= 8.4, Ar-H, 2H), 5.83( s, NH, 1H), 5.51 (s, CH<sub>2</sub>-N, 2H), 5.38(t, *J*=9.55, pyrazoline-H'', 1H), 5.26 (s, CH<sub>2</sub>-O, 2H), 3.8(dd, *J*=16.40, 9.5, pyrazoline-H, 1H), 2.92(dd, *J*=16.41, 9.6, pyrazoline-H', 1H), 2.44(s, CH<sub>3</sub>, 3H), 2.12-2.01 (m, ad-H, 3H), 1.87 (d, *J*=2.7, ad-H, 6H), 1.76(d, *J*= 12.1, ad-H, 3H), 1.75 (d, *J*=12.1, ad-H, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C** ( 62 MHz ): δ = 163.15(Cq-O), 160.8(C=N, 1C), 152.2 (Ar-Cq, 1C), 143.8 (triazole-Cq), 132.0 (Ar-C, 2C), 131.3, 130.3, 128.5, 128.2, 125.8, 125.2 (Ar-C, 10C), 123 (triazole-CH), 116.52, 115.2 (Ar-C, 4C), 62.4 (CH<sub>2</sub>-O), 60.3( pyrazoline-C, 1C), 54.2 (CH<sub>2</sub>-N), 43.1 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 40.41(pyrazoline-C, 1C), 36.6 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.1 ( ad-Cq), 28.7 (CH, ad-C, 3C), 21.4(CH<sub>3</sub>, 1C).

Dérivé pyrazoline ( **7c** )



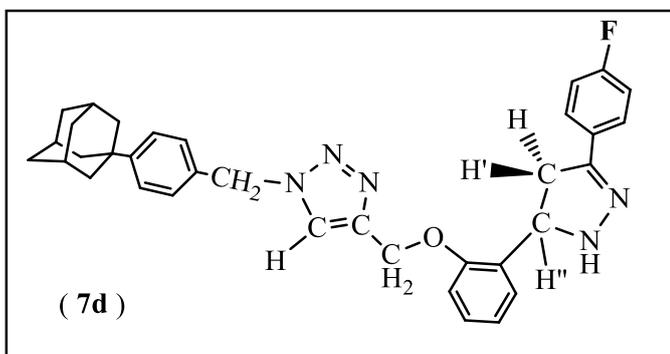
Solide blanc . m = 74 mg, Rdt : 73% , T.f : 125 °C.

**RMN <sup>1</sup>H** (250MHz, *J* ( Hz ) , CDCl<sub>3</sub>): δ=7.87(d, *J*=7.6, Ar-H, 2H), 7.84(dd, *J*= 7.7, 1.8, Ar-H, 1H), 7.57 (s, triazole-H), 7.55 (t, *J*= 8.1, Ar-H, 1H), 7.44(d, *J*=6.9, Ar-H, 2H), 7.37(d, *J*= 8.4, Ar-H, 2H), 7.24 (d, *J*=8.4, Ar-H, 2H), 7.17 (d, *J*=8.3 Hz, Ar-H, 1H), 7.05 (t, *J*=7.4, Ar-H,

1H), 5.81( s, NH, 1H), 5.51 (s, CH<sub>2</sub>-N, 2H), 5.36(t, *J*=9.51, pyrazoline-H'', 1H), 5.30 (s, CH<sub>2</sub>-O, 2H), 3.9(dd, *J*=16.38, 9.5, pyrazoline-H, 1H), 2.93(dd, *J* =16.39, 9.6, pyrazoline-H', 1H), 2.43(s, CH<sub>3</sub>, 3H), 2.12-2.03 (m, ad-H, 3H), 1.87 (d, *J*=2.7, ad-H, 6H), 1.75(d, *J*=12.1, ad-H, 3H), 1.74 (d, *J* =12.1 Hz, ad-H, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C** ( 62 MHz ): δ = 161.5(Cq-O), 160.6(C=N, 1C), 152.3(Ar-Cq, 1C), 142.9 (triazole-Cq), 139.7, 136.10, 131.28, 128.6, 127.25(Ar-C, 5C), 129.8, 128.0, 125.8,125.4(Ar-C, 8C), 125.1 (Ar-C, 1C), 122.7 (triazole-CH), 121.3, 113.0 (Ar-C, 2C), 62.6 (CH<sub>2</sub>-O), 60.1(pyrazoline-C, 1C), 54.1 (CH<sub>2</sub>-N), 43.1 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 40.39(pyrazoline-C, 1C), 36.7 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.2 (ad-Cq), 28.8 (CH, ad-C, 3C). 21.5(CH<sub>3</sub>, 1C).

### Dérivé pyrazoline ( **7d** )



Solide blanc . m = 74.5 mg, Rdt : 73% , T.f : 123 °C.

**RMN <sup>1</sup>H** (250MHz, *J* (Hz) , CDCl<sub>3</sub>): δ=7.81(d, *J*=7.6, Ar-H, 2H), 7.66(dd, *J*=8.4, 1.8, Ar-H, 2H), 7.57 (s, triazole-H), 7.52 (t, *J* = 8.1, Ar-H, 1H), 7.44(d, *J*=6.9, Ar-H, 2H), 7.37(d, *J* = 8.4, Ar-H, 2H), 7.17(d, *J*=8.3, Ar-H, 1H), 7.08 (t, *J*=7.4, Ar-H, 1H), 7.01(t, *J*=8.4, Ar-H, 2H), 5.81( s, NH, 1H), 5.51 (s, CH<sub>2</sub>-N, 2H), 5.36(t, *J*=9.51, pyrazoline-H'', 1H), 5.30 (s, CH<sub>2</sub>-O, 2H), 3.9(dd, *J*=16.38, 9.5, pyrazoline-H, 1H), 2.93(dd, *J* =16.39, 9.6, pyrazoline-H', 1H), 2.12-2.03 (m, ad-H, 3H), 1.87 (d, *J*=2.7, ad-H, 6H), 1.75(d, *J*=12.1, ad-H, 3H), 1.74 (d, *J* =12.1 Hz, ad-H, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C** ( 62 MHz ): δ = 161.2(Cq-O), 160.5(C=N, 1C), 152(Ar-Cq, 1C), 143 (triazole-Cq), 139.6, 136.0, 131.3, 128.7, 127(Ar-C, 5C), 129.7, , 128.5, 125.5, 125.3(Ar-C, 8C), 125.13 (Ar-C, 1C), 122.7 (triazole-CH), 121.5, 112.85(Ar-C, 2C), 62.5 (CH<sub>2</sub>-O), 60.4( pyrazoline-C, 1C), 54.12 (CH<sub>2</sub>-N), 43.1 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 40.41(pyrazoline-C, 1C), 36.7 (CH<sub>2</sub>, ad-C, 3C), 36.2 (ad-Cq), 28.7 (CH, ad-C, 3C).

## Références bibliographiques

1. A. Senning, *Elsevier's Dictionary of Chemoetymology*, Elsevier.,**2006**, 6.
2. S. Landa, V. Macháček, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1933**, 5, 1.
3. L.-H. Hu, K.-Y. Sim, *Tetrahedron Lett.*,**1998**, 39, 7999-8002.
4. L.Wanka, K. Iqbal, P.-R. Schreiner, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 3516-3604.
5. H. Decker, *Angew. Chem.*, **1924**, 37, 795.
6. P.-R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 3292.
7. P.-R. Schleyer, M.-M.Donaldson, R.-D. Nicholas, C. Cupas, *Org. Synth.*,**1973**, 5, 16.
8. G.-L. Anderson, T.-R. Kaimari, *U. S. Patent.*,**2005**, US 6,864,264 B1.
9. K. Gerzon, E.-V.Krumalns, R.-L.Brindle, F.-J.Marshall, M.-A. Root, *J. Med.Chem.*, **1963**, 6,760-763.
10. R.-T. Rapala, R.-J. Kraay, K. Gerzon, *J. Med. Chem.*, **1965**, 8, 580-583.
11. K. Gerzon, D. Kau, *J. Med. Chem.*, **1967**, 10,189-199.
12. A. Scherm, D. Peteri, *3,5-Dialkyl-1-aminoadamantanes for the treatment of parkinsonism*, DE 73-23184612318461., **1974**.
13. L.-T. Pinilla, B.-P. Holder, Y. Abed, G. Boivin, C.-A. Beauchemin, *J. Virol.*, **2012**, 19, 10651– 10660.
14. M.-F. Powell, A. Magill, N. Chu, K. Hama, C.-I. Mau, L. Foster, R. Bergstrom, *Pharm. Res.*,**1991**, 8, 1418-1423.
15. L. Wanka, C. Cabrele, M. Vanejews, P.-R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 9, 1474-1490.
16. B. Ahrén, R. Gomis, E. Standl, D. Mills, A. Schweizer, *Diabetes Care.*, **2004**, 27, 2874-2880.
17. D. Augeri, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 5025–5037.
18. Huisgen R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565.
19. Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
20. Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M., *J. Org. Chem.***2002**, 67,3057.
21. Chassaing S., Kumarraja M., Sido A. S., Pale P., Sommer J., *Org. Lett.***2007**, 9, 883. 2005, 38, 3663.
22. Bock V. D., Hiemstra H., Van Maarseveen J. H., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
23. GD.da Silva, MG da Silva, EMPV.E.Souza, A.Barison, SC.Simões, F.P.Varotti, L.A.Barbosa, G.H.R.Viana and J.A.F.PVillar, *Molecules*,**2012**, 17, 10331-10343.

24. S. Dorner, B. Westermann, *Chem. Commun.* **2005**, 22, 2852–2854.
25. X. Chen, X. Li, J. Yuan, L. Qu, S. Wang, H. Shi, Y. Tang, L. Duan; *Tetrahedron* **69** (2013) 4047-4052.
26. Bock, V. D., et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51 -68.
27. Rodinov, V. O., et al. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2210-2215.
28. Himo, F., et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210-216.
29. Harth E. M., Hecht S., Helms B., Malmstrom E. E., Frechet J. M. J., Hawker C. J., *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, 124, p. 3926- 3938.
30. W. G. Lewis, L. Green, G. Grynszpan, Z. Radia, P. R. Carlier, P. Taylor, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1095.
34. Lewis W. G., Magallon F. G., Fokin V. V., Finn M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9152.
31. L. L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998–15999. (voir 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds)
32. Girard, C.; Onen, E.; Aufort, M.; Beauvière, S.; Samson, E.; Herscovici, J. *J. Org. Lett.* **2006**, 8, 1689.
33. Hartwig, S.; Hecht, S. *Macromolecules* **2010**, 43, 242.
34. Baron, A.; Bleriot, Y.; Sollogoub, M.; Vauzeilles, B. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1898.
35. Bonami, L.; Van, C. W.; Van, R. D.; Du, P. F. E. *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, 30, 34.
36. Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4988.
37. (a) Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3192.  
(b) Link, A. J.; Tirrell, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11164.
38. (a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14397. (b) Clark, T. P.; Landis, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11792.
39. Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2853-34 Chan, T. R.; Fokin, V. V. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1274. 35 Donnelly, P. S.; Zanatta, S. D.; Zammit, S. C.; White, J. M.; Williams, S. *J. Chem. Commun.* **2008**, 2459.
40. Pérez-Balderas, F.; Ortega-Muñoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernández-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asín, J. A.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1951.
41. Shen, J.; Woodward, R.; Kedenburg, J. P.; Liu, X.; Chen, M.; Fang, L.; Sun, D.; Wang,

- P. G. *J. Med. Chem.* **2008**, 7417.
42. Gonda, Z.; Novák, Z. *Dalton trans.* 2010, 39, 726.
  43. Campbell-Verduyn, L. S.; Mirfeizi, L.; Dierckx, R. A.; Elsinga, P. H.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* 2009, 2139
  44. Díez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7558.
  45. Díez-González, S.; Escudero-Adan, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Stevens, E. D.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 7595.
  46. Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8881.
  47. Shao, C.; Cheng, G.; Su, D.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1587.
  48. Isobe, H.; Fujino, T.; Yamazaki, N.; Guillot-Nieckowski, M.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3729
  49. Wang, F.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Green Chem.* **2008**, 10, 452.
  50. Fabbrizzi, P.; Cicchi, S.; Brandi, A.; Sperotto, E.; Koten (van), G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5423.
  51. Bonnamour J., Legros J., Crousse B., Bonnet-Delpon D., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8360.
  52. Feldman A. K., Colasson B., Fokin V. V., *Org. Lett.* **2004**, 6, 3897.
  53. R. G-Olvera , A. E-Vázquez , G. E. N-Silva ,M. E. P-Pardavé , M.A. R-Romo and R.Santillan., Multicomponent Click Synthesis of New 1,2,3-Triazole Derivatives of Pyrimidine Nucleobases, *Molecules* **2013**, 18, 15064-15079.
  54. K. El Akri, K. Bougrin, J. Balzarini, A. Faraj, R. Benhida, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6656–6659.
  55. Baxendale I. R., Ley S. V., Smith C. D., Tranmer G. K., *Chem. Commun.* **2006**, 4835.
  56. Kirschnibg A., Monenschein H., Wittenberg R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 650.
  57. Girard C., Onen E., Aufort M., Beauvière S., Samson E., Herscovici J., *Org. Lett.* **2006**, 8, 1689.
  58. Roice M., Johannsen I., Meldal M., High Capacity Poly(Ethylene Glycol) Based Amino Polymers for Peptide and Organic Synthesis, *QSAR & Combinatorial Science*, **2004**, 23, p. 662-673.
  59. P. Nunna S., Kuzelka J., Wang Q., Finn M.G., Head-to-Tail Peptide Cyclodimerization by Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, *Angew. Chem. International Edition*, **2005**, 44, p. 2215-2220

60. Aghil, M., et al *Chem. Ing. Res and Des.* **2016**, 109, 18-31.
61. Ballantine J. A., Purnell J. H., Thomas J. M., *European Patent Appl.* **1981**, EP0 003125.
62. Gregory R., Smith D. J. H., Westlake D. J., *Clay. Miner.* **1983**, 18, 431.
63. Jlalía I., Elamari H., Meganem F., Herscovici J., Girard C., *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6756.
64. B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8235–8238.
65. B.R.Buckley, R.Butterworth, S.E.Dann, H.Heaney and E.C.Stubbs ., *ASC Catal*, **2015**, 5(2), pp793-796.
66. Chassaing S., Kumarraja M., Sani Souna S. A., Pale P., Sommer J., *Org. Lett.* **2007**, 9, 883-886.
67. Thorwirth, R.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Wild, A.; Schubert, *U. S. Chem. Commun.* **2011**, 47, 4370.
68. Kuang, G.-C.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6540.
69. Yuan, Z.; Kuang, G.-C.; Clark, R. J.; Zhu, L. *Org. lett.* **2012**, 14, 2590.
70. X. Duan, Y. Zhang, Y. Ding, J. Lin, X. Kong, Q. Zhang, C. Dong, G. Luo, Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3, 500.
71. Boddy, I. K.; Briggs, G. G.; Harrison, R. P.; Jones, T. H.; O'Mahony, M. J.; Marlow, I. D.; Roberts, B.G; Willis, R. J.; Bardsley, R. J. Reid. *Pestic.Sci.* **1996**, 48, 189.
72. Buechel, K. H.; Gold, H.; Frohberger, P. E.; Kaspers, H. *German Patent* 2407305, **1975**, 83, 206290.
73. Reisser, F. *British Patent* 8101239, **1981**, 96, 69006 .
74. Abdennabi, A. M. S.; Abdulhadi, A. I.; Abu-Orabi, S. T.; Saricimen, H. *Corrosion Sci.*, **1996**, 38, 1791.
75. Xue G., Ding J., Lu P., Dong J., Sers, Xps and Electroanalytical Studies of the Chemisorption of Benzotriazole on a Freshly Etched Surface and an Oxidized Surface of Copper, *Journal of Physical Chemistry*, **1991**, 95, p. 7380- 7384.
76. Hawker C. J., Wooley K. L., The Convergence of Synthetic Organic and Polymer Chemistries, *Science*, **2005**, 309, p 1200-1205.
77. Franc G., Kakkar A., Dendrimer Design Using Cu(I)-Catalyzed Alkyne–Azide Click-Chemistry, *Chemical Communications*, **2008**, 42, p. 5267-5276.
78. Fokin V. V., Finn M. G., Sharpless K. B., Polymeric Materials Via Click

Chemistry, *PCT WO*, **2006/012569**, 02.02.2006, United States.

79. Lutz J.-F., Zarafshani Z., Efficient Construction of Therapeutics, Bioconjugates, Biomaterials and Bioactive Surfaces Using Azide-Alkyne "Click" Chemistry, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2008**, 60, p. 958-970.
80. Diaz D., Punna S., Holzer P., Mcpherson A. K., Sharpless K. B., Fokin V. V., Finn M. G., Click Chemistry in Materials Synthesis. I. Adhesive Polymers from Copper-Catalysed Azide-Alkyne Cycloaddition, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2004**, 42, p. 4392- 4403
81. Van Steenis D. J., David O. R., Van Stijdonck G. P., Van Maarseveen J. H., Reek J. N., Click-Chemistry as an Efficient Synthetic Tool for the Preparation of Novel Conjugated Polymers, *Chemical Communications*, **2005**, 4333-4335.
82. Srinivasachari S., Liu Y., Zhang G., Prevette L., Reineke T. M., Trehalose Click Polymers Inhibit Nanoparticle Aggregation and Promote Pdna Delivery in Serum, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, p. 8176- 8184.
83. Zhu Y., Huang Y., Meng W., LI H., Qing F., Novel Perfluorocyclobutyl (PfcB)-Containing Polymers Formed by Click Chemistry, *Polymer*, **2006**, 47, p. 6272-6279.
84. Agren J. K. M., Billing J. F., Grundberg H. E., Nilsson U. J., Synthesis of a Chiral and Fluorescent Sugar-Based Macrocycle by 1,3-Dipolar Cycloaddition, *Synthesis*, **2006**, 18, p. 3141-3145.
85. Liu Y., Zhang X., Klivanski L. M., Koshkaryan G., Enhancing the Reactivity of 1,2,3-Triazoles in "Click" Macrocycles by Face-to-Face Dibenzylammonium Ion Binding, *Chemical Communications*, **2007**, p. 4773-4775.
86. Miljanic O. S., Dichtel W. R., Mortezaei S., Stoddart J. F., *Org. Lett.* **2006**, 8, 4835.
87. Mobian P., Collin J. P., Sauvage J. P., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4907.
88. Pathak R. K., Ibrahim Sk. Md., Rao C. P., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2730.
89. Lee J. W., Kim B.-K., Kim H. J., Han S. C., Shin W. S., Jin S.-H., *Macromol.* **2006**, 39, 2418.
90. M. Whiting, J. Muldoon, Y. C. Lin, S. M. Silverman, W. Lindstron, A. J. Olson, H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, J. H. Elder, V. Fokin, *Angew.Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1435–1439; *Angew.Chem.* **2006**, 118, 1463.
91. Sangshetti, J.N.; Nagawade, R.R.; Shinde, D.B. Synthesis of novel antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 3564-3567.
92. Xavier, N.M.; Goulart, M.; Neve, A.; Justino, J.; Chambert, S.; Rauter, A.P.; Queneau,

- Y. Synthesis of sugars embodying conjugated carbonyl systems and related triazole derivatives from carboxymethyl glycoside lactones. Evaluation of their antimicrobial activity and toxicity. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 926-938.
- 93.** Wang, X.L.; Wan, K.; Zhou, C.H. Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 4631-4639.
- 94.** Komine, T.; Kojima, A.; Asahina, Y.; Saito, T.; Takano, H.; Shibue, T.; Fukuda, Y. Synthesis and structure-activity relationship studies of highly potent novel oxazolidinone antibacterials. *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 6558-6562.
- 95.** Maurya, S.K.; Gollapalli, D.R.; Kirubakaran Shivapriya; Zhang M.-J.; Johnson, C.R.; Benjamin, N.N.; Hedstrom Lizbeth; Cuny, G.D. Triazole inhibitors of *Cryptosporidium parvum* inosine 5'-monophosphate dehydrogenase. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 4623-4630.
- 96.** Ouberai, M.; Dumy, P.; Chierici, S.; Garcia, J. Synthesis and biological evaluation of clicked curcumin and clicked KLVFFA conjugates as inhibitors of  $\beta$ -amyloid fibril formation. *Bioconjugate Chem.*, **2009**, 20, 2123-2132.
- 97.** Qu, W.C.; Kung, M.-P.; Hou, C.; Oya, S.; Kung, H.F. Quick assembly of 1,4-diphenyltriazoles as probes targeting  $\beta$ -amyloid aggregates in Alzheimer's disease. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 3380-3387.
- 98.** Huber, D.; Hubner, H.; Gmeiner, P. 1,1'-Disubstituted ferrocenes as molecular hinges in mono- and bivalent dopamine receptor ligands. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 6860-6870.
- 99.** Kumar, K.K.; Seenivasan, S.P.; Kumar, V.; Das, T.M.; Synthesis of quinoline coupled [1,2,3]-triazoles as a promising class of anti-tuberculosis agents. *Carbohydrate Res.*, **2011**, 346, 2084-2090.
- 100.** Thomas, K.D.; Adhikari, A.V.; Chowdhury, I.H.; Sumesh, E.; Pal, N.K. New quinolin-4-yl-1,2,3-triazoles carrying amides, sulphonamides and amidopiperazines as potential antitubercular agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 2503-2512.
- 101.** Doiron, J.; Sultana, A.H.; Richard, R.; Toure, M.M.; Picot, N.; Richard, R.; Cuperlovic-Culf, M.; Robichaud, G.A.; Touaibia, M. Synthesis and structure activity relationship of 1- and 2-substituted-1,2,3-triazole letrozole based analogues as aromatase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 4010-4024.
- 102.** Saberi, M.R.; Vinh, T.K.; Yee, S.W.; Griffiths, B.J.N.; Evans, P.J.; Simons, C. Potent CYP19 (aromatase) 1- [(benzofuran-2-yl)(phenylmethyl)pyridine, -imidazole, and -

- triazole inhibitors: synthesis and biological evaluation. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 1016-1022.
- 103.** Trabocchi, A.; Menchi, G.; Cini, N.; Bianchini, F.; Raspanti, S.; Bottoncetti, A.; Pupi, A.; Calorini, L.; Guarna, A. Click-chemistry-derived triazoleligands of arginine-glycine-aspartate (RGD) integrins with a broad capacity to inhibit adhesion of melanoma cells and both *in vitro* and *in vivo* angiogenesis. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 7119-7.
  - 104.** Yoon, J.; Ryu, J.-S. A rapid synthesis of lavendustin-mimetic small molecules by click fragment assembly. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 3930-3935.
  - 105.** Lee, Y.-S.; Park, S.M.; Kim, H.M.; Park, S.-K.; Lee, K.; Lee, C.W.; Kim, B.H. C5-Modified nucleosides exhibiting anticancer activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 4688-4691.
  - 106.** Zhang, Y.Y.; Zhou, C.H. Synthesis and activities of naphthalimide azoles as a new type of antibacterial and antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 4349-4352.
  - 107.** Li, X.L.; Lin, Y.J.; Wang, Q.Q.; Yuan, Y.K.; Zhang, H.; Qian, X.H. The novel anti-tumor agents of 4-triazol-1,8-naphthalimides: synthesis, cytotoxicity, DNA intercalation and photocleavage. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 1274-1279.
  - 108.** Giffin, M.J.; Heaslet, H.; Brik, A.; Lin, Y.C.; Cauvi, G.; Wong, C.-H.; McRee, D.E.; Elder, J.H.; Stout, C.D.; Torbett, B.E. A copper(I)-catalyzed 1,2,3-triazole azide-alkyne click compound is a potent inhibitor of a multidrug-resistant HIV-1 protease variant. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 6263-6270.
  - 109.** Whiting, M.; Tripp, J.C.; Lin, Y.C.; Lindstrom, W.; Olson, A.J.; Elder, J.H.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. Rapid discovery and structure activity profiling of novel inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 protease enabled by synthesis of 1,2,3-triazoles and their further functionalization. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 7697-7710.
  - 110.** Jordão, A.K.; Afonso, P.P.; Ferreira, V.F.; De Souza, M.C.B.V.; Almeida, M.C.B.; Beltrame, C.O.; Paiva, D.P.; Wardell, S.M.S.V.; Wardell, J.L.; Tiekink, E.R.T.; Damaso, C.R.; Cunha, A.C. Antiviral evaluation of N-amino-1,2,3-triazoles against Cantagalo virus replication in cell culture. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 3777-3783.
  - 111.** Mohan, S.; McAtamney, S.; Haselhorst, T.; Von Itzstein, M.; Pinto, B.M. Carbocycles related to oseltamivir as influenza virus group-1-specific neuraminidase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7377-7391.

112. De Simone, R.; Chini, M.G.; Bruno, I.; Riccio, R.; Mueller, D.; Werz, O.; Bifulco, G. Structure-based discovery of inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1, 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase-activating protein: promising hits for the development of new anti-inflammatory agents. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 1565-1575.
113. Feng, X.S.; Taton, D.; Ibarboure, E.; Chaikof, E.L.; Gnanou, Y. Janus-type dendrimer-like poly(ethylene oxide)s. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 11662-11676.
114. Tosh, D.K.; Chinn, M.; Yoo, L.S.; Kang, D.W.; Luecke, H.; Gao, Z.G.; Jacobson, K.A. 2-Dialkynyl derivatives of (N)-methanocarbanucleosides: 'clickable' A3 adenosine receptor-selective agonists. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 508-517.
115. Kecskes, A.; Tosh, D.K.; Wei, Q.; Gao, Z.G.; Jacobson, K.A. GPCR ligand dendrimer (GLiDe) conjugates: adenosine receptor interactions of a series of multivalent xanthine antagonists. *Bioconjugate Chem.*, **2011**, *22*, 1115-1127.
116. Tosh, D.K.; Yoo, L.S.; Chinn, M.; Hong, K.L.; Kilbey, S.M.; Barrett, M.O.; Fricks, I.P.; Harden, T.K.; Gao, Z.G.; Jacobson, K.A. Polyamidoamine (PAMAM) dendrimer conjugates of "clickable" agonists of the A3 adenosine receptor and coactivation of the P2Y14 receptor by a tethered nucleotide. *Bioconjugate Chem.*, **2010**, *21*, 372-384.
117. Rajakumar, P.; Anandhan, R. Synthesis and in-vitro anti-inflammatory activity of novel glycodendrimers with benzene 1,3,5-carboxamide core and triazole as branching unit. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4687-4695.
118. Guo, L.; Ye, C.Y.; Chen, W.Y.; Ye, H.; Zheng, R.; Li, J.; Yang, H.F.; Yu, X.L.; Zhang, D.C. Anti-inflammatory and analgesic potency of carboxyamidotriazole, a tumorostatic agent. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **2008**, *325*, 10-16.
119. Meng, J.P.; Geng, R.X.; Zhou, C.H.; Gan, L.L. Advances in the research of benzimidazole drugs. *Chin. J. New Drugs*, **2009**, *18*, 1505-1514 (in Chinese)
120. Sander, K.; Kottke, T.; Hoffend, C.; Walter, M.; Weizel, L.; Camelin, J.-C.; Ligneau, X.; Schneider, E.H.; Seifert, R.; Schwartz, J.-C.; Stark, H. First metal-containing histamine H3 receptor ligands. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2578-2581.
121. Wijtmans, M.; De Graaf, C.; De Kloe, G.; Istyastono, E.P.; Smit, J.; Lim, H.; Boonak, R.; Nijmeijer, S.; Smits, R.A.; Jongejan, A.; Zuiderveld, O.; De Esch, I.J.P.; Leurs, R. Triazole ligands reveal distinct molecular features that induce histamine H4 receptor affinity and subtly govern H4/H3 subtype selectivity. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 1693-1703.

122. (a) P.Mosset, R.Grée ; *Indium-Catalysed-Friedel-Craft-alkylation of monosubstituted benzenes by 1-bromoadamantane*, *SYNLETT*, **2013**, 24(9), pp1142-1146.  
 (b)Schalais. S.;Cornelis. A; Gerstmans. A; Kolodziejski.W; Laszlo.P; Mathy.A; Metra.P. *Helv.Chim.Acta* **1985**, 68, 1196-1203.
123. G. W. Wheland, A Quantum Mechanical Investigation of the Orientation of Substituents in Aromatic Molecules. *J.A.C.S*; **1942**; 64(4) pp 900 – 908.
124. **C. Djerassi (1948)**. "Brominations with N-Bromosuccinimide and Related Compounds.The Wohl–ZieglerReaction". *Chem. Rev.* 43 (2): 271–317.
125. Sanghyuck Lee, and Choon Sup Ra,*Benzylic Brominations with N-Bromosuccinimide in 1,2-Dichlorobenzene*; *Clean Technol.*, Vol. 22, No 4, 2016, pp.269-273.
126. Suarez, D; Laval, G; Tu, Shang-M; Jiang, D; Robinson, C, L.; Scott, R; Golding, B,T. "Benzylic Brominations with N-Bromosuccinimide in (Trifluoromethyl) benzene". *Synthesis*. **2009** (11): 1807–1810.
127. (a) Gieß, P. *Philos. Trans. R. Soc. London*. **1864**, 13, 377. (b) Gieß, P. *Justus. Liebigs. Ann. Chem.* **1865**, 135, 131.
128. (a) Smith, P. A. S. *Org. React.* **1946**, 83, 337. (b) Boyer, J. H.; Canter, F. C. *Chem. Rev.* **1954**, 54, 1.
129. Potewar, T. M.; Siddiqui, S. A. *Tetrahedron. Letters*.**2007**, 48, 1721.
130. Alessia, A.; Rieko Van, H.; Niek, Z. *J. Org. Chem.***2006**, 71, 1851. 8. (a) Li, Y. X.; Bao, W. L.; Wang, Z. M. *Chin. Chem. Lett.* **2003**, 14, 239. (b) Widler, L.; Green, J.; Missbach, M.; Susa, M.; Altmann, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 849.
131. Mangelinckx, S.; Boeykens, M. *Tetrahedron. Letters*. **2006**, 71, 1851.
132. E. Fischer und A. Speier: Darstellung der Ester. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 28, 3252 [**1895**].
133. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids ;B. Neises, W. Stiglich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, 17, 522-524.
134. Robert H, M le Hyaric; the oxidation of aromatic aldehydes to carboxylic acids using hydrogen peroxide in formic acid; *Synthesis*, **1993**, pp 295-297.
135. Edgar Fuhrmann, and Jörg Talbiersky, Synthesis of Alkyl Aryl Ethers by Catalytic Williamson Ether Synthesis with Weak Alkylation Agents ;*Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9 (2), pp 206–211.
136. M J. Mphahlele and A O. Adeloje., 4,6,8-Triarylquinoline-3-carbaldehyde Derivatives : Synthesis and Photophysical properties.,*molecules*, **2013**, 18, 15769-15787.
- 137 . N.J.Lawrence and A.T.Mc Grown ; *Planta Medica.*, **1995** , 62, 94.

- 138 . K.Yuen, Z.Cheng and C.C.Cheng ; *Chem.Pharm.Bull.*, **1973**, 86.
- 139 . B.Hulin, D.A.Clark and W.Goldstein ; *J.Med.Chem.* , **1992**, 35, 1853-1864.
- 140 . S.-Z. Hua, J.-G. Luo, X.-B. Wang, J.-S. Wang, L.-Y. Kong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, 19, 2728-2730.
141. H. Haraguchi, H. Ishikawa, K. Mizutani, Y. Tamura, T. Kinoshita, *Bioorg. Med. Chem.*, 1998, 6, 339-347.
142. T.-N. Doan, D.-T. Tran, *Pharmacol. Pharm.*, **2011**, 2, 282-288.
143. R.-S. Kumar, S.-M. Rajesh, S. Perumal, D. Banerjee, P.Yogeeswari, D. Sriram, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 411-422.
144. X.-W. Zhou, H.-L. Ma, X. Zhang, S.-Y. Jing, J.-Y. Miao, B.-X. Zhao, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 9, 95-101.
145. H.-K. Hsieh, T.-H. Lee, J.P. Wang, J.J. Wang, C.-N. Lin, *Pharm. Res.*, **1998**,15, 39-46.
146. Z. Liu, L. Tang, P. Zou, Y. Zhang, Z. Wang, Q. Fang, L. Jiang, G. Chen, Z. Xu, H. Zhang, G.
147. H. Tanaka, S. Nakamura, K. Onda, T.Tazaki, T. Hirano, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2009**, 381, 566-571. Liang, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 74, 671-682.
148. B.-T. Yin, C.-Y. Yan, X.-M. Peng, S.-L. Zhang, S. Rasheed, R.-X. Geng, C.-H. Zhou, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 71, 148-159.
149. S.-F. Nielsen, M. Larsen, T. Boesen, K. Schonning, H. Kromann, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 2667-2677.
150. B.Hulin, D.A.Clark and W.Goldstein ; *J.Med.Chem.*, **1992**, 35, 1953.
- 151 . F.Dorvault ; *L'Officine*, XXI<sup>e</sup> Edition ; Vigot., **1982**, 965 .
- 152 . R.H.Erichson, K.J.natalie and Jr.W.Bocke ; *J.Med.Chem.*, **1992**, 35,1526.
153. Y.Takahashi, K.Saito, M.Yanagiya ; *Tetrahedron.Lett.* , **1984**, 25, 2471 .
154. D.E.Levy ; *The Chemistry of C-Glycosides, Tetrahedron.Organic.Chemistry Serie*, Ed Pergamon., **1995**, 13, 8 .
155. B.K.Carte, S.Carr, C.Debross and M.E.Hemling; *Tetrahedron.*, **1991**, 47, 181.
156. J.G.Schmith; *Ber.*, **1880**, 13, 2342 .
157. L.Claisen and A.Clapared; *Ber.*, **1881**, 14, 349.
158. L.Engman and M.P.Cava ; *Tetrahedron.Lett.*, **1981**, 22, N°52, 5251 .
159. C.J.V.Scanio and R.M.Starreh ; *J.Am.Chem.Soc.*, **1971**, 93, 1539. .
160. B.Hulin, D.A.Clark and W.Goldstein ; *J.Med.Chem.*, **1992**, 35, 1953.
161. T.Schono, Y.Matsumura and K.Tsubata; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 1201.

162. L.Duhamel, J.-M. Poirier and N. Tedga; *J. Chem. Res ( S )*, **1983**, 222 .
163. H. Kimihiko, A. Masatmo, N. Taishi ; *Tetrahedron. Lett.*, **1987**, 28, N°44, 5883 .
164. S. V. Tsukerman, K. S. Chang and V. F. Lavrushin ; *Zh. Obshch. Khim.*, **1964**, 34, 432.
165. R. Mokriani, « Mécanismes radicalaires dans la dégradation de composés phénoliques en chimie sous rayonnement: Radiolyse gamma des chalcones et de l'acide ferulique en solutions alcooliques », Thèse de doctorat, Université de Limoges., **2006**.
166. S. Eddarir, N. Cotelle, Y. Bakkour, C. Ronaldo, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 5359-5363.
167. R.-U. Braun, M. Ansorge, T.-J. Müller, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 9081-9094.
168. M. Kono, Y. Saitoh ; *Hiroshima, Japan Abstracts.*, **1985**, 672.
169. W. Paul Paré and F. Charles. R. Edwards; *Phytochemistry.*, **1992**, 31, 149.
170. A. Buske, J. Schmidt, A. Porzel, G. Adam; *Phytochemistry.*, **1997**, 46(8), 1385.
171. Neubauer, Gy. Liker and R. Bognar; *Tetrahedron.*, **1972**, 28, 3241.
172. I. G. Tishchenko and L. S. Stanishewskii; *Vest. Acad. Nauk. Belarus; SSR, Ser. Khim Nauk.*, **1970**, 89.
173. M. Baboulène, V. Spéziiale; *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, 23, 1721.
174. H. M. André and F. G. A. Johan, L. Ben. Feringa; *Tetrahedron.*, **1994**, 50, 4479 .
175. B. Insuasty, M. Ramos; *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, 31 , 61 .
176. J. L. Luche and L. R. Hahn, P. Crabbé, *J. C. S. Chem. Comm.*, **1978**, 601.
177. E. C. Ashby and J. J. Lin; *Tetrahedron Letters.*, **1975**, 50, 4453.
178. M. Johnson and B. Bickbon; *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 1041.
179. K. K. Wilson and R. T. Seider, S. Masamune; *J. C. S. Chem. Comm.*, **1970**, 213.
180. R. Sreekumar, R. Sreekumar, R. Padmakumar and. Rugmini; *Tetrahedron. Lett.*, **1998**. 39 (29), 5151.
181. I. Ojima and T. Kogme; *Organometallics.*, **1982**, 1, 1390.
182. R. Marshall and F. Geiser; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 2226.
183. P. Bako and A. Szollosy, P. Bombicz; *Syn. lett.*, **1997**, 3, 291
184. M. Fujita and T. Hiyama; *J. Org Chem.*, **1988**, 53, 4505.
185. H. C. Brown and S. Kristomurthy; *J. Org. Chem.*, **1975**, 10, 1864 .
186. H. C. Luche and L. Rodriguez – Hahn; *J. C. S. Chem. Comm.*, **1978**, 601.
187. B. Insuasty, M. Ramos; *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, 31 , 61 .
188. S. P. Hollinshead; *Tetrahedron Letters .*, **1996**, 37, 9157.
189. V. K Mahesh and R. S Gupta; *Indian. J. Chem .*, **1974**, 12, 956.
190. M. Baboulène, V. Spéziiale; *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, 23, 1721.

191. S.K. Mohanty and R. Sridhar, S Y. Padmanavan; *Indian J. Chem.*, **1977**, 1146.
192. J.W. Lown and K. Matsumoto; *Can. J. Chem.*, **1970**, 48, 2215.
193. H.O. House, W.L. Respess and G.M. Whitsides ; *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 3128.
194. E.J. Corey and M. Chaykovsky ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1353.
195. J.-P. Waldo, S. Mehta, R.-C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 6666-6670.
196. P.-E. A. da Silva, D.-F. Ramos, H.-G. Bonacorso, A.-I. Iglesia, M.-R. de la Oliveira, T. Coelho, J. Navarini, H.-R. Morbidoni, N. Zanatta, M.-A. Martins, *Inter. J. Antimicrob. Agents.*, **2008**, 32, 139-144.

# ملخص

يمثل العمل الموصوف في هذه الرسالة جزءًا من برنامج لتطوير جزيئات حلقة غير متجانسة جديدة لها إمكانيات علاجية ، بما في ذلك الأدمانتان ، التريازول ، الشالكون ، والبيرازولين. هناك عدة أنواع من التفاعلات ، لا سيما أحد أنواع كيمياء النقرة وهي الاضافة الحلقية 1-3 ثنائية القطب لHuisgen بمحفز النحاس . حيث تم اختيارنا بعد عدة اختبارات على أسيتات النحاس  $Cu(OAc)_2$  ،  $H_2O$ . الأطروحة تنقسم إلى فصلين. الأول هو نظرة عامة على البيولوجيا حول كيمياء "النقرة" وأهمية 1،2،3 - تريازول طبيًا وحيويًا ، قبل وصف عملنا فيما يتعلق بتوليف 1،2،3 - تريازول. في الفصل الثاني ، قدمنا بعض الأمثلة على الأهمية البيولوجية للشالكون ، وطرق تخليقها وكذلك تفاعلها ثم العمل المنجز من أجل وضع سلسلة من المركبات الجديدة. جزء منها خصص لدراسة الإضافة 1،4 التي أعطت مع الهيدرازين بعض المشتقات الجديدة مع حلقة البيرازولين. نظرًا لكون نواة الأدمانتان فرع مشترك لجميع المنتجات المستحضرة، كرسنا لها معاينة البيولوجيا قبل الفصل الأول تم إجراء (التوصيف الهيكلي باستخدام الأشعة تحت الحمراء ، الرنين المغناطيسي النووي التقليدية والثنائية الأبعاد العوائد مرضية عموماً. بالنظر إلى طبيعة XRD ، الطيف الكتلي و HMBC)، HSQC ، COSY ، الجزيئات المركبة ، وأصالتها ، فإنها ستكون موضوع اختبارات بيولوجية مختلفة.

الكلمات المفتاحية : كيمياء النقرة، الاضافة الحلقية 1-3 ثنائية القطب، تريازول، شالكون بيرازولين، الادمنتان. النشاط البيولوجي.

# Résumé

Le travail décrit dans cette thèse entre dans un programme d'élaboration de nouvelles molécules hétérocycliques à potentiel thérapeutique, englobants avec l'adamantane, le cycle 1,2,3-triazole, les chalcones et les pyrazolines. Plusieurs types de réactions y sont mis en jeu, en particulier l'une des variantes de la clic chemistry qu'est la cycloaddition 1,3-dipolaire [3+2] de Huisgen catalysée par le cuivre (I) où notre choix s'est porté après plusieurs essais sur l'acétate de cuivre  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  comme catalyseur.

La thèse est divisée en 2 chapitres. Au premier, est présenté un aperçu bibliographique sur la chimie « clic » et l'importance des 1,2,3-triazoles sur le plan médicale et biotechnologique, avant la description de notre travail concernant la synthèse de 1,2,3-triazoles 1-(4-adamantylbenzyl),4-substitués.

Au deuxième chapitre, nous avons présenté quelques exemples sur l'importance biologique des chalcones, les méthodes de leur synthèse ainsi que leur réactivité puis le travail réalisé pour l'élaboration d'une série de nouveaux composés. Une partie fera ensuite l'objet d'étude de réactivité vis-à-vis de l'addition-1,4 ; laquelle donna avec l'hydrazine quelques nouveaux dérivés à cycle pyrazoline. Le noyau adamantane faisant une branche commune à tout les produits de notre synthèse, nous lui avons consacré un aperçu bibliographique avant le premier chapitre.

La caractérisation structurale fût réalisée à l'aide de IR, la RMN impulsionnelle et bidimensionnelle ( COSY, HSQC, HMBC ), la spectrométrie de masse et la DRX. Les rendements sont généralement satisfaisants. Compte tenu de la nature des molécules synthétisées ( 34 nouveaux produits ), de leur originalité, elles feront l'objet de divers tests biologiques.

**Mots clefs :** chimie clic, adamantane, cycloaddition, triazole, chalcone  
pyrazoline, activité biologique

# Abstract

The work described in this thesis is part of a program to develop new heterocyclic molecules with therapeutic potential, including adamantane, triazoles, chalcones and pyrazolines. Several types of reactions are involved, in particular one of the variant of the click chemistry that is the copper-catalyzed (I) 1,3-dipole cycloaddition [3 + 2] of Huisgen where our choice is carried after several tests on copper acetate  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  as a catalyst.

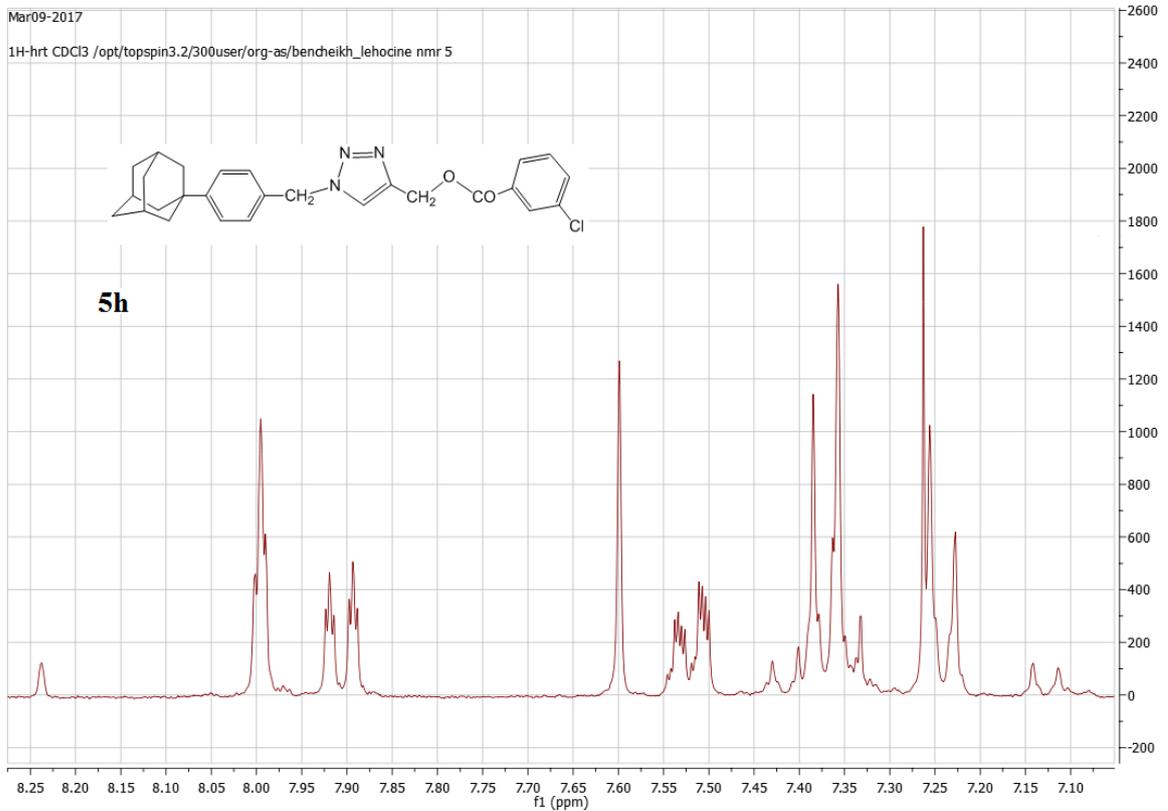
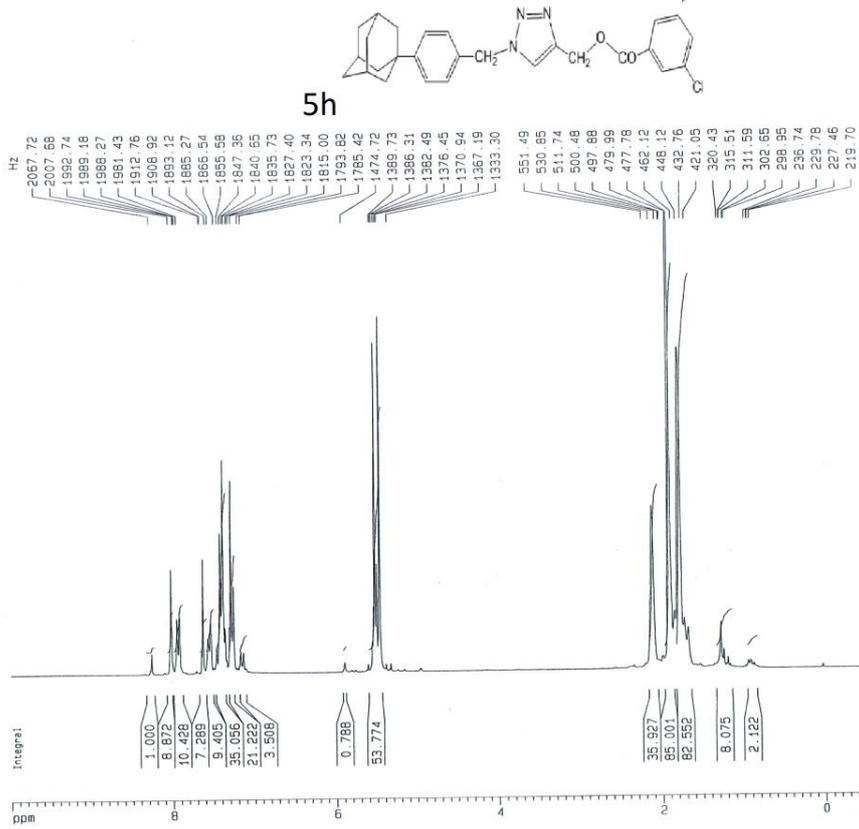
The thesis is divided into 2 chapters. The first is a bibliographic overview on the chemistry "click" and the importance of 1,2,3-triazoles in medicine and biotechnology, before the description of our work concerning the synthesis of 4-substituted 1,2,3-triazoles 1- (4-adamantylbenzyl),.

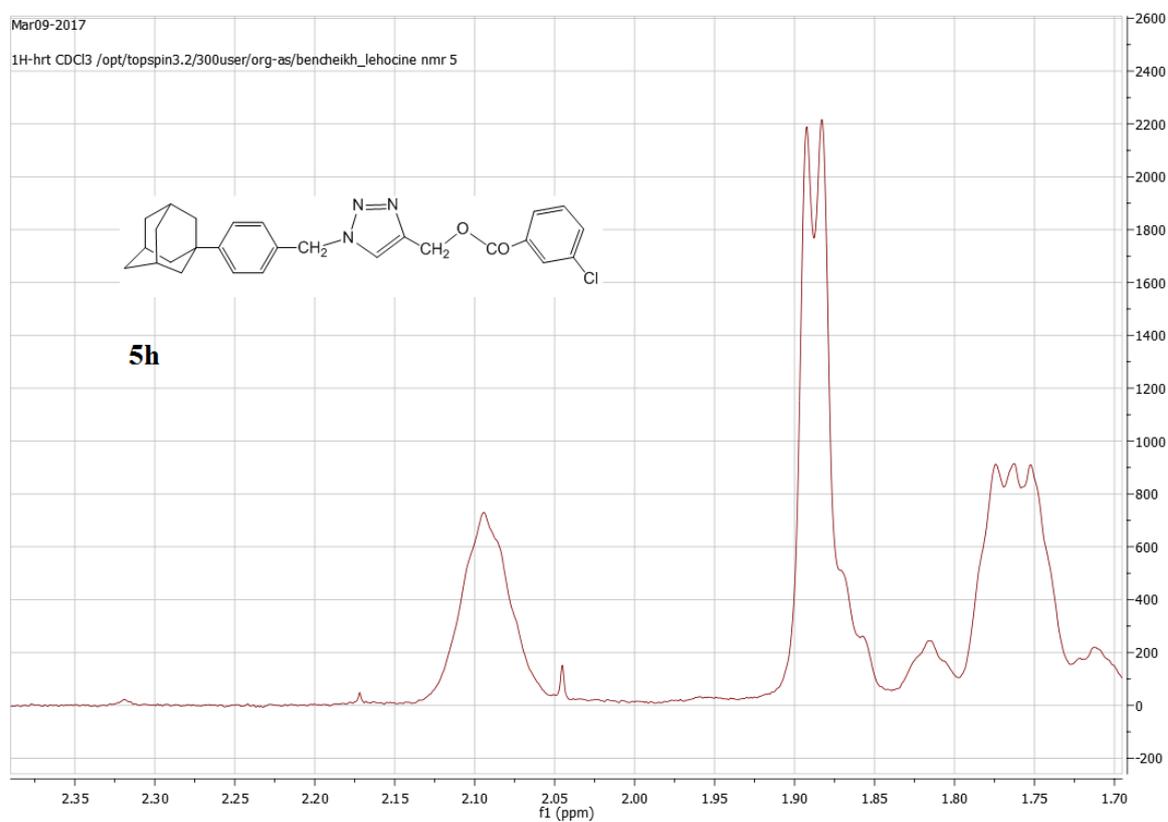
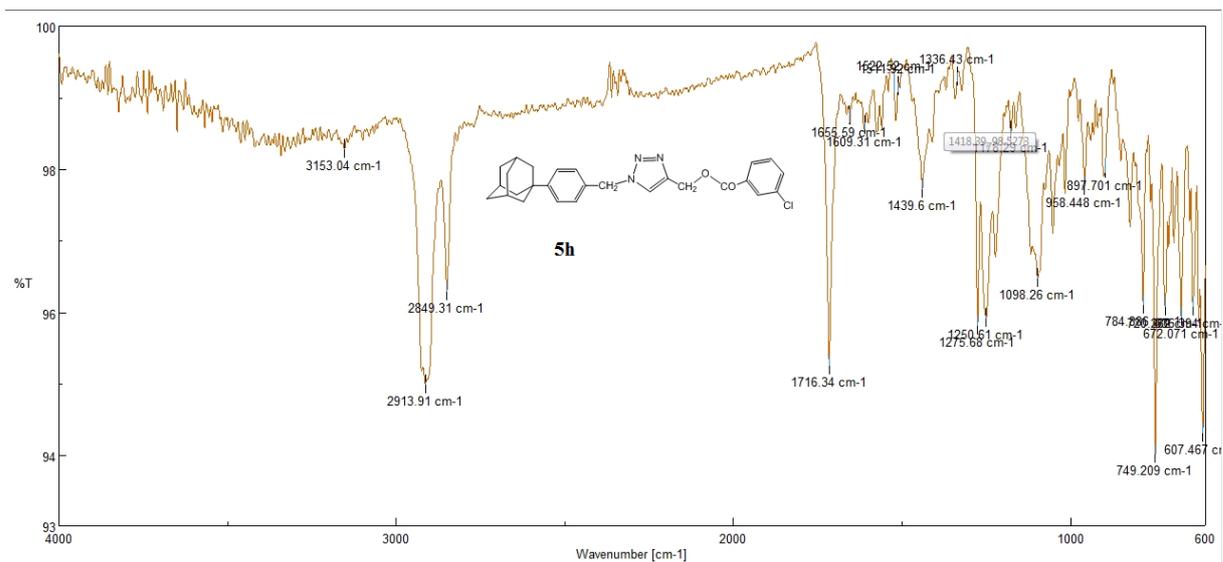
In the second chapter, we presented some examples on the biological importance of chalcones, the methods of their synthesis as well as their reactivity then the work done for the elaboration of a series of new compounds. One part will then do the reactivity study plan with respect to 1,4-addition; which gave with the hydrazine some new derivatives with pyrazoline cycle. The adamantane nucleus making a branch common to all the products of our synthesis, we devoted to it a bibliographic preview before the first chapter.

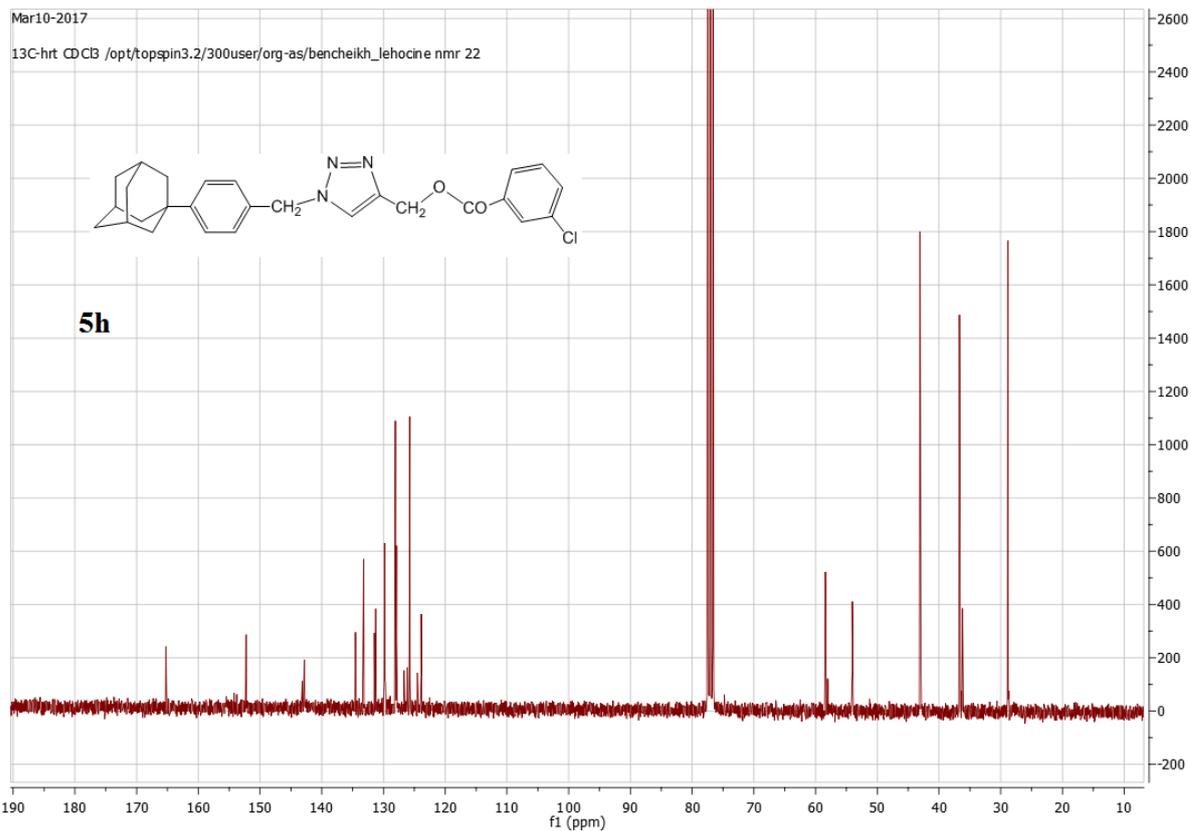
The structural characterization was carried out using one-dimensional and two-dimensional NMR( COSY, HSQC, HMBC ), mass spectrometry and XRD. Returns are generally satisfactory. Given the nature of the synthesized molecules, their originality, they will be the subject of various biological tests.

Key words: click chemistry, adamantane; cycloaddition, triazole, chalcone, pyrazoline, biological activity

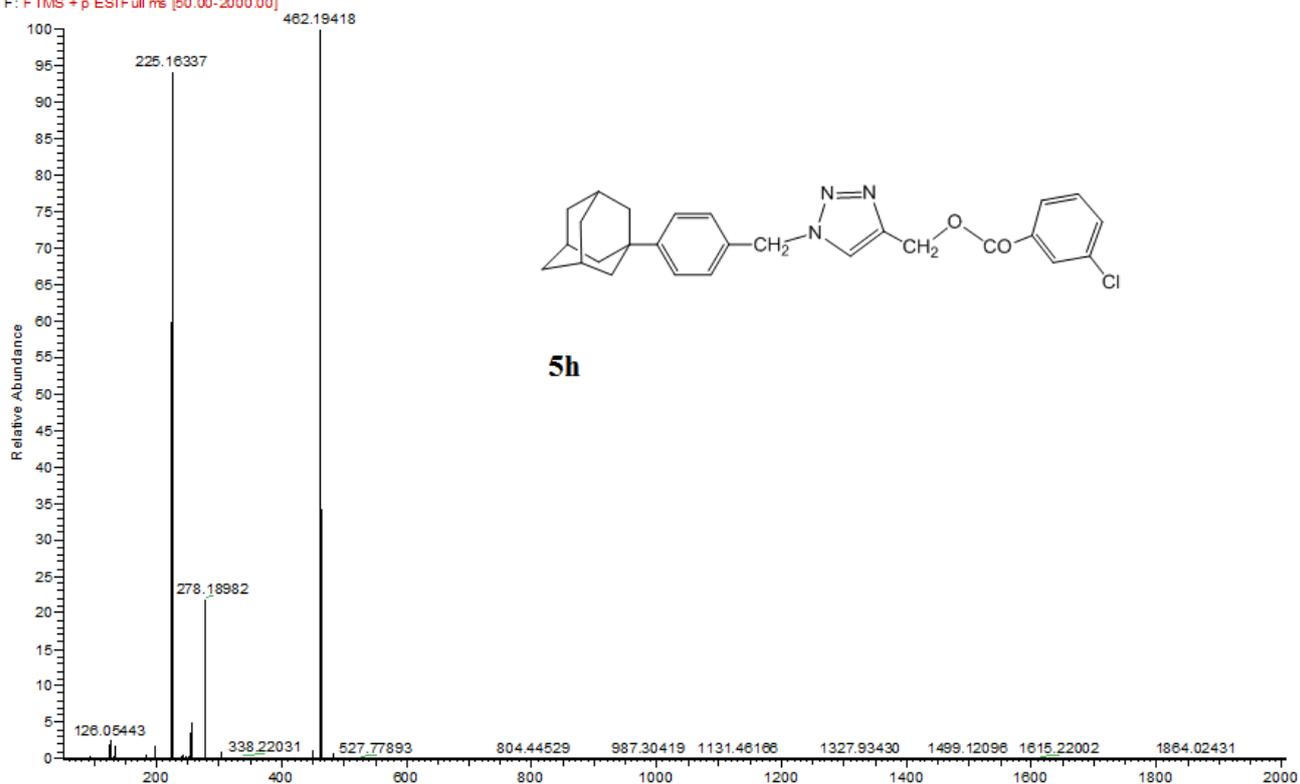
# Annexe

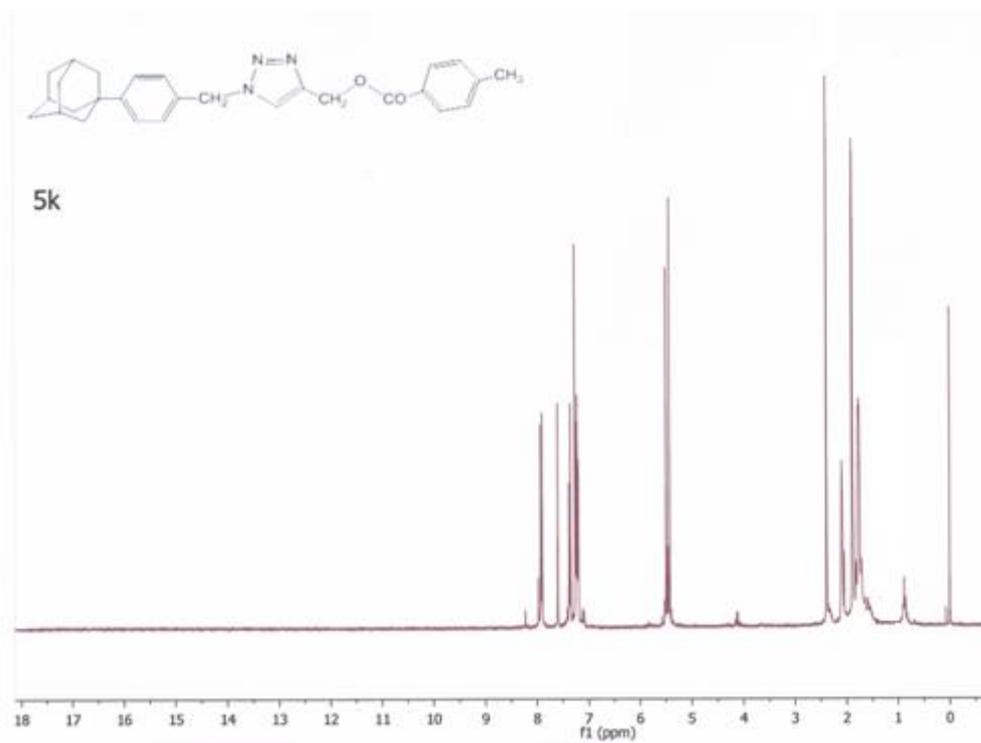






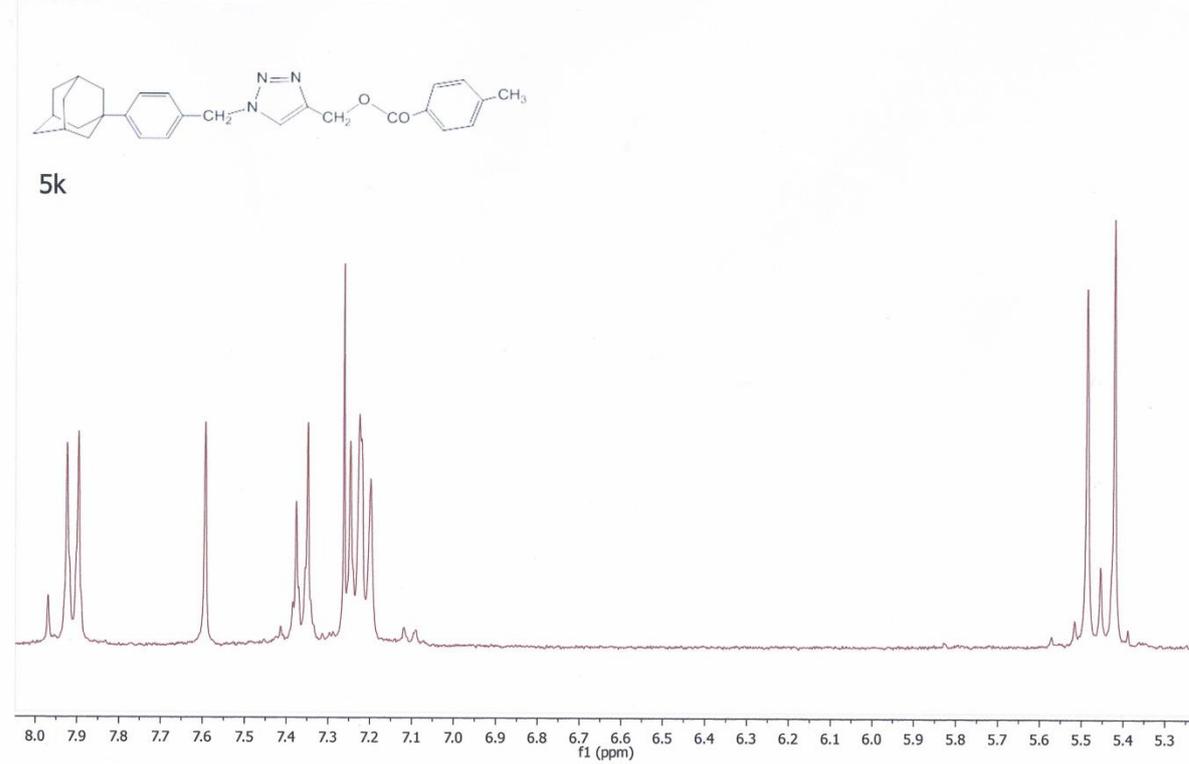
OBAS24 #2-4 RT: 0.04-0.10 AV: 3 NL: 1.10E7  
F: FTMS + p ESIFull.ms [50.00-2000.00]





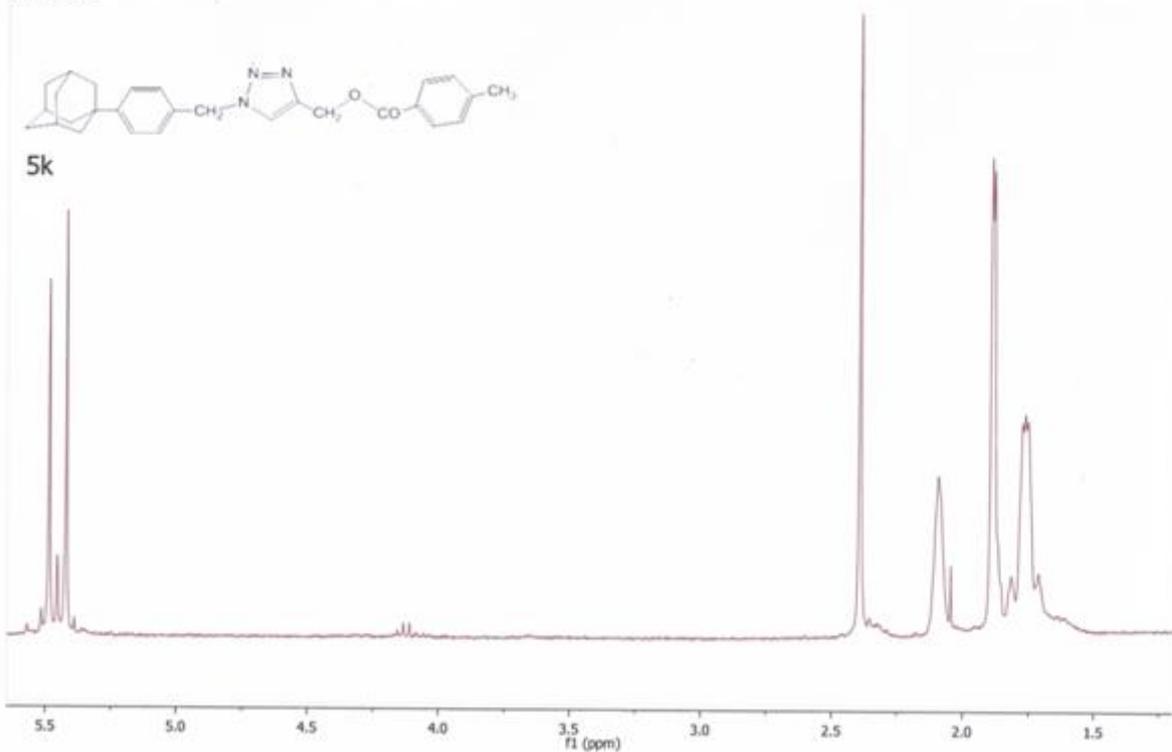
Mar03-2017

1H-ht CDCl3



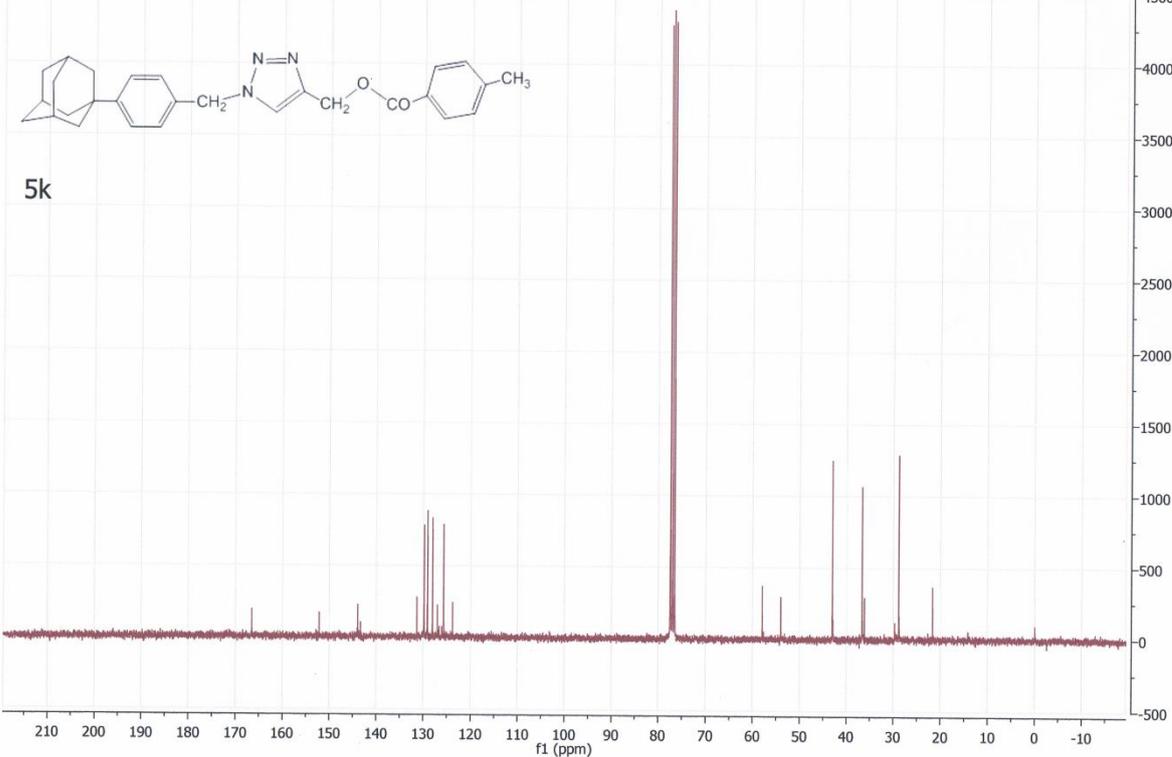
Mar03-2017

1H-ht CDCI3

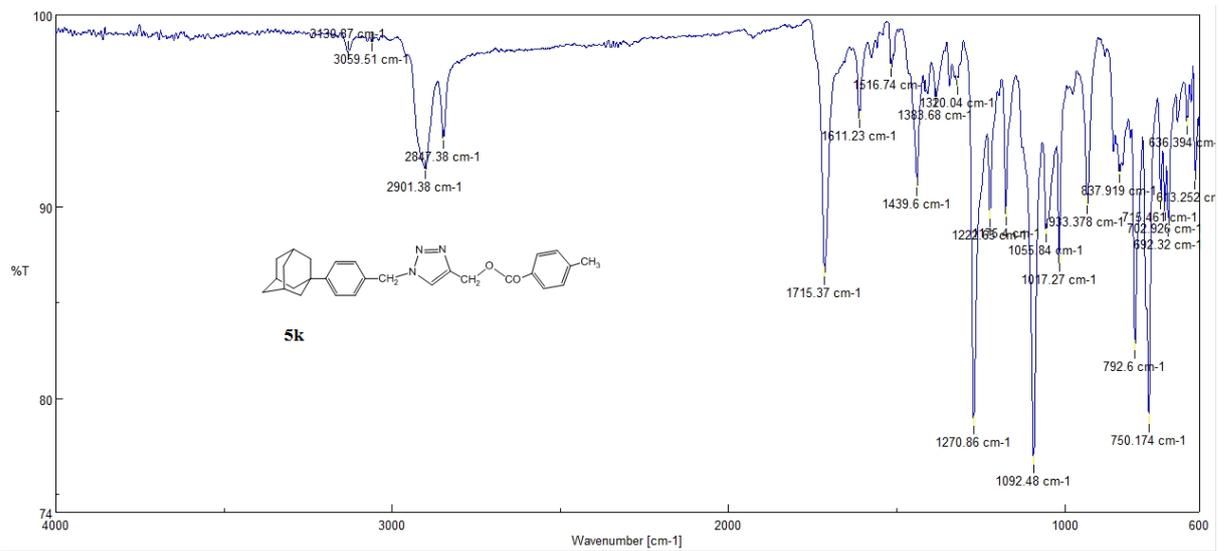
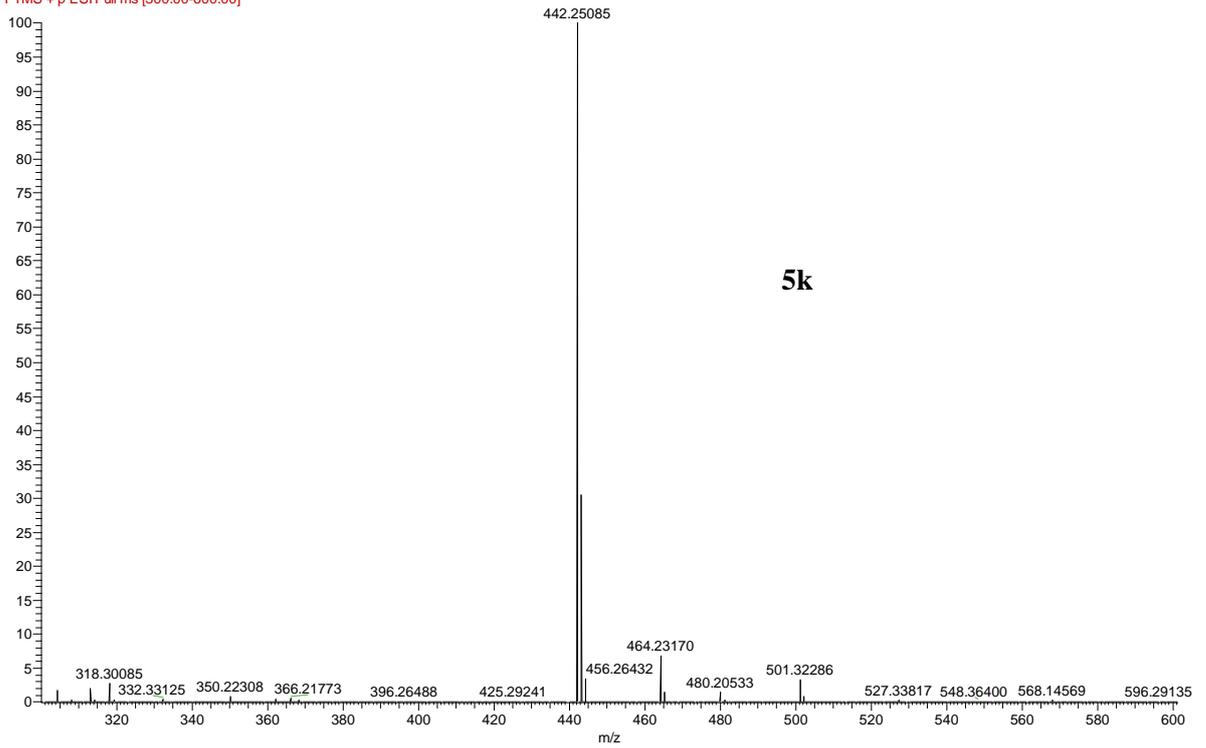


Mar07-2017

13C-ht CDCI3 /opt/topspin3.2/300user

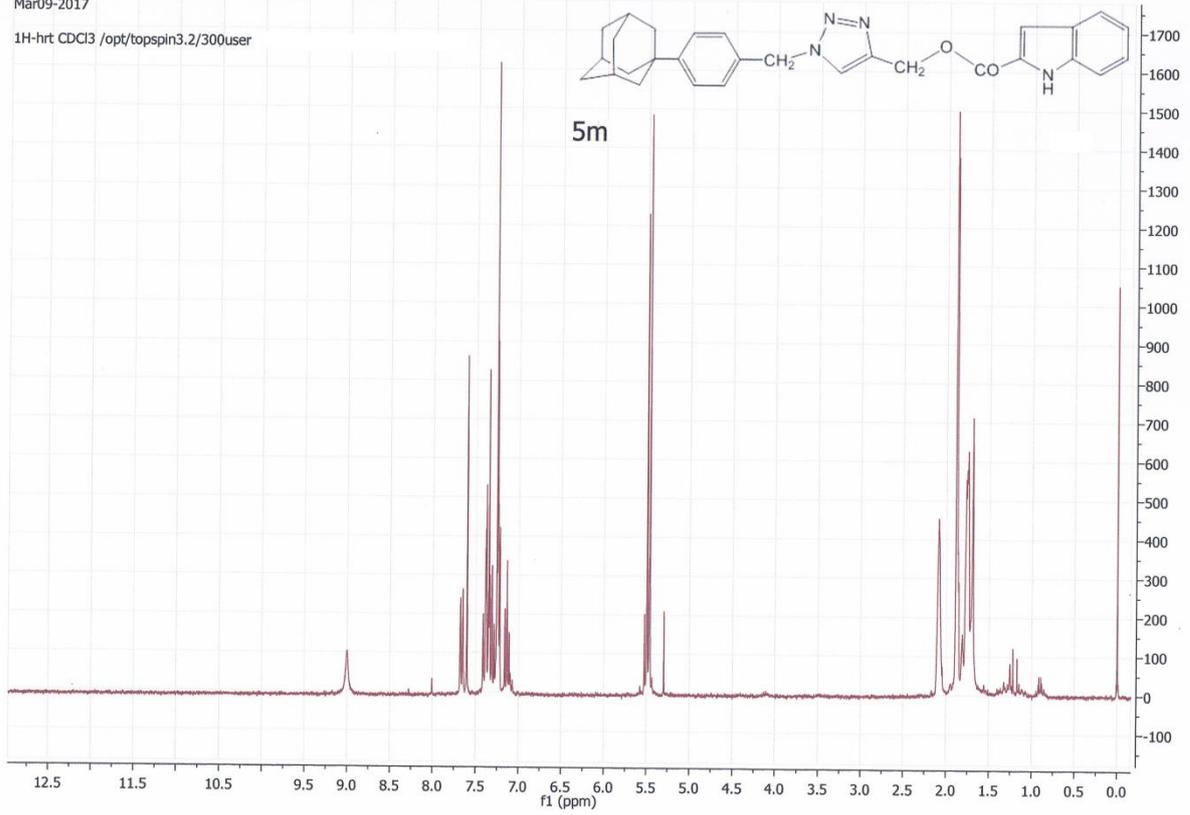


OBAS17 #35-38 RT: 0.47-0.52 AV: 4 NL: 5.44E6  
F: FTMS + p ESI Full ms [300.00-600.00]



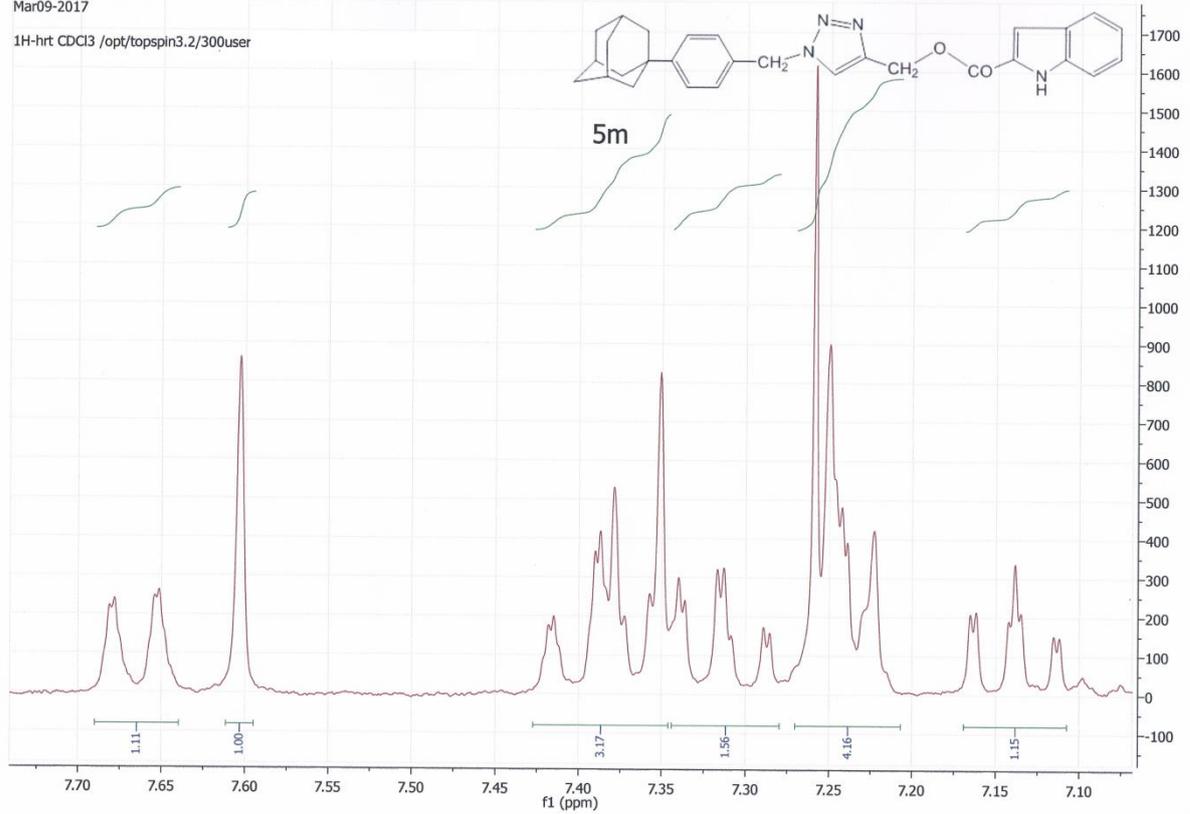
Mar09-2017

1H-hrt CDCl3 /opt/topspin3.2/300user



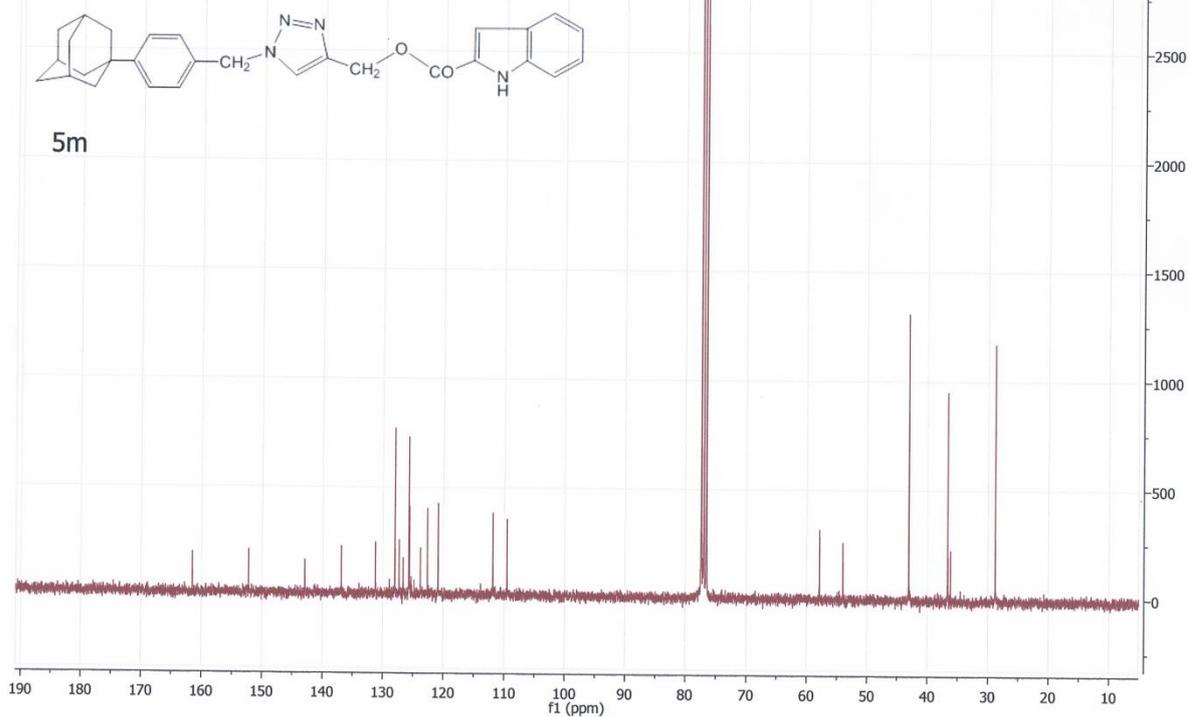
Mar09-2017

1H-hrt CDCl3 /opt/topspin3.2/300user

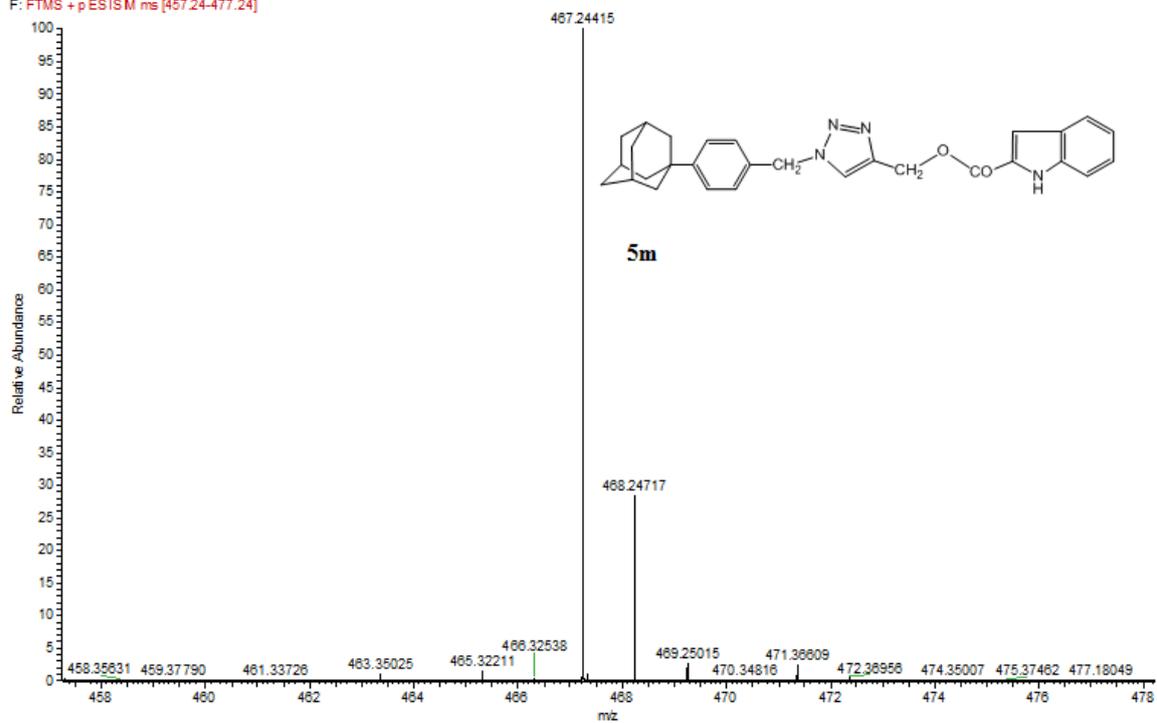


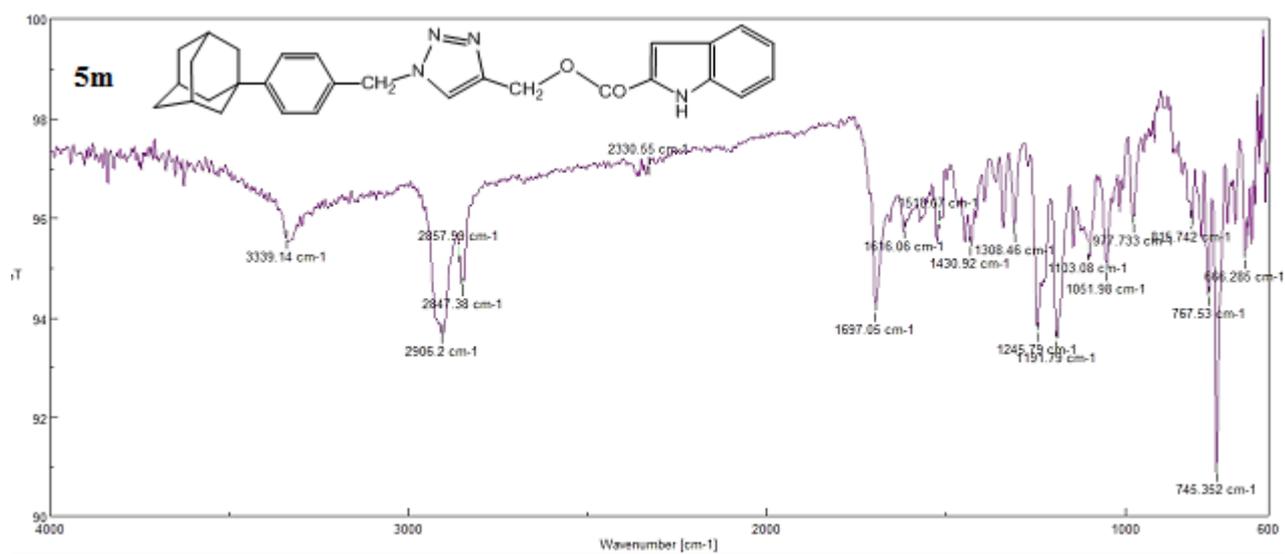
Mar10-2017

13C-hrt CDCl3 /opt/topspin3.2/300user



OBAS10 #32-46 RT: 0.50-0.72 AV: 15 NL: 1.11E6  
F: FTMS + p ES/SM ms [457.24-477.24]



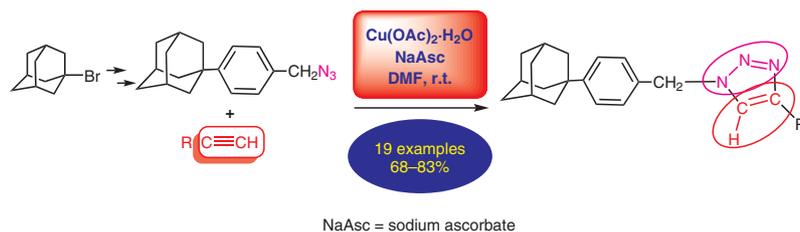


# Synthesis of 1,4-Disubstituted 1*H*-1,2,3-Triazoles from 4-(1-Adamantyl)benzyl Azide through a 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction

Oussama Bencheikh le Hocine<sup>a</sup>Dahmane Tebbani<sup>\*a</sup>Artur M. S. Silva<sup>\*b</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Université des Frères Mentouri Constantine 1, Constantine 25000, Algeria  
dtebbani2002@yahoo.fr

<sup>b</sup> QOPNA, Department of Chemistry, University of Aveiro, Campus Universitário de Santiago, 3810-193 Aveiro, Portugal  
artur.silva@ua.pt



Received: 14.10.2018

Accepted after revision: 15.10.2018

Published online: 21.11.2018

DOI: 10.1055/s-0037-1610323; Art ID: st-2018-d0583-l

**Abstract** A series of new 1,4-disubstituted 1*H*-1,2,3-triazole derivatives were synthesized by an efficient copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction of 4-(1-adamantyl)benzyl azide with several terminal alkynes. The copper catalyst was used to provide 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles regioselectively in good yields.

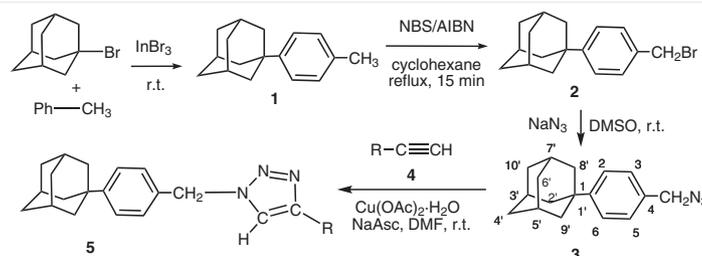
**Key words** triazoles, 1,3-dipolar cycloaddition, copper catalysis, one-pot process, adamantylbenzyl azide, click chemistry

The 1,2,3-triazole core is an attractive structural unit, as its derivatives constitute an important class of nitrogen heterocycles with a broad range of chemotherapeutic properties, including antibacterial,<sup>1–4</sup> anticancer,<sup>5,6</sup> antiviral,<sup>7,8</sup> antiallergic,<sup>9</sup> antituberculosis,<sup>10–12</sup> and antiinflammatory<sup>13,14</sup> activities. Several 1,2,3-triazole derivatives, including fluconazole, itraconazole, voriconazole, and posaconazole have been used in medicine as antifungal drugs.<sup>15</sup> The 1,2,3-triazole moiety is also present in a number of other drugs, for example, the  $\beta$ -lactam antibiotic tazobactam<sup>16</sup> and the cephalosporin cefatrizine.<sup>17</sup>

The synthesis of 1,2,3-triazoles through the copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reactions of organic azides with terminal alkynes is a well-known process that has been thoroughly studied by Fokin and Sharpless.<sup>18</sup> This transformation affords 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles as single regioisomers in high yields.<sup>19,20</sup>

The incorporation of an adamantyl moiety into a variety of molecules can lead to compounds with a relatively high lipophilicity, which can modify their biological activities. Beyond increasing partition coefficients, the adamantyl group positively modulates the therapeutic index of many active systems, through a variety of mechanisms.<sup>21,22</sup> Adamantane derivatives have long been known for their antiviral activity against influenza A<sup>23,24</sup> and HIV viruses,<sup>25,26</sup> whereas others are associated with central-nervous-system<sup>27,28</sup> and antimicrobial properties.<sup>29</sup>

To combine the effect of these two chemical entities in a single molecule, and in continuation of our interest in the chemical and pharmaceutical properties of adamantane and 1,2,3-triazole derivatives, we examined the synthesis of 1-[4-(1-adamantyl)benzyl]-1*H*-1,2,3-triazole derivatives from 4-(1-adamantyl)benzyl azide and terminal alkynes at room temperature (Scheme 1). The required 4-(1-adamantyl)benzyl azide was prepared from 1-bromoadamantane and toluene, as outlined in Scheme 1.



**Scheme 1** Synthesis of 4-substituted 1-[4-(1-adamantyl)benzyl]-1*H*-1,2,3-triazoles **5**

4-(1-Adamantyl)benzyl bromide (**2**) was synthesized in 88% yield by bromination of 1-(4-tolyl)adamantane (**1**) with NBS in the presence of AIBN by using a slight modification of the reported procedure.<sup>30</sup> Treatment of bromide **2** with sodium azide in DMSO at room temperature for three hours afforded 4-(1-adamantyl)benzyl azide (**3**)<sup>31</sup> in 93% yield (Scheme 1). The IR spectrum of **3** exhibited an absorption band at 2103–2125 cm<sup>-1</sup>, confirming the presence of the azido group.

Huisgen copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of the azide **3** with the appropriate terminal alkynes **4a–s** was performed under conventional conditions to generate **5a–s**, a new library of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles linked through a benzyl connecting unit to the adamantane moiety (Scheme 1). The easy access to a variety of alkynes **4a–s** permitted the incorporation of several functionalities into the triazole scaffold of **5a–s**.

We commenced our study on the synthesis of the target compounds by treating 4-(1-adamantyl)benzyl azide (**3**; 1 equiv) with propargyl alcohol (**4b**; 1.5 equiv) in the presence of 10 mol% each of Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O and sodium ascorbate (NaAsc) as catalysts in dry DMF (0.5 mL) at room temperature for two hours. The desired product **5b** was obtained in 81% isolated yield (Table 1, entry 5). This result inspired us to search for optimum conditions for this interesting reaction. After a preliminary screening of solvents (entries 1–6), we found that DMF was critical for reaction efficiency because it gave better yields and all the reactants and catalysts were soluble under these conditions. Other solvents (CH<sub>3</sub>CN, CH<sub>3</sub>OH, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and DMSO) gave lower yields, and in some cases, it was necessary to increase the temperature to 40 °C to dissolve all the reactants. By using otherwise identical conditions, we then investigated the effects of other copper catalysts on the efficiency of this reaction. The selected Cu(I) sources gave poorer results than Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O in this reaction (entries 7–9); other Cu(II) sources also delivered **5b** in lower yields (entries 10 and 11). These results showed that the solvent and the catalyst play important roles in this 1,3-dipolar cycloaddition.

**Table 1** Optimization of the Reaction Conditions for the Synthesis of Triazole Derivative **5b**

Entry	Solvent	Catalyst	Yield (%)
1	DMSO	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O/NaAsc	76
2	THF	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O/NaAsc	47
3	CH <sub>3</sub> CN	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O/NaAsc	69
4	CH <sub>3</sub> OH	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O/NaAsc	67
5	DMF	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O/NaAsc	81
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O/NaAsc	60
7	DMF	CuI	67
8	DMF	CuBr	75
9	DMF	CuCl	72
10	DMF	CuSO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O/NaAsc	43
11	DMF	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	49

Increasing or decreasing the loading of the catalyst led to unsatisfactory results, and thus, the optimal conditions involve the use of DMF as solvent in combination with 10 mol% each of Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O/sodium ascorbate as the catalyst system.

With the optimized conditions in hand, we continued to investigate the generality and substrate scope of this 1,3-dipolar cycloaddition reaction. The results are summarized in Table 2.<sup>32,33</sup>

**Table 2** Synthesis of 4-Substituted 1-[4-(1-Adamantyl)benzyl]-1H-1,2,3-triazoles **5a–s**

Product	R	Time (h)	Yield <sup>a</sup> (%)
<b>5a</b>	CO <sub>2</sub> Et	1.5	68
<b>5b</b>	CH <sub>2</sub> OH	1.25	81
<b>5c</b>	CH(OEt) <sub>2</sub>	2	68
<b>5d</b>	3-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1.75	70
<b>5e</b>	Ph	1.75	71
<b>5f</b>		1.75	69
<b>5g</b>		1.5	83
<b>5h</b>		2	73
<b>5i</b>		1.5	83
<b>5j</b>		1.75	72
<b>5k</b>		1.75	74
<b>5l</b>		2	68
<b>5m</b>		2	70
<b>5n</b>		1.5	70
<b>5o</b>		2	68
<b>5p</b>		2	71

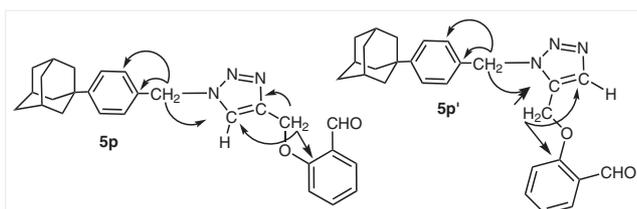
Table 2 (continued)

Product	R	Time (h)	Yield <sup>a</sup> (%)
<b>5q</b>		1.75	70
<b>5r</b>		2	69
<b>5s</b>		1.75	69

<sup>a</sup> Isolated yield after chromatography.

Although 4-(1-adamantyl)benzyl azide (**3**) is not dangerous to handle due to its high molecular weight, we also investigated the synthesis of triazole **5b** by a one-pot three-component process in which **3** was prepared in situ. Thus, we combined sodium azide (1.0 equiv), 4-(1-adamantyl)benzyl bromide (**2**; 1.1 equiv), and propargyl alcohol (**4b**; 1.5 equiv) in the presence of 10 mol% each of Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O and NaAsc as catalysts in DMF (0.6 mL), and kept the mixture at room temperature for eight hours. The desired product **5b** was obtained in 68% isolated yield. Even after several changes in the experimental procedure, the yield of **4b** did not increase, so we decide to stay with our initial established method.

Although it is well-known that the use of copper salts as catalysts in this type of reaction exclusively affords 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles,<sup>34</sup> we checked the regioselectivity of the reaction by a careful analysis of the NMR data of the products. For instance, the HMBC correlations of **5p**, namely NCH<sub>2</sub> → CH<sub>triazole</sub> and O-CH<sub>2</sub> → CH<sub>triazole</sub> and C<sub>q</sub><sub>triazole</sub>, are compatible only with the structure **5p**, and are incompatible with the structure of the alternative regioisomer **5p'** (Figure 1).



**Figure 1** . HMBC correlations of **5p** and of the other possible regioisomer **5p'**

In conclusion, we report the synthesis of a library of novel compounds bearing both 1,2,3-triazole and adamantane moieties. The synthetic approach involves a regioselective Cu(II)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition coupling of 4-(1-adamantyl)benzyl azide with a variety of terminal alkynes to afford novel 4-substituted 1,2,3-triazoles teth-

ered to an adamantane moiety in good yields. The use of various alkynes as substrates resulted in chemical diversity of the products.

## Funding Information

Thanks are due to the University of Aveiro and FCT/MCT (Portugal) for financial support to the QOPNA Research Unit (FCT UID/QUI/00062/2013) through national funds and, where applicable, co-finance by the FEDER, within the PT2020 Partnership Agreement, as well as to the Portuguese NMR Network. Thanks are also due to the Université des Frères Mentouri Constantine 1 for a Scholarship to O.B.H.

## Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610323>.

## References and Notes

- Demaray, J. A.; Thuener, J. E.; Dawson, M. N.; Suchack, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4868.
- Wang, X.-L.; Wan, K.; Zhou, C.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4631.
- Banday, A. H.; Shameem, S. A.; Ganai, B. A. *Org. Med. Chem. Lett.* **2012**, *2*, 13.
- Pokhodylo, N.; Shyyka, O.; Matyichuk, V. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 2426.
- Chandrashekar, M.; Nayak, V. L.; Ramakrishna, S.; Mallavadhani, U. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *114*, 293.
- He, Y.-W.; Dong, C.-Z.; Zhao, J.-Y.; Ma, L.-L.; Li, Y.-H.; Aisa, H. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 245.
- Whiting, M.; Tripp, J. C.; Lin, Y.-C.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Elder, J. H.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7697.
- Buckle, D. R.; Rockell, C. J. M.; Smith, H.; Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 223.
- Shanmugavelan, P.; Nagarajan, S.; Sathishkumar, M.; Ponnuswamy, A.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 7273.
- Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, E. A.; da Silva, F. de. C.; de Souza, A. M. T.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Júnior, I. N.; Lourenço, M. C. S.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8644.
- Rajasekaran, A.; Rajagopal, K. A. *Acta Pharm. (Warsaw, Pol.)* **2009**, *59*, 355.
- De Simone, R.; Chini, M. G.; Bruno, I.; Riccio, R.; Mueller, D.; Werz, O.; Bifulco, G. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1565.
- Sharma, P.; Kumar, A.; Upadhyay, S.; Singh, J.; Sahu, V. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 589.
- Singh, B. K.; Yadav, A. K.; Kumar, B.; Gaikwad, A.; Sinha, S. K.; Chaturvedi, V.; Tripathi, R. P. *Carbohydr. Chem.* **2008**, *343*, 1153.
- Micetich, R. G.; Maiti, S. N.; Spevak, P.; Hall, T. W.; Yamabe, S.; Ishida, N.; Tanaka, M.; Yamazaki, T.; Nakai, A.; Ogawa, K. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1469.
- Actor, P.; Uri, J. V.; Phillips, L.; Sachs, C. S.; Zajac, J. R. G.; Berges, D. A.; Dunn, G. L.; Hoover, J. R. E.; Weisbach, J. A. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 594.
- Lamoureux, G.; Artavia, G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2967.

- (18) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- (19) Xie, F.; Sivakumar, K.; Zeng, Q.; Bruckman, M. A.; Hodges, B.; Wang, Q. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2906.
- (20) Zheng, Z.-J.; Wang, D.; Xu, Z.; Xu, L.-W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2557.
- (21) Liu, J.; Obando, D.; Liao, V.; Lifa, T.; Codd, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1949.
- (22) Togo, Y.; Hornick, R. B.; Dawkins, A. T. Jr. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1968**, *203*, 1089.
- (23) Zoidis, G.; Kolocouris, N.; Naesens, E.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1534.
- (24) Van Derpoorten, K.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Poupaert, J. H. *Biomed. Pharmacother.* **1997**, *51*, 464.
- (25) El-Emam, A. A.; Al-Deeb, O. A.; Al-Omar, M. A.; Lehmann, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5107.
- (26) Abou-Gharbia, M. A.; Childers, W. E. Jr.; Fletcher, H.; McGaughey, G.; Patel, U.; Webb, M. B.; Yardley, J.; Andree, T.; Boast, C.; Kuchark, R. J. Jr.; Marquis, K.; Morris, H.; Scerni, R.; Moyer, J. A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5077.
- (27) Owen, J. C. E.; Whitton, P. S. *Brain Res.* **2006**, *1117*, 206.
- (28) Omar, K.; Geronikaki, A.; Zoumpoulakis, P.; Camoutsis, C.; Soković, M.; Ćirić, A.; Glamočlija, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 426.
- (29) Al-Omar, M. A.; Al-Abdullah, E. S.; Shehata, I. A.; Habib, E. E.; Ibrahim, T. M.; El-Emam, A. A. *Molecules* **2010**, *15*, 2526.
- (30) (a) Mosset, P.; Grée, R. *Synlett* **2013**, *24*, 1142. (b) Ikunaka, M.; Maruoka, K.; Okuda, Y.; Ooi, T. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 644.
- (31) Cintas, P.; Barge, A.; Tagliapietra, S.; Boffa, L.; Cravatto, G. *Nat. Protoc.* **2010**, *5*, 607.
- (32) **Click Synthesis of 1,2,3-Triazoles 5a–s: General Procedure**  
Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (24 mg, 0.1 equiv) and NaAsc (23 mg, 0.1 equiv) were added to a stirred solution of 4-(1-adamantyl)benzyl azide (**3**; 0.32 g, 1.2 mmol) and the appropriate terminal alkyne **4** (1.2 mmol) in DMF (5 mL). The mixture was then stirred for 2–3 h at r.t. until the starting material was completely consumed (TLC). Sat. brine was added to the mixture and the crude product was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined extracts were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography [silica gel, EtOAc–PE (1:3)].
- (33) **{1-[4-(1-Adamantyl)benzyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methanol (5b)**  
White solid; yield: 314 mg (81%); mp 168 °C. IR (run as NaCl discs): 3200, 1025, 2900, 2847 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR: δ = 7.46 (s, 1 H, triazole-H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, Ar-H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H), 5.48 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>-N), 4.75 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>-O), 2.80 (s, 1 H, OH), 2.09–2.17 (m, 3 H, ad-H), 1.92 (br d, 6 H, ad-H), 1.81–1.80 (m, 6 H, ad-H). <sup>13</sup>C NMR: δ = 152.3 (Ar-Cq), 143.9 (triazole-Cq), 131.5 (1 C, Ar-Cq), 128.1, 125.8 (4 C, Ar-C), 121.7 (1 C, Ar-C), 120.2 (triazole-CH), 56.6 (CH<sub>2</sub>-O), 54.1 (s, CH<sub>2</sub>-N), 43.2 (3 C, CH<sub>2</sub>, ad-C), 36.8 (3 C, CH<sub>2</sub>, ad-C), 36.3 (ad-Cq), 28.9 (3 C, CH, ad-C). HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O: 324.2077; found: 324.2068.
- (34) (a) Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192. (b) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.