



ESJ Natural/Life/Medical Sciences

Serigne Abdou Khadir Fall,

Docteur, Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Organométalliques, Moléculaires et Environnement, Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc

Hassane Faraj, Professeur,

Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Organométalliques, Moléculaires et Environnement, Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc

Anouar Alami, Professeur,

Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Organométalliques, Moléculaires et Environnement, Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc

Saïd Achamlale, Professeur,

Laboratoire de Recherche Scientifique et de Développement Pédagogique, CRMEF Fès-Meknès et (LIMOME, FSDM-USMBA-Fès)

Younas Aouine, Professeur,

Team of Organic Chemistry and Valorization of Natural Substances, Faculty of Sciences, Ibn Zohr University – Agadir, Morocco

Submitted: 01 October 2020

Accepted: 11 December 2020

Published: 31 December 2020

Corresponding author:

Anouar Alami

DOI: [10.19044/esj.2020.v16n36p314](https://doi.org/10.19044/esj.2020.v16n36p314)

 Copyright 2020 Anouar Alami,
Distributed under Creative Commons
BY-NC-ND 4.0 OPEN ACCES

Cite as:

Abdou Khadir Fall S, Faraj H, Alami A., Achamlale S, Aouine Y. (2020) Synthèse Et Caractérisation De La Structure Du $[[4-[(1H\text{-}Benzo[D]Imidazol\text{-}1\text{-}Yl)Méthyl]\text{-}1H\text{-}1,2,3\text{-}Triazol\text{-}1\text{-}Yl](Benzamido)Méthyl]Phosphonate De Diéthyle Par La Spectroscopie RMN 1D Et 2D$. *European Scientific Journal, ESJ*, 16 (36), 1.
<https://doi.org/10.19044/esj.2020.v16n36p314>

Synthèse Et Caractérisation De La Structure Du $[[4-[(1H\text{-}Benzo[D]Imidazol\text{-}1\text{-}Yl)Méthyl]\text{-}1H\text{-}1,2,3\text{-}Triazol\text{-}1\text{-}Yl](Benzamido)Méthyl]Phosphonate De Diéthyle Par La Spectroscopie RMN 1D Et 2D$

Résumé

Le composé $[[4-[(1H\text{-}benzo[d]imidazol\text{-}1\text{-}yl)méthyl]\text{-}1H\text{-}1,2,3\text{-}triazol\text{-}1\text{-}yl](benzamido)méthyl]phosphonate de diéthyle ester synthétisé de façon régiosélective, par une réaction de cycloaddition dipolaire -1,3 entre l' α -azidoamino méthylphosphonate de diéthyle et le 1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole. La réaction de cyclisation par Chimie click est réalisée dans un mélange de solvant eau/éthanol (50/50) en présence de sulfate de cuivre pentahydraté et de l'ascorbate de sodium en quantité catalytique. Le dérivé bihétérocyclique de l'analogie phosphonique de la glycine est ainsi obtenu avec un excellent rendement (90%), sous forme de solide blanc après chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/hexane : 1/1) et recristallisation dans un mélange éther/hexane. La caractérisation de la structure attribuée de l'isomère -1,4, a été réalisée par le biais de la spectroscopie RMN 1D et 2D ainsi que sur la base des données de la littérature concernant la réaction de cycloaddition par Chimie Click. La 2D Spectroscopie RMN a joué un rôle fondamentale grâce aux différentes corrélations observées entre les hydrogènes et les carbonés adjacents et aussi entre les hydrogènes et les carbonés lointains.$

Subject: Organic Chemistry

Mots-clés: Alcyne, Triazole, Azide, α -aminoesterphosphonique, Cycloaddition, Chimie Click

Synthesis And Characterization Of The Structure Of Diethyl [{4-[(1H-Benzo[D]Imidazol-1-Yl)Methyl]-1H-1,2,3-Triazol-1-Yl}(Benzamido)Methyl]Phosphonate By 1D And 2D NMR Spectroscopy

*Serigne Abdou Khadir Fall, Doctorant,
Hassane Faraj, Professeur,
Anouar Alami, Professeur,*

Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Organométalliques, Moléculaires et Environnement, Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc

Saïd Achamlale, Professeur,

Laboratoire de Recherche Scientifique et de Développement Pédagogique, CRMEF Fès-Meknès et (LIMOME, FSDM-USMBA-Fès)

Younas Aouine, Professeur,

Team of Organic Chemistry and Valorization of Natural Substances, Faculty of Sciences, Ibn Zohr University – Agadir, Morocco

DOI: [10.19044/esj.2020.v16n36p314](https://doi.org/10.19044/esj.2020.v16n36p314)

Abstract

The compound, diethyl [{4-[(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl} (benzamido)methyl]phosphonate, was prepared in a regioselective manner, through 1,3-dipolar cycloaddition reaction between α -azidoaminomethyl phosphonate and 1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole. The cyclization reaction by click chemistry was carried out in a water/ethanol solvent mixture (50/50), in the presence of copper sulfate pentahydrate and sodium ascorbate in catalytic quantities. The biheterocyclic derivative of the phosphonic analog of glycine was obtained with an excellent yield (90%), as a white solid after chromatography on a silica gel column (ethyl acetate/hexane: 1/1) and recrystallization in an ether/hexane mixture. The characterization of the structure of the resulting 1,4-isomer was performed by 1D and 2D NMR spectroscopy as well as on the basis of data from the literature concerning the cycloaddition reaction by Chemistry Click. The 2D NMR Spectroscopy played a fundamental role through different correlations observed between the hydrogens and adjacent carbons and also between hydrogens and distant carbons.

Keywords: Alkyne, Triazole, Azide, A-Aminophosphonic Ester, Cycloaddition, Click Chemistry

1. Introduction

Les α -aminoacides phosphoniques et leurs dérivés occupent une place importante dans la conception de nouvelles formules de médicaments (Iwanejko et al., 2020). Ainsi, ces dérivés sont dotés d'un fort potentiel d'activité biologique intéressant et divers (Damiche et al., 2016), agissant comme agent inhibiteur de la protéase du virus Nil occidental (Skoreński et al., 2019), agents anticancéreux (Fang et al., 2016), antibactériens (Tripolszky et al., 2020) et antioxydants (Nayab et al., 2020). Leurs diverses applications s'orientent également dans l'utilisation inhibitrice de la résorption osseuse (Chiminazzo et al., 2019–Dormehl et al., 2011).

Cette large gamme d'activités thérapeutique et pharmacologique (Shaikh et al., 2020) encourage les chercheurs à développer de nouvelles méthodes de synthèse d' α -aminoacides phosphoniques (Orsini et al., 2010), dont les principales voies sont la réaction one-pot de Kabachnik-Fields (Cherkasov et al., 1998–Danne et al., 2018) et la synthèse asymétrique d' α -aminophosphonates (Li, W., Wang et al., 2018–Yan, Z., Wu, B., et al. 2016–Maestro et al., 2020). En l'occurrence, la synthèse de nouveaux α -aminoesters phosphoniques hétérocycliques ne cesse de prospérer dans la littérature.

Par ailleurs, la Chimie Click constitue aujourd'hui un outil innovant et précieux en synthèse organique avec des applications dans divers domaines : la médecine (Farrer et al., 2020), la biologie (Saurty et al., 2016), le biomédical (Kim et al., 2019) et la nanotechnologie (Saric et al., 2019). Au vu de ces observations et dans la continuité de nos travaux antérieurs concernant la synthèse d' α -aminoacides phosphoniques hétérocycliques (Elachqar et al., 1994, Achamlale et al., 1998, Boukallaba et al., 2006 et 2007), nous avons synthétisé un nouvel aminoester phosphonique bihétérocyclique, le [4-[(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)méthyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl](benzamido)méthyl]phosphonate de diéthyle. L'approche adoptée consiste à préparer dans un premier temps, le dipolarophile hétérocyclique (2) par substitution nucléophile d'un dérivé hétérocyclique azoté (Aouine et al., 2008) sur le bromure de propargyle. Ensuite nous avons réalisé une cycloaddition 1,3 par chimie Click (Tripolszky et al., 2019) entre l' α -azidoaminométhylphosphonate de diéthyle (1) et l'alkyne hétérocyclique correspondant. Le cycloadduit (3) est obtenu de façon régiosélective avec un rendement de 90%, et caractérisé par les différentes méthodes spectroscopiques, à savoir, la RMN du 1H et du 13C unidimensionnelle 1D et bidimensionnelle 2D (1H-1H, 1H-13C), la RMN 31P couplée et découplée.

2. Résultats et discussion

L'alcyne 1-(prop-2-ynyl)-1H-benzimidazole (2) utilisé comme dipolarophile, a été préparé selon l'approche décrite dans la littérature (Aouine et al., 2008), par substitution nucléophile entre le bromure de propargyle et le benzimidazole qui se caractérise par la présence d'un proton acide. Ainsi, ce protocole a permis d'obtenir et de caractériser l'alcyne dérivé du benzimidazole (2) avec un rendement de 78%.

Le dipôle azide (1) est obtenu avec un rendement global de 85% en adoptant une stratégie de synthèse^{16a} constituée de six étapes (Elachqar et al., 1994), et nécessitant des conditions opératoires anhydre et inerte. La dernière étape permettant d'obtenir le dipôle azide (1) est l'action de l'azoture de sodium sur l' α -bromo- α -aminométhylphosphonate de diéthyle N-benzoylé.

La cyclisation par chimie Click est réalisée avec un rendement de 90%, par condensation du dipolarophile (2) et de dipôle azide (1) dans un mélange de solvant eau/éthanol (50/50), en présence du sulfate de cuivre pentahydraté et de l'ascorbate de sodium en quantité catalytique.

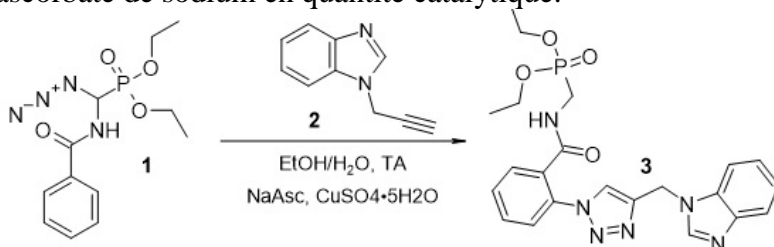


Schéma 1. Voie de synthèse du produit bihétérocyclique d' α -aminoester phosphonique

Selon la méthode d'Huisgen et les travaux précédents de notre laboratoire de recherche (Elachqar et al., 1994 – Achamlale et al., 1998), la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 conduit à la formation des deux régioisomères-1,4 et -1,5 avec une prévalence de l'isomère-1,4. Cependant, dans les conditions de la chimie Click (Tripolszky et al., 2019 – Song et al., 2018), la réaction de cycloaddition conduit sélectivement à un seul régioisomère -1,4 ou -1,5; selon la nature de l'ion métallique utilisé comme catalyseur. Ainsi, en présence des ions de cuivre II, seul l'isomère -1,4 est obtenu, alors qu'en présence du Rhodium I, seul le régioisomère-1,5 est obtenu. Pour notre part, lors de la réaction de cycloaddition utilisant le sulfate de cuivre II et l'ascorbate de sodium, nous avons obtenu un seul composé, le régioisomère-1,4, le [{4-[(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)méthyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}(benzamido)méthyl]phosphonate de diéthyle. Le dérivé bihétérocyclique de l'analogue phosphonique de la glycine N-protégé est obtenu avec un excellent rendement (90%), sous forme d'un solide blanc après chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 1/1). Le produit pur est obtenu après recristallisation dans un mélange

éther/hexane et sa structure a été établie sur la base de de la RMN ^{31}P couplée et découplée (Figures 1A et 1B), de la RMN 1D ^1H et ^{13}C (Figures 2 et 3) de la RMN 2D homonucléaire et hétéronucléaire ^1H - ^1H et ^1H - ^{13}C (Figures 4, 5 et 6).

Ainsi, Le cycloadduit (3) présente en RMN du phosphore 31 découplé un seul signal à 12,48 ppm (Figure 1A) alors que dans le spectre de RMN du ^{31}P couplé (Figure 1B), on note également un seul signal centré à 12,48 ppm, mais l'étalement de ce signal montre qu'il s'agit d'un multiplet à cause du couplage du phosphore avec les carbones et les hydrogènes voisins.

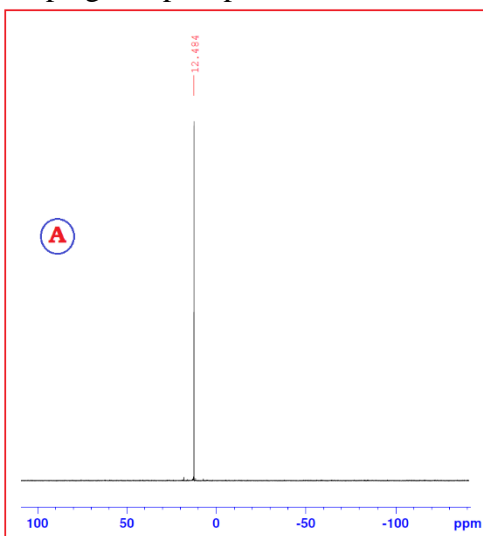


Figure 1A. Spectre RMN ^{31}P découplé du composé (3)

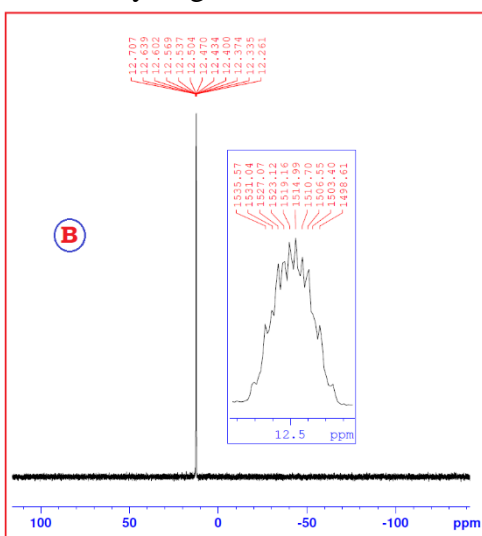


Figure 1B. Spectre RMN ^{31}P couplé du composé (3)

De plus, en RMN du ^{13}C (Figure 2), on note le couplage de l'atome du phosphore avec :

- Le carbone en α du phosphonate $^1\text{J}_{\text{P-CH}} = 183,40$ Hz,
- Le carbone du carbonyle $^3\text{J}_{\text{CO-P}} = 9$ Hz,
- Les carbones des deux groupes éthyloxy $^2\text{J}_{\text{OCH}_2\text{-P}} = 6,8$ Hz et $^3\text{J}_{\text{OCH}_2\text{CH}_3\text{-P}} = 6$ Hz.

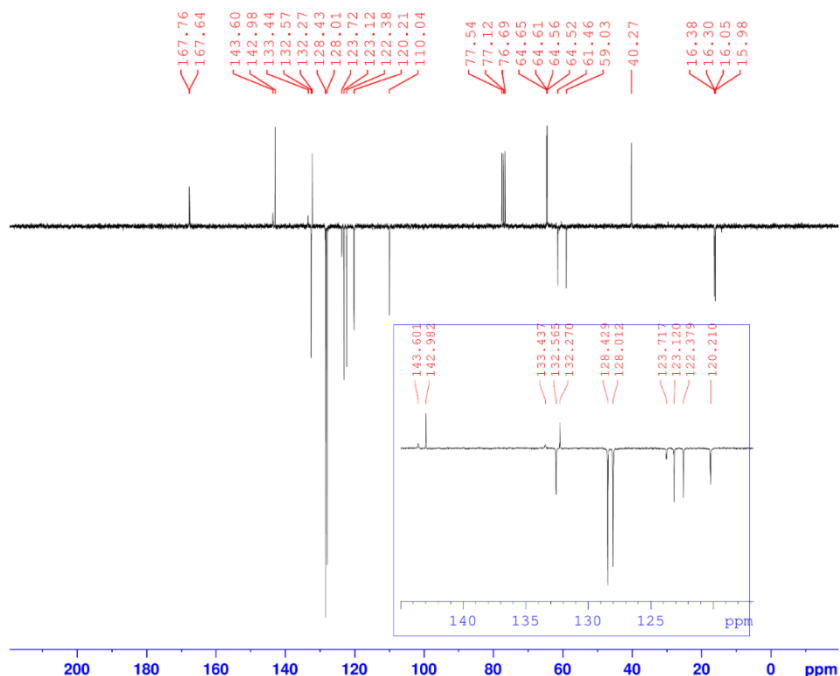
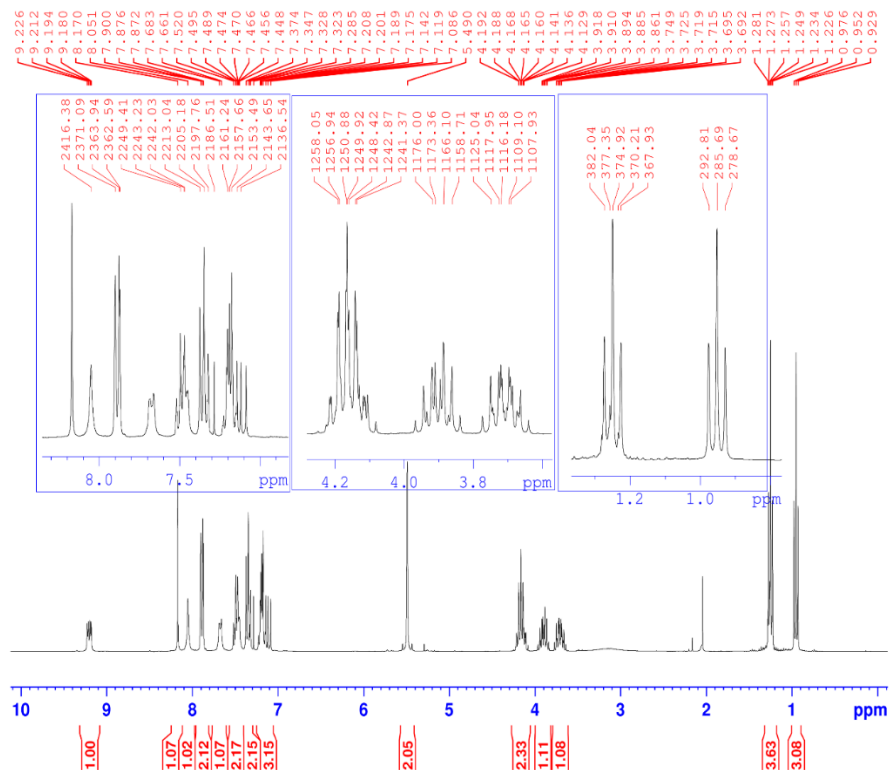


Figure2. Spectre de RMN du ^{13}C du cycloadduit (3)

Alors qu'en RMN du ^1H (Figure 3), l'atome d'hydrogène porté par le carbone en α du groupe phosphonate apparaît sous forme d'un doublet dédoublé à cause du couplage à la fois avec les atomes d'hydrogène amidique NH et le phosphore ^{31}P , $^2J_{\text{CH-P}} = 16.80$ Hz et $^3J_{\text{CH-NH}} = 9.90$ Hz. Tandis que les deux protons du premier groupement éthyloxy OCH_2CH_3 résonnent sous forme d'un quadruplet dédoublé dû au couplage à la fois avec les trois protons du groupement méthyle CH_3 et le phosphore ^{31}P , et avec des constantes de couplages $^3J_{\text{OCH}_2\text{-CH}_3} = 7$ Hz et $^3J_{\text{OCH}_2\text{-P}} = 1.5$ Hz. Finalement, les deux protons OCH_aH_b de l'autre groupement éthyloxy résonnent sous forme de deux quintuplets dédoublés car les deux protons H_a et H_b ne sont pas magnétiquement équivalents. Les constantes de couplages sont identiques aux précédentes.



Cette constatation se confirme aussi bien en RMN 2D hétéronucléaire (Figure 5). L'affectation définitive des déplacements chimiques des protons et des carbones sont ainsi présentés dans le tableau 1.

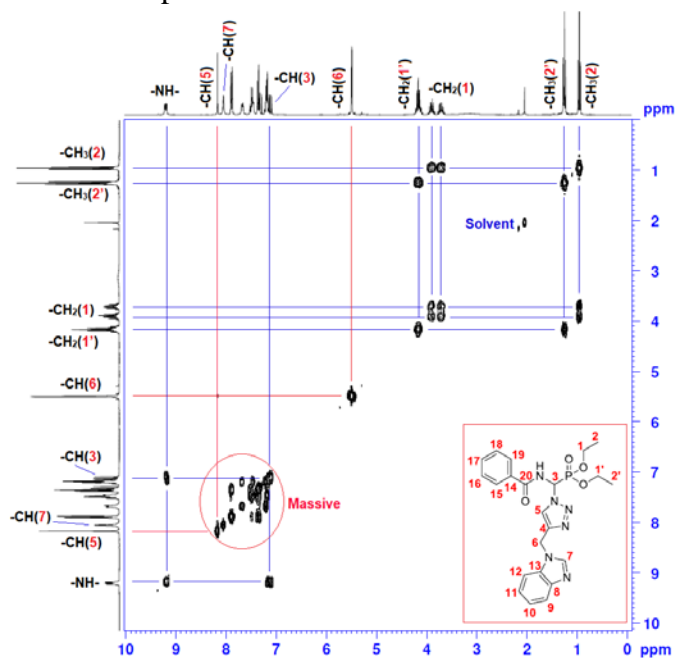


Figure 4. Spectre 2D homonucléaire ^1H - ^1H du cycloadduit (3)

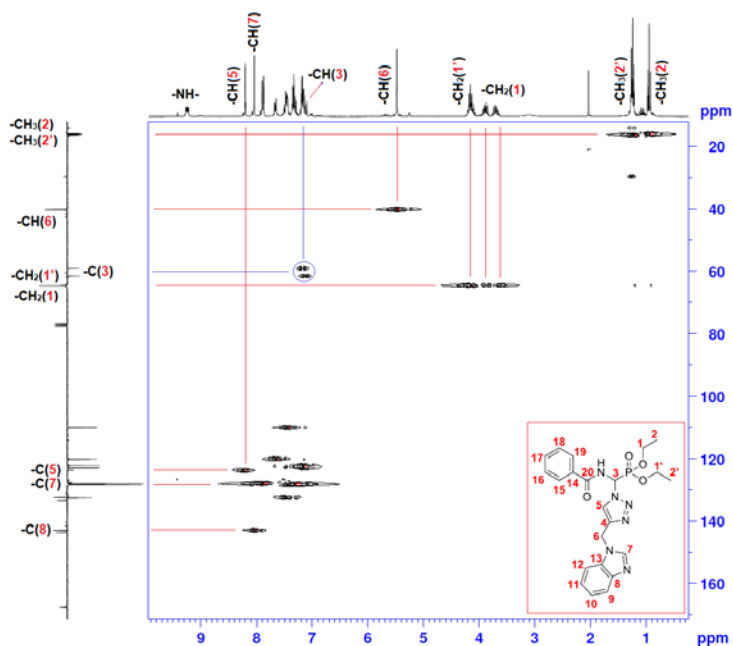


Figure 5. Spectre 2D hétéronucléaire ^1H - ^{13}C du cycloadduit (3)

Tableau 1. Données spectrales en RMN du ^1H (300.13 MHz) et en RMN du ^{13}C (75.47 MHz) du composé (3) dans CDCl_3 , y compris les résultats obtenus par HMBC de corrélation 2D homonucléaire et hétéronucléaire. Les déplacements chimiques sont en ppm et les constantes de couplage en Hertz (J en Hz).

| Position | δ_{H} | δ_{C} | Corrélation H-H | Corrélation C-H |
|----------|--|---|---|---|
| 1 | 3.69-3.91 (m) | 64.52-64.56 | $2\text{H}^1\text{-}2\text{H}^1$; $2\text{H}^1\text{-}3\text{H}^2$ | $\text{C}^1\text{-}2\text{H}^1$; $\text{C}^1\text{-}3\text{H}^2$ |
| 1' | 4.13-4.19 (m) | 64.61- 64.65 | $2\text{H}^{1'}\text{-}2\text{H}^{1'}$; $2\text{H}^{1'}\text{-}3\text{H}^{2'}$ | $\text{C}^{1'}\text{-}2\text{H}^{1'}$; $\text{C}^{1'}\text{-}3\text{H}^{2'}$ |
| 2 | 0.95 (t, $^3\text{J} = 7$) | 15.98-16.05 | $3\text{H}^2\text{-}3\text{H}^2$; $3\text{H}^2\text{-}2\text{H}^1$ | $\text{C}^2\text{-}3\text{H}^2$; $\text{C}^2\text{-}2\text{H}^1$ |
| 2' | 1.25 (t, $^3\text{J} = 7$) | 16.30-16.38 | $3\text{H}^{2'}\text{-}3\text{H}^{2'}$; $3\text{H}^{2'}\text{-}2\text{H}^{1'}$ | $\text{C}^{2'}\text{-}3\text{H}^{2'}$; $\text{C}^{2'}\text{-}2\text{H}^{1'}$ |
| 3 | 7.09-7.17 (dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 9.6$ et $^2\text{J}_{\text{H-P}} = 18.6$) | 59.03-61.46 (d, $^1\text{J}_{\text{H-P}} = 183.4$) | $1\text{H}^3\text{-}1\text{H}^3$; $1\text{H}^3\text{-HN}$ | $\text{C}^3\text{-}1\text{H}^3$ |
| 4 | - | 142.98 | - | $\text{C}^4\text{-}1\text{H}^5$; $\text{C}^4\text{-}2\text{H}^6$ |
| 5 | 8.17 (s) | 123.71 | $1\text{H}^5\text{-}1\text{H}^5$ | $\text{C}^5\text{-}1\text{H}^5$; $\text{C}^5\text{-}2\text{H}^6$ |
| 6 | 5.5 (s) | 40.27 | $2\text{H}^6\text{-}2\text{H}^6$ | $\text{C}^6\text{-}2\text{H}^6$ |
| 7 | 8.05 (s) | 128.43 | $1\text{H}^7\text{-}1\text{H}^7$ | $\text{C}^7\text{-}1\text{H}^7$ |
| NH | 9.23 (dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 9.6$ et $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 4.2$) | - | HN - HN | - |
| 20 | - | 164.7 | - | - |

L'analyse du spectre de RMN 2D hétéronucléaire du cycloadduit (3) (Figure 5) montre une parfaite corrélation, d'une part entre les protons et les carbones adjacents et d'autre part, entre les protons et les carbones voisins dans certains cas. Il faut noter également que la réalisation de ce spectre 2D hétéronucléaire nous a permis de constater que l'atome d'hydrogène porté par le carbone en α du groupement phosphonate qui résonne sous forme d'un doublet entre 59,08 et 61,51 ppm, corrèle à la fois avec son carbone et avec le carbone 5 portant le proton triazolique en position 5 à 123,72 ppm. Ce résultat est en parfait accord avec les données de la littérature sur la chimie Click, ce qui nous permet d'attribuer la structure du produit (3) à l'isomère-1,4. Cette structure est également attribuée sur la base des données de la littérature concernant les déplacements chimiques des protons triazoliques (Achlal et al., 2019 –Vorobyeva et al., 2010). Ceux en position 5 ($\delta_{\text{H}5}$) (isomère-1,4) du cycle triazolique sont plus déblindés que leurs homologues en position 4 pour l'isomère -1,5 ($\delta_{\text{H}5} > \delta_{\text{H}4}$). Leurs signaux raisonnent généralement entre 8 et 8,5 ppm. Alors qu'en RMN du ^{13}C , le carbone du cycle portant le proton triazolique en position 5 résonne aux alentours de 124 ppm

(isomère -1,4), et celui en position 4 (isomère -1,5) résonne entre 134 et 135 ppm. Ceci est dû probablement au fait que le $\underline{\text{CH}}_5$ dans l'isomère -1,4 se trouve au voisinage d'un carbone hybridé sp^2 et d'un azote hybridé sp^3 , alors que dans le cas du $\underline{\text{CH}}_4$ (isomère -1,5), l'atome de carbone est entouré par le carbone et l'azote dans un état d'hybridation sp^2 . Ce dernier est l'origine du déblindage de ce carbone portant le proton triazolique en position 4 dans l'isomère -1,5.

Nous avons également réalisé le spectre de RMN 2D hétéronucléaire avec un couplage lointain entre les atomes d'hydrogènes et les carbones voisins lointains (Figure 6). L'affectation définitive des déplacements chimiques des protons et des carbones sont ainsi présentés dans le tableau 2.

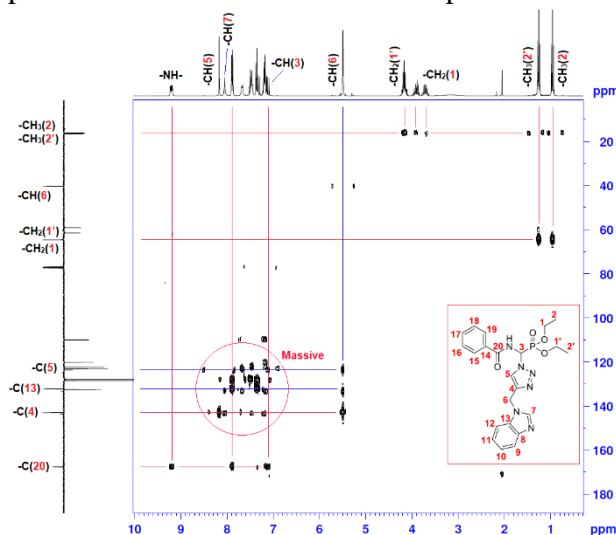


Figure 6. Spectre 2D hétéronucléaire ^1H - ^{13}C du cycloadduit (3) avec un couplage lointain

Tableau 2. Corrélations 2D homonucléaire et hétéronucléaire du cycloadduit (3)

| position | δ_{H} (ppm) | δ_{C} (ppm) | Corrélation H-H | Corrélation C-H |
|----------|---|--------------------------------------|------------------------------------|---|
| 6 | 5,5 (s, CH_2) entre les deux hétérocycles | 123,72 ; 133,44 ; 142,97 - 143.76, , | H_6 - H_6 | C_5 - H_6 , C_{13} - H_6 , C_4 - H_6 , C_8 - H_6 |
| 20 | NH: 9,12 (dd), C_3H 7,08(dd), 7.8 m | 167,68 | H_N - H_3 | C_{20} - H_N , C_{20} - H_3 , C_{20} - $\text{H}_{\text{Aromatique}}$ |

Ainsi, nous remarquons que les deux hydrogènes du carbone 6 reliant les deux hétérocycles ne corrélient pas avec le carbone adjacent mais corrélient à la fois avec :

- Les trois carbones quaternaires, 4, 8 et 13 des deux hétérocycles triazole et benzimidazole,
- Le carbone 5 portant le proton triazolique en position 5 (CH_5)

D'autre part, et contrairement à ce qui a été observé dans le spectre 2D hétéronucléaire (figure 6), nous avons repéré une unique corrélation des deux hydrogènes avec le carbone adjacent 6 reliant les deux hétérocycles.

De plus, nous avons noté une corrélation entre les hydrogènes et les carbones lointains des groupements éthoxy, qui apparaissent de part et d'autres de la diagonale, ainsi que l'absence des corrélations entre les hydrogènes et les carbones adjacents des groupes éthoxy (figure 6). Ceci à l'inverse de ce qui a été obtenu concernant la résonnance magnétique nucléaire bidimensionnelle des carbones et des hydrogènes du groupement phosphonate d'éthyle (Figure 5).

Il est à noter finalement que les corrélations entre les hydrogènes et les carbones aromatiques en RMN 2D hétéronucléaire lointain sont beaucoup plus importantes qu'en RMN 2D hétéronucléaire normale.

Sur la base de cette étude physico-chimique, nous attribuons au cycloadduit (3), la structure de l'isomère-1,4, le [4-[(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)méthyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl](benzamido) méthyl]phosphonate de diéthyle.

3. Matériels et méthodes

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil électrothermique et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC-300 MHz dans le CDCl_3 avec le TMS comme étalon interne. Les décalages chimiques (δ) et les constantes de couplage (J) sont donnés en parties par million (ppm) et en Hertz (Hz), respectivement. Les multiplicités ont été enregistrées sous la forme s (singulet), br.s (signal large), d (doublet), dd (doubletdédoublet), t (triplet), q (quadruplet) ou m (multiplet). Toutes les réactions ont été suivies par la CCM réalisée sur des plaques Merck à dos d'aluminium pré-revêtues de silice (0,2 mm, 60F254). Pour la chromatographie sur colonne, du gel de silice Merck (70-230 mesh) a été utilisé.

Réaction de cycloadditiondipolaire-1,3

Dans un ballon, on mélange 0.6g (1.9 mmol) d'azide (3) avec 0.4 g (2.2 mmol) d'alcyne dans 10 ml d'un mélange éthanol-eau (1/1). On utilise 0.05 équivalent de sulfate de cuivre pentahydraté ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) comme catalyseur avec 0,1 équivalent d'ascorbate de sodium (As-Na). Le mélange est abandonné sous agitation à température ambiante pendant 24h.

A la fin de la réaction, on filtre le précipité et on évapore sous vide le solvant, puis le brut obtenu est lavé avec de l'eau afin d'éliminer les traces de sel restantes. On extrait avec le dichlorométhane la phase organique qui est ensuite séchée avec le Na_2SO_4 , puis on le solvant est évaporé et le résidu est chromatographié sur colonne à gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/ hexane).

((4-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)(benzamido)méthyl)phosphonate de diéthyle (3) : solide blanc ; Rdt. = 90% ; R_f = 0.4 (éther/méthanol 5%) ; F = 226 – 228 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0.95 (t, 3H, ³J = 7Hz, -CH₂-CH₃) ; 1.25 (t, 3H, ³J = 7Hz, -CH₂-CH₃) ; 3.70-4.20 (3 m, 1H + 1H + 2H, 2 x (P-O-CH₂-CH₃)) ; 5.5 (s, 2H, triazo-CH₂-Ht) ; 7.08-7.17 (dd, 1H, ³J = 9.9 Hz, ²J = 16,8 Hz, NH-CH-P) ; 7.28-7.37 (m, 2H, 2H_{arom(Ph)}) ; 7.44-7.52 (m, 2H, 2H_{arom(Ph)}) ; 7.66-7.68 (m, 1H, 1H_{arom(Ph)}) ; 7.36 (d, 2H, ¹J = 8Hz, 2H_{arom(Benz)}) ; 7.88 (d, 2H, J = 8Hz, 2H_{arom(Benz)}) ; 8.05 (s, 1H, 1H_{arom(Benz)}) ; 8.17 (s, 1H, 1H_{arom(Triaz)}) ; 9.18-9.22 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 9.6 Hz, ³J_{H-P} = 4.2 Hz, NH-CH-P).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 15.98-16.05 (1C, (-CH₂-CH₃)) ; 16.30-16.38 (1C, (-CH₂-CH₃)) ; 40.27 (1C, triaz-CH₂-) ; 59.03-61.46 (1C, -CH-P, d, ¹J_{H-P} = 183.4 Hz) ; 64.60 (2C, 2 x (O-CH₂-CH₃)) ; 110.04 ; 120.21 ; 123.12 ; 123.38 ; 128.01 ; 128.43 ; 132.27 ; 132.57 ; 133.44 ; 143.60 (13C_{arom}) ; 123.72 (1C, C_{t(triaz)}) ; 142.98 (1C, C_{q(triaz)}) ; 167.68 (1C, CO).

Conclusion

En résumé, la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre l'azide (1) et l'alcyne hétérocyclique (2) terminal permet d'accéder de façon régiosélective à l'isomère -1,4 (3) avec un excellent rendement. La caractérisation de la structure du [{4-[(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)méthyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}(benzamido)méthyl]phosphonate de diéthyle a été réalisée au moyen de la spectroscopie RMN 1D et 2D, et en se basant également sur les données de la littérature. L'évaluation des activités anticorrosion et biologique du produit synthétisé fait l'objet de travaux en cours.

References:

1. Achamlale S., Alami A., Aouine Y. (2019). Structure assignment of N-protected 2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-glycine derivatives by chemical and spectroscopic methods. Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry, 18, 61-69. <https://doi.org/10.48369/IMIST.PRSM/jmch-v18i3.18502>.
2. Achamlale S., Elachqar A., El Hallaoui A., El Hajji S., Alami A., Roumestant ML., Viallefont P. (1998). Synthesis of biheterocyclic α-amino phosphonic acid derivatives. Phosphorus, Sulfur, and Silicon, 140, 103-111. <https://doi.org/10.1080/10426509808035736>.
3. Albrand JP (1969). R.M.N. de composés organophosphorés : non équivalence de protons méthyléniques en α d'un phosphore asymétrique. Application à l'étude des constantes de couplage J_{P,H}, J_{H,H}. Rapport CEA-R-3733, pages 73-75.

http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/35/094/35094997.pdf

4. Aouine Y., Faraj H., Alami A., El Hallaoui A., Elachqar A., El Hajji S., Kerbal A., Labriti B., Martinez J., Rolland V. (2008). Synthesis of new triheterocyclic compounds, precursors of biheterocyclic amino acids. *Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry*, 7, 45-49. <https://doi.org/10.48369/IMIST.PRSM/jmch-v7i1.2881>.
5. Boukallaba K., Elachqar A., El Hallaoui A., Alami A., El Hajji S., Labriti B., Rolland V. (2006). Synthesis of new α -heterocyclic α -amino phosphonates. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 181, 819-823 <https://doi:10.1080/10426500500272046>.
6. Boukallaba K., Elachqar A., El Hallaoui A., Alami A., El Hajji S., Labriti B., Rolland V. (2007). Synthesis of α -heterocyclic α -amino phosphonates, Part II: morpholine, piperidine, pyrrolidine, tetrahydrofurylmethylamine, N-benzyl-N-methylamine, and aniline derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 182, 1045-1052. <https://doi:10.1080/10426500601093739>.
7. Cherkasov RA., Galkin VI. (1998). The Kabachnik–Fields reaction: synthetic potential and the problem of the mechanism. *Russian Chemical Reviews*, 67, 857-882. <https://doi:10.1070/RC1998v067n10ABEH0004>.
8. Chiminazzo A., Giuseppe B., Alessia F., Chiara F., McKenna C., Dalle carbonare LG., Scarso A. (2019). Diketopyrrolopyrrole bisphosphonate conjugate: a new fluorescent probe for in vitro bone imaging. *Chemistry - A European Journal*. <https://doi:10.1002/chem.201805436>.
9. Damiche R., Chafaa S. (2016). Synthesis of new bioactive aminophosphonates and study of their antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial activities as well the assessment of their toxicological activity. *Journal of Molecular Structure*, 1130, 1009-1017. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.10.054>.
10. Danne AB., Satish VA., Tejshri RD., Madiha MS., Bapurao BS. (2018). One-pot facile synthesis of novel 1,2,3-triazole-appended α -amino phosphonates. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 16, 953-961. <https://doi.org/10.1007/s13738-018-1571-0>.
11. Dormehl I., Louw W., Milner R., Kilian E., Schneeweiss F. (2011). Biodistribution and pharmacokinetics of variously sized molecular radiolabelled polyethyleneiminomethyl phosphonic acid as a selective bone seeker for therapy in the normal primate model. *Arzneimittelforschung*, 51, 258-263. <https://doi:10.1055/s-0031-1300033>.

12. Elachqar A., El Hallaoui A., Roumestant ML., Viallefont P. (1994). Synthesis of heterocyclic α -amino phosphonic acids. *Synthetic Communications*, 24, 1279-1286. <https://doi:10.1080/00397919408011729>.
13. Fang Y-L., Wu Z-L., Xiao M-W., Tang Y-T., Li K-M., Ye J., Xiang J-N., Hu, A-X. (2016). One-pot three-component synthesis of novel diethyl ((2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)(arylamino)methyl)phosphonate as potential anticancer agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 17, 653. <https://doi.org/10.3390/ijms17050653>.
14. Farrer NJ., Griffith DM. (2020). Exploiting azide-alkyne click chemistry in the synthesis, tracking and targeting of platinum anticancer complexes. *Current Opinion in Chemical Biology*, 55, 59-68. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.12.001>.
15. Hudson HR., Tajti Á., Bálint E., Czugler M., Karaghiosoff K., Keglevich G. (2020). Microwave-assisted synthesis of α -amino phosphonates with sterically demanding α -aryl substituents. *Synthetic Communications*, 55, 59-68 <https://doi:10.1080/00397911.2019.1679186>.
16. Huisgen R. In : A. Padwa, Ed., Wiley, New York, (1984). 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. <https://doi:10.1080/10426509908546206>.
17. Iwanejko J., Wojaczyńska E., Turlej E., Maciejewska M., Wietrzyk J. (2020). Octahydroquinoxalin-2(1H)-one-based aminophosphonic acids and their derivatives-Biological activity towards cancer cells. *Materials*, 13, 2393 <https://doi.org/10.3390/ma13102393>.
18. Kim E., Koo H. (2019). Biomedical applications of copper-free click chemistry: in vitro, in vivo, and ex vivo. *The Royal Society of Chemistry*, 10, 7835-7851. <https://doi.org/10.1039/c9sc03368h>.
19. Li W., Wang Y., Xu D. (2018). Asymmetric synthesis of α -amino phosphonates by using cinchona alkaloid-based chiral phase transfer catalyst. *European Journal of Organic Chemistry*. <https://doi:10.1002/ejoc.201801013>.
20. Maestro A., Martinez de Marigorta E., Palacios F., Vicario J. (2020). α -Imino phosphonates: useful intermediates for enantioselective synthesis of α -amino phosphonates. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 9, 538-548. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202000039>.
21. Nayab RS., Maddila S., Krishna MP., Salam JJT., Thaslim BS., Chintha V., Wudayagiri R., Nagam V., Tartte V., Chinnam S. (2020). In silico molecular docking and in vitro antioxidant activity studies of novel α -amino phosphonates bearing 6-amino-1,3-dimethyl uracil. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 40, 166-172. <https://doi.org/10.1080/10799893.2020.1722166>.

22. Orsini F., Sello G., Sisti M. (2010). Amino phosphonic acids and derivatives. Synthesis and biological applications. *Current Medicinal Chemistry*, 17, 264-289. <https://doi:10.2174/092986710790149729>.
23. Saric I., Peter R., Kolypadi Markovic M., Jelovica Badovinac I., Rogero C., Ilyn M., Kenz M., Ambrožić G. (2019). Introducing the concept of pulsed vapor phase copper-free surface click-chemistry using the ALD technique. *Chemical Communications*, 55, 3109-3112. <https://doi.org/10.1039/C9CC00367C>.
24. Saurty M., Sanson R., Amrane R., Rubinstein E. (2016). La chimie-click débusque les substrats d'ADAM10. *Médecine/Sciences*, 32, 836-839 <https://doi.org/10.1051/medsci/20163210015>.
25. Shaikh S., Dhavan P., Pavale G., Ramana MMV., Jadhav, BL. (2020). Design, synthesis and evaluation of pyrazole bearing α -aminophosphonate derivatives as potential acetylcholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*, 103589. <https://doi:10.1016/j.bioorg.2020.103589>.
26. Skoreński M., Milewska A., Pyrc K., Sieńczyk M., Oleksyszyn J. (2019). Phosphonate inhibitors of West Nile Virus NS2B/NS3 protease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34, 8-14. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1506772>.
27. Song W., Zheng N., Li M., Ullah K., Zheng Y. (2018). Rhodium(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (RhAAC) of internal alkynylphosphonates with high regioselectivities under mild conditions. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 360, 2429-2434. <https://doi:10.1002/adsc.201800336>.
28. Tripolszky A., Németh K., Szabó PT., Bálint E. (2019). Synthesis of (1,2,3-triazol-4-yl)methyl phosphinates and (1,2,3-triazol-4-yl)methyl phosphates by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Molecules*, 24, 2085. <https://doi:10.3390/molecules24112085>.
29. Tripolszky A., Tóth E., Szabó PT., Hackler L., Kari B., Puskás LG., Bálint E. (2020). Synthesis and in vitro cytotoxicity and antibacterial activity of novel 1,2,3-triazol-5-yl-phosphonates. *Molecules*, 25, 2643. <https://doi.org/10.3390/molecules25112643>.
30. Vorobyeva DV., Karimova NM., Vasilyeva TP., Osipov SN., Shchetnikov GT., Odinets IL., Röschenthaler G-V. (2010). Synthesis of functionalized α -CF₃- α -aminophosphonates via Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition. *Journal of Fluorine Chemistry*, 131, 378-383. <https://doi:10.1016/j.jfluchem.2009.12.003>.
31. Yan Z., Wu B., Gao X., Chen M-W., Zhou Y-G. (2016). Palladium-catalyzed enantioselective synthesis of α -amino phosphonates. *Synfacts*, 12, 0483-0483. <https://doi:10.1055/s-0035-1562070>.