

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

N° d'ordre : 48/2018

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mlle : Dounia JEROUNDI

Spécialité : **Chimie des Molécules Bioactives**

Sujet de la thèse :

**NOUVEAUX HÉTÉROCYCLES DÉRIVÉS DE
TETRATHIAFULVALENE ET PYRROLOBENZODIAZEPINE:
SYNTHÈSE, CARACTÉRISATION ET ÉTUDE DES
PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES ET ANTI-CORROSIVES.**

Thèse présentée et soutenue le 26/10/2018 à 15h devant le jury composé de :

Nom Prénom	Titre	Établissement	
BEN TAMA Abdeslam	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Président
KHOULI Mostafa	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal	Rapporteur
GUENOUN Farhate	PES	Faculté des Sciences de Meknès	Rapporteur
BOUKIR Abdellatif	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Rapporteur
KANDRI RODI Youssef	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Examineur
SABIR Safia	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Examineur
EL HADRAMI El Mestafa	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeur de thèse
CHAKROUNE Said	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeur de thèse

Laboratoire d'accueil : **LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUÉE**

Établissement : Faculté des Sciences et Techniques de Fès

A mes très chers parents,

A mes chères et adorables sœurs,

A passidi lahbib,

A mes oncles.

Remerciements

“La reconnaissance est la mémoire du cœur”

Bonjour à toi, lecteur (rice), je sais que ces pages de remerciements constitueront peut être ta seule confrontation avec ce manuscrit de thèse alors il me faut les écrire de manière à faire honneur à cette lecture. Cette thèse est une étape dans ma vie, je suis ravie de l’avoir passée avec tous les gens dont je vais parler ci-dessous.

Je débute donc ces remerciements par ceux adressés au directeur du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, Monsieur le Professeur **BEN-TAMA Abdeslam** pour m’avoir accueillie au laboratoire et pour m’avoir fait l’honneur d’accepter de présider le jury de soutenance ainsi que pour sa participation effective pour la réalisation de ce travail.

Je suis particulièrement reconnaissante envers les autres membres de jury pour avoir accepté d’en faire partie.

Je remercie Monsieur le Professeur **KHOULI Mostafa** d’avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Mes remerciements sont également adressés à Monsieur le Professeur **GUENOUN Farhate** d’avoir accepté d’examiner ce travail de thèse.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance à Monsieur le Professeur **BOUKIR Abdellatif** pour son aide et ses conseils pertinents ainsi que d’avoir accepté de juger ce travail de thèse et d’en être rapporteur.

Que les Professeurs **KANDRI RODI Youssef** et **SABIR Safia** soient assurés de ma plus profonde reconnaissance pour avoir acceptés de juger ce travail de thèse.

Mes remerciements vont au Professeur **EL HADRAMI El Mestafa** pour m’avoir intégrée dans son équipe afin que je puisse effectuer cette thèse. Je souhaite le remercier pour toute la confiance et la disponibilité qu’il m’a accordée durant ces années.

S’il m’a été donné l’opportunité d’effectuer cette thèse c’est en partie grâce au Professeur **CHAKROUNE Said**, que je le dois. Puisque c’est lui qui m’avez initié à la vie scientifique lors de mon Master, et d’avoir ensuite m’orienter dans cette voie dont je suis allée jusqu’à la fin du doctorat. Je garderai toujours en mémoire la première fois dont il m’a proposé de travailler et mener à bien ce travail de thèse. J’ai beaucoup appris et évolué à ses côtés et je ne le remercierai jamais assez. Je tiens à lui témoigner toute ma gratitude pour tous les conseils,

orientations et encouragements car il a toujours su « me remettre sur les rails » dans les moments d'égarement et de découragement. Merci également aux moments de travail partagés et les discussions scientifiques où il parvient à répondre précisément aux questions, parfois, si mal posées. Je souhaite le remercier pour toute la confiance et la disponibilité qu'il m'a accordée durant ses années. Outre de grandes compétences scientifiques, il possède de grandes qualités humaines. Un grand merci d'avoir accepté d'encadrer mon Master, d'avoir ensuite supervisé également mon travail lors de cette thèse et d'avoir été si présent jusqu'au bout.

J'ai ensuite eu l'honneur de partager beaucoup de bons moments de travail et d'amitié avec les personnes côtoyées au laboratoire LCOA, en particulier, Fatima Zahrae (pour nos moments de papotages et de complicité lors de nos déboires de manip ☺), Selma (pour notre exploration "on the roof", mission Lacoste et la scène de Jackie Chan ☺), Meriem (pour nos voyages agréables et instructifs ... et je m'arrête là ☺), le gang « double A » Ayman et Ali (pour presque les 300 jours animés où il y'a pas de place pour l'ennui ☺), Youssef (mon pikwik ☺), Hjouji (pour nos propres expériences et manip fascinantes ☺), notre artiste Ismail (j'oublierai jamais le jour de ta répétition musicale à ...). Merci également à Yassir, Fatema, Azzedine, Rachid, Zineb, Yassine, Mouad, Mourad, Naima, Asmae et toutes les personnes du laboratoire qui ont contribué de près ou de loin à l'achèvement de ce travail.

Un autre des bonheurs qu'il est possible de trouver au LCOA, LCA et le département de biologie est la diversité des recherches qui y ont cours. Donc merci à toutes ces personnes pour les discussions que j'ai pu avoir – scientifiques ou non d'ailleurs – à la buvette, autour d'un café (personnellement, sentir l'odeur ça me suffisait☺), ou alors dans un couloir, ou encore quand je venais directement vous voir dans vos laboratoires.

Maintenant, je tiens à remercier mon papa, ma maman, mes deux sœurs Chaimae et Bouchra ainsi que Passidi lahbib, pour m'avoir tant soutenue et surtout supportée durant ces années. Merci beaucoup d'avoir cru en moi et d'avoir toujours été fiers de moi. Merci de m'avoir permis de continuer jusque-là sans jamais me juger mais en m'accompagnant toujours. Merci d'être vous, et de m'avoir donnée les clefs nécessaires pour que je puisse appréhender, comprendre et m'insérer dans notre monde. Ce doctorat est aussi la vôtre.

Finalement, mes remerciements les plus importants vont à toute ma très grande famille qui m'ont soutenue, supportée et aidée jusqu'à la fin de cette épreuve sans jamais cesser de croire en mes capacités et en ma volonté de réussir. Merci à ma cousine Najia, mon cousin

Mohammed, qui seront bientôt Docteur également, je leur souhaite bon courage. Mes oncles Larbi, Hbib Said, Najib, et Abdelhadi, votre soutien a été d'une grande importance pour moi. Je remercie également ma copine d'enfance Houria et mon cousin Mohammed. Une page entière ne suffirait pas à citer leurs noms mais ils sont tous dans mon cœur.

Toutes ces années m'ont permis d'évoluer grandement scientifiquement mais également humainement, et cela grâce à vous.

Table de matière

Liste des abréviations & Symboles	v
Liste des figures	vi
Liste des Schémas	ix
Liste des Tableaux	xi
INTRODUCTION GENERALE	1
<i>REFERENCES</i>	5
PARTIE I : NOUVEAUX HETEROCYCLES POSSEDANT LE MOTIF <i>dmit</i> : SYNTHÈSE, CARACTERISATION ET METHODES D'ÉVALUATION DU POUVOIR INHIBITEUR DE CORROSION	6
<i>CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</i>	7
I. Introduction	8
II. Etude bibliographique : Présentation du motif TTF	8
1. Propriétés physico-chimiques	9
2. Matériaux moléculaires élaborés à partir de TTF	11
3. Tendances actuelles dans le développement des dérivés du TTF	13
4. Différentes modifications apportées au squelette TTF	17
5. Nouvelles applications du noyau TTF	18
III. Conclusion	20
<i>CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET CARACTERISATION DE NOUVELLES MOLECULES DONNEURS π DE TYPE TTF ET <i>dmit</i></i>	21
<i>Objectif du travail</i>	22
I. Différentes voies de synthèse des donneurs π de type <i>dmit</i>	22
1. Voie A	22
2. Voie B	23
3. Voie C	24
II. Stratégies de synthèse des TTFs	25
1. Condensation de deux sels de dithiolium	25
2. Condensation de type Wittig	26
a. Par action d'une base sur un sel de phosphonium	26
b. Par l'intermédiaire d'un phosphonate	27
c. Couplage croisé de chalcogénones	27
III. SYNTHÈSE DES PRECURSEURS	29
1. Synthèse du bis(tétrabutylammonium)-bis(2-thioxo-1,3-dithiole-4,5-dithiolate) de zinc	29
2. Synthèse des 4,5-bis(alkylthio)-1,3-dithiole-2-thiones	30
3. Couplage croisé des chalcogènes dans le triéthyl phosphite	31
4. Préparation du composé 2,3-6,7-(2-hydroxyéthylidithio)TTF par auto-condensation	32
IV. Conclusion	35
<i>REFERENCES</i>	36
<i>CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE NOUVEAUX SYSTEMES POLYHETEROCYCLIQUES PAR CYCLOADDITION DIPOLAIRE 1,3</i>	39
I. Introduction	40
II. Rappels bibliographiques sur les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3	40
1. Oxydes de nitriles	41
a. Méthode de génération de l'oxyde de nitrile	41
b. Réactivité des oxydes de nitrile	41
c. Intérêt biologique des dérivés de l'isoxazole et de l'isoxazoline	43
<i>i. Activité anti-inflammatoire</i>	43
<i>ii. Activité antituberculeuse</i>	43
<i>iii. Activité antitumorale</i>	44
<i>iv. Activité antivirale</i>	44

2. Azides	44
a. Méthodes de génération des azides.....	45
b. Réactivité.....	46
c. Intérêt biologique des triazoles:.....	48
i. <i>Activité antibactérienne</i>	48
ii. <i>Activité anticancéreuse</i>	49
iii. <i>Activité antioxydante</i>	49
iv. <i>Activité antivirale</i>	50
III. Résultats et discussion	50
1. Préparation des azides.....	50
2. Préparation d'azoture de glucose anomérique et galactose anomérique	51
3. Préparation de l' α -azidoglycinate de méthyle N-benzoylé	51
4. Préparation des oximes	52
IV. Conclusion.....	52
<i>But de la présente recherche</i>	53
I. Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 sur le noyau <i>1,3-dithiole-2-thione</i>	53
II. Etude bibliographique des réactions de cycloaddition sur TTF et les thiones.....	53
1. Condensation de la propargyle thione avec l'oxyde de nitrile	56
2. Condensation de la propargyl-thione avec les azides.....	60
III. Conclusion	63
<i>Partie expérimentale</i>	64
<i>Notes techniques</i>	65
<i>REFERENCES</i>	84
<i>CHAPITRE IV : ETUDE DES COMPOSES SOUFRES EN TANT QU'INHIBITEURS VIS-A-VIS DE LA CORROSION DE L'ACIER DOUX EN MILIEU HCl IM</i>	87
<i>Introduction</i>	88
A. Aspects bibliographiques	89
I. Généralités sur la corrosion des métaux et des alliages.....	89
1. Définition	89
2. Classification de la corrosion	89
a. Corrosion chimique.....	90
b. Corrosion bactérienne.....	90
c. Corrosion électrochimique.....	90
II. Généralités sur l'utilisation des inhibiteurs de corrosion	90
1. Définition	91
2. Propriétés et conditions d'utilisation	91
3. Utilisations industrielles courantes	91
4. Classes d'inhibiteurs	91
5. Classement selon la nature des molécules organiques	92
a. Inhibiteurs minéraux	92
b. Inhibiteurs organiques	92
6. Comportement des inhibiteurs organiques en milieu acide.....	93
a. Adsorption physique	93
b. Adsorption chimique	93
7. Mécanismes d'action.....	94
8. Hétérocycles utilisés comme inhibiteurs de corrosion en milieu acide.....	94
III. Méthodes d'étude des inhibiteurs de corrosion.....	95
1. Méthodes gravimétriques	96
2. Méthodes électrochimiques.....	96
IV. Conclusion.....	97
B. Etude de l'inhibition de la corrosion de l'acier doux en milieu acide par les composés soufrés	98
I. Introduction	98
II. Conditions de travail	98
1. Matériau utilisé	98
2. Préparation des plaques.....	98
3. Préparation de la solution corrosive.....	99

4. Etude gravimétrique	99
a. Essais de corrosion	99
b. Mesure de la vitesse de corrosion	99
5. Etude électrochimique	99
III. Effet inhibiteur des composés <i>dmit</i> sur l'acier doux en milieu HCl 1M	100
1. Inhibiteurs utilisés	100
2. Etude gravimétrique	101
3. Mesures électrochimiques	102
a. Courbes de polarisation	102
b. Spectroscopie d'impédance électrochimique	104
c. Isotherme d'adsorption et paramètres thermodynamiques	106
IV. Etude comparative de l'effet inhibiteur de corrosion de l'acier doux en milieu HCl 1M des composés TTF	108
1. Les inhibiteurs et matériau testés	109
2. Etude gravimétrique	109
3. Etudes électrochimiques	110
a. Courbes de polarisation	110
b. Spectroscopie d'impédance électrochimique	113
c. Isothermes d'adsorption	115
<i>Conclusion</i>	115
<i>REFERENCES</i>	117

PARTIE II : NOUVEAUX HETEROCYCLES POSSEDANT LE NOYAU PYRROLOBENZODIAZEPINE : SYNTHÈSE, CARACTERISATION ET EVALUATION BIOLOGIQUE 121

<i>CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE, LA REACTIVITE ET L'ACTIVITE BIOLOGIQUE DE LA PYRROLOBENZODIAZEPINE</i>	122
I. Généralités	123
II. Les aspects synthétiques de la 1,4-benzodiazépine	124
III. Etude bibliographique sur les pyrrolobenzodiazépines	125
IV. Méthodes de synthèse de la PBD	128
V. Réactivité de la pyrrolobenzodiazépine	131
1. Sulfuration	131
2. Bromation	133
3. Chloration	133
VI. Propriétés pharmacologiques des dérivés de la PBD	133
VII. Conclusion	137
<i>REFERENCES</i>	138
<i>CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX ANALOGUES DE LA PYRROLOBENZODIAZEPINE</i>	142
I. Introduction	143
II. Synthèse des dérivés de la pyrrolobenzodiazépine	143
1. Synthèse de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-2,5-dione	143
2. Alkylation de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione	145
a. Action du 2-(chlorométhyl)pyridine : 64i	147
b. Action du bromoacétate d'éthyle : 64j	149
c. Action du bromure d'allyle : 64d	150
d. Action du bromure de propargyle : 64f	152
3. Synthèse et caractérisation d'oxazolidinyléthylpyrrolobenzodiazépine	153
a. Voies de synthèse d'oxazolidinones	154
i. Synthèse à partir d'amino-alcools	154
ii. Synthèse à partir d'hétérocycles	154
b. Synthèse d'oxazolidinone par alkylation de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione	155
c. Mécanisme réactionnel et caractérisation	156

III. Conclusion	158
<i>Partie expérimentale</i>	159
<i>REFERENCES</i>	167
<i>CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE NOUVEAUX SYSTÈMES POLYHÉTÉROCYCLIQUES PAR CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3</i>	168
I. Introduction	169
II. Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 sur la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione	169
1. Etude bibliographique sur réactions de cycloaddition avec la PBD	169
2. Condensation de la N-allylPBD avec l'oxyde de nitrile	172
3. Condensation de la N-propargylPBD avec les azotures	175
III. Conclusion	179
<i>Partie expérimentale</i>	180
<i>REFERENCES</i>	186
<i>CHAPITRE IV : ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE DES DÉRIVÉS DE LA PYRROLOBENZODIAZÉPINE</i>	187
<i>Introduction</i>	188
A. Rappels bibliographiques	189
I. Résistance aux antibiotiques	189
II. Généralités sur les bactéries et champignon choisis pour l'étude de l'activité antimicrobienne	189
1. Caractéristiques des souches bactériennes utilisées	189
a. Escherichia Coli	189
b. Staphylococcus aureus	190
c. Staphylococcus saprophyticus	191
d. Aeromonas hydrophila ¹	191
e. Acinetobacter baumannii	191
f. Vibrio cholerae	192
g. Klebsiella pneumoniae	192
2. Caractéristique de la souche fongique utilisée	193
a. Aspergillus niger	193
III. Méthode d'étude du pouvoir antimicrobien	193
IV. Propriétés biologiques de la pyrrolobenzodiazépine	194
1. Activité antibactérienne	194
2. Activité antifongique	195
V. Matériel et méthodes	196
1. Produits testés	196
2. Choix et origine des souches	197
3. Préparation de la gamme de concentration des différents composés	197
4. Milieux de culture	197
5. Technique de diffusion sur gel	198
6. Détermination de la CMI par micro méthode	198
7. Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB)	199
VI. Résultats et discussion	200
<i>Conclusion</i>	202
<i>REFERENCES</i>	203
<i>CONCLUSION GÉNÉRALE</i>	205

Liste des abréviations & Symboles

<u>A</u>		MH	Muller-Hinton
Ar	Aromatique	<u>N</u>	
ADP	Adénosine diphosphate	NBS	N-bromosuccinimide
APT	Acyl-protein thioesterase	<u>P</u>	
ADN	Acide désoxyribonucléique	ppm	Partie par million
<u>B</u>		Pd	Palladium
BHT	<i>t</i> -butylhydroxytoluène	PBD(s)	Pyrrrolobenzodiazépine(s)
Bn	Benzyle	<u>R</u>	
BTBA	Bromure de tétra- <i>n</i> -butylammonium	<i>R</i>	Constante universelle des gaz parfait
<u>C</u>		R^2	Coefficient de régression
CMI	Concentration minimale inhibitrice.	R_{ct}	Résistance de transfert de charge
CMB	Concentration minimale bactéricide.	Rdt	Rendement
CCM	Chromatographie sur couche mince	R_f	(Rapport frontal) Mobilité relative sur ccm
C_{dl}	Capacité de double couche	RMN ¹³ C	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13
C_R	Vitesse de corrosion	RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire du proton
C_{inh}	Concentration de l'inhibiteur	RX	Rayon X
Cq	Carbone quaternaire	rt	Room temperature
CTP	Catalyse par transfert de phase	<u>S</u>	
<u>D</u>		s	Singulet
d	Doublet	SN2	Substitution nucléophile bimoléculaire
dd	Doublet dédoublé	<u>T</u>	
<i>dmit</i>	dimercaptoisotrithione	t	triplet
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	<i>t</i>	Temps
DMSO	Diméthylsulfoxyde	T°	Température
<u>E</u>		TA ou	Température ambiante
E_{corr}	Potentiel de corrosion	T_{amb}	
et al.	et autres	TCNQ	Tétracyanoquinodiméthane
éq	équivalent	T_f	Température de fusion
<u>H</u>		TFA	Acide trifluoroacétique
h	Heure	THF	Tétrahydrofurane
<u>I</u>		TMS	Tétraméthylsilane
I_{corr}	Densité de courant de corrosion	TTF	Tétrathiafulvalène
Inh	Inhibiteur	<u>V</u>	
<u>J</u>		VIH	Virus d'immunodéficience humain
J	Constante de couplage	<u>W</u>	
<u>K</u>		<i>w</i>	Vitesse de corrosion d'acier
K	Kelvin	<i>W</i>	Poids de la plaque d'acier
<i>k</i>	Constante de vitesse	Δ	Chauffage
<i>K</i>	Constante liée à K_{ads}	δ	Déplacement chimique (ppm)
K_{ads}	Constante du processus d'adsorption à l'équilibre	°C	Degré Celsius
<u>L</u>		β_a	Pente de Tafel anodique
LPS	Lipopolysaccharide	β_c	Pente de Tafel cathodique
<u>M</u>		η, E_I	L'efficacité d'inhibition
m	Multiplet	ΔG°_{ads}	L'énergie libre de Gibbs
MS	Spectrométrie de Masse	θ	Couverture de surface
MOM-Cl	Chlorométhoxyméthane		

Liste des figures

Figure 1 : Structure du donneur (TTF) et d'accepteur (TCNQ) d'électrons π	3
Figure 2 : Structures d'alkaloïdes de la 1,4-pyrrolobenzodiazépine.....	3
Figure 3 : Quelques structures contenant l'atome de soufre à effet pharmacologique.....	8
Figure 4 : Structures des hétérocycles TTF et dmit.....	9
Figure 5 : Les états stables d'oxydation du système 1,3-dithiole.....	9
Figure 6 : Voltampérogramme du TTF (10^{-3} M dans CH_3CN , TBAPF_6 (10^{-3} M)).....	10
Figure 7 : Structure du composé pérylène.....	11
Figure 8 : Structure des molécules formant le complexe de transfert de charge TTF-TCNQ.....	11
Figure 9 : Structure cristalline du sel $[\text{TTF}^+][\text{TCNQ}^-]^4$	12
Figure 10 : Evolution de la conductivité du complexe TTF-TCNQ en fonction de la température.....	12
Figure 11 : Structure du tétraméthyltétrasélnafulvalène.....	12
Figure 12 : Structure du composé bis-éthylènedithiotétrathiafulvalène.....	13
Figure 13 : a) ORTEP du sel de transfert de charge $[(1)_2]_3$. b) Représentation de la structure cristalline avec vue sur le plan alternatif.....	15
Figure 14 : Modifications structurales du noyau TTF.....	18
Figure 15 : Diverses applications du motif TTF.....	18
Figure 16 : Exemples de macrocycles incluant le squelette TTF.....	19
Figure 17 : Structures de polymères à base de TTF.....	19
Figure 18 : Spectre RMN ^1H du composé 17a (CDCl_3).....	33
Figure 19 : Spectre RMN ^{13}C du composé 17a (CDCl_3).....	34
Figure 20 : ORTEP du composé 17a	34
Figure 21 : Structure de la Valdécocixib.....	43
Figure 22 : Structure de la cyclosérine.....	43
Figure 23 : Structure de l'acivicine.....	44
Figure 24 : Dérivé de l'isoxazole à activité antivirale.....	44
Figure 25 : Quelques dérivés de triazole à activité antibactérienne.....	48
Figure 26 : Dérivé du triazole à activité anticancéreuse.....	49
Figure 27 : Dérivé de triazole à activité antioxydante.....	49
Figure 28 : Dérivé de triazole à activité antivirale.....	50
Figure 29 : Spectre RMN ^1H du composé 35a (CDCl_3).....	57
Figure 30 : Spectre RMN ^{13}C du composé 35a (CDCl_3).....	58
Figure 31 : Spectre RMN ^1H du composé 35b (CDCl_3).....	59
Figure 32 : Spectre RMN ^{13}C du composé 35b (CDCl_3).....	60
Figure 33 : Spectre RMN ^1H du composé 41a (CDCl_3).....	61
Figure 34 : Spectre RMN ^1H du composé 41b (CDCl_3).....	62
Figure 35 : Spectre 2D homonucléaire du composé 41b (CDCl_3).....	62
Figure 36 : Spectre 2D hétéronucléaire du composé 41b (CDCl_3).....	63
Figure 37 : Structures moléculaires des inhibiteurs testés.....	100
Figure 38 : Taux de corrosion de l'acier doux dans différentes concentrations de 16a à $T=308$ K pendant 6h.....	101
Figure 39 : Efficacité inhibitrice du composé 16a de l'acier en milieu HCl 1M à différentes concentrations.....	101
Figure 40 : Courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec addition de 16a à différentes concentrations à $T=308$ K.....	102
Figure 41 : Courbes de polarisation de HCl 1M sans et avec addition de 16c à différentes concentrations vis-à- vis de la corrosion de l'acier doux à 308 K.....	103
Figure 42 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux en milieu HCl 1M sans et avec le composé 16a	104
Figure 43 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux en milieu HCl 1M sans et avec le composé 16c	105
Figure 44 : Isotherme d'adsorption de Langmuir du composé 16a étudié sur la surface de l'acier à 308 K.....	107
Figure 45 : Isotherme d'adsorption de Langmuir du composé 16c étudié sur la surface de l'acier à 308 K.....	107
Figure 46 : Structures moléculaires des inhibiteurs testés.....	109
Figure 47 : Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M contenant différentes concentrations de 17a à $T=308$ K.....	111
Figure 48 : Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M contenant différentes concentrations de 17b à $T=308$ K.....	111
Figure 49 : Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M contenant différentes concentrations de 17d à $T=308$ K.....	111
Figure 50 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux obtenu à 308 K dans HCl 1M sans et avec le composé 17a	113

Figure 51 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux obtenu à 308 K dans HCl 1M sans et avec le composé 17b .	113
Figure 52 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux obtenu à 308 K dans HCl 1M sans et avec le composé 17d .	113
Figure 53 : Modèle de l'isotherme d'adsorption de Langmuir de l'acier doux dans HCl 1M à différentes concentrations en 17a , 17b et 17d pour T=308 K.	115
Figure 54 : Structure du chlorodiazépoxyde.	123
Figure 55 : Exemples de dérivés de la benzodiazépine présentant diverses applications.	123
Figure 56 : Structure de l'Urbanyl.	124
Figure 57 : Structure des trois isomères de la pyrrolo[1,4]benzodiazépine.	124
Figure 58 : Pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazépine biologiquement actif.	125
Figure 59 : Différentes structures dérivées de la PBD isolées à partir de streptomycetes.	126
Figure 60 : Structures de dérivés de la pyrrolobenzodiazépine.	126
Figure 61 : Mécanisme proposé pour la formation du produit d'addition de l'antramycine désoxyguanosine dans l'ADN, montrant la formation d'une liaison amine entre la position C11 du PBD et le N2 exocyclique de la base de guanine.	127
Figure 62 : Relation structure-activité du système PBD.	128
Figure 63 : Quelques dérivés de la DC-81 à activité anticancéreuse.	134
Figure 64 : Structure de la (11aS)-8-[3-(1H-2-Indolylcarboxamido)]propoxyl-7-methoxy-1,2,3,11a-tétrahydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépin-5-one.	134
Figure 65 : Structure du 2-méthyl-2-propanyl(13aS)-8-bromo-9-oxo-11,12,13,13a-tétrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-1-carboxylate.	135
Figure 66 : Pyrrolobenzodiazépine 8-epoxide.	136
Figure 67 : Pyrrolobenzodiazépine 8-distamycine.	136
Figure 68 : Pyrrolobenzodiazépine 8- lexitropsine.	136
Figure 69 : Structure de (11aS)-8-({6-[(1S)-1-(Chlorométhyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]-6-oxohexyl}oxy)-7-methoxy-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-(10H,11aH)-dione.	137
Figure 70 : Dérivés de la pyrrolobenzodiazépine à activité antitumorale et apoptosique.	137
Figure 71 : Spectre RMN ¹ H du produit 63 (CDCl ₃).	144
Figure 72 : Spectre RMN ¹³ C du produit 63 (CDCl ₃).	144
Figure 73 : Spectre RMN ¹ H du composé 64i (CDCl ₃).	148
Figure 74 : Spectre RMN ¹³ C du composé 64i (CDCl ₃).	148
Figure 75 : Spectre RMN ¹ H du composé 64j (CDCl ₃).	149
Figure 76 : Spectre RMN ¹³ C du composé 64j (CDCl ₃).	150
Figure 77 : Spectre RMN ¹ H du composé 64d (DMSO).	151
Figure 78 : Spectre RMN ¹³ C du composé 64d (DMSO).	151
Figure 79 : Spectre RMN ¹ H du composé 64f (CDCl ₃).	152
Figure 80 : Spectre RMN ¹³ C du composé 64f (CDCl ₃).	153
Figure 81 : Quelques structures contenant l'oxazolidin-2-one.	154
Figure 82 : Spectre RMN ¹ H du composé 65 (CDCl ₃).	157
Figure 83 : Spectre RMN ¹³ C du composé 65 (CDCl ₃).	158
Figure 84 : Spectre RMN ¹ H du composé 66b (CDCl ₃).	173
Figure 85 : Spectre RMN ¹³ C du composé 66b (CDCl ₃).	173
Figure 86 : Spectre RMN ¹ H du composé 66c (CDCl ₃).	174
Figure 87 : Spectre RMN ¹³ C du composé 66c (CDCl ₃).	175
Figure 88 : Spectre RMN ¹ H du composé 68d (CDCl ₃).	176
Figure 89 : Spectre RMN ¹³ C du composé 68d (CDCl ₃).	176
Figure 90 : Spectre RMN ¹ H du composé 68e (CDCl ₃).	177
Figure 91 : Spectre RMN ¹³ C du composé 68e (CDCl ₃).	178
Figure 92 : Spectre 2D homonucléaire du composé 68e (CDCl ₃).	179
Figure 93 : Observation au microscope électronique de la bactérie Escherichia Coli.	190
Figure 94 : Observation microscopique de la bactérie Staphylococcus aureus au microscope électronique.	190
Figure 95 : Observation microscopique de la bactérie Staphylococcus saprophyticus au microscope électronique.	191
Figure 96 : Observation microscopique de la bactérie Aeromonas hydrophila au microscope électronique.	191
Figure 97 : Observation microscopique de la bactérie Acinetobacter baumannii au microscope électronique.	192
Figure 98 : Observation microscopique de la bactérie Vibrio cholerae au microscope électronique.	192
Figure 99 : Observation microscopique de la bactérie Klebsiella pneumoniae au microscope électronique.	192
Figure 100 : Observation en microscope optique d'Aspergillus niger grossie 100 fois.	193

<i>Figure 101 : Dérivés de la pyrrolobenzodiaépine..</i>	194
<i>Figure 102 : Dérivés de la pyrrolobenzodiazépine alkylés.</i>	194
<i>Figure 103 : Structure de la 5,6-dihydro-4-(4-éthylphenyl)-4H-pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazépine.....</i>	195
<i>Figure 104 : Dérivé de la pyrrolobenzodiazépine à activité antifongique.</i>	195
<i>Figure 105 : Molécules sélectionnées pour l'évaluation antimicrobienne.</i>	196
<i>Figure 106 : Méthode d'ensemencement des micro-organismes sur la boîte de pétri.</i>	198
<i>Figure 107 : Illustration de la méthode de diffusion sur boîte de pétri.</i>	198
<i>Figure 108 : La plaque 96 puits pour la détermination des paramètres CMI et CMB.....</i>	199

Liste des Schémas

Schéma 1: Les trois états d'oxydation du TTF	10
Schéma 2: Préparation du dérivé de la dithiole thione	13
Schéma 3: Voie de synthèse des <i>p</i> -acétoxyphényle 5a-d et des <i>p</i> -hydroxyphényle 6a-d TTFs	14
Schéma 4: Synthèse de dérivé de TTF par couplage croisé	15
Schéma 5: Synthèse d'une série de bis-TTF	16
Schéma 6: Synthèse d'analogue de TTF	16
Schéma 7: Synthèse d'analogue bis-TTF	17
Schéma 8: Voie de synthèse du bis(tétrabutylammonium)-bis(2-thioxo-1,3-dithiole-4,5-dithiolate) de zinc	23
Schéma 9: Mécanisme de réduction du disulfure de carbone par le sodium	23
Schéma 10: Méthode de synthèse du motif 1,3-dithiole-2-thione	24
Schéma 11: Méthode pour la préparation du noyau 1,3-dithiole-2-thione	24
Schéma 12: Mécanisme de synthèse du fragment dmit par la voie C	25
Schéma 13: Stratégie de synthèse des TTFs par condensation de deux sels de dithiolium	26
Schéma 14: Stratégie de synthèse de TTF par condensation de type Wittig	26
Schéma 15: Synthèse de TTF par l'intermédiaire d'un phosphonate	27
Schéma 16: Stratégie de synthèse sélective de TTF	27
Schéma 17: Stratégie de synthèse de TTFs par couplage croisé	28
Schéma 18: Réaction de conversion de la dithiolthione en dithiolone	28
Schéma 19: Mécanisme du couplage croisé de thione par un trialkyle phosphite	29
Schéma 20: Synthèse du bis(tétrabutylammonium)-bis(2-thioxo-1,3-dithiole-4,5-dithiolate) de zinc	30
Schéma 21: Réaction d'alkylation du complexe dithiolène par des halogénoalcanes	30
Schéma 22: Préparation des TTFs par couplage croisé	32
Schéma 23: Préparation du TTF symétrique	32
Schéma 24: Principe d'une réaction de cycloaddition dipolaire (cycloaddition [2+3])	40
Schéma 25: Méthode de préparation de l'oxyde de nitrile	41
Schéma 26 : Préparation d'isoxazole à partir d'une amine primaire et d'acétoacétate d'éthyle	42
Schéma 27 : Préparation d'isoxazolines à partir du trifluorométhylaldoxime	42
Schéma 28 : Synthèse des dérivés de la chlorosatinine par cycloaddition dipolaire	42
Schéma 29 : Synthèse des dérivés de la tomentosine par cycloaddition dipolaire	43
Schéma 30 : Méthode de synthèse des azotures	44
Schéma 31 : Régio-sélectivités de la cycloaddition de Huisgen entre un azoture et un alcyne dans les conditions thermiques, ou en présence d'un catalyseur au Cu(I) ou au Ru(II), ou dans les conditions de la catalyse par transfert de phase à l'aide des cyclodextrines	46
Schéma 32 : Synthèse de dérivé de triazole	46
Schéma 33 : Synthèse d'une série de dérivés de triazole	47
Schéma 34 : Préparation des dérivés de 1,4 et 1,5-triazoles	47
Schéma 35 : Préparation de triazole par la β -cyclodextrine	47
Schéma 36: Elaboration des triazoles en utilisant la β -cyclodextrine	48
Schéma 37: Réaction de synthèse des différents azotures utilisés	50
Schéma 38: Préparation d'azoture anomérique du glucose	51
Schéma 39: Préparation de l' α -azidoglycinate de méthyle <i>N</i> -benzoylé	51
Schéma 40 : Réaction de synthèse de différentes oximes utilisées	52
Schéma 41 : Synthèse de TTF-1,2,3 -triazoles 1,4-disubstitués par CuAAC	54
Schéma 42 : Synthèse de ferrocényl-triazolyl-tétrathiafulvalènes catalysée par Cu(I)	55
Schéma 43 : Régio-sélectivités de la cycloaddition de Huisgen entre un azoture et un alcyne en présence de catalyseur au Cu(I) ou au Ru (II)	55
Schéma 44 : Préparation du système TTF-isoxadiazole	56
Schéma 45 : Elaboration du système TTF- isoxazole par cycloaddition dipolaire-1,3	56
Schéma 46 : Elaboration des triazoles par cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par Cu(I)	60
Schéma 47 : Synthèse à partir de la proline et de l'acide 2-nitro-benzoïque	129
Schéma 48 : Synthèse à partir du chlorure d' <i>o</i> -nitrobenzoyle et la pyrrolidine thioacétal	129
Schéma 49 : Synthèse à partir de l'ester de la proline et de la benzoquinone	130
Schéma 50 : Synthèse à partir de la proline et de l'anhydride isatoïque	130
Schéma 51. Synthèse de pyrrolbenzodiazépine différemment substituée	130
Schéma 52 : Synthèse à partir de l'isatine	131
Schéma 53 : Synthèse de nouveaux dérivés de la PBD sous irradiation micro-ondes	131
Schéma 54 : Thionation de la pyrrolbenzodiazépine	132

<i>Schéma 55</i> : Formation de la thiolactame 7,8-disubstituées.....	132
<i>Schéma 56</i> : Thionation via le complexe $P_2S_5-PY_2$	132
<i>Schéma 57</i> : Elaboration de la dithiolactame par action du pentasulfure de phosphore sur la PBD.....	133
<i>Schéma 58</i> : Bromation de la pyrrolobenzodiazépine.....	133
<i>Schéma 59</i> : Chloration du dilactame.....	133
<i>Schéma 60</i> : Synthèse de la 5,6-dihydro-4-(4-éthylphenyl)-4H-pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazépine.....	135
<i>Schéma 61</i> : Synthèse de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.....	143
<i>Schéma 62</i> : Action du bromure d'éthyle sur la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.....	145
<i>Schéma 63</i> : Dérivés de la pyrrolobenzodiazépine par alkylation dans les conditions de la CTP.....	146
<i>Schéma 64</i> : L'alkylation de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.....	146
<i>Schéma 65</i> : Synthèse d'oxazolidinones à partir d'amino-alcools.....	154
<i>Schéma 66</i> : Synthèse d'oxazolidinones à partir d'époxydes.....	154
<i>Schéma 67</i> : Synthèse d'oxazolidinones dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.....	155
<i>Schéma 68</i> : Synthèse de la pyrrolobenzodiazépine renfermant l'oxazolidinone.....	156
<i>Schéma 69</i> : Mécanisme réactionnel de formation d'oxazolidinone par alkylation dans les conditions de la CTP.....	156
<i>Schéma 70</i> : Action du nitrile oxyde sur N-allylpyrrolobenzodiazépine.....	169
<i>Schéma 71</i> : Action du nitrilimine sur la N-allylpyrrolobenzodiazépine.....	170
<i>Schéma 72</i> : Action du nitrilimine sur la S-allylpyrrolobenzodiazépine.....	170
<i>Schéma 73</i> : Action de l'oxyde de nitrile sur la S-allylpyrrolobenzodiazépine.....	171
<i>Schéma 74</i> : Principe d'une réaction de cycloaddition dipolaire (cycloaddition [2 +3]).....	171
<i>Schéma 75</i> : Réaction de synthèse des composés isoxazoliniques 66b et 66c	172
<i>Schéma 76</i> : Réaction de synthèse des composés triazoliques 68c-d	175

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des composés 16a-d	30
Tableau 2 : Propriétés spectroscopiques caractéristiques RMN ¹ H et RMN ¹³ C des thiones.....	31
Tableau 3 : Caractéristiques des produits 17a-d	32
Tableau 4 : Données cristallographiques du composé 17a	35
Tableau 5 : Caractéristiques de l'acier utilisé en pourcentage massique.....	98
Tableau 6 : Effet de la concentration du composé 16c sur la vitesse de corrosion et l'efficacité inhibitrice sur l'acier doux dans HCl 1M à 308K.....	102
Tableau 7 : Paramètres électrochimiques de la corrosion de l'acier dans HCl 1M sans et avec addition de 16a et 16c à une température de 308 K.....	103
Tableau 8 : Paramètres électrochimiques de l'acier doux dans l'acide chlorhydrique 1M sans et avec différentes concentrations des composés 16a et 16c	106
Tableau 9 : Valeurs des paramètres d'adsorption de la régression linéaire entre C/θ et C des produits 16a et 16c	108
Tableau 10 : Vitesse de corrosion et efficacité inhibitrice pour différentes concentrations des inhibiteurs 17a , 17b et 17d de l'acier doux dans HCl 1M.....	110
Tableau 11 : Efficacités inhibitrices et paramètres électrochimiques relatifs à la corrosion en milieu HCl 1M de l'acier doux avant et après addition de différentes concentrations des inhibiteurs 17a , 17b et 17d	112
Tableau 12 : Paramètres d'impédance électrochimique de l'acier doux en milieu HCl 1M sans et avec différentes concentrations des composés 17a , 17b et 17d	114
Tableau 13 : Paramètres du tracé linéaire de C _{inh} /θ en fonction de C dans HCl 1 M à T=308 K des composés 17a , 17b et 17d	115
Tableau 14 : Dérivés de la pyrrolo[2,1-c][1,4]bénézodiazépine-5,11-dione N-alkylés.....	147
Tableau 15 : Résultats des tests in vitro de l'activité antimicrobienne.....	200

INTRODUCTION GENERALE

Depuis l'antiquité, l'évolution des civilisations a été intimement liée à la nature des matériaux et des plantes que l'homme avait à sa disposition pour répondre à ses besoins.

De nos jours, même si les matériaux et les composés biologiquement actifs sont déjà très variés et consacrés à des applications de plus en plus spécifiques, nos sociétés modernes exigent encore plus de nouveaux composés, aussi bien dans le domaine de matériaux que dans le domaine pharmacologique, pour répondre à des besoins de plus en plus précis. Une contribution importante peut être apportée par la chimie hétérocyclique dans ces secteurs, grâce à la flexibilité des méthodes de synthèse.

Ainsi, les composés hétérocycliques, ont connu un essor spectaculaire qui s'est traduit par un nombre impressionnant de publications en chimie les concernant de près ou de loin.

En effet, la recherche en synthèse hétérocyclique est très répandue dans le domaine de la chimie organique, autant parce qu'elle nécessite une planification particulière que parce que les hétérocycles constituent des pièces maîtresses de cibles synthétiques en raison de leur utilité aussi bien dans le domaine biologique, médicinal et thérapeutique (vitamines, hormones, antibiotiques, etc), que dans le secteur industriel et technologique (inhibiteurs de corrosion, conducteurs organiques, colorants, agents stabilisants, pesticides, etc) ^[1-3].

Cette thèse est une investigation sur l'utilisation des liaisons carbone-hétéroatome (C-N ou C-S) pour la formation des substrats dans le but d'obtenir des composés potentiellement doués de propriétés diverses et d'évaluer leurs activités.

En effet, notre intérêt s'est porté sur deux noyaux qui constituent deux systèmes potentiellement très importants dans deux grandes applications: le premier motif connu en tant que donneur d'électrons, le tétrathiafulvalène ^[4]. Ce composé riche en atomes de soufre est entre autre à l'origine des matériaux conducteurs et supraconducteurs. Le véritable essor de ce domaine de recherche se situe en 1973 en associant le tétrathiafulvalène (TTF) et le tétracyanoquinodiméthane (TCNQ) (figure 1) pour contribuer à la formation du complexe de transfert de charge TTF-TCNQ présentant des propriétés électriques faisant de lui le premier véritable métal organique. L'idée principale des travaux élaborés dans ce manuscrit, consiste en une évolution de cette chimie basée sur l'utilisation de cette entité dans le domaine de corrosion.

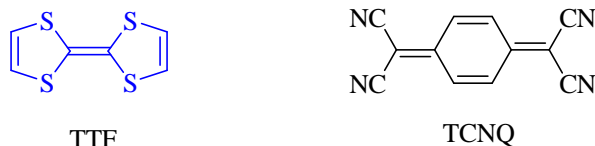


Figure 1 : Structure du donneur (TTF) et d'accepteur (TCNQ) d'électrons π .

Le second système forme un groupe remarquable d'antibiotiques antitumoraux : pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine^[5], structurellement apparentée au pharmacophore bien connu la 1,4-benzodiazépine. L'intérêt de telles molécules (figure 2) réside dans leur capacité d'alkyler l'ADN de manière séquentielle et de modifier irréversiblement la fonction des acides nucléiques.

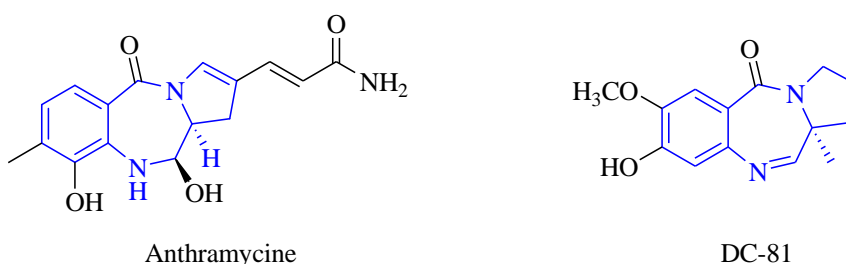


Figure 2 : Structures d'alkaloïdes de la 1,4-pyrrolobenzodiazépine.

L'effort continu des scientifiques pour le développement de nouvelles méthodologies de synthèse repoussent toujours les performances et l'utilisation de ces systèmes dans des domaines variés. Dans ce sens, notre laboratoire développe depuis de nombreuses années la synthèse de nouvelles molécules en s'appuyant sur la catalyse par transfert de phase; les réactions de cyclo-condensation et de cycloaddition dipolaire-1,3, avec un double objectif : la préparation de nouveaux polyhétérocycles fonctionnalisés et leur mise à profit dans la synthèse de molécules susceptibles de présenter des applications potentielles.

Dans cette optique, l'essentiel de mon travail de thèse s'inscrit avec comme cible principale la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques sous des conditions douces respectueuses de l'environnement et leurs applications potentielles. Deux thèmes seront explorés :

Le premier concerne la synthèse, la réactivité, ainsi qu'une étude de l'effet inhibiteur de corrosion des dérivés du *dmf* et TTF. A cette structure de base seront liés des hétérocycles de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées tels que les isoxazoles et les triazoles.

On se propose, à travers le second thème de procéder à la synthèse de nouveaux composés polyhétérocycliques comportant le motif pyrrolobenzodiazépine comme squelette de base, puis d'en évaluer l'activité biologique.

La stratégie globale est basée fondamentalement sur l'utilisation de réactions simples, efficaces et de mise en œuvre facile pour la préparation de ces dérivés. Nous détaillerons au cours de cette thèse :

L'importance consacrée au tétrathiafulvalène et aux composés dérivés du dithiolène *dmit*. Nous présenterons leurs propriétés et les tendances actuelles dans le développement de ces composés.

Après un bref aperçu résumant les réactions de préparation de ces molécules, nous développerons une stratégie efficace et rapide pour l'élaboration de nouveaux précurseurs, via des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.

Dans un second temps, nous présenterons l'étude de l'effet anticorrosion de ces précurseurs qui a été réalisée par les techniques gravimétriques et électrochimiques.

La deuxième partie sera consacrée à une étude bibliographique décrivant les diverses méthodes de synthèse de pyrrolobenzodiazépines, leurs réactivités et activités biologiques. Suivie, par la synthèse de nouvelles PBD substituées par le biais de réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.

Les dérivés de PBD ainsi obtenus seront utilisés comme précurseurs dans la synthèse de divers systèmes hétérocycliques, qui seront par la suite soumis à une évaluation d'activité antibactérienne et antifongique contre différentes souches.

REFERENCES

- [1] Southon I. W., Buckingham J., *Chapman & Hall*, New York (**1989**).
- [2] Gothelf K.V and Jørgensen K. A., *Chem. Rev.*, 98, 863 (**1998**).
- [3] Komeilizadeh H., *Iranian J. of Pharm. Res.*, 4, 229 (**2006**).
- [4] Jesse J. Bergkamp, Silvio Decurtins and Shi-Xia Liu, *Chem. Soc. Rev.*, 44, 863-874 (**2015**).
- [5] Barbara Gerratana, *Medicinal Research Reviews*, 32, No. 2, 254-293 (**2012**).

**PARTIE I : NOUVEAUX HETEROCYCLES POSSEDANT LE
MOTIF *dmit* : SYNTHESE, CARACTERISATION ET
METHODES D'EVALUATION DU POUVOIR INHIBITEUR
DE CORROSION**

CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Introduction

La synthèse et la caractérisation de nouveaux systèmes hétérocycliques basés sur les chalcogènes (O, S, Se, Te) a été l'un des objectifs principaux de la chimie organique contemporaine. Plusieurs systèmes ont été synthétisés et caractérisés et surtout les systèmes hétérocycliques à base de soufre. L'intérêt de ces composés n'a pas seulement été motivé par une philosophie de recherche fondamentale pure, les hétérocycles à base de soufre sont des éléments constitutifs essentiels de la chimie de la vie par exemple : la biotine (un tétrahydrothiophène), la thiamine pyrophosphate (vitamine B1), la pénicilline (contenant un cycle 1,3-thiazolidine)), mais l'importance biologique des hétérocycles contenant du soufre est encore mineure par rapport aux applications très larges dans la chimie des matériaux modernes.

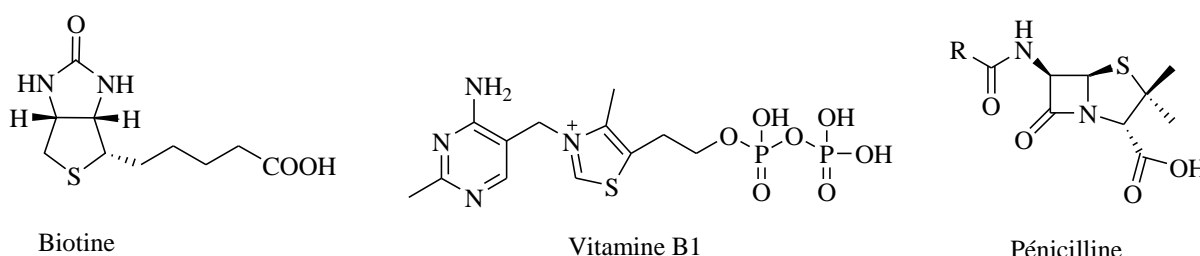


Figure 3 : Quelques structures contenant l'atome de soufre à effet pharmacologique.

Parmi les hétérocycles basés sur le soufre, les 1,3-dithioles ont attiré l'attention particulière des chercheurs en raison de la richesse exceptionnelle de la chimie redox du soufre et de la polarisabilité de cet atome. Ces composés ont trouvé des applications très répandues dans la science des matériaux modernes ^[1], en particulier pour la synthèse de nouveaux solides conducteurs.

Ce chapitre traitera de la chimie intéressante et diversifiée du 1,3-dithiole-2-thione-4,5-dithiolate (*dmit*) et ses dérivés, en montrant certains aspects de la chimie organique du *dmit* et du noyau TTF qui continuent de fasciner après des années de recherche dans ce domaine.

II. Etude bibliographique : Présentation du motif TTF

L'hétérocycle 1,3-dithiole-2-thione-4,5-dithiolate appelé « *dmit* » est à la base d'une quantité substantielle de recherches développées parallèlement et conjointement à la chimie du tétrathiafulvalène (TTF). L'acronyme *dmit* provient du nom dimercaptoisotrithione de l'ancien système de nomenclature réservé aux hétérocycles soufrés ^[2]. De nombreuses méthodes de synthèse de cette remarquable molécule et ses dérivés ont été mises au point, et

nous allons présenter dans cette partie l'extension des propriétés de cet important donneur d'électrons π à la construction supramoléculaire de nouveaux matériaux.



Figure 4 : Structures des hétérocycles TTF et dmit.

1. Propriétés physico-chimiques

Pour une molécule relativement petite, le *dmit* possède une chimie extraordinairement diversifiée, et subit un certain nombre d'états d'oxydation stables en cation 1,3-dithiolium qui est reconnu comme étant un donneur d'électron aromatique 6π , comme indiqué sur le schéma suivant.

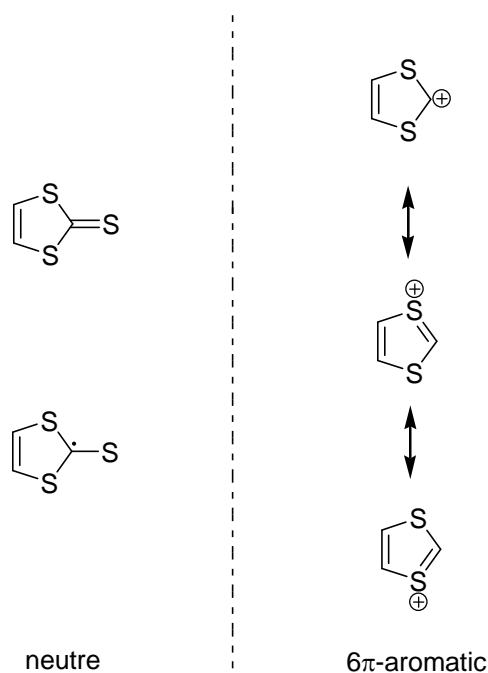


Figure 5 : Les états stables d'oxydation du système 1,3-dithiole.

Ces molécules forment une partie très importante de la chimie hétérocyclique comme étant des briques de construction pour l'élaboration des tétrathiafulvalènes.

Le tétrathiafulvalène est une molécule possédant un système soufré non-aromatique à 14 électrons π qui peut être séquentiellement et réversiblement oxydé en un radical cation puis en un dication. Contrairement au tétrathiafulvalène neutre, les deux espèces oxydées présentent

un caractère aromatique au sens de Hückel. Ils possèdent une hétéroaromaticité à six électrons π au niveau du cation 1,3-dithiolium (schéma 1).

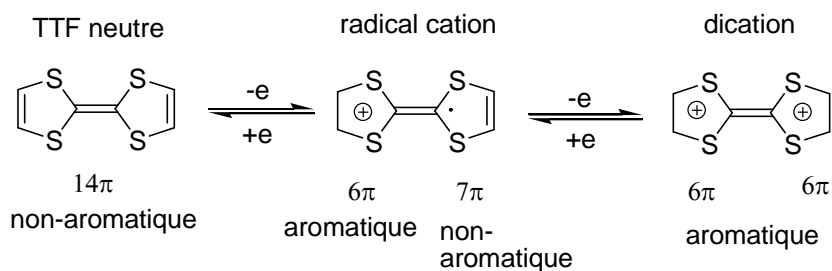


Schéma 1 : Les trois états d'oxydation du TTF.

Les voltampérogrammes réalisés sur les dérivés du TTF illustrent cette stabilité avec l'observation de deux vagues en oxydation que l'on retrouve inchangées lors du balayage retour (figure 6). Notons ici que les potentiels observés, respectivement de 0.37 et 0.67 V/ECS pour le TTF, attestent de l'accessibilité aisée aux états oxydés par voie électrochimique ou par action d'un bon nombre d'oxydants.

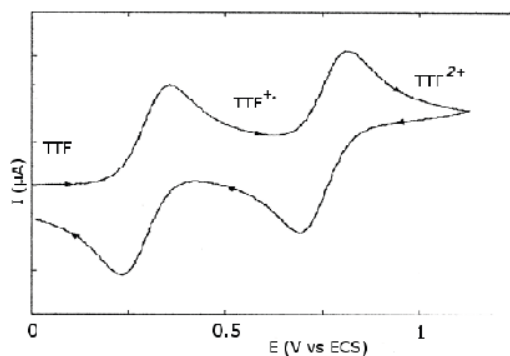


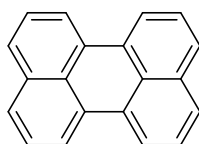
Figure 6 : Voltampérogramme du TTF (10^{-3} M dans CH_3CN , $TBAPF_6$ (10^{-3} M)).

Cette aromaticité a permis aux complexes $[M(dmit)_2]^{2-}$ et au TTF de combiner un ensemble de caractéristiques similaires remarquables et qui peuvent être résumées en quatre points :

- ⊗ molécules planes ;
- ⊗ tendance à l'empilement à l'état solide ;
- ⊗ présence de nombreux atomes de soufre favorisant les contacts intermoléculaires ;
- ⊗ stabilité des composés dans différents états d'oxydation.

2. Matériaux moléculaires élaborés à partir de TTF

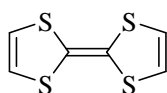
La synthèse et la conception de nouveaux matériaux moléculaires dotés de propriétés physiques particulières telles que la conductivité, la supraconductivité et le magnétisme, ont connu un essor considérable ces cinquante dernières années. Ces propriétés ont longtemps été réservées aux composés inorganiques, alors que les matériaux organiques ont été considérés comme des isolants. C'est en 1954 qu'Akamatsu ^[3] met en évidence le caractère semi-conducteur ($\sigma_{RT} = 0.1 \text{ S.cm}^{-1}$) du bromure de pérylène, montrant que les composés organiques pouvaient posséder des propriétés de conduction. Ainsi, une nouvelle voie au domaine des composés organiques a été découverte, longtemps considérés comme étant de bons isolants électriques.



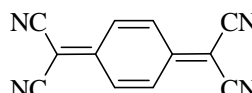
Pérylène

Figure 7: Structure du composé pérylène.

Le véritable essor de ce secteur de recherche se situe en 1973, lorsque Ferraris et al. ^[4] découvrirent le premier véritable métal organique de type complexe à transfert de charge résultant de l'organisation des interactions entre un donneur d'électrons π , le tétrathiafulvalène (TTF), et un accepteur d'électron π , le tétracyanoquinodiméthane (TCNQ).



TTF



TCNQ

Figure 8 : Structure des molécules formant le complexe de transfert de charge TTF-TCNQ.

La conductivité de ce matériau à l'état monocristallin est égale à 500 S.cm^{-1} à température ambiante, et augmente lorsque la température diminue pour atteindre une valeur de 6.10^3 S.cm^{-1} à 58K. Au-dessous de cette température, ce métal organique subit une transition métal-isolant qui est due à une distorsion structurale connue sous le nom « transition de Peierls » ^[5].

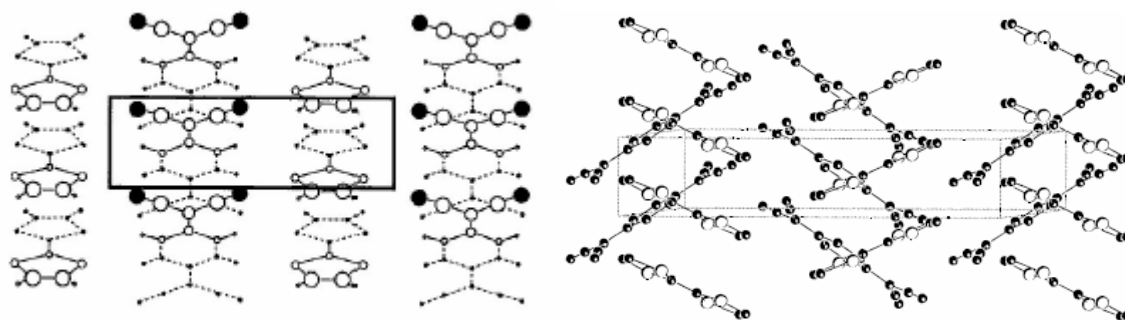


Figure 9: Structure cristalline du sel $[TTF^+][TCNQ^-]_4$.

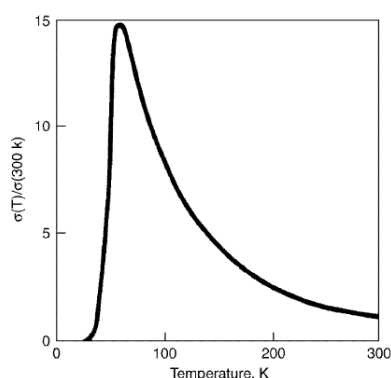


Figure 10: Evolution de la conductivité du complexe TTF-TCNQ en fonction de la température.

Dès lors la recherche, dans ce domaine, chimistes et physico-chimistes ont réuni leurs compétences pour la synthèse et l'étude de nouveaux matériaux issus de dérivés de type TTF. Malheureusement, les premiers résultats obtenus tempèrent l'enthousiasme soulevé par la découverte du TTF-TCNQ car les nouveaux composés synthétisés présentaient des performances moins spectaculaires que le modèle. Toutefois, des modifications ont été apportées à la molécule TTF, comme la substitution du soufre par le sélénium ou le tellure, ce qui permettra de renforcer les interactions au sein du matériau.

L'année 1980 marqua une étape déterminante dans cette recherche avec la découverte du premier véritable supraconducteur, le sel de Bechgaard ^[6], un sel d'ion radical analogue sélénié du TTF, le bis-tétraméthyltétrasélénafulvalène-hexafluorophosphate $(TMTSF)_2PF_6$ à température critique $T_c = 1.1K$ sous une pression de 12 kBar.

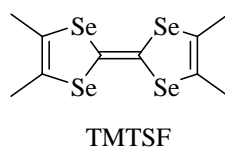


Figure 11: Structure du tétraméthyltétrasélénafulvalène.

De là va suivre la synthèse d'autres supraconducteurs organiques présentant une progression de la température critique d'apparition de l'état supraconducteur par utilisation d'un nouveau donneur d'électron π le bis-éthylènedithiotétrathiafulvalène (BEDT-TTF) ^[7] qui possède huit atomes de soufre dans sa structure. Le record d'état supraconducteur apparaît à 12.5K (0.3 kBar) pour le sel d'ion radical (BEDT-TTF)₂Cu[N(CN)₂]Cl ^[8].

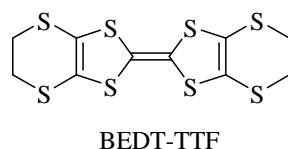


Figure 12: Structure du composé bis-éthylènedithiotétrathiafulvalène.

3. Tendances actuelles dans le développement des dérivés du TTF

La recherche, dans ce domaine, se concentre principalement sur la synthèse de nouveaux matériaux élaborés à partir de dérivés du TTF.

En 2006, S. Dolder et al. ^[9] ont élaboré la synthèse du composé 3-(4,5-éthylènedithio-1,3-dithiol-2-ylidène)naphtopyranone par couplage croisé de la 2-naphtopyranone et le 4,5-éthylènedithio-1,3-dithiole-2-thione. Les résultats de la spectroscopie UV-visible et de la voltampérométrie cyclique montrent que le composé obtenu présente une transition intramoléculaire de transfert de charge et agit comme un système donneur-accepteur. De plus, une faible fluorescence provenant de l'état de transfert de charge excité est observée.

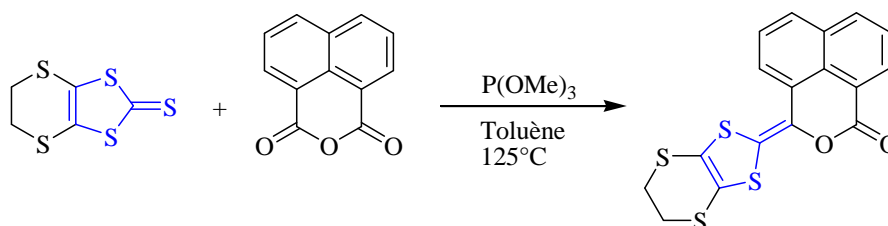


Schéma 2 : Préparation du dérivé de la dithiole thione.

Cependant, Bouchouk et son équipe de recherche ^[10] ont présenté la synthèse de nouveaux dérivés fonctionnalisés du tétrathiafulvalène à partir de sel de sélénoxonium et de sel de phosphonium par réaction de type Wittig en deux étapes. La déprotection des composés *p*-acétoxyphényle-TTF **1a-d** conduit aux composés *p*-hydroxyphényl-TTF **2a-d**. Les potentiels d'oxydation ont été déterminés par la méthode de la voltamétrie cyclique. Les complexes de transfert de charge des donneurs avec le TCNQ ont été préparés et la conductivité électrique de ces matériaux a été mesurée.

D'après les résultats obtenus, les CTC résultant du *p*-acétoxyphényl-TTF peuvent être classés dans la catégorie des matériaux semi-conducteurs avec une conductivité autour de $10^{-3} \text{ S.cm}^{-1}$. Tandis que les CTC résultant du *p*-hydroxyphényl-TTF peuvent être classés dans la zone des conducteurs avec une conductivité mesurée sur des granulés comprimés en poudre qui varie entre $3.64.10^{-1}$ et 3.32 S.cm^{-1} , ce qui permet une conductivité dix fois supérieure sur monocristal.

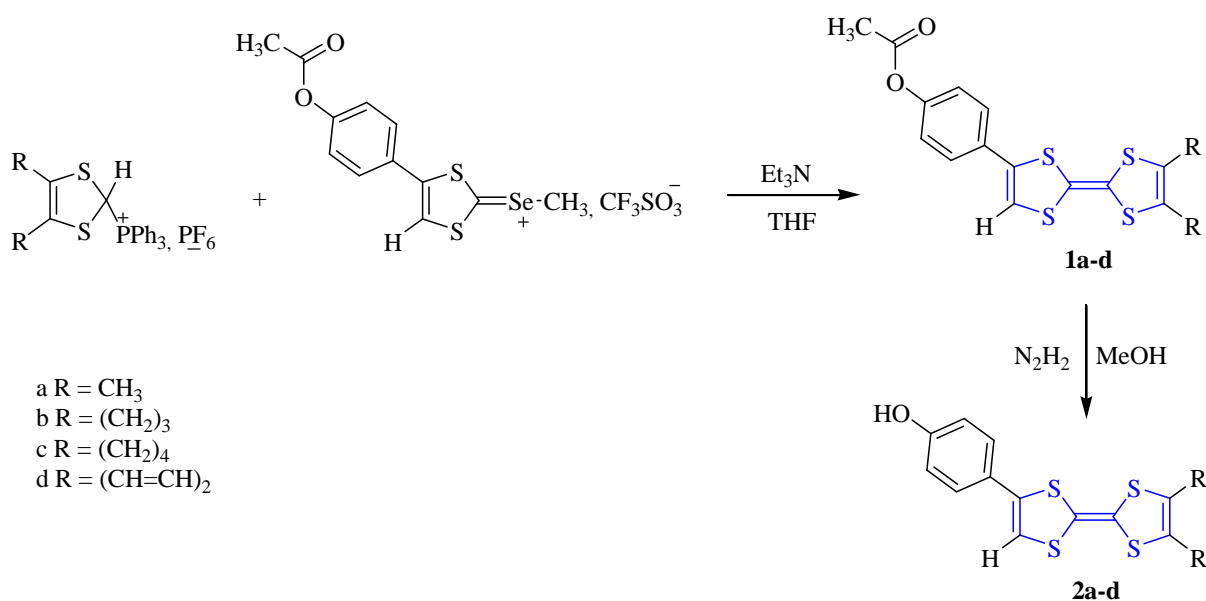


Schéma 3: Voie de synthèse des *p*-acétoxyphényle **5a-d** et des *p*-hydroxyphényle **6a-d** TTFs.

Y. Geng et al. ^[11] ont décrit la synthèse du système TTF-quinoxaline pour former l'ensemble donneur- π -accepteur compact et planaire. Sa structure monocristalline a été déterminée par diffraction des rayons X et son activité rédox a été sondée par voltampérométrie cyclique. La spectroscopie UV-visible a révélé l'absorption intramoléculaire de transfert de charge (ICT) large et intense typique de ces molécules D- π -A compactement fusionnées.

L'association du composé **3** avec l'iode a conduit à un sel de transfert de charge semiconducteur de formule $[(\mathbf{3})_2\text{I}_3]$, et dont l'étude de la structure monocristalline a souligné une apparition d'une délocalisation de charge, et par conséquent, la conductivité électrique de $[(\mathbf{3})_2\text{I}_3]$ n'a donné qu'une valeur limitée (schéma 4).

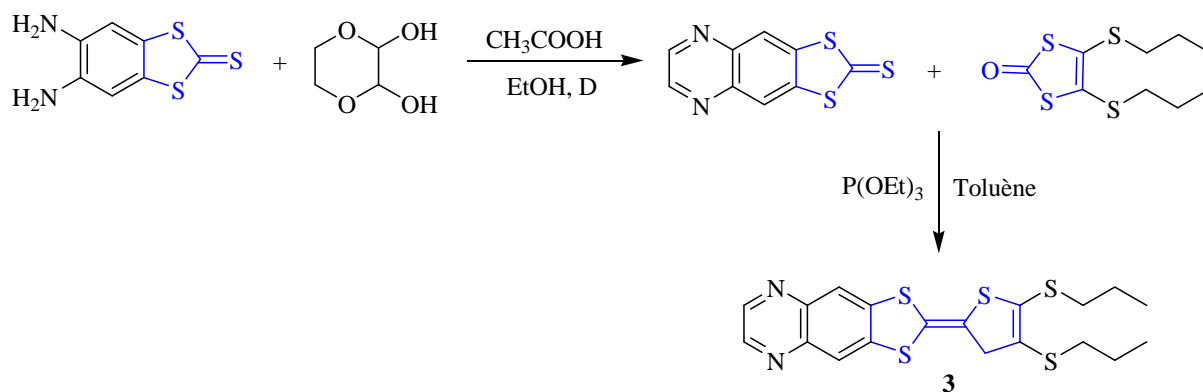
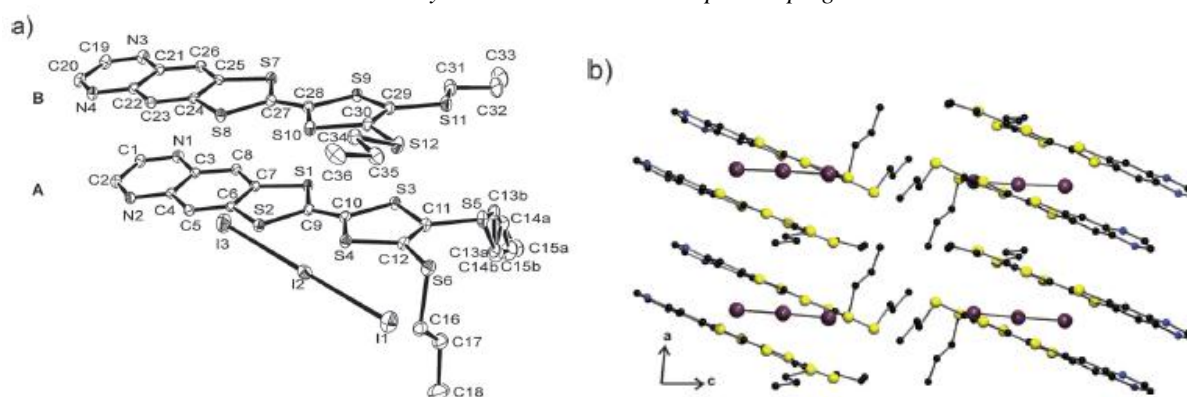


Schéma 4 : Synthèse de dérivé de TTF par couplage croisé.

Figure 13 : a) ORTEP du sel de transfert de charge [(1)₂]₃. b) Représentation de la structure cristalline avec vue sur le plan alternatif.

Dans une autre optique, citons la synthèse et la caractérisation de nouveaux bis-TTF ^[12] élaborés à partir de 4-(*p*-nitrophényl)-1,3-dithiole-2-sélénone **4** et 1,3,5,7-tétrathia-s-indacène-2,6-dione **5**. La conversion de la fraction nitro **6a-d** en amino **7a-d** puis dibenzylamine **8a-d** a utilisé respectivement des méthodes de réduction et d'alkylation représentées sur le schéma 5.

Le comportement électrochimique de tous les donneurs a été déterminé par voltamétrie cyclique. Les complexes de transfert de charge des donneurs avec le TCNQ ont été préparés, et la conductivité électrique de ces matériaux a été mesurée. Pour cette famille de matériaux, seuls les CTC de **6a-d** et **7a-d** sont avérés des conducteurs, tandis que les CTC **8a-d** sont classés dans le domaine de semi-conducteurs.

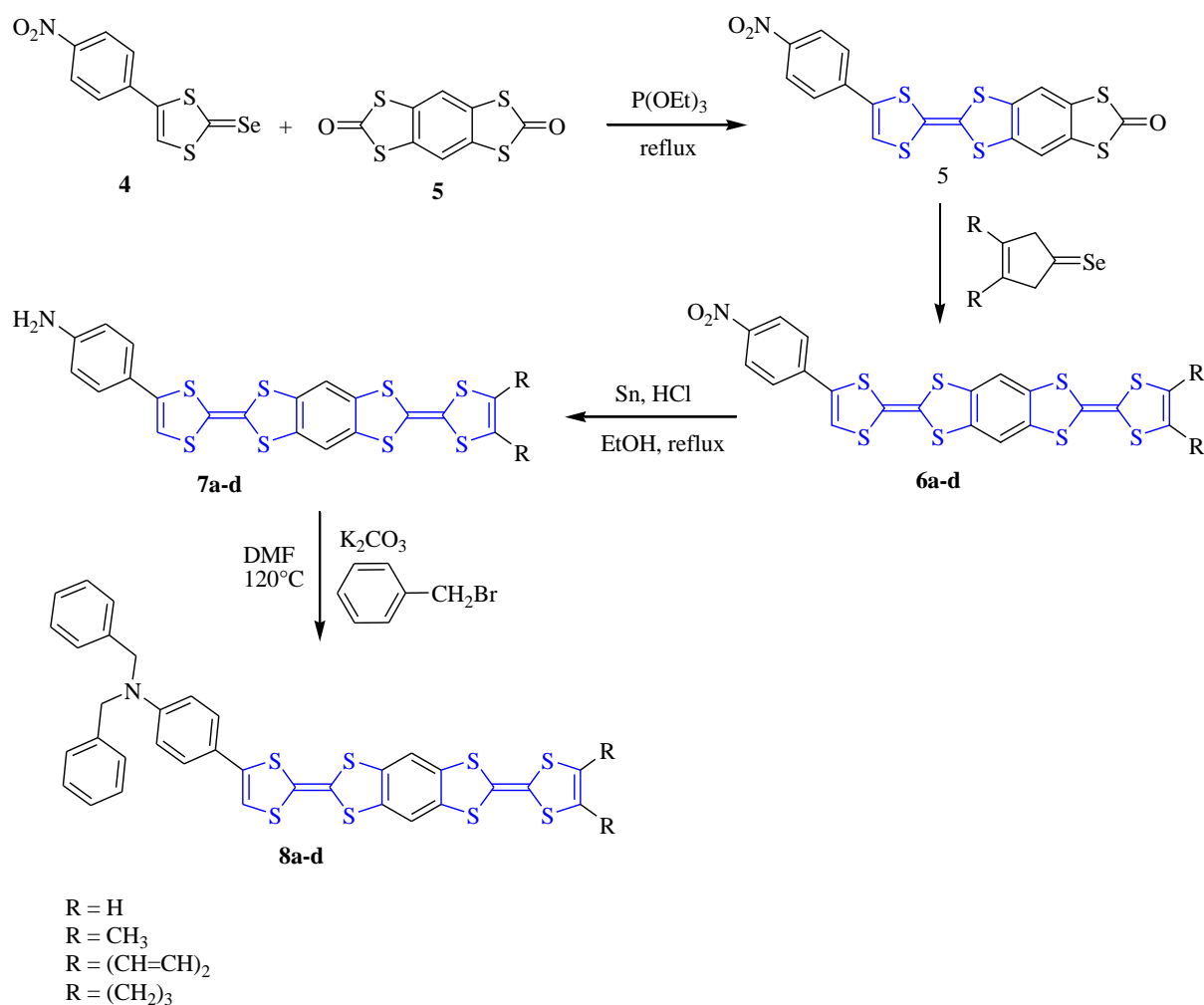


Schéma 5 : Synthèse d'une série de bis-TTF.

D'autre part, de nouveaux systèmes regroupant le 2-chloroazulène avec le motif TTF ^[13] ont été préparés par une réaction d'arylation directe catalysée au palladium. Les propriétés photophysiques de ces composés ont été étudiées par spectroscopie UV-visible et par des calculs théoriques, et le comportement redox a été examiné par voltampérométrie cyclique et voltampérométrie à impulsion différentielle (schéma 6).

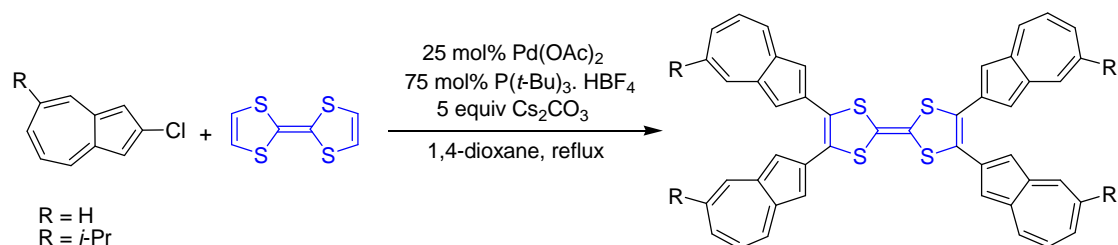


Schéma 6 : Synthèse d'analogue de TTF.

Et très récemment, dans le but de la fonctionnisation des TTFs, H. Zuo et al. [14] ont réalisé la condensation de (2-cyanoéthylthio-3-méthylthio-6,7-bis-hexylthio)TTF et le 4,4'-bis(2'-bromoéthoxy)-3,3'-bithiophène pour obtenir le DTFB-BTh. Ensuite, une électropolymérisation de ce dernier sur du verre ITO a permis la formation du composé P(DTFB-BTh). Les résultats des essais spectroélectrochimiques ont montré que le P(DTFB-BTh) possédait une performance électrochimique (schéma 7).

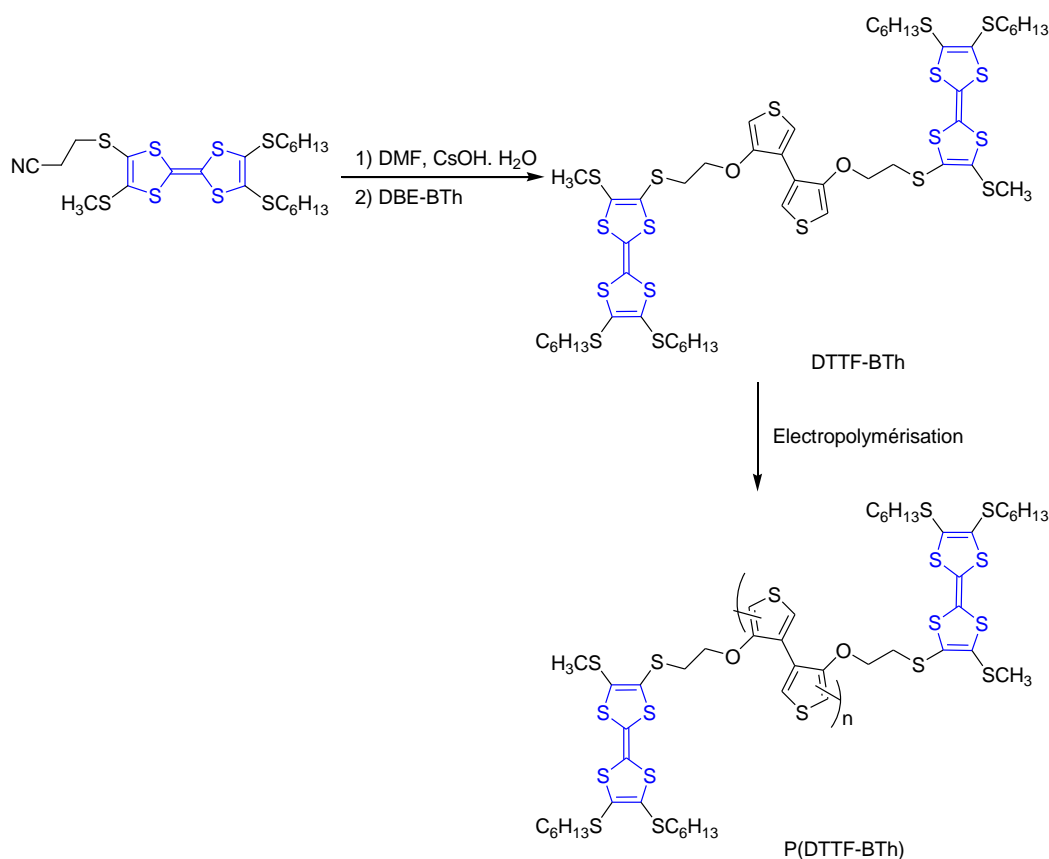


Schéma 7 : Synthèse d'analogue bis-TTF.

4. Différentes modifications apportées au squelette TTF

Les deux premières décennies de recherche sur les matériaux conducteurs organiques ont été consacrées à augmenter la conductivité électrique en modifiant chimiquement le motif du TTF. Par conséquent, l'ingénierie moléculaire autour de ce squelette a mis en évidence d'importantes modifications structurales [15-20] afin de générer des bandes de conduction plus larges. La figure 14 récapitule l'ensemble des modifications apportées sur le noyau TTF.

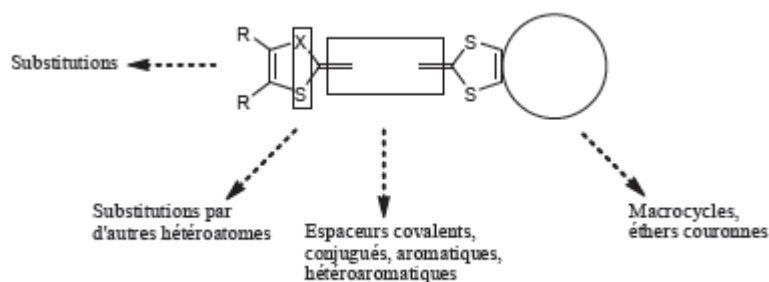


Figure 14 : Modifications structurales du noyau TTF.

5. Nouvelles applications du noyau TTF

Compte tenu des modifications chimiques que nous avons évoqué, plusieurs recherches consacrées à ce squelette avaient comme objectif principal la formation des TTFs hautement fonctionnalisés pouvant ainsi conduire à des matériaux organiques présentant des applications diverses en tant que transporteurs moléculaires [21], matériaux en optique non linéaire [22], composés organiques ferromagnétiques [23], polymères conducteurs et films de Langmuir-Blodgett [24]. La figure ci-dessous représente les domaines dans lesquels les dérivés du TTF jouent un rôle important.

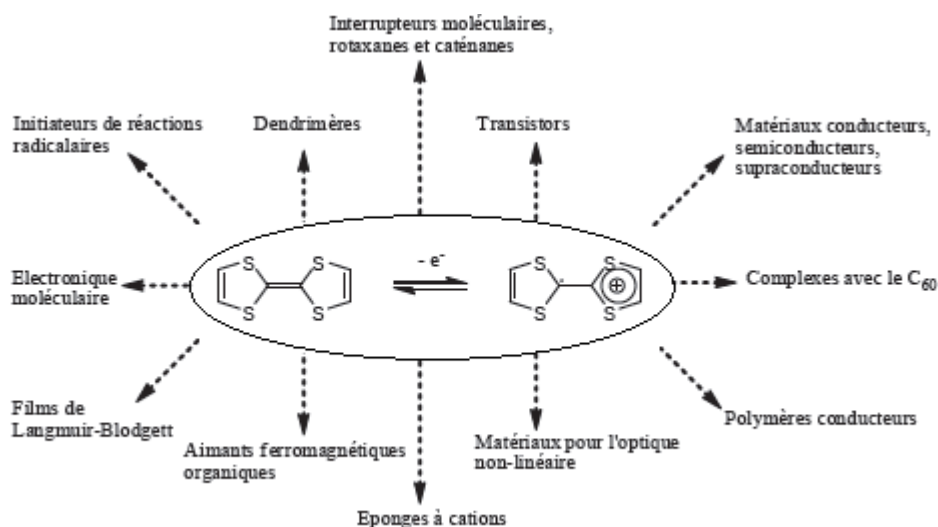


Figure 15 : Diverses applications du motif TTF.

En effet, l'intérêt porté à la synthèse et la fonctionnalisation du cœur TTF a conduit à des développements importants dans le domaine de l'électronique organique [25] en tant que transistors à effet de champs ou encore pour l'élaboration de fils moléculaires commutables [26,27]. Ainsi, la stabilité redox de cette unité a permis l'utilisation des dérivés du TTF comme blocs pour des assemblages supramoléculaires dans le but d'utiliser son électroactivité [28]. En

outre, l'unité TTF peut être utilisée comme sonde redox pour des processus de reconnaissance moléculaire [29] et aussi dans des systèmes moléculaires par répulsion électrostatique [30].

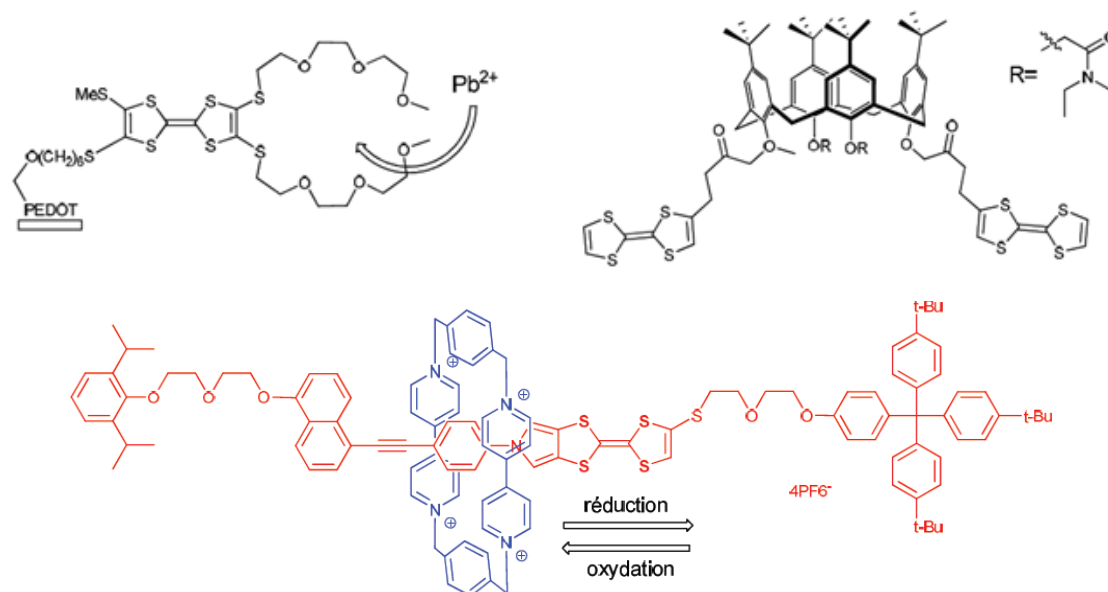


Figure 16 : Exemples de macrocycles incluant le squelette TTF.

En marge des études consacrées à la construction de polymères électroactifs conjugués, certaines équipes ont employé l'unité TTF comme des espèces poly-cationiques pour des applications dans le domaine du stockage de l'énergie électrique [31,32]. D'autres travaux liés aux propriétés redox de copolymères à base de polystyrène et porteur d'unités TTF ont été décrits pour la production de résines utilisables en microlithographie [33]. Comme on peut mentionner les résultats récents sur les polymères à base de TTF présentant une activité pour la conversion photovoltaïque [34].

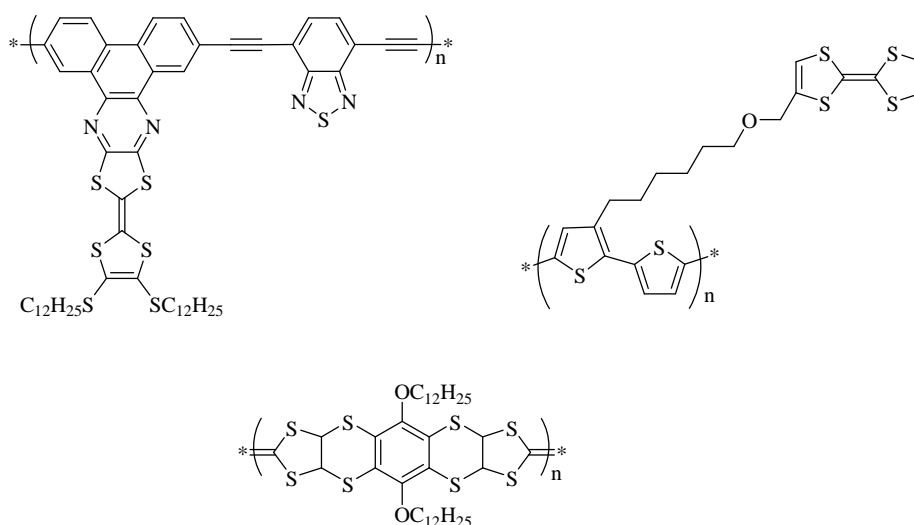


Figure 17 : Structures de polymères à base de TTF.

III. Conclusion

Les dérivés du tétrathiafulvalène occupent une place considérable dans plusieurs domaines, notamment dans le domaine des matériaux. Aussi, les modifications effectuées sur la structure de base de ce squelette permettent d'améliorer sa conductivité électrique ce qui a donné lieu à la formation de nouveaux TTFs hautement fonctionnalisés présentant des applications diverses.

**CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE
NOUVELLES MOLECULES DONNEURS π DE TYPE TTF
ELABOREES A PARTIR DU *dmit***

Objectif du travail

Avec comme finalité la formation de nouveaux dérivés des deux fragments *dmit* et TTF, de nombreux efforts ont été consacrés pour la synthèse de ces composés organiques incorporant différents substituants. Deux stratégies principales ont été utilisées pour l'élaboration de tels composés :

- i) l'alkylation du fragment *dmit* par différents halogénures d'alkyle suivie d'un couplage croisé. Les études réalisées nous ont permis de les utiliser dans le domaine de corrosion.
- ii) la fonctionnalisation du *dmit* par des noyaux isoxazoles et triazoles.

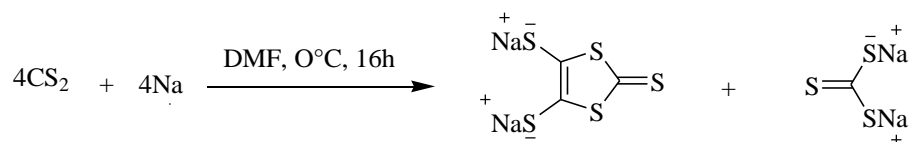
Dans ce chapitre, nous allons, tout d'abord, rappeler les principales stratégies de synthèse des unités dithiolène et TTF afin d'adopter la stratégie la plus convenable à la préparation des molécules cibles. Ensuite, nous présenterons la préparation des précurseurs nécessaires à la mise en œuvre de la stratégie de synthèse choisie. Enfin, nous décrirons la synthèse de composés cibles à partir de ces précurseurs.

I. Différentes voies de synthèse des donneurs π de type *dmit*

De nombreuses stratégies synthétiques des membres de la série du *dmit* ont été développées mais il n'existe toujours pas de synthèse générale adaptée. Cette section traite certaines approches les plus viables vers la synthèse des composés de type *dmit*.

1. Voie A

Le *dmit* peut être préparé par la réduction du disulfure de carbone par le sodium dans le N,N-diméthylformamide. Cette approche synthétique a été développée dans les laboratoires de Hoyer par Steimecke en 1975 ^[35]. La facilité synthétique de cette voie en a fait une méthode de choix pour la préparation du *dmit*.



Ceci conduit donc à un mélange équimolaire de dianions dimercaptoisotrithione et trithiocarbonate, alors l'alkylation directe du mélange réactionnel cause un problème puisque la séparation chromatographique du mélange résultant de trithiocarbonate dialkylé et de *dmit*

bisalkylé est nécessaire. La séparation de ces deux composés est difficile (quoique certains auteurs semblent y parvenir) [36].

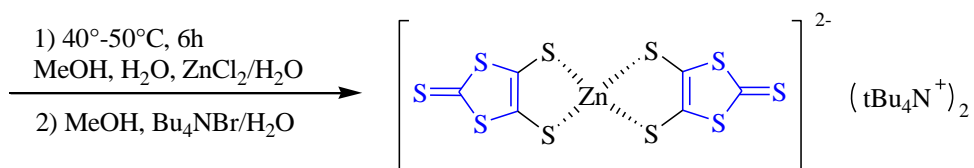


Schéma 8 : Voie de synthèse du bis(tétrabutylammonium)-bis(2-thioxo-1,3-dithiole-4,5-dithiolate) de zinc.

La complexation des sels de sodium intermédiaires par le dichlorure de zinc et tétrabutylammonium permet la précipitation sélective du complexe de zinc de *dmit*, ce qui permet une séparation efficace des deux anions.

Le mécanisme actuellement accepté implique la réduction du disulfure de carbone formant une espèce radicale qui dimère pour former le tétrathiooxalate qui réagit avec deux autres équivalents de disulfure de carbone suivie d'une réduction finale pour former le sel disodique de *dmit*.

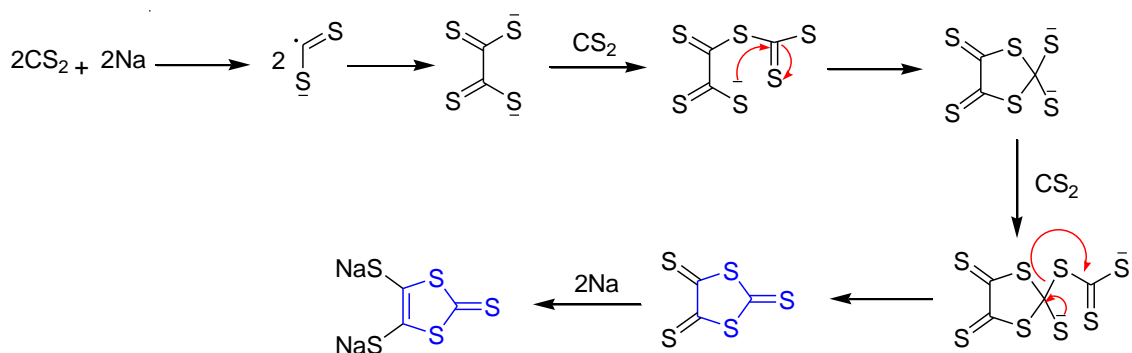


Schéma 9 : Mécanisme de réduction du disulfure de carbone par le sodium.

2. Voie B

Cette méthode a été présentée par Hartke et al. [37] dans le but d'optimiser l'accès au 4,5-bis(méthylthio)-1,3-dithiole-2-thione **10**. Ce schéma repose sur une synthèse hétérocyclique classique à partir du 2-méthylthioacétonitrile **9** (schéma 10).

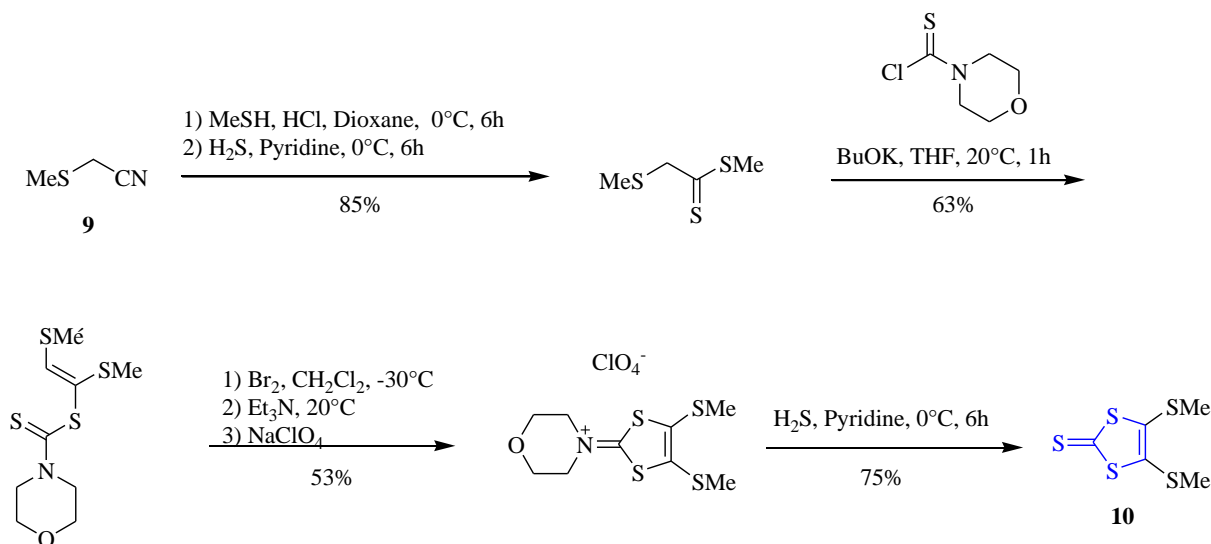
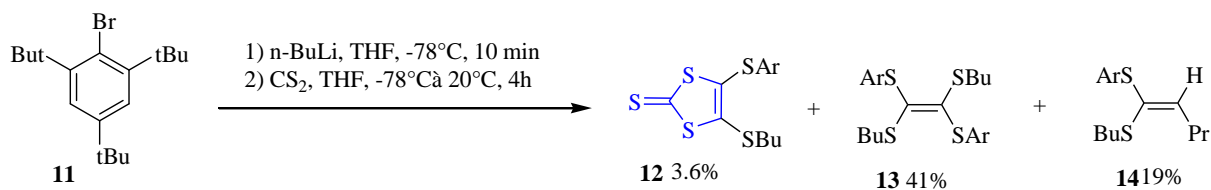


Schéma 10 : Méthode de synthèse du motif 1,3-dithiole-2-thione.

Notons que cette stratégie synthétique offre également la possibilité de préparer des dérivés dissymétriques alkylés de *dmit*, bien que cette option n'ait jamais été explorée. Le principal inconvénient de cette voie est le nombre d'étapes impliquées.

3. Voie C ^[38]

Le 2,4,6-tri-tert-butylphényllithium, est un réactif aryllithium à encombrement stérique élevé généré *in situ* à partir de butyllithium et le 1-bromo-2,4,6-tri-tert-butylbenzène **11**, il réagit avec le disulfure de carbone dans le THF à -78°C pour fournir un mélange de trois composés **12**, **13** et **14**.



Ar = 2,4,6-tri-tert-butylphényle

Schéma 11 : Méthode pour la préparation du noyau 1,3-dithiole-2-thione.

Le mécanisme de cette réaction est censé impliquer un intermédiaire tétrathiooxalate, comme c'est le cas dans la formation de *dmit* par réduction du disulfure de carbone. L'attaque thiophile initiale est probablement facilitée par la nature fortement encombrée du réactif aryllithium (schéma 12).

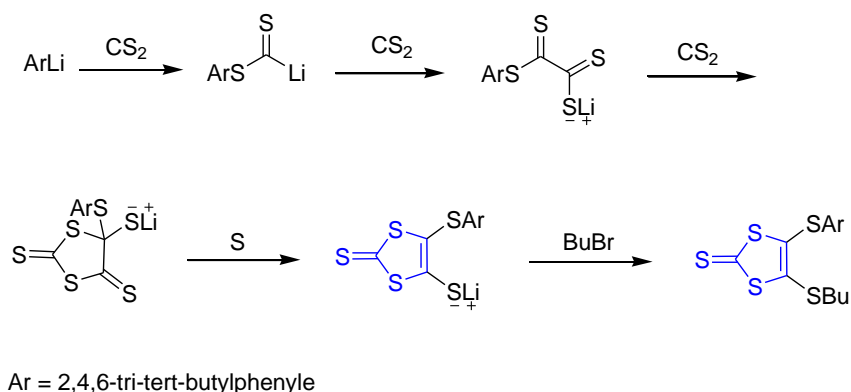


Schéma 12 : Mécanisme de synthèse du fragment dmit par la voie C.

Cette approche offre une voie intéressante pour la préparation des dérivés de *dmit* asymétriquement alkylés, bien que le rendement soit plutôt faible.

II. Stratégies de synthèse des TTFs

Au cours de ce travail, nous avons également synthétisé des composés de type TTF, ce dernier peut être obtenu par différentes méthodes de couplage. Plusieurs revues décrivent ces voies d'accès au motif TTF [39]. L'une d'entre elles, la plus utilisée, consiste à coupler les deux fragments 1,3-dithioles par formation d'une double liaison. De nombreuses réactions de couplage s'effectuent à partir de divers cations de ditholium. Une autre technique nécessite des agents de couplage spécifiques. Nous présenterons ici quelques méthodes et leurs applications pour la synthèse de dérivés du TTF.

1. Condensation de deux sels de ditholium [40]

Dans ce cas, la méthode consiste à préparer dans un premier temps le sel de ditholium convenablement substitué, puis à le condenser (ou auto condenser) avec une autre entité ditholium comme cela est représenté ci-dessous (schéma 13).

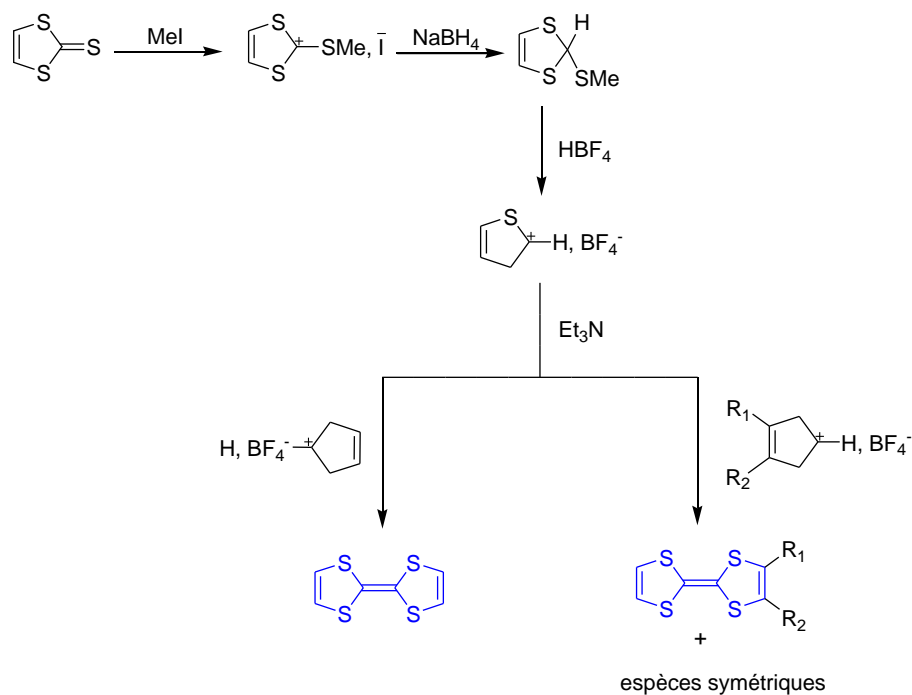


Schéma 13 : Stratégie de synthèse des TTFs par condensation de deux sels de dithiolium.

Notons que, dans le cas de condensations croisées, cette méthode conduit à un mélange à partir duquel la séparation du dérivé dissymétrique est délicate. Reste alors à trouver une méthode de purification du composé dissymétrique, par exemple par recristallisations successives comme dans le cas de DMtTTF [41].

2. Condensation de type Wittig

a. Par action d'une base sur un sel de phosphonium

Cette condensation est basée sur l'action d'un ylure de phosphonium sur un sel de 1,3-dithiolium. Elle a été décrite par Cava et ses collaborateurs [42] pour la première fois dans le but de préparer des TTFs asymétriques.

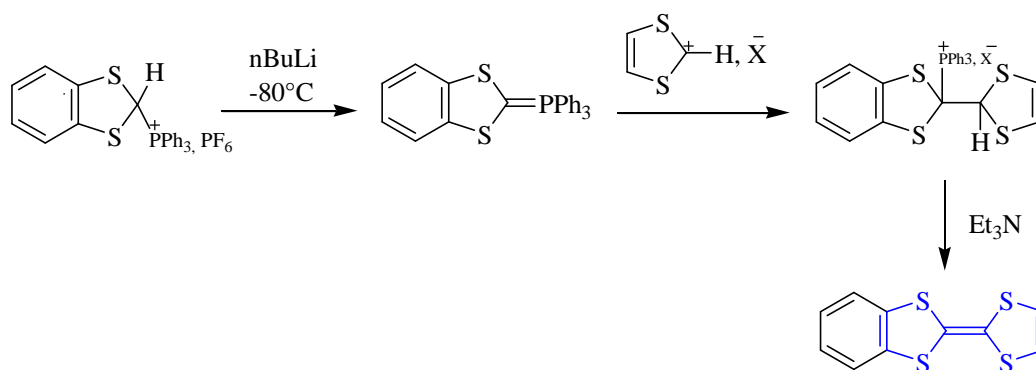


Schéma 14 : Stratégie de synthèse de TTF par condensation de type Wittig.

Cette méthode apparaît sélective puisqu'elle conduit majoritairement à l'espèce TTF asymétrique visée. Toutefois, l'instabilité des produits de départ par la dégradation intrinsèque de l'ylure de phosphore d'une part et de l'auto association du sel de ditholium dans le milieu basique d'autre part, mène à la formation de quantités variables des TTFs symétriques.

b. Par l'intermédiaire d'un phosphonate

Cet inconvénient du manque de sélectivité de la réaction peut être évité en faisant intervenir les changements suivants :

- En remplaçant le sel de ditholium par un sel d'iminium, ce qui supprime l'auto condensation.
- En utilisant un 1,3-dichalcogénole-2-phosphonate qui empêche la dégradation intrinsèque observée en milieu basique avec le sel de phosphonium.

Cette voie de synthèse mène à la formation réussie d'un seul dérivé asymétrique. Lerstrup et ses collaborateurs [43] ont été les premiers à proposer cette méthode de préparation de TTF asymétrique.

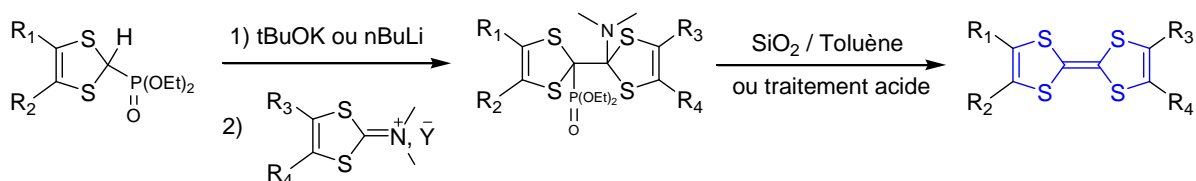


Schéma 15 : Synthèse de TTF par l'intermédiaire d'un phosphonate.

La réaction de type Wittig a été reprise de façon efficace [44] en condensant l'ylure de phosphore sur un sel de 1,3-dichalcogénole-2-alkylsélénonium (ou thioxonium) à température ambiante comme l'illustre le schéma.

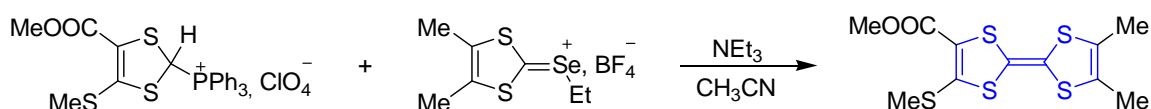


Schéma 16 : Stratégie de synthèse sélective de TTF.

c. Couplage croisé de chalcogénonnes

Cette voie consiste à condenser deux espèces de la 1,3-dithiole-2-thiones ou 2-ones en une seule étape par l'intermédiaire de dérivés trivalents du phosphore. Les conditions réactionnelles utilisées sont identiques à celles employées par Becher et al. [45], les meilleurs

rendements de couplage sont obtenus plutôt avec les phosphites $P(OMe)_3$ ou $P(OEt)_3$ qu'avec les phosphines PPh_3 et PBu_3 . Ceci est résumé sur le schéma général.

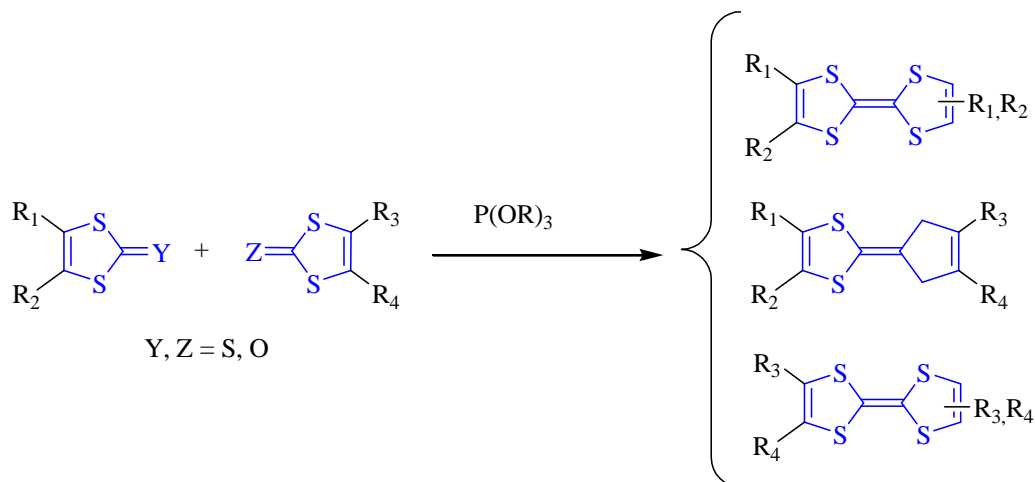


Schéma 17 : Stratégie de synthèse de TTFs par couplage croisé.

Cette méthode se révèle d'autant plus intéressante qu'elle permet d'accéder à une large gamme de tétrathiafulvalènes. Mais ça reste que son principal inconvénient est la formation d'un mélange de trois TTF comprenant le dérivé dissymétrique ainsi que les deux composés symétriques parfois difficiles à séparer. Suivant les conditions expérimentales, il est possible d'augmenter le rendement en TTF dissymétrique en procédant à une conversion de la dithiolthione en dithiolone suite à l'action de l'acétate mercurique ^[46] dans un mélange chloroforme et acide acétique à température ambiante.

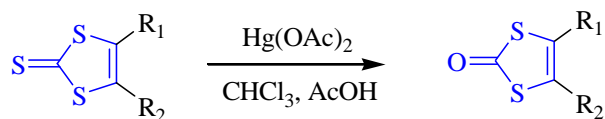


Schéma 18 : Réaction de conversion de la dithiolthione en dithiolone.

En dépit de ce problème, cette procédure reste la plus utilisée pour la préparation de TTF asymétrique. Alors, Le mécanisme du couplage de TTF par un phosphite trivalent est représenté sur le schéma suivant :

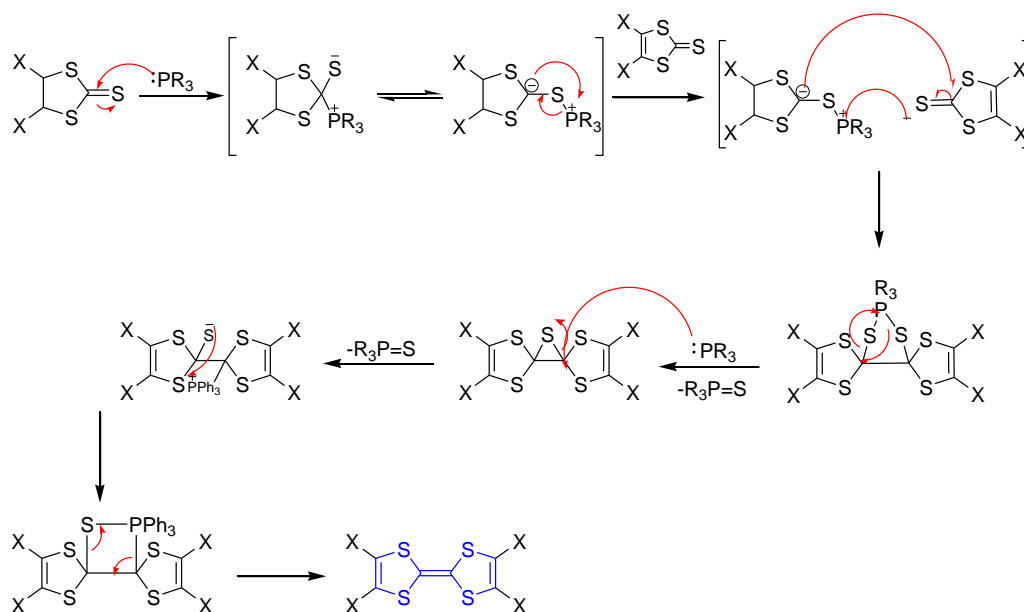


Schéma 19 : Mécanisme du couplage croisé de thione par un trialkyl phosphite.

L'attaque initiale d'une molécule de trialkyl phosphite sur le chalcogène du groupe C=S polarise la liaison rendant le carbone nucléophile en lui permettant d'attaquer un second équivalent de C=S formant un cycle à cinq chaînons qui s'effondre en éliminant un équivalent de trialkyl phosphate et formant un époxyde. Celui-ci est ensuite attaqué par un second équivalent de trialkyl phosphite formant un cycle à quatre chaînons qui élimine un autre équivalent de trialkyl phosphate, permettant ainsi de former le TTF à couplage croisé final.

III. SYNTHÈSE DES PRECURSEURS

Afin de synthétiser nos molécules cibles, nous avons tout d'abord préparé le produit de base pour générer les dérivés organiques du *dmit* : $[Zn(dmit)_2][tBu_4N]_2$. Ce dernier est stable et permet de réaliser les principales réactions de fonctionnalisation de l'unité de *dmit*.

1. Synthèse du bis(tétrabutylammonium)-bis(2-thioxo-1,3-dithiole-4,5-dithiolate) de zinc

Pour cela, nous avons choisi l'approche développée par Steimecke ^[35], qui consiste en la réduction du disulfure de carbone par le sodium dans le DMF. Ceci conduit à un mélange équimolaire de dianions dimercaptoisotrithione et trithiocarbonate. La séparation des espèces ioniques est réalisée en traitant le mélange successivement par une solution de Zn(II), qui complexe sélectivement le *dmit*, et le sel d'ammonium qui permet la précipitation du complexe (schéma 20).

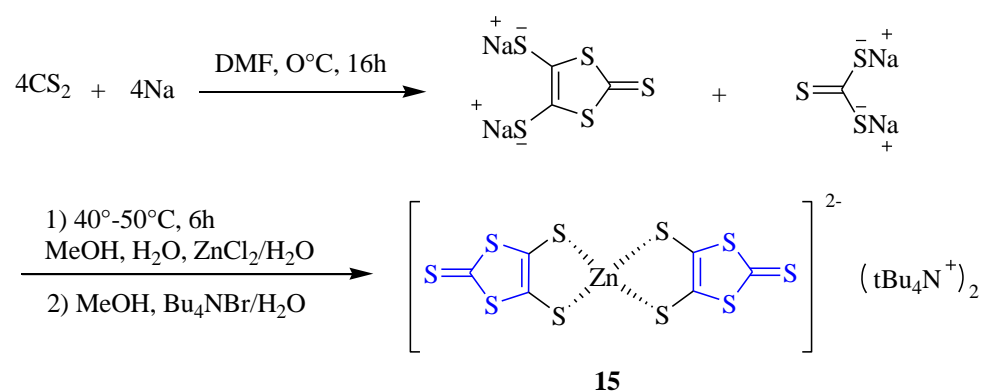


Schéma 20 : Synthèse du bis(tétrabutylammonium)-bis(2-thioxo-1,3-dithiole-4,5-dithiolate) de zinc.

2. Synthèse des 4,5-bis(alkylthio)-1,3-dithiole-2-thiones

La synthèse de ces thiones repose sur l'alkylation des fonctions thiolates par différents composés halogénés (schéma 21) dans l'acétonitrile ou l'acétone pour donner les 4,5-bis(alkylthio)-1,3-dithiole-2-thiones. Ces composés ont été isolés sous forme de cristaux jaune-orangés pour **16a**, **16b** et **16c** [46] et sous la forme d'une huile pour **16d**.

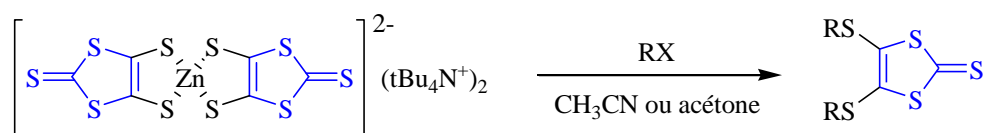
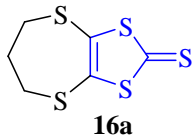
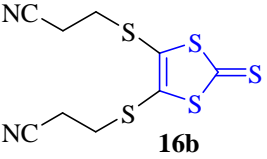
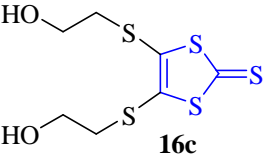
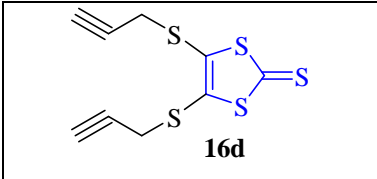


Schéma 21 : Réaction d'alkylation du complexe dithiolène par des halogénoalcanes.

Les rendements de ces thiones sont reportés dans le tableau 1.

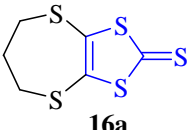
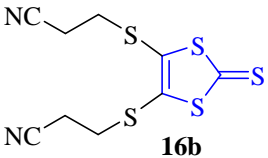
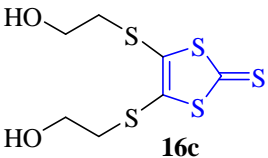
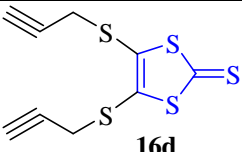
Tableau 1: Caractéristiques des composés **16a-d**.

Thione	Rx(solvant)	Rdt(%)
 <p style="text-align: center;">16a</p>	1,3-dibromopropane (acétone à reflux)	69
 <p style="text-align: center;">16b</p>	3-bromopropionitrile (acétonitrile à reflux)	87
 <p style="text-align: center;">16c</p>	2-chloroéthanol (acétone à reflux)	74

 <p>16d</p>	3-bromopropargyle (acétone à reflux)	67
---	---	----

Les structures des composés préparés **16a-d** ont été analysées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , ^{13}C) et dont les données caractéristiques sont rassemblées dans le tableau suivant (pour plus de détails, voir partie expérimentale page 66). Toutes les structures sont conformes à celles attendues.

Tableau 2 : Propriétés spectroscopiques caractéristiques en RMN ^1H et RMN ^{13}C des thiones.

THIONE	RMN ^1H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)
 <p>16a</p>	2,48(2H, m, CH_2) ; 2,76(4H, m, SCH_2)	33,21(2C, SCH_2); 34,08(CH_2); 140,01(2C, $\text{C}=\text{C}$); 211,44($\text{C}=\text{S}$)
 <p>16b</p>	2,80(4H, t, SCH_2) ; 3,16(4H, t, CH_2CN)	19,2 (CH_2CN) ; 31,9 (SCH_2) ; 117,3 ($\text{C}\equiv\text{N}$) ; 136 ($\text{C}=\text{C}$); 209($\text{C}=\text{S}$)
 <p>16c</p>	3, 09(4H, t, SCH_2); 3, 85(4H, m, CH_2OH)	33,4 (SCH_2); 61 (CH_2OH); 125 ($\text{C}=\text{C}$); 208 ($\text{C}=\text{S}$)
 <p>16d</p>	2.41 (2H, t, $\equiv\text{CH}$); 3.62 (4H, d, SCH_2)	24.98 (SCH_2); 70.9 ($\equiv\text{CH}$); 74.17 ($\equiv\text{C}-$)

3. Couplage croisé des chalcogènes dans le triéthyl phosphite

La synthèse du TTF dissymétrique **17a** à partir des chalcogénones nécessaires, est réalisée dans les mêmes conditions réactionnelles utilisées par Becher et al. La réaction de couplage de la dithiolethione **16a** avec la dithiolthione **16b** est réalisée en quantités équimolaires sous atmosphère inerte à 100°C dans le triéthyl phosphite fraîchement distillé.

Le refroidissement du milieu réactionnel à 0°C en fin de réaction provoque la précipitation complète des trois espèces symétriques et dissymétrique. Le précipité obtenu est alors filtré et

lavé avec du méthanol. La séparation des espèces symétriques et dissymétriques ^[46] a pu être réalisée avec difficulté, grâce à la polarité plus importante des substituants cyanoéthyles comparativement à celle des substituants alkyles.

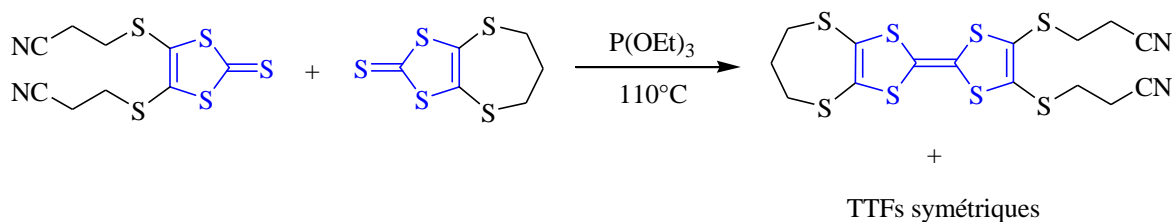


Schéma 22 : Préparation des TTFs par couplage croisé.

4. Préparation du composé 2,3-6,7-(2-hydroxyéthylthio)TTF par auto-condensation

Ce composé est obtenu par auto-condensation de la 4,5-bi(2-hydroxyéthylthio)-1,3-dithiole-2-thione **16c** en présence de la phosphite de triéthyle. Le précipité obtenu par refroidissement est filtré puis lavé avec du méthanol.

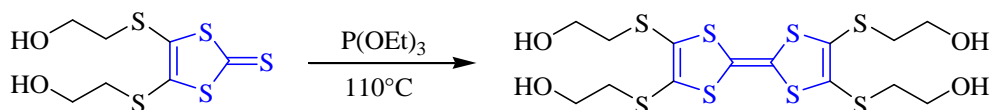


Schéma 23 : Préparation du TTF symétrique.

Les rendements et les températures de fusion des différents produits obtenus par les couplages effectués sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3: Caractéristiques des produits 17a-d.

Dérivés TTFs obtenus	Rdt(%)	T _f (°C)
<p style="text-align: center;">17a</p>	71	188-189
<p style="text-align: center;">17b</p>	20	184-185
<p style="text-align: center;">17c</p>	66	186-188

 17d	67	187-188
---	----	---------

L'analyse RMN a également pu être effectuée en ^1H et ^{13}C pour tous les composés synthétisés.

Le spectre RMN ^1H du composé **17a** (figure 18) révèle le signal du proton ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) sous forme d'un multiplet entre 2.39-2.46 ppm, un massif entre 2.70-2.77 ppm attribuable aux protons SCH_2 du groupe propyle et la fonction cyanoéthyle et un triplet à 3.10 ppm relatif au proton CH_2CN .

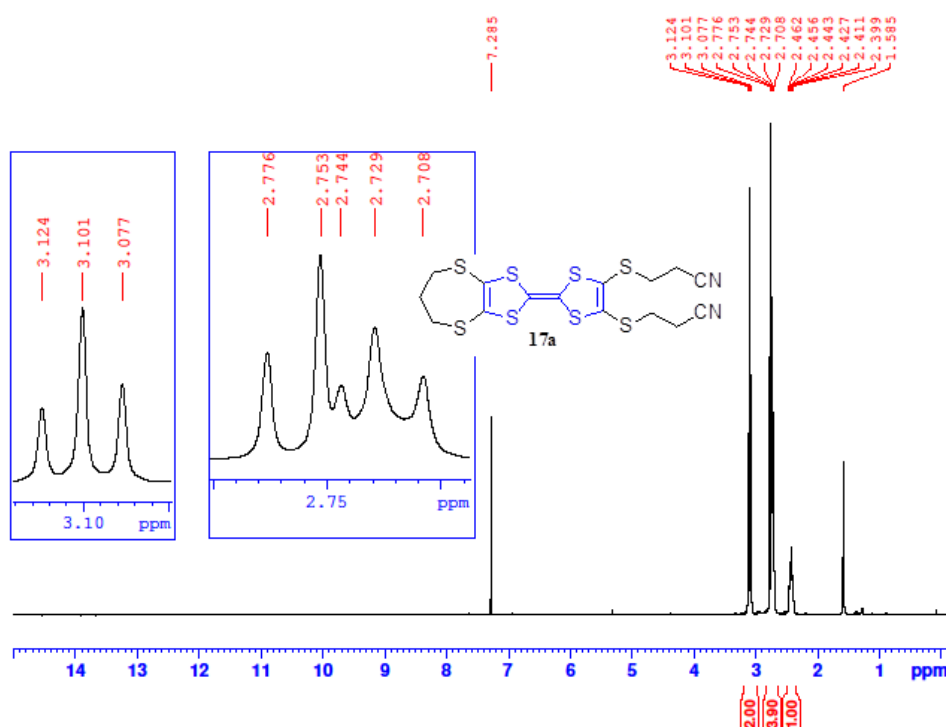


Figure 18 : Spectre RMN ^1H du composé **17a** (CDCl_3).

Sur le spectre RMN ^{13}C du même composé (figure 19), on remarque la présence d'un signal à 18.90 ppm du carbone adjacent au groupe cyano, deux signaux à 31.35 et 33.11 ppm attribués aux SCH_2 et un signal à 34.36 ppm relatif au $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$. On note aussi la présence d'un signal correspondant au groupement nitrile à 117.41 ppm, ainsi que deux signaux des carbones hybridés sp résonnant à 127.98 et 130.49 ppm.

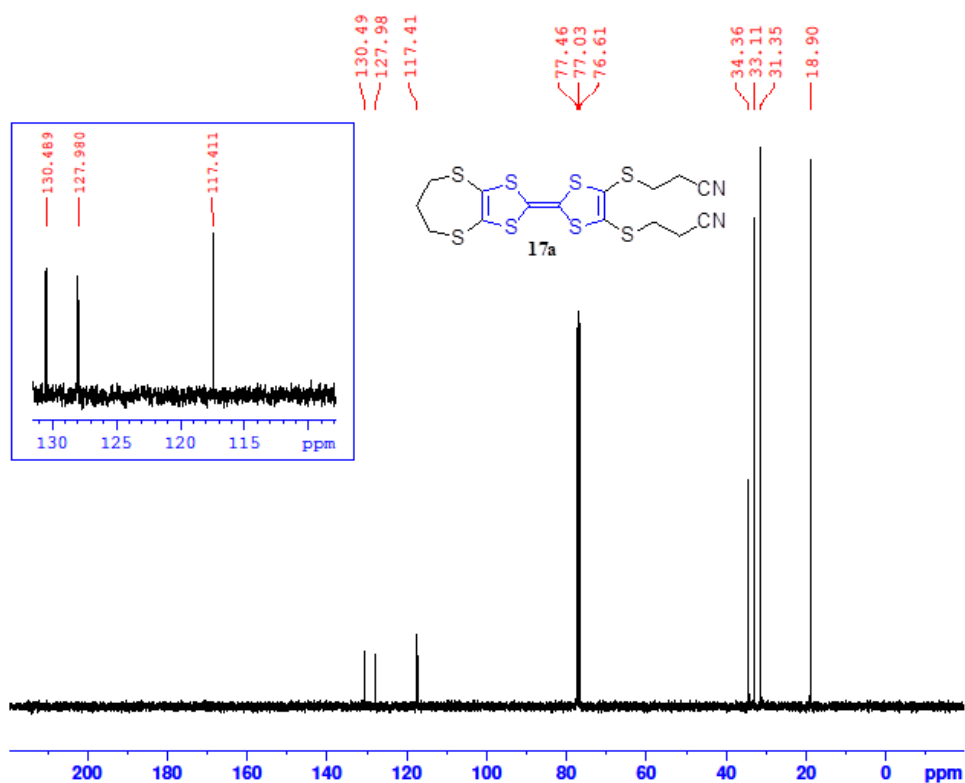


Figure 19 : Spectre RMN ^{13}C du composé **17a** (CDCl_3).

La structure du composé **17a** a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP du composé est illustrée dans la figure ci-dessous.

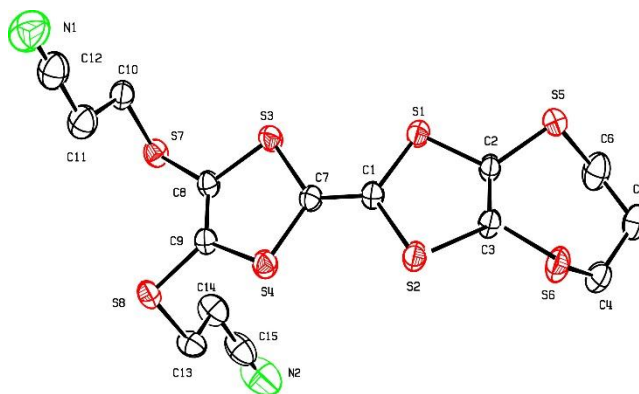


Figure 20 : ORTEP du composé **17a**.

Tableau 4 : Données cristallographiques du composé **17a**.

Formule chimique	$C_{15}H_{14}N_2S_8$	
Masse moléculaire	478.77 g/mol	
Taille de cristal	$0.30 \times 0.10 \times 0.60$ mm	
Nature de cristal	Aiguille, orange	
Système de cristal	Monoclinique	
Groupe spatial	$P2_1$	
Dimensions	$a = 9.96 (3) \text{ \AA}$	α
	$b = 6.707 (9) \text{ \AA}$	$\beta = 101.0 (2)^\circ$
	$c = 15.08 (5) \text{ \AA}$	γ
Volume	$988 (3) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Densité (calculée)	1.608 g cm^{-3}	

IV. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons décrit la préparation de dérivés de TTF et *dmit*. Ainsi, la synthèse débute par l'obtention d'un thiolate de sodium qui est isolé sous forme d'un sel de zinc et de tétrabutylammonium. Ce dernier traité par différents halogénoalcane conduit aux 4,5-bis(alkylthio)-1,3-dithiole-2-thione **16a-d**. Enfin, la synthèse des TTFs a été effectuée par une réaction de couplage des thiones préparées afin d'obtenir les composés **17a-d**.

REFERENCES

- [1] Hansen, T. K. Becher, *J. Adv. Mater.*, 5, 288 (1993).
- [2] a) B. Böttcher & A. Lüttringhaus, *Liebigs Ann. Chem.*, 557, 89 (1947); b) A. Lüttringhaus, H. B. König & B. Böttcher, *Liebigs Ann. Chem.*, 560, 201 (1948).
- [3] H. Akamatu, H. Inokuchi, Y. Matsugana, *Nature*, 173, 168 (1954).
- [4] J. Ferraris, D. O. Cowan, V. V. Walatka, J. H. Perlstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 948 (1973).
- [5] R. E. Peierls, "*Quantum Theory of Solid*" Oxford University Press, London, 108 (1955).
- [6] D. Jérôme, A. Mazaud, M. Ribault, K. Bechgaard, C. R. *Acad. Sc. Paris*, t290, B-27 (1980).
- [7] S. S. P. Parkin, E. M. Engler, R. R. Schumaker, R. Lagier, V. Y. Lee, J. C. Jacobsen, H. J. Pedersen, J. C. Scott, *Phys. Rev. Lett.*, 50, 270. 4 (1983).
- [8] J. M. Williams, A. M. Kini, H. H. Wang, K. D. Carlson, U. Geiser, L. K. Montgomery, G. J. Pyrka, D. M. Watkins, J. M. Kommers, S. J. Boryschuk, A. V. S. Crouch, W. K. Kwok, J. E. Schirber, D. L. Overmyer, D. Jung, M. H. Whangbo, *Inorg. Chem.*, 29, 3272 (1990).
- [9] S. Dolder, S. X. Liu, X. Guégano, M. Atanasov, C. A. Daul, C. Leiggenger, A. Hauser, A. Neels et S. Decurtins, *Tetrahedron* 62, 11106–11111 (2006).
- [10] D. Bouchouk, A. Bendjeddou, T. Abbaz, A. Gouasmia, N. E. Aouf & D. Villemin, *Indian Journal of Chemistry*, Vol. 53B, pp 884-889, July 2014.
- [11] Y. Geng, C. Fiolka, K. Kramer, J. Hauser, V. Laukhin, S. Decurtins et S. X. Liu, *New J. Chem.*, 38, 2052—2057 (2014).
- [12] T. Abbaz, A. Bendjeddou, A. Gouasmia, D. Villemin et T. Shirahata, *Int. J. Mol. Sci.* 15, 4550-4564 (2014).
- [13] T. Shoji, T. Araki, S. Sugiyama, A. Ohta, R. Sekiguchi, S. Ito, T. Okujima, et Kozo Toyota, *J. Org. Chem.*, 82 (3), pp 1657–1665 (2017).
- [14] H. Zuo, R. Huang, Q. Zhang, C. Wang, Y. Shen, *Polym. Bull.*, Volume 75, Issue 2, pp 611–621 (2018). [9] A. Kobayashi, H. Kim, Y. Sasaki, R. Kato, H. Kobayashi, S. Moriyama, Y. Nishio, K. Kajita, W. Sasaki, *Chem. Lett.*, 931 (1987).
- [15] M.R. Bryce, *Adv. Mater.*, 11, 11 (1999).
- [16] J. Becher, J. Lau, P. Mork, *Electronic Materials: the oligomer approach*, K. Müllen, G. Wegner, Wiley VCH, 198 (1998).
- [17] M.R. Bryce, *J. Mater. Chem.*, 10, 589 (2000).
- [18] M.B. Nielsen, C. Lomholt, J. Becher, *Chem. Soc. Rev.* 29, 153 (2000).
- [19] J.L. Segura, N. Martin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 40, 1372 (2001).
- [20] P. Batail, (Ed.), *Volume Thématique Molecular Conductors*, *Chem. Rev.*, 11, 104 (2004).
- [21] M. B. Nielsen, C. Lomholt & J. Becher, *Chem. Soc. Rev.*, 29, 153 (2000).

- [22] M. R. Bryce, A. Green, A. J. Moore, D. F. Perepichka, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, M. González, N. Martín, J. L. Segura, J. Garín, J. Orduna, R. Alcalá & B. Villacampa, *Eur. J. Org. Chem.*, 10, 1927 (**2001**).
- [23] C. Rovira, *Chem. Eur. J.*, 6, 1723 (**2000**).
- [24] D. R. Talham, *Chem. Rev.*, 10, 5479 (**2004**).
- [25] a) M. Mas-Torrent, C. Rovira, *Chem. Soc. Rev.*, 37, 827 (**2008**); b) M. Mas-Torrent, C. Rovira, *J. Mater. Chem.*, 16, 433 (**2006**).
- [26] a) F. Giacalone, M. A. Herranz, L. Grüter, M. T. Gonzalez, M. Calame, C. Schönenberger, C. R. Arroyo, G. Rubio-Bollinger, M. Vélez, N. Agraït, N. Martín, *Chem. Commun.*, 4854 (**2007**); b) E. Leary, S. J. Higgins, H. van Zalinge, W. Haiss, R. J. Nichols, S. Nygaard, J. O. Jeppesen, J. Ulstrup, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 12204 (**2008**); c) M. Vestergaard, K. Jennum, J. K. Sørensen, K. Kilsa and M. B. Nielsen, *J. Org. Chem.*, 73, 3175 (**2008**).
- [27] a) M. Mas-Torrent, C. Rovira, *J. Mater. Chem.*, 16, 433 (**2006**); b) M. Mas-Torrent, C. Rovira, *Chem. Soc. Rev.*, 37, 827 (**2008**).
- [28] a) J. L. Segura, N. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, 1372 (**2001**); b) D. Canevet, M. Sallé, G. Zhang, D. Zhang, D. Zhu, *Chem. Commun.*, 2245 (**2009**).
- [29] J. Lyskawa, F. Le Derf, E. Levillain, M. Mazari, M. Sallé, L. Dubois, P. Viel, C. Bureau, S. Palacin, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 12194 (**2004**).
- [30] a) S. Nygaard, K. C.-F. Leung, I. Aprahamian, T. Ikeda, S. Saha, B. W. Laursen, S.-Y. Kim, S. W. Hansen, P. C. Stein, A. H. Flood, J. F. Stoddart, J. Jeppesen, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 960 (**2007**); b) I. Aprahamian, W. R. Dichtel, T. Ikeda, J. R. Heath, J. F. Stoddart, *Org. Lett.*, 9, 1287 (**2007**).
- [31] a) L. Huchet, S. Akoudad, E. Levillain, J. Roncali, A. Emge, P. Bäuerle, *J. Phys. Chem.*, 102, 7776 (**1998**). b) J. Roncali, *J. Mater. Chem.*, 7, 2307 (**1997**). c) M.R. Bryce, A.D. Chissel, J. Gopal, P. Kathirgamanathan, D. Parker, *Synth. Met.*, 39, 397 (**1991**). d) P.J. Skabara, K. Müllen, M.R. Bryce, J.A.K. Howard, A.B. Batsanov, *J. Mater. Chem.*, 8, 1749 (**1998**).
- [32] S. Frenzel, S. Arndt, R. M. Gregorious, K. Müllen, *J. Mater. Chem.* 5, 1529 (**1995**).
- [33] a) H. Mora, J.M. Fabre, L. Giral, C. Montginoul, R. Sagnes, F. Schué, *Makromol. Chem.*, 193, 1337 (**1992**). b) H. Mora, J.M. Fabre, L. Giral, C. Montginoul, R. Sagnes, F. Schué, *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*, 197, 89 (**1992**).
- [34] Y. Hou, Y. Chen, Q. Liu, M. Yang, X. Wan, S. Yin, A. Yu, *Macromol.*, 41, 3114 (**2008**).
- [35] G. Steimecke, R. Kirmse & E. Hoyer, *Z. Chem.*, 15, 28 (**1975**).
- [36] K. Harke, T. Kissel, J. Quante, R. Matusch, *Chem. Ber.*, 113, 1898-1906 (**1980**).
- [37] K. Hartke, T. Kissel, J. Quante, J., R. Matusch, *Chem. Ber.*, 113, 1898 (**1980**).
- [38] R. Okazaki, T. Fuji, N. Inamoto, *J. Phys. Org. Chem.*, 1, 75 (**1988**).
- [39] a) M. Narita et C. U. Pittman, *Synthesis*, 489 (**1976**). b) G. Schukat, A. Richter et E. Fanghanel, *Sulfur Reports*, 7, 155 (**1987**). c) A. Krief, *Tetrahedron*, 42, 1237 (**1986**). d) M. R. Bryce, *Aldrichimica Acta*, 18, n°3, 73-77 (**1985**). e) G. Schukat, et E. Fanghanel, *Sulfur Reports*, 14, 245-390 (**1993**).

[40] N. Lozac'h, M. Stavaux, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, A. J. Boulton, Ed. Academic Press, New York, 27, 151 (**1980**).

[41] J. M. Fabre, L. Giral, E. Dupart, C. Coulon et P. Delhaès, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 426-428 (**1983**).

[42] C. Gonnella, M. P. Cava, *J. Org. Chem.*, 43, 369 (**1978**).

[43] K. Lerstrup, I. Johannsen, M. Jorgensen, *Synth. Metals.*, 27, B9 (**1988**).

[44] G. V. Tormos, V. Y. Khodorkovsky, A. S. Edzina, O. J. Neilands, M. P. Cava, *J. Org. Chem.*, 58, 1355 (**1993**).

[45] N. Svenstrup, K. M. Rasmussen, T. K. Hansen, J. Becher, *Synthesis*, 809 (**1994**).

[46] M. Kumasaki, H. Tanaka and A. Kobayashi, *J. Mater. Chem.*, 8(2), 301-307 (**1998**).

**CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE NOUVEAUX SYSTÈMES
POLYHÉTÉROCYCLIQUES PAR CYCLOADDITION
DIPOLAIRE 1,3**

I. Introduction

Le domaine de la recherche sur la synthèse des hétérocycles est très répandu en chimie organique car ils constituent des pièces maîtresses de cibles synthétiques pouvant présenter des intérêts d'ordre biologique, pharmacologique et industriel ^[1]. De ce fait, les systèmes hétérocycliques basés sur la présence des hétéroatomes (O, S, N) sont devenus le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes.

En continuation des travaux développés portant sur la synthèse des systèmes hétérocycliques, nous avons envisagé la synthèse de dérivés hybrides originaux susceptibles de présenter une activité biologique et/ou de contribuer éventuellement à une amélioration du profil pharmacologique de composés bioactifs par l'incorporation de cette entité comme isostère.

L'accès à ces poly-cycles originaux possédant comme sous structure l'isoxazole, l'isoxazoline et le triazole associée à un hétérocycle de structure diversifiée (Pyrrolobenzodiazépine ou Tétrathiafulvalène) se fera par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

II. Rappels bibliographiques sur les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 constitue l'une des méthodes les plus utilisées pour engendrer des hétérocycles à cinq membres de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées. Depuis l'élaboration des principes de la cycloaddition dipolaire-1,3 ^[2-10] par R.Huisgen ^[11], un dipôle a été défini comme une entité chimique qui possède 4 électrons π répartis sur les trois atomes x-y-z représentés sous la forme de zwitterion, et qui réagit avec un système à liaisons multiples (double ou triple liaison) ayant deux électrons π sur deux centres appelé dipolarophile. La condensation de ces derniers conduit à la formation d'un cycloadduit à cinq chaînons, on notera que cette réaction reste le moyen le plus efficace pour obtenir de nouveaux centres chiraux dans les molécules organiques, souvent de manière stéréospécifique.

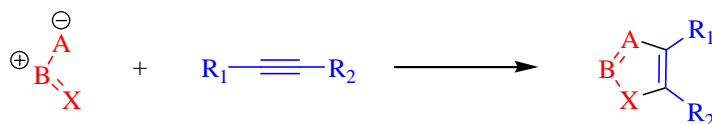


Schéma 24 : Principe d'une réaction de cycloaddition dipolaire (cycloaddition [2 + 3]).

En se basant sur des travaux de la littérature, nous avons étudié la condensation des différents dipôlarophiles synthétisés vis-à-vis des dipôles préparés. Pour cela, nous avons utilisé comme dipôle l'oxyde de nitrile de forme allylique et l'azide de forme allénylique.

1. Oxydes de nitriles

a. Méthode de génération de l'oxyde de nitrile

Les oxydes de nitrile sont des dipôles non isolables qui se préparent *in situ* en présence du dipôlarophile (double ou triple liaison) [12-17]. La source commune de ces derniers est la conversion des aldéhydes en oximes correspondants par réaction avec l'hydroxylamine.

Pour notre part, la méthode que nous avons adoptée est celle de Lee [18], qui consiste à générer le nitriloxyde *in situ* dans un milieu biphasique (eau/chloroforme) en présence de l'hypochlorite de sodium à 0°C.

Cette méthode qui regroupe la chloration et la déshydrohalogénéation à basse température permet de limiter les réactions concurrentes [19]. Cependant, elle permet l'accès à la synthèse de plusieurs systèmes hétérocycliques (isoxazoles et isoxazolines).

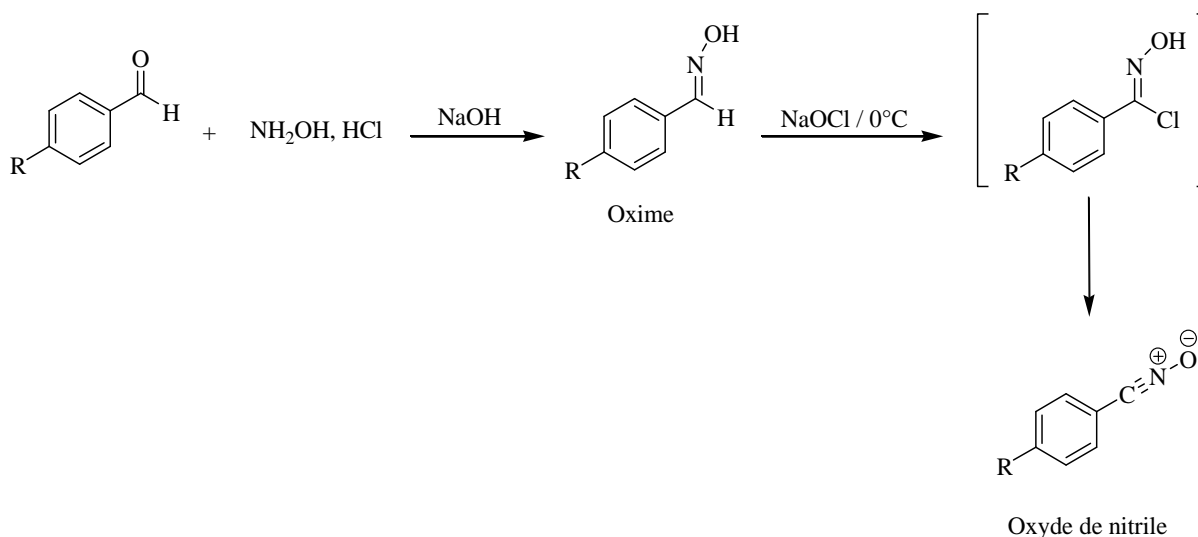


Schéma 25 : Méthode de préparation de l'oxyde de nitrile.

b. Réactivité des oxydes de nitrile

De nombreuses méthodes ont été décrites par la littérature pour la préparation des isoxazoles et des isoxazolines en fournissant des produits avec des régiosélectivités précises. Parmi ces travaux, on cite :

La réalisation d'une série de composés d'oxazoles polysubstitués ^[20] a été faite dans des conditions douces via une cyclisation oxydative catalysée par du cuivre entre le benzylamine **18** et l'acétoacétate d'éthyle **19** dans le DMF, en utilisant l'acétate de cuivre comme catalyseur, l'hydroperoxyde de tert-butyle (TBHP) comme oxydant.

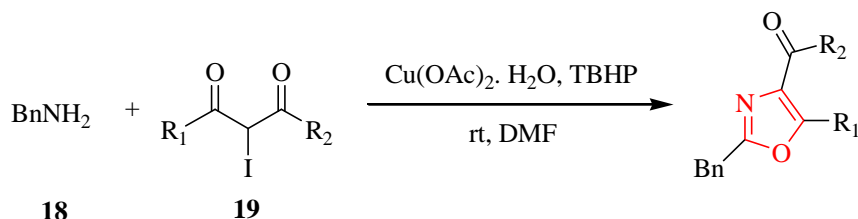


Schéma 26 : Préparation d'isoxazole à partir d'une amine primaire et d'acétoacétate d'éthyle.

D'autre part, des 3-trifluorométhyl-2-isoxazolines et 3-trifluorométhylisoxazoles ^[21] fonctionnalisés ont été facilement préparés dans des conditions douces avec une régiosélectivité. La réaction implique une oxydation du trifluorométhylaldoxime **20** en oxyde de trifluoroacétonitrile suivie d'une cyclisation in situ avec différents dipolarophiles.

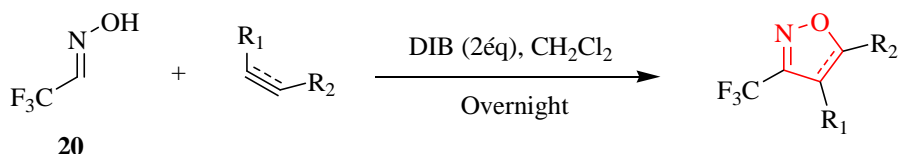


Schéma 27 : Préparation d'isoxazolines à partir du trifluorométhylaldoxime.

Récemment dans notre laboratoire, Tribak et al. ^[22] ont réalisé la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile sur la 5-chloroisatine. Cette réaction conduit à la formation de deux cycloadduits résultant de la condensation du dipôle avec la triple liaison carbone-carbone ainsi que la double liaison carbone-oxygène.

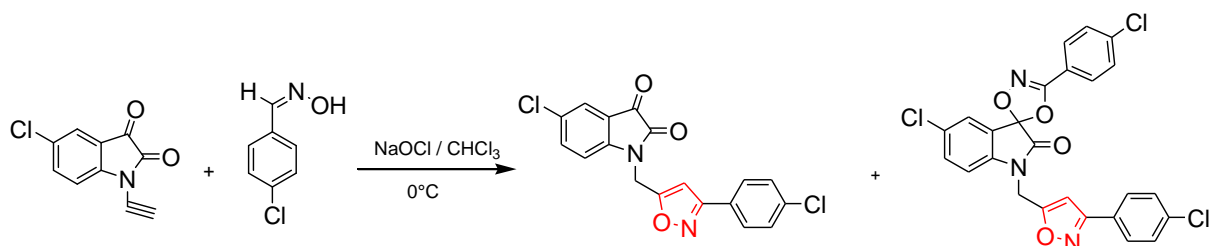


Schéma 28 : Synthèse des dérivés de la chloroisatine par cycloaddition dipolaire.

A la même année, Zaki et coll. ^[23] ont montré une régiosélectivité dans la préparation d'une nouvelle série de spiro-isoxazolines via la cycloaddition dipolaire-1,3 en faisant réagir différents oxydes de nitrile avec la tomentosin (schéma 29).

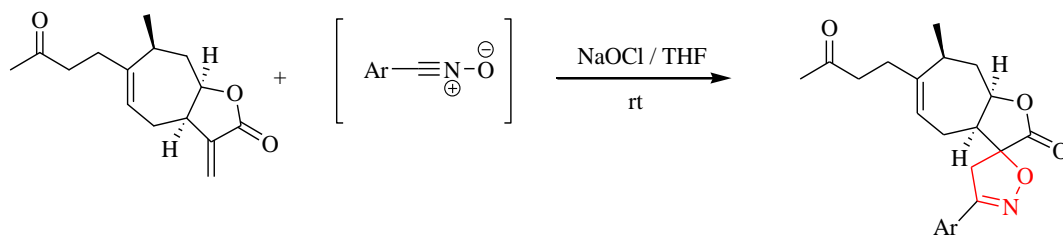


Schéma 29 : Synthèse des dérivés de la tomentosin par cycloaddition dipolaire.

c. Intérêt biologique des dérivés de l'isoxazole et de l'isoxazoline

Au cours des dernières années, plusieurs composés possédant le motif isoxazoline ou isoxazole ont démontré des propriétés pharmacologiques et médicinales intéressantes, ce qui a attiré l'attention des chercheurs à orienter leur recherche vers la synthèse de nouveaux analogues dans le but d'améliorer leur efficacité biologique. Nous examinons dans ce qui suit quelques exemples parmi les plus significatifs :

i. Activité anti-inflammatoire

Le 4-(5-méthyl-3-phényl-1,2-oxazol-4-yl)benzènesulfonamide connu sous le nom de Valdécoxib (Bextra[®]) est un médicament anti-inflammatoire, indiqué pour le soulagement symptomatique dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde.

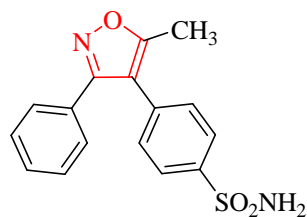


Figure 21 : Structure de la Valdécoxib.

ii. Activité antituberculeuse

La cyclosérine est un antibiotique efficace contre *Mycobacterium tuberculosis*, et elle fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'organisation mondiale de la santé. Elle est l'exemple le plus connu de la série des isoxazolines qui possède des activités antituberculeuses et antibactériennes et qui est très utile dans le traitement de la lèpre [24].

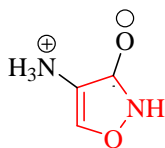


Figure 22 : Structure de la cyclosérine.

iii. *Activité antitumorale*

L'acivicine est un acide aminé, analogue de la glutamine et isolé du *Streptomyce sviveus*, il a été étudié en tant qu'agent anticancéreux. Une étude in vitro a montré que l'acivicine à une concentration de 5 μM d'acivicine inhibait de 78% la croissance des cellules du carcinome pancréatique humain après 72 heures en culture continue.

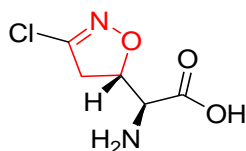


Figure 23 : Structure de l'acivicine.

iv. *Activité antivirale*

Plusieurs analogues de nucléosides constitués d'anneaux d'isoxazole sous forme de sucre modifiés et de nucléobases (thymine, uracile et 5-fluorouracile) liés par un méthylène, et qui ont révélé des activités antivirales puissantes contre le poliovirus (coxsackie B type 3 et stomatite vésiculaire) [25].

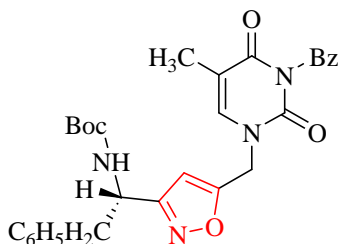


Figure 24 : Dérivé de l'isoxazole à activité antivirale.

2. Les azides

Les composés azotures se comportent comme des dipôles-1,3 dans la réaction de cycloaddition dipolaire. En effet, ils permettent d'accéder à des composés hétérocycliques de type 1,2,3-triazoles qui constituent une classe de composés très recherchée du fait de ses applications remarquables.

Un nombre d'azotures ont été choisis car ils possèdent différents groupements (acide aminé, phényle, sucre, pyridine). Nous avons donc dû les synthétiser directement par l'ajout de sodium azide sur les dérivés halogénés en présence de deux solvants miscibles (eau / acétone).

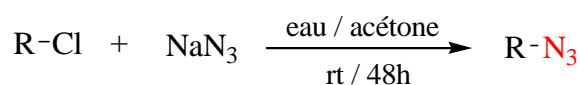


Schéma 30 : Méthode de synthèse des azotures.

a. Méthodes de génération des azides

A l'origine, la cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen est une méthode permettant d'incorporer un composé insaturé avec un composé 1,3-dipolaire pour conduire à une grande variété d'hétérocycles. Dans le cas d'un alcyne et d'un azoture, la cycloaddition conduit à un cycle 1,2,3-triazole disubstitué. Cette réaction conduit généralement à un mélange d'isomères de triazoles 1,4- et 1,5- disubstitués, comme elle est non régiosélective, relativement lente et nécessite des conditions de températures élevées.

C'est avec la découverte simultanée mais indépendante de Sharpless ^[26] et de Meldal ^[27], sur l'utilisation du cuivre (I) comme catalyseur de cette réaction, que le potentiel de la cycloaddition dipolaire-1,3 entre un alcyne et un azoture s'est considérablement développée. En effet, la catalyse par le cuivre (CuAAC) conduit à une avancée majeure à la fois de la vitesse et de la régiosélectivité de la réaction qui donne exclusivement la formation de l'isomère 1,4-disubstitué, permettant ainsi d'opérer dans des conditions douces et de s'affranchir du chauffage, ce qui la rend adaptée aux critères de la chimie « click ».

Bien que la réaction de cycloaddition dipolaire entre un alcyne vrai et un azoture soit efficacement catalysée par Cu (I), et dans l'objectif d'améliorer la réaction de chimie « click » pour la synthèse des triazoles, une nouvelle technique ^[28,29] basée sur la catalyse par transfert de phase consiste en l'utilisation d'un transporteur moléculaire dont le rôle est de transférer le substrat (se situant dans la phase organique) vers le catalyseur (immobilisé dans la phase aqueuse). Le transport peut être gouverné par une reconnaissance moléculaire, les cyclodextrines sont les transporteurs moléculaires traditionnellement utilisés.

Ces molécules cages permettent en effet d'améliorer le transfert de matière dans des systèmes biphasiques eau/phase organique et de concevoir de nouveaux systèmes catalytiques. En général, cette approche de synthèse est extrêmement intéressante car elle répond à l'ensemble de critères de la chimie « click » ayant pour principales caractéristiques et avantages d'être rapide, simple à mettre en œuvre, facile à purifier, régiospécifique, solvant écologique et abondant et donnant des rendements satisfaisants. L'ensemble de ces investigations sont illustrés dans le schéma suivant :

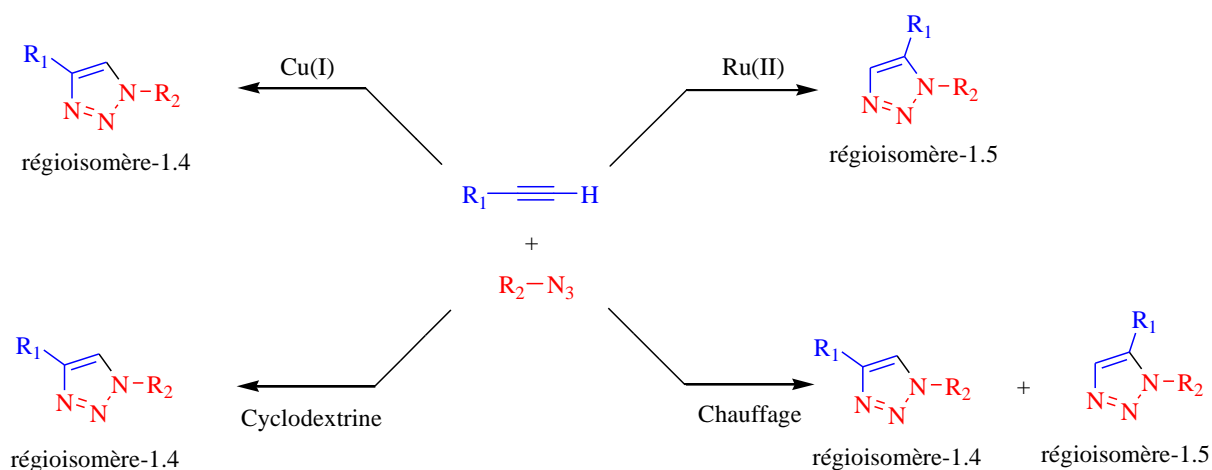


Schéma 31 : Régio-sélectivités de la cycloaddition de Huisgen entre un azoture et un alcyne dans les conditions thermiques, ou en présence d'un catalyseur au Cu(I) ou au Ru(II), ou dans les conditions de la catalyse par transfert de phase à l'aide des cyclodextrines.

b. Réactivité

La réaction de l'iodométhyl-dihydronaphtalofurane **21** avec l'azoture de sodium en présence du cuivre en tant que catalyseur à 90°C dans N,N-diméthylformamide donne le composé 2-(azidométhyl)-dihydronaphtalofurane **22** avec un bon rendement. Puis, une cycloaddition (3+2) de ce dernier avec différents alcynes en présence de l'ascorbate de sodium (5 mol%), t-BuOH;H₂O (2:1) et CuSO₄.5H₂O (1 mol%) à 90°C mène au produit 1,4-disubstitué-1,2,3-triazole correspondant avec de bons rendements [30].

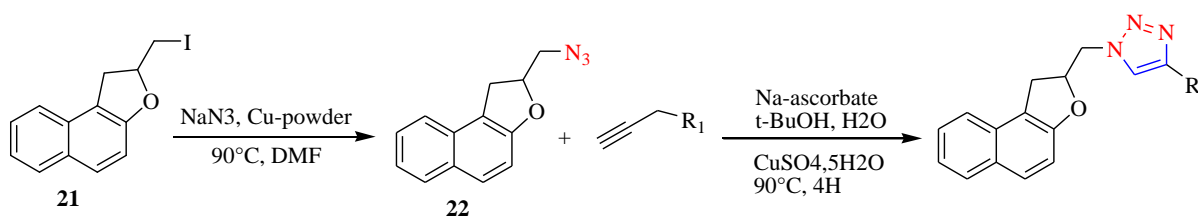


Schéma 32 : Synthèse de dérivé de triazole.

Récemment dans notre laboratoire, Ben-Tama et al. [31] ont procédé à la synthèse régiosélective de divers types peptidomimétiques contenant le 1,2,3-triazole comme unité fonctionnelle, entre différents sucres azotés et la L-sérine acétylénique N-protégée dans les conditions de la réaction de cycloaddition CuAAC en utilisant CuSO₄.5H₂O comme catalyseur et l'ascorbate de sodium en tant qu'agent réducteur du Cu (II) en Cu (I) dans un mélange eau/éthanol à température ambiante (schéma 33).

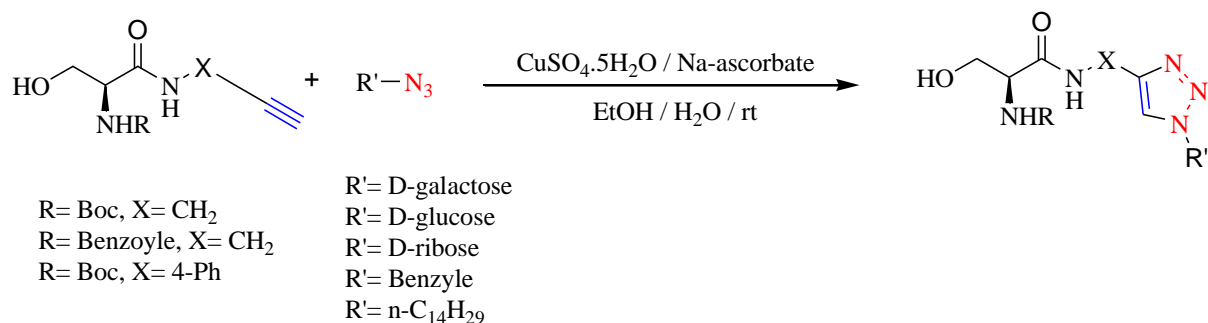


Schéma 33 : Synthèse d'une série de dérivés de triazole.

Au sein de notre laboratoire, la même équipe [32] a mis au point une méthode de synthèse de triazoles N-ribosylés 1,4 et 1,5-disubstitués **23** et **24** par cycloaddition thermique de différents alcynes hétérocycliques avec le 5-azido-1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(D)-ribofuranoside.

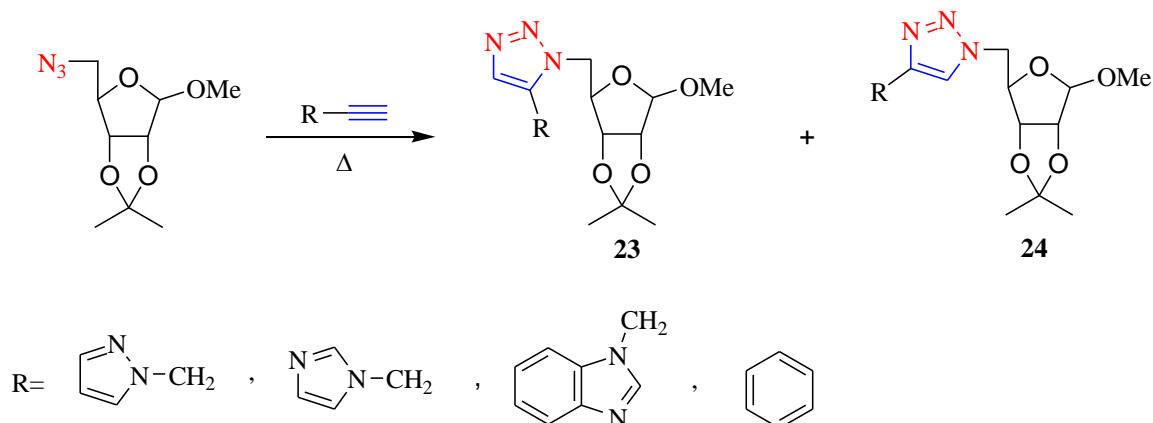


Schéma 34 : Préparation des dérivés de 1,4 et 1,5-triazoles.

Shin et ses collaborateurs [28] ont développé un processus économique et respectueux de l'environnement pour la synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués avec d'excellents rendements par une cycloaddition CuAAC en faisant réagir benzylazide avec différents alcynes dans H₂O en présence d'une quantité catalytique du β-cyclodextrine en tant que catalyseur de transfert de phase en seulement 15 min..

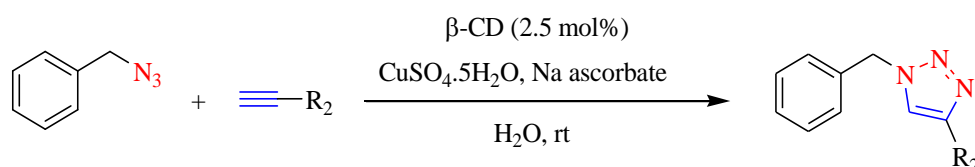


Schéma 35 : Préparation de triazole par la β-cyclodextrine.

Dans le cadre de la chimie « click », une autre équipe de recherche [33] a présenté la synthèse « one pot » régiosélective de 5-iodo-1,4-disubstitué-1,2,3-triazoles à partir d'halogénures

d'aryle / alkyle, d'alcyne, de I₂ et du NaN₃ dans l'eau, par formation in situ de 1-iodoalcyne et d'azoture d'alkyle / arylazide catalysés par CuI / β-CD.

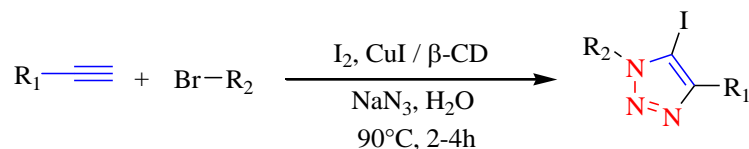


Schéma 36 : Elaboration des triazoles en utilisant la β-cyclodextrine.

c. Intérêt biologique des triazoles:

Le noyau triazole possède de nombreux avantages pour la chimie médicinale [34] révélant une grande stabilité aromatique, il est résistant aux hydrolyses acides et basiques, aux conditions réductrices et oxydatives et aux dégradations métaboliques.

Cet hétérocycle est considéré comme un bioisostère de la liaison amide dans sa conformation cis ou trans. Le régioisomère 1,4-disubstitué montre des similarités avec la liaison amide de conformation trans alors que le 1,5-disubstitué mime plutôt la liaison amide de conformation cis [35,36].

Ainsi, le noyau triazole a connu un intérêt plus prononcé à cause des diverses propriétés biologiques enregistrées. Ce qui lui a permis d'avoir des applications très répandues dans des domaines variés, comme médicament [37], ou utilisé comme pesticide en agriculture [38] et aussi en agroalimentaire.

i. Activité antibactérienne

Parmi les structures les plus connues, on cite le Tazobactam [39], considéré comme un inhibiteur de la β-lactamase, commercialisé en combinaison avec la pipéracilline, antibiotique à spectre large.

La céfatrizine [40] dotée d'une activité antibactérienne et utilisée pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques.

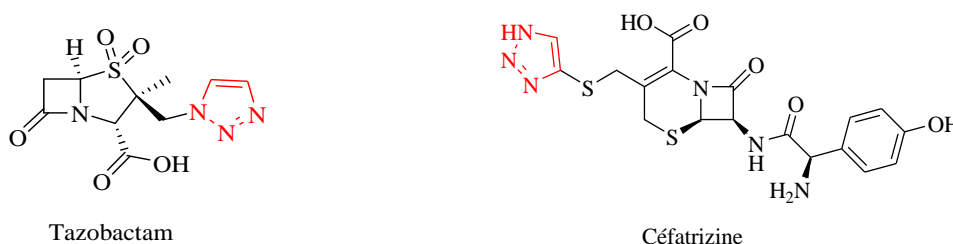
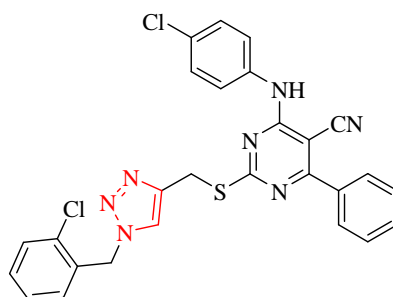


Figure 25 : Quelques dérivés de triazole à activité antibactérienne.

ii. *Activité anticancéreuse*

En effet, Li-Ying Ma et al. ^[41] ont montré que des dérivés de 1,2,3-triazole-pyrimidine révèlent une activité anticancéreuse modérée à satisfaisante avec des valeurs de CI_{50} allant de 1.42 à 6.52 μM contre quatre lignées cellulaires du cancer; MGC-803 (lignée cellulaire du cancer de l'estomac humain), EC-109 (lignée cellulaire du cancer de l'œsophage humain), MCF-7 (lignée cellulaire de cancer du sein) et B16-F10 (lignée cellulaire de mélanome de souris).

La même équipe de recherche a prouvé que le composé **25** a inhibé la prolifération des cellules cancéreuses EC-109 en induisant leur apoptose et en arrêtant le cycle cellulaire en phase G2/M.

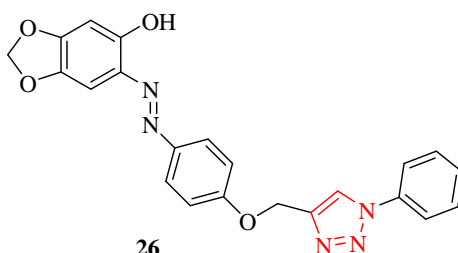


25

Figure 26 : Dérivé du triazole à activité anticancéreuse.

iii. *Activité antioxydante*

Dans ce sens, la synthèse et l'évaluation de l'activité antioxydante du composé 1,2,3-triazole lié à l'unité sésamol **26** montre une meilleure activité puisqu'elle était 6 fois plus puissante que l'antioxydant standard BHT ^[42].



26

Figure 27 : Dérivé de triazole à activité antioxydante.

iv. *Activité antivirale*

He et al. [43] ont réalisé la synthèse de nouveaux dérivés **27** de l'acide rupestonique contenant du triazole, et ils ont été testés pour leur activité antivirale contre le virus de la grippe en utilisant l'Oseltamivir et la Ribavirine comme médicament standard.

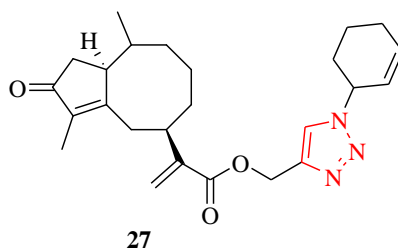


Figure 28 : Dérivé de triazole à activité antivirale.

Dans ce but, nous nous sommes attelés à la préparation de plusieurs dipôles notamment les oxydes de nitrile et les azides, qui seront engagés par la suite en réaction avec les dérivés de la 1,3-dithiole-2-thione.

III. Résultats et discussion

Au cours de cette étude bibliographique, nous avons remarqué l'importance portée sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 dans la préparation des poly-cycles originaux possédant comme sous structure l'entité isoxazoline, isoxazole et 1,2,3-triazole associée à un hétérocycle de structure diversifiée précédemment synthétisée au laboratoire via des réactions d'alkylation par le bromure de propargyle et bromure d'allyle. Dans un premier temps, il s'agira de préparer les dipôles incorporés dans la réaction de cycloaddition.

1. Préparation des azides

La synthèse des dipôles azides a été réalisée par l'action de l'azoture de sodium sur les composés halogénés. Les dérivés de l'azoture de décyle **28a**, l'azoture de benzyle **28b** et l'azoture de picolyle **28c**, ont été préparés respectivement, à partir du bromure de benzyle, bromure de picolyle et bromure de décyle avec des rendements variant entre 77 et 97% après avoir séparé par chromatographie sous gel de silice selon le schéma réactionnel ci-dessous.

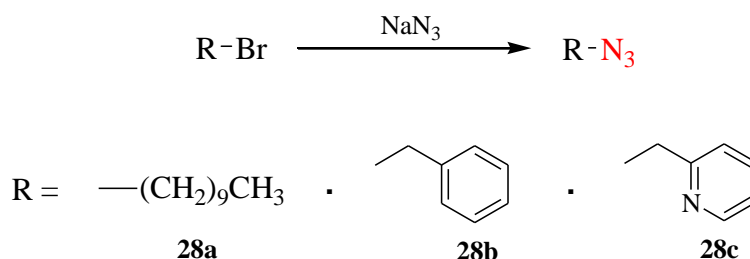


Schéma 37 : Réaction de synthèse des différents azotures utilisés.

2. Préparation d'azoture de glucose anomérique et galactose anomérique

La synthèse de l'azoture de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle **28d** a été effectuée selon la méthode de Wolfrom et Thompson [44]. Ces auteurs ont protégé les groupements hydroxyles par l'action de l'anhydre acétique en présence d'acide acétique, suivie de l'action d'acide perchlorique. Après, le glucose protégé a réagi avec le triméthylsilylazide en présence du tétrachlorure d'étain (SnCl_4) dans le but de favoriser la sélectivité en anomère α . Le composé **28d** est obtenu avec un rendement de 76% après purification par chromatographie et recristallisation dans l'éthanol.

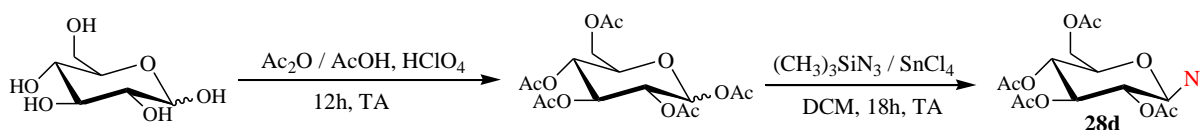


Schéma 38 : Préparation d'azoture anomérique du glucose.

3. Préparation de l' α -azidoglycinate de méthyle N-benzoylé

La stratégie employée pour la synthèse de l' α -azidoglycinate de méthyle N-benzoylé **28e** nécessite la protection de la fonction acide de la glycine par le chlorure de thionyle dans le méthanol anhydre. Ensuite, le chlorhydrate d'aminoester ainsi formé est soumis à l'action du chlorure de benzoyle en présence de la triéthylamine afin de protéger la fonction amine. Le composé obtenu subit une bromation par le N-bromosuccinimide (NBS) et sous irradiation lumineuse suivie d'une substitution par le groupement azoture. Le composé **28e** a été purifié par chromatographie, recristallisé dans l'éthanol et caractérisé par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , ^{13}C).

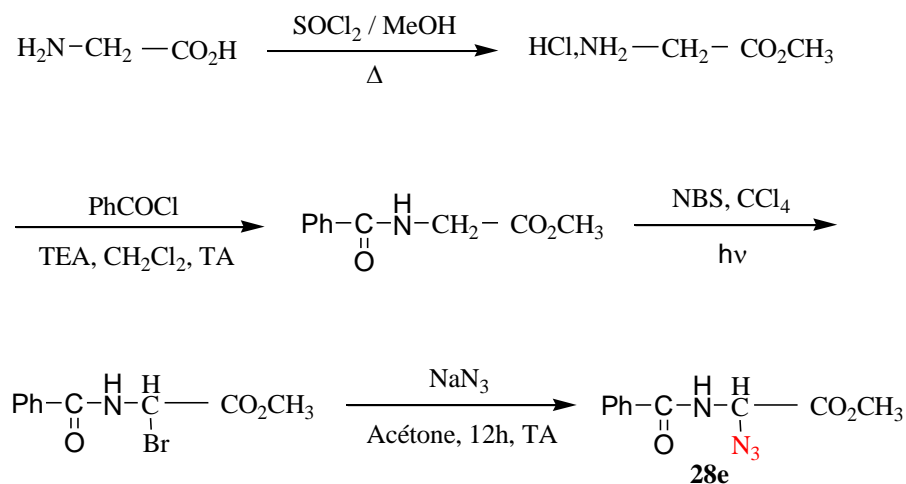


Schéma 39 : Préparation de l' α -azidoglycinate de méthyle N-benzoylé.

4. Préparation des oximes

Les oximes utilisées dans nos réactions de cycloaddition sont obtenues par action de différents benzaldéhydes avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans l'hydroxyde de sodium [18] (schéma 40).

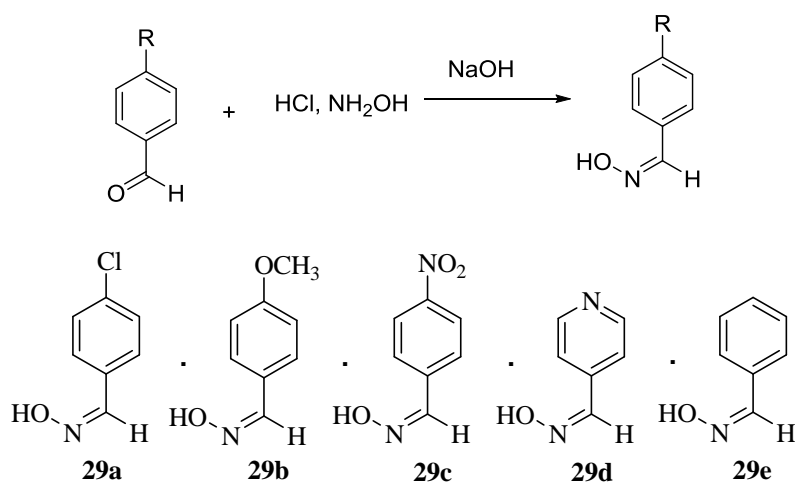


Schéma 40 : Réaction de synthèse de différentes oximes utilisées.

IV. Conclusion

D'après cette étude bibliographique, nous avons présenté une brève revue sur les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 afin d'engendrer des hétérocycles à 5 chaînons de type triazole, isoxazole et isoxazoline, comme nous avons aussi montré l'intérêt d'avoir recours à la synthèse organique de ces systèmes hétérocycliques polyfonctionnels par ce type de réaction.

But de la présente recherche

De façon générale, le but de cette recherche s'oriente vers l'utilisation de différents motifs à la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques hybrides. Le choix de ces motifs découle de l'intérêt biologique ou de leur utilisation comme matériaux organiques. De plus, peu de stratégies de synthèse rapportées pour ces molécules se sont réellement avérées efficaces.

De façon spécifique, cette recherche se penche essentiellement sur l'étape-clé de cycloaddition dipolaire-1,3 entre dipôlarophile et dipôle afin de générer de nouveaux précurseurs.

- Le premier volet de ce projet consiste donc à l'élaboration de nouveaux analogues du motif *dmit* incorporant des cycles à cinq chaînons de type triazole et isoxazole.
- Le second volet, traité dans la 2^{ème} partie, vise la préparation de nouveaux cycloadduits de la pyrrolobenzodiazépine en se liant à des fragments triazoliques et isoxazoliniques.

I. Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 sur le noyau 1,3-dithiole-2-thione

Le but de cette partie est l'élaboration d'une stratégie de synthèse permettant la préparation des isoxazoles et des triazoles précurseurs de la cycloaddition, dont l'objectif est de réaliser des dérivés du *dmit*. La littérature mentionne quelques travaux de cyclocondensation relatifs à la synthèse des analogues de la 1,3-dithiole-2-thione.

Avant d'exposer nos résultats, nous rapportons les méthodes décrites dans la littérature pour la synthèse de tels composés.

II. Etude bibliographique des réactions de cycloaddition sur TTF et les thiones

En effet, Shao et Zhao ^[45] ont obtenu le dérivé de tétrathiafulvalène étendu (TTFAQ) **31** fonctionnalisé par l'acide phénylboronique **30**, par une réaction efficace d'alkyne-azide [3+2] catalysée par le cuivre au reflux avec un rendement de 79% (schéma 41).

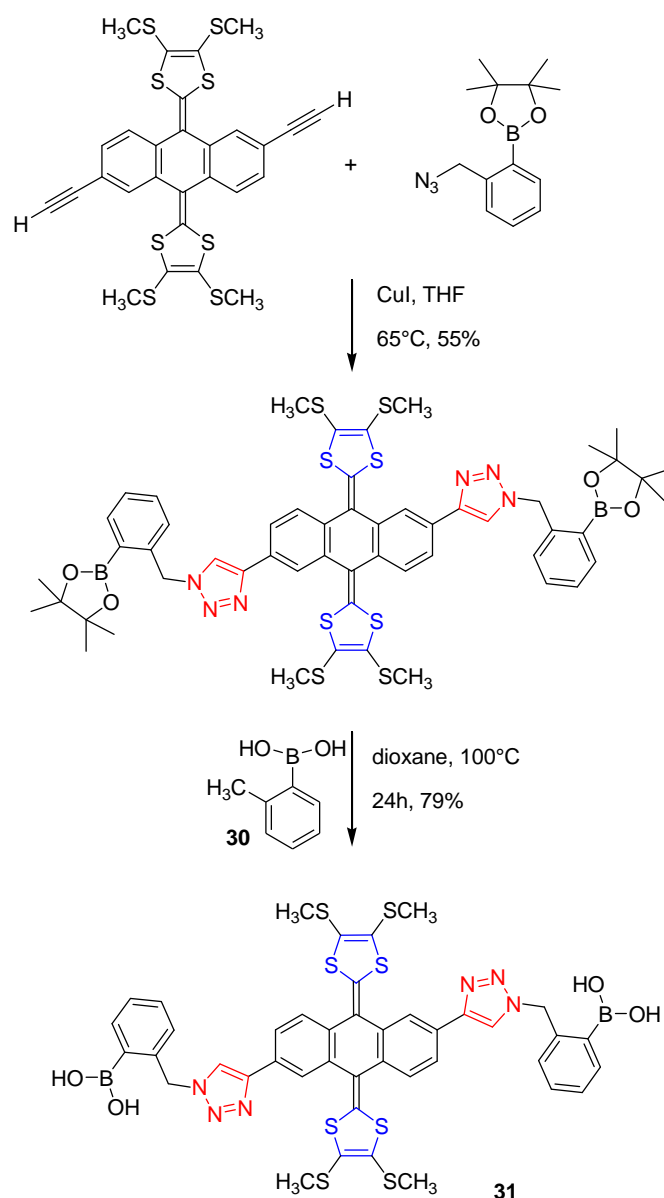


Schéma 41 : Synthèse de TTF-1,2,3 -triazoles 1,4-disubstitués par CuAAC.

Zhao et al. ^[46] ont examiné la réaction des composés **32a** et **32b** avec l'azoture de sodium dans le DMF pour donner les TTF-azides **33a** et **33b**. Ces derniers ont été mis en réaction avec l'éthynylferrocène en utilisant CuI en présence de la triéthylamine pour donner les ferrocényl-triazolyl-tétrathiafulvalènes **34a** et **34b** (schéma 42).

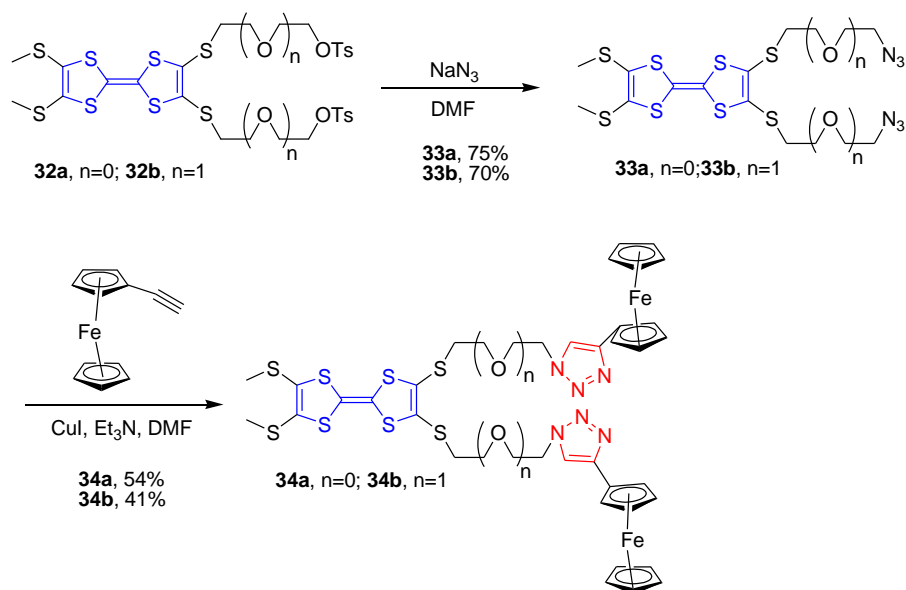


Schéma 42 : Synthèse de ferrocényl-triazolyl-tétrathiafulvalènes catalysée par Cu(I).

Biet et Avarvari ^[47] ont synthétisé des précurseurs de TTF mono- et bis-1,2,3-triazoles par la méthode de chimie click. La formation de l'isomère 1,5 est réalisée par une réaction de cycloaddition catalysée par le ruthénium (RuAAC) entre le diméthyl-TTF-acétylène et l'azoture de benzyle. Alors que dans le cas de catalyse par Ru, la réaction a conduit au composé bis(1,5-isomère) avec un rendement de 15%; celle à base de Cu n'a permis d'obtenir que le TTF-triazole-acétylène comme mono-(1,4-isomère) à rendement encore plus faible (10%) sans trace du bis-triazole.

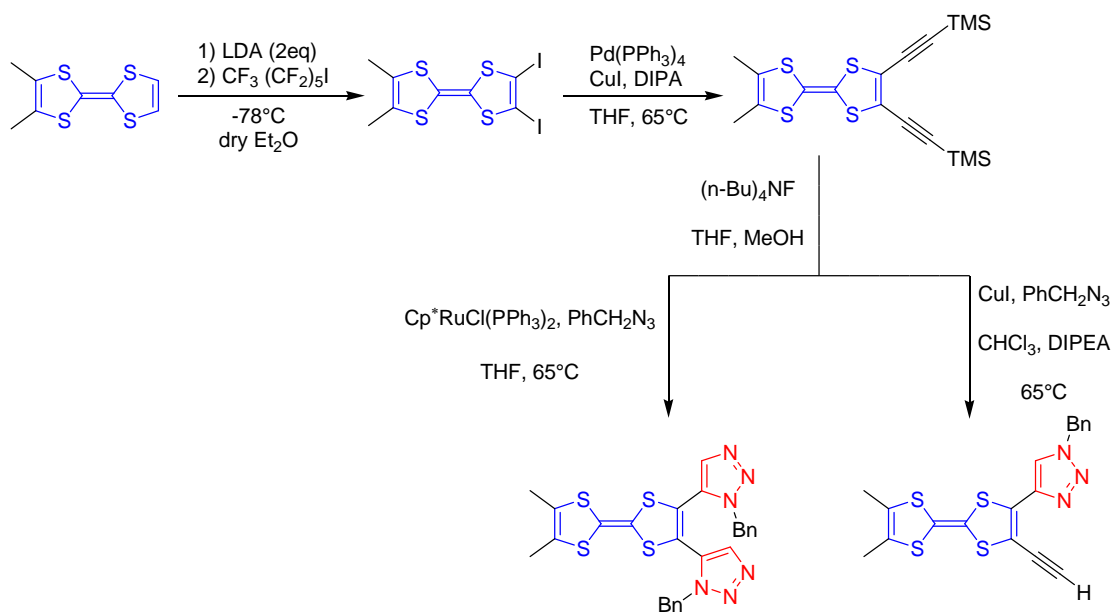


Schéma 43 : Régio-sélectivités de la cycloaddition de Huisgen entre un azoture et un alcyne en présence de catalyseur au Cu(I) ou au Ru (II).

D'autre part, Abashev et al. [48] ont mis en œuvre la stratégie de protection-déprotection des fonctions thiolates par élimination en milieu basique du groupement protecteur cyanoéthyle libérant une fonction thiolate, qui est ensuite réalkylée avec un oxadiazole halogéné. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit :

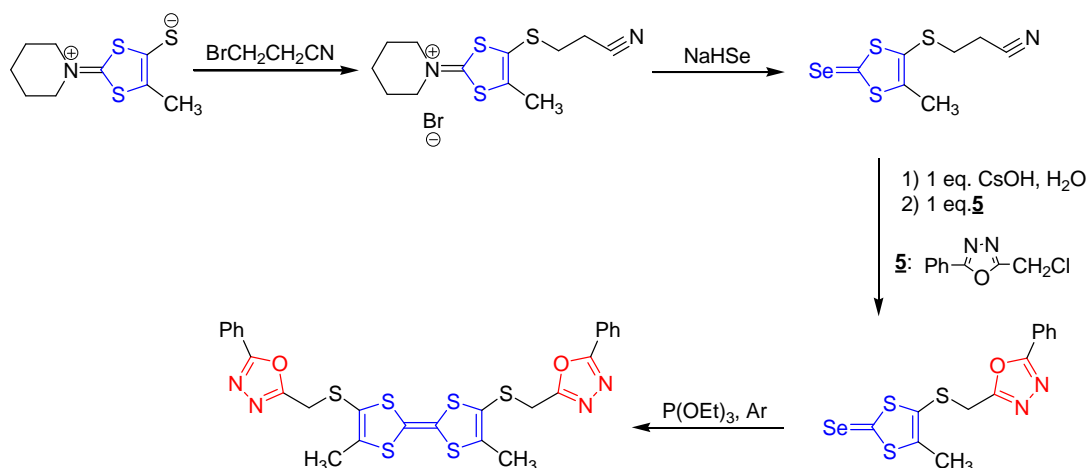


Schéma 44 : Préparation du système TTF-isoxadiazole.

L'examen de la littérature montre l'intérêt porté par les réactions de cycloaddition dans la synthèse organique des systèmes hétérocycliques polyfonctionnels. Suite aux travaux élaborés, nous nous sommes intéressés à la préparation des isoxazoles et des triazoles incorporés dans le motif *dmit*, et ce à partir des oximes et des azides correspondants.

1. Condensation de la propargyle thione avec l'oxyde de nitrile

Les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 entre la 4,5-bis(2-propargylthio)-1,3-dithiole-2-thione **16d** et deux équivalents des oximes **29a**, **29b**, **29c** et **29d** (page 52) ont été réalisées dans un mélange biphasique chloroforme/eau de javel à une température variant entre -15 et 0°C pendant 4h (schéma 45).

Après purification par chromatographie sur gel de silice, les produits obtenus ont été isolés avec des rendements satisfaisants, et identifiés par RMN ¹H et ¹³C.

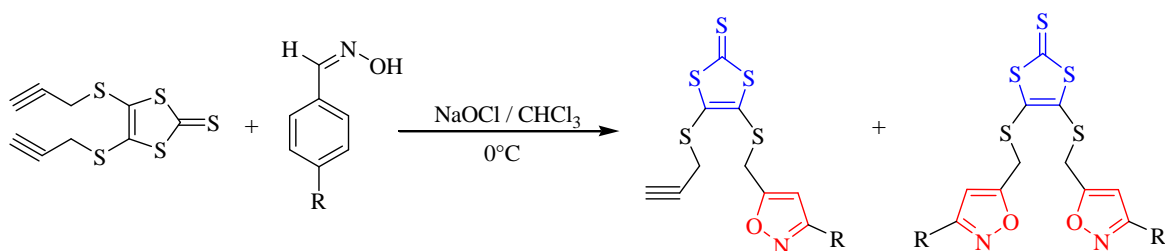


Schéma 45 : Elaboration des isoxazoles par cycloaddition dipolaire-1,3.

L'examen du spectre RMN ^1H du composé **35a** montre un triplet centré à 2.31 ppm (t, 1H, $^4J=2.4$ Hz, $\equiv\text{CH}$) attribué au proton porté par l'alcyne. Un doublet à 3.53 ppm attribuable aux deux protons CH_2 propargyliques, alors que les signaux correspondants aux protons du groupement méthylène et au proton du noyau isoxazole sont identifiés sous forme d'un singulet respectivement à 4.18 et 6.52 ppm.

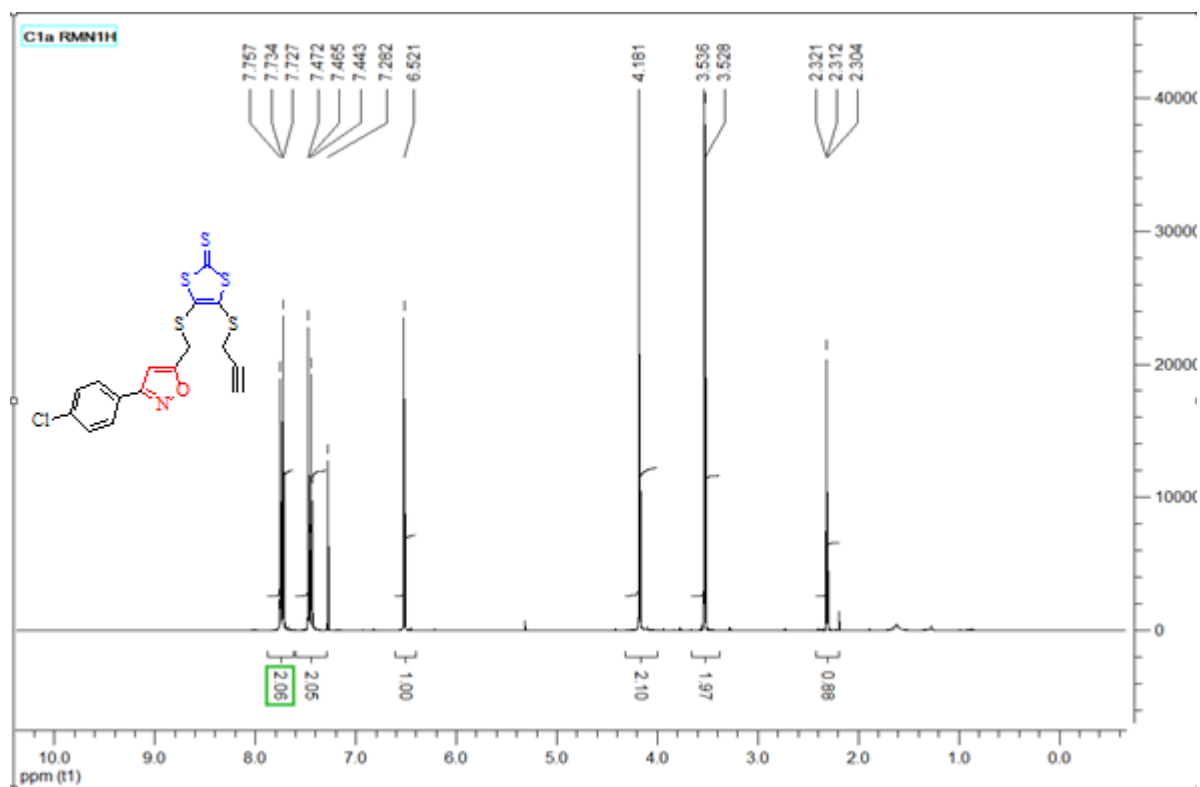


Figure 29 : Spectre RMN ^1H du composé **35a** (CDCl_3).

Sur le spectre RMN ^{13}C du même composé, on note la présence de deux signaux négatifs à 24.98 et 31.58 ppm attribuables au groupement méthylène $\text{CH}_2\text{-S}$. L'apparition des signaux à 74.25 et 78.34 ppm sont dus aux carbones propargyliques tertiaire $\equiv\text{CH}$ et quaternaire $\text{-C}\equiv$. On relève la présence d'un signal à 101.88 ppm qui correspond au $=\text{CH}$ de l'isoxazole et enfin le carbone quaternaire $\text{C}=\text{S}$ le plus déblindé résonne à 189.09 ppm correspondant au $\text{C}=\text{S}$.

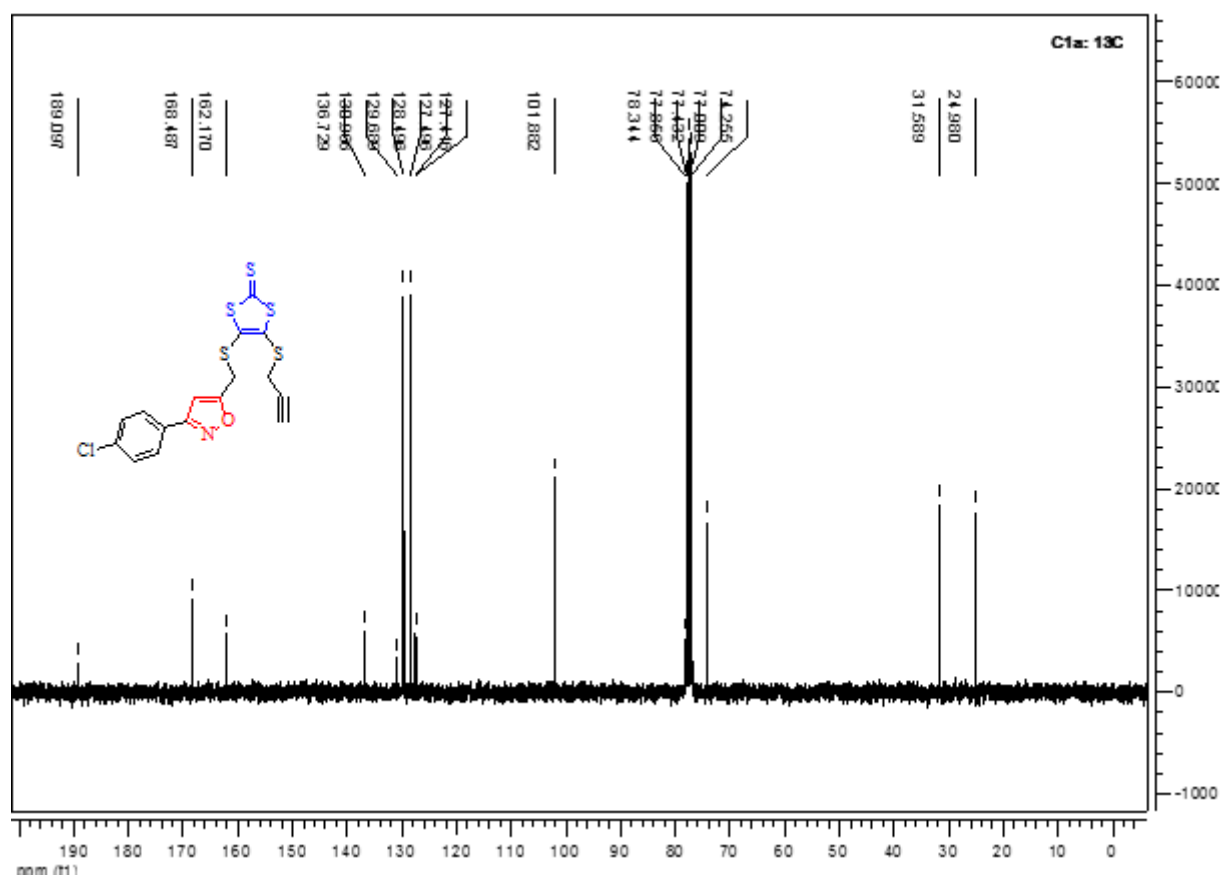


Figure 30: Spectre RMN ^{13}C du composé **35a** (CDCl_3).

Le composé **35b** se manifeste en RMN ^1H par l'absence des protons propargyliques et l'apparition d'un signal singulet relatif au $\text{CH}_2\text{-S}$ à 4.10 ppm, un singulet du noyau isoxazole à 6.45 ppm, ainsi que les protons aromatiques qui apparaissent sous forme de deux doublets entre 7.43 et 7.68 ppm (d, 4H, $^3\text{J} = 4.5 \text{ Hz}$, CH_{ar}).

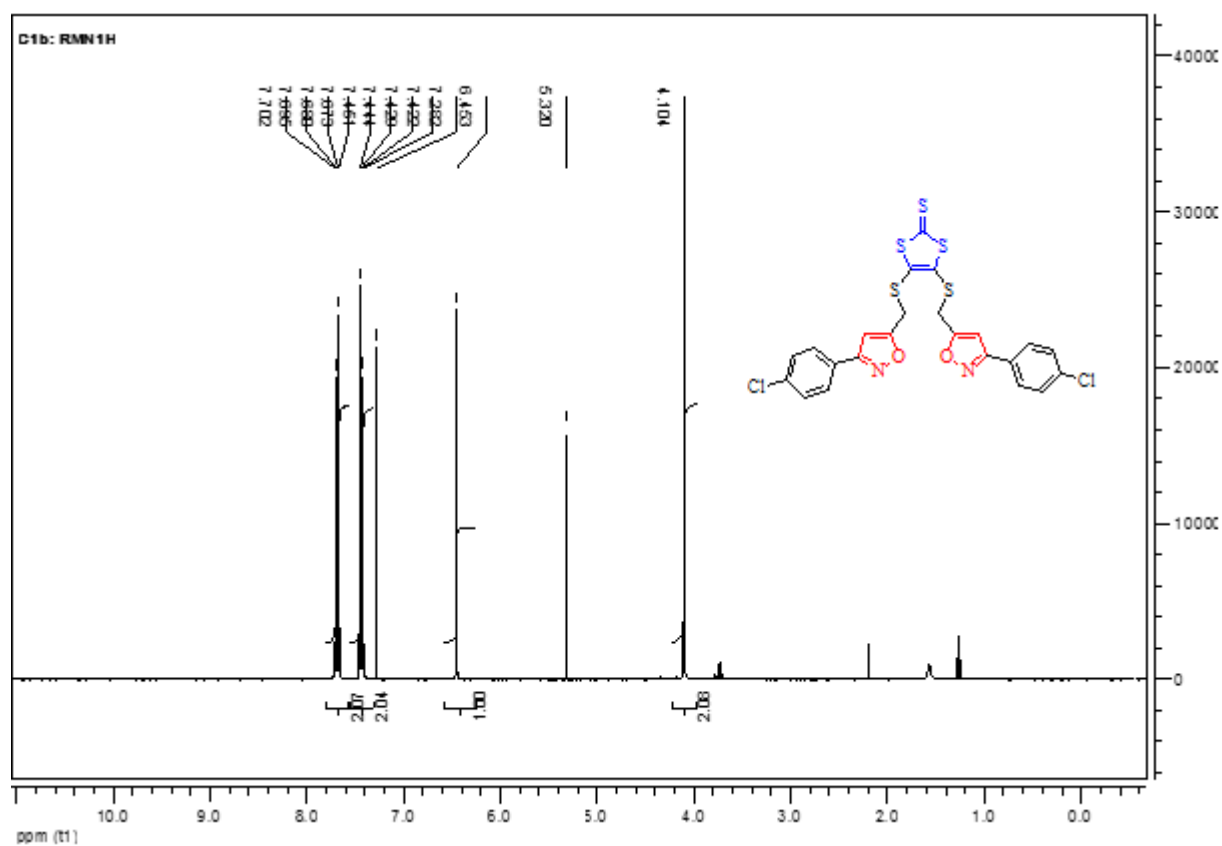


Figure 31 : Spectre RMN^1H du composé **35b** (CDCl_3).

L'analyse spectrale de la RMN^{13}C du composé **35b**, a révélé la présence d'un signal négatif résonnant à 31.24 ppm et correspond au groupement méthylène $\text{CH}_2\text{-S}$, un autre signal à 101.91 ppm est attribuable au $=\text{CH}$ de l'isoxazole.

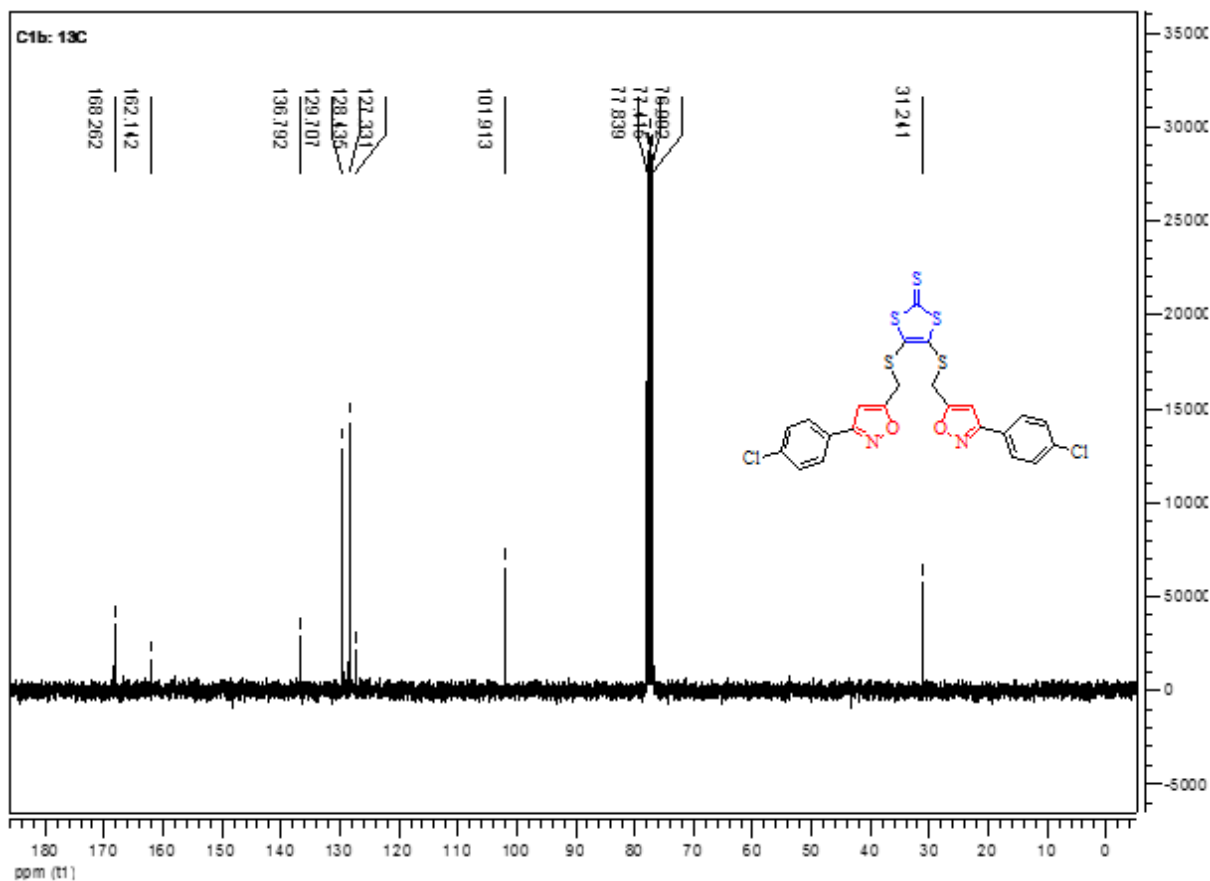


Figure 32 : Spectre RMN ^{13}C du composé **35b** (CDCl_3).

2. Condensation de la propargyl-thione avec les azides

La méthode d'obtention des triazoles utilisée est l'une des plus douces, des plus sélectives et des plus efficaces. La condensation du composé **16d** (page 31) avec les différents azotures déjà préparés dans un mélange eau distillée/éthanol (1 :1) conduit à la formation sélective du régioisomère (1,4) 1,2,3-triazole disubstitué (schéma 46).

Les structures des composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H et RMN ^{13}C , DEPT) et sont conformes à celles proposées.

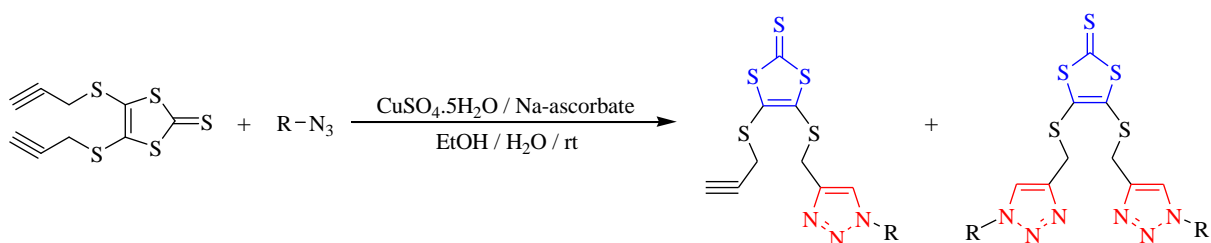


Schéma 46 : Elaboration des triazoles par cycloaddition dipolaire-1,3 catalysé par Cu (I).

Le spectre RMN ^1H pris dans le CDCl_3 du composé **41a**, présente un singulet à 7.79 ppm attribué au proton triazolique, la présence du groupement propargyle est confirmée par la présence de deux signaux à 2.43 et 3.57 ppm. Ainsi on note la présence de quatre singulets dus aux groupements méthyles de l'acétoxy vers 1.92, 2.05, 2.09 et 2.12 ppm.

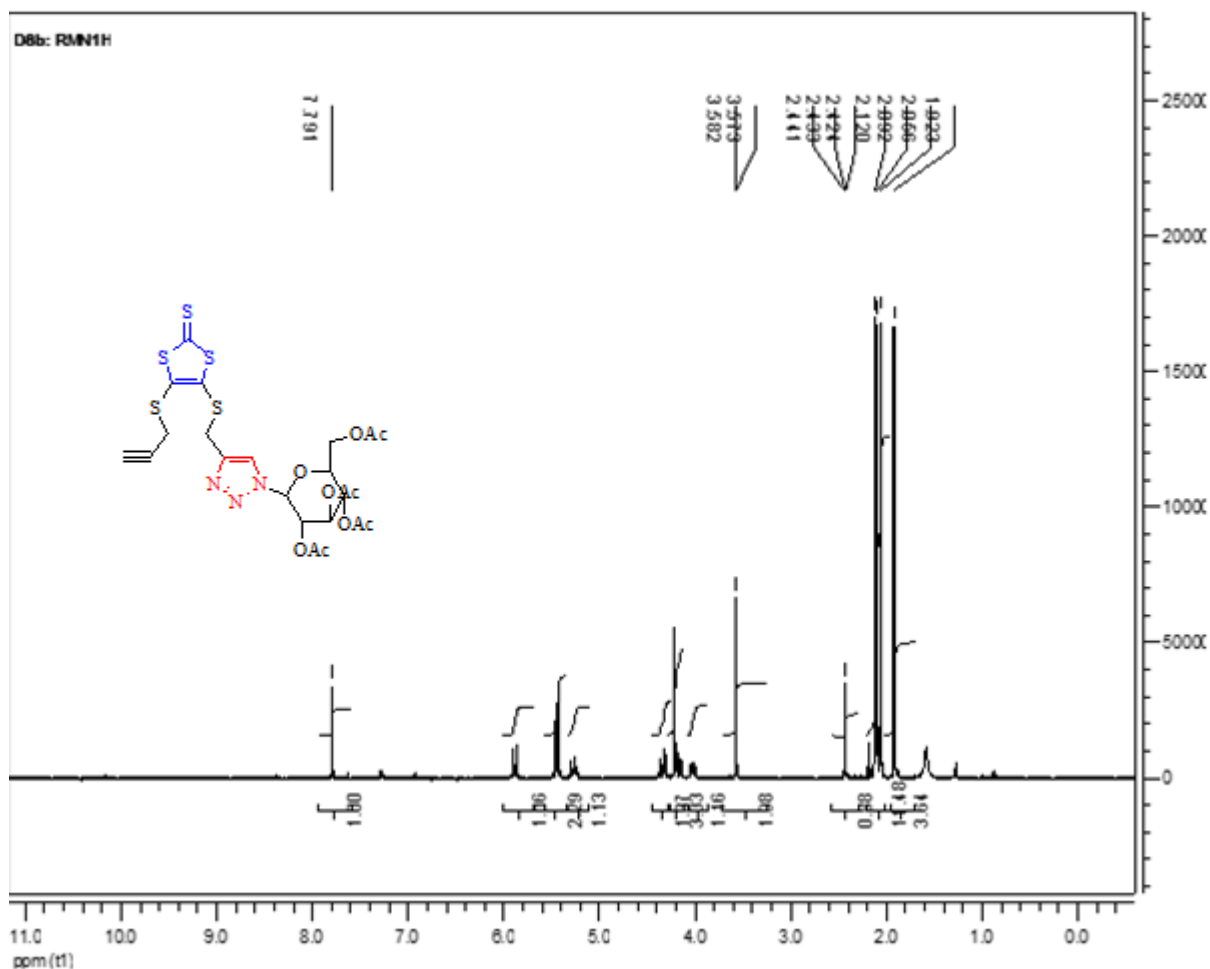


Figure 33 : Spectre RMN ^1H du composé **41a** (CDCl_3).

Le spectre de RMN ^1H du cycloadduit **41b**, révèle, en particulier, un signal à 7.99 ppm dû au proton triazolique, un signal à 4.17 ppm attribué au groupement méthylène lié à l'atome de soufre. On note également quatre signaux à 1.88, 1.89, 2.06 et 2.09 ppm correspondant aux huit groupements méthyliques de l'acétoxy intégrant 24 protons.

Les corrélations de RMN 2D notamment COSY H-H et C-H ont confirmé la structure de ce composé.

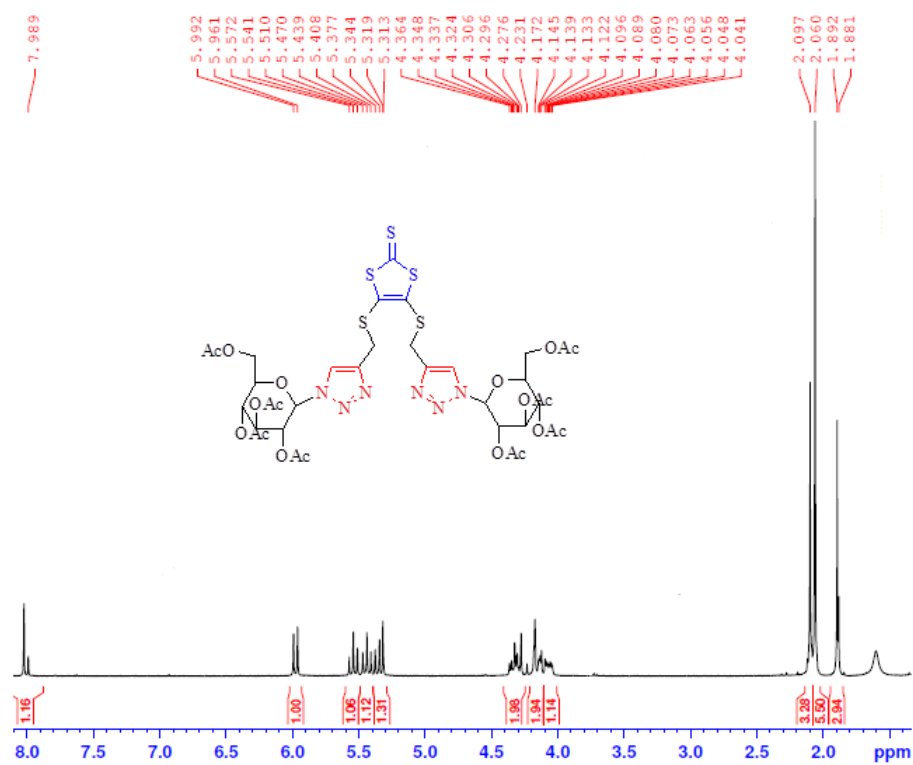


Figure 34 : Spectre RMN¹H du composé **41b** (CDCl₃).

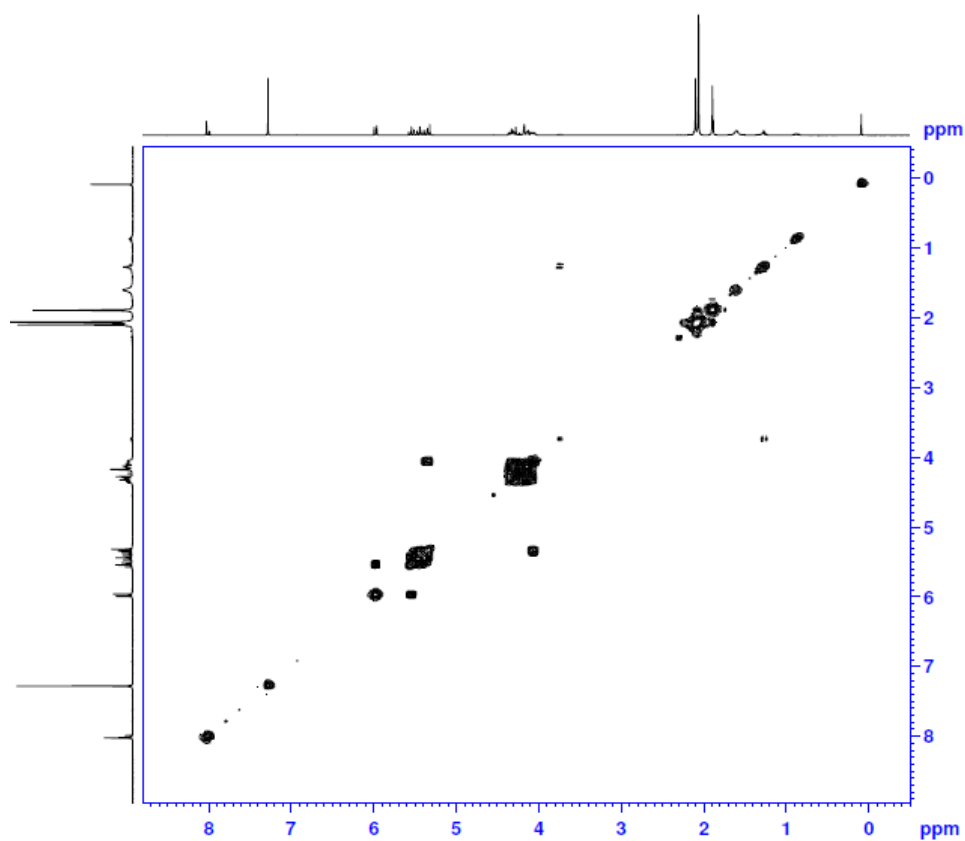


Figure 35 : Spectre 2D homonucléaire du composé **41b** (CDCl₃).

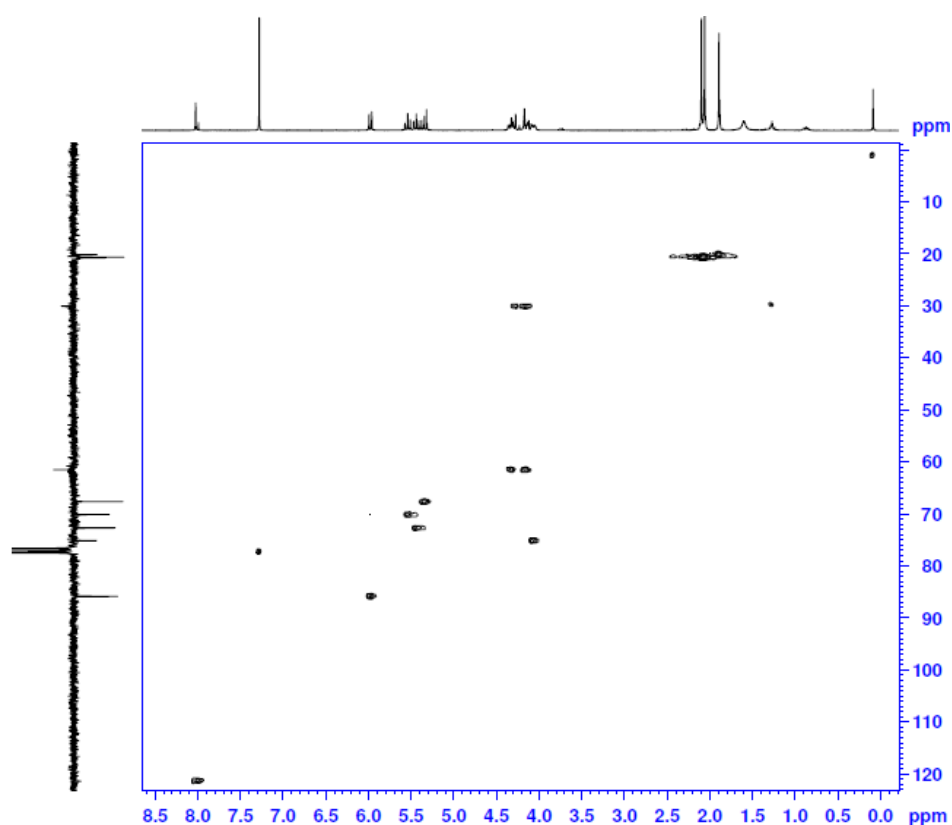


Figure 36 : Spectre 2D hétéronucléaire du composé **41b** (CDCl_3).

III. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons eu comme objectif la réalisation de nouvelles familles d'hétérocycles de type *dmit* par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3. Ainsi, nous avons pu mener à bien la synthèse des composés triazoliques **39-42** par voie catalytique et isoxazoliques **35-38**, entre dipolarophile (propargyle) et différents dipôles (azotures et oxydes de nitrile).

Partie expérimentale

Notes techniques

Appareillage

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés en solution dans le DMSO ou le CDCl_3 sur un spectromètre AC BRUKER (300 MHz pour le ^1H , 75 MHz pour le ^{13}C , DEPT) au Centre Universitaire Régional de l'Interface (CURI) à Fès, et au Centre des Analyses à l'Université de Valencia, Espagne.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. Les constantes de couplages sont données en Hertz (Hz).

Les caractérisations sont rapportées de la façon suivante : δ : déplacement chimique en ppm (multiplicité, nombre de protons, attribution).

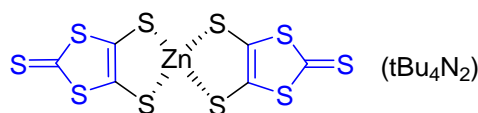
Les abréviations s, d, t, q, dd, td, m signifient respectivement : singulet, doublet, triplet, quadruplet, doublet dédoublé, triplet dédoublé. L'abréviation Cq est utilisée pour déterminer le caractère quaternaire de l'atome de carbone q désigné.

Les températures de fusion ont été mesurées sur des échantillons placés dans des capillaires avec un appareil Electrothermal 9300 et n'ont pas été corrigés.

Chromatographie

L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des plaques de gel de silice de type 60F (254 nm) puis révélées par une lampe UV.

Les purifications par chromatographie sur colonne ont été réalisées en utilisant comme phase stationnaire le gel de silice (60-200 Mesh E. Merck).

Protocoles expérimentaux et détermination des structures**Synthèse du bis(tétrabutylammonium)-bis(2-thioxo-1,3-dithiole-4,5-dithiolate) de zinc**

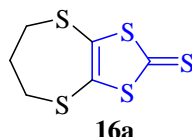
Poudre pourpre

 T_f : 172-173°C**Rdt:** 90%

Dans un ballon bicol muni d'un réfrigérant, on dégaze 20 ml de disulfure de carbone (CS_2) et 2,3g de sodium coupé en petits morceaux. On ajoute ensuite lentement 20 ml de DMF au goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome sur une période d'une heure. La solution vire alors au rouge et le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 16h puis porté à 40-50°C pendant 6h. Après refroidissement par un bain de glace, le sodium n'ayant pas réagi est ensuite détruit par addition de 60 ml de méthanol et 30 ml d'eau. Ensuite, on ajoute 2g de $ZnCl_2$ dissout dans 55 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28% et 45 ml de méthanol. Enfin, une solution de 5,3g de BTBA dans 25 ml d'eau selon une goutte à goutte assez rapide. Un précipité rouge apparaît immédiatement et la solution est abandonnée une nuit sous agitation. Après filtration et lavage du précipité par de l'eau, suivi du méthanol et de l'éther, le composé est obtenu sous forme de poudre pourpre avec un rendement de 90%.

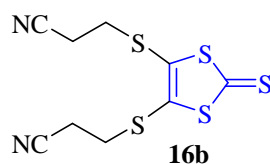
Composé 16a : Synthèse de 4,5-(poropylènedithio)-1,3-dithiol-2-thione

Une solution de 5g (5,3 mmol) de complexe de zinc dans 80 ml d'acétone est filtrée pour éliminer les éventuelles traces du soufre non soluble dans l'acétone. Après, on ajoute sur cette dernière 1,18 ml (11,6 mmol, 2,2éq) de 1,3 dibromopropane, puis le mélange est porté à reflux sous azote pendant 6h. La solution devient orange. On refroidit à 0°C, le précipité formé est filtré puis lavé à froid avec de l'acétone pour donner la dithiolthione sous forme de poudre jaune (m= 1,53g).

**Rdt:** 69%; T_f =140°C; **Rf:** 0.5 (hexane/acétate d'éthyle 2:1)**RMN 1H ($CDCl_3$) (δ ppm):** 2.48 (2H, m, CH_2); 2.76 (4H, m, CH_2-S).**RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (δ ppm):** 33.21(2C, SCH_2); 34.08 (CH_2); 140.01 (2C, $C=C$); 211.44($C=S$).

Composé 16b : *Synthèse de 4,5-bi(2-cyanoéthylthio)-1,3-dithiole-2-thione*

A une solution de complexe de zinc 5g (5,3 mmol) dans 100 ml de CH₃CN est ajouté 2,14 ml (26,5 mmol, 5éq) de 3-bromoprpnionitrile. Le mélange est porté à reflux pendant 2h puis laissé revenir à température ambiante et filtré sur frité. Le filtrat brun-jaune est concentré sous vide, extrait avec DCM et séché sur Na₂SO₄. Après évaporation du solvant sous vide et recristallisation dans DCM/hexane, le composé est obtenu sous forme d'aiguilles jaunes (m=1,84g).



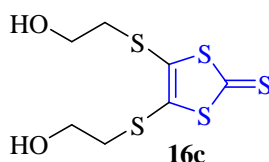
Rdt: 87%; **T_f** = 83°C; **Rf** : 0.4 (hexane/acétate d'éthyle 2:1)

RMN¹H (CDCl₃) (**δ ppm**) : 2.80 (4H, t, CH₂-S, ³J = 6.8Hz) ; 3.16 (4H, t, CH₂CN, ³J = 6.8Hz).

RMN¹³C (CDCl₃) (**δ ppm**): 19.2(CH₂CN); 31.9(SCH₂); 117.3(C≡N); 136(C=C); 209 (C=S)

Composé 16c : *Synthèse de 4,5-bi(2-hydroxyéthylthio)-1,3-dithiole-2-thione*

Une solution de 5g (5,3 mmol) du complexe de zinc et de 3 ml de 2-chloroéthanol (37,1 mmol, 7éq) dans 50 ml d'acétone préalablement séchée sur tamis moléculaire est portée à reflux sous atmosphère d'azote pendant 2 jours. Après retour à température ambiante et filtration, le composé est filtré, puis obtenu sous forme de poudre jaune (m= 1g).



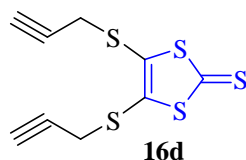
Rdt: 74%; **T_f** = 70°C; **Rf**: 0.48 (hexane/acétate d'éthyle 2:1)

RMN¹H (CDCl₃) (**δ ppm**): 3.09 (4H, t, SCH₂, J = 5.6Hz); 3.85 (4H, m, CH₂OH).

RMN¹³C (CDCl₃) (**δ ppm**): 33.4 (SCH₂); 61 (CH₂OH); 125 (C=C); 208 (C=S).

Composé 16d : *Synthèse de 4,5-bis(2-propargylthio)-1,3-dithiole-2-thione*

Même mode opératoire que pour la synthèse du composé **16a**. Après évaporation du solvant sous pression réduite et lavage, le produit est obtenu sous forme huileuse.



Rdt: 70%; **Rf:** 0.48 (hexane/acétate d'éthyle 2:1).

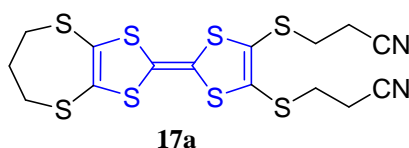
RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 2.41 (2H, t, ⁴J= 2.7 Hz, ≡CH); 3.62 (4H, d, ⁴J= 2.7 Hz, CH₂-S).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 24.98 (CH₂-S); 70.9 (≡CH); 74.17 (≡C-).

SYNTHESE DES TETRATHIAFULVALENES

Une suspension de thione 4,5-(propylènedithio)-1,3-dithiole-2-thione (1g, 4,2 mmol) et 4,5-(2-cyanoéthylthio)-1,3-dithiole-2-thione (1,3g, 4,2 mmol) dans 25 ml de phosphite de triéthyle fraîchement distillé, est agitée et chauffée à 100°C pendant 5h sous atmosphère d'azote. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et le précipité formé est alors filtré, lavé par de l'éther et puis séché sous vide. Le composé C₁ sous forme de cristaux orange a été isolé du précipité par chromatographie sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂).

Composé 17a: 2,3-(propylènedithio)-6,7-bis(2-cyanoéthylthio)TTF

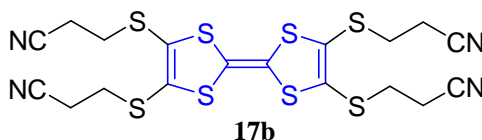


Rdt: 71%; **T_f** = 188-189°C

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 2.39-2.46 (2H, m); 2.70-2.77 (8H, m); 3.10 (4H, t, ³J= 7.2 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 18.90 (2C, CH₂CN); 31.35 (2C, CH₂-S); 33.11 (2C, CH₂-S); 34.36 (CH₂); 117.41 (C≡N); 127.98 (=C-S); 130.49 (C=C).

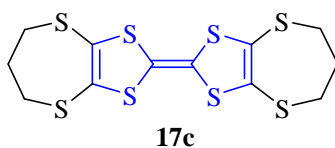
Composé 17b : 2,3,6,7-tétra(2-cyanoéthylthio)TTF



Rdt: 66%; **T_f** = 186-188°C

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 2.60 (8H, m, CH₂-S); 3.10 (8H, m, CH₂-CN).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 19.4 (4C, CH₂CN); 51.7 (4C, CH₂-S); 117.7 (C≡N); 128 (=C-S); 129.7 (C=C).

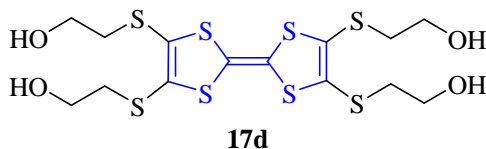
Composé 17c : 2,3,6,7-tétra(propylènedithio)TTF

Rdt: 20%; $T_f = 184-185^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3) (δ ppm): 2.80 (8H, m, $\text{CH}_2\text{-S}$); 2.55 (4H, m, $-\text{CH}_2-$).

Composé 17d: Synthèse de 2,3,6,7-tétra(2-hydroxyéthylthio)TTF

La réaction de couplage sur (2,4g, 8,3 mmol) de 4,5-(2-hydroxyéthylthio)-1,3-dithiole-2-thione est réalisée à 110°C sous atmosphère inerte, dans du phosphite de triéthyle fraîchement distillé. Le TTF formé précipite dans le milieu réactionnel après refroidissement et est isolé par filtration sous forme de poudre orange.



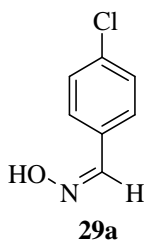
Rdt: 67% ; $T_f = 187-188^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3) (δ ppm): 3.06 (8H, t, $\text{CH}_2\text{-S}$); 4.20 (8H, m, CH_2OH); 2.04 (4H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) (δ ppm): 33.8 (4C, $\text{CH}_2\text{-S}$); 61.3 (4C, CH_2OH); 128 ($=\text{C-S}$); 129.7 (C=C).

Procédure générale de la cycloaddition dipolaire-1,3 (CuAAC)***Préparation des oximes***

A un mélange constitué de 1.1 éq. de soude dissoute dans 15 ml d'eau distillée, on ajoute 1.5 éq. de chlorhydrate d'hydroxylamine et un équivalent de l'aldéhyde. Après 5 heures d'agitation à 0°C , le produit est laissé précipiter dans un bain de glace, puis filtré et purifié par recristallisation dans de l'hexane pour obtenir les composés suivants : **29a**, **29b**, **29c**, **20d** ou **29e**.

Composé 29a: p-chlorobenzaldoxime

Rdt (%): 90%

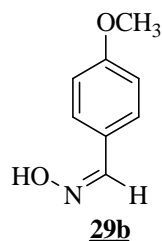
T_f = 110°C

Formule chimique : C_7H_6NOCl

Masse molaire : 155 g. mole⁻¹

Aspect physique : cristaux blancs

Composé 29b: *p*-méthoxybenzaldoxime



Rdt (%): 87%

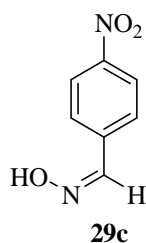
T_f = 67°C

Formule chimique : $C_8H_9NO_2$

Masse molaire : 151 g. mole⁻¹

Aspect physique : cristaux blancs

Composé 29c : *p*-nitrobenzaldoxime



Rdt (%): 77%

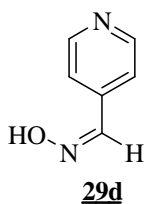
T_f = 130°C

Formule chimique : $C_7H_6N_2O_3$

Masse molaire : 166 g. mole⁻¹

Aspect physique : cristaux jaunes

Composé 29d : 4-pyridine oxime



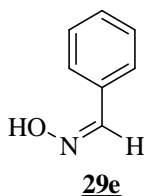
Rdt (%) = 70%

Formule chimique : C₆H₆N₂O

Masse molaire : 122.05 g. mole.⁻¹

Aspect physique : huile jaune

Composé 29e : Benzaldoxime



Rdt (%): 70%

Formule chimique : C₇H₇NO

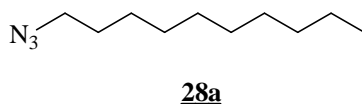
Masse molaire : 121 g. mole.⁻¹

Aspect physique : huile jaune

Préparation des azotures

L'azoture de sodium (3éq) et le bromodécane, bromure de benzyle ou le 2-(chlorométhyl) pyridine (1 éq) sont ajoutés successivement à température ambiante à un mélange de 20 ml d'eau/acétone (4/16). Après 24 heures d'agitation, le mélange réactionnel est filtré et le filtrat obtenu est évaporé sous pression réduite. Le résidu est ensuite extrait par le dichlorométhane, lavé puis séché sur sulfate de sodium anhydre et concentré sous pression réduite pour donner les composés **17a**, **18a** et **19a**.

Composé 28a : Azidodécane



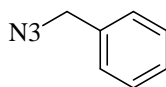
Rdt (%): 72%

Formule chimique : C₁₀H₂₁N₃

Masse molaire : 183.29 g. mole⁻¹

Aspect physique : huile jaune

Composé 28b : Benzyl azide



28b

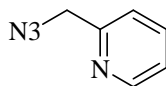
Rdt (%): 92%

Formule chimique : C₇H₇N₃

Masse molaire : 133.15 g. mole⁻¹

Aspect physique : huile jaune

Composé 28c : 2-(azidométhyl)pyridine



28c

Rdt (%): 90%

Formule chimique : C₆H₆N₄

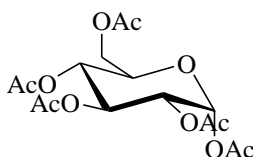
Masse molaire : 134.14 g. mole⁻¹

Aspect physique : huile marron

Peracétylation des fonctions hydroxyles de sucres

Dans un ballon de 250 ml on introduit (5 g, 27.8 mmol) de (*D*)-glucose, puis 15 ml d'anhydride acétique (AC₂O) et 25 ml d'acide acétique glaciale (CH₃COOH). Le mélange réactionnel est porté sous agitation magnétique à température ambiante, puis on ajoute goutte à goutte un mélange d'acide perchlorique/anhydride acétique (1/3, 1 ml). Après une nuit d'agitation, on ajoute à la solution pâteuse formée de l'eau froide et on filtre puis on lave avec de l'eau froide. Le solide formé est recristallisé dans de l'éthanol. Le (*D*)- glucose peracétylé **20a** est obtenu avec un rendement de 63 %.

Composé: 1,2,3,4,5,6-penta-O-acétyl-(D)-glucopyranose



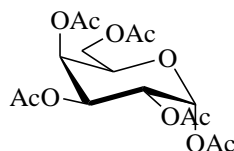
Rdt (%)=63 %, **T_f**= 133 °C

Formule chimique : $C_{16}H_{22}O_{11}$

Masse molaire : 390 g. mole⁻¹

Aspect physique : cristaux blancs

Composé : 1,2,3,4,5,6-penta-O-acétyl-(D)-galactopyranose



Rdt (%) = 61 %, **T_f** = 133 °C

Formule chimique : $C_{16}H_{22}O_{11}$

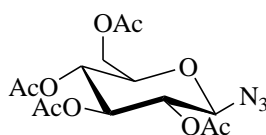
Masse molaire : 390 g. mole⁻¹

Aspect physique : cristaux blancs

Introduction d'azoture sur les sucres acétylés

A 2 g (5.12 mmole) de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-glucopyranose, on ajoute 10 ml de dichlorométhane, à température ambiante, et on agite magnétiquement jusqu'à dissolution totale, puis on ajoute 1.7 ml (12.8 mmole) de triméthylsilyl azide ($C_3H_9N_3Si$) et 0.3 ml (2.56 mmole) de chlorure d'étain (Cl_4Sn). Le mélange réactionnel est porté sous agitation pendant 18 heures à température ambiante. Il est solubilisé par la suite dans le CH_2Cl_2 , puis extrait deux fois avec de l'eau saturée de $NaHCO_3$, et une fois par une solution saturée en $NaCl$. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis filtrée. Ensuite le solvant est évaporé, le produit visqueux se solidifie immédiatement. On obtient un solide blanc qu'on recristallise dans un mélange éthanol/dichlorométhane (2/1) avec un rendement de 76 %.

Composé 28d : 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle



28d

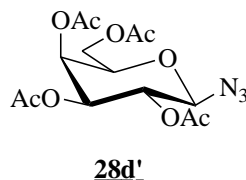
Rdt (%) = 76 %, **T_f** = 95 °C

Formule chimique : $C_{14}H_{19}O_9N_3$

Masse molaire : 373.11 g. mole⁻¹

Aspect physique : cristaux blancs

Composé 28d' : *1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-galactopyranosyle*



Rdt (%) = 72 %, **T_f** = 95 °C

Formule chimique : C₁₄H₁₉O₉N₃

Masse molaire : 373.11 g. mole⁻¹

Aspect physique : cristaux blancs

Préparation de l' α -azidoglycinate de méthyle N-benzoylé

Composé : *Chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine*

On ajoute 2 éq. du chlorure de thionyle, goutte à goutte et sous agitation magnétique en présence de 200 ml de méthanol anhydre refroidit à 0°C, puis 1 éq. de la glycine est ajouté lentement. L'agitation est maintenue pendant 2 heures à température ambiante, puis le mélange réactionnel est porté à reflux durant 2h. Le solvant est évaporé, les cristaux du chlorhydrate d'ester méthylique de la glycine obtenus sont dissous dans un minimum de méthanol à chaud, puis ils sont recristallisés dans de l'éther anhydre. Après filtration et séchage à l'étuve, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine est obtenu pur avec un rendement de 92%.



Rdt (%): 92%, **T_f** = 175°C.

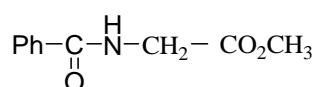
Formule chimique : C₃H₇NO₂, HCl

Masse molaire : 125 g. mole⁻¹

Aspect physique : solide blanc

Composé : *Protection de la fonction amine de l'ester méthylique de la glycine*

A un équivalent d'ester méthylique de la glycine sous forme de chlorhydrate, on ajoute 200 ml de dichlorométhane anhydre. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C, puis 2,2 éq. de la triéthylamine sont ajoutés ainsi que 1,1 éq. du chlorure de benzoyle. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant une heure, puis pendant une nuit à température ambiante. Le lavage de la solution obtenue est effectué par ajout de l'acide citrique (15%), puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO₃), et enfin avec de l'eau. La phase organique est séchée sur le sulfate de sodium anhydre, concentrée, et ensuite, le résidu obtenu est recristallisé dans de l'hexane. L'ester méthylique de la glycine N-protégé **2** est obtenu pur.



Rdt (%) : 94%, **T_f** = 85°C.

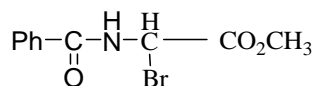
Formule chimique : C₁₀H₁₁NO₃

Masse molaire : 193 g. mole⁻¹

Aspect physique : solide blanc

Composé : *α-bromoglycinate de méthyle N-benzoylé*

Dans un ballon bicol de 100 ml, on met (1 éq) d'ester méthylique de la glycine N-protégé et (1,2 éq) de NBS et 40 ml de tétrachlorure de carbone anhydre. Le tout est agité magnétiquement sous irradiation lumineuse (lampe de 300 W) durant 4 heures. L'avancement de la réaction est contrôlé par plaque CCM. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le α-bromoglycinate de méthyle N-benzoylé est obtenu sous forme d'un précipité blanc.



Rdt (%) : 90%, **T_f** = 115°C.

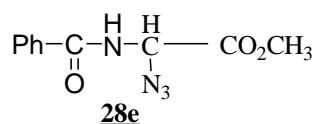
Formule chimique : C₁₀H₁₀BrNO₃

Masse molaire : 272 g. mole⁻¹

Aspect physique : solide blanc

Composé 28e : *α -azidoglycinate de méthyle N-benzoylé*

On ajoute 5 équivalents d'azoture de sodium à un équivalent d' α -bromoglycinate de méthyle N-benzoylé dans 50 ml d'acétone. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante. Après filtration, le solvant est évaporé à sec. La purification du produit brut est réalisée par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 3/1.



Rdt (%): 85%, **T_f** = 114°C.

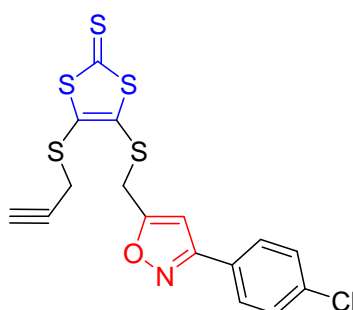
Formule chimique : C₁₀H₁₀N₄O₃

Masse molaire : 234 g. mole⁻¹

Aspect physique : solide blanc

Protocol général de la cycloaddition dipolaire-1,3

Dans un ballon de 100 ml, on dissout (1éq) du composé **16d** et (2 éq) d'oxime (**29a**, **29b**, **29c** ou **29d**) dans 20 ml de chloroforme, puis on ajoute, goutte à goutte à 0°C et sous agitation forte, 6 ml d'une solution du NaOCl (eau de javel 24°). L'agitation est maintenue pendant 4 heures. Ensuite, la phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre, concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle : 4/1).

Composé 35a: *4-((3'-(p-chlorophényl)isoxazol-5'-yl)méthylthio)-5-(prop-2-ynylthio)-1,3-dithiole-2-thione*

Formule chimique : C₁₆H₁₀ClNOS₅

Masse molaire : 426.91 g. mole⁻¹

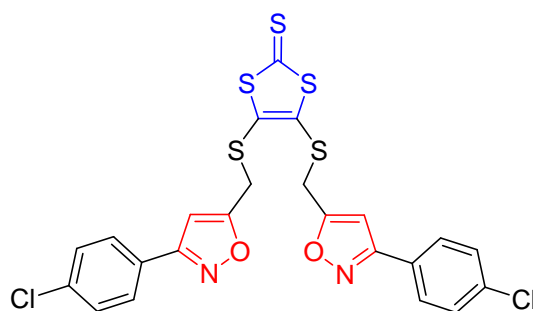
Aspect physique : cristaux jaunes orangés

Rdt (%): 49%, **T_f** = 198°C, **Rf** : 0.46 (hexane/ acétate d'éthyle 3 :1)

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 2.31 (t, 1H, ⁴J= 2.4 Hz, ≡CH); 3.53 (d, 2H, ⁴J= 2.4 Hz, SCH₂C≡); 4.18 (s, 2H, SCH₂); 6.52 (s, 1H, CH_{isoxazole}); 7.45 (d, 2H, ³J= 6.6 Hz, CH_{ar}); 7.73 (d, 2H, ³J= 6.9 Hz, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 24.98 (SCH₂ propargyle); 31.58 (SCH₂); 74.25 (C≡); 78.34 (≡CH); 101.88 (CH_{isoxazole}); 127.49, 128.49 (CH_{ar}); 127.41(C=C), 130.96, 136.72, 162.17, 168.48 (Cq); 189.09 (C=S).

Composé 35b: 4,5-bis(3'-(p-chlorophényl)isoxazol-5'-yl)méthylthio)-1,3-dithiole-2-thione



Formule chimique : C₂₃H₁₄Cl₂N₂O₂S₅

Masse molaire : 579.9 g. mole⁻¹

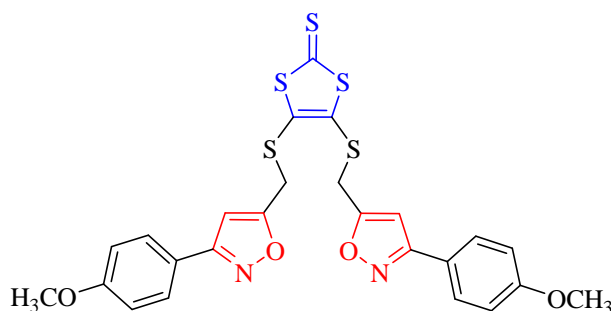
Aspect physique : cristaux jaunes orangés

Rdt (%): 84%, **T_f** = 200°C, **Rf** : 0.27 (hexane/ acétate d'éthyle 3 :1)

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 4.10 (s, 4H, SCH₂); 6.45 (s, 2H, CH_{isoxazole}); 7.43 (d, 4H, ³J= 4.5 Hz, CH_{ar}); 7.68 (d, 4H, ³J= 4.5 Hz, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 31.24 (SCH₂); 101.91 (CH_{isoxazole}); 128.43, 129.70 (CH_{ar}); 127.33 (C=C), 130.98, 136.79, 162.14, 168.26 (Cq).

Composé 36: 4,5-bis((3'-(p-méthoxyphényl)isoxazol-5'-yl)méthylthio)-1,3-dithiole-2-thione



Formule chimique : $C_{25}H_{20}N_2O_4S_5$

Masse molaire : 572 g. mole⁻¹

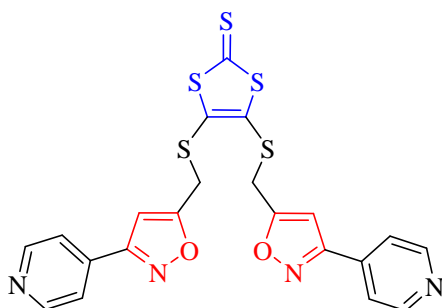
Aspect physique : solide jaune orangé

Rdt (%): 62%, **T_f** = 197°C, **Rf** : 0.2 (hexane/ acétate d'éthyle 3 :1)

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 3.81 (s, 3H, OCH₃); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 4.10 (s, 2H, SCH₂); 4.18 (s, 2H, SCH₂); 6.91 (d, 2H, ³J= 9 Hz, CH_{ar}); 6.98 (d, 2H, ³J= 9 Hz, CH_{ar}); 7.44 (s, 2H, ³J= 9 Hz, CH_{ar}); 7.66 (d, 2H, ³J= 9 Hz, CH_{ar}); 8.08 (s, 1H, CH_{isoxazole}); 8.33 (s, 1H, CH_{isoxazole}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 28.45 et 28.54 (SCH₂); 55.48 et 55.52 (CH₃); 114.32, 114.55, 130.02 (CH_{ar}); 121.85 (CH_{isoxazole}); 122.25 (C=C), 152.66, 156.60, 162.54 (Cq).

Composé 37: 4,5-bis((3'-(pyridine-4'-yl)isoxazol-5'-yl)méthylthio)-1,3-dithiole-2-thione



Formule chimique : $C_{21}H_{14}N_4O_2S_5$

Masse molaire : 513.97 g. mole⁻¹

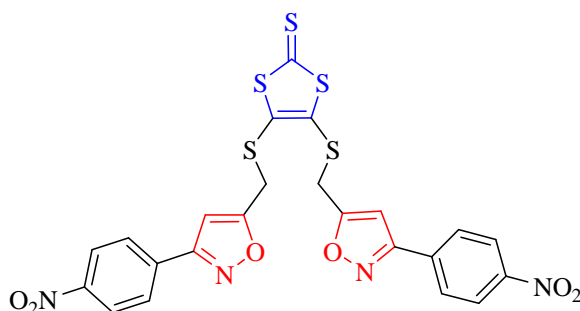
Aspect physique : huile marron

Rdt (%): 66%, **Rf** : 0.27 (hexane/ acétate d'éthyle 3 :1)

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 4.08 (s, 4H, SCH₂); 7.32 (d, 2H, ³J= 7.2 Hz, CH_{ar}); 7.64 (d, 2H, ³J= 7.2 Hz, CH_{ar}); 8.66 (s, 2H, CH_{isoxazole}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 26.59 (SCH₂); 122.92 (CH_{isoxazole}); 126.30, 126.60, 150.06, 150.15 (CH_{ar}); 132.37, 132.49 (C=C), 139.88, 165, 169.76 (Cq).

Composé 38: 4,5-((3'-(p-nitrophényl)isoxazol-5'-yl)méthylthio)-1,3-dithiole-2-thione



Formule chimique : $C_{23}H_{14}N_4O_6S_5$

Masse molaire : 601.95 g. mole⁻¹

Aspect physique : cristaux jaunes orangés

Rdt (%): 72%, **T_f** = 198°C, **Rf** : 0.36 (hexane/ acétate d'éthyle 3 :1)

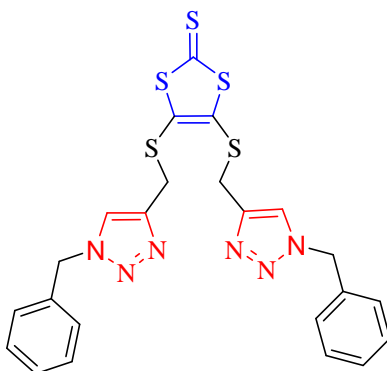
RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 4.11 (s, 4H, SCH₂); 6.48 (s, 2H, CH_{isoxazole}); 7.43 (d, 4H, ³J= 2.7 Hz, CH_{ar}); 7.75 (d, 4H, ³J= 2.7 Hz, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 30.93 (SCH₂); 101.72 (CH_{isoxazole}); 126.80, 129.02 (CH_{ar}); 128.49 (C=C), 130.28, 162.72, 167.51 (C_q).

Protocol général de la cycloaddition dipolaire-1,3 (CuAAC)

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 1 éq du composé **16d** et (2 éq) d'azoture (**28b**, **28c**, **28d** ou **28d'**) dans un mélange eau/éthanol à température ambiante. On rajoute (0,5 éq) du sulfate de cuivre pentahydrate CuSO₄. 5H₂O et (1 éq) d'ascorbate de sodium. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 heures, puis évaporé sous vide. De l'eau distillée est ensuite ajoutée au produit résiduel qui est ensuite extrait 3 fois au dichlorométhane. La phase organique est séchée au Na₂SO₄, puis filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange d'acétate d'éthyle / hexane 2/1.

Composé 39: 4,5-bis((1'-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4'-yl)méthylthio)-1,3-dithiole-2-thione



Formule chimique : $C_{23}H_{20}N_6S_5$

Masse molaire : 540.04 g. mole⁻¹

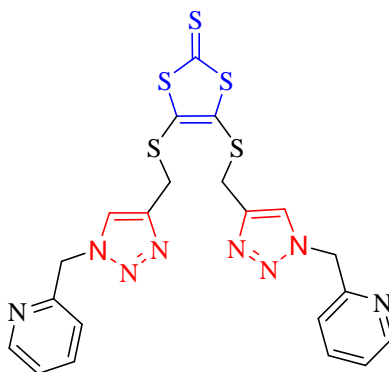
Aspect physique : solide jaune

Rdt (%): 68%, **T_f** = 194°C, **Rf** : 0.11 (hexane/ acétate d'éthyle 1:1)

RMN ^1H (CDCl_3) (δ ppm): 4.02 (s, 4H, SCH_2); 5.52 (s, 4H, NCH_2); 7.26 (dd, 2H, $^4\text{J}= 1.5$ Hz, $^3\text{J}= 8.1$ Hz, CH_{ar}); 7.38 (dd, 2H, $^3\text{J}= 7.5$ Hz, $^4\text{J}= 1.5$ Hz, CH_{ar}); 7.43 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) (δ ppm): 31.05 (SCH_2); 54.33 (NCH_2); 122.50 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$); 128.12 ($\text{C}=\text{C}$); 128.93, 129.14, 129.21, 129.26 (CH_{ar}); 134.37, 143.21 (Cq); 210 ($\text{C}=\text{S}$).

Composé 40: 4,5-bis((1'-((pyridin-2'-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-4'-yl)méthylthio)-1,3-dithiole-2-thione



Formule chimique : $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{S}_5$

Masse molaire : 542.03 g. mole $^{-1}$

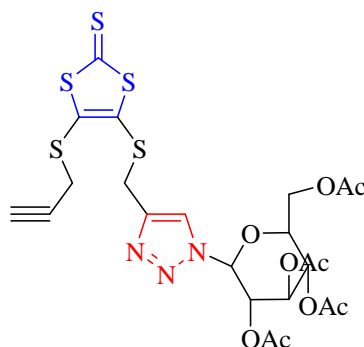
Aspect physique : solide jaune

Rdt (%): 78%, **T $^{\circ}$ _f** = 198°C, **Rf** : 0.1 (hexane/ acétate d'éthyle 1:1)

RMN ^1H (CDCl_3) (δ ppm): 4.09 (s, 4H, SCH_2); 5.65 (s, 4H, NCH_2); 7.2 (m, 1H, CH_{ar}); 7.28 (d, 1H, $^3\text{J}= 7.8$ Hz, CH_{ar}); 7.74 (dd, 2H, $^3\text{J}= 9.6$ Hz, $^4\text{J}= 1.8$ Hz, CH_{ar}); 8.62 (ddd, 2H, CH_{ar}); 7.70 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) (δ ppm): 31.06 (SCH_2); 55.75 (NCH_2); 123.23 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$); 122.45, 123.61, 137.54, 149.91 (CH_{ar}); 143.19, 156.55 (Cq).

Composé 41a: 4-(1'-((2',3',4',6'-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle)-1H-1,2,3-triazol-4'-yl)méthylthio)-5-(prop-2-ynylthio)-1,3-dithiole-2-thione



Formule chimique : $C_{23}H_{25}N_3O_9S_5$

Masse molaire : 647.02 g. mole⁻¹

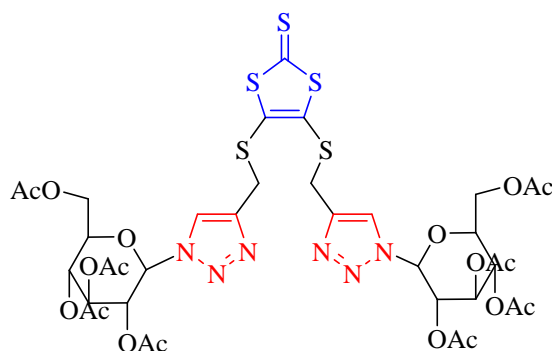
Aspect physique : solide jaune

Rdt (%): 58%, **T_f** = 183°C, **Rf** : 0.46 (hexane/ acétate d'éthyle 1:1)

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 1.92, 2.05, 2.09, 2.12 (4s, 12H, 4CH₃); 2.43 (t, 1H, ≡CH); 3.57 (d, 2H, SCH₂propargyle); 3.96-4.05 (m, 1H, CHO) ; 4.12 (s, 2H, SCH₂); 4.15-4.19 (m, 2H, OCH₂), 5.11-5.15 (m, 1H, CHO); 5.21-5.23 (m, 2H, 2CHO); 5.94 (d, 1H, ³J= 9.3 Hz, CHO); 7.79 (s, 1H, CH_{triazole}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 20.69, 20.88, 21.06 (OCH₃); 25.05 (SCH₂propargyle); 31.53 (SCH₂); 61.58 (OCH₂); 67.23, 68.14, 71.09, 74.55, 86.78 (CHO); 71.13 (≡CH); 84.40 (C≡); 121.38 (CH_{triazole}); 170.31, 170.71 (C=O).

Composé 41b: 4,5-bis(1'-((2',3',4',6'-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle)-1H-1,2,3-triazol-4'-yl)méthylthio)-1,3-dithiole-2-thione



Formule chimique : $C_{37}H_{44}N_6O_{18}S_5$

Masse molaire : 1020.13 g. mole⁻¹

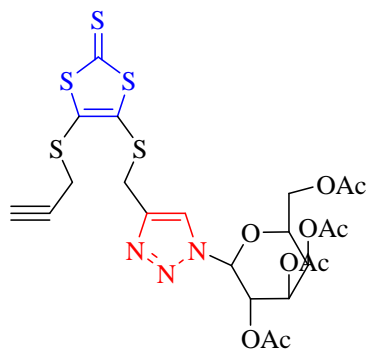
Aspect physique : solide jaune

Rdt (%): 86%, **T_f** = 189°C, **Rf** : 0.1 (hexane/ acétate d'éthyle 1:1)

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 1.88, 1.89, 2.06, 2.09 (4s, 24H, 8CH₃); 4.07-4.14 (m, 1H, CHO) ; 4.17 (s, 2H, SCH₂); 4.27-4.36 (m, 2H, OCH₂), 5.31-5.37 (m, 1H, CHO); 5.40-5.47 (m, 1H, CHO); 5.51-5.57 (m, 1H, CHO); 5.97 (d, 1H, ³J= 9.3 Hz, CHO); 7.98 (s, 1H, CH_{triazole}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 20.11, 20.56, 20.63, 20.70 (OCH₃); 30.03 (SCH₂); 61.48 (OCH₂); 67.59, 70.10, 72.67, 75.10, 85.83 (CHO); 122.14 (CH_{triazole}); 143.75 (C_qtriazole); 168.97, 169.50, 169.97, 170.54 (C=O); 211.20 (C=S).

Composé 42a: 4-(1'-((2',3',4',6'-tétra-O-acétyl-(D)-galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazol-4'-yl)méthylthio)-5-(prop-2-ynylthio)-1,3-dithiole-2-thione



Formule chimique : $C_{23}H_{25}N_3O_9S_5$

Masse molaire : 647.02 g. mole⁻¹

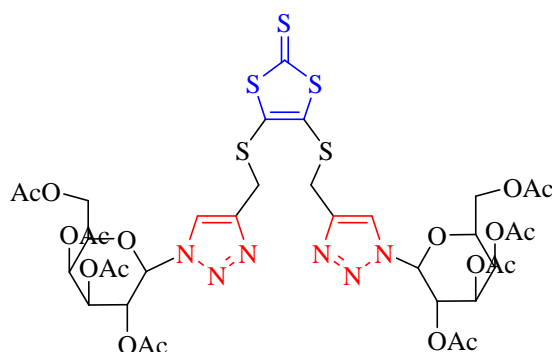
Aspect physique : huile marron

Rdt (%): 48%, **Rf** : 0.56 (hexane/ acétate d'éthyle 1:1)

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 1.84, 1.94, 1.98, 2.13 (4s, 12H, 4CH₃); 3.47 (t, 1H, ≡CH); 3.82-4.28 (m, 5H, SCH₂propargyle, SCH₂, CHO); 5.19-5.22 (m, 2H, OCH₂), 5.25-5.39 (m, 2H, 2CHO); 5.75 (d, 1H, ³J = 9.3 Hz, CHO); 7.19 (s, 1H, CHO); 7.74 (s, 1H, CH_{triazole}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 20.69, 20.88, 21.06 (OCH₃); 25.05 (SCH₂propargyle); 31.53 (SCH₂); 61.58 (OCH₂); 67.23, 68.14, 71.09, 74.55, 86.78 (CHO); 71.13 (≡CH); 84.40 (C≡); 121.38 (CH_{triazole}); 170.31, 170.71 (C=O).

Composé 42b: 4,5-bis((1'-((2',3',4',6'-tétra-O-acétyl-(D)-galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazol-4'-yl)méthylthio)-1,3-dithiole-2-thione



Formule chimique : $C_{37}H_{44}N_6O_{18}S_5$

Masse molaire : 1020.13 g. mole⁻¹

Aspect physique : solide jaune

Rdt (%): 80%, **T_f** = 189°C, **Rf** : 0.1 (hexane/ acétate d'éthyle 1:1)

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 1.90, 2.01, 2.04, 2.22 (4s, 24H, 8CH₃); 4.13-4.22 (m, 5H, SCH₂, OCH₂, CHO); 5.23-5.27 (m, 1H, CHO); 5.51-5.57 (m, 1H, CHO); 5.85 (d, 1H, ³J= 9.3 Hz, CHO); 7.26 (s, 1H, CHO); 7.82 (s, 1H, CH_{triazole}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 20.89, 20.90, 21.06 (OCH₃); 31.34 (SCH₂); 61.50 (OCH₂); 67.20, 68.18, 71.12, 74.47, 86.73 (CHO); 121.57 (CH_{triazole}); 143.92 (C_qtriazole); 169.50, 170.19, 170.36, 170.71 (C=O).

REFERENCES

- [1] Gothelf K. V., Jørgensen K. A., *Chem. Rev.* 98, 863 (1998).
- [2] Huisgen R., Grashy R., Krischke R., *Tetrahedron Lett.*, 3, 387 (1962).
- [3] Huisgen R., *J. Angew. Chem. Inter. Ed.*, 12, 565 (1963).
- [4] Huisgen R., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3431 (1965).
- [5] Huisgen R., *Bull. Soc. Chim. Acta*, 50, 2421 (1967).
- [6] Huisgen R., Knupfer H., Sustmann R., Wallbillich G., Weberndörfer V., *Chem. Ber.*, 100, 1580 (1967).
- [7] Clovis J. S., Eckell A., Huisgen R., Sustmann R., Wallbillich G., Weberndörfer V., *Chem. Ber.*, 100, 1593 (1967).
- [8] Huisgen R., *Chem. Internat. Ed.*, 72, 359 (1960).
- [9] Huisgen R., Sauer J., Seidel M., *Chem. Ber.*, 94, 2503 (1961).
- [10] Huisgen R., Grashy R., Seidel M., Wallbillich G., Knupffer H., Schmidt R., *Liebigs. Ann. Chem.*, 653 (1962).
- [11] R. Huisgen, *Angewandte Chemie International Edition in english*, 2, 565 (1963).
- [12] Piloty O., Steinbock H., *Chem. Ber.*, 37, 3101 (1902).
- [13] Weygand C., Bauer E., *Liebigs. Ann. Chem.*, 459, 123 (1927).
- [14] Rheinboldt H., Dewald M., *Liebigs. Ann. Chem.*, 460, 305 (1928).
- [15] Iffland D. C., Criner G. X., *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4047 (1953).
- [16] Galifano S., Moccia R., Scarpati R., Speroni G., *J. Chem. Phy.*, 26, 1777 (1957).
- [17] Wiley R. H., Wakefield B. J., *J. Org. Chem.*, 25, 546 (1960).
- [18] G.A. Lee; *Synthesis*, 508 (1982).
- [19] K. C. Lire, B. R. Shelton, R. K. How, *J. Org. Chem.*, 45, 1980, 3916.
- [20] Changfeng Wan, Jintang Zhang, Sujing Wang, Jinmin Fan, and Zhiyong Wang, *Org. Lett.*, Vol. 12, No. 10, vol. 12, No. 10, 2338-2341 (2010).
- [21] Raoni S. B. Gonçalves, Michael Dos Santos, Guillaume Bernadat, Danièle Bonnet-Delpon and Benoit Crousse, *Beilstein J. Org. Chem.* 9, 2387–2394 (2013).
- [22] Z. Tribak, M.K. Skalli, O. Senhaji, Y. Kandri. Rodi, *International Journal of Advanced Engineering, Management and Science*, Vol-3, Issue-8, 2454-1311 (2017).
- [23] Mohamed Zaki, Abdelouahd Oukhrib, Mohamed Akssira, and Sabine Berteina-Raboin, *RSC Adv.*, 7, 6523–6529 (2017).

[24] Buhs. R. P, Putter. I, Ormond. R, Lyons. J. E, Chalet. L, Howe. E, Hunnewell. B. D, Downing. G & Folkers. N. K. F, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2344 (**1955**).

[25] Yoon-Suk Lee and Byeang Hyeon Kim, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12, 1395–1397 (**2002**).

[26] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. R. *Ang.chem.int.ed.* 41, 2569-2599 (**2002**).

[27] Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* 67, 3057-3064 (**2002**).

[28] Jung-Ah Shin, Yeong-Gweon Lim, and Kyung-Hee Lee, *J. Org. Chem.* 77, 4117–4122 (**2012**).

[29] Divya Dheer, Ravindra K. Rawal, Virender Singh, P.L. Sangwan, Parthasarathi Das, Ravi Shankar, *Tetrahedron* 73, 4295-4306 (**2017**).

[30] Rama P. Tripathi, Amit Kumar Yadav, Arya Ajay, Surendra Singh Bisht, Vinita Chaturvedi, Sudhir Kumar Sinha, *European Journal of Medicinal Chemistry* 45, 142–148 (**2010**).

[31] N. Agouram, E. M. E. Hadrami, A. Ben Tama, M. Julve, H. Anane and S. E. Stiriba, *Der Pharma Chemica*, 8(2):499-506 (**2016**).

[32] M.F. Azaroual, E.M. El Hadrami, A. Bentama, A. Hamdach, *Phys. Chem. News.* 32, 107–111 (**2006**).

[33] D. Dheer, R. K. Rawal, V. Singh, P.L. Sangwan, Parthasarathi Das, Ravi Shankar, *Tetrahedron* 73, 4295-4306 (**2017**).

[34] Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G. and Genazzani, A. A. *Med. Res. Rev.* 28, 278-308 (**2008**).

[35] Brik, A.; Alexandratos, J.; Lin, Y.-C.; Elder, J. H.; Olson, A. J.; Wlodawer, A.; Goodsell, D. S. and Wong, C.-H. *ChemBioChem.*, 6, 1167-1169 (**2005**).

[36] Tam, A.; Arnold, U.; Soellner, M. B. and Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* 129, 12670-12671 (**2007**).

[37] J. Bonnamour., J. Legros., B. Crousse., D. Bonnet-Delpon.; *Tetrahedron Letters*, 48, 8360–8362 (**2007**).

[38] S. Oppillart., G. Mousseau., Li. Zhang., G. Jia., P. Thuéry., B. Rousseau., J. C. Cintrata.; *Tetrahedron*, 63, 8094–8098 (**2007**).

[39] Bennett, I.; Broom, N.; Bruton, G.; Calvert, S.; Clarke, B.; Coleman, K.; Edmondson, R.; Edwards, P.; Jones, D.; Osborne, N. and Walker, G. *J. Antibiotics*, 44, 331-337 (**1991**).

[40] Kume, M.; Kubota, T.; Kimura, Y.; Nakashimizu, K.; Motokawa, M. and Nakano, M. *J. Antibiotics*, 46, 177-192 (**1993**).

[41] L.-Y. Ma, L.-P. Pang, B. Wang, M. Zhang, B. Hu, D.-Q. Xue, K.-P. Shao, B.-L. Zhang, Y. Liu, E. Zhang, H.-M. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* 86, 368–380 (**2014**).

- [42] H. Singh, J. Sindhu, J.M. Khurana, C. Sharma, K.R. Aneja, *RSC Adv.* 4, 5915–5926 (2014).
- [43] Y.-W. He, C.-Z. Dong, J.-Y. Zhao, L.-L. Ma, Y.-H. Li, H.A. Aisa, 1,2,3-Triazole-containing derivatives of rupestonic acid: Click-chemical synthesis and antiviral activities against influenza viruses, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 10.1016 (2014).
- [44] M. L. Wolfrom, A. Thompson, *Method. Carbohydr. Chem.*, 211-215 (1963).
- [45] M. Shao, Y. Zhao, *Tetrahedron Letters* 51, 2508–2511 (2010).
- [46] B. Zhao, L. W. Liu, X. C. Li, G. R. Qu, E. Belhadj, F. Le Derf, M. Sallé, *Tetrahedron Letters* 54, 23–26 (2013).
- [47] T. Biet and N. Avarvari, *Org. Biomol. Chem.*, 12, 3167–3174 (2014).
- [48] Abashev G.G., Shklyeva E.V., Tenishev A.G., Sheremetev A.B., Yudin I.L. 2-Cyanoethylthio-1,3-Dithiole-2-Selone—New Precursors in Tetrathiafulvalene Synthesis. Tetrathiafulvalenes, Incorporating 1,3,4-Oxadiazole and Cyanoethyl Moieties. In: Graja A., Bulka B.R., Kajzar F. (eds) *Molecular Low Dimensional and Nanostructured Materials for Advanced Applications*. NATO Science Series (Series II: Mathematics, Physics and Chemistry), vol 59. Springer, Dordrecht (2002).

**CHAPITRE IV : ETUDE DES COMPOSES SOUFRES EN
TANT QU'INHIBITEURS VIS-A-VIS DE LA CORROSION DE
L'ACIER DOUX EN MILIEU HCl 1M**

Introduction

Les solutions acides sont largement utilisées dans l'industrie, spécialement dans le domaine de décapage des métaux, nettoyage des installations industrielles et l'élimination de dépôts localisés (tartre non uniformément repart, rouille, dépôts bactériens, etc...) comme elles sont bien utilisées dans de nombreux procédés de synthèse industrielle ^[1-6]. Or, les solutions aqueuses acides constituent généralement des milieux agressifs pour les métaux et les alliages, d'où l'utilisation des inhibiteurs de corrosion est devenue indispensable pour limiter la détérioration des matériaux métalliques. Cependant, plusieurs paramètres (forte teneur en ions : chlorure, sulfate, nitrate, ammonium, carbonate... ; oxygène dissous ; pH ; aération...) doivent être pris en considération à cause de la grande variété des systèmes matériau-environnement. Comme chaque système exige un inhibiteur approprié, le développement de nouveaux inhibiteurs organiques a été largement étudié au cours de cette dernière décennie. L'étude de l'inhibition de la corrosion des métaux et alliages en milieu acide par des composés organiques reste elle aussi, un domaine de recherche très attractif. Les performances recherchées de ces produits s'évaluent en termes de protections métallique et environnementale. En effet, la mise au point d'inhibiteurs de corrosion éco-compatibles devient, de nos jours, un enjeu important.

Ainsi, il est nécessaire de connaître les données de base de fonctionnement de ces inhibiteurs, leurs limites d'utilisation, leur toxicité particulière, pour pouvoir les utiliser avec une marge suffisante de sécurité. Le choix d'inhibiteur dépend aussi du type de l'acide, de sa concentration, de la température, de la présence des substances organiques ou inorganiques dissoutes et surtout du type de matériau métallique exposé à l'action de la solution acide.

Le présent travail consiste à évaluer, par des mesures électrochimiques, l'efficacité inhibitrice des composés à base du motif *dmit* et TTF vis-à-vis de la corrosion de l'acier doux sous l'action d'acide chlorhydrique.

En premier lieu, une étude bibliographique a été consacrée à l'inhibition de la corrosion, ainsi qu'une présentation générale relative aux inhibiteurs de corrosion et plus particulièrement à une analyse bibliographique sur les inhibiteurs à base de soufre.

Ensuite, nous décrivons les conditions expérimentales de l'étude et les techniques électrochimiques mises en œuvre, afin d'étudier l'action inhibitrice de cette série de composés organiques.

A. Aspects bibliographiques

I. Généralités sur la corrosion des métaux et des alliages

Lorsqu'un métal est conservé dans le vide ou ayant une surface parfaitement isolée, il reste stable indéfiniment. Par contre, si l'isolation est imparfaite, la surface du métal qui est en contact avec le milieu ambiant peut dans certains cas subir des modifications. Dans ces conditions, le métal n'est en général plus stable et devient sensible à la corrosion qui se manifeste sous différents aspects (chimique, électrochimique ou bactérienne) et morphologies (uniforme, localisée, etc...).

1. Définition

La corrosion est définie comme l'interaction physico-chimique entre un métal et son environnement en entraînant une dégradation du métal ou une réduction de ses propriétés. Cette définition admet que la corrosion est un phénomène nuisible car elle détruit le matériau, le rendant inutilisable pour une application prévue ^[7]. Mais d'un autre point de vue, la corrosion est un phénomène bienvenu, voire souhaité, car elle détruit et élimine un nombre d'objets abandonnés dans la nature.

D'un point de vue économique et écologique, la corrosion est d'une importance primordiale. Au niveau de l'industrie, le remplacement du matériel corrodé constitue une charge financière très élevée à laquelle il faut ajouter les pertes de gains dues à l'interruption de la production. Les conséquences de la corrosion ne résident pas seulement dans le coût économique (gaspillage de matière première, énergie et temps) mais également dans les accidents que peut provoquer (sécurité public) ainsi que le mauvais impact sur l'environnement. Toutes ces considérations justifient l'intérêt porté à la lutte contre la corrosion et aussi les nombreuses études consacrées à la recherche de nouveaux moyens de protection.

2. Classification de la corrosion

Dans la nature, peu de métaux se trouvent à leur état natif comme l'or (Au) et le platine (Pt) mais la plupart d'entre eux se présentent en général sous forme d'oxydes et de sulfures métalliques; cet état est considéré, de point de vue thermodynamique, stable. Cependant, l'énergie fournie pour l'obtention des métaux à partir des minerais fait que les métaux obtenus se trouvent dans un niveau énergétique élevé qui les rend thermodynamiquement instables. C'est pour cette raison que tous les métaux usuels ont tendance à retourner à leur état énergétique initial en contact avec l'environnement.

Selon la nature du milieu environnant avec lequel le matériau rentre en interaction, la corrosion peut être classée en trois grandes classes :

a. Corrosion chimique

C'est la réaction entre un métal et une phase gazeuse à haute température, appelée aussi « corrosion sèche » ou corrosion à haute température. Ce type de corrosion, se fait dans un milieu non-conducteur du courant électrique, c.-à-d. sans échange d'électrons entre le métal et l'oxydant.

b. Corrosion bactérienne

C'est la conséquence d'interactions qui se manifestent entre les bactéries et les matériaux sur lesquels elles se sont fixées. Ce phénomène de bio-corrosion se caractérise par l'action directe des bactéries ou par l'intermédiaire de leur métabolisme en jouant un rôle primordial, soit en accélérant un processus déjà établi, soit en créant les conditions favorables à son établissement (ex : production de H_2SO_4 par certains types de bactéries).

c. Corrosion électrochimique

Appelée encore « corrosion humide », est le résultat de l'attaque d'un métal par un électrolyte qui réside essentiellement dans l'oxydation du métal sous forme d'ions ou d'oxydes. La corrosion électrochimique correspond à une réaction d'oxydo-réduction dont la réaction d'oxydation d'un métal est appelée « réaction anodique » et la réaction de réduction d'un agent oxydant dissous dans la solution (H_2O , H^+ , O_2) est appelée « réaction cathodique ».

En matière de prévention contre la corrosion, une panoplie de traitements pouvant intervenir sur le matériau lui-même (choix judicieux, formes adaptées, contraintes en fonction des applications...), sur la surface du matériau (revêtement, peinture, tout type de traitement de surface) ou sur l'environnement avec lequel le matériau est en contact (inhibiteurs de corrosion).

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux inhibiteurs de corrosion, ces derniers présentent un moyen de lutte original contre la corrosion métallique. L'originalité de cette méthode vient du fait que le traitement anticorrosion ne se fait pas sur le métal lui-même, mais par l'intermédiaire du milieu corrosif.

II. Généralités sur l'utilisation des inhibiteurs de corrosion

L'étude de l'inhibition de la corrosion des métaux et des alliages en milieu acide par des composés organiques reste un domaine de recherche à développer en raison de la large

utilisation des solutions acides dans l'industrie notamment dans les bains de décapage des métaux et pour le nettoyage des installations industrielles.

1. Définition

Un inhibiteur de corrosion est une substance chimique que l'on ajoute en faible concentration dans le milieu corrosif pour ralentir le processus de corrosion d'un métal placé au contact de ce milieu [8,9].

2. Propriétés et conditions d'utilisation

D'une manière générale, un inhibiteur doit répondre à un certain nombre d'exigences. Il doit abaisser la vitesse de corrosion d'un métal sans en affecter les caractéristiques physico-chimiques ; être stable en présence des autres constituants du milieu mais également ne pas influencer sur la stabilité des espèces y contenues. Un inhibiteur est définitivement reconnu comme tel s'il est stable aux températures d'utilisation et efficace à faible concentration ; peu onéreux et compatible avec les normes de la non-toxicité.

3. Utilisations industrielles courantes

Plus de 1100 inhibiteurs de corrosion sont disponibles pour un usage industriel [10]. Leurs domaines d'applications traditionnels sont :

- » *Traitement des eaux* : eaux sanitaires, eaux de chaudières, eaux de procédés industriels,...
- » *L'industrie du pétrole* : on les ajoute aux fluides de forage, extraction, raffinage, stockage et transport à tous les stades de cette industrie, l'utilisation d'inhibiteurs de corrosion est primordiale pour la sauvegarde des installations ;
- » *L'industrie des peintures* : par addition de l'inhibiteur à un revêtement de surface tel que la peinture, la graisse, l'huile, en assurant la protection anticorrosion des métaux ;
- » Il peut être utilisé en vue d'une protection permanente [11] ou plus couramment en vue d'une protection temporaire pour les phases gazeuses de différents objets emballés pendant le transport et le stockage, il s'agit le plus souvent de composés organiques ayant une pression de vapeur élevée, notamment certaines amines.

4. Classes d'inhibiteurs

Les inhibiteurs de corrosion peuvent être classés selon plusieurs critères [12-14] : leur nature chimique (inhibiteurs organiques ou minéraux) ; leur effet sur les réactions électrochimiques (inhibiteurs cathodiques, anodiques ou mixtes) ; leur type de protection sur la surface (adsorption à la surface du métal et/ou formation d'un film protecteur) ou encore par leur

domaine d'application (milieux neutres, acides, basiques, organiques, gazeux ou même la peinture).

5. Classement selon la nature des molécules organiques

a. *Inhibiteurs minéraux*

Les molécules inorganiques (anions et cations après dissociation des produits en solution) sont utilisées le plus souvent en milieu proche de la neutralité voire en milieu alcalin. La quasi-totalité de ces molécules contiennent de l'oxygène dans leur formule [15-18]. Les cations inhibiteurs (inhibiteurs non-passivants) sont essentiellement Ca^{2+} et Zn^{2+} et ceux qui forment des sels insolubles avec certains anions tels que l'hydroxyde OH^- . Les principaux anions inhibiteurs (inhibiteurs passivants) sont les nitrites et les oxo-anions de type XO_4^{n-} tels que les chromates, molybdates, phosphates, silicates,... [19-21]. Le nombre de molécules en usage à l'heure actuelle se restreignent, car la plupart des produits efficaces présentent un côté néfaste pour l'environnement. Cependant, de nouveaux complexes organiques de chrome III et d'autres cations (Zn^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} ...) efficaces contre la corrosion et non toxiques ont été développés [22].

b. *Inhibiteurs organiques*

Les molécules organiques sont promises à un développement plus que certain en tant qu'inhibiteurs de corrosion. Leur utilisation est actuellement préférée à celle des inhibiteurs inorganiques pour des raisons d'écotoxicité. Il existe de très nombreux composés organiques susceptibles d'être utilisés comme inhibiteurs. Il est toujours possible de synthétiser des composés de plus en plus complexes à partir d'une molécule « mère » dans le but d'améliorer l'efficacité inhibitrice ou encore certaines propriétés physiques (solubilité en milieu aqueux ou non aqueux, température d'ébullition, ...). Par ailleurs, la préférence est donnée à des sous-produits de l'industrie pétrolière [23]. Ces composés doivent être généralement solubles à la fois dans la phase aqueuse et dans la phase organique, ce qui explique l'utilisation de molécules aromatiques et de macromolécules à chaînes linéaires ou branchées [24-43] possédant une partie non polaire (hydrophobe) relativement volumineuse, constituée principalement d'atomes de carbone et d'hydrogène, et d'une partie polaire (hydrophile) constituée d'au moins un centre actif susceptible d'échanger des électrons avec le métal, tels l'azote (amines, amides, triazoles), l'oxygène (alcools acétyléniques, carboxylates), le soufre (mercaptans, sulfoxydes, thiazoles) ou le phosphore (phosphonates).

6. Comportement des inhibiteurs organiques en milieu acide

Le milieu étudié dans le présent travail est un milieu acide, intéresserons-nous alors plus en détails au mode d'action des inhibiteurs dans ce milieu.

En milieu acide, les inhibiteurs les plus fréquemment utilisés sont des molécules de type organique. Ces inhibiteurs agissent d'abord par adsorption à la surface des métaux, avant même d'intervenir dans les processus réactionnels de corrosion pour en diminuer la vitesse.

Toute surface est constituée d'atomes n'ayant pas toutes leurs liaisons chimiques satisfaites, et a donc tendance à combler ce manque en captant les atomes et les molécules se trouvant à proximité, ce phénomène de surface universel est appelé « adsorption ». Deux principaux types d'interaction à savoir l'adsorption physique et la chimisorption [44]. A ces deux types de liaisons entre l'espèce adsorbée et la surface métallique, il faut ajouter la possibilité de liaisons par l'intermédiaire d'électrons de la molécule inhibitrice, ainsi que la formation possible de complexes organométalliques de surface.

a. Adsorption physique : ou physisorption, elle est due aux forces existantes entre l'espèce inhibitrice (molécules organiques) et la surface du métal électriquement chargée [45]. On distingue trois types de forces :

- » Les forces de dispersion (Van der Waals) toujours présentes, ne sont pas assez énergétiques pour assurer à l'inhibiteur une fixation suffisante à la surface du métal ;
- » Les forces polaires dues à la présence du champ électrique (forces électrostatiques) ;
- » Les liaisons hydrogènes résultantes aux groupements hydroxyle ou amine.

L'inhibiteur existe sous forme moléculaire (molécule dipolaire) ou sous forme ionique (ion positif et ion négatif résultant de la dissociation ou de la protonation de la molécule dans le milieu corrosif. Les caractéristiques de la liaison électrostatique dépendent de la charge de l'inhibiteur et de celle de la surface (q_{Me}) (qui est directement liée à la différence entre le potentiel de corrosion du métal (E_{corr}) et son potentiel de charge nulle (E_0) dans le milieu corrosif (E_{zc}).

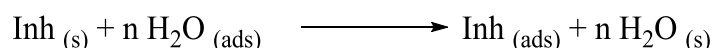
Lorsque le potentiel de corrosion de ce métal a une valeur inférieure à E_0 , l'adsorption des cations est favorisée ; alors que les anions sont aisément adsorbés lorsque le potentiel de corrosion du métal se trouve dans la région du potentiel positif par rapport à E_0 .

b. Adsorption chimique : la chimisorption est le cas le plus favorable pour l'inhibition, elle met en jeu un transfert ou un partage d'électrons entre la partie polaire de la molécule et la surface métallique ce qui engendre la formation de liaisons chimiques

stables ^[46]. Les électrons proviennent en grande majorité des doublets non liants du centre actif de la molécule inhibitrice (O, N, S, P), tous ces atomes se distinguant des autres par leur grande électronégativité qui contribue à renforcer l'effet donneur d'électrons de ce centre actif vis-à-vis d'un atome métallique de la surface. Le transfert d'électrons peut se produire aussi avec des composés organiques insaturés (à double ou triple liaison) porteurs des électrons π capables de créer des liaisons avec les atomes métalliques.

7. Mécanismes d'action

Dans les solutions aqueuses, en raison de leur caractère polaire, les molécules d'eau s'adsorbent à la surface du métal. Les inhibiteurs organiques doivent donc déplacer les molécules d'eau adsorbées. D'après Bockris ^[47], l'adsorption d'une substance organique inhibitrice à la surface du métal peut être décrite par la réaction suivante:



Où n est le nombre de molécules d'eau déplacées à partir de la surface pour chaque molécule organique adsorbée. Le nombre n est indépendant du recouvrement et de la charge du métal, mais dépend de l'aire géométrique de la molécule organique par rapport à celle de l'eau. L'adsorption de la molécule organique se produit parce que l'énergie d'interaction entre la surface du métal et celle de la molécule organique est plus grande que l'énergie d'interaction entre le métal et les molécules d'eau.

8. Hétérocycles utilisés comme inhibiteurs de corrosion en milieu acide

De nombreux travaux consacrés aux inhibiteurs organiques de corrosion en milieux acides portent sur la recherche de nouvelles molécules de forte polarisabilité et possèdent au moins un hétéroatome servant de centre actif pour leur fixation.

Cependant, les hétérocycles soufrés ^[48-59] constituent un intérêt particulier du fait que l'atome de soufre s'adsorbe fortement à la surface du métal.

Une revue de littérature nous a permis de répertorier l'efficacité inhibitrice de quelques composés hétérocycliques contenant l'atome de soufre ainsi que d'autres hétéroatomes sur la corrosion de l'acier en milieu acide.

L'effet des dérivés de la thiourée sur l'inhibition de la corrosion du cuivre en milieu HNO₃ (3M) en utilisant la perte de masse et les courbes de polarisation a été étudié par Mostafa et al. ^[60]. Il a été montré que l'efficacité inhibitrice de ces dérivés augmente avec l'augmentation de

la concentration et diminue avec l'augmentation de la température. Leur adsorption sur la surface du métal s'effectue selon l'isotherme d'adsorption de Temkin.

L'efficacité inhibitrice du composé 3-mercaptométhyl-4-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazole a été testée sur le cuivre en milieu acide nitrique (5M) par El-Naggar et al. [61]. Il s'est avéré un très bon inhibiteur d'une efficacité qui atteint une valeur de l'ordre de 99.9% à 10^{-3} M.

Mostafa et al. [62] ont étudié l'effet des dérivés de 1-benzoyl-4-phényl-3-thiosemicarbazide sur la corrosion du cuivre en milieu HNO_3 (3M) à l'aide de techniques électrochimiques et gravimétrique dans un domaine de température de 30 à 60°C. Ils ont montré que l'adsorption de ces dérivés sur la surface métallique suit l'isotherme d'adsorption de Langmuir.

Bentiss et al. [63] ont synthétisé une nouvelle classe d'inhibiteurs de corrosion, à savoir le 2,5-bis(4-diméthylaminophényl)-1,3,4-thiadiazole. Son pouvoir inhibiteur sur la corrosion de l'acier en milieu chlorhydrique et sulfurique a été testé par la perte de masse, les courbes de polarisation et la spectroscopie d'impédance électrochimique. Les courbes de polarisation ont prouvé que le composé est un inhibiteur mixte. La diminution de l'énergie libre d'adsorption a montré que l'inhibiteur est chimisorbé sur la surface métallique.

Benali et al. ont étudié l'influence du 2-mercapto-1-méthylimidazole (**MMI**) sur le taux d'inhibition de la corrosion de l'acier XC38 dans deux milieux H_2SO_4 (0.5M) et HClO_4 (1M) [64,65] et du cuivre dans H_2SO_4 (0.5M) et HCl (1M) [66,67], puis ont étudié les processus d'adsorption et de dissolution à partir des isothermes d'adsorption en calculant certaines valeurs thermodynamiques relatives. Le pouvoir inhibiteur du **MMI** a été étudié par la méthode de mesure de perte de masse, puis l'extrapolation des droites de Tafel à partir du tracé des courbes intensité-potentiel et enfin les diagrammes d'impédance électrochimique.

III. Méthodes d'étude des inhibiteurs de corrosion

Les techniques d'étude des inhibiteurs de corrosion sont celle de la corrosion d'une manière générale. Des essais gravimétriques effectués, dans un premier temps, comme méthode de base afin de réaliser les techniques électrochimiques pour compléter les mesures précédentes en apportant d'intéressantes indications quant au mécanisme d'action de l'inhibiteur et sur la vitesse des processus de corrosion. Ces méthodes largement décrites dans la littérature [68-72], peuvent être classées en deux groupes distincts. Seules les méthodes utilisées dans la présente étude sont développées dans ce qui suit.

1. Méthodes gravimétriques

Cette méthode constitue une mesure directe de la vitesse moyenne de corrosion. Toutefois, elle ne permet pas l'approche des mécanismes mis en jeu lors de la corrosion. Son principe repose sur la mesure directe de la perte de masse subie par un substrat de surface S , supposée homogène, pendant le temps t d'immersion dans une solution corrosive maintenue à température constante. L'attaque est supposée répartie uniformément sur la surface. La vitesse de corrosion est donnée par la relation suivante :

$$W = \frac{P_i - P_f}{S \cdot t}$$

P_i : la masse initiale de l'acier en mg ;

P_f : la masse finale après immersion en mg ;

t : le temps de l'immersion en heure ;

S : surface de l'échantillon en cm^2 ;

L'efficacité inhibitrice d'un composé organique est déterminée par la relation suivante :

$$E (\%) = \left(\frac{W - W_{inh}}{W} \right) \times 100$$

Où W et W_{inh} sont les vitesses de corrosion respectivement en absence et en présence de l'inhibiteur.

2. Méthodes électrochimiques

Les méthodes électrochimiques utilisées permettent l'étude du phénomène de corrosion de l'interface métal/électrolyte. Elles peuvent être classées selon deux principales catégories:

Techniques stationnaires : courbes de polarisation

Les courbes de polarisation de l'interface métal-solution sont une caractéristique fondamentale de la cinétique électrochimique, mais ne décrivent que de l'étape la plus lente du processus électrochimique global (transfert de charge, transport de matière, adsorption des espèces sur l'électrode...) à l'interface. Le dispositif utilisé pour le tracé des courbes de polarisation est constitué d'un montage classique à trois électrodes reliées à un potentiostat, d'un ordinateur et son logiciel permettant la programmation d'un protocole de balayage. Ainsi, pour déterminer les courbes de polarisation, on applique différents potentiels entre l'électrode de travail et l'électrode de référence, par le biais d'un protocole de balayage imposant l'incrément, et on mesure le courant stationnaire qui s'établit après un certain temps dans le circuit électrique entre l'électrode de travail et la contre-électrode.

Etant donné que la vitesse globale est déterminée par celle de l'étape la plus lente, le tracé des courbes de polarisation peut être exploité pour mesurer la vitesse de corrosion. Il permet de déterminer de façon précise d'autres paramètres électrochimiques d'un métal au contact d'un électrolyte, à savoir :

- le courant de corrosion (I_{corr}) ;
- le potentiel de corrosion (E_{corr}) ;
- les pentes de Tafel (cathodique et anodique) ;
- la résistance de polarisation (R_p).

Cette méthode donne des mesures rapides et sa mise en œuvre est relativement simple.

Techniques transitoires : la spectroscopie d'impédance électrochimique «SIE »

La SIE est une technique non destructive adaptée à l'étude des propriétés électriques interfaciales [73,74]. Elle permet de différencier les divers phénomènes chimiques et électrochimiques se déroulant à l'interface métal/solution, ainsi que celle de l'électrolyte compris dans l'espace inter-électrodes en fonction de la fréquence.

Différents processus électrochimiques sont observés à l'interface métal/électrolyte : le transfert de charge qui a eu lieu entre l'interface et le métal est défini comme un phénomène rapide (se produisant à haute fréquence), et le transport de matière qui a eu lieu entre l'interface et l'électrolyte est défini comme un phénomène plutôt lent (se produisant à basse fréquence).

Plus généralement, cette méthode est largement appliquée à l'étude de mécanismes réactionnels, à la caractérisation des couches superficielles ou du film passif.

Il existe plusieurs façons d'exprimer l'efficacité inhibitrice, l'expression la plus courante est donnée par l'équation suivante :

$$\varepsilon (\%) = \frac{R_{tc} - R_{tc0}}{R_{tc}} \times 100$$

ε : Efficacité inhibitrice; R_{tc0} : Résistance de transfert de charge en absence d'inhibiteur; R_{tc} : Résistance de transfert de charge en présence d'inhibiteur.

IV. Conclusion

Cette partie a été consacrée à une brève étude bibliographique sur l'inhibition de la corrosion par les inhibiteurs qui constituent un moyen original contre la corrosion des métaux et des

alliages, ainsi que les différentes méthodes d'évaluation de la corrosion dans le milieu acide que nous allons utiliser dans le présent travail.

B. Etude de l'inhibition de la corrosion de l'acier doux en milieu acide par les composés soufrés

I. Introduction

Dans le but d'élargir l'étude de l'efficacité inhibitrice des composés soufrés, nous articulons ce sous chapitre autour de deux parties principales. Dans ces deux parties, nous avons étudié le comportement de l'acier doux en milieu HCl 1M sans et avec addition des composés organiques de type *dmit* et du TTF respectivement (figures 37 et 46, pages 100 et 109). Le pouvoir inhibiteur des composés sera évalué en utilisant différentes techniques, à savoir, les mesures de perte de masse, l'extrapolation des droites de Tafel à partir du tracé des courbes intensité-potentiel et des diagrammes d'impédance de type Nyquist et Bode. Afin de déterminer le mode d'action de cet inhibiteur, certaines valeurs thermodynamiques du processus d'adsorption (ΔG) ont été également calculées à partir des isothermes d'adsorption.

Il est à noter que cette étude a été effectuée au laboratoire de Chimie Appliquée et Environnement (LCAE-URAC18), Faculté des Sciences, Université Mohammed I d'Oujda.

II. Conditions de travail

1. Matériau utilisé

Lors de cette étude expérimentale, le matériau utilisé est un acier doux dont la composition chimique est donnée dans le tableau suivant:

Tableau 5 : Caractéristiques de l'acier utilisé en pourcentage massique.

Eléments	Fe	C	Si	P	Mn	S	Al
% en masse	99.21	0.21	0.38	0.09	0.05	0.05	0.01

2. Préparation des plaques

Afin d'éliminer les pellicules d'oxyde et les différents dépôts formés sur la surface des plaques, un prétraitement, qui consiste à un polissage manuel de la surface au papier abrasif de granulométrie décroissante allant jusqu'aux 1200 grains a été réalisé avant l'utilisation, suivi d'un lavage à l'eau distillée, dégraissage avec de l'acétone puis lavage à nouveau avec de l'eau distillée et séchage à température ambiante.

3. Préparation de la solution corrosive

La solution agressive utilisée est l'acide chlorhydrique molaire (HCl 1M), obtenue par dilution de l'acide commercial concentré à 37% avec de l'eau distillée. La gamme de concentrations pour les inhibiteurs utilisés est comprise entre 10^{-6} M et 10^{-3} M.

4. Etude gravimétrique

a. Essais de corrosion

Les mesures de perte de masse ont été réalisées selon les méthodes standards. Les dimensions des plaques d'acier sont sous forme rectangulaire de 1.5 cm, 1.5 cm, 0.03 cm. Après polissage, et rinçage des échantillons, ces derniers ont été pesés avec précision, et immergés dans 100 ml de HCl 1M sans et avec addition de différentes concentrations des composés évalués pendant 6h à une température de 308 K.

b. Mesure de la vitesse de corrosion

La vitesse moyenne de corrosion (C_R) est évaluée à partir de la détermination de la perte de masse, qui est traduite par l'équation :

$$W = P_i - P_f / S.t$$

Où P_i et P_f sont, respectivement, les poids des plaques avant et après exposition à l'acide chlorhydrique 1M, S est la surface totale de l'échantillon d'acier doux (cm^2) dans cette étude, t est le temps de l'exposition (h).

L'efficacité inhibitrice des composés est déterminée en utilisant l'expression suivante :

$$E (\%) = ((W - W_{inh}) / W) \times 100$$

Avec, W et W_{inh} sont les vitesses de corrosion de l'acier doux respectivement dans des solutions inhibées et non inhibées.

5. Etude électrochimique

Les mesures électrochimiques sont réalisées à l'aide du potentiostat Volta Lab (Tacussel-Radiometer PGZ 100) et contrôlées par le modèle de logiciel d'analyse de corrosion Tacussel (Voltmaster 4) sous condition statique. La cellule de corrosion utilisée est constituée de trois électrodes : une électrode de référence au calomel saturée (SCE), une électrode auxiliaire en platine d'une surface de 1 cm^2 et une électrode de travail en acier doux d'une surface de 1 cm^2 . Tous les potentiels donnés dans cette étude sont référés à l'électrode de référence. L'électrode

de travail est immergée dans une solution d'essai pendant 30 minutes pour établir un potentiel de circuit ouvert stable (E_{ocp}). Après avoir mesuré l' E_{ocp} , les mesures électrochimiques sont effectuées. Pour leur part, tous les tests électrochimiques sont effectués dans des solutions aérées à 308 K.

Les expériences SIE sont menées dans la gamme de fréquence avec une limite supérieure de 100 kHz et une limite inférieure de 0,1 Hz au potentiel de circuit ouvert, avec 10 points par seconde, au potentiel de repos, pendant 30 minutes d'immersion acide, en appliquant une tension alternative de 10 mV de pointe à pointe. Les diagrammes de Nyquist sont réalisés à partir de ces expériences.

Les valeurs de l'efficacité d'inhibition ($E_I\%$) ont été calculées en utilisant l'équation suivante [75] :

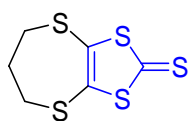
$$E_I\% = \frac{I_{corr} - I_{corr(inh)}}{I_{corr}} \times 100$$

Avec I_{corr} et $I_{corr(inh)}$ sont respectivement les valeurs des densités de courant de corrosion de l'acier sans et avec l'addition des inhibiteurs, qui ont été déterminées par extrapolation des lignes cathodiques de Tafel au potentiel de corrosion E_{corr} .

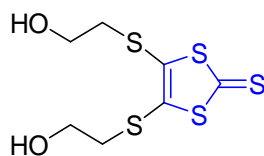
III. Effet inhibiteur des composés *dmitt* sur l'acier doux en milieu HCl 1M

1. Inhibiteurs utilisés

Les composés testés dans cette étude ont été synthétisés par la méthode décrite dans le chapitre (II) :



Composé 16a: 4,5-(propylènedithio)-1,3-dithiole-2-thione



Composé 16c: 4,5-bi(2-hydroxyéthylthio)-1,3-dithiole-2-thione

Figure 37 : Structures moléculaires des inhibiteurs testés.

2. Etude gravimétrique

Les figures 38 et 39 illustrent respectivement, le taux de corrosion de l'acier doux à différentes concentrations et l'efficacité inhibitrice qui en découle en l'absence et en présence de l'inhibiteur.

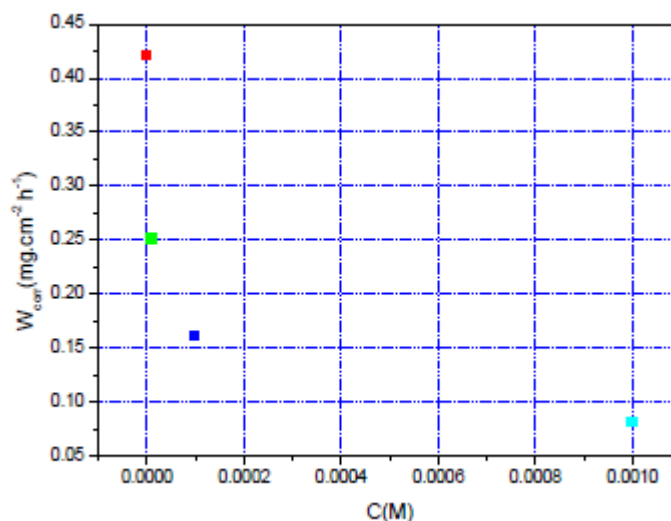


Figure 38 : Taux de corrosion de l'acier doux dans différentes concentrations de **16a** à $T=308$ K pendant 6h.

La courbe montre que la perte de masse de l'acier doux pour la solution témoin est beaucoup plus élevée que celle obtenue par la solution contenant diverses concentrations de **16a**. On peut déduire que la vitesse diminue avec l'augmentation de la concentration de l'inhibiteur, cela implique que la présence de l'inhibiteur a eu un impact significatif sur le taux de corrosion de l'acier doux dans le HCl 1M.

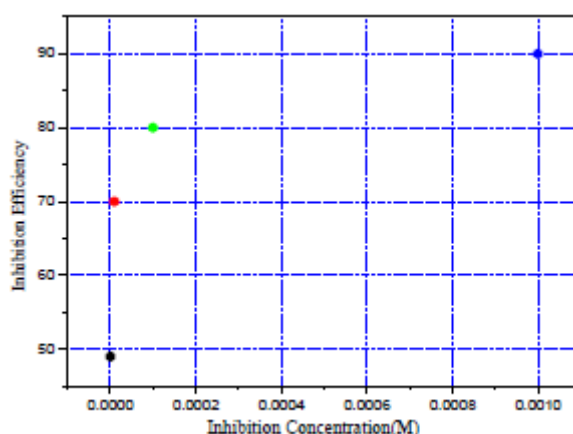


Figure 39 : Efficacité inhibitrice du composé **16a** de l'acier en milieu HCl 1M à différentes concentrations.

D'après la figure 39, on remarque une augmentation de l'efficacité d'inhibition avec la concentration en inhibiteur pour atteindre une valeur de 90% à une concentration de 10^{-3} M et à une température de 308 K.

Par ailleurs, le tableau 6 regroupe les valeurs de la vitesse de corrosion et du pourcentage de l'efficacité inhibitrice calculés par gravimétrie cette fois pour le composé **16c**.

Tableau 6: Effet de la concentration du composé **16c** sur la vitesse de corrosion et l'efficacité inhibitrice sur l'acier doux dans HCl 1M à 308K.

	Concentration (M)	W (mg/cm ² h)	E (%)
Blanc	1	0.82	--
	10 ⁻⁶	0.34	59
16c	10 ⁻⁵	0.21	74
	10 ⁻⁴	0.13	84
	10 ⁻³	0.09	89

Les résultats obtenus pour le composé **16c** montrent que, d'une part la vitesse de corrosion diminue, et d'autre part l'efficacité inhibitrice croît avec la concentration en inhibiteur et atteint une valeur de 89% à une concentration de 10⁻³M et à une température de 308K.

3. Mesures électrochimiques

a. Courbes de polarisation

Les mesures de polarisation ont été effectuées dans le but d'acquérir des connaissances concernant la cinétique des réactions anodique et cathodique. Les figures représentent les courbes de polarisation de l'acier doux dans la solution acide chlorhydrique 1M avant et après l'ajout de différentes concentrations des composés **16a** et **16c**.

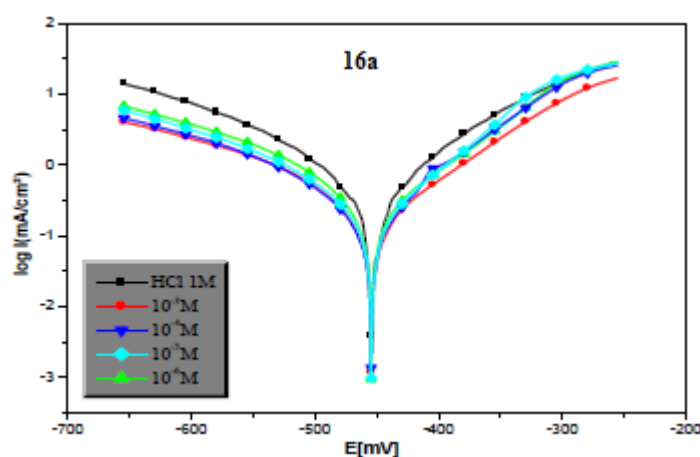


Figure 40 : Courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M sans et avec addition de **16a** à différentes concentrations à T= 308 K.

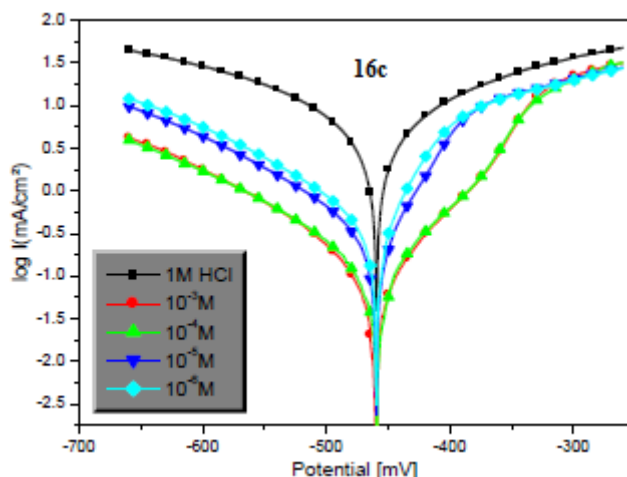


Figure 41 : Courbes de polarisation de HCl 1M sans et avec addition de **16c** à différentes concentrations vis-à-vis de la corrosion de l'acier doux à 308 K.

On observe que l'addition des inhibiteurs **16a** et **16c** en solution, induit une diminution des deux densités de courant cathodique et anodique. Ce résultat montre que l'ajout de ces inhibiteurs réduit la dissolution anodique et retarde la réaction du dégagement d'hydrogène.

Le tableau suivant regroupe les valeurs des paramètres électrochimiques déterminées à partir des courbes de polarisation précédemment obtenues, à savoir la densité du courant de corrosion (I_{corr}), le potentiel de corrosion (E_{corr}), la pente de Tafel cathodique et anodique (β_c , β_a) ainsi que l'efficacité inhibitrice de corrosion ($E_I\%$).

Tableau 7 : Paramètres électrochimiques de la corrosion de l'acier dans HCl 1M sans et avec addition de **16a** et **16c** à une température de 308 K.

Inhibiteurs	Concentration (mol/L)	E_{corr} (mV/SCE)	I_{corr} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	β_a (mV/dec)	$-\beta_c$ (mV/dec)	E_I (%)
Blanc	1	-459	1381	174	299	--
16a	10^{-6}	-463	454	162	302	67
	10^{-5}	-457	346	151	278	75
	10^{-4}	-461	239	181	285	83
	10^{-3}	-459	121	147	307	91
16c	10^{-6}	-455	647	180	273	53
	10^{-5}	-458	441	177	284	68
	10^{-4}	-457	293	192	258	79
	10^{-3}	-461	162	101	269	88

L'analyse du tableau nous permet de remarquer que les densités de courant de corrosion (I_{corr}) ainsi que les deux courants partiels anodique et cathodique diminuent avec l'augmentation de la concentration en inhibiteur.

La légère modification des pentes de Tafel cathodiques, en l'absence et en présence des inhibiteurs, montre que la réaction de réduction des protons H^+ à la surface de l'acier n'est pas modifiée par l'addition des composés et qu'elle se fait selon un mécanisme d'activation pure, où les inhibiteurs s'adsorbent d'abord sur la surface de l'acier afin d'agir par simple blocage de ses sites actifs. Dans le domaine anodique, l'addition des inhibiteurs se traduit par une diminution des densités de courant d'oxydation.

D'une manière générale, ces observations confirment le caractère mixte des inhibiteurs puisque la différence de potentiel de corrosion est inférieure à 85 mV [76-77] et que les deux courants partiels anodique et cathodique sont généralement diminués.

L'efficacité inhibitrice augmente avec l'accroissement de la concentration en inhibiteur pour atteindre respectivement une valeur maximale de 91% et 88% pour les composés **16a** et **16c**. Ces résultats sont en bon accord avec ceux déterminés à partir des mesures de perte de masse.

b. Spectroscopie d'impédance électrochimique

Dans le but de compléter la compréhension des mécanismes de corrosion et d'inhibition de l'acier doux en milieu HCl 1M, une étude des diagrammes d'impédance électrochimique au potentiel de corrosion pour différentes concentrations a été évaluée à 308 K après 30 min d'immersion. Les figures 42 et 43 représentent le diagramme de Nyquist de l'acier doux immergé dans la solution acide avant et après addition de différentes concentrations en inhibiteurs **16a** et **16c**.

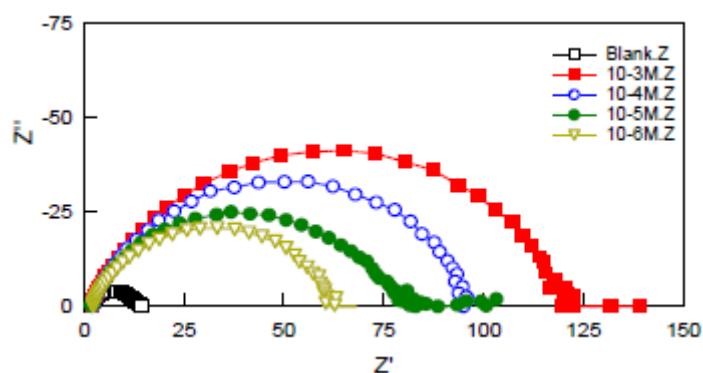


Figure 42 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux en milieu HCl 1M sans et avec le composé **16a**.

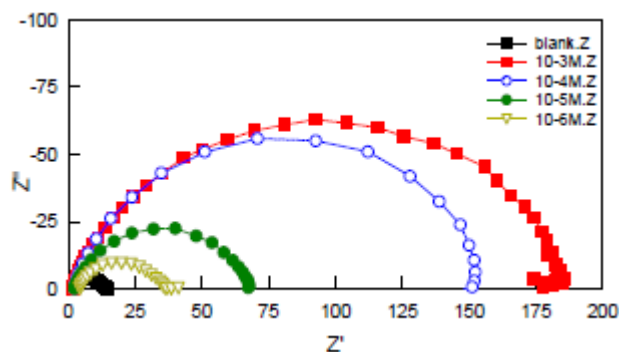


Figure 43 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux en milieu HCl 1M sans et avec le composé **16c**.

Une première analyse des diagrammes montrent que, pour toutes les concentrations en inhibiteurs, une seule boucle capacitive est maintenue correspondante à la résistance de transfert de charge (R_t) sur une surface hétérogène et irrégulière. A partir de ces diagrammes réalisés aux potentiels de corrosion, nous avons pu accéder aux valeurs de la résistance de transfert de charge et de la capacité de la double couche (C_{dl}) et par conséquent à l'efficacité inhibitrice des composés testés dans les conditions opératoires considérées.

Les valeurs de la résistance au transfert de charge R_{ct} sont calculées à partir de la différence des fréquences inférieures et supérieures de l'impédance [78].

La capacité de la double couche (C_{dl}), est déterminée à la fréquence pour laquelle la partie imaginaire de l'impédance est maximale ($-Z_{max}$), et les valeurs C_{dl} sont obtenues à partir de l'équation:

$$f(-Z_{max}) = \frac{1}{2\pi C_{dl} R_{ct}}$$

L'efficacité d'inhibition est calculée en utilisant la résistance de transfert de charge à partir de l'équation [79]:

$$\eta\% = \frac{R_{ct(inh)} - R_{ct}}{R_{ct(inh)}} \times 100$$

Avec R_{ct} et $R_{ct(inh)}$ sont les valeurs respectives des résistances de transfert de charge en absence et en présence d'inhibition pour l'acier dans HCl 1 M.

Les valeurs des paramètres électrochimiques et de l'efficacité inhibitrice pour différentes concentrations des composés **16a** et **16c** obtenus par la spectroscopie d'impédance électrochimique sont réunis dans le tableau.

Tableau 8 : Paramètres électrochimiques de l'acier doux dans l'acide chlorhydrique 1M sans et avec différentes concentrations des composés **16a** et **16c**.

<i>Inhibiteur</i>	<i>Concentration (mol/L)</i>	<i>Diamètre</i>	R_{ct} ($\Omega.cm^2$)	C_{dl} ($\mu F/cm^2$)	η (%)
Blanc	1	15.13	14.78	71.1	--
16a	10^{-6}	65.797	60.997	67.9	76
	10^{-5}	111.23	87.761	64.5	83
	10^{-4}	96.674	92.305	61.8	84
	10^{-3}	134.36	122.91	55.3	88
16c	10^{-6}	39.934	33.702	68.6	56
	10^{-5}	70.509	65.825	42.5	78
	10^{-4}	155.93	150.58	30	90
	10^{-3}	194.57	182.48	22.2	92

L'examen de ce tableau, nous permet de constater que les valeurs de la résistance de transfert de charge (R_t) deviennent plus importantes et les valeurs de la capacité de la double couche (C_{dl}) diminuent avec l'augmentation de la concentration des composés **16a** et **16c**. Cette diminution de la valeur de C_{dl} peut être associée à l'adsorption des molécules organiques à la surface de l'acier formant une double couche protectrice à l'interface électrode/solution considérée comme condensateur électrique, dont la capacité diminue en raison du déplacement des molécules d'eau présentes dans l'électrolyte en faveur des molécules **16a** et **16c** adsorbées à la surface de l'acier, formant une couche protectrice qui diminue le nombre de sites actifs de corrosion.

En effet, plus l'inhibiteur s'adsorbe, plus l'épaisseur du dépôt organique augmente, plus la capacité de la double couche diminue et plus l'efficacité inhibitrice évolue et atteint une valeur de 88% dans le cas de **16a** et 92% dans le cas de **16c**. Ce résultat est en bon accord avec ceux trouvés par les mesures des courbes de polarisation.

c. Isotherme d'adsorption et paramètres thermodynamiques

Comme nous l'avons vu précédemment, l'inhibition de la corrosion des métaux par les molécules organiques est expliquée par leur adsorption sur la surface métallique. Les lois de variation de la quantité adsorbée en fonction de la concentration de l'inhibiteur en solution pour une température donnée peuvent être déterminées par des isothermes d'adsorption. Pour identifier le type d'adsorption correspondant à la présente étude, différents modèles d'isothermes ont été développés, le plus répandu dû à Langmuir, servant généralement pour la représentation des phénomènes d'adsorption en phase aqueuse impliqués dans le processus de corrosion ou d'inhibition. Son utilisation admet que la surface du métal contient un nombre déterminé de sites d'adsorption et que chaque site ne contient qu'une seule molécule

adsorbée ; de plus les composés adsorbés n'interagissent pas entre eux et que l'énergie d'adsorption (ΔG°_{ads}) est indépendante du taux de recouvrement de la surface (θ), c.-à-d. que ΔG°_{ads} est la même pour tous les sites [80,81].

En supposant que l'adsorption des inhibiteurs suit l'isotherme de Langmuir, le taux de recouvrement de la surface métallique est relié à la concentration en inhibiteur par la relation :

$$\frac{C}{\theta} = \frac{1}{K} + C$$

Où C désigne la concentration de l'inhibiteur, K la constante d'équilibre d'adsorption et θ le taux de recouvrement.

Les valeurs ainsi obtenues du taux de recouvrement de la surface métallique (θ) ont été présentées graphiquement selon l'isotherme d'adsorption convenable. Les figures 44 et 45 représentent les variations de C/θ en fonction de la concentration des composés **16a** et **16c**.

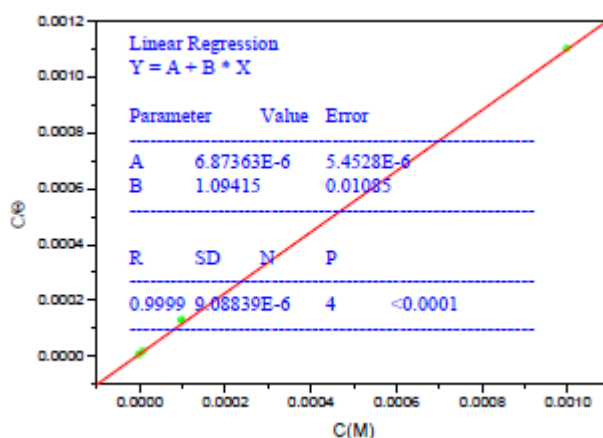


Figure 44 : Isotherme d'adsorption de Langmuir du composé **16a** étudié sur la surface de l'acier à 308 K.

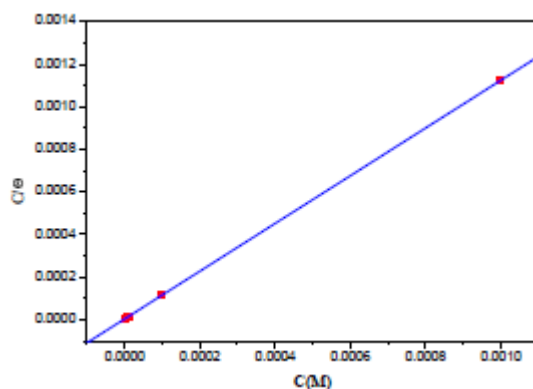


Figure 45 : Isotherme d'adsorption de Langmuir du composé **16c** étudié sur la surface de l'acier à 308 K.

L'analyse des figures montre que le tracé de C_{inh}/θ en fonction de la concentration en inhibiteur est linéaire présentant ainsi un meilleur coefficient de corrélation qui est proche de 1 et toutes les valeurs des pentes sont voisines de l'unité, ce qui indique que l'adsorption des inhibiteurs **16a** et **16c** à 308 K sur la surface de l'acier en milieu chlorhydrique obéit à

l'isotherme de Langmuir. Les valeurs assez élevées de K sont une caractéristique d'une forte adsorption des inhibiteurs à la surface de l'acier ^[82].

L'utilisation de l'isotherme d'adsorption de Langmuir, nous a permis ensuite d'accéder aux paramètres thermodynamiques des inhibiteurs **16a** et **16c** dans HCl 1M à partir de l'équation :

$$K_{ads} = \frac{1}{C_{H_2O}} \exp\left(\frac{-\Delta G_{ads}^{\circ}}{RT}\right)$$

R est la constante des gaz parfaits, T est la température thermodynamique et la concentration d'eau dans la solution est de 55,5 mol/l. Les valeurs calculées de ΔG_{ads}° sont données dans le tableau suivant :

Tableau9 : Valeurs des paramètres d'adsorption de la régression linéaire entre C/θ et C des produits **16a** et **16c**.

Inhibiteur	K_{ads} ($10^5 M^{-1}$)	ΔG_{ads}° (KJ mol ⁻¹)
16a	1.45	-40.70
16c	3.17	-42.49

Les valeurs négatives de ΔG_{ads}° indiquent la spontanéité du processus d'adsorption et la stabilité de la couche adsorbée sur la surface de l'acier. Par ailleurs, les données de la littérature ^[83-86] montrent que pour des valeurs de ΔG_{ads}° proches ou supérieures à -20 kJ.mol⁻¹ sont généralement liées à des interactions électrostatiques entre les molécules chargées et les charges du métal (physisorption), tandis que, lorsque les valeurs de ΔG_{ads}° sont voisines ou inférieures à -40 kJ.mol⁻¹, ceci correspond à un transfert de charge entre les molécules organiques et la surface du métal avec formation de liaisons covalentes ou de coordination (chimisorption). Dans notre cas, on peut remarquer que les valeurs de ΔG_{ads}° sont de l'ordre de -40.70 kJ.mol⁻¹ pour **16a** et -42.49 kJ.mol⁻¹ pour **16c**, ce qui nous permet de déduire que les deux inhibiteurs sont fortement chimisorbés sur la surface de l'acier.

IV. Etude comparative de l'effet inhibiteur de corrosion de l'acier doux en milieu HCl 1M des composés TTF

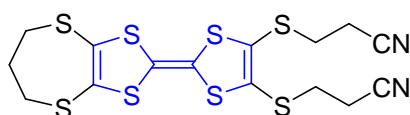
Lors de cette étude, l'analyse du comportement vis-à-vis de la corrosion et l'évaluation du pouvoir protecteur des tétrathiafulvalènes, appelés couramment TTF, obtenus ont été réalisés par gravimétrie, spectroscopie d'impédance électrochimique en plus des méthodes électrochimiques stationnaires utilisées dans la précédente étude.

1. Les inhibiteurs et matériau testés

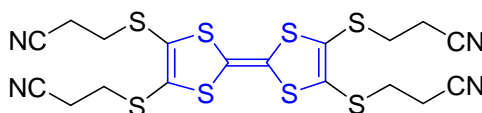
Les inhibiteurs utilisés dans la présente étude sont le résultat du couplage des différents composés du *dmit* avec ceux étudiés précédemment dont la méthode de synthèse est décrite dans le chapitre (II). L'action inhibitrice de ces molécules sera évaluée vis-à-vis de la corrosion de l'acier doux dans une solution corrosive d'HCl 1M.

Les échantillons d'acier sont préparés de la même manière qu'auparavant, par polissage avec du papier émeri (180, 400, 800, 1000 et 1200), puis lavés à l'eau distillée, dégraissés par l'acétone, lavés à nouveau avec de l'eau distillée et séchés à température ambiante.

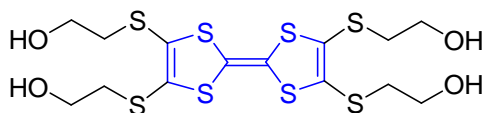
La figure 46 présente les trois composés organiques testés (inhibiteurs) contre la corrosion de l'alliage de l'acier doux dans un milieu d'acide chlorhydrique 1M.



Composé 17a: 2,3-(propylènedithio)-6,7-bis(2-cyanoéthylthio)TTF



Composé 17b : 2,3,6,7-tétra(2-cyanoéthylthio)TTF



Composé 17d : 2,3,6,7-tétra(2-hydroxyéthylthio)TTF

Figure 46 : Structures moléculaires des inhibiteurs testés.

2. Etude gravimétrique

Effet de la concentration sur l'efficacité inhibitrice

Le tableau 10 rassemble les valeurs de la vitesse de corrosion de l'acier et l'efficacité inhibitrice à différentes concentrations des composés **17a**, **17b** et **17d**.

Tableau 10 : Vitesse de corrosion et efficacité inhibitrice pour différentes concentrations des inhibiteurs **17a**, **17b** et **17d** de l'acier doux dans HCl 1M.

	Concentration (M)	W (mg/cm ² h)	E (%)	θ
Blanc	1	0.82	--	--
17a	10 ⁻⁶	0.31	69	0.62
	10 ⁻⁵	0.22	73	0.73
	10 ⁻⁴	0.13	84	0.84
	10 ⁻³	0.06	93	0.93
17b	10 ⁻⁶	0.39	52	0.52
	10 ⁻⁵	0.32	61	0.61
	10 ⁻⁴	0.19	77	0.77
	10 ⁻³	0.11	87	0.87
17d	10 ⁻⁶	0.35	57	0.57
	10 ⁻⁵	0.27	67	0.67
	10 ⁻⁴	0.15	82	0.82
	10 ⁻³	0.08	90	0.90

L'évaluation de ces résultats, montre que pour les trois composés, la vitesse de corrosion diminue tandis que l'efficacité de la protection croît avec la concentration en inhibiteur en atteignant une valeur maximale de 93%, 87%, 90% en présence de 10⁻³ de **17a**, **17b** et **17d** respectivement.

Le pourcentage élevé de l'efficacité inhibitrice des molécules TTF étudiées est attribué à la présence des hétéroatomes S, N et O, qui agissent comme des centres d'adsorption et peuvent couvrir efficacement la surface du métal. Nous remarquons que **17a** et **17d** possèdent une excellente propriété inhibitrice par rapport à **17b**, ceci est dû à la présence des substituants S et OH dans ces molécules organiques.

3. Etudes électrochimiques

a. Courbes de polarisation

L'étude de l'action inhibitrice des TTFs sur la corrosion de l'acier dans HCl 1M a été réalisée à l'aide des courbes de polarisation. Les figures 47, 48 et 49 rassemblent les courbes de polarisation cathodique et anodique, obtenues dans la solution corrosive d'acide chlorhydrique 1M, et correspondant à l'électrode d'acier avant et après addition des inhibiteurs **17a**, **17b** et **17d** à différentes concentrations.

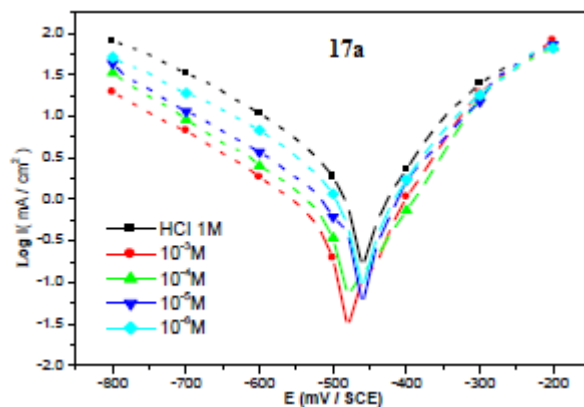


Figure 47 : Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M contenant différentes concentrations de **17a** à $T=308\text{ K}$.

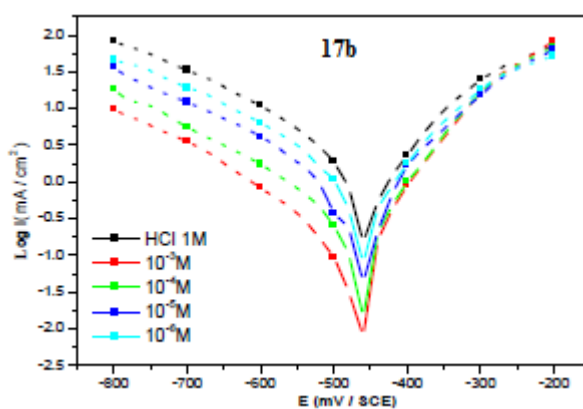


Figure 48 : Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M contenant différentes concentrations de **17b** à $T=308\text{ K}$.

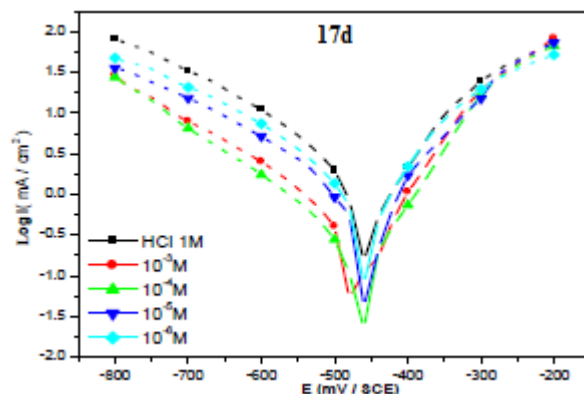


Figure 49 : Courbes de polarisation de l'acier dans HCl 1M contenant différentes concentrations de **17d** à $T=308\text{ K}$.

Une première analyse montre une diminution des courants partiels cathodique et anodique après l'ajout des composés organiques. Les valeurs des paramètres électrochimiques déterminées par ces courbes, à savoir la densité du courant de corrosion (I_{corr}), le potentiel de corrosion (E_{corr}), les pentes de Tafel cathodique et anodique (β_c , β_a) et l'efficacité inhibitrice ($E_i\%$) sont données dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : Efficacités inhibitrices et paramètres électrochimiques relatifs à la corrosion en milieu HCl 1M de l'acier doux avant et après addition de différentes concentrations des inhibiteurs **17a**, **17b** et **17d**.

Inhibiteurs	Concentration (mol/L)	E_{corr} (mV/SCE)	I_{corr} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	β_a (mV/dec)	$-\beta_c$ (mV/dec)	E_i (%)
Blanc	1	-453	1386	113	173	--
17a	10^{-6}	-491	512	87	149	63
	10^{-5}	-479	391	62	140	72
	10^{-4}	-487	250	95	148	82
	10^{-3}	-467	85	68	134	94
17b	10^{-6}	-451	603	108	151	56
	10^{-5}	-472	452	96	163	67
	10^{-4}	-464	367	85	149	74
	10^{-3}	-490	163	101	168	88
17d	10^{-6}	-459	571	105	147	59
	10^{-5}	-475	444	79	164	68
	10^{-4}	-467	316	56	138	77
	10^{-3}	-486	141	83	155	90

Aux termes de ces résultats, nous remarquons qu'en présence des inhibiteurs, la valeur de la pente de Tafel cathodique augmente, ce qui indique que les TTFs influencent la cinétique de la réaction de dégagement de dihydrogène. En effet, lorsque le taux de recouvrement croît avec la concentration en inhibiteur, l'aire active de l'électrode se trouve réduite et le film adsorbé peut avoir un comportement ohmique, qui se manifeste par une augmentation de la valeur de β_c . Dans le domaine anodique, les valeurs approximativement constantes de la pente de Tafel anodique, après l'ajout des composés organiques, montrent que ces derniers ne modifient pas le mécanisme de dissolution de l'acier doux.

L'addition de ces composés au milieu corrosif s'accompagne d'un déplacement du potentiel de corrosion vers des valeurs négatives par rapport au potentiel de corrosion d'acier en présence d'acide seul, ce déplacement est d'autant plus marqué que la concentration en ces additifs est élevée.

Les courbes cathodiques et anodiques montrent une densité de courant de corrosion plus faible conduisant à une bonne efficacité inhibitrice. On peut constater que le **17a** est beaucoup plus efficace que le **17b** et **17d** en milieu acide chlorhydrique 1M.

Ces observations montrent clairement que les différents TTFs évalués sont classés comme inhibiteurs de corrosion cathodique.

b. Spectroscopie d'impédance électrochimique

Les résultats obtenus à l'aide de la technique S.I.E en milieu HCl 1M contenant différentes concentrations des inhibiteurs sont représentés sous forme de diagramme de Nyquist (figures 50, 51 et 52), afin d'étudier le comportement électrochimique de la corrosion de l'acier.

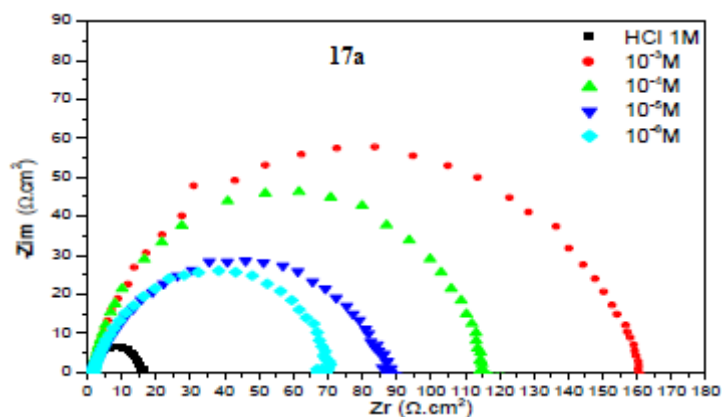


Figure 50 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux obtenu à 308 K dans HCl 1M sans et avec le composé 17a.

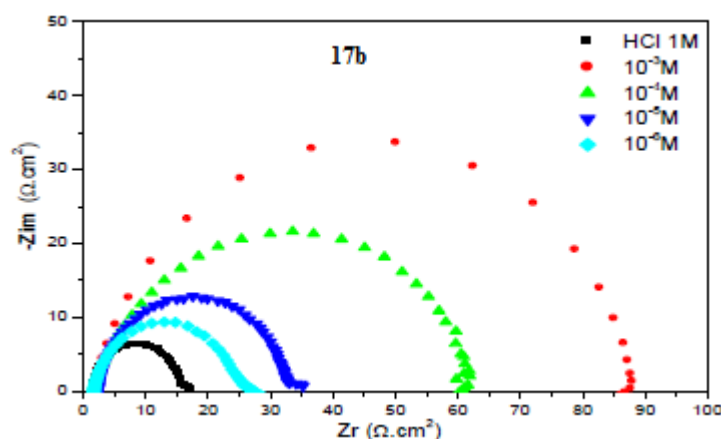


Figure 51 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux obtenu à 308 K dans HCl 1M sans et avec le composé 17b.

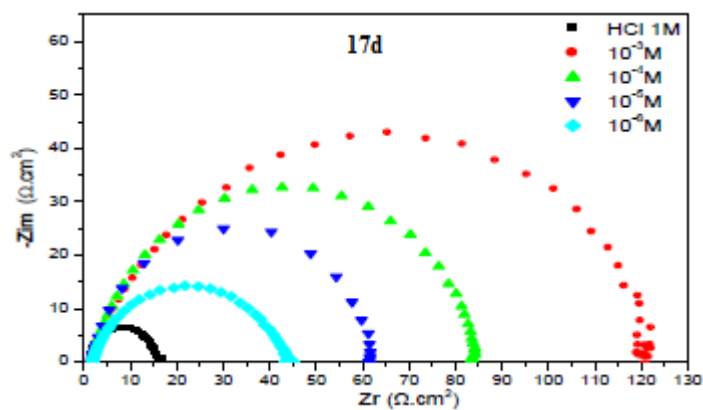


Figure 52 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux obtenu à 308 K dans HCl 1M sans et avec le composé 17d.

Nous observons que les graphes sont constitués d'une boucle capacitive sous forme de demi-cercle, dont le diamètre augmente avec la concentration croissante en inhibiteurs. Ce type de diagramme indique généralement que le phénomène de corrosion est contrôlé par un mécanisme de transfert de charge sur une surface hétérogène et irrégulière. Cette hétérogénéité peut découler de la rugosité, des impuretés, de l'adsorption des inhibiteurs et de la formation de couches poreuses [87,88].

Les valeurs des paramètres électrochimiques et de l'efficacité inhibitrice pour différentes concentrations des TTFs dans HCl 1M sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau 12 : Paramètres d'impédance électrochimique de l'acier doux en milieu HCl 1M sans et avec différentes concentrations des composés **17a**, **17b** et **17d**.

<i>Inhibiteur</i>	<i>Concentration (mol/L)</i>	<i>R_{ct} (Ω.cm²)</i>	<i>C_{dl} (μF/cm²)</i>	<i>η (%)</i>
Blanc	1	15	200	--
17a	10 ⁻⁶	70	145	79
	10 ⁻⁵	90	98	83
	10 ⁻⁴	115	60	87
	10 ⁻³	160	35	91
17b	10 ⁻⁶	27	179	44
	10 ⁻⁵	35	123	57
	10 ⁻⁴	63	76	76
	10 ⁻³	89	51	83
17d	10 ⁻⁶	45	167	67
	10 ⁻⁵	62	111	76
	10 ⁻⁴	84	70	82
	10 ⁻³	120	47	88

Ces résultats révèlent que les valeurs de la résistance de transfert de charge (R_t), représentées par le diamètre de la boucle capacitive, deviennent plus importantes avec l'augmentation de la concentration en inhibiteur, qui atteint son maximum à la concentration de 10⁻³M.

L'addition des hétérocycles TTFs à la solution électrolytique entraîne également une diminution de la capacité de la double couche, cette diminution est traduite par l'adsorption des molécules organiques sur la surface de l'acier.

L'efficacité d'inhibition augmente avec l'accroissement de la concentration en inhibiteur. On remarque aussi, qu'à tout moment d'immersion, l'ordre décroissant de l'efficacité inhibitrice est le suivant : **17a**>**17d**>**17b**. Ces valeurs déterminées sont en bon accord avec celles précédemment obtenues par gravimétrie et les courbes de polarisation.

c. Isothermes d'adsorption

L'exploitation des résultats obtenus nous permet de déterminer, par l'intermédiaire du taux de recouvrement de la surface de l'acier (θ) issu par les mesures gravimétriques, l'isotherme d'adsorption qui décrit mieux les phénomènes d'adsorption impliqués dans le processus d'inhibition de la corrosion par les composés TTF. Les valeurs du taux de recouvrement ont été utilisées pour tester différentes isothermes, à savoir, l'isotherme d'adsorption de Langmuir, Frumkin ou Temkin.

La représentation graphique de l'isotherme de Langmuir présente une variation linéaire de C_{inh}/θ en fonction de la concentration avec des coefficients de corrélation (R^2) proches de 1, confirmant ainsi la validité du modèle choisi.

Tableau 13 : Paramètres du tracé linéaire de C_{inh}/θ en fonction de C dans HCl 1 M à $T=308$ K des composés **17a**, **17b** et **17d**.

Inhibiteur	R^2	Pente
17a	1	1.18966
17b	0.99996	1.07487
17d	0.99994	1.14907

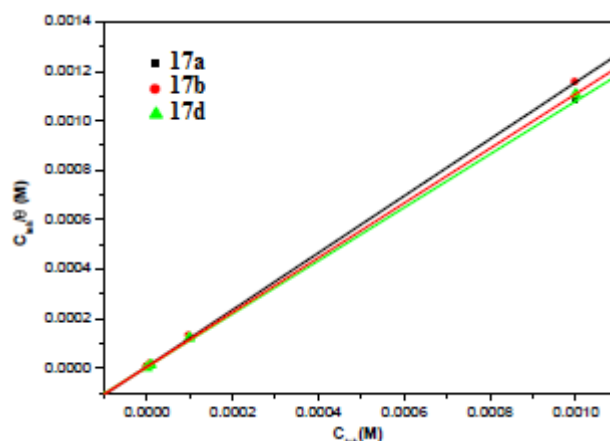


Figure 53 : Modèle de l'isotherme d'adsorption de Langmuir de l'acier doux dans HCl 1M à différentes concentrations en **17a**, **17b** et **17d** pour $T=308$ K.

Conclusion

D'après cette étude, on peut déduire que les composés de *dmit* présentent une bonne efficacité inhibitrice au fur et à mesure que la concentration en inhibiteur augmente. Les mesures électrochimiques des courbes de polarisation montrent que le composé 4,5-(propylènedithio)-1,3-dithiole-2-thione **16a** agit en tant qu'inhibiteur mixte, tandis que le composé 4,5-bi(2-hydroxyéthylthio)-1,3-dithiole-2-thione **16c** agit comme inhibiteur de type mixte avec

tendance cathodique. La méthode EIS révèle que l'adsorption des molécules sur la surface du métal conduit à la formation d'un film protecteur, et que le processus de l'inhibition se fait par un transfert de charge. Les résultats expérimentaux indiquent que l'adsorption des **16a** et **16c** sur la surface de l'acier obéit à l'isotherme de Langmuir montrant une spontanéité selon les paramètres thermodynamiques.

L'analyse comparative des dérivés de la TTF vis-à-vis de la corrosion d'un acier doux en milieu HCl 1M nous a permis de confirmer la performance de ces derniers et de tirer les conclusions suivantes :

- Les composés TTFs inhibent la corrosion même à faible concentration (10^{-6}), et que le **17a** est plus efficace que le **17b** et **17d**.
- Les courbes de polarisation montrent que les TTFs **17a**, **17b** et **17d** présentent un caractère cathodique.
- L'adsorption de ces molécules sur la surface de l'acier suit l'isotherme de Langmuir.

Ces résultats montrent que les dérivés de *dmit* ou de TTF s'avèrent de bons inhibiteurs de corrosion en milieu chlorhydrique 1M.

REFERENCES

- [1] Issaadi S, Douadi T, Zouaoui A, Chafaa S, Khan MA, Bouet G., Corros. Sci. 53:1484-1488 (2011).
- [2] Tang Y, Yang X, Yang W, Chen Y, Wan R., Corros. Sci. 52: 242-249 (2010).
- [3] Li X, Deng S, Fu H., Corros. Sci. 53: 3241-3247 (2011).
- [4] Li X, Deng S, Fu H., Corros. Sci. 53: 302-309 (2011).
- [5] Dôner A, Solmaz R, zcan M, Kardas G., Corros. Sci. 53: 2902-2913 (2011).
- [6] Hegazy MA, Badawi AM, Abd El Rehim SS, Kamel WM., Corros. Sci. 69: 110-122 (2013).
- [7] Norme Internationale ISO 8044 (1999).
- [8] Nace Glossary of Corrosion Terms. Materials Protection, 4, 79 (1965).
- [9] NACE International Glossary of Corrosion Related Terms (2007) (www.nace.org).
- [10] E.W. Flick, *Corrosion Inhibitors - An Industrial Guide* (2nd Edition), Noyes NP (1993).
- [11] E. Heitz, Proc. 4th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann, Univ. Ferrara, Italy, N.S., Sez. V, Suppl., 6, 432 (1975).
- [12] D. Landolt, *Corrosion et Chimie de Surface des Métaux*. Traité des matériaux, Presses Polytechniques et Universitaires Romandes (1993).
- [13] Loyd W. Jones, *Corrosion and Water Technology for Petroleum Producers*, Oil & Gas Consultants International, Tulsa, Oklahoma (1988).
- [14] W.J. Lorenz, F. Mansfeld, *Procedures of the 6th European Symposium on Corrosion Inhibitors*, Ferrara, Italy, 23(1985).
- [15] I.L. Rozenfeld, *Corrosion Inhibitors*, McGraw-Hill, New York (1981).
- [16] C.C. Nathan (Ed), *Corrosion Inhibitors*, NACE, Houston (1973).
- [17] M. Koudela, J. Sanchez, J. Augustinsky, *J. Electrochem. Soc.*, 129, 6, 1186 (1982).
- [18] G.H. Nancollas, *Corrosion*, 39, 3, 77 (1983).
- [19] C. Fiaud, C. Lemaitre, N. Pèbère. Inhibiteurs de corrosion. In : G. Béranger, H. Mazille, *Corrosion et Anticorrosion (pratique industrielle)*, Hermès Science Publications, Paris, 245 (2002).
- [20] I. Rozenfeld, *Corrosion Inhibitors*, Mc Graw-Hill, (1981).
- [21] C. Nathan, *Corrosion Inhibitors*, NACE, Houston, (1973).
- [22] S. Locquet, M. Lagrenée, J. Bonnans, F. Bentiss, Patent, 10179 (2002).
- [23] C. Fiaud, C. Lemaitre, N. Pèbère. *Inhibiteurs de corrosion*. Dans : G. Beranger, H. Mazille, *Corrosion et Anticorrosion : pratique industrielle*, (Traité MIM - Série alliages métalliques), Hermès Science Publications, Lavoisier, 245-266 (2002).
- [24] B. Sathianandhan, K. Ralahrishnan, N. Subramyan, *Corros. J.*, 5,270 (1970).
- [25] F. Zucchi, G. Trabaneli, G. Brunoro, *Corros. Sci.*, 33, 1135 (1992).
- [26] J. Uhrea, K. Aramaki, *J. Electrochem. Soc.*, 138, 3245 (1991).
- [27] J. O'M. Bockris, B. Yang, *J. Electrochem. Soc.*, 138, 2237 (1991).
- [28] G. Banerjee, S. N. Malhotra, *Corrosion.*, 48, 10 (1992).

- [29] G. Schmitt, *Corros. J.*, 19, 165 (1984).
- [30] G. Lewis, *Corros. Sci.*, 22, 579 (1982).
- [31] S. Rengamani, T. Vasudevan, S. V. K. Iyer, *Ind. J. Technol.*, 31, 519 (1993).
- [32] A. B. Tadros, B. A. Abdenaby, *J. Electroanal. Chem.*, 246, 433 (1988).
- [33] R. J. Chin, K. Nobe, *J. Electrochem. Soc.*, 118, 545 (1971).
- [34] R. Agrawal, T. K. G. Namboodhiri, *J. Appl. Electrochem.*, 22, 383 (1972).
- [35] N. Elkadar, K. Nobe, *Corrosion*, 32, 128 (1976).
- [36] B. Mernari, H. Elattari, M. Traisnel, F. Bentiss, M. Lagrenée, *Corros. Sci.*, 40, 391(1998).
- [37] F. Bentiss, M. Lagrenée, M. Traisnel, J. C. Hornez, *Corros. Sci.*, 41, 789 (1999).
- [38] G. Xue, J. Ding, *Appl. Surf. Sci.*, 40, 327 (1990).
- [39] D. Chadwick, T. Hashemi, *Corros. Sci.*, 20, 88 (1978).
- [40] C. Tornkvist, D. Thiery, J. Bergam, B. Liedberg, C. Leygraf, *J. Electrochem. Soc.*, 136, 58 (1989).
- [41] G. Xue, J. Ding, P. Lu, J. Dong, *J. Phys. Chem.*, 95, 7380 (1991).
- [42] R. Walker, *Corrosion*, 31, 97 (1975).
- [43] C. Oneal, R. N. Borger, *Mater. Perform.*, 15, 9 (1976).
- [44] J. G. N. Thomas, 5th European Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann. Univ. Ferrara, Italy, 453 (1980).
- [45] L. Antropov, 1st International Congress on Metallic Corrosion, Butterworths, London, 147(1962).
- [46] N. Hackerman, A.C. Makrides, *J. of Ind. And Eng. Chem.*, 46, 523 (1954).
- [47] J.O'M. Bockris, D.A.D. Swinkels, *J. Electrochem. Soc.*, 111, 736 (1965).
- [48] E.E. Ebenso, *Mater. Chem. Phys.*, 79, 58 (2003).
- [49] M.A. Quraishi, D. Jamal, *Corrosion* 56, 983 (2000).
- [50] M.A. Quraishi, F.A. Ansari, *J. Appl. Electrochem.*, 33, 233 (2003).
- [51] M.A. Ameer, E. Khamis, G. Al-Senani, *J. Appl. Electrochem.*, 32, 149 (2002).
- [52] B.A. Abd-El-Nabey, E. Khamis, M.Sh. Ramadan, A. El-Gindy, *Corrosion*, 52, 671 (1996).
- [53] S.T. Arab, E.A. Noor, *Corrosion*, 49, 122 (1993).
- [54] H.L. Wang, H.B. Fan, J.S. Zheng, *Mater. Chem. Phys.*, 77, 655 (2003).
- [55] M.A. Quraishi, H.K. Sharma, *Mater. Chem. Phys.*, 78, 18 (2002).
- [56] U.J. Ekpe, U.J. Ibok, B.I. Ita, O.E. Offiong, E.E. Ebenso, *Mater. Chem. Phys.*, 40, 87 (1995).
- [57] M.A. Quraishi, J. Rawat, *Mater. Chem. Phys.* 77, 43 (2002).
- [58] M. El Azhar, B. Memari, M. Traisnel, F. Bentiss, M. Lagrenée, *Corros.Sci.*, 43, 2229 (2001).

- [59] E.E. Foad, El Sherbini, *Mater. Chem. Phys.*, 61, 223 (1999).
- [60] H.A. Mostafa, E.I. Zaghoul, M.N. Moussa, *Portug. Electrochem. Acta*, 20, 63 (2002).
- [61] M.M. El-Naggar, M. Abdellah, *Annal. Chim. (Rome)*, 90, 559 (2002).
- [62] H.A. Mostafa, S.A. Abd El-Maksoud, M.N.H. Moussa, *Portug. Electrochem. Acta*, 19, 109 (2001).
- [63] F. Bentiss, M. Traisnel, M. Lagrenée, *J. Appl. Electrochem.*, 31, 41 (2001).
- [64] O. Benali, L. Larabi, B. Tabti, Y. Harek, *Anti-Corros. Meth. Mater.*, 52, 280 (2005).
- [65] O. Benali, L. Larabi, M. Traisnel, L. Gengembre, Y. Harek, *Appl. Surf. Sci.*, 253, 6130 (2007).
- [66] L. Larabi, O. Benali, S. M. Mekelleche, Y. Yarek, *Appl. Surf. Sci.*, 253, 1371 (2006).
- [67] O. Benali, L. Larabi, Y. Harek, *J. Saudi Chem. Soc.*, 14, 231 (2010).
- [68] J.-P. Diard, B. Le Gorrec, C. Montella, *Cinétique électrochimique*, Hermann, Paris (1996).
- [69] D. Landolt, *Corrosion et Chimie de Surface des Métaux*. Traité des matériaux, Presses Polytechniques et Universitaires Romandes (1993).
- [70] C. Gabrielli, Méthodes électrochimiques, mesures d'impédances, *Techniques de l'ingénieur 95*, traité Analyse et caractérisation, PE2210 (2002) 1.
- [71] C. Gabrielli, M. Keddam, H. Takenouti, *Matériaux & Techniques*, 95, 385 (2007).
- [72] F. Mansfeld, W. J. Lorenz, *Electrochemical impedance spectroscopy: application in corrosion science and technology*, Ravi Varma and J. R. Selman (ed.) (1991).
- [73] P. Monk, R. Mortimer, D. Rosseinsky, *Electrochromism: fundamentals and applications*. 2008: Wiley-VCH.
- [74] A. Bard, L. Faulkner, *Electrochemical methods: Fundamentals and applications*. John Wiley & sons, Inc., 146 (2001).
- [75] E.S. Ferreira, C. Giancomelli, F.C. Giancomelli, A. Spinelli, *Mater. Chem. Phys.*, 83 (1), 129 -134 (2004).
- [76] F. Touhami, A. Aouniti, Y. Abed, B. Hammouti, S. Kertit, A. Ramdani, K. Elkacemi, *Corros. Sci.*, 42, 929-940 (2000).
- [77] M. El Achouri, S. Kertit, H. Gouttaya, B. Nciri, Y. Bensouda, L. Perez, M. Infante, K. Elkacemi, *Prog. Org. Coat.*, 43, 267-273 (2001).
- [78] T. Tsuru, S. Haruyama, B. Gijutsu, *J. Jpn. Soc. Corros. Eng.*, 27, 573 (1978).
- [79] D. Gopi, K. M. Govindaraju, L. Kavitha, *J. Appl. Electrochem.*, 40, 1349 (2010).
- [80] A. Chetouani, B. Hammouti, A. Aouniti, N. Benchat, T. Benhadda, *Prog. Org. Coat.*, 45, 373 (2002).
- [81] F. El-Hajjaji, M. Taleb, Z. Rais, R. Saddik, A. Elaattiaoui, B. Hammouti, *J. Alloys Compounds*, 693, 510-517 (2017).
- [82] J. Aljourani, K. Raeissi, M. Golozar, *Corros. Sci.*, 51, 1836-1843 (2009).
- [83] K. Nozawa, H. Nishihara, K. Aramaki, *Corros. Sci.*, 39, 1625 (1997).

[84] Y. Feng, S. Chen, J. You et al., *Electrochimica Acta*, 53, 1743 (**2007**).

[85] Z. Zhang, S. Chen, Y. Feng, *J. Serb. Chem., Soc.*, 74 (4), 407 (**2009**).

[86] L. Beaubier, I. Epelboin, J. C.Lestrade, *Surface Thechnology*, 4, 237 (**1978**).

[87] Z. B. Stoynov, B. M. Grafov, B. Savova-Stoynova, V. V. Elkin, *Electrochemical Impedance Nauka Moscow.*, (**1991**).

[88] Z. Stoynov, *Electrochim. Acta*, 35, 1493 (**1990**).

**PARTIE II : NOUVEAUX HETEROCYCLES POSSEDANT LE
NOYAU PYRROLOBENZODIAZEPINE : SYNTHESE,
CHARACTERISATION ET EVALUATION BIOLOGIQUE**

**CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA
SYNTHESE, LA REACTIVITE ET L'ACTIVITE
BIOLOGIQUE DE LA PYRROLOBENZODIAZEPINE**

I. Généralités

Depuis la découverte des benzodiazépines en 1950, les travaux de recherche sur les composés contenant ce motif n'ont cessé de se développer et ont connu un intérêt considérable du fait de leurs importantes activités biologiques. En effet, cette classe de composés hétérocycliques a fait preuve de son efficacité thérapeutique comme anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes et anticonvulsivantes [1-5].

C'est en 1960 que la première benzodiazépine synthétique, le chlorodiazépoxyde (Librium) a été découverte [6-8]. Ce composé possédait des propriétés tranquillisantes, et on peut la retrouver aujourd'hui dans une association avec du clinidium bromure (Librax).

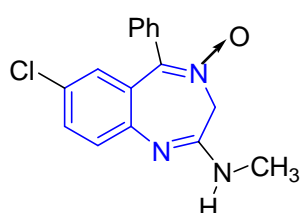


Figure 54 : Structure du chlorodiazépoxyde.

A partir de ce moment, une nouvelle classe d'anxiolytiques et d'hypnotiques était née. En 1963, le diazépam considéré l'une des benzodiazépines les plus connues, est commercialisé sous le nom de la Valium. Depuis, de nombreuses benzodiazépines ont été mises sur le marché telles que : Xanax (alprazolam), Ativan (lorazepam), Victan (loflazepate) et Texomil (bromazepam).

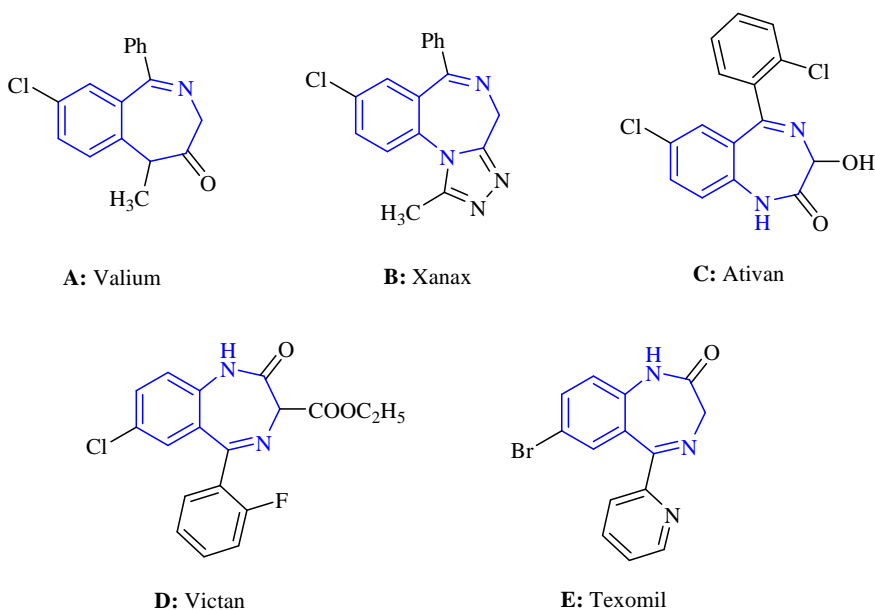


Figure 55 : Exemples de dérivés de la benzodiazépine présentant diverses applications.

La littérature rapporte aussi les propriétés prometteuses des 1,5-benzodiazépines en tant qu'anticancéreux [9], anti-VIH-1 (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1) [10-12], antivirales [13], anti-inflammatoires [14], antibactériennes et antifongiques [15]. Elles agissent contre les désordres cardio-vasculaires [16-17], et présentent des propriétés psychosédatifs comme pour le cas du clobazam connu par son nom commercial Urbanyl [18].

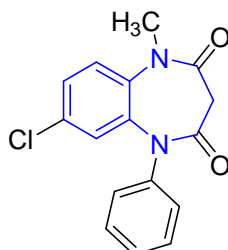


Figure 56 : Structure de l'Urbanyl.

II. Les aspects synthétiques de la 1,4-benzodiazépine

Le large spectre des propriétés médicinales associées aux 1,4-benzodiazépines a déclenché le développement d'une variété de méthodes pour la synthèse de ces composés et a conduit à la conception d'un nombre impressionnant de stratégies synthétiques permettant l'élaboration de plusieurs classes de ces composés [19].

La fonctionnalisation du noyau hétérocyclique des 1,4-benzodiazépines a souvent modifié l'activité psychopharmacologique de ces derniers. Les hétérocycles des 1,4-benzodiazépines ont jusqu'à présent été fonctionnalisés en plusieurs façons.

L'avancement des recherches sur la chimie des benzodiazépines a été concrétisé par la découverte d'un système tricyclique, il s'agit du pyrrolo[1,4]benzodiazépine qui est représenté par trois isomères [2,1-c][1,4] (**F**), [1,2-a][1,4] (**G**), [1,2-d][1,4] (**H**).

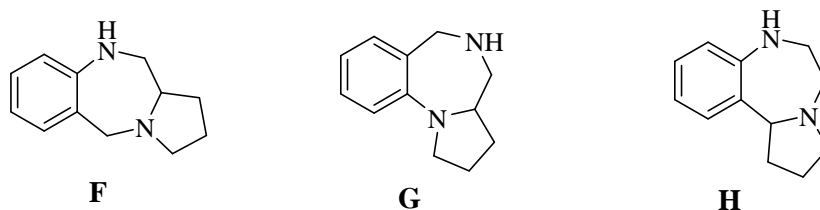


Figure 57 : Structure des trois isomères de la pyrrolo[1,4]benzodiazépine.

Il est à noter que certains isomères de la PBD présentent des activités pharmacologiques intéressantes, on peut citer à titre d'exemple, la pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazépine, la pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazépine et la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine.

- **Pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazépines** : le nombre relativement faible de publications sur les isomères [1,2-a] reflète leur faible intérêt dans le domaine de la biologie et de la pharmacologie. Néanmoins, certaines pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazépines présentent des activités importantes, et agissent comme étant antinociceptif [20,21], anti-inflammatoire [20], analgésique [22], de puissants agents sédatifs [20,24,25], anticonvulsivants [24,25], myorelaxants [24,26], psychotropes [22,26] et peuvent présenter des propriétés fongicides [23].
- **Pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazépines** : très peu de travaux dans la littérature ont eu lieu sur le système cyclique pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazépine, on peut citer la PBD sur la figure 58, en tant qu'inhibiteur important de la transcriptase inverse du VIH-1 non nucléosidique avec une concentration inhibitrice $IC_{90} = 0,29 \text{ pg / ml}$ [27].

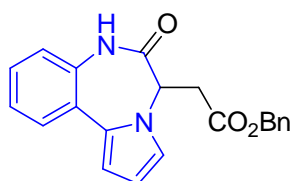


Figure 58 : Pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazépine biologiquement actif.

- **Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépines** : considéré comme l'isomère le plus étudié des trois, la chimie et la biologie de ce groupe de PBD ont montré une activité puissante en tant qu'antibiotiques antitumoraux [28-30].

III. Etude bibliographique sur les pyrrolobenzodiazépines

Les pyrrolo[1,4]benzodiazépines forment un groupe inhabituel d'antibiotiques antitumoraux. L'élucidation de leur biosynthèse, de leur mode d'action, ainsi que leur aspect structural, a fortement surpris les chercheurs. En effet, de nombreuses benzodiazépines ont été reconnues au départ comme agents anxiolytiques, l'introduction d'un cycle pyrrole a permis d'orienter vers un autre type d'activité antitumorale.

Depuis l'isolement de l'anthracycline (figure 59) à partir de cultures de streptomycètes par Leimgruber et al. [31], la famille des pyrrolo[2,1c][1,4]benzodiazépines a suscité un grand intérêt chez les chercheurs chimistes et biologistes, vu leurs innombrables potentialités pharmacologiques.

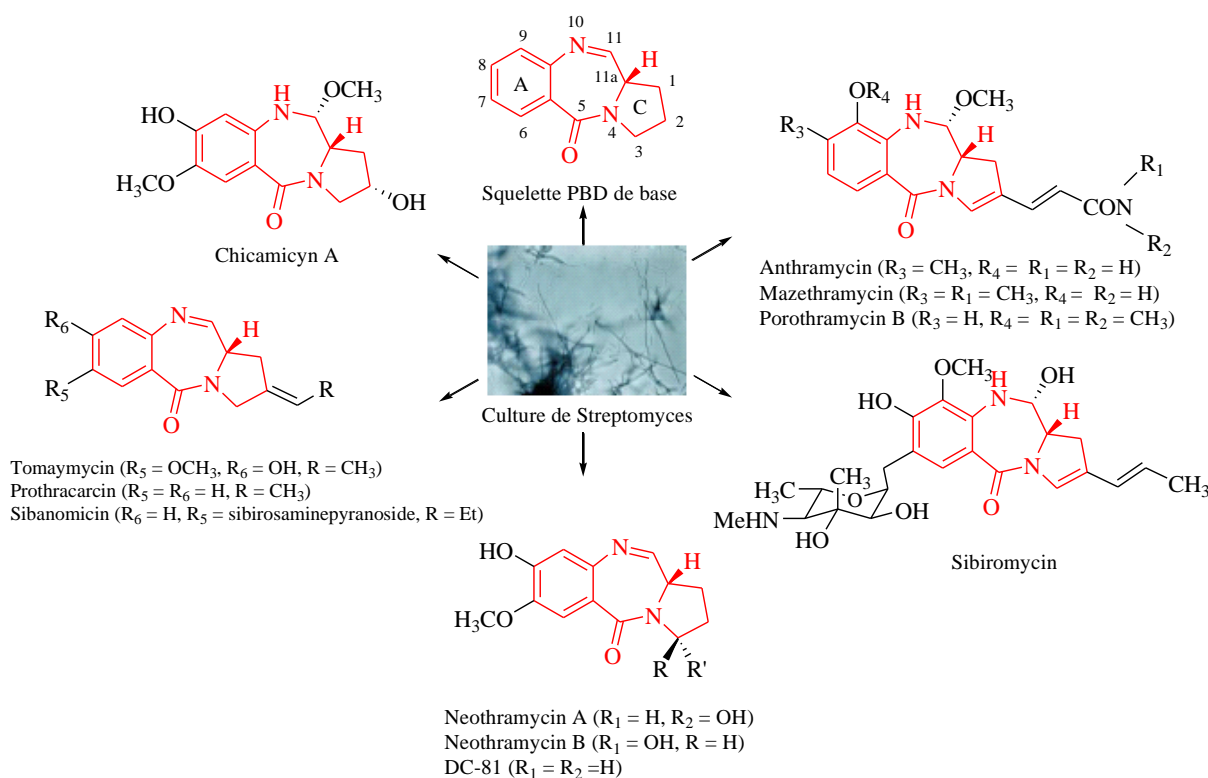


Figure 59 : Différentes structures dérivées de la PBD isolées à partir de streptomyces.

D'autres types de PBD importants ont été isolés des espèces de streptomyces, on peut citer la sibiromycine, la tomaymycine, les néothramycines et DC-81 [32]. Plus récemment, la limazépine E a été isolée à partir d'un bouillon de culture de *Micrococcus* [33] et de fuligocandine B du myxomycète *Fuligo Candida* [34] (figure 60).

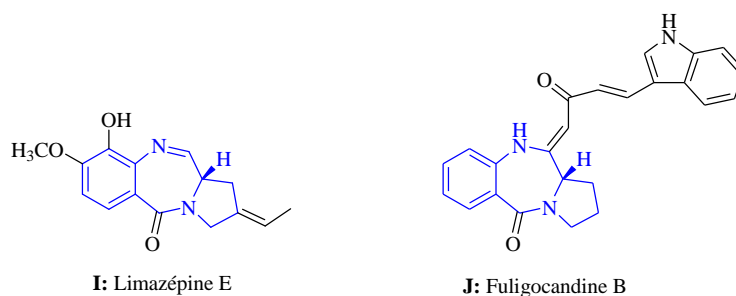


Figure 60 : Structures de dérivés de la pyrrolobenzodiazépine.

L'activité biologique de ces antibiotiques provient d'une intercalation avec l'ADN, formant un lien covalent aminal entre le groupe imine cyclique présent en position C(11) et l'azote exocyclique N(2) de la guanine.

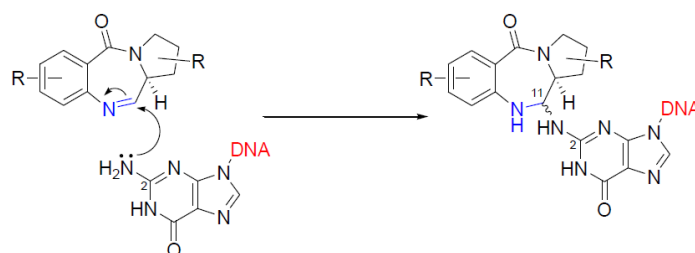


Figure 61 : Mécanisme proposé pour la formation du produit d'addition de l'anthramycine désoxyguanosine dans l'ADN, montrant la formation d'une liaison amine entre la position C11 du PBD et le N2 exocyclique de la base de guanine.

Le lien covalent des PBDs avec le petit sillon du brin de l'ADN produit des effets variables sur les cellules contenant l'ADN en provoquant une inhibition puissante de la synthèse d'ARN et d'ADN.

Les PBDs naturels, à savoir l'anthramycine, la tomaymycine, la sibiromycine, la néothramycine et la DC-81, présentent des substitutions différentes. Les substituants donneurs d'électrons sont nécessaires sur le cycle aromatique « A » pour pouvoir présenter une activité biologique. Le substituant volumineux comme un fragment de sucre en position « C7 » améliore l'affinité avec l'ADN et influe sur la cytotoxicité. Il est intéressant de noter que les PBDs modifiées sur le cycle « C » (voir figure 59, page 126) semblent fournir à la fois une stabilisation thermique différentielle plus grande du duplex ADN et une amélioration significative de la réactivité cinétique lors de la formation d'additifs covalents.

De même, les PBDs naturels substitués en « C2 » présentent une cytotoxicité importante par rapport à leurs contre parties non substituées, comme le montre la figure 62. Sur la base de ces considérations, Thurston et al. [35] ont pu montrer une relation qui corrèle la structure à l'activité.

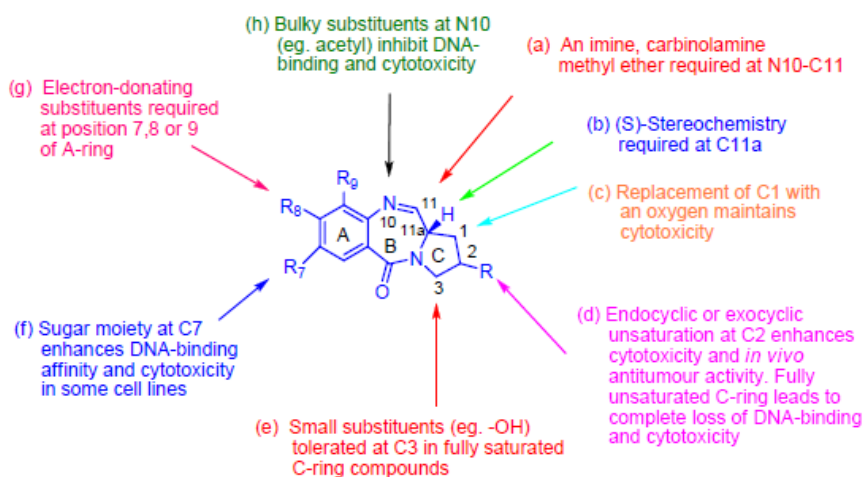


Figure 62 : Relation structure-activité du système PBD.

En s'appuyant sur les résultats des relations structure-activité tirées de la littérature, un certain nombre de modifications structurales a été effectué sur le PBD [36-42] pouvant ainsi accroître l'interaction PBD-ADN.

IV. Méthodes de synthèse de la PBD

La synthèse des PBDs a été entreprise depuis longtemps, il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse réalisées selon une réaction de condensation d'amines aromatiques, avec des dérivés carbonylés suivie d'une cyclisation intramoléculaire. Seules les modes de préparation les plus importantes sont rassemblées dans ce chapitre.

Kamal et al. [43] ont élaboré une méthode de synthèse pour ce genre de produits, à partir de la proline et de l'acide 2-nitro-benzoïque. La réaction commence par une réaction du chlorure de thionyle sur l'acide nitrobenzoïque pour aboutir à la formation du chlorure d'acide **43**, qui réagit plus facilement avec la proline en présence de la triéthylamine pour donner l'acide N-(2 nitrobenzoyl)pyrrolidine-2-carboxylique **44**. Ce dernier est ensuite estérifié, puis réduit pour conduire à l'aldéhyde **46** qui sous l'effet d'une seconde réduction avec le fer, se cyclise pour donner la pyrrolobenzodiazépine **47** avec un rendement de 75% (schéma 47).

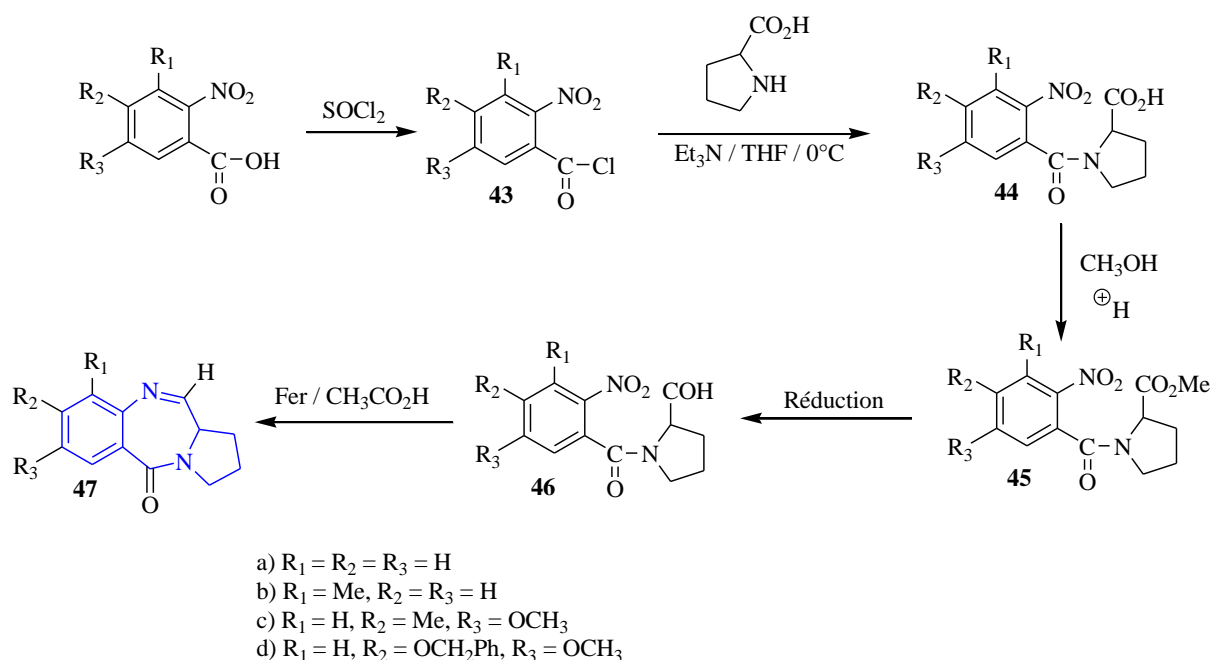


Schéma 47 : Synthèse à partir de la proline et de l'acide 2-nitro-benzoïque.

Cependant, Courtney et al. [44] ont mis au point une voie de synthèse des PBDs (comportant la fonction imine $C_{11}=N_{10}$), par simple condensation du chlorure d'*o*-nitrobenzoyl avec la pyrrolidine thioacétal **48**, suivie de la réduction du groupement nitro. L'amine **50** obtenue est cyclisée sous l'effet de SO_2Cl_2 pour donner la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépin-5-one **51** (schéma 48).

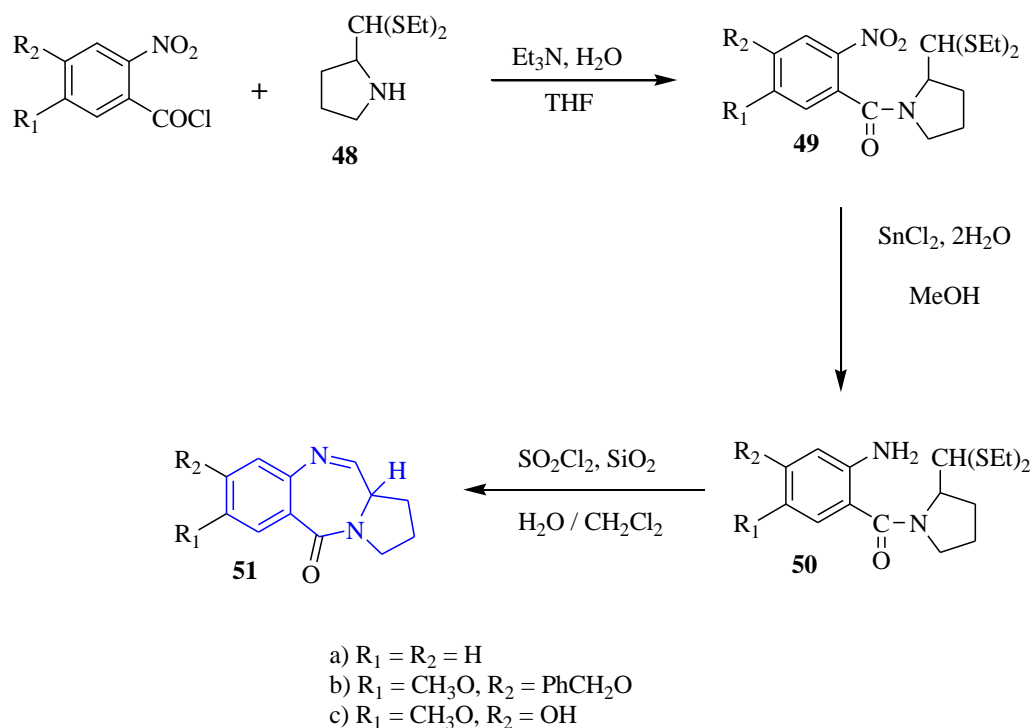


Schéma 48 : Synthèse à partir du chlorure d'*o*-nitrobenzoyl et la pyrrolidine thioacétal.

D'autre part, une nouvelle approche a été développée par Kraus et al. [45] pour la synthèse de la PBD **57** à partir de l'ester de la proline **52** et de la benzoquinone **54**.

L'acide **53** a été d'abord préparé en deux étapes, puis son action sur la *para*-quinone mène à la formation du carboxamide **55**. Celle-ci subit une réduction par hydrogénation, suivie d'un traitement à l'ammoniaque, pour conduire au produit ouvert **56**, qui subit une réaction de cyclisation sous l'effet des actions successives d'Ag₂O, d'acide trifluoroacétique et l'hydrogénation catalytique (schéma 49).

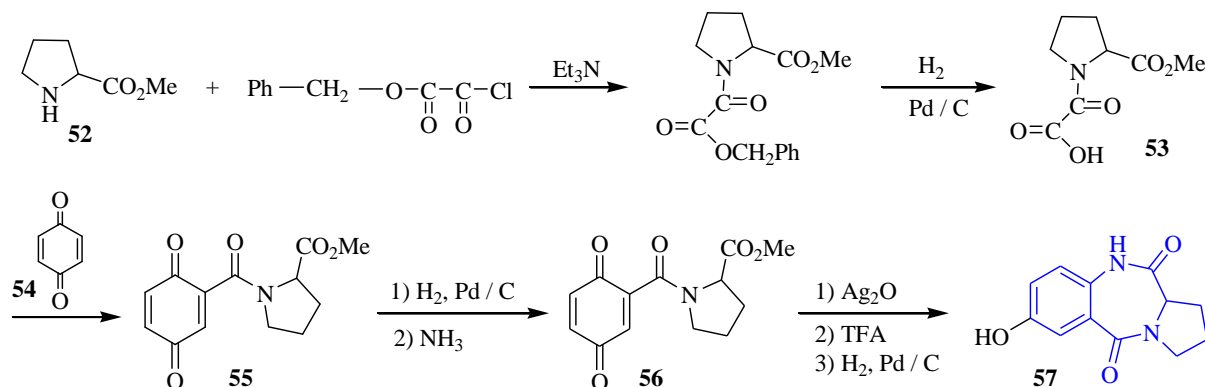


Schéma 49 : Synthèse à partir de l'ester de la proline et de la benzoquinone.

Une autre méthode de synthèse simple a été rapportée par Koble [46], et concerne la synthèse de la pyrrolobenzodiazépine **60** à partir de la proline **59** et de l'anhydride isoïque **58**. La réaction a été obtenue avec un rendement de 66%, et a été conduite sous reflux de la pyridine (schéma 50).

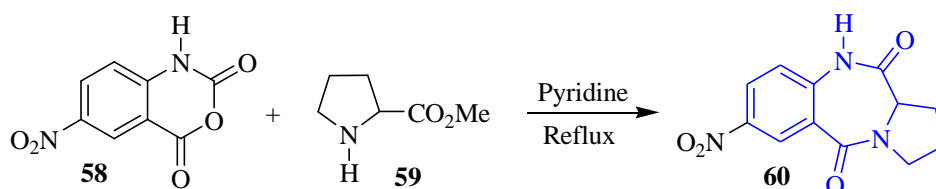


Schéma 50 : Synthèse à partir de la proline et de l'anhydride isoïque.

Dans les mêmes conditions que précédemment, plusieurs auteurs [47-52] ont préparé des pyrrolobenzodiazépines différemment substituées sur le noyau benzénique, ou sur le cycle pyrrole, pouvant être douées d'activités pharmacologiques intéressantes (schéma 51).



Schéma 51 : Synthèse de pyrrolobenzodiazépine différemment substituée.

En présence de l'eau oxygénée, ou l'anhydride chromique, l'isatine s'oxyde en anhydride isatoïque. Ce dernier par condensation avec la proline dans un solvant polaire aprotique à haute température ou en présence d'un catalyseur enzymatique (catalase), conduit aux pyrrolo[1,4]benzodiazépines douées de propriétés anti-tumorales ^[53] (schéma 52).

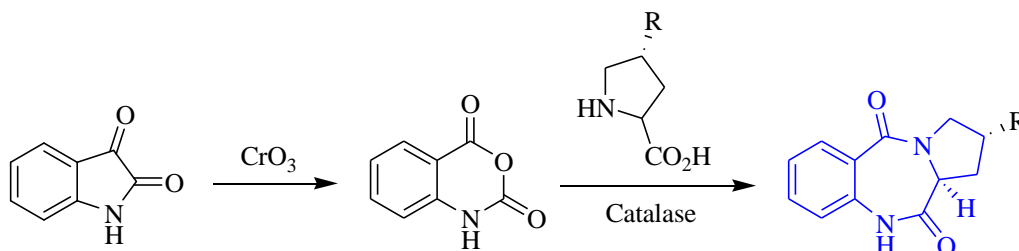


Schéma 52 : Synthèse à partir de l'isatine.

Récemment, l'utilisation des micro-ondes dans la synthèse organique a suscité beaucoup d'attention, du fait qu'elle est moins coûteuse, respectueuse de l'environnement, rapide et donne généralement de bons rendements. Ainsi, Kamal et al. ^[54] ont utilisé cette nouvelle méthode, pour la synthèse des pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-diones.

La proline et l'anhydride isatoïque sont mélangés en quantités stœchiométriques, d'une façon homogène, puis irradiés pendant 2 à 3 minutes. Les PBDs diones ont été obtenues avec des rendements variant entre 81 et 92 % (schéma 53).

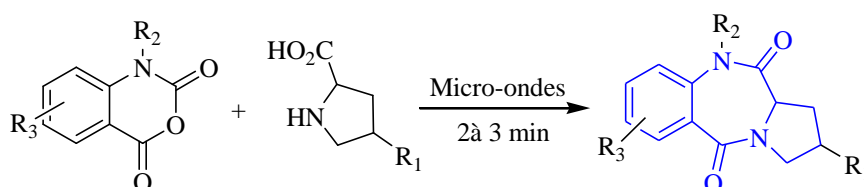


Schéma 53 : Synthèse de nouveaux dérivés de la PBD sous irradiation micro-ondes.

V. Réactivité de la pyrrolobenzodiazépine

1. Sulfuration

Foloppe et al. ^[55] ont étudié la réaction de thionation de la PBD par action du réactif de Lawesson au reflux du dioxane, et ont pu isoler la dithiolactame ou la thiolactame, selon la quantité utilisée du réactif de Lawesson comme agent de sulfuration (schéma 54).

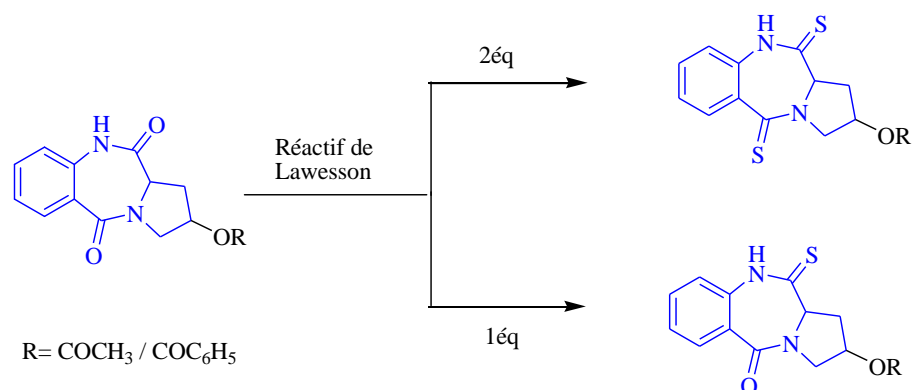


Schéma 54 : Thionation de la pyrrolobenzodiazépine.

De même, l'action du réactif de Lawesson sur la PBD substituée en position 7 et 8 en quantité stoechiométrique a été également étudiée [56]. Ces auteurs ont pu isoler la thiolactame correspondante (schéma 55).

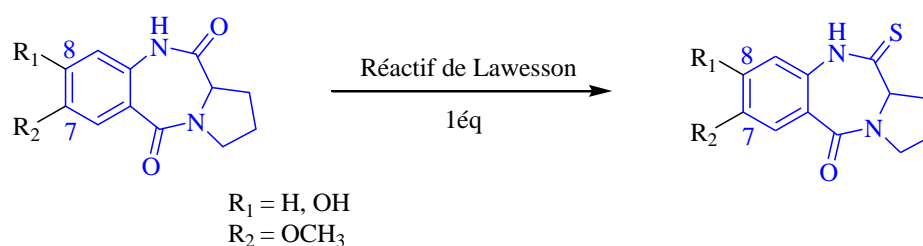


Schéma 55 : Formation de la thiolactame 7,8-disubstituées.

En dépit des résultats obtenus par le réactif de Lawesson, l'utilisation de ce dernier connaît un manque de sélectivité et présente des difficultés lors du traitement. En fait, ces inconvénients ont incité J. Bergman et al. [57] à explorer le potentiel d'un agent de thionation alternatif, en utilisant le complexe P₂S₅-PY₂. De ce fait, la monothione a été obtenue avec un excellent rendement (schéma 56).

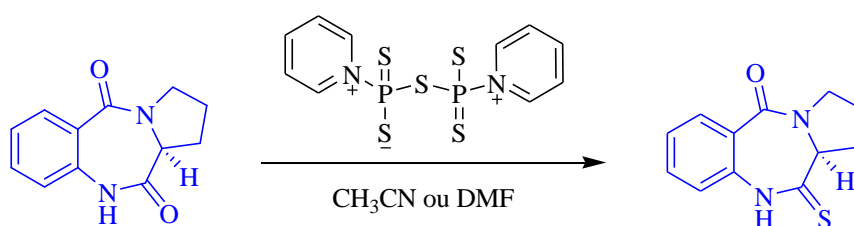


Schéma 56 : Thionation via le complexe P₂S₅-PY₂.

M. Chammache et al. [58] ont élaboré la synthèse de la dithione par action du pentasulfure de phosphore sur le noyau pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione selon la réaction suivante (schéma 57).

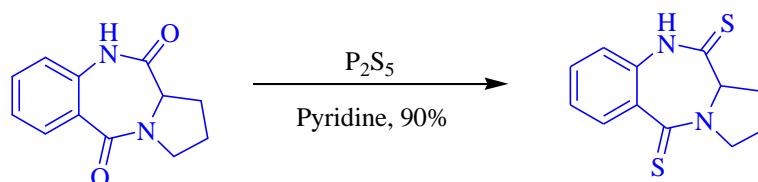


Schéma 57 : Elaboration de la dithiolactame par action du pentasulfure de phosphore sur la PBD.

2. Bromation

Les données de la littérature sur l'halogénéation des pyrrolobenzodiazépine sont rares et la plupart des dérivés sont préparés à partir des substrats halogénés. Cependant, Tejeswararao Dharmana et Base S.D. [59] ont réalisé la bromation de l'anhydride isotoïque par traitement avec le brome dans de l'eau à 50°C pendant 2 h. Le composé obtenu a subi une réaction avec la L-proline en utilisant le DMSO à 130°C et pendant 12 h pour donner la (S)-7-bromo-2,3-dihydro-1H-benzo[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazépine-5,11-(10H, 11aH)-dione (**61**) (schéma 58).

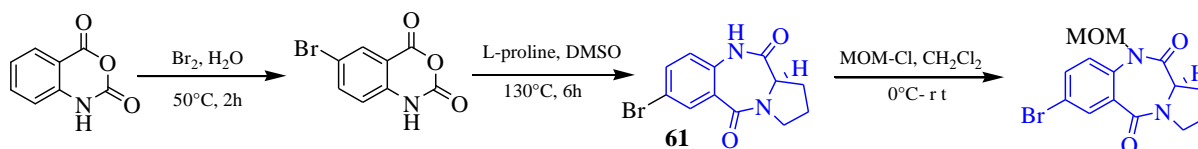


Schéma 58 : Bromation de la pyrrolobenzodiazépine.

3. Chloration

La chloration du dilactame est difficile à réaliser [60]. Ainsi, lorsque le diamide est porté au reflux dans $POCl_3$ avec une quantité catalytique de pyridine ou de pentachlorure de phosphore ne donne aucune réaction, alors qu'un chauffage par micro-ondes d'un mélange identique induit un réarrangement intéressant, et conduit par la suite à la formation de la chloroimine **62** [61] (schéma 59).

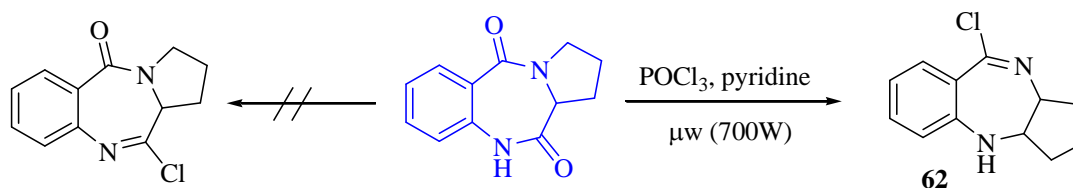


Schéma 59 : Chloration du dilactame.

VI. Propriétés pharmacologiques des dérivés de la PBD

La PBD constitue le squelette de base d'une large gamme de composés synthétisés qui ont montré des propriétés biologiques et pharmacologiques très intéressantes dans le traitement de plusieurs maladies.

On peut citer à titre d'exemple la série des carbazole-pyrrolobenzodiazépines conjugués reconnues comme agents anticancéreux synthétisés par A. Kamal et al. [62]. Ces composés sont préparés par une liaison entre le carbone en position 8 du composé CD-81 avec le carbazole par l'intermédiaire d'espaces simples à base d'alcanes et d'autres espaces de motif alcane mais renfermant un noyau pipérazine.

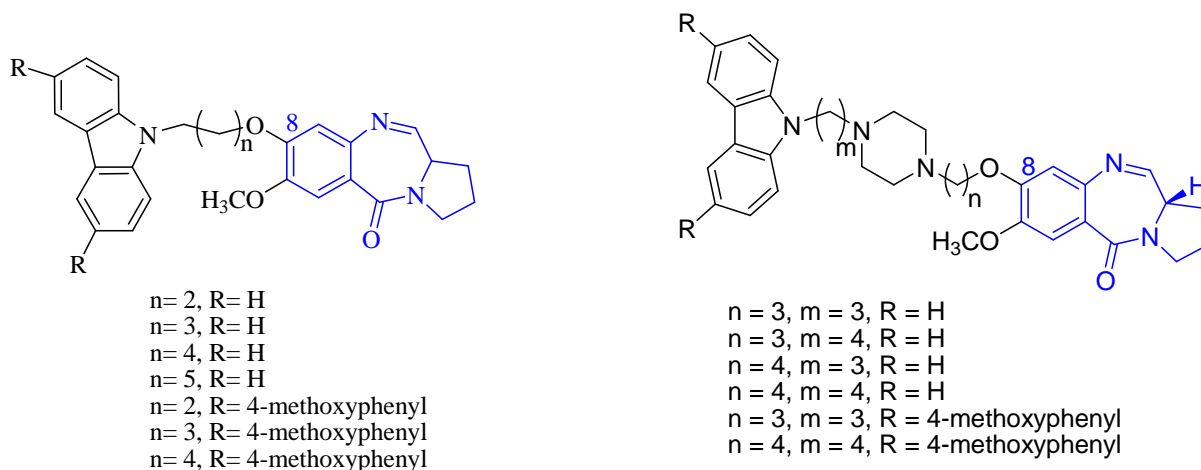


Figure 63 : Quelques dérivés de la DC-81 à activité anticancéreuse.

Les mêmes auteurs ont obtenu des résultats similaires en utilisant la quinazoline [63]. Les dérivés conjugués obtenus ont été testés sur 11 lignées cellulaires cancéreuses humaines et se sont avérés actifs et reconnus par la suite comme agents anticancéreux très puissants.

Une autre série à base d'un couplage indole et PBD ont été conçus par Wang et al. [64] et dont l'activité antitumorale a été démontrée (figure 64).

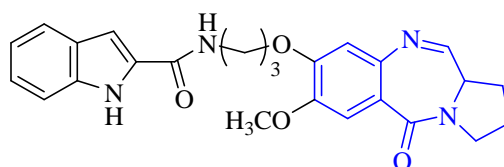


Figure 64 : Structure de la (11aS)-8-[3-(1H-2-Indolylcarboxamido)]propoxyl-7-methoxy-1,2,3,11a-tétrahydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-one.

Le brétazénil est une imidazopyrrolobenzodiazépine, inventé en 1988 et présente des propriétés anxiolytiques et anticonvulsivantes, il ressemble d'un point de vue chimique au flumazénil qui est un antagoniste des récepteurs benzodiazépiniques.

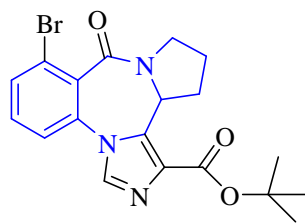


Figure 65 : Structure du 2-méthyl-2-propanyl(13aS)-8-bromo-9-oxo-11,12,13,13a-tétrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-1-carboxylate.

Un autre dérivé de la pyrrolobenzodiazépine a été synthétisé par Meerpoel et al. [65] et reconnu comme agent antifongique et anti-dermatophyte. La synthèse de ce nouveau composé a été réalisée en quatre étapes comme décrit dans le schéma 60. Le groupement amine aromatique du 2-amino-benzonitrile substituée a été cyclisé avec un bon rendement via la synthèse de Hantzsch (pyrrole modifiée) en utilisant le 2,5-diéthoxytétrahydrofurane dans de l'acide acétique porté au reflux. Puis la fonction nitrile a été réduite en amine primaire en utilisant l'aluminohydruure de lithium dans le tétrahydrofurane. Enfin, la 2-N-pyrrolobenzylamine correspondante a été condensée sur l'aldéhyde aromatique substitué pour donner l'imine, le traitement avec l'acide sec et selon une réaction de Mannich intramoléculaire a permis d'obtenir le composé ciblé.

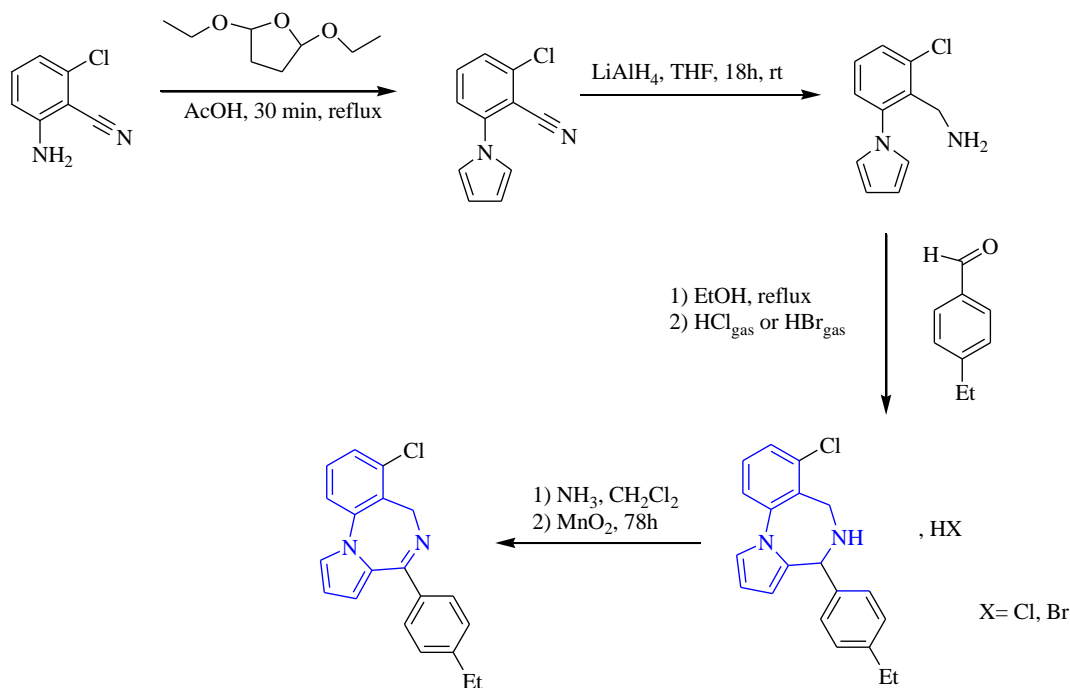


Schéma 60 : Synthèse de la 5,6-dihydro-4-(4-éthylphényl)-4H-pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazépine.

De nouveaux conjugués ont été développés à partir de PBD et du cyclopropylbenzindole, on peut citer la distamycine, la netropsine et lexitropsine.

Wilson et al. [66] ont synthétisé un analogue PBD avec un groupe époxy substitué en position C8 et ce dans le but de produire un monomère PBD avec une capacité de réticulation en présence d'ADN.

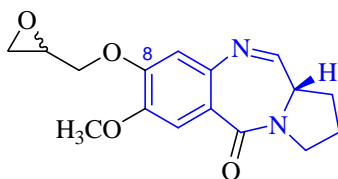


Figure 66 : Pyrrolobenzodiazépine 8-époxyde.

Baraldi et al. [67] ont conçu et synthétisé les conjugués distamycine-PBD et netropsine-PBD comme nouveaux hybrides PBD sélectifs en C8. Ces hybrides contenant 1 à 4 unités de noyau pyrrole ont été étudiés pour leur sélectivité de la séquence et leur stabilité lors de l'intercalation des complexes médicaments / ADN.

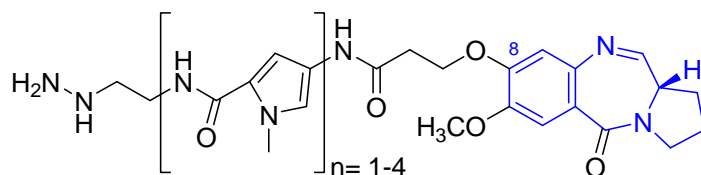


Figure 67 : Pyrrolobenzodiazépine 8-distamycine.

Lown et al. [68] ont également rapporté la synthèse d'une série de conjugués PBD-lexitropsine liés en position C8 avec un lien approprié. La conjugaison a été réalisée par une liaison amidique avec l'amine de l'unité lexitropsine et la fraction acide attachée au système PBD. Ces composés ont été synthétisés compte tenu de l'effet de leur liaison séquentielle sélective dans le duplex ADN.

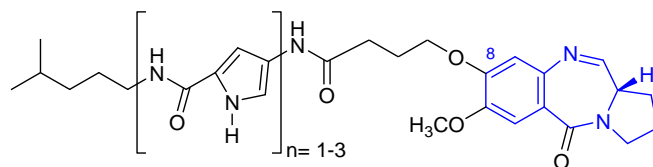


Figure 68 : Pyrrolobenzodiazépine 8- lexitropsine.

Tercel et al. [69] ont synthétisé des agents de croisement de l'ADN asymétriques en reliant le seco-1,2,9,9a-tétrahydrocyclopropa[c]benz[e]indo-4-one (seco-CBI) au motif PBD. Ces composés ont anticipé la réticulation entre l'azote N3 de l'adénine et l'azote N2 de la guanine dans le sillon mineur de l'ADN.

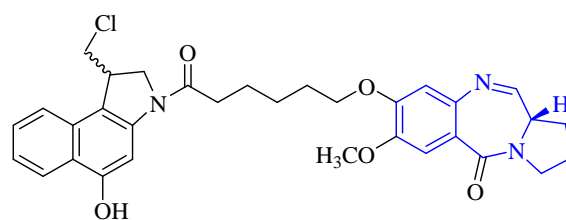
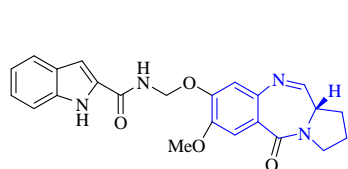
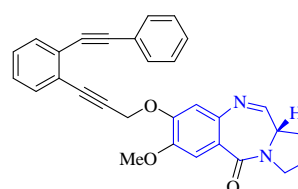


Figure 69 : Structure de (11aS)-8-((6-((1S)-1-(Chlorométhyl)-5-hydroxy-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl)-6-oxohexyl)oxy)-7-méthoxy-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-(10H,11aH)-dione.

Wang et al. [70] ont synthétisé d'autres conjugués de type PBD/indole et enediyne/PBD reconnus comme agents antitumoraux potentiels, par liaison du C-8 du composé DC-81 avec le fragment indole 2-carbonyle ou à l'enediyne via des chaînes carbonées pour obtenir des agents hybrides, dont l'activité antitumorale est manifestée et présente aussi des propriétés apoptosiques.



(11aS)-8-(1H-2-Indolecarbonyloxy)-7-méthoxy-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-one



7-Méthoxy-8-[3-(2-phényléthyne-yl-phényl)prop-2-ynyl-oxy]-1,2,3,11a-tetrahydro-benzo[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazépine-5-one

Figure 70 : Dérivés de la pyrrolobenzodiazépine à activité antitumorale et apoptosique.

VII. Conclusion

Comme nous l'avons déjà mentionné, cette sous-famille de benzodiazépine est biologiquement active et présente des propriétés antibiotiques, antivirales et anti-tumorales. Cependant, des études cliniques ont montré que l'utilisation de la plupart des analogues de PBD en tant qu'agents anti-cancéreux se heurte à des problèmes de cytotoxicité. Ainsi, de nombreux efforts ont été faits pour synthétiser des analogues non-convertibles en composés toxiques.

REFERENCES

- [1] R. I. Fryer, Bicyclic Diazepines, In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, ed: E.C. Taylor, Wiley, New York 50, Chapter II, (1991).
- [2] T.K. Devi, G. Achaiah et V. M. Reddy, *J. Indian Chem. Soc.*, 65, 567-570 (1988).
- [3] B. Narayana, Vijaya K. K. Raj, B. V. Ashalatha et N. Suchetha Kumari, *Eur. J. Med. Chem.*, 41, 417-422 (2006).
- [4] T. Hussenether, H. Hübner, P. Gmeiner et R. Troschutz, *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 2625-2637 (2004).
- [5] K. Satyanarayan et M. N. Rao., *Indian J. Pharm. Sci.*, 55, 230 (1993).
- [6] L. H. Sternbach, E. J. Reeder, *J. Org. Chem.*, 26, 4936 (1961).
- [7] L.H. Sternbach "The benzodiazepine story". *J Med Chem* .22 (1), 1-7(1979).
- [8] N.S. Miller, M.S. Gold "Benzodiazepines: reconsidered". *Adv Alcohol Subst Abuse* 8 (3-4) 67-84 (1990).
- [9] G.W. Hanks, A.J. Hewett, *Br. J. clin. Pharmac.*, 4, 573-578 (1977).
- [10] K. S. Atmal, J. L. Bergey, A. Hedberg et S. Moreland, *J. Med. Chem.*, 30 ,635 (1987).
- [11] V. Merluzzi, K. D. Hargrave, M. Labadia, K. Grozinger, M. Skoog, J. C. Wu, C. K. Shih, K. Eckner, S. Hattox, J. Adams, A. S. Rosenthal, R. Faanes, R. J. Eckner, R. A. Koup et J. L. Sullivan, *Science*, 250, 1411 (1990).
- [12] Benedikta, H., Puodziunaite, D., Janciene et R. L., Kosychova, *Arkivoc* (iv), 512 (2000).
- [13] Kumar, R.; Joshi, Y. C. Synthesis spectral studies and biological activity of 3H-1,5-benzodiazepine derivatives. *ArkivocXIII*, 142-149 (2007).
- [14] M. D. Braccio, G. Roma, L. Vargiu et M. E. Marongiu, *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 935 (2001).
- [15] D. A. Claremon, N. Liverton, H. G. Selnick et G. R. Smith PCT Int. Appl. WO 9640653.
- [16] S. S. Ilango, P. U. Remya, S. Ponnuswamy, Synthesis and antimicrobial activity of novel 1,5-benzodiazepines, *Indian Journal of Chemistry*, Vol. 52B, January 2013, pp 136-140.
- [17] Kavali, J. R.; Badami, B. V. 1,5-Benzodiazepine derivatives of 3-arylsydnonones: Synthesis and antimicrobial activity of 3-aryl-4-[2'-aryl-2',4',6',7'-tetrahydro-(1'H)-1',5'- benzodiazepine-4'-yl]sydnonones. *Il Farmaco.*, 55, 406-409 (2000).
- [18] Di Braccio, M. ; Grossi, G. C. ; Roma, G. ; Vargiu, L.; Mura, M.; Marongiu, M. E. 1,5-Benzodiazepines. Part XII. Synthesis and biological evaluation of tricyclic and tetracyclic 1,5-benzodiazepines derivatives as nevirapine analogues. *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 935-949 (2001).
- [19] Gupta, A., "Examination of newer possibilities for the synthesis of annelated 1, 4-benzodiazepines from isatin derivatives", *Ph. D. Thesis, Banasthali Vidyapith, Banasthali*, (1992).
- [20] Corelli, F.; Massa, S.; Stefancich, G.; Ortenzi, G.; Artico, M.; Pantaleoni, G.C.; Palumbo, G.; Fanini, D.; Giorgi, R. Benzodiazepines with Both Sedative and Analgesic Activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 21, 445-449 (1986).
- [21] Mai, A.; di Santo, R.; Massa, S.; Artico, M.; Pantaleoni, G.C.; Giorgi, R.; Coppolino, M.F.; Barracchini, A. Pyrrolobenzodiazepines with antinociceptive activity: Synthesis and pharmacological activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 30, 593-601 (1995).

- [22] Massa, S.; Artico, M.; Mai, A.; Corelli, F.; Pantaleoni, G.C.; Giorgi, R.; Ottaviani, D.; Cagnotto, A. Pyrrolobenzodiazepine and related systems. I. Synthesis and pharmacological evaluation of new 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepine derivatives. *Farmaco*, 45, 1265–1281 (**1990**).
- [23] Meerpoel, L.; van Gestel, J.; van Gerven, F.; Woestenborghs, F.; Marichal, P.; Sipido, V.; Terence, G.; Nash, R.; Corens, D.; Richards, R.D. Pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepine: A novel class of non-azole anti-dermatophyte anti-fungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 3453–3458 (**2005**).
- [24] Hara, T.; Kayama, Y.; Mori, T.; Itoh, K.; Fujimori, H.; Sunami, T.; Hashimoto, Y.; Ishimoto, S. Diazepines. 5. Synthesis and Biological Action of 6-Phenyl-4H-pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepines. *J. Med. Chem.*, 21, 263–268 (**1978**).
- [25] Massa, S.; Corelli, F.; Artico, M.; Mai, A.; Silvestri, R.; Pantaleoni, G.C.; Palumbo, G.; Fanini, D.; Giorgi, R. 5-Aroyl-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-carboxylic acids: Synthesis and analgesic and neurobehavioral activity. *Farmaco*, 44, 109–123 (**1989**).
- [26] Massa, S.; Artico, M.; Mai, A.; Corelli, F.; Botta, M.; Tafi, A.; Pantaleoni, G.C.; Giorgi, R.; Coppolino, M.F.; Cagnotto, A.; et al. Pyrrolobenzodiazepines and related systems. 2. Synthesis and biological properties of isonoraptazepine derivatives. *J. Med. Chem.*, 35, 4533–4541 (**1992**).
- [27] De Lucca, G.V.; Otto, M.J. Synthesis and anti-HIV activity of pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-6-ones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2, 1639–1644 (**1992**).
- [28] Antonow, D.; Thurston, D. E., *Chem. Rev.*, 111, 2815–2864 (**2010**).
- [29] Gerratana, B., *Med. Res. Rev.*, 1–40 (**2010**).
- [30](a) Cipolla, L.; Araujo, A. C.; Airoidi, C.; Bini, D., *Anticancer Agents in Med. Chem.*, 9, 1–31 (**2009**); (b) Baraldi, P. G.; Bovero, A.; Fruttarolo, F.; Preti, D.; Tabrizi, M. A.; Pavani, M. G.; Romagnoli, R., *Med. Res. Rev.*, 24, 475–528 (**2004**); (c) Thurston, D. E.; Bose, D. S., *Chem. Rev.*, 94, 433–465 (**1994**).
- [31] Leimgruber, W.; Stefanovic, V.; Shenker, F.; Karr, A.; Berger, J. Isolation and characterization of anthramycin, a new antitumour antibiotic. *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5791–5793 (**1965**).
- [32] Thurston, D.E. Advances in the study of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine (PBD) antitumour antibiotics. In *Molecular Aspects of Anticancer Drug-DNA Interactions*; Neidle, S., Waring, M.J., Eds.; The Macmillan Press Ltd.: London, UK, 1993; pp. 54–88.
- [33] Fotso, S.; Zabriskie, T.M.; Proteau, P.J.; Flatt, P.M.; Santosa, D.A.; Mahmud, T. Limazepines A–F, pyrrolo[1,4]benzodiazepine antibiotics from an Indonesian *Micrococcus* sp. *J. Nat. Prod.*, 72, 690–695 (**2009**).
- [34] Nakatani, S.; Yamamoto, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ishibashi, M. Cycloanthranilylproline-Derived Constituents from a Myxomycete *Fuligo candida*. *Chem. Pharm. Bull.*, 52, 368–370 (**2004**).
- [35] Thurston DE, Bose DS, Howard PW, Jenkins TC, Leoni A, Baraldi PG, Guiotto A, Cacciari B, Kelland LR, Foloppe MP, Rault S. Effect of A-ring modifications on the DNA-binding behavior and cytotoxicity of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines. *J Med Chem.*; 42:1951–1964 (**1999**).
- [36] Baraldi, P. G.; Leoni, A.; Cacciari, B.; Manfreini, S.; Simoni, D.; Bergomi, M.; Menta, E.; Spinelli, S. *J. Med. Chem.*, 37, 4329 (**1994**).

- [37] Bose, D. S.; Thompson, A. S.; Smellie, M.; Berardini, M. D.; Hartley, J. A.; Jenkins, T. C.; Neidle, S.; Thurston, D. E. *Chem. Commun.*, 1518 (1992).
- [38] Foloppe, M. P.; Rault, S.; Thurston, D. E.; Jenkins, T. C.; Robba, M. *Eur. J. Med. Chem.*, 31, 407 (1996).
- [39] (a) Gregson, S. J.; Howard, P. W.; Corcoran, K. E.; Barcella, S.; Yasin, M. M.; Hurst, A. A.; Jenkins, T. C.; Kelland, L. R.; Thurston, D. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 1845 (1999); (b) Gregson, S. J.; Howard, P. W.; Barcella, S.; Nakamya, A.; Jenkins, T. C.; Kelland, L. R.; Thurston, D. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 1849 (1999).
- [40] (a) Cooper, N.; Hagan, D. R.; Tiberghien, A.; Ademefun, T.; Matthews, C. S.; Howard, P. W.; Thurston, D. E. *Chem. Commun.*, 1764 (2002); (b) Kang, G. D.; Howard, P. W.; Thurston, D. E. *Chem. Commun.*, 1688 (2003); (c) Chen, Z.; Gregson, S. J.; Howard, P. W.; Thurston, D. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 1547 (2004).
- [41] O'Neil, I. A.; Thompson, S.; Kalindjian, S. B.; Jenkins, T. C. *Tetrahedron. Lett.*, 44, 7809 (2003).
- [42] (a) Kamal, A.; Ramesh, G.; Laxman, N.; Ramulu, P.; Srinivas, O.; Neelima, K.; Kondapi, A. K.; Srinu, V. B.; Nagarajaram, H. A. *J. Med. Chem.*, 45, 4679 (2002); (b) Kamal, A.; Ramesh, G.; Srinivas, O.; Ramulu, P.; Laxman, N.; Rehana, T.; Deepak, M.; Achary, M. S.; Nagarajaram, H. A. *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 5427 (2004).
- [43] A. Kamal, B.S.P. Reddy et B.S.N. Reddy, *Tetrahedron letters*, 37 N° 13: 2281 (1996).
- [44] S.M. Courtney et D.E. Thurston, *Tetrahedron letters*, 34 N° 33: 5327 (1993).
- [45] G.A. Kraus et A. Melekhov, *Tetrahedron letters*, 39: 3957 (1998).
- [46] H. Koble, *J. Prakt. Chem.*, 138: 467 (1984).
- [47] W.B. Wright, H.J. Brabander, E.N. Greenblatt, *J. Med. Chem.*, 21: 1087 (1978).
- [48] N. Reed et V. Snieckus, *Tetrahedron letters*, 28: 6573 (1978).
- [49] A.G. Schultz, P.M.C. Closkey et J.J. Court, *J. Am. Chem.*, 109: 6493 (1987).
- [50] A. Kamal et D.E. Thurston, *Tetrahedron letters*, 30: 6221 (1989).
- [51] M.P. Foloppe, S. Rault et M. Robba, *Tetrahedron letters*, 33: 2803 (1992).
- [52] A. Kamal, B.S. Reddy, *Bio-org. Med. Lett.*, 1: 159 (1991).
- [53] A. J. Kamal, *Org. Chem.*, 56, 2237 (1991).
- [54] A. Kamal, B.S.N. Reedy et G.S.K. Reedy, *Synlett*, 8: 1251 (1999).
- [55] M.P. Foloppe, S. Rault et M. Robba, *Tetrahedron lett.*, 33 : 2803 (1992).
- [56] A. Kamal, M.V. Rao, B.S. Reedy, *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 34 N° 12 (1998).
- [57] Jan Bergman, Birgitta Pettersson, Vedran Hasimbegovic, Per H. Svensson, *J. Org. Chem.*, 76, 1546–1553 (2011).
- [58] M. Chammache, K. Mouden, N. H. Ahabchane, E. M. Essassi, B. Garrigues, and M. Pierrot, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.*, vol. 178, no. 12, pp. 2597–2607 (2003).
- [59] Tejeswararao Dharmana and Base S. D., *Der Pharma Chemica*, 7 (8):202-205 (2015).
- [60] Kamal, A.; Thurston, D. E., *Tetrahedron Lett.*, 30, 6221–6222 (1989).

- [61] Rault, S.; Gillard, A.-C.; Foloppe, M.-P.; Robba, M., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6673-6674 (1995).
- [62] A. Kamal, R. Shetti, M. J. Ramaiah, P. Swapna, K. S. Reddy, A. Mallareddy, M. P. Narasimha Rao, M. Chourasia, G. N. Sastry, A. Juvekar, S. Zingde, P. Sarma, S. N. C. V. L. Pushpavalli and M. Pal-Bhadra, *Med. Chem. Commun.*, **2**, 780-788 (2011).
- [63] A. Kamal, E. V. Bharathi, M. J. Ramaiah, D. Dastagiri, J. S. Reddy, A. Viswanath, F. Sultana, S. N. C. V. L. Pushpavalli, M. P. Bhadra, H. K. Srivastava, G. N. Sastry, A. Juvekar, S. Sen, S. Zingde, *Bioorg. Med. Chem.* **18**, 526-542 (2010).
- [64] Wang J., Shen Y. K., Hu W. P., Hsieh M. C., Lin F. L., Hsu M. K., Hsu M. H., *J. Med. Chem.*, **49**, 1442 (2006); (b) Hu W. P., Liang J. J., Kao C. L., Chen Y. C., Chen C. Y., Tsai F. Y., Wu M. J., Chang L. S., Chen Y. L., Wang J. J., *J. Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 1172 (2009).
- [65] L. Meerpoel, J. V. Gestel, F. V. Gerven, F. Woestenborghs, P. Marichal, V. Sipido, G. Terence, R. Nash, D. Corensa and R. D. Richardsc, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 3453-3458 (2005).
- [66] Wilson, SC; Howard, PW; Thurston, DE; Design and synthesis of a novel epoxide-containing pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine (PBD) via a new cyclization procedure. *Tetrahedron Letters*, **36** (35) pp. 6333-6336 (1995).
- [67] Baraldi, P. G.; Balboni, G.; Cacciari, B.; Guiotto, A.; Manfredini, S.; Romagnoli, R.; Spalluto, G.; Thurston, D. E.; Howard, P. W.; Bianchi, N.; Rutigliano, C.; Mischiati, C.; Gambari, R. *J. Med. Chem.*, **42**, 5131 (1999).
- [68] Reddy, B. S. P.; Damayanthi; Y.; Reddy, B. S. N.; Lown, J. W. *Anti-Cancer Drug Design*, **15**, 225 (2000).
- [69] Tercel, M.; Stribbling, S. M.; Shephard, H.; Siim, B. G.; Wu, K.; Pullen, S. M.; Bottin, K. J.; Wilson, W. R.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.*, **46**, 2132 (2003).
- [70] (a) Wang, J. J.; Shen, Y. K.; Hu, W. P.; Hsieh, M. C.; Lin, F. L.; Hsu, M. K.; Hsu, M. H. *J. Med. Chem.*, **49**, 1442 (2006); (b) Hu, W. P.; Liang, J. J.; Kao, C. L.; Chen, Y. C.; Chen, C. Y.; Tsai, F. Y.; Wu, M. J.; Chang, L. S.; Chen, Y. L.; Wang, J. J. *J. Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 1172 (2009).

**CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX
ANALOGUES DE LA PYRROLOBENZODIAZEPINE**

I. Introduction

Dans cette étude, il nous apparaît intéressant de poursuivre les travaux concernant la synthèse et la réactivité de dérivés de la PBD renfermant plusieurs sites réactionnels (voir chapitre précédent). Ainsi, et dans le but d'obtenir de nouveaux pyrrolobenzodiazépines doués d'activités biologiques et pharmacologiques intéressantes, nous avons tenté d'introduire des modifications structurales au niveau de la base hétérocyclique de la PBD et principalement sur l'azote amidique en position 10 et/ou sur l'atome d'oxygène de la fonction amide en position 11.

II. Synthèse des dérivés de la pyrrolobenzodiazépine

1. Synthèse de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione

Après avoir rapporté des exemples illustrant la synthèse de la PBD décrit dans la littérature, la stratégie de synthèse que nous avons adoptée pour pouvoir accéder à ces pyrrolobenzodiazépines est celle réalisée par Kamal et Thurston ^[1].

La synthèse de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione se fait par condensation de la proline sur l'anhydride isatoïque dans le DMF à reflux pendant 5 heures (schéma 61).

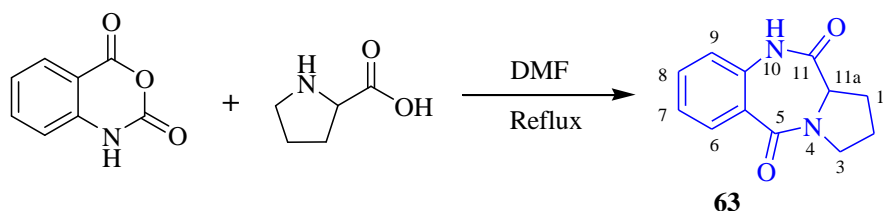


Schéma 61 : Synthèse de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.

L'analyse spectrale par RMN ¹H et ¹³C nous a permis d'identifier ce produit.

En effet, le spectre RMN du proton du composé **63** (figure 71) a montré la présence d'un singulet à 8.78 ppm caractéristique du proton NH de la fonction amide cyclique, et un signal à 4.1 ppm dû au proton du carbone asymétrique en position 11a. Des multiplets qui résonnent successivement entre 2.00-3.88 ppm correspondant aux six protons méthyléniques du cycle pyrrole et entre 7.01-8.02 ppm caractéristiques des protons aromatiques.

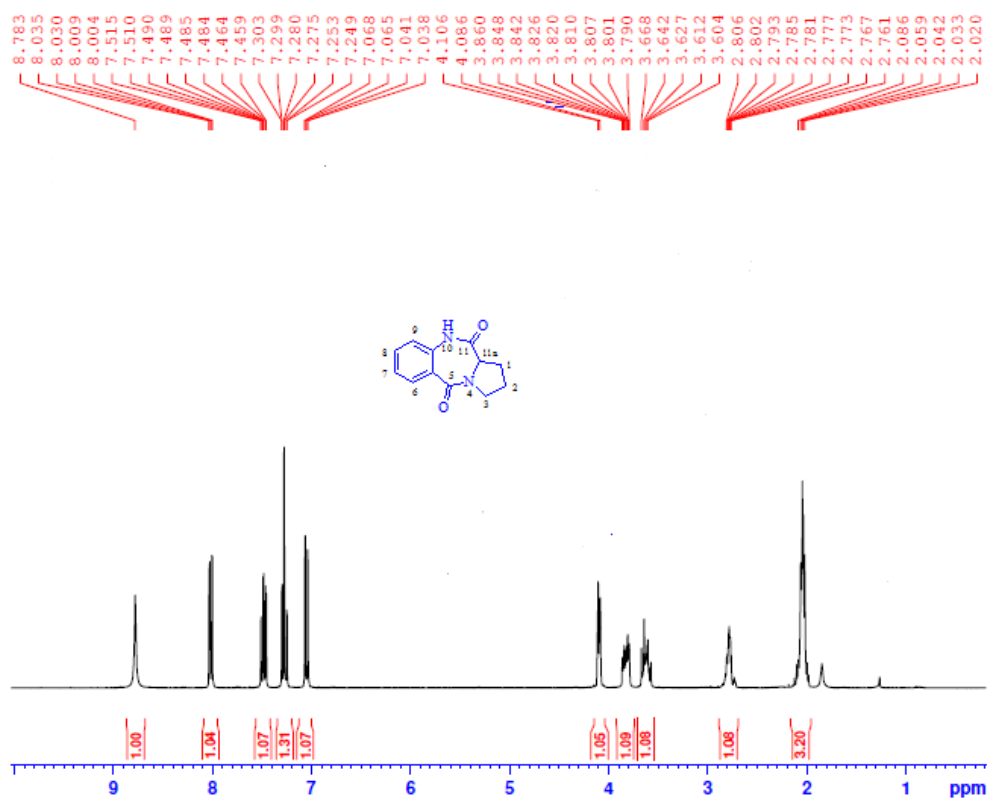


Figure 71 : Spectre RMN^1H du produit 63 (CDCl_3).

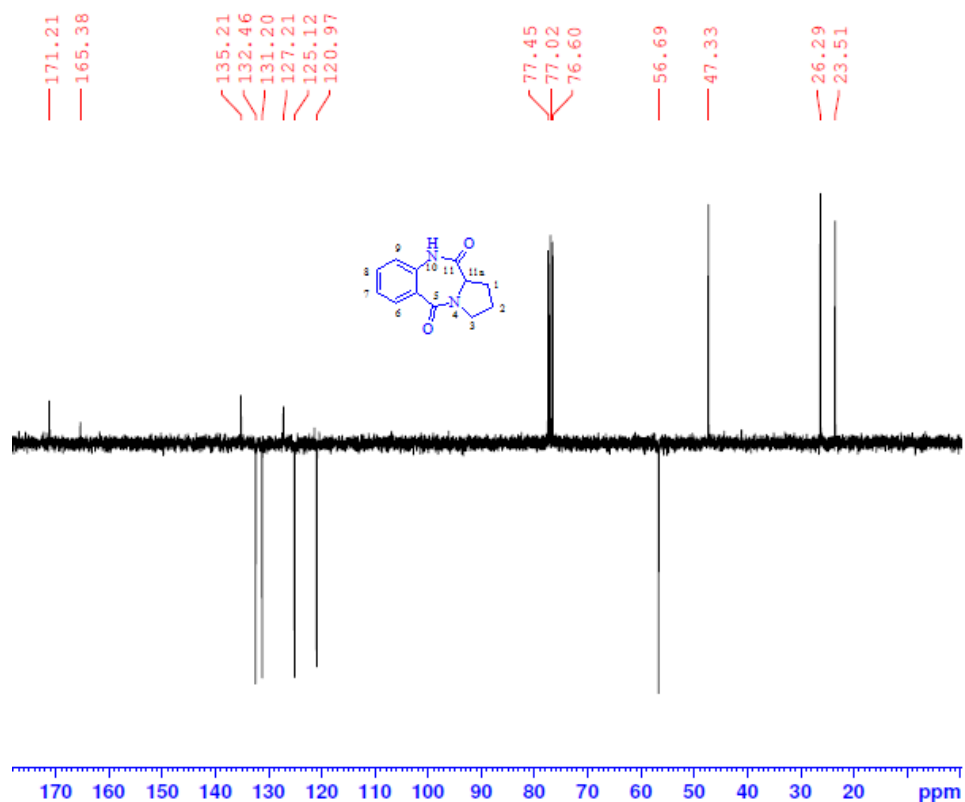


Figure 72 : Spectre RMN^{13}C du produit 63 (CDCl_3).

L'analyse du spectre RMN^{13}C (figure 72) a révélé la présence des signaux à 127.21 et 135.21 ppm attribuables aux C_q du cycle aromatique, et à 171.21 et 165.38 ppm relatifs aux deux

fonctions carbonyles. Les signaux des carbones aromatiques portant un H apparaissent à 120.97, 125.12, 131.20, 132.46 ppm. On note aussi la présence d'un signal vers 56.69 ppm caractéristiques du carbone asymétrique 11a, ainsi que trois signaux correspondants aux trois carbones méthyléniques du cycle pyrrole sortant à 23.51, 26.29 et 47.33 ppm respectivement.

2. Alkylation de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione

Dans cette partie, nous décrivons la préparation de dérivés de la pyrrolobenzodiazépine N-alkylés en utilisant comme catalyseur de transfert de phase le bromure de tétrabutylammonium (BTBA) [2].

La réaction d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase consiste en une substitution nucléophile en mettant en jeu une base moins forte comme le carbonate de potassium dans le DMF en présence de bromure de tétra-n-butylammonium comme catalyseur. Dans la CTP solide/liquide, le sel insoluble de l'espèce anionique est extrait en milieu organique par association avec le cation tétrabutylammonium. Une fois que la substitution nucléophile a eu lieu, l'ion repasse en phase aqueuse et renouvelle son action de transfert, entre les deux phases, du réactif nucléophile jusqu'à la fin de la réaction.

Avant d'exposer nos résultats, nous rapportons quelques travaux décrits dans la littérature pour la synthèse de tels composés.

La littérature rapporte quelques études concernant l'alkylation de la pyrrolobenzodiazépine. Ainsi, Benzeid et al. [3] ont effectué la réaction d'alkylation de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione **63** avec le bromure d'éthyle dans les conditions de la CTP, et ont pu isoler avec un bon rendement un seul produit N-alkylé **64b** (schéma 62).

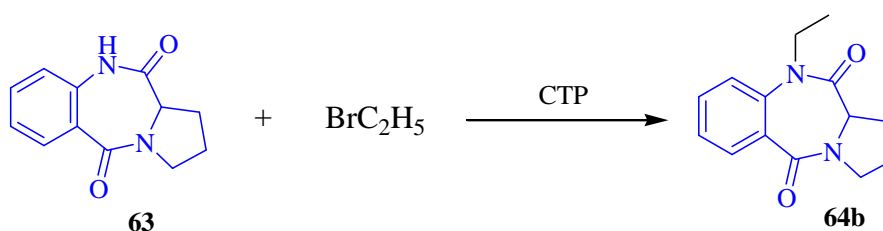


Schéma 62 : L'action du bromure d'éthyle sur la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.

D'autres auteurs [4] ont rapporté la préparation de dérivés de la PBD avec de très bons rendements, en utilisant le bromure d'allyle [5] et le bromure de propargyle comme agents d'alkylation dans les mêmes conditions de la CTP (schéma 63).

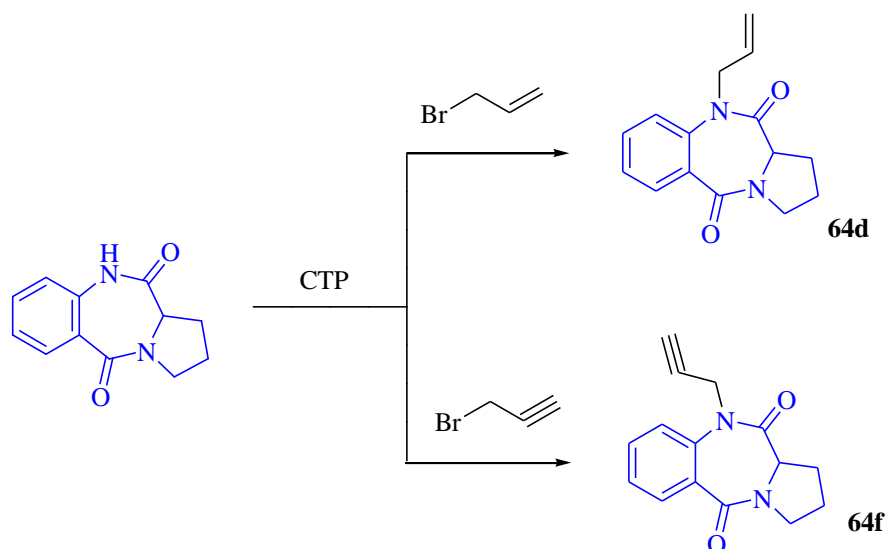


Schéma 63 : Dérivés de la pyrrolobenzodiazépine par alkylation dans les conditions de la CTP.

Pour notre part, nous avons choisi cette méthode du fait de sa simplicité, de sa mise en œuvre facile et sans demander de conditions bien particulières.

Dans le but d'étudier et de valoriser d'autres motifs renfermant la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione **63** pouvant présenter une activité microbiologique et/ou pharmacologique, nous avons étudié l'action de différents agents alkylants dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Le produit N-alkylé a été obtenu avec des rendements globalement satisfaisants, en utilisant le carbonate de potassium comme base, le bromure de tétra-n-butylammonium comme catalyseur de transfert de phase, le DMF comme solvant, et après traitement et séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice. La réaction est représentée dans le schéma qui suit, et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau suivant.

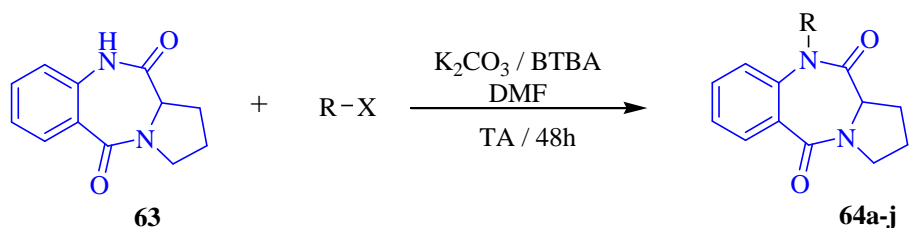


Schéma 64 : L'alkylation de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.

Tableau 14: Dérivés de la pyrrolo[2,1-c][1,4]bénézodiazépine-5,11-dione N-alkylés.

Produit	Radical	Rendement %	Aspect
64a	-CH ₃	93	Cristaux blancs
64b	-C ₂ H ₅	96	
64c	-C ₄ H ₉	85	
64d	-CH ₂ CH=CH ₂	91	
64f	-CH ₂ C≡CH	73	
64h	PhCH ₂ -	87	
64i	-CH ₂ -C ₅ H ₄ N	75	
64j	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	82	
64e	-C ₈ H ₁₇	79	Huile
64g	-C ₁₂ H ₂₅	80	

L'analyse par spectroscopie (RMN ¹H et ¹³C) a permis la confirmation des structures proposées. Ci-dessous nous décrivons et présentons quelques spectres :

a. Action du 2-(chlorométhyl)pyridine : 64i

Le spectre de RMN ¹H du composé **64i** (figure 73) présente un massif entre 7.16 et 7.95 ppm correspondant aux protons aromatiques. Un système AB apparut sous forme de deux doublets avec une constante de couplage ²J=16.2 Hz et dont les δ =5.06 et δ = 5.28 ppm sont attribuables aux deux protons du groupement méthylène CH₂-N du picolyl liés à l'atome d'azote de l'hétérocycle PBD.

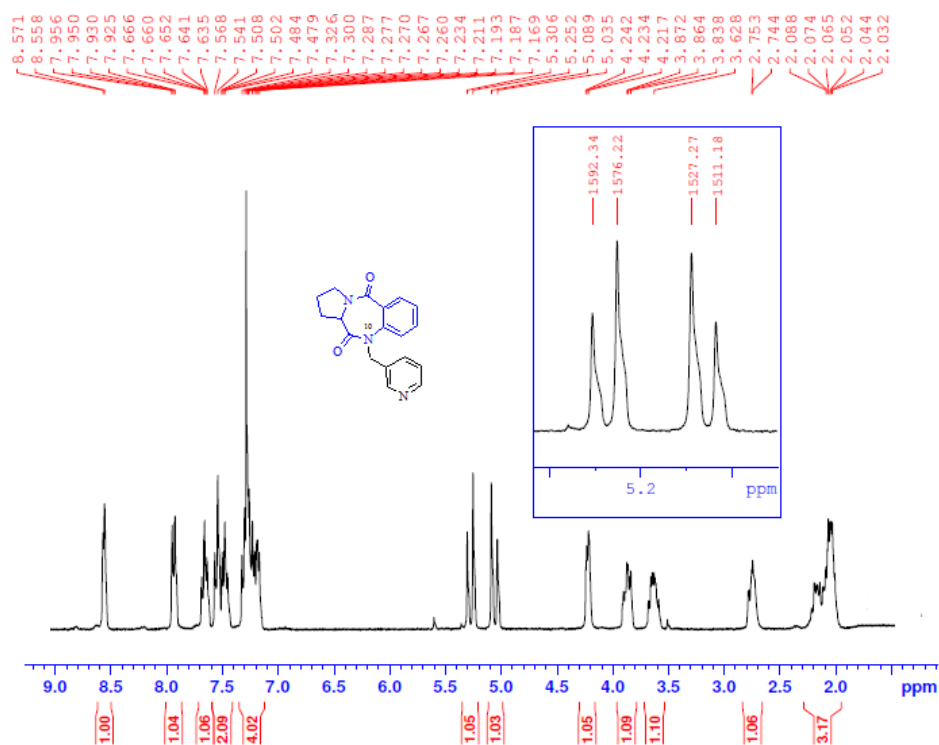


Figure 73 : Spectre RMN ^1H du composé **64i** (CDCl_3).

En RMN ^{13}C (figure 74), on note la présence de huit signaux entre 121.77 et 149.38 ppm attribuables aux carbones aromatiques, ainsi qu'un signal à 54.71 ppm dû au groupement méthylène confirmant ainsi la N-alkylation.

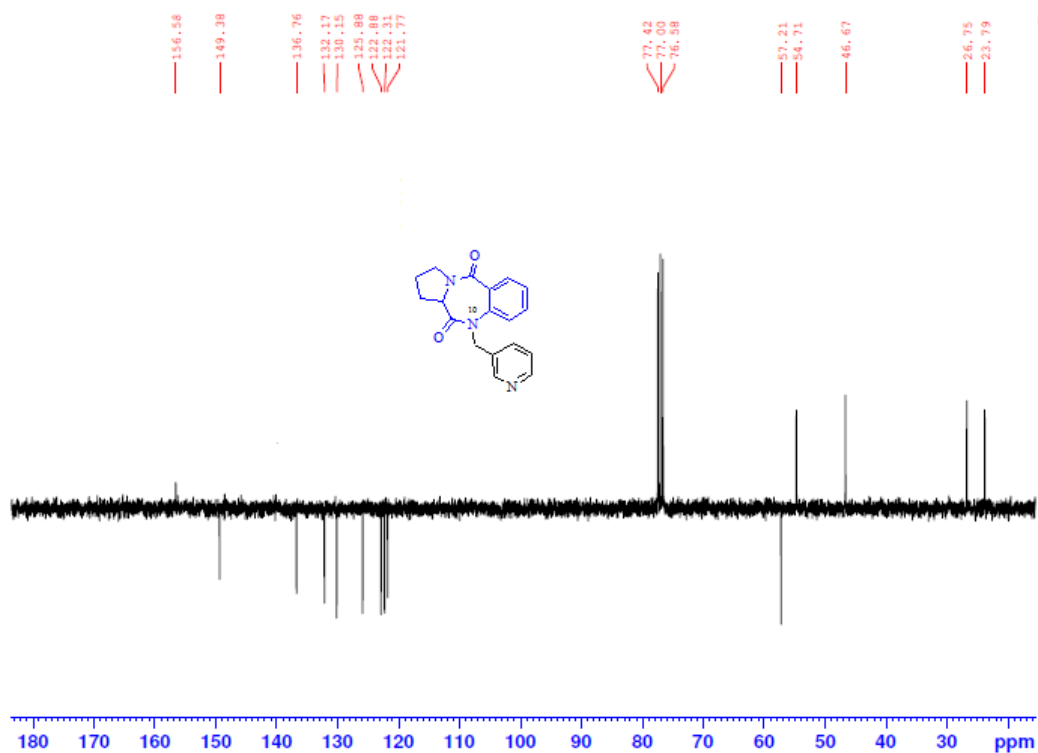


Figure 74 : Spectre RMN ^{13}C du composé **64i** (CDCl_3).

b. Action du bromoacétate d'éthyle : 64j

L'examen du spectre du proton du composé **64j** (figure 75), nous a permis d'attribuer tous les signaux aux protons correspondants. On distingue alors le signal de CH₃ sous forme de triplet résonnant à 1.31 ppm (³J=7.2 Hz), les signaux des protons N₁₀-CH₂ et O-CH₂ sont confondus en un massif entre 4.17 et 4.29 ppm, et enfin le signal à 4.66 ppm sous forme de doublet correspondant au proton C11a.

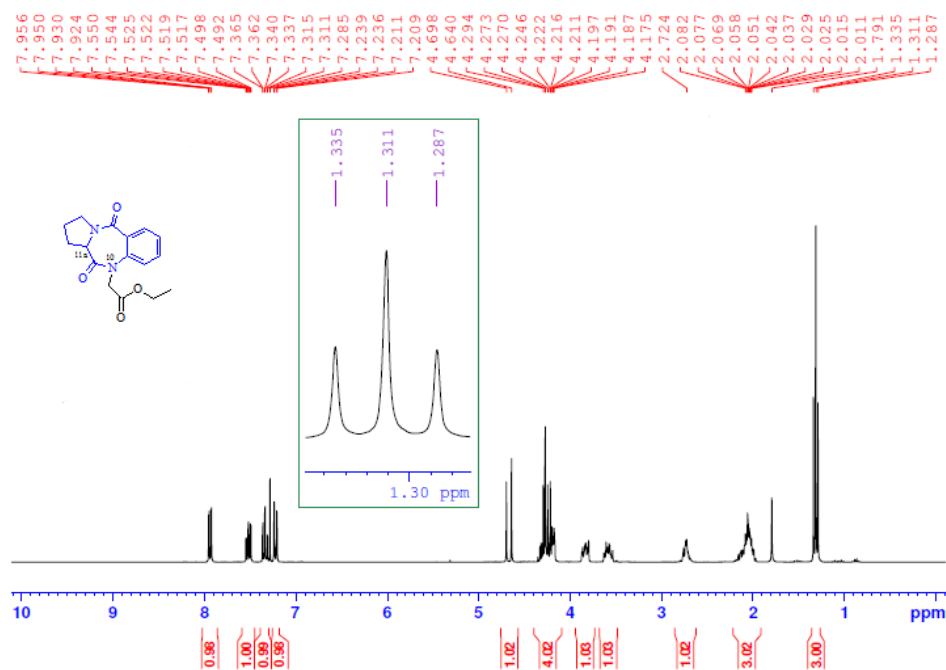


Figure 75 : Spectre RMN ¹H du composé **64j** (CDCl₃).

Le spectre de RMN ¹³C du composé **64j** (figure 76), révèle la présence des signaux dus aux deux groupements méthylènes (O-CH₂ et N₁₀-CH₂) de la fonction ester vers 61.78 et 51.43 ppm respectivement ainsi que le groupement méthyle à 14.14 ppm.

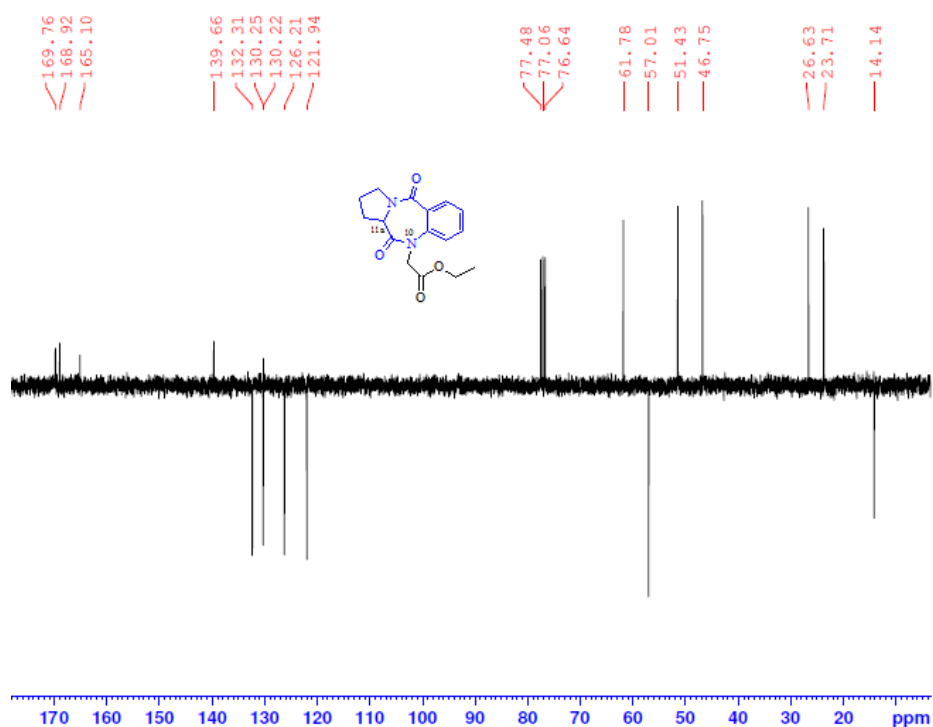


Figure 76 : Spectre RMN ^{13}C du composé **64j** (CDCl_3).

Dans le but de synthétiser de nouveaux dipolarophiles à partir de PBD, qui peuvent être utilisés comme précurseurs dans les réactions de cycloaddition (Chapitre III), nous avons fait réagir la PBD avec le bromure d'allyle et le bromure de propargyle dans les mêmes conditions que précédentes. Ainsi, nous avons aisément isolé les composés **64d** et **64f** avec de bons rendements 91 et 73% respectivement.

Les structures des composés ont été élucidées grâce aux données spectrales RMN ^1H et ^{13}C .

c. Action du bromure d'allyle : **64d**

Pour le produit **64d**, on remarque qu'en RMN ^1H (figure 77) le signal du groupement méthine ($-\text{CH}=\text{}$) apparaît sous forme de « ddt » à 5.8 ppm, et sous forme de massif entre 5.04 et 5.12 ppm attribuable aux deux protons du groupe méthylidène ($=\text{CH}_2$). Le signal des deux protons méthylène liés à l'atome d'azote ($\text{N}_{10}-\text{CH}_2$) résonne à 4.5 ppm.

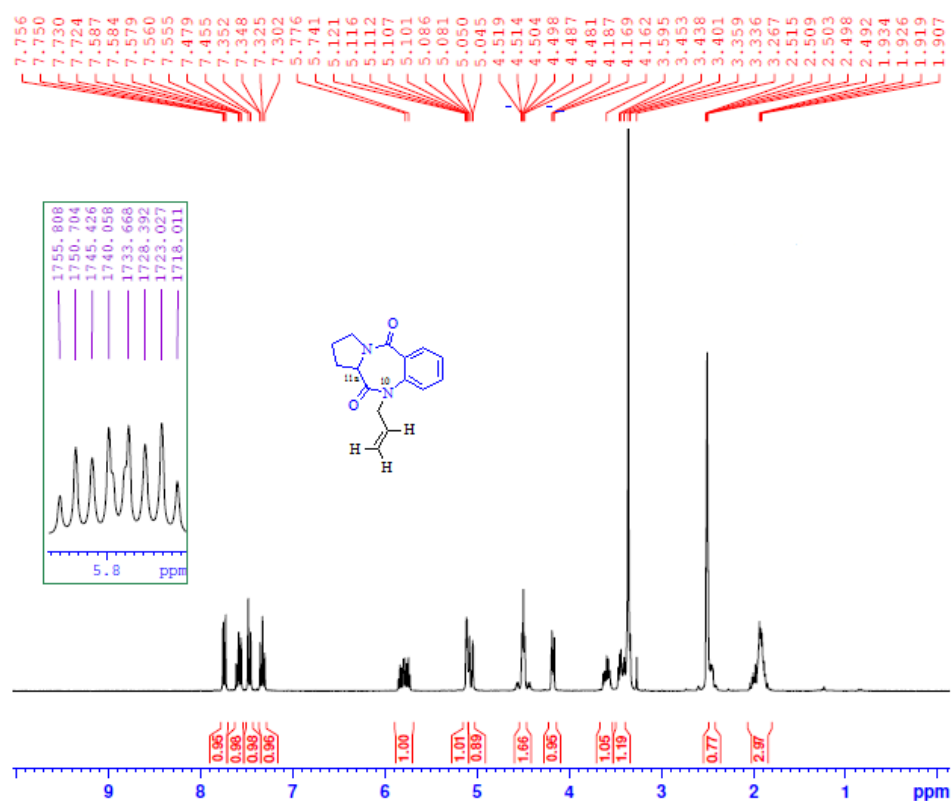


Figure 77 : Spectre RMN ^1H du composé **64d** (DMSO).

L'analyse du spectre RMN ^{13}C (figure 78) montre en particulier la présence des signaux relatifs aux carbones allyliques vers 50.36, 133.99 et 117 ppm.

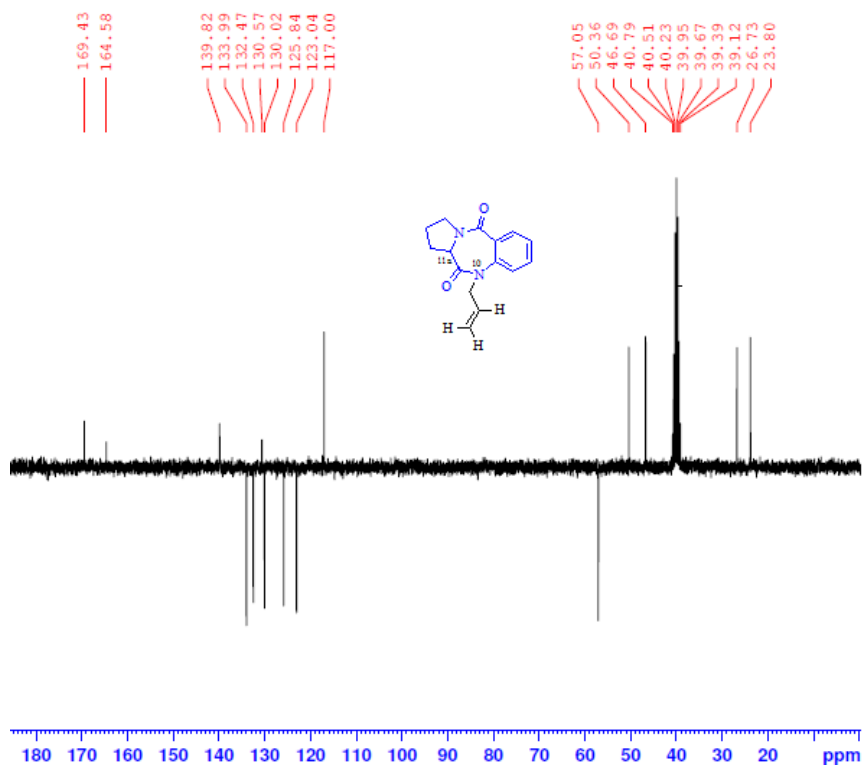


Figure 78 : Spectre RMN ^{13}C du composé **64d** (DMSO).

d. Action du bromure de propargyle : 64f

Le dépouillement du spectre RMN ^1H (figure 79), a montré que les deux signaux du système AB centrés à 4.25 et 4.82 ppm ($^2J = 17.4$ Hz) sont attribuables aux protons du groupement méthylène liés à l'atome d'azote en position 10. On remarque également, la présence d'un signal à 2.35 ppm sous forme de triplet ($^4J = 2.7$ Hz) relatif au proton de la triple liaison.

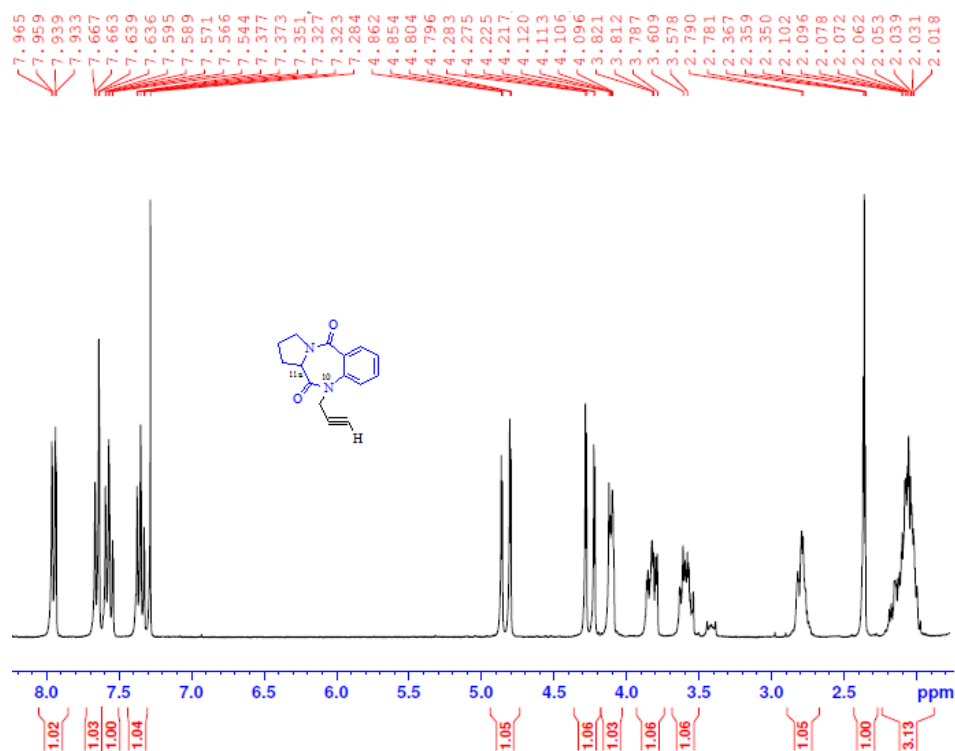


Figure 79 : Spectre RMN ^1H du composé **64f** (CDCl_3).

En RMN du ^{13}C (figure 80), les pics des carbones hybridés « sp » du groupement propargyle ($\equiv\text{CH}$) et ($\equiv\text{C}-$) correspondent respectivement à 72.63 et 79.13 ppm ; quant au carbone du méthylène porté par l'azote ($\text{N}_{10}\text{-CH}_2$), il est situé à 46.78 ppm.

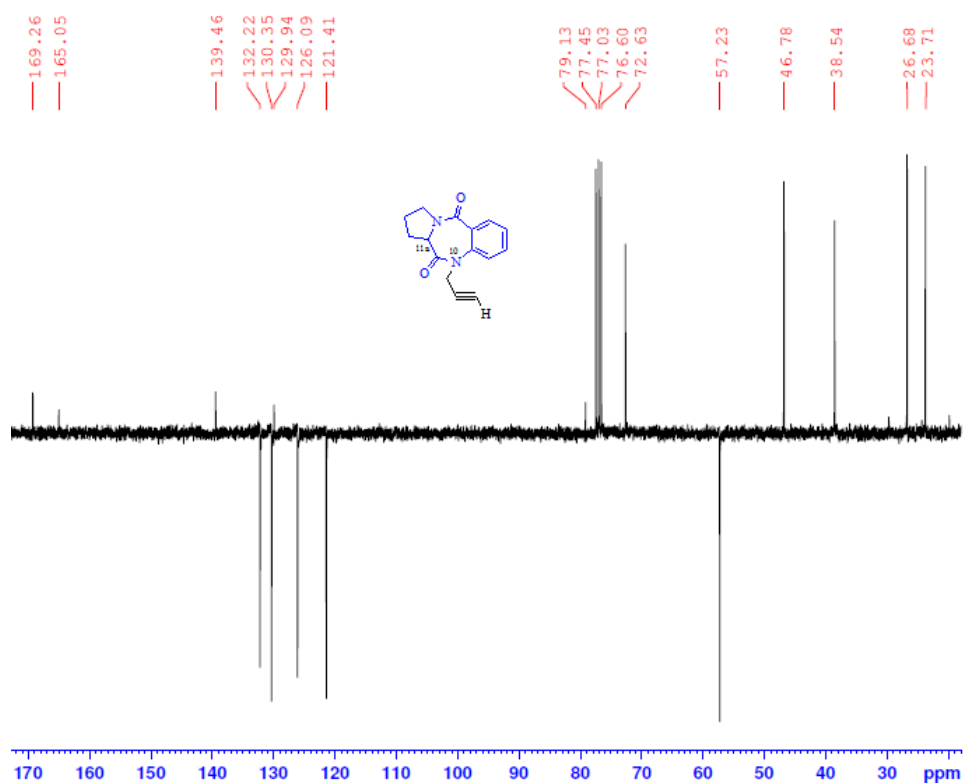


Figure 80 : Spectre RMN ^{13}C du composé **64f** (CDCl_3).

3. Synthèse et caractérisation d'oxazolidinyléthylpyrrolobenzodiazépine

Les oxazolidinones (figure 81) sont des antimicrobiens de synthèse en cours de développement appartenant à une nouvelle classe d'antibiotiques chimiquement distincts de tous les agents antimicrobiens existants. Ils possédaient d'intéressantes activités expérimentales *in vitro* et *in vivo* sur un large spectre de bactéries, comme ils sont considérés en tant qu'inhibiteurs de la synthèse des protéines bactériennes à un stade très précoce [6].

Plusieurs composés contenant le motif d'oxazolidinone ont fait l'objet de nombreux travaux pour la mise au point de nouvelles molécules ayant une activité biologique bénéfique connue [7]. La linézolide (figure 81), fut le premier dérivé de l'oxazolidin-2-one, est un médicament antibactérien [8], la cytotaxone possédant une activité immuno-modulatrice [9] et la streptazoline (figure 81) considérée à la fois antibiotique et antifongique [10]. Par contre, l'intérêt porté aux oxazolidinones se situe au niveau du rôle qu'elles jouent en tant qu'auxiliaires chiraux.

En effet, elles sont utilisées en synthèse asymétrique pour des transformations chimiques diverses (réactions d'aldol, réaction Diels-Alder, alkylation des énolates...) [11].

Compte tenu de l'importance biologique et synthétique connue par certains dérivés d'oxazolidinones, plusieurs méthodes ont été menées pour l'élaboration de ces derniers.

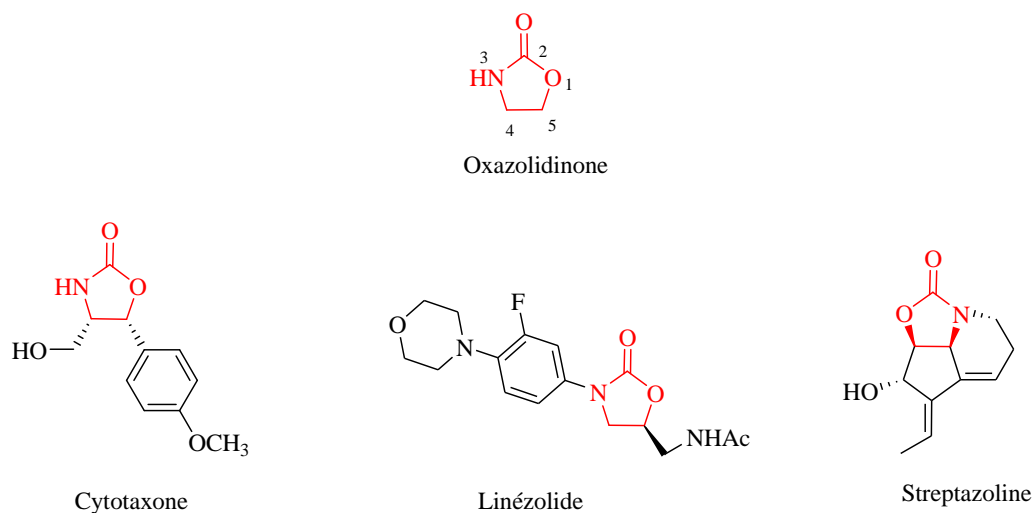


Figure 81 : Quelques structures contenant l'oxazolidin-2-one.

a. Voies de synthèse d'oxazolidinones

Nous citerons ci-dessous quelques exemples portant sur les méthodes de préparation des oxazolidinones avant de présenter la méthode de synthèse que nous avons mise au point.

i. Synthèse à partir d'amino-alcools

Les β -amino-alcools peuvent être convertis en oxazolidin-2-ones selon Evans et al. [12] par condensation de l'alcool aminé et du carbonate de diéthyle en présence du méthanoate de sodium comme base à reflux (schéma 65).

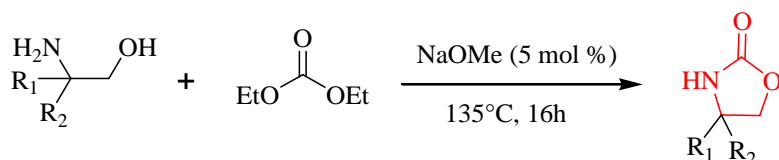


Schéma 65 : Synthèse d'oxazolidinones à partir d'amino-alcools.

ii. Synthèse à partir d'hétérocycles

L'ouverture d'hétérocycles de trois à cinq chaînons, tels que les époxydes, les aziridines et les carbonates cycliques, représente un autre choix pour la préparation du cycle oxazolidinone.

Une cycloaddition des époxydes par l'intervention d'isocyanate, sous des conditions douces (40°C) et en milieu neutre, en utilisant des complexes organo-étain [13], a été effectuée avec un bon rendement pour donner des dérivés d'oxazolidinone (schéma 66).

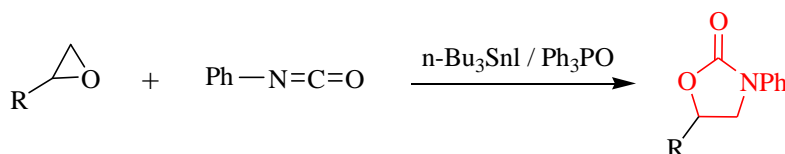


Schéma 66 : Synthèse d'oxazolidinones à partir d'époxydes.

Parmi les méthodes de synthèse des oxazolidinones, on trouve celle développée par Alaoui et al. [14] de notre laboratoire concernant l'alkylation de 1H-benzo[b][1,4]diazépine-2,4(3H,5H)-2-dione avec la bis(2-chloroéthyl)amine en chauffant dans les conditions de la catalyse par transfert de phase avec de bons rendements (schéma 67).

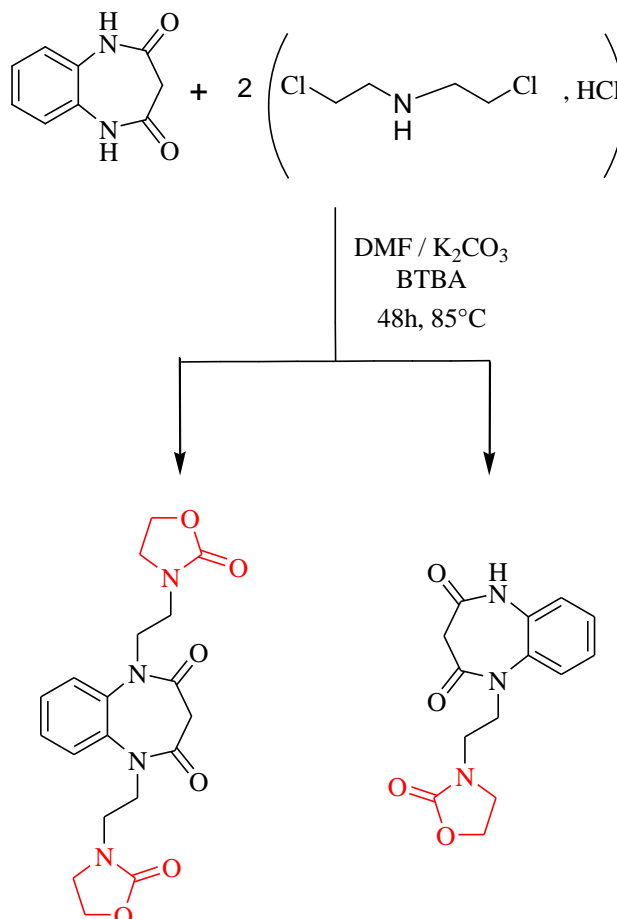


Schéma 67 : Synthèse d'oxazolidinones dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.

b. Synthèse d'oxazolidinone par alkylation de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione

L'objectif poursuivi, pour notre part, est de continuer ce travail par la synthèse de nouvelles oxazolidinones par utilisation des conditions de la catalyse de transfert de phase. Ainsi, l'action de la bis(2-chloroéthyl)amine sur la PBD en présence de K_2CO_3 et du BTBA dans le DMF à reflux nous a permis d'isoler le composé **65** renfermant le cycle oxazolidinone (schéma 68).

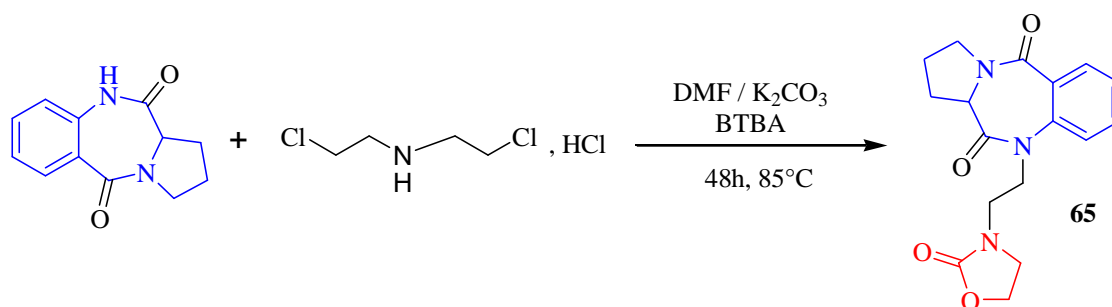


Schéma 68 : Synthèse de la pyrrolobenzodiazépine renfermant l'oxazolidinone.

La structure du produit obtenu a été confirmée par les techniques spectroscopiques usuelles RMN ^1H et ^{13}C .

c. Mécanisme réactionnel et caractérisation

Après alkylation de l'atome d'azote de la fonction lactame de la pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazépine-5,11-dione, l'intermédiaire formé réagit avec le carbonate de potassium pour donner un composé instable, qui subit par la suite une cyclisation intramoléculaire conduisant ainsi à la formation du noyau oxazolidinone (schéma 69).

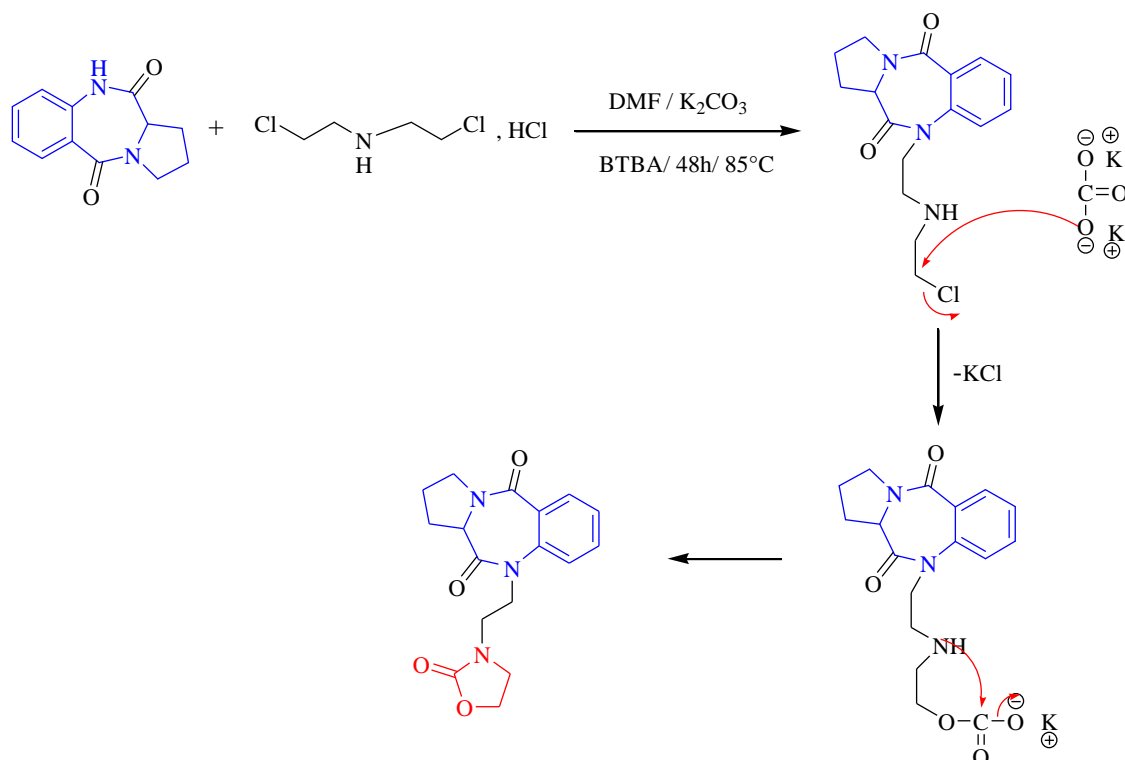


Schéma 69 : Mécanisme réactionnel de formation d'oxazolidinone par alkylation dans les conditions de la CTP.

Sur le spectre RMN ^1H du composé **65** (figure 82), on note la présence de trois signaux sous forme de multiplet qui résonnent entre 3.42 et 4.23 ppm relatifs aux protons des groupements

NCH₂, NCH₂, N₁₀CH₂ et OCH₂. Alors que les protons aromatiques apparaissent entre 7.28 et 7.94 ppm.

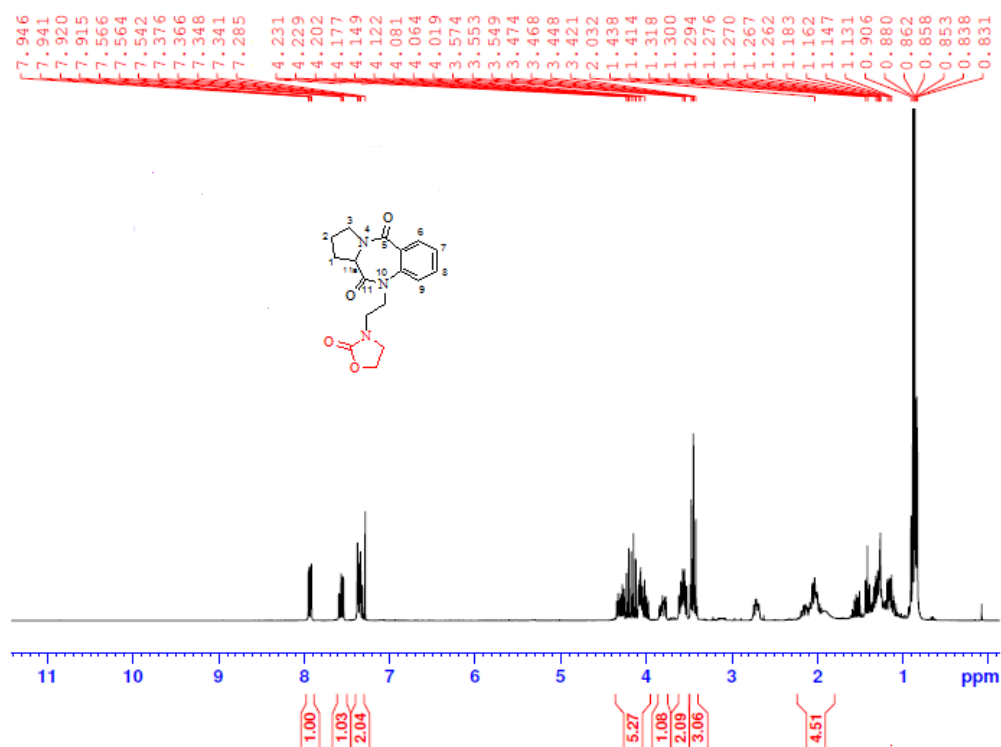


Figure 82 : Spectre RMN ¹H du composé 65 (CDCl₃).

Le spectre de RMN ¹³C du même composé (figure 83) révèle quatre signaux attribuables aux groupements méthylènes NCH₂, NCH₂, N₁₀CH₂ et OCH₂ à 42.80, 45.48, 46.58 et 62.05 ppm, et un signal à 158.41 ppm dû au groupement carbonyle du cycle oxazolidinone.

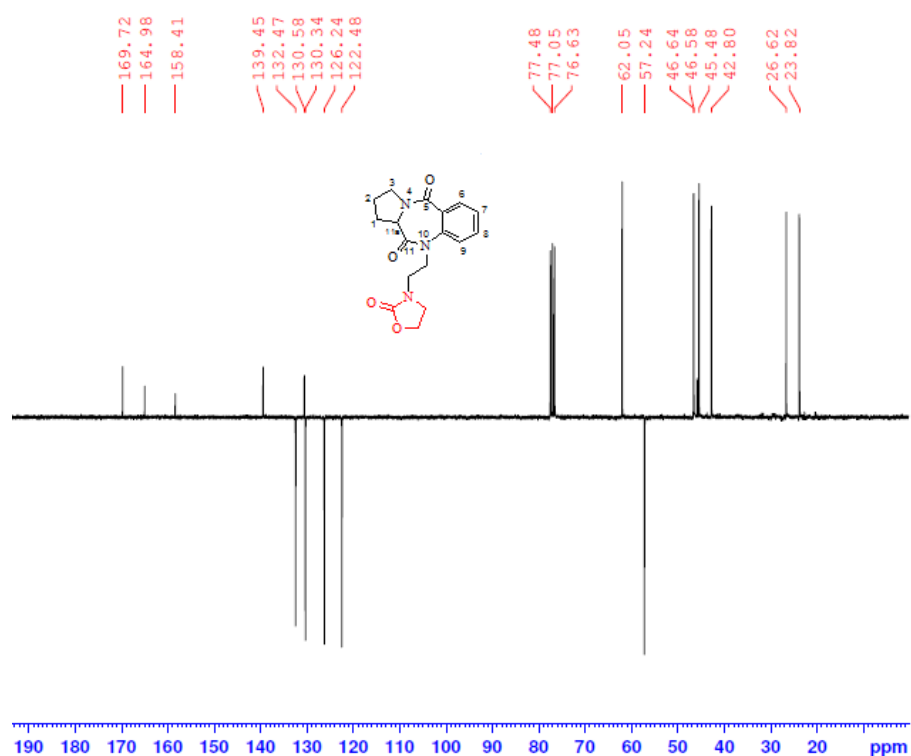


Figure 83 : Spectre RMN ^{13}C du composé 65 (CDCl_3).

III. Conclusion

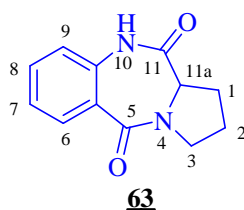
Au terme de ce chapitre, nous avons essayé de mettre au point un nouveau dérivé de la benzodiazépine qui est la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione par condensation de la L-proline sur l'anhydride isatoïque. Par la suite, nous avons montré que l'alkylation de ce noyau conduit dans les conditions standards de la catalyse par transfert de phase aux analogues de la PBD substitués par différents agents alkylants correspondants avec de très bons rendements. Les composés ainsi préparés ont été élucidés par spectroscopie de RMN ^1H et ^{13}C .

Cependant, l'introduction de groupements fonctionnels sur l'atome d'azote permettra d'engager ces molécules comme précurseurs dans la synthèse d'autres systèmes hétérocycliques renfermant des structures triazolique et isoxazolinique via des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. D'autre part, ces composés N-alkylés sont susceptibles de présenter une activité pharmacologique, une fois comparés à leurs analogues de point de vue structural et déjà mentionnés dans la littérature (chapitre précédent).

Partie expérimentale

Synthèse de la pyrrolobenzodiazépine par réaction de cyclo-condensation**Mode opératoire**

Dans un ballon de 250 ml surmonté d'un réfrigérant, on place 1g (61.34 mmol) de l'anhydride isatoïque, 0.7g (61.34 mmol) de la L-proline et 50 ml de DMF. Le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu est repris dans le DCM, puis lavé avec de l'eau distillée, et enfin séché et filtré. Une seconde évaporation a eu lieu, et le produit ainsi obtenu est recristallisé dans de l'éther.

Composé 63 : la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.

Rdt: 90%; **T_f** = 208°C; **Rf:** 0.3 (hexane/acétate d'éthyle 1:2).

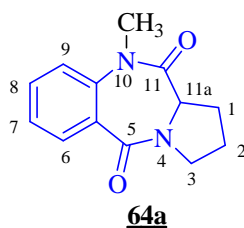
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8.78 (s, 1H, NH); 2.02-2.08 (m, 3H, CH₂ en 2, CH en 1); 2.76-2.80 (m, 1H, CH en 1); 3.60-3.66 (m, 1H, CH₂ en 3); 3.79-3.86 (m, 1H, CH₂ en 3); 4.09 (d, 1H, ³J = 6 Hz, CH en 11a); 7.05 (dd, 1H, ³J = 9 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, CH_{ar}); 7.27 (m, 1H, CH_{ar}); 7.48 (m, 1H, CH_{arom}), 8.01 (dd, 1H, ³J = 9.3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 171.21 (C=O); 165.38 (C=O); 127.21, 135.21 (C_{qar}); 120.97, 125.12, 131.20, 132.46 (CH_{ar}); 56.69 (C11a); 26.29 (C1); 23.51 (C2); 47.33 (C3).

Synthèses des composés par réaction d'alkylation dans les conditions de la CTP**Mode opératoire générale**

Dans un ballon de 100 ml, 400 mg (18.51.10⁻⁴ moles) de la pyrrolobenzodiazépine **63** sont mis en suspension dans 50 ml de DMF puis on ajoute successivement (22.21.10⁻⁴ moles) du carbonate de potassium et (1.85.10⁻⁴ moles) de BTBA. Le mélange est laissé sous agitation pendant 15 min, puis on additionne 1.2 éq de l'agent alkylant, après agitation à température ambiante pendant 48 heures. Les sels sont filtrés, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans le DCM. Le reste des sels est extrait avec de l'eau distillée et le mélange est séparé par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant/ hexane / acétate d'éthyle 1:2) puis recristallisé dans un mélange CH₂Cl₂/ hexane.

Composé 64a: *10-méthylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.*

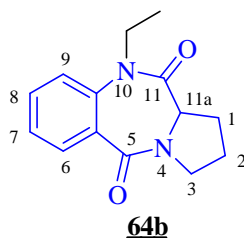


Rdt: 95%; **T_f** = 135°C; **Rf:** 0.46 (hexane/acétate d'éthyle 1:2).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1.05 (s, 3H, ³J = 7.2 Hz, CH₃); 1.48 (m, 2H, CH₂ en 2); 1.72 (m, 2H, CH₂ en 1); 3.39 (m, 2H, CH₂ en 3); 4.03 (d, 1H, ³J = 6 Hz, CH en 11a); 7.21-7.33 (m, 2H, 2 CH_{ar}); 7.51-7.56 (m, 1H, CH_{ar}); 7.92 (dd, 1H, ³J = 9.3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 13.77 (CH₃); 24.34 (C2); 26.74 (C1); 46.72 (C3); 57.19 (C11a); 139.48, 131.01 (C_{qar}); 165.08, 168.88 (C=O); 121.77, 125.56, 130.20, 132.07 (CH_{ar}).

Composé 64b: *10-éthylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.*

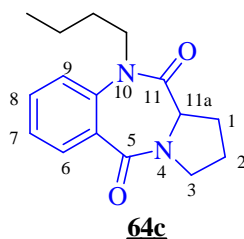


Rdt: 96%; **T_f** = 138°C; **Rf:** 0.44 (hexane/acétate d'éthyle 1:2).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1.2(t, 3H, ³J=7.1 Hz, CH₃); 1.98 (m, 2H, CH₂ en 2); 2.03 (m, 1H, CH₂ en 1); 2.73 (m, 1H, CH₂ en 1); 3.57, 4.16 (m, 2H, CH₂ en 3); 3.8 (m, 2H, N₁₀-CH₂); 4.03 (d, 1H, ³J=7.5 Hz, CH en 11a); 7.28-7.934 (m, 2H, 2 CH_{ar}); 7.50-7.55 (m, 1H, CH_{ar}); 7.91-7.94 (m, 1H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 13.52 (CH₃); 23.84 (C2); 26.64 (C1); 43.74 (N₁₀-CH₂); 46.55 (C3); 57.32 (C11a); 139.48, 131.01 (C_{qar}); 165.08, 168.88 (C=O); 122.25, 125.75, 130.27, 131.94 (CH_{ar}).

Composé 64c: *10-butylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.*

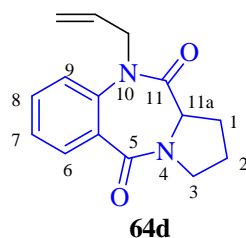


Rdt: 94%; **T_f** = 147°C; **Rf:** 0.44 (hexane/acétate d'éthyle 1:2).

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0.86 (t, 3H, ³J=7.2 Hz, CH₃); 1.28 (m, 2H, CH₂); 1.51 (m, 2H, CH₂); 2.03 (m, 2H, CH₂ en 2); 2.16 (m, 1H, CH₂ en 1); 2.73 (m, 1H, CH₂ en 1); 3.61 (m, 2H, N₁₀-CH₂); 3.81 (m, 1H, CH₂ en 3); 4.24 (m, 1H, CH₂ en 3); 4.03 (d, 1H, ³J=7.2 Hz, CH en 11a); 7.28-7.34 (m, 2H, CH_{ar}); 7.49-7.55 (m, 1H, CH_{ar}); 7.92 (dd, 1H, ³J = 9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH_{ar}).

RMN¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 13.60 (CH₃); 19.91, 29.67 (CH₂); 23.84 (C2); 26.64 (C1); 46.48 (N₁₀-CH₂); 48.07 (C3); 57.36 (C11a); 131.16, 139.48 (C_{qar}); 165.09, 169.22 (C=O); 122.54, 125.78, 130.22, 131.90 (CH_{ar}).

Composé 64d: 10-allylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione^[11].

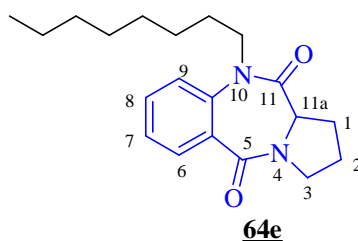


Rdt: 91%; **T_f** = 114°C; **Rf:** 0.51 (hexane/acétate d'éthyle 1:2).

RMN¹H (DMSO) δ (ppm): 1.92 (m, 3H, CH₂ en 2, CH en 1); 2.5 (m, 1H, CH en 1); 3.45, 3.6 (m, 2H, CH₂ en 3); 4.17 (d, 1H, ³J=7,5Hz, CH en 11a); 4.5 (m, 2H, N₁₀-CH₂); 5.04, 5.12 (m, 2H, =CH₂); 5.8 (ddt, 1H, -CH=); 7.3, 7.76 (m, 4H, CH_{ar}).

RMN¹³C (DMSO) δ (ppm): 23.8 (C2); 26.73 (C1); 46.69 (C3); 50.36 (N₁₀-CH₂); 57.05 (C11a); 164.58, 169.43 (C=O); 130.57, 139.82 (C_{qar}); 123.04, 125.84, 130.02, 132.47 (CH_{ar}); 133.99 (-CH=); 117 (=CH₂).

Composé 64e: 10-octylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.



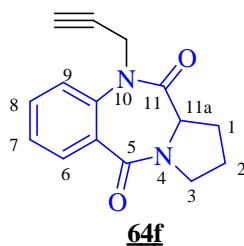
Rdt: 79%; **Rf:** 0.42 (hexane/acétate d'éthyle 1:2).

RMN¹H (DMSO) δ (ppm): 0.8 (t, 3H, ³J=6.6Hz, CH₃); 1.15 (s, 10H, 5(CH₂)); 1.47 (m, 2H, CH₂); 1.99 (m, 3H, CH₂ en 2, CH en 1); 2.66 (m, 1H, CH en 1); 3.5 (m, 2H, N₁₀-CH₂); 3.74,

4.16 (m, 2H, CH₂ en 3); 4.03 (d, 1H, ³J = 7.5 Hz, CH en 11a); 7.22-7.26 (m, 2H, CH_{ar}); 7.43-7.49 (m, 1H, CH_{ar}); 7.85 (dd, 1H, ³J = 9.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH_{ar}).

RMN ¹³C (DMSO) δ (ppm): 14.01 (CH₃); 22.53, 26.58, 27.85, 28.96, 29.07, 31.64 (CH₂); 23.79 (C₂); 26.60 (C₁); 46.44 (N₁₀-CH₂); 48.18 (C₃); 57.29 (C_{11a}); 131.07, 139.40 (C_{qar}); 165.02, 169.14 (C=O); 122.51, 125.71, 130.14, 131.88 (CH_{ar}).

Composé 64f: *10-propargylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.*

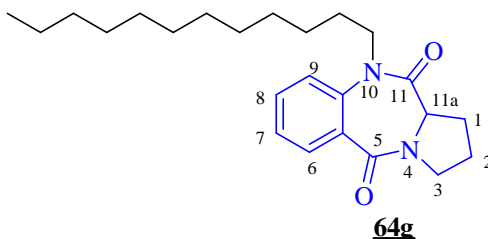


Rdt: 89%; **T_f:** 162°C; **Rf:** 0.44 (hexane/acétate d'éthyle 1:2).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2.06 (m, 3H, CH₂ of 2, CH en 1); 2.35 (t, 1H, ⁴J = 2.7 Hz, ≡CH); 2.78 (m, 1H, CH en 1); 3.59, 3.8 (m, 2H, CH₂ en 3); 4.10 (d, 1H, ³J = 6 Hz, CH en 11a); 4.25 et 4.82 (AB, 2H, ²J = 17.4 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, N₁₀-CH₂); 7.28, 7.66 (m, 3H, CH_{ar}), 7.94 (dd, 1H, ³J = 9.6 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 23.71 (C₂); 26.68 (C₁); 46.78 (C₃); 38.54 (N₁₀-CH₂); 57.23 (C_{11a}); 169.26, 165.05 (C=O); 129.94, 139.46 (C_{qar}); 121.41, 126.09, 130.35, 132.22 (CH_{ar}); 72.63 (≡CH); 79.13 (C≡).

Composé 65g: *10-dodecylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.*

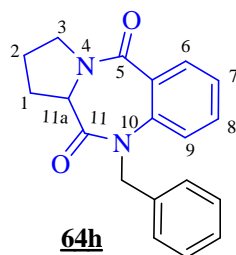


Rdt: 77%; **Rf:** 0.40 (hexane/acétate d'éthyle 1:2).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0.87 (t, 3H, ³J = 6.7 Hz, CH₃); 1.23 (m, 18H, 9(CH₂)); 1.55 (m, 2H, CH₂); 1.99 (m, 3H, CH₂ en 2); 2.13, 2.71 (m, 2H, CH₂ en 1); 3.58 (m, 2H, N₁₀-CH₂); 3.79, 4.2 (m, 2H, CH₂ en 3); 4.02 (d, 1H, ¹J = 7.5 Hz, CH en 11a); 7.26-7.93 (m, 4H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 14.09 (CH₃); 22.66, 27.92, 29.06, 29.31, 29.48, 29.49, 29.58, 31.88 (CH₂); 23.83 (C₂); 26.65 (C₁); 46.49 (N₁₀-CH₂); 48.29 (C₃); 57.34 (C_{11a}); 131.12, 139.47 (C_{qar}); 165.07, 169.20 (C=O); 122.52, 125.76, 130.21, 131.89 (CH_{ar}).

Composé 64h: *10-benzylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.*

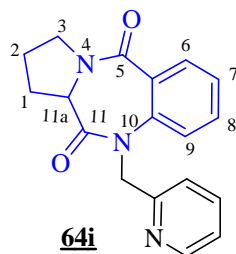


Rdt: 82%; **T_f:** 204°C; **Rf:** 0.50 (hexane/acétate d'éthyle 1:2).

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 1.92, 2.01 (m, 3H, CH₂ en 2, CH₂ en 1); 3.62 (m, 1H, CH₂ en 1); 3.46 (m, 2H, CH₂ en 3); 4.27 (d, 1H, J=7,8 Hz, CH en 11a); 5.03 (AB, 1H, ²J=16.2 Hz, N₁₀-CH₂); 5.27 (AB, 1H, ²J=16.2 Hz, N₁₀-CH₂); 7.08 (d, 2H, 2 CH_{ar}); 7.18-7.30 (m, 4H, 4 CH_{ar}); 7.43 (d, 1H, CH_{ar}); 7.51 (td, 1H, CH_{ar}); 7.69 (dd, 1H, ³J = 9.3 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, CH_{ar}).

RMN ¹³C (DMSO) δ (ppm): 23.83 (C₂); 26.81 (C₁); 46.68 (C₃); 50.62 (N₁₀-CH₂); 57.06 (C_{11a}); 164.59, 169.99 (C=O); 130.82, 137.72, 139.54 (C_{qar}); 132.44, 130.05, 128.95, 127.44, 127.04, 125.94, 123.04 (CH_{ar}).

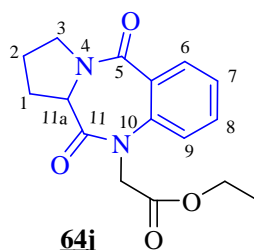
Composé 64i: *10-(pyridin-2-ylméthyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.*



Rdt: 79%; **T_f:** 155°C; **Rf:** 0.34 (hexane/acétate d'éthyle 1:2).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2.06 (m, 3H, CH₂ en 2, CH en 1); 2.74 (m, 1H, CH en 1); 3.62 (m, 1H, CH en 3); 3.87 (m, 1H, CH en 3); 4.23 (d, 1H, ³J= 7.5 Hz, CH en 11a); 5.06 (AB, 1H, ²J=16.2 Hz, N₁₀-CH₂); 5.27 (AB, 1H, ²J=16.2 Hz, N₁₀-CH₂); 7.16-7.32 (m, 4H, 4 CH_{ar}); 7.47-7.56 (m, 2H, 2 CH_{ar}); 7.63-7.66 (m, 1H, CH_{ar}); 7.94 (dd, 1H, ³J = 9.3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 23.79 (C₂); 26.75 (C₁); 46.57 (C₃); 54.71 (N₁₀-CH₂); 57.21 (C_{11a}); 131.15, 139.84, 156.58 (C_{qar}); 165.4, 169.8 (C=O); 121.77, 122.31, 122.88, 125.88, 149.38, 136.76, 132.17, 130.15 (CH_{ar}).

Composé 64j: *N*-(éthoxycarbonylméthyl)pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazépine-5,11-dione.

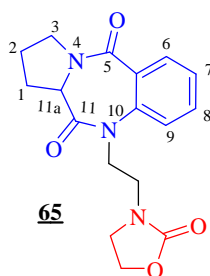
Rdt : 76% ; **T_f :** 156°C ; **Rf :** 0.36 (hexane/acétate d'éthyle 1:2).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1.31 (t, 3H, ³J=7.2 Hz, CH₃); 2.04 (m, 3H, CH₂ en 2, CH en 1); 2.72 (m, 1H, CH en 1); 3.57-3.83 (m, 2H, CH₂ en 3); 4.66 (d, 1H, CH en 11a); 4.17 - 4.32 (m, 4H, N₁₀-CH₂, O-CH₂); 7.20, 7.95 (m, 4H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 14.14 (CH₃); 23.71 (C₂); 26.63 (C₁); 46.75 (C₃); 51.43 (N₁₀-CH₂); 57.01 (C_{11a}); 61.78 (O-CH₂); 130.25, 139.66 (C_{q,ar}); 165.10, 168.92, 169.76 (C=O); 121.94, 126.21, 130.22, 132.31 (CH_{ar}).

Synthèse d'oxazolidinone par réaction d'alkylation dans les conditions de la CTP

A une solution de la pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazépine-5,11-dione (0.65 mmole), carbonate de potassium (0.92 mmole), on ajoute le bromure de tétra-*n*-butyl ammonium (0.1 mmole) et 1.3 équivalent du chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine. Le mélange est porté à reflux pendant 48h sous agitation magnétique. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est extrait avec le dichlorométhane puis évaporé sous vide. Ainsi, le produit obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant hexane / acétate d'éthyle 2:1).

Composé 65 : *N*-(éthylloxazolidin-2-one)pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazépine-5,11-dione

Rdt: 65%; **Rf:** 0.57 (hexane/acétate d'éthyle 1:1).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1.9-2.13 (m, 4H, CH₂ en 2, CH₂ en 1); 3.42-3.46 (m, 3H, CH en 3 et NCH₂); 3.47-3.54 (m, 2H, NCH₂); 3.72-3.89 (m, 1H, CH₂ en 3); 4.01-4.23 (m, 5H, N₁₀CH₂,

OCH₂ et CH en 11a); 7.28-7.37 (m, 2H, 2CH_{ar}); 7.54-7.56 (m, 1H, CH_{ar}); 7.93 (dd, 1H, ³J = 9.3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 23.82 (C2); 26.62 (C1); NCH₂ (42.80); N₁₀CH₂ (45.48); NCH₂ (46.58); 46.64 (C3); 57.24 (C11a); 62.05 (OCH₂); 130.58, 139.45 (C_{qar}); 158.41, 164.98, 169.72 (C=O); 122.48, 126.24, 130.34, 132.47 (CH_{ar}).

REFERENCES

- [1] A. Kamal et D.E. Thurston, *Tetrahedron letters*, 30: 6221 (1989).
- [2] P. Caubere, le transfert de phase et son utilisation en synthèse organique, Masson, (1982).
- [3] H. Benzeid, K. Khedid, S. Hassani, R. Charof and E.M. Essassi. Antibacterial activity of ethylpyrrolobenzodiazepines. *Int. J. Agri.Biol.*, 10: 541–5, (2008).
- [4] Chammache Malika, « Synthèse de nouveaux dérivés de la diazépine et pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine. Evaluation de leurs propriétés biologiques et complexantes », Thèse de doctorat en Chimie Organique, Université Mohammed V, Rabat, 2003, 238 p.
- [5] H. Benzeid, E.M. Essassi, N. Saffon, B. Garrigues, Ng, S.W., 10-Allyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-5,11(10H,11aH)-dione, *Acta Cryst.* E65, o2322 (2009).
- [6] P. K. Reddy, K. Mukkanti, D. M. Rao, (2013). *Oriental Journal of Chemistry*, 29, 1015-1019 (2013).
- [7] a) Kakeya. H.; Morishita. M.; Koshino. H.; Morita. T.; Kobayashi. K.; Osada. H. *J. Org. Chem.*, 64, 1052 (1999). b) Kakeya, H.; Morishita, M.; Kobinata. K.; Osono. M.; Ishizuka. M.; Osada. H. *J. Antibiot.* 51, 1126 (1998). c) Drautz. H.; Zähler. H.; Kupfer. K.; Keller-Schierlein. W.; *Helv. Chim. Acta*, 64, 1752 (1981). d) Grabley. S.; Kluge. H.; Hoppe. H-U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 26, 690 (1987). e) Ager. D. J.; Prakash. I.; Schaad. D.R.; *Aldrichimica Acta*, 1997, 30, 3. f) Evans. D.A.; Ennis. M.D.; Mathre. D.J. *J. Am. Chem. Soc.* 104, 1737 (1982). g) Evans. D.A.; Dow. R.L.; Shih. T.L.; Takacs. M.; Zahler. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 5290 (1990). h) Evans. D. A.; Mathre. D.J.; Scott. W.L.; *J. Org. Chem.* 50, 1830 (1985). i) Gage. J.R.; Evans. D.A.; *Org. Synth.*, 68, 77 (1989). k) Sibi. M.P.; Jasperse. C.; Ji, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 10779 (1995). l) Sibi. M. P. *Aldrichimica Acta.*, 32, 93 (1999). m) Sibi. M.P.; Porter. N.A. *Acc. Chem. Res.*, 32, 163-171 (1999).
- [8] Zappia. G.; Gacs-Baitz. E.; Delle Monache. G.; Misiti. D.; Nevola. L.; Botta. B. *Current Organic Synthesis.*, Vol. 4, No. 1, 238 (2007).
- [9] a) Kakeya. H.; Morishita M.; Koshino. H.; Morita T.; Kobayashi. K.; Osada. H.; *J. Org. Chem.*, 64, 1052 (1999). b) Kakeya, H.; Morishita, M.; Kobinata, K.; Osono, M.; Ishizuka, M.; Osada, H. *J. Antibiot.*, 51, 1126 (1998).
- [10] Grabley. S.; Kluge. H.; Hoppe. H-U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 26, 690 (1987).
- [11] Ager. D. J.; Prakash. I.; Schaad. D.R. *Aldrichimica Acta.*, 30, 3-12 (1997).
- [12] D.A. Evans et E.J. Weber; *Am. Chem. Soc.*, 108, 6757 (1986).
- [13] Sudo. A.; Morioka, Y.; Koizumi, E.; Sanda, F.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.* 44, 7889 (2003).
- [14] I. Cherif Alaoui, Y. Kandri Rodi, A. Haoudi, E. M. Essassi & S. Obbade, *J. mar. Chim. Heterocycl*, 9, 68 (2010).

**CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE NOUVEAUX SYSTÈMES
POLYHÉTÉROCYCLIQUES PAR CYCLOADDITION
DIPOLAIRE-1,3**

I. Introduction

Plusieurs grandes tendances de recherches se sont développées concernant le motif PBD. Pour notre part, nous nous sommes orientés vers la synthèse de nouveaux analogues de la PBD et plus particulièrement sur la préparation de composés polyhétérocycliques fonctionnalisés et ceci par l'intermédiaire de réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

II. Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 sur la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione

1. Etude bibliographique sur réactions de cycloaddition avec la PBD

Afin d'étudier la condensation des différents sites dipôlarophiles par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, Chammache ^[1] a examiné l'action du chlorobenzaldoxime sur la PBD **64d** (schéma 70). La réaction a conduit au composé **66a** issu d'une addition sur la double liaison allylique.

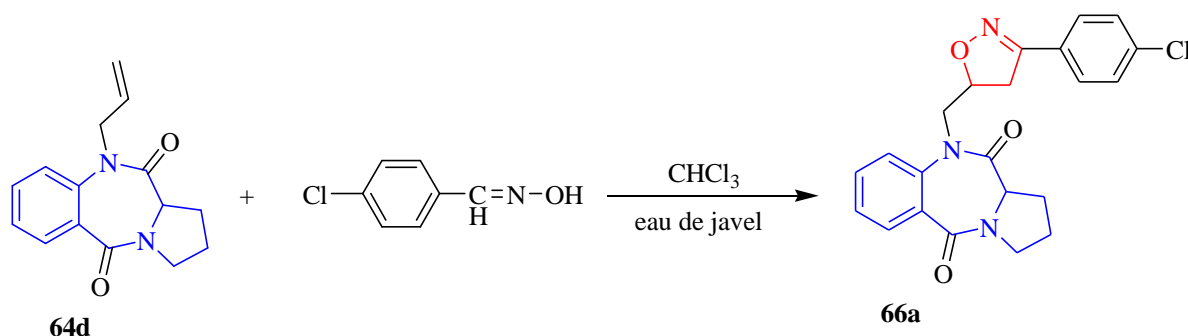


Schéma 70 : Action du nitrile oxyde sur N-allylpyrrolobenzodiazépine.

Par ailleurs, la condensation mole à mole de la diphénylnitrilimine sur la 10-allylpyrrolo [2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione **64d** dans le THF en présence de la triéthylamine ne conduit pas à la 10-pyrazolylméthylpyrrolobenzodiazépine-5,11-dione **67b** attendue, mais plutôt à son homologue la 10-pyrazolylméthylpyrrolobenzodiazépine-5,11-dione **67a** ^[1] (schéma 71).

La formation du composé **67a** peut être expliquée, tout d'abord, par une cycloaddition classique de la DPNI sur le groupe allyle du composé **64d** conduisant au cycloadduit **67b**. Ce dernier subit une déshydrogénation afin d'obtenir la pyrazolylméthylpyrrolobenzodiazépine **67a**, qui est aromatique et donc plus stable.

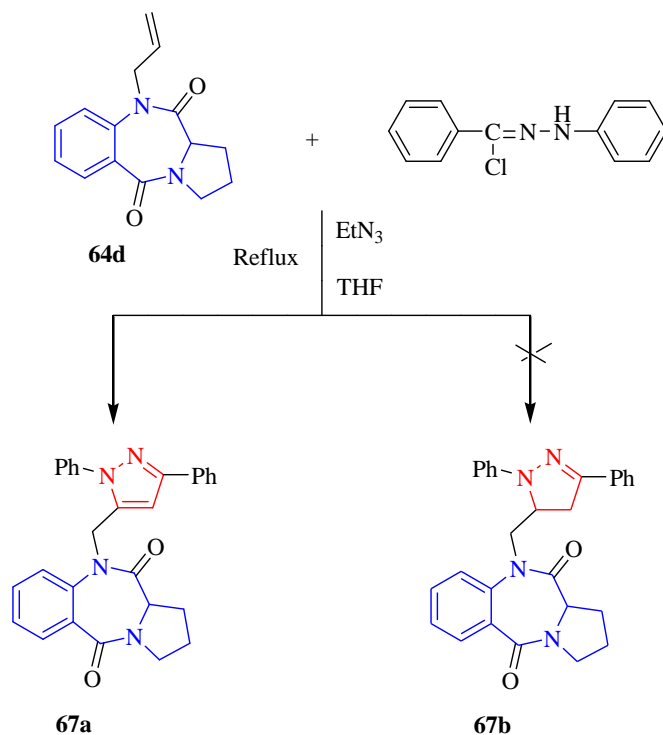


Schéma 71 : Action du nitrilimine sur la N-allylpyrrolobenzodiazépine.

De même, l'obtention du composé 11-allylmercapto-2',4'-diphényl-spiro(1,3,4-thiadiazole-[5,5']-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine **67c** par réaction de la DPNI générée, in situ, sur la 11-allylsulfanyl[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-thione dans le THF à reflux (schéma 72), était plus favorable par rapport à l'action de la diphénylnitrilimine sur le groupe allyle ou l'imine pour générer le composé **67d** [2].

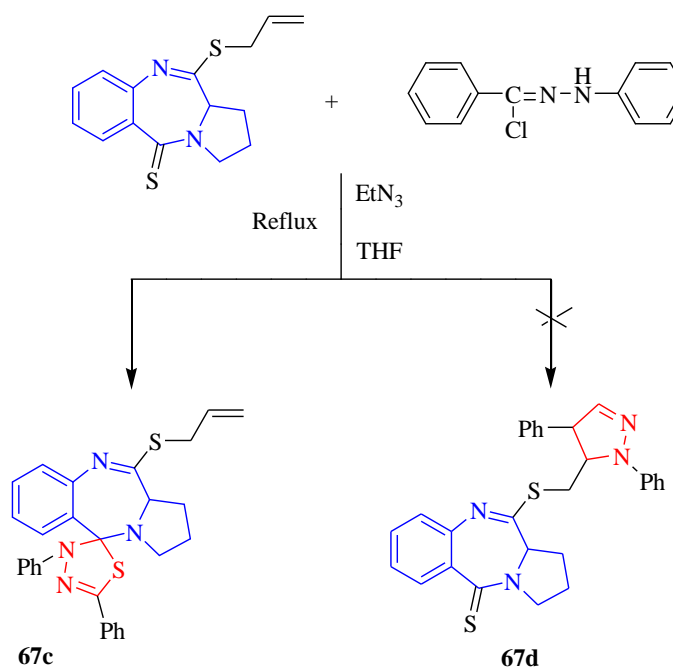


Schéma 72 : Action du nitrilimine sur la S-allylpyrrolobenzodiazépine.

Contrairement aux nitrilimines, l'action du nitriloxyde, libéré in situ, sur le composé de départ en présence de l'eau de javel ne conduit nullement au cycloadduit attendu mais à la pyrrolo [2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione **63** et à l'isothiocyanate d'aryle **67e** [21] (schéma 73).

La formation de ce produit peut s'expliquer par l'élaboration du cycloadduit [A] de type spiro, obtenu par l'attaque du dipôle au niveau de la double liaison C=S et l'hydrolyse de la liaison C₁₁-S. Ainsi, le cycle oxathiazole formé est instable, et subit une ouverture pour donner la pyrrolobenzodiazépine à côté de l'isothiocyanate d'aryle.

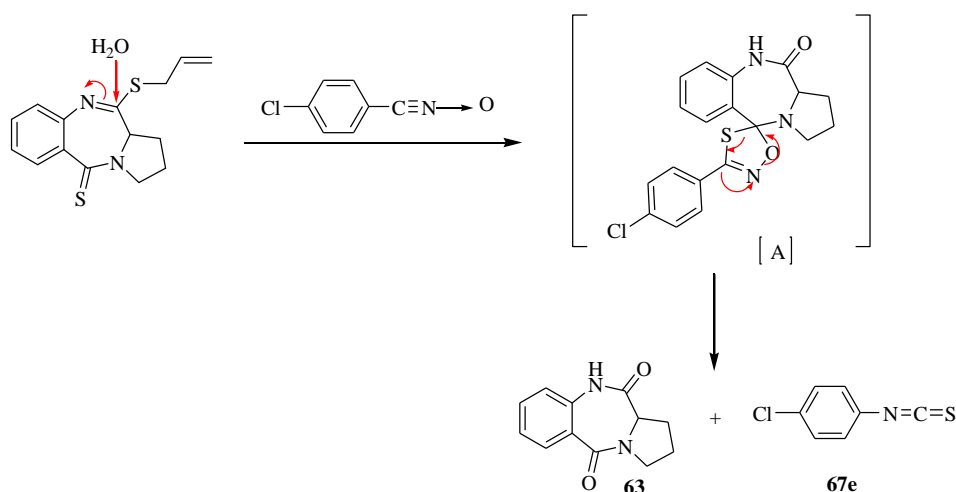


Schéma 73 : Action de l'oxyde de nitrile sur la S-allylpyrrolobenzodiazépine.

D'autre part, lorsque le N-propargylPBD (**64f**) est amené à réagir avec le benzylazide au reflux de l'éthanol, a permis l'isolement de deux régioisomères : le 1,4-triazole **68a** et le 1,5-triazole **68b** [1] (schéma 74).

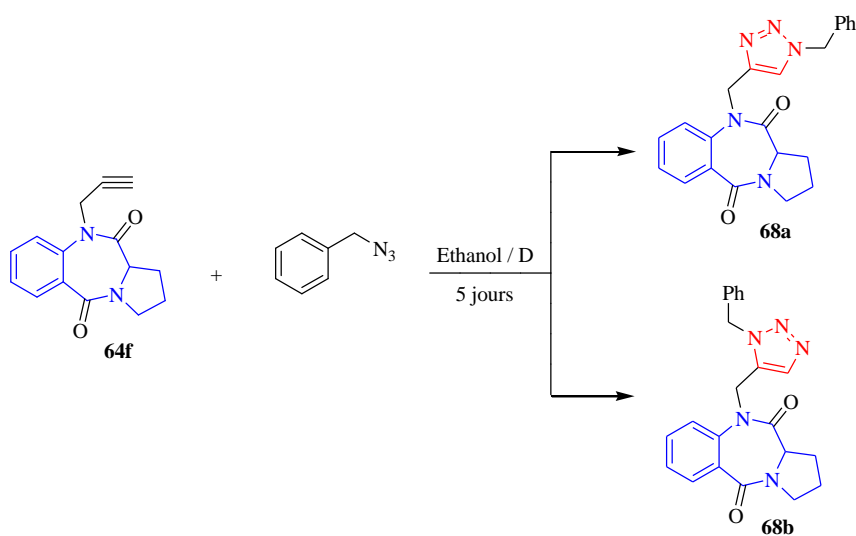


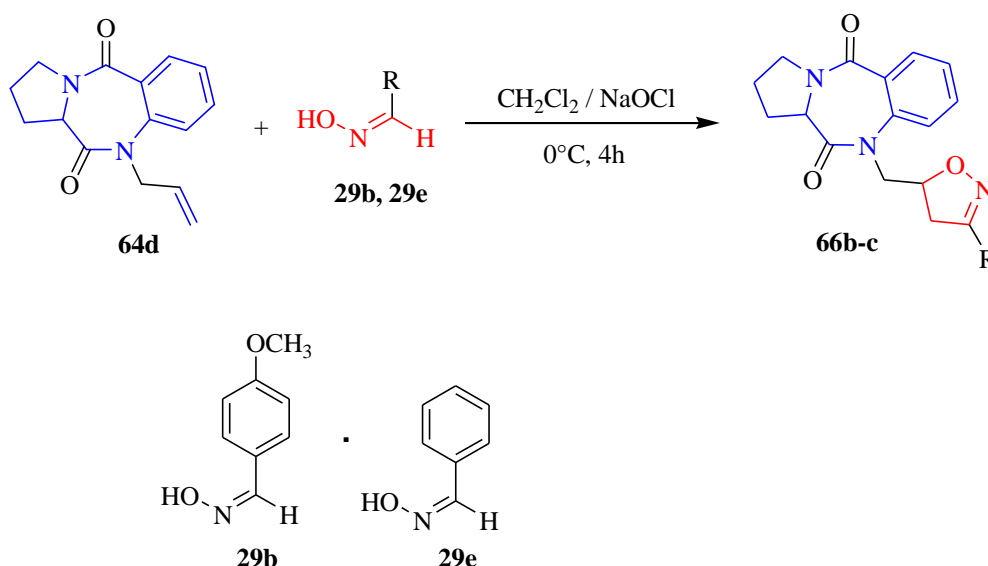
Schéma 74 : Principe d'une réaction de cycloaddition dipolaire (cycloaddition [2 + 3]).

En continuation de ces travaux, nous avons axé nos investigations sur la synthèse de nouveaux systèmes polyhétérocycliques en adoptant la réaction d'addition-cyclocondensation des oxydes de nitrile et des alkylazides sur les dérivés de la PBD.

2. Condensation de la N-allylpBD avec l'oxyde de nitrile

Les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 entre la 10-allylpyrrolo [2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione **64d** et un équivalent des oximes **29b** et **29e** ont été réalisées dans un mélange biphasique chloroforme-eau de javel à une température qui varie entre -15 et 0°C pendant 4h (schéma 75).

Après purification par chromatographie sur gel de silice, les produits obtenus **66b** et **66c** ont été isolés avec des rendements satisfaisants, caractérisés par RMN ^1H et ^{13}C .



*Schéma 75 : Réaction de synthèse des composés isoxazoliniques **66b** et **66c**.*

L'analyse du spectre RMN ^1H du composé **66b** (figure 84), montre en particulier, outre que les signaux du noyau pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione, un signal massif d'intégration 1H attribué au proton isoxazolinique à 5.30 ppm, deux protons méthyléniques entre 2.68 et 3.10 ppm. Ainsi, on note la présence de plusieurs signaux caractéristiques aux neufs protons aromatiques.

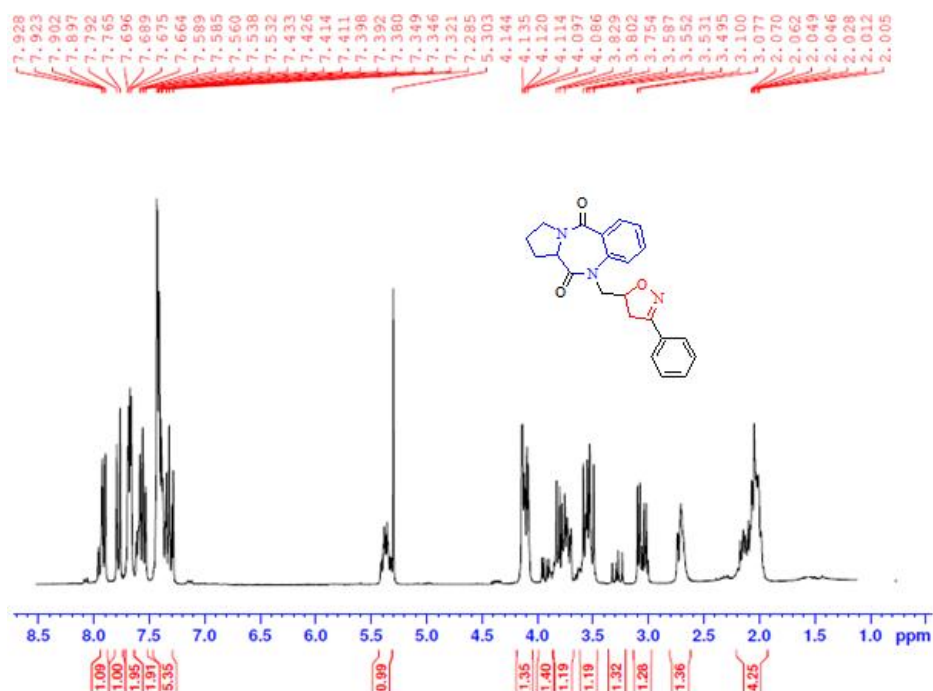


Figure 84: Spectre RMN ^1H du composé **66b** (CDCl_3).

Le spectre RMN du carbone du même composé (figure 85) exhibe des signaux à champ fort assignés aux carbones de CH_2 isoxazolinique et N_{10}CH_2 à 38.83 et 55.24 ppm. On observe, entre autres, les signaux correspondants aux carbones tertiaires aromatiques.

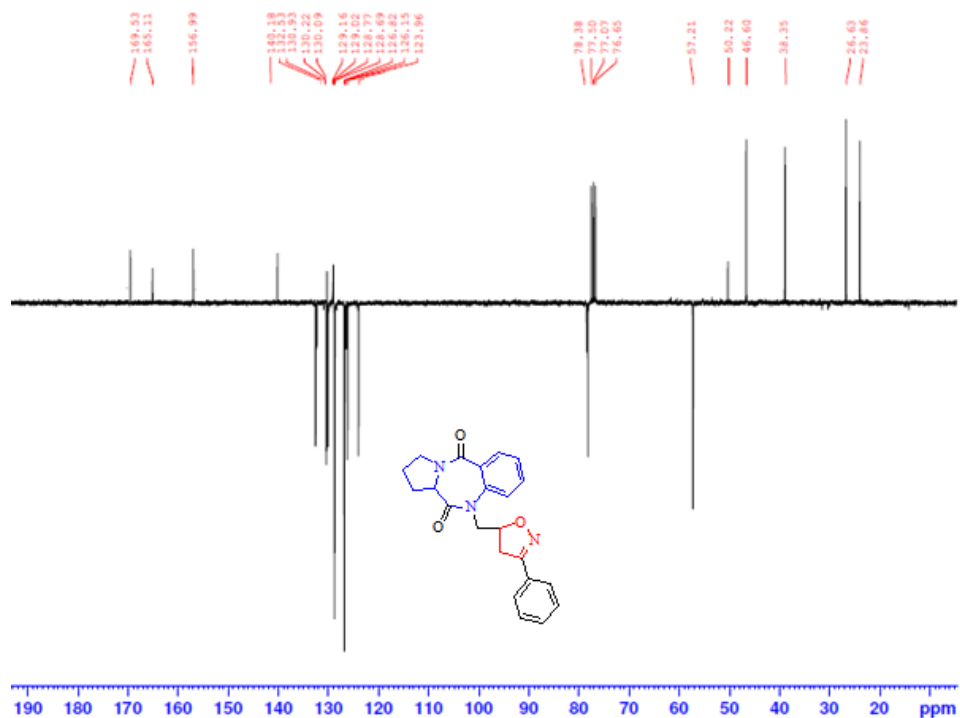


Figure 85 : Spectre RMN ^{13}C du composé **66b** (CDCl_3).

Sur le spectre RMN ^1H du composé **66c** (figure 86), on note que les protons du groupement CH_2 du cycle isoxazolinique résonnent sous forme d'un massif dans l'intervalle 2.76 et 2.96 ppm, ceux portés par l'atome d'azote en position 10 apparaissent sous forme d'un doublet dédoublé à 3.01 ppm avec une constante de couplage $^2\text{J} = 17.1$ Hz et $^3\text{J} = 6.9$ Hz. On observe également à 5.27 ppm un massif attribué au proton CH de l'isoxazoline, et un signal singulet d'intégration 3H caractéristique au groupement méthoxy à 3.81 ppm.

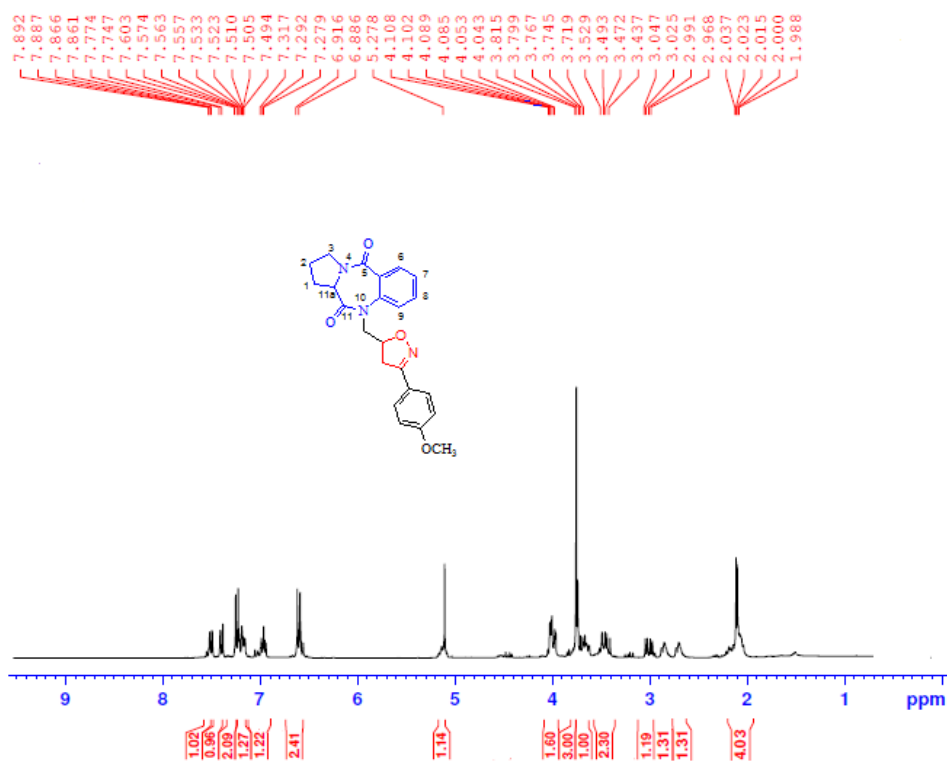


Figure 86 : Spectre RMN ^1H du composé **66c** (CDCl_3).

Le spectre RMN ^{13}C de ce composé (figure 87) met en évidence des signaux à 38.75, 78.09 ppm attribuables aux carbones du cycle isoxazolinique, un signal à 55.21 ppm relatif au CH_2 porté par l'azote en position 10 et un signal relatif au groupement méthoxy à 55.36 ppm, ainsi que des signaux correspondants aux protons aromatiques raisonnant entre 114.12 et 132.33 ppm.

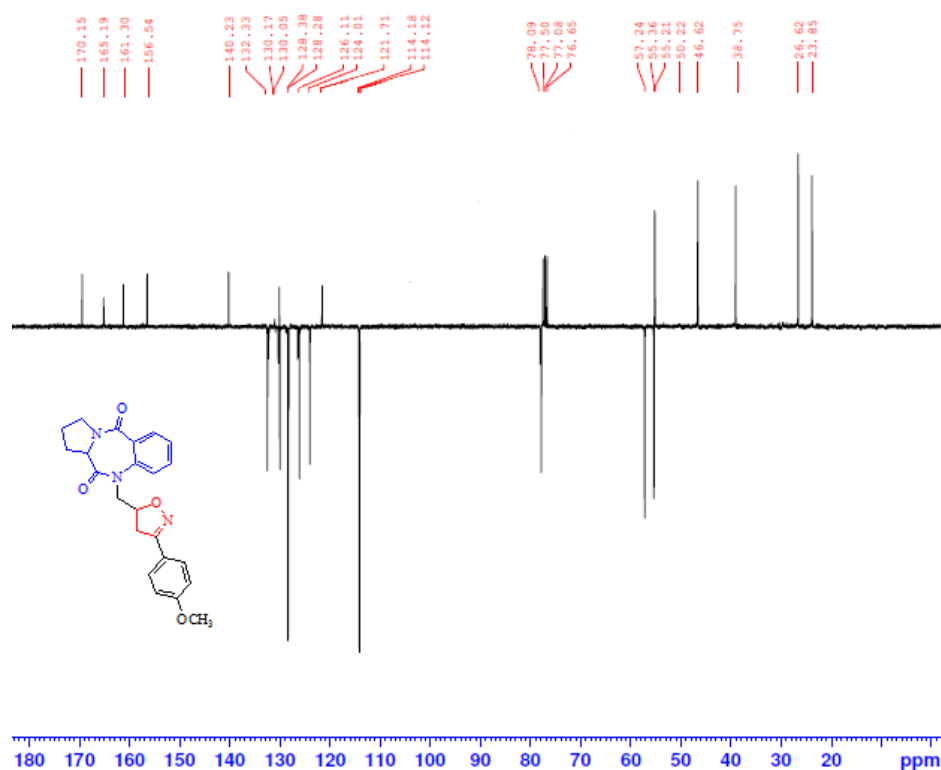


Figure 87 : Spectre RMN ^{13}C du composé **66c** (CDCl_3).

3. Condensation de la N-propargylPBD avec les azotures

L'action des azides préparés auparavant (pages 50 et 51, partie I, chapitre III) sur le composé **64f** s'effectue dans un mélange éthanol/eau (1 :1) en présence du Cu(I) comme catalyseur à température ambiante pendant 6 heures (schéma 76). Les produits ainsi obtenus sont purifiés par chromatographie sur gel de silice.

Les structures des composés ont été élucidées grâce à la RMN ^1H et ^{13}C .

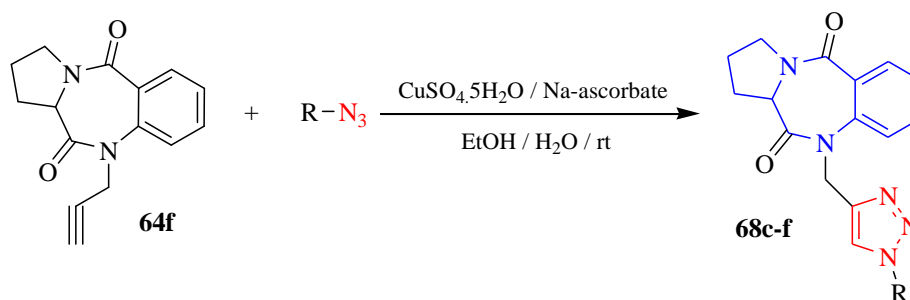


Schéma 76 : Réaction de synthèse des composés triazoliques **68c-f**.

La disparition des signaux caractérisant les protons propargyliques est évidente à l'examen des spectres RMN proton (figure 88). En revanche, la présence du noyau triazole pour le composé **68d** est caractérisée par l'apparition d'un singulet vers 7.28 ppm correspondant au signal du proton triazolique et d'un quadruplet à 5.56 ppm correspondant au signal des

protons CH₂ du côté pyridinique. Ainsi, on note la présence de plusieurs signaux entre 7.08 et 8.5 ppm correspondant aux huit protons aromatiques.

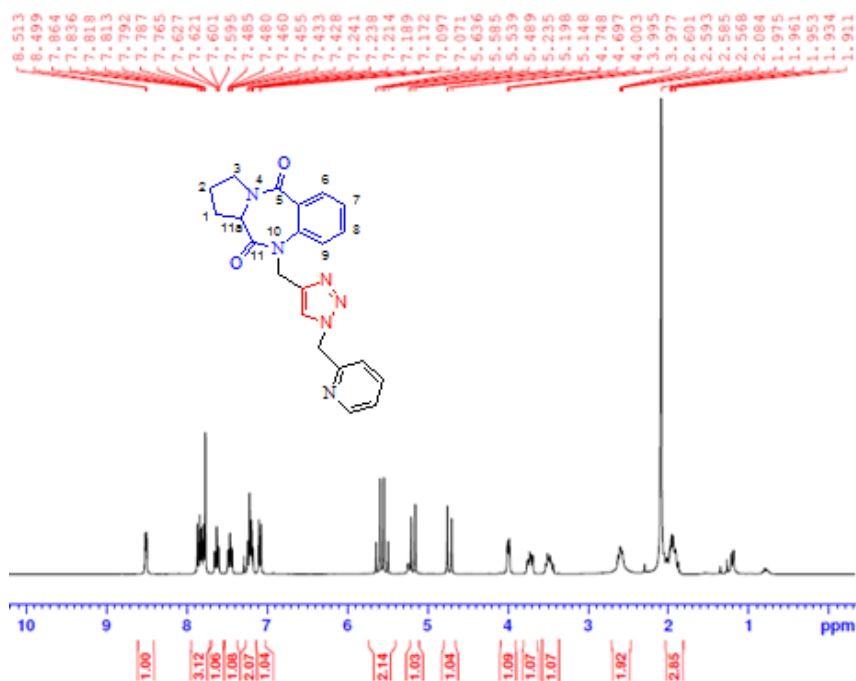


Figure 88 : Spectre RMN ¹H du composé 68d (CDCl₃).

On relève sur le spectre RMN ¹³C (figure 89) deux signaux à 45.34 et 57.06 ppm attribuables respectivement aux N₁₀CH₂ et CH₂ pyridinique. Le composé se caractérise par un carbone tertiaire triazolique vers 124.88 ainsi que quatre carbones quaternaires à 129.76, 139.99, 144.15 et 154.24 ppm.

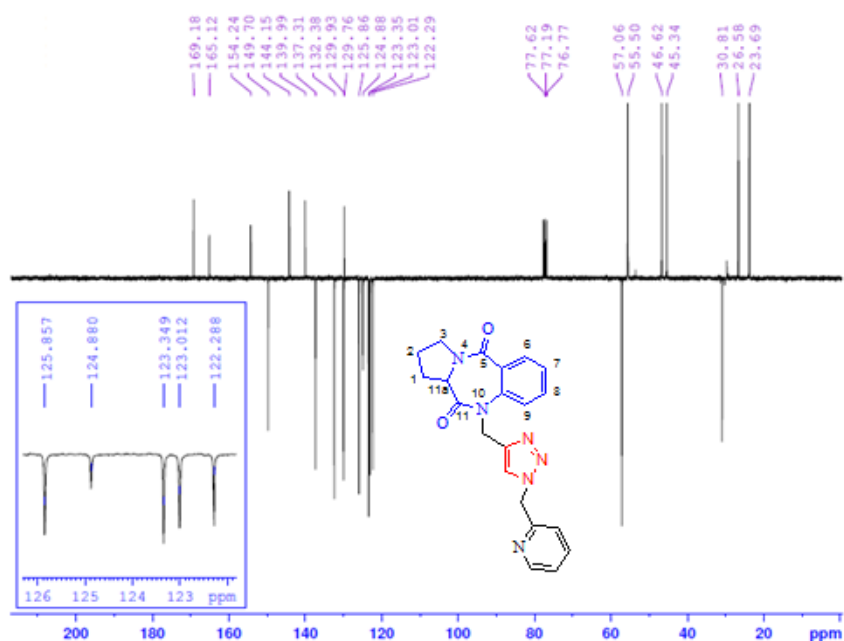


Figure 89 : Spectre RMN ¹³C du composé 68d (CDCl₃).

L'analyse spectrale RMN proton du composé **68e** (figure 90) montre entre autres, les quatre singlets à 1.96, 2.03, 2.06 et 2.14 ppm relatifs aux douze protons des quatre groupements acétyles. Un singlet à 7.28 ppm assigné au proton triazolique et un doublet à 5.39 ppm caractéristique au proton du carbone anomérique du glucopyranosyle.

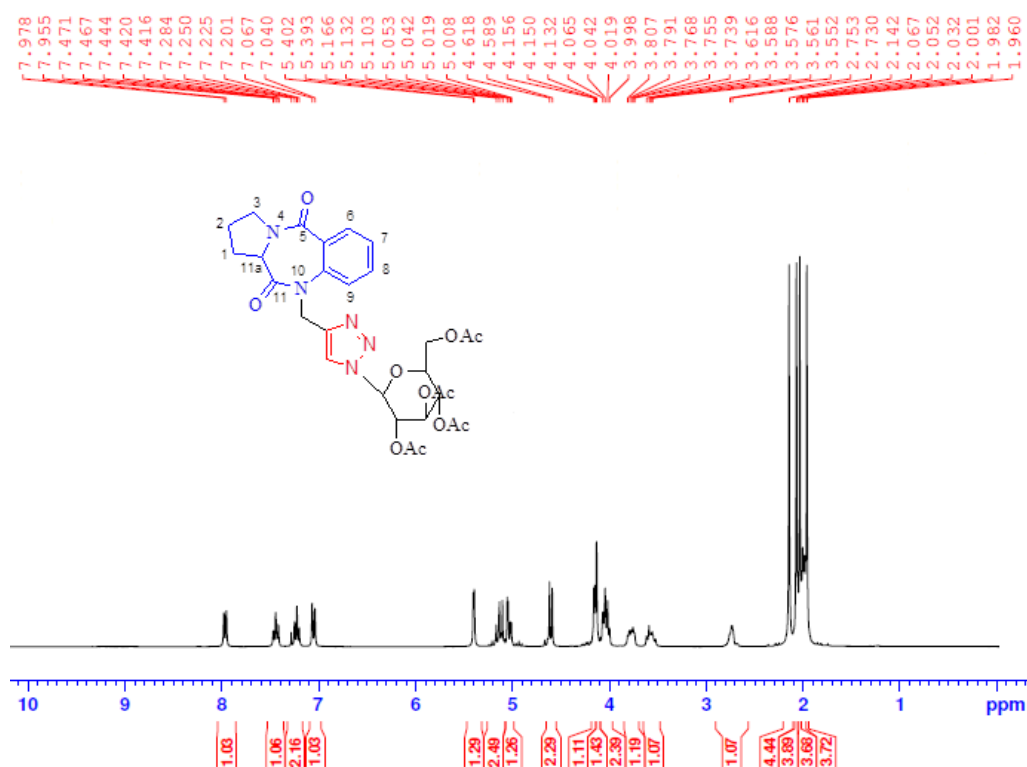


Figure 90 : Spectre RMN ^1H du composé **68e** (CDCl_3).

Sur le spectre de la RMN ^{13}C (figure 91), on observe en particulier, la présence de six signaux à 165.43, 169.38, 169.99, 170.13, 170.38 et 171.33 correspondants aux fonctions carbonyles, comme on peut signaler la présence de quatre signaux à 20.49, 20.58, 20.63 et 20.64 relatifs aux groupements méthyles. Les corrélations de la RMN 2D (figure 92) ont confirmé la structure de ce composé.

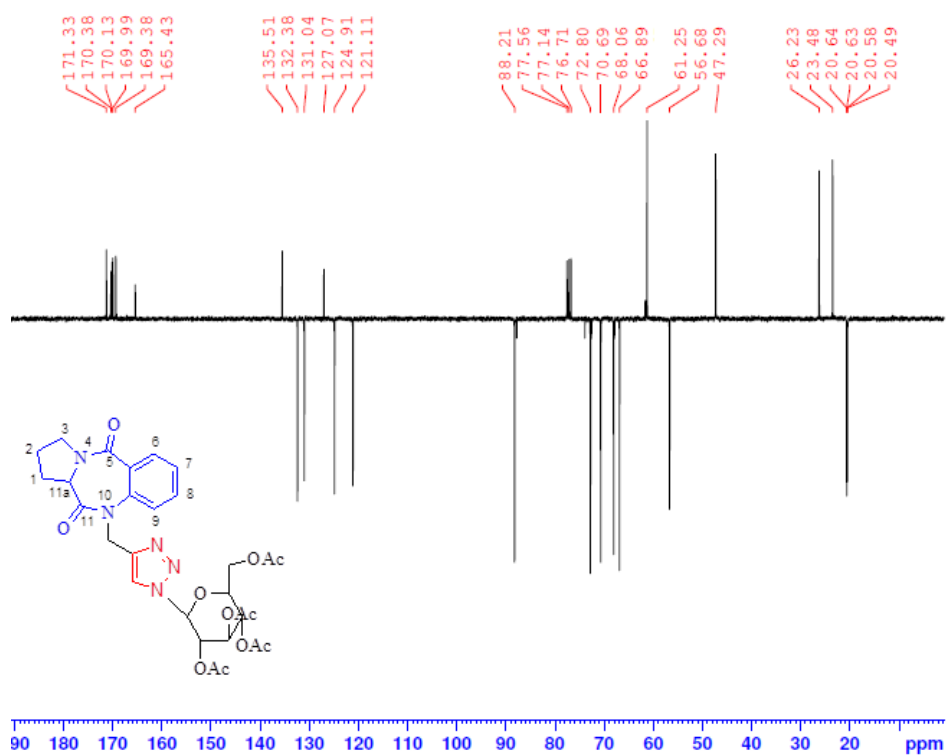
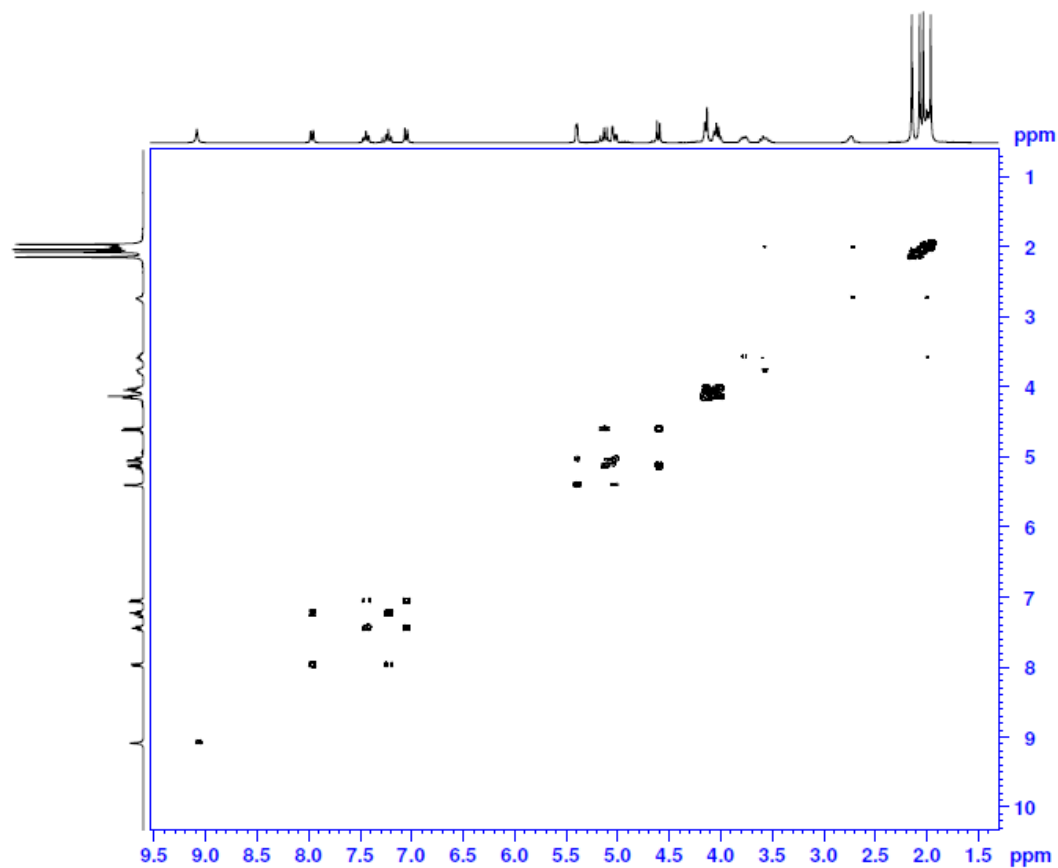


Figure 91 : Spectre RMN ^{13}C du composé **68e** (CDCl_3).



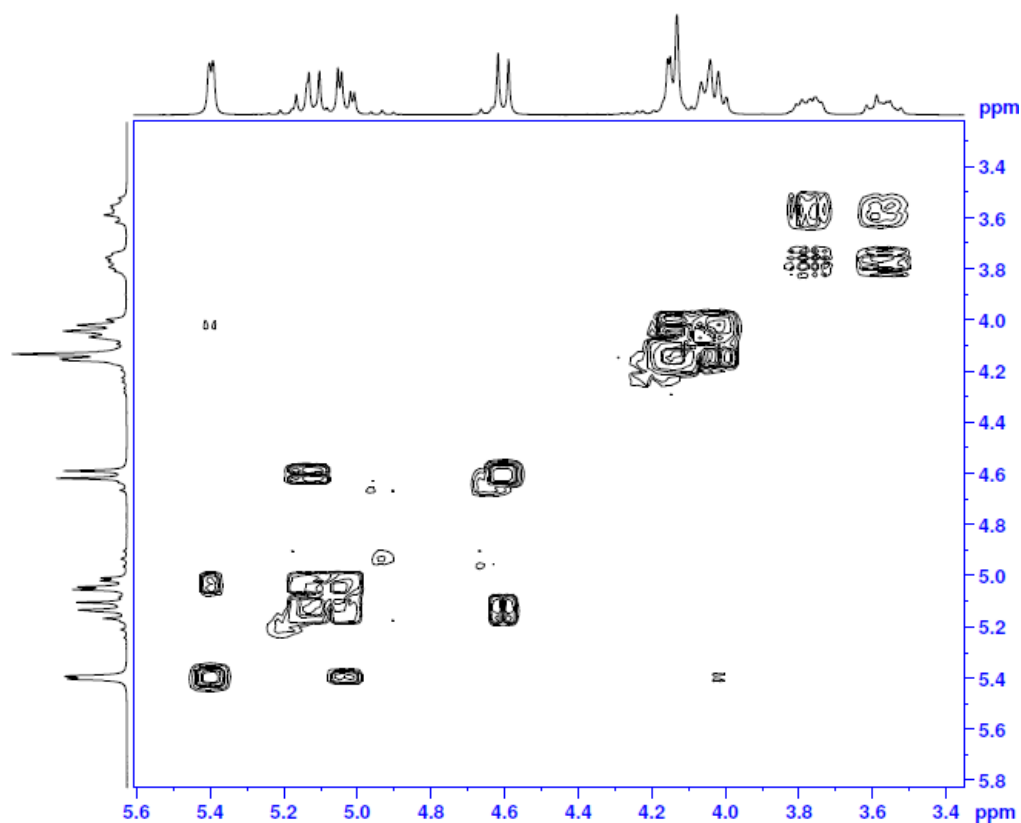


Figure 92 : Spectre 2D homonucléaire du composé **68e** (CDCl_3).

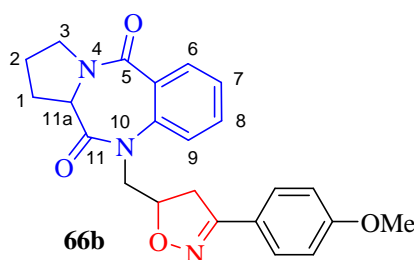
III. Conclusion

Compte tenu de ces résultats, la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 apparaît intéressante pour la préparation d'une grande variété d'hétérocycles fonctionnalisés. Nous avons donc choisi de l'utiliser pour préparer nos composés cibles impliquant l'usage de divers hétérocycles pour une évaluation biologique.

Partie expérimentale

Protocol général de la cycloaddition dipolaire-1,3

Dans un ballon de 100 ml, on dissout un équivalent du composé **64d** et (1.4 éq) d'oxime (**29b**, **29e**) dans 20 ml de chloroforme, puis on ajoute, goutte à goutte à 0°C et sous agitation forte, 6 ml d'une solution du NaOCl (eau de javel 24°). L'agitation est maintenue pendant 4 heures. Ensuite, la phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre, concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle : 4/1).

Composé 66b : 10-((3'-(p-méthoxyphényl)isoxazolin-5'-yl)méthyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione

Formule chimique : C₂₃H₂₃N₃O₄

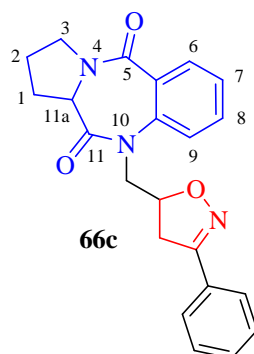
Masse molaire : 405.17 g. mole⁻¹

Aspect physique : huile jaune

Rdt (%): 80%, **Rf** : 0.46 (hexane/ acétate d'éthyle 3 :1)

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 1.98-2.03 (m, 4H, CH₂ en 2 et 1); 2.61-2.76 (m, 1H, CH₂_{isoxazoline}); 2.77-2.96 (m, 1H, CH₂_{isoxazoline}); 3.01 (dd, 1H, ²J= 17.1 Hz, ³J= 6.9 Hz, N₁₀CH₂); 3.43-3.52 (m, 2H, CH₂ en 3); 3.75 (dd, 1H, ²J= 14.4 Hz, ³J= 7.8 Hz, N₁₀CH₂); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 4.04-4.10 (m, 1H, CH en 11a); 5.27 (m, 1H, CH_{isoxazoline}); 6.9 (d, 2H, ³J= 9 Hz, CH_{ar}); 7.29 (m, 1H, CH_{ar}); 7.53 (m, 1H, CH_{ar}); 7.58 (d, 2H, ³J= 8.7 Hz, CH_{ar}); 7.74-7.89 (m, 2H, 2CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 23.85 (C₂); 26.62 (C₁); 38.75 (CH₂_{isoxazoline}); 46.62 (C₃); 55.21 (N₁₀CH₂); 55.36 (OCH₃); 57.24 (C_{11a}); 78.09 (CH_{isoxazoline}); 114.12, 114.18, 124.01, 126.11, 128.28, 128.38, 130.05, 132.33 (CH_{ar}); 121.71, 130.17, 140.23, 156.54, 161.30 (C_q); 165.19, 170.15 (C=O).

Composé 66c : 10-((3'-phényl)isoxazolin-5'-yl)méthyl)pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazépine-5,11-dione

Formule chimique : $C_{22}H_{21}N_3O_3$

Masse molaire : 375.16 g. mole⁻¹

Aspect physique : huile jaune

Rdt (%): 78%, **Rf** : 0.48 (hexane/ acétate d'éthyle 3 :1)

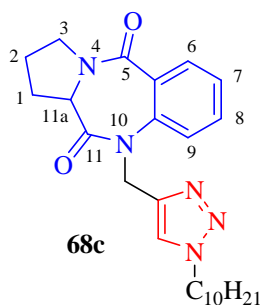
RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 2-2.07 (m, 4H, CH₂ en 2 et 1); 2.68-2.73 (m, 1H, CH₂_{isoxazoline}); 3-3.10 (m, 1H, CH₂_{isoxazoline}); 3.25 (dd, 1H, ²J= 16.8 Hz, N₁₀CH₂); 3.49-3.58 (m, 2H, CH₂ en 3); 3.92 (dd, 1H, ²J= 18.9 Hz, ³J= 5.1 Hz, N₁₀CH₂); 4.08-4.14 (m, 1H, CH en 11a); 5.30 (m, 1H, CH_{isoxazoline}); 7.28-7.43(m, 5H, 5CH_{ar}) ; 7.53-7.58 (m, 1H, CH_{ar}) ; 7.66-7.69 (m, 1H, CH_{ar}); 7.76-7.79 (m, 1H, CH_{ar}); 7.89-7.90 (m, 1H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 23.86 (C₂); 26.63 (C₁); 38.83 (CH₂_{isoxazoline}); 46.60 (C₃); 55.24 (N₁₀CH₂); 57.21 (C_{11a}); 78.38 (CH_{isoxazoline}); 123.96, 126.15, 126.74, 126.82, 128.69, 128.77, 130.09, 131.13, 132.32 (CH_{ar}); 129.16, 130.93, 138.70, 156.99(C_q); 165.11, 170.20 (C=O).

Protocol général de la cycloaddition dipolaire-1,3 (CuAAC)

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 1 éq du composé **64f** et (1 éq) d'azoture (**28a**, **28c**, **28d** ou **28e**) dans un mélange d'eau et éthanol (H₂O/EtOH) à température ambiante. On rajoute le sulfate de cuivre pentahydrate CuSO₄ · 5H₂O (0,5 éq) et l'ascorbate de sodium (1 éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 heures, puis évaporé sous vide. De l'eau distillée est ensuite ajoutée au produit résiduel qui est ensuite extrait au dichlorométhane 3 fois. La phase organique est séchée au Na₂SO₄, puis filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange d'acétate d'éthyle / hexane (2/1).

Composé 68c: *10-((1'-decyl-1H-1,2,3-triazol-4'-yl)méthyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione*



Formule chimique : $C_{25}H_{35}N_5O_2$

Masse molaire : 437.28 g. mole⁻¹

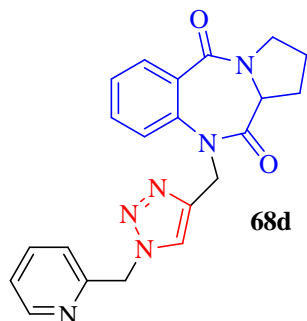
Aspect physique : huile jaune

Rdt (%): 76%, **Rf** : 0.25 (hexane/ acétate d'éthyle 1:1)

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 0.86 (t, 3H, CH₃); 1.24-1.39 (m, 14H, 7CH₂); 1.86-2.05 (m, 4H, CH₂et CH₂ en 2); 2.57-2.8 (m, 1H, CH₂ en 1); 3.05-3.15 (m, 1H, CH₂ en 1); 3.45-3.60 (m, 1H, CH₂ en 3); 3.78-3.85 (m, 1H, CH₂ en 3); 4.03-4.06 (m, 1H, CH en 11a); 4.30 (m, 2H, CH₂); 4.74 (AB, 1H, ²J= 15 Hz, N₁₀CH₂); 5.24 (AB, 1H, ²J= 15 Hz, N₁₀CH₂); 7.26-7.31 (m, 1H, CH_{ar}); 7.51-7.57 (m, 1H, CH_{ar}); 7.88 (dd, 1H, ³J= 9.3 Hz, ⁴J= 1.5 Hz, CH_{ar}) ; 7.98 (d, 1H, ³J= 7.8 Hz, CH_{ar}) ; 7.68 (s, 1H, CH_{triazole}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 14.10 (CH₃); 23.78 (C2); 26.47 (C1); 46.70 (C3); 45.83 (N₁₀CH₂); 57.29 (C11a); 22.65, 26.67, 28.96, 29.24, 29.36, 29.45, 29.68, 31.83, 50.43 (CH₂); 124.24 (CH_{triazole}); 123.13, 125.97, 129.97, 132.54 (CH_{ar}); 129.70, 140.12, 143.72(Cq); 165.27, 169.28 (C=O).

Composé 68d: *10-((1'-(pyridine-2-méthyl)-1H-1,2,3-triazol-4'-yl)méthyl)pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione*



Formule chimique : $C_{20}H_{18}N_6O_2$

Masse molaire : 374.15 g. mole⁻¹

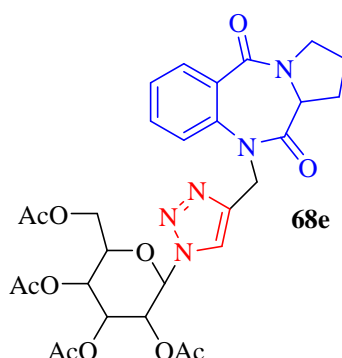
Aspect physique : huile jaune

Rdt (%): 79%, **Rf** : 0.28 (hexane/ acétate d'éthyle 1:1)

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 1.91-1.97 (m, 2H, CH₂ en 2); 2.56-2.60 (m, 2H, CH₂ en 1); 3.46-3.52 (m, 1H, CH₂ en 3); 3.68-3.75 (m, 1H, CH₂ en 3); 3.97-4 (m, 1H, CH en 11a); 4.72 (AB, 1H, ²J= 15.3 Hz, N₁₀CH₂); 5.17 (AB, 1H, ²J= 15.3 Hz, N₁₀CH₂); 5.56 (q, 2H, CH₂); 7.08 (d, 1H, ³J= 7.8 Hz, CH_{ar}); 7.17-7.24 (m, 2H, 2CH_{ar}); 7.42-7.48 (m, 1H, CH_{ar}); 7.59-7.65 (m, 1H, CH_{ar}); 7.76-7.86 (m, 3H, 3CH_{ar}); 8.5 (d, 1H, ³J= 4.2 Hz, CH_{ar}); 7.28 (s, 1H, CH_{triazole}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 23.69 (C₂); 26.58 (C₁); 46.62 (C₃); 45.34 (N₁₀CH₂); 57.06 (C_{11a}); 55.50 (CH₂); 124.88 (CH_{triazole}); 122.29, 123.01, 123.35, 125.86, 129.93, 132.38, 137.31, 149.70 (CH_{ar}); 129.76, 139.99, 144.15, 154.24 (C_q); 165.12, 169.18 (C=O).

Composé 68e : 10-(1'-((2',3',4',6'-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle)-1H-1,2,3-triazol-4'-yl)méthyl)pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazépine-5,11-dione



Formule chimique : C₂₉H₃₃N₅O₁₁

Masse molaire : 627.22 g. mole⁻¹

Aspect physique : solide blanc

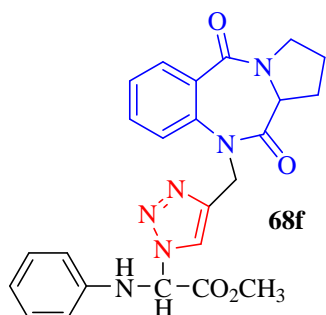
Rdt (%): 84%, **T_f** = 188°C, **Rf** : 0.2 (hexane/ acétate d'éthyle 1:1)

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 1.96, 2.03, 2.06, 2.14 (4s, 12H, 4CH₃); 1.98-2.05 (m, 3H, CH₂ en 2 et CH₂ en 1); 2.73-2.75 (m, 1H, CH₂ en 1); 3.55-3.73 (m, 1H, CH₂ en 3); 3.75-3.80 (m, 1H, CH₂ en 3); 3.99-4 (m, 2H, CH₂); 4.13-4.15 (m, 2H, CH en 11a et CHO); 4.6 (d, 1H, ³J= 8.7 Hz, N₁₀CH₂); 5-5.05 (m, 1H, CHO); 5.10-5.16 (m, 2H, CHO); 5.39 (d, 1H, CHO); 6.99 (d, 1H, ³J= 7.8 Hz, CH_{ar}); 7.25-7.31 (m, 1H, CH_{ar}); 7.47 (dd, 1H, ³J= 9 Hz, ⁴J= 1.5 Hz, CH_{ar}); 7.96 (dd, 1H, ³J= 9.3 Hz, ⁴J= 1.5 Hz, CH_{ar}); 7.28 (s, 1H, CH_{triazole}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 20.49, 20.58, 20.63, 20.64 (4CH₃); 23.48 (C₂); 26.23 (C₁); 47.29 (N₁₀CH₂); 56.68 (C_{11a}); 61.25 (CH₂); 66.89, 68.06, 70.69, 72.80, 88.21 (CHO);

121.11, 124.91, 131.04, 132.38 (CH_{ar}); 127.07, 135.51 (C_q); 165.43, 169.38, 169.99, 170.13, 170.38, 171.33 (C=O).

Composé 68f



Formule chimique : C₂₅H₂₄N₆O₅

Masse molaire : 488.18 g. mole⁻¹

Aspect physique : solide blanc

Rdt (%): 82%, **T_f** = 190°C, **Rf** : 0.25 (hexane/ acétate d'éthyle 1:1)

RMN ¹H (CDCl₃) (δ ppm): 1.99-2.24 (m, 4H, CH₂ en 2 et CH₂ en 1); 2.65-2.80 (m, 1H, CH₂ en 3); 3.07-3.2 (m, 1H, CH₂ en 3); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 3.9-3.92 (m, 2H, N₁₀CH₂); 4.06-4.12 (m, 1H, CH en 11a); 5.32 (d, 1H, CH_{glycine}); 7-7.04 (m, 1H, CH_{ar}); 7.23-7.38 (m, 5H, 5CH_{ar}); 7.46-7.53 (m, 1H, CH_{ar}); 7.85-7.91 (m, 2H, 2CH_{ar}); 8.08 (d, 1H, NH); 7.75 (s, 1H, CH_{triazole}).

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ ppm): 23.78 (C₂); 26.72 (C₁); 46.76 (C₃); 45.82 (N₁₀CH₂); 54.17 (OCH₃); 57.16 (C_{11a}); 63.80 (CH_{glycine}); 123.12 (CH_{triazole}); 122.85, 125.99, 127.47, 127.50, 128.84, 132.43, 132.50, 132.86 (CH_{ar}); 130.09, 140.17, 143.79, 144.01 (C_q); 165.51, 166.82, 169.36 (C=O).

REFERENCES

- [1] Chammache Malika, « Synthèse de nouveaux dérivés de la diazépine et pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine. Evaluation de leurs propriétés biologiques et complexantes », Thèse de doctorat en Chimie Organique, Université Mohammed V, Rabat, 238 p (**2003**).
- [2] M. Chammache , K. Mouden , N. H. Ahabchane , E. M. Essassi , B. Garrigues & M. Pierrot, Synthèse de Nouveaux Systèmes Hétérocycliques: Les Spirothiadiazolopyrrolobenzodiazépines, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 178:12, 2597-2607 (**2003**).

**CHAPITRE IV : ETUDE DE L'ACTIVITE
ANTIMICROBIENNE DES DERIVES DE LA
PYRROLOBENZODIAZEPINE**

Introduction

Les micro-organismes jouent un rôle très important presque dans tous les écosystèmes. Toutefois, ces derniers telles que les bactéries, champignons ou levure peuvent être responsables de nombreuses maladies infectieuses pour l'homme, les animaux ou les plantes grâce à leurs multiplications ou à la production de toxines.

Des études ont été entreprises pour lutter contre ces bactéries pathogènes, ce qui a abouti à la découverte des antibiotiques. La pénicilline fut le premier antibiotique découvert par Fleming en 1929, par la suite, d'autres antibiotiques ont été développés dans le but d'améliorer l'espérance de vie de l'homme de plus de dix ans ^[1].

Un antibiotique est, par définition, une substance naturelle, synthétique ou semi-synthétique dont le rôle est de détruire des bactéries (effet bactéricide) ou de bloquer leur croissance (effet bactériostatique) ^[2].

L'utilisation assez large de ces antibiotiques, soit dans le domaine thérapeutique ou dans le domaine agroalimentaire ou environnemental, et leur consommation souvent exagérée, a entraîné l'apparition de phénomènes d'antibiorésistance qui se traduisent par la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques provoquant leur inefficacité.

Des recherches ont mis en évidence l'apparition de bactéries « multirésistantes », qui se traduit par le fait qu'une seule bactérie porte plusieurs gènes de résistance pour différents antibiotiques.

En effet, l'évolution inquiétante des mécanismes de résistance bactérienne et la multi-exposition fréquente des individus aux différents types d'antibiotiques, a incité les chercheurs à développer de nouvelles méthodologies et découvrir de nouvelles molécules pouvant contrer la croissance de cette résistance des souches microbiennes.

Dans le cadre de ce travail, nous avons réalisé une étude préliminaire portant sur l'évaluation de l'activité antimicrobienne et antifongique des dérivés de la pyrrolobenzodiazépine que nous avons préparé, vis-à-vis d'une variété de souches microbiennes.

Les tests ont été effectués au Laboratoire Pathologie humaine, biomédecine et environnement à la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès et au Laboratoire de Biotechnologie Microbienne à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès.

A. Rappels bibliographiques

I. Résistance aux antibiotiques

Au cours des dernières années, les infections bactériennes sont considérées comme des infections graves et leur fréquence augmente, en raison de la surconsommation de médicaments antimicrobiens comme les antibiotiques, et par conséquent, les bactéries d'adaptent et deviennent résistantes.

Ce phénomène naturel survient lorsque les bactéries qui produisent des antimicrobiens tentent de se protéger contre ces mêmes antimicrobiens en adoptant deux mécanismes liés à des modifications au niveau de l'ADN (chromosome) pour bâtir artificiellement une résistance. La première admet une mutation des gènes de la bactérie [3-5], alors que la seconde se manifeste par l'échange des gènes de résistance avec d'autres bactéries [6,7], ce qui permet à ces bactéries d'évoluer vers une multi-résistance.

Sur l'échelle globale, les bactéries multirésistantes sont celles qui se résume par l'acronyme « ESKAPE » pour désigner les organismes *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter spp* [8]. On peut même trouver que certaines souches d'*Actinobacter* sont résistantes à tous les antibiotiques actuellement disponibles [9].

II. Généralités sur les bactéries et champignon choisis pour l'étude de l'activité antimicrobienne

1. Caractéristiques des souches bactériennes utilisées

Dans l'objectif d'évaluer l'effet antimicrobien des composés que nous avons pu synthétiser et caractériser, nous avons testé la sensibilité préalable pour quantifier le potentiel antimicrobien.

Ces tests ont été réalisés sur neuf micro-organismes (Gram+, Gram-), représentatives de plusieurs populations microbiennes qu'on trouve dans l'environnement et impliquées dans diverses infections humaines et animales.

Afin de mettre en évidence l'activité antibactérienne et antifongique de ces composés, nous donnons un aperçu sur ces micro-organismes.

- a. *Escherichia Coli* : bacille à Gram négatif qui appartient à la famille des entérobactéries, et fait partie de la flore intestinale, présente chez les mammifères et

très commune chez l'être humain. La majorité de ces souches sont inoffensives mais certaines peuvent être pathogènes en provoquant des diarrhées sanglantes et des infections urinaires ^[10].



Figure 93 : Observation au microscope électronique de la bactérie Escherichia Coli.

b. *Staphylococcus aureus* : est un agent pathogène majeur dans les sites chirurgicaux, les unités de soins intensifs et les infections cutanées ainsi que les pneumonies associées aux soins de santé. Ces infections sont associées à un énorme fardeau de morbidité, de mortalité et d'augmentation de la durée du séjour à l'hôpital et du coût du patient. *S. aureus* est extrêmement rapide dans l'acquisition de la résistance aux antibiotiques et les souches multirésistantes sont une menace sérieuse pour la santé humaine. *S. aureus*, a été inclus parmi les pathogènes ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, et les espèces *Enterobacter*) reconnus comme la principale cause d'infections résistantes aux antibiotiques survenant dans le monde entier dans les hôpitaux ^[11].



Figure 94 : Observation microscopique de la bactérie Staphylococcus aureus au microscope électronique.

- c. *Staphylococcus saprophyticus* : Cocci à Gram positif, responsable d'infections urinaires principalement chez la jeune femme. Elle présente une résistance naturelle à la novobiocine et à la fosfomycine ^[12].



Figure 95 : Observation microscopique de la bactérie *Staphylococcus saprophyticus* au microscope électronique.

- d. *Aeromonas hydrophila* : bacille à Gram négatif de la famille des Aeromonadaceae. Cette bactérie est facultativement anaérobie qui mesure entre 0.3 et 1 μm de large et entre 1 et 3.5 μm de long. Elle est répartie sur l'ensemble des eaux douces ou peu salines, pouvant être pathogène chez les grenouilles, poissons et mammifères dont l'homme. Chez l'homme, cette bactérie peut être responsable des infections gastro-intestinales ainsi que des infections des voies respiratoires et les voies urinaires ^[13].



Figure 96 : Observation microscopique de la bactérie *Aeromonas hydrophila* au microscope électronique.

- e. *Acinetobacter baumannii* : un coccobacille à Gram négatif non-fermentant, présentant souvent une multi-résistance aux antibiotiques, et on le trouve dans les eaux et dans les sols. Ce germe est considéré comme pathogène opportuniste occasionnellement responsable d'infections nosocomiales (maladies contractées en milieu hospitalier) ou à caractère épidémique. Les infections les plus souvent rencontrées sont les infections pulmonaires, les infections de plaies et les infections du tractus urinaire ^[14].



Figure 97 : Observation microscopique de la bactérie *Acinetobacter baumannii* au microscope électronique.

f. ***Vibrio cholerae*** : est une bactérie appartenant à la famille des Vibrionaceae. Un bacille en forme de bâtonnet incurvé, Gram négatif, se déplace à l'aide d'un seul flagelle polaire, et responsable chez l'homme du choléra, une maladie épidémique contagieuse résultant de l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés ^[15].

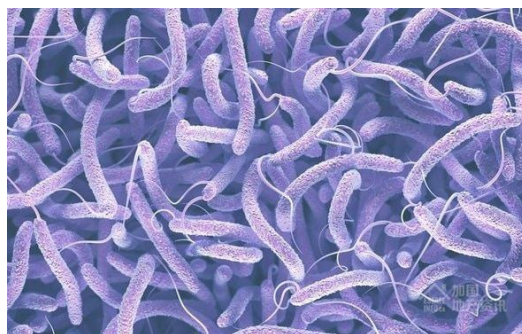


Figure 98 : Observation microscopique de la bactérie *Vibrio cholerae* au microscope électronique.

g. ***Klebsiella pneumoniae*** : autrement appelé bacille de Friedländer, appartient à la famille des entérobactéries, Gram négatif, immobile et capsulée, c'est cette capsule qui lui confère un fort pouvoir invasif en protégeant les bactéries de la phagocytose. Elle est abondante dans le sol, les eaux et on peut aussi la trouver dans le tube digestif, dans l'appareil respiratoire des animaux et l'homme en tant que bactéries commensales. Par ailleurs, elle est à l'origine d'infections respiratoires, intestinales et urinaires ^[16].



Figure 99 : Observation microscopique de la bactérie *Klebsiella pneumoniae* au microscope électronique.

2. Caractéristique de la souche fongique utilisée

- a. *Aspergillus niger* : un champignon filamenteux du genre *Aspergillus* qui apparaît sous forme d'une moisissure sur les fruits et les légumes. Au niveau morphologique, il se caractérise par des têtes aspergillaires radiées, bisériées, noires à maturité. Cette espèce est aussi importante sur le plan économique puisqu'elle est utilisée en fermentation industrielle pour produire de l'acide citrique et gluconique ou des enzymes. Ce champignon peut provoquer des otites ou des sinusites, il est aussi responsable d'infections cutanées, pulmonaires ou généralisées ^[17].

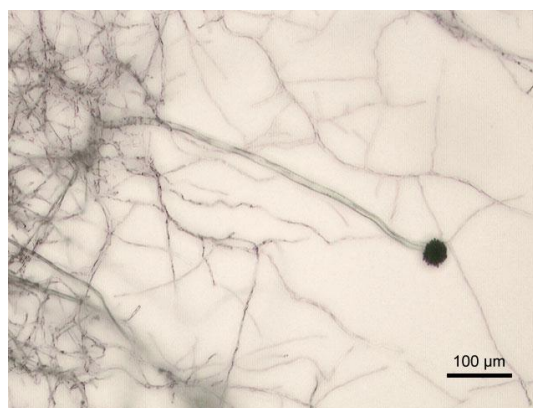


Figure 100 : Observation en microscope optique d'*Aspergillus niger* grossie 100 fois.

III. Méthode d'étude du pouvoir antimicrobien

Les différentes techniques d'études *in vitro* employées pour l'évaluation du pouvoir antibactérien/antifongique de quelques composés préparés sont décrites dans la partie expérimentale.

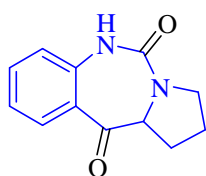
Cette méthodologie de travail comporte trois étapes : une première étape correspond à un test de sensibilité (méthode des disques) suivie d'une deuxième étape déterminant la concentration minimale inhibitrice (CMI) qui est définie comme la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 heures de culture à 37°C, cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique. Ainsi que la concentration minimale bactéricide (CMB), c'est la plus petite concentration d'antibiotique laissant 0.01% ou moins de survivants de l'inoculum après 18 heures de culture à 37°C, et cette valeur caractérise l'effet bactéricide d'un antibiotique.

IV. Propriétés biologiques de la pyrrolobenzodiazépine

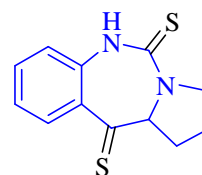
Très peu d'études ont été faites pour l'évaluation de la capacité antimicrobienne des pyrrolobenzodiazépines dans le domaine thérapeutique. A l'heure actuelle, cet effet est démontré par quelques recherches expérimentales.

1. Activité antibactérienne

Des tests antibactériens ont été effectués par Benzeid et al. ^[18] pour évaluer l'action inhibitrice de la pyrrolo[2,1-c][1,4]bénézodiazépine-5,11-dione et la pyrrolo[2,1-c][1,4]bénézodiazépine-5,11-dithione (figure 101) sur une gamme de bactéries Gram+ et Gram-. Ils se sont révélés efficaces pour le PBD sulfuré. Les résultats de la concentration minimale inhibitrice (CMI) variaient d'une bactérie à l'autre. Une grande affinité du PBD sulfuré a été trouvée contre les espèces *Streptococcus* et *Salmonella*.



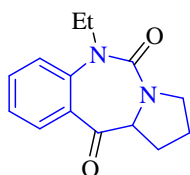
Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione



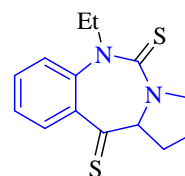
Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dithione

Figure 101 : Dérivés de la pyrrolobenzodiazépine.

La même équipe de recherche, se basant sur les résultats précédents, ^[19] a soumis la pyrrolo[2,1-c][1,4]bénézodiazépine-5,11-dione à une alkylation par le bromure d'éthyle puis à une réaction de thionation, dans le but d'augmenter l'activité antibactérienne. Les résultats de la CMI démontrent que l'éthylpyrrolo[2,1-c][1,4]bénézodiazépine-5,11-dione était inefficace, alors que l'éthylpyrrolo [2,1-c][1,4]bénézodiazépine-5,11-dithione (figure 102) possède un effet remarquable contre différents types de bactéries à Gram positif et Gram négatif : l'espèce *Enterococcus*, *Enterobacter cloacae*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae* et l'espèce *Salmonella*.



10-éthylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione



10-éthylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dithione

Figure 102 : Dérivés de la pyrrolobenzodiazépine alkylés.

2. Activité antifongique

Un dépistage *in vitro* général de la banque de composés de pyrrolo[1,2-a][1,4]bénézodiazépine sur différentes espèces de levures et de moisissures a été effectué par Meerpoel et al. [20]. Les résultats révèlent que seul 5,6-dihydro-4-(4-éthylphényl)-4H-pyrrolo[1,2-a][1,4]bénézodiazépine (figure 103) a une activité spécifique contre les espèces de dermatophytes : *Aspergillus fumigatus* et *Candida parapsilosis*.

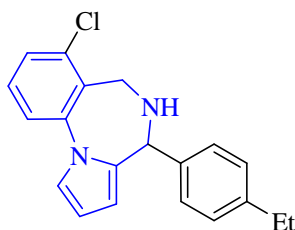


Figure 103 : Structure de la 5,6-dihydro-4-(4-éthylphényl)-4H-pyrrolo[1,2-a][1,4]bénézodiazépine.

Paulussen et al. [21] ont travaillé sur différents composés dérivés de la pyrrolo[1,2-a][1,4]bénézodiazépine, dont l'analogue avec un atome de chlore en position 7 a donné des effets satisfaisants en tant qu'antifongique avec une activité prometteuse *in vitro* et *in vivo* contre les dermatophytes utilisés.

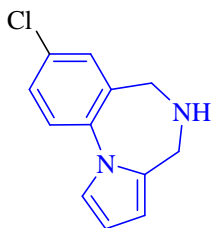


Figure 104: Dérivé de la pyrrolobenzodiazépine à activité antifongique.

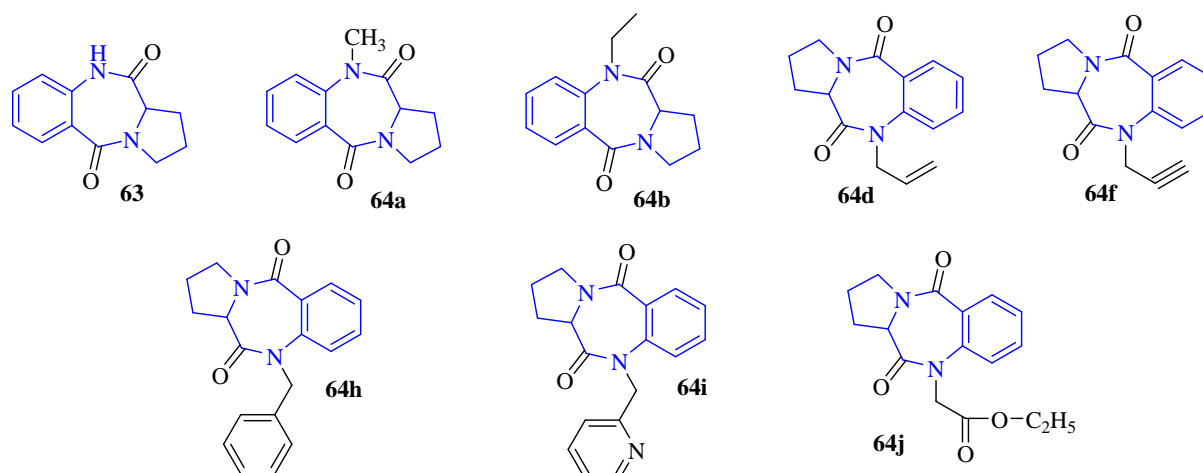
V. Matériel et méthodes

Au cours de nos investigations, l'activité antimicrobienne a été évaluée en observant le pouvoir inhibiteur de nos analogues de la PBD à différentes concentrations sur les micro-organismes à tester.

1. Produits testés

Deux séries de produits ont été évaluées.

1^{ère} série :



2^{ème} série :

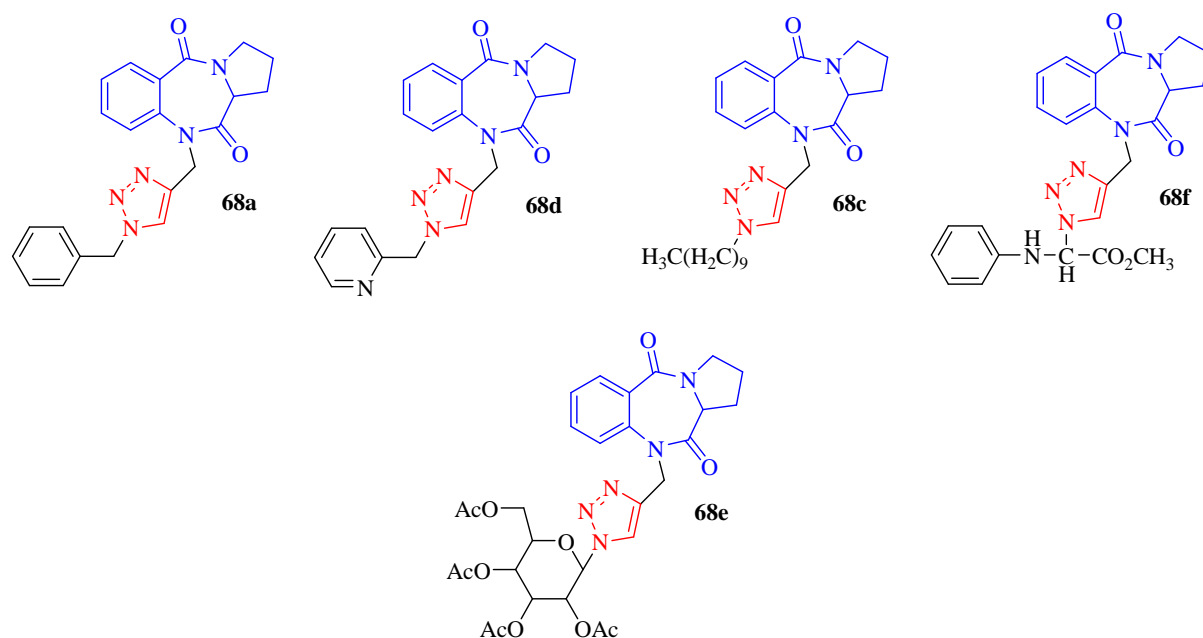


Figure 105 : Molécules sélectionnées pour l'évaluation antimicrobienne.

2. Choix et origine des souches

Dans ce travail, huit souches bactériennes et une espèce de champignon ont été utilisées pour mettre en évidence l'activité antibactérienne et antifongique de ces analogues. Ces tests ont été faits sur des germes fournis par le Laboratoire Pathologie humaine, biomédecine et environnement à la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

- Bactéries à Gram positif :
Staphylococcus aureus
Staphylococcus saprophyticus
- Bactéries à Gram négatif :
Escherichia coli
Aeromonas hydrophila
Acinetobacter baumannii
Vibrio cholerae
Klebsiella pneumoniae
- souche fongique : *Aspergillus niger*

3. Préparation de la gamme de concentration des différents composés

20 mg de chaque composé à étudier ont été dissout dans 1 ml de diméthylsulfoxyde (DMSO) 2%. Cette première dilution constitue la solution mère.

4. Milieux de culture

Une ou plusieurs colonies de chaque culture pure sont prélevées et transférées dans l'eau physiologique dont la turbidité est ajustée à 0.5 McFarland (densimètre) qui correspond à une densité microbienne de l'ordre de 10^6 cellule/ml. Un prélèvement à partir de cet inoculum sert à ensemercer de nouvelles boites de pétri contenant une gélose spécifique appelée « Muller Hinton », qui est un milieu nutritif permettant des conditions de croissance favorable. L'usage du milieu MH, laissera apprécier la sensibilité ou la résistance de la bactérie vis-à-vis des nouvelles molécules testées.

L'ensemencement est effectué par un écouvillon stérile et sec trempé dans la suspension bactérienne précédemment préparée. La boite de pétri contenant le MH est ensemencée à partir du point le plus éloigné du centre, de la gauche vers la droite tout le long de la boite. On fait pivoter la boite de 60° en répétant 2 fois la même opération, ensuite les boites de pétri sont mises à sécher pendant quelques minutes à température ambiante (le couvercle doit être emboîté).

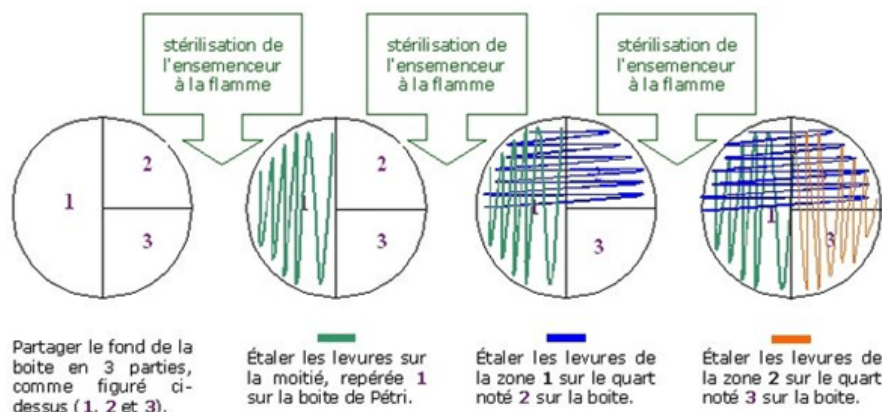


Figure 106 : Méthode d'ensemencement des micro-organismes sur la boîte de pétri.

5. Technique de diffusion sur gel

Les disques utilisés dans cette étude sont des disques de papier filtre de diamètre 6 mm, ces derniers doivent avoir un contour régulier pour donner une zone d'inhibition facile à mesurer. Les disques sont imprégnés de 5µL de composés solubilisés dans le DMSO, puis ils sont déposés à la surface de la gélose MH préalablement ensemencée avec une suspension du germe à étudier. Les boîtes de pétri sont ensuite incubées à 37°C pendant 24h.

A la sortie de l'étuve, l'absence de la croissance microbienne se traduit par une zone d'inhibition circulaire dont le diamètre est mesuré et exprimé en mm

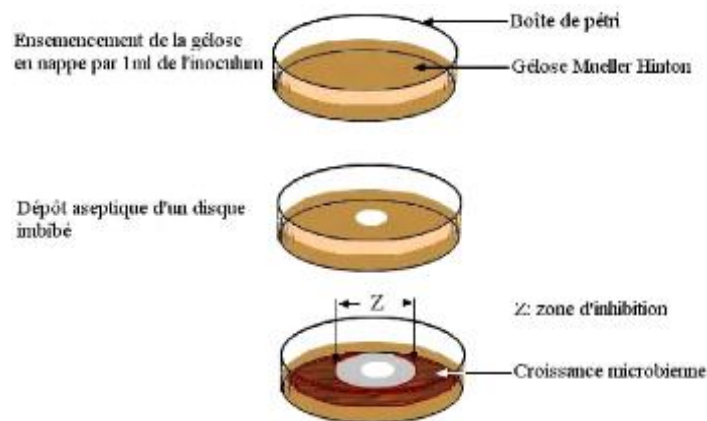


Figure 107 : Illustration de la méthode de diffusion sur boîte de pétri.

6. Détermination de la CMI par micro méthode

La méthode de micro-dilution permet de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) des composés actifs. Dans chaque puit de la plaque à 96 puits, on dépose 20µL de DMSO, 20µL de la souche bactérienne ainsi que la souche fongique utilisée, 20µL des différents composés déjà préparés (concentration 20mg/ml) et 140µL du milieu BHI (Brain Heart Infusion). Ensuite, nous avons procédé à des dilutions en séries successives par

progression géométrique, de façon à obtenir successivement les dilutions : 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, 1/512, en faisant passer les concentrations de 20 mg/ml à 0.0195 mg/ml (pour chaque composé, neuf souches ont été testées), ainsi que le 12^{ème} puit a été considéré comme un témoin de la croissance.

Les microplaques sont mises à l'étuve à 37°C pendant 24h. L'examen de la croissance microbienne est effectué par essai colorimétrique en ajoutant l'indicateur coloré TTC à 2% (chlorure de triphényltétrazolium) dans chaque puit après incubation, la CMI correspond à la plus petite concentration du composé qui ne produit pas de changement de coloration, et qui correspond à l'absence de la croissance microbienne.

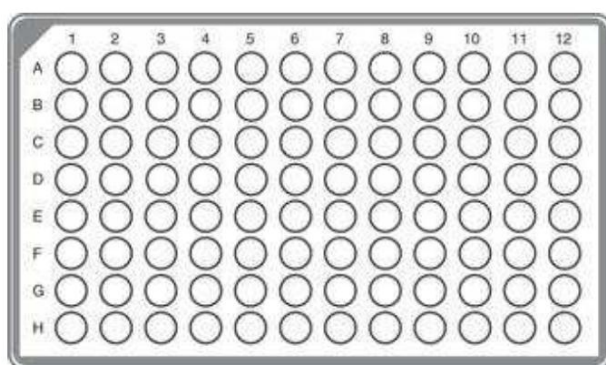


Figure 108 : La plaque 96 puits pour la détermination des paramètres CMI et CMB.

7. Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB)

Pour déterminer la concentration minimale des différentes molécules capable de tuer l'inoculum. Une aliquote est prélevée à partir des puits contenant la CMI, qu'on ensemence sur des milieux de culture solides (MH) après incubation à 37°C pendant 24h. Si les bactéries ne se développent pas, alors il s'agit de la CMB.

VI. Résultats et discussion

L'ensemble des résultats de cette étude sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 15 : Résultats des tests in vitro de l'activité antimicrobienne.

Souches Produits	Concentration Minimale Inhibitrice/Bactéricide (CMI=CMB)																	
	Souches bactériennes																	Souche fongique
	<i>E. coli</i> (résistante)		<i>E. coli</i> (sensible)		<i>S. aureus</i>		<i>S. saprophyticus</i>		<i>A. hydrophila</i>		<i>A. baumannii</i>		<i>V. cholerae</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>A. niger</i>	
	CMI (Mg/mL)	D (mm)	CMI (Mg/mL)	D (mm)	CMI (Mg/mL)	D (mm)	CMI (Mg/mL)	D (mm)	CMI (Mg/mL)	D (mm)	CMI (Mg/mL)	D (mm)	CMI (Mg/mL)	D (mm)	CMI (Mg/mL)	D (mm)	CMI (Mg/mL)	D (mm)
63	-	0	-	11	-	11	-	0	-	10	-	0	-	0	-	9	-	0
64a	-	0	-	11	-	13	-	13	-	10	-	0	10	14	-	0	-	0
64b	-	0	-	10	-	12	-	0	-	0	-	0	-	0	-	12	-	0
64d	-	0	-	10	-	0	-	0	-	0	-	0	10	15	-	0	-	0
64f	-	0	-	11	-	0	-	10	-	0	-	14	-	0	-	0	-	0
64h	-	0	-	14	-	10	-	0	-	11	-	0	-	0	-	0	-	0
64i	-	0	-	10	10	12	-	10	-	12	-	0	-	0	-	0	-	0
64j	-	0	-	10	1.25	15	-	0	-	12	-	0	-	0	-	15	-	0
68a	-	0	-	0	5	12	-	11	-	12	-	11	-	0	-	0	-	0
68d	-	0	-	11	5	13	-	0	-	13	-	0	-	15	-	0	-	0
68c	-	0	-	9	-	0	-	9	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0
68e	-	0	10	15	-	12	-	0	-	10	-	0	-	0	-	0	-	0
68f	-	0	10	12	10	10	-	0	-	12	-	0	-	12	-	0	-	0

Le premier test de sensibilité portait sur un nombre limité de souches microbiennes de référence (bactéries et champignon) afin de vérifier qualitativement par la méthode des disques si les produits testés présentaient un effet sur la croissance microbienne.

Ce test préliminaire ayant donné des résultats positifs, l'étude s'est poursuivie par un deuxième test plus spécifique permettant l'évaluation des effets antimicrobiens sur une gamme de souches.

Comme indiqué sur le tableau, les résultats obtenus montrent de manière claire que les diamètres d'inhibition induits par l'addition des composés sont compris entre 9 et 15 mm.

En premier lieu, il faut noter qu'aucune activité antifongique contre *Aspergillus niger* et la bactérie *Escherichia coli* (résistante) n'a été notée. D'autre part, presque tous les composés synthétisés présentent une zone relativement variable selon la souche utilisée traduisant une activité antibactérienne faible à modérée, on note que :

- » les composés **63** et **68c** révèlent une très faible activité contre les différentes souches bactériennes. On peut constater que la molécule comportant une chaîne linéaire (**68c**), a une activité inférieure à celles comportant des hétéroatomes.
- » En revanche, l'introduction du groupement méthyle (**64a**), propargyle (**64f**) et benzyle (**64h**) présente une activité avec une zone d'inhibition de 14 mm successivement pour les bactéries *Vibrio cholerae*, *Acinetobacter baumannii* et *Escherichia coli* (sensible).

Ainsi que, la présence du groupement N-allyle (**64d**), ester éthylique (**64j**), triazole substitué avec le picolyle (**68d**) et triazole-glucose protégé (**68e**) montre une activité moyenne dont le diamètre est de 15 mm contre les souches *V. cholerae* (pour **64d** et **68d**), *K. pneumoniae* et *E. coli* (sensible) successivement pour **64j** et **68e**.

Notons aussi, que les bactéries à Gram négatif montrent des zones d'inhibitions relativement supérieures à ceux observées chez les bactéries à Gram positif dans le cas des deux séries.

Compte tenu de l'activité antifongique nulle, nous avons concentré notre étude seulement sur l'activité antibactérienne des différents composés.

Devant le niveau d'efficacité de ces molécules sur le test de sensibilité, la gamme de concentration a été élargie à dix dilutions. Comme chaque concentration est testée vis-à-vis de la même quantité de germes, nous avons pu évaluer le pouvoir bactériostatique et/ou bactéricide de chaque dilution des composés.

Le tableau ci-dessus indique les CMI et les CMB des produits sur les souches dont le diamètre d'inhibition est supérieur à 10 mm. On peut relever que les valeurs de CMB étaient similaires ou presque à celles de CMI, ce qui signifie que les composés éliminent presque immédiatement les souches.

Ainsi, on peut révéler que les souches de *S. saprophyticus*, *A. hydrophila*, *A. baumannii* et *K. pneumoniae* présentent une forte résistance en présence de différentes concentrations des produits testés. Par ailleurs, la souche de *S. aureus* a été la plus sensible en présence des composés **64i**, **64j**, **68a**, **68d** et **68f** à des concentrations variant de 10 mg.mL⁻¹ à la concentration limite 1.25 mg.mL⁻¹.

On peut aussi remarquer que, l'activité antibactérienne apparaît dès la première concentration (10 mg/mL) des produits **68e** et **68f** testés sur la souche *E. coli* (sensible), comme on peut observer cette valeur de concentration chez les produits **64a** et **64d** vis-à-vis de la souche *V. cholerae*.

En comparant l'effet des composés des deux séries, on note que le motif ester éthylique apporte à la molécule une activité antibactérienne relativement modérée sur *S. aureus* à ceux des triazoles. On peut expliquer le comportement de la très faible sensibilité envers les bactéries à Gram négatif par la résistance intrinsèque à large gamme d'antibiotiques, associée à la nature de sa membrane externe. Cette dernière composée de lipopolysaccharides, ayant un caractère hydrophile, confère à la bactérie l'imperméabilité à la plupart des molécules hydrophobes.

Conclusion

Dans cette étude, nous avons essayé d'évaluer le pouvoir antibactérien et antifongique de nos produits synthétisés selon un protocole comportant deux méthodes. Un test qualitatif préliminaire de sensibilité par la méthode des disques avant de procéder à la mesure quantitative de la CMI et de la CMB par la méthode de micro-dilution pour confirmer les effets antimicrobiens et surtout pour déterminer les niveaux d'efficacité de nos composés. L'activité ici démontrée est bactériostatique se traduisant par l'apparition d'une zone d'inhibition dont le diamètre est légèrement supérieur à 12 mm. Il est également à noter que les différentes molécules exercent un pouvoir bactériostatique relativement modéré sur les diverses souches étudiées. Les souches les plus résistantes sont *Escherichia coli* (résistante) et *Aspergillus niger*, alors que la souche la plus ou moins sensible est la *Staphylococcus aureus* avec une CMI de 1.25 mg/ml observée avec le produit **64j**.

REFERENCES

- [1] McDermott W, Rogers DE. Social ramifications of control of microbial disease. *Johns Hopkins Med J* 151: 302–12(1982).
- [2] Bentley R, Bennett JW, What is an Antibiotic? Revisited. *Adv. Appl. Microbiol.* 52: 303–31 (spec. 304, 312 and 330)(2003).
- [3] Hooper, D.C.Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones, *Clinical Infectious Disease.* 31 (Suppl 2). S24–S28(2000).
- [4] Wang, M., Tran, J.H., Jacoby, G.A., Zhang, Y., Wang, F.,Hooper, D.C. Plasmid mediated quinolone resistance in clinical isolates of *E. coli* from Shanghai,China. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47: 2242–2248(2003).
- [5] Cheung, T.K., Chu, Y.W., Chu, M.Y., Ma, C.H., Yung, R.W.,Kam, K.M. Plasmid-mediated resistance to ciprofloxacin and cefotaxime in clinical isolates of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis in Hong Kong.*J. Antimicrob. Chemother.*, 56:586–589 (2005).
- [6] Liebert, C.A., R .M. Hall.,Summers, A.O.Transposon Tn21, flagship of the floating genome, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 63. 507–522 (2000).
- [7] Steinmoen, H., Knutsen, E.,Håvarstein, L.S.Induction of natural competence in *Streptococcus pneumoniae* triggers lysis and DNA release from a subfraction of the cell population, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99.7681–7686 (2002).
- [8] H. W. Boucher, G. H. Talbot, J. S. Bradley, J. E. Edwards, D. Gilbert, L. B. Rice, M. Scheld, B. Spellberg, and J. Bartlett, *Clinical Infectious Diseases*, 48, 1-12 (2009).
- [9] P. G. Higgins, C. Dammhayn, M. Hackel, and H. Seifert, 'Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*', *J Antimicrob Chemother*, 65, 233-8 (2010).
- [10] Donnenberg, M. S. *Escherichia coli: pathotypes and principles of pathogenesis.* Elsevier/Academic Press (2013).
- [11] Bagnoli, F., & Casadevall, A. *Current Topics in Microbiology and Immunology* (Vol. 64) (2017).
- [12] Le Bouter, A. Infections à *Staphylococcus saprophyticus*. *Journal Des Anti-Infectieux*, 13(1), 12–19 (2011).
- [13] Dias, C., Borges, A., Saavedra, M. J., & Simões, M. Biofilm formation and multidrug-resistant *Aeromonas* spp. from wild animals. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 12, 227–234 (2018).
- [14] Jamal, S., Atrouni, A. Al, Rafei, R., Dabboussi, F., Hamze, M., & Osman, M. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* with a special focus on its epidemiology in Lebanon. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* (2018).
- [15] Adriani, R., Mousavi Gargari, S. L., Nazarian, S., Sarvary, S., & Noroozi, N. Immunogenicity of *Vibrio cholerae* outer membrane vesicles secreted at various environmental conditions. *Vaccine*, 36(2), 322–330 (2018).
- [16] Wyres, K. L., & Holt, K. E. *Klebsiella pneumoniae* Population Genomics and Antimicrobial-Resistant Clones. *Trends in Microbiology*, 24(12), 944–956 (2016).
- [17] Taniwaki, M. H., Pitt, J. I., & Magan, N. *Aspergillus* species and mycotoxins: occurrence and importance in major food commodities. *Current Opinion in Food Science*, 23, 38–43 (2018).

[18] Benzeid, H., M. Chammache, E.M. Essassi, B. Imelouane, F. Ohmani, R. Charof and K. Khedid, Antibacterial activity of novel pyrrolobenzodiazepines *Int. J. Agri. Biol.*, 10: 77–80, **(2008)**.

[19] Benzeid, H., K. Khedid, S. Hassani, R. Charof and E.M. Essassi, Antibacterial activity of ethylpyrrolobenzodiazepines. *Int. J. Agri. Biol.*, 10: 541–5, **(2008)**.

[20] L. Meerpoel et al. / *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 3453–3458 **(2005)**.

[21] C. Paulussen, K. de Wit, G. Boulet, P. Cos, L. Meerpoel and L. Maes, *J. Antimicrob. Chemother.*, 69: 1608–1610 **(2014)**.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif principal de cette thèse s'intègre dans un cadre de continuité et de développement d'axe de recherche développé dans notre laboratoire concernant la mise au point des approches appropriées dans la synthèse d'une nouvelle gamme de composés hétérocycliques originaux différemment fonctionnalisés en vue de tester leurs effets dans différents domaines.

Le travail présenté dans cette thèse est divisé en deux grandes parties de sept chapitres :

Partie I : Nouveaux hétérocycles possédant le motif *dmit*

Dans un premier temps, nous avons présenté l'intérêt porté sur les tétrathiafulvalènes dans le domaine des sciences de matériaux, ainsi qu'un aperçu complet des différentes voies de synthèse du dithiolène et TTF rapportées dans la littérature.

Par la suite, et suivant la méthode la plus adéquate et facile à mettre en œuvre, nous nous sommes arrivés à la préparation des dérivés de TTF. Ainsi, et par le biais de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, qui s'est avérée efficace, nous avons procédé à la formation de nouveaux analogues du composé *dmit* dont les structures ont été établies par les méthodes spectrales à savoir RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN 2D.

Le dernier chapitre a été consacré à l'étude de l'inhibition de la corrosion de l'acier doux par quelques dérivés synthétisés de dithiolène et TTF en milieu acide chlorhydrique 1M à l'aide des techniques gravimétriques, stationnaires et transitoires.

Partie II : Nouveaux hétérocycles possédant le noyau pyrrolobenzodiazépine

Dans le premier chapitre, une revue bibliographique a été rapportée sur les différentes stratégies de synthèse du noyau PBD, sa réactivité et l'utilisation des dérivés de la pyrrolobenzodiazépine particulièrement dans le domaine biologique et médicinale.

Le deuxième chapitre, a été consacré à la préparation de nouveaux dérivés de la PBD N-alkylés sur l'azote de la fonction lactame en position 10 en adoptant la réaction d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Nous avons aussi pu associer le motif oxazolidinone en réalisant une condensation par le chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine sur la PBD.

Il nous a été possible, dans le troisième chapitre, d'examiner les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 pour préparer de nouveaux systèmes polyhétérocycliques, en engageant la PBD portant une double ou une triple liaison comme dipolarophiles, les oxydes de nitriles et les

azides comme dipôles. Il est à noter que toutes les structures des composés synthétisés ont été identifiées sur la base des analyses spectrales de la RMN ^1H , RMN ^{13}C et RMN 2D.

Enfin, quelques dérivés de la pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5,11-dione ont été testés pour leur activité antimicrobienne. Pour ce faire, deux séries de composés ont été sélectionnées, les dérivés issus de l'alkylation et ceux porteurs de noyaux de triazole vis-à-vis d'une variété de souches bactériennes et fongique. Quelques produits se sont avérés présenter un pouvoir bactériostatique relativement modéré sur les divers souches étudiées.

Perspectives : Ce présent travail ouvre de perspectives intéressantes : d'une part, la préparation de TTF par réaction de couplage croisé ou par d'autres méthodes de synthèse de ces molécules afin d'étudier le caractère donneur des composés obtenus. D'autre part, les résultats notamment liés aux tests biologiques de la molécule de base PBD nous ont permis d'envisager des modifications structurales à réaliser pour optimiser leurs activités biologiques. Une réaction de sulfuration sera effectuée sur le noyau PBD ainsi de nouvelles séries de composés hétérocycliques originaux seront élaborées pour améliorer les activités biologiques qu'ils peuvent engendrer. A moyen terme, et si l'activité a pu être optimisée, l'activité anti-tumorale des produits sera testée.