

Introduction Générale

Depuis plusieurs années, le monde se trouve confronté à une déstabilisation de l'environnement naturel. En effet, les indices de ce déséquilibre naturel se font manifester non seulement sur les différents écosystèmes, mais aussi sur la société et le secteur économique. Ainsi, la pollution, qui a des effets terribles sur le sol, l'eau et l'air, a causé le réchauffement climatique qui a engendré à son tour une succession de perturbations tels que la fonte des glaces, l'augmentation du niveau des océans, les inondations, les ouragans, les tsunamis, ... Son effet s'est répercuté même sur les écosystèmes forestiers en causant des cycles de sécheresse récurrente et une accentuation des phénomènes de déforestation et de désertification. Ce déséquilibre a aussi touché la santé causant le développement de maladies chroniques et la parution de nouvelles maladies comme le Cancer, l'Alzheimer et la maladie de Parkinson,

Afin de faire face à la dégradation de la santé générale et de surmonter toutes ces maladies qui ne cessent d'apparaître, les chercheurs essaient de trouver des alternatives de traitement, en cherchant de nouvelles formules de médicaments, et ce, faisant appel à la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques et en développant celles déjà existantes.

La recherche et le développement de nouvelles molécules, en tant qu'agents thérapeutiques, pourraient être la solution. Dans la grande famille des hétérocycles, la chimie des benzodiazépines, des benzimidazoles, des purines, ainsi que des quinoxalines pourraient représenter une voie intéressante pour la recherche de biomolécules ^[1]. En effet, ces composés constituent une classe de produits bioactifs pourvus d'activités antivirales ^[2], antiulcéreuses^[3], antihypertensives^[4], anticancéreuses ^[5], antifongiques^[6], antibactériennes ^[7], inhibitrices de l'HIV ^[8] et activité antitumorale^[9]. De plus, ils peuvent jouer le rôle d'herbicides ^[10]. L'ensemble de toutes ces propriétés intéressantes, nous mène à penser aux pyridopyrazines qui sont des hétérocycles à grand intérêt chez les chercheurs chimistes expérimentateurs, théoriciens et aussi les biologistes, vu leurs énormes propriétés pharmaceutiques et thérapeutiques.

Les molécules possédant le motif pyridopyrazine sont utilisées pour leur valeur thérapeutique. Toutefois, il est possible de distinguer différentes catégories parmi les structures : pyrido[2,3-*a*]pyrazine, pyrido[2,3-*b*]pyrazine, pyrido[2,3-*c*]pyrazine, pyrido[2,3,*d*]pyrazine, pyrido[1,2-*a*]pyrazine et pyrido[3,4-*b*]pyrazine (figure 1).

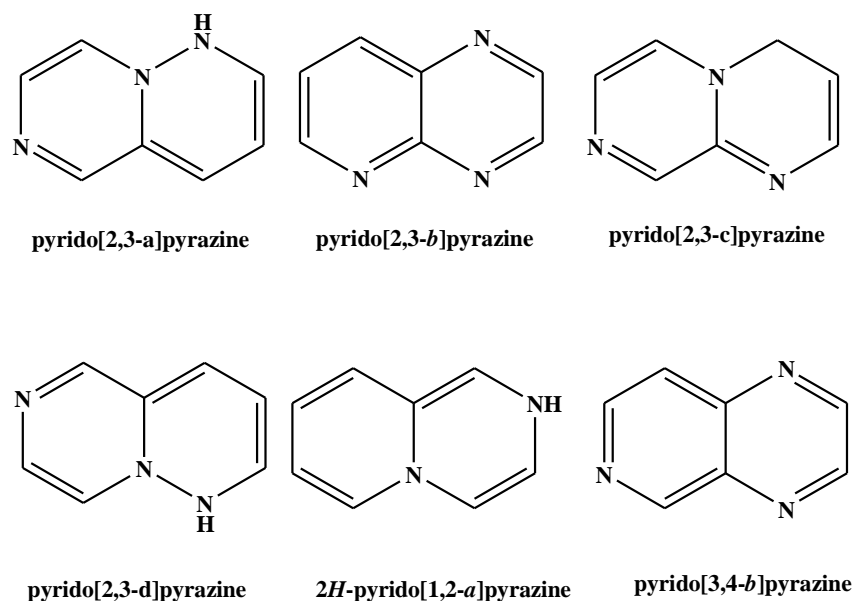


Figure 1: Les différentes structures de la pyridopyrazine

Notre laboratoire a développé un axe de recherche sur la synthèse des molécules hétérocycliques susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques potentielles, à partir des réactions d'alkylation et de cycloaddition. Notre équipe a synthétisé de nouvelles molécules hétérocycliques comme les benzodiazépines, les imidazo[4,5-*b*]pyridines, les quinoléines et quinoxalines..., dans le but d'améliorer la réactivité de ces composés et de tester leur activité biologique.

L'objectif global de notre thèse, est la recherche et le développement de molécules à intérêt thérapeutique. Pour cela, la synthèse des nouvelles molécules dérivées des pyrido[2,3-*b*]pyrazines sera réalisée en premier étape. Puis l'évaluation de leurs activités antimicrobiennes et anticorrosives sera conduite.

Dans un premier temps, la sulfuration de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dione permet d'obtenir selon le cas les produits monosoufrés et disoufrés, qui peuvent présenter plusieurs sites actifs leur conférant une grande réactivité, permettant de réaliser d'autres réactions à savoir des réactions d'alkylation et des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Ensuite, les composés monosoufrés feront l'objet d'une hydrolyse conduisant ainsi à des produits monoalkylés, en vue de tester leurs activités biologiques et leurs activités anticorrosives (figure 2).

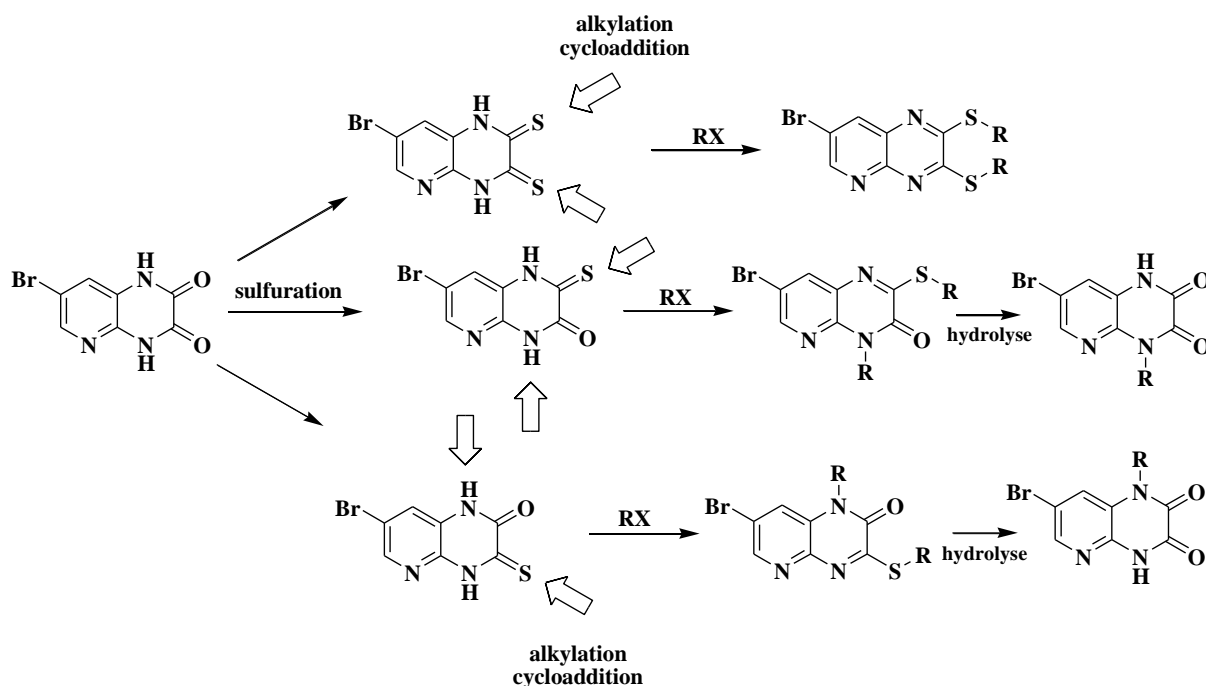


Figure 2: Objectif et stratégies de synthèse

Ce manuscrit est donc présenté en cinq chapitres :

Le premier chapitre présentera une étude bibliographique sur les pyridopyrazines et ses dérivés.

Le deuxième chapitre traitera la synthèse des nouvelles pyrido[2,3-*b*]pyrazines soufrés, substituées par des groupements aryles ainsi que leurs alkylations par différents agents alkylants.

Le troisième chapitre sera consacré à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques obtenus par cycloaddition 1,3-dipolaire, à partir des oxydes de nitrile et des azides en utilisant la méthode de la chimie click.

Le quatrième chapitre sera consacré à l'évaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)-dithione.

Le cinquième chapitre, présentera une étude d'effet inhibiteur de différents hétérocycles à la fois avec des cycles à cinq chaînons comme les dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines, des cycles à six chaînons comme les dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazines et des cycles à sept chaînons comme les dérivés du benzodiazépine-1,5-dione.

Enfin, nous terminerons par une conclusion générale et des perspectives.

Références

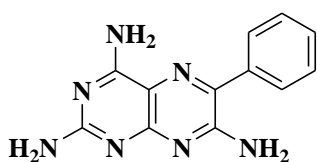
- [1] A. G. Richer et L. H. Sternbach, *Chem. Rev.*, **68**, 747(1968)
- [2] Y.H. Lee et S.G. Pavlostathis, *Water Research*, **38**, 1838(2004)
- [3] T. Deligeorgiev, S. Kaloyanova, A. Vasilev, *Dyes and Pigments*, **90**,170(2011)
- [4] X. Cheng, S. Sun, M. Liang, Y. Shi, Z. Sun, S. Xue, *Dyes and Pigments*, **92**, 1292 (2012)
- [5] I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), « Dictionary of Alkaloids» Chapman &Hall, New York, (1989)
- [6] A.K.Sandeep, B.S.Devanand, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 6181(2006)
- [7] S.A.Khan, K.Saleem, Z.Khan, *Eur. J. Med. Chem.*, **42**,103(2007)
- [8] G.Campiani, M.Fabbrini, E.Morelli, V.Nacci, G.Greco, E.Novellino, G.Maga, S.Spadari, A.Bergamini, E.Faggioli, I.Uccella, F.Bolacchi, S.Marini, M.Coletta, C.Fracasso, S.Caccia, *Antivir.Chem.Chemoth*, **11**,141(2000)
- [9] P.Corona, A.Carta, M.Loriga, G.Vitale, G.Paglietti, Synthesis and in vitro antitumor activity of new quinoxaline derivatives. *Eur J Med Chem*, **44**(4) 1579-1591(2009)
- [10] H.Ceretto, E.Dias, R.Di Maio, M.González, S.Pacce, P.Saenz, G.Seoane, L.Suescun, A.Mombrú, G.Fernández, M.Lema, J.Villalba, *J. Agric. Food Chem.*, **48**,2995(2000)

Chapitre I

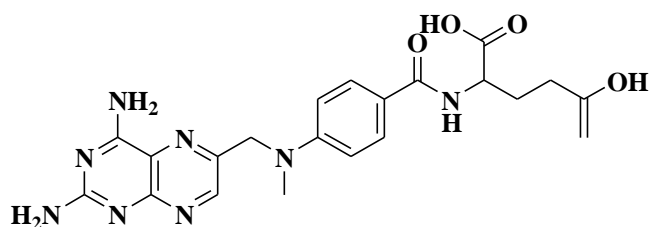
Rappels bibliographiques sur la synthèse, la réactivité et les activités biologiques des pyrido[2,3-*b*]pyrazines

Introduction

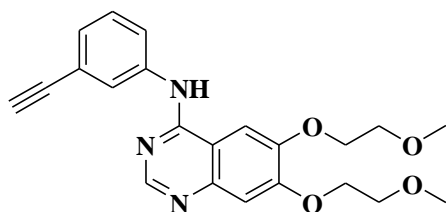
La chimie des composés azotés est la source privilégiée d'un grand nombre de sujets d'étude de notre laboratoire. L'atome d'azote est présent dans plusieurs molécules naturelles et de très nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder aux composés azotés notamment hétérocycliques, ils sont à l'origine de l'élaboration d'un nombre important de médicaments, par exemple ; le Gefitinib et l'Erlotinib actuellement commercialisés pour le traitement du cancer du poumon^[1] et aussi le Triamtérène et le Méthotrexate, quant à eux, sont deux ptéridines^[2], le premier agissant contre l'hypertension, tandis que le deuxième se révèle, à la fois, un puissant inhibiteur de la dihydrofolate réductase humaine (DHFR) et un remède efficace contre la polyarthrite rhumatoïde, alors qu'il a été initialement synthétisé pour lutter contre le cancer (figure 3).



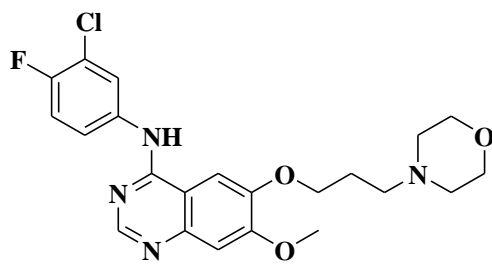
Triamtérène



Méthotrexate



Erlotinib



Géfitinib

Figure 3: exemple des médicaments possédant un noyau azoté

Les pyrido[2,3-*b*]pyrazines ont été synthétisés depuis des années, la littérature foisonne des travaux concernant les activités et les applications des pyridopyrazines^[3]. En raison de la nature symétrique de l'anneau de pyrazine, (figure 4) ils sont parfois appelés pyridine[2',3'] [2,3]pyrazine, le 1,4,5-triazanaphtalène, la 5-azaquinoxaline, ou la 3-déazaptéridine.

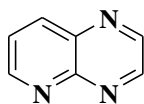


Figure 4: structure de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine

II. Synthèse des dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazines

II.1. A partir des dérivés pyridines

Les travaux réalisés par Blache et al.^[4] présentent la condensation de la 2,3-diaminopyridine avec le tétrahydro-2,5-diméthoxyfurane en présence de l'acide acétique, aboutissant au composé R-3-(1H-pyrrol-1-yl)pyridin-2-amine, un traitement ultérieur par l'acide formique permet d'accéder au produit dérivé de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine (schéma 1).

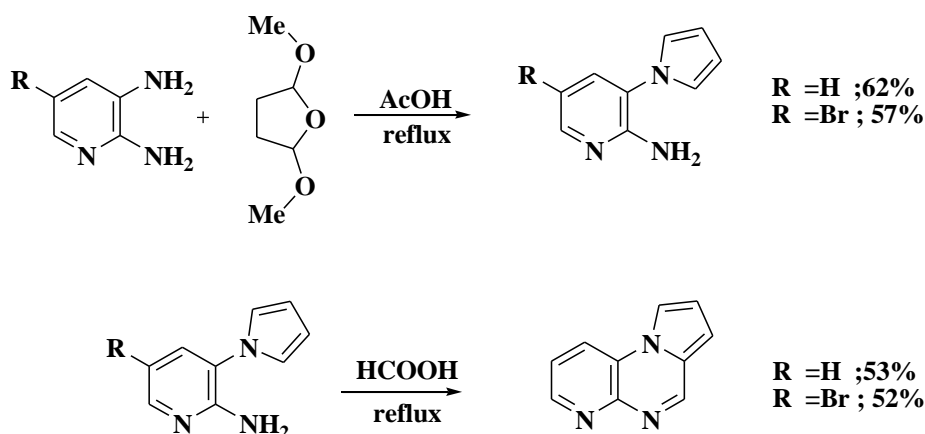


Schéma 1

D'autres travaux ont été réalisés par Sofina et al.^[5] qui ont obtenu de nouveaux dérivés 3-acylméthylène pyrido[2,3-*b*]pyrazin-2-ones et son isomère pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-ones à partir de la 2,3-diaminopyridine et l'acide 4-(2-furyl)-et 4-(5-thiazolyl)-2,4-dioxobutanoïque, ou son ester éthylique (certains esters d'acide pyruvique) en présence d'un mélange éthanol et acide acétique comme solvant selon le schéma 2 réactionnel suivant :

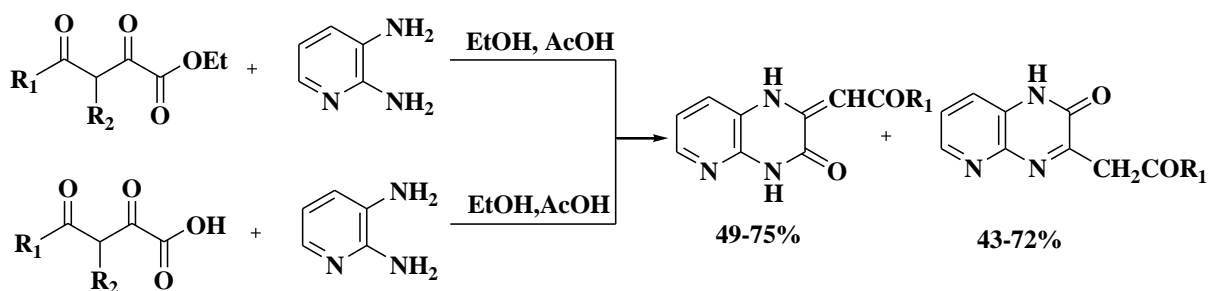


Schéma 2

De même, Koz'minykh et al.^[6] ont synthétisé de nouveaux produits 2,3-bis (acylméthylène)-1,2,3,4-tétrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazines. Pour cela, ils ont étudié la réaction des composés 1,3,4,6-tétraoxo1,6-disubstitués avec la 2,3-diaminopyridine par chauffage dans l'acide acétique ou l'éthanol (schéma 3).

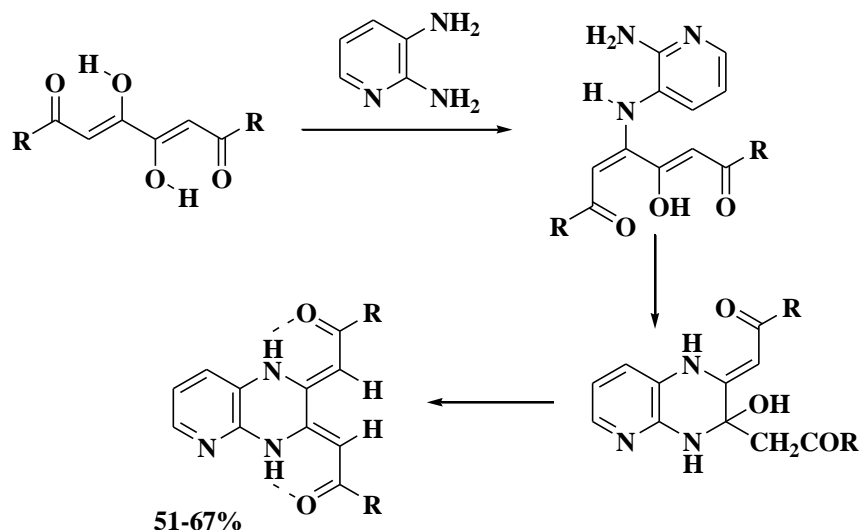


Schéma 3

M.Mateu et al.^[7] ont effectué la réaction du 2,3-dibromopropionate d'éthyle avec la 2,3-diaminopyridine dans le DMF en présence de K_2CO_3 , la réaction a permis d'isoler le dérivé pyrido[2,3-*b*]pyrazine comme un produit majoritaire et un mélange de deux isomères de position 2 et 3 suivant les conditions opératoires décrites sur le schéma 4.

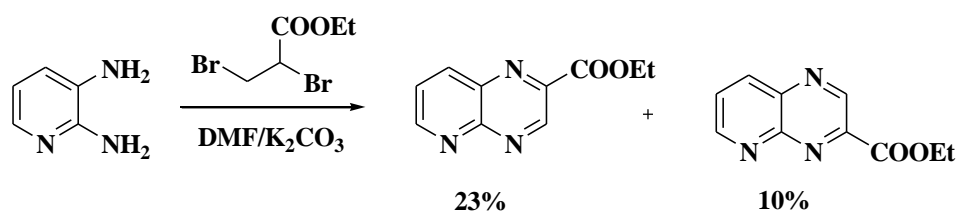


Schéma 4

P.Chen et al.^[8] ont décrit la synthèse de l'imidazo[1,5*a*]-pyrido[3,2-*e*]pyrazine-2-one, réalisée par une cyclisation intramoléculaire du composé N-(2-chloropyridin-3-yl)-1H-imidazole-5-carboxamide en présence d'un noyau tricyclique avec 2-chloropyridin-3-amine. Le traitement de composé dérivé pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2(1H)one avec de l'oxychlorure de phosphore a donné le chloroimidate, qui couplé avec la 2-méthyl-6-chloroaniline en présence d'une base (NaHMDS) permet d'accéder au composé dérivé la N-(2-chloro-6-méthylphenyl) pyrido[2,3-*b*]pyrazin-2-amine (schéma 5).

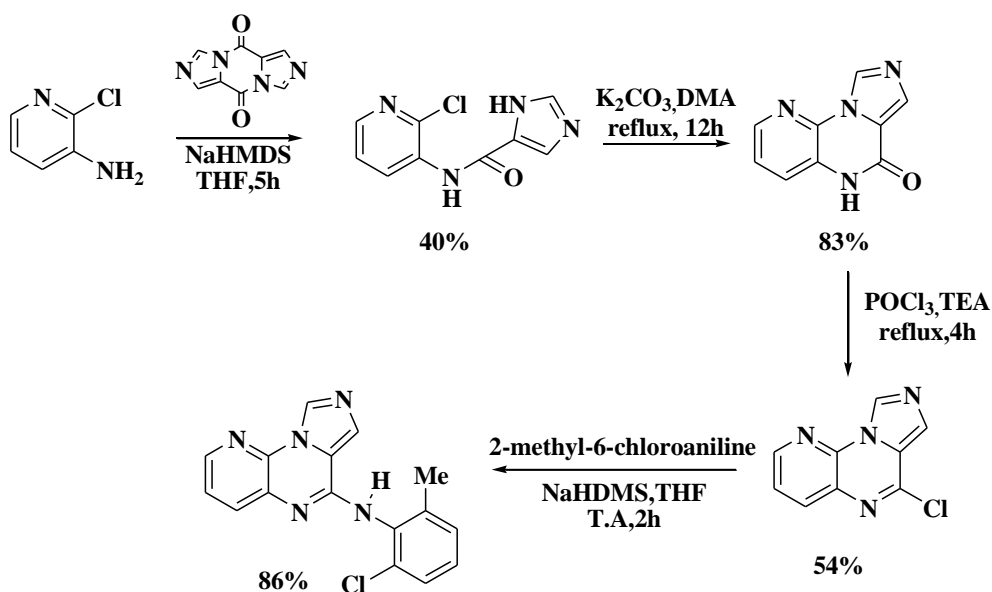


Schéma 5

Z.Zhao et al.^[9] ont été intéressés par le concept de la synthèse organique assistée sous microonde. Ils ont pu synthétiser les 2,3-arylpido[2,3-*b*]pyrazine avec des bons rendements à partir de la réaction de la 2,3-diaminopyridine avec une variété de 1,2-dicétone, en présence du méthanol et de l'acide acétique (AcOH) (schéma 6).

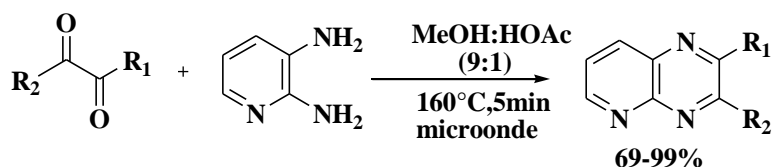


Schéma 6

S.Blanchard et al.^[10] ont réalisé la cyclisation du composé 2-bromo-N-méthylbenzénamine en présence de la base complexe $\text{NaNH}_2\text{-}t\text{-BuONa}$, la réaction conduit à deux régioisomères facilement séparables par chromatographie (schéma 7).

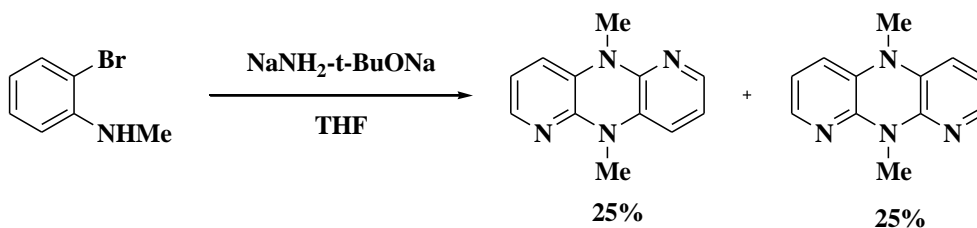


Schéma 7

Par ailleurs, L.X.Yin et al.^[11] ont montré une nouvelle méthode pour la synthèse de la 7-bromo-2,3-diphénylpyrido[2,3-*b*]pyrazine, en utilisant la condensation du 5-bromo-2,3-diaminopyridine avec la 1,2-diphényl-éthane-1,2-dione au reflux d'un mélange (HCl : EtOH). Le produit pyrido[2,3-*b*]pyrazine a été récupéré avec un rendement de 72% (schéma 8).

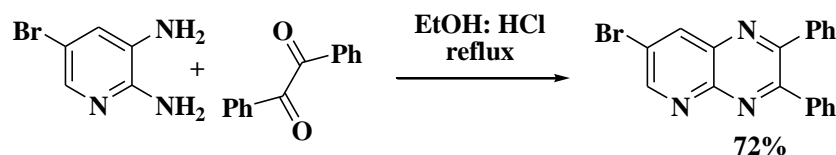


Schéma 8

Au cours de leurs travaux sur la synthèse des pyrido[2,3-*b*]pyrazines, A. Baron et al.^[12] ont synthétisé les échafaudages de tétrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazine difluorés, par l'action d'une série d'amines aliphatiques sur la 2,3,5,6-tétrafluoro-4-(phénylesulfonyl)pyridine (schéma 9).

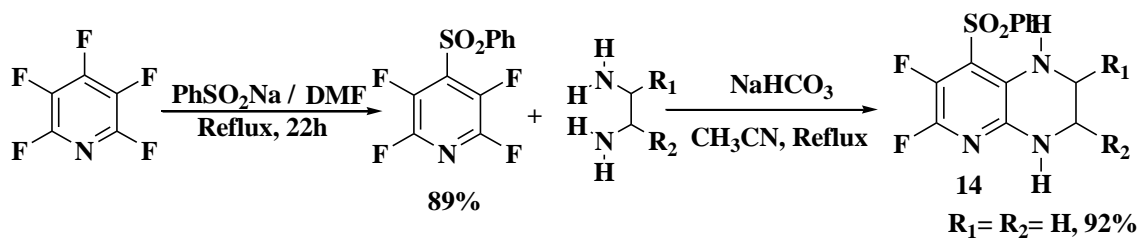


Schéma 9

De même, A.B.S.Maya et al.^[13] ont utilisé la cyclocondensation d'une dicétone avec la 2,3-diaminopyridine dans l'acide acétique. Après traitement de la réaction, ils ont obtenu deux régioisomères (schéma 10).

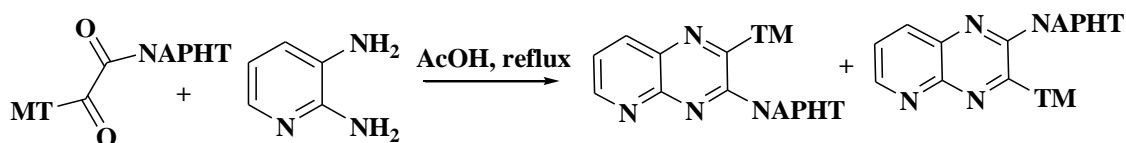


Schéma 10

PrakasamThirumurugan et al.^[14] ont préparé le composé 2,3-bis[(E)-2-vinylque aryle]-pyrido[2,3-*b*]pyrazine à partir de la condensation de la 2,3-diaminopyridine avec une série des cinnamils dans l'eau en utilisant soit un chauffage conventionnel, soit des irradiations micro-ondes, le composé est alors obtenu avec un rendement de 94% (schéma 11).

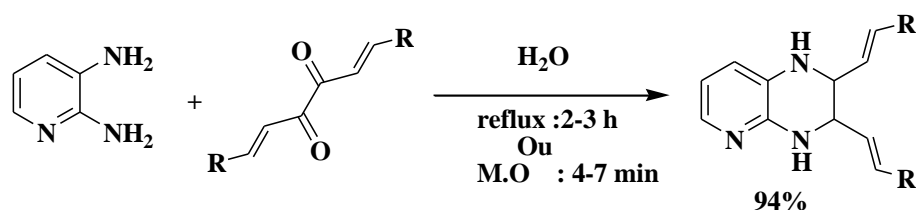


Schéma 11

K.L.Milkiewicz et al. ^[15] ont introduit des modifications sur la pyridine 2,3,5-substituée considérée comme un départ de réaction pour accéder au dérivé pyrido[2,3-*b*]pyrazine ; la pyridine 2,3,5-substituée a été donc condensée avec la glycine chlorhydrate d'ester éthylique, à reflux de l'éthanol en présence du TEA pour aboutir au dérivé pyridinique, ils ont porté ensuite la réaction de ce dernier avec le couple SnCl₂-H₂O dans l'éthanol à 80°C afin d'isoler le système bicyclique souhaité pyrido[2,3-*b*]pyrazine (schéma 12).

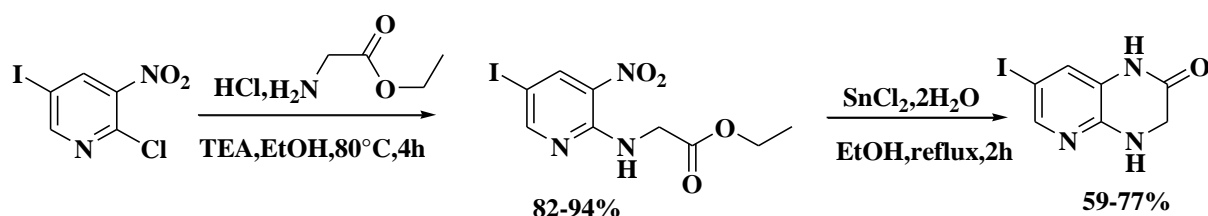


Schéma 12

K.Aghapoor et al. ^[16] ont introduit le chlorure de zirconium IV à une forte activité catalytique pour la synthèse rapide de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine, à partir de la condensation d'un dérivé diaminopyridinique avec une dicétone benzylique dans le méthanol (schéma 13).

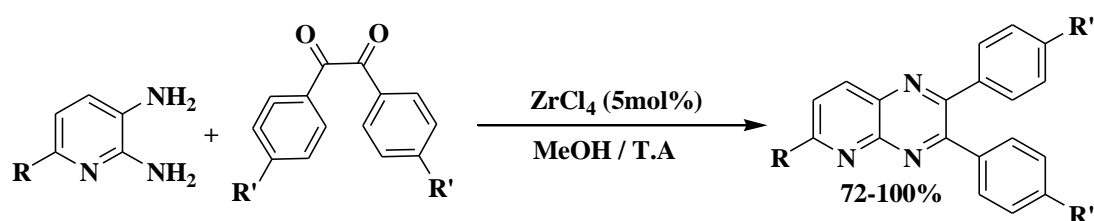


Schéma 13

Une autre méthode de synthèse a été développée par G.Zhang et al. ^[17] ont préparé la 4-phénylpyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3-dione, à partir de 2-chloro-3-nitropyridine et l'aniline traitées avec de la N,N-diisopropyléthylamine dans l'isopropanol pour donner le composé 3-nitro-N-phénylpyridin-2-amine substitué qui a été réduit et cyclisé avec de l'acide oxalique (schéma 14).

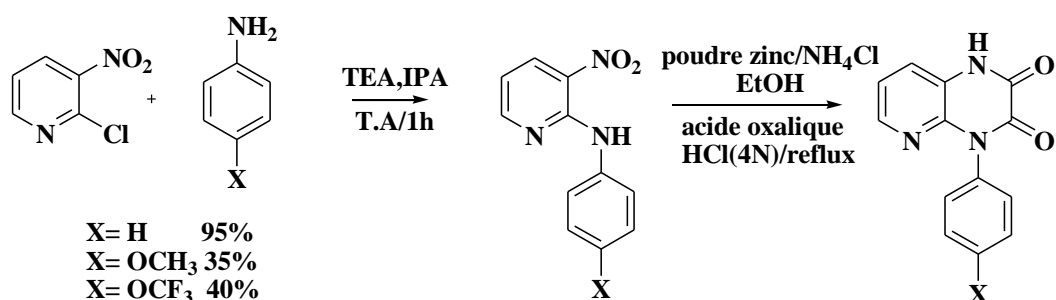


Schéma 14

J.J.Morales-Castellanos et al.^[18] ont obtenu un produit de structure analogue en réalisant la synthèse à partir de la 2,3-diaminopyridine avec différentes 1,2-dicétone comme agents de cyclisation, sous irradiation micro-ondes avec un bon rendement (schéma 15).

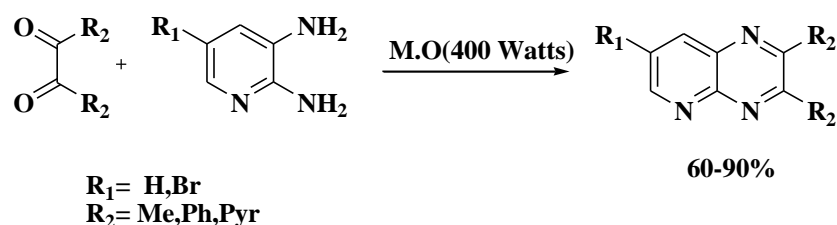


Schéma 15

F.Lassagne et al.^[19] ont pu synthétiser les dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazine à partir de la 2,3-diaminopyridine avec divers composés α -dicétones, en présence de la saccharine et du méthanol à température ambiante (schéma 16).

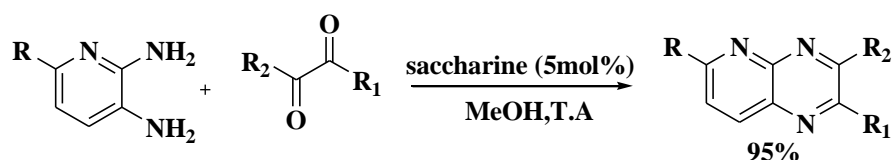
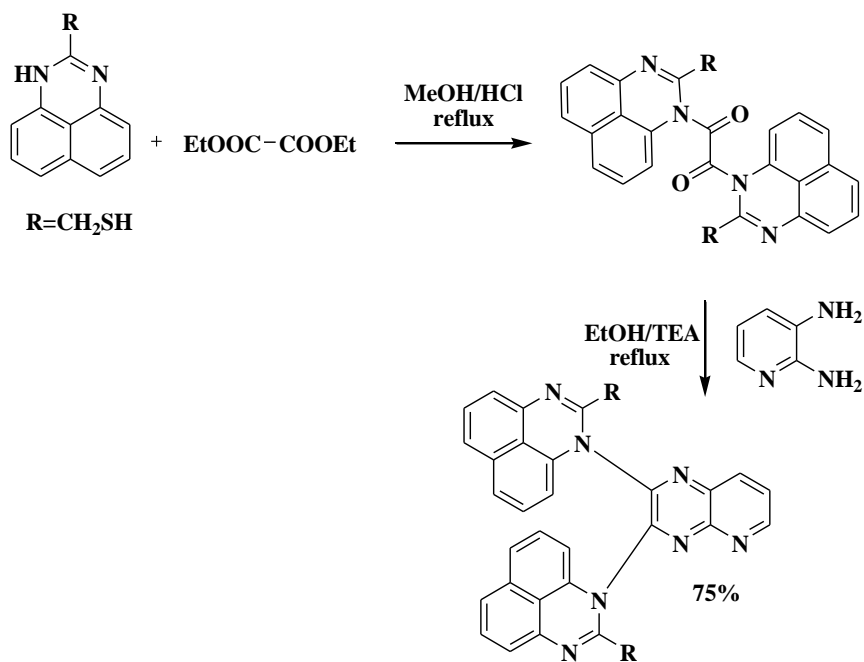
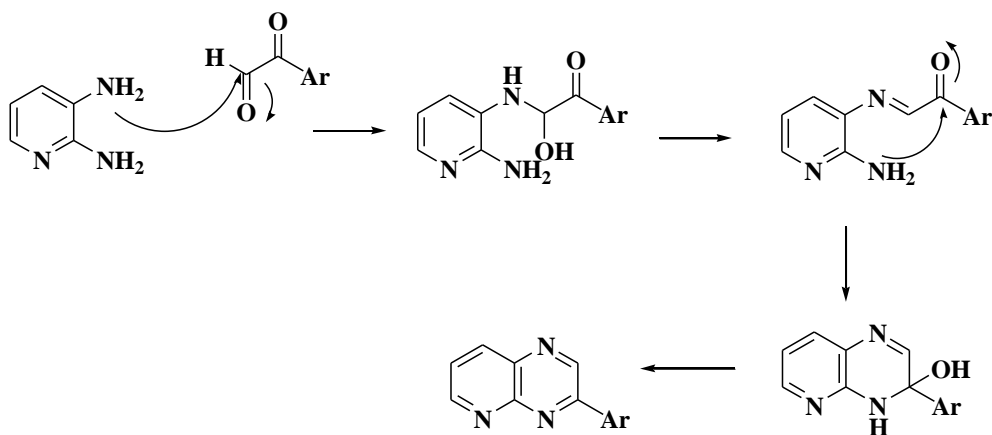
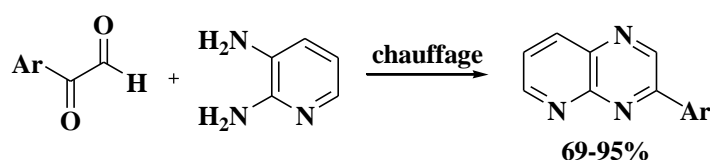


Schéma 16

F.A.Bassyouni et al.^[20] ont introduit des modifications sur la périmidine pour accéder au dérivé 1,2-bis(2-substituant-1H-périmidin-1-yl)éthane-1,2-dione condensé en présence de méthanol et HCl. Ensuite, ils ont réalisé la condensation de ce dernier avec de la pyridine-2,3-diamine dans l'éthanol en présence de TEA afin d'isoler le composé hétérocyclique (1,1'-(pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3-diyl)bis(1H-périmidine-2,1-diyl))diméthanethiol (schéma 17).



Une autre méthode de synthèse de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine a été mise au point par J.Khalafy et al.^[21] et consiste à faire réagir le composé 2,3-diaminopyridine avec des arylglyoxals, à 90°C, en présence de DMF et d'EtOH, le composé 2-aryle-pyrido[2,3-*b*]pyrazine est formé avec un bon rendement, selon le procédé élaboré par le schéma 18 suivant, le mécanisme de cette réaction est élucidé par schéma 19.



A.Hameed et al.^[22] ont réalisé l'oxydation du groupe α -méthyle de divers acétophénone avec de l'oxyde de sélénium à reflux, pour accéder à des intermédiaires dicarbonyliques, ces derniers ont ensuite été couplés avec la 2,3-diaminopyridine à température ambiante conduisant à un système cyclique de pyrido[2,3-*b*]pyrazine (schéma 20).

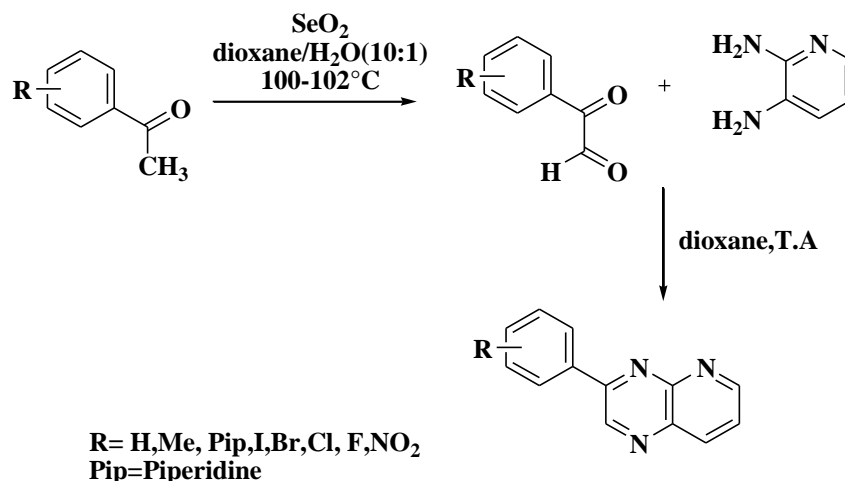


Schéma 20

Par ailleurs, les mêmes auteurs ont synthétisés par d'autres dérivés d'acétophénone ainsi que la cyclohexanone, la réaction permet d'accéder aux dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazines correspondants avec des rendements variant entre 50% et 90% de manière régiosélective (schéma 21).

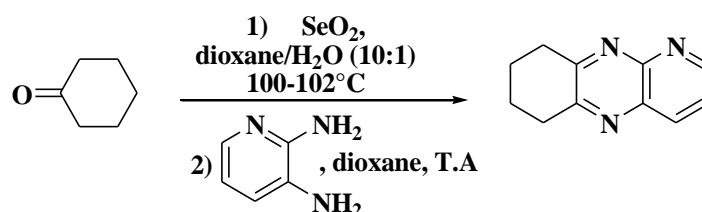
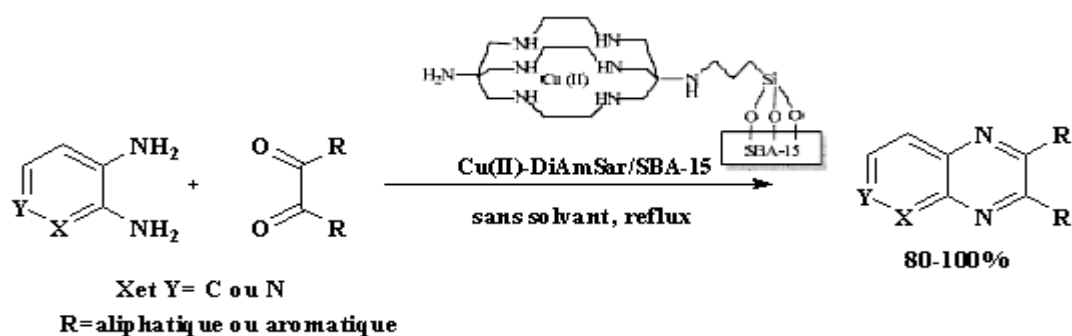
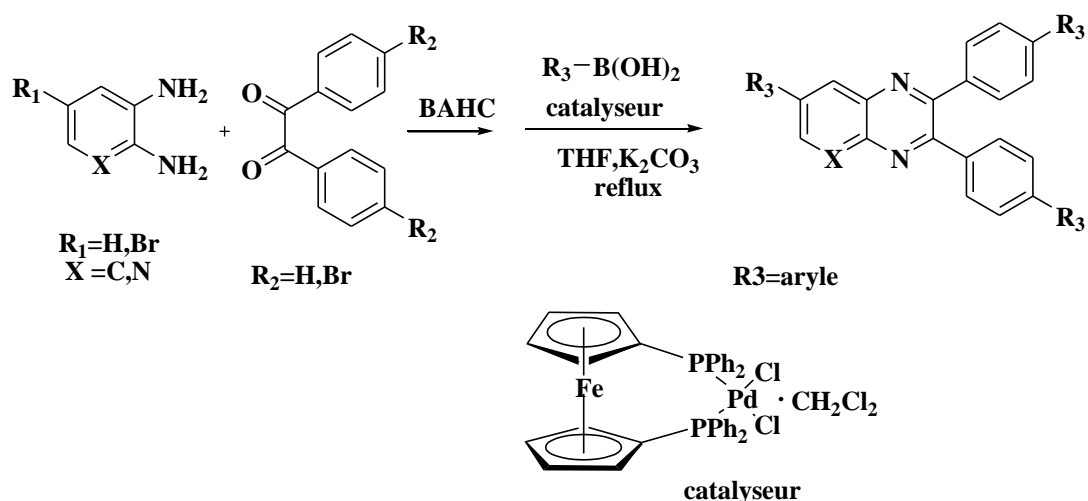


Schéma 21

M.Marzieh et al.^[23] ont étudié la condensation de la 2,3-diaminopyridine avec des 1,2-dicétones l'utilisation d'un catalyseur hybride organique-inorganique mésoporeux à base de silice, synthétisé par ancrage de Cu(II)-DiAmSar sur SBA-15, a permis d'élever l'activité pour préparer des dérivés de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine et de la quinoxaline sans solvant et avec des rendements élevés (schéma 22).



De même, A.Kumbhar et al.^[24] ont synthétisé par condensation des dérivés de la 2,3-diaminopyridine avec différentes 1,2-dicétone aromatiques selon les conditions de la réaction de couplage Suzuki-Miyaura, en présence de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ et K₂CO₃ au reflux du tétrahydrofurane (THF) conduit à la formation des dérivés pyrido-pyraziniques avec des rendements excellents (schéma 23).



T.B.Zigme et al.^[25] rapportent la condensation d'une série de composés 1,2-dicarbonylés avec divers diaminoarènes en présence d'éthanol. Par un simple broyage, la réaction conduit à une variété de pyrido[2,3-b]pyrazine substitués avec des rendements très élevés selon le schéma 24 et le tableau 1 :

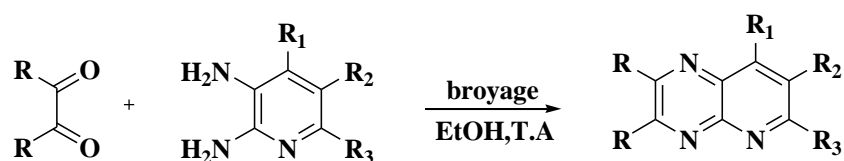
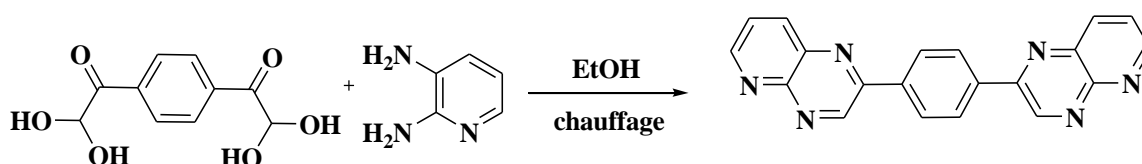


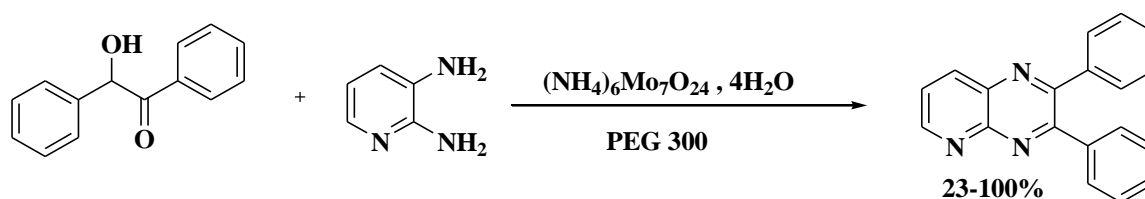
Tableau 1: résultats expérimentaux des produits

Dicétone	Diamine	Temps (min)	Rendement	m.p °C
R=H	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H	20	87	127-129
R=H	R ₁ =H, R ₂ =Br, R ₃ =H	20	95	158-160
R= CH ₃	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H	20	80	95-97
R= CH ₃	R ₁ =H, R ₂ =Br, R ₃ =H	20	96	120-122
R= C ₆ H ₅	R ₁ =H, R ₂ =Br, R ₃ =H	20	80	148-150

M.A.Sabegh et al.^[26] ont réalisé la condensation de la 2,3-diaminopyridine avec l'hydrate de glyoxal au reflux de l'éthanol. La réaction permet d'obtenir des bis pyrido [2,3-*b*]pyrazines avec des rendements compris entre 68 et 89% (schéma 25).


Schéma 25

A. Kioumars et al.^[27] ont décrit la synthèse de la 2,3-diphénylpyrido[2,3-*b*]pyrazine, par cyclisation du 2-hydroxy-1,2-diphényléthanone avec la 2,3-diaminopyridine en utilisant [(NH₄)₆Mo₇O₂₄,4H₂O] comme catalyseur dans du PEG 300 soumis à une irradiation par micro-onde pendant 15 min. La réaction présente des rendements parfois quantitatifs (schéma 26).


Schéma 26

Une autre voie de synthèse de ce type de pyrido[2,3-*b*]pyrazine a été décrite par K.Aghapoor et al.^[28] (schéma 27). En effet, ces réactions consistent à condenser quelques 1,2-dicétones avec diverses pyridines substituées portant des groupes fonctionnels attracteurs ou donneurs d'électrons. La réaction est favorisée par la présence du chlorure de bismuth (III) (BiCl₃ / SiO₂) dans le méthanol comme solvant à la température ambiante et conduit à de bons rendements.

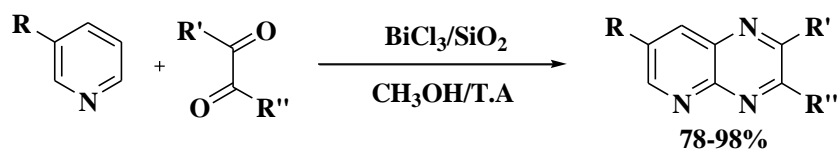


Schéma 27

Une autre méthode de synthèse très efficace a été réalisée par G.R.Bardajee et al.^[29] permettant de préparer la pyrido[2,3-*b*]pyrazine par la cyclocondensation de la 2,3-diaminopyridine avec la 1,2-dicétone en présence de catalyseur à base du chlorure d'oxyde de zirconium(IV) dans l'eau. La réaction fournit des produits avec de bons rendements (schéma 28).

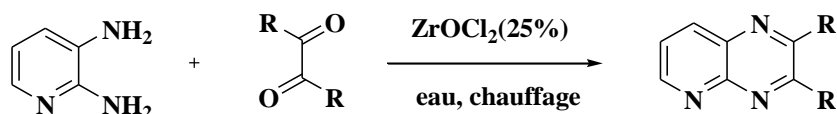


Schéma 28

Le mécanisme de formation de ces dérivés est représenté sur le schéma 29 :

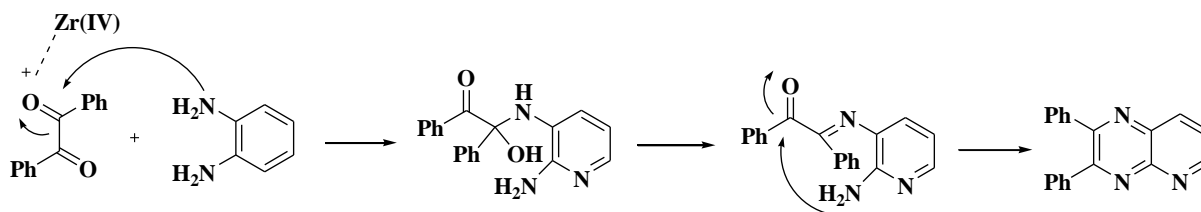


Schéma 29

D'une façon similaire F.Lassagne et al.^[30] ont mis au point une méthode pour synthétiser la pyrido[2,3-*b*]pyrazine, en faisant réagir la 2,3-diaminopyridine avec des composés 1,2-dicarbonylés asymétriques en présence du méthanol et du bifluorure d'ammonium (NH_4HF_2) comme catalyseur (schéma 30).

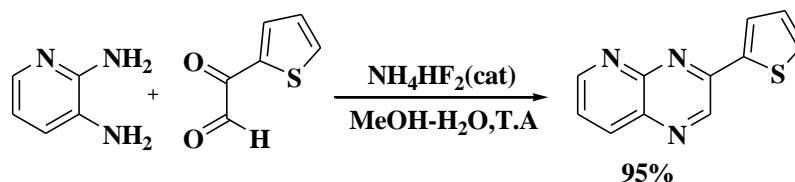


Schéma 30

D'un autre côté, A.V.Narsaiah et al.^[31] ont réalisé la synthèse de certains dérivés de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine en faisant réagir la 2,3-diaminopyridine avec des 1,2-dicétones dans la glycérine en présence d'un catalyseur $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, dans ce cas le chauffage à 75°C s'est avéré nécessaire (schéma 31).

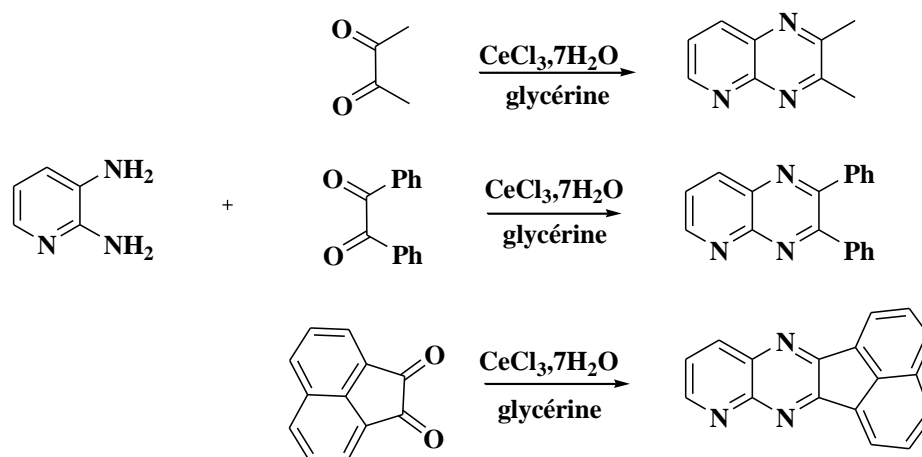


Schéma 31

Une synthèse similaire a été rapportée par A.Rezaeifard et al.^[32] il s'agit de l'action de quelques composés 1,2-dicarbonylés sur la 5-bromo-2,3-diaminopyridine avec comme catalyseur du nanobille Keplerate (Mo132) dans l'éthanol (schéma 32).

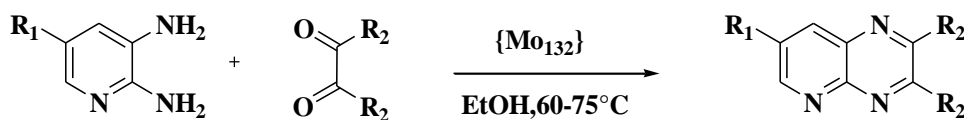


Schéma 32

De même, K. Mathiyazhagan et al.^[33] ont rapporté une nouvelle synthèse de dérivés de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine, en faisant réagir la 2,3-diaminopyridine avec la diphenyl-1,2-dicétoéthane dans DMSO à température ambiante en présence d'iode comme catalyseur (schéma 33).

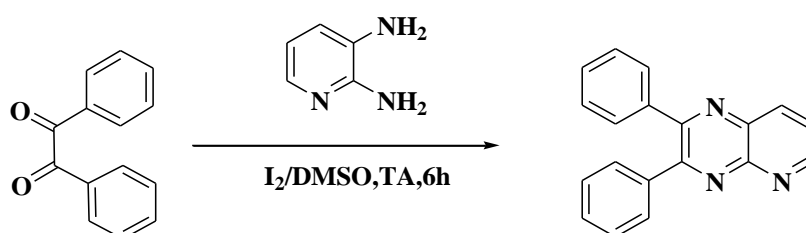


Schéma 33

La même réaction a été réalisée par R.Baradajee et al.^[34] qui ont préparé des dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazine par la condensation de la 2,3-diaminopyridine avec de la 1,2-dicétoéthane dans l'eau mais en utilisant un autre catalyseur comme La(OAc)₃ (schéma 34).

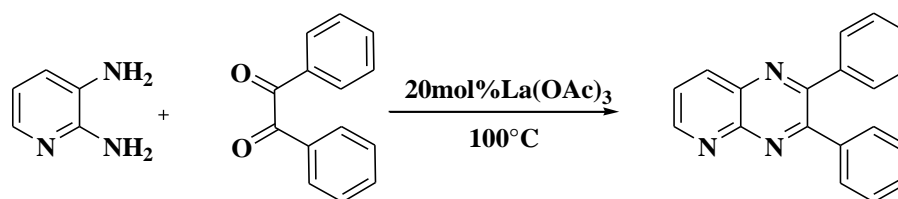


Schéma 34

De leur côté, O.Argyros et al.^[35] ont synthétisé des dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazine par condensation de la 6-amino-picoline avec le glyoxalate d'éthyle au reflux de l'éthanol pendant 3h (schéma 35).

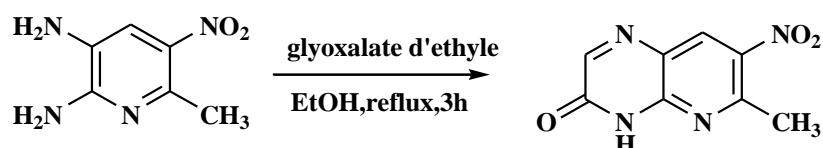


Schéma 35

II.2. A partir des dérivés pyrazines et d'autres :

E. Schaumann et al.^[36] ont montré que la réaction de Gould-Jacobs permet, la condensation intramoléculaire de la [(pyrazin-2-ylamino)méthylène]malonate de diéthyle en présence d'un mélange biphenyle /oxyde de biphenyle (1/1) comme solvant permet d'accéder à une pyrido[2,3-*b*]pyrazine (schéma 36) .

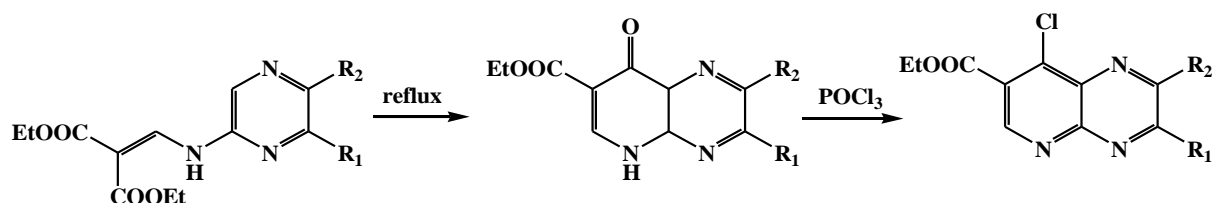


Schéma 36

D'autres travaux ont été réalisés par Tomoyuki et al.^[37] qui ont proposé une autre méthode de synthèse de dérivé pyrido[2,3-*b*]pyrazine, à partir d'un système furazano[4,5-*b*]pyridine-3-oxide. Ils ont également montré que les dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazine-1,4-dioxyde synthétisés présentent des activités antibactériennes intéressantes(schéma 37).

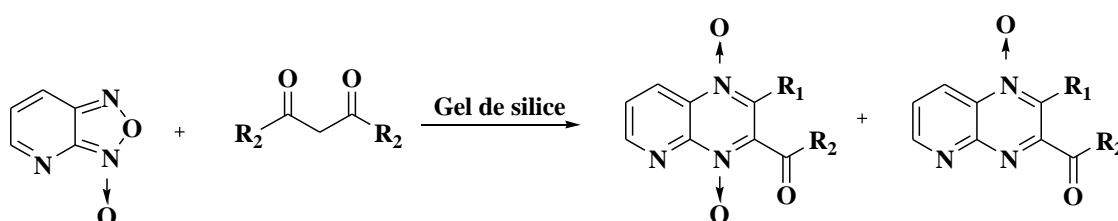


Schéma 37

Une autre méthode a été rapportée par Jiong et al.^[38] permettant la synthèse de 1-(2-amino-3-chloropyrido[2,3-b]pyrazin-7-yl)éthane-1,2-diol par réduction intramoléculaire du dérivé 3-chloropyrazine-2,6-diamine substitué en présence d'acide acétique (schéma 38).

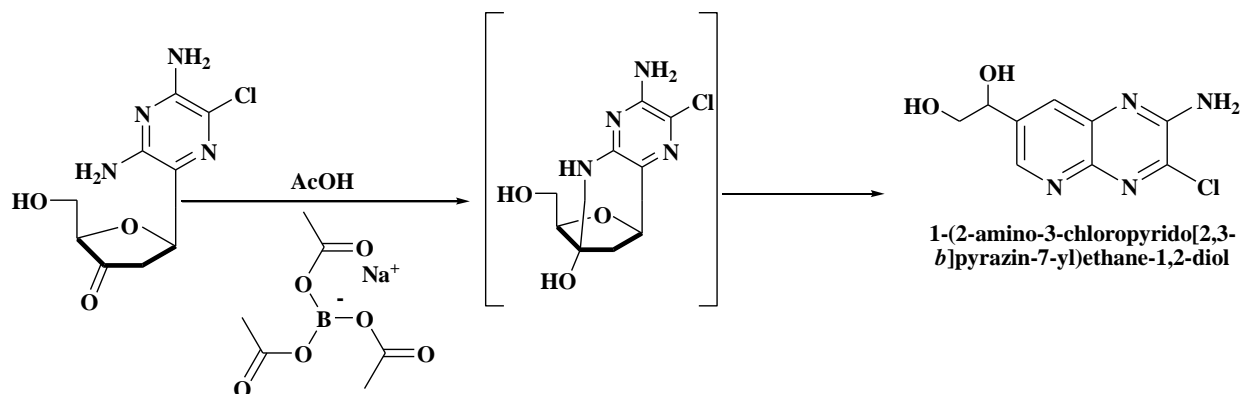


Schéma 38

A. Alizadeh et al.^[39] ont utilisé la 1,3-dihydro-3-(2-oxo-phényléthylidène)-2H-indol-2-one, pour la synthèse de composés spiro-hétérocycliques et ont observé que l'attaque nucléophile orchestrée par le composé diaminoaromatique sur les autres réactifs dérivé d'indoline-2,3-dione et dérivé triphénylphosphine conduit aux composés pyrido[2,3-b]pyrazine et indolin-2-one (schéma 39).

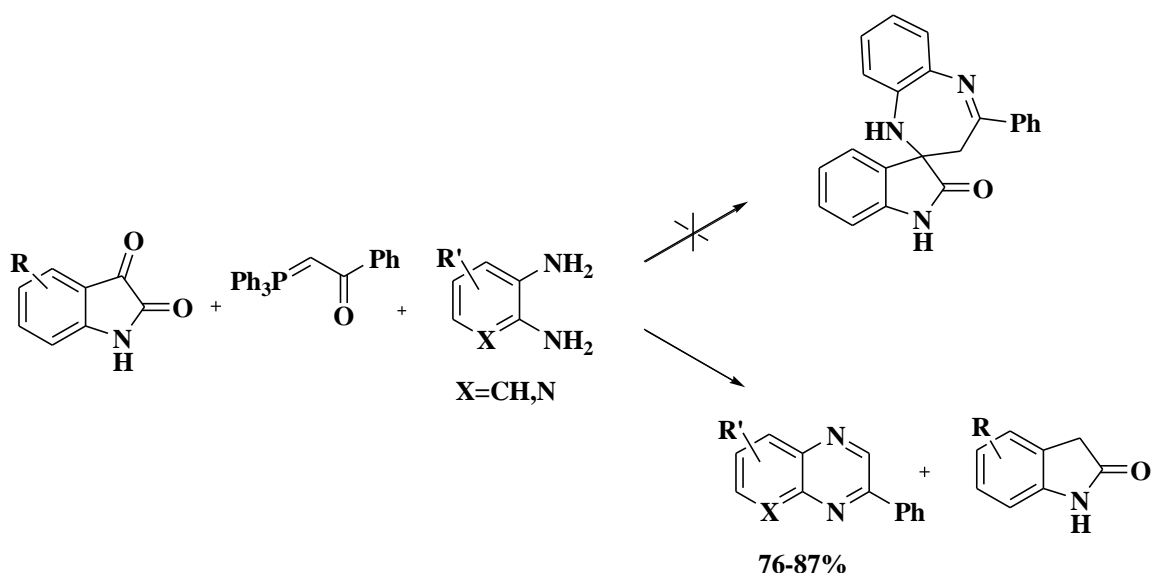


Schéma 39

P.J. Crowley et al.^[40] ont réalisé la réaction du 3-amino-2-pyrazinecarboxylate de méthyle avec le chlorure d'acide 2,4,6-trifluorophényl acétique en présence de la pyridine, et de dichlorométhane à température ambiante. Les auteurs ont observé la formation d'abord de la

3-[2-(2,4,6-trifluorophényl)acétylamino]pyrazine-2-carboxylate de méthyle, suivie d'une cyclisation formant ainsi la 8-hydroxy-7-(2,4,6-trifluorophényl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-6-one (schéma 40).

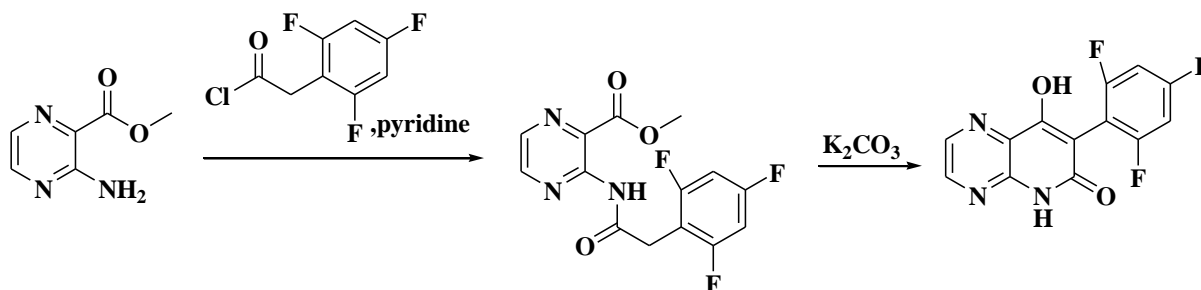


Schéma 40

Par ailleurs, les mêmes auteurs ^[41] ont rapporté une nouvelle synthèse de dérivé de la pyridopyrazine. En effet, l'ester éthylique d'acide 6-amino-[1,2,4]triazine-5-carboxylique a été obtenu en deux étapes à partir de la 5-amino-4,6-dichloropyrimidine : la fermeture du cycle à base de l'amide intermédiaire sur le dihydroxypyrido[3,2-*e*]triazine forme une fonction lactame de la 5-hydroxy-6-(2,4,6-trifluorophényl)-8H-pyrido[3,2-*e*][1,2,4]triazin-7-one.

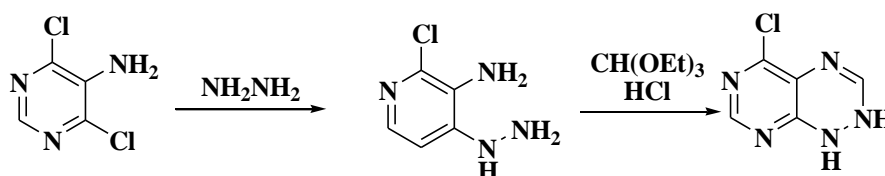


Schéma 41

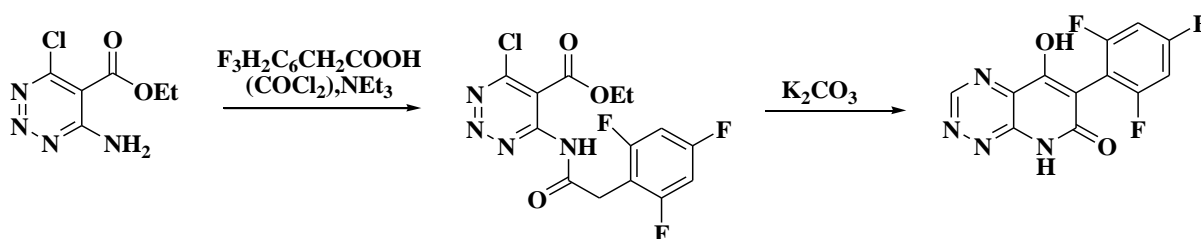


Schéma 42

III. Réactivité des pyrido[2,3-*b*]pyrazines

Vu l'importance des pyridopyrazines en tant qu'intermédiaires dans la synthèse des molécules à visée thérapeutique, plusieurs travaux ont été décrits concernant le développement de nouveaux systèmes hétérocycliques à partir des précurseurs pyrido[2,3-*b*]pyrazines^[3].

III.1. Réaction de substitution

Un nouveau composé possédant un noyau pyrido[2,3-*b*]pyrazine-(1*H*,4*H*)-2,3-dione différemment substitué a été synthétisé par A.Cugola et al.^[42] selon le schéma réactionnel ci-dessous (schéma 43).

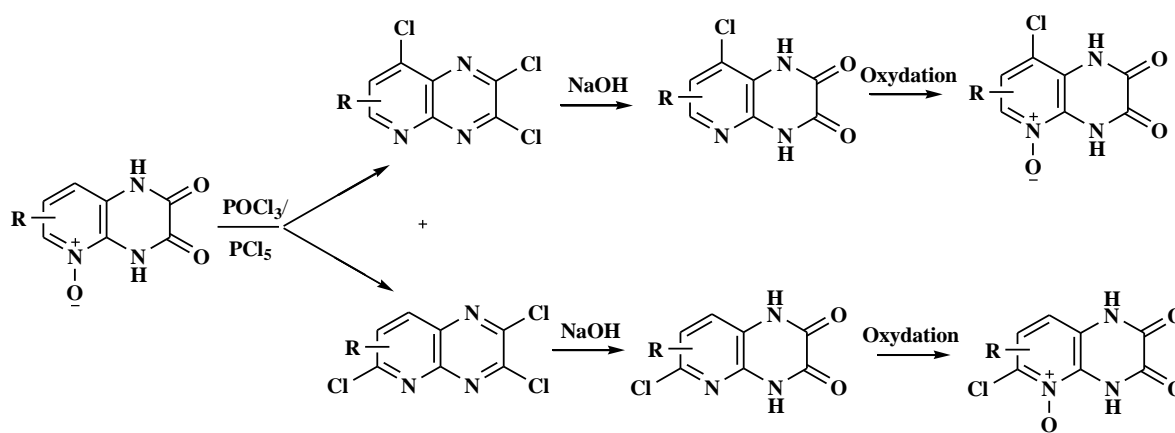


Schéma 43

De même, O.Argyros et al.^[35] ont réalisé la réactivité du dérivé pyrido[2,3-*b*]pyrazine selon les étapes réactionnelles présentées par le schéma 44.

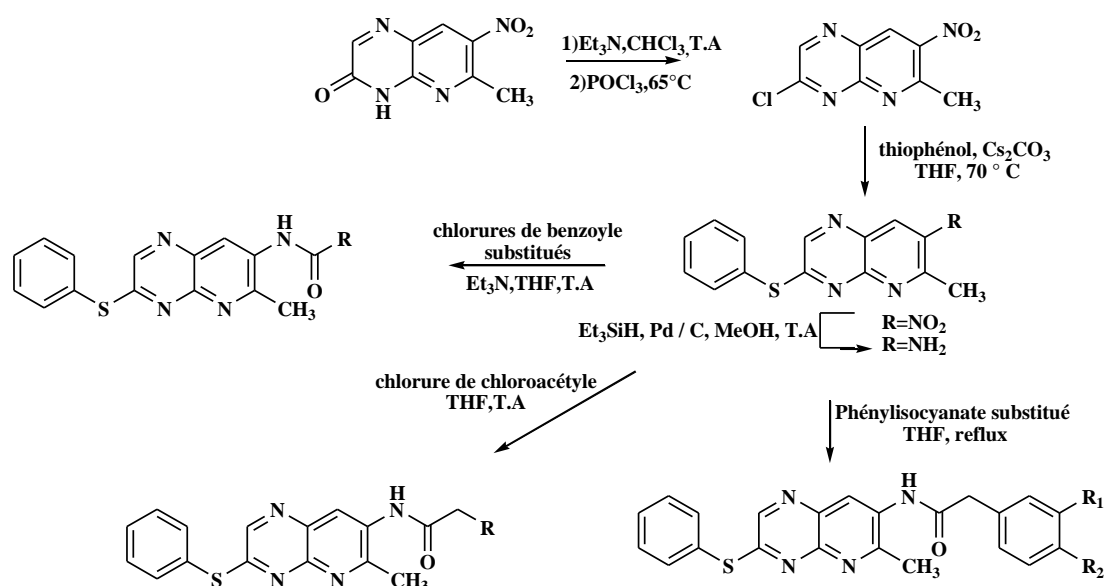


Schéma 44

Dans le même contexte à savoir les travaux de synthèse sur le motif pyrido[2,3-*b*]pyrazine, Y. Gong et al.^[43] ont réalisé la chloration de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3-dione par SOCl₂ au reflux du chloroforme (CHCl₃) pendant 24h, la 2,3-dichloropyrido[2,3-*b*]pyrazine a été obtenu avec un rendement satisfaisant. Le traitement par la suite par le phénylacétylène conduit à la 2-chloro-3-(2-phényléthynyl)pyrido[2,3-*b*]pyrazine (schéma 45).

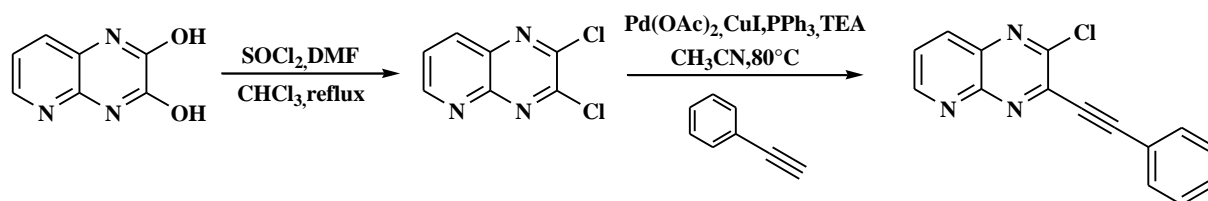


Schéma 45

S. Blanchard et al.^[10] ont appliqué la réaction de Vilsmeier pour chacun des deux isomères d'une pyridopyrazine pour obtenir des produits aldéhydiques, qui se sont avérés être légèrement cytotoxiques vis-à-vis des cellules de leucémie murine L₂₁₀ avec des valeurs de CI₅₀ comprises entre 20 et 30 μm (schéma 46).

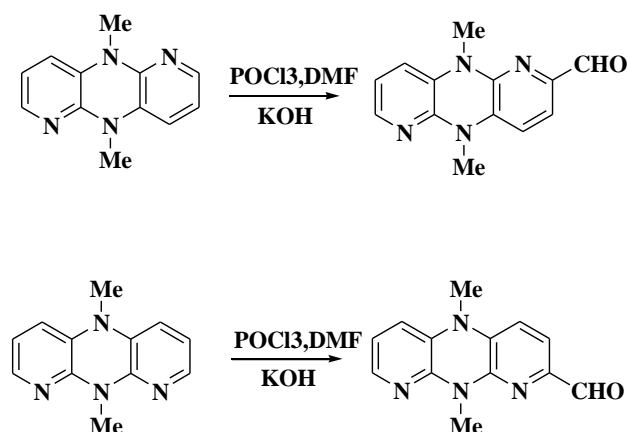


Schéma 46

L. Ying et al.^[11] ont étudié la réaction catalysée par (Pd(OAc)₂/P(O-Toly)₃) en présence de différents produits comme l'acrylate de méthyle, l'acrylonitrile et le N-allyl-phthalimide dans l'acétonitrile (MeCN) avec de triéthylamine TEA. La réaction permet de substituer l'atome de brome avec des rendements très variables (schéma 47).

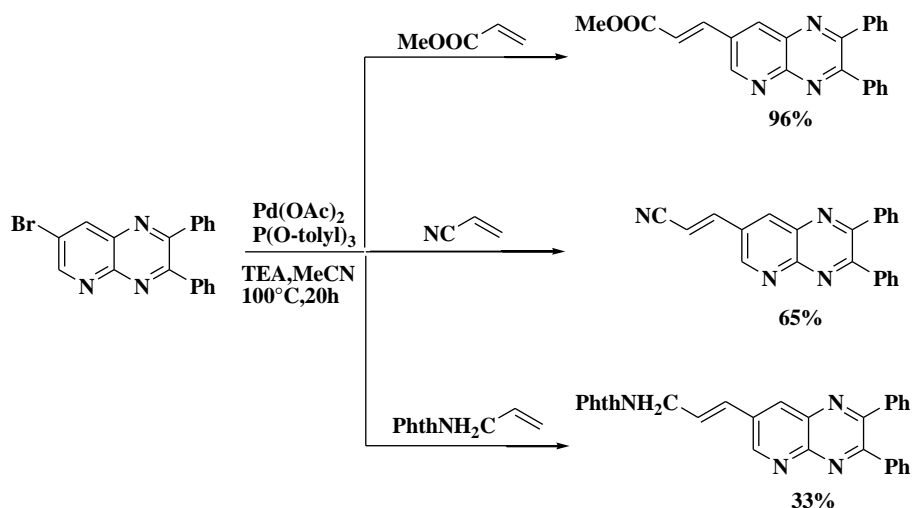


Schéma 47

Par ailleurs, la méthode décrite par M.Antoine et al.^[44] concerne la substitution du bromure de quelques dérivés 8-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine par le groupement azoture en utilisant l'azoture de sodium au reflux du DMSO (schéma 48).

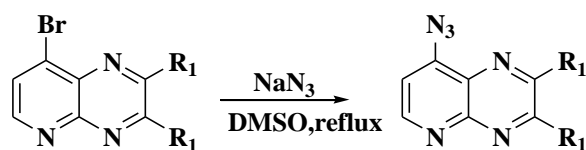


Schéma 48

Une autre méthode de synthèse, très efficace, a été développée par Unciti-Broceta et al.^[45] permettant de préparer le composé tricyclique 9-alkyl-6-chloropyrido[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazine par la réaction d'hydrazides sur la 2,3-dichloropyrido[2,3-*b*]pyrazine, dans un milieu acide (schéma 49).

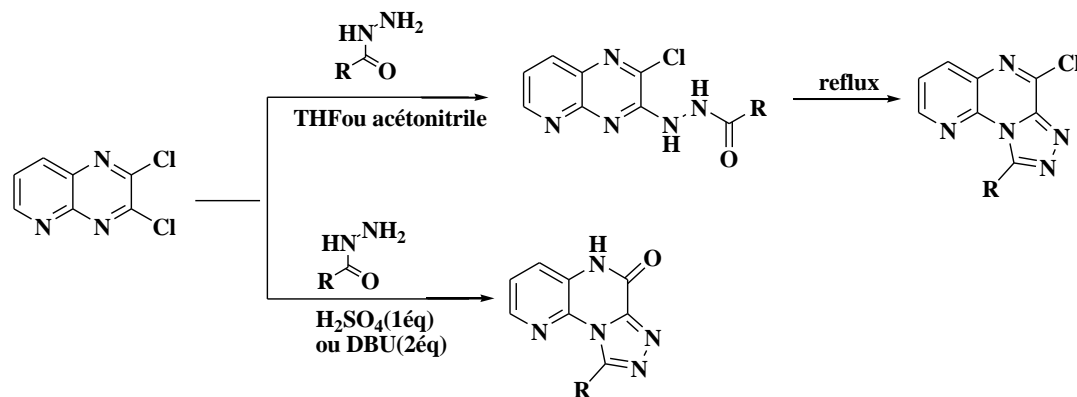


Schéma 49

Dans une autre étude, P.J.Crowley et al.^[40] ont synthétisé le composé 6,8-dichloro-7-(2,4,6-trifluorophényl)pyrido[2,3-*b*]pyrazine à partir de la 8-hydroxy-7-(2,4,6-trifluorophényl)-5*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-one en présence de DMF et 1,2-dichloroéthane. La réaction avec le fluorure de potassium conduit à la 6,8-difluoro-7-(2,4,6-trifluorophényl)pyrido[2,3-*b*]pyrazine et avec l'isopropylamine et le carbonate du potassium dans la DMF pendant 16h à température ambiante, la réaction permet d'avoir 8-chloro-7-(2,4,6-trifluorophényl)pyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-yl]isopropylamine (schéma 50).

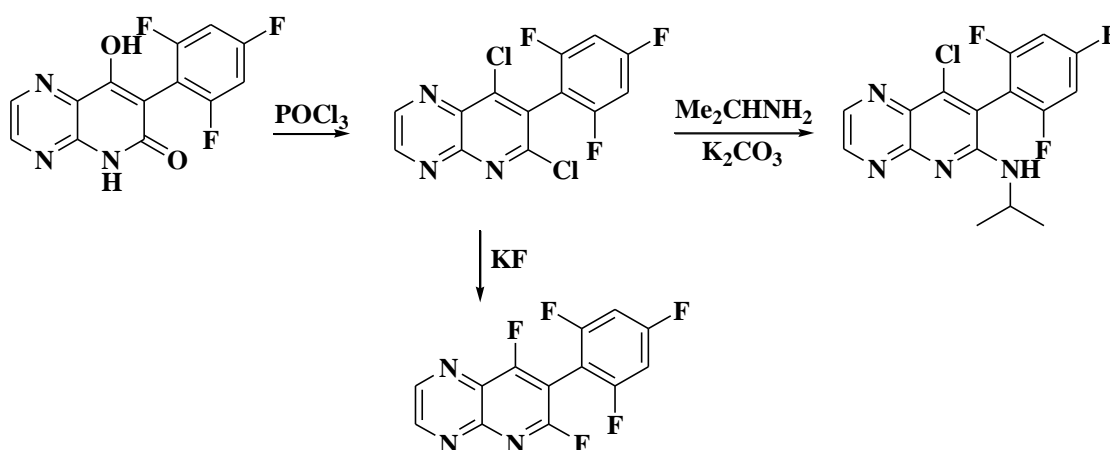


Schéma 50

Par ailleurs, F.Savelli et son équipe^[46] ont utilisé une suspension de la 2-carbéthoxy-4-méthylpyrido[2,3-*b*]pyrazine-3(4*H*)-one par le nickel Raney, la 2-carbéthoxy-1,2-dihydro-4-méthyl pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(4*H*)-one obtenue a été ensuite condensé dans le toluène en présence de TEA avec une solution du chlorure d'acyle pendant 30min pour obtenir finalement le composé pyridopyrazinique.

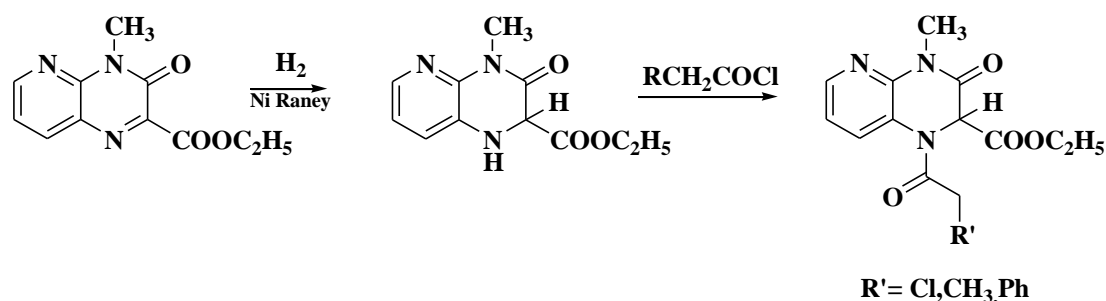


Schéma 51

A.Unciti-Broceta et al.^[47] ont fait réagir de la 2,3-dichloropyrido[2,3-*b*]pyrazine avec le monohydrate d'hydrazine pour obtenir un hétérocycle de type hydrazone qui présente une forme tautomère réduite par la suite dans des conditions basiques en présence d'alcoolate ou bien d'hydroxyde de sodium pour la position 2, avec un excellent rendement (schéma 52).

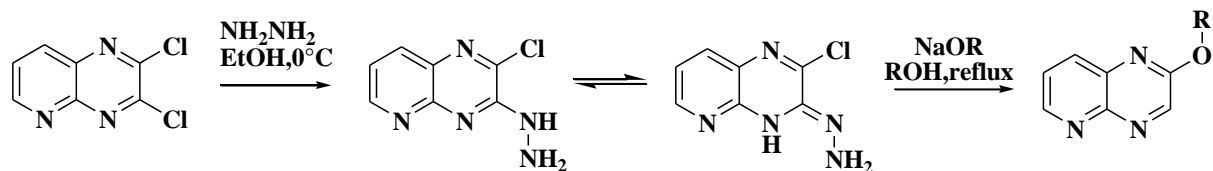


Schéma 52

T.Huang et al.^[48] ont mis au point une substitution de dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazines par addition d'un catalyseur à base de palladium avec différentes amines substituées. Les réactions ont été effectuées dans des solvants (DMF, toluène) à une température de 80°C et conduisent aux produits souhaités avec des bons rendements (schéma 53).

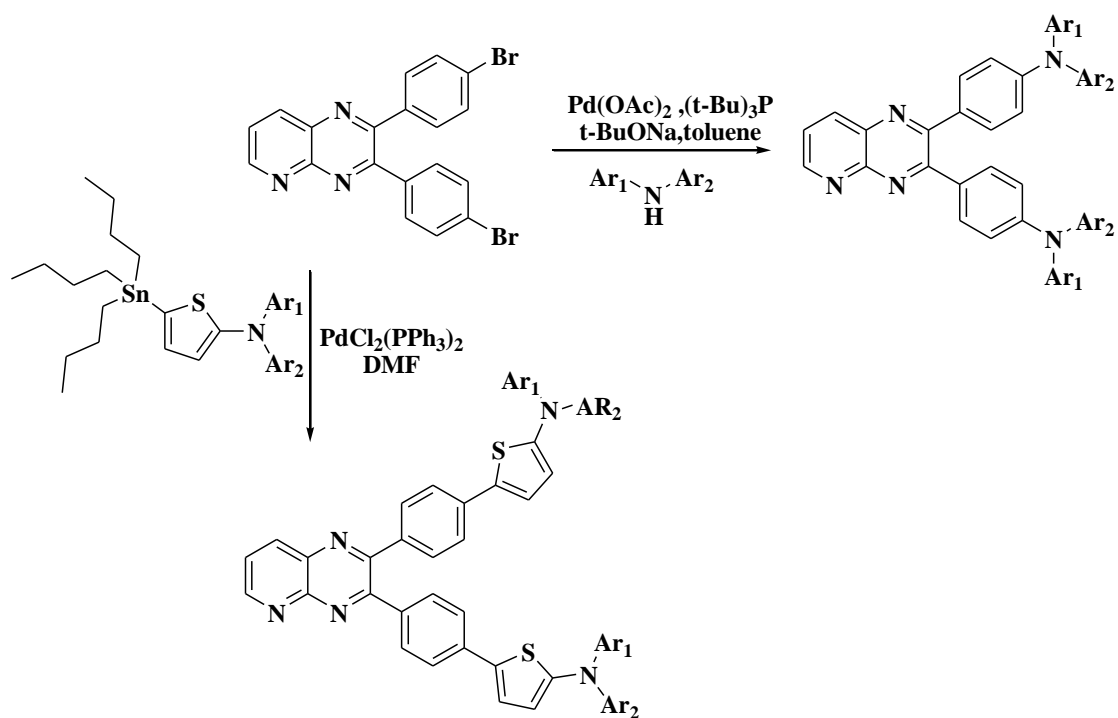


Schéma 53

Dans une autre étude, S.Goswami et al.^[49] ont réalisé la conversion du diméthoxyméthyl sur un motif pyrido[2,3-*b*]pyrazine en aldéhyde en présence de l'acide formique, dans l'eau avec un excellent rendement (schéma 54).

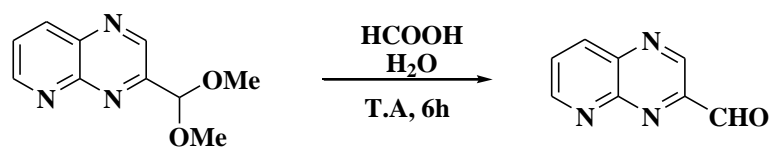


Schéma 54

H.Kotakommula et al.^[50] ont décrit la synthèse du N'-benzylidène-2-((7-bromo-2-méthylpyrido[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)oxy)acétohydrazide qui a été obtenu en deux étapes, à partir de la condensation 7-bromo-2-méthylpyrido[2,3-*b*]pyrazine-3-ol avec chloroacétate d'éthyle, suivie par l'ajout d'hydrazine aux reflux (schéma 55).

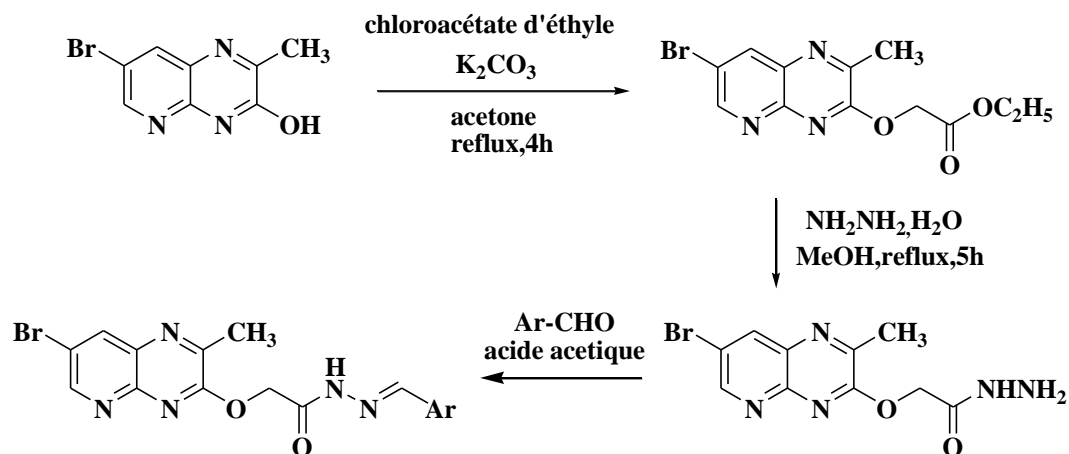


Schéma 55

III.2. Réaction de N-alkylation

K.L.Milkiewicz et al.^[15] ont fait l'alkylation de dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazine par des bromures de benzyle substitués, dans les conditions d'un couplage Suzuki-Miyaura (schéma 56).

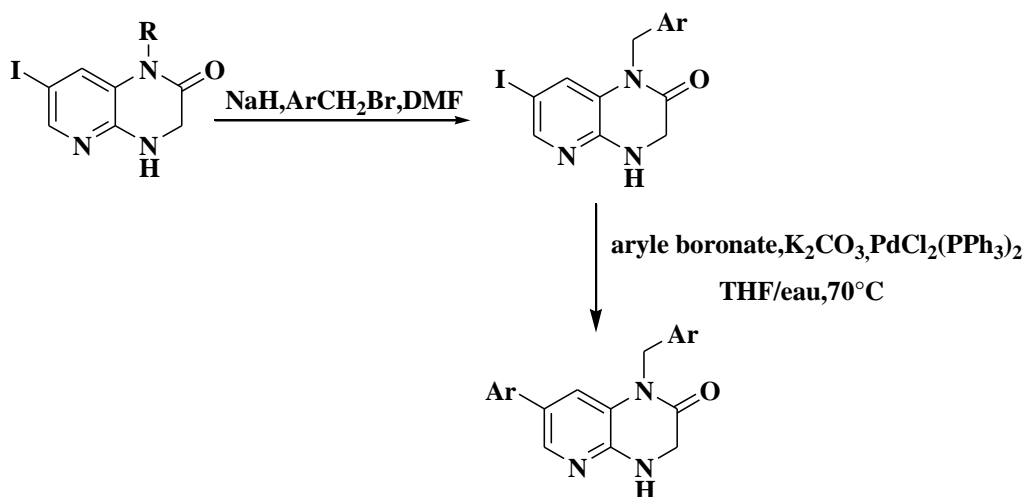


Schéma 56

Y.M.Hjouji et al.^[51] ont fait réagir la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dione avec une série des chaînes carbonées monohalogénées dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le diméthylformamide, en présence du carbonate de potassium et du bromure de tétra n-butylammonium (schéma 57).

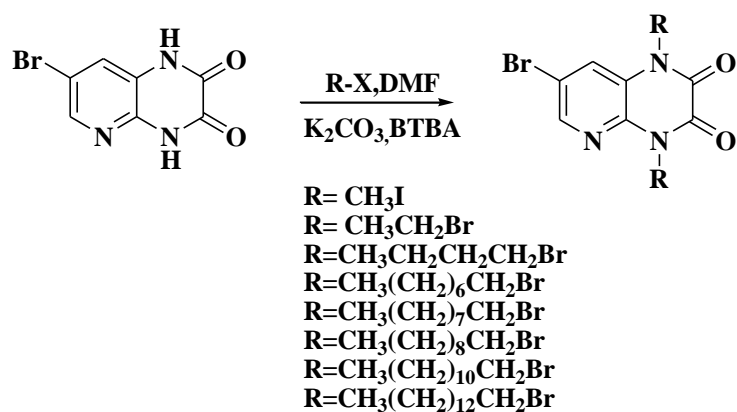


Schéma 57

IV. Intérêts biologiques, pharmacologiques et chimiques des pyrido[2,3-*b*]pyrazines

Il est désormais bien établi que le motif pyrido[2,3-*b*]pyrazine constitue une classe de composés hétérocycliques très importante grâce à sa grande implication dans différents domaines. Ceci peut facilement expliquer le grand intérêt porté par les chercheurs à ce type de structure. Les études ont conduit à la découverte d'une grande variété de composés présentant diverses applications antifongique, antimicrobienne, anti-inflammatoire, anti-tumoraux, antioxydants, et des effets anticorrosifs, entre autres.

IV.1. Activités antimicrobiennes

Les agents antimicrobiens sont essentiels pour le traitement d'un certain nombre de maladies d'origine bactérienne ou fongique. Ces dernières années malheureusement, les bactéries ont acquis une certaine résistance aux médicaments et par conséquent le développement de nouveaux agents antimicrobiens s'est avéré nécessaire.

A titre d'exemple, les composés **A**, **B**, **C** et **D** (figure3) possèdent une activité antimicrobienne^[52] tandis que l'éthyl-8-(5-(diéthyl amino)pentan-2-ylamino)-2,3-diphénylpyrido[2,3-*b*]pyrazin-6-ylcarbamate (composé **E**) possède deux activités antibactériennes et antifongiques^[53].

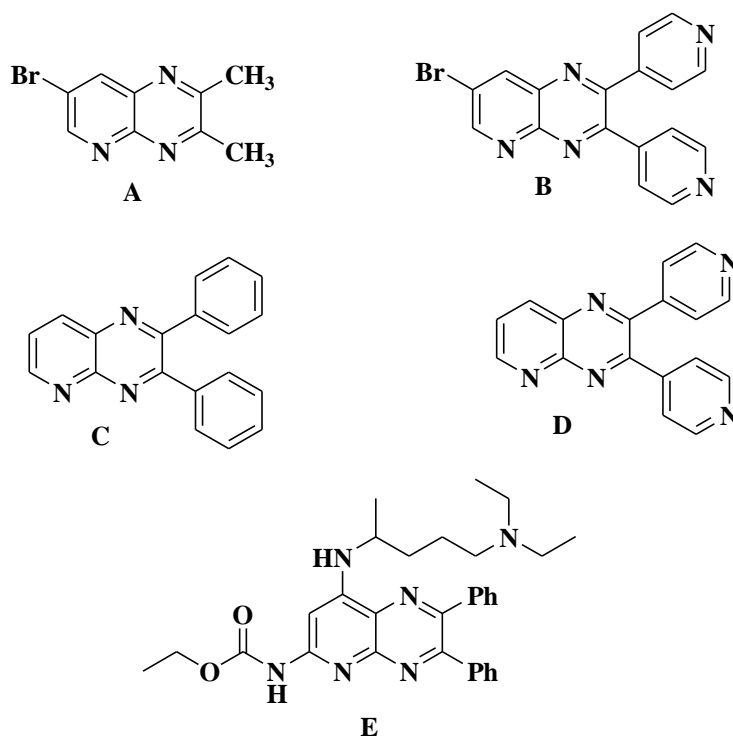


Figure 5: dérivés de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine ayant des activités antibactériennes et antifongiques

IV.2. Activité anti-inflammatoire

Dans la recherche de nouveaux agents anti-inflammatoires, certains pyrido[2,3-*b*]pyrazine et leurs dérivés ont été préparés par K.J.Hodgetts et al.^[54]

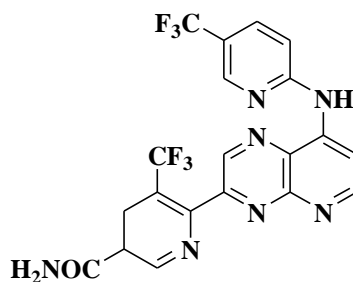


Figure 6: structure chimique du composé **F**

De leur côté P.Chen et al.^[8] ont étudié l'activité anti-inflammatoire de plusieurs composés dérivés de pyrido[2,3-*b*]pyrazines .

Le (S)-N-(2-Chloro-6-méthylphényl)-2-[3-méthyl-1-pipérazinyl]imidazo[1,5-*a*]pyrido[3,2-*e*]pyrazin-6-amine, (figure 7 composé **G**) a montré l'activité la plus intéressante.

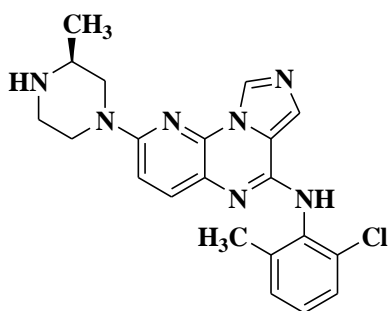


Figure 7: structure chimique du composé **G**

IV.3. Activité anti-tumorale

Il existe de nombreux dérivés de pyrido[2,3-*b*]pyrazine découvert par L.kekesi et al.^[55] qui ont montré une activité antitumorale tels que la 2,3,7-tri(thiophen-2-yl)pyrido[2,3-*b*]pyrazine, composé **H** (figure 8).

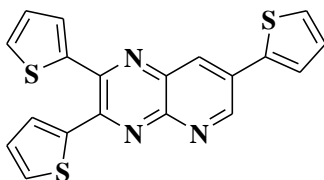


Figure 8: structure chimique du composé **H**

Par ailleurs, d'autres dérivés de pyrido[2,3-*b*]pyrazine ont présenté quant à eux des propriétés anticancéreuses^[35]. En effet, de nombreuses études ont montré que le composé **I** (figure 9) présente une activité anti-proliférative du cancer du sein dans une autre lignée cellulaire BrCa(SKBR₃).

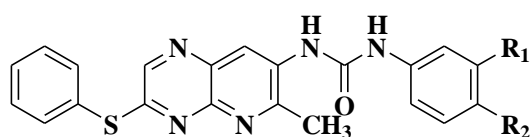


Figure 9: structure chimique du composé **I**

D'une manière similaire, un certain nombre de composés pyrido[2,3-*b*]pyrazine tels que les composés **J** et **K** (figure 10) ont montré une forte activité antiproliférative contre un panel de lignées cellulaires tumorales^[56,57].

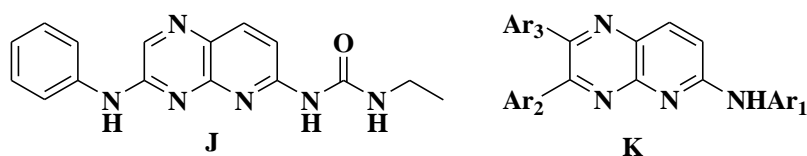


Figure 10: structure chimique du composé **J** et **K**

Y.Gong et al.^[43] ont synthétisé une série de dérivés de pyrido[3,2-*b*]pyrazine. Ils ont constaté par la suite que certains de ces composés comme, (**L**) :2-(1-méthylpipéridin-3-yloxy)-3-(2-phényléthynyl)pyrido[3,2-*b*]pyrazine et (**M**) :2-chloro-3-(2-(3-méthoxyphényl)éthynyl)pyrido[3,2-*b*]pyrazine présentent un effet potentiel d'inhibition du cancer (figure 11).

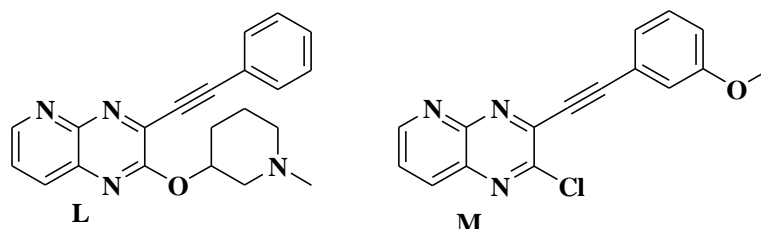


Figure 11: structure chimique des composés **L** et **M**

N.Lougiakis et al.^[58] ont synthétisé et évalué l'activité de la 9-benzylamino-3-(D-ribofuranosyl)-3H-imidazo[4',5':5,6][2,3-*b*]pyrazine (composé **N**). Un tel dérivé s'est montré comme un inhibiteur de réplication du virus de l'hépatite C (figure 12).

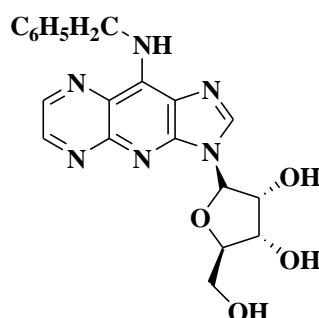
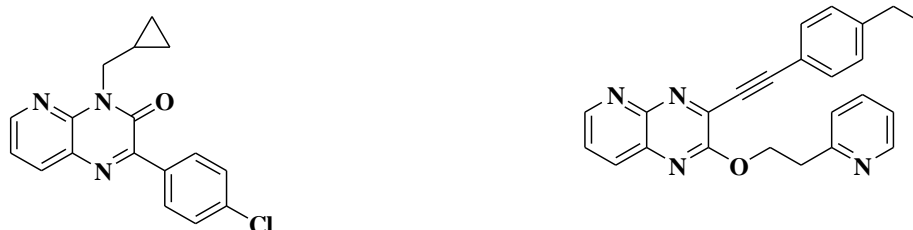


Figure 12: structure chimique du composé **N**

Des études préalables ont montré que les dérivés de la pyridopyrazinone constituent de bons stimulateurs de la sécrétion d'insuline et peuvent, par conséquent, être utilisés pour le traitement du diabète^[59]. Dans ce sens, les composés **O** et **P** ont montré une activité assez intéressante (figure 13).



O: 2-(4-chlorophenyl)-4-(cyclopropylmethyl)pyrido[3,2-*b*]pyrazin-3(4H)-one

P: 2-(2-(pyridin-2-yl)ethoxy)-3-(2-(4-éthylphényl)éthynyl)pyrido[3,2-*b*]pyrazine

Figure 13: structure chimique des composés **O** et **P**

IV.4. Activité anti-oxydante

H.Zhongfei et al.^[60] ont étudié l'activité antioxydante de plusieurs dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazine. Ils ont justifié que la série de composés **Q** (figure 14) présente une activité très intéressante.

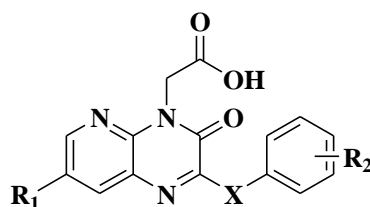


Figure 14: structure chimique des composés **Q**

Les dérivés pyido[2,3-*b*]pyrazine ont été testés sont présentes dans le tableau 2 :

Tableau 2: activité antioxydante des composés

substituent	IC((μ M))			Inhib(%)	DPPHsca.%			
	R ₁	R ₂	X		ALR ₂	ALR ₁	100 μ M	50 μ M
H	H	4-OH	CH=CH	0.035	37.6	57.6	44.5	*
H	H	4-OCH ₃	CH=CH	1.515	14.3	52.8	39.1	*
H	H	4-OH	CH ₂ -CH ₂	0.918	27.6	35.2	*	*

IV.5. Activité anticorrosive

La synthèse et l'efficacité d'inhibition de la corrosion de dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazine sur l'acier doux en milieu acide ont été étudiées par M.Y.Hjouji et al.^[61,62]. En effet, les composés (**R**) :1,4-diallyl-7-bromo pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione (figure 15) et (**S**) :7-bromo-1,4-bis (acétate d'éthyl-yl)pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione (figure 16) ont montré une activité inhibitrice très intéressante à une concentration de 10⁻³M.

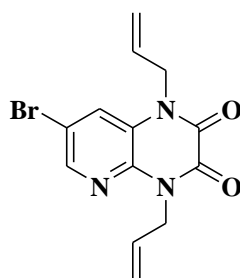


Figure 15: structure chimique du composé **R**

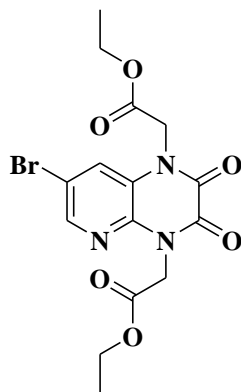


Figure 16: structure chimique du composé **S**

Comme nous l'avons présenté plus haut, les structures dérivés de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine montrant aux applications biologiques, pharmacologiques et chimiques sont extrêmement étudiées et de nombreux hétérocycles de cette série ont été développées. Dans contexte nous nous sommes intéressé à la synthèse et à l'étude des applications de nouveaux hétérocycles à base de pyrido[2,3-*b*]pyrazine. De telles structures sont susceptibles de présenter des propriétés biologiques potentielles.

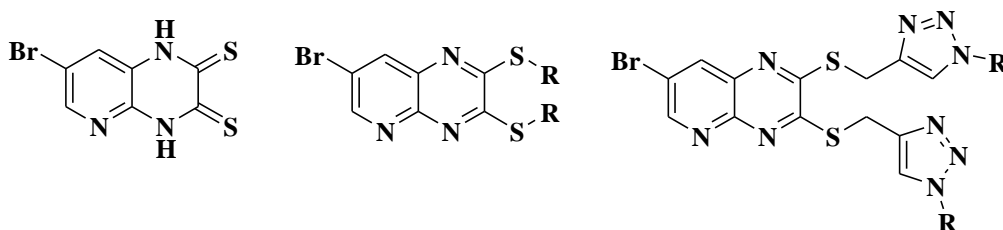


Figure 17: les structures synthétisées et testées présentent des activités antibactériales

Références

- [1] Z.Shen, X.He, J.Dai, W.Mo, B.Hu, N.Sun, X.Hu, *Tetrahedron*, **67**, 1665(2011)
- [2] (a) A.E.Busch, H.Suessbrich, K. Kunzelmann, A.Hipper, R.Greger, S.Waldegger, E.Mutschler, B.Lindemann, F. Lang, Pflügers; *Arch -Eur. J. Physiol*, 432, 760 (1996)
- (b) L.D.Fairbanks, K.Rückemann, Y.Qiu, C.M. Hawrylowicz, D.F.Richards, R.Swaminathan, B.Kirschbaum, H.A. Simmonds, *J. Biochem*, 342, 143(1999)
- [3]livre Houben-Weyl Methods of organic Chemistry ; Yoshinori Yamamoto-Science of Synthesis_Six-membered Hetarenes with Two Identical Heteroatoms v.16.Thieme Publis partie "Product class 16.20 pyridopyrazines" ;written by :M.Sako, (2013)
- [4]Y.Blache, A.Gueiffier, O.Chavignon, J.C.Teulade, J.C.Milhavet, H.Viols, J.P.Chapat, G.Dauphin, *J. Heterocycl. Chem*, **31**, 1, 161-166(1994)
- [5] O. A. Sof'ina, N. M. Igidov, E. N. Koz'minykh, N. N. Trapeznikova, Yu. S. Kasatkina et V. O. Koz'minykh. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **37**, 7, 1017-1025 (2001)
- [6] V. O. Koz'minykh, O. A. Sof'ina, N. M. Igidov et E. N. Koz'minykh. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **37**, 11, 1649-1654(2001)
- [7] M.Mateu, A. S. Capilla, Y. Harrak and M. D. Pujol, *tetrahedron letter*, **58**, 5241-5250(2002)
- [8] P. Chen, A. M. Doweyko, D. Norris, H.H. Gu, S. H. Spergel, J. Das, R. V. Moquin, J. Lin, J. Wityak, E. J. Iwanowicz, K. W. McIntyre, D. J. Shuster, K. Behnia, S. Chong, H. de Fex, S. Pang, S. Pitt, D. RenShen, S. Thrall, P. Stanley, O. R. Kocy, M. R. Witmer, S. B. Kanner, G. L. Schieven et J. C. Barrish. *J. Med. Chem.*, **47**, 4517-4529(2004)
- [9] Z. Zhao, D. D. Wisnoski, S. E. Wolkenberg, W. H. Leister, Y. Wang et C. W. Lindsley. *Tetrahedron Letters*, **45**, 4873-4876(2004)
- [10] S. Blanchard, I. Rodriguez, C. Tardy, B. Baldeyrou, C. Bailly, P. Colson, C. Houssier, S. Le'once, L. Kraus-Berthier, B. Pfeiffer, P. Renard, A. Pierre', P.Caube`re et G. Guillaumet. *J. Med. Chem.*, **47**,978-987(2004)
- [11] Luxiang Yin, *J. Liebscher Synthesis.*, 1345(2004)
- [12] A. Baron, G. Sandford, R. Slater, D. S. Yufit, J. A. K. Howard et A.Vong. *J. Org. Chem.*, **70**, 9377-9381(2005)
- [13] A. B. Sanchez Maya, C. Pérez-Melero, N. Salvador, R. Pelaez, E. Caballeroa et M. Medardea, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2100(2005)
- [14] P.Thirumurugan, D.Muralidharan, T.Paramasivan, *PerumalDyes and Pigments*. **81**, 248(2009)

- [15] K. L. Milkiewicz, L. R. Weinberg, M. S. Albom, T. S. Angeles, M. Cheng, A. K. Ghose, R. C. Roemmele, J. P. Theroff, T. L. Underiner, C. A. Zificsak, B. D. Dorsey, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18**,4351-4362 (2010)
- [16] K. Aghapoor, H. Reza Darabi, *Transition Met Chem.*, **35**, 49–53(2010)
- [17] G. Zhang, Y. Liu, S. Wang, C. Zhou, Q. Huang et P. Gong. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **345**, 49–56 (2012), DOI 10.1002/ardp.201100103
- [18] J. J. Morales-Castellanos, K. Ramírez-Hernández, N. S. Gómez-Flores, O. R. Rodas-Suárez and J. Peralta-Cruz. *Molécules* **17**, 5164-5176(2012) doi:10.3390/molecules17055164
- [19] F. Lassagne, F. Chevallier, F. Mongin. *Taylor & Francis*,(2013) <http://www.tandfonline.com/loi/lcyc20>
- [20] F. A. Bassyouni, S. M. Abu-Bakr, K. H. Hegab, W. El-Eraky, A. A. ElBeih, M. E. AbdelRehim; *Res Chem Intermed* **38**, 1527-1550(2012);DOI:10.1007/s11164-011-0482-9
- [21] J. Khalafy, A. P. Marjani et M. Haghypour, *Current Chemistry Letters*, **2**, 21–26(2013)
- [22] A. Hameed, S.T. Zehra, S. J. Ali Shah, K. M. Khan, R. D. Alharthy, N. Furtmann, J. Bajorath, M. N. Tahir, J. Iqbal. (2015) doi: 10.1111/cbdd.12579
- [23] M. Mohammadi, G. R. Bardajee, N. N. Pesyan. *Chin. J. Catal.*, **36**, 1379–1386 (2015); doi: 10.1016/S1872-2067(15)60845-2
- [24] A. Kumbhar, S. Jadhav, R. Salunkhe. *Res Chem Intermed* (2015).DOI 10.1007/s11164-015-2377-7
- [25] Z. T. Bhutia, G. Prasannakumar, A. Das, M. Biswas, A. Chatterjee et M. Banerjee. *Chemistry Select*, **2**, 1183– 1187(2017)
- [26] M. A. Sabegh et J. Khalafy, *De GRUYTER Heterocycl. Commun.* (2018) DOI: <https://doi.org/10.1515/hc-2018-0039>
- [27] K. Aghapoor, F. Mohsenzadeh, M. M. Morad, H. Reza Darabi, *C. R. Chimie*, **15**, 764–767(2012)
- [28] K. Aghapoor, F. Mohsenzadeh, A. Shakeri, H. Reza Darabi, M. Ghassemzadeh, B. Neumüller, *Journal of Organometallic Chemistry*, **743**, 170-178 (2013)
- [29] G. R. Bardajee, *C. R. Chimie*,(2013).DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2013.02.018>.
- [30] F. Lassagne, F. Chevalliera, T. Roisnelb, V. Dorcetb, F. Mongin, L. R. Domingo, Georg Thieme Verlag Stuttgart · *New York Synthesis*, **47**, 2680–2689(2015)
- [31] A. V. Narsaiah, J. K. Kumar, *Taylor & Francis*, **42**, 883–892(2012)
- [32] A. Rezaeifard, M. Jafarpour, R. Haddad, H. Tavallaee, M. Hakimi, *Springer Science*, (2015) doi: 10.1007/s10876-015-0876-8

- [33] K. Mathiyazhagan, R. Chandrasekaran, R. Mallikarjuna, *J. Atoms and Molecules*, **6**(5) 1036 – 1044(2016)
- [34] R. B. Ghasem, Mohamadi Ali, *J. Chem. Chem. Eng.* (**32**) 61-67 (2013)
- [35] O. Argyros, N. Lougiakis, E. Kouvari, A. Papafotika, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, S.Christoforidis, N. Pouli, P.Marakos, C.Tamvakopoulos, *European Journal of Medicinal Chemistry*,(2016)S0223-5234(16)31031-5. Doi:10.1016/j.ejmech.2016.12.025
- [36] E. Schaumann, *Heterarenes IV- Six-membered and larger heterorings with maximum unsaturation*, **9**,227-269(1998)
- [37] T.Miyazawa, Tohrutakabatake et Minorehasegawa, *YAKUGAKU ZASSHI.*, **117** (2) 126-132(1997)
- [38] J. J. Chen, D. S. Wise et L. B. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8953-8954 (1996).
- [39] A. Alizadeh et J. Mokhtari; *Helvetica 124 Chimica Acta*, **96** (2013).
- [40] P. J. Crowley, C. Lamberth, U.Müller, S.Wendeborn, K. Nebel, J. Williams, O. Sageot, N. Carter, T.Mathie, H.-J Kempf, J. Godwin, P. Schneiterc et M. R Dobler, *Pest Manag Sci* ; **66**, 178–185(2010)
- [41] P. J. Crowley, C. Lamberth, U. Muller, S. Wendeborn, O. Sageot, John Williams, A. Bartovi, *Tetrahedron Letters*,**51**, 2652–2654(2010)
- [42] A.Cugola, D.Donati, M.Guarneri, F. Micheli, A. Missio, A. Pecunioso, A. Reggiani, G.Tarzia, V.Zanirato. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **6**(22)2749-2754(1996)
- [43] Y. Gong, M. Dong, S. Lee, N. Kim, M. Bae, N. Kang. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19**, 5645 (2011)
- [44] M. Antoine, M. Czech, M. Gerlach, E. Günther, T. Schuster, *Pascal Marchand Synthesis*, **5**, 797 (2011).
- [45] A. Unciti-Broceta, M. J. Pineda-de-las-Infantas, *J. Org. Chem.*, **70** (7) 2878-2880 (2005)
- [46] F. Savelli et A. Boido, *J.Heterocyclic Chem.*, **33**,1737-1742(1996).
- [47] A. Unciti-Broceta, M. J. Pineda de las Infantas, M. A. Gallo et A. Espinosa, *Chem. Eur. J.* **13**, 1754 – 1762(2007).
- [48] T. Huang, W. Whang, H. Zheng et J. T. Lin, *Journal of the Chinese Chemical Society*, **53**, 233-242(2006).
- [49] S. Goswami, A. C. Maity, H. Fun et S. C. promma, *Eur. J. Org. Chem.* 1417–1426(2009)
- [50] H. Kotakommula, S. Kethireddy, L. Eppakayala, T. C. Maringanti, *Der Pharma Chemica*, **10**(2), 114-117(2018).

- [51] M. Y. Hjouji, Y. Kandri Rodi, K. Misbahi, F. Ouazzani Chahdi, M. Akhazzane et E.M. Essassi. *J.MAR.CHIM.HETEROCYCL*, **13**, 65-71(2014)
- [52] J. J. Morales-Castellanos, K. Ramírez-Hernández, N. S. Gómez-Flores, O.R. Rodas-Suárez et J. Peralta-Cruz. *Molécules*, **17**, 5164-5176(2012) doi:10.3390/molecules 17055164
- [53] B.Mathew , S. Srivastava , L.J. Ross , W.J. Suling, E. L. White , L. K. Woolhiser ,A.J. Lenaerts , Robert C. Reynolds*Bioorganic & Medicinal Chemistry.*, **19**,7120–7128(2011)
- [54] K. J. Hodgetts, C. A. Blum, T. Caldwell, R. Bakthavatchalam, X. Zheng ,S. Capitosti, J. E. Krause, D. Cortright, M. Crandall, B. A. Murphy, S. Boyce, A. B. Jones, B. L. Chenard. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**, 4359–4363(2010)
- [55] L.Kékesi, A.Sipos, G.Németh, J. Pató, N.Breza, F.Baska, L. Orfi, G. Kéri. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **23**, 6152–6155(2013)
- [56] I. Seipelt, S. Baasner, M. Gerlach, M. Teifel, J. Fensterle, L. Blumenstein, G.Mueller, E. Gunther, AEZS-126, a new orally bioavailable PI3K inhibitor in preclinical development, *Cancer Res.*, **69**,3705-3705(2009)
- [57] I. Seipelt, E. Clasu, T. Schuster, E. Polymeropoulos, M. Teifel, E. Gunther, New generation of anilino-substituted pyridopyrazine-urea derivatives show highly selective PI3K-inhibition, *Cancer Res.*, **67**, 2379-2379(2007)
- [58] N.Lougiakis, E.Frakolaki, P. Karmou, N. Pouli, P. Marakos, V. Madan, R. Bartenschlager et N. Vassilaki, (2017) doi :10.1111/cbdd.12966
- [59] G. Botton, E. Valeur, M. Kergoat, C. Charbon, S. E. Wab, Patent No. : US 8,642,617 B2. (2003)
- [60] Z. Han, X.Hao, B. Ma, C. Zhu, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2016) doi: 10.1016/j.ejmech.2016.05.036.
- [61] M. Y. Hjouji, M. Djedid, H. Elmsellem, Y. KandriRodi, Y. Ouzidan, F. OuazzaniChahdi, N. K. Sebbar, E. M. Essassi, I. Abdel-Rahman, B. Hammouti. *J. Mater. Environ. Sci.*, **7** (4) 1425-1435(2016)
- [62] M. Y. Hjouji, M. Djedid, H. Elmsellem, Y. KandriRodi, M. Benalia, H. Steli, Y.Ouzidan, F. OuazzaniChahdi, E. M. Essassi et B. Hammouti. *Der Pharma Chemica.*, **8**(4)85-95(2016)

Chapitre II

Synthèse et réactivité de nouvelles molécules renfermant le motif pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H, 4H)dithione : vers de nouveaux résultats

Introduction

Suite au grand intérêt porté sur les systèmes moléculaires comprenant le motif pyrido[2,3-*b*]pyrazine, nombreuses sont les méthodes décrites dans la littérature rapportant la synthèse des dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazines. Nous présentons dans ce chapitre notre modeste contribution concernant la synthèse et la réactivité de quelques dérivés de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione.

I. Synthèse de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione

A.Cugola et al.^[1] ont synthétisé des pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dione, par addition d'oxalate de diéthyle ou le chlorure d'oxalyle sur une diaminopyridine obtenu par réduction du dérivé nitro (schéma 58).

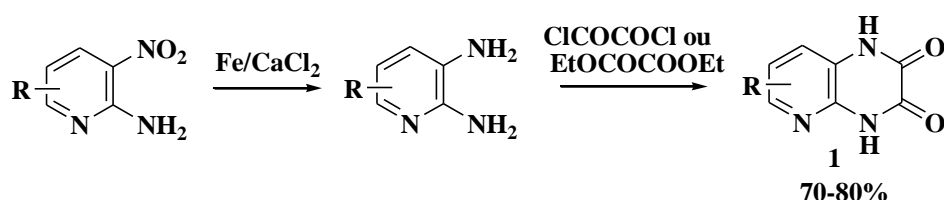


Schéma 58

D'une façon similaire F.Micheli et al.^[2] ont mis au point une chloration sélective suivie d'une réduction du groupement nitro pour préparer le squelette diaminopyridine dichloré. Un couplage de ce dernier avec l'oxalate de diéthyle permet d'accéder à la pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3-(1H,4H)dione (schéma 59).

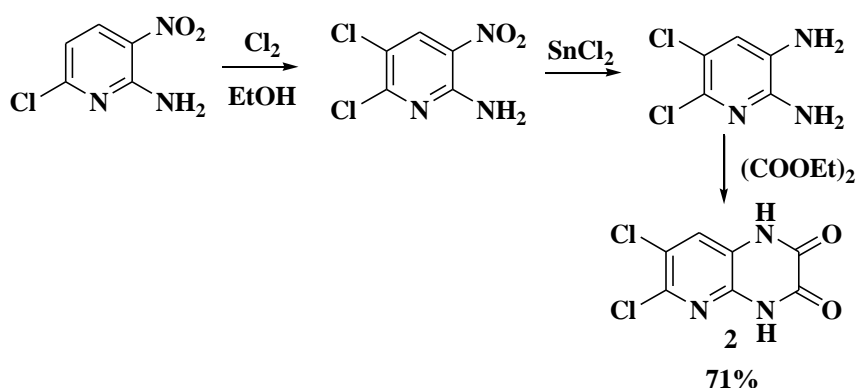


Schéma 59

La même stratégie de synthèse a été suivie par D.Xie et al.^[3] qui ont commencé par une aminopyridine sur laquelle ils ont réalisé d'abord une nitration suivie d'une réduction pour obtenir la diaminopyridine attendue, avant de la coupler avec l'oxalate de diéthyle (schéma60).

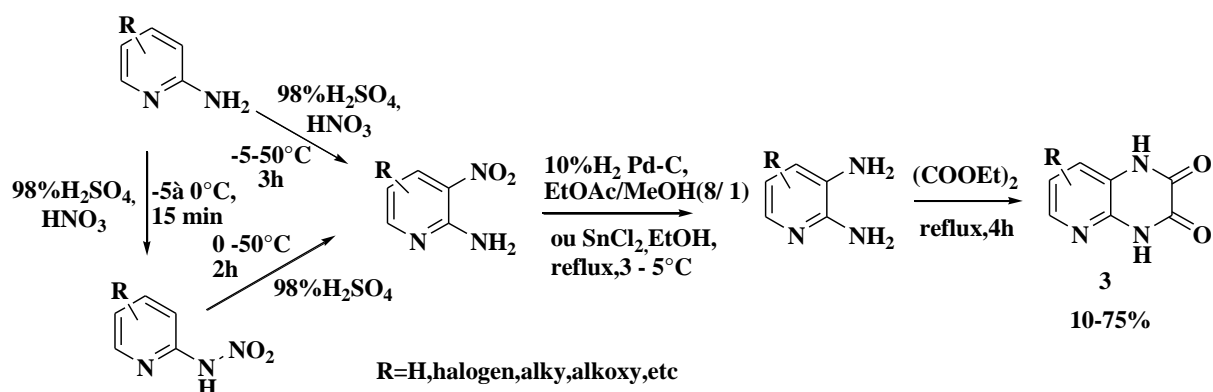


Schéma 60

Au sein de notre laboratoire, M.Y.Hjouji et al.^[4] ont synthétisé la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione par la condensation de la 5-bromo-2,3-diaminopyridine avec l'acide oxalique (schéma 61).

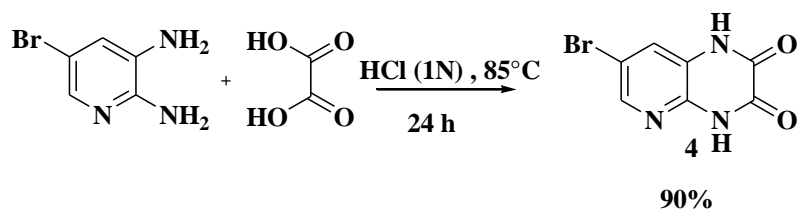


Schéma 61

II. Sulfuration de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3-dione

De notre part, nous avons accordé plus d'attention à la chimie du soufre^[5-8], qui est un domaine d'intérêt pour les chimistes organiciens depuis plus d'un siècle. L'utilisation de pentasulfure de phosphore comme réactif pour effectuer cette transformation a fait l'objet d'une recherche continue depuis qu'il a été signalé pour la première fois en 1869 par Henry^[9], et par Wislicenus^[10].

La conversion classique chimique d'un carbonyle en composés thiocarbonylés, qui consiste à faire bouillir du toluène, du xylène ou de la pyridine comme solvant, nécessite normalement

un grand excès de réactif et de long temps de réaction, et conduit à des rendements assez variables ^[11-14].

Par ailleurs, Foye et al.^[15] ont préparé la quinoxaline-2-thione en faisant réagir la 2-chloroquinoxaline avec le disulfite de sodium pentahydrate et l'acide phosphorique à reflux dans un mélange (éthane-eau) pendant 1h30min. Le produit est obtenu avec un très bon rendement 93% (schéma 62).

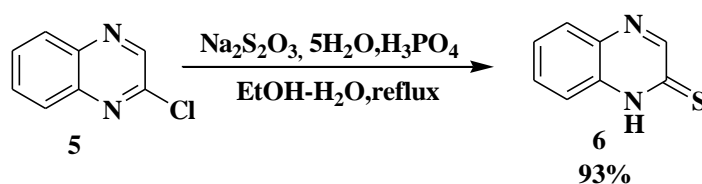


Schéma 62

Plusieurs travaux de sulfuration de la quinoxaline ^[16,17] ont été décrits dans la littérature, à titre d'exemple on peut citer la sulfuration de la 2-chloroquinoxaline par la thio-urée dans le méthanol, le sel intermédiaire, subit une hydrolyse par l'hydroxyde de sodium pour conduire au composé attendu avec un bon rendement (schéma 63).

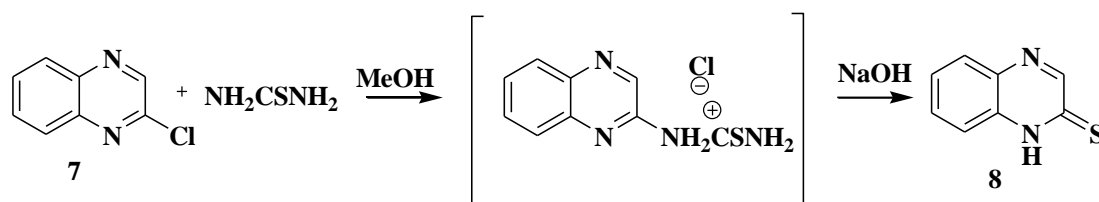


Schéma 63

Pour la sulfuration de la 3-méthylquinoxaline, Badr et al.^[18,19] ont utilisé le pentasulfure de diphosphore pour obtenir la 3-méthylquinoxaline-2-thione avec un excellent rendement de 85% (schéma 64).

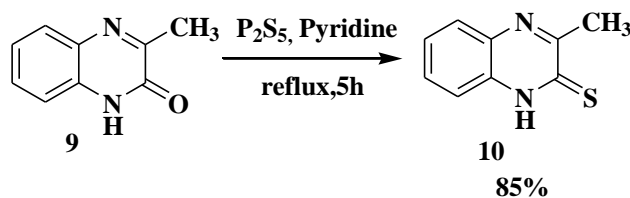


Schéma 64

De la même manière, Mustaphi et al. ^[20] ont procédé à la sulfuration de la quinoxaline-2,3-dione, par le pentasulfure de diphosphore au reflux de la pyridine. Ils ont obtenu ainsi la quinoxaline-2,3-dithione (schéma 65).

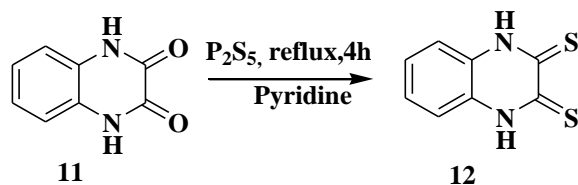


Schéma 65

Par ailleurs, d'autres auteurs ^[21,22] ont réalisé la réaction de thionation par action du P₄S₁₀ dans la pyridine. La réaction permet également d'accéder au produit soufré attendu avec des rendements satisfaisants (schéma66).

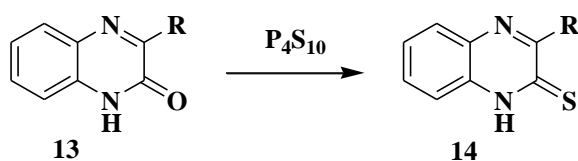


Schéma 66

La synthèse de composés tels que les dérivés bis[1,2,3]triazolo[1,5] benzodiazépine, a été mise au point par M.DiBraccio et al.^[23]. Le schéma 67 résume les trois étapes par lesquelles passe cette réaction, on peut noter le passage par une réaction de sulfuration par le réactif de Lawesson conduisant au produit soufré correspondant (1^{ère} étape).

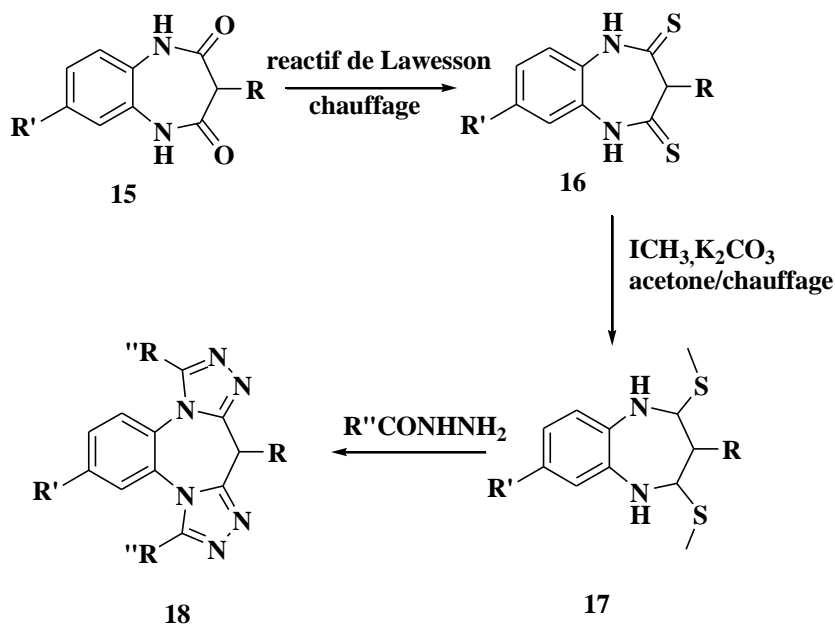


Schéma 67

D.Ballo et al.^[24] ont préparé la (E)-1-benzyl-4-phényl-1H-benzo[*b*][1,4]diazépine-2(3H)-thione par la condensation de la 1-benzyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine-2-one avec le pentasulfure de diphosphore en présence de la pyridine (schéma 68).

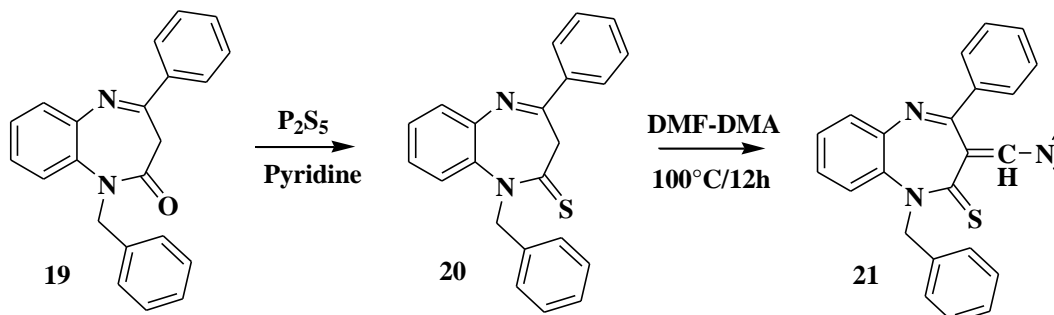


Schéma 68

Pour notre part, il nous a paru intéressant de mettre au point de nouvelles molécules hétérocycliques, une telle réaction a souvent été réalisée par le réactif de Lawesson; quant à l'utilisation du pentasulfure de diphosphore pour accéder à de nouveaux produits à partir des dérivés de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine n'a été, à notre connaissance, que très peu décrite dans la littérature.

II.1. Synthèse de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)-dithione

Pour cette synthèse, nous nous sommes donc appuyés sur la thionation des dérivés de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine, à partir de la condensation de 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dione avec le pentasulfure de diphosphore au reflux de la pyridine pendant 7 heures. La réaction nous a permis d'accéder au composé souhaité **22** avec un bon rendement (schéma 69).

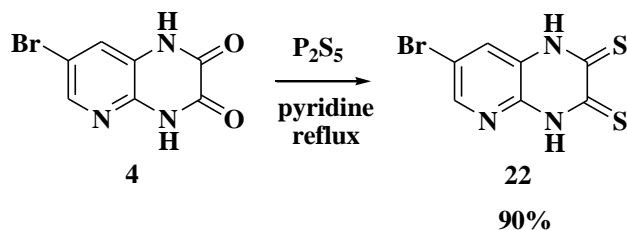
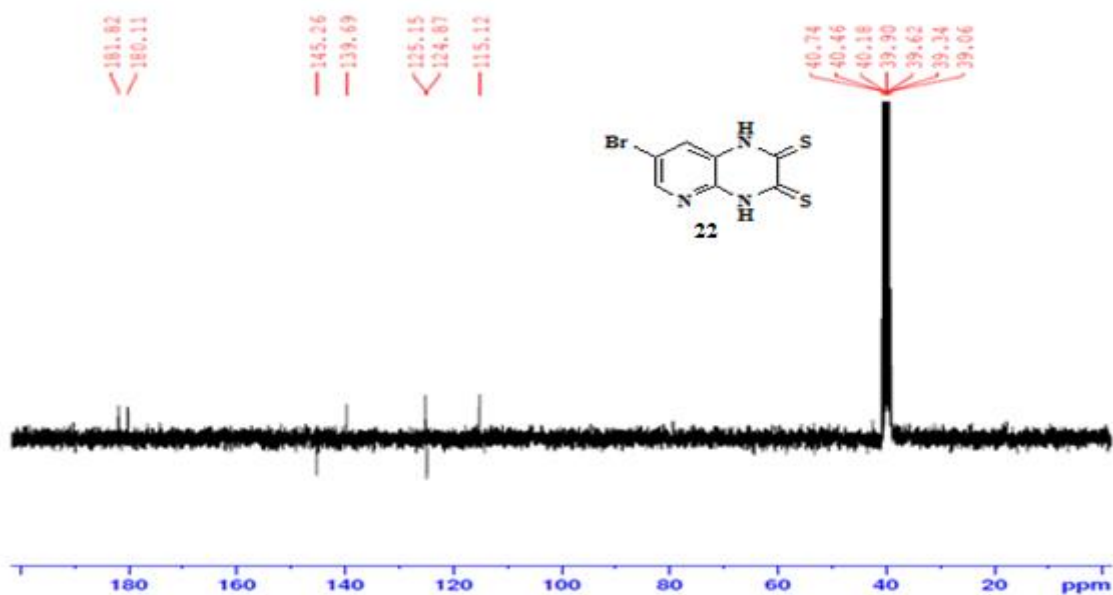
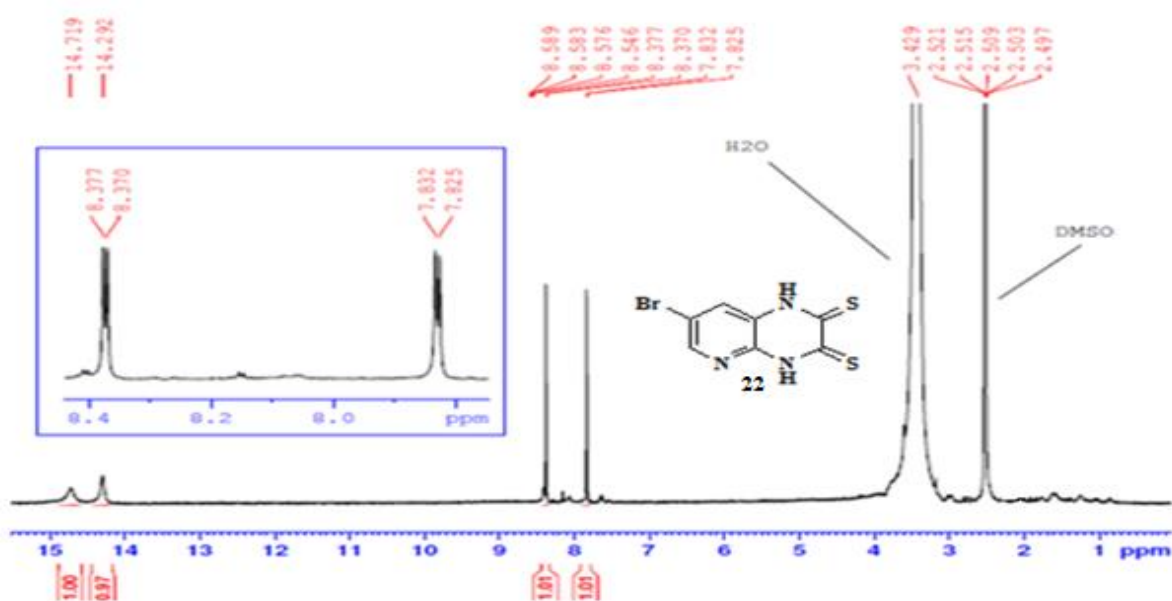


Schéma 69

Caractérisation spectrale du composé **22** :

Sur le spectre RMN¹H du composé **22** (figure 18), on peut noter la présence de deux singulets déblindés vers à 14.29 et 14.71 ppm, correspondants aux deux protons liés par les deux fonctions thiolamide (NH-C=S). On peut également déceler deux doublets correspondants aux deux protons (CH) pyridiniques à 7.82 et 8.37 ppm.



Le spectre RMN ^{13}C révèle la présence de deux signaux à 180.11 et 181.82 ppm (largement déblindés par rapport aux signaux des C=O du composé de départ **4**) correspondants aux thiolamide, un autre à 115.12 ppm correspondant au carbone quaternaire qui porte le groupement bromure, ainsi que deux autres signaux à 124.87 et 139.69 ppm reflétant les deux carbones quaternaires du cycle pyrazinique et pyridinique, enfin deux signaux en bas correspondants aux deux carbones pyridiniques(CH) à 125.15 et 145.26 ppm. L'analyse spectrale d'infrarouge du composé **4** met en évidence la présence d'une bande d'intensité forte et fine vers 1689.57 cm^{-1} qui correspond aux deux groupements carbonyle (C=O) (figure 20).

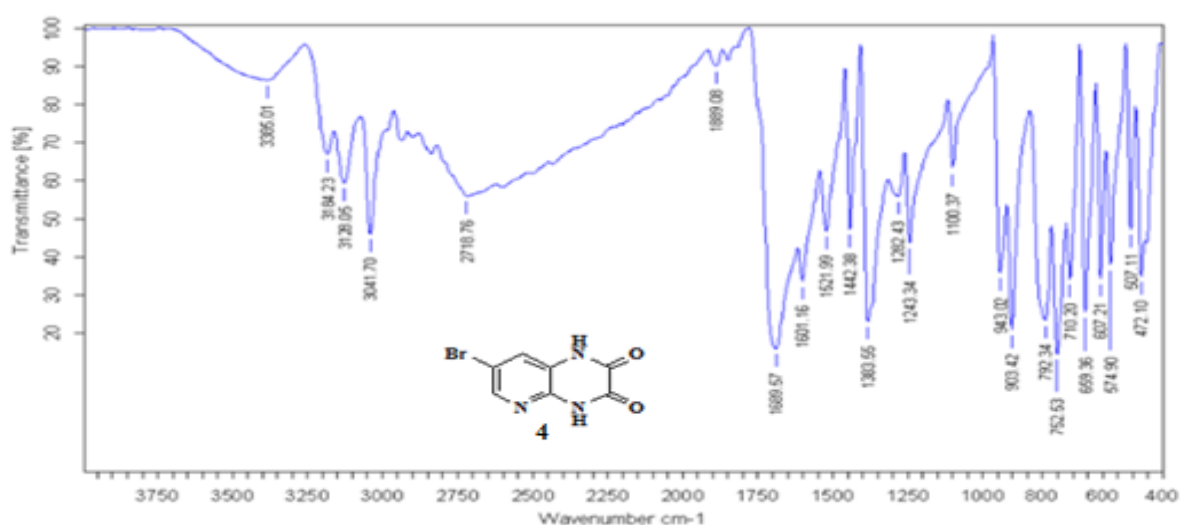


Figure 20: spectre infrarouge du composé **4**

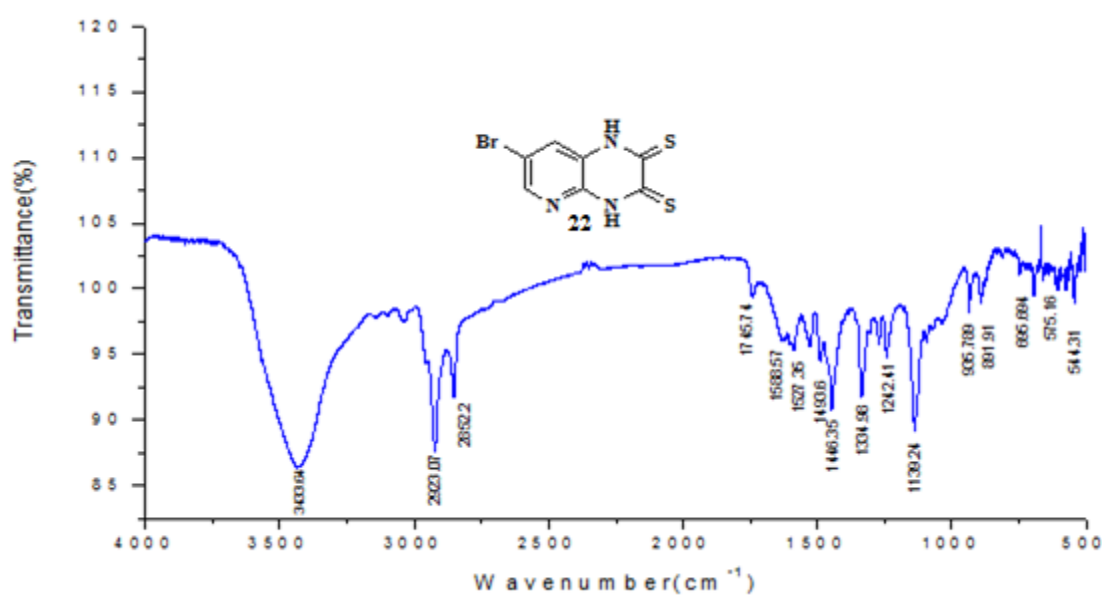


Figure 21: spectre infrarouge du composé **22**

En contre partie, au cours de l'analyse du spectre du composé **22**, on observe la disparition de la bande forte vers la zone $1650-1730\text{ cm}^{-1}$ correspondant au (C=O), au profit d'une nouvelle bande vers 1446.35 cm^{-1} qui correspond aux thiolamides (N-C=S) (figure 21).

II.2. Synthèse de la 7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(4*H*)-one et la 7-bromo-3,4-dihydro-3-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1*H*)-one

Par ailleurs, dans un but de préparer le composé **22** en grande quantité, nous avons été amenés à travailler avec des quantités considérables en substrat. A notre grande surprise nous n'avons pas obtenu le produit disoufré attendu mais un mélange de deux produits monosoufrés **23a** et **23b** avec un rendement global de 80% (schéma70).

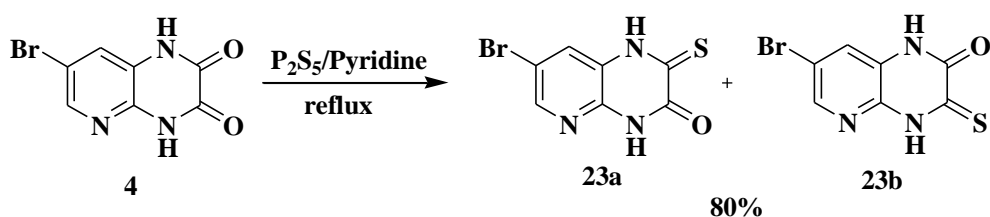


Schéma 70

Caractérisation spectrale un mélange deux composés monosoufrés **23a** et **23b**

Le spectre RMN ^1H d'un mélange de deux composés **23a** et **23b** (figure 22), montre la présence de deux doublets jusqu'à 7.77 et 8.26 ppm correspondants aux deux protons portés par les deux carbones pyridiniques et deux massifs correspondant aux deux protons (CH) pyridines à 7.44 ppm (CH en position 5) et 8.58 ppm (CH en position 7).

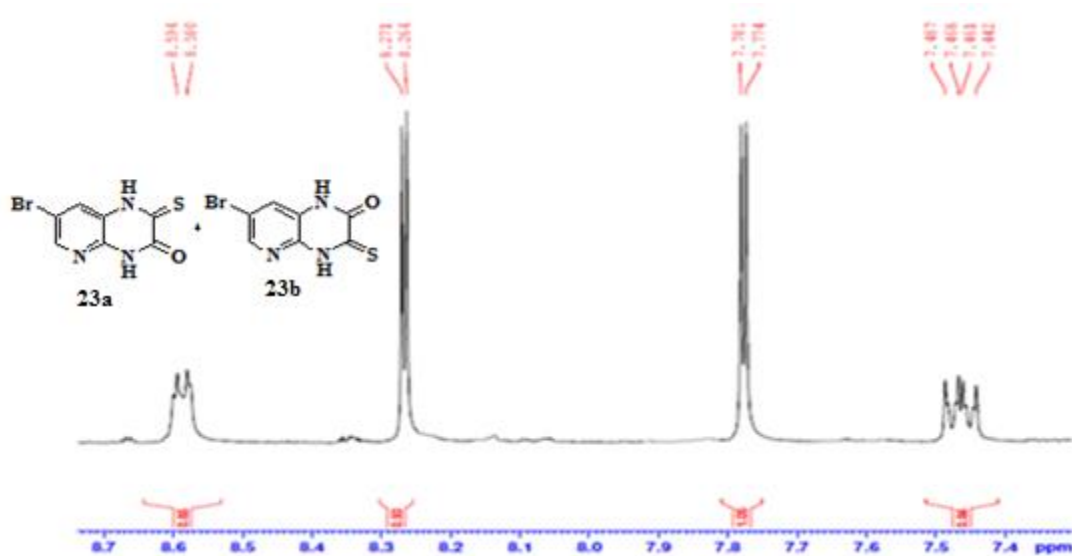


Figure 22: spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ;300MHz) du composé **23a** et **23b**

Le spectre RMN ^{13}C d'un mélange de deux composés **23a** et **23b** (figure 23) révèle les deux signaux courts l'un à 180.49 ppm correspondant au groupement thiocarbonyle, ce qui justifie la présence de la forme thiolamide et l'autre à 154.95 ppm correspondant au carbonyle, en plus d'un signal à 113.25 ppm qui caractérise le carbone qui porte le groupement bromure, et deux signaux courts à 140.81 et 122.88 ppm reflétant les deux carbones quaternaires, puis des signaux à 124.79 et 144.67 ppm relatifs aux carbones (CH) pyridinique.

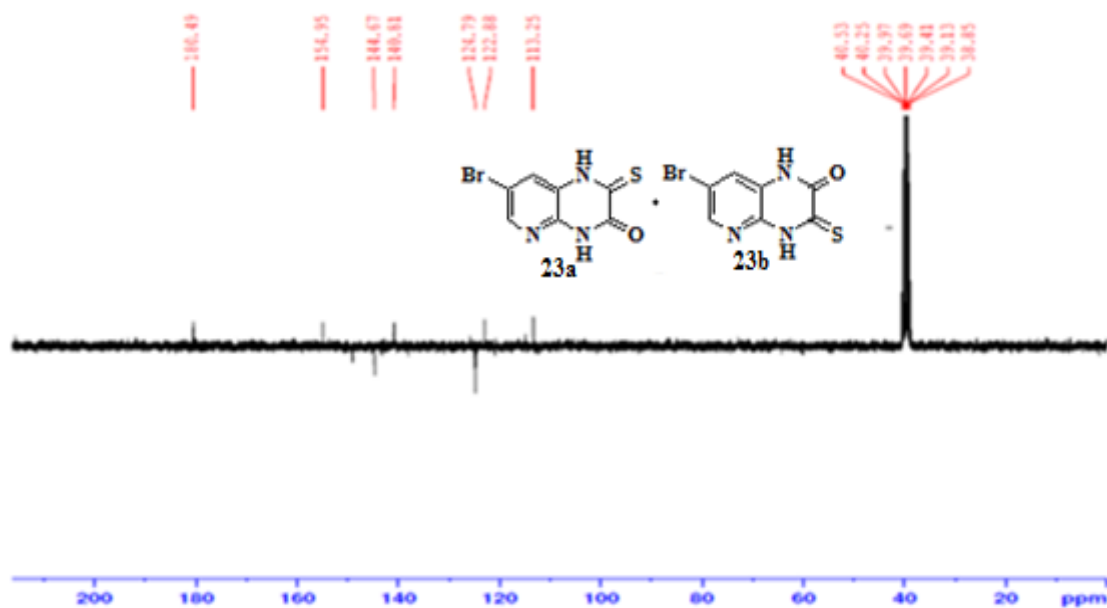


Figure 23: spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ;300MHz) du composé **23a** et **23b**

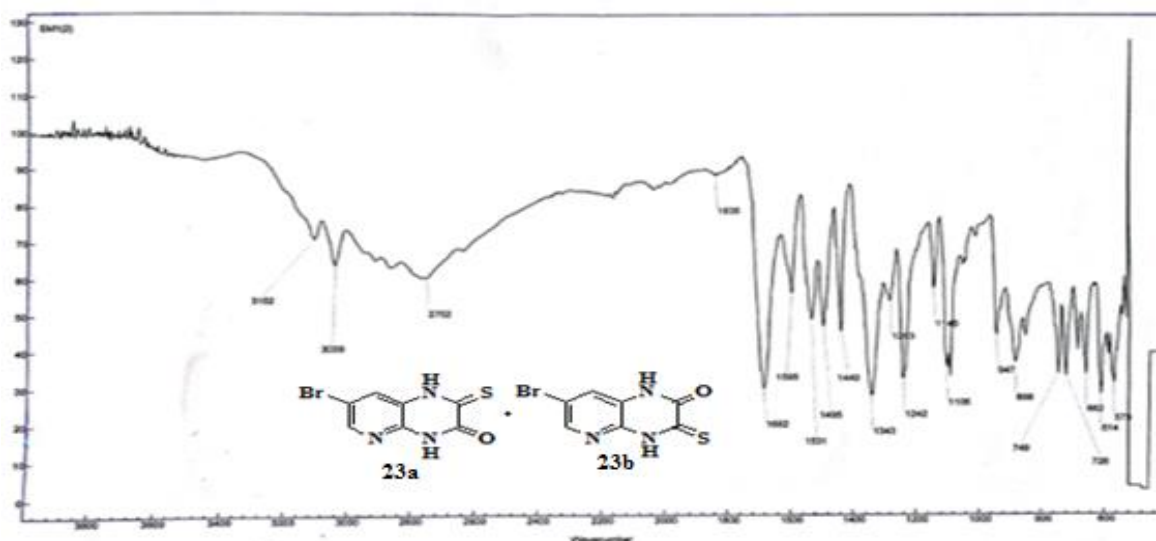


Figure 24: spectre infrarouge du composé **23a** et **23b**

L'analyse du spectre infrarouge du composé **23a** et **23b**, nous montre la présence d'une bande forte du groupe (C=O) vers 1682cm^{-1} et aussi une bande de la thiolamide (N-C=S) vers 1440cm^{-1} .

III. Réactivité de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione

III.1. Rappels :

La réaction d'alkylation est une réaction de substitution nucléophile, elle a été réalisée par plusieurs techniques : soit en présence de bases fortes dans l'ammoniac liquide ou le diméthylformamide ^[25-27], soit en présence de bases faibles dans l'acétone ^[28]. Ces réactions présentent un certain nombre d'inconvénients : elles sont très lentes et les aspects des produits sont difficiles à purifier. La plupart des chercheurs ont mis au point une méthode d'alkylation très efficace, en utilisant la catalyse par transfert de phase (C.T.P) ^[29]. Dans la catalyse par transfert de phase solide /liquide, le sel insoluble de l'espèce anionique est en suspension dans le solvant organique qui contient le catalyseur par transfert de phase : le bromure de tétrabutylammonium et le substrat.

Au sein du laboratoire de la chimie organique appliquée, plusieurs travaux ont été effectués concernant l'alkylation de différentes molécules hétérocycliques.

Yassir Filali baba et al. ^[30] ont synthétisé la (Pyridin-2-yl)méthyl-6-bromo-2-oxo-1-[(pyridin-2-yl)méthyl]-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate par l'alkylation de l'acide 6-bromo-1,2-dihydro-2-oxoquinoléine-4-carboxylique avec la 2-(chlorométhyl)pyridine dans la DMF à température ambiante en présence de BTBA (schéma 71).

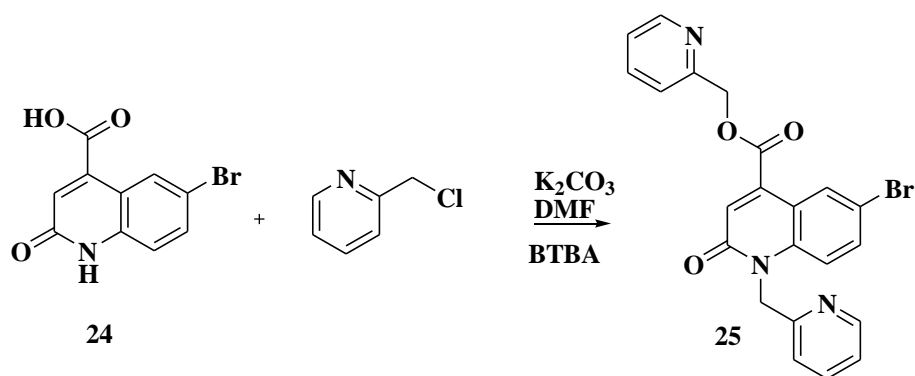


Schéma 71

Selma Bourichi et al. ^[31] ont également travaillé sur les alkylations des imidazo[4,5-*b*]pyridines, qui permettent d'alkyler les deux positions 3 et 4, en faisant réagir la 6-bromo-2-

(4-chlorophenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine avec le bromure de benzyle dans la DMF en présence du BTBA.

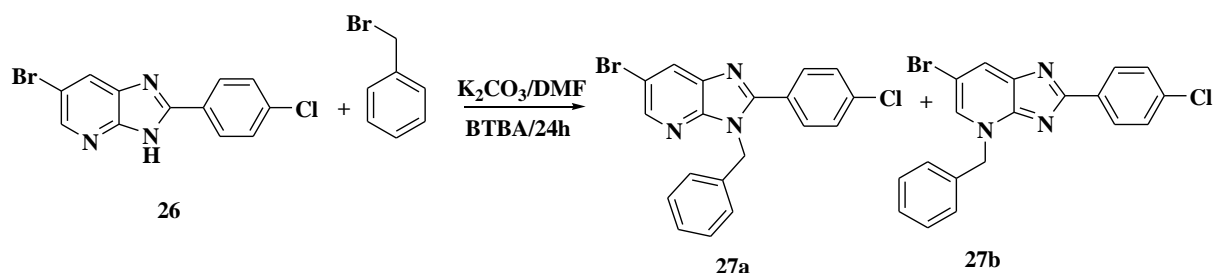


Schéma 72

Ayman zoutini et al.^[32] ont fait réagir la 6-méthyl-1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione avec du bromure de 2-picolyne en présence de BTBA, pour former la 6-méthyl-1,4-bis[(pyridin-2-yl)méthyl]quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione.

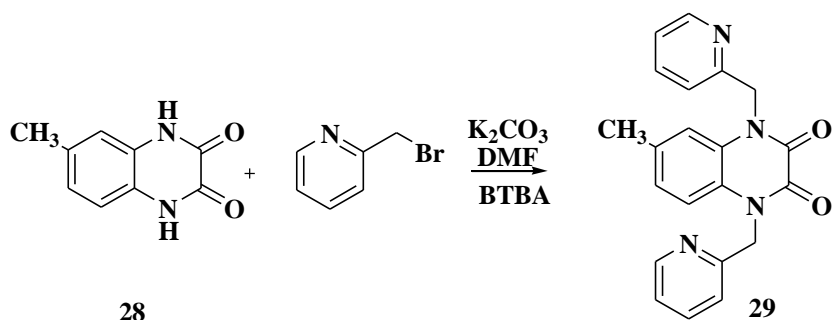


Schéma 73

Hjouji M. et al.^[33] ont réalisé l'alkylation de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dione par du bromure d'allyle dans la DMF en présence de BTBA.

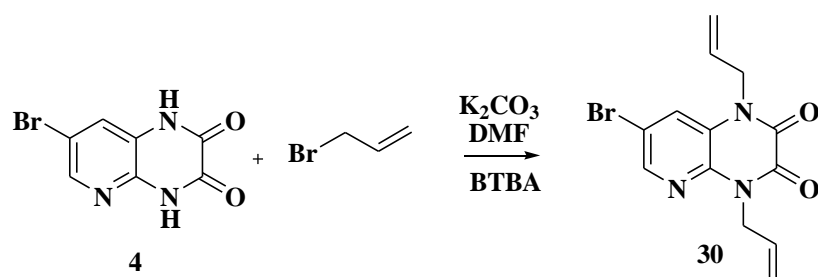


Schéma 74

III.2. Alkylation de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione

La 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione existant sous forme de plusieurs tautomères (22a-22f) possède cinq sites susceptibles d'être alkylés les atomes d'azote en

position 1 et 4 du noyau pyrazine, l'atome d'azote pyridinique ainsi que les atomes de soufre en position 2 et 3 du noyau pyrazine comme le montre le schéma 75.

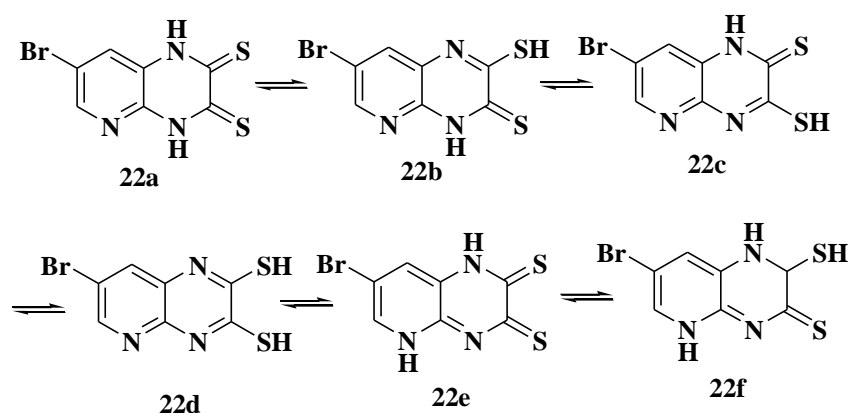


Schéma 75

Etant donné que la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)-dithione présente plusieurs sites réactifs, elle peut donc subir des réactions d'alkylation, d'acylation, nitration et d'halogénéation...etc. Nous nous sommes principalement intéressés, dans ce chapitre, à des réactions de S-alkylation. Nous avons fait réagir la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione avec 2,4 équivalent d'halogénure d'alkyle à température ambiante dans les conditions de la catalyse transfert par transfert de phase et nous avons obtenu un dérivé dialkylé résultant de la modification des positions 2 et 3, la structure des composés obtenus a été déterminée sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C, IR et diffraction du rayon X (schéma 76).

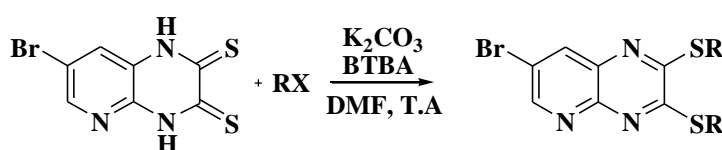


Schéma 76

III.2.1.Action des dipolarophiles :

III.2.1.1.Action du bromure d'allyle

Nous avons préparé de nouveaux dipolarophiles qui peuvent être utilisés comme précurseurs dans des réactions de cycloaddition (Chapitre III), pour cela nous avons fait réagir la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione à température ambiante avec le bromure d'allyle ou le bromure de propargyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, ces réactions nous ont permis d'obtenir les produits dialkylés **31a** et **31b** (schéma 77).

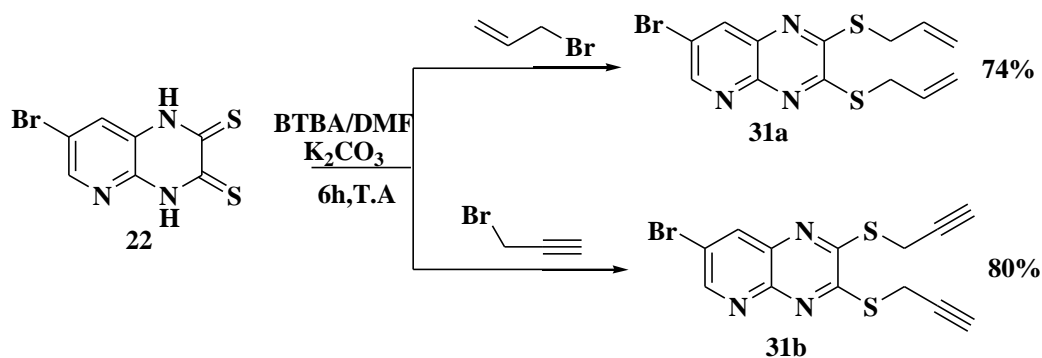


Schéma 77

Caractérisation spectrale du composé 31a

Le spectre de RMN ¹H, révèle le signal des deux protons allyliques –CH= sous forme d'un massif entre 5.92-6.10 ppm et d'un doublet 5.22 ppm attribuables aux deux méthylènes vinyliques =CH₂ déblindés par effet anisotropique. On note aussi la présence deux doublets entre 3.99 ppm et 4.09 ppm correspondant aux groupements méthylènes (CH₂-S).

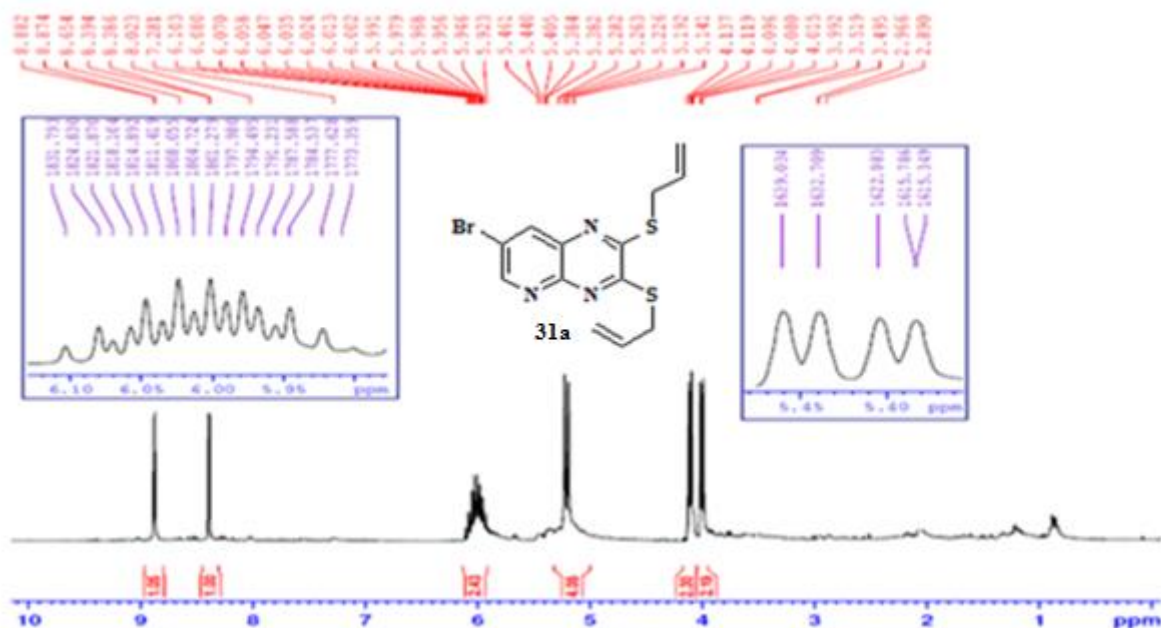


Figure 25: spectre RMN¹H(CDCl₃;300MHZ) du composé 31a

La RMN ¹³C du composé 31a révèle deux signaux à 33.68 ppm et 33.60 ppm attribuables aux deux groupements méthylènes, les deux signaux (CH) vinylique se situent à 131.99 ; 132.19 ppm. On observe également que les carbones quaternaires résonnent vers 118.81 ; 134.88 ; 147.46ppm (figure 26).

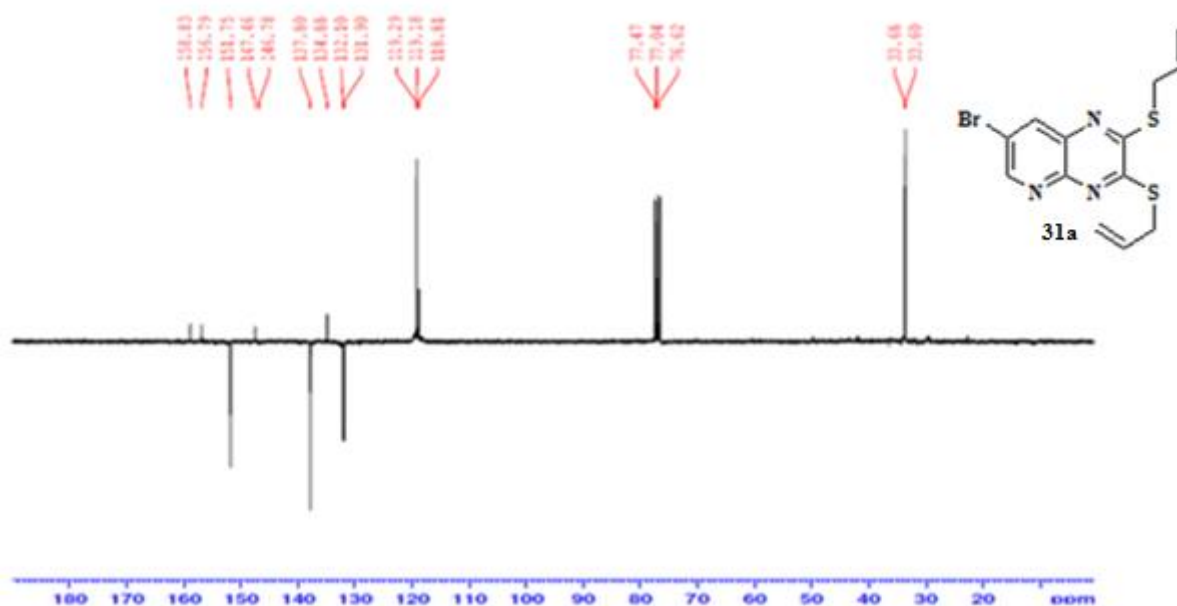


Figure 26: spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ;75MHz) du composé 31a

III.2.1.2. Action du bromure propargyle

Caractérisation spectrale du composé 31b

Le spectre RMN ^1H , révèle le signal des deux protons superposés –CH sous forme d’un triplet entre 2.24 ppm et 2.26 ppm. On peut noter aussi sur le même spectre la présence d’un doublet entre 4.12 et 4.22 ppm correspondant aux groupements méthylènes ($\text{CH}_2\text{-S}$) (figure 27).

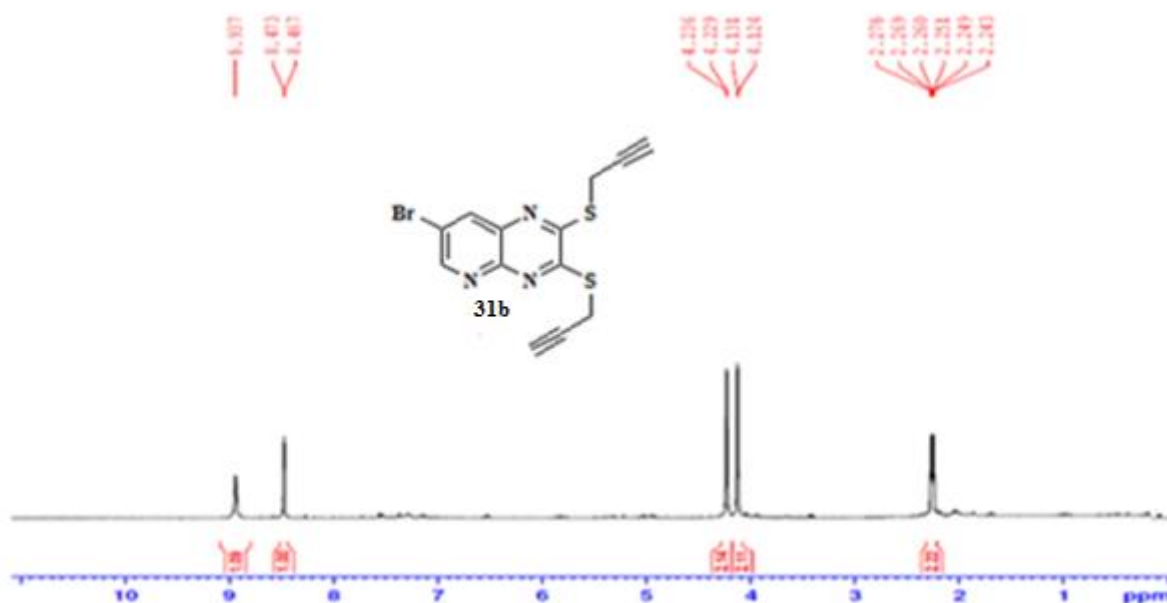


Figure 27: spectre RMN ^1H (CDCl_3 ;75MHz) du composé 31b

La RMN¹³C du composé **31b** révèle un signal à 29.69 ppm attribuable au groupement méthylène. On observe également le signal du groupement thiolamide à 158.83 ; 156.79 ppm et le (CH) du groupement alcyne vers 71.74 ; 72.13 ppm (figure 28).

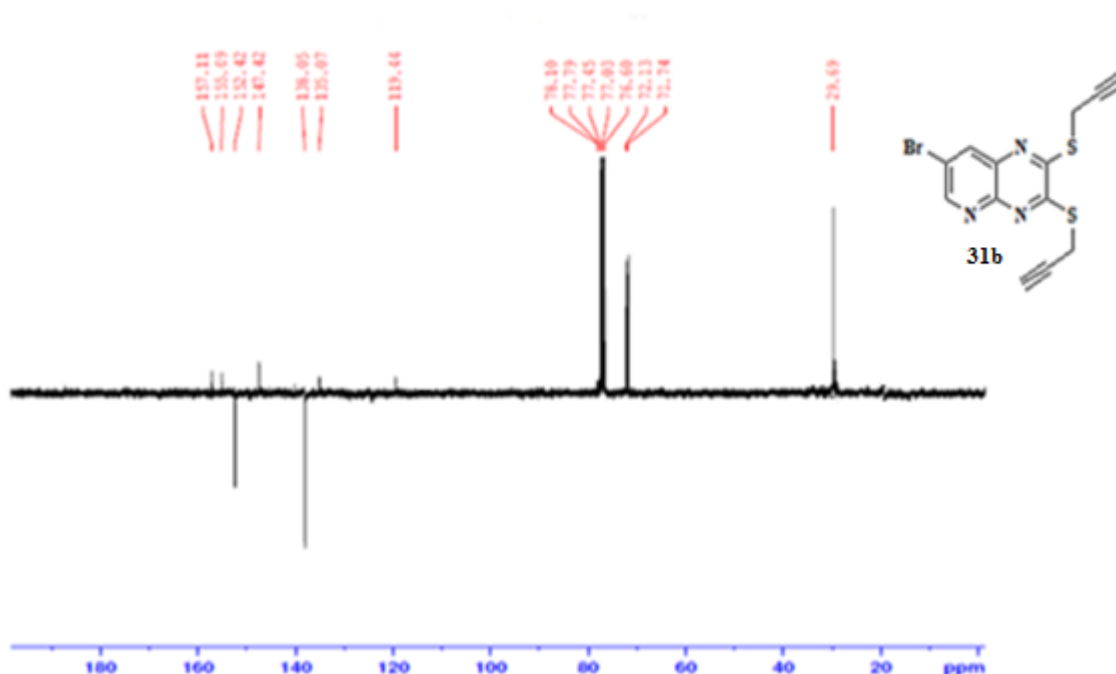


Figure 28: spectre RMN ¹³C (CDCl₃;75MHz) du composé **31b**

Etude cristallographique du composé **31b**

Il nous a été possible de confirmer les résultats d'IR, RMN¹H, ¹³C de la structure du composé **31b** par une étude de diffraction aux rayons X. Cette étude détermine la structure complète du composé alkylé en position 2(S₁) et 3(S₂). Le monocristal a été obtenu lors de l'évaporation d'une solution du composé dans un mélange (hexane/ dichlorométhane) à température ambiante, il se présente sous forme d'aiguilles oranges foncés, le système cristallin est de type monoclinique [34]. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P2₁/c

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont représentées dans le tableau 3.

Tableau 3: données cristallographiques du composé **31b**

$C_{13}H_8BrN_3S_2$	$Z = 4$
$M_r = 350.25$	$F(000) = 696$
Monoclinic, $P2_1/c$	$D_x = 1.690 \text{ Mg m}^{-3}$
Hall symbol: $-P2_1/c$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
$a = 4.2159 (1) \text{ \AA}$	Cell parameters from 9904 reflections
$b = 16.7730 (5) \text{ \AA}$	$\theta = 3.5\text{--}72.4^\circ$
$c = 19.4656 (5) \text{ \AA}$	$\mu = 6.81 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 91.149 (1)^\circ$	$T = 150 \text{ K}$
$V = 1376.20 (6) \text{ \AA}^3$	Column, pale yellow
	0.20*0.08*0.04 mm
Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS diffractometer	$T_{\min} = 0.46, T_{\max} = 0.77$
Radiation source: INCOATEC $I\mu S$ micro-focus source	21387 measured reflections
Mirror monochromator	2726 independent reflections
Detector resolution : 10.4167 pixels mm⁻¹	2513 reflections with $I > 2\sigma(I)$
ω scans	$R_{\text{int}} = 0.035$
Absorption correction : multi-scan (SADABS ; Bruker, 2016)	$\theta_{\text{max}} = 72.4^\circ, \theta_{\text{min}} = 3.5^\circ$
	$h = -5 \rightarrow 5$
	$k = -20 \rightarrow 20$
	$l = -24 \rightarrow 24$
Refinement on F²	Secondary atom site location : difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location : mixed
$R[F_2 > 2\sigma(F_2)] = 0.033$	H-atom parameters constrained
wR(F₂) = 0.033	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0425P)^2 + 1.2838P]$
$S = 1.05$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
2726 reflections	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
176 parameters	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.50 \text{ e \AA}^{-3}$
1 restraint	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.57 \text{ e \AA}^{-3}$
Primary atom site location : structure invariant direct methods	

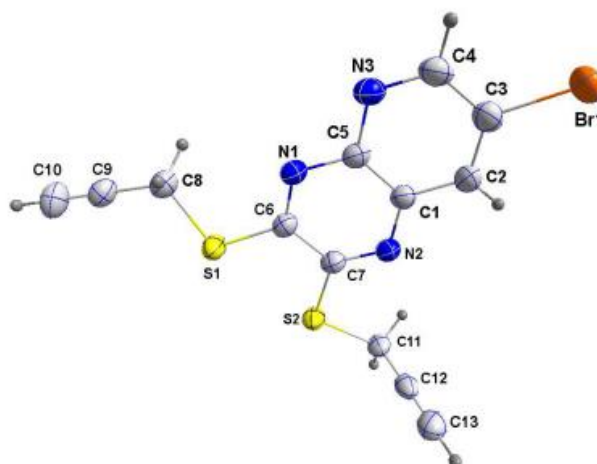


Figure 29: vue l'ORTEP du composé **31b**

III.3. Alkylation un mélange de la 7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazine-3(4H)-one et la 7-bromo-3,4-dihydro-3-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-one

En utilisant la même procédure d'alkylation, nous avons fait réagir le mélange de deux isomères monosoufrés en position 2 (7-bromo-3,4-dihydro-3-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-one) et en position 3(7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazine-3(4H)-one) avec différents halogénures d'alkyles comme le bromobutane et le bromure d'allyle, nous avons pu isolé deux produits **32a**, **33b** (schéma 78 et 79).

III.3.1. Action des chaînes carbonées halogénées et dipolarophile

III.3.1.a. Action du bromobutane

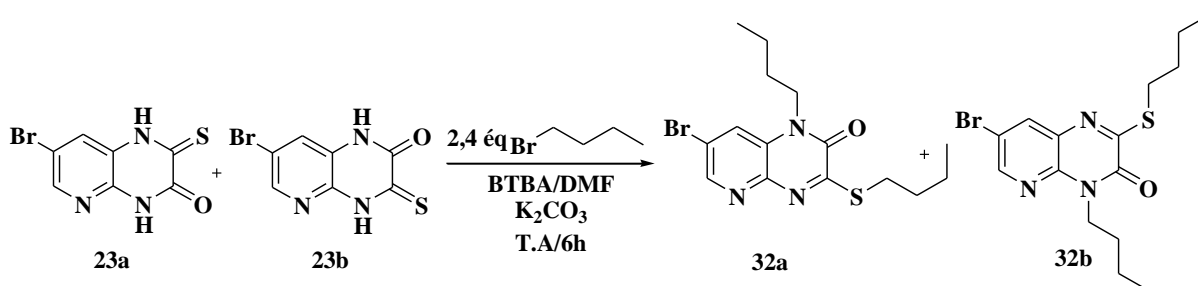


Schéma 78

Caractérisation spectrale du composé **32a**

Sur le spectre RMN¹H (figure 30) du composé **32a** on note la présence de deux massifs verts de 1.49-1.59 ppm et 1.71-1.82 ppm correspondants aux huit protons de la chaîne aliphatique, et aussi deux triplets vers 3.28 ppm et 4.20 ppm correspondants respectivement au proton de (S-CH₂) et (N-CH₂).

Le spectre RMN ¹³C (figure 31), révèle la présence d'un signal à 166.19 ppm attribuable au carbone de la thiolamide et un autre à 152.26 ppm correspondant au carbonyle. On peut noter également deux signaux vers 20.14 et 42.59 ppm pour les deux méthylènes (S-CH₂) et (N-CH₂). L'analyse du spectre infrarouge met en évidence la présence d'une bande (C=O) vers 1671.08cm⁻¹.

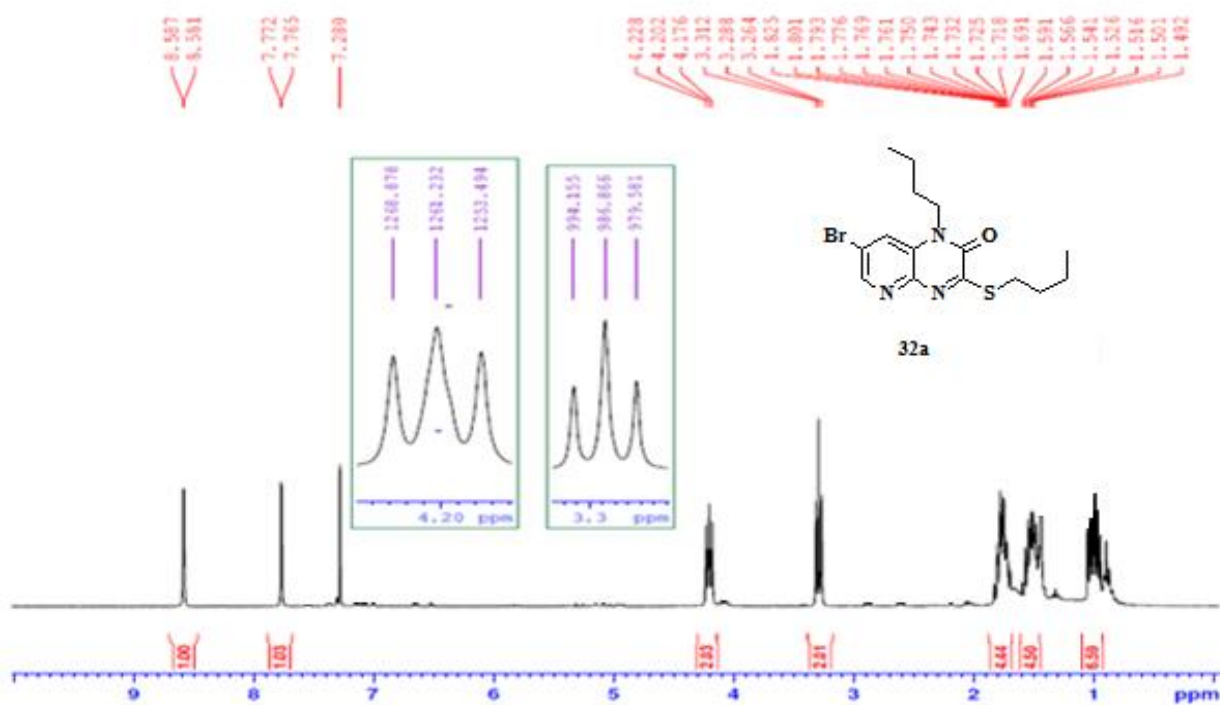


Figure 30: spectre RMN¹H (CDCl₃;300MHz) du composé 32a

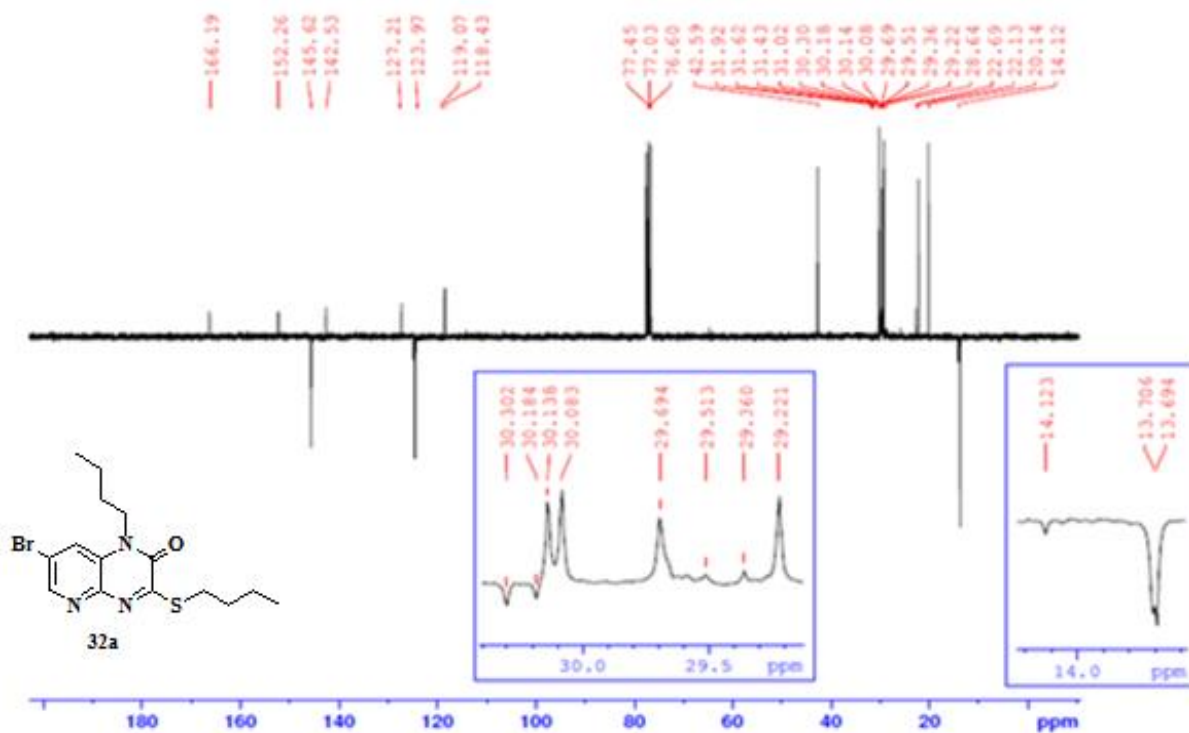


Figure 31: spectre RMN ¹³C (CDCl₃;75MHz) du composé 32a

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par une évaporation lente d'une solution du composé dans le dichlorométhane et l'hexane, ils se présentent sous forme d'aiguilles orange. L'analyse par diffraction aux RX d'un monocristal, nous a permis de confirmer la structure complète de ce dérivé, précédemment proposée par RMN ^1H et ^{13}C , la structure cristallographique confirme bien une modification au niveau de l'atome de soufre en position 2 et d'azote pyrazinique en position 4.

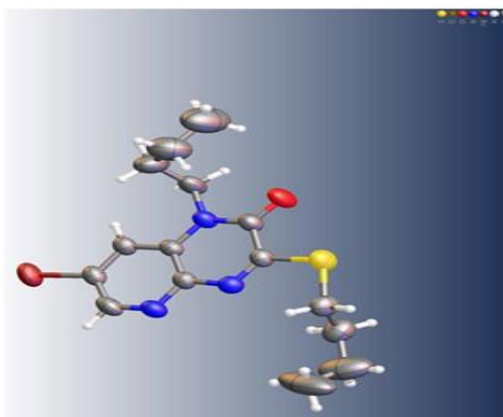


Figure 32: vue l'ORTEP du composé 32a

III.3.1.b. Action du bromure d'allyle :

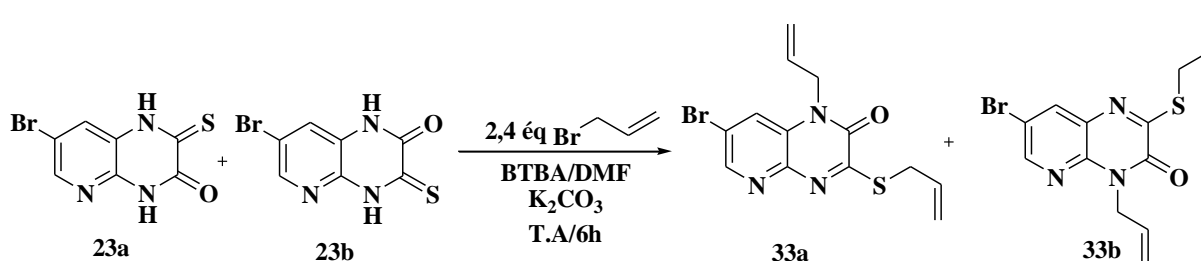


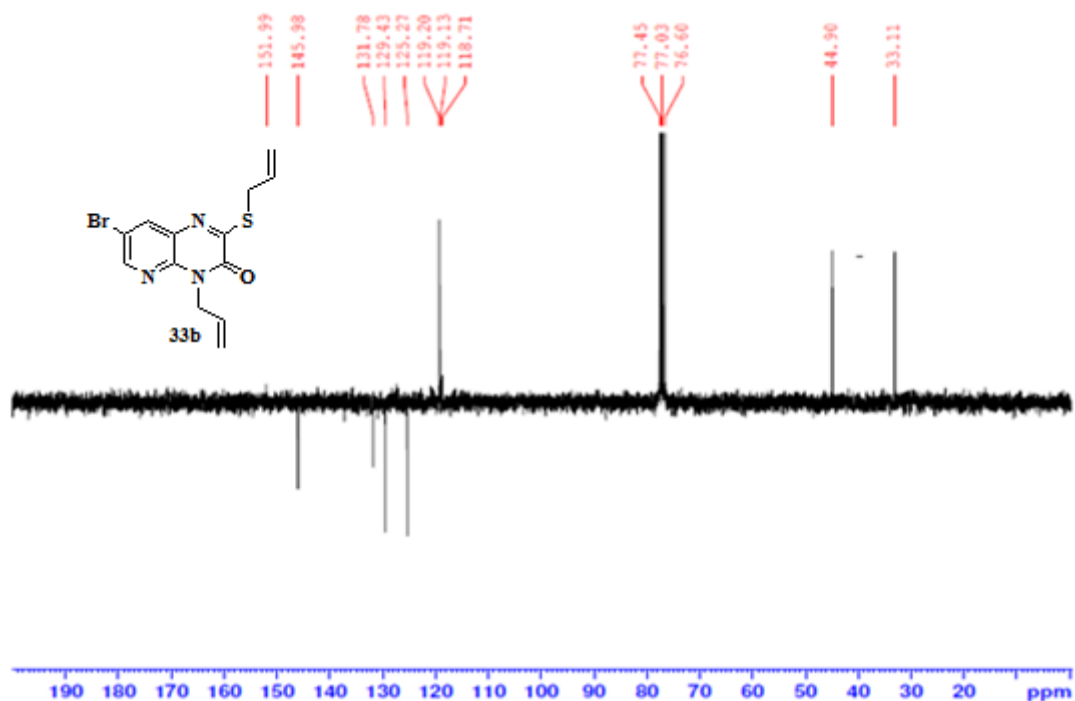
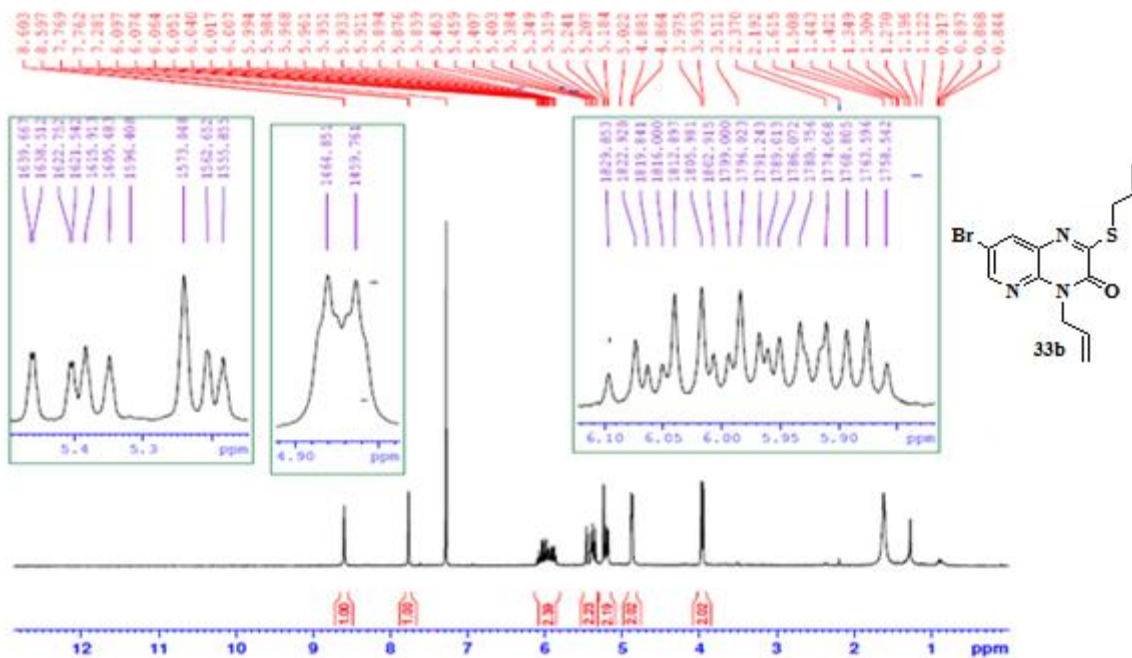
Schéma 79

Caractérisation spectrale du composé 33b

Le spectre RMN ^1H du composé 33b révèle la présence de deux doublets vers 3.95 ppm et 4.86 ppm attribuables aux deux méthylènes adjacents à l'atome de soufre (S-CH₂) et l'azote pyrazinique (N-CH₂) (figure 33).

Le spectre RMN ^{13}C révèle deux signaux superposés à 14.12 ppm correspondant aux deux groupements (CH₃) et deux autres signaux vers 33.11 ppm et 44.90 ppm correspondant aux deux groupements S-CH₂ et N-CH₂ (figure 34).

En ce qui concerne le spectre d'infrarouge, on peut noter la présence d'une bande vers 1682.31 cm^{-1} correspondante à la fonction carbonyle(C=O) (voir annexe).



Etude cristallographique du composé 33b

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par une évaporation lente d'une solution du composé dans l'hexane et dichlorométhane, ils se présentent sous forme d'aiguilles jaune. L'analyse par diffraction aux RX d'un monocristal, nous a permis de confirmer la structure par RMN ^1H et ^{13}C et la structure cristallographique confirme que l'atome de soufre en position 3 et d'azote pyrazinique en position 1.

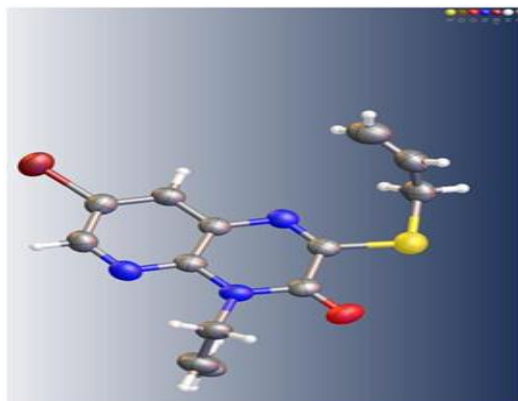


Figure 35: vue l'ORTEP du composé 33b

IV. Etude théorique

IV.1. la théorie de la fonctionnelle de la densité (D.F.T)

Dans cette partie, nous avons utilisé le programme Gaussian 03^[35] pour faire les calculs théoriques de type ab-initio, selon les deux méthodes Hartree-Fock et la DFT. La méthode de Hartree –Fock est la résolution de l'équation de Schrödinger ($H\Psi=E\Psi$) d'un système quantique, utilisant le principe de variation dans lequel la fonction d'onde approchée est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater. Pour la méthode de DFT, elle commence avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964^[36] qui établissent une relation entre l'énergie de l'état fondamental et la densité électronique^[37].

Nous nous sommes intéressés au programme DFT, utilisant la méthode B3LYP^[38], l'une des méthodes les plus appliquées de la chimie quantique, la base utilisée est de type 6-31G^[39].

IV.2. Gaussian

Gaussian est un logiciel qui modélise la réactivité et les spectres de grosses molécules, il permet de pronostiquer les énergies. Les structures moléculaires et les fréquences de vibration de systèmes moléculaires complexes, peuvent être étudiées dans une gamme étendue dans

différentes conditions, pour des espèces stables ou des composés complexes et également pour des composés impossible à observer expérimentalement, comme intermédiaires éphémères ou des états de transition.

IV.3. Optimisation des composés

IV.3.1. Etude de la stabilité de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H, 4H)-dithione

Nous avons noté que le composé (**22a**) peut être présenté sous plusieurs formes tautomères (**22a-22f**) :

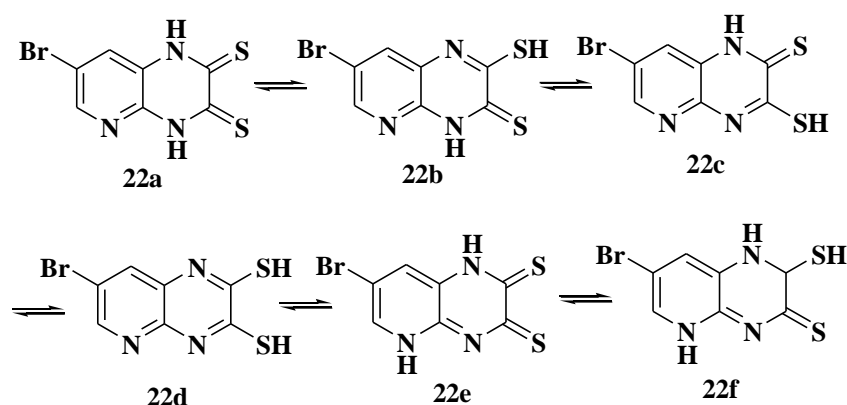


Schéma 80

La 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)-dithione comporte alors plusieurs sites susceptibles d'être alkylés : l'azote en position 1 (N_1), l'azote en position 4 (N_4), l'azote de la pyridine (N_{py}), le soufre en position 2 (S_2) et le soufre en position 3 (S_3). Cependant, la réactivité des sulfures (S_2) et (S_3) semble être plus grande que celle de l'azote (N_1) et (N_4). Pour confirmer cette différence de réactivité, nous avons réalisé une étude théorique de la structure. Les géométries optimisées ont été visualisées à l'aide du programme GaussView^[40]. Les résultats d'énergie et les charges atomiques des azotes (N_1 et N_4) et des sulfures (S_2 et S_3) sont indiqués dans les tableaux suivants :

Tableau 4: énergie optimisée du composé **22a**

Energies		Charge atomique	
E (u.a)	E (Kcal / mol)	N_1	N_4
-3801,19631778	-2385286,3864415	-0.735	-0.661

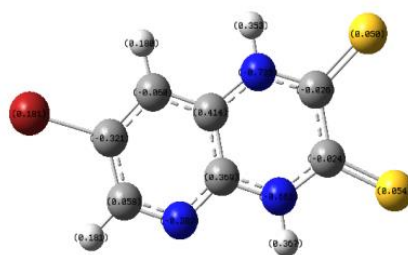


Figure 36: structure optimisée du composé **22a**

Tableau 5: énergie optimisée du composé **22b**

Energies		Charge atomique	
E (u.a)	E (Kcal / mol)	N ₄	S ₂
-3801.17759750	-2385274,63929	-0.664	0.237

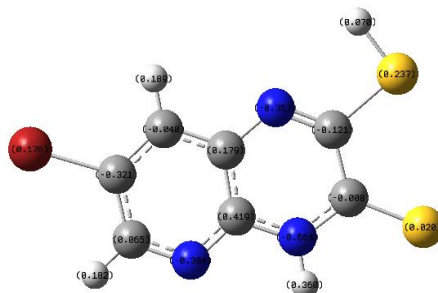


Figure 37: structure optimisée du composé **22b**

Tableau 6: énergie optimisée du composé **22c**

Energies		Charge atomique	
En (u.a)	En (Kcal / mol)	N ₁	S ₃
-3801.16868479	-2385269,0464808	-0.737	0.230

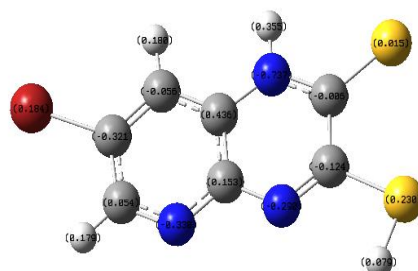


Figure 38: structure optimisée du composé **22c**

Tableau 7: énergie optimisée du composé **22d**

Energies		Charge atomique	
En (u.a)	En (Kcal / mol)	S ₂	S ₃
-3801.14142470	-2385251,9405183	0.219	0.152

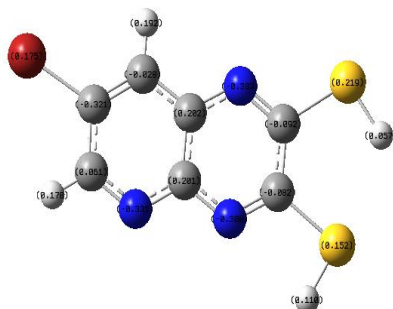


Figure 39: structure optimisée du composé **22d**

Tableau 8: énergie optimisée du composé **22e**

Energies		Charge atomique	
En (u.a)	En (Kcal / mol)	N ₁	N _{pyr}
-3801.16875933	-2385269,0932553	-0.739	-0.706

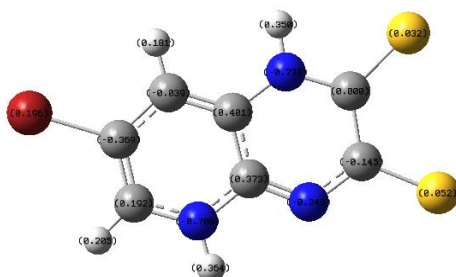


Figure 40: structure optimisée du composé **22e**

Tableau 9: énergie optimisée du composé **22f**

Energies		Charge atomique	
En (u.a)	En (Kcal / mol)	S ₂	N _{pyr}
-3801.15597161	-2358261,068841	0.203	-0.692

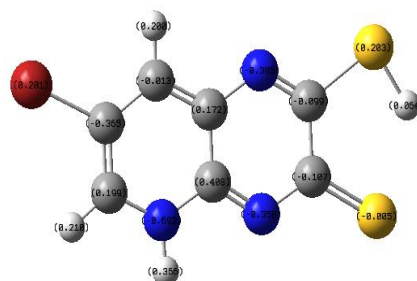


Figure 41: structure optimisée du composé **22f**

Tableau 10: les énergies optimisées des produits

Les composés	Energie (u.a)
22a	-3801,19631778
22b	-3801.17759750
22c	-3801.16868479
22d	-3801.14142470
22e	-3801.16875933
22f	-3801.15597161

D'après les calculs réalisés, le composé **22a** est le plus stable par rapport aux autres composés.

IV.3.2. Etude de la stabilité de la 7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxypyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(4H)-one et la 7-bromo-3,4-dihydro-3-thioxypyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-one

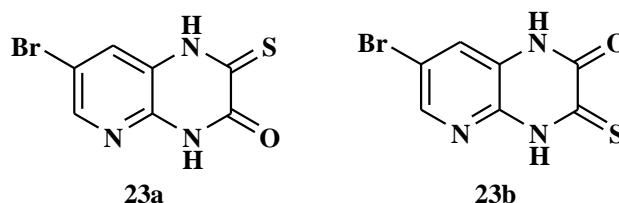


Figure 42: la comparaison entre les deux structures **23a**, **23b**

Le tableau ci-dessous regroupe les énergies calculées et les charges atomiques des azotes N₁ et N₄ des composés **23a**, **23b**

Tableau 11: énergie optimisée des composés **23a**, **23b**

Composés	Energies		Charge atomique	
	E (u.a)	E (Kcal/mol)	N ₁	N ₄
23a	-3478.23680504	-2182626,2592844	-0.735	-0.711
23b	-3478.23709203	-2182626,4393733	-0.788	-0.661

D'après le tableau 12, on remarque que l'énergie du composé **23b** est inférieure à celle du composé **23a**, donc le composé **23b** est plus stable.

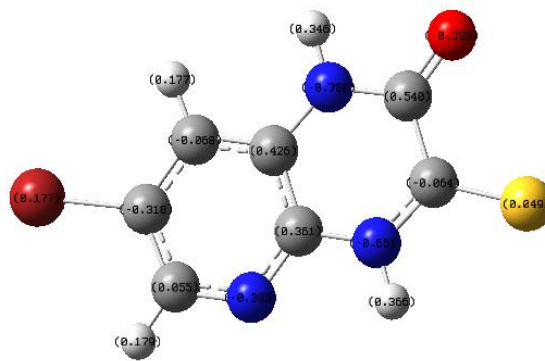


Figure 43: structure optimisée du composé **23b**

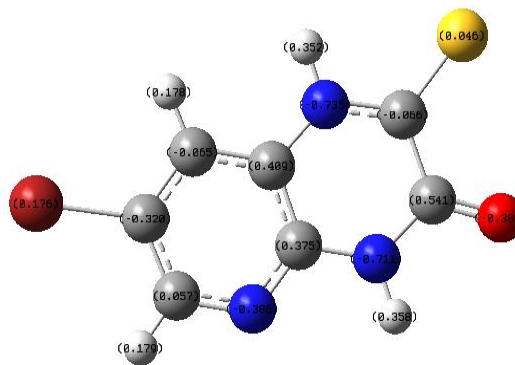


Figure 44: structure optimisée du composé **23a**

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté un rappel bibliographique sur la réaction de la sulfuration, ensuite nous avons décrit la méthode de sulfuration de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dione, avant d'examiner l'action de différents agents alkylants sur la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3-dithione et le mélange de la 7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxo pyrido[2,3-*b*]pyrazine-3(4H)-one et la 7-bromo-3,4-dihydro-3-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-one. Les différents composés obtenus ont été identifiés par les méthodes spectrales RMN¹H, ¹³C et IR sont confirmés par une étude cristallographique au RX de quelques structures comme **31b**, **32a** et **33b**, en utilisant les calculs théoriques.

Références

- [1] A. Cugola, D. Donati, M. Guameri-L., F. Micheli, A. Missio, A. Pecunoso, A. Reggiani, G. Tarzia, V. Zanirato. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **6**; 2751(1996)
- [2] F. Micheli, A. Cugola, D. Donati, A. Missio, A. Peunioso, A. Reggiani and G. Tarzia. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **5**, 2129-2132(1997)
- [3] D. Xie, J. Lu, J. Xie, J. Cui, T. Li, Y. Wang, Y. Chen, N. Gong, X. Li, L. Fu, Y. Wang. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **117**, 19-32(2016)
- [4] M. Y. Hjouji, Y. KandriRodi, K. Misbahi, F. OuazzaniChahdi, M. Akhazzane et E. M. Essassi. *J. MAR. CHIM. HETEROCYCL.* **13**, 65-71(2014)
- [5] A. S. H. Elgazwy, S. R. M. Attallah, M. Yasinzai, S. M. M. Jaanette, A. K. Bauer. *Mendeleev Commun.*, **16**(5), 267–270(2006)
- [6] A.-S. S. Hamad Elgazwy, *Tetrahedron*, **59**, 7445(2003)
- [7] A.-S. S. Hamad Elgazwy and M. E. Azab, *Bollettino Chimico Farmaceutico*, **140**, 233(2001)
- [8] A.-S. S. Hamad Elgazwy and M. E. Azab, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **173**, 105(2001)
- [9] L. Henry, *Ann. C. rem. Phurm.* **152**, 148 (1869)
- [10] J. Wislicenus, *Z. Chem.* 324 (1869)
- [11] E. Campaigne, *Chem. Rev.* **1**, 39 (1946)
- [12] A. Schobel and A. Wagner, *Me&&nder Organischc Chemie* (Edited by E. Mullet), Vol. **IX**, p. 699. Hubert-Weyl(1955)
- [13] E. E. Reid, *Organic Chemistry of Bi WrenrSufr*, Vol. 3, Chap. 2 Chem. Pub, New York (1960)
- [14] E. Campaigne, *The Chemistry of the Carbonyl Group* (Edited by S. Patai), Chap. 17. Interscience., New York (1966)
- [15] W. O. Foye, N. Abood, J. M. Kauffman, Y.-H. Kim, B. R. Patel, *Phosphorus Sulfur and silicon*, **8**, 2015(1980)
- [16] T. O. Olagbemi, C. A. Nyakutse, L. Lajide, M. O. Agho, C. E. Chukwu, *Bull, Chim. Belg.* **96**, 473(1987)
- [17] M. S. Rovinskii, V. G. Dolyuk, V. B. Zhukhovitskii, V. G. Shtamburg, M. M. Kremlev, K. Geterotsikl, *Soedin*, 819(1977)
- [18] M. Z. A. Badr, G. M. El-Naggar, H. A. H. El-Sherief, A. E.-S. Abdel-Rahman, M. F. Aly, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 326(1983)

- [19] M.Z.A.Badr, G.M.El-Naggar, H.A.H.El-Sherief, S.A.Mahgoub, *Bull .Chem. Soc. Jpn*, **57**, 1653(1984)
- [20] N.E.H.Mustaphi, Thèse de doctorat, Faculté des Sciences de Rabat (2004)
- [21] M.Z.A.Badr, G.M.El-Naggar, H.A.H.El-Sherief, A.E.S.Abdel-Rahman, M.F.Aly, *Bull. Chem.Soc.Jpn*,**56**,326(1983)
- [22] O.S.Moustafa, *J.Chin.Chem.Soc*, **47**,351(2000)
- [23] M.D.Braccio, G.Grossi, M.Ceruti et F.Rocco, *ILFarmaco*, **60**,113-125(2005)
- [24] D. Ballo, R. Bouhfid, H. Zouihri, E. M. Essassi. *Acta Cryst E66*, 1019(2010)
- [25] M. A. Phillips; *J. Chem. Soc.*, **172**, 2393, (1928)
- [26] R. L. Shriner et D. G. Boermars; *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1840 (1944)
- [27] J. Buchi, H. Dietrich et E. Eichenberger. *Helv. ChimicaActa.*, **34**, 957 (1956)
- [28] G. Biagi, I. Giorgi, Olivi, V. Scartoni, L. Betti, G. Giannaccini, M. L. Trincavelli, *Eur, J. Med.Chem.*, **37**, 565 (2002)
- [29] M. Makosza, *Modern Synthetic methods waked*, 7 (1976)
- [30] Y. Filali Baba, Y. Kandri Rodi, J. T. Mague, Y. Ouzidan, F. Ouazzani Chahdi et E. Essassi, *IUCrData* (2018). 3, x180288, <https://doi.org/10.1107/S2414314618002882>
- [31] S. Bourichi, Y. Kandri Rodi, J. P. Jasinski, M. Kaur, Y. Ouzidan and E. M. Essassi, *IUCr Data* (2017). 2, x 170899, <https://doi.org/10.1107/S2414314617008999>
- [32]A. Zouitini, Y. Kandri Rodi, F. Ouazzani Chahdi, J. P.Jasinski, M. Kaur et E. Essassi, *IUCrData* (2017),<https://doi.org/10.1107/S2414314617016510>.
- [33] M. Y. Hjouji, M. Djedid, H. Elmsellem, Y. Kandri Rodi, Y. Ouzidan, F. Ouazzani Chahdi, N. K. Sebbar, E. M. Essassi, I. Abdel-Rahman, B. Hammouti. *J. Mater. Environ. Sci.* **7** (4) 1425-1435(2016)
- [34] Meriem Sikine, Joel T. Mague,b Youssef Kandri Rodi, El Mokhtar Essassi and YounesOuzidan. *IUCrData* (2016). <https://doi.org/10.1107/S2414314616018812>
- [35] Gaussian 03, Revision D.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr. T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, M. W. Wong, C. Gonzalez et J. A. Pople, *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, (2004)
- [36] (a) R. G. Parr et W. Yang <<Density Functional Theory>>, Oxford UniversityPress, 1989. (b) L. J. Bartolotti et K. Flurchick, *Rev. Comput. Chem.*,**7**, 187, (1996). (c) St-Amant. *Rev. Comput. Chem.*,**7**, 217, 1996. (d) T. Ziegler. *Chem. Rev.*, **91**, 651, (1991). (e) E. J. Baerends et O. V. Gritsenko. *J. Phys. Chem.*, **101**, 5383, (1997).

[37] P. Hohenberg et W. Kohn, *Phys. Rev.*, **136**, B846, (1964).

[38] E. Wimmer, Computational materials design: a perspective for atomic approach. *Journal of computer-Aided Materials Design*, **1**, 215, (1993).

[39] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648, (1993).

[40] GaussView, Guassion, Inc. (Carnegie Office Parck-Building 6 Pittsburgh PA 151064 USA) Copyright @ **2000-2003** Semichem. Inc.

Chapitre III
Synthèse de nouvelles molécules
Dérivés de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine par
cycloaddition 1,3-dipolaire

Introduction

La cycloaddition 1,3-dipolaire ^[1], est une méthode de choix pour accéder aux hétérocycles pentagonaux les plus utilisés tels que les isoxazolines et les 1,2,3-triazoles.

Le dipôle-1,3 a été élaboré dans un premier temps par Huisgen et al.^[2,3] c'est une structure de résonance zwitterionique, portant une charge négative localisée sur une extrémité, qui réagit avec un système insaturé une double ou une triple liaison, pour conduire à la formation d'un cycle à cinq chaînons (figure 45).

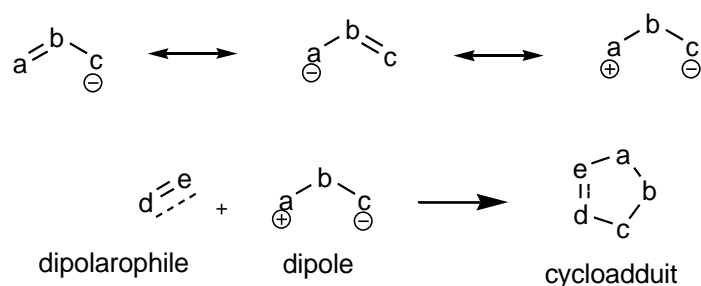


Figure 45: les dipolarophiles pour former un cycle pentagonal

On trouve dans la littérature plusieurs exemples concernant les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire ^[4,5]. Pour notre part, nous nous sommes principalement intéressés à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire utilisant des oxydes nitriles ou des azides comme dipôles et des allyles ou des propargyles comme dipôlarophiles.

Dans un premier temps nous allons d'abord donner un aperçu bibliographique sur des réactions d'isoxazolines et des 1,2,3-triazoles en présence d'un catalyseur, dans les conditions de la « Chimie click ». Le choix de cette méthode a été stimulé par sa facilité de mise en œuvre, en plus elle donne des produits avec de très bons rendements.

Les pyrido[2,3-*b*]pyrazines sont parmi les systèmes hétérocycliques les plus actifs d'un point de vue biologique, c'est pour cette raison que les réactions de synthèse ont connu une extension très importante vers les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire pour améliorer les activités des pyrido[2,3-*b*]pyrazines et diversifier leurs domaines d'applications.

I. Cycloaddition par des nitriloxydes

Les composés hétérocycliques à cinq chaînons contenant les hétéroatomes O, N, S et P possèdent généralement des applications synthétiques et biologiques intéressantes ^[6-9]. Les isoxazolines sont plus pratiques, elles sont considérées parmi les espèces chimiques les plus réactives, biologiquement ^[10]. En effet, elles sont connues pour leurs activités insecticides et

acaricides ^[11] mais également antivirale, et à titre d'exemple on peut citer les dérivés du composé **A** qui inhibe l'activité du virus de l'herpès ^[12].

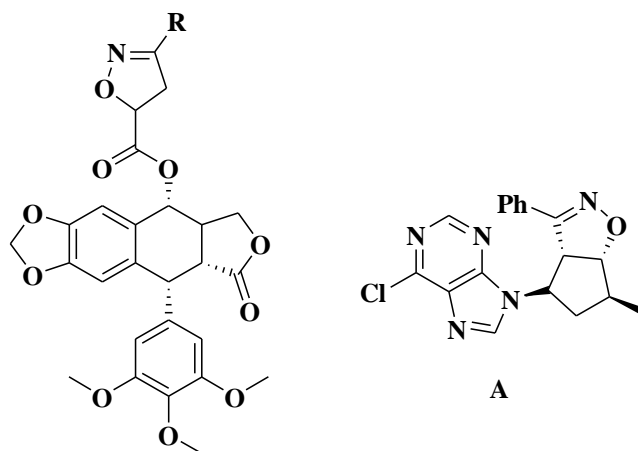


Figure 46: les produits des isoxazolines

I.1.Intérêt biologique des isoxazolines

Les dérivés isoxazolines sont très importants dans les applications pharmacologiques et biologiques. Plusieurs de ses composés sont obtenus en procédant par la cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxyde de nitrile avec différents alcènes. Ces nouvelles molécules ont connus pour leurs les activités antimicrobiennes ^[13], anticancéreuses ^[14] et antioxydantes ^[15] (figure 47).

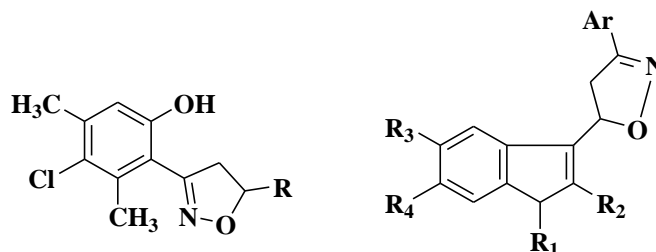


Figure 47: structure des composés isoxazolines

L'Avicine (AT-125) est un acide aminé substitué par le 3-chloroisoxazole isolé de *Streptomyces viceus*, montre une activité anti-tumorale ^[16].

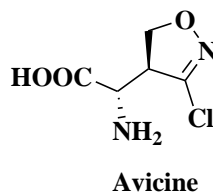


Figure 48: structure chimique du produit Avicine

I.2.Synthèse des isoxazolines

Ahabchane et al.^[17] rapportent la synthèse des isoxazolines par l'action du phénylnitrosoxyde sur un dérivé allylique, ils ont isolé un seul régéoisomère avec un rendement satisfaisant. (Schéma 81)

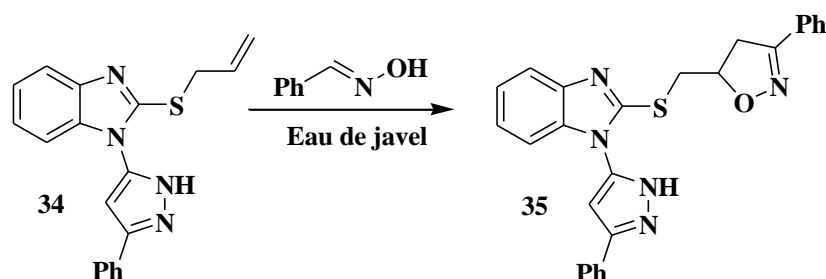


Schéma 81

Z.Tribak et al.^[18] ont préparé un dérivé oxazolidine par l'action de la 1-allyl-5-chloroindoline-2,3-dione sur différents types d'oximes. La réaction de cycloaddition se montre régiospécifique (schéma 82).

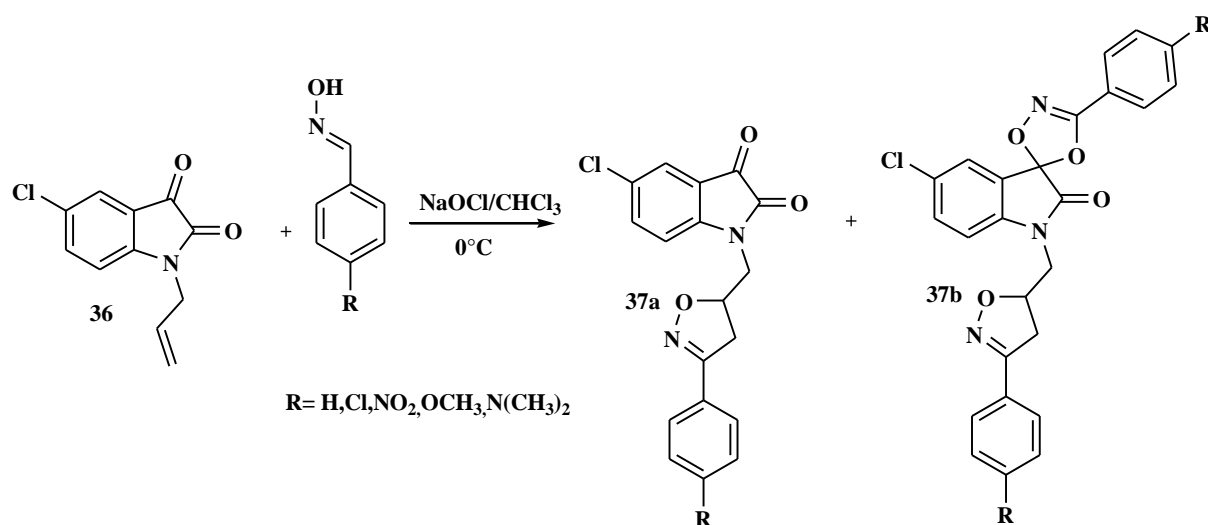


Schéma 82

De leur côté Mustaphi et al.^[19] ont étudié l'action d'une oxime sur la 2,3-bis(propargyl-2-thio)quinoxaline. Les deux triples liaisons ont réagit dans les conditions de la réaction cycloaddition 1,3-dipolaire (schéma 83).

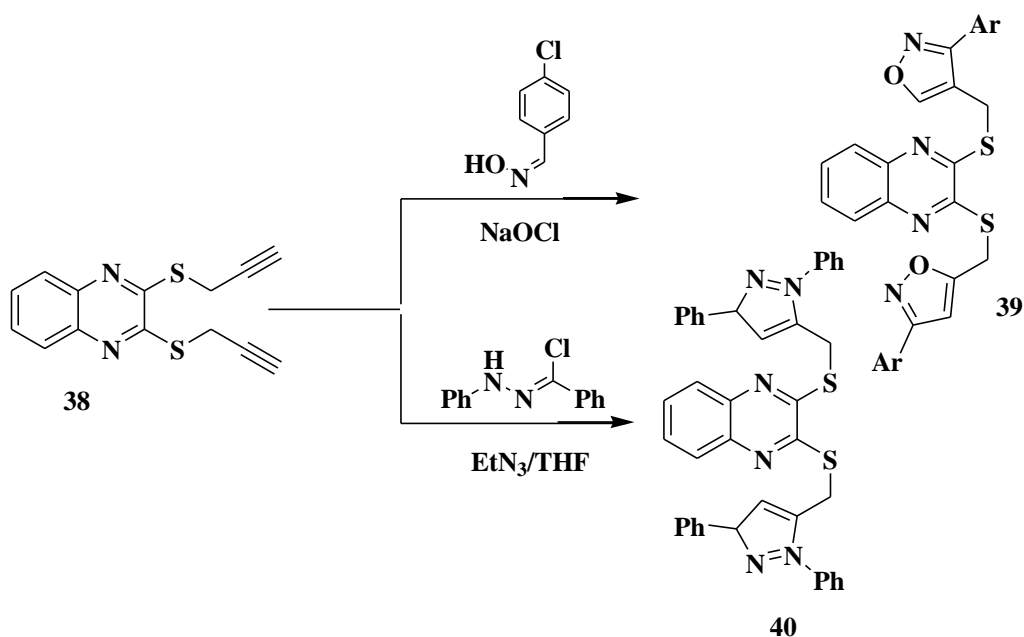


Schéma 83

Récemment Hjouji et al.^[20] ont synthétisé par l'action de quelques oximes sur des dipolarophiles tels que la 1,4-diallyl-7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione et la 7-bromo-1,4-di(prop-2-ynyl) pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione dans un mélange d'eau de javel, chloroforme. La réaction conduit aux produits attendus avec de bons rendements (Schéma 84).

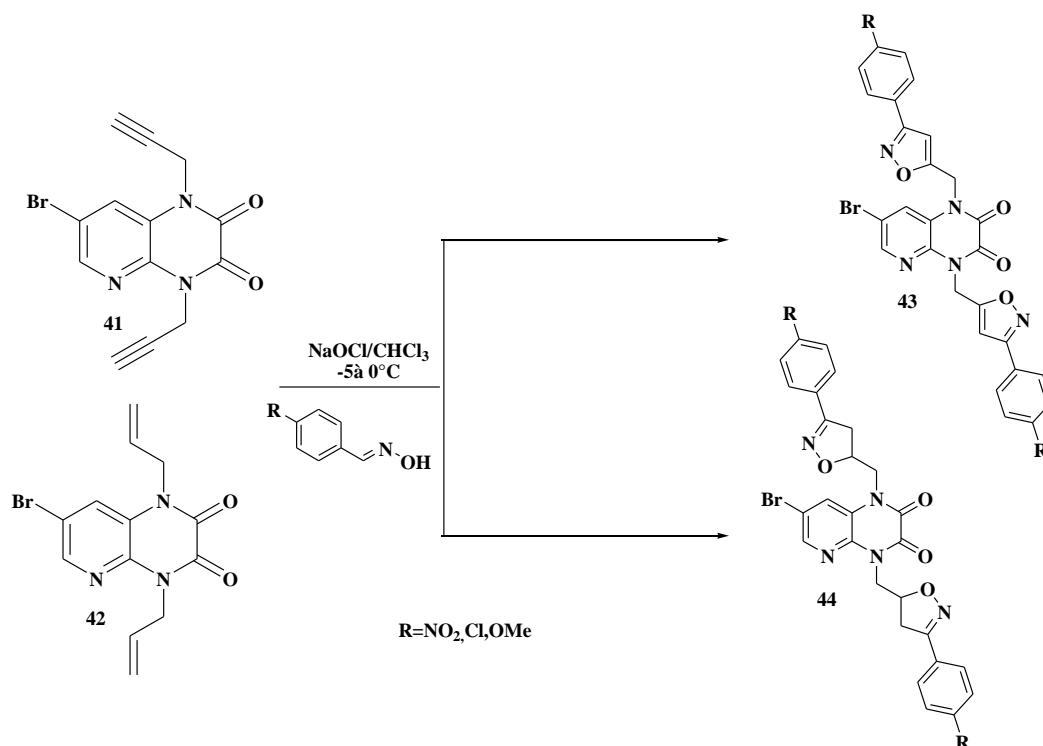


Schéma 84

I.3.Synthèse d'isoxazoline dérivés de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine :

I.3.1.Synthèse des oximes (nitriloxydes) :

Nous nous sommes intéressés à l'étude de réactivité des oximes sur les dipolarophiles des doubles ou triples liaisons^[21-26], ces oximes sont préparés in situ, ils ont une forte aptitude à se dimériser, et peuvent se transformer en isocyanate et en 2-oxyde-1,2,5-oxydiazolefuroxane^[27]. Dans ces réactions, l'hydroxylamine réagit avec les aldéhydes en présence de la soude (NaOH)^[28] (schéma 85).

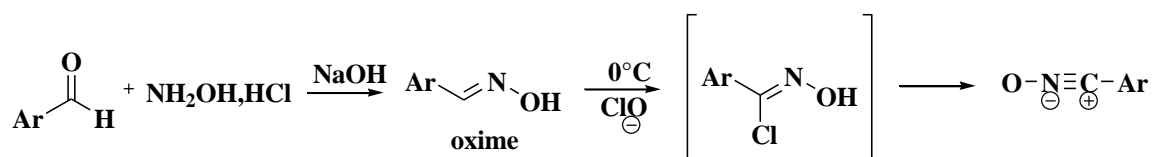


Schéma 85

I.3.1.a.Action 4-chlorobenzaldéhyde oxime :

Dans le présent travail, la réaction entre le dipolarophile **31a** et l'aryldoxime a été effectuée dans un milieu biphasique avec l'eau de javel 24° et le chloroforme à une température variant entre -5 et 0°C pendant 4h. L'utilisation de l'hypochlorite de sodium permet de changer l'aryldoxime en chlorure d'acide hydroxamique, qui réagit par la suite avec le dipolarophile **31a** avec une élimination du chlorure d'acide (HCl) pour former l'isoxazoline (schéma 86).

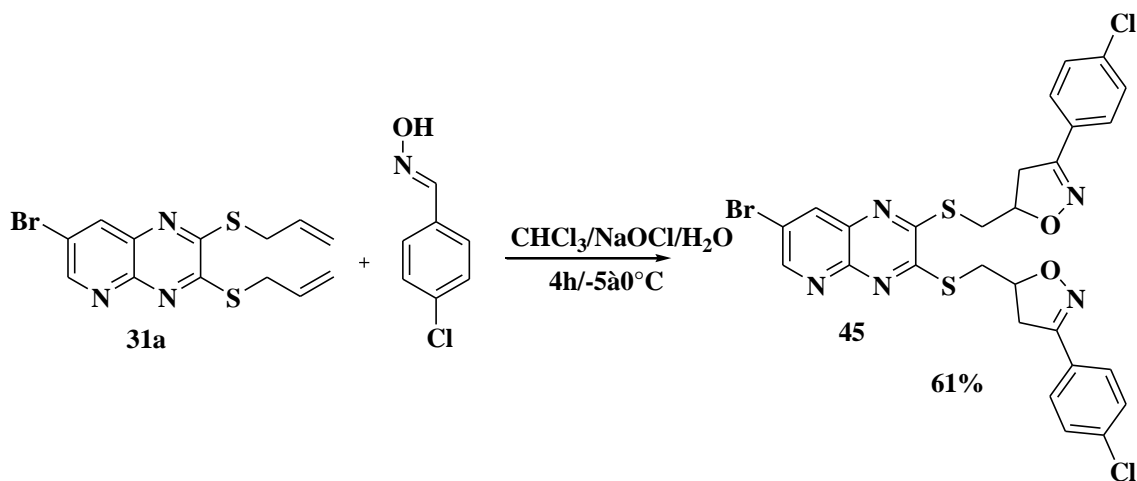


Schéma 86

Caractérisation spectrale du composé 45

Le spectre RMN ^1H du composé **45** (figure 49) présente un multiplet entre 5.16-5.24 relatif au proton du cycle isoxazolinique, deux doublet dédoublé entre 4.26-4.56ppm attribuable aux deux protons du groupement méthylène (S-CH_2), deux massifs entre 3.11-3.28 ppm et 3.29-3.35 ppm relatif aux deux protons -CH_2 isoxazolinique, alors que les protons du cycle aromatique résonnent entre 7.37-7.65ppm.

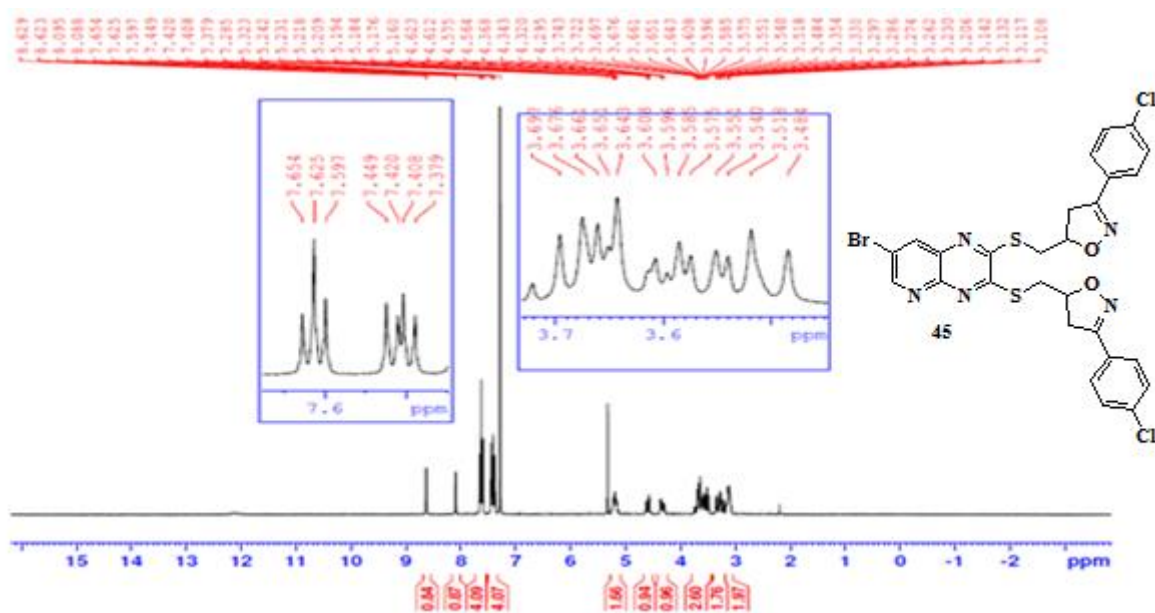


Figure 49: spectre RMN ^1H (CDCl_3 ;300MHz) du composé **45**

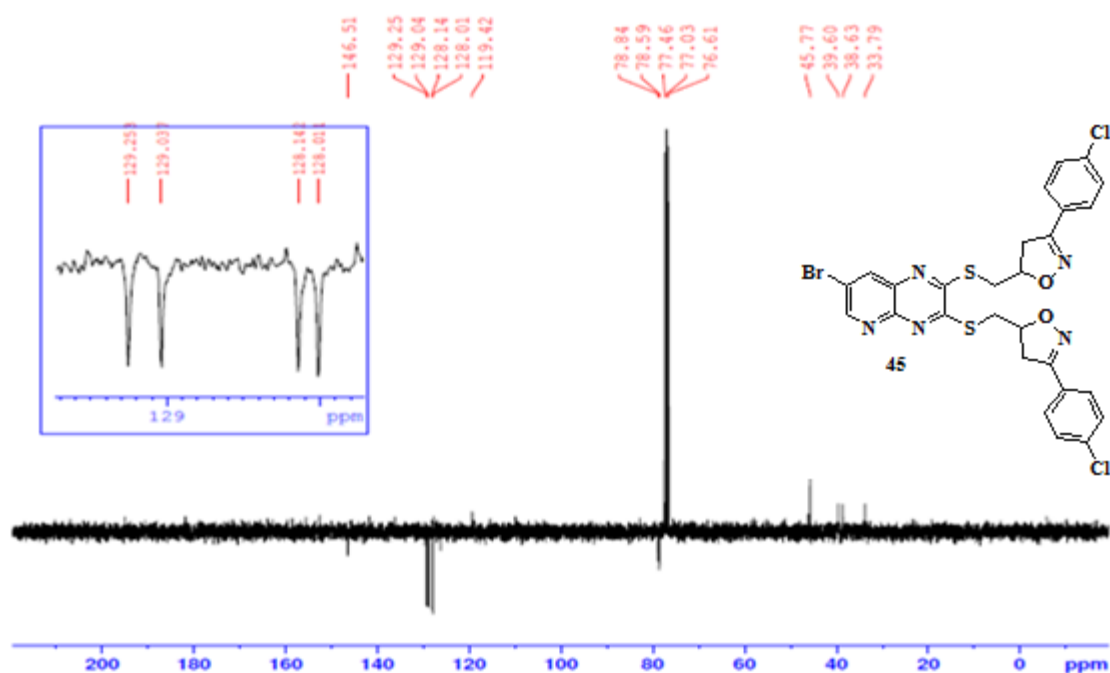
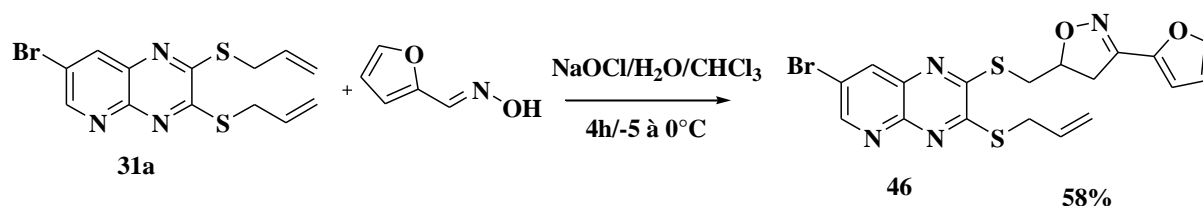


Figure 50: spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ;75MHz) du composé **45**

Pour le spectre carbone ^{13}C (figure 50), on observe la présence de signaux vers 33.79 ; 38.63 ; 39.60 ; 45.77 ppm attribuables aux groupements (CH_2) et 78.59 ; 78.84 ppm attribuables aux CH isoxazoliniques.

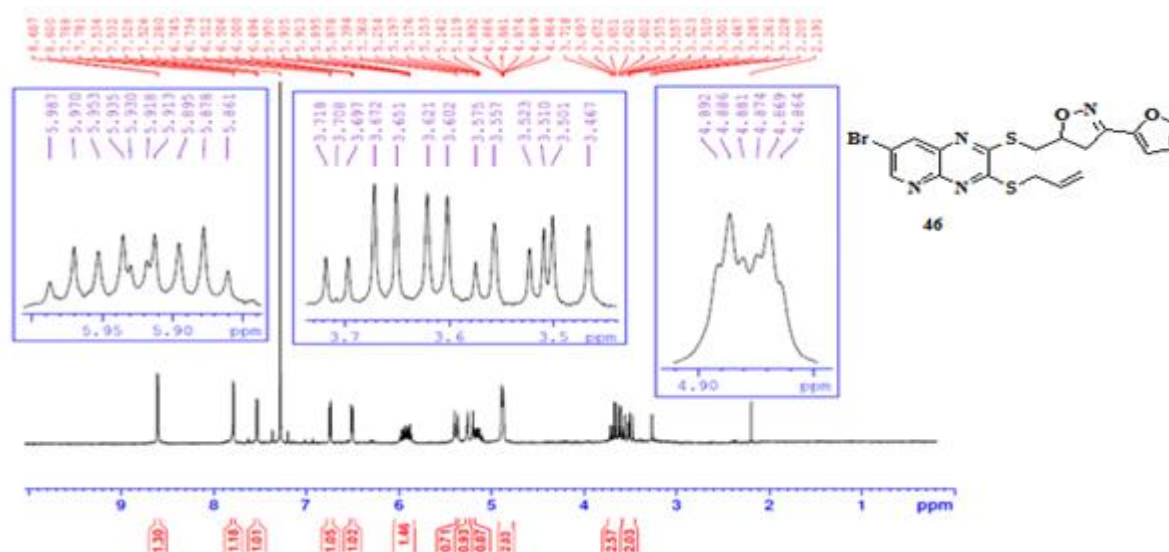
I.3.1.b. Action de la furan-2-carbaldéhyde oxime :

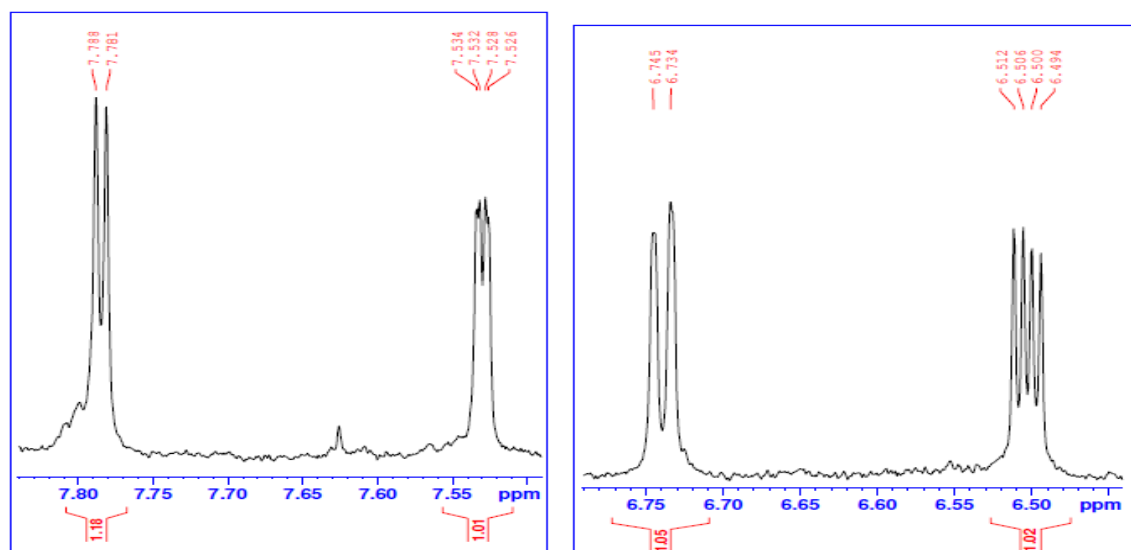
Le même procédé réactionnel a été appliqué pour la furan-2-carbaldéhyde oxime et le composé **31a**. Au cours de cette réaction nous n'avons pu isoler que des produits issus d'une monocyclisation et en aucun cas nous n'avons en un produit résultant d'une double cyclisation (schéma 87).



Caractérisation spectrale du composé 46

Le spectre RMN ^1H du composé **46** (figure 51), montre la présence de trois signaux à 6.50 ; 6.73 ; 7.53 ppm attribuables aux protons du cycle furane. Le signal relatif au proton isoxazolinique –CH apparaît sous forme d'un multiplet entre 5.11-5.17 ppm. On peut noter également deux doublets vers 3.20 ; 3.26 ppm attribuables au méthylène du cycloadduit et un massif entre 5.87-5.97 ppm attribuable au –CH de l'allyle.





On peut noter pour le spectre RMN¹³C (figure 52), la présence d'un signal à 39.71 et 44.99 ppm respectivement au groupement méthylène lié à l'atome de soufre et aussi un signal à 33.65 ppm correspondant au méthylène du cycloadduit.

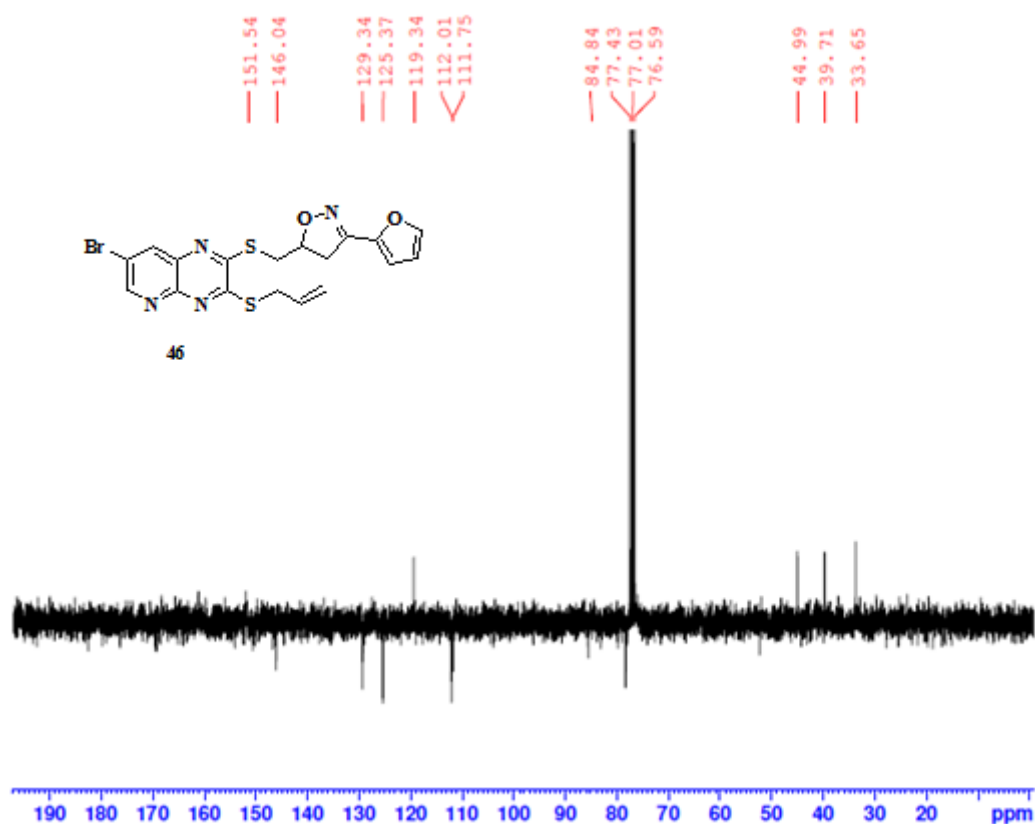


Figure 52: spectre RMN ¹³C (CDCl₃; 300MHz) du composé 46

II. Cycloaddition par les azides :

II.1. Intérêt biologique des triazoles :

Les composés qui comportent les 1,2,3-triazoles sont connus dans les industries comme étant des inhibiteurs de corrosion, en médecine comme anti-inflammatoire mais également en agriculture en tant que fongicide et herbicide^[29].

De nouveaux dérivés 1,2,3-triazole substitués en positions 1 et 4 ont été synthétisés et examinés pour leur activité antifongique ^[30]. Ces composés ont montré une activité antiproliférative contre les cellules cancéreuses humaines Hep3B et A431 (figure 53).

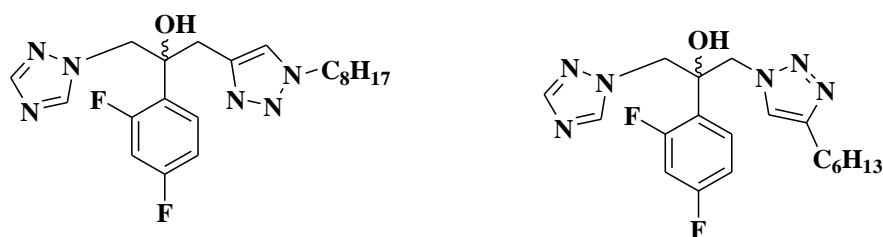


Figure 53: structure chimique des composés 1,4-disubstitués-1,2,3-triazole

Thomas M. Beale et al.^[31] ont montré que ce type de molécules peut avoir une activité antiproliférative sur les cellules cancéreuses de l'ovaire (SK-OV-3) (figure 54). Une autre application a été mise au point pour ces composés par Yuan-Qiang Hu et al.^[32] à savoir une activité anti-tuberculose.

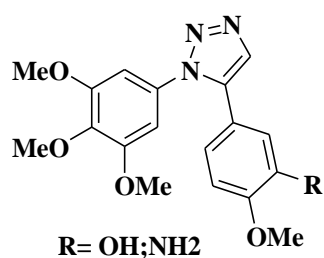


Figure 54: structure chimique ayant une activité antiproliférative

Qu'ils soient naturels ou synthétiques, certains triazoles trouvent des applications dans les domaines thérapeutiques et biologiques. En effet, l'acide 3-(1N-(2-cyanophényl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxybétulinique et l'acide 3-(1N(5-hydroxy-napht-1-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl) l'acide méthoxybétulinique, ont montré une très bonne activité anticancéreuse^[33] (figure 55).

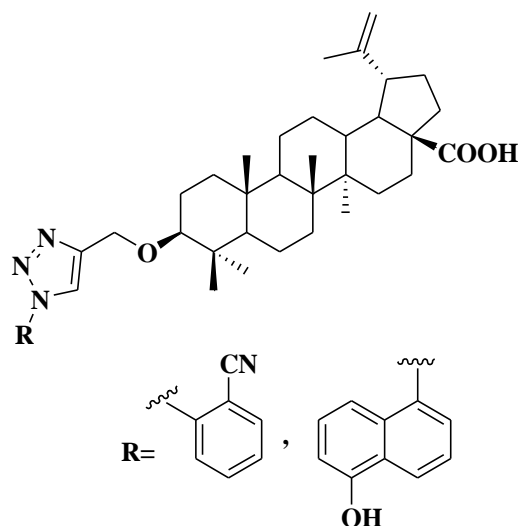


Figure 55: structure chimique ayant une activité anticancéreuse

Concernant l'activité antibactérienne et l'activité antifongique de nouveaux dérivés 1,2,3-triazole, la 4-amino-N-((1-dodecyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)benzène sulfonamide, la N-((1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyle)-4-aminobenzène sulfonamide, la 4-amino-N-((1-(2,4-difluorobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyle)benzènesulfonamide, présentent une activité contre toutes les souches des microorganismes Gram positif et Gram négatif ^[34] (figure 56).

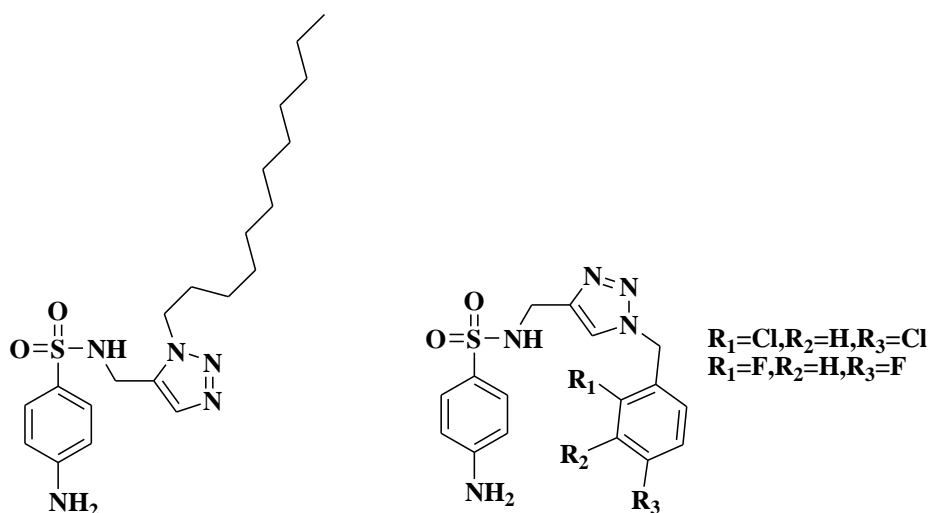


Figure 56: structure chimique ayant une activité biologique

II.2.Synthèse des 1,2,3-triazoles

La Chimie click ^[35] décrit des paires de groupes fonctionnels qui réagissent rapidement et sélectivement les uns avec les autres dans des conditions aqueuses. Ce concept a été déterminé initialement par K.B.Sharpless, H.C.Kolb et M.G.Finn en 2001. C'est une procédure de couplage facile et flexible de deux molécules ^[36-38]. Les critères de la « Chimie click » ayant pour principales caractéristiques et avantages d'être rapide, simple à mettre en œuvre, facile à purifier, régiospécifiques, solvant écologique et abondant et donnant des rendements satisfaisants. La Chimie click est largement utilisée dans des domaines aussi complexes que variés tels que les biosciences ^[39,40], la chimie médicinale ^[41] et la chimie des matériaux ^[42].

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre azoture et alcyne catalysée par le cuivre (I)(CuAAC) ^[43,44] a été mise au point par Medal et Sharpless en 2002 ; d'autres travaux qui vont dans le même sens ont fait appel au ruthénium (RuAAC) comme catalyseur. La figure 57 suivante résume la cycloaddition 1,3-dipolaire dans des conditions différentes :

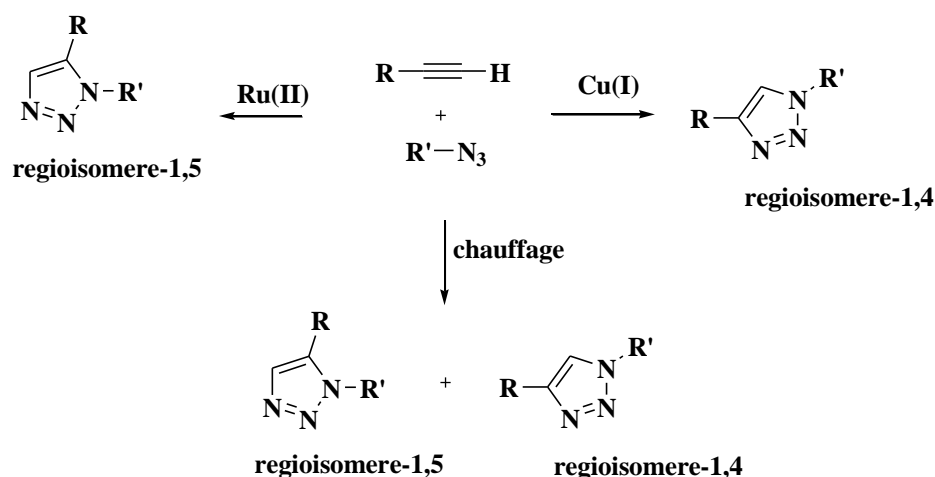


Figure 57: la cycloaddition-1,3dipolaire entre un alcyne et un azoture dans des conditions différentes

II.2.a. cycloaddition catalysée par le Cu(I)

La réaction de 1,2,3-triazole disubstituée en position 1,4 par la chimie click se fait à l'aide de l'atome d'azote proximal au carbone. Cette complexation a lieu entre le dérivé azoture et le cuivre, ce qui permet la régiospécificité de la réaction ^[45-47], l'étape intermédiaire cyclique à cinq membres, puis la protéolyse, suivi par l'élimination du cuivre (I) et formation d'un hétérocycle dans le milieu (figure 58).

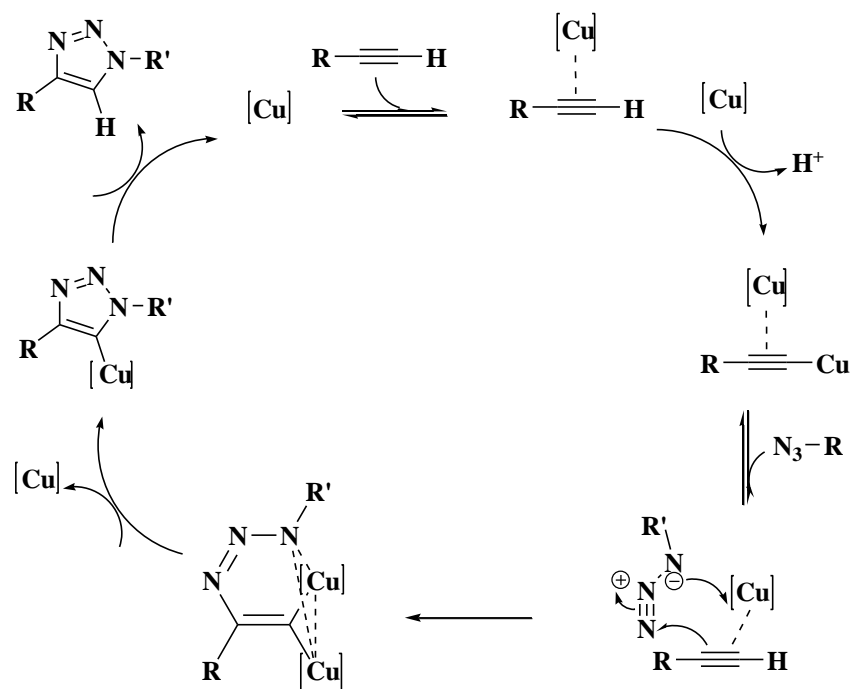


Figure 58: cycle catalytique de cycloaddition par le cuivre, un azoture et alcyne terminal (CuAAC)

II.2.b. Cycloaddition catalysée par le Ru(II) :

La cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le ruthénium (RuAAC), est une méthode qui permet d'obtenir le triazole disubstitué en position 1,5. Il se fait suite à un couplage oxydatif d'azide et d'un alcyne pour donner un ruthénacycle à six chaînons. Il ya une première réaction entre le carbone plus électro-négatif de l'alcyne et l'azote terminal (électrophile), suivie d'une élimination réductrice, qui forme le produit triazole ^[48] (figure 59).

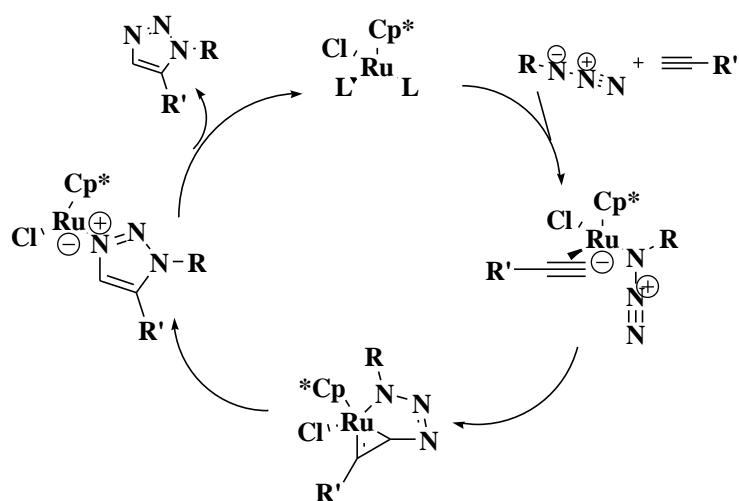


Figure 59: cycle catalytique de cycloaddition par le Ruthénium, un azoture et un alcyne (RuAAC)

II.3. Cycloaddition 1,3-dipolaire par (CuAAC)

Ali Keivanloo et al.^[49] se sont intéressés au concept de la synthèse des molécules comportant des triazoles qui présentent une activité antibactérienne, par des azides aromatiques avec la 6-méthyl-3-(prop-2-yn-1-ylthio)-1,2,4-triazin-5(4H)-one et la 1,4-dihydro-3-(prop-2-ynylthio)benzo[e][1,2,4]triazine (schéma 88).

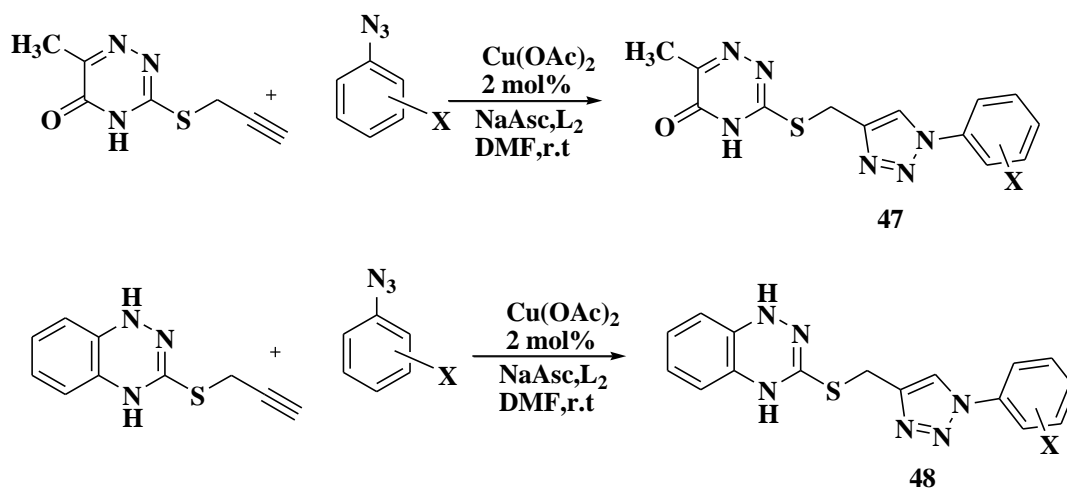
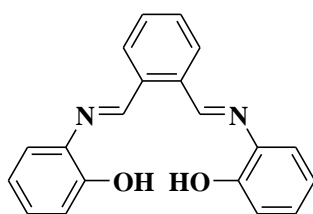


Schéma 88



L₂

L₂ : ligands pour les réactions de click catalysées par le cuivre

Au sein de notre laboratoire, Bentama et al.^[50] ont réalisé des cycloadditions 1,3-dipolaire entre l' α -azidoglycinate de méthyle avec différents alcynes pour conduire aux deux produits N-galactosyl carboxyamoesters triazoliques (Schéma 89).

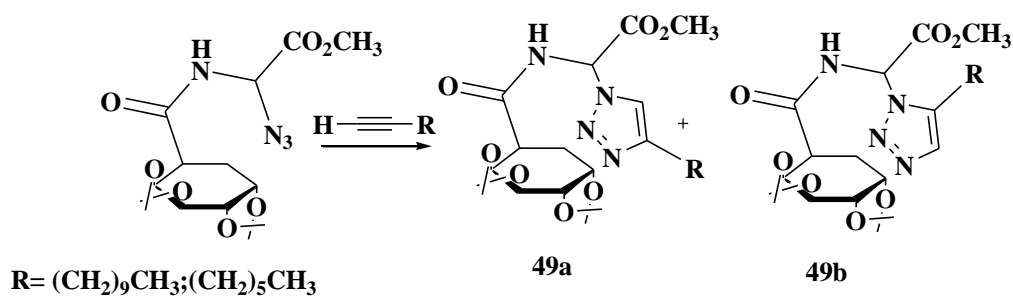
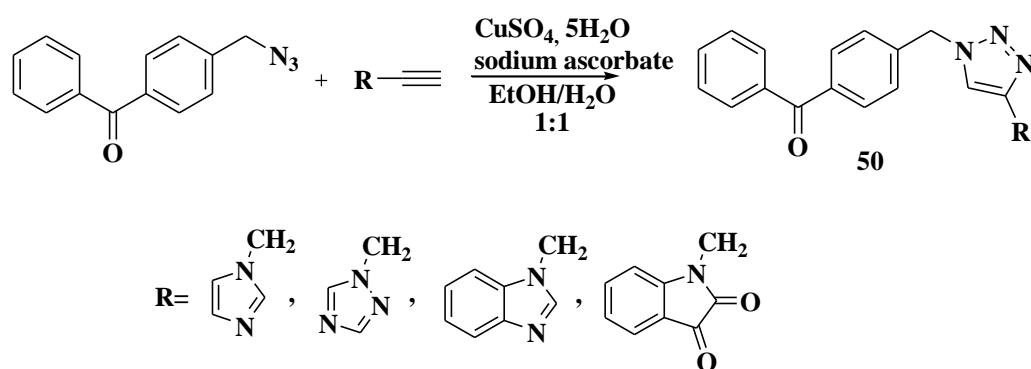
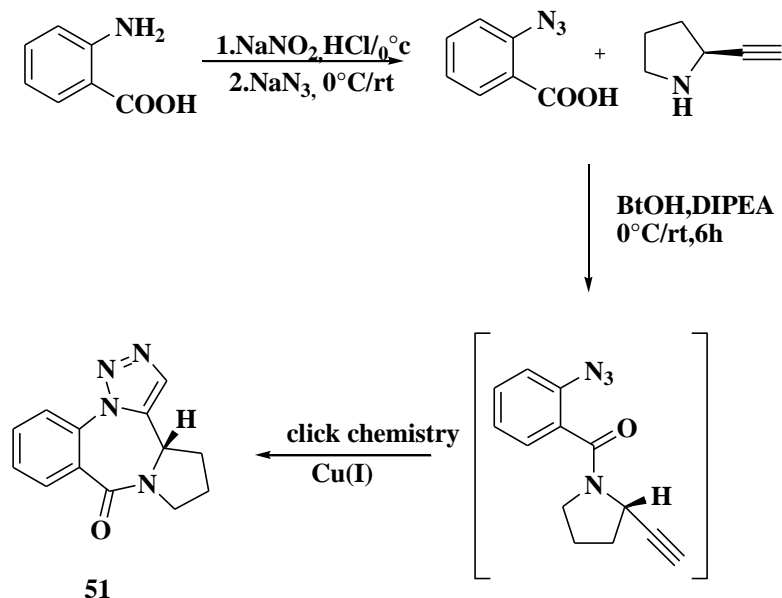


Schéma 89

L'ensemble des travaux relatifs à la synthèse de la triazole par action des azotures sur les alcynes, a été rapporté par plusieurs chercheurs, comme I.Fichtali et al. [51] qui ont synthétisé de nouveaux dérivés benzophénone-1,2,3-triazoles, présentant une activité antimicrobienne, à partir de la 4-(azidométhyle)-benzophénone avec différentes fonctions alcynes (schéma90).



Par ailleurs, K.Mohapatra et coll. [52] ont utilisé la méthode de la chimie click sur triazolo-benzodiazepines pour réaliser la condensation entre l'acide azidobenzoïque et le (S)-2-éhtynylpyrrolidine (Schéma 91).



II.3.1. Synthèse de nouvelles molécules renfermant le motif 1,2,3-triazole à base de pyrido[2,3-*b*]pyrazine :

Les 1,2,3-triazoles sont des composés primordiales dans le domaine biologique et pharmacologique. C'est pourquoi nous avons principalement axé nos travaux vers la synthèse de ce type de molécules pour obtenir des 1,2,3-triazole possédant un motif pyrido[2,3-*b*]pyrazine susceptibles de présenter des activités biologiques potentielles.

II.3.2. Action des azides sur le dipolarophile

En vue de préparer des 1,2,3-triazoles possédant le motif pyrido[2,3-*b*]pyrazine, nous avons examiné l'action des azides sur différents dipolarophiles. Nous nous sommes principalement appuyés sur la méthode chimie click. Cette réaction nous a permis d'obtenir des produits avec des rendements satisfaisants (schéma 92).

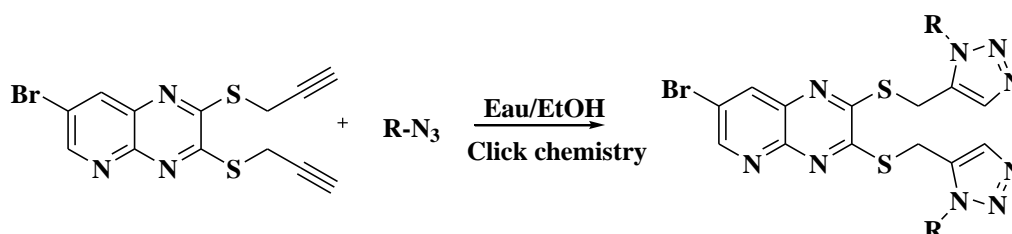


Schéma 92

II.3.2.a. Action d'azoture de benzyle

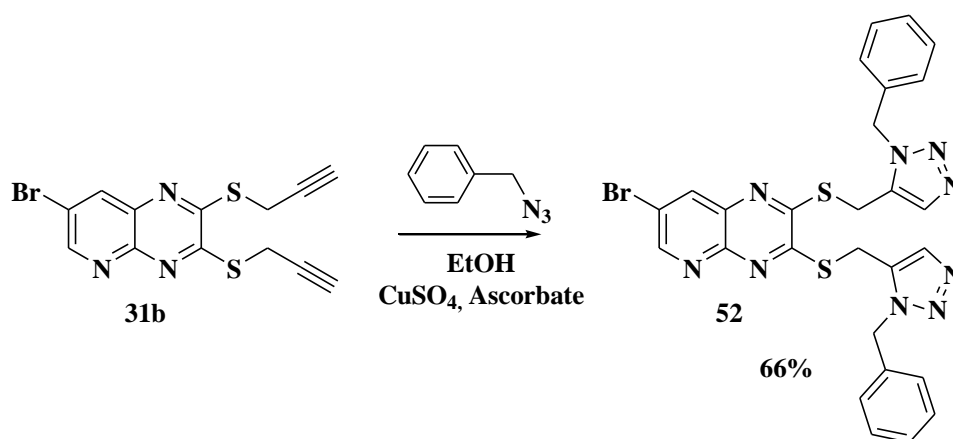


Schéma 93

Caractérisation spectrale du composé 52

Le spectre RMN¹H (figure 60) met en évidence deux singulets 7.429 ; 7.702 ppm intégrant les deux protons triazoliques, les deux groupements méthylène liés au cycle triazole résonnent vers 4.64 et 4.71 ppm.

Dans le spectre RMN ^{13}C (figure 61), la présence de deux cycles triazoliques entraîne un dédoublement des signaux vers 129.20 ppm.

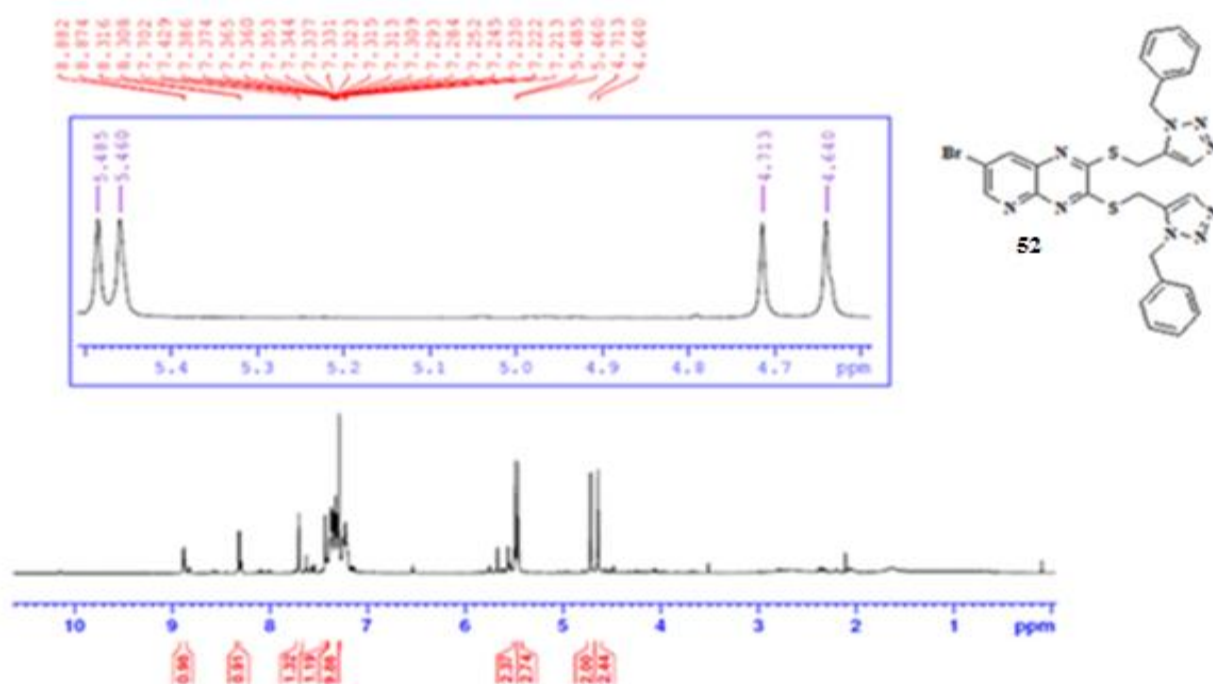


Figure 60: spectre RMN ^1H (CDCl_3 ;300MHz) du composé **52**

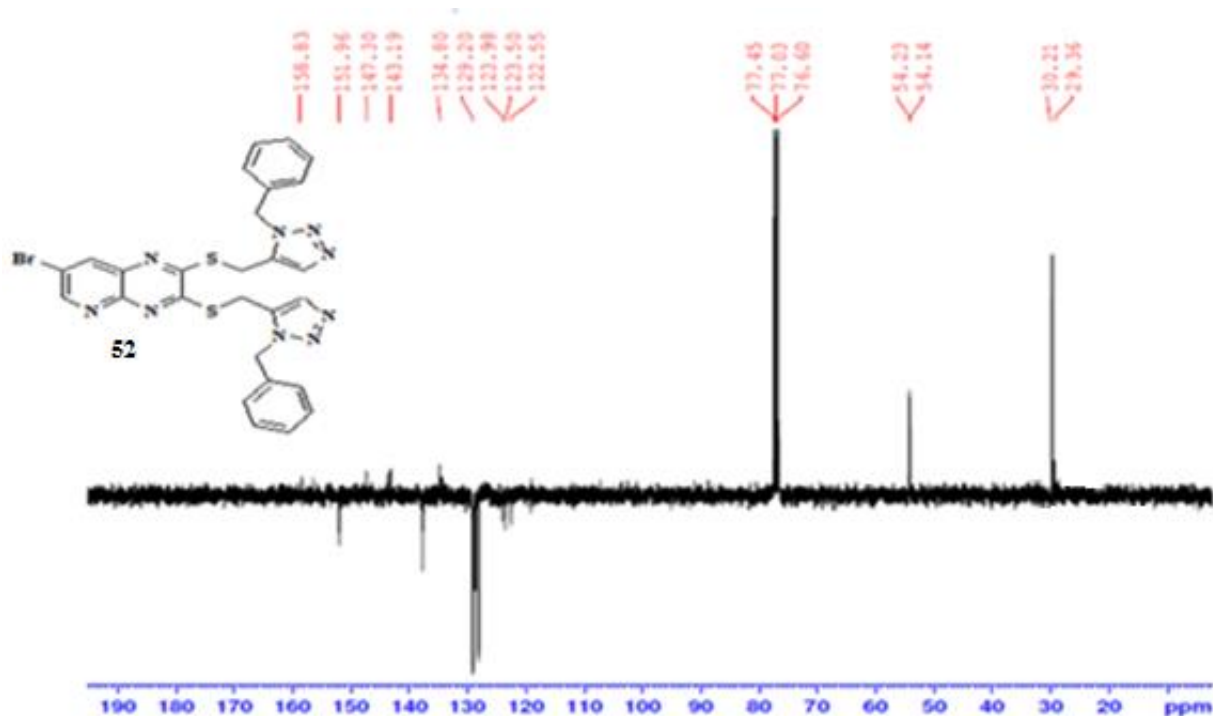
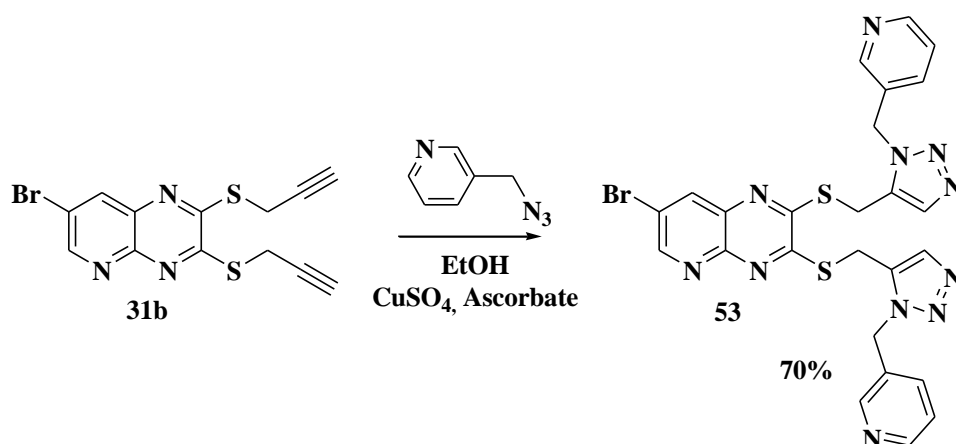


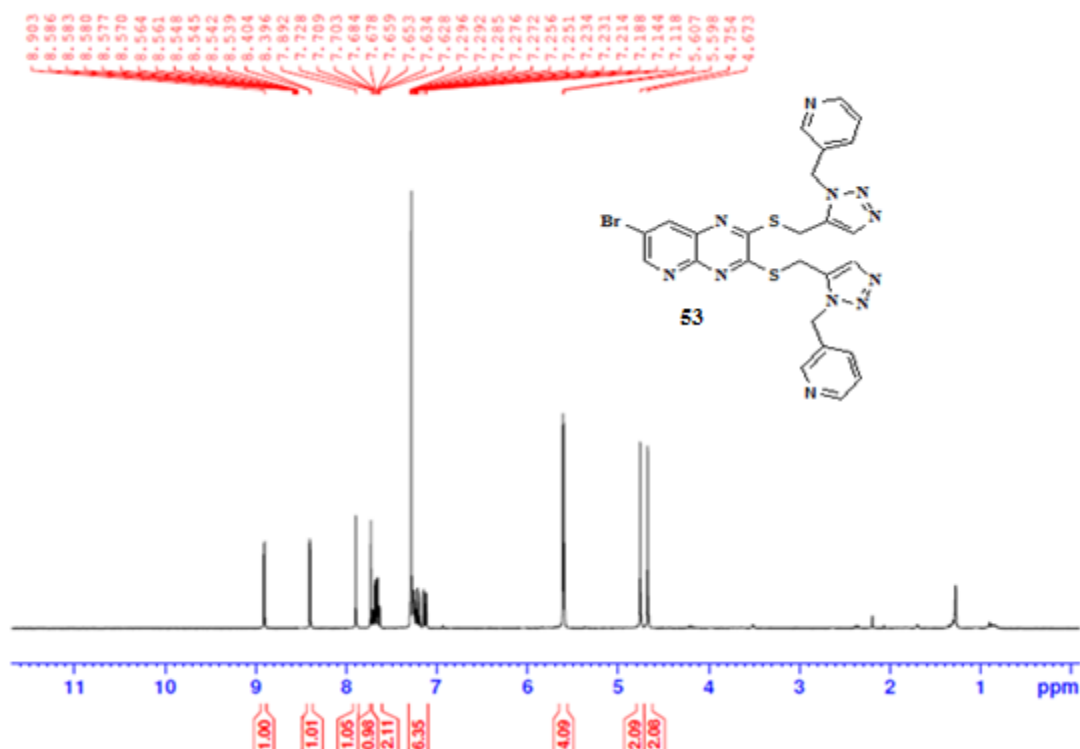
Figure 61: spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ;75MHz) du composé **52**

II.3.2.b.Action 3-(azidométhyl)pyridine:

Caractérisation spectrale du composé **53**

Sur le spectre RMN ^1H du composé **53** (figure 62), on peut noter le signal des deux protons triazoliques sous forme d'un singulet à 7.72 ; 7.89 ppm, alors que les signaux des quatre protons des deux groupements méthylène apparaissent superposés à 5.60 ppm.

Pour le spectre RMN ^{13}C (figure 64), on observe également un dédoublement des signaux vers 137.39 ppm relatif à la présence de deux cycles triazoliques.



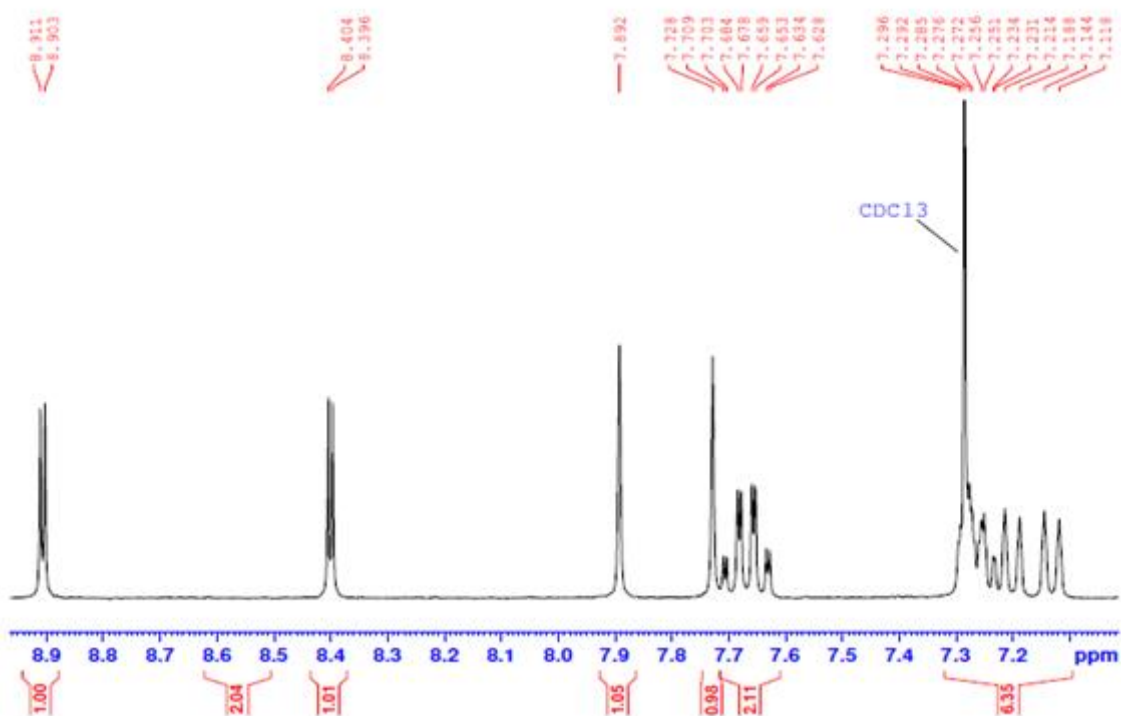


Figure 63: spectre RMN ^1H (CDCl_3 ;300 MHz) du composé **53**

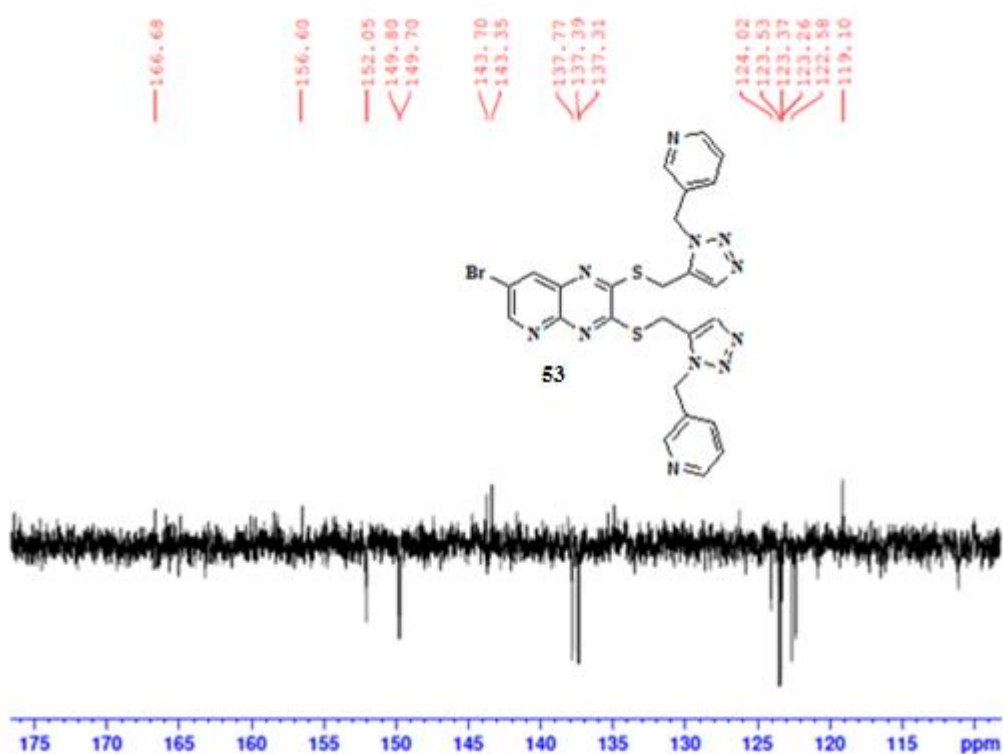


Figure 64: spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 ;75MHz) du composé **53**

Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons fait un rappel bibliographique sur la cycloaddition 1,3-dipolaire, les méthodes de synthèses et quelques activités biologiques des hétérocycles obtenus par cette technique.

Nous avons pu synthétiser de nouveaux dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazines renfermant le cycle isoxazoline et triazole par des oxydes nitriles et des azides avec les dipolarophiles **31a** et **31b** de la 7-bromo pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione alkylé par l'allyle et le propargyle, avec des rendements satisfaisants.

Nous avons choisi la réaction de la chimie click ce qui nous a permis d'obtenir des produits du cycle 1,2,3-triazole 1,4-disubstituée dérivé de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine dans des conditions douces, avec de très bons rendements .

Références

- [1] R. Huisgen, *Angew. Chem, intern.edit*, **12**, 56 (1963)
- [2] R.Huisgen, In 1,3-dipolar cycloaddition chemistry,ed..A.Padwa, *Wiley-Interscience*, **1,1**, (1984)
- [3] R.Huisgen, *J.Org. Chem.*, **41**,403(1976)
- [4] E. Kotali, A. Varvoglis, A. Bozopoulos, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 827 (1989).
- [5] G. Maas, M. Regitz, U. Moll, R. Rahm, F. Krebs, R. Hector, P.J. Stang, C.M. Crittall, B.L.Williamson, *Tetrahedron* **48**, 3527 (1992)
- [6] S. Cicchi, M. Cordero, D. Giomi, *Prog Heterocycl Chem.***15**, 261, (2003)
- [7] G.V. Boyd *Prog Heterocycl Chem.***10**, 209 (1998)
- [8] A.P. Kozikowski, *Acc Chem Res.* **17**, 410(1984)
- [9] Chapter Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions I of the series Topics in *Heterocyclic Chemistry* **12**, 1-44(2008).
- [10] A. K. Ghosh, K. Ghosh, M. Brindisi, E. K. Lendy, Y. Yen, N. Kumaragurubaran, X. Huang, J. Tang, A. D. Mesecar, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28** , 2605–2610(2018)
- [11] R. Yang, Y. Zhang, H. Xu, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28**, 1410–1416(2018)
- [12] J. Y. Jung, S. H. Jung et H. Y. Koh, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 1044-1048(2007)
- [13] S. Bano, M. S. Alam, K. Javed, M. Dudeja, A. K. Das, A. Dhulap. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **95**, 96-103(2015)
- [14] M.V.S.K. Chaitanya, P.O. V. Reddy, K. Nikhil, A. Kumar, K. Shah, D. Kumar. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28**, 2842–2845(2018)
- [15] A. Sindhe, M. Yadav, D. Bodke, R.Kenchappa, S. Telkar, A.Chandrashekar et B.M.Vinoda, *Journal of Taibah University Medical Sciences*,1-9(2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtumed.2016.05.004>
- [16] M.F.Yuen, S.Norris, L.W.Evans, P.G.Langley, R.D.Hughes, *J.Gastroentrol*, **37**, 233(2002).
- [17] N.H. Ahabchane, E.M. Essassi, L. Lopez, J. Bellan, L. Lamandé ; *R. Acad. Sci. Paris, Série Lic*,3, 2000
- [18] Z. Tribak, Y. KandriRodi, A. Haoudi, M.K. Skalli, A. Mazzah, M. Akhazzane et E.M.Essassi *J.MAR.CHIM.HETEROCYCL.* **16**,58-65(2017)

- [19] N.E.H.Mustaphi, S.Ferfra, E.M.Essassi. *Taylor and Francis, Phosphorus, sulfur, and Silicon*, **180**, 2193-2200(2005)
- [20] La thèse de Mohammed Yassine HJOUJJI, (2017). Faculté des sciences et techniques – Fès.
- [21] O.Piloty, H.Steinbock, *Chem. Ber.*, **37**, 3101(1902)
- [22] C.Weygand, E.Bauer, *Liebigs. Ann. Chem.*, **459**, 123(1927)
- [23] H.Rheinboldt, M.Dewald, *Liebigs. Ann. Chem.*, **460**, 305(1928)
- [24] D.C.Iffland, G.X.Criner, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4047(1953)
- [25] S.Galifano, R.Moccia, R.Scarpati, G.Speroni, *J. Chem. Phys.*, **26**, 1777(1975)
- [26] R.H.Wiley, B.J.Wakefield, *J. Org. Chem.*, **25**, 546(1960)
- [27] K.C.Liu, B.R.Shelton, R.K.Howe, *J. Org. Chem.*, **45**, 3916(1980)
- [28] G. A. Lee, *Synthesis*, 508 (1982).
- [29] M.Mader, *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **18**, 179(2008).
- [30] N. G. Aher, V. S. Pore , N. N. Mishra, A. Kumar , P. K. Shukla, A. Sharma , M. K. Bhat. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19** 759–763(2009)
- [31] T. M. Beale, P. J. Bond, J. D. Brenton, D. S. Charnock-Jones, S.V. Ley, R. M. Myers, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **20**, 1749–1759(2012)
- [32] Y. Hu, Z. Xu, S. Zhang, X. Wu, J. Ding, Z. Lv, L. Feng, *European Journal of Medicinal Chemistry.*, **136**,122-130(2017)
- [33] R. Majeed, P. L. Sangwan, P.K. Chinthakindi, I. Khan, N. A. Dangroo, N.Thota , A. Hamid, P. R. Sharma, A. K. Saxena, S.Koul, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **63**,782-792(2013)
- [34].X. Wang, K. Wan, C. Zhou, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 4631-4639(2010)
- [35] H.C.Kolb, M.G.Finn, K.B.Sharpless, Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, **2001**(2004)
- [36] E.M.Sletten, C.R.Bertozzi, Bioorthogonal Chemistry: Fishing for Selectivity in a Sea of Functionality, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 6974(2009)
- [37] M.D.Best, Click Chemistry and Bioorthogonal Reactions: Unprecedented Selectivity in the Labeling of Biological Molecules, *Biochemistry*, **48**, 6571(2009)
- [38] E.Lallana, R.Riguera, E.Fernandez-Megia, Reliable and Efficient Procedures for the Conjugation of Biomolecules through Huisgen Azide-Alkyne Cycloadditions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 8794(2011)

- [39] M.Grammel, H.C.Hang, Chemical reporters for biological discovery, *Nat. Chem. Biol.*, **9**, 475(2013)
- [40] Y.Su, J.Ge, B.Zhu, Y.-G.Zheng, Q.Zhu, S.Q.Yao, Target identification of biologically active small molecules via in situ methods, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **17**, 768(2013)
- [41] D.Zeng, B.M.Zeglis, J.S.Lewis, C.J.Anderson, the Growing Impact of Bioorthogonal Click Chemistry on the Development of Radiopharmaceuticals, *J. Nucl. Med.*, **54**, 829(2013)
- [42] R.A.Evans, The rise of azide-alkyne 1,3-dipolar ‘click’ cycloaddition and its application to polymer science and surface modification, *Aust. J. Chem.*, **60**, 384(2007)
- [43] C.W.Tornøe, C.Christensen, M.Meldal, Peptidotriazoles on solid phase: 1,2,3 -triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides, *J. Org. Chem.*, **67**, 3057(2002)
- [44] V.V.Rostovtsev, L.G.Green, V.V.Fokin, K.B.Sharpless, A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 2596(2002)
- [45] P.Wu, V.Fokin, *Aldrichim.Acta*, **40**,7-17(2007)
- [46] F.Himo, T.Lovell, R.Hilgraf, V.Rostovtsev, L.Noodleman, B.Sharpless, V.Fokin, *J.Am.Chem.Soc.* **127**, 210-216(2005)
- [47] B.T.Worell, J.A.Malik, V.V.Fokin, *Science*, **340**,457-460(2013) DOI:10.1126/ science. 1229506
- [48] B.C.Boren, S.Narayan, L.K.Rasmussen, L.Zhang, H.Zhao, Z.Lin, G.Jia, V.V.Fokin, *J.Am. Chem .Soc.*, **130**, 8923-8930(2008)
- [49] A.Keivanloo, M. Bakherad, M.Lotfi. *Tetrahedron*, **73**, 5872-5882(2017)
- [50] A.Bentama, A.Hamdach, E.M.Elhahadrami, A.elhallaoui, A.Elachqar, S.El Hajji.1, 48(2002).
- [51] I. Fichtali, W. Laaboudi, E. M. El Hadrami, F. El Aroussi, A. Ben-Tama, M. Benlemlih, S.-E. Stiriba. *J. Mater. Environ. Sci.* **7** (5) 1633-1641(2016)
- [52] D. K. Mohapatra, P.K.Maity, M.Shabab. *Bioorganic and Medicinal Chemistry letters*, **19**, 5241-5245(2009)

Chapitre IV :

Evaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H ,4H)dithione

Introduction

Depuis des temps très anciens, les humains utilisent des plantes pour traiter les maladies infectieuses et les recherches scientifiques ont clairement démontré leur efficacité thérapeutique ^[1]. Bien que ce type de recherche ait diminué au cours des années 1980. Aujourd'hui, de nombreux pays utilisent des produits synthétisés pour traiter différentes maladies ^[2], les efforts visant à produire des médicaments axés sur la synthèse des composés chimiques analogues aux produits naturels à l'aide d'échafaudage de produits naturels bien connu ^[3,4]. Certains micro-organismes tels que les bactéries et les levures sont citées comme des agents pathogènes de l'homme, de l'animal et des plantes. Les bactéries pathogènes sont responsables de plusieurs maladies épidémiques et pandémiques. Le travail de plusieurs chercheurs dont Pasteur, Joubert, Duchesne puis Fleming ^[5], a abouti à la découverte des antibiotiques, au développement de nouvelles méthodologies de synthèse ^[6], et de nouvelles molécules ayant une activité thérapeutique potentielle. Toutefois, plusieurs microorganismes ont développé des résistances aux antibiotiques communément utilisés. Pour cela, la recherche de nouvelles molécules ayant une activité thérapeutique potentielle s'impose.

Dans le but d'évaluer l'effet bactéricide du dérivé 7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine(1H,4H)-2,3-dithione et 7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxopyrido[2,3-b]pyrazin-3(4H)-one, il nous a paru intéressant d'étudier leurs activités sur les microorganismes. Ainsi, l'activité antimicrobienne de ces dérivés a été testée sur deux espèces bactériennes de type gram négatif (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurinum*) et deux autres à gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*).

I. Les bactéries

Les bactéries sont des microorganismes vivants unicellulaires, elles sont procaryotes. La plupart des bactéries sont inoffensives et certaines sont essentielles, comme celles présentes dans l'intestin et qui facilitent la digestion, mais d'autres peuvent être pathogènes. Avec la présence de bactéries pathogènes, l'infection microbienne s'est généralisée et la difficulté à trouver des solutions de traitement est de plus en plus grande, de sorte que la résistance aux antimicrobiens constitue désormais une menace croissante pour la santé ^[7]. En effet, la croissance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes est devenue un grand problème. Pour limiter ce phénomène, plusieurs agents antimicrobiens doivent être produits avec une très bonne efficacité.

I.1. Bactéries à Gram négatif testées

I.1.1. *Escherichia coli*

De la famille Enterobacteriaceae, la taille de cette bactérie varie en milieu de croissance entre 0.5 à 3 μm , et son poids de 0.5 à 5 picogrammes. En 1885, *E. coli* a été découverte par Theodor Escherich, dans des selles de chèvres; c'est un coliforme fécal généralement commensal. *Escherichia coli* ^[8] est une bactérie qui représente la microflore digestive de l'homme et des animaux à sang chaud. C'est un bacille gram négatif, aéro-anaérobie facultatif, ne produisant pas de désaminase, pas d'uréase, pas de H_2S , elle peut produire de l'indole à partir du tryptophane. Elle peut provoquer des diarrhées sanglantes et produit une puissante toxine à l'origine du syndrome hémolytique et urémique (SHU) ^[9].

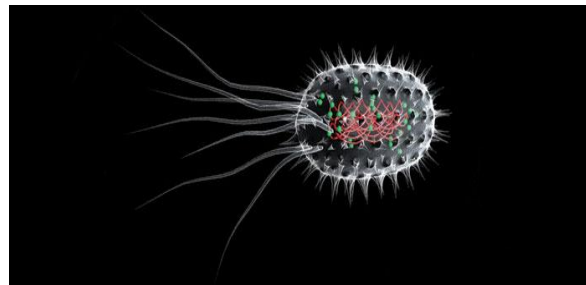


Figure 65: observation microscopique d'*Escherichia coli*

I.1.2. *Salmonella typhimurium*

De la famille des entérobactéries, et formant un genre des protéobactéries, *Salmonella* a une forme bâtonnet, qui mesure de 0.7 à 1.5 μm de diamètre et 2 à 5 μm de longueur et est mobile avec des flagelles. *Salmonella typhimurium* ^[10] est une bactérie pathogène, gram négatif, contenant des lipopolysaccharides (LPS) qui sont constitués par le lipide A, le core oligosaccharidique et des chaînes latérales O. La toxicité du LPS est portée par le lipide A, ancré dans la membrane externe. Le lipide A est constitué par des groupements phosphorylés qui sont liés par des acides gras qui déterminent la toxicité bactérienne, ses effets sont liés à l'activation de phénomènes inflammatoires importants ^[11]. Les animaux contenant une enzyme qui protège contre ces agents pathogènes ^[12], aussi les chaînes latérales O ou bien l'antigène O étant sur la partie externe du LPS, sont responsables de la réponse immunitaire de l'hôte. La bactérie *Salmonella typhimurium* peut subir une acétylation de cet antigène O, ce qui rend difficile l'identification des anticorps ^[13]. Les salmonelles provoquent les maladies chez les humains : la fièvre typhoïde et la fièvre paratyphoïde.



Figure 66: Observation microscopique du *Salmonella typhiurium*

I.2. Bactéries à Gram positif

I.2.1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus ^[16], est une coque gram positive, elle mesure de 0.5 à 1 μm de diamètre, possède une catalase et une coagulase responsables d'épidémies liées à cette bactérie ^[17]. Elle est également isolée de l'environnement naturel (sol et l'eau). J. Deval et Atlan ^[18] ont défini les germes du genre *Staphylococcus* étant des bactéries immobiles, aéro-anaérobie facultative et capable de dégrader le glucose avec production d'acide.

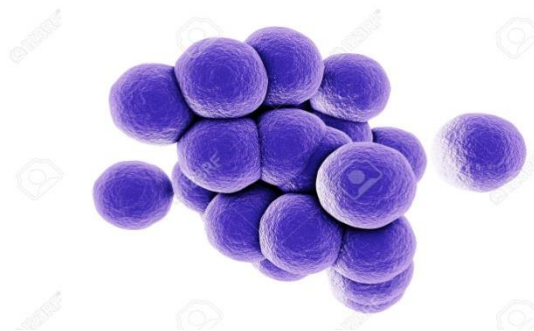


Figure 67: observations microscopiques du *Staphylococcus aureus*

I.2.2. *Bacillus cereus*

Appartenant à la famille des Bacillaceae, *Bacillus cereus* ^[19] est responsable de toxi-infections caractérisées par des symptômes diarrhéiques et d'intoxications, il s'agit un bâtonnet aéro-anaérobie facultatif et Gram positif ^[20,21]. La croissance de la bactérie est observée à des températures entre 10-20°C et 35-45°C, la température optimale d'environ 37°C. Le bacille peut constituer six types de toxines selon les souches, à savoir cinq entérotoxines et une toxine émétique, qui peuvent être thermolabiles ou thermostables.



Figure 68: Observation microscopiques du *Bacillus cereus*

II. Les antibiotiques

Les antibiotiques sont des substances qui inhibent et aussi détruisent nettement les bactéries sans être toxiques pour l'hôte. Ils peuvent avoir une action bactériostatique, qui ralentit le développement de ces microorganismes ou bactéricide, qui tue les bactéries.

Le principe d'action des antibiotiques consiste à bloquer, sélectivement, une étape d'un mécanisme essentiel à la continuation ou à la multiplication des microorganismes, le mécanisme ciblé par l'antibiotique est le plus souvent spécifique des bactéries et n'a pas d'équivalent chez les eucaryotes et en particulier chez l'homme. Ainsi, l'antibiotique tue ou bloque la multiplication des bactéries mais il n'a pas d'impact sur les cellules du patient traité.

II.1. La résistance bactérienne aux antibiotiques

Depuis l'apparition de l'antibiothérapie, l'utilisation des antibiotiques s'est accompagnée de l'émergence de bactéries résistantes. Cette résistance peut être le résultat de mutations spontanées ou la conséquence de l'acquisition de gènes situés sur des éléments génétiques mobiles. La résistance aux antibiotiques continue à augmenter et devient impossible à soigner ou incurable ^[22]. Une meilleure gestion des antibiotiques devrait aider à réduire le taux de pertes futures ^[23], mais la durée de vie des antibiotiques est limitée même avec un usage prudent ^[24]. L'utilisation des antibiotiques de façon abusive a accéléré l'apparition de résistance chez des espèces bactériennes ^[25] (Figure 69).

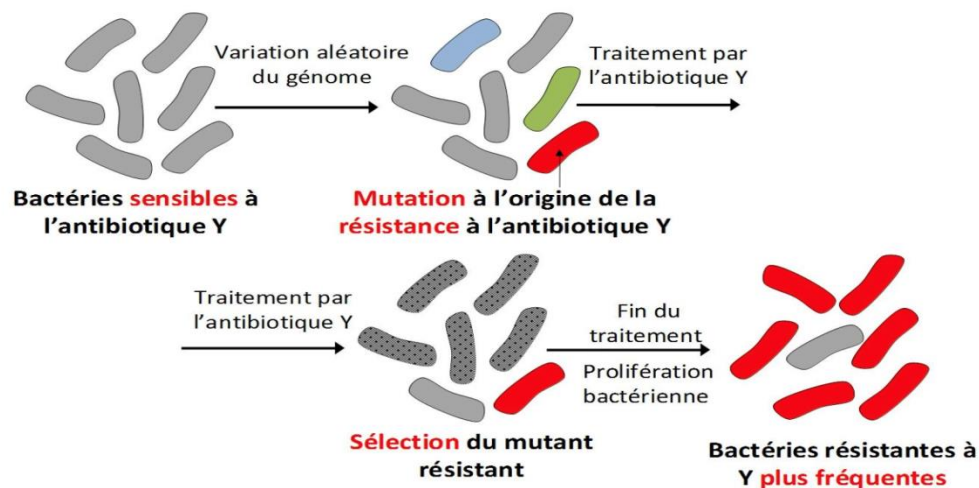


Figure 69: Processus de sélection des bactéries résistantes aux antibiotiques

II.2. Concentration minimale inhibitrice (CMI)

La détermination de la CMI d'une substance antimicrobienne a pour objectif de vérifier son activité bactériostatique ou bactéricide. La CMI est la plus faible concentration d'un antibiotique inhibant en 18 à 24 heures de contact à 37°C la multiplication des bactéries. Elle permet de classer les catégories d'une souche bactérienne, comme : sensible, résistance, intermédiaire.

II.3. Concentration minimale bactéricide (CMB)

La concentration minimale bactéricide est la plus faible concentration permettant de détruire ou de tuer 99.99% des bactéries après 18 à 24 heures de contact avec l'antibiotique. Pour la déterminer un volume de 0.1 ml de tous les tubes qui ne montrent pas de turbidité et ensemencé sur un milieu de gélose nutritive et incubé à 37°C pendant 18 à 24h.

II.4. Méthodes de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques

Il existe trois méthodes pour l'évaluation de la sensibilité des bactéries par différents antibiotiques :

- ❖ La méthode de dilution en milieu liquide
- ❖ La méthode de dilution en milieu solide (gélose)
- ❖ La méthode de diffusion sur gélose (antibiogramme)

II.4.1.Méthode de dilution en milieu liquide

II.4.1.a.Test de microdilution

La méthode de microdilution est utilisée pour déterminer la CMI, en l'activité in vitro d'un agent antimicrobien contre un isolat bactérien, en utilisant une microplaque en plastique stérile contenant diverses concentrations d'agents antimicrobiens est inoculé avec un nombre standardisé de bactéries à tester. Après une nuit d'incubation à 35°C, la détermination de la CMI s'effectue par l'observation de la plus faible concentration d'un agent antimicrobien qui inhibe la croissance visible de la bactérie. Les CMI obtenues interprétés soit sensible, intermédiaire ou résistantes, à base des critères énumérés dans la norme NCCLS de la CMI. Le NCCLS décrit une méthode standard de la CMI par le test microdilution de bactéries qui utilise un bouillon de Mueller Hinton ajusté en cations (CAMHB)^[26].



Figure 70: Technique de microdilution dans la microplaque 96 puits



Figure 71: Protocole de détermination d'inhibition en milieu liquide

II.4.1.b.Test de macrodilution

Le principe du test de macrodilution est basé sur la réalisation d'un test dans des tubes contenant des produits, à différentes concentrations, incorporés dans un bouillon de culture liquide. La valeur de la CMI est déterminé par détermination de la CMI par le dernier tube ne montrant aucune croissance microbienne visible ^[27].

II.4.2.La méthode de dilution en milieu solide (gélose)

La molécule à étudier est insérée à des concentrations différentes dans la gélose coulée en boîte de pétrie réalisant comme précédemment une gamme de concentration. Puis, la souche estensemencée par strie ou par spot à la surface de chaque boîte.

II.4.3.Méthode de diffusion sur gélose (antibiogramme)

La gélose estensemencée par le germe, les disques de papier buvard préalablement imprégnés du produit à tester sont déposés à la surface de la gélose. Chaque produit diffuse au sein de la gélose à partir du disque et y détermine la concentration minimale inhibitrice inversement proportionnelle à la distance du disque, après 24 heures d'incubation les disques apparaissent entourés d'une zone d'inhibition dont le diamètre permet de mesurer la CMI.

Dans notre travail nous avons utilisé la méthode de dilution en milieu liquide (test micro-dilution).

Partie expérimentale

III. Matériels et méthodes :

Nous avons évalué l'activité antimicrobienne in vitro, sur certaines bactéries, des dérivés de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine1,4(2H,3H)dithione et de la 7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(4H)-one, qui ont été synthétisés au laboratoire de chimie organique appliquée de la Faculté des Sciences et Technique-Fès.

Ce travail a été réalisé en sein du laboratoire de Biotechnologie Microbienne, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté des Sciences et Techniques, Fès.

III.1. Matériels

III.1.1.Souche bactérienne

Des souches référenciées ont été utilisées pour tester l'effet antimicrobien des substances de synthèse. Il s'agit de :

Escherchia coli (ATCC 25922)

Pseudomonas aeruginosa (ATCC 27853)

Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

Bacillus cereus

Les souches bactériennes stockées sur gélose, inclinée à 4°C, ont été revivifiées par des repiquages sur le milieu Luria-Bertani(LB) et incubées à 37°C pendant 24 heures.

III.1.2.Les Produits testés :

Les dérivés de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine1,4(2H,3H)dithione et de la 7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(4H)-one qui ont été testés sont présentés respectivement dans les tableaux 12 et 13.

III.1.3.Préparation de l'inoculum

A partir d'une culture pure de 24 heures sur le milieu gélosé LB, quelques colonies ont été prélevées à l'aide d'une anse stérile, puis le contenu de l'anse a été transféré dans 10 ml d'eau stérile et la suspension bactérienne a été homogénéisée à l'aide du vortex. L'opacité de cette suspension doit être équivalente à 0.5 Mc Farland ou à une densité optique comprise entre 0.08 et 0.10 lue à une longueur d'onde de 625 nm qui correspond à 10⁶ UFC/ml.

Les dérivés de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine ont été testés sont représentés dans les tableaux 12 et 13.

Tableau 12: les dérivés de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione

Référence	Désignation	Structure
1	7-bromo pyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazine-1,4(2H,3H) dithione	
2	7-bromo-2,3-bis(benzylsulfanyl)pyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazine	
3	7-bromo-2,3-bis (méthylsulfanyl)pyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazine	
4	7-bromo-2, 3-bis(allylsulfanyl)pyrido[2,3- <i>b</i>] pyrazine	
5	7-bromo-2, 3-bis[(prop-2-yn-1-yl)sulfanyl] pyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazine	
6	2,3-bis((3-((pyridin-3-yl)methyl)-3H-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio)-7-bromopyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazine	

Tableau 13: les dérivés de la 7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(4H)-one

Référence	Désignation	Structure
7	7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxopyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-3(4H)-one	
8	7-bromo-4-ethyl-2-(ethylthio)pyrido[3,2- <i>b</i>]pyrazin-3(4H)-one	
9	7-bromo-4-butyl-2-(butylthio)pyrido[3,2- <i>b</i>]pyrazin-3(4H)-one	
10	7-bromo-(4-éthyl-2-(éthylthio)pyrido[3,2- <i>b</i>]pyrazine-3(4H)one)acétate	
11	4-allyl-2-(allylthio)-7-bromopyrido[3,2- <i>b</i>]pyrazin-3(4H)-one	
12	7-bromo-4-(prop-2-ynyl)-2-(prop-2-ynylthio)pyrido[3,2- <i>b</i>]pyrazin-3(4H)-one	

III.2. Détermination de la concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

La CMI représente la plus faible concentration qui inhibe complètement la croissance des microorganismes. Les valeurs de la CMI ont été déterminées dans une microplaque à 96 puits en utilisant la méthode de micro-dilution selon Chraïbi et al [28]. Tout d'abord, le produit a été préparé dans le DMSO à 10%, ensuite la dilution en série de tous les produits testés préparés dans le milieu Mueller Hinton Broth (MHB) à des concentrations variant entre 5mg/ml et 0.0025mg/ml. Le 12^{ème} puits a été considéré comme un contrôle de la croissance (contrôle de la dose libre), ensuite 50µl d'inoculum bactérien ont été ajoutés à chaque puits à une concentration finale de 10⁶ CFU/ml. Après incubation à 37°C pendant 24h, 10µl de rézasurine ont été ajoutés à chaque puits comme indicateur de croissance bactérienne qui a été révélée par le changement de coloration du violet au rose [29].

III.3. Résultats et discussion

Les résultats des différents tests effectués sont regroupés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 14: les résultats de l'activité antibactérienne de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione **1**

Concentration en mg/ml	5	2.5	1.25	0.625	0.312	0.15	0.07	0.03	0.01	0.005	0.0025
<i>S.aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>B.cereus</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>E.coli</i>	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>S.typhi</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

(-) : Inhibition

(+) : Pas d'inhibition

Tableau 15: les résultats de l'activité antibactérienne de la 7-bromo-2,3-bis(méthylthio)pyrido[2,3-*b*]pyrazine **2**

Concentration en mg/ml	5	2.5	1.25	0.625	0.312	0.15	0.07	0.03	0.01	0.005	0.0025
<i>S.aureus</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>B.cereus</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>E.coli</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>S.typhi</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tableau 16: les résultats de l'activité antibactérienne de la 2,3-bis(benzylthio)-7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine 3

Concentration en mg/ml	5	2.5	1.25	0.625	0.312	0.15	0.07	0.03	0.01	0.005	0.0025
<i>S.aureus</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>B.cereus</i>	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>E.coli</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>S.typhi</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tableau 17: les résultats de l'activité antibactérienne de la 2,3-bis(allylthio)-7bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine 4

Concentration en mg/ml	5	2.5	1.25	0.625	0.312	0.15	0.07	0.03	0.01	0.005	0.0025
<i>S.aureus</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>B.cereus</i>	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
<i>E.coli</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>S.typhi</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tableau 18: les résultats de l'activité antibactérienne de la 7-bromo-2,3-bis(prop-2-ynylthio)pyrido[2,3-*b*]pyrazine 5

Concentration en mg/ml	5	2.5	1.25	0.625	0.312	0.15	0.07	0.03	0.01	0.005	0.0025
<i>S.aureus</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>B.cereus</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>E.coli</i>	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>S.typhi</i>	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Les résultats de l'activité antibactérienne, des cinq produits synthétisés évalués contre *Escherchia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus cereus* ont permis de résumer la CMI dans le tableau 19.

Tableau 19: les résultats de la concentration Minimale Inhibitrice

Produits	Concentration minimale inhibitrice en mg/ml			
	<i>S.aureus</i>	<i>B.cereus</i>	<i>E.coli</i>	<i>S.typhi</i>
<u>1</u>	0.07	0.07	0.625	1.25
<u>2</u>	1.25	1.25	5	5
<u>3</u>	1.25	2.5	-	5
<u>4</u>	1.25	0.15	-	-
<u>5</u>	1.25	1.25	2.5	2.5

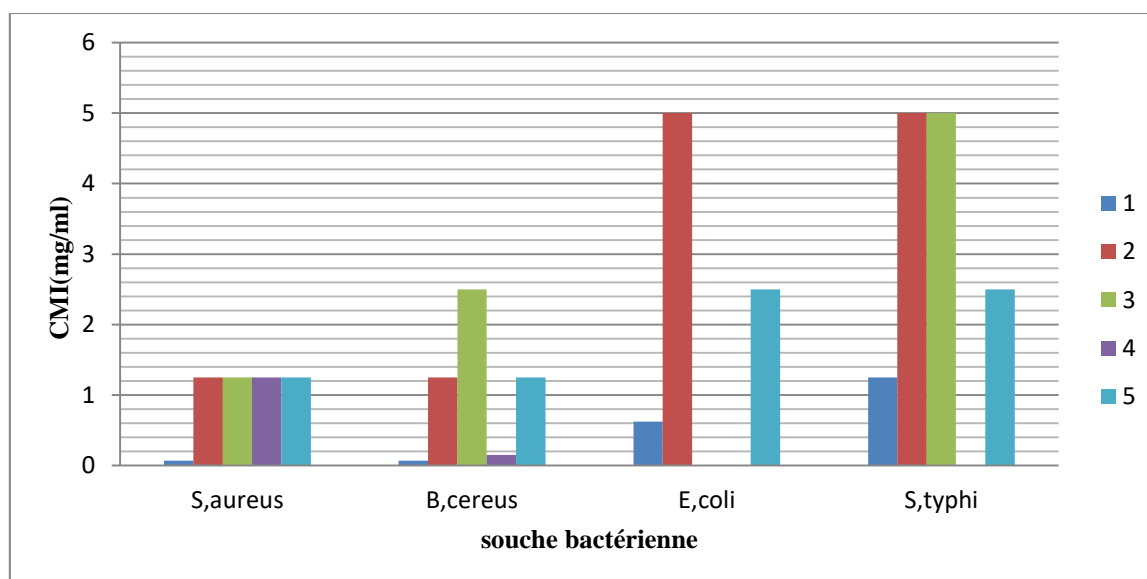


Figure 72: Représentation graphique des CMI des différents produits vis-à-vis des quatre souches *S.aureus*, *B.cereus*, *E.coli* et *S.typhi*

On peut remarquer dans cette étude, que les produits utilisés ont présenté un effet antibactérien. En effet, l'activité antibactérienne testée in vitro par la technique de la microdilution a montré que les composés présentaient un effet antimicrobien contre les souches Gram négatif et Gram positif à l'exception du composé 4 pour lequel aucune activité n'a été observé sur *E.coli* ni *S.typhi*.

Bacillus cereus et *S.aureus* ont présenté une grande sensibilité vis-à-vis du composé 1, ils ont été inhibés avec une faible concentration de 0.07 mg/ml, alors qu'une concentration de 0.625 mg/ml peut arrêter la croissance de la souche *E.coli* et pour *S.typhi*, la concentration de 1.25 mg/ml est exigée. Cependant, *S.aureus* a résisté jusqu'à de la concentration 1.25 mg/ml à des produits 2, 3, 4, 5. Ainsi, le composé 4 avec une concentration de 0.15 mg/ml a exercé un puissant effet sur la souche *B.cereus*. Les produits 2, 5 ont un faible effet inhibiteur sur la croissance des souches *E.coli* et *S.typhi* avec des valeurs de CMI de 2.5 mg/ml et 5 mg/ml

respectivement. En outre, pour le produit synthétisé **3**, la concentration de 2.5 mg/ml est nécessaire pour inhiber la croissance de *S.aureus*.

Tableau 20: les résultats de la concentration Minimale Inhibitrice

Produit testé	Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) (mg/ml)	
	<i>S.aureus</i>	<i>S.typhi</i>
6	1.25	5

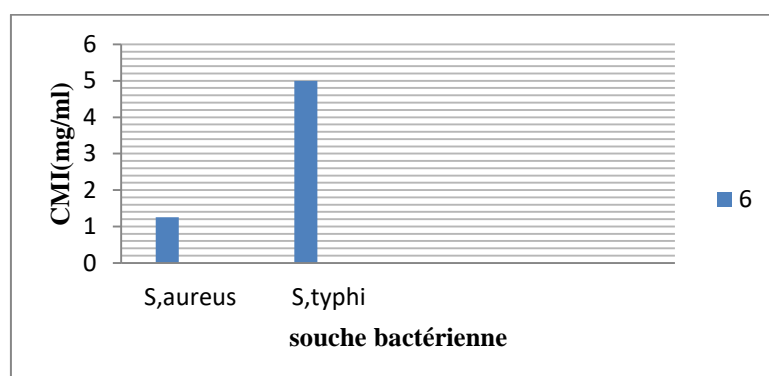


Figure 73: Representation graphique des CMI de la 2,3-bis((3-((pyridin-3-yl)methyl)-3H-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio)-7-bromopyrido[2,3-b]pyrazine vis-à-vis de deux souches *S.aureus* et *S.typhi*

On peut également noter, que *S.aureus* a été inhibé à une concentration de 1.25 mg/ml du composé **6**, ainsi que *S.typhi* à une grande concentration de 5mg/ml, reflétant ainsi un faible effet antimicrobien.

Les résultats de l'activité antibactérienne, des six produits synthétisés de dérivés de la 7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxopyrido[2,3-b]pyrazin-3(4H)-one évalués contre *S.aureus* et *S.typhi* sont résumés sous forme de valeurs de la CMI dans le tableau 21.

Tableau 21: les résultats de la concentration Minimale Inhibitrice des produits

Produit testés	Souches bactériennes (mg/ml)	
	<i>S.aureus</i>	<i>S.typhi</i>
7	1.25	1.25
8	5	5
9	2.5	5
10	5	10
11	1.25	2.25
12	2.5	5

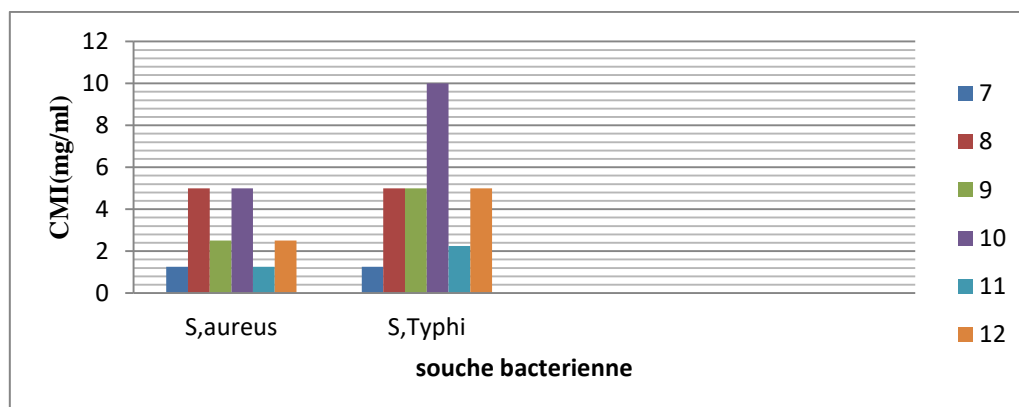


Figure 74: Représentation graphique des CMI de deux souches *S.aureus* et *S.typhi* vis à vis des différents produits

On peut observer que les produits synthétisés ont donné un effet bactériostatique sur *S.aureus* et *S.typhi*. La plus faible valeur de CMI notée de la molécule **7** est 1.25 mg/ml vis-à-vis *S.aureus* et *S.typhi*, et pour les produits **9**, **12** de 2.5 mg/ml, alors que les produits **8** et **10** la CMI est de 5mg/ml par la souche *S.aureus*.

Les différents produits testés ont révélé un faible pouvoir antimicrobien contre *S.typhi* avec des valeurs de CMI variant entre 2.25 mg/ml et 10 mg/ml.

La présente étude a permis de déterminer la concentration d'inhibition minimale de quelques dérivés de la pyrido[2,3-*b*]pyraïne. En effet, les résultats de CMI indiquent que les produits éliminent les souches bactériennes, et donc ont des effets bactéricides. Les différents composés testés étaient très efficaces contre les bactéries Gram positives à savoir *S.aureus* et *B.cereus*.

Dans la première série de dérivé de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-1,4(2H,3H)dithione, la présence du groupement thionyle sur la structure **1** est certainement à la base de l'inhibition de la croissance bactérienne, contrairement aux produits **2**, **3**, **4** et **5** ayant des différents agents d'alkylants et présentant une faible activité. Dans la littérature les produits soufrés comme les dérivés thiosemicarbazone possèdent diverses activités biologiques, notamment des activités antimicrobiennes in vitro contre les souches de bactéries Gram positives (*B.subtilis*, *S.aureus* et *S.epidermidis*) et les souches Gram négatives (*Enterobacter spp*, *E. coli*, *P. aeruginosa* et *K. pneumonia*), ainsi que des activités antioxydantes in vivo ^[30] alors que d'autres produits comme thiobenzodiazépine ont une activité antitumorale ^[31].

On peut présenter que tous les produits synthétisés ont montré un effet antibactérien important à l'exception des produits **3** et **4** sélectifs vis-à-vis des bactéries gram-positives notamment

pour le produit **3**. En effet, le produits **1** a démontré un fort effet d'inhibiteur contre toutes les bactéries Gram-positives, en particulier *Bacillus cereus* et *S.aureus* inhibés par une très faible concentration de 0.078 mg/ml. En outre, pour le produit synthétisé **4**, la concentration de 1.25mg/ml est nécessaire pour inhiber la croissance de *S.aureus*.

Concernant les bactéries à Gram négatif, les souches *E. coli* et *S. typhi* sont sensibles au produit **1** avec une concentration inhibitrice minimale de (0.625 et 1.25mg/ml), ainsi que le produit **5** qui a été capable d'inhiber, mais à une concentration de 1.25 mg/ml pour les bactéries Gram positives et 2.5 mg/ml pour les bactéries Gram négatives.

Dans notre étude, tous les produits (**2 -5**) portant des chaînes latérales différentes (alkyle ou aryle) sur les positions 2 et 3 présentaient un effet antibactérien moyen avec des valeurs de comprises entre 1.5 et 5 mg/ml. De plus, l'activité la plus puissante a été obtenue avec le composé **1** (2,3-dithione) qui présente deux groupes thione sur la fraction hétérocyclique. Cependant, *S.aureus* et *S.typhi* ont résisté jusqu'à des concentrations respectivement de 1.25 mg/ml et 5mg/ml du composé **6**. Ces résultats indiquent que les bactéries Gram-positives sont généralement plus sensibles que les bactéries Gram-négatives, cette observation pourrait être due à la capacité de pénétration des produits synthétisés dans la cellule, et plus précisément à la composition de leur membrane cellulaire [32]. Nous avons démontré que le produit **1** synthétisé est capable d'inhiber la croissance d'un large spectre de souches microbiennes avec une puissante activité antimicrobienne, par conséquent cette molécule peut être un agent prometteur pour contrôler la croissance microbienne.

Dans la deuxième série, les résultats de CMI signifient que les composés dérivés de la 7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxypyrido[2,3-b]pyrazin-3(4H)-one ont des effets bactériostatiques. Plusieurs études ont découverts que les dérivés pyrido[2,3-b]pyrazines présentent une activité antibactérienne contre différentes souches bactériennes comme *E.coli*, *S.aureus*, *S.typhi*, *E.faecalis*, *S.typhimurium*, *P.aeruginosa*, *B.subtilis*, *P.mirabillis*, *S.flexneri* [33].

Les deux groupements existant, la thiolamide et le fonction carbonyle, rendent le produit **7**, à la concentration de 1.25 mg/ml efficace pour arrêter la croissance de *S.aureus* et *S.typhi*.

La présence de deux sites soufrés dans le produit **1**, représente une meilleure activité contre la plupart des microorganismes testés, par contre la présence des produits monosoufrés conduit à une diminution de l'activité ce qui accord par d'autre études [34, 35,36]. Dans cette série (tableau 22), la présence du groupe ester éthylique dans le produit **10** provoque une faible d'activité contre les deux souches *S.aureus*, *S.typhi*. Tous les produits disubstitués avec des chaînes

carbonés, les dipolarophiles et les aryles ont présentés une faible activité antibactérienne par rapport au motif du produit testé [37,38].

Bien qu'on ait trouvé une activité antibactérienne, on doit s'assurer des résultats pour les autres types des bactéries et confirmer cette activité d'une part et évaluer de leur toxicité d'autre part.

Conclusion

Dans cette partie, Nous avons déterminé la concentration minimale inhibitrice des produits testés, et nous avons montré que la fraction pyrido[2,3-*b*]pyrazine peut conduire à des agents antibactériens prometteurs, ainsi la présence de la fonction thione semble nécessaire pour inhiber la croissance des bactéries. De plus, les chaînes latérales alkylés et arylés ont diminué l'effet antibactérien.

Les composés testés présentaient un effet antimicrobien contre toutes les souches à l'exception du composé **4** qui n'avait aucune activité contre les souches Gram négatives. Les résultats obtenus, montrent que le produit 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-1,4(2H,3H) dithione **1** présente, in vitro une activité inhibitrice importante sur les quatre bactéries testés. L'action des produits sur les bactéries gram positives se sont révélés plus sensibles que les bactéries Gram négatives.

Références

- [1] P.J.Houghton, *Traditional plant medicines as a source of new drugs In: Evans WC, editor. Trease and Evans' pharmacognosy. 16th ed. Edinburgh, UK: Elsevier, 62-74(2009)*
- [2] I.Chopra, *The 2012 Garrod Lecture: discovery of antibacterial drugs in the 21st century. J Antimicrob Chemother, 68, 496–505(2013)*
- [3] O.Genilloud, *Current challenges in the discovery of novel antibacterials from microbial natural products. Recent Pat Antiinfect Drug Discov, 7,189-204(2012)*
- [4] T.P.T. Cushnie, B. Cushnie, A. J. Lamb. *International Journal of Antimicrobial Agent(2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.06.001>*
- [5] (a) L.Pasteur, J.Joubert, “Charbon et septicémie” *Les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences,(85) 101-105(1877)*; (b) E.Duchesne, “Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes; antagonisme entre les moisissures et les microbes”, *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon. France. Thèse de doctorat,64 (1897)*; (c) A.Fleming, *British Journal of Experimental Pathology.10, 229-236(1929)*; (d) R.Rosset, “Pasteur et les vétérinaires” *Bulletin de la société Française d'histoire de la Médecine et des Sciences Vétérinaires, 2,1-25(2003)*, Housse BOULEBD « Synthèse, caractérisation et évaluation biologique de nouveaux dérivés poly-hétérocycliques à base d'imidazole » *Faculté des Sciences Exactes, Algérie, thèse de doctorat, 198(2016)*
- [6] (a) R.Di Santo, R.Costi, M.Forte, C.Galeffi, *Arkivok, 181-195(2004)*; (b) J.Velker, J.P. Roblin, A.Neels, H.Stoeckli-Evans, F.G.Klaerner, J.S.Gehrke, R.Neier, Synlett, 925-929(1999)
- [7] Organisation mondiale de la Santé. *Antimicrobial Resistance:Global Report on Surveillance (2014)*
- [8] <https://www.turbosquid.com/3d-models/flagella-chromosome-cell-3d-model/279897>
- [9] H. Bremer et P.P. Dennis, F.C. Neidhardt, R. Curtiss, J.L. Ingraham, E.C.C. Lin, K.B. Low, B. Magasanik, W.S. Reznikoff, M. Riley, M. Schaechter et H.E. Umbarger, *Escherichia coli and Salmonella Typhimurium Cellular and Molecular Biology, Washington, DC, ASM Press,1553-1569(1996)*
- [10] <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/07/180726162800.htm>
- [11] R.L.Danner, C.Natanson, Endotoxin: a mediator of and potential therapeutic target for septic shock, in: J.Moss, B.1ulewski, M.Vaughan, A.T.Tu, (Eds.) *Bacterial toxins and virulence factors in disease, Marcel Dekker, New York, 589-614(1995)*

- [12] Tuin, Annemarie, et al. *American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2005, 290, 377-385. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*(2006). *American Physiological Society*(2007)
- [13] Slauch, James, et al. *Infection and Immunity*, **63**, 2, 437-441(1995) *Infection and Immunity*. *American Society for Microbiology* (2007)
- [16] https://fr.123rf.com/photo_73371678_bact%C3%A9ries-staphylococcus-aureus-mrsa-isol%C3%A9-sur-fond-blanc-illustration-3d.html
- [17] G.Y.Liu, A.Essex, J.T.Buchanan, et al. *Journal of Experimental Medicine*, **202**(2)209-215(2005)
- [18] J.Deval et Atlang in Daguet. *GL Examen de laboratoire et Technique de bactériologie*. (1971)
- [19]-https://www.123rf.com/photo_76614911_bacillus-cereus-bacteria-illustration.html
- [20] P.R.Murray, E.J.Baron, J.H.Jorgensen, M.L.Landry et M.A. Pfaller, (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology* (ed 9th) *American Society of Microbiology Press* (2007)
- [21] N.A.Logan et M.Rodriguez-Diaz, *Bacillus* spp. and Related Genera. In S. H. Gillespie et P.M.Hawkey (Eds.), *Principles and Practice of Clinical Bacteriology* (2nd ed.,). West Sussex, England, UK: John Wiley and Sons Ltd. 139-158(2006)
- [22] R.Laxminarayan, A.Duse, C.Wattal, A.K.M.Zaidi, H.F.L.Wertheim, N.Sumpradit, et al. *Antibiotic resistance the need for global solutions*. *Lancet Infect Dis* **13**, 1057–98(2013)
- [23] I.M.Gould, Antibiotic resistance: understanding how to control it. *Int J Antimi-crob Agents*, **40**, 193–5(2012)
- [24] World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. Geneva, Switzerland: WHO; 2012
- [25] C.f.D.C.a.Prevention, 'Antibiotic resistance threats in the United States' (2013) [http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/\(2014\)](http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/(2014))
- [26] L.S.Garcia, *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 3rd Edition (2010), 10.1128/9781555817435.ch5.2
- [27] G.O.Onawunmi, Evaluation of the antimicrobial activity of citral. *Lett Appl Microbiol*, **9** 105–108(1989)
- [28] M.Chraibi, K.F.Benbrahim, D.Ou-yahyia, M.Balouiri et A.Farah, A. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **8** (9) 116-119(2016)
- [29] T.Haloui, A.Farah, M.Balouiri, M.Chraibi, M.Fadil, K.Benbrahim, A.Alaoui. *J Appl Pharm Sci*, **5**, 50–53(2015)

- [30] G. Martelli, D. Giacomini. *European Journal of Medicinal*(2018), Doi: Chemistry 10.1016/j.ejmech.2018.09.009
- [31] Z. Guo, C. Zhuang, L. Zhu, Y. Zhang, J. Yao, G. Dong, S. Wang, Y. Liu, H. Chen, C. Sheng, Z. Miao, W. Zhang. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **56**, 10-16(2012)
- [32] M.Mahboubi, G.Haghi, Antimicrobial activity and chemical composition of Mentha pulegium L. essential oil. *J Ethnopharmacol*, 119,325–7(2008)
- [33] J. J. Morales-Castellanos, K. Ramírez-Hernández, N. S. Gómez-Flores, O. R. Rodas-Suárez et J. Peralta-Cruz. *Molécules*, **17**, 5164-5176(2012)
- [34] N.H.Hafez, H.A.R. Hussein, A.B.A. El-Gazzar. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 4026-4034(2010)
- [35] M. A. Ganim, M. C. Baloglu, A. Aygun, Y. C. Altunoglu, H. S. Sayiner, F. Kandemirli, F. Sen,(2018) doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.09.084
- [36] M. Imber, A. J. Pietrzyk-Brzezinska, H. Antelmann, (2018).<https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.08.017>
- [37] H.Koga, A.Itoh, S.Murayama, S.Suzue, T.Irikura, *J. Med. Chem.*, **23**,1358-1363(1980)
- [38] J.Bompart, L.Giral, G.Malicorne et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **23**, 457-464(1988)

Chapitre V

Etude du pouvoir inhibiteur de corrosion de
différents du système hétérocyclique sur
l'acier doux dans HCl 1M

I.Introduction

La corrosion est une altération d'un matériau par son environnement entraînant ainsi sa dégradation ou la réduction de ses propriétés. Cette dégradation cause un problème majeur, elle conduit à des fermetures d'usine, gaspillage de ressources précieuses, ainsi qu'un entretien coûteux. Elle peut même causer des accidents graves et contribuer à la pollution de l'environnement naturel. Pour réduire l'impact de corrosion et limiter la détérioration des métaux, l'utilisation des inhibiteurs de corrosion s'avère indispensable.

Les inhibiteurs sont des substances qui retardent la vitesse de corrosion des métaux ^[1] et diminuent ainsi l'agressivité du milieu. Leur mode d'action est fonction de leur nature chimique et de leur caractère physique. Ils sont utilisés pour réduire la dissolution et l'accumulation du métal dans les bains de décapage. La protection contre la corrosion de l'acier est une préoccupation importante chez les spécialistes de la corrosion et du matériel. Les solutions acides sont essentiellement utilisées dans les industries de finition des métaux, l'acidification des puits de pétrole, le nettoyage des chaudières et des échangeurs de chaleur [2,3,4,5].

Les inhibiteurs organiques contenant des hétéroatomes ^[6,7,8,9,10] (O, N, S et P) ont les plus grande efficacité qui dépend largement de son adsorption sur la surface métallique ^[11,12]. Ils possèdent au moins un centre actif susceptible d'échanger des électrons avec le métal, les groupes fonctionnels usuels, permettant leur fixation sur le métal, sont le radical amine(-NH₂); le radical mercapto(-SH); le radical hydroxyle(-OH) et le radical carboxyle(-COOH), aussi que la structure électronique des molécules ^[13,14].

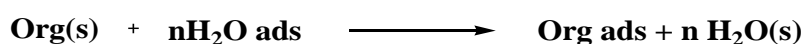
Dans ce chapitre de notre mémoire, nous nous sommes intéressées à l'étude de l'effet inhibiteur de nouveaux composés synthétisés à base de la 6-bromo-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3H)-one ; 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione et de la benzodiazépine-1,5-dione, sur la corrosion de l'acier en milieu acide chlorhydrique 1M. Nous avons réalisé l'étude gravimétrique, l'étude électrochimique et l'analyse de la surface métallique traitée par microscopie électronique à balayage (MEB), afin de qualifier ces molécules hétérocycliques comme des inhibiteurs de corrosion de l'acier doux en milieu acide.

II. Généralités sur l'inhibition de la corrosion et méthodes d'évaluation du pouvoir inhibiteur

La pluparts des pays industrialisés sont plus intéressés à explorer les inhibiteurs de la corrosion les plus efficaces, représentant 3 à 4% du produit national brut ^[15]. Ce chiffre prend en compte, les pertes directes (remplacement des matériaux corrodés); les pertes indirectes (réparations, pertes de production), les mesures de protection (utilisation des matériaux plus chers et résistants à la corrosion). Les méthodes de protection utilisent des composés organiques à faible concentration qui peuvent diminuer le processus de corrosion, et doivent être stable à température utilisée et aussi stable en présence des milieux acides.

L'inhibition en milieu acide :

Les inhibiteurs organiques sont les plus utilisés dans les milieux acides, ces molécules agissent par adsorption à la surface des métaux. L'adsorption se fait par le remplacement des molécules d'eau (polaires) adsorbées sur la surface métallique par les substances organiques ^[16], cette réaction est déterminée par la relation suivante :



' n ' étant le nombre de molécules d'eau déplacées à partir de la surface pour chaque molécule organique adsorbée. On peut concevoir l'action de l'inhibiteur comme l'interposition d'une barrière entre le métal et le milieu corrosif, ce mécanisme d'action de l'inhibiteur intervient entre le métal et le milieu corrosif. Ce mécanisme d'action peut être considéré sous deux aspects d'adsorption qui sont influencés par la nature et la charge du métal, la structure chimique du produit et le type d'électrolyte ^[17].

III. Les types d'adsorption :

Pour les composés organiques, il existe deux types d'interaction à savoir l'adsorption physique et la chimisorption ^[18].

III.1. L'adsorption physique

C'est une interaction électrostatique entre les ions ou les dipôles des molécules organiques et la surface du métal. La charge du métal est définie par la position du potentiel de corrosion de ce métal par rapport à son potentiel de charge nulle E_0 ^[19]. Lorsque le potentiel de corrosion de ce métal à une valeur inférieure à E_0 , l'adsorption des cations est favorisée.

III.2.L'adsorption chimique

La chimisorption est un phénomène irréversible pour chaque métal. Elle dépend de la température et est caractérisé par une énergie d'activation. Pour l'inhibiteur organique, le transfert d'électrons se fait par l'intermédiaire des orbitales ayant des électrons faiblement liés. Par ailleurs, la présence des hétéroatomes contient des paires libres d'électrons.

III.3.Les différentes caractéristiques de chaque adsorption

a) Les caractéristiques d'adsorption physique :

- Force électrostatique
- Il n'y a pas de contact direct inhibiteur-métal (une couche intermédiaire de molécules d'eau reste présente).
- L'énergie d'activation du processus est faible, le processus est pratiquement indépendant de la température.
- L'adsorption ne dépend pas de la nature du métal, seulement de la charge portée par le métal.

b) Les caractéristiques d'adsorption chimique :

- La liaison de coordination (recouvrement des charges ou transfert des charges entre métal et molécule).
- Il ya contact direct inhibiteur-surface métallique.
- L'énergie d'activation du processus est élevée et le processus est en principe favorisé par une élévation de température.
- L'adsorption dépend de la nature du métal, elle est favorisée par un métal ayant des orbitales électroniques vacantes et de faible énergie.

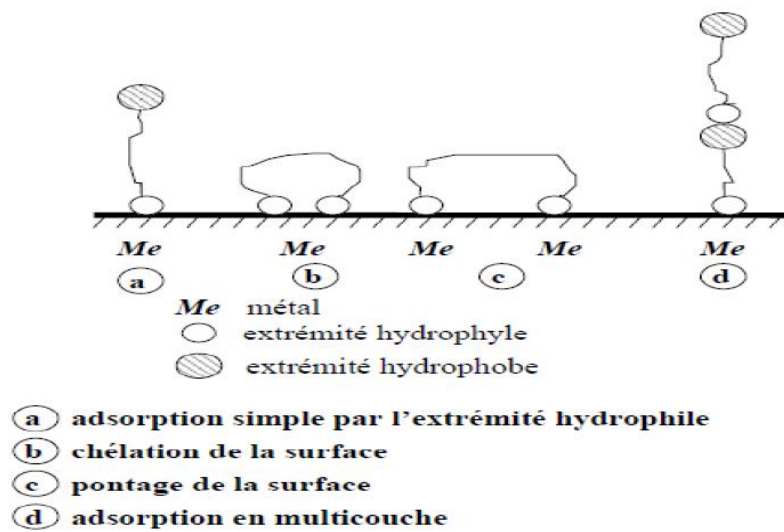


Figure 75: représentation schématique des modes d'adsorption de molécule organique inhibitrice sur une surface métallique

IV. Les méthodes d'appréciation de l'efficacité des inhibiteurs

Les méthodes d'étude des inhibiteurs de corrosion consistent à évaluer l'efficacité des inhibiteurs utilisés pour diminuer la vitesse de corrosion des métaux.

Les méthodes les plus employées sont les méthodes gravimétriques et les méthodes électrochimiques.

IV.1. la méthode gravimétrique

C'est une méthode qui consiste à mesurer la perte de masse que subit un métal en contact avec un milieu agressif pendant un temps d'immersion bien déterminé. La vitesse de corrosion (w) relative à cette attaque est donnée par la relation suivante :

$$(1) \frac{P_i - P_f}{(S \times t)} = w$$

P_i : la masse initiale du métal en (mg)

P_f : la masse finale après immersion en (mg)

S : la surface du métal en (cm²)

t : le temps d'immersion en (h)

L'efficacité d'inhibitrice (E_w) d'une molécule organique est calculée selon l'équation ci-dessous :

$$(2) \frac{(W - W_{inh}) \times 100}{W} = Ew(\%)$$

w et w_{inh} sont respectivement les vitesses de corrosion en absence et en présence de l'inhibiteur.

IV.2. Les méthodes électrochimiques :

Les mesures électrochimiques constituent une technique plus complète puis elle explique la base du phénomène de corrosion de l'interface métal-solution. On distingue deux techniques, comme technique stationnaire et transitoire.

IV.2.1. Technique stationnaire : courbe de polarisation

La courbe de polarisation de l'interface métal-solution est une caractéristique fondamentale de la cinétique électrochimique, mais ne décrit que l'étape la plus lente du processus globale à l'interface électrochimique. Pour tracer une courbe de polarisation potentiostatique, on dispose d'un appareillage constitué de trois électrodes reliées à un potentiostat. Les électrodes utilisées sont une électrode de référence au calomel saturé, une électrode de travail en acier et une contre électrode en platine. On mesure le courant stationnaire installé après un certain temps dans le circuit électrique entre cette électrode de travail et une contre-électrode (figure 76).

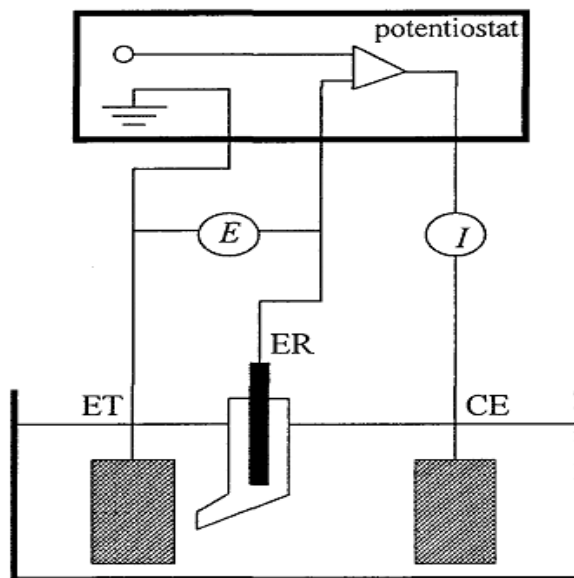


Figure 76: dispositif de mesure d'une courbe de polarisation potentiostatique ET: électrode de travail, ER: électrode de référence, CE: contre électrode

En général, cette technique permet de déterminer les paramètres électrochimiques d'un métal plongé dans un électrolyte à savoir la vitesse de corrosion, le potentiel de corrosion, et les pentes de Tafel,...

Lorsque technique est efficace, à un électrolyte, il se traduit par une modification de l'allure des courbes $E=f(\text{Log } I)$. On peut donc déterminer, par cette méthode, les densités de courant de la corrosion.

Les densités de courant de la corrosion sont évaluées par extrapolation des droites de Tafel cathodiques et anodique au potentiel de corrosion en circuit ouvert. L'efficacité d'inhibition a été calculée en utilisant l'expression :

$$(1) \frac{(I_{corr} - I_{inh}) \times 100}{I_{corr}} = Ep\%$$

Avec I_{corr} et I_{inh} sont respectivement les densités du courant de corrosion en absence et en présence de l'inhibiteur.

Plusieurs techniques de lutte contre la corrosion peuvent être employées. Parmi ces techniques, on cite l'inhibition de la corrosion par les inhibiteurs organiques, qui sont principalement des substances contenant des groupements polaires ou des liaisons insaturées, leur permettant ainsi de s'adsorber à la surface du métal et de le protéger du milieu corrosif environnant.

IV.2.2.Méthode transitoire

Cette technique permet la détermination de la vitesse de corrosion, la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS) permet aussi l'évaluation du taux d'inhibition et l'étude des mécanismes réactionnels à l'interface électrochimique.

Cette méthode d'impédancemétrie justifie la mesure de l'électrode face à une modulation sinusoïdale de faible amplitude du potentiel en fonction de la fréquence. Des travaux montrent que la (EIS) est susceptible d'identifier les étapes élémentaires intervenant dans le processus globale se déroulant à l'interface métal/solution, aussi employée dans plusieurs domaines comme la photo électrochimie, l'interface semi-conducteur/électrolyte et la corrosion.

IV.3. L'effet de la concentration et la température :

IV.3. 1.Influence de la concentration:

Les lois de variation de la quantité adsorbée en fonction de la concentration de l'inhibiteur en solution, pour une température bien déterminée peuvent être décrites par plusieurs isothermes d'adsorption.

IV.3.1.a. Isotherme de Langmuir

Le modèle de Langmuir suppose que la surface contient un nombre fixe de sites, chacun de ces sites ne peut adsorber qu'une seule particule, ainsi les interactions entre les particules adsorbées sont négligeables et l'énergie d'adsorption est constante [20].

L'équation de Langmuir:
$$(3) \frac{C_{inh}}{\theta} = \frac{1}{K} + C_{inh}$$

C_{inh} : concentration de l'inhibiteur

θ : le taux de recouvrement

k : le coefficient d'adsorption

IV.3.1.b. Isotherme de Temkin

C'est une loi qui suppose une décroissance linéaire de la chaleur d'adsorption en fonction du taux de recouvrement, le taux de recouvrement moyen de la surface ($0.2 < \theta < 0.8$). La décroissance linéaire peut s'expliquer sur la surface uniforme et les interactions entre les particules.

IV.3.1.c. Isotherme de Frumkin

C'est une méthode statistique qui permet de compter les interactions entre les molécules adsorbées. [21] Il est caractérisé par la relation :
$$\frac{\theta}{(1-\theta)} \exp(-f\theta) = K \cdot C$$

K : la constante d'équilibre de l'adsorption

f : le paramètre d'énergie

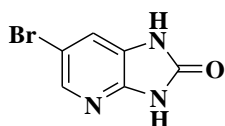
C : la concentration de l'inhibiteur

IV.3.2. Influence de la température

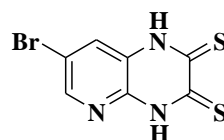
L'effet de la température est très important sur la réaction d'inhibition acide-métal est très complexe, parce que de nombreuses modifications se produisent sur la surface du métal, la désorption de l'inhibiteur et l'inhibiteur lui-même. Si la température augmente elle peut subir une décomposition dans un milieu acide [22-24].

Notre objectif consiste à l'étude de l'effet inhibiteur des différents composés hétérocycliques sur l'acier doux dans le milieu HCl 1M. Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie appliquée et Environnement (LCAE-URAC18), Faculté des Sciences, Université Mohammed I de Oujda.

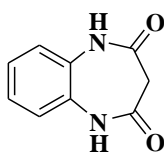
Nous avons évalué l'activité anticorrosive des différents composés organiques comme 6-bromo-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3H)-one, 7-Bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione, 1H-benzo[*b*][1,4]diazepine-2,4(3H,5H)-dione et 1,5-di(prop-2-ynyl)-1H-benzo[*b*][1,4]diazepine-2,4(3H,5H)dione, qui ont été synthétisés au laboratoire de chimie organique appliquée de la Faculté des Sciences et Technique-Fès.



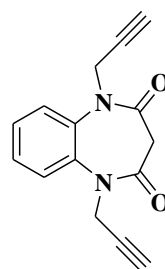
P₁: 6-bromo-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3H)-one



P₂: 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)-dithione



P₃: 1H-benzo[*b*][1,4]diazepine-2,4(3H,5H)-dione



P₄: 1,5-di(prop-2-ynyl)-1H-benzo[*b*][1,4]diazepine 2,4(3H,5H)-dione

Figure 77: les différentes structures des composés organiques

Nous avons présenté les composés organiques testés contre la corrosion de l'acier doux dans un milieu acide HCl 1M, la composition de cet acier présenté dans le tableau suivant :

Tableau 22: caractéristiques de l'acier utilisé en pourcentage massique

Element	Fe	C	P	Al	S	Si	Mn
% masse	99.21	0.21	0.05	0.01	0.05	0.38	0.05

V.1. Etude gravimétrique :

Les mesures de pertes de la masse ont été effectuées par les techniques simples. Les plaques d'acier utilisées sont sous forme rectangulaire, après polissage et rinçage par l'acétone, puis l'eau distillée et séchage, les plaques sont pesées dans une balance analytique (précision ± 0.1

mg), puis immergées dans 100ml de HCl1M avec et sans addition de différentes concentrations des composés hétérocycliques pendant une durée de 6 heures à une température de 308 k.

L'expérience a été effectuée trois fois pour calculer la perte de la masse moyenne.

$$(1) \frac{P_i - P_f}{(S \times t)} = w$$

Effet de la concentration sur l'efficacité inhibitrice

La vitesse de corrosion et l'efficacité d'inhibition des échantillons d'acier, avec ou sans addition de différentes concentrations des P₁, P₂, P₃ et P₄ entre 10⁻⁶ à 10⁻³ M dans 100ml de HCl 1M, ont été calculés selon les équations pendant 6 heures d'immersion à une température de 308K. Les mesures sont présentées dans les tableaux 23, 24, 25 et 26 suivants :

Tableau 23: résultats de l'étude gravimétrie de l'acier dans HCl 1M à 308K de différentes concentrations de la 6-bromo-1H-imidazol[4,5-*b*]pyridin-2(3H)-one

Inhibiteur	Concentration (M)	v (mg.cm ⁻² h ⁻¹)	E _w (%)
HCl	--	0.82	--
P ₁	10 ⁻⁶	0.29	65
	10 ⁻⁵	0.23	72
	10 ⁻⁴	0.11	87
	10 ⁻³	0.07	91

Tableau 24: résultats de l'étude gravimétrie de l'acier dans HCl 1M à 308K de différentes concentrations de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3-(1H,4H)dithione

Inhibiteur	Concentration (M)	v (mg.cm ⁻² h ⁻¹)	E _w (%)
HCl	--	0.82	--
P ₂	10 ⁻⁶	0.35	57
	10 ⁻⁵	0.27	67
	10 ⁻⁴	0.15	82
	10 ⁻³	0.07	91

Tableau 25: résultats de l'étude gravimétrie de l'acier dans HCl 1M à 308K de différentes concentrations de la 1H-benzo[*b*][1,4]diazepine-2,4(3H,5H)-dione

Inhibiteur	Concentration (M)	v (mg.cm ⁻² h ⁻¹)	E _w (%)
HCl	--	0.82	--
P ₃	10 ⁻⁶	0.25	70
	10 ⁻⁵	0.17	79
	10 ⁻⁴	0.13	84
	10 ⁻³	0.07	91

Tableau 26: résultats de l'étude de l'acier dans HCl 1M à 308K de différentes concentrations de la 1,5-di(pro-2-ynyl)-1H-benzo[*b*][1,4]diazepine-2,4(3H,5H)dione

Inhibiteur	Concentration(M)	v (mg.cm ⁻² h ⁻¹)	Ew(%)
HCl	--	0.82	--
P ₄	10 ⁻⁶	0.22	73
	10 ⁻⁵	0.16	80
	10 ⁻⁴	0.11	87
	10 ⁻³	0.08	90

Les résultats obtenus montrent clairement la diminution du taux de corrosion avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteurs, les valeurs élevées de l'efficacité d'inhibition à la concentration 10⁻³ d'inhibiteurs (91% pour les produits suivant : P₁, P₂, P₃ et 90% pour le produit P₄) indiquent une forte adsorption des composés organiques sur la surface de l'acier entraînant ainsi un blocage efficace de ces sites actifs. On peut citer aussi la présence des hétéroatomes sous forme de groupes fonctionnels polaires qui agissent comme des centres d'adsorption et augmentent la solubilité de l'inhibiteur. On peut conclure que les composés testés sont de bons inhibiteurs de corrosion de l'acier doux dans HCl 1M.

V.2. Etude électrochimique

L'étude électrochimique a été réalisée par un potentiostat PGZ 100 piloté par le logiciel VoltaMaster, ce potentiostat est branché à une cellule à double paroi avec trois électrodes. L'électrode de platine et l'électrode saturée au calomel(SCE) ont été utilisées comme auxiliaires et références, l'électrode de travail est le matériau utilisé pour les mesures gravimétriques. Les mesures (EIS) sont effectuées avec le système électrochimique (Tacussel), qui comprend un modèle numérique du potentiostat PGZ VoltaLab 100.

V.2.1. Les courbes de polarisation

Les données de polarisation potentiodynamique de différentes concentrations des composés P₁, P₂, P₃ et P₄ sont présentées dans les figures 78, 79, 80 et 81.

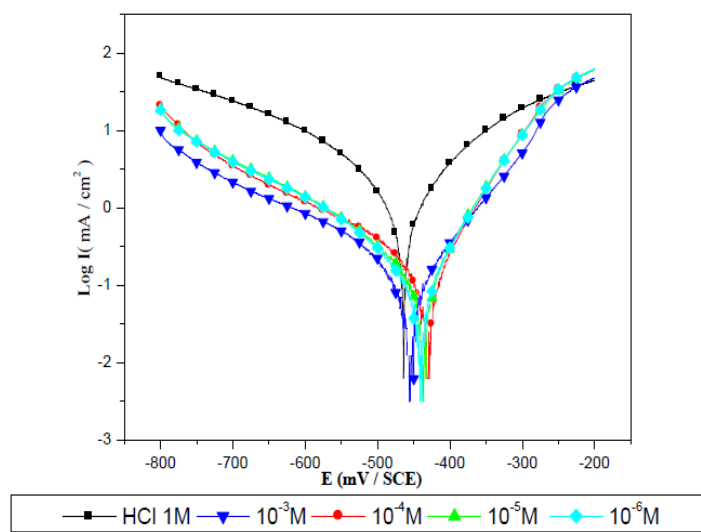


Figure 78: les courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M à différentes concentrations de la 6-bromo 1H-imidazol[4,5-*b*]pyridin-2(3H)-one

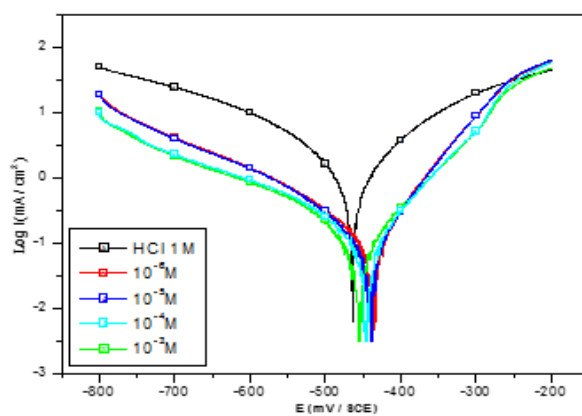


Figure 79: les courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M à différentes concentrations de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-1,4(2H,3H)dithione

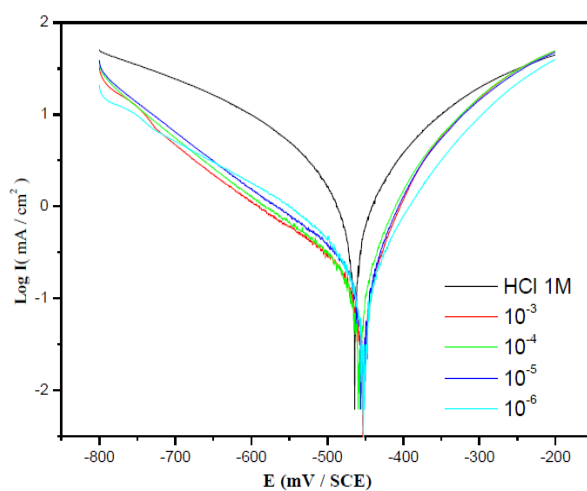


Figure 80: les courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M à différentes concentrations de la 1H-benzo[b][1,4]diazepine-2,4(3H,5H)dione

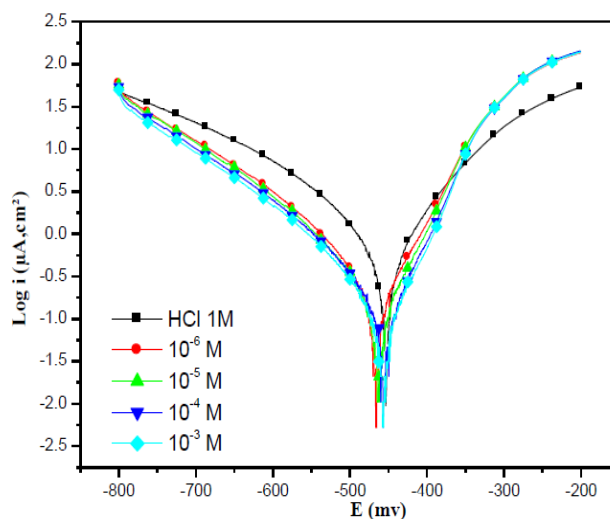


Figure 81: les courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M à différentes concentrations de la 1,5-di(pro-2-ynyl)-1Hbenzo[b][1,4]diazepine-2,4(3H,5H)dione

Les paramètres cinétiques de corrosion tels que le potentiel de corrosion (E_{corr}), la densité de courant de corrosion (I_{corr}), les pentes de Tafel cathodique (β_c) ont été calculées à partir de ces courbes de polarisation et présentées dans les tableaux 27, 28, 29 et 30.

Tableau 27: les mesures d'extrapolation de Tafel dans une solution de HCl 1M avec et sans d'inhibiteur P_1 à 308K

Inhibiteur	Concentration (M)	E_{corr} (mV/SCE)	I_{corr} ($\mu A/cm^2$)	$-\beta_c$ (mV dec-1)	E_p (%)
HCl	1	464	1386	184	--
P_1	10^{-6}	436	475	159	66
	10^{-5}	440	311	172	78
	10^{-4}	453	206	163	85
	10^{-3}	445	139	180	90

Tableau 28: les mesures d'extrapolation de Tafel dans une solution de HCl 1M avec et sans d'inhibiteur P_2 à 308K

Inhibiteur	Concentration (M)	E_{corr} (mV/SCE)	I_{corr} ($\mu A/cm^2$)	$-\beta_c$ ($\mu A/cm^2$)	E_p (%)
HCl	1	464	1386	164	-
P_2	10^{-6}	452	379	121	73
	10^{-5}	447	291	153	79
	10^{-4}	444	217	169	84
	10^{-3}	449	156	173	89

Tableau 29: les mesures d'extrapolation de Tafel dans une solution de HCl 1M avec et sans d'inhibiteur P₃ à 308K

Inhibiteur	Concentration (M)	-E _{corr} (Mv/ECS)	I _{corr} (μA/cm ²)	-β _c (mV/dec)	E _p (%)
HCl	1	465	1205	187	--
P ₃	10 ⁻⁶	451	700	179	42
	10 ⁻⁵	453	513	173	57
	10 ⁻⁴	460	302	174	75
	10 ⁻³	455	101	177	92

Tableau 30: les mesures d'extrapolation de Tafel dans une solution de HCl 1M avec et sans d'inhibiteur P₄ à 308K

Inhibiteur	Concentration (M)	E _{corr} (mV/SCE)	I _{corr} (mA cm ⁻²)	-β _c (mVdec ⁻¹)	E _p (%)
HCl	1	-464	1386	193	--
P ₄	10 ⁻⁶	-458	630	195	55
	10 ⁻⁵	-460	510	172	63
	10 ⁻⁴	-462	349	191	75
	10 ⁻³	-465	152	185	89

Les figures des droites de Tafel représentent l'acier doux dans l'acide en absence et en présence d'inhibiteur. On remarque que la densité de corrosion diminue avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteur par contre l'efficacité d'inhibiteur augmente.

La présence des inhibiteurs n'a aucune influence sur les pentes cathodiques β_c qui varient légèrement, l'addition des produits P₁, P₂, P₃ et P₄ ne fait pas le mécanisme de la réaction de décharge de protons [25,26]. L'efficacité d'inhibition augmente avec la concentration d'inhibiteurs et atteint respectivement les valeurs maximales 90%, 89%, 92% et 89% à 10⁻³ M. On peut déduire à partir des figures 78, 79, 80 et 81 que les réactions anodiques et cathodiques sont affectées par l'ajout des produits P₁, P₂, P₃ et P₄ qui ont été considéré comme des inhibiteurs de type mixte avec prédominance cathodique parce que les valeurs de β_c est presque la valeur de la solution d'acide. Le passage à des valeurs E_{corr} positives suggère que les inhibiteurs ont une influence dominante sur la réaction anodique partielle, les inhibiteurs ont agit en bloquant certains sites anodiques et cathodiques actifs du métal, leurs mécanismes de dissolution : les composés inhibent à la fois la dissolution du fer et aussi la réduction des ions H⁺. Pour les courbes anodiques, on peut voir que l'addition des inhibiteurs à une solution corrosive réduit la vitesse de dissolution du métal par rapport à la solution de HCl. D'autre part, ces résultats du tableau indiquent clairement, la diminution du courant I_{corr} avec la

croissance de la concentration des inhibiteurs, et pour cela les densités du courant indiquent que les inhibiteurs réduisent le dégagement d'hydrogène et la dissolution des inhibiteurs. Donc, les composés P₁, P₂, P₃ et P₄ peuvent être classés comme les inhibiteurs mixtes en milieu HCl 1M.

V.2.2.La spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)

Les résultats EIS ont été réalisées sur une surface d'acier doux dans une solution acide avec un potentiel de circuit ouvert à température 308 K, les figures 82, 83, 84 et 85 montrent que le diagramme de Nyquist, obtenu pour l'acier doux en absence et en présence de différentes concentrations des inhibiteurs suivants P₁, P₂, P₃ et P₄ après immersion pendant 30 min. Le diagramme de Nyquist note un demi-cercle capacitif pour les deux solutions inhibées et désinhibées, le demi-cercle déprimé dans les diagrammes est caractérisé par les électrodes solides qui présentent une dispersion de fréquence en raison de la rugosité et l'homogénéité de la surface [27,28]. Ceci explique que les composés P₁, P₂, P₃ et P₄ protègent la surface de l'acier doux contre l'attaque d'acide et cette protection augmente avec la concentration d'inhibiteur.

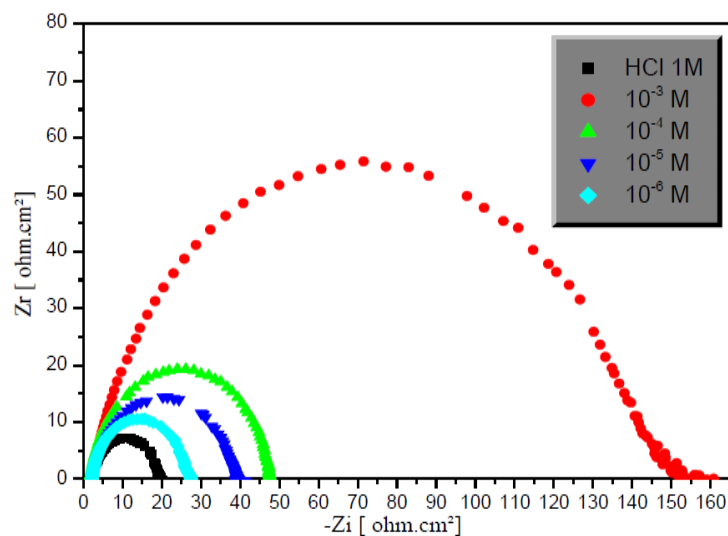


Figure 82: les traces de Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M en absence et en présence de l'inhibiteur P₁

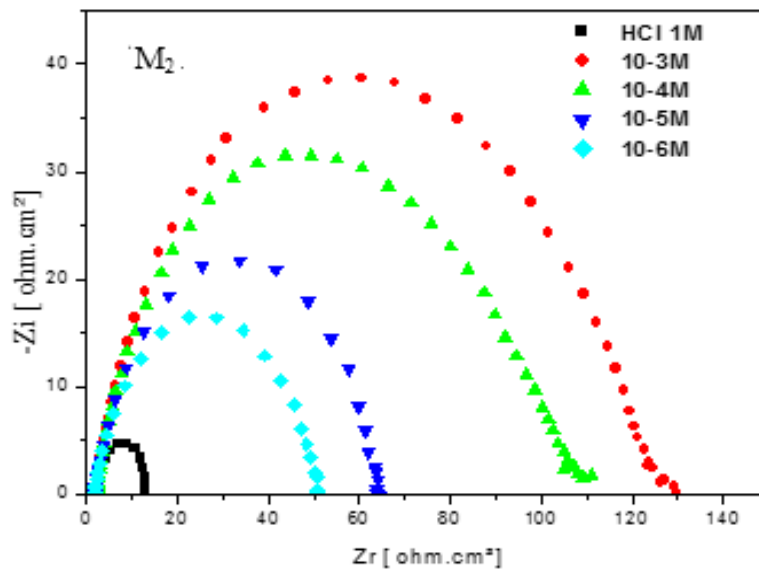


Figure 83: les traces Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M en absence et en présence de l'inhibiteur P₂

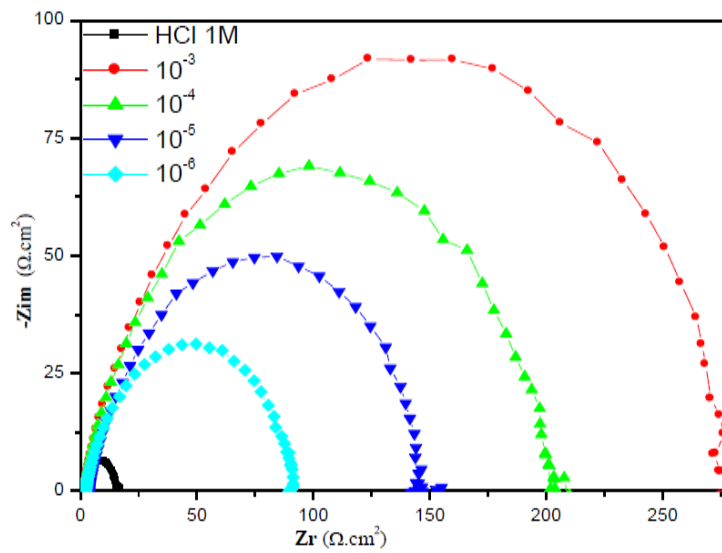


Figure 84: les traces de Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M en absence et en présence de l'inhibiteur P₃

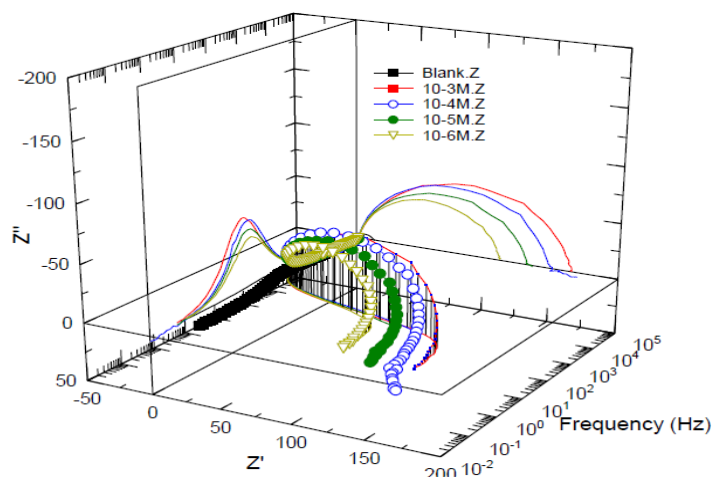


Figure 85: les traces de Nyquist de l'acier doux dans HCl 1M en absence et en présence de l'inhibiteur P₄

Les résultats électrochimiques de l'efficacité inhibitrice, pour différentes concentrations en inhibiteur, obtenus par la spectroscopie d'impédance électrochimique sont présentés dans les tableaux suivants 31, 32, 33 et 34.

Tableau 31: les paramètres d'impédance de la solution HCl 1M sans et avec des différentes concentrations de P₁ à 308K

Inhibiteur	Concentration (M)	R _{ct} (Ω cm ²)	C _{dl} (μf/cm ⁻²)	E _{EIS} (%)
HCl	1	19	200	--
P ₁	10 ⁻⁶	26	189	27
	10 ⁻⁵	39	150	51
	10 ⁻⁴	48	79	60
	10 ⁻³	150	49	87

Tableau 32: les paramètres d'impédance de la solution HCl 1M sans et avec des différentes concentrations de P₂ à 308K

Inhibiteur	Concentration (M)	R _{ct} (Ω cm ²)	C _{dl} (μf/cm ⁻²)	E _{EIS} (%)
HCl	1	10	200	-
P ₂	10 ⁻⁶	51	104	76
	10 ⁻⁵	65	93	82
	10 ⁻⁴	106	71	89
	10 ⁻³	129	65	91

Tableau 33: les paramètres d'impédance de la solution HCl 1M sans et avec des différentes concentrations de P₃ à 308K

Inhibiteur	Concentration (M)	R _{ct} (Ω cm ²)	C _{dl} (μf/cm ⁻²)	E _{EIS} (%)
HCl	1	15	200	-
P ₃	10 ⁻⁶	83	90	80
	10 ⁻⁵	133	65	87
	10 ⁻⁴	198	49	90
	10 ⁻³	274	36	93

Tableau 34: les paramètres d'impédance de la solution HCl 1M sans et avec des différentes concentrations de P₄ à 308K

Inhibiteur	Concentration (M)	R _{ct} (Ω.cm ²)	C _{dt} (F.cm ⁻²)	E _{EIS} (%)
HCl	1	14.78	7.11 E ⁻⁵	--
P ₄	10 ⁻⁶	111.42	6.29E ⁻⁵	87
	10 ⁻⁵	132.87	5.17E ⁻⁵	89
	10 ⁻⁴	153.75	4.35E ⁻⁵	90
	10 ⁻³	165.29	4.27E ⁻⁵	91

A partir des tableaux précédents, nous avons pu remarquer que les produits inhibent la corrosion de l'acier doux dans HCl 1M. Les valeurs de la résistance de transfert de charge R_{ct} deviennent plus importantes avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs par contre les valeurs des capacités de double couche C_{dl} diminuent, ce qui entraîne une augmentation de l'épaisseur de la double couche électrique due à l'adsorption des molécules inhibitrices sur la surface métallique. Les efficacités inhibitrices augmentent avec la concentration des inhibiteurs pour atteindre des valeurs maximales 87% pour P₁, 91% pour P₂, P₄ et 93% P₃ à la concentration de 10⁻³ M, les résultats obtenus à partir de l'étude électrochimique et gravimétrique sont donc en bon accord.

V.3.Etude thermodynamique :

L'isotherme d'adsorption^[31,32] donne des informations sur la nature des interactions entre les molécules et leurs interactions avec la surface et l'efficacité de l'adsorption d'inhibiteur sur la surface métallique, la meilleure ajustement était la valeur du coefficient de régression de 0.999 plus proche de l'isotherme de Langmuir, ce qui suggère que l'adsorption des inhibiteurs

P₁, P₂, P₃ et P₄ sur la surface de l'acier doux est d'adsorption de Langmuir, les points expérimentaux et la ligne de l'isotherme sont présentés graphiquement dans les figures 86, 87, 88 et 89.

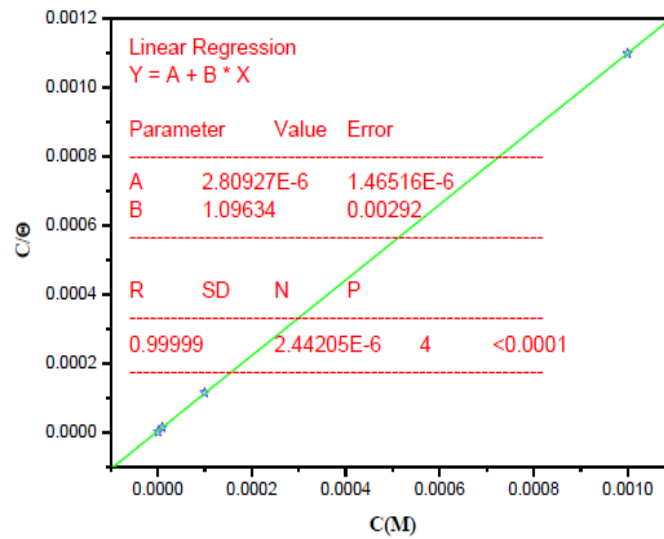


Figure 86: l'isotherme de Langmuir du composé P₁ sur la surface de l'acier doux en HCl 1M à 308K

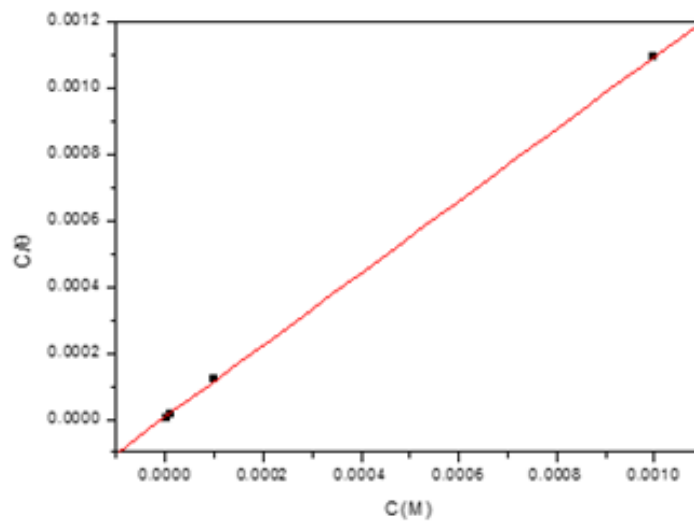


Figure 87: l'isotherme d'adsorption de Langmuir du composé P₂ sur la surface de l'acier doux en HCl 1M à 308K

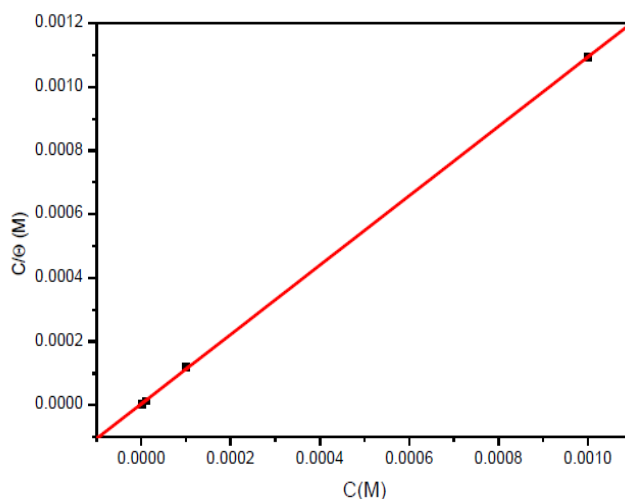


Figure 88: l'isotherme d'adsorption de Langmuir de P₃ sur la surface de l'acier doux dans HCl 1M à 308K

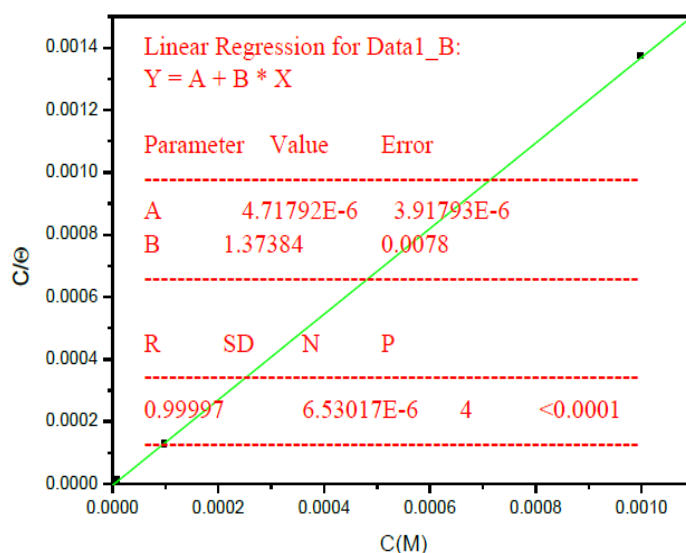


Figure 89: l'isotherme d'adsorption de Langmuir de P₄ sur la surface de l'acier doux dans HCl 1M à 308K

Les résultats des énergies d'adsorption ΔG°_{ads} des différents produits dans le tableau suivant :

Tableau 35: les énergies d'adsorption ΔG_{ads}

Inhibiteur	ΔG°_{ads} (kJ/ mol)
P ₁	-42.98
P ₂	-38,97
P ₃	-42.24
P ₄	-41.71

Les valeurs de l'énergie d'adsorption $\Delta G^{\circ}_{\text{ads}}$ vers -20KJ.mol^{-1} sont conformes à la physisorption et d'environ -40 KJ.mol^{-1} ou plus sont associés à la chimisorption ^[33], c'est l'échange de transfert d'électrons des molécules avec la surface forme une liaison covalente au métal ^[34]. Dans ce cas, les résultats de l'énergie d'adsorption dans le tableau au dessus, les produits étudiés P₁, P₂, P₃ et P₄ sont plus proches de la valeur -40kJ/mol , donc montre que l'adsorption de ces inhibiteurs à la surface métallique de l'acier doux est une chimisorption.

V.4.Etude de surface par Microscopie Electronique à Balayage (MEB)

La Microscopie Electronique à Balayage (MEB) est la méthode d'analyse de la surface qui est plus utilisée pour observer la topographie d'une surface. Ce procédé est basée sur les interactions électrons-matière, capable de produire des images à haute résolution et aussi bien déterminer leur composition chimique. Le principe du balayage consiste à explorer la surface de l'échantillon par des lignes successives et à transmettre le signal du détecteur à un écran cathodique dont le balayage est exactement synchronisé avec celui du faisceau incident.

Les microscopes à balayage utilisent un faisceau très fin qui balaie point par point la surface de l'échantillon.

La microphotographie au MEB a été étudiée pour analyser le changement de la morphologie de la surface métallique après des essais de la corrosion, en présence et en absence de l'inhibiteur avant et après immersion dans HCl 1M (figure 90). Les résultats de MEB sont présentés dans la figure(a), représente la surface de l'acier polie aux papiers abrasifs avant l'exposition à la solution corrosive, la figure(b) montre que la surface de l'acier dans la solution HCl 1M en l'absence d'inhibiteur en raison de l'attaque de corrosion rapide, la figure (c) représente de la surface de l'acier moins corrodés en présence du produit P₄, en effet le composé P₄ à une forte adsorbition sur la surface de l'acier et on peut considérer comme un bon inhibiteur de corrosion de l'acier doux dans un milieu d'acide chlorhydrique 1M.

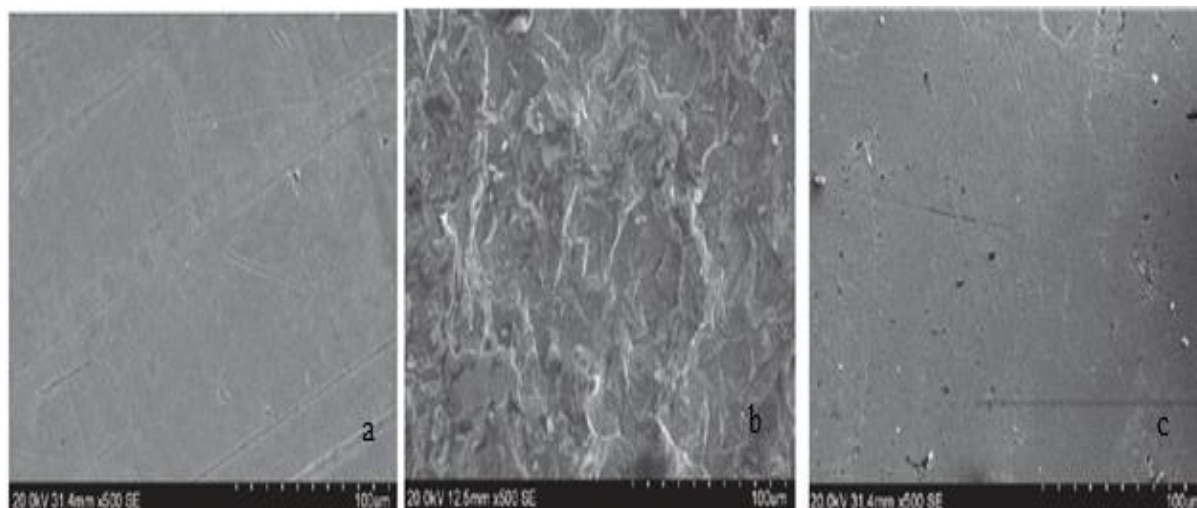


Figure 90: l'image de la surface de l'acier doux poli(a), l'acier immergé dans HCl(b), l'acier immergé dans HCl en présence d'inhibiteur P_4 à 10^{-3} M(c)

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons donné un rappel bibliographique sur la corrosion, nous avons montré quelques définitions sur les paramètres et les méthodes d'évaluation de la corrosion comme l'étude gravimétrique et électrochimique. On peut conclure que ce travail nous a permis de faire une comparaison entre les résultats des différents composés hétérocycliques cycle à cinq, cycle à six et cycle à sept comme suit : (P_1) 6-bromo-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3H)-one; (P_2) 7-bromopyrido[2,3-*b*] pyrazine-1,4-(2H,3H)dihtione ; (P_3)1H-benzo[*b*][1,4] diazepine-2,4(3H,5H)dione; (P_4)1,5-di(pro-2-ynyl)-1H-benzo[*b*][1,4]diazepine-2,4(3H,5H)-dione. Tous les composés sont de bons inhibiteurs de corrosion pour l'acier doux dans HCl 1M, leurs efficacités inhibitrices augmentent et atteignent des valeurs maximales de 91% pour P_1 , P_2 et P_3 et 90 % pour P_4 . Par ailleurs, les courbes de polarisation cathodique sous forme de droites de Tafel montrent que les composés P_1, P_2, P_3 et P_4 agissent comme des inhibiteurs de type mixte.

Les valeurs calculées ΔG_{ads} sont très négatives, composés hétérocycliques P_1, P_2, P_3 et P_4 se révèlent le mécanisme d'adsorption chimisorption sur la surface d'acier doux dans HCl 1M, et l'adsorption de toutes les molécules selon le modèle Langmuir.

L'étude du MEB montre que le produit P_4 est un bon inhibiteur ce qui provoque une diminution de la corrosion de la surface métallique.

Références

- [1] NACE Glossary of Corrosion Terms. *Materials Protection*, **4**, 79-80(1965)
- [2] H.F.El-Taib, S.Haryama, *Corros. Sci.*, **20**, 887–896 (1980)
- [3] M.M.Al-Abdullah, S.T.Abu-Orabi, *Corrosion*, **22**,150–154(1991)
- [4] A.M.S.Abdennaby, A.I.Abdulhadi, S.T.Abu-Orabi, H.Saricimen, *Corros. Sci.* **38**, 1791–1800(1996)
- [5] B.Mernari, H.Elattari, M.Traisnel, F.Bentiss, M.Lagrenée, *Corros. Sci.* **40**, 391–399 (1998)
- [6] H.Bhandari, V.Choudhary, S.K.Dhawan, *Synth. Met.*, **161**, 753(2011)
- [7] M.A.Salam, S.S.Al-Juaid, A.H.Qusti, A.A.Hermas, *Synth.Met.* **161**, 153(2011)
- [8] S.A.Umoren, Y.Li, F.H.Wang, *Corros. Sci.* **53**, 1778(2011)
- [9] K.Kamaraj, V.Karpakam, S.Sathiyarayanan, G.Venkatachari, *Mater. Chem. Phys*, 122-123(2010)
- [10] M.Prady, S.Sevcik, *Makromol, Chem.*, 187, 2191(1986)
- [11] I.Lukovits, E.Kalman, G.Palinkas, *Corrosion*. 51 (1995) 201–205.
- [12] F.Bentiss, M.Lagrenée, M.Traisnel, B.Mernari, H.El Attari, *J. Heterocyclic Chem.* **36**, 149–152(1999)
- [13] F.Bentiss, M.Lagrenée, M.Traisnel, J.C.Hornez, *Corros. Sci.* **41**, 789(1999)
- [14] A.Chetouani, B.Hammouti, K.Medjahed, A.Mansri, *Der Pharma Chemica*, **3**, 307–316(2011)
- [15] R.M. Latanision, *Mater. Perform.***9**, 26(1987)
- [16] J.O'M. Bockris et D.A.D. Swinkels, *J. Electrochem. Soc.*, **111**, 736(1965)
- [17] J.G.M.Thomas, L.L. Shrier, R.A. Jarman, G.T.Burstein (Eds), *Corrosion, Third ed., Butterworth-Heinemann*, Oxford (1994).
- [18] J.G.N.Thomas, 5thEuropean Symposium on Corrosion Inhibitors, Ann. Univ. Ferrara, Italy.453 (1980)
- [19] LI.Antropov, *First International Congress on Metallic Corrosion, Butterworths London*, 147(1962).
- [20] D.Landolt, *Corrosion et Chimie de Surface des Metaux*, 1st Edition, AldenPress,Oxford. 489(1993)
- [21] A.N.Frumkin, *Z.Phys.Chem.*166,466(1925)
- [22] F. Bentiss, M. Lebrini, M. Lagrenée, *Corros. Sci.* **47**, 2915 (2005)
- [23] B.I. Ita, O.E. Offiong, *Mater. Chem. Phys.* **70**, 330(2001)

- [24] M.H. Wahdan, A.A. Hermas, M.S. Morad, *Mater. Chem. Phys.* **76**,111(2002)
- [25] A.S.Fouda, S.K.Shalabi, G.Y.Elewady, H.F.Merayyed, *Int. J. Electrochem. Sci.* **9** 7038–7058(2014)
- [26] H.Elmsellem, A.Aouniti, Y.Toubi, H.Steli, M.Elazzouzi, S.Radi, B.Elmahi, Y.El Ouadi, A.Chetouani, B.Hammouti, *Der Pharma Chemica.* **7**(7)353-364(2015)
- [27] C.Hsu, F.Mansfeld, *Corrosion.* **57**,747–748 (2001)
- [28] M.Ellouz, H.Elmsellem, N.K.Sebbar, H.Steli, K.Al Mamari, A.Nadeem A., Y.Ouzidan, E.M.Essassi, I.Abdel-Rahaman, P.Hristov, *J. Mater. Environ. Sci.* **7**(7) 2482-2497 (2016)
- [29] R.Solmaz, G.Kardas, M.C.Ulha, B.Yazıcı, M.Erbil, *Electrochim. Acta.* **53**, 5941–5952(2008)
- [30] A.Youse, S.Javadian, N.Dalir, J.Kakemam, J.Akbari, *RSC Adv.* **5**, 11697–11713 (2015)
- [31] T.Ramde, S.Rossi, L.Bonou, *Int. J. Electrochem. Sci.* **11**,6819–6829 (2016)
- [32] M.Larouj, H.Lgaza, H.Serrard, H.Zarroka, H.Bourazmib, A.Zarroukc, A.Elmidaouia, A.Guenbour, S.Boukhrisd, H.Oudda, *J. Mater. Environ. Sci.* **6** ,3251–3267(2015)
- [33] Z.Sibel, P.Dogan, B.Yazici, *Corros. Rev.* **23**, 217(2005)
- [34] H.Elmsellem, N.Basbas, A.Chetouani, A.Aouniti, S.Radi, M.Messali, B.Hammouti, *Portugaliae. Electrochimica, Acta.* **2**, 77(2014)
- [35] M.A.Amin, M.A.Ahmed, H.A.Arida, T.Arslan, M.Saracoglu, F.Kandemirli, *Corros. Sci.* **53** ,540–548(2011)

Partie expérimentale

Au Centre Universitaire Régional de l'Interface (C.U.R.I) à Fès :

Les spectres RMN du proton ^1H , du carbone ^{13}C ont été réalisés par un appareil Bruker AC300, un appareil Bruker 400MHz au laboratoire de l'architecture macromoléculaire.

Les déplacements chimiques sont exprimés (ppm), les constantes de couplage (J) en Hertz ;
Les pics du spectre signifient comme singulet(s), doublet(d), triplet(t), quadruplet(q) et multiplet(m).

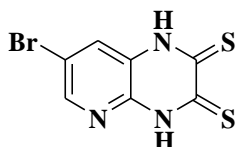
Les spectres d'infrarouge ont été marqués sur un appareil VERTEX 70 BRUKER TGA-IR ;
la longueur d'onde des bandes caractéristiques est exprimée en cm^{-1} .

La suivie d'une réaction par la chromatographie sur couche mince (CCM) a été effectuée sur les plaques de gel de silice de type 60F (254nm) et la séparation des taches par la chromatographie sur colonne en utilisant le gel de silice (60-200 mesh E.Merck)

Synthèse des dérivés du composé 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione

❖ 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione

A 8.26 mmole de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dione dans 8ml de pyridine ,on ajoute 2.4 éq (19.82 mmole) de pentasulfure de phosphore. Le mélange est mis sous agitation magnétique, puis la réaction est portée à reflux pendant 7 heures. Le résidu est repris par de l'eau chaude et laissé au repos pendant 24 heures, le précipité formé est filtré puis lavé à l'eau distillée, ensuite le produit obtenu est séché à l'étuve (80°C).



Formule chimique : $C_7H_4BrN_3S_2$

Masse moléculaire : 274.16 g/mol

Aspect physique : poudre noir

Rdt (%) = 90, F(°C) >300°C

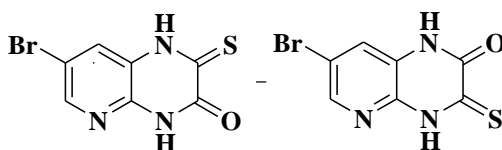
RMN¹H(DMSO-*d*₆; 300MHz)δppm: 14.29 ;14.71 (s,1H,2(NH)); 7.82;8.37 (d,1H, H_{arom} , J= 2.1 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆; 75 MHz) δppm: 180.11; 181.82(C=S); 115.12(Cq-Br); 124.87, 139.69 (-CH); 125 .15; 145.26 (Cq).

IR (KBr): ν (N-C=S) =1446.35 cm^{-1}

❖ 7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(4H)-one et la 7-bromo-3,4-dihydro-3-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-one

A 12.39 mmole de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dione dans 18ml de pyridine on ajoute 2.4 éq (29.73 mmole) de pentasulfure de phosphore. Le mélange est mis sous agitation magnétique, puis la réaction est portée à reflux pendant 7 heures. Le résidu est repris par de l'eau chaude et laissé au repos pendant 24 heures, le précipité formé est filtré puis lavé à l'eau distillée.



Formule chimique : $C_{14}H_8Br_2N_6O_2S_2$

Masse moléculaire : 516.19 g/mol

Aspect physique : poudre marron foncé

Rdt (%) = 80, F(°C) >300°C

RMN¹H(DMSO-d₆; 300MHz)δppm : 7.44, 8.58(m, 1H, 2(CH_{pyr})); 7.774, 8.26(d, 1H, 2(CH_{pyr}) J=2.1 Hz).

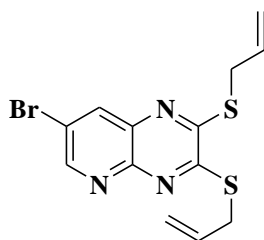
RMN¹³C (DMSO-d₆; 75MHz) δppm: 180.49(C=S); 154.95(C=O); 113.25(C-Br); 140.81, 122.88 (Cq); 124.79; 144.67(CH_{arom}).

IR (KBr): ν (N-C=S) = 1440 cm⁻¹; ν (N-C=O) = 1682 cm⁻¹

Synthèse des composés par la réaction d'alkylation de la 7-bromo pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione(22) et 7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(4H)-one et 7-bromo-3,4-dihydro-3-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazin-2(1H)-one (23a et 23b) :

A une solution de 1 mmole des produits (22) ou (23a et 23b) dans 7ml de DMF, on ajoute (2.5 mmole) de K₂CO₃ sous agitation pendant 10 min, puis on ajoute 0.1 mmole de bromure de Tétra-n-butyle ammonium (BTBA), ensuite 2,4éq d'agent alkylant goutte à goutte sous agitation rigoureuse. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 6h-24h à température ambiante. Après filtration de la solution, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane).

❖ **2, 3-bis (allylthio)-7-bromo pyrido[2,3-*b*]pyrazine**



Formule chimique : $C_{13}H_{12} BrN_3S_2$

Masse moléculaire : 354.29 g/mol

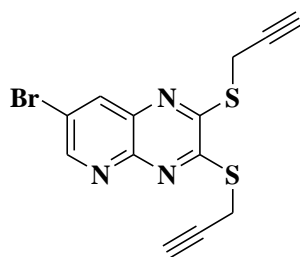
Aspect physique : gel noir

Rdt (%) = 74, F(°C) = 74°C; R_f = 0.57(acétate d'éthyle /hexane : 1 /3)

RMN ¹H (CDCl₃;300MHz) δppm : 8.394(d, 1H, H pyr, J=2.4 Hz); 8.882(d, 1H, H pyr, J=2.4 Hz); 5.923-6.103 (m, 2H, -CH=); 3.992, 4.015 (d, 2H,-CH₂-S, J= 6.9 Hz); 4.119, 4.137 (d, 2H, -CH₂-S, J= 5.4 Hz) ; 5.226,5.405 (d, 4H, 2CH=CH₂, J= 6.3 Hz) .

RMN ¹³C (CDCl₃;75MHz)δppm : 158.83,156.79 (2 N=C-S); 134.88,147.46 (2 Cq); 33.60, 33.68(2S-CH₂);131.90,132.10(-CH=CH₂); 119.29,118.81(CH=CH₂); 137.80,151.75 (CH pyr).

❖ **7-bromo-2, 3-bis (prop-2-ynylthio)pyrido[2,3-*b*]pyrazine**



Formule chimique : C₁₃H₈BrN₃S₂

Masse moléculaire : 350.26g/mol

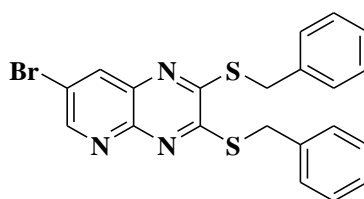
Aspect physique : cristaux orange-marron foncé

Rdt (%) = 80, F(°C) = 190°C; R_f = 0.64(acétate d'éthyle /hexane : 1 /2)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 300MHz) δppm: 8.473,8.937(d, 1H, H pyr, J=1.8 Hz); 2.249(t, H, -C≡CH, J = 1.8 Hz); 2.269 (t, H, -C≡CH, J = 2.7 Hz); 4.236,4.131 (d, 4H, CH₂-S, J = 2.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm: 155.09, 157.11 (2 N=C-S); 119.04, 135.07, 147.42, (Cq-ar); 78.10, 77.79 (≡C-CH); 72.13, 71.74 (C≡CH); 29.69 (2 S-CH₂); 152.42, 138.05(CH pyr).

❖ **2,3-bis (benzylthio)-7-bromo pyrido[2,3-*b*]pyrazine**



Formule chimique : C₂₁H₁₆BrN₃S₂

Masse moléculaire : 454.41g/mol

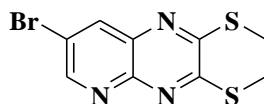
Aspect physique : poudre jaune

Rdt (%) = 56, F(°C) = 127°C; R_f = 0.75(acétate d'éthyle /hexane : 1 /3)

RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm: 4.590, 4.709 (s, 2H, S-CH₂); 7.246-7.639 (m, 10H, CH-ar); 8.675, 8.997 (s, H, CHpy).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) δppm : 38.1,38.5(2 CH_2 -S) ;127.86,127.96,128.63, 128.80, 128.98,129.19, 129.82,129.34,130.14 (CH-ar) ; 135.32,143.67(2 CHpy); 159.73 (N=C-S). 137.30, 141.94, 147.59(Cq).

❖ **7-bromo-2, 3-bis(methylthio)pyrido[2,3-*b*]pyrazine**



Formule chimique : $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_3\text{S}_2$

Masse moléculaire : 302.21 g/mol

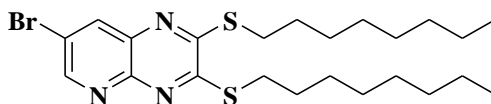
Aspect physique : poudre orange-marron

Rdt (%) = 81, F($^\circ\text{C}$) = 149 $^\circ\text{C}$; \mathbf{R}_f = 0.63(acétate d'éthyle /hexane : 1 /3)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) δppm : 8.900(d, 1H, H pyr, J=2.1 Hz); 8.907(d, 1H, H pyr, J=2.1 Hz); 2.726(s, 3H, S- CH_3); 2.814 (s, 3H, S- CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) δppm : 158.78, 161.22 (N=C-S); 139.18, 149.94(Cq); 134.91, 146.29 (-CHpyr); 118.34(-C-Br); 13.67, 13.91 (S- CH_3).

❖ **7-bromo-2,3-bis(octylthio)- pyrido[2,3-*b*]pyrazine**



Formule chimique : $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{BrN}_3\text{S}_2$

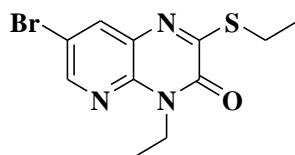
Masse moléculaire : 498.59g/mol

Aspect physique : poudre jaune claire

Rdt (%) = 82, F($^\circ\text{C}$) = 47 $^\circ\text{C}$; \mathbf{R}_f = 0.73(acétate d'éthyle /hexane : 1 /3)

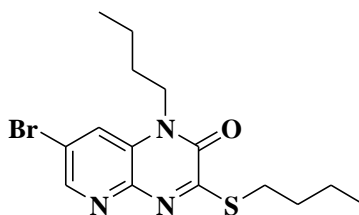
RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) δppm : 8.409 (d, 1H, H pyr, J= 2.1Hz); 8.883 (d, 1H, H pyr, J= 2.1Hz);, 3.345, 3.461 (t, 4H, CH_2 -S, J= 6 Hz); 1.268-1.348(m, 20H, $(\text{CH}_2)_5$); 1.730-1.894(m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$); 0.868,0.978(t, 6H, J=3 Hz, - CH_3) .

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75MHz) δppm : 158.02, 160.25 (N=C-S); 138.03, 151.07(-CH pyr); 134.82, 147.25(Cq); 118.40 (-C-Br); 31.80, 31.92 (S- CH_2); 22.64-30.96($(\text{CH}_2)_6$); 14.09 (2 CH_3).

❖ 7-bromo-4-ethyl-2-(éthylthio)pyrido[3,2-*b*]pyrazin-3(4H)-oneFormule chimique : C₁₁H₁₂BrN₃OS

Masse moléculaire : 314.2 g/mol

Aspect physique : cristaux jaune foncé

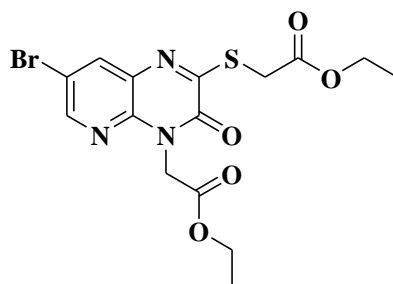
Rdt (%) = 72, F(°C) = 115°C; R_f = 0.61(acétate d'éthyle /hexane : 1 /3)**RMN¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm:** 8.182(d, 1H, H pyr, J=2.1 Hz); 8.500 (d, 1H, H pyr, J=2.1 Hz); 3.171(q, 2H, S-CH₂, J= 7.2); 4.523 (q, 2H, N-CH₂, J= 7.2); 1.35, 1.419 (t, 6H, CH₃).**RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm:** 163.61 (N=C-S); 153.72 (C=O); 114.46, 129.40, 140.88 (Cq); 136.98, 147. 61 (-CHpyr); 12.78, 13.60 (CH₃); 24.14, 36.75 (CH₂).❖ 7-bromo-4-butyl-2-(butylthio)pyrido[3,2-*b*]pyrazin-3(4H)-oneFormule chimique : C₁₅H₂₀BrN₃OS

Masse moléculaire : 370.31g/mol

Aspect physique : cristaux orange

Rdt (%) = 67, F(°C) = 98°C; R_f = 0.64(acétate d'éthyle /hexane : 1 /3)**RMN¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm:** 7.77(d, 1H, H pyr, J=2.1 Hz); 8.58(d, 1H, H pyr, J=1.8 Hz); 3.25(t, 2H, S-CH₂, J= 7.28 Hz); 4.20(t, 2H, S-CH₂, J=7.73 Hz); 1.82-1.71(m, 4H, CH₂), 1.49-1.59 (m, 4H, CH₂).**RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm:** 166.19 (N=C-S); 152.26 (C=O); 127.21; 142.53 (Cq); 124.52; 145.52 (-CHpyr); 118.43 (-C-Br); 20.14 (S-CH₂); 42.59 (N-CH₂); 14.12 (CH₃).

❖ 7-bromo-(4-ethyl-2-(ethylthio)pyrido[3,2-*b*]pyrazine-3(4H)one)acétate



Formule chimique: C₁₅H₁₆BrN₃O₅S

Masse moléculaire : 430.27 g/mol

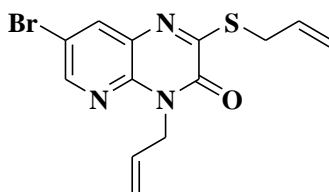
Aspect physique : poudre orange

Rdt (%) = 68, F(°C) = 93°C; R_f = 0.43(acétate d'éthyle /hexane : 1 /3)

RMN¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm: 8.34(d, 1H, H pyr, J=2.1 Hz); 8.88 (d, 1H, H pyr, J=2.4 Hz); 1.25(t, 3H,CH₃, J= 6 Hz); 1.39 (t, 3H,CH₃, J= 6Hz) ; 4.11(s,2H,S-CH₂), 4.27(s,2H,N-CH₂), 4.23(q,4H,CH₂,J= 6 Hz et J= 7.2 Hz)

RMN¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm: 168.07 (N=C-S); 157.84; 155.42(C=O); 137.48; 152.35 (-CHpyr); 119.34 (C_q-Br); 32.95 (S-CH₂); 45.86 (N-CH₂); 14.15, 14.23(CH₃).

❖ 4-allyl-2-(allylthio)-7-bromopyrido[3,2-*b*]pyrazin-3(4H)-one



Formule chimique : C₁₃H₁₂BrN₃OS

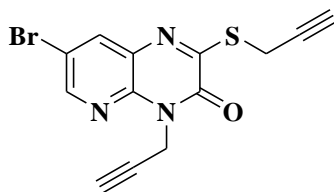
Masse moléculaire : 338.22g/mol

Aspect physique : cristaux jaune claire

Rdt (%) = 70, F(°C) = 104°C; R_f = 0.57(acétate d'éthyle /hexane : 1 /3)

RMN¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm : 5.85-6.09 (m, 2H, -CH=); 3.95; 3.97 (d, 2H,CH₂-S,J= 6.6 Hz) ;4.86-4.88(d, 2H, CH₂-N,J= 5.1 Hz) ; 5.18; 5.20 (d, 2H, =CH₂,J= 6.9Hz); 5.38; 5.40 (d, 2H, =CH₂, J=5.7 Hz); 7.76 ; 8.60 (d, H, CHpyr ,J=2.1Hz).

RMN¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm: 151.99 (C=O); 33.11 (S-CH₂); 44.90(N-CH₂); 119.13; 119.20 (=CH₂); (=CH) 125.2; 129.4; (C_q) 118.17; 131.7(CHpyr).

❖ 7-bromo-4-(prop-2-ynyl)-2-(prop-2-ynylthio)pyrido[3,2-*b*]pyrazin-3(4H)-oneFormule chimique : C₁₃H₈BrN₃OS

Masse moléculaire : 334.19 g/mol

Aspect physique : cristal orange

Rdt (%) = 76, F (°C) = 176°C; R_f = 0.45 (acétate d'éthyle /hexane : 1 /3)

RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) δppm : 7.85 ; 8.40 (d, 1H, H pyr, J=1.8 Hz); 2.20 (t, 1H, -C≡CH, J = 2.4 Hz); 2.42 (t, 1H, -C≡CH, J = 2.7 Hz); 4.97 (d, 2H, S-CH₂, J = 2.4 Hz) ; 5.15 (d, 2H, N-CH₂, J = 2.7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm : 115.13 (C_q-Br); 71.86 ; 74.86 (C≡CH); 22.69 (S-CH₂); 30.30 (N-CH₂) ; 124.46, 143.73 (CH pyr).

Synthèse des composés par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de la 7-bromo pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione

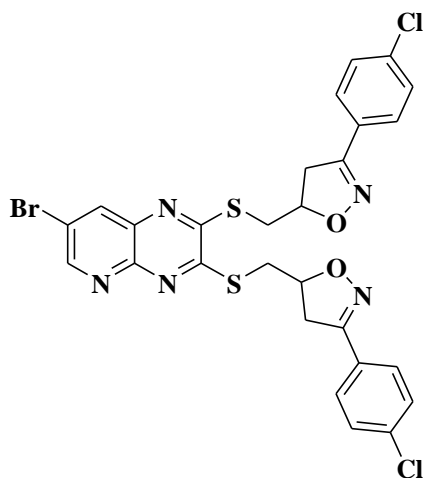
Préparation des oximes :

Dans un ballon, on dissout (29.8mmole) de chlorhydrate d'hydroxylamine avec (31.5mmole) d'hydroxyde de sodium dans 50 ml d'eau, on laisse le mélange s'agiter dans un bain de glace à une température de 0°C jusqu'à la dissolution totale, puis on ajoute petit à petit (19.8 mmol) d'aldéhyde. Une fois l'addition est terminée le mélange est laissé sous agitation pendant une nuit, en refroidissant dans un bain de glace, un produit solide précipite c'est une oxime est filtrée avec lavage par l'eau distillée puis recristallisée.

1. Synthèse d'isoxazoline :

Dans un ballon, on met 0,28.10⁻³mole du 2,3-bis(allylthio)-7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine et 1,12 .10⁻³ mole d' une oxime dans 12 ml de chloroforme, ensuite on ajoute 6 ml d'eau de javel 24° goutte à goutte sous agitation forte, pendant 4 heures. On concentre sous pression réduite, la phase organique est séchée par sulfate de sodium anhydre, le résidu est chromatographié sur colonne.

❖ **2,3-bis((3-(4-chlorophényl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthylthio)-7-bromopyrido [2,3-*b*]pyrazine**



Formule chimique : $C_{27}H_{20}BrCl_2N_5O_2S_2$

Masse moléculaire : 658.96g/mol

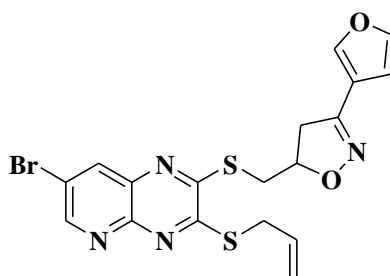
Aspect physique : poudre marron

Rdt (%) = 61, **F (°C)** = 240°C; **R_f** = 0.56 (acétate d'éthyle /hexane : 1 /6)

RMN ¹H(CDCl₃;300MHz) δppm : 8.08 (d, 1H, J=2.1 Hz), 8.62 (d, 1H, J=1.8 Hz) ; 4.26 (dd, 1H, S-CH₂ , J= 7.5 Hz , J= 14.4Hz) ; 4.56 (dd, 1H, S-CH₂ , J=3.3 Hz , J=14.4 Hz); 3.57-3.67 (m,2H,S-CH₂); 3.11-3.28 (m,2H,CH₂_{isoxazoline}), 3.29-3.35(m,2H,CH₂_{isoxazoline}); 5.16-5.24(m,2H,CH_{isoxazoline}); 7.37-7.65(m,8H,H_{aro}).

RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm: 78.59; 78.84(-CH_{isoxazole}); 38.63; 39.60(CH₂_{isoxazoline}); 45.77(S-CH₂); 128.01; 128.14; 129.04; 129.25 (-CH_{aro}).

❖ **2-((3-(furan-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthylthio)-3-(allylthio)-7-bromo pyrido[2,3-*b*]pyrazine**



Formule chimique : $C_{18}H_{15}BrN_4O_2S_2$

Masse moléculaire : 463.37g/mol

Aspect physique : poudre marron clair

Rdt (%) = 58, F(°C) = 116°C; R_f = 0.52(acétate d'éthyle /hexane : 1 /3)

RMN ¹H(CDCl₃; 300MHz) δppm : 7.78(d, 1H, J=2.1 Hz), 8.60(d, 1H, J=2.1 Hz); 6.50(dd,1H, H_{fur}, J= 1.8 Hz, J=3 Hz) ; 6.73(d,1H, H_{fur}, J= 3 Hz) ; 7.52 (dd,H, H_{fur}, J= 1.8 Hz, J= 3Hz) ; 3.20,3.26(d.d,2H,CH₂,J= 6.9Hz,J=7.2); 5.11-5.17(m,1H,CH_{isoxazole}) ; 3.62 ;3.67(dd, 2H,CH₂,J=6.3Hz,J=5.7); 3.69(d,CH₂,J=6.3Hz); 5.36(d,CH₂, J=10.2); 5.87-5.97 (m,1H,CH_{allyle}).

RMN ¹³C (CDCl₃; 75MHz) δppm: 84.84 (CH_{isoxazoline}); 33.65, 39.71, 44.99(S-CH₂); 44.99 (CH₂); 111.75, 112.01(-CH_{Fur}); 119.34(Cq).

2. Synthèse des 1,2,3-triazoles :

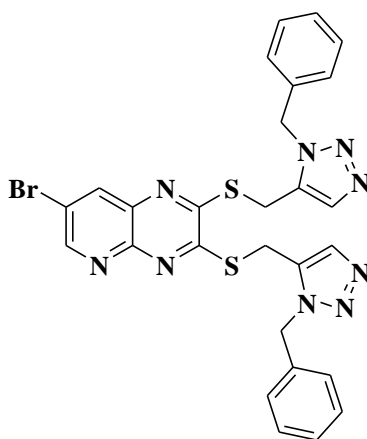
Préparation des azotures

Dans un ballon, on dissout 3éq de l'azoture de sodium avec 1 éq de bromure de benzyle ou bien le 2-chlorométhyl pyridine dans un mélange d'eau/acétone (1/3) à température ambiante. Après 48 heures d'agitation magnétique, le produit solide précipite est filtré, ensuite le résidu est concentré sous pression réduite puis on extrait par le CH₂Cl₂ est séché par Na₂SO₄ pour produire le composé azoture.

Préparation de cycloaddition 1,3-dipolaire (CuAAC)

Dans un ballon, on dissout 0,3.10⁻³ mole de la 7-bromo-2,3-bis(prop-2-ynylthio)pyrido[2,3-*b*]pyrazine et 0,1.10⁻³ mole de l'azoture dans un mélange d'eau et l'éthanol (1v/1v) à température ambiante. On ajoute 0,5.10⁻³ mole de CuSO₄ et 10⁻³ mole d'ascorbate de sodium. On laisse le mélange sous agitation, puis on filtre et on évapore sous vide. Le résidu est enfin purifié par chromatographie sur colonne de silice.

❖ 2,3-bis((3-benzyl-3H-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio)-7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine



Formule chimique : $C_{27}H_{22}BrN_9S_2$

Masse moléculaire : 616.56 g/mol

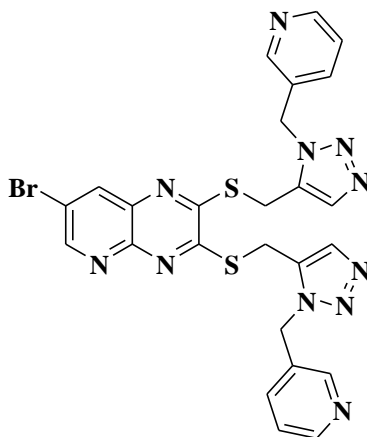
Aspect physique : poudre marron

Rdt (%) = 66, F(°C) = 169°C; R_f = 0.62(acétate d'éthyle /hexane : 2 /1)

RMN 1H (DMSO- d_6 ;300MHz) δ ppm : 8.30 (d,1H, CH_{pyr} , J = 2.4 Hz) 8.87 (d, 1H, CH_{py} , J = 2.4Hz); 7.42(s,1H, $CH_{triazolique}$); 7.70(s, 1H, $CH_{triazolique}$); 7.32-7.38(m,10H, CH_{aro}); 4.64(s,2H,S- CH_2); 4.71(s,2H,S- CH_2); 5.46 (s, 2H , CH_2 -benz); 5.48(s,2H, CH_2 -benz)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) δ ppm : 29.36,30.21 (S- CH_2); 54.14,54.23(CH_2 benz); 129.20 ($CH_{triazolique}$); 122.55,123.50,123.98(CH_{benz}).

❖ **2,3-bis((3-((pyridin-3-yl)méthyl)-3H-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio)-7-bromo pyrido[2,3-b]pyrazine**



Formule chimique : $C_{25}H_{20}BrN_{11}S_2$

Masse moléculaire : 618.53 g/mol

Aspect physique : poudre blanche

Rdt (%) = 70, F(°C) = 207°C; R_f = 0.54(acétate d'éthyle /hexane : 2 /1)

RMN 1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) δ ppm : 8.53,8.90(d,1H, CH_{pyr} , J =2.4Hz) ;7.72(s, 1H, $CH_{triazolique}$) ; 7.89(s, 1H, $CH_{triazolique}$); 7.11-7.29(m,2H, CH_{pico}); 8.53-8.58(m,2H, CH_{pico}); 4.67(s,2H,S- CH_2); 4.75 (s,2H,S- CH_2); 5.59 (s, 2H , CH_2 -benz); 5.60(s,2H, CH_2 -benz).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) δ ppm : 25.57 (S- CH_2) ;55.62(CH_2 benz); 137.31, 137.39 ($CH_{triazolique}$); 122.58, 123.26, 123.37, 123.53, 124.02(CH_{pico}); 143.35,143.70(Cq).

Conclusion générale et perspectives

Le travail que nous avons présenté dans ce mémoire concerne la synthèse et la réactivité de nouveaux composés hétérocycliques renfermant le motif pyrido[2,3-*b*]pyrazine susceptible de présenter des propriétés biologiques et pharmacologiques potentielles.

Le premier chapitre, nous l'avons consacré à une mise au point bibliographique sur la synthèse, la réactivité et les activités biologiques, pharmacologiques et chimiques des pyrido[2,3-*b*] pyrazines.

Au cours du deuxième chapitre, nous avons étalé nos résultats concernant la synthèse de la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H) dithione et de la 7-bromo-1,2-dihydro-2-thioxopyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(4H)-one. Ainsi, il nous a été possible d'exploiter la grande réactivité de la fonction lactame de la pyrido[2,3-*b*] pyrazine dans des réactions d'alkylation. Dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, de telles réactions nous ont permis d'accéder à des composés S-alkylés et N-alkylés. Tous les produits ont été identifiés par les analyses spectroscopiques usuelles RMN ¹H, ¹³C et IR, les structures de certains dérivés ont même été confirmées par la diffraction au rayon X.

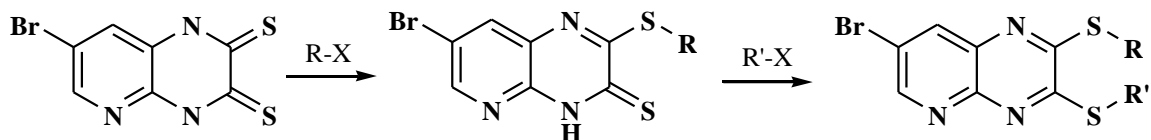
Le troisième chapitre, est dédié à la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, ce type de réactions nous a permis d'obtenir des cycles pentagonaux comme les dérivés des isoxazolines et triazoles à partir de dipolarophiles tels que les oxydes nitriles et les azides que nous avons associé avec le composé 7-bromo pyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione.

Le quatrième chapitre, est consacré à l'étude de l'activité antibactérienne de quelques molécules précédemment synthétisées. Les composés évalués montrent une inhibition très marquée des bactéries Gram négatif, en particulier la 7-bromopyrido[2,3-*b*] pyrazine-2,3(1H,4H)dithione qui présente une activité inhibitrice importante sur les quatre bactéries testées.

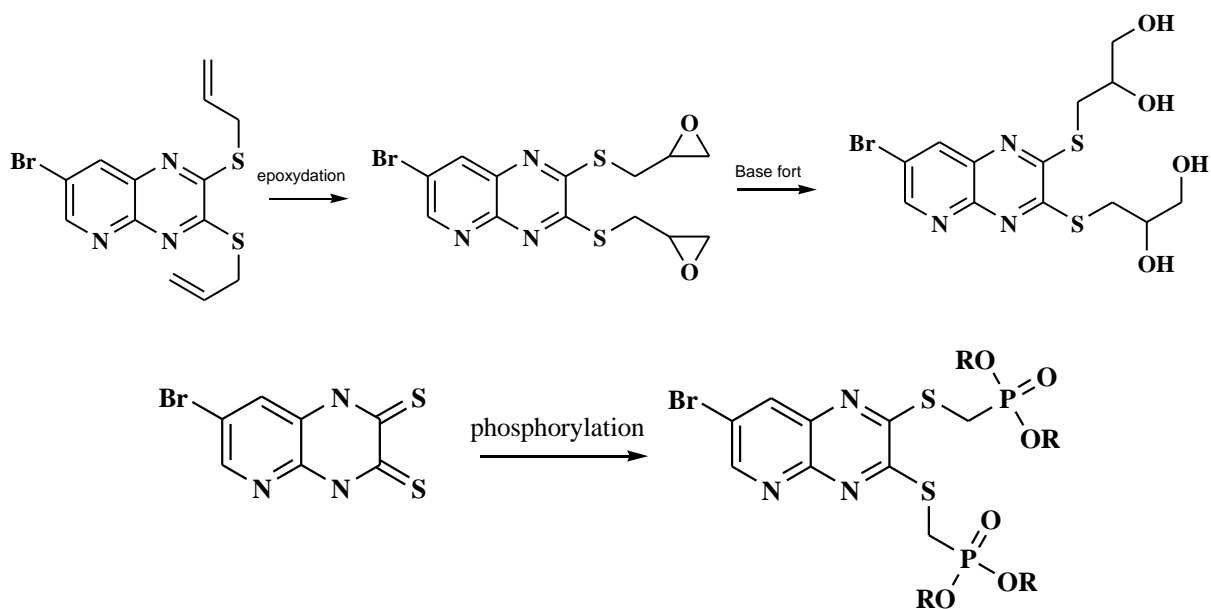
Dans le dernier chapitre, nous présentons les résultats de l'étude de l'inhibition de la corrosion de l'acier doux par différents composés hétérocycliques : la 6-bromo-1H-imidazol[4,5-*b*]pyridin-2(3H)-one, la 7-bromopyrido[2,3-*b*]pyrazine-2,3(1H,4H)dithione, la 1H-benzo[*b*][1,4]diazepine-2,4(3H,5H)-dione et la 1,5-di(pro-2-ynyl)-1H-benzo[*b*][1,4]diazepine-2,4(3H,5H)dione. Ces composés se sont révélés des bons inhibiteurs de la corrosion à des concentrations de 10⁻³M en milieu acide HCl 1M.

Comme perspectives, nous envisageons pour la suite de ce travail :

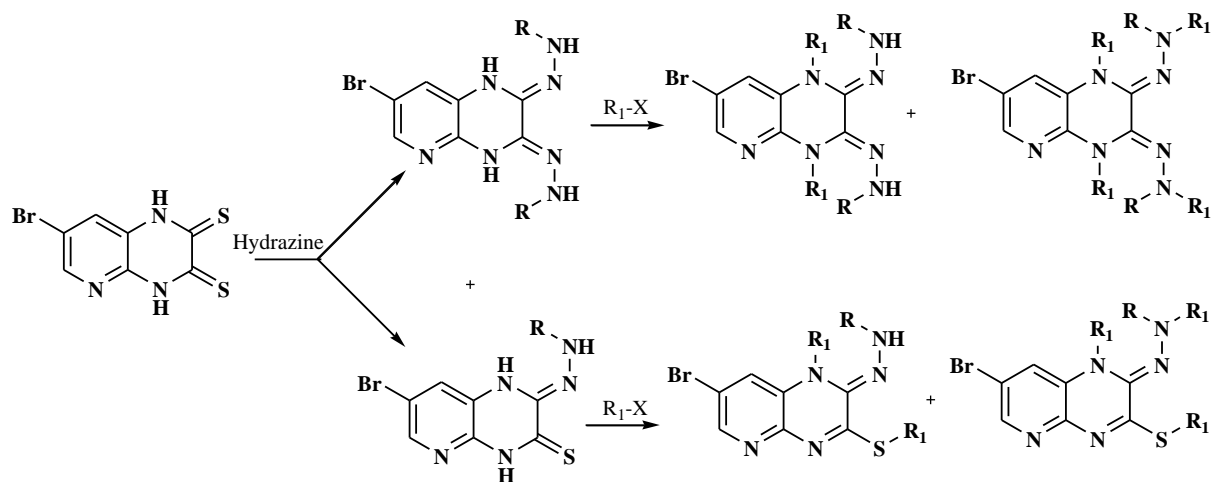
- Synthétiser de nouvelles molécules pyrido[2,3-*b*]pyrazine avec optimisation du rendement, pour produire des molécules différemment substituées.



- Synthétiser de nouveaux dérivés pyrido[2,3-*b*]pyrazine par des réactions d'époxydation et de phosphorylation.



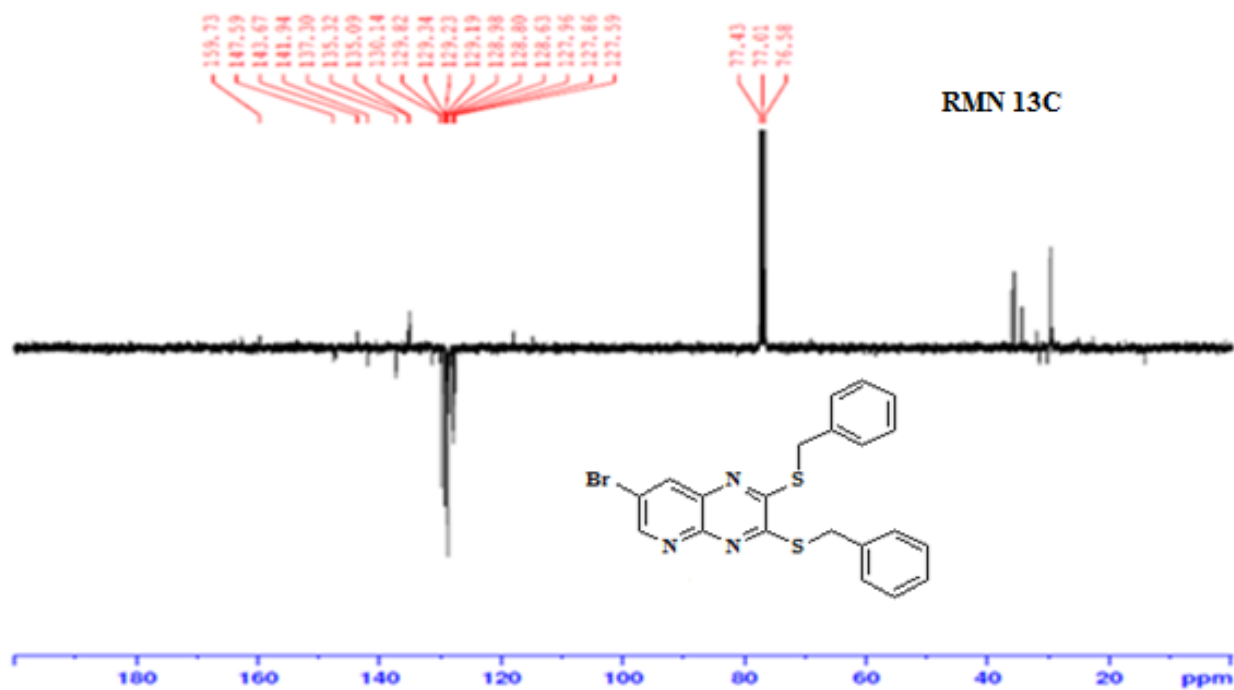
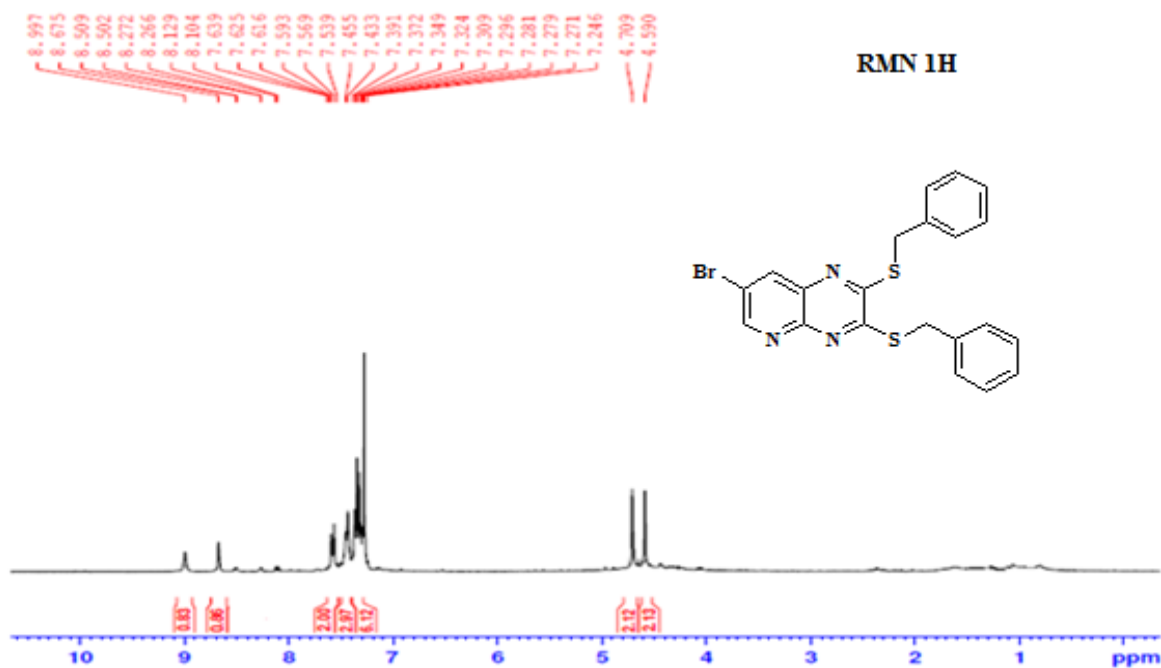
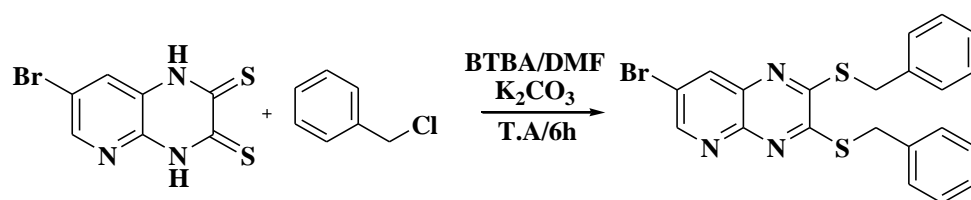
- Nous projetons également de synthétiser des pyrido[2,3-*b*]pyrazines à partir d'un autre groupement d'hydrazine qui peut fournir plusieurs sites réactionnels et par la même occasion pouvant présenter des activités pharmacologiques potentielles.



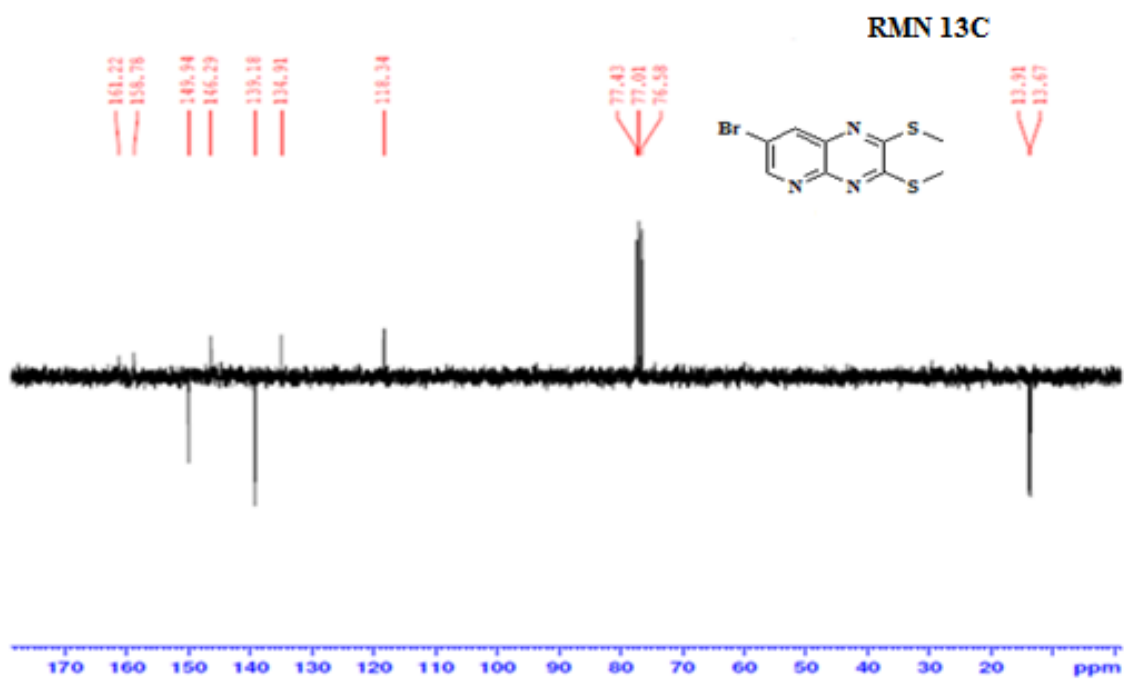
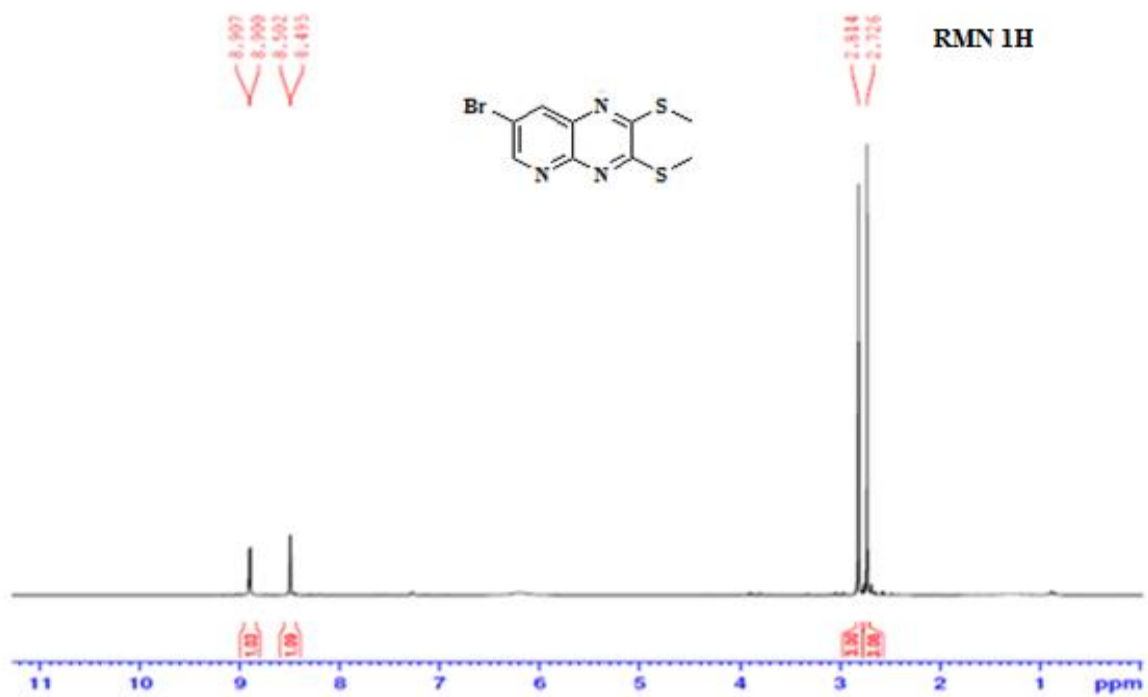
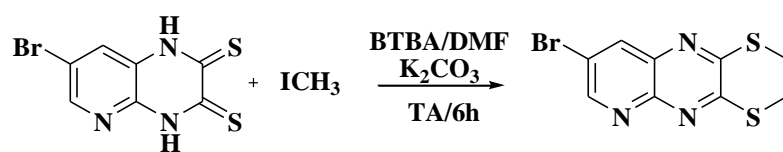
- Enfin, nous envisageons le développement de nouveaux dérivés de la pyrido[2,3-*b*]pyrazine par d'autres nitriles oxydes et azides lors de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Les Annexes

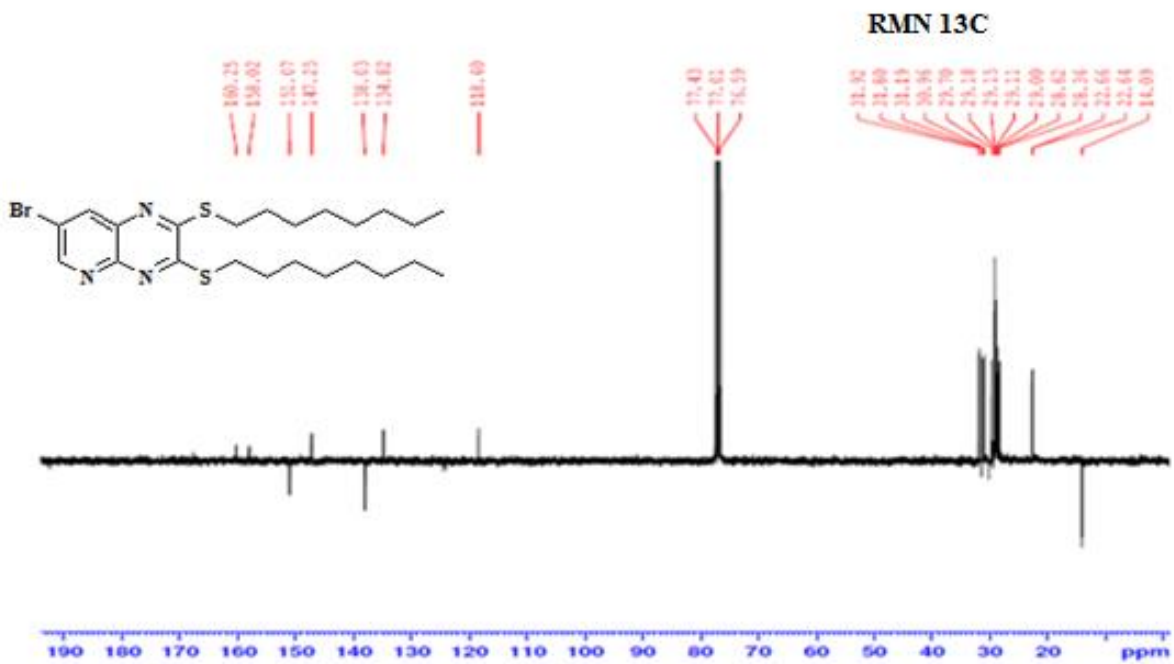
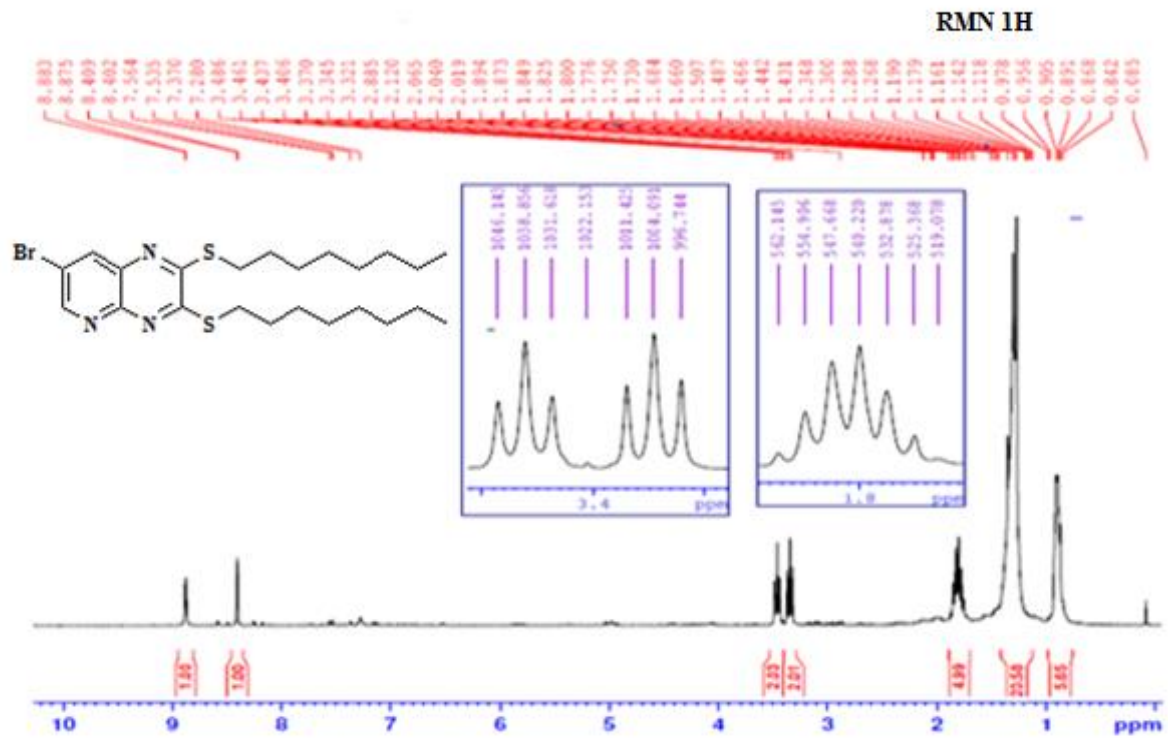
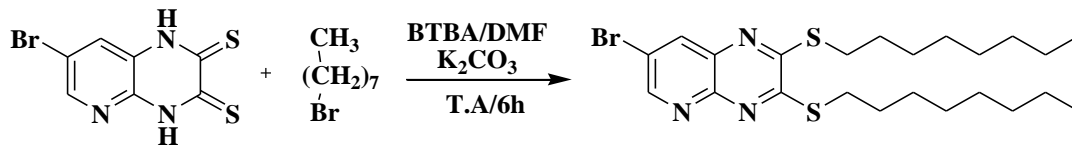
Action du Chlorure de benzyle :



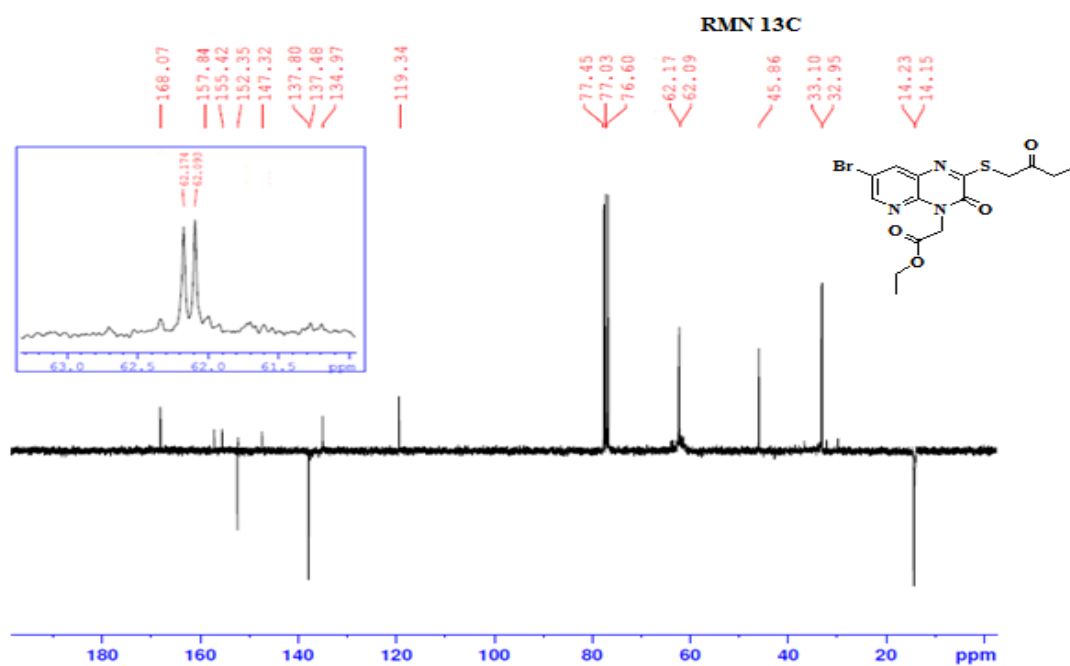
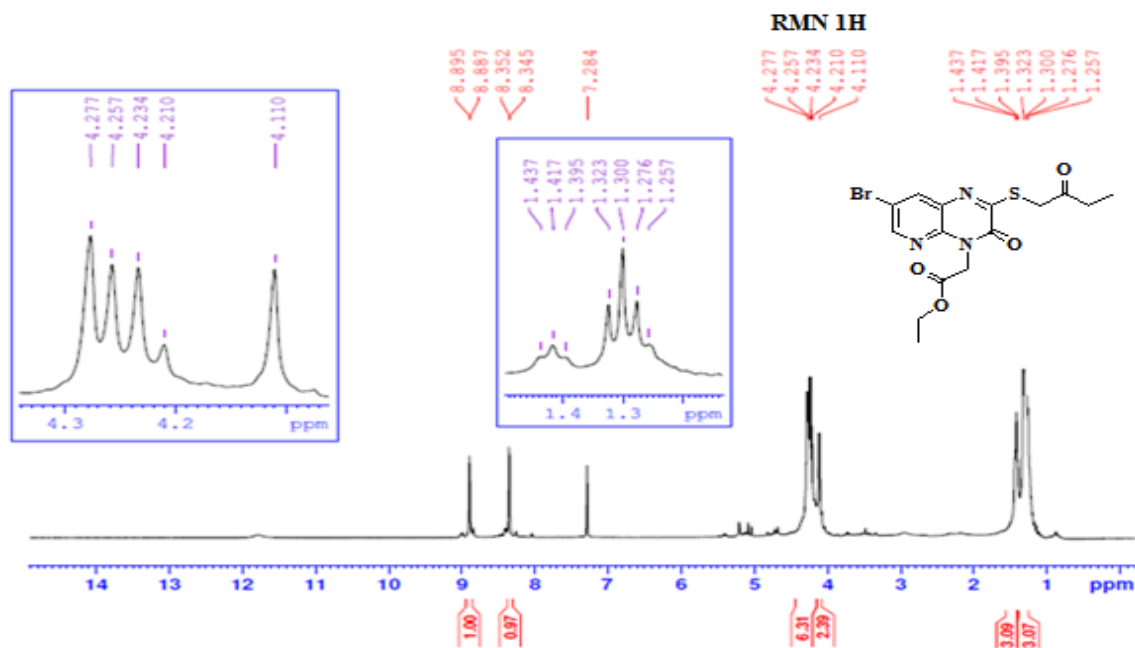
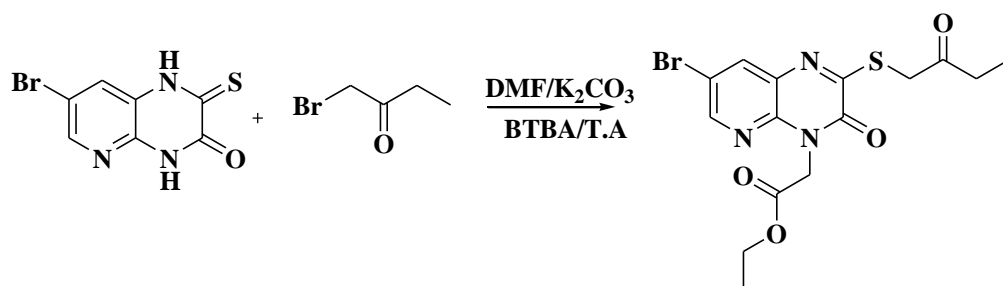
Action d'iodure de méthyle



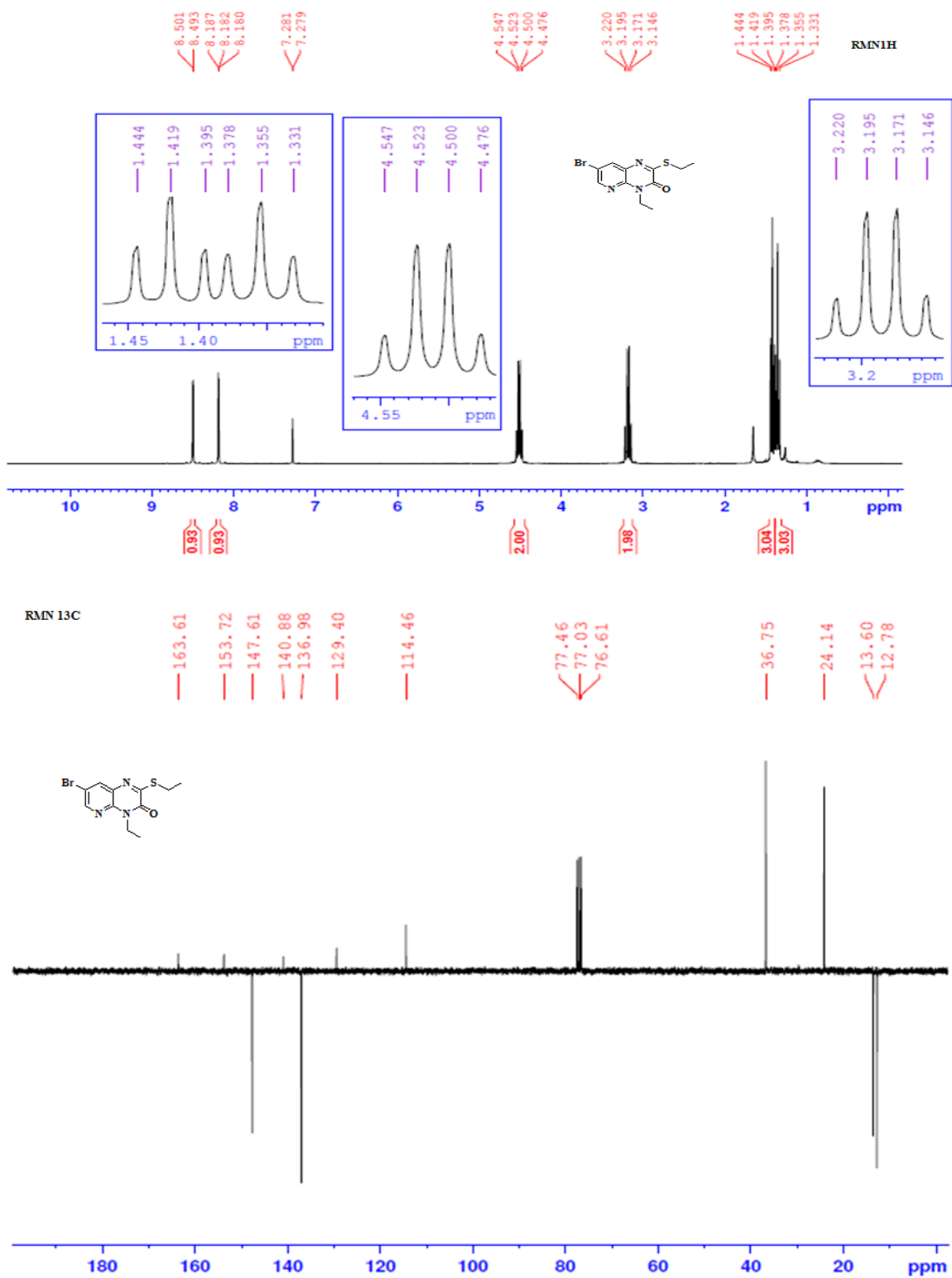
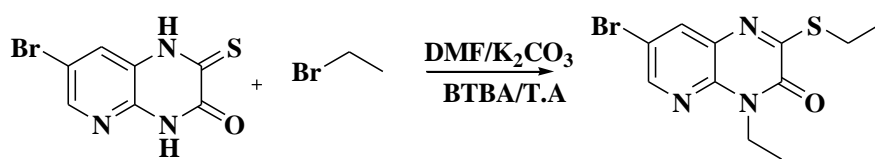
Action du bromooctane



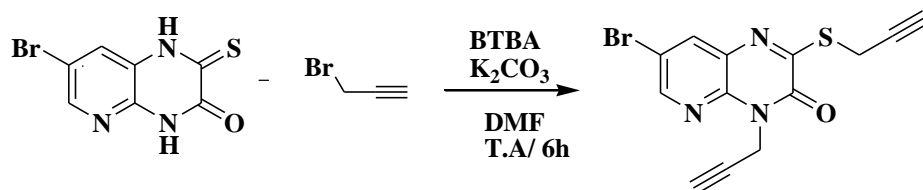
Action de l'éthyle 2-bromoacétate



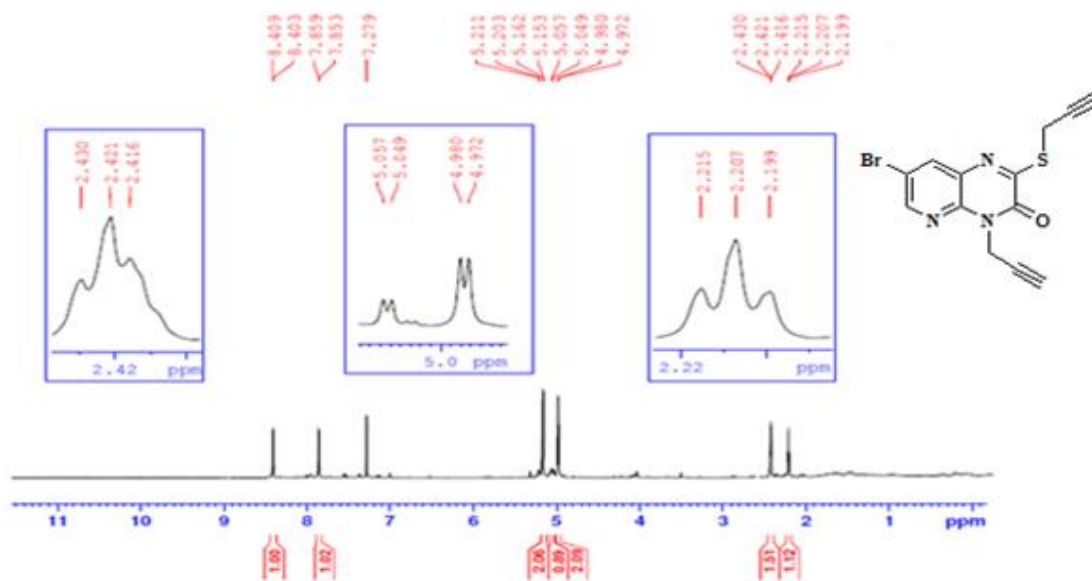
Action de bromoéthane :



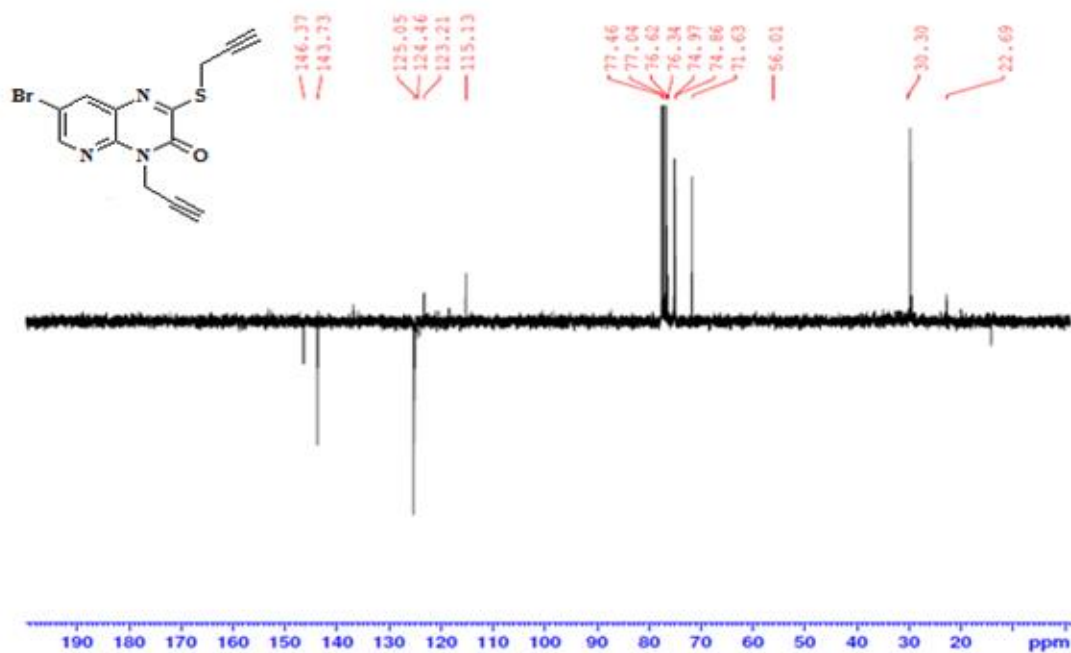
Action du bromure de propargyle



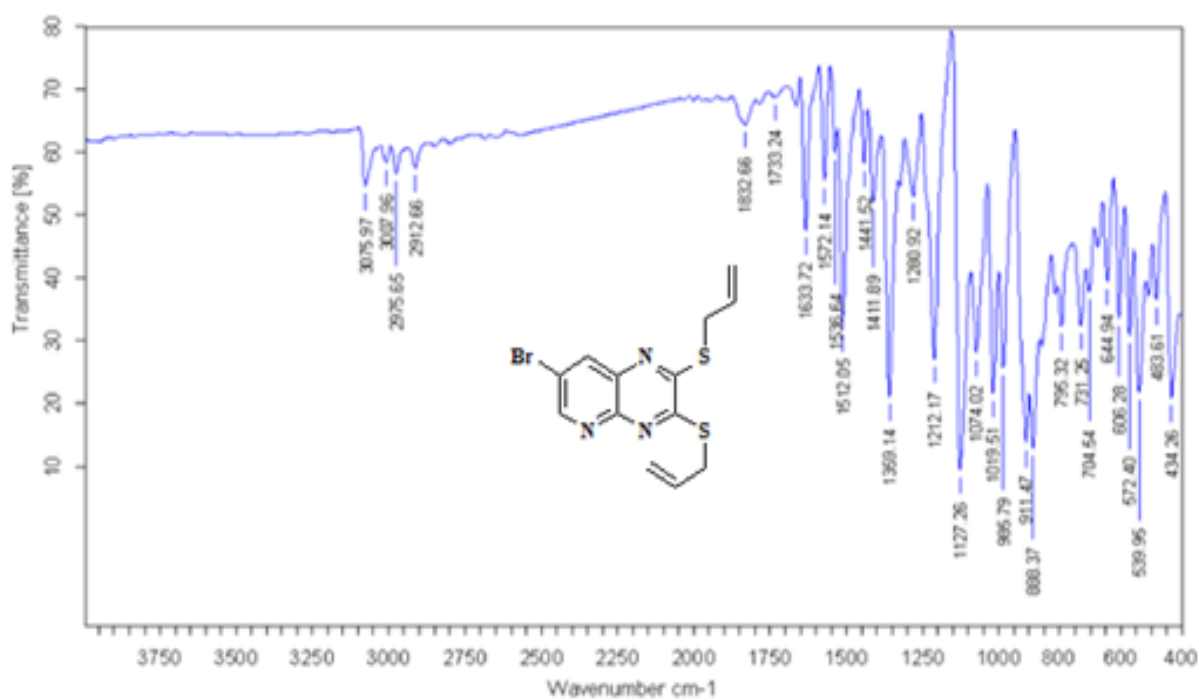
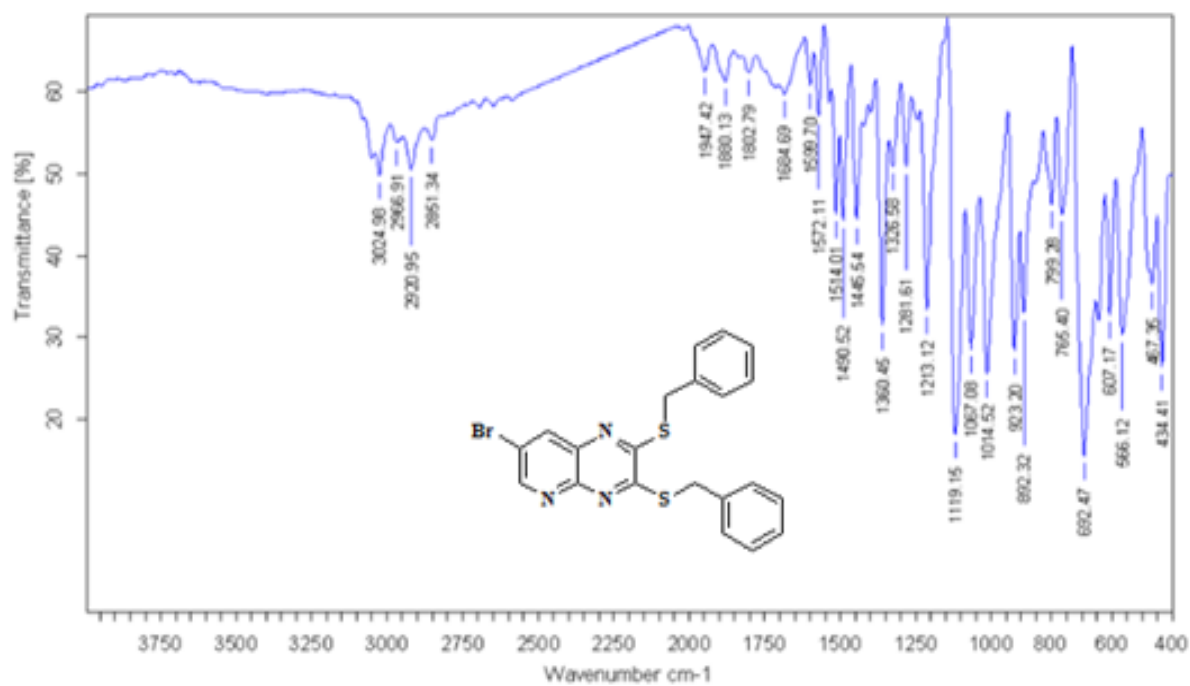
RMN 1H

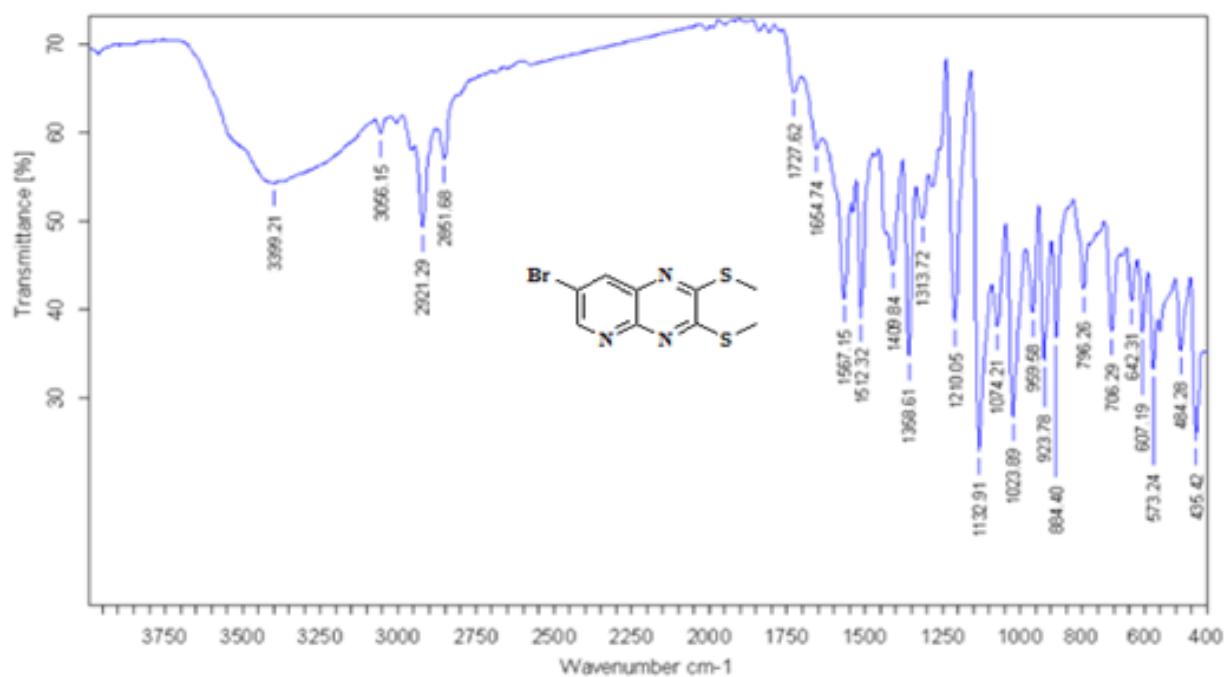
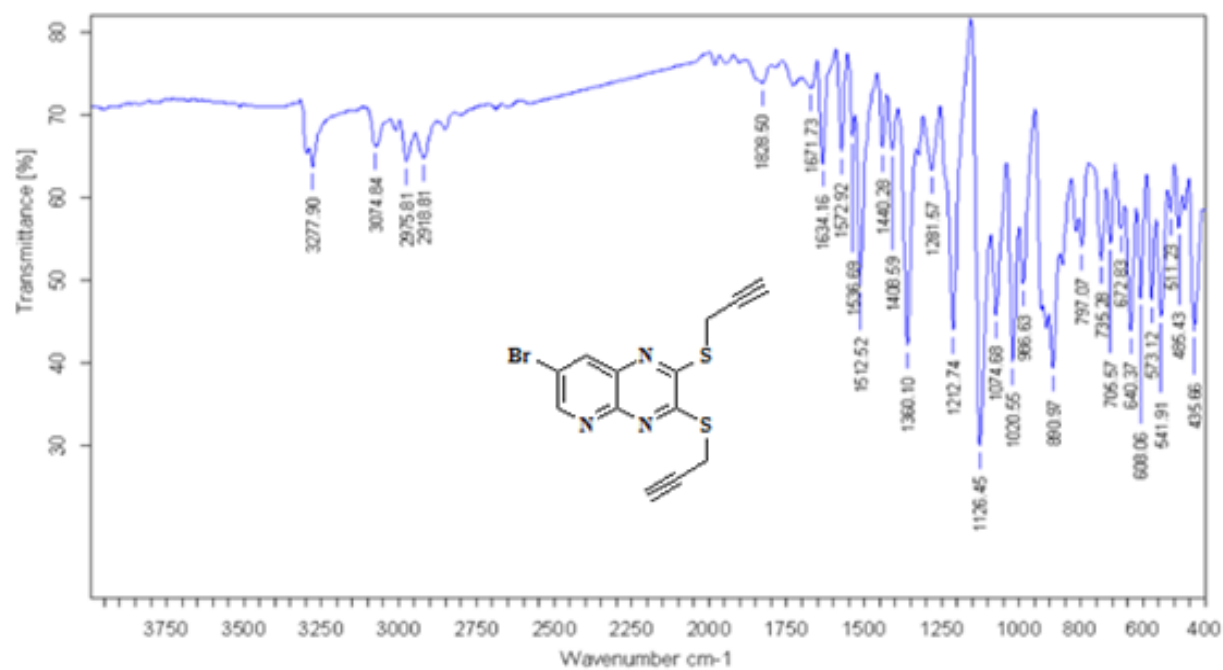


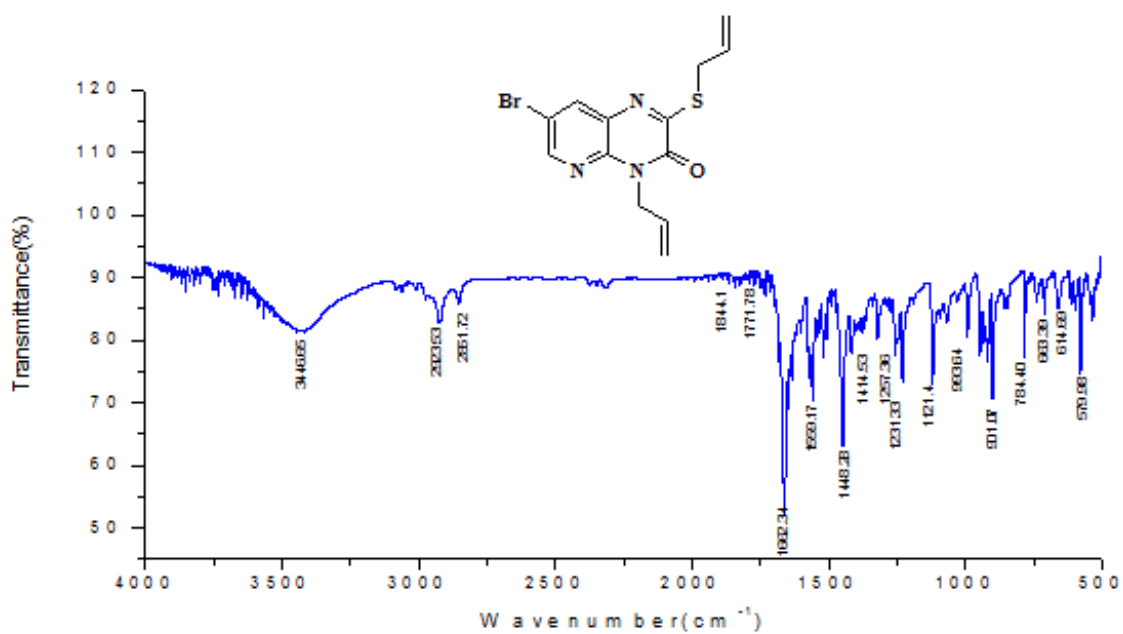
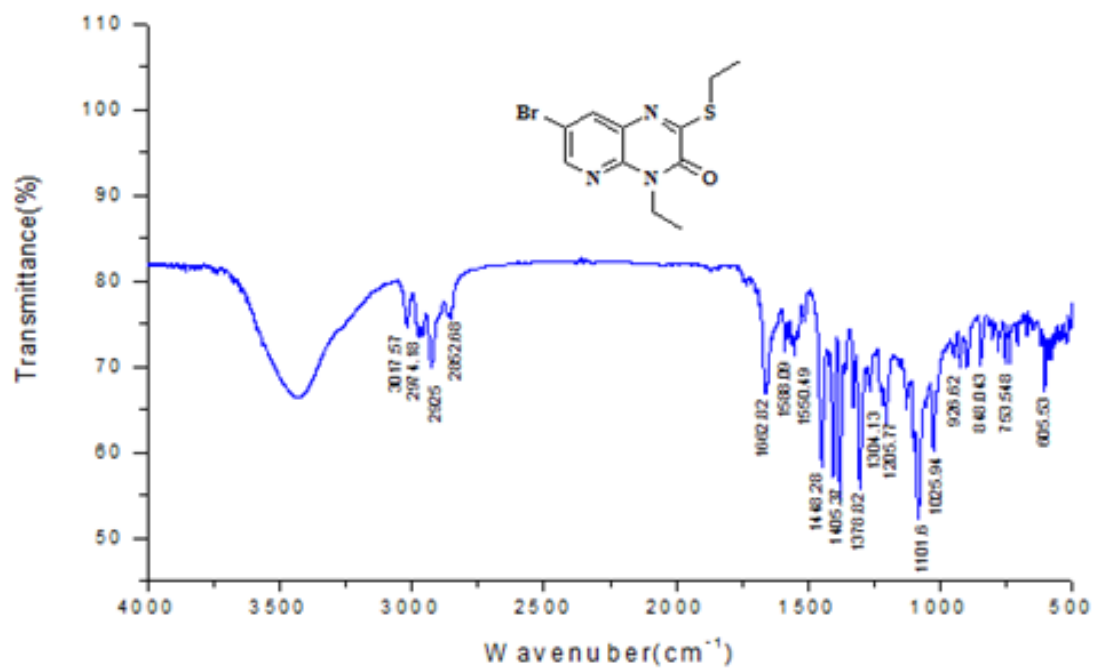
RMN 13C

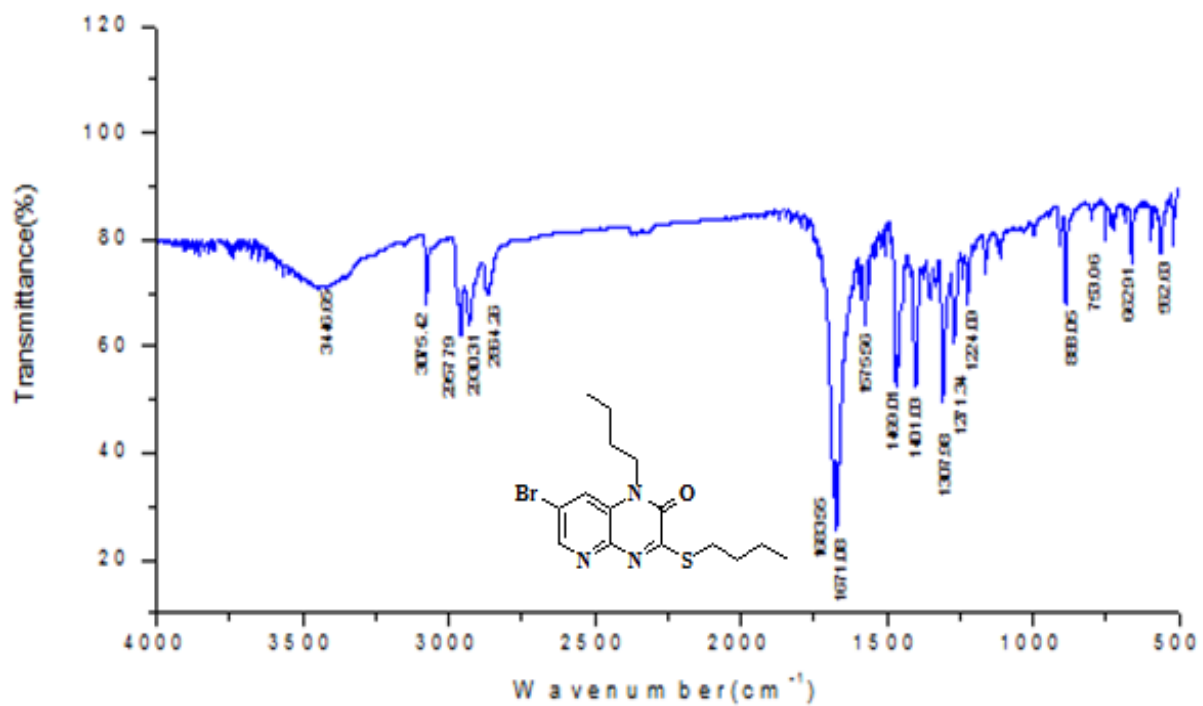


Les spectres d'infrarouges

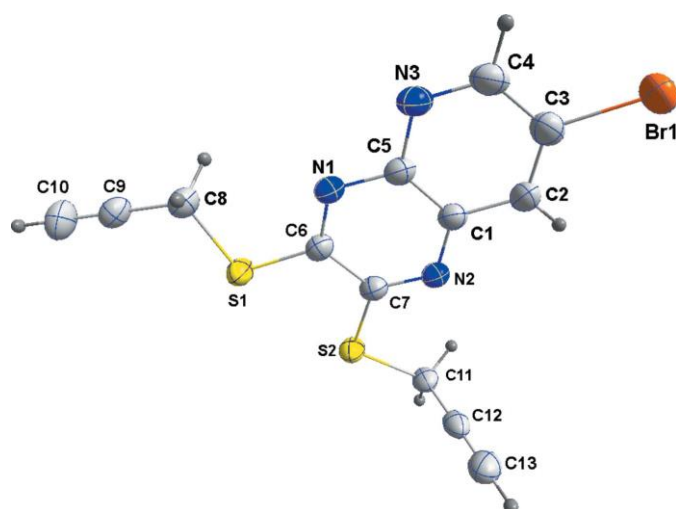








7-Bromo-2,3-bis[(prop-2-yn-1-yl)sulfanyl]pyrido[2,3-*b*]pyrazine



Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{11}^*/U_{33}	Occ. (<1)
Br1	1.33510 (8)	0.89445 (2)	0.98676 (2)	0.05325 (13)	0.9711 (8)
C3	1.0987 (6)	0.87110 (17)	0.90621 (13)	0.0414 (6)	0.9711 (8)
C4	0.9795 (7)	0.93338 (16)	0.86557 (14)	0.0438 (6)	0.9711 (8)
H4	1.0330	0.9864	0.8784	0.053*	0.9711 (8)
Br1A	1.186 (3)	1.0075 (6)	0.9223 (5)	0.05325 (13)	0.0289 (8)
C3A	1.0987 (6)	0.87110 (17)	0.90621 (13)	0.0414 (6)	0.0289 (8)
H3A	1.2202	0.8812	0.9483	0.050*	0.0289 (8)
C4A	0.9795 (7)	0.93338 (16)	0.86557 (14)	0.0438 (6)	0.0289 (8)
S1	0.21077 (15)	0.74574 (3)	0.64709 (3)	0.03557 (15)	
S2	0.46504 (15)	0.60113 (3)	0.72597 (3)	0.03503 (15)	
N1	0.5283 (5)	0.83752 (11)	0.73672 (10)	0.0324 (4)	
N2	0.7585 (5)	0.70372 (12)	0.81113 (10)	0.0337 (4)	
N3	0.7976 (6)	0.92284 (12)	0.81063 (11)	0.0400 (5)	
C1	0.8373 (6)	0.78020 (14)	0.83001 (12)	0.0330 (5)	
C2	1.0335 (6)	0.79318 (16)	0.88808 (13)	0.0385 (5)	
H2	1.1184	0.7499	0.9140	0.046*	
C5	0.7232 (6)	0.84662 (14)	0.79321 (12)	0.0331 (5)	
C6	0.4557 (6)	0.76449 (14)	0.71894 (12)	0.0313 (5)	
C7	0.5753 (5)	0.69566 (13)	0.75688 (12)	0.0313 (5)	
C8	0.1351 (6)	0.84778 (14)	0.61874 (12)	0.0355 (5)	
H8A	0.0153	0.8770	0.6540	0.043*	
H8B	0.3383	0.8759	0.6117	0.043*	
C9	-0.0480 (6)	0.84493 (15)	0.55455 (13)	0.0378 (5)	
C10	-0.1994 (7)	0.84327 (18)	0.50324 (14)	0.0484 (7)	
H10	-0.3217	0.8419	0.4617	0.058*	
C11	0.6516 (6)	0.53851 (14)	0.79116 (12)	0.0343 (5)	
H11A	0.6691	0.4835	0.7731	0.041*	
H11B	0.8691	0.5583	0.8008	0.041*	
C12	0.4780 (6)	0.53656 (14)	0.85501 (13)	0.0355 (5)	
C13	0.3346 (7)	0.53361 (17)	0.90614 (15)	0.0467 (6)	
H13	0.2188	0.5312	0.9475	0.056*	

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
Br1	0.0562 (2)	0.0577 (2)	0.04545 (19)	-0.01377 (14)	-0.01003 (14)	-0.00496 (13)
C3	0.0422 (14)	0.0438 (14)	0.0383 (13)	-0.0088 (11)	0.0013 (11)	-0.0023 (11)
C4	0.0508 (15)	0.0350 (13)	0.0456 (15)	-0.0115 (11)	0.0034 (12)	-0.0030 (11)
Br1A	0.0562 (2)	0.0577 (2)	0.04545 (19)	-0.01377 (14)	-0.01003 (14)	-0.00496 (13)
C3A	0.0422 (14)	0.0438 (14)	0.0383 (13)	-0.0088 (11)	0.0013 (11)	-0.0023 (11)
C4A	0.0508 (15)	0.0350 (13)	0.0456 (15)	-0.0115 (11)	0.0034 (12)	-0.0030 (11)
S1	0.0424 (3)	0.0295 (3)	0.0345 (3)	0.0006 (2)	-0.0039 (2)	0.0022 (2)
S2	0.0422 (3)	0.0260 (3)	0.0367 (3)	-0.0005 (2)	-0.0040 (2)	0.0007 (2)
N1	0.0370 (10)	0.0273 (9)	0.0330 (10)	0.0003 (8)	0.0024 (8)	0.0015 (8)
N2	0.0363 (10)	0.0287 (9)	0.0360 (10)	-0.0014 (8)	0.0004 (8)	0.0038 (8)
N3	0.0496 (12)	0.0284 (10)	0.0420 (12)	-0.0048 (9)	0.0006 (9)	0.0001 (9)
C1	0.0354 (12)	0.0307 (11)	0.0328 (11)	-0.0044 (9)	0.0026 (9)	0.0020 (9)
C2	0.0388 (13)	0.0399 (13)	0.0366 (13)	-0.0049 (10)	-0.0018 (10)	0.0063 (10)
C5	0.0381 (12)	0.0281 (11)	0.0333 (11)	-0.0024 (9)	0.0040 (9)	0.0022 (9)
C6	0.0330 (11)	0.0302 (11)	0.0310 (11)	0.0008 (9)	0.0037 (9)	0.0024 (9)
C7	0.0321 (11)	0.0279 (11)	0.0342 (11)	0.0007 (9)	0.0040 (9)	0.0026 (9)
C8	0.0418 (13)	0.0316 (12)	0.0332 (12)	0.0028 (10)	0.0010 (10)	0.0029 (9)
C9	0.0415 (13)	0.0353 (12)	0.0367 (13)	0.0063 (10)	0.0043 (10)	0.0035 (10)
C10	0.0532 (16)	0.0515 (16)	0.0401 (14)	0.0140 (13)	-0.0056 (12)	-0.0024 (12)
C11	0.0376 (12)	0.0255 (10)	0.0397 (12)	0.0013 (9)	-0.0025 (10)	0.0013 (9)
C12	0.0365 (12)	0.0272 (11)	0.0424 (13)	-0.0034 (9)	-0.0080 (10)	0.0009 (10)
C13	0.0525 (16)	0.0452 (15)	0.0423 (15)	-0.0083 (12)	0.0004 (12)	-0.0001 (12)

Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

Br1—C3	1.882 (3)	N2—C1	1.373 (3)
C3—C2	1.380 (4)	N3—C5	1.358 (3)
C3—C4	1.398 (4)	C1—C2	1.404 (3)
C4—N3	1.315 (4)	C1—C5	1.404 (3)
C4—H4	0.9500	C2—H2	0.9500
Br1A—C4A	1.866 (4)	C6—C7	1.455 (3)
C3A—C2	1.380 (4)	C8—C9	1.456 (3)
C3A—C4A	1.398 (4)	C8—H8A	0.9900
C3A—H3A	0.9729	C8—H8B	0.9900
C4A—N3	1.315 (4)	C9—C10	1.175 (4)
S1—C6	1.750 (2)	C10—H10	0.9500
S1—C8	1.824 (2)	C11—C12	1.455 (4)
S2—C7	1.755 (2)	C11—H11A	0.9900
S2—C11	1.814 (2)	C11—H11B	0.9900
N1—C6	1.307 (3)	C12—C13	1.176 (4)
N1—C5	1.368 (3)	C13—H13	0.9500
N2—C7	1.303 (3)		
C2—C3—C4	119.7 (2)	N3—C5—N1	116.0 (2)
C2—C3—Br1	120.6 (2)	N3—C5—C1	123.0 (2)

C4—C3—Br1	119.6 (2)	N1—C5—C1	121.0 (2)
N3—C4—C3	123.8 (2)	N1—C6—C7	122.2 (2)
N3—C4—H4	118.1	N1—C6—S1	120.73 (18)
C3—C4—H4	118.1	C7—C6—S1	117.11 (17)
C2—C3A—C4A	119.7 (2)	N2—C7—C6	121.5 (2)
C2—C3A—H3A	118.6	N2—C7—S2	121.34 (18)
C4A—C3A—H3A	121.6	C6—C7—S2	117.14 (17)
N3—C4A—C3A	123.8 (2)	C9—C8—S1	108.37 (17)
N3—C4A—Br1A	145.9 (4)	C9—C8—H8A	110.0
C3A—C4A—Br1A	90.3 (4)	S1—C8—H8A	110.0
C6—S1—C8	99.78 (11)	C9—C8—H8B	110.0
C7—S2—C11	100.09 (11)	S1—C8—H8B	110.0
C6—N1—C5	116.8 (2)	H8A—C8—H8B	108.4
C7—N2—C1	116.8 (2)	C10—C9—C8	179.0 (3)
C4A—N3—C5	117.2 (2)	C9—C10—H10	180.0
C4—N3—C5	117.2 (2)	C12—C11—S2	113.08 (17)
N2—C1—C2	119.7 (2)	C12—C11—H11A	109.0
N2—C1—C5	121.7 (2)	S2—C11—H11A	109.0
C2—C1—C5	118.5 (2)	C12—C11—H11B	109.0
C3A—C2—C1	117.6 (2)	S2—C11—H11B	109.0
C3—C2—C1	117.6 (2)	H11A—C11—H11B	107.8
C3—C2—H2	121.2	C13—C12—C11	178.6 (3)
C1—C2—H2	121.2	C12—C13—H13	180.0
C2—C3—C4—N3	1.9 (4)	C4—N3—C5—C1	-1.5 (4)
Br1—C3—C4—N3	-176.1 (2)	C6—N1—C5—N3	179.6 (2)
C2—C3A—C4A—N3	1.9 (4)	C6—N1—C5—C1	-0.2 (3)
Br1A—C3A—C4A—N3	179.5 (5)	N2—C1—C5—N3	-179.9 (2)
C2—C3A—C4A—Br1A	-177.6 (4)	C2—C1—C5—N3	1.0 (4)
C3A—Br1A—C4A—N3	-179.2 (7)	N2—C1—C5—N1	-0.1 (4)
C3A—C4A—N3—C5	0.1 (4)	C2—C1—C5—N1	-179.2 (2)
Br1A—C4A—N3—C5	179.2 (7)	C5—N1—C6—C7	-0.1 (3)
C3—C4—N3—C5	0.1 (4)	C5—N1—C6—S1	-179.46 (17)
C7—N2—C1—C2	179.9 (2)	C8—S1—C6—N1	0.2 (2)
C7—N2—C1—C5	0.7 (3)	C8—S1—C6—C7	-179.20 (18)
C4A—C3A—C2—C1	-2.3 (4)	C1—N2—C7—C6	-1.0 (3)
C4—C3—C2—C1	-2.3 (4)	C1—N2—C7—S2	178.35 (17)
Br1—C3—C2—C1	175.62 (18)	N1—C6—C7—N2	0.8 (4)
N2—C1—C2—C3A	-178.1 (2)	S1—C6—C7—N2	-179.84 (18)
C5—C1—C2—C3A	1.0 (4)	N1—C6—C7—S2	-178.63 (18)
N2—C1—C2—C3	-178.1 (2)	S1—C6—C7—S2	0.7 (2)
C5—C1—C2—C3	1.0 (4)	C11—S2—C7—N2	3.2 (2)
C4A—N3—C5—N1	178.7 (2)	C11—S2—C7—C6	-177.38 (18)
C4—N3—C5—N1	178.7 (2)	C6—S1—C8—C9	175.29 (17)
C4A—N3—C5—C1	-1.5 (4)	C7—S2—C11—C12	76.78 (19)