

N° d'ordre : 68/2020

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mr : MOUAD FILALI

Spécialité : **Chimie des Molécules Bioactives**

Sujet de la thèse :

**Synthèse, Caractérisation et Application de Nouveaux Hétérocycles dérivés
de la 3,6-di (pyridin-2-yl)pyridazine.**

Thèse présentée et soutenue le samedi 21 novembre 2020 devant le jury composé de :

Nom Prénom	Titre	Établissement	
Said CHAKROUNE	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Président
Rémi CHAUVIN	PES	Université Toulouse France	Rapporteur
Farhate GUENOUN	PES	Faculté des Sciences de Meknès	Rapporteur
Youssef KANDRI RODI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Rapporteur
Fouad OUZZANI CHAHDI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Examineur
Bouchaib IHSSANE	PH	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Examineur
Abdeslem BENTAMA	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeurs de thèse
El Mestafa EL HADRAMI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	

Laboratoire d'accueil : **Chimie Organique Appliquée.**

Établissement : Faculté des Sciences et Techniques de Fès.

Remerciement

Ce travail a été réalisé au sein de Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, en collaboration avec le Laboratoire de Biotechnologie de la Faculté des Sciences Dhar El Mehraz de Fès, le Laboratoire de Biotechnologie Microbienne de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah et le laboratoire de Chimie Appliquée et Environnement (LCAE-URAC18), Faculté des Sciences, Université Mohammed 1 d'Oujda.

Tout d'abord, Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à tous ceux qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail et les mots que je pourrais écrire ne sont pas à la hauteur de ce que je peux ressentir à votre égard. A commencer par mes directeurs de thèse, le Professeur **Abdeslam BEN-TAMA** et le Professeur **El Mestafa EL HADRAMI** qui ont bien voulu m'intégrer dans leurs équipes et pour leur grande bienveillance à mon égard. Je tiens à vous exprimer ici ma gratitude et mon profond respect. Vos nobles qualités humaines et les conseils que vous n'avez cessé de me prodiguer durant ce travail m'ont permis de gagner en rigueur aussi bien sur le plan technique que sur le plan scientifique. Sans vous ce travail n'aurait pas été le même. Je vous remercie pour votre immense aide, votre soutien et vos encouragements et je vous exprime ma profonde reconnaissance.

Je remercie tous les membres du jury de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail. Je tiens à grandement remercier Monsieur **Said CHAKROUNE**, Professeur de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, d'avoir accepté de juger ce travail et de participer à ce jury de thèse en qualité de président.

Il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma sincère gratitude et mes remerciements aux Professeurs **Rémi CHAUVIN** Professeur à l'Université Toulouse France , **Farhate GUENOUN** Professeur à la Faculté des Sciences de Meknès et **Youssef KANDRI RODI** Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être rapporteurs de ce travail et de faire partie du jury de soutenance.

Mes plus vifs remerciements sont également adressés à Messieurs: **Fouad OUAZZANI CHAHDI** et **Bouchaib IHSSANE** professeurs à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie également l'ensemble du personnel du Centre Universitaire régional d'interface (CURI), spécialement le professeur **Abdelali KERBAL** pour sa disponibilité et son aide dans l'interprétation des spectres RMN. Mes remerciements vont également à Messieurs : **Miguel JULVE** et **Salaheddine STIRIBA** professeurs à l'Université de Valencia en Espagne pour sa générosité et sa contribution dans l'achat de quelques réactifs nécessaires à la réalisation de ce travail et pour la réalisation de la majorité des études spectrales.

Un merci particulier à ma famille, ma maman **Rokia OUAZZANI** et ma sœur **Khaoula FILALI**, en qui j'ai trouvé un soutien et un intérêt constant, qui m'a accordé le support moral et qui m'a facilité grandement la vie depuis que je l'ai connue, et sans elle je n'aurais pas pu réaliser ce travail dans de bonnes conditions. Je la dédie ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à tous mes collègues du laboratoire.

Table des matières

REMERCIEMENT	II
TABLE DES MATIERES	IV
Liste des abréviations & Symboles	iv
INTRODUCTION GENERALE	1
Références :	3
CHAPITRE 1 : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DU MOTIF 3,6-DI (2-PYRIDYL)-1,2,4,5-TETRAZINE	1
I. Introduction	4
II. Chimie des tétrazines :	5
1. Introduction de la 1,2,4,5-tétrazine	5
2. Synthèse de la 1,2,4,5-tétrazine	5
III. 3,6-bis (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine:	7
1. Préparation de la 3,6-bis (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine :	9
2. Synthèse des ligands dérivés de la 3,6-bis (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine :	9
2.1. Réaction de Diels-Alder	10
2.2. Cas des 1,2,4,5-tétrazines :	12
2.3. Cas des hétéroatomes contenant de multiples sites de liaison 3,6-dipyridin-2-yl pyridazine :	15
IV. Conclusion	31
Référence :	32
CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE ET ÉVALUATION DE NOUVEAUX HÉTÉROCYCLES DÉRIVÉS DE LA 3,6-DI(PYRIDIN-2-YL)-1,2,4,5-TETRAZINE	1
I. Introduction :	36
II. Synthèse de 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine:	36

1.	Préparation de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-1,4-dihydro-1,2,4,5-tétrazine 1 :	37
2.	Préparation de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine 2:	37
III.	Synthèse des dipolarophiles :	39
1.	Synthèse par la O-alkylation :	39
1.1.	Rappel bibliographique sur la O-alkylation :	39
1.2.	Synthèse des sucres O-alkylés :	41
1.2.1.	Protection des sucres :	41
1.2.2.	O-alkylation par le bromure de propargyle :	42
2.	Réaction de la N-alkylation :	44
2.1.	Rappel bibliographique sur la N-alkylation :	44
2.2.	Synthèse des alcyne via la N-alkylation :	46
IV.	Synthèse de nouveaux hétérocycles dérivés de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine :	47
1.	Synthèse de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(galactosylméthyle)pyridazine 20 :	50
2.	Synthèse de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(glucosylméthyle)pyridazine 21 :	53
3.	Synthèse de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(fructosylméthyle)pyridazine 22 :	55
4.	Synthèse de la 4-(((6-méthoxy-2,2-diméthyltétrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)méthoxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 23 :	56
5.	Synthèse de la 1-((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthyl)indoline-2,3-dione 24 :	57
6.	Synthèse de la 4-((1H-benzimidazole-1-yl) méthyle)-3,6- di (pyridin-2-yl) pyridazine 25 :	59
7.	Synthèse de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(morpholino méthyle) pyridazine 26 :	61
8.	Synthèse de la 4-((1H-imidazole-1-yl)méthyle)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 27 :	65
9.	Synthèse de la 3,6-di (pyridin-2-yl)-4-(p-tolyl)pyridazine 28 :	67
10.	Synthèse de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-((hydroxy)méthyle)pyridazine 29 :	69
11.	Synthèse de la 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 30 :	72
12.	Synthèse de la 4,4-((1,4-phénylene)bis(3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine) 31 :	73
13.	Synthèse de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-((méthyl benzoate)pyridazine 32 :	74
V.	Étude de l'effet inhibiteur de corrosion des dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine sur l'acier doux dans HCl:	77
1.	Introduction :	77
2.	Inhibiteurs :	77
3.	Matériau utilisé :	79
4.	Préparation de la solution :	79
5.	Mesure de perte de poids :	79
6.	Isotherme d'adsorption :	81
7.	Études électrochimiques :	83
7.1.	Courbes de polarisation :	83

7.2.	La spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE) :.....	86
8.	Détails théoriques et informatiques :	88
8.1.	Calcul chimique quantique :.....	90
9.	Conclusion :.....	94
VI.	Étude de l'activité antimicrobienne des dérivés de la 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine :	
	94	
1.	Molécules testés :	94
2.	Activité antifongique :.....	95
2.1.	matériaux et méthodes :.....	95
2.1.1.	Microorganismes et préparation d'inoculum :	95
2.1.2.	Méthode de diffusion sur disque d'agar :	95
2.1.3.	Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) :.....	96
2.2.	Résultats et discussion :	96
2.2.1.	Étude statistique :.....	96
2.2.2.	Méthode de diffusion de disque :.....	97
2.2.3.	La concentration minimale inhibitrice (CMI) :	97
3.	Activité antibactérienne :.....	98
3.1.	Matériaux et méthodes :	98
3.2.	Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) :.....	98
3.3.	Résultats et discussion :	99
VII.	Conclusion :	101
	PARTIE EXPERIMENTALE	102
I.	Préparation de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine 2:	104
II.	Préparation de dipolarophiles :	105
1.	Protection des sucres : galactose, glucose et fructose :.....	105
1.1.	1,2 :3,4-di-O- isopropylidène- α -D-galactopyranoside 3 :.....	105
1.2.	2,3 :4,5- di- O- isopropylidène- β -D-fructopyranoside 4 :	106
1.3.	2,3 :4,5- di- O- isopropylidène- β -D-fructopyranoside 5 :	106
1.4.	1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(D)-ribofuranoside 6:	107
2.	O-alkylation :	107
2.1.	O-alkylation par le bromure de propargyle :.....	107
2.1.1.	6-O-propargyl-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranoside 7 :.....	108
2.1.2.	3-O-propargyl-1,2 :5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranoside 8 :	109
2.1.3.	1-O-propargyl-2,3 :4,5-di-O-isopropylidène- α -D-fructopyranoside 9 :.....	110

2.1.4.	4-methoxy-2,2-dimethyl-6-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol	
10 :	110	
3.	N-alkylation :	111
3.1.	1-(prop-2-yn-1-yl)isatin 11 :	111
3.2.	1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzimidazole 12 :	112
3.3.	1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-imidazole 13 :	112
3.4.	4-(prop-2-yn-1-yl)morpholine 14 :	113
III.	Préparation de nouveaux hétérocycles dérivés la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine : 113
1.	3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(galactosylméthyle)pyridazine 20 :	113
2.	3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(glucosylméthyle)pyridazine 21 :	114
3.	3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(fructosylméthyle)pyridazine 22 :	115
4.	4-methoxy - 2,2- diméthyl - 6- ((prop-2-yn -1-yloxy) méthyl) tetrahydrofuro [3,4-	
d][1,3]dioxole 23 :		116
5.	1-((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthyl)indoline-2,3-dione 24 :	117
6.	4-((1H-benzimidazole-1-yl) méthyle)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 25 :	118
7.	3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(morpholino méthyle) pyridazine 26 :	119
8.	4-((1H-imidazole-1-yl)méthyle)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 27 :	120
9.	3,6-di (pyridin-2-yl)-4-(p-tolyl)pyridazine 28 :	121
10.	3,6-di(pyridin-2-yl)-4-((hydroxy)méthyle)pyridazine 29 :	122
11.	4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 30 :	123
12.	4,4-((1,4-phénylene)bis(3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine) 31 :	124
13.	3,6-di(pyridin-2-yl)-4-((méthyl benzoate)pyridazine 32 :	125
Référence :		126

**CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DE NOUVEAUX ISOXAZOLINES, ISOXAZOLES ET 1,2,3-TRIAZOLES
DÉRIVÉS DE LA 3,6-DI (PYRID-2-YL)-1,2-PYRIDAZINE ET ÉVALUATIONS DE LEURS
ACTIVITÉS BIOLOGIQUES 1**

I.	Introduction :	129
II.	Rappels bibliographiques sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire :	130
1.	Dipôle azoture :	130
2.	L'oxyde de nitrile comme dipôle :	132
III.	Élaboration des dipôles :	135
1.	Préparation des azotures :	135
1.1.	Préparation des azotures de glycosyles anomérique 35 et 36 :	135

1.2.	Préparation de l'azidométhylbenzène 37:.....	135
2.	Préparation des aldoximes :.....	136
IV.	Élaboration des dipolarohiles :.....	137
1.	Préparation de la 4-((prop-2-yn-1-yloxy) méthyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine 40 :.....	138
2.	Préparation de la 4-((allyloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 41 :.....	142
V.	Réactions de cycloaddition :.....	146
1.	Synthèse de nouveaux triazoles dérivés de 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine :.....	146
1.1.	Synthèse de 2-(acetoxy-méthyl)-6-(4-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate 42 :.....	147
1.2.	Synthèse de 2-(acetoxy-méthyl)-6-(4-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl) méthoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate 43 :.....	151
1.3.	Synthèse de 4-(((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl) méthoxy) méthyl)-3,6-di (pyridin-2-yl)pyridazine 44 :.....	152
2.	Synthèse de nouveaux isoxazolines et isoxazoles dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine : 155	
2.1.	Synthèse des dérivés isoxazoliques :.....	156
2.1.1.	Préparation de 3-(p-chlorophenyl)-5-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)isoxazole 45:.....	156
2.1.2.	Synthèse de 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl) méthoxy) méthyl)-3-(4-nitrophenyl)isoxazole 46 :.....	159
2.2.	Synthèse des dérivés isoxazoliniques :.....	161
2.2.1.	Préparation de la 3-(p-chlorophenyl)-5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)-isoxazoline 47 :.....	161
2.2.2.	Préparation du 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)-3-(p-nitrophenyl)-isoxazoline 48 :.....	164
VI.	Étude de l'activité antibactérienne des dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine :. 166	
1.	Molécules testés :	166
2.	Bactéries testées :	167
3.	Matériel et méthode :.....	167
3.1.	Activité antibactérienne :.....	167
3.1.1.	Microorganismes et préparation d'inoculum :	167
3.1.2.	Méthode de diffusion sur disque d'agar :	167
3.1.3.	Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) :.....	168
4.	Résultats et discussions :.....	168
4.1.	Méthode de diffusion sur disque :.....	168
4.2.	Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) :.....	172

VII.	Conclusion :	175
	PARTIE EXPERIMENTALE	176
I.	Élaboration des dipôles :	177
1.	Préparation des azotures :	177
1.1.	Protection des sucres : glucose et galactose :	177
1.1.1.	Préparation de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-glucopyranose 33 :	177
1.1.2.	Préparation de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-galactopyranose 34 :	178
1.2.	Introduction d'azoture sur les sucres acétylés :	179
1.2.1.	Préparation de 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyl 35 :	179
1.2.2.	Préparation 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-galactopyranosyle 36:	180
1.3.	Préparation de 1-(azidométhyl)benzene 37 :	180
2.	Préparation des aldoximes :	181
2.1.	Préparation de p-chlorobenzaldehyde oxime 38:	181
2.2.	Préparation de p-nitrobenzaldehyde oxime 38:	182
II.	Élaboration des dipolarophiles :	183
1.	Préparation de 4-((prop-2-yn-1-yloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazine 40 :	183
2.	Préparation de la 4-((allyloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 41 :	184
III.	Cyclo-addition 1,3-dipolaire :	185
1.	Préparation des 1,2,3-triazoles :	185
1.1.	Préparation de 2-(acetoxyméthyl)-6-(4-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetat 42 :	185
1.2.	Préparation de 2-(acetoxyméthyl)-6-(4-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetat 43 :	186
1.3.	Préparation de 4-(((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl) méthoxy) méthyl)-3,6-di (pyridin-2-yl)pyridazine 44 :	187
2.	Préparation des isoxazolines et isoxazoles :	188
2.1.	Préparation de 3-(p-chlorophenyl)-5-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)isoxazole 45:	188
2.2.	Synthèse de 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl) méthoxy) méthyl)-3-(4-nitrophenyl)isoxazole 46:	189
2.3.	Préparation de la 3-(p-chlorophenyl)-5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)-isoxazoline 47 :	190
2.4.	Préparation de la 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl)méthoxy) méthyl)-3-(p-nitrophenyl)-isoxazoline 48 :	191

Référence : 192

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES 1

Liste des abréviations & Symboles

Ar	Aromatique	LDA	Diisopropylamidure de lithium
BMH	Bouillon de Muller Hinton	m	multiplet
BTBA	Bromure de tétra-n-butylammonium	MS	Spectrométrie de masse
CDCl ₃	Chloroforme	ppm	partie par millions
CCM	Chromatographie sur couche mince	Rdt	Rendement
CMI	Concentration minimale inhibitrice	Rf.	Rapport frontal
CR	Vitesse de corrosion	RMN :	Résonance magnétique nucléaire.
Cq	Carbone quaternaire	RX	Rayon X
CTP	Catalyse par transfert de phase	s	Singulet
CuAAC	Cycladdition azide-alcyne catalysée par le cuivre	tr	Triplet
DCM	Dichlorométhane	t	Temps
DMSO	Diméthylsulfoxyde	T°	Température
Dppn	3,6-bis (2'-Pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine	td	Triplet dédoublé
Dptz = Pytz	3,6-bis (2-pyridyl)-1,2,4,5-pyridazine	TA	Température ambiante
DMF	diméthylformamide	TEAI	Iodure de Triéthyle d'ammonium
d	doublet	THF	Tétrahydrofurane
dd	doublet dédoublé	TIE	Tethered imine-enamine
EA :	éthanol acétate	δ	déplacement chimique
Ecorr	Potentiel de corrosion	Δ	Chauffage
EI	Efficacité inhibitrice	μw	condition microonde
EIS	Spectroscopie électrochimique	ΔG° ads	L'énergie libre d'adsorption
éq.	Équivalent.	ΔH°ads	L'enthalpie standard
IR	Infra rouge	ΔS°ads	L'entropie d'adsorption
K	Degré Kelvin	θ	Couverture de surface
k	Constante de vitesse	β	Pente de Tafel

Liste des figures

Figure 1: Motif 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.	1
Figure 2 : 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine	4
Figure 3 : Isomères de tétrazine.	5
Figure 4: coformations cis et trans de la 3,6-di (2-pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine.	7
Figure 5	8
Figure 6	8
Figure 7 : 1,2,4,5-tétrazine.	12
Figure 8 : Les produits synthétisés à partir de la 3,6-bis- (2-pyridyl) tétrazine.	18
Figure 9 : les composés synthétisés.....	20
Figure 10 : Pyridazines substituées par des phényles.....	23
Figure 11 : Nouveaux complexes mononucléaires.	26
Figure 12 : Nanoparticules d'argent recouvertes de 3,6-bis (2-pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine.....	27
Figure 13 : Synthèse d'une série de composés pyridylpyridaziniques et leurs complexes métalliques.....	27
Figure 14 : Complexe de ruthénium [Ru ₂ (L) (4-Me-Py) 6] (PF ₆) (L = 3,6-bis (6'-carboxypyrid-2'-yl) pyridazine).....	28
Figure 15 : Incorporation génétique de la ε-N-2-isocyanoisobutyryl-lysine (NCibK, 1) et de la ε-N-isocyano-lysine (NCK, 2) pour le marquage et la décomposition des protéines.	29
Figure 16 : 2-hexadécyl-N- (6- (6- (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazin 3-yl)] - pyridin-3-yl) octadécanamide.....	30
Figure 17: Stratégie de libération de médicaments à partir de liposomes dans laquelle la structure de la membrane peut être perturbée par une réaction entre le 2-norbornène et le dérivé de tétrazine introduit dans le liposome en tant que composant membranaire.....	30
Figure 18 : Spectre RMN ¹ H du composé 2.....	38
Figure 19 :Spectre RMN ¹³ C du composé 2.....	38
Figure 20: 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(galactosylméthyle)pyridazine 20.....	50
Figure 21: Spectre de masse du composé 20.....	50
Figure 22: ORTEP du composé 20.....	51
Figure 23 : 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(glucosylméthyle)pyridazine 21.....	53

Figure 24: Spectre RMN ¹ H du composé 21.....	54
Figure 25 : Spectre RMN ¹³ C du composé 21.....	54
Figure 26 : 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(fructosylméthyle)pyridazine 22.....	55
Figure 27 : Spectre IR du composé 22.	56
Figure 28: Spectre de masse du composé 22.....	56
Figure 29 : 4-(((6-méthoxy-2,2-diméthyltétrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)méthoxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 23.....	56
Figure 30 : Spectre de masse du composé 23.....	57
Figure 31 : 1-((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthyle)indoline-2,3-dione 24..	57
Figure 32 : Spectre RMN ¹ H du composé 24.....	58
Figure 33 : Spectre IR du composé 24.	59
Figure 34 : La 4-((1H-benzimidazole-1-yl) méthyle)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine 25.....	59
Figure 35 : Spectre RMN ¹ H du composé 25.....	60
Figure 36 : Spectre de masse du composé 25.....	60
Figure 37 : 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(morpholino méthyle) pyridazine 26.....	61
Figure 38 :Spectre RMN ¹³ C du composé 26.....	62
Figure 39 : Spectre RMN ¹ H du composé 26.....	62
Figure 40 : ORTEP du composé 26.....	63
Figure 41 : 4-((1H-imidazole-1-yl)méthyle)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 27.....	65
Figure 42 : Spectre RMN ¹³ C du composé 27.....	66
Figure 43 : Spectre RMN ¹ H du composé 27.....	66
Figure 44 : 3,6-di (pyridin-2-yl)-4-(p-tolyl)pyridazine 28.	67
Figure 45: Spectre RMN ¹ H du composé 28.....	68
Figure 46 : Spectre RMN ¹³ C du composé 28.....	68
Figure 47 : 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-((hydroxy)méthyle)pyridazine 29.....	69
Figure 48 : Spectre IR du composé 29.	69
Figure 49 : ORTEP du composé 29.....	70
Figure 50 : 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 30.....	72
Figure 51: Spectre de mass du composé 30.	72
Figure 52 : 4,4-((1,4-phénylene)bis(3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine) 31.	73
Figure 53 : Spectre de masse du composé 31.....	74
Figure 54 : Spectre IR du composé 31.	74
Figure 55 : 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-((méthyl benzoate)pyridazine 32.....	74

Figure 56 : ORTEP du composé 32.....	75
Figure 57 : Structure moléculaires des inhibiteurs testés	78
Figure 58 : Isotherme d'adsorption de Langmuir des produits 24, 26 et 27 sur l'acier doux dans HCl.	82
Figure 59: courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M contenant différentes concentrations de 24.....	83
Figure 60 :courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M contenant différentes concentrations de 26.....	84
Figure 61 :courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M contenant différentes concentrations de 27.....	84
Figure 62 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux obtenu à 308 K dans HCl 1M sans et avec le composé 24.	86
Figure 63 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux obtenu à 308 K dans HCl 1M sans et avec le composé 26.	86
Figure 64 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux obtenu à 308 K dans HCl 1M sans et avec le composé 27.	87
Figure 65: Structure moléculaire optimisée calculée au niveau B3LYP / 6-31G(d,p) de composé 24.	91
Figure 66 : Structure moléculaire optimisée calculée au niveau B3LYP / 6-31G(d,p) de composé 26.	91
Figure 67 : Structure moléculaire optimisée calculée au niveau B3LYP / 6-31G(d,p) de composé 27.	92
Figure 68 : Molécules testés.	95
Figure 69 : Diamètre des zone d'inhibition (mm) des molécules synthétisées.....	97
Figure 70 : Effet anti-candida.....	97
Figure 71: Concentration minimal inhibitrice des composés synthétisés.....	98
Figure 72: Formation des oxydes de nitrile.....	133
Figure 73: Réaction 1,3-dipolaire d'un oxyde de nitrile avec les alcynes ou les alcènes.....	133
Figure 74: la 4-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 40...	138
Figure 75 : Spectre RMN ¹ H du composé 40.....	139
Figure 76 : Spectre IR du composé 40.	139
Figure 77 : ORTEP du composé 40.....	140
Figure 78: 4-((allyloxy)methyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 41.....	142

Figure 79 : Spectre RMN ¹ H du composé 41.....	143
Figure 80 : Spectre de masse du composé 41.....	143
Figure 81 : ORTEP du composé 41.....	144
Figure 82 : Le 2-(acetoxymethyl)-6-(4-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)methoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate.	147
Figure 83 Spectre RMN ¹ H du composé 42.	148
Figure 84 : Spectre RMN ¹³ C du composé 42.....	149
Figure 85 : Spectre 2D homonucléaire du composé 42.....	149
Figure 86 : Spectre 2D hétéronucléaire du composé 42.	150
Figure 87 : Le 2-(acetoxymethyl)-6-(4-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl) methoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate.....	151
Figure 88 : Spectre RMN ¹ H du composé 43.....	152
Figure 89 : Spectre de masse du composé 43.....	152
Figure 90 : Le 4-(((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methoxy) methyl)-3,6-di (pyridin-2-yl)pyridazine.....	153
Figure 91 : Spectre IR du composé 44.	154
Figure 92: Spectre RMN ¹³ C du composé 44.....	154
Figure 93 : 3-(p-chlorophenyl)-5-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)isoxazole.	157
Figure 94: Spectre RMN ¹ H du composé 45.....	158
Figure 95 : Spectre IR du composé 45.	158
Figure 96 : Le 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl) méthoxy) méthyl)-3-(4-nitrophenyl)isoxazole.	159
Figure 97 : Spectre de masse du composé 46.....	160
Figure 98 : Spectre RMN ¹³ C du composé 46.....	160
Figure 99 : 3-(p-chlorophenyl)-5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)-isoxazoline.	162
Figure 100 : Spectre IR du composé 47.	163
Figure 101 : Spectre de masse du composé 47.....	163
Figure 102 : 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)methoxy)methyl)-3-(p-nitrophenyl)-isoxazoline.....	164
Figure 103 : Spectre IR du composé 48.	165
Figure 104 : Spectre de masse du composé 48.....	165
Figure 105 : composés testés.	166

Figure 106 : Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.	171
--	-----

Liste des schémas

Schéma 1: Oxydation de la diphényl-1,2-dihydro-s-tétrazine.....	5
Schéma 2 :Préparation principale de dihydro-s-tétrazine.....	6
Schéma 3 : Préparation de la 3,6-bis (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazin.	9
Schéma 4 : Synthèse de la 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine (Pytz).	9
Schéma 5 : Réaction Diels–Alder à demande d'électrons inverse.....	11
Schéma 6: Réaction de la 3,6-di-2-pyridyl-s-tétrazine avec le poly (L-lactide) à terminaison norbornène.....	12
Schéma 7 : Synthèse des pyridazines monosubstituées ou disubstituées.....	13
Schéma 8 : Préparation des pyridazines substituées.	14
Schéma 9 : Synthèse des dérivés de la 1, 2,4,5-tétrazine a partir des alcènes cycliques.	14
Schéma 10 : réaction de Diels Alder à demande d'électrons inverse.	16
Schéma 11 : Synthèse de nouveaux produits à base de la 3,6-di (2-pyridyl) pyridazine.	16
Schéma 12 : Réaction de Diels-Alder à demande d'électrons inverse.	19
Schéma 13 : Réaction de cycloaddition.	19
Schéma 14 : Réaction Diels-Alder à demande d'électron inverse.	20
Schéma 15 : Synthèse de nouveaux composés de la 3,6-bis (2' - Pyridyl) pyridazine substitué.	22
Schéma 16 : Nouveaux ligands pyridaziniques.....	24
Schéma 17 : Préparation des alcynes de type cyclooctynes.....	25
Schéma 18 : Réaction de Diels-Alder à demande d'électrons inverse.....	25
Schéma 19 : Synthèse des pyridazines d substituées ou trisubstituées.	26
Schéma 20 : Réaction Diels-Alder à demande d'électrons inverse de la 1,2,4,5-tétrazine.....	28
Schéma 21 : Cycloaddition thermique.	36
Schéma 22 : Préparation de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-1,4-dihydro-1,2,4,5-tétrazine 1.	37
Schéma 23 : Préparation de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine 2.....	37
Schéma 24 : Synthèse de la 0- glycosylation.	39
Schéma 25 : Synthèse de la 0-glycosylation à partir d'un glycosylacétylé,.....	40
Schéma 26 : O-alkylation.	40
Schéma 27 : O-alkylation.	40
Schéma 28 : protection des fonctions hydroxyles.	41
Schéma 29 : Ribose protégé.	42
Schéma 30 : O-alkylation des sucres protégés par le bromure de propargyle.	43
Schéma 31 : la réaction de la N-alkylation du 2-méthyl-4-bromobenzimidazole.....	44

Schéma 32 : Réaction de la N-alkylation de l'imidazole.....	45
Schéma 33 : Synthèse de 1,2-bismorpholinoethane.....	45
Schéma 34 : N-alkylation du 5,7-dibromoisatine.....	46
Schéma 35 : N-alkylation des indoles.....	46
Schéma 36 : Synthèse des alcynes via la N-alkylation.....	47
Schéma 37 : Synthèse de nouveaux hétérocycles dérivés de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.	48
Schéma 38 : Synthèse de nouveaux isoxazolines, isoxazoles et 1,2,3-triazoles dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.....	129
Schéma 39 : Synthèse des 1,2,3 triazoles régio-isomères par Huisgen.....	130
Schéma 40: Synthèse des 1,2,3 triazoles 1,4-disubstitué.....	130
Schéma 41 : Synthèse de nouveaux triazoles.....	131
Schéma 42 : Synthèse des dérivés triazoliques.....	131
Schéma 43 : Synthèse peptidomimétiques triazoliques.....	132
Schéma 44 : Synthèse des dérivés 1,4 et 1,5-triazole.....	132
Schéma 45 : Synthèse d'une nouvelle série de glycosyl-1,2-isoxazoles.....	133
Schéma 46 : synthèse d' α -aminoesters isoxazoliniques.....	134
Schéma 47: synthèse de nouveaux isoxazolinoprostanoides.....	134
Schéma 48 : synthèse des dérivés isoxazoliniques et dioxozaliniques.....	134
Schéma 49 : Préparation des azotures anomériques.....	135
Schéma 50 : Préparation de dipôle azide.....	136
Schéma 51: Préparation des aldoximes.....	136
Schéma 52 : Synthèse des dipolarophiles.....	137
Schéma 53: Stratégies de synthèse de nos 1,2,3-triazoles.....	147
Schéma 54 : Synthèse de nouveaux isoxazolines et isoxazoles dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)- 1,2,4,5-tétrazine.....	155
Schéma 55 : Synthèse de nouveaux isoxazoles dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.	156
Schéma 56 : synthèse de nouveaux isoxazolines dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.	161
Schéma 57 : Obtention d'un dérivé acide de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.....	194
Schéma 58 : Réaction de couplage.....	194

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les conditions de réaction pour la synthèse des différentes 3,6-di (2 pyridyl) pyridazines à partir de 3,6-di (2-pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine avec différents acétylènes. La chromatographie préparative de tous les composés a été réalisée sur des colonnes d'oxyde d'aluminium.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2 : Réactions des tétrazines avec les composés carbonylés et la N-méthyléthylènediamine.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 3: Propriétés physico-chimiques des dérivés de la 3,6-di(2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine	49
Tableau 4: Données cristallographique du composé 20.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 5 : Données cristallographiques du composé 26.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 6 :Données cristallographiques du composé 29.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 7: Données cristallographiques du composé 32.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 8 : Les taux de corrosion, les efficacités d'inhibition et la couverture de surface des inhibiteurs (24,26,27) de l'acier doux dans HCl 1M à 308 K.	80
Tableau 9: Valeurs de Kads et l'énergie libre d'adsorption (ΔG_{ads}) des inhibiteurs pour l'acier doux dans HCl 1M à 308 K.	83
Tableau 10 : Paramètres de polarisation et d'efficacité d'inhibition de la corrosion de l'acier doux dans HCl 1,0 M sans et avec différentes concentrations des composées (24,26,27) à 308 K....	85
Tableau 11 : paramètres d'impédance électrochimique de l'acier doux en milieu HCl sans et avec différentes concentrations des composées (24, 26, 27)).	88
Tableau 12 : Descripteurs chimique quantiques des inhibiteurs étudiés 24, 26 et 27 à B3LYP / 6-31G(d,p).	90
Tableau 13: Les distributions de densité d'électrons HOMO et LUMO des inhibiteurs étudiés (24, 26 et 27) calculées au niveau B3LYP / 6-31G (d, p).	92
Tableau 14: Concentration minimal inhibitrice.	99
Tableau 15 : Caractéristiques des composés 38-39.	136
Tableau 16 : Données cristallographique du composé 40.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 17: Données cristallographique du composé 41.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 18 : Caractéristiques des composés.	146
Tableau 19 : Souches bactériennes.	167
Tableau 20 :Diamètre des zones d'inhibition (mm)des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.	168
Tableau 21 : Concentration minimale d'inhibition ($\mu\text{g/ml}$) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.	172

Publications

1. Supramolecular arrangements of novel clickable 4-substituted 3,6-bis(20-pyridyl)pyridazine molecules . **Mouad Filali**. El Mestafa El Hadrami. Rosaria Bruno. Giovanni De Munno. Abdeslem Bentama. Miguel Julve. Salah-Eddine Stiriba. **Journal of Molecular Structure 1217 (2020) 128420**
2. Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and interaction energy and DFT studies of methyl 4-[3,6-bis(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl]benzoate. **Mouad Filali**. Lhoussaine El Ghayati. Tuncer Ho'kelek. Joel T. Mague. Abdessalam Ben-Tama. El Mestafa El Hadramia and Nada Kheira Sebbar. **Acta Cryst. (2019). E75, 1672–1678.**
3. Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and interaction energy and DFT studies of 4-[(prop-2-en-1-yloxy)methyl]-3,6-bis(pyridin-2-yl)pyridazine. **Mouad Filali**. Nada Kheira Sebbar. Tuncer Ho'kelek. Joel T. Mague. Said Chakroune. Abdessalam Ben-Tamaa and El Mestafa El Hadrami. **Acta Cryst. (2019). E75, 1321–1326.**
4. Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and corrosion inhibition study of 3,6-bis(pyridin-2-yl)-4- {[[(3aS,5S,5aR,8aR,8bS) -2,2,7,7-tetramethyltetra- hydro-5H-bis [1,3] dioxolo [4,5-b:40,50-d] pyran-5-yl)- methoxy] methyl }pyridazine monohydrate. **Mouad Filali**. Hicham Elmsellem. Tuncer Ho'kelek. Abdelkrim El-Ghayoury. Oleh Stetsiuk. El Mestafa El Hadrami and Abdessalam Ben-Tama. **Acta Cryst. (2019). E75, 1169–1174.**
5. 3,6-Di(pyridin-2-yl) pyridazine derivatives as original and new corrosion inhibitors in support of mild steel: Experimental studies and DFT investigational. **M. Filali**. E.M. El Hadrami. A. Ben-tama. B. Hafez. I. Abdel-Rahman. A. Harrach. H. Elmsellem. B. Hammouti. M. Mokhtari. SE. Stiriba and M. Julve. **Int. J. Corros. Scale Inhib., 2019, 8, no. 1, 93–109.**

Communications Orales

1. SYNTHÈSE DE NOUVEAUX LIGANDS HÉTÉROCYCLIQUES AROMATIQUES AZOTÉS ET ÉVALUATION DE LEURS ACTIVITÉS ANTIBACTÉRIENNES. **Mouad Filali**. El Mestafa EL HADRAMI. Abdeslem BEN-TAMA. Rencontre Nationale sous le thème : Molécules Bioactives et Matériaux Organiques. Fès Le 27 Mars 2017
2. SYNTHESIS OF NOVEL HETEROCYCLIC LIGANDS BASED OF 3,6-BIS (PYRIDIN-2'-YL) PYRIDAZINE AND EVALUATION OF THEIR ANTIBACTERIAL AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES. **M. Filali**. A. Ben-Tama. E. M. EL Hadrami. S. Chakroune. 9th Trans Mediterranean colloquium on Heterocyclic Chemistry. Fès 22-25 Novembre 2017
3. SYNTHÈSE DE NOUVEAUX LIGANDS HÉTÉROCYCLIQUES A BASE DE 3,6-DI (PYRIDYL) PYRIDAZINES. **M. Filali**. A. Ben-Tama. E. M. EL Hadrami. S. Chakroune. Deuxième Rencontre Internationale sur les Molécules Bioactives et Matériaux Organiques. Fès Le 25 et 26 Avril 2018.

Communications Affichées

1. Synthèse de nouveaux ligands azotés . **Mouad Filali**. El Mestafa EL HADRAMI. Abdeslem BEN-TAMA. Hafid ANANE. Salah STIRIBA. THE 6th International Meeting on Chemometrics , Quality and Molecular Chemistry. Béni-Mellal, 21-22 April 2016.
2. 1,2,3-TRIAZOLES DERIVES DE 3,6-DI(2-PYRIDYL) -PYRIDAZINES. **Mouad Filali**. El Mestafa EL HADRAMI. Abdeslem BEN-TAMA. Rencontre Nationale sous le thème : Molécules Bioactives et Matériaux Organiques. Fès Le 27 Mars 2017.
3. NOUVEAUX LIGANDS HÉTÉROCYCLIQUES A BASE DE 3,6-BIS (PYRIDIN-2'-YL) PYRIDAZINE ET ÉVALUATION DE LEURS ACTIVITÉS ANTIBACTÉRIENNES. **Mouad Filali**. El Mestafa EL HADRAMI. Abdeslem BEN-TAMA. 1er Colloque Maghrébin sur la Chimie des Hétérocycles. Tunisie. 16-17 Mai 2017.
4. SYNTHÈSE DE NOUVEAUX HÉTÉROCYCLES ET ÉVALUATION DE LEURS ACTIVITÉS ANTIBACTÉRIENNES. **Mouad Filali**. El Mestafa EL HADRAMI. Abdeslem BEN-TAMA. 1er Forum National Biodiversité et Ressources Naturelles. Fès. 12-13 Décembre 2017.
5. Synthesis of 2-(4-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl) methoxy) methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol. **Mouad Filali**. El Mestafa EL HADRAMI. Abdeslem BEN-TAMA. Deuxième Rencontre Internationale sur les Molécules Bioactives et Matériaux Organiques. Fès Le 25 et 26 Avril 2018.

Introduction Générale

Les hétérocycles sont des motifs récurrents que l'on peut trouver dans de nombreuses familles de produits naturels, dans des molécules biologiquement actives (pharmaceutiques ou agrochimiques), ainsi que de nombreux matériaux moléculaires d'intérêt optique, électroniques ou magnétique. Ces diverses applications ont poussé les scientifiques à consacrer énormément d'efforts pour trouver des méthodes de synthèse efficaces pour une grande variété de composés hétérocycliques¹⁻⁶.

Ils sont une classe de composés chimiques dans lesquels un atome ou plus d'un carbocycle est remplacé par un hétéroatome comme l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre, etc. Les hétérocycles les plus courants contiennent de l'azote et de l'oxygène.

La chimie des composés hétérocycliques aromatiques azotés est la source privilégiée d'un grand nombre de sujets d'études au laboratoire. Parmi ces composés les dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine, connus pour leurs applications dans divers domaines, ont connu dans les dernières années un essor considérable.

Depuis plusieurs années, notre groupe du laboratoire de « Chimie Organique Appliquée » a développé des axes de recherche consacrés principalement à la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques à base de 1,2,3-triazole, carbohydrates et aminoacides. Lors de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse, la caractérisation, l'étude de l'activité inhibitrice de corrosion et l'évaluation de l'activité antimicrobienne de nouveaux hétérocycles dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine (Figure 1).

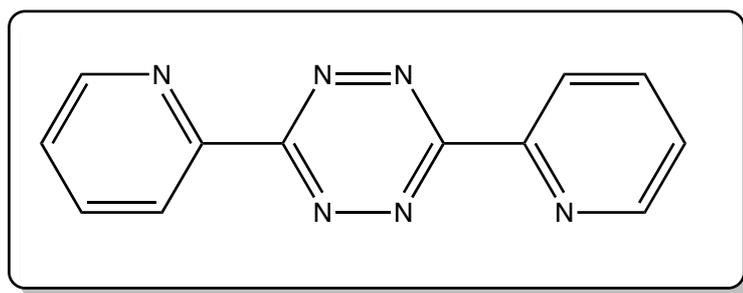


Figure 1: Motif 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.

Les molécules organiques contenant plusieurs noyaux hétérocycliques sont des outils très utilisés dans l'auto-assemblage des composés métallo-supramoléculaire⁷, dans ce sens les molécules hétérocyclique tel que la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine ont été utilisé en chimie des métaux de transition⁸⁻¹¹.

En tant que ligands hautement adaptables, les pyridazines ont également été utilisées dans la construction de cadres supramoléculaires contenant de l'argent et du cuivre ^{12,13}.

Les dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine ne sont dotés d'activités antivirales, antipaludique, antitumoral anti microbiennes et anticancéreuses¹⁴⁻¹⁷. L'idée principale des travaux élaborés dans ce manuscrit, consiste en une évolution de cette chimie basée sur l'utilisation de cette entité dans le domaine de la corrosion et de la biologie.

Ce manuscrit est organisé en trois chapitres :

Le premier chapitre correspond à une revue bibliographique consacrée aux méthodes de synthèse de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine, la préparation de nouvelles molécules renfermant ce motif, ainsi que leur intérêt dans diverse domaines.

Le deuxième chapitre présente en intégralité nos propres travaux concernant la synthèse d'une nouvelle série de molécules dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine, via la réaction de cycloaddition thermique de Diels-Alder à demande d'électrons inverse et l'étude de l'action inhibitrice de corrosion de l'acier doux en milieu acide ainsi que l'évaluation de l'activité antimicrobienne de certains composés synthétisés.

Dans le troisième chapitre sont décrits nos travaux portant sur la mise au point d'une nouvelle méthode de synthèse d'isoxazoles, isoxazoles et 1,2,3-triazoles dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. De même que l'évaluation de l'activité antibactérienne, en utilisant la méthode de diffusion sur gel, et la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) seront exposées.

Les résultats présentés ainsi que les perspectives envisagées à la suite de ce travail sont résumés dans la conclusion générale.

Références :

- 1- Petel, A. R., Raval, R., —Importance of Heterocycles in Medicinal Chemistry|| LAP *LAMBERT Academic Publishing*. (2015), résumé.
- 2- L.D. Quin, J. Tyrell Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals, 1st Edition, *Wiley-Interscience* (2010).
- 3- F. A. Carey, R. J. Sundberg, «Advanced Organic Chemistry; PART A: Structure and Mechanisms», *Springer*, University of Virginia Charlottesville, Virginia, (2007).
- 4- R. Bruckner, «Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms», Elsevier, 2002.
- 5- I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), «Dictionary of Alkaloids», Chapman & Hall, New York, (1989).
- 6- K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, (1998), , 98, 863.
- 7- F.H. Case, E. Koft, *J. Am. Chem. Soc.* (1959), 81 905.
- 8- A. Neels, H. Stoeckli-Evans, *Chimia* .(1993), 47 198.
- 9- P.J. Steel, *Chem. Rev.* (1990), 106 227.
- 10- W. Kaim, S. Kohlman, *Inorg. Chem.* (1987), 26 68.
- 11- C. Yuste, Abdeslem Bentama, N.Marino, D.Armentano, FSetifi ,Smail Triki, F.Lloret, M. Julve, C. Yuste et al. / *Polyhedron* (2009), 28, 1287–1294.
- 12- E. C. Constable, C. E. Housecroft, B. M. Kariuki, N. Kelly and C. B. Smith, *Inorg. Chem. Commun.*, (2002), 5, 199–20.
- 13- M.-T. Youinou, N. Rahmouni, J. Fischer and J. A. Osborn, *Angew.*
- 14- Werbel, L. M.; Mcnamara, D. J.; Colbry, N. L.; Johnson, J. L.; Degnan, M. J.; Whitney, B. J *Heterocyclic Chem* (1979), 16 (5), 881-894.
- 15- Mohan, J. *Org Prep Proced Int* (1992), 24 (5), 523-525.
- 16- Rao, G. W.; Hu, W. X.,. *Bioorg Med Chem Lett* (2006), 16 (14), 3702-3705.
- 17- Werbel, L. M.; Mcnamara, D. J.; Colbry, N. L.; Johnson, J. L.; Degnan, M. J.; Whitney, B. J *Heterocyclic Chem* (1979), 16 (5), 881-894

Chapitre 1 : Étude Bibliographique du motif 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine

I. Introduction

La chimie des hétérocycles est l'une des branches les plus complexes en chimie organique. Elle repose sur un ensemble de structures spécifiques : des composés organiques de structure cyclique contenant au moins un hétéro-élément (ou hétéroatome) le plus souvent l'azote, l'oxygène ou le soufre.

La synthèse des hétérocycles est très répandue en chimie organique. En effet, l'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel¹. On note que les deux-tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles².

Plusieurs systèmes ont été synthétisés et caractérisés et surtout les systèmes hétérocycliques à base d'azote. Les dérivés de tétrazine présentent un intérêt considérable du fait de leurs applications dans divers domaines.

L'un des hétérocycles aromatiques azoté les plus appropriés est celui des composés pyridyl pyridazines et plus précisément la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine (figure 2). Ce dernier est très répandu en chimie supramoléculaire en tant que ligand d'auto-assemblage des composés métallo-supramoléculaire³. Dans ce sens les molécules hétérocycliques, telle que la 3,6-bis (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine (Figure 2), ont été utilisées en chimie des métaux de transition⁴⁻⁷ comme ligand bidentate de chélation populaire d'une large gamme de métaux, notamment l'iridium et palladium^{8,9}.

Les systèmes contenant ce squelette ont également montré un effet inhibiteur de corrosion remarquable¹⁰ et ils sont utilisés comme substrat potentiel pour la détection par fluorescence et dans l'imagerie de l'ADN¹¹.

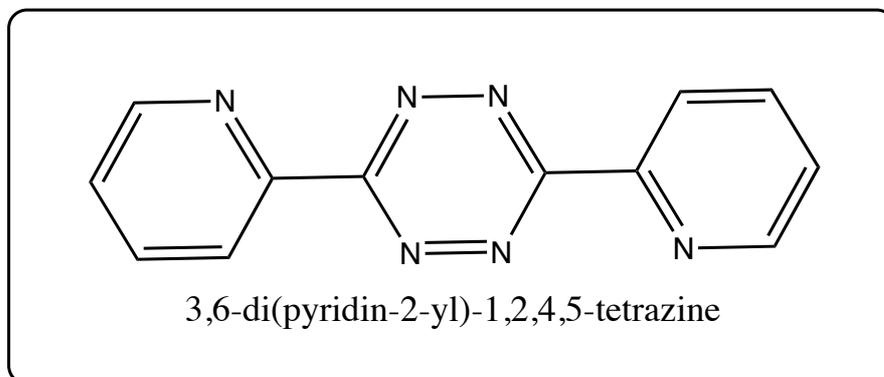


Figure 2 : 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine

II. Chimie des tétrazines :

1. Introduction de la 1,2,4,5-tétrazine

Bien que peu populaire en chimie de coordination et peu abordée dans les cours de chimie organique de base, la tétrazine est connue depuis la fin du XIXe siècle et sa première synthèse a été signalée par Pinner¹². La tétrazine (figure 3) est une molécule semblable au benzène dans laquelle quatre unités CH sont remplacées par des atomes d'azote. Les deux premiers isomères, 1,2,3,4 et 1,2,3,5 tétrazine, malgré leur instabilité relative lorsqu'elles ne sont pas liées à un cycle aromatique, ont fait l'objet de plusieurs études synthétiques^{13,14}. De même la 1,2,4,5 tétrazine (ou s-tétrazine) est connue pour son instabilité sous irradiation et sa grande volatilité. Pour le stabiliser et l'utiliser dans différents domaines, elle est souvent fonctionnalisée en lui greffant divers substituants^{15,16,17,18}.

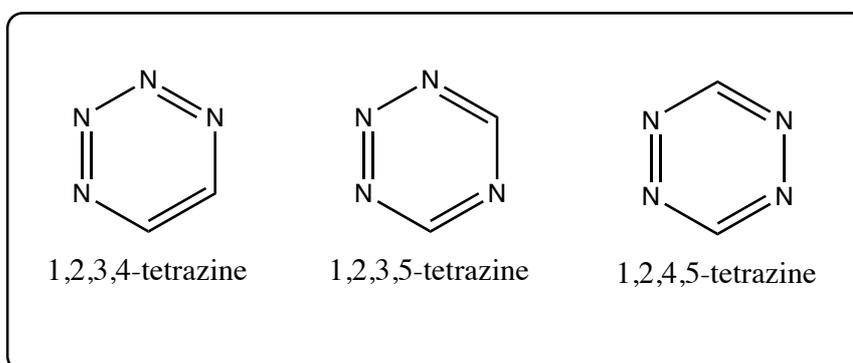


Figure 3 : Isomères de tétrazine.

2. Synthèse de la 1,2,4,5-tétrazine

La synthèse directe du cycle 1,2,4,5-tétrazine n'est jamais trouvée. Il est toujours obtenu par oxydation de 1,2- ou 1,4-dihydro (ou même, dans de très rares cas, de son tétrahydro) (Schéma 1) par des agents oxydants doux tels que les nitrites, le brome, l'air, le chlorure ferrique, le peroxyde d'hydrogène ou l'oxyde chromique¹⁹.

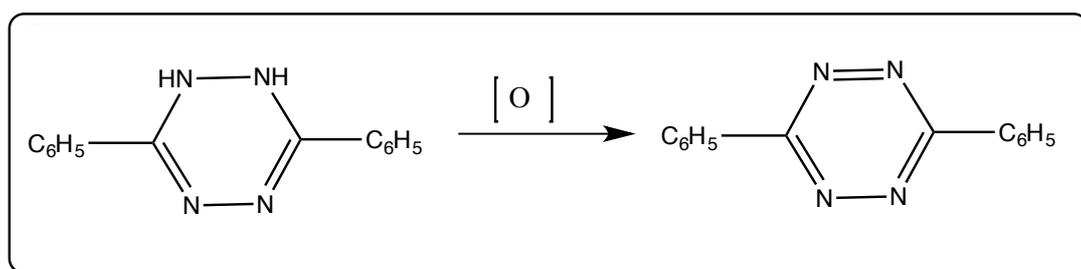


Schéma 1: Oxydation de la 3,6-diphenyl-1,2-dihydro-1,2,4,5-tétrazine.

La dihydro-1,2,4,5-tétrazine peut être synthétisée par différentes méthodes. Toutefois, cinq méthodes principales sont couramment utilisées (schéma 2). Comme première méthode signalée, la synthèse de Pinner a subi plusieurs modifications et un certain nombre de procédures spéciales. Il a été démontré que la plupart des procédés présentés fonctionnent pour les composés aromatiques. Seules les méthodes 1 et 4 peuvent être utilisées pour préparer des 3,6-dialkyl-1,2-dihydro-s-tétrazines.

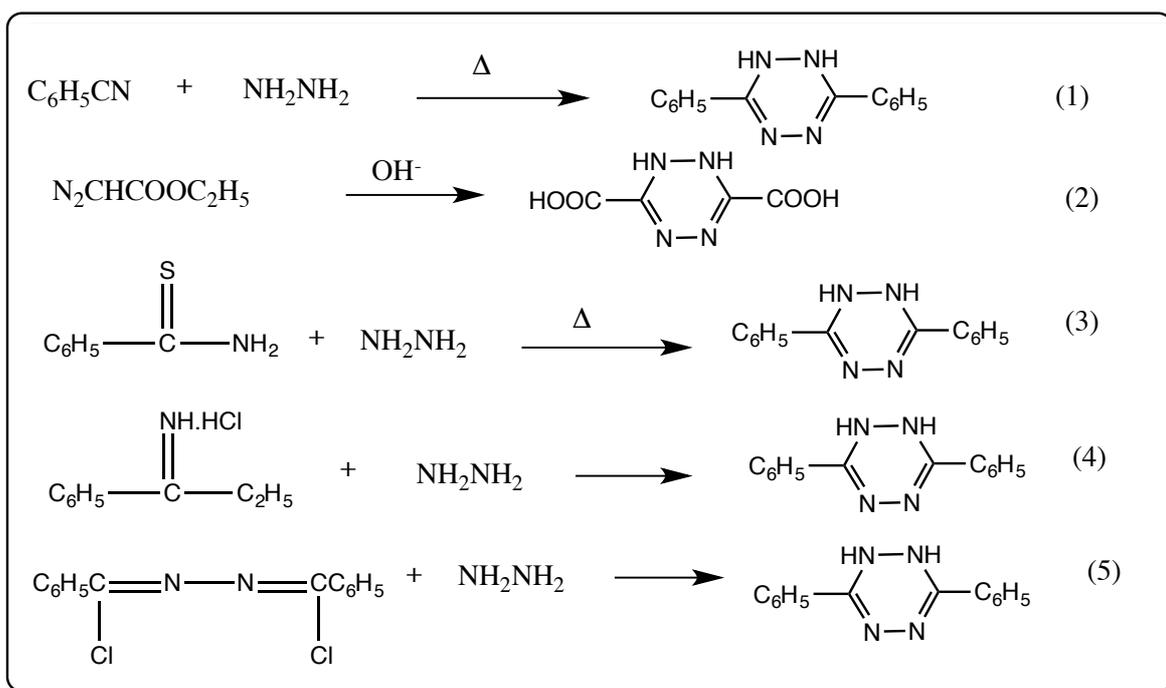


Schéma 2 : Préparation principale de dihydro-s-tétrazine.

L'intérêt initial pour cette molécule réside dans sa synthèse et sa réactivité en chimie organique et ses propriétés spectroscopiques en chimie physique. La présence importante d'azote porte à penser que c'est une molécule très réactive et donc instable, ce qui a contribué au nombre limité d'études à son sujet. Dans la littérature, les tétrazines sont utilisées en synthèse organique préparative dans des réactions Diels-Alder à demande électronique inverse pour former des pyridazines. Lorsque la tétrazine est substituée par des groupements aryles en positions 3 et 6, elle est beaucoup plus stable²¹.

Bien que rare en chimie de coordination, ce motif a suscité de l'intérêt en raison de la présence de 4 sites de coordination possibles, de son excellente capacité à ponter des métaux et sa facilité à former des radicaux. Les composés contenant le squelette 1,2,4,5-tétrazine, rares dans la nature^{22,23}, possèdent un large éventail d'activités biologiques, notamment les activités

antivirale et anticancéreuse^{24,25}, antituberculeuse²⁶, anti hypertensive^{27,28,29}, anti-inflammatoire³⁰ et antimicrobienne^{31,32,33}.

Une attention particulière était accordée à la 3,6-bis (2'-pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine et la 3,6-bis substitués (2-pyridyl) pyridazine, synthétisées par la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse et à leurs complexes métalliques^{34,35,36,37,38,39,40}. Ces ligands font l'objet de nombreuses recherches dans les domaines de l'agrochimie^{41,42,43,44} et dans la chimie physico-organique^{45,46,47,48}. En outre, les pyridazines sont des intermédiaires utiles dans la construction de plusieurs autres hétérocycles^{49,50} et qui ont été explorées en tant que nouveaux mimétiques de l'hélice α ^{51,52}.

III. 3,6-bis (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine:

La 3,6-bis (2-pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine (dppn) est un ligand polydenté qui a été largement utilisé pour former des complexes de transition mono et dinucléaire^{6,53-58}. Dans les complexes mononucléaires, la dptz possède deux atomes d'azote d'imine non coordonnés disponibles pour une liaison hydrogène⁶. D'autre part, les complexes de métaux de transition dinucléaires ont trouvé un intérêt considérable pour une utilisation en tant qu'agents de transfert d'électrons, de systèmes modèles pour des études biologiques et d'antennes de capture de lumière via des électrons à transfert de charge^{59, 60, 61, 62}. La dppn peut exister dans deux conformations différentes comme le montre la (Figure 4).

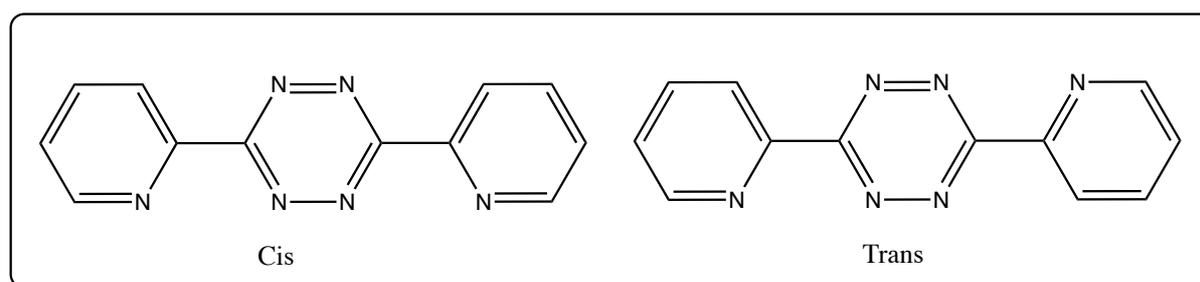


Figure 4: conformations cis et trans de la 3,6-di (2-pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine.

Ce sont des ligands intéressants car ils présentent deux sites chélatants capables de complexer un ou deux métaux de transition (Figure 5). La complexation induit un changement de conformation cis – trans pour un complexe de stœchiométrie 1:1 et cis - cis pour un complexe 2:1 avec deux cations coordonnés avec une même molécule 3,6-bis (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine (dppn)⁶³.

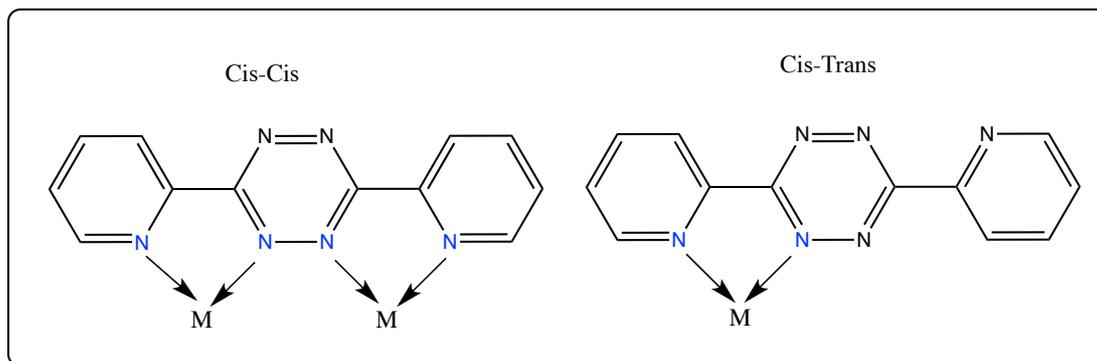


Figure 5

Ces structures ont fait l'objet de nombreuses recherches, notamment dans le domaine de la chimie supramoléculaire puisqu'elles permettent la construction d'architectures présentant des propriétés optiques, magnétiques et électrochimiques intéressantes. La formation de complexes en forme de maille [2 x 2] est observée avec les métaux Cu(I)⁶⁴, Ag(I)^{65, 66} et Ni(II)⁶⁷.(figure 6)

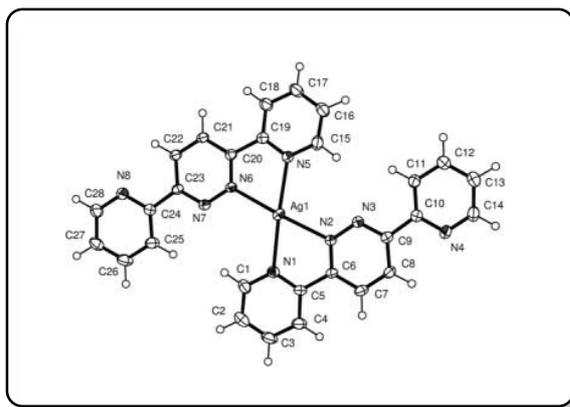


Figure 6

Sung et al⁶⁸. ont décrit plus en détail la préparation et démontré l'activité anticancéreuse de la 3,6-bis (pyridin-2'-yl) pyridazine, de la 3,6-bis (6'-methylpyridin-2'-yl) pyridazine et des complexes associés de Ni, Cu et Zn. Les dppn sont des ligands également largement utilisés en catalyse homogène, avec le ruthénium(II) ou (III) notamment^{69, 70}.

1. Préparation de la 3,6-bis (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine :

Méthode 1 :

La 3,6-di (2-pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine a été obtenue par l'utilisation de la synthèse de Butte et Case⁷¹. Le composé a été préparé par action de l'hydrazine sur la 2- cyanopyridine suivie d'une oxydation avec de l'acide nitrique du composé dihydro (schéma 3).

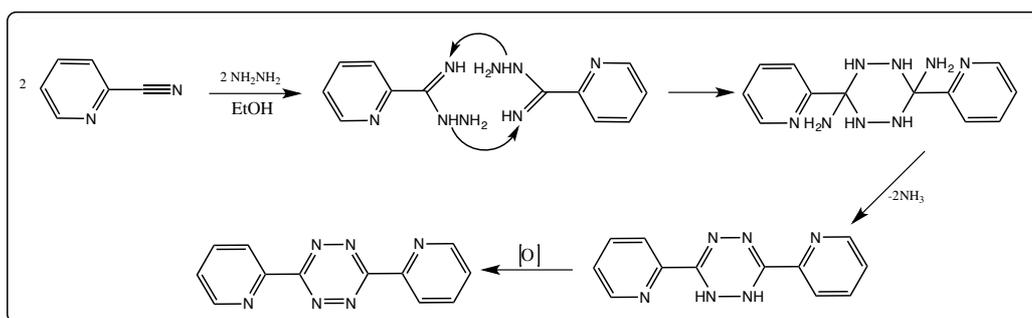


Schéma 3 : Préparation de la 3,6-bis (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine.

Méthode 2 :

Dans ce cas, la synthèse de 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,4-dihydro-1,2,4,5-tétrazine (H₂Pytz) a été effectuée. La synthèse implique la réaction de Pinner d'hydrazine avec du 2-cyano pyridine (Schéma 4). Le dihydro-tétrazine résultante a été oxydé davantage par du nitrite de sodium et un mélange de l'acide chlorhydrique pour conduire à 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine (Pytz). Samanta et al, ont proposé un mécanisme plausible pour la synthèse améliorée impliquant l'addition de soufre avec l'hydrazine⁷².

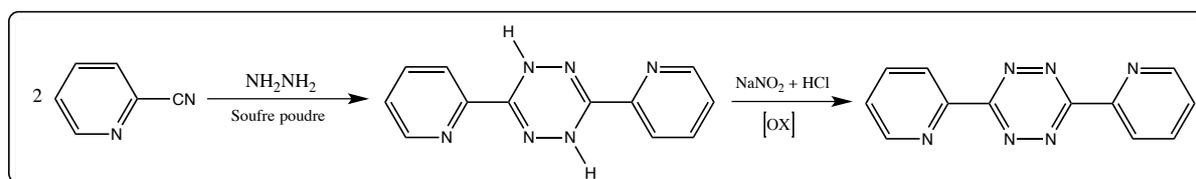


Schéma 4 : Synthèse de la 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine (Pytz).

2. Synthèse des ligands dérivés de la 3,6-bis (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine :

La synthèse de 3,6-dipyridin-2-ylpyridazine, ligand substitué, est généralement une synthèse en deux étapes impliquant la 3,6-bis (2'- Pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine et un composé alcyne. La première étape consiste à préparer le composé alcyne, et la seconde étape est une réaction de Diels-Alder à demande d'électrons inverse⁷¹. Ici, le composé alcyne et les 3,6-bis

(2'- Pyridyl) -1,2,4,5-tétrazines réagissent ensemble pour donner le ligand souhaité. Comme tous les ligands qui ont été préparés par cette réaction en deux étapes, une approche générale de ces principales réactions sera donnée dans ce chapitre. Cette réaction peut aussi se faire avec des alcènes, des énoles éthers, des énoles esters, des énamines et des ynamines pour donner des substituants pyridazines.

2.1. Réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder à demande d'électrons inverse, ou DA INV ou IEDDA⁷³ est une réaction chimique organique, dans laquelle deux nouvelles liaisons chimiques et un cycle à six chaînons sont formés. Elle est liée à la réaction de Diels-Alder, à l'inverse la DA INV est une cycloaddition entre un diénophile riche en électrons et un diène pauvre en électrons⁷⁴. Au cours d'une DA INV, trois liaisons π sont rompues, et deux liaisons sigma et une nouvelle liaison π se forment.

Les réactions DA INV impliquent souvent des hétéroatomes, et peuvent être utilisées pour former des composés hétérocycliques. Cela rend la réaction DA INV particulièrement utile dans les synthèses de produits naturels, où les composés cibles contiennent souvent des hétérocycles. En 2008 Hexin Xie et ses collaborateurs ont mis au point la synthèse de nouveaux adduits Diels–Alder pyridazines par une réaction Diels–Alder à demande d'électrons inverse organocatalytique directe de cétones avec des 1,2,4,5-tétrazines⁷⁵.

Récemment, la réaction DA INV a été utilisée pour synthétiser un médicament qui cible le cancer de la prostate⁷⁶. Cette réaction est représentée dans le Schéma 5 entre des 1,2,4,5-tétrazines et des alcynes en (Haut) ou des alcènes en (Bas).

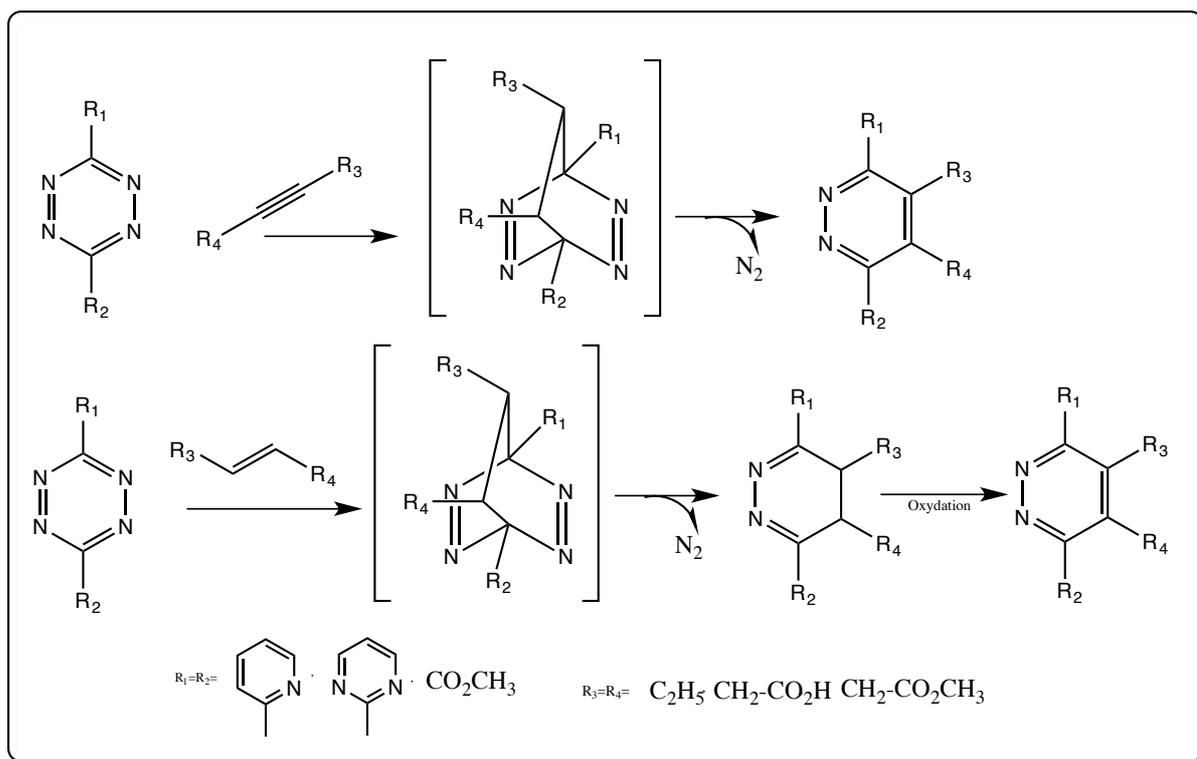


Schéma 5 : Réaction Diels-Alder à demande d'électrons inverse.

Les travaux réalisés en version intramoléculaire et le développement de méthodes efficaces de préparation de diénophiles hautement fonctionnalisés ont considérablement élargi le champ d'application de cette réaction. Dans ce contexte, la variante intramoléculaire de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse impliquant des azadiènes cycliques telles que les tétrazines, diazines et également les triazines donne accès à des systèmes polyhétérocycliques⁶³.

Récemment, les réactions de Diels-Alder de la s-tétrazine ont été largement utilisées. Par exemple, Dove⁷⁷ et ses collaborateurs ont utilisé des réactions clics de s-tétrazine norbornène pour fonctionnaliser les polymères dégradables dérivés du lactide (schéma 6).

Cette méthodologie, utilisant la réaction clic entre la s-tétrazine et le norbornène, permet une approche polyvalente pour élargir la gamme de matériaux polymères renouvelables.

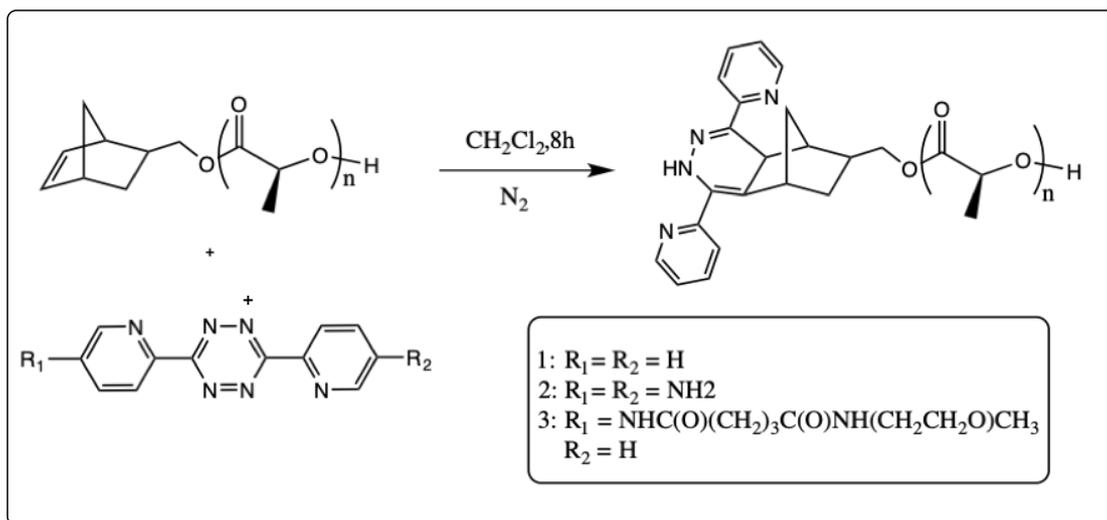


Schéma 6: Réaction de la 3,6-di-2-pyridyl-s-tétrazine avec le poly (L-lactide) à terminaison norbornène.

La réaction de Diels-Alder à demande d'électrons inverse de 1,2,4,5-tétrazines avec une variété d'acétylènes et d'alcènes est une voie de synthèse efficace pour obtenir des pyridazines substituées et / ou fonctionnalisées^{18,45,47,78-84}. Les pyridazines substituées résultantes ont fait l'objet d'études mécanistiques^{18,45,47,79,82,83,84}, et ont été utilisées dans la synthèse des produits naturels^{18,80,81,82}. En outre, les 3,6-di (pyridine) -2-yl pyridazines (DPP) sont bien connues pour leurs propriétés de coordination des métaux.

2.2. Cas des 1,2,4,5-tétrazines :

Cette cycloaddition est généralement lente, mais comme décrit auparavant, elle dépend de la nature du diéophile. Pour des substituants attracteurs d'électrons dans les positions 3 ou 6, la réactivité est particulièrement élevée, et la 1,2,4,5-tétrazine (figure 7) a été obtenu pour être le deuxième cas de réactions de Diels-Alder avec demande d'électrons inverse⁸⁵.

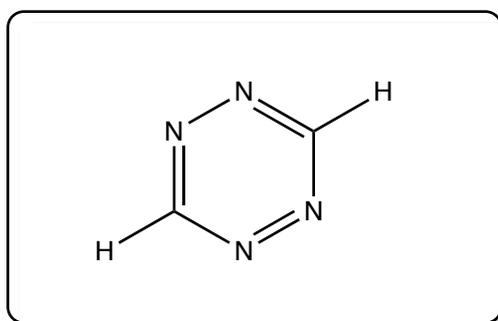


Figure 7 : 1,2,4,5-tétrazine.

Depuis les années 80, Boger et ses collaborateurs ont également montré que les 1,2,4,5-tétrazine sont d'excellents réactifs pour la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse, et que ces composés peuvent réagir avec divers diénophiles riches en électrons (Schéma 7)⁸⁶, conduisant ainsi à des pyridazines monosubstituées ou disubstituées⁸⁷.

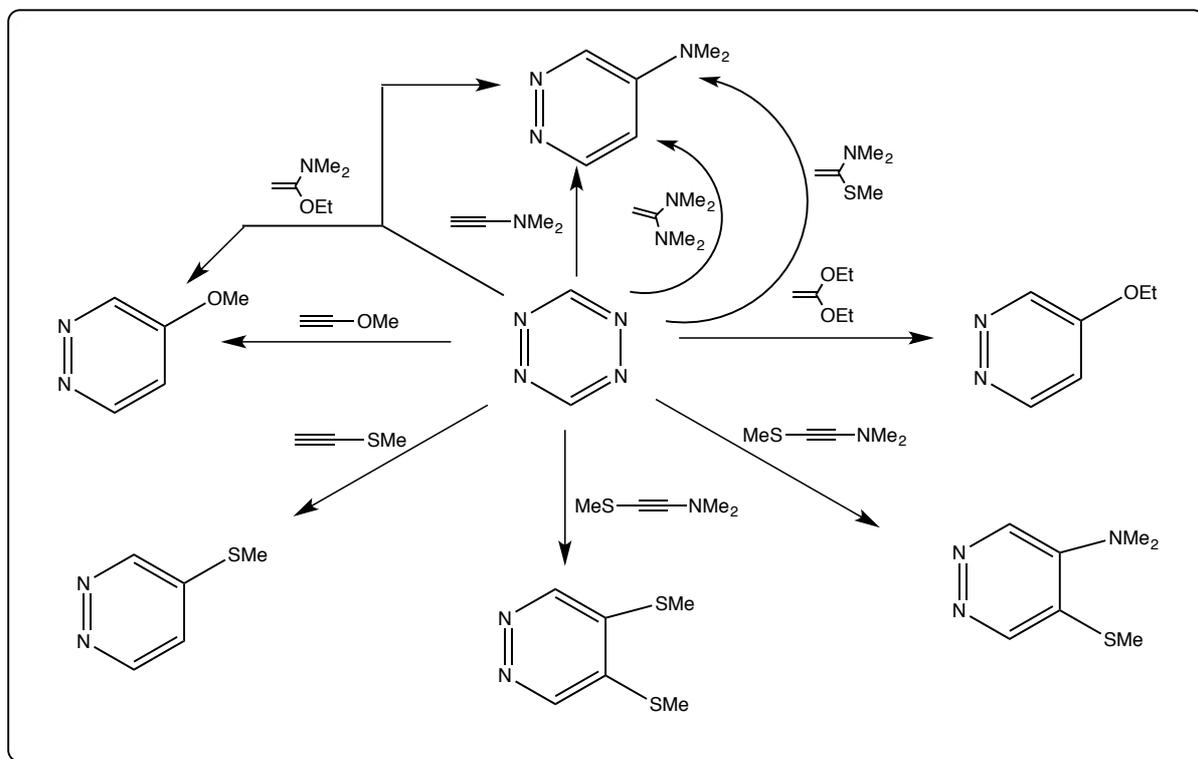


Schéma 7 : Synthèse des pyridazines monosubstituées ou disubstituées.

Cette application est la plus développée à ce jour, avec d'importantes contributions des équipes de recherche de Sauer et Boger^{47,88,89,90}. La réaction des tétrazines avec les diénophiles peut être suivie de manière spectroscopique en observant la disparition de la bande d'absorption visible généralement observée entre 510 et 550nm. Sauer et ses collaborateurs ont effectué des études cinétiques approfondies de la cycloaddition de divers tétrazines 3,6-substituées avec de nombreux diénophiles en utilisant cette technique. Les [4+2] cycloadditions de la 1,2,4,5-tétrazine avec différents diénophiles (alcynes, alcènes cycliques, cétones acétal, etc.) ont fait l'objet d'études visant à améliorer les conditions, les rendements et à obtenir des données cinétiques supplémentaires (schéma 8).

Les cycloadditions avec des alcynes riches en électrons⁴⁵ permettaient aux chercheurs d'obtenir des pyridazines substituées. Toutes les réactions se déroulent proprement, les réactions secondaires ne sont pas observées et les rendements sont généralement élevés.

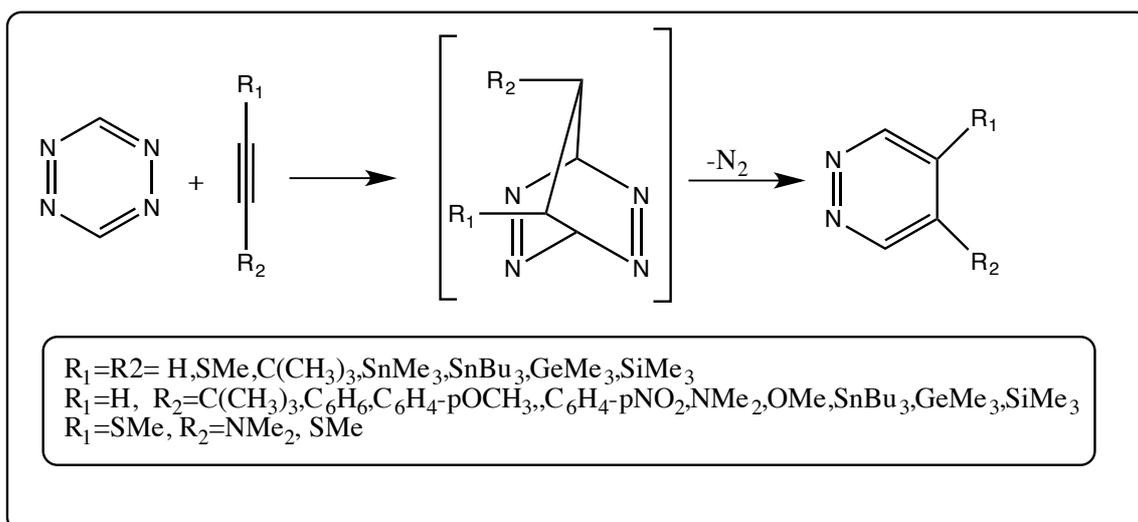


Schéma 8 : Préparation des pyridazines substituées.

Les réactions avec les alcènes cycliques (Schéma 9) sont un peu plus délicates, en raison des différentes réactions ultérieures possibles⁴⁷. Le mode de ces réactions dépend de la structure du diénophile, ainsi que des substituants dans les positions 3 et 6 de la 1,2,4,5-tétrazine.

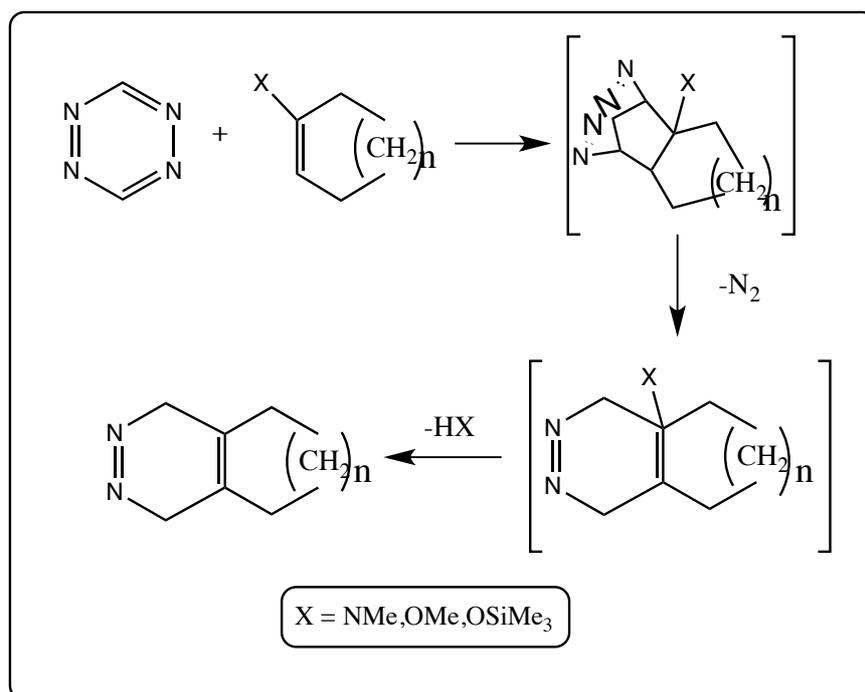


Schéma 9 : Synthèse des dérivés de la 1,2,4,5-tétrazine à partir des alcènes cycliques.

Les dérivés de la 1,2,4,5-tétrazine ou leur forme n-hydro ont un potentiel élevé d'activité biologique, puisque possédant une large gamme de propriétés antivirales et antitumorales. Ils ont également été largement utilisés dans les pesticides et les herbicides. Selon la littérature, la 1,2,4,5-tétraméthyl-3,6-bis (phényléthynyl) -1,2,4,5-tétrazine a été suggérée comme agent

antitumoral^{91,92,93} ; les 3-amino-6-aryl-1,2,4,5 tétrazines ont montré une activité antipaludique modeste⁹⁴, une série de tétrahydro-s-tétrazines a été évaluée pour son activité antibactérienne et antifongique⁹⁵, et certaines hexahydro-s-tétrazines se sont avérées avoir un pouvoir analgésique et une activité anti-inflammatoire.

2.3. Cas des hétéroatomes contenant de multiples sites de liaison 3,6-dipyridin-2-yl pyridazine :

Les molécules contenant de multiples sites de liaison sont d'intérêt pour la construction de modèles structuraux et la réactivité de certains metallobiomolécules ainsi que des systèmes polyélectroniques⁹⁶.

Les pyridazines hautement fonctionnalisées sont des composés qui peuvent agir en tant que ligands de coordination de métaux tels que le cuivre (I)⁹⁷, l'argent (I)⁹⁸ et le nickel (II)⁹⁹. L'introduction de groupes fonctionnels peut permettre l'incorporation de ligands et les complexes métalliques correspondants dans des assemblages et des polymères plus grands.

Les ligands pyridaziniques fonctionnalisés sont facilement disponibles via une réaction de Diels Alder à demande d'électrons inverse entre les 1,2,4,5-tétrazines et un large éventail d'alcyne, de sorte que la 1,2,4,5-tétrazine agit comme un diène déficient en électrons. La synthèse de 3,6-dipyridin-2-yl pyridazine et son utilisation dans la réaction de Diels Alder à demande d'électrons inverse a été décrite par Butte et Case⁷¹.

Carboni et Lindsey⁴⁵ ont montré que les diénophiles, contenant des substituants donateurs d'électrons, facilitent la réaction tandis que les groupes attracteurs d'électrons ont un effet retardateur. Le schéma (10) montre une représentation de la réaction de Diels Alder à demande d'électrons inverse.

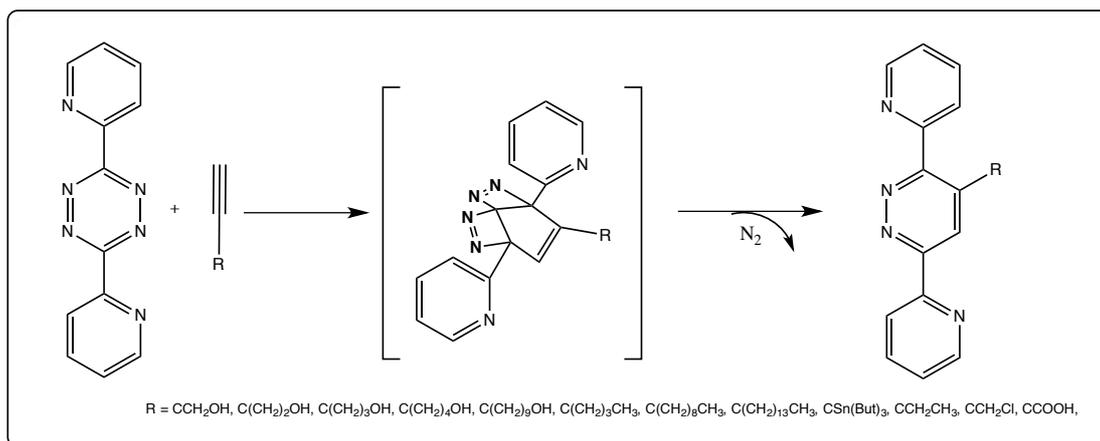


Schéma 10 : réaction de Diels Alder à demande d'électrons inverse.

L'équipe de Hoogenboom⁸³, a réussi à synthétiser de nouveaux produits à base de la 3,6-di (2-pyridyl) pyridazine via une réaction de Diels-Alder à demande d'électrons inverse entre la 3,6-di correspondant (2-pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine et divers alcynes commerciales (schéma 11).

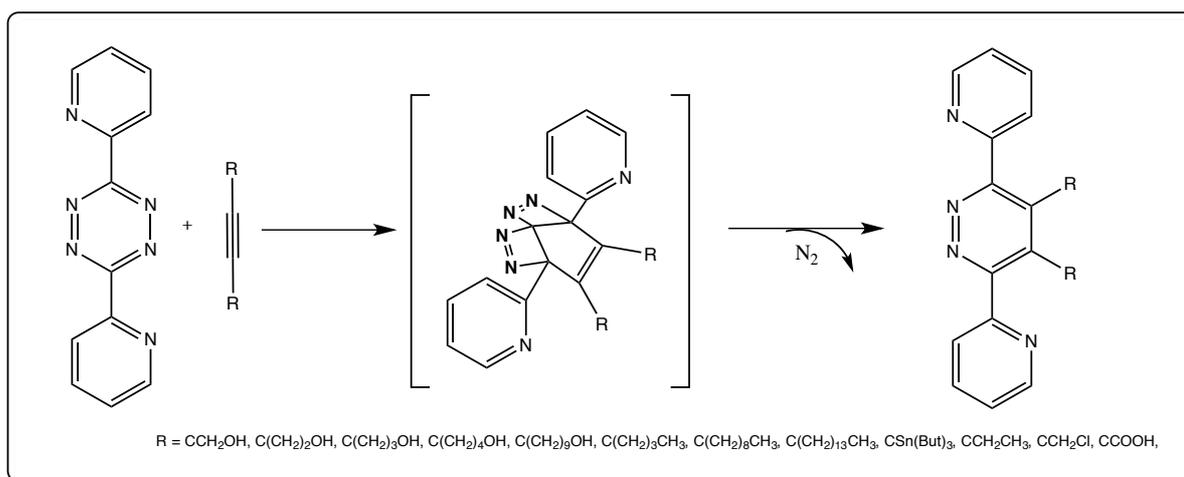


Schéma 11 : Synthèse de nouveaux produits à base de la 3,6-di (2-pyridyl) pyridazine.

Le tableau 1 montre que l'alcyne 10 undecyn-1-ol (5), où le groupe hydroxyle est loin de la triple liaison, est plus réactif que le pro-2-yn-1-ol (1) via la réaction Diels Alder à demande d'électrons inverse. Cela peut être dû à la polarité comparable du groupe hydroxyle et les pyridines, donc une réaction plus rapide. Plusieurs alcynes riches en électrons (chlorure de propargyle (12), le 1,4-dichloro-2-butyne (13), l'acide acétylène-dicarboxylique (14) et tributylstannylacétylène (10)) ont également été testés dans ce travail, le tributylstannylacétylène volumineux à réagir avec succès avec le 3,6-di (2-pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine, en donnant le 3,6-di (2-pyridyl) -4- (tributylstannyl) pyridazine. Les conditions de réactions, les

méthodes de purification et les rendements de synthèses des produits réalisés dans cette étude sont présentés dans le tableau (1) ci-dessous :

Tableau 1 : Les conditions de réaction pour la synthèse des différentes 3,6-di (2-pyridyl) pyridazines à partir de 3,6-di (2-pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine avec différents acétylènes. La chromatographie préparative de tous les composés a été réalisée sur des colonnes d'oxyde d'aluminium.

produit	Déinophile	Solvant(reflux)	Temps de la réaction	Colonne éluant	Recristallisation	Rendement
1	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$	Toluène	75h	EA	Et_2O ; CH_2Cl_2	88
2	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	Toluène	75h	EA	Et_2O (-25°C)	77
3	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	Toluène	40h	CHCl_3	CHCl_3 ; Et_2O ; n-hexane	80
4	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	Toluène	40h	CHCl_3	CHCl_3 ; Et_2O ; n-hexane	70
5	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_9\text{OH}$	Toluène	75h	CHCl_3	Et_2O (-25°C)	89
6	$\text{HOH}_2\text{CC}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$	Toluène	40h	CHCl_3	EtOH	71
7	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	DMF	16h	CHCl_3	$\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$	71
8	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	DMF	16h	-	$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$	58
9	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	DMF	16h	-	$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$	57
10	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{CSn}(\text{But})_3$	Toluène	75h	CHCl_3	-	70
11	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$	DMF	120h	aucun produit pur n'a pu être isolé		
12	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{Cl}$	Toluène	10h	décomposition des réactifs		
13	$\text{ClCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{Cl}$	Toluène	10h	décomposition des réactifs		
14	$\text{HOOC}\equiv\text{CCOOH}$	Toluène	10h	décomposition des réactifs		

La figure 8 ci-dessous regroupe les produits synthétisés.

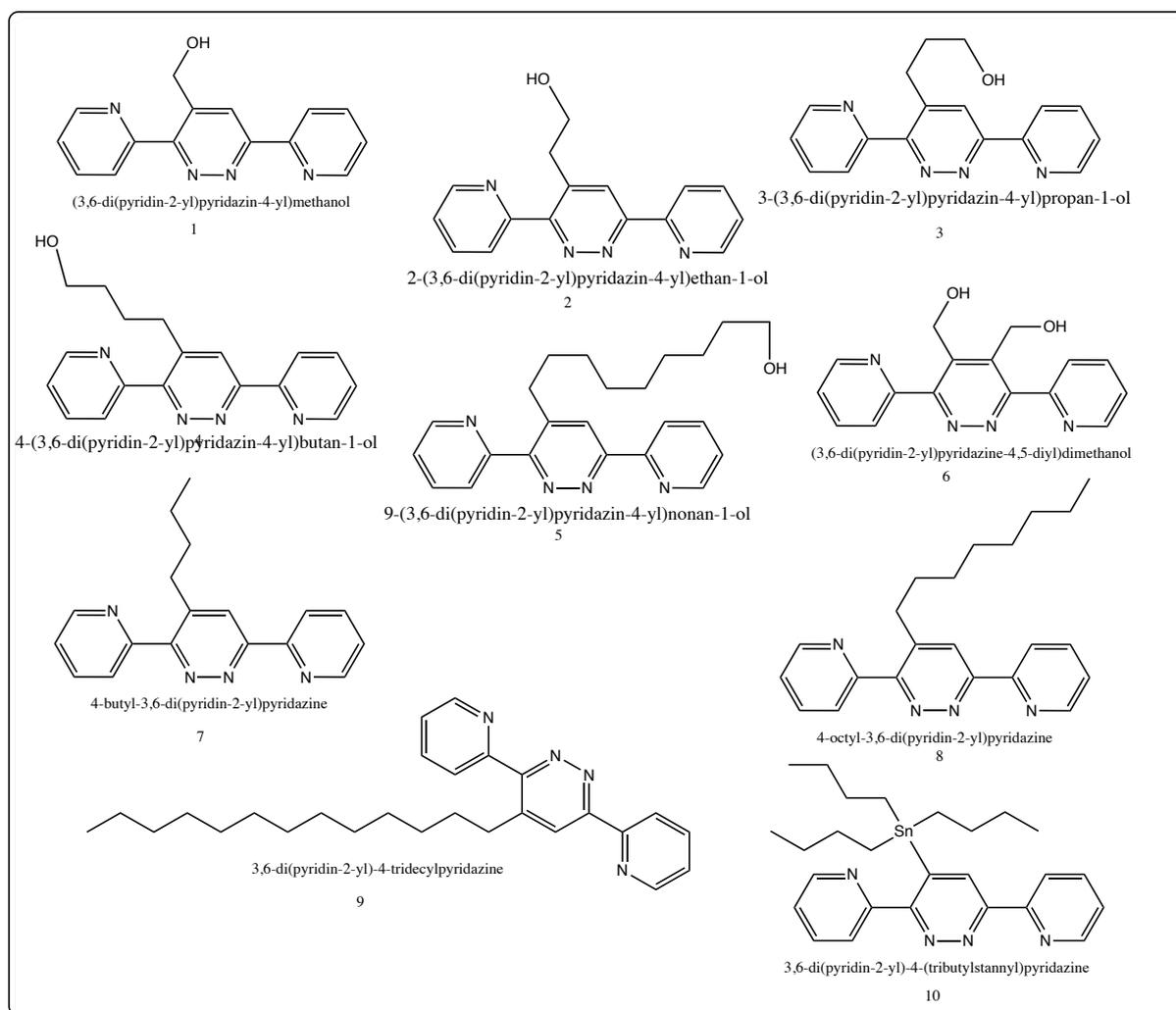


Figure 8 : Les produits synthétisés à partir de la 3,6-bis- (2-pyridyl) tétrazine.

Ces es ligands ont été utilisées pour former des complexes métalliques avec des ions de cuivre (I) et d'argent (I).

Hoogenboom et al.¹⁰⁰ ont synthétisé une 3,6-bis (2-pyridyl) pyridazine hydroxyalkyle fonctionnalisée à partir de 3,6-bis- (2-pyridyl) tétrazine et 5-hexyn-1-ol. Ce ligand a été ensuite utilisé avec le L-lactide dans une polymérisation contrôlée à base d'alcoxyde d'aluminium. Une étude de complexation du ligand hydroxy-fonctionnalisé et de macroligands a été réalisée à l'aide des méthodes spectroscopiques UV-vis, qui ont démontré la formation exclusive d'architectures de mailles métallo-supramoléculaires.

La réaction de Diels-Alder entre la 3,6- bis (2-pyridyl) tétrazine et le 5-hexyn-ol, avec l'élimination d'une molécule d'azote conduit à la 3,6-bis (2-pyridyl)-4-hydroxybutylpyridazine souhaités (schéma 12).

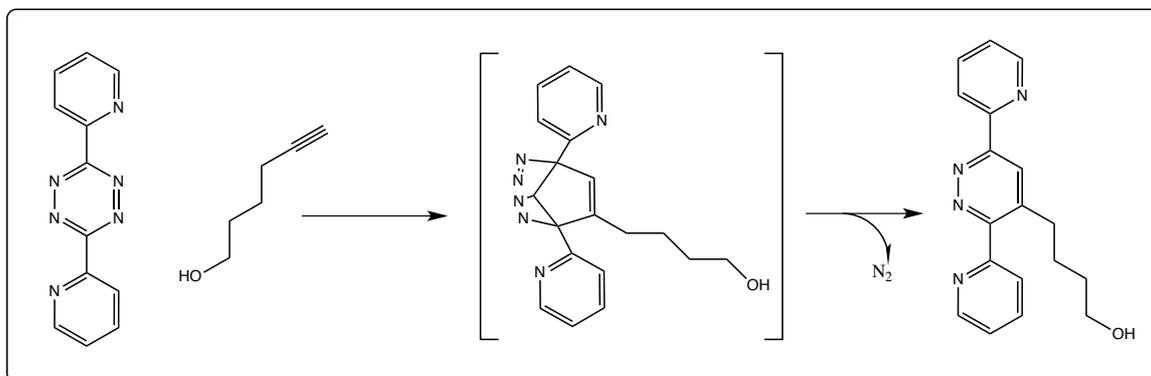


Schéma 12 : Réaction de Diels-Alder à demande d'électrons inverse.

Hoogenboom et al¹⁰¹, ont réussi à réduire le temps de la réaction de cycloaddition de différents alcynes avec la 3,6-bis (2'- Pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine (dppn) de quelques jours à reflux en présence du toluène ou DMF, à quelques heures en DCM à 150°C et sous irradiation micro-ondes (schéma 13).

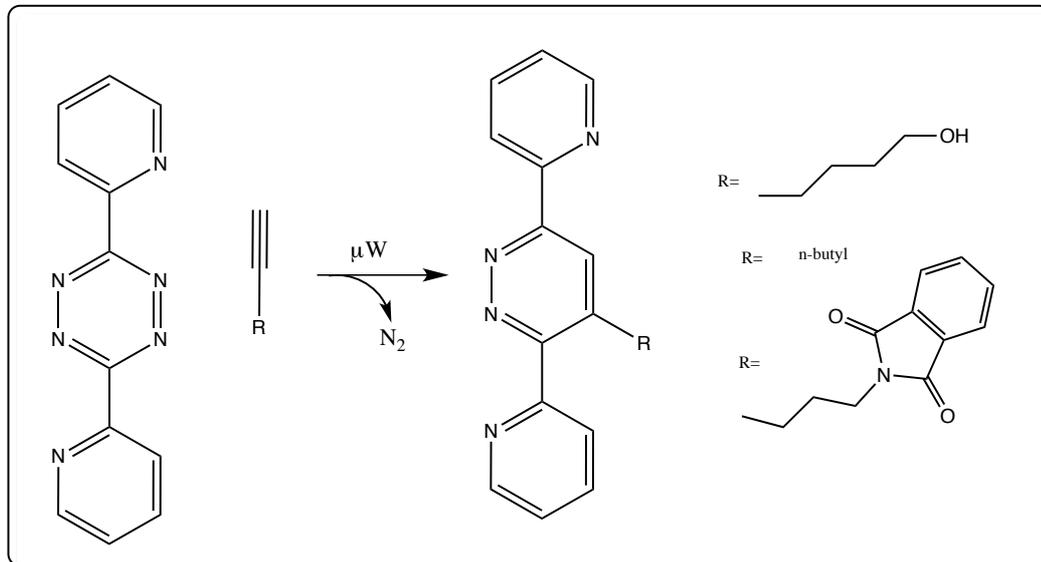


Schéma 13 : Réaction de cycloaddition.

Les cycloadditions par la réaction de Diels-Alder à demande d'électrons inverse d'alcynes avec la 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine, ont pu être accélérées sous des conditions surchauffées à micro-ondes et ont conduit à une variété de pyridazine (figure 9).

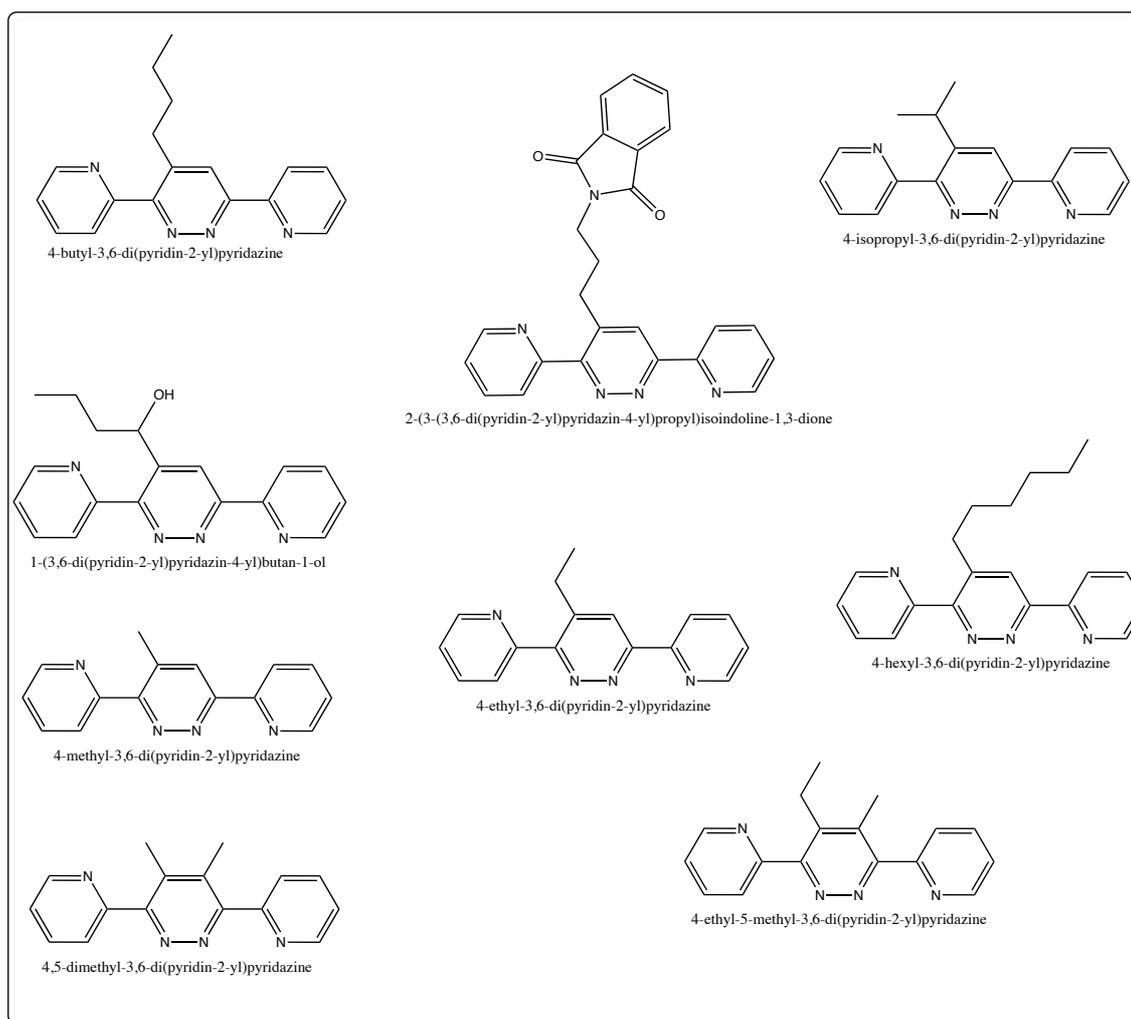


Figure 9 : les composés synthétisés.

Grâce à la réaction Diels-Alder à demande d'électron inverse et par l'utilisation d'imine-enamine (procédé TIE), illustrée dans le schéma (14), l'équipe de Geyelin¹⁰², a pu synthétiser des nouveaux composés pyridaziniques.

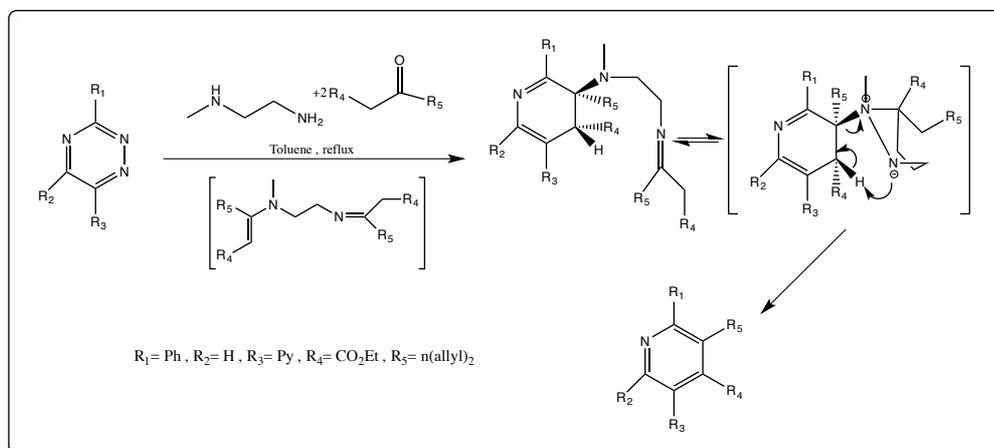
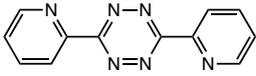
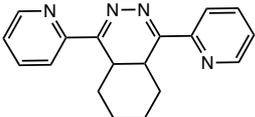
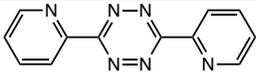
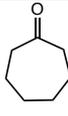
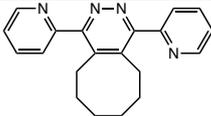
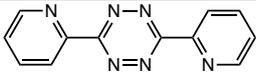
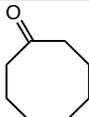
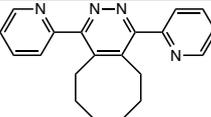
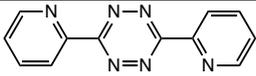
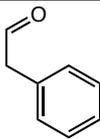
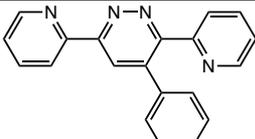


Schéma 14 : Réaction Diels-Alder à demande d'électron inverse.

Le procédé TIE a été appliqué aux substrats 3,6-di-2-pyridyl-1,2,4,5-tétrazine avec l'exigence d'une étape d'aromatization. En faisant réagir un dérivé carbonyle avec la 3,6-di-2-pyridyl-1,2,4,5-tétrazine et le *N*-méthyléthylènediamine, au reflux dans le xylène, les produits étaient obtenus avec des rendements variant entre 40 % et 90%. Ces différentes réactions des tétrazines avec les composés carbonylés sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Réactions des tétrazines avec les composés carbonylés et la *N*-méthyléthylènediamine.

Réaction	Tétrazines	Carbonyles	Structure	Rdt
1			 1,4-di(pyridin-2-yl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydrophthalazine	41%
2			 1,4-di(pyridin-2-yl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta [d]pyridazine	71%
3			 1,4-di(pyridin-2-yl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta [d]pyridazine	30%
4			 4-phenyl-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine	90%

En 2008 Constable et ses collaborateurs¹⁰³ ont synthétisé et caractérisé 28 nouveaux composés 3,6-di (2- Pyridyl) pyridazine substitués en 4 et 4,5. Ils sont généralement synthétisés par la réaction de Sonogashira suivie par la réaction Diels-Alder à demande d'électron inverse entre la 3,6-bis (2'- Pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine (dppn) et un alcyne approprié en les chauffant dans le toluène à reflux (Schéma 15). La première étape est une complexation catalysée par le palladium d'alcynes terminaux, des bromures ou des iodures aromatiques dans un solvant aminé, et la deuxième étape est une [4 + 2] cycloaddition impliquant la (3,6-di(2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine et un diénophyle avec un pouvoir donneur d'électrons.

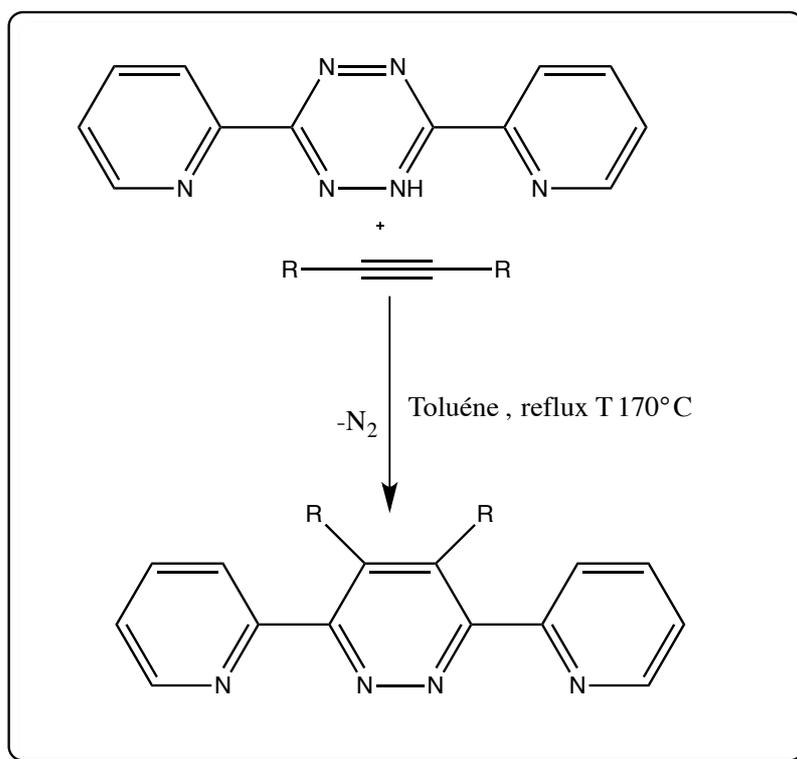


Schéma 15 : Synthèse de nouveaux composés de la 3,6-di (2- Pyridyl) pyridazine substitué.

Presque tous les alcynes ont été préparés par la méthode de Sonogashira, sauf le composé 31 (figure 10) a été préparé par une hydrolyse acide du composé 30. Dans cette étude des pyridazines substituées par des phényles, en utilisant la 3,6-di(2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine dissoute dans du toluène avec des précurseurs d'éthyne et placés sous reflux, ont été synthétisés. La synthèse des composés 37- 42 dans les conditions ci-dessus a été échoué. Pour ces composés la façon la plus efficace est d'utiliser des réactifs purs sans solvant chauffée à 170°C pendant 18h pour le composé 42 et 10h pour le composé 40. Les composés synthétisés et les différents groupements impliqués sont présentés dans la figure (10).

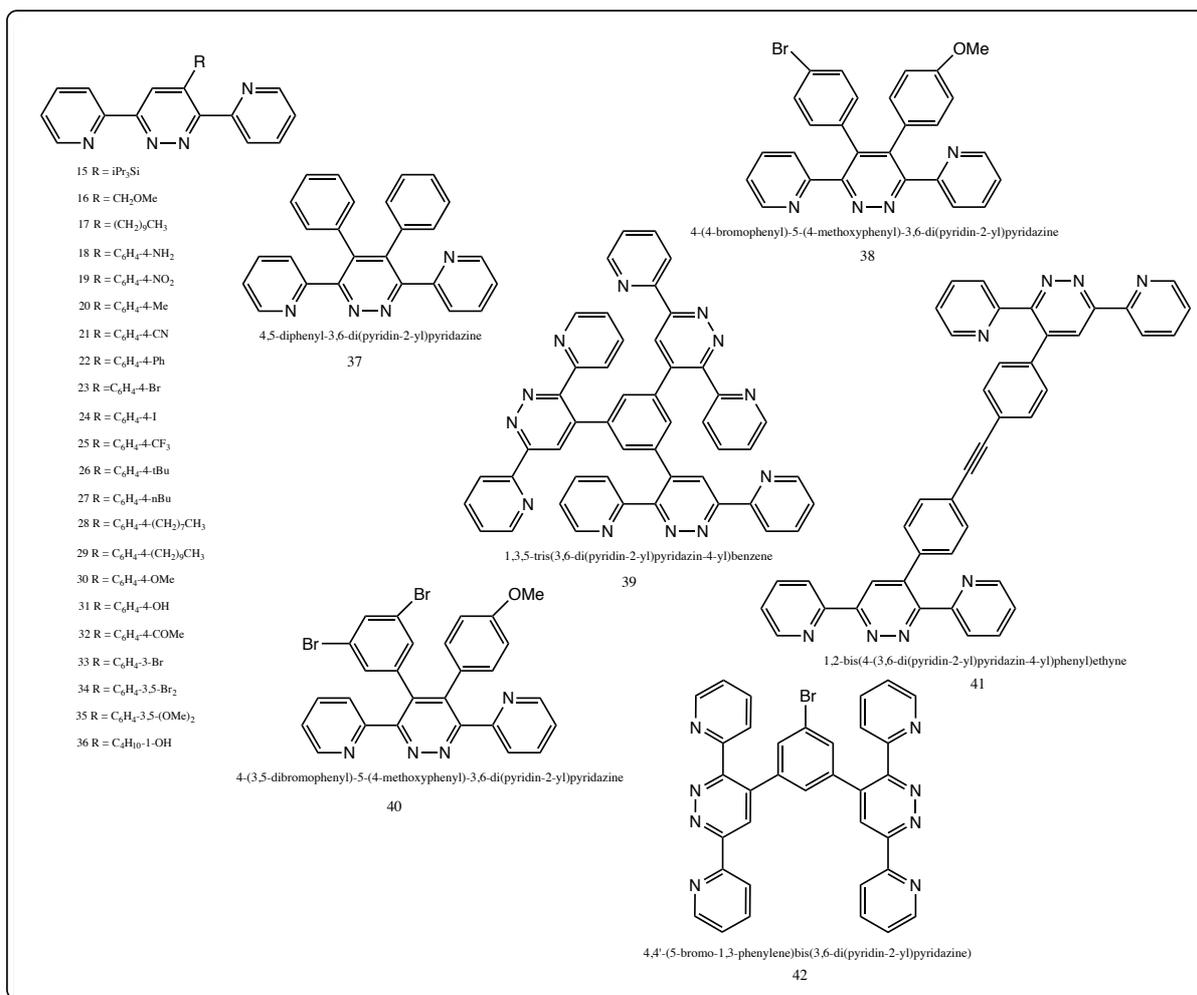


Figure 10 : Pyridazines substituées par des phényles.

En 2011, Cooke et al¹⁰⁴ ont utilisé la réaction de Diels Alder entre la 6-di(2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine (dptz) et un dièneophile convenable pour avoir de nouveaux ligands pyridaziniques. La première réaction, entre la dptz et la 2-acétyl pyridine dont la fonction cétone était activée par le THF et une solution méthanolique de KOH, est réalisée avec un rendement de 80%. La deuxième réaction de dptz avec un dérivé acétylénique, a été menée à reflux pendant 24h dans du toluène. Les deux produits 1 et 2 (schéma 16) sont obtenus avec un rendement de 65% après purification par chromatographie sur gel de silice. Dans le cas de dièneophiles dérivés d'alcène le produit dihydropyridazine résultant de la réaction Diels-Alder a été oxydé pour donner le produit de pyridazinique aromatique. Les réactions de dptz avec le trans stilbène au reflux du toluène conduit aux composés 3 et 4 après oxydation.

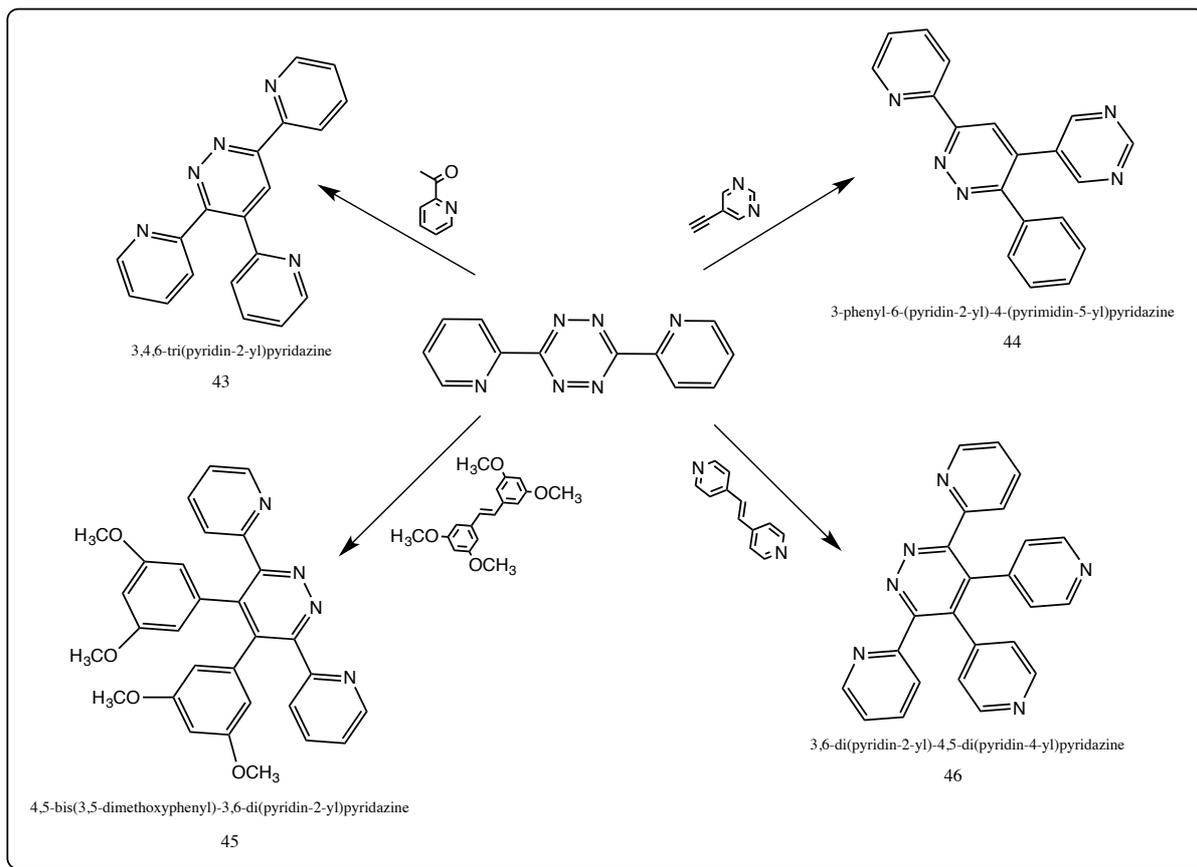


Schéma 16 : Nouveaux ligands pyridaziniques.

Les ligands synthétisés dans cette étude ont été transformés en des complexes de Ruthénium (II) de la forme $[\text{Ru}(\text{L})(\text{bpy})_2]^{2+}$.

L'équipe de Chen¹⁰⁵ avait également préparé des ligands par la réaction de Diels-Alder à demande d'électrons inverse à partir du dppn mais avec des alcynes de type cyclooctynes synthétisés à partir de différents cyclooctènes (Schéma 17). La 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine et l'alcyne approprié étaient mis dans du dichlorométhane et agités à température ambiante schéma (18).

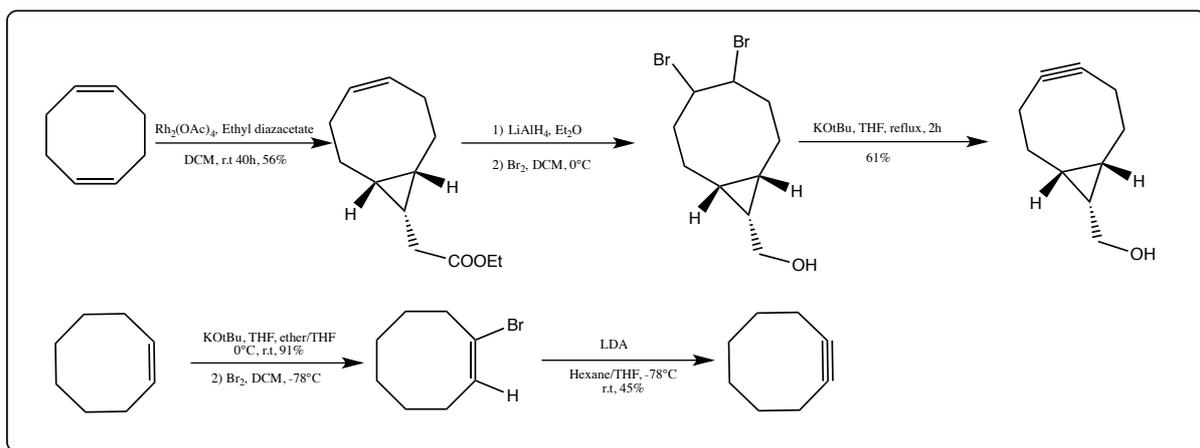


Schéma 17 : Préparation des alcynes de type cyclooctynes.

Les produits réalisés :

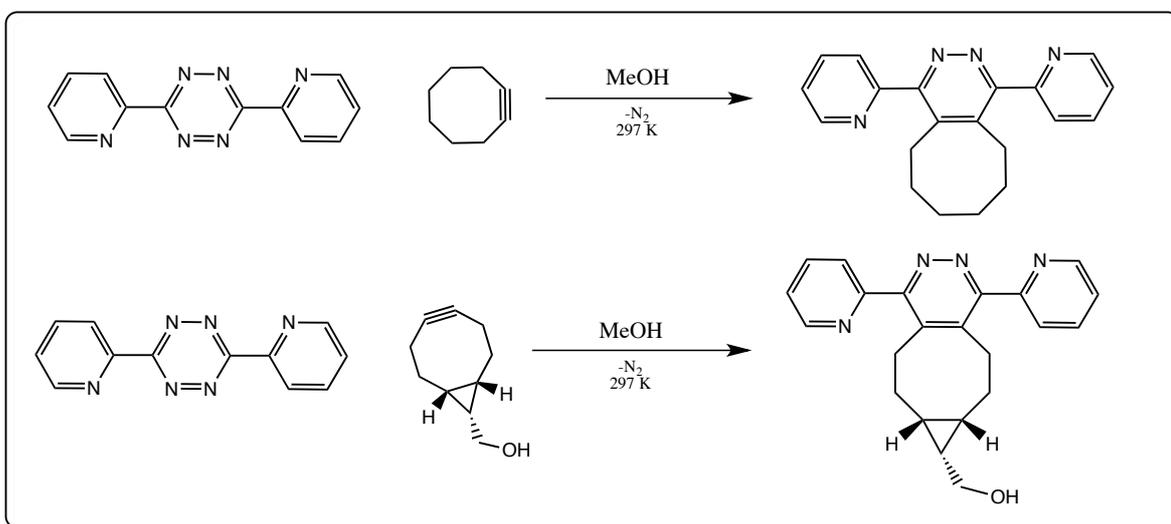


Schéma 18 : Réaction de Diels-Alder à demande d'électrons inverse.

Une famille de ligands contenant deux ou trois groupements bis-(2 pyridyl) pyridazine (dppz) ont été synthétisés par l'équipe de recherche de Frédéric¹⁰⁶ dans le but de la formation de nouveaux complexes multimétalliques. Ils ont obtenu via la réaction Diels-Alder à demande d'électrons inverse entre la 3,6-di (2 pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine (dptz) et une série de diènes dans le toluène et le [bis (trifluoroacétoxy) iodo] benzène comme oxydant (schéma 19).

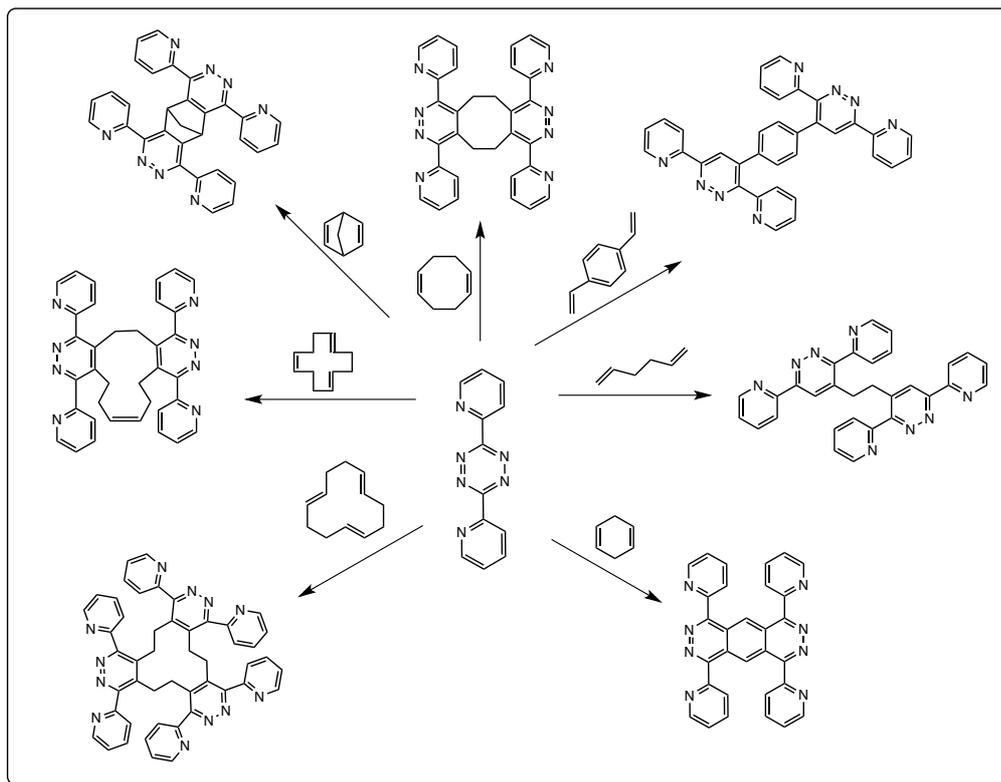


Schéma 19 : Synthèse des pyridazines d substituées ou trisubstituées.

En 2010, l'équipe de Prasad¹⁰⁷ a pu synthétiser de nouveaux complexes mononucléaires semi-sandwichs de Ru, Rh et Ir. Deux ensembles de complexes ont été obtenus (figure 11): type A où le métal se lie aux atomes N1 et N2 du ligand et type B où le métal se lie aux atomes N3 et N4. Les structures de ces complexes ont été confirmées par cristallographie aux rayons X et par calcul en utilisant la théorie fonctionnelle de la densité.

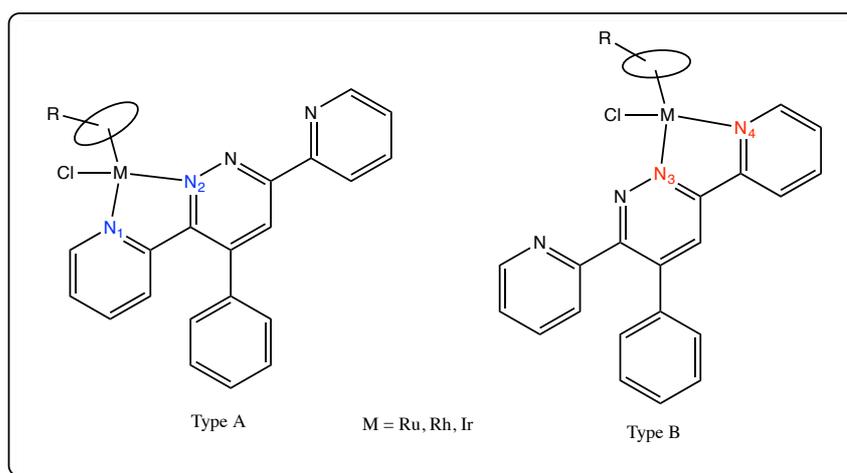


Figure 11 : Nouveaux complexes mononucléaires.

En 2018, Pouloumi et ses collaborateurs¹⁰⁸ ont synthétisé de nouvelles nanoparticules d'argent recouvertes de 3,6-bis (2-pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine (Pytz) (TzAgNPs) (figure 12) qui est considéré comme un agent prometteur pour la prévention du développement des biofilms microbiens qui pourrait aider à lutter contre les infections liées au biofilms.

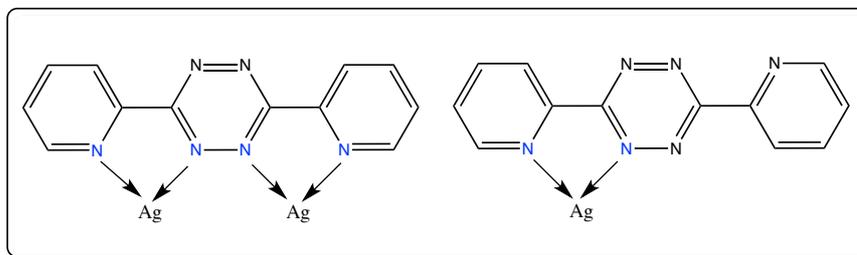


Figure 12 : Nanoparticules d'argent recouvertes de 3,6-bis (2-pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine.

En 2007, Lee Jae Joong et al¹⁰⁹. ont décrit la synthèse d'une série des composés pyridylpyridaziniques et leurs complexes métalliques (figure 13) et ont évalué leurs activités anticancéreuses, contre plusieurs lignées cellulaires de cancer choisies (SK-MEL-2 (lignée cellulaire de cancer de la peau), SNB-19, SNB-75, SNB-78, U251 et SW620 (lignées cellulaires de cancer de cerveau), MA549 (lignée cellulaire de cancer du poumon), SK-MEL-5, SK-MEL-28, LOXIMVI et M14 (lignées cellulaires de mélanome de souris) et HCT-15(lignée cellulaire de cancer du côlon)). La majorité des composés synthétisés ont révélés une puissante activité, contre ces lignées cellulaires.

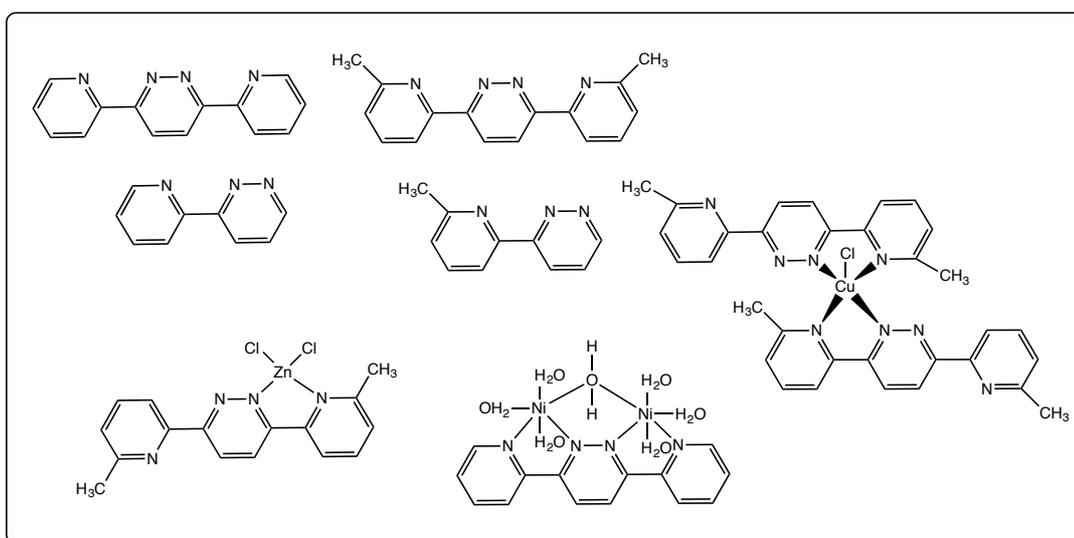


Figure 13 : Synthèse d'une série de composés pyridylpyridaziniques et leurs complexes métalliques.

En 2009 Yunhua Xu et ses collaborateurs¹¹⁰ ont synthétisé et caractérisé un complexe de ruthénium $[\text{Ru}_2(\text{L})(4\text{-Me-Py})_6](\text{PF}_6)$ ($\text{L} = 3,6\text{-bis}(6'\text{-carboxypyrid-2'-yl})\text{pyridazine}$) qui agit comme catalyseur pour l'oxydation de l'eau. (figure 14)

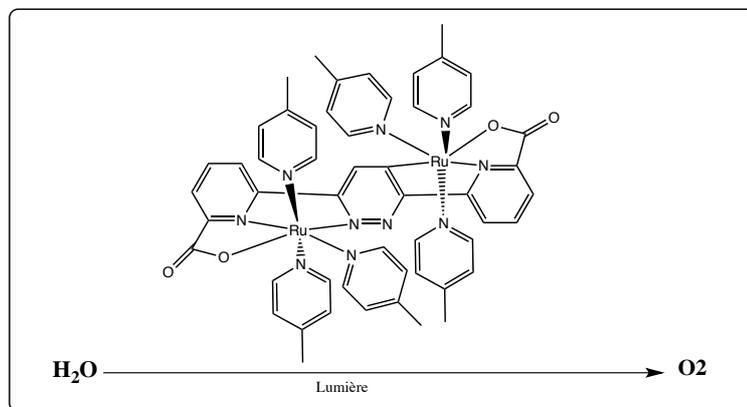


Figure 14 : Complexe de ruthénium $[\text{Ru}_2(\text{L})(4\text{-Me-Py})_6](\text{PF}_6)$ ($\text{L} = 3,6\text{-bis}(6'\text{-carboxypyrid-2'-yl})\text{pyridazine}$).

La cycloaddition bio orthogonale à base de tétrazine est une méthode très utile dans la chimie bio orthogonale en raison de sa réactivité élevée, sa sélectivité biologique et sa propriété d'activation pour l'imagerie par fluorescence. Une nouvelle technique de décomposition des protéines a été décrite en 2014 par Jie Li et al¹¹¹, qui s'appuie sur la réaction Diels-Alder à demande d'électrons inverse de la 1,2,4,5-tétrazine pour éliminer une chaîne latérale de protéine chimiquement en cage dans les cellules vivantes (schéma 20).

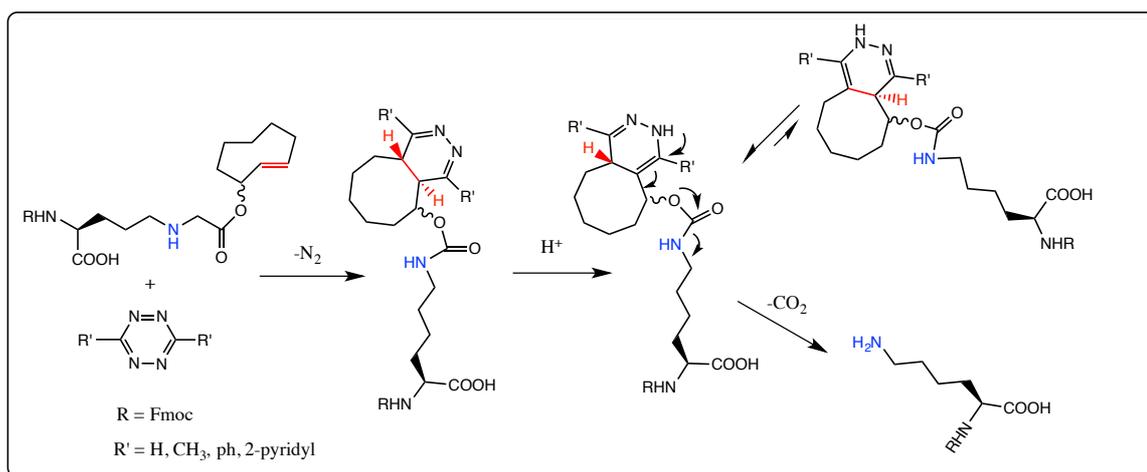


Schéma 20 : Réaction Diels-Alder à demande d'électrons inverse de la 1,2,4,5-tétrazine.

L'incorporation génétique des acides aminés non usuels contenant des isocyanures dans les protéines des cellules bactériennes et mammifères a été réalisée par Chen et al¹¹², en utilisant la réaction de cycloaddition entre isocyanure et tétrazine (figure 15).

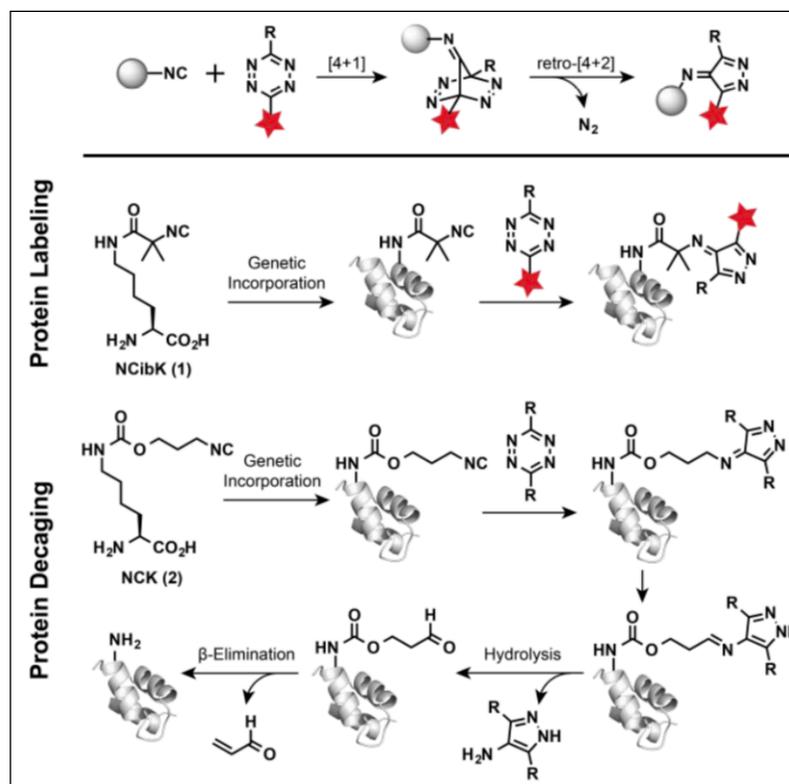


Figure 15 : Incorporation génétique de la ϵ -N-2-isocyanoisobutyryl-lysine (NCibK, 1) et de la ϵ -N-isocyano-lysine (NCK, 2) pour le marquage et la décomposition des protéines.

Très récemment l'équipe de Kannaka¹¹³ a synthétisé un amphiphile dérivé de la tétrazine, [2-hexadécyl-N- (6- (6- (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazin 3-yl)] - pyridin-3-yl) octadécanamide) (Figure 16), et l'a inséré dans une membrane liposomale (nanoparticules composées d'une membrane bicouche phospholipidique), pour établir un système d'administration de médicament.

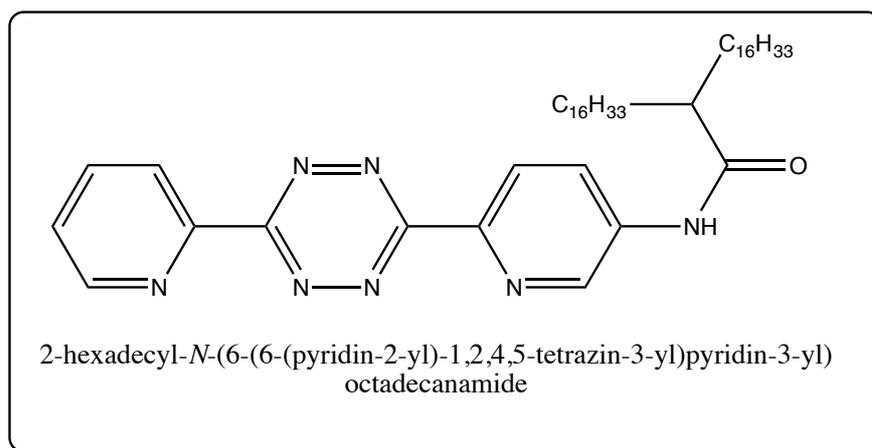


Figure 16 : 2-hexadécyl-*N*-(6-(6-(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tétrazin-3-yl)]-pyridin-3-yl) octadécanamide.

Le dérivé de tétrazine amphiphile introduit dans les liposomes était capable de réagir avec le 2-norbornène (Figure 17). Les liposomes accélèrent la libération de médicament et il a été constaté que la fluidité membranaire des liposomes a augmenté par la réaction chimique entre le dérivé de la tétrazine et le 2-norbornène.

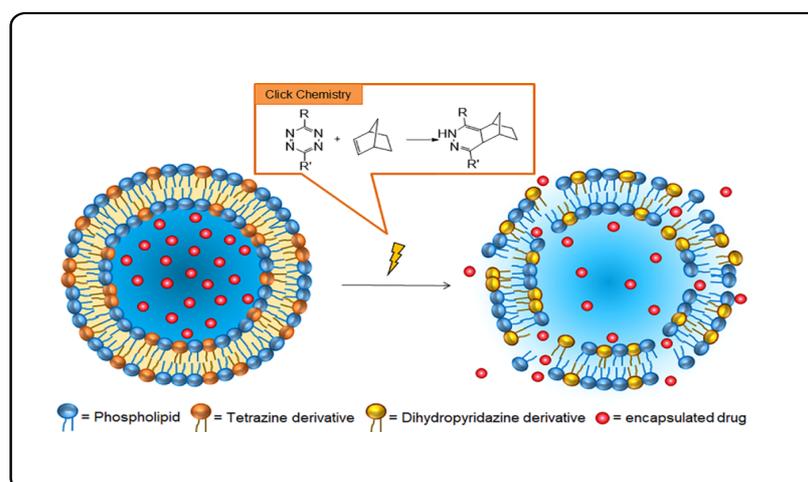


Figure 17: Stratégie de libération de médicaments à partir de liposomes dans laquelle la structure de la membrane peut être perturbée par une réaction entre le 2-norbornène et le dérivé de tétrazine introduit dans le liposome en tant que composant membranaire.

IV. Conclusion

Les hétérocycles aromatiques azotés tels que la pyridazine se sont révélés être des squelettes appropriés pour la synthèse de complexes métalliques. Des synthèses par la réaction de Diels-Alder à demande d'électrons inverse ont permis la préparation d'une grande série de pyridazines fonctionnalisés à la position 4 ou 4,5. Plusieurs exemples de littérature montrent des caractéristiques de diverses structures complexes impliquant des ligands à base 1,2,4,5-tétrazine. Tous ces raisons font nos motivations concernant la synthèse et l'application de nouveaux hétérocycles dérivés de la 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine

Référence :

- 1- Gothelf K. V., Jørgensen K. A., *Chem. Rev.* (1998), 98, 863.
- 2- Brandi A., Cicchi S., Cordero F. M., Goti A., *Chem. Rev.* (2003), 103, 1213.
- 3- F.H. Case, E. Koft, *J. Am. Chem. Soc.* (1959), 81, 905.
- 4- A. Neels, H. Stoeckli-Evans, *Chimia* (1997), 47, 198.
- 5- P.J. Steel, *Chem. Rev.* (1990), 106, 227.
- 6- W. Kaim, S. Kohlman, *Inorg. Chem.* (1987), 26, 68.
- 7- C. Yuste, Abdeslem Bentama, N.Marino, D.Armentano, FSetifi ,Smail Triki, F.Lloret, M. Julve. *Polyhedron* (2009), 28, 1287–1294.
- 8- A. M. M. Lanfredi, A. Tiripicchio and F. Ugozzoli, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1988), 651–656.
- 9- N. Tsukada, T. Sato, H. Mori, S. Sugawara, C. Kabuto, S.Miyano andn Y. Inoue, *J. Organomet. Chem.*, (2001), 627, 121–126.
- 10- Khadiri, A., Saddik, R., Bekkouche, K., Aouniti, A., Hammouti, B., Benchat, N., Bouachrine, M. & Solmaz, R. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* (2016), 58, 552–564.
- 11- Kore, A. R., Yang, B. & Srinivasan, B. *Tetrahedron Lett.* (2015), 56, 808–811.
- 12- Pinner A. *Chem. Ber.* (1893), 26, 2126.
- 13- Churakov, A. M.; Tartakovsky, V. A. *Chem Rev* (2004), 104 (5), 2601-2616.
- 14- Dianeze, M. J.; Estrada, M. D.; Lopezcastro, A.; Perezgarrido, S. *Acta Crystallogr C* (1994), 50, 1972-1974
- 15- Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernieres, M. C.; Badre, S.; Meallet-Renault, R. *Chem-Eur J* (2005), 11 (19), 5667-5673.
- 16- Gong, Y. H.; Miomandre, F.; Meallet-Renault, R.; Badre, S.; Galmiche, L.; Tang, J.; Audebert, P.; Clavier, G. *Eur J Org Chem* (2009), (35), 6121-6128.
- 17- Son, S. F.; Berghout, H. L.; Bolme, C. A.; Chavez, D. E.; Naud, D.; Hiskey, M. A. *P Combust Inst* (2000), 28, 919-924.
- 18- J. Sauer, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, eds.-Pergamon Oxford*, (1996), 6, 901-957.
- 19- Erickson, J. G.; F., W. P.; Wystrach, V. P. *Interscience Publishers Inc.:* New-York, (1956); 179-249.
- 20- Gao, H. X.; Wang, R. H.; Twamley, B.; Hiskey, M. A.; Shreeve, J. M. *Chemical Communications* (2006), (38), 4007-4009.
- 21- F. Laverdière, Thèse de Doctorale, Montréal.Canada, (2007).
- 22- Nogrady, T. *In Medicinal Chemistry* Oxford University Press New York,USA, (1998).
- 23- Silverman, R. B. In *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*; Academic Press: San Diego, (1992).
- 24- Rodriguez-Ciria, M.; Sanz, A. M.; Yunta, M. J. R.; Gomez-Contreras, F.; Navarro, P.; Fernandez, I.; Pardo, M.; Cano, C. *Bioorg. Med. Chem.* (2003), 11, 2143.
- 25- Bloomer, L. C.; Wotring, L. L.; Townsend, L. B. *Cancer Res.* (1982), 25, 813.
- 26- Moldoveanu, C.; Mangalagiu, G.; Drochioiu, G.; Caprosu, M.; Petrovanu, M.; Mangalagiu, I. *An. Stiint. Univ. Al.I.Cuza Iasi* (2003), 11, 367.
- 27- Demirayak, S.; Karaburn, A. C.; Beis, R. *Eur. J. Med. Chem.* (2004), 39, 1089.
- 28- Gokçe, M.; Dogruer, D.; Fethi Sahin, M. *Il Farmaco* (2001), 56, 223.

- 29- Lee, S. G.; Kim, J. J.; Kim, K. H.; Kweon, D. H.; Kang, Y. J.; Cho, S. D.; Kim, S. K.; Yoon, Y. J. *Curr. Org. Chem.* (2004), 8, 1463.
- 30- Orru, R. V. A.; De Greaf, M. *Synthesis* (2003), 10, 1471.
- 31- Butnariu, R.; Caprosu, M.; Bejan, V.; Ungureanu, M.; Poiata, A.; Tuchilus, C.; Florescu, M.; Mangalagiu, I. I. *J. Heterocycl. Chem.* (2007), 44, 1149
- 32- Caprosu, M.; Butnariu, R.; Mangalagiu, I. I. *Heterocycles* (2005), 65, 1871.
- 33- Ungureanu, M.; Mangalagiu, I. I.; Grosu, G.; Petrovanu, M. *Ann. Pharm. Fr.* (1997), 55, 69.
- 34- S. Roche, L. J. Yellowlees, J. A. Thomas, *Chem. Commun.*, (1998), 1429-1430.
- 35- K. C. Gordon, A. K. Burell, T. J. Simpson, S. E. Page, G. Kelso, M. I. J. Polson, A. Flood, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2002), 554-563.
- 36- M. Ghedini, F. Neve, M. C. Bruno, *Inorg. Chim. Acta*, (1988), 143, 89-93.
- 37- S. Patra, B. Sarkar, S. Maji, J. Fiedler, F. A. Urbanas, R. Jimenez-Aparicio, W. Kaim, G. K. Lahiri, *Chem. Eur. J.*, (2006), 12, 489-498.
- 38- C. Saul Campos-Fernandez, B. L. Schottel, H. T. Chifotides, J. K. Bera, J. Basca, J. M. Koomen, D. H. Russell, K. R. Dunbar, *J. Am. Chem. Soc.*, (2005), 127, 12909-12923.
- 39- B. Sarkar, S. Frantz, W. Kaim, C. Duboc, *Dalton Trans.*, 2004, 3727-3731.
- 40- J. Soloduchko, J. Doskocz, J. Cabaj, S. Roszak, *Tetrahedron*, (2003), 59, 4761-4766.
- 41- Zou, X. J.; Jin, G. Y.; Zhang, Z. X. *J. Agric. Food Chem.* (2002), 50 (6), 1451.
- 42- Heinisch, G.; Koplent, F. H. *Prog. Med. Chem.* (1990), 27, 1.
- 43- Li, Z. M.; Zou, X. J.; Yao, E. Y.; Wang, S. H. *Chin. J. Appl. Chem.* (1993), 10 (6), 86.
- 44- Zou, X. J.; Jin, G. Y. *Chin. Chem. Lett.* (2001), 12 (5), 419.
- 45- Carboni, R. A.; Lindesey, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* (1959), 81, 4342.
- 46- Wijnen, J. W.; Zavarise, S.; Engberts, J. B. F. N.; Charton, M. *J. Org. Chem.* (1996), 61, 2001.
- 47- Sauer, J.; Heldmann, D. K.; Hetzenegger, J.; Krauthan, J.; Sichert, H.; Schuster, J. *Eur. J. Org. Chem.* (1998), 2885.
- 48- Yu, Z.-X.; Dang, Q.; Wu, Y.-D. *J. Org. Chem.* (2001), 66, 6029.
- 49- Ellis, G. P. in *Synthesis of Fused Heterocycles*; John Wiley and Sons Inc.: New York, (1987); p 226.
- 50- Naud, S.; Pipelier, M.; Viault, G.; Adjou, A.; Huet, F.; Legoupy, S.; Aubertin, A. M.; Evain, M.; Dubreuil, D. *Eur. J. Org. Chem.* (2007), 3296.
- 51- Volonterio, A.; Moisan, L.; Rebek, J. Jr. *Org. Lett.* (2007), 9, 3733.
- 52- Mann, E.; Moisan, L.; Hou, J.-L.; Rebek, J., Jr. *Tetrahedron Lett.* (2008), 49, 903.
- 53- El-Qisairi, A. K. *J. Coord. Chem.*, (2007), 60: 1069-1076.
- 54- Maekawa, M., H. Konaka, T. Minematsu, T. Kuroda-Sowa, Y. et M. Suenaga Munakata. *Inorg. Chim. Acta*, (2005), 358: 1317-1321.
- 55- Sarkar, B., W. Kaim, A. Klein, B. Schwedrki, J. Fiedler, C. Duboc et GK Lahiri. *Inorg. Chem.*, (2003), 42, 6172-6174.
- 56- Chellamma, S. et M. Lieberman. *Inorg. Chem.*, (2001), 40, 3177-3180.
- 57- Glockle, M. et W. Kaim. *Inorg. Chem.*, (1999), 38, 3270-3274.
- 58- Klein, A., E. J. L. McInnes, T. Scheiring et S. Zalis. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, (1998), 94, 2979-2984.

- 59- Marshall, SR, CD Incarvito, JI Manson, AL Rheingold et JS Miller. *Inorg. Chem.*, (2000), 39, 1969-1973.
- 60- Ronco, SE, DW Thompson, SL Gahan et JD Petersen. *Inorg. Chem.*, (1998), 37, 2020-2027.
- 61- De Munno, G., T. Poerio, M. Julve, F. Lioret, J. et A. Faus Caneshi (1998).
- 62- A K. EL-Qisairi, H A.Qaseer, *J. Applied Science* (2007), 7 (18) : 2661-2665.
- 63- C. MARIE, Thèse de Doctorale, Loire. France, (2009).
- 64- M.-T. Youinou, N. Rahmouni, J. Fischer, J. A. Osborn, *Angewandte Chemie International Edition in English*, (1992), 31 (6), 733-735.
- 65- E. C. Constable, C. E. Housecroft, B. M. Kariuki, M. Neuburger, C. B. Smith. *Australian Journal of Chemistry*, (2003), 56 (7), 653-655.
- 66- J I. Weissbuch, P. N. W. Baxter, I. Kuzmenko, H. Cohen, S. Cohen, K. Kjaer, P. B. Howes, J. Als-Nielsen, J.-M. Lehn, L. Leiserowitz, M. Lahav. *Chemistry – A European Journal*, (2000), 6 (4), 725-734.
- 67- N.-D. Sung, K.-S. Yun, T.-Y. Kim, K.-Y. Choi, M. Suh, J.-G. Kim, I.-H. Suh, *J. Chin. Inorganic Chemistry Communications*, (2001), 4 (8), 377-380.
- 68- N.-D. Sung. Brevet WO 2007/007943 A1, (2007).
- 69- S. Ghumaan, B. Sarkar, S. Patra, K. Parimal, J. v. Slageren, J. Fiedler, W. Kaim, G. K. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (2005) ,(4), 706-712.
- 70- R. Dorta, L. Konstantinovski, L. J. W. Shimon, Y. Ben-David, D. Milstein. *European Journal of Inorganic Chemistry* (2003), (1), 70-76.
- 71- W. A. Butte, F. H. Case, *J. Org. Chem.*, (1961), 26, 4690-4692.
- 72- S. Samanta et al. / *Sensors and Actuators* (2014), 202 23–30.
- 73- Bodwell, Graham J.; Zulan Pi; Ian R. Pottie. (1999), (4): 477- 479.
- 74- Boger, Dale, York (1989).
- 75- Hexin Xie, Liansuo Zu, Hanine R. Oueis, Hao Li, Jian Wang, and Wei Wang Org. *Lett.*, (2008), 10,1923-1926.
- 76- Weissler, M. *International Journal of Medical Sciences*. (2010), 7. 19-28.
- 77- Barker, I. A.; Hall, D. J.; Hansell, C. F.; Du Prez, F. E.; O'Reilly, R. K.; Dove, A. P., *Macromol Rapid Comm* (2011), 32 (17),1362-1366
- 78- Butte, W. A.; Case, F. H. *J. Org. Chem.* (1961), 26, 4690-4692.
- 79- Heldmann, D. K.; Sauer, *J. Tetrahedron Lett.* (1997), 38, 5791-5794.
- 80- Boger, D. L.; Schaum, R. P.; Garbaccio, R. M. *J. Org. Chem.* (1998), 63, 6329-6337.
- 81- Sparey, T. J.; Harrison, T. *Tetrahedron Lett.* (1998), 39, 5873-5874.
- 82- Soenen, D. R.; Zimpleman, J. M.; Boger, D. L. *J. Org. Chem.* (2003), 68, 3593-3598.
- 83- Hoogenboom, R.; Kickelbick, G.; Schubert, U. S. *Eur. J. Org. Chem.* (2003), 4887-4896.
- 84- Helm, M. D.; Moore, J. E.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* (2005), 44, 3889-3892.
- 85- J. Sauer, H. Wiest, *Angew. Chem.*, (1962), 74, 353-354.
- 86- D. L. Boger ; R. S. Coleman ; J. S. Panek ; D. Yohannes, *J. Org. Chem.*, (1984), 49, 4405.
- 87- A. Hamasaki ;R. Ducray ; D. L. Boger, *J. Org. Chem.*, (2006), 71, 185.
- 88- Thalhammer, F.; Wallfahrer, U.; Sauer, J., *Tetrahedron Lett*(1990), 31(47), 6851-6854.

- 89- Soenen, D. R.; Zimpleman, J.M.; Boger, D. L., *J Org Chem* (2003), 68(9), 3593-3598.
- 90- Boger, D. L.; Coleman, R. S.; Panek, J. S.; Huber, F. X.; Sauer, J., *A Detailed. J Org Chem* (1985), 50 (25), 5377-5379.
- 91- Yeremeyev, A. V.; Tikhomirov, D. A.; Tyusheva, V. A.; Liepinsh, E. E., *Khim Geterotsikl.* (1978), (6), 753-757.
- 92- Rao, G. W.; Hu, W. X., *Bioorg Med Chem Lett* (2006), 16 (14), 3702-3705.
- 93- Hu, W. X.; Rao, G. W.; Sun, Y. Q., *Bioorg Med Chem Lett* (2004), 14 (5), 1177-1181.
- 94- Werbel, L. M.; Mcnamara, D. J.; Colbry, N. L.; Johnson, J. L.; Degnan, M. J.; Whitney, B., *J Heterocyclic Chem* (1979), 16 (5), 881-894.
- 95- Mohan, J., *Org Prep Proced Int* 1992, 24 (5), 523-525.
- 96- Z. Tyeklar, K. D. Darlin, *Acc. Chem. Res.*, (1989), 27, 241-248.
- 97- M. T. Youniou, N. Rahmouni. J. Fischer, J. A. Osborn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1992), 31, 775-778.
- 98- P. N. W. Baxter, J. M. Lehn, B.O. Kneissel, D. Fenske, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1997), 36, 1978-1981.
- 99- N. D. Sung, K. S. Yun, J. Y. Kim, K. Y. Choi, M. Suh, J. G. Kim, I. H. Suh, *J. Chin, Inorg. Chem. Comm.*, (2001), 377-380.
- 100- R. Hoogenboom, D. Wouters, U. S. Schubert, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 36, 4743-4749.
- 101- R. Hoogenboom, B. C. Moore, U. S. Schubert, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 4903-4909 4903.
- 102- P. H. Geyelin, S. A. Raw, R. J. K. Taylor, *J. ARKIVOC* (2007), 37-45.
- 103- E. C. Constable, C. E. Housecroft, M. Neuburger, S. Reymann, S. Schaffner, *Eur. J. Org. Chem.*, (2008), 1597-1607.
- 104- G. Cooke, G. M. O' Ma'ille, R. Quesada, L. Wang, S. Varughese, S. M. Draper, *J. Org. Chem. Dalton Trans.*, (2011), 40, 8206-8212.
- 105- W. Chen, D. Wang, C. Dai, D. Hamelberg, B. Wang, *J. Chem. Royal Society* 2011.
- 106- Frédéric Thébault, Alexander J. Blake, Claire Wilson, Neil R. Champness and Martin Schröder. *New J. Chem.*, (2006), 30, 1498-1508
- 107- K. T. Prasad, B. Therrien and K. Mohan Rao, *J. Organomet. Chem.* 2010, 695, 707-716.
- 108- Poulomi Chakraborty, Sutapa Joardar, Shounak, Ray Papu Biswas, Debasish Maiti, Prosun Tribedi. *Institute of Microbiology, Academy of Sciences of the Czech Republic*, (2018).
- 109- Lee Jae Joong et al Brevet WO 2007/007943 A1, (2007).
- 110- Yunhua Xu, Torbjorn Akermark, Viktor Gyollai, Dapeng Zou, Lars Eriksson, Lele Duan, Rong Zhang, Bjorn Akermark, and Licheng Sun. *Inorganic Chemistry*, (2009), 48, 7, *American Chemical Society*.
- 111- Jie Li, shang Jia, Peng R Chen, *nature chemical biologie* (2014).
- 112- Yuda Chen, Kuan-Lin Wu, Juan Tang, Axel Lored, Jordan Clements, Jingqi Pei, Zane Peng, Ruchi Gupta, Xinlei Fang, Han Xiao. *ACS Chemical Biology* (2019).
- 113- Kento Kannaka, et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.(2019), 06, 046.

**Chapitre 2 : Synthèse et Évaluation de
Nouveaux Hétérocycles dérivés de la 3,6-
di(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tétrazine**

I. Introduction :

Les ligands à base de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine sont des précurseurs pour des systèmes hétérométalliques et jouent un rôle majeur et significatif dans la chimie de coordination moderne et en magnétochimie. Ils ont d'excellentes propriétés de coordinations et une habilité de transmission d'effet électroniques et de transfert d'énergie photo-induit à l'échelle moléculaire et permettent le design de complexes polymétalliques. Ils sont utilisés aussi dans les processus redox intramoléculaires et dans des réactions de transfert d'énergie. Ces différentes propriétés nous ont encouragées à synthétiser quelques nouveaux ligands à base du dppn.

Dans ce chapitre nous présenterons nos travaux sur la synthèse de nouveaux ligands à partir de la molécule dppn «3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine». La stratégie que nous avons adoptée pour la synthèse de ces nouveaux ligands, est basé sur la réaction de différents alcynes sur le dppn, via une cycloaddition thermique de Diels-Alder. La réaction à demande d'électrons inverse. Une approche générale de cette réaction est donnée dans le premier chapitre. Le composé alcyne et les 3,6-bis (2-Pyridyl) -1,2,4,5-tétrazine réagissent ensemble pour donner le ligand souhaité. La stratégie adoptée pour cette synthèse est résumée dans le schéma (21) suivant :

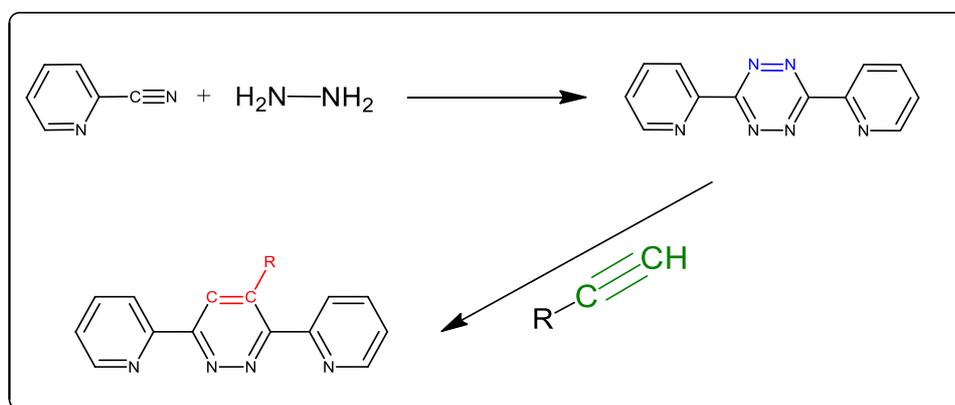


Schéma 21 : Cycloaddition thermique.

II. Synthèse de 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine:

La préparation de cette molécule nécessite dans un premier temps la préparation de 3,6-di(pyridin-2-yl)-1,4-dihydro-1,2,4,5-tétrazine qui abouti après oxydation à la formation de la 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine.

1. Préparation de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-1,4-dihydro-1,2,4,5-tétrazine 1 :

Ce composé est préparé par l'action de 2-cyanopyridine sur l'hydrazine dans l'éthanol à reflux pendant 6h. Le produit est obtenu après recristallisation dans l'éthanol avec un rendement de 85%, sous forme de précipité orange (schéma 22).

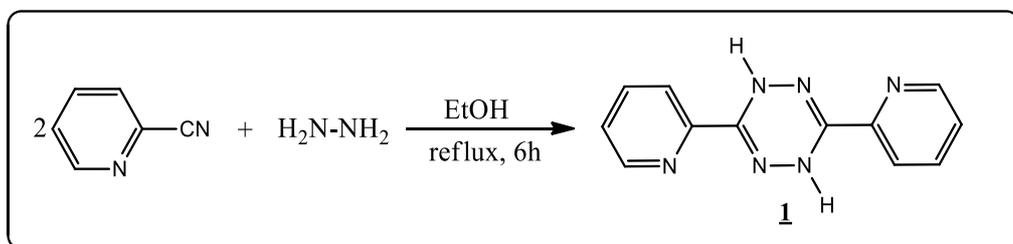


Schéma 22 : Préparation de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-1,4-dihydro-1,2,4,5-tétrazine 1.

2. Préparation de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine 2:

L'action de l'acide nitrique sur le composé 1 dans l'acide acétique conduit à la formation de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-1,4-dihydro-1,2,4,5-tétrazine 2 (schéma 23). Le composé 2 est obtenu après purification sur colonne de gel de silice avec un rendement de 90 %.

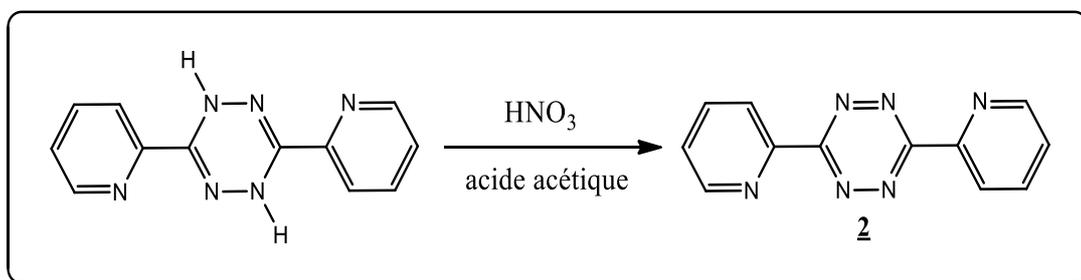


Schéma 23 : Préparation de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine 2.

Ce composé a été identifié et caractérisé par RMN du proton, RMN du carbone 13, Infra Rouge et Spectroscopie de masse.

Le spectre RMN ¹H (CDCl₃) de ce composé, présente 4 signaux imputables (Figure 18), aux 4 types de protons : deux doublets dédoublés à 7,58 ppm (C5), 8,98 ppm (C6) déblindés par l'azote, un triplet dédoublé (C4) à 8,01 ppm et un doublet vers 8,75 ppm (C3).

Pour le spectre RMN ¹³C, montre 4 signaux négatifs relatifs aux carbones portant un H qui résonnent vers 124,50 ppm (C5), 126,54 ppm (C4), 137,44 ppm (C3), 151,03 ppm (C6) et 2 signaux positifs aux carbones ne portant pas d'hydrogène (Figure 19).

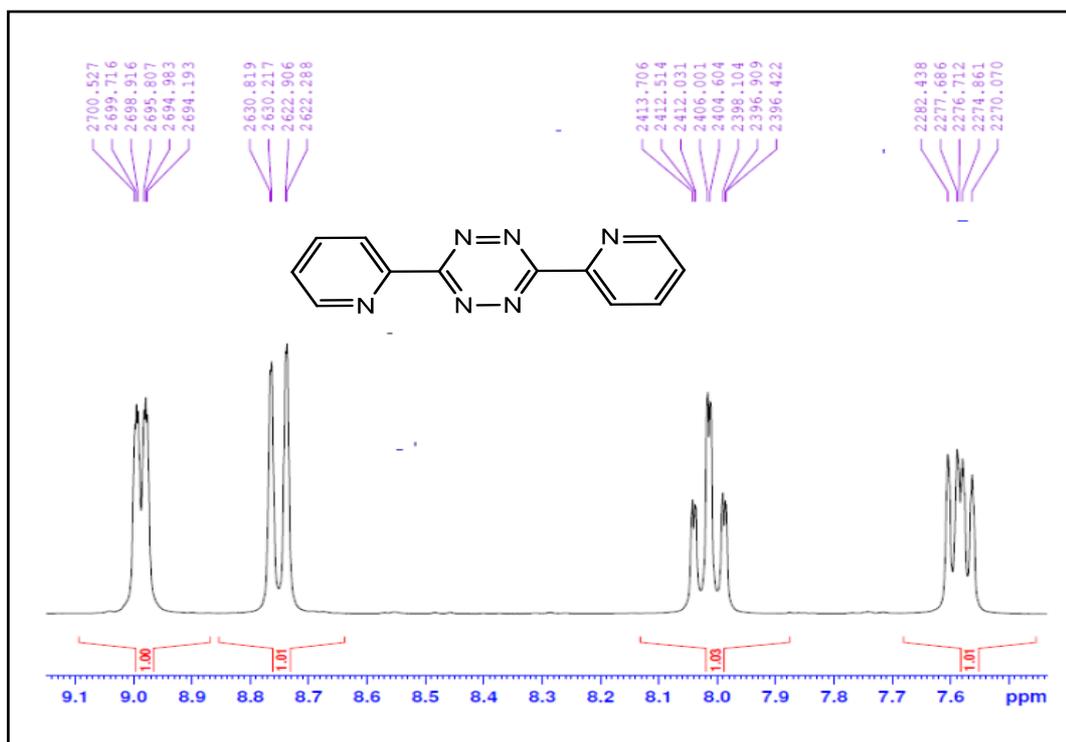


Figure 18 : Spectre RMN ¹H du composé 2.

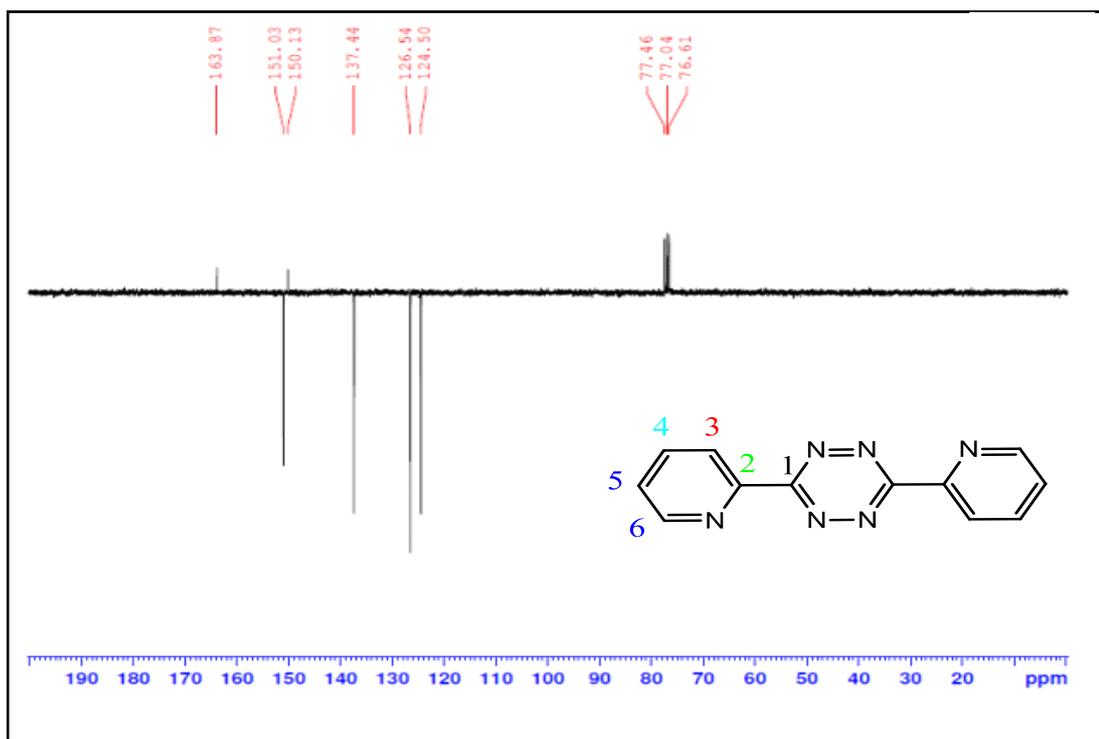


Figure 19 : Spectre RMN ¹³C du composé 2.

III. Synthèse des dipolarophiles :

Notre objectif est la synthèse de nouveaux hétérocycles dérivés de la 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine, par l'action de la 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine 2 sur différents alcynes.

Pour synthétiser ces hétérocycles nous avons utilisé dans un premier temps des alcynes commerciaux tels que le paratolyacétylène, l'alcoolpropargylique, le 5-chloropentyne, le 1,4-diethylbenzene et le méthyl-4-benzoate. Dans un second temps nous avons utilisé des alcynes synthétisés que nous avons préparés au laboratoire, par deux voies de synthèse à savoir la O- et la N-alkylation

1. Synthèse par la O-alkylation :

1.1. Rappel bibliographique sur la O-alkylation :

Les glycosyl-O-acétylés sont des intermédiaires clés dans la synthèse de composés biologiquement actifs^{1,2}. Dans ce paragraphe nous rapportons quelques exemples de la O-glycosylation.

La première synthèse de la O- glycosylation a été réalisée à la fin du 19^{ème} siècle par Helferich et Hellbrecht³ en faisant réagir un sucre acétylé avec un phénol en présence d'acide paratoluènesulfonique (Schéma 24).

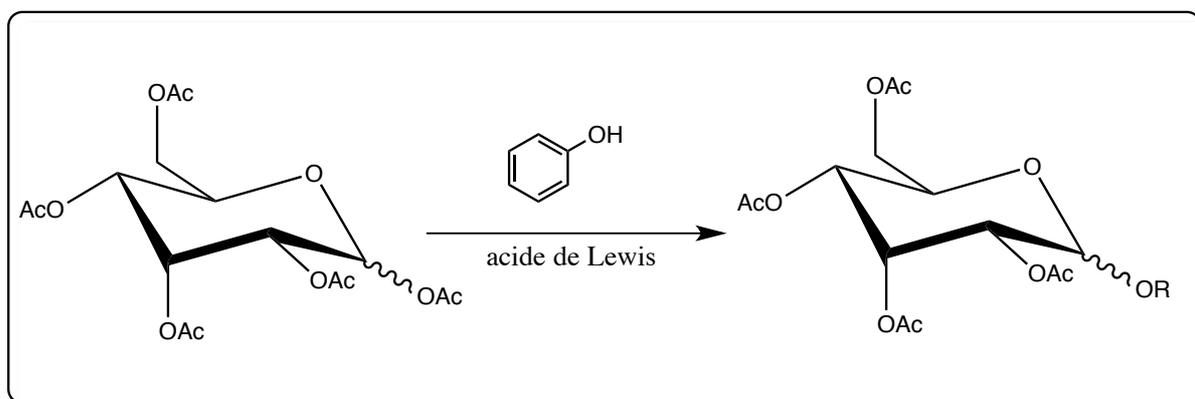


Schéma 24 : Synthèse de la O- glycosylation.

Cependant, Krauz⁴ et son équipe de recherche ont présenté la synthèse de la 0-glycosylation à partir d'un glycosylacétylé, en présence d'un catalyseur, le chlorure de zinc, et sous action de micro-ondes pour avoir le α ou β undecyl galactoside (Schéma 25).

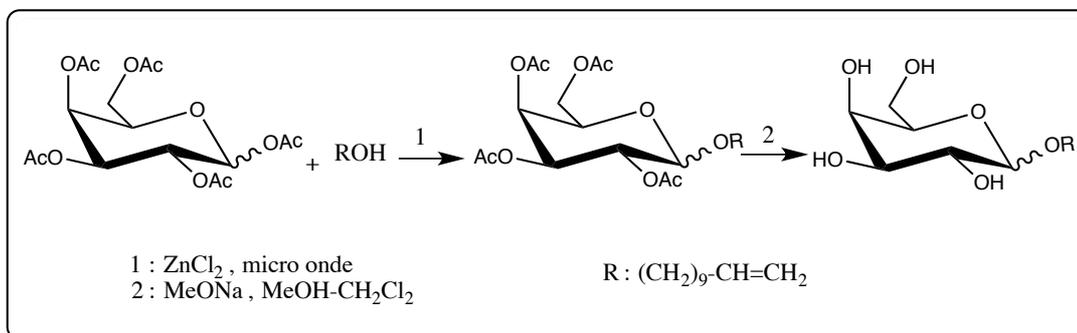


Schéma 25 : Synthèse de la 0-glycosylation à partir d'un glycosylacétylé,

En 2002 l'équipe de Shing⁵, a pu synthétiser le 6-allyloxy-5-(2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-2,2-diméthyl-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxole par O-alkylation de Williamson de 5-(2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-2,2-diméthyl-tetrahydro-furo[2,3,d]dioxol-6-ol, en présence du bromure d'allyle et l'hydrure de sodium comme base (Schéma 26).

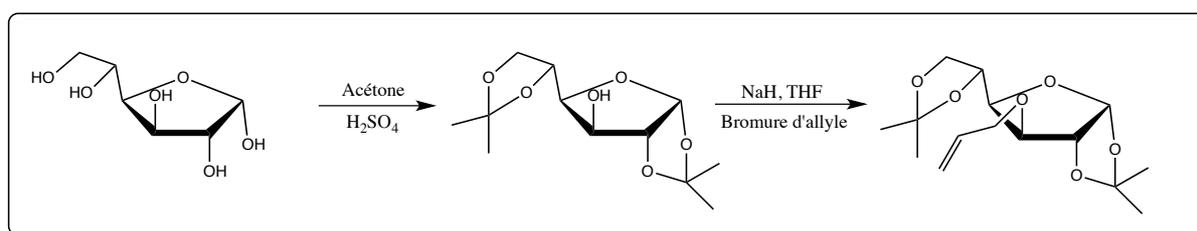


Schéma 26 : O-alkylation.

Dans le même objectif l'équipe de Mereyala⁶, a préparé le 3-butynyl-2, 3, 4,6-tetra-O-acétyl- β -D-glucopyranoside par couplage d'un glucose pentaacétylé avec l'alcool butynylique en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. (Schéma 27).

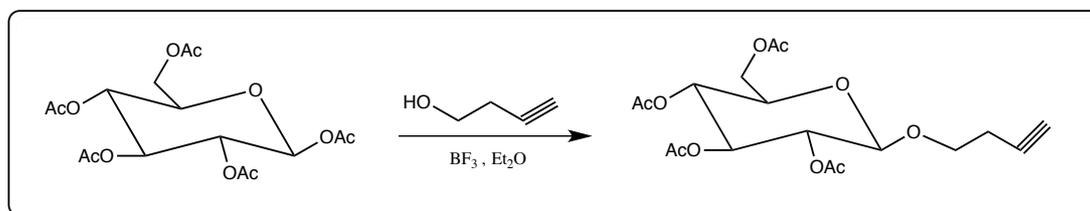


Schéma 27 : O-alkylation.

1.2. Synthèse des sucres O-alkylés :

Les sucres que nous avons o-alkylé par le bromure de propargyle étant le D-galactose, le D-fructose, le D- glucose et le D-ribose nécessitent tout d'abord des protections adéquates.

1.2.1. Protection des sucres :

a-Protection de D-galactose, D- glucose, et D-fructose :

La protection des fonctions hydroxyles des différents sucres (D-galactose, D- glucose, et D-fructose) a été réalisée sous forme d'acétal dans l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré à température ambiante pendant 24 heures.⁷ (Schéma 28)

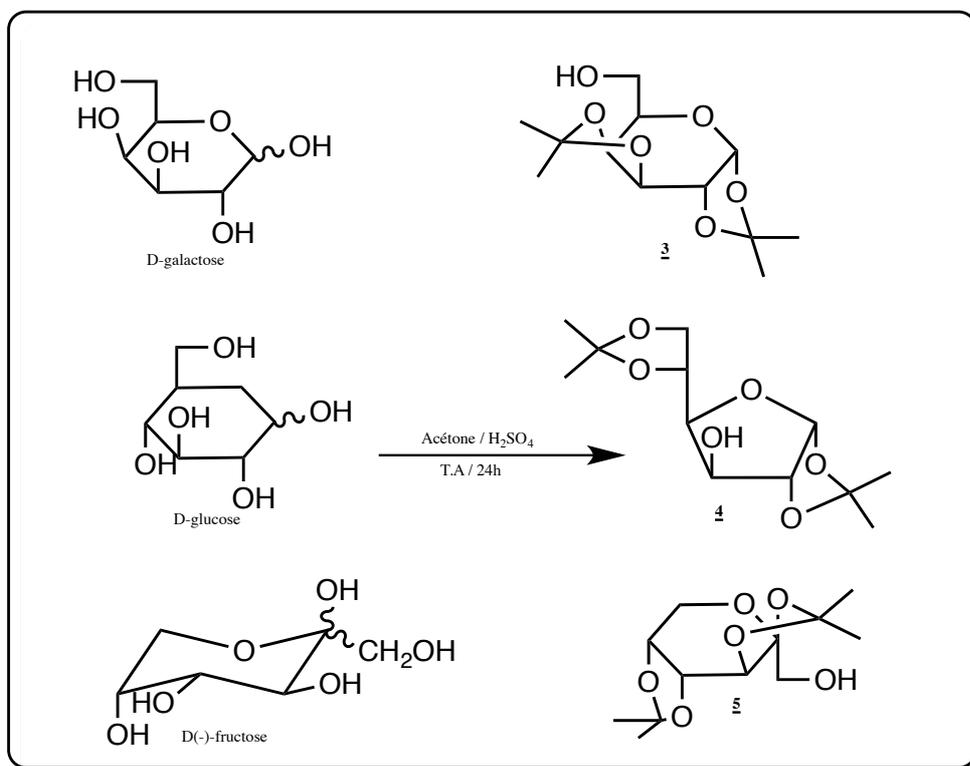


Schéma 28 : protection des fonctions hydroxyles.

Le 1,2 :3,4-di-O- isopropylidène- α -D-galactopyranose **3**, le 1,2 :5,6-di-O-isopropylidène - α -D-glucopyranose **4** et le 2,3 : 4,5-di-O-isopropylidène- β -D-frucopyranoside **5** sont obtenus avec des rendements qui varient entre 60 et 75%, après purification sur colonne de gel silice.

La synthèse de ces trois composés est maîtrisée par notre équipe de recherche⁸ et les sucres protégés obtenus ont été caractérisés par RMN du proton.

b-Protection de D-ribose :

La protection des fonctions hydroxyles secondaires du ribose a été réalisée sous forme d'acétal. Le choix de ce groupement a été motivé par la facilité de son introduction ainsi que sa résistance aux conditions expérimentales utilisées. La méthode originale de préparation du méthyl-2,3-O-isopropylidène-D-rubofuranoside citée par Levene⁹ suppose l'obtention d'un mélange anomérique. Nelson¹⁰ a proposé une autre méthode simple donnant l'anomère β exclusivement.

Pour notre part nous avons suivi cette dernière méthode en la modifiant légèrement par l'utilisation de l'acétone et du méthanol acidifié. Ainsi l'action du méthanol et l'acétone en présence de l'acide chlorhydrique gazeux sur le D-ribose pendant 12 heures, conduit au ribose protégé. (Schéma 29).

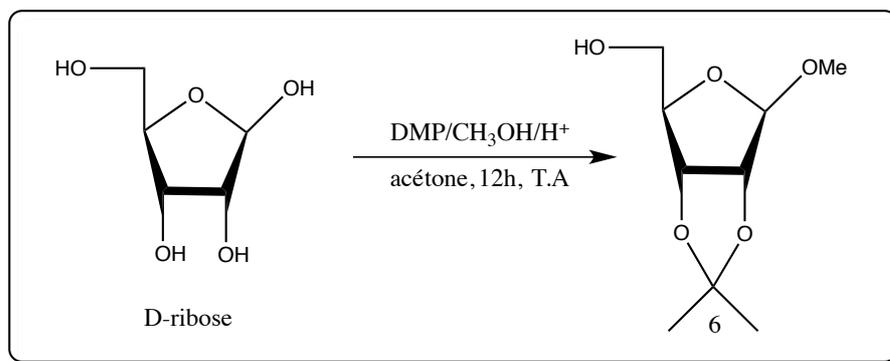


Schéma 29 : Ribose protégé.

Le composé 6 a été caractérisé par RMN du proton, présentant deux singulets entre 1,30 et 1,47 ppm correspondants aux deux méthyle du groupement protecteur.

1.2.2. O-alkylation par le bromure de propargyle :

La réaction d'O-alkylation a été réalisée entre un sucre protégé et le bromure de propargyle comme agent alkylant en milieu basique. Cette réaction a été effectuée suivant la méthode de Bessode¹¹.

L'action du bromure de propargyle sur les sucres protégés **3**, **4**, **5** et **6** en présence de l'hydrure de sodium, le tétrahydrofurane et l'éther 18-couronne-6, conduit après deux jours d'agitation à température ambiante à la formation des sucres O-alkylés **7**, **8**, **9** et **10** respectivement (Schéma 30).

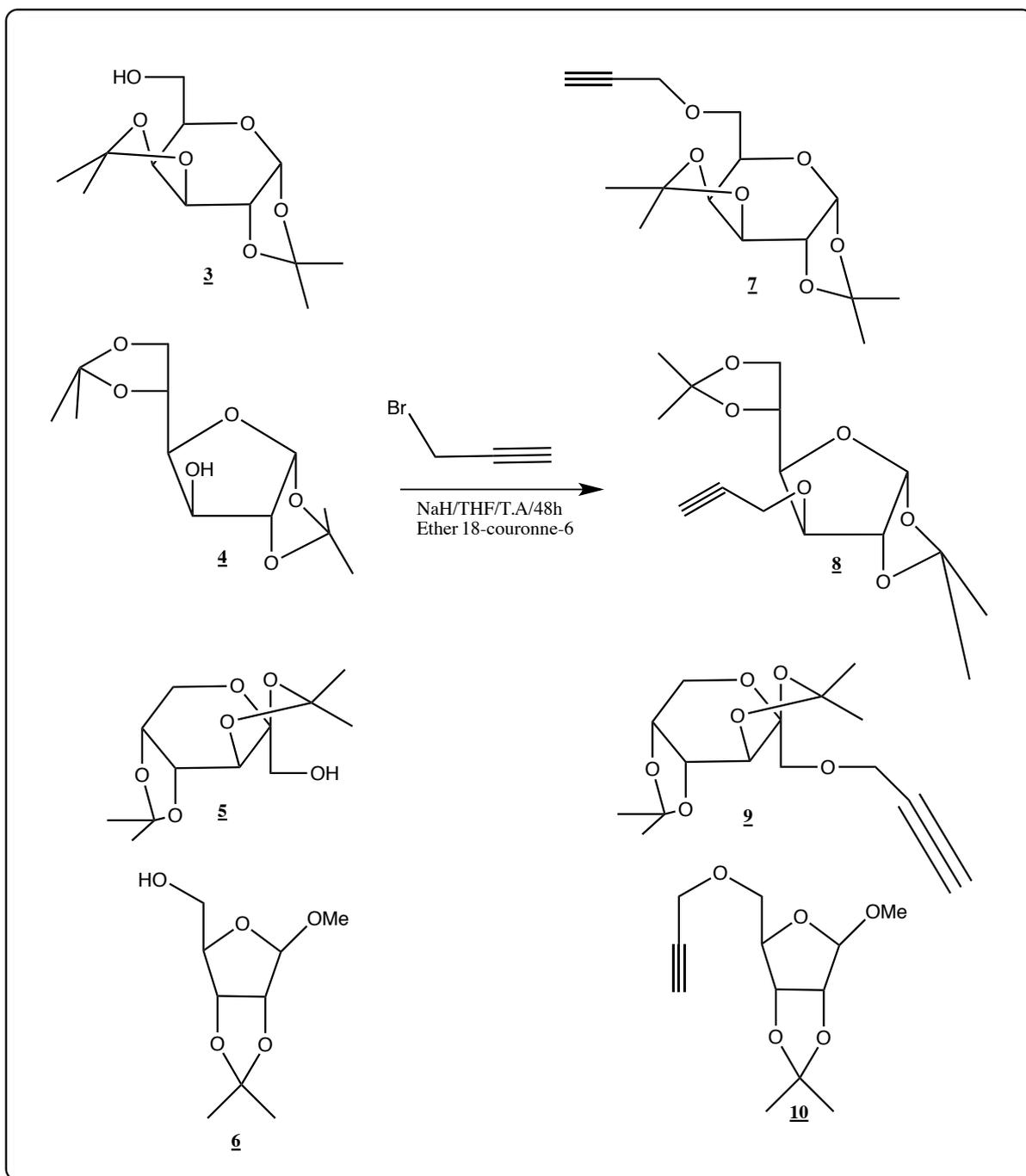


Schéma 30 : O-alkylation des sucres protégés par le bromure de propargyle.

Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice les produits synthétisés ont été obtenus avec des bons rendements.

Les composés **7**, **8**, **9** et **10** ont été caractérisés et identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles la RMN du proton et du Carbone 13.

Pour les composés **7**, **8** et **9** les spectre RMN ^1H des trois composés montre un nouveau signal sous forme d'un triplet entre 2,40 et 2,49 attribué au proton acétylénique .

Le spectre RMN ^1H du composé **10** montre un signal plus déblindé sous forme d'un triplet vers 3,22 ppm dû au proton acétylénique.

2. Réaction de la N-alkylation :

Vu l'importance de l'imidazole, le benzimidazole, l'isatine et la morpholine en tant qu'intermédiaires dans la synthèse des molécules thérapeutiques, nous avons pensé à préparer des dipolarophiles à base de ces composés, par réaction de N-alkylation en faisant réagir des groupements contenant une triple liaison en espérant obtenir des matériaux moléculaire d'intérêt optique, électronique ou magnétique.

2.1. Rappel bibliographique sur la N- alkylation :

La synthèse de nouveaux ligands à base de benzimidazole sélectif aux ions de Zinc a été réalisée par l'équipe de recherche d'Edlin¹². Ce ligand est synthétisé par la réaction de la N-alkylation du 2-méthyl-4-bromobenzimidazole dans le DMF en présence de carbonate de Cesium (schéma 31).

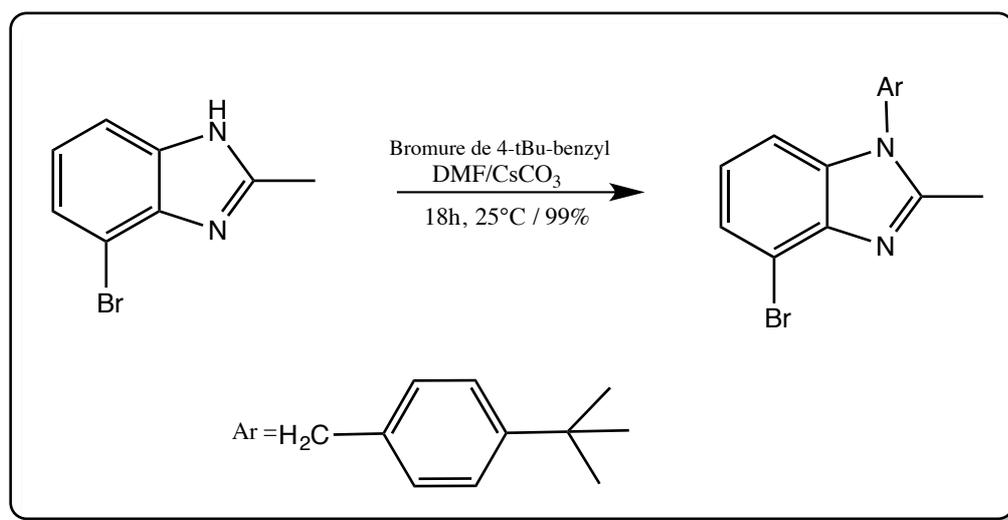


Schéma 31 : la réaction de la N-alkylation du 2-méthyl-4-bromobenzimidazole.

De nouvelles molécules antibactériennes ont été synthétisées par Khabnadideh et ses collaborateurs¹³ via la réaction de la N-alkylation de l'imidazole, de 2-méthylimidazole et de 2-méthyle-4-nitro-imidazole selon le schéma réactionnel ci-dessous (schéma 32).

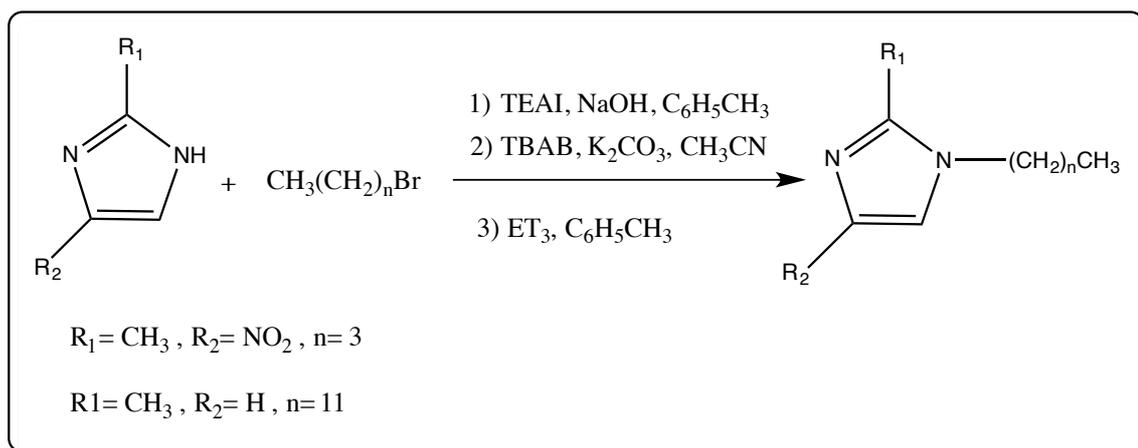


Schéma 32 : Réaction de la N-alkylation de l'imidazole.

Cependant Markosyan et son équipe¹⁴ de recherche ont décrit la synthèse de 1,2-bismorpholinoethane. Ils ont effectué l'alkylation de la morpholine par le dichloroéthane dans un système liquide-liquide en présence de chlorure de triéthylbenzylammonium comme catalyseur de transfert de phase suivie d'une autre alkylation de 1-(2-chloroéthyl) morpholine avec la morpholine. Le produit est obtenu avec un rendement de 70% (schéma 33).

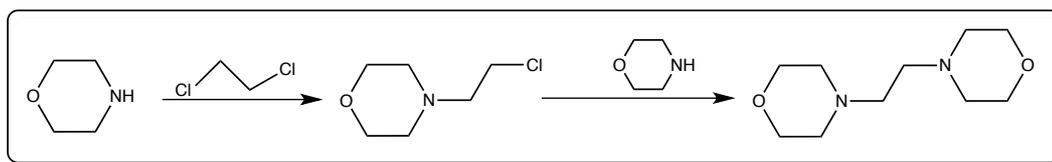


Schéma 33 : Synthèse de 1,2-bismorpholinoethane.

D'autre part Matesic et coll¹⁵ ont mis au point la synthèse de nouveaux composés anticancéreux via la réaction de la N-alkylation du 5,7-dibromoisatine (schéma 34).

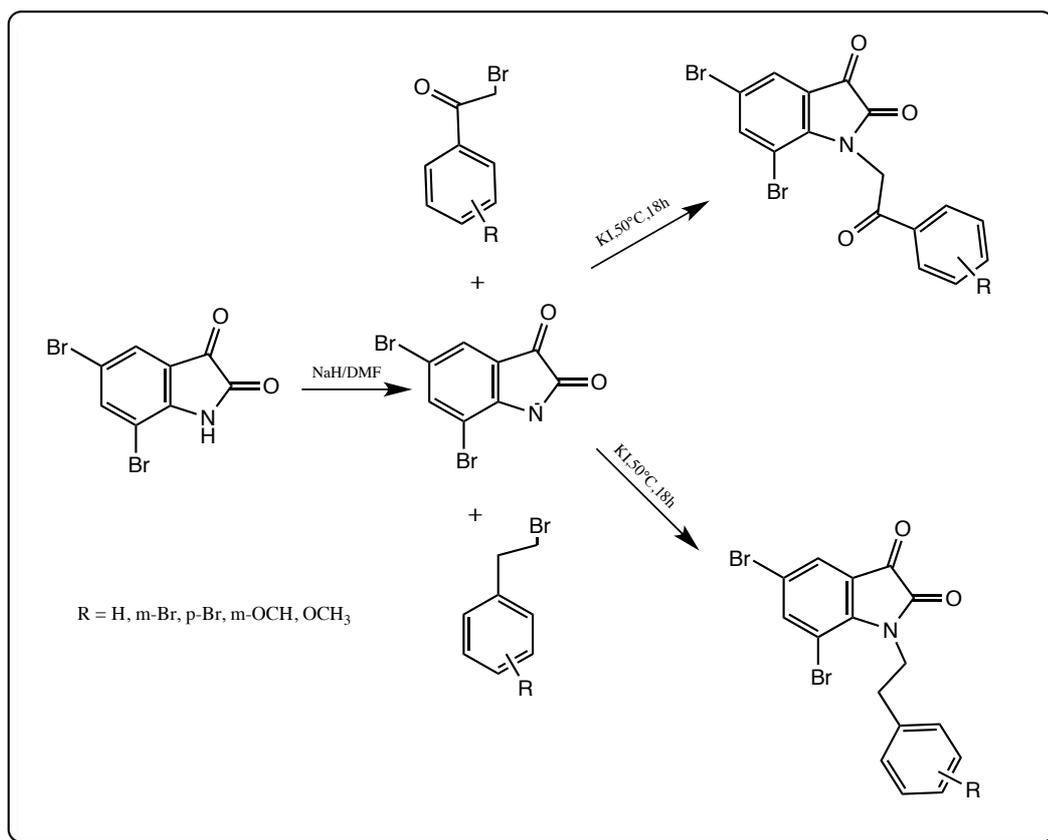


Schéma 34 : N-alkylation du 5,7-dibromoisatine.

Et récemment l'équipe de recherche de Wang¹⁶ a synthétisé des nouveaux dérivés de l'indole par la réaction de la N-alkylation des indoles avec différentes cétones dans un milieu aqueux en présence du palladium (schéma 35).

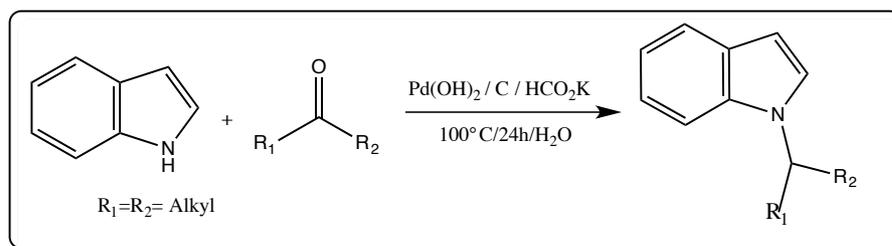


Schéma 35 : N-alkylation des indoles.

2.2. Synthèse des alcynes via la N-alkylation :

Pour notre part, nous avons fait réagir le bromure de propargyle sur l'isatine, le benzimidazole, l'imidazole et la morpholine dans le DMF en présence de carbonate de potassium, pour obtenir respectivement la N-propargyl-isatine **11**, la N-propargyl-benzimidazole **12**, la N-propargyl-imidazole **13** et la N-propargyl-morpholine **14** (schéma36).

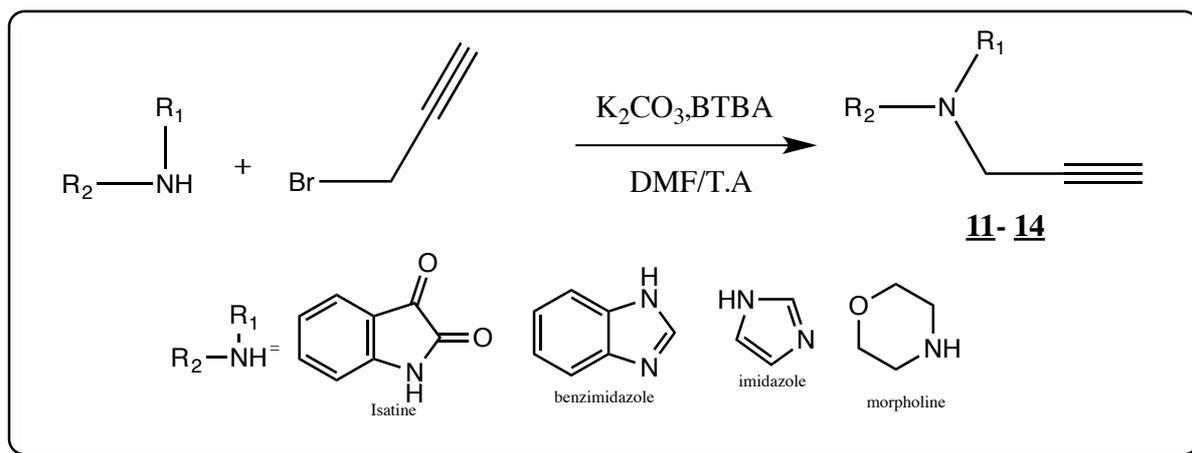


Schéma 36 : Synthèse des alcynes via la N-alkylation.

Les composés **11-14** sont obtenus avec des rendements chimiques qui varient entre 79% et 89% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice. Ces composés ont été caractérisés par RMN ^1H et ^{13}C .

Dans le spectre de RMN ^1H du produit **11** on note, la présence d'un singulet vers 2.32 ppm dû au proton acétylénique, un singulet vers 3.03 ppm relatif au $\text{CH}_2\text{-N}$, et un massif entre 7.82 et 8.38 ppm correspondant aux protons aromatiques.

De même dans le spectre de RMN ^1H du produit **12** on observe, un massif entre 7.30 et 8.10 correspondant aux 5 protons benzimidazoliques et un singulet à 2.10 ppm dû au proton acétylénique.

Sur le spectre RMN ^1H du produit **13**, nous observons, trois singulets à 6.95, 7.00 et 7.50 ppm relatifs aux trois protons imidazoliques et un singulet à 2.50 ppm relatif au proton acétylénique.

Le spectre de RMN ^1H du produit **14**, montre l'apparition d'un singulet vers 2.7 ppm correspondant au proton acétylénique et un singulet vers 3.6 ppm relatif au $\text{CH}_2\text{-N}$.

IV. Synthèse de nouveaux hétérocycles dérivés de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine :

La stratégie que nous avons adoptée pour cette synthèse est la réaction Diels-Alder à demande d'électrons inverses (cyclo-addition thermique) entre la molécule dppn et les différents alcynes.

L'action de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine sur les différents alcynes dans le toluène à reflux conduit aux composés **20-32**, présentés dans le schéma (37). Ces composés ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice et sont obtenus avec de bons rendements.

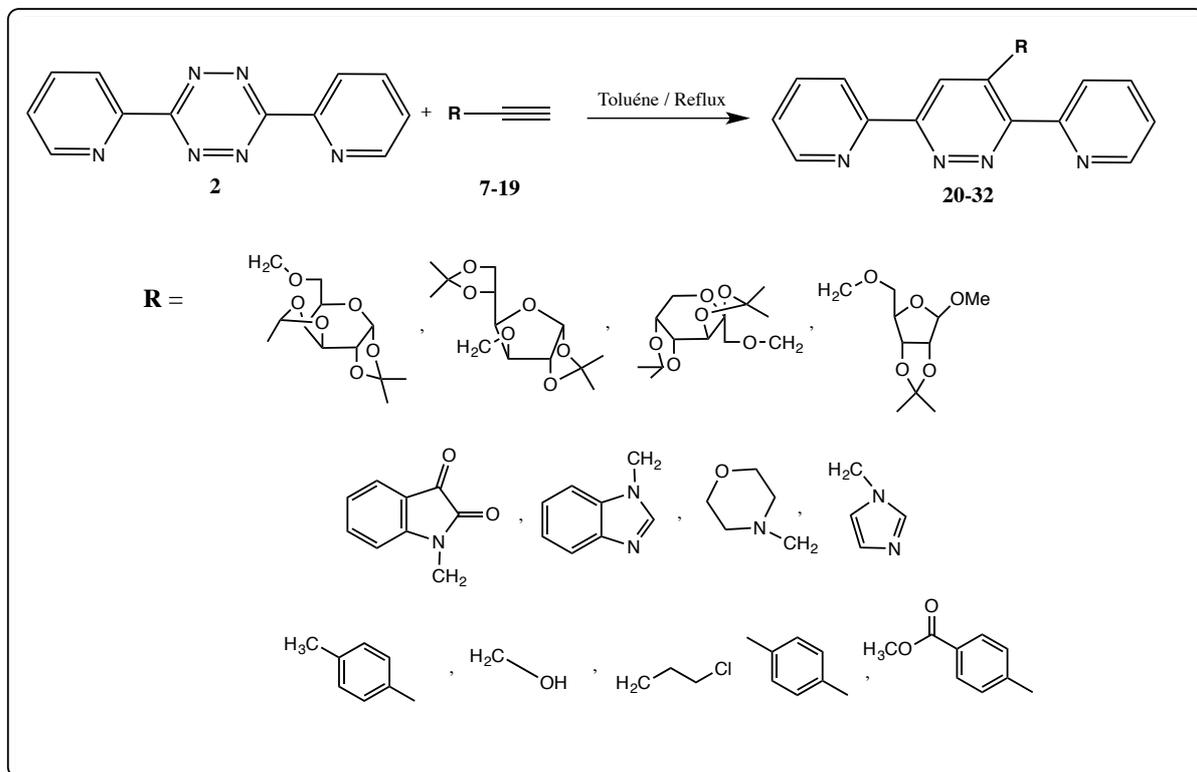


Schéma 37 : Synthèse de nouveaux hétérocycles dérivés de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.

Produit	R	Point de fusion (°C)	Rendement (%)
20		130	90
21		100	90
22		130	90

23		128	89
24		270	86
25		149	67
26		140	89
27		211	83
26		151	90
29		130	92
30		130	91
31		220	90
32		178	89

Tableau 3: Propriétés physico-chimiques des dérivés de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.

1. Synthèse de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(galactosylméthyle)pyridazine 20 :

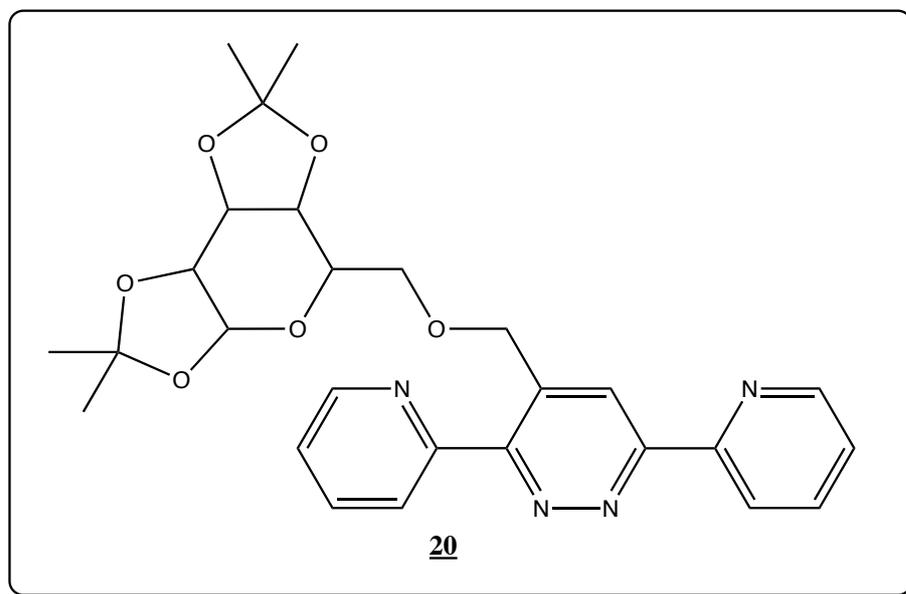


Figure 20: 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(galactosylméthyle)pyridazine 20.

La réaction du 6-O-propargyl-1,2,3,4-di-O-isopropylène- α -D-galactopyranose 7 avec le 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine 2 dans le toluène à reflux pendant 24h conduit au cyclo adduit 20 avec un rendement 90% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Le composé 20 a été caractérisé et identifié par les méthodes spectroscopiques de RMN¹H, ¹³C , spectrométrie de masse, infra rouge et cristallographie rayon-X.

Le spectre de masse en mode (FAB⁺) (figure 21) montre la présence du pic moléculaire à m/z= 507 [MH]⁺ qui correspond au composé 20.

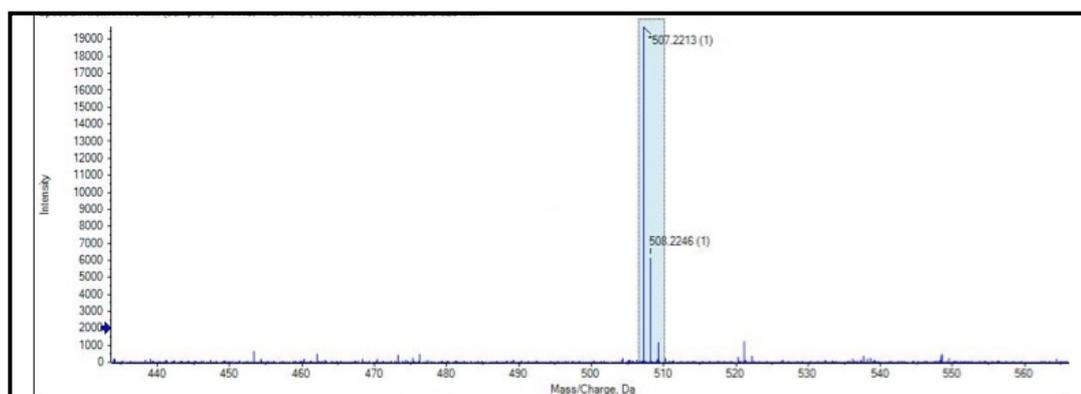


Figure 21: Spectre de masse du composé 20.

La structure du composé **20** a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP du composé est illustrée dans la figure ci-dessous.

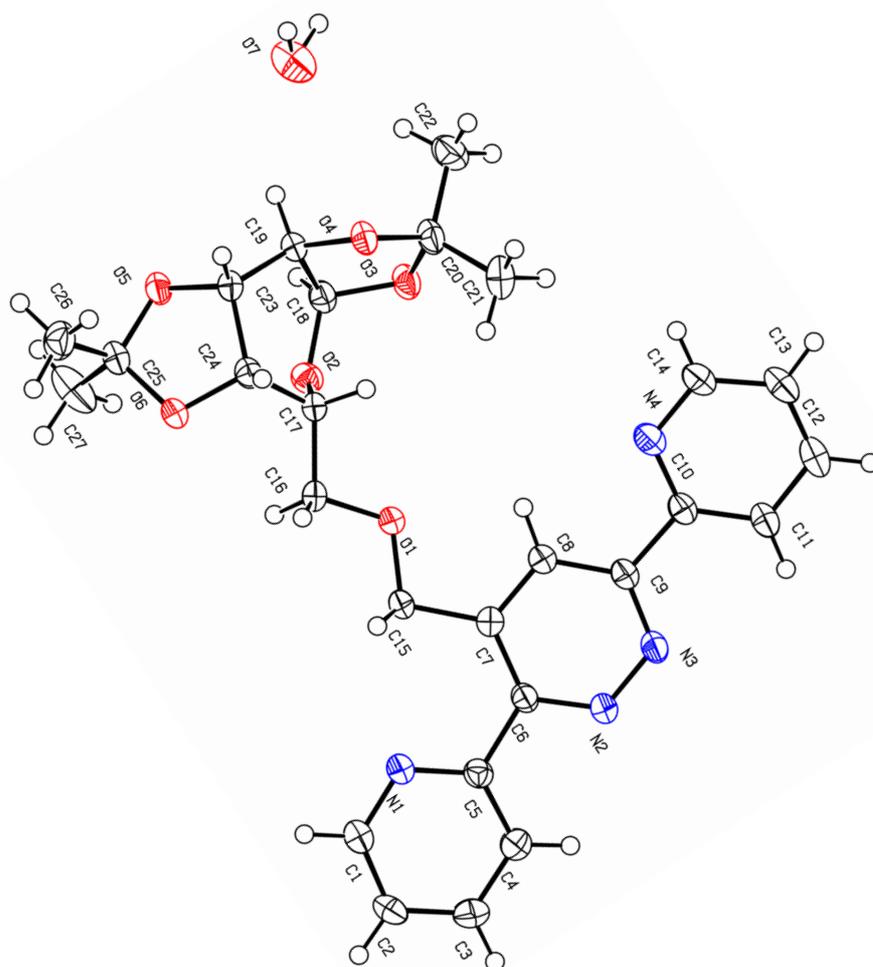


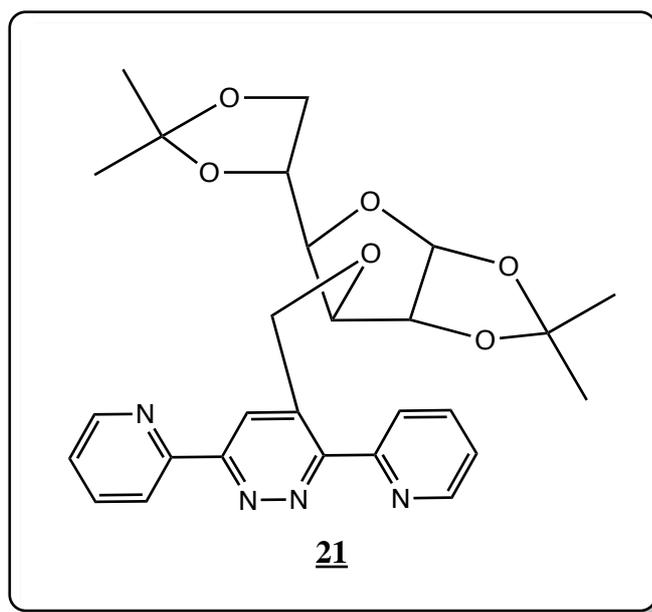
Figure 22: ORTEP du composé 20.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrements de la structure du 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(galactosylméthyle)pyridazine sont représentées dans le tableau 4.

Tableau 4: Données cristallographique du composé 20.

Formule chimique	C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₆ .H ₂ O	
Masse moléculaire	524,57 g/mol	
Température	150 K	
Taille de cristal	0.74 × 0.15 × 0.10 mm	
Nature de cristal	Aiguille, blanche	
Système de cristal	Orthorhombique	
Groupe spatial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Dimension	a=8.8417(3) Å	α=90°
	b=11.3252(3) Å	β=90°
	c=25.7003(8) Å	γ=90°
Volume	2573.47(14) Å ³	
Z	4	
Densité (calculée)	1.354 g cm ⁻³	

2. Synthèse de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(glucosylméthyle)pyridazine **21** :



*Figure 23 : 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(glucosylméthyle)pyridazine **21**.*

Dans les mêmes conditions précédentes l'action du 3-O-propargyl-1,2,5,6-di-O-isopropylène- α -D-glucofuranose **8** sur le 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine **2** abouti au composé **21** avec un rendement de 90% après purification sur colonne de gel de silice.

L'identification du dérivé synthétisé a été réalisée par les méthodes spectroscopiques de RMN^{1H},^{13C} , spectrométrie de masse et infra rouge.

Le spectre RMN du proton présente quatre singulets entre 1,21 et 1,45 ppm correspondants aux quatre méthyles des groupements protecteurs et un massif entre 5,11 et 5,32 ppm relatif au CH₂-O (figure 24).

Sur le spectre RMN ¹³C, il y a la présence de deux signaux vers 67,28 et 68,70 ppm correspondant aux 2 CH₂-O (figure 25).

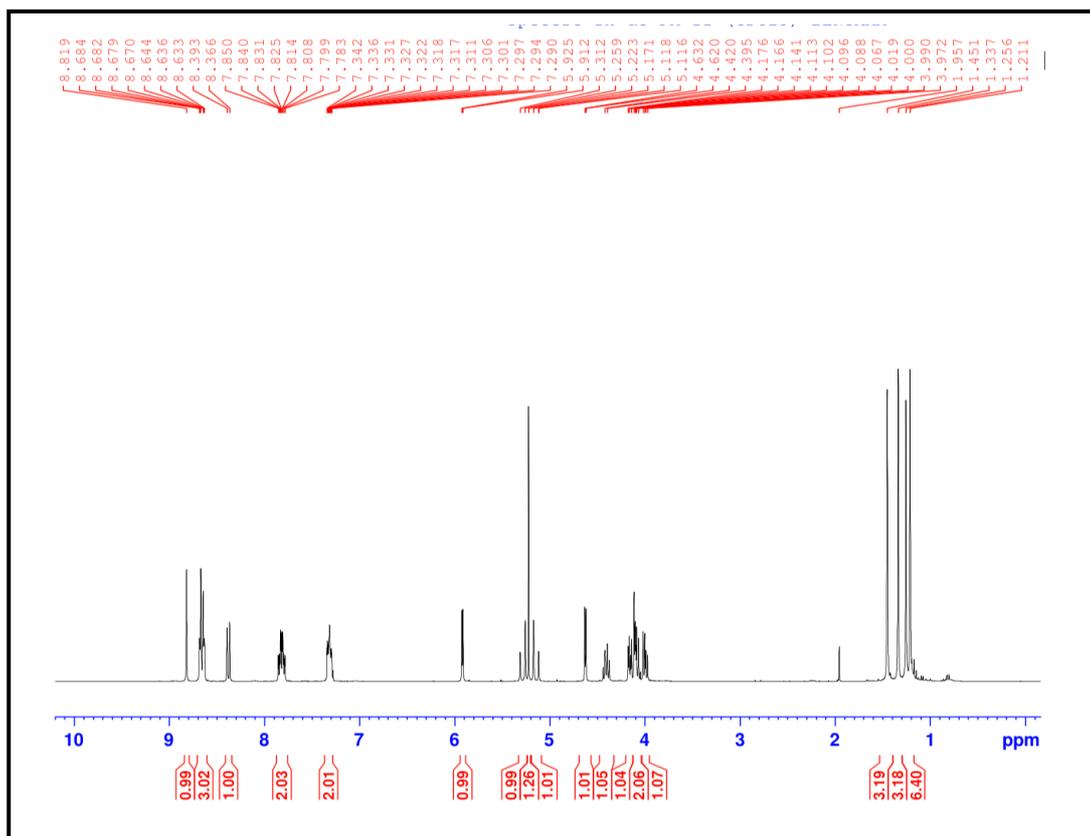


Figure 24: Spectre RMN¹H du composé 21.

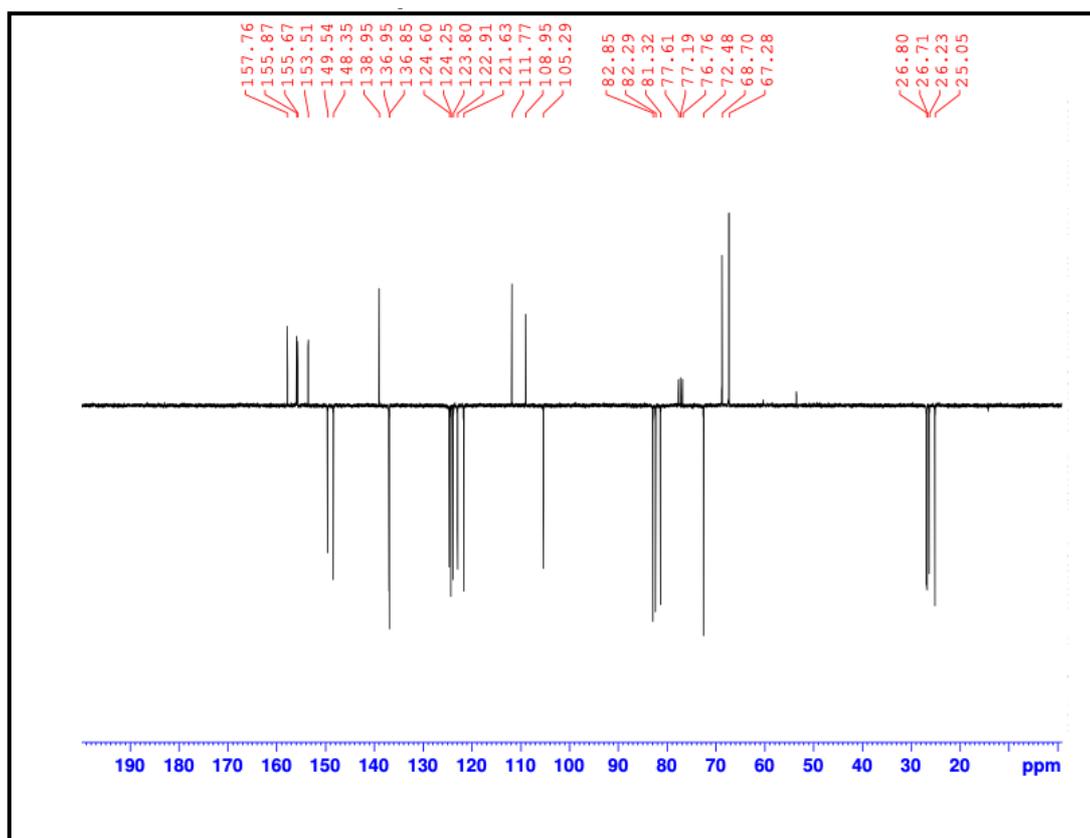


Figure 25 : Spectre RMN¹³C du composé 21.

3. Synthèse de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(fructosylméthyle)pyridazine 22 :

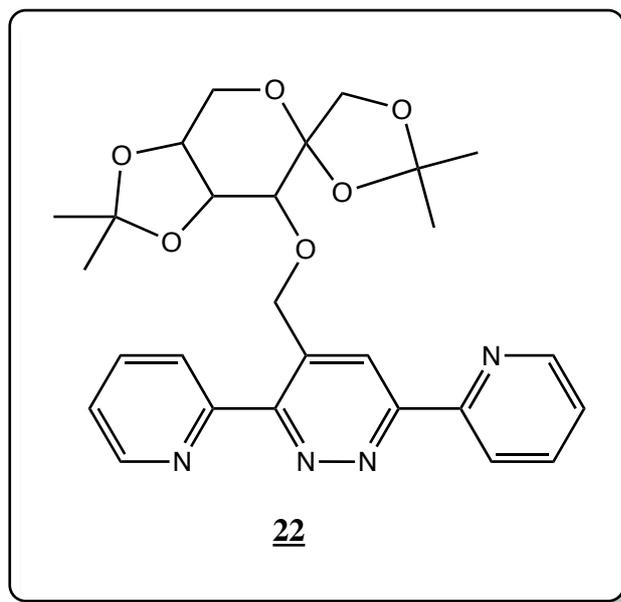


Figure 26 : 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(fructosylméthyle)pyridazine 22.

Des conditions similaires de réaction, entre le 1-O-propargyl-2,3,4,5-di-O-isopropylène- α -D-fructopyranose 9 et la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine 2 ont abouti à la formation du composé 22. Ce dérivé pyridazinique a été obtenu avec un rendement de 90% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Ce composé a été caractérisé et identifié par la RMN du proton, du carbone 13, du spectroscopie de masse et IR.

L'analyse du spectre infrarouge montre la présence d'une bande vers 1253cm^{-1} relatif au (C-O-C) et une bande intense vers 1570cm^{-1} correspond C=C aromatique (figure 27).

Le spectre de masse en mode (FAB⁺) (figure 28) montre la présence du pic moléculaire à $m/z = 507$ [MH]⁺ qui correspond au composé 22.

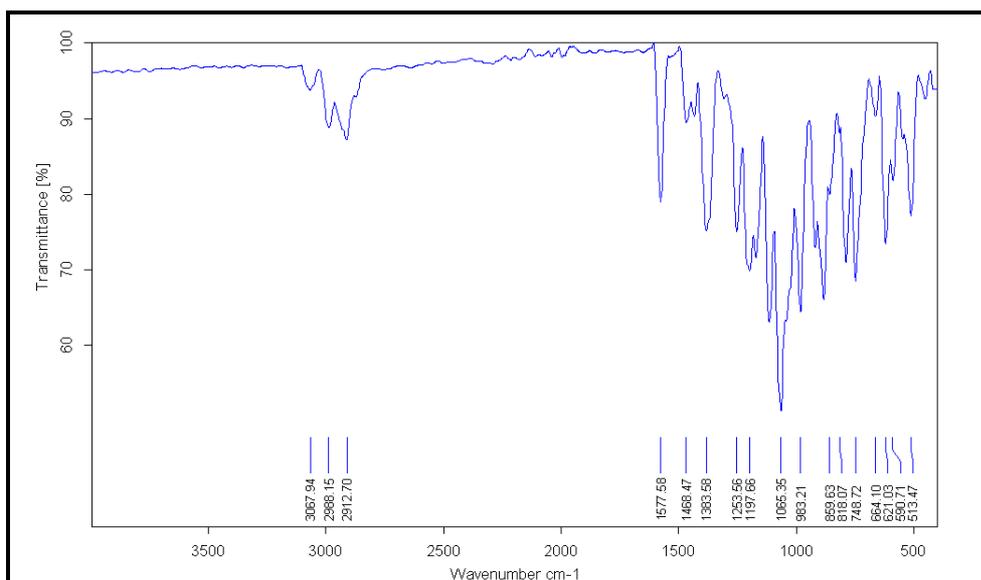


Figure 27 : Spectre IR du composé 22.

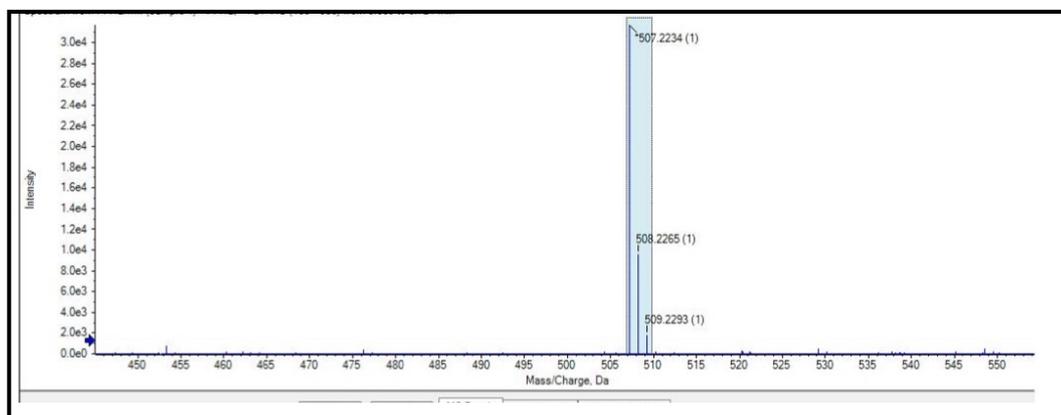


Figure 28: Spectre de masse du composé 22.

4. Synthèse de la 4-(((6-méthoxy-2,2-diméthyltétrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)méthoxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 23 :

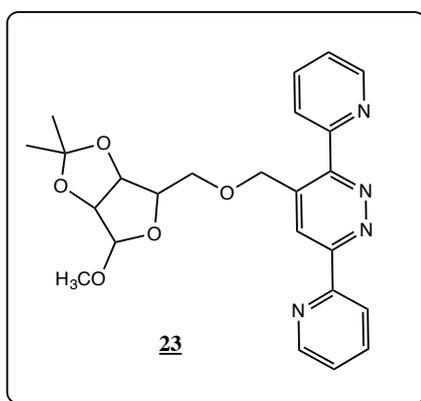


Figure 29 : 4-(((6-méthoxy-2,2-diméthyltétrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)méthoxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 23.

La même procédure a été suivie en mettant en jeu le dipolarophile **10** et la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine **2** pour conduire au composé **23**. Après séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit est obtenu avec un rendement de 87%.

Le composé **23** a été identifié et caractérisé par les méthodes spectroscopiques usuels.

Par exemple le spectre de masse en mode (FAB⁺) (figure 30) montre la présence du pic moléculaire à $m/z=451$ [MH]⁺ qui correspond au composé **23**.

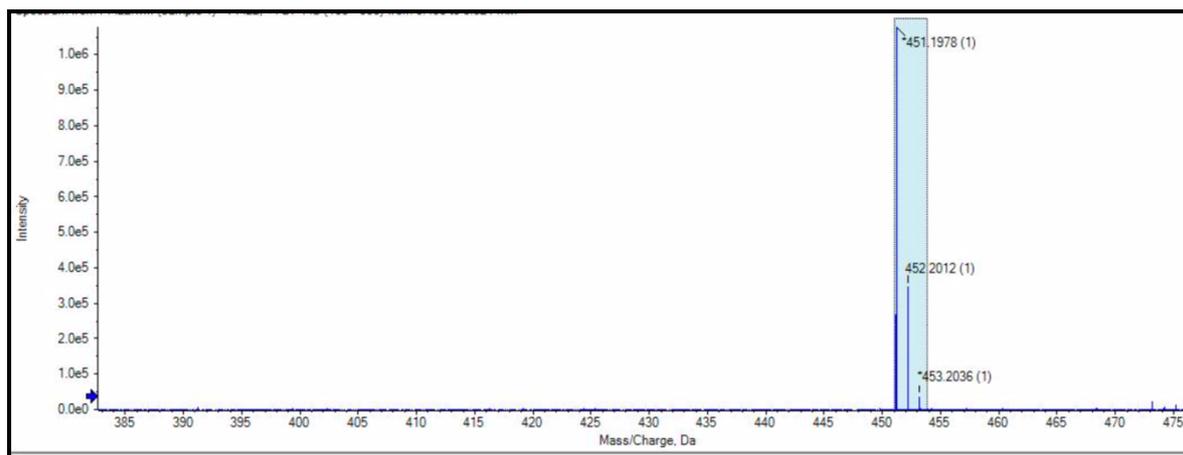


Figure 30 : Spectre de masse du composé **23**.

5. Synthèse de la 1-((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthyl)indoline-2,3-dione **24** :

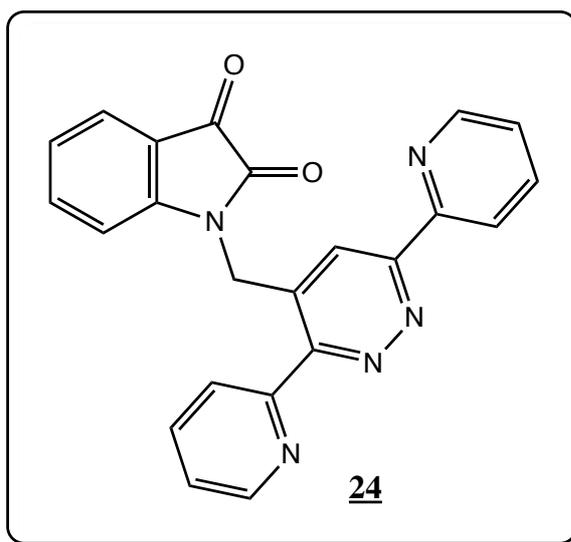


Figure 31 : 1-((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthyle)indoline-2,3-dione **24**.

Le composé **24** est préparé par l'action de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine **2** sur 1-(prop-2-yn-1-yl)indoline-2,3-dione **11** à reflux dans le toluène pendant 30h. Après purification sur colonne de gel de silice, le produit est obtenu sous forme de solide orange et avec un bon rendement (86%).

Ce nouveau cycloaduit a été caractérisé et identifié de la même façon que les autres composés.

Le spectre RMN ^{13}C , du composé **24** pris dans le DMSO montre la présence d'un signal vers 41,97 ppm relatif au CH_2N , 4 signaux vers 111,45 ppm, 125,12ppm, 125,68 ppm et 138,08 ppm du cycle aromatique de l'isatine, un signal vers 136,57 ppm correspondant au carbone du cycle aromatique en position ortho par rapport à $\text{CH}_2\text{-N}$, un signal vers 159,42 ppm qui prouve la présence de l'amide RCONR_2 et un signal vers 183,09 indiquant la présence du carbonyle C=O lié au cycle aromatique. (figure 32)

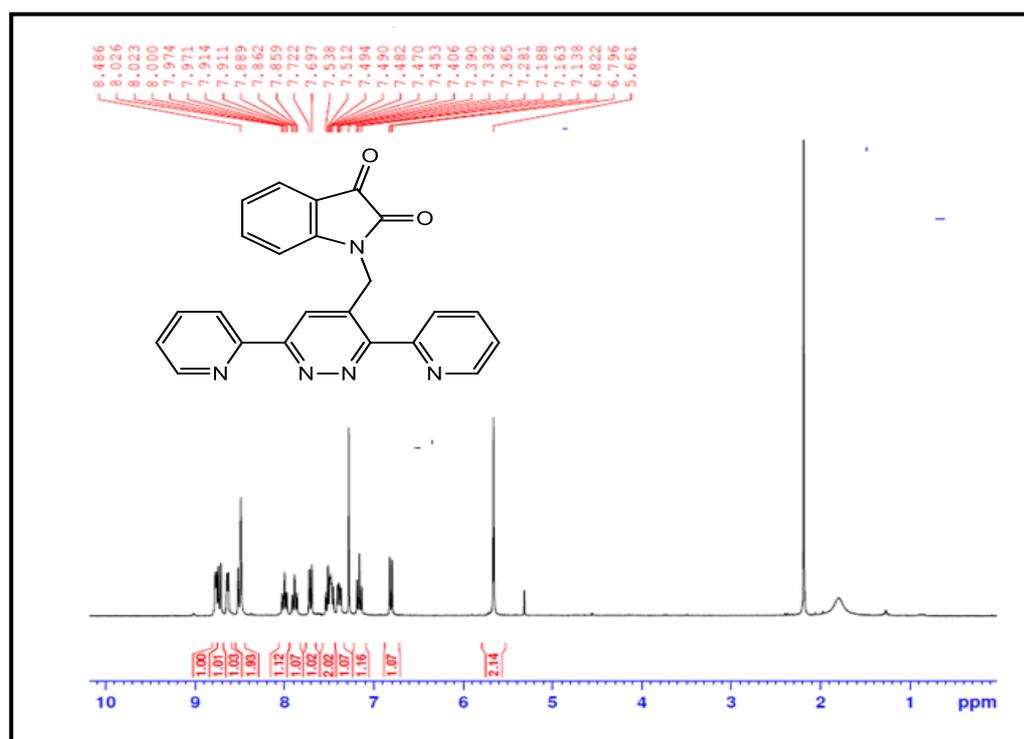


Figure 32 : Spectre RMN ^1H du composé **24.**

Dans le spectre IR la présence d'une bande à 1730 cm^{-1} indique la présence de l'amide RCONR_2 et la bande intense vers 1600 cm^{-1} confirme la présence des C=C aromatiques (figure33).

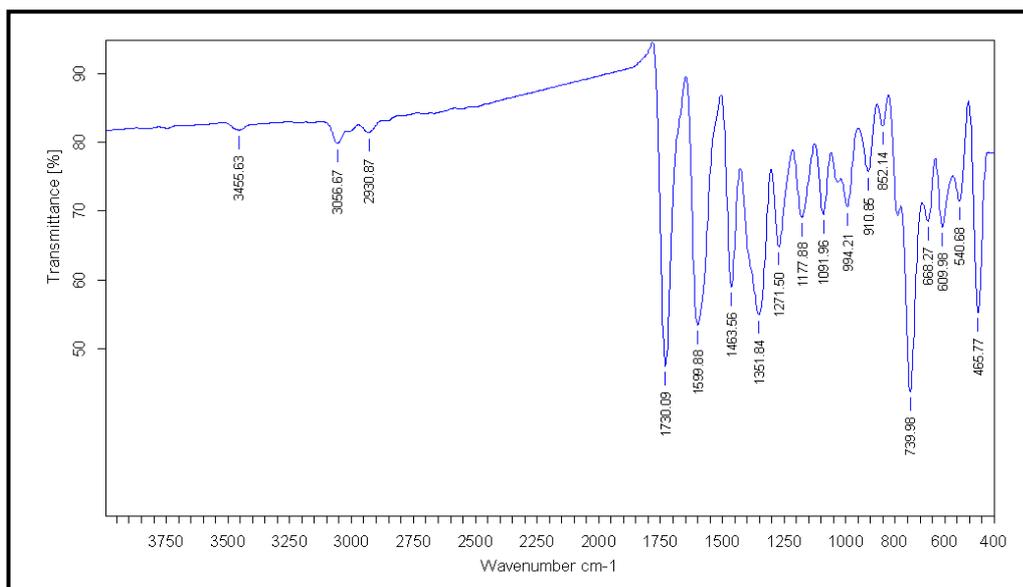


Figure 33 : Spectre IR du composé 24.

6. Synthèse de la 4-((1H-benzimidazole-1-yl) méthyle) -3,6- di (pyridin-2-yl) pyridazine 25 :

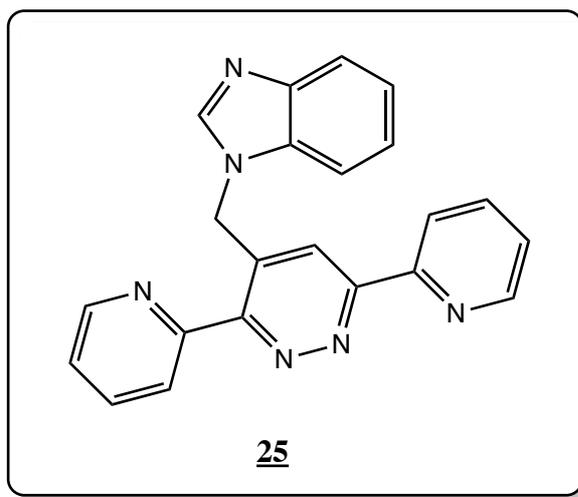


Figure 34 : La 4-((1H-benzimidazole-1-yl) méthyle)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine 25.

Dans les mêmes conditions que précédemment , le 1-((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl) méthyle)benzimidazole 25 est synthétisé via la réaction Diels-Alder à demande d'électrons inverse avec un rendement de 67% après purification sur colonne de gel de silice.

Ce composé a été caractérisé par la RMN du proton, et du carbone 13, IR et spectrométrie de masse. L'analyse du spectre RMN ^1H du composé 25 a révélé un singulet à 6,08 ppm dû au groupement méthyle et un massif entre 7.20 et 7.40 relatif aux 5 protons benzimidazolique (figure 35).

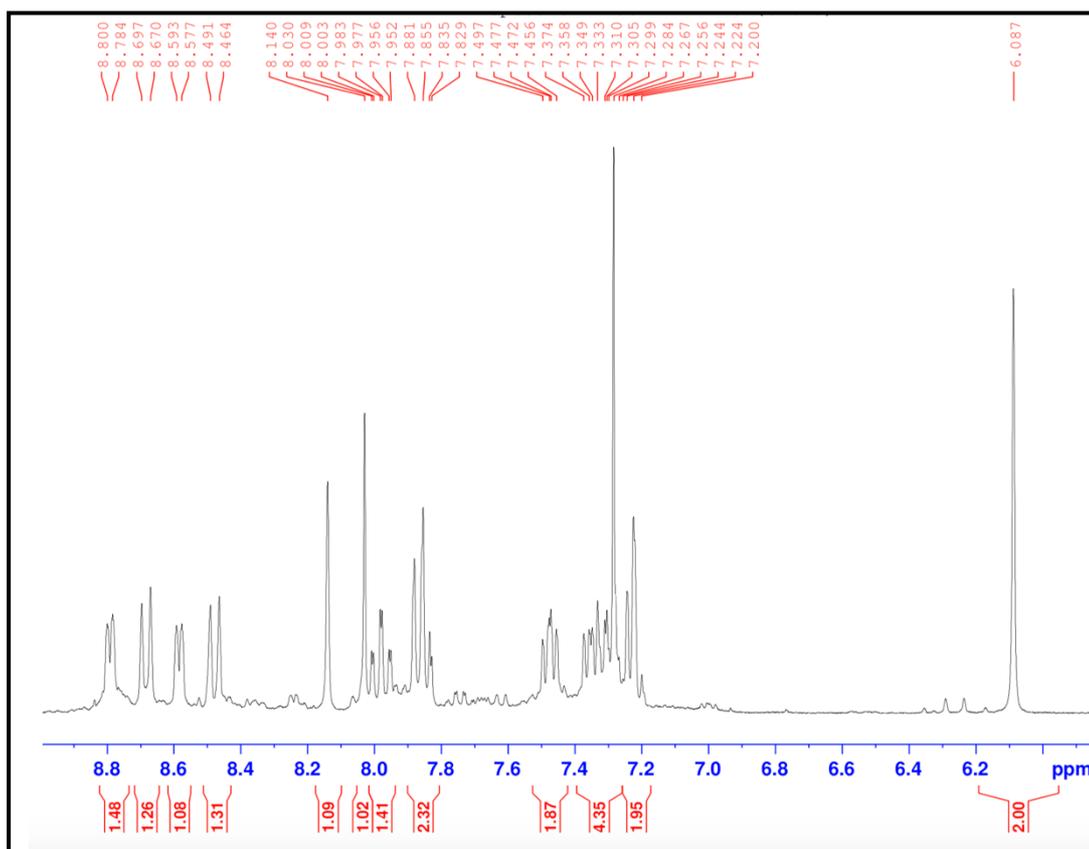


Figure 35 : Spectre RMN¹H du composé 25.

Le spectre de masse en mode (FAB⁺) (figure 36) montre la présence du pic moléculaire à $m/z=365.15$ [MH]⁺ qui correspond au composé 25.

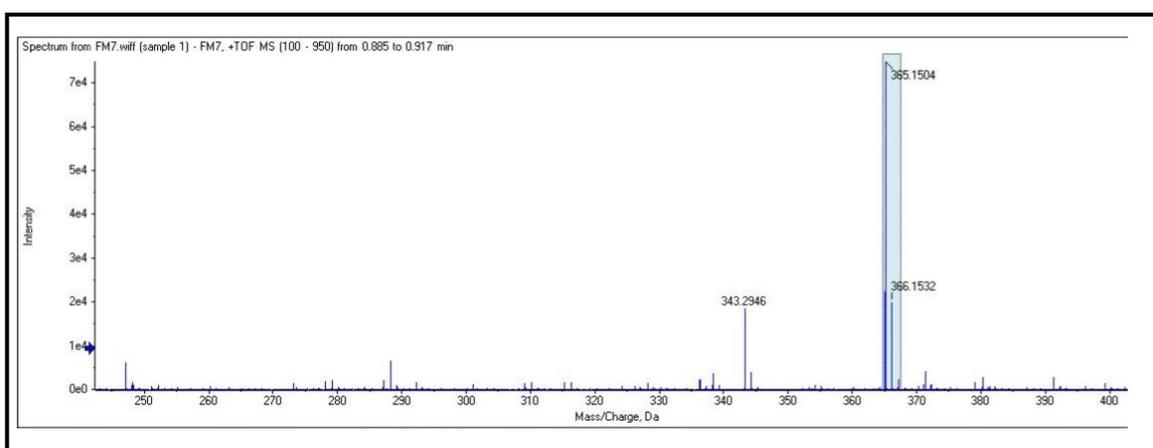
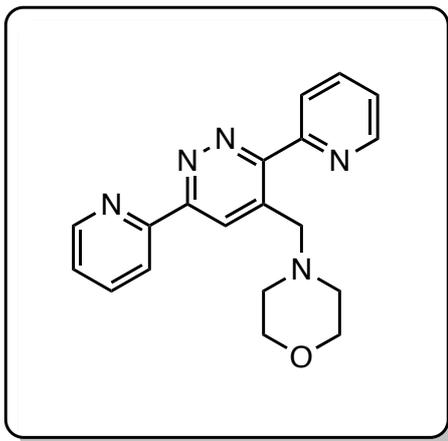


Figure 36 : Spectre de masse du composé 25.

7. Synthèse de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(morpholino méthyle) pyridazine **26** :



*Figure 37 : 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(morpholino méthyle) pyridazine **26**.*

L'obtention du composé **26** est réalisé par l'action de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine **2** sur le 4-(prop-2-yn-1-yl) morpholine **13** à reflux dans le toluène pendant 48 h. Le produit est obtenu sous forme solide beige et avec un bon rendement (89%)

Le composé **26** a été caractérisé par les méthodes spectroscopiques de RMN¹H, ¹³C , spectrométrie de masse, infra rouge et cristallographie rayon-X.

Sur le spectre RMN ¹³C, on note la présence d'un signal vers 53,51 ppm correspondant aux 2 CH₂-N du morpholine, un signal à 58,85 ppm imputable aux CH₂-N et un signal vers 66,91 ppm relatif aux 2 CH₂-O de la morpholine (figure 38).

Le spectre RMN ¹H du même composé pris dans le CDCl₃ présente un triplet vers 2,46 ppm relatif aux 2 CH₂-N et 3,66 ppm relatif aux 2 CH₂-O de la morpholine, un singulet vers 4,1 ppm montre la présence du CH₂-N et un singulet à 8,74 correspondant au carbone du cycle aromatique en position ortho par rapport au CH₂-N (figure 39).

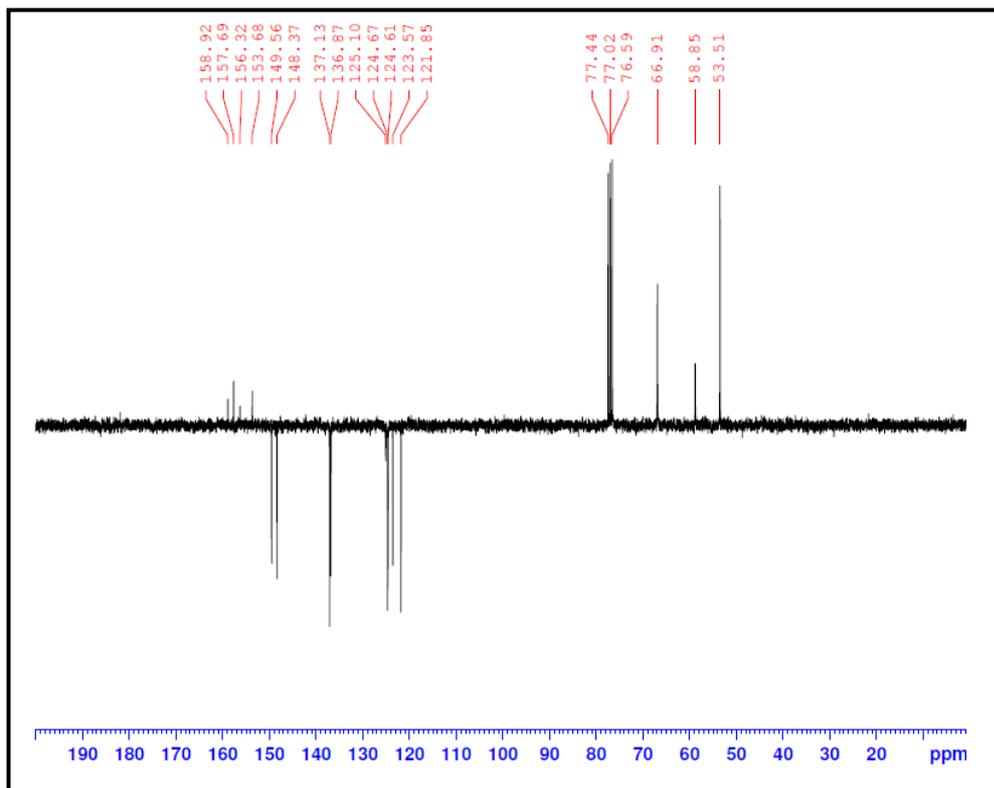


Figure 38 : Spectre RMN¹³C du composé 26.

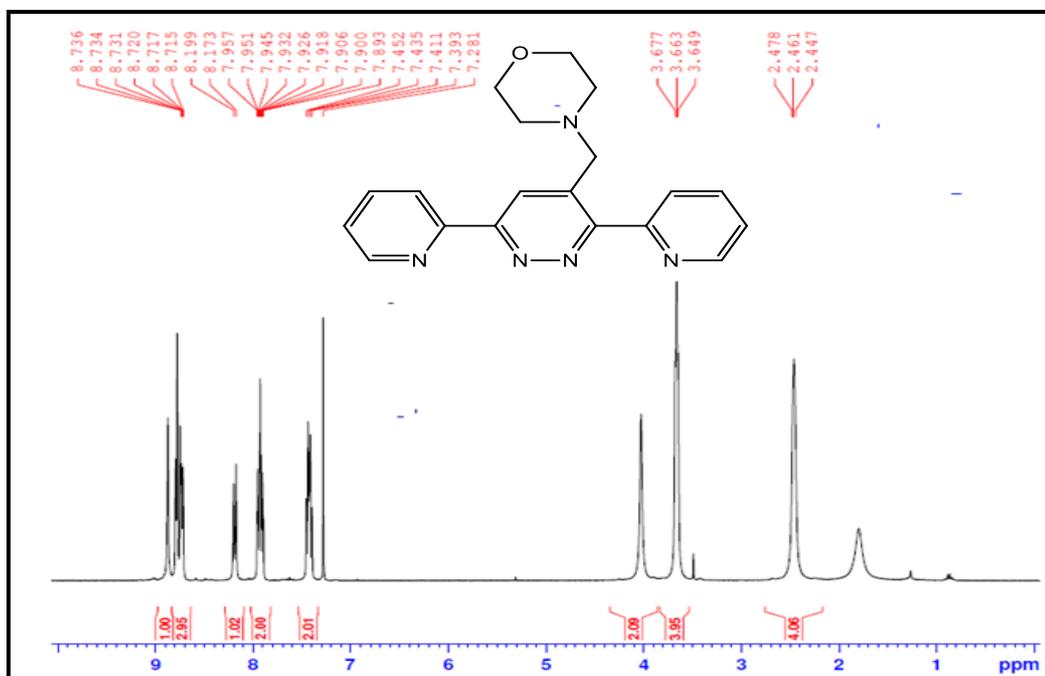


Figure 39 : Spectre RMN¹H du composé 26.

L'analyse par diffraction au rayons X d'un monocristal nous a permis de déterminer et confirmer la structure complète de ce composé (figure 40), qui cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$.

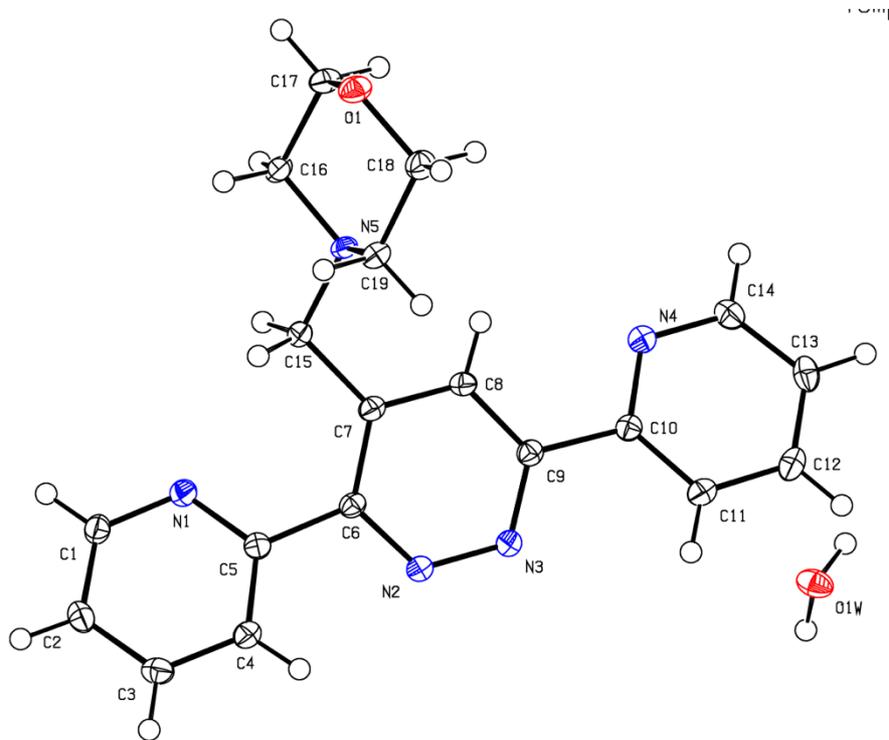


Figure 40 : ORTEP du composé 26.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure du 4-((3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine-4-yl) méthyle)morpholine **26** sont représentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Données cristallographiques du composé 26.

Formule chimique	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O,H ₂ O	
Masse moléculaire	351,41 g/mol	
Température	293 K	
Nature de cristal	Aiguille, beige	
Système de cristal	monoclinique	
Groupe spatial	P2 ₁ /c	
Dimension	a=18.278(2) Å	α=90°
	b=4.7829(5) Å	β=107,294(5)°
	c=21.051(2) Å	γ=90°
Volume	1757,2(3) Å ³	
Z	4	
Densité (calculée)	1.328 g cm ⁻³	

8. Synthèse de la 4-((1H-imidazole-1-yl)méthyle)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 27 :

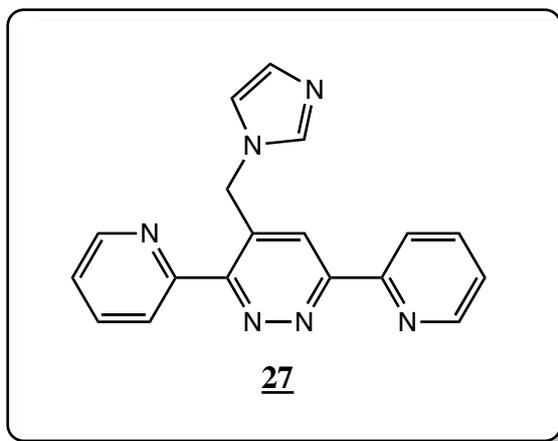


Figure 41 : 4-((1H-imidazole-1-yl)méthyle)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 27.

De même la 4-((1H-imidazole-1-yl)méthyle)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 27 est préparée par l'action du dppn 2 sur le 1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-imidazole 14 à reflux dans le toluène pendant 72 h. Le produit est obtenu avec un bon rendement (83%) sous forme de solide marron après isolation par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Le composé 27 a été caractérisé par les méthodes spectroscopiques de RMN¹H, ¹³C, spectrométrie de masse et infra rouge.

Le spectre RMN ¹H du composé 27 pris dans le CDCl₃ présente un singulet vers 5,86 ppm relatif aux CH₂ lié à l'azote et au carbone du cycle aromatique, deux doublets vers 6,9 ppm et 7,19 ppm et un singulet vers 7,64 ppm reflètent la présence de l'imidazole et un singulet vers 8,11 correspondant à l'hydrogène du cycle aromatique en position para par rapport au CH₂-N.

Sur le spectre RMN ¹³C, nous notons, principalement la présence d'un signal vers 48,12 ppm correspondant au carbone de la fonction N(CH₂), deux signaux à 119,55 ppm, 130,16 ppm et un signal vers 137,93 ppm déblindé par les deux azotes (NCN), attribuables aux carbones de l'imidazole, un signal vers 124,35 ppm correspondant au carbone du cycle aromatique en position ortho par rapport au CH₂-N, et un signal à 137,20 ppm relatives au carbone lié au CH₂N.

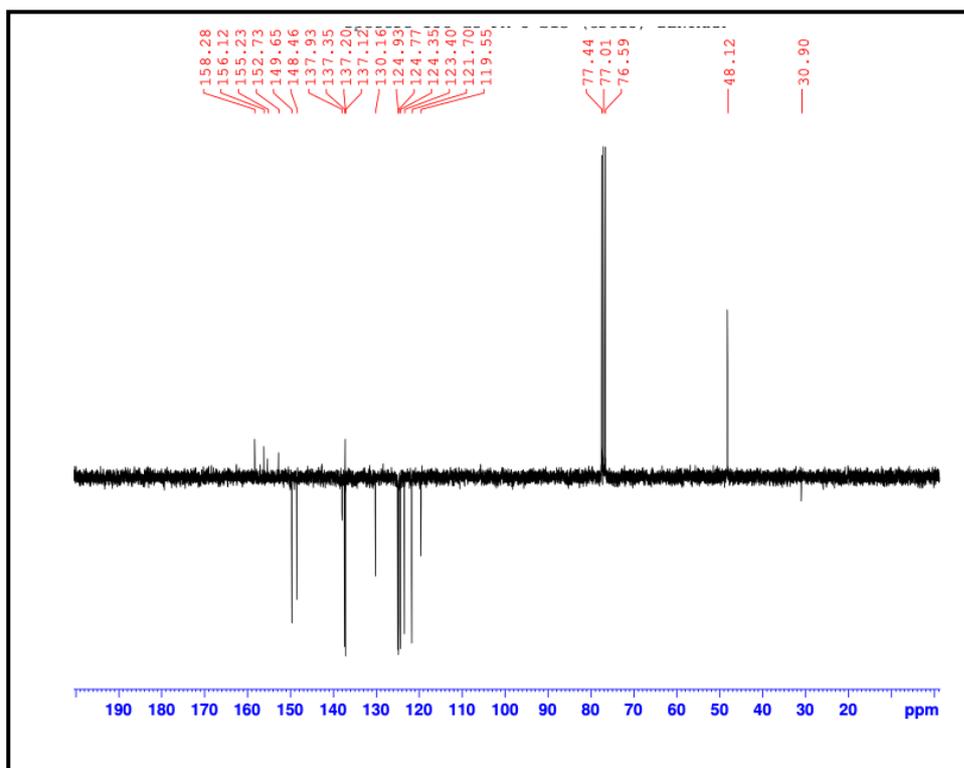


Figure 42 : Spectre RMN¹³C du composé 27.

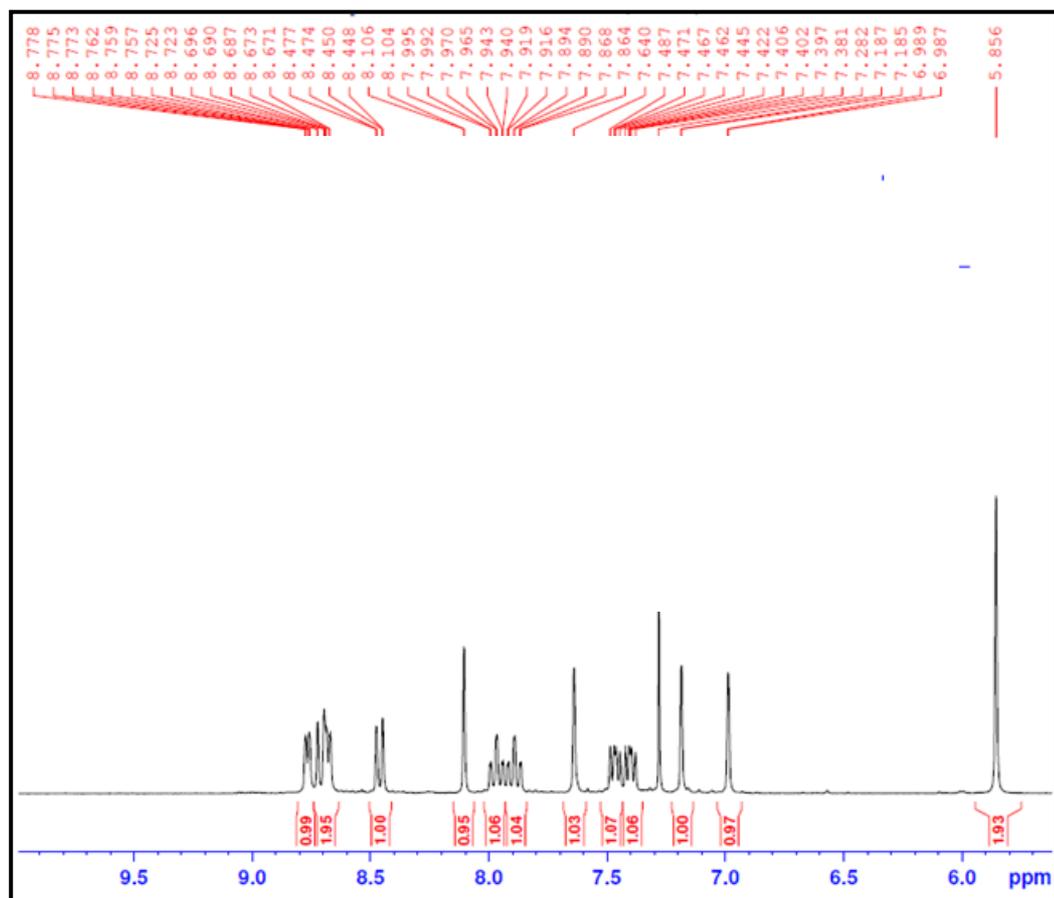


Figure 43 : Spectre RMN¹H du composé 27.

9. Synthèse de la 3,6-di (pyridin-2-yl)-4-(p-tolyl)pyridazine **28** :

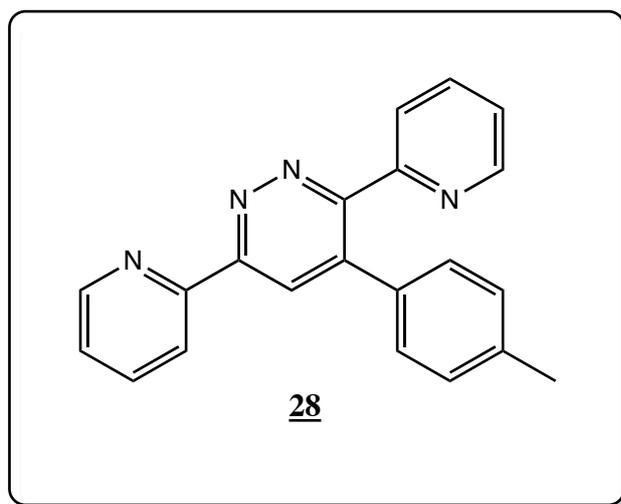


Figure 44 : 3,6-di (pyridin-2-yl)-4-(p-tolyl)pyridazine **28.**

La 3,6-di (pyridin-2-yl)-4-(p-tolyl)pyridazine **28** a été produite avec un rendement de 90% suivant la réaction de cycloaddition thermique et après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

L'identification du dérivé synthétisé a été réalisée par les méthodes spectroscopiques usuelles.

L'analyse du spectre RMN¹H a révélé un signal vers 2,34 ppm relatives au CH₃ lié au phényle, un massif entre 7,09 et 7,18 ppm qui montre la présence du benzène et un singulet vers 8,65 ppm reflète la présence du carbone du cycle aromatique en position ortho par rapport au benzène (figure 45).

Sur le spectre RMN¹³C, nous notons la présence d'un signal vers 21,24 ppm correspondant au carbone de CH₃, 2 signaux à 128,87 ppm, 129,19 ppm dûs aux 4 CH du benzène, un signal vers 121,87 ppm correspondant au carbone du cycle aromatique en position ortho par rapport au benzène, et 3 signaux relatifs aux carbones quaternaires à 133,87 ppm (C-CH₃), 137,40 ppm (C-Ph) et 140,44 ppm C (figure 46).

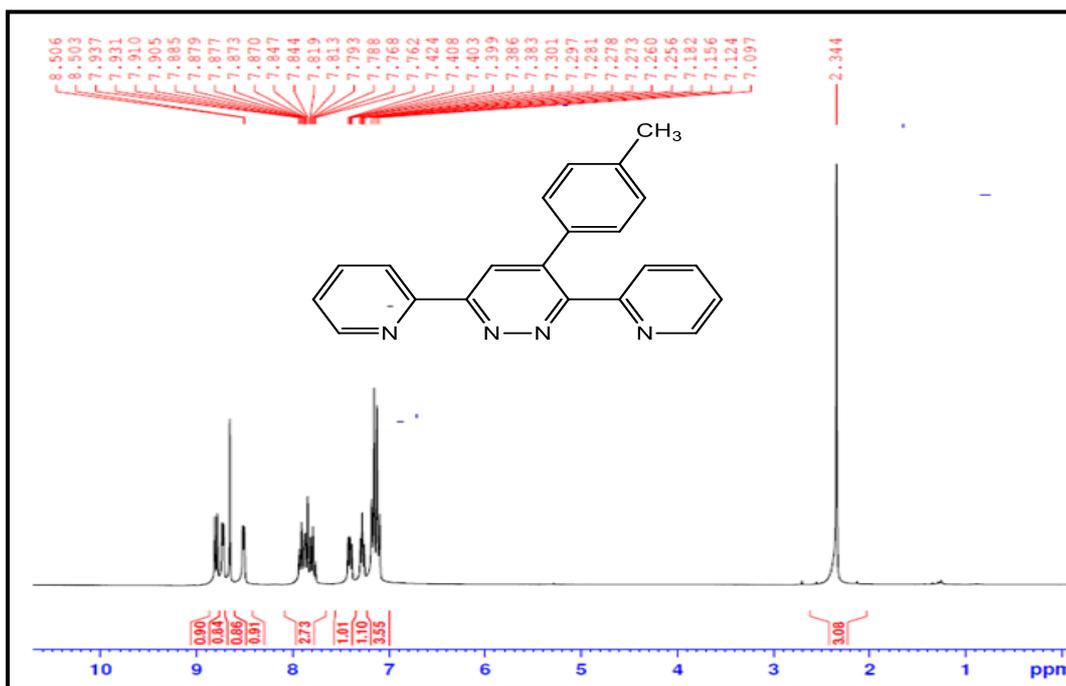


Figure 45: Spectre RMN¹H du composé 28.

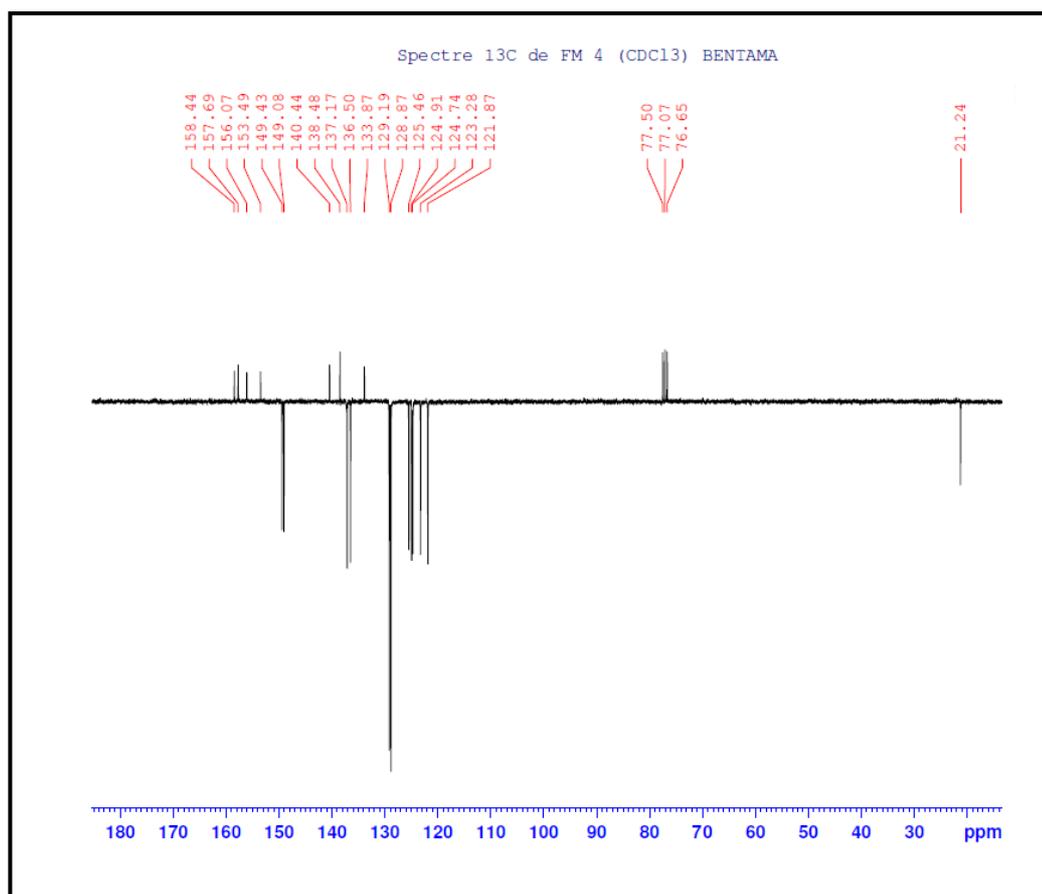


Figure 46 : Spectre RMN¹³C du composé 28.

10. Synthèse de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-((hydroxy)méthyle)pyridazine **29** :

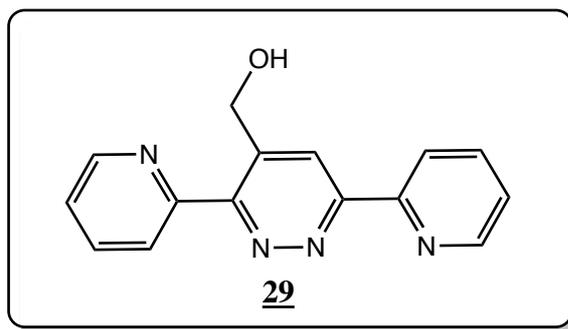


Figure 47 : 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-((hydroxy)méthyle)pyridazine **29.**

Des condition similaires de réaction entre la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine **2** et l'alcool prpargylique **16** ont abouti à la formation du composé **29** avec un rendement de 90% après séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice.

L'établissement de cette structure a été faite sur la base des données des spectres de RMN du proton , ^{13}C , IR , de masse et cristallographie rayon-X.

Le spectre IR montre la présence d'une bande large à 3332 cm^{-1} attribuable à l'alcool et une bande intense vers 1573 relative aux liaisons C=C aromatiques. (figure 48)

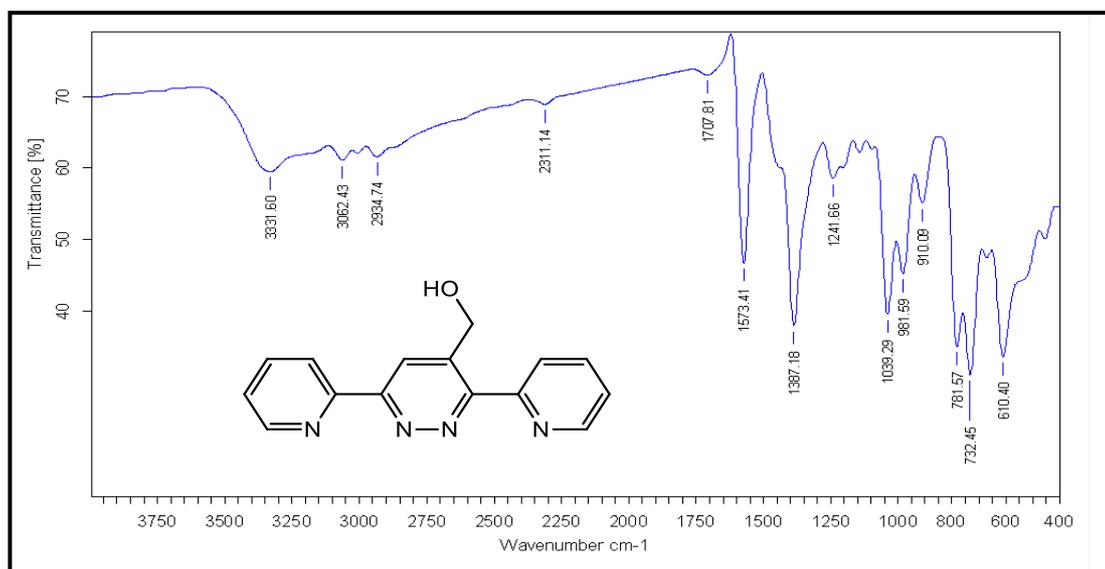


Figure 48 : Spectre IR du composé **29.**

La structure du composé **29** a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP du composé est illustrée dans la figure ci-dessous

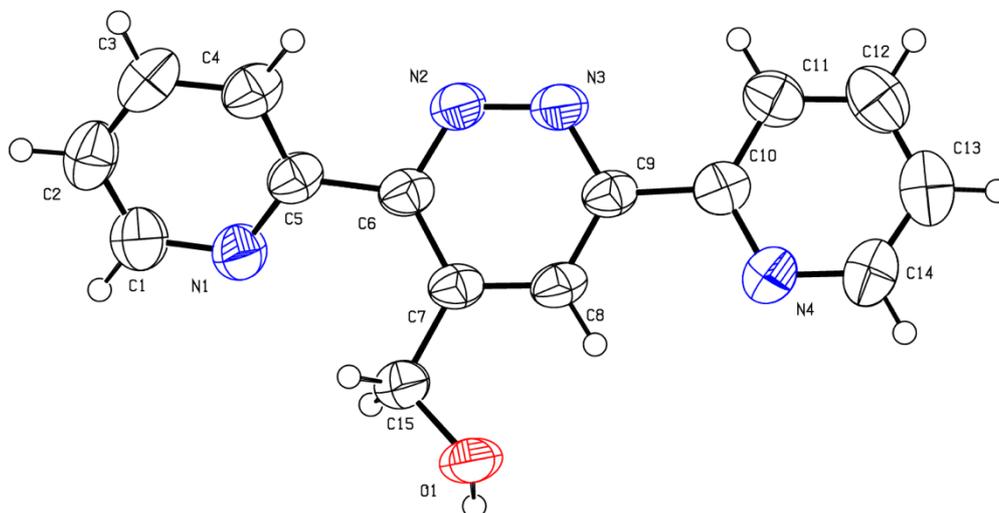


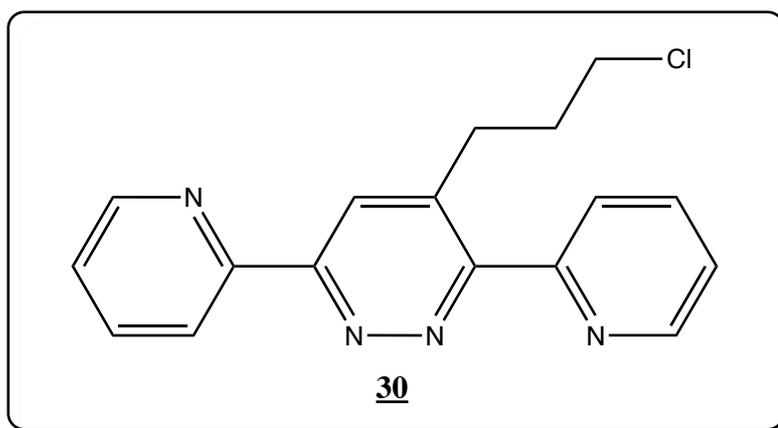
Figure 49 : ORTEP du composé 29.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrements de la structure du 3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthanol **29** sont représentées dans le tableau 6.

Tableau 6 :Données cristallographiques du composé **29**

Formule chimique	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O	
Masse moléculaire	264,29 g/mol	
Température	296 K	
Nature de cristal	Aiguille, beige	
Système de cristal	monoclinique	
Groupe spatial	C2/c	
Dimension	a=20,025(4) Å	α=90°
	b=47,1783(12) Å	β=101,236(12)°
	c=18,391(3) Å	γ=90°
Volume	2573,0(7) Å ³	
Z	8	
Densité (calculée)	1.354 g cm ⁻³	

11. Synthèse de la 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **30** :

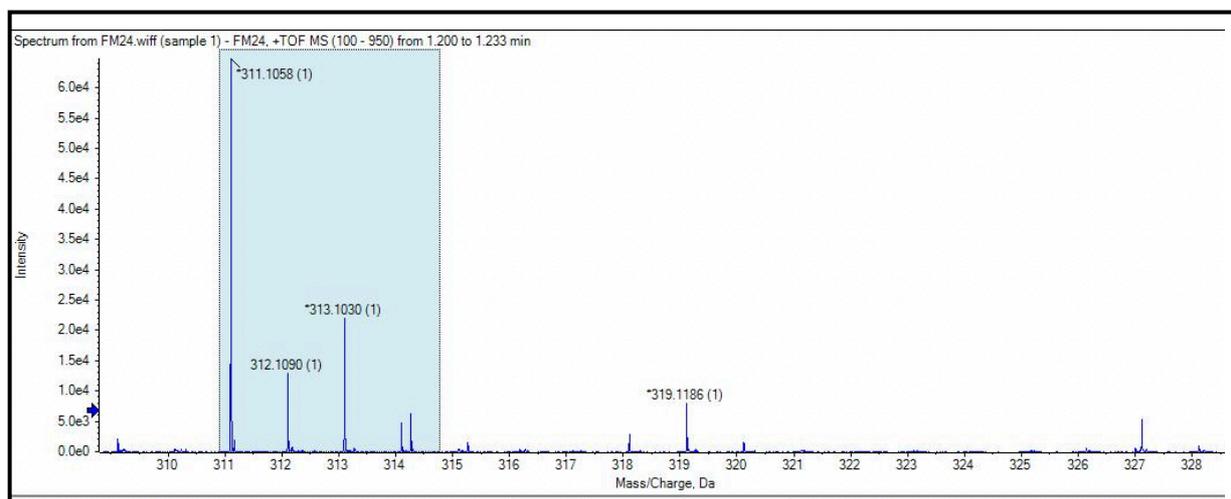


*Figure 50 : 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **30**.*

La réaction de condensation de 5-chloropentyne **17** sur la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine **2** dans le toluène a reflux conduit au cycloadduit **30** avec un rendement de 85%, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Ce composé a été caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C et spectrométrie de masse.

Le spectre de masse en mode (FAB^+) (figure 51) montre la présence du pic moléculaire à $m/z=311.1058$ $[\text{MH}]^+$ qui correspond au composé **30**.



*Figure 51: Spectre de mass du composé **30**.*

12. Synthèse de la 4,4-((1,4-phénylène)bis(3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine) **31** :

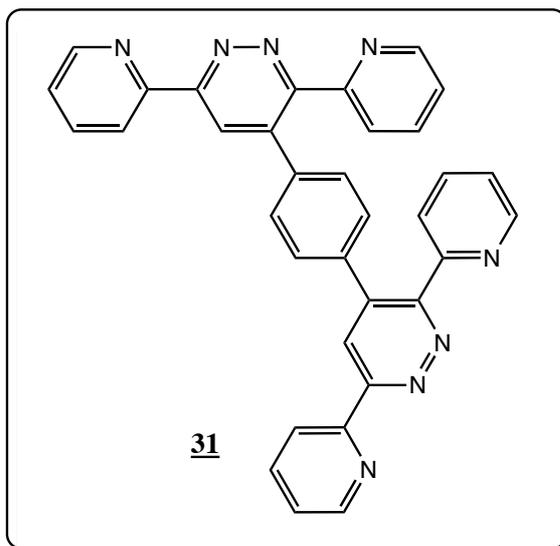


Figure 52 : 4,4-((1,4-phénylène)bis(3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine) **31.**

L'action du 1,4-diéthynylbenzène **18** sur la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine **2** dans le toluène à reflux pendant 24h conduit au dérivé pyridazinique **31** avec un rendement 90% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Le composé **31** a été caractérisé par les méthodes spectroscopiques de RMN¹H, ¹³C , spectrométrie de masse et infra rouge.

Le spectre IR montre la présence d'une bande intense vers 1573 cm⁻¹ attribuable aux liaisons C=C aromatiques (figure 53).

Le spectre de masse en mode (FAB⁺) (figure 54) montre la présence du pic moléculaire à m/z= 543.20[MH]⁺ qui correspond au composé **31**.

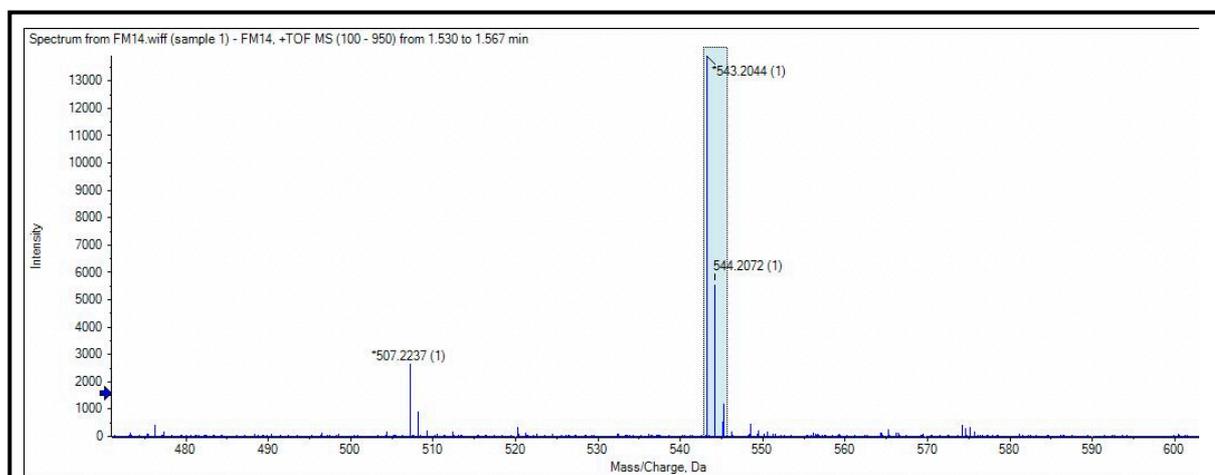


Figure 53 : Spectre de masse du composé 31.

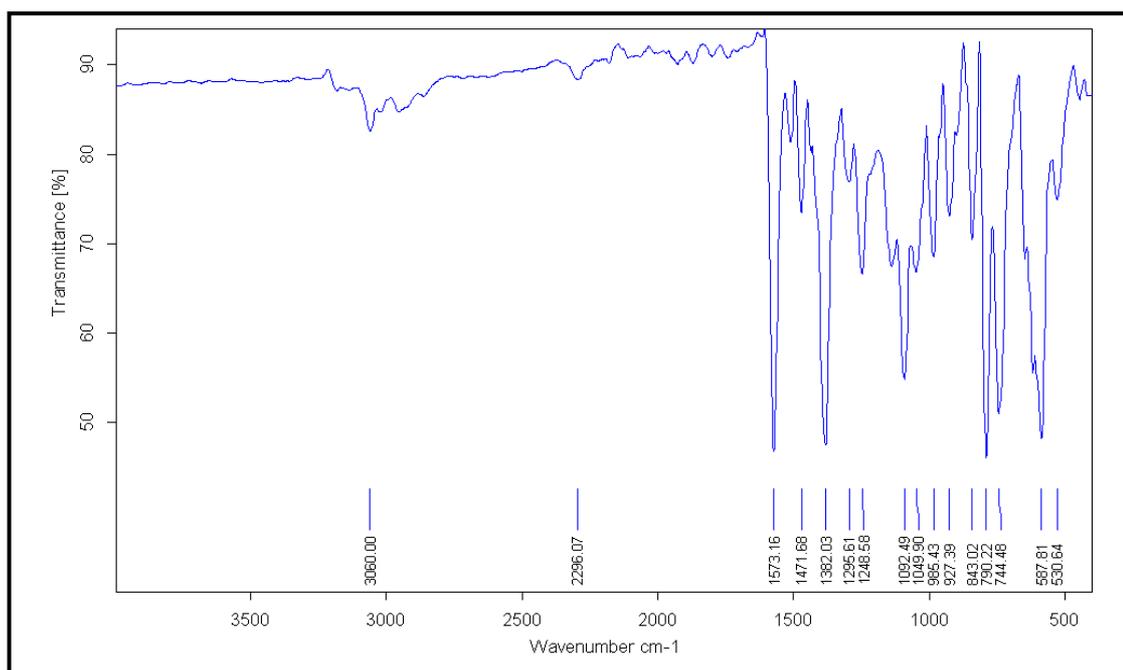


Figure 54 : Spectre IR du composé 31.

13. Synthèse de la 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-((méthyl benzoate)pyridazine 32 :

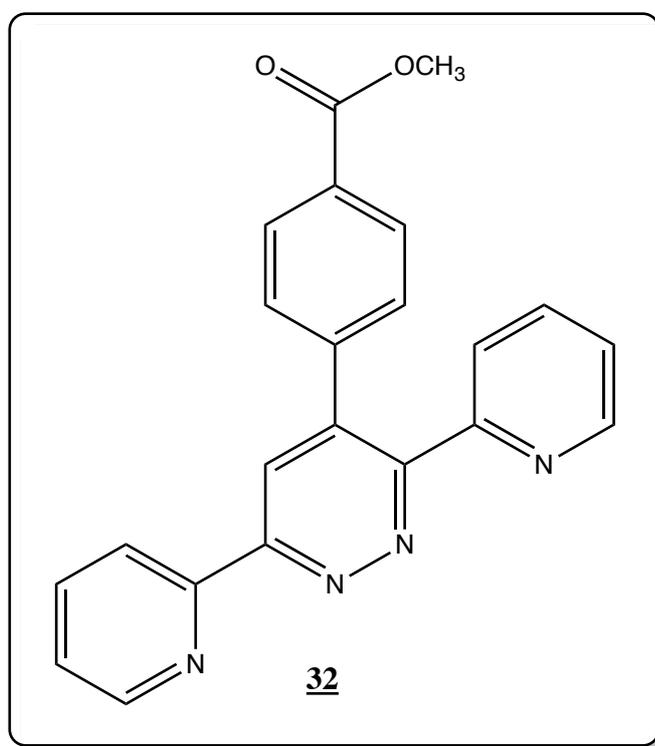


Figure 55 : 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-((méthyl benzoate)pyridazine 32.

Dans les mêmes conditions précédentes l'action du méthyl 4-éthynylbenzoate **19** sur la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine **2** abouti au composé **32** avec un rendement de 90% après purification sur colonne de gel de silice.

Le composé **32** a été caractérisé par les méthodes spectroscopiques de RMN¹H, ¹³C , spectrométrie de masse et cristallographie rayon-X.

La structure du composé **32** a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP du composé est illustrée dans la figure ci-dessous

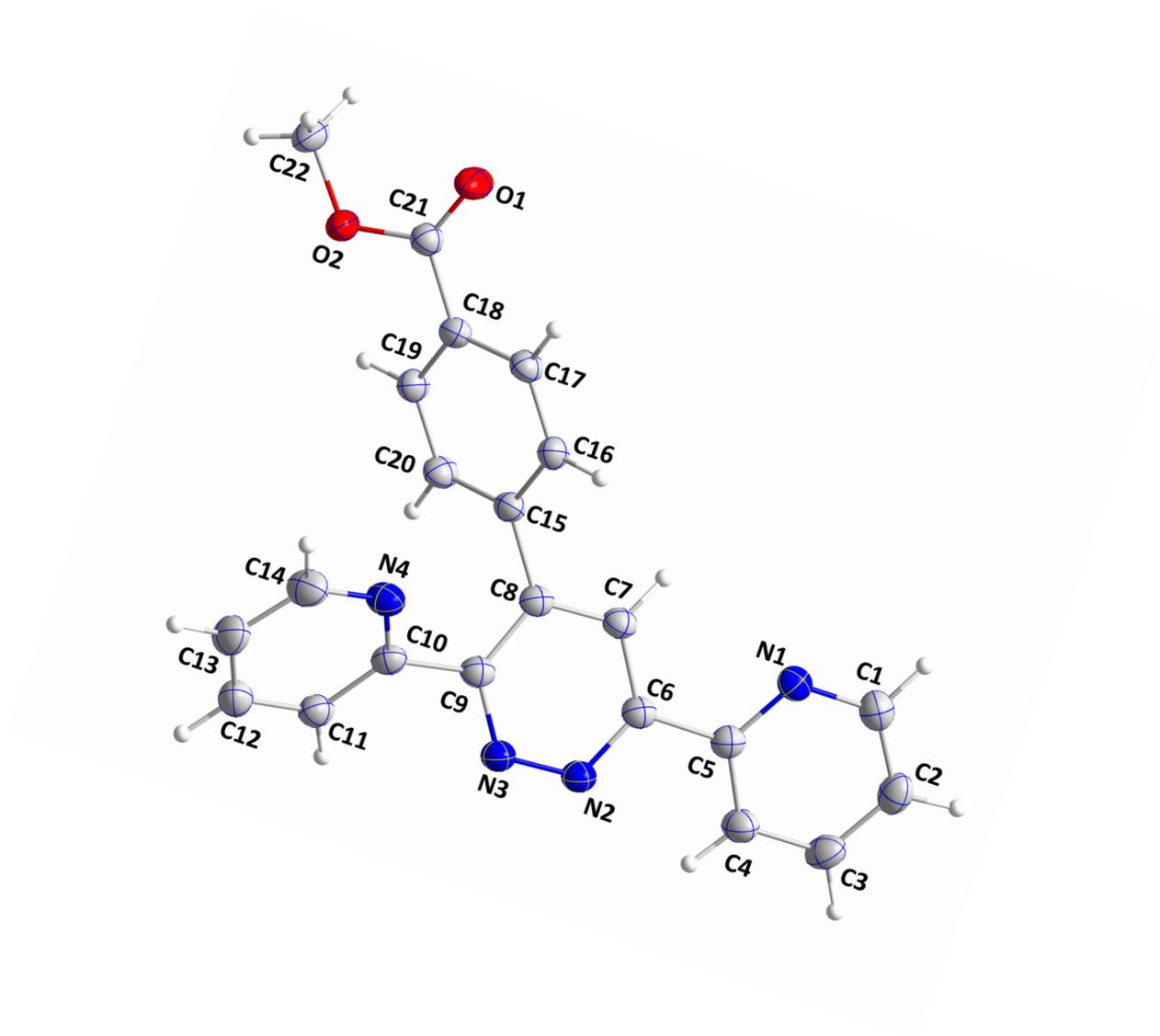


Figure 56 : ORTEP du composé **32**.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure de la méthyl 4-(3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)benzoate sont représentées dans le tableau 7.

Tableau 7: Données cristallographiques du composé 32.

Formule chimique	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂	
Masse moléculaire	368,39 g/mol	
Température	150 K	
Taille de cristal	0.26 × 0.12 × 0.007 mm	
Nature de cristal	Aiguille, blanche	
Système de cristal	Triclinique	
Groupe spatial	P1	
Dimension	a=6.0464(1) Å	α=90°
	b=11.7175(3) Å	β=90°
	c=13.2931(3) Å	γ=90°
Volume	910.13(3) Å ³	
Z	2	
Densité (calculée)	1.344 g cm ⁻³	

V. Étude de l'effet inhibiteur de corrosion des dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine sur l'acier doux dans HCl:

1. Introduction

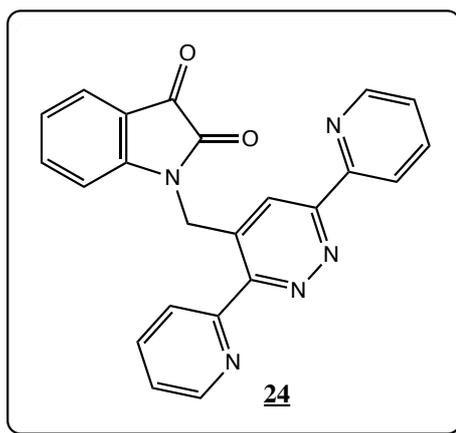
Les dérivés de la 3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazine constituent une classe intéressante de composés en raison de leur capacité de coordination des métaux, ce qui entraîne l'auto-assemblage en [2x2] complexes métalliques quadrillés avec des ions de cuivre(I) ou d'argent(I)^{17,18}. Des démonstrations récentes ont montré que les dérivés de la 3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine agissent comme un bon inhibiteur de la corrosion de l'acier doux dans une solution de HCl 1,0 M¹⁹.

L'acier doux est le type d'acier le plus couramment utilisé en raison de ses propriétés mécaniques exceptionnelles et de son prix relativement abordable²⁰. Il a une faible teneur en carbone (jusqu'à 0,3 %) et il est utilisé là où de grandes quantités d'acier sont nécessaires. Il a trouvé des applications dans de nombreuses industries pétrolières et gazières pour le tubage du fond et dans les pipelines de transport²¹. L'acier doux est très réactif car il redevient oxyde de fer en présence d'eau, d'oxygène et d'ions²². Il est donc plus vulnérable à la corrosion, ce qui entraîne un grand gaspillage de ressources naturelles et même des risques potentiels. L'utilisation continue de l'acide chlorhydrique et des acides sulfuriques pour divers procédés industriels tels que le décapage du fer, la pratique du détartrage dans les chaudières, l'acidification des puits de pétrole dans les explorations pétrolières, etc... accélère cette corrosion^{23,24}.

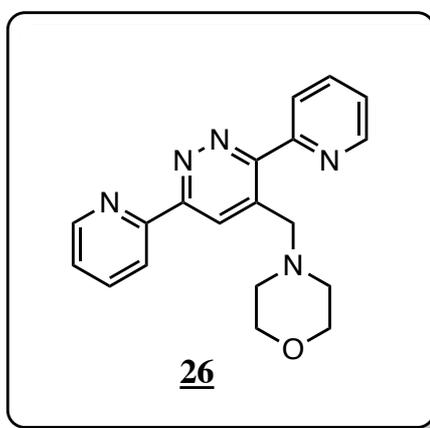
Dans cette étude, on a étudié l'inhibition de la corrosion de l'acier doux dans HCl 1M par trois de nos nouveaux composés synthétisés (figure 57) dérivés de la 3,6-Di(pyridin-2-yl) pyridazine.

2. Inhibiteurs :

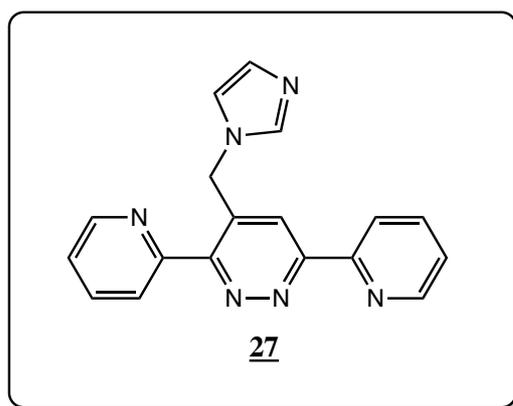
Les trois composés testés dans cette étude ont été synthétisés par la méthode précédemment.



Composé 24 : 1-((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthyle)indoline-2,3-dione.



Composé 26 : 4-((3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine-4-yl) méthyle)morpholine.



Composé 27 : 4-((1H-imidazole-1-yl)méthyle)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine.

Figure 57 : Structure moléculaires des inhibiteurs testés

Il est à noter que cette étude a été effectuée au laboratoire de Chimie Appliquée et Environnement (LCAE-URAC18), Faculté des Sciences, Université Mohammed 1 d'Oujda.

3. Matériau utilisé :

Des tests de perte de masse ont été réalisés sur des échantillons d'acier doux dont la composition chimique est la suivante (% en poids): C = 0,076, Mn = 0,192, P = 0,012, Si = 0,026, Cr = 0,050, Al = 0,023 et le reste Fer. Des spécimens d'acier doux ont été utilisés sous formes des plaques de dimensions 1,5, 1,5 et 0,5 cm. Les coupons d'acier doux examinés ont été broyés par des papiers émeri (SiC) de différents grades (120, 240, 320, 400, 600 et 1200). Après polissage, les coupons d'acier doux ont été lavés avec de l'eau bi distillée et de l'acétone et laissés à sécher à l'air avant utilisation.

4. Préparation de la solution :

La solution agressive utilisé est l'acide chlorhydrique molaire (HCl 1M), obtenue par dilution de l'acide commercial concentré à 37% avec de l'eau distillée. La gamme de concentration des composées (24, 26 et 27) étant de 10^{-6} M à 10^{-3} M.

5. Mesure de perte de poids :

Les mesures de perte de poids ont été effectuées par immersion des coupons d'acier doux dans des solutions de HCl 1M avec diverses concentrations des composés (24, 26 et 27) pendant 6 heures à 308 K. Les coupons d'acier doux ont été pesés avant l'immersion. Les mesures de perte de poids ont été effectuées en triple et la valeur moyenne a été rapportée pour assurer la reproductibilité.

Le pourcentage d'efficacité d'inhibition ($\eta_w\%$) a été calculé en utilisant l'équation suivante ²⁵:

$$(1) \quad \eta_w \% = \frac{w_0 - w_i}{w_0} \times 100$$

$$(2) \quad \eta_w \% = \theta \times 100$$

avec : w_0 et w_i sont le poids des coupons de l'acier doux dans les solutions non inhibée et inhibée respectivement, et θ est la couverture de surface de l'acier doux.

Les taux de corrosion, les efficacités d'inhibition et les valeurs de couverture de surface pour l'acier doux dans des solutions de HCl 1M avec différentes concentrations des composés 24, 26 et 27 ont été calculés à l'aide de l'équations (1 et 2). Les valeurs des vitesses de corrosion et des efficacités d'inhibition sont présentées dans le Tableau 8.

Inhibitor	Inhibitor concentration (mol/l)	C_R (mg.cm ⁻² h ⁻¹)	η_w (%)	θ
	--	0.82	--	--
24	10^{-6}	0.39	52	0.52
	10^{-5}	0.32	61	0.61
	10^{-4}	0.21	74	0.74
	10^{-3}	0.11	87	0.87
26	10^{-6}	0.45	45	0.45
	10^{-5}	0.41	50	0.50
	10^{-4}	0.34	59	0.59
	10^{-3}	0.23	72	0.72
27	10^{-6}	0.51	38	0.38
	10^{-5}	0.44	46	0.46
	10^{-4}	0.36	56	0.56
	10^{-3}	0.25	70	0.70

Tableau 8 : Les taux de corrosion, les efficacités d'inhibition et la couverture de surface des inhibiteurs (24,26,27) de l'acier doux dans HCl 1M à 308 K.

D'après le tableau on constate que le taux de corrosion a diminué de façon significative, passant de 0,82 mg.cm⁻² h⁻¹ dans la solution de HCl 1M (blanc :non inhibée) à 0,11 mg.cm⁻²h⁻¹ pour le composé 24, 0,23 mg.cm⁻² h⁻¹ pour le composé 26 et 0,25 mg.cm⁻² h⁻¹ pour le composé 27 lorsque 10⁻³ M de ces inhibiteurs ont été ajoutés aux solutions de HCl 1M.

Cela signifie que l'efficacité élevée d'inhibition de la corrosion des composés étudiés est attribuée à la présence d'atomes (N, O) et d'électrons π , qui agissent comme des centres d'adsorption et peuvent efficacement couvrir la surface de l'acier doux.

On suppose que l'efficacité d'inhibition plus élevée du composé **24** par rapport aux composés **26** et **27** est attribuée à la présence de plus d'électrons π (groupe benzyle) et des atomes d'oxygène.

6. Isotherme d'adsorption :

L'adsorption isotherme décrit le type d'interaction entre les inhibiteurs (**24**, **26** et **27**) et la surface de l'acier doux. Les molécules FM s'adsorbent sur l'interface de l'acier doux / solution par la dislocation des molécules d'eau comme indiqué ²⁶:



x : est le nombre de molécules d'eau remplacées de la surface de l'acier doux par une molécule de chaque inhibiteur (**24**, **26** et **27**).

Les valeurs de couverture de surface de l'acier doux (tableau 8) ont été utilisées pour s'adapter à diverses isothermes d'adsorption couramment utilisées telles que les isothermes d'adsorption de Temkin, Freundlich et Langmuir. L'isotherme d'adsorption de Langmuir a donné le meilleur ajustement dans la présente étude. L'isotherme d'adsorption de Langmuir peut être représentée par l'équation suivante :

$$\frac{C}{\theta} = \frac{1}{K_{ads}} + C$$

C : la Concentration d'inhibiteur.

θ : la Couverture de surface.

K_{ads} : Constante d'équilibre d'adsorption.

La figure 58 montre la courbe (C / θ) en fonction de (C), caractéristique de l'isotherme d'adsorption de Langmuir à 308 K.

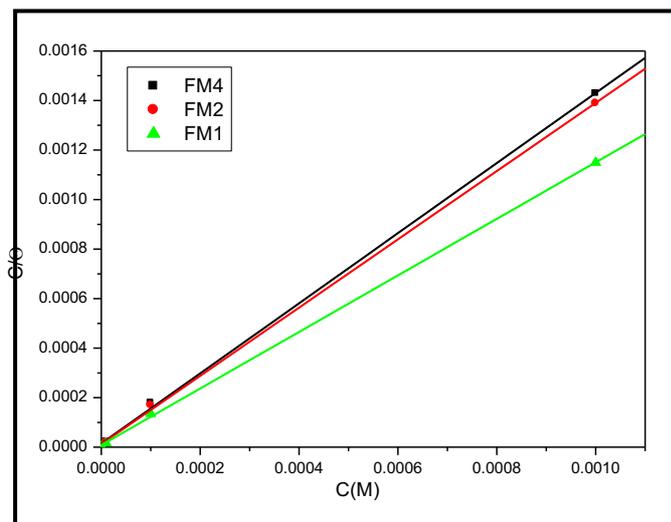


Figure 58 : Isotherme d'adsorption de Langmuir des produits 24, 26 et 27 sur l'acier doux dans HCl.

Les pentes des lignes droites sont l'unité, ce qui indique que les molécules 24, 26 et 27 forment une monocouche à la surface de l'acier doux ²⁷. Les valeurs de K_{ads} ont été obtenues à partir de $(1 / K_{ads})$ et en utilisant la valeur de K_{ads} , les valeurs de ΔG_{ads} ont été calculées en utilisant l'équation suivante ^{28,29} :

$$\Delta G_{ads} = -RT \ln(55.5K)$$

T est la température expérimentale en Kelvin,

R est la constante de gaz parfait.

55.5 est la concentration de l'eau dans la solution acide en M.

Les paramètres d'adsorption K_{ads} , ΔG_{ads} sont répertoriés dans le tableau 9. Les valeurs négatives de l'énergie libre d'adsorption (ΔG_{ads}) a indiqué que les inhibiteurs étudiés sont spontanément adsorbés à la surface de l'acier doux³⁰.

En général, des valeurs d'énergie libre d'adsorption (ΔG_{ads}) autour de -20 kJ mol^{-1} ou moins négatives sont associées à l'interaction électrostatique entre la charge opposée des composés étudiés et l'acier doux (physisorption). L'énergie libre des valeurs d'adsorption autour de -40 kJ mol^{-1} ou plus négatif sont liés au partage ou au transfert d'électrons entre les molécules (24, 26 et 27) et l'acier doux pour former une liaison de type covalente (chimisorption) ^{31,32}.

Tableau 9: Valeurs de K_{ads} et l'énergie libre d'adsorption (ΔG_{ads}) des inhibiteurs pour l'acier doux dans HCl 1M à 308 K.

Inhibiteurs	K_{ads} ($10^4 M^{-1}$)	$\Delta G_{ads}(kJ mol^{-1})$	R^2
24	11.8	39.34	0.99
26	8.14	38.41	0.99
27	6.88	37.99	0.99

7. Études électrochimiques :

7.1. Courbes de polarisation :

L'étude de l'action des dérivés de la 3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazine sur la corrosion de l'acier doux dans HCl 1M a été réalisée à l'aide des courbes de polarisation. Les figures 59, 60 et 61 rassemblent les courbes de polarisation cathodique et anodique, obtenues dans la solution corrosive d'acide chlorhydrique 1M, et correspondant à l'électrode d'acier avant et après addition des inhibiteurs 24, 26 et 27 à différentes concentrations.

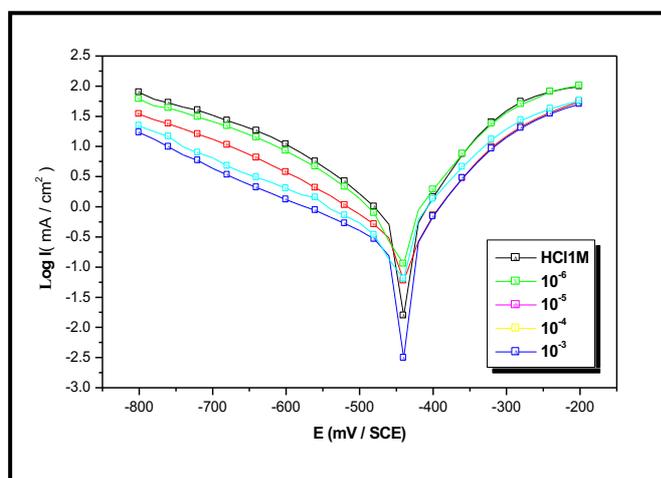


Figure 59: courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M contenant différentes concentrations de 24.

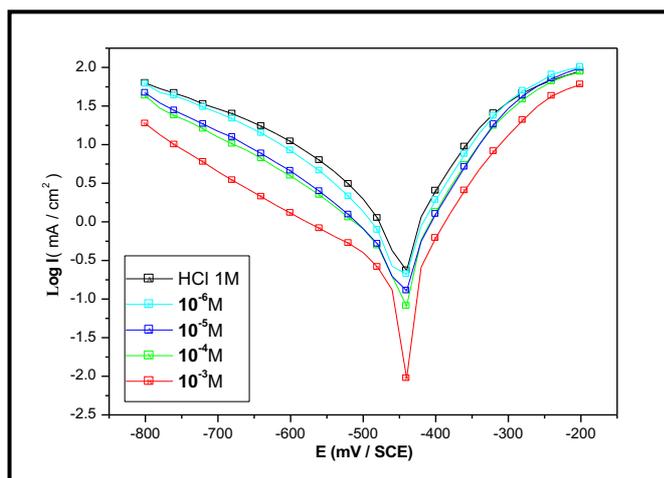


Figure 60 :courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M contenant différentes concentrations de 26.

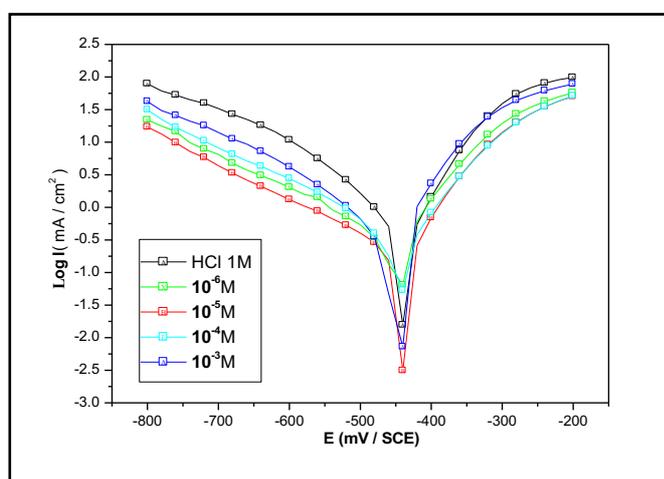


Figure 61 :courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M contenant différentes concentrations de 27.

Les paramètres électrochimiques des inhibiteurs testés (24, 26 et 27) ont été acquis en extrapolant les pentes de Tafel à potentiel de corrosion (E_{corr}). Ces paramètres sont regroupés dans le tableau 10. Les valeurs d'efficacité de l'inhibiteur (EI%) ont été calculées à partir des densités de courant de corrosion en utilisant l'équation suivante:

$$E_i \% = \left(1 - \frac{I_{corr}}{I_{corr}^0}\right) \times 100$$

Avec : $I^{\circ} corr$ est la densité de courant de corrosion dans une solution de HCl 1M sans inhibiteur (blanc) et I_{corr} est la densité de courant de corrosion dans une solution de HCl 1M avec l'un des inhibiteurs (24, 26, 27).

Tableau 10 : Paramètres de polarisation et d'efficacité d'inhibition de la corrosion de l'acier doux dans HCl 1,0 M sans et avec différentes concentrations des composés (24, 26, 27) à 308 K.

Inhibiteur	Concentration	E _{corr} (mV/ECS)	-β _c (mV/dec)	β _a (mV/dec)	I _{corr} (μA/cm ²)	E _i %
Blanc	1	-448	124	71	540	--
24	10 ⁻⁶	-449	117	68	277	49
	10 ⁻⁵	-458	131	65	214	60
	10 ⁻⁴	-447	150	67	125	77
	10 ⁻³	-442	198	74	45	92
26	10 ⁻⁶	-451	122	70	355	34
	10 ⁻⁵	-449	117	68	257	52
	10 ⁻⁴	-462	163	62	176	67
	10 ⁻³	-443	199	69	59	89
27	10 ⁻⁶	-448	137	69	433	19
	10 ⁻⁵	-466	149	67	318.6	41
	10 ⁻⁴	-455	138	65	262	51
	10 ⁻³	-447	156	67	155	71

Les résultats ont montré que, lorsque la concentration des inhibiteurs (**24**, **26**, **27**) augmentait, les valeurs d'I_{corr} diminuaient. L'addition de diverses concentrations des inhibiteurs provoque une légère variation dans les pentes cathodiques de Tafel (β_c), indiquant que les composés (**24**, **26**, **27**) sont des inhibiteurs cathodiques.

Si l'on considère que la variation maximale des valeurs E_{corr} était de -18 mV, ce qui était bien inférieur à ± 85 mV, cela indique que les inhibiteurs (**24**, **26**, **27**) se comportent comme des inhibiteurs de type mixte mais principalement des inhibiteurs cathodiques. Cela suggère que les molécules (**24**, **26**, **27**) n'interfèrent pas seulement avec le dégagement d'hydrogène mais interfèrent également avec la réaction anodique ³³.

L'augmentation de l'efficacité d'inhibition avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs (24, 26, 27) indique que les molécules inhibitrices sont adsorbées à la surface de l'acier doux. Les molécules (24, 26, 27) sont adsorbées sur la surface de l'acier doux, et bloquent donc la réaction de corrosion. La diminution observée des densités de courant de corrosion, I_{corr} , avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs (24, 26, 27), indique une protection accrue de la surface de l'acier doux.

7.2. La spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE) :

Les résultats obtenus à l'aide de la technique S.I.E en milieu HCl 1M contenant différentes concentrations des inhibiteurs sont représentés sous forme de diagramme de Nyquist (figure 62, 63 et 64), afin d'étudier le comportement électrochimique de la corrosion de l'acier.

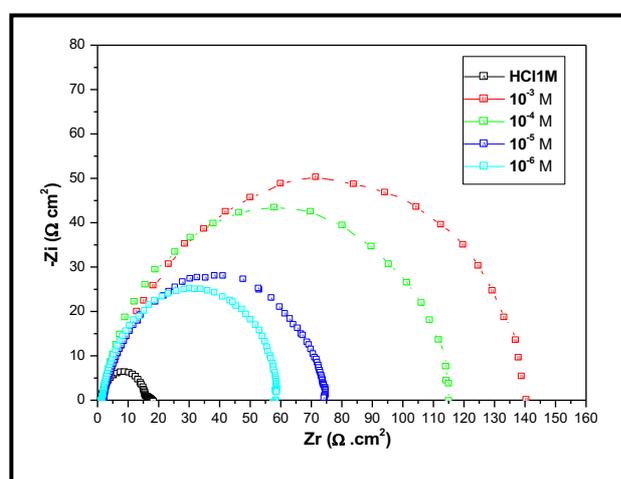


Figure 62 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux obtenu à 308 K dans HCl 1M sans et avec le composé 24.

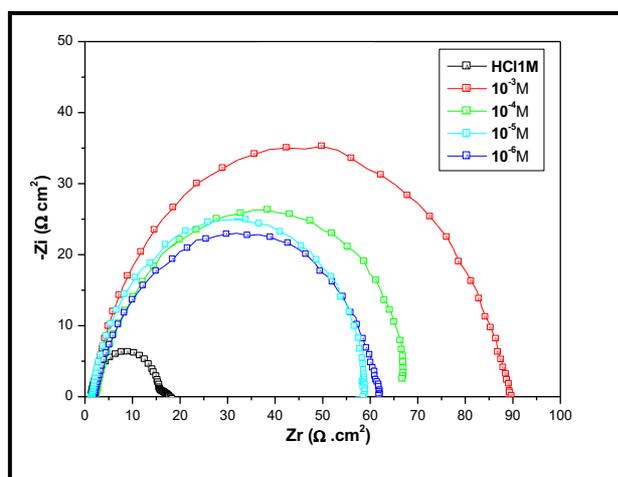


Figure 63 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux obtenu à 308 K dans HCl 1M sans et avec le composé 26.

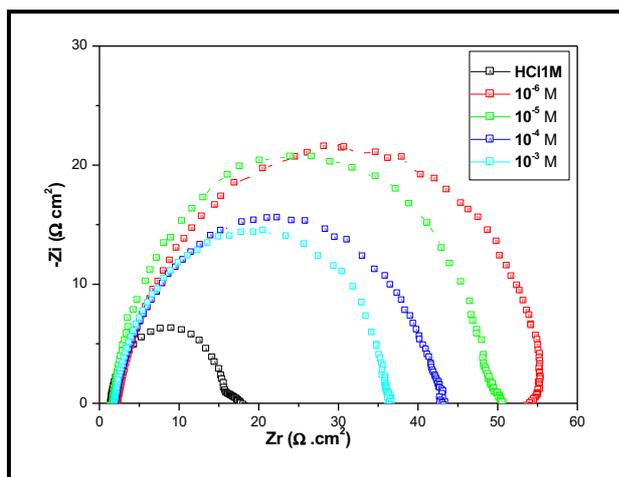


Figure 64 : Diagramme de Nyquist de l'acier doux obtenu à 308 K dans HCl 1M sans et avec le composé 27.

Nous observons que les graphes sont constitués d'une boucle semi-circulaire sur toute la gamme de fréquences, qui a été attribuée au transfert de charge qui s'est produit entre les molécules d'inhibiteurs (24, 26, 27) et la surface de l'acier doux dans la solution de HCl 1M ³⁴. La nature semi-circulaire imparfaite des boucles capacitives s'explique par les inhomogénéités de la surface métallique et la rugosité des pièces taraudées. Le diamètre de la boucle capacitive augmente avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs (24, 26, 27). Cette augmentation marquée du diamètre de leur boucle capacitive avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs, implique que l'efficacité inhibitrice des inhibiteurs est proportionnelle à leur concentration ³⁵.

les valeurs des paramètres électrochimiques et l'efficacité inhibitrice pour différentes concentrations des composés (24, 26, 27) dans HCl 1M sont rassemblées dans le tableau suivant:

Tableau 11 : paramètres d'impédance électrochimique de l'acier doux en milieu HCl sans et avec différentes concentrations des composés (24, 26, 27).

Inhibiteur	Concentration (M)	R _s (Ω. cm ²)	R _t (Ω. cm ²)	f (Hz)	C _{dl} (μF/cm ²)	E %
Blanc	1	1.37	14.57	54.64	200	---
24	10 ⁻⁶	2.07	58	54.53	50.35	74
	10 ⁻⁵	2.63	77	52.35	33.78	81
	10 ⁻⁴	1.55	116	39.69	34.59	87
	10 ⁻³	1.79	142	33.20	80.29	90
26	10 ⁻⁶	1.57	58	51.04	53.79	75
	10 ⁻⁵	2.21	62	52.24	49.16	76
	10 ⁻⁴	2.52	67	63.65	37.34	78
	10 ⁻³	1.72	94	52.46	32.29	84
27	10 ⁻⁶	1.98	36.69	74.30	58.41	60
	10 ⁻⁵	1.97	42.69	68.62	54.36	65
	10 ⁻⁴	1.72	50.62	61.96	52.87	71
	10 ⁻³	2.42	55	59.50	46.73	73

Ces résultats révèlent que les valeurs de la résistance au transfert de charge (R_{ct}) ont augmenté de façon significative lorsque les composés (**24**, **26**, **27**) ont été ajoutés et ont augmenté continuellement avec l'augmentation de la concentration, ce qui a entraîné une augmentation de l'efficacité de l'inhibition. Par contre, la double couche diminuait avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs. Les variations des valeurs de R_{ct} peuvent être dues aux molécules (**24**, **26**, **27**) qui ont été adsorbées sur la surface de l'acier doux au lieu de l'eau pour réduire les sites actifs exposés à la corrosion ³⁶.

8. Détails théoriques et informatiques :

Les calculs chimiques quantiques sont utilisés pour corréler les données expérimentales des inhibiteurs obtenus à partir de différentes techniques (à savoir, électrochimique et perte de

poinds) et leurs propriétés structurales et électroniques. Le potentiel d'ionisation (I) et l'affinité électronique (A) sont liés à E_{HOMO} et E_{LUMO} comme suit ^{37,38}:

$$I = -E_{HOMO} , A = -E_{LUMO}$$

L'électronégativité absolue (χ) et la dureté globale (η) de la molécule inhibitrice sont approximées comme suit ³⁹:

$$\chi = \frac{I+A}{2} , \chi = -\frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO})$$

$$\eta = \frac{I-A}{2} , \eta = -\frac{1}{2}(E_{HOMO} - E_{LUMO})$$

Avec : $I = -E_{HOMO}$ et $A = -E_{LUMO}$ sont respectivement le potentiel d'ionisation et l'affinité électronique.

La fraction des électrons transférés ΔN a été calculée selon la théorie de Pearson ⁴⁰. Ce paramètre évalue le flux électronique dans une réaction de deux systèmes avec des électronégativités différentes, en particulier dans le cas d'une surface métallique (Fe) et d'une molécule inhibitrice. ΔN est donné comme suit :

$$\Delta N = \frac{\chi_{Fe} - \chi_{inh}}{2(\eta_{Fe} + \eta_{inh})}$$

Avec χ_{Fe} et χ_{inh} désignent l'électronégativité absolue d'un atome de fer (Fe) et de la molécule inhibitrice, respectivement; η_{Fe} et η_{inh} représentent la dureté absolue de l'atome de Fe et de la molécule inhibitrice, respectivement.

Afin d'appliquer l'équation précédente dans la présente étude, une valeur théorique pour l'électronégativité du fer en vrac a été utilisée $\chi_{Fe} = 7$ eV et une dureté globale de $\eta_{Fe} = 0$, en supposant que pour un vrac métallique $I = A$, parce qu'ils sont plus doux que les atomes métalliques neutres.

L'électrophile qui a été introduit par Sastri et al ⁴¹, est un descripteur de réactivité qui permet une classification quantitative de la nature électrophile globale d'un composé à l'échelle relative. Ils ont proposé le ω comme une mesure de réduction d'énergie en raison du flux d'électrons maximal entre le donneur et l'accepteur et ω est défini comme suit :

$$\omega = \frac{\chi^2}{2\eta}$$

8.1. Calcul chimique quantique :

La HOMO et la LUMO des composés sont très importants pour décrire la réactivité chimique. Le HOMO contenant des électrons, représente la capacité (E_{HOMO}) de donner un électron, tandis que, la LUMO n'a pas d'électrons, en tant qu'accepteur d'électrons, représente la capacité (E_{LUMO}) d'obtenir un électron. L'écart d'énergie entre la HOMO et la LUMO détermine la stabilité cinétique, la réactivité chimique, la polarisabilité optique et la dureté-mollesse chimique d'un composé ⁴².

Dans ce travail, les énergies des orbitales HOMO et LUMO ont été calculées en utilisant la méthode B3LYP avec 6-31G (d, p). Les valeurs plus élevées de E_{HOMO} indiquent une augmentation pour le donneur d'électrons et cela signifie une meilleure efficacité d'inhibition avec une adsorption croissante de l'inhibiteur sur une surface métallique, tandis que E_{LUMO} indique la capacité à accepter l'électron de la molécule. La capacité d'adsorption de l'inhibiteur à la surface métallique augmente avec l'augmentation d' E_{HOMO} et la diminution d' E_{LUMO} .

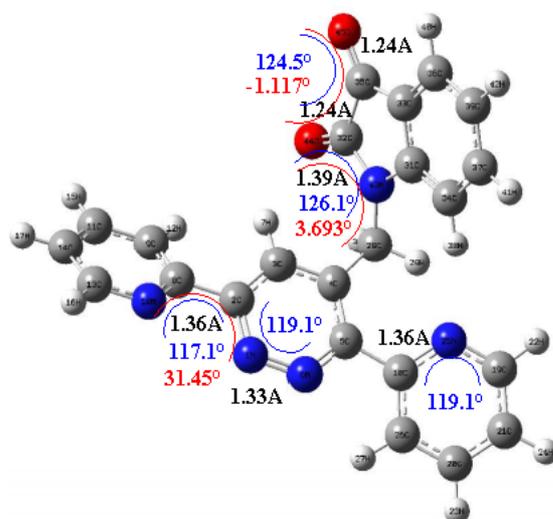
Les énergies des orbitales HOMO et LUMO, l'écart énergétique, l'électrophilicité et la dureté-mollesse chimique ont été obtenues et présentées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Descripteurs chimique quantiques des inhibiteurs étudiés 24, 26 et 27 à B3LYP / 6-31G(d,p).

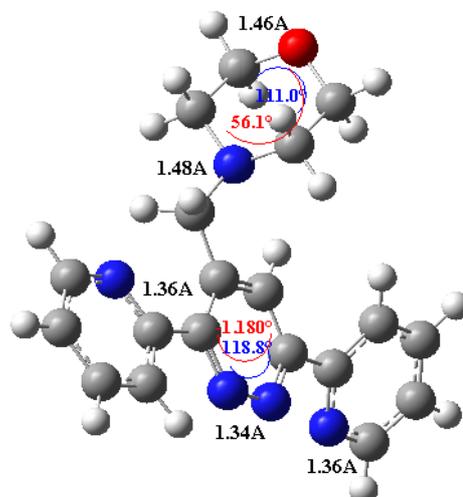
paramètre	24	26	27
EHOMO	-7.2017	-7.0917	-6.5777
ELUMO	-7.2017	-7.0917	-6.5777
Gap (eV)	-7.2017	-7.0917	-6.5777
Moment dipolaire μ (Debye)	-7.2017	-7.0917	-6.5777
Potentiel d'ionisation	-7.2017	-7.0917	-6.5777
Affinité électronique A	-7.2017	-7.0917	-6.5777
Électronégativité X	-7.2017	-7.0917	-6.5777
Dureté η	-7.2017	-7.0917	-6.5777
Indice d'électrophilicité ω	-7.2017	-7.0917	-6.5777
mollesse σ	-7.2017	-7.0917	-6.5777
Fraction d'électron	-7.2017	-7.0917	-6.5777

Le nombre d'électrons transférés de l'inhibiteur au métal (ΔN) a également été calculé. Le $\Delta N < 3,6$ indique la tendance d'une molécule à donner des électrons à la surface métallique⁴³. Comme mentionné ci-dessus, la courbe de corrélation entre l'efficacité d'inhibition et ΔN est fortement corrélée. Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs **24**, **25** et **27**, l'efficacité d'inhibition plus élevée du composé **24** par rapport à **26** et **27** est en bon accord avec l'augmentation des valeurs ΔN (0,4643, 0,4863 et 0,5678 pour **24**, **26** et **27**, respectivement).

Les géométries optimisées finales de **24**, **26** et **27**, les angles de liaison de valence sélectionnés, les angles dièdres sélectionnés et les longueurs de liaison sont illustrés dans les figures 65, 65 et 67.



*Figure 65: Structure moléculaire optimisée calculée au niveau B3LYP / 6-31G(d,p) de composé **24**.*



*Figure 66 : Structure moléculaire optimisée calculée au niveau B3LYP / 6-31G(d,p) de composé **26**.*

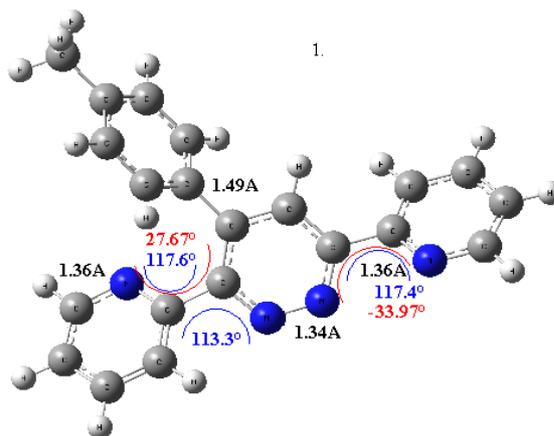


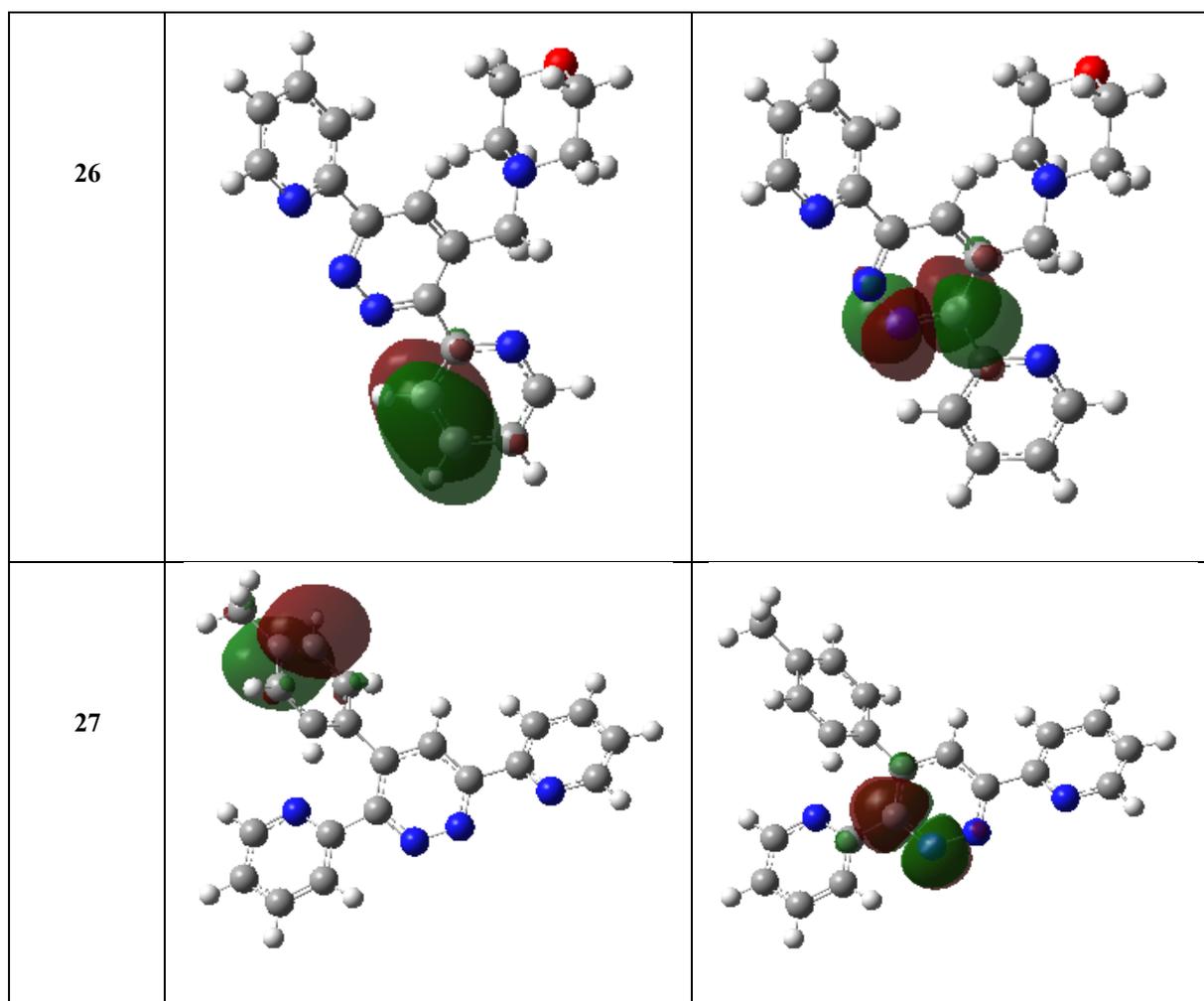
Figure 67 : Structure moléculaire optimisée calculée au niveau B3LYP / 6-31G(d,p) de composé 27.

D'après l'analyse des résultats théoriques, on peut conclure que les molécules 24, 26 et 27 ont une structure non plane.

Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO des inhibiteurs synthétisés (24, 26 et 27) sont présentées dans le tableau 13.

Tableau 13: Les distributions de densité d'électrons HOMO et LUMO des inhibiteurs étudiés (24, 26 et 27) calculées au niveau B3LYP / 6-31G (d, p).

	HOMO	LUMO
24		



D'après le tableau 13, les orbitales HOMO des inhibiteurs synthétisés sont principalement délocalisées sur le cycle pyridine 2- (pyridin-2-yl).

9. Conclusion :

D'après cette étude, on peut déduire qu'une corrélation a été obtenue entre les pourcentages d'efficacité d'inhibition calculés à partir des mesures électrochimiques et des données de perte de poids. Des mesures électrochimiques à l'état d'équilibre ont montré que les inhibiteurs étudiés (**24**, **26** et **27**) agissent comme des inhibiteurs mixtes mais principalement des inhibiteurs cathodiques pour la corrosion de l'acier doux dans des solutions de HCl 1,0 M. La méthode EIS révèle que l'adsorption des molécules sur la surface du métal conduit à la formation d'un film protecteur, et que le processus de l'inhibition se fait par un transfert de charge. Les résultats expérimentaux indiquent que l'adsorption des composés **24**, **26** et **27** sur la surface de l'acier doux obéit à l'isotherme de Langmuir montrant une spontanéité selon les paramètres thermodynamiques.

Les résultats théoriques des paramètres DFT ont été comparés aux résultats expérimentaux et il a été constaté qu'il existe un bon accord entre eux.

VI. Étude de l'activité antimicrobienne des dérivés de la 3,6-di (pyridin-2-yl) -1,2,4,5-tétrazine :

La résistance aux antibiotiques est devenue un problème de santé publique d'amplitude croissante, notamment avec l'accroissement des maladies infectieuses de plus en plus difficiles à traiter. Cette résistance augmente à un rythme alarmant, particulièrement suite à l'apparition de multirésistances qui sont devenues une préoccupation dans le monde entier. Par conséquent, la découverte et le développement d'agents antimicrobiens ou de stratégies de lutte efficaces contre cette antibiorésistance sont devenus d'une extrême importance^{44,45}.

La présente étude a pour objectif l'évaluation de l'activité antimicrobienne des composés synthétisés pour découvrir de nouvelles substances bio-actives et la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs.

1. Molécules testés :

La figure ci-dessous regroupe les molécules que nous avons synthétisés et qui ont été testés vis à vis de champignons nuisibles (*Aspergillus fumigatus humanis*, et *Candida albican*) et de bactéries (*Salmonella typhi* et *Staphylococcus aureus*).

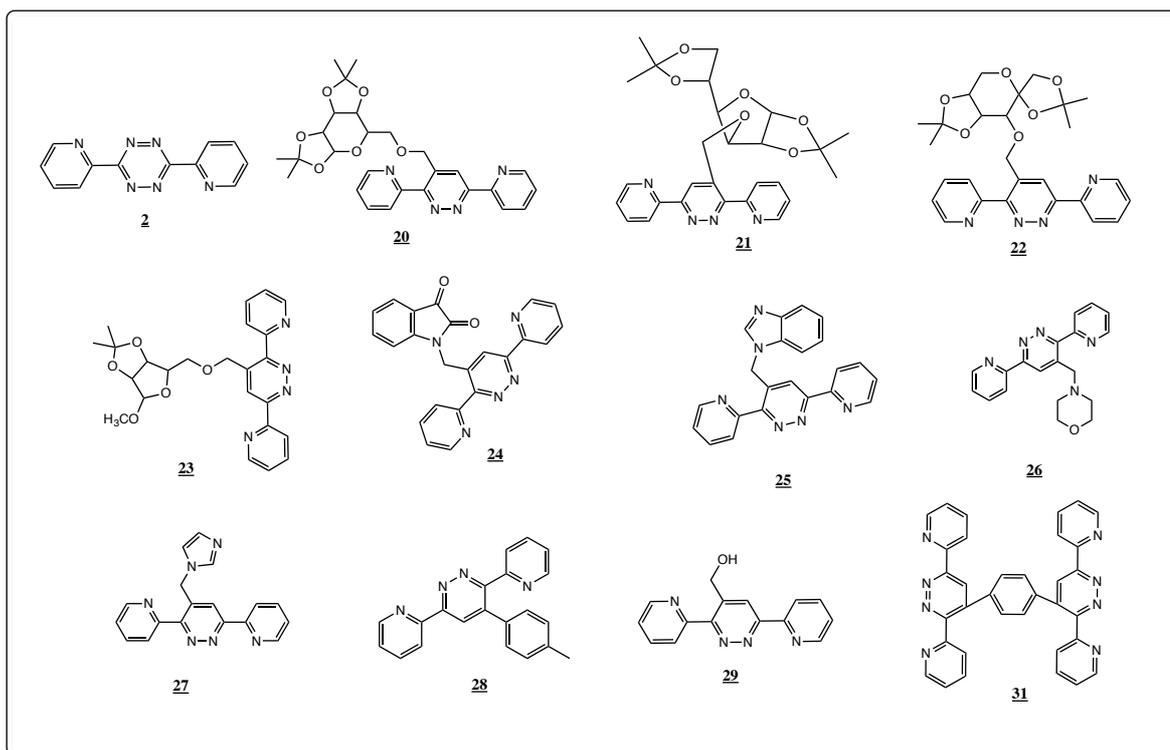


Figure 68 : Molécules testées.

2. Activité antifongique :

2.1. matériaux et méthodes :

2.1.1. Microorganismes et préparation d'inoculum :

Les molécules dérivés de la 3,6-di (pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tétrazine ont été testés pour évaluer leur pouvoir antifongique contre deux types de champignons nuisibles essentiellement pour l'homme : *Aspergillus fumigatus humanis*, et *Candida albicans*.

Ces microorganismes ont été isolés et répertoriés au sein du laboratoire de Biotechnologie Équipe de biotechnologie microbienne de Faculté des Sciences Dhar El Mehraz de Fès, et maintenus en cultures stock à -20 °C avec du glycérol à 20 %. Avant leur utilisation, les souches fongiques ont été revivifiées par repiquage sur gélose à extrait de malt à 30°C.

2.1.2. Méthode de diffusion sur disque d'agar :

L'effet fongique contre *Candida albicans* a été réalisé par la méthode de la double couche par diffusion sur disque ^{46,47}, en milieu solide : extrait de malt agar (EMA) (15ml/boite (90mm)). À partir d'une jeune culture de *Candida albicans* (48 heures d'incubation), l'inoculum a été ajusté à la concentration 10⁶ cellules/ml ^{46,48}. Après solidification du milieu, 5ml de la

gélose molle (agar 4g / l) à l'extrait de malt inoculé avec 106 cellules/ml, et versé sur la surface de chaque boîte.

Des disques stériles de cellulose de 6 mm de diamètre ont été déposés stérilement sur la surface de la gélose. Ensuite 20 µl de chaque molécule solubilisée dans le DMSO (10mg/ml) sont déposés sur le disque. Dans les mêmes conditions, le témoin est testé. Après 48 heures d'incubation à 30°C, l'activité antifongique contre *Candida albicans* a été révélée par l'apparition d'une zone d'inhibition autour du disque mesurée à l'aide d'une règle, tandis que l'activité contre *Aspergillus fumigatus* a été faite par la méthode de contact direct sur milieu EMA. L'effet antifongique est déterminé par la mesure du pourcentage d'inhibition (P) par rapport au témoin, utilisant la formule suivante⁴⁹ :

$$P = (C-T)/C \times 100.$$

C : est le diamètre de la colonie témoin.

T le diamètre de la colonie test.

2.1.3. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) :

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la concentration pour laquelle il n'y a aucune croissance visible à l'œil nu par rapport au témoin. La (CMI) a été déterminée par la méthode de la microdilution dans des plaques à 96 puits selon les normes du NCCLS⁵⁰. A partir d'une solution mère des molécules solubilisées dans le DMSO 20mg/ml, on prépare une gamme de concentration des molécules par la méthode de dilution en progression géométrique dans des puits contenant EMA, pour aboutir à des concentrations allant de 1mg/ml à 0,0078mg/ml. La préculture de *C.albicans* a été préparée de la même manière décrite précédemment pour l'activité antifongique avec une concentration de 106 cellules/ml. 50µl de cette préculture ont été ajoutés dans des plaques de 96 puits. Après l'incubation des plaques à 30 ° C pendant 24h, 20µl de résazurine 0,01mg/ml a été ajouté à chaque puits pour révéler la viabilité des cellules. La concentration minimale fongique (CMF) est déterminée par un test de re-culture du test correspondant à la CMI en étalant l'inoculum prélevé sur un milieu neuf d'EMA avec une incubation de 24h à 30°C.

2.2. Résultats et discussion :

2.2.1. Étude statistique :

L'étude statistique des résultats a été réalisée par le logiciel statistique Graph Pad Prism8

2.2.2. Méthode de diffusion de disque :

Les résultats (figure 69 et 70) ont indiqué que 6 molécules ont été sélectionnées pour leur pouvoir anti-candida. Les autres molécules se sont avérées inactifs contre *C. albicans* et *A. fumigatus*. La sensibilité de *C. albicans* à ces molécules est variable d'une molécule à une autre. Les résultats de l'activité antifongique ont révélé différentes zones d'inhibition allant de 9 à 1 mm de la molécule **2** et **23** respectivement vis-à-vis *Candida albicans*.

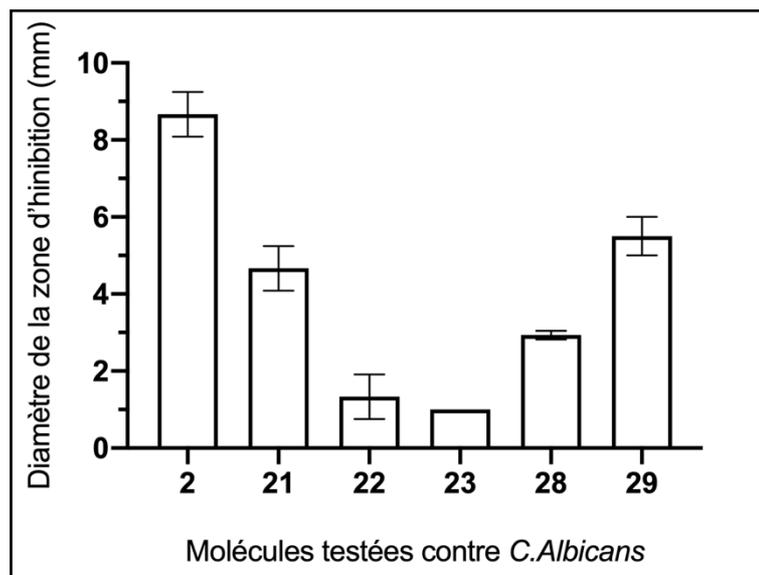


Figure 69 : Diamètre des zone d'inhibition (mm) des molécules synthétisées.

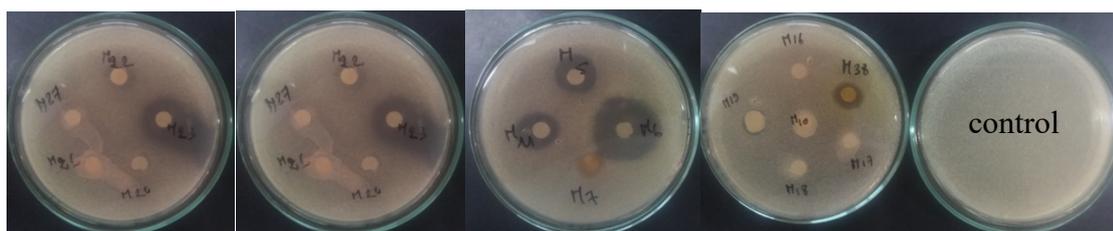


Figure 70 : Effet anti-candida.

2.2.3. La concentration minimale inhibitrice (CMI) :

Les molécules sélectionnées pour leur pouvoir antifongique contre *C. albicans* ont été testées pour déterminer leurs CMIs. Après l'incubation de 24h des microplaques à 30°C les molécules testées ont montrées différentes CMIs selon la molécule dans un intervalle de 0,5mg/ml à 0,0039mg/ml. La plus faible CMI (0,0039mg/ml) est obtenus par la molécule **29**.

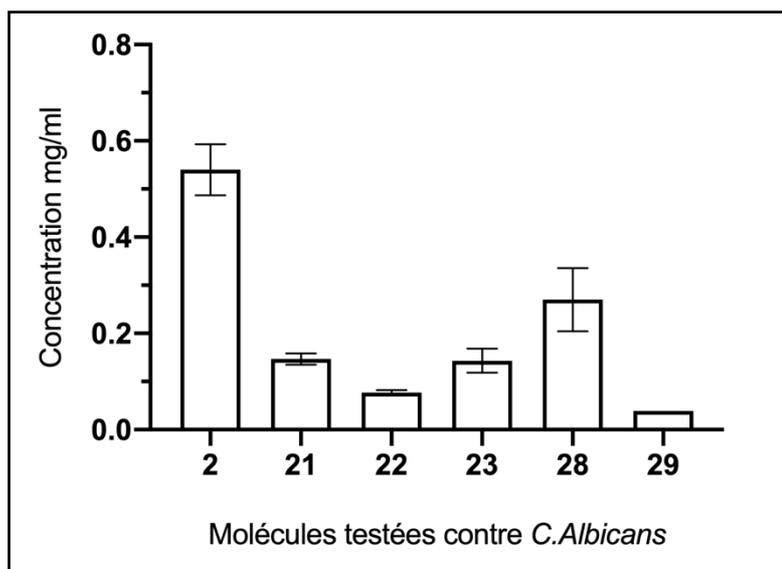


Figure 71: Concentration minimal inhibitrice des composés synthétisés.

Après une incubation de 24h de la re-culture des CMI's déterminées, les CMFs de *C.albicans* ont été variables selon la molécule testée allant de 0,5mg/ml à 0,0039mg/ml. Le rapport CMF/CMI a révélé une action fongicide de toutes les molécules sélectionnées.

3. Activité antibactérienne :

3.1. Matériaux et méthodes :

Les molécules dérivés de la 3,6-di (pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tétrazine ont été testées pour évaluer leur pouvoir antibactérien contre deux types de bactéries, Gram-négative *Salmonella typhi* et Gram-positive *Staphylococcus aureus*.

Ces microorganismes ont été isolés et répertoriés au sein du laboratoire de Biotechnologie Microbienne de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, et maintenus en cultures stock à -20 °C avec du glycérol à 20 %. Avant leur utilisation, les souches bactériennes ont été revivifiées à 37 °C par repiquage sur milieu gélosé Muller-Hinton (MH).

3.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) :

La concentration minimale inhibitrice (CMI) contre les souches bactériennes , représente la concentration la plus faible qui inhibe complètement la croissance des micro-organismes, sa détermination a été réalisée dans une microplaque à 96 puits en utilisant le test de micro dilution selon le protocole décrit précédemment par Bouhdid et al.⁵¹ avec de légères modifications. En bref, une solution mère de chaque produit a été préparée dans le DMSO.

Ensuite, des dilutions en série de tous les produits testés ont été préparées dans du milieu de bouillon Mueller Hinton (MHB) à des concentrations finales comprises entre 10 mg / ml et 0,007 mg / ml.

Le 12^{ème} puits a été considéré comme un contrôle de la croissance. Par la suite, on a ajouté 50 µL d'inoculum bactérien à chaque puits à une concentration finale de 10⁶ UFC/ml. Après incubation à 37 °C pendant 24 h, 10 µL de rezaurine ont été ajoutés à chaque puits comme indicateur de croissance bactérienne. Après une nouvelle incubation à 37 °C pendant 2 h, la croissance bactérienne a été révélée par le changement de coloration du violet au rose⁵². Les expériences ont été réalisées en trois exemplaires.

3.3. Résultats et discussion :

L'activité antibactérienne contre diverses bactéries a été évaluée en observant l'inhibition de la croissance de ces souches testées en contact avec différentes concentrations de l'échantillon de chaque produit.

Les résultats de l'activité antibactérienne des produits synthétisés sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 14: Concentration minimal inhibitrice.

Composé testé	Souche bactérienne	
	Gram +	Gram-
	CMI (mg/ml)	
2	0.3 mg/ml	1.25 mg/ml
20	-	-
21	-	-
22	-	-
23	-	-
24	5 mg/ml	-
25	5 mg/ml	1.25 mg/ml

26	1.25 mg/ml	2.5 mg/ml
27	-	1.25mg/ml
28	-	-
29	-	-
31	1.25 mg/ml	0.3 mg/ml

Comme on peut le voir dans ce tableau, le composé **2** a exercé une activité inhibitrice significative sur la bactérie gram-positive étudiée par rapport au reste des composés avec une CMI de 0,3 mg / ml, *Staphylococcus aureus*, a montré une sensibilité élevée au composé lors de l'inhibition. La croissance de *Salmonella typhi* a été atteinte avec une CMI de 1,25 mg / ml. En revanche, le composé **31** a exercé une activité inhibitrice importante sur la bactérie gram-négative étudiée par rapport au reste des composés avec une CMI de 0,3 mg / ml.

De même, le composé **24** avait une CMI de 5 mg / ml sur la bactérie gram-positive alors que le composé **27** avait une CMI de 1,25 mg / ml sur la bactérie gram-négative.

Cependant, les composés **26** et **25** ont montré une activité inhibitrice significative avec une CMI de (1,25 ; 5 mg / ml) sur la bactérie gram-positives et une CMI de (2,5 ; 1,25 mg / ml) sur la bactérie gram négative.

Les autres composées testés n'ont montré aucun effet antibactérien contre les souches testées. En fait, les bactéries à Gram positif se sont généralement révélées plus sensibles que les bactéries à Gram négatif, dont la résistance est attribuée aux structures de leur paroi cellulaire. La membrane externe des bactéries Gram-négatives contient principalement des molécules de lipopolysaccharides et forme une barrière hydrophile conférant une protection contre les effets des composés hautement hydrophobes⁵³.

VII. Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons présenté la synthèse de nouveaux hétérocycles à partir de la 3,6-di (pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tétrazine elle-même synthétisé et on a décrit la préparation d'une série de composés alcyne en utilisant des réactions d'alkylation (N-alkylation et O-alkylation).

Ces nouveaux hétérocycles dérivés de la 3,6-di (pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tétrazine ont été synthétisés via la cycloaddition thermique de Diels-Alder à demande d'électrons inverse. Ils ont été obtenus avec des rendements chimiques satisfaisants et ont été identifiés et caractérisés par les méthodes spectroscopiques de RMN ^1H , ^{13}C , IR, RX et SM.

Puis nous avons fait une étude d'inhibition de la corrosion de l'acier doux par quelques dérivés synthétisés de la 3,6-di (pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tétrazine en milieu acide chlorhydrique 1M à l'aide des technique gravimétriques, stationnaires et transitoires. Les mesures électrochimiques à l'état d'équilibre ont montré que les inhibiteurs (**24**, **26** et **27**) étudiés agissent comme des inhibiteurs mixtes mais principalement des inhibiteurs cathodiques pour la corrosion de l'acier doux dans des solutions de HCl 1,0 M, l'adsorption des composés (**24**, **26** et **27**) sur la surface de l'acier doux dans des solutions de HCl 1,0 M obéit au modèle d'isotherme d'adsorption de Langmuir et les résultats théoriques des paramètres DFT ont été comparés aux résultats expérimentaux et il a été constaté qu'il existe un bon accord entre eux.

Enfin, quelques dérivés de la 3,6-di (pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tétrazin ont été testés pour leur activité antimicrobienne. le composé **2** a montré un effet inhibiteur prometteur contre la bactérie Gram-positives testée et *Candida albicans*. Cependant le composé **31** a montré un effet inhibiteur contre la bactérie Gram-négatives .

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les manipulations en milieu anhydre sont effectuées dans de la verrerie séchée à l'étuve, avec des solvants anhydres.

Les analyses RMN ont été effectuées, au Centre Universitaire Régional d'Interface de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès, et au Centre des Analyses à l'Université de Valencia Espagne, dans un appareil de type BRUKER AC-300 qui a été utilisé pour enregistrer les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H RMN et RMN ^{13}C . Les spectres des protons ont été effectués à une fréquence de 300 MHz et ceux des carbones, à 75 MHz. La calibration des déplacements chimiques des protons et des carbones se réfèrent aux chloroforme deutéré (^1H , 7,26 ppm; ^{13}C , 76,61- 77,47 ppm) et diméthylsulfoxyde deutéré (^1H , 2,54 ppm; ^{13}C , 44.54 ppm).

Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz (Hz). Les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm). Le CDCl_3 , et le DMSO-d_6 sont utilisés comme solvants. Clé : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), m (multiplet).

Les spectres de masse en électrobulisation ou électro spray (ESI) et en ionisation chimique (IC) ont été effectués sur un GC/MS de type THERMOFISHER au centre des analyses de l'université de Valencia, Espagne.

Les points de fusion sont mesurés sur un banc de Köfler et ne sont pas corrigés.

Pour les chromatographies sur couche mince effectuées durant les synthèses on a utilisé des plaques commerciales en aluminium recouvertes de gel de silice Kieselgel 60F254 (Merck). Les plaques ont été révélées, sous lumière ultraviolette à 254 nm.

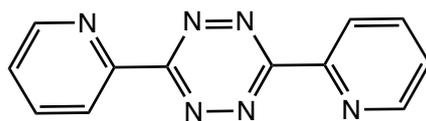
Les produits ont été purifiés par chromatographie au moyen de colonnes de verre contenant du gel de silice 60 (Merck 230-400 mesh), avec des solvants de qualité ACS tels qu'obtenus du fournisseur.

L'évaporation des solvants durant les synthèses s'est effectuée sur un évaporateur rotatif sous pression réduite.

I. Préparation de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine 2:

Mode opératoire :

Dans un ballon on met 15,0 g (144 mmol) de 2-cyanopyridine et 19,3 g (60,3 mmol) de l'hydrazine a été chauffé au reflux pendant 6 heures dans 100 ml d'éthanol. Le mélange est refroidit à température ambiante, le précipité orange formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol. Le précipité orange obtenu est séché sous vide et dissout dans 70 ml d'acide acétique. Après on a ajouté l'acide nitrique concentré (12 ml) goutte à goutte avec refroidissement. La solution est agitée à température ambiante pendant 2 heures. Ensuite, on a ajouté 100 ml d'eau et le mélange a été rendu alcalin par addition d'hydrogénocarbonate de sodium en excès. On a agité la solution pendant une nuit à la température ambiante, puis on a filtré. Le précipité violet obtenu a été filtré est lavée avec de l'eau. Le composé obtenu est séché par dessiccateur en présence du P₂O₅.



3,6-di(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tétrazine

2

Formule chimique :	C ₁₂ H ₈ N ₆
Masse Molaire :	236g/mol
Aspect :	Solide rose brun
Rendement :	90%
Rapport frontal:	0,43cm(Acétate/quelque gouttes de Méthanol)
point de fusion :	230°C

IR: ν (cm⁻¹): 1573 (C=C aromatique) ; 3051,65 (C-H aromatique).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,58 (dd, 1H, J₃= 6,6 Hz, J₄= 4,8 Hz); 8,01 ppm (td, 1H, J₃= 1,5 Hz, J₄= 0,3 Hz); 8,75 ppm (d, 1H, J= 7,3 Hz); 8,98 ppm (dd, 1H, J₃= 1,6 Hz, J₄= 0,8 Hz).

RMN ¹³ C (CDCl₃) δ (ppm) : 124,50; 126,54; 137,44; 151,03 (CH_{ar}), 150,13; 163,87 (C_{ar}).

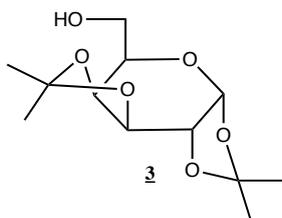
II. Préparation de dipolarophiles :

1. Protection des sucres : galactose, glucose et fructose :

Mode opératoire :

Dans un ballon de 500 ml, on met 7g (38,88 mmoles) de sucre, 150 ml d'acétone anhydre, 2ml d'acide sulfurique concentré, le mélange est porté sous l'agitation magnétique à température ambiante. Après 24 heures on élimine le reste de sucre qui n'a pas réagi par filtration, puis le filtrat est neutralisé par l'hydrogénocarbonate de sodium. Après filtration et évaporation, une extraction par le dichlorométhane est réalisée. Le séchage de la phase organique sur sulfate de sodium et suivi d'évaporation sous pression réduite. Le brut réactionnel du galactose a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'hexane/acétate d'éthyle (6/1). Tandis que les brutes réactionnelles du fructose et glucose ont été purifiées par recristallisation dans un mélange dichlorométhane / hexane.

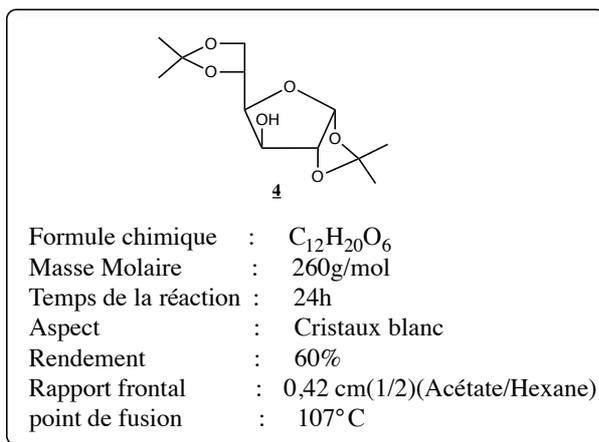
1.1. 1,2 :3,4-di-O- isopropylidène- α -D-galactopyranoside 3 :



Formule chimique	: C ₁₂ H ₂₀ O ₆
Masse Molaire	: 260g/mol
Temps de la réaction	: 24h
Aspect	: Huile
Rendement	: 76%
Rapport frontal	: 0,5 cm(1/2)(Acétate/Hexane)

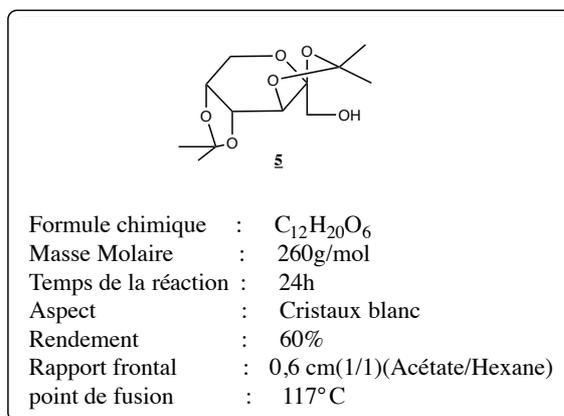
RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 1.23, 1.31, 1.43, 1.51 (4s, 12H, 4CH₃); 2.61 (s, 1H, OH); 3.7-4.3 (m, 5H, 3CHO et CH₂-O); 4.6 (dd, 1H, CHO, J= 2.4 Hz, J= 2.4 Hz); 5.54 (d, 1H, CHO, J= 2.4Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃; 75Hz): 24.27 (CH₃); 24.91 (CH₃); 25.89 (CH₃); 25.98 (CH₃); 62.79 (CH₂-OH); 68.16 (CHO); 70.51(CHO); 70.68 (CHO); 71.46 (CHO); 96.25(CHO); 108.65-109.4 (2C).

1.2. 2,3 :4,5- di- O- isopropylidène-β-D-fructopyranoside 4 :

RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 1.31, 1.36, 1.44, 1.49 (4s, 12H, 4CH₃); 2,88 (s, 1H, OH); 3,97- 4,18 (m, 3H, 3CHO); 4,35 (m, 2H, CH₂-O); 4,52 (d, 1H, CHO, J=3,63 Hz); 5,93 (d, 1H, CHO, J= 3,62 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃; 75Hz): 25,14 (CH₃); 26,16 (CH₃); 26,77 (CH₃); 26,82 (CH₃); 67,61 (CH₂- O); 73,27 (CHO); 74,99 (CHO) ; 81,15 (CHO) ; 85,09 (CHO) ; 105,24 (CHO) ; 109.62-111.81 (2C).

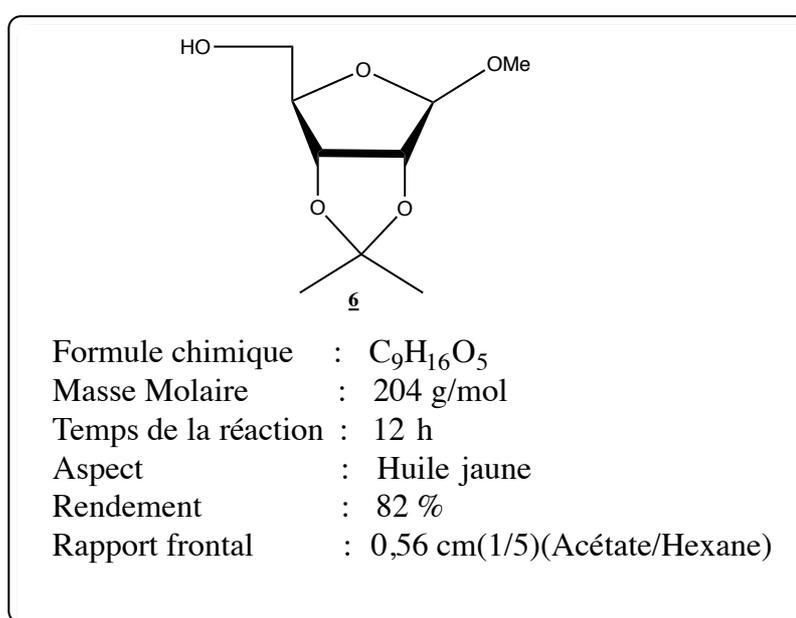
1.3. 2,3 :4,5- di- O- isopropylidène-β-D-fructopyranoside 5 :

RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz) : 1.34, 1.42, 1.45, 1.56 (4s, 12H, 4CH₃); 2.2 (1s, 1H, OH); 3.56-3.61 (m, 2H, CH₂-OH); 3.67 (dd, 1H, CH₂-O, J=13.9Hz, J=3,7Hz); 3.98 (dd, 1H, CH₂-O, J= 13.9Hz , J= 2.5Hz); 4.15 (d, 1H, CHO, J= 7,7Hz); 4.29 (d, 1H, CHO, J= 7,8Hz); 4.42 (dd, 1H, CHO, J= 7,6Hz, J = 2,5Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃; 75Hz) : 25.87 (CH₃); 26.37 (CH₃); 26.41 (CH₃); 27.86 (CH₃); 60.67 (CH₂- OH); 70.33 (CH₂-O); 72.24 (CHO); 73.29 (CHO); 76.64 (CHO); 108.49-109.36 (2C); 111.81 (CHO).

1.4. 1-O-méthyl-2,3-O-isopropylidène-(D)-ribofuranoside 6:

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 30 ml de méthanol anhydre, on barbote par l'acide chlorhydrique sous forme gazeuse à 0°C jusqu'à saturation du méthanol. Puis on ajoute 5g de (D)-ribose, 12.5 ml de 2,2- diméthoxy-propane et 90 ml d'acétone anhydre, le mélange réactionnel est soumis à une agitation magnétique de 12 heures à température ambiante. Après neutralisation par la soude et élimination des solvants par le rotavapeur, le produit est extrait par le dichlorométhane et la phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel du ribose a été purifié par chromatographique sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'hexane/acétate d'éthyle (5/1).



RMN ¹H (CDCl₃, 300Hz): 5.06 (s, 1 H, CH_{anomérique}), 4.84 (d, J = 5.91 Hz, 1 H, CHO), 4.61 (d, J = 5.94 Hz, 1H, CHO), 4.46 (t, J = 5.35 Hz, 1 H, CHO), 3.70 (qd, J = 3.39 Hz, J = 14.28 Hz, 2 H, CH₂OH), 3.45 (s, 3 H, OCH₃), 1.47 (s, 3 H, CH₃), 1.30 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75Hz): 25.9 (2 CH₃), 54.7 (O CH₃), 62.3 (CH₂OH), 80.4 (CHO), 81.01 (CHO), 82.1 (CHO), 108.4 (CHO), 111.3 (Cq).

2. O-alkylation :

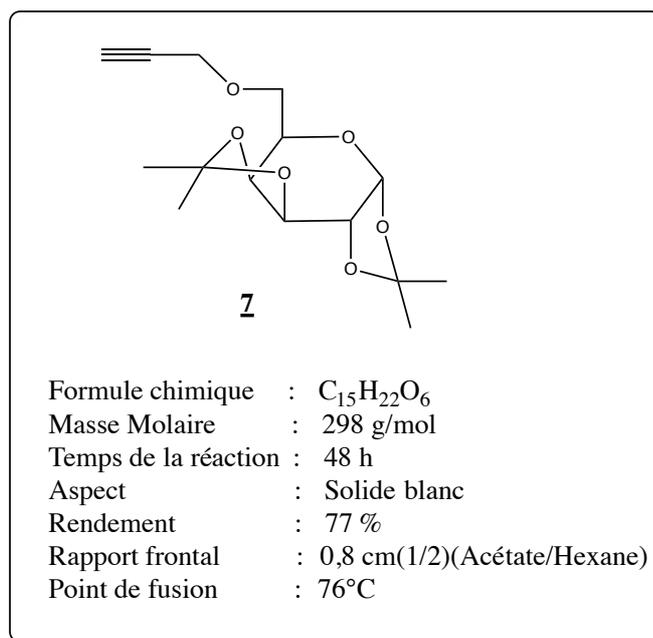
2.1. O-alkylation par le bromure de propargyle :

Mode opératoire :

A une solution de sucre protégé (1mmoles) dans le tétrahydrofurane on ajoute (2 mmoles) de NaH, (0,04mmole) d'éther 18-couronne-6 et (1,5mmoles) du bromure de propargyle. Le

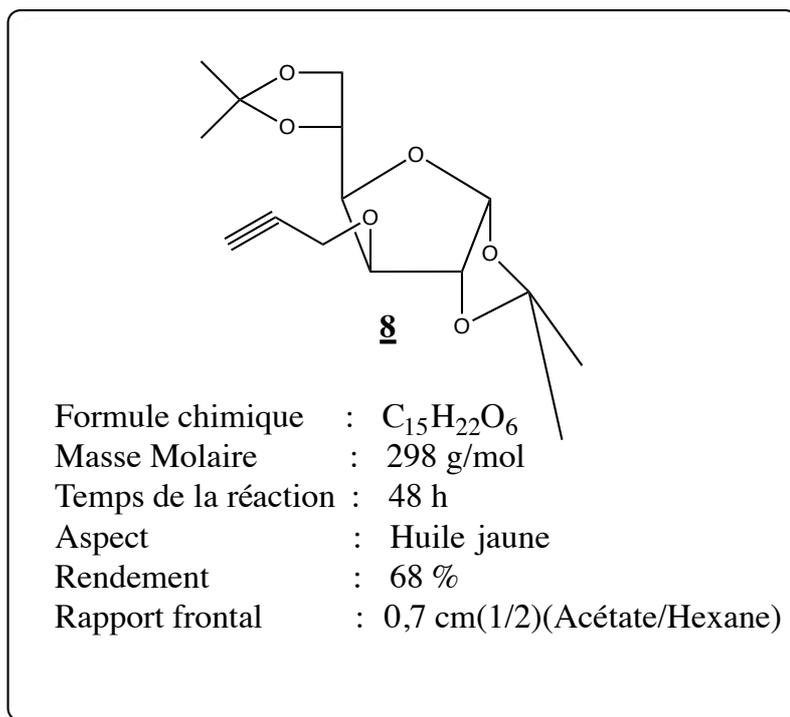
mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 48h, la réaction est suivie par CCM. Après on évapore le solvant, puis on fait l'extraction liquide-liquide par le dichlorométhane. La phase organique est séchée, après évaporation au rotavap, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant l'hexane/acétate d'éthyle comme éluant (5/1).

2.1.1. 6-O-propargyl-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranoside 7 :



RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 1.34, 1.35, 1.46, 1.55 (4s, 12H, 4CH₃); 2.44 (t, 1H, CH_{propargyle}, J= 2,3Hz); 3.96 (m, 1H, CHO); 4.04-4.13 (m, 3H, CHO + CH₂-O_{sucré}); 4.22- 4,6 (m, 3H, CHO + CH₂- O_{propargyle}); 4.61(dd, 1H, CHO, J= 3.69 Hz, J=2.41Hz); 5.85 (d, 1H, CHO, J= 5.03 Hz).

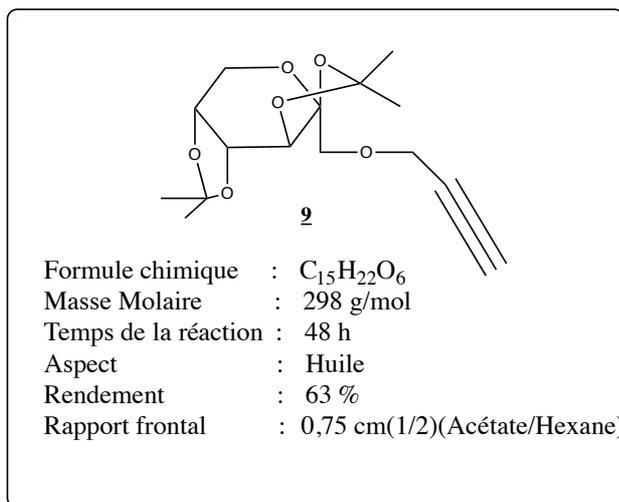
RMN ¹³C (CDCl₃; 75Hz): 25.35 (CH₃); 26.22 (CH₃); 26.8 (CH₃); 26.91(CH₃); 58.07 (CH₂-O_{propargyle}); 67.15 (CH₂-O_{sucré}); 72.5 (CHO); 74.96 (CH_{propargyle}); 79.25 (C_{propargyle}); 80.98 (CHO); 81.51 (CHO); 82.8 (CHO); 105.19 (CHO); 108.98-111.85 (2C).

2.1.2. 3-O-propargyl-1,2 :5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranoside **8** :

RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 1.29, 1.33, 1.4, 1.48 (4s, 12H, 4CH₃); 2.48 (t, 1H, CH_{propargyle}, J= 2,38Hz); 3.96 (m, 1H, CHO); 4.04-4.13 (m, 3H, CHO+CH₂sucre); 4.22-4.60 (m, 3H, CHO+CH₂-propargyle); 4.61 (dd, 1H, CHO, J= 3.69Hz, J₄=2.41Hz); 5.85 (d, 1H, CHO, J= 3.67Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃; 75Hz): 25.35 (CH₃); 26.22 (CH₃); 26.8 (CH₃); 26.91 (CH₃); 58.07 (CH₂-propargyle); 67.15 (CH₂sucre); 72.5 (CHO); 74.96 (CH_{propargyle}); 79.25 (C_{propargyle}); 80.98 (CHO); 81.51 (CHO); 82.8 (CHO); 105.19 (CHO); 108.98-111.85 (2C).

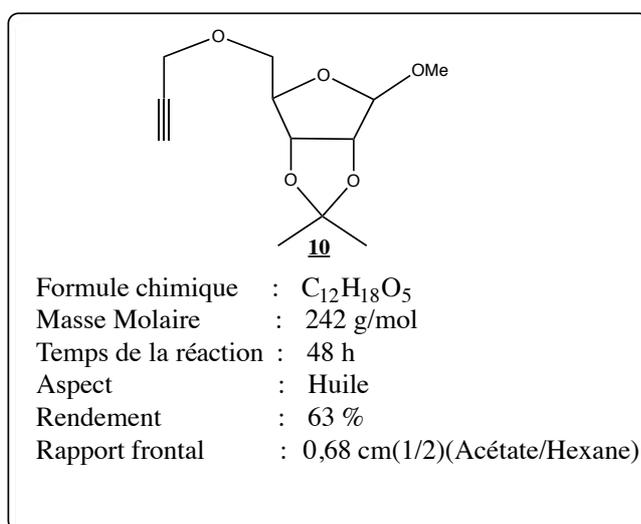
2.1.3. 1-O-propargyl-2,3 :4,5-di-O-isopropylidène- α -D-fructopyranoside **9** :



RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 1.3, 1.38, 1.44, 1.5 (4s, 12H, 4CH₃); 2.4 (t, 1H, CHpropargyle, J= 2,1Hz); 3.63 (2d, 2H, CH₂-O_{propargyle}, J=12Hz); 3.68 (dd, 1H, CH₂-O_{sucree}, J= 13.92, J=0.65Hz); 3.89 (dd, 1H, CH₂-O_{sucree}, J= 13.95Hz, J=2.84Hz); 4.21 (d, 2H, O-CH₂-propargyle, J= 2.39Hz); 4.25 (d, 1H, CHO, J= 2.57 Hz); 4.32 (d, 1H, CHO, J= 2.58 Hz); 4.54 (s, 1H, CHO, J= 8.93Hz, J= 2.57Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃; 75Hz): 24.01 (CH₃); 25.18 (CH₃); 25.81(CH₃); 26.49 (CH₃); 58.96 (CH₂- O_{sucree}); 60.96 (O-CH₂-propargyle); 70.11 (CHO); 70.18 (CHO); 70.89 (CHO); 71.03 (CH₂-O_{propargyle}); 74.59 (C_{propargyle}); 79.33 (CH_{propargyle}); 102.49 (C-O); 108.51-108.89 (2C).

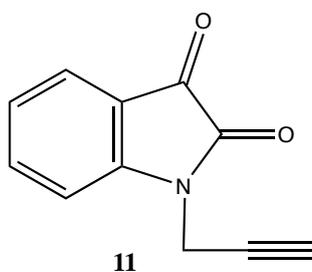
2.1.4. 4-methoxy-2,2-diméthyl-6-((prop-2-yn-1-yloxy)méthyl)tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol **10** :



3. N-alkylation :

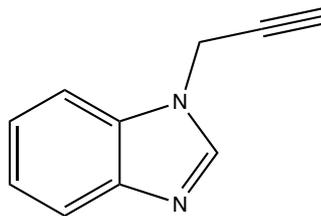
Dans un ballon on met 20 ml de diméthylformamide, on ajoute 12 mmole d'hétérocycle azoté (l'isatine, le benzimidazole, l'imidazole ou la morpholine), 1,5 eq de carbonate de potassium et 0,1 eq de bromure de tétra-n-butylammonium, on laisse agiter pendant 10 min. Puis on ajoute 1,2 eq de bromure de propargyle, le mélange est abandonné sous agitation pendant 48 h. Une fois la réaction est terminée on évapore le solvant, et le résidu est extrait par le dichlorométhane ou l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange hexane et acétate d'éthyle comme éluant (1/2).

3.1. 1-(prop-2-yn-1-yl)isatin 11 :



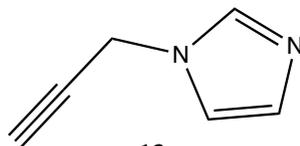
Formule chimique	: C ₁₁ H ₇ NO ₂
Masse Molaire	: 185 g/mol
Temps de la réaction	: 48 h
Aspect	: Cristaux orange
Rendement	: 92%
Rapport frontal	: 0,63 cm(1/2)(Acétate/Hexane)
Point de fusion	: 110-114°C

RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 2.32 (s, 1H, CH_{propargyle}); 3.03 (s, 2H, CH₂-N); 7.82-8.38 (m, 4H, CH_{ar}).

3.2. 1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzimidazole 12 :**12**

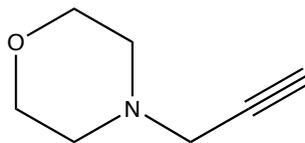
Formule chimique	: C ₁₀ H ₈ N ₂
Masse Molaire	: 156 g/mol
Temps de la réaction	: 48 h
Aspect	: Huile
Rendement	: 60%
Rapport frontal	: 0,2 cm(Acétate d'éthyle)

RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 2.10 (s, 1H, CH_{propargyle}); 4.90 (s, 2H, CH₂-N); 7.30-8.10 (m, 5H, CH_{ar}+ CH_{benzimidazole}).

3.3. 1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-imidazole 13 :**13**

Formule chimique	: C ₆ H ₆ N ₂
Masse Molaire	: 106 g/mol
Temps de la réaction	: 48 h
Aspect	: Huile
Rendement	: 55%
Rapport frontal	: 0,46 cm(3/1)(Acétate/Hexane)

RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 2.50 (s, 1H, CH_{propargyle}); 4.70 (s, 2H, CH₂-N); 6.95 (s, 1H, CH_{imidazole}); 7.00 (s, 1H, CH_{imidazole}); 7.50 (s, 1H, CH_{imidazole}).

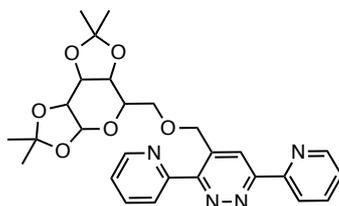
3.4. 4-(prop-2-yn-1-yl)morpholine 14 :**14**

Formule chimique	: C ₇ H ₁₁ NO
Masse Molaire	: 125 g/mol
Temps de la réaction	: 48 h
Aspect	: Huile BRU
Rendement	: 89%
Rapport frontal	: 0,53 cm(2/1)(Acétate/Hexane)

RMN ¹H (CDCl₃; 300Hz): 4.37 (s, 2H, CH₂-N); 3.27-3.63(m, 4H); 7.70-7.98 (m, 5H).

III. Préparation de nouveaux hétérocycles dérivés la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine :

Dans un ballon on dissout 4 mmole de la 3,6-bis (2-Pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine dans 20 ml de toluène, puis on ajoute 1 équivalent d'alcyne approprié et on laisse le mélange réactionnel à reflux du toluène et sous agitation, les réactions ont été suivies par CCM. Une fois les réactions sont terminées, on évapore le solvant. Les produits sont obtenus pur après chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant l'hexane/acétate d'éthyle comme éluant (1/5).

1. 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(galactosylméthyle)pyridazine 20 :**20**

Formule chimique	: C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₆
Masse Molaire	: 506g/mol
Temps de la réaction	: 24h
Aspect	: Cristaux blanc
Rendement	: 90%
Rapport frontal:	0,5cm(2/1)(Acétate/Hexane
point de fusion	: 130°C

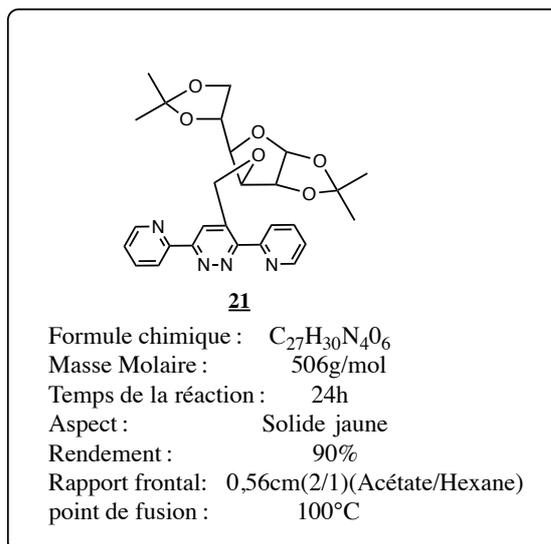
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1.28, 1.28, 1.38, 1.51 (4s, 12H, 4 CH_3); 3.72-3.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4.08-4.60 (m, 4H, CH) ; 5.11-5.12 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 5.49-5.51 (d, 1H, CH); 7.30-7,36 (m, 2H, CH_{ar}); 7.81-7,87 ppm (m, 2H, CH_{ar}); 8.35-8.38 ppm (1H, dd, CH_{ar}); 8.63-8,70 ppm (m, 3H, CH_{ar}); 8.91 ppm (d, 1H, CH_{ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 24.37, 24.94, 25.91, 26.01(4 CH_3); 69.47; 69.86; (2 $\text{CH}_2\text{-O}$); 66.55; 70.59; 70.99; 71.09; 96.29 (5CH); 121.74; 123.13;123.73; 124.26; 124.54; 136.82; 137.01; 148.36; 149.43 (CH_{ar}); 108.59; 109.26; 13.74; 153.71; 155.75; 156.26; 157.71 (C_{ar}).

SM (FAB+): $m/z = 507.22$ [MH] $^+$

IR : ν (cm-1) : 1570 (C=C aromatique) ; 1168 (C-O-C)

2. 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(glucosylméthyle)pyridazine **21** :

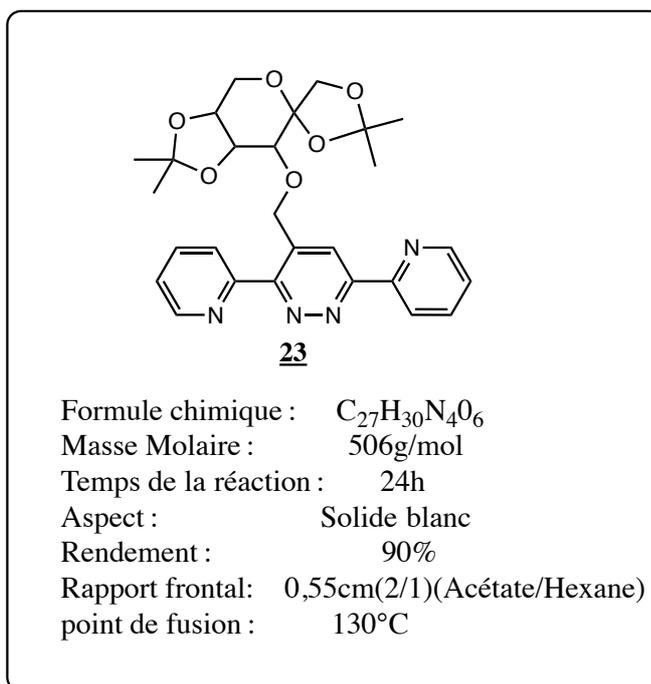


RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1.21, 1.25, 1.33, 1.45 (4s, 12H, 4 CH_3);4.09-4.17 (m, 2H, CH_2); 3.99-4.63 (m, 4H, CH); 5.11-5.32 (m, 2H, CH_2); 5.91-5.92 (d, 1H, CH); 7.30-7,33 (m, 2H, CH_{ar}); 7.80-7,83 ppm (m, 2H, CH_{ar}); 8.39 ppm (dd, 1H, CH_{ar}); 8.63-8,68 ppm (m, 3H, CH_{ar}); 8.81 ppm (d, 1H, CH_{ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 25.05, 26.23, 26.71, 26.80 (4 CH_3); 67.28;68.70; (2 CH_2); 72.48; 81.32 ; 82,29; 82.85; 105.29 (5CH); 121.63; 122.91; 123.80; 124.25; 124.60; 138.85; 136.95; 148.35; 149.54 (CH_{ar}); 108.95; 111.77; 138.95; 153.51; 155.67; 155.87; 157.76 (C_{ar}).

SM (FAB+): $m/z = 507.22$ [MH] $^+$

IR : ν (cm-1) : 1573 (C=C aromatique) ;1471 (N=N) ; 1092 (C-N).

3. 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(fructosylméthyle)pyridazine 22 :

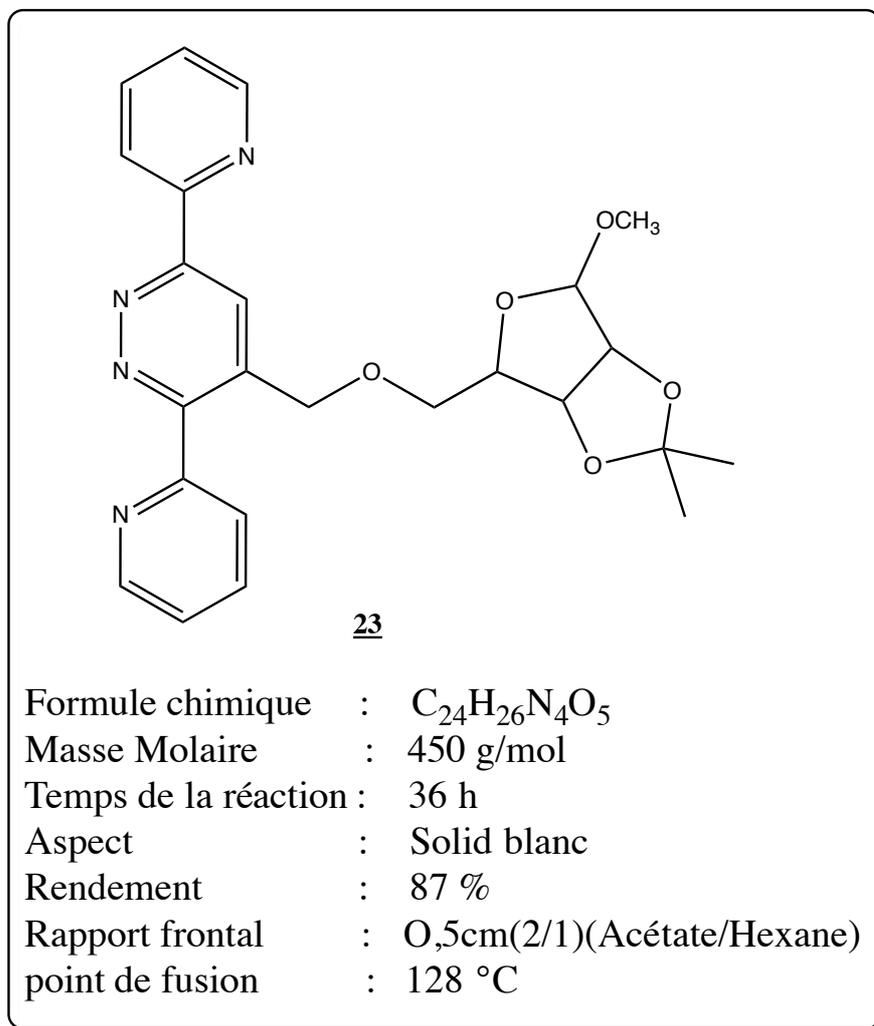
RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.30, 1.40, 1.47, 1.54 (4s, 12H, 4CH₃); 3.69-3.94 (m;2H, CH₂); 3.75-4.62 (m, 5H, CH); 5.19-5.23 (m, 2H, CH₂); 7.33-7,38 (2H ar , m); 7.84-7,88 ppm (2H ar, m); 8.40 ppm (1H ar m); 8.69-8,73 ppm(3H ar, m); 9.01 ppm (d, 1H ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : 24.02, 25.43, 25.85, 26.60 (4CH₃); 61.12;70.25; 72.26 (3CH₂); 70.01; 70.15 ; 71,01 (3CH); 102.51, 108.78; 108.93; 139.46; 153.64; 155.76; 156.19; 157.78 (2Ct); 121.60; 123.19; 123.78; 124.24; 124.54; 136.83; 136.94; 148.44; 149.55 (2Cq).

SM (FAB+): $m/z = 507.22$ [MH]⁺

IR : ν (cm⁻¹) : 1570 (C=C aromatique) ; 1253 (C-O-C)

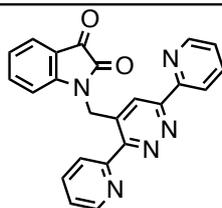
4. 4-methoxy - 2,2- diméthyl - 6- ((prop-2-yn -1-yloxy) méthyl) tetrahydrofuro [3,4-d][1,3]dioxole **23** :



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1.31, 1.48, 3.30 (3s, 9H, 3CH₃); 3.63-3.70 (m, 2H, CH₂); 4.45-4.75 (m, 3H, CH); 4,96 (s, 1H, CH); 5.14 (s, 2H, CH₂); 7.38-7,42 (m, 2H, CH_{ar}); 7.87-7,93 ppm (m, 2H, CH_{ar}); 8.42 ppm (d, 1H, CH_{ar}); 8.69-8,73 ppm(m, 3H, CH_{ar}); 8.90 ppm (s, 1H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 25.07, 27.24, 54.15 (3CH₃); 69.63; 72.08 (2CH₂); 82.13; 84.87; 85.18; 106.51; 121.71; 122.95; 123.82; 124.33; 124.63; 136.91; 137.04; 148.38; 149.55(CH_{ar}); 112.34; 139.46; 153.62; 155.80; 156.10; 157.80(C_{ar}).

SM (FAB+): m/z = 451.19 [MH]⁺

5. 1-((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthyl)indoline-2,3-dione **24** :**24**

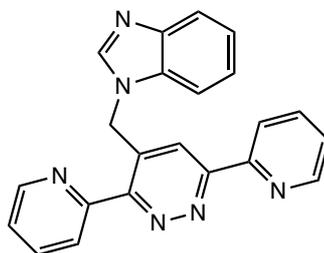
Formule chimique : $C_{23}H_{15}N_5O_2$
 Masse Molaire : 393 g/mol
 Temps de la réaction : 60h
 Aspect : Solide orange
 Rendement : 86%
 Rapport frontal: 0,57cm(8/1)(Acétate/Hexane)
 point de fusion : 270°C

RMN 1H δ ($CDCl_3$) (ppm) : 5,66 ppm (s, 2H); 6,81 ppm (d, 1H, J= 8 Hz); 7,16 ppm (t, 1H, J= 7,5 Hz) ; 7,38 ppm (dd, 1H, J3=7,4, J4=4,9 Hz); 7,45-7,54 ppm (m, 2H) ; 7,7 ppm (d, 1H, J= 7,4 Hz) ; 7,89 ppm td, 1H, J3= 7,7 Hz, J4= 1 Hz); 8 ppm (td, 1H, J3= 7,7 Hz, J4= 1 Hz) ; 8,48 ppm (s, 1H); 8,5 ppm (d, 1H, J= 9,6 Hz); 8,63 ppm (dd, 1H, J3= 4,8 Hz, J4= 0,7 Hz); 8,73 ppm (d, 1H, J= 4,9 Hz); 8,76 ppm (dd, 1H, J3= 4,7 Hz, J4= 0,7 Hz).

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$) (ppm) : 41,82 (CH_2-N), 110,94; 121,75; 122,75; 122,48; 124,27; 124,87; 124,92; 125,69; 137,20; 137,38; 138,61; 148,48; 149,43 (CH_{ar}); 117,98; 135,45; 150,51; 152,63; 155,44; 156,81; 157,70 (C_{ar}).

SM (FAB+): m/z = 394.12 [MH]⁺

IR : ν (cm⁻¹) : 1437 (bande intense d'amide RCONR₂) ; 1600-1730 (C=C aromatique).

6. 4-((1H-benzimidazole-1-yl) méthyle)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **25** :**25**Formule chimique : $C_{22}H_{16}N_6$

Masse Molaire : 364g/mol

Temps de la réaction : 48H

Aspect : Solide maron

Rendement : 67%

Rapport frontal: 0,28cm(Acétate)

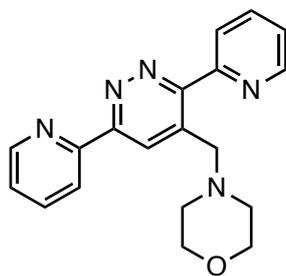
point de fusion : 149°C

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 6.08 ppm (s, 2H; CH_2); 7.20-7.49 ppm (m, 5H, CH_{ar}); 7.82-7.88 (m, 2H, CH_{ar}); 7.96-8.03 ppm (m, 2H, CH_{ar}); 8.14 ppm (s, 1H, $CH-N$); 8.46-8,80 ppm (dd, 4H, CH_{ar}).

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$) (ppm) : 46,24 (CH_2-N), 109,78; 120,62; 121,67; 122,57; 123,38; 123,45; 124,39; 124,79; 124,89; 137,06; 137,43; 143,64; 148,55; 149,59 (CH_{ar}); 133,74; 136,39; 143,81; 152,33; 155,33; 156,46; 158,13 (C_{ar}).

SM (FAB+): $m/z = 365.15 [MH]^+$

IR : ν (cm^{-1}) : 1578 (C=C aromatique) ; 1480 (C=N imine).

7. 3,6-di(pyridin-2-yl)-4-(morpholino méthyle) pyridazine 26 :26

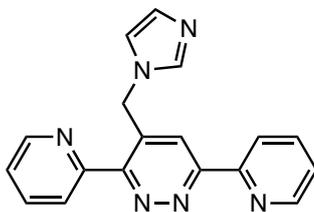
Formule chimique	: C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O
Masse Molaire	: 333g/mol
Temps de la réaction	: 48h
Aspect	: Solide blanc
Rendement	: 89%
Rapport frontal	: 0,3cm (Acétate)
point de fusion	: 140°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,46 ppm (t, 4H, J= 4,2 Hz); 3,66 ppm (t, 4H, J= 4,2 Hz); 4,10 ppm (s, 2H); 7,42 ppm (dd, 1H, J₃= 12,5, J₄= 5,2 Hz); 7,89-7,96 ppm (m, 2H) ; 8,18 ppm (d, 1H, J= 7,8 Hz) ; 8,71-8,73 ppm (m, 3H); 8,74 ppm (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 53,51 (CH₂-N); 85,85 (N-CH₂); 66,91 (CH₂-O) 121.85 ; 123.57; 124.61; 124.67; 125.10; 136.87; 137.13; 148.37; 149;56 (CH_{ar}); 153.68; 156.32; 157.69; 157.70; 158.92 (C_{ar}).

SM (FAB+): m/z = 234.16 [MH]⁺

IR : ν (cm⁻¹) : 915-1108 (éther cyclique C-O-C) ; 1578-1657 (C=C aromatique).

8. 4-((1H-imidazole-1-yl)méthyle)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 27:**27**

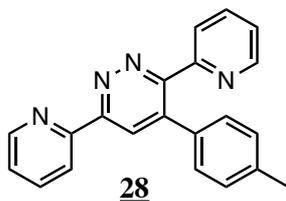
Formule chimique	: C ₁₈ H ₁₄ N ₆
Masse Molaire	: 314g/mol
Temps de la réaction	: 72%
Aspect	: Solide maron
Rendement	: 83%
Rapport frontal	: 0,4cm(8/2)(Acétate/Méthanol)
point de fusion	: 211°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 5,85 ppm (s, 2H) ; 6,99 ppm (d, 1H, J= 0,7 Hz); 7,19 ppm (d, 1H, J= 0.5 Hz); 7,4 ppm (dd, 1H, J3= 6,4 Hz, J4= 4,8 Hz); 7,47 ppm (dd, 1H, J3= 6,5 Hz, J4= 4,8 Hz) ; 7,64 ppm (s, 1H) ; 7,89 ppm (td, 1H, J3= 7,6 Hz, J4= 1 Hz) ; 8,11 ppm (s, 1H) ; 8,47 ppm (dd, 1H, J3= 8 Hz, J4= 0,8 Hz) ; 8,67-8,72 ppm (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 48,12 (CH₂-N) ; 119,55; 121,70; 123,40; 124,35; 124,77; 124,93; 130,16; 137,12; 137,35; 137,93; 148,46; 149,65 (CH_{ar}) ; 137,20; 152,73; 156,12; 158,28.; 156,32; 157,69; 158,92 (C_{ar}).

SM (FAB+): m/z = 315.13 [MH]⁺

IR : ν (cm⁻¹) :1569 (C=C aromatique) ; 1659 (C=N imine).

9. 3,6-di (pyridin-2-yl)-4-(p-tolyl)pyridazine 28 :

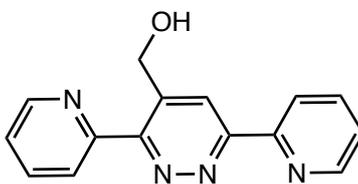
Formule chimique	: C ₂₁ H ₁₆ N ₄
Masse Molaire	: 324g/mol
Temps de la réaction	: 72h
Aspect	: Solide beige
Rendement	: 90%
Rapport frontal	: 0,61cm(9/1)(Acétate/Méthanol)
point de fusion	: 151°C

RMN ¹H δ (CDCl₃) (ppm) : 2.34 ppm (3H, s); 7.1-7,18 (4H, m); 7.26-7,3 ppm (1H, m); 7.40 ppm (1H, dd, J₃= 7.6, J₄= 4.8 Hz); 7.76-7,94 ppm (3H, m); 8.50 ppm (d, 1H, J=3,9 Hz); 8.65 ppm (1H, s); 8.75 ppm (d,1H, J= 3,3 Hz); 8.79 ppm (d, 1H, J= 7.2 Hz).

RMN ¹³C δ (CDCl₃) (ppm) : 21,24 (CH₃-Ph) ; 121,87; 123,28; 124,74; 124,91; 125,46; 128,87; 129,19; 136,50; 137,17; 149,08; 149,43 (CH_{ar}) ; 133,87; 138,48; 140,04; 153,49; 156,07; 157,69; 158,44 (C_{ar}).

SM (FAB+): m/z = 325.14 [MH]⁺

IR : ν (cm⁻¹) : 1570 (C=C aromatique) ; 2930 (CH₃-Ph)

10.3,6-di(pyridin-2-yl)-4-((hydroxy)méthyle)pyridazine 29 :**29**

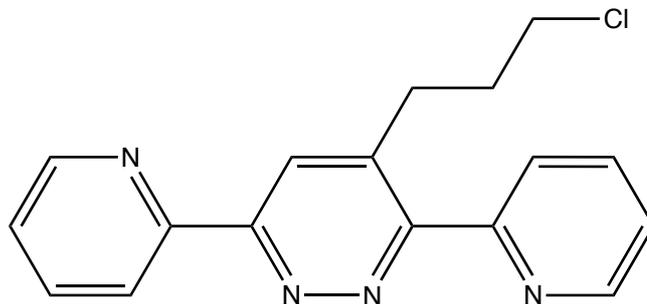
Formule chimique	:	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O
Masse Molaire	:	264g/mol
Temps de la réaction	:	36h
Aspect	:	Solide blanc
Rendement	:	92%
Rapport frontal	:	0,45cm(Acétate)
point de fusion	:	130° C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 4,75 ppm (s, 3H); 7,42 ppm (dd, 1H, J₃= 5,7 Hz, J₄= 4,8 Hz); 7,5 ppm (dd, 1H, J= 6Hz, J= 5,1 Hz); 7,9 ppm (td, 1H, J₃= 1,5 Hz, J₄= 0,9 Hz); 8,02 ppm (td, 1H, J₃= 1,5 Hz, J₄= 0,3 Hz); 8,6 ppm (d, 1H, J= 8,1 Hz); 8,62 ppm (s, 1H); 8,70-8,74 ppm (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 63,40 (CH₂-OH) ; 121,78; 124,53; 124,93; 125,06; 126,00; 137,24; 138,01; 148,08; 149,55(CH_{ar}) ; 139,89; 153,07; 155,19; 158,19 (C_{ar}).

SM (FAB+): m/z = 265.10 [MH]⁺

IR : ν (cm⁻¹) : 1573 (C=C aromatique) ; 3332 (Alcool OH).

11. 4-(3-chloropropyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 30 :**30**

Formule chimique	:	$C_{17}H_{15}ClN_4$
Masse Molaire	:	310 g/mol
Temps de la réaction	:	24h
Aspect	:	Solide mauve
Rendement	:	91%
Rapport frontal	:	0.3cm(3/1)(Acétate/Hexane)
point de fusion	:	130 °C

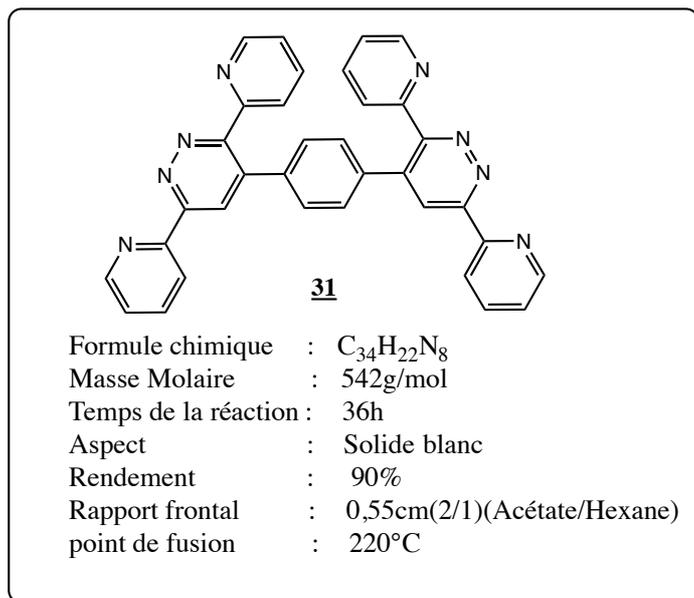
RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 2,13-2,22 ppm (m, 2H, CH_2); 3,23-3,22 ppm (td, 2H, CH_2) ; 3,53-3,29 ppm (td, 2H, CH_2); 7,4 ppm (m, 2H, CH_{ar}) ; 7,9 ppm (td, 2H, CH_{ar}) ; 8,2 ppm (d, 1H, CH_{ar}); 8,5 ppm (s, 1H, CH_{ar}); 8,70-8,75 ppm (m, 3H, CH_{ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : 30,16(CH_2-Cl) ; 32,39 ; 44,49 (2 CH_2) ; 121,75; 123,72; 124,72; 124,76; 125,94; 136,95; 137,19; 148,58; 149,43 (CH_{ar}); 141,51; 153,36; 156,05; 157,32 ; 158,83 (C_{ar}).

SM (FAB+): $m/z = 311.10 [MH]^+$

12. 4,4-((1,4-phénylène)bis(3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine) 31 :

Dans un ballon on dissous 4 mmole de la 3,6-bis (2-Pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine dans 20 ml de toluène, puis on ajoute 0,5 éq de la 1,4-diéthynylbenzen et on laisse le mélange réactionnel agiter a reflux à 190°C pendant 36h, la réaction est suivie par CCM. Une fois la réaction terminée on évapore le solvant. Le produits obtenu pur après chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant acétate d'éthyle comme éluant.

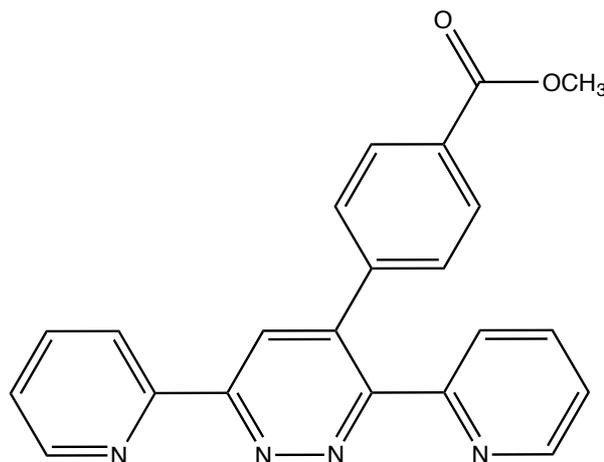


RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.25-7.47 ppm (m, 8H, CH_{ar}); 7.82-7.98 (m, 6H, CH_{ar}); 8.50-8.51 ppm (2s, 2H, CH_{ar}); 8.68-8,84 ppm (m, 6H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 121.99; 123.50; 124.85; 124.93; 125.56; 129.01; 129.02; 136.70; 137.30; 149.06; 149.49 (CH_{ar}) ; 137.22; 139.84; 153.32; 155.64; 157.76; 158.26 (C_{ar}).

SM (FAB+): m/z = 543.20 [MH]⁺

IR : ν (cm⁻¹) : 1573 (C=C aromatique) ; 1471 (C=N imine).

13.3,6-di(pyridin-2-yl)-4-((méthyl benzoate)pyridazine 32 :**32**

Formule chimique	: C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂
Masse Molaire	: 368 g/mol
Temps de la réaction	: 24h
Aspect	: Cristaux blanc
Rendement	: 87 %
Rapport frontal	: 0.4 cm(Acétate d'éthyle)
point de fusion	: 176 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 3.89 (s, 3H, O-CH₃); 7.25-7.47 ppm (m;4H; CH_{ar}); 7.82-8.02 (m, 5H, CH_{ar}); 8.36-8.38 ppm (d,1H, CH_{ar}); 8.69-8,79 ppm (m, 3H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 52.28 (CH₃-O); 121.87; 123.65; 124.81; 125.01; 125.61; 128.91; 129.62; 129.83; 136.82; 137.30; 148.97; 14.51 (CH_{ar}) ; 128.91; 139.62; 141.88; 153.04; 155.24; 157.76; 158.00; 166.62(C_{ar}) .

SM (FAB+): m/z = 369.13 [MH]⁺

Référence :

1. P. Kumar, M. Bodas, *Tetra*, (2001), 57, 9755.
2. A. Fravolini, F. Shiaffella et G. Strappaghetti, *Il Farmaco*, Ed.Sc, (1999),33-11, 855.
3. B.Helferich,E.Schimitz-Hellibrecht,*Chem.Ber.*,(1933),66,378-383.
4. C. Stagé, R. Granet, B. Verneuil, Y. Champavier, P. Krauz, *Carbohydr. Res*, (2004), 339, 1243.
5. M. Shing, G.Leung, *Tetra*, (2002), 58, 7545.
6. H. Mereyala, S. Gurralla, *Carbohydr. Res*, (1998), 307, 351.
7. D. Horton, M. Nakadate, J. Tronchet, *Carbohydr. Res.*, (1968), 7, 56.
8. Issam Gaamoussi, Ismail Fichtali, Abdeslem Ben Tama, El Mestafa El Hadrami, Donatella Armentano, Giovani De Munno, Miguel Julve, Salah-Eddine Stiriba. *Journal of Molecular Structure* 1048 (2013) 130–137
9. P. A. Levene, E. T. Stiller, *J. Biol. Chem.*, (1934), 299.
10. J. Nelson, K. L. Carraway, *J. Heterocycl. Chem.*, (1966), 3, 485
11. M.Bessode, J. Shamsazar, K. Antonics, *Comm. Synthesis*, 1988, 560.
12. C.D. Edlin, D. Parker, *Tetrahedron Lett.* (1998), 39, 2797–2800.
13. Khabnadideh, S.; Rezaei, Z.; Khalafi-Nezhad, A.; Bahrinajafi, R.; Mohamadi, R.; Farrokhrooz, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2003), 13, 2863-2865.
14. Markosyan.A. J, Baghdasaryan .G. A; Oganesyanyan. G. P; Attaryan.A. O and Asratyan. G. V. *J. général. Chem.* (2011). 82. 345.
15. Matesic, L.; Locke, J.M.; Bremner, J. B.; Pyne, S. G.; Skropeta, D.; Ranson, M.; Vine, K. L. *Bioorg. Med. Chem.* (2008), 16, 3118–3124.
16. Z. Wang, H. Zeng, C.-J. Li, *Org. Lett.*, (2019), 21, 2302-2306.
17. Baxter, P. N. W.; Lehn, J.-M.; Kneisel, B. O.; Fenske, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* (1997), 36, 1978-1981.
18. Weissbuch, I.; Baxter, P. N. W.; Kuzmenko, I.; Cohen, H.; Cohen, S.; Kjaer, K.; Howes, P. B.; Als-Nielsen, J.; Lehn, J.-M.; Leiserowitz, L.; Lahav, M. *Chem. Eur. J.* (2000), 6, 725-734.
19. A.Khadiri R.Saddikb K.Bekkouche A.Aouniti B.Hammouti N.Benchat M.Bouachrine R.Solmaz *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, (2016), 58, 552-564
20. P.B. Raja, M.G. Sethuraman, *Mater. Lett.* (2008), 62, 113.
21. H. Elmsellem, H. Nacer, F. Halaimia, A. Aouniti, I. Lakehal, A. Chetouani, B. Hammouti, *Int. J. Electrochem. Sci.* (2014), 9, 5328-5351.
22. M. Lebrini, F. Robert, C. Roos, *Int. J. Electrochem. Sci.* (2011), 6, 847.

23. X. Li, S. Deng, H. Fu, X. Xie, *Corros. Sci.* (2014), 78, 29.
24. H. Elmsellem, T. Harit, A. Aouniti, F. Malek , A. Riahi, A. Chetouani, B. Hammouti, *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces.* (2015), 51, 873.
25. H. Elmsellem, T. Harit, A. Aouniti, F. Malek, A. Riahi, A. Chetouani, B. Hammouti, *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces.* 51 (2015) 873–884.
26. I. Chakib, H. Elmsellem, Sebbar N. K., Lahmidi S., Nadeem A., Essassi E. M., Ouzidan Y., Abdel-Rahman I., Bentiss F., B. Hammouti., *J. Mater. Environ. Sci.*, (2016), 7, 1866-1881.
27. H. Elmsellem , H.Nacer, F.Halaimia, A.Aouniti, I.Lakehal, A.Chetouani, *Int. J. Electrochem. Sci.*, (2014),9, 5328-5351.
28. Z.Tribak, Y.Kandri Rodi, H. Elmsellem, I. Abdel-Rahman, A. Haoudi, M. K. Skalli, J. *Mater. Environ. Sci.* (2017), 8, 1116 -1127.
29. H. Elmsellem, N. Basbas, A. Chetouani, A. Aouniti, *Portugaliae. Electrochimica Acta*, (2014), 2, 77-108.
30. H. Elmsellem, K. Karrouchi, *Der PharmaChemica*, 7 (2015) 237-245.
31. H. Elmsellem , M. H. Youssouf, A. Aouniti, *Russian, Journal of Applied Chemistry.* (2014), 8, 744–753.
32. H. Elmsellem, A. Aouniti, Youssoufi, H. Bendaha, T. Ben hadda, A. Chetouani , Warad I., Hammouti B., *Phys. Chem. News*, (2013), 70, 84.
33. M. Ramdani, H. Elmsellem, N. Elkhiaiti, B.Haloui, A. Chetouani and B. Hammouti , *Der Pharma Chem.* (2015), 7, 67-76.
34. R.Chadli, Elazouzi M., Khelladi I., Elhourri A.M., H. Elmsellem, Aouniti A., Kajima Mulengi J., Hammouti B., *Portugaliae Electrochimica Acta.* (2017), 35, 65-80.
35. M. Y.Hjouji, M.Djedid, H. Elmsellem, Kandri Rodi Y., Benalia M., Steli H., Ouzidan Y., Ouazzani Chahdi F., Essassi E. M., Hammouti B., *Der Pharma Chemica.* (2016), 8, 85-95.
36. A. Elyoussfi, A. Dafali, H. Elmsellem, H. Steli, Y. Bouzian Y, *J. Mater. Environ. Sci.* (2016), 7, 3344-3352.
37. R. G. Pearson, *Journal of the American Chemical Society*, (1988), 110, 7684–7690.
38. Z.E.Adnani, M.Mchari, M.Sfaira, M. Benzakour, A.T.Benjelloun, and M. E. Touhami, *Corrosion Science*, (2013), 68, 223–230.
39. I. B. Obot and N. O. Obi-Egbedi, *Corrosion Science*, (2010), 52, 657–660.
40. A. Rauk, *Orbital Interaction theory of Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, NY, USA, 2nd edition, (2001).

41. R.G.Parr, L.V.Szentpaly, and S. Liu, *Journal of the American Chemical Society*, (1999), 121, 1922–1924.
42. S. Kumar, D. G. Ladha, P. C. Jha, and N. K. Shah *International Journal of Corrosion* (2013), Article ID 819643, 10 pages
43. H. Ju, Z.-P. Kai, Y. Li, *Corros. Sci.* (2008), 50, 865-871.
44. Chua T., Moore C.L., Perri M.B., Donabedian S.M., Masch W., Vager D., Davis S.L., Lulek K., zimnicki B., Zervos M.J., *J. Clin. Microbiol.*, (2008), 46, 2345-2352
45. Chu D.T.W., Plattner J.J., Katz L., *J. Med. Chem.*, (1996), 3939 3853-3874.
46. Cheraiti N, Gacemi Kirane D. *Microbiol. Ind. San and Environn.* (2012). 6 (1), 18-34.
47. PETERSON EA. *Antibiot Chemother*; (1954). 4: 145-149.
48. Wilson JW, Plunkett OA. *University of California Press, Ltd.* (1970). 165-177.
49. Francisco Castillo, Daniel Hernández, Gabriel Gallegosa, Martha Mendez, Raúl Rodríguez, Alfonso Reyes, Cristóbal N. Aguilar. *Rhizoctonia solani* Kühn. *Industrial Crops and Products* (2010), 32, 324–328
50. NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*), (2003).
51. Fichtali I., Laaboudi W., El Hadrami E. M., El Aroussi F., Ben-Tama A., Benlemlih M., Stiriba S.-E., *J. Mater. Environ. Sci.*, (2016), 7, 1633-1641.
52. Bouhdid S., Abrini J., Zhiri A., Espuny M.J., Manresa A., *J. Appl. Microbiol.*, (2009), 106, 1558-1568.
53. Trombetta D., Castelli F., Sarpietro M.G., Venuti V., Cristani M., Daniele C., Antonella S., Gabriela M., Giuseppe B., Maria G., *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, (2005), 49, 2474-2478.

**Chapitre 3 : Synthèse de Nouveaux
Isoxazolines, Isoxazoles et 1,2,3-Triazoles
dérivés de la 3,6-di (pyrid-2-yl)-1,2-
pyridazine et Évaluations de leurs Activités
Biologiques**

I. Introduction :

Le chimiste organicien est de plus en plus sollicité ces dernières années puisqu'il ne lui suffit plus seulement de synthétiser et caractériser des composés, mais il lui est demandé d'aller aux applications. La synthèse des hétérocycles est très répandue dans ce sens, autant que l'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêts chimique, biologique, pharmacologique et industriel¹.

Vu l'intérêt que représentent les hétérocycles contenant le squelette isoxazoline, isoxazole ou triazole, notre recherche s'est intéressée à la synthèse et l'application de ces composés prometteurs. Dans ce chapitre nous allons décrire notre propre travail concernant la synthèse de nouveaux composés isoxazoliques, isoxazoliques et triazoliques dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl) tétrazine via la réaction de cycloaddition entre des azides et des alcynes catalysée par le Cu(I) (CuAAC) et évaluation de leurs activités biologiques.

Pour les dérivés isoxazoliques et isoxazoliques, la stratégie suivie consiste à préparer des oximes qui seront des intermédiaires d'élaboration d'oxydes de nitriles in situ et des azotures. En parallèle on va procéder à la synthèse de dipolarophiles dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl) tétrazine qui seront soumis à une réaction de cycloaddition catalysée par le Cu(I). La stratégie adoptée pour cette synthèse est résumée dans le schéma (38) suivant :

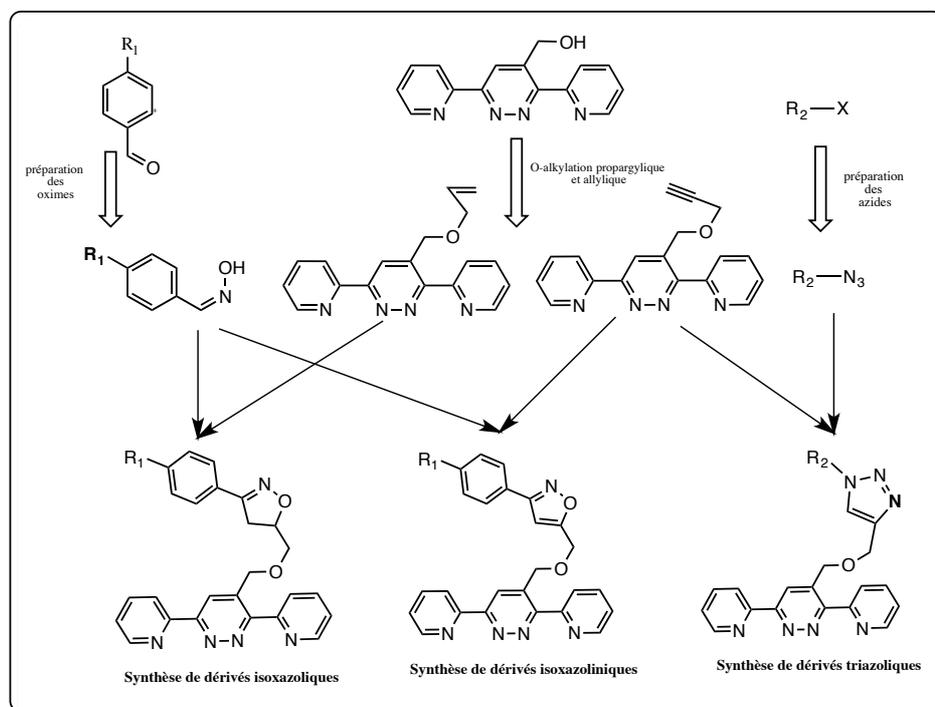


Schéma 38 : Synthèse de nouveaux isoxazolines, isoxazoles et 1,2,3-triazoles dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.

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

Nous allons faire un bref rappel sur la réaction de cycloaddition entre les azides et les oxydes de nitriles comme dipôles et les alcynes et alcènes comme dipolarophiles.

1. Dipôle azoture :

La cycloaddition 1,3-dipolaire entre un groupe azoture et un alcyne est la réaction la plus populaire qui conduit à la formation d'un cycle 1,2,3-triazole connue communément sous le nom de la réaction de Huisgen². Cette réaction conduit généralement à un mélange de deux triazoles régioisomères 1,4 et 1,5-disubstitués. Elle est relativement lente et nécessite des conditions de température élevées.

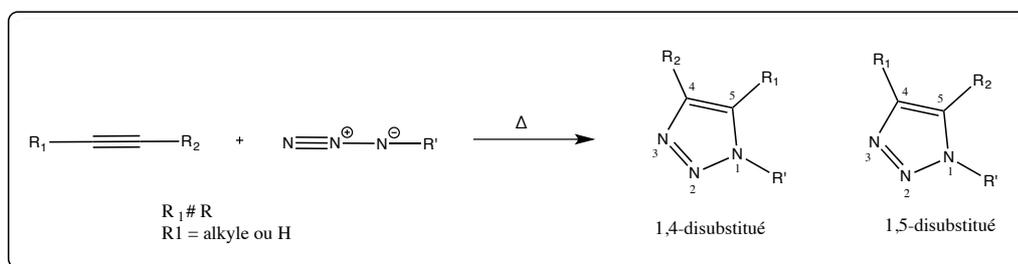


Schéma 39 : Synthèse des 1,2,3 triazoles régio-isomères par Huisgen.

Plusieurs stratégies ont été mises en œuvre pour réduire l'énergie d'activation de la réaction et pour contrôler sa régiosélectivité, Sharpless³ et Meldal⁴, ont signalé indépendamment que la catalyse par le cuivre I accélère considérablement la réaction entre l'alcyne terminal et l'azoture pour former exclusivement le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué à température ambiante avec des rendements quasi quantitatifs.

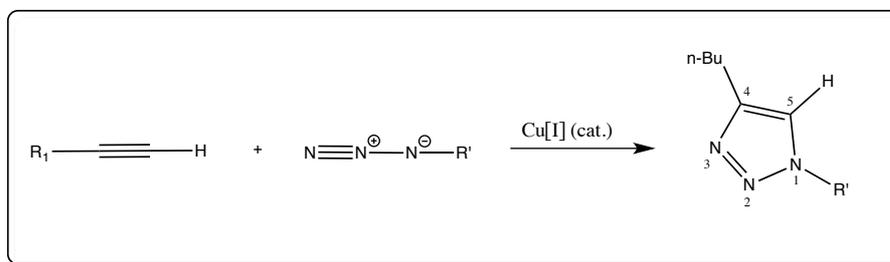


Schéma 40: Synthèse des 1,2,3 triazoles 1,4-disubstitué.

La découverte du système catalytique (CuAAC) a permis d'utiliser cette méthode dans divers domaines^{5,6,7,8,9}.

Nous donnerons ci-dessous quelques exemples de l'utilisation de cette réaction pour la synthèse de composés originaux.

En 2018 Sokolov et ses collaborateurs¹⁰ ont décrit la synthèse de nouveaux 1,2,3-triazoles par la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre des N-azidoalkylindoles et N-propargylphénothiazine substitués.

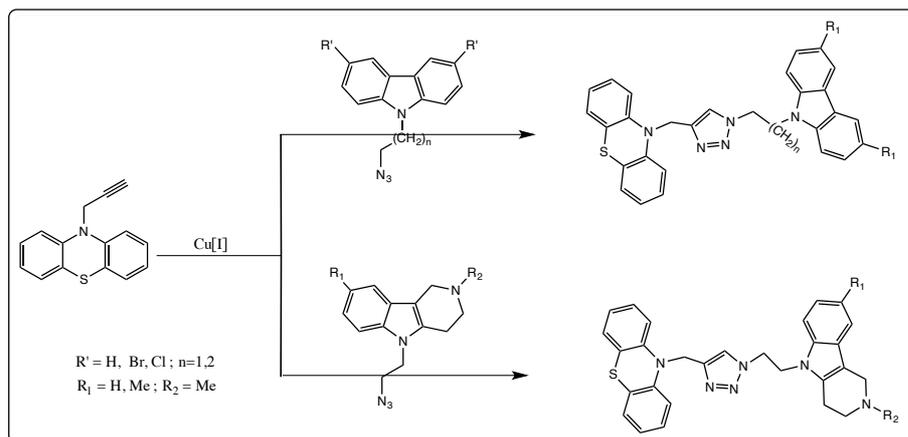


Schéma 41 : Synthèse de nouveaux triazoles.

Notre équipe de recherche en collaboration avec celle du professeur S. E. Stiriba¹¹ a réalisé une étude expérimentale et théorique de cette réaction en utilisant Cu(I)-poly(pyrazolyl)borates comme catalyseurs.

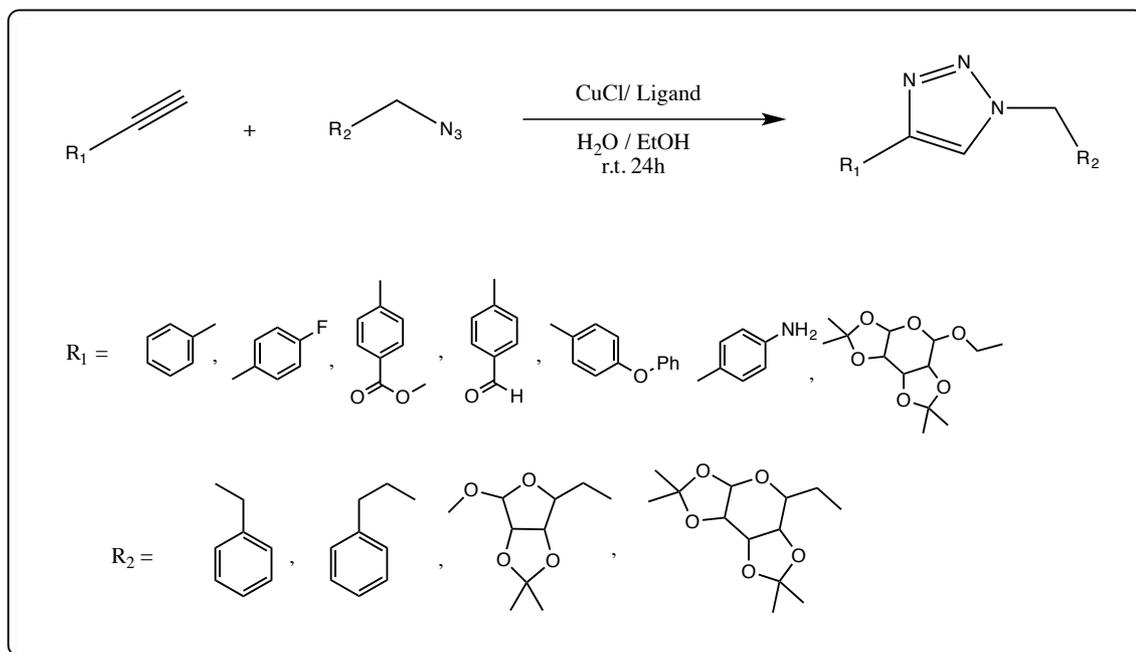


Schéma 42 : Synthèse des dérivés triazoliques.

En 2016, notre équipe de recherche¹² a décrit la synthèse régiosélective d'une nouvelle série de peptidomimétiques triazoliques via la CuAAC en faisant réagir différents azotures dérivés de sucres et la l-serine acétylénique N-protégée.

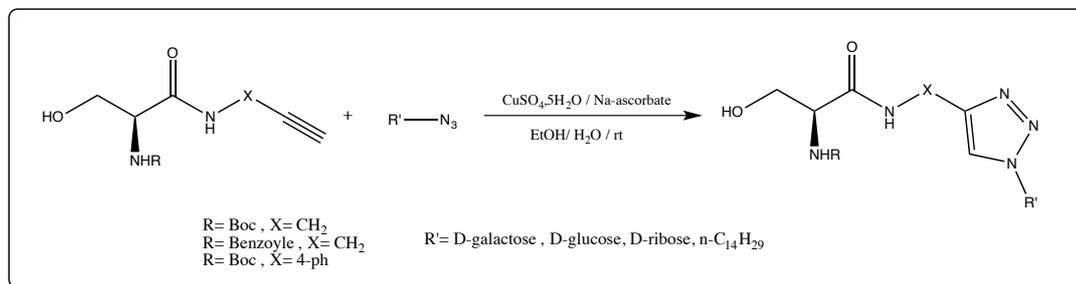


Schéma 43 : Synthèse peptidomimétiques triazoliques.

Rapportons un dernier exemple qui a été publié en 2018 par l'équipe de recherche de Allouz¹³ qui a concerné l'élaboration de nouveaux dérivés de la 1,2,3-triazolylméthyl-2H-1,4-benzothiazine-3(4H)-one par les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire en conditions thermiques et catalytiques entre le 4-propargyl-2-(substitué)-1,4-benzothiazine comme dipolarophiles et l' α -D-galactopyranoside azide ou 2,3,4,6-tétra-O-acétyl(D) azide glucopyranosyle comme dipôles.

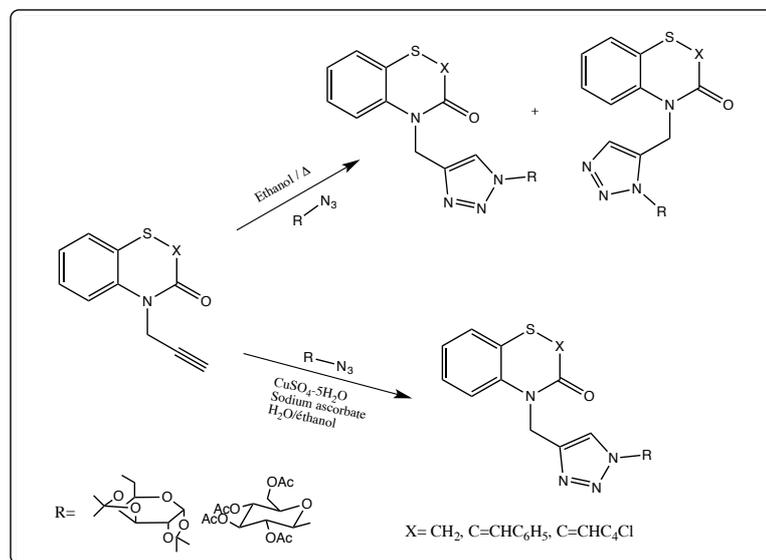


Schéma 44 : Synthèse des dérivés 1,4 et 1,5-triazole.

2. L'oxyde de nitrile comme dipôle :

Les oxydes de nitrile sont des dipôles non isolables qui se préparent in situ en présence du dipolarophile¹⁴⁻¹⁹. Ils sont des dipôles intéressants pour leur réactivité avec les alcynes ou

les alcènes en cycloaddition 1,3-dipolaire. Ils peuvent conduire à la formation de nombreux hétérocycles (isoxazole, isoxazolines, oxadiazoles...) selon la nature du dipolarophile utilisé.

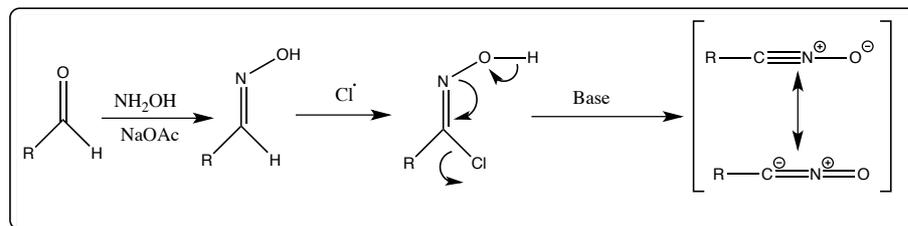


Figure 72: Formation des oxydes de nitrile.

La cycloaddition des oxydes de nitrile est une réaction régiosélective, ne nécessite pas de catalyseur métallique. Elle est en général plus rapide que celle impliquant les azotures²⁰ avec des dipolarophiles activés.

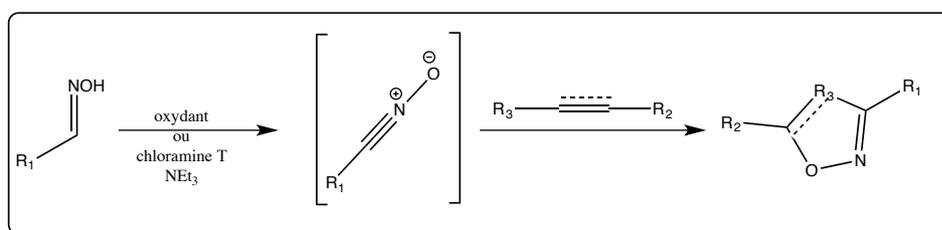


Figure 73: Réaction 1,3-dipolaire d'un oxyde de nitrile avec les alcynes ou les alcènes.

Notre équipe de recherche²¹. a décrit la synthèse d'une nouvelle série de glycosyl-1,2-isoxazoles et de glycosyl-1,2-isoxazolines via la cycloaddition 1,3-dipolaire en faisant réagir des oxydes d'aryles nitrile avec une variété de glycosyles de propargyle et de glycosyles d'allyle.

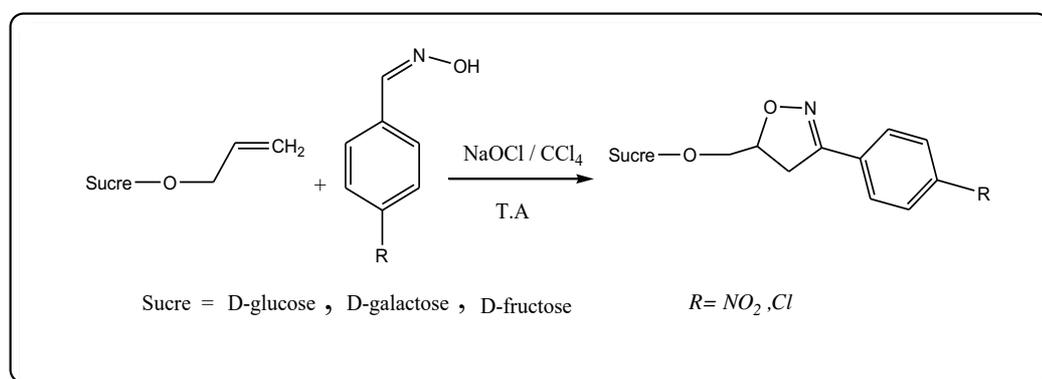


Schéma 45 : Synthèse d'une nouvelle série de glycosyl-1,2-isoxazoles.

Elle décrit aussi la synthèse d' α -aminoesters isoxazoliniques par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la déhydroalaninate de méthyle N-protégée et différents aldoximes dans le chloroforme en présence d'hypochlorite de sodium à (-5°C)²².

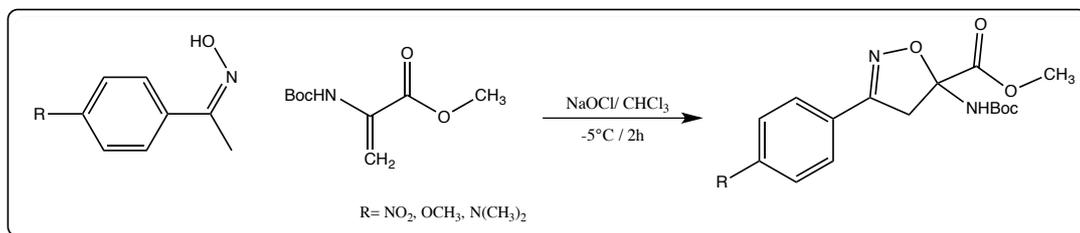


Schéma 46 : synthèse d' α -aminoesters isoxazoliniques.

D'autre part, de nouveaux isoxazolinoprostanoides ont été synthétisés par Koroleva et ses collaborateurs²³ via une cycloaddition 1,3-dipolaire.

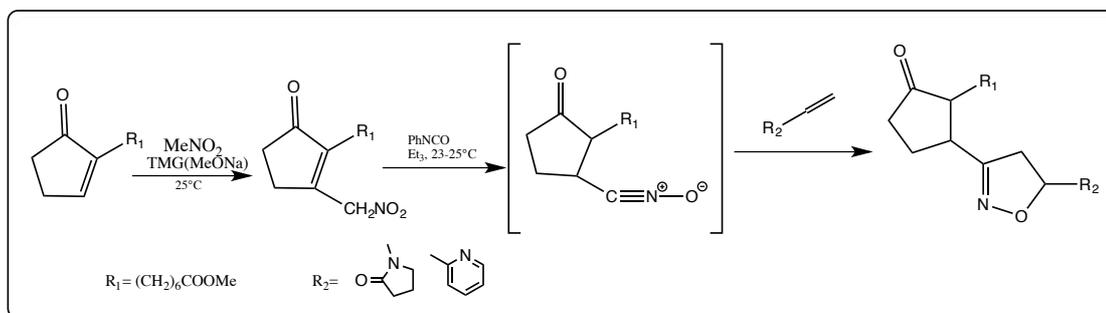


Schéma 47: synthèse de nouveaux isoxazolinoprostanoides.

En 2017, au sein de notre laboratoire l'équipe du Professeur Kandri²⁴ a mis au point une méthode de préparation de dérivés isoxazoliniques et dioxazoliniques, par condensation de la 1-allyl-5-chloroindoline-2,3-dione et différents oxydes de nitrile.

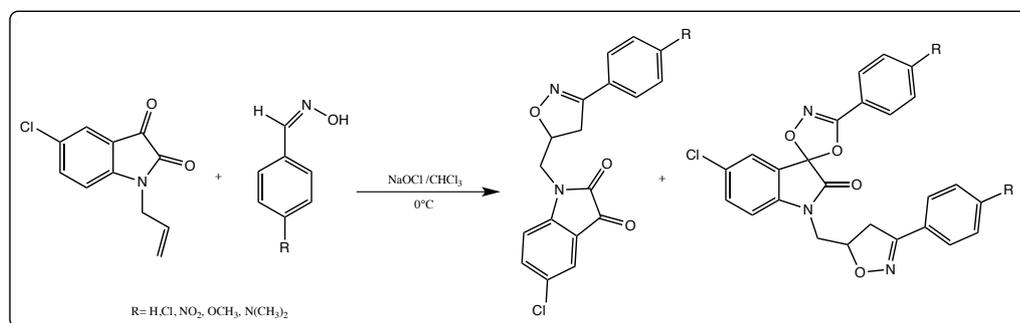


Schéma 48 : synthèse des dérivés isoxazoliniques et dioxazoliniques.

Une fois ce rappel est fait, passons maintenant à nos propres travaux.

III. Élaboration des dipôles :

1. Préparation des azotures :

1.1. Préparation des azotures de glycosyles anomérique **35** et **36** :

La stratégie employée pour la synthèse d'azoture de glycosyles selon la méthode de Wolfrom et Thompson²⁵ nécessite la protection de cinq fonctions alcools du (D)-glucose ou (D)-galactose par l'action de l'anhydride acétique en présence d'acide acétique, suivie de l'action d'acide perchlorique pour le (D)-glucose et d'acétate de sodium pour le (D)-galactose. Après, les sucres protégés ont été soumis à l'action du triméthylsilylazide en présence du tétrachlorure d'étain comme catalyseur et favorisant la sélectivité en anomère β .

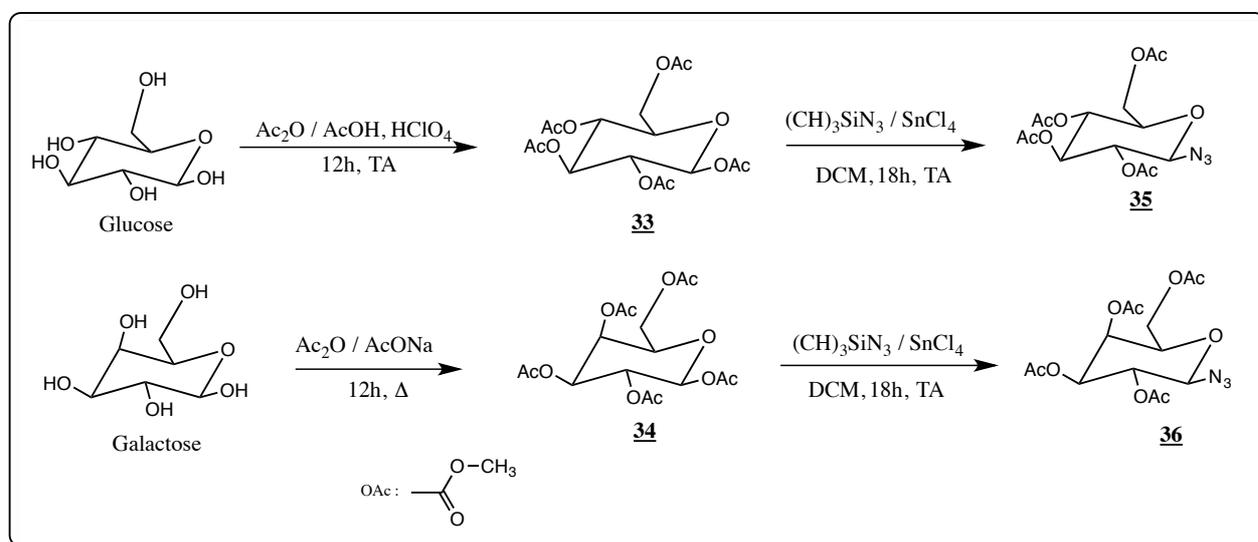


Schéma 49 : Préparation des azotures anomériques.

Après purification sur colonne de gel de silice, les produits synthétisés ont été obtenus avec des bons rendements.

Les deux composés **35** et **36** ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN¹H et C¹³.

Les spectres RMN¹H des deux composés **35** et **36** montrent un nouveau signal sous forme d'un doublet 4,17 et 4,19 ppm respectivement relatif au CH₂-N₃.

1.2. Préparation de l'azidométhylbenzène **37**:

La préparation de ce dérivé a été effectuée par la réaction de substitution nucléophile du chlorure de benzyle par l'azoture de sodium dans l'acétone à reflux pendant 24 heures.

Le composé a été obtenu sous forme d'une huile avec un rendement de 76% après chromatographie sur colonne de gel de silice (schéma 50).

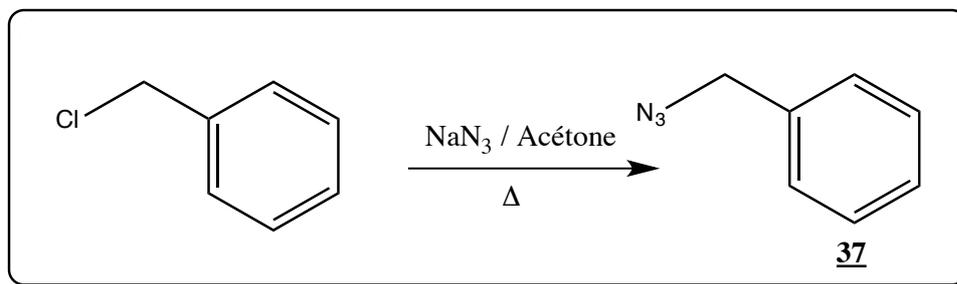


Schéma 50 : Préparation de dipôle azide.

2. Préparation des aldoximes :

Les deux aldoximes utilisées dans nos réactions de cycloaddition sont obtenues par condensation du p-nitro(chloro)benzaldéhyde sur le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'une base comme l'hydroxyde de sodium en milieu aqueux (schéma 51).

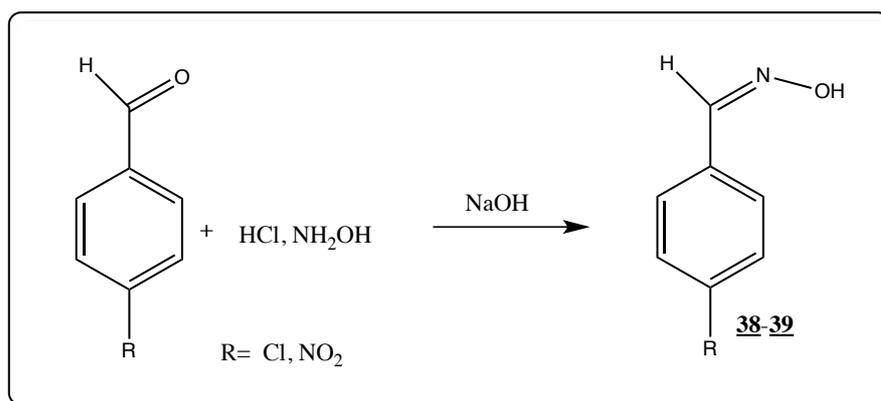


Schéma 51: Préparation des aldoximes.

Les composés **38** et **39** sont obtenus avec des bons rendements après purification. Le tableau 15 ci-dessous résume les résultats obtenus.

Composés	R	Rdt (%)	Solvant de recristallisation	Aspect physique	F°C
38	Cl	70	Hexane	Cristaux blanc	110
39	NO_2	73	Hexane	Cristaux blanc	120

*Tableau 15 : Caractéristiques des composés **38-39**.*

Les composés **38** et **39** ont été caractérisés par RMN¹H et ¹³C.

Le spectre RMN¹H du composé **38** présente un singulet vers 2 ppm relatif au proton du groupement hydroxyle et un singulet vers 8,14 ppm correspondant au proton CH.

Le spectre RMN¹³C du composé **39** montre, un singulet qui résonne vers 148,76 relatif au carbone de la fonction oxime.

IV. Élaboration des dipolarophiles :

La méthode utilisée pour la préparation de la 4-((prop-2-yn-1-yloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **40** et de la 4-((allyloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **41** est la réaction de O-alkylation par action de bromure de propargyle et bromure d'allyle comme agents alkylants en milieu basique (schéma 52).

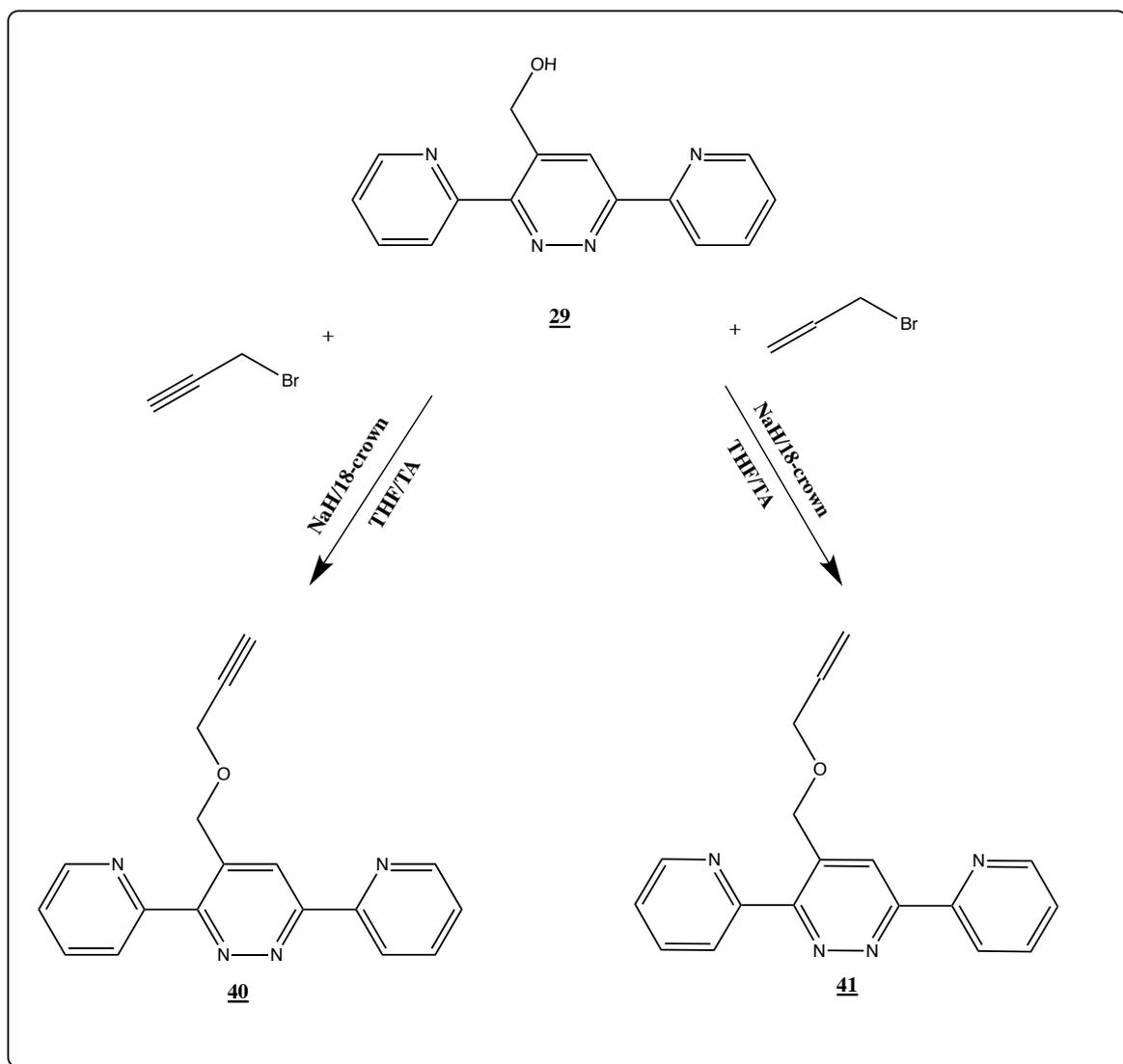


Schéma 52 : Synthèse des dipolarophiles.

1. Préparation de la 4-((prop-2-yn-1-yloxy) methyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine 40 :

L'action du bromure de propargyle sur la 3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthanol 29 en présence de l'hydrure de sodium comme base, la tétrahydrofurane comme solvant et une quantité catalytique de l'éther de couronne, conduit après 48h à la formation de la 4-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 40 avec un rendement de 80% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

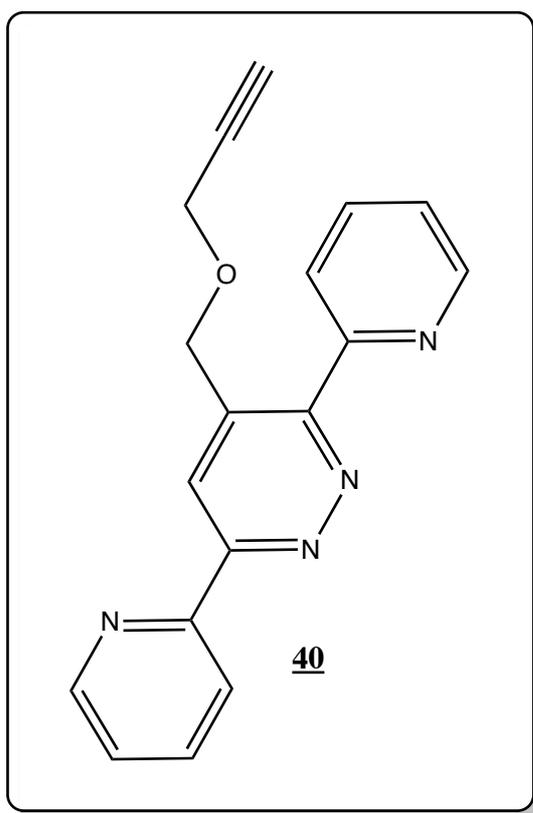


Figure 74: la 4-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 40.

Le composé 40 a été caractérisé et identifié par les méthodes spectroscopiques de RMN¹H et ¹³C, spectrométrie de masse, infra rouge et cristallographie aux rayons-X.

Le spectre RMN¹H du composé 40 pris dans le CDCl₃ présente un singulet vers 2,46 ppm dû au proton acétylénique, deux singulets vers 4,39 ppm et 5,25 correspondant aux 2 CH₂-O (figure 75).

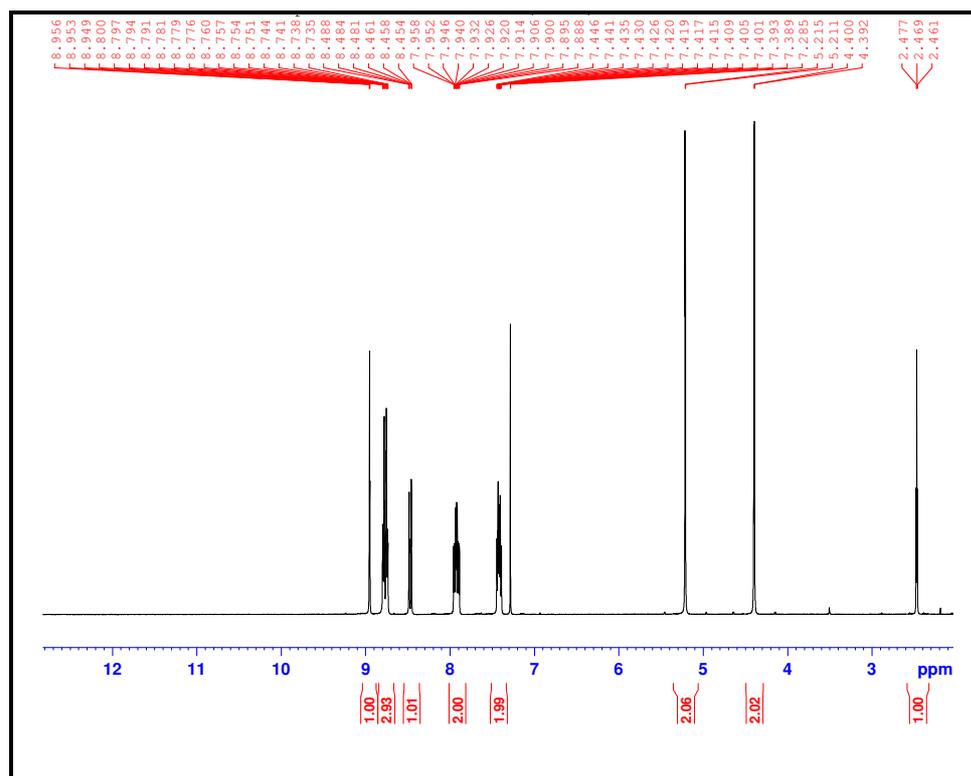


Figure 75 : Spectre RMN ^1H du composé 40.

Dans le spectre IR la présence d'une bande à 2137 cm^{-1} indique la présence de la triple liaison carbone-carbone et la bande intense vers 15760 cm^{-1} confirme la présence des C=C aromatiques (figure 76).

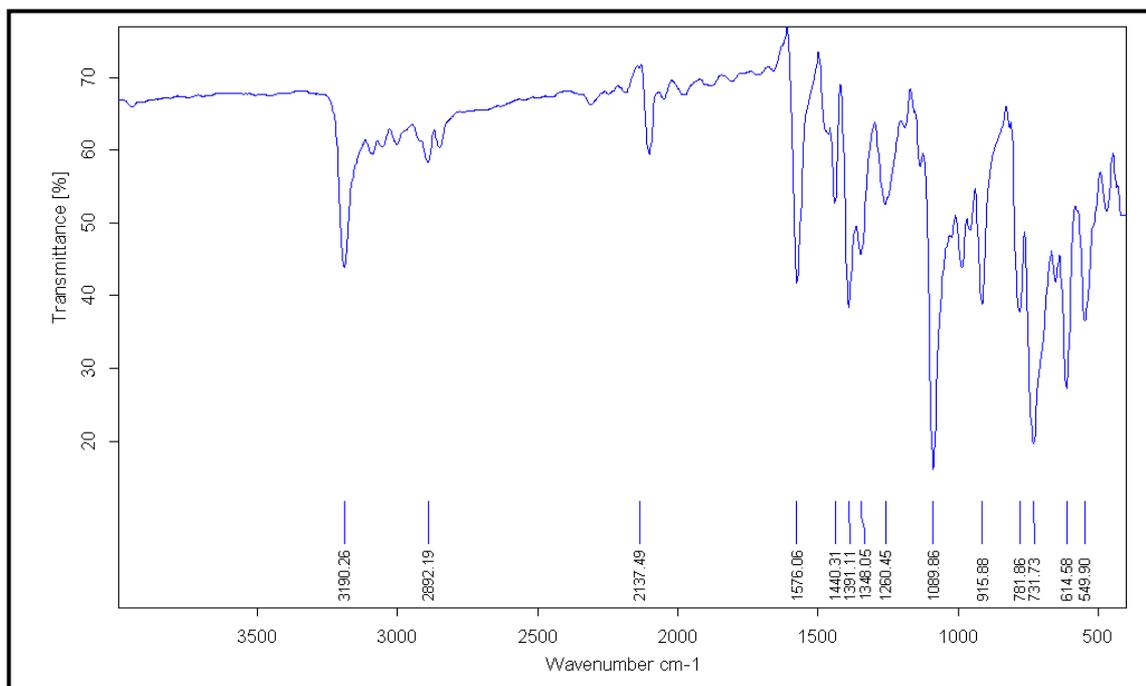


Figure 76 : Spectre IR du composé 40.

L'analyse par diffraction aux rayons X d'un monocristal nous a permis de confirmer la structure de ce composé (figure 77), qui cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $C2/c$.

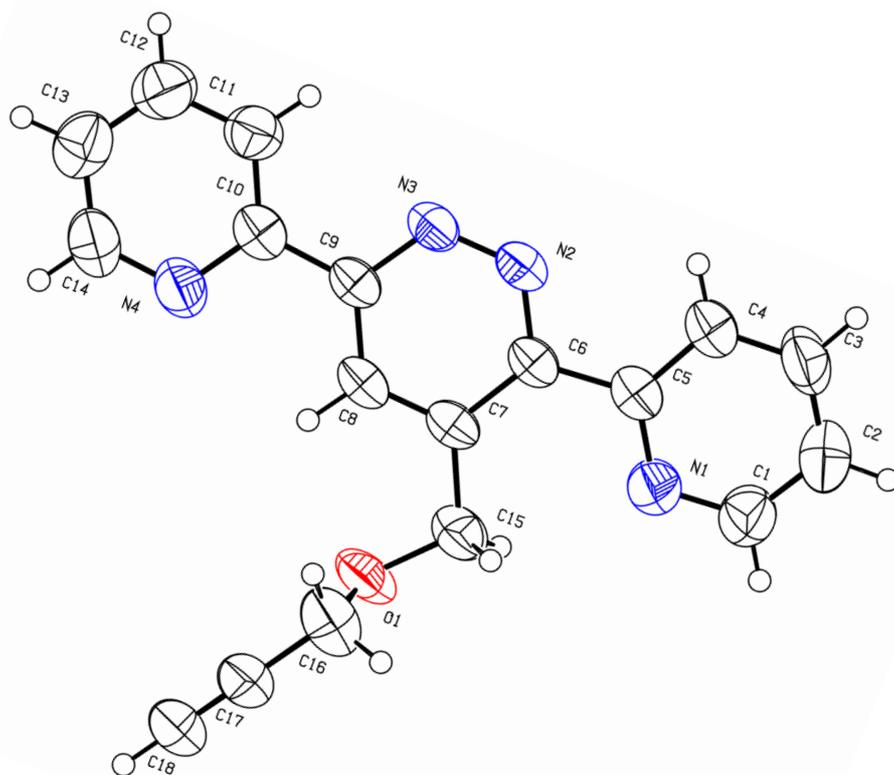


Figure 77 : ORTEP du composé 40.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure du 4-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **40** sont représentées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Données cristallographique du composé 40.

Formule chimique	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O	
Masse moléculaire	302.33g/mol	
Température	296 K	
Nature de cristal	Aiguille, blanc	
Système de cristal	monoclinique	
Groupe spatial	C2/c	
Dimension	a=31.410(4)Å	α=90°
	b=4.5005(5) Å	β=101.874(10)°
	c=22.439(3) Å	γ=90°
Volume	3104.1(6) Å ³	
Z	8	
Densité (calculée)	1.294 g cm ⁻³	

2. Préparation de la 4-((allyloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 41 :

L'action du bromure d'allyle sur le 3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthanol 29 en présence de l'hydrure de sodium comme base, le tétrahydrofurane comme solvant et une quantité catalytique de l'éther de couronne (18, 6), conduit après 48h à la formation de la 4-((allyloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 41 avec un rendement de 80% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

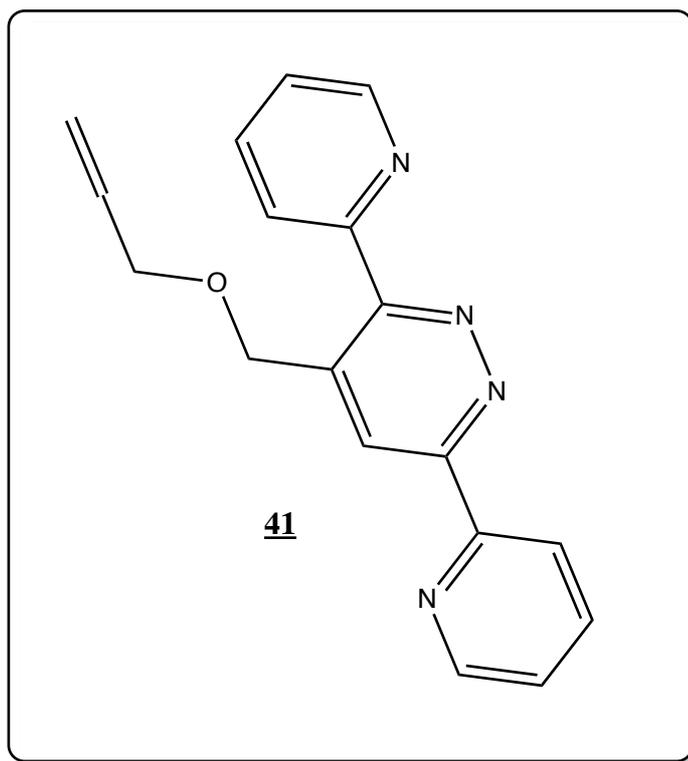


Figure 78: 4-((allyloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine 41.

Le composé 41 a été caractérisé et identifié par les méthodes spectroscopiques de RMN¹H, ¹³C , spectrométrie de masse, infra rouge et cristallographie aux rayons-X.

Sur le spectre RMN¹H du composé 41, on note la présence d'un doublet vers 4.18 ppm correspondant au groupement allylique (figure 79).

Le spectre de masse en mode (FAB⁺) (figure 80) montre la présence du pic moléculaire à m/z= 305 [MH]⁺ qui correspond au composé 41.

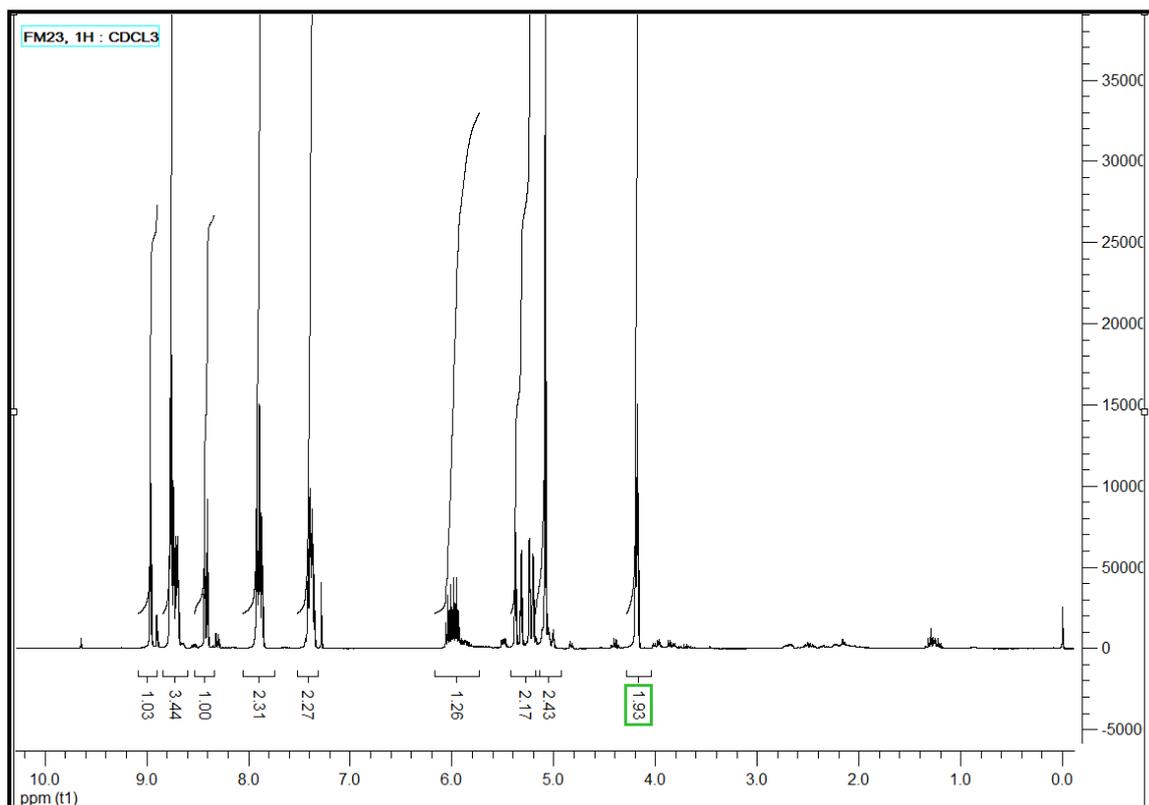


Figure 79 : Spectre RMN1H du composé 41.

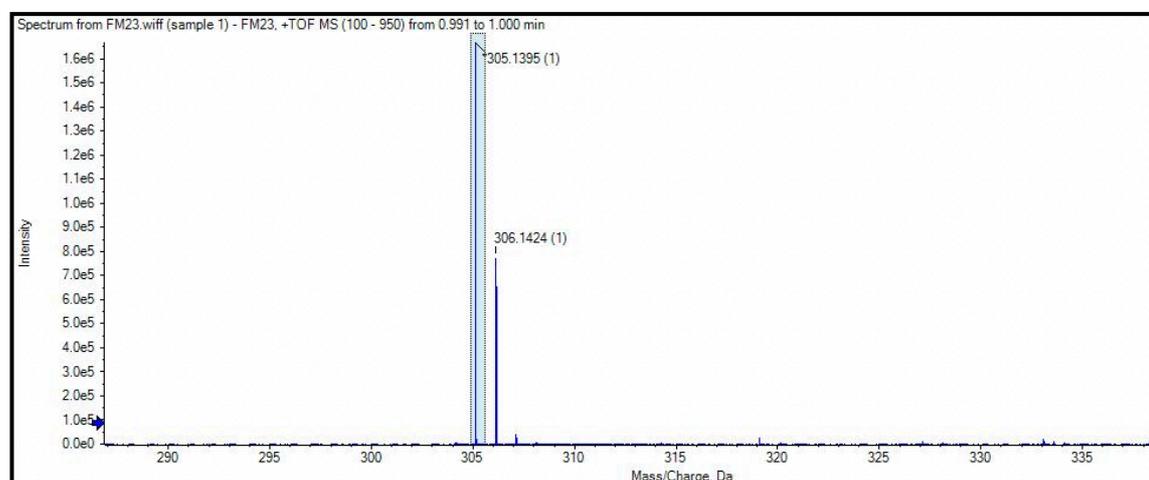


Figure 80 : Spectre de masse du composé 41.

L'analyse par diffraction aux rayons X d'un monocristal nous a permis de confirmer la structure proposée (figure 81), qui cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$.

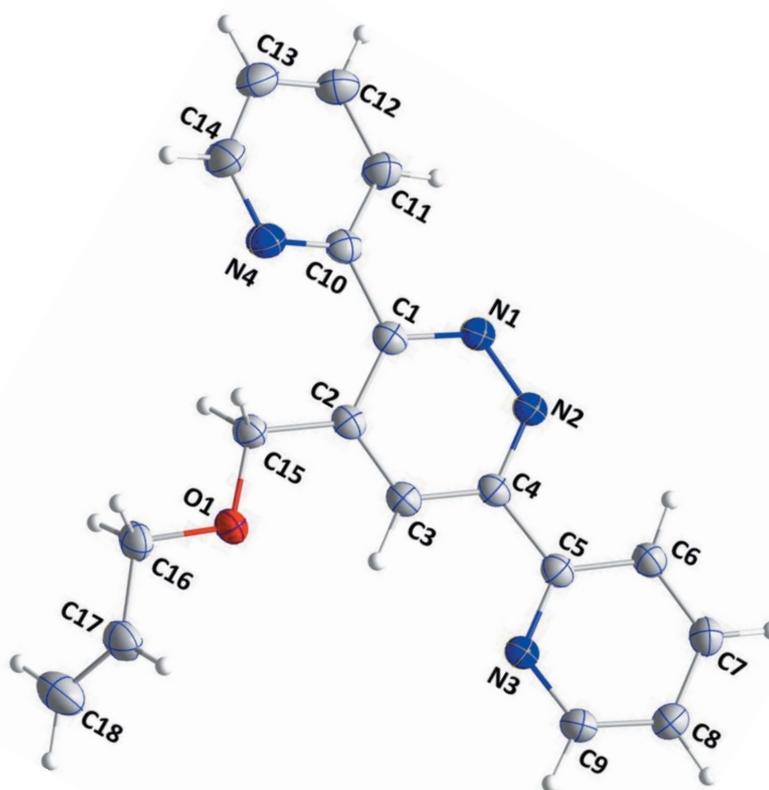


Figure 81 : ORTEP du composé 41.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrements de la structure du 4-((allyloxy)methyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **41** sont représentées dans le tableau 17.

Tableau 17: Données cristallographique du composé **41**

Formule chimique	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O	
Masse moléculaire	304.35g/mol	
Température	150 K	
Nature de cristal	Aiguille, blanc	
Système de cristal	monoclinique	
Groupe spatial	C ₂ ₁ /c	
Dimension	a=8.9420 (2) Å	
	b=15.1130 (3) Å	β=100.132 (1))°
	c=11.5829 (3) Å	
Volume	1540.91 (6) Å ³	
Z	4	
Densité (calculée)	1.312 g cm ⁻³	

V. Réactions de cycloaddition :

Le but de cette partie est l'élaboration d'une stratégie de synthèse permettant la préparation des triazoles, isoxazoles et des isoxazolines dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.

1. Synthèse de nouveaux triazoles dérivés de 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine :

Dans cette partie nous allons décrire nos propres travaux sur la mise au point de la réaction de cycloaddition entre différents azotures et un alcyne terminal dérivé de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine

L'action de la 4-((prop-2-yn-1-yloxy) methyl)-3,6-di (pyridin-2-yl) pyridazine 40 sur le 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle **35**, le 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-galactopyranosyle **36** et l'azidométhylbenzène **37**, dans un mélange eau/éthanol en présence du chlorure de cuivre à température ambiante, pendant 48h heures (Schéma 53), conduit à la formation des 1,2,3-triazole 1,4-disubstitués **42**, **43** et **44**. Les bruts réactionnels ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Les résultats obtenus sont résumés au tableau 18 ci- dessous.

Composé	Rdt %	PF (°C)	(δ ppm) $H_{\text{triazolique}}$
42	84	184	7.88
43	81	144	7.94
44	82	142	7.56

Tableau 18 : Caractéristiques des composés.

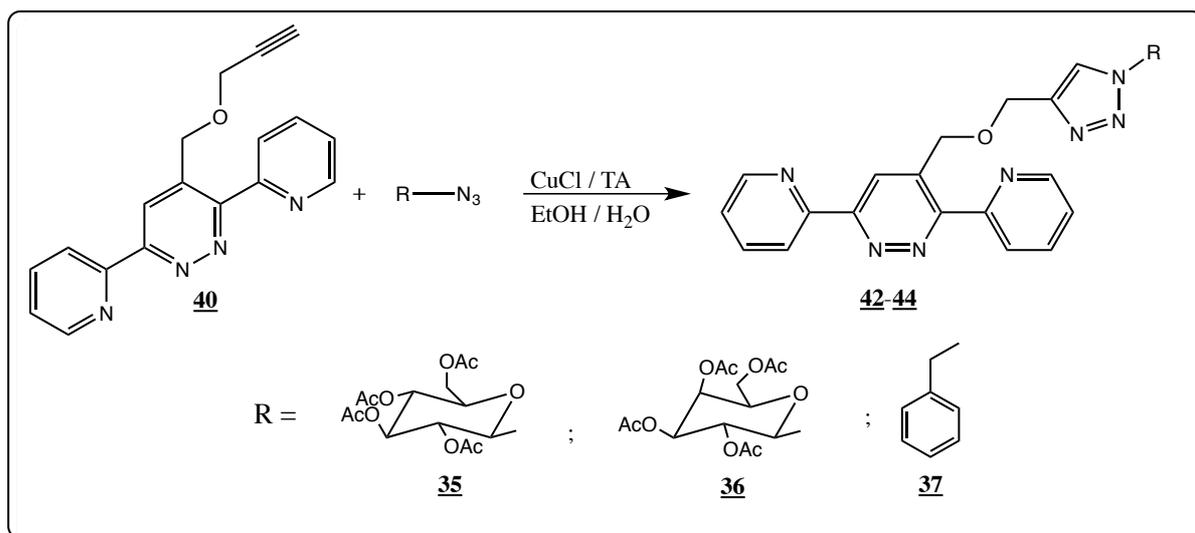


Schéma 53: Stratégies de synthèse de nos 1,2,3-triazoles.

1.1. Synthèse de 2-(acetoxymethyl)-6-(4-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)methoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate 42 :

Le régioisomère **42** est obtenu avec un rendement de 84% après purification sur colonne de gel de silice (figure 82).

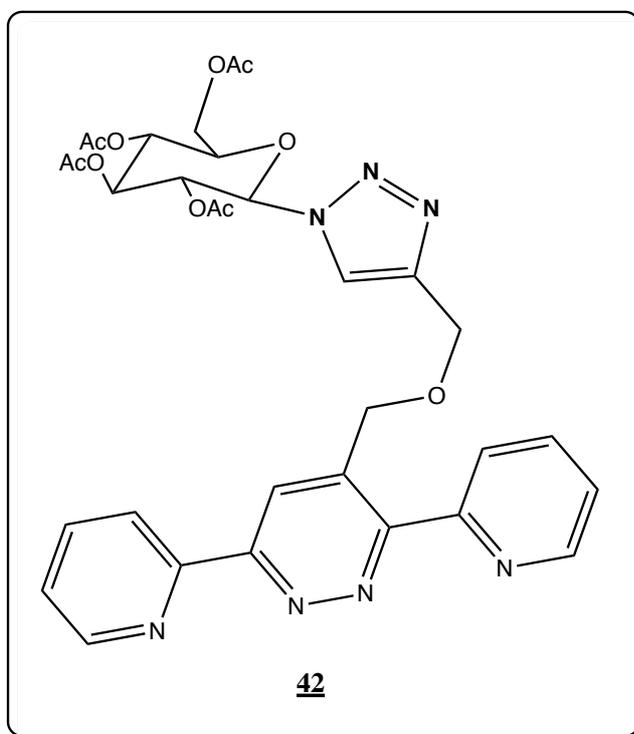


Figure 82 : Le 2-(acetoxymethyl)-6-(4-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)methoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate.

Le composé **42** a été identifié et caractérisé par les méthodes spectroscopiques usuelles.

L'analyse spectrale RMN du proton du composé **42** (figure 83) montre entre autres, les quatre singulets à 1.83, 2.032 et 2.075 ppm relatifs aux douze protons des quatre groupements acétyle. Un singulet à 7.88 ppm assigné au proton triazolique.

Sur le spectre de la RMN ^{13}C (figure 84) on observe en particulier, la présence de quatre signaux à 20.05, 20.47, 20.50 et 20.64 relatifs aux groupements méthyles, comme on peut signaler la présence d'un signal négatif à 121.10 relatif au CH du cycle triazolique. Les corrélations de la RMN 2D (figure 85 et 86) ont confirmé la structure de ce composé.

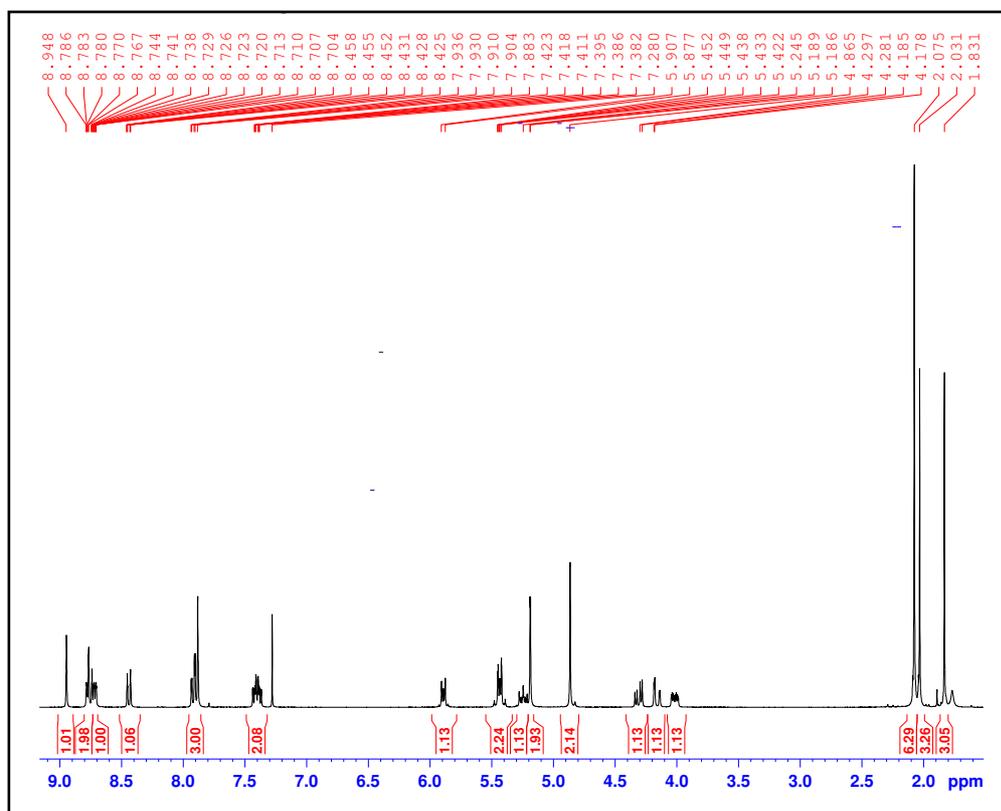


Figure 83 Spectre RMN ^1H du composé **42**.

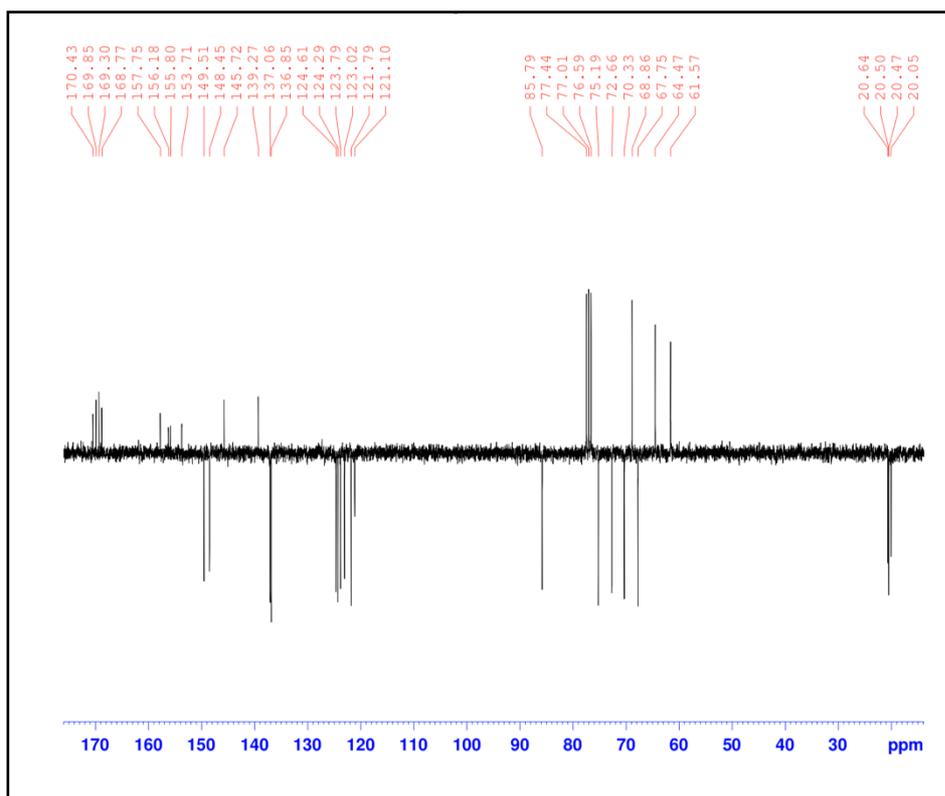


Figure 84 : Spectre RMN ^{13}C du composé 42.

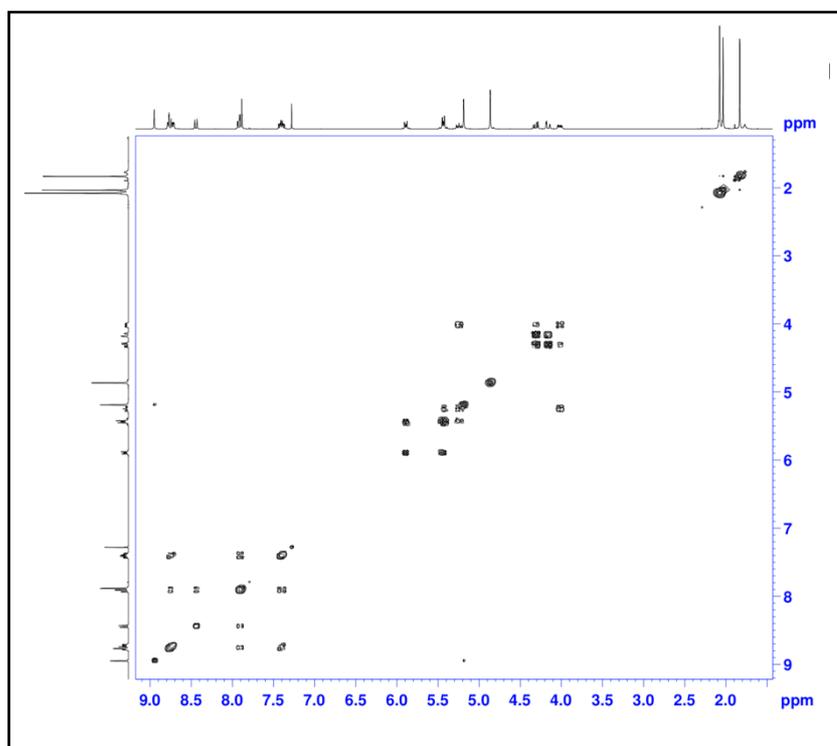


Figure 85 : Spectre 2D homonucléaire du composé 42.

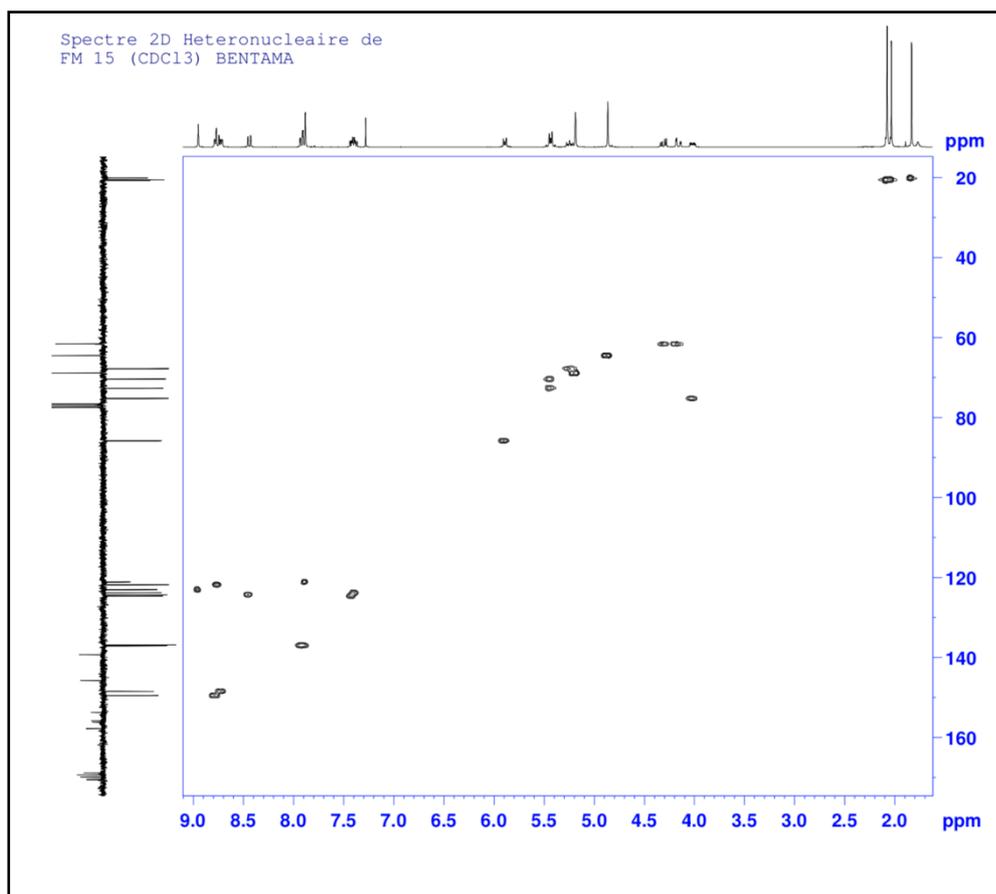


Figure 86 : Spectre 2D hétéronucléaire du composé 42.

1.2. Synthèse de 2-(acetoxy-méthyl)-6-(4-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl) méthoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate **43 :**

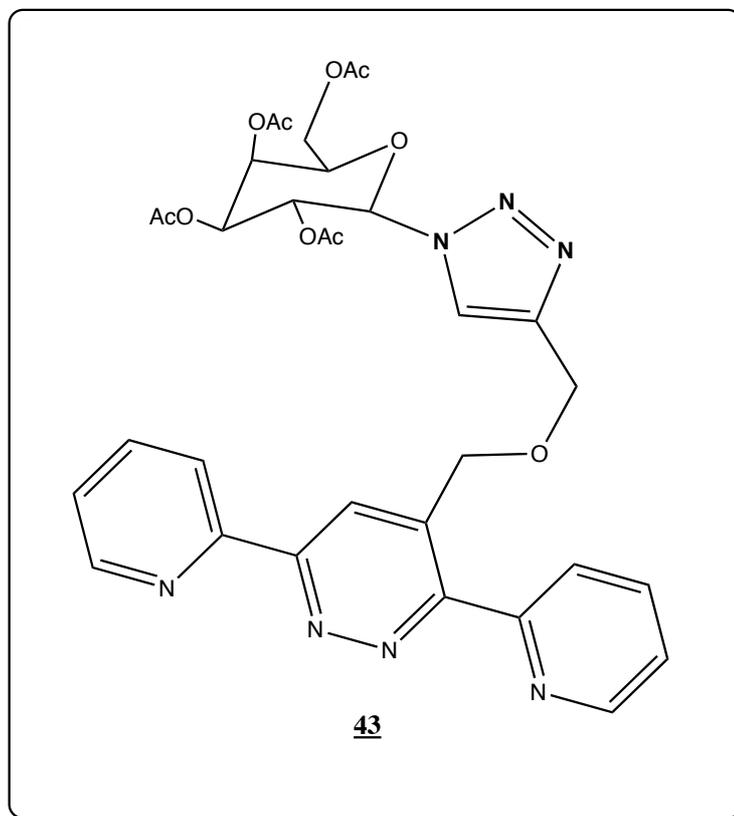


Figure 87 : Le 2-(acetoxy-méthyl)-6-(4-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl) méthoxy)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacétate.

Le brut réactionnel du 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué **43** a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (figure 87) et sa structure a été élucidée grâce à la RMN¹H, RMN¹³C, MS et IR

L'analyse spectrale RMN du proton du composé **43** montre entre autres, les quatre singulets à 1.84, 2.01, 2.04 et 2.21 ppm relatifs aux douze protons des quatre groupements acétyles et un singulet à 7.94 ppm assigné au proton triazolique.

Sur le spectre de la RMN ¹³C on observe en particulier, la présence de quatre signaux à 20.12, 20.44, et 20.59 relatifs aux groupements méthyles, comme on peut signaler la présence d'un signal négatif à 121.24 relatif au carbone du cycle triazolique.

Dans le spectre IR du même composé la présence d'une bande à 1730 cm⁻¹ relative aux liaisons C=O et la bande vers 1581 cm⁻¹ confirme la présence des liaisons C=C aromatiques.

De même, l'analyse du spectre de masse en mode (FAB⁺) montre la présence du pic moléculaire à $m/z= 676.23$ [MH]⁺ qui correspond au composé **43**.

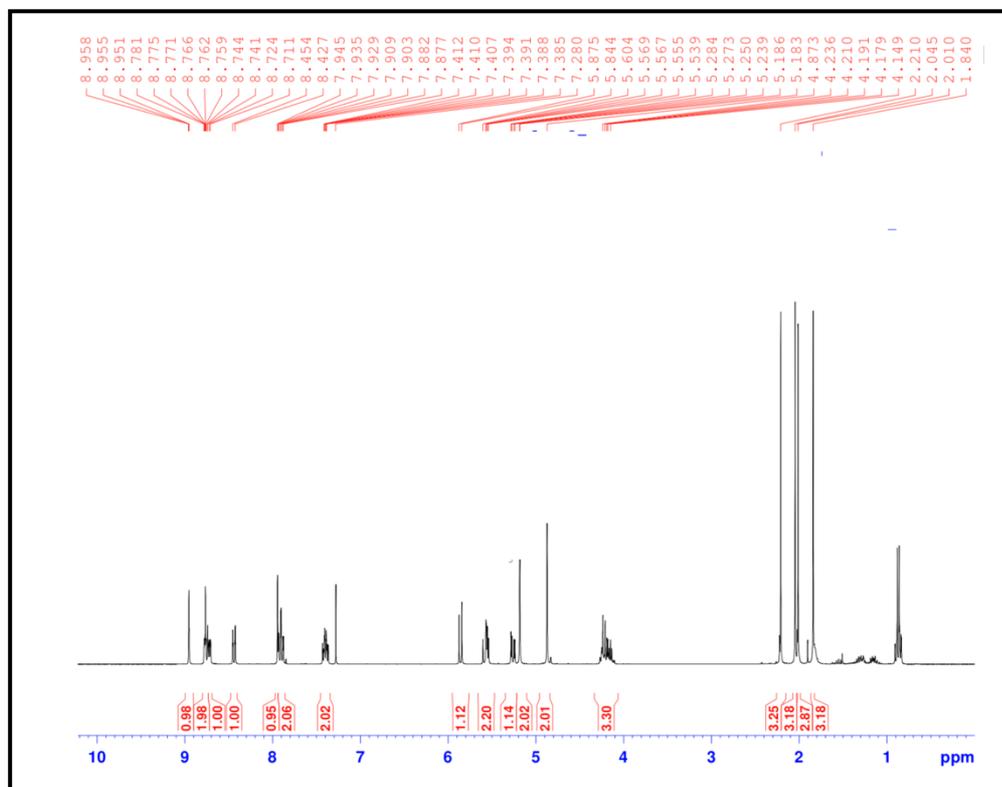


Figure 88 : Spectre RMN¹H du composé **43**.

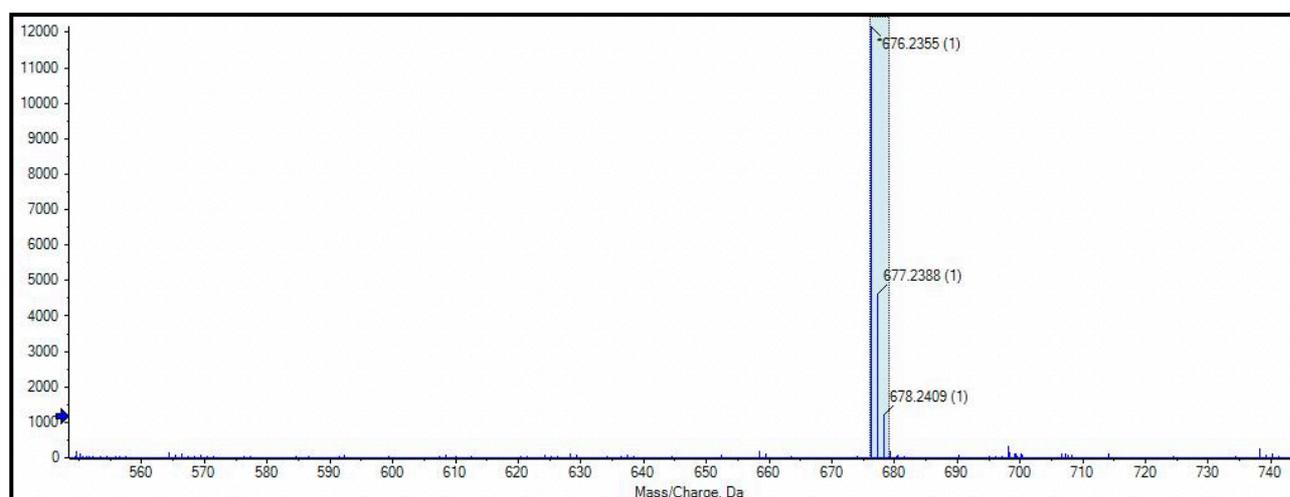


Figure 89 : Spectre de masse du composé **43**.

1.3. Synthèse de 4-(((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methoxy) methyl)-3,6-di (pyridin-2-yl)pyridazine **44** :

La préparation du 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué **44** a été réalisée à partir de l'azide **37** et de l'alcyne **40** via la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre (I) (figure 90).

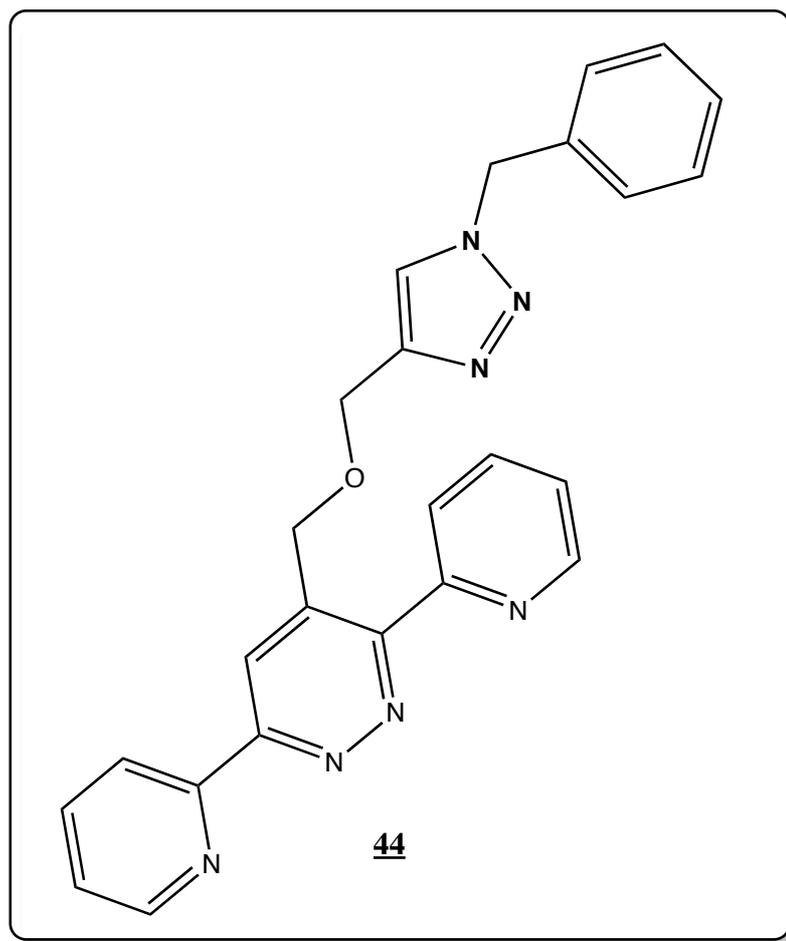


Figure 90 : Le 4-(((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methoxy) methyl)-3,6-di (pyridin-2-yl)pyridazine.

Après purification du dérivé 1,2,3-triazoles **44**, il a été identifié et caractérisé par RMN ^1H , RMN ^{13}C , infra rouge et par spectrométrie de masse.

L'analyse de son spectre RMN du proton montre un singulet vers 5.17 ppm relatif aux deux protons du $\text{CH}_2\text{-N}$ et un singulet vers 7.56 ppm assigné au proton triazolique.

Le spectre IR montre la présence d'une bande à 1437 cm^{-1} relative à la liaison $\text{C}=\text{N}$ et la bande intense vers 1577 cm^{-1} confirme la présence des liaisons $\text{C}=\text{C}$ aromatiques.

L'analyse du spectre de masse en mode (FAB^+) montre la présence du pic moléculaire à $m/z = 436.18$ $[\text{MH}]^+$ qui correspond au composé **44**.

Sur le spectre RMN ^{13}C , on note la présence de deux signaux vers 54.35 et 68.57 ppm correspondant aux $2\text{CH}_2\text{-O}$, un signal vers 64.46 ppm imputable au $\text{CH}_2\text{-N}$ et un signal négatif vers 129.08 relatif au carbone du noyau 1,2,3-triazole.

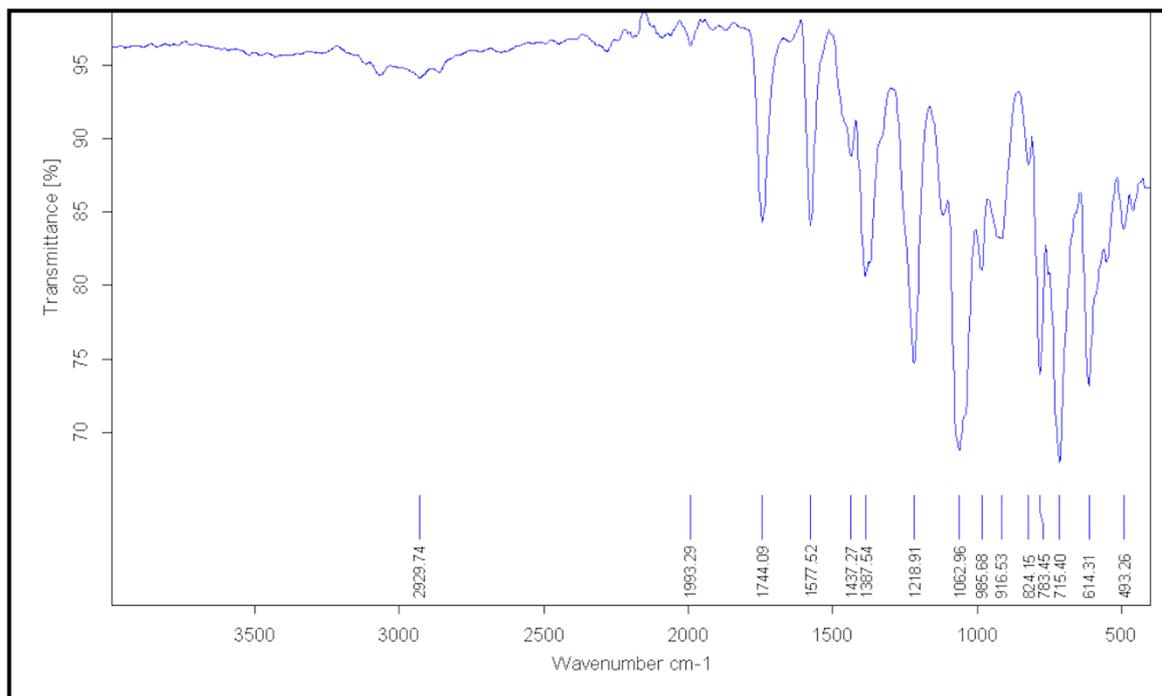


Figure 91 : Spectre IR du composé 44.

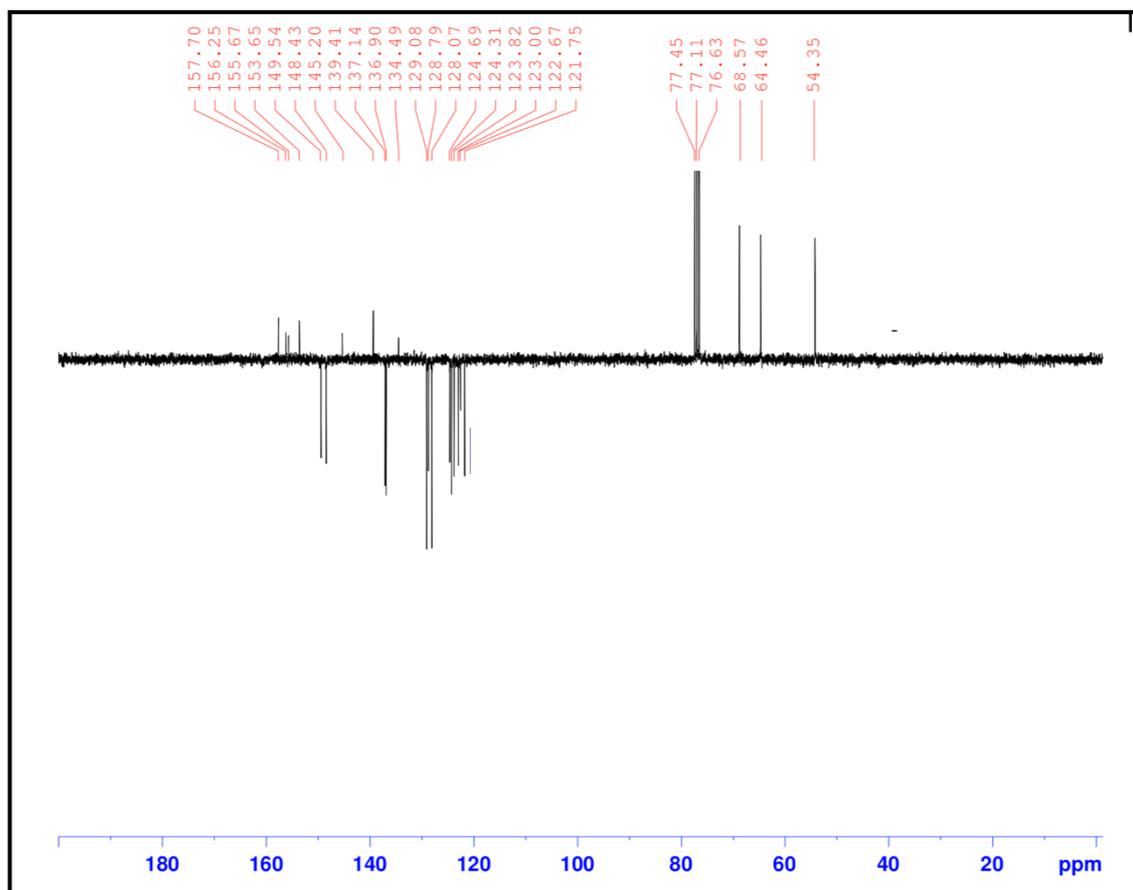


Figure 92: Spectre RMN^{13}C du composé 44.

2. Synthèse de nouveaux isoxazolines et isoxazoles dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine :

La cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxydes de nitrile est parmi les réactions les plus utilisées en chimie organique en raison de l'utilité des adduits obtenus en synthèse de composés azotés multifonctionnels aux propriétés variées.

Nous avons mis en jeu des oxydes de nitrile avec différents dipolarophiles pour l'obtention d'isoxazolines et d'isoxazoles dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire a été effectuée selon la méthode qui consiste à la condensation de l'aryldoxime avec le dipolarophile dans un milieu biphasique constitué de l'hypochlorite de sodium et de chloroforme à -5°C . L'utilité du pouvoir basique et halogénant de l'hypochlorite de sodium permet de transformer l'aryldoxime en chlorure hydroxamoylé. Ce dernier, par élimination de HCl, réagit avec le dipolarophile pour conduire aux isoxazolines et aux isoxazoles (schéma 54).

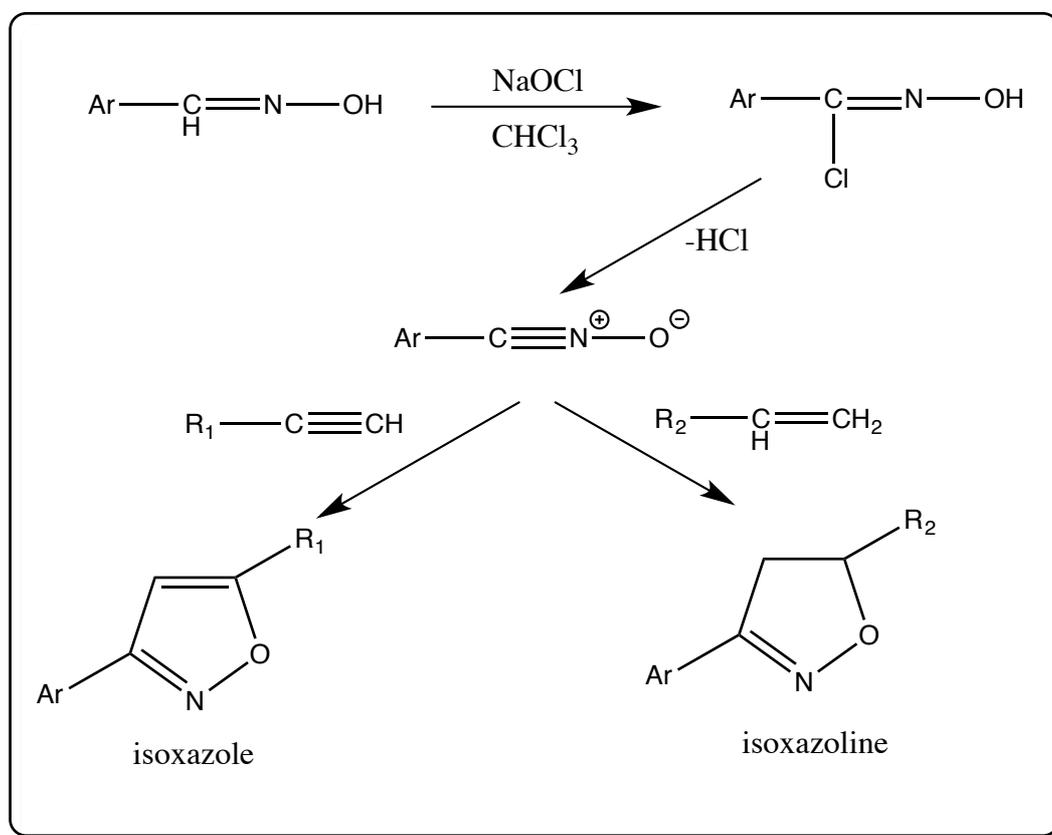


Schéma 54 : Synthèse de nouveaux isoxazolines et isoxazoles dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.

2.1. Synthèse des dérivés isoxazoliques :

Les isoxazoles sont l'un des principaux éléments de construction des produits naturels. Parmi les nombreuses fractions hétérocycliques d'intérêt biologique et pharmacologique, le cycle isoxazole est doté de diverses activités²⁷, telles que les activités hypoglycémiques²⁸, analgésiques²⁹, anti-inflammatoires³⁰ et antibactériennes³¹.

Les isoxazoles dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine ont été synthétisés via la cycloaddition 1,3-dipolaire entre la 4-((allyloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **40** et des oxydes de nitrile qui ont été générés in situ à partir des oximes correspondantes et en présence d'un système biphasique trichlorométhane/ eau de javel à une température qui varie entre -10 et 0°C pendant 4h (schéma 55).

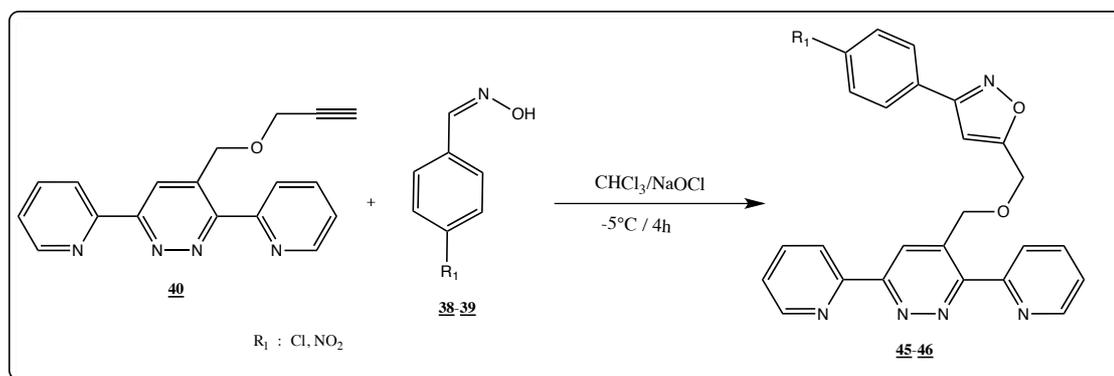


Schéma 55 : Synthèse de nouveaux isoxazoles dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.

2.1.1. Préparation de 3-(p-chlorophenyl)-5-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)isoxazole **45**:

L'action de p-chloroldehydroxime **38** sur la 4-((prop-2-yn-1-yloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **40** dans le chloroforme en présence de l'hypochlorite de sodium à 0°C pendant 4h conduit au cycloadduit **45** (figure 93) avec un rendement 79% après purification sur colonne de gel de silice.

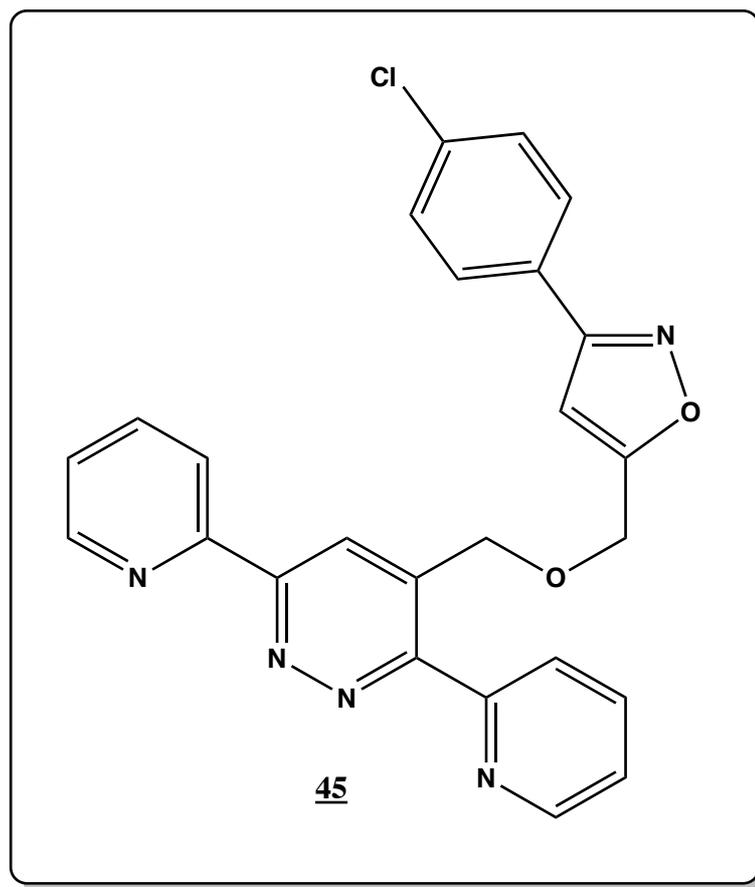


Figure 93 : 3-(p-chlorophenyl)-5-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)isoxazole.

Le composé **45** a été caractérisé par les méthodes spectroscopiques de RMN ^1H , ^{13}C , IR et spectrométrie de masse.

Le composé **45** se manifeste en RMN ^1H (DMSO) par l'absence des protons propargyliques et l'apparition d'un signal singulet relatif au OCH_2 à 4.95 ppm et un signal du noyau isoxazole à 7,2 ppm.

Sur le spectre IR la présence d'une bande à 1113 cm^{-1} indique la présence de la fonction éther, et une bande vers 1575 cm^{-1} confirme la présence des liaisons $\text{C}=\text{C}$ aromatiques.

L'analyse spectrale de la RMN ^{13}C du même composé, en remarque la présence de deux signaux vers 63.45 et 68.92 correspondant aux 2 $\text{CH}_2\text{-O}$, et un signal négatif à 102.48 ppm relatif au CH de l'isoxazole.

L'analyse du spectre de masse en mode (FAB^+) montre la présence du pic moléculaire à $m/z = 456.12$ $[\text{MH}]^+$ qui correspond au composé isoxazolique **45**.

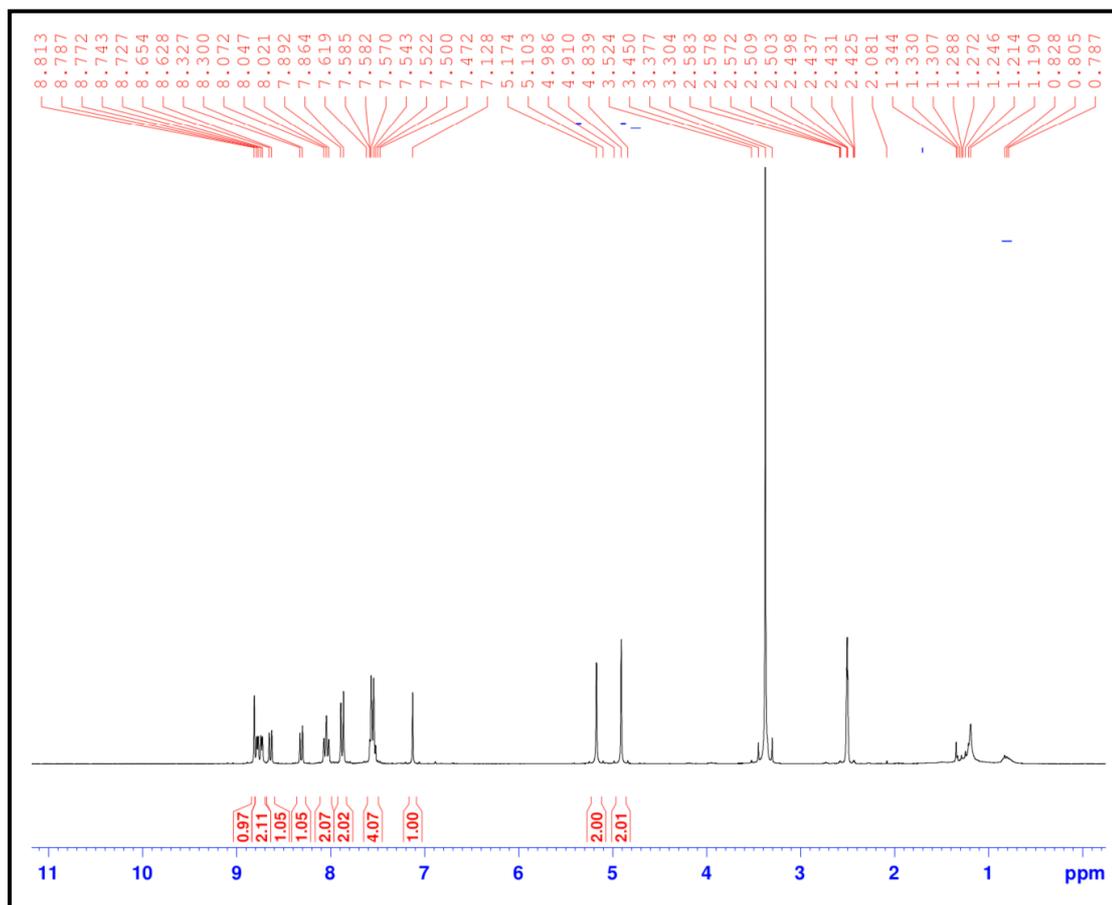


Figure 94: Spectre RMN¹H du composé 45.

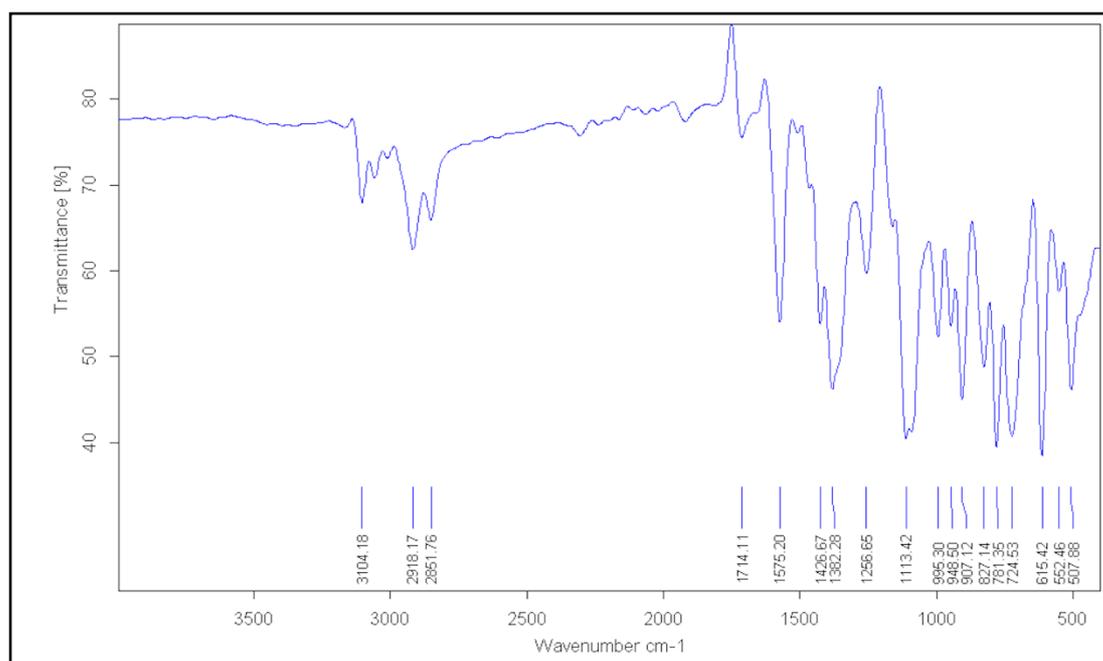


Figure 95 : Spectre IR du composé 45.

2.1.2. Synthèse de 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl) méthoxy) méthyl)-3-(4-nitrophenyl)isoxazole **46** :

Des conditions similaires de réaction, entre la nitrobenzaloxime **39** et le la 4-((prop-2-yn-1-yloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **40** ont abouti à la formation du composé **46** avec un rendement de 82% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (figure 96).

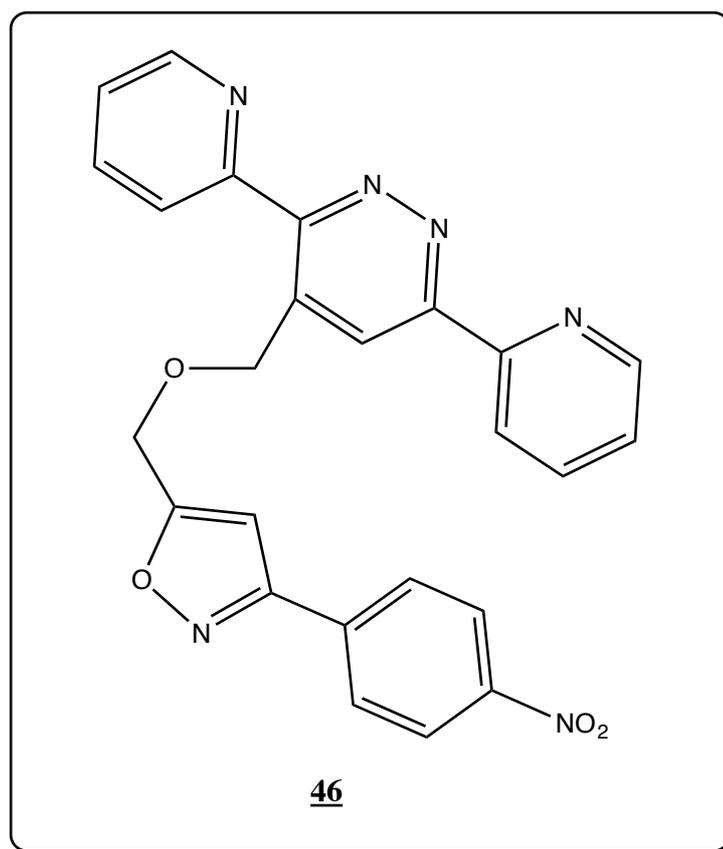


Figure 96 : Le 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl) méthoxy) méthyl)-3-(4-nitrophenyl)isoxazole.

L'établissement de cette structure a été faite sur la base des données des spectres de RMN du proton, ^{13}C , IR et spectrométrie de masse.

Le spectre RMN ^1H met en évidence deux singulets relatifs aux protons du groupement CH_2 à 4.91 et 5.2 ppm et un singulet à 7.21 ppm relatif au proton du noyau oxazole.

Sur le spectre de masse en mode (FAB^+) on observe la présence du pic moléculaire à $m/z = 456.12$ $[\text{MH}]^+$ qui correspond au composé isoxazolique le 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)-3-(4-nitrophenyl)isoxazole.

Tandis que sur le spectre IR la présence d'une bande à 1471 cm^{-1} indique la présence de l'imine, et une bande vers 1580 cm^{-1} confirme la présence de dioxyde d'azote.

Le spectre RMN ^{13}C révèle essentiellement deux signaux à 63.48 et 68.96 ppm correspondant au carbone du groupement CH_2 , et un signal négatif à 102.94 ppm relatif au CH de l'isoxazole.

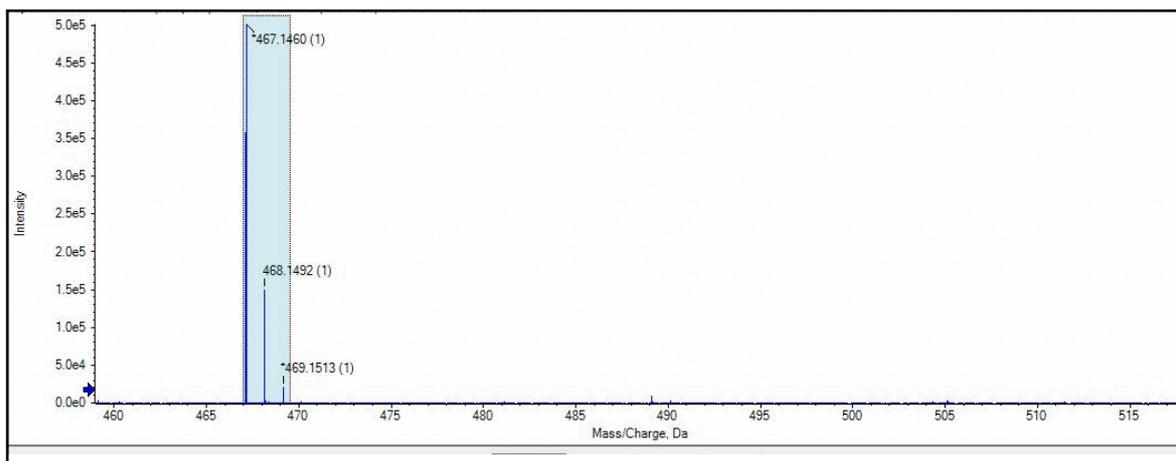


Figure 97 : Spectre de masse du composé 46.

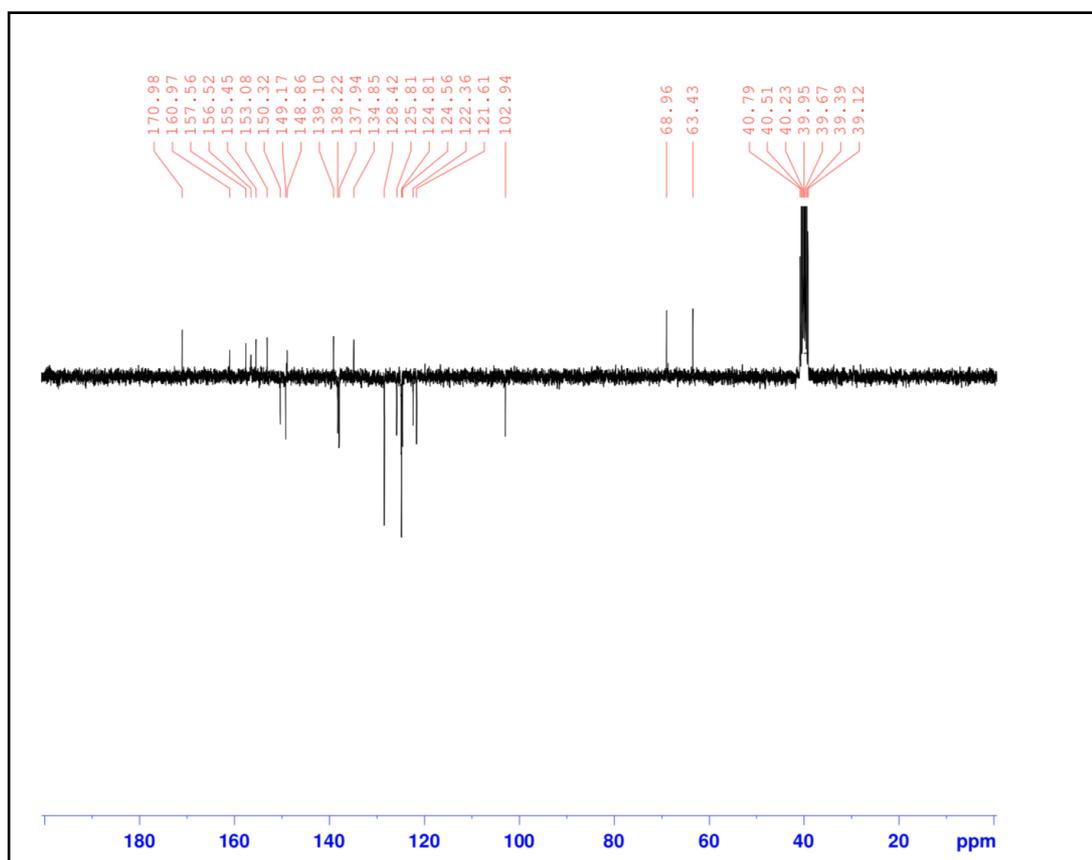


Figure 98 : Spectre RMN ^{13}C du composé 46.

2.2. Synthèse des dérivés isoxazoliniques :

Les isoxazolines prennent de plus en plus de place importante en chimie hétérocyclique en raison de leurs diverses propriétés biologiques²⁶.

Cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est désormais devenue un outil incontournable aussi bien pour les organiciens que pour les chimistes des matériaux ou les biochimistes. Elle nous a permis de préparer de façon efficiente des isoxazolines dérivés de la 3,6-di(2-pyridyl)-pyridazine.

De notre part nous avons synthétisé de nouveaux isoxazolines dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine via la réaction de cycloaddition dipolaire par les mêmes conditions de préparation des isoxazolines suivant le même protocole (schéma 56).

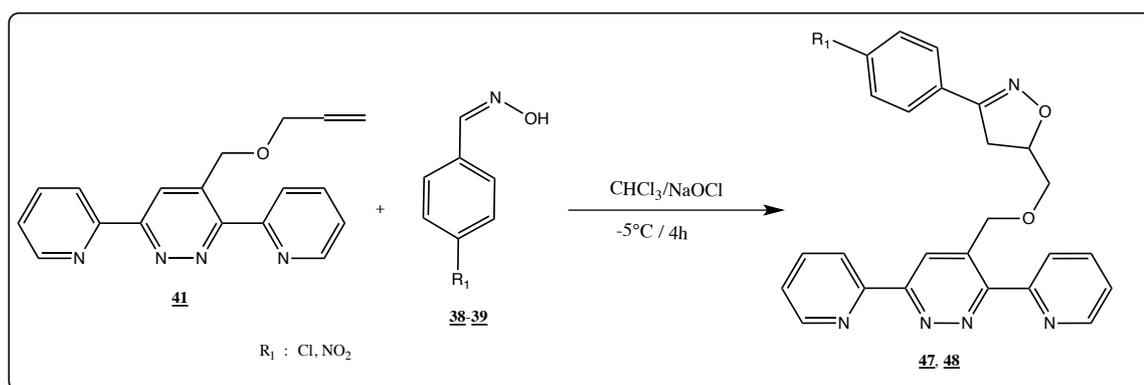


Schéma 56 : synthèse de nouveaux isoxazolines dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.

2.2.1. Préparation de la 3-(p-chlorophenyl)-5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)-isoxazoline **47** :

Le composé **47** a été préparé par condensation de la 4-((allyloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **41** avec le p-chlorobenzaldehydoxime dans **38** le chloroforme en présence d'hypochlorite de sodium à (-5°C) pendant 4h (figure 99). Ce dérivé isoxazolinique a été obtenu avec un rendement de 81% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

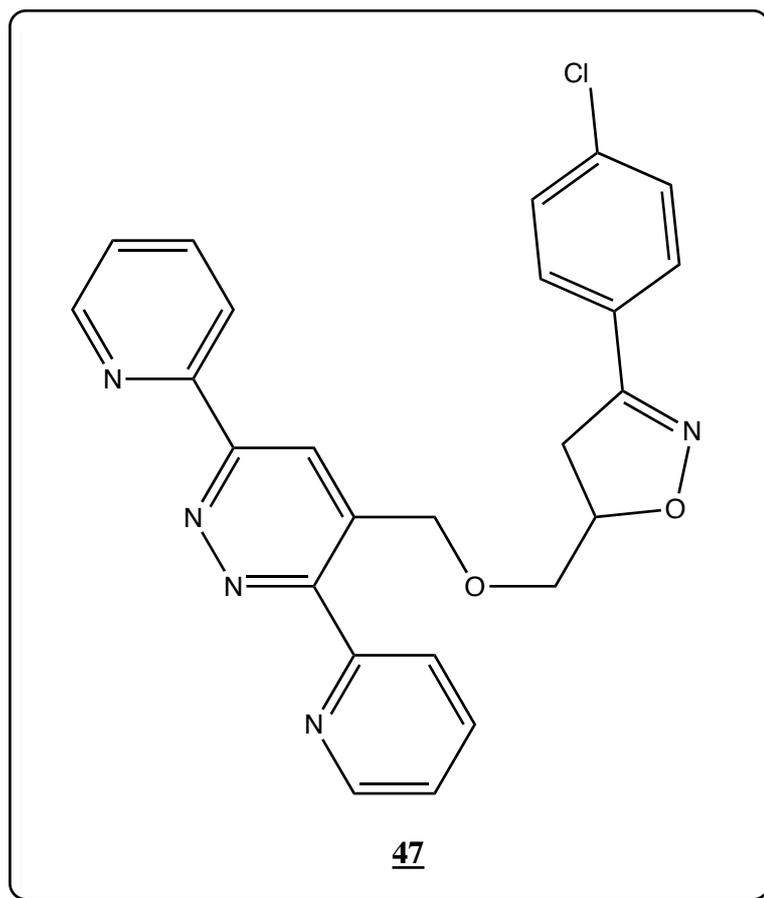


Figure 99 : 3-(p-chlorophenyl)-5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)-isoxazoline.

L'identification du dérivé synthétisé a été réalisée par les méthodes spectroscopiques usuelles.

Le spectre RMN ¹H du composé **47** montre un massif entre 3,21-3,43 ppm relatif au groupement méthylène du noyau isoxazoline, et deux massifs vers 3,80-3,85 ppm et 5,16-5,29 ppm relatifs aux 2CH₂-O.

Sur le spectre RMN ¹³C du composé **47** on note la présence d'un signal vers 37,18 ppm relatif au carbone en position quatre du cycle isoxazoline et deux signaux vers 69,99 et 79,92 ppm imputables aux 2 CH₂-O.

Le spectre IR du même composé montre la présence d'une bande à 1360 cm⁻¹ relative à la liaison N-O, et une bande vers 1480 cm⁻¹ confirme la présence des liaisons C=N.

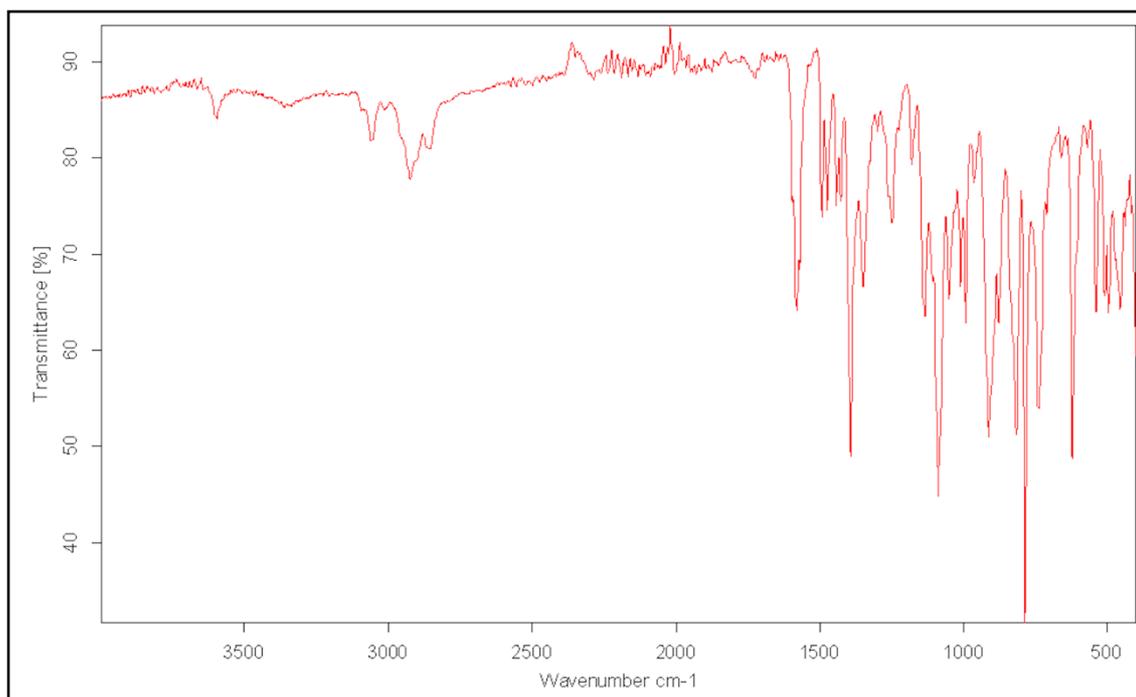


Figure 100 : Spectre IR du composé 47.

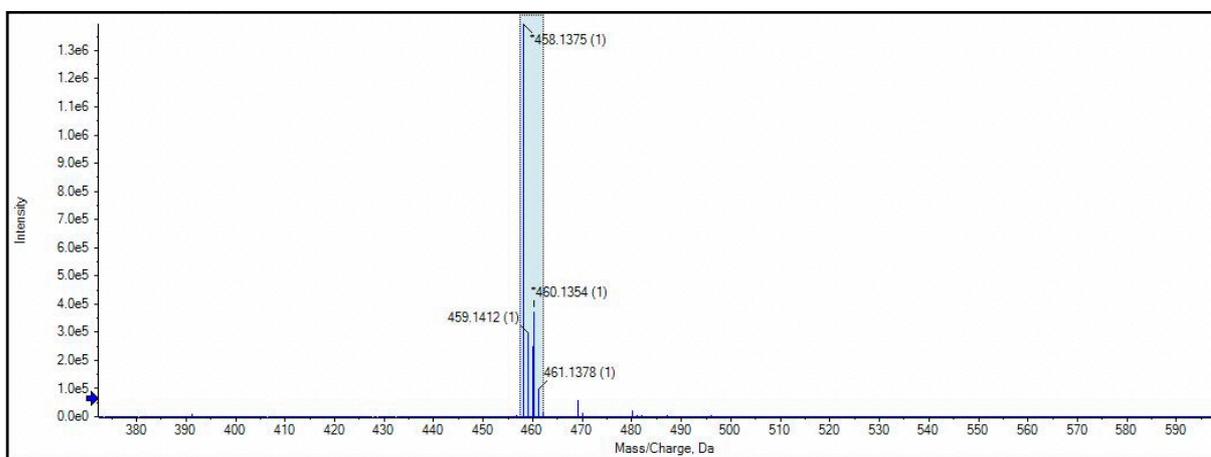


Figure 101 : Spectre de masse du composé 47.

2.2.2. Préparation du 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)methoxy)methyl)-3-(p-nitrophenyl)-isoxazoline **48** :

L'action de p-nitrobenzaldehydoxime **39** et de la 4-((allyloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **41** dans le chloroforme en présence de l'hypochlorite de sodium à 0°C pendant 4h abouti à la formation du 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)methoxy)methyl)-3-(p-nitrophenyl)-isoxazoline **48** (figure 102).

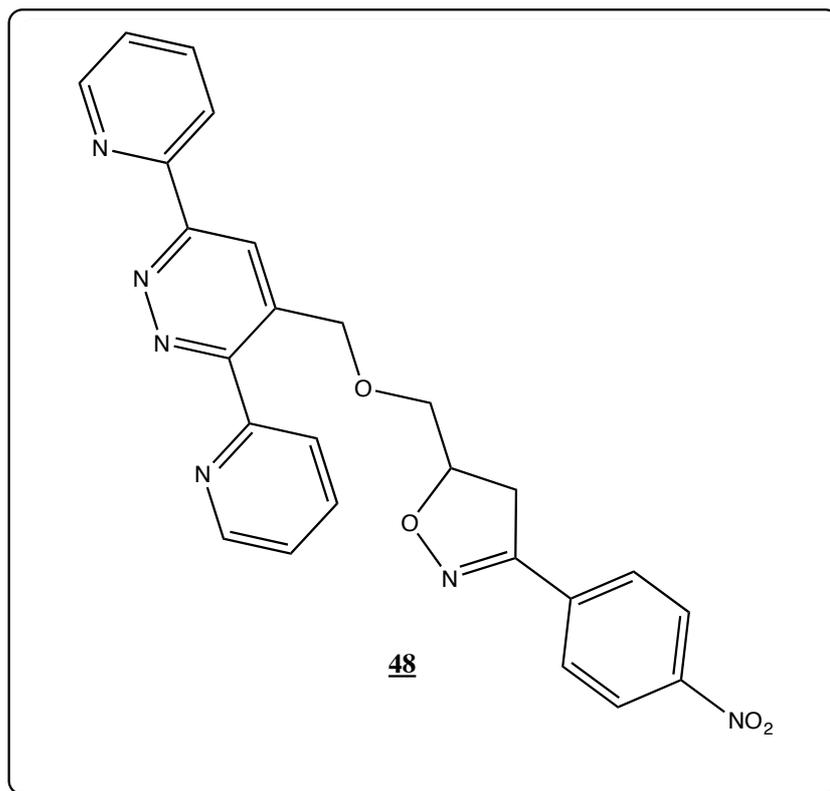


Figure 102 : 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)methoxy)methyl)-3-(p-nitrophenyl)-isoxazoline.

Le composé **48** a été obtenu avec un rendement de 79% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Pour l'établissement de la structure du composé synthétisé, nous avons eu recours aux méthodes spectroscopiques de RMN ^1H , ^{13}C , infra rouge et spectrométrie de masse.

L'examen du spectre RMN ^1H du composé **48** montre un massif entre 3,39-3,53 ppm relatif aux protons du groupement méthylène du noyau isoxazoline et un massif entre 5,01-5,16 ppm attribuable au proton du noyau isoxazoline.

Sur le spectre RMN¹³C DEPT du même composé, on note la présence d'un signal négatif vers 30.62 ppm attribuable au carbone du groupement méthylène du noyau isoxazoline et un signal positif vers 80.82 ppm relatif au CH de l'isoxazoline.

L'analyse du spectre de masse en mode (FAB⁺) montre la présence du pic moléculaire à $m/z = 469.16$ [MH]⁺ qui correspond au composé **48**.

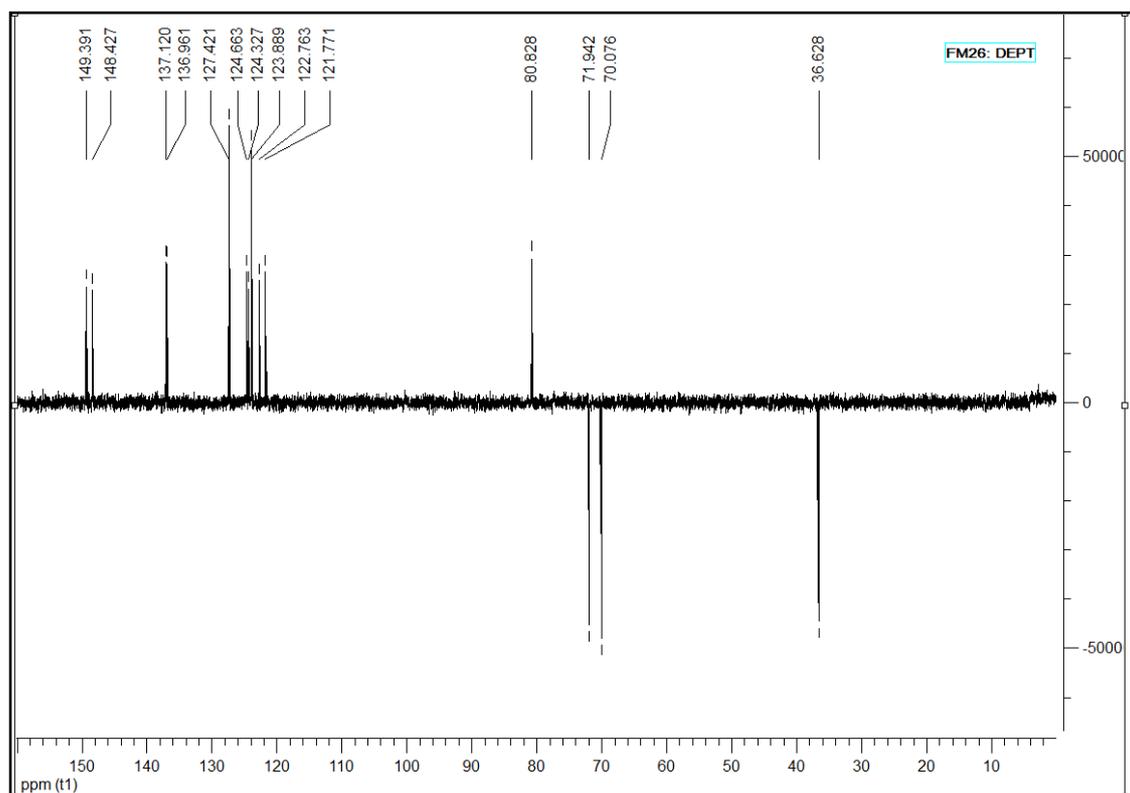


Figure 103 : Spectre IR du composé **48**.

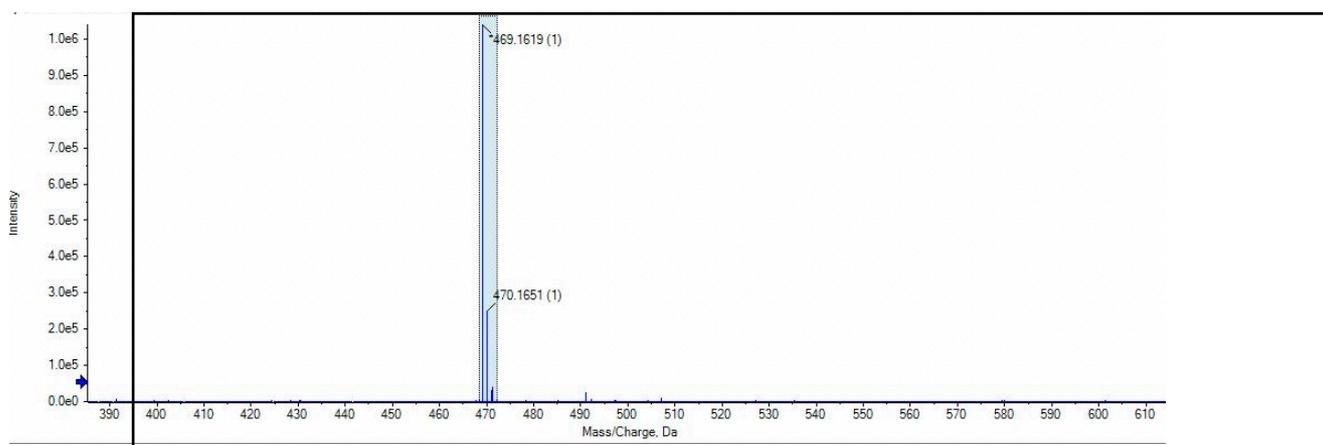


Figure 104 : Spectre de masse du composé **48**.

VI. Étude de l'activité antibactérienne des dérivés de la 3,6-di (2-pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine :

Tout au long du travail que nous venons de présenter nous nous sommes focaliser sur la synthèse de divers composés organiques. Maintenant nous allons s'intéresser à l'évaluation de l'activité biologique de certains de ces produits vis-à-vis de certaines bactéries.

1. Molécules testés :

Nous avons évalué l'activité antibactérienne de huit composés: **40-45** et **48** (figure 105).

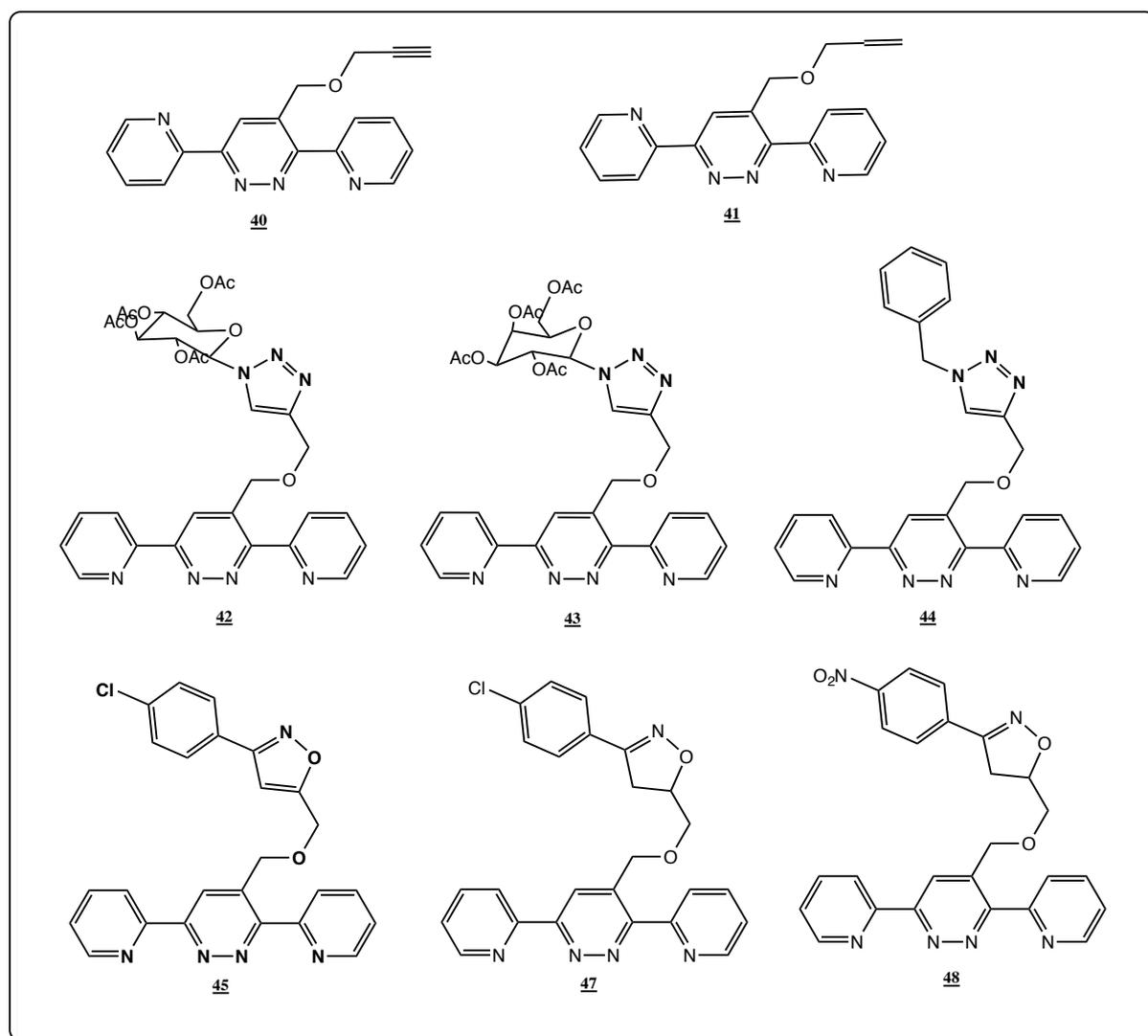


Figure 105 : composés testés.

2. Bactéries testées :

Le choix des bactéries (tableau 18) a été porté sur quatre souches fréquentes en pathologie humaine. Ces souches ont été sélectionnées en fonction de leur pouvoir pathogène et leur résistance naturelle aux antibiotiques qui constitue un problème majeur de santé publique. Les souches bactériennes ont été fournies par le laboratoire de microbiologie (Unité Microthec) de la Faculté des sciences de Rabat, Maroc.

Tableau 19 : Souches bactériennes.

<i>La souche bactérienne</i>	<i>Référence</i>	<i>Gram</i>	<i>Famille</i>
Escherichia coli	ATCC 4157	Négatif	Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 27853	Négatif	Pseudomonadaceae
Staphylococcus aureus	ATCC 25923	Positif	Staphylococcaceae
Streptococcus fasciens	29212	Positif	Streptococcaceae

3. Matériel et méthode :

3.1. Activité antibactérienne :

3.1.1. Microorganismes et préparation d'inoculum :

Les micro-organismes testés comprenaient les bactéries suivantes: Escherichia coli ATCC 4157; Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853; Staphylococcus aureus ATCC 25923 et Streptococcus fasciens 29212.

Tous les microorganismes pathogènes isolés de patients ont été stockés dans la collection de cultures du Département de biologie (Unité Microthec) de la Faculté des sciences de Rabat, Maroc. Ils ont été maintenus dans Brain Heart Infusion (BHI) à -80 ° C. Avant l'expérience, les cultures ont été préparées en repiquant 1 ml de chaque stock de culture dans 9 ml de bouillon BHI.

3.1.2. Méthode de diffusion sur disque d'agar :

La méthode de diffusion sur disque d'agar (DDA) a été utilisée pour la détermination des activités antibactériennes des produits testés, comme décrit précédemment. Les échantillons

d'essai ont d'abord été dissous dans le diméthylsulfoxyde (1%) (DMSO), qui n'a pas affecté la croissance microbienne.

En bref, le test a été effectué dans des boîtes de Pétri stériles contenant de la gélose moyenne. 30 ml de milieu stérilisé ont été versés dans des boîtes de Pétri stériles. Après solidification, 100 µl de cultures fraîches d'espèces de bactéries (un micro-organisme par boîte de Pétri). Un disque de papier filtre stérile (6 mm de diamètre) a été imprégné de 6 µl des échantillons d'essai à 20 mg / ml. Toutes les plaques ont été scellées avec des films de laboratoire stériles pour éviter une éventuelle évaporation des échantillons à tester, puis incubées à 37°C pendant 24h. Le diamètre de la zone d'inhibition a été mesuré en millimètres. De plus, les activités antibactériennes des échantillons sur les bactéries ont été comparées aux antibiotiques disponibles dans le commerce. Les disques d'antibiotiques tels que l'ampicilline et le chloramphénicol ont été placés à la surface des plaques. DMSO 1% a été utilisé comme contrôle négatif. Les plaques ont été incubées à 37°C pendant 24h après incubation. Le diamètre de la zone d'inhibition a été mesuré en mm et enregistré.

3.1.3. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) :

Nous avons testé six (6) concentrations en série des produits hautement actifs à la concentration (20 mg / ml; 10 mg / ml, 5 mg / ml, 2,5 mg / ml; 1,25 mg / ml, 0,625 mg / ml) , dilué dans du bouillon BHI. Pour la CMI évaluée, 5 ml de milieu de culture ont été inoculés avec 0,1 ml d'espèces de bactéries. La CMI est la plus faible concentration d'échantillons, pour laquelle aucune croissance n'a été détectée pendant 24h à 37°C.

4. Résultats et discussions :

4.1. Méthode de diffusion sur disque :

Le tableau 20 et la figure 106 présentent les diamètres (en mm) des zones d'inhibition des produits de synthèse testés vis-à-vis de différentes bactéries à Gram négatif et à Gram positif.

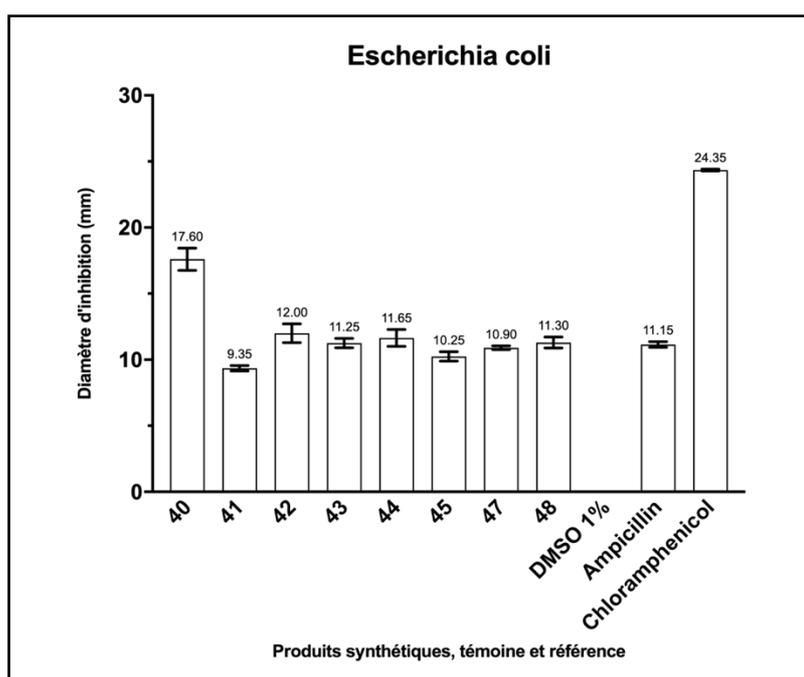
Tableau 20 :Diamètre des zones d'inhibition (mm)des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.

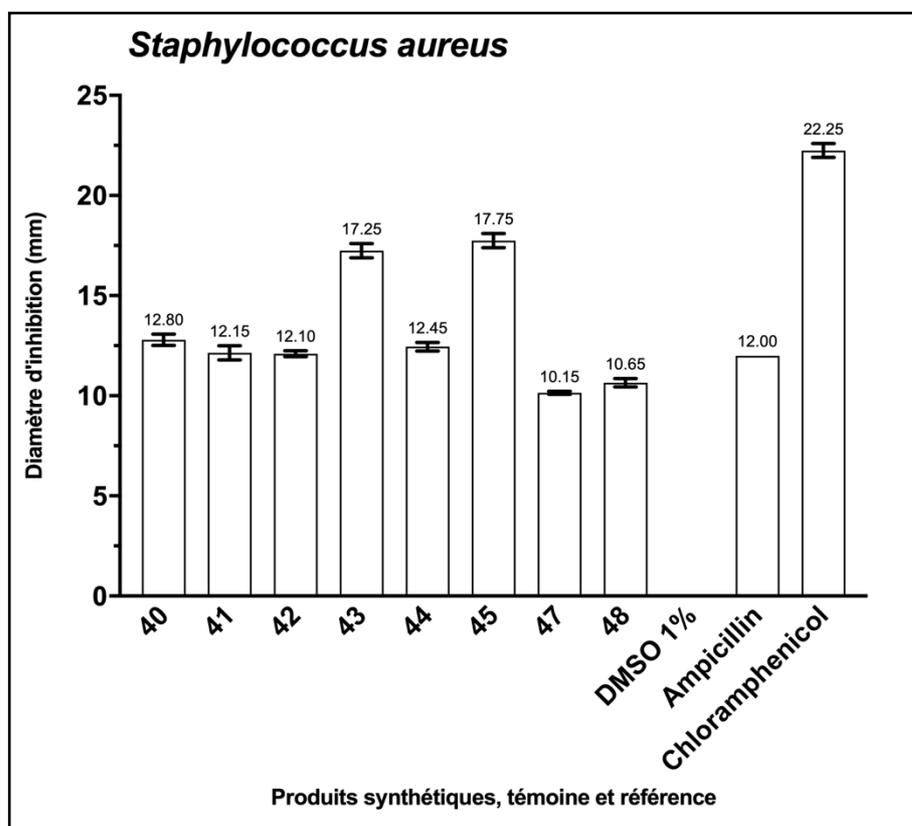
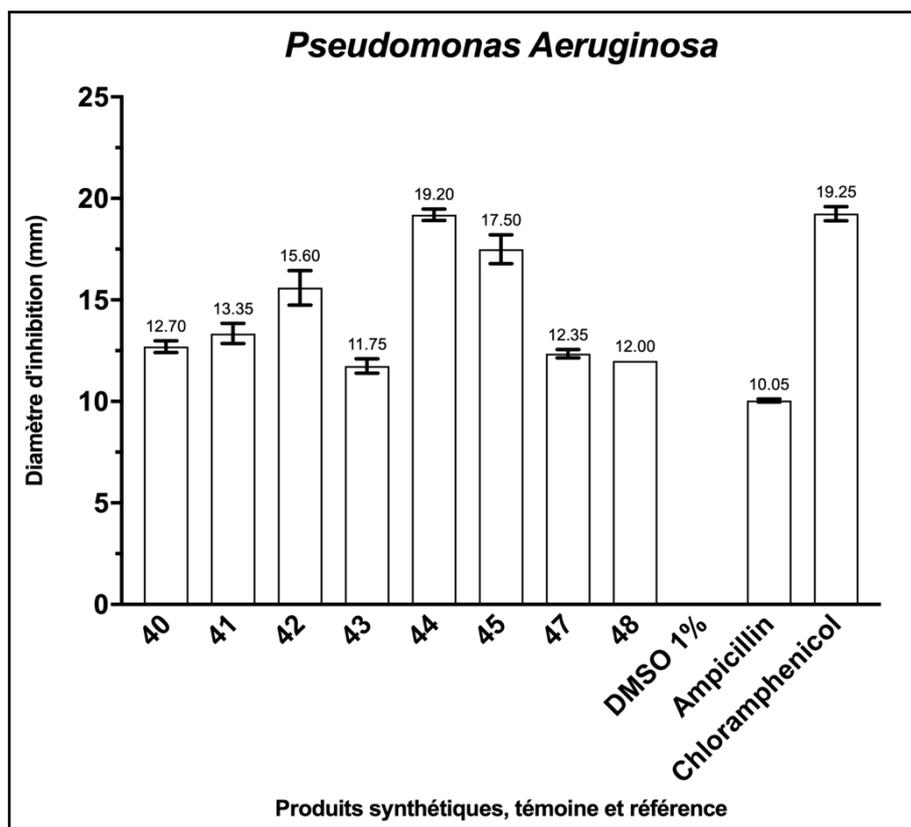
	<i>Gram négatif</i>		<i>Gram positif</i>	
<i>Produits</i>	<i>Escherichia</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Streptococcus</i>

	<i>coli</i>	<i>aeruginosa</i>	<i>aureus</i>	<i>fasciens</i>
<u>40</u>	17,6	12,7	12,8	16,05
<u>41</u>	9,35	13,35	12,15	13,05
<u>42</u>	12	15,6	12,1	11,15
<u>43</u>	11,25	11,75	17,25	10,1
<u>44</u>	11,65	19,2	12,45	18,4
<u>45</u>	10,25	17,5	17,75	11,35
<u>47</u>	10,90	12,35	10,15	12,45
<u>48</u>	11,3	12	10,65	12,45
DMSO 1%	0	0	0	0
Ampicilline	11,15	10,05	12	11,2
Chloramphénicol	24,35	19,25	22,25	26,85

Chlor=Chloramphénicol (30µg/ml), Amp =Ampicilline (10 µg/ml), DMSO= Dimethylsulfoxyde (1%)

Les résultats sont présentés sous forme d'antibiogrammes ci-dessous :





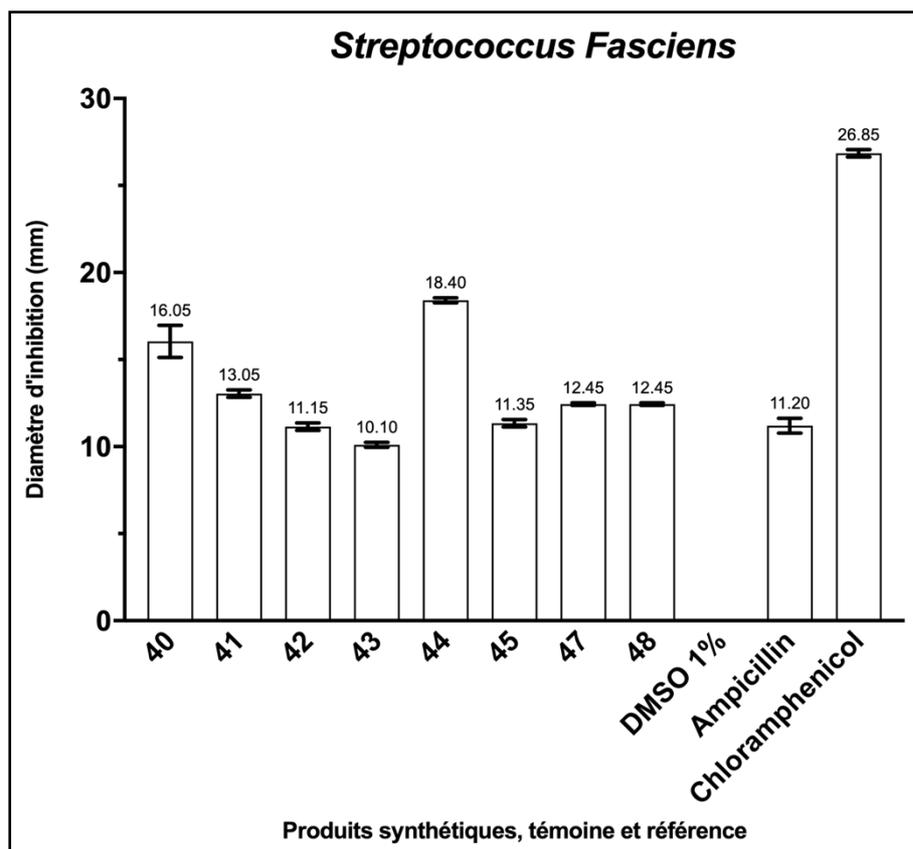


Figure 106 : Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.

D'après les résultats obtenus, les produits testés semblent être dotés d'une activité inhibitrice sur certaines classes de micro-organismes testées. La molécule **40** (triple liaison) et **44** (qui possède un cycle triazolique) montre une très forte activité vis-à-vis de quatre souches bactériennes (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus fasciens*) avec un diamètre de zone d'inhibition de 18 mm, le diamètre d'inhibition est compris entre 0 et 23.34 mm (Tableau 19).

Une analyse approfondie des résultats, permet de déduire que :

Les composés examinés pour leurs effets antimicrobiens, ont présentés des activités vis-à-vis de toutes les souches microbiennes.

Le diamètre d'inhibition des composés **40**, **42**, **43**, **44** et **48** est supérieure à celle de l'ampicilline contre *Escherichia coli*.

Pseudomonas aeruginosa s'est avéré très sensible vis-à-vis des composés testés, avec des meilleurs diamètres varient entre 12mm et 19mm, qui est supérieur au diamètre d'inhibition de

l'ampicilline. Le composé **44** est le seul qui a montré un diamètre d'inhibition supérieur au diamètre des deux témoin l'ampicilline et Chloramphénicol.

Les composés testés ont tous montré une activité contre les souches bactériennes à gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Streptococcus fascien*), avec des diamètres des zones d'inhibition supérieur à celle de l'ampicilline, sauf les composés **47** et **48** (portant un cycle isoxazole) qui ont un diamètre de la zone d'inhibition inférieure par rapport au diamètre de la zone d'inhibition de l'ampicilline contre *Staphylococcus aureus* et le composé **43** contre *Streptococcus fascien*.

4.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) :

L'étude de la CMI a été réalisée ensuite par la méthode des dilutions en milieu solide vis-à-vis de différentes souches bactériennes. Les résultats des deux séries testées sont représentés dans le tableau 21.

Tableau 21 : Concentration minimale d'inhibition ($\mu\text{g/ml}$) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.

<i>Produits</i>	CMI en $\mu\text{g/ml}$			
	<i>Gram négatif</i>		<i>Gram positif</i>	
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus fasciens</i>
40	5	10	10	5
41	20	20	20	20
42	10	5	10	10
43	20	10	5	10
44	5	10	10	5
45	20	20	20	20
47	10	20	20	20
48	20	10	10	20

Chloramphénicol	12,5	25	12,5	6,25
-----------------	------	----	------	------

L'étude du tableau permet de constater que :

Les résultats des concentrations minimales d'inhibition obtenus confirment les résultats obtenus par la première technique.

La majorité des produits des composés synthétisés ont présentés un effet antibactérien, contre les deux types de souches, à savoir à gram positif et négatif.

Les deux composés **40** (triple liaison) et **44** (qui possède un cycle triazolique) ont montré la plus grande CMI contre E. Coli comparée à celle des produits synthétisés objet de ce test, avec une CMI de 5µg/ml.

Le composé **42** est celui qui a montré la plus grande valeur de CMI (5µg/ml) vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa*.

Le produit **43** avec une CMI = 5µg/ml s'est avéré le plus inhibiteur des produits testés contre *Staphylococcus aureus*.

Avec une CMI = 5µg/ml, les composés **40** et **44** sont les composés ayant l'effet le plus important vis-à-vis à *Streptococcus fasciens*.

VII. Conclusion :

Au terme de ce chapitre, nous avons décrit la synthèse d'une série de composés isoxazoliques, isoxazoliniques et triazoliques dérivés de la 3,6-di (pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tétrazine, ceci en appliquant la cycloaddition 1,3-dipolaire et la CuAAC. Par la suite nous avons essayé d'évaluer leurs pouvoir antibactérien selon un protocole comportant deux méthodes à savoir la méthode des disques, permettant de mesurer les diamètres d'inhibition, et la méthode de micro-dilution permettant la détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices pour confirmer les effets antimicrobiens et surtout pour déterminer les niveaux d'efficacité de nos composés. Tous les composés testés ont montrés un effet antibactérien contre les deux types de souches, à savoir à gram positif et négatif.

PARTIE EXPERIMENTALE

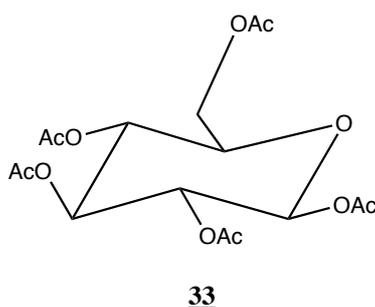
I. Élaboration des dipôles :

1. Préparation des azotures :

1.1. Protection des sucres : glucose et galactose :

1.1.1. Préparation de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-glucopyranose **33** :

Dans un ballon on introduit (6 g, 33.36 mmol) de (D)-glucose, puis 18 ml d'anhydride acétique (AC₂O) et 30 ml d'acide acétique glaciale (CH₃COOH). Le mélange réactionnel est porté sous agitation magnétique à température ambiante, puis on ajoute goutte à goutte un mélange d'acide perchlorique/anhydride acétique (1:3, 1 ml). Après une nuit d'agitation on ajoute à la solution pâteuse formée de l'eau froide et on filtre et lave avec de l'eau froide. Le solide formé après séchage est recristallisé dans l'éthanol. Le (D)- glucose peracétylé **33** est obtenu avec un rendement de 65 %.



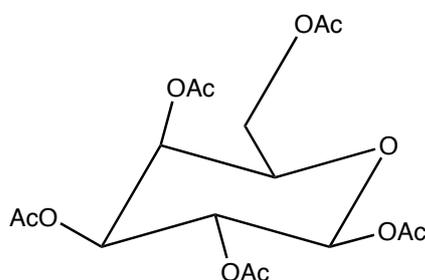
Formule chimique : C₁₆H₂₂O₁₁
Masse Molaire : 390 g/mol
Aspect : Cristaux blancs
Rendement : 65%
Rapport frontal : 0,3cm(3/7)(Acétate/Hexane)
point de fusion : 133 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 300Hz): 6.33 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, CHO, H1), 5.47 (t, 1 H, J = 9.4 Hz, CHO, H2), 5.17-5.05 (m, 2 H, 2 CHO, H3 + H4), 4.29 (dd, 1 H, J = 12.6 Hz, J = 4.5 Hz, CH₂-OAc, H6), 4.14-4.06 (m, 2 H, CH, CH₂-OAc et CHO, H6 + H5), 2.18-2.01 (5s, 15 H, 5 CH₃, OAc).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300Hz): 171.70, 171.14, 171.14, 171.14, 170.41 (5 C=O, OAc), 88.90 (CHO, C1), 71.10 (CHO, C5), 70.75 (CHO, C2), 70.07 (CHO, C3), 67.89 (CHO, C4), 62.83 (CH₂-OAc, C6), 21.24, 21.24, 21.24, 21.24, 20.65 (5 CH₃, OAc).

1.1.2. Préparation de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-galactopyranose **34** :

Une quantité de 1.80 g (2 éq) d'acétate de sodium anhydre et de 2 g (11.11 mmol) de (D)-galactose sont broyées dans un mortier. Dans un ballon de 100 ml, le galactose et l'acétate de sodium sont dissous dans 20 ml (21.33 g, 210 mmol) d'anhydride acétique (AC₂O). Le ballon, muni d'un condensateur, est placé dans un bain d'eau bouillante et est agité jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. La réaction est chauffée pendant 12 heures supplémentaires. Ensuite, le produit est dissout dans l'acétate d'éthyle et lavé avec HCl 10 % puis à l'eau saturée en NaCl. La phase organique est séchée avec du MgSO₄ anhydre, filtrée, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le (D)-galactose peracétylé **34** est recristallisé dans l'éthanol, et obtenu avec un rendement de 50 %.



34

Formule chimique : C₁₆H₂₂O₁₁
Masse Molaire : 390 g/mol
Aspect : Cristaux blanche
Rendement : 65%
Rapport frontal : 0,32cm(3/7)(Acétate/Hexane)
point de fusion : 143 °C

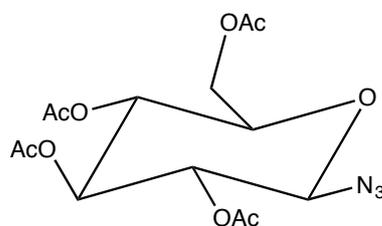
RMN ¹H (CDCl₃, 300Hz): 5.70 (d, 1 H, J= 8.2Hz, CHO, H1), 5.44 (dd, 1 H, J= 3.4 Hz, J = 1.01 Hz, CHO, H4), 5.37-5.31 (m, 1 H, CHO, H2), 5.08 (dd, 1 H, J = 3.4 Hz, J =10.4 Hz, H3), 4.21-4.03 (m, 3 H, CHO + CH₂-OAc, H5+2 H6), 2.17, 2.13, 2.05, 2.00 (4 s, 15 H, 5 CH₃, OAc).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300Hz): 171.70, 171.14, 171.14, 171.14, 170.41 (5 C=O, OAc), 88.90 (CHO, C1), 71.10 (CHO, C5), 70.75 (CHO, C2), 70.07 (CHO, C3), 67.89 (CHO, C4), 62.83 (CH₂-OAc, C6), 21.24, 21.24, 21.24, 21.24, 20.65 (5CH₃, OAc).

1.2. Introduction d'azoture sur les sucres acétylés :

A 4 g de sucre acétylé on ajoute 10 ml de dichlorométhane à température ambiante, et on agite magnétiquement jusqu'à dissolution totale, puis on ajoute 3.4 ml (25.6 mmol) de triméthylsilyl azide ($C_3H_9N_3Si$) et 0.3 ml de chlorure d'étain ($SnCl_4$). Le mélange réactionnel est porté sous agitation pendant 18 heures à température ambiante. Après le mélange réactionnel est solubilisé dans le CH_2Cl_2 et extrait avec l'eau saturée de $NaHCO_3$ deux fois, et une fois par une solution saturée en $NaCl$. La phase organique est séchée par Na_2SO_4 et filtrée puis le solvant est évaporé pour obtenir un produit visqueux qui se solidifie. On obtient un solide blanc qu'on recristallise dans un mélange éthanol/dichlorométhane (2/1).

1.2.1. Préparation de 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyl 35 :



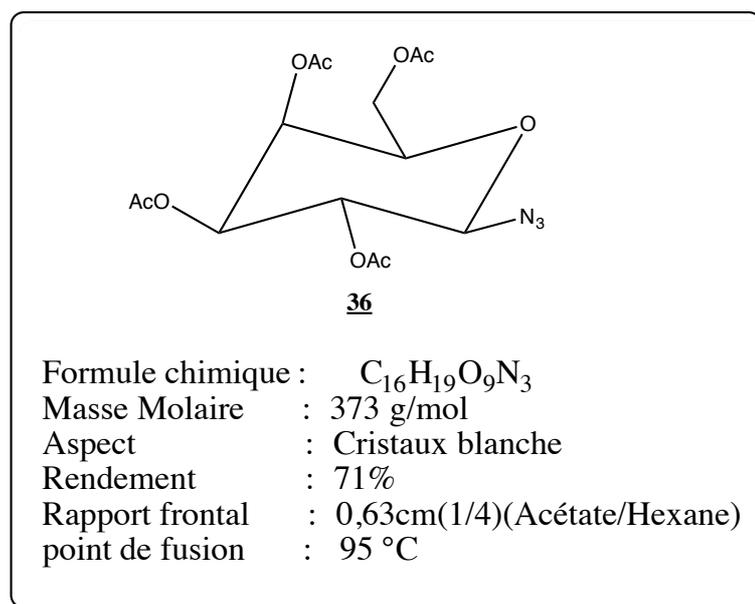
35

Formule chimique : $C_{16}H_{19}O_9N_3$
Masse Molaire : 373 g/mol
Aspect : Cristaux blanche
Rendement : 78%
Rapport frontal : 0,61cm(1/4)(Acétate/Hexane)
point de fusion : 95 °C

RMN 1H ($CDCl_3$, 300Hz): 1.99, 2.02, 2.09, 2.14 (4s, 12 H, 4 CH_3 , OAc), 3.81 (ddd, $J = 2.28Hz$, $J = 4.63Hz$, $J = 9.81Hz$, 1H, CHO, H5), 4.19 (dd, $J = 2.26Hz$, $J = 12.47Hz$, 1H, CH_2-N_3 , H6), 4.3 (dd, $J = 4.68 Hz$, $J = 12.48 Hz$, 1 H, CH_2-OAc , H6), 4.67 (d, $J = 8.83 Hz$, 1 H, CHO, H1), 4.98 (t, $J = 9.21 Hz$, 1H, CHO, H2), 5.13 (t, $J = 9.06 Hz$, 1 H, CHO, H4), 5.24 (t, $J = 9.39 Hz$, 1 H, CHO, H3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 300Hz): 20.6-20.8 (4 CH_3 , OAc), 61.6 (CH_2-OAc , C6), 67.8 (CHO, C4), 70.6 (CHO, C2), 72.6 (CHO, C3), 74.0 (CHO, C5), 87.9 (CHO, C1), 169.3-170.7 (4 $C=O$, 4 OAc).

1.2.2. Préparation 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-galactopyranosyle 36:

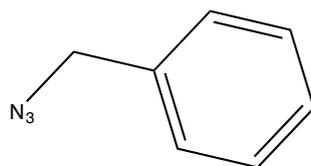


RMN ¹H (CDCl₃, 300Hz): 5.43 (dd, 1 H, J= 3,3 Hz, J = 1,1 Hz, CHO, H4), 5.17 (dd, 1 H, J= 3.4 Hz, J = 10.4 Hz, CHO, H2), 5.04 (dd, 1 H, J= 3.3 Hz, J=10.4 Hz, CHO, H3), 4.61 (d, 1H, J= 8.6 Hz, CHO, H1), 4.17 (dd, 2 H, J= 3.3 Hz, J=10.4 Hz, CH₂-N₃, H6), 4.03 (ddd, 1H, J=1.1Hz, J=6Hz,J=7Hz, CHO, H5), 2.17, 2.13, 2.05, 2.00 (4s,12H,4CH₃, OAc).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300Hz) : 20.45, 20.55 (2 CH₃, OAc), 20.59 (2 CH₃, OAc), 61.16 (CH₂- N₃, C6), 66.77 (CHO, C4), 67.96 (CHO, C2), 70.64 (CHO, C3),72.7,6 (CHO, C5), 88.19 (CHO,C1), 169.30, 169.93, 170.06, 170.32 (4 C=O, OAc).

1.3. Préparation de 1-(azidométhyl)benzene 37 :

L'azoture de sodium (5 éq) et le bromure de benzyle (1 éq) sont additionnés successivement à température ambiante à un mélange de 40 ml d'eau/acétone (8/32). Après 24 heures d'agitation magnétique à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré puis le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est extrait par le dichlorométhane et la phase organique est lavée avec une solution de NH₄Cl et séchée sur MgSO₄. Ensuite la phase organique est filtrée et évaporée sous pression réduite pour obtenir le composé 37 sous forme d'un liquide.



37

Formule chimique : $C_7H_7N_3$
Masse Molaire : 133 g/mol
Aspect : Huile incolore
Rendement : 90%
Rapport frontal : 0,61cm(1/4)(Acétate/Hexane)

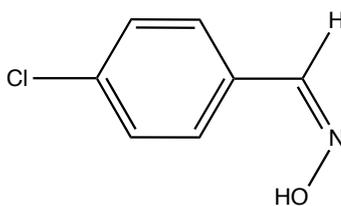
RMN 1H ($CDCl_3$, 300Hz): 4.38 (s, 2H, CH_2-N) ; 7.50-7.38 (m, 5H, CH_{ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 300Hz): 54.84 (CH_2-N), 128.23 (O- CH_{ar}), 128.32 (p- CH_{ar}), 128.85 (m- CH_{ar}), 135.73 ($CH_{ar}-CH_2$).

2. Préparation des aldoximes :

Dans un erlenmeyer de 200 ml, on dissout 1,5 équivalent d'hydroxylamine et 1,2 équivalent d'acétate de sodium dans 40ml d'eau distillée, on chauffe le bain marie à 40°C puis on ajoute 0,014 mol de l'aldéhyde proposé. Après 30 min d'agitation le produit est laissé précipiter dans un bain de glace, puis filtré et purifié par recristallisation dans l'hexane.

2.1. Préparation de p-chlorobenzaldehyde oxime 38:



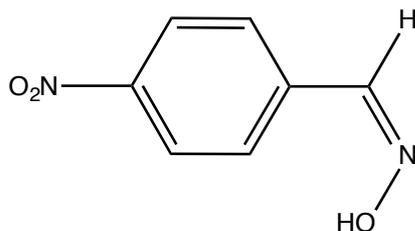
39

Formule chimique : $C_7H_6NOCl_2$
Masse Molaire : 155 g/mo
Aspect : Solide blanc
Rendement : 76%
Rapport frontal: 0,65cm(1/3)(Acétate/Hexane)
point de fusion : 110 °C

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,77 ppm (s, 1H, OH); 7,37ppm (d, 2H, CH_{ar} , $J = 9\text{Hz}$); 7,62ppm (d, 2H, CH_{ar} , $J = 9\text{Hz}$); 8,07 ppm (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 128,84 ppm (2C, (Cc, Ce)), 129,62 ppm (2C, (Cb, Cf)); 130,76 ppm (Cq, Ca); 136,44 ppm (Cq, Cd); 149 ppm (C3, CH).

2.2. Préparation de p-nitrobenzaldehyde oxime 38:



38

Formule chimique : $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$
Masse Molaire : 166 g/mo
Aspect : Solide jaune
Rendement : 74%
Rapport frontal: 0,48cm(1/3)(Acétate/Hexane)
point de fusion : 120 °C

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,8 ppm (s, 1H, OH); 7,38 ppm (d, 2H, CH_{ar} , $J = 3\text{Hz}$); 7,62 ppm (d, 2H, CH_{ar} , $J = 9\text{Hz}$); 8,27 ppm (s, 1H, CH).

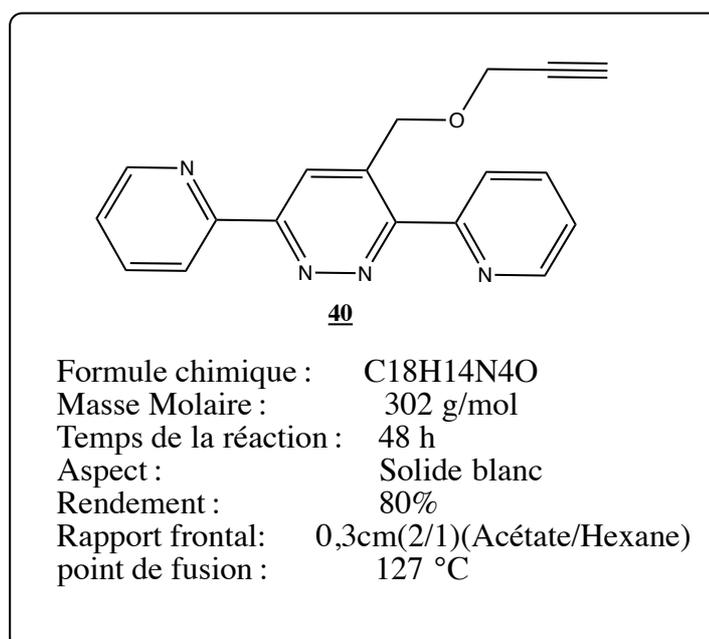
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 124ppm (2C, (Cc, Ce)); 132ppm (2C, (Cb, Cf)); 138ppm (Cq, Ca), 148ppm (C3, CH); 149ppm (Cq, Cd).

II. Élaboration des dipolarophiles :

Mode opératoire :

On introduit dans un ballon 2 g (7.6 mmoles) de 3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthanol **29** et 10ml de THF, après on ajoute (3éq) de NaH, (0,01 éq) d'éther couronne-18,6 et (1,3 éq) de bromure de propargyle ou d'allyle. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant deux jours la réaction est suivie par CCM. Après on évapore le solvant, puis on fait l'extraction liquide-liquide par le dichlorométhane. La phase organique est séchée, évaporée puis purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice.

1. Préparation de 4-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazine **40** :



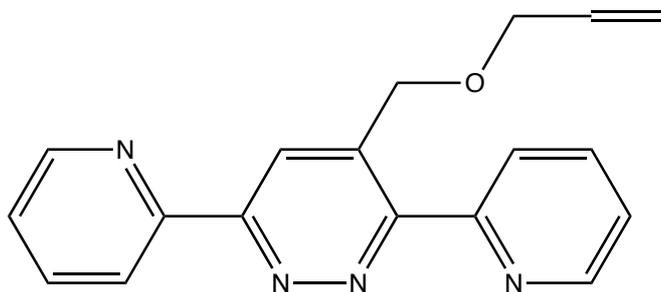
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,46 ppm (s, 1H, CH_{alcyne}); 4,39 ppm ; 5,21 ppm (2s, 2H, CH₂-O); 7,38-7,44 ppm (m, 2H,CH_{ar});7,88-7,95 ppm (m, 2 H,CH_{ar}); 8,45-8,48 (dd, 1 H,CH_{ar}); 8,74-8,80 ppm (m, 3 H,CH_{ar}); 8,95 ppm (s, 1 H,CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 58,38 (CH₂-alcyne); 68,12 (CH₂-O) ; 75,01 (C_{alcyne}); 121,77 ; 123,02 (CH_{alcyne}); 123,83; 124,33; 124,64; 136,90; 137,08; 148,46; 149,59 (CH_{ar}); 139,16; 153,67; 155,79; 156,12; 157,74 (C_{ar}).

IR : v (cm-1) : 1576 (C=C aromatique) ; 2137 (alcyne).

SM (FAB+) : m /z= 303.12 [MH] +.

2. Préparation de la 4-((allyloxy)méthyl)-3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazine **41** :



41

Formule chimique : $C_{18}H_{16}N_4O$
Masse Molaire : 304 g/mol
Temps de la réaction : 48h
Aspect : Solide Marron
Rendement : 87 %
Rapport frontal: 0,51cm(2/1)(Acétate/Hexane)
point de fusion : 113 °C

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 4,17-4,19 (d, 2H, CH_2-O); 5,20 (s, 2H, $O-CH_2$); 5,23-5,38 (d, 2H, $CH_{2\text{alcène}}$) ; 5,93-6,04 (m, 1H, $CH_{\text{alcène}}$); 7,37-7,41 (m, 2H, CH_{ar}) ; 7,86-7,92 (m, 2H, CH_{ar}) ; 8,40-8,43 (dd, 1H, CH_{ar}) ; 8,69-8,73 (m, 3H, CH_{ar}) ; 8,96 (s, 1H, CH_{ar}) .

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm): 68,38 ($2CH_2-O$); 72,08 ($CH_2\text{-alcène}$); 117,35 ($CH_{\text{alcène}}$), 121,73; 123,04; 123,77; 124,33; 124,60; 136,87; 137,03; 148,39; 149,56 (CH_{ar}) ; 139,88; 153,71; 155,86; 156,27; 157,77 (C_{ar}).

IR : ν (cm^{-1}) : 1500-1600 ($C=C_{\text{ar}}$); 3080(CH_2 alcène).

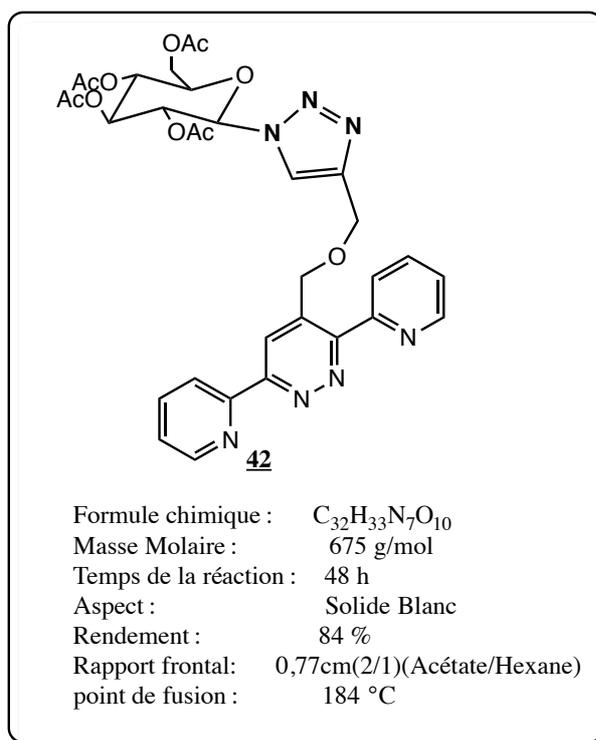
SM (FAB+) : $m/z = 305.12$ [MH] +.

III. Cyclo-addition 1,3-dipolaire :

1. Préparation des 1,2,3-triazoles :

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 1 éq d'alcyne et 1 éq d'azoture dans un mélange d'éthanol/eau à température ambiante. On rajoute le chlorure de cuivre 0,1 éq. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures, puis l'éthanol est évaporé sous pression réduite. L'eau distillée est ensuite ajoutée au produit résiduel qui est ensuite extrait trois fois par le dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, puis filtrée et évaporée sous vide. Le brut est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, élué par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle

1.1. Préparation de 2-(acetoxymethyl)-6-(4-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)methoxy) methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate 42 :



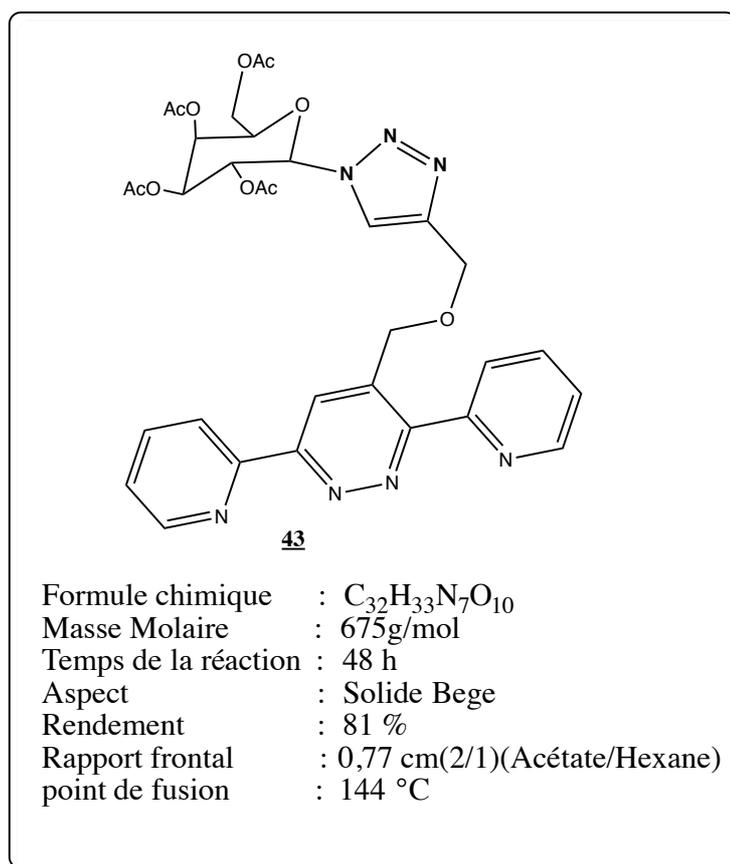
RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,83; 2,032; 2,075 ppm (3s, 12 H, 4CH₃, OAc); 3,1-3,8 ppm (m, 1H); 4,1-4,20 ppm (dd, 1H); 4,25-4,36 ppm (dd, 1H); 4,86ppm(s, 2H) ; 5,18 (s, 2H); 5,22-5,29 ppm (m, 1H); 5,42-5,45 ppm (d, 2H); (5,87-5,90 ppm (m, 1H); 7,39-7,42 ppm (m, 2H_{ar}); 7,88-7,93 ppm (m, 3H_{ar}); 8,42-8,45 ppm (d, 1H); 8,70-8,74 ppm (m, 1H_{ar}); 8,77-8,78 ppm (m, 2H_{ar}); 8,94 ppm (s, 1H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 20,05; 20,47; 20,50; 20,64 (4 CH₃, OAc); 61,57 (CH₂-OAc); 64,47 (CH₂-N); 67,75 (CH₂-O). 68,68; 70,33; 72,66; 75,12; 85,79 (5CH-cycleglugosyle); 121,10 (CH-Triazole); 121,79; 123,02; 123,79; 124,29; 124,61; 136,85; 137,06; 148,45; 149,51 (9 CH_{ar}); 139,27; 145,72; 153,71; 155,80; 156,18; 157,75 (C_{ar}) 168,77-169,30; 169,85; 170,43 (C_{OAc}).

SM (FAB+) : m /z= 676 [MH] +.

IR : ν (cm-1) : 1581,31 (C=C aromatique) ; 1742,67 (C=O).

1.2. Préparation de 2-(acetoxymethyl)-6-(4-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl) methoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetat 43 :



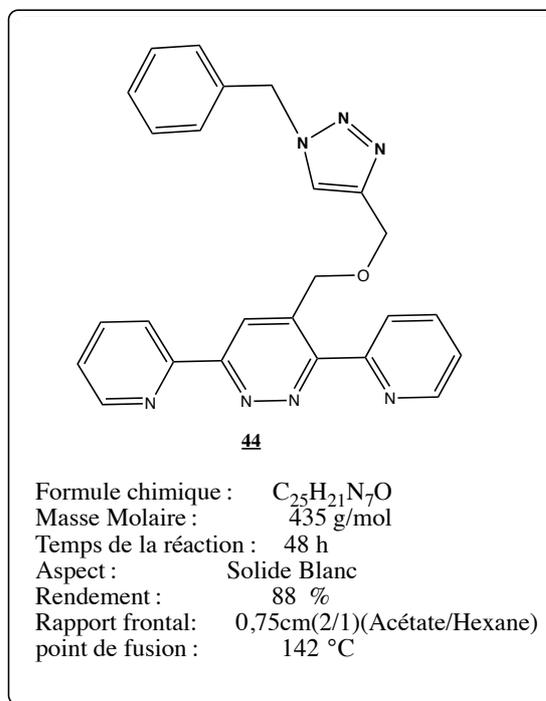
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,84; 2,01; 2,04; 2,21 ppm (4s, 12 H, 4 CH₃, OAc); 4,14-4,23 ppm (m, 3H); 4,87 ppm (s, 2H); 5,18 (s, 2H); 5,18 ppm (s, 2H); 5,23-5,28 ppm (dd, 1H); 5,53-5,60 ppm (m,2H); 5,84-5,87 ppm (m, 1H); 7,88-7,93 ppm (m,3H_{ar}); 8,42-8,45 ppm (d, 1H);8,70-8,74 ppm (m, 1H_{ar}); 8,77-8,78 ppm (m, 2H_{ar}); 8,94 ppm (s, 1H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 20,05; 20,47; 20,50; 20,64 (4CH₃, OAc); 61,57 (CH₂--OAc); 64,47 (CH₂-N); 67,75 (CH₂-O). 68,68; 70,33; 72,66; 75,12; 85,79 (5 CH-cycleglugosyle); 121,10 (CH-Triazole); 121,79; 123,02; 123,79;124,29; 124,61; 136,85; 137,06; 148,45; 149,51(9 CH_{ar}); 139,27; 145,72; 153,71; 155,80; 156,18; 157,75 (C_{ar}) 168,77-169,30; 169,85; 170,43 (COAc).

SM (FAB+): m /z= 676 [MH] +.

IR : ν (cm⁻¹) : 1581,31 (C=C aromatique) ; 1742,67 (C=O).

1.3. Préparation de 4-(((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methoxy) methyl)-3,6-di (pyridin-2-yl)pyridazine 44 :



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 4.83; 5.17 (2s, 4H, 2CH₂-O); 5,53 (s, 2H, CH₂-N); 7.21-7.49 (m, 8H_{ar}); 7,56 (s, 1H, CH_{traizolique}); 7.81-7.93 (m, 2H_{ar}); 8.40-8.43 (d, 1H_{ar}); 8.61-8.83 (m, 3H_{ar}); 8.9 (s, 1H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 54.53 (CH₂-N); 64.46, 68.57 (2 CH₂-O); 121.74(CH_{Triazole}); 122.66; 123.003; 124.30; 128.08; 129.07 (CH_{ar}); 145.20 (C_{Traizole}); 134.49; 139.41; 153.64; 155.67; 156.25; 157.69 (C_{ar}).

SM (FAB+): m /z= 436 [MH] +.

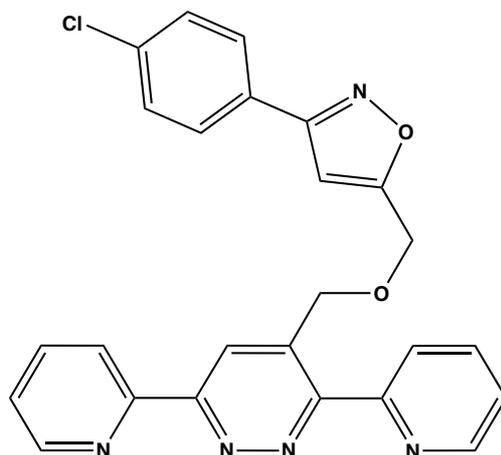
IR : ν (cm⁻¹) : 1437 (C=N); 1577 (C=C aromatique).

2. Préparation des isoxazolines et isoxazoles :

Mode opératoire :

Dans un ballon muni d'une ampoule à brome on dissout de 1.2 éq d'aldoxime (**38**, **39**) avec 1 éq du composé **40** ou **41** dans 10 ml de chloroforme. Le mélange est porté à -5 °C sous agitation pendant 10 minutes, après on ajoute goutte à goutte 8 ml d'hypochlorite de sodium NaOCl. Après 3 h d'agitation on extrait la phase organique et on la sèche avec le sulfate de sodium Na₂SO₄, après l'élimination du solvant on purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silices.

2.1. Préparation de 3-(p-chlorophenyl)-5-(((3,6-di(pyridin-2-yl)pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)isoxazole 45:



45

Formule chimique : C₂₅H₁₈ClN₅O₂
Masse Molaire : 455 g/mol
Temps de la réaction : 4h
Aspect : Solide Bége
Rendement : 79 %
Rapport frontal : 0,3 cm(2/1(Acétate/Hexane)
point de fusion : 177 °C

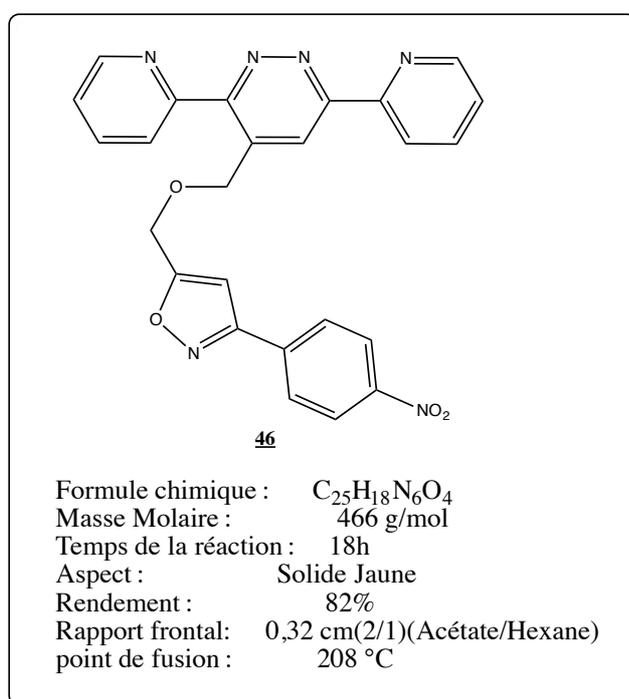
RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 4,95; 5,17 ppm (2s, 4H, 2CH₂-O); 7,2 ppm (s, 1H CH_{isoxazole}); 7,52-7,54 ppm (d, 4H, CH_{ar}); 7,86-7,89 ppm (d, 2H_{ar}, CH_{ar}); 8,021-8,072 ppm (m, 2H, CH_{ar}); 8,30-8,32 (d, 1H, CH_{ar}); 8,62-8,65 ppm (d, 1H, CH_{ar}); 8,70-8,77 ppm (dd, 2H, CH_{ar}); 8,81 ppm (s, 1H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (DMSO) δ (ppm): 63,45 ; 68,92 (2CH₂-O); 102,48 (CH_{isoxazole}); 121,59; 122,33; 124,56; 124,79; 125,72; 128,85; 128,85; 129,64; 129,64; 137,83; 138,11; 149,11; 150,11 (CH_{ar}); 128,85; 135,44; 139,09; 153,11; 155,46; 156,41; 157,55 (C_{ar}); 161,43 ; 170,26 (2C_{isoxazole}).

SM (FAB+) : m /z= 456 [MH] +.

IR : ν (cm⁻¹) :1113 (C-O); 1575C=Car.

2.2. Synthèse de 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl) méthoxy) méthyl)-3-(4-nitrophenyl)isoxazole 46:



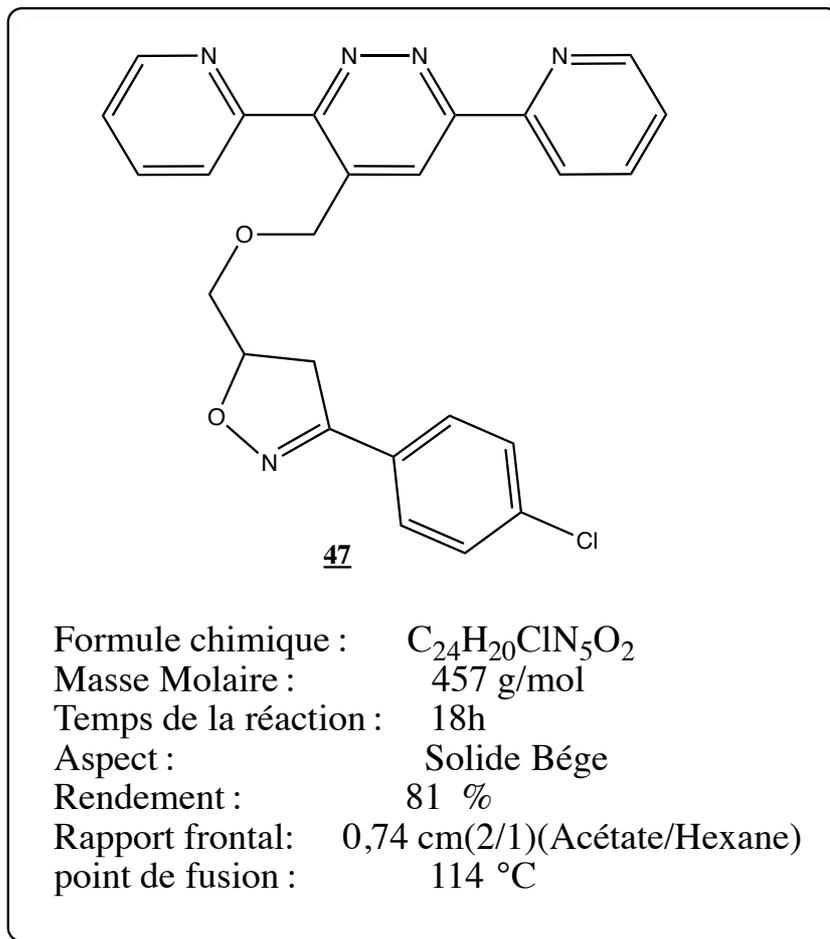
RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 4,91; 5,2 ppm(2s, 4H, 2CH₂-O); 7,21(s,1H, CH_{isoxazole});7,66-7,88ppm (dd,2H, CH_{ar});7,95-8,06ppm (m,4H, CH_{ar});8,43-8,5ppm (t,3H, CH_{ar});8,73-8,86(d,3H, CH_{ar});8,88ppm(m,1H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (DMSO) δ (ppm): 63,43; 68,96 (2CH₂-O) ; 102,94 (CH_{isoxazole}); 121,61; 122,36; 124,56; 124,56;124,81; 124,81;125,72;128,81;128,42; 128,42; 129,64; 137,94; 138,22; 149,17; 150,32 (CH_{ar}) ; 134,85; 139,10; 148,86; 153,08; 155,45; 156,52; 157,56 (C_{ar}); 160,97; 170,98 (2C_{isoxazole}).

SM (FAB+) : m /z= 456 [MH] +.

IR : ν (cm⁻¹) :1471 (C=N); 1580 (NO₂).

2.3. Préparation de la 3-(p-chlorophenyl)-5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl)méthoxy)méthyl)-isoxazoline 47 :



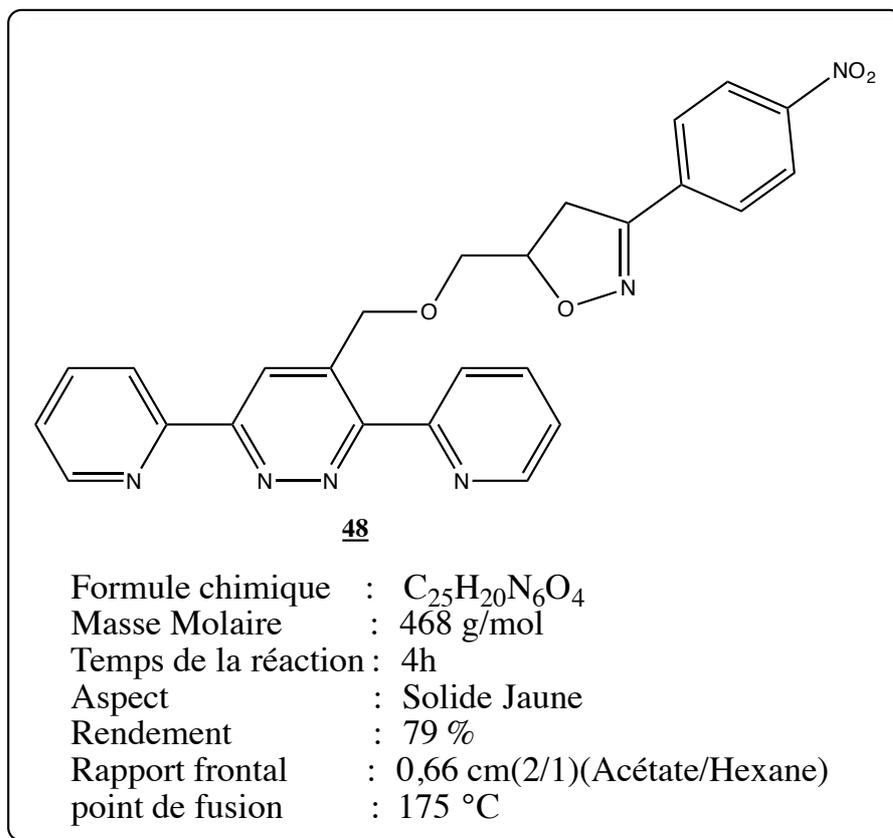
RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 3,21-3,43 ppm (m, 2H, $CH_{2isoxazoline}$); 3,80-3,85 ppm (m, 2H, O- CH_2); 5,01 ppm (m, 1H, $CH_{isoxazoline}$); 5,16-5,29 ppm (m, 2H, CH_2-O); 7,2-7,41 ppm (m, 4H, CH_{ar}); 7,45-7,62 ppm (m, 2H, CH_{ar}); 7,80-8,01 ppm (m, 2H, CH_{ar}); 8,2 ppm (s, 1H, CH_{ar}); 8,6-8,67 ppm (t, 3H, CH_{ar}); 8,84 ppm (s, 1H, CH_{ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm): 37,18 ($CH_{2-isoxazolinique}$) ; 69,99 (CH_2-O); 79,92 ($CH_2-Cycle$); 72,08 ($CH_{isoxazolinique}$); 121,75; 122,88; 123,87; 124,31; 124,63; 127,97; 127,97; 128,89; 128,89; 135,95; 136,92; 148,43; 149,47 (CH_{ar}) ; 128,01; 135,95; 137,06; 153,55; 155,54; 155,72; 156,08; 157,73 (C_{ar}).

SM (FAB+) : m /z= 458 [MH] +.

IR : ν (cm $^{-1}$) : 1360 (N-O); 1480 C=N

2.4. Préparation de la 5-(((3,6-di(pyridin-2-yl) pyridazin-4-yl)methoxy)methyl)-3-(p-nitrophenyl)-isoxazoline 48 :



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,39-3,53 ppm (m, 2H, CH₂-isoxazoline); 3,86-3,87 ppm (m, 2H, CH₂-O); 5,21 ppm (m, 2H, CH₂-O); 5,20 ppm (m, 1H, CH_{isoxazoline}); 7,36-7,40 ppm (m, 2H, CH_{ar}); 7,79-7,93 ppm (m, 4H, CH_{ar}); 8,17-8,20 ppm (d, 2H, CH_{ar}); 8,42-8,45 ppm (d, 1H, CH_{ar}); 8,62-8,64 ppm (m, 3H, CH_{ar}); 8,80 ppm (s, 1H, CH_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 36,62 (CH_{2isoxazoline}), 70,07 (CH₂-O); 80,82 (CH₂-Cycle); 71,94 (CH_{isoxazoline}); 121,77; 121,77; 122,76; 123,88; 123,88; 124,32; 124,66; 127,42; 127,42; 137,12; 137,21; 148,38; 148,42 (CH_{ar}); 135,60; 136,96; 149,39; 153,52; 155,00; 155,70; 156,03; 157,68 (C_{ar}).

SM (FAB+) : m /z= 469 [MH] +.

IR : ν (cm⁻¹) : 1560(NO₂) ; 1350(N-O); 1577(C=Car).

Référence :

1. . Gothelf K. V., Jørgensen K. A., *Chem. Rev.* (1998), 98, 863.
2. Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* (1963), 2, 565-598.
3. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2002), 41, 2596- 2599.
4. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* (2002), 67, 3057-3064.
5. Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* (2008), 108, 2952–3015.
6. Kappe, C. O.; Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* (2010), 39, 1280-1290.
7. Diaz, D. D.; Rajagopal, K.; Strable, E.; Schneider, J.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* (2006), 128, 6056-6057.
8. Golas, P. L.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* (2010), 39, 1338-1354.
9. Hua, Y.; Flood, A. H. *Chem. Soc. Rev.* (2010), 39, 1262-1271.
10. V.B. Sokolov, A.Yu. Aksinenko, T.V. Goreva, T.A. Epishina, *Russian Journal of General Chemistry* (2018), 88, 1211–1214.
11. Lahoucine Bahsis , Hicham Ben El Ayouchia, Hafid Anane, Carmen Ramirez de Arellano , Abdeslem Bentama , El Mestafa El Hadrami, Miguel Julve , Luis R. Domingo and Salah-Eddine Stiriba, *Catalysts* (2019), 9(8), 687
12. Naima Agouram , El Mestafa El Hadrami , Abdeslem Ben Tama , Miguel Julve , HafidAnane and Salah-Eddine Stiriba. *Der Pharma Chemica*, (2016), 8 (2):499-506.
13. Mohamed Ellouz, Nada Kheira Sebbar, Ismail Fichtali, Younes Ouzidan ,Zakaria Mennane, Reda Charof, Joel T. Mague, Martine Urrutigoity, El Mokhtar Essassi. *Chemistry Central Journal.* (2018), 12 , 123.
14. O. Piloty, H. Steinbock, *Chem; Ber.* (1902), 37, 3101.
15. C. Weygand, E. Bauer, *liebigs. Ann. Chem*, (1927), 459, 123.
16. H. Rheinboldt, M.Dewald, *liebigs. Ann. Chem*, (1928), 460, 305.
17. D. C. Iffland, G. X. Griner, *J.Org. Chem. Soc*, (1953), 75, 4047.
18. S. Galifano, R. Moccia, R. Scarpati, G. Speroni, *J. Chem. Phy.* (1957), 26, 1777.
19. R. H. Wiley, B. J. Wakefield. *J.Org. Chem*, (1960), 25, 546.
20. Sanders, B. C., et al. *J. Am. Chem. Soc.* (2011), 133, 949.
21. Issam Gaamoussi , Ismail Fichtali , Abdeslem Ben Tama , El Mestafa El Hadrami, Donatella Armentano, Giovani De Munno, Miguel Julve, Salah-Eddine Stiriba. *Journal of Molecular Structure* (2013), 1048, 130–137.

22. R. Motei, N. Agouram, EM El Hadrami, A. Ben-Tama, S. Chakroune. *J. Mater. Environ. Sci.* (2015), 6 (9), 2373-2376.
23. E. V. Koroleva, Ya. M. Katok, T. V. Chernikova and F. A. Lakhvich. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, (2003), 39, 7.
24. Z. Tribak, Y. Kandri Rodi2, A. Haoudi, MK Skalli, A. Mazzah, M. Akhazzane, EM Essassi, *J.Mar.Chim.Heterocycl.* (2017), 16, 1.
25. M. L. Wolfrom, A. Thompson, *Method Carbohydr. Chem.*, (1963), 211-215 5.
26. Plisson F, Prasad P, Xiao X, Piggott AM, Huang X, Khalil Z and Capon RJ, *Callyspongia sp.Organic and Biomolecular Chemistry* (2014); 12: 1579-84.
27. O.A. Spinelli, *Ital. Soc. Chem.* (1999), 3, 301.
28. P. Conti, C. Dallanoce, M.D. Amici, C.D. Micheli, K.N. Klotz, *Bioorg. Med. Chem.* (1998), 6, 401.
29. A. Mishra, S.K. Jain, J.G. Asthana, *Orient. J. Chem.* (1998), 14, 151.
30. D.H. Ko, M.F. Maponya, M.A. Khalil, E.T. Oriaku, Z. You, *J. Med. Chem. Res.* (1998), 8, 313.
31. Y.Y. Kang, K.J. Shin, K.H. Yoo, K.J. Seo, C.Y. Hong, C.S. Lee, S.Y. Park, D.J. Kim, S.W. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2000), 10, 95.

Conclusion générale et perspectives

Ce travail de thèse a été réalisé dans le cadre d'un programme de recherche portant sur la synthèse d'une nouvelle gamme de composés hétérocycliques originaux différemment fonctionnalisés en vue de tester leurs effets antibactérien et anticorrosif.

Nous avons réalisé la synthèse de nouveaux dérivés de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine, en adoptant la réaction de cycloaddition thermique de Diels-Alder à demande d'électrons inverse, à partir de dipolarophiles synthétiques (via les réactions de N-alkylations et O-alkylations) et commerciaux, et la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine comme dipôle. L'identification des différents composés préparés a été faite sans ambiguïté par les méthodes spectrales usuelles (RMN ^1H , RMN ^{13}C , MS et RX).

D'une part, l'étude de l'inhibition de la corrosion de l'acier doux en milieu acide chlorhydrique 1M par quelques dérivés de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine à l'aide des techniques gravimétriques, stationnaires et transitoire, a montré que ces composés ont une bonne efficacité d'inhibition, qui augmente avec la concentration d'inhibiteur. Les composés étudiés agissent comme des inhibiteurs mixtes mais principalement des inhibiteurs cathodiques.

D'une autre part, l'étude de l'activité antimicrobienne de quelques dérivés de la 3,6-di (pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tétrazine à l'aide de la méthode de diffusion sur gel a été réalisée ainsi que l'évaluation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) a été faite.

Nous avons aussi synthétisé et caractérisé de nouveaux hétérocycle à 5 chaînons contenant le motif isoxazole, isoxazoline et triazole via la réaction de cycloaddition 1.3-dipolaire pour les uns et la CuAA pour les autres, en engageant le dppn portant une double ou une triple liaison comme dipolarophiles, les oxydes de nitrile et les azides comme dipôles. Il est à noter que toutes les structures des molécules synthétisées ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques de RMN ^1H et ^{13}C , spectrométrie de masse, infra rouge et cristallographie aux rayons-X.

Enfin, les nouveaux isozaoles, isoxazolines et triazoles dérivés de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine ont été testés pour leur activité antibactérienne. Certains composés se sont avérés avoir un pouvoir bactériostatiques relativement modéré sur les différentes souches étudiées.

En perspective, nous envisageons de synthétiser un nouveau hétérocycle dérivé acide de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine par deux voies de synthèse à savoir l'oxydation et saponification (Schéma 57).

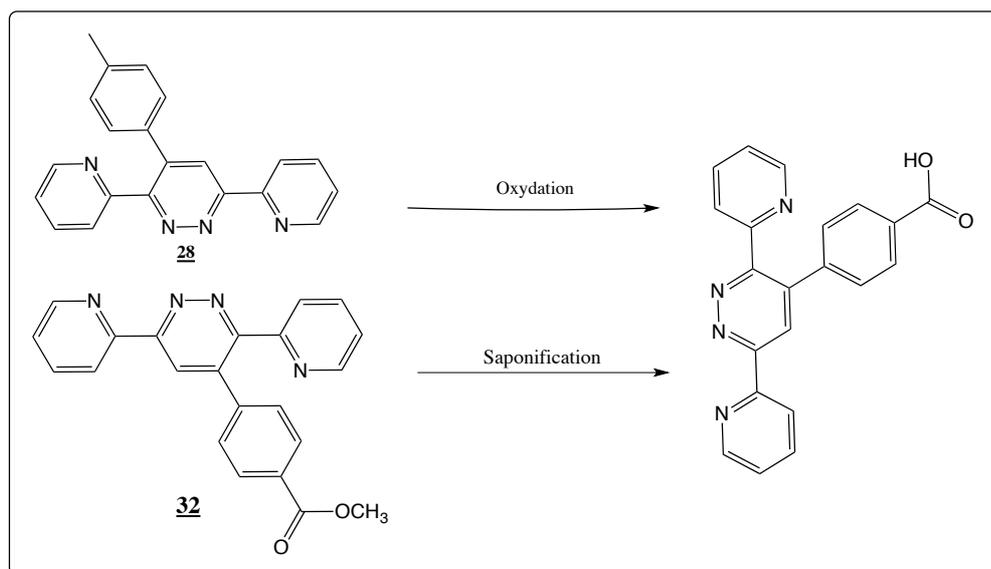


Schéma 57 : Obtention d'un dérivé acide de la 3,6-di (2- pyridyl)-1,2,4,5-tétrazine.

L'acide ainsi obtenu sera engagé dans un couplage avec différents aminoesters (Schéma 58).

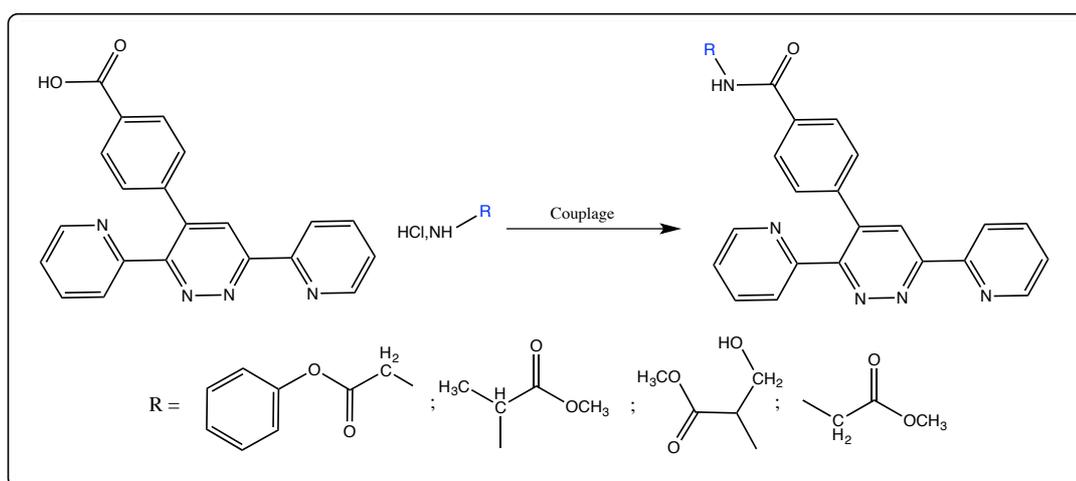


Schéma 58 : Réaction de couplage.

Nous envisageons aussi de réaliser la complexation de ces produits avec différents métaux (Fe, Cr,...) et l'étude des propriétés de coordinations, l'habilité de transmission d'effet électroniques et de transfert d'énergie photo-induit à l'échelle moléculaire de ces complexes. L'étude des propriétés optiques, électroniques et magnétiques de ces matériaux moléculaires serait aussi intéressante.